

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第252回) 議事録

1. 日時 令和4年5月19日(木) 10:00~11:43

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(マホプラジン)の食品健康影響評価について

(2) 動物用医薬品(イソシンコメロン酸二プロピル)の食品健康影響評価について

(3) その他

### 4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、石塚専門委員、稲見専門委員、伊吹専門委員、

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

### 5. 配布資料

- 資料1 令和4年度食品安全委員会運営計画
- 資料2 意見聴取要請（令和4年5月19日現在）
- 資料3 （案）動物用医薬品評価書「マホプラジン」
- 資料4 （案）動物用医薬品評価書「イソシンコメロン酸ニプロピル」
- 資料5 「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）」に係る確認書について
- 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：マホプラジン及びイソシンコメロン酸ニプロピル）

## 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252回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、この4月1日付で専門委員の改選があったと伺っております。事務局より改選された委員の御紹介等についてお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。4月1日付で専門委員の改選があり、4名の専門委員が再任されましたので、御紹介させていただきます。

石塚専門委員でございます。

同じく、稲見専門委員でございます。

同じく、島田美樹専門委員でございます。

最後ですが、同じく、山本専門委員でございます。

皆様におかれましては、引き続きよろしく願いいたします。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

4名の先生方、いずれもこれまでどおり委員を続けていただけるということです。どうぞよろしく願いいたします。

それから、再任された石塚先生ですが、今年の3月まで座長代理をお務めいただいております。そこで、新たに選任されたということで、これからもう一度座長から座長代理の指名をさせていただきます。

座長代理は、先生方御承知のとおり、座長に万一事故等があつて出席できない、あるいは業務が遂行できない場合に職務を代理していただく専門委員でありまして、食品安全委員会専門調査会等運営規程第2条第5項に、座長に事故があるときは当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者がその職務を代理すると記載されております。

私は、今期も今までどおり石塚専門委員に引き続いて座長代理を務めていただきたいと思いますと考えております。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。先生方も御同意いただけたようです。

それでは、石塚先生から一言頂戴したいと思います。よろしく願いいたします。

○石塚座長代理 改めまして、石塚でございます。座長代理ということで、座長にももちろん何事もないことを祈っておりますけれども、よろしく願いいたします。

○青山座長 石塚先生、ありがとうございます。どうぞ引き続きよろしく願いいたします。

それでは、早速、議事に移りたいと思いますが、本日は桑村先生が御欠席、したがって13名の専門委員が御出席です。

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252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、そちらを御参照ください。

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 それでは、議事の確認に移ります。本日の議事は、「動物用医薬品（マホプラジン）に係る食品健康影響評価について」、「動物用医薬品（イソシンコメロン酸ニプロピル）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1～5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ございます。そのほか、机上配布資料1～2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。また、資料4に関しましては更新したものをメールで送らせていただいております。不足の資料等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、資料等については大丈夫でしょうか。ありがとうございました。

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をお願いいたします。

○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。

念のため確認いたします。先生方、提出いただいた確認書について相違ございませんね。  
ありがとうございます。

それでは、早速議事に入りたいのですが、本日は、まず、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、まずこちらをよろしく願いいたします。

○石岡評価第二課長 それでは、資料1を御用意ください。本日は、令和4年度の最初の専門調査会となりますので、資料1に基づきまして、令和4年度食品安全委員会運営計画について御説明させていただきます。特に本調査会と関係する部分を中心に御紹介したいと思います。

まず、資料1を1枚おめくりください。目次がございます。目次で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、次の第2の委員会の運営全般のところでは全般的な内容を記載しております。第3以降に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。

めくっていただきまして、2ページの第1、令和4年度における委員会の運営の重点事項を御覧ください。（2）重点事項としまして、①から次のページの④まで4点ほど掲げております。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を記載しているところでございます。次の②がリスクコミュニケーションの戦略的な実施、3ページに行きまして、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。

次に、その下の第2、委員会の運営全般を御覧ください。（3）としまして食品健康影響評価に関する専門調査会の開催について記載しております。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。先生方におきましては、引き続き

よろしくお願いたします。

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の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の（1）としまして、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されているところでございます。

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、追加資料の提出に要する期間を除いて1年間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されているところでございます。

また、その次の（3）としまして、本日もこれから御議論いただくところでございますけれども、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、ここに記載の実施手順に基づきまして、計画的な調査審議を行うとされているところでございます。

このほか、6ページの第5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・情報発信の促進としまして、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、こう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けれども、本年度の運営計画の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。特にここで議題に上がっているわけではないのですが、先生方、何か今の御説明について質問があれば、お答えいただけたらと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、引き続き、議題1に入りたいと思います。「動物用医薬品（マホブラジン）に係る食品健康影響評価について」です。

では、事務局、説明をよろしくお願ひいたします。

○事務局 御説明いたします。

この議題で使用する資料ですが、評価書は資料3、参考資料3の推定摂取量、机上配付資料1を御準備ください。

まず、机上配付資料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。

マホプラジンですが、豚に使用される鎮静剤でございます。豚を畜舎等の移動をさせる際に闘争などしないように防止することを目的として、筋注にて使用されるものになります。休薬期間が食用に供するための1日前までと設定されていますので、と畜の直前には使用できないというものになります。製剤としてはメシル酸マホプラジンが使用されていますが、食品への残留はマホプラジンであるとして、このマホプラジンの評価要請を厚生労働省より受けたというものでございます。

薬物動態と残留試験ですが、まず、動態試験ですが、ラットの筋注のものしかないので、半減期は投与後8分と速やかでして、24時間後までに約90%が排泄とあります。

残留試験ですが、実際の用法に準じて豚で使用されておりまして、血液・筋肉組織にて投与後12時間で検出限界である0.03 mg/kg未満になったとあります。

資料3の評価書を御覧ください。マホプラジンにつきましては、入手できた資料より、事務局でポジ剤スキームの3の(3)の①として評価が可能ではないかと考えまして、評価書案を作成しております。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。ポジ剤スキームの評価の流れに沿って、まず、5ページの遺伝毒性の概要より御説明いたします。復帰突然変異試験、Rec-アッセイ試験、染色体異常試験、小核試験が実施されておりまして、いずれの試験も陰性となっております。この結果ですが、後ほど御説明します毒性試験で発がん性試験の入手ができておりませんので、食品健康影響評価の遺伝毒性の判断部分につきましては、マホプラジンには遺伝毒性はないと判断したという形で、発がん性に関しては言及しない形での結論としております。

このことにつきまして、伊吹先生よりコメントを頂戴しておりまして、4種の試験で陰性であり、原案どおりの記載でよいということでコメントを頂戴しております。

続きまして、6ページの各毒性試験の概要について御説明いたします。先ほどの遺伝毒性試験も同様なのですが、毒性試験に用いられている成分は、市販薬の形態であるメシル酸マホプラジンにて実施されております。

このことについて、メシル酸マホプラジンを投与した試験によりマホプラジンの毒性が投与できるかという観点で事前に代謝動態御担当の宮田先生、島田先生にお伺いしました。6ページの最後から7ページのボックスに記載しておりますが、投与後速やかにメシル酸が外れ、マホプラジンのみの影響が見られていると考えられるので、これはマホプラジンの毒性が見られていると判断してよいとコメントを頂戴しております。また、下のボックスにも記載しておりますが、寺岡先生からも、過去の評価でも同様の扱いをしているとのコメントを頂戴しております。

6ページの表に戻っていただきまして、毒性試験ですが、最もセンシティブな影響として、いずれの反復投与試験でも鎮静が見られています。このことについて、7ページの2つ目のボックスに事務局より事前にお伺いしておりまして、動物薬の毒性資料は、ポジ剤のように古いものは特に対象動物への薬効・薬害を見るための資料を用いたものが多く、薬理作用は毒性と見ていないものが多々あります。今回の資料も参照としたものについては鎮静を毒性として取っていないのですけれども、一方、食品安全委員会でふだん評価いただいている方法としては、その動物薬が残留した食品を人が食べたときの影響を見るという観点から、その薬本来の薬理作用による影響であっても毒性としているところがございますので、マホプラジンも同様の取扱いをしてよいかというお伺いがございます。この点は後ほど御検討いただければと思います。

次に、ラットの発生毒性試験です。最小投与量の2 mg/kg 体重/日投与群で鎮静が見られており、これをLOAELとしていることについて、鎮静は同じラットの試験の1.6 mg投与

群、3週間亜急性毒性試験と13週間の試験で鎮静を基にNOAEL 1.6 mgが取れております。最終的なMOEの判断に、この発生毒性試験のLOAELを考慮に入れていない案としておりますので、このことについて、この取扱いでよいかということの後ほど御検討いただければと思います。

また6ページの表に戻っていただきまして、本成分のPODですが、ラットの3週間試験と13週間の試験からNOAELを1.6としております。これと推定摂取量によりばく露マージン、MOEを導き出すこととなりますが、お配りしている参考資料3の推定摂取量を御覧ください。表の一番下の「計 (mg/kg 体重/day)」の部分が体重当たり、1日当たりの各ジェネレーションの推定摂取量になりますが、この中で最大のものが幼児で0.000062 mg/kg 体重/日と試算されております。これは食品への残留がマホプラジンであることから、マホプラジンとしての量で試算されております。先ほどのNOAEL 1.6につきましては、投与されたメシル酸マホプラジンとしての量でございますので、評価書6ページのPODの欄に分子量換算した量として、マホプラジンとして1.3と記載しております。その辺りの分子量などについては分かるように脚注として記載しております。

これらのPODと推定摂取量でMOE、ばく露マージンを計算しますと、2万1000という値になります。今回の毒性試験、慢性毒性試験と発がん性試験、繁殖毒性試験などが入手できておりませんので、これらを考慮しても、このMOEについて十分な余裕があると判断したとする案でどうかと考えておりまして、今御説明したことを7ページの最後のボックス【事務局より】でお伺いしておりますが、寺岡先生より、PODとMOEの妥当性の記載についても提案のもので問題ないとコメントを頂戴しております。また、内木先生からも、②のPODについて、問題ないという形でコメントを頂戴しております。山本先生からも、【事務局より】の②、③へのコメントとして、POD、MOEの妥当性について、記載について問題ないと頂戴しております。

それと、島田美樹先生から、先ほど御説明したメシル酸マホプラジンについて、本成分

が鎮静作用を有する化合物であり、食用部位への残存が懸念されるというコメントを頂戴しております。このことについてですが、残留試験では、豚への投与、12時間で残留が定量下限値の0.03 mg/kg 体重未満になります。先ほどの参考資料3の基準値の欄を見ていただきますと、現行のリスク管理は、定量下限値である0.03 mg/kg 体重/日を基準値として行われております。また、この薬の使用方法として、食用にと殺する前1日間は使用できませんので、現行の残留基準、使用方法を守れば定量下限未満で管理されているということになります。また、今回見ていただいた毒性試験でも鎮静のNOAELは確保できておりますので、この点から見ても、現行のリスク管理の妥当性が判断できる場合は、現行のリスク管理の範囲で使用される限り、鎮静について問題はないのではないかと考えております。

最後に、3ページの食品健康影響評価について御説明いたします。23行目からマホプラジンについて記載しておりまして、マホプラジンは、これまで国内外において評価が行われておりません。ADIの設定も行われていない旨、記載しております。

25行目、遺伝毒性試験の結果でございます。マホプラジンには遺伝毒性はないと判断したと記載しております。

26行目、各種毒性試験の結果から、最も低いNOAELはラットの3週間亜急性毒性試験及び13週間亜急性毒性試験で見られた1.3 mg/kg 体重/日であったとしております。こちらはマホプラジンに換算したNOAELの値ということになっております。

28行目、現行のリスク管理における体重当たり及び1日当たりの推定摂取量ですが、最大と試算された幼小児で0.000062 mg/kg 体重/日と算定されております。したがって、マホプラジンの体重当たり及び1日当たりの推定摂取量とNOAELとの比較によりばく露マージン、MOEを算出しておりますが、こちらは2万1000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たとし

ております。

最後に4行目、まとめですが、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ております。

事務局より以上でございます。

○青山座長 どうもありがとうございました。一気に全てを御説明いただきましたが、比較的よくまとまった御説明だったと思います。

順に議論していきたいと思いますが、最初に、机上配付資料1を御覧いただいて、薬物動態試験、残留試験等々から、まず残留についてどの程度であって、毒性評価としてどのように進めたら良いかというところを確認したいと思います。

ここで御確認いただきたい点は2つありまして、1つは、実際に動物に注射されるときはメシル酸マホプラジンの形で投与されるわけですが、動物体内で速やかにメシル酸が外れて、活性成分としてはマホプラジンであるということ。したがって、毒性評価もマホプラジンでよいかということを確認したいと思います。ここにつきましては、評価書案の6ページが一番下からボックスで代謝が御専門の先生方に、このような考えでよいかということをお尋ねしております。宮田先生も島田美樹先生も、基本的にはマホプラジンの毒性を見ていけば良いでしょうというコメントをお返しくださっておりますが、宮田先生、島田先生、一言ずつ簡単に御意見を伺えたらと思います。宮田先生からよろしいでしょうか。

○宮田専門委員 島田先生もコメントで書いていらっしゃるように、医薬品の場合は物性を改善するために塩にするということをよくやります。この場合も水溶性を上げるためにメシル酸塩にしたと思うのですけれども、投与された後の挙動は原薬の場合も塩の場合も同じ形態で変化すると考えられますので、実際にメシル酸塩で投与したもののでも原薬のマホプラジンの毒性と評価してよいと考えられると思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。恐らく同意見とは思いますが、島田美樹先生、よろしければ、そのような考えでよいかコメントいただけましたら。

○島田美樹専門委員 7ページに記載したとおり、ヒトへの医薬品でも同じようにメシル酸基をつけて注射薬としているということがございますので、この場合も筋注薬ということですので、そういった形が取られたということで、体内ではメシル酸が簡単に外れて、マホプラジンとしての動態、それから毒性という形で捉えてよいかと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。代謝あるいは薬物動態が御専門の先生から、ただいまのような解説をいただきました。先生方、今の御説明に特に御疑問はございませんか。

ありがとうございます。皆さんうなずいてくださいました。ということは、毒性試験も含めて、データはメシル酸マホプラジンで取られておりますが、評価はマホプラジンの毒性評価ができていているというふうに我々は解釈したいと思います。さらに、机上配付資料1の薬物動態試験ですと、例えば3行目の終わりの頃から、胆汁中へは3時間以内に74%、24時間後までに89.6%が排出され、72時間後までには91.5%が糞尿中に排泄されたとありますし、残留試験を見ますと、いずれも $T_{max}$ が非常に短くて、投与後すぐに血中濃度あるいは臓器中濃度はピークに達しまして、半減期が約8分とかで速やかに消失していくことが明らかです。

それで、残留試験で見ますと、2つ目の去勢豚を使った実験では、血清、筋肉では投与6時間後に検出限界以下になる。それから、12時間後には全ての臓器、組織で検出限界以下になるということで、体内で速やかに効果を発した後は、少なくとも24時間以前に投与部位も含めて検出限界以下になるという特性があるということだと思います。この辺りについて、先生方、そのような事実を念頭に置いた上で全体の毒性を評価していきたいと思えます。ここまでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしますと、いずれにせよすぐに消失してしまうものではあるのですが、まず、遺伝毒性について見たいと思います。一応、*Salmonella*、*Bacillus*、チャイニーズハムスター、*in vivo*のマウスを使った小核試験までバラエティーに富んだ試験が実施されておりまして、いずれも陰性結果が出ていることから、この化合物として変異原性はないと考えてよろしいかと思いますが、これについて伊吹先生から、問題となる遺伝毒性はないと考えて良いというようなコメントを頂戴しております。伊吹先生、念のため解説いただけましたらありがたく思います。

○伊吹専門委員 ありがとうございます。今、お示ししていただいたように、3種の*in vitro*の試験で陰性で、ただし、これはメシル酸マホプラジンを使つての試験なのですが、*in vivo*の小核試験でも陰性なので、*in vivo*では先ほどのお話のように速やかにマホプラジンになるということですので、マホプラジンに遺伝毒性はないと判断しても大丈夫なのではないかなと考えます。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

念のため、遺伝毒性御専門の稲見先生、このような考えでよろしいかどうか、一言御意見いただけますでしょうか。

○稲見専門委員 遺伝毒性なしとの判断で問題ないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。遺伝毒性が御専門の2人の先生から明確に、遺伝毒性を懸念する必要はないとおっしゃっていただけなのですが、先生方、いかがでしょうか。このような考えで何か問題があるとお考えの方はいらっしゃいますか。大丈夫ですか。

そうしますと、まず、幸いなことにこの化合物に遺伝毒性はないと結論できますので、いずれにせよ、あらゆる毒性には閾値が存在するという前提で我々は議論できるというふうに整理したいと思います。

その上で、評価書案の6ページにございます表2の各毒性試験の概要を見ていきたいと思

います。先ほど事務局から説明いただいたとおりで、そもそもこの化合物は鎮静剤ですので、当然のことながら薬理作用として鎮静効果があるわけです。家畜に使用する場合はもちろん薬効なのですが、仮に我々が食品経由でこの化合物を多量に、少なくとも薬理効果が出る程度の量を摂取した場合、食品を食べた市民、我々ヒトは鎮静効果を期待したわけではないのですから、これは毒性であると考えた上で、鎮静という効果も毒性のパラメーターの一つとして議論していきたいと考えているところですが、このような考えについて、先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。先生方には御同意いただきました。

では、それを念頭に置いて見ていきますと、まず、急性毒性試験はマウスとラットの経口投与で実施されております。いずれもLD<sub>50</sub>が400 mg/kg 体重ということですので、普通物だと考えて良く、さほど強い毒性があるものではないと考えられると思います。

それから、鎮静も毒性効果として見ていこうという観点でいきますと、ラットを使った3週間亜急性毒性試験及び13週間亜急性毒性試験、いずれも経口投与で実施されておりますが、NOAELが1.6 mg/kg 体重、その上の最小中毒量は8 mg/kg 体重/日ということだと思いますが、8 mg以上では鎮静が出る。それから、13週間試験の血液生化学的検査で幾つかの指標に変化が出ているということではありますが、いずれにせよ1.6 mg/kg 体重/日のところではNOAELが得られているということでもあります。

さらに、発生毒性試験が実施されておまして、この場合は用量の取り方が、同じように強制経口投与ではあるのですが、一番下が2 mg/kg 体重/日ということで、1.6の2割増し程度で、その上は20、50というふうに用量を振っております。そうしますと、2 mg/kg 体重/日のところでは母親に鎮静が出たというレポートがありますので、ここでは母親に対するNOAELは得られていないということになるろうかと思えます。ただし、1987年で少し実施年は古いのですが、この頃の発生毒性試験であれば間違いなく投与期間中の体重ですとか体重増加量、摂餌量、着床数等々はきちんと観察されていて、それらについては何も変

化がないということですので、LOAELとはいえ極めて弱い毒性しか見られていないと考えて良いと思います。それから、胎児については10 mg/kg 体重/日の用量できちんとNOAELが得られている。一番上の50 mg/kg 体重/日の用量でも骨格異常の胎児の出現率が若干上がっているという程度かと思います。

ここで議論すべきは、事務局からの説明があったとおりで、亜急性毒性試験でのNOAEL 1.6 mg/kg 体重/日に対して、僅かですが、少し高い2 mg/kg 体重/日では弱い毒性があったというところかと思うのですが、これをもってしても、1.6 mg/kg 体重/日という用量がNOAELであると考えて問題ないと我々は結論してよいかというように念のため議論したいと思います。

その前に、ラットの発生毒性試験について生殖発生毒性が御専門の中西先生、親に対するNOAELがないとはいえ、胎児に対するNOAELは確保できていると考えてよろしゅうございますね。

○中西専門委員 先生おっしゃったとおり、胎児に対しては、50 mg/kg 体重/日だと明確な影響が出ており、10でも若干影響が出ていますが、2 mg/kg 体重/日だとほとんど影響が認められていません。この報告では2 mg/kg 体重/日の影響はいわゆる母動物に対する鎮静効果となっていますので、これをエンドポイントとして評価するならば、3週間亜急性毒性試験の1.6 mg/kg 体重/日をNOAELとして採用しても生殖発生毒性試験としては差し支えな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。

そうしますと、多くの先生方が事前にくださったコメントで、1.6 mg/kg 体重/日をNOAELと考えてよい。したがって、この値があらゆる試験の中で最も低いNOAELだったことから、リスク評価に際してPODと判断してよいという御意見をくださっております。先生方、これで問題ないとお考えですか。寺岡先生からコメントを頂戴していますので念のため伺いますが、このような解釈でよろしいでしょうか。

○寺岡専門委員 ありがとうございます。先ほど先生が言われた発生毒性試験で母動物でNOAELが2だということですが、結局、食品安全委員会で鎮静作用は薬理作用ではあるけれども、それを毒性というふうに、動物由来の食品になるということを考えて先ほど説明があったとおりですので、2と1.6で逆に1.6が低いということですので、1.6がPODということでふさわしいと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。内木先生と山本先生もほぼ同様のコメントをくださっていると思いますが、念のため一言ずつ頂戴いたします。内木先生、そのような考えでよろしいでしょうか。

○内木専門委員 よろしいかと思えます。あとは13週間亜急性毒性試験で鎮静以外には血液生化学所見で毒性が出ているようでして、こちらに関しては用量相関性があるようで、それに加えて1.6でNOAELが得られておりますので、こちらをPODとして問題ないかと考えます。

○青山座長 ありがとうございます。13週間亜急性毒性試験、信頼性も高いということを追加いただけたと思います。そのような信頼性の高い実験でもNOAELが1.6 mg/kg 体重/日で取られているということですね。

山本昌美先生、同じようなお考えかと思えますが、よろしいでしょうか。

○山本専門委員 皆さんが言われたところで補足はありません。同意いたします。

○青山座長 ありがとうございます。皆さん、最も低いNOAELが1.6 mg/kg 体重/日であるということと、この値をPODにして問題はないというお考えをくださいました。この部分について、特にコメントを事前に返しはしなかったのだけれども、何か御意見があるという先生方はいらっしゃいますでしょうか。

ありがとうございます。実は、私は1980年代には既に発生毒性試験の試験責任者としてたくさん試験を実施していた経験がございます。今でもそうですが、発生毒性試験では、

毎日ケージサイドで動物を観察しますし、投与後は臨床所見を取ります。しかし、**Functional Observation Battery**というような、例えばオープンアリーナに出して動物の行動量を確認する、あるいは行動を見るというようなしっかりした見方ではないので、恐らく、ここで一番下の用量でも母親に鎮静があったという記録があるのですが、どこまでいってもこれは観察者の印象といいますか、定量データというよりは定性的なデータだと思いますので、そのこと自体、信頼性が低いという意味ではなくて、大きな変化ではなかったと考えてよろしいかと思えます。

それでは、我々は、**POD**として**1.6 mg/kg** 体重/日を取るということに結論したいと思えます。それから、冒頭でお話しいたしましたとおり、この化合物はメシル酸として動物に投与するのですが、動物の対内では速やかにメシル酸が外れてマホプラジンとして薬理効果あるいは毒性を発現していると判断できますので、**NOAEL 1.6 mg/kg** 体重/日は、分子量で換算すると評価書案の6ページ、表2の下の**POD**というところを書いてありますとおり、メシル酸マホプラジンとして投与されたものの**NOAEL**は**1.6**だけけれども、これは分子量で換算すると**1.3**に相当すると我々は整理したいと思えます。この点について、先生方、特に御異議ございませんでしょうか。

ありがとうございます。

そうしますと、参考資料3を見ていただいて、これは**Theoretical Maximum Daily Intake**ですので、実際にはヒトでばく露量を測定しているというよりは、基本的に24時間以内に検出限界以下になってしまっていて残留基準値自体が定量限界ということですので、理論上の最大値は全て検出されていなくても検出限界値があったものと想定して算出されております。1日当たりの推定摂取量は参考資料3の一番下に、上は $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ なのですが、最後のみは**mg/kg** 体重/日に変換してくださっています。これで見ますと、**0.000062 mg/kg** 体重/日という最大値であります。したがって、**POD**と考えられる**1.3 mg/kg** 体重とこの実際の推定摂取量を比べても、**MOE**は**2万1000**あるということであります。

その上で、評価書案4ページの記載です。今、先生方と一緒に見ていったとおりで、遺伝毒性はないけれども、発がん性試験あるいは慢性毒性試験、繁殖毒性試験が不足しておりますので、最大の安全係数として1,000分の1を取ったとしても、MOE 1,000で割るわけですから、まだ21という余裕が残る。ということは、仮にADIを設定したとしても、この化合物のばく露量、推定最大ばく露量で見て5%程度ということで十分なマージンがあると考えてよさそうです。

そこで、3ページの25行目から、さきに確認したとおり、マホプラジンには遺伝毒性はないと判断したということは、ここには明記しませんが、したがって、閾値は必ずあると考えられるということです。その上で、最も低いNOAELはラットの3週間亜急性毒性試験及び13週間亜急性毒性試験で見られた1.3 mg/kg 体重/日であるということです。

それと、参考資料3に示したとおりで、推定の最大ばく露量で見ても、MOEが2万1000あるというような結論で、最終的には4ページの4行目から、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結論を導いております。

全体を通してこのようなまとめで先生方、よろしいでしょうか。もし文言も含めて何かコメントがあれば、御遠慮なく忌憚のない御意見を伺いたいと思いますが、よろしゅうございますか。

ありがとうございます。先生方、皆さん御同意いただきました。

それでは、これまでの審議を基にマホプラジンに係る評価をまとめたいと思います。マホプラジ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マホプラジンの体重当たり及び1日当たりの推定摂取量とNOAELとの比較によるMOEは2万1000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3を基に評価書を取りまとめたいと思います。

各専門委員におかれましては、万が一何か必要なことがあれば今後も御意見等を伺いたいと思いますので、どうぞよろしく願いいたします。

事務局は、上記のような方針に沿って作業をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。本件につきましては、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、よろしく願いいたします。

○青山座長 では、事務局、この化合物についてよろしく願いいたします。

引き続きまして、次の議題に移りたいと思います。今回は「動物用医薬品（イソシンコメロン酸二プロピル）に係る食品健康影響評価について」です。

では、事務局、引き続き御説明をお願いいたします。

○事務局 イソシンコメロン酸二プロピルについて御説明いたします。この議題で使用する資料ですが、評価書が資料4、それと先ほどの参考資料3の裏面に本成分の推定摂取量がございまして、そちらを御覧ください。それと机上配付資料2を用いて御説明いたします。資料4の評価書につきましては、紙資料を郵送した後に修正箇所がございまして、差替え版を16日にメールでお送りしておりますので、お手数ですがそちらを御覧ください。

まず、机上配付資料2で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。

本成分ですけれども、国内では使用されておりませんが、海外では殺虫、防虫などを目的として畜舎などに使用されております。一部、ヒト用、住環境用としての用途が海外ではあるようです。

それと、薬物動態試験についてですが、ラットの経口投与の場合、血中濃度のピークは30～45分後、半減期が1.5時間とございます。また、排泄については、89～99%とほぼ全量が尿中からの排泄となっております。

ヒトへの経口投与もございまして、血漿中のピークは2～4時間、半減期は5.3～8時間とあります。ヒトでも消化管から吸収されて投与128時間後で80%以上が尿中からの排泄となっております。

残留試験については入手できておりません。

資料4の評価書を御覧ください。本成分につきましては、EPAで評価が行われておりまして、今回そちらを中心に参照しております。ただし、このEPAの評価ですが、住環境用としての評価でありまして、そのためADIの設定はなされておられません。EPAの評価書中にある毒性試験等を参照しまして、本成分についてはポジ剤スキームの3の(3)の①として評価が可能ではないかと事務局では考えまして、評価書案を作成しております。事前に御確認いただいておりますので、またこちらについても簡単に御説明させていただきます。

まず、5ページの遺伝毒性の概要より御説明いたします。全て*vitro*の試験になりますが、復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験が2つ、あとUDS試験が実施されておまして、いずれの試験も陰性となっております。これらの結果により、EPAは本成分について遺伝毒性はないと判断しております。

1つずつ試験の内容を見ていきますと、まず復帰突然変異試験ですが、EPA評価書に菌種の記載がなかったので、この評価書の記載では菌種不明としておりますが、EPAが1991年以前のガイドラインに適合した試験であると記載しておりますので、評価書案に記載する案としております。

次に、遺伝子突然変異試験の①の試験は、試験実施者によりequivocalとされたものですが、その上でEPAは陰性判断をしておりますので、その旨を脚注cにて説明しております。

この脚注 c の中にequivocalと判断したのが誰かという主語を明記しておりませんので、試験実施者の判断であることを後ほど記載したいと思います。

最後、遺伝毒性全体の判断になりますが、いずれも陰性の結果ですので、EPAの結論と同様に、遺伝毒性はないと判断したとまとめております。このことについて、伊吹先生より、問題ないとコメントを頂戴しております。

続きまして、6ページ、各毒性試験の概要について御説明いたします。本成分は一通りの毒性試験がそろっておりまして、表全体になるのですけれども、体重変化の記載について青山先生より御指摘いただきまして、整理して修正しております。どういうことかといいますと、2回以上の計測時の前後で減少している場合は体重減少で、それ以外で対照群との比較により投与後の体重が小さい場合、対照群より小さい場合は体重増加抑制。あと、繁殖毒性試験の児動物も対照群の比較しかあり得ませんので、この場合は低体重としております。また、同じ考えで臓器重量についても低下という形で改めております。

個別の試験になりますが、まず、マウスとラットの90日間亜急性毒性試験について、こちらは病理学的検査が実施されておられませんので、7ページ、1行目の脚注 a として、病理組織学的検査は実施されていないということで解説をつけております。

次に、マウスの80週間慢性毒性/発がん性試験についてです。こちら、EPAは発がん性試験としておりまして、ただ、確認したところ、発がん性に限らず様々な内容を見ているようなので、慢性毒性/発がん性併合試験としてこの評価書には記載をしました。このことについて、寺岡先生、山本先生から、併合試験として取り扱ってよいとのコメントを頂戴しております。なお、本試験の最高用量である2,000 mg投与群で肝細胞腺腫等の腫瘍性病変が認められております。

次に、ラットの2年間の試験でございます。こちら先ほど同様、EPAは発がん性試験としておりますが、この評価書では併合試験にしております。こちらの試験でもやはり最高用量である1,000 mg投与群で肝細胞線種などの腫瘍性病変が増加しているというもの

になります。

発がん性試験について、青山先生、石塚先生より、見られた発がん性所見についての情報と最終的な判断について脚注にて説明したほうがよいということで御指摘いただきました。7ページ、2行目から記載しておりまして、過去の評価書での発がん性についての考察と併せる形で記載しましたが、両試験でがん性所見が見られた投与量、それと見られた所見で、考察としてこれらの症状が高用量群のみで見られたこと、遺伝毒性試験が陰性であることから、閾値の設定は可能であると考えられ、MOEを用いた評価は可能であるとしまして、脚注bに追記しております。このような判断で問題ないか、後ほど御検討いただきたいと思います。

それと、この部分、マウスの2,000 mgで見られた所見を肝腺腫としておりますが、正しくは肝細胞腺腫かと思っておりますので、後ほどこちらは修正いたします。

次に、7ページの表の一番下のイヌの1年間の試験です。脾臓のうっ血の発生頻度の増加が見られております。こちらは1,000ppm投与群と4,000ppm投与群でともに4分の3例見られておりまして、こちらをEPAは血液パラメーターの変化が見られなかったとして影響と取っておりません。今回この評価書では念のため影響とする案としております。最終的には本成分のPODはこの値を採用する案としております。ちなみに、EPAはこのイヌの1年間の試験、NOAELをオスの体重増加抑制から34 mgとしております。

このことについて、8ページのボックスに記載しておりますが、寺岡先生から、病理の先生の意見も伺いたいとした上で、影響としてよいのではないかということでコメントを頂戴しております。また、次のボックスになりますが、山本先生からも、この試験の判断について御賛同いただいた上で、PODとしてよいのではないかということでコメントを頂戴しております。

参考資料3の推定摂取量を御覧ください。本成分の推定摂取量、各食品全てに基準値最大まで本成分が残留したと仮定したTMDI試算の結果が提出されておりまして、最大の幼

小児で0.00037 mg/kg 体重/日とされております。これと先ほどのPODにより試算した結果、ばく露マージン、MOEは2万2000となっております。

以上、毒性まで、ここまでです。

次に、3ページの食品健康影響評価を御覧ください。23行目から網かけをしておりますが、本成分は、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。

次のページにボックスで設けているのですが、参照いただいたEPAの評価が住環境用の食品以外の評価でございまして、ADIの設定が行われていないことから、このような記載にしております。青山先生、石塚先生より、そのことの説明が必要ではないかと頂戴いたしてございまして、3ページの一番下、脚注1でこの旨を記載している案としております。

次に、25行目、遺伝毒性についてでございます。こちらについて、遺伝毒性はないと判断したとしております。

27行目から、各種毒性試験の結果から、最も低いNOAELは、イヌを用いた1年間慢性毒性試験で見られた8.1 mg/kg 体重/日であったとしております。

29行目から推定摂取量ですが、最大と試算された幼小児で0.00037 mg/kg 体重/日であったと算定されているとしております。

次のページへ行きまして、MOE、ばく露マージンは2万2000であり、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。

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しています。

こちらは、先ほどのマホブラジンの場合はMOEの判断についてexcuseの部分、何々の資料が不足していることを考慮してもということで記載をしておりますが、今回、イソシン

コメロン酸二プロピルについては、必要な試験はそろっていると判断をしまして、MOEの判断については2万2000の数値だけをもって十分な余裕があると判断したということで、excuseの部分は何も記載をしていない案としております。

イソシンコメロン酸二プロピルについて以上でございます。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。この化合物についても比較的議論しやすい状況にあると思いますが、順番に見ていきたいと思っております。

まず、先生方、机上配付資料2を御覧ください。これを見ますと、冒頭、CAS番号等々の下の行の右端、使用実態というところで家畜用の昆虫忌避剤として使用ということで、いわゆる殺虫・防虫剤であるということです。それから、実際にどのように使うかということ、畜舎に散布するということですので、動物に直接投与する化合物ではないということです。

したがって、これを理由に評価書案の3ページ、先ほど事務局から御説明があったとおり、23行目から24行目にかけて、イソシンコメロン酸二プロピルは、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。実際、このような記載に誤りは全くないのですが、石塚先生から、これは動物に投与しない、つまり食用になる作物であれば農薬ですし、動物であれば動物用医薬品になるわけですが、食用生物に対して直接投与するわけではないので、EPAは非食用の成分として一応の毒性評価は実施しているものの、ADIに相当するCRFD、Chronic Reference Doseは設定していませんよという補足説明がありました。

それで、最初に評価書案の3ページの23行目から24行目の記載について、下に1で、EPAは非食用途（住環境用）成分としての評価を行っているという脚注を付して、それについて参照3～5のデータがあることを記載するようお願いいたしました。

石塚先生、このような趣旨で、このような修正ということですが、これでよろしいでしょうか。

○石塚専門委員 はい。誤解がないような書き方をしていただけたいと思います。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。ということで、先生方、まずこのような扱いをすることについては御了解いただけますでしょうか。

ありがとうございます。では、ここについてはこれで同意いただいたとして、引き続き机上配付資料2に少々戻っていただきます。このようなわけで、動物に直接飲ませる、注射する、あるいはポアオンするというようなものではないので、毒性試験をどう実施してやるかは微妙なところですが、幸いにして薬物動態等々も、そういったものが経口摂取された場合のデータが得られております。ラットを使ったものとヒトへの単回投与のデータもございまして、いずれにせよ速やかに吸収されるのですが、これまた体内にはほとんどとどまらないで、ラットの場合だと、投与後12時間で89～99%が尿中に排出されてしまう。つまり、一旦は吸収するのだけれども、たちどころに尿中に排出されてしまうような性質があることが明らかだと思われまます。

それから、ヒトでも似たような状況でして、血中の放射能ピークということはTRRを見ているのかな。これが $T_{max}$ で2～4時間ということで、やはりヒトでも速やかに吸収されるのですが、排泄も速やかで、128時間以内に82.3～85.8%が尿中に排出されてしまうということでもあります。

代謝物が幾つかできるということではありますが、仮に我々ヒトが食品を介して摂取したとしても、取り込まれはするけれども、蓄積性はほとんどないと考えてよいというデータかと思えます。そういう物質であるからという理由もあるかもしれませんが、残留試験については、残念ながら入手できるデータはなかったということでもあります。剤の性質がこのようなものだということを念頭に置いて、順に毒性を見ていきたいと思えます。

そうしますと、最初の遺伝毒性試験の結果が5ページに出ております。こちらは一応、*in vitro*の復帰突然変異試験、これはEPAのGLPを適合しているということですので、菌種は

不明となっておりますが、Point Mutation、Frameshift Mutationのどちらもが誘発されないということが確認されていると解釈してよろしいかと思えます。それ以外にも、マウスリンパ腫細胞を使った試験、チャイニーズハムスターの卵巣細胞を使った試験、UDSで不定期DNA合成を見た試験、全て*in vitro*ではありますが、陰性結果が出ている。ただし、5ページの表1の脚注cでequivocalな陽性とも取れるような結果が見られはしたけれども、再現性がなかったので総合的に陰性と判断したのがマウスリンパ腫細胞を使った実験の結果です。そういうことを明記しまして、いずれにせよ遺伝毒性の結果は陰性であるという結論を導いております。これにつきまして、伊吹先生からも、良いのではないかというようなコメントを頂戴しております。

伊吹先生、もう少し青山より分かりやすく御解説いただけるものと思えますが、ぜひ御意見をお聞かせください。

○伊吹専門委員 分かりやすくは言えないのですが、中身がよく分からなかったのです。どうして疑わしいと判断されるか分からないのですが、はっきりと陰性と記載されていまして、脚注をこのように入れば、そのように記載して問題ないかなと思いました。

あと、ほかの*in vitro*の試験も全て陰性なので、一応資料として入れておく分には問題ないかなと思いました。

○青山座長 御解説ありがとうございました。そのような状況ですので、陰性でよろしいのではないかということです。

稲見先生、念のため、これでよろしいでしょうか。

○稲見専門委員 はい。私もこれで問題ないかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。そうしますと、遺伝毒性の先生方は、少なくともこの化合物に遺伝毒性はないと考えてよいというふうに言っていただきました。

寺岡先生、どうぞ。

○寺岡専門委員 ありがとうございます。自分も直感的には遺伝毒性はないのではないかと

と思っているのですけれども、きっとAmesですね。菌種不明ということですから、5,000 µgも実施しているので、ポジコンもネガコンもあると思うので、これはデータを見ていないのですけれども、これは良いかと思うのですが、equivocal、疑わしいという結果については、要するに、普通だったら再現性がないので却下して良いと思うのですけれども、遺伝毒性ですので、その場合の扱いですね。再現性がないのはどのように扱うべきなのかは、ほかの試験と同じように再現性がないのだからそれは無視して良いと考えてよろしいでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。確かに再現性がないのであれば表から削除という対応も可能かと思えます。事務局、この辺りについて何か一定の基準というか、equivocalということは極めて疑わしいところがあるのだけれども、その理由はS9-で再現性がない。ところが、S9を入れると変異原性がある。S9非存在下でも何となくコロニー数が僅かに増えたということですかね。あまり明確でないのであれば、信頼性が低いので削除するというオプションもあるかもしれないと思うのですが、御意見があれば伺いたいと思います。

○事務局 EPAは詳細な試験を見ているのです。EPAの参照資料はメーカー提出の生データになっておりまして、その試験については今回非公開ですのでアクセスできていないのですけれども、見た上でEPAが陰性と判断しているということで、ここは評価書評価の考え方で、それをそのまま受け入れて、EPAはここも含めた部分で最終的に遺伝毒性はないということで判断しているので、その旨記載したままにしておくという考え方が1つあるかと思えます。

寺岡先生が挙手されているようです。

○寺岡専門委員 どうもありがとうございます。削除ということはもちろん可能性があるというか、1つの手段で良いと思うのですけれども、今言われたようにEPAのことを持ち出すことができなくなってしまうので、そういう意味では削除はやめて、EPAでそう判断したということで、食品安全委員会の独立性に関わってきますけれども、評価書評価とい

うことで、今お尋ねしたかったのは再現性だと思っていましたので、S9を入れないときのほうが上がったという意味ですよね。もしそうだとすると訳が分からないので、これ以上深入りすることのできるデータがないと思いますので、事務局判断、原案のとおりで結構だと思います。

○青山座長　ということで、では、ここについてはこの脚注を付して正直に書いておくのだけれども、我々としては陰性と捉えて問題はないと判断したということで行きたい、それでよろしいでしょうという寺岡先生の御意見だったと思います。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、遺伝毒性については陰性であると我々は考えたいと思います。

その上で毒性試験のデータを見ていきたいと思います。評価書案の6ページから7ページにかけて、表2にデータがまとめられております。比較的たくさんの試験が実施されておりました、実施年を見ましても、やや古いのですが、1980年代半ば以降ですので、概ね信頼できるようなデータが一通り取られているかと思います。

それから、事務局から説明いただきましたとおり、文言について座長からコメントさせていただきまして、最初の資料ですと全てについて体重減少という表現がされてきました。体重の減少は、特に毒性の強い化合物を使った場合、あるいは高用量のばく露があった場合、実際にある測定の時点から次の測定の時点で体重が減っているということはありませんので、体重減少は絶対値が下がった場合に減少というふうにこれまでも記載いただきました。それに対して、体重は徐々に伸びていくのだけれども、対照群との間で有意差が見られたという場合は、体重は減っていないから、体重の低下であるとか、低体重とか、減少ではないよということが理解できるような文言にもう一度全てを見直して適切に修正してくださいというふうに事務局をお願いいたしましたので、昨日先生方に新しいバージョンとしてお送りいただいたものでは、この辺の文言が修正されております。このような

表現について、先生方、御同意いただけますでしょうか。

ありがとうございます。

そうやって見ていきますと、毒性は比較的低いのですが、極めて高濃度のばく露をした場合には一応毒性が出てくるようです。その中で幾つか確認しておきたいことが7ページから8ページのボックスにございます。順に確認していきたいと思います。

まず1つ目、ラット、マウスの90日間亜急性毒性試験について、これらは病理組織学的検査が実施されていないということです。これは脚注に記載いたしました。珍しい試験ですが、いずれにせよ事実を書いたということです。

それから、ボックスの2つ目、マウスの80週間慢性毒性/発がん性併合試験と我々は書いておりますが、EPAは単にCarcinogenic studyと書いているようです。しかし、内容を見ますと、慢性毒性試験に該当するような評価項目についてもきちんとデータが採取されているということです。我々としては、この試験を慢性毒性/発がん性併合試験として扱いたいということでもあります。

これについては、寺岡先生、山本先生から、それでよいという御意見を頂戴しております。いかがでしょうか。先生方、このような表現でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

その上で、マウスの80週間慢性毒性/発がん性併合試験の中で、2,000 mg/kg 体重/日ということですから一番上の用量です。mg換算でこれだから、算出式によりますが、混餌という数万ppmだろうと思います。物すごい高濃度でばく露すると一応腫瘍は出るということですので、脚注にその旨を記載させていただきました。ただし、先ほど確認しましたとおり、遺伝毒性は陰性ですので、これは遺伝毒性に基づく発がんではないことから、閾値の設定は可能ですよということを脚注に記載いたしました。

石塚先生、この辺りの記載について、これでよろしいでしょうか。

○石塚専門委員 はい。こちらもちょうど記載をいただいておりますので、私はこちらでよ

ろしいかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

ほかの先生方もこのような表記とすることでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

引き続き、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験ですが、これについて腫瘍性の病変は肝細胞腺腫、肝細胞がん、肝臓の過形成結節云々ということで、肝臓がんが若干増える。それから、腎臓にも腫瘍があったということでありませう。

これについて、同じく脚注bとして、マウスとラットの両者について併せての記載ということですが、表2の一番下に脚注がついております。こちらも含めて、先生方、このような記載で御同意いただけますでしょうか。ありがとうございます。

では、高濃度ばく露で何らかの腫瘍性病変が出るという事実を脚注に記載した上で、最終的には遺伝毒性に基づくものではないのでADIの設定も可能だよということを述べていきたいと思えます。

それから、もう一つ見ておかなければいけないのがイヌの1年間慢性毒性試験ですが、こちらでは上2つの用量で雌に脾臓のうっ血が見られております。先生方御承知のとおり、イヌの試験は1群4頭しか使いませぬので、4頭のうちの3頭に出たからといって、なかなかこの出現頻度のみで統計学的な有意差を述べることは困難ではありませうが、我々としては、病理あるいは組織学的な変化がなかつたからといって、このうっ血は無視しないで、一応毒性と捉えたらどうかという提案であります。

これについて、寺岡先生から、病理の先生方の意見次第ではあるのですが、毒性と捉えてよいのではないかという趣旨のコメントを頂戴してあります。寺岡先生、そのような御意見としてよろしいでしょうか。

○寺岡専門委員 どの程度の頻度で起きるかが分からなくて、対照群でゼロだと分かりやすかつたのですが、1つあるので、少なくとも濃度依存性については問題がないと思いま

すので、病理の先生の御判断を仰ぎたいですけれども、現段階では毒性と捉えて良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。

それでは、病理が御専門の先生、まず島田先生の御意見を伺ってよろしいでしょうか。

○島田章則専門委員 ありがとうございます。ボックスの中で山本先生に記載いただいているのですけれども、このように1,000、4,000ppmで4分の3にうっ血が見られるということですので、これも毒性と取ってよろしいのではないかと感じております。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。内木先生、病理の御専門としていかがでしょうか。

○内木専門委員 ありがとうございます。恐らくは血液所見ですとか、あと重量にも変化がなかったという結果だと思うので、軽微なうっ血だったのかなと思うのですけれども、組織学的な変化があったとなっておりまして、それが4分の3に見られているということでございますので、毒性と捉えてよいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。これまでのところ2人の先生からは、やはり毒性と捉えて良いだろうということです。最後に山本先生、いかがでしょう。

○山本専門委員 記載させていただいたとおりに、1,000と4,000ともに4分の3なので、だんだん上がっていけばもっと分かりやすかったのですが、コントロールで1例あるとはいえ、やはり4分の3出ているということは無視できないかなと思ひまして、一応8.1をNOAELにするべきかなと考えました。

○青山座長 ありがとうございます。そうすると、やはり病理の先生方も、言ってみればサチュレートしたということで、これをもって用量反応性がないと考えるよりは、むしろ用量に伴ってそれなりにこの所見の頻度が上がっているのです、我々はこれを毒性指標に取るということでもよろしいかという御判断だと思います。

先生方、そのような考えでもよろしいでしょうか。ありがとうございます。

では、我々は、この脾臓のうっ血というものを毒性と判断して、NOAELは雌で8.1 mg/kg  
ということで判断したいと思います。

それから、生殖発生毒性試験については、さして強い影響が出ているわけではありませ  
んで、どちらもこの程度で、最も感受性が高かったのは2世代繁殖試験の250 mg/kg 体重/  
日で児動物の体重がやや低かったということかと思えます。シリアスな生殖発生毒性はな  
いだろうと判断できると思いますが、中西先生、生殖発生毒性試験について何か殊さら注  
意すべきこと等はありますでしょうか。

○中西専門委員 ありがとうございます。特に胎児には深刻な影響がないようですので、  
生殖発生毒性試験に関しましては、特に危惧するようなことはないかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。先生方、このような考えで御同意いただけますでし  
ょうか。

ありがとうございます。そうしますと、一応、毒性について一通り検討した結果、1つ  
は、遺伝毒性はないということ。2つ目として、全ての毒性試験の中で最も低いNOAEL、  
PODにする用量は、イヌの1年間慢性毒性試験のNOAELである8.1 mg/kg 体重/日でよろ  
しいかと思えますが、このような判断について、先生方、御同意いただいでよろしいでし  
ょうか。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 判断には全く異論ございません。少し戻ってしまつて恐縮なのですが、  
ども、5ページ目の遺伝毒性のところですが、菌種不明ということだったので、  
EPAの資料のリファレンスを見るとサルモネラ菌を用いたAmes testということが書かれ  
てありますので、それは記載しても良いのかなと思いました。

あと、少し細かい点なのですが、S9±がリファレンスではマイクロソームになつて  
いて、S9にマイクロソームが含まれるので、それで済ませているのか、少々判断に迷うとこ  
ろがあったので、もしかしたらMSにしておいたほうが良いかもしれないと思いました。

これは細かい点です。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。では、ただいまの御指摘は座長で預らせていただいて、石塚先生を交えて事務局と再度、EPAの評価書の記載を確認したいと思います。

事務局、この部分についてそのような扱いにさせていただきますが、よろしいでしょうか。

○事務局 ありがとうございます。後ほど相談させていただきます。よろしくお願ひします。

○青山座長 ありがとうございます。

そのほか何か先生方、お気づきになられた点はございましょうか。大丈夫ですか。

そうしますと、評価書案の3ページに戻っていただいて、食品健康影響評価のところを確認したいと思います。

まず第1に、非食用の用途としての評価しかないということを脚注で書いた上で、3ページ、23行目から、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いうことを明記したいと思います。

それから、25行目、少し文言は確認させていただきますが、いずれにせよ、各種遺伝毒性試験の結果から、イソシンコメロン酸二プロピルについて遺伝毒性はないと判断したという我々の結論を記載したいと思います。

27行目から、各種毒性試験を見ますと、最も低いNOAELがイヌの1年間慢性毒性試験で得られた8.1 mg/kg 体重/日だったということです。一方で、現行のリスク管理における体重当たりの一日摂取量で、これが参考資料3の裏側に記載してあります。かなり丁寧に様々な食品が挙がっておりますが、いずれにせよ実際には検出されていないようなので、基準値ぎりぎりの値が実際にあったとして計算しますと、幼小児で最大値となって、それでも0.00037 mg/kg 体重/日ということであります。

4ページに移りまして、この化合物については、事務局が冒頭で説明くださったとおり、生殖発生毒性試験も発がん性試験もあるということで、一応データは十分にそろっていることから、通常であれば8.1 mg/kg 体重/日の100分の1がADIになるところですが、それは特に記載しないで、ばく露マージンとしては2万2000あると。つまり、仮に通常の方法でADIを設定したとしても、最大摂取量はADIに対して220分の1にしかすぎないということです。このようなことから、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我々は考えたいのですが、この結論について、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。そうであれば、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答申してよろしいかと思えます。このような取りまとめで御同意いただけますでしょうか。

ありがとうございます。

では、最後に、念のため何か全体を通してお気づきの点があれば御遠慮なく御発言いただきたいのですが、よろしいですか。

それでは、これまでの審議を基に、イソシンコメロン酸二プロピルに係る評価をまとめたいと思えます。イソシンコメロン酸二プロピルに係る食品健康影響評価につきましては、幾つか文言の修正をお預かりはいたしました。動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、イソシンコメロン酸二プロピル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イソシンコメロン酸二プロピルの体重当たり及び1日当たりの推定摂取量とNOAELとの比較によるMOEは2万2000であり、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。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ようなことで、資

料4を基にして評価書を取りまとめたいと思います。

各専門委員におかれましては、一部文言修正等について後ほど確認することもあるかと思っておりますので、よろしく御対応いただけますようお願いいたします。

事務局は、このような方針に沿って作業をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

本日、御意見いただいた内容で検討が必要な箇所があるかと思いますが、そちらは、座長と相談しながら事務局にて修正しまして、専門委員の皆様にも再度御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 よろしくをお願いいたします。事務局、その他何かございますでしょうか。

○矢野課長補佐 いいえ、ございません。次回の調査会は調整ができ次第、改めて御連絡さしあげますので、よろしくお願いいたします。

以上です。

○青山座長 先生方の御協力に感謝いたします。

では、これもちまして全ての議事が終了いたしましたので、第252回「動物用医薬品専門調査会」を閉会といたします。どうもありがとうございました。

(了)