

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第251回) 議事録

1. 日時 令和4年3月24日(木) 10:00～12:18

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(ジミナゼン)の食品健康影響評価について
- (2) 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
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、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

(専門参考人)

森田専門参考人

(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、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3月24日現在)

資料2 ジミナゼン説明資料

資料3 (案)動物用医薬品評価書「ジミナゼン」

資料4 (案)動物用医薬品評価書「マホプラジン」

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

評価の考え方について」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）

参考資料4 「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」に基づく報告について（イソオイゲノール、オキシクロザニド）

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251回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、石塚先生お一人が御欠席ですので、出席の専門委員は13名ということになります。さらに議題1であります「動物用医薬品（ジミナゼン）に係る食品健康影響評価について」では、専門参考人として、以前にも議論に加わっていただきました、独立行政法人製品評価技術基盤機構化学物質管理センターの森田先生に御出席いただいております。森田先生、今日はよろしくお願いいたします。

○森田専門参考人 よろしく願いいたします。

○青山座長 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251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。

では、議題に入ります前に、事務局から議事、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（ジミナゼン）に係る食品健康影響評価について」、「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」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ユーチューブチャンネルにおいて動画配信を行っております。

次に、資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、資料1～3及び参考資料1～4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、2を御準備いたしました。こちらの資料は事前に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。

○青山座長 ありがとうございます。先生方、お手元の資料は大丈夫でしょうか。ありがとうございます。

それでは、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きました確認書を確認いたしましたところ、平成15年10月2日委員会決定2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。以上です。

○青山座長 ありがとうございます。先生方、念のためにお伺いいたしますが、御提出

いただいた確認書について相違はございませんね。

ありがとうございます。それでは、早速議題に入りたいと思います。

議題（１）「動物用医薬品（ジミナゼン）に係る食品健康影響評価について」です。それでは、事務局から、まず経緯の説明等を含めて御説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 ジミナゼンは、実は10年以上にわたり審議を続けている成分ですので、初めに事務局から背景の御説明をさせていただきます。資料２をお手元に御準備いただけますでしょうか。

それでは、順序が少し逆になり恐縮なのですが、「２．成分の概要」をまず御覧ください。最初にジミナゼンの概要をお伝えいたします。ジミナゼンはトリパノソーマ症、バベシア症の治療に使用する抗原虫薬となっております。作用機序は原虫の嫌氣的解糖の阻害のほか、キネプラストと呼ばれますアデニンとチミンが豊富な一部の原虫が保有するDNAに作用いたしまして、複製を阻害するということが知られております。日本国内では古くより牛のバベシア症及びタイレリア症の筋肉内注射薬として使用されてきました。ヒトでもトリパノソーマ症の治療薬として使用されているようなのですが、日本国内での使用はないとのこと。先ほど牛に使用すると申し上げましたが、厚生労働省におきまして、2006年に牛の食用部位及び乳に暫定基準値が設定されているところです。以上が概要となります。

ここから１に沿って審議の背景をまず御説明させていただきます。ジミナゼンの評価要請を受けましたのは、今から約10年前の2011年となっております。先ほど牛の可食部などで暫定基準が設定されていると申し上げましたが、ジミナゼンはポジティブリスト制度導入に伴いまして暫定基準が設定された、いわゆるポジ剤になります。このため、厚生労働省からは第二項諮問を受けているところです。ポジ剤といいますと、皆さんの頭の中にはポジ剤スキームが浮かぶかなと思うのですが、ジミナゼンはポジ剤スキーム導入よりも前から審議をしております、いわゆる一般の成分と同じように薬物動態を見まして、各種毒性試験を見まして、ADIを設定するということを目指す評価のアプローチを取ることになります。

次に、審議の経緯について、こちらもかいつまんで御説明させていただきます。2011年に評価要請を受けた後、３回、動物用医薬品専門調査会において調査審議を行っております。初回が2012年です。結論である食品健康影響評価以外全て通して審議が行われております。そもそもジミナゼンはポジ剤ですので、企業より情報が提出されているわけではございません。入手可能であった資料は、ほとんどJECFAの評価書に由来するものです。それなりに情報が限られている状況で審議を進めておるところです。

そして、遺伝毒性に関しましては、このJECFAが1994年に評価を行っているのですが、その当時は問題なしとされておりました。ですが、その後、2014年に実施いたしました*in vitro*のヒト末梢血リンパ球の小核試験が陽性となることが分かりまして、異数性細胞を誘発する物質であるとの認識がなされるようになったという経緯がございます。このため、

JECFAの評価をそのまま受け入れるということが困難であり、当時、遺伝毒性を御担当されておりました、能美元専門委員より特に*in vivo*の小核試験について、JECFAにおける審議の詳細を入手してくださいという宿題が事務局に出されて、第1回目の審議は終わっております。

次の回では、遺伝毒性のみ審議をしております。残念ながらJECFAの審議の詳細を入手することはできず、結果、能美先生から*in vivo*の小核試験では、こちらの対象は骨髄細胞になっているのですが、被験物質がその骨髄に達していない可能性があるということと、代謝物の遺伝毒性が不明瞭であるという2つの指摘を頂戴いたしまして、継続審議となりました。

そして、最後の回になりますが、こちらは一昨年に審議をしており、その際には、能美先生からのアドバイスもありまして、*in vivo*小核試験の御専門家であるが森田先生と濱田先生を専門参考人として呼びいたしまして、再度この遺伝毒性について審議をいたしました。*in vivo*小核試験の被験物質が骨髄に到達していない可能性については、予備試験においてマウスが死亡するほどの高用量を投与しておりまして、問題なく骨髄に達しているであろうという見解が示されまして、調査会もそれに同意をしております。したがって、問題は解決したと事務局のほうでは理解しているところです。

しかし、代謝物、こちらは2つ出てくることが分かっているのですが、1つについては遺伝毒性試験の詳細を入手できまして、問題ないことが確認できたのですが、もう一つの代謝物については残念ながら情報を得ることができず、結果、追加でこの代謝物についてAmes試験を行うこととなりました。もしAmes試験の結果が陽性であれば、さらなる追加試験についても検討をするというのが前回の結論でございました。

次に、資料2の3を御覧ください。ということで、今回はこの試験の結果を踏まえまして、遺伝毒性に関する審議を重点的に行っていただくことになります。その上で結論が得られましたら、今までの審議結果を基に結論である食品健康影響評価について御審議を頂きます。また、メインはもちろん遺伝毒性なのですが、その他の部分についても審議をしたのが10年以上前ということですので、ざっと事務局より全体を通してポイントを御説明させていただきますので、必要な部分を御審議いただければと思います。

以上が、資料2に基づく背景の説明となります。

引き続きまして、評価書（案）の御説明をさせていただきます。資料3をお手元に御準備ください。8ページを開いていただけますでしょうか。

8ページと9ページですが、こちらは先ほど事務局より御説明いたしました成分の概要が記載されておりますので、説明は割愛させていただきます。

1点、森田先生よりコメントを頂戴いたしましたので、御説明させていただきます。8ページの9行目の「化学名」です。こちらにつきまして、CAS名の記載の方法が正しいのか、和名の記載が必要であるといったコメントを頂戴しております。まずはコメントに対する提案をする前に前提といたしまして、今回、評価要請を受けたのはジミナゼンだった

のですが、なぜかジミナゼンジアセチュレートという別の物質の化学名、分子式、分子量、構造式が記載されておりました。こちらは事務局の手違いだと思いますので、訂正させていただきます。大変失礼いたしました。

さて、コメントに戻りまして、化学名の記載方法ですが、一応、食品安全委員会の中に標準手順書的なものがございまして、それを見ますとCASの記載方法に関しましては、この書いてある記載方法が正しく、「CAS (No.XXXX)」という形で書くということになっております。また、IUPACとCASについて、それぞれ英名、和名を記載することというのが、この評価手順書には記載されておりました。ですが、標準手順書はあくまで標準手順書でして、それぞれ各班が持っているハザード及び評価の手法が異なることから、その標準手順書の運用というのは、各班にその大部分が委ねられているところです。動薬班は今までの動薬専門調査会の審議を基に別途、標準手順書を持っておりまして、それを見ますと、どうやら本件について過去に審議があったようで、和名の記載は不要というふうに動薬班ではなっているところです。これは多分単純に英名を片仮名に変更するだけなので不要であったという意見があったようです。CASに関しても番号のみで記載は問題なしというふうにされているところです。

取り急ぎ、評価書（案）には局内、いわゆるみんなが守っているであろうものに倣って全てを記載してありますが、今までの動薬調査会の慣例に従うのであれば、和名は削除、CASの英名も削除することができるかと思います。ここは絶対にこうしなければいけないという決まりではございませんので、また先生方に審議いただいて、一番いい方法をお選びいただければと思います。この点、後ほど御審議をお願いいたします。

次に10ページ～12ページにかけて薬物動態試験の結果が記されております。ヒトの薬物動態を見る参考になるものとして、ラットとサルを経口試験がございまして、11ページの（5）を御覧ください。サルに経口投与いたしますと、投与6時間後に血漿中の濃度が最高に達しまして、消失半減期は15時間であったというふうに記載されております。適応動物、今回の場合は牛の薬物動態を見る参考となるものといまして、牛の筋肉内投与の試験がございます。

こちらは同じく11ページの（6）を御覧ください。子牛に筋肉内投与いたしますと、投与15及び45分後に最高に達し、消失半減期は2及び188時間であったということです。また、主にこのジミナゼンは尿中、糞中に排泄されると想定されておりまして、特に尿中からは投与量の80%が回収されるという記載がございます。代謝に関しましては、試験はないのですが、ここに記載がございまして、尿中には親化合物と2つの化合物、すなわちp-aminobenzamidineとp-aminobenzamideの2つが排泄されることが分かっております。その内訳は親化合物が74%、p-aminobenzamidineが22%、p-aminobenzamideが4%となっております。以上が薬物動態です。

次に12ページ～14ページにかけまして、残留試験の結果が列記されております。牛の筋肉などへの残留試験が3点、乳汁の残留試験が1つございます。詳細な説明は割愛いたし

ますが、投与部位の肝臓や筋肉には残留する傾向があるのですが、筋肉及び乳汁にはあまり残留しないことが分かっております。

以上、14ページまで御説明をいたしました。ここまでで何かございますでしょうか。特に化学名の記載の部分について御審議いただければ幸いです。

○青山座長 ありがとうございます。とても手際良くお話しいただきました。冒頭の資料2で審議の経緯についてお話しいただきました。説明にあったように、2011年に最初の審議が始まって、その頃の審議には、私を含めてここにいる先生方はどなたも関与されていないと思います。最新の遺伝毒性についてが議論の中心になるのではありますが、少し古い評価書（案）ですので、フォーマットिंगについて必要があればタイポグラフィカルエラーの修正を含めて直していきたいということです。まずは、遺伝毒性とは無関係に、この化合物の概要でありますとか、代謝、あるいは残留のところまででいくつか評価書のフォーマットを修正したいということですので、念のため確認していきたいと思います。

一番大きなところが、評価書（案）の8ページですね。まず、評価要請はジミナゼンについてあったわけですが、実際には動物用医薬品として使う場合は、ジミナゼンジアセチュレート（ジミナゼンジエチル）の形で動物に投与されるものですから、評価対象の化合物の概要というところで、分子式とか分子量とかといったところに、ジミナゼンジアセチュレートの情報が入っていました。カスケード番号も恐らくそのジアセチュレートのほうの番号が入っていたということで、ここは評価対象物質であるジミナゼンに全て修正したいということです。ここは特に問題ないと思いますが、先生方よろしゅうございますか。

ありがとうございます。もう一つ大きなところで、先ほど事務局の説明では、IUPACでありますとか、あるいはカスケードナンバーの記載について、一応、食品安全委員会の中には標準操作手順書があって、原則としては和名を記載するというような運用になっているとのことです。ところが、専門調査会ごとに担当する部局が若干違いまして、動物用医薬品専門調査会では慣例的にIUPACとCASの和名、英名は省略することが多いということから、もともとの評価書（案）には、これらが入っていなかったというところでもあります。

これに対して、専門参考人で今日議論に参画いただいた森田先生から、IUPAC、CASについて、和名、英名、どちらもSOPどおり表記するというのが原則ですので、ここについても入れてはいかかかというようなコメントを頂戴しております。森田先生、座長の理解でよろしゅうございましょうか。

○森田専門参考人 コメントさせていただいたのは、農薬とか肥料・飼料での最近の書きぶりに沿ってこの動薬の評価書を見た場合に、そういった情報がないから書いてはどうでしょうかという趣旨でした。今、事務局から、このように訂正したいという案が提示されているわけですが、先ほど説明がありましたように、過去の経緯も踏まえて、最終的にどのように記載するかは、ここでの委員会、先生方の御判断にお任せいたします。以上です。

○青山座長 ありがとうございます。失礼しました。我々の動物用医薬品と肥料・飼料はバック・トゥー・バックの関係にもありますので、これはできれば統一したほうがいい

だろうというのは、常識的には判断されるところだと思います。座長といたしましては、特にあってはならぬとか、なければならぬとか、こだわる必要がないのであれば、事務局が修正案でお示ししてくださった、この緑色の記載ですね。これに沿って修正してはどうかと思いますが、先生方、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

寺岡先生、どうぞ。

○寺岡専門委員 細かいことなのですが、CASとIUPACで英名があつて、4、2とか出ていますが、その後の頭文字に当たるところなのです。IUPACのほうは小文字で始まっているのですが、CASのほうは大文字で始まっているのです。これはIUPACとCASでそうやって書いてあったのかもしれませんが、何かどちらかに統一したほうがいいのかなと思うのですが、その辺は何かお考えがありましたでしょうか。

○青山座長 御指摘をありがとうございました。この点についても議論すべき項目と考えておりました。ちょうど良いので、ここで一緒に議論したいと思います。つきましては、ひとまず和名、英名、並列表記ということで、この点については先生方よろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。同意いただきました。では、ここはこのとおりに、まず情報としては、和名、英名を並べることとして、それで今、寺岡先生から御指摘いただいている点は、例えばですが、8ページ、13行を見ていただくと、IUPACの英名は、ちょっと括弧は飛ばして読みますと「4-2-4-carbamimidoylphenyl」ときて、この「carba」の「c」が小文字であります。一方で、カスケードのほうは「Diazo」の「D」の字が大文字になっております。私は化学にあまり詳しいほうではございませんが、寺岡先生の御指摘は極めてごもつともで、頭に“ortho”, “para”のような英語の頭文字が付いたり、あるいは数字が付いたりしても、最初のアルファベットは大文字にすべきではなかろうかというのが、寺岡先生の御指摘の趣旨だと思います。そのように理解してよろしゅうございますか。

○寺岡専門委員 接頭辞として考えられるのだったら小文字でいいと思いますが、自分もそんなに詳しいわけではないのですが、このIUPACとCASのほうは同等といいますか、英名のほうが頭文字から始まるべきなのか、それとも小文字で始まるべきなのかという問題のほうに入る範疇だと思います。

○青山座長 ありがとうございます。それでいかがでしょう。先生方、こういうIUPACとかカスケードの表記法について、お詳しい先生はいらっしゃいませんか。宮田先生、島田美樹先生、どちらかという代謝残留のほうでいつも御活躍いただいているのですが、我々よりは、少しはこういった化学についてお詳しいのではないかと思います。宮田先生はどうですか。

○宮田専門委員 私も詳しいわけではないのですが、私の意見としては、大文字でそろえるというのでいかがでしょうか。個人的には、大文字でそろえたらいいのかなというふうには考えます。以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

島田美樹先生、いかがですか。

○島田美樹専門委員 私も専門ではありませんので、はっきりしたことは言えないのですが、大体、置換基の位置を示す次の英文字の一番初めは通常、大文字で書いているかと思っています。以上です。

○青山座長 ありがとうございます。そうすると一応、先生方の御意見としては、冒頭は大文字で統一してはどうかということのようです。森田先生、どうぞ。

○森田専門参考人 ありがとうございます。僕も全然気にしていなかったのですが、先日行われた農薬のほうの評価書を見ますと、英名に関しましては、IUPACもCASも別に最初のやつが大文字になっていないですね。小文字で書かれています。理由は考えたことがありません。そういう記載になっているという事実だけをお伝えしました。以上です。

○青山座長 ありがとうございます。そうしますと、ひとまず今日のところは大き文字にしますが、座長で一度お預かりさせていただいて、私の研究所の化学部門にはIUPAC等々、国際会議に出ている者がおりますので、彼らの意見も聞いて、追って事務局にも御連絡差し上げることにしたいと思います。どちらにするにせよ、なるべく根拠をはっきりさせたいと思いますので、今日のところはちょっと保留ということにしておいて、きちんと議論しましょう。暫定的で申し訳ございません。先生方、ひとまずこの問題はこのように対応させていただいてよろしいですか。

ありがとうございます。では、ここについては、そのようにさせていただきます。

それから、その他について先ほど事務局から薬物動態あるいは残留について一とおとり、14ページの10行目まで、遺伝毒性試験の直前まで。

森田先生、どうぞ。

○森田専門参考人 8ページ、9ページの記載に関しまして、事務局から、ジミナゼンジアセチュレート「ジアセチュレート」を削除するということでした。そのことについてはもちろん同意なのですが、実際に試験で使われているのは、ジミナゼンジアセチュレートです。ジアセチュレートがどういうものか一般には分かりにくいところがありますので、少なくともジミナゼンジアセチュレートがどういうものを分かりやすいようにするべきではないかと考えます。

その一番いい方法はCAS番号の記載と考えまして、ジミナゼンジアセチュレートというのが最初に出てくる9ページの7行目のところに、括弧書きでCAS番号を記載してはどうかというのが、私の提案です。

○青山座長 先生、どうもありがとうございました。先生方、今のところを御理解いただけていますでしょうか。要するに評価対象物質はジミナゼンですが、動物用医薬品としてはジミナゼンジアセチュレートの形で供給されますので、当然ですが動物に投与される場合、対象動物であれ、あるいは毒性その他の実験的に使用される場合であれ、ジミナゼンジアセチュレートが投与されています。

そのため、確かに10ページ以降も様々な説明のたびに、ジミナゼンジアセチュレートを

経口投与したとか、あるいは筋肉内投与したとかいうふうに出てきますので、森田先生は、冒頭で化学物質の説明はジミナゼンと言っておいて、これは後で何だか違うものが動いているように見えるので、例えば9ページの7行目、その上6行目から「通常の用法・用量では、ジミナゼンジアセチュレートとして3～5 mg/kg体重が筋肉内投与される」という説明が来ますので、ここにジミナゼンジアセチュレートの後で、括弧書きでカスケードナンバーを入れてはどうかという御提案です。そうすると、CASナンバーが8ページで見え消しになっている「908-54-3」というものになるのではないかと思いますのですが、このような記載でどうかということです。良いアイデアかなと思うのですが、先生方、いかがでしょう。特に反対の意見はございませんか。

では、事務局、これはここにカスケードナンバーを入れるということで対応したいと思います。

稲見先生、どうぞ。

○稲見専門委員 すみません、ちょっと前のところに戻りますが、8ページのところです。2点あります。1つが、上のIUPACの和名で「カルバミニドイルニ」なのですが、英名のほうでは「carbamimidoyl」になっていてスペルのミスなのか、これは英名として、どちらが正しいのか、すぐには分からないのですが、御確認いただいたほうがいいかなというのが1つ。

あとCASのほうなのですが、和名のほうは「4-4´」になっています。英名のほうは「4, 4´」になっているので、恐らく和名のほうの上の「4-4」が間違いかなと。すみません、細かくて。その2点です。よろしくお願いします。

○青山座長 稲見先生、ありがとうございます。実は僕も「カルバミニドイル」なのか「カルバミニ」なのか、これはこっそり確認しようと思っていたところですが、事務局、その後、何か分かりましたら、どうぞ。

○矢野課長補佐 ありがとうございます。ここに記載されているものは、基本的に事務局がホームページやその他のものからコピーペーストをして持ってきているものですので、この「カルバミニドイルフェニル」というのは、そのままの記載があったことにはなりません。ただ、また元に戻りますが、IUPACもCASも我々が少なくとも理解している限り、和名での登録はないはずなのです。したがって、それを無理やり読み替えているので、こういうそごが出てくるのだと思うのですね。和名を維持するとなった場合は、恐らく何が正しいかというのは、ここの専門調査会の先生方に御判断いただくことになると思います。ですので、もし「カルバミニドイルフェニル」が正しいというふうに、ここの先生方が御判断されるのであれば、そのとおり記載させていただきます。以上です。

○青山座長 ありがとうございます。少なくとも「carbamimidoyl」という英語の「m」が2回来るほうは誤植ではないということですかね。

○矢野課長補佐 大変失礼いたしました。下のCASは確かに、これは私が打ったので多分、点とハイフンは、見えなかっただけだと思います。失礼しました。

○青山座長 ありがとうございます。それでは、これも一応、座長で預かって、「カルバミミ」なのか「カルバミニ」なのか、これはもしかするとコピペとはいえ、原典ではなくて、どこかの文章で間違っている恐れもありますので、確認させていただきます。「4,4´」なのか「4-4´」なのかも恐らく「4,4´」が正しいと思われますが、この2点については一度、座長でお預かりして確認した後に先生方に御報告させていただきます。よろしくお願いいたします。

そのほか、12ページまでですが、島田美樹先生、どうぞ。

○島田美樹専門委員 確認なのですが、これは投与されたのは、ジミナゼンジアセチュレートということで良いかと思うのですが、その後、表1とか文章内で測定されている血清中濃度とあるのですが、これはジアセチュレート体なのでしょうか。フリー体で検出されているのかというところが、文章中ではすごく曖昧な気がして、ごめんなさい、私もまだこの原本というか、参考文献にたどり着いていないのですが、特に10ページの4のところは、イヌの試験が表1になっていますが、「ジミナゼンジアセチュレートは、投与7時間後まで検出された」となっているのですが、これがジミナゼンジアセチュレートなのか、ジミナゼンなのかというところは明確にしておいたほうがいいのかなというふうに思いまして、発言させていただきました。

○青山座長 どうもありがとうございます。事務局、どうぞ。

○矢野課長補佐 島田先生、御指摘をありがとうございます。今、事務局のほうでも原著を確認しているところです。今すぐに恐らく回答が難しいかと思しますので、宿題にさせていただきます。

○青山座長 それでは、申し訳ございません。非常に重要な御指摘だと思います。特に11ページの11行目からの薬物動態などを見ますと、代謝物が出てきて、それ以外の残り74%は親化合物だというのはのですが、これが本当に親化合物のジアセチュレートなのか、あるいはジミナゼンそのもののものなのかということも含めて、確認の後に修正が必要であれば、修正させていただくということにしたいと思います。この部分はよろしく御承知おきください。

この辺りは全て1970年代から遅くとも1980年代の半ばくらいまでで、もう30年、40年前のデータも多いものですから、例えば用いた実験動物あるいは家畜の品種とか系統とか、あるいは性別もあまりよく分かっていないのですが、おおむね半減期は非常に短くて、比較的早く体から抜けていくであろうということと、少なくとも11ページの(6)の薬物動態で投与量の80%が尿中から回収されるということは、吸収はされていて、その後に4分の3くらいが親化合物のまま出てきて、残り4分の1くらいが2つの代謝物になって出てきたであろうということが推測されます。足し算をすると100%ですので、本当かなと思うくらい、きれいに全量同定はできていると思われます。つまり、代謝物は2つしかないというふうに考えて良さそうなところであります。この辺も一応、頭に入れた上で遺伝毒性のところの議論に入りたいと思います。

そのほかに先生方、何か御指摘はございますか。よろしゅうございますか。

では、事務局、引き続き、遺伝毒性の部分について御説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 14ページを御覧ください。3の遺伝毒性になります。経緯は冒頭御説明させていただきましたので、詳細は割愛いたします。

前回の会合からの積み残し案件といたしまして、代謝物の1つでありますp-aminobenzamidineについて、リスク管理機関がAmes試験を実施いたしました。結果は陰性でございましたので、こちらを御報告するとともに、その結果を評価書（案）に反映しているところです。

それでは、主な修正点及び結論につき御説明をさせていただきます。まず15ページの表5を御覧ください。こちらは緑色の変更履歴ですが、1つを除きまして、全て森田専門参考人より頂戴したコメントを反映したものになります。遺伝子突然変異試験、*vitro*と*vivo*の小核試験の対象としまして、「マウスリンフォーマ細胞」と記載しておりますが、こちらを「マウスリンパ腫細胞」に変えたほうがいいのではないかと、こちらのほうが適切ではないかという御指摘を頂戴いたしました。事務局で調べましたところ、農薬専門調査会のほうではマウスリンパ腫細胞という記載が多く、動薬、肥・飼料のほうではマウスリンフォーマ細胞と記載することが多いことが分かりました。ただし、こちらは先日開催されました肥料・飼料等専門調査会においても類似の審議がございまして、マウスリンパ腫細胞に統一することになったと聞いておりますので、動薬専門調査会でもマウスリンパ腫細胞としたいと思います。そして、こちらは事務局の確認不足で大変申し訳ないのですが、用量の一部にミスが見られましたので、再度原著を確認いたしまして修正してあります。

次に16ページの8行目を御覧ください。こちらは2006年に実施されました遺伝毒性試験の結果でございまして、前回、事務局よりこの試験の結果は使えますかということで先生方に御提示をさせていただいたものになります。結果、全会一致で使えないというふうに回答を頂戴しているものです。一応参考として残っていたのですが、森田先生より削除したほうが良いという御指摘がございましたので、こちらは削除させていただきました。

同じく、136ページの表6を御覧ください。こちらはもう既に寺岡先生より御指摘があった点なのですが、冒頭記載している英文に関しましては、1文字目を大文字にすることが適当でして、今回はparaというものが前に付いておりますので、「p」は小文字で、その後の代謝物は大文字にするのが適当ではないかという御指摘を受けております。先ほどの審議を踏まえまして、取り急ぎ大文字にしておきますので、後ほど、また座長とよく相談をさせていただければと思います。

16ページの表6、17ページの表7に関しましては、稲見先生、森田先生よりコメントを頂戴いたしまして、修正をしてあるところです。

次に17ページの8行目から、ここからジミナゼンの遺伝毒性に関する考察及び結論が記載されております。17ページの10行目～18ページの2行目まで、こちらは例のJECFAの評価の後に異数性誘発物質であることが分かった経緯が記載されている部分なのですが、森田先生から、ちょっと誤解を招く場所にあると。かつ記載が重複的で削除をしたほうが

いいのではないかという御提案を頂戴しているところです。削除が適当かどうか、後ほど御審議をお願いいたします。

18ページの6行目以降なのですが、稲見先生より、初めに、DNAのところにこのジミナゼンがくつつくという話をしたのですが、くつつくところは小さな溝になっておりまして、それを小さな溝と書いて「小溝」というふうに記載しておりました。そちらを「マイナーグループ」という言葉に変更するようコメントがございましたので、反映してあります。もう少しだけ説明させていただきますと、ジミナゼンはアデニン、チミンの豊富なDNAの溝にかちつとはまりまして、はまることでトポイソメラーゼⅡの働きを抑制するのですが、このかちつとはまることをマイナーグループ結合というふうに正式名称で稲見先生に修正を頂いたところです。

18ページの14行目ですが、こちらは森田先生から、このマイナーグループ結合は可逆的であるという文言を追記いただいております。

次に19ページに移っていただきまして、4行目です。マイナーグループ結合によってDNAコンフォメーションを変化させることでトポイソメラーゼⅡの働きを抑制すると、森田先生が言葉を足して分かりやすくしてくださいました。

9行目からです。ここから結論に入りますので、読み上げさせていただきます。「ジミナゼンの直接的なDNA損傷性を評価する*in vitro*の復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験及びコメットアッセイ並びに*in vivo*の小核試験の結果が陰性であることを考慮すると、DNAのマイナーグループには結合するものの、その作用は可逆的であり、遺伝子突然変異試験での陽性に代表されるいわゆる直接的なDNA損傷性ではないと考えるのが適当である」。次のページに行っていただきまして、「また、代謝物であるp-aminobenzamide及びp-aminobenzamidineは構造上DNAのマイナーグループに結合するとは考えにくく、また、遺伝毒性も認められなかった。以上より、ジミナゼンは生体において問題となる遺伝毒性は示さず、ADIの設定は可能と判断した」という記載になっております。

なお、19ページの14行目にあります【事務局案】と記載されているものに関しましては、森田先生と稲見先生のコメントを統合して事務局が作成したものになります。ほかにも、ほぼ同じことをおっしゃっているのだろうと事務局は理解をしているところなのですが、伊吹先生より何個か候補を頂きましたので、そちらを20ページの1行目から2点ほど記載させていただきます。

以上が説明となります。なお、遺伝毒性の部分に関しましては、伊吹先生、稲見先生、森田先生より20ページ～22ページにかけて多くの御意見を頂戴しているところです。この場を借りて感謝を申し上げます。時間の関係上、大部にわたるため、事務局から全てを読み上げることはいたしません、コメントを頂戴した先生方は必要に応じまして、説明補足を頂ければと思います。

最後に修辞上、タイポの修正ではございますが、3点だけ修正をさせていただきます。18ページの6行目「DNAとの作用メカニズム」となっていますが、「DNAへの作用メカニズム」

に、19ページの3行目「そのメカニズムとしては」と書いてありますが、「として」を削除いたしまして、「そのメカニズムは」に修正、20ページ7行目は「また」が2回続きますので、「また」を1つ削除、この3点だけ反映させていただければと思います。

長くなりましたが、座長、遺伝毒性の部分について御審議のほど、よろしくお願いいたします。

○青山座長 どうもありがとうございました。

森田先生と、少なくとも座長は前回の議論をよく記憶しております。ほかの先生方も、遺伝毒性が御専門ではないのですが、多くの先生方が立ち合ってくださいました。一方で、昨年10月に遺伝毒性の先生方が稲見先生と伊吹先生に交代いただきましたので、こちらの先生方は、この化合物の議論については今回が初めてということですので、少し丁寧に議論をしたいと思います。まず私から以前どのようなことを議論したかを簡単にお話しして、それに対して森田先生からの御提案を伺って、その後で稲見先生、伊吹先生から少しコメントを頂戴できたらというふうに思っております。

前回の議論では、1つ目は、*in vivo*の小核試験について濃度が十分に足りていたかどうかというのが、少し議論になりました。それで、森田先生と私は、極めて高い半致死量に近いような濃度での実験ですので、これをもって実際に骨髄に化合物が届かなかったから偽陰性になったというような解釈は必要ないのではないかと考えており、多くの先生方にも御了解いただいたというところです。

2つ目の論点として、代謝物が一応、先ほど代謝のところでお話したとおりで、親化合物が約75%残るのですが、残りの25%が2つの代謝物で、足すとちょうど100%になるということで、恐らくこの2つの化合物以外には、何か形成されるとしてもトレースアマウントといいますか、ほとんど検出限界前後であろうと思われますので、この2つの代謝物については、きちんと調べたほうがいいだろうという意見が大体一致するところでありまして、そのうちの片方はデータがあって、ネガティブということで確認できたのですが、もう片方の

p-aminobenzamidineのほうはデータがないということでしたので、これについては、申請者がいないのですが、行政機関でもって、できたらAmes試験を実施していただきたいということをお返ししました。

そうしましたところ、Ames試験をやっていただくことができまして、ネガティブだったということです。これで代謝物2つはネガティブ、親化合物でポジティブが出たのは先ほど来、説明があったマイナーグループ、A、Tリッチなマイナーグループに結合して、トポイソメラーゼⅡの結合を阻害するというので、塩基配列を直接変えているというわけではないだろうというふうに考えられることから、そうであれば、閾値の設定が可能であろうと考えて良いのではないかなというのが、ここに記載されているものです。

森田先生、このような理解でよろしゅうございましょうか。

○森田専門参考人 それで結構です。

○青山座長 ありがとうございました。では、まず先生方、細かい表記とか表の確認の前

に、遺伝毒性分野では、こう考えてはどうかというところではありますが、先生方の御意見を伺います。また、ここまでが過去の議論の経緯と今回の提案の説明であって、それに対して文言の修正を含めて、稲見先生、伊吹先生には、いろいろとコメントを頂戴しておりますので、全体の解釈について、まず遺伝毒性が専門のお二人の先生方から、御意見を伺いたいと思います。まず、稲見先生からお願いしてよろしいですか。

○稲見専門委員 今2点ほどあったと思いますが、先生方の意見に同意します。

○青山座長 ありがとうございます。

伊吹先生、いかがでしょうか。

○伊吹専門委員 私も今、御説明していただいた以上のコメントは特にございません。お願いします。

○青山座長 ありがとうございます。そうすると、方向性としては問題となるような遺伝毒性はないと判断したというところへ落とせると思いますので、あとは文言でありますとか表の修正を確認していきたいと思います。ここまでのところ、その他の先生方、何か御疑問なり御指摘なりございませんか。大丈夫ですか。大丈夫そうですね。では、表現等々について確認していきたいと思います。

まず15ページをお開きください。ここで以前はマウスリンフォーマ試験とか、あるいはリンフォーマ細胞というような言い方をしておりました。実は私もそれに慣れてはいたのですが、最近、農薬専門調査会—その他では、ここは「マウスリンパ腫細胞」というような表現に修正されたということで、これは恐らく変異原関係の学会でも、そのような用語を使うということが最近の傾向なのだと思います。このように「マウスリンパ腫細胞」に修正ということで、先生方、御異存はございませんでしょうか。よろしゅうございますか。ありがとうございます。では、この修正はそのままにしたいと思います。

先ほど事務局からは、特にお話はなかったのですが、例えば15ページの表を見ていただくと、その最初のマウスリンパ腫細胞、遺伝子突然変異試験ですね。3つ目のカラムで、この用量のところが「15,000~1,920,000 nmol」などと書いていますが、その下のほうを見ていくと「mM」で書いてあるのは、一番上の復帰突然変異試験などは「0~500 μ g」でマイクロも使っています。それで特に理由がなければ、桁数が5桁以上になってしまうようなときは、ナノにこだわらずにマイクロにさせていただけると我々は非常に読みやすいのですが、遺伝毒性の専門の先生方、ここは何かナノのほうがいいというような理由はございますでしょうか。どなたでも結構ですが、森田先生、いかがでしょう。

○森田専門参考人 桁数が非常に多くなり読みづらいので、個人的にはこの「nmol」は「mM」くらいの表記でいいのかなと思っているのですが、事務局では恐らく原著の記載に忠実にやりたい、間違いでない限り原著の記載に従いたいということだと私は理解していますので、これはこれでしょうがないとも思っています。

例えば、私のコメントを記載していただいている、26ページ~27ページにかけては、過去のコメント並びに今回追記したコメントが緑字で書かれているわけですが、そこには、

「mM」で記載しています。「nmol」のままでも間違いというわけではなく、原著の記載に従ったということであれば、これはこれでいいと感じています。

○青山座長 ありがとうございます。それでは、事務局、これはもし差し支えなければマイクロに修正、差し支えがあればこのままとしたいと思いますので、一旦座長でお預かりして、後ほど少し議論をさせていただいてよろしいですか。ありがとうございます。では、ここにつきましては、事務局と話をさせていただきたいと思います。

たくさんの修正がありますが、次は16ページの8行目の参考の表です。遺伝毒性試験の結果で、マウス骨髄細胞を使った陽性の結果2つが、Donyaと読むのですかね。これは誰もが、この結果は妥当ではないということだったので、少なくとも参考データ以下にしようということで、削除とまでの議論がなかったので、事務局はひとまずこの記述を残して評価書（案）を作ってくださいました。それに対して、森田専門参考人から、紛らしいだけなので削除をしてはいかがかという御意見を頂戴しております。森田先生、もし御記憶が定かであれば、どうしてこのデータが信頼できないかということと併せて、簡単に御意見をお聞かせいただけたらと思います。

○森田専門参考人 この試験が評価に使えないという理由は、お送りいただいた資料の27ページ～28ページにかけて、前回の能美先生のコメントと私のコメントが記載されています。この二人からのコメントを読んでいただくと理解されると思うのですが、まず用量の適切性がよく分からない。1 mg/kgという物すごく低い用量で、しかも腹腔内投与という基本的にはヒトに対する安全性の評価をする上では適切ではない投与方法で実施されていて、しかもその低い用量から反応しています。その反応の内容が、論文の中身を見てみると、変異原性、遺伝毒性の総括の評価として適切とはとても思えない方法で実施されているところから、この試験は評価には使えないと私も判断いたしましたし、能美先生も非常に疑問に思っていたという状況でありました。

○青山座長 どうもありがとうございました。最終的に評価書になるときは、ここは削除になりますが、過去の議論の集約で27ページ～28ページに当時の議論、能美先生の意見、森田先生の意見が載っております。先生方、参画いただいている先生は思い出していただけたらと思います。このような判断について、稲見先生、伊吹先生、特に問題ないということではよろしゅうございましょうか。うなずいていただきました。

では、ここについては、そうであれば、紛らわしいだけなので削除ということではよろしいのではないかと思います。稲見先生もうなずいていただいています。ほかの先生方、これは削除で御同意いただけますか。ありがとうございます。では、ここは削除にしたいと思います。

ちょっと気になったのが、16ページの最後に表6があります。ここはとりあえず「p-Amino」の「A」は大文字になっていますが、その下、試験対象で「Salmonella typhimurium」というのは初出ではないので、「S.typhimurium」にすべきですよね。これと似たようなのが17ページで、冒頭のE.coliはE.coliでいいのですが、その下の表7で一

部「S.typhimurium」の「typhimurium」が消えてしまっている場所が2か所くらいと、E.coliの「coli」まで消えてしまっているのが1か所ありますので、ここは修正したいと思います。多分、単なるタイポだと思うのですが。稲見先生、どうぞ。

○稲見専門委員 話の腰を折ってしまいまして、すみません。それが終わってからで結構です。

○青山座長 一応これはタイポグラフィカルエラーなので修正するということで、先生方が御同意いただければ修正ということで、引き続き、稲見先生、どうぞ御遠慮なく御発言ください。

○稲見専門委員 すみません。ちょっと前に戻るのですが、表5の最初のカラムなのですが、そこにサルモネラ菌を使った試験があるのですが、この用量のところなのですが、これは「 μ g/mL」で正しいでしょうか。「 μ g/plate」の可能性があるので、御確認いただければと思います。お願いします。

○青山座長 御指摘をありがとうございます。ミリリットル当たりという結構な量の化合物を入れたことになるかなという気がしないでもないのですが、事務局、これはプレート当たりか、あるいは濃度で、確認は簡単にできますか。

○矢野課長補佐 先生、今すぐ出ないので、また確認をして折り返しさせていただければと思います。

○青山座長 では、ここは座長でお預かりして、念のため確認します。

森田先生、どうぞ。

○森田専門参考人 この点に関しましては、前回、私もコメントさせていただきました。28ページの4行目の一番上のところにコメントが載っているのですが、JECFAのも含め試験用量が μ g/mL表示となっていますが、 μ g/plateが正しいと思われます、と前回も指摘しています。事務局からは、原著の記載を用いたという形で回答が今回来ていると私は理解しています。要するに正しいかどうかはよく分からないので原著のまま記載したという状況だと思います。実際のところはJECFAの記載間違いで、プレートだとは思いますが。

○稲見専門委員 ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。事務局、どうぞ。

○矢野課長補佐 今、確認をいたしました。もしお手元にあればですが、参照資料9ですね。こちらは2ページ目になるのですが、テーブル1のところに記載がございまして、コンセンレーションが0~500 μ g/mLになっていますので、恐らく今、森田先生から御指摘いただいたとおり、前回、事務局のほうで回答させていただいたようですが、記憶になく申し訳ございません。原著を維持したものと思われます。

○青山座長 ありがとうございます。そうすると、座長としては、もし遺伝毒性が御専門の先生方が、明らかにおかしくて原著の誤植ではないかという御意見で一致するのであれば、例えば脚注で、0~500 μ g/plateの誤植の可能性があるとというようなことを一言、気になるようでしたら入れるかというところだと思うのですが、森田先生から同意いただき

ました。稲見先生はいかがですか。ありがとうございます。伊吹先生、やはりプロの目から見て、これは不自然だと考えて、今のような脚注を入れるということで御了解いただけますか。

○伊吹専門委員 不自然だとは思いますが、もしこの表が原著そのまま全て反映するものであるならば、やはりmLかなとは思いますが、脚注を入れるのであれば、特に反対はありません。

○青山座長 ありがとうございます。では、事務局、どうぞ。

○矢野課長補佐 ありがとうございます。今、我々が確認いたしましたのは参照資料9です。できるかどうかは分かりませんが、さらなる原著をもし入手することができたら、そちらを見て正しければ、そちらの表記に、もしなければ脚注で恐らく誤植ではないかということに記載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。

○青山座長 ありがとうございます。では、ここについては座長でお預かりして、今のように進めたいと思います。

17ページのブルーのボックスで寺岡先生からのコメントが記載ございます。これは先ほど冒頭で寺岡先生から直接御発言いただいたとおりで、ここにつきましても座長でお預かりして確認いたします。

17ページの最後10～11行から翌18ページの2行目まで森田先生から、ここにこういことを書くと議論が混乱するし、読者は一体これは問題があるのかないのかが、かえって分かりにくくなるだろうということで、ここの文言は削除してはいかがかという御指摘がございました。森田先生、この部分について、もし何か追加で御発言があれば、まずお伺いして、続いて、稲見先生、伊吹先生の御意見を伺ってみたいと思います。森田先生、どうぞ。

○森田専門参考人 ここの記載で一番気になったのは、8行目に「ジミナゼンについては、DNAに直接的な作用を示すという複数の報告がある」という記載がまずあって、その下にその例示的なものとして幾つか書かれているわけです。その最初に、この強い誘発性物質云々という記載があって、しかもこのジミナゼンの評価に関する結論的なところには、DNAに直接的な反応は示さないと記載しているわけです。異数性誘発物質というのは確かに今回の場合はDNAのマイナーグループに結合するという観点からは、直接的な作用とも言えるかもしれませんが、いわゆる遺伝毒性の評価でいうDNAリアクティブ、DNA反応性とは違うという観点から、ここの遺伝毒性に関するDNAの直接的な作用に関連する記載は削除するほうが、よりジミナゼンの安全性を評価する上では適切ではないかと考えました。以上です。

○青山座長 ありがとうございます。確かにいきなりこう来て、しかも今、削除候補になっている部分を残すと、何だかすごくDNAアタッキングのような印象を読者は持つと思います。この辺りについて遺伝毒性が御専門の先生方、何か御意見はございましょうか。今度は伊吹先生からお伺いしましょうか。いかがでしょう。

○伊吹専門委員 今この緑のところを消すということなのですが、それについて異論はないです。そうなってくると、この「ジミナゼンについては、DNAに直接的な作用を示す複数の報告がある」という1行が残るわけなのですが、これは残すと、ジミナゼンにはDNAに直接的な作用を示すというのが、印象に残ってしまうかなと思います。ここの1行目を残さないで、次に入ってしまうというのでもいいのかなという気もしました。以上です。

○青山座長 ありがとうございます。実は座長もちよっとそれを思ったので、先に座長が意見を言ってしまうって申し訳ありませんが、もしここの4行を削除であれば、「ジミナゼンについては、DNAに直接的な作用を示すという複数の報告がある」。それで次のパラグラフで「一方、DNAの結合メカニズムについては」というふうに、例えば冒頭にメカニズムに関する議論のところに「一方」というのを入れると、そうは言うが、という気持ちが読者に伝わるので、最低限そんなような措置をしたらどうかなというのをちょっと感じておりました。いずれにせよ、伊吹先生がおっしゃるような不自然さは、このままだと残るかなというのは、私も同じように感じております。ということで、稲見先生、いかがでしょうか。

○稲見専門委員 座長の意見に賛成です。あともう一つ、「複数の報告がある」というのを「幾つかの報告がある」とか、ちょっと弱めの表現をしてもいいのかなと思いました。以上です。

○青山座長 ありがとうございます。森田先生、どうぞ。

○森田専門参考人 私はここの読み方がちょっと違いまして、「複数の報告がある」という複数の報告は、その下に書かれているものがそうだと思うのですね。削除された部分は新たに追加された部分なので、それとは別にその下の今、青山座長が「一方」でつなげるのがいいのではないかと考えた、その「DNAとの作用メカニズム」云々と、その次の「トリバノソーマ類のキネトプラスト」という内容、あと17行目のトポイソメラーゼⅡの結合阻害、21行目のミトコンドリアDNA、それら全てが17ページの8行目にある「DNAに直接的な作用」というものという意味なのですね。そういう意図で記載されたというふうに私は理解しています。

ですので、座長が今、18ページの6行目で「一方」というふうにおっしゃられましたが、ここは「一方」よりも「すなわち」のほうがいいのではないかと考えています。そうしますと、18ページが終わった後、19ページの「これらの結果から」というのに移って、「これらの結果から、ジミナゼンは少なくともin vitroにおいて」云々というふうにうまくつながるのではないかなと考えていますが、そうすると今、読んでみると、in vitroにおいては異数性細胞を誘発すると判断できるというのは、確かに薄くなりますね。説明していて説明がつかなくなりました。

○青山座長 森田先生のおっしゃることはよく分かるのですが、直接的な作用を示すという報告があって、すなわち、こうだこうだと言っておきながら、19ページの15行目から遺伝子突然変異試験での陽性に代表される、いわゆる直接的なDNA損傷性ではないとくると、

何というか、ちょっと矛盾してしまうので、やはり、すなわちの部分は、しかしというか、こういうデータの報告はある。でも、よくよくメカニズムを見ると、というふうに何かつなげて、起承転結でいくとここからは話を転じたいですね。

そうは言っても、メカニズムを考えたらそうではないよ、DNA直接アタッキングとは考えないよという思いで、すなわちであれば、一旦これこれのデータではこういうことが見られているという程度に軽く受けておいて、その後で、しかし、と切り返して、削除してしまった部分をこのまま生かすのではなくて、直接的な影響があるかもしれないということを行っているデータはこんなものがあるよと紹介する程度に止めたほうがいいかなという気もいたしますが、森田先生、どうぞ。

○森田専門参考人 青山座長のおっしゃっていることも非常によく分かります。私の中で、こうすべきだ、こうしたほうがいいという考えはまとまっていないのですが、少なくとも17ページの8行にある「ジミナゼンについては、DNAに直接的な作用を示すという複数の報告がある」は、JECFAの記述をそのままここに持ってきているものと思うのです。それ以降、その直接的な作用の内容として、18ページの6行目からの項目が挙げられていたと記憶しています。直接的な作用という、ここで使われている言葉と、遺伝毒性で言う直接的なDNAの反応性というのは、微妙にニュアンスが違っているという背景もあります。その辺りでどういうふうにうまく言葉としてまとめるかの工夫が必要と感じています。

青山座長がおっしゃられた、直接的な作用を示すということもあるが、その内容については直接的というものは実際にこういった状況なのだよということで、一方という形で18行目の6行目からつなげるという手も確かにあるかなと感じています。中途半端なコメントとなって申し訳ありません。

○青山座長 どうもありがとうございます。私からの調停案のようで恐縮ですが、例えば今、稲見先生から頂いた言葉、「複数の」を「幾つかの」にして、さらにさらに弱めようとすると、ジミナゼンについては、DNAに直接的な作用を示すという幾つかの報告があるとされている。しかし、DNAへの作用メカニズムを見ると、ジミナゼンはこれこれであると考えられるというふうに、さらっといってしまうという形も取れるのではないかと思います。ですが、いかがでしょうか。

もしここで直ちにいい案が出ないのであれば、青山から後ほど事務局を通して、今のような文案を先生方にお示しして、それをたたき台にして、少しもんでもらうというようなことにしたいと思うのですが、如何でしょう。いずれにせよ、解釈は皆さんが一致しておりますので、そのような文脈に読めるような修正を施すということにしたいと思います。森田先生に同意いただきました。ありがとうございます。

では、ここについては、そのように取り扱うということで、いずれにせよ、DNAに直接アタックするというような報告もあるとされているのだが、でも、メカニズムをよく見ると、マイナーグループに云々かんぬんなので、これは従来から言われているような直接塩基配列を変えているわけではないというようなことが読者に理解いただけるような文言に

していきたいということです。一方的に座長と遺伝毒性の先生たちだけで話し合っているようで申し訳ございません。その他の先生方、何か議論をお聞きいただいて思いついたことなどがございましたら、どうぞ御遠慮なく御発言ください。ここまでよろしいですか。では、ここについては、そのような形で修文案を後ほど提案します。

19ページへ行きまして、先生方のコメントをいいところ取りしたような形で事務局が作った文案が、19ページの14行目からですね。11行目から続けて読むと、あるいはもうちょっと前から読むと、9行目からですかね。「ジミナゼンの直接的なDNA損傷性を評価するin vitroの復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験及びコメットアッセイ並びにin vivoの小核試験の結果が陰性であることを考慮すると、DNAのマイナーグループに結合するものの、その作用は可逆的であり、遺伝子突然変異試験での陽性に代表されるいわゆる直接的なDNA損傷性ではないと考えるのが適当である」というふうに作文していただきました。

ちょっと長いのですが、この作文で、それに対して、その他の表現としては、これは伊吹先生から頂戴したと思いますが、20ページの冒頭に2つくらい例文が出ています。この辺りで事務局案のままでよければ、それで結構ですし、もう少し練ってもいいかなという気はいたしますが、先生方はいかがですか。森田先生、どうぞ。

○森田専門参考人 ここは一番何が言いたいかというと、要するにこのジミナゼンが持っている変異原性作用、要するに異数性を誘発することとともに、その原因がDNAのマイナーグループに結合することが問題なわけですが、その結果として閾値を有するかどうか非常に問題となっているわけです。閾値のあるなしという観点からは、ICHのM7ガイドラインが非常にいい表現を使っています、これは医薬品中の不純物ですが、DNA反応性(変異原性)という表記をしているわけです。どういう内容かと言いますと、DNAに直接損傷を与え、突然変異を引き起こす可能性があり、それによって、がんを誘発する可能性があるDNA反応性物質に焦点を当てるといって、そういう記載がICHのM7ガイドラインにはあります。

要するにDNA反応性というものは、DNAに直接損傷を与えて突然変異を誘発するものだとM7では規定しているわけです。このような作用機序を有する変異原性発がん物質は、通常、細菌を用いる復帰突然変異、変異原性試験によって検出されると記述しているわけです。これでもって、そのような物質は閾値がないから問題だと言っているのですが、M7ガイドラインでは、TTCという概念を適用して、その閾値の問題をTTC以下なら問題ないよとやっているわけです。そういう観点から、DNA損傷性という言葉よりも、DNA反応性という言葉のほうが、より適切だと感じています。

私の修正案といたしましては、まず戻るのですが、19ページの4行目、5行目のところにある「DNAのコンフォメーション変化」ですが、要するにコンフォメーションという言葉を使うのか、あるいはDNAの立体配座という言葉にするのか、その辺は後ほどでも結構ですので、議論をしていただきたいということと、メインは9行目以降なのですが、私の提案としては、「留意する必要がある。」の後、「ジミナゼンはin vitroの復帰突然変異

試験、遺伝子突然変異試験及びコメットアッセイ並びにin vivoの小核試験の結果が陰性であることを考慮すると、DNAのマイナーグループには結合するものの、その作用は可逆的であり、細菌復帰突然変異試験での陽性に代表される、いわゆる直接的なDNA反応性ではない、あるいはDNA反応性物質ではないと考えるのが適当である」というふうに若干の修正が望ましいと考えました。以上です。

○青山座長 ありがとうございます。読みやすくなると思います。最後のDNA反応性物質ではない、でもいいのですが、単純にDNA反応性はないと考えられる、でもよろしいですかね。

○森田専門参考人 もちろんです。

○青山座長 長いので、なるべく短い文言にできるのであれば、短くしたいということであれば、今のようなまとめが割と読みやすくなったと思うのですが、稲見先生、伊吹先生、そのような表現でもよろしゅうございますか。稲見先生は同意いただきました。伊吹先生はいかがですか。ありがとうございます。

では、ここはそのようなことで一度、事務局、今メモはできたと思うのですが、念のため、そこを修正したものを森田先生と稲見先生と伊吹先生にお送りして、確認していただきますしょう。

もう一つ、19ページの4行目に戻って、DNAコンフォメーションというところ、ここは「DNAの立体配座を変化させ」というふうに日本語だけで表記してはいいかかというのが森田先生の御提案かと思います。どうぞ、伊吹先生。

○伊吹専門委員 ちょうど今のところが気になったので質問なのですが、このジミナゼンがマイナーグループにインタラクションすると、これはDNAのコンフォメーションが変わっているという論文というか、その証拠というものはあるのでしょうか。ここに書くということは絶対そうだということだと思うのですが、その確認というものはされているかを教えてください。

○青山座長 厳密に確認されているかどうか、事務局、何か分かりますか。おっしゃることは非常によく分かりまして、事務局どうぞ。

○矢野課長補佐 こちらは森田先生からのコメントですので、事務局が説明をするのも大変申し訳ないのですが、20ページの11行目辺りにある水色のボックスを見ていただきますと、森田先生がまさにそのところについてコメントをされておりますので、そちらを見ていただければいいかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。きっと森田先生が何かお返事くださると思います。

○森田専門参考人 あります。非常によくこの辺を研究されていまして、幾つかの論文が出ています。その中で英文は忘れたのですが、DNAの曲立が変化すると記載、要するにマイナーグループに入ってDNAの立体の形が微妙に変わるのですね。B型からZ型になるとかは忘れてしまいましたが、そういった観点によって、Topo II がうまく機能しなくなるというような解析の論文がありました。引用文献をここには入れていませんが、それがあ

るのは確かです。

○青山座長 ありがとうございます。よろしいですか。

○伊吹専門委員 ありがとうございます。

○青山座長 多分タンパクでも同じで、受容体に何らかの物質が結合すれば少し立体構造が変わるのですが、通常そのような変化はコンフォーメーションチェンジと表現されているように思います。また、例えばステロイドホルモン受容体にステロイドでないものがくっつくと、受容体のコンフォーメーションは本来のホルモンが結合したときとは微妙に違うと私は理解しております。今回の場合、A、Tリッチなマイナーグループはもともとリガンド結合領域ではないのかもしれませんが、何か物が付けば、少し立体構造がゆがむのだろかなとイメージできると思いますし、その根拠もあるということです。ここの表現は、このとおりでよろしゅうございましょうか。

そうしますと、19ページの4行目の修正は、DNAコンフォーメーションと言わずにDNAの立体配座を変化させ、と書き換えるだけにしておきますか。それでよろしゅうございしますか。では、そのようにしたいと思います。

20ページの4行目までの修文案が一応でき上がったと思いますので、最後に20ページの9行目から、「以上より、ジミナゼンは、生体において問題となる遺伝毒性は示さず、ADIの設定は可能と判断した」というふうに遺伝毒性の部分の結論にしたいと思います。ここまでのところはよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。では、ここまでは合意が得られたと思いますので、事務局、お願いいたします。

○矢野課長補佐 食品健康影響評価に至るまでの部分について、かいつまんで御説明をさせていただきます。

30ページを御覧ください。30ページ～37ページにかけまして、急性毒性試験から第3章に当たります国際機関などにおける評価まで、こちらを一気に概要を御説明させていただきます。

まず修正があった部分ですが、30ページの3行目です。こちらは森田先生からの御指摘でして、皮下投与試験だけなぜか表になっておりまして、大変違和感のある記載でしたので、こちらを文章に直しております。

次ページに行っていただきまして、31ページの29行目から、こちらは代謝物でありますp-Aminobenzamideの急性毒性試験の結果を追記してあります。

32ページ目に移っていただきまして、冒頭（1）のところですが。こちらはラットの試験なのですが、実はこちらの試験は2つ以上の試験が混合されております。ラットにジミナゼンジアセチュレート投与し、投与量を変更しながら9か月間混餌投与をしたものと、別のラットに6か月ジミナゼンジアセチュレートを混餌投与したもの。そして、この2つとも3か月で一定数を安楽死処理しておりまして、よって3か月、6か月、9か月でいろいろと見ているという、混合している試験になります。このような試験は3～9か月反復

投与毒性試験と書いたらいいよというふうに浅野委員より教えていただきましたので、表題を変えてございます。

この投与量を変更して行った試験なのですが、投与量の単位がppmとなっております。このままですとNOAELの検討ができませんので、mg/kg体重/日の単位に換算をしようと思いましたが、摂餌量が分かりませんでしたので、いつもどおりJECFAで用いている換算値を用いて換算いたしましたところ、結果が5行目～7行目の緑字となっております。JECFAはこの試験において、300～500 mg/kg体重/日で毒性兆候を示さなかったというふうに記載がありますので、300と500という数字が出てこなければおかしいのですが、残念ながら現行のJECFAの換算を用いますと、この数字が出てきません。このため、JECFAは独自の摂餌量を恐らく知っていたのだと思います。それを使用して単位換算しているということが分かりました。

この試験ですが、初回審議を行ったときは食品安全委員会でNOAELを設定しております。ですが、そもそもJECFAのほうではNOAELを設定していないということと、投与量に変更になっているということと、摂餌量が分からないということで、果たしてこの試験に対してNOAELを設定するのは適切なのかというのが事務局の疑問としてございました。したがって、大変恐縮ですが、事務局案としましては、NOAELを設定しない方向で修正案を提示しております。また、単位換算を一応して括弧には入れているのですが、混乱を招くということであれば、これを記載しないというのも手です。時間がないところで大変恐縮ですが、この点についても後ほど御審議いただければと思います。

次のページに行っていただきまして、33ページになります。(3)で9か月の亜急性毒性試験イヌがあるのですが、食品安全委員会では、6か月を超える試験は慢性毒性試験として取り扱いますので、こちらの試験は慢性毒性試験のほうに移動しております。

34ページ、12行目からです。こちらも代謝物のp-Aminobenzamideの亜急性毒性試験について追記しております。ですが、こちらは詳細が不明瞭でしたので、参考資料というふうにさせていただいております。

同じく34ページ、21行目から、こちらは慢性毒性と発がん性試験の記載になります。先ほどイヌの試験を慢性毒性試験のほうに移動させてきましたので、慢性毒性試験の結果はあるのですが、発がん性試験については試験結果がございません。24行目からは移動してきたイヌの9か月の試験になります。移動をしてしまいますと全部緑になってしまいますので、こちらは色を変えず、修正を加えた部分だけ緑色で変更履歴を残しております。基本的には亜急性を慢性に変えただけです。また食品健康影響評価の部分で御説明いたしますが、こちらの試験がPODとなります。

次は35ページ、9行目からです。こちらは生殖発生毒性試験ですが、二世代の繁殖試験が実施されておられません。生殖発生毒性試験は2つございます。詳細な説明は割愛させていただきますが、36ページ目の13行目だけ御覧ください。こちらは確認をいたしました毒性影響の記載が抜けておりましたので、事務局のほうで追記をしたところです。

最後に37ページ目になります。こちらはJECFAの評価結果を記載しております。JECFAは遺伝毒性が陰性であり、発がん性を示唆するような病変が認められず、発がん性に対する懸念はないというふうに判断しておりまして、イヌの9か月の試験をPODといたしまして、安全係数100に試験計画の不備を埋め合わせるために追加の2、すなわち200の安全係数を適用いたしまして、ADIを0~0.1というふうにしております。なお、このイヌの試験ですが、JECFAでは慢性毒性ではなく亜急性毒性、“short term”、あとは“subchronical”として記載されていることから、ここでは原著の記載を維持いたしまして、亜急性毒性試験というふうに記載しております。

説明が大分駆け足になって恐縮ですが、30ページ~37ページまで、特に修正が加わった部分につきまして、何か御意見はございますでしょうか。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。一応こちらは、ほとんどがエディトリアルな修正になりますので、評価の本質あるいは解釈には大きな影響は及ぼさないと思います。順に見ていきたいと思います。

まず急性毒性試験の結果、30ページの冒頭ですね。これは、以前は表になっていましたが、特に表にする意味もないということで、試験がたくさんあればともかく1つしかありませんので、文章でのみ記載ということにいたします。

その他、もともとの評価書（案）が十数年前のもので、一とおりの先生方が御議論くださったものではあるのですが、その後、今のフォーマットになったところで、例えば動物種を書くと系統とか性別その他も、通常は今の書き方だと明記しますので、それが不明であれば、それらが不明というようなことを括弧で補って書いていただいています。

森田先生から31ページのお尻に「以上」の言葉を「超」のほうがいいのではないかなという御指摘をいただいていますので、2,000 mg/kg体重超であったというのに修正しております。

32ページ、冒頭に亜急性毒性試験があるのですが、最初にこの評価書（案）ができた時点では、9か月くらいのは亜急性という表記にしておったようですが、現在は6か月を超えたら慢性毒性というような表記に統一しておりますので、少しエディトリアルな修正を加えています。まず、冒頭には幾つかの試験をパッケージして1つのレポートになっているものが載っています。投与期間は3か月、6か月、9か月とまちまちで、亜急性毒性試験に分類していいものと慢性毒性試験に分類すべきものとが入り混じってしまってタイトルをつけにくかったのですが、浅野委員からよいお知恵を授けていただきまして、3~9か月間反復投与毒性試験というようなタイトルにさせていただきました。

これがまた古いデータでして、少なくとも原本は1975年のようですので、今から50年近く前のデータです。我々が入手できたデータでは、ppmオーダーで混餌投与をしたということが分かりますが、体重だとか摂餌量のデータがないので、正確な被験物質摂取量は計算することができません。それで止む無く換算式に当てはめると、今の評価書の書き方で

あれば、それぞれppmの後で用量を何mg/kg体重/日というので書くのですが、この式で行くと、最高用量は4,000ppmであれば200 mg/kg体重/日ですし、6,000であれば300になるのですが、JECFAの評価書は33ページの一番頭にあります、「Daily doses of 300-500 mg/kg bw diminazene for up to nine months in the diet of rats produced no signs of toxicity.」で、300～500だと書いてあって、換算式と合いません。そこで、紛らわしいことをするくらいであれば、後づけで換算するのを止めて、ここは削除したほうがいいのではないかと事務局から説明していただきました。緑字で数字は出ておりますが、削除をしたらどうかというふうに提案させていただきたいと思います。

併せて試験の詳細があまり分からないので、最初に議論をした当時はNOAELを求めておりましたが、今回せっかく見直すのであれば、この試験からはNOAELを設定しないということに修正させていただきたいと思います。長くなりますので、まずここまでのついて、何か御意見がございましたら、どうぞ御遠慮なくお聞かせください。いかがでしょう。先生方、今のようなまとめ方でよろしゅうございますか。ありがとうございます。どうぞ。

○桑村専門委員 桑村です。35ページの2行目「前立腺の機能不全」という言葉がこれ以降も出てくるのですが、その前の「精巢の萎縮」というのはよく分かるのですが、前立腺の機能不全というところがどういった病変を指しているのかがよく分からないというのが正直なところでして、ただ、原文を見ますと確かに“dysfunction”というのを使っていますので、それしかないのかなと思いつつ、かなり古い文献でもありますし、疑問には残る点です。以上です。

○青山座長 桑村先生、ありがとうございます。ちょっと先の意見を頂戴しましたので、申し訳ございませんが、ひとまず32ページの22行目までは御同意いただけたということで、引き続き32ページ以降のお話に移りたいと思います。

1つは、以前は33ページの18行目、(3)で9か月間亜急性毒性試験としてイヌの試験を書いていたのを後ろへ持っていったというところが大きな変化です。

今、桑村先生から頂いた御指摘は、35ページの2行目ですね。上から読みますと、「60 mg/kg体重/日投与群では、脳幹及び小脳に軟化病巣が見られ、また精巢の萎縮及び前立腺の機能不全がみられた」ということであります。通常の慢性毒性でありますとか発がん性試験ですと、前立腺の機能は特に調べているわけではなくて、重量を測定して、病理組織学的な検査を実施するのであって、何で機能不全と言えるのかというのが桑村先生の御指摘だと思います。ただし、確かに原文には“dysfunction”と書いてありましたというところまで頂戴しました。我々としては、そうするとdysfunctionと原文には書いてあるのだが、前立腺の変化が見られたとか、あるいは異常が見られたとか、その程度の文言に修正するかどうかといったところかと思うのですが、先生方、いかがでしょうか。

桑村先生、もし差し支えなければ、確かに“dysfunction”とは書いてあるのだが、あまりに直訳で機能不全では少し誤解が生ずるということであれば、良い用語、異常でも何でも何かお考えはございますでしょうか。

○桑村専門委員 ほかしていただくと理解はできるので、その機能というところが気になるところなのです。異常というだけでもいいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。そうしましたら、「精巢の萎縮及び前立腺の異常がみられた」くらいにしておけば、大きな誤解もなく、所見があったということは伝わると思うのですが、いかがですかね。山本先生、島田先生がうなずいてくださっていますね。島田章則先生、どうぞ。

○島田章則専門委員 私も全く同感なのですが、恐らくこれは全く推察ですが、前立腺は精液の成分を分泌するようなことが主な役割ですので、恐らく萎縮のような、あるいは腺管の中にあまり成分が認められていないようなことを指しているのかなと。そういう意味で分からないので、異常ということで、桑村先生のおっしゃるようなことで、ほかしていただけるといいのかなと思いました。以上です。

○青山座長 ありがとうございます。では、ここの文言は「異常」という言葉にしておきたいと思います。先ほど事務局からからお話があったように、もしもADIを設定するのであれば、これがPODになる用量です。20 mg/kg体重/日です。その他、生殖発生毒性試験に至るまで、ずらずらと記載があります。

最後に37ページ、国際機関等における評価で、ここで1つお話があったのが、37ページの12行目で、先ほど伝えたとおり、JECFAはイヌの9か月間亜急性毒性試験と書いてあるのですが、我々は今日の議論で慢性毒性ということにしましたので、少し文言を補って、例えば12行目、JECFAはイヌの9か月間亜急性毒性試験、ここに括弧を入れて、「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は慢性毒性試験と記載」とでも入れたらどうかと思うのですが、如何でしょうか。こうしておけば何の試験だっけという誤解はなかろうと思いますので、そのような修正を座長として提案させていただきたいと思います。

まず生殖発生毒性試験ですが、中西先生、特に問題あるいは不自然な点、お気づきになりましたか。

○中西専門委員 特に気になった点はなかったと思います。問題ないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。では、ここまでは良いとして、最後の37ページのJECFAの結論のところで括弧で少し補うということで、先生方、よろしゅうございましょうか。そうしておけば、同じ試験を異なる言葉で表記にしているということも読者に理解していただけるとと思います。では、事務局、続きをお願いいたします。

○矢野課長補佐 では、御説明させていただきます。38ページ目を御覧ください。

まず3行目～4行目、成分の概要を記載しております。読み上げるのは割愛させていただきます。

次に5～11行目は薬物動態が記載されておまして、ラットとサルの実験をまず引用しております。ラットに健康投与した試験において、ジミナゼンの吸収は緩やかであった。サルにジミナゼンジアセチレート（40 mg/kg体重）を経口投与した実験では投与6時間後に血漿中濃度が最高に達し、消失半減期は15時間であったということで、こちらでラッ

トとサルの実験を記載しております。適用動物である牛の体内動態です。牛に筋肉内投与をした試験において投与7日までに投与量の47%が尿中に、7.1%が糞中に排出され、牛において胆汁排泄があることが示唆されたということを記載しております。さらに代謝に関しまして、さらに投与量の80%が尿中から回収され、その内訳は親化合物（74%）、p-aminobenzamidine（22%）及びp-aminobenzamide（4%）であったという代謝物の記載をしております。

12行～18行は残留試験です。牛に投与した試験を記載しております。こちらは読み上げるのは割愛させていただきます。

22行目から遺伝毒性の記載となっております。こちらは今日かなり審議を頂きまして、文言の修正も入りましたので、今後変わることになります。ですので、ここについては座長、可能であれば、再度こちらのほうで文言を練り上げたものを御提示できればと思っております。したがって、22行目～32行目までについては座長預かりとしていただければ幸いです。

34行目から亜急性、慢性毒性の記載となります。亜急性はラットに300～500 mg/kg 体重/日のジミナゼンジアセチレート（60 mg/kg体重/日）をイヌに9か月間経口投与した試験で、脳幹、小脳の軟化病巣、精巣の萎縮及び前立腺の異常が見られたという記載となっております。

39行目から発生毒性試験の結果なのですが、こちらは申し訳ございません。投与量が抜けておりまして、修正したものを読み上げさせていただきます。「ラットを用いた発生毒性試験の結果から、250 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物において体重増加抑制が見られ、胎児においては800 mg/kg 体重/日投与群で発育遅延が、1,000 mg/kg 体重/日投与群で吸胚数の増加及び胎児体重の低下が見られた」という結論を引用してくる予定です。

次のページに行っていただきまして、39ページの2行目です。こちらから結論になります。毒性試験において、最も低い用量で認められた影響はジミナゼンジアセチレートのイヌを用いた9か月慢性毒性試験における脳幹及び小脳の軟化病巣、精巣の萎縮並びに前立腺の異常であり、NOAELは20 mg/kg 体重/日であった。安全係数については、①発がん性試験が実施されていないこと、②イヌの9か月間慢性毒性試験において、脳幹及び小脳に軟化病巣など器質障害を示唆する毒性が発現していること及び③生殖発生毒性において二世代繁殖試験が実施されていないことを勘案いたしまして、当初、5としておりましたが、追加の安全係数10というふうに提示させていただいております。

以上から、ジミナゼンの毒性学的ADIは、このNOAELとして20 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、安全係数1,000で除した、0.02 mg/kg体重/日と設定することが適当と考えたということで、結論づけております。取り急ぎ、御説明はここまでになります。

先生方より頂戴したコメント及び事務局の問い合わせを簡単に御説明させていただきます。まず22行目に事務局からの問い合わせがあるのですが、こちらは訂正をさせていただきます。

JECFAでは、発がん性を示唆する病変が9か月のイヌの試験で見られなかったので、発がん性の懸念なしというふうに判断しておりました。同様の判断を食品安全委員会でもすべきかという問いかけをしたのですが、9か月という短い短期間で発がん性の評価はできないと、こちらでも浅野委員より御指摘いただきまして、事務局で調べましたところ、OECDのガイドラインでは、イヌでは2年以上の試験が必要とのことでしたので、この9か月では発がん性を評価できません。したがって、この事務局の問いかけについては、御放棄ください。

追加の安全係数について、寺岡先生よりコメントを頂戴しております。5だけでいいかというコメントでした。こちらは事務局で再度検討いたしまして、10に引き上げておりますので、これで良いか御検討ください。

最後に森田先生からのコメントを御紹介いたします。森田先生からは代謝物の安全性について言及をする必要があるのではないかというコメントを頂戴しております。事務局で過去に審議を行った成分を調べましたところ、遺伝毒性については代謝物について触れたものが複数見つかったのですが、代謝物の一般毒性について言及したものは、少なくとも近年は見られなかったところです。恐らくなのですが、親化合物を投与したら、体の中で同様の代謝物ができるとみなして、親化合物の試験を記載するにとどめたのかなというふうに考察をしているところです。

代謝物の安全性に関しまして、遺伝毒性は言及しておりますが、一般毒性に関しましては大変限られた情報しかないのですが、この中で考察を行い言及する必要があるか御審議をお願いできればと思います。

以上、食品健康影響評価の部分を御審議いただければ幸いです。よろしくお願いいたします。

○青山座長 どうもありがとうございました。では、順に見ていきますが、まずこの内容については、これまでの議論で大体データの解釈は御理解いただけていると思います。

38ページの22行目～32行目の遺伝毒性の部分につきましては、本日の議論に基づいて修正案を後ほど事務局から提案させていただくということで、細かな文言はこのままにしたいと思うのですが、基本的には文言の修正を含めて、PODとしてイヌの9か月間毒性試験、これを我々は慢性毒性試験と呼びますが、ここで得られたNOAELの20 mgを採用したいという、この部分について先生方、お考えはいかがでしょうか。よろしいですか。

私も、PODはこれ以外にないだろうと思っております。先生方の御同意が頂けましたので、それでは、このPODに対して、安全係数を幾つかにするかということを議論した後に、最後に森田先生からのコメントについて少し議論をしたいと思います。

追加の安全係数が必要だという根拠が39ページの5行目から書いてございます。

1つ目に、遺伝毒性について閾値の設定はできるであろうという議論はしたのでありますが、いずれにせよ発がん性試験が全く実施されていないという欠点があります。

2つ目に、6か月を超えているので一応、慢性毒性試験に分類されはするのですが、や

や短いイヌの長期毒性試験で、脳幹でありますとか小脳に軟化病巣などの器質障害を示唆する毒性が発現している。←すなわち、行動あるいは情動とか学習というものが何も調べられていないので、病理組織学的な異常が見られていないからと言って、その用量が今、言ったような脳の機能についても影響がないことを担保できているかどうかには少し疑問が残るという欠点があると考えられます。

3つ目に、発生毒性試験は実施してあるのですが、前立腺あるいは精巣の萎縮といった雄の生殖器官、副生殖器に異常があるにもかかわらず、繁殖毒性試験が実施されていない。

したがって、もしかすると何らかの生殖毒性があるかもしれないのだが、ここについての担保が得られていないという3つの欠点を列挙して、寺岡先生からの御指摘もあったように、追加の安全係数を10という最大値を取ってはどうかというのが今回の提案の趣旨ですが、いかがでしょうか。先生方、追加の安全係数10にするということについて御同意いただけますか。

寺岡先生、ありがとうございます。もしよろしければ一言コメントがあれば、お聞かせください。

○寺岡専門委員 いつのものだかは分からないのですが、安全係数の根拠については、まだはっきりしていないところがあると思うのですが、やはり発がん性試験が行われていなかったというのと、あともう一つ、何か不備があったりすると、安全係数として10を使っているものがほとんどのように見えるので、やはり5ということで、生殖発生毒性試験のほうで5という数値を上げている以上、もう10しか残されていないのかなというふうに思います。

○青山座長 ありがとうございます。ということで、事務局からも10で御提案いただきました。

浅野先生、どうぞ。

○浅野委員 御議論をありがとうございます。先ほど寺岡先生からも御指摘いただきましたように、追加の安全係数というのは特別な決まりがあるわけではなくて、調査会での先生方の毒性の質を見ての追加係数になります。この場合には、3つの理由の中でもイヌとラットには毒性の差が非常に大きいですし、イヌで認められた毒性というのが重篤であって、NOAELが20なのですが、脳でも見えているのですね。これはやはり10以外はないだろうということで、修正いただければと思います。以上です。ありがとうございます。

○青山座長 どうもありがとうございます。浅野委員より食品安全委員会としての御意見も追加の安全係数は10ということで、寺岡先生の御指摘と一致しております。その他の先生方も御同意いただいているという反応ですので、では、追加の安全係数は10を取って、結論はADIとして、0.02 mg/kg 体重/日としたいと思います。念のために確認ですが、見え消しになっていますので、一見0.024に見えてしまうかもしれませんが、4の字は横バーで消えておりますので、0.02です。

最後に森田先生からの御指摘です。少なくとも遺伝毒性については追加のAmes試験も

ありましたので、親化合物と恐らく主要でそのほかにはないと思われる2つの代謝物について、問題となる遺伝毒性はないということは明記させていただきました。

その他の毒性試験については、ダイレクトに代謝物を投与したものは基本的にないようですし、親化合物を投与していれば、動物の体内では代謝物は当然のことながら形成されると推測されますから、それらを含めての評価ができていると考えて、特段これ以上は、代謝物について毒性試験の記載の中に追記しないでも良いのではないかというのが、座長と事務局からのお返事ですが、森田先生、何かございますか。

○森田専門参考人 基本的には、その考えだと思うのですが、この代謝物というのは牛にしか認められていなくて、毒性試験で用いた動物種のラットとかイヌでは存在が認められていないというか、それに関する記載がないということですね。その観点から何らかのコメントが必要ではないかというふうに考えました。先生方の議論に結論はもちろんお任せしたいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。御趣旨をやや誤解しておりました。これは代謝等々に関してラット、マウスを使った実験がないので、薬物動態に若干の懸念があるかもしれないということになるのですね。事務局、ラット、マウスで代謝は見られていないのですね。

○矢野課長補佐 はい。そもそも代謝試験という試験そのものがなく、これはJECFAの評価書を用いて評価をする関係上、どうしても情報が限られるというところはあるのですが、少なくとも適用対象動物である牛の体内から出てくる代謝物については、つじつまを合わせて100%になっているものがあるので、その2つだろうということをもって、その代謝物の推察をしているところです。ラット、マウスの代謝試験については存在しておりません。

○青山座長 ありがとうございます。森田先生、必ずしもラット、マウスでは、こういう代謝物ができないという証拠もないようですので、今回の表現は、このままとさせていただきますたいのですが、御了解いただけますか。

○森田専門参考人 了解です。もちろん専門委員の先生方がそのように了解ということでしたら異論はありません。

○青山座長 どうもありがとうございます。先生方、その他、何かコメントはございますか。よろしいですか。島田美樹先生、どうぞ。

○島田美樹専門委員 今の森田先生の最初に出された御意見についてなのですが、一般に医薬品とかですと代謝物が多いですね。それについての試験が求められるというのが、今のICHの創薬のガイドラインの中に入っていて、結構この牛の今の結果で22%というふうに計算されているというのは、非常に多いのかなと思います。それについては何か一言、書いてもいいのかなという気もするのですね。というのは、私たちが口にするのは牛肉とか、そういうところを一番懸念しての話なのかなと思いますので、すごくその代謝物の量が22%とかなり多いので、代謝物について今回改めて検討をして再度、報告書を作

っているという背景について触れるという感じですかね。そういうのは必要なのかなというふうに感じました。いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。先生、そうすると、少なくとも牛では代謝物が生成されるので、我々ヒトが食品として摂取する可能性は否定できないということですね。それは事実だと思いますが、一方で、その代謝物を直接ラット、マウスに投与した実験もありませんので、何か書くとしたら、ラット、マウスにこういう代謝物ができるかどうかは分からないので、安全かどうかは分からないというようなことになってしまいませんか。そうはならないですか。

○島田美樹専門委員 普通はラット、マウスは、私たちは恐らく口にしないですよ。

○青山座長 おっしゃるとおりです。我々は、牛は食べるが、ラット、マウスは食べませんね。この代謝物がラット、マウスでできないとすると、我々は牛でできた代謝物を食べてしまうリスクがあるということになるから、安全かどうかは分からないというような議論にむしろなってしまう恐れはありませんかというのが、私の質問です。

逆に、もしきちんと調べてある物質であれば、ラット、マウスでも同じように牛の体内でできるものと同じ代謝産物があって、それでも毒性についてあるところで閾値が取れているのであれば、その代謝物込みの評価もできていますよと断言できるわけですよ。ところが、このたびはラット、マウスで、そういう代謝物ができているかどうか断言できないので、あまり深く書き過ぎないほうがいいのではないかなというのが私の意見です。もし何か書き込むとするならどう書くかというのは、ひとまず座長預かりとさせていただいて、島田先生にお願いして恐縮ですが、もし何か書くとしたらどんな記載が良いかというのを後ほどお聞かせいただくということでいかがでしょう。

○島田美樹専門委員 ありがとうございます。いろいろな不安を抱かせるというのは非常に問題ですが、事実は事実として何かどこかで示していかないといけないのかなという、そのバランスかなと思っています。すみません、ありがとうございます。

○青山座長 とんでもありません。どうも貴重な御意見をありがとうございました。

その他はよろしいですか。

では、これまでの審議を基に、ジミナゼンに係る評価をまとめたいと思います。幾つかの確認事項あるいは文言の修正がございますが、ジミナゼンに係る食品健康影響評価につきましては、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、ADIとして、ジミナゼンジアセチュレート0.02 mg/kg体重/日を採用することが適当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。各専門委員には必要に応じて御意見を賜りたいと思いますので、引き続き、よろしくお願いいたします。事務局は作業をお願いいたします。

○矢野課長補佐 私が数えていた限り、8つか9つくらい宿題がまだ残っていると思いますので、その辺りについて先生方の御協力を得ながら進めていきたいと思います。終わりましたら意見・情報の募集の手続を進めてまいりますので、さらに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て、必要に応じて、また調査会に諮りますので、この件をよろしく願いいたします。です

○青山座長 補足をありがとうございました。では、そのようなことで先生方、よろしく御承知おきください。

これで1つ目の議題が終わりましたので、森田先生はここまでで退出いただいて結構です。結局延長になりまして、大変申し訳ございませんでした。御協力をありがとうございました。

○森田専門参考人 ありがとうございました。失礼いたします。

○青山座長 本来であれば、次の議題もございましたが、少し時間を超してしまいましたので、「その他」に移りたいと思います。事務局、いかがでしょうか。

○矢野課長補佐 ありがとうございます。マホプラジンに関しましては、次回に延期ということにさせていただきます。

「その他」なのですが、大変恐縮なのですが手続の関係上、1点だけ御報告をさせていただきたいことがございます。

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に基づく報告でして、イソオイゲノールとオキシクロザニドについて御報告をさせていただきます。事前にメールで送付いたしました参考資料4に沿って御報告だけさせていただきます。これらは平成18年の食品安全委員会決定、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に基づく厚生労働省からの報告になります。これはポジティブリスト制度導入に伴いまして、暫定基準が設定されているもので、リスク評価が終了したものについて、厚生労働省が基準値の見直しを行うときに基準値案等について報告することになっているものです。

この2件につきましては、参考資料4を御覧ください。資料の説明に移ります。今回、イソオイゲノールとオキシクロザニドの2成分の報告を受けておりまして、参考資料4の3枚目を御覧ください。こちらがイソオイゲノールになります。

その次のページに行ってくださいまして、こちらにイソオイゲノールの食品健康影響評価が記載されております。読み上げさせていただきますと、イソオイゲノールのADIはAPPMAにより0.2 mg/kg体重/日、EMAによって0.075 mg/kg体重/日と設定されているとあったことが記載されておりまして、結論といたしましては、現行のリスク管理の範囲で使用されている限りにおいて、その健康評価は無視できる程度と考えられるという結論を食品安全委員会で行ったところです。

その次のページに移っていただきますと、こちらに暴露評価が記載されております。1日当たり摂取する動物用医薬品等の量のADIに対する比が、最大で幼小児で51.7%と算出されております。以上がイソオイゲノールになります。

さらに次のページに進んでいただきまして、今度はオキシクロザニドになります。こちらにも、その次のページに食品安全委員会が行いました審議の結果が記載されております。こちらにも記載のとおりですので読み上げは割愛させていただきますが、現行のリスク管理

の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響評価は無視できる程度と考えられるという結論を出しているところです。

さらに次のページに行っていただきまして、こちらに暴露評価がございます。最大の幼児で11.5%となっております。

厚生労働省からの報告は以上となります。なお、本件に関しましては、既に専門委員の先生にはメールをお送りいたしまして、コメント照会に付させていただきました。特段の御意見は頂戴していないということを御報告させていただきます。

以上で説明は終わりです。

○青山座長 ありがとうございます。ただいまの御報告は、既に先生方にはメールでお伝えしているところです。我々の作業に対して、厚生労働省からのフィードバックということで御報告いただいたというふうに御理解ください。もし何か御質問等があれば、追って事務局にメールなり、お電話なりでお尋ねいただければと思います。

では、事務局、その他はございますか。

○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。

○青山座長 ありがとうございます。それでは、これで第251回「動物用医薬品専門調査会」の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。御協力に感謝いたします。

(了)