

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 173 回) 議事録

1. 日時 平成 26 年 12 月 12 日 (金) 10:00～11:48

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品 (ジメトリダゾール) に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

青山専門委員、石川さと子専門委員、小川専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、
舞田専門委員、松尾専門委員、山手専門委員、吉田和生専門委員、吉田敏則専門委員、
渡邊専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員長、三森委員、山添委員

(事務局)

東條事務局次長、山本評価第二課長、高崎評価調整官、
関口課長補佐、福永評価専門官、中村係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (平成 26 年 12 月 11 日現在)

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書「ジメトリダゾール」

参考資料

6. 議事内容

○山手座長 おはようございます。

それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 173 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたしたいと思います。

本日は、青木専門委員、石川整専門委員、川治専門委員、須永専門委員、能美専門委員、宮田専門委員、山崎専門委員の 7 名の方が御欠席でございます。11 名の専門委員で議事を進めていきたいと思っております。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第 173 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配布されていますので、ご覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より、議事、資料等の確認をよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐　事務局でございます。

専門委員の先生方におかれましては、本日も非常にお忙しい中、早朝から御出席いただきまして、まことにありがとうございます。

それでは、本日の議事、資料について確認させていただきたいと思います。

本日の議事でございますが、動物用医薬品 1 品目に係る食品健康影響評価と、その他でございます。

次に、資料の確認をお願いいたします。資料につきましては、先ほど御紹介いただきました、本日の議事次第、委員名簿、座席表をつづっております二枚紙。

資料につきましては、資料 1 と 2、参考資料、机上配布資料をお配りしております。

資料 1 でございますが、昨日現在のリスク管理機関からの評価要請の状況と、その審議の状況について、取りまとめたものでございます。

資料 2 につきましては、動物用医薬品ジメトリダゾールの評価書案でございます。

参考資料といたしまして、ジメトリダゾールの海外評価等をまとめた紙ファイル、背表紙に第 173 回動物用医薬品専門調査会参考資料と書かれているものでございますが、こちらにつきましては、お一人に一冊ずつお配りをしております。

そのほか、机上配布資料ということで三種類、御用意させていただいております。

机上配布資料 1－1 は「『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」という厚生労働省からの報告でございます。

机上配布資料 1－2 は「食品健康影響評価の結果の通知について」ということで、こちらから厚労省に通知しましたジクラズリルの評価結果でございます。

机上配布資料 1－3 は「『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』について」でございます。

お配りしている資料につきましては、以上でございます。

不足等がございましたら、事務局までお知らせいただきますよう、お願いいたします。

○山手座長　ありがとうございます。

それでは、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」、平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定に基づき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。

○関口課長補佐　それでは、御報告いたします。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から御提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、平成 15 年 10 月 2 日の委員会決定の 2 の（1）に規定いたします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方はいらっしゃいません。

以上でございます。

○山手座長 提出いただきました確認書について、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、早速、議題(1)に入らせていただきます。動物用医薬品ジメトリダゾールに係る食品健康影響評価です。

それでは、事務局、説明をよろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、御説明いたします。資料2の御用意をお願いいたします。

このジメトリダゾールにつきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入に際して、食品において不検出とされる成分であると設定された動物用医薬品の用途があるものでございます。3ページの審議の経緯にございますとおり、2012年に評価要請がございまして、今回御審議いただくというものでございます。

5ページに「I. 評価対象動物用医薬品の概要」とございます。このものは寄生虫駆除剤・抗原虫剤として使用されているものでございまして、一般名、化学名、分子式、分子量、構造式につきましては、記載のとおりでございます。

23行目に「7. 使用目的及び使用状況」を記載しております。このジメトリダゾールは、5-ニトロイミダゾール類に属するものでございまして、本剤の作用機作ではございませんが、類縁のメトロニダゾールの作用機作がございしますので、こちらについて参考という形で追記をさせていただいております。原虫又は菌体内の酸化還元系によって還元されて、ニトロソ化合物に変化し、抗原虫あるいは抗菌作用を示すということでございます。

28行目、JECFA、EMA、APVMAの評価書によりますと、海外では七面鳥、ハト、牛、豚の疾病の予防・治療に用いられるということでございます。

34行目にありますとおり、日本では、ヒト用、動物用医薬品、いずれも医薬品の承認はございません。

35行目にありますとおり、食品において不検出だとされる農薬等の成分となつてございます。

はじめに「1. 国際機関等における評価」について御説明させていただければと思いますので、33ページをお願いいたします。

3行目から「(1) JECFAにおける評価」でございます。JECFAにおきましては、1990年に評価書が公表されております。JECFAに提出されております変異原性試験、遺伝毒性試験に関しましては、*in vitro*及び*in vivo*のほ乳動物を用いた試験系で、変異原性を示さないということでございました。JECFAはラットにおける乳腺腫瘍の増加の発生、これに関しては変異原性を示さないという判断になっておりますので、遺伝毒性によるものではないと考えております。しかし、可能性のある発がんメカニズムを示唆する証拠は提出されていないということです。

このため、9行目にありますとおり、JECFAはNOELが得られてはいるのですが、11行目の第二種の動物を用いた発がん性の試験の結果がないということで、このラットの試験の結果

のみに基づいて ADI を設定することはできないとしております。

15 行目から「(2) EU (EMEA 及び SCAN) における評価」でございます。EU では EMEA と動物栄養に関する科学委員会 (SCAN) の二つの機関において評価を行っております。

18 行目が EMEA の情報でございますが、こちらは評価書が 1996 年に公表されております。EMEA は、ジメトリダゾールの代謝試験、こういったものが十分なものではなかったということでございますが、21 行目の後半からありますとおり、ジメトリダゾールの相当量が代謝されて、生成された代謝物が迅速に消失するということから、24 行目にありますとおり、MRL を一度設定しております。

25 行目、その後、発がん性に関する資料が追加されたようでございます。試験でみられた発がん性、ラットにおける良性乳腺腫瘍でございますが、こちらに関してはプロゲステロンの濃度上昇によるものではないかというような内容の資料であったということです。EMEA はこのプロゲステロン濃度は雌のみの上昇、この乳腺腫瘍は雌雄両方にみられているということで、乳腺腫瘍の発現にこのプロゲステロンの関与があるものではなく、偶然に発生した可能性があるという判断をしております。

35 行目、最終的に EMEA では NOEL が特定できないことを理由に、ADI が設定できなかったとしております。

37 行目、動物栄養に関する科学委員会での審議結果でございます。

40 行目、少数の意見であると評価書に脚注がついているのですが、ジメトリダゾールは遺伝毒性発がん物質ではないという判断をしております。

そのため、閾値はあるだろうということで、この科学委員会は 122 週間の発がん性試験の NOEL に安全係数 1,000 を用いて毒性学的 ADI を算出している状況でございます。

この毒性学的 ADI の取り扱いにつきましては、現在、リスク管理機関に確認中ではございますが、現在の EU の MRL リストでは、このジメトリダゾールは “Prohibit substance” というところに入れられておりますので、実際のところは使われていないと考えられております。

8 行目から「(3) 豪州 (APVMA) における評価」でございます。豪州では 1980 年代と 2007 年に評価を行っております。1980 年代での評価では、この豪州はラットの発がん性試験の NOEL をもとに ADI を算出しております、安全係数 2,000 を用いております。この安全係数を用いた理由は、データが不完全ということであったということでございます。

しかし、14 行目にありますとおり、複数の国でジメトリダゾールの食用動物への使用の中止、発がん性が未解決、投与動物の残留の消失を取り巻く不確かさといったところから 2002 年から再評価を始め、2007 年に最終的に、試験の不足は重大であって、設定した ADI は支持できないとしまして、設定した ADI を削除しております。こういった中で日本におきまして、ボジリス導入時に不検出となった次第でございます。

それでは、7 ページをお願いいたします。「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」でございます。

12 行目から、薬物動態試験ということで、豚、七面鳥のデータを取りまとめております。

14 行目、ジメトリダゾールは実験動物及び対象動物の両動物種において消化管から吸収され

るということでございます。

17 行目、豚を用いた投与試験をもとに算出されました経口吸収率は、少なくとも 43.1%以上と考えられております。この吸収率につきましては、宮田先生、山崎先生に御確認をいただいております。

22 行目から、排泄ということでございます。豚を用いた[*N*-methyl-¹⁴C]ジメトリダゾールの試験が行われておりまして、投与後 7 日間で尿、糞中、呼気中にそれぞれ排泄されております。尿と糞中ではほぼ同程度という結果でございます。

30 行目からも同じように、経口投与による投与試験が行われておりまして、投与 4 時間では投与量の 40～60%が排泄されるということ。75%が尿であったということが報告されております。

8 ページの 4 行目からが、七面鳥のデータでございます。まず一つ目でございますが、2 種類の放射標識のジメトリダゾールを用いて実施されておりまして、投与後 3 日間で尿中から投与放射活性の約 80%近くが回収されております。

11 行目からの試験では、二つの試験法、ポーラログラフ法と比色法で、それぞれ総排泄物からの回収率を検討しておりますが、同程度という結果になっております。

17 行目からがラットを用いた代謝の試験でございます。こちらにも[*N*-methyl-¹⁴C]ジメトリダゾールを用いて実施されております。大部分のジメトリダゾールは速やかに代謝され、A と B という代謝物を生成するということでございます。この代謝は 2-メチル基の酸化及びニトロイミダゾール環の分解を介するというので、ラットにおける代謝は定性的に豚と同様ということでございます。こちらの修文につきましては、石川さと子先生からいただいております。

27 行目からが、豚における代謝試験でございます。こちらにも[*N*-methyl-¹⁴C]ジメトリダゾールを用いて、尿中代謝物について調べております。

31 行目、尿中代謝物の割合でございますが、代謝物 B が多くなっております。

33 行目、豚では、抱合は主要な代謝経路ではないということでございます。尿中放射活性の多くはピリミジン塩基あるいはタンパク質、こういった単純な天然由来化合物等の低分子量の化合物として存在するということが推定されてございます。

33～36 行目にかけまして、波線をつけさせていただいておりまして、9 ページの 1 行目のボックスにありますとおり、訳の御確認をお願いしておりました。山崎先生から確認しましたというコメント、宮田先生、石川さと子先生から、それぞれ修文をいただいております。

9 ページの 3 行目からが、豚を用いた[*N*-methyl-¹⁴C]ジメトリダゾールの投与試験でございまして、組織中の代謝物について調べております。結果を表 1 に示しておりますが、腎臓、筋肉内では代謝物 A を中心に検出されております。

13 行目、同じく豚の試験でございますが、投与 17 時間後に検出された代謝物は、筋肉中の代謝物 A のみであったということでございます。

19 行目、豚の代謝についてまとめておりますが、豚におけるジメトリダゾールの代謝経路は 2-メチル基が酸化され、代謝物としてヒドロキシメチル体、これは代謝物 A に該当するもので

ございます。それから、カルボン酸、これは代謝物 B に該当するものだと思いますが、こちらが生成する経路と、5-ニトロ基が還元されて 5-アミノ体が生成する経路が考えられておりまして、この 5-アミノ体は速やかに分解されて、ニトロイミダゾール環が開裂すると考えられております。こちらも修文は石川さと子先生にいただいております。

10 ページの 4 行目からが、七面鳥を用いた代謝試験でございます。こちらは標識体と非標識体のジメトリダゾールを使って尿中の代謝物を調べております。尿中代謝物に関しまして、尿中総排泄量に対する割合は、11 ページの表 2 にお示しさせていただいております。また、七面鳥におけるジメトリダゾールの代謝は図 2 にお示しさせていただいております。表にありますとおり、尿中代謝物に関しましては、代謝物 C という、代謝物 A が硫酸抱合されたものが多く検出されております。

11 ページの 8 行目、総残留物の毒性をさらに解明しようという試みが行われたということで、この中では放射活性が単純な低分子化合物と同様に細胞中の高分子と関連しているということがわかったということでございます。ジメトリダゾールの代謝によって 5-ニトロ基が還元されて、イミダゾールが断片化し、共有結合した残留物が生成するということでございます。こちらも修文は石川さと子先生からいただいております。

13 行目、七面鳥における可食部組織、こういったところのジメトリダゾールの残留物の代謝プロファイルは十分に行われていないということでございまして、¹⁴C 標識を用いた試験も行われてはいるのですが、この試験方法が確認されたものではなかったということで、結果は決定的なものではなかったということでございます。

12 ページの 2 行目にありますが、類縁のメトロニダゾール、イプロニダゾール、こちらはいずれも 5-ニトロイミダゾールに属するものでございますが、こちらの主要代謝物は試験された全ての動物で質的に同じであったということでございますので、こちらの七面鳥におけるジメトリダゾールの代謝経路も恐らく豚におけるものと同様と考えられたということでございます。

こちら 2~6 行目にかけまして、波線をつけさせていただいております、訳の御確認をお願いしておりました。山崎先生からは確認しましたというコメント、宮田先生、石川さと子先生から、それぞれ修文をいただいております。

12 ページの 10 行目、こちらは FAO のデータをもとに、19 行目からは豪州のデータをもとにしておりますが、いずれも懸念事項としましては、ジメトリダゾールの分解物としてアセトアミドが生じる可能性があるということ。活性代謝物あるいは代謝物中間体、こういったものが組織中にあるタンパク質や核酸、こういった生体成分と反応して結合残留物が生成するのではないかとことが指摘されているところでございます。こちらはいずれも石川さと子先生から修正をいただいております。

27 行目から「2. 残留試験」でございます。

一つ目の試験でございますが、¹⁴C 標識体を用いて実施されており、総残留濃度は表 3 にお示しさせていただいております。6 時間後と 17 時間後とでは、かなり漸減しておりますが、投与量が異なっておりますので、一概には言えない部分がございます。

4 行目からも同じように ^{14}C 標識体を用いた試験でございます。結果を表 4 にお示ししておりますが、168 時間後でも肝臓、腎臓、筋肉、脂肪で一定の総残留濃度が検出されております。特に豚肉（生検）の 48 時間、72 時間で得られている値と 168 時間後の筋肉の値は結構近いという結果になっております。

12 行目からは非標識体を用いた飲水投与による残留試験でございますが、こちらにおきましては、休薬期間 0 日のみで残留が検出されておまして、それ以降は ND になっております。

13 ページの最終行、22 行目からも同じように試験が行われております。こちらは混餌投与で行われておりますが、休薬期間 2 日の皮膚のみで検出されたという結果でございます。

14 ページの 9 行目から、3 本目の試験でございます。こちらでも休薬期間 0 日で検出されており、それ以降は ND になっております。

18 行目からの子豚の試験の結果は表 8 にお示しさせていただいております。こちらにも投与終了 12 時間後まで代謝物 A が検出されておりますが、それ以降は親化合物のジメトリダゾール、代謝物でいずれも ND になっております。

15 ページの 6 行目からが鶏の残留試験でございます。

7 行目からが一本目の試験でございますが、三種類の投与方法で調べられております。そのうちの二つの試験では休薬期間 0 日までの検出であって、それ以降は ND、かなり低用量の混餌投与を行った試験方法 B におきましては休薬 0 日から ND という結果でございます。

17 行目からも残留試験が行われておりますが、こちらは鶏卵について測定されております。アルブミン、卵黄、全卵について調べておりますが、最終投与 4 日後まで検出されております。

16 ページの 3 行目からが七面鳥の試験でございます。3 行目の試験でございますが、2 種類の標識体を用いて実施されております。組織中残留濃度はいずれも検出限界であったという結果でございますが、この試験につきましては、14 行目の【事務局より】というボックスにありますとおり、単位の記載がございませんでした。こちらにつきましては、もと文献も入手できないということで、この試験の取り扱いについて御意見をお願いしております。

宮田先生からは、単位の記載がないということなので、参考データあるいは削除をしてもよいのではないのでしょうかというコメント。山崎先生からは、この 16 行目からある試験の検出限界、ポーラログラフ法ですが、こちらのほうで検出限界が $\mu\text{g/g}$ なので、その単位と推定されるというコメントをいただいております。この試験の取り扱いについて、御助言をいただければと思います。

16 行目からの二つ目の七面鳥の試験でございます。結果は表 11、表 12 にお示しさせていただいておりますが、休薬期間 24 時間後、用量が高いものでは、表 12 のほうですと 96 時間後までジメトリダゾールは検出されております。

17 ページの三つ目の試験でございます。こちらは飲水投与で行われておりますが、休薬期間 1 日後の肝臓以外は全て ND になっております。

16 行目から混餌投与試験が行われておまして、結果を表 14 にお示しさせていただいておりますが、こちらは 7 日間の混餌投与群で、休薬期間 1 日後の皮膚で検出された以外は ND、

10 週間の混餌投与群で、休薬期間 0 日後のみで検出されております。この群の休薬期間 1～7 日後の皮膚の値につきましてはアスタリスクをつけておりますが、試料が汚染されていたと考えられたということでございます。

18 ページの 10 行目からが七面鳥、豚を用いた ^{14}C 標識ジメトリダゾールの経口投与による試験から、結合残留物について検討したということでございます。こちらにつきましては、結合残留物の生成については不明であったということでございます。

15 行目にありますとおり、治療用量を用いた消失試験が行われ、ジメトリダゾール、主要な水酸化代謝物が分析されたということでございます。こちらにつきましても、生体内変化に関する情報は不十分で、マーカー残留物あるいは標的組織を特定することはできなかったということでございます。

以上、薬物動態、残留まではここまででございます。お願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

5 ページ、ジメトリダゾールということで記載されていますように、寄生虫駆除剤・抗原虫剤ということです。

35 行にありますが、ポジティブリスト制度導入に際しては不検出ということで規定されているということです。

また、ほかの国際機関での評価も紹介していただきましたが、基本的には ADI の設定はできなかったという記述になっているようです。

それでは、7 ページの薬物動態試験のところから審議に入っていきたいと思います。このあたり、吸収、排泄とありますが、ご覧になっていただいて、何か御意見あるいは審議すべきことがあったら、御提案いただきたいと思います。本日は宮田先生、山崎先生のどちらも御欠席ということですので、事務局に対する御意見はいただいているというところです。

山添先生、お願いします。

○山添委員 その前に 5 ページの 24 行目からの文章ですが、「本剤の作用機序ではないが」というのは間違いではないのですが、作用機序の話をしているので、本剤自身の作用機序ではないという意味なので、本剤の作用機序は明確ではないが、類縁の物質ではこうなっていますとしておいたほうが、意味合いとしては間違いはないのではないかと思います。

○山手座長 事務局、よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 ありがとうございます。

○山添委員 その代謝のところで、8 ページの 17 行目から始まるラットの代謝試験のところですが、最初に「大部分のジメトリダゾールは速やかに代謝され」となっていますが、代謝されるのだったら全部行くので、「大部分の」は要らないと思います。

22 行目に「を形成し」と書いてありますが、これは代謝物なので、二つの A と B というものに変換されるとかいう日本語のほうが読みやすいかと思います。

23 行目、「この代謝 2-メチル基の酸化及びニトロイミダゾール環の分解を介することを示した」と書いてありますが、分解を示唆した、ぐらいかなと思います。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

このあたりは石川さと子先生からも修文をいただいておりますが、今の御提案はいかがでしょうか。

○石川さと子専門委員 御提案いただいたとおりに直すとわかりやすくなってよいと思います。ありがとうございます。

○山手座長 そのほか、8 ページの下豚の代謝試験、このあたりも石川さと子先生、宮田先生からも御修文をいただいております。

9 ページの上、訳文に関しても山崎先生から御確認をいただいております。

9 ページの 19 行あたりに代謝経路についての重要な記載があるかと思えます。

さらに続けさせていただきますが、11 ページの七面鳥の試験の続きと、12 ページの 25 行目まで、このあたりは特に 12 ページの 19~25 行あたりで、総合的に考えてというところの記載。このあたりは石川さと子先生から修文をいただいておりますが、何か追加のコメントあるいは審議すべきことがありましたら、御提案いただきたいと思います。いかがでしょうか。

○石川さと子専門委員 文言の件ばかりで申しわけないのですが、追加で気になったところで、8 ページの 35 行目に「天然由来化合物」という言い方があります。このほかにも幾つか天然成分という言葉があるのですが、対象となっている化合物を見ると、天然由来ということ意味合いが違うかと思いました。別のところでは生体成分とか、そのような言葉を使っていますので、ここも生体成分ないしは生体由来の化合物とか、そのような言い方のほうがよろしいのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。生体成分由来という形のほうがよいでしょうか。

○石川さと子専門委員 生体成分とすれば、由来はなくても、生体成分等のということでもよろしいかと思います。

○山手座長 わかりました。それでは、事務局、修文をよろしくお願いいたします。

○山添委員 単純な低分子化合物というのは両方重なっているので、要らないですね。

○石川さと子専門委員 そうですね。

○山手座長 それでは、12 ページの残留試験の上あたりまで、何か追加のコメントあるいは審議すべきことがありましたら、もう一度御提案を願いたいと思いますが、よろしいでしょうか。

山添先生、お願いします。

○山添委員 石川先生が直してくださった 12 ページの 24 行目のところで「イミダゾールが開裂により発がん物質として知られているアセトアミドが生じる可能性がある」と書いてあるのだけれども、アセトアミドの構造がどこにも出てこないですね。どこかに入れられれば、入ると本当はわかりやすいのだけれども、どこに入れようかと思うと、直接その論文ではないのですが、10 ページの図 1 がありますね。

10 ページの図 1 の左側の縦の列の二つに分かれているところで、*N*-メチルアセトアミドとギ酸ができて、Formic Acid と書いてあるところがあります。そこから 1 本横に引っ張ればア

セトアミドができてよいのだけれども、本当に行くか証明がないのですね。多分そこに行く可能性は考えられるのですが、どうしたものか。構造はあったほうがよいのだけれども、よくはわからないので、石川先生と宮田先生と考えていただきたいと思います。

○山手座長 御提案をありがとうございます。それでは、これは石川さと子先生と関連される宮田先生、山崎先生のあたりで事務局を通じて議論をしていただいて、必要であれば加えるということと、不確定であれば、書けないのかなとは思いますが、最終的には座長あずかりという形で修文をしていきたいと思っておりますので、よろしいでしょうか。よろしくお願いいたします。

それでは、12 ページの 27 行の残留試験、このあたりを御説明いただきました。13 ページ、14 ページ、15 ページとありますが、16 ページの「(3) 残留試験 (七面鳥)」の上のあたりまで、何か追加のコメントあるいは審議すべきことがありましたら、お願いしたいと思います。

ないようでしたら、16 ページの七面鳥の残留試験、最初の試験になりますが、事務局からデータの扱いをどうしましょうかという御意見が来ています。宮田先生のほうは単位が確認できないので削除してよいのではないかなということと、山崎先生は以下の試験から ppm (μg/g) が推定されるということになっていますが、推定されるということではっきりしないということになれば、削除がよいのかなとは思いますが。このあたりは石川さと子先生、何か御意見があれば、どういたしましょうか。なくても次の試験で状況はわかると思いますが、よろしいですか。

それでは、これは座長の判断というのはあれですが、はっきりしないということも含めて、削除で進めていただければと思います。そのほか、専門委員の先生方から何か御意見があれば、ないようでしたら、そのようにさせていただきたいと思っております。

それでは、続きまして、16 ページから 18 ページの上、遺伝毒性試験の上のあたりまで、特段コメントあるいは御意見等は来ていませんが、何かありましたら追加のコメント等をいただきたいと思います。よろしいでしょうか。

薬物動態試験と残留試験のところまで何かそのほかにありましたら、御提案いただきたいと思います。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、18 ページの遺伝毒性試験からの御説明をよろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 18 ページの 24 行目から「3. 遺伝毒性試験」でございます。

結果は 19 ページの表 15、16 にお示しさせていただいております。

20 ページの 2 行目から記載しておりますが、ジメトリダゾールは *in vitro* のニトロ還元酵素活性を有する細菌株を用いたものでは陽性、ニトロ還元酵素欠損株を用いたものに関しては陰性という結果を示しておりますので、ジメトリダゾールの遺伝毒性にニトロ還元酵素が関連しているということが考えられております。

7 行目にありますが、*in vitro* のヒトリンパ球を用いたコメットアッセイにおいては陽性となっております、こちらにつきましては好気性下の S9 非存在下で行われておりまして、有意に用量依存的な DNA 損傷がみられたとのことでございます。この DNA 損傷につきましては、S9 存在下ではみられなかったということ。また、嫌気性下でこの反応は減少し、抗酸化物質によっては消失するというので、これらからはジメトリダゾールは酸化的な DNA 損傷を

誘発し、嫌気性下とは異なる機作を示すことが考えられ、ヒトでは好気性下で遺伝毒性を示す可能性が示唆されたとしております。

14 行目からありますとおり、*in vitro* の CHO 細胞を用いた試験、CHL 細胞を用いた試験、*in vitro* の全ての試験、これらは陰性でございます。したがって、16 行目にありますが、ジメトリダゾールが *in vivo* では遺伝毒性を示さない可能性が示唆されるとしております。

17 行目になりますが、類縁のメトロニダゾールについては、ヒトに DNA 損傷を起こすことが報告されているということで、21 行目にありますとおり、ジメトリダゾールが生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性については判断できなかったとしております。

当初、事務局案のほうでは「否定できないと判断した」と記載させていただいておりました。内容につきましては 20 ページの 23 行目のボックスにありますとおり、御確認をお願いしておりました。

能美先生からは、通常であれば *in vivo* が全て陰性なので、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと判断したとなると思いますが、今回の場合は類縁のメトロニダゾールについて、ヒトに DNA 損傷を起こしたという報告があるということから、生体にとって遺伝毒性を示す可能性は否定できないと考えられるということでございます。ただ、ジメトリダゾールはメトロニダゾールに比べて遺伝毒性は弱いと考えられますというコメントをいただいております。なお、この「否定できない」という表現につきましては、21 ページにございますが、「判断できなかった」でもよいと思いますというコメントもいただいております。

その次に【事務局より】ということで、海外評価書では遺伝毒性に関しては余り記載がなかったということもございまして、否定できなかったという表現は強過ぎるかということで、判断できなかったという表現にしていかがでしょうかということでお伺いをさせていただいております。

こちらにつきましては、寺岡先生から、事務局案に賛成しますというコメント、石川さと子先生からはメトロニダゾールの DNA 損傷が報告されていること、あるいはコメットアッセイで陽性がある。こういったものをみると遺伝毒性がないとは言い切れないということもあり、事務局案の判断できないという表現は適切というコメントをいただいております。

21 ページの 2 行目からが「4. 急性毒性試験」で、LD₅₀につきましては表 17 にお示ししております。

急性毒性における内容でございますが、10 行目にありますとおり、経口投与によるものは低いということでございます。マウス、ラットの両動物にみられた臨床所見としては、鎮静や呼吸停止による死亡でございました。

13 行目からが「5. 亜急性毒性試験」でございます。

まず、1 本目の試験でございます。ラットを用いた 2 か月間の亜急性毒性試験で、経口投与で行われております。

17 行目にありますとおり、こちらはプロゲステロンの量について測定されており、雌で上昇したという報告でございます。

19 行目からありますが、本試験の申請者はホルモンの上昇、プロゲステロンの上昇につきましては、ラットの発がん性試験でみられた良性乳腺腫瘍の増殖を招いたのではないかと考察をしたということでございます。雄のほうでは、このプロゲステロンの濃度に変化はないという結果でございます。こちらの修文につきましては、山手先生、三森先生からいただいております。

この試験でございますが、ホルモンの値に関する内容ということなので、参考データという形にさせていただいております。

22 ページの 6 行目からが、ラットを用いた 3 か月間の投与試験でございます。こちらでございますが、内容的には臨床症状、体重増加量、尿検査、こういったものでは投与の影響は報告されていないということでございます。ただ、動物数がとても少数だったという報告がされてございまして、この動物数が少ないということ、詳細が不明だということから、内容が乏しいので参考データとさせていただいております。

14 行目からが、ラットを用いた 13 週間の亜急性毒性試験の結果でございます。こちらは混餌投与で行われております。

18 行目からありますとおり、最高投与量で運動失調あるいは斜頸、興奮、痙攣がみられて、死亡もあったということでございます。

21 行目、0.8%以上投与群の雄で尿中にアルブミンが排泄。病理所見としましては、投与群で精巣、卵巣、心筋に所見が得られたとなっております。

最終行にあります、JECFA では神経系の臨床症状が最低用量からみられたことが報告されております。

23 ページの 3 行目に【事務局より】と書かせていただいておりますが、この試験を参照しました JECFA、豪州の評価書で、それぞれ所見が得られた投与群が異なっておりました。もとの資料につきましては、非公表 (unpublished) ということもありまして、詳細が確認できない状況ですので、この試験に関する取り扱いについて、お伺いをさせていただいております。

山手先生、吉田敏則先生、松尾先生、小川先生からは、参考データでよいという御意見をいただいております。したがって、この試験は参考データにさせていただいております。

23 ページの 5 行目からが、イヌを用いた 4 週間の亜急性毒性試験で、混餌投与で実施されております。

9 行目にありますが、最高投与量で摂餌量の著しい減少、雌で運動失調がみられております。病理組織学的検査では、肺の間質組織の増殖、あるいは尿管に混濁腫脹がみられております。

一点御確認いただきたいのが、16 行目に「空気間隙」とあり、※をつけさせていただいております。24 ページの上のボックスにございますが、こちらの「空気間隙」につきまして、専門委員の先生から修正をいただいております。山手先生から「肺胸腔」、吉田敏則先生からは「気道」、小川先生からは「気腔（肺胸腔）」といただいております。こちらはどのように修正したらよいか御検討をいただきますよう、お願いいたします。

病理所見が続けてございますが、24 ページの 1 行目、雄の精巣で精子細胞の変性あるいは精

細管の萎縮がみられております。

6 行目からは、JECFA 評価書で報告されている内容でございます。

9 行目に【事務局より】とありますが、こちらにみられました毒性所見につきましても、JECFA 評価書、豪州資料で投与群が異なっている状況でございます。そのため、この試験についての取り扱いをお伺いさせていただいております。4 人の先生からは参考データでよいというコメントをいただいております。

11 行目からが、イヌを用いた 3 か月間の投与試験でございます。こちらは強制経口投与で行われておりまして、一般状態で興奮状態の亢進があったということ、あるいは筋肉拘縮がみられたことが報告されております。こちらの試験につきましても、投与動物数が各群雌雄 1 匹で、試験の詳細も得られなかったということで、参考データとさせていただいております。

25 ページ 1 行目、こちらはイヌを用いた 13 週間の亜急性毒性試験で、1 本目の試験でございます。6 行目にありますように、66 mg/kg 体重/日投与群で運動失調あるいは痙攣がみられたとのことでございます。また、最高投与量の 132 mg/kg 体重/日投与群でも死亡あるいは安楽死処置がされております。症状につきましても、66 mg/kg 体重/日投与群のものと同じですが、その症状はより早期で、より高度かつ長時間ということでございました。

13 行目からの【事務局より】で、この試験の取り扱いをお伺いさせていただいております。この試験につきましても、参考データでよいというコメントを 4 人の先生からいただいております。

15 行目から、イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験の 2 本目でございます。20 行目にありますとおり、臨床症状、体重、摂餌量、尿検査を行っており、投与に関連した影響はみられなかったとなっております。こういったことから 23 行目にありますように、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会としまして、NOAEL は最高用量である 40 mg/kg 体重/日であるという記載をさせていただいております。

25 行目からの【事務局より】で、本試験について NOAEL 等を設定してよいかどうかの御確認をお願いさせていただいております。吉田先生、小川先生、山手先生からは設定してもよいのではないかと御意見。寺岡先生からはデータ不詳として、この①のほうの試験を参考データとしたとするのであれば、この②のほうも参考データとしたらよいのではないのでしょうかというコメントをいただいておりますので、御議論をお願いいたします。

26 ページの 2 行目からが「6. 慢性毒性及び発がん性試験」でございます。三試験報告されておりますが、これらはいずれも 1970 年代に実施されているものでございます。その当時のガイドラインの要件には合致しているということでございますが、現行の発がん性試験のガイドラインには準拠していないということでございます。

まず、「(1) 46 週間発がん性試験 (ラット)」でございます。こちらは雌のみを用いて、投与量の設定は 1 用量のみとなっております。気道感染を制御するというので、11 行目にありますとおり、バイシリンという抗生物質、これはペニシリン系のものでございますが、こちらを投与して実施されております。

観察時点でございますが、投与終了 20 週後に行われております。13 行目の後半からありますように、投与群で良性乳腺腫瘍が明らかに増加した。1 匹当たりの平均乳腺腫瘍数が投与群で増加したという結果でございます。悪性腫瘍はみられなかったとのことです。17 行目の後半にあります、66 週間のみの本試験では発がん性について決定できなかったとなっております。

19 行目、この系統につきましては、通常、乳腺腫瘍の高い発生率を有している。

21 行目、JECFA の評価でございますが、投与群では乳腺腫瘍の発生率が有意に増加したと記載されております。

28 行目からの【事務機より】で、この試験の取り扱いについて、お伺いさせていただいております。山手先生、吉田先生、小川先生から参考データでよいのではないかというコメントをいただいております。また、松尾先生からは、この試験については原著を確認したほうがよいのではないのでしょうかというコメントもいただいております。その必要もあるかどうかを含めて、御議論をいただければと思っております。

27 ページから「(2) 122 週間発がん性試験 (ラット)」でございます。こちらは雌雄両方を用いて実施をされております。

6 行目にありますとおり、死亡率を表 18 にお示しさせていただいておりましたが、こちらは通常よりも長期間で行われておりまして、表に示す必要もないのではないかとということで削除させていただいております。

7 行目からは、死亡率について、2,000 ppm 投与群の雌雄、400 ppm 投与群の雌で有意に増加したということでございます。

体重に関しましては、2,000 ppm 投与群で減少傾向ということでございます。

14~15 行目にかけてですが、2,000 ppm 投与群の雌雄で結節がより早期に触知され、より高い発生率であったということでございますが、こちらの結節に関しまして、皮下という修正と部位が不明ですというコメントを山手先生からいただいております。部位につきましては、参考資料を確認をしたのですが、“nodule”としか書かれていない状況です。したがって、どのように修正したらよいか、御助言をいただければと思います。

17 行目から、乳腺腫瘍の増加に関して述べております。2,000 ppm 投与群の雌雄で乳腺の良性腫瘍の有意な増加、400 ppm 投与群の雌で 2,000 ppm 投与群よりはわずかですが、増加があったということです。また、400 ppm 投与群の雌では腫瘍の発生個数の増加も観察されたとのことでございます。

25 行目、JECFA における結論でございますが、400 ppm 以上投与群の雌で 1 匹当たりの腫瘍個数の増加とともに、良性乳腺腫瘍の発生率が用量相関的に増加したとしております。

28 行目からは、EMEA の評価書の記載ですが、2,000 ppm 投与群の雄、400 ppm 以上投与群の雌で良性乳腺腫瘍が増加したということです、対照群の雌でも自然発生による良性乳腺腫瘍の高率にみられたということで、最終的にこの増加したかどうか、発がん性があったかどうかに関する記載はございません。

31 行目は、豪州資料の記載でございますが、豪州は、この試験については NOEL を設定しております。

33 行目からは、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会の結論でございますが、当初、事務局案では、1 匹当たりの腫瘍数の発生個数の増加をもとに NOAEL を設定させていただいておりました。しかし、腫瘍をもとに NOAEL を設定してよいのかどうかということもありまして、28 ページの 4 行目からの【事務局より】で御確認をお願いしているところでございます。

また、発がん性に関しましては、当初、事務局案では「ある」という形で記載していたのですが、今は「示唆された」と修文にしております。

28 ページの 4 行目からの【事務局より】で二つ確認事項をお願いしております。

一つ目の NOAEL の設定ですが、吉田敏則先生から、死亡率の増加を理由としてみたらどうでしょうかということで修正をいただいております。小川先生からは、データが限られていて、NOAEL の設定は困難というコメントをいただいております。

二つ目の「発がん性があると判断した」という表現について問題がないかをお伺いをさせていただいております。吉田敏則先生からは、原文でもよいですし、催腫瘍性があるという表現でもよいのではないかと。小川先生、山手先生からは、示唆されたというほうがよいのではないかとコメントをいただいております。

寺岡先生から、病理担当の先生の御判断にお任せしますというコメントをいただいております。御議論をお願いいたします。

28 ページの 6 行目からが「(3) 128 週間発がん性試験(ラット)」でございます。こちらは対照群と 1 用量のみの設定で行われている試験でございます。

14 行目、試験期間が長いこともありまして、生存率が低いとのことでございます。投与に起因する臨床症状はないということですが、肝臓と卵巣の相対重量の増加があったとのこと。

投与群の雄に肝臓のうっ血、雌に胆管過形成、肝実質の細胞変性がみられたとのこと。

21 行目から 29 ページにかけまして、色つきで※をつけさせていただいております。こちらの行につきましては、山手先生、吉田先生から、それぞれ修正をいただいております。小川先生からは、その修正に対するコメントをいただいておりますが、こちらはどのように修正をしたらよいか御助言をいただけますようお願いいたします。

この試験における病理組織学的検査の結果ですが、2 行目からになります。この投与群では悪性腫瘍を有する動物数がわずかに増加したということ。また、雌では乳腺腫瘍の発生率もわずかに増加したということですが、統計解析をすると、この有意差はないとのことでございます。中間検査においては投与群の雄に多くの胆がんがみられたとのこと。

9 行目、JECFA の結果です。雌の乳腺腫瘍のわずかな増加は、統計的に有意ではなかったと報告しております。

豪州では、投与群において生存率の減少、肝臓の変化がみられたので NOEL は設定できなかったとしております。

17 行目からの【事務局より】で、この試験の取り扱いについて、お伺いをさせていただいて

おります。4 人の先生からは、参考データでよいというコメントをいただいておりますので、参考データとさせていただきます。

説明が長くなっておりますが、どういたしましょうか。

○山手座長 ここまでで、とりあえず審議を進めていきたいと思います。

それでは、18 ページの遺伝毒性のところから審議を進めていきたいと思います。19 ページ、20 ページとデータ、記述が載っています。20 ページの 21 行、生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性については判断できなかったという、この「判断できなかった」という言葉を含めまして、コメントを下のほうにいただいています。本日は能美先生が御欠席ということですが、修文とともに判断できなかったという表現でよいのではないかという御意見をいただいています。

石川さと子先生、このあたりのデータも含めまして、判断できなかったという表現も含めて、何か御意見をいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○石川さと子専門委員 意見としては、こちらにもう既にご書いたとおりではあるのですが、*in vitro* で遺伝毒性があつて、それは恐らくニトロ還元酵素が関連しているだろうという結果が出ております。*in vivo* は全て陰性になっているということなのですが、それと同時に文章中にありますが、S9 の非存在下で酸化的な損傷を起こす可能性があるという結果もありますので、そういうのを総合して考えますと、ここにあるように遺伝毒性がないとは言えないのではないかとということで、最終的には事務局案の「判断できなかった」という表現が適切なのではないかと思います。そのような内容を書かせていただいております。

○山手座長 ありがとうございます。

寺岡先生のコメントは事務局案に賛成ということで、この表現で何か追加のコメント等がありましたら。

○寺岡専門委員 特にございません。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性試験に関しまして、そのほかの委員の先生方で何か追加のコメント等がありましたら、いただきたいのですが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、21 ページの急性毒性試験から亜急性毒性試験に入っていきたいと思います。急性毒性試験に関しましては、特段御意見いただいていません。亜急性毒性試験に関しましては、本当に残念といいますか、ほとんどが参考データ扱いになっています。幾つか私のほうでも修文を提示していますが、何か修文に関して追加の御意見等がありましたら、ラットの試験の 23 ページの 4 行目あたりまでで、何か追加の修文などがありましたら、わかりにくい所見がたくさん書いてあったので幾つか修文してありますが、よろしいでしょうか。

三森先生、お願いします。

○三森委員 22 ページの 25 行目のところですが、「雌の卵巣において、原始卵胞数の減少及び卵胞上皮の変性」の卵胞上皮は卵巣でどこのことを言うのですか。

○山手座長 顆粒膜細胞ですね。

○三森委員 顆粒膜細胞のことではないですか。ろ胞上皮と言いますか。

○山手座長 確かに言わないですね。

○三森委員 では、これは修正ですね。

○山手座長 はい。「原始卵胞数の減少及び顆粒膜細胞の変性」という修文でお願いしたいと思います。

ラットの亜急性毒性試験ですが、そのほかによろしいでしょうか。よろしくお願いします。

○吉田敏則専門委員 22 ページの 18～19 行目の中に「貧血の発現」があるのですが、貧血だけでよいと思いますので、「の発現」は要らないと思います。

○山手座長 では、修文をよろしくお願いいたします。

22 ページの「(3) 13 週間亜急性毒性試験(ラット)」は参考データ扱いということで、23 ページの上のあたりに専門の先生の御意見から同意をいただいているところですね。用量がはっきりしないということです。このあたりも含めて、小川先生、このラットの試験までで特によろしいでしょうか。ありがとうございます。

続きまして、23 ページの 5 行目のイヌの試験です。24 ページまでイヌの 4 週間の試験があります。ここは 23 ページの 16 行の「空気間隙」ですね。この表現がわかりづらいということで、それぞれ御意見をいただいています。広い意味では肺胞腔、例えば細気管支、そこら辺を含めた表現だと思います。そういう意味では、「肺の間質組織が増殖し」というだけでも意味は通じると思います。ここは吉田先生が提案された「気道」というのが一番広い意味で使えるかと思いますが、イメージが広くなるのですが、小川先生、御意見をいただいているのですが。

○小川専門委員 どういう言い方が一番よいのかということだと思ったのですが、普通、肺胞腔と言い過ぎるより、気腔だと空気の入るところ全部という意味合いでよいのかなと思いました。

○山手座長 わかりました。気道となると確かに気管、気管支のあたりまで入って、肺の組織から上部のほうが含まれてくるかなと思いますが、吉田先生、小川先生の御提案でよろしいですか。

○吉田敏則専門委員 そうですね。

○山手座長 三森先生、よい表現の御意見があれば。よろしいでしょうか。

○三森委員 よろしいのではないですか。

○山手座長 それでは、「気腔(肺胞腔)」ということで、確かに組織レベルで言えば、この表現のほうが適切かなと思います。ありがとうございます。

また、この試験に関しましても参考データということで、松尾先生のほうからも御意見をいただいています。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、24 ページの 11 行のイヌの 3 か月間投与試験と 25 ページの上の 13 週間の投与試験。このあたりも(6)の試験は参考データ扱い、n 数も少ないということで記載していただ

いています。特に御意見はいただいていませんので、これでよいかと思います。

続きまして、25 ページの 15 行の「(7) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) ②」です。これに関しましては、最高投与量のところでも影響がなかったということで、事務局から NOAEL を 40 mg/kg 体重/日に設定ということでよいのかという御意見をいただいています。

ここに関しまして、吉田先生、小川先生はデータの確認のことも言われていますが、問題ないのではないかという御意見をいただいています。追加のコメント等がありましたら、吉田敏則先生、お願いしたいと思います。

○吉田敏則専門委員 単独の試験で言うと、やはり最高用量の毒性が出ていないので、試験設計としては不適切なのですが、書きましたように、上の二つの試験をみますと、ちょうどこの 40 mg/kg 体重/日が NOAEL になりそうなので、NOAEL と書くのもよいのかなと今、思っています。

○山手座長 ありがとうございます。

小川先生も何か追加のコメント等がありましたら、お願いいたします。

○小川専門委員 この試験がどのくらいの精度があるのかというところは多少あるかとは思いますが、記載からみるとフルの要件を満たしているという形になりますので、40 mg/kg 体重/日を NOAEL とせざるを得ないのかなと思っています。

○山手座長 ありがとうございます。

寺岡先生のほうは、これは議論してくださいということですので、何か追加のコメントがありましたら、お願いしたいと思います。

○寺岡専門委員 もとデータがよくわからないということが気になるわけですが、例数も 4 例とある程度はあるわけですので、そういうことで、ほかの先生方の御意見も伺った上で、参考データでなくて、そのままデータとして認めてよいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

私のほうもコメントを入れているのですが、確かに吉田敏則先生が言われましたように、上の試験をみると、この 40 mg/kg 体重/日のあたりはちょうど影響が出始めるか出ないかというところかなという気がいたします。そういう意味では、この (7) の 13 週間のイヌの試験ですが、吉田先生が書かれたように、(5) の 3 か月試験、(6) の 13 週間試験、これらは参考データ扱いではあるが、このあたりのデータを含めて勘案すると、今、言いましたイヌの試験の 40 mg/kg 体重/日を NOAEL と判断したというような文言を入れてもよいかなと思いますが、いかがでしょうか。

三森先生、お願いします。

○三森委員 前の二つの参考データも考慮した上でということで、よいと思います。しかし、(7) の試験は确实毒性量が設定されていないわけですので、最高用量である 40 mg/kg 体重/日が NOAEL であり、最高用量であるという言葉を入れておいたほうがよいと思います。本来はもっと上かもしれないので。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほかの専門委員の先生方、何か追加のコメント等がありましたら。今のような文章を追加するということで、最高用量であるがということも含めて記載して、この 40 mg/kg 体重/日を NOAEL と判断したというような文章にしたいと思いますが、事務局、そういうことで修文を検討いただいて、関連する先生方に提案していただいて、座長あずかりという形で進めたいと思います。

続きまして、26 ページの 2 行の「6. 慢性毒性及び発がん性試験」に入っていきたいと思います。データはその当時のガイドラインに沿っているとは言いましても、かなり古いということを含めながら議論をしないといけないのかなと思います。

「(1) 46 週間発がん性試験 (ラット)」です。SD ラットを使っていますが、飼育環境がかなり悪いと思います。抗生物質を投与して、肺の感染症を防いだというような試験です。

まず、この試験に関しまして、事務局から参考データ扱いでよいのではないかという提案ですが、それでよいという御同意をいただいています、いかがでしょうか。

松尾先生のデータの確認をしてくださいという御意見があったようですが、これではなかったですか。

○松尾専門委員 これは事務局が言われていました、用いたラットの系統の背景データがないということなので、19 行目の参考資料がパブリッシュされているもので手に入り得るということと言われていたと思います。それだったら、それを確認したらどうですかという意味で書かせてもらっただけです。

○山手座長 ありがとうございます。

実際には、入手は難しいところですね。

○福永評価専門官 系統のデータというよりは、この試験は公表文献から用いられている原著にして、この試験が記載されているようでして、その原著につきましては公表文献ですので入手はできるのですが、ラットの背景データが公表されているというわけではない状態です。

○山手座長 そういうことで、松尾先生、よろしいでしょうか。

○松尾専門委員 はい。

○山手座長 ありがとうございます。

では、続きまして、関連するといえますか、27 ページのラットの 122 週間発がん性試験に入ります。これに関しましては、修文等をいただいています。この修文は適切かなと思います。問題は雌の乳腺腫瘍の発生をどう扱うかということになるかと思います。試験期間は非常に長いということも考慮しないといけないと思いますが、28 ページの【事務局より】で議論を進めていきたいと思います。

NOAEL の設定はいかがでしょうかという御意見ですが、小川先生は腫瘍だけをみるのでは困難であるという御意見ですが、吉田先生のコメントを説明していただけるでしょうか。

○吉田敏則専門委員 毒性として何が出ているかというのを順にみていったときに、死亡率が上がっていることが目に止まったので、そのように結論のところを書いたのですが、ただ、小川先生が御指摘されているように、病理検査が 1 群 20 匹しか実施されていないというのが原

文に書かれていました。ですので、それをどこかに入れていただいて、病理検査が不十分であることは明示しておいたほうがよいと思います。そうすると、やはり NOAEL の設定は難しいのかなと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

小川先生のほうからもコメントをいただいておりますが、追加の御説明がありましたら、よろしく願いいたします。

○小川専門委員 もし可能であれば、発がん性の試験からでも NOAEL は設定すべきだと思いますが、この試験では情報量が足りないのかなと思いました。

○山手座長 わかりました。確かに発がん性試験であっても生化学的なデータのパラメータとか、そういうものを詳細に見て、本来ならば NOAEL というのが適切かと思います。そういう意味では、腫瘍の発生というポイントで NOAEL を設定するのは私自身も難しいかなと思います。また、試験が長いということもあり、エンドポイントに死亡率を上げるということは、なかなかそれも判断は難しいかなと思いますが、そういう意味でこれは NOAEL の設定はできないという形の文言と、用いた検査匹数も含めて、検査が不十分であるというような修文をしていただきたいと思います。

三森先生、この点に関しまして、何か御意見がありましたら、いただければと思います。

○三森委員 50 匹を使用しているのですが、20 匹しか病理組織学的検査を実施していませんので、NOAEL の設定まではしないほうがよいと思います。

あと一点ですが、27 ページの 14 行目からのところですが、結節が増えたというのは肉眼所見のことを言っているので、削除したらと思います。御議論をいただけませんか。

○山手座長 ありがとうございます。

27 ページの 14～16 行の結節という言葉ですが、恐らく皮下だろうということで私は推測で書いたのですが、これは乳腺腫瘍の肉眼所見だろうという御意見だと思いますが、今、三森先生のほうからは 14～16 行は削除してよいのではないかという御意見ですが、どういたしましょうか。

吉田敏則先生、何か御意見があればお願いします。

○吉田敏則専門委員 そうしますと、21 行目にあります各 2 例の結節も同じものだと思いますので、これについても削除をしたほうがよいのかもしれませんが、あとは情報としては、15 行目に戻りますが、「より早期に触知され、より高い発生率であった」という点ですが、高い発生率は組織のほうで担保ができるので、「より早期に触知され」が情報として消えてしまうのは気になるかなというところです。

○山手座長 ありがとうございます。

小川先生から何かコメントがありましたら、お願いします。

○小川専門委員 今、吉田先生もおっしゃったように、確かに肉眼所見は余り重視されないところだとは思いますが、この試験が普通より長い試験であるということも勘案すると、発生自体が早かったということが自然発生腫瘍として最終的に同じ発生率になったとしても意味があ

るので、早期から投与によって腫瘍が誘発されたという情報は残してもよいのかなと思いました。

○山手座長 ありがとうございます。

これは皮下という言葉は不確定なので省いていただいてもよいと思いますが、より早期に出たというのは腫瘍の発生を判断する上で重要なという御意見だと思いますので、このまま残したいと思いますが、三森先生、御意見がありましたら、お願いします。

○三森委員 皮下は特定できないと思います。これは評価書評価であって、“nodule”としか書いていないわけですから、どこの“nodule”かがわからないのを推察して皮下結節とするのは適切ではないと思います。

○山手座長 私も書きましたが、皮下は省いてもよいかなと思っています。評価書評価ですので、結節、あとは恐らく皮下かなというようなことは推測になりますが、早期に触知されたというところが一つポイントかなと思いますので、このまま残したいと思いますが、よろしいでしょうか。

○三森委員 皮下を削除するのであれば、結構です。

○山手座長 よろしく願いいたします。

どうぞ。

○青山専門委員 混ぜ返しのようで申しわけないのですが、しょせんは参考データですが、22ページの13週間亜急性毒性試験で、これは混餌で0.2～1%で、この0.2%というのは2,000 ppmで、ちょうど今、議論いただいた122週間試験と同じ2,000 ppmで用量が一致すると思うのですが、こちらで精巣の萎縮とか変性とか、精子形成停止とか、かなり強い影響が出てまして、23～24ページにかけての(4)のイヌの試験でも、高用量では精巣に精子形成の異常が出ております。

一方で、122週間の試験になると、精巣については何も記載がなくて、ひどく矛盾するなと思って実は全体を眺めておるのですが、こういうことについては議論したほうがよいのか、あるいは書いていないものは書いていないのでそのまま、どうせNOAELを設定しないのであれば、このままでよいのかということが気になったので、御指摘申し上げます。

○山手座長 ありがとうございます。

22ページの上のあたりに書いてありますように、血漿中のプロゲステロン濃度を一応測っていて、雌のほうでは動いていた、雄では変化がみられなかったということで、青山先生のコメントは精巣にも何となくそういう性ホルモンの影響を受けた動きがあるという御意見ですか。

○青山専門委員 その次の「(3)13週間亜急性毒性試験(ラット)」で、このページの22行、投与群の雄全例に精巣の萎縮及び変性がみられた。精巣の変化は一次精母細胞及び二次精子母細胞の精子形成停止を伴った精細管の重度の萎縮に関連していたというような、かなり強い変化があったと明記されています。これは13週間投与がそういうものを誘発して、投与群の雄全例ということは一番下の投与濃度まで発現したと読めますので、0.2%投与群は2,000 ppmに当たります。

27 ページに戻って、122 週間発がん性試験も 2,000 ppm をとっているわけですから、基本的には同じ濃度で暴露しているわけですね。そうすると重度の精細管萎縮が 13 週間で出るものが、122 週になると何も出ないのかというのが単純な疑問です。

○山手座長 ありがとうございます。

これは評価書評価ですので、多分この 122 週の発がん性試験のラットも限られた組織しかみていないという点も含めて、そこら辺の検査が不十分なのか、あるいは記載はないのだと思います。そういう意味では、今、御議論をいただいたということで、精巣への影響も考慮すべき剤であるという議事録を残すことでよいのかなと思いますが、このあたりは確かに重要な所見だと思いますが、ほかの先生方でコメント等がありましたら、お願いいたします。

吉田敏則先生、お願いします。

○吉田敏則専門委員 最初の 13 週試験の精巣の影響と卵巣の影響ですが、ホルモン依存性の影響だとすると、特定のステージに発現する可能性があるのですが、これはかなり重度にやられているということと、卵巣について原始卵胞の減少があるので、これはホルモン非依存性の可能性があります。

イヌの 4 週間の精巣の影響ですが、若いイヌを使いますと時折精巣の発達が遅れるものがあるって、これが果たして本当に精巣毒性だったのかどうかは疑問です。この後の 3 か月試験で精巣がみられていない点が多少気になります。

発がん性試験のほうで精巣とか卵巣には影響がみられていない点については、加齢性の変化でかなり変性萎縮は進む可能性があって、それに埋もれてしまって毒性が検出されていなかったという可能性もあると思います。なので、なかなか難しいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

精巣に関する影響については、今のような形で議論をしたということにとどめておきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、28 ページの 4 行にある【事務局より】の②を少し議論したいと思います。この試験において発がん性があると「判断した」のか、「示唆された」のほうか。あるいは「催腫瘍性」というような言葉がよいのかという御意見だと思います。確かに乳腺腫瘍が高用量群で増えているのは間違いないと思います。恐らくパブリックコメントを出したときに発がんという言葉が引っかかるという事務局の御提案かと思いますが、そういう意味では確かに催腫瘍性があると判断されたという表現か、あるいは発がん性、がんまで行っていないので示唆されたという表現がよいのか。そこら辺の議論になると思います。

小川先生は示唆されたという御提案ですが、コメントをいただきたいと思います。

○小川専門委員 122 週まで実施して、悪性腫瘍が発現しないところで発がん性と言えるかというのは非常に困ったところだなと思うのですが、腫瘍自体も全例の組織を確認していないというところでは、ただ、状況からすると、やはり良性腫瘍の増加を非常に上げていることが明らかですので、示唆されたという形で記載してもよろしいのではないかと思います。私は「良性腫瘍は早期からみられており」と書いたのですが、腫瘍という診断はしていないの

で、これは触知可能な結節が初期からみられたというべきでした。そういったことも含めて、示唆されたという表現がよろしいのではないかと思います。

○山手座長 催腫瘍性という言葉はいかがでしょうか。

事務局、この評価書では、催腫瘍性という言葉は通常は使わないですね。

○福永評価専門官 使った例は今のところ、把握はしていません。

○山手座長 三森先生、お願いします。

○三森委員 農薬専門調査会では、良性腫瘍が増えても発がん性があるという形で統一して使っています。個人的には、このような良性腫瘍しか増えない場合は催腫瘍性という言葉がよいのですが、発がん性ということで、「示唆された」ぐらいのところで止めておいたら、よろしいのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

吉田敏則先生からこういう御提案をいただいています、今の御説明でよろしいでしょうか。

あと、27 ページの 28 行のあたりにも書いてありますように、EMEA が自然発生腫瘍が対照群でも増えているということ。小川先生が言われましたように、非常に長い観察期間であることを含めると、確かに腫瘍の発生は高いが、示唆されたという表現にとどめておくのがよいのかなと私自身も思います。そういう意味では、発がん性が示唆されたという修文でお願いしたいと思います。

これに関しまして、ほかの先生方から何か御意見がありましたら、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、続けていきたいと思います。28 ページの「(3) 128 週間発がん性(ラット)」、これもかなり長い試験ということです。修文をいただいています、これは確かに吉田敏則先生の修文が一番わかりやすいかなと思いますので、これを採用というか、この形の修文をお願いしたいと思います。

小川先生、これに関しましては御同意をいただいています、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、事務局、そういうことでよろしく願いたします。

○福永評価専門官 わかりました。

○山手座長 あとは、これはやはり参考データ扱いにせざるを得ないということにも、吉田敏則先生、松尾先生、小川先生から同意をいただいております。

それでは、発がん性試験までに関しまして、追加のコメントあるいは審議すべきことがありましたら、御提案いただきたいと思います、よろしいでしょうか。

ないようでしたら、29 ページの生殖発生毒性試験の御説明をよろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、29 ページの 19 行目から「7. 生殖発生毒性試験」でございます。

20 行目から、(1) のラットを用いた 3 世代繁殖試験ということで、投与群が 2 用量設定されて、実施されております。所見でございますが、26 行目にありますとおり、最高投与量の

特に雄で体重増加量あるいは摂餌量の著しい低下がみられたとのことでございます。

30 ページの 1 行目の後半からありますように、受胎率、生存率、妊娠期間に関しましては、投与群、対照群ではほぼ同じということでございます。

4 行目、※をつけておりますが、9 行目の下のボックスに※とありますとおり、お二人の先生から修文をいただいております。したがいまして、どのように修文するか御議論をお願いいたします。

投与群の児動物のほうで死亡率が増加ということでございますが、この増加に関しましては授乳を停止した母動物数の増加によるものということでございます。ただ、授乳の停止に関しましては、投与によって誘発される可能性は除外できないということですが、F₀、F₂の世代では、それは観察されなかったということで、投与の影響はあり得ないということが報告されております。

30 ページの 10 行目からも※をつけさせていただいております。こちらにつきましても、修文をお二人の先生からいただいておりますので、御議論をお願いいたします。こちらは、得られた結果の幾つかは矛盾していたが、ラットの生殖機能に影響を及ぼすことはないということが報告されております。

14 行目から、本専門調査会の結果でございます。こちらにつきましては、用量設定の公比が開いていること、用量相関性が確認できないということ、100 ppm 投与群での影響については記載がないこと。こういったことから NOAEL を設定することはできないとさせていただいております。

18 行目からは、まず青山先生から、混餌濃度についてのお問い合わせがありました。こちらにつきましては、豪州の資料に基づいた旨を記載しております。追加のコメントとしましては、これは法則に基づいたものになりますといただいております。

31 ページの冒頭でございますが、グレーの部分、30 ページの 5 行目の「投与群において、児動物の死亡率が増加した」という記載につきましては真意が不明だということで、記載から確認をしたいというコメントをいただいたのですが、これにつきましては非公表 (unpublished) の資料ということで、確認は難しい旨を御連絡しております。

NOAEL 等の設定につきましても、事務局よりお伺いさせていただいております。青山先生、渡邊先生からはそれぞれ、NOAEL を設定することは控えたほうがよいというコメントをいただいております。

追加で御議論をいただきたい点としては、この試験の取り扱いについてでございます。参考データにする必要があるかどうかについては、一点御検討をいただければと思っております。

寺岡先生からは、御担当の先生から、曖昧としているということを理由に参考データにしたほうがよいのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

31 ページの 2 行目からが、ウサギを用いた発生毒性試験でございます。

6 行目にありますが、母動物において、摂餌量、体重増加量の減少、流産がみられております。

最高用量の 120 mg/kg 体重/日投与群で死亡、全胚吸収、胎児体重の減少がみられたとのことですが、胎児の成長・発育については投与の影響を受けていないということでございます。催奇形性もみられなかったとのことですよ。

13 行目から、JECFA の結論でございます。最高用量の 120 mg/kg 体重/日のみで有意差があったと。胎児体重の投与量に関連した減少があったということでございます。

15 行目は、豪州の結論で、NOEL を設定できなかったとしております。

17 行目からは、本専門調査会の結論ということで、母動物、胎児に対する LOAEL、NOAEL を設定させていただいております。催奇形性はみられなかったとしております。

32 ページからの【事務局より】のボックスでございますが、青山先生からは統計学的に有意ではないようなものについては、毒性としてよいのかどうか。これに関するお問い合わせをいただいております。過去の評価を幾つかみてみたのですが、有意なものではなくても重要であるという点から、毒性ととらえるということをエキスパートジャッジという形でなされた事例は幾つかございましたので、そういったものを御考慮いただければと思っております。

NOAEL 等の設定についてでございます。こちらは新たに事務局からということでお伺いをしております。寺岡先生からは、御担当の先生の御判断にお任せしますということで、こちらについて御議論をお願いいたします。

2 行目からは「8. ヒトにおける知見」ということで、利用可能な情報はないということでございます。

以上、食品健康影響評価の前までになります。

○山手座長 それでは、29 ページの生殖発生毒性試験ということですよ。

まず、この試験に関しまして、30 ページの上のあたりですね。青山先生、渡邊先生から御修文をいただいております。修文に関しましては、お二人からそれぞれの御意見をいただいておりますが、このあたりを含めまして、渡邊先生、何か追加のコメントあるいは修文等に関する御意見がありましたら、お願いしたいと思っております。

○渡邊専門委員 多分、青山先生と言っていることは同じかと思っております。一度確認させて下さい。

○山手座長 もしそうだとしたら、青山先生ともう一度詰めていただいて、座長あずかりという形で進めていきたいと思っております。

この試験に関しましては、30 ページの 16、17 行になりますが、NOAEL は設定できないということで、これに関しましてはよろしいでしょうか。

それでは、30 ページの 18 行目、下のあたりですね。青山先生からコメントをいただいておりますが、非公表 (unpublished) だということですが、青山先生、何か御意見がありましたら、お願いいたします。

○青山専門委員 あくまで NOAEL が設定できるかということで確認を申し上げたことですので、結論として NOAEL を設定しないのであれば、特にここではっきりしていただく必要は何もなく、概算にすぎないという理解で、これ以上の情報は入らない、だから、NOAEL も設定

できないという議論でよろしいかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

この NOAEL の設定は控えたほうがよいということも含めまして、青山先生、渡邊先生からも御確認いただいています。

寺岡先生のほうは参考データ扱いという御意見をいただいています、これに関しまして御意見がありましたら、お願いいたします。

○寺岡専門委員 参考資料を拝見してなくて、御専門の先生方の御意見を拝見した上でこのようにコメントをただけですので、要するに記述が古くて曖昧で信用できないということが書いてあるとすると、評価自体がどうかなのと思ったのですが、NOAEL に関することだけに限って、そこまでは言えないということであれば、このまま残しても構わないと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

青山先生、お願いします。

○青山専門委員 実は私も確認した後に意見を表明したかったので書きませんでした、寺岡先生に賛成で、参考データにすべきだと思います。

○山手座長 渡邊先生、参考データ扱いという御意見ですが、よろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 このデータは古いことや記述が曖昧であることのほか、用量設定の割付が不十分でありますので、私も参考データでよいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、事務局、これは参考データ扱いということで、あと修文に関しましては専門委員の先生方の御意見をいただいて対応して、座長あずかりで進めたいと思います。

○関口課長補佐 別途、御相談をさせていただきたいと思います。よろしくお願いします。

○山手座長 よろしくをお願いします。

それでは、31 ページのウサギの発生毒性試験に入りたいと思います。これに関しましては、青山先生のほうからも御意見をいただいています、NOAEL の設定において有意差がない場合はどうするのかという御意見ですが、事務局の御返答でよろしいでしょうか。

○青山専門委員 これも最終的にそうであれば、現データがあれば、きちんとサイエンティフィックな判断ができるのですが、ないのであれば、NOAEL は設定できないという、この事務局へのお返事が私の意見になります。

○山手座長 ありがとうございます。

この試験に関しまして、渡邊先生のほうで何か追加のコメントがありましたら、お願いします。

○渡邊専門委員 今までも生殖発生毒性試験において、有意差がなくても用量相関性がある場合には生体影響、つまり毒性があるとしていたのではないかと思いますので、その考え方でよいのかなとは思います。

母動物に対する LOAEL に関しましては、私はこれで良いと思います。ただし、児動物に対する毒性に関しては記述が非常に曖昧でありますので、児動物に対する NOEL の設定は困難

であるとの判断が良いと考えています。

○山手座長 ありがとうございます。

青山先生、今の御意見でよろしいでしょうか。

○青山専門委員 全く同意見です。

○山手座長 それでは、事務局、そういう形の修文をよろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 そうしましたら、この試験は参考データとせずに、母動物に対する LOAEL のみは 30 mg/kg 体重/日と置かせていただくという形でよろしいですか。

○山手座長 そういう御意見だと思いますが、お二方の先生、よろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 例といたしまして、19～20 行目のところに 120 mg/kg 体重/日投与群の記載がありますが、「減少がみられたことから」ではなくて、「減少がみられたが」と修正して、最後は「胎児毒性に対する NOEL は設定するのは困難であった」とすればよいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

この生殖発生毒性試験に関しましては、修文を含めまして、もう一度、事務局で案を練っていただいて、御専門の先生の御意見をいただいて、座長あずかりという形で進めていきたいと思えます。よろしくお願いいたします。

それでは、食品健康影響評価に入ります前に、ここまででさらに追加審議すべきこと、あるいは何かコメント等がありましたら、お願いいたします。

それでは、ないようでしたら、食品健康影響評価の御説明をよろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、34 ページの 21 行目から、食品健康影響評価でございます。

24 行目の後半にございますように、山添委員から「生体内で結合残留物が出来る可能性について記載したほうが良い」という御助言がございましたので、21～24 行目にありますとおり、追記を行わせていただいております。

内容としましては、ジメトリダゾールの薬物動態試験の結果から、ジメトリダゾールは単純な天然化合物等、これは 8 ページの 33 行目の記載を引っ張ってきている部分もございますが、低分子量の化合物に分解される。それ以外に類縁のロニダゾールと同じように、活性代謝物、代謝中間体が組織内にあるタンパク質や核酸等の天然成分と共有結合して結合残留物を生成する可能性があると思っております。記載ぶりにつきましては、もう一度御確認をいただければと思っております。

26～38 行目にかけましては、遺伝毒性に関するものでございます。37 行目にありますとおり、判断できなかったとさせていただきます。

39 行目から 35 ページの 2 行目までが発がん性に関しまして記載をしております、122 週間の発がん性試験で、発がん性が示唆された旨を記載しております。

2 行目の真ん中からは、発がん性の試験はラット以外の動物種がないということ。遺伝毒性和発がん性の関連性は不明ということも記載しております。

4～8 行目に関しましては、既に NOAEL 等が得られている試験がありますので、それについて追記をしております。NOAEL 等の最小値は先ほど御議論をいただきました、ウサギを用

いた発生毒性試験における母体毒性に基づく LOAEL の 30 mg/kg 体重/日、これが一番小さいものとなっております。しかし、利用可能な毒性試験が限られていて、ジメトリダゾールの毒性プロファイルは不十分ということから、現在得られている NOAEL 等を ADI の設定に用いることはできないとさせていただいております。

9 行目からが最終的な結論でございます。共有結合残留物の生成の問題、遺伝毒性の可能性、発がん性の可能性、ADI の設定に適切な LOAEL 等がない。こういったところから ADI は設定できなかったとさせていただいております。こちらの修文については、石川さと子先生からいただいております。

当初、事務局案では、遺伝毒性の可能性と発がん性のことから ADI を設定すべきでないとさせていただいていたのですが、13 行目にありますように、ラットの 122 週間の発がん性試験では、通常の発がん性試験よりも長いということ、しかも良性腫瘍ということで、この「ADI を設定すべきではない」と言い切るための根拠にするのは弱いというコメントをいただいている次第でございます。

15 行目からの【事務局より】とございますが、各国の状況で NOAEL が設定できなかったこと、あるいは試験の不足、こういったことをより ADI の設定できなかった理由という形で、各国では挙げている状況でございます。そのため、当初の事務局案の遺伝毒性と発がん性から ADI を設定すべきでないという表現については、強過ぎるのではないかという意見をいただいているところでございます。

そのため、現在得られている NOAEL 等について追記をした上で、この NOAEL 等が使えない理由、ADI 設定に用いることができないということを追記させていただいております。最終的な ADI の設定についても、ADI の設定はできなかったとしておりますので、御確認をいただくよう、お願いいたします。

なお、寺岡先生からも、この表現等につきましては、問題はないのではないのでしょうかというコメントをいただいている次第です。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、34 ページの 19 行、食品健康影響評価です。

21～24 行の記載、この性質は重要だということで、山添先生のほうで追加していただいておりますが、何か追加のコメントがありましたら、お願いいたします。

○山添委員 日本語の修文を後でさせていただきたいと思いますが、言いたいことは、生体成分になる以外に共有結合している分子もあって、後半のところにあるみたいに、ヒトでは好気的な条件下でも障害性があるみたいですので、それをサポートとするということでつけ加えさせていただきました。

○山手座長 ありがとうございます。

続きまして、遺伝毒性の記述を石川さと子先生のほうで修文をいただいておりますが、石川さと子先生、この修文ということで、何か追加コメントはよろしいでしょうか。お願いいたしま

す。

○石川さと子専門委員 特にございせん。このとおりでお願いします。

○山手座長 ありがとうございます。

あとは毒性試験、発がん性試験の記述になっています。35 ページの上のあたりですね。4 行以降ですが、結局のところ、利用可能な毒性試験が限られているというところがポイントになるかと思います。このあたりは毒性試験、発がん性試験に関しまして、専門の先生方、御意見がありましたら、こういう記述ぶりでもよろしいでしょうか。

特段御意見がないようでしたら、9 行以降になります。最終的にはここに書いてあるような理由づけで ADI を設定できなかったという、三森先生の御意見を含めて、そういう記述になっています。このあたりは三森先生、何か追加のコメント等をいただければと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

試験が確かに古くて十分な試験がなされていないということ、遺伝毒性を示す可能性を判断することができなかったということも含めて、この専門調査会ではジメトリダゾールの ADI を設定できなかったとしたいと思います。いかがでしょうか。

それでは、事務局、よろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 ありがとうございます。それでは、修文等につきましては、改めて御確認をお願いしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○山手座長 それでは、その他について事務局から説明してください。

○福永評価専門官 その他としまして、暴露報告が厚生労働省から来ておりますので、簡単に御説明させていただきます。

机上配布資料 1－3 の 8 ページをごらんいただければと思います。このフローで真ん中あたりに「暴露量の確認」とございます。こちらにつきましては、ポジティブリスト制度で、本委員会では ADI の設定ができましたものにつきましては、厚生労働省のほうで MRL 等の再設定が検討されまして、その結果について報告が来ることになっております。それについて確認を行うということになっておりますので、今回御報告させていただきます。

実際の内容としましては、机上配布資料 1－1 の 9 ページをお願いいたします。「3. ADI の評価」とございますが、今回はジクラズリルというものについての暴露報告でございまして、この評価につきましては、ことしの 5 月に答申をしており、ここの ADI の評価にありますとおりの結果を厚生労働省に返しております。

これを受けまして、厚生労働省のほうで基準値案が示されております。こちらが別紙 1、11 ページをお願いいたします。牛では新たに基準値を設定。その他、陸棲哺乳類に属する動物の脂肪で、もともと「羊を除く」とあったのですが、羊の脂肪とあわせた形で基準値を見直すことが行われております。また、鶏、その他の家きんでも見直しがあったということでございます。

暴露評価でございますが、詳細につきましては別紙 2、12 ページをお願いいたします。ジクラズリルの推定摂取量の報告で、国民平均の TMDI が 43.4、妊婦で 51.6 と高くなっております。

すが、ADI 比でみれば、最も高いもので幼少児の 5.8%ということで、80%を下回っているという結果でございます。

したがいまして、14 ページの答申案にあります基準値案で厚生労働省としては進めたいということでございますので、御報告をさせていただきます。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

今、御説明いただきました件に関しまして、専門委員の先生方から御意見がありましたら、よろしくお願いいたします。

ないようですので、事務局から何かありましたら、お願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、引き続き、本日は非公開の専門調査会を開催いたしまして、動物用ワクチンの添加剤関係の御審議をお願いしたいと思っております。時間が 10 分ほど超過しておりますが、資料の入れ替えがございますので、10 分程度休憩をとらせていただいて、こちらの時計で 12 時から再開をさせていただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、続きまして、12 時から第 174 回の専門調査会を開きたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

ありがとうございました。続きまして、よろしくお願いいたします。

(了)