

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 181 回) 議事録

1. 日時 平成 27 年 7 月 17 日 (金) 13:30~15:50

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品 (イプロニダゾール、ワクチン添加剤、ジフルベンズロン) 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)

青木専門委員、青山専門委員、石川さと子専門委員、小川専門委員、川治専門委員、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)

山添委員、熊谷委員、吉田委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高崎調整官、高橋課長補佐、福永評価専門官、中村係長、森田技術参与

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (平成 27 年 7 月 16 日現在)

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書「イプロニダゾール」

資料 3 「食品健康影響評価について」(平成 27 年 6 月 9 日付け 27 消安全第 1588 号)

資料 4 動物用ワクチンの添加剤の分類 (案)

資料 5-1 ジフルベンズロンに係る食品健康影響評価に関する審議結果 (案) についての意見・情報の募集結果について (案)

資料 5-2 (案) 農薬・動物医薬品評価書「ジフルベンズロン」

参考資料

6. 議事内容

○山手座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 181 回動物用医薬品専門調査会を開催したいと思います。

本日は、石川整専門委員、須永専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、能美専門委員、宮田専門委員、山崎専門委員の 7 名の方が御欠席です。11 名の専門委員で審議を進めていきたいと思ひます。

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 181 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されていますので、ご覧いただきたいと思ひます。

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ひいたします。

○高橋課長補佐 本日の議事の説明の前に、先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。

7 月 1 日付で熊谷委員を除く 6 名の委員が新たに就任となりました。このたび、前期委員長代理でありました佐藤委員が委員長に就任いたしました。本日は御欠席ですので、次回以降に御挨拶いただく予定としております。

続きまして、委員長代理に再任となりました山添委員長代理でございます。

○山添委員 山添でございます。今後ともどうぞよろしくお願ひ申し上げます。

○高橋課長補佐 山添委員は本専門調査会の主担当でございます。

続きまして、引き続き委員を務めていただきます熊谷委員でございます。

○熊谷委員 熊谷でございます。よろしくお願ひいたします。

○高橋課長補佐 熊谷委員は本専門調査会の副担当でございます。

続きまして、新たに委員に就任いたしました吉田委員でございます。

○吉田委員 新任の吉田でございます。専門は毒性学でございます。

どうぞよろしくお願ひいたします。

○高橋課長補佐 吉田委員は本専門調査会の副担当でございます。

また、このほか本日は御欠席でございますが、堀口委員が新たに就任し、石井委員と村田委員が再任となっております。

引き続き、議事の確認をさせていただきます。本日の議事は、動物用医薬品 3 品目に係る食品健康影響評価とその他になります。

次に、資料の確認をさせていただきます。

本日の議事次第、委員名簿、座席表の二枚紙。

資料 1～5 まで、議事次第の裏面に記載しておりますので御確認ください。

参考資料といたしまして、緑色の紙ファイル、ドッチファイルをお一人にお一つずつお配りしております。

また、机上配布資料といたしまして、1～4 までお一人にお一つずつお配りしております。

不足の資料等はありませんでしょうか。

○山手座長 資料を確認していただいたでしょうか。

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。

○高橋課長補佐 それでは、本日の議事に関す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します。

本日の議事について、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たところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 (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。

○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。

(「異議なし」と声あり)

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、議題に入らせていただきます。動物用医薬品「イプロニダゾール」に係る食品健康影響評価です。

事務局から説明をよろしくお願いたします。

○福永評価専門官 それでは、資料 2 の 4 ページの審議の経緯をお願いたします。

今回、ご審議いただきますイプロニダゾールは、基準値が設定されていない一律基準が適応されているものでございます。今般、厚生労働省から残留基準の設定に係る評価依頼の要請がございまして、ご審議いただくものでございます。

6 ページの I. 評価対象動物用医薬品の概要で、1. 用途から 6. 構造式までは記載のとおりでございます。

23 行目から 7. 使用目的及び使用状況です。イプロニダゾールは 5-ニトロイミダゾール類に属するもので、類縁化合物としてはジメトリダゾール、ロニダゾール及びメトロニダゾールがございまして、これら三つにつきましては、既に動物用医薬品専門調査会でご審議いただき、いずれも ADI を設定することは適当でない。設定すべきではないと答申をしております。これらは、類似の構造を有しており、幾つかの共通した性質を示すとのこととでございます。性質としましては、5-ニトロ基が作用に必須ということ。その還元によって種々の組織高分子に共有結合するヒドロキシルアミン誘導体が生成され、それによって抗菌作用あるいは抗原虫作用を示すということとでございます。

「JECFA の評価書によれば」とございます。これは 1989 年当時の評価書を基にしておりますが、七面鳥のヒストモナス症及び豚赤痢の予防や治療に使用されるということで、使用の方法は、後段 34 行目まで記載しております。

7 ページの 2 行目から、EU 及び米国では、かつてイプロニダゾールを含有するものがあつたのですが、現在はございません。

日本でも、ヒト用、動物用医薬品の承認はございません。現在は、日本では基準値がなく、一律基準の 0.01 ppm が適用されております。

8 ページ 2 行目から、「JECFA の評価書等を基に」と記載させていただいております。今

回、1 項諮問で残留基準に係る評価要請でございますが、日本にもなく海外も使用しない方向にあるというところで、資料は JECFA の評価書のみとなっております。評価書評価に近い状況でございます。

6 行目からが、薬物動態試験でございます。まずラットを用いた経口投与による試験でございます。

この試験では、標識したイプロニダゾールを用いて 4 日間連続経口投与して実施しております。投与した総放射活性の 31%が糞中、胆汁が 34%、尿中には 27%、カーカス、肝臓及び腸からは 1.4%がそれぞれ回収されております。糞中代謝物が調べられており、こちらについては代謝物 A が同定されております、

22 行目からは、化学式が JECFA の評価書内でも若干異なっているところがありましたので、評価書案では、Food and Nutrition Paper の FNP の表記で統一しております。

24 行目からでございますが、吸収率について述べさせていただいております。

上記の試験でそれぞれ回収率の記載がございましたので、それに基づきイプロニダゾールの経口吸収率は少なくとも 60%以上と推定しております。この吸収率につきましては、御担当のお二人の専門委員から、確認しましたとコメントをいただいております。

9 ページでは、ラットに腹腔内投与したときの試験が報告されております。尿、糞、呼気からそれぞれ記載の放射活性が検出されております。この試験では、尿、糞中の水及びベンゼン抽出物から代謝物を検索しているのですが、この試験ではイプロニダゾール、代謝物 B のどちらも認められなかったとのことです。放射活性の二酸化炭素の産生がされたということで、この結果からはイミダゾール環の開環を示すものとされております。

13 行目からは、豚の薬物動態試験です。こちらも標識イプロニダゾールを豚に単回で経口投与しております。投与後 5 日間で 97.9%が尿、糞及び組織中から回収されたということです。各組織における各抽出画分中の総残留濃度については表 1 にお示ししております。

20 行目になりますが、消化管内容物にはイプロニダゾール、代謝物 B は存在しないということです。不溶性画分について、21 行目の後半にございますが、約 29~68%が組織中残留物としてとどまったということ、この残留物につきましては、共有結合しているか、あるいはイプロニダゾールが断片化されて天然成分への取り込みがされていると考えられたとしております。

表の修正につきましては、宮田先生からいただいております。

10 ページの 6 行目から、イプロニダゾールを投与した豚の肝臓をラットに投与したということで、豚の肝臓中の結合残留物の利用について調べております。こちらにつきましては、表 2 にお示ししておりますが、ほぼ半分が吸収されるという結果になっております。

次に、10 ページの 12 行目からが七面鳥の薬物動態試験です。標識イプロニダゾールを用いて実施されております。15 行目から投与 5 日後の分布について記載されておりますが、肝臓、腎臓で多く検出されております。

18 行目で代謝物が同定されておまして、イプロニダゾールと代謝物 B が検出されてお

ます。これにつきましては、21 行目にありますとおり、合わせて排泄物量の約 40%を占めたとのことです。

26 行目からは、先ほどの豚の試験と同じように、七面鳥でも組織中の結合残留物を確認するための試験が行われております。結果については、表 2 にお示ししておりますが、七面鳥の肝臓からは半分が吸収されるようでございますが、筋肉からはより多く放射活性が吸収されるという結果になっております。

11 ページの 6 行目からが、イヌを用いた代謝試験です。この試験では、イプロニダゾールの異性体を用いて実施されているということで、参考資料とさせていただきます。

この試験では、代謝物が三つほどみつかっていますが、そのうちの一つはイプロニダゾールの代謝物 B の異性体と同定されております。

15 行目からは、*in vitro* の代謝試験が報告されておまして、この試験では標識イプロニダゾールと豚肝臓ミクロソームの調製物をインキュベートして検討されております。好気性条件下では、ベンゼン抽出物から代謝物 B のみが検出された。嫌気性条件下では、同一処理でもベンゼン抽出物からはイプロニダゾール、代謝物 A は検出されなかったということです。

26 行目からが残留試験になります。豚の混餌投与の試験が 3 試験報告されております。まず、29 行目からと 12 ページの 7 行目からが、6 週間の混餌投与で実施されております。

いずれの試験も、イプロニダゾールは検出されておりません。代謝物 B のみ休薬 0 日後の筋肉及び脂肪中で検出されております。しかし、休薬後は検出されなくなるということです。

12 ページの 19 行目からが三つ目の試験でございます。こちらは先ほどより若干長く、14 週間の混餌投与で行われております。この試験では、休薬 0 日後の時点で、イプロニダゾール、代謝物 B が筋肉及び脂肪を中心に検出されておりますが、休薬をすると検出されなくなるという結果です。

31 行目からが、飲水投与の試験でございます。この試験でも、イプロニダゾールと代謝物 B が調べられておまして、結果は表 3 にお示ししております。この試験ですと、筋肉、脂肪を中心に、特に代謝物 B がイプロニダゾールよりも多く検出されております。

13 ページの 5 行目からが、七面鳥を用いた残留試験です。混餌投与の試験が 3 試験報告されております。

一つ目の試験でございますが、結果は表 4 にお示ししております。親化合物は検出されなかったということで、代謝物 B のみの報告でございます。

20 行目からの二つ目の試験につきましても、結果は表 5 にお示ししております。この試験では、イプロニダゾールが皮膚/脂肪から、代謝物 B については筋肉、皮膚/脂肪から検出されております。七面鳥ですと代謝物 B のほうが 1~2 日の違いですが若干長めに残るという結果です。

14 ページの 5 行目からの三つ目の試験は 4 週間で実施されておりますが、先ほどと同じように筋肉、脂肪を中心に残留して、イプロニダゾールよりも代謝物 B のほうが長く検出されているという結果です。

17 行目からが飲水投与の試験でございます。結果は表 7 にお示ししております。混餌の投与よりも若干長く検出されている状況です。筋肉、皮膚/脂肪を中心に検出されております。

15 ページの 5 行目からは、混餌投与と飲水投与が併用で実施されている残留試験でございます。この試験でも筋肉、皮膚/脂肪を中心に検出されており、代謝物 B が若干親化合物よりも長く検出されている状況です。

薬物動態、残留試験までは、以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

薬物動態と残留試験について、御説明をいただきました。それでは、6 ページになりますが、確認ですがイプロニダゾールは 5-ニトロイミダゾール類に属するという事です。寄生虫の駆除剤で、JECFA の報告書によれば、七面鳥のヒストモナス、豚赤痢で予防用に使われているということのようです。

ただし、7 ページの上にありますように、EU、米国では現在、動物用医薬品としては使用されていないと。日本では、ヒト、動物用医薬品としての承認はないということです。

○山添委員 先生、よろしいですか。

6 ページの項目「7. 使用目的及び使用状況」の 27 行目で、「共有結合するヒドロキシルアミン誘導体」と書いてあるのですが、正確性を期するならば、「N-ヒドロキシルアミン」にしておいたほうが良いと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

事務局、修正のほどを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。

○山手座長 それでは、8 ページになりますが、この評価書ですが説明がありましたように、JECFA の評価書にほとんど基づいて記載せざるを得ない。評価書評価にならざるを得ないと御説明がありました。

動態試験ですが、幾つかの試験が経口投与あるいは腹腔内投与で行われています。動物をかえて、ラット、豚、七面鳥などが実施されていますが、残留試験の項目も含めまして御専門の宮田先生、山崎先生が本日御欠席ですが確認していただいています。修正あるいは単位等の修正がありますが、このあたりに関しまして、何か御意見がありましたら。特に代謝物 B が出るということです。残留に関しては、本体のイプロニダゾールに比べて皮膚あるいは筋肉で、代謝物 B が少し長目に残留されるというデータになっています。

15 ページの遺伝毒性試験の前まで、専門委員の先生方で既に資料を御確認いただいていると思いますが、何か審議すべきことあるいは新たなコメント等ありましたらお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、遺伝毒性試験のところから御説明をまたよろしく願いいたします。

○福永評価専門官 15 ページの 18 行目からが 3. 遺伝毒性試験でございます。表 9 に遺伝毒性の試験結果を載せておりますが、*in vitro* の復帰突然変異試験、Fluctuation test、*ex vivo* の宿主経路試験について、全て陽性となっております。

16 ページの 2 行目から JECFA の記載ですが、JECFA では、イプロニダゾールは細菌を用いた試験で変異原性を有したということですが、哺乳動物の試験では試験条件が不十分であり、遺伝毒性を適切に評価できなかったという報告を行っております。

6 行目から本専門調査会のまとめでございますが、先ほどの試験で陽性であったということ、JECFA で報告されている哺乳動物を用いた試験については、試験条件が不適切と報告はあるのですが、詳細が不明という状況です。

したがって、11 行目から「以上のことから」としてありますが、「イプロニ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否定できないと判断した。」とさせていただきます。

皆様にお配りさせていただいております机上配布資料 1 では、既に評価いただいた 5-ニトロイミダゾール類の 3 剤、それぞれの遺伝毒性がどういう評価であったかをまとめさせていただきます。

今回のイプロニダゾールにつきましては、陰性という否定するようなものが、材料が全くないということもございますので、「否定できないと判断した。」という表記にさせていただきます。

ボックスのところに能美先生から、データがあまりに少なく判断出来にくいというところがありますが、「細菌を用いる試験結果で陽性が出ていますので、『可能性については否定できなかった』が良いと思います。」とコメントをいただいております。

座長、どうでしょうか。一旦こちらは切ったほうがよろしいですか。

○山手座長 そうですね。

それでは、遺伝毒性のところは非常に重要な所見が発現していますので、審議したいと思います。

御説明がありましたように、15 ページの表 9 から 16 ページの上になりますが、*in vitro* の細菌を用いたこのような復帰突然変異試験で陽性であったということです。ただし、哺乳動物を用いた試験が適切なものがなかったという記載になっています。

最終的には、16 ページの 11~12 行になりますが、「イプロニ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否定できないと判断した。」という記述になっています。

あと、これに関連する類似の化学物質として、机上配布資料 1 に過去審議したものの遺伝毒性に関する記載の状況が書かれていますが、能美先生は本日御欠席ですが、ここにありますように「『可能性については否定できなかった』が良いと思います。」という御意見をいただいております。

石川さと子先生から、何か御意見があればいただきたいのです。

○石川さと子専門委員 既に御説明いただいた内容で、それ以上のコメントはありませんが、能美先生がおっしゃるとおり、否定するデータがないということと、今あるようにデザインが不十分という結果しかありませんので、ここでは否定できないという表現が適切だと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

今、御専門の先生から 11~12 行の、「遺伝毒性を示す可能性については否定できないと判断した。」ということ、この表現にならざるを得ないだろうという御意見をいただきましたが、そのほかの専門委員の先生方から何か御意見がありましたら、あるいはコメント、御質問等ありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

吉田敏則先生、お願いします。

○吉田敏則専門委員 少し質問です。既に 3 剤評価されているということで、はっきり覚えていないのですが、たしかメトロニダゾールが非常に強い遺伝毒性があったと思ったのと、ジメトリダゾールは多少弱かったかと記憶しているのですが、今回の剤は構造的にはどちらに似ているとか、どちらの作用を考えたらいいかとかというのはあるのでしょうか、構造的にですが。

○山手座長 御専門の石川さと子先生、何か御意見よろしいですか。お願いいたします。

○石川さと子専門委員 それぞれの剤の詳細な構造をすぐに思い出せないのですが、陽性の結果を出す原因は、5-ニトロイミダゾール類と分類される骨格になります。6 ページの構造式で言いますと、五員環の部分とニトロ基があるということで、ニトロ基が還元されて、先ほど山添先生から修正がありました *N*-ヒドロキシルアミン誘導体ができる。それが共有結合する可能性があります。これが全ての剤で共通している部分です。

あとは、結果的に活性が強いか弱いかに関してですが、構造活性相関があるのかの資料が、手元に今ありません。御質問の遺伝毒性の強弱に関しては明確にご説明ができず、申し訳ありません。

○山手座長 ありがとうございます。

関連する 5-ニトロイミダゾール類では、どれも遺伝毒性はポジティブに出ているというのが基本で、強弱についてはわかりづらいということですが、吉田敏則先生、よろしいでしょうか。

そのほか、山添先生、お願いします。

○山添委員 少しだけ補足しておきます。5-ニトロイミダゾール類では、還元の手順によってヒドロキシルアミンができるのですが、還元の手順が生体つまりヒトの体内から哺乳動物の体内でできるかどうか問題になっています。

この中で、メトロニダゾールだけは直接的に生体の酵素系で還元が起きるという証明はないのです。恐らく腸内細菌で起こる可能性はあるのですが、これだけは還元がされない可能性がある。ただし、机上配布資料 1 の総合にも書いてありますように、ヒトにおいて DNA 損傷が認められていることから、ヒトの体内でも還元反応が起こる可能性が否定できないということで、このものについてもリスクがあると判断をしたというものです。

ほかの化合物については、ヒトの体組織の酵素系によって還元が起きるという可能性が高いということで、これについては *N*-ヒドロキシルアミンができるだろうということで問題になったと理解しています。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか、御質問はありますか。

○福永評価専門官 先生、構造式であれば、紙ファイルの 15 ページに四つの成分の構造式が一応出ておりますので、御参照いただければと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

ここは最後の食品健康影響評価にもかかわってきますので、今の事務局から教えていただきました 15 ページの構造式を見ながら審議は少し進めていきたいと思っておりますので、よろしくお願いたします。

それでは、急性毒性試験からの説明をよろしくお願いたします。

○福永評価専門官 16 ページの 15 行目からが 4. 急性毒性試験でございます。LD₅₀につきましては表 10 にお示ししておりますが、経口投与ではおおむね 3 桁という結果になっております。

17 ページからが 5. 亜急性毒性試験でございます。2 行目からと 13 行目から、それぞれラットを用いた 13 週間の亜急性毒性試験となっております。

まず一本目は混餌投与で 13 週間実施しております。この試験では体重増加量、摂餌量は全ての群で同等ですが、臓器重量で全ての投与群の雄で肝臓、腎臓の絶対重量が増加、高用量のほうで肝臓の相対重量も増加ということですが、病理組織学的検査が実施されておられません。

そのためこの試験につきましては、参考資料という形にさせていただいております。脚注に「病理組織学的検査が実施されず、試験の詳細が報告されていないことから」と理由を入れております。

この試験について JECFA は NOEL を設定してございません。

5 行目から吉田敏則先生から修文のコメントをいただいております。10 行目、山手先生からは 8 行目にある「全例で」は不要ではないでしょうかというコメントです。原文には“all rats”とあったので、このような訳をしているのですが、不要ということであれば削除させていただきたいと思っております。

13 行目からが二本目でございます。こちらは高用量の投与群で体重の有意の減少、雄のほうで肝細胞肥大が見られております。

24 行目は山手先生から、臓器重量については「群が不明であれば、削除しても良いのではないのでしょうか。」といただいております。原文を確認しましても、どの投与群で卵巣の重量に変化が見られたのかの記載はございませんでしたので、削除させていただければと思います。

25 行目から、JECFA がこの試験について NOEL を 80 mg/kg 体重/日と設定しております。

27 行目から【追加のご確認】とボックスがございます。JECFA は NOEL を設定しておりますが、この試験については脚注 7 にあるような説明により、参考資料とさせていただいております。NOEL を設定する試験とするかどうかについて、御確認をお願いいたします。

18 ページから (3) の 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) で、経口投与で実施されております。投与は週 6 日です。

5 行目からありますが、最高投与量群で 2 例が死亡、1 例が安楽死処置、残りの 1 頭につきましても開始 7 週間で投与中止となっております。この群の全例には、振戦、運動失調といっ

た神経症状も見られております。剖検では内臓のうっ血及び肝腫大が見られたということです。

9行目から、「死亡した2例の性別は？」と山手先生からいただいておりますが、JECFAにはその記載がなく、それ以上の資料がない状況で不明でございます。

10行目からは、80 mg/kg 体重/日の投与群での所見でございますが、この所見では肝臓を中心に影響が見られております。重量の増加、病理所見として肝細胞質の軽度の顆粒、胆管の間葉系細胞の増加です。

肝臓の所見につきまして、病理用語の御確認をお願いいたします。15行目からのボックスでそれぞれの先生から修正をいただいておりますので、御議論いただければと思っております。

16行目ですが、JECFA は本試験について NOEL を設定しております。18行目、本専門調査会につきましても、先ほどの肝臓の所見をもとに NOAEL を設定しております。

19ページに【事務局より】とございます。特に②にあります。動物数がこの試験ではとても少ないです。したがって、NOAEL 等の設定はできるのかどうかについて、御議論いただければと思っております。

山手先生、吉田敏則先生、松尾先生からは、N数が少なく設定すべきではないという御意見をいただいております。小川先生からは、通常は4匹ですという御指摘もいただいております。

3行目からが6. 慢性毒性及び発がん性試験でございます。

一つ目が(1)のイヌを用いた104週間の混餌投与による慢性毒性試験です。所見につきましては、次のページの表12にお示ししております。

19ページの9行目にありますが、雄の1例が死亡し、それ以外は生存したということですが、この1例については「どの群か分かりますか？」と山手先生から御質問をいただきました。ただ、この試験につきましても、JECFA の評価書を参照してございまして、原文にはそれ以上の記載がなく、リファレンスについても確認ができない状況で不明です。

投与群で、ということで、どの群か記載はないのですが、皮膚炎あるいは耳の炎症、流涎の発生頻度の増加が見られたということでございます。

21行目ですが、この試験では剖検で「脂肪枯渇」とございます。この訳につきまして、三人の先生から御提案をいただいておりますので御確認をお願いいたします。

この試験では、肝臓を中心に影響が見られております。血液生化学的検査では、高用量のほうですが、ALP が上昇しております。それ以外にも臓器重量で肝臓の相対重量の有意な増加、病理組織学的検査でも、肝細胞の顆粒状色素の増加が見られております。

JECFA は NOEL を設定してございまして、本専門調査会も同じように設定をさせていただいております。

20ページの12行目から【事務局より】とございます。この試験については、臓器重量は相対重量の報告のみなので、表12の毒性所見には入れていないという状況です。それでよいのではないかと、それぞれの先生からコメントをいただいておりますが、事務局より追加の御質問をさせていただいております。

ALP の上昇、肝細胞の病理所見があるので、肝臓の重量変化は相対重量のみでもこれは毒性

所見とすべきなのではないかと。御確認いただくようお願いいたします。毒性所見ということであれば、表 12 に入れさせていただければと思います。

また、②としまして NOAEL の設定についても御検討いただきたいと思います。記載の先生方からは、設定できるのではないかと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、(2) のラットを用いた 109 週間の慢性毒性/発がん性の併合試験でございます。混餌投与で行われております。

生存率につきましては、雌で低用量群と高用量群で対照群より低いということでございます。

体重については、雌雄で有意な減少があったということです。ただ、数例で大きな乳腺腫瘍があったということで、その後の体重の統計学的解析は行われておりません。

血液学的検査あるいは血液生化学的検査で、測定項目で変化があったということですが、わずかということ、13 週間の試験では見られなかったということで、変化が見られた所見は生物学的に重要ではないという判断がございます。

18 行目から、剖検、病理組織学的検査です。この検査においては、「投与による非腫瘍性病変はみられなかった。」となっております。腫瘍性病変については、最高用量 2,000 ppm 投与群の雌で乳腺腫瘍の発生率の上昇が見られております。また、この群では腫瘍の発現が早い(75 週間後の腫瘍発生率の比較)、担がん動物 1 匹あたりの乳腺腫瘍の発生個数が増加しているということでございます。

22 行目から、「統計処理はないのでしょうか？」という、腫瘍の発生率についてお伺いがありました。これについても、JECFA 評価書を参照してございまして、評価書にはそれ以上詳しい記述がない状態です。したがって、不明でございます。

23 行目から、JECFA はこの試験については、2,000 ppm の雌で乳腺腫瘍が形成されるという結論をしております。「しかし、この系統のラットでは腫瘍発生率が一般的に高く、対照群における高い腫瘍発生率のため明確な NOEL の設定はできなかった」と報告しております。

27 行目、この試験では 2,000 ppm 投与群の雌雄に見られた体重減少以外、顕著な毒性所見は発現していませんが、対照群の腫瘍発生率が高かったので、本専門調査会としては、「明確な NOAEL を設定することはできないと判断した。」としております。また、乳腺腫瘍の発生率の上昇といったところから、「発がん性が示唆された。」とさせていただいております。

22 ページの 6 行目からが【事務局より】とございます。NOAEL の設定ができるかどうか、お伺いをさせていただいております。

山手先生、寺岡先生、小川先生、松尾先生からは、これは NOAEL を設定できないのではないかとというコメントをいただいているのですが、吉田敏則先生からは、「設定は可能かと思っております。」とコメントをいただいておりますので、御議論いただければと思っております。

8 行目から(3) のマウスを用いた 89 又は 100 週間発がん性試験でございます。こちらも混餌投与で実施されてございまして、投与期間については雄で 89 週間、雌で 100 週間でございます。100 週間混餌投与後の生存率は 20%という報告です。

13 行目から、100 週間混餌投与後の生存率は 20%であったという記載については、「これは

雌のみですね？」とコメントをいただいております。範囲の記載がわかればということなのですが、これにつきましても JECFA の評価書を参照しておりますので不明でございます。

この試験の腫瘍性病変については、1,000 ppm、最高投与量の雌雄で肺の良性の増殖性病変ということで、過形成の有意な増加が見られております。また、この同じ群では腫瘍、がんの発生個数が18行目の後半の「担がん動物1匹当たりの腫瘍又は癌数」と原文の“multiplicity”をそのように訳させていただいているのですが、表14の赤字で書いてある訳の御確認から見ますと、これは複数の腫瘍を有する個体数ではないかということもありますので、そのように本文も修正させていただければと思っております。個体数の増加があったということで、発生率につきましても、背景データも超えているということでございます。

23ページの1行目から、腫瘍とがんという記載について、「腫瘍とは、良性と悪性腫瘍すべてを、癌とは上皮性悪性腫瘍のみを指すと理解してよいでしょうか？」と山手先生からいただいているのですが、これにつきましても、JECFAの本文から訳させていただいたものでございます。

2行目からは、眼の検査が行われておりますが、眼への影響はないということです。

5行目からは、JECFAの評価でございます。JECFAではこの試験のNOELを200 ppmと設定しております。「肺の過形成及び腫瘍性病変に基づき」と記載しているのですが、これについては松尾先生から本当にそんな形で読めるのでしょうかという御指摘をいただきました。

JECFAの評価書の原文を確認しますと、この「肺の過形成及び腫瘍性病変に基づき」と明確な記載はしていないので、ここの部分については削除させていただいて、単純に「本試験のNOELを200 ppm (30 mg/kg 体重/日に相当)と設定している。」とさせていただければと思っております。

7行目からですが、本専門調査会の判断ですが、非腫瘍性病変に係る詳細な情報が不明で、NOAELを設定することは適切ではないという判断にしております。また、肺腫瘍の有意な増加があったということで、発がん性が示唆されたとさせていただいております。

25行目からの【事務局より】のボックスでございます。NOAELを設定することはどうかとお伺いさせていただいておりますが、吉田敏則先生からは、肺の過形成以外の非腫瘍性病変のデータの記載はないということでしょうかという御質問をいただきました。事務局から回答ですが、JECFA評価書の記載にはこれ以上の報告はございません。

NOAELの設定につきましては、寺岡先生、小川先生からも設定は困難というコメントをいただいております。

また、松尾先生からも、これは異常がなかったので記載されていないだけではないのですかという御質問をいただいております。JECFAのコメントを見ますと、JECFAはこの試験については carcinogenicity と見ております。一方で、ラットの試験では combined carcinogenicity and chronic toxicity study と記載されており、ほかの所見を見ていれば何がしか試験名や検査項目が記載してありますので、これは見ていないのかなと思うのですが、確認がとれないという状況でございます。

慢性毒性/発がん性までは以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、16 ページの急性毒性試験から審議したいと思います。急性毒性試験に関しましては、修文等をいただいておりますが、これで適切かと思えます。

17 ページの(1)の13週間亜急性毒性試験(ラット)①で修文をいただいております。この亜急性毒性試験はこのままですね。この試験に関しましては、組織検査等がなく参考資料扱いにならざるを得ないかと思えます。

(2)の13週間亜急性毒性試験(ラット)②ですが、ここも修文等をいただいております。これも特に卵巣の重量がどうのこうのというのは、群が明確ではないので削除したほうがよいと判断いたしました。これに関しましては、最後の27行にあります、JECFAがNOELを設定しているので本調査会ではどうしましょうかということですが、これもデータについて詳細なことが不明だということでは、参考資料扱いになるのかなと思えますが、これに関しまして何か、毒性専門の先生方からNOAELを設定すべきだという意見がありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

特にないようでしたら、参考資料扱いで進めたいと思えます。

18 ページはイヌの13週間亜急性毒性試験です。ここは英語表記されたところの和文といえますか日本語の専門用語になりますが、一点は8行の内臓のうっ血ということ。これはこれでよいのかなと思えます。

続きまして、11行です。肝細胞質の軽度の顆粒ということ、**“granularity”**をどう訳すかですが、英文に従うならば肝細胞の細胞質の顆粒状変化となるのかなと思えますが、これは吉田敏則先生、色素というのはあれですか。ほかの試験からそうであったということですか。

○吉田敏則専門委員 そうですね。次の20 ページの1行目ですが、104週間の試験に、「肝細胞内の顆粒状色素の増加」という記載がありましたので、それと同じものかと思って直したのですが、推察になりますので、原文に従うのだったら今、御説明のあった言葉のほうが妥当かもしれません。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、これは「肝細胞質の軽度の顆粒状変化」という形でとどめさせていただきたいと思えます。

続きまして、**“an increase of mesenchymal cells in biliary tract”**ですが、これも小川先生が提案されましたように、胆管が、部位が明確でないという点、多くは恐らく線維芽細胞でしょうが、間葉系細胞という英文にそのまま従っておくほうがよいのかなと思えますが、吉田敏則先生、よろしいでしょうか。

○吉田敏則専門委員 結構です。胆管と使うと意味がわからないことになってしまうので、「胆管周囲」という修文も結構かと思えます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、事務局、そういう修文で、英語のところは除くということをお願いしたいと思

ます。これに関しましては、18 ページの 20～21 行で、NOAEL を 20 mg/kg 体重/日と設定するという事です。

この試験に関しまして、19 ページの上で事務局より問いかけられているのですね。失礼しました。これについて、NOAEL の設定ができるでしょうかという質問を問いかけていただいています。これをトータルしますとやはり N 数が少ないということと、データが不十分ということで、設定できないということになるかと思えます。

これにつきまして、いかがでしょうか。追加のコメント、御意見等いただければ、小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 やはり実験としての精度に欠けるものがあるかと思えますので、所見としては重要かと思うのですが、NOAEL の設定は困難かと思えます。

○山手座長 ありがとうございます。

吉田敏則先生、いかがでしょうか。

○吉田敏則専門委員 同じ意見です。

○山手座長 松尾先生、何かよろしいですか。

○松尾専門委員 結構でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、イヌの試験は、本調査会では NOAEL は、試験の詳細、動物数が少ないということで、参考資料とするということ事です。

○福永評価専門官 では、脚注に動物数が少ないことから参考資料としたと記載させていただきます。

○山手座長 お願いいたします。

この試験は先ほどの所見の表 11 のところも修正でよろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 先生、参考資料となりましたから、表 11 は削除させていただこうかと思えますが、いかがでしょうか。

○山手座長 わかりました。削除ですね。

文章のみの記載で参考資料扱いにするということ事でよろしいでしょうか。

続きまして、19 ページのイヌの 104 週間慢性毒性試験です。このあたりは若干情報が不足しているということ事です。私から問いかけましたが、評価書評価ですのでわかる範囲での記載になるかと思えます。

一つは、21 行の脂肪の枯渇ですが、状況はわからないことはないですが、基本的には全身の脂肪組織が減少しているということ事で、これは吉田敏則先生が書かれている「脂肪組織の減少」でよろしいでしょうか、小川先生。

では、それをお願いいたします。これに関しましては、次の 20 ページは、臓器重量の相対重量を文章のみの記載として表からは除く方向でよろしいでしょうかという問いかけですが、実際は肝組織に組織変化があるということ、ALP が上昇しているということ、肝臓の相対重量も毒性所見として表中に入れたらどうでしょうかという御提案をいただいています。これに

つきまして、吉田敏則先生、どうでしょうか。

○吉田敏則専門委員 それほど強い肝毒性という所見ではないですね。

犬ではしばしば ALP の上昇があるのですが、必ずしも肝障害を伴っていなくても上がる場合があるのと、肝細胞の所見も顆粒状の色素の沈着なので、それほど強い障害が発現しているわけではないのですが、関連病変ということであれば、毒性としてもよいのかなと今、少し思っています。

ラットでどうだったかと思って見返しているのですが、17 ページの 25 行目に、ラットでも肝細胞肥大が発現していて、肝臓の影響はあるようですので、ここは残しておいてもよいかなと思いました。

○山手座長 小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 この剤の場合、体重が減少しているというのがありまして、体重が明らかに減少しているときに相対肝重量が上がっていて絶対重量は変わらないというのは、相対的には肝臓の重量自体は上がっていると捉えざるを得ないというところもありますので、肝臓の病理所見もございますので、ALP の変化は骨が原因かもしれないし、ほかのところの可能性もあるとは思いますが、毒性評価としてイレギュラーではありますが、残したほうがよいのではないかと思います。表に残してもよ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。

本専門調査会では、肝臓の相対あるいは絶対どちらか片方の増加については、採用しないあるいはもちろん組織所見との関連で採用するか否かを判断するというところで進めています。確かに、肝臓はそれほど重要な所見でないのかもしれませんが、変化があるということで、相対重量も表中に入れて記載するというところでお願いしたいと思います。ありがとうございます。

あと、NOAEL の設定については、御同意いただいているということで、本専門調査会では 20 ページの 8～9 行に書いてある形で NOAEL を 200 ppm (5.4 mg/kg 体重/日) にとどめたいと思います。

○福永評価専門官 座長、一点御確認をお願いしてよいでしょうか。

20 ページの 6～9 行目にかけて、NOAEL の設定について理由づけを記載しているのですが、今のところ見られた所見を全部拾っている状況です。取捨選択が必要であれば、例えば肝臓に直結するような所見だけにするなど、精査をお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

肝臓に関する組織所見を残しておいていただきましょうか。ALP は今、お話に出ましたが、毒性学的にイヌの場合、非特異的に出る所見の可能性もありますので、組織変化のところ「肝細胞内の顆粒状色素の増加がみられた。」というところを残していただければと思います。

○福永評価専門官 それでは、体重減少とカリウムの低下は落とさせていただくことで。

○山手座長 いえ、体重減少は置いておいてもらってもよいですか。それ及び肝細胞内の顆粒ということです。

○福永評価専門官 ALP の上昇はどうでしょうか。

○山手座長 これは除いてもらってもよいと思います。よろしいでしょうか。ほとんど勝手に判断していますが、基本的には表中を見て、代表例の所見を上げたということで、その二点でお願いしたいと思います。

○福永評価専門官 わかりました。

○山手座長 それでは、21 ページのラットの 109 週間慢性毒性/発がん性併合試験です。このあたりは修文が若干ありますが、基本的には大事なポイントは乳腺腫瘍の発生率の上昇です。数がふえたということ、非常に早く発現するという、しかも担がん動物 1 例当たりでの発生個数が多いということで、統計処理はわからない、記載がないということですが、22 ページの表 13 を見ていただくと、確かにふえているということはいえるかと思います。

その意味で、戻りますが 21 ページの 31 行で「発がん性が示唆された。」という結論になるかと思いますが、この試験に関しまして、何か御意見あるいはコメント等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 最初に出た関連の 3 剤の中で、乳腺腫瘍がふえていた試験があったので、乳腺腫瘍がふえているというのはこの関連の薬の影響かと考えました。

○山手座長 ありがとうございます。

5-ニトロイミダゾール類のほかの 3 剤においても、ラットでは乳腺腫瘍がふえているということも含めて勘案して考えると、同様の発がん性が示唆されたということが適切だろうという御意見をいただきました。

それでは、そのほかにないようでしたら、22 ページのマウスの 89 又は 100 週間の発がん性試験です。

○福永評価専門官 座長、その前に 22 ページの 6 行目にありますが、NOAEL の設定について御議論をいただければと思っております。

○山手座長 そうでした。失礼いたしました。

これに関しましては、多くの先生は NOAEL の設定は困難と判断されていますが、吉田敏則先生、御意見をいただけますか。

○吉田敏則専門委員 NOAEL の設定ができない理由が、対照群の乳腺腫瘍が著しく高いからということのようなのですが、そういった理由で NOAEL を設定しない試験は、これまでなかったと思うのですというのが私の意見です。

○山手座長 基本的には発がんメカニズムがわからない発がん性試験のような場合は、非腫瘍性病変の状況が全て。非腫瘍性病変が見られなかったということか。

一つは腫瘍性病変を基準に NOAEL の設定が非常に難しいのではないかというのがあると思うのですが、そういう意味では、乳腺腫瘍だけでは NOAEL の設定は難しいと私自身は考えているのです。あと、私は体重の減少が非常に限られた期間であるということも含めて、設定は難しいのかなという判断をしたのですが、小川先生、何かありますか。

○小川専門委員 がん原性試験の場合ですと、腫瘍発生以外のパラメーターについて十分なデ

ータがとれているかという状況にもよると思いますが、必ずしも NOAEL を設定できない場合は今までもあると認識しております。

特にこの試験の場合ですと、かなり腫瘍の発生もあるという状況ですので、血液生化学のデータもそれによってぶれてしまうというところもあるかと思いますが、コントロールとの比較においても、こういった所見が見られたのかも少しわかりにくい形になっていると思われまますので、こういった場合はやはり NOAEL を決めるのは難しいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。

吉田先生。

○吉田委員 私は初めてなので確認したいのですが、NOAEL を設定しないことにする取り決めというようなものは、動物用医薬品専門調査会で特にあるのですか。

○山手座長 事務局から言っただけですか。

○福永評価専門官 原則的には置くことにはなっているのですが、発がん性試験の場合は血液学的検査が行われていなかったりということもあるのです。

○吉田委員 これは 21 ページの併合試験です。併合試験はいろいろ実施していると思うのです。

○福永評価専門官 併合試験は置けるようであれば、通常は置きます。今回のように腫瘍を理由に NOAEL を置かないということはなかったです。

○吉田委員 一般的には、例えば国際評価などでは、全体の NOAEL と発がん性に対する NOAEL をそれぞれ置きますが、必ずしもエンドポイントが腫瘍になったとしても、次にこれが遺伝毒性のメカニズムが関与しているかどうかというのは別で、次のリスク評価の問題と私は捉えています、先生方はいかがですか。

○山手座長 腫瘍性病変を NOAEL にとるかからないかというのは、以前この調査会でも審議したことがありまして、そのときはある程度ホルモンなどの影響がある腫瘍については、非遺伝毒性であるような場合は、設定はできるのではないかと。今回の場合は、遺伝毒性も否定できないということですので、腫瘍があるなしでそこに NOAEL を設定するのは、座長の立場ですが、一つは難しいのかなという考え方なのですが、いかがでしょうか。

○吉田敏則専門委員 あと、確認なのですが、体重の影響は 21 ページの 11 行目ですと、「全ての投与群の平均体重が対照群よりも低値であった。」ですので、全ての投与群で影響があったという解釈になるのでしょうか。

○山手座長 そうです。体重に関しましては、そういう記述になりますね。

○吉田敏則専門委員 では、仮に NOAEL を設定すると、NOAEL というか LOAEL になってしまうということですね。

○山手座長 もし、そこを基準にするのでしたらそういう話になると思います。

青山先生、お願いします。

○青山専門委員 私は、通常は生殖発生毒性しか余り意見を言わないのですが、JECFA の評

価書を見ますと、英文 8 ページの二つ目のパラグラフの 3 行目から、“during the second year of the study group mean body weights of all treated groups were lower than those of the controls.”とはっきり書いていますので、今、吉田敏則先生から御指摘があったとおりで、体重が対照群より全ての群で有意に低かったわけですから、私は腫瘍にこだわらなくても、これを理由に NOAEL が得られていないと判断してよいのではないかと思っ、皆さんの議論を聞いておりますが、いかがでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。

私の立場であれなのですが、私が読んだのは 21 ページの 9 行目のところです。これは 51 週で有意な減少があったと、2,000 ppm で、51 週で有意な低下があったと。その後の体重は統計学的な処理が行われなかった上で、全投与群で低値傾向であったということで、有意差とは読み切らなかったということなのです。

しかも、体重減少は、有意な点は 51 週のみなので、これは評価には入らないのかなという見方をしたのですが、いかがでしょうか。そういう意味で体重はエンドポイントとしては不確定過ぎるのかなと思いました。

○青山専門委員 意味を理解いたしました。

○山手座長 議論は乳腺腫瘍についてどうするかということですが、この剤は一つ、遺伝毒性が否定できないということも含めて、腫瘍をエンドポイントとしての NOAEL の設定というのは、少しリスクかという印象を受けるのですが、吉田先生、そういうことで御意見はどうでしょうか。

申し訳ありませんが、議論はさせていただきましたので、この試験に関しては NOAEL は設定しないという方向で進めたいと思いますが、松尾先生も何か御意見をいただいていた。

○松尾専門委員 今、座長が言われましたように、最終的なところでの有意差は明確に書いていないことから、これを対象にして設定すべきではないのではないかという気はしました。それと、腫瘍が発現してしまっているために、体重を対象としたときにばらつきが大きくなってしまって、正確なところの変化として捉えられるかどうかという疑問が出てきて、正確さに欠けるのではないか。

それと合わせて考えました。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか御意見、青山先生。

○青山専門委員 すごくしょうもないことで、21 ページの 27 行目ですが、「2,000 ppm 投与群の雌雄に見られた体重減少」とありますが、これは低下というか対照群より低いのではなく、体重が絶対値で本当に、例えば 500 は 400 なり 300 なりに落ちているということですよ。しいのですね。

○山手座長 これは恐らく、そのページの 9 行目にあります 2,000 ppm の雌雄の 51 週、ある意味でも一過性の有意な現象であるということだけを取り上げたのかなと思うのです。体重に関しては、今、松尾先生からもありました、腫瘍の大きい小さいでも体重が結構動きますの

でというところが、手元にある資料からはなかなか評価しにくいという御意見だと思います。

非常に重要なポイントですので、そのような疑問、コメント等がありましたら、お願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、この試験に関しましては、本調査会では NOAEL は設定しないということです。

○福永評価専門官 座長、すみません。そうしますと、21 ページの 28 行目で理由づけをきちんと書かないといけないかと思うのです。

そのときに、今の記載は JECFA の言いぶりを引用するような感じで、腫瘍発生数が高かったことから、としているのですが、今の御議論からいうと、NOAEL が設定できないのは腫瘍発生率だけの理由でもないところがあるので、ここの記載をどのようにすべきか御助言をいただけますでしょうか。

○山手座長 対照群の腫瘍発生率が高かったというところは使えないのではないかという御意見でしたか。

○福永評価専門官 今の御議論ですと、それ以外にも体重が余りにも正確な所見とはいえないのではないかと、そういうところがございました。

○山手座長 わかりました。

それでしたら、対照群の腫瘍発生率が高かったことからというのは、顕著な毒性所見が得られなかったということで、削除していいのではないのでしょうか。発がん性自身は判断できるということで、示唆されたという流れでは、体重減少以外です。

○福永評価専門官 顕著な所見が見られなくなってしまうと、逆に最高用量が NOAEL になってしまうようにとられるのですが、どうでしょうか。

○山手座長 対照群の腫瘍発生率が高かった。

○福永評価専門官 NOAEL を設定することができなかった根拠をきちんと記載しておいたほうがよいかと、事務局としては考えています。

○山手座長 小川先生、お願いいたします。

○小川専門委員 確かに対照群の腫瘍発生率が高かったことが一番かもしれないのですが、対照群を含む全群で腫瘍発生率が高かったことが、先ほどのお話で体重をきれいにモニターすることもできないとか、いろいろなほかのパラメータにも影響が及んでいる可能性があるということになるかと思うので、理由としては、対照群も含んで全群に腫瘍発生が高かったことからということではいかがでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。

確かに、記述、理由づけが大変難しいのですが、対照群を含む全例で腫瘍発生率が高かったことからということで、明確な NOAEL を設定できない。しかし、乳腺腫瘍の発生率の上昇が見られた点で発がん性が示唆されたという流れで、ありがとうございます。

ここは修正していただいて、関係する先生方に配信していただいて、確認していきたいと思いますので、座長預かりで進めていきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 わかりました。

○山手座長 続きまして、マウスの 89、100 週間の発がん性試験です。これに関しましては、肺の腫瘍が明らかに有意に増加しているということです。

この点で一つは、23 ページの 5 行に「肺の過形成及び腫瘍性病変に基づき」ですが、これは松尾先生からの御意見で、このような記述は JECFA にはないということなので、削除するという形で進めるということです。

あとは、表 14 の網かけ部分の訳を、複数の腫瘍を有する個体数という形で表現するということですが、これについて、いかがでしょうか。

これに関しましても、NOAEL の設定については、先生方の御意見では、十分なデータがないので難しいということですね。この点、いかがでしょうか。

小川先生、何かありましたら、NOAEL の設定という点で御意見をいただければと思います。

○小川専門委員 少し前になりますが、原文 “Adenoma(multiple)” という書き方はふだんは余りされないのですが、文章中も “multiple” を普通に個体当たりの腫瘍数だと思っておりましたが、おっしゃるとおりこれは複数の腫瘍を持つものということでもよろしかったと思います。

NOAEL については、肺以外の情報であるとか、血液生化学のデータとかいったことも特に何も記載がなかったと認識しておりますので、NOAEL の設定というのは難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。

吉田敏則先生もそのような御意見ですね。何か追加の御意見がありましたらお願いします。

○吉田敏則専門委員 よくわからないのが、肺については過形成を含めて非腫瘍性病変をとっていて、ほかの臓器については非腫瘍性病変をとっていないのではないかという解釈をされているのです。

そのようなことは普通しないので、肺で過形成をとっていれば、ほかの臓器も非腫瘍性病変をとると思うのですが、それは記載がないからということですね。

○山手座長 そこに松尾先生の御意見もあったように、ほかの所見はあるのだが書いていないのではないかというような、松尾先生はそういう御意見ですね。

○松尾専門委員 一つの考え方として、変化が認められなかったので記載していないという考え方はできると思うのですが、ただ、今、言われましたように不確かさというものがすごくあるのです。

きちんと検査をしましたということは書いていないのです。だから、言われましたように発がん性試験を実施しました。しかし、一般的な病理検査は十分に実施していない可能性があるということも考えられるわけですので、先生方が言われますように、不確かさがあるために決定できないのではないかという考え方はできると思いますし、それで結構かなという気はしております。

○山手座長 ありがとうございます。

吉田緑先生、何か御意見がありましたらお願いいたします。

○吉田委員 最近では JECFA も JMPR も WHO 会議では、なるべくそういうガイダンスをつかってきちんと書き込んでいこうとなっていますが、これは 1989 年だった。ただ、評価書評価のようなものと今、事務局がおっしゃったのですが、そういうことなので、先生方のお知恵をできれば絞っていただいて、NOEL と NOAEL がとればとっていったほうがよいのではないかと、最終的にこれがどういうエンドポイントになっていて、ADI と結びつくのかというのはまた別ですが、ではないかなというのが私はそのように考えている。

できれば、設定できるものは設定する。これは確かに眼も検査しているので、先ほど吉田敏則先生が肺の検査をしているもので、ほかは見えていないということは考えにくいのではないかと思います。評価書評価なのでそれは先生方のお知恵を絞っていただきたいというのが希望でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

発がん性試験ということで、発がんに特化した試験であったのかもしれませんが。そういうことも考えられるということと、確かに検査がどの程度かも JECFA の記載から全て読み取れないということで、不確定なところがあるということで、先生方の御意見、複数の御意見としては、NOAEL の設定は難しいと、この専門調査会では進めて行きたいと思うのですが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、事務局、そういうことでよろしく願いいたします。何か抜けているところがありましたか。

○福永評価専門官 23 ページの 7 行目で、「非腫瘍性病変に係る詳細な情報が不明」というところで、肺の過形成以外のという形で、吉田敏則先生がそれ以外のものが記載がないという御指摘がありましたので、「肺の過形成以外の非腫瘍性病変に係る詳細な情報が不明である」という形に直させていただこうかと思うのですが、いかがでしょうか。

○山手座長 わかりました。

そういう形をお願いいたします。ここは修文していただいて、もう一度流れとして専門の先生に見ていただければと思いますので、座長預かりで進めさせていただきたいと思います。

それでは、24 ページの生殖発生毒性試験から、御説明よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 24 ページの 2 行目からが生殖発生毒性試験でございます。まず一つ目がラットを用いた 3 世代の繁殖試験でございます。投与期間は各群ともに 80 日間で混餌投与です。

7 行目から所見がございますが、最高投与量の 2,000 ppm の親動物、妊娠雌で体重増加抑制が見られております。それ以外には、交尾行動、分娩、同腹児数、出生後の成長といったところには影響は見られておりません。精巢の退行性変化が各投与群で 1 例ずつ見られておりますが、これについては「受胎率には投与による影響はみられなかった。」となっております。

12 行目からは、青山先生から修文をいただき、渡邊先生から御同意いただいております。

13 行目は JECFA ですが、NOEL を置いているということです。

15 行目から、本試験について同じような形で NOAEL を置かせていただいております。

18 行目の【事務局より】のボックスがありますが、各投与群で 1 例ずつという記載が、JECFA の評価書の試験本文が書いてある部分と、JECFA がまとめているコメントのところでは若干記載が異なっておりましたが、JECFA の本文に基づくような形で記載させていただいております。

これにつきましては、渡邊先生から、どちらが正しいのかわからないのですが、「各投与群で 1 匹ずつ」で了解しましたということ、原本は確認でき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が、これについても JECFA の評価書以外、ほかにも資料がございませんで、確認は難しい状況です。

19 行目で、【追加のご確認】とございますが、精巣の退行性変化という所見につきまして、受胎率には投与による影響がない、しかも見られた例数も各投与群で 1 例ずつですが、この所見について毒性と見られるか否かの御検討をお願いいたしますとしております。

渡邊先生からは、詳細が不明ということですが、この見られた例数では一般的に有意な増加とはいえない。受胎率にも影響が認められていないといったことから、精巣への毒性があるとは判断できないと考えますとコメントをいただいております。

21 行目からラットを用いた発生毒性試験でございます。この試験では、25 ページの 5 行目から所見を書いておりますが、受胎率、同腹児数、同腹児体重、吸収胚率で、全ての群で同等。奇形は見られておらず、児動物の生存率、発育にも影響は見られなかったとなっております。

8 行目、JECFA ですが、最高用量を NOEL としております。

11 行目から、本専門調査会の結論ですが、同じように NOAEL を設定し、催奇形性は見られなかったとしております。

ウサギを用いた発生毒性試験が 15 行目からございます。この試験では、19 行目から最高投与量群の母動物に体重増加抑制と鎮静、吸収胚数の有意な増加が見られております。

青山先生からは用語の修正をいただいております。

胎児の所見でございますが、21 行目のとおり奇形は見られなかったとございます。

JECFA は 10 mg/kg 体重/日を NOEL と設定しております。

26 行目から本専門調査会の NOAEL の設定がございましたが、親動物につきましては JECFA と同じように 10 mg/kg 体重/日と設定しております。胎児につきましては、奇形以外の情報がないと当初は記載していたのですが、吸収胚率の増加が胎児毒性で見るべき項目であるということで、親動物と同じ NOAEL を設定できると、青山先生から修正をいただき、渡邊先生から御同意をいただいております。

この試験については、催奇形性は見られておりません。

26 ページの 2 行目は【事務局より】で、生殖発生毒性の御担当の先生には既にお送りをしているのですが、黄緑色の紙ファイルに参照資料がございまして、一番後ろの 55 ページからあります文献の御提供が山添委員からございました。評価に採用ができるかどうか、採用できる場合にはどういった内容を評価書案に記載するかという確認を、御担当の先生にお願いしてお

ります。

この文献の内容でございますが、渡邊先生からのコメントでございますように、ウサギ、ヒトの精子を用いて *in vitro* で精子の運動性や人工授精の影響を見ているものでございます。

渡邊先生からは、この試験についてはイプロニダゾールの生殖毒性の機序を知る上では重要ですが、評価書（案）に載せても載せなくてもどちらでもよいですというコメントをいただいております。

青山先生からは逆に、この試験ではとても高用量で実施をされており、食品経路への暴露では起こり得ない高濃度で、しかも例数が少ない。したがって、無影響量を推測することもできないので、特に評価書案への記載は不要、追加しなくてもよいと判断いたしますというコメントをいただいております。

生殖発生毒性は以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、24 ページの生殖発生毒性試験の審議に入りたいと思います。まず、3 世代繁殖試験（ラット）です。修文等をいただいています。青山先生、渡邊先生に表現を確認して了解をいただいているというところです。

最後の 19 行目に関しては、精巣の退行性変化の記載に関して、事務局から意見を求められています。渡邊先生からは、判断できないということですが、この点、青山先生、いかがでしょうか。

○青山専門委員 渡邊先生の御意見に同意いたします。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、3 世代ラットについては、NOAEL が設定できるということで、200 ppm (10 mg/kg 体重/日) でまとめたいと思います。

続きまして、24 ページの下、ラットの発生毒性試験です。これに関しましては、特段大きな御意見はいただいていません。修文していただいているという点です。これも 25 ページの 13 行で NOAEL が 100 mg/kg 体重/日と、催奇形性なしということで結論しています。

これについて、特によろしいでしょうか、お二方の先生。ありがとうございます。

続きまして、25 ページの (3)、ウサギの発生毒性試験です。これに関しましても、修文等をいただいています。渡邊先生、青山先生から御了解を得ていますが、特にこれは 27~28 行のところの胎児に対する毒性をどのようにとるかで、これは青山先生、もう一度何かコメント、追加がありましたらいただけますか。

○青山専門委員 評価書の記載も余り原文が上手ではないのですが、**脂肪死亡**吸収胚数が有意に上がっておりますので、このことは胚・胎児毒性に分類される。したがって、胚・胎児毒性に対する情報はきちんと記載されていると考えられますし、その他言及がないということは、影響がないことは何も書いていないのだというのが、ほかの評価でも同一ですので、十分な指標があると判断して差し支えないというのが私どもの意見です。

○山手座長 ありがとうございます。

この意見は渡邊先生からも同意をいただいていますということで、25 ページの 27～28 行の母動物と胎児に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日で設定するというので、催奇形性は見られなかったということです。

最後は 26 ページ、山添先生から文献の提示がありました。特段追加はしなくてもよいでしょうという、渡邊先生、青山先生の御意見ですが、この文献をどうするかに関しまして、何か追加の御意見が渡邊先生にありましたらお願いします。

○渡邊専門委員 特にございませぬ。結構です。

○山手座長 青山先生も何かありましたらお願いします。

○青山専門委員 どうせ消えてしまうところですが、私の意見で高濃度暴露 (5 mg/L) と書いてあるのですが、これは 5 mg/mL の誤植であります。申しわけありませんでした。

2 mg/mL だと影響がないようなことが書いてあるのですが、N が 2 でするので、つまり 5 mg/mL で影響があったが、それ以下はどこで影響があるかはわからないということになるのかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

ということで、御提案いただいた論文については、この評価書には加えないという形で進めていきたいと思っております。

吉田敏則先生、お願いします。

○吉田敏則専門委員 確認なのですが、御提示いただいた文献はメトロニダゾールのときには引用はされているのでしょうか。

○福永評価専門官 されていないです。

○吉田敏則専門委員 この関連の剤に精巣毒性があるので、情報としては有用なものだと思っておりますが、評価には使えないという御判断ですよね。

○山手座長 お願いいたします。

○青山専門委員 ヒトのボランティアから提供いただいた精液と、人口膣を使って採取したウサギの精液に、ここに書いたようなトップは mL あたり 10 mg ぐらい、下は 1 mg ぐらいという量を直接入れて、数時間インキュベートした後に、例えば精子の運動性であるとか、それをゲルに入れてどれぐらい進むかとか、あるいはハムスターの未受精卵に振りかけてやると付着して中に侵入するという現象があるので、俗に言うハムスターテストというのですが、こういうことを実施しているのです。

事実上、化合物によっては殺精子剤があるので、薬効評価に使えるような指標だと私は思うのですが、暴露濃度が物すごく、体液中に mg/mL という濃度は想定するにしても余りに高いのと、無影響量をはっきり出てこないのので、参考データとして入れることは構わないと思っておりますが、記載がなかなか難しいかなという気はいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

貴重な御意見をいただいて、精巣毒性の観点からという御意見でしたが、評価書の中にはお二方の先生の御意見を勘案して加えないという形で進めたいと思っております。よろしいでしょうか。

それでは、27 ページの食品健康影響評価を御説明よろしくお願ひいたします。

○福永評価専門官 27 ページの 3 行目から (1) の JECFA における評価です。

JECFA は 1989 年に評価しております。遺伝毒性につきましては、既に御説明しておりますが、5~6 行目に「遺伝毒性を適切に評価できなかった。」としております。また、ラットを用いた併合試験からは、高用量群の雌で乳腺腫瘍が形成されるという結論をしておりますが、これにつきましては、この系統のラットでは腫瘍発生率が一般的に高い、対照群において腫瘍発生率が高いということで、「明確な NOEL の決定はできなかった。」としております。

11 行目からが最終的な JECFA の結論として書いてあるのですが、JECFA はラットを用いた併合試験で、NOEL を設定するには不適切であったことから、イプロニダゾールの ADI を設定することはできないと判断しております。

15 行目からは、JECFA の Food and Nutrition Paper での記載を基にしておりますが、懸念事項として、代謝で結合残留物が形成される可能性があるということが述べられておりましたので、ここに入れさせていただいております。JECFA の 11~14 行目の判断につきましては、松尾先生から、JECFA が言いたいのは、この試験で NOEL が不確かだから ADI が設定できないのか、遺伝毒性が否定できないから ADI が設定できないのか、どちらなのでしょうかとこのコメントをいただいております。訳させていただいているので、そこら辺について御議論いただければと思っております。

22 行目からが最終的な本専門調査会の結論のまとめになっていきます。

23~27 行目は遺伝毒性試験の結果でございます、「イプロニ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否定できないと判断した。」としております。

28~32 行目は、発がん性試験、併合試験の結果から、マウスを用いた試験で肺腫瘍の増加、ラットを用いた試験で、雌で乳腺腫瘍の発生率の上昇といったことから、「発がん性が示唆された。」としております。

31 行目の後半から、「腫瘍発生のメカニズムは報告されていない」と当初記載しておりましたが、メカニズムにつきましては、遺伝毒性に関与しているかそうでないかといったところが重要なので、そこについての記載をしたほうがよいのではないかと委員からの御指摘がございまして、「腫瘍発生が遺伝毒性に基づくものが否定できなかった。」といたしております。

33~39 行目でございますが、ジメトリタゾールで ADI の設定に用いることができるような適当な NOAEL がなかったということ、ADI の設定の根拠に用いたこともあって記載しておりますが、この剤の場合には、既に遺伝毒性発がん物質の可能性が記載できるかと思っておりますので、特に必要でなければ 33~39 行はほかの剤の整合性からも削除させていただければと考えております。

40 行目から結論でございます。「イプロニダゾールについては、遺伝毒性を示す可能性を否定することができず、発がん性が示唆されたことから、ADI を設定すべきでない」と判断した。」としております。

ここは当初は「ADI を設定することは適当でない。」と記載させていただいております。

机上配布資料1のロニダゾールで、「ADIを設定すべきでない」という記載を既にしてご置きます。また、「適当ではない。」というのがとてもわかりにくい表現、曖昧な表現ということもあり、通常ADIを設定する必要がないような、“not specified”、「特定すべきではない」という表現と似たような表現でわかりにくいという指摘がございましたので、「設定すべきではない」とさせていただきます。

説明は以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

27 ページの食品健康影響評価に入りたいと思います。

JECFA に関する記載があるということです。この中で、JECFA の記載からなかなか読み取れないのですが、17～20 行で松尾先生から、遺伝毒性があることによる JECFA の判断なのかという御意見がありました。これに関しまして、何か松尾先生、追加の御意見がありましたらお願いします。

○松尾専門委員 一番奇異に感じたところが、11～13 行目にかけてなのです。109 週の併合試験で、NOEL を決定することができないと言っているわけなのですが、だから ADI を設定できないというわけなのですが、ほかの試験で NOEL は設定しているわけです。

なぜこの試験での NOEL をそれほど重要に考えるかが少し理解できないのです。確かに、報告書のコメントの最後を見ますとこのように書いてあるのです。ただ、普通 NOEL が設定できないから ADI が設定できない。実験的に NOEL を設定しているのに、ほかのところで実施しているのに、それを、いちずにこれをやるということが少し理解できなかったのです。

この文章の意味が、本意のところはやはり書けるかどうかはわからないのですが、発がん性というか変異原性との関係でこれをすべきでないと判断したのではないかと考えたのです。それで少し書かせてもらったのです。

○山手座長 ありがとうございます。

松尾先生が言われる点は確かだと思います。確かにわかりづらい記述かと思いますが、ただ、これはそのままの文章を訳して残すということで、なかなかここは我々の判断でその文章を JECFA の評価書に入れるのは難しいかと思しますので、この表現でとどめさせておいていただければと思います。

それでは、食品健康影響評価に入りますが、最初の 23～32 行は修文という形で、山添委員、吉田緑委員からいただいています。「腫瘍発生が遺伝毒性に基づくものかが否定できなかった。」という記載になっています。このあたり、この表現になりますが、石川さと子先生はいかがでしょう。

○石川さと子専門委員 このとおりで結構だと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

33～39 行は削除するという方向で進めたいと思います。結局のところ、27 ページの 40 行以下の「イプロニダゾールについては、遺伝毒性を示す可能性を否定することができず、発がん性が示唆された」と。マウスの肺の腫瘍、ラットの乳腺腫瘍ですね。「ADI を設定すべきでない

いと判断した。」という表現にしたいということになりますが、ここに関しまして、専門委員の先生方からコメントあるいは何か提案等ありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、今、言いましたように食品健康影響評価で 27 ページの 40 行以下、「イプロニダゾールについては、遺伝毒性を示す可能性を否定することができず、発がん性が示唆されたことから、ADI を設定すべきでない」と判断した。」ということで、結論づけたいと思います。

この審議をもとにイプロニダゾールについて評価書をまとめていきたいと思います。

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 わかりました。

本日御意見をいただいた内容につきましては、御相談させていただきながら修正して、最終的には御確認いただ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。

また、その後、委員会に報告しまして意見、情報の募集の手続をさせていただきます。意見募集で寄せられた意見の対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますのでお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

続きまして、次の議事に入りたいと思います。動物用ワクチンの添加剤に係る食品健康影響評価です。

それでは、事務局から説明よろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、資料が多いのですが、資料 3、4、机上配布資料 2、3 をお手元に御用意いただければと思っております。

昨年でございますが、既承認動物用ワクチンの添加剤につきましては、97 成分、厳密にいうと 101 成分になるのですが、御審議いただきました。御審議の際には、机上配布資料 2 のチャートに基づいて評価を進めさせていただいております。

今般ですが、資料 3 に「食品健康影響評価について」という一枚紙がございます。この裏面にありますとおり、17 成分について、動物用ワクチンの添加剤についての評価依頼が農林水産省よりされております。この 17 成分については、用途、海外の知見等を机上配布資料 3 にまとめさせていただいております。まとめさせていただいた内容から資料 4 のとおり分類を行っておりますので、御検討いただきたいと思っております。

資料 4 を中心に説明させていただきます。まず、資料 4 の 1 ページ目、「1. 食品又は食品から通常摂取されている成分」の (1) には食品として摂取される成分が通常区分されるとしております。前回、塩化ナトリウムを初め、黒字で記載の成文を分類しておりますが、今般の依頼から 17 成分のうちの「酵母（抽出物を含む。）」「ダイズ製ペプトン」については、19 行目のボックスにある内容からこの区分に分類を提案させていただきました。

ただ、「酵母（抽出物を含む。）」につきましては、机上配布資料 3 の 2 ページもご覧になっていただければと思っております。食品で使われる酵母は、通常は *Saccharomyces* 属、サッカロミ

セスとも読むのですが、*S.cerevisiae* というものが中心で、パン酵母、ビール酵母といったものが使われるとのことをごさいます。

また、局方の医薬品としても乾燥酵母が *Saccharomyces* 属となっているところをごさいます。

山添委員からは、どの種類の酵母なのか。余りにも酵母という書きぶりだと、食品に使用しないものも含まれてしまって、本来は使ってはいけないようなものも入ってきてしまうので、範囲を限定する必要があるというコメントをいただいております。

したがいまして、今、評価依頼では「酵母(抽出物を含む。)」でございましたが、*S.cerevisiae* 由来のものに限るあるいは *Saccharomyces* 属由来のものに限るという形にさせていただいたらどうかと思っております。

ただ一点、リスク管理機関からは、抽出物については由来する酵母の種類を限定しないということはできるかどうか御質問がございました。抽出物につきましては、菌本体が恐らくなく、抽出されたものなので、由来する酵母の種類を限定しない。要するに *Saccharomyces* 属に由来するものという限定をなしで使うことはできるかがありますので、ここについて御議論いただきたいと思っております。もし、酵母、抽出物を別々に評価ということであれば分けていただければと思っております。

次に「8. ダイズ製ペプトン」でございます。「ダイズ製ペプトン」については、大豆たんぱくに近いのではないかと。大豆を分解させたものということで、食品としての区分に入れさせていただいております。

2 ページ、(2)の食品から通常摂取されている成分は、天然に含まれている成分として食品から通常摂取される成分が区分されるとしております。前回ではアミノ酸、ビタミンがこの区分に分類をされております。

今般ですが、1.、10.、15.、24.の成分については、水和物あるいは塩酸塩水和物、あとはナトリウム塩といったものを拡大して考えてよいかということでお伺いがございました。

アスパラギン、シスチン、チロシン、ヒスチジンといったものに関しては塩のもの、ナトリウム、塩あるいは水和物、塩酸塩といったものが通常使われているということで、拡大しても特に問題はないかと考えられますので、この区分のまま対象を広げる形にさせていただければと思っております。

また、11.のL-システイン、23.のビオチンが今回の新規の追加成分でございます。この二成分につきましても、アミノ酸の成分表にあたり、あるいは通常の栄養分として入っているものでございますので、この区分に分類して対応させていただければと思っております。

また、青字部分につきまして、事務局からの提案を一つさせていただければと思っております。今回、水和物、塩酸塩、水和物の拡大があるのですが、2.のL-アスパラギン酸、6.のオレイン酸につきましても、通常、添加物でナトリウム塩やその水和物が使われております。したがいまして、リスク管理機関からの依頼ではないのですが、同じように考えて拡大をさせていただければと思っております。

3 ページは、「2. 食品添加物として使用されている成分」でございます。今回、この区分には依頼のあった 17 成分のうち 3 成分を区分しております。食品添加物として使う場合には、食品添加物として通常摂取する場合と、人の健康に及ぼす影響が変わるものではないと判断がされるようなものがここに含まれるのですが、塩化マグネシウム、コハク酸（ナトリウム塩及びその水和物）、ポリビニルピロリドン、ポビドン、ポリビドンといわれるものですが、これらについてはここに区分をしております。

一点御確認いただきたいものにつきましては、12.のポリビニルピロリドンでございます。ポリビニルピロリドンには不純物としましてヒドラジンが含まれております。4 ページのボックスにも記載しておりますが、食品安全委員会で添加物としてポリビニルピロリドンは既に評価をしております。そのときには、「添加物として適切に使用される限り、安全性に懸念はないと考えられ、ADI を特定する必要はない。」と評価しているのですが、不純物として「ヒドラジン」が含まれるので、低減が必要だということが言及されております。以前、本専門調査会でも、ワクチンの評価の際に、添加剤に PVP、ポリビニルピロリドンを用いているものについて、含まれるヒドラジン量を確認するということが 3 剤ほどございました。

添加物ではヒドラジンの含有量が 1 ppm 以下と規格されております。また、日局のものも同じような規格がございますので、ポリビニルピロリドンにつきましては、「ヒドラジンの含有が 1 ppm 以下のもの」という形で確認できるものを使うようにということで付記させていただければと思います。

続きまして、4 ページの 3 行目の「3. 一日摂取許容量(ADI)の設定や最大残留基準値(MRL)の設定は不要とされている成分」の中の(1)です。日本において ADI の設定は不要あるいは対象外物質になっているものですが、前回、ここには「塩化コリン」という形で御評価をいただきました。「コリン」が対象外物質ですので、ここに含まれるのではないかとということで区分した次第です。ここに重酒石酸コリンを入れてほしいという依頼がございます。

対象外物質、残留基準の考え方ですが、こちらではコリンと考えていまして、塩違いで特に問題はないかと考えておりますので、区分をこのままとして重酒石酸コリンもここに含めていただければと思います。

続きまして、5 ページの 17 行目「②国際機関等において MRL の設定は不要とされている成分」のうち、EMA で MRL の設定は不要と考えられている成分がございます。

こちらは黒字で 30 行目以下から書いてあるような成分になるのですが、7.のへペスがございました。今回、リスク管理機関からはへペスのナトリウム塩のものも対象にしていきたいという依頼がございました。通常へペスは緩衝液の成分として使用されておりますので、ナトリウム塩のものであっても溶解してしまえば乖離してしまうということもあるので、同じように考えることはできるのではないかと考えております。したがって、EMA の分類の中にはナトリウム塩は入っていないのですが、ここで読むことができるのではないかとということでお認めいただければと考えております。

次に 8 ページのエデト酸ナトリウムにつきまして、赤で線を引かせていただいております。

この成分につきましては、9 ページの 1 行目に記載しておりますが、前回の評価では 2 ナトリウム塩を対象にしていたのですが、4 ナトリウム塩も対象にしてほしいということ。1 用量中 1.4 mg までとしていた制限を外してほしいというリスク管理機関の要望がございまして、暫定的に本成分を未分類に移動させております。

11 ページは「7. 未分類のもの」になります。17 行目から未分類のものとして 4 成分記載しております。

まず一つ目は「牛血清」でございます。これは新規の追加を依頼されているものですが、製造工程における培養液のほか、単独で安定剤の用途で使われるということでございまして、動物用生物由来原料基準という動物薬の規格等を定める基準に基づいて使われるということでございます。

今まで御説明しました区分の中にどこか入れられるところがないだろうかということで、一つ目の「・」にあるような形で事務局でいろいろ検索を考えたのですが、どうやら同じようなものと考えていいものが、近いものとしては“Dried dialysate derived from blood”というぐらいのもので、牛血清をそのまま評価したものが今のところございません。したがって、これと同じように考えてよいか、あるいはできない場合には「5. その他」に分類して個別評価をするということでよいか、評価の方向性について御検討をお願いいたします。

先ほど移動させた「エドト酸ナトリウム」でございます。この成分につきましては、12 ページにかけて事務局のボックスがございまして、通常接種した動物体内でこの成分は作用すると考えられますので、残留してヒトが摂取した場合に作用性を持っているかどうかは余り考えられないのではないかと考えております。したがって、【案 1】～【案 3】にかけて審議、評価の方向性を御相談させていただいております。

一つ目は、ADI の設定に 2 ナトリウム塩で、添加物の評価で MRL の設定は不要というものがございまして。ADI がありますが、それは使わずに、EU での MRL の設定は不要というものをそのまま使ってしまうというのが一つの案。

もう一つは、先ほど ADI が設定されている、上限が 1.4 mg/kg 体重/日とあるのですが、それについて ADI と小児の体重を掛けた量を最大値までだったら使ってもよいというような考え方をするのか、あるいは「5. その他」に分類して個別評価とするのかということで、記載させていただいております。

こちらについても、方向性の御検討をお願いいたします。

③の「クロロホルム」は、新しく追加されたものでございます。主成分での判断ではあるのですが、JECFA では使用禁止となっております。EU でも以前は使用禁止となっていたのですが、昨年哺乳類の食用動物に対して、添加剤（賦形剤）として使うのであれば、一頭当たりの量、濃度を決めた上で MRL の設定は不要としております。日本での評価は、清涼飲料水における評価がございまして、TDI が 12.9 µg/kg 体重/日と設定されております。

クロロホルムの取り扱いでございますが、【案 1】としては ADI 等が設定されているものに区分していく。ただ、TDI がとても少ないので、この区分にしてしまうと現実的には使えない

量になってしまうのではないかと懸念がございます。

【案2】としては個別評価ということで、EMA のレポートがございますので、それに基づいて個別評価を行うということを提案させていただいておりますので御検討をお願いいたします。

④「動物由来タンパク質酵素分解物」でございます。こちらも新しく追加されたものでございます。牛血清と同じような用途で使われておりますが、こちらについても動物用生物由来原料基準に従って使われるということです。

ほかの区分と同じように使えるものはないかは考えてはいるのですが、近いものとしては、EMA で MRL は設定不要だという“Organ autolysates”というものがございますが、これと同じように考えてよいかどうか。同じものできない場合「5. その他」に分類して個別評価ということでよいか、評価の方向性について御検討いただければと思います。

なお、この成分について山添委員からは「どういったものかが分かりにくい。規格や含まれる成分の量（タンパク質含量がいくつ、など）、分解に用いた酵素は不活性化されているのか、といった情報が必要。」とコメントをいただいております。

リスク管理機関は、この成分についてはペプトンをとるものなので、そういう枠で考えることもできればという提案もありましたが、逆にさらにどういう情報があればよいということもあれば、この場でお示しいただければと思います。

説明は以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

先般、本専門調査会で動物用ワクチンの添加剤の成分の評価の考え方で、机上配布資料2に基づいて、97成分について検討してきたところです。さらに今回、17成分についての検討という依頼があつて、今、事務局から御説明がありました。

資料4に基づいて審議を進めていきたいと思っております。まず、最初の「1. 食品又は食品から通常摂取される成分」ということで、酵母があります。これは山添委員から *Saccharomyces* 属、どの酵母に由来するのかがわからないと。範囲を限定すべきだと。さらには、その抽出物の成分等もわかりづらいということなのですが、これに関しまして、専門委員の先生方から何か御意見がありましたらお願いしたいと思っております。

山添先生、何か追加でございますか。今のよろしいですか。

○山添委員 追加ではないのですが、例えば酵母も通常だと *Saccharomyces* でよいのですが、実際には *S.pombe* とかほかの酵母も組み換えとかいろいろな形で使われているので、ここでのような表記をしておけばいいのかだけを懸念したということです。

○山手座長 ありがとうございます。

このあたりはワクチンの添加剤ということで、何か御意見があれば、青木先生、何か御意見はありますか。

○青木専門委員 酵母に関しては、今のお話でよろしいと、むしろそのほうがよろしいのではないかと思います。特に私が気になったのは、牛血清と動物由来成分辺です。

○山手座長 それは後で議論します。

○青木専門委員 はい、それは後ほど。

○山手座長 といいますと、ここにもう記載されている形で「4. 酵母（抽出物を含む。）*Saccharomyces cerevisiae* 由来のものに限る。」の表記でよいでしょうか。

事務局、これは幾つか何かについては調査したほうがよいですか。

○福永評価専門官 まず、お伺いしたいのが、*Saccharomyces cerevisiae* だと逆に範囲が狭過ぎて、*Saccharomyces* 属という形で酵母の場合表現をしてよいかどうかというのが一つ。抽出物については、酵母を特定しなくて大丈夫かどうかというところを御議論いただきたいと思うのです。酵母の種類を特定しなくてもよいのかというところですよ。

○山手座長 それについては、今すぐここで回答、結論が出るものではないですね。調べないといけないです。

○福永評価専門官 どの程度酵母としてはあるのかという情報は必要かと思います。

○山手座長 わかりました。

ということは、本日、酵母に関しては継続審議という形で、今、事務局から御提案いただきました *Saccharomyces* はどういうものが含まれるかということと、エキス、成分についても、どういうものに由来するのかということも含め、調査していただいて、もう一度継続審議したいと思います。よろしいでしょうか。

○福永評価専門官 わかりました。

○山手座長 続きまして、「ダイズ製ペプトン」ですね。これに関しましては、この形でよいでしょうかということなのですが、よろしいでしょうか。「1. 食品又は食品から通常摂取される成分」でとどめておきたいというか、ここに含めたいということです。

続きまして、2 ページの「(2) 食品から通常摂取されている成分」で、ビオチンとか L-システインが新しく加わっています。これは水和物とかナトリウム塩あるいはその水和物を含んだ形での、ある意味で拡大した形での登録という形になりますが、これに関しまして、どの成分についてもそれぞれ御意見があるかもしれませんが、何かありましたら、特に一番下の青字で書いてあるところです。こういう記載で問題ないでしょうかと事務局から来ていますが、このあたりに何か御意見がありましたらお願いします。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、3 ページの「2. 食品添加物として使用されている成分」の、特に「(1) 食品添加物（日本）」ですが、ここもナトリウムとかその水和物を含んだという形で、拡大した形での記載と。ただ、「12. ポリビニルピロリドン」はヒドラジンが含まれているということで、この専門調査会でも馬のワクチンでこれが含まれているところで審議しましたが、4 ページ上を書いてあります。ヒドラジンですが低減が必要なものであるということも含めて、「ヒドラジンの含有が 1 ppm 以下のもの」という記載を加えておくという御提案です。

これに関しまして、何か御意見等ありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、4 ページの「コリン」です。これは重酒石酸コリンも対象とするということになるという記載の提案です。これに関しまして、何か御意見がありましたらお願いしま

す。

ないようでしたら、続きまして 5 ページの国際機関云々の「(ア) EU において薬理活性はあるが、動物用医薬品として使用される投与経路及び量から薬理活性がないものとして扱ってよいとされている成分」の 6 ページの「ヘペス」です。これもナトリウム塩を含むということで記載したいということですが、これについても御意見等ありましたらお願いいたします。

ないようでしたら、7 ページの「4. ADI 等が設定されており、かつ、含有量が当該 ADI を上回らない成分」です。この中の 8 ページ「(2) 国際機関等において ADI 等が設定されており、かつ、含有量が当該 ADI 等を上回らない」というところです。これは「1. エデト酸ナトリウム」を暫定的に未分類とするという提案です。これはまた後で出てきますので、この形で進めさせてくださいということですか。

11 ページの「7. 未分類のもの」になります。ここで問題になるのが、先ほど御意見を青木先生からいただきました「牛血清」とか、「エデト酸ナトリウム」が含まれるということです。

まず「牛血清」につきましては、事務局から下に御意見というか提案がありますが、基本的には「5. その他」に分類して個別評価したほうがよいのではないかと考えていますが、青木先生、いかがでしょうか。御意見がありましたらお願いします。

○青木専門委員 牛血清はワクチンをつくる時に培地成分や安定剤として入れたりするもので、かなり頻繁に使われているとは思いますが、血清中に含まれるもの全ての成分がわかっているということでもないところに難しさがあると思います。一方で、動物用ワクチンを含めて医薬品成分として投与されるということも考えると、私としては事務局（案）のうちの「動物用医薬品として使用される投与経路及び量から薬理活性がないものとして扱ってよい」というのも、十分検討の余地はあるかと思っはいるのですが、まだ考えや方針がまとまっておりません。

牛血清については、どれぐらいワクチン中に含まれるかなどが管理機関でかなり厳しく管理されているので、その辺も考慮しなければいけないかという気はしているのですが、やはりまだ考えがまとまっておらず申しわけございません。

○山手座長 ありがとうございます。

牛血清はなかなか成分が特定できないところが評価の難しいところかと思いますが、そのほか専門委員の先生、吉田和生先生、お願いします。

○吉田和生専門委員 これは確認なのですが、動物生物由来原料基準の中で、TSE または BSE 等々のプリオンの混入は絶対考えられない事象ですか。

○福永評価専門官 今のところ、動物生物由来原料基準の改正時にはプリオン専門調査会に御意見を伺うなどしておりますので、リスクについては余り考えなくていいのではないかと考えております。

○山手座長 よろしいでしょうか。

今、御意見をいただきましたように、どこに入れるかということでは、なかなか難しい面もあるということで、「5. その他」でもう少し情報を集めて個別評価していくのがよいのかな

という気がいたします。

そういう形で検討させていただければと思いますが、よろしいでしょうか。

○福永評価専門官 青木先生にお伺いしたいのですが、情報としましては量以外にほかに何か確認すべきことはございますでしょうか。

○青木専門委員 今、吉田和生専門委員から出た話が非常に気になるところで、管理機関で希釈率を出して審査するなどの管理がされているので、迷入する恐れのある病原体などを含めて考えるべきなのか、あるいはあくまでも牛血清そのものの薬理活性として考えるのがよいのかで大きく分かれると思うのです。TSE や BSE などの話になると基本的には、牛血清の原産国などの話になってくると思うのです。ただ、それはいわゆる薬事法などの中で管理されているということなので、ワクチン製造等への使用量あるいは現時点でわかっている牛血清中の成分などの情報がまずは必要かという気はしております。

○山手座長 ありがとうございます。

今のお話をまとめますと、ワクチンで使用される量とかあるいはわかる範囲内での成分、そういう制限されているような病原性、そういう情報を集めた上での検討になるのかなと思いますが、事務局、そういう方向で資料は集まるでしょうか。

○福永評価専門官 リスク管理機関と相談してみます。

○山手座長 ありがとうございます。

続きまして、その下のエドト酸で、先ほど移してきたものです。これに関しましても、事務局から三つの案が提案されています。どういう形で分類するかですが、なかなか【案1】【案2】は難しいのではないかと。【案3】として、「5. その他」という形で分類して個別評価。それを判断する根拠とか成分とか接種ルートというものを含めてもう一度検討すべきではないかと思うのですが、いかがでしょうか。エドト酸ナトリウムです。専門委員の先生方から御意見等ありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、これも「5. その他」で個別評価。事務局から提案されているような点を中心に少し情報を集めて検討していければと思います。そのほか、何か追加するような検討事項があれば、専門委員の先生から提案していただければと思いますが、よろしいでしょうか。

では、そういうことで、事務局、これもよろしくをお願いいたします。

それと、「クロロホルム」です。JECFA では使用禁止ですが、これもどう進めるかということで、【案1】【案2】という形で提案していただいています。もう少しこれも、EMA のレポート等を含めて検討したほうがよいのではないかとということで、「5. その他」で個別評価をするという方向がよいと思うのですが、いかがでしょうか。特に御意見がなければそういう方向で、【案2】で検討したいと思いますが、何かそのほか、クロロホルムを進める上で必要な情報等ありましたらお願いします。

ないようでしたら、EMA のレポート、そのあたりの資料を集めていただければと思います。

続きまして、「動物由来タンパク質酵素分解物」です。これも牛血清と同じような観点の議論になるかと思いますが、山添委員からは、何が含まれているのかというような御意見ですが、

これに関しましても、青木先生、何か御意見があればお願いいたします。

○青木専門委員 牛血清と同じ扱いで、個別評価であわせてという感じになるかもしれないのですが、動物組織とかそういったものが何に使われているかとか、そういったところを一度調査いただいて、あるいはその処理です。ここに酸とか酵素とかありますが、そういったところも含めて少し調べていただいて個別評価。

牛血清と並べてとかでよろしいかと思えます。

○山手座長 ありがとうございます。

吉田和生先生、何かこれに関しましてありましたらお願いします。

○吉田和生専門委員 今、青木先生がおっしゃったとおりで、こちらは牛血清に限らずほかの動物が全部含まれていますので、より詳細なデータがないと、少なくとも病原体混入等々に関してはいえないのだと思うのです。

○山手座長 ありがとうございます。

「5. その他」で個別評価を牛血清と同じようにやるべきだという御意見ですので、事務局のほうで資料を集めていただいて、また関連する先生にはメール等で御意見を伺っていただきながら、集まった資料をもとに議論していきたいと思えます。

添加物に関しましては以上ですが、全体を通じて何か抜けているものはありましたか。

○福永評価専門官 いえ、それでしたら「酵母（抽出物を含む。）」以外の12成分については、動物用ワクチンの添加剤として使用される限りヒトへの健康影響は無視できるという形で報告させていただいてよろしいでしょうか。

○山手座長 今、事務局が言われましたが、よろしいでしょうか。酵母の件に関してはさらに検討、継続審議ということ以外、未分類のものも除いてそのほかはここで承認していただくという形で、この形の分類でよろしいでしょうか。

では、そういうことでよろしくをお願いいたします。

○福永評価専門官 わかりました。

○山手座長 続きまして、そのほかの審議事項をよろしくをお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、資料5-1と5-2、机上配布資料4の御用意をお願いいたします。

資料5-2にありますとおり、農薬・動物用医薬品であるジフルベンズロンにつきましては、本専門調査会で審議された後、農薬専門調査会で急性参照用量の検討があり、その後、親委員会に報告しまして意見・情報の募集に入りました。

資料5-1にあります。意見募集につきましては、本年の5月27日から6月25日まで行われておりまして、御意見が1通寄せられております。

まず御意見でございますが、左側の「1. 代謝物/原体混在物のパラクロロアニリンの遺伝毒性について」です。内容としましては、代謝物の一つとして原体混在物でパラクロロアニリンがございます。これについては、遺伝毒性、発がん性の試験といったところから、「閾値の存在しない遺伝毒性発がん物質とみなすべき」と、したがって、パラクロロアニリンについても、

「可能な限り情報を収集し、食品からの摂取による発がんのリスクの程度の定量的な評価を試みる必要がある」という御意見でございます。

農薬専門調査会の回答が右側に記載してございます。既に農薬専門調査会では、ジフルベンズロンの審議の際に 18 か月間の発がん性試験（マウス）の肝細胞腫瘍の発生頻度が増加しているということもあって、食品中へのジフルベンズロンの残留に起因する暴露について検討を行っております。

検討でございますが、机上配付資料 4 の裏の「参考」に記載のあるような検討を行った上で、最終的に食品中へのジフルベンズロンの残留に起因するパラクロロアニリンの摂取量は極めて微量であるという判断をしてございます。

「また」ということでございますが、植物での生成量について触れられていること、動物でもラットで見られているということで、「農薬の食品健康評価における暴露評価対象物質に関する考え方」が整理させているのですが、そちらでは対象とはしていないということが述べられております。

「なお」として、ジフルベンズロンですが、原体を用いた試験では発がん性、遺伝毒性についてはいずれも認められていないということでございます。

加えて、原体混在物のパラクロロアニリンの含有率については、リスク管理機関において管理がなされるということです。

これらのことから、「PCA については、現状で想定される食品中へのジフルベンズロンの残留に起因する微量の暴露であれば特段の問題とはならないと考えられますが、暴露量を増加させないため、リスク管理機関に対し、代謝物/原体混在物の PCA の関連情報収集及び低減について考慮すべき旨、評価書案の食品健康影響評価にも記載しております。」とございます。

動物用医薬品専門調査会での当時の審議では、暴露量につきましては、検討を詳細にはしておりませんでしたので、机上配布資料 4 にありますとおり、今回御確認いただこうと思っております。動物用医薬品として使用した場合、暴露される経路としましては、さけに混餌投与、経口投与で摂取させるという投与方法がございまして、そのときに代謝物 G、パラクロロアニリンが 3 ng/g 未満であったという報告がございます。②、③で牛の試験がございまして、いずれも経皮あるいは薬浴で実施され、体内の組織への移行が見られておりません。したがって、②、③の経路につきましては、皮膚から吸収はされないため、パラクロロアニリンは生じないと考えられます。したがって、暴露残留を考えますと、①のさけの経路が一番懸念があるという状況です。

この量が最大量として残留した場合ということで試算をしておりますが、量につきましては、農薬のほうでの暴露の量の 5 分の 1 となっております。したがって、動物用医薬品からの暴露量は極めて微量ではないかと考えられると思っております。

なお、発がん性に係るマージンですが、10 の 6 乗については保たれていることも補足させていただきます。

舞田先生から、机上配付資料 4 の下にボックスで御意見をいただいております。確実に同定

をしてはいたのですが、分析の過程で保持時間がパラクロアニンと同じだったというような記載がございまして、それにつきましては7 ng/g未満という数値でございました。したがって、念のため7 ng/gという数値でも確認をしたらどうでしょうかという御意見でございます。

こちらにつきましては、裏面の上に合算値を出させていただいております。こちらにつきましても、先ほどの10の6乗のマージンについては保たれているということが確認できております。

したがって、農薬専門調査会の回答をそのまま御追認いただきたいと思っております。

資料5-1に戻りまして、2ページ目の2番のコメントを御紹介させていただきます。「2.代謝物、不純物が遺伝毒性を有する農薬等の評価の考え方の整理について」ということで、今回のようなものについて、考え方を整理し、そのことを踏まえて評価指針を策定すべきだという御意見でございます。

農薬専門調査会の回答でございますが、農薬のほうでは食品健康影響評価指針については、EHC240といわれる指針と、添加物の評価指針といったものを参考に、農薬としての食品健康影響評価に固有な内容を確認して、作成を進めているというものでございます。

動物医薬品の評価指針につきましては、過去に第111回、第117回の会合において御審議をいただいた経緯がございまして、より具体的に評価の判断の根拠となるように整理すべきだという御意見をいただきまして、現在事務局で検討中でございます。

同じような状況ですので、「農薬及び動物用医薬品」と赤字のように追記をさせていただいた上で御承認いただければと思っております。

説明は以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

資料5-1のパブコメから出てきた意見に対しての対応ということで、机上配布資料4の説明がありました。基本的には農薬専門調査会で確認されている内容です。これを本調査会でも確認できるかということになります。

これに関しまして、特に机上配布資料4に舞田先生からの御意見をいただいておりますが、これでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、農薬専門調査会でこのパブコメの御意見に基づいて、農薬専門調査会で確認されている内容、一点は質問の1、もう一点は食品健康影響評価指針の作成という点、この二点、専門調査会でも進めていくというか、確認したということよろしいでしょうか。何か資料を見ていただいて、御意見等ありましたらお願いいたします。ないでしょうか。ありがとうございます。

それでは、特段ありませんので、農薬専門調査会で確認されたことを本調査会でも確認したということよろしくをお願いいたします。

○福永評価専門官 わかりました。ありがとうございます。

○山手座長 それでは、そのほか事務局からよろしくをお願いいたします。

○高橋課長補佐 そのほかは特にございませんが、次回の調査会は 8 月 20 日木曜日の午後を予定しておりますので、よろしく願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

4 時 15 分に終わらないといけないとお聞きしては、皆さんの御協力によって早く終わることができました。

それでは、本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして、閉会といたします。

どうもありがとうございました。

(了)