

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第191回議事録

1. 日時 令和5年9月11日（月）9:30～10:54

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

（1）動物用医薬品及び飼料添加物（サルファ剤）の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

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

（専門参考人）

今井専門参考人、山田専門参考人、山中専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員長、浅野委員

（事務局）

及川事務局次長、前間評価第二課長、寺谷調整官、守岡評価専門官、古野評価専門官、
木庭評価専門職、中評価専門職、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和5年9月11日現在）

資料2 （案）動物用医薬品・飼料添加物評価書「サルファ剤」

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 推定摂取量（厚生労働省提出：サルファ剤）

参考資料3 家畜に使用するスルフォンアミド系合成抗菌剤に係る薬剤耐性菌に関する
食品健康影響評価

6. 議事内容

○森田座長 定刻となりましたので、ただいまより第191回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は中山専門委員が御欠席で12名の専門委員が御出席です。

専門参考人として今井専門参考人、山中専門参考人、山田専門参考人に御出席いただいております。

それでは、議事に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○守岡評価専門官 それでは、お手元に資料を御用意ください。

本日の議事は、「動物用医薬品及び飼料添加物（サルファ剤）の食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本調査会は、ウェブ会議を併用して公開にて開催いたします。ウェブ出席されている先生方におかれましては、発言を希望される際には、カメラに向けて手を振っていただくか、赤い挙手カードを御活用ください。

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

皆様のリアクションを見ることができるよう、カメラも常にオンにしていきたいと思います。

次に、資料の確認です。本日の資料は、議事次第、委員名簿、議事次第に記載した資料1、2、参考資料1から3及び机上配布資料1から5でございます。

資料に不足等はありませんでしょうか。

議事、資料等の確認は以上でございます。

○森田座長 ありがとうございます。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○守岡評価専門官 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。

○森田座長 提出していただいた確認書について相違はありませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議事の（1）「動物用医薬品及び飼料添加物（サルファ剤）の食品健康影響評価について」に入らせていただきます。

事務局から説明をお願いいたします。

○木庭評価専門職 御説明いたします。

まず、机上配布資料5を御覧いただけますでしょうか。

「サルファ剤の評価について」という紙でございますが、こちらに経緯等をまとめております。

まず最初に概要ですが、現在、暫定基準が設定されていて、評価方針について検討が必要なサルファ剤は10成分ございます。海外でADIが設定されている成分も幾つかございますが、オーストラリアは評価書を公表しておりませんので、詳細は不明でございます。唯一、スルファジミジンのみがJECFAでも評価が行われております。そして、国内でも、一番右端の列に記載しておりますが、多くの成分が現在も動物用医薬品として使用されております。

(2)の効能・効果と(3)の経緯につきましては、記載のとおりでございます。

1枚めくっていただきまして、前回の審議について簡単に御説明いたします。

まず(1)の審議内容でございますが、サルファ剤につきましては、今年6月の専門調査会にて、以下を考慮して、10成分まとめて「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」、以下「評価の考え方」といたしますが、これに基づき評価を実施するという方針でよろしいか、審議を行いました。

「以下を考慮し」と申しますのは、ポツが幾つかございますが、まず評価に必要な資料について情報がなくて提出されていないもの、また、提出されていても概要しか提出されていないもの、あるいは製剤やほかの成分との合剤での試験しか提出されていないなど、不十分な成分がございます。資料が不十分な成分について、評価困難となる可能性がございます。そして、各成分の毒性機序が同様と考えられる場合、畜産物に残留するサルファ剤全体で毒性が相加される可能性はないかということもございます。

そして、EMAでは、以下の理由でADIについて言及せず、サルファ剤全体としてMRLを設定しておりますが、こちらの評価の詳細は非公表でございます。

EMAがグループでMRLを設定した理由としまして、まずはサルファ剤には古い成分が多く、現在の要求事項を満たす試験データ、発がん性や変異原性などが十分でない成分があること、残留物による低いレベルのばく露における評価に関連する影響は限られていることが明らかであること、げっ歯類での甲状腺がんはホルモンの阻害によるもので、人へのばく露量は発がんリスクの閾値以下であること、代謝物の毒性は親化合物と同等以下であること、薬物動態の研究結果などから、サルファ剤全体としてMRLを設定しております。

そして、(2)の審議結果ですが、結論としましては、動態や残留、毒性等の詳細を確認するため、次回の調査会にて個別成分表及びサルファ剤全体として評価の考え方をを用いて評価する場合の評価書案等を確認してから、サルファ剤全体として評価を行うか審議するという結論となりました。

その際に先生方から出た御意見ですが、まず、様々な種類の動物、哺乳類、鳥類、魚類などに対して使用されるので、それぞれの動物で可食部にどのような代謝物が含まれ、人が摂取する可能性があるのかなど、動態、残留、毒性の詳細を示してほしいという御意見がありました。また、牛に過量投与した場合、重篤な腎障害を起こすことが知られており、生き残ったものが食品となる場合もあるため、ハザードと取り上げてほしい、また、サルファ剤は抗菌剤なので、耐性菌についてはどうなっているのかという御意見がございました。

そして、3のこれら宿題への対応でございますが、まず動態や残留の詳細につきましては、今回、机上配布資料1としてお送りしております個別成分表を作成いたしました。また、こちらの内容の結果の比較のため、机上配布資料2の動態、残留一覧という資料を作成いたしました。そして、毒性の詳細につきましては、今回、資料2としてサルファ剤全体として評価する場合の評価書案を作成いたしました。そして、こちらにも結果の比較のため、机上配布資料3を作成いたしました。そして、牛に過量投与した場合の中毒事例につきましては机上配布資料4を作成いたしました。そして、薬剤耐性菌につきましては、今回、参考資料3としてお配りしておりますが、こちらのとおり、食品安全委員会にて既に評価済みでございます。

そして、今回の調査会で審議をお願いしたい内容としましては、まずサルファ剤10成分をまとめて、評価の考え方にに基づき評価を実施するという方針でよいか。そして、もしこちらの方針で了承いただけた場合、評価書案についても審議していただきたいと思っております。

続きまして、机上配布資料1を御覧いただけますでしょうか。

こちらがポジ剤スキームに基づいて評価を行う際、通常作成している資料になります。こちらに成分の概要、動態、残留について記載しております。

続きまして、机上配布資料2を御覧いただけますでしょうか。

A3の大きい紙でございますが、こちらに机上配布資料1の内容を比較しやすいように表にまとめております。それぞれの試験について、どの臓器に分布しやすいか、どのような代謝物ができるか、どのように排泄されるか、どの程度残留するかなどの情報をまとめております。

こちらの内容を見ますと、胆汁に最も分布しやすく、脂肪に分布しにくいという点はサルファ剤で共通していると思われます。筋肉、肝臓、腎臓につきましては、試験によってかなりのばらつきがございます。そして、代謝物につきましては、多くの成分でアセチル体ができるということが分かっております。アセチル体は、ヒト、ラット、牛、豚、魚など、幾つかの生物種で共通して生成するということが分かっております。アセチル体以外ですとグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体などができるという情報がございました。

次に排泄のところですが、情報がある成分については、主に尿に排泄されるということが分かっております。

そして、残留につきましては、最も長く残留したもので、裏面を御覧いただきまして、スルファモノメトキシンのウナギの試験で、35日後にLOQ以下というものがございます。しかし、こちらの内容を見ていただきますと、LOQ以下になるまで見ていない試験も多くありまして、また、今回、国内の現在の用法・用量どおりに投与していない試験もあり、また、海外の用法・用量は不明でございます。また、LOQ以下といたしましても、古い試験は比色法で試験しておりまして、現在厚労省で定められているHPLCを用いた試験のLOQよりも高いものがございます。ですので、あくまで参考程度かと考えております。

以上の内容を踏まえまして、事務局で確認する限りでは、動態や残留の傾向はサルファ

剤で類似しているのではないかと考えております。

続きまして、机上配布資料3を御覧いただけますでしょうか。

こちらは資料2でお配りしている評価書案に記載している毒性試験の内容を表にまとめたものでございます。何かしらの丸がついているところが投与量でございまして、白丸又は青い丸は所見が見られなかった投与量、そして、赤又は黒で塗り潰している丸は所見が見られた投与量でございます。そして、青い丸がNOAEL、赤い塗りつぶしの丸がLOAELでございます。

20以下の投与量で見られている所見について、20以下という行の赤丸や黒丸を見ていただきたいのですが、全て甲状腺に対する影響が見られております。前回の調査会でも御説明いたしましたが、今回参照資料の3としてお送りしたJECFAのスルファジミジンの評価書では、甲状腺に対する影響はサルファ剤がラクトペルオキシダーゼを阻害することで甲状腺ホルモンの合成を阻害し、甲状腺刺激ホルモンが上昇することによってされておりまして。また、ほかのサルファ剤につきましても、抗甲状腺物質として甲状腺機能低下モデル動物の作製に用いられているという情報がありましたので、甲状腺への毒性機序は共通しているのではないかと考えております。

甲状腺以外への影響ですと、体重増加抑制あるいは赤血球減少やヘマトクリット値の低値など、貧血所見も共通して見られておりました。こちら、事務局で確認する限りでは毒性の傾向は類似しているのではないかと考えております。

続きまして、机上配布資料4を御覧いただけますでしょうか。

こちらは、サルファ剤投与により中毒事例が起きた症例をまとめているものでございます。こちらを見ますと、規定量以上投与しているものが多くあります。

そして、資料2の評価書案を御覧いただけますでしょうか。

こちらの16ページから24ページにかけての表4に、通常ポジ剤スキームで評価する際と同様に毒性試験の概要についてまとめております。先生方からのコメントについては後ほど御審議いただきたいと思いますと思いますが、傾向としてはこのような感じなので、まずは個々の試験の細かい内容ではなく概要を把握していただき、これらの成分をまとめて評価可能かという観点で御覧いただければと思います。

ここまで説明いたしました資料に記載しているもので動態、残留、毒性について現在入手できている情報はほぼ全てまとめております。本来評価に必要ですが足りていない情報も多くありますが、これら10成分をまとめて足りない情報を補い合うことで、何とか全てを評価できないかということで、今回グループ評価することを提案させていただきました。グループ評価することが適切だと断言できるほどのデータは恐らくないと思いますが、そもそもポジ剤スキームは通常の評価とは異なって、ADIを設定するというような一点を決めるような評価ではなく、現行のリスク管理が妥当か否かということの評価していただくものでございます。

今回仮にグループ評価をする場合ですが、今回は3の(3)の①に該当するという案です。NOAELと推定摂取量に十分な余裕があるか、目安はMOEが1,000以上だと思いま

すが、1,000以上となるかということの評価いただくことになるかと思います。

そして、このポジ剤スキームを作成した理由ですが、未評価で残っていたポジ剤は、通常のADIを設定する評価を行うにはデータが不足している成分が多くありました。不足している試験について厚生労働省に追加資料請求をして、試験を実施してもらうということも仕組み上は可能でございますが、古くから使用されていて、厳密なことは分かりませんが、実質健康被害も起きていないという成分について、多くの動物や予算を使って新たに試験をすべきなのかという議論もありまして、その結果、暫定基準が設定されてから10年以上運用されてきたという実績があるということも考慮して、たとえデータが不足していても、通常のようにADIを設定して評価することができなくても、スキームに沿って考えていけば、現行のリスク管理が妥当か否かという観点であれば評価ができるということで作成されたものでございます。

今回の場合、まだ毒性試験の内容について審議していただいておりますので、あくまで事務局案でございますが、もしグループで評価した場合、資料2の評価書案の24ページの表に記載しているとおり、MOEは1,000以上となるかと思います。

グループ評価することが適切だと断言できるほどのデータはないかもしれませんが、それでもマージンは1,000以上になるだろうということも踏まえて、現行のリスク管理が妥当か否かという評価をグループで行ってよいか、御審議をお願いいたします。

このことにつきまして事前にコメント照会を行いましたところ、今井専門参考人より、いずれも作用機構がPABAの阻害であり、遺伝毒性は認められず、毒性所見として特異なものは含まれないことから十分な安全幅があるとして、グループ評価するということで問題ないと考えられます、ただし、生殖発生毒性については御専門の先生の御判断が必要と思いますがというコメントをいただいております。

長くなりましたが、座長にお返しいたしますので、ここまで御審議をお願いいたします。
○森田座長　ありがとうございます。

前回の宿題に基づいて、机上配布資料1から4までを中心として詳細な資料を作っていただきました。

今回、このサルファ剤につきましては、ポジ剤スキームという枠組みの中で、ADIを求めるのではなく、現行のリスク管理の下で妥当に管理できるかどうかという観点からの評価をお願いしたいということです。基本的にはグループ評価ということが妥当だと判断された後は、MOEが1,000を超えるかどうか。1,000を越えていればリスク管理は妥当に行えるという形で評価を進めていくということでございました。

それでは、グループ評価可能かどうかという観点の中で、動態と残留についてまずは審議を始めたいと思っています。机上配布資料1と2を用いまして審議を進めたいと思いますが、コメント、御意見等はございますでしょうか。

お願いいたします。

○井上専門委員　ありがとうございます。

机上配布資料5の宿題の1ポツ目については、以前私が申し上げたコメントなのですが、

つまり、今回人がこの剤を直接口に入れるのではなくて家畜や魚から摂取するというのを考えると、物質そのものと代謝物を気にしなくてはいけないのではないかなと思って宿題として申し上げた経緯がございます。

それで、机上配布資料1と2を拝見したところ、代謝については、多くの情報でアセチル化が起きている。物によってはグルクロン酸抱合が起きていたり、あとは豚でたしか変わった、N-グルコース体とアミノ体が産生される。机上配布資料2の裏面のスルファジミジンのところがございますが、こういう情報がございます。

それから、私がもう一つ気にしたのは、可食部にどの程度の代謝物に親化合物が残るかというところで、机上配布資料2の残留というところ、それから、机上配布資料1のそれぞれの物質について使用禁止期間、休薬期間が書いてあったかと思います。それで照らし合わせたところ、ほとんどの剤については、休薬すればほとんど可食部でLOQ未満だというような情報があったので、つまり、人が食品を介して摂取する量は非常に微量であるということが確認できたのかなと思っています。

ここで質問なのですが、使用実態で書かれている家畜の種類と動態や、机上配布資料2などで記載されている残留など、代謝の試験で動物種でギャップがあるところはあるのですが、国内での使用実態は机上配布資料1に書かれている動物種のみということでしょうか。教えてください。

○木庭評価専門職 一番見やすいと思うのは、机上配布資料5の一番上の表でございます。こちらの国内承認等というところに動物種名を書いておりますが、こちらが現在日本で使われている対象動物となっております。机上配布資料2にはこれ以外の動物種での試験もございますが、こちらは現在は承認されていないというところなんです。

○井上専門委員 ありがとうございます。

そうであるならば、私が確認した限りではございますが、各物質の使用実態のある動物については休薬期間が設置されていて、先ほどLOQの数値に信頼性がというお話も少しありましたが、少なくとも得られたデータからは可食部では人の口に入る場合はLOQ未満になっているだろうということが言えるのかなと確認した次第です。

なので、今回推定摂取量も出されているところがありますので、その点について私の前回の疑問についてはクリアできたのではないかなと思っております。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

詳細に検討していただいて、休薬期間を設けて適切に管理した状況であれば、人が食する部分というものは残留については問題ないだろうというコメントだと理解しています。

そのほか、御意見、コメント、御質問等はございませんでしょうか。

ないようですね。では、動態、残留について特段問題ないということによろしいでしょうか。要するに、少なくとも動態、残留についてはグループ評価しても問題ないだろうということに御同意いただけますでしょうか。

(専門委員より同意の意思表示あり)

○森田座長　ありがとうございます。

井上先生、もう一つコメントをお願いいたします。

○井上専門委員　また事務局に質問なのですが、机上配布資料5の概要のところに10物質の国内承認等という記載があって、⑧のスルファジアジンが犬、猫となっているのですが、これも今回の評価に入れなくてはいけないものなののでしょうか。

○木庭評価専門職　現在暫定基準が設定されておりますので、それについて評価は必要でございます。

○森田座長　犬と猫に対して承認されている。人は食べないが、評価の中には加える必要があるという理解でよろしいですか。

○木庭評価専門職　国内では犬、猫しか使われていませんが、海外では使われている可能性もあるということでございます。

○森田座長　分かりました。ポジ剤スキームの枠組みの中では、評価の対象として含まれるべきものと判断いたします。

ほかにありますでしょうか。

ないようですね。

では、続きまして、毒性のグループ評価の可能性について議論したいと思います。机上配布資料3及び資料2を中心に、毒性に関してグループ評価が可能かどうかについて御意見をいただきたいと思います。コメント等はございますでしょうか。

今井先生、お願いいたします。

○今井専門参考人　よろしくお願いします。

机上配布資料3で毒性影響所見が一覧されていて、一通り拝見したのですが、1つ気になりましたのが、スルファモノメトキシンに関しては亜急性、慢性毒性がないのが同等として扱ってグループとして評価して良いかどうかということが気になって、少し確認しました。結論としては、ほぼ他の剤と同等に評価してよいのであろうという私の印象になるのですが、その背景をお話しさせていただきます。

もう一つ、スルファモノメトキシンの実験動物を使った毒性評価がされていないということに関して気になったもう一つの理由が、机上配布資料4で前回コメントを受けておられましたサルファ剤の中毒症例一覧の中にあるサルファ剤の多くがスルファモノメトキシンであって、腎臓の障害が起こることが記載されている。この辺りのところに関して検討してみたのですが、スルファモノメトキシンに関しましては、資料2にありますように、急性毒性試験は実施されていて、類似構造を持つスルファジメトキシンと、塩酸塩ですが、ほぼ同等の急性毒性試験の結果があるということが一つと、もう一つは、スルファモノメトキシンの急性毒性に関しては、参考資料3、引用している資料として公表されている文献があって、その中の毒性の中身、急性毒性の中身を見ますと、大きな所見としては肺におけるうっ血、出血等が主な所見のようなのですが、もう一つ、腎臓の尿細管内のアロジェニックマス、細胞系なのか、円柱系なのか分からないのですが、そういう所見と間質出血細胞浸潤という所見があって、腎臓の所見が取りあえずマウス、ラットを使っ

た急性毒性試験でも認められていて、繰り返しになりますが、先ほどの類似構造を持っているスルファジメトキシシンとほぼ同等と考えると、大変大ざっぱな評価になると思いますが、毒性の質はそんなに大きくは変わらないと判断して良いのかなと思いましたので、毒性に関しても全体でグループ評価をして問題ないのではないかという印象を持っている次第です。

少し長くなりました。すみません。以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

スルファモノメトキシシンの毒性データが少ないが、論文等を考慮すると、ほぼ何と同等とおっしゃられましたか。スルファジメトキシシンと。

○今井専門参考人 毒性データのあるスルファジメトキシシンとそれほど大きな桁外れな毒性の違いはないのではないかと考えた次第です。

○森田座長 ありがとうございます。

そのほか、コメント等はございませんでしょうか。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 ありがとうございます。

一生涯のばく露を考えると、慢性毒性について十分に評価されることが理想なのですが、机上配布資料3を見ると5物質しか慢性毒性の情報がない。しかも、一部の物質は合剤の結果で参考にするかどうかというところの状態です。でも、亜急性のほうでは割と情報があるほうなので、両者をお互いに見て、毒性プロファイルとして慢性毒性を指標化するのに問題ないかということの後ほど先生方に御確認いただければ大丈夫なのではないかなと思っています。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。亜急性毒性と慢性毒性についてそれぞれデータギャップがあるので、総合的に捉えてグループ評価が可能かどうかという観点から見る必要があるという御意見です。

そのほか、ございますか。グループ評価に差し当たってのコメントという形でも結構です。

特段ないようですね。

これまでの議論を合わせますと、確かにデータギャップはあるのですが、ポジティブスキームに基づいて議論する上では、動態、残留についてはグループ評価可能であろうと。毒性については、議論するポイントはあるが、グループ評価を進めること自体については問題ないという先生方の御判断だと思いますが、この方針について特段問題はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

(専門委員より同意の意思表示あり)

○森田座長 ありがとうございます。皆さん同意していただいたものと思います。

グループ評価をするという方針といたしましては、この会の総意として、それで進めたいと思います。

では、グループ評価という前提で、事務局におかれましては資料2というものを作っているということです、引き続き評価書について説明をお願いいたします。

○木庭評価専門職 御説明いたします。

まず、5ページを御覧ください。

5ページ以降に成分の概要について記載をしております。

1点訂正をさせていただきたいのですが、スルフィソゾールの構造式が間違っておりまして、誤ってスルファモノメトキシンの構造式が記載されておりますので、こちらは修正させていただきます。

そして、6ページの用途、使用目的は記載のとおりでございます。

7ページの4. 海外評価状況ですが、10ページの表1を御覧ください。概要のところでも少し御説明いたしましたが、JECFAやAPVMAで評価がなされておりました、こちらの4物質についてはADIが設定されているところでございます。

また、11ページから遺伝毒性についてですが、まず表2の(Q)SARにつきましては、本日は(Q)SARの専門家をお呼びしておりませんので、次回(Q)SARの専門家をお呼びして御審議いただきたいと思いますと思っております。

そして、表3につきまして、実際の試験についての概要を記載しております。こちらの記載内容につきましては、森田座長、山田専門参考人、赤沼専門委員から修正点をいただきまして、赤字のとおり修正しております。

主な修正点などにつきまして15ページのボックスに記載しておりますが、まず陽性となった試験について、一部陽性などと記載しておりましたが、一部は削除いたしました。それから、24時間連続処理と24時間処理が混在しておりましたので、24時間処理と「連続」は削除いたしました。そして、山田専門参考人と赤沼専門委員からの御意見で、注釈のfとg、14ページになりますが、こちらに注釈を追記いたしました。そして、14ページの22行目から陽性となった試験について考察を記載しておりましたが、森田座長にこちらに記載のとおり修正していただいております。

まず、遺伝毒性につきまして、(Q)SARを使っているスルファジアジン以外の成分につきまして、こちらは不足している試験もございますが、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断可能か、御審議をお願いいたします。

○森田座長 ありがとうございます。

では、グループ評価をするということでございますが、まず遺伝毒性について、11ページから15ページまでが該当します。(Q)SARにつきましては、(Q)SARの専門家を次回以降お呼びして評価をするということです、表3以降の表中に記載並びに14ページからあります遺伝毒性についてという遺伝毒性に関する考察部分について、コメント、御意見等はございませんでしょうか。

山田先生、お願いいたします。

○山田専門参考人 内容はこれで結構ですが、表記のところで気になったところが2か所、*in vivo*、*in vitro*について、表中はイタリックになっているのですが、14ページから15ペ

ージの記載のところはイタリックになっていないので、多分こちらもイタリックに統一すればいいのかなと思いました。

あと、14ページの14行目に私が「それぞれ」という言葉を入れたのですが、これは「それぞれ」ではなくて「いずれも」だと思います。どちらも陰性なので、「いずれも」が適切だと思いますので、些末なことですが、訂正させていただきます。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

in vitro、*in vivo*の表記につきましては、イタリックで統一するということにしたいと思います。ありがとうございます。

そのほか、ありますでしょうか。

植田先生、お願いいたします。

○植田専門委員 11ページから14ページ辺りに*Salmonella typhimurium*の記載がありますが、サルモネラの場合は最後のtyphimuriumは血清型なので、これはイタリックにしなくてもいいのではないかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○森田座長 山田先生、お願いします。

○山田専門参考人 植田先生のおっしゃるとおり、本当は*Salmonella enterica*が属名と種名で、typhimuriumは血清型ということになっているので、typhimuriumを書くときはTが大文字でイタリックにしないという表記になるかと思うのですが、これはずっとこの記載で来ているので、ほかの専門調査会でも全部評価書のAmes試験に使うtyphimuriumは以前のままずっとこの表記になっているのだと思います。微生物学の専門の先生にとっては違和感があるかもしれないのですが、前に修正しようと思ったらこのままで、ということになっていたと思うのですが、森田先生、いかがでしょうか。

○森田座長 ありがとうございます。

ルールのなものと過去の経緯・慣習との兼ね合いがあると思うのです。例えば遺伝子系を表すのに大文字、あるいは小文字にするとか、イタリックにするとか様々なルールがあって、遺伝子表記は割とルールに従った形になっています。一方、このサルモネラの菌株の書き方はOECDのテストガイドラインをはじめとしてこの体裁で維持されています。そのため、基本的にそういった国際機関の毒性試験ガイドラインに代表される記述に従ってこのままで良いのではないかと私は考えていますが、御意見等はございませんでしょうか。毒性のこの分野の中では理解されているかと思います。

荒川先生、お願いいたします。

○荒川専門委員 今日に入るのが少し遅れまして、失礼しました。

私も、学術的には変な記述なのですが、前、ずっと昔の回にも同じような指摘が何回か出ておりまして、結局、この文献を書いた当時の最初の文献がイタリックで書いてあったので、それを踏襲している。この評価の項目についてはイタリック体で書くということがずっと続けられているので、ほかの菌と勘違いしたり混同したりすることがなければ、この表記でいいのかなと理解しております。

○森田座長 ありがとうございます。

植田先生、御了解いただけますでしょうか。様々な経緯もあって、この書き方で踏襲したいなと思います。よろしくお願いいたします。

○植田専門委員 先生方皆様それで納得されているならば、特段の異議はございません。ありがとうございます。

○森田座長 ありがとうございます。

そのほか、15ページまでの遺伝毒性に関しまして、コメント等はございますか。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 ありがとうございます。

マージンを出してグループ評価するというところに決まったところではあるのですが、個人的には、もし可能な限りデータギャップが埋められるところがあれば埋めてはどうかと思っております。

それで、今、(Q)SARは全く情報のなかったスルファジアジンのみ実施されているのですが、例えば突然変異の試験のない物質についても、追加で(Q)SARしていただいてはどうかと思っております。

また、これは専門家の先生に伺いたいのですが、例えばマウスリンフォーマ細胞の突然変異試験があっても、私の理解では、この試験は染色体異常と突然変異が両方見られる試験だと理解していて、ここで示された結果が突然変異の結果かどうかは今分からないのですが、もしリンフォーマ試験があっても、突然変異について結果が出ていない物質があれば(Q)SARを実施してみてはどうかと思っておりますが、いかがでしょうか。

○森田座長 ただいまの井上先生の御質問に対して、どなたかありますか。

まずは、例えばマウスリンフォーマ試験は、陰性であれば基本的に染色体異常も遺伝子突然変異も起こしていないと判断することができます。マウスリンフォーマ試験で陽性の場合に、では、それが染色体異常に基づくものか、あるいは遺伝子突然変異に基づくものかというものを、通常はコロニーの大きさを評価されます。ですので、遺伝子突然変異試験、マウスリンフォーマ試験で陰性という結果であるならば、それは哺乳細胞に対して染色体異常も突然変異も起こしていないと評価することができますので、遺伝子突然変異の評価はされていると判断されるわけです。

あと、*in silico*につきましては、Ames試験がないもの、あるいは遺伝子突然変異試験、マウスリンフォーマに代表される試験がされていないものにつきましては、対象がほとんど、1つのみですかね。それも含めまして、今回、個人的な意見といたしましては、遺伝毒性の担当としての個人的な見解ですが、スルファジアジンが(Q)SARで陰性だったということを踏まえると、この構造類似性から判断するに、当然Ames試験、復帰突然変異試験のデータがない最後のスルファモイルダプソンも(Q)SAR的には陰性であると判断されますので、特段必要ないと私は考えています。それは(Q)SARをスルファジアジンで実施されているからということですが、遺伝毒性の先生方、コメント等はございますか。

特段ないようですね。

井上先生、御理解していただけますでしょうか。

○井上専門委員 総合判定としては陰性となるのは私も予想していたのですが、なるべく穴を埋めるということで提案させていただきました。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性の項に関しましては、総合的に陰性と判断されるという結論で次に進めたいと思います。

では、事務局、説明をお願いいたします。

○木庭評価専門職 御説明いたします。

評価書案の16ページからの表4について御説明いたします。こちらの表につきましては、小林先生、高橋先生、赤沼先生から赤字のとおり修正のコメントをいただいております。

大きな点について御説明いたしますと、まず、試験の削除について御提案をいただいた箇所がございます。

まず、20ページを御覧ください。

こちらの一番下の催奇形性試験ですが、高橋先生より削除の提案をいただいております。21ページに理由の記載がございます。こちらは用量設定を目的とした小規模試験（1群5匹）であり、掲載の必要はないと考えるという御意見でございます。

続きまして、23ページを御覧ください。

こちらにも催奇形性試験について、2つの試験について削除の御提案をいただいております。理由としましては、先ほどと同様に用量設定を目的とした試験ということで削除を提案していただいております。

続きまして、NOAELの修正について幾つか御意見をいただいております。

18ページを御覧いただけますでしょうか。

スルフアジミジンの2年間慢性毒性／発がん性併合試験でございます。こちら、事務局案では43をLOAELとしておりました。井上先生から御意見をいただきまして、43は有意とは言えないのではないかとということで、86をNOAELとしてもよいのではないかと御意見をいただいております。

そして、その3個下のラット90日間亜急性毒性試験でございますが、事務局案では15でLOAELという案を記載しておりましたが、雌雄を分けて、雄が15でLOAEL、雌は60でNOAEL、所見は体重増加抑制、甲状腺過形成と雌雄を分けた記載にしてはどうかと御提案をいただいております。

次に、23ページを御覧ください。

発生毒性試験でございます。こちらは高橋先生より御意見をいただきまして、事務局案では母動物及び児動物でNOAELは最高用量である4,000という案を記載しておりましたが、高橋先生より、胎児体重の低下には被験物質投与の影響が強く疑われるということで、児動物についてはNOAELを300という御提案をいただいております。

最後に、24ページを御覧ください。

当初、事務局案では母動物及び児動物で投与による影響なしということでNOAELを1,000と記載しておりましたが、こちらは事務局のミスでございまして、原著にも母動物では1,000で摂餌量減少、体重増加抑制が見られていて、母動物についてのNOAELは300と記載されておりましたので、原著に合わせて修正をしております。

そして、幾つか参考資料にしてはどうかという御意見もいただいております、まず17ページでございますが、スルファジメトキシンのマウス催奇形性試験は1用量なので参考資料としてはどうかという御意見を井上先生よりいただいております。

その下、イヌの4週間亜急性毒性試験でございますが、こちらはもともと1群当たり2匹ということで参考資料とする案で提案させていただいておりますが、1用量のみということも参考資料の理由に追加してはどうかと御意見をいただいております。

そして、ラット34日間亜急性毒性試験でございますが、こちらは検査項目が不足しているということで参考資料にしてはどうかと御意見をいただいております。

その下の13週間亜急性毒性試験でございますが、こちらも動物数が不足していたり、不十分であることに留意が必要ということで御意見をいただいております。

そして、19ページのスルファキノキサリンのラットの21日間亜急性毒性試験でございますが、こちらについても情報の質は高くないことに留意が必要という御意見をいただいております。

大きなところだけ御説明いたしました、ここまで御審議のほど、よろしく願いいたします。

○森田座長　ありがとうございます。

16ページから24ページまでの各種動物試験の試験結果の表についてですが、幾つかの項目について参考データとすれば良いのではないかと、あとはLOAEL等の数字の問題ですね。それらについてコメント、御意見等はございますか。

井上先生、お願いします。

○井上専門委員　ありがとうございます。

今回、グループ評価の妥当性というところを評価しなかったため、時間がなくて中途半端な対応になってしまったのですが、一つ一つの一般毒性試験について見ていったときに、一部の試験につきまして、事務局案で参考になっていないものについても、テストガイドラインと比べると不足している条件があったりしたので、幾つかコメントさせていただきました。ただ一方で、あるべき姿ではない試験を参考にしてしまうと、これはまた情報が減ってしまっているところもございますので、どこまでを許容してここに載せるか、あるいは参考にするのかというところは見えていったほうが良いのかも思っております。

以上です。

○森田座長　ありがとうございます。

では、現状、参考資料としたほうが良いというコメントで、事務局が参考としているものの以外で井上先生が提案されたのはどれになりますでしょうか。17ページのマウスの催奇

形性試験やスルファジメトキシンですが、あと、ラットの亜急性試験がそれに該当するという理解でよろしいでしょうか。ほかにもありましたか。

○井上専門委員 実はこの今皆さんに配付された印刷されたものには井上のコメントとして載っていないくて、というのも、私が時間がなくて金曜日の夕方に意見を出すという事務局に御迷惑な形で出してしまったせいなのですが、幾つかございまして、例えばスルファメトキサゾールのマウス26週試験については、トランスジェニックマウスの試験なので、これは元データを見ますと、トランスジェニックマウスで見られた結果を採用している。恐らく以前この調査会でトランスジェニックマウスの扱いについて議論されたということのを伺っているのですが、甲状腺についてトランスジェニックであっても影響はないという点を確認した上で、これでオーケーかを皆さんと確認したほうが良いのではないかと考えて提案させていただいたものもありますし、それから、例えばスルフィソゾールのラット34日試験は既に参考扱いを提案されておりますが、この症状がどの用量から出たという情報が元情報で乏しかったので、NOAELの判断が難しいのではないかなど、幾つかあったのですが、ごめんなさい。

○森田座長 ありがとうございます。

○井上専門委員 もう一つ申し上げますと、私が指摘した条件が足りないのではないかとこの試験が幾つかあったものの、NOAELについては特に影響はなかったと思っておりますということ参考を一言加えさせていただきます。

○森田座長 ありがとうございます。

参考資料とするかどうかという観点につきましては、様々な見方があるかと思えます。検査項目の問題や、トランスジェニックをはじめとする特殊な系統を使っているかどうかということも踏まえてですが、何分にも検査項目等につきましては、データが恐らく古いものですので、現状のガイドラインに沿ったものはかなりの試験で難しいかと思えます。あとは動物数ですね。動物数に対しても、非常にイヌ等の例数が少ないものもあります。どちらにしても、データが少ない中での評価をしているわけですが、この表には参考という表記とそう位置付けた簡潔な理由が欄外に載るのみです。データの重みを考える上で参考というものを考慮するという形になっているかと思えますが、参考とする、しないについてコメント等はございますか。なかなか難しい問題だと思います。時間的にも急に議論するのは難しいかと思えますが、どうでしょうか。

私としましては、事務局が参考とすると提案していただいたものはもちろんそれで結構だと思います。改めまして、井上先生から幾つか提案のあったものについては、次回までをお願いいたします。

○井上専門委員 ありがとうございます。

先ほどもちらっと申し上げたとおり、この評価の中ではある意味細かい点かもしれませんが、グループ評価をすることの妥当性というところを見たときに、試験の質という点は必ず見た上で、本当に毒性プロファイルが同じなのかを見なくてはいけないと思ったので、一つ一つ確認させていただきたいことがあるのですが、グループ評価することになって、

どれが最小だということを決めるところでは影響のない話なので、皆さんがよろしければこのままでも良いかもしれません。

一方で、1つ御意見を聞いておいたほうが良いと思っているのは、18ページのスルファジミジンのマウスの2年試験で、先ほど事務局からもありましたが、甲状腺の濾胞細胞過形成が元データを見たときにLOAELを変えたほうがいいのではないかと。NOAELは86のほうが良いのではないかという意見を申し上げました。というのは、元情報におきまして、インシデンスが91分の4例だったのですが、なぜか発生率が44%と書いており、有意差マークがついていたかどうか、というところがあって、そこでもしかしたら誤解を受けるようなことが起きたのではないかなと思ひまして、この試験についてはNOAEL86でいかかかと思ひております。毒性、病理の先生に御確認いただくとよろしいかと思ひますが、いかがでしょうか。

○森田座長 ありがとうございます。

今井先生、お願いいたします。

○今井専門参考人 ありがとうございます。

スルファジミジンのマウスの2年間慢性毒性／発がん性併合試験、18ページのところなのですが、参照資料の34を確認してみたのですが、今、井上先生が言われたインシデンスと違う文章も出てきていて、中間で考察した例でしょうか。そこではインシデンスがn12で、下の用量から、コントロールから言いますと頻度が0、1、3、5、9、12という数字が文章化されていて、43と86のところの区別がなかなかつきづらいということと、文章の上では全投与量で甲状腺の変化が認められたということも書いてあるので、全体の評価として他の試験のNOAELやLOAELとそんなに大きく変わらないので、大きな影響はないのだと思ひますが、原典に戻ると43がLOAELでよいのかなと思ひたのと、もう一つは、私、今申し上げた文章に関しては、雌の所見ではなくて雄の所見として書かれていたので、事務局のほうでも元資料を御確認いただければと思ひました。

以上です。よろしくお願いいたします。

○森田座長 井上先生、お願いします。

○井上専門委員 今井先生、ありがとうございます。

私が先ほど申し上げたデータが、参照35のTable5にその病変の発生頻度があって、ごめんなさい。Table5では統計学的な結果が確か載っていて、Table4では発生頻度が載っていました。そこで確認した結果を申し上げたのですが、もしお時間があればそれを御覧になっていただいて、御意見をいただけますと幸いです。

○今井専門参考人 私、見ていたのが参照34だったので、35も確認してみます。後ほど事務局と井上先生に御連絡したいと思ひます。

○森田座長 お願いいたします。

本日は、参考扱いにするかしないかにつきましては、特段議論は進めない形でやりたいと思ひます。NOAEL、LOAELの数値につきましては1点確認をするということです。

そのほか、NOAEL、LOAELについてコメント等あるところはございませんでしょうか。

生殖毒性関係につきましては、前もって高橋先生等によってコメントをいただいているところもあります。そのほか、気がついたところはございませんでしょうか。

お願いいたします。

○井上専門委員 たびたびすみません。

スルファジミジンのラット4週試験が最初にNOAELの候補になっている試験なのですが、参照3の4ページにありますTable2を見ますと、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大が顕著に増加しているのが50 mg/kg以上となっています。それよりも下のドーズが14分の1、15分の2ということで、発生はしているのですが、有意な増加かどうかについては、どうだろうと思っているところでございます。残念ながらこの情報については統計学的な検定が行われていないので、先生方に見ていただいて、NOAELは5でよろしいかというのを見ていただいたらいかがかと思っているのですが、いかがでしょうか。

○森田座長 スルファジミジンのラット4週間亜急性毒性試験、これは600 mg/kg体重/日まで割と用量を細かく広く振って実施している試験のNOAELが現状5となっています。これが50から顕著な影響がみられた、と参照3には記載されているので、恐らく25になる可能性があるのではないかというコメントだと思います。

確認していただける先生はいらっしゃいますでしょうか。いずれにしても統計処理はされていないというお話でしたので、恐らく専門家判断でここからの用量を毒性と見るかどうかということになるかと思いますが、つまり、この反応でしたら毒性だと考えるということになるかと思いますが、いかがでしょうか。

なかなか急に確認するのも時間もかかるかと思うので、この部分につきましては、次回までに確認していただくということでよろしくお願いいたします。

そのほか、NOAEL、LOAEL等でコメントはございますか。

特段ないようですね。

私、座長の不手際で、遺伝毒性のところについて少し戻りたいと思います。データの表記に関しましては特段問題ないというところで終わっていたかと思うのですが、陽性となった試験について考察をしております、14ページから15ページにつきまして、遺伝毒性についてという形で多くが赤字で記載されています。その記載並びにまとめとしては、サルファ剤には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断したと記載していますが、この部分、先ほどはさらっと流して問題ありませんねという形で述べたわけですが、この遺伝毒性の考察の部分について、遺伝毒性の先生方、特段コメント等はございますか。ありませんでしょうか。

(専門委員より同意の意思表示あり)

○森田座長 同意いただきましてありがとうございます。

では、遺伝毒性に関しましては、改めまして評価書案の記載どおりといいますか、基本的にはその形で進めたいと思います。

毒性試験の表における様々な修正事項、試験の参考にするしない、あるいはNOAELにつきましては、次回までに最終的には整備したいと思っています。

それと、24ページの表の最後のところです。PODに関しまして、若干NOAEL、LOAELが各試験によっては変更となる可能性があります、現行の5あるいは2.2より低くなる可能性がある試験は先ほどの議論の中ではございませんでした。今、PODの案としましてはスルファジミジンの5、これは先ほどのラットの急性毒性試験によるものです。そこが5ではなくて25になる可能性があるということです。それと、豚の4週間の試験。これは毒性試験における実験動物としてはまれな動物種ですが、それによるものです。2.2はスルファジミジンのラットの2年間慢性毒性試験。いずれにしても、スルファジミジンの試験がPODの候補となっているわけです。この前半の5というものが25になった可能性もある中で、どちらの試験をPODとして捉えるのが妥当かということで議論をしたいと思います。ラットの4週間亜急性試験あるいはラットの2年間慢性毒性試験ということです。

このPODの設定につきまして、コメントはございますか。

井上先生、お願いします。

○井上専門委員 ありがとうございます。

先ほど私がスルファジミジンのラット4週についてのハイパートロフィーのインシデンスに基づいてNOAELが上がるのではないかとという提案をさせていただいたのですが、もしかしたら今、先生方で御確認されている方もおられるかもしれないのですが、例えばここでは1例でも発生したら懸念のある影響が見られているということで、事務局案どおり、1例でも統計学的に有意差がないかもしれないが取って、NOAELを5としておいても良いのかもしれませんが。そこに加えて、先ほどのPODの判断のところなのですが、私の考えは、やはりADIは設定しないにしても慢性影響を評価しなくてはいけないということを考えますと、4週間の試験よりも2年間試験に基づいた結果がよろしいのではないかと考えております。つまり、2.2をPODにしてはどうかと思っております。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

私も4週間の試験に基づくよりも2年間の慢性毒性試験に基づくほうが適切だと考えていますし、数値自体もより低濃度、低用量のほうに傾いていますので、そちらのほうを採用すべきかなと思っています。

先生方、どうでしょう。NOAEL、LOAELの数値とは別に、基本的にPODといたしましてはこの2つの試験を採用する形になるかと思います。そうすると、5あるいは2.2がPODの数値になるわけですが、これについてコメントを。

今井先生、お願いします。

○今井専門参考人 今井です。ありがとうございます。

限られた時間で十分見られているかどうか分からないのですが、スルファジミジン、まず座長がおっしゃいました18ページの2年間のほうが信頼性あるのではないかとということで、参照資料35番のTable4におけます18か月時点での甲状腺の所見を確認したのですが、私、先ほど見た資料、雄と申し上げましたが、こちらのTable4では雌のほうでコントロールが24分の1（4%）に対して、43 mg/kgですか。次の一番低い用量で24分の

9で38%という数字が出ているように見受けましたので、これは影響として、やはり43 (LOAEL)の事務局案で良いのかなと今のところ感じています。

LOAELということなので、先ほどその下のラットの試験の4週間の5 mgのところ、こちらのデータに関しては、井上先生がさきほど追加でコメントされましたように、1例、2例をどう見るかというところ、試験実施者のほう、パスリストのほうがどういうふうに判断しているかは、本文を確認したかったのですがそこまで追い切れていませんが、全体を見てみて、1例、2例でもやはり影響があるとして判断しているのかなと思いますと、影響としてみてよいのではないかと私は感じております。

したがって、基本的にはこの18ページに関して事務局案どおりでいかがでしょうかという意見なのですが、御検討いただければ幸いです。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

時間が来ていますので、今の問題、スルファジミジンのマウスのLOAELのところの確認と、スルファジミジンの4週間の亜急性の甲状腺に関する影響の1例でも出ていれば影響と取るかどうか。並びに、一番重要となります24ページのPODのUDにする数値とその試験につきましては、次回以降改めて議論したいと思います。

今日は慌ただしい形になって申し訳ございませんでしたが、そのような対応でよろしいでしょうか。

今井先生、お願いします。

○今井専門参考人 時間がないところで申し訳ないです。

次回までの検討ということでしたので、もう一つ俎上に上げておきたいなと思いましたが、今、微妙なところでLOAEL、NOAELで5 mg前後のところでの議論になっていますが、グループ評価をするときの甲状腺の所見に関しましては、特に教科書レベルで言われていることとしては、げっ歯類では甲状腺ホルモンはサイロキシンバインディングプロテインという血中の担体濃度がヒトと比べて極めて低いので、甲状腺ホルモンのレベルが下がったときに、半減期も短く、影響がすごく強く出るという特異性があるということが広く知られているので、そのようなことも踏まえて、十分PODが確保できる、MOEが確保できるというような流れで議論ができれば良いのかなと思っています。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

では、先ほどの今井先生のコメントも踏まえまして、サルファ剤につきましては幾つかの確認事項が必要でありますので、事務局は各項目について再度確認の上、内容について次回以降の調査会にて報告をお願いいたします。

○木庭評価専門職 承知いたしました。

○森田座長 それでは、議事の(2)「その他」に入らせていただきます。事務局から何かございますでしょうか。

○守岡評価専門官 特にございません。

本日はこの後、非公開で第192回専門調査会を予定しております。11時頃から始めさせていただきます。

○森田座長　これで本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして、閉会いたします。どうもありがとうございました。