

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第 163 回) 議事録

1. 日時 平成 26 年 4 月 11 日 (金) 14:00～16:52

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品 (ロニダゾール及びジミナゼン) 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、須永専門委員、  
辻専門委員、能美専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、宮田専門委員、  
吉田和生専門委員、山手専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員長、山添委員

(事務局)

東條事務局次長、山本評価第二課長、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 平成 26 年度食品安全委員会運営計画

資料 2 意見聴取要請 (平成 26 年 4 月 10 日現在)

資料 3 (案) 動物用医薬品評価書「ロニダゾール」

資料 4 (案) 動物用医薬品評価書「ジミナゼン」

資料 5 「食品安全委員会における調査審議方法等について (平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定)」に係る確認書について

6. 議事内容

○山手座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 163 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、川治専門委員、寺岡専門委員、山崎専門委員、吉田敏則専門委員の 5 名の方が御欠席です。13 名の専門委員で審議を進めていきたいと思っています。

本日の全体のスケジュールにつきまして、お手元に第163回動物用医薬品専門調査会議事次第が配付されておりますので、ご覧いただきたいと思っております。

それでは、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願いいたします。

○関口課長補佐 本日の議事等の確認の前に、事務局におきまして4月1日付の人事異動がございましたので、御紹介をさせていただきます。

まず、事務局次長の本郷が異動になりまして、東條が着任いたしております。

○東條事務局次長 4月1日付で事務局次長を拝命いたしました東條といたします。どうぞよろしく願いいたします。

○関口課長補佐 また、動物用医薬品の担当係長でございますが、渡邊にかわりまして、中村が着任いたしております。

○中村係長 渡邊の後任の中村です。どうぞよろしく願いいたします。

○関口課長補佐 引き続きよろしくお願い申し上げます。

それでは、議事、資料等について御説明させていただきます。

本日の議事でございますが、動物用医薬品の2剤に係ります食品健康影響評価とその他でございます。

次に資料について確認させていただきます。

まず資料といたしまして本日の議事次第、委員名簿、座席表を綴っております3枚紙をお配りしております。

それから、資料1～資料5、参考資料及び机上配付資料を配付いたしております。

資料1は「平成26年度食品安全委員会運営計画」。

資料2は昨日現在のリスク管理機関からの意見聴取の要請の状況及びその審議状況等の資料となっております。

資料3はロニダゾールの動物用医薬品評価書（案）。

資料4は継続審議となっております、動物用医薬品ジミナゼンの評価書（案）でございます。

資料5は「『食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）』に係る確認書について」。こちらにつきましては本年4月1日付で農薬専門調査会とプリオン専門調査会の委員の改選がございました。当専門調査会におきましても山手先生、山崎先生が農薬専門調査会で任命されておりますので、4月1日付で改選となっております。

今回、再任されたということで確認書を新たにお配りさせていただいたものでございます。引き続きよろしくお願い申し上げます。

参考資料でございますが、今回、御審議いただくロニダゾール、ジミナゼンの海外評価等をまとめたものをお配りしております。

机上配付資料ということで3種類御用意いたしております。

まず机上配布資料1でございますが、ロニダゾールにつきまして生殖発生毒性の関係で渡邊

先生からいただいた御意見でございます。この御意見につきましては昨日の遅くにいただきましたので評価書の反映に間に合わず申し訳ございませんでした。青山先生の御指摘とあわせて別紙としてお配りさせていただいております。

机上配付資料 2 につきましても、ジミナゼンで同様に生殖発生毒性について渡邊先生よりいただいた御意見でございます。

机上配付資料ということで番号はついていないのですが、ジミナゼンについて前回御審議いただいた際の本専門調査会の議事録をお配りしております。こちらにつきましても御参考としていただければと思っております。

資料については以上でございます。不足等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、報告をよろしく願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に対します専門委員の先生方の調査審議等への参加に関する事項について、御報告をさせていただきます。

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（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ので、御報告させていただきます。

事務局から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、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。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前に、事務局から運営計画についての説明があるとお聞きしています。事務局から説明をよろしく願いいたします。

○山本評価第二課長 それでは、26 年度初めての調査会ということで、資料 1 をお願いします。26 年度の運営計画について御説明させていただきます。

ページをめくっていただきまして目次があって、その次 1 ページ目に審議の経緯がございます。26 年 1 月から企画等調査会で検討を始め、3 月 24 日に委員会で報告し、決定されたものでございます。

2 ページからが中身になります。この第 1 で運営の重点事項。昨年度から加筆とか変わったところを説明させていただきます。

まず「（1）事業運営方針」の時点の修正ですが、4 行目に平成 24 年 6 月 29 日閣議決定ということが書いてありますこの基本的事項。去年までは平成 16 年 1 月 16 日閣議決定の基本的事項に基づいておりましたので、これをリバイスさせていただいております。この最後の行に

「新たな10年に向けて」と、昨年は10周年を迎えてということに記載しておりましたが、今後、今年から新たな10年を迎えてというような文章を記載させていただいております。

「(2) 重点事項」の②の2行目から3行目に「改めてリスクアナリシスの考え方におけるリスクコミュニケーションのあり方を検討しつつ」という行を入れております。後でも説明しますが、リスクコミュニケーションあり方の検討会を今年は立ち上げて検討していくことを考えております。そこを記入しております。

③調査・研究は当たり前ののですが、入念的に記載を追加したところが1行目の中間、真ん中あたりから「最新の科学的知見、国内外の研究の進展状況等を踏まえつつ」という言葉を追加しております。あとは変更がありません。

3 ページの第3で、この調査会に関する食品健康影響評価の実施ですが、4 ページの評価ガイドライン等の策定ということで、3行目から「平成26年度においては、ベンチマークドーズ法の適用方法について検討を行う」と書いてあります。昨年は急性参照用量の設定について検討を行うという内容でございました。それについては一定の評価が得られたということです。

その下に自ら評価の状況をリバイスしています(2)で変更されたのが、③のアルミニウムのところで、具体的に調査審議を行うという書き込みになっています。去年の段階では着手する、開始するという表現でした。クドアについても調査審議を行うとなっております。去年の版では情報収集の整理を行うというステップでした。去年の自ら評価ではヒ素とオクラトキシンを書いておりましたが、それらは終了したので削除しております。

6 ページ真ん中辺りに「(5) 関係府省との連携」がありまして、最初の2行「競争的資金に関する関係府省連絡会担当者会議に出席し、競争的資金の取扱い等に関して意見交換を行い、必要に応じ、調査・研究に関する規程を見直すとともに」という2行が追加されております。連携を深め、整理していこうということでございます。

7 ページ、第6のリスクコミュニケーションの促進の最初の1、冒頭のリスクコミュニケーションのあり方に関する検討会が丸々追加されております。「委員会設立10周年を契機に、改めてリスクコミュニケーションのあり方について検討」ということで、今年度の計画として追加されております。

その下(4) ホームページ、メールマガジンのところで、この2行目に「平成25年度中に内閣官房において策定される政府ウェブサイトに係るアクションプランを踏まえ、より利便性の高いホームページの実現に向け、検討を進める」これが追記されております。

下から5行目「さらに」ということで、Facebookの配信を行う。これも追加しております。

また、下から3行目の「食品安全モニターに対する情報提供をより充実させるということも追記しております。

8 ページの上「『食の安全』に関する科学的な知識の普及啓発」の中の(1)が追記されております。25年度非常に好評だったので連続講座を今年度も実施するというので、ここに項目として独立して入れております。

9 ページ上の「(4) 学術団体との連携」ということで「リスクアナリシスの考え方の普及

を図る」という目的でございますが、学術団体との連携を追記しております。

「第7 緊急事態への対処」の「3 緊急時対応訓練の実施」。ここは緊急時対応の取りまとめとなる「消費者庁と密に連携し」というようなことで若干記載を更新しております。

10 ページ(1) は今年度開催される予定の国際会議でございます。これは26年に修正したのみでございます。

(3) で最初のパラグラフ「海外の食品安全機関等との連携強化を図るため、職員の派遣等の人材交流、食品健康影響評価に関する情報交換等を実施する。また、国際共同評価への参画等に努める」という言葉が入っております。実際に職員の派遣を来月から計画しております。また、農薬の国際共同評価というように進捗をする予定でございます。

最後、このページの一番下3行、25年度に創刊したということで英文ジャーナルを年4回程度発行し、国内外に広く情報発信していくことを盛り込んでおります。

主な変更点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、ただいま今年度の食品安全委員会の運営計画について幾つかリバイスした点を含めて御説明がりましたが、何か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。また一度見ていただいて、何かありましたら事務局にお聞きいただければと思います。

それでは、ないようですので議題1に入らせていただきます。動物用医薬品ロニダゾールにかかわる食品健康影響評価です。

事務局から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、お手元の資料3、机上配布資料1を御用意願います。

資料3の4ページをお願いいたします。審議の経緯でございますが、2012年に食品健康影響評価の要請が厚生労働大臣からございまして、本日初めて御審議いただくものでございます。

6ページ、このロニダゾールの用途でございますが、寄生虫駆除剤又は抗原虫剤として使われるものでございます。有効成分の一般名、化学名、分子式、分子量、構造式については、ここに記載のとおりでございます。

23行目から使用目的及び使用状況でございますが、このロニダゾールにつきましては5-ニトロイミダゾール類に属するものでございまして、30行目にありますが、古いのですが、1990年に公表されておりますJECFA、1996年以前に公表されておりますEMEAによる評価書によれば、海外では七面鳥のヒストモナス症あるいは豚赤痢の治療や予防、ハトのトリコモナス症あるいは牛の膻トリコモナス症の治療に使用されることが報告されております。

ただ、32行目でございますが、現在EUではこのロニダゾールにつきましてはMRLが設定できない成分としておりまして、食用動物への使用が禁止されております。後ほど国際状況について御説明させていただきますが、こういう現在の状況でございます。

35行目、日本ではヒト用、動物用の医薬品の承認はございません。

それでは、33ページ、国際機関等における評価の状況を先に御説明させていただきます。

2行目から国際機関等における評価ということで、JECFA、EMEAにおける評価の概要を記

載しております。

3 行目からが JECFA のものになりますが、JECFA は 1989 年と 1994 年の 2 回、評価を行っております。初回の評価では各種毒性試験から NOEL を 5 mg/kg 体重/日とし、それに安全係数 200 を用いまして暫定的な ADI を設定しております。この 200 という安全係数につきましてはほ乳類におけるロニダゾールの遺伝毒性、それから、この当時比較的新しく提出されている発がん性試験、それから、複数の代謝物に変異原性がないことを考慮しまして用いられております。

11 行目、この暫定的な ADI の設定に伴いまして、JECFA では発がん性の個々の動物のデータの提出と、発がんメカニズムを調べた試験成績を提出するよう求めておりましたが、14 行目にございますように、2 回目の評価のときにはそれらのデータが提出されなかったということで、この暫定的な ADI を延長せず、最終的に ADI は設定できないとしております。

18 行目からが EMEA における評価でございます。こちらでも 2 回評価を行っております。

1 回目の評価でございますが、復帰突然変異試験で陽性あるいは一部の発がん性試験で乳腺がんがみられているのですが、それを別にしてもロニダゾールのほかの変異原性試験では結果が曖昧であったということ。こういったことから ADI を設定せずに MRL を暫定的に置いております。値としては 2 ng/g ということで、実際の残留試験のデータから、ほぼ検出限界に近い値でございますが、暫定的に設定しております。

その後、EMEA はマーカの代謝物に対するデータを求めたのですが、それらが提出されなかったということで、この暫定的な MRL を削除しまして、29 行目のところに赤字で入れておりますが、COUNCIL REGULATION という MRL の設定に関する官報のようなものなのですが、その附属書 IV にロニダゾールを収載しております。この附属書 IV について脚注を記載しておりますが、この IV に収載される物質というのは有害影響の可能性があるので MRL を設定できない成分でございます。これにより、現在では EU では食用動物の使用禁止となっております。

7 ページに戻りまして、先ほどの国際状況もございまして、日本におきましてはポジティブリスト制度導入に際しまして、ロニダゾールを食品において「不検出」とされる農薬等の成分としてございます。

8 ページから、ロニダゾールの毒性に関する知見をまとめてございます。

8 行目の表にございますが、各種代謝試験等は標識をしたロニダゾールを用いて行われております。

(1) の薬物動態試験でございますが、①吸収につきまして 12 行目からでございますが、ロニダゾールは消化管から容易に吸収されるということでございます。ラットに経口投与した場合には投与量の 20 分の 1 程度の濃度が血漿中に検出されるという内容となっております。

20 行目からでございますが、後ろに記載しております生物学的利用試験において得られました値から、経口時の吸収率を求めておまして、吸収率は少なくとも 50%以上と考えられております。この算出される値につきましては 25 行目の事務局からのボックスにございますとお

り、薬物動態の先生方に御確認をお願いしているところでもございました。山崎先生から吸収率を確認しましたというコメントをいただいております。

27 行目から②分布でございますが、ロニダゾールは動物体に広く分布するということが示されたということでございます。

9 ページの③排泄でございますが、この 5 行目でございますが、ロニダゾールを単回経口投与した場合、投与後 24 時間以内に投与量の 30～36%が尿中、16～40%が糞中に排泄されるということですが、その後の排泄は遅く、不完全ということでございます。

この不完全ということ、ロニダゾールが全て排泄されなかったという点につきまして、ロニダゾールが何かに結合してそのまま残っているのか、あるいは分解されて生体内成分として残っているのか。こういったところを JECFA は注目しており、各種代謝試験で触れられているところがございます。

11 行目からラットを用いた代謝試験でございます。この試験では 4 種類の標識化合物を用いて行われております。各組織中の総放射活性濃度につきましては表 1 にお示ししております。

18 行目でございますが、イミダゾール環を完全に保有するものが残留物として存在するようであれば、標識位置が異なっていたとしても各時点の濃度は同じ程度になると考えられるのですが、実際には標識部位が異なったことから、残留物の全てが *N*-メチルイミダゾール核を持っているわけではないということが明らかにされております。

23 行目、総残留物の範囲についてメチルアミン産生試験により確認されております。完全なイミダゾール環を含む残留物の合計は投与 7 日、11 日後の筋肉、肝臓中の総残留物の 10～30%と推測されております。

28 行目からでございますが、この試験におきまして JECFA の考察になります。ロニダゾールの残留物が長期間組織中にあるということに関しましては、細胞内の高分子に取り込まれる可能性があるのではないか、生体内成分を形成するような成分になるのではないかとということが記載されております。

10 ページ 2 行目からロニダゾールの尿中代謝物についての知見でございます。アセトアミドが同定されるということでございます。

8 行目から豚の代謝試験でございます。混餌又は飲水投与で実施されております。総放射活性の 70～80%が尿、糞、腸管内容物又は組織中から回収されたということでございます。

15 行目、筋肉、肝臓からの非抽出残留物の量につきましては徐々に時間とともに増えていく、投与 72 時間後では水溶性が肝臓では 26%、筋肉では 27%という割合に対して、不溶性が 71%、65%と増加しているということでございます。

19 行目、この 72 時間後の組織中の構成物について調べておきまして、肝臓中の総放射活性の 53.6%がタンパク質と結合している、あるいは残り 10%につきましては核酸、脂質画分に分布しているということが報告されております。また、筋肉中でも同様なことがみられているということでございます。これらの所見につきまして 23 行目に考察が記載されているのですが、これは <sup>14</sup>C が水溶性の低分子の化合物にあるのではなくて、細胞内の成分にあるからではない

かということが述べられております。

25 行目から代謝物について記載されております。ロニダゾール以外に 3 種類の化合物、合計 4 種類の化合物が同定されております。11 ページ 1 行目からございますが、筋肉、尿ではロニダゾールと HMMNI が検出されております。

7 行目から、豚の残留試験でみられた残留物が長期間残留することに関する考察が記載されております。最大 42 日間残存することにつきましては、これは細胞内高分子と結合しているからではないかということが考えられておまして、実際、休薬 7 日後の筋肉中では 60% がタンパク質画分にあるということが報告されております。この残留している代謝物につきまして、どういったものが残留しているのか、どのような形で残留しているのかということ調べるべく、13 行目からメチルアミンの産生試験がされております。

その結果でございますが、投与直後の休薬 0 日後では筋肉中の放射活性の 90%、肝臓では 70% が放射性のメチルアミンを遊離しておりますが、その値につきましては休薬 3 日後では 30% ということで減っていております。この遊離するメチルアミンの大半はタンパク質の画分からであるということが報告されておりますが、3 日後からの実際の値につきましては 0 日後の総放射活性の 8~10% に過ぎなく、7 日後でも変わらないとのことでございます。

これらのことからまとめとして、メチルアミンを遊離しない残留物につきましては、ほとんどが生体内成分に取り込まれたと考えられております。

27 行目から七面鳥を用いた代謝試験でございます。混餌投与で行われております。ロニダゾール、その代謝物の HMMNI について調べられておりますが、休薬 0 日後の筋肉からのみ検出され、これらのグルクロン酸抱合体につきましては、検出されなかったとのことでございます。

肝臓中の総放射活性の 80% につきましては、水溶性の抽出物から得られたということでして、内容につきましては *N*-メチルグリコールアミドあるいはシュウ酸、メチルアミンといったものとして検出されたということでございます。

40 行目、肝臓における放射活性の大部分につきましては、正常組織に一般に存在するような物質が再分布しているためであって、最終的にこれらにつきまして毒性学的に重要ではないのではないかと考察がなされております。

また、推定された七面鳥のロニダゾールの代謝経路につきましては、図 1 にお示してあります。

12 ページからが *in vitro* の代謝試験ということで、タンパク質に結合する代謝物について、どのような条件下で生成するのかが調べられております。

結果でございますが、19 行目にありますが、好気性、嫌気性のいずれでもタンパク結合代謝物ができるということでございます。特に NADPH が触媒するとき、嫌気的条件下で結合代謝物が生成されやすいということが示されております。

また、触媒するチトクロームの種類につきましては 13 ページの 1~8 行目にかけて述べられておりますが、フェノバルビタールや 3-メチルコラントレンで誘導される肝ミクロソームとは

異なるアイソザイムではないかということが述べられています。

11 行目からが生物学的利用試験ということで、豚にロニダゾールを混餌投与し、豚の筋肉中に残留しているロニダゾール関連物質をラットに投与した場合と、餌に無投与の豚肉とロニダゾールを添加した場合とで、二つの群を置いて試験が行われております。いずれも尿、糞、呼吸などの放射活性濃度を測定しております。

19 行目にございますが、投与豚由来筋肉を餌に用いた群のほうで回収率が高かったというデータでございます。

14 ページからが 2. 残留試験になります。まず 3 行目から (1) の豚の試験でございますが、こちらは標識ロニダゾールを用いて混餌投与により行われております。総残留濃度を表 3 にお示しておりますが、投与後、休薬期間 14 日までは肝臓で最も高く検出され、それ以降になりますと筋肉中の残留が高くみられております。

また、22 行目からの豚の試験、15 ページに記載されています豚の試験 3 試験の合計 4 試験ございますが、いずれも飲水又は混餌投与で行われておりまして、非標識ロニダゾールを用いて実施されているのですが、いずれも筋肉で残留が高くみられるという結果となっております。

16 ページの 10 行目からが、2 種類の標識ロニダゾールを用いた七面鳥の混餌投与による残留試験でございます。結果につきましては表 8 に総残留濃度としてお示しておりますが、七面鳥につきましても筋肉で休薬期間 21 日でも検出されるという結果となっております。

また、残留の消失につきましては、標識部位による差はないという報告でございます。

22 行目からも 2 種類の標識を用いて残留試験が行われております。こちらにつきましては総残留物、ロニダゾール、その代謝物の HMMNI について調べられているのですが、結果につきましては表 9 にお示しさせていただいております。総残留濃度につきましては肝臓で、一部休薬期間 2 日と 3 日になりますと腎臓で高く検出される状況でございますが、ロニダゾール、HMMNI につきましては休薬期間 2 日まで筋肉で高く検出される状況でございます。

17 ページの 5 行目から長期残留物についてという項目でございます。今回代謝試験、残留試験の結果から、各動物の組織中残留物について長期残留するということが示唆されております。

一方で *in vivo* でロニダゾールは広範に代謝されるということも報告はされているのですが、実際に総残留物の正確な性質は不確定ということ。一方で 50~60% がタンパク質結合で残っているという報告、生体内成分に起因するのではないかという報告もあることから、長期残留を検討するために試験が行われ、そのまとめが記載されております。

まず 19 行目から①、*in vitro* 系で結合残留物の生成のメカニズムについて調べられておりまして、重要な所見として a.~f. が報告されております。

まず一つ目ですが、タンパク質の結合残留物の生成につきましては嫌気的条件が必要であるということ。標的はタンパク質であるということが報告されております。

また、触媒に関しましては NADPH の存在下でチトクローム P-450 あるいは P-450 還元酵素が触媒をするということでございます。

18 ページ 2 行目、タンパク質のアルキル化の標的につきましてはシステインチオール基であ

る。

3 行目でございますが、主なタンパク質付加体はイミダゾール環を保持しているが、カルバメート基、4 位炭素は水素を失っているということ。そしてシステインチオール基の残基への付加につきましては、2-メチレン基あるいは環の 4 位で起こるということですが、特に 2-メチレン基で起こるという状況でございます。こういったことからロニダゾールのヒドロキシルアミン誘導体が、共有結合の反応基であることが示唆されたということでございます。

12 行目からの②の試験でございますが、こちらはラットと豚の *in vivo* 試験、それから、*in vitro* の試験も含めまして a.~c.が証明されたということで報告されております。

まず一つ目ですが、*in vitro*、*in vivo* のタンパク質結合残留物につきましては、プロファイルはほぼ同じという結果でございます。

ロニダゾールを用いた *in vitro*、*in vivo* の残留物、メチル産生試験を実施しますと量も同様であるという結果でございます。

28 行目、3 種類の標識ロニダゾールを用いたデータでございますが、こちらの結果の結合残留物については全て完全なイミダゾール環を有しているが、4 位の水素を失っているとのことでございます。ただ、最終的にどのような形で残留するのかという結論につきましては、導かれていないという状況でございます。

残留試験までの御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。

ロニダゾールということで残留試験まで御説明していただきました。

それでは、6 ページになりますが、今、御説明がありましたように、このロニダゾールは 5-ニトロイミダゾール類に属する抗原虫剤であるということです。また、海外においてはハトのトリコモナスや牛の膾トリコモナスで使用されているが、現在 EU 含めてこのロニダゾールは MRL が設定できない成分として食用動物への使用が禁止されている。6 ページ下にありますように、日本ではヒト及び動物用医薬品の承認はないということです。また、7 ページの上にありますように、ポジティブリスト制度導入に際して不検出ということが記載されております。

それでは、薬物動態試験から審議していきたいと思います。まず「1. 薬物動態試験」ということで吸収、分布、排泄それぞれ動物を使って行われています。8 ページの薬物動態試験、9 ページからの代謝試験、ラットと 10 ページに豚、11 ページに七面鳥、12 ページに *in vitro* とありますが、13 ページの 9 行目までに关しまして特段御意見、コメント等は来ていないですが、御説明に対しまして何か追加の御意見あるいは審議すべきことがありましたらお願いいたします。

宮田先生から何かありましたらお願いいたします。

○宮田専門委員 別段、ないと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

非常に吸収がいいということと、一つは細胞内でタンパク質の結合残留物として残るところがポイントかと思えます。

それでは、ないということですので 13 ページの少しユニークな生物学的利用試験。これに関しても宮田先生、特に御意見ないでしょうか。

○宮田専門委員 はい。

○山手座長 ありがとうございます。

14 ページは残留試験ということで豚と七面鳥です。あと *in vitro* がありますが、肝臓に一部残留して、その後は筋肉で少し長く残留するというような傾向があるようですが、18 ページのラット、豚、*in vivo* 試験までに関しまして、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いたします。宮田先生から何かございますか。

○宮田専門委員 単位のところで <sup>14</sup>C を使っているものは eq を入れたほうがいいのではないかと。どうでしょうか。

○福永評価専門官 放射標識を用いたものにつきましては eq をつけて、後ほど宮田先生に御確認して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。

そのほか宮田先生からよろしいでしょうか。

○宮田専門委員 はい。

○山手座長 遺伝毒性の前まで、残留試験のところまでに関しまして、そのほか専門委員の先生方から御意見、何か審議すべきことがありましたら御提案をよろしくお願いいたします。

○石川さと子専門委員 審議というよりも文章的なことなのですが、12 ページの 6 行目で代謝経路の話なのですが、内容的には結構なのですが、「推定された七面鳥のロニダゾールの代謝経路」というものが少し何か違うようにとれてしまうので「七面鳥におけるロニダゾールの推定代謝経路を図 1 に示した」とされたらよいかと思います。

○山手座長 事務局、そのように修文を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。

○山手座長 そのほかよろしいでしょうか。

ないようでしたら、18 ページ「3. 遺伝毒性試験」に関しまして御説明よろしく申し上げます。

○福永評価専門官 それでは、18 ページの 31 行目から遺伝毒性試験の結果でございます。

まずロニダゾールについての結果でございますが、表 10、表 11 にお示ししてございます。

まず表 10 が *in vitro* の試験でございますが、細菌を用いた復帰突然変異試験、**fluctuation test** が行われていまして、いずれも陽性という結果でございます。

表 11 でございますが、こちらは *in vivo* の試験です。キイロショウジョウバエを用いました伴性劣性致死試験につきましては陽性。マウスを用いました優性致死試験、小核試験の 2 試験につきましては陰性という報告ですが、同じマウスを用いました骨髄細胞染色体異常試験につきましては陽性となっております。

なお、この骨髄細胞染色体異常試験につきましては脚注 a を記載させていただいておりまして、状況の詳細につきましては脚注のとおりです。この試験の結果につきましては JECFA で

は表では陽性、ただし、本文中では弱陽性又は陰性の結果もあるという記載がございます。また、EMEA のレポートによりますと *equivocal*、曖昧であるが、再現性があるということが記載されております。

12 行目から、これらの試験の結果でございますが、*in vitro* の陽性につきましては 13 行目後半にあります。微生物自身のニトロ還元酵素活性による可能性はあるが、この可能性については証明されていない。EMEA からの引用ですが、記載させていただいております。

また、*in vivo* の試験でございますが、マウスを用いた優性致死試験、小核試験の結果は陰性ですが、キイロショウジョウバエを用いた伴性劣性試験、ほ乳類動物にわずかな遺伝子突然変異。このほ乳類動物細胞にわずかな遺伝子突然変異につきましては、EMEA の評価書の記載を引用しているのですが、今回の表にないようですので、16 行目のこの部分につきましては削除させていただければと考えております。御確認をお願いいたします。また、マウスを用いた骨髄細胞染色体異常試験につきましては、はっきりとしないが再現性のある染色体異常誘発作用が報告ということで *ambiguous*、曖昧という結果となっております。

したがって、20 ページの上の 2 行目に本専門調査会の遺伝毒性に対する考え方の事務局案をお示ししております。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させていただいております。この結論及び文言につきまして御審議いただきますよう、お願いいたします。

また、5 行目からがロニダゾールのタンパク質結合残留物についての遺伝毒性に係る知見でございます。今回さまざまな代謝等のデータからタンパク質結合残留物が生成されることが報告されております。そのため、それらのものにつきまして変異原性活性が調べられております。

表 12 にロニダゾールとその関連物質の相対値という形で結果がございます。ロニダゾールを 100% と仮定した場合には、このモノシステイン-ロニダゾール付加物につきましては 0% という結果でございます。

21 ページの 2 行目からでございますが、同じような試験が報告されておまして、こちらも復帰突然変異試験で調べられているのですが、ロニダゾールの還元代謝物、ロニダゾール由来のシステイン付加体は変異原性を示さないという結果でございます。

11 行目の試験でございますが、こちらはタンパク質に結合したロニダゾールをタンパク質分解処理しまして、分離されてきたものの復帰突然変異試験でして、結果は変異原性はないとなっております。

18 行目から EMEA の結論になっているのですが、EMEA は結合性残留物につきましてはロニダゾールの残留物の毒性評価に取り入れれないという判断をしております。

遺伝毒性につきまして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、遺伝毒性に関しまして審議したいと思います。

18 ページの下からでございますが、実際は 19 ページの表 10 になるかと思っております。これに関しましては *in vitro* で陽性ということと、*in vivo* でマウスの骨髄細胞染色体異常試験に事務

局案では陽性となっていますが、JECFA では陽性、陰性あるいは weakly や equivocal という表現がされているということです。まずこの表現に関しまして、これでよいのかも含めまして御意見をいただきたいのですが、能美先生からよろしく願いいたします。

○能美専門委員 19 ページの表 10、文言のことですが、一番上の括弧の中の「Lt<sub>2</sub>」は「LT<sub>2</sub>」にしてください。また「his-G46」の真ん中のハイフンを抜いていただいて、イタリックにしてください。

内容ですが、これは以前に昨年 12 月に審議しましたメトロニダゾールと比較的似たような結果を示しておりまして、*in vitro* ではいずれも陽性の結果になっていますが、*in vivo* の結果は相反するような結果が出ているということだと思います。

メトロニダゾールするときにはたしか患者さん、ヒトに投与したもので染色体異常が起きているということで *in vivo* の結果を、ヒトでの結果を重く見てという判断になったかと思うのですが、今回はそのヒトでの結果というのは出ていないということです。

表 11 の *in vivo* 試験は陽性と陰性の結果が混じっているのですが、この陽性の結果が出た論文をみさせていただきますが、物によって幾つかのインデックスといいますか、脚注に書いてありますように形態異常や配列や倍数体、幾つかの指標でみると、物によっては影響がみえない。しかし、別のインデックスでは陽性の結果が、みえるところを捉えて、ambiguous や equivocal という表現が出ているのではないかと思います。したがって全体としてみれば、やはりこの試験においてはこの物質は陽性と判断してよいのではないかと思います。

文言のところですが、19 ページの 12 行目から文章がずっと続いておりまして、事務局が水色で網かけされました「及びほ乳動物細胞にわずかな遺伝子突然変異」というところは表になるので削除ということで結構だと思います。

その下のところですが「並びにマウスを用いた骨髄細胞染色体異常試験にはっきりとしないが再現性のある」というところは削除していただいて、私の案といたしましては、17 行目の「並びにマウスを用いた骨髄細胞」下の段に飛んで「染色体異常誘発作用が報告されるなど、相反した結果であった」というような、「相反した」という言い方でもよいと思いますが、「相反した結果であった」というようにされてはと思います。すなわち、マウスを用いた優性致死試験や小核試験の結果は陰性であるが、ショウジョウバエを用いた伴性劣性試験、マウスを用いた骨髄細胞染色体異常試験では陽性であるということで、陰性、陽性が混ざっているので判断ができなかったという形にしてはいかがかと思います。

簡単ですが、以上です。文言については細かいところはまたお送りしようと思いますので、そちらをみていただければと思います。

次のページのタンパク結合のところは何も申し上げることはございませんが、21 行目の 13～14 行目にかけて改行されておりまして、感度を向上させた復帰突然変異試験で調べた、変異原性活性がみられなかったというのは改行されなくてもよいかなと思います。文言のみです。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

同様に石川さと子先生から何か御意見等ありましたらお願いしたいのですが。

○石川さと子専門委員 大きな追加点はございません。19行目の表11の「陽性」と黄色になっているところは、再現性があるということですので、私もそれは陽性で結構だと思います。あとは文言、今、能美先生がおっしゃったとおりにしていただけると、文章自身も曖昧さがなくなるのでとてもよいと思いました。あとは次のページも修正していただいたとおりで結構です。

○山手座長 ありがとうございます。

遺伝毒性試験ですが、お二人の専門の先生から御意見をいただきました。まず表の修正は事務局、よいですね。表11の先ほどの黄色い網かけの陽性に関しましては陽性ということですので。これに関して16～19行まで修正をいただきました。基本的には骨髄細胞染色体の異常誘発試験が報告されているが、相反する結果だったという御意見です。そういう形で捉えられるだろうと。

また、能美先生から今、コメントをいただきましたが、昨年12月に審議いたしましたメトロニダゾールと類似化合物であるということですので似たような結果が出ているということですので。そういう意味で20ページの2行、このような表現になるかという御意見ですが、これは事務局案ですが、このロニダゾールは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。この結論でよろしいですか。

○能美専門委員 はい。

○山手座長 また、文章に関しましては座長預かりという形で、お二人の専門の先生が修文いただけたということですので、よろしく願いいたします。

そのほか、ほかの専門委員の先生方で何か御意見等がありましたらお願いしたいと思います。タンパク質の結合残留物の試験も含めまして何かありましたら。よろしいでしょうか。

それでは、ないようでしたら急性毒性試験からの御説明をよろしく願いいたします。

○福永評価専門官 急性毒性試験ですが、21ページの22行目からになります。LD<sub>50</sub>につきましては表13にお示ししておりまして、経口投与ではマウス、ラット、ウサギで4けたという形でそれほど強い毒性ではないと考えられます。

22ページの2行目からが亜急性毒性試験でございます。

(1)としましてラット、23ページの(2)の試験ではイヌを用いましてそれぞれ行われております。

まずラットの試験でございますが、4行目からありますとおりの13週間の強制経口投与によって行われております。毒性所見につきましては参考でございますが、表14にお示ししております。主に肝臓、精巣への影響が報告されているほか、最低用量の50 mg/kg 体重/日以上で過度の流涎が雄と雌の両方でみられたという結果でございます。各修文につきましては小川先生、山手先生、吉田敏則先生からいただいております。

26行目から事務局というボックスがございます。JECFAではこの試験につきましてはNOAEL、LOAELを設定しておりません。記載されていないという状況でございます。しかし、

各検査項目についての報告があるということから、事務局案としまして 23 行目からありますように、最低用量の 50 mg/kg 体重/日での流涎をもとに LOAEL を 50 mg/kg 体重/日と設定しております。NOAEL を設定するか否かを含めまして御確認いただきますようお願いいたします。

23 ページの 2 行目からがイヌを用いた試験でございます。こちらは 17 週間経口投与によって行われております。各種毒性の所見につきましては参考でございますが、32 行目からあります表 15 にお示ししております。先ほどのラットでみられました肝臓、精巣への影響以外に、心臓あるいは神経系への影響と思われる所見が 50 mg/kg 体重/日以上からみられております。

こちらの試験の修文につきましては、山手先生からいただいております。

30 行目からの事務局からのボックスでございますが、こちらにつきましても JECFA は NOAEL、LOAEL を設定しておりません。記載されていないという状況でございます。先ほどのラットの試験と同様に各検査項目についての報告があるという点から NOAEL 等は設定できるのではないかと事務局では考えまして、NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と設定しております。これにつきましても御確認いただきますようお願いいたします。

24 ページ 4 行目からが (4) のイヌを用いました 2 年間の慢性毒性試験でございます。こちらにつきましては先ほどの亜急性毒性試験でみられた所見がみられておりまして、毒性所見につきましては 25 ページの表 16 に記載しております。高用量で行動過敏、運動失調、痙攣がみられるということでございます。低用量の 10 mg/kg 体重/日以上で一過性ですが、微細振戦がみられたという報告がございます。脳の病理所見としまして 20 mg/kg 体重/日以上で小脳等の影響がみられております。

10 mg/kg 体重/日以上で精巣に対する影響の報告もございます。

こちら修文につきましては 7 行目の訳に関する部分でございますが、吉田敏則先生から修正をいただいております。

14 行目に最初「脱落」と記載していたところにつきましても、吉田敏則先生、山手先生から修正をいただいております。

剖検所見の記載、21 行目の後半につきましても、吉田敏則先生から修正をいただいております。

この試験につきまして、25 ページの 7 行目からの事務局のボックスでございますが、JECFA は、他のラットの試験と合わせて精巣と中枢神経系への影響を基に NOEL を設定しております。後ろに記載しております発がん性試験も同様に複数の試験を組み合わせることで NOAEL の設定をしておりますので、このイヌの試験では、JECFA の NOAEL 等については記載せずに、当専門調査会の NOAEL 等のみの記載とさせていただき、後ほど全般的な慢性毒性に関する NOEL を記載させていただければと考えております。最低用量の 10 mg/kg 体重/日で一過性ですが、微細振戦が報告されていることから、LOAEL を 10 mg/kg 体重/日としております。

13 行目から (2) のマウスを用いた 81 週間の発がん性試験でございます。混餌投与により行われております。

19 行目でございますが、JECFA のレポートに要約の形式で提出されたということが記載されてございまして、その旨を評価書案にも記載しておりました。山手先生からこの文言は不要ではないですかというコメントをいただいたのですが、26 ページ 15 行目の二つ目のボックスに小川先生からコメントをいただいております。JECFA の評価で個々の動物のデータを求めているという点がありますので、要約の形式で提出されていることについては残しておいたほうがよいというコメントでございます。

試験の結果に要約の形式で提出された旨を記載するのは変でございますので、25 ページの 17 行目からありますように、この試験については要約のみが提出されていて、個々の動物のデータはないというようなことを試験の導入のところに記載いたしました。後ほど御確認いただければと思います。

非腫瘍性病変に関するデータでございますが、この試験につきましては体重増加量、摂餌量、生存、一般状態に関しては、影響はないという報告はあるのですが、それ以外に関する報告は特段ございません。腫瘍に関しては、10 mg/kg 体重/日以上で雌雄で肺腫瘍の発生率が増えたという報告がございます。肺腫瘍の結果につきましては 26 ページの表 17 にお示ししております。最高投与量の 20 mg/kg 体重/日で有意な増加という状況でございます。

この試験の発がん性に関する NOEL ですが、JECFA では他の試験でみられた乳腺腫瘍と合わせて設定しております。したがって、JECFA の考え方、3 行目から 5 行目の記載につきましては削除しておりますが、後ほど後ろのほうで記載させていただければと考えております。

本専門調査会の試験の結論としましては、非腫瘍性病変に係る知見については詳細がないということから、NOAEL は設定できないとしております。一方で腫瘍に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定しております。通常、腫瘍に関する NOAEL を設定していないのですが、JECFA で記載があることから、それに合わせるような形で記載しております。このような記載をするか否かについても御審議いただければと考えております。

26 ページの 17 行目からが (3) のラットを用いた 95 週間の慢性毒性/発がん性併合試験でございます。混餌投与により行われております。この試験でございますが、非腫瘍性病変につきましては、特段、大きな影響はないということです。唯一みられた所見が高用量での精巣萎縮で、これについては投与による影響と考えられております。

腫瘍性病変に関するデータにつきましては表 18 にお示ししておりますが、乳腺腫瘍が増えたことが報告されております。この乳腺腫瘍の増加に関しましては 27 ページの 12 行目でございますが、試験に用いた Manor Farm 系のアルビノという系統の乳腺腫瘍の背景データがないということ。それから、20 mg/kg 体重/日投与群で雌の乳腺悪性腫瘍の発生がないということから、実際に乳腺腫瘍について生物学的意義が明確ではないということが報告されております。修文につきましては小川先生、吉田先生、三森先生、山手先生からいただいております。

この試験につきましては JECFA は NOAEL、LOAEL を設定しておりません。17 行目にありますとおり検査項目については報告があることから、非腫瘍性病変に関する NOAEL としまして、精巣萎縮をもとに NOAEL を 20 mg/kg 体重/日と設定しております。また、腫瘍に関する

まとめとしましては、発がん性が示唆されたとしております。

この試験の取り扱いですが、28 行目からのボックスの二つ目にありますが、三森委員からはラットの系統がマイナーであって、なおかつ背景データが不明ということもあるので、この試験を参考データとしたらどうでしょうか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検討いただければと思います。

次に 30 行目から (4) のラットを用いました 104 週間の慢性毒性/発がん性併合試験でございます。投与期間につきましては、少なくとも 104 週間投与したというものでございます。

また、この試験につきましては 28 ページの 5 行目にありますように要約のみが提出ということで、個々の動物のデータはないという状況です。

一般状態に関する報告ですが、最高投与量の 20 mg/kg 体重/日で生存率の有意な低下あるいは 10 mg/kg 体重/日以上で体重増加量の軽度の減少がみられたほか、最高投与量で精巣萎縮が増加したとのことです。

腫瘍性病変につきましては、乳腺腫瘍に関して発生率が増加したという報告でございます。

表 19 に発生数、発生率について記載しておりますが、雄で最高投与量群、雌で 10mg/kg 体重/日投与群で有意な増加という結果でございます。有意差はあるのですが、数的に目立って増えているようにみえないので、ここの発がん性をどう考えるかというところについて御検討いただきたいと思っております。

修文につきましては、吉田敏則先生からいただいております。

この試験のまとめですが、25 行目から記載しておりますが、先ほどの体重増加量の減少が報告されておりますので NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定しております。また、腫瘍に関する NOAEL を御検討いただきたいと思っております。また、乳腺腫瘍に対する NOAEL として 5 mg/kg 体重/日と設定しております。

29 ページ 2 行目から、これら試験の JECFA のまとめを記載しております。JECFA はイヌを用いた慢性毒性試験、ラットを用いた併合試験の 2 試験から、精巣と中枢神経系への影響を基に NOEL を 5 mg/kg 体重/日と設定しております。また、発がん性に関する NOEL を、肺腫瘍と乳腺腫瘍の増加から、5 mg/kg 体重/日と設定しております。

8 行目から対比の形で本専門調査会のまとめとして記載しておりますが、同じように非腫瘍性病変、一般毒性に対する NOAEL として、先ほどのイヌの慢性毒性試験とラットの併合試験でみられた体重増加量の減少、精巣、中枢神経系への影響を基に NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定しております。また、発がん性につきましても同じような形で、雄で 10 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日と設定しておりますが、発がん性の NOAEL については同様に御検討をお願いいたします。

急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性及び発がん性試験につきましてはの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。

それでは、21 ページの急性毒性試験から審議していきたいと思っております。急性毒性試験につきましては特段御意見、コメント等来ていませんので、これでよいかと思っております。

続きまして 22 ページの亜急性毒性試験です。ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験をまず審議したいと思いますが、修文はそれぞれ適切にしているかだと思います。肝臓、精巣に影響があるということ、50 mg/kg 体重/日以上で過度な流涎があったということで LOEL を 50 mg/kg 体重/日に設定するということですが、これに関して LOEL を設定できるかどうかということも含めまして小川先生、何か御意見がありましたらよろしくお願いいたします。

○小川専門委員 こちらのなぜ JECFA が NOEL、LOEL を設定しなかったのかということがよくわからなかったのですが。

○福永評価専門官 JECFA の評価書には記載されておらず、また理由についても述べられておりません。

○小川専門委員 むしろ発がん性のところでは十分な個々のデータがないから設定できないということがきちんと書いてあるのですが、それも含めて十分なデータだと思っていない可能性があるのかなというのが、どちらとも言えなくて困っていたところなのです。

○青山専門委員 少し関連してですが、誠に推測で申しわけございませんが、通常、流涎というものを adverse ととることはほとんどないと私は思っていたのですが、ここで「過度の」流涎と書いてあって、これを adverse ととってよいのか、いわゆる苦味のあるものとか、投与された物質が口の中についたことによる生理的な反応なので、毒性影響ととらないのかという判断ができなかったのも、はっきりどこが NOEL と言っていない理由かなと思って私は評価書を読みまして、そのあたり我々はどう考えればよろしいのでしょうか。皆さんの意見を伺ったほうがよいかと感じておりました。

○山手座長 50 mg/kg 体重/日のところで過度の流涎とありますが、これが一つは毒性のエンドポイントになるか否かという御意見だと思いますが、評価書評価なので記載されていないと思うのですが、「過度の」というところで一つかなりの臨床所見かなというところと、もう一つは、ほかの試験においてこれに類似するあたりの用量でこの所見が出ていないということ踏まえると、苦味云々ではなくてやはり何かあったのかなと私は思っているのですが、小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 流涎につきましては早いものでは 3 週でということなので、初めからではなくて途中からみられるということが神経毒性に関するものの可能性が否めないということと、後ろのほうに記述されている試験で脳に器質的な障害もあるということなので、流涎は毒性ととるのかなというようには思っております。

○山手座長 松尾先生、流涎を毒性という意味でいかがですか。

○松尾専門委員 薬理作用を毒性ととるかからないかというのはいつも話題になるところなのですが、過度ということに関してはとるのが普通かなというイメージでは思っております。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、50 mg/kg 体重/日、何か毒性所見として流涎があるだろうということですが、これを LOEL するか否かということですが、小川先生はほかの試験を含めて十分なデータがなかったということで LOEL の設定もしていないのではないかという、あくまでもこれはスペ

キュレーションでお話されていると思いますが、したがってその LOAEL をどうするか難しいと思うのですが、ほかの先生方で何か、例えば LOAEL を設定すべきだ、この試験はあくまでも独立として行われているし、この専門調査会としては LOAEL としてとってよいのではないかという御意見、あるいはそうでないという御意見があると思います。青山先生、いかがですか。

○青山専門委員 先生方の御意見を伺って私は納得できましたので、LOAEL を設定していただいてよろしいと思います。

○山手座長 難しいところもう一度御意見をお聞きして申しわけないのですが、小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 これより NOAEL が上がるということはむしろないのかなと考え、LOAEL という言い方をすることには、安全サイドにたつという意味合いでいうとよろしいのかなと思っております。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか専門の先生方から。それでは、この専門調査会では、この試験に関して LOAEL をエンドポイントの流涎で設定することで進めさせていただきたいと思います。事務局、それでよいでしょうか。

○福永評価専門官 はい、よろしく願いいたします。

○山手座長 続きまして 23 ページのイヌの 17 週間亜急性毒性試験です。これに関しまして雌雄一緒にした表が載っていますが、中枢神経系の何らかの影響があるということ。心筋・心臓への影響があるということです。これに関しましては 50 mg/kg 体重/日ですね。ここでやはり影響が出ているということで、25 mg/kg 体重/日のところを NOAEL に設定する。これに関しましても JECFA、EMEA では設定していないようですが、この専門調査会ではこの試験の NOAEL を設定できるか否かということも含めて審議していただきたいと思いますが、いかがでしょうか。小川先生、どうでしょうか。

○小川専門委員 先ほどの試験と同じように、どうして JECFA が NOAEL、LOAEL をとらなかったのかというのが明記されていないところが非常に悩ましいところだと思っておりますが、こちらに書かれていることの内容からすれば、NOAEL を 25 mg/kg 体重/日というのが妥当かと考えております。

○山手座長 これも理由は書いていないのですね。わかりました。

先ほどの流れからいくと、この専門調査会ではこの表をみてエンドポイントがある程度わかるかなということを考えれば、NOAEL ということで 25 mg/kg 体重/日を設定できるのかなと私は思いますが、そのほかの専門委員の先生方で御意見等ありましたら。設定できないという御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。それでは、これは NOAEL を 25 mg/kg 体重/日ということで設定したいと思えます。

それでは、24 ページ「6. 慢性毒性及び発がん性試験」です。これに関しまして吉田敏則先生から御修正いただいております。これに関して私は適切に修正していただいているかと思

ますが、小川先生、修文はよろしいですか。

○小川専門委員 はい。

○山手座長 ありがとうございます。

これに関しましても結局、**LOAEL** ですね。中枢神経系の毒性影響が臨床症状としてみられたということで、**NOAEL** ではなくて **LOAEL** を **10 mg/kg** 体重/日に設定できるのではないかと提案がなされておりますが、これに関しまして小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 結構だと思います。

○山手座長 それでは、**10 mg/kg** 体重/日で微細振戦、軽度の脱水、精巢の絶対重量の減少がみられたということで、イヌの試験であることを踏まえ、**10 mg/kg** 体重/日のところを **LOAEL** ということで、この専門調査会では設定したいと思います。

続きまして **25** ページ (2) のマウスの発がん性試験ということです。これに関しましては小川先生から本試験は要約ということ。これは大事なポイントだろうということで御意見をいただいて、私も了解しました。事務局が提案されていますように、導入部分といいますか、イントロのところをそれを記載させていただく。こういう形で小川先生、よろしいでしょうか。

○小川専門委員 はい。

○山手座長 ありがとうございます。

この試験も修文をいただいておりますが、これも適切かなと思います。ただ、問題は **26** ページの **7** 行目から **11** 行目になりますか。肺の腫瘍が出たということで、これに関して **JECFA** は肺腫瘍に対して **NOAEL** を設定しているということです。発がん性試験という名のもと肺腫瘍に対して **NOAEL** を設定するのはいかがなものかという考え方もあると思うのですが、小川先生、いかがですか。

○小川専門委員 **OECD** のガイドラインなどでは一応、発がん性の試験でもできる限り腫瘍に対する **NOAEL** という形で設定するという事は記載されておりますので、できるときはなるべく明記したほうがよいという方向に今はあるのかなと思っておりますが、気持ち的には、この肺の腫瘍発生に関する機序が全くよくわからないなかで、ここで **NOAEL** という言葉を使うことに抵抗があるとしたら、**20 mg/kg** 体重/日で有意な増加がみられたという書き方にしておいたほうが、誤解が少ないのかなというような印象を受けております。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほかの先生方で何か腫瘍に対する **NOAEL** の設定ということに御意見がありましたらお願いしたいのですが、私自身も今、小川先生が言われたものと同じ考えです。この腫瘍のメカニズムがよくわからないということと、腫瘍というのはある閾値が設定できないような遺伝性で、毒性試験で低用量であっても突然出てきてもおかしくないと思うのです。そう思うとここから以上は **NOAEL** ですというのはまだ私自身も抵抗があります。

そういう意味では、この専門調査会では **26** ページの **10** 行目の肺腫瘍に対する **NOAEL**、**10 mg/kg** 体重/日ということですが、これは削除しておくのがよいかなと思うのですが、他の先生方で何か御意見がありましたらお願いいたします。ないようでしたらそれは削除という形にし、

20 mg/kg 体重/日では肺腫瘍の有意な増加があった。小川先生、この後の発がん性が示唆されたという文章はいかがでしょうか。

○小川専門委員 こちらは残さざるをえないかなと思います。その機序がわからないが、発がん性があったということを示唆することは、事実として述べてもよろしいかなと思います。

○山手座長 ほかの試験も含めて何か肺腫瘍を、メカニズムはわかりませんが、何か誘発するということは伺えるかなと。伺えるというところを示唆されたということで残してもよいかなと私は思いますが、いかがでしょうか。ほかの委員の先生方で御意見等がありましたらお願いいたします。

○舞田専門委員 この有意差の検定というのは、検定の方法は何か記載があるのでしょうか。

○福永評価専門官 記載については JECFA 評価書に報告はございません。

○舞田専門委員 投与量が多くなるに従って発生率という数字だけをみると用量に依存して高くなっているようにみえるのですが、20 mg/kg 体重/日の有意差というのが単純に対照群と比較しての有意差なのかということできくと、その統計処理の仕方がはっきりしないと、ここの有意差の持っている意味というのが果たしてあるのかなという気もしないでもないのです。

○山手座長 記載がないということなのですね。統計学的な評価方法に関しては、これはみた感じではフィッシャーの直接確率ですかね。そういう意味では、ある意味では用量依存性などをみないといけないのですが、評価はできるかなとは思っているのですが。

○舞田専門委員 単純にカイ二乗検定とかフィッシャーの直接確率法みたいな方法で、有意差があるかないかということでの評価だと思いますので、この数字を使って統計処理をやり直してということが許されるのであれば、その統計処理をやり直してもよいのかなという気もするのです。

○山手座長 評価書評価の場合はどうでしたか。こちらの専門調査会で別個やり直すということは過去にはなかったですね。

○福永評価専門官 ないです。

○山手座長 わかりました。少し御理解いただいて、評価書評価というどうしても限られたデータになるかと思いますが、提示される表で評価したいと思うのですが。

それでは、この 81 週間マウス発がん性試験に関しましては、先ほどのような形で発がん性が示唆されたというところで評価したいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、26 ページ下、(3) のラットの 95 週間慢性毒性/発がん性併合試験です。これも修文をいただいています。この修文は適切かなと私は思います。最終的には NOAEL を雄の精巣萎縮で 20 mg/kg 体重/日で設定したということですが、これに関しましては慢性毒性ということも含めて、発がんの有無のほかの所見でエンドポイントがとれているということを含めれば可能かなと私は思いますが、小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 結構かと思いますが。こちらに関しても乳腺腫瘍が例えば、次の試験もそうだと思うのですが、下垂体など、他のホルモンの影響とかいうものがわからないので、この形で残すのが適切ではないかなと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、NOAELは20 mg/kg 体重/日で設定するというので進めたいと思うのですが、ただ、これに関しましては27ページの28行のところに三森先生からラットの系統がマイナーしかも背景データが不明ということで参考データとしたらどうかということと、それを含めて27ページの19行にある全投与群の雌に良性の乳腺腫瘍の発がん性が示唆された。この表現が適切か否かという、この点に関しましては小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 先ほど少しふれましたが、機序がわからないのでこの形で残さざるを得ないだろうと思っております。

表18の投与量が、40 mg/kg 体重/日の雄のところはパーセントだけの記載になっておりますので、数字を入れていただけるようお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

といいますと、小川先生は他の試験を含めて乳腺腫瘍はメカニズムがわからないまでも、誘発されているというお考えで、この試験に関しては特に参考データとしなくてもよいということでもよろしいでしょうか。

○小川専門委員 こちらはほとんど使わないマイナーな動物ですので、参考データという形にするのはそんなに問題はないかなと思っはいるのですが、そうすると前の試験の動物はどうなるのかなというは少し気になるころではあります。マウスのこの系統というは私自身は使ったことはないで存じませんが、マウスの系統によつては肺腫瘍についても自然発生が結構多いとすると、もとに戻るようで非常に申しわけないのですが、81週のマウスの試験も同じ意味では気になるころではあります。

○山手座長 ありがとうございます。

系統という意味ではマウスのAlderly Park系やラットのManor Farm系というは確かにあまり聞き慣れた系統ではないと私も思いますが、このラットだけを特異なマイナーな系統で参考資料とすると、マウスのほうもそれも含めた評価をしなければいけないという御意見だと思ふのです。そういう意味ではこのまま残しておくという方法でも私はよいかと思ふのですが、いかがでしょうか。マイナーであります、そういう意味では27ページの19行のところで、雌の良性の乳腺腫瘍の増加がみられたことから発がん性が示唆されたという文章は残してもよいかと思ふます。確かに表18をみますと増えていますので、この専門調査会では背景データがないのでという議論は一応してきたかなと思ふますが、よろしいでしょうか。他の先生方で何か御意見等ありましたらお願いいたします。ラットの95週の試験については、三森先生から御意見いただいておりますが、このまま残すという形で進めさせていただきたいと思ふます。またNOAELも精巣萎縮ということで20 mg/kg 体重/日で設定するというので進めたいと思ふます。

青山先生、お願いいたします。

○青山専門委員 一点だけ。27ページの3行目以下の記述ですが、実はその前の26ページの最後の一文を小川先生が削除して下さって、私もここは削除でよいと思つたのですが、同時

に「投与の試験の後半では」という言葉がなくなってしまったので、このまま読むと 52 週間で何も毒性学的所見がなかったのに、突然 40 mg/kg 体重/日で精巣萎縮が出たと、経時的な関係がわからなくなってしまっていますので、3 行目の前に「52 週以降の観察では」などを入れていただいて、恐らくこの 3、4 行目と 5 行目は改行しないで続けてしまえば読みやすくなるかなと思いますが、いかがでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、事務局よろしくお願いいたします。その修文を作っていただいて、また私たちのほうに回していただければ確認したいと思いますので、座長預かりということで文言は進めたいと思います。

27 ページ 30 行、(4) のラットの 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験です。これに関しましてもやはりラットで乳腺腫瘍、特にラットで多い線維腺腫、良性ですけれども増えている。このメカニズムについては残念ながらこの記載だけではわかりません。7 行目のところ、その前の修文に関しては、これも小川先生から 5 行目のところ、要約というところを記載したらということで、これも私どもも同意いたします。

29 行になります。乳腺腫瘍に対する NOAEL が 5 mg/kg 体重/日であったということですが、これに関しましても先ほどの流れからしますと、この表現は無理かなという気もいたしますが、小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 他のものと整合性を合わせた形で結構かと思います。削除でよろしいかと思えます。

○山手座長 この試験に関しまして、今の乳腺腫瘍の NOAEL ということも含めて何か他の先生方から御意見あるいは審議すべきことがありましたら、御提案よろしくお願いいたします。よろしいでしょうか。

この試験に関しては、乳腺の発がん性をどう考えるかという事務局からの提案がありましたね。乳腺腫瘍が確かに有意差はついていますが、これが本当に発がん性があるか、あるいは乳腺腫瘍が増えているかについて審議してくださいという御意見だと思うのですが、これをみる限りでは非常に対照群も多いので微妙なところがありますが、小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 対照群がかなり多いので、非常に微妙なところで有意差がついているのだなという気はするのですが、何分、十分なデータも得られていないということですので、今の形で残すのが適切であると考えます。

○山手座長 ありがとうございます。

他の試験を含めると乳腺への何らかの発がん性が示唆されていますので、対照群でもかなりの乳腺腫瘍が出ていますが、それよりも統計学的に増えている。このあたりは舞田先生、統計検定のことを気になされると思いますが、この表からすれば増えていると考えてもよいかなと思います。そういう意味では 28 ページの 28 行のところ、発がん性、乳腺の線維腺腫の増加が認められ、発がん性が示唆された。これはこのまま残したいと思いますが、いかがでしょうか。

○青山専門委員 一つだけまた文言で、27 ページの最後の 31 行でラットの系統名なのですが、

実は生殖発生毒性のところでは CD というのはチャールズ・リバーの SD の商標名なので、SD にしませんかと提案したので、もしよろしければ統一性を持って SD でいかがでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。

これ以外の審議剤も含めて SD で統一されていますね。ありがとうございます。

29 ページの 2 行から 14 行、ここに JECFA の意見を対峙する形でここに書いてありますが、整合性という意味では、結局のところ発がん性は示唆されたが、この NOAEL の設定のところは除くということになるかと思えます。そこを含めて事務局で一度文章を練っていただいて、またこちらのほうに提案していただければ座長預かりという形で進めたいと思います。よいでしょうか。

○福永評価専門官 わかりました。修正しまして御提案させていただきます。

○山手座長 それでは、続きまして生殖発生毒性試験の御説明をよろしく願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、机上配付資料 1 を御用意いただけますようお願いいたします。

同じくページを 29 と振っております。このページ数から御説明させていただきます。

16 行目から 7. 生殖発生毒性試験です。一つ目がラットの 3 世代繁殖試験でございます。当初 2 世代と事務局案では記載しておりましたが、青山先生から 3 世代のほうが正しいのではないかと御指摘をいただき、修正いたしました。また、試験の構成につきましても修正をいただいているところでございます。

この試験の結果でございますが、25 行目からありますように、母動物につきましては行動、外観、体重、平均摂餌量に変化はないということでございます。また、3 世代にわたる繁殖期においても受胎能、妊娠期間、生存率、ほ育率といったような指標にも影響はない、差はないという結果でございます。

出生時の児動物の体重につきましては、影響はないということが 30 行目に記載されております。最高用量群で同腹児数の有意な減少がみられております。中用量の 0.04% でもやや減少ということでございますが、統計学的に有意な差はないという結果でございます。

30 ページの 1 行目でございます。こちらの同腹児数が減少したということで、離乳時の平均体重は 0.04% 以上投与群で大きくなったということが報告されております。また、いずれの投与群の児動物 F<sub>3b</sub> ですが、こちらにつきましても肉眼的、病理組織学的変化はないということでございます。

1 行目にあります 0.04% 以上というところに色をつけさせていただいております。渡邊先生から、原文と違っているという御指摘をいただいております。原文では脚注にありますように“40 and 60mg/kg bw/day”とあるのですが、この 40 mg/kg 体重/日に当たる投与量がこの試験の用量設定ではございません。恐らく用量の高い 2 用量を指しているのだらうと事務局で考えておまして、0.04% 以上という形で記載させていただきました。この脚注のような対応でよろしいか御検討いただければと考えております。

この試験におきます NOAEL 等につきましては、10 行目の「事務局より」とありますボックスをご覧いただきたいのですが、JECFA は NOAEL、LOAEL を設定しておりません。この

理由についても説明がない状況でございます。ただ、各検査項目について報告がございますので、NOAEL等の設定はできるのではないかとということで、5行目からありますとおりNOAELの設定をしております。母動物に関しましては最高用量0.089%、児動物につきましては最高用量で同腹児数の有意な減少があったという点で0.04%と設定しております。

5行目と6行目に修正をいただいているのですが、青山先生からこちらにつきまして雄の親動物を観察しているのではないかとコメントをいただいております。一方、渡邊先生からは母動物しかデータからは確認できないので、このまま母動物の表現がいいのではないかとコメントをいただいております。こちらはどのような表現のほうが適切か御検討いただければと考えております。

NOAEL等の設定に関しましては、これでよいのではないのでしょうかというコメントを青山先生と渡邊先生からいただいております。ただ、9行目からの生殖毒性及び催奇形性はみられなかったというところに関しましては、生殖毒性に関し同腹児数の有意な低下というものが悪影響と判断するのであれば、生殖毒性があるということでこの記載はできないということで削除という修正をいただいております。

(2)としまして、12行目からがマウスを用いました発生毒性試験でございます。結果でございますが、最高用量の200 mg/kg 体重/日で母動物の平均体重増加量が有意に低下しております。また、19行目になります。着床数、平均胎児数につきましても高用量のほうでやや低下しております。外表検査、内臓検査、骨格検査では奇形の誘発はないという結果でございます。

最高用量の投与群で内臓奇形が4種類みられるということですが、同じ胎児でみられたということで自然発生という判断がなされております。

この試験の結果のまとめでございますが、27行目から次のページにまたがって記載しておりますが、母動物につきましては体重増加量の低下、着床数、生存胎児数の軽度の減少からNOAELを設定しております。また、胎児に関しましては最高用量の200 mg/kg 体重/日をNOAELに設定しております。催奇形性はみられなかったとしております。

このNOAEL等の設定のまとめなのですが、6行目からのボックスにありますとおり、JECFAではNOAEL、LOAELを設定していない、記載されていないという状況でございます。また、記載されていない理由についてもないという状況でございます。

こちらの1行目にあります着床数、生存胎児数の軽度の減少は削除を青山先生からいただいております。この削除に関しましては6行目からのボックスの二つ目でございますが、これは偶発的な変化と推測されるというようなことで御指摘をいただいているところでございます。NOAEL、LOAEL等の設定につきまして、渡邊先生からは事務局案に同意いたしますといただいております。

31ページの8行目からが(3)のラットを用いました発生毒性試験でございます。結果でございますが、こちら2試験行われて報告されております。14行目からでございますが、吸収胚数が高用量群で、試験1ではわずかですが有意な増加ということでございますが、試験2では

それはみられないという結果でございます。

17 行目にありますが、100 mg/kg 体重/日以上で一腹当たりの平均胎児体重が減少したというところでございます。母動物の体重増加量につきましても 100 mg/kg 体重/日投与群で、試験 1 ではわずかに、あるいは有意な低下ではないが、試験 2 においては有意な低下がみられております。こちらの 19 行目の修正なのですが、青山先生と渡邊先生のお二人からいただいておまして、原文には“non significantly”とありますことから、原文を忠実に訳した形で、「有意な低下でないが」と修正させていただければと考えております。

また、母動物の平均体重増加量に関しましては 150、200 mg/kg 体重/日でも有意に低下している状況でございます。

試験 1 では外表検査等が報告されておまして、100 mg/kg 体重/日以上で頭部の奇形が報告されております。

対照群と最高用量群、それから、100 mg/kg 体重/日でみられた奇形を持った胎児に関して内臓、骨格検査を行っておりますが、催奇形性の証拠となるような新たな所見はないという結果でございます。ただ、最高用量では胸骨分節の未骨化あるいは頭頂骨間といった骨の不完全骨化という骨格変異が増えたという報告でございます。

もう一つの試験 2 の結果でございますが、おめくりいただきまして 32 ページになります。2 行目にありますが、外表検査では奇形の誘発はないということ。それから、内臓検査でも奇形の誘発はないという結果でございます。高用量群で 11 種類の奇形がみられたということでございますが、外表奇形を有する同一個体でみられたということで、自然発生という判断がなされております。また、最高用量群では骨格変異等の発生率の増加がみられたと報告されております。

こちらの試験につきましても 17 行目のボックスに記載しておりますが、JECFA では NOAEL、LOAEL を設定しておりません。その理由についても記載がない状況でございます。ただ、この試験につきましても NOAEL 等の設定はできるのではないかと事務局では考えておまして、この 2 試験を合わせた形での NOAEL を母動物、胎児に関して設定しております。催奇形性に関してはみられないという結果にしております。

この母動物の体重増加量の低下について、青山先生から投与量の修正をいただいているところでございます。この NOAEL 等に関しまして渡邊先生も同意いたしますというコメントをいただいております。

19 行目から (4) のウサギを用いました発生毒性試験でございます。こちらも 2 試験行われていまして、合わせた形で結果が報告されております。投与に起因する奇形の誘発あるいは胚毒性、胎児毒性は観察されなかったということでございますが、最高用量で母動物の体重増加量、胎児の平均体重が有意な低下をしたということでございます。

28 行目にありますが、最高用量で心臓あるいは大血管系の奇形があったということですが、ウサギの場合にはこういうものが自然発生することが知られているということ。それから、他の対照群、同じウサギの対照群でその出現率が今回の最高用量群と比べて増えてはいないとい

うことから、投与に関連していないという判断がなされております。

この試験の NOAEL 等の設定でございますが、JECFA 等では行っておりません。事務局としては NOAEL 等の設定できるのではないかと考えまして、33 ページの 2 行目からありますとおり、母動物、胎児に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定しております。催奇形性はみられなかったという結論にしております。こちらにつきまして青山先生、渡邊先生から同意するというコメントをいただいております。

最終的な食品健康影響評価まで説明させていただければと思います。資料 3 に戻っていただき、33 ページをお願いいたします。33 行目に食品健康影響評価として事務局案をお示ししております。35 行目から 34 ページの 7 行目までが遺伝毒性の内容となっております。先ほど修文をいただいておりますので、その修文を反映するような形にさせていただきたいと思いますが、34 ページの 5 行目の中ほどからありますとおり、「食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ロニダゾールは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。

8 行目から 11 行目について、発がん性について記載しておりますが、11 行目にありますとおり、このロニダゾールの発がん性が示唆されるというところで、その発がんメカニズムが解明されていない。遺伝毒性と発がん性の関連性も不明であるといった点から、現時点で評価した知見からは、このロニダゾールの発がん性に閾値が存在するかどうかについても判断できないと記載しております。これらのことから 15 行目にありますが、ロニダゾールにつきましては ADI を設定することは適当でないとしております。

17 行目から寺岡先生からコメントをいただいております。現時点の食品健康影響評価に賛成いたしますというコメントでございます。また、当初の事務局案ではマウスを用いた優性致死と小核試験の結果について触れておりませんでしたので、それを入れたほうがよりわかりやすいのではないですかというコメントをいただきましたので、34 ページ 2 行目のように修正しております。

説明は以上です。御審議を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、机上配布資料 1 の 29 ページになりますが、生殖発生毒性試験から審議していきたいと思っております。

まず(1)は 3 世代繁殖試験という修文をいただいております。この修文に関しましては、これに加えてさらに追加のコメント等、何か渡邊先生、青山先生からあるのでしょうか。この修文は適切にされていると思っておりますので、よろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 これで結構です。

○山手座長 わかりました。

それでは、いくつかは審議すべき点があるのですが、一つは 30 ページの 1 行目のところ、黄色い網かけに渡邊先生からコメントをいただいておりますが、結局この脚注でよろしいでしょうかということですが、先生いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 ご説明のとおりで、多分、用量設定は 30 mg/kg 体重/日と 60 mg/kg 体重/日であったと思います。原文が間違っておりますので、この記載と脚注があれば十分に御理解いただけたと思います。これで結構です。

○山手座長 ありがとうございます。

何か青山先生から黄色い網かけに関しては、これで結構でしょうか。

○青山専門委員 はい。

○山手座長 それでは、次に 5 行目から 6 行目のところで試験の内容ですが、これは雄の父親をみているのではないかということで、青山先生のほうが親動物ですね。それで実際データとしては母動物しかないのではというのが渡邊先生の御意見だと思うのですが、これはいかがいたしましょうか。

渡邊先生、お願いいたします。

○渡邊専門委員 原文を厳密に読めば、母動物のみになると思いますが、この種の実験では、もちろん雄の動物も実施しているので、親動物として良いと思います。

○山手座長 青山先生、お願いいたします。

○青山専門委員 もともと雄 10 匹と雌 20 匹でスタートして、餌に混ぜて 3 世代暴露しているわけですから、雄も絶対に暴露を受けているわけで、文章としては雌に異常はなかったという一文が確かに JECFA に出てきますが、雄について何も記載がないということは、雄に毒性がなかったということだろうと私は読みました。

もう一つは、一般毒性試験で精巣に強い影響が出ておりますので、繁殖試験でももし雄に異常があればそういうことはみないはずはないわけで、それについて何も述べていないということは、毒性はなかったというか、前の一般毒性との整合性も考えると、雄にも異常はなかったという意味合いの言葉のほうがよいのではないかと思います、雄の記載がないので親動物と柔らかく書いたつもりですが、渡邊先生いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 これで結構です。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、親動物という形で修文は進めたいと思います。

続きまして、結局のところ NOAEL の設定ですが、JECFA では行っていない。両先生ともこれを設定するのには問題ないという御意見かと思いますが、これはこれでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 はい、結構です。

○山手座長 それでは、続きましてマウスの発生毒性試験ということで、これに関しましても適切な修文をいただいているかと思います。ただ、31 ページの 1 行目のところ、着床数と生存胎児数の軽度の減少。これをどう捉えるかというところで青山先生から偶発所見と捉えてよいのではないかという御意見です。これにつきまして追加のコメント等ありましたらお願いいたします。

○青山専門委員 通常の発生毒性試験ですと、妊娠 6 日から被験物質の投与をします。ラット

であっても妊娠 6 日は既に着床が成立していますし、マウスは 0.5 日ぐらい早いので、被験物質の投与を開始した時点では着床が起こっているはずですが、起こったものがマイナスになるということは考えにくいので、通常は偶発所見ととるのが普通だと思います。それでここは被験物質の投与に関連して低下したとは書かないほうがよろしいのではないかとというのが私の意見です。

もう一つだけ。確認しようと思うと、実は黄体数を数えてあれば排卵はしていたのに着床数が少なかったから、本当にぎりぎりのところで何かあったかもしれないと議論できると思うのですが、残念ながら黄体数が数えられていないので、初めから排卵数が少なかったととるのが自然かなと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

渡邊先生、いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 今の御説明のとおり、この減少がどのような要因で起きているか明確ではありませんので、削除ということで結構です。

○山手座長 ありがとうございます。

では、これは削除ということと、NOAEL の設定に関しましても同意していただいているという御理解をさせていただきます。問題ないでしょうか。

○青山専門委員 はい。

○山手座長 お願いいたします。

それでは、続きまして（3）ラットの発生毒性試験になります。ここは修文に関しては適切になさっていただいていると思いますので、これで進めさせていただくということ。一点、19 行のところ「僅かに」「有意な低下でないが」ですが、これは事務局から原文が“non significantly”ということなので、青山先生、御了解よろしくお願いいたします。

試験に関しましては 32 ページになりますが、試験 1 と 2 を合わせた形での NOAEL の設定ということで、12～15 行に記載されていますが、これに関しまして問題あるいは追加の御意見等、何かありますでしょうか。よろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 結構です。

○山手座長 ありがとうございます。

続きましてウサギの発生毒性試験に関しまして、これも適切な修文をいただいているということと、33 ページのところですが、NOAEL の設定を了承していただいたということで、渡邊先生、青山先生、よろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 結構です。

○山手座長 今の机上配布の生殖発生毒性試験に関しまして、そのほかの先生方から何か御意見あるいは審議すべきことがあれば御提案いただきたいのですが、よろしいでしょうか。

渡邊先生、お願いいたします。

○渡邊専門委員 被験物質の投与量の記載について、事務局に確認をしたいのですが、最初の 3 世代試験では、混餌濃度としてパーセントと括弧内に相当量で記載されています。しかし、

混餌濃度パーセントでは、読んでいる時に相当量への換算が必要になってきます。そこで、他との整合性があるかと思いますが、相当量で記載することはできないのでしょうか。このほうが読んでいて理解はしやすいと思います。

○福永評価専門官 以前修正した相当量で記載していたことがあったので、そういうことはできるかと思います。括弧を入れるなり、あるいは換算値で記載するなり対応をさせていただければと思います。

○渡邊専門委員 相当量で記載していただいた方が良いと思います。

○福永評価専門官 はい。検討させていただきます。

○山手座長 よろしく願いいたします。

それでは、もとの資料 3 に戻りまして 33 ページのところの食品健康影響評価になります。これに関しまして JECFA あるいは EMEA のこれまでの経過については説明がありました。それでこの専門調査会の食品健康影響評価ですが、33 ページの 33 行の 2. になりますが、ここに事務局から提案されています。特に 34 ページの上のあたり、ここの遺伝毒性試験に関しましては先ほど大方の先生方から御意見をいただきました。それに従って修文をするということです。それでよろしいでしょうか。能美先生、お願いいたします。

○能美専門委員 それで結構かと思います。先ほど申し上げたような形で *in vivo* の試験の結果が出ていますが、その結果が相反していることから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文章でよいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

石川先生、お願いいたします。

○石川さと子専門委員 3 行目の「はっきりとしないが再現性のある」というところは、先程の能美先生の御修正に合わせていただければよいかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、事務局、よろしく願いいたします。

それと、8 行以降になりますが、要するに発がん性試験において良性、悪性の肺腫瘍があったということですが、これは 9 行のところの「良性及び悪性の肺腫瘍並びに肺腺腫及び癌」の「並びに肺腺腫及び癌」というのは要らないですね。それがそれぞれ 10 及び 20 mg/kg 体重/日で増えたということ。閾値の設定も存在するか不明である。メカニズムはわからない。この記載に関しまして小川先生、何かありますでしょうか。

○小川専門委員 こちらで結構だと思います。

○山手座長 「以上のことから」という 15 行になりますが、このロニダゾールの食品健康影響評価については、ADI を設定することは適当でないと考えられるという結論になるかと思いますが、これに関しまして専門委員の先生方から全ての試験を含めまして御意見等いただければと思いますが、いかがでしょうか。石川さと子先生、お願いいたします。

○石川さと子委員 戻ってしまって、表現の話で申しわけないのですが、17 ページになります。17~18 ページに結合残留物の生成メカニズム試験というものが 19 行目以降にあるのですが、

20 行目の「共有結合系のラット肝マイクロソームを用いて」というのが、非常にわかりにくいので、本文をみますと共有結合という言葉は特にそのようなマイクロソームを説明しているものではないと思います。御提案として、「ラット肝マイクロソームを用いて *in vitro* における結合残留物生成のメカニズムが調べられた」としていただくと、それ以下につながっていくと思います。

それに引き続いて 18 ページ、次のページの c. になりますが、このままでもよいのですが、タンパク質の非特異的なアルキル化の主な標的はシステインのチオール基である。それから d. の部分の 4 行目で 4 位炭素の水素というものは、この炭素は要らなくて「4 位の水素を失っていた」で十分だと思います。

5 行目ですが、これも「システインのチオール残基への付加は」というように「の」を入れていただくとわかりやすいのと、最後 7 行目から 8 行目にかけてなのですが、ヒドロキシルアミン誘導体というのは置換基そのものではありませんので、ヒドロキシルアミン誘導体が活性体として共有結合に関与することが示唆されたというようにしていただくと、恐らく読んだ方が、より内容を理解できるかと思いますので、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。

事務局、よいでしょうか。

○山添委員 石川先生、もう一つ、今のところでヒドロキシルアミンと言うとよくわからないので、N にして。

○石川さと子専門委員 そうですね。ヒドロキシルアミン誘導体というのが違いますね。

○山添委員 ヒドロキシルアミンと言うと NHOH なのだけれども、ここのところは N-ヒドロキシルアミンなのです。

○石川さと子専門委員 はい、そうです。

○山添委員 NH<sub>2</sub> と OH を持っている物質も、「ヒドロキシルアミン」と炭素が間にあっても言うてしまうので、化合物を特定するには「N」を入れたほうがよいと思うのです。

○石川さと子専門委員 「N」を入れていただくということで結構です。

○山手座長 では事務局、そういうことで修文よろしく願いいたします。

そのほか審議し忘れたようなこととかありましたら、あるいは修文でも結構ですが。舞田先生、お願いいたします。

○舞田専門委員 20 ページの 14 行目なのですが、変異原性活性が 10 倍減少するというのは何か日本語的におかしいのではないかと思うのです。10 分の 1 に低下したとかいう表現でないとおかしいのではないかと思います。

それから、相対値の表示の仕方として、パーセントという表示の仕方はあるのかなという気がするのです。ロニダゾールを 100 としたときの相対値は 10 だという話ではないかと思うのですが。

○山手座長 そうですね。ありがとうございます。このあたり修文をもう一度事務局で練っていただいて、関係する先生方にもう一度御意見を、座長預かりという形で修文を進めていき

いと思いますので、よろしいでしょうか。

そのほか何かありましたら。ないようですので、このロニダゾールにつきましては ADI の設定は適切でないということで審議を終わりたいと思います。

それでは、事務局のほうよろしくお願ひいたします。

○福永評価専門官 わかりました。先ほどいただきました内容等につきましては、座長に相談させていただきながら修正をさせていただきまして、また、関係する先生方にも御確認いただきたいと思ひます。

本案につきましては委員会に報告後、意見、情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思ひますので、よろしくお願ひいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

次にもう一剂、ジミナゼンがありますけれども、強行になります、5 分だけ休憩させていただいて、あの時計で 10 分からスタートしたいと思ひます。よろしいでしょうか。よろしくお願ひいたします。

(休 憩)

○山手座長 強行で 5 分しか休憩できませんでしたが、おそろいですので、続きましてジミナゼン資料の説明を事務局からよろしくお願ひいたします。

○関口課長補佐 それでは、資料 4、それから机上配布資料 2 を御用意いただきたいと思ひます。動物用医薬品ジミナゼンの評価書(案)でございます。

資料 4 の 3 ページ、審議の経緯がございますが、本剤につきましては、こちらにございますように一昨年の 4 月、本専門調査会で一度御審議をいただいております。こちらで代謝物等を含めた本物質について遺伝毒性の懸念があるということで、継続審議とされたものでございます。本日につきましては時間もございませんので、前回ご指摘いただいた箇所を中心に御説明させていただければと思っております。

6 ページの 22 行目からの目的と使用状況について簡単に御説明させていただきます。

ジミナゼンにつきましては、熱帯諸国の動物のトリパノソーマ症あるいはバベシア症の治療ということで、抗原虫剤として用いられているものでございます。作用機序といたしましては原虫の嫌氣的解糖の阻害のほかに、原虫が持っている kinetoplast という DNA、ミトコンドリアの DNA に作用して複製を阻害する機序があるということが報告されているものでございます。こちらの運動核質 kinetoplast については脚注に説明を追記させていただいております。

29 行目からありますとおり、日本では牛のバベシア症あるいはタイレリア症といったような放牧時にダニが媒介する小型ピロプラズマの原虫病の治療薬ということで、筋肉注射剤が承認されて使用されているものでございます。ヒト用の医薬品としてはないものでございまして、次のページでございますが、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されているということで、厚生労働省から残留基準値の見直しについて評価要請されているものでございます。

8 ページ目から安全性に関する知見の概要がございます。本評価書については JECFA の評価書等をもとに作成しているものでございます。

薬物動態試験でございますが、こちらについては審議済みということで省略させていただきますが、(3) のウサギの筋肉内注射の試験のところで単位の修正を行っておりますので、御確認いただければと思います。

9 ページ、(6) の牛の臨床投与経路でございます、筋肉内注射での薬物動態試験でございます。こちらのほうで代謝物について記載をしております、18 行目からでございますが、子牛の尿中で二つの代謝物、p-aminobenzamidine が 22%、p-aminobenzamide が 4%ほど検出され、残りは親化合物で 74%検出されております。尿中から 80%排出されております。

10 ページの 5 行目からございますとおり、牛においてはジミナゼンはヘモグロビンなどの血液タンパク質と不可逆的に結合すると考えられたということも記載させていただいております。

19 行目から残留試験でございますが、こちらにつきましては単位等の修正が行われておりますので、こちらも御確認いただければと思っております。

12 ページの 33 行目から遺伝毒性試験ということで、こちらは本日御審議をお願いしたい部分でございます。

次のページに表 5 ということで *in vitro* の試験、表 6 ということで *in vivo* の試験をまとめております。前回の御審議の際には JECFA でこちらの剤については既に ADI が設定されているということで、JECFA の評価書で記載されております表 5 の復帰突然変異試験、前進突然変異試験という黒い字で記載しております試験、それから、表 6 の *in vivo* のマウス骨髄の小核試験の 3 種類の試験について御提示させていただきまして、御審議をお願いしておりました。その後、こちらの表 5 につきましては色つきの文字で追加させていただきます誘発性呼吸欠損突然変異試験、遺伝子突然変異試験、それから、マウスリンフォーマ細胞を用いた小核試験とか染色体異常試験、コメットアッセイについて追加を記載させていただいております。誘発性呼吸欠損突然変異試験とリンフォーマの小核試験、ヒトリンパ球の染色体異常試験については陽性。遺伝子突然変異試験とコメットアッセイについては陰性という結果になってございます。

前回の審議の際には、最初申し上げた三つの試験の結果から、見え消しで 12 行目から記載しておりますとおり、*in vivo* 及び *in vitro* の遺伝毒性の試験の結果がいずれも陰性であることから、ジミナゼンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという記載をさせていただきます、御提示をさせていただきます。

これにつきまして前回の審議の際に、能美先生から御指摘をいただいております。そちらがこちらの 15 行目以下のボックスに記載されている内容でございますけれども、先ほど尿中から出てくると申し上げた代謝物 p-aminobenzamidine と p-aminobenzamide については芳香族アミンということで、S9 の存在下、代謝活性化された場合には変異原性を示す可能性があるのではないか。しかし、芳香族アミンについては一般的に肝臓で代謝されて生成されるので、こちらの表 6 にございますマウス骨髄の小核試験で代謝物が骨髄まで到達せずに陰性となっている可能性があるのではないかという御指摘をいただいております。

また、ジミナゼンにつきましては先ほど申し上げたとおり、原虫の kinetoplast という DNA に作用するというような機序を持っておりますが、こちらの kinetoplast の複製を阻害することがあるということで、細菌とかほ乳類の DNA にも作用する可能性があるのではないかと、御指摘をいただいております。

それに伴いまして、JECFA でどのようなデータに基づいて審議されたのかという詳細を確認したいという御指摘をいただいております。こちらにつきましてはリスク管理機関に確認したところ、JECFA に提出した資料というのが入手できないということでございました。そこで 14 ページの上のほうのボックスに続きますが、特に検出率が高かった p-aminobenzamide については、遺伝毒性に関する知見を入手できませんでしたという旨を御連絡させていただいたところ、能美先生からは、これらの 2 種類の代謝物についてはデータがないため、遺伝毒性の有無について判断できないとの御回答をいただいております。

こちらの代謝物につきましては、動物体内での蓄積性等から安全性に関することがクリアできないということで事務局内で検討いたしまして、薬物動態御担当の先生方にご相談をさせていただいております。

こちらにつきましては、またページを戻っていただいて申しわけないですが、9 ページをお願いいたします。(6)の牛の薬物動態試験でございますが、20 行目以下のところに先ほどの代謝物に関する指摘事項を記載させていただいております、10 ページのボックスの、構造式の下の部分でございますが、事務局からとして尿中代謝物でございますこれら 2 種類の代謝物の分配係数が、それぞれ-0.5 と-0.4 ということで、いずれも水溶性が高いので、速やかに体外に排出されるということが考えられるのではないかと思います、いかがでしょうかという御相談をさせていただいております。

当時、本専門調査会の専門委員でございました頭金先生からでございますが、確かに水溶性が高いので尿中へ排泄されやすいと思います。ただ、速やかに体外へ排出されるという表現には何らかの半減期に関するデータが必要ではないかと思っておりますということで、そこで「水溶性が高いので、尿中へ排泄されやすいと考えられた」ではいかがでしょうかという御意見をいただいております。

山崎先生からは、先ほど申し上げたとおり 10 ページ目の 5 行目からあるような血液タンパク等の不可逆的な結合性という親化合物の蓄積性について、直接つながるような記載が既にあるということで、やむを得ずの案として化学物質の構造式を書いて分解率を計算いたしまして、フリーサイトで血漿タンパクの非結合率を計算しましたということで御修文をいただき、取り扱いについて座長に御一任いたしますという御意見をいただいております。

それに基づく文章の案が 9 ページのボックスで示しております。まず 21 行目の下のところの頭金先生の案でございますが、代謝物の p-aminobenzamidine 及び p-aminobenzamide の分配係数は小さく、いずれも水溶性が高いことから、これは尿中に排泄されやすいと考えられたとの記載の案をいただいております。

山崎先生からは、代謝物の p-aminobenzamidine 及び p-aminobenzamide の分配係数は-0.48

及び0.25、予測血漿タンパク非結合率は0.83及び0.80と算出され、やや水溶性を示すこれらの代謝物の生体内への蓄積を強く示唆する根拠は少ないと考えられたというような記載の案文をいただいております。こちらについては、どちらかの案の記載で差し支えないかということと、先ほどの遺伝毒性の関係から、このような記載を入れる必要があるかどうかということについて御審議いただければと考えております。

14 ページに戻っていただきまして、14 ページのボックスでございます。こちらの②についてでございます。kinetoplast への作用ということでございますが、こちらも事務局より能美先生に御連絡させていただいております。ジミナゼンについては DNA のアデニンとチミンの部分に選択的に結合するという小溝結合剤であるという報告がされているのことで、kinetoplast はアデニンとチミンが非常に多いため、よりこちらのほうに作用することが考えられているようです。また、ジミナゼンについては、ミトコンドリアのトポイソメラーゼを選択的に阻害するということが報告されているということで、これらの情報をもとに遺伝毒性の考え方を素案の記載を事務局で検討し、御相談させていただいております。そちらの事務局案をもとに能美先生に御修正いただいたものが、3 行目からの内容となります。ジミナゼンにつきましては DNA に直接作用することが複数報告されているということでございます。

まずヒトのリンパ球の染色体異常試験ということで、こちらについてはジミナゼンが強い異数性の誘発物質であると考えられたと記載しております。

9 行目からは DNA の結合のメカニズムについては、ジミナゼンは挿入剤ではなく、小溝結合剤であると考えられているということ。

12 行目で kinetoplast の件を記載しておりまして、アデニンとチミンが多いものであるということに記載しております。また、ジミナゼンにつきましても、この AT の配列に水素結合するということが 16 行目から記載しております。

21 行目からでございますが、こちらはトポイソメラーゼ II への作用ということで、ジミナゼンはトポイソメラーゼ II 抑制剤であるが、他の小溝結合剤よりもその作用は弱いと報告されているということに記載しております。

また、これらの知見からトリパノソーマのキネトプラスト DNA が AT に豊富であるということで、ジミナゼンは核 DNA よりもキネトプラスト DNA に強く作用するということが報告されていることを、25 行目から記載させていただいております。

これの知見のまとめといたしまして 29 行目からでございますが、ジミナゼンは少なくとも *in vitro* においては異数性細胞を誘発する物質 (aneugen) であることを判断できる。メカニズムとしては DNA の小溝への結合によりトポイソメラーゼ II の働きを抑制するためであると考えられる。トポイソメラーゼ II に作用して活性を阻害する化合物は、標的がタンパク質であることから、その染色体異常誘発性には閾値が存在すると考えられるが、ジミナゼンについては標的が AT が多い DNA について作用することから、閾値の存在を前提とすることはできない。ただし、*in vivo* の小核試験の結果が陰性となっていることから、ジミナゼンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さない可能性が大きいと考えられるという記載を案としていただ

ております。

本日は、遺伝毒性の考察について、こちらのような記載で差し支えないかどうかについて、御審議をいただければと考えております。

以降、急性毒性、亜急性毒性が 15 ページから 16 ページにかけてございます。こちらにつきましては審議済みということで細かな説明は省略させていただきますが、17 ページに (3) のイヌを用いた 9 か月間の亜急性毒性試験がございまして、こちらの NOAEL がこれらの毒性試験中では最も低い無毒性量ということで、JECFA はこちらの NOAEL、20 mg/kg 体重/日を用いまして ADI を算出しております。

26 行目から (4) ということで、参考データとして牛の筋肉内投与での 15 日間の急性毒性試験を記載しております。こちらにつきましては下の 36 行目以下のボックスにございまして、吉田敏則先生から修文の御意見をいただいておりますので、それを反映した内容とさせていただきます。こちらにつきましても内容について御確認いただければと思います。

18 ページで、慢性毒性及び発がん性試験については実施されていないということ。それから、生殖発生毒性試験について 2 世代の繁殖試験は実施されていないことを記載しております。これについては審議済みでございます。

生殖発生毒性試験のうち、こちらの発生毒性試験 2 試験の内容につきまして青山先生、渡邊先生から修文の御意見をいただいております。こちらにつきましてはこちらの机上配布資料 2 としてお配りをしております。内容といたしましては、修文のみの内容となりますので、こちらの内容について差し支えないか、後ほど御確認いただければと考えております。

最後の食品健康影響評価でございます。また資料 4 に戻っていただきまして 20 ページでございます。20 ページに JECFA における評価がございまして、JECFA は当初はデータギャップがあるということで、ADI は設定できないとしておりましたが、94 年の評価の際に先ほどの遺伝毒性等の試験が提出されたということで、9 か月間のイヌの亜急性毒性試験の NOAEL、20 mg/kg 体重/日を基に、安全係数として試験計画における不備を埋め合わせるための追加の 2 を適用いたしました 200 で除して、ADI を 0~0.1mg/kg 体重/日と設定をしております。

本専門調査会の評価の事務局案が 15 行目からございまして、慢性毒性及び発がん性試験については実施されていないということで、その後先ほどの遺伝毒性に関する取りまとめの記載をさせていただきます。生体にとって問題となる遺伝毒性を示さない可能性が大きいという記載をさせていただきますが、先ほどの遺伝毒性の部分も含めまして、今回このような見解で ADI の設定が可能かどうかについて御審議をお願いしたいと思っております。

また、遺伝毒性の見解から ADI の設定が難しいと判断される場合には、どのような試験成績が必要かということをお検討いただければと考えておりますが、そのほかこちらの設定が困難とされた場合におきましても、先ほど代謝物については速やかに代謝・排泄されるという知見もございまして、この物質が残留性に問題がないということが確認されれば、この剤の使用方法としては放牧されている牛に単回投与をするという限られた治療の目的にするということで、そのことも勘案して、設定は困難だが、医薬品としての使用、製剤としての使用は可能な

のかどうかという部分についても御検討いただければと考えております。

もしその辺りの可能性がある、特に ADI の設定が現在の知見で可能性があるという御判断をいただきましたら、こちらの 24 行目以下の記載について御審議いただきたいと考えております。24 行目から繁殖毒性、生殖発生毒性についての知見を 27 行目まで記載させていただいております。また、ADI の設定につきましては、NOAEL が 9 か月間の亜急性毒性試験で 20 mg/kg 体重/日であったということで、こちらにつきましては種差 10、個体差 10 に加えまして慢性毒性及び発がん性試験がないこと、あるいは亜急性毒性試験で中枢神経系の病巣がみられていること、それから、生殖発生毒性もあるということで追加の 10 を適用する安全係数 1,000 で対応することが可能かどうかということについても御検討いただければと考えております。

この 1,000 を適用いたしますと 21 ページに記載はございませんが、ADI は 0.02 mg/kg 体重/日となります。このような ADI の設定が可能かについて御審議をお願いしたいと考えております。

説明は以上でございます。御審議のほど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。

ジミナゼンということで、一昨年のおよこの時期に一度審議をしています。多くは審議が終わっているのですが、やはり一番重要なポイントの遺伝毒性というところ、あとは発がん性とか慢性毒性が行われていないというのが、評価する上で一番大きな問題であったと思っています。

まず今日審議すべき遺伝毒性以外のところで、生殖発生毒性を含めて修文とか入れられていますが、まずこの点に関しまして特に御意見等がなければ、この修文はこの形で進めさせていただくということでよろしいでしょうか。

それでは、12 ページの下ですか、13 ページの遺伝毒性試験になりますが、ここで能美先生から代謝物を含めた遺伝毒性の有無が判断できないという御提案をいただいております。それで追加の試験もここに記載をさせていただいておりますが、まず代謝物ということに関しまして 9 ページ、先にここを審議しておきたいと思うのですけれども、9 ページのところでの代謝物は分配係数から早く排泄されるという。ここをこのような記載をしたらどうかという御提案が以前の専門委員の頭金先生と山崎先生から出ています。これはどちらも言わんとされることは同じだと思うのですが、これに関しまして宮田先生、何か御意見等ありましたら。

○宮田専門委員 私は昔の経緯がわからないのですが、どちらかというとな事務局案であるような速やかに体外へ排出されると考えられるというのは表現としては強いと思います。両先生とも、私もそう思うのですが、そこまで言うのは少し厳しいかなというので、頭金先生が言われているような弱いトーンで記載するべきではないかと私は思います。

○山手座長 ありがとうございます。

能美先生、何か御意見ありますか。

○能美専門委員 こちらについては別にありません。

○山手座長 わかりました。

石川さと子先生、お願いいたします。

○石川さと子専門委員 方向性としては問題ないのですが、ここにちょうど 10 ページの四角の中に書いてくださっている水溶性が高いというもとの情報が、これは Pubchem Compound の情報だと思うのですが、Chemical Abstracts の化合物情報で確認をすると、両方とも logP は-0.49 と-0.41 ということで、それはほぼ同じでした。いずれにしても推定の値なのですが、benzamidine のほうは明らかに非常に溶解性がいい。どんな pH でも溶ける。それも推定で書いてありますけれども、一方で benzamide のほうは酸性条件だと非常に溶けるのですが、やはり amidine の部分が amide になっているので、中性条件だとなかなか溶けにくいというような記載もありますので、水溶性が高いというように言い切ってしまうのは難しいと思います。推定をするのであれば水溶性が高いと思われるとか、さらにもう少しやわらかくしたほうがよいのかなと思います。Chemical Abstracts 中のデータも実測値ではなくて、構造からの推定ではあるのですが、恐らくよく使われていて、このデータとして CA に載っているデータなので、後ほど事務局にお示ししようかと思ひます。よろしくお願ひいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

それでしたら事務局のほう、今の石川さと子先生からの Chemical Abstracts を参照していただいて、もう一度この文章を該当する先生方に回していただいて、もう一度考えていただければと思ひますが、いかがでしょうか。

○関口課長補佐 はい。頭金先生の案をもとに記載について修正を検討させていただければと思ひます。

○山手座長 山添委員、お願ひいたします。

○山添委員 反論する気はなくてそれでいいのですが、本当はもう一つ考えておかなければいけないのは、生体の中でアセチレーションが起きてしまう。脂溶性がもう一度上がる反応は実はあるのですが、これら二つの代謝物が基質になるかどうかのデータがないのです。実際に子牛の尿中において、このデータを信じると親化合物以外に出てきたものの二つの数字を足し算すると 100%になるわけです。ということはアセチレーションがあったとしても、非常にわずかだろうと考えるということと、実際には生体内ではアセチレーションは起きないということを一応、我々は納得した上で比較的容易に排泄されるのだということを確認しておけばよいのだと思ひます。議論は一応したということ。

○山手座長 わかりました。ありがとうございます。確かに大事なポイントだと思ひますので、アセチレーションに関しては議論をしたということで、それを含む必要はないという御意見だと思ひのですが、先ほど石川さと子先生の Chemical Abstracts を含めた修文をもう一度御検討願ひたいと思ひますので、関連する先生方に回していただいて、またよろしくお願ひいたします。

それでは、遺伝毒性試験のところになります。これに関しまして追加データ、基本的には 13 ページの 12~13 行のところ、前回の審議は遺伝毒性がないということは言えないということで、能美先生から御提案いただいて、関連する資料を提出していただひています。能美先生、

14 ページの修正案も含めまして、もう一度御意見、コメントをいただければと思います。よろしくお願ひいたします。

○能美専門委員 このジミナゼンというのは駆虫薬ということで、トリパノソーマの DNA の minor groove と言うのでしょうか、小さな溝のほうに結合することによって、その作用をあらゆる物質であるということです。この物質については、こうした DNA に結合することによってトポイソメラーゼ II の結合を妨げることによって、染色体異常、特に異数性細胞の誘発というものが疑われる物質です。

一方で *in vivo* の試験というものが行われていまして、陰性という結果が出ておるわけですが、これは 1988 年のデータで、このもとのデータを見たいと思ったわけですが、それがなかなか入手できないという状況にあります。したがって、*in vivo* の試験がこの一つだけにかかわっているというのもなかなか不安なところであります。

あと、この異数性細胞を出す物質については、細胞分裂を阻害するために小核試験を行ってもなかなか用量等によってはそれを検出するのが技術的に難しいのだという状況があります。したがって、もし可能であればこの物質について従来、クラシカルなマウスの骨髄を用いた小核試験を実施していただいて、確かに現在の時点で特に異数性細胞の誘発ということに注目して、陰性であるという結果を得た上で前に進まれてはどうかと考えます。

肝臓の小核試験というのも現在は開発中で、いろいろ有用な手法というものが出てきてはいるのですが、まだガイドライン等に載っているという状況ではありませんので、もし実施するのであれば *in vivo* の小核試験を再度、現在の時点で行って、確かに異数性細胞の出現がないということを確認できれば、*in vitro* では作用はあるかもしれないが、*in vivo* での作用はないでしょうというように結論できるのではないかと思います。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

*in vivo* の試験に限られているということで修文はいただいておりますが、特に異数性誘発という観点において *in vivo* の小核試験、マウス骨髄細胞を用いたような試験がやはりあってからこそ、初めてまた評価できるという御意見だと思うのですが、それが陰性であればそれに越したことはないという御意見だと思います。青山先生、どうぞ。

○青山専門委員 これは能美先生、石川先生へのお尋ねに近いのですが、aneugen の場合、減数分裂ステージで暴露すると、配偶子が染色体異常を起こして結果的に受精したときにモノソミーとかトリソミーとか、アニュプロイディが出る可能性がもしあるようでしたらば、本来 2 世代試験が実施してあれば、それで陰性であればかなり担保ができると思うのですが、それも抜けていますので、生殖毒性の立場からもアニュプロイディの発生というのは少しリスクがあるのかなと読みましたが、このあたりいかがでしょうか。

○能美専門委員 そうですね。生殖系に働いてそういう作用を示せば先生がおっしゃるような可能性があると思います。ですので、そこに行く前の段階として従来どおりの骨髄を使った小核試験で確認をしていただいて、最低限陰性であるという結果を得た上で前に進まれてはと思

います。

○山手座長 ありがとうございます。

青山先生のほうから、これも生殖試験がないというところがなかなか評価できないという御意見だと思います。遺伝毒性も含めてです。

石川さと子先生、何か御意見があればお願いいたします。

○石川さと子専門委員 能美先生からかなりいろいろなデータを出していただいて、その内容で全く問題なく話がわかったと思っています。一般的に *minor groove binder* の場合は、Ames 試験などでなかなか陽性として検出されにくいという特徴もありますので、今回の化合物の構造から考えると、確かに *minor groove binder* としての性質が、*in vitro* の結果に出てきているのかと思いました。

あとは先ほどの代謝物の話と関連して、代謝物がまず芳香族アミンであるということと、先ほど山添先生からのアセチル化の話もありましたが、実際に芳香族アミンとしての性質がどうなっているのかというのは、そこはできる範囲で押さえるべきところなのかとは思っています。したがって、恐らく *in vitro* のデータはこれ以上実施しても代謝のことまで全て考えないと、最終的な遺伝毒性を含め、毒性関係の話というのは染色体異常のほうまで関連づけることがなかなか難しいかと思っております。

一点だけ言葉なのですが、14 ページの 22 行目にトポイソメラーゼ II の抑制剤とあるのですが、恐らく英語では *topoisomerase inhibitor* と書いてあると思います。これは日本語では阻害剤とよく言われておりますので、そうしていただくとよいかと思います。

○山手座長 修文よろしくお願いいたします。

遺伝毒性の件で発がん性試験もない、生殖発生毒性試験もきちんとなされていないということも含めて幾つか懸念が出ています。

それで 20 ページの食品健康影響評価になるのですが、今の各先生方の御意見をお聞きしていると、代謝物のアセチレーションなんかもまだ情報として不十分だ。あるいは *in vivo* の小核試験も必要だという御意見もありますので、このところは今日は最終的な健康影響評価までいくのは難しいかなと思います。ただ、どういう試験が必要かというところを少し議論したいと思うのですが、山添先生、お願いいたします。

○山添委員 この *in vivo* の小核試験の問題で質問なのですが、例えばイヌの試験で中枢の脳内への影響が出ていますね。そうすると血液脳関門を通るぐらいなので、通常の場合だと多分、骨髄にも薬物は当然入っていると考えるのが自然だと思うのです。そのことで脳内に行くと骨髄に行かないというのは考えにくいのですが、その辺についてあったとしても *in vivo* の試験が要るのかどうか。その辺のところ能美先生、いかがですか。

○能美専門委員 骨髄に行っているかどうかというのは、私は今、山添先生がおっしゃるようなことであれば、行っているのかなと思いますが、1988 年に行われた試験というものがどういう形で出ているかということですね。aneugen、もし *in vivo* で示すような物質の場合ですと、細胞分裂自体が抑制されてくるので、ドーズのとり方によってはそういう小核を持った細胞自

体がなかなかみえにくい。ですから、そこに注目して試験をすれば、みえるかもしれないが、通常形でやってくるとみえないということがあるのではないか。したがって私の懸念としては、そこに配慮したような形で用量をとって、*in vivo*の小核試験、骨髄の小核試験を定形どおりに実施してもらいたいということです。そこで陰性だということであれば、それ以上議論してもというように私は思います。

○山手座長 ありがとうございます。

あと 16 ページのところですかね。山添先生が言われた中枢神経系への影響があるということは、この急性毒性で神経症状がみられて、これはロバの試験なのですが、小脳に肉眼的な出血があったようですが、これは BBB を通過したということもあるのでしょうか、それに至る前に血管障害のようなものも考えられると思うのです。そういう意味では BBB を障害して入っただけではなくて、血管で血管内皮を障害して出血したということもあり得るので、必ずしも入っていない可能性もあるかなと思うのですが、ケミカル的には入っていますか。

○山添委員 その前の 21 行目からイヌのところでも脳障害と書かれていますね。だからそれを踏まえて、それも申し上げたのです。

もう一つ、この薬剤で本当に気になっているのは、実はこのアミジンの両方持っている化合物というのは血液凝固に関与した化合物で、血液凝固に絡む薬の構造なのです。特異的な構造なのです。ですから、出血は逆に薬理的な作用が絡んでこれが出てきていないのかなと。ただ、どうみてもどこにもその記載はないのでわからないのですが、ジアミジン構造というのがガレクチンとか細菌でも使われている薬の構造なのです。だからそれもわからないなと思っています。

○福永評価専門官 すみません、先ほどの小核の補足的な情報でございますが、15 ページにマウスの急性毒性試験の報告がございます。16 行目に小核の予備試験のときの症状が報告されておりまして、雌雄各 3 匹のみで実施されているのですが、小核を行ったときと同じ投与量 1,500 mg/kg 体重/日で雌 1 匹が死亡、毒性所見としては自発運動や知覚過敏といった神経症状の増加が報告されているところでございます。したがって、恐らく物質自体は神経系へ到達はしているのではないかと推測されるのですが、いかがでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。

それを踏まえた上でもという表現になるかと思いますが、やはり *in vivo* の小核試験というのは確認しておいたほうがよいのではないかという能美先生の御意見だと思うのですが、20 ページのところになります。結局どういう試験があればさらにより科学的に評価できるか。かつ、この専門調査会で私たちが評価する上でこういう試験が必要だというものがあれば、御提案願いたいと思うのですが、能美先生、もう一度必要となるような試験を述べていただきたいと思います。

○能美専門委員 いろいろなガイドライン、この専門調査会でも出ておりますマウスの骨髄を使った小核試験で、この 1988 年の結果をコンファームしていただければと思います。確認していただいて、陰性の結果が出るという形であれば *in vivo* での遺伝毒性の懸念はないでしょ

うということで、以下の食品健康影響評価、ADI の設定に進んでいただければと思っております。

○山手座長 代謝物についてはいかがでしょうか。

○能美専門委員 代謝物について *in vivo* のほうで陰性の結果が出れば、それでよいかと思いますが、もし特にこの *p-aminobenzamide* については量が多いということであれば、例えば Ames 試験だけでも実施しておくとか、それは一つかなと思います。そこはオプションといたしますか、*in vivo* の結果が非常に重要だろうと思いますが、もし *in vitro* で Ames 試験ですとそんなに大きな手間暇はかからないということなので、この代謝物についても可能であれば Ames 試験を実施しておくというのは一つかなと思います。

○山手座長 ジミナゼン、*in vivo* のマウスの骨髄細胞を用いた小核試験はデータとしては評価いただきたいということと、代謝物の *p-aminobenzamide* は Ames 試験、そう難しくない試験ですので依頼できればということです。事務局、いかがでしょうか。

○関口課長補佐 リスク管理機関とも追加試験については相談をさせていただきたいと思いますが、可能であれば当然対応させていただくということで、マウスの小核試験をメインで実施するというので、その辺の可能性をリスク管理機関とも相談させていただきます。Ames 試験と両方とも実施すべきでしょうか。

○能美専門委員 望ましいというところで。あと物質自体はジミナゼン、*p-aminobenzamide*、*p-aminobenzamide* は入手可能なものなのですか。

○関口課長補佐 それも含めて確認をさせていただきたいと思います。それによって試験の可能性が出てくると思いますので。

○山手座長 一度確認していただいて、また石川先生とか能美先生に御意見を伺っていただいて、事前に試験依頼する場合にこういう試験が必要かまとめていただいて、それから進めたいと思います。

○関口課長補佐 試験の実施が可能であれば試験計画でどれぐらいの用量を用いればよいかなど、改めて御相談させていただきたいと思いますので、よろしくお願いたします。

○山手座長 そのほか、石川さと子先生から何か追加するような、今の御意見にさらにこのようなデータが評価する上で必要だということがありましたら、お願いたします。

○石川さと子専門委員 今の話にさらに追加ということはありません。能美先生の御提案のとおりで結構です。

○山手座長 結局のところ、今日はジミナゼンの食品健康影響評価まではいきませんが、そのほかの専門委員の先生方で何か御意見等ありましたら、次回というか、また次に審議しなければいけないのですが、この点はもう一度データを確認しておくべきだとか、あるいはもう一度資料がないか確認しておくべきかということがありましたら、お願したいのですが。何分毒性試験も少ないですし、生殖発生毒性試験も非常に少ないので評価が難しいのですが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、ないようでしたら今日はそういうことで持ち越しということになります。

事務局からよろしくお願ひいたします。

○関口課長補佐 ありがとうございます。本剤つきましては、また改めまして御相談させていただきたいと思ひますので、よろしくお願ひいたします。

その他ということですが、事務局からは特段ございませんが、次回の日程につきまして御連絡させていただきたいと思ひます。

次回の本専門調査会ですが、5月16日の金曜日の午後を予定しております。また、議題等が固まりましたら改めまして開催の御連絡をさせていただきたいと思っておりますので、よろしくお願ひいたします。

本日は長時間誠にありがとうございました。

○山手座長 それでは、本日の議事は全て終了いたしましたので、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。

(了)