

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第230回) 議事録

1. 日時 令和2年5月18日(月) 14:00～16:48

2. 場所 食品安全委員会 委員会室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(ジミナゼン)に係る食品健康影響評価について
- (2) 動物用医薬品(ゼラノール)に係る食品健康影響評価について
- (3) 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について
- (4) その他

4. 出席者

(専門委員)

青山専門委員、青木専門委員、石川専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、
島田章則専門委員、島田美樹専門委員、寺岡専門委員、中西専門委員、能美専門委員、
宮田専門委員、山本専門委員

(専門参考人)

濱田専門参考人、舞田専門参考人、森田専門参考人

(食品安全委員会)

山本委員、吉田緑委員

(事務局)

鋤柄次長、箴島評価第二課長、矢野課長補佐、永田専門官、一ノ瀬専門官、
平松評価専門職、植木係長、山口技術参与、田村技術参与

5. 配布資料

- 資料1 2020年度食品安全委員会運営計画
- 資料2 意見聴取要請(令和2年5月18日現在)
- 資料3 (案)動物用医薬品評価書「ジミナゼン」
- 資料4 (案)動物用医薬品評価書「ゼラノール」
- 資料5 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について

6. 議事内容

○青山座長 先生方、本日はお忙しい中、私も含めてですが、不慣れで複雑なweb会議に御参加いただきありがとうございます。定刻になりましたので、ただいまから第230回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。今回の調査会は、コロナウイルス感染症の拡大予防の観点からweb会議の形式で開催とさせていただきましたことを御承知おきください。

本日は、下地専門委員、須永専門委員、辻専門委員の3名が御欠席で、ただいま中西先生の接続が若干遅れておりますが、予定としては12名の専門委員の参加の下に会議を開催する予定です。

専門参考人として、濱田専門参考人、舞田専門参考人、森田専門参考人のお三方に御出席いただいております。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に第230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、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局から議事、資料等の確認をお願いいたします。

矢野さん、よろしくお願いします。

○矢野課長補佐 青山座長、ありがとうございます。

まずは先生方におかれましては、コロナウイルス感染症対策で不要不急の外出自粛が求められる中、web会議に御参加いただきまして誠にありがとうございます。お忙しい中、事前の接続確認などでお時間を頂戴いたしまして大変ありがとうございます。

食品安全委員会事務局としても、外部の先生方をお招きした専門調査会をweb会議の形式で行うのは初めての試みとなっております。

事務局が不慣れな部分も多く、議事進行に支障が生じる場合もあろうかと存じますが、何とぞ御理解のほどよろしくお願いいたします。

それでは、議事の確認の前に、4月1日付で専門委員の改選がございましたので御紹介をさせていただきます。

山本昌美専門委員、もしよろしければ一言御挨拶を頂戴できますか。

○山本専門委員 専門委員となりました山本でございます。よろしくお願いいたします。

○青山座長 山本先生、よろしくお願いいたします。

○矢野課長補佐 山本先生、ありがとうございました。

引き続きまして、4月1日付で事務局も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。

4月1日付で食品安全委員会の事務局次長として鋤柄が着任しております。また、青山課長補佐に代わりまして私、矢野が着任しております。最後に、係長として植木が着任しております。どうぞよろしくお願いいたします。

鋤柄より一言御挨拶を申し上げます。

○鋤柄次長 鋤柄でございます。よろしくお願いいたします。

○矢野課長補佐 それでは、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（ジミナゼン）に係る食品健康影響評価について」「動物用医薬品（ゼラノール）に係る食品健康影響評価について」「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について」、これがいわゆるポジ剤スキームと呼ばれているものです。最後に「その他」となります。

先生方に1点お願いがございます。ポジ剤スキームに関しましては、同様の議論が別の調査会においても行われているところです。そちらと進み具合の整合性をとるために、今回の調査会においてはぜひこちらを議論いただきたいと思いますと考えております。

web会議ですので、残念ながら途中で切れてしまう方もいらっしゃるかもしれないので、可能であればポジ剤スキームの議事を最初に変更いただければと思っております。

次に資料の確認をお願いいたします。

本日の議事次第が1枚、委員の名簿が1枚、資料1～4、参考資料の1－1、1－2、1－3、1－4、1－5の5種類、机上配布資料を2種類準備しております。

これらは事前にこちらで打ち出したものを先生のお手元に送付させていただきました。もし足りない資料がございましたらチャット、あるいは声を上げていただき、こちらから送付させていただきます。

○青山座長 どうもありがとうございました。

先生方はたくさんの印刷物に囲まれていらっしゃることはと思いますが、ただいま事務局から説明のあった資料等々について、お手元にお持ちいただけていますでしょうか。よろしゅうございますね。

ありがとうございます。うなずいていただけた先生方もたくさんいらっしゃいます。

それでは、先ほど事務局から説明がありましてとおり、議事次第等は順序が変わりますが、議事次第で行きますと3番目の議題になっております、いわゆるポジ剤スキームについて最初に議論したいと思います。

それに続きましてジミナゼンの議論をしまして、その後にゼラノールの議論。最後にその他で少し時間をいただきたいと思いますと思っております。

それでは、議事に入ります前に、事務局から、食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づきまして、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告ください。

○矢野課長補佐

専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認いたしましたところ、平成15年10月2日委員会決定の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。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方に御提出いただいた確認書につきまして、相違はございませんね。ありがとうございます。

ざいます。

それでは、早速議事に入りたいのですが、その前に、変則的な会議ではありますが、本年度の最初の専門調査会ですので、本年度の運営計画について説明いただけるということです。事務局から全体の説明をお願いしますでしょうか。

○箴島評価第二課長 評価第二課長の箴島でございます。よろしくお願いいたします。

それでは、本日は令和２年度最初の専門調査会ですので、資料１の「令和２年度食品安全委員会運営計画」を御説明いたします。

web会議ということもございますので、調査会の効率的な運営に資するべく、変更点を中心に御説明いたします。

資料１を御準備ください。

１枚おめくりください。目次が出てまいります。目次で全体の構成を簡単に御説明いたします。

「第１ 令和２年度における委員会の運営の重点事項」「第２ 委員会の運営全般」については網羅的な内容を記載してございまして、第３以降が個別の項目立てとなっております。

１ページ目をお願いいたします。一番上に＜審議の経緯＞を記載しています。

２ページ目をお願いいたします。「第１ 令和２年度における委員会の運営の重点事項」です。

「（２）重点事項」を御覧ください。ここに「① 食品健康影響評価の着実な実施」、その下に「② リスクコミュニケーションの戦略的な実施」、次ページにかけまして③、④とございますが、これらにつきましては昨年度からの大きな変更はございません。若干の中身の変更がございますので少しだけ御説明します。

２ページ目の①につきましてはaからcまで記載がございますが、順番が少し変わっています。

②につきましては、重点事項と重点対象者というものを各論に記載することで移しています。

３ページ目の③につきましては、昨年度作成されました新しいロードマップを踏まえる旨を記載しています。

「第２ 委員会の運営全般」でございしますが、専門調査会を含め、特に変更はございません。

１点御説明させていただきますと、先ほど座長からも御説明がございましたが、４月９日の食品安全委員会で、天災などの場合、今回の新型コロナウイルスの関係がそうですが、委員会も専門調査会もテレビ会議又はweb会議を利用した出席が認められました。これを踏まえまして、本日の専門調査会がweb会議で開催されているところでございます。

４ページ目をお願いいたします。ここからが各論となります。「第３ 食品健康影響評価の実施」の「１ リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件の着実な実施」

にしまして「（３）いわゆるポジティブリスト対象品目の食品健康影響評価について」は、本日御議論いただきますが、実施手順に基づき、計画的な調査審議を行う旨記載されています。

その下の評価ガイドラインの策定は、改定に向けた検討を予定している評価指針等を記載しています。動物用医薬品関係はございません。

続きまして、６ページを御覧ください。「１ 食品健康影響評価技術研究の推進」と、その下の「２ 食品の安全性の確保に関する調査の推進」につきましては、新しいロードマップを踏まえて行う旨を記載しています。

７ページを御覧ください。「第６ リスクコミュニケーションの促進」にしまして、各種の取り組みを何点か追記しています。

「１ 様々な手段を通じた情報の発信」ですが、８ページ目を御覧ください。ページ中央の少々下の「（４）食品の安全性に関する用語集」、それから、９ページ目の上ですが「（３）訪問学習受入れ」を追記しています。

11ページの「９ 国際協調の推進」でございます。一番下にあります「４ 海外への情報発信」、これは最後の12ページとなりますが、年４回発行しております英文ジャーナルのPubMed Central、PMCへの収載というものを新たに記載しています。

簡単ではございますが、説明は以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から今年度の運営計画について説明がありました。実際のweb会議も我々は初めて経験するところですが、この運営計画に沿っての会議だと理解していただけたらと思います。

ただいまの御説明につきまして、先生方から何か御質問やコメント等ございますか。もしございましたら挙手マークをつけていただきますとありがたいです。

今、中西先生が参画できたということで、事務局からの説明に対して何かコメントがありますか。

○中西専門委員 私はないです。ミーティングIDとパスワードを知らなかったのが今、やっと入れました。

○青山座長 分かりました。どうもありがとうございました。

それでは、この件については特に御質問、コメント等はないと思います。課長、どうもありがとうございました。

引き続き、次の議題に入りたいと思います。これで中西先生にも無事にアクセスいただきましたので、予定どおりの先生方によって議論をするということで、冒頭でお話したように議事の順番を変えまして、「（３）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について」を最初に議論したいと思います。

事務局、御説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 事務局の一ノ瀬です。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について御説明いたします。

まず、資料についてですが、右上に資料５と、参考資料１－５の「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」です。それから、机上配布資料ですが「（ポジ剤）」というものと、後でメールでお送りしましたポジ剤の２というものを御準備いただけるとありがたいです。

説明について、資料５と「机上配布資料（ポジ剤）」を中心にお話ししていきますので、そちらを見ながらお聞きください。

まず、本件に関する経緯なのですが、「机上配布資料（ポジ剤）」の11ページをお願いいたします。

今年の３月24日のことになるのですが、厚生労働省より、暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物35成分の食品健康影響評価の要請がありました。この11ページは、その際に厚生労働省から食品安全委員会において説明のときに使用されたものです。

12ページから、評価要請がなされた35成分の記載がございます。ポジティブリスト制度導入時に暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物、我々はいわゆるポジ剤と呼んでおりますが、ポジ剤につきましては、これまでにADIの設定を中心とした評価要請を受けていたところでした。

これらの35成分については、従来どおりADIの設定に必要なかつ十分な資料の準備が困難なものがあるということから、現状のリスク管理措置の妥当性に着目した形での評価を依頼したいと、厚労省から説明がございました。

現状のリスク管理状況を示す資料として、各成分の現状の推定摂取量を厚生労働省が試算して、こちらにも併せて提出されております。

12ページ以降にその試算結果が書いてありまして、表の右端、推定摂取量というカラムがその試算結果です。これを受けまして、食品安全委員会の審議におきまして、従来よりポジ剤の評価のよりどころとしてきたものが、参考資料１－５の「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」です。こちらはその後、実施手順と読ませていただきますが、２ページの「（２）優先物質以外の農薬等に係る評価手順」でございます。

優先物質以外の物質につきましては、３ページの上から５行目に「ADIの設定又はその他の方法でリスク評価を行う」とあります。これまでADIの設定を中心に評価を行ってきたところなのですが、もう一つのその他の方法というものについて具体的な検討を行ってこなかったことから、調査会にて検討を行い、その結果に沿って、各成分の現行のリスク管理措置の妥当性について審議を進めるよう、食品安全委員会でも指示がございました。そのことから今回、本調査会にて、この評価スキームを調査会決定案として御審議いただくものです。

「机上配布資料（ポジ剤）」に戻っていただきまして、１ページの上のスライドから御説明いたします。ここからは、ポジティブリスト制度について少しおさらいをさせていただきます。

農薬等のポジティブリスト制度が開始された際に暫定基準が設定された物質、いわゆるポジ剤については、制度開始時に、全ての成分に食品健康影響評価を依頼するいとまはないとして、厚生労働省により暫定的に残留基準が設定された成分となります。

いとまがないとして基準が暫定的に設定されたものは、食品安全基本法中で、国民の健康保護の観点から速やかに食品健康影響評価を行わなければならないとされているため、厚生労働省では制度開始から5年以内に全成分の評価依頼をすることと計画していました。

下のスライドです。これを受けまして食品安全委員会では、先ほどお見せした、いわゆる実施手順を委員会決定として策定し、これに沿って評価を行い、これまでADI設定を中心に評価を行ってきたところです。

ただし、現在評価未実施のポジ剤につきましては、従来どおりADIの算定に必要な資料をこれ以上提出するのは難しいと厚生労働省は説明しておりますので、ADI設定以外の評価方法でリスク管理の妥当性を判断しようというものです。

次に、2ページの上のスライドをお願いします。今回のスキームの考え方の要点、コンセプトについて御説明しますと、現在運用されている暫定基準が適切かどうか。つまり、その基準で国民の安全を十分に担保できているものであるかを確認するという点が趣旨です。

その具体的な方法として、海外等で評価設定されたADIですや、現在入手可能な資料からADIが求められないまでも、それらから確認できるNOAELなどと、暫定基準値に基づく推定摂取量を比較して、十分なマージンが取れるかどうかを確認するという手法で今回、評価の案を作成しております。

下のスライドをお願いします。十分な暴露マージンが確保できない成分である場合は現在のリスク管理を変更する可能性が生じるため、その場合はより精密な検討が必要になるというところで、その成分については通常、これまでやってきた方法に立ち返って評価を実施するという点がもう一つの要点かと考えております。

ここまでの内容になるのですが、資料5で言いますと「1 暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物の状況」、あとは「2 課題と対応方向」に書いてある内容となっております。

スライドに戻っていただきまして、3ページの上のスライドをお願いします。ここで今回の取組の各手続などの流れを御説明します。

左側の厚生労働省より、評価要請が3月14日にございました。それをきっかけとして、その他の方法について検討を開始しております。現在はこの評価スキームについて調査会で御審議をいただくという段階です。

今回、肥料・飼料等専門調査会で御担当いただく成分も評価要請されておりますので、6月15日に開催予定の肥料・飼料等専門調査会でも、この調査会決定案を御審議いただくこととなります。

両調査会で案がまとまりましたら、それに沿って、以降調査会にて個別成分の評価をい

ただくことになります。

9 ページを御覧ください。厚生労働省より 3 月 24 日に諮問された 35 成分のうち、こちらの調査会で御担当いただく成分は、こちらに表記しております 17 成分です。このほかに、3 月 24 日以前に評価要請を受けている成分として、動物用医薬品調査会の御担当の成分は、その下に記載しておりますアレスリン以降の 6 成分がございます。こちらにつきましても従来どおり、ADI の設定に必要な十分な資料で不足しているものがございますので、こちらについても今回御審議いただく評価スキームにより評価をしたいと考えておりますので、このことにつきましても踏まえて御審議いただきたいと思います。

3 ページにお戻りください。本日お配りしている各資料について御説明いたします。

まず、資料 5 につきましては、この表の一番上にございますスキームについての専門調査会決定文書です。

資料 5 の最後、カラーの紙が調査会決定文の別紙で、こちらを図式化して説明した資料です。今回はお配りしておりませんが、個別成分表という形で、各成分の吸収している飼料の状況を記載したものにしましては、調査会で各成分を御議論いただく際のたたき台資料として考えております。こちらについては非公開の資料と考えております。

最後に評価書なのですが、現在、イメージを考えておりまして、机上配布資料の 15 ページを御覧ください。形としては今、通常の評価を行っていただいております評価書案に沿うような形で検討しているところです。

4 ページに戻っていただきまして、上のスライドを御覧ください。ここから評価スキームの詳細について御説明いたします。

資料 5 の「3 未評価成分の評価の考え方」と、最後の別添として図式化したカラーの絵に示しておりますので、併せて御覧ください。

机上配布のスライドの右上の図が別添の縮小版を示しておりまして、そこに黒丸で示しているあたりが今、御説明している部分というところで、一緒に御覧ください。

御説明しますと、残留基準が設定された成分のうち、厚労省が諮問時に優先的に評価してほしい物質として指定された物質があります。これを優先物質と呼んでおりまして、これまで 5 成分が厚労省より指定されて、諮問されております。

そのうち 2 成分、アレスリンとスルファチアゾールは未評価のまま残っておりまして、優先物質については先ほどの参考資料 1－5 の実施手順で、提示されている毒性資料をもって評価を実施することとされておりまして、通常どおりの評価を実施するということでスキームを別にしております。

4 ページの下のスライドです。ここからが今回新たに御検討いただくスキームの内容ですが、評価要請を受けた成分のうち、優先物質以外の成分につきまして、このうち国際機関などで ADI が設定されている物質、成分につきましては、その ADI などと現行のリスク管理における推定摂取量、つまり暫定基準から試算される推定摂取量を比較して、その ADI の範囲内であれば現行のリスク管理は妥当という形で判断する案としております。

国際機関などでADIが設定されていない成分につきましては、もしくは、推定摂取量がADIなどの範囲を超える成分につきましては「評価スキーム案（２）」に進み、引き続き評価を進めていきます。

５ページの上のスライドをお願いいたします。（１）については各国の評価機関でADIが設定されている成分ですが、設定されていない成分又はそれが妥当だと判断できなかった成分につきましては、全ての成分で遺伝毒性・発がん性の有無を判断いただくことになります。

そのうち、遺伝毒性も発がん性も否定できない成分につきましては、現行の暫定基準が既に「不検出」としてリスク管理が行われているのであれば妥当と判断する。

現在「不検出」としてリスク管理が行われていない成分を遺伝毒性・発がん性が否定できないと考えられる場合は、遺伝毒性・発がん性を否定できないとして、評価結果を厚生労働省に返すことになります。

ここで判断材料が不足している成分につきましては、QSARを補足的に使えないかと検討しているところです。

５ページの下のスライドをお願いします。QSARにつきましては判断材料が乏しいポジ剤で、遺伝毒性試験のプラスの一つとして使うことがないかと考えておりました、現在、食品安全委員会の評価技術企画ワーキンググループにて、QSARの評価の利用手法について検討がなされています。それが今年の秋頃に使えることを目指してまとめていると聞いております。そのため、今後評価を進めていって、入手可能な資料だけで遺伝毒性の判断ができないという成分があれば、その時点でQSARの利用をすることも可能と考えております。

６ページの上のスライドをお願いします。またスキームに戻るのですが、QSARを含めた入手可能な遺伝毒性試験によって、遺伝毒性・発がん性を否定できた成分については「評価スキーム案（３）」に進む案としております。

下のスライドをお願いします。遺伝毒性・発がん性物質ではないと判断された成分につきましては、入手可能な資料から、今度はNOAELなどが確認できるかどうかを御判断いただくことになります。NOAEL等が確認できるものについては、そのNOAELなどと現行の暫定基準より算出した推定摂取量を比較し、十分な余裕がある成分については現行の暫定基準を妥当と判断する案としております。

７ページの上のスライドをお願いします。推定摂取量と比較して十分な余裕がない成分につきましては、通常の評価を実施する又は提出資料からNOAEL等が確認できない成分、つまり評価ができるだけの資料がないという成分につきましては「評価スキーム案（４）」へ行く案としております。

「評価スキーム案（４）」が７ページの下のスライドです。（４）まで残った成分につきましては評価できるだけの資料がないということになりますので、こちらは、食品健康影響評価を実施できないということで厚生労働省に答申を返すことになります。

最後、８ページの上のスライドをお願いします。具体的な作業分担の案になるのですが、

こちらは通常の評価の場合とほぼ同様の作業になるのですが、各国の評価状況や提出資料、公表文献などの確認など、評価に必要な資料の確認はまず事務局で行います。それらをもとに、最後に御判断いただく部分を各調査会にて御検討いただくという流れで書いております。

最後に、この調査会決定案につきましては事前に先生方に御確認いただいておりますが、先生方から事前にいただいたコメントなどはございません。

事務局からの説明は以上です。先生方におかれましては、これまで時間をかけて御検討をいただいておりますので、御審議のほどお願いいたします。

以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

ただいま説明いただいたとおりでして、この評価スキームについては実際の打合せを含めて何度か既に先生のお目に掛けておりまして、その都度微調整を施して、ただいま説明いただいたような最終形の提案になっております。

ここまでの点につきまして、先生方、何か質問あるいは意見、コメント等ございましたら挙手マークをつけていただけたらと思うのですが、いかがでしょうか。

特によろしいですか。これについては、先生方の中にはもう耳にたことというお気持ちの方もしらっしゃるかもしれません。

それでは、何度か議論を重ねてきて、このような方法でいこうという最終段階の詰めでございます。どうやら先生方にも一応これで御了解をいただけたものと判断したいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは整理を行います。

今後の進め方につきましては、本日これで了解がいただけたと座長は判断いたしましたが、そうしますとこれからどのように進めるかということについて、事務局から御説明いただいております。

○一ノ瀬専門官 この後につきましては、御審議いただきました専門調査会決定をもちまして、6月15日開催予定の肥料・飼料等専門調査会にて本案を御審議いただきます。

そこで決定いただいた案をもって、本案を動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会決定としたいと考えております。

なお、6月15日の肥料・飼料等専門調査会の御審議で修正等があった場合は、青山座長と御相談して進めていきたいと考えております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、本日の内容を来月15日開催予定の肥料・飼料等専門調査会でもう一度確認していただいて、もしそこで修正コメントがなければ本日の議論のとおりとする。万が一何かコメントがあって微修正が必要な場合は、座長の青山がお預かりさせていただいて、肥料・飼料等専門調査会の意見とすり合わせた後に、これを最終決定とさせていただくと

いう手続を踏むことになるということだと思います。

先生方、この点につきましては御了解いただいたということにさせていただきますが、よろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

それでは、この件につきましては、この議事はこのままで承認されたと取り扱うことにいたします。

ここまで非常に順調に進んでおります。続いて、本来の議事の順番で行きますと「（１）動物用医薬品（ジミナゼン）に係る食品健康影響評価について」に移りたいと思います。

これにつきましても事務局、引き続き御説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 御説明いたします。ジミナゼンにつきまして、資料３を御覧ください。

まず、ジミナゼンにつきましては第139回、第163回の調査会にて御審議いただいております。その際に３ポツの遺伝毒性試験について、追加試験が必要ではないかという御指摘をいただいております。

３ポツの遺伝毒性と、最後の部分、食品健康影響評価以外の審議は終了しておりますので、今回、遺伝毒性の追加試験の必要の有無について御審議をいただきたいと考えております。

追加試験を必要とする場合は、その際の試験設計についても併せて御検討ください。御審議の結果、追加試験を不要とする場合は、事務局にて評価書案の整備を行いまして、次回以降の調査会にて、Ⅳの食品健康影響評価の御審議をお願いしたいと考えております。

なお、この評価書の１ページに書いておりますような水色のコメントボックスにつきましては、今回いただいたコメントを記載しているものです。

あと、無色のコメントボックスにつきましては139回、163回からこれまでに頂戴したコメントを記載しているというものです。

６ページをお願いします。寺岡先生よりコメントをいただいております。現時点で評価書案についてコメントはできない、審議が必要ですよということでコメントをいただいております。

７ページをお願いします。物質の性質についておさらいさせていただきますと、まずは用途ですが、抗原虫剤です。トリパノソーマ症、バベシア症の治療として使われておりまして、日本では搾乳牛を除く牛を適応症として、筋肉内注射剤が承認されているというものです。

各試験なのですが、ジミナゼンジアセチュレートを用いて実施されているというものです。

13ページをお願いします。25行目からの３ポツの遺伝毒性が今回御審議いただきたいものです。

１つ目のボックスになるのですが、139回、163回にて指摘いただいた事項は２つございます。その内の１つ目です。

ジミナゼンの作用機作として、トリパノソーマのDNAに結合してkinetoplastの複製を阻害するとあるので、細菌や哺乳類のDNAにも作用する可能性があるのではないかとということでコメントをいただいております。御指摘いただいた試験というものが16ページの表6に示しておりますマウスの骨髄細胞で行われた小核試験の詳細を確認したいということでコメントをいただいたものです。

13ページに戻っていただきまして、その際にリスク管理機関を通じてJECFAに確認をしてもらったところ、詳細が残っていないという回答が返ってきておりまして、実際に詳細は分からなかったというところです。

詳細の確認が必要な理由として、次の14ページの一番上のボックスになるのですが、能美先生より今回解説をいただきました。

能美先生からは、ジミナゼンが*in vitro*で異数性細胞を誘発するという論文が2004年に出ておりまして、JECFAが評価書を作った1994年以降にこちらの論文が出ているため、JECFAはジミナゼンの異数性細胞誘発の報告を知らない段階での結論と考えられるということでコメントをいただいております。1988年の表6に示した小核試験につきましてはGLP試験ということですが、実施の詳細が不明ということで、改めて*in vivo*の遺伝毒性を検討する意義はあるというコメントをいただいております。

小核試験の実施手順につきまして、例えば用量や投与期間など、骨髄以外に肝臓が含まれるかについては、小核試験のより御専門の森田先生、濱田先生などを交えて検討したらいかがかということでコメントをいただいております。今回、森田先生、濱田先生に御参加いただいたという経緯になっております。

この件につきまして、先に15ページに示しております表5から御説明させていただきます。

こちらはJECFAの評価書にも載っている7試験になるのですが、こちらにつきまして今回、森田先生からコメントをいただきました。

上から行きます。1つ目、復帰突然変異試験につきましては陰性と結果が出ております。森田先生は問題がないということで御判断をいただいております。

こちらは内容が、詳細は不明なのだが、信頼性は高いと考えられる。JECFAも含めて試験用量、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の表示になっているが、これは $\mu\text{g}/\text{plate}$ が正しいのではないかとということでコメントをいただいております。

2番目、誘発性呼吸欠損突然変異試験は、遺伝毒性試験における重みはないのではないかとということでコメントをいただいております。酵母のミトコンドリアDNAの変異を見る試験で、ジアセチレートを用いたかどうか不明だということです。試験名は呼吸欠損変異試験がよいということでコメントをいただいております。

3つ目、遺伝子突然変異試験（いわゆるMLA）は、すみません、事務局で陽性と書いております。こちらは陰性に修正させてください。こちらについては森田先生より問題なしということでコメントをいただいております。

もう一つ間違いがございまして、最高濃度の192000と書いておりますが、上と見合わせていただきますと0が1個抜けているというものです。申し訳ありません。こちらは十分高用量まで実施された状況での陰性知見といえます。試験名はこのままでよい。試験対象欄に「(TK座位)」を追記のことということでいただいております。

4つ目、*in vitro*の小核試験は陽性となっております。こちらも森田先生より問題はないのではないかとということでコメントをいただいております。

高細胞毒性によるものか又は構造異常あるいは数的異常によるものかは不明ですが、本物質の特性及びヒト末梢血リンパ球での小核試験陽性知見を考慮すると妥当と考えられるということでコメントをいただきました。

続きまして、次のページです。前進突然変異試験は陰性の結果です。こちらも森田先生より問題はないのではないかとということでいただいております。

こちらが±S9で実施された遺伝毒性試験としては妥当ということです。

試験名なのですが、遺伝子突然変異試験がよいということでコメントをいただきました。

次が、下から2番の染色体異常試験は陽性の結果が出ております。こちらについても問題ないのではないかとということでコメントをいただいております、4名のドナーの末梢血リンパ球を個別に用いて、それぞれ単核細胞と二核細胞で小核の誘発を検討しているというものです。

用量は0.3mMの一濃度のみの-S9の処理ですが、いずれのドナー、細胞においても小核の誘発が認められているというものです。

試験名の染色体異常試験の間違いで、小核試験とすべき。また、試験の対象もヒト由来リンパ球より、ヒト末梢血リンパ級としたほうがよいということでコメントをいただきました。

最後、コメットアッセイは陰性という結果が出ておりまして、こちらも問題がないというところです。

こちらにつきましても妥当と考えてよいということで、森田先生よりコメントをいただきました。

次が、先ほど追加試験が必要ではないかとということでコメントが出たという、表6の*in vivo*試験で小核試験がマウス骨髓細胞で行われております。こちらについても下のボックスで森田先生よりコメントをいただいております、陰性という結果で問題なし。ヘキスト社から提出された非公表レポートの詳細は不明。処理用量については1500 mg/kgの1用量のみという試験になっておりまして、その用量は最大耐量。少々先の急性毒性試験のところで記載があるのですが、19ページの2行目からのマウスで行われております急性毒性試験が、先ほどの表6の予備試験として行われているものになりまして、自発運動、知覚過敏、歩行失調の増加が認められたことと、また、ほかの試験になるのですが、ラットへの100 mg/kgの投与ですとか、サルへの40 mg/kgの経口投与後に、血中に本物質が認められたことから、マウスにおいても全身吸収は明らかで、骨髓暴露もされているという間接的

な証拠になるということでございます。

本試験の陰性ですが、*in vitro*の小核試験における異数性に基づく陽性知見は、*in vivo*では発現されず、生体内では問題にならないことと示しているということでコメントをいただきました。

16ページの6行目から、2006年に実施されている遺伝毒性試験結果につきまして、前回の163回の調査会以降に事務局で収集した資料、試験として、先生方に確認を行っております。

次のページが、見つけた当時、2016年に能美先生に一旦御相談をしております、その際にいただいたコメントとして、白のコメントボックスで記載しております。

この試験なのですが、GLP施設での試験結果ではないというところです。あと、自家繁殖したマウスであるため、対象値がやや高いというところです。

3つ目ですが、小核試験には雌雄のマウスを使ったとあるものの、雄のマウスの記載がなく、どのような雌マウスを使ったかが不明。

4つ目に、マウスごとの結果が記載されていない。ばらついているかどうか不明というところで、この文献をもってジミナゼンの遺伝毒性のありなしを決定するのは難しいというのでコメントをいただきました。

この試験について今回、森田先生からもコメントをいただいております、*in vivo*の小核試験については、1つ目が臨床相当量として用量選択が行われているものの、小核試験としての適切性に欠く。

腹腔内投与がヒトの安全性評価において適切な投与経路ではないというところと、3つ目ですが、小核の観察細胞数が極めて少なく、不適切というところ。

あと、試験方法の記述が貧弱である。記述に間違いや不整合が多いというところで、こちらは評価には使えないということでコメントをいただきました。

あと、同じく*in vivo*の染色体異常試験も、染色体異常試験であるのに、分裂中期の細胞蓄積のため、コルヒチン投与に関する記載がないというところで、評価に使えないということでコメントをいただきました。

評価書の14ページにお戻りください。前回の調査会までもう一つコメント、御指摘事項をいただいている部分があります。2つ目の無色のボックスになるのですが、行ったり来たりですみませんが、10ページの12行目からの薬物動態試験が牛で行われております。こちらの試験で尿中において2つの代謝物、p-aminobenzamidineというものが22%。それから、p-aminobenzamideというものが4%出てきております。

こちらについてのコメントは14ページにお戻りください。こちらの2つの物質についてなのですが、芳香族アミンであることから、ジミナゼンのS9存在下では変異原性を示す可能性があるのではないか。

芳香族アミンは一般的に肝臓で代謝されて生成されているので、骨髓細胞を用いた*vivo*の小核試験では代謝物が到達せず、陰性となっている可能性はないかというところでコメ

ントをいただいております。

こちらにつきまして、今回新たに事務局で様々な情報を収集しました。事前にお送りしました参考資料の中に2017年に行われた文献があるのですが、そちらによると、ジミナゼンは分解されやすい。酸性条件下プラス40度～50度の条件下でさらに分解が加速されて、p-aminobenzamidineとp-aminobenzamideに分解されるとありました。

このことについて森田先生よりコメントをいただいております、下のボックスです。p-aminobenzamideについて、ECHAの遺伝毒性データでAmes陰性とされている。あと、ヒトA549細胞を用いた*in vitro* UDS試験でも陰性、マウスを用いた経口投与の小核試験で陰性というところで、p-aminobenzamideに遺伝毒性の懸念はないのではないかというところでコメントをいただいております。

その次のパラグラフにあるのですが、代謝の御専門ではないのでよく分からないのだがというただし書を書いていた上で、p-aminobenzamidineはアミジンなので容易にアンモニアと酸アミドに加水分解されて、p-aminobenzamideを生成するのではないのでしょうかということでコメントをいただきました。そうすると、ジミナゼンの代謝物の遺伝毒性は、このp-aminobenzamideでの陰性で十分に評価されているのではないかとということでコメントをいただきました。

能美先生よりこの件につきましてはコメントをいただいております。一番下のボックスですが、追加試験を実施する場合には、以下の試験を推奨しますということで、これら2つの物質のAmes試験、あとジミナゼンの経口での小核試験、骨髄と肝臓での小核を検討してはどうか。

あと、代謝物の試験で陽性が出た場合は、トランスジェニック試験と併合で小核試験を行うことも勧めますと。

ただし、上記試験で陽性が出た場合は、生体にとって問題となる遺伝毒性があると考えられるので、ADI設定できなくなることを了承した上で試験を行う必要があるといただいております。

p-aminobenzamideのECHAの遺伝毒性データについては、positive controlをwithout metabolic activationの条件下で行っていますが、2-aminoanthraceneはmetabolic activationなしには陽性にならないということでコメントをいただいております。

15ページも引き続き能美先生からのコメントですが、p-aminobenzamidineについては、Ames試験の結果はないのではないのでしょうかと。もしAmes試験がなければ、まず、p-aminobenzamidineのAmes試験を実施して、その結果に基づいて*in vivo*の試験を実施したらよいと思いますということでコメントをいただきました。

今回、この遺伝毒性試験で2つ、親化合物と2つの代謝物について追加試験が必要かどうかというところで御検討いただきたいと考えております。

事務局からは以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

事務局からの説明が少々複雑だったかもしれませんが、もう一度簡単に要約しますと、この化合物については既に139回と163回の調査会で一旦審議をしています。163回ということは、今が230回ですので、既に10年近く前かもしれません。そこで幾つかの懸念事項があったので、本日までペンディングになっていたということです。

本日のお話につきまして、先生方の御意見に沿って舵を切る方向は二つに一つでありまして、1つ目は、もしも今お話しいただいたように変異原性に関して幾つかの疑問があって、追加の試験が必要であれば、これは評価を依頼してきた農林水産省に、具体的にどのような試験を実施して、データを送ってくださいと依頼をすることになります。一方、変異原性に問題はなく、追加のデータは必要ないということで合意が得られれば、引き続き事務局で本日の結論に基づいて評価書案を再度練っていただいて、次回以降のなるべく早い時期に最終評価にこぎ着けたい。

第139回と第163回では指摘が2つあって、続けて事務局から説明していただきました。1つ目は資料確認でありまして、この化合物の作用機序としてトリパノソーマのDNAに結合し、キネトプラストの複製を阻害するとあるので、細菌や哺乳類のDNAにも作用する可能性があるのではないかと推測される。したがって、JECFAに提出された資料の詳細を確認したいということでしたが、これについては特段の追加データはないという返事があった。ここについては、事務局、そういうことでよろしいですね。

2つ目が、この化合物は代謝物として、少々紛らわしいのですが、p-aminobenzamidineなる物質と、p-aminobenzamideという物質が生成されることが分かっております。

これについては、10ページにお戻りいただくと一番下に構造が出ておりますが、benzamidineにはNH基が残っているのに対して、benzamideになるとこのNHがOに置換しているということだと思います。また、代謝のデータを見ると、benzamideが尿中で22%、benzamidineが同じく尿中に4%残る。これらの点について、2つ目の指摘として、代謝物benzamidineとbenzamideが生成されるのですが、これらは芳香族アミンであることから、ジミナゼンのS9存在下では変異原性を示す可能性があるのではないかとのコメントがありました。芳香族アミンは一般的に肝臓で代謝されて生成されるので、骨髓細胞を用いた*in vivo*の小核試験では代謝物が到達せず、つまり、ターゲットである骨髓に到達しなかったおかげで陰性になっているという懸念があるのではないかという指摘です。

能美先生、お待たせしました。能美先生の御指摘はこういうことでよろしいでしょうか。○能美専門委員 今、事務局と青山座長から御説明をいただいたとおりなのですが、通常、こうした*in vitro*で異数性細胞や染色体異常を出す物質で、この物質はトポイソメラーゼというDNAの立体異性化酵素を阻害する物質なのですが、そういう物質の場合にはターゲットがDNAではなくてタンパク質であるので閾値が取れる。そういう切り分けがされるわけです。

したがって、このジミナゼンという物質は非常に例外的な物質でありまして、事務局から説明がありましたように、標的がDNAになっているのです。しかし、ベンゾピレンなどと

違って、DNAに共有結合をつくってミューテーションを起こす。そういう場合ですとAmesが陽性になるのですが、そういうことはなくて、マイナーグループというところに入り込んで、DNAの形を変えてしまうためにトポイソメラーゼがうまく働けなくなる。そういう作用を持った物質なのです。ですので、従来型のDNAに反応してAmesで陽性になるような物質と、タンパクに作用して、異数性細胞や染色体異常を出す物質のちょうどあいのこのような、中間のような性質を持った物質なのです。

御存じのように、DNAと反応するような遺伝毒性物質については、一般的には閾値がないという言い方をされていて、これまでもそのような形で評価されてきましたので、私としてはより慎重な審議が必要だろうと考えたわけです。

一般的に標的がタンパクであって、トポイソメラーゼを阻害している、そのような物質であれば、今回のようなデータで、*vitro*では作用があったが*vivo*の小核では陰性ですという形で良いのかもしれませんが、この物質の場合には標的がDNAになっているということで、より慎重な、十分な調査結果が必要ではないかと考えたわけです。

私の提案としては、この2つの代謝物のうち、benzamideについては既にAmesの結果が陰性と出ているのでこれ以上やる必要はないと思いますが、benzamidineについてはAmesの結果もないので、陰性になるのかとは思いますが、これについても陰性であるということをし、きちんと試験をして確認して、両方、代謝物が陰性であれば、その上で*in vivo*の小核試験、これはジミナゼン本体そのものについて試験を実施すべきではないかと思っています。

事務局から説明がありましたように、以前JECFAが評価したのは1994年で、その後10年ほどたってから*in vitro*での強い異数性を出す物質だということが報告されています。しかも、そのJECFAに提出された*vivo*の小核試験の結果は、我々にとっては詳細不明ということですので、改めて試験を実施したほうがよいのではないかと考えます。

あと、通常小核試験は骨髄で行われるわけで、これはOECDのガイドラインもあるわけですが、肝臓に対して到達する可能性もあるということなので、肝臓で、生体でそういう異数性が出てくるのかどうか。それも調べられれば調べたほうが良いと考えています。

ただ、肝臓の小核試験はOECDのガイドラインにも入っていないので、果たしてそういうものが実施可能なかどうか。あとは実施したとして、こういうオフィシャルな評価に使えるのかどうか。その点については、より専門の方にお伺いしたいと思っています。

まとめますと、作用機序としてDNAに作用するという物質であるので、より慎重な取扱いが必要ではないかと考えまして、こういう代謝物についての一つのAmes試験と、本体についての*vivo*の小核試験がもし可能であれば、肝臓での小核試験を実施してはどうかというのが私の提案です。

以上です。

○青山座長　ありがとうございました。

問題提起は以上のようなものです。

能美先生からは、問題提起と同時に、特に*in vivo*の小核試験にお詳しい森田先生と濱田

先生にぜひ御意見をいただきたいという御提案がありましたので、本日は専門参考人として両先生にお越しいただいております。

森田先生と濱田先生には順に、森田先生のお考えは既に事務局が紹介してはいるのですが、もう一度、かいつまんでほかの委員がもう少しよく理解できるように、能美先生の間いかけに対するお答えのような形で、先生の御意見をお聞かせいただけたらと思います。

よろしくお願いいたします。

○森田専門参考人 森田です。よろしくお願いいたします。

まず、ジミナゼンそのものの小核試験の知見がどうかということですが、コメントに書かせていただきましたように、最高用量、1,500 mg/kgという1用量しか試験はされていませんが、十分暴露がなされている状態での試験であったと認識できます。

レポートそのものを見ていないので、もちろん詳細なことは分からないのですが、ヘキスト社からWHOに提出されて、そこで陰性という評価がなされていること自体はそれなりに重みがあるのではないかと考えています。

恐らく製薬会社がやった試験ですので、GLPが施行されている状況であれば恐らくそうだと思いますし、いわゆる信頼性あるいは妥当性というものは担保されているのではないかと思います。ですので、この*in vivo*小核試験の知見は陰性と評価して良いと思います。

肝臓での影響はどうかということなのですが、ジミナゼンで*in vitro*の小核試験で陽性となったという知見は最近得られたものですが、その陽性知見は代謝活性化が要らない状況で得られているのです。したがって、S9の影響、肝臓における代謝の影響はさほど考える必要がないと判断いたします。これはジミナゼンの代謝物benzamidineとbenzamideの両方の知見についてもサポートすることができます。

それと今、申し上げたジミナゼンの2つの代謝物のp-aminobenzamidineとp-aminobenzamideですが、後者については以下のホームページに遺伝毒性のデータがあることが分かりまして、それを確認したところ、Amesが陰性で、あとは*in vitro*のUDS試験も陰性。*in vivo*の小核試験も陰性ということで、p-aminobenzamideについて遺伝毒性の懸念がないということは明らかです。

もう一つのbenzamidineにつきましては、benzamidineという構造ですので、通常は酸化、加水分解されてbenzamideになると私は考えますので、これが正しいかどうかは代謝の専門の方々の御意見を伺いたいと思うのですが、そういうふうにと考えると、特段benzamidineの変異原性試験はしなくても十分評価されているのではないかと考えています。もし何かを評価するのであれば、私は*in silico*で十分ではないかと考えています。

今のところはそのような感じです。

○青山座長 先生、どうもありがとうございました。非常に明快だったと思います。

今、森田先生から、代謝の部分については少し代謝の専門家の意見も伺いたいということですので、濱田先生、差し支えなければ、代謝の件についてのみ島田美樹先生と宮田先生の意見を聞いて、それから濱田先生の御意見を伺うという順番にさせていただきたいと

思います。

濱田先生、よろしいですか。

○濱田専門参考人 はい。

○青山座長 それでは、島田美樹先生、宮田先生、今、森田先生が推測されたように、これはアミジンなので、容易にアンモニアと酸アミドに加水分解される。したがって、肝臓での小核誘発を疑うのであれば、仮にやるとしても、これは肝臓で直ちに分解されてしまっていて、変異原性は出ないと推測して差し支えないのではないかという推定についても御意見を伺えたらと思うのですが、島田美樹先生、先にお願いたします。

○島田美樹専門委員 代謝経路はそうように考えられると思うのですが、1つ懸念するのは、10ページにあります「(6) 薬物動態試験」で、p-aminobenzamidineが尿中に22%検出されているというところなのです。22%の排泄物が多いということが少々気になっていいますので、私もこれは追加の試験をしたほうが良いと考えています。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、今の御意見は御理解いただけましたでしょうか。10ページの(6)に戻っていただくと、仮に肝臓でどんどん壊れて、極めて短期間しか存在しないのであれば、尿中にこんなにたくさん出てくるのは不自然ではないか。それを根拠にすると、p-aminobenzamidineについては遺伝毒性について追試があったほうが良いという能美先生の指摘にもうなずけるという御意見だったと思います。

宮田先生、代謝の専門家としていかがでしょうか。

○宮田専門委員 私も基本的に島田先生の考えに近くて、実際に尿中にbenzamidineの形でかなりの量が発現しているという事実があるので、そちらの変異原性試験もやる必要があるのではないかと考えます。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、森田先生のお考えとは別に、benzamidineについては、代謝の先生からは念のため調べたほうが良いのではないかという御意見です。

濱田先生、お待たせいたしました。ちょうど森田先生の意見と代謝の先生の意見が、お互いに論点は一致していながらやや見解が異なるというところですので、御意見をいただきたいと思います。

○濱田専門参考人 取りあえず代謝物の件なのですが、今回のこの試験の中で、*in vitro*の試験でキーになるのは*in vitro*小核の試験系なのかと思ったのですが、これで+S9の結果が出ていないので、できれば今回のAmesテストで、benzamidineに関してはAmesで調査できれば、それが一番良いかと思っています。

陰性であればそれでもう良いのだと思うのですが、Amesで陽性だった場合には、能美先生が書かれていたように、骨髄の小核は短期の試験で単独のほうが感度が高いので、骨髄の小核試験は新たに単独で追加で実施して、肝臓小核とトランスジェニックに関してはコ

ンビネーションでできると思います。トランスジェニックのプロトコルに合わせてエクспRESSIONタイムを置いても肝臓小核は十分に評価できるので、肝小核とトランスジェニックに関しては見るができるかと思っています。

*in vivo*の小核試験の暴露のことは、森田先生が言うように、1,500 mg/kgで十分に暴露されているとは思いますが。ただ、異数性を誘発するような物質は高用量を投与すると分裂が阻害されてしまって、分裂しないがために陰性結果となってしまう可能性もなくはないと思っています。特に肝臓小核試験などだと分裂阻害剤のようなものは、逆に分裂しないために陰性結果になってしまうことがあるのですが、ただ、今回は骨髄の小核試験で、しかも分裂した幼若赤血球のみを対象にしているので、ある程度もう分裂もされていると考えて良いのかと思うので、この骨髄小核のデータに関しては十分信頼を置けるものなのではないかと思っています。

○青山座長 ありがとうございます。

○吉田緑委員

代謝物についての私なりの考えを申し上げてもよろしいでしょうか。

○青山座長 ぜひ参考にお伺いしたいと思います。よろしくお願いします。

○吉田緑委員 今回、牛で発現している代謝物なのですが、一般的に、私たちは尿は飲まないで、実際はラットでもこの代謝物ができるかどうかということがあるのですが、もしこれが比較的メジャーな代謝物、先ほど先生方は量が多いから心配だとおっしゃいましたが、むしろ畜産物のみで量が多くてヒトには出ない場合は懸念があります。ヒトで多い場合は、この代謝物の毒性は、親化合物を介して評価できているのが毒性評価の考えの基本です。

問題はどの程度の代謝物かということですが、大体一般的には10%以上はメジャーな代謝物なので、遺伝毒性も含めて親の毒性にカバーされるのが比較的コンセンサスが得られているような考え方です。

問題はラットで、牛にメジャーで出るbenzamidineがげっ歯類でも出る可能性があるかということをお確認いただければありがたいと思いますし、これは牛のみだということになれば、牛の体内で、ヒトにはないような代謝物が出るということですから、その場合は評価が必要となるのが考え方だと思います。

したがって、私の考えは比較的森田先生と似ているのかもしれませんが、代謝物は量が多いから心配なのではなくて、むしろ代謝物は量が多い場合は、その毒性は全ての様々な毒性試験において、親と一緒に観察できているのが基本だと思います。

以上でございます。御参考になれば幸いです。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると今、御指摘いただいた点は、少し見方を変えて、実際に*in vivo*の小核試験であれその他の遺伝毒性試験であれ、ラットなりマウスなりの実験動物を用いて評価をした時にその動物の体中でこのbenzamidineができていれば、森田先生がおっしゃるように陰性

結果が出ているのであれば総合的に評価ができているのだから、取り立てて代謝物のみを調べる必要はないと考えてよいのではないかと思います。これは、確かに毒性評価の一般論だと座長も思います。

一方で、これが牛の体内で特異的に生成される、もしくは、ラット、マウスと比べて著しく高い濃度で生成されて、可食部位にかなり残るということも指摘されました。これは、親化合物を直接実験動物に暴露した試験だけでは不十分で、この代謝産物が残った肉あるいは牛乳なり加工食品なりを食べたときにかなり高い暴露量が想定される場合には、代謝物を直接暴露する試験が必要かもしれないという御指摘だったと思います。御指摘の意味は非常によく分かります。

遺伝毒性試験について、少々意見が分かれています。本日は石川さと子先生がおいでですね。遺伝毒性の専門家として、石川先生、お考えがあればぜひお聞かせください。

○石川専門委員

小核試験のことは本当に、私はまだまだだと思って聞いていたのですが、追加の試験をやるかやらないかという意味では、もしできるのであれば、benzamideは実際に試薬としても売っているものですので、やるとその懸念はなくなると思います。というのは、benzamideの構造は、先ほど森田先生からも比較的加水分解しやすいような部分構造というふうにおっしゃってくださったのですが、実際に流通している医薬品の中に、こういうアミジンの構造を持っているものがあります。もしそれほど加水分解しやすいのであれば、例えば、これが科学的に完全に加水分解をどんどんされるのであれば、先ほどのような尿中の代謝物という意味でも、ほとんどがbenzamideで検出されても良いのかと思うのですが、そうではなくて、benzamidineの構造が残っているということもあるかとは考えます。

もう一つ、今、評価書を見ながら、もう一度元のジミナゼンの構造をみると、評価書の7ページで、アミジンの構造が両側にあって、真ん中にNが3つあります。この3つある構造はトリアゼンという構造なのですが、このあたりもAmes試験などではなかなか見にくい構造ではあるが、医薬品の構造の中にも出てくるようなものなので、類似したものではなくて、もし確認ができるのであれば、この辺りにも着目した上での試験を、きちんとした同じような条件でやるのも一つの案なのかとは思っています。

吉田緑先生がおっしゃいましたが、もちろんその考え方も分かりますので、やるかやらないか、どちらかにしなさいという言い方はできないのですが、できるという体制が整っているのであれば、実施してデータをきちんと出したほうが最終的に気持ちよく評価ができるかなというのが私の個人的な意見です。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、念のため事務局に伺いますが、市販品があるというアミジンについて、既存のデータは存在しないという点は間違いないですね。

○一ノ瀬専門官 はい。今のところ、アミジンの既存のデータは見つかっていません。

○青山座長 ありがとうございます。

○石川専門委員 今、もう一つ言いそびれたのは、森田先生が *in silico* でというお話をされていたと思うのです。この辺りを今、調べてみると、芳香族アミンに関してはQSARの様々な試みがされていて、その中に実はアミジンの骨格も出てきているようなので、そういうところで実際の試験をやらないで、今回、本日ポジ剤の話にも出てきましたが、そのようなデータがあるのであれば、そういうところから評価にこれを使えるかどうかという話にもなるのですが、実施しても良いのかは先ほど森田先生の話聞きながら思っていたところでした。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

今、3人手が挙がっています。事務局と吉田緑委員と森田先生が先に挙げられています。先に森田先生の御意見を聞いて吉田委員につなぎますので、まずは森田先生、どうぞ。

○森田専門参考人 分かりました。

皆さんのおっしゃることはそれぞれもっともだという思いで聞いておりました。

1つ確認なのですが、この2つの代謝物は牛でのみ確認されていて、ラット等では確認されていない。確認されていないという意味は、関連する試験を実施されていないということも含めてですが、そういうことがどうなのかということです。

それとは別に、ラットで確認されているとなると非常に評価はしやすくなります。それは遺伝毒性のみではなくて、benzamide関係の毒性をどう評価するかという上で非常に重要であります。

もう一点、別の観点からですが、牛で認められたといっても、これは牛で筋肉内投与した場合に認められているわけですね。一方で、14ページにある【事務局より】というところで、2017年の論文によるとジナミゼンは分解されやすく、benzamideneとbenzamideに分解されるとあって、ヒトは経口で牛の肉からこの代謝産物を摂取するわけですね。この状況において、ヒトで経口投与された場合に、そこはどういうふうにヒトで暴露されるのかということも考慮した上で試験をするかしないか、あるいは試験のデザインというものを考える必要があるのではないかと考えています。

私が先ほど申しましたように、まずは *in silico* の評価で十分ではないかと思っはいます。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局は挙手していますか。

どうぞ。

○一ノ瀬専門官 直前に文献が見つかったので、先ほどメールで文献を2つほど送りました。

実際にこの代謝物2つが、この試験の行われているマウスで出てきているかどうかとい

う文献は見つかってはいないのですが、ジミナゼンをヒト用の経口医薬品とし開発しようとした会社が、どうしてもそれが胃で2つに分解されるので、どうしようかというところでその物性等を検索した知見を、先ほど先生宛てにメールで送りました。

ヒトの体内でも、特に胃袋なのですが、それから代謝物が2つに分かれるというところで、一応ヒトも代謝経路の中で暴露するのは、その文献を見ていただくと分かるかと思います。

事務局からは以上です。こちらも含めて御審議いただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。ということは、少なくとも牛とヒトは類似の代謝が起こるでしょうということですね。ラット、マウスは分からないのだが、そうしたら、多分同じように親化合物を投与した実験条件では生成していたであろうと類推してよさそうな気もいたしますが、島田美樹先生、宮田先生、その辺りはいかがですか。

○島田美樹専門委員 事務局からも以前にいただいていたのですが、酸性下でジミナゼンがaminobenzamidineとaminobenzamideの2つに分解されるということは、ジミナゼンの未変化体をもし牛の可食部から取った場合に、先ほど来問題になっているアミジンは、ヒトの生体内にも存在し得るということになると思うのです。そういったことを考えますと、アミジンはきちんと遺伝毒性の試験をしておくべきだと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

宮田先生、お悩みのお顔ですが、コメントがありましたら。なければ結構です。

○宮田専門委員 げっ歯類、ラット、マウスで代謝物については分からないのが現状なのか。

○青山座長 そういうことだと思います。

○宮田専門委員 結構代謝の場合は動物の種差もありますので、今の話で言うと、牛やヒトはできる可能性がある。げっ歯類についてはどうかということに関してはなかなか判断は難しいのかなと考えております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、石川さと子先生が御提案くださったように、まずは*in vitro*でS9の非存在下でAmes試験を実施してもらおう。もしくは、QSARモデルで一度シミュレートしていただいて、そこで遺伝毒性が十分に否定できるということであれば、もうそれ以上は必要ない。こういう考えが一番合理的ではないかというところに意見は集約されそうに思うのですが、皆さんいかがでしょうか。

そうすると、もし追加のデータを要求するというのであれば、事務局からは具体的に何と何を実施してくださいというのを明示する必要がありますと伺っていますので、これは一種のフローチャートのようにになってしまうのであれば、全部のフローチャートを完成してさしあげないといけないと考えるべきですか。

事務局、いかがでしょうか。

○一ノ瀬専門官 そうしていただきたいと思います

○青山座長 分かりました。

○能美専門委員 今、青山先生がまとめられて、こういう試験を実施したら良いということなのですが、実際的なところを考えると、Ames試験を-S9のみでやるのはあまり実施例がなく、確かに実施していただくなら両方ともスタンダードに、+S9と-S9と両方実施していただくというほうが間違いないと思います。

あと、QSARについては、もちろんそれはそれで実施していただいて結構だと思うのですが、これは明確に変異原性がないということをQSARで言うのはなかなか難しい。パーセントとしてこの程度ではないかということ言っても、結局最後は試験を実施していないと分からないですから、実際的なところで言いますと、私は、もしやるのであれば±S9で、実際にAmesを実施していただいて、陰性であれば何の問題ありませんねと言ったほうが、この調査会としては良いのではないかと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

まず、ファーストステップとして、S9の存在下、非存在下、両方でごくスタンダードなAmes試験を実施していただく。その上でネガティブだったらそこでそれ以上のデータは不要である。この点についてはどなたからも御異存はございませんでしょうか。

万が一、これが陽性になってしまった場合は、肝臓での小核試験を優先すべきですか。森田先生が先ほど解説してくださったとおりで、LD₅₀を求めるときの予備試験で3匹中2匹が死んでしまうような用量で骨髄での小核試験は実施されているわけですから、これを疑っても、これ以上の高用量暴露条件をつくることは事実上不可能と思います。したがって、もしも懸念が残るとしたら肝臓での小核試験を実施すべきであるというふうに、先ほど先生方の御議論の方向は向いていたと思います。ここについて、森田先生、能美先生、あるいは石川先生、どなたか御意見をいただけませんか。濱田先生も含めて、遺伝毒性の専門の先生方がどうお考えかをお聞かせいただきたいと思います。

森田先生が何か言ってくださりそうかな。やるのだったらという条件です。

○森田専門参考人 それはジミナゼンですか。それとも、p-aminobenzamidineですか。

○青山座長 アミジンがAmesでポジになってしまったらという意味です。それとも、Amesでポジになってしまったら、もう何もやらずに、これはポジだからADIの設定はできないという結論でよろしいということになるのでしょうか。

○森田専門参考人 ジアミジンがAmesでポジティブだった場合は、ジアミジン自体のトランスジェニックが必要でしょうね。

○青山座長 大ごとですね。

○森田専門参考人 Amesでポジティブなのですから。

○青山座長 牛の体内でもできるが、ヒトの体内でも生成する。牛の体内でできたものを食べてしまって、我々が暴露される可能性があるとなると、その物質に変異原性があれば、

生体に対する遺伝毒性を否定する何らかのそれ以上の証拠が *in vivo* で、実験動物で担保できていれば良いですし、実験動物では代謝が分からないのだから、今までの試験では十分な評価ができていないので何かやらざるを得ないとなると、トランスジェニックですか。

○森田専門参考人　そうですね。おっしゃるとおりだと思います。というのは、染色体異常の誘発を検討しているわけでもないですので、突然変異を見ざるを得ないと思います。

もちろん、様々なからめ手的な手法で検討する方法がないわけではないです。例えば、肝臓のコメットで見るなどという形で見する必要もありますが、まず一つは、ジミナゼンそのものの Ames 陽性という場合の、Ames 陽性が -S9 で出たのか、+S9 で出たのかがまず重要になってきます。

それに応じてトランスジェニックでの試験対象組織臓器は検討する必要があるのですが、トランスジェニックによる評価は必要になってくるのではないのでしょうか。

○青山座長　ありがとうございます。

せっかくお越しいただいている濱田先生、いかがでしょうか。

○濱田専門参考人　私も基本的には代謝物の Ames がポジになった場合は、基本的にその代謝物でのトランスジェニックの試験がフォローアップには必要かと思います。

ただ、*in vitro* の小核試験で異数性が示唆されていったわけですね。これは -S9 だったのですが、+S9 での結果が分からないので、恐らくそういった代謝物も異数性も誘発するかもしれないので、トランスジェニックをやったのだったら、一緒に肝臓小核とコンビネーションでやったら良いのかと思います。

肝臓試験は非常に長期間にわたって小核を評価することができるので、トランスジェニックのプロトコルにあるエクспRESSIONタイムを置いても十分に評価できるし、さらに言うと、例えば肝臓小核であれば既に終わっている一般毒性試験の肝臓のホルマリン標本からも小核ができるので、既に終わっているものがあれば、そういったものから小核のみは見るということも可能かと思います。

ただ、Ames ポジということに関しては、そのフォローアップはトランスジェニックをせざるを得ないかとは思いますが。

○青山座長　ありがとうございました。

そうすると、先ほど吉田委員からせっかくご意見をいただいたところではありますが、しつこいようですが、ヒトと牛でアミジンができるということが分かっても、げっ歯類の動物で実施されている既存のデータではどうにも確認がとれないということになって、ここまで実施していただかざるを得ないかというところが先生方のコンセンサスになりつつありますが、もう少し、余りヘビーにならないで、うまくできそうな助け舟のようなものは出てまいりませんか。

どうぞ。

○吉田緑委員　1 点ですが、何回も申しますが、これはヒトの医薬品ではなく、動物用医薬品としての評価なので、大きく違うということですね。

まず、大きな違いは、尿で出ていますが、我々は牛の尿は飲まない。クリアですね。これが恐らく肝臓でできている、あるいは腎臓で発現している、いわゆる可食部に出るということですが、あくまで推定であって、本当に肝臓にどの程度発現しているのかは何もデータがない。

そして、我々が評価すべきは、ヒトへの食品健康影響評価であって、ネズミへの食品健康影響評価ではない。この2つを考えていただきながら、もし試験要求をされるのであれば、その解釈をどう構築するか、こちら側の解釈も考えながら試験要求をしていただければありがたいと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

今の点について、もしよろしければ石川先生、うまく整理がつきませんか。いかがでしょうか。

○石川専門委員 今、必死にいろいろ読んでいるところなのですが、私が分かりかねているのは、今回の評価書の9ページ、10ページに載っている薬物動態試験が、まず、先ほどなたかおっしゃっていたように、ほとんど筋肉内投与であるということで、例えば、9ページの(1)のラットの経口及び皮下投与というところで、13行目に投与後28~48時間後では検出されないなど、結構検出されなくなるという結果が残っています。

それで分からなくなってしまったのは、先ほど一ノ瀬さんが送ってくださったものは純粋に科学的な分解をみている文献なのですが、これだと酸性条件にするとあつという間に分解するという結果が載っています。

中性だとかなり残っているのですが、ここで発現している薬物動態試験の分解物は果たして本当にいわゆる代謝酵素で起こっている分解なのか、あるいは科学的に体内を回っているうちに分解するのかどちらかと思ってずっと考えていたのです。したがって、種によって違うのももちろんそうなのですが、万が一経口で入ったときにも、ヒトの場合でも、どういう動物種の場合でも同じような科学的な変化は起こる可能性があつて、特に最近の、先ほど送ってもらったものは1近くになるとあつという間に壊れるから、もし薬剤として使うのだったら腸溶性にしたほうが良いというまとめ方をしているのです。

そういう意味で、分解をするかしないかというよりも、まず、物質として出てきた場合はどうなのかというデータの捉え方を一つ押さえておきたい、いつもどうしても物質を私は見ってしまうのですが今、そういうふうに思っていました。

ジミナゼンそのもののAmes試験は15ページに陰性であるという結果が出ていますが、今回実施しても恐らく陰性になるのかという、JECFAの少々古いデータかもしれませんが、それともう一度やるなら一緒に実施していただくのは良いと思うのですが、恐らく陰性で出てくるのではないかと思います。今、先生方のお話を聞いていたところです。

うまくまとめることができなくて申し訳ないですが、参考になればです。

○青山座長 ありがとうございました。

石塚先生、今までの議論をお聞きになっていかがですか。

○石塚専門委員 頭をずっと抱えていたのですが、代謝物が要は牛の尿中に多いということで、特にそれを取り上げて試験をする必要があるかどうかというところを考えていましたが、まず、S9を使ったAmes試験で陰性というところで、肝臓の代謝物として見た場合には、すごく強い変異原性があるというふうには、先ほどの御意見のとおりには思っていないところです。

文献はほかにもいろいろ見てはいたのですが、aminobenzamidineをマウスやラットに投与しているような試験ができてはいるみたいなのですが、発がんを抑制するような目的で使っているような論文が引っかかってきていまして、強くトランスジェニックを使うところまでのことをスキームとしてリクエストするだけの根拠が、私の中では見つかっていないという状況です。

あやふやな回答しかできないのですが、申し訳ありません。

○青山座長 どうぞ。

○森田専門参考人 先ほどAmesがポジティブだったら云々、トランスジェニックという話をさせていただきましたが、Ames試験をした場合にという前提だったからそういう話をしたのですが、私は試験はしなくて良いというのが基本的な考えです。というのは、ジミナゼンそのものはAmes試験で+S9でも-S9でも陰性ですね。ここで今、問題になっているのがp-aminobenzamidineということなのですが、そのp-aminobenzamidineについても2つ考え方があって、一つはジミナゼンそのものがAmesでネガティブであったということ。2つに分解されたもう一つの片割れのp-aminobenzamideもAmes試験で陰性であったということ。それらを考え合わせると、少なくともQSARでもって、*in silico*評価でもって、p-aminobenzamidineがネガティブであればもう十分評価されていると私は考えています。ただ、そこで、それだと不十分だと皆さんが判断されるのであれば、少なくともAmes試験を実施するというスキームになるのだろーと思います、そこまでの有用性を私は感じていません。

○青山座長 ありがとうございます。

しつこいようですが、先ほど石川先生がp-aminobenzamidineについては試薬としても存在しているという程度のものなのに、これのAmes試験はデータがないのですね。

○森田専門参考人 そうです。知っています。いろいろと調べてみて、片割れは見つけましたが、もう一個、p-aminobenzamidineは見つけることができませんでしたので、恐らくないのだと思います。

○青山座長 先ほど来の先生方の議論を伺っていると、酸性条件で分解するかしないかということなので、S9を入れようが入れまいが、*in vitro*のAmes試験を実施したときに、この物質ができていたか、できていないかは全く分からないということなのです。

そうすると、森田参考人はやるにしてもQSARモデルで一回みてる程度は良いかもしれないが、特にそれ以上の試験は要らないと考えても良いのではないかという御意見ですが、

ほかの先生方は大体、まずはAmesはやりましょうという御意見が多い。

もしよろしければ寺岡先生、今までの議論をお聞きになって何かお考えはございますか。
○寺岡専門委員 多くの意見を聞かせていただいたのですが、これだけ長い間討論があること自体が、新事実が出てきたら別ですが、このまま試験はしないで決めてしまうのはよくないのではないかと思います。

したがって、先ほどのbenzamidineについてはAmesを実施して出ないのではないかと御意見が多いと思うのですが、このデータ自体がないわけですので、実際に胃の中でbenzamidineとbenzamideになってしまうということなので、むしろbenzamidineを調べる必要性もあると思いますし、石川先生が言われているように、試薬としてbenzamidineが売っているのでしたらそれほど大変ではないのではないかと思いますので、QSARのデータ、QSARプラスで、benzamidineに関してはS9を実施して、そこでまた考えても良いのではないかと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局と御相談なのですが、Amesまでは非常に簡単にできることなので、これだけは実施していただきたいという御意見あるいは御要望が非常に多いように私には見えます。

吉田委員のおっしゃることも私は重々理解しますが、まずAmes試験の結果をみて、それでネガだったらおしまいというところまでならば比較的負担も少ないのでお願いしやすいと思うのですが、陽性が出てしまったときにどうするかは、ここでは議論がまとまらないのではないかと気がします。進行について何か、本当は本日この場で何と何を実施してくれというのを決めてしまいたいところなのですが、何か良いアイデアはないでしょうか。

○森田専門参考人 今の御発言に関してもう一点追加でよろしいでしょうか。

今、Ames試験を実施するという事自体は、試薬も存在していますのでそれは構わないのですが、Amesの評価のみで良いのでしょうか。僕は少々そこが気になっているので、試験をするかしないかに一つ引っかかっているところがあるのです。このp-aminobenzamidineについては一般毒性も評価されていないわけですね。そこをどう評価するかも踏まえて、実際に試験をするかしないかを考えてください。恐らくAmesはネガティブとなるのでさほど問題ないですが、p-aminobenzamidineの毒性をどう評価するのでしょうか。そこがクリアになっていないと私は思っています。

○青山座長 Amesのみ実施してしまうと論理が通らなくなってしまうということでしょうか。

○森田専門参考人 そうです。

○青山座長 どうぞ。

○吉田緑委員 森田先生、ありがとうございます。

先ほど石川さと子先生がおっしゃったように、もしラットの体内、胃の中で容易にこの

2つに分解されるのであれば、ラットの経口の毒性試験があれば、それは両方の代謝物をみているということになると思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

私も予習が不足していて恐縮ですが、一応これについては発がん性、慢性毒性はみていないし、生殖発生毒性のうちで発生毒性は実施されているが、2世代繁殖試験は実施されていない。一般毒性については亜急性までのデータは大体あるということで、恐らく多くの先生方の本心は、これでbenzamidineのAmes試験がネガティブであれば気持ちよくADIは設定できるという程度のデータセットにはなっているという感覚ではないかと思うのですが。

能美先生、どうぞ。

○能美専門委員 このbenzamidineについてAmesを実施して、ネガティブであったとしても、本体そのもののジミナゼン自体はDNAと反応して小核を*in vitro*で出していますので、そのものについてもvivoの小核試験、特に、できれば肝臓の小核試験でネガティブだという証拠が必要ではないかと思います。というのは、最初に申しあげましたように、この物質はDNAと反応して、突然変異ではなくて小核で異数性細胞を出してくる非常に珍しい物質なのです。したがって、第三者から見たときに、*in vitro*ではかなり強い異数性を出しているながら、vivoで骨髄でマイナスは1994年のデータしかない。それで認めたのですかと言われたときに、こちらとしてきちんともう一度肝臓と骨髄でみて、ネガティブならネガティブというデータを出した上でADI設定していますと答えられるようにしておいたほうが私は良いのではないかと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

本日は、初めて座長が頓挫しそうになっております。濱田先生、森田先生、結局ここへ戻ってきてしまうのですが、何か実験をしなくても行けるという、先生方が納得できるようなロジックは、こうなるとなかなか組めませんかでしょうか。

濱田先生、お先にどうぞ。

○濱田専門参考人 経口投与で実施している*in vivo*の小核試験の結果は、かなり信頼のできるデータかと思うのです。それは十分な暴露量が投与されていて、例えば、分裂に関しては幼若赤血球のみをカウントしてみているので、この試験はこの試験として成立している。したがって、*in vivo*の骨髄においては少なくとも小核誘発性はないのだということ言って良いのだと思うのです。ただ、この代謝物がすごく不安定で、もしかしたら肝臓で小核をつくるかもしれないという懸念がある。*in vitro*でこれだけ起きているのだからということですが、この*in vitro*の陽性は-S9で出てくるあれなのです。代謝に関係なく出てきている異数性の誘発ということなので、そうであれば肝臓でなくても、骨髄で評価しても問題がないという、森田先生が言われているところと一致すると思うのです。

この+S9の *in vitro* で出てきているのであれば、どうしても肝臓でみてほしいと思うのですが、*in vitro* で出てきているのが、-S9で異数性を誘発していて、骨髄で十分に暴露していて、骨髄の小核が陰性ということであれば、この *in vitro* でみられた異数性は *in vivo* ではみられないと言っても、それほどおかしな議論ではないのではないかと思います。

○青山座長　ありがとうございます。

森田先生がうなずいていらっしゃるように思うのですが。

○森田専門参考人　この物質は代謝物がDNAのマイナーグループと結合するということは恐らく構造上余り考えられないので、異数性を誘発するのはジミナゼンそのものだと思います。しかも *in vitro* での陽性は-S9での知見ですので、ジミナゼンについて、肝臓での遺伝毒性的な影響を見る必要はないと思います。

あと、DNAと反応するからということなのですが、基本的にDNAと反応して殺寄生虫作用を示しているのはトキソプラズマのDNAについてであって、哺乳類のDNAについてはどうかと言うと、Amesでもネガティブですし、HGPRTやTKでもジミナゼンは陰性であって、いわゆるDNAリアクティブということは否定されていると思います。

ただ、DNAのマイナーグループに結合するということからはどうかとおっしゃるかもしれませんが、実際に出てきた影響は異数性なのです。異数性は一般的に閾値があると言われていて、能美先生も最初におっしゃいましたが、特異なケースではあるようです。このようにDNAのマイナーグループに結合して異数性を起こすのは、DNAと反応するといえば反応するのですが、いわゆるDNAリアクティブとは考えられていないというふうに、*in vitro* の小核で陽性と報告したレポートでも記述されていますので、DNA反応性とは少々違うと私は捉えています。

○青山座長　ありがとうございました。

そうすると、座長も揺れておりますが、先ほどの濱田専門参考人からいただいた、-S9条件下で *in vitro* で小核が出るということは、代謝産物ではなくて親化合物によって小核ができたのだと考える合理的な理由があるのではないですかという御指摘には、非常に説得力があると私個人は思っております。

さらに、十分な高用量で、少なくとも骨髄に小核を誘発していないということも事実としてあるわけですから、そうすると、まず1つ目として、分解産物であるアミジンが小核を引き起こす可能性は、少なくとも成体では極めて低い。骨髄では少なくとも出ていないのだから、肝臓だからといって、肝臓でのみ特異的に高く出ると推測する合理的な理由はないのではないかとこのところはもっともなように感じられます。能美先生、このような推論については、それでは全然もっともではないということですか。

○能美専門委員　そうですね。骨髄の小核で発現している。陰性の結果になって、それが最高用量だということなのですが、あと、肝臓では代謝物が出てということですが、ジミナゼンの全てが肝臓で分解されるのかというと、必ずしもそうではないのではないかと思いますのが私の考えです。

殺虫剤、虫を殺す剤として動物には投与するのでしょうか。本体として、少なくとも動物では体の中に回っているのだらうと思うので、したがって、本体の異数性、誘発作用を vivo で見るべきではないかというのが私の考えです。

肝臓でなかったとしても、例えば胃で小核がみられるのか私は分かりませんが、本体、ジミナゼンが分解される前の状態で、vivo で異数性が発揮されるのかどうかというところに関心があります。そういうことはないのですということであればそれで問題はないと思うのですが、DNA とマイナーグループに反応していく物質ですので、その点は非常にセンシティブといいますか、こちらもそれなりの準備を整えた上で ADI 設定ができるのだという論陣をつくらないとまずいのではないかと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

1 つ私から質問があるのですが、親化合物が作用して小核ができるのであれば、これは臓器特異性を考える必要がないのではないかという気がするのですが、そこはそんなことはないということですか。骨髄で陰性であれば、別にほかの臓器でだって陰性ではないかという気がしないでもないのですが、能美先生、いかがですか。

○能美専門委員 骨髄に本当に到達しているのか、本体が到達しているのかは、私はいま一つ理解できにくいところですから、確実に vivo で暴露されている臓器で異数性の有無を見るべきではないかということで、肝臓を提案しました。

○青山座長 肝臓のほうが骨髄よりも到達しやすいという根拠は何でしょうか。

○能美専門委員 たしかジミナゼン自身に肝臓の毒性が出たのではないかと思います。

○青山座長 ターゲットオーガンだということですか。

事務局、本日は少々結論を出すのが難しい。

どうぞ。

○舞田専門参考人 私は専門外なのですが、この議論の根本的な根拠は、要は DNA に対する作用ということだと思うのですが、代謝物を経口摂取して DNA に作用するためには、核膜を通過して核内に到達する必要があると思うのですが、例えば分配係数が低いということでその可能性が著しく低いということがあるのかどうか一点です。

もう一つは、薬物動態試験の（２）で、親化合物を投与した動物の肝臓を経口投与したものの、吸収量がおおよそ 30% 前後という程度の数字が出ていますが、この数字をどう捉えるかということも重要な気がするのです。

○青山座長 ありがとうございます。

まず、僕は化学が余り得意ではないのですが、分配係数によってそもそも核に到達することはないという推測もできるのではないかという御意見だったと思います。このあたりにお詳しい先生はいらっしゃいませんか。

もう一つは、9 ページ目の（２）の 16 行目で、子牛に親化合物を投与しておいて、その子牛の肝臓をラットに経口投与すると、投与した化合物の大部分が尿と糞に排出されたと

あります。投与量の25～35%が吸収されると推測された。ただし、親化合物と代謝物の割合は分かっていないというところです。

○一ノ瀬専門官 先ほど、ヒトが経口投与してジミナゼン、親化合物をヒトが摂取した場合に、2つの化合物に割れるのではないかという文献を出した事務局の意図といたしましては、食品安全委員会としては、これまでもそうですが、これを投与した動物の肉を食べたときにどういう影響が出るかという部分でして、親化合物が残るのは、実際に投与条件に合わせた形での試験が、12ページの17行目からの（3）の牛の試験でして、親化合物が残っているということは実際にここで測られています。

実際にこれをヒトが経口で摂取した場合は、アフリカ睡眠病の薬と同じように分解されるのではないかというところで、実際に代謝物の影響までみられているのではないかといいところでお渡ししたものです。

小核試験や追加試験をやるかどうかというところに関しまして、実際に小核試験は信頼できるというところで、代謝物の動態が見えていないというところが理由になるのでしょうか。

事務局からは以上です。

○青山座長 事務局に確認しますが、ここでジミナゼンを投与した牛にはジミナゼンそのものが残っているということですね。

○一ノ瀬専門官 はい。

○青山座長 それプラス、代謝物が残っているかどうかはここでは分かっているのですか、分かっていないのですか。

○一ノ瀬専門官 代謝物が残っているかどうかは分かっていません。

○青山座長 それから、先ほどのヒトが直接ジミナゼンをお薬候補として摂取したときに、ヒトが摂取するとどうなるということが分かっているのですか。

○一ノ瀬専門官 2つの化合物に胃で分解されるというところです。

○青山座長 そうすると、可食部には少なくともジミナゼンが残っていて、それを食べれば、量の問題はともかくとして、親化合物はごくごく微量とはいえ必ず摂取するであろうし、摂取した親化合物は胃の中で、ここにあるbenzamidineとbenzamideの両方に分解されるであろうということが類推されますということですね。

○一ノ瀬専門官 そのとおりです。

○青山座長 そうすると、だから何が言えるということになるのでしょうか。

○一ノ瀬専門官 実際には、先ほどマウスで投与したときに、ヒトの胃袋で分解されるというから外挿できないということでお話を伺ってしまして、代謝物の影響まで、マウスの骨髓細胞の試験で見えていないということであれば、これは例えばマウスで薬物がどういうふうに動いているか、この試験ではみられないでしょうか。薬物の動態試験をマウスで行う。

○青山座長 つまり、マウスの薬物動態試験のデータがあるということですか。

○一ノ瀬専門官 いえ、ないので、追加試験としてこの試験をやるということでみられないでしょうかというところです。

○青山座長 マウスの遺伝毒性を調べるのではなくて、マウスを使って薬物動態試験をしたらどうかという意味ですか。

○一ノ瀬専門官 はい。

○青山座長 一理ありますが、それはあくまで追加データを要求するのであれば、むしろ薬物動態を見たほうが良いのではないかという意味ですね。

○一ノ瀬専門官 はい。

○青山座長 そうすると、これであれば、例えば追加試験をお願いするときに、代謝物の毒性について懸念があるのだが、通常の評価では代謝物について、例えばトランスジェニックマウスを使った実験までは要求していないという矛盾が回避できるという意味ですか。

○一ノ瀬専門官 そうですね。先ほど一般毒性の話も出てきましたのでそういうことかと思ったのですが、事務局としては言い過ぎかもしれません。

○青山座長 いえ、ありがとうございます。

座長個人の意見を押しつけるような意図は毛頭ありませんが、先生方の御懸念は十分理解した上で、先ほどの濱田先生、森田先生のお話では、-S9条件下の*in vitro*試験で小核が出たということは親化合物が効いていたであろうということと、どのような代謝経路があったにせよ、親化合物であれ代謝物であれ、これ以上の用量は投与できないというところまで投与しているにも関わらず被験物質が骨髓に届いていないと考えて、推測をその後でつけ加えるという論理には、さほど強い根拠はないのではないかと、正直私は思います。しかし、能美先生は必ずしもそうお考えではないようですし、ほかの先生方もどうしてもまだ御納得に行けていないのでしょうか。

中西先生は何かありますか。

○中西専門委員 少々良いですか。

私は素人なのでおしえていただきたいのですが、能美先生のお話では代謝物が肝臓にたくさんあるから、骨髓ではなくて肝臓で小核を見たほうが良いのではないかというご意見だったと思います。ただ、私の理解では、*in vivo*小核試験というのは細胞分裂が最も活発な臓器の一つが骨髓であり、そこでの感受性が最も高いので、そこで実施されているという理解なのですが、それよりも肝臓で行った方がが良いという理由が少々よく分からないので教えていただきたいのです。

○濱田専門参考人 その件については濱田からお話しさせていただきます。

確かに骨髓が一番分裂が盛んで、一般的には骨髓で見るのが一番感度が高いのですが、骨髓小核で引っかけることのできない肝発がん物質がかなりたくさんあるのです。つまり、不安定な代謝物が肝発がん性を示すような物質は肝臓小核試験で見るのがよろしい。つまり、不安定な代謝物が怪しいというときは肝小核をやるのが非常によくて、そういったものが全身に回ったときには不安定な代謝物も壊れてしまっていて、骨髓小核では拾うこと

ができないので、そういったものは肝臓小核が良いのですが、今回のジミナゼンのような、どうも親化合物が怪しいのではないかというときには、何も肝臓である必要はないのではないかと思うわけです。

○中西専門委員　ありがとうございます。

○青山座長　気がつくのが遅れてすみませんでした。

そういうことで、ただ今の濱田先生の御説明の通り、親化合物が怪しいのに、それでも肝臓で小核試験を実施するという必然性が僕には理解しにくいところですが、吉田緑委員、お手をお挙げでしょうか。

○吉田緑委員　一般毒性の立場からです。

9か月までのラットの発がん性は残念ながらあるのですが、何も影響は出ていないのが今回、一般毒性としては弱いのが。確かにこれは発がん性のあるなしは別かもしれませんが、そういったような形で、あとは発生毒性もないというような毒性プロファイルではあります。

あと、大変恐縮ですが、マウスを用いた薬物動態試験はあまり見たことがないので、OECD的にもラットが多分使われている種だと思いますし、種々の御提案はありがたいのですが、あまりふだん用いられていないような動物を使いますと、よほど試験構成を考えて試験を依頼しないと、解釈がまた不十分で、またできなくて、また次のもの、次のものということになることは避けていただければと思います。

以上です。

○青山座長　ありがとうございました。

時間も押してしまっております。希望的観測に過ぎないのですが、本日の議論はaminobenzamidineのAmes試験を実施して陰性結果を確認することという程度に留め、予想どおり陰性結果が得られたら、もうそこで評価書をまとめることにするのが座長としてお示しできる最善の折衷案でありまして、Ames試験が陽性だった場合にどうするかは、多分ここではまとまらないという気がいたします。

濱田先生は非常にうなずいてくださっていますが、矢野さん、事務局はいかがでしょうか。

○矢野課長補佐　青山座長、長い間御議論いただき本当にありがとうございます。おっしゃるとおり、まず、取りあえずAmesを実施して陰性であることを確認して、その後どうするかということはまた追って農林水産省なり何なりと相談をして実施をするのも一つの手でございます。

ですので、もし座長がそのように結論づけられるのであれば、事務局としては農林水産省と精一杯折衝していく所存です。

よろしくお願いします。

○青山座長　ありがとうございます。

そういうことで、ここまでであれば、Ames試験で陰性を確認するということであれば、

多くの先生方が同意くださっていると思いますし、そのこと自体、それもやるべきではないということまでは行かないと思うのですが、石川先生、お手をお挙げですか。

○石川専門委員 今の方針で私は良いと思うので、それに対する意見というよりも、補足をさせていただくと、今回のジミナゼンの構造をみると、マイナーグループバインダーであるのは、少々細長い形をしていて、機構は違うのですが、イメージとしては、ちょうどDNAにPCRのプライマーみたいにくっつく感じなのです。

そういうふうにDNAの二重らせんにくっついているのは、反応するというよりも寄り添っているような感じなので、これは可逆性なのです。したがって、いわゆる共有結合するものではないので、そういうところで、それでももし染色体異常などそちらに影響しているのだとすれば、それが切れてしまえばそのような作用はなくなると予想しています。

したがって、切れた後のもので陰性だということが確認されれば、今度は切れるということが先ほどの文献などで分かれば、そういうところの理論が少しつながるのかな、物質としての流れが見えるのかなと思っていたので、もしそれで万が一ということがあったら、今、考えていること自身から、一から戻らなくてはいけない可能性もあるので、まずは一歩としてAmes試験を実施していただくのが良いのかと思って聞いていました。

すみません。追加です。

○青山座長 ありがとうございます。

今、島田美樹先生が手を挙げてくださいました。どうぞ。

○島田美樹専門委員 基本的なことなのですが、これは一般的にラットのS9を使ってやるということですね。

○青山座長 S9はラット由来か、マウス由来もできるかという御質問ですか。

○島田美樹専門委員 要するに、結局今の段階で、ラットやマウスでこの代謝物ができるかどうか分かっていないが、ラットあるいはマウス由来S9を使ってやるということですよ。

○青山座長 そういうことのようにです。

○島田美樹専門委員 ラットやマウスにおいてジミナゼンから代謝物ができることも分かっているわけですね。

確認ですが、今はアミジンなどの代謝物を含めた変異原性試験を、一般的に使われるラットやマウスのS9を使ってプラスマイナスで見るということでよろしいのでしょうか。

○青山座長 石川先生、そういうことですね。

どうぞ。

○石川専門委員 ありがとうございます。そういうことだと思います。

一応、ラットのS9を使って、それで一つの一般的なデータセットをつくって、そこでもし万が一+S9で何らかの活性が出ると、そういうところから代謝物は何かという、Ames試験の位置づけは私はそういうふうに理解しているので、代謝物ができるかできないかということが全く分からない状態からやる場合は、まずは一般的なS9を使うという方法で良いと

私は思っているのですが、本日は能美先生や森田先生、濱田先生がいらっしゃるもので、もし間違っていたら追加でお願いしたいのです。

○青山座長 森田先生、どうぞ。

○森田専門参考人 ありがとうございます。

石川先生のおっしゃるとおりで、Ames試験はハザードアイデンティフィケーションの一つなのです。ハザードアイデンティフィケーションでどうするかというと、最初に青山座長が提案されたように、-S9のみでやるというので、恐らくこのジミナゼンの代謝物としての、ジアミジン自体の評価は可能なのですが、このp-aminobenzamidineという物質のプロファイルを見る上では、能美先生がおっしゃったように+S9に加えてどうかを見るのが通常で、きちんとしたこの物質の遺伝毒性評価ということになると思います。

○青山座長 どうもありがとうございました。

それでは、この物質については、先ほど事務局がおっしゃってくださったように、まずはこのアミジンについて標準的な、つまりS9のプラス、マイナス両条件でAmes試験をしていただいて、気持ちとしては陰性を確認するということで、本日の議論をまとめたいと思います。ここまでについて、先生方、御了解いただけますでしょうか。

ありがとうございます。

吉田委員、誠に申し訳ありませんが、こういうまとめにしたいと思います。

○吉田緑委員 これは専門調査会の決定ですから、私はあくまでこのような感じもありますということを御提案しただけです。

長時間ありがとうございます。

○青山座長 どうもありがとうございました。サポートに感謝いたします。

それでは事務局、この件につきましては、今の部分を農水省にお伝えいただいて、その結果を見せていただいた後に議論再開ということでお願いしたいと思います。

○一ノ瀬専門官 ありがとうございます。

○青山座長 私の頭があまりシャープではないものですから、この議論に随分と時間を費やしてしましまして、残り時間が少なくなっていました。

そこで、本日予定されていた次のゼラノールの議論は、申し訳ございませんが一旦スキップさせていただいて、最後の「その他」に移りたいと思います。事務局はそれでよろしいでしょうか。

○矢野課長補佐 全く問題ございません。

○青山座長 それでは、先生方、ありがとうございます。ジミナゼンに関する議論はここまでとして、予定されていたゼラノールの議論は、本日は断念いたします。

最後に、事務局から「その他」についてよろしくお願いいたします。

森田先生、濱田先生、どうもありがとうございました。ここから先はいていただいても結構ですし、退出いただいても結構です。

○矢野課長補佐 それでは、最後の「その他」の部分なのですが、暫定基準が設定された

農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告です。参考資料で入っておりますダイアジノン、ペルメトリン、キシラジン、カルバリルについて、当班の植木から御報告をさせていただきます。

○青山座長 よろしく申し上げます。

○植木係長 お願いいたします。

参考資料 1－1 から 1－4 について御説明いたします。

これらは参考資料 1－5 としてお配りしている、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく厚生労働省からの報告です。

これはポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準が設計されているもので、リスク評価が終了したものについて、厚生労働省が暫定基準の見直しを行うときに、基準値案等について報告することになっているものです。

4 成分の評価書については事前にメールでお送りしております。

それでは、資料に沿って御説明させていただきます。

まずは参考 1－1 を御覧ください。こちらはダイアジノン、有機リン系殺虫剤となっております。

23 ページを御覧ください。7 の ADI 及び ARfD の評価というところで、食品安全委員会において ADI として 0.001 mg/kg 体重/day との評価をいただいております。こちらにつきまして、厚生労働省で基準値を設定後、推定摂取量を計算したところ、25 ページの (3) の暴露評価ですが、ADI 試算が行われた結果、最大の幼小児で 74.7% となっております。

続きまして、参考資料 1－2 を御覧ください。こちらはペルメトリン、ピレスロイド系殺虫剤でございます。

26 ページに飛びまして「6. ADI 及び ARfD の評価」で、ADI として 0.05 mg/kg 体重/day との評価をいただいております。こちらにつきまして、厚生労働省で基準値を設定後、推定摂取量を計算したところ、今度は 28 ページに飛びまして、(4) の暴露評価ですが、ADI 試算が行われた結果、最大の幼小児で 40.2% となっております。

続きまして、参考 1－3 を御覧ください。こちらはキシラジン、鎮静剤となっております。

9 ページを御覧ください。「4. ADI の評価」で、キシラジンは動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、許容一日摂取量を特定する必要はないという評価がなされました。このことから、厚生労働省では新たな基準を非検出として決定しております。そのため、10 ページにございますように、暴露評価は実施されておられません。

最後ですが、参考資料 1－4 を御覧ください。こちらはカルバリル、カルバメート系殺虫剤です。

15 ページを御覧ください。「6. ADI 及び ARfD の評価」で、ADI として 0.0073 mg/kg 体重/day との評価をいただいております。こちらにつきまして、厚生労働省で基準値を設定後、推定摂取量を計算したところ、17 ページの暴露評価ですが、ADI 試算が行われた結果、最大

の幼小児で48.4%となっております。

厚生労働省からの報告については以上となります。

○青山座長 ありがとうございました。

先生方、これは報告事項ですので特段御審議いただく必要はございませんが、もしも御質問等があればどうぞ。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

それでは、事務局、その他ございますか。

○矢野課長補佐 ございません。

次回の調査会は調整ができ次第、改めて御連絡をさしあげますので、よろしくお願いいたします。

○青山座長 どうもありがとうございました。

それでは、ジミナゼンの議論に思わぬ時間がかかってしまいまして、また、座長の取りまとめが悪くて本日は進行が芳しくなかったのですが、一応これで本日の議論は全て終了したとさせていただきます、以上をもちまして閉会といたします。

先生方、どうもありがとうございました。