

(案)

動物用医薬品・飼料添加物評価書

スルファメトキサゾール
スルフィソゾール
スルファジメトキシ
スルファモノメトキシ
スルファジミジン
スルファキノキサリン
スルファクロルピリダジン
スルファジアジン
スルファドキシ
スルファモイルダプソン

令和 5 年（2023 年）9 月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目次

	頁
〈審議の経緯〉	2
〈食品安全委員会委員名簿〉	3
〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉	4
〈第 188 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉	4
〈第 191 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉	4
I. 対象物質の概要及び安全性に関する知見	5
1. 一般名及び構造	5
2. 用途.....	6
3. 使用目的	6
4. 海外評価状況	7
5. 提出された毒性試験の概要	7
II. 食品健康影響評価	7
表 1 海外評価状況	10
表 2 (Q)SAR ツールによる予測と判定	11
表 3 遺伝毒性試験の概要	11
表 4 各種毒性試験	16
〈別紙：検査値等略称〉	26
〈参照〉	27

1 〈審議の経緯〉

2005 年	9 月	13 日	厚生労働大臣からスルファメトキサゾールの残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0913011 号）、関係資料の接受
2005 年	9 月	15 日	第 111 回食品安全委員会（要請事項説明）
2006 年	7 月	18 日	厚生労働大臣からスルファメトキサゾールの残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0718025 号）、関係資料の接受
2006 年	7 月	20 日	第 153 回食品安全委員会（要請事項説明）
2007 年	2 月	5 日	厚生労働大臣からスルフィソゾールの残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0205010 号）、関係資料の接受
2007 年	2 月	8 日	第 177 回食品安全委員会（要請事項説明）
2007 年	3 月	19 日	厚生労働大臣からスルファジメトキシン及びスルファモノメトキシンの残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0319005 号、厚生労働省発食安第 0319006 号）、関係資料の接受
2007 年	3 月	22 日	第 183 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012 年	1 月	19 日	厚生労働大臣からスルファジミジンの残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0119 第 12 号）、関係資料の接受
2012 年	1 月	26 日	第 416 回食品安全委員会（要請事項説明）
2020 年	3 月	17 日	厚生労働大臣からスルファキノキサリン、スルファクロルピリダジン、スルファジアジン、スルファドキシン及びスルファモイルダプソンの残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0317 第 1 号）、関係資料の接受
2020 年	3 月	24 日	第 777 回食品安全委員会（要請事項説明）
2023 年	6 月	29 日	第 188 回肥料・飼料等専門調査会
2023 年	6 月	30 日	厚生労働省へ追加資料提出依頼
2023 年	7 月	5 日	厚生労働省より追加資料の提出（参照 4）
2023 年	9 月	11 日	第 191 回肥料・飼料等専門調査会
202*年	*月	**日	第***回食品安全委員会（報告）
202*年	*月	**日	から**月**日まで 国民からの意見・情報の募集
202*年	*月	**日	肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
202*年	*月	**日	第***回食品安全委員会（報告） （同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知）

2

3

1 <食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

2

(2011年1月6日まで)

小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

小泉 直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* : 2011年1月13日から

(2015年6月30日まで)

熊谷 進 (委員長*)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 淑子
村田 容常

* : 2012年7月2日から

3

(2017年1月6日まで)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

(2018年6月30日まで)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
山本 茂貴
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

(2021年6月30日まで)

佐藤 洋 (委員長*)
山本 茂貴 (委員長代理*)
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

* : 2018年7月2日から

4

(2021年7月1日から)

山本 茂貴 (委員長)
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
川西 徹 (委員長代理 第二順位)
脇 昌子 (委員長代理 第三順位)
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

1 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

(2022 年 4 月 1 日から)

森田 健 (座長*)

川本 恵子 (座長代理*)

吉田 敏則 (座長代理*)

赤沼 三恵 植田 富貴子

新井 鐘蔵 小林 健一

荒川 宜親 佐々木 一昭

井上 薫 高橋 研

今田 千秋 中山 裕之

* : 2022 年 4 月 25 日から

2

3 <第 188 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿>

4 山中 典子 (国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門疾
5 病対策部病性鑑定室)

6

7 <第 191 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿>

8 今井 俊夫 (国立研究開発法人国立がん研究センター研究所動物実験施設長)

9 山田 雅巳 (防衛大学校応用科学群応用化学学科教授)

10 山中 典子 (国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門疾
11 病対策部病性鑑定室)

12

13 <第回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿>

14 今井 俊夫 (国立研究開発法人国立がん研究センター研究所動物実験施設長)

15 杉山 圭一 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 変異遺伝部 部
16 長、農薬第一専門調査会 専門委員、農薬第三専門調査会 専門委員、香料
17 ワーキンググループ 専門委員、ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワ
18 ーキンググループ 専門委員)

19 山田 雅巳 (防衛大学校応用科学群応用化学学科教授)

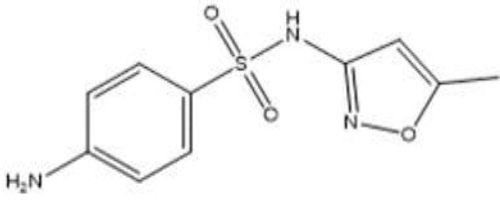
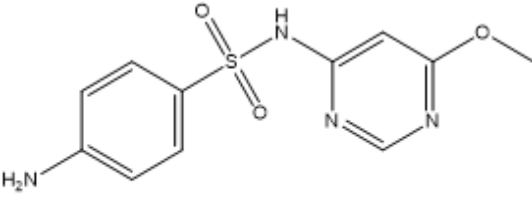
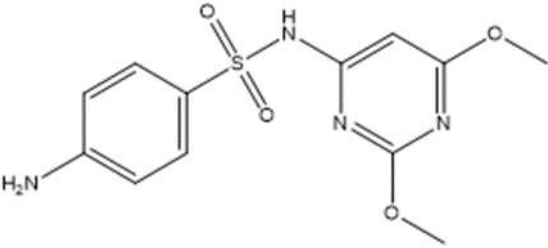
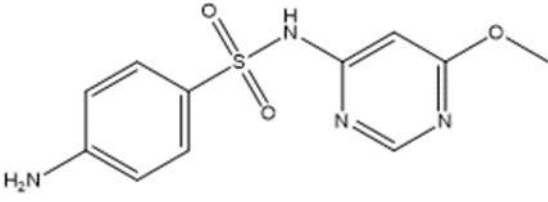
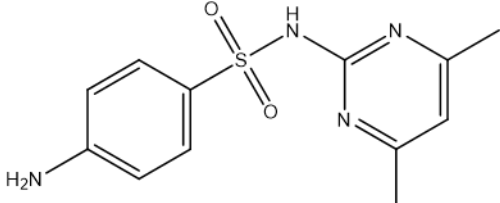
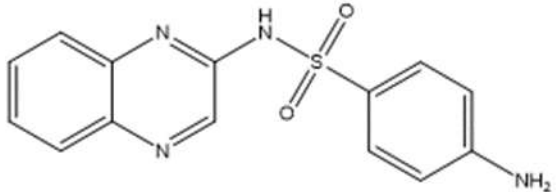
20 山中 典子 (国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門疾
21 病対策部病性鑑定室)

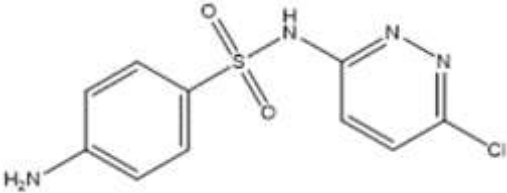
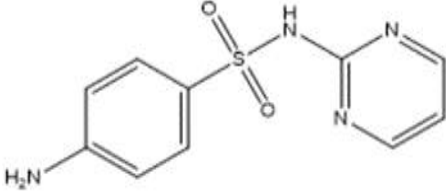
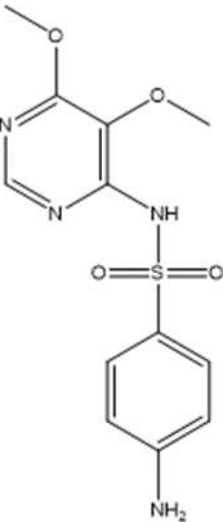
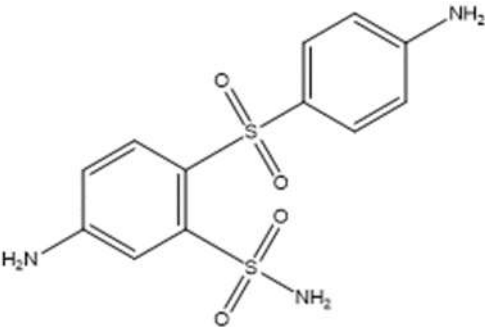
22

23

1 I. 対象物質の概要及び安全性に関する知見

2 1. 一般名及び構造

一般名	構造
スルファメトキサゾール	
スルフィソゾール	
スルファジメトキシ	
スルファモノメトキシ	
スルファジミジン	
スルファキノキサリン	

スルファクロルピリダジン	
スルファジアジン	
スルファドキシン	
スルファモイルダプソン	

2. 用途

動物用医薬品（スルファメトキサゾール、スルフイソゾール、スルファジメトキシ
ン、スルファモノメトキシ、スルファジミジン、スルファクロルピリダジン、ス
ルファジアジン、スルファドキシ、スルファモイルダプソン）

動物用医薬品・飼料添加物（スルファキノキサリン）

3. 使用目的

合成抗菌剤

4. 海外評価状況

表 1 参照

5. 提出された毒性試験の概要

表 2～4 参照

II. 食品健康影響評価

食品中に残留する農薬等のポジティブリスト制の導入に際して、現行の食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年 12 月 28 日厚生省告示第 370 号）第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項及び D 各条の項において残留基準（参照 1）が設定されているスルファメトキサゾール、スルフィソゾール、スルファジメトキシシン、スルファモノメトキシシン、スルファジミジン、スルファキノキサリン、スルファクロルピリダジン、スルファジアジン、スルファドキシシン及びスルファモイルダプソン（以下「サルファ剤」とする）について、食品健康影響評価を実施した。

サルファ剤とはアミノベンゼンスルホンアミド骨格を有する合成抗菌剤の総称であり、その作用機序は、微生物の葉酸合成系阻害による DNA 合成阻害である¹。森田座長

【森田座長より】

サルファ剤とはどういうものか作用機序等を簡潔に記載するのがいいと思います。*以下の部分「アミノベンゼンスルホンアミドがパラアミノ安息香酸に類似した構造を持ち、パラアミノ安息香酸との拮抗により葉酸合成を阻害してプリン合成を抑制する。」は備考としてページ下部に記載しては。この記載の出典は <http://nichiju.lin.gr.jp/mag/07104/a2.pdf> です。「川西路子、一動物用抗菌性物質を取り巻く現状（XX）― 動物用抗菌剤の各論（その 9）サルファ剤、日獣会誌、71、166～ 169（2018）」。ただ、一般的な事項なので、出典の記載はなくてもいいかもしれません。

【事務局より】

*以下の部分は脚注に追記しました。

出典は、現在は追記しておりませんが、記載した方がよいとのことでしたら追記いたします。

具体的な評価は、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」（平成 18 年 6 月 29 日食品安全委員会決定）の 2（2）①の「その他の方法」として、動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会において定めた「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和 2 年

¹ アミノベンゼンスルホンアミドはパラアミノ安息香酸に類似した構造を持ち、パラアミノ安息香酸 との拮抗により葉酸合成を阻害してプリン合成を抑制する。

5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日肥料・飼料等専門調査会決定。以下「評価の考え方」という。)に基づき、厚生労働省から提出された資料(参照2～54)を用いて行った。

スルファジミジンはこれまでAPVMA及びJECFAで、スルファキノキサリン、スルファジアジン及びスルファドキシンはAPVMAで評価が行われており、ADIが設定されている(表1)。一方、スルファメトキサゾール、スルフイソゾール、スルファジメトキシ、スルファモノメトキシ、スルファクロルピリダジン及びスルファモイルダブソンは、これまで国内外において評価が行われておらずADIの設定が行われていない。

各種遺伝毒性試験等(表2、3)の結果から、サルファ剤には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

各種毒性試験(表4)の結果、低用量においては主に甲状腺に対する毒性影響がみられた。これは甲状腺のペルオキシダーゼが仲介する甲状腺ホルモン合成をサルファ剤が競合的に阻害した結果とされている(参照3)。この毒性機序はサルファ剤間で同様と考えられることから、毒性が相加される可能性を考慮し、サルファ剤を一括して評価を行うことが適切であると判断した。

スルファジミジンのラットを用いた2年間慢性毒性試験において、甲状腺濾胞細胞過形成に対するNOAEL 2.2 mg/kg 体重/日が得られたが、NOAELが得られた用量とその一つ上の用量との公比が約12と大きいことを考慮すると、実際のNOAELは2.2 mg/kg 体重/日より大きいと考えられた。ラットを用いた4週間亜急性毒性試験において、甲状腺濾胞細胞肥大のNOAEL 5 mg/kg 体重/日が得られたことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、スルファジミジンのラット甲状腺形態変化のNOAELは5 mg/kg 体重/日と判断した。【事務局より】PODが2.2 mg/kgとの結論になった場合、枠内は削除します

最も低いNOAELは、スルファジミジンの[ラット及び豚を用いた4週間亜急性毒性試験の5][ラットを用いた2年間慢性毒性試験の2.2] mg/kg 体重/日であった。【事務局より】[]内は結論に応じどちらかを記載します

現行のリスク管理における体重(1 kg)当たり及び1日当たりの推定摂取量は、最大と試算された幼小児で0.0017 mg/kg 体重/日²(参照4)と算定されている。

したがって、サルファ剤の体重(1 kg)当たり及び1日当たりの推定摂取量とNOAELとの比較によるMOEは約[3,000][1,300]【事務局より】[]内は結論に応じどちらかを記載しますであり、評価に用いた資料には一部の試験が不足していることを考慮しても、NOAELと現行のリスク管理を基にした推定摂取量には十分な余裕があると判断した。また、サルファ剤の体重(1 kg)当たり及び1日当たりの推定摂取量は、微生物学的影響調査結果(参照5、6)において算出されたスルフイソゾールの微生物学的ADIを超えるものではなかった。その他のサルファ剤についての同調査結果において、各菌種に対するMIC₅₀が128 µg/mLを超えたことから微生物学的ADIの設定は不要と考えられた。

² 平成17年～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書をもとにしたEDI (Estimated Daily Intake : 推定1日摂取量)による。

これらのことから、サルファ剤は、評価の考え方の3（3）①に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用する限りにおいて、食品健康影響は無視できる程度と考えられる。

【事務局より】

① グループで評価を行う理由を、8 ページ 11～15 行目に記載しました。この記載でよろしいか、ご確認お願いいたします。

② JECFA と同じく、5 mg/kg を POD とするという結論になった場合、8 ページに 16～22 行目（2.2 mg/kg を POD としなかった理由）を記載します。この記載でよろしいか、ご確認お願いいたします。

1 表 1 海外評価状況

化合物	評価機関 (評価年)	ADI (mg/kg 体重/日)	POD 等
スルファ ジミジン	JECFA (1995)	0.05	ラット及び豚 4 週間亜急性毒性試験でみられた甲状腺形態異常の NOEL =5 mg/kg 体重/日 安全係数：100 (参照7)
	APVMA (1993)	0.02	ラット 2 年間慢性毒性試験でみられた甲状腺重量増加、濾胞細胞過形成、多胞嚢胞の NOAEL =2 mg/kg 体重/日 安全係数：100 (参照8_p138)
スルファ キノキサ リン	AVPMA (1997)	0.01	イヌ 3 か月間亜急性毒性試験でみられた甲状腺重量増加の NOAEL =1 mg/kg 体重/日 安全係数：100 (参照 8_p138)
スルファ ジアジン	APVMA (1993)	0.02	ラット発生毒性試験でみられた胎児体重及び頭殿長減少の NOAEL =37.5 mg/kg 体重/日 安全係数：2,000 (参照 8_p138)
スルファ ドキシン	APVMA (1995)	0.05	サル 3 か月間亜急性毒性試験でみられた肝臓重量増加の NOAEL =50 mg/kg 体重/日 安全係数：1,000 (参照 8_p138)

2

1 表2 (Q)SAR ツールによる予測と判定

スルファジアジン			ツール	予測モデル	予測の分類 (信頼性の分類)	判定	参照
スルファジアジン	<i>in silico</i>	Ames (Q)SAR	知識ベース Derek Nexus 6.2.0	Derek KB 2022 1.0	陰性 (高)	陰性	参 照 9、10
			統計ベース CASE Ultra 1.8.0.5	GT1_BMUT 1.8.0.1.1147 9.500	陰性 (高)		

2

3 表3 遺伝毒性試験の概要 **森田座長、山田専門参考人、赤沼専門委員修文**

化合物	試験		対象	用量	結果	参照
スルファメトキサゾール	<i>in vitro</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	6 時間処理 (処理後 18 時間培養) 500~2,000 µg/mL (±S9) 24 時間処理 250~2,000 µg/mL (-S9)	陰性	参照 11_p 8
		遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y <i>tk</i> ^{+/+} clone 3.7.2C)	3 時間処理 (±S9) 及び 24 時間処理 (-S9) 62.5~2,000 µg/mL	陰性	参照 12_p 8
	<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髓細胞	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 強制経口投与、24 時間 間隔で 2 回 最終投与 24 時間後 骨髓細胞採取観察	一部 陽性 _b	参照 13_p 10
スルフィソゾール	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 ^a	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA	3.91~5,000 µg/plate (±S9)	陰性	参照 14_p 8
	<i>in vitro</i>	染色体異常試験 ^a	CHL/IU	6 時間処理 (処理後 18 時間培養) 326~2,610 µg/mL (±S9) 24 時間 連続 処理 326~2,610 µg/mL (- S9)	陰性	参照 15_p 7

スルファジメトキシシン	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 ^a	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	5～5,000 µg/plate (±S9)	陰性	参照 16_p 9
		染色体異常試験 ^a	CHL/IU	6 時間処理 (±S9、処理後 20 時間培養) 及び 24 時間連続処理 (-S9) 0.85～3.4 mg/mL (±S9)	陰性	参照 17_p 10
スルファモノメトキシシン	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 <i>E. coli</i> WP2 <i>hcr</i> ^f	48 時間処理 0.5～100 µg/plate (±S9)	陰性	参照 18_p 2
	<i>in vitro</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (D-6)	16 時間処理 5～100 µg/mL (-S9)	陰性	参照 18_p 5
スルファジミジン	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537	0～1,000 µg/plate (±S9)	陰性	参照 3_p2
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	1,081～5,000 µg/mL (±S9)	陰性	参照 3_p2
		HGPRT 遺伝子突然変異試験	CHO	0.5～7.00.7 mg/L (±S9)	陰性	参照 3_p2
		姉妹染色分体交換試験	CHO	167～2,000 µg/mL (±S9)	一部陽性 ^c	参照 3_p2
		DNA 損傷試験 (UDS ^g)	ヒト線維芽細胞	～100 µg/mL	陰性	参照 3_p2
	<i>in vivo</i>	染色体異常試験	ラット骨髓細胞	750、1,500、3,000 mg/kg 体重 (強制経口投与)	陰性	参照 3_p2
スルファキノキサリン	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	8.77～313 µg/plate (±S9)	陰性	参照 19_p 7
	<i>in vitro</i>	染色体異常試験	CHL/IU	6 時間処理 194～1,550 µg/mL (-S9) 388～3,100 µg/mL (±S9) 194～1,550 µg/mL (=S9)	陰性	参照 20_p 10

				24 時間 連続 処理 230～775 µg/mL (- S9)		
				48 時間 連続 処理 153～517 µg/mL (- S9)		
スルファクロピリダジン	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 ^a	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 <i>E. coli</i> WP2 <u>uvrA</u>	48 時間処理 0.5～5,000 µg/plate (±S9)	陰性	参照 21_p 10, 22_p 21
	<i>in vitro</i>	DNA 損傷試験 (Rec アッセイ) ^a	枯草菌 H17 (Re erec ⁺)、M45 (Re erec ⁻)	3.9～1,000 µg/disk	陽性	参照 21_p 13, 22_p 23
	<i>in vitro</i>	染色体異常試験 ^a	哺乳動物培養細胞	6 時間処理 (処理後 18 時間培養) 0.530.80 ～1.20 mg/mL (++ S9) 3.55.0 ～6.5 mg/mL (- S9) 24 時間 連続 処理 0.530.80 ～1.20 mg/mL (- S9) 48 時間 連続 処理 0.530.80 ～1.20 mg/mL (- S9)	一部 陽性 ^d	参照 21_p 14, 22_p 24
	<i>in vivo</i>	小核試験 ^a	マウス、骨髄	200～1,600 mg/kg	陰性	参照 21_p 16, 22_p 25
スルファドキシン	<i>in vitro</i>	染色体異常試験	CHL/U	6 時間処理 (処理後 18 時間培養) 0.78～3.1 mg/mL (±S9) 24 時間 連続 処理 0.78～3.1 mg/mL (- S9)	一部 陽性 ^e	参照 23_p 5
	<i>in vitro</i>	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y <i>tk</i> ^{+/+} -clone 3.7.2.C)	3 時間処理 250～2,000 µg/mL (±S9) 24 時間 連続 処理 250～2,000 µg/mL (- S9)	陰性	参照 24_p 8

	<i>in vivo</i>	小核試験	マウス、骨髄	250～2,000 mg/kg 強制経口投与、24 時間 間隔で 2 回 最終投与 24 時間後に骨 髄細胞採取	陰性	参照 25_p 7
スルファモイルダブソン	<i>in vitro</i>	染色体異常試験	CHL/IU	6 時間処理 (処理後 18 時間培養) 0.83～3.3 mg/mL (±S9) 24 時間連続処理 0.10～0.41 mg/mL (≠ S9)	陰性	参照 26_p 7
	<i>in vivo</i>	小核試験	マウス、骨髄	500～2,000 mg/kg 強制経口投与、24 時間 間隔で 2 回 最終投与 24 時間後に骨 髄細胞採取	陰性	参照 27_p 10

±S9：代謝活性系存在下及び非存在下

a：ナトリウム塩での試験

b：最高用量のみ陽性

c：≠S9 のみ陽性

d：24 時間連続処理以外で陽性

e：24 時間連続処理の最高用量のみ陽性

f：E. coli WP2uvrA と同一の株である山田専門参考人

g：不定期 DNA 合成試験赤沼専門委員

遺伝毒性について：

スルファジアジンについては遺伝毒性試験の結果が入手できなかったことから、*in silico* 評価手法の 1 つである(Q)SAR による復帰突然変異試験の予測 (Ames(Q)SAR) を食品安全委員会にて森田座長実施した。その結果、知識ベースモデルの DerekNexus 6.2.0 及び統計ベースモデルの CASE Ultra 1.8.0.5 でそれぞれ山田専門参考人陰性 (信頼性高) と分類され、適用範囲内の予測であり、憂慮すべき警告構造は無かつ赤沼専門委員たこと等からスルファジアジンの(Q)SAR ツールによる予測結果は陰性と判定された。

~~また、スルファメトキサゾール、スルファジミジン、スルファクロルピリダジン及びスルファドキシニについては一部の遺伝毒性試験において陽性であったが、これは核酸前駆体のヌクレオチドプール等への影響に起因するものであり、閾値は設定可能と考えられた。~~

スルファジミジン、スルファクロルピリダジン及びスルファドキシニについては *in vitro* の姉妹染色分体交換試験あるいは染色体異常試験において陽性であったが、*in vivo* の染色体異常試験あるいは小核試験で陰性であった。一方、スルファメトキサゾールは、*in vitro* 染色体異常試験において陰性であったが、*in vivo* 小核試験で陽性であった。メソトレキセートやピリメタミンなどのジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤は、デオキシリボヌクレオチドプールの枯渇に伴う DNA 合成阻害や合成時のエラー増幅を来し、その結果、小核を誘発することが知られている。ジヒドロプロテイン酸合成酵素は細菌特異的であるた

め、スルファメトキサゾールによるマウスでの小核誘発は、直接的な葉酸合成阻害に起因したものとは考え難いが、試験最高用量の 2,000 mg/kg での軽度な小核の誘発は、葉酸合成系への何らかの二次的な影響の結果を示唆しており、閾値の設定は可能と考えられた。スルファメトキサゾールの *in vitro* 染色体異常試験における陰性、ならびに他のサルファ剤における *in vivo* 小核試験あるいは染色体異常試験の陰性もこれを支持している。スルファクロルピリダジンにおける Rec アッセイの陽性の詳細は不明であるが、*rec*⁺および *rec*⁻菌に対する抗菌作用の感受性差に起因したものと考えられた。森田座長

これらのことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、サルファ剤には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

【事務局より】 ※赤字のページ数は、調査会終了後削除します。
遺伝毒性の考察として、2020 年の打ち合わせ会でのコメント等を記載しました。この記載でよろしいかご確認をお願いします。

【森田座長より】
「一部陽性」という表記は、単独の試験内では適切ではないので、すべて「一部」を削除しました。

【赤沼専門委員より】

- ・脚注で陽性になった条件はわかるので、「一部」は除く。
- ・表中に「24 時間連続処理」と「24 時間処理」が混在していますので、「24 時間処理」に統一しました。
- ・(p14 の 15 行目「適用範囲内の予測であり、憂慮すべき警告構造は無かった」について) 既知物質のデータから予測可能な構造であったこと、警告構造はなかったことという意味と理解しておりますが、そもそも、「信頼性高」の結果であることが記載されていますので (信頼性が高の理由は、予測可能な構造であること、懸念する警告構造がないことだと思います)、この記載はなくて良い、むしろ、「適用範囲内」が何の適用範囲内かが、わかりにくいと感じました (追記するとすれば、「知識ベース予測の適用範囲内」でしょうか)。みなさんがわかりにくいとの印象がない、また、記載があった方がよいとのことであれば、このままで結構です。

【事務局より】

- ・「一部」「連続」は全て削除しました。
- ・(Q)SAR についての記載は、次回、(Q)SAR の専門家にご出席いただきますので、次回、ご審議をお願いできればと思います。

1 表4 各種毒性試験 **小林専門委員、高橋専門委員、赤沼専門委員修文**

化合物	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL 等 (mg/kg 体重/日)、 LD ₅₀ 、または LOAEL でみられた所見	参照
スルファメトキサゾール	マウス	急性毒性試験 (参考 a)	強制 経口投与 赤沼専門委員 Po (Per os) は強制経口投与ですので、全て修正をお願いします 事務局 全て修正いたしました。	LD ₅₀ 6,000 mg/kg 体重 (雄) LD ₅₀ 5,333 mg/kg 体重 (雌)	参照 28_ p30
		26 週間慢性毒性試験	0、25、100、400 (0、0.0125、0.05、0.2%) 混餌投与 Tg-rasH2 トランスジェニックマウス	100 (雄) 25 (雌) 甲状腺濾胞上皮細胞肥大、過形成	参照 29_ p9
		催奇形性試験 (参考 a)	0、625、1,250、2,500 強制経口投与 (器官形成期)	1,250 口蓋裂	参照 28_ p31
	ラット	急性毒性試験 (参考 a)	経口投与	LD ₅₀ 6,083 mg/kg 体重 (雄) LD ₅₀ 6,000 mg/kg 体重 (雌)	参照 28_ p30
		30 日間亜急性毒性試験 (参考 a)	300、1,500 強制経口投与	300 (LOAEL) 甲状腺重量増加	参照 28_ p30
		6 か月間慢性毒性試験 (参考 a)	250、1,000 強制経口投与	250 (LOAEL) Ht 減少	参照 28_ p30
		催奇形性試験 (参考 a)	0、500、1,000、1,500 強制経口投与 (器官形成期)	500 外形 異常 、骨格 異常 、内臓異常	参照 28_ p31
	マウス	急性毒性試験	強制 経口投与	LD ₅₀ 3,090～3,500 mg/kg 体重 (雄) LD ₅₀ 2,790～3,520 mg/kg 体重 (雌)	参照 30_ p11
スルフィンゾール	ラット	急性毒性試験	強制 経口投与	LD ₅₀ 5,420 mg/kg 体重 (雄) LD ₅₀ 6,870 mg/kg 体重 (雌)	参照 30_ p11
		34 日間亜急性毒性試験 (参考 b)	0、300、600、1,500、 2,500 ^a (0、0.6、1.2、3.0、5.0%) 混餌投与	600 立毛、自発運動減少、腹部膨満、 眼球及び肢指の蒼白化、尾端チアノーゼ、精子無排出、睪丸に巨細胞形成、脾臓・胸腺及びリンパ腺	参照 30_ p14

			事務局より 雄のみ 5 匹/群のため参考とする案です。	のリンパ濾胞の萎縮	
スルファジメトキシ	マウス	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ > 10,000 mg/kg 体重 LD ₅₀ > 16,000 mg/kg 体重 LD ₅₀ > 3,214 mg/kg 体重 ^c	参照 31_ p14, 37
		催奇形性試験	0、2,000 強制経口投与 (妊娠 10 日目)	2,000 (LOAEL) 催奇形性 (口蓋裂) 陽性	参照 31_ p91
	ラット	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ > 20,000 mg/kg 体重	参照 31_ p14
		34 日間 亜急性 毒性試験	0、40、80、400 強制経口投与	80 (雄) 体重増加抑制	参照 31_ p38
		13 週間 亜急性 毒性試験	0、25、50、100、200 混餌投与	25 (LOAEL) 甲状腺肥大及び過形成	参照 31_ p62
	ウサギ	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ > 1,000 mg/kg 体重	参照 31_ p14
	イヌ	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ > 3,200 mg/kg 体重	参照 31_ p14
		4 週間亜 急性毒性 試験 (参考 b)	400 強制経口投与 事務局より 2 匹/群のため参考とする案です	400 投与による影響なし	参照 31_ p65
		13 週間 亜急性 毒性試験 (参考 b)	0、20、40、80、160 強制経口投与 事務局より 雌雄合計 2~3 匹/群のため参考とする案です	160 投与による影響なし	参照 31_ p65
スルファモノメトキシ	マウス	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ > 10,000 mg/kg 体重 LD ₅₀ 3,550 mg/kg 体重 (雄) ^c LD ₅₀ 3,480 mg/kg 体重 (雌) ^c	参照 32_ p2
	ラット	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ > 10,000 mg/kg 体重 LD ₅₀ 5,620 mg/kg 体重 (雄) ^c LD ₅₀ 5,690 mg/kg 体重 (雌) ^c	参照 32_ p2

	ウサギ	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ > 10,000 mg/kg 体重 (雄)	参照 32_ p2
		催奇形性試験 (参考 d)	50、200 強制経口投与 (妊娠 6～18 日)	母動物 : 50 (LOAEL) 体重増加抑制 児動物 : 200 投与による影響なし	参照 33_ p7
	イヌ	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ > 10,000 mg/kg 体重 (雄)	参照 32_ p2
スルファジミジン	マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、43、86、171、343、 514 ^e (0、300、600、1,200、 2,400、3,600ppm) 混餌投与	43 (LOAEL)(雄) 体重増加抑制、脳比重量増加 43 (雌) 体重増加抑制	参照 34_ p1
		2 年間慢 性毒性/ 発がん 性併合 試験 ^f	0、43、86、171、343、 686 ^a (0、300、600、1,200、 2,400、4,800ppm) 混餌投与	43 (LOAEL) 甲状腺の濾胞細胞過形成 (雌)	参照 34_ p2, 35_ p45 8, 461
		生殖発 生毒性 試験	0、357、714、1,429 ^e (0、0.25、0.5、1.0%) 混餌投与 (交配前 7 日及び同居期 間 98 日間)	母動物 : 714- (雌) 体重減少 児動物 : 714 同腹児総児動物数減少、同腹児当 たりの生存児動物数減少、生存児 動物体重減少、同腹当たりの雄の 割合増加	参照 34_ p4
	ラット	4 週間亜 急性毒 性試験	0、1、2.5、5、10、25、 50、100、200、400、600 混餌投与	5 甲状腺濾胞細胞肥大	参照 3_ p 3
		90 日間 亜急性 毒性試験	0、15、30、60、120、180 ^e (0、300、600、1,200、 2,400、3,600ppm) 混餌投与	15 (LOAEL) 甲状腺過形成	参照 34_ p1
		2 年間慢 性毒性 試験 ^f	雄 : 0、0.6、2.4、29.8、 59.7、121.4 雌 : 0、0.5、2.2、26.3、 52.5、105.0 (0、10、40、600、1,200、 2,400ppm) 混餌投与	2.2 (雄) 2.4 (雌) 甲状腺濾胞細胞過形成	参照 34_ p3, 36_ p7
		3 世代繁 殖毒性	0、30、60、120 ^e (0、600、1,200、	母動物 : 120 投与による影響なし	参照 34_

		試験	2,400ppm) 混餌投与	児動物：30 (LOAEL)(雄) 60 (雌) 体重減少 (雄雌) 体重減少 、離乳前死亡率増加(雌)	p5
		催奇形性試験 ①	0、30、60、120 ^e (0、600、1,200、2,400ppm) 混餌投与 (妊娠期間中)	母動物及び児動物：120 投与による影響なし	参照 34_ p5
		催奇形性試験 ②	0、540、680、860 強制経口投与 (妊娠 6～15 日)	母動物：540 (LOAEL) 体重増加抑制、脱毛、剛毛、便の 淡色化、尿の汚れ発生頻度増加 児動物：540 水尿管症、水腎症	参照 3_ p 1
	ウサギ	催奇形性試験	0、600、1,200、1,500、 1,800 強制経口投与 (妊娠 6～19 日)	母動物：600 体重増加抑制 児動物：1,200 胚吸収率増加、胎児死亡率増加	参照 3_ p 1
	イヌ	96 日間 亜急性 毒性試験 (参考 b)	0、2、6、20 強制経口投与 事務局 3 匹/性/群のため参考とする案です	20 投与による影響なし	参照 34_ p2
	豚	4 週間亜 急性毒 性試験	0、5、10、20、40 (0、125、250、500、1,000 mg/kg 飼料) 混餌投与	5 甲状腺濾胞肥大、甲状腺濾胞細胞 肥大及び過形成	参照 3_ p 6
	サル	13 週間 亜急性 毒性試験	0、30、100、300 強制経口投与	300 投与による影響なし	参照 3_ p 6
スルファキノキサリン	ラット	21 日間 亜急性 毒性試験	0、12.5、25、50、100 強制経口投与	12.5 立毛、自発運動低下、鼻出血、流 涙、体温低下、全身性貧血、血液 学的毒性 (RBC 減少、WBC 増 加、PT 延長、Ca 再加時間延長)、 甲状腺肥大・重量増加・退行性変 化及び過形成、胸腺出血	参照 37_ p7
		21 日間 亜急性 毒性試験 (参考 g)	8、16、32、64 強制経口投与	8 (雄) 16 (雌) 甲状腺重量増加、肥大、退行性変 化	参照 37_ p8
		182 日間 慢性毒	0.64、3.2、16 ^e (16、80、400ppm)	0.64 甲状腺肥大、重量増加、濾胞上皮	参照 37_ p

		性試験 (参考 g)	混餌投与	細胞過形成	p9
		催奇形 性試験	0、12.5、25、50 強制経口投与 (妊娠 7~17 日)	母動物：25 体重増加抑制 児動物：25 胎児 早期 死亡数増加、胎児生存率 低下、生存数減少、 妊娠黄体数及 び 胎盤重量減少、胎児未摘出子宮 重量減少、化骨遅延、離乳時の肝 臓の横隔膜ヘルニア 高橋専門委員 妊娠黄体数は排卵数を反映しま すが、排卵は投与開始前に起こ る（発情期、交尾翌日、妊娠 0 日）ので被験物質投与の影響と は言えません。	参照 37_ p11
ス ル フ ア ク ロ ル ピ リ ダ ジ ン	マ ウ ス	急性毒 性試験	強制 経口投与	LD ₅₀ 15,000 mg/kg 体重以上 ^c	参照 38_ p2
	ラ ット	急性毒 性試験	強制 経口投与	LD ₅₀ 15,000 mg/kg 体重以上 ^c	参照 38_ p2
		急性毒 性試験	強制 経口投与	LD ₅₀ 5,916 (5,353~6,537)mg/kg 体重 ^c	参照 21_ p9, 22_ p14
		13 週間 亜急性 毒性試 験 (参考 h)	0、47.9、143.5、427.2 (雄) 0、57.9、181.9、515.6 (雌) (0、1,000、3,000、 9,000ppm) 混餌投与	143.5 (雄) 181.9 (雌) 軽度の甲状腺過形成の組織学的 兆候	参照 21_ p2, 22_ p10, 38_ p2
		26 週間 慢性毒 性試験 (参考 i)	0、25.5、255.5、2,559 (雄) 0、30.8、308.6、3,087 (雌) (0、500、5,000、 50,000ppm) 混餌投与	25.5 (雄) 30.8 (雌) 甲状腺過形成	参照 21_ p2, 22_ p8, 38_ p2
		催奇形 性毒性 試験① (参考 i)	0、100、250、400、550、 1,000、1,500 強制経口投与	母動物：550 被毛粗剛、血尿、排泄制御困難、 体重増加抑制	参照 21_ p2, 22_

				児動物：1,000 胚・胎児死亡率増加、生存胎児体重減少 高橋専門委員 用量設定を目的とした小規模試験（1群5匹）であり，掲載の必要はないと考える。	p17, 38_ p2
		催奇形性試験 ② (参考 i)	0、100、500、1,000 強制経口投与	母動物：500 被毛粗剛、血尿、排泄制御困難 児動物：1,000 投与による影響なし	参照 21_ p2, 22_ p17, 38_ p2
	イヌ	13 週間 亜急性 毒性試験 (参考 h)	0、17.8、54.9、152.4 (雄) 0、18.6、57.3、164.0 (雌) (0、700、2,100、6,300ppm) 混餌投与	17.8 (雄) 18.6 (雌) 臓器重量増加、甲状腺の膠質大型 小胞増加、門脈周囲肝細胞の細胞 質消耗	参照 21_ p2, 22_ p12, 38_ p2
スルファジアジン	マウス	急性毒 性試験	強制経口投与	LD ₅₀ 1,800 mg/kg 体重 LD ₅₀ 2,600 mg/kg 体重 ^c	参照 39_ p19
	ウサギ	10 日間 亜急性 毒性試験 j	50、100、200 強制経口投与	50 (LOAEL) 腎機能障害	参照 39_ p19
	サル	30 日間 亜急性 毒性試験 j	1,800 強制経口投与	1,800 投与による影響なし	参照 39_ p19
スルフアドキシン	マウス	急性毒 性試験	強制経口投与	LD ₅₀ 5,200 mg/kg 体重	参照 40_ p4
		急性毒 性試験 (参考 k)	強制経口投与	LD ₅₀ 2,950 mg/kg 体重 (雄) ³ LD ₅₀ 2,700 mg/kg 体重 (雌) ²	参照 41_ p2, 43_ p71
		急性毒 性試験 (参考 m)	強制経口投与	LD ₅₀ 1,086 mg/kg 体重	参照 43_ p71
	ラ	急性毒 性試験	強制経口投与	LD ₅₀ 2,400 mg/kg 体重 (雄) ² LD ₅₀ 2,100 mg/kg 体重 (雌) ²	参照 41_

³参照 41 では mg/kg と記載されているが、記載内容から mL/kg の誤りと考え、記載の数値を mg/kg に換算した。

		(参考 k)			p2, 43_ p71
		急性毒性試験 (参考 m)	強制経口投与	LD ₅₀ 2,686 mg/kg 体重	参照 43_ p71
		28 日間 亜急性 毒性試験 (参考 l)	0、132、264、528、792 筋肉内投与	264 被毛逆立、摂餌量減少、RBC・ WBC・Hb・Ht 減少	参照 41_ p2, 42_ p1
		90 日間 亜急性 毒性試験 (参考 l)	0、13.2、41.6、132、416 筋肉内投与	132 実質臓器の腫脹及びうっ血、肝 臓・腎臓・甲状腺・骨髓造血組織・ 下垂体に対し、組織学的に強い変 化	参照 41_ p3, 42_ p1
		3 か月間 亜急性 毒性試験 (参考 m)	33、100、300	33 (LOAEL) RBC 減少、脾臓重量増加、甲状 腺及び下垂体の組織変化	参照 43_ p71
		生殖毒 性試験 (参考 m)	13、21、100	13 胎児数減少 胎児に口蓋裂、嘴状鼻、短小又は 屈曲尾、四肢の奇形、兔唇、外脳 症	参照 43_ p72
		催奇形 性試験 (参考 k)	0、12.5、37.5、125 (妊娠 6～16 日) 筋肉内投与	母動物及び児動物：125 投与による影響なし	参照 41_ p3
	サル	3 か月間 亜急性 毒性試験 (参考 m)	40、120、180	40 (LOAEL) 腎臓重量増加、骨髓変化	参照 43_ p71
		亜急性 毒性試験 (参考 n)	0、5、166、500 強制経口投与	5 死亡、行動異常、体重減少、胆の う腫脹、RBC 及び WBC の減少	参照 41_ p3
スルファモイルダプソン	マウス	急性毒 性試験	強制経口投与	LD ₅₀ > 5,000 mg/kg 体重	参照 44_ p3
	ラット	急性毒 性試験	強制経口投与	LD ₅₀ > 6,000 mg/kg 体重	参照 44_ p3, 45_ p20
		14 日間 亜急性	0、100、300、1,000 強制経口投与	1,000 投与による影響なし	参照 46_

		毒性試験			p6
		182 日間慢性毒性試験	0、10、40、150、600 強制経口投与	40 Ht・Hb 低下、リンパ球数増加、肝細胞の核濃縮・核空胞化及び巣状壊死	参照 47_ p5
		発生毒性試験	0、20、300、4,000 強制 経口投与 (妊娠 9～14 日)	母動物 及び 児動物：4,000 投与による影響なし 児動物：300 胎児体重低下 高橋専門委員 化骨進行の傾向に関するデータ (Table 3 の下端) が消されている。データがあったとしても、化骨が進んでいることと体重の有意な低下との間には関連があるとは考えられず、4000 mg/kg における有意な胎児体重の低下には被験物質投与の影響が強く疑われる。	参照 48_ p7
		催奇形性試験 ①	0、100、300、1,000 強制経口投与 (妊娠 5～19 日)	母動物：1,000 投与による影響なし 児動物：300 胸腺頸部残留、胸腰部過剰肋骨 高橋専門委員 参照 50 の用量設定を目的とした小規模試験 (1 群 8 匹) であり、掲載の必要はないと考える。	参照 49_ p7
		催奇形性試験 ②	0、100、300、1,000 強制経口投与 (妊娠 0～19 日)	母動物及び児動物：1,000 投与による影響なし	参照 50_ p5
	ウサギ	14 日間亜急性毒性試験	0、100、300、1,000 強制経口投与	300 脾臓絶対重量及び相対重量増加	参照 51_ p6
		催奇形性試験 ①	0、100、300、1,000 強制経口投与 (妊娠 6～27 日)	母動物：300 脾臓絶対重量及び相対重量増加 児動物：300 胚及び胎児死亡数並びに死亡率増加、胎盤重量及び生存胎児体重減少	参照 52_ p8

				高橋専門委員 参照 53 の用量設定のための小規模試験（1 群 7 匹）であり，掲載の必要はないと考える。母動物の脾臓重量は催奇形性試験のガイドライン要求検査項目ではないため，評価上問題はないと考えられる。	
		催奇形性試験 ②	0、100、300、1,000 強制経口投与 (妊娠 0～28 日)	母動物及び：300 摂餌量減少、体重増加抑制 児動物：1,000 投与による影響なし	参照 53_ p5
POD (mg/kg 体重/日)				[5][2.2]	
POD 根拠資料		スルファジミジン		[ラット及び豚 4 週間亜急性毒性試験] [ラット 2 年間慢性毒性試験]	
MOE (POD/推定摂取量 (mg/kg 体重/日))				[3,000][1,300] [(5/0.00167)][2.2/0.00167]	
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)		スルフィソゾール s		$\frac{0.064^o \times 500^p}{1^q \times 60^r} = 0.53$	参照 5、6

- a：トリメトプリム：スルファメトキサゾール=1：5 の合剤での試験のため参考とし、POD の根拠としていない。記載の用量はスルファメトキサゾールとしての量。
- b：試験に供した動物数が不十分であるため参考とし、POD の根拠としていない。
- c：ナトリウム塩での試験。
- d：スルファモノメトキシシン：ピリメタミン=20：1 の合剤での試験のため参考とし、POD の根拠としていない。記載の用量はスルファモノメトキシシンとしての量。
- e：Environmental Health Criteria 240 (EHC240：参照54) の換算値により推定
- f：スルファジミジンのマウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験又はラットを用いた 2 年間慢性毒性試験において、甲状腺濾胞細胞、肝細胞若しくは肺胞及び細気管支の腺腫又は癌がみられたが、対照群でもみられたこと、対照群と比較して、発生頻度の有意な増加は高用量投与群のみでみられたこと、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断したことから、閾値の設定は可能と考えられ、MOE を用いた評価は可能と判断した。
- g：スルファキノキサリン：ジアベリジン=4：1 の合剤での試験のため参考とし、POD の根拠としていない。記載の用量はスルファキノキサリンとしての量。
- h：スルファクロルピリダジンナトリウム：トリメトプリム=5：1 の合剤での試験のため参考とし、POD の根拠としていない。記載の用量はスルファクロルピリダジンとしての量。
- i：スルファクロルピリダジンナトリウム：トリメトプリム=5：1 の合剤を 120 mg/g 含む製剤での試験のため参考とし、POD の根拠としていない。記載の用量はスルファクロルピリダジンとしての量。
- j：試験の詳細が不明であることから参考とし、POD の根拠としていない。
- k：トリメトプリム：スルファドキシシン=1：5 の合剤での試験のため参考とし、POD の根拠としていない。記載の用量はスルファドキシシンとしての量。
- l：トリメトプリム：スルファドキシシン=1：5 を 240 mg/mL 含む製剤の筋肉内投与による試験のため参考とし、POD の根拠としていない。記載の用量はスルファドキシシンとしての量。
- m：スルファドキシシン：ピリメタミン=20：1 の合剤での試験のため、POD の根拠としていない。記載の用量はスルファドキシシンとしての量。
- n：トリメトプリム：スルファドキシシン=1：5 を 240 mg/mL 含む製剤での試験のため参考とし、POD の根拠としていない。記載の用量はスルファドキシシンとしての量。
- o：MICcalc (mg/mL)
- p：人結腸内容物の容積 (mL)
- q：微生物が利用可能な経口用量の分画

1 r : 人の体重 (kg)

2 s : スルファジミジン、スルファジメトキシシ、スルファメトキサゾール、スルファモノメトキシシ、スルファキノキサ
3 リン、スルファクロルピリダジン、スルファジアジン、スルファドキシシ及びスルファモイルダブソンは、被験菌
4 (*Escherichia coli*, *Enterococcus* sp., *Bacteroides* sp., *Fusobacterium* sp., *Bifidobacterium* sp., *Eubacterium*
5 sp., *Clostridium* sp., *Peptococcus* sp. / *Peptostreptococcus* sp., *Prevotella* sp., *Lactobacillus* sp.,
6 *Propionibacterium* sp.) のうち 10 以上の菌種に対する MIC₅₀ (µg/mL) が 128 以上のため算出不能

10 【事務局より】※赤字のページ数は、調査会終了後削除します。

11 ①一部の試験について、脚注の理由により参考資料とし、POD の候補としない案として
12 おります。それぞれの試験について、この扱いでよいかが検討ください。

14 ②表 4 のうち、最小となる NOAEL はスルファジミジンのラット 2 年間慢性毒性試験の
15 2.2 mg/kg となります。JECFA は 1989 年にこの 2.2 mg/kg を根拠に暫定的 ADI を設
16 定しましたが（参照 34）、1995 年には 5 mg/kg（スルファジミジンのラット及び豚 4 週
17 間亜急性毒性試験）を根拠に ADI を設定しています（参照 3）。1995 年に 2.2 を採用し
18 なかった理由は不明ですが、どちらを POD とすべきか、ご確認をお願いします。

1 <別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：acceptable daily intake
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局：Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority
Hb	ヘモグロビン量（血色素量）：hemoglobin
Ht	ヘマトクリット値：hematocrit
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議：Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
LD ₅₀	半数致死量：Lethal Concentration 50%
LOAEL	最小毒性量：Lowest-Observed-Adverse-Effect Level
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度：50% Minimum Inhibitory Concentration
MOE	ばく露マージン（ばく露幅）：Margin of Exposure
NOAEL	無毒性量：Non Observed Adverse Effect Level
POD	出発点：Point of Departure
PT	プロトロンビン時間：prothrombin time
(Q)SAR	（定量的）構造活性相関：(Quantitative) Structure-Activity Relationship
RBC	赤血球数：red blood cell
WBC	白血球数：white blood cell

2

3

1 <参照>

- 2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年 12 月 28 日厚生省告示第 370 号）
- 3 2. 厚生労働省：サルファ剤に関する資料
3. JECFA: Sulfadimidine: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food: prepared by the forty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).WHO Food Additives Series, No. 33, 1994
4. 厚生労働省：サルファ剤の推定摂取量（令和 5 年 7 月 5 日）
5. 食品安全委員会：調査報告書 動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査 ,2007.
6. 食品安全委員会：調査報告書 動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査 ,2019.
7. JECFA: Sulfadimidine: Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on food additives (JECFA) SULFADIMIDINE 1995
8. APVMA: Acceptable Daily Intakes (ADI) for Agricultural and Veterinary Chemicals Used in Food Producing Crops or Animals, 2023
9. 食品安全委員会：(Q)SAR ツールによる予測結果に基づく変異原性の仮判定 2022
10. 食品安全委員会：食品健康影響評価において(Q)SAR を活用して変異原性を評価する場合の手引き 2021
11. 農林水産省：スルファメトキサゾールのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（非公表）
12. 農林水産省：スルファメトキサゾールのマウスリンフォーマ TK 試験（非公表）
13. 農林水産省：スルファメトキサゾールのげっ歯類を用いた in vivo 小核試験（非公表）
14. 農林水産省：スルフィソゾールナトリウムの細菌を用いる復帰突然変異試験（非公表）
15. 農林水産省：スルフィソゾールナトリウムの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（非公表）
16. 農林水産省：スルファジメトキシナトリウムの細菌を用いる復帰突然変異試験（非公表）
17. 農林水産省：スルファジメトキシナトリウムの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（非公表）
18. 第一製薬株式会社：DG-5459 の変異原性試験（非公開）
19. 農林水産省：スルファキノキサリンの細菌を用いる復帰突然変異試験（非公表）
20. 農林水産省：スルファキノキサリンの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（非公表）
21. ノバルティスアニマルヘルス株式会社：スルファクロルピリダジン 食品健康影響評価に関する資料（非公表）
22. ノバルティスアニマルヘルス株式会社：スルファクロルピリダジン 食品健康影響評価に関する資料（毒性試験）（非公表）
23. 農林水産省：スルファドキシンの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（非公表）
24. 農林水産省：スルファドキシンのマウスリンフォーマ TK 試験（非公表）
25. 農林水産省：スルファドキシンのげっ歯類を用いる小核試験（非公表）
26. 農林水産省：スルファモイルダブソンの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（非公表）

- 公表)
27. 農林水産省：スルファモイルダブソンのげっ歯類を用いた in vivo 小核試験（非公表）
 28. 医薬品インタビューフォーム バクトラミン®配合錠、バクトラミン®配合顆粒
 29. Mikinori TORII, Fumio ITOH, Kazuya YABUCHI, Kouji OHNO, Goro KOMINAMI, Katsunari HIRANO: TWENTY-SIX-WEEK CARCINOGENICITY STUDY OF SULFAMETHOXAZOLE IN CB6F1-Tg-*ras*H2 MICE. The Journal of Toxicological Sciences, 2001; Vol.26, No.2, 61-73
 30. シェリング・プラウ アニマルヘルス株式会社 H18 残留基準見直しに関する資料 スルフィソゾール（非公表）
 31. 明治製菓株式会社 スルファジメトキシンを有効成分とする動物用医薬品に係る食品健康影響評価資料（非公表）
 32. Takeshi Akimoto, Takeshi Onodera, Satoshi Takeyama: Acute Toxicity Studies of Sulfamonomethoxine in Several Animal Species. Pharmacometrics, 1975; 9 (2): 133-135
 33. 第一製薬株式会社 DC2763 経口投与のウサギ胎仔におよぼす影響（非公表）
 34. JECFA: Sulfadimidine: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food: prepared by the thirty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, No. 25, 1990
 35. N. A. LITTLEFIELD, D. W. GAYLOR, B. N. BLACKWELL, R. R. ALLEN: CHRONIC TOXICITY/CARCINOGENICITY STUDIES OF SULPHAMETHAZINE IN B6C3F₁ MICE. Fd Chem. Toxic 1989; Vol. 27, No. 7, 455-463
 36. N. A. LITTLEFIELD, W. G. SHELDON, R. ALLEN, D. W. GAYLOR: CHRONIC TOXICITY/CARCINOGENICITY STUDIES OF SULPHAMETHAZINE IN FISCHER 344/N RATS: TWO-GENERATION EXPOSURE. Fd Chem. Toxic 1990; Vol. 28, No. 3, 157-167
 37. 株式会社インターペット 平成 24 年度残留基準見直しに関する資料 スルファキノキサリン（非公表）
 38. 農林水産省動物医薬品検査所：動物用医薬品等データベース（トリメトプリム・スルファクロルピリダジンナトリウム）<https://www.vm.nval.go.jp/>
 39. 医薬品インタビューフォーム テラジア®パスタ 5%
 40. 安全データシート：スルファドキシシ（2023）
 41. 農林水産省動物医薬品検査所：動物用医薬品等データベース（トリメトプリム・スルファドキシシ）<https://www.vm.nval.go.jp/>
 42. トリオプリン®注射液 使用基準
 43. 共立製薬株式会社 スルファドキシシの有害性情報（非公表）
 44. Sadashige Sakuma, Tetsuo Fujita, Satoshi Ohshima, Akio Kiyomoto: Toxicology and Pharmacology of 2-Sulfamoyl-4, 4'-diaminodiphenylsulfone (SDDS). Pharmacometrics, 1968; 2 (2): 184-195
 45. 農林水産省：SDDS の毒性に関する検討 急性毒性試験（非公表）
 46. 農林水産省：スルファモイルダブソンの非妊娠ラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（非公表）
 47. 農林水産省：SDDS の毒性に関する検討 慢性毒性試験（非公表）

48. 浅野裕三、周参見正行、有行史男、檜垣鴻 妊娠中に投与された 2-Sulfamonyl-4, 4'-diaminodiphenylsulfone (SDDS) のラット母体ならびに胎仔とその生後発育に及ぼす影響 応用薬理、1975; 9 (5): 695-702
- ~~49. 農林水産省：スルファモイルダプソンのラットを用いた経口投与による催奇形性試験（予備試験）（非公表）~~
50. 農林水産省：ラットを用いるスルファモイルダプソンの催奇形性試験（非公表）
51. 農林水産省：スルファモイルダプソンの非妊娠ウサギを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（非公表）
- ~~52. 農林水産省：スルファモイルダプソンのウサギを用いた経口投与による催奇形性試験（予備試験）（非公表）~~
53. 農林水産省：ウサギを用いるスルファモイルダプソンの催奇形性試験（非公表）
54. Environmental Health Criteria 240 (EHC240 Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food Annex 2 CONVERSION TABLE 2009)