

(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）11 月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目次

| | 頁 |
|--|----|
| 1 | |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |
| 11 | |
| 12 | |
| 13 | |
| 14 | |
| 15 | |
| 16 | |
| 17 | |
| 18 | |
| 19 | |
| 20 | |
| 21 | |
| 22 | |
| 〈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 |
| 〈第 193 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 審議済み | 5 |
| 1. 一般名及び構造 | 5 |
| 2. 用途 | 6 |
| 3. 使用目的 | 7 |
| 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 未審議 | 7 |
| 表 1 海外評価状況 審議済み | 11 |
| 表 2 (Q) SAR ツールによる予測と判定 未審議 | 12 |
| 表 3 遺伝毒性試験の概要 青字以外審議済み | 12 |
| 表 4 各種毒性試験 未審議 | 18 |
| 〈別紙：検査値等略称〉 | 35 |
| 〈参照〉 | 36 |

【事務局】

前回（9月11日）の調査会で審議済みの箇所は **審議済み** としております。

赤字：前回の調査会等でのご意見により、コメント照会時点で修正していた部分です。

青字：コメント照会の結果、追加で修正した部分です。

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シ及びスルファモノメトキシシ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、スルファドキシシ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 |
| 2023年 | 11月 | 15日 | 第193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>

(2023年9月30日まで)

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

(2023年10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 佐々木 一昭
新井 鐘蔵 高橋 研
井上 薫 平田 暁大
今井 俊夫 山田 雅巳
植田 富貴子 山中 典子

* : 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 (元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193回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿>

14 小林 健一 (独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所 化学物質情報
15 管理研究センター有害性評価研究部上席研究員)

16 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 変異遺伝部部長)

17

18

1 I. 対象物質の概要及び安全性に関する知見 **青字を除き審議済み**

2 1. 一般名及び構造

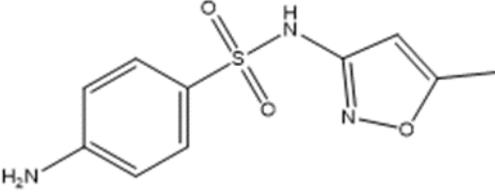
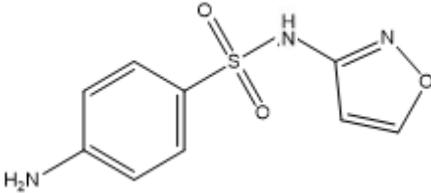
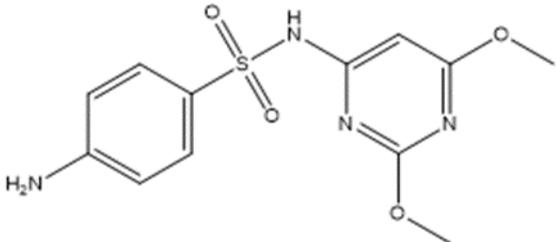
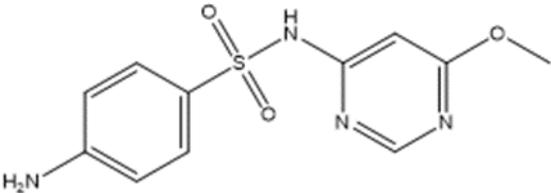
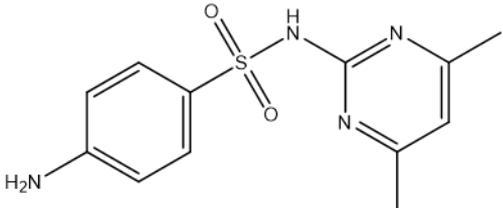
3 **【森田座長】**

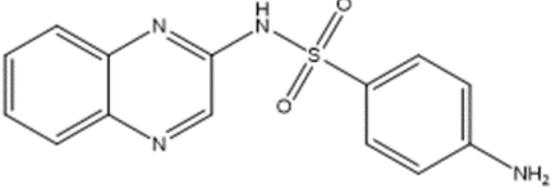
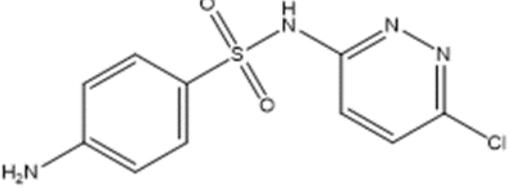
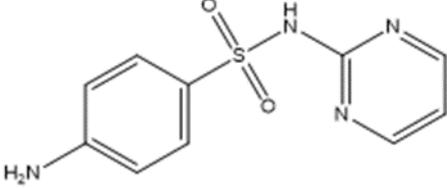
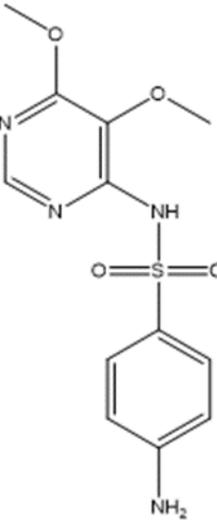
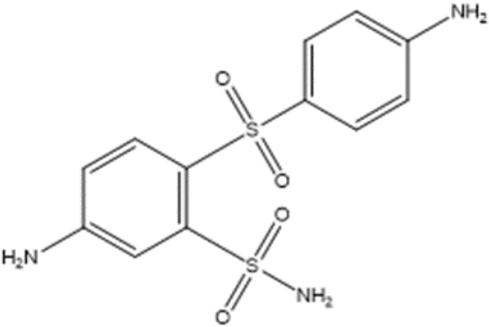
4 「一般名 (CAS 番号)」として、それぞれの CAS を提示するのがいいと思います。審議
5 済みではありますが、英語表記も提示されていないこと、英文資料も参照されていること
6 から、「照合」には必要と思います。

7 **【事務局】**

8 CAS 番号を追記しました。

10

| 一般名及び CAS 番号 | 構造 |
|---|--|
| スルファメトキサゾール No. 723-46-6 |  |
| スルフィンゾール No. 73247-57-1 (スルフィンゾールナトリウム) |  |
| スルファジメトキシシ No. 122-11-2 |  |
| スルファモノメトキシシ No. 1220-83-3 |  |
| スルファジミジン No. 57-68-1 |  |

| | |
|---------------------------------------|--|
| <p>スルファキノキサリン No. 59-40-5</p> |  |
| <p>スルファクロルピリダジン No. 80-32-0</p> |  |
| <p>スルファジアジン No. 68-35-9</p> |  |
| <p>スルファドキシン No. 2447-57-6</p> |  |
| <p>スルファモイルダプソン No. 17615-73-5</p> |  |

1
2
3
4

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

1 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)
2 動物用医薬品・飼料添加物 (スルファキノキサリン)

3
4 **3. 使用目的**

5 合成抗菌剤

6
7 **4. 海外評価状況**

8 表1 参照

9
10 **5. 提出された毒性試験の概要**

11 表2～4 参照

12
13 **II. 食品健康影響評価** **未審議**

14 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
15 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
16 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
17 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シン、スルファモノメトキ
18 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
19 アジアジン、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
20 る）について、食品健康影響評価を実施した。

21 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
22 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。

23 **長**

24
25 **【森田座長より】**

26 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
27 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
28 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
29 してページ下部に記載しては。この記載の出典は

30 <http://nichiju.lin.gr.jp/mag/07104/a2.pdf>

31 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
32 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
33 典の記載はなくてもいいかもしれません。

34
35 **【事務局より】**

36 *以下の部分は脚注に追記しました。

37 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

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。

1 す。

2
3 【森田座長】

4 出典は不要でしょう。

5
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 ～59）を用いて行った。

13 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
14 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
15 ている（表 1）。一方、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
16 キシン、スルファモノメトキシシン、スルファクロルピリダジン及びスルファモイルダブ
17 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。

18 各種薬物動態試験、残留試験、遺伝毒性試験等（表 2、3）及び毒性試験（表 4）の
19 結果から、腎臓から尿中に未変化体又はアセチル体として排泄されること、LD₅₀ の値及
20 び主な毒性所見（甲状腺肥大及び濾胞細胞過形成、体重増加抑制、貧血所見）はサル
21 ファ剤間で類似していると考えられた。低用量においてみられた所見は甲状腺に対する影
22 響であったが、これは甲状腺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
23 ファ剤が競合的に阻害した結果とされており（参照 3）、この毒性機序はサルファ剤間で同
24 様と考えられた。また、入手できた資料の多くがサルファ剤以外の成分との合剤投与に
25 による試験であったため、確認できた毒性所見が各サルファ剤に起因するものかを判別す
26 ることが困難であったが、少なくとも各試験の LOAEL に相当する用量でみられた毒性
27 所見には、サルファ剤により誘発されることが予想される毒性所見から逸脱する合剤特
28 異的なものは見出されず、また、後述する POD を下回る用量で生じる可能性はないと
29 考えられた。等の理由で参考資料とした試験においても、毒性の質及び毒性がみられる
30 用量について特異な結果はみられなかった。井上専門委員、赤沼専門委員さらに、低用
31 量においてみられた所見は甲状腺に対する影響であったが、これは甲状腺ペルオキシダ
32 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お
33 り（参照 3）、この毒性機序はサルファ剤間で同様と考えられた。以上のことを総合的に
34 勘案した結果、サルファ剤を一括して評価することが適切であると判断した。事務局

35 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
36 となる遺伝毒性はないと判断した。

37 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
38 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
39 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

1 ~~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~~
2 ~~うことが適切であると判断した。~~

3 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~~
4 ~~形成に対する~~NOAEL 2.2 mg/kg 体重/日が得られたが、甲状腺濾胞細胞過形成がみられ
5 た一つ上の用量 (LOEL) はNOAEL が得られた用量とその一つ上の用量との公比が
6 約12倍高い用量であることと大きいことを考慮すると、実際のNOAELは2.2 mg/kg
7 体重/日より高い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、
8 甲状腺濾胞細胞肥大がみられ、~~の~~NOAEL 5 mg/kg 体重/日が得られたことから、食品安
9 全委員会肥料・飼料等専門調査会は、スルファジミジンの最小のラット甲状腺形態変化
10 ~~の~~NOAELは5 mg/kg 体重/日と判断した。サルファ剤の中で **【事務局】PODが2.2**
11 **mg/kg** との結論になった場合、枠内は削除します **赤沼専門委員**

12 最も低いNOAELは、**[この]**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**
13 **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**
14 **務局より】 []内は結論に応じどちらかを記載します**

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

17 したがって、サルファ剤の体重(1kg)当たり及び1日当たりの推定摂取量とNOAEL
18 との比較によるMOEは約**[3,000][1,300]****【事務局】 []内は結論に応じどちらかを記載**
19 **します**であった。また、PODの根拠である甲状腺についての所見は、甲状腺ホルモン合
20 成阻害による血中甲状腺ホルモン濃度の低下が(によるフィードバック機構により)る
21 甲状腺刺激ホルモンの分泌をもたらし、甲状腺濾胞細胞でのホルモン合成が促されたこ
22 とによる過剰刺激に起因するもの影響である。が、ヒトでは血中に甲状腺ホルモン濃度
23 の低下に対して緩衝作用をもつサイロキシン結合タンパク質が存在するが、げっ歯類
24 では当該タンパク質は存在しないことが知られており、ヒトではげっ歯類に比し、甲状
25 腺ホルモン濃度合成低下による影響はげっ歯類より小さいと考えられる。以上のことか
26 らも**赤沼専門委員**、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、
27 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。
28 また、サルファ剤の体重(1kg)当たり及び1日当たりの推定摂取量は、微生物学的影
29 響調査結果(参照5、6)において算出されたスルフィソゾールの微生物学的ADIを超
30 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
31 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
32 た。

33 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
34 と判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、食品健康影響は無視
35 できる程度と考えられる。

37 **【事務局】**

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。

1 ① グループで評価を行う理由を、前回の調査会時の資料では8ページ37行目～9ページ
2 2行目の通り記載しておりましたが、井上専門委員より、「グループ評価OKとなった
3 場合、遺伝毒性を含め、全ての毒性項目についてデータギャップ（データ不足）がある
4 ため、遺伝毒性について言及する前に、グループ評価をすることの妥当性の根拠を述べ
5 べきかと思えます。その際、どのような点でデータが不足のかを示し、そのような状
6 態でもグループ評価が可能とした根拠（理由）を説明する必要があると思えます。」と
7 いうご意見をいただきました。また、コメント照会にて井上専門委員、赤沼専門委員よ
8 りご意見を頂き、8ページ18～34行目の通り修正いたしました。この記載でよろしい
9 か、ご確認お願いいたします。

10
11 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、9 ページに 3～
12 10 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
13 か、ご確認お願いいたします。

14
15 **【井上専門委員】**

16 表4には情報不足（情報がない）物質もあるため、「表4から毒性はサルファ剤間で類似」
17 とは言えないと思えます。

18 甲状腺については自分なりに調べてみましたが、確証をとれませんでした。「甲状腺ペルオ
19 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」である
20 ことはよく知られていますが、ペルオキシダーゼ阻害の分子機序に「アミノベンゼンスル
21 フォンアミド」が大きく関わっているか、ご存じでしたらお教えいただけたらと思えます。
22 グループ評価を妥当とする根拠としているこれらの所見が、共通の構造に起因するもので
23 あると明言できるならば、信頼できる毒性試験結果がない（参考資料しかない場合を含む）
24 物質であっても、グループに含める妥当性や、グループ評価の結果を当該物質に当てはめ
25 る妥当性を高められると思えます。

26
27 （8ページ24～29行目について）合剤による影響については、まだ十分に確認できてい
28 ない状況ですが、例えば、このような記載ができると理想的かと思ひ、提案させていただ
29 きました。言い過ぎている点もあるかと思ひますので、調査会での議論の結果を踏まえて、
30 採否等をご検討いただけたらと思ひます。

31
32 **【今井専門委員】**

33 甲状腺への影響がマウス、ラットでみられない化合物がある点について、グループ評価す
34 る理由について、遺伝毒性+低用量での甲状腺への影響+他の毒性所見については
35 NOAELで判断できる、と考えることにより問題ないかと思ひます。

1 表1 海外評価状況 **審議済み**

| 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 のに基づく NOAEL =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 のに基づく NOAEL =2 mg/kg 体重/日 安全係数：100 (参照 8) |
| 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 のに基づく NOAEL =1 mg/kg 体重/日 安全係数：100 (参照 8) |
| 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 のに基づく NOAEL =37.5 mg/kg 体重/日 安全係数：2,000 (参照 8) |
| スルファ ドキシシ | 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 のに基づく NOAEL =50 mg/kg 体重/日 安全係数：1,000 (参照 8) |

2

3 **【赤沼専門委員】**

4 NOAEL は「(全ての) 毒性の見られない用量」ですので、特定の変化の NOAEL という
5 表現は適切でないと思いますが、よく用いられる表現でしょうか？

6

7 **【事務局】**

8 過去の評価書を参考に、上記の通り修正いたしました。

9

1 表2 (Q) SAR ツールによる予測と判定 **未審議**

| スルファジアジン | <i>in silico</i> | Ames (Q)SAR | ツール | 予測モデル | 予測の分類 (信頼性の分類) | 判定 | 参照 |
|----------|------------------|-------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------|----|----|
| | | | 知識ベース Derek Nexus 6.2.0 | Derek KB 2022 1.0 | 陰性 (高) | | |
| | | | 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 **青字以外審議済み**

| 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> | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 事務局 参照番号の順番は、審議後整理します。 | 0.1~100.0 µg/plate (±S9) | 陰性 | 参照 55, 56 |
| | | 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 |
| | | 遺伝子突然変異試験 | マウスリンパ腫 マウス 細胞 (L5178Y <i>tk^{+/+}</i>) | 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 |
| | <i>in vivo</i> | 小核試験 | マウス骨髄細胞 | 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時間後骨髄 細胞採取 | 陽性 ^b | 参照 13 |
| スルファイソゾール | <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 ^a | <i>S. almonella.</i> <i>typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <u>uvrA</u> | 3.91~5,000 µg/plate (±S9) | 陰性 | 参照 14 |
| | <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時間処理 326~2,610 µg/mL (-S9) | 陰性 | 参照 15 |

| | | | | | | |
|--------------|-----------------|------------------------------|--|--|-----------------|-------|
| 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 |
| | | 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 時間処理 (-S9) 0.85~3.4 mg/mL (±S9) | 陰性 | 参照 17 |
| 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^c</i> | 0.5~100 µg/plate (±S9) | 陰性 | 参照 18 |
| | <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 |
| 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 | ~1,000 µg/plate (±S9) | 陰性 | 参照 3 |
| | | 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 |
| | | HGPRT 遺伝子突然変異試験 | CHO | 0.5~7.0 mg/L (±S9) | 陰性 | 参照 3 |
| | | 姉妹染色分体交換試験 | CHO | 167~2,000 µg/mL (±S9) | 陽性 ^d | 参照 3 |
| | | DNA 損傷試験 (UDS ^e) | ヒト線維芽細胞 | ~100 µg/mL | 陰性 | 参照 3 |
| | <i>in vivo</i> | 染色体異常試験 | ラット骨髄細胞 | 750、1,500、3,000 mg/kg 体重 (強制経口投与) | 陰性 | 参照 3 |
| 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 |
| | <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) 24 時間処理 230~775 µg/mL (-S9) | 陰性 | 参照 20 |

| | | | | | | |
|--------------|-----------------|----------------------------------|---|--|-----------------|-----------|
| | | | | 48 時間処理 153~517 µg/mL (-S9) | | |
| スルファクロルピリダジン | <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> WP2uvrA | 0.5~5,000 µg/plate (±S9) | 陰性 | 参照 21, 22 |
| | <i>in vitro</i> | DNA 損傷試験 (Rec アッセイ) ^a | 枯草菌 H17 (rec ⁺)、M45 (rec ⁻) | 3.9~1,000 µg/disk | 陽性 | 参照 21, 22 |
| | <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) 0.53~1.20 mg/mL (+S9) 3.5~6.5 mg/mL (-S9) 24 時間処理 0.53~1.20 mg/mL (-S9) 48 時間処理 0.53~1.20 mg/mL (-S9) | 陽性 ^f | 参照 21, 22 |
| | <i>in vivo</i> | 小核試験 ^a | マウス、骨髄 | 200~1,600 mg/kg | 陰性 | 参照 21, 22 |
| スルファドキシシン | <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) 0.78~3.1 mg/mL (±S9) 24 時間処理 0.78~3.1 mg/mL (-S9) | 陽性 ^g | 参照 23 |
| | <i>in vitro</i> | 遺伝子突然変異試験 | マウスリンパ腫細胞 (L5178Y tk ⁺) | 3 時間処理 250~2,000 µg/mL (±S9) 24 時間処理 250~2,000 µg/mL (-S9) | 陰性 | 参照 24 |
| | <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 |

| | | | | | | |
|-------------|-----------------|---------|--------|---|----|------|
| スルファモイルダプソン | <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) | 陰性 | 参照26 |
| | <i>in vivo</i> | 小核試験 | マウス、骨髄 | 24時間処理 0.10～0.41 mg/mL (-S9) | 陰性 | 参照27 |
| | | | | 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 | | |

1 ±S9：代謝活性系存在下及び非存在下

2 a：ナトリウム塩での試験

3 b：最高用量のみ陽性

4 c：E. coli WP2uvrA と同一の株である

5 d：-S9のみ陽性

6 e：不定期DNA合成試験

7 f：24時間処理以外で陽性

8 g：24時間処理の最高用量のみ陽性

9

10 遺伝毒性について：11～17行目は未審議

11 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*
12 *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
13 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会にて森田座長、事務局実施した。その結果、知
14 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 でい
15 ずれも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
16 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
17 ツールによる予測結果は陰性と判定された。

18 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ンについては *in*
19 *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*
20 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、
21 *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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 したものと考え難いが、試験最高用量の 2,000 mg/kg での軽度な小核の誘発は、葉酸
27 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
28 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
29 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。
30 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
31 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。

32 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
33 にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

1 **【事務局】**

2 ①スルファメトキサゾールの復帰突然変異試験について、QSAR のデータベースに含ま
3 れていることが判明し、参照 55 を入手できましたので、青字の通り追記しました。参照
4 55 には試験結果しか記載されておりましたが、本試験を評価に用いることが可能か、ご
5 確認をお願いします。

6
7 ②「マウスリンフォーマ細胞」については、過去、「マウスリンパ腫細胞」に統一すると
8 なっておりましたので修正いたしました。

9
10 **【赤沼専門委員】**

11 (p14 の 15～16 行目の「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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 しょうか)。みなさんがわかりにくいとの印象がない、また、記載があった方が良いとの
18 ことであれば、このままで結構です。

19
20 **【事務局】**

21 「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」という記載の必要性または
22 文章の適否についてご確認をお願いします。

23
24 **【森田座長】**

25 「適用範囲内」であることから予測が可能であり、「憂慮すべき警告構造は無かった」こ
26 とから「陰性」と予測評価され、その信頼性がある程度の知見あるいは数学的モデルで示
27 されているから「信頼性・高」になっていると理解しています。すなわち、表の記載は、
28 これらを内包していると考えられることから、「適用範囲内の予測であり、憂慮すべき警
29 告構造は無かった」という記載は必要ないと判断します。

30
31 **【赤沼専門委員】**

32 あらためて読み直しましたが、「適用範囲内の予測であり、憂慮すべき警告構造は無かつ
33 た」という表現が入っていても、わかりにくくはなかったので、私の意見は削除いただい
34 て結構です。

35
36 **【森田座長】**

37 (①について) いろいろ調べてみましたが、具体的なデータは見つけれませんでした。
38 しかしながら、文献に Ames 試験陰性と記されているものがあったので、参照 55 に加
39 え、当該文献も引用するのいいと思います : John B. Pritchard et al, The Role of

1 Transgenic Mouse Models in Carcinogen Identification, Environ Health Perspect
2 111:444–454 (2003).

3 さらに、上記論文には、3種のトランスジェニックマウス（p53+/-、Tg.AC、
4 RasH2）を用いた発がん性試験陰性知見が記載されています。原著確認の必要性を含
5 め、本評価書への記載を検討ください。

6
7 **【事務局】**

8 紹介いただいた資料を参照 56 として追記しました。また、3種の発がん性試験につい
9 て、原著を入手できましたので参照 57～59 として表 4 に追記しました。

10
11
12
13
14

1 表4 各種毒性試験未審議

2 小林専門委員、高橋専門委員、赤沼専門委員、井上専門委員

| 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 | 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 発がん 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 発がん性は認められない | 参照 29_ p9 | |
| | | 26 週間 発がん 性試験 | 0、3.6、14.3、57.1 (0、25、100、400 mg/kg 飼料) 混餌投与 CB6F1-rasH2 マウス | 14.3 甲状腺濾胞細胞過形成 発がん性は認められない | 参照 57 | |
| | | 26 週間 発がん 性試験 | 50、250、1,000 混餌投与 p53 ^{+/+} ノックアウトマウ ス | 発がん性は認められない | 参照 58 | |
| | | 26 週間 発がん 性試験 | 0、50、250、1,000 (15 週目に 500 に減量) 強制経口投与 Tg.AC マウス | 発がん性は認められない | 参照 59 | |
| | | 26 週間 発がん 性試験 (参考 v) | 2、6、20 (9 週目に 10 に減量) mg/マウス 経皮投与 Tg.AC マウス | 発がん性は認められない | 参照 59 | |
| | | 事務局参照 57~59 の試験について、評価に用いることが可能か、記載が適切か、ご確認をお願いします。 | | | | |
| | | 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 | 300、1,500 強制経口投与 | 300 (LOAEL) 甲状腺重量増加 | 参照 28_ | |

| | | | | |
|----------|-----|--|---|-----------|
| | | <p>毒性試験 (参考 a)</p> <p>井上専門委員机上配布資料 3 に記載されたトリメトプリムのラット 13 週試験においてみられた臓器重量の変化に、甲状腺重量の増加が含まれているでしょうか？ この甲状腺重量の増加がどちらの剤に起因するものか確認することができたら、参考扱いの程度が変わってくるかもしれません。 事務局臓器重量の変化の詳細は、原著（トリメトプリム参照 2）にも記載はありませんでした。</p> | | p30 |
| | | <p>6 か月間慢性毒性試験 (参考 a)</p> <p>250、1,000 強制経口投与</p> | <p>250 (LOAEL) Ht 減少</p> | 参照 28_p30 |
| | | <p>催奇形性試験 (参考 a)</p> <p>0、500、1,000、1,500 強制経口投与 (器官形成期)</p> | <p>500 外形異常、骨格異常、内臓異常</p> | 参照 28_p31 |
| | マウス | <p>急性毒性試験</p> <p>強制経口投与</p> | <p>LD₅₀ 3,090～3,500 mg/kg 体重 (雄) LD₅₀ 2,790～3,520 mg/kg 体重 (雌)</p> | 参照 30_p11 |
| | | <p>急性毒性試験</p> <p>強制経口投与</p> | <p>LD₅₀ 5,420 mg/kg 体重 (雄) LD₅₀ 6,870 mg/kg 体重 (雌)</p> | 参照 30_p11 |
| | | <p>34 日間亜急性毒性試験 (参考 b)</p> <p>0、300、600、1,500、2,500^a (0、0.6、1.2、3.0、5.0%) 混餌投与</p> | <p>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、精巣萎縮に巨細胞形成、脾臓・胸腺及びリンパ腺のリンパ濾胞の萎縮</p> | 参照 30_p14 |
| スルフィソゾール | ラット | <p>井上専門委員この資料の情報だけでは、記載いただいた臨床症状以外の観察された影響がどの用量からどの程度出たのか等の詳細が確認できず（甲状腺への影響も詳細を確認できず：陽性対象のスルフィソゾールとの比較しか記載がないため）、正確な NOAEL 判断が難しいと思いました。参考扱いになるにしても、グループ評価を試みようとしている中では、13 週間試験での毒性プロファイルは重要になります。これ以上の詳細データは得られないでしょうか？</p> <p>事務局詳細データが評価に必要ということであれば、厚生労働省に確認することは可能です。</p> <p>今井専門委員病理組織学的解析は行われた上で甲状腺への影響に関する記載がない、マウスの LD₅₀ 値が他剤より少し低めであることなど、毒性プロファイルが少し違う可能性があるのかも分かりません。ただ、極端に NOAEL が低いようにも思えませんので、本試験を参考資料とした上でグループ評価をすることには影響ないと考えました。</p> | | |

| | | | | | |
|------------|-----|----------------------------------|---|---|-------------------------|
| スルフアジメトキシン | 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 (参考 t) | 0、2,000 強制経口投与 (妊娠 10 日目) 井上専門委員 1 用量の試験なので、参考扱いにしてはどうでしょうか 事務局 参考資料とする案とし、注釈 t を追記いたしました。 小林専門参考人 参考資料とする案で同意します。 | 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 (参考 u) | 0、40、80、400 強制経口投与 井上専門委員 検索した臓器は肝、腎、脾、心、肺のみ。甲状腺は検査していない。投与回数は 25 回。血液検査は 1 群 2 例ずつ。検査項目が不足している試験→本試験の扱いについて、ご意見を伺ってはいかがでしょうか？ (私は参考扱いが良いと思います) 事務局 参考資料とする案とし、注釈 u を追記いたしました。 | 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 井上専門委員 血液は WBC, Ht, Hb のみ検査、他の検査項目及び血清生化学的検査については情報なし。OECD TG 408 では、10 匹/群/性を要求=動物数不足。13 週試験としては条件等が不十分であることに留意が必要。 | 25 (LOAEL) 甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び過形成 | 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, t) | 400 強制経口投与 井上専門委員 1 用量 (おそらく対照群の設定なし) というのも、参考扱いの理由になると思います。 事務局 注釈 t を追記いたしました。 | 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 | 160 投与による影響なし | 参照 31_ p65 |

| | | | | | |
|--|--------|--------------------------------|--|--|---|
| スルファアモノメトキシシン | 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 | |
| スルファジミジシン | 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 ^{ae} (0、300、600、1,200、2,400、4,800ppm) 混餌投与 事務局 前回審議で雌の LOAEL の数値についてご意見があった試験です。「机上配布資料 2 試験結果詳細」をご確認 お願いします。 | 86(雄) 43 (LOAEL) (雌) 甲状腺の濾胞細胞過形成 | 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) | 親母動物 : 714(雌) 肝臓相対重量増加(雌雄)、体重減少(雌)、分娩回数減少(雌) 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 |
| <p>高橋専門委員 組織学的検査は行われていない。連続交配を行っているので、number of litters は同居期間中に産した回数を示すと考えられます。児動物の影響として記載されている総児動物数と重複しますので児動物の影響からは削除。</p> | | | | | |

| | | | | |
|-----|-------------------------------|--|---|-------------------------------|
| 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 事務局 前回審議でNOAELの数値についてご意見があった試験です。「机上配布資料2 試験結果詳細」をご確認をお願いします。 | 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)(雄) 甲状腺過形成 60(雌) 体重増加抑制、甲状腺過形成 | 参照 34_p 1 |
| | 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 ^f | 雌雄：0、0.5、2.2、26.3、52.5、105.0 雄雌：0、0.6、2.4、29.8、59.7、121.4 (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_p 3, 36_p 7 |
| | 3世代繁殖毒性試験 | 0、30、60、120 ^e (0、600、1,200、2,400ppm) 混餌投与 | 母動物：120 投与による影響なし 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) | 参照 34_p 5 |
| | 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_p 5 |
| | 催奇形性試験② (参考b) | 0、540、680、860 強制経口投与 (妊娠6～15日) 高橋専門委員 一群あたりの動物数不明です。 事務局 参考資料とする案としました。 | 母動物：540 (LOAEL) 体重増加抑制、脱毛、被毛粗剛剛毛、便の淡色化、尿による被毛の汚れ発生頻度増加、肝臓相対重量増加 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 (参考b) | 0、600、1,200、1,500、1,800 強制経口投与 (妊娠6～19日) 高橋専門委員 着床後は「胚・胎児死亡率」として一括算出されます。一群あたりの動物数不明です。 事務局 参考資料とする案としました。 | 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 | 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 <u>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</u> | 参照 37_ p7 | |
| | | <p>井上専門委員 これら（下線）の所見は、最高用量群のみにみられた。その他、同群では死亡（6/10例）、体重増加抑制、摂餌量・飲水量の低下（これらの症状は、投与手技の問題で発生した可能性があるのでは？）また、その他の所見も最高用量群の雄に顕著としていますが、中間用量での発生状況が確認できない状況です。資料に記載された NOEL を信じるしかないですが、情報の質としては高くはないことに留意が必要かと思えます。</p> <p>机上配布資料3によると、ジアベリジン単独の21日間試験①（75-600 mg/kg/day）では、甲状腺比重量の増加（体重減少の二次的影響かも？）のみ記載されていますが、参照37、8/142頁によると、同試験のでは、用量不明ですが甲状腺の機能亢進像が認められたとあります。また、どの用量からの発生かはわかりませんが、赤血球数、血小板減少、雌ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少が確認されています。したがって、合剤の21日間試験でみられた所見が、スルファキノキサリンのみに起因するとは言いきれないと思いました。参照37は詳細を確認できないため、以下の試験の判断にも支障が出ています。詳細を確認できるとよいのですが、可能でしょうか？</p> <p>事務局 詳細データが評価に必要ということであれば、厚生労働省に確認することは可能です。</p> | | | | |
| | | 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 性試験 | 0.64、3.2、16 ^e (16、80、400ppm) 混餌投与 | 0.64 甲状腺肥大、重量増加、濾胞上皮 細胞過形成 | 参照 37_ p9 | |

| | | | | | |
|--------------|-----|---------------------|---|---|-------------------------|
| | | (参考 g) | | | |
| | | | 井上専門委員 3.2mg/kg/day (80 ppm) 以上で甲状腺への影響がみられています。参照 37、10/142 頁には、この用量でみられた影響は「極めてその変化も軽度となり」と記載され、NOEL (NOAEL ではない) が 16 ppm (0.64 mg/kg/day) となっています。詳細を確認できないため、3.2mg/kg/day (80 ppm) での甲状腺の影響の程度がわかりません (3.2mg/kg/day を NOAEL と言える可能性があるか確認できない)。合剤による結果ではありますが、この用量でみられた甲状腺への影響は POD 設定に際し無視できないのでしょうか？ 机上配布資料 3 の 5 頁に、ジアベリジンの 90 日間試験結果があります。この資料には、甲状腺への影響は確認されていません (LOAEL の用量以上ではどうだったのでしょうか？) ジアベリジンによる甲状腺への作用、182 日間試験の結果の詳細、を確認できるとよいのですが、詳細について入手困難でしょうか。 事務局 ジアベリジンの 90 日間試験においては、甲状腺について重量測定は行われておらず、病理組織学的検査結果の記載はありません。 | | |
| | | 催奇形性試験 (参考 b) | 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 | 参照 37_p11 |
| | | | 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。一群あたりの動物数不明です。 事務局 参考資料とする案としました。 | | |
| スルファクロルピリダジン | 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 井上専門委員 具体的な所見を確認できますか？ 事務局 原著には具体的な所見は記載されていません。 | 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 児動物：1,000 胚・胎児死亡率増加、生存胎児体 重減少 | 参照 21_ p2, 22_ 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 (参考 i) | 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 (参考 i) | 1,800 強制経口投与 | 1,800 投与による影響なし | 参照 39_ p19 |
| | 井上専門委員 使用実態として、イヌ、ネコしかありません。前回の調査会では、海外で水畜産物に使用されているから、といったご説明があったかと思いますが、使用実態は確認されているでしょうか？信頼できる毒性情報もないため、グ | | | | |

| | | | | |
|--|---|----------------------------|--|--------------------------------|
| <p>ループ評価の確度を上げることを考えるならば、可能であればこの剤を除くという選択肢もあるように思います。</p> <p>事務局厚労省に確認したところ、海外の使用実態を調べることは難しいとのことでした。基準値の設定状況を調べたところ、カナダにおいて牛、豚、羊、さけに対して基準値が設定されており、その他の主要国（米国、EU、オーストラリア、ニュージーランドについては、食用動物の基準値はないということでした。</p> <p>LD₅₀の値が他のサルファ剤と同程度であること、みられた所見や用量等から、本成分をグループ評価に含めることは可能か、ご検討をお願いします。</p> | | | | |
| 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 |
| | 急性毒性試験 (参考 k) | 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_ 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, v) | 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 |
| ラット | <p>井上専門委員筋肉内投与であることも、参考とする理由になるのではないのでしょうか？以下の試験についても同様です。</p> <p>事務局注釈 v を追記いたしました（以下の試験も同様）。</p> <p>井上専門委員自分で指摘しておきながら申し訳ありませんが、脚注 l には筋注であることが記載されています。そのため、ここには脚注 v を追記する必要はないと思います。</p> <p>事務局注釈の文言を整理しました。</p> <p>井上専門委員机上配布資料 3 によると、トリメトプリムは骨髄や WBC など血液学的パラメータに影響を及ぼすため、現時点ではこれらの血液学的変化がスルファドキシシン単独の影響とは言い切れないと考える。</p> | | | |
| | 90 日間 | 0、13.2、41.6、132、416 | 132 | 参照 |

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。

| | | | | |
|----|--|---|---|-------------------------|
| | 亜急性 毒性試験 (参考 l, v) | 筋肉内投与 | 実質臓器の腫脹及びうっ血、肝臓・腎臓・甲状腺・骨髄造血組織・下垂体に対し、組織学的に強い変化 (詳細不明) | 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 (詳細不明) | 参照 43_ p71 |
| | <p>井上専門委員机上配布資料3によると、ピリメタミンには検査項目の不足や異なる投与経路の試験情報であるため、少なくとも一般毒性については、十分な試験情報がない模様。ピリメタミンのラット 78 週間試験において、10 mg/kg/day 以上で骨髄萎縮が確認されているため、血液、造血器系にみられた所見がスルファドキシシン単独で誘発されたとは言い切れない状況。しかし、得られた情報からは、甲状腺や下垂体の組織変化は、スルファドキシシン単独で誘発された可能性があるかもしれない。 →無理に参考扱いを解除する必要はないと思いますが、他の先生方に、甲状腺や下垂体の変化がスルファドキシシン単独で誘発された可能性があるかについて、ご意見を伺えたらと思います。</p> | | | |
| | 生殖毒 性試験 (参考 b,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 |
| | <p>高橋専門委員参照 43 からは詳細読み取れませんが、他に資料があれば開示願います。一群あたりの動物数不明です。 事務局他に資料は入手できていません。参考資料とする根拠に b を追記しました。</p> | | | |
| | 催奇形 性試験 (参考 b, k, v) | 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 |
| | <p>高橋専門委員一群あたりの動物数不明です。 事務局参考資料とする根拠に b を追記しました。</p> | | | |
| | 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、骨髄変化 | 参照 43_ p71 |
| | <p>井上専門委員合剤の試験ですが、得られた情報からはサルに甲状腺への影響はみられていないようです。 事務局32 ページの【事務局】をご確認をお願いします。</p> | | | |
| サル | 亜急性 慢性毒 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 |
| | <p>井上専門委員原著に参照 41 にこの試験情報を見つけることができませんでした。投与期間を記載してはどうかと思い、確認した次第です。 事務局申し訳ありません、亜急性を慢性に修正しました。この試験は参照 41 の 3 ページの 3.2) の試験です。投与期間は不明です。用量はスルファドキシ</p> | | | |

| | | | | |
|----------------------------------|-------------------------|---|---|--------------------------------|
| | | <p>ン：トリメトプリム=5：1から換算しました。</p> <p>井上専門委員机上配布資料3より、トリメトプリムのサルの試験情報はな い。WBC減少については、イヌ90日間試験の135 mg/kg/dayで確認され ているため、トリメトプリムによる影響の可能性はあるが、同試験において 45 mg/kg/dayで血液学的パラメータの僅かな変化（詳細不明）があったこ と、ラット13週間試験で骨髄の変化（用量、詳細は不明）が確認されてい ることから、得られた情報だけではRBC減少がスルファドキシム単独で誘 発されたか判別できないと思いました。</p> | | |
| 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 |
| | 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 毒性試 験 | 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_ 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、 肝細胞の脂肪変性、核濃縮・核空 胞化及び巣状壊死 | 参照 47_ p5 |
| スル ファ アモ イル ダプ ソン | ラ ット | <p>井上専門委員（Ht・Hb低下、リンパ球数増加について）参照47の表6 （13/16ページ）を見ると、150 mg/kg以上群では用量相関性がないように 思います。他の先生方にもご確認いただき、記載すべき毒性所見かをご判断 いただいてはいかがでしょうか。</p> <p>事務局「<u>机上配布資料2 試験結果詳細</u>」をご確認お願いいたします。</p> <p>井上専門委員（脂肪変性について）参照47の表9（16/16頁）の組織所見の 発生頻度を見たところ、脂肪変性は追記したほうが良いと思いました。病理 がご専門の先生にもご確認いただけたらと思います。一方、本文（6/16ペー ジ）には巣状壊死について言及されていますが、表9には記載がないよう です（表9の肝臓の欄は、腎臓の欄とマージされています：印刷用に編集する 際に、肝臓、腎臓の所見の一部が隠れてしまったのでは？）。可能であ れば、きちんとデータを確認できる資料の提供を求めてはいかがでしょうか？ なお、入手できた情報からは、本物質が甲状腺に影響を及ぼすという所見は 得られていないことに留意が必要かと思いました（グループ評価をする根拠 （甲状腺への影響）が当てはまらない可能性があるかも？）。</p> <p>事務局厚生労働省に確認したところ、A3の資料を折り曲げたままPDF化し てしまい、一部のデータが隠れてしまったとのことでした。再提出されまし</p> | | |

たので、参照 47 の該当ページを差し替えました。「机上配布資料 2_試験結果詳細」をご確認いただき、NOAEL 及び根拠所見が適切か、ご確認をお願いします。

| | | | |
|----------------|--|--|----------------|
| 発生毒性試験 (参考) | 0、20、300、4,000 ⁴ 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 | 参照 48 p7 |
|----------------|--|--|----------------|

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。

小林専門参考人 4,000 mg/kg 群における胎児体重の有意な低下は毒性所見となると考えます。

井上専門委員 参照 48 の 1 ページ目にはこの用量が記載されていますが、本文 2 ページ目には 250, 1000 mg/kg と記載されています。結果の Table ではご提示の通りの用量が記載されているので、本文が誤記でしょうか？

事務局 参照 48 において、「実験材料および方法」には 250、1,000、4,000 と記載されており、その他 (結果、図表、考察等) には 20、300、4,000 と記載されております。後者が正しいと考え、脚注 4 を追記しました。この記載で良いかご確認をお願いします。

高橋専門委員 用量設定のための 14 日間連続経口投与による亜急性毒性実験のための用量であり、この際に使用した動物数が 1 群当たり 10 匹であった。その結果から、当該実験の用量である 0、20、300、4000 が設定されている。

事務局 250、1,000、4,000 という用量は用量設定試験の用量であり、本試験は「実験材料および方法」にも 20、300、4,000 と記載されておりましたので、脚注 4 は削除します。

井上専門委員 発生毒性試験として、1 群当たりの動物数は十分か、ご専門の先生に見ていただければいかがですか？ (OECD TG414 では、「各投与群および対照群には、剖検の時点で着床部位のある雌がおおよそ 20 匹得られるように十分な数の雌を含める。着床部位のある雌が 16 匹未満の場合、その群は 妥当とみなされない場合がある。」とあります。

事務局 この試験での動物数は 10 匹/群ですので、参考資料とする案としました。この扱いで良いかご確認をお願いします。

高橋専門委員 TABLE 1 に示されているように母動物数は 14 もしくは 15 なので、参考資料とするほど少ないとは考えにくいと思います。また、上述の試験において、一群あたりの動物数が十分であったかを判断する根拠がない

⁴ 参照 48 の「実験材料および方法」の 3) では、250、1,000、4,000 mg/kg と記載されているが、その他の項目では 20、300、4,000 mg/kg と記載されていることから、後者が正しいと考えた。

| | | | | |
|-----|---|--|--|--------------------------|
| | <p>試験が多数あります。明らかに用量設定試験として行われたもののみ削除するのが良いと思われます。</p> <p>事務局 10 匹/群は用量設定試験の動物数でした。ご意見を踏まえ、参考資料とはしない案としました。</p> | | | |
| | <p>催奇形性試験 ①</p> | <p>0、100、300、1,000 強制経口投与 (妊娠 5～19 日)</p> | <p>母動物：1,000 投与による影響なし</p> <p>児動物：300 胸腺頸部残留、胸腰部過剰肋骨</p> | <p>参照 49_ p7</p> |
| | <p>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。</p> <p>井上専門委員 以下のウサギ試験と同様、①の試験でみられた児動物への影響が②では確認されなかったことから、その毒性学的意義の高さを専門の先生に伺い、参考扱いとしても問題ないかを判断してはいかがでしょうか。</p> <p>事務局 削除する案といたしました。</p> <p>小林専門参考人 参照 49_p7 を削除し、参照 50_p5 の試験を残す案で同意です。参照 50 の試験では、妊娠母動物を 1 群 20～23 匹使用しております。</p> | | | |
| | <p>催奇形性試験 ②</p> | <p>0、100、300、1,000 強制経口投与 (妊娠 0～19 日)</p> | <p>母動物及び児動物：1,000 投与による影響なし</p> | <p>参照 50_ p5</p> |
| | <p>14 日間 亜急性 毒性試験 (参考 b)</p> | <p>0、100、300、1,000 強制経口投与</p> | <p>300 脾臓絶対重量及び相対重量増加</p> | <p>参照 51_ p6</p> |
| | <p>井上専門委員 催奇形性試験のための予備試験であり、1 群 3 匹と動物数も少ない試験であることから、参考扱いにすべきかと思えます。</p> <p>事務局 参考資料とする案といたしました。</p> <p>小林専門参考人 井上先生、事務局案に同意します。</p> | | | |
| ウサギ | <p>催奇形性試験 ①</p> | <p>0、100、300、1,000 強制経口投与 (妊娠 6～27 日)</p> | <p>母動物：300 脾臓絶対重量及び相対重量増加</p> <p>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</p> | <p>参照 52_ p8</p> |
| | <p>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。</p> <p>井上専門委員 この試験も、催奇形性試験②の予備試験なので、参考扱いでもよいと思いました。グループ評価のために得られた情報をできる限り示すことを目的にするとしても、14 日試験、催奇形性試験①でみられた所見が②の試験でみられなかったことを考えると、2 試験で得られた所見の意義は大き</p> | | | |

| | | | |
|---|--|---|-----------------|
| <p>くないのではないかと思います（参考扱いにしてもよいと考えた理由）。生殖発生毒性がご担当の先生にもご意見を伺ってみていただけたらと思います。</p> <p>事務局削除する案といたしました。</p> <p>小林専門参考人高橋先生、井上先生、事務局案に同意です。②の試験は①の試験をカバーした内容となっております。</p> | | | |
| 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) | スルファジミジン | [5][2.2] | |
| POD 根拠資料 | | [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) | スルフィゾゾール s | $\frac{0.064 \times 500^p}{1q \times 60^r} = 0.53$ | 参照 5、6 |

- 1 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
2 用量はスルファメトキサゾールとしての量。
3 b：試験に供した動物数が不十分又は不明であるため参考とし、POD の根拠としていない。
4 c：ナトリウム塩での試験。
5 d：スルファモノメトキシリン：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
6 量はスルファモノメトキシリンとしての量。
7 e：Environmental Health Criteria 240 (EHC240：参照 54) の換算値により推定
8 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/発がん性併
9 合試験において、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
10 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
11 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。
12 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
13 はスルファキノキサリンとしての量。
14 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
15 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。
16 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、
17 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。
18 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。
19 k：トリメトプリム：スルファドキシリン=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
20 スルファドキシリンとしての量。
21 l：トリメトプリム：スルファドキシリン=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
22 拠としていない。記載の用量はスルファドキシリンとしての量。
23 m：スルファドキシリン：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
24 キシリンとしての量。
25 n：トリメトプリム：スルファドキシリン=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
26 い。記載の用量はスルファドキシリンとしての量。
27 o：MICcalc (mg/mL)
28 p：人結腸内容物の容積 (mL)
29 q：微生物が利用可能な経口用量の分画
30 r：人の体重 (kg)
31 s：スルファジミジン、スルファジメトキシリン、スルファメトキサゾール、スルファモノメトキシリン、スルファキノキサ
32 リン、スルファクロルピリダジン、スルファジアジン、スルファドキシリン及びスルファモイルダブソンは、被験菌

1 (Escherichia coli, Enterococcus sp., Bacteroides sp., Fusobacterium sp., Bifidobacterium sp., Eubacterium
2 sp., Clostridium sp., Peptococcus sp./ Peptostreptococcus sp., Prevotella sp., Lactobacillus sp.,
3 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
4 t: 投与量が 1 用量しか設定されていないことから参考とし、POD の根拠としていない。
5 u: 検査項目が不足していることから参考とし、POD の根拠としていない。
6 v: 筋肉内投与のため経口投与以外で実施されていることから参考とし、POD の根拠としていない。
7

8 **事務局**脚注の順番は、審議後整理します。
9

10 **【事務局】 ※赤字のページ数は、調査会終了後削除します。**

- 11 ① 前回の審議により、NOAEL 等の数値についてご意見のあった試験等について、「机上
12 配布資料 2_試験結果詳細」にまとめました。NOAEL 等の数値についてご検討お願い
13 します。
14
- 15 ② 赤字及び青字について、追記、修正が適切かご確認をお願いします。
16
- 17 ③ スルファメトキサゾールのトランスジェニックマウスを用いた試験について、井上専
18 門委員より、「遺伝子改変動物を用いた試験の場合、基本的には野生型の動物に着目し
19 て評価するのがベストです。Tg 動物の結果を評価するならば、野生型との差異がない
20 か確認してから、採用するべきか判断する必要があります。Tg 群、WT 群の 400 mg/kg
21 の甲状腺への影響を比較したときに、「遺伝子改変の影響は甲状腺には見られない」と
22 言えるか」確認すべきとご意見をいただきました。rasH2 マウスは、ras 遺伝子（がん
23 遺伝子）を導入することで短い試験期間で発がん性試験を行うことができるマウスの
24 ようです。本マウスはバリデーション、オーソライゼーションが国際的に検討され、
25 PMDA、FDA でも本マウスを用いた発がん性試験が採用されているということです。
26 よって、本試験でみられた所見は遺伝子改変の影響ではなく、サルファ剤投与に起因す
27 るものと考え、案の通り記載しました。机上配布資料 2 もご確認いただき、現在記載し
28 ている NOAEL の数値及び所見を採用してよいか、ご意見ををお願いします。
29
- 30 ④ スルファドキシンの 3 か月間亜急性毒性試験について、井上専門委員よりサルに甲状
31 腺への影響はみられていないとご指摘をいただきました。化学構造や代謝等の観点も
32 踏まえ、他のサルファ剤（甲状腺への影響が明らかであることが確認されている物質）
33 と同様の影響を生じる可能性があると言えるかご確認をお願いします。なお、前回の審議
34 時に今井専門委員より、「げっ歯類では甲状腺ホルモンはサイロキシンバインディング
35 プロテインという血中の担体濃度がヒトと比べて極めて低いので、甲状腺ホルモンの
36 レベルが下がったときに、半減期も短く、影響がすごく強く出るという特異性がある
37 ということが広く知られている」という御発言がありました。
38
- 39 ⑤ 井上専門委員より、合剤の試験結果であるため参考扱いとしている試験結果であって
40 も、サルファ剤独特の毒性所見が見い出せるならば、参考扱いの試験情報の中でも重み
41 を置いて扱う⇒可能な限り精緻なグループ評価を行うために、できる限りデータギャ
42 ップ(穴)を埋めようとする努力をすることはできないでしょうかとご意見を頂きまし

1 た。「机上配布資料 3_サルファ剤との合剤に用いられる成分の毒性概要」に合剤に使用
2 されている成分 (全て食品安全委員会にてポジ剤スキームを用いて評価済み) の毒性の
3 概要をまとめましたのでご確認いただき、合剤を用いた試験でサルファ剤の特徴的な
4 毒性がでているか、ご確認お願いします。
5

6 ⑥ 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
7 2.2 mg/kg となりますが、以下を考慮し、スルファジミジンのラット及び豚 4 週間亜急
8 性毒性試験の 5 mg/kg を POD とする案も考えられます。どちらを POD とすべきか、
9 ご確認お願いします。

- 10 ・ JECFA は 1989 年に 2.2 mg/kg を根拠に暫定的 ADI を設定 (参照 34)
- 11 ・ JECFA は 1995 年には 5 mg/kg (これらの試験は 1989 年時点にはなかった) を根拠に
12 ADI を設定 (参照エラー! ブックマークが定義されていません。)
- 13 ・ エンドポイントはどちらの試験も甲状腺に対する影響
- 14 ・ 2 年間の試験では、2.2 の次の用量は 26.3 であり、公比が 10 以上

15
16 **【高橋専門委員】**

17 動物数不明を理由に参考資料とする案については、ご再考いただいてもよいと思われま
18 す。OECD ガイドラインに準拠していないという理由で参考資料とするのであれば、
19 OECD ガイドラインには動物数以外にも多くの具体的な要件が記載されており、これまで
20 評価書に記載されてきた試験がすべて OECD ガイドラインに完全に準拠しているとは言
21 えない状況だと考えます。

22
23 ⑥について

24 **【井上専門委員】**

25 同じ剤をより長期間投与したラット 2 年試験の方を POD の根拠に採用したほうが良いと
26 思います。他の先生のご意見を伺えたらと思います。

27 (以下追加) スルファジミジンのみ評価する場合は、ラット及び豚 4 週間亜急性毒性試験
28 の 5 mg/kg を POD とする案も考えられると思いますが、今回の評価はグループ評価であ
29 り、データが乏しく POD の根拠として採用できる試験情報がない物質もある状況です。
30 このような状況を踏まえて、できる限り小さい値であり、かつ長期試験の NOAEL である
31 2.2 mg/kg/day をグループ評価の POD として採用する方が良いと思いました。他の先生
32 方のご意見も伺えたらと思います。

33 ただし、スルファキノキサリン (ジアベリジンとの合剤) によるラット 182 日間試験では、
34 3.2 mg/kg/day に相当する用量で甲状腺への影響が確認されています。この試験結果をど
35 う扱うべきかについても、先生方のご意見を伺う必要があるかと思います。

36
37 **【赤沼専門委員】**

38 ラット 2 年間慢性毒性の NOAEL が 2.2 mg/kg/day で LOAEL が 26.3 mg/kg/day、ラッ
39 ト 4 週間試験の NOAEL が 5 mg/kg/day で LOAEL 10 mg/kg/day であり、LOAEL で観

1 察された毒性は何れも甲状腺濾胞細胞肥大（過形成）であるため、5 mg/kg/day を POD と
2 することに同意します。

3

4 **【平田専門委員】**

5 井上先生のご意見に賛成です。

6

7

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 (JEFCA).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：スルファモイルダプ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：スルファモイルダプ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-*rasH2* 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 (JEFCA). 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：スルファドキシシン（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・スルファドキシシン）<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 スルファドキシシンの有害性情報（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：スルファモイルダプ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)
55. National Institute of Environmental Health Sciences, NTP Study Results, 215965: 1982. Genetic Toxicity Evaluation of Sulfamethoxazole in Salmonella/E.coli Mutagenicity Test or Ames Test. Study 215965
56. John B. Pritchard, John E. French, Barbara J. Davis, Joseph K. Haseman, The Role of Transgenic Mouse Models in Carcinogen Identification: Environmental Health Perspectives, 2003; 111: 444-454
57. Usui T, Mutai M, Hisada S, Takoaka M, Soper KA, McCullough B, et al. 2001. CB6F1-rasH2 mouse: overview of available data. Toxicol Pathol 29:90–108.
58. Storer R, French J, Haseman J, Hajian G, LeGrand E, Long G, et al. 2001. p53+/- Hemizygous knockout mouse: overview of available data. Toxicol Pathol 29:30–50.
59. Eastin WC, Mennear JH, Tennant RW, Stoll RE, Branstetter DG, Bucher JR, et al. 2001. Tg.AC Genetically Altered Mouse Assay Working Group Overview of Available Data. Toxicol Pathol 29:60–80.