

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 160 回) 議事録

1. 日時 平成 25 年 12 月 26 日 (木) 14 : 01 ~ 16 : 52

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品 (メトロニダゾール) に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、石川さと子専門委員、小川専門委員、川治専門委員、
辻専門委員、寺岡専門委員、能美専門委員、松尾専門委員、宮田専門委員、山手専門委員、
吉田和生専門委員、吉田敏則専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員長、三森委員、山添委員

(事務局)

本郷事務局次長、山本評価第二課長、関口課長補佐、福永評価専門官、渡邊係長
北嶋技術参与

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (平成 25 年 12 月 25 日現在)

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書「メトロニダゾール」

参考資料

机上配布資料

6. 議事内容

○山手座長 定刻になりましたので、ただ今から第 160 回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

本日は、石川整専門委員、須永専門委員、舞田専門委員、山崎専門委員の 4 名が御欠席でございます。14 名の専門委員で進めたいと思います。よろしくお願いいたします。

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 160 回動物用医薬品専門調査

会議事次第が配付されておりますので、ご覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○関口課長補佐 本日、本年最後の動物用医薬品専門調査会でございます。先生方におかれましては年末の非常にお忙しい中、御出席いただきましたことを心より御礼申し上げます。ありがとうございます。

本日の議事等の確認の前に、この 10 月に専門委員の改選がございましたので、新たに御就任いただきました先生を御紹介させていただきます。

一言、御挨拶いただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

寺岡宏樹専門委員でございます。

○寺岡専門委員 酪農学園大学の寺岡です。

以前 4 年間やらせていただいたので出戻りになるのですが、どうかよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事、資料等の確認をさせていただきます。

本日の議事でございますが、動物用医薬品「メトロニダゾール」に関します食品健康影響評価とその他となっております。

次に、資料の確認をお願いいたします。

まず本日の議事次第、委員名簿、座席表を綴っております 3 枚紙をお配りしております。それから資料 1、資料 2、参考資料及び机上配付資料をお配りしております。

資料 1 は、昨日現在のリスク管理機関からの意見聴取要請及び審議の状況について取りまとめた資料でございます。資料 2 は、本日御審議いただきます動物用医薬品「メトロニダゾール」の評価書案となっております。

それから参考資料として、紙ファイルに綴っておりますが、本日御審議いただくメトロニダゾール関係の文献等をお配りしております。

また、机上配布資料が 3 種類ございます。まず、番号はついておりませんが「動物用生物学的製剤の再審査に係る評価要請の取り扱いについて」という資料です。二つ目は、石川さと子先生からメトロニダゾールに関したいただいた修文等の内容を反映させていただいたもの、また、御提供いただいた文献を綴ったものでございます。三つ目は、山添先生から御提供いただいたメトロニダゾール関係の参考の文献でございまして、こちらは本日初めてご確認いただくものでございます。

お配りしている資料は以上でございます。不足等ございましたら事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。

○山手座長 続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○関口課長補佐 本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議等への参加に関する事項

について、御報告いたします。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から事前に御提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、平成 15 年 10 月 2 日の委員会決定の 2 の（1）の規定にございます「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する先生方は本日いらっしゃらないということでございますので、御報告いたします。

○山手座長 ただ今の御報告に相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議題 1 に入らせていただきます。

動物用医薬品「メトロニダゾール」に係る食品健康影響評価です。

事務局から御説明をお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、資料 2 の 3 ページをお願いいたします。

審議の経緯でございますが、メトロニダゾールにつきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入に際しまして「食品において不検出とされる成分である」と設定された、動物用医薬品の用途があるものでございます。

2012 年に評価要請がございまして、10 月の第 158 回会合にて審議を予定していたのですが、当日、時間の関係で審議に入れなかったことから、今回、改めて御審議をお願いするものでございます。

5 ページ、評価対象動物用医薬品の概要をお願いいたします。

用途でございますが、抗原虫剤でございます。

一般名、化学名、分子式、分子量、構造式につきましては、記載のとおりでございます。

使用目的及び使用状況でございますが、メトロニダゾールは 5-ニトロイミダゾール類に属するものでございまして、原虫又は菌体内の酸化還元系によって還元され、ニトロソ化合物に変化し、抗原虫作用あるいは抗菌作用を示すものでございます。また、この反応の途中で生成されますヒドロキシルラジカルが DNA を切断して、DNA らせん構造の不安定化を招くことも報告されております。

こちらの修文につきましては、石川さと子先生からいただいております。

海外では、原虫あるいは偏性嫌気性菌の感染症の治療にヒト用医薬品として使用されている状況でございます。日本におきましても動物用医薬品としての承認はございませんが、ヒト用医薬品としてトリコモナス症あるいはヘリコバクター・ピロリ感染症等の治療薬として承認されているところでございます。

実際のヒトにおける使用に関しましては、参考として脚注 1 を記載させていただいております。

6 ページでございます。

ポジティブリスト制度導入に際しまして、この物質については不検出と規定されているものでございまして、この理由につきましては、32 ページで御説明させていただきます。

32 ページにⅢの 1. 国際機関等における評価として、JECFA、EMEA における評価を記載しております。

JECFA では、この物質に関して、利用できる妥当なデータがないという理由から、毒性学的な評価を行っていない状況でございます。

また、EMEA における評価でございますが、7 行目にありますように代謝に関する情報が不足していること、それから 11 行目にありますように反復投与毒性試験で NOEL が得られなかったこと、それから、雄の生殖能の障害に関して報告されているのですが、これに関して生殖毒性に関する試験が行われて、きちんと調べられていないこと、催奇形性を有する可能性が示されているが、それについても試験されていないこと。17 行目にありますが、遺伝毒性についてはヒトにおいてもあると報告されています。また、発がん性については、マウス、ラットにおいて発がん性があると考えられておりまして、ヒトにおいては非常に若齢の患者において腫瘍の発生率が増加したという点から、ヒトにおいても発がん性を有する疑いがある。IARC は、ヒトにおいて発がん性を有する可能性があるという分類をしており、また、腫瘍プロモーションについても疑われ、そのメカニズムについては利用可能なデータがない。こういった点から、EMEA ではメトロニダゾールについて、閾値を設定して ADI を算出することはできないと判断しております。

こういった国際的な流れがございますため、6 ページの 2 行目にございますとおり、日本でも食品において不検出という基準が規定されたということでございます。

7 ページをお願いいたします。

Ⅱ. 安全性に関する知見の概要ですが、EMEA、JECFA の評価書等をもとに、メトロニダゾールの毒性に関する知見を整理してございます。

放射標識したメトロニダゾールが使われておりまして、略称等につきましては表にまとめさせていただきます。

10 行目から、1. 薬物動態試験でございます。

まず(1)として、マウスとラットの試験でございます。

吸収でございますが、経口投与ですと 1 時間後に投与量の 80%が吸収されると 14 行目にございます。分布につきましても、血漿濃度に一致する殺菌濃度が脳脊髄液あるいは胆汁、骨盤部の組織でも検出されることが報告されております。

修文につきましては、舞田先生、宮田先生からいただいております。

19 行目からもパラメータに関する報告でございますが、半減期につきまして、静脈内投与時では 11 時間、膈内投与時では 13.6 時間という結果でございます。排泄に関しましては、腎臓を経由して尿中に排泄されるほかに、胆汁、腸壁を通した糞中への排泄も行われるということでございます。

24 行目から吸収率を記載させていただいておりますが、こちらは 8 ページ 29 行目にあります④排泄の尿、糞、呼気中の排泄率をもとに算出しておりまして、経口投与時の吸収率とい

うことで、少なくとも 64%以上と算出してございます。

この値につきましては動態ご担当の先生に御確認をお願いしておりまして、27 ページの【事務局より】のボックスにありますとおり、宮田先生、山崎先生から、これで問題ないといった御回答をいただいているところでございます。

29 行目の②分布でございます。

ラットにおける経口投与時の各組織中の放射活性濃度につきまして、表 1 でお示ししております。経口投与ということもありまして、胃腸管で高く検出されておりますが、2 番目に肝臓で高く出ております。ただ、投与 24 時間後になりますと胃腸管の次に腎臓で高く検出されるという結果になっております。

8 ページ 8 行目でございます。マウスでは胎盤関門を通過するということ、あるいは乳汁移行もすることが報告されております。

12 行目から、③代謝でございます。

単回経口投与したときの尿中、それから胆汁中の代謝物が調べられております。代謝物につきましては、14 ページの図 1 をご覧いただくと、どういった化合物が生成されるかがわかりやすいかと思います。尿中から 14 種類の代謝物が検出されますが、そのうち 6 種類はこちらの図に記載しています代謝物、あるいは親化合物が検出されるという結果でございます。

胆汁中にも代謝物が検出されておりますが、こちらにつきましてはメトロニダゾールとその抱合体という結果でございます。

8 ページの 26 行目、尿中排泄された総放射活性の 97%が環構造をそのまま保持したニトロイミダゾールであるということが報告されております。

29 行目から、④排泄でございます。

こちらにつきましては経口投与したときのデータでございますが、主に尿中に排泄されること、それ以外に糞中、呼気からも出ることが報告されております。

9 ページをお願いいたします。

3 行目から、静脈内投与したときの胆汁中排泄が測定されておりますが、排泄率は投与量の 7.2%という結果でございます。

10 行目から、(2) としてヒトの薬物動態のデータでございます。こちらにつきましては机上配布資料 2 をもとに御説明させていただきます。

お手数をおかけしますが、お手元に机上配布資料 2 を御用意いただきますようお願いいたします。

まず、9 ページの 10 行目から、(2) としてヒトのデータでございます。

11 行目の①吸収・分布でございます。

参照 7 の薬理書をもとに記載しておりますが、32 行目からのボックスにございますとおり、この記述につきましては後から出てきます個別の記述とも重複しているので、整理してくださいという御指示をいただきました。事務局からは、どのように削除したらよいですかというこ

とでお伺いしておりましたところ、石川さと子先生から整理案として修正をいただいたところでございます。ありがとうございます。

内容でございますが、ヒトにおきましても経口摂取されたメトロニダゾールは完全かつ速やかに吸収されるということでございます。

14 行目にありますが、6～8 時間毎の反復投与である程度の蓄積が起こる。あるいは 18 行目にありますが、胎盤を例外として体組織、膣分泌液等の体液によく浸透するという結果が記載されておりますほか、脳脊髄液中にも分布するという報告でございます。

20 行目からは代謝に関する内容でございますが、重複している部分を削除して後ろの代謝の項に記載を移動しておりますので、また後ほど御説明させていただきます。

34 行目からもヒトに経口投与したときのデータでございますが、 C_{max} のパラメータが記載されております。

10 ページ、4 行目からのデータにつきまして、生物学的利用率はほぼ 100%という結果でございます。

14 行目からと 20 行目からが同じ内容でございますが、先生方からいただいた修正案が異なっておりましたので、あえて二つに分けて記載させていただいております。どちらの表記がより評価書の記載としてよいか御助言いただければと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

内容としましては直腸投与した場合の結果でして、ほぼ完全に吸収されること、吸収速度は経口投与時よりも遅いことが報告されております。

27 行目からでございますが、こちら「メトロニダゾール安息香酸塩」となっておりますが、「メトロニダゾール安息香酸エステル」の誤りです。事務局の手違いでございますので、修正させていただきます。

こちらを経口投与した場合には、可用性はメトロニダゾールの 80%だったということ、あるいは坐薬の場合の生物学的利用率は経口投与の 44～88%というデータでございます。

こちらにつきましては舞田先生、石川さと子先生、山崎先生から修正をいただいております。

また、当初、②分布のところに記載していたのですが、実際には吸収に関する内容ということで、こちらの項に移動させていただいております。

35 行目からが分布に関するデータでございます。

36 行目のデータでは、妊婦に投与した結果でございますが、胎盤を通過することが報告されてございます。また、11 ページの 2 行目ですが、母親にメトロニダゾールを投与した場合、乳汁移行を示すことが報告されております。

11 ページ 10 行目から、少し色をつけておりますが、10 行目から 15 行目の記載につきましては断片的な情報であるということから、事務局から削除したほうがよいのではないかと提案させていただきました。14 行目からのタンパク質の結合性の記述については後ろにも記述があるのですが、分布容積につきまして他に記載がないということでございましたので、10～

11 行目は残し、14～15 行目を削除させていただければと思います。

18 行目からは、メトロニダゾールを投与したときの分布です。参照 7 の薬理書に基づく記載と多少重複してはいるのですが、体液によく移行することが報告されております。

また、組織中の対血清濃度につきましては、表のタイトルは「表 1」になっておりますが、こちら「表 2」になります。こちらでお示ししております。血清中の濃度を 100 とした場合に中耳粘膜では 180 といった高い濃度で分布することが報告されております。

12 ページをお願いします。

4 行目からはタンパク結合率の報告でございます。こちらにつきましては 7 行目にありますように、舞田先生から、先ほどのタンパク結合率を削除するのであれば、この記載も削除したほうがよいのではないかというコメントをいただきました。事務局としても削除で問題なければと考えていたのですが、文献が確認できれば削除しなくてもよいのではないかと、石川さと子先生から文献を御提供いただきました。

文献の内容を確認しましたところ、4 行目にあります「血清」は「血漿」でして、血漿タンパク結合率と修正させていただければと思います。また、「1 $\mu\text{g/mL}$ 」の濃度とありますが、これは血漿中濃度を指すので、それらがわかるように後ほど修正させていただければと思います。

したがいまして、内容について確認できましたので、4 行目から 6 行目につきましては、このまま記載を残させていただければと思います。

12 行目から、③代謝でございます。

ヒトにおける尿中代謝物が調べられておりますが、18 行目からのボックスにありますように、舞田先生から、分析法を確認して記載したほうがよいという御意見をいただきました。こちらにつきましては文献を入手し、分析法が確認できましたので、14 行目にありますとおり「ペーパー」と追記させていただいております。

代謝物でございますが、6 種類の代謝物ということで、代謝物 A、B 及び C、それから代謝物 A のグルクロン酸抱合体、親化合物及びそのグルクロン酸抱合体が同定されたということでございます。

20 行目でございますが、メトロニダゾールは主に肝臓で代謝されるということでございます。

ここにおける尿中に排泄された代謝物のうち、未変化体とそのグルクロン酸抱合体が 30～40%を占め、代謝物 A 及びそのグルクロン酸抱合体が主で 40～50%を占めております。

26 行目からは先ほど申し上げました、参照 7 の薬理書に基づく記載のうち、代謝に関するものを移動したものでございます。

全身からの消失につきましては肝臓で代謝されるということ、代謝物につきましては、水酸化体と酸化体が主に産生されることが報告されております。また、メトロニダゾールの酸化的代謝につきましては、フェノバルビタール、あるいはプレドニゾン等によっても誘発されるこ

とことがともに報告されてございます。

13 ページの④排泄でございます。

こちらの 6 行目、10 行目、15 行目からございますが、いずれも腎臓から排泄されるということが報告されております。

18 行目にありますが、肝機能障害があった場合には排泄が緩やかになる、腎不全があった場合には、メトロニダゾール自体には変化はないが代謝物の半減期が延長したというデータでございます。

22 行目から、イヌ及びヒトの代謝について報告されておりますが、26 行目にありますとおり、代謝パターンは同様という結果でございます。こちらの分析法につきましては、舞田先生から記載したほうがよいという御指摘がございまして、文献を確認し、24 行目にありますとおり「ペーパー」と追記させていただいております。

31 行目からは、ほ乳類における代謝物について報告されておまして、14 ページの図 1 にあります代謝物が同定されるという結果でございます。

14 ページをお願いいたします。

6 行目からも代謝についての記述でございますが、イミダゾール環の開裂産物を含む還元代謝物が幾つかあるのですが、それらにつきましては腸内細菌叢によって生成されることが報告されております。

また、10 行目にありますが、主要代謝物につきまして、代謝物 A につきましては活性があり、活性の持続も有すると報告されております。一方、代謝物 C につきましては不活性と報告されております。

13 行目です。5-ニトロイミダゾールの *in vivo* での代謝につきましては、組織中のニトロ還元酵素活性と酸素分圧に関連していると報告されております。5-ニトロイミダゾールは、イミダゾール構造を有する共有結合残留物を生じるということでございますが、今回のメトロニダゾールにつきましては、この共有結合残留物に関する毒性学的なデータは提出されておられません。

18 行目からは *in vitro* の代謝試験で、二つの試験が報告されております。一つ目がラットの盲腸細菌叢とクロストリジウム・パーフリンゲンスを用いて代謝を調べた試験でございますが、こちらではアセトアミド、それから *N*-(2-hydroxyethyl)oxamic acid が同定されたということでございます。これらはイミダゾール環の 1-2 位及び 3-4 位が開裂した結果、生じるということでございます。

15 ページの 9 行目から、ほかにも還元によって生成される代謝物があるのではないかとということで、より詳細に調べられた試験が報告されております。断片化される経路が報告されておりますが、こちらにつきましては 16 ページの図 2 を御確認ください。主に a、b、c、d の四つの経路を経て、このような形で断片化されるという報告でございます。

16 ページの 7 行目からは、(5) の残留についてでございます。

通常ですと、食用動物を用いた残留試験が報告されるのですが、今回は食用動物における総残留及び代謝に関するデータは報告されてございません。

報告されているデータとしましては、19 行目の豚に投与した場合の残留についてです。「脂肪 1 試料を除き、全ての組織試料では、メトロニダゾールの残留はみられなかった」とございますが、これについては分析方法に起因するものと考察されております。

また、23 行目で牛についても、乳汁中のメトロニダゾールと代謝物 A について測定したことが報告されているのですが、こちらにつきましては 17 ページの 3 行目にありますとおり、確実に定量されたものとは言えないとされてございます。したがって、残留について確認できるデータはない状況でございます。

残留までは以上でございます。よろしくお願いします。

○山手座長 残留まで御説明をしていただきました。

皆さんのお手元の資料 2 の 5 ページになりますが、説明いただきましたように、メトロニダゾールは抗原虫剤であるということです。海外ではトリコモナス症を含めた感染症の治療に用いられているということです。

5 ページの下で、日本では、動物用医薬品としては承認されていないが、ヒトではトリコモナス症などの治療に医薬品として使われているということです。

それから 6 ページの上にありますように、ポジティブリスト制度で食品においては不検出と規定されていることを念頭に置いて進めていきたいと思っております。

それでは、7 ページから一つ一つ見ていきたいと思いますが、まず 1. 薬物動態、代謝及び残留試験です。

このあたりに関しましては山崎先生、宮田先生から幾つかコメントが来ていますが、特段大きなコメントはないと思っております。7 ページから 9 行目の上まで、こちらに関して何か御意見あるいはコメント等ありましたらお願いします。

基本的には、吸収、排泄は早くて多くは尿中に出ていくということのようです。

○吉田敏則専門委員 些細なことですが、7 ページ、15 行目の「胆汁 (gall bladder)」ですが、「胆汁 (胆嚢)」ということですよ。同じような記載で 11 ページの表の中に「胆嚢胆汁」とありますので、言葉を統一されたらどうかと思います。

○山手座長 表現ですね。残留の「胆汁 (gall bladder)」を「胆嚢胆汁」ですね。よろしくお願いいたします。

○小川専門委員 ラットであれば胆嚢はないので、「胆嚢」と書かれるのはおかしいかと思っております。むしろ「(gall bladder)」と書かない方がわかりやすいのではないかと思います。

○吉田敏則専門委員 失礼しました。

○山手座長 それでは、7 ページの 15 行目の「胆汁 (gall bladder)」は、誤解を招きますので「(gall bladder)」の削除がよいですね。確かにラットには胆嚢がありませんので。

11 ページの表の「胆嚢胆汁」も「胆汁」だけでよいと思っておりますので、そのような表現で進

めたいと思います。

その他ないようでしたら、今度は机上配布資料 2 で進めていきたいと思います。

9 ページの 10 行目、ヒトの薬物動態に関して排泄から幾つか試験が行われています。ここに関しましては文言の整理ということで石川さと子先生からいただいています、さらなる追加コメント等ございますか。

○石川さと子専門委員 すみません、まだ重複しているようですので、先ほど御説明もいただきましたが、18 行目から 19 行目の「胎盤を例外として、」という 2 行が、11 ページの 18～19 行目とほぼ同じなので、こちらもなくてよいのかと思うのですが、いかがでしょうか。

○山手座長 同じ内容が重複しているということですね。では、削除してください。細かい文言については事務局でもう一度練っていただいて、最終的には座長預かりということで進めていきたいと思います。

その他といたしまして、9 ページの 20 行目から 30 行目の記載に関しては 12 ページに移したということですね。

ヒトにおいても、反復投与ではある程度の蓄積はあるが、基本的には尿中に排泄されるということです。こちらに関しまして、10 ページの 14 行目から 24 行目で松尾先生、宮田先生から修文をいただいています。本日、舞田先生はお休みですが、基本的に表現していることは同じだと思いますので、このあたりは事務局でもう一度文言を調整していただいて、再度先生方に見ていただいて文章をつくるということでよいでしょうか。

松尾先生、宮田先生、何かありましたらお願いいたします。

○松尾専門委員 それで結構だと思います。

○宮田専門委員 結構です。

○山手座長 では、そのような形で、事務局でもう一度文章を練っていただいて、より原文に近い訳にしていいただければと思います。

10 ページの下から②分布ですが、11 ページの 10 行目から 11 行目に関しては、宮田先生、山崎先生から残したほうがよいということですね。一方、14 行目、15 行目に関しましては同じ記載が別にあるので、削除ということです。

文言の修正を含めまして、追加のコメント等ありますでしょうか。

○宮田専門委員 分布容積についても、やはり組織の分布がわかると思うので残したほうがよいかなと思ひまして、文献が入手できたということですから、これでよいと思います。

○山手座長 続きまして 12 ページ、同じ分布ですが、4、5、6 行目の記載に関しましては、石川さと子先生から文献の提供がありましたので、この記載を残すということですね。

石川さと子先生、何か追加コメント等よろしいでしょうか。

○石川さと子専門委員 はい。結構です。

○山手座長 続きまして、③代謝になります。こちらは舞田先生から「分析法を記載した方がよいと思います」ということで、「ペーパー」という言葉が追加されています。

それから、26 行目から 13 ページの上あたりに先ほどの文章が移動してきたということです。
事務局、12 ページ 28 行目の「(代謝物 A?)」というのは何ですか。

○福永評価専門官 すみません、石川さと子先生からいただいたまま記載してあります。

○石川さと子専門委員 既に代謝物 A、B、C と出ていて、参照 7 の薬理書では確かに「水酸化体」とか「酸化体」という表現をしているのですが、より明確にするためには代謝物 A であるというひも付けをしておいたほうがいいのかと思いました。「？」というのは、確認のため記載しただけですので、皆様方の同意を得られればそのような形で括弧書きにするか、あるいは「代謝物 A」としてしまいか。

酸化体については代謝物 B なのか C なのかがここではわからなくて、他の部分では 3 種類出てくるのですが、この参照 7 の薬理書の表記が「2 種類」とあるので、こちらについては特定できないのかと思います。

○山手座長 14 ページ上の代謝の概要を見ると、水酸化体の代謝物は A ですので、これは「代謝物 A」という形で残すことでよいでしょうか。ありがとうございます。

○青山専門委員 私、代謝は素人なので、12 ページ 27 行目の冒頭のセンテンスの意味が少しわからないのですが、「消失の 50%以上が肝臓で代謝される」というのはどのような意味なのでしょう。例えば「消失の 50%以上は代謝によるものである」とか、そのような意味になるのでしょうか。少しだけ文言を整理していただけると読みやすいと思います。

○山手座長 文章はもう一度事務局を含めて練っていただけるとと思いますが、石川さと子先生の御意見をいただきながら検討していただければと思います。

○福永評価専門官 日本語で訳されている薬理書をもとに記載してはいるのですが、日本語的に少し問題ということです。事務局でわかりやすいように修正させていただいて、案を御提示させていただければと思います。

○山手座長 その他、どなたかコメント等ございますでしょうか。

ないようでしたら、13 ページの④排泄です。

他のは乳類と同じように尿中に排泄されていく、また、便からも出ていくということですね。こちらに関しては特段コメント等は来ていません。続いて(3)代謝(イヌ及びヒト)ですが、これはほぼ同じパターンであったということです。

続きまして 14 ページ、メトロニダゾール、このイミダゾール環の開裂産物を含む還元代謝物は腸内細菌叢によるというところが一つポイントかと思います。

14 ページの下、(4)代謝にも、ラットの腸内細菌叢との関連を検討した内容が出ていますが、15 ページまで含めまして何かコメント等ございますか。石川さと子先生から修文等をいただいておりますが、追加のコメント等ありましたらお願いします。

○石川さと子専門委員 私からは、これ以上は特にありません。少しわかりやすくなるかなと思って修文させていただきました。

○青山専門委員 14 ページの 10 行目で、また日本語の表記の話で恐縮です。「活性の持続も

有する」というのは意味がよくわからないのですが、多分「持続的な活性を有する」といった言葉にしたほうがよろしいかなと思います。失礼ですが、よろしくお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。では、そのように修文よろしくお願いいたします。

15 ページの下、メトロニダゾールの断片化の経路が図 2 に載っているということですね。これもみておいていただければと思います。

16 ページの(5) 残留についてです。

食用動物に関する残留性試験には満足するものがなかったというのが結論になりますが、このあたりにつきましてコメント等ありましたらよろしくお願いいたします。豚のデータ、さらに加えて 16 ページの下あたりになりますが、牛で行ったが定量評価が十分とは言えないのではないかなという記載になっています。

ここまで御意見その他ありませんでしょうか。

○石川さと子専門委員 一点だけ。非常に細かな点で申しわけありませんが、16 ページの 12 行目の行頭、「5'-ニトロイミダゾール」なのですが、ここにある「'」はこの場所では要らないと思いますので、削除してください。単なる「5-ニトロイミダゾール」で大丈夫だと思います。

○山手座長 山添委員、よろしくお願いいたします。

○山添委員 先ほどの青山先生の御質問の「持続を有する」というところですが、これは多分、イミダゾール環構造を保持したまま共有結合残留物を生じる、そのような意味ではありませんか。訳の間違いではありませんか。イミダゾール環が壊れないで保持したまま、そのような意味ではないですか。確認をお願いします。

○山手座長 では事務局、もう一度評価書の原文を見ていただいて、確認の上、修文をお願いします。

○関口課長補佐 わかりました。確認させていただきます。

○山手座長 それでは、残留までで他に御意見がなければ、次に進めさせていただきます。

17 ページの遺伝毒性試験について、御説明をお願いいたします。

○福永評価専門官 引き続き、机上配布資料 2 をご覧ください。

17 ページの 6 行目から、遺伝毒性試験について御説明させていただきます。

主に EMEA のデータをもとに、一部 IARC、NTP、それから文献を参照させていただいております。*in vitro* 及び *in vivo* のデータにつきましては、「表 2」とありますが表 3、「表 3」とありますが表 4 になりますが、こちらの表にまとめさせていただいております。

復帰突然変異試験では陽性、一部陰性の結果も報告されている状況で、全般的に陽性と陰性が混在しております。*in vivo* の試験でございますが、小核試験では陰性、一部弱陽性という報告もございます。染色体異常試験とコメットアッセイ試験としてヒトのリンパ球を使った試験を合計 4 報、2 試験ずつ記載させていただいておりますが、こちらは EMEA の評価書に基づいて、それぞれ 2 試験実施して 1 試験が陽性、1 試験が陰性で、その理由については統計学

的検出力不足という形で報告されておりますので、このままの記載にさせていただければと考えております。

19 ページの一番下の行でございますが、単回経口投与したヒトで DNA 損傷が報告されております。結果の欄に「陽性*」とありますが、この「*」につきましては 20 ページの 1 行目に脚注がありまして、一本鎖 DNA の損傷ということでございます。

修文につきましては、能美先生、寺岡先生、石川さと子先生からいただいております。

20 ページの 4 行目からになります。この結果をもとに、EMEA では各種 *in vitro*、*in vivo* の試験では陽性と陰性の結果がありますが、治療用量で単回投与されたヒトで DNA 一本鎖の損傷が報告されている。これを理由に「メトロニダゾールはヒトに遺伝毒性を示すと考えられた」としてございます。

21 ページの 13 行目、【事務局より】のボックスをお願いいたします。

EMEA のデータにつきましては概要しか報告されておらず、さらに出典も確認することができない状況でございまして、このような状況で、遺伝毒性についての御判断を遺伝毒性の先生方をお願いしていたところでございます。

能美先生からは、かなり難しい、といったコメントをいただいております。石川さと子先生からは、入手可能な投与量が記載されている文献をさらに追加して判断することができないかと、論文 4 報を御紹介いただいております。御紹介いただいた 4 報のうち、事務局で入手できた 3 報について表に追記しておりますが、その追記した文献が、セルを黄色で塗りつぶしてある試験でございます。

一つ目は 17 ページの表にありますが、サルモネラ菌を用いた試験で、「文献 B」とございます。こちら「TA100/1,8-DBP6」とありますが、これは「DBP」ではなく「DNP」の間違いですので、こちらにつきましては修正させていただければと思います。

このように投与量が明確に記載されている文献ということで、投与量と結果について追記しておりますが、こちらいずれも陽性という結果でございます。

また、SOS クロモテストが大腸菌を用いて実施されておりますが、陽性という結果を追記しております。

また、19 ページの *in vivo* 試験で、シクリッドの赤血球を用いたデータも追記させていただいております。こちら結果は陽性とございます。このシクリッドというのはティラピア科の魚でございまして、通常、*in vivo* の試験あるいは遺伝毒性の試験で魚を用いたデータを扱ったことがないかと思います。したがって、魚を用いたデータの取扱いについて御検討いただければと考えております。

このような結果をいただいた上で御確認をお願いしていたのですが、さらに 22 ページをおめくりいただいて、三つ目のボックスが今回、再度先生方からいただいたコメントでございます。

能美先生からは、メトロニダゾールのヒトに対する遺伝毒性を評価することは簡単ではない。

ヒトにおいてメトロニダゾールのニトロ基が還元されるかどうかという点が重要なので、そういったことが確認できればという趣旨のコメントをいただいております。これらのことから、ヒトの酵素で起こるのかといった点について代謝の先生の御意見をお聞きできればと御連絡をいただいております。

それを受けまして、宮田先生あるいは山崎先生に御連絡させていただいたのですが、宮田先生からは、一般的な話としてはニトロ基の還元はある種の条件下で起こるということですので、今回のメトロニダゾールにつきましても、ヒトにおいてニトロ基の還元が起こると考えるのが妥当ではないでしょうかというコメントをいただいております。

申しわけありません、20 ページに戻っていただいて、8 行目から 17 行目にかけて、メカニズムに関連する事項として、事務局において、細菌におけるニトロ還元に関するメカニズムを追記させていただいたのですが、ヒトに対する外挿の話になっていないという点で、能美先生から、18 行目からのとおり、修正案をいただいております。

能美先生からは、細菌での遺伝毒性のメカニズムがヒトで起こるかといった点に関しまして、ヒトでもニトロ化合物を還元する酵素が幾つかあるということで、最終的に、29 行目にありますが、ヒトにおいてもメトロニダゾールのニトロ基を還元し、遺伝毒性を発現する可能性が高いという修文をいただいております。

また、21 ページの最初にございますが、メトロニダゾールがアルデヒド脱水素酵素を阻害する、あるいはヒトの ALDH2 が 5-ニトロフランを還元し自身を不活性化することからも、メトロニダゾールについても同じ酵素によって還元活性化される可能性があるので、ヒトにおいて遺伝毒性はあると考えてよいのではないのでしょうかという趣旨の修正をいただいているところでございます。

22 ページのボックスに戻っていただいて、石川さと子先生からもコメントをいただいております。他にも情報を確認しましたということで、文献の御提供がございました。そちらが机上配布資料の一番後ろに添付している文献でございますが、内容としましては、メトロニダゾールはサルモネラ菌の TA100 に関して弱い活性を示すものの、コメットアッセイ、小核では陰性ということを見ると、nifurtimox あるいは benznidazole に比べて還元されにくいのではないかということが報告されております。

ヒトにおいてニトロ基の還元が起こるか否かについては山添先生からも本日、文献の御提供がございました。机上配布資料 3 でございます。

一つ目の資料でございますが、germ free ラットを用いてニトロ基の還元を調べた試験でございまして、germ free ですと還元は起きていないという報告でございます。

6 ページから二つ目の文献でございまして、こちらについては DNA 付加体に関するデータでございます。付加体は形成するようですが、かなり不安定であるという内容となっております。

11 ページからが、ヒトの盲腸細菌とクロストリジウム・パーフリンゲンスを用いて代謝を

調べたという試験でございますが、こちらの考察に、ニトロ基の還元は酸素分圧が関係してくるということ、あるいはメトロニダゾールは生体内でニトロ基の還元はないが、他のメトロニダゾール系の物質の場合には還元が起きるものはあるということが報告されております。

詳細につきましては、後ほど山添先生に御説明いただければと考えております。

これらを踏まえまして、ヒトにおける遺伝毒性をどう考えるかという点について御審議いただければと考えている次第でございます。

机上配布資料 2 にお戻りいただきまして、21 ページの 7 行目をお願いいたします。

メトロニダゾールの代謝物には A と C がございますが、この二つにつきましては復帰突然変異試験の報告がございます。「表 4」は表 5 になりますが、こちらのデータをみますと、代謝物 A で TA100、TA1535 を用いた試験では陽性という結果でございます。また、9 行目にありますが、代謝物 A の遺伝毒性は親化合物より 10 倍高いという報告がされております。

遺伝毒性につきましてはかなり資料が膨大なこともございますし、御検討いただきたい事項がございますので、こちらで一度説明を切らせていただきます。

よろしく申し上げます。

○山手座長 机上配布資料 2 の 17 ページの遺伝毒性試験を議論したいと思います。

石川さと子先生から幾つか、*in vitro*、*in vivo* のデータも含めて文献提示があったものが黄色いラインで追加されているということです。

まず、表 3 になる *in vitro* 試験に関しまして、石川さと子先生から追加項目も含めて何か御意見ございますか。このままということですね。わかりました。

事務局から 19 ページの *in vivo* の小核試験でシクリッドという魚だそうです。これを用いている。この試験をこちらに記載するかどうかということが一つあると思うのですが、どういたしましょうか。特にスタンダードとしては、魚の試験というのではないようですが。

○能美専門委員 そうですね、このようなところに魚のデータが出てくるというのはなかなか珍しいことですが、ただ、遺伝毒性試験全体としてみますと、植物ですとか魚を使ったコメット試験はかなり多いのですね。ですから、いわゆる OECD 等のガイドラインにあるわけではないのですが、文献としては出ておりますので、こちらのデータは記載しておいても問題ないのではないかと思います。他のマウス、ラットの標準的な試験も並んでおりますので、記載しておいても大きな問題になることはないのではないかと思います。いかがでしょうか。

○石川さと子専門委員 初め、まず用量がきちんと書いてある文献という観点でみておりましたので、もし、他にこれだけたくさんあるからということであれば、参考としていただくか、あるいは削除していただいてもよいかと思います。そのかわり、本日もう一報追加させていただいた 2009 年の論文、この論文そのものには非活性という形でしか書いていないのですが、まだ私自身は確認していませんがサプリメントデータで実際の生データが恐らくみられると思います。そちらに用量とともに TA100 と TA100NR の違いなども載っておりますので、記載していただければよいかと思います。

小核試験とコメットアッセイも、恐らく用量が得られると思いますので、データとしては比較的新しい論文なので見ていただければと思います。

よろしくお願いします。

○山手座長 シクリッドについては、能美先生は、魚といえども一つの試験としてこの表に記載しておいてもよいのではないのでしょうかということでしたが、石川さと子先生の御意見も踏まえて、これは括弧で参考資料という扱いもできるのでしょうか。能美先生も、どちらかというとなそのような御意見ですね。

○能美専門委員 そうですね。

○関口課長補佐 それは可能です。

○山手座長 用量も明確な試験なので、括弧付けで参考資料という扱いで載せておくことにしたいと思います。

また、石川さと子先生から御提案がありましたように、その他の試験もあるということですので、それも含めてもう一度整理していただいて、御専門の先生方に再度みていただくという形で進めたいと思います。

結局のところ、*in vitro* 試験、*in vivo* 試験を踏まえて、ヒトは後から議論させていただくとして、遺伝毒性があるという考えで進めさせていただいてよいでしょうか。

能美先生、何か御意見があればお願いします。

○能美専門委員 非常に判断に迷う結果でありまして、試験の数はすごく多いのですが、概して言うとかく細菌を使った試験ではほとんど陽性になってくるのですが、*in vitro* の試験であっても、ほ乳類の細胞を使った場合ですとかなり陰性と陽性が混じっている。そして *in vivo* の試験になってきますと、ラット、マウスを使ったものについてはむしろ陰性が多いぐらいだと思うんですね。ただ、珍しいのはヒトを使った結果が幾つか出ておりまして、その中ではやはり陽性の結果が出ているということで、このようなヒトの染色体異常とかコメットの結果が出ているというのはなかなか珍しいケースだと思います。

ですから、私もコメントで書かせていただきましたが、細菌の場合ですとニトロ還元酵素、2 電子還元する酵素がありますので、そこで陽性になってくることはそれほど不思議ではないと思うのですが、果たして 2 電子還元ですとか 1 電子還元、ニトロ基の還元がほ乳類の *in vivo* で起こるか、さらにヒトで起こるかというところは、かなり議論のあるところかと思うんですね。

ヒトでのこのようなデータがあることを考えると、私の解釈としては、やはりヒトでもニトロ基の還元が起こるのではないかと考えたところです。

○山手座長 そうですね、ほ乳類の細胞では非常に悩ましいデータが出てきているという御意見だと思うのですが、能美先生の御意見は、20 ページの下になるでしょうか、ニトロ還元酵素が絡んでは乳動物の細胞に遺伝毒性を発揮する可能性が高いと考えるという御意見だと思います。

これに関しまして、宮田先生からもそのような御意見をいただいていると思います。22 ページです。

宮田先生から何か御意見等ありましたらお願いいたします。

○宮田専門委員 私の意見は本当に一般的なことを述べさせてもらったのですが、この化合物でどうかということになると、またそれは非常に問題が複雑になってくるかと思います。先ほど能美先生も言われましたようにヒトでも DNA 損傷が起きている事例があるということは、そのような還元が起こると考えてもいいのではないかと私は考えました。

○山手座長 石川さと子先生は他の先生方の御意見もお聞きしながらということですが、何かコメント等ありましたらお願いいたします。

○石川さと子専門委員 結果の考え方としては、先生方のおっしゃるとおりで構わないと思います。ヒトの体内でニトロ基が還元されるかどうかについては、本日、追加させていただいた資料だけしかまだ見てはいませんが、この文献ではニトロフラン類と 2-ニトロイミダゾールと、そして 5-ニトロイミダゾール、この 3 種類を比較しています。今回のメトロニダゾールは其中で最も還元されにくいようである、という結論になっていて、ほかの二つに関しては、小核試験にせよ TA100 の活性にせよ強い活性が出ておりますので、還元反応が起こるのだと思います。

メトロニダゾールに関してこの文献に書いてある内容としては、構造もあると思いますが、比較的還元されにくい、ただし強い還元条件、これまでの実験条件もまとめてみるとかなり強い還元条件の中で還元されて活性化がみられるようだ、とも記載されておりましたので、ヒトの体内では起こる可能性があるという考え方でよろしいのではないかと思います。

○山手座長 石川さと子先生には文献を追加していただいて、他の還元する剤に比べると還元されにくい、全く否定できるものではないという御意見だと思うのですが、これを踏まえまして、山添先生に文献 3 件追加していただいておりますので、御説明いただけますでしょうか。

○山添委員 石川さと子先生がお話くださったように、5-ニトロイミダゾールは還元電位の差が大きくて、実際に生体内で還元反応が起こるかどうかということになるのだと思います。

それで少しみたときに、最初の論文は、メトロニダゾールが還元されると環が壊れて、できてる代謝物が実際に *in vivo* で検出されるかどうかというものです。これでみた場合には、**germ free**、すなわち腸内細菌をなしにしてしまうと検出されなくなってしまうということで、代謝物は生体内でできるが、この生体でできる反応は腸内細菌に由来するものであって、実際体内に吸収された形として出てくるものではないのではないかとことを示唆した論文だと思います。

二つ目の論文は、メトロニダゾールを強い還元条件で、これはジチオナイトだったと思いますが、化学的条件で還元する系の中に核酸を入れておくと付加体ができますという報告です。できたものはさらに結構不安定になってしまうということですから、逆に言うと、安定なもの

を付加体としてとりにくいのかかもしれない。かなり強い条件でないと還元されない可能性が高いという報告です。

三つ目の論文は、この反応がバクテリアとほ乳動物の細胞でどう違うのだろうということで、最初に申し上げたように、実際これは共通した代謝物が出てくるというのは同じでありまして、その出てき方が、やはり **germ free** では出てこないよということを言っていますので、ほ乳動物では腸内細菌がメインにこの還元体をつくっているということは、どうも確からしいということを示しています。

ポイントはこの 18 ページ、2 列になった左側に “ONE ELECTRON REDUCTION POTENTIAL OF ...” という項があると思います。ここで最初にミソニダゾールとメトロニダゾール、後が今回の評価対象ですが、その差を論じていまして、還元電位に若干差があるわけですが、比較的還元されやすいものはチャイニーズハムスターの胚の **fibroblasts** でも実際に起こるという報告があるが、メトロニダゾールはされないということを報告しています。

それから、右側の最後の結論で “The comparative reductive metabolism of metronidazole ...” と書いてあります。その中に [18] というところがあり、さらにリファレンスが来るのですが、最後の下から 6 行目で “Therefore, the presence of ...” と書いてありますが、ここで、やはり酸素が存在するかしないかが、メトロニダゾールの場合には還元が起こるか起こらないかを決めている大きな要因だろうと述べています。

ですから、バクテリアの場合は細胞内環境という独立したものがあるので、そこで酸素濃度が違う、そのところで還元を起こしているものが腸内細菌の中に、嫌気性菌の中では起こすのであろうということを示唆しています。

このことから、では、ヒトの組織の中では絶対起こらないのかというところをどう判断するのかは、実際のところ結論はないのですが、局所適用とかいろいろな形で臨床的にも使われていて現在、問題がないというのは、恐らくこのニトロ化合物がむしろ特殊だと思うのですが、非常に還元されにくい特性があるために現時点まで使われてきたということも、考えることができるのかなと思います。

○山手座長 どう判断していいのか、なかなか難しくなっているような気がいたします。強い還元状態というのが、一つはそのような腸内細菌による影響とか、あるいは酸素濃度が低い状況で起こるということになるのですが、最終的には山添先生が最後に言われた、ヒトの臨床として使われているということで、有害事象といいますか、それがサーベイランスとして出てきていないことも踏まえてというお話をされたかと思うのですが、山添先生から御追加していただいた文献、このようなものを含めましてもう一度御意見をお願いしたいのですが。

能美先生、お願いいたします。

○能美専門委員 そうですね。非常に判断が難しいところでありまして、確かにこのような還元されにくい物質であって、ですので *in vitro* でもほ乳動物細胞では陽性・陰性の相反した結果が出ていますし、*in vivo* ではかなり陰性の結果が多く出ているということだと思うのです。

ね。

ですから、ここでのヒトでのデータがどれくらい重いものなのかが一つポイントかなと思うのです。ヒト、これは患者さんに飲ませてそのリンパ球を調べたりということで、恐らく数も十数人とか、統計的な有意差は多分出ないぐらいのものをとっているのだろうと思います。

一方で、私も幾つか文献をみてみましたが、その限りでは確かに陽性と判断してよいような結果になっているということがあるので、非常に難しいところではあるのですが、それが必ずしもヒトの発がんですとかその他の有害事象に結びついているわけではありませんが、レポートとしてヒトでの陽性結果が出ていることを考えると、そのメカニズムとしては、やはりニトロ基の還元由来すると考えざるを得ないと思うのですね。

ですからある場合には、多くの場合には、もしかすると必ずしもこのような陽性の結果になるわけではないのかもしれませんが、幾つかのレポートが出ていることを考えると、ある場合にはヒトの部分でニトロ基の還元が起こって、遺伝毒性が起こる場合があると考えざるを得ないのではないかというのが私の印象です。

○山手座長 石川さと子先生、いかがでしょうか。

○石川さと子専門委員 いずれにしても、山添先生のお話は非常に納得できるもので、どちらを優先させるのかをうまく言えないのですが、評価書という意味では、能美先生が書いてくださった文章のままでは少し強くなっているかということで、今ここで出た話を入れてまとめられたらよいのかなと思いました。

いずれにしても、ヒトの体内でニトロ基の還元という反応は恐らく起こる。ただし、化合物によって還元されやすさが違って、メトロニダゾールの場合は、いろいろな文献から考えると、比較的還元はされにくいだろう。ただし、もちろん、全く酸素のないような条件があればそこでは還元が起こる可能性もあるといった内容なのかと思ったのですが、よろしいでしょうか。

○山手座長 その他の先生方、これに関しまして御意見、あるいはこのような方向でのまとめ方があるのではないかとこの提案があればお願いします。

御専門の先生方の間でも非常に悩ましいようなデータが提示されているのですが、能美先生、石川さと子先生の御意見を踏まえて座長という立場で意見を述べさせていただきますと、20ページ下の能美先生の御意見「遺伝毒性を発現する可能性が高いと考える」、ここら辺の表現を少し和らげつつ、本日、新たに山添先生から三点の論文を提示していただきましたので、その内容を21ページの6行目あたりにもう少し加えていくということで、最終的には、メトロニダゾールは非常に高い条件下でニトロ基の還元が起こるが、これらのデータに基づいた範囲ではなかなか判断は難しいというような結論にしておいたほうがよいのかなという気がします。

結論としては、今まで私たちが集めたデータの上では難しい、判断できないという形で文言を少し考えてみるのもよいのではないかなと思うのですが、そのような方向でいかがでしょうか。

もう一度事務局で、本日の文献を含めた内容を追加していただいて、先ほど言いました方向

で進めていただきたいと思いますのですが、いかがでしょうか。

○関口課長補佐 わかりました。

○山手座長 お願いいたします。

○山添委員 私も否定しているわけではなくて、石川さと子先生がおっしゃったように通常の物質よりも還元されにくい。ただし、ニトロ基が還元されると恐らく DNA の障害を起こすであろうことは間違いのないと思うのです。ですから機構的にはニトロ基の還元が起こる可能性があって、ただ、生体の中で実際にこのような反応が起こっているかどうかは明確でないが、完全に還元を否定はできないのが実際のところだと思うのですね。

だから山手先生がおっしゃったように、そのところで完全に白だと判定はできないという形にするのがよいかなと思います。

○山手座長 その他の先生方はよろしいでしょうか。

白黒判断できないというところになると思いますが、お三方の御意見を踏まえて、また、この新しい文献の内容も含めて、記述を加えていただく形でまとめていただきたいと思いますのですが、よいでしょうか。

○関口課長補佐 今、20 ページの 18 行目から記載させていただいております能美先生からの内容について、少しマイルドに修正させていただくことと、山添先生、石川さと子先生からいただいた文献で、メトロニダゾールについては還元されにくいということ、生体内のものについては腸内細菌叢の影響によるものという知見があるという内容を追加させていただきまして、結論として、現在の評価書案では、21 ページの 4 行目から 5 行目にありますとおり「遺伝毒性を示す可能性がある」と判断した」という記載にしておりますが、こちらについては、専門調査会としては完全に遺伝毒性がないか判断もできないという記載にさせていただくということによろしいでしょうか。

○山手座長 そこが一番ポイントになると思いますが、いわば遺伝毒性を示す可能性がある」と判断できないということになると思います。いろいろ資料は集まりましたが、現在の状況ではそのような方向でまとめるのが無難かなという気がいたします。

○福永評価専門官 微生物では報告されているものなので、「遺伝毒性を示す可能性については否定はできない」という言い方になるのかなと思いますが、いかがでしょうか。

○山手座長 そうですね。山添先生がおっしゃった形で、白黒つけられない、否定できないという言葉が確かに適切だと思います。

御専門の先生方、それでよいでしょうか。もう少し文章は追加、修文されてきます。また、修文案を提示していただいて、最終的には専門委員の先生方に見ていただいて、座長預かりという形で進めたいと思いますが、よいでしょうか。

特に御異論なければ、そのような形で遺伝毒性はまとめさせていただきます。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

それでは、そのような形で記載を追加させていただきまして、先生方に御確認いただいて、

基本的には「遺伝毒性については否定できない」というまとめ方をさせていただきたいと思います。

また、事務局からでございますが、先ほど 14 ページの 10 行目から 11 行目で「代謝物の活性の持続」について原文はということでしたのでおりました。こちら参考資料として黄色い紙ファイルをお配りしております。こちらの 52 ページをご覧ください。

上に “6.4 Metabolism” として代謝物関係の記載がございますが、こちらの 2 パラ目、“Major metabolites are …” 以下に関連の記載がございます。 “which is active and which gives advantage in terms of length of action, …” このあたりが該当するかと思います。

○山手座長 活性化の長さというか、期間というのでしょうか。

ここも含めまして、御専門の先生方、お願いいたします。

○山添委員 これは薬効の持続のことを述べているのですね。

○能美専門委員 作用時間が長い、早くなくならないということですかね。

○山手座長 「活性期間が長いという点で」という理解でよいのでしょうか。

○関口課長補佐 代謝物については活性があって、薬効も長く持続するといった内容になるということでしょうか。

○山添委員 代謝物に活性があって、そのために薬効も長期に持続するという表現であると思います。

○石川さと子専門委員 後ろで代謝物 A には活性があって代謝物 C にはない、だからメトロニダゾールが A に代謝されることによってメトロニダゾールの活性がそのまま持続するという意味なので、あえてここで「持続」という言葉は必要ないかと思うのですが。もしかしたら、単純に「代謝物 A 及び C」としてよいのかもしれませんが。

○山手座長 それでは、14 ページの「持続」というところは特に要らないということでしょうか。

○山添委員 そうですね。

○山手座長 では、そのあたりの修文も含めまして、事務局で対応をお願いいたします。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

○山手座長 それから 21 ページになりますが、9 行目「代謝物 A の遺伝毒性は、親化合物よりも 10 倍高かった」これに関しては特に問題ないでしょうか。

○能美専門委員 これは代謝物 A の遺伝毒性のことですが、先ほどの抗菌活性とパラレルになっているのではないかと思います。抗菌活性も、基本的には還元代謝物が抗菌活性を示すということだと思いますので、抗菌活性が高いものであれば遺伝毒性も強く出てくるということなのではないかと思います。

ですから、こちらがより長い時間、還元されて、遺伝毒性を示すということではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。代謝物 A は非常に活性が高いというあらわれだと思います。

ますが。

それでは、遺伝毒性までに関して、何か御意見、コメント、さらに議論しておくべきこと等ありましたらお願いします。

○能美専門委員 21 ページの 1 行目に書いたのですが、ニトロフランという化合物について ALDH2 という、これはアルコールの代謝に関係した酵素ですが、それによって還元、活性化される。これは 5-ニトロフランの場合ですが、そのような文献が出ております。ですから、先ほどからのお話ですと、ニトロフランがメトロニダゾールに比べてずっと還元されやすいということなので、これがそのままメトロニダゾールに当てはまるのかどうかはわからないわけですが、今までですと、前のページに書いたようないろいろな酸化還元酵素が関係しているということだったのですが、少し違った酵素が出てきているものですから、こうしたものによって代謝される、還元される可能性について御専門の先生に考察していただければと思うところ です。

それから、メトロニダゾールについてはこの ALDH2 を不活化することが知られているよう です。ですから、お酒を飲むときにメトロニダゾールを飲んでしていると代謝できなくなるので、お酒を飲まなくするような薬としても使うという記載があるものですから、何かしらこの ALDH2 と相互作用するのだらうなと思います。ですから、酸化還元酵素によって還元される場合と異なって、このようなアルコール代謝に関係した酵素によって還元・活性化される可能性について、代謝の御専門の先生に考えていただければと思うところです。

○山手座長 代謝の先生から御意見等あればお願いいたします。

○山添委員 能美先生、多分これはイミダゾール環を持っているものが ALDH に配位してしま って阻害するのですね。恐らくこれはニトロ基の問題以上に、イミダゾール環が配位をする のでそれで阻害していることが効いている可能性が高い。この化合物でするかどうかはつきり はわかりませんが。

だからこの文章はあまり書かないほうがよいかもしれません。

○山手座長 それでは、先ほど私からお願いしました文章の修正追加に含めて、ここも専門の 先生方の御意見を踏まえて御検討願います。最終的に座長預かりという形で判断させていただ きます。

その他、遺伝毒性までで御意見等ありましたらお願いいたします。

ないようでしたら、毒性試験についての御説明をお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、資料 2 に戻りまして 21 ページの 2 行目からお願いいたします。

3. 急性毒性試験になります。

LD₅₀ につきましては表 6 にお示ししておりまして、急性毒性は低いと報告されております。

22 ページの 4 行目から、7. 亜急性毒性試験でございます。

EMEA の評価書をもとに複数の試験を記載しておりますが、全般的に一点御確認いただき たいことがございます。23 行目の【事務局より】というボックスをご覧ください。

今回、EMEA の評価書の記載に基づいて行っておりますが、ほとんどの試験について EMEA は “No NOEL can be established” と、NOEL に関して設定できないとしているのですが、LOAEL が設定できるのか否かに関しては、EMEA の評価書には記載がないところでございます。したがって、本専門調査会の結論として NOAEL を設定できなかったという判断を、現在、事務局案として記載させていただいておりますが、報告されているデータの内容から、そもそも参考試験にすべきものなのか、あるいは NOAEL、LOAEL を設定できるか否か検討する内容に値した上で NOAEL を設定できないと判断するのか、こういったところの試験のクオリティに関する扱いについて、全般的に御検討いただければと考えております。

5 行目に戻りまして、(1) ラットを用いた 4 週間亜急性毒性試験の結果でございます。

結果につきましては 8 行目にありますとおり報告されておりますが、EMEA におきましては、計画が十分でないとか、観察期間が短いといったことで、この試験自体の結果を受け入れられないという判断をしております。この試験については、12 行目で「NOAEL を設定できないと判断した」としてありますが、そもそも参考試験扱いにしたほうがよいのではないかと、現時点で考えているところでございます。

14 行目は、(2) ラットを用いた混餌投与による 18 週間亜急性毒性試験でございます。

全投与群で成長率が低下したことが報告されているほか、300 mg/kg 体重/日の投与群で肝臓及び腎臓の相対重量の増加、雄で生殖器への影響がみられております。

EMEA では NOEL を設定しておりません。

現時点での本専門調査会の結論としましては、22 行目にありますとおり、詳細が報告されていないことから、「NOAEL は設定できないと判断した」としております。

こちらの文言につきましては、舞田先生から修文をいただいております。

この NOAEL が設定できるか否かにつきましては、吉田敏則先生からは、LOAEL の設定は可能ではないかというコメントをいただいております。小川先生からは、匹数等明瞭ではなく詳細がわからないという点で、LOAEL の設定は困難というコメントをいただいております。

25 行目から、(3) イヌを用いました経口投与による 17 週間の亜急性毒性試験でございます。

結果でございますが、23 ページをご覧くださいまして、今回この試験の最低用量である 75 mg/kg 体重/日投与群でも運動失調あるいは振戦が報告されてございます。

EMEA の評価書では「NOEL を得ることはできなかった」と報告されております。

本専門調査会での結論としても、「NOAEL を設定できないと判断した」とさせていただいております。

こちらにつきましても LOAEL の設定について、吉田敏則先生、小川先生、山手先生からコメントをいただいております。

10 行目から、(4) サルを用いました経口投与による 14 週間亜急性毒性試験でございます。

当初、EMEA の評価書では 2 試験と記載されておりましたが、1 試験しか報告されていないことから、1 試験であることがわかるような形に小川先生と舞田先生から修文をいただいております。

全投与群で食欲の欠如あるいは体重低下が報告されているほか、高用量群で肝臓への病理学的な変化が報告されております。

EMEA は NOEL を設定しておりません。

本専門調査会の結論としては、「NOAEL を設定できないと判断した」としております。

先ほどと同様に、吉田敏則先生、小川先生、山手先生からコメントをいただいております。

21 行目から、5. 慢性毒性及び発がん性試験でございます。

まず、(1) マウスを用いた混餌投与による試験でございます。

試験期間が二つございまして、78 週と 92 週が報告されており、CD-1 マウスと CF-1 マウスを用いております。

26 行目からが CD-1 マウスを用いた結果ですが、最低用量でも体重の低下、精子低形成がみられたということでございます。高用量群になりますと、それ以外にも精巣への影響が報告されている状況です。また、雌におきましては子宮の相対重量の低下が報告されております。

こちらにつきましては、渡邊先生から修文をいただいております。

また、CF-1 マウスにつきましても、最低用量の雄で前立腺の相対重量の低下が報告されております。

EMEA は NOEL を設定しておりません。

本専門調査会では、詳細が報告されていないことから、NOAEL を設定できないと判断したとさせていただきます。

コメントにつきましては 9 行目からのボックスに記載させていただいておりますが、吉田敏則先生からは、体重の低下、精子低形成に用量相関性がないと思われ、前立腺の相対重量の低下につきましても用量相関性がないというコメントをいただいております。

渡邊先生からは、生殖発生毒性試験における用語とあわせて文言を修正したほうがよいということで、23 ページの 27 行目、29 行目にありますように修正をいただいているところでございます。

また、【事務局より】としておりますが、この試験についても NOAEL、LOAEL についてお伺いしているところでございます。吉田敏則先生からは、用量相関性がないという点で EMEA の記載に従ってよいのではないのでしょうかというコメントをいただいているほか、LOAEL の設定についてもいただいております。

ただ、小川先生、山手先生からは、LOAEL の設定は避けたほうがよいというコメントをいただいているところでございます。

24 ページの 11 行目から、(2) ラットを用いました経口投与による 80 週間の慢性毒性試験でございます。

結果でございますが、300 mg/kg 体重/日投与群の全例で体重低下、雄で精巣への影響がみられております。

16 行目の中ほどで当初「75 mg/kg 体重/日」と記載していたのですが、英文では実際には「at the lower doses」ということで具体的な投与量が記載されておらず、わからない状況でございまして、小川先生からは「より低用量」と記載したほうがよいということで修正をいただいております。

それ以外にも精巣への影響、あるいは生殖器への影響が報告されております。

EMEA は NOEL の設定はしておりません。

本専門調査会の結論につきましては、試験の詳細が報告されていないことから、NOAEL を設定できないとさせていただいております。

25 ページのボックスをご覧ください。

文言について、24 ページの 16 行目で“Testicular dystrophy”という用語が使われております。こちらにつきましては吉田敏則先生から、英文を併記して「精巣の変性」と書いたほうがよいのではないかというコメントをいただいております。また、渡邊先生からも、同様の記載でよいのではないかというコメントをいただいているところでございます。

また、“regularly”という文言を 16 行目で「定期的に」と訳していたのですが、意味が確認できませんので、これは削除したほうがよいのではないかという御意見を吉田敏則先生、小川先生、渡邊先生からいただいております。したがいまして、削除させていただいております。また、山手先生からも「お二人に同意します」というコメントをいただいております。

また、事務局より NOAEL の設定についてお伺いしておりますが、山手先生から、同じ意見ですが、LOAEL の設定は避けたほうがよいと思うというコメントをいただいております。

25 ページの 2 行目から、(3) 発がん性についてのデータでございます。

まず、マウスの混餌投与による生涯試験が報告されておりますが、肺腫瘍が増加したということで、表 7 にお示ししております。

また、0.3%以上投与群の雌ですと、悪性リンパ腫が有意に増加したと報告されております。12 行目から、ラット、マウスに関する生涯試験の結果が報告されております。

ラットですと乳腺腫瘍、マウスですと悪性リンパ腫、肺腺腫が雌、雄でそれぞれ観察されたという結果でございます。

26 ページの頭にボックスがございますが、25 ページの試験の記載について、小川先生と松尾先生から修正をいただいております。ただ、前述の試験との関連性はここでは記載する必要はないのではないかと事務局でも考えまして、小川先生からいただきました修正に沿った形とさせていただきます。

26 ページの 2 行目からも発がん性に関するデータで、マウスでは雌雄に肺腫瘍、雌にリンパ腫の発生率が増加したことが報告されております。

ラットでは乳腺線維腺種の発生頻度が増加したとあり、4 行目にありますとおり英語の訳に

ついて問い合わせをさせていただきましたところ、吉田敏則先生、小川先生、山手先生からそれぞれ修正いただいたのですが、三森先生から、この“**incidence and multiplicity**”の場合には「発生頻度及び発生個数」が適切だという御助言をいただきましたので、そのように修正させていただきます。

8 行目からも同様に発がん性に関する報告でございましたが、ラットの報告としながら結果はマウスを報告していることで矛盾しており、このデータの扱いにつきましては削除という形を吉田敏則先生、小川先生からいただいております。

17 行目からも発がん性についての報告がされておまして、同様に、雌雄に肺腫瘍あるいは雌に悪性リンパ腫の発生率が報告されております。

ラットにつきましては、乳腺以外に下垂体、精巣あるいは肝臓への腫瘍発生率が増加しているという報告もございます。

また、21 行目に、1,2-dimethylhydrazine の皮下投与により大腸腫瘍の発生率が増加したとございますが、この皮下投与の意味が原文ですとわかりづらいということがございまして、IARC のレポートに記載されている引用文献の要約を確認し、イニシエーションで投与していることが確認できましたので、「皮下投与によるイニシエーション」と修正させていただきます。

こちらの御指摘は、三森先生からいただきました。

24 行目からでございます。

こちらにつきましてはメトロニダゾールを高用量で投与した場合ですが、プロモーション作用がみられるということで、肝臓腫瘍に関して有意な増加を引き起こしたという報告がございます。

一方で、27 ページの頭にありますが、ハムスターの生涯試験においては陰性という結果でございました。

4 行目からでございます。

メトロニダゾールの発がん性につきましてはプロモーション作用が示唆されておりますが、メカニズムに関するデータは提出されていないということでございます。

また、9 行目にありますように、IARC ではヒトに対して発がん性の可能性があるという **Group 2B** に分類しておりますが、**EMEA** でも同様に考えていると報告されております。

27 ページの 14 行目から、6. 生殖発生毒性試験になります。

(1) と (2) でそれぞれ「生殖発生毒性について」と「発生毒性について」に分けて記載しております。通常、実験動物を用いた明確な試験が報告されるのですが、今回、**EMEA** の評価書で得られたデータを見ても、きちんとした試験として報告できるものがほとんどなかったことから、このように「毒性について」といった形で現在、記載させていただきます。

項目の記載の仕方につきまして、御意見等ございましたらいただければと思っております。

16 行目でございます。

生殖毒性に関しまして、マウス、ラットを用いた慢性毒性試験で精巣への影響が報告されておりますので、その旨を記載させていただいております。

21 行目で、豚の精子形成に関する影響を調べております。この試験につきまして、31 行目で青山先生からコメントをいただいております。まず、24 行目の「対照群」に関しましては評価書の直訳なのですが、書く意味がないのではないかという御指摘をいただきまして、削除とさせていただいております。

また、この試験に関しましてはどんな方法で何を調べたのかを記載したほうがよいというコメントもいただいたのですが、EMEA の評価書に関しましては出典を得ることができない状況でして、評価書に書いてある内容のみの記載となっております。したがって、この記載されている内容のみで御了承いただければと考えております。

結果でございますが、この試験につきましては一群当たりの動物数が 4 頭と少ないこと、あるいは GLP に則っていないこと、観察期間も短いこと、こういった理由から、慢性毒性を適切に評価しているとは判断できないという結果でございます。特に、雄の生殖器における症状が生殖能パラメータに影響を及ぼす可能性があるのですが、生殖能に関する試験は実施されていない状況でございます。

修文につきましては、松尾先生、渡邊先生、青山先生からいただいております。

28 ページの（2）で、発生毒性について記載させていただいております。

2 行目から、マウスに腹腔内投与したときのデータが記載されておりますが、死亡、奇形児の有意な増加がみられたということでございます。

また、ラットの胚を用いた *in vitro* の結果でございますが、低い胎児毒性を示すということでございます。

幾つかの先行試験においては催奇形性の兆候がありましたが、催奇形性については十分に試験がされていないという結果でございます。

10 行目でございます。このメトロニダゾールは胎盤を通過して胎児に入ることでございますが、ヒト用量の最大 5 倍量まで投与しても胎児に対する有害影響は報告されていないとのことでございます。メトロニダゾールを妊娠の各ステージにおいて経口的に投与しても、副作用は報告されていないということですが、妊娠の第 1 三半期における使用は推奨されていないとのことでございます。

また、乳汁移行するという点で、十分な比較対照試験はありませんが、乳汁移行があるという点からは、アメーバ症以外には使用すべきではないということが報告されております。

20 行目に、渡邊先生から「参考」という形で記載してはどうかというコメントをいただいたのですが、データが十分でないということで、このような記載にさせていただいている次第でございます。

28 ページの 22 行目から、7. その他の毒性試験でございます。

まず、免疫毒性試験に関しましては、参照した資料に記載がない状況でございます。

また、耐容性試験につきましては単剤でのものではなく、メトロニダゾールとネオマイシンという抗生物質の混合剤の臨床試験が報告されておりまして、治療用量の子宮内投与では耐容することが報告されております。

また、離乳直後の豚でも耐容性をきちんと示すという報告がされております。

34 行目から、8. 一般薬理試験について記載させていただいております。

35 行目ですが、こちらにつきましては活性のメカニズムということで、ニトロ基の還元による抗細菌作用、抗原虫作用に関する内容と、それに付随します DNA への影響を記載させていただいております。

タイトルがこの「一般薬理」でよろしいかということ、このメカニズムについてこの項に記載してよいものかということもございますので、このメカニズムにつきましては御意見をいただければと考えております。

ヒトへの影響という形で 38 行目にありますが、ヒト及び動物では、細胞内の高分子と DNA との間の相互作用が確認されておりまして、メトロニダゾールはヒトの DNA の一本鎖の損傷がみられていること、同じように、*in vitro* でもヒトのリンパ球において影響がみられていることが報告されております。

29 ページの 5 行目から、微生物学的影響に関する試験ということで、微生物に対する作用が報告されております。

抗菌作用があるということで、メトロニダゾールは術後感染予防のためにヒト用医薬品としては使用されております。大腸の嫌気性菌の大部分に対する MIC が 2~6 $\mu\text{g/mL}$ と算出されておりますが、それ以上の微生物に関する情報は得られていない状況でございます。

修正につきましては、寺岡先生、小川先生からいただいております。

16 行目から、ヒトにおける知見でございます。

ヒト用医薬品として使用されてきていることを、まず 17 行目に記載させていただいております。

21 行目ですが、単回経口服用量が 180 mg/kg 体重といった値になってきますと、重度の吐き気、嘔吐がみられてくることが報告されております。

また、高用量を静脈内投与したときの影響としましては、25 行目にありますが、中枢神経系への直接的作用によりてんかん発作が生じることも報告されております。

28 行目ですが、15 g を超えて投与された場合、悪心、嘔吐、運動失調がみられたということです。

それ以外にも、経口摂取時の慢性的中毒症状として、31 行目にありますとおり、悪心、頭痛、末梢神経障害あるいは中枢神経系の障害が報告されております。

臨床影響としましては、35 行目にありますが、女性化乳房も発現するとのことでございます。

30 ページをお願いいたします。

IARC のレポートに基づく記載でございますが、メトロニダゾールを投与した女性の疫学的試験が 2 試験報告されております。

6 行目ですが、1 試験では子宮頸がんの発生増加が、トリコモナス症でメトロニダゾールに暴露された女性よりも暴露されていない女性にみられたという報告でございます。

また、肺がんの発生の増加も報告されていますが、2 試験のうちの 1 試験ではそれはみられなかったということでございます。肺がんの発生の増加がみられた試験では、主に腺がんの増加がみられたということで、その試験のフォローアップ及び分析では、肺がんの発生の増加は喫煙により完全に説明可能であるとされております。

14 行目でありますが、1 万 2,000 人を超えるメトロニダゾール使用者を調べた試験では、全てのがんに関して相対危険度が 0.89 という値であったということでございます。

IARC としては、18 行目から 19 行目にありますとおり、ヒトに対して発がん性を有する可能性があるということで、**Group 2B** としてございます。

21 行目からは、NTP のレポートによる記載でございます。

24 行目、子宮頸管がんの増加が疫学研究 2 試験でみられておりますが、これはトリコモナス症が子宮頸がんの危険因子だということで、特に 1 試験ではメトロニダゾールに暴露されなかったトリコモナス症の女性患者においてがんの発生率の増加がみられたことが報告されております。

また、この試験では肺がんの増加が報告されていまして、これについては喫煙によるものであることが示唆されております。この試験のコホート研究のフォローアップでは、肺がんについては喫煙の補正を行っても増加を示したままであるという結果でございました。

32 行目、メトロニダゾールに暴露された 12,000 人以上を調べた試験では、がんの増加はないということでございます。

また、34 行目ですが、出生前にメトロニダゾールに暴露された子供の場合、全体的ながんの増加はみられませんが、神経芽細胞種リスクは 2 倍に増加する。ただし、これについては有意差はないという結果でございます。

IARC と NTP のレポートの内容につきまして、小川先生から、重複になると思うので整理をお願いしますというコメントと、30 ページの 28 行目にあるコホート研究のフォローアップというのはどの研究を指すのかというコメントをいただいております。

事務局で原文を確認しましたところ、28 行目の内容につきましては肺がんの増加を報告している試験ではないかと考えております。

IARC と NTP のレポートの内容はほぼ重なっているのですが、1 か所大きく違う点としましては、12 行目の※1 の部分、30 行目の※1 の部分になります。IARC では学会の報告をもとに記載しております。学会の報告は、参考資料の黄色い紙を挟んである場所より後ろの試験の 25 ページをお願いいたします。右上に「529」と書いてあるページです。

こちらが IARC の肺がん発生に関する記載のもとになったデータでございます。ただ、こ

のデータには、肺がん発生の増加に関しては喫煙により完全に説明できるといった内容は、具体的には書かれていない状況でございます。したがって、これはもしかすると IARC の考察になるのではないかと考えております。

一方、NTP の方ですが、30 行目に書かれている「喫煙による補正を行った後でも、増加を示したままであった」という報告につきましては、参考資料を 1 枚めくっていただきました 27 ページからの論文をもとに記載しておりまして、この論文には根拠となるような文言が記載されている状況でございます。

したがって、同じ試験で報告年次が違う状況ではございますが、それぞれ確認できない部分、特に IARC の記述は確認できない部分もございますので、それぞれのレポートではどのように報告されているかといった形にした上で、このまま記載を残させていただければと考えている次第でございます。

また、同じ試験ですが、30 ページの 15 行目、IARC のフォローアップに※2 として相対危険度の値を記述していますが、これにつきましてはこの IARC のレポートをもとに、NTP では「がんの増加はみられなかった」と書き換えを行っております。ただ、フォローアップしている期間が異なっておりまして、IARC をもとにしてはいるのですが、NTP では 2 年半と書いています。こういったところにつきましても確認できない部分がございますので、「各レポートによれば」という形で、このまま記載を残させていただければと考えている次第でございます。

後ほどこちらのデータの取扱い、あるいは記載について御検討いただければと考えております。

32 ページをお願いいたします。

2 行目から、食品健康影響評価の事務局案を記載させていただいております。

31 行目から 34 行目につきましてはメトロニダゾールの遺伝毒性について、当初 EMEA の評価書に記載されていることをもとに「遺伝毒性があるのではないか」としていたので、その旨を記載しておりますが、先ほどの御議論で「遺伝毒性を示す可能性については、否定はできない」とする御指摘がありましたので、後ほどそういった内容に修正してお示しできればと考えております。

35 行目から、発がん性に関する内容でございます。

マウス、ラットを用いた発がん性につきましては、発がん性は認められているとしてございます。ただ、ヒトにおける内容、疫学調査におきましては、先ほどのように IARC と NTP の意見が分かれているということもございます。案として当初「腫瘍の発生率の増加」と記述していたのですが、意見が分かれていますので、「腫瘍の関連性が示唆」という形で修正させていただいております。

また、補足的な情報になりますが、IARC はメトロニダゾールを Group 2B に分類しているということも追記させていただいております。

こういったところから、「遺伝毒性は否定できない」という点を遺伝毒性発がん物質とつなげてよいのかというところは御議論いただきたい点でございますが、現時点では、40 行目にありますように「ADI を設定することは適当でない」としてございます。

これらにつきまして、さらに結論として入れるべき情報あるいは表現について最終的に御議論いただければと思っております。

○山手座長 それでは、毒性試験から審議を進めたいと思います。21 ページになります。

まず、急性毒性試験ですね。これは特段御意見等はいただいていません。

22 ページから幾つかの試験に共通するものとして、事務局から LOAEL の設定はできるでしょうかという問いがございますので、それを踏まえながら審議していきたいと思います。

まず、4. 亜急性毒性試験ですね。(1) ラットの 4 週間。この詳細はよくわからないということです。同じく(2)の 18 週間亜急性毒性試験(ラット)、(3)の 17 週間亜急性毒性試験(イヌ)、これにつきましては具体的な実験の内容とか病態の資料がありませんが、吉田敏則先生から、LOAEL の設定に対して可能ではないかという御意見ですが、いかがでしょうか。

○吉田敏則専門委員 御指摘のように、試験の詳細が不明です。n 数も、何を検査したかも原典をたどれないので、小川先生や座長の御意見に同意いたします。

ただ、そうすると NOAEL も設定できない、LOAEL も設定できないような試験をどう扱うかということにつながりますので、そのあたりの議論もお願いいたします。

○山手座長 一つは、LOAEL は設定できないでしょうという御意見になるかと思いますが、小川先生、これは結局、これだけ情報がないということを含めると、参考試験という扱いがよいのではないかというお話が事務局からあったのですが、いかがでしょうか。

○小川専門委員 通常でしたらほとんど参考資料という形になってしまうだろうと思ったのですが、あまりに何もないので、いちいち全部「参考資料」と書くのかなと思ってこの形にしておりました。参考資料とするほうが今までの他の評価とも整合性がとれるということであれば、そのほうがよろしいかと思います。

○山手座長 JECFA、EMEA も含めて毒性試験は十分でないことが書かれていますので、私も、サル試験も含めて、亜急性毒性試験に関しては、参考試験扱いにとどめておいたほうがよいと思いますが、他の先生方はいかがでしょうか。

ないようでしたら、4. 亜急性毒性試験の 4 試験は参考試験ということで評価したいと思います。

続きまして 23 ページ、5. の慢性毒性及び発がん性試験に関しましては、(1)のマウスで若干文言の修正が来ています。これに関しまして、特段問題はないと思いますが、よろしいでしょうか。「精子の低形成」という表現になるかと思いますが。

○吉田敏則専門委員 この英語の使い方ですが、渡邊先生がどこかで御指摘されていたように“Hypospermatogenesis”が正式のようですが、こちらではこのような表記を使っているので、

そのままにするかどうか御確認をお願いします。

○山手座長 これは渡邊先生から御指摘いただいている点ですが、御意見ををお願いします。

○渡邊専門委員 私もこの点は非常に悩みました。20 ページの（2）18 週亜急性毒性試験の 19 行目に、「精子形成の低下」と訳されている部分があり、原文は“reduction in spermatogenesis”と書かれております。つまり、ここでは“spermatogenesis”という言葉が使われていますので、吉田敏則先生が御指摘されたように、この“spermatosis”は、一般にあまり使わない言葉ですが、恐らく“spermatogenesis”という意味ではないかとは思います。

「精子低形成」と英文併記で良いか、他の先生方の御意見を伺って下さい。

同じことが 27 ページの生殖発生毒性試験、17 行目の「精子低形成」の部分についても言えます。ここは、以前“hypo-spermatosis”を“hypo-spermatogenesis”に直したところですが、恐らく英語としては“spermatogenesis”が正しいのではないかとは思っております。

○山手座長 小川先生、何か御意見があれば。英語の表現もよくないということも含めまして、御意見いただければと思います。

○小川専門委員 あまり専門ではないところですが、一般的には、やはり“spermatogenesis”が“Hypo-”であるという単語になるのではないかと思います。“spermatosis”の“Hypo”という書き方を使うことはあるのですか。

○青山専門委員 私もここで初めて見ました。この EMEA の評価書には確かにそう書いてあるのですが、渡邊先生の御指摘どおり、私は通常“Hypospermatogenesis”と覚えておりましたので最初は誤植かと疑ったのですが、はっきり書いてあるので誤植ではないかなということ、で、“spermatogenesis”と理解したほうがよろしいかと思います。

○三森委員 聞き慣れない言葉ですね。使わないと思います。むしろ「(Hypospermatosis)」と書くこと自身がおかしいと思います。「精子形成低減」でよいと思いますので、括弧書きは外したほうがよいのではないのでしょうか。かえって誤解を生むと思います。

○山手座長 私もむしろ括弧の英語を外して、「精子低形成」という言葉も少し、発生異常的な意味合いもあるので、本来は、これは多分精子形成の低下だと思いますので、「精子形成不全」という渡邊先生が生殖毒性試験のところで使われている日本語のみを生かして、括弧は全部除くという形で進めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それと、これも LOAEL の設定に関して、吉田敏則先生、先ほどと同じ御意見ということで進めさせていただいてよろしいでしょうか。

○吉田敏則専門委員 結構です。

○山手座長 となりますと、このマウスの試験も参考扱いということでよいのでしょうか。情報が極めて少ないということで、参考扱いとさせていただきます。

続きまして（2）ラットの試験です。

これも用語の修正を提案していただいています。“Testicular dystrophy”という言葉、

“dystrophy”という言葉も使わないと思いますが、精巣の変性というところ。吉田敏則先生から提案していただいています、この表現が適切かと思います。

吉田敏則先生、用語に関して何か追加の御意見等ありましたら。

○吉田敏則専門委員 そうですね、英文を併記すると誤解が生じるので、これも外していただいて、この日本語の「変性」ということで書いていただいたらよいと思います。

○山手座長 他の先生方もよろしいでしょうか。

それでは「精巣の変性」として、括弧の英語は除くということでもよろしいと思います。

○三森委員 すみません、少し戻りますが、同じように 23 ページの 13 行目でも英文を併記していますね。「食欲の欠如」の「(Lack of appetite)」、これも要らないと思いますし、「全投与群」の「(all these group)」も要らないと思うので、削除されたらどうですか。

○山手座長 事務局、よろしいと思います。

その他、何か御意見等ありますでしょうか。

ラットも結局のところ LOAEL の設定はできないということも含めて、情報が少ないので参考扱いとしたいと思います。よろしいでしょうか。

続きまして、25 ページの (3) 発がん性についてです。

これに関しましては一つ、用語としては 26 ページの 4 行目、「multiplicity」ですね。確かに三森先生が直された「発生個数」が適切だと思いますが、吉田敏則先生、よろしいでしょうか。私も「多様性」と書いたのですが。一つの乳腺の中に複数の腫瘍があるということだと思います。

ここは、括弧内の英語は置いておいたほうがよいでしょうか。「(multiplicity)」はあった方がよいですか。

○三森委員 これも要らないと思います。

○山手座長 削除しましょう。

○石川さと子専門委員 括弧書きがもう一か所、22 ページの 17 行目で、やはり「全投与群 (at all dose)」とあるので、「(at all dose)」も要らないかと思います。

○山手座長 そちら辺は事務局で修正をお願いいたします。

発がん性試験に関しては、その他よろしいでしょうか。

○青山専門委員 25 ページの発がん性試験で、12 行目からの記載が英文の翻訳に苦戦されているようですが、これは参考資料の 5 ページ、真ん中より下のパラグラフ 12 以下の訳だと思います。わかりにくい文章ではありますが、ラットとマウスを使っていずれも 100 日試験と生涯試験の 2 試験を実施したところ、それより以前により高い用量で実施していた実験結果が確認されたという意味だと思うのです。

評価書案の訳だと「100 日間強制投与による生涯試験」となってしまって意味がわからなくなっていますし、その下の結果を見ると、潜伏期間というか letency が 100.5 週あったと。100 日投与でどうして 100.5 週だというのも、ライフタイムと両方実施したと解釈すれば整合

性がとれると思いますので、後ほど修文いただけたらと思います。

○山手座長 少しわかりにくいということで、事務局、修文をよろしく願いいたします。

発がん性試験、マウスでは雌雄に肺腫瘍とリンパ腫の発生が増加した、ラットでは乳腺腫瘍の腺腫の発生頻度と、一つの乳腺における発生個数が増加したということです。

これに関してはスタンダードに沿っていませんので、「発がん性試験について」ということで評価せざるを得ないと思います。

26 ページの 17 行目からは、プロモーターとしての特徴があるということが記載されています。

続きまして 27 ページ、EMEA ではメトロニダゾールを IARC の Group 2B と同様の取扱いとしていることが記載されています。

ここまでに、追加のコメントあるいは議論すべきことがありましたら御提案よろしく願いいたします。

○吉田敏則専門委員 少し確認したいのですが、25 ページの Swiss マウスを使った試験については、NTP で実施された試験であれば原典を確認できそうな気がするのですが、いかがでしょうか。

○山手座長 このあたり、事務局で何か情報がありますか。

これは NTP で実施されている試験で、そこに行き当たれば情報があるということでしょうか。そのあたり、一度事務局で調べてもらおうと同時に、発がん性についてはこの記載で、腫瘍が出たことは私たちは確認できると思いますが、そのような形で進めさせていただいてよいでしょうか。もしデータがあれば参考資料として入れることになると思いますが。

○福永評価専門官 NTP の Web でメトロニダゾールの名前を入れて検索して、出てきたのがこのデータですので、原文については、おそらくこの書いてあるものをさらに当たらないと出てこないと思います。それでとれるものであれば確認させていただければと思っております。

○吉田敏則専門委員 昨日少し遅くなったのですが、メールでお送りしたように、Pubmed からたどれる TOXNET というサイトがあって、そこで検索をかけるとこの NTP の試験が出てきて、n 数が書いてあったのですね。ただ、原典までは確認できなかったのもので、Web サイト上の n 数をここに書くことは若干抵抗があるので、もしオリジナルの報告書まで入手できるならこちらに検査例数を入れられるのかなと思いました。

○山手座長 それでは、事務局でこの試験についてもう少し当たれるようでしたら当たっていただいて、追加する詳細な項目があれば追加していただくという形で。基本的には先ほど言いました評価でよいと思いますが。

吉田敏則先生、そのような形で進めさせてもらってよろしいでしょうか。

○吉田敏則専門委員 はい。

○山手座長 よろしく願いいたします。

それでは、27 ページの生殖発生毒性試験です。

これも情報が少ないということで、「生殖発生毒性試験について」、「発生毒性試験について」として事務局でまとめていただいています。これも結局のところ、両試験とも参考試験として扱わざるを得ないのかなと思いますが、渡邊先生、いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 これに関しては了解いたしました。これで結構だと思います。

○山手座長 それでは、参考資料扱いということで進めさせていただきます。

その他、この試験に関してコメント等ありましたらお願いいたします。

○青山専門委員 28 ページ、私のコメントで修正いただいた部分ですが、5 行目の赤字で直っている部分。この参考資料を見ると「Sprague ラット」と書いてあったのですが、これはどう考えても「Dawley」が落ちていると思われましたので、入れたらいかがでしょうと事務局にお伝えいたしました。これで御了解いただけたら。私は多分これでよいと思うのですが。

○山手座長 恐らくそうだと思います。よろしいでしょうか。

それでは 28 ページ、その他の毒性試験ということで、（１）免疫毒性試験、（２）耐毒性試験。こちらに関しては特段御意見ございません。

8. として「一般薬理試験」という項目で挙がっていますが、とてもこれは一般薬理試験ではないと思います。こちらに関しましては細菌の DNA 損傷とかほ乳動物の細胞の DNA、タンパク質のレベルをみているのですが、能美先生、「一般薬理試験」というのはタイトルとして何かふさわしくないのですが、何かよい御提案があれば。

○能美専門委員 これは遺伝毒性の総括みたいなことが書いてあるのではないかと思います。抗菌活性が出てくるメカニズムとしてこのようなことを書いているのでしょうか。

○山手座長 そうだと思います。抗菌活性で DNA の一本鎖が障害を受けるということを調べていると思いますが、何かよいタイトルはありますか。

タイトルは変えることと、記載する場所としても少し考える必要があるかと思いますが。

○能美専門委員 薬理試験ではありませんよね。

○山手座長 そうですね。

何かよい御提案があればお願いしたいのですが。項目として。

○福永評価専門官 参照した EMEA の評価書が参考資料の 3 ページになりますが、そちらでもメカニズムという形で特出しでパラグラフを一つ設けて記載しているような状況でして、事務局としても評価書案のどこに記載してよいのか困っておりますので、御検討をよろしく願いいたします。

○能美専門委員 例えば「抗菌作用機構」とか何か、それに類するようなタイトルでしたらこのような内容でもよいとは思いますが。

○山手座長 ただ、ほ乳動物の細胞を使っているところもありますよね。

そのような意味では「微生物及びほ乳動物細胞を用いた細胞障害性」といった感じになるのかなと思ったのですが、いかがでしょうか。「微生物及びほ乳動物の細胞を用いた細胞障害性」でしょうか。それで DNA の一本鎖が障害されるという。

○石川さと子専門委員 原文でこの段落を見ると、これは試験についての説明というより本当の作用についての説明なので、このような形で試験として項目立てをする必要があるのかと私は思ったのですが。

○山手座長 と言いますと、DNA の一本鎖が障害される、この記載はどこか他にありましたかね。

○石川さと子専門委員 遺伝毒性にほぼ同じ内容が書かれておりますので、もし文言が、例えば「タンパク質の合成が阻害」とかそのような言葉を入れるのであれば、そのあたりと融合させてしまったほうが流れとしてはよろしいかと思います。

○山手座長 それでは、先ほど遺伝毒性で修文を含めて、追加論文の件も含めて対応するということでしたので、事務局、8. の一般薬理試験の記載はそちらにうまく組み込む形で御検討願いたいと思います。

○福永評価専門官 では、遺伝毒性の項に移動させまして、EMEA の結論と組み合わせて案を御提示させていただきます。

○山手座長 確かに、こちらだけ少し浮き上がったような記載になっていますので、それでは、そのような対応でよろしく願いいたします。

29 ページの9. 微生物に関する試験です。寺岡先生から修文いただいておりますが、追加のコメント等ありますか。

○寺岡専門委員 特にありません。

○山手座長 小川先生もよろしいですね。

○小川専門委員 はい。

○山手座長 それでは、29 ページの10. ヒトにおける知見です。

これに関しましては30 ページでIARC と NTP の記載ぶりが重複していますが、※1、※2 で一部違った表現がある。これに関しまして小川先生から、少し整合性をとって整理したらという御意見だと思いますが、別々な形での考察を含めた記載がある、若干異なる点もあるということで、併記する形で残したらどうでしょうかという事務局の御意見ですが、小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 IARC の記載が年度としてはかなり前になるのですよね。なので、少なくとも何年のIARC の報告ではこう言われていて、NTP は3 年ぐらい開きがあると思うので、報告の時期をきちっと明記した上で記載されたらどうかと思っております。

本当は学会の、抄録のものは余り引用すべきではないのではないかと考えておまして、出しているところも同じ Mayo clinic で、著書も同じ人である、論文には統計学者も名前を連ねているというものなので、本来は論文を重視すべきであろうとは思いますが、IARC がこう判断したということを併記することについては、特に異存はありません。時期をはっきりしたほうがよいのではないかと思います。

○山手座長 時期という意味では、一応13 行目に「1985」、30 行目に「1988」とあります

が、このような形でもよいでしょうか。もう少し上に上げて明記するほうがよいのか。基本的に、文献引用はこのような形で書かれているわけですね。

○福永評価専門官 余り文献の引用はしておりませんで、参考までにという形で括弧にえんじ色の字でお示ししております。特に 12 行目、IARC であれば「さらにこれらのデータのフォローアップ及び分析では(1985 年)」、あるいは NTP であれば「このコホート研究のフォローアップ(1988 年)」と公表年をそれぞれ入れさせていただくのはいかがでしょうか。

○山手座長 確かに年代の違いの考察、データの評価は重要かと思いますので、その形で対応していただきたいと思います。

ヒトに関する知見で、議論すべきこととかコメント等ありましたら御提案をよろしく願いいたします。

○山添委員 今、小川先生がおっしゃったように、やはり最終的に公表された、レフリーの評価を受けた論文がメインだと思うのですよね。ですから、当初 IARC に記載されているようにこう判断されたが、後にこう記載された。そして (NTP) と入れておけば、時系列的にどちらに重みがあるかわかるような形で記載されたほうがよいのではないですかね。

○山手座長 御提案は、基本的には NTP のパブリッシュされた論文の内容を基本に記載していただいて、その中で評価が違う点は、過去の IARC の評価ではこのようになっているが NTP ではこのような結論であったと、そのように組み合わせた形の文章にしたらどうでしょうかという御意見だと思います。

確かに、そのほうが読みやすいような気がいたします。

○石川さと子専門委員 追加で同じ意見ですが、NTP の評価書を見ていますと、いろいろなところで IARC を引用しておりまして、恐らく IARC は、これと IARC の判断というよりモノグラフが経年的にずっと出ておりますので、そのきちんとレビューされたモノグラフなのかと思います。

ですから一つに融合して、原文があるものは原文。そして結局は、IARC をたどっていくと同じものにたどり着くといったこともあるかと思いますが、併記というよりは、今、山添先生がおっしゃったように併せたほうがすっきりすると思います。

○山手座長 それでは事務局、少し作業をお願いすることになりますが、この二つの文章をうまくつなげた形で修正をお願いいたします。

○福永評価専門官 出典が同じものにつきましてはまとめるということと、出典が異なるものについてはそれぞれの出典で違う判断をしていることがわかるように作業させていただきます。

○三森委員 30 ページを読むと、子宮頸がんの「がん」が平仮名になっていたり「肺がん」が平仮名になっていたり。たしか取り決めがあったと思うのです。病理診断用語は漢字で「癌」と書いて、「発がん性」のような場合は平仮名といった取り決めがあったので、それに対応するようにしたほうがよいと思います。

それと、30 ページの 28 行目～29 行目で「肺がん」の後ろに「(bronchogenic

carcinoma)」と括弧書きがしてありますが、括弧書きは要りますか。

○山手座長 なくてもよいと思います。

それでは事務局、よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 わかりました。

○山手座長 その他、御意見、コメント等ありましたら。

○吉田敏則専門委員 すみません、言葉の意味を教えてください。「相対危険度」というのはコントロールを 1 にした場合の数値で何となく想像できるのですが、「観測値」と「期待値」というのはどのような意味でしょうか。

○山手座長 「相対危険度」という言葉と、「観測値」と言われましたか。

○吉田敏則専門委員 例えば「観測値 4 に対し期待値 0.6」というのはどのような意味合いですか。

○山手座長 7 行から 11 行目ですね。

どなたか専門でおわかりになる方がおられましたらお願いいたします。

○石川さと子専門委員 これは訳し方を逆にすると違うような気がします。例えば期待値を「予測値」として、予測値が 0.6 に対して実測値はそれよりも高くて 4 であったというような、“observed”と “expected”なのでそのように、「期待」というより「予測」が日本語としてはよいのと、「対し」というのを前後逆転すると少し通るかと思いますが、いかがでしょうか。

それをどうやって予測しているのかは、ここでは少しわかりかねるのですが。

○山手座長 そうですね。確かに統計処理をする上で、このような値が出るだろうという期待値を設定して、それに対して実測値と言いますか、こちらでは観測値になっていますが、それが 4 や 3 であったということで、より高かったということになるのかと思いますが、そのような意味では逆の表現がわかりやすいような気がいたします。

○青山専門委員 吉田敏則先生のお尋ねに対しては、原文を読まないそれが正しいかどうか確認できませんが、この 75 ページの書きぶりは、単純に肺がんの患者さんがどちらかの群で 4 人いらして、もう片方の群に多分 1 人か 2 人いらして、肺がんの患者さんの数を全患者数で割ると、どちらにも 0.6 人ずついてもよいはずなのに片方に 4 いたという単純な割り算の結果だけのように読めますが、厳密なことはわかりません。

その下にも “2 observed 2.6 expected”とあるので、全部で 5 人患者さんがいて、どちらの群にも同じ数だったら 2.5 人ずつぐらいいるはずなのに、こちらの群には 1 人しかいなかった、多分そのようなすごく単純なことを言っているのだと思います。

○山手座長 吉田敏則先生、石川さと子先生、よろしいでしょうか。

○吉田敏則専門委員 ちなみに、「相対危険度」というのは、例えばトリコモナスにも感染していない、メトロニダゾール使用していない方の危険度を 1 として、トリコモナス症だと 1.7 だけどメトロニダゾールを使うと 2.1 になるという意味ですか。

○山手座長 この文章からすると、そのような疫学調査の評価だと思いますが。

○青山専門委員 薬を使った群が少ない。

○山手座長 そのようなことですね。

○関口課長補佐 すみません、事務局でわかりやすく整理させていただこうと思います。

○山手座長 よろしく願いいたします。

このようなものは、下に脚注を入れることもできるのですか。

○関口課長補佐 可能だと思いますが、検討させていただきたいと思います。

○山手座長 それでは、食品健康影響評価に入っていきたいと思います。

まず（１）の JECFA です。これはまさに評価できないということです。

（２）の EMEA も、それぞれの試験が十分評価できないといった記載になっているかと思っています。最終的には 26 行目から 27 行目にあるように、ADI の算出はできないということです。

そこで、２．の食品健康影響評価（事務局案）ですが、一つは、33 行目の「ヒトに遺伝毒性を示すと考えられた」これに関しましては先ほど議論いたしましたように、もう一度表現を検討して、各専門の先生方で議論していただきたいと思います。

35 行目から 37 行目ですが、三森先生から、IARC では Group 2B に分類しているという点は重要であるということで、追加されています。

最終的に、本専門調査委員会では ADI 設定は妥当でないという形になるかと思いますが、その前に、39 行目で「遺伝毒性発がん物質である」という記載になっていますが、このあたりの記載ぶりについて、能美先生、何か御意見があればお願いいたします。

○能美専門委員 先ほど来、遺伝毒性が *in vivo* において特に、例えば実験動物であるかどうかは議論のあるところだと思いますが、それに対してラット、マウスの発がんのデータが非常に明確に出ていて、正直言って、これは遺伝毒性によるものなのだろうかというのが正直な感想です。ですから、こちらに明確にこのような形で「遺伝毒性発がん物質である」と発がんのメカニズムとして、プロモーション作用は否定するような文言があると思いますが、病理の先生方にお伺いしたいと思いますが、やはり遺伝毒性メカニズムによると考えられるのでしょうか。

ラット、マウスに関しては非常に弱い、ないし陰性の *in vivo* のデータが出ていますので。

○山手座長 石川さと子先生、39 行目に関して何か御意見あるいは議論すべきことがあったら御提案いただきたいのですが。

○石川さと子専門委員 繰り返になってしまいますが、ここでは「考えられる」という言葉ではなく、やはり「発がん物質であることを否定できない」とする。その前提として 33 行目の段階で、「各種遺伝毒性試験において、陽性及び陰性の結果が得られたが、」「DNA 一本鎖の損傷が」、ここはそれ以外にもあるかもしれませんが、「報告されていることから、メトロニダゾールがヒトに遺伝毒性を示すことを否定できない」と。そして、また、マウス及びラットを用いた発がん性試験において発がん性が認められていて、IARC では Group 2B になっ

ている。「以上のことから……」とつなげば、「考えられる」というより「可能性を否定できない」「遺伝毒性発がん物質である可能性を否定できない」といった文言にするというのが先ほど来議論の内容だった気がします。

○山手座長 御提案いただいた修文は非常にわかりやすいかと思います。

33 行目は「ヒトに遺伝毒性を示すことは否定できない」という表現で、さらにマウス、ラットの発がん性試験につないで、Group 2B であると。それで、以上のことからメトロニダゾールの食品健康影響評価については ADI 設定は適当でない、そのような流れになるかと思えます。

もう一点、能美先生から、遺伝毒性という観点からマウス、ラットの腫瘍の発生をどのように考えたらよいかという御意見がありましたが、この辺について御意見ございますか。プロモーターという言葉もあったのでしたかね。プロモーション作用もある。メカニズムは発揮しないということですね。

○三森委員 ジメチルヒドラジンのイニシエーションをかけたものでは、発現しているのですね。だからプロモーション作用はあると思います。しかし、それだけではありませんね。ですから、石川先生がおっしゃったように「遺伝毒性発がん物質である可能性は否定できず」という形がよいと思います。

○小川専門委員 結局同じことになると思いますが、乳腺につきましては、精巣にも変化が出ているということで内分泌の影響もあり得るかと思いますが、肺の腫瘍とか多臓器にわたって、肝臓にも変化が出ているということになりますので、そちらがどういった機序で起こっているのかは全くデータがない、否定できないということになると思います。

○山手座長 吉田敏則先生、今の御提案でよろしいでしょうか。

○吉田敏則専門委員 はい。

○山手座長 それでは事務局、先ほどの文言の修正の御提案がありましたので、そこを含めて食品健康影響評価をお願いします。

○能美専門委員 32 ページの 26 行目ですが、「EMEA は、メトロニダゾールの発がん性は、遺伝毒性メカニズムによると、閾値濃度を設定し、一日摂取許容量 (ADI) を算出することはできないと判断している」だと思います。てにをはだけですが、修正をお願いいたします。

○山手座長 その他、健康影響評価で御意見あるいは修文の御提案等ありましたらお願いいたします。

○山添委員 先程、小川先生がおっしゃった肺のことですが、すごく矛盾しているなと思うのは、肺というのは通常、酸素濃度は臓器の中では結構高いではないですか。そうすると、ニトロ還元酵素が作用しにくいメカニズムですよ。そうすると、見かけ上少し一致しないのですよね。もちろんマウスはラットに比べると肺の腫瘍が出やすいから、それは合っているのですが、還元によって出るというメカニズムは少し説明しにくいのですよね。

そのような点もメカニズム的にはわからないところがあると思います。

○山手座長 確かに、議論しておかないといけないポイントだと思います。

もともとマウスは肺の腫瘍が結構多いので、そこら辺で少しわからないメカニズムでのプロモーション等が働いているのかなという印象はありますが。

○能美専門委員 食品健康影響評価で遺伝毒性発がん物質である可能性は否定できないという文言を結論としていることはよいと思いますが、さらにその機構については検討が必要だといった文章を一つ入れておいてもよいと思うのですね。明確に、だれが見ても「やっぱりそうだね」と言える状況ではまだないことは間違いないのではないかと思います。

○山手座長 その辺りの詳細というか、「そのメカニズムについてはさらに検討が必要である」といった一文も入れたらいかがでしょうかということですが、事務局、そのようなことでよいでしょうか。

○関口課長補佐 はい。

○山手座長 他にないようでしたら、最終的には「ADI を設定することは適当でないと考えられる」という結びになります。ここは非常に大事なところですが、御意見等ありましたらよろしく願いいたします。よろしいでしょうか。

ないようですのでそのような形で、「ADI を設定することは適当でないと考えられる」と本専門調査会では評価したということにしたいと思います。

○福永評価専門官 いろいろ御指摘いただいておりますので、特に遺伝毒性の修文等、後ほど座長に相談させていただきながら対応させていただければと思います。

また、各委員の先生方にも御確認いただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

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

○山手座長 事務局が言われました形でまとめていきたいと思いますので、御協力のほどよろしく願いいたします。

それでは、続いて議事（２）その他に入らせていただきます。

事務局から御説明をお願いします。

○関口課長補佐 長時間ありがとうございます。

その他の事項でございます。

机上配布資料としてお配りしている「動物用生物学的製剤の再審査に係る評価要請の取扱いについて」という資料を御用意いただきたいと思います。

こちらについては評価に係る制度の関係の説明になりまして恐縮ですが、既に評価がある動物用医薬品を再度評価するといった場合の取り扱いについて、特に生ワクチンの取り扱いについて御相談させていただくものでございます。

現在の食品安全法上では、薬事法に基づく動物用医薬品としての承認を取るような場合、これは最初の段階でございますが、食品健康影響評価を受けなければいけないことになっており

ます。その他、承認後に広く流通・販売されている中で実際に野外の動物に使われますが、そのような中で動物用医薬品としての安全性、有効性、品質について、一定の期間、通常新薬ですと6年間になりますが、調査して確認を行う再審査という制度が薬事法にあります。承認後、再審査の期間、メーカーが安全性、有効性等について調査・確認を行い、それがまとまりましたらメーカーから当該動物用医薬品の再審査申請を提出してもらい、改めて承認した動物用医薬品の安全性、有効性について再審査を行うという制度でございます。この再審査を受ける場合においても、改めて食品健康影響評価を行うことが法律で定められております。

こちら再審査の申請があるときの資料でございますが、机上配布資料の1ページの1の(1)にございますとおり、使用成績等の調査報告であるとか効能、効果、安全性に関する調査報告、あるいは外国における承認状況等の資料といったデータが提出されるわけですが、この中で特に、実際使用される中で副作用としてどのような報告がされるか、また、海外も国内も含めて文献等で対象となる動物用医薬品、あるいはその有効成分に安全性が懸念されるような何らかの情報がなければメーカーで調査して、データとして出てまいります。その資料をもとに、再審査時の食品健康影響評価を行うこととしております。

承認と再審査の際に食品健康影響評価を行うということで、それ以外のケースもありますが、動物用医薬品の場合は通常、2回の評価を行うことになるかと思われます。

このように、既に過去に評価したものの取り扱いにつきましては、机上配布資料の5ページにございますが、「食品安全委員会が既に食品健康影響評価の結果を有している評価対象について、食品安全基本法第24条の規定に基づき意見を求められた場合の取り扱いについて」として、平成21年10月の委員会決定で現在、取り扱いを定めているところでございます。

この場合、5ページの「1 新たな科学的知見の確認」ということで記載しておりますが、過去に評価したものについては、再度評価されるときに新たな科学的知見がないかどうか食品安全委員会で確認して、取り扱いを決めております。科学的知見が確認されない場合には、(1)にございますとおり、食品安全基本法第11条第1項第2号、ヒトに対する悪影響の程度、内容が明らかなものということで、基本的には評価不要という取り扱いをしているところでございます。

また、新たな科学的知見があると判断された場合につきましては、基本的には評価書に新たな科学的知見を追記する改訂を行いまして、その新たな科学的知見が最終的な評価結果に影響するかどうか、影響する場合については(2)の①にあるように、専門調査会に御審議いただく、影響がない場合には評価書の改訂だけを行って、食品安全委員会親委員会のみで審議して答申することとしております。

動物用医薬品の場合、過去に評価を受けて再審査で2回目の評価が要請された場合につきましては、基本的には先ほど申し上げたような安全性等に関する新たな知見があるということで、こちらの取り扱いの1の(2)の②に該当する取り扱い、基本的には評価書を改訂いたしまして、食品安全委員会で御審議いただいて答申することとして行っているところでござい

ます。

ただ、この新しい科学的知見ということで提出されるデータの中には、副作用あるいは安全性に関して問題となるような知見がない場合におきましても、問題がないことを追記する評価書の改訂を行って、食品安全委員会で御審議いただいて答申している状況になっております。

このような、過去に評価があつて新しい知見が提出されてまいりますが、その知見自体に余り問題がないものの取り扱いについては、今後、評価の簡素化・効率化という観点からも事務局で検討したいと考えておりまして、今回、このような案としてお示しさせていただきました。

机上配布資料の 1 ページに戻っていただきまして、対応（案）ということで記載しておりますが、この動物用医薬品のうち既に評価されているもの、特に生物学的製剤の中で不活化ワクチンにつきましては、下の括弧の中の※2 の注意書きにございますとおり、平成 16 年の段階で一度評価したものについては、再審査の評価を不要とするという取り扱いを既に行っているところでございます。ただ、生ワクチンについてはそのような措置が図られていないということで、例えば承認の評価をした後に再審査の評価が来た場合にも、先ほど申し上げたとおり、安全性に関する知見等として報告がない場合においても、ない旨を記載する評価書の改訂を行って、親委員会で審議しております。

そのような状況もございますので、今般、取り扱いについて検討したいということでございます。具体的な取り扱いにつきましてはこちらの机上配布資料の 3 ページ目、新たな委員会決定の案を作成しております。「生物学的製剤の再審査に係る評価要請の取扱いについて（案）」というものでございます。

こちらにございますとおり、既に食品健康影響評価を有している動物用生物学的製剤のうち病原体が不活化されていない生ワクチンの再審査について評価要請を受けた場合には、下の 1 にございますとおり、そのうち新たに提出されます科学的知見、安全性に関する情報、調査報告の中でも副作用と文献報告等の研究報告について、両方とも問題があるような知見が報告されない場合につきましては、既存の委員会決定の科学的知見がない場合と同様に、ヒトの健康への悪影響の程度、内容が明らかなものとして、評価不要として通知するという取り扱いをさせていただきたいと考えているものでございます。

それ以外の場合については、2. にありますように、従来どおりの取り扱いをするとしております。

また、この新たな委員会決定を設定するに当たりまして、既存の委員会決定も改正箇所がございます。本資料の 6 ページをご覧ください。

こちらの 1 の「調査審議の考え方」ということで、先ほど御説明させていただいた新たな科学的知見のある・なしの取り扱いをこの表で取りまとめておりますが、その下に（注 1）、（注 2）が今まであった記載でございますが、その後に（注 3）として新たに、生ワクチンについて再審査として提出された場合、先ほどの委員会決定に該当するようなものについてはそれに従いますという文言を、こちらに追加させていただくことを考えております。

本資料につきましては事前に先生方にお送りさせていただきまして、既に御確認いただいておりますが、本日御欠席の石川整先生、舞田先生、山崎先生からは、「この取り扱いで妥当だと思います」という御回答をいただいているところでございます。

こちらにつきましては、本日、御了解いただきましたら食品安全委員会の親委員会に御報告させていただきまして、決定の手続き等をとらせていただきたいと思いますと思っているところでございます。

○山手座長 事務局から「動物用生物学的製剤の再審査に係る審議の取扱いについて」の説明がありましたが、何かコメント、あるいは御質問等ありましたらお願いいたします。

こちらに関しましては本日の本専門調査会で同意が得られたら、親委員会で確定していくという流れになるのでしょうか。それとも何日か余裕をいただいて、持って帰って調べてからとなりますか。

○関口課長補佐 本日この場で御検討いただければと思っております。

○山手座長 迅速に、効率よく進めるという点で問題はないのかなと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、特に御意見等ないようですので、事務局で手続きをよろしくをお願いいたします。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

それでは、御了解いただきましたものを食品安全委員会に御報告させていただいて、所定の手続きを進めさせていただきたいと思います。

○山手座長 その他、事務局から何かありますでしょうか。

○関口課長補佐 事務局からは特にございませんが、冒頭申し上げましたとおり、本日が本年最後の動物用医薬品専門調査会となります。専門委員の先生方におかれましては、本年も本委員会における食品健康影響評価に大変お忙しい中、御協力いただきまして、まことにありがとうございました。この場をおかりしまして事務局一同、心より御礼申し上げたいと思います。

来年も引き続きお手数をおかけいたしますが、よろしくお願い申し上げます。

それでは、次回開催について御連絡させていただきます。

次回の本専門調査会は、来年1月24日金曜日の午後を予定しております。議題等固まりましたらまた御連絡させていただきますので、よろしくお願いいたします。

本日は長時間まことにありがとうございました。

○山手座長 それでは、本日の議事はこれで全て終了いたしましたので、閉会といたします。

どうもありがとうございました。

(了)