

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 第192回議事録

1. 日時 令和5年9月11日（月）11:00～11:54

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- （1）動物用医薬品及び飼料添加物（ジニトルミド）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

赤沼専門委員、新井専門委員、荒川専門委員、井上専門委員、今田専門委員、植田専門委員、川本専門委員、小林専門委員、佐々木専門委員、高橋専門委員、森田専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

今井専門参考人、山田専門参考人、山中専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員長、浅野委員

（事務局）

及川事務局次長、前間評価第二課長、寺谷調整官、守岡評価専門官、古野評価専門官、木庭評価専門職、中評価専門職、山口技術参与

5. 配布資料

- 資料1 意見聴取要請（令和5年9月11日現在）
- 資料2 ジニトルミドの評価方針について
- 資料3 （案）動物用医薬品評価書 ジニトルミド
- 資料4 （案）動物用医薬品評価書 ツラスロマイシン（第4版）

6. 議事内容

〇〇〇〇 定刻となりましたので、ただいまより第192回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

先ほどの第191回と同様、ウェブ会議を併用して開催いたします。

本日は〇〇〇が御欠席で、12名の専門委員が御出席です。

また、専門参考人として〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇に御出席いただいています。

それでは、議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○事務局 ただいま〇〇〇から御説明いただいたとおり、第192回調査会についてもウェブ会議を併用して行います。

ウェブ会議の進行において御注意いただきたい点は、先ほどと同様です。

なお、本調査会は非公開にて行います。

それでは、議事、資料の確認をいたします。お手元に資料を御用意ください。

本日の議事は「動物用医薬品（ジニトルミド）の食品健康影響評価について」及び「その他」となっております。「その他」の議事においては、動物用医薬品（ツラスロマイシン）の食品健康影響評価について御審議いただきたいと思います。

議事の順番ですが、先にツラスロマイシンを、その次にジニトルミドの御審議をお願いいたします。

資料については、議事次第、委員名簿、議事次第に記載した資料1から4及び机上配布資料1から3でございます。

資料に不足等はございませんでしょうか。

議事、資料等の確認は以上でございます。

〇〇〇〇 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」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。

○事務局 御報告申し上げます。

専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

〇〇〇〇 提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、先ほど事務局から説明があったとおり、まず初めに「動物用医薬品（ツラスロマイシン）の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、説明させていただきます。

資料4及び机上配布資料2と3を御準備ください。

資料4の表紙を御覧ください。

前回、VICHガイドラインの改正による微生物学的ADIの計算式の結腸内容物の係数について修正をいたしました。しかしながら、ツラスロマイシン第3版までの微生物学的ADIの計算式はJECFAの計算式を用いておりました。そのため、VICHガイドラインの計算式に合わせると、以下の係数について修正が必要となります。一番低いMIC<sub>50</sub>を用いて計算していたところを、MIC<sub>calc</sub>を用いて計算すること。また、安全係数を用いて計算しており

ましたが、安全係数は不要になること。このように微生物学的ADIの修正が必要になりましたので、御確認いただきたいと思っております。

また、薬物動態試験の記載整備も行いました。このことについて御確認いただきたいと思っております。

それでは、机上配布資料2を御準備ください。

机上配布資料2の「1. ツラスロマイシンの審議について」ですが、先ほど述べましたとおりでございます。第187回肥飼料調査会、本年4月26日に開催いたしました。こちらにおけるツラスロマイシン第4版(案)の審議において、微生物学的ADIをJECFAの計算式からVICHのガイドライン36(R2)の計算式に変更してADIを修正いたしました。しかしながら、計算式の数値の一部しか修正していなかったことから、今回調査会で微生物学的ADIについて御審議いただきたいと思っております。

なお、ツラスロマイシンの食品健康影響評価についてですが、微生物学的ADIより毒性学的ADIのほうが低いということがございまして、毒性学的ADIを採用しているため、食品健康影響評価の結論には影響しないものでございます。

次に「2. 微生物学的ADIの計算式の比較」というところを御覧ください。

(1)にJECFAの微生物学的ADIの計算式が記載されております。また、(2)にVICHガイドライン36のR2の微生物学的ADIを計算する計算式が記載されております。こちら、JECFAのほうなのですが、適切な複数の試験菌種から導いたMIC<sub>50</sub>の平均値、最小値又は平均値の信頼限界の下限10%値などを用いて、また、分母ですが、安全係数を適用して微生物学的ADIを算出しております。そのため、ADIを過少に見積もっていると考えられたということがございましたので、VICHのほうでは、世界で統一的手法を確立するに当たって、これらの点を考慮してより実際の腸内細菌に対する影響を評価するために適切な値としてMIC<sub>calc</sub>を用いて採用したという経緯がございます。

MIC<sub>calc</sub>ですが、2の(2)のaで注釈が書いてありますが、薬剤が活性を有する最も関連のある属の平均MIC<sub>50</sub>の90%信頼限界の下限值として求められているものです。

具体的なMIC<sub>calc</sub>の計算方法は机上配布資料3に記載しております。こちらについては説明を割愛させていただきますが、机上配布資料3のように計算をいたしまして、ツラスロマイシンにおきましては、MIC<sub>calc</sub>につきましては0.00389という値です。

また、机上配布資料2に戻っていただきまして、4月の調査会のときでは結腸内容物の量を220gから500mLと修正しましたが、ほかのところの数値については修正しなかったもので、今回御確認いただきたいと思っております。

次に「3. ツラスロマイシンの微生物学的ADI」について説明させていただきます。

まず3の(1)ツラスロマイシンの評価書第3版までについてですが、JECFAの計算式を用いて微生物学的ADIを試算しておりまして、その上で、ヒト腸管内では*in vitro*と比較して控えめにみても10分の1程度に抗菌活性が低下するとして、JECFAの計算式で試算した数値に10を掛けたものを最終的な微生物学的ADI0.04 mg/kg体重/日としておりました。そちらがその下の段に書いてある数値でございます。ADIですが、0.001というものは*in*

*vitro*の薬剤感受性試験の結果の一番低かった*Bifidobacterium*のMIC<sub>50</sub>の数値を用いて計算しておりました。また、分母の0.9なのですが、こちらは細菌がばく露される分画として90%、こちらは吸収率のほうから推定した数値を用いて計算しておりました。また、安全係数は1として計算しておりました。この計算式で得られた0.004という数値に抗菌活性の低下を考慮して10を掛けて、ADIとしては0.04 mg/kg体重/日としておりました。

裏面を御覧ください。

ツラスロマイシン評価書第4版の案ですが、こちらはVICHガイドライン36 (R2)に基づき、ツラスロマイシンの微生物学的ADIを以下の式で計算いたしまして、0.036 mg/kg体重/日としたいと考えております。

下のほうには、参考としてEMAの式、こちらは2015年のものですが、EMAで評価されたときのツラスロマイシンの微生物学的ADIを参考として示しております。

次に、資料4をお手元に御準備ください。

資料4の35ページをお開きください。

こちらの赤字で記載しているところがございます。微生物学的ADIについてなのですが、11行目のとおり、0.036 mg/kg体重/日と記載しております。この数字で問題ないか御確認いただきたいと思っております。

また、検討いただきたい点としましては、数式の下の方角囲みを御覧ください。VICHの計算式においては、微生物学的利用可能な経口用量の分画において、腸管通過中にその薬剤が不活化されることを示す定量的な*in vitro*又は*in vivo*データを提出すれば、この分画を少なくすることができるが示されております。ヒト腸管内では、*in vitro*の条件と比較して、控えめにみても10分の1程度に抗菌活性が低下すると考えていることから、微生物が利用可能な経口用量の分画に追加の0.1を掛けて計算を行うほうが適切であるか、御確認いただきたいと思っております。その場合の微生物学的ADIは、先ほどは0.036だったのが0.36となります。

次に、評価書の記載について御確認いただきたいと思っております。

資料4の33ページを御覧ください。

こちらの微生物学的ADIの記載箇所なのですが、記載の順序を修正しております。第3版まではJECFAの計算式による微生物学的ADIをまず記載して、34ページの5行目から微生物学的影響に関する試験の概要を記載しておりました。その後、19行目から腸内でのツラスロマイシンの抗菌活性の低下について考察し、30行目ですが、VICHガイドラインの微生物学的影響の評価に関する考え方に照らし合わせて、33行目ですが、ツラスロマイシンの場合、*in vitro*の糞便との共存培養や豚の腸管において抗菌活性が低下することが確認されているが、提出されたデータから結腸内における抗菌活性消失の確認はできないと考えられ、微生物学的影響そのものを無視することはできないとされた。抗菌活性の低下に関する知見を定量的に評価することはできないものの、ヒト腸管内では*in vitro*の条件と比較して控えめにみても10分の1程度に抗菌活性が低下するものと考えられるとして、JECFAの計算で得られた数値に10倍を掛けて微生物学的ADIを計算しておりました。

この記載ですが、現在の微生物学的ADIの記載ぶりと異なっていると感じられたと思うのですが、JECFAの式からVICHの式に変更することによって、冒頭のJECFAの記載を削って、VICHガイドラインの考え方の後に微生物学的ADIの計算式の説明を記載するという記載順序の修正を行っております。

次に、35ページの28行目からの「4. ADIの設定について」という項目でございますが、こちらのほうも記載の修正をしております。30行目の安全係数について、種差や個体差の数値は記載しておりますが、現在の記載ではそのように個別に書いておりませんので、こちらの種差、個体差の文言については削除いたしております。

また、微生物学的ADIは、先ほどVICHガイドラインの式を用いて計算した0.036 mg/kg体重/日と修正しております。微生物学的ADIを修正しても、毒性学的ADIの数値のほうが高い値ですので、ツラスロマイシンのADI設定に当たっては毒性学的ADIを採用することになりますので、結果としては食品系健康影響評価の結果には影響しておりません。

あと、ほかに薬物動態試験の箇所に記載の修正を行っております。

評価書9ページを御覧ください。

1の(1)薬物動態(ラット・代謝)という試験がございます。ページをめくっていただいて、10ページに修正をしております。

また、(2)薬物動態試験(イヌ・代謝)、12ページの(5)薬物動態試験(牛・代謝物)についても修正をしております。こちら、「含有量」を「残留放射活性に占める割合」といったように、文章が適切になるように修正したものでございます。

御確認いただきたい点は以上となります。御審議をよろしくお願いいたします。

〇〇〇〇 ありがとうございます。

主に微生物学的ADIについての記載に関しまして、まずは議論を始めたいと思います。

ただいまの事務局からの説明に関して、御意見、コメントはありませんでしょうか。

〇〇〇、特段コメントはございますか。

〇〇〇〇 事務局からのお尋ねに対して、私は括弧書きですね。35ページですかね。この四角囲みの【事務局より】のお尋ねに対して、微生物が利用可能な経口用量の分画に追加の0.1を掛けて計算するほうが適切であるかどうかということについて少しコメントをさせていただきましたが、その内容は、ヒトの腸内の場合は、健康な人もいますし、病気の人もいますし、食べているものがかなり違う人もおられますので、一概に10分の1程度に腸内の細菌によって薬の量が減るということは、健康な人であればそれで良いと思うのですが、こういう評価のときに健康な人のみを対象にした評価というよりは、様々な人を対象にした評価をするほうが適切だと思ひまして、あえて0.1を掛けずに事務局提案のとおりので結構かなという気はしますが、今、赤字で書かれているところですね。というコメントをさせていただきました。

以上でございます。

〇〇〇〇 ありがとうございます。健康な人ばかりではなく脆弱な人も考えると、0.1を掛けて計算する必要はなく、赤字で示された事務局案のとおりで良いのではないかという御

意見だと思えます。

この微生物学的ADIにつきまして、そのほか、御意見、コメントはございませんでしょうか。

特段ないようですね。

それでは、〇〇〇からのコメントも踏まえまして、事務局案のとおり、追加の10というか0.1は考慮せずに、赤字で記載されているとおり、微生物学的ADIは0.036としたいと思えます。

そのほか、事務局からは、代謝等のところに関しまして赤字での修正、記載整備がなされています。これについて特段コメントはありませんでしょうか。

ないようですね。

それでは、今日の審議を基に動物用医薬品（ツラスロマイシン）について評価をまとめたいと思えます。動物用医薬品（ツラスロマイシン）については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、評価結果に変更はなく、ADIを0.015 mg/kg体重/日とするということで、資料を基に評価書案を取りまとめたいと思えます。

各専門委員には必要に応じて御意見を伺うことがあるかと思えますので、よろしく願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○事務局 承知しました。

〇〇〇〇 それでは、続きまして、次の議題「動物用医薬品（ジニトルミド）の食品健康影響評価について」入ります。

事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 事務局です。

資料2と3及び机上配布資料1を御準備ください。

初めに、資料2を用いて、ジニトルミドの評価の経緯を御説明いたします。

ニワトリの抗原虫薬として国内使用されているジニトルミドは、2020年の2月に厚生労働省より食品安全基本法第24条第2項に基づき評価要請されました。いわゆるポジ剤ですが、ポジ剤のスキームが調査会決定される前に個別評価が適当とされ審議を開始したことから、ADIの設定を目指した評価をすることとしております。2020年の3月の調査会にて1回目の審議を行った結果、追加の遺伝毒性試験2種類を要求することとなりました。昨年4月、リスク管理機関より追加の試験の結果が提出されましたので、その御確認を本日お願いしたいと思っております。

「2. 成分の概要」を御覧ください。ジニトルミドと右に主要な代謝物の3-ANOTの構造等を記載しております。

その下の(2)に代謝と残留の概要がございます。ジニトルミドはニワトリの体内に経口投与しますと、ジニトルミド又は代謝物である3-ANOTとして残留します。下の代謝経路の図を御覧いただくと、3-ANOT以外に5-ANOTの生成もみられますが、5-ANOTは水溶性が高く、畜産物に残留する主要なものとしてはジニトルミドと3-ANOTと考えられてお

り、米国等では食品中の残留基準はジニトルミドと3-ANOTとの合計値として設定されているという成分でございます。

裏面を御覧ください。

(3)には国内の使用状況等を記載しております。現在も合剤が承認・販売されているところです。

「3. 初回審議の要点・結果」を御覧ください。

ジニトルミドはニトロ基を有する成分です。机上配布資料1は初回審議された第151回の調査会の資料で、ニトロ基を有する化学物質の遺伝毒性試験の知見をまとめた表でございます。当時、専門委員でいらっしゃった〇〇〇が作成くださいました。

赤が陽性、緑が陰性、黄色が不明又は情報不十分等の結果として記載をしています。表の一番上にジニトルミドの結果がございます。その下のニトロトルエンからトリニトロトルエンまでがニトロトルエン類ですが、こちらのグループはAmesや肝UDS試験が陽性かつ肝臓に発がん性を示す工業化学物質です。また、下段のほうにございますメトロニダゾールから裏面のイプロニダゾールのニトロイミダゾール類もAmes陽性かつ乳腺や肺に発がん性を示す成分です。これらの発がん性を有する成分とニトロ基を有するという構造の類似性から、初回の審議ではジニトルミドの遺伝毒性の懸念がなされました。

一方、表の2ページ目の成分を御覧ください。AMP397という物質が上から2段目に記載がございますが、こちらは医薬品として開発が進められた成分で、遺伝毒性の情報が多くございます。Amesは陽性ですが、ニトロ還元酵素欠損株、左から2番目のNRと記載されているもの、こちらのAmes試験では陰性が確認されています。また、マウスリンフォーマ試験や空腸と肝臓を用いた*in vivo*のコメット試験、さらに結腸と肝臓を使ったトランスジェニックマウスの試験、また、*in vivo*の骨髄小核試験も陰性でした。これらの知見から、このAMP397という物質はニトロ基を有するものの遺伝毒性の懸念はないと評価されております。

その下のFexinidazole、上から3段目の成分ですが、こちらも医薬品で、海外で使用されている成分でございます。こちらもニトロ基を有するもので、Amesが陽性ではございますが、ニトロ還元酵素欠損株によるAmes試験もAMP397同様実施されておりまして、反応の減弱が認められたことから、このFexinidazoleのAmes陽性は細菌特異的なニトロ還元酵素による代謝によるものであらうと考えられております。

資料2の一枚紙の2ページ目の3の①にお戻りください。今御説明したように、ジニトルミドはニトロ基を有しており、遺伝毒性が懸念されていますが、ジニトルミドのAmes試験は細菌特異的な代謝によるもので、哺乳類の遺伝毒性とは関係ない可能性があるということ、また、ラットの肝臓及び大腸として結腸を用いた*in vivo*コメット試験で陰性の結果が得られれば、肝臓における活性代謝物による遺伝毒性の影響、また、腸内細菌による活性代謝物生成による消化管での遺伝毒性影響の懸念はないと説明できるだろうという考察が初回の審議でなされました。

つきまして、最初の調査会の最終的な結論といたしましては、リスク管理機関にニトロ

還元酵素が欠損した株を用いたAmes試験とラットの肝造及び大腸を用いた*in vivo*コメント試験の資料を要求することとなったというのが経緯でございます。

⑤ですが、そのほか毒性試験の結果も前回の審議時に既に評価書に記載しておりましたが、今回、事務局による修正や再度コメントいただきました点もございましたので、御確認いただきたいと思います。

最後ですが、「4. 今回の審議でお願いしたいこと」といたしましては、追加提出された試験内容の確認と遺伝毒性の取りまとめ、ADIの設定の可否についての御検討をまずいただきたいという点と、毒性試験の記載の整備について御確認をいただきたいと思います。安全係数の検討、ADIの設定については次回以降の調査会で御審議をお願いしたいと思います。

資料3を御準備ください。ジニトルミドの評価書案でございます。

資料3の18ページ目をお開きください。遺伝毒性試験の知見を記載しております。

まず、追加で提出された知見について御説明いたします。1枚おめくりいただきまして、20ページ目の一番上に追加知見①と黄色い文字で記載しております。こちらがニトロ還元酵素欠損株及び野外株を用いて行われたAmes試験の結果で、結果としては、野外株では陽性を示しましたが、ニトロ還元酵素欠損株の株では陰性を示しました。

もう一つ追加の知見がございます。同じ20ページ目の一番下の段を御覧ください。コメントアッセイ試験の追加知見②と記載しているもので、こちらは結果が陰性でした。

18ページ目にお戻りください。

この表の中で、初回の審議では記載していたのですが、5つの試験については記載の削除の御提案をいただいております。

まず、18ページ目の一番上のDNA修復試験、削除の御提案をいただいております。御提案の理由については22ページ目の四角囲みでございますが、まず、このDNA修復試験の用量不明の試験でございますが、こちらは元の資料が学会の提出のabstractでございまして、詳細が分からないことから削除の提案をしております、〇〇〇と〇〇〇に削除の御同意をいただいております。

また、Ames試験でも削除の提案を1ついただいております、2つ下の試験削除の提案①というものでございます。参照11はabstractの内容で情報が不十分であり、かつ、その一部を論文発表したものが参照12でございまして、その下の試験の内容と重複しますので、削除の御提案を〇〇〇からいただきました。〇〇〇も御同意の御意見をいただいております。

19ページ目を御覧ください。一番上の試験です。こちらについては意義がなく不要だという〇〇〇の御意見と、〇〇〇も削除に御同意をいただいております。

削除の提案③は、こちらも原典が学会のabstractで、詳細が不明で評価には使えないので不要という御意見を〇〇〇からいただき、〇〇〇から同意の意見をいただいております。

最後に、20ページ目の*in vivo*の宿主経由試験でございますが、削除を提案⑤と記載しているものでございます。こちらも詳細が不明で評価に使えないという〇〇〇の御意見があ

り、〇〇〇から削除の御同意をいただいております。

以上、追加の2つの試験の内容と削除の5つの試験について表の整備を行いましたので、御確認をお願いいたします。

また、続けてまとめの文章についても御説明をいたします。

21ページ目を御覧ください。

以上追加の2つの知見と削除5つの知見の内容を反映したまとめの文章でございます。21ページ目の14行目からはジニトルミドの結果を記載し、21行目から復帰突然変異試験について、今回追加された試験についてですが、通常の菌株を用いた試験では陽性であったが、ニトロ還元酵素欠損株を用いた試験では陰性であったことから、陽性結果はニトロ基を有するジニトルミドと細菌特異的なニトロ還元酵素との反応に基づくものと考えられたとまとめていただいております。

また、22ページ目の1行目から*in vitro*の染色体異常試験について、こちらは24時間処理で陽性であったが、マウス骨髄小核試験は陰性であり、*in vivo*における染色体損傷性はみられなかったという案にしております。

こちらは〇〇〇の23ページ目の四角囲みに記載しておりますコメントを踏まえた修正を反映した文章でございます。23ページ目の1行目から、この染色体異常試験については、もともとの文章では細胞毒性が関与しているという考察を記載しておりましたが、削除したほうが良いという御意見をいただいております。また、小核試験で陰性の結果が得られていますので、細胞毒性についての記載がなくても生体での染色体損傷性の懸念はないと考えられますと御意見をいただいております。〇〇〇もこの御提案に同意しますというコメントをいただいております。

22ページ目にお戻りいただきまして、10行目から追加の知見の記載の2つ目を追記しております。ラットの肝臓及び大腸を用いた*in vivo*コメント試験が陰性であったことから、生体におけるジニトルミドそのもの及び肝臓における活性代謝物による遺伝毒性並びに腸内細菌による活性代謝物生成による消化管での、こちらはDNA鎖切断又はDNA損傷、2つの言葉を〇〇〇から御提案いただいておりますが、の懸念はないと考えられたとまとめていただいております。

以上より、この調査会のジニトルミドの遺伝毒性の結論ですが、ジニトルミドは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さず、ADIの設定は可能と判断したという案を記載しております。こちらの案でよろしいかどうか、御審議をお願いいたします。

一度〇〇〇にお返しいたします。

〇〇〇〇 ありがとうございます。

では、ジニトルミド評価書案の主に遺伝毒性について議論したいと思います。

経緯について事務局のほうから御説明がありましたとおり、前回、ジニトルミドにつきましては、ニトロ還元酵素欠損株も用いたAmes試験の追加とコメントアッセイの試験の追加を希望いたしまして、いずれも陰性という結果が得られた次第です。その内容は18ページからの表13に記載されています。

いくつかの学会発表のabstractの情報と、その後論文化された情報とが重複されて記載されていたので、不要な部分を削除いたしました。古い試験で、S9の代わりにNADHや血液などで検討した試験があり、それらは削除するのが適切だろうと考え、削除しています。あと、*in vivo*の宿主経路試験や尿の変異原性アッセイもAmes陽性ですので、重要な知見とは判断せず、abstractということも踏まえて削除した次第です。

この遺伝毒性の表の削除あるいは新たに追加された試験の結果について、コメント等はいかがでしょうか。

特段ないようですね。

あと、それに基づいて、ジニトルミドの遺伝毒性について考察した文章を21ページから22ページに記載していますが、これについてコメントはございますか。

22ページの12行目にあります腸内細菌による活性代謝物生成による消化管での、2つ言葉、すなわち「DNA鎖切断」あるいは「DNA損傷」の懸念と記載されていますが、「DNA損傷」が良いと思っています。

ありがとうございます。この部分はDNA損傷にしたいと思います。

そのほか、主に赤字並びに青字で示しました遺伝毒性の考察的な部分についてコメントはございますか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇〇 DNA損傷のところなのですが、その上の行のところの遺伝毒性も「DNA損傷」に修正していただいたほうが良いと思います。コメントアッセイで、DNA損傷をみているので、「DNA損傷」に修正してください。

以上です。

〇〇〇〇 10行目のところ。

〇〇〇〇 11行目の肝臓における活性代謝物による遺伝毒性、のところを、肝臓における活性代謝物によるDNA損傷、にさせていただければと思います。

〇〇〇〇 了解いたしました。修正いたします。

ほかにコメントはありますか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇〇 考察のところではないのですが、18ページの表の最後のところで、表記についてですが、WP2 uvrAの間にスペースが入っているので、ここをくっつけてくださいというだけです。言うておきます。

〇〇〇〇 了解いたしました。修正するようにいたします。

遺伝毒性の結論といたしましては、ジニトルミドは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さず、ADIの設定は可能と判断した。閾値が取れると判断したわけです。その記載について、結論部分についてコメントはございますか。

ありがとうございます。特段ないようですね。では、この形で遺伝毒性は進めていきたいと思います。

続けて、事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 承知しました。

23ページ目をお開きください。

ここからは、もともと記載がされた毒性試験について、修正やコメントをいただいた点について御紹介いたします。

23ページ目の23行目に亜急性毒性試験がございます。90日の試験でラットにジニトルミドを90日間混餌投与する試験でございます。

〇〇〇より、30行目と31行目に語句の修正をいただきました。

この試験についての毒性の所見は、24ページ目の表15にございます。雄では300以上で精巢等に所見がみられました。雌では1,000以上に体重増加抑制等がみられたことから、NOAELは24ページ目の6行目から7行目に記載されているとおり、雄は100 mg/kg飼料、雌は300 mg/kg飼料と判断しました。当初、事務局が飼料当たりのNOAELの記載を体重当たりに換算した値を記載しておりましたが、その値がラット1個体当たりの数値を記載しておりましたので、各平均体重で割った体重当たりの値に修正をしております。

25ページ目をお開きください。

慢性毒性試験です。こちらは特に修正やコメント等はいただいておりませんが、内容のみ紹介いたしますと、ラットにジニトルミドを2年間混餌投与した慢性毒性試験ですが、25行目に、調査会はNOAELについて、肝臓の影響を踏まえ、NOAELを62.5 mg/kg飼料、3 mg/kg体重と判断したと記載をしております。しかし、この試験は、29行目にございますとおり、肺炎等で半数近く死亡がなされ、最終的にこちらの試験で、34行目に記載されているとおり、ジニトルミドの発がん性の有無を判断することは適切でないという本調査会の意見がまとまっております。こちらについては特にコメント等はいただいておりません。

28ページ目を御覧ください。

2つ、参考資料とするべきかどうかという御意見を伺いたいと思います。

28ページ目の1行目に記載されている1年間慢性毒性試験、イヌを用いた試験ですが、雌雄各3頭にジニトルミドを投与する試験でございます。〇〇〇より、動物数が少ない試験であり、試験の質は低いように思えるので、参考扱いとする御提案をいただきましたので、御意見を伺いたいと思っております。

その下、同じページの23行目に生殖発生毒性試験がございます。こちら、まず事務局から、動物数や投与期間もOECDのテストガイドラインを満たしているものではなく、参考資料とすることを御検討くださいと事務局からお伺いをしたものでございます。こちらについては、まず参考資料とするかどうかにつきましては、〇〇〇と〇〇〇より、29ページ目にコメントを記載しておりますが、参考資料とすることで御同意の御意見をいただいております。

28ページ目の内容にお戻りください。

2世代繁殖試験ですが、ラット雌12匹、雄4匹を同一ケージで飼育して、2世代にわたって混餌投与する繁殖試験でございます。

32行目に、試験実施者は有害な影響はみられなかったと判断していますが、調査会の結論は34行目に記載しているとおり、評価項目等が不足していることから、本試験から生殖発生毒性について評価はできないという結論をしております。〇〇〇の御意見、コメントや御修文を踏まえた内容に修正をしております。

最後に、この生殖毒性試験については、29ページ目の23行目に、〇〇〇より、自民党レベルの今回の現状の知見がいずれも古く、データが少ないことから、ジニトルミドの90日の亜急性毒性試験、先ほど精巣毒性でNOAEL100が得られている試験を御紹介しましたが、少なくともこの用量以下であれば雄の生殖機能への影響が低いと言えるといった考察等ができるかどうか、限られた試験やデータからこのような考察ができないかという御提案をいただきました。御専門の〇〇〇、〇〇〇に御意見を頂戴いたしまして、いずれの先生方からも雄の生殖機能への懸念が低いということはこの試験では言えないというコメントをいただいております。

以上、毒性試験について事務局からの修正及び先生方からのコメントを紹介させていただきました。〇〇〇にお返しいたします。

〇〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性の後、23ページからの急性毒性以降です。若干の言葉の修正を各専門委員と事務局からなされています。これについて特段のコメントはありますでしょうか。ないようですね。

それで、28ページに移りまして、イヌの1年間慢性毒性試験、これは参考としてはどうかという〇〇〇からのコメントですが、先生、何かございますか。

〇〇〇〇 以前もADIを設定した評価において、たしかイヌの試験で動物が少ないから参考扱いにしたという前例があったように思いますので、今回はどうだろうということで、ほかの先生の御意見を伺えたらと思います。ただ、情報が少ないので、その辺は気にしたほうが良いのかなとも思っております。

以上です。

〇〇〇〇 ありがとうございます。各3頭ということですね。

この点について、毒性の専門の先生方、いかがでしょう。参考資料としてよろしいですか。よろしいですね。コメント等はございますか。

特段ないようですね。となりますと、10行目、11行目のところは削除という形になるかと思っておりますので、よろしく願いたします。参考資料とした理由をほかの試験と同様に欄外に記載するという形になると思っております。28ページ23行目からの生殖発生毒性試験2世代につきましては、参考資料にするということでございます。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇〇 〇〇〇です。

コメントを29ページに書きましたが、補足します。28ページの35行目から36行目に述べましたとおり、用量依存性がないということ、また世代を超えた一貫性がないということで考えますと、それをもってNOAELを設定できないというわけではなく、用量依存性がな

いということと、世代を超えて一貫性がないということであれば、NOAELは125 mg/kg飼料となるのですが、何よりも、このラットの2世代繁殖試験では動物数が少ないという点を考慮して参考資料にするという提案をしました。

以上です。

〇〇〇〇 ありがとうございます。基本的に動物が少ないということが大きな理由と思います。

ほかにこの毒性に関するところでコメントはございますか。

ないようですね。

それでは、毒性試験までの説明と審議が終わりましたので、以降の食品健康影響評価に関する部分並びに最終的なADIの設定に関する議論は、次回以降に進めたいと思います。

ということで、本日の議事は全て終了いたしました。

事務局から何かございますでしょうか。

〇事務局 特にございません。

次回の調査会は、調整でき次第改めて御連絡さしあげますので、どうぞよろしく願いいたします。

〇〇〇〇 以上をもちまして閉会いたします。どうもありがとうございました。