食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会

第6回会合議事録

1. 日時 平成20年6月25日(水) 13:30~15:07

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品(ラフォキサニド、カルプロフェン、セフキノム、イミドカルブ)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)

三森座長、井上専門委員、津田専門委員、
寺本専門委員、頭金専門委員、能美専門委員

(食品安全委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

北條評価課長、猿田評価調整官、関谷課長補佐、田中評価専門官

5. 配布資料

資料1 (案) 動物用医薬品評価書 ラフォキサニド

資料2 (案) 動物用医薬品評価書 カルプロフェン

資料3 (案) 動物用医薬品評価書 セフキノム

資料4 (案) 動物用医薬品評価書 イミドカルブ

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから、第6回動物用医薬品専門調査会確認評価部会を開催いたします。

本日は、今井専門委員が御欠席でございます、6名の専門委員が御出席です。

では、議事に入りたいと思います。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6回動物用医薬品専門調査会確認評価部会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より、議事、資料などの確認をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、資料等の確認をさせていただきたいと思います。

本日の議事は、動物用医薬品4物質における食品健康影響評価になります。

まず、本日の議事次第、専門委員名簿、座席表、資料は1～4までございます。

資料1は「(案)動物用医薬品評価書 ラフォキサニド」。

資料2は「(案)動物用医薬品評価書 カルプロフェン」。

資料3は「(案)動物用医薬品評価書 セフキノム」。

資料4は「(案)動物用医薬品評価書 イミドカルブ」です。

その他、参考資料としまして「動物試験データをヒトに外挿する場合の安全係数／不確実係数(SF/UF)について」を配付させていただいております。

資料については、以上です。不足の資料等ございますか。

資料の確認については、以上です。

○三森座長 それでは、議題1に入らせていただきます。「動物用医薬品に係る食品健康影響評価について」です。

まず、事務局から説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、議題1に入らせていただきます。資料1「(案)動物用医薬品評価書ラフォキサニド」を御覧ください。

本件につきましては、4月23日開催の第5回確認評価部会の審議におきまして、EMEAで設定されております安全係数200について、EMEAにその設定理由を確認するという御指示をいただいているものです。

今般、EMEAに確認しまして、その回答を踏まえまして、評価書(案)の修文をいたしました。その他、若干の修文が入っておりますので、資料に基づきまして、御説明いたします。

まず、1ページを御覧ください。

「1.用途」ですが、これまで「駆虫剤」となっていたところを、厚生労働省から諮問を受けた際の説明資料の表現どおりに「寄生虫駆除剤」と修文しております。

6ページは、津田専門委員より御指摘をいただいております、21、22行目に文言の修正がござ

います。

7 ページは、EMEA の安全係数 200 に関する修文をしております。該当部分は 29 行目からですが、「EMEA の評価では、ADI の算出に当たって、当該試験で認められた視神経（神経線維）及び中枢神経（脊髄白質）の空胞化、大脳、小脳、中脳及び延髄の白質空胞化は、毒性影響として重篤であることから、追加の安全係数として、2 を適用」したということです。しかしながら、慢性毒性／発がん性試験が実施されていないことを考慮しますと、当委員会としては、追加の安全係数として 10 を適用して、安全係数 1,000 を採用する。したがって、NOAEL0.4mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を適用して、0.0004mg/kg 体重/日と設定したと修文しております。

ここで、EMEA で重篤だと判断されている神経症状、神経に対する影響等、本部会でどのように扱うか、どのような解釈をして、結果的に追加の係数を 10 とするのかというところを御審議いただければと考えております。その前に参考資料で配付させていただいております安全係数についての当委員会の考え方、評価課の考え方をまとめてありますので、こちらを御説明して、その後に御審議いただければと思います。参考資料で配付しました「動物試験データをヒトに外挿する場合の安全係数／不確実係数（SF/UF）について」を御覧いただければと思います。

「1. 現在の基本的な考え方」として「(1) 清涼飲料水／水道水」と記載してありますが、これは清涼飲料水の方で現在の取扱いとして行われているものです。

別紙 1 になりますが、7 ページになります。こちらに記載がありますように、清涼飲料水に係る評価書の中の記載の取り決めをしております、この表にありますように、種間の差、個体間の差、NOAEL の代わりに LOAEL、実験あるいはデータベースの妥当性、毒性の重篤性ということで、それぞれ 1～10 ということで、清涼飲料水の方では、こういった取り決めをしております。

1 ページに戻っていただきますが、一般的には不確実係数としては、種差 10×個体差 10 の 100 が使用されております。では、動物用医薬品のこれまでの取り扱いはどうかといいますと、(2) に記載してありますが、安全係数について定めたガイドライン等は未作成ということで、ありません。食品安全委員会の評価においては、JECFA あるいは JMPR における考え方を参考にしております、ほぼ清涼飲料水の場合と同様の取り扱いをさせていただいているという現状でございます。

「これまでの食品安全委員会による評価の事例」ということで、別紙 2 に記載してあります。

試験成績が十分そろっている場合には、基本的に先ほど申し上げたように、安全係数／不確実係数として、種差 10×個体差 10 の 100 を採用することとしています。

100 以上の係数、100 でない係数を用いられた事例というのを集めてみまして、8、9 ページの別紙 2 に示されております。これらの事例が、基本的な考え方の 100 以外の安全係数をかけた事例ということで、こちらに 100 としなかった理由、あるいは設定根拠の記載がございますが、諸外国

の判断を妥当と判断するとか、先ほどの表にありましたように NOAEL の代わりに LOAEL を用いたので 10 というような、それぞれの分野でのそれぞれの調査会における判断をしていただいているという状況でございます。

こういう現状を踏まえまして、我々としまして、今後、安全係数／不確実係数の考え方を整理していく必要があると考えておりまして、2 ページに「3 今後の方針（案）」を記載させていただいております。

現在、国立医薬品食品衛生研究所の長谷川部長を主任研究者として、動物実験による毒性試験結果からヒトへの外挿過程に用いる不確実係数に関する研究を実施しております。この研究は、平成 19～21 年度に実施されており、国際機関や欧米諸国の現状を調査・解析し、不確実係数の設定根拠や適用状況について整理することとしております。整理した原案については、今後、関係学会の意見を広く聴取して、我が国のリスク評価に適した不確実係数としてとりまとめられる予定としております。

食品安全委員会としても、この研究結果を踏まえまして、各調査会における統一した安全係数の考え方を整理した上で、食品健康影響評価に応用していくこととしております。

結果的には、この研究結果を待つことになるわけですが、その間につきましては、ケース・バイ・ケースということにもなりますが、当面の間は、各調査会における専門委員の御判断に委ねようと考えております。

以上のように、事務局として対応しているということではありますが、今回の EMEA の 200 に関しては、神経への影響ということで、重篤と考えているということなので、この調査会として、神経への影響を重篤と考えるか否かといったところを、評価書の中にも盛り込む必要があるかどうか、その辺を御議論いただきまして、この評価（案）の修文をお願いしたいと思います。

以上です。

○三森座長 ただいま、事務局から、ラフォキサニドの変更点について説明がありました。このラフォキサニドは、前回の第 5 回確認評価部会において、EMEA で設定されました安全係数の追加の 2 について疑義が生じまして、事務局が EMEA に照会してくださったということです。その EMEA からの返事は、事前に配付した資料の中に英文であったと思いますが、根拠はないですね。なぜ追加の安全係数が 3 ないし 5 ではないのかは明確ではありません。ただ 2 を追加して安全係数として 200 をかけているということでしたが、基本的な考え方としては、神経毒性があるということで、追加の 2 を追加したということだと思います。

この件について、評価書の 7 ページの 29 行目から記載してございますが、EMEA は安全係数 200 をかけたということですが、本調査会としては、慢性毒性発がん性試験が実施されていないので、

1,000 をかけるのが適当だという修文になっております。まず、この EMEA の追加の安全係数 2 について、御意見をいただきましたらと思います。よろしくお願いいたします。

具体的に、2 の根拠が、神経系に空胞変性があったということで、それについて、追加の 2 を加えたということしかわからないですね。なぜ 2 でよいのかという論理は、何ら記載していないわけです。

よろしいですか。EMEA はこのように評価しておりますが、当調査会としては、慢性毒性／発がん性のデータがないので、10 をかけて 1,000 という形で評価してよろしいでしょうか。その辺について御議論をいただきたいと思います。どなたかありますでしょうか。

津田専門委員、どうぞ。

○津田専門委員 EMEA の判断が 2 ということが、本当に妥当かどうかというのは難しいのですが、ともかく 13 週で NOAEL を決める根拠となる濃度で、つまり NOAEL の 1 つ上の LOAEL でそういった神経系の障害が出ていますね。この点を重篤と考えて安全係数をかけているのですね。我々はそういうことでなくても、慢性毒性試験がないときは十分に考慮していますから、そういうことを考えれば、10 倍をかけるというのは、この場合は極めて妥当ではないかなと思っています。

○三森座長 津田先生から、10 倍を更にかけることが適切ではないかということでございますが、御異論ないでしょうか。

ないようでしたら、今回、EMEA の安全係数以外は、特段問題となるところはございませんので、この評価書（案）のような形でいきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

能美専門委員、どうぞ。

○能美専門委員 そのとおりだと考えるわけですが、先ほどの参考資料の 7 ページで、事務局でつくっていただきました不確実係数の根拠という、幾つかの不確実性の要因の中に「個体間の差異（種間の個体差）」と記載してあるのですが、これは「種間」ではなくて「ヒト」の個体差であると理解してよろしいですか。

○三森座長 個体間の差異は、個人差ですよ。人間の個人差による 10 だということで、種間の個体差ではないです。これは間違いですね。

○関谷課長補佐 間違いです。済みません。「種間の差異」が一番上に入っていますので、訂正させていただきます。

○三森座長 したがって、第 2 段落目は「個人差」ですね。

○能美専門委員 あと、先ほど津田先生がおっしゃったように、10 をかけるということで、今回は妥当かなと思うのですが、私、今年の 4 月からこの会議に出席させていただきまして、係数として 10 をかけるのは、こういう発がん実験や慢性毒性試験がない場合には、一律 10 をかけていきまし

ようということですが、そうしますと、こうしたものについては、慢性毒性試験／発がん性試験があつてしかるべきだと考えるものなのでしょうか。あるいはそういうものは当然用意されているべきものであつて、抜けているものが非常に例外的にあるのだということなのか、そこら辺の状況と
いうのはどうなのですか。

○三森座長 通常、今までの食品中に含まれる化学物質の安全性評価の場合には、発がん性を検索した上で発がん性がなく、遺伝毒性もないという形で ADI 設定をしているという経緯があります。しかし、ヒトで使われている、例えば抗生物質や合成抗菌剤の場合は、投与期間が大体 1 週間ぐらいですので、そういう剤については、もともと発がん性試験を要求していないのです。そのような剤を動物薬にスイッチして申請してきた場合には、当然発がん性試験は付いてきておりませんので、こういう場合には、仕方がないと思うのです。安全サイドに立って評価せざるを得ないということで実施しておりますが、VICH の新しいガイドラインについては、構造活性相関で明らかに発がん性の可能性がないものについては、実施する必要はないというガイドラインに変わってきていますので、その辺のことはこれから考慮していかなければいけないと思います。

○能美専門委員 ありがとうございます。

○関谷課長補佐 少し事務局からよろしいでしょうか。

そうしますと、評価書の記載内容としては、EMEA では神経影響を重篤と判断して 2 を加えていますが、当方としては、慢性毒性／発がん性がないという 10 の中に、その辺の重篤性もカバーできるという考えに基づいて 10 を適用するという考え方でよろしいのでしょうか。

○三森座長 よろしいと思います。10 の中には、10 の神経障害性のことも考慮した上で 10 をとったということです。したがって、文章に入れた方がよいのかもしれませんがね。評価書の 7 ページのどの辺に入れますか。

○関谷課長補佐 「しかしながら」の前ぐらいでしょうか。

○三森座長 そうですね。そこに「神経毒性があることも考慮して」という文章を入れて、安全係数 1,000 とするのが適当と考えられるという文章にした方がよいかと思います。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

○三森座長 そういうことで、7 ページについては、一部修文がありますが、それは座長にお任せいただけますでしょうか。

それでは、まとめさせていただきたいと思います。

本確認評価部会において審議を行った結果、ラフォキサニドの食品健康影響評価については、ADI として 0.0004mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられるということでよろしい
でしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。それでは、ただいまの審議結果に基づきまして、私の方で事務局の協力を得ながら、資料1を基にしまして報告書を作成し、必要に応じて、各専門委員に意見を求めた上でとりまとめたいと思います。

それでは、事務局は作業をよろしく願いいたします。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。それでは、本日御意見をいただいた内容について、座長の御指示をいただきながら、評価書の内容を修正いたしまして、各専門委員の先生方に御確認をいただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

評価書については、専門調査会に報告後、委員会に報告しまして、意見・情報の募集の手続きをいたします。寄せられ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す。必要に応じて、改めてお諮りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 それでは、事務局、引き続き説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 続きまして、資料2「カルプロフェン」になります。

カルプロフェンにつきましては、同じく4月23日に開催されました第5回の動物用医薬品専門調査会評価部会において、生殖発生毒性試験における用量が不明だということで、その用量を確認するという御指摘をいただいていたものです。提出された資料から用量を確認いたしまして、評価書の修文を行ったところです。資料2の4ページを御覧ください。

27行目からが、生殖発生毒性試験となっております。前回の部会で不明であった用量設定を追記させていただいております。

この用量設定に関しましては、事前に配付させていただいた中では、特段用量設定自体に御意見はなかったと理解しております。したがって、用量をここに括弧書きで追加することにより、事務局としては、内容的には問題がないと考えております。

そのほか、文言の修文がございますが、大きな修正等はされておられません。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたように、評価書の4ページの生殖発生毒性について修文されておりますが、前回、御発言のありました寺本先生から、御意見をいただけますでしょうか。

○寺本専門委員 全部で5本の試験があり、用量の幅が最低で2mg、最高で40mgという範囲で実施されていまして、そのうちの2つの試験でNOAELが2mg/kgということで、発がん性試験のNOAEL 1mgよりは大きな数値であったことが確認できました。

○三森座長 このことについて、よろしいでしょうか。一番小さなNOAELは、慢性毒性/発がん

性試験の1 mg/kg であって、この生殖発生毒性の一番感受性の高いパラメータとしても2 mg ということで、御質問がなければ「2. 食品健康影響評価について」に入りたいと思います。

6 ページです。EMEA では、毒性学的 ADI としては、ラットの2年間慢性毒性試験の NOAEL 1 mg に安全係数 100 をかけまして、0.01mg/kg 体重/日と設定されているのですが、前回の本確認評価部会においての議論をまとめさせていただきますと、遺伝毒性を示さないと考えられることから、ADI を設定することは可能であるということです。それと、毒性学的 ADI の設定根拠をラットの2年間慢性毒性試験から得られた1 mg/kg 体重/日を NOAEL とするということ。安全係数を 100 と設定すること。この3点については、既に前回、皆さんの御意見からまとめてきており、特段異論はないということでございますので、この方向性でいってよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 それでは、まとめさせていただきます。

本確認評価部会において審議を行った結果、カルプロフェンの食品健康影響評価については、ADI として 0.01mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられるということにさせていただきました。

それでは、この審議結果をまとめまして、報告書を作成させていただきたいと思います。事務局は、作業をよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。それでは、座長の御指示をいただきながら、事務局で評価書を取りまとめまして、各専門委員の先生方にも御確認いただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

評価書については、専門調査会に報告後、委員会に報告いたしまして、意見・情報の募集の手続きをいたします。寄せられ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す、必要に応じて、改めてお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、事務局、引き続き説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 続きまして、資料3セフキノムになります。

セフキノムにつきましても、第5回動物用医薬品専門調査会確認評価部会において、確認をすることという御指摘を受けております。確認の内容につきましては、ウサギの催奇形性試験において、消化管の影響による二次的な作用と考えられるので、評価に用いるのは適切でないという取り扱いをしていたわけなのですが、この内容について、そういった判断が妥当かどうかということは、報告書を確認した上で判断する必要があるという御指摘がございましたので、この御指摘に基づきまして、厚生労働省に追加で資料を要求して、その報告書の中身を確認させていただきました。その上で、評価書(案)の修正をいたしております。

該当箇所は、資料3の13ページの35行目に「(3) 催奇形性試験 (ウサギ)」がございます。この試験の中身を報告書で確認をしたということでございます。それに基づきまして、修文をさせていただきます。

「ロシアウサギ (雌 15 匹/群) を用いた経口 (0、0.10、0.32、1.00mg (力価) /kg 体重/日) 投与による試験が実施されている。被験物質の投与は、妊娠6日から18日まで行った。

母動物では、1.00mg (力価) /kg 体重/日投与群で軟便や排糞量の減少、摂餌量及び飲水量の減少、体重増加抑制が認められ、試験途中で一般状態の悪化した2匹と流産の徴候を示した1匹を殺処分した。これらの所見は、より高用量を用いて実施された予備試験でも観察されており、ウサギに抗菌剤を経口投与した場合に通常認められている消化管影響を介した二次的作用によると考えられることから、催奇形性試験にウサギを用いるのは適切でないと考えられた」と修文をさせていただきます。

15 ページからの食品健康影響評価につきましては、前回の部会で、微生物学的 ADI を採用するという御了承いただいているところでございます。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。事務局からセフキノムについての説明がありましたが、今回、催奇形性試験の追加資料が提出されてきているということですね。これにつきまして、前回、御発言のありました寺本先生から、何か御説明、追加がありましたら、お願いしたいと思います。

○寺本専門委員 特にこれ以上追加することはないのですが、御説明のあった EMEA の評価書の中で、このようなウサギを催奇形性試験に用いるのは適切でないと記載されているという説明がありました。そうではなくて、EMEA の評価書の中では、単に催奇形性がないというだけのことで、最高用量が 1 mg/kg という低い用量だということについては、全く触れていないということだったものですから、このデータを評価するのかわからないのか、そのデータを直接見せていただいて、確認したという経緯でございます。

○三森座長 ありがとうございます。したがって、その結果として、寺本先生としては、評価書の 14 ページの 4 行目「ウサギに抗菌剤を経口投与した場合に通常認められる消化管影響を介した二次的作用によると考えられることから、催奇形性試験にウサギを用いるのは適切ではない」という文面をここに入れてきておりますが、ここについては、何か御意見ございますか。

○寺本専門委員 「通常認められる消化管影響を介した二次的作用によると考えられる」ということが、報告書の中に記載されておりました。

○三森座長 よろしいですか。抗菌剤の場合には、ウサギを使いますと、下痢を起こして、消化管障害を起こしやすい。今まででも毒性評価から除外することがあったかと思いますが、今回もそれ

を適用するというところでよろしいでしょうか。

よろしいということでしたら、前回の確認評価部会においては、事務局から次の点がポイントとして説明されておるわけですが、1 番目としては、慢性毒性／発がん性試験がないことから、安全係数 1,000 とするかどうかということですね。微生物学的 ADI の算出法については、VICH の算出方式を採用するという。この 2 点の評価方針について御検討、御確認をいただけたらと思いますが、この点についてよろしいでしょうか。安全係数は 1,000 とする。微生物学的 ADI については、16 ページに載っておりますが、VICH の算出式を採用するのが適切であるということでもよろしいですね。

そのようなことから行きますと、最終的には、微生物学的 ADI が毒性学的 ADI よりも低いということですので、ADI としては、微生物学的 ADI の 0.0014 mg/kg 体重/日をとるということになりますね。よろしければ、まとめさせていただきたいと思います。

寺本専門委員、どうぞ。

○寺本専門委員 16 ページの一番下の右端に「毒性学的 ADI (0.0025mg/kg 体重/日)」とありますが、1 つゼロが多くないですか。大丈夫ですか。同じページの 7 行目では、0.025mg/kg 体重/日となっています。

○三森座長 ゼロが 1 個多いので修正いたします。

○関谷課長補佐 済みません、ゼロが 1 つ多いです。

○三森座長 16 ページの一番下、38 行目は「毒性学的 ADI (0.025mg/kg 体重/日)」ですね。失礼いたしました。

ということで、微生物学的 ADI が低いということになりますので、そちらをとることになります。

それでは、まとめさせていただきたいと思います。

本確認評価部会におきまして、審議を行った結果、セフキノムの食品健康影響評価については、ADI として 0.0014mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられるということにさせていただきたいと思います。

それでは、こちらで資料 3 を基にいたしまして、報告書を作成させていただきたいと思いますが、事務局は作業をよろしく願いいたします。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。座長の御指示をいただきながら、事務局で評価書の内容を修正いたしまして、各専門委員の先生方に確認をさせていただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

評価書については、専門調査会に報告後、委員会に報告しまして、意見・情報の募集の手続きを

いたします。寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めてお諮りしたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 引き続きまして、次の資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 次は、資料4「イミドカルブ」になります。

こちらの件につきましては、今回初めて御審議いただくものでございます。資料4の1ページを御覧いただければと思います。

イミドカルブにつきましては「1. 用途」は、寄生虫駆除剤です。

「2. 有効成分の一般名」は、イミドカルブです。

化学名、分子式、分子量、構造式等は、ここに記載のとおりとなっております。

「7. 使用目的及び使用状況等」です。イミドカルブは、抗原虫活性を持つカルバニリド誘導体で、海外では、牛、馬、羊及びイヌのバベシア症及びアナプラズマ症を含む原虫症の治療に20年以上使われております。

一般的にニプロピオン酸塩として投与されます。馬、牛、羊にこの用量で皮下あるいは筋肉内投与することとされております。馬では、72時間間隔で4用量まで与えることができるが、2回目の投与は2週間後であるということとされています。

なお、わが国においては、イミドカルブを含有する動物用医薬品は承認されておられません。

イミドカルブにつきましては、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されているものでございます。

続きまして「II. 安全性に係る知見の概要」ということで、2ページの4行目から記載がございました。

この評価書は、JECFA、EMEA、オーストラリアのAPVMA、NRAの資料を基に、毒性等に関する主な知見を整理したものでございます。

今回の評価書は、修文がかなり多くて、非常に読みづらくなっております。大変申し訳ございません。

1. 吸収、分布、代謝、排泄試験です。

まず、29行目に飛びますが、マウスを用いて尾静脈注射投与で¹⁴C-イミドカルブを投与しまして、投与量の37%が2時間以内に尿中に排泄されています。尿中の放射活性のうち95%は未変化体であったとされております。投与3.5時間後でマウスを殺処分したときには、投与量の29%が肝臓に、6.8%が腎臓に認められております。また、これらの臓器の放射活性の90%以上は未変化体のイミドカルブであったとしております。

(2) ラットです。

同様に ^{14}C - 標識イミドカルブの経口投与試験です。イミドカルブは消化管からの吸収が悪いとされており、生物学的利用率が計算できなかったという結果が出ております。

3 ページ (3) イヌおよびサルです。

これは連日経口投与の試験でございます。最終投与 24 時間後の筋肉及び脳の残留は検出できなかったとされており、肝臓及び腎臓には相当量の残留が認められたとされており、

18 行目「(4) 羊」です。

羊でも同様に ^{14}C - 標識イミドカルブの筋肉内投与が行われております。投与 32 日後でもほとんどの組織で検出されておまして、尿、胆汁、肝臓及び腎臓でイミドカルブの代謝物は認められておりません。

更に羊を用いまして、イミドカルブの 7 日間間隔での 2 回筋肉内投与試験が実施されております。

腎臓中の残留量、肝臓中の残留量はここに記載されているとおりの濃度でございます。筋肉内の残留量は、最終投与 7 日後で $1,100\sim 1,200\ \mu\text{g/kg}$ の範囲、28 日後では $100\sim 400\ \mu\text{g/kg}$ まで減少しております。注射部位の筋肉中の残留量は、正常の筋肉より高かったが、肝臓及び腎臓より低かったとされており、

38 行目に、泌乳期間の羊を用いたニプロピオン酸イミドカルブの筋肉内投与試験が実施されております。

4 ページに移りますが、投与 4 時間及び 6 時間後に採取された乳のイミドカルブ残留量は、それぞれ $4,500$ 及び $5,300\ \mu\text{g/kg}$ だったとされており、24 時間後の平均残留量は、 $5,600\ \mu\text{g/kg}$ で、投与 32 日後の乳には検出されなかったということです。

更に羊を用いた大腿部筋肉内投与試験が実施されております。

肝臓中あるいは腎臓中には、それぞれここに記載されている濃度で残留が認められております。筋肉の平均残留量は、投与 15 日後から 30 日後に 28 から $26\ \mu\text{g/kg}$ 、注射部位では 87 から $47\ \mu\text{g/kg}$ に減少しております。投与 60 日後では、筋肉、注射部位及び皮下脂肪の残留量は全て定量限界値以下に減少しております。

18 行目「(5) 牛」です。

こちらは牛を用いまして、やはり ^{14}C - ニプロピオン酸イミドカルブを単回皮下投与しております。

投与 1 時間後に、血中の C_{max} が $1,300\ \mu\text{g/kg}$ に達し、4 時間同程度の濃度が継続したとされており、放射活性の $72\sim 91\%$ は、血漿タンパクに結合していたということで、排泄は非常に遅く、10 日で投与量の 53% が排泄物中に回収され、糞中に 38% 、尿中に 15% 排泄されているということです。肝臓では、投与 90 日後で平均 $2,200\ \mu\text{g/kg}$ が残留していたとされており、

39 行目、牛を用いた試験です。こちらでも単回皮下投与でございます。

5 ページの 12 行目から、乳汁中の残留量が出ておりますが、最初の搾乳時には、乳中の平均残留量は $102 \mu\text{g/kg}$ 、最大残留量としては、2 回目の搾乳時で認められた $374 \mu\text{g/kg}$ 。投与後 12 回目の搾乳時には $31 \mu\text{g/kg}$ に減少しております。投与後最初の 3 日間の乳汁中の総残留量の 70~80% がイミドカルブ未変化体であったということになります。

17 行目、牛の単回筋肉内投与試験が行われております。

脂肪では、サンプルのほとんどが定量限界値付近または以下となっております。腎臓中の平均残留濃度、肝臓中につきましても、ここに記載のとおりとなっております。筋肉内の平均残留量は、投与 7 日後で $1,500$ から 28 日後には $500 \mu\text{g/kg}$ に減少しております。注射部位の残留量につきましても、投与 7 日後に $4,200$ から 28 日後には $1,700 \mu\text{g/kg}$ まで減少しております。

30 行目、泌乳牛を用いた注射投与試験が行われております。こちらは投与経路が注射投与ということしか判明しておりません。

乳中の残留量につきましては、初回投与 7 日後には定量限界以下になったとされております。

6 ページの 8 行目は、やはり牛を用いた単回皮下注射投与において、投与 90 日までの肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪の残留物は未変化体のイミドカルブであったとされております。

以上です。

○三森座長 事務局から、イミドカルブについての吸収、分布、代謝、排泄までの説明がされましたが、ここまでにいかがでしょうか。

頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 吸収、分布、代謝、排泄試験の箇所もかなり修文いたしました。主な修文の目的は、文の構成の変更です。JECFA のコメントというのは、実験事実の後に、論文でいう議論のような形で記載されていたのですが、この評価書（案）では先頭に来ていたものですから、理解しにくくなっています。

また、そのコメントの根拠になっている実験結果につきましては、この評価書（案）では、後に記載されており、JECFA のコメントはあえてここで記載する必要はないだろうと判断して、削除いたしました。

この物質につきましては、いずれの動物種でもあまり代謝は受けないようであり、大部分が未変化体のまま排泄されます。また、残留性につきましては、これもいずれの動物種でも、特に肝臓と腎臓でかなり長期間にわたって残留するというデータが示されています。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。代謝を受けにくい、親化合物がほとんどで、また残留性は

肝臓、腎臓にかなりあるということですね。

よろしいでしょうか。何かほかに御質問がございましたらお願いいたします。

なければ、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 次は、毒性試験から薬力学試験まで御説明いたします。

まず、6ページの15行目です。急性毒性試験がマウス、ラットで行われております。

ニプロピオン酸イミドカルブの経口投与におけるLD₅₀は、イミドカルブとしてマウスで646～723mg/kg体重、ラットで454～1,251mg/kg体重となっております。

急性毒性の症状としましては、抗コリンエステラーゼ活性に関連して見られる変化と概ね一致しているということで、嗜眠、流涎、流涙、運動失調、振戦及び痙攣であったとされております。

続きまして、23行目「3. 亜急性毒性試験」です。

90日間亜急性毒性試験がラットで行われております。

Wistarラットを用いまして、二塩酸イミドカルブの3か月間経口投与が行われております。

最高用量投与群のラットは、全て死亡しております。125及び250mg/kg体重/日投与群の肝臓に混濁腫脹が認められたが、病理組織学的検査はなされなかった。この試験について、EMEAでは、NOELは設定できなかつたとしております。

33行目ですが、ラットを用いまして、ニプロピオン酸イミドカルブの90日間混餌投与が実施されております。

雌雄の高用量投与群で体重増加量の減少が認められております。また、高用量投与群の脳におけるアセチルコリンエステラーゼ活性への投与による影響はなかつたとされております。高用量投与群雄1匹及び雌4匹について肝臓の毛細胆管における軽度の胆汁うっ滞が認められたとされております。JECFA及びEMEAでは、高用量投与群での体重増加量の減少及び肝臓毒性に基づきまして、NOELを雄で75、雌で101mg/kg体重/日としております。

6行目ですが、90日間亜急性毒性試験でイヌを用いております。

ビーグル犬を用いて、ニプロピオン酸イミドカルブの90日間経口投与試験が実施されております。

80mg/kg体重/日投与群では、雄の全例及び雌4例のうち2例が死亡または安楽死処置されております。毒性症状は、横臥、流涎、筋線維束性攣縮、運動失調及び開張脚弱（splayed legs）でありました。80mg/kg体重/日投与群では、好酸球増多症も観察されております。20mg/kg体重/日投与群においても、軽度ではありますが、同様の変化が観察されております。また、80mg/kg体重/日投与群では、腎臓、甲状腺及び副腎の重量が増加しております。病理組織学的に、腎臓ではヘンレ係蹄の太い部分及び遠位尿管に脂肪化が認められております。20mg/kg体重/日投与群にお

いても、軽度ではありますが、肝臓に同様の変化が認められたとされておりまして、JECFA 及び EMEA では、NOEL を 5 mg/kg 体重/日であるとしております。

続きまして、25 行目「4. 慢性毒性及び発がん性試験」に移ります。

104 週間の慢性毒性／発がん性試験がラットで行われております。

Wistar ラットを用いまして、ニプロピオン酸イミドカルブの混餌投与が行われております。

試験終了まで生存したのは 9 例のみでございました。高用量群では、飲水量の増加あるいは雄に多尿が観察されております。

8 ページに移ります。JECFA と EMEA においては、NOEL は 15mg/kg 体重/日とされておりまして。また、高用量群において、雌の乳腺に多発性の線維腺腫及び雄の皮下に多発性の線維腫の発生頻度の増加が見られております。この投与量には過度の毒性があり、生存率が悪いということで、病理組織学的検査も不十分ということで、これらの所見の意義は疑わしいとされています。ただ、悪性腫瘍の有意な増加はなかったとされております。

「5. 生殖発生毒性試験」です。

まず、3 世代繁殖毒性試験をラットで行われておりまして、こちらでは、母動物で体重増加抑制が認められた。また、F₁及びF₂の生産児数が減少しております。JECFA では、NOAEL は 45mg/kg 体重/日としております。

24 行目、イヌを用いた繁殖毒性試験です。

こちらは、皮下投与による試験でございます。毒性の兆候は見られず、影響はなかったとされております。

31 行目、ラットを用いた発生毒性試験です。

こちらは、140 及び 760mg/kg 体重/日において、母動物の体重増加抑制が認められた。また、吸収胚数が増加したことから、JECFA では、母動物及び胎児に対する NOAEL は 47mg/kg 体重/日としております。催奇形性はなかったとされております。

40 行目から始まりますが、やはりラットを用いた妊娠 6～16 日の間の投与試験が行われておりまして、こちらも体重増加抑制等が認められております。

また、76 と 300mg/kg 体重/日投与群では、二分あるいは H 型胸骨分節を持つ胎児の頻度の増加が認められております。JECFA では、母動物あるいは胎児に対する NOAEL は、76 及び 19mg/kg 体重/日とされております。

10 ページに飛びます。

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) です。

これは強制経口投与を妊娠 6～18 日の間に行っております。60 及び 180mg/kg 体重/日で母動物

の毒性が観察されております。JECFA と EMEA では、NOAEL は 20mg/kg 体重/日であるとしております。

また、Dutch 種ウサギを用いた強制経口投与試験におきましては、NOAEL を設定するのは適切でないという結論とされております。

39 行目から、遺伝毒性試験があります。

11 ページからですが、JECFA と EMEA において評価された遺伝毒性試験を表 1 及び表 2 に示してあります。*in vitro* 試験におきましては、遺伝子突然変異は陰性の結果が得られております。ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 試験で、代謝活性化の下では倍数性を誘導しておりますが、異数性に関しては誘導しなかったとなっております。

in vivo に関しましては、マウス骨髄の小核誘導はなく、ラット骨髄細胞で染色体異常の誘導はなかったとされております。

これらの結果から、JECFA、EMEA では、イミドカルブに遺伝毒性はないと結論されております。

12 ページの 6 行目「7. その他」

(1) 薬力学的試験 (マウス、ネコ、イヌ) で、スクリーニング試験ということで実施されております。

まず、麻酔下のネコ及びイヌに二塩酸イミドカルブを静脈内投与したところ、部分的に抗コリンエステラーゼ活性によると思われる心臓血管及び神経筋への作用が観察されております。

また、ネコの眼にイミドカルブを滴下しても瞳孔に影響はなかったというデータもございます。

これらのデータから、抗コリンエステラーゼ作用について結論を引き出すことはできなかつたと JECFA と EMEA ではしております。

31 行目は、牛にイミドカルブを投与しておりますが、そのときの全血コリンエステラーゼ活性に有意な減少が認められたという結果です。これに関しましては、コリンエステラーゼ活性の減少は、臨床反応の強さとは相関しなかつたと結論しております。

39 行目 (3) ヒトにおける知見ということで、イミドカルブはヒトの医療に時折使用されてきたと考えられておりますが、その用量とか副作用に関しては、詳細が入手可能ではないということとされております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。事務局から、毒性試験、発がん性、生殖毒性、薬力学的試験までの説明がありましたが、まず、毒性試験からです。本日、御欠席の今井先生からコメントが入っているのですね。

○関谷課長補佐 はい、いただいております。

○三森座長 8ページの2～5行目までですが、乳腺の線維腺腫と皮下の線維腫の発生頻度が増えたという点については、何かコメントをいただいていますでしょうか。

○関谷課長補佐 この点につきましては、特にコメントはいただいております。

○三森座長 疑わしいということで、これは評価には適さないということですね。

○関谷課長補佐 JECFA と EMEA の評価書では、そのようにされております。

○三森座長 そこまでで何かコメントありますか。

○津田専門委員 今のところで、ここの不十分というのは、リミテッドという表現なのですね。簡単な直し方ですが「この投与量では毒性が強く、生存率が低く、病理組織学的検査が不十分であるために、これらの所見の意義は疑わしい」という表現ではいけませんか。

○三森座長 JECFA の報告を見ても、この評価に耐えられないという感じが出ていますね。

○津田専門委員 その方が、座長がおっしゃったこともよくわかる。少し語句を直してよろしいですか。細かいところですが、一番初めの急性毒性です。今まで、急性経口 LD₅₀ と言ってきましたので、これを「経口投与における」と直した理由が私にはわからないのです。今までどおり JECFA も acute oral LD₅₀ と記載していたのですが、急性経口 LD₅₀ で不都合はあったのでしょうか。

○関谷課長補佐 そのように訂正させていただければと思います。

○津田専門委員 似たようなことで、これは基の文章でよいと思うのですが、コリンエステラーゼ活性は、全部コリンエステラーゼであって、英文も generally consistent ですから、「一般的な抗コリンエステラーゼ活性と一致しており」でよいと思うのですが、なぜ「おおむね」なのでしょう。わざわざ「関連して見られる変化」と「おおむね」と直しているのですが、何か不都合があったのでしょうか。

○廣瀬委員 これは多分、縮瞳がなかったとか、そういうことではないですかね。私、評価書を見ていないですから、わかりませんが。

○津田専門委員 「The signs of acute toxicity were generally consistent with anticholinesterase activity and included lethargy, salivation, lacrimation, ataxia, tremors and convulsions.」なので。おおむねという文ではなくて、それを含んで一般的な症状である。おおむね違うものが入っている感じがありませんか。

○廣瀬委員 したがって、この症状がコリンエステラーゼ活性の低下によるのかどうか、はっきりしないのではないですか。

○津田専門委員 ただ、文章が「The signs of acute toxicity were generally consistent with anticholinesterase activity」なのです。

ということをもし先生がおっしゃるのでしたら、それで「であったが含まれていた」といえば文章とおりです。

○廣瀬委員 結局死ぬような状態ですから、こういう所見は見られると思うのですよ。

○関谷課長補佐 先生、この修文は今井先生から御指摘をいただいたので、今井先生にもお聞きして、修文させていただければと思います。

○三森座長 どうぞ。

○津田専門委員 言葉だけで申し訳ないのですが、開張脚弱 (Splayed legs) というのを聞いたことがないのですが、下ろしたときに開くものですので「開脚拡大」という普通の表現でよいですか。

○三森座長 どこですか。

○津田専門委員 90 日間の亜急性毒性試験の 12 行目です。「開張脚弱 (Splayed legs)」と記載してあるのですが、普通には開脚拡大ですね。

○三森座長 事務局、よいですか。

○関谷課長補佐 はい、そのように直させていただきます。

○津田専門委員 それから、NOAEL が 5 mg ですね。これ実は、EMEA の SUMMARY REPORT(1) では NOAEL なのです。EMEA の SUMMARY REPORT(2)は LOEL と記載してあるのです。私、ミスプリントだと思うのです。

○三森座長 どちらがですか。

○津田専門委員 勿論、LOEL を間違えているのですが、どうしますか。

○三森座長 明らかに間違いということがわかったら。

○津田専門委員 でも、読んでみると LOEL ともとれるのです。同じ文章なので、絶対とは言えないのですが。

○三森座長 何ページになりますか。

○津田専門委員 112 ページです。EMEA SUMMARY REPORT(2)の 8 項の下から 3 行目です。NOEL と記載してあるのです。したがって、引用するのはどうしましょう。ここだけ引用を切ってしまうとよいのではないですか。同じ文書ですからね。

○三森座長 JECFA では NOEL になっているのですね。

○津田専門委員 104 ページの同じ 8、下から 3 行目、同じ文章ですが NOEL なのですよ。

提案ですが、EMEA の SUMMARY REPORT(2)はなくても通じますから、この文献は切りませんか。

○三森座長 これは 2001 年にとっているのですね。111 ページは、EMEA の評価は 2001 年にしていますが、その前の 1 の方は、1998 年ですから、こちらが適切でしょうね。

○津田専門委員 文献を切ってしまうえばよいのですよ。ここで文献を切っておけば、別に。

○三森座長 2の方の文献を削除しましょう。NOELの5 mg/kgが大事になりますね。

○津田専門委員 済みません。これは少しお聞きしたいのですが、生殖発生でウサギのDutch種ウサギのデータが載っていますね。これ結局は、NON-GLPで、実験はinadequateであったのでNOAELの設定にはできなかったという文章は入れずに、全部切るのはだめですか。

○寺本専門委員 生殖はまだほかにもあるので、よいと思いますよ。

○三森座長 そこは寺本先生から、後で追加があるのですね。

○津田専門委員 それから、12ページの薬理の試験ですが、実はEMEAでは、ネコを使った瞳孔だけを見た限りは、コリンエステラーゼ活性は結論を出せなかったと記載してあるのですが、JECFAのコメントにはきちんと載せてあるのですね。

JECFAコメントの94ページを見てください。こちらを「一方」という意味で導入したらどうですか。一方、ヤギに12~24を与えると用量依存性にコリンエステラーゼの抑制があったし、子牛に与えても12~24、3.3mgでもって子牛にもあったということを入れておくと、前の方のコリンエステラーゼはきれいに重なるのではないのでしょうか。

○三森座長 事務局、わかりますか。94ページの第4パラグラフです。

○津田専門委員 5つ目です。

○三森座長 第5パラグラフです。

○津田専門委員 これを「一方で」と入れてください。

○三森座長 ヤギの12~24mg/kgでコリンエステラーゼ活性が抑制されていると記載していますね。そうすると、子牛は3.3ミリでも筋肉内投与で、全血のコリンエステラーゼ活性が起こったと記載してありますね。それを評価書12ページの17~19行目の後に入れた方がよろしいということです。

○関谷課長補佐 わかりました。

○津田専門委員 もう一つよいですか。

ここの寄生虫に対する作用部分について、ポリアミンだとか、記載しているので、多分削られたのではないかと思うのですが、こういう剤の性質を見るためには、どういう機序なんだろうかというのがあった方がよいと思います。農薬などの場合には、かなり前に記載しているので、もしここに記載するのがどうしても不適切だというのであれば、あえて削るのではなくて、前の方に持ってきて、一番先にここの前の使用目的、使用状況の項に、機序としてこのように考えられていると入れるかしてはどうでしょうか。せっかくですから、残したいのです。

○関谷課長補佐 そうしましたら、場所はまた御相談させていただいて、残すということにしたい

と思います。ありがとうございます。

○三森座長 ありがとうございます。

津田先生、今の毒性ですが、コリンエステラーゼ阻害は測っていないですね。コリンエステラーゼ阻害を見ているのは、例えば先ほどの7ページのイヌの90日は見ていないですね。

○津田専門委員 そうですね。

○三森座長 したがって、本来、毒性作用として、コリンエステラーゼ活性の阻害があるのであれば、ないということは、どこかに記載しておかないといけないのではないですか。

○津田専門委員 少し待ってください。

○三森座長 6ページの36行目からのものには、アセチルコリンエステラーゼの影響はなかったと記載してあるのですが、結局最終的なADI設定には、7ページの6行目からの90日間亜急性毒性試験イヌのデータがかなり重要になりますので、何か記載しておかなくてよろしいですか。コリンエステラーゼ活性の測定は実施されていないとか。

○津田専門委員 実施されていないと記載していないのです。

○三森座長 実施しているのですか。

○津田専門委員 実施しているのか、実施していないのわからないのです。

○三森座長 そうですね。これはJECFAとEMEAのもので詳細はわからない。これは記述できませんね。

○津田専門委員 はい。

○三森座長 津田先生から御指摘を受けた以外に、生殖発生毒性でいろいろ問題点があったかと思えますので、寺本先生、少しお願いできますか。

○寺本専門委員 生殖関係は、大幅に修文したのですが、大きくは項目を繁殖毒性試験と発生毒性試験と分けて整理をし直しました。

発生毒性試験は、従来は催奇形性試験としていたのですが、ここで発生毒性とした方がよいのか、従来どおり催奇形性試験にした方がよいのか、よくわかりません。

作業としては、JECFAとEMEAの内容が重複して記載されていたので、まず、JECFAを中心にして整理をし直したものです。したがって、事務局で参照をJECFAのとEMEAと両方記載できるかと思うので、確認していただけるとありがたいです。

○関谷課長補佐 試験の重複と参照について、確認させていただきます。

○寺本専門委員 済みません。

あと、先ほど津田先生から、10ページの20行から、ウサギの発生毒性試験で、②としてDutch種ウサギを削除したらどうかという御意見ですが、これはずっと読んでいくと、後の方で、どうや

らウサギの試験をやるのにイヌと同じ飼育室でかっていたと思われるようなことが出てくるので、それで評価には使えないだろうということにしているので、先生がおっしゃるように削除してもよいかと思います。

実は9ページの16～21行にかけて、SDラットを用いた繁殖試験のことが記載されているのですが、これも20行目で括弧して、温度制御の失敗で試験が途中で終了し、試験が成り立っていないということなので、こちらはばっさり削除したのですが、ウサギの方は迷いました。

そういう意味では、同じ扱いにしてもよいかと思います。評価に値しなければ、削除してもよいと思います。したがって、ウサギの項目は、①、②としましたが、①も取っていただいて、最初のNZのデータだけを記載していくということでもよろしいと思います。

○三森座長 津田先生、寺本先生から、10ページの20～29行目のDutch種ウサギでの発生毒性試験は不適切なので、削除しましょうということですので、削除させていただいて、10ページの8行目から始まるニュージーランドホワイト種のウサギの試験1つということです。①という記号も外していただいて、ニュージーランドホワイト種のウサギの試験だけがここに載るということになりましたが、よろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 それでは、次は遺伝毒性試験ですが、能美先生、ここはいかがでしょう。

○能美専門委員 大きな問題はないと思います。基本的に、*in vivo* で小核試験とか、細胞遺伝学的試験が行われ、いずれも陰性の結果になっておりますので、陽性が出ておるのは、*in vitro* ですが、*in vivo* でその結果を打ち消すという結果が出ておりますので、文章としては、これでよいのではないかと思います。

11ページの9行目に「3）全用量で小核の発生率の増加はなかった。しかし、ポリープ状の細胞の増加が1濃度で認められた」とありますが「ポリープ状の細胞」というのがどういう意味なのか、少し判断に苦しむところですが、全体の評価そのものに影響するものではないので、これはこのまま置いておいてもよいと思います。いかがでしょうか。

○三森座長 よろしいですか。ポリープ状の細胞というのは、何なのですかね。

○能美専門委員 私も少しこれがよくわからなかったのですよ。

○三森座長 こういう言葉が入っていても、学術上からもよろしいですか。

○能美専門委員 もし削除しておいても、全体の評価には関わりないと思いますので、抜いておいた方がよいかもしれないですね。

○三森座長 では、3）は削除しましょうか。

○能美専門委員 そうですね。

○関谷課長補佐 削除させていただきます。

○三森座長 あと、薬力学的な試験がありますが、これは先ほど津田先生から御指摘いただきましたので、そのとおりに事務局で修正していただくということになりますが、今までのところで、なにかありますか。どうぞ。

○寺本専門委員 生殖発生毒性関係で、少し言い忘れました。

NOAEL ですが、JECFA、EMEA の評価書は勿論 NOEL と記載されているのを、私は全部 NOAEL と示したので、ほかとの整合性がとれなくなっています。

○三森座長 事務局、どうしますか。NOAEL に読み替えましょうか。

○関谷課長補佐 もしもそれで差し支えないのであれば、ほかを NOAEL に。

○三森座長 JECFA は NOEL で薬理学的な作用も含めて、有害作用としていますので NOEL を使っていますが、本確認評価部会としては、読み替えるということですね。よろしいですか。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 では、そのようにさせていただきます。整合性を合わせてください。

○関谷課長補佐 そうしましたら、JECFA とか EMEA では、NOAEL はというふうに変えてしまっていてよろしいということですか。

○三森座長 EMEA はもともと NOAEL で評価していると思います。JECFA は、動物薬については NOEL で評価していると思います。

○関谷課長補佐 NOEL と記載してありますが、読み替えてしまって、記載を変えてしまってよいということですね。わかりました。

○三森座長 ほかほかごさいませんでしょうか。なければ、13 ページの食品健康影響評価に入ります。事務局、説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、13 ページの 4 行目から「Ⅲ. 食品健康影響評価」になります。

まず、ADI の設定についてということで、イミドカルブについては、遺伝毒性、発がん性を示さないと考えられることから、ADI を設定することは可能であるとしております。

EMEA 及び JECFA では、イヌを用いた 90 日亜急性毒性試験での NOAEL 5 mg/kg 体重/日から ADI 0 ~ 10 μ g/kg 体重/日が設定されております。この試験では、イミドカルブによる影響が疑われる赤血球及び脳のアセチルコリンエステラーゼ活性や神経毒性などに関して、血液生化学的及び病理学的データが欠如している。あるいは発がん性に関するデータが少ないということを補うということで、追加の 5 を安全係数にかけておまして、500 を用いております。

一方、オーストラリアの APVMA、NRA では、同様のイヌの 90 日間亜急性毒性試験の NOAEL を採用しておりますが、安全係数は 100 を適用して、ADI は 0.05 としております。

14 ページに移らせていただきます。

13 行目ですが、毒性学的試験において、最も低い用量で投与の影響が認められたと考えられる指標は、JECFA と同様に、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験で得られた NOAEL 5 mg/kg 体重/日であるとしております。

安全係数については、種差 10、個体差 10 に、発がん性試験が必ずしも十分でない、コリンエステラーゼ阻害作用に関するデータが不十分ということで、追加の安全係数 10 を適用して、安全係数を 1,000 とすることが望ましいと考えられるとしております。

このことから、残留基準を設定するに当たっての ADI としては、NOAEL 5 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を適用した 0.005 mg/kg 体重/日と設定するのが適当であると考えております。

以上より、ADI としては、イミドカルブ 0.005 mg/kg 体重/日。

暴露量については、当該評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとしております。

以上です。

○三森座長 事務局から説明がありましたが、JECFA、EMEA は、赤血球と脳アセチルコリンエステラーゼのデータがないということと、病理学的なデータが欠如しているということから、安全係数として 500 をかけているということです。

オーストラリアは 100 をかけているということで、各行政機関で安全係数のかけ方が違うわけですが、事務局からは、14 ページに記載してありますように、ポイントとして、遺伝毒性、発がん性については遺伝毒性はないということになり、発がん性については、データの信頼性がないということでわかりません。しかし、イヌの 90 日反復投与毒性試験の NOAEL 5 mg/kg はよろしいのではないかということです。ただし、コリンエステラーゼ活性抑制がこの剤にはあるが、データがないということを経験しなければならぬ。

そのようなことから、1,000 をかけたかどうかということでございますが、ここまでに、御質問、コメントなどありましたらお願いいたします。

○津田専門委員 このデータがないということで、もう 10 倍かけるのはよいのですが、先ほど座長がおっしゃったことで、記載の仕方だけですが、根拠となっている 7 ページのイヌの 5 ミリのところに、やはり一言、コリンエステラーゼ抑制に関する情報は与えられていないというのを記載しておいて、後ろでないのと言う方がよいかなと思いました。本文にそのように入っていますのでね。

○三森座長 事務局、よろしいですか。7 ページの 6 行目からの 90 日間亜急性毒性試験、イヌのところに、コリンエステラーゼ活性についての測定データがない。

○津田専門委員 データではなくて、情報です。インフォメーションです。こういう表現です。There was no information concerning potential anticholinesterase effect in dogs なのですよ。

○三森座長 情報がないということに記載した上で 14 ページに行けば、整合性がとれるということですので、そういたしましょう。大きなところだと思いますね。

○関谷課長補佐 わかりました。ありがとうございます。

○三森座長 それと発がん性試験が実施されていますが、どの動物のどこを検索したのかが明確ではないですね。これは使えませんので、安全係数はやはり上げざるを得ないということですので、以上の2点から、安全係数は1,000を適用せざるを得ないということでもよろしいでしょうか。御異論がなければ、そういう形にさせていただきたいと思います。

それでは、まとめさせていただきたいと思います。

本確認評価部会において審議を行った結果、イミドカルブの食品健康影響評価については、ADIとして0.005mg/kg体重/日を採用することが適当であると考えられるということでもよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。それでは、この審議結果を基にいたしまして、報告書を作成させていただきたいと思います。事務局は作業をよろしく願いいたします。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。本日、御意見をいただいた内容につきまして、座長の御指示をいただきながら、事務局で評価書の内容を修正いたしまして、各専門委員の先生方に御確認させていただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

評価書につきましては、専門調査会に報告後、委員会に報告をして、意見・情報の募集の手続きをいたします。寄せられた意見への対応に当たっては、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、改めてお諮りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 そのほか、何かございますか。事務局からありましたら、お願いいたします。

○関谷課長補佐 特にございませませんが、今日はこの後、専門調査会で御審議をお願いすることになりますので、開始予定が15時30分となっております。少し時間が開くのですが、よろしく願いいたしたいと思います。

○三森座長 それでは、3時7分ぐらいで少し時間がございますが、次の調査会が3時半からというところでございますので、よろしく願いいたします。

それでは、閉会させていただきます。ありがとうございます。