

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 13 回会合議事録

1. 日時 平成 21 年 7 月 29 日（水） 13:58～15:30

2. 場所 食品安全委員会 22 階 中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（フルベンダゾール）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)

三森座長、今井専門委員、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)

小泉委員長、廣瀬委員、見上委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐、

田中評価専門官、福永評価専門官、井上係長

5. 配布資料

資料1 (案) 動物用医薬品評価書 フルベンダゾール

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 少し早いですが、皆様お集まりのようですので、ただいまから第 13 回「動物用医薬品専門調査会確認評価部会」を開催したいと思います。

本日は井上専門委員が御欠席でございまして、6 名の専門委員が御出席です。

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 13 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ひます。

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 配付資料の確認をしていただく前に、事務局から報告させていただきたいと思ひます。

食品安全委員会の本間委員が任期満了に伴いまして退任され、後任として、本日は御欠席ですが、村田容常委員が就任しておりますので、お知らせいたします。

7月1日付けで小泉委員が委員長に就任されておりますので、お知らせいたします。一言お願いいたします。

○小泉委員長 7月1日から委員長の重責を担うことになりました。皆様の御協力、本当にありがとうございます。今後ともよろしくをお願いいたします。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

それから、委員長代理には見上委員が就任されております。

○見上委員 7月9日に委員長代理を仰せつかりました。委員長をフルサポートしていきたいと思ひます。よろしくお願ひします。

○関谷課長補佐 それから、事務局の方で7月24日付けの人事異動がございまして、評価調整官が猿田から前田に代わっております。少し遅れているようですが、また御紹介させていただきたいと思ひます。

それでは、資料等の確認ということで、本日の議事に関しましては「(1) 動物用医薬品 (フルベンダゾール) に係る食品健康影響評価について」になります。

2つ目として「(2) その他」ということです。

まず本日の資料につきましては、議事次第、専門委員名簿、座席表。

資料としては「(案) 動物用医薬品評価書 フルベンダゾール」。

参考資料として1つ束がありまして、もう一つ、薄いフルベンダゾールの追加資料というものを机の上に置かせていただいております。

不足の資料等ございますか。よろしいでしょうか。

資料等の確認については、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。「(1) 動物用医薬品 (フルベンダゾール) に係る食品健康影響評価について」です。

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、資料1を御覧ください。

まず 3 ページに「審議の経緯」が載っております。これはポジティブリスト制度導入に伴いまして、暫定基準がつけられているものでございます。2009 年 3 月 24 日に厚生労働大臣から残留基準の設定に係る食品健康影響評価についての評価要請がきまして、3 月 26 日の親委員会で説明がありまして、本日の確認評価部会で、基本的に国際機関の評価書等を基に御審議をいただくことになっております。

続きまして、6 ページに「I. 評価対象動物用医薬品の概要」について書いております。

「1. 用途」としましては、寄生虫駆除剤です。

「2. 有効成分の一般名」として、フルベンダゾール。

「3. 化学名」「4. 分子式」「5. 分子量」「6. 構造式」等は、ここに記載のとおりでございます。

本剤はベンズイミダゾール系に属し、豚と家禽の消化管寄生虫に対し活性を有する駆虫薬で、メベンダゾールのフルオロ類縁体でありメベンダゾールとよく似た特性を有するとされております。

国内では、イヌ、豚、馬等に承認がされておりますが、ヒト用医薬品としての承認はございません。

海外では豚、鶏、七面鳥及び狩猟鳥にペースト剤等の剤形のものが投与されておりヒト用の駆虫薬としても使用されるということでございます。

国内で承認されているフルベンダゾールの動物用医薬品で、食用動物を適用対象としているものの一覧表を表 1 に記載しております。

「II. 安全性に係る知見の概要」に移ります。本評価書は JECFA のレポート、EMA のレポート、既に平成 7 年に厚生省が評価をしておりますので、それも参考に評価書を作成しております。

「1. 薬物動態試験（吸収・分布・代謝・排泄・残留）」ということです。

(1) に全体的なことが書いてありますが、すべての動物種で、投与量の 50 % を超える量が未変化体のままで糞中に排泄されるということで、生物学的利用率は低いといったものでございます。吸収されたフルベンダゾールは、迅速に代謝されるため、血中及び尿中には未変化体の濃度が非常に低いという性質を持っております。したがって、尿中では代謝物が検出されることとなります。主要な代謝経路としては、ケトン基の還元またはカルバミン酸部分の加水分解の 2 種類がすべての動物で同様であったという全体的な動態を示しております。

続いて、各動物での薬物動態試験がありますが、今、申し上げたような内容が確認されていることとなります。

(2) は、8 ページで皮下投与の試験も行われておりますが、皮下投与でも血漿中濃度は非常に低いということで、皮下投与でも注射部位からの吸収は非常に遅いと考えられたとされております。

8 行目からラットの試験がされていますが、やはり先ほど申し上げたように、血中、血漿中のフルベンダゾールの濃度は非常に低いということ。あるいは臓器中の総放射活性についても低いという結果が出ております。

18 行目からの試験で、ラットにおいても、主にカルバミン酸加水分解とケトン還元のグルクロン酸抱合体が確認されております。

8 ページの 27 行目からイヌの薬物動態試験がされておりますが、こちらも尿中では放射活性は代謝物によるもので、糞中では未変化体ということで、こちらでは腸肝循環を経ていることが示されております。

イヌで幾つか試験されており、8 ページの下からは筋肉内注射の単回及び 2 日間連続投与ということで、筋肉内注射では 3 相性の血漿中濃度-時間曲線が認められたということでございます。

15 行目からは、豚の動態が標識化合物で確認されておりますが、こちらでは主要な代謝経路はやはりカルバミン酸加水分解及びケトン還元ということでもあります。

代謝試験として、31 行目からラット及びイヌで行われておりますが、これも先ほどの代謝物が確認されております。また、比較的マイナーではございますが、代謝の過程でメチル化が見られたということも示されております。

代謝経路につきましては、図 1 に示したとおりでございます。

続いて、10 ページ「(6) 代謝試験 (鶏、七面鳥及び豚)」が行われております。ケトン還元で代謝されたものに関しては R38758、カルバミン酸の加水分解によるものは R35475 という記載にしております。その他にも幾つかあって、また更に抱合が起こるという代謝経路をとっております。

鶏と七面鳥においては、ケトン還元がメインであり、豚においては、カルバミン酸の加水分解が主要であったということが書いてあります。

10 ページの 36 行目から「(7) 残留試験 (鶏)」ですが、7 日間の連続混餌投与ということでされております。

11 ページの 1 行目ですが、連続投与ですので、約 90 %が毎日排泄物に排泄され、生体内蓄積は見られないということで、あまり吸収されず、残留性も低いというデータになっております。

6 行目から記載がありますが、親化合物のフルベンダゾールは肝臓及び腎臓中では 3 %未満、5 行目には大網脂肪中残留物の 60 %あるいは皮膚/脂肪混合物中には残留物の 35 %ということで、脂肪では未変化体が多いという結果になっております。肝臓、腎臓等では少ないのですが、代謝物がそれぞれこのパーセント見られたという結果でございます。

16 行目から卵中のフルベンダゾールについて残留試験が行われております。一方、卵では主要残留成分は親化合物、未変化体のフルベンダゾールだということで、総残留の 40 %を占めているこ

とが示されております。

23 行目から産卵鶏を用いて、それぞれ最終投与直後では検出されているものの、その後、定量限界未満ということになります。肝臓、腎臓、筋肉中は残留性が低いという結論になっています。また、卵中では 11 日後まで 13 µg/kg ということで、13 ppb 程度は見られたという結果になっています。

11 ページの 33 行目から七面鳥の残留試験ということで、同様に 7 日間の混餌投与がされております。

結果につきましては、12 ページにありますが、平均残留濃度のそれぞれについて、ここに書いてあるような結果になっています。七面鳥の場合は R38758 の方が多いということで、平均の残留濃度がここに示されております。また、同時点での R35475 の方は肝臓及び腎臓でわずかに検出されております。

また 12 行目からキジを用いた残留試験もされております。6 時間後あるいは最終投与 1 日後に分析をされておりますが、すべての組織で迅速に消失するといった結果になっております。

23 行目からは、豚を用いた 5 日間混餌投与による残留試験でございます。まず未変化体のフルベンダゾールは非常に少なく、肝臓中の総放射残留物の約 1 %あるいは腎臓中の 1.7~2.6 %になっております。また、筋肉及び脂肪中ではそれぞれ 11.5 %あるいは 29 %ということで、やはり脂肪中で高いということになっております。

代謝物に関しましては R35475、カルバミン酸のものですが、これが主要成分であったということがわかっております。

また、R45198 も少し検出されているという結論になっています。

続いて 13 ページに移りますが、13 ページの 4 行目から 7 行目は中身がないので、削除させていただければと思います。結局、結果が出なかったということです。あと、ほかの試験で出た結果をまとめたような内容ですので、4 行目から 7 行目は削除させていただければと思います。

9 行目、子豚での単回投与試験等がされておりますが、やはり先ほどから御説明いたしました内容を示しております。

22 行目から書いておりますが、ここで頭金先生から御指摘を受けておまして、まだ御説明していないのですが、14 ページに「(13) 残留マーカーについて」というところがあるのですが、実際に豚の残留試験では、未変化体以上に R35475 の代謝物が検出されておまして、これを残留マーカーにするということが EMEA で評価されています。そういう観点からいきますと、牛の残留データや次に出てくる馬の残留データというのは未変化体のみを分析していますので、疑問が残るという御指摘でございます。

この点についても後ほど御議論いただければと思います。とりあえず牛の残留試験については、13 ページの 31 行目から記載がございますが、これは未変化体、フルベンダゾールだけを検査しております。乳汁中には移行しない、あるいは血中でもあまり吸収されていないということで、残留性は少ないという結果になっております。

14 ページの 4 行目から、5 日間連続の強制経口投与ということですが、フルベンダゾールは、肝臓、腎臓、心臓、筋肉については投与終了 3 日後以降、小腸は 5 日後以降、胆汁では 10 日後以降に検出限界未満になっております。

11 行目からですが、馬の残留試験も行われております。こちらは最終投与 1 日後で肝臓のみから検出されておりますが、3 日後以降では検出限界未満であったという結果になっております。

14 ページの 18 行目から、先ほど少し触れました「(13) 残留マーカについて」です。これは EMEA での結論なのですが、JECFA では豚及び鶏についてフルベンダゾール、未変化体を残留マーカとしておりますが、EMEA に関しては、最初は JECFA のものを採用して親化合物で設定をしていたのですが、見直しのときに豚の残留試験、残留消失に関する知見等から、フルベンダゾールの残留物に占める割合が比較的少ないということで、先ほど出てきました代謝物の R35475 と未変化体のフルベンダゾールの合計とするという変更をしております。

家禽に関しましては、先ほど出てきましたように、R35475 は主要な残留物ではないのですが、鶏及び豚の組織で同じ残留マーカとすることが望ましいとされたということで、EMEA では鶏も R35475 の未変化体の合計ということで、残留マーカを設定しております。

一方、鶏卵については、先ほど出てきましたように親化合物がマーカとなるということで、鶏卵ではフルベンダゾールがマーカとされているということになります。

32 行目からは、同じく頭金先生からの御指摘でございます。(6) ですので 10 ページに戻っていただければと思いますが、10 ページの 24 行目からで、鶏及び七面鳥における主要代謝経路は methyl[5-[(fluorophenyl)hydroxymethyl]-1 H-benzimidazole-2-yl]carbamate へのケトン還元であったということで、これが R38758 という代謝物ですが、EMEA の残留マーカの結論というのは、豚と一緒にするというので、R38758 ではなくて、豚の主要なもの R35475 でマーカとするという結論であります。そこが矛盾していて、理由が不明であるという御指摘をいただいております。この点に関しても、御議論いただければと思います。

薬物動態、残留試験までは以上です。

○三森座長 ただいま事務局から、薬物動態試験と残留試験についての説明がございましたが、これらの試験につきまして、何かコメント、質問などがありましたら、お願いいたします。

まず 13 ページの 22 行目でしょうか、頭金先生からコメントが出されておりますが、このことに

ついてどういたしましょうか。今、事務局から説明がありましたので、皆さん御理解いただいたと思いますが、この点についてはどうするのかご議論いただきたく存じます。

それと 14 ページの 32 行目です。豚の残留マーカ―を鶏に使っていることについてですが、どうしますか。

○関谷課長補佐 事務局から補足をさせていただきます。

EMEA でこういう取扱いをしている理由は定かではないのですが、想像するところでは、分析法など検出する種類を統一しておいた方がよいというようなリスク管理上の話だと思っております。

先ほど御説明した残留試験の鶏の試験がありますが、11 ページの 1 行目ぐらいにありますが、鶏は生体内蓄積があまりないということで、残留性が非常に少ないということです。また、4 行目、5 行目辺りに最終投与 24 時間後で脂肪では未変化体が残留物の 60 % 及び 35 % 見られています。

一方、肝臓とか腎臓では総残留物の 3 % 未満しか親化合物はなかったと書いてありまして、代謝物が若干含まれていて、それぞれ R35475 が 7.9 % 及び 5.8 %、R38758 が 5.3 % 及び 1.4 % と代謝物が検出されているのですが、これもパーセントから言うと少ないということです。鶏の残留を見るとときに親化合物が脂肪では 60% 及び 35 % ですので、その辺を考慮して、フルベンダゾール、親化合物を見る必要はある。代謝物に関しては、必ずしも見なくてもよいというところとあれですが、そういう考えで、ただ、豚と統一しておく方が管理上よいのではないかとということで、家禽の残留マーカ―を豚と一緒にしたのではないかと。これは勝手な想像ではあるのですが、そのように考えております。

一方、10 ページの代謝試験で、鶏及び七面鳥における主要代謝経路は確かにケトン還元、R38758 なので、経路的に主要なのはこちらの R38758 だと思うのですが、先ほどお示ししたように、検出はされるが、量的に少ないということで、必ずしもメインの R38758 を追わなくてもよいというようにことかと思えます。以上から事実として、例えば EMEA での取扱いはここで書いておきまして、ただし、代謝試験とか残留試験ではこういう結果だったということがわかるように文章を補足するということで対応してはいかかと思っております。

○三森座長 今、事務局から提案がありましたが、あくまでも残留試験は MRL 設定に関連することですので、リスク管理機関で設定するということになりまして、ここでは 14 ページの 18 行目からある「(13) 残留マーカ―について」で、JECFA と EMEA が異なる残留マーカ―を使っているということを書いた上で、その後の 31 行目辺りから、本確認評価部会としてはこれこれしかじかであるというコメントを付けておいたらよろしいのではないのでしょうかという提案でございましたが、頭金先生いかがでしょうか。

○頭金専門委員 14 ページの私のコメントにつきましては、EMEA が残留マーカ―を選択した理

由がよく分からないということですが、おそらく管理上の問題で豚と鶏は同じ残留マーカ―を使った方がやりやすいからというような理由は想像していました。EMEA は実際にこれらの残留マーカ―を用いているのですから、当調査会としての意見をつけ加えていただいでいくということによろしいかと思ひます。

ただ、13 ページの未変化体のみを使ったデータをそれ以外の未変化体と代謝物を含めたデータと同系列で評価してよいかどうかということにつきましては、いかがでしょうか。マーカ―であれば、未変化体でもマーカ―になるということによろしいのでしょうか。

○三森座長 やはり国内で豚、馬、牛の回虫駆除に使われているわけですので、当然畜産物中に残留するわけですね。したがって、豚のみにおいては主要なメタボライトについても残留マーカ―にして、それ以外の牛と馬については、未変化体のみというのは片手落ちですので、先生のおっしゃるとおりだと思います。これだけでは残留マーカ―ということを確認にしていなわけですね。その辺の文章をこの確認評価部会に入れておくような形で、あとはリスク管理機関にお任せするという事ではないかと思ひます。

○頭金専門委員 わかりました。そういう考察をこの評価部会として行ったということを書きくわえていただいで、あとはリスク管理機関で判断していただくといいことで、了解いたしました。

○三森座長 かがでしょうか。よろしいですか。そのような形で対応させていただければと思ひます。

文章は頭金先生と事務局に考えていただきましょうか。

○関谷課長補佐 よろしくお願ひいたします。アドバイスをいただきながら、つくっていきなと思ひます。

○三森座長 13 ページの 22 行目と 14 ページの 32 行目については、頭金先生に事務局と一緒に文面をつくっていただいで、その後、また私たちにを見せていただくといいことにいたしましょうか。

○関谷課長補佐 案をつくりまして、先生方にメールで御確認いただくといいことにさせていただきますなと思ひます。

○頭金専門委員 了解いたしました。

○三森座長 よろしいですね。

どうぞ。

○津田専門委員 8 ページの 33 行目ですが「以上のことから、フルベンダゾールは腸肝循環を経ていることが示唆された」を、「また、フルベンダゾールは腸肝循環を受けていることが示唆された」に直してください。

○三森座長 事務局よろしいですか。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

○三森座長 そのほかはよろしいでしょうか。どうぞ。

○今井専門委員 1点タイプミスだけなのですが、14ページの13行目括弧の前後に「投与」が重なっていますので、後ろの投与を削除ということでお願いします。

○三森座長 事務局よろしいですね。「投与」がダブっています。

○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 残留試験までよろしいでしょうか。

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 引き続きまして、14ページの37行目から「2. 急性毒性試験」ということで、文章としては、眼球突出、筋弛緩というようなことが書いてありますが、結果として15ページに表2としてまとめられております。経口に関しまして、皮下も同様ですが、かなり高い用量でLD₅₀ということになっております。腹腔内投与に関しましては、こちらにあるような500 mg/kg bw、400 mg/kg bwといったLD₅₀になっておりますが、全体的には5,000 mg/kg bw以上と高い結果になっております。

15ページの8行目からは「3. 亜急性毒性試験」が行われております。

まず3ヶ月のラットの試験では、投与に起因する影響はないということで、この試験の最高用量の130 mg/kg 体重/日をNOAELとしております。

イヌの試験は、最終的にADI設定の根拠とされた試験です。これは強制経口投与2.5、10、40 mg/kg 体重/日を週に6日間ですが、3ヶ月間投与した試験です。

この試験では、10及び40 mg/kg 体重/日投与群において、すべての雄で前立腺の小型化及び精巢上体尾部にうっ血が見られています。

病理組織学的には、同じく10と40 mg/kg 体重/日の投与群で、前立腺の委縮性変化が見られたが、用量依存性はなかったとされています。また2.5 mg/kg 体重/日の雌あるいは10 mg/kg 体重/日の1例、40 mg/kg 体重/日の3例の雌で卵巣の閉鎖性変化が認められておまして、雌に子宮壁及び膣に委縮性の変化が観察されています。ただ、背景データによると、雌生殖器に見られた変化は、このイヌの年齢では正常範囲と考えられたという結論になっております。

この報告に引き続きまして、病理組織学スライドが2人の病理学者によって精査されたということが書かれておまして、これは雄の前立腺の線維化、委縮性変化に関してのさらなる検討をしたということなのですが、結論としては、これらの変化の因果関係について確実な証拠がないということで、10 mg/kg 体重/日以上でそういったものが認められているということですので、NOAELは2.5mg/kg 体重/日と設定されております。

これは EMEA、JECFA と同じ評価をしています。

16 ページの 21 行目から、鶏の 7 日間亜急性毒性試験としておりますが、これについては 7 日間の混餌投与による毒性試験ということで行われております。

こちらにつきましては、四角囲みで「事務局より」と書いてありますが、JECFA では 120 ppm 投与群において、中性脂肪及びリン脂質の増加及びコリンエステラーゼの低下が認められたということで、本文でいきますと 27 行目に中性脂肪及びリン脂質の有意な増加、**significant** と書いてありますが、その次に 28 行目から 29 行目にかけて、120 ppm 及び 180 ppm 投与群でコリンエステラーゼの低下が認められたということが書いてあります。32 行目は既に削除されていますが、JECFA では本試験の NOAEL を 120 ppm と設定しております。120 ppm で先ほどの事象が発生しているのに 120 ppm としているということで、四角囲みで事務局から御相談を事前にさせていただいております。

17 ページの 1 行目から 7 行目までは、先生方からお伺いした御意見です。

今井先生からは、これは鶏の試験ということで、通常の毒性パッケージの試験ではないということで、参考試験扱いが適当という御意見をいただいております。

津田先生からは、中世脂肪とリン脂質の増加は用量依存性がないので毒性と見なくてもよい。コリンエステラーゼの低下は肝障害を疑わせる血清タンパク量の減少や病理所見がないということで、これも毒性ととらなくてもよいと思いますという御意見をいただいております。

ここに関しましては、中性脂肪及びリン脂質の **significant** な増加と原文では書いてありまして、これを毒性影響ととらないときに、**significant** を「有意」と訳したらよいのか「顕著な」としたらよいのか、事務局の方でも頭を悩ませたところがございますので、その訳し方も含めて御審議をいただければと思います。

先に進ませさせていただきますと、17 ページの 10 行目には同じく豚の亜急性毒性試験がございます。これも「(参考試験)」と付けていただいておりますが、いわゆる飼養試験みたいなものですので、これも参考試験とするのが適当ではないかという御意見がございます。

豚で実施されておりますが、下痢は見られていますが、投与に起因するものではないと判断されたという簡単な記載になっております。

続きまして「4. 慢性毒性及び発がん性試験」でございます。

20 行目からマウス、ラットの発がん性試験でございます。まず混餌投与による最高用量 40 mg/kg 体重/日までで腫瘍発生率の増加はなかったということです。

26 行目からラットとマウスの試験で、それぞれ生存率が悪く十分な試験ではないということですが、いずれの試験にも発がん性は認められていないという結果になっております。

33 行目からマウスの別の試験がありますが、こちらにも投与群と対照群で良性、悪性腫瘍の総数等に差はなかったという結論でございます。

9 行目からラットの発がん性試験ですが、こちらに関しましては、やはり新生物の発生率に生物学的または統計学的な根拠は示されなかったということで、一部皮下腫瘍、腎の淡色化が観察されておりますが、発がん性自体はなかったという結論が書かれております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

事務局から急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、発がん性試験についての説明がありましたが、幾つか事務局から御議論いただきたい点が出ております。

まず 16 ページの 21 行目、7 日間の亜急性毒性試験の件ですが、この解釈の仕方について御議論いただきたいと思います。

17 ページの 1 行目に今井先生の御意見、4 行目から津田先生の御意見がございます。

これは鶏の試験で、従来の毒性パッケージの中ではないということで、参考試験程度に扱った方がよろしいということですが、

津田先生は、120 ppm で変動しました中性脂肪やリン脂質の増加については、用量相関性がない。コリンエステラーゼ阻害についても、肝毒性との関連性がないということで、毒性ととらなくてよいということでございますから、ここについて御議論いただけませんか。

今井先生、どうぞ。

○今井専門委員 まず参考試験扱いにするということにつきましては、三森先生からお話がありましたように、パッケージではないためということもございまして、あとこの試験の記載を残した方がよいという理由を 1 点述べさせていただきますと、他の動物種、すなわちラットあるいはイヌの試験で認められていない脾臓での病理組織学的検査結果なども記載されているので、あくまでも参考ではありますが、残した方がよいと考えた次第です。

あと 1 点事務局からございましたが、「有意」「顕著」という訳であります、少し違う観点からの意見ですが、津田先生が御指摘されていますように、120 ppm の中性脂肪及びリン脂質の増加でありまして、用量反応性がないことから、通常用量反応性のない文章については記載しないという手段もとられてきていますので「有意」「顕著」の議論はさておきまして「120 ppm 投与群における」から「有意あるいは顕著な増加」までの部分を削除したらいかがかと考えております。

以上です。

○三森座長 27 行目ですが、180 ppm では動いていないということですので、こういう文章は削除してよろしいのではないかとありますが、いかがでしょうか。JECFA の文章には、この文

章もそのまま載っているのですね。

○津田専門委員　そうです。

まず、**significant** というのを「有意」というか「顕著」というかということですが、事実を言っているところで顕著というのは、**subjective** な判断が入っているので、統計学的に有意だと思います。

例えば **significant** というものは、ステッドマンの医学辞典によりますと、明確に有意な（統計学においてある結果に関する信頼性またはその逆にそのような結果が偶然に起こり得る確率を示すこと、通常 5%）と書いてありますので、文学的な表現で **remarkable** などそういうものの意味があったというのとは違って、結果を結果として書いているときには「有意であった」と書いていただいた方がよいと思います。

それから、文章そのままを **JECFA** として記載するという観点に立てば残してもよいと思います。聞かれていることは、そこで一見毒性が発現しているにもかかわらず、それより 1 つ上を **NOEL** としているのはどうだということですが、これを普通の人を読めば、用量依存性がないということでわかると思います。

次に、コリンエステラーゼは有機リン剤ではないので、これは阻害ではなくて量の低下です。そうすると肝障害その他が考えられるのですが、それらしきものはないということで、**JECFA** はこう判断したということがわかるだろうと思います。

○三森座長　津田先生、今の 28 行目の 120 と 180 ppm でコリンエステラーゼの低下というのは、これを毒性とみなさないということですか。

○津田専門委員　**JECFA** は 120 ppm を **NOEL** にしたので、そのまま書いておけば構わないと思いました。

○三森座長　120 ppm でコリンエステラーゼの低下を毒性とみなさない理由は、何でしょうか。

○津田専門委員　ここで血液生化学的検査を行っていますね。

○三森座長　はい。

○津田専門委員　血液生化学的検査を実施しているということは、血清タンパクその他を測っているわけです。ここは動いていません。病理組織学的には何もありません。そういうことを考えると、たとえ統計学的に有意なものが多少出たとしても、それを毒性と考える必要はないだろうと思っています。

○三森座長　これはもともと寄生虫駆除剤です。したがって、コリンエステラーゼ阻害がある薬剤ではないので、薬効ではないということですか。

○津田専門委員　これは予測ですが、普通に考えて阻害ではないだろうから、もし起こったとすれ

ば偶発的に起こったのか、あるいは意味があるとすれば、ほかの変化に出てくるだろうと思います。

○三森座長 そうすると、32 行目までで、JECFA が NOAEL を 120 ppm と判定しているのですが、これはあくまでも記載しておいた方がよろしいということですか。

○津田専門委員 最初に言いましたが、JECFA,2.2.2.3 を引用している限り、もしここで特に異論がなければ、このとおり記載してよろしいと思います。ここで異論がある場合には、先ほど言ったように変えるかあるいは削る。

ただ、今井先生もおっしゃったように、鶏として、参考ではあるが、重要だという意味で挙げておくということであれば、それが特別異常でない限り、全部挙げておいて構わないのではないかと思いますのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 ただ、事務局から、今の 120 ppm からコリンエステラーゼの低下があるということについては、この値までが影響ととられるのではないのでしょうかということ。したがって、NOAEL は 60 ppm になってしまうのではないかという質問を受けているわけで、疑念があるわけです。したがって、例えば 21 行から 33 行は JECFA の評価文章であるが、本確認評価部会としてはこう考えたとするのか。

○津田専門委員 もし疑念があるのでしたら、一番下の本試験の NOAEL はこうであったというところを切ってしまうえばよいと思います。

○三森座長 32 行目のみ切って、その上までは参考試験ということですね。

○津田専門委員 そういうことです。

○三森座長 いかがでしょうか。ほかの先生方から御意見をいただきましたら、ありがたいです。

寺本先生、いかがですか。

○寺本専門委員 参考試験という扱いにするのであれば、NOAEL の評価には使わない方がよいと思いますので、一番下の結論を削除するというのであればよろしいかと思います。

○三森座長 頭金先生、いかがでしょうか。

○頭金専門委員 私も先ほどの寺本先生の意見に賛成いたします。

○三森座長 能美先生もよろしいでしょうか。

○能美専門委員 結構です。

○三森座長 事務局、ここは 32 行目を削除して、あとの文章は載せておく。21 行目には「(参考試験)」とする。

○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 先ほどの 28 行目の significant は、統計学的に有意なという意味なので「有意な増加」ということで、こういう場合はよかろうということ。

問題なのは、後の抗菌活性がないという 24 ページです。これは後にしましょうか。この場合も significant を使っていて、これをどうするかということがありますので、これは後にしましょう。

○関谷課長補佐 事務局の方でいろいろと迷いが出ているのは、24 ページにフルベンダゾールは significant な抗菌活性は持たないというところがありまして、その基となった記載が参考資料の束の下の数字でいくと 19 ページの EMEA の評価書の中で、13 というものがありますが、そこに「Flubendazole had no significant antimicrobial activity」となっていて、それを「顕著」に訳してよいかどうかというところが若干ありまして、基本的に事務局としては「顕著な」あるいは「有意な」と入れるよりは、ここでの意味は抗菌活性を持たないことを言いたいのだろうということで、特段訳さないとしてはいかがかと思ひまして修正をしたのですが、それでよろしいでしょうか。

○津田専門委員 よいと思います。その意味だと思います。統計学的など、生物学的な significant もあるので、それがなかったと言うことですから、ないと言って構わないと思います。

例えば practically insoluble と書いてあっても、日本語では溶けないとなっていますね。そういうやり方でよいと思います。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。前後の脈絡で判断はしてきているのですが、なかなかできにくいものがありまして、大変参考になりました。ありがとうございます。

○三森座長 どうぞ。

○今井専門委員 17 ページの 10 行目（4）です。豚の試験につきましても、参考試験扱いがよろしいのではないかというのは、理由として、やはりパッケージの試験ではないということで挙げさせていただきました。

ただ、今回、22 ページの生殖発生毒性試験についても、やはり鶏、キジ、豚の試験がありますが、寺本先生は、こちらはほかの試験で評価が十分できているので必要ないということで削除されています。

それを踏まえますと、17 ページ 10 行目の豚の試験につきましても、特段ほかの動物種と違った所見があるわけでもないですし、評価の参考になるとは思われないので、思い切って削除したかどうかと考えますが、いかがでしょうか。

○三森座長 鶏もですか。

○今井専門委員 鶏はほかに所見がございます。

○三森座長 それはそうですね。

どうぞ。

○寺本専門委員 生殖関係でコメントを書いたのは、また別の意味合いがあつて、こういうコメン

トを付けさせていただいたので、今の一般毒性とは少し意味合いが違うと思います。

○今井専門委員 わかりました。それでは、もともとの提案どおり残すという形でお願いいたします。

○三森座長 参考試験ということで、残すということにさせていただきます。

ほかになければ、発がん性試験まで終わりましたので、18ページの24行目から「5. 生殖発生毒性試験」の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 18ページの24行目から「5. 生殖発生毒性試験」が行われております。

1つ目が妊娠能試験ということで、単回強制経口投与しまして、無処置の雄と交配をして試験をしております。

これに関しましては、平均総産児数の減少が320 mg/kg 体重投与群で観察されたので、NOAELは、80 mg/kg 体重という結論がされております。

ここで寺本先生に修文をいただくにあたり、今日、追加で机の上に置かせていただいております参考資料ではなく、メーカーからの追加資料がございますが、下にページ番号が書いてありますが、3ページにフルベンダゾール 80 mg/kg 体重は差はなかったが、320 mg/kg 体重はわずかな減少が見られたということで p 値も出ております。JECFA でいきますと、30行目から32行目の文章です。寺本先生に修正していただいた文章ですと、平均産児数には差は認められなかったが、平均総産児数は減少したと読めるように修正していただいたのでよいのですが、元の事務局のものは、同じ産児数がかたや差は認められなかったと書いてあって、320 mg/kg 体重では減少が観察されたという、少し誤解をされるような書き方をしております、そこを基のデータに戻って再度寺本先生と確認をさせていただいて、この修正で大丈夫だろうということで、修正させていただいております。

19ページに移りますが、ラットの交配前、妊娠期投与ということで、雌は交配前14日間、妊娠期間を通じて、雄は交配前60日間フルベンダゾールを投与したということで、それぞれ無処置の動物と交配をしております。

これに関しては、投与による影響は見られないということで、最高用量の40 mg/kg 体重/日をNOAELとしております。

また、ラットの周産期、授乳期投与試験が行われておりますが、こちらに関しましては40 mg/kg 体重/日の投与群において、ここに書いてありますように母動物の体重増加量が有意に減少したということがあります。

これは EMEA の書き方と JECFA の書き方が異なっていたということですが、基のデータを確認したところ、40で体重増加量が有意に減少していたということで、NOAELは10 mg/kg 体重/日と

しております。

催奇形性試験ですが、幾つか行われております。

まずラットで妊娠 6～15 日に投与した試験が 19 ページの 30 行目からございます。こちらでは中手骨と中足骨の欠損が認められたという 1 例があったのですが、これは影響とっておりませんで、NOAEL は 40 mg/kg 体重/日とされております。

更に確認する意味で 20 ページの 3 行目から、同一設計の試験を再度やりまして、これでも NOAEL は 40 mg/kg 体重/日。

その前の試験は混餌投与だったのですが、もう一度、今度は強制経口によって 3 回目の試験が行われていまして、これでも最高用量の 40 mg/kg 体重/日が NOAEL とされております。

14 行目から更にラットでありまして、用量を 160 mg/kg 体重/日まで増やした試験でございますが、これについても、影響はなかったということで、最高用量の 160 mg/kg 体重/日を NOAEL にしています。

24 行目から 160 mg/kg 体重/日までの試験があるのですが、こちらでは奇形の有意な増加が認められております。修文をたくさんしていただいたので見づらくて恐縮ですが、ここに記載してある様々な奇形が出ております。ただ、NOAEL は算出できていまして、10mg/kg 体重/日と考えられたという試験結果となっております。

21 ページもやはりラットの試験で、こちらは 60mg/kg 体重/日投与群で奇形が認められたということで、NOAEL は 20 mg/kg 体重/日とされています。

ウサギに関しましても試験がされていますが、こちらでは影響が見られていないという結論が出ています。

また 21 ページの下から、豚でも行われておりますが、こちらも結論としては特段の催奇形性はなかったとう結論になっています。

幾つかありますが、豚に関しては、異常は観察されなかったという結論になっております。

引き続いて、遺伝毒性の方に移ります。23 ページに「6. 遺伝毒性試験」があります。こちらは *in vitro* の復帰突然変異試験を始めとして、*in vivo* の小核試験を含めてすべて陰性ということで、問題となる遺伝毒性はないという結論にしております。

「7. その他」として、ウサギの眼粘膜の刺激性試験ですが、こちらは眼刺激の徴候はなかった。

皮膚刺激性試験がウサギでされていますが、これも辛うじて識別できる程度の刺激ということで、重篤な刺激はなかったということです。

ヒトに関する知見ということで、先ほど申し上げたように、海外ではヒトで使うということで、こちらは動態に関して、たくさんの食事をした後では非常に血漿濃度が高くなるということで、食

事前よりも食後の方が著しく高くなるという結果が出ております。

先ほどの微生物学的知見に関しては、抗菌活性を持たないということにされています。

以上です。

○三森座長 「5. 生殖発生毒性試験」「6. 遺伝毒性試験」「7. その他」について説明がありました。

まず「5. 生殖発生毒性試験」について、コメントなどがありましたら、お願いいたします。どうぞ。

○寺本専門委員 18 ページからいきますが、マウスの妊娠能試験ですが、原文を見せていただきましたところ、JECFA はこのように書いているのですが、30 行と 31 行の記載と、32 行と 33 行の記載が同じだと思われまますので、30 行、31 行の方は削除させていただきました。

それと 32 行で、一番右の方に「あるいは平均産児数に関して」と修正しましたが、この後に、原文を見ますと、**mean number of litters produced per female** という項目がもう一つありますので、平均出産回数をつけ加えていただきたい。これが妊娠の試験の主たる目的になりますので、これを追加していただきたい。

それから、平均産児数というものが 34 行目にも出てきて「総産児数」と 1 字加えたのですが、これは原文では、**mean number of pups produced per female** ということなので、少し紛らわしいので「平均総出産児数」に変えたいと思います。

○関谷課長補佐 今、御意見をいただいているところは、参考資料の東の 5 ページの「2.2.4.1 Mice」の試験の記載ですか。

○寺本専門委員 今の参考資料の 8 ページになります。Results の項目の一番下から 3 行に、**mean number of pups produced per female** とあります。

○関谷課長補佐 済みません。2 つ参考資料がありまして、メーカーの方の資料の 8 ページということ。メーカーでいうと 8 ページです。

JECFA になりますと、参考資料の 5 ページになります。

○寺本専門委員 これは原文ですね。私は原文を言ったのですが、事務局は和文ですか。

○関谷課長補佐 済みません。補足で、皆さんに、今、どの資料についてのお話かということを上げました。

○寺本専門委員 日本語にしたときに紛らわしいので、32 行は「雌の死亡率、投与から初回分娩までの平均日数、平均産児数あるいは平均出産回数に関して差はなかった」。

34 行は「平均総出産児数の減少が観察された」とさせていただきたいと思います。

それから、19 ページにいきまして、10 行で「交尾後 22 日目」と書いてありますので「目」を取

っていただきたい。

文言的には以上ですが、全体としましては、生殖毒性については、いわゆる 2 世代の繁殖毒性試験というのは行われていませんが、マウスの妊娠能試験など、ラットを使った III 節試験がなされていますので、一応評価は十分できると考えます。

結果としては、特に生殖毒性としては見出されておられません。

次に催奇形性の方は、ラットでたくさん試験が実施されていますが、そのうちの 1 つの試験で、高用量 2 群で奇形の発生が見られたという結果です。それに対して、通常どおりウサギの催奇形性試験も 2 試験行われていまして、ウサギでは催奇形性はないという結果です。

ほかに 21 ページ 31 行の (6) のイヌの生殖毒性試験など、22 ページの 35 行に鶏、キジ、豚を使った生殖発生毒性試験が書かれていますが、これは駆虫薬としての対象動物の影響試験ということで、少し意味合いが違ってきますので、食品健康影響評価という観点からいけば、これらの試験は不要ではないかということで削除してもよいだろうと思いました。

それに対して、21 ページの 38 行からの豚の催奇形性試験につきましては、合計で 4 試験行われていまして、先ほど少し言いましたように、ラットの 1 試験で催奇形性が見られたというデータがありますので、ほかの動物種ではどうかということで、ウサギは陰性、豚も陰性と解釈されますので、そういう意味で、豚については記載をしていった方がよいだろうと思いました。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

幾つも実施されておりますが、削除するのは 21 ページの 31 行目から 33 行目のイヌの生殖毒性試験、22 ページの 35 行目から 40 行目の鶏、キジの生殖発生毒性試験については、対象動物でのデータであって、既にウサギ、ラットでデータがあるので、載せなくてよろしいのではないかと思います。よろしいでしょうか。御異論ないようでしたら、そのような形にさせていただきます。

続いて、23 ページの 4 行目の「6. 遺伝毒性試験」ですが、能美先生、何かございますか。

○能美専門委員 これは陰性というままで結構だと思います。コメントは特にございません。

○三森座長 ありがとうございます。

あと 23 ページの 13 行目から、粘膜刺激性、皮膚刺激性、ヒトに関する知見がございしますが、ここについてはいかがでしょうか。

特段なければ、24 ページの 18 行目まではおしまいということにさせていただきます。

ないようですので、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、24 ページの 21 行目「Ⅲ. 食品健康影響評価」に入ります。

「(1) JECFA 及び EMEA の評価」として書いておりますが、先ほどのイヌの 3 か月間亜急性毒性試験の NOAEL 2.5 mg/kg 体重/日を利用しております。安全係数を 200 にしていますが、これは先ほど説明いたしました 1 週間に 6 日しか投与していない試験であることから、JECFA では 200 を採用しております。

考察として、ラットで催奇形性が発現している。ラットの催奇形性試験における NOAEL と比較しますと、1,000 倍に相当する安全域があるということ。また発がん性に関しても、陰性結果を示した最高用量と比べて ADI の 2,000 倍になるので、さらなる発がん性試験は必要ないという考察がされています。

EMEA においても、この考え方は同様の考え方で 12 µg/kg 体重/日と設定しております。

一方、我が国ですが、平成 7 年、当時の厚労省においても JECFA を参考に評価がされておまして、やはりただいま説明いたしましたような内容で、25 ページにあります、ADI を 12 µg/kg 体重/日に設定しております。

今回の評価結果としては、まず 7 行目からですが、フルベンダゾールに関しては、遺伝毒性において陰性の結果であるということで、また各種発がん性試験においても、発がん性は認められないということで、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられるため、ADI の設定は可能であると判断されたとしております。

毒性試験において最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標は先ほどのイヌの試験における前立腺の小型化あるいは精巣上体尾部のうっ血で、NOAEL として 2.5mg/kg 体重/日を設定しております。

ADI の設定に際しては、これも JECFA と同様ですが、追加の係数を 2 として 200 で割るということで、結論は JECFA と同様、過去の我が国における評価結果と同様ということで、変更する必要はないと考えられたとしております。

したがって、結論としては、フルベンダゾールの ADI を 0.012mg/kg 体重/日と設定しております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございました。

事務局から「Ⅲ. 食品健康影響評価」についての説明がございましたが、JECFA、EMEA ともに ADI は 12µg/kg 体重/日ということで、我が国でも厚生労働省が平成 7 年に評価しておまして、最終的には JECFA の ADI と同じだということです。

25 ページの 7 行目「2. ADI の設定について」ですが、JECFA の評価方法に準じて、イヌの 3 ヶ月の亜急性毒性試験の NOAEL が 2.5mg/kg 体重/日ですので、この試験が 1 週間に 6 日投与とい

うベースだったことから、安全係数を更に 2 加えて 200 ということで、ADI は 0.012mg/kg 体重/日という方向でいかがでしょうかという事務局案でございますが、いかがでしょうか。何か御質問、コメントがありましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○廣瀬委員 今回のイヌの 3 ヶ月試験で、1 週間の投与期間が 7 日でなくて 6 日であることから、安全係数を追加でかけていますが、今まではこういう場合、6 日間の投与期間を 7 日に換算して NOAEL を設定して、それに基づいて ADI を決めていたと思うのですが、今までこういう設定の仕方をしたことはあるのでしょうか。

この試験全体を見ていて、結局、発がん性試験は行われているのですが、慢性毒性試験はどうもないようなのです。したがって、そういうことを考慮して、安全係数を追加で 2 かけるということなら理解はできるのですが、今までこういうようなことをしたことはないと思いますので、その辺はどうだったかと思っています。

○三森座長 事務局いかがですか。

○関谷課長補佐 あるかもしれないです。

○三森座長 記憶にあります。5 日ベースだったと思います。1 週間を 5 日ベースで投与したときに、安全係数を加えたというのが、たしか前にあったような気がします。

○関谷課長補佐 基本的に前の JECFA での結果を特に変える必要はないという観点でいっていますので、それが妥当でないということでない限りは、前例を変更する必要はないという考え方をこの案はしております。

今、どれかというのはあれですが、前にもあったかのように記憶しております。今、過去にあったかを確認してまいります。

事務局としては、今回の評価書について申しますと、やはり過去の JECFA、現在もいきている評価と、厚労省も過去に評価をしていますので、その評価を基本的に踏襲するというか、それが非常にまずいということであれば、そのまま変更しなくてもよいという結論で問題ないのではないかと考えて評価書（案）をつくったところです。

○廣瀬委員 それでもよいのですが、結局、食品安全委員会として、以前は換算して NOAEL、ADI を設定した例もありますので、場合によって安全係数をかけたり、あるいは換算したりということになると、こちらでいろいろ説明するときに困ると思ったので、お聞きしたわけです。

○三森座長 廣瀬先生、換算したものは動物薬でありましたか。違いますね。

○廣瀬委員 違いますか。

○三森座長 農薬か何かですか。

○廣瀬委員 農薬か何かは覚えていません。

○三森座長 どうですか。

○津田専門委員 私の記憶では、多分週 5 日で実施されたものであります。7 日実施されなければいけないものを 5 日だとか 6 日というのは不備だから、その分安全係数 2 を掛けたと思います。

ただ、労働安全の方は吸入で週 5 日を一生涯に適用する場合、5 分の 7 を実施している例がかつてありました。

○廣瀬委員 そうでしたかね。

○津田専門委員 私はあのやり方は論理的ではないと思っています。

○廣瀬委員 いずれにしろ、食品安全委員会の中でもそういう評価を実施していることは、今まであったということはたしかです。

○津田専門委員 でも、用量反応は投与日とリニアでないから変ですね。

○廣瀬委員 そうですね。

○関谷課長補佐 済みません。そんなに前の話ではなくて、先月評価していただいたレバミゾールで、7 日ではなく 6 日であること、このときはほかもありまして、併せてということで追加の係数 2 ということで 200 を適用しているものがあります。

○三森座長 あと、廣瀬先生が御指摘のように、これは慢性毒性試験が実施されていないのです。つけ加えてもよいのではないですか。安全係数の 2 には、週 6 日ベースと慢性毒性試験もないことから 200、それは適切だと思います。

○津田専門委員 先生教えてほしいのですが、26 ページの表に発がん性試験などで、無毒性量 NOAEL が 20 mg/kg 体重/日など 30 mg/kg 体重/日と書かれています。これを見ますと、例えば 17 ページの慢性発がん性試験ですが、最高用量 40 mg/kg 体重/日にしておいて、他の投与に起因した影響も見られなかったと書いてあるのです。そうすると、この辺りはどういうふうに判断するのですか。

私はそれらの検査値も見た上で、イヌのものが一番強く出たので、これに不確実な係数をかけて 200 だと思っていたのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 通常、慢性毒性/発がん性試験の場合であれば、血液生化学的検査データがついてくるのが通常です。これは恐らく病識組織学的検査での発がん性を見ていると思います。したがって、もし血液生化学データがあれば、そういうことを入れておかなければいけないと思います。これは載っていますか。

○津田専門委員 17 ページでも他の投与でラットが入っているのです。

○三森座長 表題に「4. 慢性毒性及び発がん性試験」という形で、血液生化学的検査が入ってい

るのであれば評価できます。

どうぞ。

○今井専門委員 17 ページのマウスの試験あるいは 18 ページのラットの試験のそれぞれの段落の上から 3~4 行目に、各試験で何を検索したかということが書いてありますが、体重、死亡率あるいは最後に病理組織学的検査という記載がありますが、そのほかの項目については記載がありませんので、やはり慢性毒性試験と考えるのは難しいのではないかと考えます。

○三森座長 ということは、慢性毒性のパラメータがないということですので、発がん性を評価したということですね。

そうすると、26 ページの無毒性量に JECFA は書いてしまっていますね。マウスの発がん性試験で、JECFA は無毒性量 30 mg/kg 体重/日です。

○関谷課長補佐 JECFA の方はこういう記載になっているので、そのまま書きました。ここは JECFA のことを書いてあるので、そのままです。

○三森座長 食品安全委員会としては、慢性毒性試験は、血液生化学的検査も含めてないと評価できないわけですので、この記載からいくと、発がん性試験ということになります。したがって、NOAEL は出せないということです。発がん性があるかどうかを見ているだけです。

○関谷課長補佐 今までもそういう取扱いをしていると思いますので、そういう意味で、こちらでも JECFA では NOAEL を書いてあるのですが、案では削除したという経緯があります。

○三森座長 書いてないですね。それでは、今の食品健康影響評価に、200 にした 1 つの根拠に、発がん性の試験はありますが、慢性毒性試験のデータがない。それを付け加えて 200 というところでいかがでしょうか。

廣瀬先生、いかがですか。

○廣瀬委員 それなら納得します。

○三森座長 事務局、そういう形で、文章を 25 ページの 16 行目に加えたらよろしいですか。慢性毒性試験で資料がないこと及び投与が 1 週間に 7 日ではなく 6 日であることを考慮してという文章を入れましょうか。よろしいですか。

○関谷課長補佐 そのように修文したいと思います。

○三森座長 そのほかにございますか。どうぞ。

○寺本専門委員 26 ページに表が出ていますが、生殖関係の試験名が本文の方と一致していませんので、事務局の方で確認していただけますか。

○関谷課長補佐 済みません。直し切れていませんでした。申し訳ございません。

○三森座長 それ以外はよろしいでしょうか。どうぞ。

○北條評価課長 1点確認なのですが、ADIの設定の安全係数なのですが、これまでは長期の毒性試験がない場合、通例は10をとっていると思うのですが、今回は2をとる。理屈はどうつけばよろしいのでしょうか。

○三森座長 発がん性試験がラット、マウスともにあるということが大きな要因で、10までかける必要性はないだろうということです。そこは2か3が適切かというのはだれもわからないと思います。きつめにするのであれば3を適用した方が良いと思いますが、それほどの重篤な毒性ではないと思いますし、催奇形性がありますが、かなり安全域がとられていますので、2で十分だと理解しています。

○北條評価課長 判断はそれで結構なので、今後のためにも、そこをきちんと書くようにしておきたいと思います。

○三森座長 そうですね。

それでは、事務局、その文章も修正してください。

○関谷課長補佐 発がん性試験は行われているものというような形で、そこを明確にしたいと思います。

○三森座長 ほかにございますか。なければ、まとめ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ます。フルベンダゾールですが、先ほど頭金先生の薬物動態と残留試験で、代謝物のことについて追加コメントを入れるという修正の作業と、ただいまの25ページのADI設定の安全係数のかけ方について修正が少しありますが、フルベンダゾールの食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会確認評価部会において審議を行った結果、フルベンダゾールの食品健康影響評価については、ADIとして0.012 mg/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、資料を基にして評価書を取りまとめたいと思います。

各専門委員の先生方におかれましては、必要に応じまして、御意見を賜りたいと思いますが、そのときはよろしく願いいたします。

それでは、事務局、作業をお願いいたします。

○関谷課長補佐 わかりました。それでは、本日、御意見をいただいた内容について評価書の方の修正、また専門委員の先生方に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。

評価書(案)につきましては、専門調査会に報告して、その後、親委員会の方に報告させていただいて、意見・情報の募集の手続に入りたいと考えております。寄せられた意見に対します対応については、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考えておりますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 そのほかに何かございますか。

○関谷課長補佐 特になのですが、次回の専門調査会の予定ですが、今のところ、8月18日火曜日の午後に予定しておりまして、次回は専門調査会を開催する予定としておりますので、よろしくお願いたします。

○三森座長 そのほかございませんでしょうか。

ただいま3時半で、少し早いですが、ないようでしたら、以上をもちまして「動物用医薬品専門調査会確認評価部会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。