

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第206回) 議事録

1. 日時 平成29年10月11日（水） 15:15～16:47

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（イムレスター）に係る食品健康影響評価について
- (2) 動物用医薬品（モネパンテル）に係る食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、小川専門委員、島田美樹専門委員、
寺岡専門委員、能美専門委員、舞田専門委員、宮田専門委員

(専門参考人)

石塚専門参考人

(食品安全委員会)

山添委員、吉田委員、山本委員

(事務局)

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、橋評価調整官、大倉課長補佐、
大谷評価専門職、西川係員、橋爪技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成29年10月10日現在）

資料2 (案) 動物用医薬品評価書「ペグボビグラスチムを有効成分とする牛の免疫賦活剤
(イムレスター)」

資料3 (案) 動物用医薬品評価書「モネパンテル（第2版）」

参考資料

6. 議事内容

○青山座長 それではお約束の時間になりましたので、ただいまから第206回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、石川専門委員、島田章則専門委員、下地専門委員、須永専門委員、辻専門委員、吉

田専門委員、渡邊専門委員の7名が欠席でいらっしゃいます。したがって、8名の専門委員と専門参考人として石塚専門参考人にもお越しいただいておりますので、9名で議論を進めたいと思います。

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206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、ごらん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。

○大倉課長補佐 議事の確認をさせていただきます。

本日の議事は、「動物用医薬品（イムレスター）に係る食品健康影響評価について」と「動物用医薬品（モネパンテル）に係る食品健康影響評価について」と「その他」でございます。

本日の議事次第と専門委員名簿、座席表の二枚紙をお配りしております。それから資料1から3は、議事次第の裏面に配付資料一覧として資料の1から3まで記載させていただいております。

それから参考資料といたしまして、タブレットをお一人にお一つずつ机の上に置かせていただいております。

不足の資料等はございませんか。

○青山座長 資料は大丈夫でしょうか。

それでは、引き続きまして、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）」に基づきまして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御報告ください。

○大倉課長補佐 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。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、御提出いただいた確認書につきまして、相違はございませんか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、早速議題に入りたいと思います。

議題その1「ペグボビグラスチムを有効成分とする牛の免疫賦活剤（イムレスター）」にかかる食品健康影響評価です。

では、事務局、説明をお願いいたします。

○西川係員 では、御説明させていただきます。

資料2を御用意ください。

ページ3<審議の経緯>をお願いいたします。ペグボビグラスチムを有効成分とする牛の免疫賦活剤（イムレスター）は、本年8月に農林水産省より製造販売承認に係る食品健康影響評価の依頼があったものでございまして、今回、初めて御審議いただく剤でございます。

本剤の主剤であるペグボビグラスチムにつきましては、2016年に厚生労働省からインポートトレランス申請に伴う残留基準の設定に係る評価要請がありまして、第193回動物用医薬品専

門調査会において御審議いただき、同年にADIを特定する必要はない旨の答申をしております。

資料2に別添としまして、ペグボビグラスチムの評価書を添付させていただいております。

では、5ページの「I. 評価対象動物用医薬品の概要」でございます。

「1. 主剤」はペグボビグラスチムでございます。本製剤1 ml中にペグボビグラスチムが5.5 mg含まれております。

「2. 効能・効果」としましては、周産期の乳牛の分娩後、おおむね1か月以内の臨床型乳房炎の発症率の低下となっております。

「4. 添加剤等」につきましては、緩衝剤、安定剤及び溶剤が含まれております。具体的な成分については評価書の5ページ17行目からのボックスに記載されたとおりでございます。

19行目から「5. 開発の経緯及び使用状況」でございます。イムレスターは、牛の生体内で産生される天然型顆粒球コロニー刺激因子の133位のトレオニンをp-アセチルフェニルアラニンに置換し、同部位に分子量約20 kDaのポリエチレングリコールを付加し、N末端にメチオニンを保持した遺伝子組換え物質を主剤とする顆粒球細胞刺激剤であり、好中球の活性化、顆粒球細胞の骨髄における産生を刺激し、免疫能を不活化させるものです。

牛の周産期では、免疫機能が低下し、細菌等に対する感染リスクが高まった生理状態にあり、乳房炎などの感染性疾患を容易に発症します。今回、PEG化により好中球への持続的な刺激作用を可能にし、牛の周産期での臨床型乳房炎へ適用するため、本剤が開発されたとのことです。

日本では、動物用医薬品及びヒト用医薬品として承認、販売はされておられません。

海外では、米国及び中南米並びにEU諸国におきまして、分娩前後に生じる臨床型乳房炎の発症を低減する薬剤として承認、使用されております。

7ページ「II. 安全性に係る知見の概要」をお願いいたします。

「(1) 主剤」及び「(2) 添加剤」につきまして3行目から主剤について記載しております。日本では2016年に食品安全委員会にてADIを特定する必要はないと評価しております。また、海外ではEMA及びFDAにおいてADIの設定は不要としております。

JECFAにおいてはPEGの分子量は多岐にわたるものの、ADIを10 mg/kg 体重/日と評価しております。

続きまして、12行目から添加剤に係る記載をまとめておりますが、具体的な詳細も含めたものについては、22行目からのボックス内に記載をしております。

本製剤の添加剤のうち、緩衝材は食品添加物、医薬品として使用されている成分です。JECFAにおいてADIを制限しないと評価されております。

安定剤1及び2は投与時の刺激性の低下、主剤の安定性のために使用されています。これらは食品安全委員会において、食品に残留することにより、ヒトの健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとされております。溶剤につきましては、通常、医薬品添加物として使用されている成分でございます。

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤等は、使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響評価は無視できる程度と考えられるとまとめております。

引き続きまして「2. 残留試験」でございます。

イムレスターを用いた対象動物における残留試験は実施されておりません、ペグボビグラスチムの評価書において、残留性についての記述がされておりまして「ペグボビグラスチムを用いた残留試験は実施されていない。また、フィルグラスチムを用いた亜急性毒性試験及び生殖発生毒性試験の結果が報告されているが、いずれも経口投与で実施されていない。しかし、人工胃液を用いた分解試験において、ペグボビグラスチムは、人工胃液中で30分以内に消化、分解されることが示された。したがって、ヒトが食品を介してペグボビグラスチムを経口摂取しても、ペグボビグラスチムはヒトの胃内で短時間で分解されることから、ペグボビグラスチムの経口投与による食品を介したばく露による影響は無視できると考えられ、毒性学的及び薬理学的影響を考慮する必要はない」とペグボビグラスチムの評価書において記載されております。

8ページ「3. 牛に対する安全性」ということで、安全性試験を三試験まとめております。

(1) は周産期乳牛における常用量、2倍量、3倍量の用量で三回投与した試験結果になっております。13行目から結果を記載しておりますが、一般状態、摂餌量、飲水量、血漿の凝固能、血液生化学的検査、尿検査、乳汁中体細胞数、剖検及び病理組織学的所見について投与による有害影響は見られておりません。

児動物についても、一般状態及び血液学的検査において投与による影響は見られませんでした。

続きまして(2) こちらは周産期乳牛における常用量、2倍量、3倍量の用量で二回投与した結果となっております。30行目から結果の記載となっておりますが、一般状態、摂餌量、血液生化学的検査、尿検査、乳汁中体細胞数、肉眼的及び組織病理学的所見について投与による有害影響は見られておりません。

(3) は「非泌乳牛を用いた投与部位の安全性試験」です。

1用量を皮下投与し、投与0日または14日後に試料採取し、投与部位の影響を調べております。いずれの投与群においても注射部位に投与による影響は見られませんでした。

食品健康影響評価の前までの記載については以上となります。どうぞよろしくお願いいたします。

○青山座長 どうもありがとうございました。

きょう、御参加の先生方は、皆さん再任でいらっしゃいますので御記憶にあるかと思いますが、今、評価していますイムレスターというものの有効成分はペグボビグラスチムであります。こちらにつきまして、昨年の7月22日に第193回の動物用医薬品専門調査会におきまして議論をいたしました。

これは、タンパクでありますので、胃の中でたちどころに分解されてしまうということから、ADIの設定は不要であるという結論を出したことを思い出していただけたらと思います。

今回、審議しますのは、ペグボビグラスチムを主剤とした製剤であります。7ページに記載がありますように、主成分に緩衝剤と安定剤が入って、溶剤も含めて、ほとんど問題はないように思われますが、ここではただいまの事務局の説明にあったように、牛に対する安全性ということで、周産期の乳牛を使った試験が二つと非泌乳牛を用いた投与部位の安全性確認の試験が

一つ出ておりまして、いずれも推奨用量の3倍量まで投与しても、少なくとも牛には影響は見られなかったという説明でありました。

これらの内容につきまして、先生方、もしコメントがあればお伺いしたいのでありますが、どういたしましょうか。まず、主成分のときに議論したことと変わりはないと思いますが、薬物動態でありますとか、あるいは残留につきまして、念のため少し議論いたしましょうか。あるいは、このあたりについて一番お詳しくなのは、島田美樹先生かな。残留等々についてこれが製剤になった場合、特に注意すべきことあるいは問題となるようなことなど、ありましたらぜひ御指摘いただきたいのですが。

○島田美樹専門委員 私も評価書案8ページに書いてあるとおりということで、経口投与によって、胃液で分解されるということで、ヒトが牛を介して摂取したということであっても問題はないと考えております。

○青山座長 ありがとうございます。

どうでしょう、もうお一方ぐらい。

では、参考人として来ていただいています、毒性学的な観点から石塚先生、もしコメントがあれば。

○石塚専門参考人 島田先生の御意見に全く賛成しておりまして、残留は経口摂取という点を考えますと、毒性に関しては影響はないだろうと考えております。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、中身について特に問題はなかろうという御意見かと思えます。その他の先生方、何か特に注意すべき点等、お気づきがあればお伺いしたいのですが、よろしいでしょうか。

舞田先生。

○舞田専門委員 一点伺いたいのですが、この製剤は休薬期間などは設定されていないということではよろしいのでしょうか。

○大倉課長補佐 今後、リスク管理機関で必要に応じて設定をされるものでございます。

○青山座長 よろしいでしょうか。

○舞田専門委員 要は、休薬期間は設定されていないということであれば、それをここに記載しておけば、補強することになるかと思ったのです。これからということであればいたし方ないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、内容はよいとして、一部文言を渡邊専門委員が修文くださっておりますが、記述につきましても、先生方これで特に問題はございませんか。

ありがとうございます。

では、引き続きお願いいたします。

○西川係員 10ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」をお願いいたします。本製剤の主剤であるペグボビグラスチムは、海外において、動物用医薬品として牛の分娩前後に生じる臨床型乳房炎の発症を低減する薬剤として、承認、使用されている。日本では、食品安全委員会が、ADIを特定する必要はないと評価しております。

本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えられます。

対象動物における残留試験は実施されておりましたが、ペグボビグラスチムの経口投与による食品を介した暴露による影響は無視できると考えられ、毒性学的及び薬理学的影響を考慮する必要はないと考えております。

また、安全性試験において、周産期乳牛に投与に起因する異常は認められませんでした。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

おおむね先生方の合意は得られているように思いますが、念のため、10ページの記載ぶり等々につきまして、もし御意見があれば忌憚のないところをお伺いしたいと思います。いかがでしょうか。

前回の調査会で事務局の御説明があったとおりで、無視できる程度と考えられたというように結ばせていただいております。ここが今までは「無視できる」と言い切っていたのですが、少しやわらかくしたところです。よろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

それでは、これまでの審議をもとにペグボビグラスチムを有効成分とする牛の免疫賦活剤（イムレスター）に係る評価をまとめたいと思います。

本製剤に係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、本製剤については適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えるということで、資料2をもとにして報告書を取りまとめたいと思います。各専門委員におかれましては、この点について御承知おきいただけましたら幸いです。事務局は作業をお願いいたします。

島田先生。

○島田美樹専門委員 10ページの食品健康影響評価の8行目なのですが「ペグボビグラスチムの経口投与による」でよいのですか。試験は全部皮下投与で、あとこれはどう見てもミリリットルなので注射剤かと思うのですが、経口投与によるというのはどこにかかるのでしょうか。対象動物への経口投与ということであると文章がおかしいのではないかと思います。

○青山座長 事務局、御指摘の意味は理解できますか。恐らく、ここはヒトが経口摂取したときに問題はないと言いたいのに、最初に「残留試験は実施されていないが」これはよいですね。

「経口投与による」ここからヒトのことを書いているのですね。そうすると、少し修文できますか。

○大倉課長補佐 この部分ですね。「実施されていないが、ヒトが食品を介してペグボビグラスチムを経口摂取しても」といった文言にさせていただきたい。結局、ペグボビグラスチムの評価のときに、ヒトが食品を介してペグボビグラスチムを経口摂取しても、ヒトの胃内にて短

時間で分解されるということで「経口投与による食品を介したばく露による影響は無視できる」という文言になっていて、それを抜き出したときに言葉が足りない感じになっておりますので、ここはペグボビグラスチムの評価書を参考に修正をさせていただきます。

どうもありがとうございます。

○青山座長 島田先生、そういうことで。御指摘ありがとうございます。

では、この部分を座長が預かって確認させていただきます。先生方、必要に応じて修文案等を検討いただけましたら幸いです。では、事務局、そのような形でお願いいたします。

○西川係員 わかりました。

では、本日、先ほど御意見をいただいた内容につきまして、記載整備等事務局で内容を修正しまして、各委員の先生方に御確認をいただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

本案につきましては、その後、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で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調査会に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。

○青山座長 では、よろしくお願いいたします。

この案件は終了いたしましたので、引き続き議事を進めたいと思います。

次は議題2の「動物用医薬品（モネパンテル）に係る食品健康影響評価について」です。

では、事務局、説明をお願いいたします。

○大倉課長補佐 それでは資料3をお手元に御用意ください。「動物用医薬品評価書モネパンテル」と記載があるものでございます。

4ページに＜審議の経緯＞を記載しております。

モネパンテルは2009年に厚生労働省から羊に関するインポートトレランス申請に伴う残留基準の設定に係る評価要請がございまして、2010年にADIを0.001 mg/kg 体重/日と設定する旨の答申をしております。

今回、厚生労働省から改めて牛に関するインポートトレランス申請に伴う評価依頼があり、牛の薬物動態試験及び残留試験が提出されております。また、前回の評価の後、2012年、2016年にそれぞれJECFA、FDAにおいても評価がされております。このため、薬物動態試験、残留試験に加え、国際機関等の評価も追記しております。さらに、改版に伴う記載整備を行っております。本日、改版に当たり、追記及び記載整備を行った箇所を青字で示しております。

各種毒性試験について、毒性所見を表に記載しているところでございますが、表に記載した毒性所見は本文から削除するというルールになっておりますので、その記載整備を毒性試験の箇所は網かけの取り消し線にして表記をしております。

それから評価書の最後、表52に国際機関等と食品安全委員会における無毒性量等の比較の表も追記しております。

本日はまず、新たな試験として追記した牛の薬物動態試験や残留試験の記載について御説明をさせていただき、先生方の御意見を頂戴したいと存じます。また、前回9月の動物用医薬品専

門調査会で肝肥大の取り扱いについてのガイダンス、こちらをお認めいただいておりますので、改めて各種毒性試験のNOAEL等の設定について御確認をいただきまして、次回以降、各種毒性試験については御審議をいただきたいと考えております。

それでは御説明をします。7ページの「I. 評価対象動物用医薬品の概要」でございます。

こちらは寄生虫駆除剤となっております。開発の経緯に、記載整備がございます。まず、動物名の脚注ということで、本評価書においては、実験動物とヒトはカタカナといった旨の記載を追記させていただいております。

8ページに、今回の改版に伴う記載の修正をさせていただいております。

9ページ以降、羊やラット等の薬物動態試験がございますが、未変化体と書いてあるものはモネパンテルに記載をすとか、LOQの記載などを現行の評価書の体裁に合わせるといった記載整備をさせていただいております。

13ページの表9に「ラット及び羊におけるモネパンテルの組織中代謝物の比較(%)」こちらも表の順番について、現行の評価書では血液、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪といった順番になっておりますので、その修正をさせていただいております。表の修正に関しては、その後、それ以降、ボックスに随時表の順番を修正している旨を記載しております。

あとは、表のタイトルですとか、軽微な記載整備をさせていただいております。

牛の薬物動態試験が21ページから追記をしております。牛にモネパンテルを単回経口投与し、薬物動態試験が実施されております。組織及び血液を投与後採取して、尿及び排泄物は投与3日後まで24時間ごとに採取してHPLC等により測定、同定をしております。

「①吸収」に関する結果は表23に記載しております。21ページからの22行目から、血液中及び血漿中濃度は投与24時間後で最高値を示し、その後急激に低下、21日後には0.005 mg eq/kgまで減少したと記載をしております。

「②分布」に関しまして、結果を表24に記載しております。組織中の濃度は全ての組織で3日後から21日後まで漸減しております。組織中の濃度は高い順に、腎臓脂肪、肝臓、腎臓、筋肉となっております。14日後、腎臓脂肪の濃度は当初肝臓より多いという状況でしたが、21日後では逆転しております。

腎臓脂肪という記載がございますが、初版で“Renal fat”を腎臓脂肪としておりますので、ここでも揃えさせていただいております。

22ページの下から「③代謝」に関する記載でございます。結果は次のページの表25と表26に記載しております。こちらはモネパンテルを経口投与した後の代謝物としてスルホン体のM2が出てまいります。こちらは初版のときに御審議いただきましたラット、羊等とほぼ同様でございます。

23ページの14行目から「④排泄」を記載しております。排せつ物中のモネパンテルの総放射活性濃度を表27、それから回収された放射活性のモネパンテル投与量に対する割合を表28に記載しております。

投与後3日間の総排せつ回収量は59%。そのうち、尿が21%、糞中が36%となっております。

24ページ10行目から二つ目の薬物動態試験を記載しております。10 mgを単回経口投与した

試験でございます。尿及び糞、乳汁を採取しております。

15行目でございますが、排せつ物からの放射活性の総回収量は投与量の92%以上となっております。

乳汁中の放射活性は36時間以内の試料中で見られ、その後減少している。乳汁中の放射活性は脂肪画分に集中しているという状況でございます。

3つ目の薬物動態試験は22行目から記載しております。こちらは単回経口投与をして、乳汁と血液の薬物動態を比較したものでございます。28行目ですが、モネパンテル及びM2の血液中のAUCは0.94及び21.2ということで、乳汁ではモネパンテルとM2がそれぞれ177時間後まで検出されております。

薬物動態試験、最後でございます。25ページ8行目でございます。こちらはラットと牛と羊から肝細胞を採取して、モネパンテルを添加して培養した試験で、対象物の生成率を比較した試験でございます。代謝の速度はラットの肝臓が早かったというようになっております。

15行目からですが、牛と羊の主要な代謝物は、M1、M2、M10というようになっております。若干量的な違いはありますが、羊と牛ではそれほど違わないということになっております。

今回、20行目でございますが、ラット、牛、羊の肝細胞でのモネパンテルの主要代謝経路を別紙2と記載しておりますが、評価書の66ページに図を記載しております。それから各代謝物の構造を62ページから別紙1として記載をさせていただいております。

続きまして、残留試験は二つ試験がございます。29ページです。

牛にモネパンテル製剤をモネパンテルの量として1回につき3.75 mg/kg 体重を21日間隔で3回経口投与し、残留試験が実施されております。表36に血液を投与後20日後まで採取したもので、モネパンテルとその代謝物を測定したものを記載しております。組織中の代謝物M2の濃度はいずれの組織でも4日後が高く、時間とともに減少したとなっております。

表37には投与後の代謝物M2、主要な代謝物の濃度を記載しております。こちらでも肝臓、腎臓、腎臓脂肪、皮下脂肪に多く残っているといた状況になっております。こちらは13日まで見た試験でございます。

その次、11行目の残留試験、こちらは同じ投与量で85日後まで見たものでございます。組織中の代謝物の濃度は、腎臓と筋肉では最終投与42日後、肝臓と脂肪組織では85日後に定量限界未満となっております。結果を31ページの表38に記載しております。

残留試験までは以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、この化合物について議論したいと思います。

先ほど、事務局から説明いただいた点を確認いたしますと、まず、この化合物につきましては、2009年に羊の残留基準設定のために一度評価をしております。今回は、これが同じくインポートトレランス関係の申請ではありますが、牛についても残留基準を設定したいということでもありますので、代謝でありますとか残留につきましては、牛のデータが追加されています。

本日は、牛における代謝あるいは残留について議論いただきまして、そこまでを一区切りにしたいと考えております。その理由といたしましては、皆さんのお手元に配付されているとお

りでした。前回の議論で肝肥大の取り扱いについて我々も軽微な肝肥大は適応性の変化であって、毒性影響とすべきではないのではないかとということと、それからその場合、あくまで一般論として、原則としてはそう考えるのだけれども、個別薬剤的にきちんとその都度評価をするということを申し合わせました。前回2009年の評価のときにはこういった申し合わせがなく、肝臓の重量の変化でありますとか、軽度の病理組織学的な変化についても全て毒性として評価しておりますので、これについては次回以降、データが追加されているわけではありませんが、もう一度評価を見直したいと考えているところであります。

ということで、先ほど事務局が説明をしてくださった内容を見ていきたいと思います。先生方、どこから行きましょうか。7ページまでお戻りいただきましょうか。

7ページで「I. 評価対象動物用医薬品の概要」の、「1. 用途」は寄生虫駆除剤であります。

「7. 開発の経緯及び使用状況等」というところで少し追記がありまして、それから表のつくり方ですとか、あるいはその中での表現が、例えば未変化体というような文言でかつて整理されていたものは、現在では親化合物の名称をそのまま記載するというようなことで修正がなされております。

こういった細かい修正がずっと続きまして、17ページのボックスをまず確認していきましょうか。13行目に水色のボックスがありまして【事務局より】ということで、部位3のその他代謝物は21.1であったため、修正したということであります。それから、不検出は原文ではnoneと書いてあったのだけれども、NDで。”Not Detected”ですかね。このように記載するということであります。この修正については代謝の部分ですが、宮田先生あるいは島田先生、これでよろしいでしょうか。いかがでしょう。

○宮田専門委員 問題ないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここはこのように記載していきたいと思います。

それから後も文言の修正が続いておりまして、牛のデータが追加されたのが21ページからですね。赤枠で囲って青い字で印刷されている部分がほとんどです。ここから25ページまでまず見ていきたいと思います。

まず、21ページの19行目と20行目の間に【事務局より】ということで、EMEA2016に本試験と同資料をもとに評価した記載があるので、内容が同じだったからここに含めて記載しましたということであります。

22ページ10行目と11行目の間のボックスで、”Renal fat”という原文の記載を旧版の記載とそろえて腎臓脂肪というような用語で記載しております。これにつきましては、その後を見いきますと、皮下脂肪というような部分と腎臓脂肪というものと両方見ている部分もありますので、このように表現しているところではありますが、このあたりにつきまして、先生方、いかがでしょう。追加の牛のデータについて、代謝もしくは薬物動態にお詳しい先生方から少し御意見が伺えたらと思います。順不同で結構ですので、お気づきの点がございましたら、どうぞ御発言ください。いかがでしょう。

石塚先生。

○石塚専門参考人 25ページまでの話ということですね。

○青山座長 はい。

○石塚専門参考人 24ページの15行目で少し事務局に確認なのですが、投与量の92%の回収があったというように書かれてあるのですが、乳汁も入れてという意味かどうかというのが1点と、乳汁は排せつ物に今まで入れていましたかというのが2点目になります。

○青山座長 ありがとうございます。

24ページの15行目です。確かに、排せつ物からの放射活性の総回収量は投与量の92%以上であり、尿、糞及び乳汁でおのこのようである。一つは、92%以上なので間違いではないのですが、単純に足し算すると93になりますね。これをわざわざ92と書いた根拠はどこかというのが多分、お尋ねの一つ。

二つ目が、体から出てくるのだけれども、乳汁は排せつ物と言ってよいかというのが御指摘かと思います。それでよろしいでしょうか。事務局、まず何か御返事がありますか。

○大倉課長補佐 この記載がEMAで評価した部分の記載したものでございまして、それをそのまま転記をしたものなのです。乳汁のところ、資料の3の参照02を開いていただきますと、EMAの評価書が出てくるかと思います。こちらの4/8ページと右下に書いてあるページの上から二つ目のパラグラフを抜きだして書いておりますので、こういった記載になっているのですが、乳汁を排せつ物とは通常農薬の評価書ではしていません。例えば、尿と糞で書き分けてなお乳では何パーセントだったという記載にするとか、あと92%の記載は誤記と考えられるとするなどといった修正は可能かと思います。いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

例えばですが、15行目冒頭から、尿、糞及び乳汁における放射活性の回収量はそれぞれ投与量の48%、34%及び11%であったというような書き方をしてしまって、足すと幾つになるというのは無理に書かなくてもよいというような気もいたしますが、石塚先生、そのような感じでどうでしょうか。

○石塚専門参考人 そのほうがよいと思います。あと、乳汁を排せつと書くのは違和感があるのです。

○青山座長 ありがとうございます。

では、今、提案したような書き方をしておけば、乳汁は排せつ物なのかどうかという議論も避けられるので、とにかく体から出ていった量のそれぞれどこに何という書き方にしたいと思います。御指摘どうもありがとうございました。

その他、いかがでしょうか。

島田先生。

○島田美樹専門委員 8ページの20～21行目の文章なのですが、恐らく代謝物はHPLCにより分離し、代謝物の特性はMSにより検討したというのが適切な表記かと思うのです。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、8ページに行けますかね。パターンを測定したというのは、やや不自然なので、島田先生の御指摘に沿って修文でいかがでしょう。よろしくお願いいたします。どうもありがとう

ございました。

○山添委員 もう一つよいですか。20ページの22行目からの段落なのですが、27～28行目にかけて「モネパンテルの生物学的利用率（約31%）とM2で得られた94%の差は」という記述があるのですが、これはこのまま文章を読むと、モネパンテルの生物学的利用率は31%と読めてしまうのです。そうではなくて、これはモネパンテルを測定指標とした場合には、生物学的利用率は31%になって、モネパンテルはほとんどがM2に変わってしまうので、それを静脈投与と経口投与で比較すると94%がM2になるのです。その日本語の意味がわかるようにお願いします。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

20ページの24行目に「M2を用いて算定された」という言葉が出ていますので、恐らくこのような表現に変えていただくのがよろしいのではないかと思います。事務局、よろしく願いいたします。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。

○青山座長 そのほかに、いかがでしょうか。

では、これで25ページ、26ページの6行目ぐらいまでざっと見たと思いますが、次に残留の部分について少し議論したいと思います。

これにつきましても、追加されたデータが29ページから牛の残留試験の結果が並んでおります。ここまでについてお気づきの点がございましたら、どうぞまた順不同で結構ですので、追加データについて、あるいは古い記述についてのコメントでも結構ですので、御意見を頂戴したいと思います。いかがでしょうか。

結論としては、先ほど事務局からの説明もありましたとおりで、62ページ以降に主な代謝物の略称と構造がずらっと出ていますが、量的な差はあるにせよ、本質的に代謝経路が全く異なるというような傾向は認められていないということです。

ということは、以後で議論していくことになります毒性試験のデータについても、そのまま異なる見方をする必要はなかろうと考えられるということだと思いますが、ここまで先生方、よろしゅうございましょうか。

では、毒性についてはどうせ次に議論するということもございしますので、もしお気づきの点がございましたら、後ほどお聞かせいただくということで、引き続き事務局、説明をお願いいたします。

○大倉課長補佐 それでは31ページをお願いいたします。

「4. 亜急性毒性試験」で「（1）13週間亜急性毒性試験（マウス）」でございします。毒性試験については先ほどから申し上げており、新たな試験の追記はございません。記載整備のみとなっております。

31ページの20行目から、表に記載をしている毒性所見を削除しております。削除に伴いまして、若干文言の切れが悪いところもございしますので、また改めて全体の御確認を次回以降、お願いしたいと考えております。

32ページの2行目からこの試験についての海外評価を記載しております。2行目からEMEAの試験を記載しております。誤記がございします。「EMEAは、本試験において」でNOAELのEと

Aの順番が逆になっております。大変申しわけございません。本試験においてNOAELを18 mg/kg 体重/日としております。

JECFAは雌の肝臓での脂肪化の頻度増加に基づきまして、LOAELを設定しております。

FDAはNOAELを設定できなかったとしております。

食品安全委員会はNOAELを雄で120 ppm、雌では30 ppmとしております。

同様の追記を33ページ、島田先生から肝臓の所見の記載について修正をいただいております。

「（２）４週間亜急性毒性試験（ラット）」でございます。こちらにも表に記載をしてある毒性所見については網かけの取り消し線で削除をさせていただいております。そうしますと、所見の記載が10行目の「体重、摂餌量、飲水量及び血液学的検査では投与に起因する影響は認められなかった」というもののみが残るというようになっております。

それから、21行目から海外評価です。

EMEAでは全投与群で肝臓の小葉中心性細胞肥大及び甲状腺のびまん性濾胞肥大が見られたということでNOAELを設定しておりません。

JECFAは全投与群で同様の理由でLOAELを1,000 ppmとしております。

食品安全委員会では、本試験のLOAELを同じ判断をしております。

表の中の語句、島田章則先生から御修文をいただいております。

35ページです。「（３）90日間亜急性毒性試験（ラット）」でございます。こちらにも網かけの修正をしております。

12行目ですが、血液学的検査は休薬期間終了後には血液学的変化での変化は回復したとなります。

そのほか、尿検査での尿量の減少と、血液生化学的検査の変化は可逆的であったというような記載が本文に残るというようになっております。

28行目からEMEAの判断を記載しております。EMEAは1,000 ppm以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が見られたということでNOELを15 mg/kg 体重/日と設定しております。

JECFAは雌の肝臓での脂肪化の頻度増加ということでLOAELを設定しております。

FDAはBilの減少と肝臓の小葉中心性肥大ということでNOELを設定しております。

食品安全委員会では1,000 ppm以上の雌雄でトロンボプラスチン時間の延長等があったということで、NOAELを雄雌ともに200 ppmとしております。

37ページ「（４）４週間亜急性毒性試験（イヌ）」でございます。こちらにも試験期間中に死亡は認められず、一般症状にも投与に起因する影響が見られなかったですとか、血液学的検査で投与に起因する影響は見られなかったといった記載が残ることになっております。

EMEAの判断を記載しております。全投与群で投与による影響が見られたということで、本試験のNOELを設定できなかったとしております。

食品安全委員会でも、NOAELは設定できなかったとしております。

38ページ「（５）13週間亜急性毒性試験（イヌ）」でございます。

こちらは幾つか表に記載のない所見がございました。例えば休薬期間終了時では、TP、AlbとA/G比等が投与期間終了後は同様であったが雌では回復したですとか、尿検査では投与に起

因する影響は見られなかった。臓器重量に関しては、雄では有意差が認められなかったが、肝臓の絶対・比重量の増加が認められ、休薬期間終了後には回復傾向だったといったような記載が残るというようになっております。

EMEAの判断ですが、EMEAは全投与群で投与による影響が見られたということで、NOELを設定しておりません。

JECFAは3,000 ppm投与群で肝細胞肥大、胆管過形成等があったということでNOAELを300 ppmとしております。

FDAは全投与群で肝臓の重量増加等があったということでNOELを設定しておりません。

食品安全委員会では、こちらもNOAELは求められなかったということで、LOAELとして雄雌300 ppmとしております。

40ページからが「5. 慢性毒性試験」でございます。

「(1) 52週間慢性毒性試験(ラット)」でございます。こちらも表にある記載は網かけで消しております。

20行目から、EMEAではNOELを200 ppmとしております。増殖性病変は見られなかったとしております。

JECFAは肝臓の絶対及び比重量の増加等々から、本試験のNOAELを1,000 ppmとしております。

FDAは血清TP及びグロブリン、これは記載を整備させていただきますが、肝臓の重量増加に基づきNOELを200 ppmとしております。

食品安全委員会では、雄のNOAELを1,000 ppm、雌のNOAELを200 ppmとしております。

42ページからが「(2) 52週間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。こちらも表に記載してある毒性所見が多うございますので、大分削除されるといったことになっております。

臓器重量に関しましては、全投与群の雌雄で有意差はないが、副腎に増加傾向が認められたといったような記載などが残るというようになっております。

EMEAは投与に関連した肝臓に対する影響は明らかであるが、最低用量である100 ppmでは、統計学的に有意ではないとしてNOAELを設定しております。

JECFAもNOAELを同じく100 ppmとしております。

FDAも本試験のNOAELを3 mg/kg 体重/日と設定しております。

食品安全委員会は全投与群の雌雄に肝細胞及び副腎皮質細胞の肥大があったということで、NOAELは設定できなかったとしております。

発がん性試験が2種類ございます。まず「(1) 78週間発がん性試験(マウス)」でございます。こちらは表35のほうに病理所見、脂肪化の頻度のみではなく、重篤度も関係するのではないかという議論がございまして、肝細胞の脂肪化と肥大のそれぞれ雄と雌の発生数と重篤度の記載がされております。

EMEAは本試験では発がん性の評価のみをしております。

JECFAは30 ppm投与群の雌で脂肪化が増加したということで、NOAELを設定しております。

FDAも雌雄で病理所見が見られたということで、NOELは設定できなかったとしております。発がん性は見られなかったとしております。

食品安全委員会は血液生化学的検査、発がん性試験ですので実施されていないということですが、最低用量群の雌雄で肝細胞肥大が認められたとしてNOELは設定できなかったとしております。発がん性は認められなかったとしております。

「(2) 104週間発がん性試験(ラット)」ですが、こちらも血液学的検査はされておりますが、JECFAはNOELを100、FDAも同じく100、食品安全委員会は血液生化学的検査が実施されていないということで、NOELを設定できないとしております。

生殖発生毒性試験が46ページの下の方から記載をしております。

「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」ですが、一つの試験になります。

48ページの上の方から、EMEAはNOELを200 ppm、JECFAも同じNOELとなっております。FDAも同様です。食品安全委員会も同じ判断をしております。

催奇形性試験はラットとウサギの二つございますが、こちらも最高用量でNOELが設定されております。これはEMEA、JECFA、FDA、食品安全委員会も変わらずという状況になっております。催奇形成は見られなかったとなっております。

最後に「8. 遺伝毒性試験」を記載しております。若干記載整備をさせていただいております。

52ページ「Ⅲ. 国際機関等における評価」今回は文章で追記させていただいております。「1. 欧州における評価」EMEAは2009年に、モネパンテルのADIを設定しております。最後、ラットのNOELは14 mg、マウスのNOELは18 mg、最も鋭敏なイヌでは52週間の慢性毒性試験でNOELは3 mgとなっているということで、毒性学的ADIとして0.03 mgを設定しております。

JECFAは2011年にマウスの78週間経口投与試験から、NOELを1.8 mgとして安全係数100を適用し、20 µg/kg 体重/日と設定しております。

米国は、先ほどのEMEAと同じイヌの52週間の試験と、ラットの繁殖試験で得られているNOELからADIを30 µg/kg 体重/日としております。

53ページから前回の食品安全委員会の食品健康影響評価を記載しております。こちらは現時点では特段の修正はしていません。

54ページのADIの設定についてという項目で、22行目から「モネパンテルは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられる」といった、現行の評価書では記載しないような記載がございますので、こちらは修正をさせていただいております。

55ページから冒頭で申し上げましたが、国際機関と食品安全委員会の無毒性量等の記載を表の追記をしております。

以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは毒性について31ページから順に見ていきたいと思います。事務局、少し確認ですが、今までの御説明では、新しい評価の仕方によると、肝臓の特に病変や重量変化ですが、変わる可能性があるとはいえ、記載はそのままになっているということでよろしいですね。

○大倉課長補佐 はい、現段階では初版のままだとさせていただきますというところでございます。

○青山座長 そうすると、今までの説明で一つずつこれについて肝臓の所見なり、あるいは見られている変化等々についてどうするかを議論していつてしまうよりは、本日は海外の評価がどうなっているかということを確認して、それで我々の評価をどうするかは次回の議論ということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、先生方、そういうことですので、順番に得られている試験結果について、例えば所見の記述等々についての修正あるいはコメント等はお受けしたいと思います。

それから、海外では2009年の評価以降で変わっている部分は修正されていると思いますので、そこについての確認をしていただいて、コメント等があればお伺いしていきたいと思っております。そのようにお考えの上で順番に見ていきたいと思っております。

31ページから、まず、急性毒性試験についてはLD₅₀がラットで2,000 mg/kg以上であったという、ただそれだけの単純な記載であります。

10行目から「4. 亜急性毒性試験」で、11行目「(1) 13週間亜急性毒性試験(マウス)」が出ております。当時は結果を言葉で記載していたのでありますが、これを表にしますと32ページのようにになります。海外ではEMAが2009年にNOAELを18 mg/kgにしたとか、JECFAが2012年にこうしたというようなことであります。文言については、小腸線の拡張ということで島田先生に修正をいただいております。このあたりにつきまして、小腸線の拡大を拡張にしたのが、本文が“small intestine”で“dilatation of glands”ということで、この“dilatation”というものを拡張とすべきということです。

小川先生、これはこの用語で問題ないということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうすると、32ページのような表に示したようなことになっているということですね。

33ページが「(2) 4週間亜急性毒性試験(ラット)」でありまして、これも結果を表にまとめますと、表40のようにになります。島田先生から34ページ、本文内に“centrilobular hypertrophy of the liver”というものが肝臓の小葉中心性肥大。“centrilobular hepatocellular hypertrophy”が小葉中心性肝細胞肥大と。これは同じものであろうというようなコメントですね。これは事務局から肝臓の小葉中心性細胞肥大に修正したということで統一的に記載しているという返事がございます。

小川先生、これはこのような表現で不自然ではないと考えてよろしいでしょうか。

○小川専門委員 細胞という言葉をつけるべきだとは思いますが、小葉中心性の肝細胞肥大か、肝臓の小葉中心性細胞肥大、どちらでもよろしいかとは思いますが、統一的に使っていただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

○吉田委員 せっかく直されるのであれば、最初の評価以降、INHANDという国際的な用語統一のプロジェクトができましたので、今、小川先生が御指摘の細胞の前に肝を入れて肝細胞が

恐らく国際的な対応をした日本語になると思いますので、島田先生が書かれたように、“centrilobular hepatocellular hypertrophy”が国際的な統一用語なのですから、これを日本語にすると肝細胞のほうがよろしいかと思います。

○青山座長 そうすると、小葉中心性肝細胞肥大というもので統一するということですね。私もそれが一番読みやすいと思っておりますが、専門が病理ではなかったもので、御確認したということです。

では、以後は小葉中心性肝細胞肥大という言葉を使っていくということで確認したいと思います。ありがとうございました。

それから、35ページに行きますと「(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」の結果が出ています。200以上で毒性所見なしですが、事務局、これは単純にこういう記述の仕方なので、これはこれかもしれませんが、36ページの表41の一番下に200以上で毒性所見なしが、200以下かなという気がします。そこはそれでよろしいですか。

○石塚専門参考人 私も少し気になっていたのですが、32ページも同じ感じで、何とか以上毒性所見なしになっているので、全体的に修正をいただいたほうが。

○青山座長 ただいまの石塚先生の意見も、これがもしかするとこういう表にすると、32ページの場合は、雌では120以上でASTの増加があるのだけれども、雄では120以下で所見なしと。

「以上」にしたい部分と「以下」にしたい部分と両方でできてしまっているということはありませんか。そうだとすると、これは何か工夫が要りますかね。

○大倉課長補佐 少し工夫が必要なので、ほかの評価書なども見て、何か参考になるものがあったら、そのようにさせていただきます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、全体的にこの表の書き方は工夫していただくということで。

36ページまで、そのほかに何かお気づきの点はございますか。きょうは全体的に確認できればという気持ちでおります。

では、続きまして37ページの「(4) 4週間亜急性毒性試験(イヌ)」ですが、これも表にまとめられております。

38ページが「(5) 13週間亜急性毒性試験(イヌ)」で、用量が少し下がって、ここでは39ページにありますように、小腸腺の拡張というものが300で全て見られていますので、あと、雌では、これも肝細胞肥大がもしかすると小葉中心性になるのかな。

それからその他臓器のアポトーシス像の増加等々がありますので、このあたりでNOAELと考えるかLOAELと考えるかは次回議論したいと思います。

40ページからが「5. 慢性毒性試験」のラットでありまして、これも結果が表になっています。

42ページ、今度は「(2) 52週間慢性毒性試験(イヌ)」で、これも本文を表に移したというところです。

43ページの11行目、12行目の間に島田先生から、“increased proliferation of smooth endoplasmic reticulum membranes”、これを肝臓の滑面小胞体膜の増殖と今までであったもの

を、肝細胞の滑面小胞体膜の増加に修正しようということで、修正がなされております。この用語については、病理の先生方、いかがでしょうか。これもまた、最近の学術用語のようなもので、変わっていますか。

○小川専門委員 多分、ここまでの細かいところではないと思いますが、島田先生の御提案でよろしいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、これでいきたいと思います。それから、44ページ、ここから「6. 発がん性試験」で、まずは「(1) 78週間発がん性試験(マウス)」の結果が出ております。まず、44ページに肝臓の病理所見の発症数で、ここはきっと議論になる場所ですね。実際に所見を拾ってみると、少なくとも10 ppm群から肝細胞肥大が出現している。これも事務局、もしかすると、小葉中心性肝細胞肥大と正確に書けますか。あるいは、ほかの小葉中心性ではないびまん性だとか、その他の肝細胞肥大もあるから、そう簡単に小葉中心性のみを足せばよいというものではないですかね。

○大倉課長補佐 21行目からは「小葉中心性肝細胞肥大の用量依存性の欠如は、肝臓の脂肪化と肝細胞肥大を」という書き分けをしておりますので、この辺はまた資料を確認して、必要であれば修正をさせていただきます。

○青山座長 よろしく願いいたします。

それから46ページから「(2) 104週間発がん性試験(ラット)」です。これは所見がない。

33行目「7. 生殖発生毒性試験」。このようなことになっています。

48ページが発生毒性試験で、ラットの試験が一つあって、これはNOAELがあっさり出ていそうですね。

49ページ「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」。これは生殖発生については影響が低いと思われます。

49ページの20行から「8. 遺伝毒性試験」があって、50ページの11行からは「9. 一般薬理試験」と来ていますが、これも単純な質問ですが、ほかの評価書ですと、遺伝毒性試験が前にきているのだけれども、この評価書では遺伝毒性試験が8.としてここに入っているのですが、何か根拠はあるのでしょうか。

○大倉課長補佐 現行の記載では遺伝毒性試験は前に来ることになっているのですが、この当時はまだ後ろにあったということなので、あわせてこちらにも前にさせていただきます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、先生方、こういった記載の順につきましては、最新の方式にそろえていただくということです。

それから、50ページから「9. 一般薬理試験」がきて、51ページ「10. その他の作用について」というように来ていますが、ここまでで何かお気づきの点がございましたら御指摘いただけたらと思います。例えば、遺伝毒性について、能美先生、何かお気づきの点は現時点でございますか。

○能美専門委員 50ページ上部に表51がありますが、小核試験というものが二つ並んでいるの

ですが、上の小核試験が*in vitro*試験で、下が*in vivo*試験なのですね。したがって、*in vivo*の上、一番左側のカラムの頭のところですか。そこに線を一本引いていただいて、一番下の試験のみが*in vivo*試験で、上の小核試験は*in vitro*試験だということがわかるようにしていただければと思います。

あとは、7行目で「M2を用いた*in vitro*の復帰突然変異試験及び小核試験も陰性であったことから」と言うのですが、これはここには載っていないくて、参照資料に出ているということなのですか。

○大倉課長補佐 今、御指摘いただいた*in vivo*の小核試験が（1）で脚注がございまして、M2を使ったものになっております。

○能美専門委員 そうすると、7行目は*in vitro*の小核試験のみですね。わかりました。では、カラムの表の*in vivo*の頭のところに横線を一本引いていただいて、それだけで結構です。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

これは単に表の体裁で、ページをまたがってしまうからずれたのですかね。例えば、49ページの表51の一番下も一番左のカラムのみ線が入っていないですね。この辺は表のスタイルですので、よろしくお願いいたします。

○吉田委員 表51につきまして、M2の結果が出ているのであれば、表題もモネパンテル及びM2の、になるか、あとはもし誤解を招かないようにするのであれば、モネパンテル及びM2と。表内の位置を変えてわかりやすくしていただくというのも一案かと思います。御検討ください。

○青山座長 ありがとうございます。

それから、同じく50ページの7行目は、先ほど能美先生が御指摘くださったとおりで、M2を用いた*in vitro*の復帰突然変異試験及び小核試験で、小核試験の一つは1）で「被験物質としてM2（ラセミ体）を使用」ときていますが、そうすると、復帰変異試験に1）があるか。二つ目ですね。ありがとうございます。ここは大丈夫ですね。

○能美専門委員 50ページの7行目「*in vitro*の」というのは、小核試験の前に置いたほうがよいのかもしれないですね。復帰突然変異試験というのは*in vitro*だということは誰でもわかりますから、小核試験はここには*vivo*と*vitro*と両方並んでいますので、誤解を避けるという意味では、M2を用いた復帰突然変異試験及び*in vitro*の小核試験も陰性であったというようにしたほうが間違いはないのではないかと。

○青山座長 ありがとうございます。

そのほか、ざっと本文で書いていたものを表にしましたということだけで、結論だとか議論の中身については特に触れずに来ていましたが、お気づきの点は。

石塚先生。

○石塚専門参考人 46ページの104週間の発がん性試験なのですが、JECFAの所見だと表48の1,000 ppm以上の毒性所見として腎臓及び心臓に加えて肝臓も入れているのではないかと思います。確認をお願いします。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

JECFAは20行目の記述ですか。「組織重量の増加及び副腎の肉眼所見に基づき」のところ、少し内容を確認ということ。

どうぞ。

○石塚専門参考人 表の中に、腎臓及び心臓の重量増加が雌であるというところで、確かに”Kidney, Heart”と書いてあるのですが、JECFAの所見、原著だと”Liver”もそこに入っていたので、確認をいただいたほうがよいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

今、タブレットで確認しますか。

○吉田委員 事務局に確認したいのですが、この各表は、以前に専門調査会が判断した判断を表に記載されているのであって、JECFA、EMEA、FDAの判断はそれぞれ文章中に記載されているというくりでよろしいですね。だから、この表に反映しているものではない。

○大倉課長補佐 ですので、表はこのままなのですが、20行目からの文章は改めて確認をさせていただきます。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、石塚先生、そういうことだそうです。原則はそれで御承知おきください。

そのほかに何かお気づきの点はございましたら。

どうぞ。

○吉田委員 もし、次回までにわかればの範囲でよいのですが、FDAあるいはEMEAはNOAELのときとNOELの判断のときがあるので、何かそういったガイダンスなりガイドラインをもとに書き分けていると思うのです。なので、もしそれがわかれば大変ありがたいと思います。

恐らく、この標的が肝臓で多分酵素誘導のようなものが起きていてそれに派生したものが主な毒性所見だなどというのはどうもこの国、あるいは国際機関も同じような評価をしているのは見てとれるのですが、その当たりの書き分けがどうしてかなというのが今回少し気になりました。比較的新しい評価のものですから。よろしくお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

何となくですが、FDAは医薬品の評価の仕方でNOELといつも書いていると私は勝手に思っていたのですが、必ずしもそうではないのですね。FDAでもNOAELとしている場合があるということですね。

○山添委員 使うときもあります。

○青山座長 ありがとうございます。

勉強になりました。事務局、ちょっと宿題ですが、確認できたらお願いいたします。

ほかにここまででよろしいですか。

それでは、52ページですね。これが「Ⅲ. 国際機関等における評価」ということで、これは前回の第1版の評価書が2009年にまとめられているので、それ以降の部分がここにまとめて追記された。ということよろしいですか。

では、その他にコメントがなければ、本日の審議はここまでで一旦区切りにしたいと思いますが、事務局、それでよろしいですか。

○大倉課長補佐 はい。

○青山座長 では、本日は、モネパンテルに関しましては議論をここまでとさせていただきます。

では引き続き議事（３）「その他」に入りたいと思います。

事務局から何かございますか。

○大倉課長補佐 その他は特にございません。

先ほどのモネパンテルに関しまして、今後事務局で前回の2009年、2010年のときの調査審議の議論を整理したものですとか、今後の議論の際に先生方に御確認をいただきたい資料を御用意いたします。資料が大部になりますので、主に病理、毒性の先生方に試験に関する資料をお送りさせていただきたいと考えております。

そのほかの先生方でほかにもごらんになりたい資料等々ございましたら、随時事務局に御連絡をいただければと存じます。

次回の調査会は11月8日水曜日の午前を予定しております。議題等につきましては、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。

○青山座長 ありがとうございます。

では、これをもちまして、本日の議事は全て終了いたしました。これで閉会したいと思います。

御協力どうもありがとうございました。

（了）