

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第153回議事録

1. 日時 令和2年7月31日（金）10:00～12:09

2. 場所 食品安全委員会中会議室（ウェブ会議システムを利用）

3. 議事

- （1）動物用医薬品（ピランテル）の食品健康影響評価について
- （2）動物用医薬品（ナフシリン）の食品健康影響評価について
- （3）動物用医薬品（メシリナム）の食品健康影響評価について
- （4）動物用医薬品（酢酸イソ吉草酸タイロシン）の食品健康影響評価について
- （5）その他

4. 出席者

（専門委員）

荒川専門委員、井手専門委員、今井専門委員、今田専門委員、植田専門委員、
小林専門委員、佐々木専門委員、下位専門委員、代田専門委員、中山専門委員、
宮島専門委員、森田専門委員、山口専門委員、山田専門委員、山中専門委員

（専門参考人）

吉田専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員、吉田（緑）委員

（事務局）

鋤柄次長、箴島評価第二課長、矢野課長補佐、永田評価専門官、一ノ瀬評価専門官
中村係長、橋爪技術参与、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和2年7月31日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書 ピランテル

資料3 （案）動物用医薬品評価書 ナフシリン

資料4 （案）動物用医薬品評価書 メシリナム

資料5 （案）動物用医薬品評価書 酢酸イソ吉草酸タイロシン

参考資料1 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順（平成18年6月29日 食品安全委員会決定）

参考資料 2 暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について（令和 2 年 6 月 15 日 動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会決定）

参考資料 3 推定摂取量（厚生労働省提出：ナフシリン、メシリナム、酢酸イソ吉草酸タイロシン）

6. 議事内容

○今井座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第153回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

今回の調査会は、コロナウイルス感染症の拡大予防の観点から、ウェブ会議の形式で開催させていただきます。

本日は、新井専門委員、川本専門委員が御欠席で、15名の専門委員が御出席でございます。

また、専門参考人として、吉田専門参考人に御出席いただくこととなっておりますが、少し遅れての参加とお伺いしています。

まず、議題に入ります前に、事務局から、議事、資料の確認と「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、御報告を行ってください。

○永田評価専門官 本日の調査会についても前回に引き続きウェブ会議による開催となり、先生方におかれましては事前の接続テスト等への御対応に感謝申し上げます。ウェブによる調査会は今回で2回目ですが、改めて進行について御説明させていただきます。

まず、ハウリングを防止するため、御発言されるとき以外はミュートにさせていただきますようお願い申し上げます。座長の御発言の御指示に従いましてミュートのオン・オフをしていただくようお願いいたします。難しい様子でしたら事務局で適宜サポートさせていただきます。発言を御希望される際は、名前リストの挙手ボタン、つまり灰色のアイコンを押してください。挙手ボタンを押すと座長と事務局に挙手していることが分かるようになっております。発言が終わりましたら、もう一度ボタンを押していただきますと挙手を下げて灰色の状態になりますので、よろしくお願いいたします。

ですが、残念ながら挙手ボタンがうまく機能しない場合が多いため、挙手ボタンを押しても座長と事務局が気づかない場合があります。そのような場合は、お手数ですがお送りした挙手カード、この赤いカードを御提示いただけたらと思います。

また、座長より全員に対して同意を求める場面もあると思いますが、同意をする場合はうなずいていただくか、手で大きく丸をつくっていただくか、青い同意カードをカメラに向けていただければと思います。ウェブ会議という状況下でも可能な限り対面での会議と同じように先生方のお考えを評価書に的確に反映したく、皆様のリアクションを見ることができるようカメラを常時オンにさせていただきますと幸いです。もちろん、カ

メラの調子や通信状況が悪い場合は、適宜オフにするなど御対応いただければと思います。

それでは、議事、資料の御確認をさせていただきます。

本日の議事は、動物用医薬品（ピランテル）の食品健康影響評価について、動物用医薬品（ナフシリン）の食品健康影響評価について、動物用医薬品（メシリナム）、続いて、動物用医薬品（酢酸イソ吉草酸タイロシン）の食品健康影響評価についてとその他の5題になります。

資料については、本日の議事次第、委員名簿に記載した資料1から5、評価書等になりますが、参考資料1から3、それと机上配布資料4種類、御準備させていただきまして事前に送付させていただいております。

また、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認させていただきましたところ、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。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

提出いただきました確認書について、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、議事に入ります。本日は時間の関係上、議事の順番を変更させていただき、まず議題（2）動物用医薬品（ナフシリン）に係る食品健康影響評価についての審議を行い、続いて、（3）メシリナム、そして、議題（4）酢酸イソ吉草酸タイロシン、最後に、議題（1）のピランテルの審議を行いたいと思います。

では、事務局から説明をお願いいたします。

○一ノ瀬評価専門官 今回、ポジティブリスト制度のときに暫定基準が設定された成分、3成分について御評価いただきます。前回の調査会にて決定いただいた調査会決定、そちらに沿って御評価いただくというものになりますが、これまでの経緯をおさらいも込めて説明させていただきます。

まず参考資料1を御覧ください。「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」というものでして、動物用医薬品を含むポジティブリスト制度開始時に暫定基準が設定された成分については、これまでこの実施手順によって評価いただいたところです。ADIの設定を中心にした評価を実施いただいていたところになりますが、一方、現在、未評価のままの成分については、これはADIの設定に必要な十分な資料が入手できない成分が残ってしまっていて、それらの評価について、この実施手順のうちの3ページになるのですけれども、2の（2）の①、3ページの一番上から、こちらに評価方法として示しておりますその他の方法というものがあっていて、その他の方法を具体的に示す形で評価方法を前回の調査会にて御検討いただいたというものになります。

その御検討いただいた内容というものが参考資料2でお配りしているものになっておりまして、5月の動物用医薬品専門調査会、6月の肥料・飼料等専門調査会にて御審議いただ

きまして、暫定基準を設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方として評価スキームを調査会決定として御決定いただきました。

今回、この評価スキームを初めて適用する評価書について御審議いただきます。ページの4枚目、一番後ろの図を御覧ください。このスキームの核となる考え方になりますが、現行のリスク管理、つまり、現行の暫定基準の妥当性を厚生労働省より提出された推定摂取量を基に評価いただくという部分になります。その比較する指標として、海外評価機関により設定されたADIですとか限られた資料によって確認されるNOAELなどを用いることとしております。今回は、このうち海外でADIが設定された成分としてナフシリン、メシリナム、酢酸イソ吉草酸タイロシンの3成分を評価いただきたいと考えております。

この説明図からいきますと一番左端のライン、縦のラインになりますが、国際機関等でADIが設定されており、現行のリスク管理における推定摂取量がこのADIの範囲である場合、現行リスク管理措置は妥当という形で評価いただくという手順になっております。今回初めてスキームを利用しての評価となりますので、評価書の記載内容だけでなく構成などについても御意見があれば頂戴したいと思います。よろしくお願いします。

まず、資料3、ナフシリンの評価書をお願いします。

3ページをお願いします。I 有効成分の概要及び安全性に関する知見という部分になりますが、ナフシリンは抗生物質でございます。国内では、2019年に承認整理がなされておりますが、乳牛の乳房への治療に用いられておりました。評価はEMEAにて行われております。その評価状況になるのですけれども、机上配布資料としてお配りしている机上配布資料2にまとめております。事前に送付しております各評価書のサマリーになりますので簡単に御説明いたします。先生方にコメント等を頂戴し、修正した部分を赤字で書いております。

まずナフシリンについてはペニシリン系βラクタムとされており、細菌の細胞壁合成阻害作用を持っているとされています。作用機構について森田先生に追記いただきました。

評価に用いられた試験になりますが、まず薬物動態試験ではイヌの試験がございまして、経口投与だと吸収率は低く、非経口投与だと腸肝循環により臓器、組織中の濃度が高くなるとされております。

残留試験ですが、乳牛で実際の投与に合わせて実施されており、搾乳後、30 µg/L以下で検出されたとあります。

遺伝毒性は、EMEAでは不要と結論づけられております。

めくっていただきまして、急性毒性試験はラットの経口試験でLD₅₀を500 mg/kg体重以上と判断しております。

亜急性毒性試験については、EMEAはナフシリンを反復ばく露により毒性影響を認めない既知の物質群に置いておりまして、反復毒性試験を不要と判断しております。こちら、事務局では亜急性毒性試験を不要と書いておりましたが、井手先生より、亜急性に限らず反復投与についての話なのでというところで御指摘を受けまして、3、亜急性毒性試験の

部分を削除しております。

続きまして、長期の試験になります。こちらが発がん性はないと考えられるとされており、試験不要の判断がされております。

生殖発生毒性試験になります。2,000と4,000 mg/kgにて試験が行われておりまして、EMEAは催奇形性、生殖毒性が認められないと結論づけております。

備考欄になりますが、海外の評価書にはアレルゲンについての記載もございまして、ペニシロ酸がでにくいのでアレルゲンとしての可能性はベンジルペニシリンより低いとされております。ここも森田先生より化学構造という形で修正をいただいております。

資料3の評価書にお戻りください。評価書4ページを御覧いただきまして、表1に海外での評価状況を表記しております。ADIはEMEAの微生物学的ADIにより、0.0044 mg/kg体重/日と設定されております。

3ページをお願いしまして、1パラ目で評価の実施について説明しております。

2パラ目になりますが、評価の手法については、先ほど御説明した評価実施手順のその他の方法を具体化した専門調査会決定にて評価を行った旨を御説明しているというところになります。

3パラ目からが本題になりまして、ナフシリンはEMEAにてADIが0.0044 mg/kg体重/日と設定されています。現行のリスク管理における推定摂取量ですけれども、参考資料3としてお配りしている縦の表を御覧ください。こちらは厚生労働省が試算して食品安全委員会に提出された、現行のリスク管理におけるナフシリンの推定摂取量になります。

左下に脚注でTMDIと記載されておりますが、日本語では理論最大1日摂取量とされておりまして、推定摂取量の試算方法になります。少し御説明しますと、本来、同じ食品を長期に摂取する場合は動物用医薬品等の成分の実際の摂取量は投与による残留量の平均に近くなると考えられます。一方、このTMDIによる推定摂取量の計算については、残留基準が用いられております。残留基準値については用法・用量に基づく残留試験結果の最大にさらに安全に配慮してアローアンスを追加して設定されますので、基準値を基に試算された推定摂取量は理論最大という通常の摂取量より過大な数値となっております。その過大な数値を用いた上でナフシリンの推定摂取量は最も大きい幼小児で0.000143 mg/kg体重とされておりまして、設定されたADIを超えないことが確認できるかと思えます。

評価書にお戻りいただきまして3ページの最後のパラになります。結論となりますが、1日当たりの本成分の推定摂取量は、当該ADIを超えないことから、ナフシリンは、現行のリスクの範囲で動物用医薬品として使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度とまとめております。

一昨日、動物用医薬品専門調査会にて同じくポジ剤の審議を3成分、行いました。評価書の書き方、フォーマットの部分で幾つか御意見を頂戴しておりましたので、共通化をさせるという意味で御紹介させていただきます。

1つ目なのですが、安心材料という点で各成分の製造販売量など詳しい使用方法

も書いたほうがよいのではないかと御意見を頂戴しました。こちらについては、まず使用実態ですけれども、提出された推定摂取量で内包されていると考えております。さらに、国内承認がないもの、海外でしか使われていないというものの場合ではエビデンスレベルの情報の入手が困難でして、追記しない方法で考えております。

2点目です。数字の単位になります。推定摂取量の小数点以下の桁が大きいのので μg に改めてもよいのではないかとという御意見を頂戴しました。これまでの評価書ではADIの小数点以下の桁が多くある場合は mg を μg に改めて記載しているものもございます。一方、今回の評価はADIと推定摂取量を比較して御覧いただくところが重要かと考えておりますので、比較しやすいように単位を統一しているという部分がございます。こちら、動物用医薬品調査会では座長預かりとなっております。肥料・飼料調査会でも確認いただいた後、今井座長も含めて御相談したいと考えております。後ほど御意見を頂戴いただければと思います。

また、同じ部分になるのですけれども、推定摂取量、有効数字を3桁で書いておりまして、通常の評価書の記載では3桁を四捨五入して有効数字2桁で書くところが通常のため、後ほどこちらについては有効数字2桁に修正したいと思います。

長くなりましたが、事務局より説明は以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま、本日御出席の先生方から事前にいただきましたコメントについて修正されたポイントあるいは一昨日に開催された動物用医薬品専門調査会における御意見並びにここでの相談事項について御紹介いただきました。

そうしましたら、まず全般を通して専門委員の先生方から御意見などありましたらお聞かせいただきたいと思います。いかがでしょうか。

まず森田先生が挙手いただいておりますけれども、森田先生、お願いいたします。

○森田専門委員 今の単位の話で μg とか mg というお話が出たのですけれども、私は mg なら mg に統一したら良いと思うのですが、参考資料3にありますタイトル、ここにはナフシリンの推定摂取量で単位が μg になっていまして、資料3の3ページにありますナフシリンの幼児での推定摂取量は mg となっているのです。どちらが正しいのでしょうか。

○今井座長 ただいまの点、事務局、いかがでしょうか。

○一ノ瀬評価専門官 これは厚生労働省から出てきたものをそのままというものになるのですけれども、どちらも合っておりまして、この単位 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ という部分が適用されるのは国民平均の縦のカラム、幼小児の縦のカラム、妊婦、高齢者の縦のカラムとなりまして、 mg/kg 体重/日というのが一番下の行の計（ mg/kg 体重/日）、この横のライン、これだけに適用されるというものになります。

○森田専門委員 分かりました。了解です。

○今井座長 よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、山中先生、挙手いただいておりますけれども、お願いできますでしょうか。

か。

○山中専門委員 山中です。

先ほどフォーマットのことで御説明があつて、動薬の製造販売量等は入れたほうが良いのではないかという形だったのですが、実際、例えば本日審議予定のピランテルの場合でも使用目的及び使用状況というのがあつて、この中で例えば今回の場合だと承認整理されているということ。つまり、これからそれほどたくさん使われるようではないということが分かったり、それから、海外でしか使用されていないものに関しても、それで実際にどのくらい向こうで使われているのかが分からなくても、海外でしか使っていないという事実が国内ではあまり使われまいだろうということが分かるということで安全性の評価につながると思うので、使用目的のところに使用状況もやはりつけて、そういう数字というよりも、現在、日本では使われているのか、それから、海外でしか使われていないのか、詳しいことではなくてその程度の使用実態というようなところだけは書いておいたほうが良いのではないかと思ったのです。

○今井座長 ありがとうございます。

永田さん、お願いいたします。

○永田評価専門官 本スキームに関する事務局の意図としまして、この評価の在り方というところで可能な限り平準化したいと考えています。こちらの成分はそのようなエクスキューズがあるけれども、では、海外でしか使用されていない、国内では使用されていないというものの場合、そのようなエクスキューズがないとなると、同じ尺度で評価できるのか、このスキームに沿った評価の意図・目的との整合性はあるのかなというところです。

例えば今回、後ほどご審議いただくピランテルもポジ剤にで、成分の位置づけとしては同じなのです。

ただ、やはり背景とか中の毒性機構とかで評価書にというところで、5年前に資料もある程度集め、先に評価を始めていたというところはあったと思うので、今回のスキームでは先ほど一ノ瀬が述べましたとおり、できればほかのところと評価の差が出ない、評価のクライテリアをはっきりさせた評価でお願いしたいところでございまして、今の私からのコメントを踏まえて再度、先生方に、御確認をさせていただければと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

今の点と関連しまして事務局に私から1点質問があるのですが、よろしいでしょうか。

今回御審議いただいている評価書が最終化された後、本日、机上配布資料としておまとめいただいている、その中には文言の修正なども専門委員の先生方からいただいた赤字で修正されているところですが、こちらの資料の扱いはどのようになりますでしょうか。

○一ノ瀬評価専門官 修正した後、事務局のほうで保存いたします。公表はしないというものになります。

○今井座長 公表はしないということですね。ありがとうございます。

今、山中先生からいただきました御指摘に関して事務局の永田さんから説明があったのですが、山中先生、いかがでしょうか。

○山中専門委員 事務局の意図は分かりました。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほかの先生で今の点に関しまして御意見いただける先生方がいらしたらお願いしたいのですけれども、いかがでしょうか。この話に関しては御専門の領域が特に特定できないのですけれども、御指名で申し訳ありませんが、宮島先生、今の点に関してどのようにお考えでありますでしょうか。

○宮島専門委員 宮島です。

今の御説明で一応理解できたので、こちらの机上配布資料2に相当する資料がいつも保存されていて、何かあったときに確認できるということであれば、こちらに使用実態等がきちんと記載されているということであれば問題ないと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、もう一方、中山先生、今の点、御意見いただけるとありがたいのです。

○中山専門委員 中山です。

特段の意見はございません。

○今井座長 ありがとうございます。

私の取りまとめとしては、やはり事務局から御説明がありました横並びにしたときのバランスといいますか、その評価に対する信頼性などにも多少関わってくるところもあると思いますので、もしも山中先生が御了解、御納得いただけるようであれば、事務局の考え方に沿ってということで取りまとめさせていただければと思いますけれども、そのほかの先生からこの取りまとめに関して特段の意見がなければその方向でよろしいでしょうか。御了解いただきましたということで、今の点に関しましては事務局案どおりということにさせていただければと思います。

そうしましたら、そのほか、特に御意見がございませんようでしたら取りまとめさせていただきます。ナフシリンに係る食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、ナフシリンの食品健康影響評価については、1日当たりの本成分の推定摂取量は、当該ADIの値を超えないことから、評価の考え方の3の(1)に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で動物用医薬品として使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられるということで資料3を基に評価書案を取りまとめたいと思います。

また、さらに今後、各専門委員に必要な応じて御意見などを伺うこともあるかと思えますけれども、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。

○一ノ瀬評価専門官 承知しました。本件については、この後、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を始めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、

また改めて事務局より内容を取りまとめまして必要に応じて調査会に諮りますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○今井座長 ありがとうございます。よろしくお願いします。

それでは、引き続き次の成分の説明をお願いいたします。

○一ノ瀬評価専門官 続きまして、資料4、メシリナムを御覧ください。

3ページを見ていただきまして、こちらはウシやブタに用いられる抗生物質です。

成分の評価状況になりますが、机上配布資料3を御覧ください。こちら、海外での評価状況になりますが、**EMEA**での評価が行われております。**ADI**が微生物学的**ADI**より**0.0238 mg/kg体重/日**と設定されております。

試験の状況になりますが、動態試験では経口での結果がマウス、ラット、イヌでございますが、経口の摂取の場合は、吸収は**5～10%**と低い値となっております。また、下の備考欄にも書いているのですが、次のページになります。経口のバイオアベイラビリティが**5%**以下と非常に低いとされています。

残留試験になりますが、ウシでのデータがございまして、処理後、初回の乳汁でもまれにしか検出されていない。組織、臓器も投与後**6時間**後までの肝臓や腎臓で検出されたものは全ての組織、臓器で定量限界未満とされています。

遺伝毒性についてですが、**Ames**と小核試験がございまして、いずれにも陰性。ほかの**β**ラクタム系抗生物質でも変異原性が認められないことから、追加の試験は不要とされております。

急性毒性試験になりますが、マウスの経口試験で**LD₅₀**が**8,000 mg/kg体重**とより大きいとされております。

亜急性毒性試験については、**EMEA**の評価書中の経口投与の試験が記載されておりました。

次の慢性毒性/発がん性試験はメシリナムの構造中に構造アラートが含まれていないということと、ほかの**β**ラクタム系の抗生物質でも発がん性のエビデンスがないというところから、発がん性試験は不要とされております。

最後、生殖発生毒性試験になりますが、経口投与の試験はございません。皮下投与の試験で**NOEL****550 mg/kg体重/日**とされておまして、催奇形性はなしとされております。

資料3の評価書に戻っていただきまして、評価書4ページの表1の海外評価状況となります。**ADI**は先ほども申しましたように**EMEA**で微生物学的**ADI**から**0.0238**というように設定されております。このことについて**EMEA**はイヌの皮下投与における13週の試験で低用量群**50 mg/kg体重**になりますが、肝臓重量の僅かな増加が観察されているというところから、これを毒性の**LOAEL**と判断しておりますが、算出された微生物学的**ADI**と比較して毒性学的**ADI**はより高いと考察をしております。また、経口投与におけるバイオアベイラビリティが**5%**と低いことから、非経口より経口投与における毒性は低いという解説もございます。

評価書3ページ、食品健康影響評価をお願いします。

1パラ目、2パラ目はほかの成分とも共通となっておりますので3パラ目から御説明いたします。ADIはEMEAにて0.0238 mg/kg体重/日と設定されています。

推定摂取量ですが、参考資料3をお願いします。こちらの2ページです。こちら先ほどのナフシリンと同様に基準値を基に計算されたTMDIにより試算がなされています。最大の幼小児で0.00114 mg/kg体重/日とされておりまして、ADIを超えないことが確認できております。こちらは有効数字2桁に修正して、先ほどお話ししたように0.0011に修正したいと思います。

評価書3ページ、最後のパラになります。こちら結論になりますが、1日当たりの本成分の推定摂取量は、当該ADIを超えないことから、メシリナムは、現行のリスク管理の範囲で動物用医薬品として使用される限りにおいて、その健康影響は無視できる程度とまとめております。

メシリナムについて以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの事務局からの説明について、御意見、コメントをお伺いしたいと思いますけれども、まず先生方から御意見をいただく前に、先ほどのナフシリンの成分のときに事務局から議論するようと言われていました評価書の3ページの食品健康影響評価、3パラ目のADI並びに推定摂取量に関する単位の件で確認させていただきたいと思います。

先ほどの事務局からの御説明では、動物用医薬品の専門調査会において、mg/kg体重で表記すると小数点以下のゼロの数が多くなる部分についてはあまりにも見づらいので、μgという表記もあるのではないかという意見が出されたというお話を伺っています。この点につきまして事務局からの説明としては、この評価書に関してはADIと推定摂取量の比較が重要であるので、比較が容易になるようにということで数が小さくなくてもmg/kg体重のままでよいのではないかという考え方があるという御紹介でした。

この点に関しまして、私の意見を言うのも何なのですけども、個人的には事務局が言われたように比較という観点からμgにしないほうが良いというような考え方もあると思うのですが、先生方からその点に関して御意見ございますか。特にないようでしたら事務局に準備していただいている札ですとか、あるいは手で丸とかという方法もあるかと思いますが、もし御賛同いただけるようでしたら御意思の表示をお願いいたします。

(同意する委員あり)

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、こちらは、食品健康影響評価の3パラ目の単位についてはmg/kg体重のままでよいという本専門調査会での議論の結果になったということで事務局にお返しさせていただきます。

そうしましたら、このメシリナムに関して、そのほかのポイントで御意見、コメントございましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

そうしましたら、特に御意見がないようでしたら取りまとめさせていただきます。メシリナムに係る食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、メシリナムの食品健康影響評価については、1日当たりの本成分の推定摂取量は、当該ADIの値を超えないことから、評価の考え方の3の(1)に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で動物用医薬品として使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられるということで、資料4を基に評価書案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、必要に応じてさらに御意見などを伺うこともある可能性もございますけれども、その際はよろしくお願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○一ノ瀬評価専門官 承知しました。本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きを進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局内で内容を取りまとめまして必要に応じて改めて調査会に諮ることとなりますので、よろしくお願いいたします。

○今井座長 よろしく申し上げます。

それでは、引き続き次の成分の説明をお願いいたします。

○一ノ瀬評価専門官 資料5、酢酸イソ吉草酸タイロシンの評価書をお願いいたします。

評価書3ページを御覧ください。こちらも抗生物質でございまして、ニワトリやブタの腸炎の治療に用いられます。

成分の評価状況についてですけれども、机上配布資料4を御覧ください。こちらはEUで評価されております。これはEMEAでの評価になりますが、ADIは微生物学的ADIより0.00102 mg/kg体重/日と設定されております。また、オーストラリアでAPVMAにて、こちらも微生物学的ADIから設定されておりますが、ADIが0.0001というように設定されております。

作用機構の部分について森田先生から、細菌のたんぱく質の合成阻害と追記いただいております。

試験の概要になりますが、薬物動態試験では、ラットなどの試験がございまして、排せつは主に糞中からです。3-O-acetyltylosinを含む代謝物が検出されているとあります。

残留試験については、ブタ、ニワトリの試験がございまして、肝臓に多く残留するというものになっております。

遺伝毒性試験は、*in vitro*で遺伝子突然変異試験、染色体異常試験が行われていまして、*in vitro*で小核試験が実施されております。染色体異常試験の代謝活性の存在下で強い陽性が見られたとなっておりますが、それ以外の試験が陰性というものになっております。

急性毒性試験については、こちら、示すとおりとなっております。亜急性毒性試験はラットとマウスで試験が行われていまして、最も小さいものでマウスにて体重増加抑制、血液学的な変化が見られていまして、LOEL250 mg/kg体重とされております。

こちら、反映してしまっているのですけれども、マウスの13週試験の所見について井手先生から、雄の体重増加抑制及び雌雄の血液学的変化としたほうが良いというところで修正をいただいております。ラットの4週所見についても井手先生より修正をいただいております。事務局より盲腸拡張としていたところを盲腸膨満と修正いただいております。ラットの13週についても盲腸拡張というように書いておりましたが、こちらは修正できておりませんので修正して保存するようにいたします。

慢性毒性/発がん性試験になりますが、こちらは発がん性のアラート構造を有していないことと13週までに試験で前腫瘍病変が認められていないことから、発がん性試験は不要という形でEMEAは評価を行っております。

生殖発生毒性試験になりますが、こちらの試験の記載、代田先生より御修正いただきました。マウスの催奇形性試験で400 mg/kg体重以上で明確な毒性兆候と胎児の僅かな体重変化、体重減少が見られておりまして、NOELが200 mg/kg体重とされております。また、ラットの2世代試験が実施されており、こちらでも児動物の体重減少からNOELが22 µg/kg体重/日とされております。

毒性学的に最も低いNOELがこの値になっておりまして、この値から毒性学的ADIを算出すると安全係数を100で除して0.220 µg/kg体重/日としており、先ほどの微生物学的ADI、0.00102はこれより十分低い値となっております。

また、ラットでは催奇形性試験も行われておりまして、こちらでは胎児毒性、催奇形性はなかったという形でされております。

評価書に戻っていただきまして4ページをお願いいたします。表1の海外評価状況です。ADIはEMEAで微生物学的ADIから0.00102とされております。APVMAなのですけれども、同じく微生物学的ADIから0.0001というようにされておまして、こちら、根拠がビフィズス菌のMIC₅₀からされているとなっておりますが、これ以上の詳細は不明というものとなっております。

3ページに戻っていただきまして食品健康影響評価です。

3パラ目から御説明いたします。ADIがEMEAとAPVMAにて0.00102と0.0001と設定されております。推定摂取量なのですけれども、参考資料3の3ページを御覧ください。試算の方法になるのですけれども、前の2つは基準値を基にしたTMDIにて計算されている旨、御説明しましたが、こちらは左下を見ていただきますとEDI、推定1日摂取量という試算がなされております。

少しEDIの試算方法について御説明いたしますと、先ほどのTMDIが試算に基準値を用いた理論上最大の摂取量になるのに比べて、EDIは残留試験の結果の平均を値に用いております。実際のばく露の実態に近い、より精緻化された数値を用いております。こちらの表については前の2成分にはないばく露評価に用いた値というカラムが食品基準値の次のカラムにございまして、こちらは脚注に解説がございますが、酢酸イソ吉草酸タイロシンについては定量限界を基にした残留試験であることから、こちらについては定量限界の

2分の1を計算に用いているという形で説明がございます。

この試算の結果から、酢酸イソ吉草酸タイロシンは最も高い幼小児で推定摂取量が0.00006 mg/kg体重/日とされておりまして、ADIを超えていないことが確認できるかと思えます。

評価書3ページに戻っていただきまして最後のパラになりますが、結論として、1日当たりの本成分の推定摂取量は、当該ADIを超えていないことから、酢酸イソ吉草酸タイロシンは、現行のリスク管理の範囲における動物用医薬品として使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度とまとめております。

以上ですが、もう一点ほど動物用医薬品調査会で御指摘を受けた部分がございまして、下から3行目です。後半の部分「当該ADI」と記載しているところがございます。いただいた意見は当該で複数のADIということを示せるのかという質問がございまして、確認したところ、当該で複数の指すということはできず、公文書的な書き方からいくと複数の対象を指したい場合は何を指すのか明確にしなければならないという約束があるようで、この点については3パラ目の冒頭から修正をしたいと考えておりまして、酢酸イソ吉草酸タイロシンは、ADIがEMEAにより0.00102 mg/kg体重/日、APVMAより0.0001 mg/kg体重/日と設定されているとして、3パラ目の1行目を当該EMEA及びAPVMAが設定したADIの値を超えないことからという形で修正をしたいと考えております。

事務局より説明は以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの事務局の最後の御説明に関しては日本語の問題あるいは公文書的な問題なので事務局の説明どおりでよろしいかと思います。また、机上配布資料4で概要を御説明いただきましたけれども、作用機構及び赤字にはなっておりませんが亜急性毒性試験並びに生殖発生毒性試験に関して、事前にいただきましたコメントに従って修正がなされているという御説明がございました。

私のほうから1点だけ念のための確認だけなのですが、遺伝毒性試験のところでは染色体異常試験（CHO細胞）は、代謝活性の存在下で強い陽性を示したがということが記載されているのですが、下位先生、この点は事前に御確認いただいて本剤に関して全く遺伝毒性として問題ないということですのでよろしいですね。

○下位専門委員 これは本文を見ましても簡単な説明しかなかったのが分らなかったのですが、こういう殺菌剤というか抗菌性の強いものと特に染色体異常試験に関しまして比較的濃度が高い状態で陽性を示すことが比較的多いので、そのようなことだったのかなというように思ったのです。申し訳ないですが、詳しいデータがEMEAのほうで出ていなかったのが分らなかったです。

○今井座長 ありがとうございます。

今の御説明で十分私どもにも理解できたというように思っております。ありがとうございました。

そのほかですけれども、全般に関しまして先生方から御意見あるいはコメントなどございましたら、お願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

○一ノ瀬評価専門官 代田先生から。

○今井座長 どうぞ。

○代田専門委員 文章的なところで申し訳ないのですけれども、ただいまの資料のマウスの試験の試験名を修正いただいています、消す場所が毒性というところまで削除していただくと適切な名称になるかと思います。

○一ノ瀬評価専門官 ありがとうございます。

○代田専門委員 よろしくをお願いします。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほか、よろしいでしょうか。そのほかないようでしたら取りまとめに入りたいのですけれども、その前に事務局に質問、確認だけさせていただいてよろしいでしょうか。

参考資料3で、これまでのナフシリン、メシリナム並びに今回の酢酸イソ吉草酸タイロシンの基準値に関して御説明をいただいたのですけれども、基準値の御説明の中でいずれの指数を用いた場合も基本的には残留試験の値で計算されているということなので、そもそもこのポジ剤の評価の仕方を議論する中で、これまでのポジ剤に関して十分な使用実態があるから今回の評価の仕方で良いということになったのだと理解しているのですが、基準値さえ、残留試験さえ終わっていれば、この基準値は定まるので必ずしも十分な使用実態がなくても今回の議論のプロセスに入れたのではないかなというような気も少しするわけですが、その点、何か事務局から御説明いただけるとありがたいのですが、いかがでしょうか。

○一ノ瀬評価専門官 ポジティブリスト制度をスタートして、その際に残留基準が設定されて約十数年が過ぎております。実際のいわゆる基準値がきちんと運用できるかどうかというところは厚生労働省がモニタリング等で確認をした上で、残留量が基準値を恒常的に超えるような場合、超えるような成分があった場合は使い方の見直しですとか残留基準の変更が行われます。その際に必然的に食品健康影響評価が行われることになります。

一方で、これまで未評価のままの成分というのは、このプロセスが不要だったという意味もありますので、もちろん厚生労働省でも確認した上となりますが、現在のリスク管理措置の範囲内で運用ができているという成分になります。算出された推定摂取量によって、現状のばく露状況は十分に網羅できていると考えられます。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。よく分かりました。

そのほか特段御意見がなければ取りまとめに入りたいと思いますが、よろしいでしょうか。若干修正事項、文言の修正が入りますけれども、酢酸イソ吉草酸タイロシンに係る食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、酢酸イ

ソ吉草酸タイロシンの食品健康影響評価については、1日当たりの本成分の推定摂取量は、当該ADIの値を超えないことから、評価の考え方の3の（1）に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で動物用医薬品として使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられるということで資料5を基に評価書案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、引き続き御意見などを伺う可能性もございますけれども、その際はよろしくお願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○一ノ瀬評価専門官 承知しました。本件についても評価書を修正の上、その後、委員会にて報告、意見・情報の募集の手続きを進めてまいるものになります。意見募集で寄せられた意見の対応につきましては、また事務局で内容を取りまとめまして必要に応じて調査会に諮りますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○今井座長 よろしくをお願いいたします。

そうしましたら、冒頭に申し上げていましたように、議事の（2）（3）（4）のポジ剤に関しての審議がこれで終了ということで、議事の（1）動物用医薬品（ピランテル）の食品健康影響評価についてということで進めさせていただきます。

このピランテルについては、暫定基準値が設定されている動物用医薬品であり、前回、2020年6月に開催された第152回専門調査会からの継続審議となっています。前回とは全体的な論点を5年前の第100回の御審議から再度御確認いただいたところです。今回の審議のポイントとしましては、遺伝毒性、PODとなる亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発がん性試験の取扱いについて確認した上で、時間的にもし可能でありましたら、これまで審議を行っていない生殖発生毒性試験に進みたいと思います。

それでは、まず事務局から、動態や残留で前回審議から修正した点について簡単に説明いただきたいと思います。その上で、前回、議論の中心となった遺伝毒性について審議を行いたいと思いますので、事務局は資料の説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 それでは、資料2と机上配布資料1を御準備いただけますでしょうか。

まず、資料2の98ページ、後ろのほうを御覧ください。分解物等の略称という表でございます。こちら、見え消しにはしておりませんが、前回も同様の表があったのですが、前回まではピランテルについてのみ記載しておりました。本文中も、代謝産物の略称というのはピランテルのみに記載していたのですが、モランテルとピランテル、共に代謝産物の名前と略語、どちらかのみというのはこの成分の特徴からして分かりにくいのかなと思われるところで、ピランテル、モランテルとも、両方とも本文中に代謝産物名と略語を併記するように今回全体的に修正しております。

この表の下の方を見ていただければ、赤字部分がございしますが、こちら、脚注aというところでモランテルの代謝産物Cのところの脚注になっております。この代謝産物Cは前回御説明しましたとおり、モランテル、ピランテルとも2つに分解して、それぞれモラン

テル、ピランテルに特有のチオフェン環構造の代謝産物というようになります。

モランテルとピランテルはメチル基が1つ多いか少ないかという違いでございますが、モランテルの資料として記載されている糞中の代謝物で、名前が出てくるのですが、そこでは、ピランテルと同じメチル基のない代謝物名が記載されておりました。試験法は薄層クロマトで、参照物がメチル基のないものを用いていたので、ひょっとしたら、実際はメチル基がついているという可能性はあることをエクスキューズしています。この略語表に基づきましてADMEとか残留に関する部分の整理を行っております。

では、遺伝毒性に進みたいと思います。42ページを御覧いただけますでしょうか。こちらは遺伝毒性でございまして、まずモランテルから始まっております。こちら、特に記載の変更はございません。モランテルについては既に評価済みというところでもございます。

次、43ページに進んでいただいてピランテルとなります。試験結果を整理している表については、前回から一部修正、順番の変更というようなことをしておりますが、内容的には大きな変更をしております。ですが、論点ですので改めて簡単に御説明させていただきたいと思います。

表39に酒石酸ピランテル、動物にやや吸収性が良いというような酒石酸塩のピランテルのAmesの結果がございまして、こちらは陰性となっております。

次、44ページ、表40でございまして。こちら、パモ酸塩についてです。こちらは*in vitro*のAmes、Recアッセイ及び遺伝子変異試験について陰性となっておりますが、前回も議論の一つとなりました、こちらは名称がマウス精子頭部形成試験、異常試験と揺れていますが、いずれにしてもこの試験では陽性となっております。しかし、後ほど御説明しますとおり、この試験は、その適格性についてどうかというところもありますというところがございます。

表41でモランテルと共通する代謝産物Aの遺伝毒性を示しております。こちら、陰性となっております。次、表42、一番下、ピランテルのモランテルと違うほうの代謝産物になるチオフェン環側の代謝産物の遺伝毒性は陰性となっております。

ここの部分までがピランテル自体の遺伝毒性に関する試験結果となります。

そして、これらの試験に関する見解が45ページから記載しているという形になります。こちらの文章は、遺伝毒性の先生方と相談しながら作成させていただいた、前回の文案から再整理させていただいたというところで、前回後は論点がもう一つあるニトロソ化の部分、そこが混ざっていたのですが、そこを分離しました。ニトロソ化の部分は24行目からとなっております。

そちらについては後ほどまた御説明というところなのですが、まずピランテルそのものについて2行目からとなっております。ピランテルについてはパモ酸、酒石酸ピランテルというところは共に実験の試験の結果、陰性であったり云々というところがございますが、この2行目の後ろのところで先ほど申しましたパモ酸ピランテルを用いた精子形態異常試験が実施されていますが、こちらは油剤にして腹腔内に結構な量を入れてというところで、

遺伝的損傷の確認よりも、前回資料でお示ししましたとおり、ほかの機序というようにところも考えられることから、遺伝毒性の検討に用いる試験では適当ではないという形で考えられるとしております。

8行目から体内動態に関する知見というところで、代謝産物についても両方見ておりますよというところで、モランテルとも近い、モランテルの結果も踏まえてというところで以下書いておりまして、18行目からピランテルは動物用医薬品として、すなわち動物に投与されてその肉、食品を通じてヒトに対してどうかという観点で特段問題となる遺伝毒性は示さないと考えられたという形でまとめております。

20行目からEMEAにおいて同様の話ですよという形にしております。

遺伝毒性については先ほど申しましたとおりニトロソ化の前までで一度御審議いただけたらと思います。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から、まずは資料2のモランテル、ピランテル評価書案の98ページの略語に関しての御説明がございました。それに関しては特段御質問などございませんでしたら先に進みたいと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、遺伝毒性のところですけども、評価書案42ページから始まりまして、まずは表38から表42までのところで、モランテル、ピランテル自体といいますか、原体並びに代謝物A、Bに関して遺伝毒性試験の結果がまとめられています。

また、45ページにお進みいただきますと、今、事務局から説明がありましたように、ニトロソ化の部分を分離した形でパラグラフ4つに分かりやすくおまとめいただいたところですけども、今までのニトロソ化の前の部分までの遺伝毒性に関しまして、先生方から御意見あるいはコメントをいただけたらお願いしたいと思います。いかがでしょうか。

○山田専門委員 今井先生、山田です。よろしいですか。

○今井座長 山田先生、よろしくお願いします。

○山田専門委員 結論はこれで良いと思うのですが、44ページの表40の最後の試験、マウス精子頭部形成試験というのがあります。45ページにそのことについて先ほど永田さんの説明にあるように2行目から長い文章ですけども、一文、これについての記載があります。そもそも、この表の中の試験名と文章の試験名が違っていて、文章のほうがより適切かと思います。この試験は精子の形態異常を見た試験で、ここに説明があるように遺伝毒性を見ている試験ではないので、遺伝毒性試験結果という表40に含めているのはあまり適切ではないと思います。

陰性だから省くというようになってあれですけども、やはり、遺伝毒性試験ではないものを遺伝毒性試験の結果のところに含めるのは適切ではないので、この表から除くと45ページの3行目後ろの「*in vivo*試験としては」という文章も削除ということになると思います。いかがでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。

山田先生から、事務局からの説明としては45ページの2行目から始まる1パラグラフに書いてあるとおり、遺伝毒性試験として適切ではないと判断される試験に関しては削除して良いのではないかという意見だと理解していますけれども、確かに前回の議論からそのようなことでほかの先生からも御指摘、削除という方向も一つあり得ますし、事務局に御相談なのですが、この試験をあえて遺伝毒性試験の中に加えたという、もし何か特段の理由があるのであれば評価書で後段のその他のところに移動させるとかそういう手もあると思うのですが、事務局の考えとしてはいかがでしょうか。

○永田評価専門官 こちら、検索したら遺伝毒性と論文中に記載があるので事務局としては遺伝毒性らしいという論文について一存で削除するということはいかがかなというところで載せさせていただいております。

今、座長と山田先生のお話があったとおり、そもそも遺伝毒性の試験でないという結論でしたら、おっしゃるとおりこの表に載せているのはおかしいので、こちら、ご提案のとおり、事務局としても表からは削除というところが適切なのかと考えております。

今、座長がおっしゃったとおり、もし仮に試験として載せるとしても、そもそもの試験の適格性も少々疑念が出ているのかなというところもあって、その他で参考資料で載せるという方法もあるのかと思われるのと、ただ、こちら、文献としては遺伝毒性と彼らは主張しているというところもあるので、2行目からの本文ではこういったような試験も実施されておるが、考えられないというような、表に載せないけれども、こういう知見もあるが、それは適当ではないなというところを言及しておくというののほかのニトロソ化のところもあるのですが、やはり古い成分でいろいろ議論もあってというもの手かと思われます。そういう丁寧な議論の積み重ねで結論をした、検討をしっかりしたぞということをここで言及しておく、完全に本文中から削除ではなくて残しておくのもありかなというようには思っているところでございます。

以上です。

○今井座長 ありがとうございました。

今の事務局からの御説明をまとめさせていただくと、45ページの2行目からのパラグラフについてはこのまま残す。そうしますと、表につきましては44ページの表の検査項目の表記自体を本文に変えたほうが良いという指摘もございましたけれども、この部分についてだけはこの評価書案の中の後半に移動させて、本文でそこを引用するような形になりますでしょうか。そういう対応もあり得ますか。

○永田評価専門官 あるかと思います。そこの細かい文言の修正はまた調整していけば良いのかなと思うので、表から削除か、ここで言及も一応はしておくのかというところかなとは思いますが、いかがでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、山田先生に再確認ですけれども、表は削除という結論になるかと思い

ます。一方で、45ページの本文に関しては何らかの形で残す。残す場合にはどういう形で残すかというのは、この会議が終了後、個別に御相談させていただいて次回の審議のときに先生方に御確認いただくという形で進める方向になりつつありますが、山田先生、それでよろしいですか。

○山田専門委員 結構です。この文章、表にこの試験がなくここに文章があっても特に違和感はないので、それで結構だと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、精子形態異常試験に関しましては、ただいまの流れで、この先、進めてまいりたいと思います。遺伝毒性に関してニトロソ化以外の部分ですけれども、そのほか御意見などございますでしょうか。

代田先生、お願いいたします。

○代田専門委員 先ほど98ページで略称を説明していただきまして、代謝物Bについてはpとmと分けるという御説明で表もできているのですが、これはここの遺伝毒性の代謝物のところには反映されないものなののでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。

事務局、いかがでしょうか。

○永田評価専門官 Bpのほうが適切だと思います。こちら、訂正させていただければと思います。

○今井座長 それでは、よろしくお願いいたします。

そのほかの点、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、引き続き遺伝毒性に関して、特にニトロソ化について前回の審議を踏まえて遺伝毒性の御担当の先生方に考え方を整理していただいております。森田専門委員が資料の作成をいただいておりますので、これから事務局から説明をいただきまして、それに引き続きまして森田専門委員から当該資料の説明をお願いいたします。

それでは、まず事務局からの御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 では、24行目から、前回御議論がありましたニトロソ化反応についての考察部分となります。前回、畜産物に残留する親化合物ピランテル及び主たる代謝産物Aで、幾つか古い試験でピランテルについて特に医薬品としてヒトが経口投与をされますので、そういう高濃度の場合を想定したと考えられるニトロソ化合物についての試験、亜硝酸との反応が行われているというところで御説明させていただきまして論点の確認をいただきました。

こちらについて新しい知見としまして、前のページに戻っていただけますか。表41の試験があるのですが、この代謝産物AのAmes試験ですが、こちら、ECHAのドシエから持ってきたものなのですが、原著文献を入手しまして内容を確認しましたところ、むしろ、このものというより、ほかにいろいろ並べてニトロソ化反応の特徴みたいなものを明らかにする試験でございました。

この文献の内容も含めましてピランテルのニトロソ化の考え方について森田先生に解説資料を机上配布資料1として作成いただいておりますというところで、森田先生、御解説をよろしくお願いいたします。

○森田専門委員 森田です。

○森田専門委員 では、机上配布資料1を用いてニトロソ化について説明したいと思います。

今回の試験、ピランテルとその代謝物Aのニトロソ誘導体ができていることについての説明です。

まず、代謝物のニトロソ化による変異原性物質の生成ということで1番になりますが、*in vitro*で検討されています。そのときの試験の方法は、読んでいただくとお分かりいただけますが、試験に用いた代謝物Aの濃度は944 mM、ほぼ1 Mです。あと亜硝酸ナトリウムを3.15 M、非常に高用量で反応させまして、出てきた反応物を抽出、あと凝結乾固して変異原性があるかどうかというのを最終的に調べているというもので陽性だったということです。これは親化合物でありますピランテルがニトロソ化反応で陽性を示したということから考えると当然予想される結果ではあります。

そのほか、これは前回にも説明させていただきましたけれども、パモ酸ピランテルの*in vitro*によるニトロソ化試験、あと*in vivo*の試験がなされています。前者の*in vitro*試験ではそんなに濃度は高いわけではありませんが、抽出、凝結乾固等をした形で陽性反応が得られており、あと*in vivo*ではかなりの高用量の当該親物質並びに亜硝酸を処理しましたが、出てきた動物の尿からは変異原性活性は検出されなかったというものです。

4番になりますけれども、ニトロソ化試験に関し、WHOのNAP試験、Nitrosation Assay Procedureというのがございまして、この試験の目的は、そもそも二級アミンを有する医薬品をヒトが服用した場合に、胃内で変異原性を有するニトロソ化合物を生成するかどうかを*in vitro*で模して検証する試験です。通常、薬剤濃度10 mM、亜硝酸濃度40 mMで、酸性下で数時間反応させて変異原性があるかどうかをみます。

今回得られました代謝物Aとかピランテルのニトロソ化試験はNAP試験とは異なる方法で実施されています。かなり高い高用量で実施されたり、あるいは高用量でなくても抽出、乾固等というような操作がなされておまして、通常の試験とは違う手法でなされていて陽性反応が出てきているものです。

こういったニトロソ化試験は、通常摂取する一般的な量と比べますと、例えば*in vivo*での試験というのはピランテルが50 mg/kg、亜硝酸も80 mg/kgというように食品中に残留する薬剤量とか通常摂取する亜硝酸量に比べますと非常に高い用量で実施されています。そういった用量で実施しても*in vivo*では陰性であったということは非常に重みのある試験だと考えています。

すなわち、*in vitro*において極端な状況下でこれらの物質にニトロソ化を行ったら、変異原性を有するニトロソ化合物を生成することが示されただけというように思います。面白

いことに、ニトロソ化を抑制すると言われているアスコルビン酸（ビタミンC）ですら亜硝酸と併用処理すると亜硝酸の変異原性を低pH依存的に増強することが知られているわけです。

5番ですけれども、そういった面を踏まえましてピランテルあるいは代謝物Aのニトロソ化合物の安全性について考えますと、酸性下における高濃度の薬剤と亜硝酸の同時処理によって変異原性ニトロソ化合物が生成することは、医薬品製剤中にニトロソアミン類の存在が認められたこととは全く意味合いが異なるというように考えます。最近、いろいろな医薬品中のニトロソアミンの残留が問題となって回収とかされておりますけれども、それとは全く違うと考えています。

それはどういうことかと申しますと、*in vitro*で生成した変異原性ニトロソ化合物というのは生体でも同様に生成・ばく露されて、意味のある毒性を示すとは限らないということです。*in vivo*でのピランテルのニトロソ化試験の陰性結果、これは尿中排せつによるものですけれども、その陰性はこのことを指示しているというように考えています。したがって、ヒトがごく僅かなピランテル、これは食肉から摂取したものですけれども、あるいは代謝物を含む食品を摂取しても、生体内でそれらに由来するニトロソ化合物の生成というのは考え難く、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えています。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの森田先生の御説明を受けて、事務局から46ページの御説明をお願いできますか。

○永田評価専門官 承知しました。46ページ、5行目から、今の森田専門委員の資料や各遺伝毒性御担当の先生方と御相談しまして文章をまとめさせていただいたものでございます。

5行目からなのですが、こちら、その上に亜硝酸での反応の表を表43として記載させていただいた上で、5行目から*in vitro*の復帰突然変異試験では、パモ酸ピランテル単独では陰性だが、酸性条件下でというところで陽性を示していますよというお話から始まって、今、森田先生から御説明いただいたこの試験の特徴は、そういうヒトへの医薬品という直接高濃度のばく露があるところを模しているのだぞというようなところについての説明をさせていただいているところでございます。

試験の内容を踏まえて、増加したりというようなところはありますが、反応としては*in vivo*では陰性になっているというところを言及させていただいております。もちろん、16行目を見ていただければ、森田先生、括弧書きでされていますが、文献においては言及されていないが、本試験において実施された他の薬剤で見られた時間依存性及び対照群との比較といったところで、我々として陰性として判断したのだというところをきっちり述べていただいているというところでございます。

次からなお書きで、本試験についても食品中に残留するピランテル量というところや、

通常摂取する亜硝酸量と比較して極めて高いばく露条件が設定されておりというところで、変異原性物質の生成の有無の確認を目的としたものと考えられるというところで考察しているというところです。

21行目から、このような特殊な条件下においても、*in vivo*では陰性となっているというところを踏まえると、ピランテルが動物用医薬品として適切に使用された場合において、ヒトへの食品を介したピランテルに由来するニトロソ化合物の影響は無視できると考えられるとしております。

25行目から、代謝産物Aの話も書いております。こちら、陽性の結果が得られていますというところなのですが、親化合物のピランテルがニトロソ化により陽性となっていることを踏まえると予想される結果であり、体内動態及び残留試験の結果を考慮しても、食品健康影響評価への影響はないと考えられるとしております。

これらを踏まえまして、先ほどのそもそものピランテルの話とか、これを全部総合して30行目から、調査会ではというところで、ピランテルは動物用医薬品として適切に用いる限りにおいて、食品を介してヒトに特段問題となる遺伝毒性はないと判断したというようにまとめているところでございます。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま森田専門委員と事務局から説明いただきまして、事務局からの説明では46ページの5行目からの文章に関しては、遺伝毒性の専門の先生方の御意見も伺いながらと聞いていますけれども、ほかの遺伝毒性の先生方、追加の御発言、コメントがありましたらお願いできますでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

私からなのですが、最初、5行目から9行目までのところで*in vitro*の復帰突然変異試験に関して書かれていて、森田先生も*in vitro*では当然あり得ることで、*in vivo*では起こる可能性は極めて低いというようなことを御説明されたところなので、少しくどいかもしれませんが、8行目の行っていることを踏まえると、*in vitro*での変異原性物質の生成の有無の確認を目的としたものと考えられる、「*in vitro*での」と入れたほうがよりはっきりするのかなというような気もしたのですが、ちょっとくどいですか。

森田先生、いかがでしょうか。

○森田専門委員 今の今井座長の御指摘は妥当だと思います。「*in vitro*での」を加えても別に冗長となるわけでもございませんし、良いかと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

それを受けて9行目から*in vivo*の遺伝毒性試験のところをお取りまとめいただいている、最終的な結論としては30行目から、本調査会においては、動物用医薬品として適切に用いる限りにおいて、食品を介してヒトに特段問題となる遺伝毒性はないと判断したということをしちんと明文化していただいたということで分かりやすくおまとめいただいたと思いますけれども、ほかの先生方からいかがでしょうか。

前回のこの専門調査会で荒川先生、この点についてコメントを言っていただいていたかと思いますが、荒川先生から何か追加の御発言はございますか。

○荒川専門委員 皆さんの御説明とかデータを見させていただいて、この問題はほとんどあまり考慮する必要はないかなというように思いました。

以上です。

○今井座長 どうもありがとうございます。

そうしましたら、そのほかの先生方からも特段の御意見がないようでしたら、遺伝毒性の結論としては、繰り返しになりますけれども、30行目からの結論ということで進めてまいりたいと思います。

そうしましたら、事務局のほうから、次に急性及び亜急性毒性試験について御説明いただけますでしょうか。

○永田評価専門官 説明します。47ページを御覧ください。表44がモランテルで、表45がピランテルのまず急性毒性試験の結果でございます。

モランテルは審議済みですので、右側の表45のピランテルのほうを見ていただければと思いますが、こちら、マウスの結果で見れば分かりやすいのかなというところですが、パモ酸塩、酒石酸塩とありまして、パモ酸塩は吸収しにくい剤型ですよというところで御説明させていただいていますが、毒性を見ていただいても経口で見るとパモ酸はやはりLD₅₀が高い値になっているのかなというところでございます。

急性毒性試験結果は、こういうようなものですよというところで、次、4行目からが亜急性毒性試験になります。まずモランテルでございます。モランテルは評価済みなのですが、今回、ピランテルと合体させるというところでピランテルと並べて用語の整合性。それと指針がこの間、5年の間にできておりますので、その指針との整合性。最近のそれに基づく評価書を踏まえた文言整理。毒性所見、あと最近、表に整理するということになっておりますので、その整理とかを行っておるというところでございます。用語については中山先生、井手先生から修正いただいているというところでございます。

評価済みというところで、PODが変わらないようにというところでございますが、49ページの32行目から結論部分というか最後のところ、修正しているというところなのですが、こちら、主語を明確化というところで、「食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は」というところで明確化しているというだけでございます。

次、36行目から12週間の試験というところでございます。こちらの修正なのですが、50ページを見ていただければいろいろ黄色になっているというところでございますが、この黄色の部分というのは完成時に削除するという意味を黄色のマーカーでしているのですが、ここはなぜこんな黄色がいっぱいあるかというと、先ほども申しましたように毒性所見を表にまとめるということでございますので、これを50ページの上の表46に毒性所見をまとめて、こちらの表46は新設したということになります。まとめまして、本文中の毒性に関する所見を黄マーカーでしたというところでございます。こちら、29行目からのボックス

にその旨、記載しているというところでございます。

以下、同様の整理を行いましてモランテルの整理を行いまして、54ページからピランテルとなります。ピランテル、まだ評価は終わっていませんが、第100回で慢性毒性試験まで一度御審議していただいているというところでございます。

それを踏まえて修正というところなのですが、1つ目のピランテルの54ページの①の試験でございますが、資料、こちらは不明な点が多いというところで、5年前の調査会で御審議いただいて参考資料にしようとなったところですが、この理由を事務局が追加でしていたところなのですが、もう少し具体的に記載したほうが良いのではないかとというところで井手専門委員からコメントいただきまして、脚注10を詳細が不明だからというところではなくて実施状況等が不明であるということで少し具体化しまして記載しまして井手先生から了解のコメントをいただいているというところでございます。

以下、モランテルと同様、最近の記載ぶりに合わせつつ、中山先生、井手先生からのコメントを踏まえまして全体的用語等の修正をしているというところでございます。

続いて、56ページ、④13週間のパモ酸ピランテルの試験でございますが、57ページにコメント欄、7行目にございまして、毒性影響が見られなかったという表現でどうか。このボックスの中、投与による異常が見られなかったというところはどうかというお話がありまして、事務局から毒性影響と見られなかったという形にしてはどうかというところでお返事させていただきまして御了解を得ているというところでございます。

以上が急性、亜急性試験の主な修正点でございます。

モランテルについては先ほど申しましたとおり7年前に評価済み、ピランテルについては5年前、審議を行ったところではございますが、こちら、この間、評価指針も作成したというところで、そういうような対応を行ったというところでございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま急性毒性、亜急性毒性試験に関しまして、井手先生、中山先生からいただいたコメントの修正を加えまして、随分黄色が入っているのですけれども、これは表にまとめたということで削除するということですね。その内容はきちんと表に反映されているということを確認いただければよろしいかと思っておりますけれども、先生方から追加の御発言があればお伺いしたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

山中先生、よろしくお願いいたします。

○山中専門委員 すみません、細かいところで申し訳ないのですが、黄色のところでは表46をまとめてあるのですが、ここで臓器出血というのが、しかも用量依存的ということで、それなりに大事だと思うのですけれども、単に臓器出血となっていてどれのことかが分からない。ただ、元のものでも種々のということで、これは諸臓器の出血ぐらいの書き方をしてはどうでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。

おっしゃるとおりだと思ひまして、表46の雄のほうは50以上ということで用量依存的と

ということですけれども、諸臓器出血ということで全身様々なところで出血しているということですのでよろしいでしょうか。そのほうが良いというように私も思います。事務局のほうではそのように修正をお願いいたします。

○永田評価専門官 適宜修正させていただきます。ありがとうございます。

○今井座長 そのほかいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

お願いします。

○永田評価専門官 49ページの32行目からのところを私が編集ミスをしてしまい、前回からコメントボックスを削除してしまったので、次回、ご説明の上ご検討をお願いします。申し訳ありません。

○今井座長 よろしく願いいたします。

そのほか、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、引き続き慢性毒性試験、発がん性試験について事務局から説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 それでは、御説明させていただきます。資料は61ページを御覧いただけますでしょうか。まず、モランテルのところでございます。こちらのタイトルなのですが、井手先生から投与物質、この評価では特に重要ですよねと事務局からも再三申しているところなのですが、それなのに抜けていないですかというところで、おっしゃるとおりでございまして、項目名、酒石酸ピランテルというところに入れております。以降、抜けているところがタイトルで数か所ありますので、投与物質をきちんと入れるという対応にさせていただきます。

慢性毒性/発がん性物質についてもモランテルについて毒性所見を表にまとめるなどの対応を行っております。62ページ、右側、4行目から5行目を例えば表54に移したというところがございます。

続いて、この下の23行目から2年間の慢性毒性/発がん性試験になっております。こちら、64ページのボックスを御覧いただけますでしょうか。上のところです。井手先生から評価済みであるのは分かっておるのですがというお断りがあった上で、腫瘍の発生に用量相関性がないことを追記したほうがというコメントをいただきました。こちらは今回、ピランテルの発がん性試験がないというところで事務局が思うところは井手先生の意図としては、ピランテルの発がん性試験に関する部分のロジック強化ということかと思われまして修正を追加、63ページの23行目から「また」というところで追加するというところで御修文いただいているというところを記載させていただいております。

続いて、64ページの2行目からがピランテルでございます。こちら、ラットとイヌで試験が行われています。まずラットなのですが、こちらの所見について65ページのところからボックスがございまして、山口先生と井手先生から前回コメントをいただいて適宜、表56等を修正したというところなのですが、追加で山口先生から修文いただいたというところを反映できておりませんで、この試験については、ピランテルのラットのところ、とて

も大事なのかなというところで、この試験自体の解釈を含めて山口先生に本試験について御解説いただければなと思ひまして、一旦ここで事務局の説明を切らせていただいて山口先生に御説明いただければ助かります。よろしくお願いします。

○今井座長 山口先生、お願いできますでしょうか。

○山口専門委員 本試験は、発がん性試験としては死亡によって87週以降の生存率が非常に低いことから発がん性の評価には適さないと考えます。しかし、慢性毒性試験としては得られた毒性変化、影響をこのような表に記載することは問題ないと思います。今回、もう既にいろいろ審議されている中で私が少し着目したのは、この脾臓の重量に関する評価なのですけれども、65ページの下のほうにある表、私が簡単に作成しました表を御覧いただきたいと思います。

本試験の結果より、2つほど考慮に入れる必要があると考えています。一つは、本試験は最高用量の200 mg/kgでは雌雄とも投与初期から最後までかなり体重増加抑制が持続的に見られており、その差は経時的にだんだん大きくなっている傾向にあったと思います。このことと、2つ目は87週以降の対照群の動物がかなり少なく、数値とか検定において対照比較として十分ではない状況にあるということが大事だと思います。

なので、今、ここに書いてあるのは細かい論文から資料をまとめたものなのですけれども、この中で明確な検定による有意差が見られた場合と、あとはさらに絶対重量と相対重量の両方に有意差が見られた場合のみ意義があるのではないかと考えました。さらに、今回、中間での観察があつて全体的に26週、52週、87週、93週という4つのポイントで観察しているので、これらの明確な変動が見られた時期を記載しておく必要があると思ひました。つまり、それを書かないと全ポイントでこの変動が起きていると誤解をされてはいけないかなと思ひました。

結論としましては、この52週の200 mg/kgの雌のみに脾臓の絶対及び相対重量の増加というのを記載するのがよいと思います。つまり、雄はこの重量についての記載は今までちょっと述べさせていただいた理由から挙げる意義はないかなと思ひて、雌の52週のみ、ここに絶対重量と相対重量の増加というように記載してはどうかと提案したいと思ひます。

その理由としては、もう一つ、脾臓の重量に基づく具体的な肉眼所見でありますとか組織所見におけるエビデンスが取れていないこともあつて、用量相関だけではなくて経時的変化もつかまえていないことから、誰が見ても絶対的に有意な変動があるというところだけ載せることを推奨いたしました。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま、山口先生から脾臓の重量に関して詳しい御説明をいただいたところですが、実はと申しますか、先生方、事前に資料を御確認いただいていると思うのですが、山口先生からの御発言にありましたように実際にデータを見て確認いただかないと分かりづらい点もあるかと思ひますので、事務局にお願いなのですが、山口先生の御意見を反映

した形で、さらに65ページの山口先生からのコメントの一覧表も残した形で次回、再確認したほうがよいというように思ったのですが、事務局のほう、そういう流れでいかがでしょうか。

○永田評価専門官 承知しました。対応します。

○今井座長 お願いいたします。それに加えて、今のGLP試験では脾臓の重量を量らないので私も資料を見て混乱していたのですけれども、肝臓の重量で若干の変化があるようにも見えたり見えなかったりというところもありますので、特に専門の先生方におかれましては、そのようなところを次回、再確認いただきまして確認してまいりたいというように思います。先送りになりますけれども、そのような形でよろしくをお願いいたします。

そのほかの点はいかがでしょうか。吉田委員、お願いします。

○吉田（緑）委員 吉田です。山口先生、御解説ありがとうございました。若干発がん性の見方ということで私の意見を述べさせていただきます。

この64ページのピランテルの93週間の試験ですが、まず実施されたのが1967年なのです。恐らくSPFというものもちゃんとできていなければ、あるいはガイドライン、GLPというものの以前のものでございますので、ただ、医薬品と違ひまして、例えば残留物に対するものはこういう試験しか残っていないということが多いのです。それでもやはり評価しなければいけないというベースをまず理解していただきたい。

もちろん、これがないとどうしても動かないというのなら別なのですが、それがなくてもこの剤のプロファイルということ、この試験を精緻化しないと見ることができないというものは別なのですが、そうでなければこの剤に発がん性というようなものがかなり高用量で出ないと見つけられないのか、それとも、かなり低用量までそういう懸念があるのかということをもまず先生方に山のような感じで毒性のプロファイルを見ていただきたいというのが私のお願いです。その上で、この中の記載ではこういうことを著者は言いたかったのではないかと、このデータはこういうことを示しているのではないかと、このことを議論していただきたいと思います。毒性の医薬品と違うという点ということと毒性のプロファイルから見ていただきたいということの2点をお願いしたいと思います。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまいただきました御指摘、非常に重要なポイントかと思ひます。今の御指摘は64ページの2行目からのピランテルに関して生存率が高くないので、山口先生からは評価するのは難しいということを言われた結論に対してというように理解したのですけれども、こちらは64ページの25行目に死亡率が高かったことから、発がん性を評価することはできなかったということですが、試験としてはこの記載にすると、この評価書の場合はモランテル、ピランテルをグループとして評価するという事になっているので、後段のところで総合的な評価として、今、吉田委員からいただいたコメントを踏まえて取りまとめるというふうな流れでいかがかと思ひたのですが、吉田委員からいただいたコメント

を正しく理解しているでしょうか。大丈夫でしょうか。

○吉田（緑）委員 吉田でございます。

今井先生のおっしゃるとおりでございます。同意でございます。ありがとうございます。
以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、最終結論はまだ次回以降のこととなりますけれども、今いただきましたコメントを踏まえて先生方にも最終評価をお願いしたいと思います。

そうしましたら、座長の不手際でかなり時間が迫ってきているのですけれども、どこまで進めましょう。

○永田評価専門官 できれば最初申しましたところなのですけれども、慢性毒性/発がん性は少なくとも終わりたいというところでございます。今後、次回以降に続けるというところでも生殖発生のところの取っかかり、モランテルのところまでは以前、既に評価済みなので、できればそこまでやっていただければというところで、できれば時間を10分ぐらい延ばしていただけると助かるというところでございます。

○今井座長 そうしましたら、事務局のほうで引き続き、まずはイヌの慢性毒性/発がん性について御説明いただけますでしょうか。

○永田評価専門官 それでは、御説明します。66ページ、22行目から御覧いただけますでしょうか。こちら、5年前、調査会での御審議内容の反映について確認がございます。

本試験、13行目に肝臓重量及び血清ALTの軽度な上昇があったという部分、こちらを追記しております。67ページ、ボックスを御覧ください。この経緯なのですけれども、第100回の調査会で吉田専門委員、現専門参考人からのコメントで、肝重量の変化を伴わないALTの軽度な上昇について、EMEAではNOELの根拠としているが、そもそもイヌではばらつきがあったり、この詳細なデータがないというところから、食安委としては根拠としないという方向で審議がされたというところでございます。

こちらについて、井手専門委員から、EMEAが理由としている部分というところで、第100回での議論を踏まえて説明してはというところで、きちんと説明してはどうかというところでコメントがございました。事務局案ではもともと説明が入っていなかったのです。事務局の対応について丁寧さに欠けていたなというところでございます。申し訳ないというところなのですが、ページを戻っていただいて66ページ、19行目から、第100回での御審議を踏まえて、なぜ所見としなかったのかということについて理由を追加させていただいたというところでございます。

続いて67ページ、6行目からピランテルの発がん性について結果をまとめているというところでございます。幾つか修文いただいているというところなのですが、17行目、懸念するというところで事務局、もともと記載していたところですが、懸念するものがないですね。得られていない。先ほど吉田委員からの御意見、コメントになるのかなというところなのですが、懸念するという知見もないというところでもともと記載していたので当初案

に戻してよろしいですかというところで中山先生に御確認いただきまして、問題ございませんというお答えをいただいております。

内容的には前回御説明させていただいた事務局記載の方針というところのままとっております。一部、遺伝毒性を踏まえて修文をしているというところでございます。

以上が慢性毒性/発がん性試験の部分です。

○今井座長 ありがとうございます。

イヌの慢性毒性試験について、今、御説明をいただきましたけれども、吉田専門参考人にピランテルの審議に参加いただいておりますが、ただいまの修文、追記に関しまして吉田先生、御確認いただいておりますでしょうか。よろしいでしょうか。

○吉田専門参考人 吉田です。

データが古いのであまり細かくデータを読むことは避けたほうが良いかなと思うので、というのは過剰評価というか疑陽性を読むようなことにもなりかねないので、少し慎重にデータを読んでいったほうが良いと思います。イヌは当然ばらつきがありますので、それも考慮して判断するほうがよいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

より慎重にという方向性を持って事務局からの御説明の修文になったということで御説明をいただきました。ただいまのイヌのところではほかの先生方からほかに御意見、コメント、ございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、事務局から生殖発生の中の発生毒性試験の部分でしょうか。御説明いただけますでしょうか。

○永田評価専門官 それでは、御説明させていただきます。68ページからになります。まず、モランテルというところでございます。こちらは既に評価済みというところなのですが、ここまで終わらせていただければなと思います。モランテルなのですが、こちらについて代田専門委員と中山専門委員からも文言、用語の修正等をいただいております。ほか、亜急性毒性試験と同様に毒性所見を本文から表にまとめるとか主語明確化などの対応をしているというところでございます。

69ページ、ボックスを御覧いただけますでしょうか。論点は1つございまして、その前に代田先生からこちら、日齢と生後〇日の整理のコメントがあったというところで、以下、統一をしているというところでございます。

論点としては72ページのボックスを御覧いただけますでしょうか。発生毒性試験についてなのですが、代田先生からコメントで、発生毒性試験で妊娠率や黄体数等の位置づけというところで、これら、記載の必要性があるのかどうかということについて御確認があったというところでございます。

発生に関する毒性というところでございまして、これら御指摘いただいた部分、検査の項目というのは発生前のところに係るというところではあります。ただ、OECDのガイドライン等も踏まえてこの評価書をずっとまとめているというところでございまして、それ

もそうなのですが、ガイドラインにあるから杓子定規に事務局も対応しているというのではなくて、先ほど吉田委員からお話がありましたとおり、動物用医薬品、飼料添加物であって特に古くから用いられているようなこういうポジ剤といったようなもので、かつ、毒性もそんなに問題になっていなかった成分については、そういう古い試験、新しい試験がないというところで限られた古い試験、古い論文を引用して互いに足りない知見を補いつつ評価をしているというところで、その論文の信頼性、取捨選択というところの部分が重要になってくるのかなと思います。

GLPを担保できないというものがもちろんほとんどでございまして、先ほど吉田先生からお話がありました、動物のブリードも固まっていない、SPFかどうか分からないというようなところもあって、試験の背景も含めて、その試験自体の採否や解釈というところ、背景に係るデータの言及も重要になってくるのかなという考えでしております。

生殖発生毒性について御指摘というところがあって、これらの記載の必要性という部分については当調査会と兄弟関係ともいえる調査会である、同じく動物用医薬品の評価を行っております動物用医薬品専門調査会でも同様に、生殖発生毒性に限らず結構試験自体がどうかといったところまで含めた評価書の記載というところに対応しているというところでございます。既に審議済みのモランテルの部分なのですが、こちらの対応方針というところで御確認をいただければなと思っております。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま事務局からモランテルの生殖発生毒性試験について御説明をいただいたところなのですけれども、特に代田先生からの御指摘に関して、代田先生からコメントいただく前に私、専門外で変なことを言うかもしれないですが、これは試験のタイトルを発生毒性試験ではなくてほかのものに変えるということとはできないのですか。事務局に質問なのです。

○永田評価専門官 中には発生毒性と例えば資料が提出されていてもちょっと違うだろうというようなところは事務局又は専門委員からの御指摘で変更している部分もあります。今回もピランテルのほうでは代田先生から試験名がおかしいだろうというところで御指摘いただいて、より適切な名称というところには変えているのですが、ただ、今、代田先生から御指摘いただいているのは、あくまでも発生毒性試験で、背景データのところが適切かどうかというようなことを見るような試験が評価書中に引用されているというところでございます。

その試験自体は必要だということかもしれませんが、わざわざそこを評価書に引用する必要があるのかという観点で、事務局としては、そのところも評価書には海千山千、いろいろなデータがあるというところなので、試験自体はOECDもあるけれども、では、それを評価書に載せる必要は本当にあるのですかと言われたときに、事務局としてはほかとの比較、この試験が妥当かどうかというところで要るのではないのですかということで評

価書においてでも引用したというところでございます。

○今井座長 分かりやすい説明をしていただきまして、よく分かりました。

そうしましたら、今、事務局からの説明で、非常にデータが限られているところなので背景データであっても得られているデータが妥当だというように判断されるようであればできるだけ試験名のタイトルにかかわらずデータを集めていきたいという立場のお考えを説明いただいたところですが、代田先生も含めてほかの先生方からももし今の点について御意見があればいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○代田専門委員 すみません、補足的に説明をさせていただいてもよろしいですか。

○今井座長 お願いいたします。

○代田専門委員 事務局がおっしゃったとおり、背景的なデータ、つまり、この試験はどんな規模で行われたかとか、何か問題が途中で生じたかどうかということを知る上ではおっしゃるとおりだと思います。私が特にコメントしたかったのは、投与の影響があるかどうかということについてまで、投与していない時期に起こったことについて書くのはいかかかなと思ってコメントをいたしました。背景としてそういうように書かれている分にはよろしいのではないかと思います。投与の影響があるかどうか、そのことについて例えば黄体数に投与の影響があったかなかったかというのは、この試験の投与時期から言って評価できないものですので、そういったところは修正していただきたいということでよろしいと思います。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、今、代田先生からの御発言で、事務局からの説明された意図とまた別のポイントが出てきたように思いますので、小林先生などをはじめとしてほかの先生方も、今、代田先生からいただいた御意見を踏まえて再度、その投与時期なども踏まえて投与の影響かどうかというところを再確認していただいて、また次回、修正案とともに御確認いただけるような形にしたいと思いますけれども、事務局、そういう流れでよろしいでしょうか。

○永田評価専門官 承知しました。ほかの調査会、動薬調査会にも相談しつつ、御相談させていただければと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、モランテルの生殖発生毒性試験は既に審議いただいたところですが、ほかの先生方から追加の御発言はよろしいですか。ありがとうございます。

そうしましたら、時間も過ぎていきますので、本日はここまでとして次回以降、引き続き審議することといたします。

それでは、議事（５）その他に入らせていただきます。

その他、事務局から何かございますか。

○永田評価専門官 いいえ、ございません。次回の調査会、調整でき次第、改めて御連絡

さしあげますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○今井座長 ありがとうございました。

これで本日の議事は全て終了したということで、以上をもちまして閉会といたします。
どうもありがとうございました。

(了)