

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第6回会合議事録

1. 日時 平成16年2月27日(金) 10:00～11:38

2. 場所 食品安全委員会 委員会室

3. 議事

(1) ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、井上専門委員、青木専門委員、明石専門委員、江馬専門委員、大野専門委員、菅野専門委員、嶋田専門委員、鈴木専門委員、寺本専門委員、長尾専門委員、中村専門委員

(食品安全委員会委員)

寺田委員長、寺尾委員、見上委員、小泉委員

(事務局)

一色事務局次長、村上評価課長、宮寄評価調整官、大石課長補佐、平野係長

5. 配布資料

資料1：意見聴取要請(平成16年2月26日現在)

資料2：薬剤耐性菌に関するWG審議内容について

資料3：ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤の食品健康影響評価について(案)

6. 議事内容

○三森座長 おはようございます。ただいまから、第6回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたしたいと思います。

本日は、津田専門委員、林専門委員、藤田専門委員の3名が御欠席でございます。青木先生が少し遅れると聞いておりました、現在11名の委員が御出席でございます。また、本日は食品安全委員会から、寺田委員長、寺尾委員、小泉委員、見上委員にオブザーバーとして出席いただいております。

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議事次第」が配布されておりますので、ごらんいただきたいと思います。

本日の会議は、開催通知でも御連絡いたしましたように、非公開での開催となっております。

議題に入ります前に、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○大石課長補佐 それでは、資料の確認をさせていただきます。本日お手元に配布させていただいております資料は、議事次第と座席表の1枚ずつ、それから、資料がほかに3種類ございます。

配付資料一覧というのが表に来ております資料の冊子と、あと紙のファイルの冊子、それが参考資料でございます。それと本日御審議いただく案件の申請資料、これも既にお送りさせていただいておりますが、一そろい各席に配布させていただいております。

それから、そのほかに補足資料というものをお送りしておりましたが、それはすべての席には行きわたってないかと思いますが、各コーナーに設けておりますので、必要であれば御利用いただきたいと思います。

資料については、以上ですが、資料の冊子の方をごらんください。資料1の1ページは、意見聴取要請についてでございます、資料1の1ページのところでございますが、食品安全委員会におきまして、この調査会で御審議いただくこととなりました案件のうち、審議中、あるいは今後審議予定となっている案件を一覧にさせていただきます。このうち、農林水産省からの意見聴取要請がありました、薬剤耐性菌につきましては、毎月13日に飼料・肥料等専門調査会との合同のワーキンググループを開催しております。

次の資料2、2ページ目でございますが、合同調査会の議事次第、それから名簿と5ページになりますが議事概要をお配りしております。そのワーキンググループで決まったことですが、評価指針を策定すること、これが1)でございます。それから、その策定に当たっては、国際機関や諸外国の既存の指針を調査検討すること。評価指針の策定は、ワー

キンググループ内の4名の起草委員が中心となっていくことが了解されております。詳細につきましては、議事録が決定次第追って御連絡させていただきます。

資料3が「ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤の食品健康影響評価について（案）」でございます。これは、事務局で作成いたしましたたたき台に御意見をいただきまして、加筆、修正を加えた評価報告書の案でございます。

資料の冊子については、以上でございます。

参考資料の冊子の方の説明をさせていただきます。緑色の紙のファイルでございますが、項目前に附せんを付けております。38、45、50回のJ E C F Aという附せんが付いておりますのは、それぞれのJ E C F Aの会合報告のまとめでございます。

WHOの「Food Additives Series 29」となっておりますのは、フェバンテル、フェンベンダゾール、オクスフェンダゾールのJ E C F Aにおける評価書でございます。

J E C F Aにおきましては、3回審議をしておりますが、29に加えまして、WHOのF A S 36、41という追加の評価書も出ておりますので、併せてつづつてでございます。

F D Aとインデックスが付いておりますのは、F D Aがそれぞれを主成分とする動物用医薬品を承認したときの資料でございます。

E M E Aとありますのが、欧州におけるこれらの物質の評価をまとめたものでございます。

賦形剤と附せんがありますのは、今回意見を求められております、フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除薬に含まれている、軽質無水ケイ酸についての資料でございます。

WHOにおける評価と、日本薬局方収載の資料を添付しております。

資料については以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。それでは、議題の1に入らせていただきます。

「ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤の食品健康影響評価について」です。まず、事務局から御説明をお願いいたします。

○大石課長補佐 それでは、御説明いたします。評価書は、資料3でございますが、この評価書を説明させていただく前に、前回の専門調査会で嶋田専門委員より薬剤の効力の部分についての若干の説明が欲しいということでございましたので、簡単に紹介させていただきます。

ハードファイルの方ですが、厚い資料の「概要」とインデックスが付いているところの29ページをご覧ください。8「効力を裏付ける試験」というページがございます。2枚めくっていただきまして、32ページをご覧ください。ここからが試験の結

果の記載になっておりますが、全部で6種類の試験を行っておりますが、まず(1)とし
まして、人為感染駆虫試験をやっております。これは人工的にフグにヘテロボツリウムを
感染させて、投与量、投与期間を変えたときの駆虫効果を見た試験でございます。32、33、
34ページの①、②、③、この3種の試験を行った結果、まとめますと12.5mg/kgから、そ
の倍の25mg/kg、5日間の投薬により高い駆虫効果が得られたという結果になっておりま
す。

35ページの(2)からは、自然感染魚を用いた駆虫試験を行っております。こちらにつ
いても、やはり12.5mg/kg～25mg/kgを5日間の投薬により、未成熟虫と成虫、この両方
に対し高い駆虫効果が得られたという結果が得られております。

36ページの(3)は、特に成虫に対する効果を人為感染、自然感染したフグについて確
認した試験成績でございます。

こちらでは、25mg/kg、3日もしくは5日間の投与が有効であるけれども、12.5mg/kg
の5日間の投与も人為感染成虫には効果が認められたという結果が得られております。

最後になりますけれども、38ページの(4)は、25mg/kgを5日間投与時の薬剤血中濃
度と、ヘテロボツリウム駆除効果との関連性を見たものでございます。薬剤の血中濃度と
寄生虫数には、負の相関が認められたとしております。

以上の試験結果を持ちまして、投与量、投与期間等が設定されております。

製剤の組成についても若干簡単に御説明させていただきます。同じ大きなファイルの「概
要」の前でございますけれども申請書というものがございます。申請書の1ページ目でご
ざいまして、今回御審議いただく製剤はフェバンテルという化合物を主成分としておりま
すが、その他に軽質無水ケイ酸とトウモロコシでん粉を含んでおります。どちらも日本薬
局方の規格に合うものを使うということでございます。

このうち無水ケイ酸につきましては、先ほども資料のところの説明いたしましたが、緑
色の紙ファイルの方にJECFAの評価を付けてございます。無水ケイ酸につきましては
JECFAでは、ノット・リミテッドということで、またEMAにおきましてもケイ酸
カルシウム等、幾つかのケイ酸化合物の使用が認められているというものでございます。

まず、ここまでの説明で何かございますでしょうか。

○三森座長 何か御意見、御質問ございますでしょうか。

どうぞ。

○大野専門委員 この薬物、ほかの薬物でもそうですけれども、いろんな濃度をふれば、
いろんな作用を示しめすことがあります。そのうちのどれが本質かというのは、よくわか

らないのです。今回のものでも、エネルギー産生の阻害とか、フマル酸還元酵素の阻害とか、微小管形成の阻害だとか、いろいろ書かれているのですけれども、一体どれが本質的なのかということとはわからないのです。その根拠となる薬理のデータが付いていれば、その作用濃度とか、試験の内容とか見れば、大体どの辺が本質的なものだということがわかると思うのです。そうすると、それに基づいてどんな副作用が出てもおかしくないとか、そういう予想もできるので、できればそういうデータもあるといいと思います。

この分野で、そういうものが無理だったら仕方ないですけれども、できればということです。

○三森座長 事務局の方は、いかがですか。

○大石課長補佐 今回そこまでは整理されてないと思います。

○大野専門委員 そういうデータを得ることが可能だったら、動物薬ということで、獣医薬なので特定の薬理作用があるはずで、その薬理作用に基づいてこういう開発をしているので、そういうデータが得られるのでしたら得ていただければありがたいということです。

○三森座長 そういうデータはいただけるのですか。

○大石課長補佐 ちょっと難しいのではないのでしょうか。一般薬理作用については、一般薬理のところこういう作用が起こるといえるのはありますが、今回のものは駆虫効果ということで見た結果というとらえ方をさせていただくしかないのではないかと考えております。

○大野専門委員 駆虫効果でも、どうして死ぬのか、どうして動かなくなるのか、その辺が、いろいろ書いてあるのですけれども。

○大石課長補佐 突き詰めてまではないと思います。推定はされているかと思いますが。

○嶋田専門委員 今の質問にも関連があると思うのですけれども、駆虫率、これが決して100%にいかないですね。35ページですけれども、表8の6です。

もう一つは、ドースディペンデンシーがどうもはっきりしない。これは人の抗菌薬の場合も、ドースを上げたからといって必ずしも除菌率とか有効率が上がるということが見られないで、いつも悩むところなんのですけれども、この場合も12.5mg/kg、5日間で未成熟虫数は76.4%の駆虫率。ところが、これを倍ドースにして25mg/kg、5日間で駆虫率が47.2%に下がるということなのです。ただし、平均成虫数で見ると、ドースディペンデンシーがあるのです。こういったことは実験結果でありますので、なかなか説明が付けにくいと思うのですけれども、ヒト用の抗菌薬などの場合ですと、指示事項という形で、speculationのような形の回答をいただくことがしばしばあったわけですから、こういったものについてはいかがでしょうか。

○青木専門委員 まず一つ、フグは無胃魚なのです。その点で、従来の動物と違う点。それと更に、投与量が概要にも書いてありますけれども、100mg 超えると3日間で摂餌しなくなるのです。そういうことで、なかなかドースを増して駆除率を上げるとかは、ちょっと求めにくいです。そういう理由がございます。だから、先生はマウスなどのような動物の観点で考えられるから、そういうデータを要求されますけれども、残念ながらふぐは無胃魚です。

○嶋田専門委員 いや、これについては〇〇が行った試験と、〇〇が行った試験があるのです。〇〇の方は、いわゆる流水ではなくて水の流れを止めた時点でやると、きちんとドースディペンデンシーが出ているのです。これが薬効の7ページと、もう一つ別の資料になるのですけれども、〇〇で行った資料が、その次の資料として載っているのですが、それで見るときちんとドースディペンデンシー出ているのです。そのspeculationに、〇〇で行った実験試験というのは、流水というか、灌水というのですか、そういった条件でやって、私どものところはそれを止めてやったから、こういう結果が出たのではないかという意見がここに述べられているのですね。

○青木専門委員 speculationだとそうです。それと、フグは無胃魚で摂餌しなくなってその薬を戻してしまうのですね。そういうことがございまして、なかなかフグの場合には理想的にはいかないのですね。

○嶋田専門委員 本当に難しいと思うのですね。実際に手を汚して実験を行ってみると、これはげっ歯類でも同じようなことがあるので、いつも悩むところなのです。

○三森座長 事務局にお伺いしますが、この効能試験については既に農林水産省の方で承認に関する調査会があるわけですね。

○大石課長補佐 薬事分科会の方で、有効性の方は審議されていると思います。

○三森座長 そちらでの審議で、この食品安全委員会で議論を進める必要はないですね。

○大石課長補佐 ここは食品健康影響評価をやっていただければと思います。

○三森座長 わかりました。それでは、先生、その辺のことに關してはよろしいでしょうか。

ほかにございますか。

ないようですので、では次の説明をお願いいたします。

○大石課長補佐 それでは、資料3「ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤の食品健康影響評価について(案)」というものを説明させていただきます。以下、マリンバンテルと略させていただきます。

この資料につきましては、先に電子ファイルで、あるいは郵送にてお送りさせていただいたものに、あらかじめ委員の先生方からいただきましたコメントを反映させているつもりでございます。

構成としては、基本的に試験項目別に結果を記載するという内容になっております。赤字で概要とありますのは、お配りしております大きな申請書ファイルの概要の該当ページ。資料、あるいは参考資料とあるのは、申請書ファイルの該当項目。補足資料、あるいは補足参考資料とあるのは、補足資料の該当項目。WHOとあるのは、緑色のファイルの紙ファイルの該当項目でございます。

まず「1. 薬剤の概要」の部分ですが、フェバンテルの構造式、物理化学的性状は記載のとおりのものでございます。

また、フェバンテルはプロドラックでございます。生体内で代謝されることにより、ベンズイミダゾール化合物であるフェンベンダゾールが形成されることにより、駆虫活性を発現いたしますが、フグに投与した場合は、ヘテロボツリウムを駆虫する効果があるとされております。

また、その薬理作用は記載されているように様々でございますが、チュブリンと結合し、微小管の重合を阻害することが知られておりまして、この親和性の違いにより適切な濃度で使用した場合に選択性を示すのではないかとされております。

「(3) その他」になりますが、J E C F Aにおきましてはフェバンテルが生体内でフェンベンダゾール、オクスフェンダゾールと互換性があるということから、グループ A D I の概念を採用してございます。我が国ではフェバンテルを主成分とする動物用医薬品として、既にウマ用のペースト剤、それからフェンベンダゾールを主成分とする動物用医薬品として、ブタ用の製剤が使用されております。

次にまいります。「2. 毒性試験の概要」ですが、これは項目別にまとめてございます。「2-1. 吸収・分布・代謝・排泄」で、ラットに標識したフェバンテルを投与したときの吸排、体内分布を主に記載しておりますが、J E C F A の報告書にあるほかの動物種の情報も記載しております。

また、フェバンテル製剤の対象動物であるフグに投与したときの吸収・排泄が、8 ページからがフグに関する経口投与試験の結果をまとめた部分でございます。

8 ページの中ほど「2-2」からが毒性試験成績になりますが、ここは各項目前に更に小項目を設けておりまして、急性毒性試験は、マウス、ラットについて。それから、亜急性毒性試験はラットの3か月、イヌの13週間、慢性毒性試験は10ページになりますが、

マウスの 21 か月、イヌの 12 か月、ラットの 30 か月が 11 ページの一番下からになります。

繁殖毒性が、12 ページからになりますが、ラットの 2 世代を行っております。

12 ページの下の方「(5) 催奇形性試験」は、ラットについての試験をまとめてございます。

フェバンテルにつきましては、このラットの試験のみですが、オクスフェンダゾールについてはラットのほかに、マウス、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウマが調べられておりますので、その情報についても記載しております。

13 ページの「(6) 遺伝毒性試験」は、Ames、DNA 修復試験、マウスの小核試験、染色体異常試験、優性致死について実施されております。

14 ページの上の「(7) 一般薬理試験」の概要を記載しております。一般薬理については、心・循環系、神経及び精神、自律神経、代謝系、血液凝固系等について実施されております。

14 ページの下の方「3. 残留性試験の概要」とありますが、これは対象動物でありますフグを使った残留試験でございます。

15 ページが、これまでの毒性試験等から設定できると考えられる、フェバンテルについての ADI を記載してございます。

5 のその他の知見としまして、先ほどから説明しておりますように、フェバンテルはフェンペンダゾール、それからオクスフェンダゾールに代謝されるということでございまして、これらの薬剤についてはそもそもこれらの代謝物が単独で動物薬として使用されているという特殊な事情がございます。

こういった事情から、これらについても個別の毒性評価が JECFA において実施されておまして、生体内での代謝経路を考慮してグループ ADI という設定がなされているということをまとめてございます。そこが 16 ページの中ほどまでの記載でございます。

16 ページの中ほどから下までが「6. 食品健康影響評価について」ということで、ここではグループ ADI を考慮した案文としておりますが、本日御審議いただく内容を基に調査会としての評価をしていただければと思っております。グループ ADI について若干説明させていただきますが、英文で恐縮なのでございますが、JECFA における資料をご覧いただきたいと思っております。

過去に厚生労働省の方で、この 3 物質についてグループ ADI を設定する審議が行われておりますが、その審議の中で今回お配りした参考資料の「WHO FAS 29」の 4 というインデックスの後、最初の 13 ページぐらいがフェバンテルの資料、その後がフェン

ベンダゾールになっておりますので、済みませんがお探しいただいて、フェンベンダゾール、ページとしては8/21というのが左下に付いております。皆さん、お分かりでしょうか、もう少し細かくインデックスを付けておけばよかったです。

そこに、8/21ページというところに、第4パラグラフになるかと思いますが、ラットの長期発がん併合試験の記載がございまして、最高投与量である135mg/kg体重/dayで、精巢間質細胞腫が認められたという記述がございまして、以前に厚生労働省の審議会で審議されたときに、ここの部分でメカニズムが検討されていないのではないかということで、一旦結論が留保されていたという経緯がございまして。

一方で、同じ緑の紙の冊子の1番、これが第38回のJECFAの会議の報告書でございまして、これの28ページをご覧ください。また英文で申し訳ございませんが、これの第2、第3パラグラフに記載された内容を若干説明いたしますと、これらの物質は腫瘍を含む肝臓への毒性が共通して認められるが、一般的にこれらの物質は遺伝毒性を示さないことから、これらの所見は閾値のあるものであると記載されています。

また、オクスフェンダゾールについて、3番というインデックスのところ、第50回のJECFAの報告でございまして、その報告書の14ページ、ここの「Toxicological data」という部分の第3パラグラフ「The Committee」というところからでございまして、ここの部分に書いてあることが、2段階発がんモデルの結果からオクスフェンダゾールは発がんプロモーションを有するが、遺伝毒性発がん物質ではないという評価をしているという内容になっております。これらについても併せて御審議していただければと思います。

資料の構成は以上でございまして。

○三森座長 ありがとうございます。本日御欠席の委員の方がいらっしゃいますが、事務局では何かコメントはいただいておりますか。

○大石課長補佐 幾つか修文の御指摘をいただいておりますが、現在お配りしておる資料3というもののの中に反映させてございます。

○三森座長 わかりました。では、まず評価書の構成、内容について、順次御審議いただきたいと思っております。この資料3の6ページの「薬剤の概要」のところ、いかがでしょうか。

○大野専門委員 気が付いていたのですけれども、コメントするのを忘れてしまったようです。「効能・効果」のところの3行目「イミダゾール環の酵素的閉環を受け」と、これは間違いで、酵素的閉環を受けイミダゾール環になるので、ここの「イミダゾール環の」というところだけ削除していただければ、よろしいのではないかと思います。

○三森座長 事務局よろしいですか。

○大石課長補佐 はい。

○三森座長 ほかにございますか。「1. 薬剤の概要」の(1) (2) (3)とございますが、よろしいですか。

ないようでしたら「2. 毒性試験の概要」の「2-1. 吸収・分布・代謝・排泄」のところですが、ここについてはいかがでしょうか。

大野先生、何かございますか。

○大野専門委員 ここは私がコメントしたことがきちんと反映されていますので、結構です。

○三森座長 ほかにございませんでしょうか。ないようでしたら、8ページの「2-2. 毒性試験」の「(1) 急性毒性試験」、この部分はいかがでしょうか。

次の9ページの「ラットにおける急性毒性」がございしますが、既に修文されているようでしたら、先に進みます。

○寺本専門委員 9ページの「(2) 亜急性毒性試験」ですが、ここはまだですか。

○三森座長 これからですので、どうぞ。

○寺本専門委員 単に「Wister系ラット」のつづりの間違いでございします。

○三森座長 そうですね。「(2) 亜急性毒性試験」「ラットを用いた3ヶ月間亜急性毒性試験」の下のところに「Wister」と書いてありますが、これはWistarですね。erではなくてarだということです。そういうマイナーなものもありましたら御指摘ください。

○大野専門委員 見落とししたところがありまして、有効数字の問題なのですけれども、例えば8ページの「吸収・排泄」の4行目のところに、 $T_{1/2}$ は6.94時間であったとか。その下に、そのときの C_{max} は $10.28 \mu\text{g/g}$ であった。 $T_{1/2}$ は12.17時間であったと。もとの報告書にはそういうふうにしてあるのですが、こんな有効数字はないので、そのまま書くか、有効数字がせいぜい3桁ぐらいにするか、決めた方がいいのではないかと思います。場合によっては、読む人が読めば、知らないのではないのということで、ばかにされる可能性もありますので、私は3桁ぐらいにした方がいいのではないかと思います。

○三森座長 と申しますと、3桁というと。

○大野専門委員 C_{max} は $10.28 \mu\text{g/g}$ と、これは計算結果でこう出ているのですけれども、それを10.3にするとか、12.2にするとか。

○三森座長 これは、事務局何か取り決めがございしますか。

○鈴木専門委員 同じところで、細かい話なのだけれども、 $T_{1/2}$ は6.94、 T_{max} は12時間だと、やはり桁がそろってないので、この辺ちょっと合わせておいた方がいいと思いま

す。

○三森座長 T_{max}が12時間ということで、その後ろの小数点が消えてしまっていますね。これは事務局の方で確認していただくような形になりますが、有効数字3桁にいたしますか、小数点第1位までということで、その下はもう四捨五入するかということで、よろしいでしょうか。これは他の調査会との兼ね合いがございますので。

○大石課長補佐 他の調査会等を見ながら調整をしたいと思います。

○三森座長 大野先生、よろしいでしょうか。

○大野専門委員 結構です。

○三森座長 では、毒性試験の亜急性毒性試験のところへ行っておりますが、何かございますか。なければ10ページの「(3)慢性毒性試験」のところに入りますが、この部分はいかがでしょう。ラットの発がん性試験も入ります。ラットの30か月の慢性毒性試験の11番は、これは申請者からではなくてWHOのモノグラフから引用しているということですが、菅野先生の方から何かございますか。

○菅野専門委員 用語的には、イヌの12か月の4行目の、こういう表現をしていいのかどうか自信ないですけれども、不手際で死亡という表記がいいのかどうか。マイナーですが、何と書くのでしょうか。

○三森座長 飼育失技か何かでしょうか。

○大石課長補佐 失技、あるいは事故というような表現にしましょうか。

○三森座長 では、不手際はやめて失技にしますか。

あと慢性毒性のところ、鈴木先生の方からも何かコメントございますか。

○鈴木専門委員 特にコメントはないのですけれども、一応各試験でNOAELは確認していったらもらった方がいいのではないのでしょうか。

○三森座長 例えば10ページの「マウスを用いた21ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験」、この一番最後の行にNOAELは200ppmと考えられる。これについては、このデータからは納得できるものということですね。

○鈴木専門委員 そうということです。

○三森座長 では、その次の「イヌを用いた12ヶ月間慢性毒性試験」、これも200ppmですね。

それと、11ページの一番下の「ラットを用いた30ヶ月間慢性毒性/発がん性試験」は、100ppmということです。よろしいでしょうか。

○鈴木専門委員 加えて、もう一つ余計なことかもしれないのですが、例えば10ページの

「マウスを用いた 21 ケ月間慢性毒性／発がん性併合試験」、ここのところの一番最後から 2 つ目のパラグラフのところに、「良性および／または悪性腫瘍をもつマウスが認められたが、被験物質の投与に起因すると考えられる腫瘍の発生率の上昇は認められなかった」という形になっているので、これ私の担当とは思えないのですが、発がん性の方を担当されている方に、その辺一応確認された方がいいのではないのでしょうか。

○三森座長 鈴木先生の御質問としては、今のパラグラフで「良性および／または悪性腫瘍をもつマウスが認められたが」は長期試験ですので認められて当然と思います。通常の言葉だと、「その後に被験物質投与に起因すると考えられる腫瘍の増加はなかった」という表現だと思いますけれども、菅野先生も異論ございませんか。

○菅野専門委員 ないです。

○三森座長 自然発生のもものは発生しているけれども、投与によってその腫瘍が増加していないということです。

では、慢性毒性／発がん性試験はよろしいですか。

次の 12 ページ「(4) 繁殖毒性試験」のところに入りますが、これについては、更に催奇形性試験も含めてで結構でございますが、寺本先生から何かございますか。

○寺本専門委員 一応修文したものが反映されているので結構ですが、13 ページで、催奇形性に関するその他の知見というところで、オクスフェンダゾールについてたくさんの動物種で催奇形性が調べられておりということで、NOAEL がヒツジの 7.5mg/kg 体重/日だけを書いておりますけれども、普通ガイドラインで要求されているのが、ラットとウサギですので、NOAEL の後ろに、ウサギで 45mg/kg 体重/日というのを入れた方がいいのではないかと思います。ほかのヒツジとかウマとかブタとかというのは、治療対象の動物で一応安全性を調べたということですので、ちょっと違うけれども、一応ヒツジが一番感受性が高かったという意味だと思います。

○三森座長 そうしますと、文章は、NOAEL はウサギで 45mg/kg 体重/日であり、最も感受性の高いヒツジで 7.5mg/kg 体重/日 であるという文章でよろしいですか。

事務局よろしいでしょうか。

○大石課長補佐 わかりました。

○三森座長 ほかに寺本先生からございませんか。

江馬先生、どうぞ。

○江馬専門委員 催奇形性のところなのですが、13 ページの (5) の b) で、細かいところでフェバンテルの 15 日目の目を取るということ。それから、ここの記載では、催奇形性

が見られたという記載があるのですが、母体毒性との関係が出てきませんので、母体毒性があった量でどうか、なかった量でどうかということ調べて記載する必要があると思います。

○三森座長 そうしますと文書表現ですが、具体的に。

○江馬専門委員 文書表現は、個別の論文を読んでいませんので、今、私はわかりません。

○三森座長 b) のところの修文については、江馬先生、お願いできますか。

○江馬専門委員 わかりました。これに相当する文献を送っていただければ修文いたします。

○三森座長 この文献はないのでしょうか。

○江馬専門委員 あります。これは、動薬検査所の方が共著者になっている論文が、補足の資料の中にあります。

○寺本専門委員 吉村先生ですか。

○江馬専門委員 そうですね。入られている論文と、そうでない論文が、3つか4つあったと思いますので、手に入る論文だと思います。

○三森座長 これは報告書ではないですね。投稿論文ですね。それを入手するという事ですか。

○鈴木専門委員 若干解説すると。奇形が出るのです。その奇形の出方が、非常に母親に毒性がないような量で出てしまうと、催奇形性ありと評価せざるを得ないのですけれども、もし母親の方に非常に強い毒性があるような状況でしか見られないようなものであれば、それは2次的なものとか、いろいろな形のことが考えられるので、純粋に強い催奇形性があるとは考えられないからということ、江馬先生は指摘されているのです。そうですね。

○江馬専門委員 もし母体毒性が見られないようなところから出るなら、セーフティーファクターの書き方も変わってくる可能性があるかと思います。

○三森座長 そうしますと、そのデータを見ていただいて、母体毒性があるかどうかについてチェックしていただくということでしょうか。

○江馬専門委員 はい。

○三森座長 事務局に確認したいのですが、文章表現でお時間をいただけるのでしょうか。

○大石課長補佐 この評価書(案)の訂正は、ある程度の時間は取れます。

○三森座長 そうですね。結局、催奇形性があるとするのか、母体毒性があるような領域で起こったもので催奇形性というのはそれほど強くないという、両方に行く可能性があるわけね。ですから、ここはちょっと重要になると思います。

○大石課長補佐 これはその論文を入手しないと、何とも。

○江馬専門委員 オリジナル論文を見てみないと、わからないと思います。少なくともWHOの文書その他を、J E C F A等の文書を見ると、そのところがはっきりしてないので、事前に言えばよかったです。確認した方がいいかと思います。

○大石課長補佐 そこは文献を入手して、こちらで案文をつくって、江馬先生と調整させていただくというわけにはいきませんか。

○三森座長 寺本先生と江馬先生としては、このJ E C F Aの評価に対してはどうなのでしょう。催奇形性についてはあるというようにフェバンテルはとられているのですか。

○江馬専門委員 母体毒性との関係がはっきりしないのです。少なくともここに事務局から出されております12ページの「(5)催奇形性試験」、ここでは母体毒性の出るところで催奇形性があると、母体毒性、胚致死作用があるところで、奇形胎児の発現があったと書いてあります。

b)のところの文献というか、結果がはっきりしないという意味です。

○三森座長 わかりました。そうしましたら、このb)の表現のところですが、文献を取り寄せをして、そこを精査していただきたいと思います。生殖毒性のところですので御担当である江馬先生と寺本先生に見ていただいて、母体毒性がない状態で起こっているとなりますと、かなり催奇形性が強いということになりますね。その辺のことについてコメントをいただき、もし母体毒性があるところで起こっているようなものであれば、それほど注目しなくてよろしいということでしょうか。

それでは、ここはペンディングということになりますが、よろしいでしょうか。

○鈴木専門委員 それはしようがないと思います。多分、文献が手に入りさえすれば、恐らくそんなに時間がかかることではないので、この会議の間にでももし入手できるようなことがあるのであれば、入手していただいて、早速見ていただければ済むと思うのですけれども、事務局は手配ができますか。

○大石課長補佐 今、ですか。今日のこの時間ですか。

○鈴木専門委員 それは無理ですか。

○大石課長補佐 ちょっと無理だと思います。

○三森座長 これを実施されているのは、動薬検ですね。ということは、簡単にありますね。吉村先生ですか。

○寺本専門委員 多分1つは手に入るとは思いますけれども、ほかのはちょっと。

○三森座長 動薬検に問い合わせをすれば、すぐ手に入るものだと思いますから。では、

そういう形でよろしいですか。

○鈴木専門委員 もう一つ催奇形性については、c) のところで、SKF 525A というミクロソーム代謝酵素の阻害薬を使って、毒性が消えるという形の実験がされておりまして、これは作用機序を考える上で極めて重要なことなので、一応委員会としてはこういう事象になるということを認識しておいた方がよいというふうに思います。

以上です。

○三森座長 更に、これに対して何かアクションを起こすということは、よろしいですか。薬物代謝活性によって、胎児毒性が起こってくるということですね。それが、今のSKF 525Aを使うことによって抑制されたということですので、薬物代謝活性というものが関与しているということですね。

○鈴木専門委員 そうですね。

○三森座長 わかりました。

他にございますか。13 ページの「(6) 遺伝毒性試験」のところに入ります。ここについては、林先生からは、今日御欠席ですが、既にコメントいただいておりますか。

○大石課長補佐 特にいただいておりません。

○三森座長 優性致死試験のところは陽性ということになってはいますが、これについて長尾先生から、何かコメントございますでしょうか。

○長尾専門委員 ここに書いてあるように、優性致死は、 β チュブリンに対する毒性によるものではなからうかということで、私もそうではないかと思うのですが、特にジェノトキシティーがほかの系では出ておりません。

○鈴木専門委員 チュブリンに対する、要するにくっ付いてしまっただけでチュブリンの代謝が阻害されるということで、染色体異常のところでは私は、異数性、要するに倍加してしまうとか、そういうような形の現象があるのではないかと。もしそれがあるのだとすると、この優性致死試験というのも、DNAに直接ということではなくて、細胞が分裂するときの付属装置に対する問題であるし、閾値がきつとあるはずだというふうに考えられるので、遺伝毒性がないと言っていいと思うのですが、染色体異常試験でそのような現象というのは見られていたのでしょうか。

○長尾専門委員 フェバンテルの *in vitro* の染色体異常試験は、やってないです。

○鈴木専門委員 *vivo* の場合でも出るのではないですか。

○長尾専門委員 *vivo* の場合は、陰性です。

○鈴木専門委員 全然なかったのですか。

○長尾専門委員 一応WHOの報告では、小核が調べてあって、それからチャイニーズハムスターでは、ちょっと細かいデータがありませんので、サマライズしているのを見ますと、cytogenetics assay でネガティブという書き方で、どこを見ているかというところ、marrow と spermatogonia を見ているという、それだけしか書いてありませんので。

○三森座長 どうぞ。

○大石課長補佐 厚い資料の特殊毒性、6の④、この④がチャイニーズハムスターの骨髄と精原細胞を使った試験でして、結果としてはこれの12ページ、英文、ドイツ語も一部混ざっておりますが、11ページから表がありますけれども、テーブル1と2ですが、テーブル2のところの一番後ろの Number of Aberrations というところの一番右の、動物の番号で言うと5番と6番に Pulverization というのが出ています。ただし、これはこの報告書の結果としては、自然に生じたものと思われて、投与と関連づける必要はないと考えていると記載されております。

○長尾専門委員 普通は、これはやはり in vitro で cytogenetics study をやって、その上で in vivo で確認するという方法を取るのですけれども、これはそれをやってないので、β チュブリンに対する影響が、染色体にどういう影響を与えるかがちょっとわかりにくいですね。

○三森座長 その代謝物であるフェンベンダゾールと、オクスフェンダゾールがあるのですが、それについての遺伝毒性試験のデータはどのようなのですか。今の染色体異常、in vitro のデータはないのでしょうか。むしろ、この効力がある薬としては、フェバンテルはプロドラッグですから生体内ではフェンベンダゾールか、オクスフェンダゾールになっているわけですので、それについて、チュブリンが阻害されることによって、in vitro の染色体異常が誘発されているのかどうかについての記載はどのようなのでしょうか。

○長尾専門委員 その辺は、1つはマウスのリンフォーマを使った in vitro のアッセイがあるのですが、これはマウス・リンフォーマで、forward mutation assay で見ているので、多分サイミジンカイネースのミューテーションだと思うのですが。

○大石課長補佐 場所としては緑のファイルの4番の、ページとしては8ページ、9ページに、JECFAの報告が記載されています。

○長尾専門委員 フェンベンダゾールに関しては9ページに出ているのですが、Weakly positive というのが、forward mutation assay で出ています。マウス・リンフォーマで何を見ているかがよく分からないのです。Weakly positive ではあるのですね。

この今、言っているもののもうちょっと細かいデータがどこかにあるのでしょうか。

○大石課長補佐 フェンベンダゾールと、オクスフェンダゾールについては、J E C F A のデータしかございません。

○長尾専門委員 毒性が出るのか、非常に濃度が低いところまでしかやってありませんし、100 μ g とかそれ以下ですので、このデータはちょっと見にくいですね。評価がしにくいですね。

○三森座長 グリーンの冊子の参考資料の1番の28ページを見ていただきたいと思います。これは第38回J E C F Aで評価したところですね。そこの第3パラグラフ「In tests for genotoxicity, none of these compounds」から始まるところですが、これがフェバンテル、フェンベンダゾール、オクスフェンダゾールの遺伝毒性に関する要約です。これを読みますと、J E C F Aでは遺伝毒性は陰性と評価されていますね。これについて、長尾先生はこの文章だけでは不十分ということになりますか。

○長尾専門委員 不十分というか、データの裏づけがチェックできればいいのですが、今あるデータはよく分からない。これに従うかどうかを決めるだけだと思うのです。

○三森座長 今回いただいている申請者からは、フェバンテルの毒性データのみですね。それ以外の代謝物であるオクスフェンダゾールと、フェンベンダゾールについては申請者からはデータをいただけない。そこについては、J E C F Aで評価が終わっているので、そのJ E C F Aの評価文書を今回は使っているということですが、J E C F Aの評価文書でも生データまでは入手することは困難であるという状態だと思います。

どういたしますか、やはりそこを見ないと結論は出ませんか。

○長尾専門委員 このJ E C F Aの評価結果を見る限り、問題はないと思いますが。

○三森座長 鈴木先生の御質問は、結局チュブリンを阻害することなので、優性致死が起こるといふことの傍証として、in vitroの染色体異常でも起こってもいいのではないですかと言う事だと思います。それであれば、やはり β チュブリンの阻害によって起こったものではないかという御質問だと理解しておりますが、それを今回見ると、染色体異常のin vitroのデータがちょっと不十分だということ、そういうことでしょうか。

○長尾専門委員 濃度が低いところで終わっているということは、きっと細胞毒性が出て、それ以上はできなかつたらと想像するよりしようがないですね。

○三森座長 このデータを更に、例えばWHOに資料提供依頼をしても、まず入手は不可能です。これはすべて製薬企業体がコンフィデンシャルなデータであり、WHOに協力するという事で提出されたものだそうです。ですから、入手はできないということです。

従って、J E C F Aの評価を評価するしかないということなのです。ここで審議は止ま

ってしまうということにするのか、J E C F Aの評価によって、遺伝毒性はないと判定し、A D Iを設定を設定するかのいずれかと思われます。コーデックスでは既にステップ8まで行っていることを考えますと、国際科学団体としては、一応評価は終わっているのです、これで評価するかということですね。

事務局、林先生からその辺についてのコメントはなかったということですか。

○大石課長補佐 ありません。

○三森座長 鈴木先生どういたしますか。

○鈴木専門委員 恐らく、林先生を始め、長尾先生もそうなのですが、変異原性、もしくは遺伝毒性の専門家の方が、多少データが細かいにせよ、J E C F Aで審議されたことに基づいて、大きな異論をとらえられないということであれば、当面そう考えておくよりほかに仕方がないのだろうということでした承いたします。

○三森座長 ありがとうございます。

○大石課長補佐 ちょっと補足させていただいてよろしいですか、緑の冊子の5の、これはフード・アディティブシリーズの36になりますけれども、2ページの下の方に「2. 1. 2. 2」というところで、今、御議論いただいたような関係の試験を議論しているらしいですので、この辺の記載が参考になるかと思いますが。

○三森座長 では、専門家の長尾先生の御意見を聞いた上で決めさせていただきたいと思えます。お目とおしいだけですか。

○大石課長補佐 3ページ目のところに書いてあると思います。「2. 1. 3」の上のところですか、「In an expert」から始まる文章ですけれども、「no mutagenic, genotoxic or carcinogenic potential」というふうにここでは結論が付けられていると思います。

○三森座長 時間の都合がありますので、長尾先生に見ていただいている間に、一般薬理試験を先にお願ひしたいと思います。14ページの「(7) 一般薬理試験」、ここはいかがでしょうか。

○大野専門委員 一般薬理のところ、自律神経への作用というところがありますね、そこで自律神経への作用は、鎮痙、散瞳で実施したが、投与に影響は認められなかったと書いてありますけれども、鎮痙作用は結構強いんですね。低い濃度で出ていまして、 $3 \times 10^{-7} \text{g/ml}$ で出ていているということなので、それはmolにすると、75nmolですか、普通のアトロピンはもっと低いですけれども、それに匹敵するぐらい低い濃度で出ていますね。どうして消化管への作用がvivoで出ないのかというのは、ちょっとわからないのですけれども、吸収が早くて、どんどん代謝されてしまうということでは出ないのではないかと思うのです。

けれども、いずれにしても鎮痙作用が非常に低濃度で出ているということは、はっきりしていますので、それをちょっと書かないとまずいですね。

○三森座長 そうしますと、文章として修文の御提案はございますか。

○大野専門委員 自律神経の作用は、散瞳作用については、特に影響は認められなかったと。鎮痙作用は、 3×10^{-7} g/ml で認められたと。それから代謝物についての検討は行われていないと。鎮痙作用は、ノンスペシフィックな作用だということなので、多分チュブリンに対する作用によるのではないかと思うのですけれども、そういうのは本来の薬理作用だということが書いてありますので、そうすると、代謝物でも当然同じような作用が出てほしいと思うのですね。尚更、何故 vivo で出なかったのだろうということが不思議なのですけれども、それぐらいしか今は言えないですね。

○三森座長 散瞳については、投与による影響はなかったけれども、鎮痙については、低濃度から見られたと、代謝物についての検討は行われていないと、この3文を追加ということになりますね。

○大野専門委員 ごめんなさい。散瞳作用は認められなかったと。

○三森座長 はい、そういうふうに申し上げました。代謝物については検討されていないということですね。

事務局よろしいでしょうか。

○大石課長補佐 はい。

○三森座長 ほかにございますか。よろしいでしょうか。

では、長尾先生お願いいたします。

○長尾専門委員 in vitro のスタディでは、毒性が急激に上がるので、適当な濃度を選ぶのはなかなか難しいようです。

それと、1つはベンズイミダゾールの clastogenic effect に関しては、 β チュブリン、チュブリンフォーメーションの阻害が関わっているらしいということもここに書いてあります。

DNA binding study などを行っても、この clastogenic な影響をクリアーにできないだろうということ、基本的ないろいろな遺伝的エンドポイントを用いた遺伝毒性試験で陰性であったということで、ノンジェノトキシクというふうに結論をしています。

○三森座長 非遺伝毒性という評価でよろしいでしょうか。

では、フェバンテルのところを含めて、何か修文しておくところがございますか。このままでよろしいですか。13ページの表から、次の14ページのところに3行コメントがご

ざいますが、このままでよろしいでしょうか。

○長尾専門委員 バクテリアで遺伝毒性がネガティブですが、最高濃度が5 mg/プレートまでやっておりますので、その点は欄外にでも記載しておいていただくと良いと思います。

サルモネラと大腸菌と両方ですね。

○三森座長 よろしいですか。

○大石課長補佐 表1の欄外にそれを脚注で付ければよろしいでしょうか。

○長尾専門委員 はい。

○三森座長 ありがとうございます。残留試験、14ページの「3. 残留性試験の概要」のところですが、ここについてはいかがでしょうか。

ないようですので、では、これらの評価を基に、食品健康影響評価、具体的にはADIをどのように設定するべきかというところに入ります。「一日摂取許容量(ADI)の設定について」と、「その他の知見について」というところに入りますけれども、この文章をお読みいただいた上で御議論をいただきたいと思います。この評価書案では、4番目としてフェバンテルについての一日摂取許容量をまず設定しているということですね。それによりますと、2世代繁殖試験のNOAEL 2 mg/kg 体重/日を取って、安全係数100をかけまして、ADIは0.02mg/kg 体重/日という値になるということです。

しかし、「その他の知見について」というところで、フェンベンダゾールはプロベンズイミダゾールということですので、代謝物のフェンベンダゾール、オクスフェンダゾールの評価についても考慮するべきだということですね。

それに従っていくと、JECFAで既に国際的な評価がされておりますフェンベンダゾールの毒性量が5 mg/kg 体重/日、オクスフェンダゾールでは肝毒性が発現しましたので、無毒性量が0.7mg/kg 体重/日、ADIは0.007mg/kg 体重/日ということです。これをもってグループADIとしているのがJECFAの最終評価でございます。

6番目の「食品健康影響評価について」としては、今、申し上げたような形で、フェバンテルのADIは0.2mg/kg 体重/日ですが、オクスフェンダゾールのADI、グループADIとしてフェバンテル0.007mg/kg 体重/日と評価するということです。ただし、標的化学物質としては、オクスフェンダゾールスルホンで見るということですが、いかがでしょうか。

この事務局案に御同意いただくようであれば、グループADIを本調査会としては認めると理解してよろしゅうございますか。

○江馬専門委員 ちょっとお聞きしたいのですが、資料の4のところの。

○三森座長 何ページでしょうか。

○江馬専門委員 13ページの4、evaluationのところがありますが、2世代の繁殖試験でNOAELが2mg/kg体重/日だと。

それで、その次のパラグラフですね。テンポラリーADIが0~10 μ g/kg体重/日と、これはセーフティファクターを200にしている。ラットの発がん試験が余りよくないということで200にしていると思うのですが、これはJECFAの評価で、これが最新なのかどうかということをお聞きしたかったんですが。

○三森座長 WHOの「Food Additives Series 29」は第何回JECFAになりますか。

○大石課長補佐 最新は41ですから。

○三森座長 第38回のときのデータですね。

4番目のWHOの「Food Additives Series 29」というのは、1番の第38回JECFAのモノグラフです。ですから、一番古い評価です。

○江馬専門委員 最新はセーフティファクターが100で計算していると。

○三森座長 そうです。最終的には、暫定を外されていると思います。参考資料の5番の50回JECFAで、それは消えているのではないかと思います。

○大石課長補佐 6番がFASの41ですでの。

○三森座長 これが第50回ですね。そのモノグラフですね。

○大石課長補佐 そうです。

○鈴木専門委員 その6番の3ページ目、(4) evaluationというところに、セーフティファクター100で、0.7mg/kgというのが書かれていますね。

○三森座長 そうですね。江馬先生、よろしいですか。

○江馬専門委員 はい。

○三森座長 時代的な変遷が入っておりますので、ちょっと読みにくいですが、最終的には第50回JECFAで安全係数が100になっているということです。

ほかにございますか。評価文書の16ページの「6. 食品健康影響評価について」の文章を使って、グループADIを出すというところに来ておりますが。

○鈴木専門委員 確認です。先ほども江馬先生に奇形のところの様子を調べてもらうという話があって、そのことと次第によってはセーフティファクターが変わるかもしれないという話がペンディングになっているのですが、トータルの世界の流れを見ると、セーフティファクター100に来ているようなので、その辺は安心していいのかなと思うのだけれども、やってみないとわからないですね。

○江馬専門委員 代謝物の方でヒツジの催奇形性試験で安全係数を 1,000 にしていますね。ということは、あながち全然選択的な催奇形性がないということではないのかなど。

○寺本専門委員 ヒツジで 1,000 にしているという意味とは、ちょっと違うと思うのですが、1,000 倍の安全率があるというふうに述べているだけだと思います。

○三森座長 単にそういう意味で、催奇形性を。

○寺本専門委員 考慮したとしてもです。

○三森座長 A D I から見ると、1,000 倍量高いところで起こっていることであり、安全係数をかけているわけではないということですね。

ほかにございますか、この化合物、ベンズイミダゾール系はすべて非遺伝毒性の物質であると評価するというところが根本だと思います。

肝臓に、催腫瘍性があるけれども、それも閾値があり、J E C F A は A D I を設定しているわけですが、こういう方向性で、当調査会としてもよろしいですか。

どうぞ。

○井上専門委員 この 16 ページの下に*で小さい字が書いてありますね。これは先ほど議論のあった、結構重要なことで、これはもっと大きな字で書かなくていいのですか。これは感度がいいからということが議論になりましたときに、これは非常に重要と思います。

○三森座長 これは、J E C F A のコメントを引用しているということですね。

○大石課長補佐 はい、先ほどの資料 6 の evaluation の一番最後の 4 ページの上でしょうか。

○三森座長 コメントが付記されているというようになっていますので、当調査会も同意するのであれば、コメントが付記されているのではなくて、同一であるということから、大きい字にしてもよろしいのではないのでしょうか。

井上先生、そういうことでよろしいですか。

○井上専門委員 はい。

○三森座長 ほかにございますか。

どうぞ。

○村上評価課長 先ほど来、事務局の方からも御説明いたしましたように、フェバンテルについては、一度厚生労働省の方の委員会で評価が行われて、結論は出ていない。グループ A D I を決めるべきではないかということで御審議が進んで、緑色の資料の 4 という資料の 8 / 21 というのが出てくると思うのですが、フェンペンダゾールについての・・・。

○三森座長 済みません、何ページですか。

○村上評価課長 資料4の8/21です。

その上から4番目の段落の下から3行目辺りのところから、最高投与量群で精巣間質細胞腫が認められていると書いてある。前回の議論では、これの発生メカニズムのところがよくわからないのでというところで議論が止まっているわけでありませう。

必ずしも前回の議論に、本委員会の議論が引き続くということで御議論をしていただく必要はないと思ひますし、本調査会で、この部分は問題ないと御判断いただけるのであれば、そのようにしていただひていいと思ひのですが、記録としては、そのような懸念は解消されていると、今おっしゃられておられた議論の中で触れられておりますように、JECFAの評価をどのように本委員会での評価に反映されるかということも含めて、文面としてどこか報告書の中に入れておくべきではないかというふうには事務局としては思ひております。

○三森座長 事務局からそういうコメントが出ましたが、この点について御意見をいただけますでしょうか。催腫瘍性のことですので、鈴木先生か菅野先生、これについてグループADIを出すということは、この精巣間細胞腫についても閾値があると認めているということですね。それを明文化すべきではないかという御意見だと思ひますが。

JECFAとしては、このベンズイミダゾール系のプロドラッグであるフェバンテルからオクスフェンダゾールはすべて非遺伝毒性によるものであると評価した上で、肝腫瘍が増えていることについても閾値があると評価して、この精巣間細胞腫についても同様の考えをとって、ADIを設定していると理解しております。菅野先生から何かコメントはございますでしょうか。

○菅野専門委員 今のような文脈でいけば問題ないというふうには考えます。

それから、ここから外れて個々の事象としてどこまでディスカッションをし直すかというときには、当然引っかかってくる項目であると思ひます。

今の目的の範囲内では全く問題なく、閾値があるという考えの方に入れて、その結果ADIの設定に持って行けるという判断で正しいと思ひます。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございますか。

どうぞ。

○長尾専門委員 遺伝毒性のところですけども、in vitroに関しては、やはり代謝物について調べてあるのを記載しておいた方が良くと思ひます。

○三森座長 13ページのところで、表1にはフェバンテルのデータしかないのですが、終末代謝物のオクスフェンダゾールについてin vitroのデータがあり、それが陰性であると

ということです。これは大きいことですね、それを調査会としては強調された方がよろしいという御意見でしょうか。

○長尾専門委員 はい。

○三森座長 私もそう思います。では、そういう形で、修正いたしましょう、事務局は長尾先生と相談して、どのようなテーブルにするのか、検討してください。

○大石課長補佐 モノグラフの方から表を引っ張ってくることになるかと思えますけれども。

○三森座長 それでよろしゅうございますか。

そうしますと、催奇形性のところを江馬先生と寺本先生に見ていただいて、もし母体毒性があるようなところで催奇形性があれば、ほとんどこのままということですね。

○寺本専門委員 安全係数については、今のフェバンテルのラットのところの母体毒性との関係というのがどのようであっても、数値的にはヒツジの方が低いのですね。その低い方を考慮したとしても最終のオクスフェンダゾールとしてのADIですか、その数字とは1,000倍の開きがあるというふうにとっていますから、フェバンテルのラットの安全係数については、それほど考慮しなくてもいいと思うのですが、ただ母体毒性との関係については、はっきり書いた方がいいと思います。調べた方がいいと思います。

○三森座長 ということですが、江馬先生よろしいでしょうか。

○江馬専門委員 ヒツジの催形性のNOAELは7.5 mg/kg 体重/日ですね。

○三森座長 フェバンテルの次世代繁殖毒性は2 mg/kg 体重/日。

○寺本専門委員 催奇形性ということ言えば、ラットのフェバンテルのNOAELは22 mg/kg 体重/日、あるいは30mg/kg 体重/日ですね。

○江馬専門委員 安全係数の書き方だと思うのですが、例えば、発がん性があるという場合は、一番低いNOAELが出たところにかけると。

○三森座長 発がん作用はもっと高い用量で発現し、閾値がありますから、むしろ肝障害性の発言する用量を取ってきておりますので、相当の安全域があります。催奇形性と同じだと思いますけれども。

○江馬専門委員 ヒツジの方で母体毒性が出ていないようなところで出てないのならそれで構わないと思います。

○三森座長 出ていないのでしょうか。

○寺本専門委員 そこまでの記載は、ちょっとデータがないからわからないです。

○三森座長 動薬検から取り寄せたデータを見た上で、そこを見ていただくということでは

しょうか。母体毒性があるということであれば、それも明記した方がいいということですね。

しかし、最終的には、それによってA D I 設定の安全係数を変えるということはなかろうということでしょうか。

○寺本専門委員 はい。

○三森座長 わかりました。あとは代謝物の遺伝毒性のデータを載せていただくということですね。

ということで、当調査会としては、フェバンテルの食品健康影響評価については、代謝物であるフェンベンダゾール、オクスフェンダゾールについてのJ E C F Aにおける評価結果も考慮したうえでA D I を設定するということにいたします。

報告書の文言に対しては修正がありますけれども、ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤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において審議を行った結果、

フェバンテルは、生体内でフェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールに代謝されることが明らかとなっており、これを主成分とした動物用医薬品は現時点において、国内、あるいは国外で使用されている。これらのことを考慮すると、フェバンテルを動物用医薬品として用いるに際しての食品健康影響評価としては、これらの物質の影響を考慮し、0.007mg/kg 体重/ 日を採用することが適当であると考えられる。ということでしょうか。

(「異議なし」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ついては、私の方で事務局の協力を得ながら資料3を基にした報告書を作成しまして、各専門委員に御意見を求めた上でとりまとめたと思いますが、いかがでしょうか。

そのときには、先ほど申し上げた一部分、遺伝毒性と催奇形性のことが少し加わりますけれども、そういうことでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○三森座長 では、そのようにさせていただきたいと思います。

今後の報告書の取り扱いについてどのようになりますでしょうか。

○大石課長補佐 報告書案としてまとめましたら、専門調査会における審議結果として委員会に報告いたします。その後、広く国民の意見、情報を求める手続をさせていただく

ことになるかと思えます。

その結果、意見の対応については、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要があれば、またこの調査会でお話ししたいと思います。

○三森座長 委員の皆様、それでよろしいですか。

(「異議なし」と声あり)

○三森座長 では、そのようにさせていただきます。事務局は作業をお願いいたします。

○大石課長補佐 はい、わかりました。

○三森座長 では、次の議事です。「(2) その他」ですが、事務局から何かございますか。

○大石課長補佐 報告になりますけれども、第3回の調査会で評価書を取りまとめたいただきました、牛マンヘミア・ヘモリチカ1型菌不活化ワクチン(リスポバル)、ぶり用イリドウイルス感染症、ぶりビブリオ病、 α 溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチン、この2つの食品健康影響評価についての報告書につきましては、1月22日～2月28日の間、意見・情報の募集を行いました。1件の御意見がございました。賛同するという趣旨の御意見でございました。

評価をいただきました原案どおり、昨日になりますが、2月26日の食品安全委員会に、この調査会の審議結果として正式に報告が終了いたしました。それで、農林水産省、厚生労働省に評価結果の通知を行う予定でございます。

以上でございます。

○三森座長 何か御質問はございますか。

それでは、これで本日の議事はすべて終了いたしました。これで調査会を終了させていただきたいと思えます。

ありがとうございました。