

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 第 108 回会合議事録

1. 日時 平成 21 年 3 月 17 日（火） 15:30～17:25

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 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

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、青木専門委員、今田専門委員、小川専門委員、下位専門委員、  
津田専門委員、寺岡専門委員、寺本専門委員、頭金専門委員、戸塚専門委員、  
中村専門委員、能美専門委員、山崎専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、畑江委員、廣瀬委員

(事務局)

大谷事務局次長、北條評価課長、関谷課長補佐、田中評価専門官、井上係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 21 年 3 月 16 日現在）

資料 2 （案）動物用医薬品評価書 モネパンテル

資料 3 モネパンテルの諸外国における評価状況について

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから、第 108 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、井上専門委員、今井専門委員、江馬専門委員、吉田専門委員が御欠席でございまして、13名の委員が御出席です。

では、議事に入りたいと思います。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第108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、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より、議事、資料などの確認をお願いいたします。

○事務局 まず、本日の議事は、動物用医薬品に係る食品健康影響評価（モネパンテル）です。

資料の確認でございますが、本日の議事次第、専門委員名簿、座席表。

資料は1～3までと、参考資料の束が1つございます。

資料1は「意見聴取要請（平成21年3月16日現在）」でございます。

資料2は「(案) 動物用医薬品評価書 モネパンテル」でございます。

資料3は「モネパンテルの諸外国における評価状況について」でございます。

不足の資料等はございますか。

資料の確認は、以上です。

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

まず、事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、資料2を御覧いただきたいと思います。

3ページに＜審議の経緯＞が載っております。

このモネパンテルにつきましては、いわゆるインポートトレランス申請ということで、厚生労働省に対してモネパンテルの業者から残留基準を設定してほしいという要請がありまして、それに基づいて、厚生労働大臣から3月3日に食品健康影響評価についての要請があったものでございます。

「モネパンテルの諸外国における評価状況について」ということで、資料3を御用意しておりますので、御覧いただければと思います。

モネパンテルの諸外国における評価状況ということで、モネパンテルは、*Caenorhabditis elegans*の線虫の神経筋に対し、極めて迅速かつ強力な浸透作用を有するというので、ほ乳類には存在しない線虫類のみに特異的な受容体と結合することによって虫体を麻痺させるという、線虫の駆虫薬として、羊、ヤギに対して、この後に記載されている用量で使用するものです。非常に新しいものでございまして、ニュージーランドにおいて2009年1月13日に承認されたばかりのもので、EUとオーストラリアについても、1月現在で申請中という状態でございます。

EUでの医薬品の製造販売に先立ちまして、MRLの設定に関する申請がEMEAにされております。

して、その評価結果の通知が出ているという状況において、今日、御審議いただくこととなります。

日本においては、モネパンテルを含有するヒト用医薬品あるいは動物用医薬品は、承認されていません。

諸外国における評価状況ということで書いておりますが、EMEA の評価では、イヌの 52 週間慢性毒性試験の NOAEL 3 mg/kg 体重/日に安全係数 100 をかけまして、ADI 0.03 を設定しております。それを基に MRL については羊とヤギに関しまして、これは記載が抜けておりますが、後ほど出てきます代謝物のスルホン誘導体 M2 として、MRL は設定されているようでございます。

ADI に関しては、親化合物のモネパンテルとして設定した上で、MRL はスルホン誘導体で設定をされているものでございます。

ニュージーランドにおいても、MRL が設定されておまして、こちらは ADI を 0.09 として、羊についての MRL が M2 の代謝物として設定されております。

EMEA の具体的な試験については、2 ページに一覧表を付けております。この中の慢性毒性のイヌの 52 週間の試験から、NOAEL 3 mg/kg 体重/日を基に ADI を設定しているものでございます。

資料 2 に戻っていただきまして、4 ページから概要の記載がございます。

用途は、寄生虫駆除剤です。

化学名等に関しては、ここに記載のとおりでございます。

開発の経緯及び使用状況につきましては、先ほどの御説明と重複いたしますので、省略させていただきますが、新しいものとして日本ではインポートトレランス申請がなされているということでございます。具体的には、〇〇〇という会社が出してきているものでございます。

本動物用医薬品の概要については、以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局から、モネパンテルについての御説明がございましたが、ここまでのついて、質問、コメントがありましたら、お願いいたします。

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。

○事務局 5 ページの「II. 安全性に係る知見の概要」に入らせていただきます。

「1. 薬物動態試験」は、かなりたくさん試験が行われております。

まず、ラットで単回静脈内投与、単回強制経口投与あるいは 7 日間の反復投与を標識モネパンテルで行った試験がございます。

表 1 に投与試験の設計がずらっと書いてあります。

結果としては、6 ページに「①吸収」があります。

表 2 に全血中薬物動態パラメータが示されております。T<sub>max</sub> に関しましては 4～8 時間で、T<sub>1/2</sub> がかなり長く、単回静脈内でも 40 時間、経口ですと 55 時間あるいは 60 時間と終末の T<sub>1/2</sub> が算出

されております。7日間の反復経口投与においても、大きな動態の変化はなく、同様の動態が認められたということが書かれております。

モネパンテルの経口吸収率については、単回投与、反復投与をそれぞれ 30、27、25%、単回投与は2種類の用量で実施しておりますので、そういった吸収率であります。

「②分布」の具体的な試験の結果は、7ページの表3にまとめてあります。

親化合物の未変化体のモネパンテルに関しましては、組織中への分布が少ないということで、24時間でもここにありますように、あまり大きくない。168時間になりますと、一部痕跡程度、あるいは定量限界に近い値は出ておりますが、検出限界未満となっている組織がほとんどとなっております。また、メラニン含有構造及び脳への放射活性分布は認められなかったとされています。

「③代謝」に関してまとめたものは、表4になります。

それぞれの試料中の主な代謝物ということで、血漿中ではスルホン代謝物 M2 というものが主に認められております。

尿中では、主要代謝物が M5 ということで、糞中では M3 ということで、具体的には 39 ページの別紙1に、各代謝物の明らかになっている内容が示されておまして、それぞれの代謝物の具体的な内容が記載されております。主要代謝物の M2 は、モネパンテルのスルホン誘導体の代謝物であります。

8ページに戻っていただきまして「④排泄」があります。

これも静脈内単回経口投与後の糞中、尿中での放射活性を調べております。表5がその結果になっておりますが、糞中は 90.6~97% ということで、尿と糞中を合計した値としても 94%、92%、98% ということで、ほとんどが回収されております。主な排泄は、糞中ということになります。

更にラットで薬物動態試験が8ページの15行目から行われておまして、こちらも標識化合物の単回あるいは反復経口投与ということで、こちらは部位3（アミド）標識体、部位2（シアノ）標識体ということで、標識部位の異なるものを使って実施されたものでございます。

まず「①血中薬物動態（単回経口投与試験）」の結果が、9ページの表6に示されております。

こちらも先ほどと同じように、 $T_{max}$ としては2時間ということで、放射活性濃度も96時間になりますと、非常に減少するというデータになっております。

「②分布・代謝・排泄（反復経口投与試験）」の結果が、表7に示されております。

標識部位の違いにより放射活性の排泄率に関しましては、大きな違いはないということですが、若干3アミドの部位が雌雄ともに排泄率が低いという結果になっております。

反復経口投与試験の最終投与6時間後の各組織中放射活性濃度ということで、こちらは9ページの14行目から記載がありますが、肝臓、脂肪、副腎、脾臓、卵巣の順で高いということでございます。

ます。腎臓中では中程度で、血中や筋肉の中では低いということでございます。

雄と雌を比較しますと、雌の方が放射活性は高い経口があつて、標識部位では3アミド標識体投与の方がわずかに高いといった結果が得られております。

尿中に関しましては、代謝パターンは標識部位により異なつたということで、21行目から書いてありますが、部位2ではM5が多く認められ、部位3ではM8とM10とM9が多く認められたという違いがございます。

糞中には、モネパンテルは経口投与後未変化体として排泄されております。また、スルホン代謝物の更に水酸化されたM3というものも排泄されています。

ラットにおける反復経口投与後の主要代謝物については、10ページの表8に書いてありますように、尿ではM5が主なものでございます。糞中では未変化体が主で、その他、M3、M2、M7が見られたという結果になっております。

これはラットの試験なのですが、羊の試料からも検討されていまして、ラットと羊の組織中の代謝物の比較をされているのが表9です。どちらもM2というスルホン誘導体の代謝物が未変化体より多いということで、特に表9でいきますと、羊の方が血液中には100%M2ということで、その他の組織でもM2の割合が多いという結果になっています。

10ページの下にイヌの薬物動態試験も行われておりまして、結果が11ページの表10-①~10-③までに出ております。

静脈内投与、経口、経皮投与も行われております。生物学的な利用率も計算されていますが、経皮吸収については $T_{max}$ が120時間ということで、経口投与等に比べて吸収が遅いということが示されております。

生物学的利用率に関しましては、経口でモネパンテルとしては10%、経皮では5%、表10-③で主要代謝物を合計したものがありますが、経口で24%、経皮で15%といった生物学的な利用率となっております。

12ページにもイヌの試験があります。こちらは52週間の混餌投与で、投与115日後と試験終了時52週後での主要代謝物の血中濃度、未変化体の濃度をはかっているものでございます。全投与群において未変化体の濃度よりM2の濃度が大幅に高いというデータになっております。表11を見ていただきますと、非常にM2が高くなっております。M2の血中濃度は投与115日と試験終了時の52週後で、あまり変化がなく、ほぼ同等だったという結果になっております。

100~300ppmの飼料添加濃度で、用量依存的に血中濃度が上がるということですが、3,000になりますと、予想される濃度に比較して、かなり低い結果になっております。

12ページの15行目には、羊の単回経口投与試験があります。

まず「①放射活性の分布と排泄」ということで、こちらの結果は 13 ページの表 12 にございます。

やはり糞中に多く放射活性が回収されています。この回収率の合計が 100 を超えておりますが、脚注の 3 番の「家庭」という字を「仮定」に直していただければと思いますが、筋肉及び脂肪組織の総量の仮定及び均質性の不確実性から回収率が 100 を超えてしまったのではないかといいことだそうです。

「②血液、排泄物及び組織中代謝物」ということで、表 13 に組織中、排泄物中、血液中でどのような代謝物が認められるかということで記載がございました。

やはり糞中では、未変化体もありますが、主に M2。組織中でも M2、肝臓、腎臓に関しては M2 のみという検出がされております。

モネパンテルのスルホン代謝物 M2 に関しましては、血液及び組織から多量に検出される物質で、投与量のほとんどは糞、未変化体及び M2 として、また、尿では M2 ではなくて、もう少し分子量が小さい分解産物である M5、M4 として排泄されるという形の薬物動態をとっております。

14 ページには、薬物動態及び残留試験として羊の試験があります。

これも A～J 群までを使いまして、標識部位を異なったものを使ったりいたしまして、いろいろな試験を行っているものです。

まず、投与後 14 日後の尿及び糞中の平均排泄率、代謝率の割合が、15 ページの表 15 に載っております。これは部位が違う群も比較したもので、部位 2 のものと部位 3 のものを比較しておりますが、代謝物 M4 と M5 の存在が両群で異なっているという結果になっております。

続きまして、表 16 です。組織中の放射活性濃度ということで、一番高いのが脂肪あるいは脂肪混合物で、次いで肝臓、胆汁、腎臓という順番で検出されております。

放射標識の部位の違いに関しましては、大きい影響は及ぼさないということで、表 16 の C・D の群のものと K・L の群を比較すると、各組織の平均放射活性濃度はそれほど 14 日目で変わらないということで、部位の違いに関しては、それほど大きな影響は与えないだろうということが書かれております。

16 ページの表 17 に、組織中のモネパンテルと M2 の経時的な変化が示されております。

モネパンテルへのカラムはモネパンテル未変化体ですが、こちらは 21 日にはすべて定量限界以下となっておりますが、M2 が多く検出されておまして、35 日目まで検出されているという状況になっております。

下の表 18 には、単回経口投与後の各試料中の主要代謝物をまとめてございます。

可食組織、筋肉等でございますが、M2 が主要代謝物です。被毛では、未同定のものがたくさんあります。血液に関しても M2、尿は部位 2 の標識体投与時ですが、M4 あるいは M5 が主であっ

たというデータになっています。

17 ページは、羊の静脈内・経口及び代謝物の M2 を投与してみるという試験が行われておりまして、表 19 に書かれております。

静脈内投与で M2 を投与した群の 2 というものも試験が行われております。

試験結果については、18 ページに移ります。モネパンテルを静注したとき、M2 を静注したときの比較が表 21 に載っております。

モネパンテルの  $T_{1/2}$  は算出できなかったということですが、特徴的なのは M2 の終末  $T_{1/2}$  が 105 時間ということで、かなり長い結果となっております。

M2 の量に関しましては、11 行目に書いてあります。経口が最も効果的な投与経路ということで、M2 の算出された生物学的利用率は、真実の生物学的利用率ではないということですが、94% が見かけ上出てきますので、そういったことからいくと、モネパンテル未変化体の 31% と M2 で得られた 94% の差については、初回通過効果で説明可能とされております。

表 22 には、生物学的利用率等の基になる AUC の記載がございます。

M2 の投与におきましては、M2 の約 27% が糞中に排泄され、ほかは更に代謝をされて、M2 以外の形で排泄されたということが書かれております。

19 ページからは、残留試験になりますので、とりあえず薬物動態で一旦切らせていただきます。以上です。

○三森座長 事務局から、薬物動態試験についての概要説明がございましたが、ここまでにつきまして、コメント、質問がありましたら、お願いいたします。

頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 薬物動態試験が、このモネパンテルの対象動物であります羊のデータを含めて、かなりたくさん実施されております。この動物薬の特徴としては、生物学的利用率が悪いのは、1 つは吸収された後、すぐに代謝物に変換されてしまうことにあると思います。

また、代謝物の分布容積が非常に大きいので、組織内の残留物としても代謝物が多くなっていることが推定されます。

私からは、以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

山崎先生、何かございますか。

○山崎専門委員 S の酸化が 3 種の動物で非常に速いということがたくさんのデータから示されておりますが、記載については、特に申し上げることはございません。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

ほかに何かコメントございますか。

なければ、引き続き、残留試験の説明をお願いいたします。

○事務局 19 ページからは「2. 残留試験」ということで、羊の単回経口投与の結果が表 23 に出ています。

40 日後には、平均組織中の M2 として濃度が出ております。御覧のように、括弧内のものが LOQ 未満になっているものでございますが、40 日ぐらい経ちますと、このぐらいの濃度になるという結果でございます。

その下の試験も同様でございます。3.75mg/kg 体重ということで、脂肪、肝臓、腎臓、筋肉の順で高いということになっております。

20 ページには、羊の単回経口投与がございまして、こちらは羊の種類がメリノ種ということで異なっております。また、70 日間まで見ておりますが、大体同様に脂肪、肝臓、腎臓、筋肉の順で検出されてございまして、70 日後になりますと、定量限界近く、あるいは定量限界未満になるというデータです。

反復経口投与の試験が 20 行目からありますが、これも検出される M2 の濃度は、先ほどの脂肪が一番高いというものであります。

具体的には、21 ページの上に表がございまして、4 回投与の 21 日後というところで、若干高くなっているようにも見えますが、2 回投与の腎臓、脂肪あるいは肝臓が 3 回投与の場合よりも高いということなので、明らかな蓄積性は認められなかったという考察をしております。

21 ページの 4 行目には、in vitro の血漿タンパク結合の試験が実施されてございまして、結果が表 27 にございます。添加濃度 30、100、1,000 で実施してございまして、いずれも 99%、98%、96% といった高い結合率の結果となっております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。残留試験について概略説明がございましたが、今までのところにつきまして、コメントがありましたらお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

特段なければ、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○事務局 それでは「3. 急性毒性試験」ということで、21 ページの 18 行目からです。

モネパンテルのラットの LD<sub>50</sub> ということで、経皮に関しては削除していただいておりますが、経口に関しては 2,000mg/kg 体重以上という結論になっております。

22 ページからは「4. 亜急性毒性試験」ということで、13 週間のマウスの亜急性毒性試験が行われております。



この試験に関しましては、試験期間中に死亡は認められず、一般症状、体重、その他ここに記載されているものに関しても、投与に起因する影響は認められなかったとされております。

14 行目に記載がありますが、全投与群の雄及び 120ppm 以上投与群の雌で、平均の AST のわずかな増加が認められたとされています。

また、臓器重量では、600ppm 以上の雄あるいは 6,000ppm 以上の雌で、肝臓の絶対重量、比重量の軽微な増加、あるいは 6,000ppm 以上で副腎及び脾臓の絶対重量及び比重量の増加等が認められております。

本試験におきましては、先ほどの全投与群で AST の増加がありましたが、33 行目からの記載では、30ppm 以上の雄あるいは 120ppm 以上の雌で AST の増加が認められたことから、NOAEL は雌で 30ppm、雄では設定できずに、LOAEL が 30ppm とされております。

23 ページでは、ラットの 4 週間亜急性毒性試験が行われております。こちらも死亡例はないというのですが、13 行目から全投与群の T.Chol あるいは PL 及び TG が中等度に増加するということが認められております。

また、17 行目から、剖検の中では、全投与群の雌雄の肝臓に小葉中心性肥大が認められたということでもあります。また、全投与群の雄及び 4,000ppm 以上の投与群では、甲状腺にびまん性の濾胞肥大が認められているということで、これらの結果から、全投与群で認められている肥大もあるということで、NOAEL は設定できず、LOAEL の 1,000ppm が設定されております。

ラットの 90 日間亜急性毒性試験が行われておまして、こちらも死亡例はないということで、一般症状等にも明らかな影響は認められないとされております。

39 行目には、1,000ppm 以上の投与群でトロンボプラスチン時間が軽度に延長したということが認められております。

また、24 ページでは、1,000ppm 以上投与群の雌で T.Bil の軽微減少、あるいは 1,000ppm 以上の投与群の雌で T.Chol 等の増加、雄で Alb の増加という変化が出てきております。

臓器重量に関しましては、1,000ppm 以上で認められているのが肝臓の絶対重量あるいは比重量の増加です。1,000ppm 以上の投与群の雌では、軽微な小葉中心性肝細胞肥大も認められているということで、本試験では、1,000 以上の所見から、NOAEL は雌雄ともに 200ppm という結論にしております。

4 週間亜急性毒性試験がイヌで行われております。こちらに関しても死亡あるいは一般症状等には影響がないということですが、33 行目の血液生化学的検査では ALP の増加が全投与群で認められているということです。

35 行目には、臓器重量で胸腺の絶対及び比重量の低値あるいは副腎の高値が認められております。

25 ページに移りますが、先ほどの全投与群で見られた ALP の増加、あるいは胸腺の重量、副腎の重量の所見から、LOAEL が 5,000ppm で、NOAEL は設定できなかつたとされています。

また、イヌの 13 週間亜急性毒性試験に関しましても、死亡例はないということですが、32 行目に 300ppm 以上の雌で肝臓の絶対重量の増加が認められております。

38 行目に、全投与群で肝細胞の肥大が認められております。

40 行目には、全投与群で小腸腺の拡張も認められておりまして、それらの結果から、本試験の NOAEL は求められなかつたとされておりまして、LOAEL が 300ppm という結論が出ております。

二重線で削除されていたり、二重線の下線が引いてあるところが、専門委員の先生方からの御指摘により修文をしたところがございます。

以上です。

○三森座長 急性毒性試験と亜急性毒性試験の概要を事務局から説明されましたが、ここまでにつきまして、御質問、コメントがありましたら、お願いしたいと思います。

小川専門委員、どうぞ。

○小川専門委員 いろいろな試験で肝重量の増加や、肥大がどのレベルから発生しているかということが、その後の慢性の試験も含めて、整合性がなかなかとりにくいところではあります。そのところで、どこで線を引くかということが非常に苦勞するところではあるのですが、1 つよくわからなかつたところが、22 ページのマウスの 13 週間亜急性毒性試験です。AST と ALT の変動で、1 例の個体で大きな値があつたので、あまり意味がないのではないかという文面があつたのですが、具体的なデータの資料がない中で、平均値のみから検討するには、そういう理由では言えないのではないかなと思ひました。具体的な数字を見せていただいて、考慮する必要があるのか、完全に外れ値なのかどうか検討するべきと思ひました。

これも取るかどうかというところは、13 週間亜急性毒性試験の値を NOAEL にするのか、LOAEL にするのかというのが一番低い値になるものですから、文面を残した上で外れ値としてよいのかどうかというところも慎重に検討していかないといけないと思ひました。

○三森座長 この AST のわずかな増加についてですが、この後の慢性毒性でも継続して議論していきますが、肝細胞肥大と臓器重量の増加と血清中の逸脱酵素の変動で何をとるかというところでしょうか。

○小川専門委員 はい。

○三森座長 22 ページについては、病理の担当の先生方がいろいろ修文されておりますが、36、37 行目で、NOAEL は設定できないということは、AST の増加を毒性ととっているとなつていすね。

○小川専門委員 ここを修正したのは私なのですが、NOAEL は設定できないとするのみに、AST、ALT のデータが一番大きく効いてくるものですから、これのみで決めてよいのか、やはり臓器重量など、ほかの病理学的所見も合わせた変化があったときにとることとするべきかというところが、もう少しディスカッションが必要かなと思いました。

○三森座長 これについては事務局と事前に話をしておりまして、JMPR では、2種の逸脱酵素が上昇するレベルから有害作用として判定しているということだそうです。食品安全委員会の農薬専門調査会においては、肝重量の絶対重量、相対重量の増加が伴っていて、あと事務局何でしたか。

○事務局 伴っていれば、原則農薬専門調査会では、肝細胞肥大について毒性影響としているということです。もちろん、逸脱酵素が動いていればとるとということにはなるとは思います。比重量、絶対重量が増加している場合にもとるという扱いをしているということです。

当委員会でも、研究事業で肝細胞肥大の取扱いに関する研究も行っているところなのですが、21年度までの予定で実施されておりまして、その結果も踏まえて、今後整理をすることにもなるかと思いますが、現状としては、今、申し上げたような取扱いをしています。

○三森座長 この報告書では押しなべてですが、薬物代謝酵素の誘導がある場合には、有害作用と認めないという形で申請者のノバルティスは毒性評価を行っていると思うのですが、食品安全委員会の農薬専門調査会では、逸脱系酵素が上がるということと、肝の絶対重量、相対重量の両方が増加しているというところから、毒性ととるとのことだそうです。この肝細胞肥大については、食品安全委員会の助成金で現在、研究がなされていて、21年度には終了するのでしょうか。その結果次第で、再考することになるかと思いますが、現時点では、農薬専門調査会でそのような評価がされているので、JMPR の評価法も考慮した上で評価を進めていかざるを得ないと思っております。

したがって、ASTは統計学的に有意な差があるというところからは、とらざるを得ない。ただし、組織学的に肝細胞肥大があるが、臓器重量では有意な増加がない場合には、そこはとらないという概念で評価していこうということだと思います。

○廣瀬委員 少しニュアンスが違います。肝細胞肥大があれば、まず毒性ととります。肝細胞肥大があつて、臓器重量、比重量、絶対重量が動かないのもたまにあるのです。ありますが、それは病理組織学的な変化があるということを中心として、臓器が動いていなくてもとります。動いていないといっても、恐らく有意差があるということだと思いますがね。

したがって、比重量と絶対重量と一緒に有意差がついていれば、原則とります。それとはまた別に肝細胞肥大があれば、今は毒性としてとっています。

○三森座長 そうすると、これについては後の慢性毒性試験でまさに出ておりまして、臓器重量は最低用量で有意に増加しておりません。しかし、小葉中心性肝細胞肥大が組織学的に認められてい

るところで、それを有害作用ととるか、とらないかで、ADI 設定に影響してくるということです。

後ほどの議論となりますが、廣瀬委員からは、食品安全委員会としては、臓器重量で有意な差がなくても、肝細胞肥大が組織学的に認められていたならば、そこから毒性ととるということだそうです。

そのような形で、先に農薬専門調査会が動いておりますので、専門調査会レベルで違う考えを持つことは適切とは思いません。現時点では、農薬専門調査会の評価方法を考慮するという事で進めたいと思います。よろしいでしょうか。

寺本専門委員、どうぞ。

○寺本専門委員 済みません、この後の繁殖試験でもこれが出てくるので、もう一回確認させていただきたいのですが、肝重量の増加があった場合には、基本的に毒性とすると考えてよろしいですか。

○廣瀬委員 実重量と比重量の両方動いていることが原則になります。

○寺本専門委員 一方のみの場合は、どうなりますか。

○廣瀬委員 その場合はとっていないです。

○寺本専門委員 仮に比重量が動いたとしてもですか。

○廣瀬委員 毒性に入れていないです。

以前は、そういう場合は毒性に入れていたときもあるのですが、その後いろいろ皆さんとディスカッションした上で、両方有意に動いた場合に毒性ととろうということで、皆さんで意見の一致というか、とりあえずそれぐらいしかやりようがないということになりました。

○寺本専門委員 そうすると、その場合には、病理組織学的変化がなくても毒性ととるということですか。

○廣瀬委員 はい。

○寺本専門委員 それに病理学的変化が加われば、确实だという考えですね。

○廣瀬委員 はい。

○寺本専門委員 わかりました。

○三森座長 よろしいでしょうか。本日御欠席の吉田緑先生も、そのような方向性のコメントだったと思います。今回は、そういうことを毒性の評価の指標にしましょうということで、話を進めさせていただきたいと思います。

したがって、22 ページのマウスについては、AST が最低用量から増加しているという形で文章がまとめてありますので、小川先生、この形でいってよろしいですか。

○小川専門委員 一応、統計的に有意ということになると、とらざるを得ない状況になるかと思えます。

○三森座長 本日、お二人お休みでございますのでね。

○小川専門委員 このデータをもう少し確認してからにしたいというところはあるのですが、評価書のまとめのAの19から見ると、一応ここは一部の動物であったからということで削る理由にはならないと思いました。

○三森座長 1回ペンディングにしましょうか。

○小川専門委員 そうですね。ここはもう一度確認はした方がよいかと思います。

○三森座長 そうしましたら、ASTの増加については、1回持ち越して精査していただくということで、事務局よろしいでしょうか。

○事務局 今、入手できている資料がサマリーの部分のみですので、更にアペンディックスの部分があるかどうかも含めて、そこは確認しないと、今の時点ではわからない部分ではあります。

○三森座長 個別表を申請者は提出しているわけではないのですね。

○事務局 ただ、残留基準をつかってほしいということで、厚生労働省にメーカーが要請をしております。

○三森座長 そうすると、個別別表は見せていただけますか。

○事務局 厚生労働省を通じて確認することは可能だと思いますので、必要であれば取り寄せます。

○三森座長 では、小川先生、その個別表を見せていただくということでよろしいでしょうか。

○小川専門委員 はい。

○三森座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。毒性担当の津田先生、寺岡先生、何かございますか。よろしいでしょうか。

○津田専門委員 はい。

○三森座長 それでは、亜急性毒性まではそのような形でいきまして、26ページの慢性毒性試験をお願いいたします。

○事務局 それでは、26ページの11行目から「5. 慢性毒性試験」ということで、まず、ラットの52週間の試験が行われております。

これに関しては、死亡は認められないということで、24行目に記載がありますが、全投与群の雄と12,000ppm投与群の雌で、Naが用量依存的に増加したという所見が出ております。更に1,000ppm投与群の雌においてはTP、1,000ppm投与群の雄においてはAlbの増加が認められております。

また、37行目では、1,000ppm以上投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量の増加が認められており

ます。

剖検及び病理組織学的検査におきましては、投与に起因する影響は認められなかったということが書かれております。

結論としましては、先ほどの全投与群ということで、50ppm 以上投与群の雄で Na の増加、1,000ppm 以上投与群の雌で TP の増加に基づきまして、NOAEL としては、雌で 200ppm、雄は NOAEL が求められずに 50ppm と考えられております。

ここで換算したものの記載が間違っておりまして、8 行目に「2.96mg/kg 体重/日」とあるのは「2.69mg/kg 体重/日」の間違いでございますので、訂正させていただきます。

52 週間慢性毒性試験のイヌの試験が行われております。こちらに関しても、試験中投与に起因する死亡はなかったということが書かれております。

38 行目には、全投与群の雌雄に肝細胞の肥大が認められ、副腎皮質細胞の肥大も認められたという記載がございます。

ここは吉田先生にいただいた修文が入っておりますが、肝細胞肥大について雌雄とも病変の程度において用量依存性は認められなかった。300ppm 以上投与群の雄、3,000ppm 投与群の雌に肝細胞とクッパー細胞及び小葉周辺帯マクロファージ褐色色素沈着が観察された。また、3,000ppm 投与群の雌雄に胆管増生及び肝細胞の滑面小胞体膜の増殖増加が認められた。今、御議論いただいた 100ppm 投与群の雌雄に観察された肝細胞肥大については、肝臓重量の増加、血液生化学的検査結果及び病理組織学的に肝障害を示唆する項目の変動を伴わないことから、投与に関連した変化であるものの、肝臓への毒性影響があるとは考えられなかったという修文をいただいております。

ここについても、先ほどの議論と同様のことが関連してくると考えております。

そのほかにも、先生方からコメントを幾つかいただいております。肝細胞肥大は毒性影響ととるべきということで小川先生からいただいておりますし、100ppm は無毒性量と考えることができるのではないかと吉田先生の御意見もございます。

一応、事務局としては修文に合わせた形で、29 行目からの結論も、NOAEL ではなく LOAEL として 100 ということで、仮に肝細胞肥大をとらないとしても、副腎皮質細胞の肥大が統計学的に有意ではないが全投与群であったということなので LOAEL と考えまして、案では 100 を LOAEL と書いております。

続いて「6. 発がん性試験」になります。

まず、28 行目の 35 行目からですが、慢性毒性試験で腫瘍が認められなかったという記載は必要のないのではないかとコメントをいただいておりますので、削除させていただきました。

29 ページから (1) 78 週間発がん性試験の記載がされております。この試験に関しましては、

血液生化学検査をしておりませんので、もともとのデータではNOAELを設定していませんが、設定できるのではないですかということで提案いたしました。やはり血液生化学検査がないということで、NOAELは設定できず、発がん性の有無に関しての試験という取扱いでいくべきとご指摘をいただいております。

本試験に関しましては、結論として発がん性は認められないということでございますが、二重線の22行目にありますように、全投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が増加した。あるいは本剤で多くの動物種に肝肥大が認められていることから、投与による影響の可能性はあるが、肝臓重量の増加を伴わない、用量依存性がないということで、肝細胞脂肪化と発現用量が異なることから、肝臓への悪影響を示すものではないと考えたと、吉田先生から修文をいただいておりますが、先ほどの御議論の中で、また若干変更されるのかなと思います。

30ページに、104週間発がん性試験のラットの試験がございます。こちらに関しても同様に、生化学検査が行われていないので、NOAELを設定することはできないという取扱いにさせていただければと思います。

これに関しても、肝臓の比重量の増加が認められております。

ただ、この試験に関しましては、高用量でもほかの試験で見られているような肝臓での所見が認められておらず、そこがどうなのかという御指摘もありました。専門委員の先生方からの御意見としては、21行目からありますように、もともと軽微で長期間投与による生体にいわゆる「適応」が生じているということで、明らかなものが認められなかったのではないかと御意見をいただいております。

ですので、30行目からのNOAELの記載は、削除させていただければと思います。

また一方で、NOAELを設定してもよいのではないのでしょうかという御意見も、35行目からいただいておりますが、先ほど座長とも御相談させていただいて、やはりこの試験ではNOAELはできないのではないかと結論にしております。

31ページからは「7. 生殖発生毒性試験」でございます。

○三森座長　そこで止めましょうか。

○事務局　はい。お願いします。

○三森座長　慢性毒性と発がん性試験です。26ページから慢性毒性試験になりますが、まず問題点は、26ページの24行目です。血液生化学検査で、全投与群の雄でNaの用量依存的な増加があったということを確認しなければいけないと思います。この用量依存性で有意な増加は、毒性とみなすのかどうかということですね。

あとは、37行目に肝臓の重量が1,000ppm以上投与群で絶対比重量が有意な増加しているという

ことですが、Na は一番下の 50ppm の濃度から増加しているということになります。

これについて、この評価書（案）でいきますと、27 ページの 7 行目で、雄の NOAEL は求められず、LOAEL は 50ppm と考えられたということになっておりますが、これを再度チェックしなければいけないと思います。小川先生、寺岡先生あるいは津田先生、Na の増加については見ておりますか。

○津田専門委員 我々はデータをもらっていません。

○三森座長 個別のデータはないのですね。

○津田専門委員 個別というか、そのデータは病理の先生には送付されていますが、我々には来ていないのです。

○三森座長 送付されていないでしょうか。

○事務局 御専門の分野に応じて送付させていただいている部分があるので、必ずしも送付させていただいていないものもあります。

○三森座長 小川先生は、これについて一度データに目を通されましたか。

○小川専門委員 はい、見ました。

○三森座長 どうでしたか。

では、チェックしていただいている間に、次の 27 ページの 10 行目から、イヌの 52 週間慢性毒性試験がございしますが、これも問題点があります。38 行目に全投与群の雌雄に肝細胞肥大が観察されているということと、40 行目に副腎皮質細胞の肥大も観察されているということです。

そうなりますと、全投与群で所見が見られたということですので、これも LOAEL ということになってしまいます。一方、次の 28 ページの 1 行目から、肝細胞肥大についての吉田緑先生のコメントがありまして、最低用量の 100ppm における肝細胞肥大は用量依存性がないということで、臓器重量の増加、血液生化学的検査の結果で肝障害を示唆する指標が動いていないということから、肝臓への毒性影響はあるとは考えられないというコメントをいただいておりますが、先ほど廣瀬先生からは、肝重量の増加があり、肝細胞肥大が組織学的にあるならば、そこからとるべきというご指摘を頂きました。ここも精査しなければいけないことになると思います。

先ほどは、臓器重量で変動がなくても、肝細胞肥大がその投与群に認められたらば、そこから毒性ととりますという形で話をしてくれているのですが、この 100ppm をとるとなった場合は、28 ページの 1～8 行目の文章は修正しなければいけないことになります。

確かに用量依存性がなくて、私も確認しましたが、肝細胞肥大は報告書の中では、薬物代謝酵素誘導に伴うものであって、毒性とはみなさないという形で、全部除外しています。確かに 100 では逸脱系酵素は出ておりませんし、臓器重量でも有意に増加しておらず、単なる肝細胞肥大の発生頻



度が増えているということです。したがって、本日、今井先生も御欠席ですので、ここについては精査していただく方がよろしいかと思えます。

○廣瀬委員 特に1行目の「肝細胞肥大について雌雄とも病変の程度において用量依存性は認められなかった」というところは、実際どの程度のものなのか確認してみないかね。

○三森座長 発生頻度は報告書に載っていますので、それを見ましたが、100ppm から最高用量までほとんど発生頻度は変わらないです。

○廣瀬委員 そしてここには「病変の程度」と書いてありますが、程度においても変わらないのですか。

○三森座長 程度では載ってなくて、発生頻度で載っていましたね。

52週の試験ではこうなのですが、104週の発がん性試験になりますと、肝重量は増えているのですが、肝細胞肥大という言葉は一切使っていないのです。したがって、コントラクトラボラトリーで実施した病理担当者によって見方が変わっているということです。

○廣瀬委員 その可能性は十分あると思いますが、ここで肝臓重量に増加はないということは、有意差がないということなのですかね。

○三森座長 有意差がないということです。

○廣瀬委員 これはイヌの実験ですが、増加している傾向もないのか、その辺はどうなのですか。

○三森座長 有意でしか見ていないと思いますね。

私も吉田緑先生の御指摘には納得するところがあります。あるときには病理担当者は、非常に気ままな診断をしてしまうということがあって、100ppmでの肝細胞肥大は明確ではないという気がします。最終報告書にはそのような形で、肝細胞肥大が存在したと記載されていますので、そこまでとらざるを得ないことになってしまうということです。

○廣瀬委員 そうですね。最終的に病理担当者がそういうふうの評価したということであればね。

○三森座長 GLP試験ですので、それを信じざるを得ないです。

しかし、報告書には、これはあくまでも薬物誘導に伴う変化であって、毒性とはみなさないという形でまとめております。

○廣瀬委員 ただ、薬物誘導は、今のところ農薬では一応酵素誘導で肝細胞肥大があれば、それは毒性ととるということになっています。

肝細胞肥大があったときに、血液生化学的検査が動くかといったら、必ずしも動きませんので、血液生化学検査で異常がなかったのは、なかったから肝細胞肥大が適用だということは、少し言い過ぎかなと個人的には思っています。

○三森座長 28ページの4行目ですが、肝細胞の滑面小胞体の増殖増加と書いてございますね。こ

れは電子顕微鏡検査を実施しております。最高用量について、確かに滑面小胞体が増生していますので、酵素誘導は起こっているだろうということは推測されます。しかし、その用量よりもさらに下の用量については、電子顕微鏡で見えておりませんから、わからないということです。

この肝臓のことについては、小川先生は見ていらっしゃるのですね。100ppm については、肝細胞肥大をとるべきか、とらないべきかということで、ここで評価が変わりますというコメントはいただいております。

○小川専門委員 これのみでとるかどうかというところが、一番ネックになると思います。

マウスでは、一応 78 週でも、小葉中心性ではあるのですが、肝細胞肥大があるということがあって、ラットでは全くなかったという形になっているのですが、ディスクレパンシーをどう考えるのかというところが難しいですね。

○三森座長 それでは、やはり〇〇〇に問い合わせをしていただくことになりますか。104 週のラットの発がん性試験では、肝重量が増加しているにもかかわらず、病理組織学的には異常はないという表現をされて、一方でマウスの 78 週間のがん原性試験では、きれいに小葉中心性肝細胞肥大が存在するということが書いてあり、52 週間ではラットにおいても明らかに病変が発現しているわけですね。

したがって、試験によって肝細胞肥大を所見としてとったり、とっていないかたりしているというところがあって、そこは私たちにはわからないレベルです。写真を取り寄せていただくことも本当は考えなければいけないと思うのですが、GLP 試験を実施しているので、私たちはそれを尊重しなければいけません。しかし、本当に 104 週のラットの発がん性試験で肝細胞が肥大しているかどうかということについては、本来は確認しなければいけないですね。

52 週間のイヌの試験で、100ppm で肝細胞肥大と書いてありますが、それが本当に肥大しているのか。ここは問い合わせをしていただかないと、結論が出ないことになります。

頭金専門委員、どうぞ。

○頭金専門委員 本筋からは外れるかもしれないのですが、先ほどからの議論で、肝細胞肥大が代謝酵素の誘導で起こっていると考えているというお考えだったのですが、通常、代謝酵素の誘導のときに用量依存性が見られないという例を、私は知らないのですが、山崎先生は何か御存じですか。

○山崎専門委員 やはり用量依存性があると思います。

○頭金専門委員 私も用量依存性あると思います。

○三森座長 用量依存性に増えていきます。

○頭金専門委員 用量依存性に増えていくのですね。

○三森座長 だから、これはおかしいのです。

○頭金専門委員 このデータでは用量依存性がないのに、代謝酵素の誘導で 300ppm で肝肥大が起こっているという説明が、私には理解し難いところがありました。

○三森座長 肝重量も増えていないのです。100 の上の 300 は肝重量も増えてきていますので、酵素誘導がかかっていると私たちは思いますが、100 は重量も動いていないのです。

議論していても、基のデータがないのでわかりませんので、28 ページのイヌの 52 週間慢性毒性試験の肝臓肥大の 100ppm については、小川先生どうしますか。申請者に写真を見せていただきますか。明らかに対照群と差があるか否かということですね。

○小川専門委員 そうですね。そこは確認した方がよろしいかと思えます。

それと、一応ラットの 104 週の試験で肝重量が増えているというものに関しては、どのように考えているのかということも合わせてお願いします。

○三森座長 それは付帯的に付いてきます。

それと 27 ページの 40 行目の副腎皮質細胞の肥大も全投与群で認められたと言っているわけですね。肝臓の肝細胞肥大を無視したとしても、副腎皮質細胞肥大が最低用量まで増加しているとなると、これをとらざるを得ないということになります。その副腎皮質肥大は、ストレスが上がれば簡単に副腎皮質は肥大しますので、起こってしかるべきだと思いますが、もし投与に起因するのであったら、この変化はとらざるを得ないのですが、これについて何も書いていないのですね。この副腎皮質肥大についても、臓器重量がどうなっているのか、個別別データはありませんね。

○事務局 そうですね。そこまでありません。

○三森座長 平均値のみだと思います。それで、これは有意な差ではないのでしょうか。

○事務局 有意な差ではないです。

○三森座長 したがって、そこも今回病理の先生方しか資料を見ていないということですので、津田先生、寺岡先生も見ていただいて、その重量が動いていなくて、肥大のみを示しているようなものについてどうとるのか。これは LOAEL になってしまうということになると思うのです。

EMEA はこれを LOAEL ではなく、NOAEL でとっています。したがって、規制当局で、ここで評価が変わってくる可能性が十分ありますので、事務局よろしいですか。副腎肥大の基になる副腎重量がどうなっているのか、個別別のデータを見せてくださいとお願いしてください。

○事務局 それでは、事務局でも、具体的にどこまでの範囲のデータが必要かということがありますので、そこは御相談して決めながら指示をするということにさせていただければと思います。

○三森座長 したがって、28 ページの 32 行目ですが、100mg を NOAEL にするのか、LOAEL にするのかということはペンディングということになりますね。

29 ページのマウスの発がん性試験については、22 行目に全投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大

が認められたということになっていますが、今回は発がん性を見るということで、NOAELを設定するわけではないということですので、ここはよろしいですか。

小川先生、それとも聞いておきましょうか。マウスではこのように全投与群で肝細胞肥大が起こっているのに、ラットでは104週、30ページでは一切起こっていないという矛盾は聞いてみますか。

○小川専門委員 やはり比重量のみですが、重量の増加も見られておりますので、どのように考えているのかというところは、お伺いした方がよろしいかと思えます。

○三森座長 では、事務局、104週のラットの発がん性と78週間のマウスの発がん性試験、マウスでは肝臓に肥大が起こっているが、ラットでは起こっていないということですね。ところが、ラットは52週間など、投与期間が短い試験では、小葉中心性肝細胞肥大が発現しているという矛盾をどう考えているのかということをお聞き合せていただきたいと思えます。

○事務局 わかりました。具体的な問い合わせの内容は御相談して、また細かいところをつめさせていただければと思えます。

○三森座長 それでマウス、ラットともに発がん性試験では、発がん性はないということは、小川先生よろしいですね。

○小川専門委員 それは結構でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、引き続き、31ページの「7. 生殖発生毒性試験」の説明をお願いいたします。

○小川専門委員 済みません、先ほどのNaなどはよろしかったですか。Naの値自体は、確かに有意に上がってはいるのですが、用量相関性があるかということ、非常に微妙なところで、横ばいに近いような状態だということ、あと、Clなども一緒に動いてはいるというところで、これは用量相関性に増加しているとするかどうかは、難しいところだとは思いますが。

○三森座長 これも一度、専門の先生方に見ていただき、精査した上で、再度議論した方がよいかと思えますね。

○小川専門委員 そうですね。

○三森座長 そのようにさせていただきます。

○廣瀬委員 背景データについては、何も書いていないのですね。

○小川専門委員 記載はないですね。

○廣瀬委員 Naのみですね。

○三森座長 もともとNaはそれほど動かないですので、用量相関性もないようなものに対して、無視するかどうかということですが、では、Naの背景データを聞きましょうか。

小川先生、先ほどの AST もそうですか。

○小川専門委員 AST は個体差が大きいという話だったものですから、そこが本当に 1 匹だけとかなのか、どういうことなのかということです。

○三森座長 それは個別データを見せていただければわかりますね。

○小川専門委員 はい、見せていただけるようにお願いします。

○三森座長 よろしいでしょうか。

では、次は生殖発生毒性の説明をお願いします。

○事務局 31 ページの「7. 生殖発生毒性試験」の、まずはラットの 2 世代繁殖試験についてです。こちらにも二重線に関しましては、寺本先生に修文をしていただいております。

ラットに関しての 2 世代繁殖試験の結果は、表 28、29 は薬物投与量の換算をした平均摂取量でございます。こちらについても、例えば 29 行目の剖検で 1,500ppm 以上の投与群において、肝臓の腫大が認められております。

また、32 ページの臓器重量に関しましては、1,500ppm 以上で病理組織学的変化を伴う肝臓の絶対及び比重量の増加が認められています。また、F<sub>0</sub> の 1,500ppm 以上投与群の雌、あるいは 12,000ppm 投与群の雌において、副腎の絶対及び比重量の増加も認められているということです。

病理組織学的には、1,500ppm 以上の F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> の雌において、小葉中心性肝細胞肥大、副腎皮質球状帯の細胞肥大が認められております。ただし、小葉中心性肝細胞肥大については、適応性変化と考えられたとしております。

児動物に関しましては、8 行目から記載がありますが、全投与群の F<sub>1</sub> の雌及び 12,000ppm 投与群の F<sub>1</sub> の雄あるいは F<sub>2</sub> の雌雄に肝臓の絶対重量、比重量の増加が認められています。ただし、それについては病理組織学的変化が認められないことから、毒性影響とは考えられなかったとされています。

本試験においては、以上の結果から、親動物に関しては、NOAEL として 200ppm、児動物に関しては最高用量の 12,000ppm ということで結論が書かれております。

22 行目に事務局からのコメントが書いてありますが、これに関しては、脳との比重量を調べておりますが、特段記載した方がよいという御意見はございませんでした。

32 ページの 26 行目から、ラットの催奇形性試験がございます。

妊娠 6～20 日に強制経口投与を実施しておりますが、ここにおいては、影響は認められなかったということで、最高用量の 1,000mg/kg 体重/日が NOAEL とされております。催奇形性は認められなかったとしております。

33 ページのウサギの催奇形性試験に関しても、母動物あるいは胎児に対する影響は認められなか

ったということで、NOAELは最高用量の1,000mg/kg体重/日と考えられたということで、催奇形性は認められなかったと結論しております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。生殖発生毒性試験ですが、ラットの2世代繁殖とラット及びウサギの催奇形性試験が報告されておりますが、ここについてコメントをお願いします。

寺本専門委員、どうぞ。

○寺本専門委員 せっかく読み上げていただいたのですが、2世代繁殖は先ほど少し確認させていただいたように、肝臓の変化について適応性の変化と考えるのか、毒性ととるのかということで、報告書の中では肝臓の変化、副腎の変化のどちらも適応性変化と書いていましたが、一応副腎については毒性影響、肝臓については適応性変化という考えもあるということで、とりあえず修正をしました。

江馬先生とお話をしまして、実は一般毒性のお考えを確認した後に、最終的にもう一度見直しをしましょうというところまでできておりますので、この点については、再度検討させていただきたいと思います。

試験としては、繁殖試験では、繁殖性に関わるような毒性影響は全くなくて、どちらかという、親に対する一般毒性的な影響でNOAELが決まると思っています。

催奇形性については、ラット、ウサギともに全く最高用量まで影響はないというデータでございます。

○三森座長 寺本先生から今、お話がありましたように、32ページの5～6行目ですね。副腎の変化と肝細胞肥大についてありますが、これについては一般毒性の評価に基づいて修文させていただきますということです。

したがって、11～12行目の肝臓の絶対重量、比重量の増加が認められたが、組織学的変化がないことから、毒性とは考えられないというところも同じように修文をする可能性があるということでございます。よろしいでしょうか。

これもデータを見た上で、次回にということになりますね。

○事務局 繁殖毒性については、追加で細かいものを要求する必要はないということでよろしいでしょうか。

○寺本専門委員 一応、先ほどの廣瀬先生のお話で、肝臓の絶対重量と比重量ともに動いた場合に毒性とするというお話でしたので、その尺度でもってもう一度見直しをしてみます。

○三森座長 データは要らないですか。

○寺本専門委員 一応、サマリーテーブルはありますので、とりあえずそれで見えます。

○三森座長 はい。

あと、催奇形性試験はよろしいでしょうか。

事務局、32 ページの 23 行目ですが、脳重量のことについてはもうよろしいのですね。

○事務局 特にここについては御意見をいただいていないと思いますので。

○三森座長 通常、比体重値で見えていますので、別段資料があっても、載せる必要はないと思います。

○事務局 はい、そのとおりにします。

○三森座長 それでは、33 ページの 14 行目の遺伝毒性試験をお願いします。

○事務局 33 ページ、14 行目「8. 遺伝毒性試験」です。

遺伝毒性は、*in vitro*、*in vivo*の結果が表 30、31 に出ておりますが、いずれも陰性の結果が出ております。

結論としましては、34 ページの 5 行目から書いてございますように、まずモネパンテルを用いた試験もいずれも陰性であるということ、スルホン代謝物の M2 も *in vitro* の Ames 試験と小核試験で陰性ということで、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないものと考えられたという結論にしております。

34 ページ「9. 一般薬理試験」が行われております。

まず、小腸輸送能試験については、特段影響はなかったという結論が出ております。

一般状態及び行動に関しても、投与に起因する影響は認められなかったとされています。

循環器系及び呼吸器系に対する影響に関しては、呼吸数及び分時換気量がわずかに減少したのみで、生物学的意義のある変化ではなかったと判断されています。

「10. その他の作用について」につきましては、34 ページの下に、急性皮膚刺激性試験がウサギを用いまして行われておりますが、皮膚刺激性反応は認められておりません。

急性眼刺激性に関しましては、ごく軽度の結膜浮腫及び充血が認められ、また目やにが 1 例で認められております。それ以外には影響はなかったというものでございます。

局所リンパ節試験による皮膚感作能については、幾つかの濃度において試験をされておりますが、いずれの濃度においても遅延型の接触過敏症は誘導されないと考えられたという結論になっております。

肝臓パラメータ及び甲状腺ホルモンへの影響ということで、こちらは亜急性毒性試験で使用しましたラットの雌を使っています。事務局で少し修正をしまして、23 行目で雌を削ってしまっていますが、雄を削除して、雌を 5 匹ということで修文させていただければと思います。雌の肝臓と血漿試料を使用しております。チトクロム P450 関連の生化学的なパラメータ、あるいは甲状腺刺激ホ

ルモン、甲状腺ホルモンの測定がされております。

こちらの結果については、総チトクロム P450 含量は中程度に増加し、対照群の 167%ということでしたが、CYP1A2、CYP2B1 に対する影響はなかったとされております。また、CYP1A1 活性は軽度に増加した。ミクロソーム分画の CYP4A 活性に関しては軽度に増加したということを書いています。また、ミクロソーム分画の UDP-グルクロン酸転移酵素活性は 245%まで増加したということです。甲状腺刺激ホルモン、甲状腺ホルモンに関しては、影響は認められなかったとされております。

以上です。

○三森座長 遺伝毒性と一般薬理試験の概要が説明されましたが、まず遺伝毒性試験です。モネパ  
ンテルとその主要代謝物の M2 のスルホン体は両方とも行われているということでございますが、  
能美先生、下位先生、何かありましたらお願いいたします。

○能美専門委員 こちらの表にありますように、いずれも陰性の結果ということで、特別コメント  
はございません。

○三森座長 下位先生、いかがでしょうか。

○下位専門委員 同じです。

○三森座長 ありがとうございます。

一般薬理試験ですが、津田先生、寺岡先生、コメントをお願いできますか。

○津田専門委員 ありません。

○三森座長 寺岡先生もよろしいですか。

○寺岡専門委員 特にありません。

○三森座長 そうすると、35 ページまで終わりましたが、事務局、いかがいたしましょうか。

○事務局 それでは、最後の部分は、先ほども御議論いただいたところの結論が出てこないとでき  
ない部分ですね。

ただ、もう一度申請者に要求する内容の確認をさせていただきたいと思います。

○三森座長 まず、22 ページのマウスですか。

○事務局 まず、22 ページの AST の個体別表。

それから、肝臓の小葉中心性肥大は、ほかの試験でも一部認められているのですが、例えば 23  
ページのラットの 4 週間亜急性毒性試験の 21 行目のようなところもあるのですが、これらも全体  
の取扱いが決まれば、どれをとるかということは結論が出るのでしょうか。それとも、何かこの  
部分で。

○三森座長 これは用量が高いので、NOAEL の感受性の高いパラメータという面で行くと、どち



らでもよいという感じですから、本来であれば、肝重量が上がってなくて、肝細胞肥大がずっと下まであるわけですので、これもおかしな話ですね。

○事務局 では、そういったところについては、特段そこまで全部確認する必要はないということによろしいですか。

○三森座長 小川先生、いかがですか。

○小川専門委員 ここまで高い用量のものは、特に必要ないかなと思っておりますので、もう少し低い用量のものをお願いいたします。

○事務局 はい。

それでは、先ほどの AST の個別別表と、26 ページのラットの 52 週間慢性毒性試験の全投与群の雄の Na の個別別ですね。

○津田専門委員 あと、背景データをください。

○事務局 はい。

それから、イヌの 52 週間の 100ppm 投与における肝細胞肥大の具体的な。

○三森座長 どれですか。52 週間のものですか。

○事務局 52 週間のイヌです。

○三森座長 イヌですね。

○事務局 はい。イヌの肝細胞肥大についての、実際の写真なども含めた細かいデータということですね。

○三森座長 特に 100ppm。

○事務局 100ppm で出たものについてですね。

○三森座長 したがって、写真は無処置対照群と 100ppm。それと最も典型的に発現しているであろう 3,000ppm の肝細胞肥大を写真で見せていただきたいということです。

○事務局 はい。

○三森座長 あと、副腎皮質ですね。個別データの重量です。

小川先生、これは写真を見せてもらいますか。

○小川専門委員 どこまで理解できるかはわかりませんが、あれば見せていただきたいです。

○三森座長 そうですね。

○事務局 あとは、発がん性の 2 つの試験における肥大がラットにはないというところで、なぜ整合性がないかというところを示す資料ということによろしいでしょうか。

○三森座長 よろしいでしょうか。

○事務局 それでは、具体的な文言は、また御確認いただいた上で、申請者に伝えたいと思います。

○三森座長 1点、座長から。

資料3の「モネパンテルの諸外国における評価状況について」を御覧いただきますと、そこで EMEA が既に評価していて、結局 ADI の設定の基になるのは、18~20 行目です。今回のイヌの 52週間の慢性毒性試験の NOAEL、3 mg/kg 体重/日は 100ppm のことです。この 100ppm を NOAEL ととって、安全係数 100 を課して、ADI は 0.03mg/kg 体重/日を出しているということですね。

それで、もし次回の御議論で、NOAEL ではなくて LOAEL とした場合は、安全係数は 1,000 になりますね。そうすると ADI は 0.003mg/kg 体重/日になるということです。

これは我が国のみであって、ほかはその 10 倍高い ADI になるということです。そのことも本調査会の先生方はよく考慮していただきたいということです。

○廣瀬委員 よろしいですか。必ずしも 1,000 にしなくてもよいと思うのですよ。LOAEL であった病変の程度等を勘案して、幅を考えてとるということで、必ずしも 1,000 でなくてもよいと思います。

○三森座長 100 かもしれないし、200 かもしれない。その辺はネゴシエーションがあるかもしれません。

○廣瀬委員 そういう考えの方がよいです。

○三森座長 事務局にお伺いしたいのは、もしそうなって、食品安全委員会での ADI 設定が EMEA よりも低くなった場合、残留基準値との関連性は大丈夫なのですかということです。

○事務局 例えば今の案で書きました値の 10 分の 1 になったとしても、そこは残留基準の設定上に支障があるということは聞いておりません。

○三森座長 理論的 1 日最大摂取量の試算はされて、現時点では、厚生労働省はデータを持っていらっしゃるわけでしょう。ADI が 0.03 の場合に理論的な最大 1 日摂取量は試算されていると思うのですが、何%ぐらいになるのですか。

○事務局 そこまでは聞いておりませんが、特段支障がないということは確認しております。

○三森座長 もしこれが 10 分の 1 に下がったとしても、MRL に影響が出て、日本のみ MRL がさらに低くなるということはないということですか。

○事務局 そういうことにはならないという確認だけはさせていただいております。

○三森座長 確認はしているわけですね。とても大事なことだと思います。わかりました。

その辺は、次回の調査会では御議論いただきたいと思います。

○小泉委員 最後によろしいでしょうか。

全般に感じる事なのですが、例えば 18 ページの表 22 を見ますと、有効数字が多過ぎるのですね。ひどいものは 6 けたぐらい書いてあります。例えば投与摂取量は 100ppm を換算すると 112.598

とかです。ですので、それを少し整理した方がよいと思います。今までの評価書では、こういう数字の書き方はあまり見ていません。

例えば元データは変えないという趣旨であれば仕方ないですが、せめて3けたぐらいにした方が、いいのではないと思います。

○三森座長 それは申請資料に基づいているのですか。

○事務局 これは申請資料に基づいて書きました整理をしてちょうどよいというか、適切なけた数にさせていただくことはできると思いますので、事務局で整理いたします。

○小泉委員 例えば22ページの8行目などは、換算すると6けたになっています。計算上は幾らでも出ますが、1,212.51mg/kg 体重/日とかね。

○三森座長 有効数字は要らなくなりますね。

○小泉委員 少しひど過ぎるので、整理していただければと思います。

○事務局 わかりました。

○三森座長 事務局、あとはいかがいたしますか。

○事務局 それでは、モネパンテルについては、引き続きという取扱いにさせていただければと思います。

○三森座長 モネパンテルについては、次回まで持ち越しということにさせていただきたいと思います。

事務局、そのほか何かございますか。

○事務局 特にございませんが、次回の調査会は、また年度末をまたぎますが、4月17日金曜日の午後から予定しております。詳しい内容等につきましては、改めて御連絡差し上げますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 本日の議事はこれですべて終了いたしました。何か最後に御発言か何かございますか。

特にならなければ、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。