

食 品 安 全 委 員 会 動 物 用 医 薬 品 専 門 調 査 会

（ 第 123 回 ） 議 事 録

1. 日時 平成 22 年 3 月 19 日（金） 10:00～12:10

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、石川（さ）専門委員、石川（整）専門委員、小川専門委員、寺岡専門委員、
天間専門委員、頭金専門委員、中村専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、
山手専門委員、渡邊専門委員

（食品安全委員）

小泉委員長、長尾委員、野村委員、廣瀬委員、見上委員

（事務局）

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐、
福永専門官、井上係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 22 年 3 月 18 日現在）

資料 2 （案）動物用医薬品評価書 モネパンテル

参考資料

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 123 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。

本日は寺本専門委員、能美専門委員、山崎専門委員の 3 名が御欠席でございまして、13 名の専門委員が御出席です。

それでは、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 123 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。

○関谷課長補佐 まず、本日の議事は「動物用医薬品（モネパンテル）に係る食品健康影響評価について」です。

資料の確認をさせていただきます。

本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから、資料は資料 1 と資料 2 がございます。

そのほかに、ホチキスで 2 枚止めてある、右肩に「参考」と書いてあるものと、それから、参考資料の束が一つございます。

不足の資料等はございますか。

資料の確認は以上でございます。

○三森座長 それでは、議題の（1）に入らせていただきます。「動物用医薬品（モネパンテル）に係る食品健康影響評価について」です。

まず、事務局より説明をお願いします。

○関谷課長補佐 「動物用医薬品（モネパンテル）に係る食品健康影響評価について」ということで、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＞が書いてございます。

このモネパンテルは寄生虫駆除剤ということで、2009 年 3 月 3 日に厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請がございました。これは海外で使われている動物用医薬品の畜産物中の残留基準をつくってくださいという申し出があったということで、いわゆるインポートトレランスと呼んでおりますが、それに伴う評価要請が来たというものでございます。

これは、去年の 3 月 17 日の第 108 回の本専門調査会で一度御審議をいただきまして、その中で幾つか申請者、インポートトレランスを申請してきている会社にデータ等の確認をしてくださいという宿題をいただいて、新しいデータ、詳細なデータなどを提出いただいて、本日、第 2 回目、継続で審議をしていただくということになった経緯でございます。

その中身でございますが、申請者に提出・確認を指示したのはマウスの 13 週間の亜急性毒性試験、あるいは 52 週間のラット慢性毒性試験の血液生化学データの個別データや背景データといっ

たもの。52 週のラットの Na の個別データ。それから、肝細胞肥大と副腎皮質の個別データの確認。更に、この毒性試験では発がん性試験が二つ、マウスとラットで行われているのですが、肝重量が上がっているというデータなのですが、マウスだけ肝肥大がある。ラットは、発がん性試験では肝肥大がないのですが、亜急性試験では肥大が出るというようなことで、そこの一貫性がないようなデータ、結果が出ているということで、その考察をしてくださいということでした。

個別のデータに関しましては確認をしていただいて、今日の評価書の案をそれに基づいて作成しております。

その発がん性試験の肝重量と肝肥大の一貫性のない結果が出たという点につきましては、メーカーから考察が出ておりまして、そこについては一応、メーカーの回答に基づいて先生方に見ていただきまして、いたしかたないでしょうというような結論になっております。

その一貫性のないというところに関しての回答については、肝細胞肥大そのものがわずかな程度であったというようなこと。それから、慢性試験においては肝細胞の肥大がほかの様々な所見が段々増えてくるということで、そういうものに埋もれてしまって肝細胞の肥大が見えにくくなる、マスキングされるというような考察をしてきております。

そういうところで、それらの結果も踏まえながら今回の資料 2 の評価書を作成させていただいております。

まず、4 ページから「I. 評価対象動物用医薬品の概要」ということで、前回の審議では毒性試験以外は一応、御了解を得ているということになりますので、簡単に概略を御紹介いたします。

モネパンテルに関しましては寄生虫駆除剤ということで、こちらの 4 ページの下に「7. 開発の経緯及び使用状況等」が書いてありますが、哺乳類に存在しない線虫類のみに見られる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ことで、羊用の消化管線虫駆虫薬ということで開発されて、経口投与が投与経路になっております。それで羊に対して、あるいは山羊に対しても用量が定められております。

5 ページに少し修文をさせていただいておりますのは、今回の専門調査会までの間に EU でこの製剤が承認されたということで、少し記載を変えております。現在、ニュージーランドと EU で承認があります。それから、現在、オーストラリアについても厚生労働省で確認をしておりますが、状況が確認でき次第、少し修正をさせていただければと思います。

10 行目から「II. 安全性に係る知見の概要」ということで「1. 薬物動態試験」です。

このモネパンテルに関しましては、6 ページの表 2 に、これはラットでの全血中のパラメータが出ておりますが、 T_{max} が 4 時間あるいは 8 時間ということで、消失半減期も 40 時間、60 時間など、それほど短くはないのですが、糞中への排泄が主というような薬剤でございます。

6 ページの下に黄色で囲みをしておりますが、ここが頭金先生からの御指摘をいただいたところで、本文中の記載と、それから、7 ページに表 3 がありまして、そこの中身を併せた方がよいということで、6 ページの 29 行目にあります腺胃というところのデータなどを表に盛り込んだということで、少し表 3 の腺胃が縦になってしまったりしていますが、ここは整理をさせていただければと思いますが、そのような修文がされております。

それから、幾つか文言上の整理がされておりますが、8 ページの排泄で、やはり糞中が主ということで、表 5 を見ますと糞中が 90 %以上の排泄ということになっております。

10 ページの 5 行目に、やはり頭金先生からの御指摘による修正がされた部分がありまして、これは主要代謝物のパーセントを示したものですが、この 10 ページの 5 行目の 6.2~42.3 %というところは全体の、この試験で採取された試料の範囲を示しているのもので、それぞれの、こちらでいきますと 9 ページの 27 行目に、尿及び糞中代謝物は投与 24 時間後までと 48~72 時間後、120~144 時間後という時点で取っていますので、それぞれの幅を、全体の幅を取っているということで、それぞれの範囲を明示させていただいております。

それから、12 ページで、こちらも頭金先生からの御指摘がございまして、17 行目に黄色がありますが「ほぼ用量依存性が認められた」というところで、これは 13 ページの表 11 を見ていただきますと、100 ppm、300 ppm、3,000 ppm というドーズでそれぞれの血中濃度を測っているのですが、必ずしも完全に用量依存的に増加しているというものではないということで、少しここは適切な言葉があれば、また先生にお伺いしたいところでございます。

すみません、少し飛ばしてしまいました。戻っていただきまして、11 ページの 19 行目で、こちらはモネパンテルの生物学的利用率について、ここで表 10 にモネパンテルと主要代謝物を合計したものとして生物学的利用率も算出されているのですが、通常、親化合物のものをもって生物学的利用率を算出するのが通常であるということで、ここに関しましては本文中の 11 ページの 19 行目は「モネパンテルの」ということで、利用率自体も 10 %という、親化合物の利用率に数字を書き換えております。

14 ページ以降に残留試験が行われております。

残留試験に関しましては 16 ページの表 17 に羊における残留試験がありますが、ここでいきますと M2 という代謝物が親化合物よりも長く残留しておりまして、17 ページ以降の試験に関しましては M2 についても調べられておりまして、残留性を見るときには M2 を見るということでされております。

18 ページの 20~22 行目にかけて、ここも頭金先生からの御指摘で修文がされております。「モネパンテルの生物学的利用率については M2 を用いて算出されたパラメータが適当であると考えら

れた」ということで文章を修正していただいております。

19 ページ以降の残留試験では、そういったことで M2 の濃度を測っておりまして、例えば 20 ページの表 25 ですと、投与 70 日後で大体、この程度に下がっていく、減衰していくという結果が残留試験からは得られております。

薬物動態、残留試験までは以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局から、前回からの審議の経緯と評価書（案）の残留試験まで説明がありましたが、薬物動態試験と残留試験については前回の審議で既に御了承されている内容でございますが、特に質問・コメントなどがありましたらお願いしたいと思います。

どうぞ。

○頭金専門委員 基本的には、この薬物は経口で投与した場合にはあまり吸収はされないということがデータで示されております。ただ、吸収されたものに関しましてはほぼ全て代謝されて M2 という代謝物となり消失します。

今回、修文していただきましたところにつきましては、本質的な問題があるということではありません。誤字といたしますか、表現上の問題のみだと思います。

それから、変動幅が大きいのは私が誤解をしておりました。ただいまの事務局からの説明をお聞きしまして、これで問題ないと思います。

12 ページの用量依存性に関しましても、私が誤解をしていたところがあるようです。ほぼ用量依存性が認められたということです、このままの表現でも結構です。

生物学的利用率は先ほど御説明がありましたように、通常は未変化体の AUC を基本にして算出するものですので、あえて M2 を用いて生物学的利用率を算出することについては少し追記が必要と考えましたので、こういう修文をしていただきました。

私からは以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございいますか。

ないようでしたら、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、22 ページを御覧ください。ここから毒性試験ということになります。

まず 22 ページの 3 行目で「3. 急性毒性試験」。こちらはラットの急性経口毒性試験ということで、LD₅₀ は 2,000 mg/kg 体重以上ということが得られております。

その次に「4. 亜急性毒性試験」になるわけですが、前回の御審議いただいた中で二つポイントがございました。

亜急性毒性試験あるいは慢性毒性試験を見ていく中で、まずは肝臓の絶対重量、それから、比重量の取扱いということで、前回の専門調査会で御議論がありました。そのポイントとしては、肝臓

の臓器重量について、必ずしも病理組織学的な所見を伴っていなくても、絶対重量と比重量、両方が増加した場合ということで、増加があると判断される場合には基本的に毒性影響とみなしましょうという話がございました。

もう一点は肝細胞肥大に関してですが、こちらは肝細胞肥大について必ずしも肝臓の重量など、あるいは関係する酵素等の変化が伴っていなくても病理組織学的所見として肝細胞肥大が認められると判断がされる場合には毒性影響とみなすというような、その議論がされてきて、一応、前回の専門調査会でそのような方向性でいくというような御議論があったかと思いますが、ここについても再度、御議論いただければと思います。

まず一つ目の試験ということで、22 ページの「(1) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。これに関しましては、先ほど御紹介しましたように、血液生化学の個別データの詳細を見ていただいてということで、AST 及び ALT の取扱いについて事前に見ていただいております。

まず、この試験だけではないのですが、用量に関しまして 12 行目から、混餌投与ですので、餌中の ppm を摂取量に換算しております、その換算値が 17.97 mg/kg 体重/日など、非常に細か過ぎるということで、前回の専門調査会のときに用量を最大でも 3 桁程度で表記するというような御指摘をいただいております、一応、四捨五入する形で事務局で整数に修正しております。これも適切な桁の取り方というところを少し御助言いただければと思います。これはほかの試験についても同様でございます。

この試験のポイントとしましては、まず AST の毒性影響とみなすかどうかというところで、19 行目から血液生化学がありますが、AST については雄の全投与群は高値を示したが用量相関性はなく、有意差は 30 ppm と 120 ppm のみということで、雌では 120 ppm 以上で高値を示していますが、雌では用量相関性、有意差が認められたというものでございます。

これにつきましては、23 ページで事務局のコメントと、先生方からのコメントを書いておりますが、一応、事務局のこの評価書の案としては、この雄に関しては用量相関性がなく、有意差が一部でしか認められていないということで、雄は取っていないということになっております。それで、雌では AST は用量相関性、有意差がありますので、毒性と取っているということで書いております。

それから、病理組織学的検査で、22 ページの 32 行目で修文をいただいておりますが「肝臓の grade 3 から 4 の脂肪変性」ということで、こちらは fatty change というもののなのですが、これを脂肪変性ということで、grade も入れた方がよいでしょうという御指摘で修文がされております。

したがって、結論としては、この雄では、23 ページの 3 行目からですが、トータルビリルビンの増加をもとに、雄では NOAEL が 120 ppm、雌では AST の増加を根拠にして、NOAEL が 30 ppm

となっております。ですので、表 13 が 23 ページにありますが、こちらの雄の「AST 増加（30 及び 120 ppm のみ、用量相関性なし）」と赤で書いてありますが、これは毒性影響として取ってごさいません。

一つ一つの試験について御議論いただければと思いますので、ここで一旦切りたいと思います。
○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたように、急性毒性試験については前回の審議で既に御了承をいただいております内容ですが、特に質問・コメントがありましたらお願いいたします。

なければ、その次の 22 ページの 7 行目からの「4. 亜急性毒性試験」の「(1) 13 週間亜急性毒性試験（マウス）」ですが、ここについて、今回の評価のポイントとなるのは肝臓の重量の扱いと肝細胞肥大の扱いで、基本的な考え方について御議論いただきたいと思います。

まず、23 ページの 9 行目に【事務局からのコメント】がございますが、AST の高値の取扱いについての検討ということで、以下 4 名の方々からコメントをいただいております。雄については用量相関性がないということで、これはよろしいですか。

雌については、120 ppm 以上から有意な増加があるということですので、雌は 120 ppm から影響があるということになりますが、事務局、この表 13 ですが、雄で 30 ppm 以上に赤字で「AST 増加（30 及び 120 ppm のみ、用量相関性なし）」と書いてありますが、これは不要でしょう。削除していただいて、用量相関性がないので投与とは関連しないということでよろしいですね。

ALT のことについては、27 行目ですが、毒性影響とはみなさないということで、これについてもよろしいでしょうか。

あと、次の 24 ページの 1 行目から、肝比重量の増加は影響として取り扱っていないということであって、雄の 600 ppm 投与群については肝比重量の増加のみなので、これは投与に関係しない。毒性影響とはしないということでしょうか。そういうことなので、23 ページの表 13、雄の 600 ppm 以上の肝比重量の増加は削除ということです。

どうぞ。

○関谷課長補佐 すみません、私が説明をし忘れまして、24 ページの 6 行目の【病理所見の統計処理（黄色マーカ）】で、この試験に関しては申請者で、当初、病理組織所見の統計処理をしていないということでございました。

それで、今日お配りしておりますホチキス止めの紙の 2 枚目に、改めて統計処理を申請者が行ったものがございます。

こちらに関しては、御覧いただきますと、ここの fatty change というもの、脂肪変性に関しましては、雄がこの上の表でございまして、雄の 6,000 ppm で有意差がある。それから、雌では fatty

change は 600 ppm 以上で有意差がある。もう一つ、Focal Necrosis に関しましては雌のみで、6,000 ppm 以上で有意差があったということでございます。

この結果と、こちらの本文の 22 ページの 32 行目以降の病理組織の記載との、もし修文する必要がある、何か有意差のことに関して加える必要があると思いますが、一応、本文では有意差がないものに関しましては発生率が他の群より高く認められたというような記載をしております。

すみません、以上でございます。

○三森座長 脂肪変性の件ですが、2 枚紙の 2 ページでは、grade 1 から脂肪変性、脂肪化と診断されたものについては、その発生頻度が全部載っております。資料を見ていただいたらおわかりかと思うのですが、grade 3 と grade 4 のかなり病変が重度のものについては雄も雌も 600 ppm 群以上で認められているというデータがございましたので、私が青字で 22 ページの 33 行目で「grade 3 から 4 の脂肪変性が認められ」という形にさせていただいたということです。

もともと対照群に自然発生するものですが、たまたま今回の対照群では認められなかったということで、毒性試験報告の試験担当者もそのような考察をしております。したがって 120 ppm より下の用量群については毒性とみなさなくてよろしいのではないかなということなのですが、これについて御意見をいただきたいと思います。

病理の山手先生、いかがですか。

○山手専門委員 まず、この統計処理をしていただいたということで、状況が非常にわかりやすくなったのかなと思います。

ただ、あえて言えば、これは 10 分の幾つという、発生率のみの統計処理ですね。できれば grade を含めた統計処理もあれば、今、座長から言われた 600 ppm の例えば 3 例、統計学的に有意差がなくても、その grade が高いは何か表現できるのかなと思いました。

まず一つは、基本的には座長が言われた記載方法でよいと思うのですが、これはもし対外的な方が見られたときに、なぜ、これは 10 例もいるのに統計処理しないのか。統計処理した表現がないのかと思われる可能性があるので、私個人としては、例えば雄については、6,000 ppm では肝細胞の脂肪変性が有意に増加し、かつ程度を含めた評価をすれば 600 ppm 以上、grade 3、grade 4 の脂肪変性が明らかに認められたか何かの文章があった方がいいような気がします。

それと、雌に関してですが、これは 600 ppm 以上で統計学的に発生頻度が上がっていますので、23 ページの表に加えた方がよいのではないかと思います。この雌に関しては 120 ppm 以上で AST の増加がありますので、少なくとも統計処理で、発生率において雌の 600 ppm 以上では肝の脂肪変性が有意に増加したという文言と、この表に 600 ppm 以上で脂肪変性を加えていただければと思うのです。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

小川先生、いかがですか。

○小川専門委員 山手先生がおっしゃったように、非常に統計処理をしていただいてわかりやすくなったといえますか、明らかになったという感じがあると思います。

血液生化学が5匹ずつしか実施していないというところがあって、少しわかりにくい部分もあったと思うのですが、やはりあるデータから判断しないといけないというところからすると、ASTについては用量相関性と有意差がきちっとしたところを取って、あとは病的に所見のあったという、明らかにコントロールとの差異のあるところということで、現在の表記の仕方ではよろしいのではないかと思います。

○三森座長 ほかになれば、事務局、少し修文しなければいけないですね。23ページの表13の600 ppm以上の雌に肝細胞の脂肪変性を追加するということになりますか。

○関谷課長補佐 すみません、抜けておりました。

○三森座長 それと、文章もそれに従って直さなければいけませんね。

○関谷課長補佐 今、山手先生がおっしゃいました形で修文をいたします。

○三森座長 したがって、この13週のマウスの毒性試験ですが、23ページの3行目からNOAELの判定の文章が載っておりますが、雄ではNOAELは120 ppm、雌ではNOAELは30 ppmという形になりますが、よろしいでしょうか。

それでは、引き続き、事務局、次をお願いします。

○関谷課長補佐 あと、一点確認をさせていただければと思うのですが、**fatty change** というものの訳として脂肪変性ということにしておりますが、以前の専門調査会の中で脂肪化というような御指摘をいただいたことがありまして、どちらが適切なかが少し事務局でわからなかったところがあります。

○三森座長 報告書に忠実に行くのであれば **fatty change** ですから、脂肪化だと思いますが、脂肪変性も、どちらも同じ用語ですので、どちらでも構わないと思います。**fatty change** であれば脂肪化という表現だと思うのですが、**fatty degeneration** であれば脂肪変性ということになりますね。

○関谷課長補佐 それでは、脂肪化に直した方が。

○三森座長 報告書に忠実であれば、そちらがよいと思います。どちらも同じなので、あまり大きな意味はないと思います。

○関谷課長補佐 わかりました。ありがとうございます。

○三森座長 それでは、次をお願いいたします。

○関谷課長補佐 続いて、24 ページの「(2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)」です。15 行目からになります。

こちらに関しましては、ポイントとして先ほどの 2 枚紙の 1 ページ目の 1 番に当たりますが、小葉中心性肥大が見られておりまして、その発現ですが、群別に表にしたものがございますので、これを見ながら御審議いただければと思います。

本文中でいきますと、24 ページの 37 行目から「全投与群の雌雄に肝臓の小葉中心性肥大が認められ」ということで記載しております。更に、雄では甲状腺にびまん性濾胞肥大、あるいは雌にトータルコレステロール等の増加、肝臓の絶対及び比重量の増加というものがありまして、結局、NOAEL は設定できなくて、LOAEL は 1,000 ppm という結論になっております。

こちらに関しましては、25 ページの 4 行目に事務局のコメントと先生方の御意見ということで、この試験も病理組織学的検査が統計処理をしていないということでありましたが、1 群 5 匹ということで、なかなか難しいということではないかという御指摘もありまして、特にこれに関しましては統計処理を追加で行っておりません。

以上でございます。

○三森座長 この試験のポイントとしては、小葉中心性肝細胞肥大の取扱いと、病理組織学的検査の統計処理、例数が 5 例ということですので、統計処理を実施してもあまり意味がないのですが、この 2 点についてということになります。

それで、参考の 2 枚紙の 1 ページ目に 1 番、4 週間の亜急性毒性試験のラットのデータが載っておりますが、発生頻度が対照群の雌雄に 5 分の 1 例ずつ発生しています。1,000 ppm 群以上では 3 ～5 例みられ、これは用量依存性のある増加ではないのですが、1,000 ppm という高用量ですので、その用量から上は肝細胞肥大があったということだと思います。

そういうことで、この評価書についてはすべての投与群で小葉中心性肝細胞肥大があったという記載になっておりますが、これについていかがでしょうか。

お願いします。

○山手専門委員 私は、統計処理をした方がより発生状況はクリアーになるかなと思っていたのですが、この 5 匹というものを見落としていて、確かに 5 匹でしたら統計処理をしてもあまり出てこないのと、これは非 GLP で行われているので、用量設定か何かの試験なのでしょうか。どうしても 10 匹で実施されなかったのかと逆に思ったのですが、多分、用量を決める上のもなのかなとも思うのですが、発生状況からして、事務局から出されたこの評価案で結構だと思います。

○三森座長 ほかはございますか。

どうぞ。

○小川専門委員 結構だと思います。非常に高用量ですので、やむを得ない変化だと思います。

○三森座長 それでは、そのような形で、1,000 ppm 群以上の肝細胞肥大を毒性とみなすということにさせていただきます。したがって、文章は 24 ページの 37 行目から下、このような文章でお認めいただいたというようにいたします。

続いて、25 ページの 12 行目から「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」ですが、事務局、説明をお願いします。

○関谷課長補佐 90 日間のラットの亜急性毒性試験でございます。

この試験のポイントとしましては、まず 25 ページの 30 行目に「いずれの変化も可逆的であった」ということで、その可逆的と言えるかどうかというところについて事前にコメントをいただいております、それが 27 ページの 4 行目からございます。それで、先生方から削除するか、しないかというところが、両方の御意見をいただいておりますので、ここについて御議論いただければと思います。

それから、こちらについても 26 ページの 10～11 行目にかけて小葉中心性肝細胞肥大というものが出ておりまして、その出方が先ほどの別紙の 2 番に出ておりまして、こちらは雄ではゼロということになっております。雌では 1,000 ppm 以上で 10 例中 3 例ということでございますので、それを踏まえた本文の書き方にしております。

また、小川先生から、26 ページの 22 行目以降にトータルビリルビンの減少を悪影響として挙げなくてもよいのではという御意見で、山手先生からの御同意ということでの御意見をいただいております、それに伴いまして、25 ページの 27 行目以降で一部文章を削除したものがございます。

以上でございます。

○三森座長 今、説明がありましたように、ポイントとしてはアルブミンの増加と総ビリルビンの減少の取扱いで、血液生化学的検査での「いずれの変化も可逆的であった」という表現の妥当性。もう一点は、小葉中心性肝細胞肥大の取扱いという三つになるかと思いますが、これについて何か御質問・コメントがありましたらお願いします。

どうぞ。

○山手専門委員 まず一点目の可逆性を外すか、外さないかということなのですが、これは私のデータの見間違いなのか、ほかの先生方は削除について異存なしと書かれているのですが、私が見る限りでは回復しているのかなと思ったのですが、例えばこの資料を見ればよいのですね。これを見たときに、それぞれここに書かれている項目は回復しているように見えたのですが、どれを例に挙げたらよいのでしょうか。雌がよいですか。

どれにしたらずぐに開いてもらえるのでしょうか。446 ページと言ったらよいのでしょうか。

例えば、ここにあるリン脂質ですね。これを例に取れば、最後の 17 週。これは回復ですね。これを見る限りでは、1.811 の有意差が 1.590 で、対照群が 1.478 なので、回復しているのかなという見方をしたのですが、見間違えていますか。

○関谷課長補佐　そうです。若干、対照群が上がってきているので、どうかと思ったことは思ったのです。

○山手専門委員　でも、これは基本的には、やはり回復群の対照と比較すべきだと思うのです。

省いてもそんなに影響があるものではないので、それほど深い議論は必要ないと思うのですが、私がこの資料を見せていただいた感じでは、もう回復しているという判断をしてもよいのかなと思いました。

○三森座長　有意な変動ではないですので、問題ないと思います。

○関谷課長補佐　それでは、削除しなくても大丈夫ということによろしいですね。

○三森座長　それと、アルブミンの増加、総ビリルビンの減少はよろしいですね。毒性とみなさないということです。

○山手専門委員　それについて、特にアルブミン及びグロブリンなど、その後、A/G 比などが測定されているのですが、例えばこの試験ではアルブミンが上がっているということですが、色々な試験を見ると逆に下がったりしているのです。そういう意味で見ますと、全体を首尾一貫して見ると、小川先生や座長も言われましたが、あまり意識はないかなと思いますので、削除してよいと思います。

○三森座長　あと、肝細胞肥大が、2 枚紙の参考で、2 番目の試験、90 日間の試験ですが、雌の 1,000 ppm 以上の投与群で 3 例、10 例とありますので、これはよろしいですか。

26 ページの表に載っておりますね。このような記載になりまして、1,000 ppm 群以上の雌に「肝臓；小葉中心性細胞肥大」、例数が書いてございますので、ここから投与に関連する変化だということことです。

御異論がなければ、このような形で、26 ページの 14～16 行目で、NOAEL は 200 ppm ということになります。

それでは、次をお願いいたします。

○関谷課長補佐　続きまして、27 ページの「(4) 4 週間亜急性毒性試験（イヌ）」です。

こちらに関しては特段、御議論いただくポイントはないと考えておりまして、これに関しては雌雄ともに NOAEL は設定できずに、ALP の増加、あるいは胸腺、副腎への影響ということで、LOAEL が 5,000 ppm という結論にしております。

以上でございます。

○三森座長 ここについては、被験物質の摂取量の単位をラウンディングしたということですね。そのみで、ほとんど前回の議論で既にここは承認されたということですね。

何かコメントがありましたら、お願いいたします。

なければ、28 ページの 10 行目から「(5) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)」の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 こちらは 13 週のイヌの亜急性毒性試験でございます。こちらに関しましては 29 ページを開いていただきまして、まず、これも肝細胞肥大が発症している試験でございます。先ほどの別紙の 3 番に表を付けております。

本文でいきますと、29 ページの 8 行目から病理組織所見を書いておりますが、肝細胞肥大に関しては全投与群の雌に出たということが書かれております。また、雄は 30,000 ppm で発現するということになります。

こちらについて 13 行目から、やはり病理組織学的検査に統計処理がされていないということで、これも例数が 1 群 4 匹ということですので、難しいというような結論かと考えております。

それらの結果につきまして、小川先生からのコメントとして 21 行目から、小腸あるいは膵臓、これは一応、案では毒性として取っておりますが、ここについては毒性影響と取るべきかと思いますが、ただし匹数が少ないことも考慮しなければということで、山手先生からは回復試験では回復したということで、13 週検査の時点では、毒性ととらえるべきというような御指摘をいただいております。

また、次のページになってしまいますが、30 ページの一番上に座長からコメントがありまして、申請者では肝細胞肥大あるいは小腸腺の拡張、膵臓のアポトーシスは有害作用として考えていないということで、確かに器質的な変化ではないということで、食品安全委員会として肝細胞肥大は毒性とみなすということになると、少なくとも肝細胞肥大は毒性と取るということで、専門調査会での議論が必要というコメントをいただいております。

一応、案としては、29 ページの 15 行目から書いておりますように、小腸腺、あるいは膵臓も取った形で NOAEL は求められず、LOAEL ということで結論を案として書かせていただいております。

以上です。

○三森座長 13 週のイヌの試験ですが、ポイントは、事務局が説明しましたように、小腸腺の拡張と膵臓のアポトーシスの所見の取扱いと、肝細胞肥大を毒性とみなすかどうか。あとは病理組織学的検査での統計処理が、例数が少ないのでできないということですね。それを了承した上でいきますと、29 ページの 19 行目の表に書いてありますように、雌では 300 ppm 以上の投与群で肝細胞

肥大、小腸腺の拡張、膵臓のアポトーシスが発生しているということで、更に 300 ppm では肝臓の絶対重量も増加しているということです。

そのようなことから、専門調査会としては、この肝細胞肥大と小腸腺の拡張、膵臓のアポトーシスを毒性とみなして、LOAEL が 300 ppm という形にしたということになりますが、もう一度確認していただきたいのは、2 枚紙の参考の 1 ページ目、3 番目ですが、イヌ 4 頭で毒性試験を行っておりまして、そこに肝細胞肥大の発生頻度が載っておりますが、対照群では 4 例中ゼロということで、雌は 300 ppm から、1 例ですが、発現しているということです。

このようなことから、4 分の 1 でも発現したということで評価したということになりますが、よろしいでしょうか。これは後で 4 番の 52 週間のイヌ、5 番の 78 週間のマウスの発がん性試験にも関わってくることでございまして、13 週間のイヌで 1 例でも肝細胞肥大を取るということになりますと、52 週間のイヌ、78 週間のマウスも一番下まで取らざるを得ないということに結び付いてきます。その辺のことも踏まえて御議論いただきたいと思いますが、どなたかいらっしゃいませんか。

どうぞ。

○山手専門委員 基本的には、肝細胞肥大は最低の 300 ppm の雌は取るべきだと思います。

あと、これと併せて、この剤の毒性を少し考えたときに、やはり肝臓に対する影響は非常に強いというよりはあるということと、それ以外にも申請者からは、この膵臓のアポトーシスなど小腸腺の拡張のことはそれほど毒性としてとらえないような記載がなされているのですが、こういう小腸、膵臓、肝臓、あるいは後で出てくる胆管というところはいわゆる内胚葉系の臓器なので、ひょっとするとこの辺が関連して、この剤が影響を与えているのではないかという気がいたします。

膵臓のアポトーシスという所見に関しては、私自身もすべてはつかみ切れないのですが、また想像するにおいても、どういう病変か少しわからないところはあるのですが、後のイヌの試験では、これが対照群にもあったので、それほど重要ではないというようなことを申請者が述べているのですが、やはり少なくともこの 13 週という試験の範囲では毒性としてとらえておくべきかなという気がいたします。

そういう意味では肝細胞肥大も含めて、雌ではやはり 300 ppm 以上がこの剤の影響が発現しているという考え方をしたいと思います。

以上です。

○三森座長 山手先生は肝細胞肥大、それに小腸と膵臓の変化も投与によって発現した変化であるとみなすべきだということです。

小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 非常に例数が少ないので、1例でもあったら取るのかというところは、特に肝細胞肥大は少し主観が入りやすい所見ではあると思うので、できればやはり重量の増加や生化学の変化も伴ったもので取るべきなのかなと個人的に少し思うところはあるのですが、まだその辺は、委員会としては肥大のみでも取るという認識でということですので、取らざるを得ないのかなというふうに思っております。

先ほど山手先生もおっしゃったように、脾臓のアポトーシスというものが加齢で起こる変化だというふうに52週の試験では言われていて、コントロールでもあるということなので、52週では取らなくてもよいと思うのですが、やはり加齢の変化にしても、早く起こってくるということであれば、これはやはり取るべきではないかと思ひまして、この300 ppm以上で取るというところでは、最終的な結論としてはこれでよいのではないかと考えております。

○三森座長 投与期間が13週間ということで、後ほど話が出てきます慢性毒性とは少し意味が違うということですか。その辺を考慮して、肝臓と脾臓と小腸については毒性と取るということでございます。

御異論はございませんでしょうか。1例でも肝細胞肥大は投与に関連する毒性とみなしますということですか。

なければ、事務局、次の30ページの慢性毒性に入りましょう。

○関谷課長補佐 一点確認をさせていただければと思いますが、29ページの表の300 ppm以上で、雌に肝臓の絶対重量の増加がありまして、これは当然、肥大も見られているので毒性と取るということではよろしいわけでしょうか。

○三森座長 どうなのでしょうね。普通であれば比重量も上がってしかるべきだと思いますが、絶対と比重量が両方上がっているのは30,000 ppm群のみですね。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 ですから、この絶対重量の増加というものは少しわかりませんが、病理組織学的には認められた変化があるということでしょうか。

ですから、ここに書くと、3,000 ppmでも肝の絶対重量は上がっているのですね。

○関谷課長補佐 そうです。

○三森座長 それで、本来であれば30,000 ppmで絶対比重量が上がっていますので、この変化がずっと下まできているということだと思うのですが、イヌは4例のみですので、非常に評価がしづらいということでしょうか。

それと、限られたデータからの評価ですので、なるべく安全サイドに立ちますという、これが根底にあるということでしょうか。

○関谷課長補佐 それでは、記載としては残させていただくということですね。

○三森座長 はい。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 それでは、説明をお願いします。

○関谷課長補佐 続きまして「5. 慢性毒性試験」に移ります。30 ページの 7 行目から「(1) 52 週間亜急性毒性試験（ラット）」でございまして、これは前回の専門調査会の中でナトリウムの個別データと背景データを入手して見ていただいたという経緯がございます。

この試験のポイントとしましては、まずナトリウムに関しまして 19 行目から「ナトリウムが増加する傾向が認められたが、ほぼ背景データの範囲内であった」ということで、こちらにつきましては 31 ページの 2 行目以降に先生方のコメントをいただいておりますが、この背景データの範囲ということで、毒性影響と取らないというような取扱い案にしております。

こちらに関しましては、次のポイントとしましては 24 行目からトータルコレステロールその他で、これがエンドポイントといいますか、最終の結論になります。

結論が 31 行目からございますが、雄の場合にはグルコース、トータルコレステロール、それから、リン脂質の増加が認められたということで、雄は NOAEL が 1,000 ppm ということになります。それから、雌は、このトータルプロテインなどに関しましては悪影響と取らなくてもよいでしょうという小川先生からのコメントにもとづいて消しておりまして、肝臓の絶対及び比重量の増加をもとに、雌は 200 ppm を NOAEL とするという結論にしております。

松尾先生からも 31 ページの 10 行目から、グルコースの減少が雄の NOAEL の根拠ではないでしょうかということでコメントをいただいておりますが、これに関して、事務局ではそれに加えてトータルコレステロール、それから、リン脂質も一応出たと書いてありますので、記載をしているという案になっております。

以上でございます。

○三森座長 このラットの 52 週間の試験ですが、ポイントとしては、ナトリウム、総蛋白、アルブミン、グロブリンの取扱いをどうするか。小川先生は、これについては、有害作用とはみなさないということでございます。

それと、NOAEL の根拠ですが、松尾先生は雄の NOAEL の根拠としてグルコースの減少、これを入れるべきであるということです。

それと、総コレステロールとリン脂質も増加しているということで、ここから NOAEL が判定されるのではないかとありますが、ここについてはいかがでしょうか。

どうぞ。

○小川専門委員 総蛋白や、アルブミンの増加を載せておいても、特に問題はないのですが、あまり病的な意味はないのではないかと思います。より評価書が簡潔になるようにということで、載せなくてもよいのではないかと考えましたが、委員会として基本的に載せた方がよいということであれば、必ずしも消さなくてもよいのかなと思っております。

○三森座長 小川先生から、ナトリウム、総蛋白については、有害性ということではないが、本文を省いてしまいましたが、載せておいてもよろしいのかなというニュアンスの御意見です。どうぞ。

○山手専門委員 ナトリウムに関しては削除してもよいという解釈で私はよいと思います。加えてトータルプロテイン、アルブミン、グロブリンの増加なのですが、これは先ほども少し言ったのですが、ラット、イヌを通じて、上がる、下がると一定していないのです。

例えば、少し言い忘れたのですが、29 ページの 13 週間の亜急性のイヌの表ですが、これは逆にトータルプロテイン、アルブミン及び AG 比が減少しているのです。

先ほど、ラットの試験でしたか、その前の亜急性試験で、ラットではアルブミンが上がっている。今回の 52 週のラットの試験では、やはり逆にイヌと違って上がっているということもあって、そういう意味では首尾一貫した毒性変化として動いていないので、私自身は、最初小川先生が言われた意見で、削除してもよいのではないかという考え方です。

これに関しては、以上です。

○三森座長 毒性の御担当の天間先生あるいは松尾先生から御意見をいただけますか。ナトリウムと総蛋白、アルブミン、グロブリンの変動について。

○松尾専門委員 今、提案されていますように、抜いてもよいものだと思いますが。

○三森座長 ありがとうございます。天間先生、いかがですか。

○天間専門委員 そうですね。どっちを信じるかというか、それで迷ってしまったのですが、なくてもよいかなという考えです。

○三森座長 寺岡先生、いかがですか。

○寺岡専門委員 こういった有意な変化に関しては、載せた上で、委員会判断ではじくか、はじかないかという方法があったこともあると思いますので、ですが、どちらでもよいという類のものだと思いますので、削除で同意いたします。

○三森座長 それでは、削除という形で進ませていただきたいと思います。ここについては、その点の問題点のみですので、したがって、最終結論、30 ページの 31 行目からですが、このような文言で NOAEL を判定したということでよろしゅうございますか。

御異論がないようですので、そのようにさせていただきます。

次に、もう一つ、慢性毒性の 52 週間試験のイヌがございます。こちらの説明を、事務局、お願

いたします。

○関谷課長補佐 52 週間のイヌの慢性毒性試験です。

こちらに関しましては、前回の調査会からの御指摘で、肝臓の肥大、写真等を含む詳細な個別データ、それから副腎皮質に関しましてもデータを提出いただきまして、先生方に見ていただいて修文をしたという経緯でございます。

こちらは、やはり肝細胞肥大が出ておりまして、先ほどの 2 枚上の 1 枚目の 4 番がこの試験の肝細胞肥大の出方になっております。

こちらに関しては、32 ページの 12 行目に病理組織学的検査の本文が書いてありますが、全投与群の雌雄に肝細胞、副腎皮質細胞についても同様なのですが肥大が認められたということで記載をされております。

結論としましては、これに基づきまして、LOAEL が最低用量の 100 ppm という結論づけをしております。

大変申し訳ございませんが、33 ページの一番上に表の続きがございまして、肝細胞肥大の 1) がありますが、その脚注が少し消えてしまっておりまして、脚注として追記したいものは、病変の程度において明確な用量依存性は見られなかったということを書いておりまして、電子ファイルの関係で消えてしまいました。別紙で見ていただくと、用量依存性は明確ではないということであります。

この試験につきましては、33 ページの 2 行目から、小川先生からのコメントとして、それから山手先生、三森座長からもいただいております、やはりポイントとしては、肝臓と副腎の変化といるところですので、ここについては座長からも調査会にて議論すべきというところでございますので、御審議いただければと思います。

一応、事務局からは LOAEL ということで案を書かせていただいております、それについて、山手先生、松尾先生、三森先生、天間先生からも記載内容でいいですよという御意見、それから三森先生からは、議論する必要があるという御意見をいただいているところでございます。

以上です。

○三森座長 事務局、申請者から病理写真が来ていますね。それを少し御説明いただけますか。

○関谷課長補佐 送付させていただいた資料、先生方、お持ちいただいているかもしれませんが、少し事務局で予備がありますので、お持ちでない先生がいらっしゃいましたら、おっしゃっていただければと思います。

ページが難しいのですが、若干後ろ目の、緑色の境界がありまして、その一つ、別添 4 が、最後に緑のものが付いていますが、その前の辺りに写真が載っております。

肝臓は、ページがなくて申し訳ございませんが、本文が終わってすぐです。252 ページという

ころが終わったすぐに写真がございます。これらと先ほどの別紙の表にありますような出方ということになります。

○三森座長 この組織写真、H・E 染色標本ですが、既に、私を含めまして、山手先生、小川先生はこれを確認しております。その一番初めには対照群の肝臓が雄で載っておりますが、これに比べて次のページの 100 mg/kg、投与群の一番下の用量ですが、Grade 1 など Grade 3 という形で肝細胞が腫れているのが、この試験実施機関で実施された病理担当者の診断です。

例えば、100 mg の雄、動物番号でいくと K-51406 の Grade 1 は、無処置対照群とあまり変わらない変化であって、かなりその担当者の気ままな診断というのでしょうか、その辺のことがどうしても入ってきているのだなと思われれます。下の 51407 のグレード 3 ぐらいのものについては、やはり腫れているのだらうという感じです。

このような非常に判断が難しい病理写真、そして肝重量も増加しているわけではありませんで、このようなものから今回評価せざるを得ないということです。

2 枚紙の参考の 4 番目に載っておりますが、これもイヌは 4 例しか検索しておりません。一番下の 100ppm 群から一番下の 3 例、300 に上がると雌は用量依存性がなくて 2 例というような形になっており、一方、無処置対照群はゼロだということです。非常に抽象的な感じであって、これから評価するのは非常に難しいということを御理解いただきたいと思うのです。

もう一つ副腎の変化が、更に後ろの、赤い紙がある前のページに副腎の組織像が載っておりますが、ピンクの紙の 3 ページ前が雄の対照群の副腎皮質の領域の写真ですが、その次のページに行きますと、100 mg 投与群では、皮質細胞の肥大はないということで、これは同じだということですが、次の右のページを見ると 100 mg の動物番号 51406、これは Grade 2 と診断され、副腎の皮質細胞が肥大しているということなのです。

Grade 2 や Grade 1 は、非常にマージナルな動きであって、次のページを見て下さい。右側のページに 3,000 mg 群の雄、動物番号 K-51413 では、結節性の増生のような肥大をしており、こういうものについては投与との関連があるのだらうなという感じがするのです。

あとは、見方によってプラスになったりマイナスになったりという、非常に気まぐれな診断という気がするのです。これに対して食品安全委員会では照会状を出したのですが、この担当病理の方は、やはり組織変化は存在していると主張しており、評価がそこから先に進まないのが今回の問題点です。

このようなアービトラリー（気まぐれ）というのでしょうか、どっちにも行くような感じの組織所見から、NOAEL を判定せざるを得ないのが大きな今回の問題点だと思うのです。それを御理解

いただいた上で、52 週間のイヌの慢性毒性試験では、参考の 2 枚紙の肝細胞肥大が 100 ppm 群から発現しているとのこと。用量依存性という感じはないのですが、それでもここから毒性と取りますかということです。

今までの食品安全委員会の取り決め事項でいきますと、臓器重量が増加していなくても、組織学的に肝細胞肥大が認められたら毒性とみなすという基本姿勢がありますので、その基本姿勢に従いますと、2 枚紙の参考の 4 番目の発生頻度で線を引くとなったら、100 ppm まで影響があるということになってしまいます。毒性があると判定するということなのですが、このような評価の方向性について御意見をいただきたいと思います。

既に小川先生と山手先生からは、これについては毒性とみなすということでコメントいただいておりますが、どうぞ。

○天間専門委員 そういうことではないのですが、私は、病理組織を全然見ることはできないわけで、ですから、ここでそれが毒性作用だということになれば、そういう前提の下での文章なのです。ですから、皆さんの御意見を聞いた上でやっていただければということだったのです。

○三森座長 小川先生は、この肥大については、毒性と取るのですね。写真どおり肥大はあるのだと。

○小川専門委員 正直、この写真で特に **Grade 1** が、本当に毒性として取るほどの変化なのかなというところはあると思うのですが、やはり申請者がこの 1 枚の写真ではなく、全体を見た上で肥大があるというふうに判断したすると、これを取らなかったという理由として明確に言うことができないので、やはり取り決めどおりにせざるを得ないのが、苦しい言い訳の感じがするのですが、今あるデータからは取らざるを得ないのではないかというふうに私は考えました。

○三森座長 問題は、申請者がこの肝細胞肥大は順応性の変化であり、薬物代謝酵素誘導による変化であって、毒性とみなさないと言っているということです。

副腎の皮質の肥大についても、投与による動物へのストレスが原因でこういうことが起こっているのだと考察していますおり、どちらも毒性とはみなさないという形で最終報告書をまとめてきているわけです。

申請者サイドは、32 ページの 52 週間試験での表がございますが、300 ppm 群に、肝臓のクッパー細胞、それに小葉周辺部のマクロファージが増えてきて色素沈着しているとのこと。これについては、投与に関連した毒性とみなしているのです。300ppm 群からは毒性、その下の次のページの 33 ページにあります、100ppm 群以上での肝細胞肥大と副腎皮質細胞肥大は、有害作用とはみなさない、したがってこの 100ppm が NOAEL と判定しているわけです。

ここをどう評価するかということになると思うのですが、今までの食品安全委員会での取り決め

でいけば、とにかくメカニズムがわからないこと、そして、この試験で CYP の誘導を見ているわけではありませんし、そのようなことから安全サイドにとって、こういうものについては有害性とみなすべきだという食品安全委員会の基本的な取扱いがあるのではないかと思います。そのようなことから考えますと、100ppm から取らざるを得ないということになるのですが、これでよろしいでしょうかということです。

世界的な毒性評価の原則でいきますと、肝細胞肥大については、順応性の変化ということは今でも生きているわけであって、それについては毒性と取らないという原則でアメリカやヨーロッパも評価していることが多いわけですので、ここが大きな問題かと思います。ここでは、とにかく提出されたデータからは、メカニズムがわからないので、発現したものについては安全サイドに立って評価すべきだということであれば、また専門委員会の皆さんがそのように御同意いただけるのであれば、100 ppm が LOAEL という形になるかと思います。

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員 私は、結論から言えば、100 ppm の肝臓と副腎皮質の肥大は毒性として、限られた範囲のデータというか、毒性として私はとらえるべきではないかという気がいたします。

よく毒性試験全体を実施していると、ある試験で肝細胞肥大が出て、そういう目で全体を見ていくと、やはり 2 の試験でも例数が少ないですが肥大している。ただ、NOAEL を決めるときに、下も出てしまったので、どうしようかなというときに、何とかそれを理由づけするというのが、現場ではあると私自身は思っております。

そういう目で、もう一遍見直したとしても、ラット、イヌ、マウスを含めても肝臓に毒性変化が出ていますので、このイヌの試験、100 ppm の肝細胞の腫大というものは、やはりその流れからいくと、避けられない毒性変化だと見るべきだと、私は思います。

あと、副腎に関してですが、これは生殖器も、たしか一部影響がどこか出ていたという記載があったと思うのですが、それを踏まえると、副腎皮質にも、そういうホルモン産生細胞があるということも含めて、同じような影響が発現しているとみなすべきではないかと思います。

イヌの試験は、数は少ないのですが、たとえ 1 例であっても、その 1 例の意義をしっかりと考えるべきであると思います。

今回は、100 ppm 以上で、肝臓、副腎ともこの肥大は毒性変化としてとらえるべきだと思います。

以上です。

○三森座長 どうぞ。

○頭金専門委員 先ほど CYP の誘導云々というお話がありましたので、参考のために、関連したことを申し上げたいと思います。13 ページの表の 11 を見ていただきたいのですが、これはイヌに

100 ppm、300 ppm、30 ppm のモノパンテルを 115 日間ですから、16 週ぐらいでしょうか。それと、試験終了時という方が 52 週投与した後のモノパンテルの血中濃度をはかっております。100 ppm のときに、33.9 から 52 週後ですと、8 以下や 13.2 に、いずれも 115 日後に比べて、52 週後のデータが下がっております。これは間接的な推論になるのですが、薬物代謝酵素が誘導されて、未変化体のモノパンテルの血中濃度を下げているのではないかと解釈できます。

座長が先ほどおっしゃったように、酵素そのものの量を測れば、一番ははっきりするのですが、それを測っておりませんので、この表 11 のデータからは、そういうことが推測できるということでございます。

○三森座長 ありがとうございます。やはり投与期間が延びることによって、肝臓では薬物代謝誘導が生じているという間接的なデータだということですね。肝臓には、そういう薬物誘導が起こっているのだろうということです。

事務局、もう一つ後ろにありましたね。CYP が動いているという報告、41 ページですか。

○関谷課長補佐 41 ページの 6 行目から、肝臓パラメータ及び甲状腺ホルモンへの影響というところに、一部 CYP1A1 活性が 157 %まで軽度増加した。あるいは UDP グルクロンサン転移酵素は 245 %ということ。そういうデータはここに記載がございます。

○三森座長 12,000 ppm という高用量ですが、このような投与によって、第 1 相酵素の CYP の 1A が誘導されてくると、第 2 相酵素の UDPGT ですか。UDP は 245 %まで増加しているということで、かなり薬物代謝酵素が誘導されているということです。

そのようなことから、肝細胞肥大については一番下の 100ppm まで投与に関連する変化ではなかろうかという形で、この評価書案をまとめるということによろしいでしょうか。

食品安全委員会の先生方から御意見がありましたら、どうぞ。

○小川専門委員 済みません、少し確認させていただきたいのですが、一般的なこととして CYP が上がっていたら、肝肥大があっても毒性と取らないという考えだということになるのですか。例えば PhIP など投与すると、当然 CYP などは誘導されると思うのですが、そういうことも含めて、CYP が上がっているということが、イコール順応性であって毒性ではないというふうに世界的には考えられると。

○三森座長 それは、違うのではないですか。過去は、薬物誘導は異物を代謝するために発現したものであって、順応性の変化だという形で評価されてきました。したがって、肝細胞肥大は毒性と取らないという形で、今まで評価されてきたと思うのですが、最近、特に第 1 相酵素については、例えば CYP の 1A もそうですし、2B もそうですし、2E もそうですが、これらが誘導されてくると、必ず二次的に活性酸素が発生してきます。活性酸素は生体に非常にいたずらをして、脂質過酸化や

遺伝子障害まで起こす可能性もあるわけですので、そのようなものに対して、今までどおり酵素が誘導されたから、有害性はないという評価はできない時代に入ってきていると思います。しかし、それについて、規制当局間でのコンセンサスはまだ得られていないと思います。特に JECFA や JMPR では、これについてまだ議論されていないのではないかと思います。しかし、やはり安全サイドに立った場合に、昔は肝細胞肥大は大丈夫だという時代があったのですが、やはり毒性試験のデータしかない場合に安全だということを十分担保できない状態で評価することは危険性があるのではないのでしょうか。そのようなスタンスが食品安全委員会にはあると私は思うのです。

ですから、すべての動物薬の試験に関して追加試験を積極的に実施させて、本当に有害性があるのかどうか決着が付けられるような評価システムであればよいのですが、特許が切れて、どこの会社でも作れるような薬剤が世界中には沢山あるわけです。それを食品安全委員会から、今回の申請者に勧告したところで、申請者一人に限ったことではないでしょうということから、どの申請者もその勧告に従って追加試験を実施してくださらないと思うのです。その辺のことも考慮すべきだと思います。例えば農薬の場合には、新薬が登録されてきますので、この食品安全委員会でコメントを出して、人に対する安全性が危惧されるということになれば、追加実験をどんどん要求できますが、スタンスが違うのだということと思います。

○小川専門委員　ありがとうございます。

○三森座長　毒性の御担当の松尾先生あるいは天間先生から御意見をいただけたらと思います。

○松尾専門委員　今、先生が言われたことに全く同意できるというか、そのとおりだと思うのですが、このスタンスとして、今までずっと肥大ということに対して、毒性ととらえてきているのが今までの評価の基準です。

この実験に関しても、やはり同じように肥大しているということに対しては、やはり毒性ととらえていくのが統一したスタンスだと思うのですが。

個人的な意見になるのですが、見せてもらったこの組織の写真がどうも汚くて、汚いのは変化があるのではないかと、ほかの変化も結構あって、何らかの変化が発現しているように思ってしまうのです。これは私的な感覚ですので、この写真で判断はできないと言われたらそのとおりだと思うのですが、従って、何らかの変化が発現しているのかという感じもしますし、ピックアップする段階としましては、肥大を毒性とみなすということに対しては異存ございません。

○三森座長　天間先生、いかがですか。

○天間専門委員　自分は病理のことは全然わからないので、生化学の検査と病理組織をどういうように結び付けばよいかなと、したがって、もう立ち切れているわけですが、どの程度の CYP の活性が上がったときに肥大が見えてきて肝重量が上がってくるか、そういうところが頭の中で整理

ができれば、良い案も浮かんでくるかなと思うのですが、自分はそれに対してあまり考えはないですね。

○三森座長 内閣府の食品安全委員会が研究費を出して、肝細胞肥大についての研究が進んでいるかと思うのですが、その辺のデータが公に出てくれば、肝細胞肥大を起こしているところで、どのような誘導が起こっているのか、また、どのような有害性が出てくるかなど、その辺の関連性が明確になるのではないかと思います。これは事務局、そういうデータは出てくるのですか。もう終了年度に入ったのでしょうか。

○関谷課長補佐 21年度までの研究事業なので、今、とりまとめがされている状況だと思います。まだ、研究事業の成果がどういうふうに役立てられるかというところまでは結論が出ているわけではないです。

○三森座長 非常に議論の多いところでありまして、JECFA、JMPRにおきましては、今も肝細胞肥大については薬物酵素誘導による順応性の変化だということで評価しているのです。毒性とみなさないという形で評価していますので、日本だけがこのような形で評価するということに対する科学的な正当性を明確にすべきだと思います。やはり表に出していただきたいと思いますので、是非とも研究事業のデータを公開していただくようお願いしたいと思います。それがあると、食品安全委員会としては、こういうデータから科学的な評価を行っているということで外に説得できるのではないかと思います。

モネパングルが親委員会に行って承認を受ける前に、パブリックコメントを受けることと思いますが、必ずその辺の議論が出てくるのではないかと思います。どのように答えるか、私たち専門調査会としてそのようなコメントが出た場合に、どの根拠をどういうふうに回答すべきかを今から覚悟しておかなければいけないのではないかと思いますので、是非とも研究事業のデータの公表を座長としてはお願いしたいと思います。

あと、寺岡先生、よろしいですか。

○寺岡専門委員 結局、肝細胞肥大はこの調査会では毒性評価として取るということが、どういう経緯かはあまりよく覚えていないのか、わかっていないのか、どちらかわからないのですが、それを覆すような新事実は背景になかったと思うので、残念ながら、申請者がそう言っている限りはとらざるを得ないと思います。

○三森座長 とらざるを得ないということは、順応性の変化だという形で評価をすることには、寺岡先生としては同意するということですか。

○寺岡専門委員 それは、少し難しいのかなと思います。

○三森座長 ほかにございますか。

なければ、イヌの 52 週間試験については、一番下の 100 ppm まで毒性変化があるという形の文章になってございますが、これでよろしいでしょうか。

では、次の発がん性試験でしょうか、事務局お願いします。

○関谷課長補佐 続いて 33 ページの 24 行目から発がん性試験です。

発がん性試験は二つ行われています。まず、マウスの 78 週間の発がん性試験ということになります。

こちらのポイントとしましては、発がん性はないということで、発がん性試験としては、結論とされているのですが、以前、アセトアミノフェンの御審議をいただいたときにも少し御議論いただいたところですが、発がん性試験として行われていて、例えば血液生化学検査あるいは血液学的検査がきちんと実施されていないというものに関して、本調査会では、原則、LOAEL、NOAEL は出さないでというような取扱いをしていただいていたというところで、ただ、アセトアミノフェンのときに、低い用量で毒性影響が発現しているようなものがあった場合は、やはり発がん性試験であっても、場合によっては、LOAEL なりを取る必要があるだろうというような取扱いを議論された経緯がございます。

この 78 週の発がん性試験に関しては、34 ページに具体的な表等を付けておりますが、先ほどの 2 枚紙にも、肝細胞肥大に関しては、所見の数、例数が出ております。

こういったデータがございまして、ここでポイントとなるところとしては、特に 34 ページの表が下にありますが、10 以上で肝細胞肥大が発現していると、取るか、取らないかというところがありまして、発がん性試験から、LOAEL、NOAEL をここで設定をする必要があるかどうかというところについて、御審議をいただければと思います。

それから、その点については事前に 35 ページに、NOAEL あるいは LOAEL の設定の必要性について、小川先生からは、通常設定してきていないということに合わせた方がという、また、肝細胞肥大については用量相関が見られないということもありますので、三森先生からは、やはりその点は、食品安全委員会としても、きちんと議論をしておいた方がよいのではないかというコメントをいただいております。

二つ目としましては、34 ページの 6 行目辺りに、適応性変化と考えるという申請者の考察がありまして、その妥当性など、そこについても事前にコメントいただいております、やはり、それは毒性の変化としてとらえるべきでしょうというような方向性のコメントを山手先生、松尾先生からいただいております。

ここも先ほど御議論いただいたところとも関連しますが、三森先生からも議論が必要ですよというような方向のコメントをいただいております。

一応、こちらでつくりました案としては、NOAEL、LOAELを設定しないという方針でつくった案になっておりまして、したがって、肝細胞肥大に関しても用量相関性等がないというところで、この記載としては、10以上でLOAELを取る必要はないだろうという方針で案を作成しておりますが、ここについても御審議いただければと思います。

以上です。

○三森座長 マウスの78週間の発がん性試験ですが、発がん性は最高用量が500 ppmまでないというこの結論はよろしいかと思いますが、問題となるのは、34ページの22行目の表に載っておりますように、最低用量の10 ppmから肝細胞肥大が増加している。ただし用量相関性はないということなのです。発がん性試験の場合は、発がん性を検索するためであって、NOAELを求める試験ではありませんが、発現した所見に有害性および非常にその危惧感があるというものについては、発がん性試験であっても、NOAELを判定するという御議論が前にもあったかと思いますが、今回はこのような変化に対して、本調査会としてどうするかということが一つあります。

この辺についてですが、いかがでしょうか。小葉中心性の肝細胞肥大を毒性とみなす。そうしますと10 ppmはLOAELとなりますので、このLOAELがADI設定に対する一番低い値になると思います。10 ppmは、事務局、何mgでしたか。

○関谷課長補佐 1になります。

○三森座長 1 mg/kgですね。ここからLOAELということですので、その1,000分の1ということになりますので、ADIは非常に低い値になるということになりますが、ここについての御議論をお願いしたいと思います。

時間があまりございませんので、積極的な御意見をお願いいたします。

○小川専門委員 非常に難しいところで、先ほどの話となかなか統一した見解が出しにくいところではあるのですが、マウスで78週ということになってきますと、かなり、自然発生的に、肝臓は少しわかりにくい像になってくるが、一般的にあるのではないかと。系統によると思うのですが、CD1ではどれくらい変化が起こり得るものかというところがあると思うのですが、対照群でも一応肝細胞肥大が2例見られているという状況において、勿論、若干例数は増えているのですが、全部先ほどのように、1例でもあったら毒性影響と取るかと言われると、マウスの場合は非常に難しいのではないかとこのように考えております。

少なくとも脂肪変性については、やはり毒性影響と取らざるを得ないのではないかとこのように考えます。

NOAEL、LOAELを取るかどうかというものに関しましては、勿論、生化学のデータが出ていないと出しにくいところではあるのですが、より低いところに毒性影響が発現しているのであれば、

勿論、こちらを考慮すべきだという点については同意させていただきます。

○三森座長 そうしますと、10 を LOAEL と取らざるを得ないということでしょうか。

○小川専門委員 議論が必要だと思うのですが、対照群でも発現しているという変化を取れるのかというところが、少し引っかかるころではあるのですが、これは完全に有意でということではなかったですか。2 例と 12 例では。

○関谷課長補佐 34 ページに表が二つありますが、上の表で、肝細胞肥大に※印が入っておりまして、10ppm でも有意差があるという状況になっております。

○三森座長 34 ページの表を見ますと、雌の 500 ppm の最高用量では有意差が付いていないのです。このような用量依存性がないものに対して、雌に肝細胞肥大があったとみなすべきではないと思います。雌はよいとしても雄なのです。雄も用量依存性がないのです。有意差が 0 ppm の雌についていますが。

○関谷課長補佐 これは間違いです。

○三森座長 これは削除。雄を見ると、最低用量で 12、30 で 9、120 で 12、500 で 12 と通常の毒性であれば、500 ppm 群でより多くの動物が肝細胞肥大を起こしてしかるべきだと思いますが、所見の発生頻度が非常に気まぐれな動きをしているというのでしょうか、毒性と決めつけるには非常に危険性があると感じられます

どうぞ。

○山手専門委員 まず、肝細胞の肥大と脂肪化ということなのですが、35 ページの 19 行の辺りに、肝細胞肥大と脂肪化の関わりを、あまり適切でない表現をしてしまったのですが、やはり脂肪変性は、座長も書かれていますように、基本的には毒性変化ととらえるべきだと思います。

そういう目で見ると、脂肪変性、脂肪化というものは、120 ppm 以上で雄雌ともにある。

一方、肝細胞肥大ですが、発生率からすると、明らかに 10 ppm 以上に影響が発現しています。グレード分けをすると、それがはっきりしないのですが、その一方で今、指摘された 500 ppm の肝細胞肥大、特に有意差がない雌の 3 例ですが、私は、逆の味方をすれば、脂肪変性のために肝細胞肥大がマスクされているのではないかという気がします。そういう意味では、この両方の変化をあえて一緒に所見としてとらえるべきではないかという気がします。

そういうことを踏まえると 10 ppm 以上の肝細胞肥大、500 ppm の雌では、脂肪化によって、それがマスクされている可能性があるということも考えると影響が発現しているという印象を持っております。

そういう目で、NOAEL、LOAEL をどう考えるかということなのですが、農薬などの場合は、マウスの長期試験でも、血液生化学的な検査が行われていて、それが判定基準になることがあると思

います。

今回は、残念ながらそれがなされていないということで、基本的には組織像を中心として、NOAEL、LOAELを決めるということで、この剤に関してはよいのではないかと考えております。

そういう意味では、組織学的な影響が、私自身が明らかに、10 ppm 以上肝臓に発現しているという判断はできると思いますので、これは LOAEL として、ここ押さえるべきかなと思います。

以上です。

○三森座長 いかがでしょうか。最低用量の 10 ppm も毒性があると。120 ppm 以上で、肝細胞の脂肪化が出ておりますが、その脂肪変性と肝細胞肥大で一緒になってしまっているのが 500 ppm の雌では肝細胞肥大があまり見えなかったという可能性があるのではないかとことです。これらは一連の変化ということで、下の用量になれば、脂肪変性は低減してくるので、肝細胞肥大のみが残ったというお考えですが、いかがでしょうか。

農薬では発がん性試験でも、有害性の変化が組織学的に認めた場合には、その用量まで、毒性があるとみなして ADI 設定の一つの根拠にしているということでございますが、動物薬の場合にはほとんど慢性毒性は 52 週間のデータで評価するのが原則です。あくまでも発がん性試験は発がん性試験のみで実施して、そこからは ADI 設定の根拠となる NOAEL は求めないのが、VICH のガイドラインにもそう記載されていると思いますので、それを農薬と同じような形で評価するかどうかということになるかと思います。確かに 120 ppm の肝臓の脂肪変性については有害作用ということで、これは皆さん御同意いただけると思いますが、下の用量の肝細胞肥大を毒性と取るか、あるいは今回は取らないで発がん性がなかったと、それだけの記載にとどめるかということになりますね。発がん性がないだけということになりますと、今まで慢性毒性試験まではすべて肝細胞肥大は毒性とみなしてきたのに、なぜマウスの発がん性試験のみ取らないのですかという不合理性というか、矛盾点が出てきてしまうということです。矛盾をすべてクリアーするためには、これも毒性とみなして評価せざるを得ないというところが落としどころかなと思うのですが、これはほかの専門調査会にも関連することかと思しますので、親委員会の先生方の御意見を伺いたいと思います。

○廣瀬委員 まず、発がん性の試験で NOAEL を取るかどうかということですが、これは農薬では一貫して発がん性試験で、NOAEL あるいは LOAEL を取っておりますし、また、発がん性試験から ADI を設定するというところもあるかと思います。

動物薬の発がん性試験の場合は、VICH で単に発がん性を見るのみだということですが、ここで評価するのは食品安全委員会でするので、やはり食品安全委員会での横並びでの評価の仕方も取り入れていかないといけないと思います。

マウスの発がん性試験ですが、発がん性試験としてはトータルで用量が、10、30、120、500 と

かなり振ってあるということもありまして、これは恐らく発がん性を見るのみではなくて、毒性影響も見て、更にこの試験から NOAEL を取れるようなデザインになっているのではないかという気がします。

10 ppm 以上で肝細胞肥大が発現していることをどうするかということですが、原則的には、やはり有意差が出ている場合には、毒性と取らざるを得ないかなと思って、なんでこういうように用量相関が出ないのか、よくわからないのですが、例えばさきほどの参考資料を比べてみまして、4 週間のラットの亜急性毒性試験でも、明らかな用量相関性はありませなし、イヌでもあまり用量相関性がありませなし、この剤のその辺の特徴なのかなという気もするのです。

従って、マウスのみで肝細胞肥大を毒性に取らないと、また何で毒性と取らないのという疑問がわいてきてしまいますので、私個人としては、山手先生もおっしゃっていましたが、やはり 10 ppm 以上は毒性に取らざるを得ないのではないかという気はしています。

○三森座長 ありがとうございます。ということで、マウスの発がん性試験についても、肝細胞肥大を毒性とみなして、最低用量の 10 ppm から毒性が発現しているという形で、当専門調査会としては結論を出してよろしいですか。御異論がなければ、その形でいきますが、どうぞ。

○松尾専門委員 御議論に全然議論はないのですが、一つ気になりましたのが、生化学的なデータが出ていない。その生化学的なデータを見たときに、どこまで下がるかまだわからないという懸念があるのですが、資料しか判断基準がありませんので、資料から考えるほかないからこういう結論になるのはわかるのですが、そういう懸念が少し残ったのです。

○三森座長 生化学的な検査を実施した場合には、もっと下まで落ちる可能性があるかもしれない。それがわからない状態で LOAEL という形で評価するということですね。LOAEL になりますと安全係数は 1,000 分の 1 ということになりますので、かなり下まで安全性を担保した上での ADI 設定になると思います。したがって、その辺でいくしかないのかなということだと思います。

事務局、今回の評価の原則を、こういう理由で評価したとして最後の食品健康影響評価に入れておいた方がよいかと思います。パブコメを出したときにどうしてこういう形に評価されたのか。その根本を専門調査会の意見として出しておいた方がよいと思います。その文書を少し考えないといけないと思います。

○関谷課長補佐 では、御相談させていただきながら、結論に入りたいと思います。

○三森座長 では、ほかにございませんか。

どうぞ。

○前田評価調整官 34 ページの資料の 5 行目から 8 行目の部分の申請者の注については、削除ということではよろしいでしょうか。

もう一点が、34 ページの 18 行目から 19 行目の本試験において、血液生化学的検査が実施されていないため NOAEL は設定できないと考えられたと。先ほどの御議論を踏まえますと、削除になるかと思いますが、そういった形でよろしいでしょうか。

○三森座長 そうなりますね。生化学的な検査が実施されていないが、有害性と認められる変化が病理組織学的に認められたため、LOAEL を設定したという文章を入れなければいけないと思いますし、34 ページの 5 行目からの申請者のコメントですが、これはあくまでも申請者サイドの考察であって、これをサポートするようなデータは示されていないので、あくまでも考察ですので、削除でよいかと思います。

あと、ラットがあるのでしょうか。

○関谷課長補佐 35 ページの 37 行目から 104 週間のラットの発がん性試験ということでございます。

こちらに関しましては、36 ページの表がありますが、肝比重量の増加等が出ておりますが、肝細胞の肥大等に関しましては認められていないということになっています。

36 ページの 5 行目の、用量を丸めることをしているのですが、丸めていないのが修正して同じ数値が入ってしまっていますので、これは整数にさせていただければと思います。

あと、この直し方についても、先ほどこちらからも申し上げたのですが、丸め方がよろしいかというところに関しても教えていただければと思います。

以上でございます。

○三森座長 ラウンディングのことですので、これは一貫性を取るということで、小数点以下はなしですね。ほかはみんなそうなっておりますので、そのように合わせていただくということになるかと思います。

ここについては、問題点はないかと思いますが、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○石川（さ）専門委員 直接内容に関わることではないのですが、12 行目の一番初めの「非腫瘍性病変」を「非腫瘍性病変」に直していただければと思います。

○三森座長 失礼しました。

○関谷課長補佐 すみません。ありがとうございます。

○三森座長 ありがとうございます。そのほか、ございますか。

事務局、もう終了予定の 12 時になりましたが、どうしますか。

○関谷課長補佐 もし、よろしければ、もう少し。

○三森座長 御予定がある先生もいると思うのですが、あとどのくらいですか、15 分くらいですか。

○関谷課長補佐 生殖発生毒性まで。

○三森座長 よろしいでしょうか。生殖発生毒性までということ。

○関谷課長補佐 ここまでが一つのまとまりになると思いますので。

○三森座長 もう一回キャリーオーバーしてよいのですね。最終的な ADI 設定までは、いけないですね。

○関谷課長補佐 それをやりますと、まだ。

○三森座長 では、あと 15 分ということで、よろしくお願いします。

○関谷課長補佐 では、生殖発生毒性までお願いいたします。

36 ページの 22 行目から生殖発生毒性試験ということで、こちらに関しても肝細胞肥大などが出ておりますので、生殖発生毒性としては特段何か問題ということではないのですが、先ほど来御議論いただいている所見の取扱いがポイントになると思われます。

37 ページに、幾つか寺本先生と、渡邊先生で修文していただいた部分もございます。

ポイントとしましては、色づけしたところに小葉中心性肝細胞肥大は適応性変化であったというようなこと。あるいは 25 行目からですが、肝臓の絶対及び比重量の増加は認められたが、病理組織学的な変化がないから、毒性影響とは考えなかったという記載がございますが、これはこれまでの御議論の中でいきますと、削除してもよいのかなと考えております。

ここに関しては、事前のコメントもいただいておまして、次の 38 ページで、5 行目以降に、適応性変化というところで、山手先生からも削除の方向、寺本先生、山手先生からも病理組織学的変化なしというところについても、削除ということでコメントをいただいております。

こちらについては、やはり小葉中心性の肝細胞肥大等に基づいて、それぞれ親動物と児動物の NOAEL と LOAEL を算出しておりますが、一点確認させていただきたいのは、38 ページの 2 行目から 3 行目で、まず、NOAEL は、親動物で 200 ということにしております。

この用量設定が、37 ページに戻りますが、表 28 と表 29 に書かれておまして、まず、NOAEL としての適切な用量範囲をどれにするかというところで、少し教えていただきたいところがありまして、親動物ですと、案でいきますと、表 28 の 200ppm の雌の親動物、交配前期間が 15.8、妊娠期間が 13.5、授乳期が 32.3、この範囲を書かせていただいております。

それから、親動物はこれでよいかと思うのですが、児動物の LOAEL として、こちらが案でいきますと、表 29 の雌の 200 での範囲を実施しておりますが、児動物としての用量の範囲を、適切なものがどれかということをお教えいただきたいと考えております。

以上でございます。

○三森座長 ただいま説明がありましたが、生殖発生毒性ですが、親動物の小葉中心性の肝細胞肥

大が見られていますが、黄色で示されている 20 行目から 21 行目、これは削除ということによろしいですか。

それと 26 行目の黄色ですが、これも削除ということによろしいですね。

あとは親動物で、児動物とともに、肝臓の絶対と比重量の増加が見られておりますが、この辺の取扱いもよろしいですか。これに従って 38 ページの 3 行目、NOAEL がこのような形になりますが、ここもよろしいでしょうか。

これは、渡邊先生。

○渡邊専門委員 御説明で結構なのですが、昨日までに、本日、寺本委員から出席できないということで、幾つか打ち合わせをいたしまして、まず、黄色のマーカーの部分は削除していただいて結構かと思います。

それから、修文におきましては、このほかに、多分、松尾先生かどなたかから御質問等がありまして、文章が少し意味のわからないところがあるということで、そこに少し赤というか、修文させていただきましたが、投与群、それから順序といたしましては雌雄別というようなことで、それに 2 世代の試験を実施しておりますので、その前に、F0、F1 というようなことを統一的に付けて修文させていただきました。

それから、この場で恐縮なのですが、少し修文されていない部分がありまして、13 行目の、これは親動物の部分なのですが、最後に、4 日生存率がありますが、これは児動物のことですので、これは昨日削除するというようお願いしたいと思います。

その部分に関しましては、23 行目に、生後 4 日生存率ということで、これは児動物のことですので、そちらに移動いたしました。

あと 28 行目の記載の仕方に関しましても、肝臓腫大ということを先頭にもってきまして、剖検それから組織学的変化というふうな順序で修文いたしました。

最後の F0、29 行目の前に、及びということで、そこに付けていただきたいと思います。

以上が修文です。

それから、先ほどの NOAEL の 200 ppm の範囲の件ですが、これは私も科学的な根拠は少し持っておりませんが、とりあえず親動物と同じような考え方で、動物、妊娠期間、授乳期間ということで 13.5～32.3 ということで、それに準じて、児動物の 200 ppm に関しても、そのようなことによろしいかと考えております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございますか。

なければ、このような文面にさせていただきたいと思います。

あと、事務局、催奇形性でしょうか。

○関谷課長補佐 では、催奇形性まで進みたいと思います。催奇形性試験はラット、ウサギがされておりまして、こちらについては、催奇形性はなかったということの結果ですので、特段問題はなく、これは最高用量の NOAEL ということで結論づけております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。催奇形性のラットとウサギの試験ですが、ここはよろしいですか。

ないようですので、ここまでにいたしますか。遺伝毒性は次回。

○関谷課長補佐 もう時間が来ましたので、済みません、延長させていただきましてありがとうございました。

では、また次回ということで、引き続きということになりますが、よろしくお願いいたします。

○三森座長 そうすると、途中で次回持ち越しということになりますが、事務局、それ以外に何かございますか。

○関谷課長補佐 次回の会合につきましては、御連絡させていただいておりますが、4月27日の火曜日の午後に予定しておりますので、また、改めて御連絡差し上げますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 4月27日火曜日の午後ということですので、よろしくお願いいたします。

これで、本日の議事はすべて終了いたしました。最後に何か御発言などございましたら、お願いしたいと思います。

ないようですので、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。