

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 125 回会合議事録

1. 日時 平成 22 年 4 月 27 日（火） 14:45～15:56

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、小川専門委員、寺岡専門委員、寺本専門委員、天間専門委員、
能美専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、山口専門委員、山崎専門委員、
山手専門委員、渡邊専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、見上委員

（事務局）

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、福永評価専門官、
安河内評価専門官、井上係長

5. 配布資料

資料 1 （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 ただいまから第 125 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、石川さと子専門委員、石川整専門委員、頭金専門委員、福所専門委員の 4 名が御欠席でございまして、12 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125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ひます。

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 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なります。

資料の確認ですが、本日の議事次第、委員名簿、座席表。

資料1が「(案)動物用医薬品評価書 モネパンテル」。

参考資料がありまして、もう一つ、机上配付させていただいております二枚紙の英語の Microscopic Findings-Non Neoplastic) というものが配付されております。

資料の確認については以上でございます。不足の資料等はございますか。

○三森座長 それでは、議題1に入らせていただきます。動物用医薬品モネパンテルに係る食品健康影響評価です。事務局から御説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 資料1を御覧いただきたいと思ひます。3ページに審議の経緯がございます。先月の動物用医薬品専門調査会で御審議をいただきまして、その中で各毒性試験において肝細胞肥大の取扱いを細かく御審議をいただきまして、必ずしも用量依存性等がない場合でも対照群で出ていないというような場合、肝細胞肥大を毒性としてとらえるというような内容を御審議いただきました。

前回の結論に基づきまして、事務局で評価書(案)を修正し、食品健康影響評価の最後の結論についても追記をしたところでございます。

6ページを御覧いただければと思ひます。基本的には薬物動態までは変更はないのですが、6ページの上に下線部がございます。海外での使用状況、承認状況に若干変更が生じたので、修正をさせていただいております。

EUで製造販売に先立って、羊と山羊のMRLが設定をされておりますが、昨年11月に羊用の医薬品として承認がなされたということでございます。日本では承認されていないのは変わりません。ヒト用としても使用されていないということです。今回は、厚生労働省からのインポートトレランス申請に伴う評価依頼ということで、それを今回追記させていただいております。

8ページに移ります。これは舞田先生から、表3の中にLOD未満とNDがありまして、どう違うのでしょうかということで御指摘をいただきまして、同じ意味ということでNDに統一しまして、NDの意味がLOD未満ということで修正をしております。

10ページの21行目以下ですが、こちらに関しましては、組織中の放射活性濃度が高い

順が概ねということで記載があったものですが、例えば肝臓で 9.36～35.75 という各グループで範囲を書いておりますが、概ねの濃度の状況ということで、必ずしも範囲は要らないのではないかとということで削除しております。したがって、傾向的に各組織中の濃度が大体このような順で高かったですということさえ示せばよいということで削除しまして、今日は御欠席でございますが、ここについては頭金先生から、これで問題ないでしょうということコメントをいただいております。

12 ページの表 9 の脚注ですが、これは言葉が足らなかった部分がありますので、単に「分析により同一と考えられた」という記載だったのですが「HPLC 分析の結果、保持時間により同一であると考えられた」と記載を詳細に書いております。

12 ページの 18～19 行目は、前回御審議いただいたときに、16 行目でモネパンテルの生物学的利用率は 10 %というところで、生物学的利用率は親化合物で算出すべということで修正をしていたのですが、18～19 行目も同様の記載がありましたので、これは経皮投与ですが、やはりモネパンテルの親化合物としての生物学的利用率をここに記載するというようにしております。

薬物動態までは以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局から審議の経緯と評価書（案）の薬物動態試験の説明がありました。薬物動態試験については、前回の審議で既に御了承いただいておりますが、今回、事務局で少し修文しております。この修文などにつきまして、コメントがありましたらお願いしたいと思います。

山崎先生、何かございますか。

○山崎専門委員 追加は特に問題はありません。

○三森座長 ありがとうございます。そのほかにもございますか。

それでは、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 22 ページ以降、毒性試験です。

「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、23 ページにまいりまして、幾つか修正がされております。13 行目で「600 ppm 以上投与群の雄で肝臓の比重量の増加及び」を削除しておりますが、これに関しましては、比重量のみの増加ということで消しております。

これは表 28 が 23 ページの下にあります。ここで雄の 600 ppm 以上で「肝臓の脂肪変性 (grade 3～4)」という記載があったのですが、これに関しましては、下の「事務局」と書いてあるところに説明をしております。この 600 ppm の脂肪変性については、有意差がないということで削除をしております。

また、**grade** に関しましては、特段どういうものを **grade 1** とするか **2** とするか **3** とするかが明確でないので、これについては削除をしたということで、この用量では病理組織学的な所見はないということから、肝臓の比重量についても削除したということで、ここに関しましては座長のコメントとしまして、16 行目に同意しますというコメントをいただいております。

そのほか、前回の調査会の結果に基づきまして、病理組織学的な所見を整理したということになっております。結論は、影響はございません。

24 ページ「(2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)」に関しましては、20 行目から病理組織学的な検査の全投与群の雌雄の肝臓の小葉中心性肥大については影響ととるということで、結論は変わっておりませんが、最低用量から肝臓の細胞の肥大をとっていくということで書いております。

24 ページの 29 行目から「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」がございます。これに関しましては、25 ページの 16 行目から記載しておりますが、臓器重量で 1,000 ppm 以上投与群の雌で肝臓の比重量の増加を一応入れてありますが、これについて影響ととるか、とらないかというところがございます。

26 ページの 3 行目から事務局のコメントとして、1,000 ppm の雌においては肝細胞肥大が出ておりますので、病理組織学的所見を伴った比重量のみですが、増加があるということで、案としてはこれを影響としてとった案になっております。これにつきましては、小川先生から、設定根拠の部分に記載してもよいというコメントをいただいております。

また、座長からは公比が 1,000 ppm の次が 12,000 ppm で非常に開いているということですので、比重量の増加は毒性として特段とる必要はないという御指摘をいただいておりますので、これについて、どのようにするかを御審議いただければと思います。

25 ページの 27 行目は、小葉中心性肝細胞肥大を毒性影響ととるということでの修文です。

26 ページから「(4) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ)」。これについては 27 ページに表 31 がありますが、こちらで重複している記載がございましたので、小川先生から御指摘をいただいて、削除をいたしております。

「(5) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)」も 28 ページに書いてありますが、表 32 の雌の 300 ppm 以上ですが、肝重量の増加は絶対重量のみということですが、この灰色になっているところが出ておまして、これについては事務局の案としては、肝細胞肥大が同じ用量以上で出ていますので、一応とるという形で書いてございます。これについても小川先生と座長から 28 ページに書いてございますコメントをいただいておりますので、こ

れの取扱いにつきまして、御議論をいただければと思います。

以上でございます。

○三森座長 事務局から説明がありましたように、マウスの13週の亜急性毒性試験から二点ほど議論すべき点が出ておりますので、その辺について御審議いただきたいと思えます。

一点目は肝比重量のみが増加して、病理組織学的所見が見られていないような場合、この比重量の増加を毒性ととるかどうか、それが一点です。

もう一点は、表28の肝臓の脂肪変性ですが、有意差がないということで削除しておりますが、これでよろしいですかということです。

では、まず23ページからいきましょう。表28で雄の600 ppm以上で肝臓の脂肪変性が統計学的に有意ではないということで事務局は削除してきておりますが、これについてはいかがですか。私は、よろしいのではないかというコメントを出しておりますが、これについてはよろしいですか。何かありましたら。

○山手専門委員 確認ですが、これは前回のときには、肝臓の脂肪化は雄600 ppm以上であった所見ですか。

○関谷課長補佐 この記載はありました。

○山手専門委員 これを削除された理由は、統計学的に有意ではないということと、比重量の関連でこの組織所見は重要性がないということで、事務局で削除をされたという理解でよいですか。

○関谷課長補佐 統計処理がされていなかったため、改めて申請者に統計処理を行うよう依頼して、前回はその統計処理を改めて行った結果の表をもとに御議論をいただきました。その際に、雄の600 ppm以上に関して有意差はないということがわかっていましたので、それで今回事務局で修文をさせていただきました。

○山手専門委員 もう一度確認ですが、会議の前に生データを見たのですが、全部見切れなかったのですが、雄の6,000 ppm、雌の600 ppm以上の肝臓の脂肪化には有意差があるという理解でよいですね。

○関谷課長補佐 雄の6,000 ppm以上と雌の600 ppm以上は有意差がございます。

○山手専門委員 もう一点、雌の肝臓の巣状壊死は6,000 ppmではありますが、600 ppm以上は有意差がなかったという理解でよいですか。

○関谷課長補佐 600は有意差がないということになります。

○山手専門委員 それでしたら、事務局の提案でよいと思えます。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございますか。なければもう一点の御議論

の、25～26 ページの表 30 です。1,000 ppm 以上の雌で、肝比重量の増加を事務局としては投与に影響する変化ということで追記していますが、根拠は形態学的に小葉中心性の肝細胞肥大が見られるということで、比重量のみが増加しても、投与による変化とみなしたらどうですかということです。

それに対して、小川先生は事務局案を汲み取ったご意見です。一方、私は無理やり投与による変化ととらなくてもよろしいのではないですかという意見です。既に所見としては肝臓の小葉中心性肝細胞肥大がありますので、公比が離れているということもあり、わざわざとらなくてもよいのではないかというコメントを出したということです。

前回のときには、この肝比重量の増加は入れていなかったと思いますが、これについて御議論をいただきたいと思います。

○小川専門委員 頭の中で整理ができていない部分があるのですが、以前は比重量のみの変化など、絶対重量のみの変化の場合も羅列した上で、これを毒性ととるかというような説明をする案が多かったようですが、わかりやすくするという意味合いで、そういう毒性影響のみを挙げることになってきたのが 1 つ。そういう理解でよろしいですかという点。

あとは比重量のみ変化があっても、それに病理学的な組織の変化がある場合は、毒性ととるというふうに理解していたのですが、そういうことであるのだったら、今回の場合は小葉中心性の細胞の肥大があるということだったので、どの濃度から切るかが非常に難しいところになるかと思われましたので、オートマティックに入れるなら入れた方がよいのかなと思いました。

○三森座長 ほかに御意見はございませんでしょうか。

○山手専門委員 これは前回、肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大が雌において 1,000 ppm 以上では毒性変化として見るべきだということで落ち着いたと思います。そのときに肝比重量の増加に関しては記載がなくて、今回、組織変化があるので、事務局ではこれを付け加えた方がよいのではないかという御意見だと思いますが、肝比重量の増加は有意差があるのですか。1,000 ppm と 12,000 ppm。

○関谷課長補佐 今、確認をいたします。

○三森座長 有意差が付いているので、1,000 ppm から事務局が付けたと思います。

○山手専門委員 わかりました。それでしたら、これまでの流れから、私はこの肝比重量の増加の所見と小葉中心性肝細胞肥大のどちらも入れておいた方がよいと思います。

○三森座長 このラットの試験から試験実施施設の病理担当者の組織所見の付け方について、相当問題点があったということですね。非常に気まぐれな所見を付けている場合もあって、この肝細胞肥大をとるかとりないかは、その時の調査会においても議論になったと

思います。

そのようなマージナルな変動を示しているようなものを今回、安全サイドから毒性ととったわけですが、そのような状況を考慮した場合、あえて比重量の増加はとらなくても、肝細胞の形態学的な変化のみで無毒性量は十分とれるわけですので、比重量の増加は毒性とみなさなかったということです。御専門の先生方は、そのような場合でも比重量を付けておいてもよろしいということですから、私としてそれには拘りません。最終的な ADI 設定の根拠となる NOAEL の設定に関与していただくことではありませんので、一応入れておいてもよいかと思えます。

○関谷課長補佐 有意差はあります。

○三森座長 そうしましたら、26 ページの表の 1,000 ppm 以上に肝比重量の増加を入れておくということで、事務局のとおりとしたいと思います。

もう一点ですが、28 ページの表 32 です。300 ppm 以上で今度は肝重量の絶対重量が増加してきています。これも有意な増加だということで、肝細胞肥大が認められているので、これを所見として付けておいた方がよいのではないですかという事務局の提案ですが、これに対しては 28 ページの 20 行目から小川先生のコメント。そして、22 行目から私のコメントが付記されているということで、意見がここでも分かれているということです。

30,000 ppm の肝重量では絶対・比重量はともに上がっていますので、否定できないと思いますが、その下の 3,000 ppm と 300 ppm についてですが、用量依存性があるのであれば、3,000 ppm でも絶対・比重量の両方が増加するか、あるいは比重量のみでも動いてほしいのですが、ここでは動いていません。絶対重量が 3,000 ppm と 300 ppm で増加しているという動きに対して、私はそこまで書かなくてもよいのではないですかという意見です。これについても御議論をいただきたいと思えます。

○山手専門委員 1 つよいでしょうか。これはイヌの試験ですので、個体ごとの動きを見るのが非常に大事だと思いますが、この場合は統計処理していないですね。

○関谷課長補佐 してあるようです。

○山手専門委員 してあって、この分のみ動いているということですか。

○関谷課長補佐 300 ppm と 3,000 ppm で絶対重量のみは上がっているということになります。

○山手専門委員 ということは、30,000 ppm では絶対と比重量は双方有意に動いて、3,000 ppm と 300 ppm では肝重量、絶対重量が有意に動いているということですね。それでしたら、私は、これは入れておいた方がよいのではないかと思います。肝細胞肥大という組織所見が明らかにありますが、4 例といえども統計処理して有意に動いているという

ことを含めると、これまでの流れからも含めて、300 ppm 以上で絶対重量の増加という所見は記載しておいてもよいのではないかと思います。以上です。

○三森座長 私はそのご意見には反対です。絶対重量が動くということであれば、相対重量が動かなければいけないと思います。したがって、絶対重量の増加のみでとる必要性はないと思います。30,000 ppm では確かに動いていると思いますが、3,000 ppm、300 ppm と公比が 100 まで落ちていても同じことが絶対重量のみで起こるということは考えにくいと思います。

肝臓には既に形態学的な変化があるわけですので、その所見をとっておけば NOAEL がとれるわけですので、この試験については LOAEL になってしまいますが、もともと今回のモネパンテルの毒性試験に関しては、肝細胞肥大が鏡検担当者の非常に気まぐれな所見として診断されてきていることにより生じていることがあります。安全サイドからの評価ということが考慮されてきていますが、絶対重量の増加の未で所見ととるとのこと自身については、私はとり過ぎという気がします。

○小川専門委員 私は付けてもよいのではないかというコメントをしたのですが、1 つ気になっていたのは、ここでは用量相関があまりはっきりないということで、有意は付いているが、その用量相関がないので、入れなくてもよいのかなという気持ちもあるということです。

何しろ 4 匹というデータの中で、無理に付ける必要はないのではないかとおっしゃるのもわかるころではありますが、肝細胞の肥大が見られているということからすると、まとまらなくて申し訳ないですが、それなりに肝臓に変化があるということ自体は間違いなことだろうとは考えております。

○三森座長 いかがいたしましょうか。

○関谷課長補佐 実際の数字ですが、対照群で 204 で、300 ppm 投与群が 298、3,000 ppm 投与群が 271 と少し下がって、30,000 ppm 投与群が約 300 です。用量相関ということではないです。

○三森座長 既に肝細胞肥大という形態変化で毒性をとっていますので、そのみの記載にしておいた方がよいのではないですか。これは議論をしてもエンドレスだと思います。再度確認しますが、最高用量から用量依存性があって、最高用量で絶対、相対重量が動いていた場合、その次の下の用量で相対重量が動いた場合には毒性ととりましょうという原則があるかと思いますが、相対重量が動かなくて絶対重量のみが動いているものについては評価に十分な注意が必要だと思います。

したがって、ここについては、300 ppm から肝細胞肥大の発生頻度が増えているという

ことで所見をとっています。それ以外にも小腸腺の拡張や膵臓のアポトーシスがありますので、ここまで投与に関連する変化がありますので、肝重量のことについてまで言及しなくてもよいと思います。

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員 確かに用量相関性がないのが、この検査項目の評価する上で評価しにくいとか、別の言葉で言えば致命的なところがあるかという気がいたします。肝細胞肥大という明らかな毒性変化が出ていますので、特に記載しなくてもよいという方向でお願いいたします。

○三森座長 ありがとうございます。それでは、事務局は「肝重量の増加（絶対重量）」は削除ということをお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、この表と本文の 27 ページの 29 行の記載を削除させていただきます。

○三森座長 そうですね。そこまでが議論ですが、それ以外に今までの亜急性毒性試験で、何か御指摘するところがありましたらお願いしたいと思います。

○寺本専門委員 23 ページですが、マウスの試験で肝臓の単状壊死が見られたということですが、表 28 の雌の赤字は漢字が違っていています。「単状」になっています。

○関谷課長補佐 表 28 の赤いところで「肝臓の単状壊死」になっています。すみません。

○三森座長 「単状」を「巢状」にするということですね。御指摘ありがとうございます。

○山手専門委員 細かいですが、同じページで 24 行の「T・Bil」は「T. Bil」だと思いますので、直してください。

○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。ほかにございますか。ないようでしたら、そこまでの亜急性毒性試験は終わりにしたいと思います。事務局、次でしょうか。

○関谷課長補佐 29 ページから「5. 慢性毒性試験」です。こちらは表 33 で記載の修正のみです。

30 ページのイヌの 52 週慢性毒性試験は、31 ページの表の中で記載の修正のみでございます。

「6. 発がん性試験」では、まず 31 ページの「(1) 78 週間発がん性試験 (マウス)」の試験です。こちらに関しましては、表 35 の表記を整理いたしました。先ほど資料確認のときに二枚紙を付けておりますと申し上げましたが、このホチキス止めの二枚紙がございまして、これが表 35 のもとになっている資料でございます。852 というページが書いてあるもので、ダブルクリップでとめているので一緒になってしまっている可能性があります。

す。すみません。

そのテーブルが表 35 のもとになっておりまして、前回、御審議いただいたときに、統計学的な検定に関して、きちんと整理できていなかった部分がありまして、事務局でもう一度確認をしました。

表 35 ですが、まず脂肪化に 1 つ星が付いております。これは Armitage の傾向検定をしております、これは脂肪化の発生数について 0.0005 の P 値以下で有意であったというものでございます。

表 35 の 2 つ星が付いているものですが、これは発生数において Fischer の検定によって有意だということで、これは P 値 0.03 以下となっております。ここが前回までの表で不明確だったので、はっきりさせるということで修正をしたものでございます。

この星印が 1 つのものと 2 つのものがわかりづらいので、2 つのアスタリスクのものはシャープなどほかの記号を使用した方がわかりやすいかと思われまますので、そのように直させていただければと思います。

それを踏まえまして、本文も修正をしたいと思いますが、31 ページの 21 行目「病理組織学的検査では、120 ppm 以上投与群の雌雄において肝臓の脂肪化の発生数及び重篤度の増加が用量依存的に」と書いてありますが、これは発生数に有意差があったということで「及び重篤度」を削除させていただければと思います。

「500 ppm 投与群の雌を除いた投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大」、これが先ほどの表 35 の下のカラムになりますが、こちらは発生数の有意な増加が認められたが、用量依存性は認められなかったということでございます。こちらに関しましては、座長から用量依存性がない、あるいは肝細胞肥大に関しまして、雌の 500 ppm 群で有意な増加が認められていないということで、前回の御審議の中で山手先生から御指摘をいただいたように、脂肪化が認められているので、それにマスキングをされた影響があるのではないかと。肝細胞肥大が肝の脂肪化でマスキングされてしまったのではないかとというような考察をしていただいていたので、それについて、この個別の試験にも書いた方がよいのではないかと御意見をいただいています。

それに基づいて、31 ページの 26 行目から記載を追加しております。「この小葉中心性肝細胞肥大の用量依存性の欠如は、肝臓の脂肪化と肝細胞肥大を一連の変化として捉えた場合、120 ppm 以上投与群の雌雄で認められた用量依存的な肝臓の脂肪化により、肝細胞肥大がマスキングされたことによる可能性があると考えられた。最高用量群の雌のみ有意差が認められなかった理由も同様と推測された」という記載を追加させていただいております。

したがって、32 ページは LOAEL ということになりますので、ここが LOAEL として 10 ppm で出た肝細胞肥大を毒性影響としてとりまして、LOAEL として雄 1、雌 2 mg/kg 体重/日としております。

32 ページの下の「(2) 104 週発がん性試験 (ラット)」については、肝比重量の増加という比重量のみのものが 1,000 ppm 以上で出ておりますが、これに関しては病理組織学的な所見はないということで削除をしております。

「7. 生殖発生毒性試験」でございます。

こちらはまず「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」で、34 ページで修文をいただいたところがございます。寺本先生と渡邊先生から修文をいただいておりますが、この LOAEL、NOAEL を範囲で書いてあるところでございますが、児動物がここについては削除してあるところで、表 39 の 200 ppm の F₁ 雌で交配前期間と妊娠期間と授乳期間がありまして、この範囲として 15.1~30.8 mg/kg 体重/日と記載されていたのですが、児動物でございますので F₀ の親に対する投与の影響ということになりますので、そういった意味で表 38 の雌の 200 ppm の摂取量の範囲に修正をさせていただいたという修文がされております。

これについては、結論の食品健康影響評価では範囲ではなくて、一番低いものを記載するという御意見をいただいておりますが、その場合、これまでも個別の試験の記載の中でもこのように範囲で書くということはあまりしてきておりませんので、もしよろしければ、ここでも 13.5 だけにすべきかについて、御議論をいただければと思います。そこが修正点になります。

遺伝毒性の前まで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、慢性毒性からでしょうか。29 ページの慢性毒性の 52 週間のラットとイヌの毒性試験がございますが、ここにつきまして、何かございますか。

○山手専門委員 52 週の (2) の試験で、30 ページの 29 行目に「肝細胞の滑面小胞体膜の増殖」と書いてありますが、これが病理組織学的所見の中に記載されているのですが、これはむしろ電子顕微鏡で見た所見ではないかということで、もし通常の組織だったら、すりガラス状に見える変化なのかなと思いますが、ここに電子顕微鏡で見た所見としてという言葉が要るような気がします。いかがでしょうか。

○三森座長 29 行目は「また」というところに「電子顕微鏡学的には」、と入れた方がよいですね。これは滑面小胞体の電顕像を出してきていましたので、そこをきちんと入れて、病理組織学的検査というように 22 行目からなっていますので、ここで一回切ってあげた方がよいかもしれませんね。

○山手専門委員 今、三森座長が言われましたが、3,000 ppm 投与群の雌雄に胆管増生、ここは組織所見でよいと思いますが、並びに電子顕微鏡で観察すると肝細胞の滑面小胞体膜の増殖が認められたという形になるかと思います。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 ご指摘のとおりだと思いますので、修正をします。

○三森座長 その文章を入れてください。それ以外にございますか。

○前田評価調整官 29 ページの表 33 でございますが、こちらの 12,000 ppm で腎の比重増加が雌雄に見られてございますが、こちらは病理組織学的所見がない比重量の増加でございますが、これは毒性という形でとってよろしいものでしょうか。そこを確認していただければと思います。

○三森座長 これは前回どうしましたか。私は記憶にないのですが、小川先生は何か記憶がありますか。

○小川専門委員 特にディスカッションはなかったと思っております。私も腎臓についてはどうするのかなと思ったところではあるのですが、普段、腎肥大を組織所見としてとることはあまりないように思うのと、腎臓自体の重量はそんなに動くことは普通では起こらないことなので、やはり影響としてとった方がよいのではないかと個人的には思っておりますが、いかがでしょうか。

○三森座長 山手先生、記憶はありますか。

○山手専門委員 肝臓に関しては、肝細胞の肥大、臓器重量、比重量が 3 つのパラメータでそれぞれ関連しながら評価すべきだと思うのですが、腎臓の場合は重量の増加という単独の所見のみで、実際に組織で見ても尿細管の肥大などあまり明確でないこともありますので、今、小川先生が言われましたように、この腎臓に関しては残しておいた方がよいのではないかと思います。以上です。

○三森座長 今回は雌が赤字になっていますが、雄と用語を統一したということですか。

○関谷課長補佐 そうです。単に書き方の統一をさせていただきました。

○三森座長 ということでよろしいでしょうか。ありがとうございました。

発がん性試験に入ります。31 ページの 25 行目で、事務局から先ほど御説明いただいたとおりですが、ここについて何かコメントがありましたらお願いしたいと思います。重篤度という面ではなくて、発生数で有意差検定をして、傾向検定の Armitage と Fischer の直接確率計算法で有意差が付いてきているということですね。この辺についてはよろしいですか。

一番下の 10 ppm 以上で肝細胞肥大、小葉中心性があるということで、これが LOAEL

になります。ADI 設定の根拠になります。

ラットの 104 週間の発がん性試験についてもコメントがないようでしたら、生殖発生毒性試験に行きたいと思います。事務局から先ほど説明がありましたが、34 ページの 25 行目に LOAEL 200 ppm が 13.5~32.3 という範囲を付けたということですが、この辺もよろしいでしょうか。寺本先生、渡邊先生から追加コメントがありましたらお願いしたいと思います。

○渡邊専門委員 今回の件も含めまして、私から二点申し上げておきます。今の範囲で示してあるということで御意見をいただきましたが、昨日までに寺本先生と何回かやり取りを行いまして、最後の食品健康影響評価におきまして、13.5 ということで最低用量を記載しております。ここではこの期間を一応考慮いたしまして、その範囲を付けてあるという理解でおりますので、また寺本先生の御意見をいただければと思いますが、私は、ここはこれでよろしいのかなと考えております。

もう一点、22 行目ですが、これは修文いたしまして、後で気が付いて、削除していただいた方がよろしいかと思えます。22 行目の最初に「F₀ 及び F₁ 雌に」と入れていただきましたので、その行の最後の部分の「F₀ 雌及び F₁ 雌に」は重複しておりますので、前の部分で十分にわかるかと思えますので、後ろの部分は削除していただければと思います。以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

○寺本専門委員 特に雌に対しての摂取量ですが、フェーズによって相当違います。特に授乳期の場合は、授乳期の終盤の辺りは子どもも一緒に食べるようになりますので、投与量の算定という意味では非常に不正確になると思えます。そういうこともあって、本文中では一応範囲で書いておいた方が親切ではないかと思えます。ただ、最初の評価ということになると、一番小さい値をとるということになるろうかと思えます。

○三森座長 交配前期など妊娠期という形で、今までもこういう形で表示していましたか。

○寺本専門委員 多分範囲で書いていたと思えます。

○三森座長 事務局は記憶がありますか。

○関谷課長補佐 こういうように期間に分けて摂取量が書いてあるもの自体があまりない状況はありますが、今までも例えばエプリノメクチンなど、過去の評価書で一番低い用量を選んで書いたものはあります。範囲で書いたものは見当たらなかったですが、その方が適当であれば、そのような記載にしたいと思えます。

○寺本専門委員 データにもよるかと思えますが、データの古い場合には、交配に入る前の期間についてのみ、測っているというデータがかなり主体だったかと思えます。それ以

後、比較的新しいものは、それぞれの期間に分けて測定していくというふうになってきていてと理解しています。

○三森座長 わかりました。今後新しい生殖発生毒性試験の場合には、交配前、妊娠期あるいは授乳期という形でデータが出てきましたら、その値を範囲で記載するというようにさせていただきたいと思えます。何かほかにございますか。なければ前回積み残しました35ページの25行目「8. 遺伝毒性試験」からお願いしたいと思えます。

○関谷課長補佐 35ページの遺伝毒性ですが、この遺伝毒性から食品健康影響評価の前までは、以前に一度御了承はいただいているのですが、一年前になるので先生方の改選もございましたし、改めて御説明させていただきます。

遺伝毒性に関しては、*in vitro*、*in vivo*のいずれも陰性というデータになっております。したがって、36ページの7行目から記載されておりますが、モネパントルは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考察をしております。

「9. 一般薬理試験」に関しましては、幾つか行われております。

「(1) 小腸輸送能試験(ラット)」に関しましては、腸管運動性、胃重量に投与に起因する影響はなかったということ。

「(2) 一般状態及び行動に及ぼす作用」についてもラットでIrwinの変法で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。

「(3) 循環器系及び呼吸器系に対する影響」ということで37ページにかけてありますが、こちらでは呼吸数及び分時換気量がわずかに減少したのみだったということで、これも生物学的な意義はないと判断されております。

「10. その他の作用について」に関しまして、まず「(1) 急性皮膚刺激試験(ウサギ)」に関しましては、刺激性の反応は認められなかったとされています。

「(2) 急性眼刺激性試験(ウサギ)」につきましては、全例でごく軽度の結膜浮腫及び充血、一例で目やにが認められたということでございます。

「(3) 局所リンパ節試験による皮膚感作能(マウス)」に関しましては、いずれの濃度においても局所皮膚反応、耳の肥厚、リンパ節でのリンパ球増殖は認められず、遅延型の接触過敏症は誘導されないと考えられたとしております。

30行目から「(4) 肝臓パラメータ及び甲状腺ホルモンへの影響(ラット)」で見えております。ここにつきましては、寺岡先生からコメントをいただいております。

38ページの6行目からですが、軽度、中程度という表現があったのですが、この基準が不明であるということで、有意差があって記載すべきということで、あえて追加していませんが、特にあっても問題はありませぬということです。

こちらに関しましては 37 ページの 32 行目からの記載の中で、総チトクロム P450 の 36 行目については、有意ではないものの増加したということを明記して、残りの CYP に関して増加しているというところは統計学的に有意に増加しているものですので、そこに関しては有意なということは特に明記しないで、有意でない場合にのみ、有意でないということを書いたという修文をいたしております。

以上でございます。

○三森座長 既に遺伝毒性試験から一般薬理試験、その他の作用については、昨年の調査会で既に御了承いただいているところでございますが、再度、事務局から説明があったとおりです。

遺伝毒性試験については、いかがでしょうか。能美先生、何かございますか。

○能美専門委員 このままで結構です。

○三森座長 ありがとうございます。36 ページの 12 行目の「9. 一般薬理試験」からですが、ここについては何かございますか。その後、37 ページの 9 行目からの「10. その他の作用について」も含めてで結構でございますが、寺岡先生のコメントについては皆さんも納得されているかと思いますが、それ以外で何かございますか。

天間先生、何かございますか。よろしいですか。

○天間専門委員 はい。

○三森座長 松尾先生、何かございますか。よろしいですか。

○松尾専門委員 はい。

○三森座長 コメントはないようでございますので、38 ページの食品健康影響評価に移りたいと思います。事務局から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 38 ページの 10 行目から「Ⅲ. 食品健康影響評価」です。それぞれの毒性試験について簡単にまとめております。

「(1) 亜急性毒性試験」につきましては、これらの試験が行われているということで、最も低い用量で認められた毒性影響としては、イヌの 13 週の亜急性毒性試験、小腸腺の拡張ということで、LOAEL 10 mg/kg 体重/日。また、NOAEL が得られている最も低いものとしては、マウスで雌の AST 増加に基づく NOAEL 5 mg/kg 体重/日が得られております。

「(2) 慢性毒性試験」については、ラット、イヌで 52 週の慢性毒性試験が実施されておりまして、ラットでは NOAEL 14、イヌでは NOAEL は設定できず、LOAEL として 3 という結果が出ております。

「(3) 発がん性試験」ですが、先ほどありましたように 78 週のマウスの発がん性試験

では、36 行目から記載がございますが、全投与群の雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大が認められたということです。ただ、これは 500 ppm の雌では出ていないので、500 ppm 投与群の雌を除いてという言葉が抜けております。

失礼いたしました。後ろに追加記載しておりますので、ここは記載を確認したいと思いますが、雌の 500 ppm 以外では発生数に有意な増加が認められたということでございます。用量依存性は認められなかったということで、先ほどの個別の試験の項目で記載しました考察と同様の内容を灰色に網掛けしているところで追加をしております。

座長からのコメントについては、先ほど対応済みで 78 週間の試験の記載部分に追記してございます。最高用量の雌のみ有意差が認められなかった理由も同様ということで考察をしまして、LOAEL が 1 mg/kg 体重/日となっております。ラットは発がん性試験として行われておりまして、こちらについては発がん性は認められないということで、NOAEL、LOAEL は設定しておりません。

「(4) 生殖発生毒性試験」については、まとめがここだけ詳細過ぎたので、少し整理をさせていただきました。2 世代繁殖試験においては、親動物では肝臓の腫大等が見られ、児動物では肝臓の絶対及び比重量の増加が認められた。

NOAEL ですが、こちらは範囲ではなくてということで御指摘をいただきましたので、これは範囲が残ってしまっていますが、親動物の NOAEL は 200 ppm (13.5 mg/kg 体重/日)、児動物の LOAEL は 200 ppm (13.5 mg/kg 体重/日) ということで記載をさせていただこうかと思っております。

催奇形性試験では、最高用量まで催奇形性は認められなかったということです。これらの試験で最も低い用量は先ほどの LOAEL ということで 13.5。範囲ではなく記載することについては、先ほどの 19~21 行目は範囲のままでもよろしければ、そのままということで、これについても御意見をいただければと思っております。

「(5) 遺伝毒性試験」に関しては、いずれも陰性になっております。

以上、まとめておりますのは 34 行目から、モネパンテルについては、発がん性試験で発がん性は認めておらず、各種遺伝毒性試験でも遺伝毒性は認められないということで、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられる。「発がん性物質」の「性」を削除させていただきます。

したがって、ADI を設定することが可能であると考えられたということで、先ほどのマウスの 78 週発がん性試験の LOAEL の 1 mg/kg 体重/日を根拠にしまして、安全係数は個体差、種差、LOAEL を用いることによる追加の 10、合わせて 1,000 を適用しまして、0.001 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられたとしております。

したがって「3. 食品健康影響評価について」ということで、モネパンテルの ADI として、0.001 mg/kg 体重/日を採用することが適当であるとしております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。38 ページの 10 行目「Ⅲ. 食品健康影響評価」のまず毒性学的な影響です。「(1) 亜急性毒性試験」から「(5) 遺伝毒性試験」までですが、ここについて何か御質問、コメントがありましたらお願いいたします。

特に 39 ページの 10 行目「(4) 生殖発生毒性試験」で修文をしておりますが、ここについて御意見をいただけたらと思います。寺本先生、よろしいですか。

○寺本専門委員 この部分はまとめですから、細かく繰り返す必要はございませんので、事務局案に同意します。範囲についても同じように同意します。

○三森座長 渡邊先生、いかがですか。

○渡邊専門委員 この修文に関しては、私もこれで結構です。18 行目ですが、親動物への影響といたしまして、これは特に上では副腎皮質という状態の細胞肥大が入っておりますが、もしそこに 1 つ入れていただければ、18 行目の児動物の前に副腎皮質の細胞肥大を 1 つ入れておいていただければと思います。以上です。

○三森座長 事務局、よろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 それ以外で何かコメントがありましたらお願いします。

○関谷課長補佐 確認ですが、生殖発生毒性試験の 19 行目からの NOAEL、LOAEL は、私の説明が前後してしまったのでわかりにくくなってしまいましたが、範囲で書かなくてよいということでしょうか。

○三森座長 はい。

○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 それ以外になれば、39 ページの 34 行目の「2. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について」ですが、マウスの 78 週間発がん性試験の LOAEL の 1 mg を LOAEL として ADI 設定をしておりますが、安全係数は追加の 10 を付けまして 1,000 を適用して、ADI は 0.001 mg/kg 体重/日となっております。ここについてはいかがでしょうか。御異論がないようでしたら、モネパンテルに係る評価をまとめたいと思います。

それでは、まとめたいと思います。報告書の文言に関して一部修正がございますが、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、モネパンテルの食品健康影響評価については、ADI として 0.001 mg/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、資料 1 をもとにいたしまして、報告書を取りまとめたいと思います。各専門委

員の先生方におかれましては、必要に応じて御意見を賜る場合がありますが、よろしくお願ひいたします。

それでは、事務局は作業をお願いいたします。

○関谷課長補佐 今日御意見をいただいた内容につきまして、修正をさせていただいて、各委員の先生方に御確認をいただきたいと思ひます。資料1につきましては、委員会に報告後、意見・募集の手続をいたします。意見募集で寄せられた意見の対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて、また改めて調査会にお諮りしたいと考えておりますので、よろしくお願ひいたします。

○三森座長 その他、事務局から何かございますか。

○関谷課長補佐 次回の調査会ですが、5月31日月曜日の午後から予定をしております。品目の関係で、今、準備をしておりますが、また改めて御連絡を差し上げますので、よろしくお願ひいたします。

○三森座長 これで本日の議事はすべて終了いたしました。専門委員の皆様方から特にご発言はございませんでしょうか。全般を通じてでも結構でございますが、何かございましたらお願ひいたします。

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。

(了)