

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会 (第143回) 議事録

1. 日時 平成24年9月28日(金) 14:00~16:24

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(モキシデクチン、モキシデクチンを有効成分とする牛の内部寄生虫及び外部寄生虫の駆除剤(サイデクチンポアオン)の再審査)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)

石川さと子専門委員、小川専門委員、寺本専門委員、天間専門委員、能美専門委員、福所専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、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)

熊谷委員長、佐藤委員、三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、本郷事務局次長、坂本評価課長、前田調整官、関口課長補佐、福永評価専門官、渡邊係長、津田技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成24年9月27日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「モキシデクチン」

資料3 (案)動物用医薬品評価書「モキシデクチンを有効成分とする牛の内部寄生虫及び外部寄生虫の駆除剤(サイデクチンポアオン)の再審査に係る食品健康影響評価について」

参考資料

6. 議事内容

○山手座長 それでは、時間になりましたので、第 143 回動物用医薬品専門調査会を開催したいと思います。

本日は、石川整専門委員、頭金専門委員、山口専門委員の 3 名の方が欠席でございます。11 名の専門委員が御出席ということです。御審議のほうをよろしくお願いいたします。

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 143 回動物用医薬品専門調査会議事次第が配布されていますので、御覧いただきたいと思います。

それでは、議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 本日の議事資料の確認の前に、事務局で人事異動がございましたので、御紹介させていただきます。本年 9 月 11 日付で、事務局長でございますが、栗本事務局長に代わりまして、農林水産省大臣官房審議官がございました姫田事務局長が新たに着任しております。

○姫田事務局長 御紹介いただきました姫田でございます。

大臣官房審議官という話でしたが、消費・安全局の審議官をしておりました。それで、その前、消費・安全局の総務課長で、その前が動物衛生課長、そして、その前が消費者情報官ということで、いわゆる今回のリスクアナリシスのシステムができて以来ずっと、リスク管理側の消費・安全局で仕事をしてきております。審議官のとき、動物用医薬品は担当でございましたので、評価をお願いしてきたところでございます。

ただ、私自身はどちらかというところ、米国との BSE に関する牛肉交渉、それから鳥インフルエンザの対応、それから口蹄疫の対応というようなことで、動物衛生中心にやってきたところでございますので、今回、評価側の事務局長ということになりました。基本的に食品安全委員会が、今まで外から見ておりましたが、中に入ってしっかりと、食品安全委員会の科学性あるいは中立性をしっかり守りながら、皆様方と一緒に進めてまいりたいと思っておりますので、ぜひよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 本日の議事でございますが、動物用医薬品「モキシデクチン」、それから、その製剤でございます「モキシデクチンを有効成分とする牛の内部寄生虫及び外部寄生虫の駆除剤（サイデクチンポアオン）の再審査に係る食品健康影響評価」及びその他でございます。

次に、資料について御確認をさせていただきたいと思っております。

本日お配りしている資料でございますが、本日の議事次第、委員名簿、座席表の 3 枚紙でございます。それから、資料の 1 から 3 までお配りしております。資料 1 につきましては、9 月 27 日現在のリスク管理機関からの意見聴取の要請の状況でございます。それから、資料 2 につきましては、動物用医薬品評価書（案）「モキシデクチン」となっております。それから、資料 3 につきましては、動物用医薬品評価書（案）「モキシデクチンを有効成分とする内部寄生虫及び外部寄生虫の駆除剤（サイデクチンポアオン）の再審査に係る食品健康影響評価」

についてとなっております。また、参考資料として、平成 24 年 9 月 28 日開催第 143 回動物用医薬品専門調査会の参考資料ということで、厚めの資料をお配りしているところがございます。

不足等ございましたら事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、早速審議に入ります。

まずは事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告をよろしくをお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告をいたします。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃらないということですので、御報告いたします。

以上でございます。

○山手座長 該当する専門委員はおられないということですが、ご提出いただいた確認書について、相違はないでしょうか。よろしいでしょうか。

ないようですので、それでは、議題の 2 に入らせていただきます。

動物用医薬品「モキシデクチン」、「モキシデクチンを有効成分とする内部寄生虫及び外部寄生虫の駆除剤（サイデクチンポアオン）の再審査に係る食品健康影響評価」です。

それでは、事務局から説明のほど、よろしくをお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、御説明いたします。

本日御審議をお願いしますサイデクチンポアオンにつきましては、再審査に係るものでございます。また、有効成分に当たるモキシデクチンにつきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴いまして、暫定基準が設定された動物用医薬品の用途があるものでございます。

まず、成分であるモキシデクチンの御説明をさせていただきますので、資料 2 の 3 ページをお願いいたします。

審議の経緯でございますが、本年 8 月に厚生労働大臣より暫定基準の設定に係る食品健康影響の評価要請がございました。それに伴いまして、本日御審議いただきます。

5 ページをお願いいたします。この動物用医薬品の概要でございます。

用途としましては、寄生虫駆除剤ということでございます。

有効成分の一般名はモキシデクチン。

化学名につきましては、当初、薬事資料あるいは JECFA の資料に基づきまして記載しておりましたが、Merck Index のほうがわかりやすいということで、修正をさせていただいております。

分子式、分子量、構造式につきましては記載されているとおりでございます。

使用目的等でございますが、この 29 行目にありますように、牛、羊及び鹿において、内部及び外部寄生虫の駆除のために使用されているものでございます。

次のページをお願いいたします。

このモキシデクチンでございますが、アバメクチン、イベルメクチン、それからミルベマイシンといったような薬剤と構造的に類似しておりまして、ネマデクチンを化学的に修飾することで生産される半合成のマイクロサイクリックラクトンでございます。

海外でも、牛、羊、泌乳牛、それから馬に使用されております。

日本におきましても、搾乳を除く牛の内部寄生虫、外部寄生虫の駆除剤として承認されておりますが、ヒト用医薬品としての承認はございません。

14 行目より、安全性に係る知見の概要でございます。

本評価書案でございますが、JECFA レポート、EMA レポート、豪州政府資料、薬事申請時資料、それから、「等」としておりますが、FDA の資料、これらをもとに評価書評価ということで知見をまとめてございます。

まず、ラットの薬物動態試験でございます。

(1) 薬物動態試験 (ラット) の①として、単回経口投与をした結果でございますが、25 行目にありますとおり、雌雄で 90 %以上が糞中に排泄されたとございます。

29 行目から、同様に、単回あるいは 7 日間の経口投与をした試験がございます。単回投与ですと、同様に投与量の 60 %近くから 90 %を超える放射活性が糞中に排泄されておりまして、尿中には 2 %未満ということで、主要な排泄経路は糞中と考えられております。分布ですが、モキシデクチンは脂肪に多く分布、残留しているということですが、7 日間の反復投与をしても蓄積性はみられなかったということでございます。

こちらの修文につきましては、頭金先生よりいただいております。

7 ページをお願いいたします。

4 行目にございますが、この残留した代謝物を調べてございます。こちらにつきまして、未変化体のモキシデクチンが主要な成分ということで、ほかに 6 種類の代謝物が確認されております。

11 行目からは (2) 薬物動態試験 (牛) でございます。

①皮下及び静脈内投与の試験でございますが、皮下投与時の $T_{1/2}$ につきまして、未変化体のモキシデクチンに基づきますと 56 時間、標識放射活性に基づくと 76 時間という結果がございます。静脈内投与では、その差はないという結果です。

19 行目からも皮下投与の試験が行われております。こちらは単回投与ですが、総放射活性濃度、それから放射活性に対するモキシデクチンの割合は、表 2 にお示ししたとおりでございます。

30 行目にございますが、放射活性の抽出率をみておりまして、全組織、糞中で 90 %を超え

るということで、結合型残留物はないということが示されたとあります。また、代謝物について同様に調べられてございますが、残留物中では未変化体のモキシデクチンが主要な成分で、そのほかに 2 種の代謝物として、C-29/C-30 のヒドロキシメチル代謝物、それから、C-14 ヒドロキシメチル代謝物が総放射活性の 5 %を超えて検出されたとなっております。

こちらの修文につきましても頭金先生よりいただいております。

8 ページをお願いいたします。

8 行目から、こちらも同様に皮下投与の試験が行われています。結果としましては、先ほど説明させていただきましたものとほぼ同じ代謝物がみられてございます。

22 行目からは乳汁中の排泄をみてございますが、次の 9 ページになりますが、投与 22 日後で 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満という量であったという結果でございます。

5 行目からはポアオン投与という形態での試験の結果でございます。こちらのポアオン投与ですが、尿中の放射活性濃度は表 3 にお示ししたとおりで、先ほどの皮下投与での結果と見比べますと、糞中に比べてかなり低い量となっております。

16 行目からも単回のポアオン投与による分布をみてございます。

24 行目にありますように、脂肪中の残留物はモキシデクチンが主要な成分ということで、それ以外にも代謝物がみられてございますが、ほとんどが C-29/C-30 ヒドロキシメチル代謝物、あるいは C-14 ヒドロキシメチル代謝物が多かったという結果でございます。

次に、10 ページをお願いいたします。

10 ページの 10 行目から、こちらも同じくポアオン投与でございますが、乳汁中の排泄及び代謝をみてございます。

15 行目にありますように、乳汁中の放射活性の最高濃度は、投与 5~7 日後にみられてございます。最高濃度を示した乳汁を HPLC によって調べますと、抽出率は 88~99 %の範囲で、未変化体のモキシデクチンにつきましては平均 77 %を占めたということ、それから、代謝物については先ほどと同じ 2 種類がみられてございます。

23 行目からは (3) 薬物動態試験 (羊) でございます。

こちらは、経口、静脈内及び皮下投与試験を行って、吸収率をみてございますが、28 行目にありますように、経口投与の吸収率は約 23 %、皮下投与では 76 %という結果でございます。

次に、11 ページをお願いいたします。

11 ページの 1 行目から経口投与の試験がございます。こちら、「 ^2H 」、重水素という形で原文に基づいて記載させていただいております。天間先生からは、トリチウムではないでしょうかということで修文いただいたのですが、頭金先生ほうから、原文が確認できないので、「放射標識」という形での記載はいかがでしょうかということで、修文をさせていただいております。

6 行目からは (4) 薬物動態試験 (馬) でございます。①静脈内投与試験でございますが、

モキシデクチンのクリアランス、それから Vd のパラメータから $T_{1/2}$ が求められてございます。こちら、当初「血清クリアランス」と原文どおり記載していたのですが、頭金先生から、この場合は「全身クリアランス」になると思いますという修文をいただきました。

15 行目から、馬における経口投与試験の結果でございます。

吸収率につきましては、19 行目にありますように、40.05 % ということで、 $T_{1/2}$ につきましては静脈内投与時と同程度ということでございます。

排泄につきましては、77.3 % が排泄されておりますが、そのうち 77 % が糞中、0.3 % が尿中ということで、先ほどの牛等と同じように、糞への排泄が主流となっております。

代謝物につきましても、28 行目等に記載はございますが、モキシデクチンの割合というものは、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪中でそれぞれ、48 % から 87 % の間での割合を占めていたということでございます。代謝物については 5 種類が同定されたという結果でございます。

34 行目からは (5) 血中薬物動態パラメータということで、ラット、羊、それから牛の比較をしております。詳細の値につきましては、表 5 にお示ししたとおりでございます。ラットと羊では経口投与、羊と牛では皮下投与の結果でございます。吸収率におきましては、ラットの経口、羊の経口で 20 % 前後、皮下投与ですと、羊では 76 % 程度、牛では 103 % という結果でございます。

9 行目から (6) 代謝試験でございます。こちらにつきましても、ラット、牛及び羊の比較について記載されてございます。詳細は表 6 にございますが、未変化体のモキシデクチンが、そのほかの代謝物に比べて、割合がとても高いということが示されております。モキシデクチンは、ラット、牛及び羊でいずれも特に脂肪で高い値を示しております。羊については、筋肉でも一部高いという値が出てございます。次のページになりますが、23-ケト代謝物、それから C-4 ヒドロキシメチル代謝物につきましては、ラットのみで検出されておまして、ほかの反すう動物につきましては検出限界未満という結果でございます。

5 行目から (7) 肝臓のマイクロソームアッセイでございます。ラット、牛、山羊、羊及び鹿の肝臓を用いて行っております。結果は表 7 にありますとおり、13 というピーク番号がモキシデクチンを指しますが、ラットで 90.37 %、羊でも 65.06 % ということで、ほかのものに比べて非常に高いということがお分かりになるかと思えます。

14 ページの 7 行目からは 2. 残留試験になります。

(1) 残留試験 (牛) の①、皮下投与による試験でございますが、結果は表 8 に記載されているとおりでございます。投与 49 日後で、脂肪で高く検出されてございます。

また、18 行目からも同様に単回皮下投与の残留試験が行われております。これは標識されていないモキシデクチンを投与して行っておりますが、投与 49 日後で背部脂肪、それから投与部位で高く検出されております。

15 ページの 2 行目からも同様に単回皮下投与、それから、反復皮下投与における残留試験が行われております。結果は表 10 にあります。筋肉でも検出されているものもありますが、

ほぼ脂肪で検出されていて、3 週投与後の最終投与 35 日後でも検出されたという結果でございます。

15 行目からは②、ポアオン投与による試験の結果でございます。こちら、牛に単回でポアオン投与してございますが、投与 28 日後で、脂肪で検出をされております。そのほかの肝臓、筋肉等では 10 ppb 未満という結果でございます。

こちらの修文につきまして、天間先生からいただいております。

16 ページになりますが、こちらにも単回ポアオン投与の結果が記載されてございます。この試験では、投与 28 日後まで脂肪で検出されておりました、投与 35 日では 10 ppb 未満という結果でございます。

12 行目からも同様に単回ポアオン投与されておりました、結果が表 13 でございますが、こちら、投与 21 日後の脂肪で検出されてございます。

26 行目からは、豪州と米国の残留試験の結果となります。17 ページの表 14 に結果を記載しておりますが、米国で行われた試験では投与 42 日後でも検出されていると、豪州では投与 35 日後で定量限界の 10 µg/kg 未満になったという結果でございます。

また、8 行目からはポアオン投与の反復試験が行われておりますが、最終投与 35 日後の脂肪で検出がされております。

20 行目からは（2）残留試験（牛・乳汁）でございます。

こちら、①の皮下投与試験でございますが、泌乳牛を用いた試験では投与 23 日後以降にモキシデクチンは検出されなくなったという結果でございます。

また、28 行目からの乾乳牛を用いた試験でございますが、分娩の異なる時点でモキシデクチンを投与して、分娩後 2~4 日の乳汁中の濃度を測ったものでございますが、分娩前 14 日以内に投与したものと 32 µg/kg、分娩前 70 日に投与したものでも 10 µg/kg のモキシデクチンが検出されたというものでございます。こちらは 99 % の上限信頼限界の値ということです。

12 行目からは②、ポアオン投与の試験でございます。乳汁中の最高濃度は、投与 2 日~5 日後にみられたという結果です。

また、22 行目から、乳牛の妊娠後期にポアオン投与した試験でございます。こちら、分娩した子牛、それから乳汁中の残留濃度を調べております。29 行目からは子牛の結果でございますが、子牛の脂肪、それから肝臓に高く残留していたということです。34 行目からは乳汁中の濃度が記載されておりますが、投与 3 日~6 日後の期間にわたって最高濃度がみられたということでございます。

19 ページでございます。こちらにも乳汁中の残留をみた試験でございます。こちら、9 行目にありますとおり、乳汁中の濃度は投与後 13 回目の搾乳の時点で定量限界未満と、乳脂肪については投与後 20~21 回目の時点で定量限界未満になったという結果でございます。

15 行目からの試験につきましても乳汁中残留をみておりますが、投与後 21 回目の搾乳の時

点で 1 例を除いて定量できなくなったということでございます。

次の 24 行目からの試験につきましても、投与後 2～20 回までの搾乳時点では相当量が定量されたという結果でございます。

34 行目から、(3) 残留試験 (羊) でございます。①の皮下投与試験でございますが、こちらは、総残留濃度をみておまして、結果は表 17 にお示ししたとおりでございます。こちらの試験でも、脂肪で高い残留がみられております。投与 28 日後では濃度が一回下がっておりますが、投与 36 日後でまた高くなったという結果になってございます。

20 ページの 5 行目から、子羊に皮下投与をした結果でございます。結果が表 18 に記載されておりますが、脂肪、それから投与部位で残留がみられております。

こちらの修文につきましては天間先生からいただいております。

また、20 行目からは経口 (ドレンチ) 投与という投与方法での残留試験でございます。結果は表 19 にお示ししておりますが、脂肪で最も高く、筋肉で最も少ないという結果で、こちらも投与 28 日後で脂肪中の濃度が一回下がり、36 日後でまた高くなることが認められております。

21 ページの 7 行目からも、同じく経口 (ドレンチ) 投与の結果でございます。2 試験行われております。豪州では投与 35 日後で N/A (not applicable) という事、それから、同じように投与 35 日後で米国の試験でも 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満という値になってございます。

17 行目から離乳羊での結果を記載させておりますが、こちらにつきましても、結果は表 21 にありますとおり、脂肪で残留がみられております。

22 ページの 5 行目から、泌乳羊における乳汁中の残留濃度を記載させていただいておりますが、こちらにつきまして、投与量ですとか搾乳時期が不明であること、あるいは項目とデータ数が一致しないということがありまして、信頼性に欠けることから削除することを提案しますと頭金先生からコメントをいただきましたので、このように二重線で消させていただいております。

19 行目からは (4) 残留試験 (鹿) でございます。残留濃度は脂肪を除くほかの組織では定量限界未満だったということで、脂肪中濃度につきましては表 22 にお示ししたとおりでございます。

また、29 行目から (5) 残留試験 (馬) が行われております。こちらは、単回の経口投与の試験でございますが、脂肪中においてのみ測定ができたということで、ほかの組織では定量限界未満、投与 49 日後の脂肪中濃度では 131 $\mu\text{g}/\text{kg}$ という量が検出されたという内容でございます。

残留までは以上です。

○山手座長 ただ今、事務局から、動物用医薬品「モキシデクチン」の残留までの試験内容について報告いただきました。この剤は、内部及び外部寄生虫の駆除に用いられるということと、アバメクチン、イベルメクチン及びミルベマイシンと構造的によく似ているということ

です。

残留までの試験に関しまして、頭金先生から修文等をいただいておりますが、まず、山崎先生、何か御意見があれば、よろしく願いいたします。

○山崎専門委員 事務局からの御説明のとおりで、特に問題はないかと思えます。

○山手座長 頭金先生からの修文では、22 ページの羊の乳汁中の残留を調べた試験で、データの一部は信頼性が欠けるということで大きく削除されていますが、何かコメント等があれば、御紹介していただければと思えます。

○福永評価専門官 先ほど御説明したとおりでございます。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか、専門委員の先生方から、この残留試験までにつきまして、何か御意見、コメント等がありましたら、よろしく願いいたします。

一点、私から確認なのですが、6 ページのところで、脂肪組織への残留はあるが、蓄積性はないということで、ほかの残留試験もそういう理解でよいということなのでしょうか。

このことについて、山崎先生、何かございますか。動物が違うので、一概には評価できないと思えます。

○山崎専門委員 今のお話は、どこの。

○山手座長 6 ページの一番下、37、38 行目のところです。脂肪組織への残留性はあるが、蓄積性はみられなかったということで、残留試験ではすべて脂肪組織へたくさん分布しているのです。連回投与しないと評価はできないと思えますが、割と速やかに排泄されるのでしょうか。

○山崎専門委員 蓄積性ということでの御指摘かと思うのですが、数字が調べた範囲で低下しているということから、こういう文章になっているのではないかと考えますが。

○山手座長 わかりました。

そのほか、御意見等あれば、よろしく願いいたします。

○松尾専門委員 よろしいですか。

○山手座長 よろしく願いいたします。

○松尾専門委員 18 ページ、②の 2 段目ですが、個体で最高濃度は投与 2～5 日後にみられたということなのですが、試料中の最高濃度が投与 2～5 日後にみられた、その濃度はこれであったということなのですが、ピークはどこにあるか、少しわからないのですが。それと、その 3 行下のところ、投与 2 日後に最高値を示したということなのですが、下のほうの文章をみていきますと、投与 2 日ごろから検出できるというか、いつから検出できて、いつがピークになるかというのは、少しわかれば教えていただきたいなと思ったのですが。

○山手座長 ありがとうございます。すみません、松尾先生、18 ページの②のポアオン投与試験の件でしょうか。

○松尾専門委員 はい。

○山手座長 事務局、このあたりの資料は、あるいは何かわかるでしょうか。

17 から 19 行目あたりに書いてあることですか。

○松尾専門委員 そうです、17 行目から。それと、その段落の一番下のところの乳汁中の最高濃度。投与群が違っているので、データが違ってくとは思いますが。

○福永評価専門官 こちらは FDA の資料をもとにしているのですが、参考資料の 237 ページになります。分厚い資料です。このデータは概要ですので、個々の個体のピークを確認できるようなデータは得られていない状況です。

○山手座長 ということで、こういう書きぶりになっていると思うのですが、いかがでしょうか。

○松尾専門委員 読ませてもらいまして、少し具体的にどんなイメージかわかなかったものですから質問させてもらったので。例えば、その 8 例のプールした乳汁中の濃度は投与 2 日後に最高値、これを示したということになっていますよね。ということは、ここでピークがあったということになりますよね。

○山手座長 19 行のところですね。

○松尾専門委員 上の文章との関係で、どっちが本当なのかというイメージになっているのですが、よろしいのでしょうか。

○福永評価専門官 こちらには、個体毎と投与日毎にプールしたものの 2 種類ございまして、おそらく 8 例をプールしたもののほうが投与 2 日後に最高値を示したということであれば、おそらく個体でも投与 2 日後に最高値を示したものが多かったのではないかと、あくまで予測でございますが。

○松尾専門委員 その辺、はっきりわからないことは書けない。資料には書いていないので書けないという意味ですか。

○福永評価専門官 はい、書いていないので、書けないということです。

○松尾専門委員 はい、わかりました。

○山手座長 御議論は、個体毎にプールした試料、あるいは 8 例をプールした試料、多分この違いがこのような書きぶりになったと思うのですが、これ以上書くことがないということで、よろしいでしょうか。

○松尾専門委員 はい。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほかございますか。

ないようでしたら、引き続き資料の説明のほうをよろしく願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、23 ページをお願いいたします。3. 遺伝毒性試験でございます。

結果を表 23、表 24 にお示しておりますが、*in vitro* 試験として復帰突然変異試験、前進突然変異試験、染色体異常試験が行われており、すべて陰性という結果になってございます。表

24 の *in vivo* 試験につきましては、染色体異常試験が 2 種類、不定期 DNA 合成試験、小核試験が行われております。こちら、いずれも陰性という結果でございます。

それを受けまして、11 行目に結果をまとめてございますが、「*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性の試験の結果はいずれも陰性であることから、モキシデクチンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。」としてございます。

24 ページの 3 行目からは 4. 急性毒性試験の結果でございます。

LD₅₀ 等につきましては結果を表 25 にお示ししております。

7 行目に、マウスの経口投与における急性毒性の症状としては、活動の低下がみられたという事です。

12 行目では、ラットの経口投与における急性毒性の症状がございまして、活動の低下、衰弱、振戦、血涙、呼吸数減少、接触及び音への過敏反応等がみられてございます。

24 行目からは、5. 亜急性毒性試験でございます。

まず、(1) 28 日間亜急性毒性試験 (マウス) です。CD-1 マウスを用いてございます。

結果でございますが、25 ページになります。一般状態のところ、75 ppm 以上投与群で振戦、接触への過敏反応等がみられてございます。血液所見等に、投与に起因する影響はみられなかったということで、こちらの修文につきましては天間先生にいただいております。

振戦、接触への過敏反応等をもとにしまして、NOAEL を 34 ppm (6.9 mg/kg 体重/日に相当) と考えられたとしております。

13 行目からは (2) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) でございます。こちら、混餌投与で行われてございまして、SD 系のラットを用いております。

結果でございますが、19 行目に一般状態の記載がございまして、200 ppm 以上投与群で運動失調、振戦等の毒性症状がみられてございます。また、100 ppm 投与群の雄におきまして、接触に対する過敏反応が試験の試験 2 日と 3 日後にみられてございます。摂餌量等につきましても、200 ppm 以上の投与群で有意に減少しております。血液学的検査及び血液生化学的検査の結果がございまして、こちらは、摂餌量の減少に伴うもの、あるいはいずれも正常範囲ということで、モキシデクチンの影響とは考えられなかったということです。病理組織学的検査では、400 ppm 以上の投与群、それから 200 ppm 投与群の死亡動物で肝臓、腎臓等のびまん性の萎縮というものがみられたとありますが、こちらにつきましては、摂食障害を持つ動物でみられる典型的な変化ということで結論されてございます。

これらの所見から、35 行目にまとめてございまして、100 ppm 投与群でみられました接触に対する過敏反応ということで、NOAEL は設定できないということで、LOAEL を 100 ppm (12 mg/kg 体重/日に相当) ということで記載させていただいております。

次の 26 ページにございます (3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) でございます。SD ラットを用いたものでございます。

こちらは、最高用量で死亡がみられてございます。一般状態ですが、最高用量で接触に対す

る過敏反応、あるいは振戦等がみられてございます。100 ppm 投与群でも接触に対する過敏反応がみられておりますが、こちらは投与 14 日後には消失したということでございます。それより低い用量では明らかな毒性兆候というものはみられておりません。また、13 行目でございますが、体重の減少が 150 ppm 投与群、それから、100 ppm 投与群の雌でみられてございます。臓器重量の変化ですが、150 ppm 投与群の雌で腎臓、副腎等の絶対及び相対量の増加、肝臓、心臓の相対重量の増加がみられております。100 ppm 投与群でも、雌で副腎、それから雄で精巣の絶対及び相対重量の増加がみられておりますが、これらは体重減少に起因したものであるという判断が記載されてございます。

これらの所見に基づきまして、24 行目にございますとおり、100 ppm 以上投与群にみられました接触に対する過敏反応、それから雌にみられた体重減少ということをもとに、NOAEL を 50 ppm (3.9 mg/kg 体重/日) と考えられたとしております。

27 行目からは、(4) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ) でございます。

31 行目にありますとおり、この試験の最高用量で食欲不振、それから運動失調、衰弱等がみられたということで、投与開始 5 日後に投与量を変更したとございます。一般状態でございますが、80 及び 160 ppm の投与群で振戦、無気力、散瞳、運動失調等がみられてございます。ただ、投与量を 160 ppm から 50 ppm に減らすと、この投与群ではこれらの症状は回復したということでございます。20 ppm 投与群では毒性兆候はみられなかったということでございます。次のページでございますが、臓器重量の変化として、80 ppm と 160/50 ppm を投与した群で、精巣の絶対及び相対重量の減少がみられてございます。病理組織学的検査でも精子形成能の低下が示され、それから、80 ppm で甲状腺のコロイドの軽度減少がみられてございます。

この試験につきましては、80 ppm、それから 160/50 ppm を投与した群に振戦等症状がみられたこと、精巣の絶対重量の減少、それから精子形成能低下がみられたことに基づきまして、NOAEL を 20 ppm (0.5 mg/kg 体重/日に相当) と考えられたとしております。

こちらの試験について、11 行目に「NOAEL の設定について」ということで、確認事項を記載させていただいております。こちらの試験については、豪州では、全投与群に精巣に重量の変化がみられたということが記載されておまして、それをもとに NOAEL を設定できなかったとしてございます。

これにつきましては、14 行目から専門委員のコメントとして記載させていただいております。15 行目が山手先生から、17 行目が小川先生からいただいたコメントでございます。後ほど御確認をお願いいたします。

20 行目からは、イヌを用いた (5) 90 日間亜急性毒性試験でございます。

25 行目に一般状態の記載がございまして、60 ppm 投与群で流涙、振戦等がみられております。体重・摂餌量につきましても、30 ppm 以上で用量依存的な減少がみられてございます。臓器重量につきましては、60 ppm 投与群の雌で心臓の絶対重量、雄で下垂体の絶対及び脳重

量比の軽度の減少がみられてございますが、病理組織学的検査において変化はないということです。

この試験につきましては、30 ppm 以上投与群に体重・摂餌量の減少がみられたということで、NOAEL を 10 ppm (0.3 mg/kg 体重/日に相当) としてございます。

この試験でございますが、JECFA、それから EMEA の ADI の根拠としております。

NOAEL のこの設定につきまして、37 行目にありますように、流涙の用量依存的な発生の増加、それから一過性の振戦というものを、FDA では毒性ととらえまして NOAEL は設定できないとしております。しかしながら、豪州では、体重の減少がイヌを用いました 1 年間慢性毒性試験ではみられていないということで、偶発的な変化という判断をしております。

この試験の NOAEL をどのようにとるかにつきまして、後ほど御確認をさせていただきたいと思っております。

28 ページの 2 行目から専門委員のコメントとして記載させていただいております。3 行目から山手先生、10 行目から小川先生からいただいたものでございます。後ほど御確認をお願いいたします。

15 行目から 6. 慢性毒性及び発がん性試験の結果でございます。こちら、イヌを用いました (1) 52 週間慢性毒性試験でございますが、毒性となるような所見というものがなく、NOAEL につきましては最高用量の 45 ppm (1.15 mg/kg 体重/日に相当) と考えられたとしてございます。

この 29 行目に確認事項として記載しておりますが、FDA では、統計学的に有意ではない体重減少を毒性とみなして、NOAEL を最高用量ではなく、20 ppm と設定してございます。こちらの試験につきましては、薬事資料にも記載されてございまして、10 ppm、それから 45 ppm の雌の 13~26 週で増体重量の有意な減少がみられたとありますので、おそらくそれをもとに、この体重の判断がされたのではないかと思います。

専門委員のコメントとしまして、33 行目からは山手先生から、36 行目からは小川先生からいただいております。後ほど御確認をお願いいたします。

29 ページをお願いいたします。

CD-1 マウスを用いた (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験になります。混餌投与で行われていまして、最高用量が当初 60 ppm でしたが、試験開始 9 週後、死亡が増加したということで、投与量を 50 ppm に減じて行っております。

こちら、その 60/50 ppm を投与した群で、円背位、それから活動の低下、それから振戦、呼吸困難等の一般状態の悪化がみられてございます。体重等では、60 ppm の雄で投与開始 0 から 8 週に摂餌量の減少というものがみられたということでございます。それ以外に、血液学的検査、病理学的検査等には異常はなかったということ、それから、腫瘍につきましても発生頻度の増加というものはみられなかったということで、20 行目にありますとおり、NOAEL につきましては、60/50 ppm 投与群における死亡、それから円背位等の症状をもとにしまし

て 30 ppm (5.1 mg/kg 体重/日に相当) と考えられたとしております。発がん性は認められなかったとしてございます。

24 行目からは、SD ラットを用いました (3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が行われております。この試験につきましても、最高用量の投与群において死亡が増加したということ を理由に、試験開始 8 週後に投与量を減じております。

一般状態が 30 行目からありますが、最高用量の 120 ppm 投与群で円背位、振戦、多動、それから外部刺激に対する過敏反応等の所見が得られてございます。ただ、これにつきましては、投与量を 120 ppm から 100 ppm に減じますと消失したということでございます。ほかの群では明らかな毒性兆候は認められなかったということです。体重につきましても、投与量を減じる前の 120 ppm 投与群の雌で体重の低下がみられていますが、投与量を減じると対照群と同様となったという結果でございます。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査については異常なく、眼科学的検査についても有害な所見はないということでございます。また、剖検及び病理組織学的検査でも変化はないということ、それから、腫瘍についても発生頻度の増加というものはなかったということです。

この試験の結果につきまして、30 ページの 1 行目にまとめてございます。投与量を減じる以前の 120 ppm を投与した群に円背位等の症状、体重の低下がみられたが、投与を減じた後 (100 ppm) でこれらの所見から回復したということを受けまして、NOAEL を 100 ppm (5.1 mg/kg 体重/日に相当) と設定してございます。発がん性につきましては認められなかったとしております。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。遺伝毒性試験から急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発がん性試験までを説明していただきました。

検討事項もありますので一つ一つ見ていきたいと思えます。

まず、遺伝毒性試験に関しまして、試験されている範囲内ではすべて陰性ということですが、これに関しまして、能美先生、何か御意見があれば、お願いいたします。

○能美専門委員 結論としては、遺伝毒性は陰性ということですのでよろしいと思えます。

事務局から確認いただきたいということで、23 ページにあります。この表 23 の中の、*in vitro* 試験の二つ目、前進突然変異試験、これは、参照 11 の FDA 資料では “inconclusive …” と、結論は出せないというようになっているのですが、こちらの送っていただきました分厚い資料、平成 24 年の第 143 回参考資料を見ても、文章で 1 行 “inconclusive …” と書いてあるだけで、それ以上のデータはありませんので、基本的に無視して、陰性ということですのでよろしいと思えます。

それから、*in vivo* 試験につきましても、この参照 11 の FDA の結果というのがやはり、ラットの骨髄の染色体異常試験、結論が “inconclusive …” というようになっているのですが、これも 1 行だけ書いてありますので、無視してよろしいと思えます。

ただ、評価書の文章のところ、表 24 の *in vitro* 試験の一段目一番右端の結果のところ、赤字で[11, 13 : FDA]と書いてあるのですが、参照 11 の FDA の資料に書いてある用量は「0 ~150 mg/kg 体重」とあり、3 段目に「15、30、60 mg/kg 体重」が記載されていますので、この[11 : FDA]というのを、段 2 つ下げていただいて、「陰性[4 : メーカー]」というところの前に置いていただければと思います。それだけです。

結論としては、陰性ということで、遺伝毒性はないというように考えてよろしいと思います。以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

in vitro、*in vivo*、それぞれ“inconclusive...”という記載があるが、それは無視していいでしょう。陰性ということで、今御回答いただいたかと思います。

石川さと子先生、何かコメントがあれば、よろしく願いいたします。

○石川さと子専門委員 構造から見ても、この結果は妥当なものだと思いますので、遺伝毒性がないということで結構です。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、事務局、今、能美先生から言われた修正箇所について、よろしく御対応をお願いいたします。

○福永評価専門官 はい、わかりました。ありがとうございます。

○山手座長 それでは、続きまして、急性毒性試験に入りたいと思います。これは毒性試験全般に言えることなのですが、この剤は、基本的には器質的な変化とか血液学的に与える影響はなく、ほとんどが臨床症状といいますか、症状を中心としたエンドポイントをとっているという試験だと思います。

まず、急性毒性試験に関しまして何か御意見があれば、どなたかいらっしゃいますか。

松尾先生、どうでしょうか。

○松尾専門委員 特に急性毒性試験に関しましてはございません。

ただ、一言だけ。少しおかしいかと僕、感じたのが 14 行目なのですが、死亡動物——ああそうか、すみません、間違いです。これは結構です。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、急性毒性の次に亜急性毒性試験ということで、まず、マウスの 28 日間亜急性毒性試験に関しまして、こちらは、最終的には過敏反応等による臨床症状、これが毒性ととらえて、NOAEL が 34 ppm と考えられると。それ以外の試験もそのような症状を中心にエンドポイントがとられています、これに関しまして、いかがでしょうか。

また、ラットの 28 日間亜急性毒性試験、これに関しましては、いかがでしょうか。

25 ページの 30 行目ですが、要するに、死亡動物のいろんな臓器に萎縮があったと。この 30 行目に「びまん性萎縮」とあるのですが、この「びまん性」は要らないと思うのです。多分、いろんな臓器にあったという意味だと思うのですが、あるいは各臓器、全体が萎縮してい

るというような意味だと思っておりますが、それは「びまん性」という言葉は使わなくてもよいと思っておりますので、削除をお願いします。

続きまして、ラットの 13 週間亜急性毒性試験、これに関しまして、いかがでしょうか。

小川先生、ここまでの亜急性毒性試験で、何か御意見ありますでしょうか。

○小川専門委員 いえ、特に。こちらの事務局案で結構だと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、イヌの 28 日間亜急性毒性試験ですが、これについては少し検討事項があります。

専門委員のコメントということで、この 20 ppm 投与群の精巣重量、比重量の減少をどうとるかということなのですが、基本的には小川先生も私も、評価書案でよいということで、毒性ととるのは困難であるという意見なのですが、小川先生、何か、これに関しまして御意見があれば。

○小川専門委員 記載させていただいたように、1 群 2 匹なので、多少減少傾向があったときに、何と言えるかということがあるかと思うのですが、組織的にも変化がないということで、投与に関連すると推定するのはやはり難しいのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

私も同じ意見ですので、20 ppm 投与群の精巣に関しては毒性とはとらえないということで進めたいと思います。

三森委員、お願いします。

○三森委員 これは、27 ページの 11 行目のところから、豪州では精巣の重量減少を毒性ととって NOAEL は設定できなかったことになっているわけです。このモキシデクチンは評価書評価ですが、JECFA、EMEA、FDA と、豪州の評価機関で意見が違っています。これについて、豪州はこのように言っている一方、当専門調査会としてはどうなのかということコメントを書いておかないと、ここに載っている評価書の文章がどこから来たのかがわからなくなってしまうと思うのです。その辺について、専門調査会で御検討いただけますか。

○山手座長 ありがとうございます

それぞれの評価機関で意見の食い違いがあるということで、精巣の絶対・相対重量、これを豪州では毒性ととらえて、NOAEL が設定できないという記述になっています。これに関しましては、小川先生、いかがでしょうか。

これ、事務局案は、基本的には。

○福永評価専門官 JECFA の記載をもとにしております。

○山手座長 JECFA の記載をもとにしているのですね。JECFA の記載をもとにした案をこの評価書には記載されたということなのですが、これを豪州の記載をもとに考えた場合、先ほど小川先生と私でコメントしたように、少し毒性とは、20 ppm 投与群の精巣の重量と比重量の減少は、とらえるのは難しいのではないかと思います。三森先生、何か、これに関しまして。毒性ととらえるかととらえないかということになると思うのですが。

○三森委員 お二人の御意見で皆さんが御了承されるのであれば、豪州政府はこういうような評価をしたが、本専門調査会としては、こういう理由で、それは毒性とみなさなかったとして、以上のことから本試験の NOAEL は 20 ppm というような形の理由書きを入れておけば、後で読んでも御理解をいただけるのではないかと思います。

○山手座長 わかりました。ありがとうございます。

それでは、事務局で、豪州では精巢の絶対・相対重量の減少によって NOAEL を設定できなかったという記載になっているが、本専門調査会では、先ほど言いました意見をもとに、これは毒性ととらえなかったという文章をつけ加えていただければと思うのですが、よろしいでしょうか。

○小川専門委員 すみません、少しよろしいでしょうか。ここの数字そのものというのは、どれぐらいの減少だったとか、そういった数字はわかりますでしょうか。評価書評価なのでないのかなとは思ったのですが。

○福永評価専門官 評価書評価ということで、豪州から提出された資料等に基づきましても、詳しい数値は得られていない状況です。

○山手座長 よろしいでしょうか。本当は具体的に個体表等の詳細に見られるものがあればいいのですが、評価書評価ということですので、先ほどの、この結論に至った経緯を少し事務局で検討していただいて、あとは専門委員にその文章を投げかけていただいて、つけ加えていただければと思います。よろしく願いいたします。

どうぞ。

○舞田専門委員 非常に素人的な考え方かもしれませんが、山手先生のコメントで、精巢重量、比重量の減少というのは栄養状態の悪化と関連するというコメントということ、これは、栄養状態が悪くなる、あるいは体重が減少すると、それにつれて減少するという、そういう意味でとらえてよろしいでしょうか。

○山手座長 いや、これは、精巢重量の場合は、このような栄養状態、体重減少と関連するということが多いという一般論を書いただけですので。この剤は、もしかすると精巢にダイレクトに影響を与えているということもあるのかもしれませんが、この高い用量のところ、精子形成能低下ということがありますので。

ただ、組織学的とか器質学的な異常がこの 20 ppm 投与群で出ていないので、さらに体重減少もないし、毒性としてとらえるほどではないのではないのでしょうかという私の考え方なのですが、よいでしょうか。

○福永評価専門官 すみません、豪州の資料が、この分厚い資料の 137 ページにあるのですが、そちらの病理所見、histopathological examination ということで、多少付記されております。この試験ですと、中用量以上、80 ppm 以上の投与になるかと思うのですが、その用量以上で spermatogenic activity というものが減少したという記載がございますので、こちらの病理所見も何がしかの判断の基準になるのではないかと思います。

○山手座長 まさにそれは 27 ページの 8 行目のところにも反映されています。したがって、こういう変化がなかったというのが、20 ppm 投与群でなかったということは、毒性ととらえるほどではないという小川先生と私の考え方だと思うのですが。

そのほか、イヌの 28 日間の亜急性毒性試験に関しまして、この精巣重量の件に関しまして御意見あれば、いいでしょうか。

先ほどの件、よろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 はい、わかりました。

○山手座長 続きまして、イヌの 90 日間の亜急性毒性試験ということです。これは、検討事項として、28 ページのところになるでしょうか。

一点は FDA で、流涙と、あと一過性の振戦、これが NOAEL の設定には用いられないという点と、もう一つは豪州で、0.9 mg/kg 体重/日以上投与群では、この体重減少は一過性であったということで、NOAEL の設定には、エンドポイントにはしないということなのですが、これに関しまして、まず、流涙と一過性の振戦、この点に関しまして、小川先生、何か御意見があれば。ここには書いていただいているのですが、追加コメントがあれば、よろしくお願いいたします。

○小川専門委員 少し繰り返してしまうと思うのですが、ほかの試験だと、流涙、振戦のほかにも運動失調などが、高い用量では出ているのですが、そういったことがあれば毒性ととらえられるとは思いますが、流涙と一過性の振戦だけですと、それだけで毒性ととるのは少し困難ではないかというように考えております。

○山手座長 ありがとうございます。

私は、28 ページの 3 行目のところに意見を述べたのですが、これもやはり個体毎の表がないということで、少し具体的なことがわかりづらいということと、同じというよりか、これに近い用量で、次の 52 週間のイヌの慢性毒性試験が行われていて、そこでは、この臨床症状がないという意味で、10 ppm 投与群の流涙、一過性の振戦、これは、FDA が記載しているように毒性ととらえるほどではないのではないかと、再現性がないということを一応コメントとして出しています。

この点に関しまして、ほかの先生方で、どなたか御意見があれば。

○松尾専門委員 よろしいですか。

○山手座長 お願いします。

○松尾専門委員 その 52 週間の慢性毒性試験ところで、振戦とかそういうのが一切書いていないわけですね、これ。報告書に書いていないし、原文は当たっていないのでわからないのですが、書いていないということでもよろしいわけですね。

すると、ただ FDA が一過性の変化ということをとっているということに対しては、僕は一過性は毒性ととっていいのではないかなという気はするのですよね。それは多分、同じ 5. 亜急性毒性試験の (2) とか (3) のところで一過性の変化を毒性として採用していますよね。

5. の(2)とか(3)のところでの NOAEL の設定のところ、過敏反応とかその辺のところとっていただと思うのですが。だから、一過性の変化だから毒性ととらないということはないだろうと思うのです。ただ、再現性がないからとれないというのはわかるのですが。そういう感じがしました。

○山手座長 ありがとうございます。

私は先ほど間違えて表現したのですが、FDA が、要するに流涙と一過性の振戦をとって、NOAEL が設定できないということになっています。私は先ほど逆の表現をしてしまったのですが。

これは、松尾先生から追加してもらいましたが、やはりイヌの 52 週間の慢性毒性試験で再現性がないと。ここを踏まえて、この専門調査会ではどう考えるかということになると思うのですが、このあたりは、ほかの専門委員の先生、いかがでしょうか。

ないようでしたら、本専門調査会としては、FDA がとられている 10 ppm 投与群の流涙、一過性の振戦、これは毒性ではなく、再現性がないということで毒性としてはとらえないということと考えていいと思いますが、いいでしょうか。

あと、豪州では 0.9 mg/kg 体重/日相当の 30 ppm 投与群で体重減少があったと。ただ、これは、豪州の場合は偶発的な変化と考えて、エンドポイントとはしていないということですが、これに関しまして、小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 こちらの 90 日間の亜急性毒性試験では、60 と 30 ppm 投与群で明らかな有意差を持った変化があるということなのですが、その次の 52 週間の慢性毒性試験においては、傾向まではみられるのですが、有意差はついていないというところで、そこを再現性がないとみるかどうかというのは非常に意見があるところだとは思いますが、やはり 4 匹でも有意差を持って出ていますので、これは意味のある変化と考えてもよいのではないかと思います。90 日間の亜急性毒性試験の 30 ppm 投与群までは毒性変化と考えざるを得ないというように思います。

○山手座長 これは、要するに豪州では、このイヌの 90 日間の亜急性毒性試験の 30 ppm 以上投与群の体重減少ですが、52 週間のイヌの慢性毒性試験をみると、再現性がないという判断だと思うのですが、これに関しまして御意見があれば。

これ、事務局、そういうことですよ。この確認事項のところを書いてある文章は、要するに 30 ppm 投与群の体重減少は影響であると。

○福永評価専門官 JECFA の記載に基づいているのですが、30 ppm 以上投与群で体重の減少というものはみられております。

ただ、豪州では 52 週間の慢性毒性でみられなかったということとを理由に毒性ととらないという判断がされたということで、お伺いした次第でございます。

○山手座長 豪州では、この 30 ppm 以上のところの体重減少は、あくまでもイヌの 52 週間の慢性毒性試験では再現性がとられていないので、毒性としてはとらえていないということに

なるわけですね。

これに関しまして、私は、この豪州の考えで問題ないだろうということです。

小川先生もそういう御意見ですね、これは。

○小川専門委員 山手先生の御意見は 60 ppm からが毒性用量ということで、評価書案の 10 ppm ではなく 30 ppm にしたほうがよいということでしょうか。

○山手座長 少し表現が不十分でした。豪州の考えは要するに、再現性がないということで毒性ととっていないと。ただし、基本的には、この評価書に書いてある 30 ppm 以上投与群の体重・摂餌量の減少の記述は評価書に、このまま残すべきだということです。

お願いいたします。

○三森委員 評価書評価で、個体表まで見るができないというところがありますので、こういう場合には、その専門の御領域の先生がエキスパートジャッジメントをしたという形で見かざるを得ないと思います。

したがって、本専門調査会としては、本文に書いてある JECFA の評価を支持するというような形で、FDA と豪州の評価については、同意できないという言い方はよくないかもしれませんが、このような理由で JECFA の見解を支持するというような形で書かれたらどうでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。

この現在の評価書案、事務局の評価書案は JECFA の記載をこのまま書かれているということで、今議論しました FDA と豪州の評価、これに関しては、検討したが、本専門調査会では JECFA を採用して判断するというので進めたいと思います。この点に関しまして、ほかの専門委員の先生方から何か御意見あるでしょうか。

すみません、少し私、混乱しまして、大変申しわけありませんでした。

続きましては、それでは、イヌの 52 週間の慢性毒性試験ということで進めたいと思います。

これに関しましては、28 ページの 29 行目にありますが、FDA では、統計学的に有意でない体重減少を毒性とみなして、20 ppm を NOAEL としているということです。

これに関しまして、私のコメントは 33 行目に記載させていただきましたが、個体表があれば、それを見てきちっと判断できますが、非常に例数が少ないことも含めて、少しの変化でも毒性と考える安全サイドに立つならば、ここに書きましたように、FDA の考え方を支持してもよいのではないかということを書いてあります。

これに対しまして、小川先生、コメントの御説明をよろしくお願いいたします。

○小川専門委員 すみません、FDA では、統計的な有意ではないが 45 ppm 投与群で若干減少傾向があるというところで、矛盾はないということになっているかと思いますが。

○山手座長 これは要するに、JECFA は、最高用量を NOAEL と判断したということですが、一方、FDA に関しては、45 ppm 投与群で体重が減少したので、それをエンドポイントとしてとりましたということのようです。

○小川専門委員 そうですね。それで、どこかで体重減少というのはこの剤で起こっているのだと思うのですが、どこで線を引くかというのを考えたときに、イヌの試験ですので、非常に例数が少なく難しいとは思いますが、やはり有意差のつくところで切らざるを得ないとすると、JECFA の判断と同じように、この 52 週間の慢性毒性試験においては 45 ppm の NOAEL であると言わざるを得ないというように考えました。

○山手座長 ありがとうございます。そうなりますと、私と小川先生の意見が違うということなのですが。

○三森委員 すみません。

○山手座長 三森委員、お願いします。

○三森委員 先ほど事務局の説明では、薬事資料では 2 例の体重が低いというようにおっしゃったのですが、その資料はどこにありますか。

○福永評価専門官 すみません、薬事資料は、事前に先生方にはお送りしておきまして、こちらには載っているのですが、御判断に必要かと思しますので、該当部分を配らせていただきます。

○三森委員 52 週間の慢性毒性試験について、もう一回説明していただけますか。

○福永評価専門官 52 週間の慢性毒性試験で、評価書案は JECFA の記載に基づいております。FDA は、統計学的に有意ではないという記載をしながら、体重減少を毒性とするという評価をして、20 ppm を NOAEL としています。

一方、今お配りしている薬事資料になりますが、5-3 にイヌの 52 週経口毒性試験とありまして、体重、増体重量、摂餌量に関する試験の内容がこの項目の真ん中辺に記載されております。こちらは、体重、増体重、それから摂餌量については、投与によるものと考えられる一定の変化は認められなかったが、この 10 と 45 ppm 投与群の雌の 13 週～26 週の増体重には有意な減少がみられたという結果でございます。ただ、用量相関性等がこの記載ぶりからは確認はできない状況です。

○山手座長 この資料によりますと、有意な体重減少は 10 と 45 ppm 投与群ではあったと記載がある。ただし、用量相関性については触れていないという、そういう記載になっているわけですね。

○福永評価専門官 用量相関性については触れていないのですが、20 ppm 投与群についてはみられていないという結果です。

○山手座長 これは、平均体重、増体重という理解でいいのでしょうか。それとも例数ごとの。何例かにあったという、そういう記載ではないですね。

○福永評価専門官 おそらく平均だと思います。

○山手座長 平均ですね。

三森先生、この資料に基づいて、御意見をお願いしたいのですが。

○三森委員 やはり 45 ppm 投与群では有意な減少があるということですので、これは毒性と

とらざるを得なくなりますね。したがって、JECFA の文章とは少し違ってくると思います。ただし、その下の 20 ppm 投与群では有意な減少はなくて、10 ppm 投与群で有意な減少ということです。したがって、用量相関性がないですので、45 ppm に毒性があったととらざるを得ないのではないのでしょうか。御検討ください。

○山手座長 ありがとうございます。

本来ならば、この 10、45 ppm 投与群の有意な低下がどの程度のレベルなのかというのがわかれば申し分ないのですが。三森委員から御意見いただきましたが、小川先生、どうでしょうか。

○小川専門委員 すみません、勘違いしておりまして、傾向であって有意ではないというように思っていたのですが、有意差を持って、差もあると。少ない例数にもかかわらず有意があるというのは、45 ppm 投与群は意味があるのとらざるを得ないというように考えます。

それで、10 ppm 投与群のところはとらないというと、20 ppm 投与群を含め、一個一個のデータを本当は確認したいところではあるのですが、この時点で確実に毒性ととられるというと、有意差のある 45 ppm 投与群から毒性ととるのは妥当であるというように訂正したいと思います。

○山手座長 そういう意味では、この 45 ppm 投与群の雌の体重減少は毒性ととると。

その一方で、FDA はたしか雄の 45 ppm 投与群でも体重が減少していたという記載になっていましたよね。私のコメントが 35 行目のところに書いてあるのですが、私の確認では、この FDA は、有意差はないが、45 ppm 投与群の雌雄ともに体重が低下とみなしているというような記載になっているのですが、その一方で、薬事資料では雌のみということなのですが、本専門調査会としては、確実に読めるデータとして、雌の 45 ppm 投与群に限って毒性ととることにならざるを得ないと思うのですが、いかがでしょうか。あるいは、FDA の記載を採用するというので、45 ppm 投与群の雌雄とも体重減少ととるかという議論になるかと思うのですが、詳細な資料がないので、これ以上議論のしようがないのですが、ここは少し私の判断になるのですが、FDA の記載を採用するというので、45 ppm 投与群の雌雄ともということで考えたいと思うのですが、いかがでしょうか。

お願いいたします。

○小川専門委員 すみません、少し混乱しているのですが、この資料の 218 ページのところの一番下のところ、下から 7 行目のところが「One-Year Dietary Toxicity in Dog」ということで、こちらでよろしいですね。

○山手座長 ここでいいですね。

○小川専門委員 こちらが FDA の評価だと認識しているのですが、C のところに「Findings」として、こちらでは体重について、「Not statistically significant」という書き方がしてあって、どちらが正しいのかが少しよくわからないのですが。薬事資料では有意と書いてあって、こちらのほうは有意ではないという書き方なので、非常に判断に迷うところなの

です。これはどちらも確認のしようがないということになるのですか。

○福永評価専門官 そうですね。薬事資料は概要が出てきていますので、問い合わせれば、より詳細なデータが得られる可能性はあるのですが、ただ、FDAに出された資料と同じものをもとにしているということは確認しております。

○山手座長 お願いいたします。

○前田調整官 データとして少ないのですが、このメーカーから出された資料によりますと、雌の増体重の有意な減少は13から26週ということですので、もしかすると、52週たったときには有意差はないのだが、その途中の一時期に雌の2群について増体重が減少していたのではないのでしょうか。ただ、52週たったときは有意差がなかったのでFDAの出したような結果になったのかなど、この二つの情報を総合すると思われるのですが、いかがでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。

あくまでも個別別の資料がないので、細かいことはなかなか、これ以上議論は難しいと思うのですが、本専門調査会ではいろいろ御意見出しましたが、基本的にはFDAの記載を採用したいと思います。45 ppm 投与群の雌雄の体重減少、これはあるだろうということで、毒性としたいと思うのですが。

お願いいたします。

○小川専門委員 確かに、少し若い時期のほうが、例えばセンシティブであるとする、90日間の亜急性毒性試験では体重減少があつて、52週間の慢性毒性試験ではなかったという豪州の意見もあったと思うのですが、若い時期のほうが体重減少が起りやすいということではむしろ一致しており、やはり45 ppm 投与群で、若い時期には特に体重減少が起りやすかったというような解釈もできると思います。

○山手座長 ということは、27ページの34行目にあります、90日間の亜急性毒性試験の52週間の慢性毒性試験の45 ppmと比べてより低い30 ppm 投与群で体重が減少しているということは、むしろこの評価書に書かれている記載はリーズナブルだろうということで、いいわけですね。

ということで、イヌの90日間の亜急性毒性試験と52週間の慢性毒性試験については、先ほどの意見を反映して評価書案を作成していただきたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

○福永評価専門官 わかりました。作成いたします。

○山手座長 お願いいたします。

続きまして、2年間の慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）です。この試験に関しましては、ほとんど臓器に器質的な変化がないということ、血液学的な変化がないということで、20行目にありますように、死亡、円背位、これをもとにNOAELを決めているということです。また、発がん性はなかったという結論ですが、これに関しまして、いかがでしょうか。

それで、ラットの2年間の慢性/発がん性併合試験も同じように、特段器質的な変化、血液学的な変化は出ていないのですが、やはり同様の症状をもってNOAELを評価しています。

また、発がん性は、マウス、ラットともにならないという結論なのですが、いかがでしょうか。

小川先生、これに関しましてコメント等ありましたら。

○小川専門委員 こちらの評価書案で結構かと思えます。2年間の慢性/発がん性併合試験でNOAELに言及する点については、より長い期間での評価で、血液生化学のデータも検討されている状況で、変化がなかったということですので、この評価書案でよろしいのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

慢性毒性試験から、この2年間の慢性毒性/発がん性併合試験ですが、やはりある程度体重が減少するというポイントで、本来ならば最高用量を設定しないといけないのではないかなと私自身は思っているのですが。結局のところ、そこら辺も含めて検討されていると思いますが、ほとんど臨床症状以外、なかなか決定的な所見がないというところ、これはほかの毒性試験についても言えるのですが、この剤の一つの特徴かなと思います。その一方で、このような臨床所見をエンドポイントとしてとらないといけないというところ、この辺が少し評価の上でなかなか難しい面もあるのかなという印象を持っています。

三森先生、この毒性試験、何か御意見いただければ。

○三森委員 私は、この評価書案で問題ないと思っております。

○山手座長 どうもありがとうございます。

それでは、ほかの専門委員の先生方から、ここまでの試験に関しまして御意見があれば、お願いしたいと思うのですが。

ないようでしたら、生殖発生毒性試験の説明、よろしくお願ひいたします。

○福永評価専門官 それでは、30ページ6行目から、7. 生殖発生毒性試験でございます。

当初、3世代生殖発生毒性試験を(1)としておりましたが、この1世代の生殖毒性試験は予備試験の位置づけということで、3世代よりも前のところに入れたほうがよいというコメントを寺本先生からいただきまして、修正をしております。

また、この生殖発生毒性試験の項目につきまして、全般的に寺本先生と渡邊先生から修文をいただいております。

7行目から、SDラットを用いました(1)1世代の生殖発生毒性試験でございます。

投与量につきましては記載のとおりでございます。ただ、最初の児のF_{1a}の妊娠・授乳期間では、0から98 mg/kg体重/日の用量で、その次の2番目の児のF_{1b}につきましては、混餌濃度を減じて実施されております。

毒性所見でございますが、14行目から、F_{1a}の児について記載してございます。9.8 mg/kg体重/日の投与量で親動物に体重増加抑制等の毒性症状がみられております。

また、16行目からのF_{1a}の生存児につきましては、授乳0~4日の間にすべて死亡したということでございます。それより用量が低い1.8 mg/kg体重/日、それから3.9 mg/kg体重/日の投与群では、親動物に影響はみられていないのですが、やはり児におきまして、授乳期間中に

死亡がみられてございます。

20 行目からは、2 番目の児の F_{1b} の所見でございます。投与量を減じた後では、母動物、親動物には影響はみられておりませんでした。この減じたときの 0.8 mg/kg 体重/日、この投与量ではやはり児の授乳 4～21 日で生存率の低下がみられております。また、それ以上の用量におきましても、やはり児動物の生存率が下がったという結果が記載されておまして、0.4 mg/kg 体重/日では児動物に対する影響は認められなかったということ、剖検でも影響はみられなかったという結果でございます。

NOAEL 等につきまして、生殖毒性に対する NOAEL ということで、0.4 mg/kg 体重/日と考えられたと記載してございます。

31 行目から、こちら SD ラットを用いました (2) 3 世代の生殖毒性試験でございます。

こちら、投与量につきましては記載のとおりでございます。投与期間は、「交配前投与期間は 70 日間とした」と修文をいただいております。

結果が 39 行目からでございますが、親動物につきましては、高い死亡率は認められなかったとございます。次の 31 ページになりますが、0.83 mg/kg 体重/日の投与群では、雄に体重の軽度の減少がみられてございます。児動物につきましても、生存率は 0.07 から 0.41 mg/kg 体重/日の投与群では対照群と同等ということでしたが、0.8 mg/kg 体重/日投与群、こちらにつきましては、生存率の有意な低下というものが、F_{1a} 児では生後 0～21 日、F_{2a} 児では生後 0～4 日にみられております。剖検につきましては特段影響がみられなかったということで、NOAEL 等につきましては、12 行目にありますとおり、親動物の一般毒性、生殖毒性に対する NOAEL ということで、0.41 mg/kg 体重/日となっております。

こちら、NOAEL のとり方につきまして、16 行目に確認事項として記載させていただいております。豪州では、この児動物の生存率の低下というのが背景データの範囲内で、用量依存性がないということで、毒性所見としていないのですが、こちらにつきましては、19 行目にありますとおり、寺本先生からコメントをいただきました。

23 行目から、(3) 発生毒性試験 (マウス) でございます。

こちら、CF-1 マウスを用いております。この試験につきましては、EMEA にのみ提出されておまして、JECFA には提出されていない、新たな試験でございます。妊娠マウスの妊娠 6 日～15 日に強制経口投与して実施しております。投与量は 0～8 mg/kg 体重/日で、そのほか別の 2 群を設けておまして、0 と 6 mg/kg 体重/日を投与しております。

28 行目から母動物に対する影響でございますが、6 mg/kg 体重/日以上投与群で有害影響がみられたということ。特に 8 mg/kg 体重/日の投与群では、神経学的兆候としまして活動の低下、運動失調、それから呼吸緩徐、こういったものがみられた後、死亡がみられてございます。また、摂餌量の低下を伴う体重の減少もみられたということで、この群につきましては毒性影響が強いので、それ以上の調査というものは実施しなかったということでございます。また、6 mg/kg 体重/日の投与群では、やはり 30 例中 4 例が死亡あるいは切迫と殺されておまして、

体重につきましても一過性に有意に低下をしております。また、摂餌量につきましても低下が認められてございます。

胎児につきましましては 35 行目からありますとおり、奇形の出現率の有意な増加が 3 mg/kg 体重/日以上投与群で報告されておりました、それぞれの割合というものは 90 %以上、それから、6 mg/kg 体重/日では 53.9 %という報告でございます。

こちらの奇形の種類としましては、胸骨柄癒合、それから口蓋裂、もう一つが、原文ですと「skull palate incompletely ossified」という記載がございまして、当初、事務局のほうで「頭蓋骨の骨化不全」というように訳しておりましたが、こちらにつきまして寺本先生から、どこの部分を指すのかわからないので確認してくださいというコメントをいただきました。EMEA への問い合わせが時間的に難しい状況でして、ただ、データにつきましましては企業担当者のほうに、この資料に該当するものがあるか確認しましたところ、この「口蓋骨の骨化不全」というのは解剖学的には口蓋部を指しますという回答と、この試験について、データの入手ができなくはないという回答はいただいているところでございます。後ほど、この確認の仕方について御検討いただきたいと思います。

なお、この奇形の発現率につきましましては、ここに記載されているとおりでございます。特に口蓋裂の誘発というものが、対照群あるいは 1.5 mg/kg 体重/日投与群では 0.7 あるいは 2.8 %というものに対して、3 mg/kg 体重/日以上投与群では 95.9、47.7 %という形で有意に増加してございます。

また、この骨化不全の扱いにつきましても、これは変異ではないですかということで、寺本先生からコメントをいただいております。変異ということで削除されるかについても御検討いただければと考えております。それぞれの割合につきましても、この記載されたとおりでございます。

9 行目から、この試験の NOAEL 等を記載しておりますが、母動物に対しては 3 mg/kg 体重/日、児動物、胎児につきましましては 0.5 mg/kg 体重/日となっております。

32 ページの 14 行目から、こちらは SD ラットを用いました (4) 発生毒性試験でございます。

18 行目に母動物について記載されておりますが、死亡例はみられず、10 mg/kg 体重/日投与群で尿による被毛の汚れ等の症状がみられております。また、10 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物の体重の有意な減少、あるいは摂餌量の減少がみられております。こちら、投与後の期間でも摂餌量・体重の有意な増加がみられておりますが、対照群と比較して低いままという結果でございます。

胎児につきましましては、10 mg/kg 体重/日以上投与群で口蓋裂、それから波状肋骨、骨化不全等の肋骨の異常というものを持つ胎児数の有意な増加がみられております。

28 行目に、この試験における NOAEL 等を記載しております。母動物及び胎児に対して 5 mg/kg 体重/日となっております。また、催奇形性は認められなかったとしてございます。

31 行目から、これはウサギを用いました（5）発生毒性試験になります。

こちらは、母動物の影響につきましては 35 行目に記載されております。1 mg/kg 体重/日投与群の 2 例、それから 10 mg/kg 体重/日投与群の 1 例というものに流産はみられたとございますが、この頻度というものは背景データの範囲内という結果でございます。また、5 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で、用量相関的な摂餌量の減少を伴う体重減少がみられております。ただ、妊娠リスクにつきましては対照群と同様という結果でございます。また、黄体数等の影響につきましてもみられなかったということでございます。

胎児の影響につきましては 33 ページの 2 行目になりますが、吸収胚数、それから胎児体重、性比というものは全群で同様だったということで、外表、内臓、骨格異常の発生頻度につきましても増加はなかったということでございます。

NOAEL 等につきましては、母動物に対しては 1 mg/kg 体重/日、胎児に対しては最高用量の 10 mg/kg 体重/日となっております。また、催奇形性は認められなかったとなっております。

10 行目からは、イヌを用いました（6）発生毒性試験の結果でございます。こちらが経口投与で行われておりますが、妊娠成績、それから、児動物に異常はないという結果でございます。

また、17 行目から（7）生殖毒性試験（イヌ）がございしますが、こちらにつきましても、精液の質、それから繁殖能力、繁殖成績も異常はなく、剖検、病理所見についても有害影響はないと、認められなかったという結果でございます。

24 行目から、こちらは牛を用いました（8）生殖毒性試験で、皮下投与で行われております。こちらにつきましても、雄と雌とで行われておりますが、異常がみられなかったという内容でございます。

また、34 行目からも牛を用いた（9）発生毒性の試験が 2 試験、記載されておりますが、有害影響は認められなかったというものでございます。

それから、34 ページの 3 行目からは羊を、9 行目からは馬を用いた発生毒性試験の結果でございますが、こちらにつきましても影響がなかったという内容になってございます。

14 行目からは 8. 忍容性試験ということで、牛と羊を用いた試験がございします。

まず、（1）ということで、牛を用いた 5 倍量までを投与した試験でございます。20 行目に一般状態について触れてございますが、初回投与後に流涎の軽度の増加がみられております。ただ、その後は注目すべき影響というのは、みられてございません。

また、34 行目からは（2）ということで、牛を用いた 25 倍量までを投与した結果がございします。こちらは反復ポアオン投与ということでございしますが、5 倍量の投与の 2 例に一時的な軽度の流涎というものがみられたということでございます。それ以外につきましては、特段大きな影響というものはみられなかったという内容でございます。

次の 35 ページの 15 行目からは（3）ということで、羊を用いた 5 倍量までを投与した試

験でございますが、こちらにつきましても、経口（ドレンチ）で投与しておりますが、有害作用というものはみられなかったということ。ただ、皮下投与では 2 mg/kg 体重よりも高用量だと流涎、多尿、振戦等の影響がみられたということです。

こちら、修文につきましては天間先生からいただいております。

また、22 行目から、9. その他の試験として、皮膚一次刺激性試験等が行われております。23 行目からはウサギを用いた皮膚刺激性の試験ですが、皮膚刺激性が軽度のみられたという結果でございます。

28 行目からは（2）眼一次刺激性試験でございます。ウサギを用いた試験の結果ですと、中等度に刺激がみられたという状況でございます。

また、34 行目に、牛にポアオン製剤を点眼した影響が記載されておりますが、眼の炎症はみられなかったという結果でございます。

また、36 ページになりますが、（3）皮膚感作性試験がモルモットを用いて行われております。こちらにつきましては、皮膚感作の証拠はみられなかったということでございます。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、30 ページ、生殖発生毒性試験に関しまして、ラット、マウス、ウサギということで試験が実施されておりますが、これに関しまして、まず、30 ページの 1 世代生殖毒性試験（ラット）、続いて、3 世代生殖毒性試験（ラット）、ここまできまして検討していきたいと思っております。

特に（1）のラットの 1 世代生殖毒性試験、これに関しまして、いかがでしょうか。寺本先生、渡邊先生から、よろしく申し上げます。

○寺本専門委員 修正していただいたことでよろしいかと思っております。

○山手座長 ありがとうございます。

渡邊先生は何か。

○渡邊専門委員 既に修文を送っておりますので、そのとおりで結構です。

○山手座長 わかりました。

それでは、3 世代の生殖毒性試験のところ、31 ページ 20 行目になるのでしょうか、ここでの兎動物の生存率の低下、これに関しまして御意見をいただいておりますが、何か追加、補足の御説明があれば、寺本先生、よろしく申し上げます。

○寺本専門委員 この 20 行目のところのコメントは私が書かせてもらったものですが、内容的には、有意な生存率の低下があったということと、あと、（1）の 1 世代の試験で、やっぱり 0.8 mg/kg 体重/日で同じことが起きているということもありますので、これは影響ととったほうがよろしいのではないかと、そういう趣旨です。

○山手座長 これに関しまして、豪州では、兎動物の生存率の低下、これを毒性とはとらえていないと、それに対する御意見だと思っておりますが、渡邊先生、いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 背景データの範囲内というようなこともあるのですが、統計的に有意な低下であると記載されておりますので、私はコメントを送っておりませんが、毒性ととっていいのではないかと考えております。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、修文を含めて、このあたりは事務局のほうで対応をよろしくお願いいたします。

続いて、マウスの発生毒性試験です。ここでは幾つか奇形が出ているようですが、修文いただいています。これに関しまして、一つは、事務局は「頭蓋骨」と記載されていたのが、「口蓋骨」という表現のほうが適切ではないかということのようですが、これに関しまして、寺本先生、御意見をお願いいたします。

○寺本専門委員 これは、先ほど事務局で、「口蓋骨」というようなことで確認していただいたということでしたが、これは渡邊先生からも「口蓋骨」でいいのではないかということでしたので、これについては「口蓋骨」のままでよろしいかと思うのですが、ただ、これの扱いが、この文章の初めが「奇形として」ということで始まっています。それから考えると、内容的に「skull palate incompletely ossified」ということで、骨化不全というのは基本的には奇形というようにはとらない。欠損であれば奇形という判断になると思うのですが、やがて発生が進んでいけば骨化が起きてくるだろうという意味合いになってしまいますので、この部分では、これは書かないほうがよいのではないかというように思います。口蓋骨ということであっても、骨化不全を奇形の一つとして並べていくというのは、少し賛成できないというように思います。

これは、後の 32 ページの 6 行目のところでもう一回これは出てきますが、こちらに出てくるのは頻度を言っているだけですので、ここに残しておいても構わないかと思いますが。

○山手座長 ありがとうございます。表現としては「口蓋骨」のほうが適切であるということと、もう一点は、これはあくまでも骨化不全であって、本来の意味の奇形では、本来の意味という表現はあれかもしれませんが、奇形ではないという御意見ですので。ということがありますと、これは 32 ページの 11 行目の「奇形出現率」という、そういう表現も変えたほうがよいという御意見になるのでしょうか。

○寺本専門委員 これは、結論のところはこれで構わないかと思います。

むしろ 31 ページの 38 行目のところの書きぶりを、「奇形として胸骨柄癒合と口蓋裂などがみられた。」というような表現にしておいたらいかがでしょうかということ。これは渡邊先生の御意見もいただきたいと思います。

○山手座長 渡邊先生、いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 ただ今の御意見で特に異論はありませんが、「頭蓋骨」というのは、この評価書をつくるときに多分、間違っただのではないかと思います。原文は「palate」となっておりますので、その部分は「口蓋骨」でよいと思います。

それで、ただ今の御説明ありましたように、それを奇形にとるかどうかというようなことに

関しましては、非常に具体的な内容は余りはっきりしておりませんので、そういうようなことも考えますと、奇形ととらないほうがよいのかなというようには思いますので、削除して結構だと思います。

○山手座長 わかりました。

それでは、ここに修文していただいた形の表現で進めるということで理解させていただきます。

これに関しましては、特にこの CF-1 マウスで特異的に出てくるということの奇形というか、骨化不全も含めて病態が出るということのようですが、これに関しましては、また後で少し議論があります。

○寺本専門委員 すみません。

○山手座長 はい、お願いいたします。

○寺本専門委員 マウスの試験で、32 ページで、1 行目のところで「口蓋裂の誘発は」という表現にしたのですが、すぐ後ろに「対照群及び」と、対照群も出てきますので、「口蓋裂の誘発」というと薬物によって出てきたという意味合いに変わりますので、この「誘発」を単純に「出現率は」というように変えさせていただきたいと思います。

それともう一点、同じようなことが 7 行目の右の端のほうに「対照群及び 1.5 mg/kg 体重/日投与群では有意差は報告されなかった。」という文章がついていますが、対照群の有意差というのも、これはおかしいことですから、この「対照群及び」というのは削除したほうがよろしいかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

それは事務局、対応よろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 はい、わかりました。

○山手座長 続きまして、32 ページのラット発生毒性試験。これに関しましては、続きましてウサギの発生毒性試験、これも含めて、この修文をしていただいています、何か追加コメント等ありましたら、寺本先生、渡邊先生から、よろしくお願いします。

○寺本専門委員 私は特に、これ以上のことはございません。

○山手座長 渡邊先生。

○渡邊専門委員 私も結構です。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、続きまして、発生毒性試験のイヌ、牛、羊、馬とありますが、33 から 34 行です。このあたりに関しまして御意見あるいはコメント等ありましたら、お願いしたいのですが、いいでしょうか。

○渡邊専門委員 よろしいですか。

○山手座長 渡邊先生、お願いいたします。

○渡邊専門委員 修文をお送りするときに、コメントを一つ忘れており確認をしていただきました

いのです。それは、多分間違いないと思うのですが、イヌの（６）と（７）のところで、経口投与の量が 9 µg/kg 体重/日または 9 µg/kg 体重/回となっておりますが、これは間違いないのでしょうか。原文もこれで間違いないのですが、時間がなくて原著に当たれませんでした。ここだけ投与量が非常に少な過ぎる気がします。しかし、9 mg/kg 体重/日だと少し多過ぎる気もするので、一度確認していただけないでしょうか。

○福永評価専門官 わかりました。確認いたします。

○山手座長 もし間に合うようでしたら、後からでも結構ですので、よろしく願いいたします。

それでは、ないようでしたら、進めさせていただきます。

忍容性試験ということで、牛、羊を用いております。5 倍量から 25 倍量投与していますが、これに関しまして、どなたか専門委員の先生方からコメント、討議事項があれば、よろしく願いいたします。

ないようでしたら、そのほかの試験ということで、皮膚の一次、眼一次、皮膚感作性、これに関しまして、いかがでしょうか。

ないようですので、続きまして説明、よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 すみません、生殖発生で、一点確認させてください。33 ページの 10 行目にイヌの（６）発生毒性試験がございます。イヌの（７）生殖毒性試験のほうは参考データというようにいただいているのですが、こちら 10 行目の発生毒性試験は、これは参考データではなくてよろしいということによいのでしょうか。

○山手座長 いかがでしょうか。

寺本委員、お願いいたします。

○寺本専門委員 私も参考データとつけていただこうかなと迷ったのですが、（７）の試験とは明らかに違う試験なのですね、妊娠イヌを使っての児の調査ということですから。そういう意味では、結果は細かく記載されていないので、どうかなとは思いますが、内容的には発生毒性試験のデータかなという、そういう気はします。

○山手座長 ということで、6 は参考データとしなくていいということによいのでしょうか。

渡邊先生、いかがでしょう。

○渡邊専門委員 これ、別々の原著論文ですので、今の評価書案の分け方でよいのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

ということですので、事務局、よろしいでしょうか。

○福永評価専門官 ありがとうございます。

○山手座長 それでは、36 ページのところですね。一般薬理試験から御説明、よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 36 ページ 10 行目から、10. 一般薬理試験ということで記載させていた

だいております。

まず 11 行目で、放射性リガンド結合試験というものが行われておりまして、このモキシデクチンの作用はイベルメクチンと同様の機序であったということが示されたとございます。また、別の試験におきまして、このラットの脳膜標本を使って行っておりますが、やはり結合を促進ということから、これらの試験の結果から、モキシデクチンがイベルメクチンと同様の機序で GABA-A の受容体に活性を有するということが示唆され、それから、寄生虫に対する作用機序に寄与するということが考えられたとございます。イベルメクチンにつきましては、複数の作用機序を持つということが知られているということで、モキシデクチンも同様に複数の機序を持つ可能性はあるのではないかと示唆されてございます。

20 行目からは、モキシデクチンの薬理学的作用のスクリーニング試験が行われておりまして、その結果を記載されております。中枢神経系への作用は持たないということでございます。また、運動活性、それから血圧、心拍数、呼吸数にも影響は及ぼさないということ、また、羊の赤血球の溶血というものもさせなかったという結果でございます。平滑筋の気管平滑筋につきましては、弱い収縮あるいは弛緩というものを誘発したということですが、これにつきましては、抗ヒスタミン作用あるいは抗コリン作用により誘導される作用ではないということです。それから、モルモットの摘出回腸では、消化管運動を亢進したということでございます。

こちらの修文につきましては、天間先生と山添先生からいただいております。

28 行目からは、P-糖タンパク質とアベルメクチン類の毒性影響について記載させていただいております。これまで、モキシデクチンに似たような製剤が、こちら動物用医薬品として審議されておりまして、そちらの評価書をもとに追記をしております。

まず、P-糖タンパク質についての説明でございます。

この P-糖タンパク質というものは、種々の組織に存在して、脂溶性物質を細胞内から細胞外へ排出するということが知られているということでございます。アバメクチンあるいはイベルメクチンといったアベルメクチン類による中枢神経毒性の高感受性というものは、この P-糖タンパク質の発現量あるいは機能性というものが関与しているということが明らかにされております。

また、35 行目でございますが、1990 年代におきまして、モキシデクチンと構造的に類似したイベルメクチンが、多薬剤抵抗性に関する P-糖タンパク質の基質になるということ、あるいは、遺伝的に P-糖タンパク質が欠損した個体がありまして、イベルメクチンに高感受性を示すということが確認されております。特に CF-1 マウスにつきましては、P-糖タンパク質、それからアバメクチンの毒性の発現の関係が検討されておりまして、試験によって CF-1 マウスを用いた発生毒性試験では、胎児の口蓋裂という形で出ているのですが、その胎児の口蓋裂がみられた原因というのは、CF-1 マウスの胎児の一部に P-糖タンパク質遺伝子が欠損した個体が存在したためということが考えられております。一方で、P-糖タンパク質の発現が認められた ICR マウスでは、アベルメクチン類の毒性発現というのは軽減されて、催奇形性は認め

られなかったとございます。

37 ページの 5 行目につきまして、ここは先生方にお送りした後に少し事務局のほうで追記させていただいた内容でございます。ヒトにおけます P-糖タンパク質の発現状況というものの記載は必要かと思ひまして、このように新たに追記させていただいております。

ヒトのほうですが、こちら、成人では、脳の毛細血管、肝臓、腎臓等に P-糖タンパク質の発現はされておまして、多くの薬剤を基質として、この多薬剤抵抗性の役割を担っているということがわかっております。また、造血系の幹細胞にも発現しておまして、幹細胞を毒物から守るということも考えられています。また、妊娠中におきましても、胎盤で P-糖タンパク質が発現しており、胎児を保護しているということ。それから妊娠中も、胎児でも脳や腎臓、肝臓、こういったところで P-糖タンパク質の mRNA が発現をして、その胎児の成長とともに発現量というものが増して、出生後は成人期を通して発現が認められるという内容でございます。

すみません、「細心」が間違っております。「最新」に修正させていただきます。

この知見では、胎生初期におきまして P-糖タンパク質が側脳室の神経上皮細胞、それから脳室帯/脳室下帯の神経幹/前駆細胞に発現したという報告もございます。

なお、現時点のところ、ヒトにおいて P-糖タンパク質の遺伝的欠損に起因する医薬品等の毒性は報告されていないという状況でございます。

こちらの新たに追記させていただきました部分につきましては、文献等を先生方にお送りさせていただいておりませんので、後日送らせていただき、御確認いただきたいと思います。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

まず、36 ページの一般薬理試験。これに関しまして、山添委員、天間先生から修文をいただいておりますが、何か追加あるいは討議すべきことがあれば、よろしく願いいたします。

よろしいでしょうか。少し一点確認なのですが、36 ページの 12 行目のところに「ラットの皮質膜」と書いてあるのですが、これはどこの皮質でしょうか。脳皮質ということで理解してよいのですよね。

○福永評価専門官 JECFA の原文を訳していますが、おそらくそうだと思います。

○山手座長 そうですよ。したがって、「脳」とつけていただいたほうがわかりやすいと思うのですが。よろしく願いします。

続きまして 36 ページ、いわゆる P-糖タンパク質と、もう既によく知られていますアベルメクチン、この毒性についての件ですが、これに関しまして、事務局が 37 ページ、赤字のところを追加で記載されています。ただ、これに関しましては、我々専門委員のほうには詳細な資料がまだ届いていないということで、その意味では、本専門調査会では、モキシデクチンに関する P-糖タンパク質との関連を、もう少し議論する必要があるのではないかと私自身は思っています。

こちらに関しまして、アバメクチンの評価では、この CF-1 マウスに出た口蓋裂の骨化不全、これを遺伝的な欠損ということで、評価に用いていないということが、記載されて評価されています。これに関しまして、寺本先生、何か御意見ありますか。

○寺本専門委員 これは、以前にこういう議論がされたと思いますが。

○山手座長 そうですね。本専門調査会ではどうするかということも含めて、本来ならば、このアバメクチンの資料をもって議論しないといけないということだと思います。

また、少し戻るのですが、生殖発生毒性試験は（４）のところでも SD ラットにもやはり口蓋裂が出ているのですが、これは、やはり胎生期には P-糖タンパク質の発現がないということと関連しているという理解できるのでしょうかという、少し私の問いかけになるのですが、いかがでしょうか。

といいますのは、胎生期では P-糖タンパク質の発現が低いということのようですが、これ、32 ページの（４）発生毒性試験の SD ラットを用いた口蓋裂の件なのですが、P-糖タンパク質との関連で、いかがでしょうか。寺本先生、渡邊先生、何か御意見があれば。

○寺本専門委員 特にもう考えはありませんが、これが種差ということなのかなという感じがしますが。

○山手座長 渡邊先生、何かございますか。

○渡邊専門委員 可能性として、P-糖タンパク質との関連性も考え得ると思います。しかし、現在ここにあるデータ、つまり妊娠 6～16 日投与のデータからのみで、何か言うのは難しいと思います。。

○山手座長 この点に関しましては、本専門調査会ではもう少し議論を詰める必要があるということで、37 ページのところ、先ほど事務局は赤字で記載を追加されていますが、これに関する資料、あるいはアバメクチンのヒトに対する記述とか、P-糖タンパク質の発現レベル、こういうものの資料というのは再度、この本専門調査会の専門委員に送付していただいて、検討すべきだと思うのですが、それは用意していただけるということでしょうか。

○福永評価専門官 はい、用意できます。

○山手座長 わかりました。これに関しては、もう少しその資料を見て議論していきたいと思えます。そういう意味で、議論を少し保留いたしますが。

続きまして、37 ページの食品健康影響評価のところを御説明、よろしくお願いたします。

○福永評価専門官 それでは、37 ページ 17 行目から、食品健康影響評価となっております。

まず、19 行目から JECFA の評価でございますが、JECFA では 1995 年に一度評価をしております。最も関連性がある影響としてはイヌを用いた 90 日間亜急性毒性でみられた作用ということで、NOEL を 0.3 mg/kg 体重/日と設定しております。この NOEL に安全係数 200 を適用しまして ADI を算出しておりますが、この 200 を設定した理由としましては、モキシゲクチンの神経毒性を評価するために用いた試験系の感度が不確実であると。この不確実な感度を考慮したということで、200 を用いたということでございます。

29 行目からは EMEA の評価でございます。EMEA では数回にわたりまして評価をしております。

最初は 1993 年でございますが、こちらはラットを用いた 2 世代、こちら、原文では 2 世代とあるのですが、データのほうでは、本評価資料は 3 世代に当たりますので、3 世代というように修正させていただいております。この試験の児動物の生存性の低下ということをエンドポイントに置きまして、その NOEL 0.4 mg/kg 体重/日に安全係数 500 を適用して算出しております。この 500 を用いた理由としましては、CF-1 マウスにおけるデータの欠如を補うためという理由づけがなされております。

また、1996 年に再評価したときには、イベルメクチンに対する評価というものが新たにされておまして、この CF-1 マウスの感受性、イベルメクチンに対する過感受性というものが、MDR1a 遺伝子による P-糖タンパク質の欠損が原因ではないかということが議論され、欠損している個体は欠損しない個体よりもイベルメクチンの濃度が高いということが判明したということが記載されております。

また、イベルメクチンはヒトで、寄生虫の駆除を目的に用いられておりますが、その寄生虫自体による影響というものを除きますと、重大な副作用は報告されていないということ、それから、モキシデクチンについては、イベルメクチンと同様の結論を導き出すことが、仮定することが合理的だということで、その安全係数と、それから ADI の根拠としましたエンドポイントについて再考がされております。

最終的に、この年では、イヌを用いた 90 日間の亜急性毒性で得られた NOEL 0.3 mg/kg 体重/日に、この CF-1 マウスを用いた試験データが欠如していることと、この神経毒性評価の検査システムがやはり不確定な検出感度であるということとを理由にしまして、安全係数 200 を適用して ADI を算出しております。

さらに、2001 年には、CF-1 マウスを用いた試験が提出されたということで、再度評価しております。この提出された CF-1 マウスの試験では、モキシデクチンに対する過感受性というものは強調されていないということであったために、モキシデクチンの神経毒性の評価に用いられた検査系というものの、システムは適切であったということとを理由にして、安全係数を 200 から 100 へと引き下げております。その結果、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験で得られた NOEL 0.3 mg/kg 体重/日に 100 を適用して、0.003 mg/kg 体重/日という値が設定されております。

22 行目からは豪州の評価でございます。豪州では、イヌを用いた 1 年間の慢性毒性試験における NOEL と、それからウサギを用いた発生毒性試験における母体毒性をエンドポイントとしまして、1 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を用いて ADI を設定しております。ほかの EMEA、JECFA ではイヌの 90 日間の亜急性毒性試験の NOEL を使っておりますが、使わなかった理由としましては、このエンドポイントが適切ではないということ。つまり、1 年間慢性毒性試験で体重の増加抑制というものがみられていないということとを理由にして、エンドポ

イントとして適切ではないということを説明してございます。

37 行目からは FDA の評価でございます。最も感受性高い動物種の最小の NOEL というものは、ラットの 3 世代の生殖毒性試験で得られた 0.4 mg/kg 体重/日ということ。それから、モキシデクチンの構造につきましては発がん性との構造相関はないこと、生殖毒性、発がん性も試験的にみられなかったということを理由に、安全係数 100 を適用しまして算出しております。

また、日本におきまして、39 ページになりますが、日本においても過去、1998 年に、当時の厚生省の食品衛生調査会乳肉水産食品・毒性合同部会において評価されております。このときの評価につきましては、毒性試験における最も小さい指標は、イヌを用いた 90 日間反復毒性試験における NOEL 0.3 mg/kg 体重/日に安全係数 200 を用いて算出しております。この 200 を用いた理由としましては、モキシデクチンの神経系への影響を考慮したとございます。

15 行目から、本専門調査会の評価として記載させていただいております。

まず、遺伝毒性試験については、いずれも陰性であるということから、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられること、それから、マウス、ラットを用いました慢性毒性/発がん性併合試験において発がん性は認められないということで、モキシデクチンは、遺伝毒性発がん物質ではないということが考えられますので、ADI を設定することが可能であるとしてございます。

当初、21 行目からありますとおり、イヌを用いた 90 日間の亜急性毒性試験の NOAEL に安全係数 100 を用いた値を提示させていただいております。ただ、過去、1998 年に安全係数 200 を用いたものを 100 にするということにつきまして、詳細な説明をする際に、P-糖タンパク質と神経毒性等に関しての、より詳細な議論が必要ではないかということで、21 行目からは見え消しで削除させていただいているところでございます。

なお、40 ページの上のところを確認事項として示させていただいておりますが、これらの記載に当たりまして、この部分につきまして詳細な御検討、御確認いただきたいと思っております。どうぞよろしく願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

37 ページ、食品健康影響評価ということで、諸外国の評価基準が紹介されました。各基準が書かれていますが、やはり一番大きなポイントは、40 ページになりますが、CF-1 マウスの口蓋骨の骨化不全、これをどう考えるかというポイントが一つと、やはりエンドポイント、各試験のエンドポイントが、器質的な変化がほとんどなくて、神経毒性というべきか、症状によって評価されていると、そこら辺をどう考えるかということになると思っておりますが、いかがでしょうか。少しその辺の考え方を、各国の評価を細かく議論するよりも、本専門調査会としてどう考えるかについて、少し御意見があれば、お願いしたいのですが。

まず一点は、CF-1 マウスの件について、どのように理解、考えていけばよいかということで、寺本先生、いかがでしょうか。

○寺本専門委員 特にこれといった根拠があるわけではないのですが、確かに CF-1 マウスを使ったときに口蓋裂が典型的に出てくるということで、イベルメクチンのほうで、これが P-糖タンパク質の欠損と関係しているということが示されているので、そちらのほうから類推すれば、このモキシデクチンの場合も同じようなことが起きているだろうというように考えてよいのかなというように思います。

もう一つ、ICR マウスの発生毒性のデータがこの剤についてもあると、もう少し比較がしやすいかなというように思います。

○山手座長 ありがとうございます。

今の CF-1 マウスと口蓋裂、それと P-糖タンパク質、この辺に関しまして、どなたか、ほかの専門委員の先生方、御意見あれば、お願いしたいのですが。どのように評価していくか、考えていくかということになると思うのですが。

基本的には、37 ページ、先ほど少し赤字で追加されていますが、アバメクチンを含めた P-糖タンパク質の関連、この資料を見て、私自身は、もう少し本専門調査会では考えるべきかなと思っていますので、この点に関しましてはもう一度、このモキシデクチンの評価をペンディングにしていきたいと思っていますのですが、いかがでしょうか。

それと、もう一点、神経毒性というのでしょうか、エンドポイントとして、症状を中心に評価せざるを得ないということ。これがあることによって、幾つかの評価機関では不確実な感度というような表現をしているのですが、そういうような問題もあるかと思いますが、この辺、小川先生、いかがでしょうかね。なかなか器質的な影響がないので、ある刺激に対する過敏反応であるとかいうような表現になっていますが、それは一つ毒性としてとらえられないことはないと思うのですが、先生はいかがでしょう。

○小川専門委員 情報が限られている中で決めるのは難しいところだとは思いますが、そういった刺激に対する反応という形で、ある程度はみられていると考えてよいのではないかなというように思います。いかがでしょうか。

○山手座長 松尾先生、何か。症状中心という評価になるのですが。

○松尾専門委員 いわゆる薬理作用の延長上に出てくる有害作用ということになってくると思うのです。どこで毒性作用として線を引くかということの問題だろうと思うのですが、ただ、このような振戦とかいう形として出てくるものに対して、やっぱり毒性ととらえたほうがよいかなという考え方は、僕は持っております。

○山手座長 ありがとうございます。薬理作用の延長といいながらも、これは基本的には駆虫剤ということで、そういう症状、異常な症状が出るというのは、やはり私も毒性としてとらえるべきではないかなという考え方を持っています。

ほかの専門委員の先生方の御意見はいかがでしょう。

あと、安全係数をどうとるかということも議論しないといけないと思うのですが、先ほど事務局は 39 ページで説明していただきましたが、最終的に、この専門調査会でモキシデクチン

の ADI をどう設定するか。これに関しては、CF-1 マウスの件、先ほど言いました神経症状、神経毒性をエンドポイントでどう考えるか。そこら辺を含めて、やはり安全係数はもう一度きちんと議論すべきではないかなと座長としては思っていますので、この剤に関しましては、また別な機会を設けて、また、資料をさらに追加していただいて、議論したいと思っています。ほかの専門委員の先生方、御意見いかがでしょうか。

○三森委員 よろしいですか。

○山手座長 お願いいたします。

○三森委員 動物用医薬品専門調査会で、アバメクチン、イベルメクチンを既に評価しておりますね。アバメクチン、イベルメクチンの評価書が入手できているわけですし、それに付随した文献もありますので、そこをよく見て、吟味した上で、最終的に本専門調査会としてモキシデクチンも同じと考えるのか、もう少し資料を見た上での結論を出されるほうがよろしいのではないかと思います。

○山手座長 どうもありがとうございます。

御指摘ありましたように、既にアバメクチン、イベルメクチン、このあたりの評価はできていると。その辺を含めた記載ぶりを、この食品健康影響評価としてのモキシデクチンの記載ぶりをどうするかというところになるかと思います。御意見いただきましたように、また別な機会に、その辺の資料を含めて討議したいと思いますが、いいでしょうか。

特にないようでしたら、その方向で進めたいと思います。

それでは、事務局で何か。

○寺本専門委員 よろしいですか。

○山手座長 お願いいたします。

○寺本専門委員 少し混乱させて申しわけないのですが、32 ページのところに戻っていただきたいのですが、(4) 発生毒性試験(ラット)のところ、23 行目のところに、口蓋裂だとか、波状肋骨だとか、骨化不全等という、「胎児数の有意な増加がみられた。」というように書いてあって、それで、29 行の結論のところでは「催奇形性は認められなかった。」というのは、少し紛らわしいかなと思いますので、波状肋骨とか肋骨の骨化不全、これは奇形ではないのですが、口蓋裂だけは奇形ですので、24 行目のところの先頭の「骨化不全等」の、その後の「の肋骨の」というのは、これは文章的にも変なので、間違いです。これを、「不全等の何らかの異常を持つ胎児数の有意な増加がみられた。」というように、少し修正したいと思うのですが、渡邊先生、いかがでしょうか。

これ、JECFA の評価書を読むと、「total number of fetuses ... increased」なのですね。全部の、異常を持つものを全部寄せ集めたときに頻度が有意に上がったということで、催奇形性あるなしの評価をするときには特定の、例えば口蓋裂だけに着目したときに有意に上がるかどうかという、そういう見方をしていくので、少し表現ぶりが紛らわしいのですが。

○山手座長 渡邊先生、いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 確かにその「等の肋骨の」という表現につきましては、今のご提案の修文で結構です。

○山手座長 それでは、事務局、よろしいでしょうか。今の対応をよろしく願いいたします。
三森委員、お願いいたします。

○三森委員 CF-1 マウスで胎児の奇形が出て発現してきているのですが、ラットの場合にも発生毒性で胎児に対して影響がありますね。これも P-糖タンパク質に関連していることなのかどうかについては、本日の参考資料 515 ページを見ていただくと、アバメクチンの、ラットでの胎児毒性について、P-糖タンパク質がどう関係しているかというデータがあります。この参考資料 515 ページの下から 5 行目のところに、ラット胎児及び新生児において P-糖タンパク質の発現量が少ないことが新生児への重篤な毒性影響につながった可能性が示唆されたという記載が既にありますので、ラットでも起こってきている変化は、ラットの胎児でも P-糖タンパク質の発現が低いということが関連しているからこういうことが起こっているのではないかという考察も最後の食品健康影響評価につけ加えた上での最終評価が必要ではないかと思えます。

○山手座長 ありがとうございます。

山添委員、お願いいたします。

○山添委員 ただし、余り過度に P-糖タンパク質のことを考慮する必要があるかどうかということなのです。一つの観点は、これが確かに体内に薬物があるときには脳内移行にかなり影響します。ただ、今回の場合、食品の健康影響評価とした場合には、経口で摂取すると考えられるわけですね。その場合には消化管の壁にも P-糖タンパク質はかなりたくさん発現していますので、一旦消化管から吸収されたものが腸管腔のほうに、もとに排出されてしまう。すなわち、実際には吸収がされにくくなるということがよく知られています。したがって、経口摂取の場合には、ある程度の量が入ったとしても、実際には循環血流中に入らないで出ていくので、そういう点も含めて議論をしていただければと思います。

○山手座長 どうもありがとうございます。

三森委員から言われました点、新生児の SD ラットではやはり発現が低いことによる、そういうことも含めて健康影響評価は考えるべきだという点と、それと、吸収に関しまして、山添先生から言われましたような点も含めて、次回また議論したいと思いますが、そういう方向でよろしいでしょうか。もう少し資料を精査して、審議を進めていきたいと思えますので、よろしく願いいたします。

それでは、続きまして、サイデクチンポアオンの審査に入っているのでしょうか。

○関口課長補佐 製剤につきましては、こちらの成分であるモキシデクチンの ADI が決まらなないと、自動的に継続という形になりますので、次回ご審議をお願いすることにしたいと思います。

○山手座長 事務局からお話いただきましたように、このモキシデクチンの評価が完了して

いませので、その駆虫剤のサイデクチンポアオンについては、またその後に回すということで進めたいと思います。

それでは、事務局から何かあれば、よろしく願いいたします。

○関口課長補佐 特にございませが、この後、引き続き非公開の専門調査会が予定してあります。少し時間が押してしまっ申しわけないのですが、5分ほど休憩をとらせていただいて、30分ぐらいから再開させていただきたいと思ひます。

○山手座長 わかりました。それでは、第144回の動物用医薬品専門調査会につきましては、5分間休憩しまして、16時半からということで進めたいと思ひます。よろしく願いいたします。

(了)