

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第 69 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 4 月 16 日（火） 10:00～11:45

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品・飼料添加物（モランテル）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

唐木座長、青木専門委員、秋葉専門委員、池専門委員、今井専門委員、江馬専門委員、
桑形専門委員、戸塚専門委員、宮島専門委員、山中専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

熊谷委員長、三森委員

（事務局）

姫田事務局長、磯部評価課長、山本勸告広報課長、池田評価情報分析官、前田評価調
整官、関口課長補佐、本河評価専門官、村山係長、森田技術参与

5. 配布資料

資料 1 平成 25 年度食品安全委員会運営計画

資料 2 意見聴取要請（平成 25 年 4 月 15 日現在）

資料 3 （案）動物用医薬品・飼料添加物評価書モランテル

参考資料 1

参考資料 2

6. 議事内容

○唐木座長 それでは時間になりましたので、第 69 回肥料・飼料等専門調査会を開催させていただきます。

本日は、下位、高橋、舘田、津田、細川の専門委員が御欠席でございまして、11 名の専門委員に御出席をいただいております。

それでは議事を進めさせていただきます。本日の会議全体のスケジュールについては、お手元の議事次第のとおりでございます。

議事に入る前に、事務局から議事、資料等の確認をお願いします。

○関口課長補佐 本日の議事の説明の前に、4月1日付の事務局の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。まず、勧告広報課長として山本が着任いたしております。

○山本勧告広報課長 山本でございます。よろしくお願いします。

○関口課長補佐 次に、情報分析官として池田が着任しております。

○池田評価情報分析官 池田です。よろしくお願いします。

○関口課長補佐 また、本専門調査会の担当係長でございますが、平岡に替わりまして4月1日付で村山が着任しております。

○村山係長 村山です。よろしくお願いします。

○関口課長補佐 それでは、議事、資料の確認をさせていただきたいと思っております。

本日の議事でございますが、動物用医薬品・飼料添加物のモランテルの食品健康影響評価及びその他となっております。

資料の確認をお願いいたします。資料といたしましては、本日の議事次第、委員名簿、それから座席表をつづっております3枚紙、それから資料として1~3をお配りしております。その他として、参考資料と机上配付資料をお送りしております。資料1につきましては、平成25年度食品安全委員会の運営計画でございます。資料2は、リスク管理機関からの意見聴取要請と審議状況の資料でございます。資料3は、モランテルの評価書案となっております。参考資料でございますが、こちらはモランテルの文献等の資料をお配りしております。その他、お二方で1部ずつでございますが、薬事資料あるいは海外資料等をお配りしております。また、机上配付資料として、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく厚生労働省からの報告をお配りしております。

資料については以上でございます。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。

○唐木座長 資料はよろしいでしょうか。

それでは、続いて事務局から、平成15年10月2日委員会決定の「食品安全委員会における調査・審議方法等について」に基づいて、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お願いします。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議への参加に関します事項、いわゆる利益相反でございますが、御報告させていただきます。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から事前に御提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、委員会決定でございます調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生方は本日はいらっしゃいませんので、御報告させていただきます。

以上でございます。

○唐木座長 提出していただいた確認書は間違いがないということでございますが、よろしいでしょうか。

はい。

それでは、議事に入らせていただきます。事務局から本年度の運営計画についての説明があるということでございますので、事務局から説明をお願いします。

○磯部評価課長 それでは、私から、平成 25 年度の食品安全委員会運営計画を御説明したいと思います。お手元の資料 1 を御覧いただきながら御説明させていただきたいと思

います。
運営計画につきましては、毎年度作成してございますが、1 枚めくっていただいて、企画等専門調査会で御議論いただいた上でパブリックコメントを行いまして食品安全委員会で決定するというプロセスで決めているものでございます。

それで、2 枚めくっていただくと、1 ページ目に運営計画がござい

ますが、そこから少し中身の話を説明させていただきます。
まず、全般的な運営の重点事項といたしまして、第 1 に書いてございます 4 つの柱を重点事項とさせていただきます。まず食品健康影響評価の着実な実施ということ、それからリスクコミュニケーションの戦略的な実施、また調査・研究事業の重点化、それから緊急時対応の強化、こういった 4 つの事項につきまして重点事項として携わっていただ

いてございます。
それから第 2 として、委員会の運営全般の関係でござい

ますが、具体的には 2 ページに、特に食品健康影響評価を行っていただいております専門調査会の開催につきまして、(3) として記載させていただきます。

それから、平成 25 年度の新しいことといたしまして、(6) 事務局体制の整備ということで、評価体制の充実等を図るためということで事務局の組織を再編いたしまして、強化を行うことと

してござい

ます。
それから、(7) で、ことしは食品安全委員会ができて 10 年を迎えるということでござい

ます。その関係で講演会の開催や 10 年史等の記念事業を行いたいということでござい

ます。
それから、その下、第 3 としまして、食品健康影響評価の実施ということで、リスク管理機関からの要請案件の着実な実施ということを挙げさせていただきます。
それから 3 ページに行ってくださいまして、企業からの申請品目につきましては、標準処理期間を定めまして進めていくということ、それからいわゆるポジティブリスト制度対象品目の計画的な調査審議ということも記載させていただきます。
また、2 番として、評価ガイドライン等の策定と、全分野でござい

ますが、必要に応じまして評価ガイドラインの策定を進めていくということでござい

ます。
また、その下、3 番としまして、「自ら評価」の定期的な検討及び実施ということでござい

それから 5 ページに行ってくださいまして、第 4 といたしまして、食品健康影響評価をリスク管理機関に通知した後、それが実際にどのように使われているのか、施策の実施状況についてはモニタリングを行ってございます。その状況もきちんと実施していくということでございます。

また、5 ページの下に第 5 として、調査・研究事業の推進ということでございます。内容的には手順的なことしか書いてございませませんが、調査・研究事業も重点化を図り、きちんと必要なテーマにこの研究調査を行っていくということでございます。

それから 6 ページに行きまして、第 6 として、リスクコミュニケーションの促進ということで、7 ページに至りますが、マスメディアや消費者団体等の関係者との連携の充実・強化や、各種意見交換会、相談等の実施ということを記載させていただいてございます。

また、8 ページに行きまして、第 7 として、緊急の事態への対処ということで、これについては指針を定めまして、対応・体制の整備を図る、また訓練も行っていくということでございます。

また、9 ページに行きまして、第 8 として、情報の収集、整理及び活用ということで、日々様々な情報を収集しまして、発信もしていくということでございます。

また、国際協調の推進ということで、各種国際会議等への派遣、また海外からの研究者等の招聘等を行っていくということでございます。一部、ここに予定で EUROTOX が「6月」になってございますが、「9月」の間違いでございます。

それから、10 ページの最後の (3) でございますが、海外の食品安全機関等との定期会合の推進ということで、EFSA や FSANZ との定期会合を開催することを予定してございます。

そのほか、その次のページから、先ほど本文中に言ったことのもう少し詳細なスケジュール等の記載がございますので、後で御確認いただければと思います。

私の説明は以上でございます。

○唐木座長 何か御質問、御意見はございますか。

ポジティブリスト関係で残っているのはどのくらいあるのですか。まだやらなくてはいけないのは、かなりたくさん残っているという話を前には聞いたのですが。

○磯部評価課長 一応、農薬の用途のものが一番多くなっていて、まだやらなければいけないのは 500 近くあるのではないかと……。全部で 750 ぐらい、ポジリスはもともと平成 18 年の段階でございまして、評価結果を返したのが 250 ぐらいなので、あと 500 ぐらいになります。まだ評価要請さえできていないところがございまして、なかなかリスク管理機関が古い剤等のデータをそろえるのに苦労しているようでございますが、年数も大分経過しておりますので、何とか早く終わらせたいということでございますが、農薬が一番多くて、その次が肥料・飼料等でございますが、こちらは 100 ないぐらいで数十ぐらいだと思いますが、そちらについても先ほど申し上げた計画的な、また効率的な審議というも

のをお願いしていければと思っております。

○唐木座長 この専門調査会でやることはまだまだ山積みされているということのよう
でございます。

何かほかに御質問ございますか。どうぞ。

○江馬専門委員 事務局の評価に、情報の収集の整備という項目があったと思うのですが、
評価書案をつくったときの情報が漏れなく収集されているという前提で評価すればよいの
ですね。たびたび抜けているものがあって、ここの調査会のみということではありませ
んが、情報の提供が非常に不備な場合が何件かありましたので、そういうことを強化する
という意味合いでしょうか。

○磯部評価課長 江馬先生がお話しされているのは、多分 9 ページの第 8 というところ、
先ほど私が情報の収集、整理、活用ということを申し上げております。これにつきましては、
特に実施してございますのは、海外の評価機関でどのような動きなり発表なりがある
かということを中心にサーベイしてございまして、いわゆる措置情動的なものを中心に収
集させていただいております。江馬先生のお話は、特に評価そのものにかかわる様々な文
献など、各種データの把握が十分できていないのではないかとということだと思いま
す。それについては、我々は一生懸命努めなければいけないと思いますが、先生方のほ
うでも様々な専門的知見があろうかと思っておりますので、それについては、もしこの
点はよく考えないといけないということがあれば、その場その場で適宜御指摘をいた
だけましたら、我々としてはありがたいと思っております。

○唐木座長 よろしいでしょうか。

○江馬専門委員 これは評価する側も、私たちも、情報がきちんと提供されているかど
うかは確認しないといけないのですが、時間がかかるし、そうできるものではないので、
そこはやはり事務局でかなりの部分をしてもらわないと、適正な評価ができないと思
います。

○姫田事務局長 まず、ここの第 8 で言っている情報の収集につきましては、基本的な
リスクアナリシスにおける初期情報としての危害情報をしっかりと集めるということで、
これはリスク評価機関、リスク管理機関それぞれでしっかり集めましょうということ
です。したがって、いわゆる海外の情報あるいは国内の情報をそれぞれの機関で集めて、
今までわかっていないようなハザードについても情報収集しよう、あるいはわかっ
ているハザードについての新しい情報収集しようというのが基本でございます。

それで、今、江馬先生がおっしゃった話につきましては、一般的な汚染物質であれば、
おっしゃるとおりであると思っておりますが、農薬や、添加物でも一般的な企業申請
ものの添加物ということであれば、それは当然、申請者である企業が情報をそろえて
持ってくるべきものでありますし、それからリスク管理機関、農林水産省や厚生労働
省が評価依頼をする場合は、当然農林水産省や厚生労働省がそろえてくるべきもので
あって、それを私どもで整理するというのではないと思っております。

ただ、今、評価課長から申し上げたように、EFSA や JMPR、FSANZ など、そうい

海外の評価機関では評価がどのように行われているかということ、そのような評価機関の情報について、私ども事務局で国際的な連携の中で情報を入手し、提供してまいりたいと考えているところでございます。

○江馬専門委員 今おっしゃったのは、僕の問いに対する答えになっていないと思います。評価する側としては、正しい情報をもらわないとその評価書の評価はできないわけですが、情報が抜けているケースがたびたびあったので、また申し上げているわけです。申請者が持ってきたものをそのまま、そのみで評価するということでよろしいのですか。評価結果は、ここにいる専門委員の各人に責任がかかってくるわけですから、そこはしっかりしないといけないと思いますし、そこをサポートするのは事務局だと思っているのですが、見識が違いますか。

○唐木座長 江馬先生のおっしゃることがこの専門調査会の意見だろうと思います。要するに、当然おっしゃるように、資料をそろえる一義的な責任は申請者にありますが、そこでバイアスがないのか、資料は公平にあるいは広くきちんとそろえているのかどうかということは審議の上で非常に大事なことです。それについてはまず我々もそれを調べる責任もありますが、その辺を事務局はしっかりと見ていただきたいということだろうと思います。ということですが、よろしいでしょうか。

○姫田事務局長 繰り返しますが、基本的には、いわゆる企業なりリスク管理側がきちんとやるべきものであります。したがって、そういう意味で、私どもからリスク管理側あるいは申請企業側に、漏れがないように、あるいは隠さないのは当たり前のことですが、そのように提出していただくことが基本でございます。もう一方で、私どもでもわかる範囲で、フォローしてまいりたいと思っておりますが、ただワールドワイドの情報に欠落があるかどうかということについて私どもの事務局に要求されるのは、なかなか難しいと思っております。我々としても欠落がないようには努めますが、ワールドワイドの情報に欠落がないかということについては、御容赦願いたいと考えているところです。

○唐木座長 それは 100 %完全を求めるのは難しいかもしれませんが、事務局では極力努力しますと言ってくだされれば、そこまで結構だと思います。ただ、欠落があることを前提にされると、我々も意見を言わざるを得ないということですので、その辺はよろしくお願いします。

かつては二次検索資料がなかったときは、論文を調べるのは至難の技でしたが、二次検索資料ができて、今はネットで調べるようになって、随分楽になったということですので、昔とは随分違ってきているだろうと思います。したがって、我々自身も努力しますが、事務局としてもぜひサポートをよろしくお願いします。

それでは、議題に入らせていただいてよろしいでしょうか。

それでは、動物用医薬品・飼料添加物モランテルの食品健康影響評価について、事務局から説明をお願いします。

○本河評価専門官 それでは、資料 3 に基づき説明させていただきます。

まず 3 ページの審議の経過ですが、2010 年 3 月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の要請がございました。

5 ページから説明させていただきたいと思います。用途は駆虫剤になります。化学名、構造式はそこに示してあるとおりですが、モランテルはテトラヒドロピリミジン系の駆虫薬ということになります。こちらの構造式の上のメチル基、これがあるか、ないかということで関連類似物質のピランテルと異なるということになります。円虫及び条虫に対して用いられるということで、海外では、モランテルの酒石酸塩（以下「酒石酸モランテル」といいます。）が、牛、それから豚で用いられておりました、クエン酸塩（以下「クエン酸モランテル」といいます。）が、羊で用いられております。モランテル及びその塩は、ヒト用医薬品としては使用されておられません。

モランテルは、線虫類の筋細胞のアセチルコリン受容体にアゴニストとして作用するというので、寄生虫に持続性の痙攣性麻痺を起こし、寄生虫が駆除されるということになります。脊椎動物においては、神経伝達を遮断すること、ニコチン様の特性及びアセチルコリン様の作用を示すことが報告されています。

日本では、動物用医薬品として、豚の回虫等の駆除を目的とした酒石酸モランテルの経口投与剤、それからクエン酸モランテルが飼料添加物として指定されております。

ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されています。

18 行目から、薬物動態試験になります。マウスの薬物動態試験ですが、クエン酸モランテル、酒石酸モランテルの放射標識、非標識による試験が実施されておりました、経口投与試験で尿中に 27 %排泄されたことが示されております。多数の代謝物が検出されておりますが、同定はされておられません。尿中では未変化体は 2.6 %となっております。

26 行目からの試験では、投与 1 及び 2 時間後で 4.8 及び 3.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が検出されておりますが、未変化体のモランテルは検出されなかったという結果です。

31 行目からの試験では、クエン酸モランテルの経口投与試験で、 C_{max} が 1 時間後、それから半減期が 1.7 時間ということに記載しております。

それから、ラットを用いた酒石酸モランテルの薬物動態試験ですが、7 ページ、5 行目から、血中濃度は、0.5 時間後で 0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1 時間後で C_{max} に達し、4 時間後以降では検出限界以下となっております。

それから、組織中濃度も、1 時間後に最高値を示すものが多いということで、消化管で高い値が認められたとなっております。消化管内容物からも多量のモランテルが回収されたということで、かなり糞中に排出されたということになると思われませんが、投与 24 時間後には、これらの消化管以外では検出限界以下となっております。

それから、尿及び糞への排泄ですが、96 時間までに投与量の約 3 %が尿から、16 %が糞中から、未変化体モランテルとして回収され、93 %が 24 時間以内に排泄されております。代謝としては、チオフェン環由来の誘導体、それから *N*-methyl-1,3-propanediamine というものが生じることが推定されたということで、この *N*-methyl-

1,3-propanediamine が以後、残留マーカ―としても使用されているところでございます。

21 行目から薬物動態試験、ラット、イヌですが、モランテルの薬物動態では若干動物種差があるということで、ラット及びイヌの尿中の排泄ですが、ラットでは 8 %、イヌでは 43 %が 24 時間以内に尿中に排泄されております。

それから、28 行目からの牛の試験ですが、牛では 20 %が尿中で、残りは糞中に排泄されております。

それから、豚では、放射活性の 90 %が 24 時間以内に排泄されておりますが、尿及び糞中はそれぞれ半量ずつになっております。

羊の薬物動態試験では、経口投与試験で投与 4 日以内で、尿中に 18 %、糞中に 67 %と なっております。

4 行目から代謝試験になります。ラット、イヌ、牛、豚及び羊になりますが、ピリミジン環、チオフェン環それぞれの放射活性物質により標識されたものの経口投与試験の血中濃度の測定結果を表 1 に示しておりますが、10 行目から、動物種でかなりの種差がみられておりました、ラットでは投与 1 時間後に C_{max} 、イヌ、豚、羊では投与 2~4 時間後に最高値、牛では 6 時間後においても最高値に到達しなかったとなっております。

18 行目から排泄量ですが、全ての動物種で尿中は 24 時間以内に大部分が排泄され、糞中では大部分 48 時間以内に排泄されております。それから、96 時間までの尿中・糞中の排泄量は、最低でも 68 %、それ以上の排泄ということが認められております。ラット、牛では糞中の排泄量が尿中より 4~5 倍多い結果となっております。

9 ページ、4 行目から代謝物の検索ですが、基本的にはチオフェン環、それからもう一つのピリミジン環由来の代謝物の生成が確認されておりました、*N*-methyl-1,3-propanediamine あるいはメチルチオフェンアクリル酸というものが定量されております。

10 ページ、4 行目からですが、未変化体モランテル、動物種で尿中ではほとんど認められず、糞中では牛、羊で特に主要な成分となっております。全ての動物種で、モランテルの代謝産物についても糞中に排泄されることが示されております。

次に 14 行目からが牛の代謝試験で、酒石酸モランテルの経口投与試験ですが、牛では投与量の 74 %が糞中に排泄されております。未変化体のモランテルが大部分でした。尿中へは約 14 %で、未変化体モランテルは認められず、チオフェン環由来のチオフェンアクリル酸が 9 %、無機硫酸イオンというものが 2.4 %尿中に認められております。また、テトラヒドロピリミジン環由来の *N*-methyl-1,3-propanediamine が 62 %尿中から回収されております。

肝臓では、放射活性が投与 7 日後まで存在しておりましたが、ほかの組織では放射活性は消失しておりました。*N*-methyl-1,3-propanediamine が組織残留の指標となることを記載しております。

代謝試験、こちらは山中先生から修文をいただいております。基本的に、モランテルの薬物代謝については、チオフェン環部分の変化、それからテトラヒドロピリミジン環の

N-methyl-1,3-propanediamine 部分の分解という、2つの競合する経路で生体内変化があるということで、ここでは牛と実験動物の比較代謝試験が実施されております。

32 行目から、牛及び実験動物の血漿、肝臓、尿中、それから牛の乳汁中の代謝物プロファイルの検査では、基本的には同様のパターンが明らかになっておりまして、3種類の生体内の変化の経路の存在が明らかになったことを記載しております。

FDA では、実験動物についてはイヌ及びラットがヒトへの安全性を評価するために適切であると結論しております。

12 ページから代謝試験、マウス、ラット、イヌ、牛、豚及び羊ですが、全ての動物種で大部分が未変化体のモランテルとして糞中に排泄されておりまして、3種類の経路、チオフェン環の酸化、テトラヒドロピリミジン環の酸化及びグルタチオン抱合で代謝されることが示されております。チオフェン環は、極性の高い酸性代謝物ということで、尿中では3%～25.7%、それからテトラヒドロピリミジン環由来のもの、*N*-methyl-1,3-propanediamine については、尿中放射活性の約57%～86%であることが示されております。

それから、*in vivo* の試験、ラット、イヌ及び牛においては、8種類の代謝物が生成されることが確認されております。

また、*in vivo* では、総残留の中で極性を有し薬理的には不活性な代謝物が約50%含まれており、アルカリ加水分解で *N*-methyl-1,3-propanediamine に変換されるということ、塩酸存在下で 3-(3-methyl-2-thienyl)acrylic acid が加水分解されて、これらが残留マーカーとして使用されることを記載しております。

23 行目から残留試験になります。牛については、残留マーカーによる試験及び放射標識モランテルを用いた試験が報告されております。一番下の 33 行目から、酒石酸モランテルの経口投与試験、13 ページの 2 行目、7 日後のモランテルの残留濃度、腎臓、脂肪、筋肉でそれぞれ 60 µg/kg、20 µg/kg 及び筋肉では定量限界未満ですが、肝臓については 7、14、28 日後と減少はしておりますが、28 日後でも 140 µg/kg であったという成績になっております。*N*-methyl-1,3-propanediamine の総残留に対する割合が示されております。

10 行目から、乳牛のクエン酸モランテルの経口投与では、4 日後の肝臓中で 1,150 µg/kg が認められております。

18 行目から、酒石酸モランテルの経口投与試験ですが、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪中の平均放射性総残留が示されておりまして、投与 1 日後から 14 日後、減少はしておりますが、それぞれこちらに記載してあるような数字が認められております。

29 行目から、牛を用いたボーラス投与を想定した試験が実施されております。20 日間で 2 回ずつ、最終的に 39 回の投与試験が実施されておりますが、肝臓中で 39 回連続投与後で 2,190 µg/kg、腎臓では 476 µg/kg、筋肉中でも 24 µg/kg が認められたということですが、脂肪では、全動物において 45 µg/kg 未満となっております。結果として、蓄積

性については明確に示されていなかったとなっております。

38 行目から、徐放性製剤の胃内ポーラス投与によるものですが、こちらでは 120 日後までの全期間を通じて肝臓中でモランテルの残留が認められております。それから、筋肉中で 90 日後に 100 µg/kg、腎臓で 200 µg/kg となっております。

7 行目から、子牛の胃内ポーラス投与ですが、投与 1 日後から投与 7 日後でそれぞれ減少はしておりますが、投与 7 日後でもこちらに記載してある残留濃度が認められております。

15 行目からは乳汁に関する試験になりますが、21 行目から、残留値は、血漿では投与 8 時間後に最高値となっております。乳汁では投与後 2 回目が最高値となっておりますが、最終的に肝臓中の残量は投与 4 日後で平均 1.15 ppm であったという結果となっております。

続きまして 15 ページの 8 行目から、乳牛の乳汁中の残量試験が示されておりますが、4 回目から 6 回目、若干減少はしていますが、6 回目で 19 µg/kg が認められたとなっております。

16 行目からの試験では、同じく 6 回目で 12 µg/kg が認められております。

26 行目からは非放射標識モランテルの試験になりますが、こちらは 4 回目の搾乳から 1.6 µg/kg 認められたとなっております。

それから 9 行目から、泌乳牛へのモランテルの胃内ポーラス投与試験が治療用法で実施されたところでは、全てが 100 µg/kg 未満であったとなっております。

14 行目からは豚の残留試験になります。豚では、投与 21 日後の肝臓を除く全ての可食組織において 21 日後では 40 µg/kg まで減少しておりますが、肝臓では投与 14 日後でもかなり高い値が認められております。

それから、25 行目から豚の経口投与ですが、そこには 14 日後の濃度を記載してありますが、それぞれこちらにある残留濃度が認められております。

31 行目からは非放射標識モランテルを用いた試験でございます。こちらはモランテルの残留が HPLC により測定されております。こちらの試験では、腎臓と肝臓で一部残留が認められておりますが、最終投与後 5 日以降ではいずれの試料からも検出されなかったという結果となっております。

それから 17 ページの 8 行目からの 90 日間の混餌投与試験ですが、こちら先ほどの試験と同様の結果となっております、やはり肝臓と腎臓で一部認められておりますが、最終投与後 5 日以降においてはいずれの試料からも検出されておられません。

18 ページの 12 行目、一番下から 91 日間の混餌投与試験、こちらでは肝臓と腎臓、それから小腸で一部残留が認められておりますが、最終投与後 1 日以降では検出されなかったということになっております。

それから、羊の残留試験が、放射標識モランテルを用いた試験では、投与 14 日後の放射活性濃度として、肝臓及び腎臓で依然として高い値がみられております。

11 行目から羊の経口投与、こちらでも 14 日後で肝臓、腎臓、筋肉、脂肪中にそれぞれ残留が認められております。

22 行目からは非放射標識モランテルを用いた試験ですが、こちらは羊に投与した場合の 7 日、14 日後で減少はしておりますが、肝臓では 240 µg/kg が 14 日後でも認められております。

羊における乳汁の試験におきましては、31 行目からですが、6 回目の搾乳で 12 µg/kg が認められたとなっております。

21 ページの 2 行目から非放射標識モランテルを用いた試験ですが、単回経口投与において、こちらでは全てが 60 µg/kg 未満であったという記載になっております。残留マーカについてですが、*N*-methyl-1,3-propanediamine というものが基本的には残留マーカとして適切であるという記述になっております。

以上、残留試験までです。

○唐木座長 残留試験までの説明でございますが、ここまでは、11 ページに山中先生に事務局の訳を適切に修正していただきまして、ありがとうございます。今までで何か御質問、御意見はございますか。

よろしいでしょうか。

よろしければ、引き続き 21 ページ、遺伝毒性試験から説明をお願いします。

○本河評価専門官 それでは、21 ページ、21 行目からが遺伝毒性試験の記載になります。

22 ページの表 12 に結果を示しております。こちらは下位先生から修文をいただいているところですが、2 つの評価書を分けて記載しておりましたが、下位先生からはまとめて記載したほうがよいのではないかとということで、まとめた記載としております。クエン酸モランテルまたは酒石酸モランテルについて、*in vitro* の 5 試験及び *in vivo* の 1 試験の変異原性試験が実施されております。染色体異常試験では、一部分裂中期細胞中に多数のギャップがみられておりますが、これについては対照との差異はわずかということで、特に問題視はされていないようです。ただ、EMEA においては、*in vitro* の 4 試験について、繰り返し実験の欠如等によって、試験が不十分とされております。*in vitro* のマウスリンフォーマ試験、*in vivo* のマウス小核試験のみが適切な試験と考えられておまして、これらの結果は陰性であるため、EMEA はモランテルは変異原性物質ではないと判断しております。

調査会としては、以上のことから、モランテルは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられたという結論を記載しております。

急性毒性試験ですが、表 13、こちらは津田先生から有効数字 3 桁でまとめたほうがよいのではないかと御指摘を受けておりますので、有効数字 3 桁にまとめさせていただきます。若干低い値かと思うのですが、特に急性毒性試験は問題ないものと思われま

24 ページ、12 行目からは亜急性毒性試験になります。ラットの 1 か月間亜急性毒性試

験、酒石酸モランテルの経口投与による試験です。こちらは参考データとしておりますが、400 mg では死亡例があったということで、以下、津田先生、今井先生から修文をいただいております。鎮静状況等が認められ、血液検査で正常値の範囲内ということですが、一部ヘマトクリット値の有意な低下等が認められたとなっております。

ただ、33 行目から病理組織学的検査ですが、対照群及び投与群とも共通して肺炎の症状がみられております。それから、ほかにも脾臓、甲状腺、小腸においても、対照群、投与群それぞれに病巣が認められております。腎臓では、投与群で糸球体、尿細管間質のうっ血、尿細管上皮の混濁、それから対照群で糸球体萎縮、また両群で尿細管腔内にタンパク様沈着物が見られておまして、対照群を含めて感染性の症状がみられており、この試験自体、信頼性が低いのではないかとということで、事務局としては、NOAEL は得られなかったとの結論を記載させていただいているところです。

津田先生からは、nonGLP 試験でデータを評価することが困難ということで、参考データとするということであれば、NOAEL の記載は不要という意見をいただいております。

今井先生からは、10 mg/kg 体重/日以上 of T.Chol、Na を影響に含めるかどうか、肝障害が疑われる 20 mg/kg 体重/日以上のみを影響とするかは議論の分かれるところだと思いますとの意見をいただいております。肝重量増加は 6 か月ラット試験でもみられていませんという意見です。

こちらにつきましては参考データとするかどうかについて、先生方から御意見をいただきたいと思っております。それから、NOAEL の設定についての意見をいただきたいと思っております。

20 行目からが 12 週間の亜急性毒性試験、ラットですが、こちらは 2 つの試験が実施されております。試験①については、高用量で試験が実施されておまして、こちらは全投与群で影響が認められたため、試験②、低用量の試験が実視されております。

試験①では、150mg/kg 体重/日以上投与群の雄で陰茎からの出血と後肢麻痺がみられており、全投与群で出血の症状が認められております。

今井先生から、「雄の 450 mg/kg 体重/日投与群で腎臓の遠位尿細管壊死がみられた」という修文をいただいております。

試験②では、全投与群の雄で濾胞の萎縮を伴う甲状腺の機能亢進が認められております。

事務局としては、こちらを影響としておまして、NOAEL が得られなかったという結論を記載しているところですが、津田先生から、この甲状腺機能亢進は用量相関性も有意差もないように見えるということで、毒性としなくてもよいという意見をいただいております。今井先生からは、甲状腺の変化 grade III は試験①の対照群でもみられておまして、毒性変化とは判断されないと記載があるということですので、甲状腺の機能亢進については毒性影響としなくてもよいのではないかとということで、最終的には今井先生からは EMEA の評価でよいのではないかとコメントをいただいております。EMEA は、両方の試験から 20 mg/kg 体重/日という投与量を NOAEL として判断しているところです。こちら後で御議論いただければと思います。

22 行目からは 6 か月の亜急性毒性試験、ラットの試験ですが、こちらでは最高用量の 32,000 ppm では全例が死亡しておりまして、これは摂餌忌避が原因とされております。主な影響としては 8,000 ppm 投与群における体重増加抑制ということになりますが、NOAEL は 2,000 ppm と考えられたとしております。

28 ページ、14 行目からが 6 か月のラットの亜急性毒性試験になります。こちらでは、同じく 27,500 ppm の最高用量投与群で 9 日後までに全例が死亡したとなっております。こちらでは 6,900 ppm 投与群で体重増加抑制がみられておりまして、NOAEL は 1,700 ppm、雄で 89.6 mg/kg 体重/日、雌で 95.6 mg/kg 体重/日と考えられております。

31 行目から、6 か月間の亜急性毒性試験、イヌの試験です。こちらは、評価書の毒性影響の表をもとに事務局として記載させていただいております。最終的には 10 mg/kg 体重/日以上投与群で、下痢、軟便、嘔吐、流涎等の影響が認められておりまして、これをもとに事務局では、NOAEL を 5 mg/kg 体重/日、モランテルとして 2.6 mg/kg 体重/日としているところです。

ただ、資料では NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と設定されていましたが、今井先生から事務局案で妥当ではないかという意見をいただいているところです。

23 行目から、慢性毒性及び発がん性試験、まず、2 年間のイヌの慢性毒性試験になりますが、こちらでは一般症状で 10 及び 20 mg/kg 体重/日投与群で嘔吐がみられ、20 mg/kg 体重/日投与群では瞬膜の弛緩、肢の協調運動障害がみられております。

こちらは今井先生から修文をいただいておりますが、最終的には 10 mg/kg 体重/日投与群で嘔吐の症状がみられておりまして、本試験における NOAEL は 2 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。イヌでは嘔吐は毒性以外でもよくみられる影響ですが、EMEA においては、モランテルの副交感神経の刺激様作用ということに関連しての嘔吐として位置づけておりまして、最終的に NOAEL は 2 mg/kg 体重/日としております。こちらが本評価書案の NOAEL の最低値の一つということになります。

11 行目からがラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。104 週間の試験ですが、こちらでは最終的にモランテルについての 20 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加の抑制がみられておりまして、公比が 2 mg/kg 体重/日から 20 mg/kg 体重/日と、先ほどのイヌの試験より中間の値が 1 つ飛んでおりますが、2 mg/kg 体重/日を NOAEL としております。EMEA では、この試験においてはモランテルの化学構造に structural alert が無いこととあわせて、発がん性はないと判断しております。それで発がん性試験の継続試験は行われていないことになっております。

こちらについて、今井先生からは、20 mg/kg 体重/日と 2 mg/kg 体重/日との間に 10 倍の差があり、真の NOAEL はもう少し上の可能性があるという意見をいただいておりますが、この 2 mg/kg 体重/日を NOAEL としております。こちらが本評価書案の最低値ということになります。

以上、慢性毒性試験までです。

○唐木座長 31 ページまでの説明がありました。戻っていただいて、21 ページですね。この遺伝毒性試験から説明がありました。問題が幾つかありました。22 ページの一番下は下位先生から修文をいただいた部分ですが、ここの内容につきましては、モランテルは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられたということでございます。まずこの点について、これでよろしいかどうか、御意見を伺いたいと思います。

よろしいでしょうか。

それでは次は、24 ページの表につきましては、有効数字 3 桁ということでしたので、これは 3 桁に変更したということでございます。これはよろしいかと思えます。

それから次は、25 ページの 34 行目からの記載を見ると、対照群、投与群とも肺炎があったという実験がここに記載されております。対照群にも肺炎があるのだから、これはモランテルの影響ではないことは明らかですが、このデータをどう取り扱うのかというところが問題になると思います。これは参考データにせざるを得ないだろうとは思いますが、その点につきまして、ここは今井先生からコメントをいただいています。今井先生、何かございますか。

○今井専門委員 今、座長からお話があったのは、24 ページから 26 ページにかけての一連の試験のことなのですが、全体、今回の反復投与毒性試験あるいはがん原性試験に至るまでの一連の試験を眺めてみたときに、事務局から御説明がありましたように、本評価書における NOAEL の最小値になりますという試験が二つ三つあります。それ (NOAEL) がいずれも共通しているので、恐らく NOAEL ということであれば、最終的な健康影響評価に特に影響は及ぼさないで、それはそれでよろしいかと思うのです。ただ、一つだけ議論が必要なのは、今座長が言われました試験も参考データではなくて取り上げて NOAEL の評価をするということになると、LOAEL しか求められないという可能性が出てくるということと、その次の 26 ページ～27 ページの試験につきましても、場合によっては LOAEL という評価が出てくるということで、もし LOAEL が採用されるとなると、最終的な健康影響評価につながってきます。従って、私は冒頭の 24 ページ～25 ページの試験についても、参考データではあっても、これは LOAEL ではなくて NOAEL で評価可能なのだということを明文化しておいたほうが、最後の結論のためによいのではないかと考えます。

すみません、長くなりまして。以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。悩ましい問題ですね。

ほかの先生方は何か御意見がございますか。どうぞ。

○江馬専門委員 実験上の不都合といいますか、例えば生殖発生毒性にもそういう試験が三つ四つありまして、例えば実験中に騒音によると思われる変化があったなどという記載がなされておりますので、それは少なくとも NOAEL の評価はできない。試験自体の評価も僕ではできないのではないかと後には記載したのですが、そういう不都合があったという記載のないデータもありますので、そこから全体の NOAEL は求められるのではない

かと思えます。

○唐木座長 ありがとうございます。

ほかに何か御意見はございますか。

そうですね。江馬先生の御意見に、今井先生、何かコメントございますか。

○今井専門委員 ケース・バイ・ケースだと思うのですが、少し長くなった話の要点は、参考データと当然すべきであるということがわかっている、最終的な結論に影響を及ぼすものについては、とりあえずあえてそのデータをネグレクトしたというような印象が残る評価書にならないような配慮をしておいたほうがよいのではないかという意図で申し上げました。

○三森委員 よろしいですか。

○唐木座長 はい、どうぞ。

○三森委員 この試験では全ての対照群を含めて肺炎が誘発されているということで、感染症の疑いがあるということですね。その感染症をベースにしても、毒性学的な評価ができるということであれば、今井先生がおっしゃるような形でよいのかもしれないですが、ここで LOAEL になったとしても、長期の 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験が有効であり、そちらで NOAEL がとれているのであれば、この試験が LOAEL でも構わないと思うのです。したがって、各群に感染症が生じてしまったということに対して毒性評価が適切にできるということであれば、参考資料にしないでよいと思います。1980 年代～90 年代の試験でしたら、GLP 試験でも、マイコプラズマに汚染されて感染症が起こることはよくありますので、それのみで全て無効ということになると、毒性評価ができる試験は少なくなると思います。御専門の吉田先生にも御意見を伺いたいと思います。

○唐木座長 いかがでしょうか。

○吉田専門委員 感染症については、1 か月の試験の病理像でかなり様々な記載があるということと、それから 2 年間の発がん性試験でも死亡例で慢性呼吸器疾患があったということなので、ラットの試験では共通して感染症が疑われています。それで、こういう中で毒性評価ができるかどうかということなのですが、例えば病理像の中で甲状腺の機能亢進があって、用量相関性ははっきりしないので、投与の影響ではなさそうなのですが、それは感染症によって誘発されたものなのかどうか。例えば副腎などですと、ストレスがかかると肥大などがあるのですが、甲状腺は果たして一義的なものなのか、感染症によるものなのか、少しそのあたりは難しいなと思っています。したがって、はっきりしたことは言えないのですが。かなり難しいようなデータが上がっています。

○唐木座長 ということで、これはかなり難しい判断ですね。その後、先ほど江馬先生がおっしゃったところ、騒音の影響が後でも出てくるところもあります。それも含めて考えなくてはいけないと思いますが、騒音の影響は何ページでしたか。32 ページでしょうか。はい、どうぞ。

○江馬専門委員 騒音の影響については、例としていったのですが、生殖発生に入ります

が、よろしいですか。

○唐木座長 はい。

○江馬専門委員 まず、31 ページの 3 世代試験でも、対照群を含めて産児の死亡率が 50 %以上であったから、結果には注意を払うべきだという文章もありますので、この試験もうまくいっていないということです。

次のマウスの発生毒性で、本文は 33 ページですが、これは、交配期間と、動物を繁殖施設から実験施設へ移したときの輸送している間に何か悪条件があったというような記載がありましたので、これもうまくいっていないと思います。

35 ページのラットの発生毒性ですが、これも輸送中に問題があった、輸送時間が延長したために妊娠率の低下がみられたというような記載がありますので、これも問題があるかと思っています。

36 ページのウサギの発生毒性試験は、偶発的な騒音によると考えられる吸収胚率の増加が観察されているという実験です。

以上です。

○唐木座長 というように、ここの部分はかなり問題がある実験が続いているということです。それで、これを全部参考データあるいは削除してしまうと、評価ができなくなってしまうということなので、参考データにするかどうかという議論とともに、吉田先生、あるいは三森委員がおっしゃったように、このような試験ではあるが、この中で毒性部分が拾い出せるか、それは妥当性があるのかどうか、そこを判断することが求められているのだらうと思います。したがって、少し詳しく中を見ていただいて、試験自体には大変大きな問題があるが、NOAEL が拾い出せるか、あるいは LOAEL なのか、その辺の御意見をいただければと思います。どうぞ。

○吉田専門委員 例えば 1 か月試験ですが、25 ページの 19 行目に血液のデータが載ってまして、これは、ほかの試験で記載がありませんので、データとしては非常に有用なものだと思います。貧血があって、注目したいのが WBC の変化がないということで、病理像で種々の炎症性変化があるにもかかわらず WBC の変化がないということですので、それほどひどい感染症ではなかったということが推察されます。

それから、今井先生が書かれている T.Chol と Na の動きも、恐らく感染症の影響を受けにくい項目でありますので、このような状況ですが、毒性を拾い出すことはできるかなという感じはしました。

それから、ラットはそういった状況で、かなり考えないといけないところがあるのですが、イヌの試験を見てみますと、比較的、適切に実験が実施されていて、例えば 30 ページの 10 行目、「本評価書における NOAEL の最小値になります」というところの試験を見てみると、嘔吐、これは水様性の泡沫状の嘔吐で、飼料を大量に吐いたといったものではないのですが、これが評価書案の中での最小の NOAEL になるということなので、この試験は適切のような気がします。

それから、ラットの発がん性試験なのですが、一番大事なのは発がん性があるかどうかということで、肝細胞腫瘍、下垂体腫瘍、それから乳腺腫瘍がピックアップして書かれています。これも感染症の影響を受けにくい病変でありますので、比較的適切に発がん性の結果を抽出することができるかなと思いました。

○唐木座長 ありがとうございます。

ほかに何か御意見はございますか。

先ほどの輸送の影響、騒音の影響については、江馬先生、どう判断したらよろしいでしょうか。

○江馬専門委員 生殖発生毒性につきましては、複数の試験がありますので、問題があったという記載のある試験で NOAEL を評価しなくても、ほかの試験でできると思います。ただ、世代試験はこの試験しかないということですが、発生毒性試験は複数あるので、そこで評価できるだろうと思います。

○唐木座長 そうすると、ほかにない場合は、不適切に見える試験の中からも NOAEL を拾い出して評価に使用する。ほかの試験があるときには、もちろん問題のある試験は取り上げない。これは原則だろうと思いますが、その前半はそれでよろしいでしょうか。ということは、24 ページから始まる亜急性毒性試験、このところについては問題があるが、この中から NOAEL を拾い出すということで、具体的には、26 ページの 12 行目にある今井先生のコメントの 10 mg/kg 体重/日以上 T.Chol、Na を影響に含めてもよいのではないかと吉田先生からのコメントがあったということですが、それでよろしいでしょうか。

○今井専門委員 私がもともと書かせていただいたコメントは、試験の T.Chol、Na の 10 mg/kg 体重/日なのですが、T.Chol、Na が多少動いても、毒性学的にそれほど意義が大きいとは考えないという意味で書かせていただきました。

それと、先ほど吉田先生から御指摘のあった 25 ページの 19 行目の 10~100 mg/kg 体重/日のヘマトクリット値の変化なのですが、吉田先生もおっしゃっていたように、ほかの血液学的パラメータが 10 mg/kg 体重/日では動いていないので、先ほどの T.Chol、Na とあわせて、10 mg/kg 体重/日は NOAEL の要件にしなくてもよくて、20 mg/kg 体重/日から、私は「肝障害」と書きましたが、肝重量の変化のみなのですが、肝重量の変化がこの試験でも認められていて、後ろの 28 ページの 7 行目あたりにも肝重量の変化について書かれています。このあたりは、恐らく感染症の影響もあつたらうけれども、共通した所見として、肝臓に対する影響がプロファイリングとして出ているのかなという印象を持ちましたので、20 mg/kg 体重/日の肝臓への影響をとって NOAEL は 10 mg/kg 体重/日が私の意見でした。

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、その 26 ページのコメントは、10 mg/kg 体重/日ではなくて、肝臓の変化ということで、20 mg/kg 体重/日を影響としてとるということでよろしいでしょうか。

はい。

それでは、その次は 27 ページ、津田先生からのコメントがございしますが、甲状腺の機能亢進についてはとらなくてもよいと。今井先生もそういう御意見でございました。今井先生のコメントは、EMEA の評価 20 mg/kg 体重/日でよいと思いますということでございしますが、今井先生、これでよろしいでしょうか、20 mg/kg 体重/日ということで。

○今井専門委員 はい。書かせていただいたとおり、試験 1 で甲状腺の変化が対照群でもみられているということと、津田先生の御指摘されている用量反応性がないので、これは恐らく、あと試験の本文にも、報告書に「影響ではない」と書いてあるということは、恐らく病理学的な評価をした人が「影響ではない」とコメントした結果だと思しますので、これは影響ととらなくてよいと考えます。

○唐木座長 ありがとうございます。

その次は 29 ページで、これも今井先生のコメントですね。流涎または嘔吐が 10 mg/kg 体重/日からふえているようなので、事務局案の 10 mg/kg 体重/日でよいのではないかとということでございしますが、これもこれでよろしいでしょうか。

はい。

それではその次は、30 ページの 7 行目から事務局案が書いてありますが、ここで、10 mg/kg 体重/日と設定するというので、これが NOAEL の最小値になります。これでよろしいでしょうか。

それでは、その次は 31 ページです。ここの 14 行目、これも今井先生にコメントをいただいて、20 mg/kg 体重/日雌の体重増加抑制は明らかだということで、しかし、2 mg/kg 体重/日との較差が 10 倍もあるので、これは 2 mg/kg 体重/日ということでよいのではないかと。事務局案でよいということでございしますね。ということですが、この点もこれでよろしいでしょうか。

はい、どうぞ。

○三森委員 31 ページの 18 行目に事務局がコメントを出していますが、FDA は、この 2 年間の慢性毒性発がん性試験で特記すべき変化はない、NOAEL は 50 mg/kg 体重/日と評価しています。一方、30 ページの 24 行目を見ますと、この評価書案では、50 mg/kg 体重/日の雌と、さらには 20 mg/kg 体重/日の雌において 1 年以降体重増加抑制があったという記載があります。これは、FDA は異常がないとみなしていて、食品安全委員会としては、これは投与に起因する変化ということですので、この点を明らかにしておいたほうがよろしいかと思えます。担当の専門委員の先生方から御意見を聞かせていただきたいと思えます。

○唐木座長 そうですね。FDA がなぜとらなかったのかということも知りたいところですが、ここではとらなくてはいけないかどうかということで、御意見をいただきたいと思えます。

○吉田専門委員 ラットの試験を短いところからみていくと、例えば 27 ページの 34 行

目、最高用量群で体重増加抑制があったということです。それから、28 ページの 22 行目、ここにも体重増加抑制があるということなので、通常ですと、やはり共通して体重への影響はあると見るほうが正しいのではないかと思います。

○唐木座長 何かございますか。

○三森委員 今資料を見させていただいて、参考資料②と書いてある厚い資料があります。通しページになっていますが、307 ページに 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験のラットの体重増加曲線が載っています。これを見ると、Fig.2 では、雌で最高用量とその下の用量群に明らかな体重増加抑制があります。FDA はこれを無視したのでしょうか。この図を見ると、やはり評価書案で記載されている方向性が正しく、適切と思いますが、今井先生、この内容をチェックされましたか。

○今井専門委員 今、三森委員からの御指摘があつて、私も同じ資料を見ていたのですが、FDA が評価していない理由として、可能性があるとすれば、1 年以降、明らかに体重増加抑制があるのですが、最終的にはほかの対照群あるいは低用量群にまた再び追いついているので、このあたりを加味した可能性もなきにしもあらずかなと思いました。ただ、2 年間の試験の場合、途中で具合の悪い動物が死亡したりなど、体重のデータが群間の比較としてそれほど当てにならないところもありますので、今御指摘がありましたように、1 年以降から 1 年半ぐらいにかけての変化は明らかな減少影響と見るべきだと考えます。

それに加えて、この剤の場合の一つの性質なのですが、例えば評価書案の 27 ページの 32 行目に記載がありますが、比較的高用量を投与すると、食べなくなって、その原因は明らかではありませんが、餓死するような非常に状況の悪い死亡の仕方をするという記載があります。今論点になっています 2 年間のラットの試験でも同様の評価がされていて、30 ページの 24 行目、50 mg/kg 体重/日では、投与開始から対照群と比較して減少がみられ、摂餌量との関係が記載されている。20 mg/kg 体重/日に関しては、特に食餌との関係が記載されていないので、今、原典に戻りまして、先ほどのグラフの後ろにある摂餌量のテーブルですが、310 ページにこの試験の中の比較的后半部分の摂餌量のデータが出ているので、それを見てみました。そうしますと、29 週目、1 年に達しないあたりですが、やはり 1 群、2 群と比較しまして、3、4 群でやや摂餌量が低い傾向が見えたり見えなかったりという状況がしばらく続いていて、それで 54 週ぐらいになると、雌を見ていますが、対照群の 146 g/匹/週に対して、2 群、低用量でも 134 g/匹/週、あるいは中用量、今問題になっている用量で 133 g/匹/週など、摂餌量に対する影響が少なからず出ているようですので、この剤の一つの性質で、食べなくなる、体重の減少があるといったことに関して、FDA では評価していないけれども、我々としては評価すべきだと考えました。

○唐木座長 ということで、なぜ FDA がとらなかったのかがむしろ問題なのかもしれませんが、ここでは影響ととってもおかしくはないということで、これ以上の記載は必要ではないと考えますが、よろしいでしょうか。

はい。それでは、ここはそのようにさせていただきます。

○三森委員 すみません、座長、よろしいですか。

○唐木座長 はい、どうぞ。

○三森委員 言葉の使い方ですが、31 ページの 6 行目に「発がん性試験の継続は行われなかった」と、これは意味が通じないのですが、どこからの引用ですか、事務局。

○本河評価専門官 これは EMEA の試験になります。

○三森委員 どこに書いてありますか。

○関口課長補佐 きょうお配りしている参考資料を御参照いただければと思います。

○本河評価専門官 EMEA、SUMMARY REPORT (1) の資料ですと、3 ページ目の 11 になります。一番最後の“carcinogenicity studies were not warranted” になります。

○三森委員 さらに発がん性試験は必要ないという意味ではないですか、これは。少し意味が違いますね。

○関口課長補佐 すみません、修正させていただきます。ありがとうございます。

○唐木座長 それでは、31 ページまでの審議は終わったということで、31 ページの続きから説明をお願いします。

○本河評価専門官 その前に確認で、先ほどから御審議いただいた 26 ページの参考データの記述ですが、津田先生からは、参考データとするのであれば、NOAEL の記載は不要ということなのですが、その前の「以上のように、対照群及び投与群ともに感染によると考えられる病理所見が認められ、諸臓器に機能亢進が観察されたが、投与に起因する異常な変化はみられなかった」という記載も津田先生からは削除で意見をいただいたのですが、この部分は削除しないという形の修正でよろしいでしょうか。

それと、記載は、最終的には感染症については影響とは捉えないということで、先ほど言われました 10 mg/kg 体重/日を NOAEL という形で記載させていただきたいと思えます。

それで、すみません、今井先生、肝臓の重量の変化は 50 mg/kg 体重/日からなのですが、それとともに ALP、ALT、AST の肝臓の酵素の変化が 20 mg/kg 体重/日からみられたという、ここを影響ととるということでの 10 mg/kg 体重/日ということでのよろしいでしょうか。

○今井専門委員 おっしゃるとおり、酵素の変化が 20 mg/kg 体重/日からということですね。

○本河評価専門官 では、これを影響ととるということで、重量の変化もあったということでのよろしいでしょうか。わかりました。

○唐木座長 そうですね。この部分は、感染症の疑いはあるが、この部分については毒性と判断するという書き方にさせていただければと思います。

それでは、説明をお願いします。

○本河評価専門官 それでは、31 ページの 23 行目から、3 世代の生殖毒性試験、こちら

は発生毒性試験全般に江馬先生、桑形先生から修文をいただいております。先ほどから御指摘のとおり、一部参考データとする必要があるかと思われますので、そこは御指示いただきたいと思っております。

3 世代生殖毒性試験は、ほとんど影響は見られなかったということになっており、催奇形性も認められておりません。こちらは、先ほど江馬先生から御説明がありましたが、子供の死亡率が高いということで、EMEA がこのことについての評価は注意を払うべきということを指摘しております。最終的には、「本試験の妥当性が疑われる」ということで修文いただいております。これをもとに、ここは参考データとさせていただきたいと考えております。

それから (2) の発生毒性試験、こちらは酒石酸モランテルの投与試験です。こちらも、ほとんど投与による影響はみられなかったとなっておりますが、こちらも交配期間中の輸送中の悪条件が認められたということで、こちらも「本試験の妥当性が疑われる」として、参考データの取り扱いとさせていただければと思っております。

それから (3) の発生毒性試験、マウスの試験ですが、こちらでは、修文いただいておりますように「100 mg/kg 体重/日投与群で吸収胚率の上昇がみられ」ということで、事務局は当初、毒性影響はないとしていたのですが、吸収胚率の上昇がみられたということで、本試験における NOAEL は 20 mg/kg 体重/日としています。催奇形性は認められなかったということです。

それから、34 ページの 3 行目から、ラットの発生毒性試験です。事務局案では、こちらは胎児に影響があるという記載をしておりましたが、先生方から、こちらを毒性影響としてはとらなくてよいのではないかということで、ほとんどが対照群と差はわずかであり、頻度等も同等であったとの修文をいただいております。投与に起因する毒性影響がみられなかったため、NOAEL は最高用量の 120 mg/kg 体重/日で、催奇形性は認められなかったとしたいと思います。

それから、38 行目から (5) の発生毒性試験がございます。こちらも全般的に、一部化骨の進行等がみられておりますが、最終的に投与に起因する影響は認められなかったということで、NOAEL は最高用量の 100 mg/kg 体重/日としております。催奇形性は認められなかったとしています。

35 ページの 22 行目から発生毒性試験です。こちらは、輸送時間の延長によると考えられる妊娠率の低下が認められたということで、試験遂行上問題があるということで、「本試験の妥当性が疑われる」という修文をいただいておりますので、結果、参考データとさせていただければと思っております。

それから、36 ページ 22 行目から (7) ウサギの発生毒性試験です。こちらにつきましても、先ほど説明がありました「偶発的な騒音によると考えられる吸収胚率の増加が観察されており」という記述がありますので、これも試験遂行上の問題から「本試験の妥当性が疑われる」ということで、こちらも参考データということになるかと思っております。

それから、9 行目からウサギの発生毒性試験が実施されております。こちらは、一部異常も認められておりますが、最終的には毒性影響とは認められないということで、NOAEL は 120 mg/kg 体重/日としており、催奇形性は認められなかったとしております。

それから、38 ページ目から対象動物を用いた安全性試験です。①から③までは子豚の酒石酸モランテルの試験になっております。それから、④、⑤がクエン酸モランテルを用いた同じく子豚の試験で、④の試験で一部死亡例が確認されておりますが、ほとんど投与による影響はなかったとの結果となっております。

それから、39 ページの⑥繁殖の試験でも、特に影響は認められておりません。

それから、31 行目から⑦の山羊の試験、それから 35 行目⑧牛、豚、羊の試験でも、特に問題はないということで書かれております。

それから、40 ページの (2) に魚類に対する安全性試験ですが、こちらは環境影響を調べる目的での魚類の試験を記載しております。こちらでは、半数生存限度濃度 TLm として示されております。

それから、40 ページ 7 行目から、その他の試験、ウサギの眼刺激性試験です。これは、眼に対する一次刺激性試験が実施されております。若干の結膜の充血等がみられておりますが、回復が認められております。

21 行目からウサギの皮膚刺激性試験ですが、こちらは刺激性の変化は認められなかったということで、28 行目からの皮膚感作性試験（モルモット）、Maximization test においては、こちらでは皮膚にアレルギー反応を生ずる可能性が示されたとの結論になっております。

それから、41 ページから一般薬理試験。マウスの一般状態では、変化は認められないということです。

それから、イヌの一般状態の変化では、一部、これはモランテルの投与による、流涎等のいわゆるアセチルコリン様の作用になるかと思いますが、そのような徴候が認められていますが、最終的には回復したとなっております。

22 行目から自発運動量の低下、これも有意な差は認められなかったということです。

それから、睡眠延長作用、それから体温への影響、抗けいれん作用等が示されておりますが、これも影響は認められておりません。

それから、42 ページ、(6) 呼吸器系・循環器系ですが、血圧の上昇等がみられておりますが、これも特に問題となるようなことはないと思います。

それから、12 行目から瞬膜の収縮への影響ですが、こちらについては、瞬膜の収縮が認められたということですが、エピネフリン等の投与による症状は、モランテル投与により影響を受けなかったということになっております。

それから、21 行目から摘出心臓、それから平滑筋の摘出、それから腸管の摘出等の実施がされております。結果は、影響がみられないか、回復してしております。

最後に 43 ページの 19 行目から、神経・筋伝達に及ぼす影響ですが、こちらでは、座

骨神経切断末梢端に電気刺激を与えて惹起される腓腹筋のれん縮に対する酒石酸モランテルの影響が調べられております。こちらについては、このモランテルの駆虫薬としての作用機序に関連するような作用が示されたという記述になっております。

以上、一般薬理試験までです。

○唐木座長 それでは、31 ページに戻っていただいて、25 行目から始まる 3 世代生殖毒性試験につきましては、32 ページにありますように、本試験の妥当性が疑われるということで、これは参考データにするということで、江馬先生、よろしいでしょうか。

○江馬専門委員 はい。

○唐木座長 それから、32 ページの 38 行目、発生毒性試験につきましても、次の 33 ページの 21 行目～22 行目にあるように、「試験遂行上に問題が懸念されることから、本試験の妥当性が疑われる」ということで、これも参考データにするということでよろしいでしょうか。

はい。

それでは、次は 33 ページの 27 行目、発生毒性試験ですね。これについては、結論は 34 ページの上から 2 行にありますように、NOAEL が 12 mg/kg 体重/日と考えられ、催奇形性は認められないという結論でございます。これでよろしいでしょうか。

次が 34 ページの 4 行目、発生毒性試験ですが、この結論は、その下の 36 行目～37 行目に書いてありますが、NOAEL は最高用量の 120 mg/kg 体重/日と考えられ、催奇形性は認められないということです。これもよろしいでしょうか。

はい。

次は 34 ページの 39 行目から、発生毒性試験ですが、これについても結論は、次のページ、35 ページの 20 行目で、「NOAEL は最高用量である 100 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった」という結論でございます。これもよろしいでしょうか。

はい。

次は 35 ページの (6) の発生毒性試験ですが、この結論は、36 ページの 18 行目～19 行目に書いてありますが、これは「されるところから」、「こ」が抜けていますね。「試験遂行上の問題が懸念されることから、本試験の妥当性が疑われる」ということで、これも参考データに移すということでよろしいでしょうか。

はい。

次は 36 ページの 23 行目、(7) 発生毒性試験です。これについての結論は、次のページ、37 ページの 5 行目から書いてありますが、「本試験では偶発的な騒音によると考えられる吸収胚率の増加が観察されており、試験遂行上の問題が懸念されることから、本試験の妥当性が疑われる」ということで、参考データに移すということでよろしいでしょうか。

はい。

それでは、37 ページの 10 行目、(8) 発生毒性試験ですが、これについては、37 ページの一番下に結論が書いてあります。「本試験における NOAEL は最高用量である 120 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった」ということですが、これでよろしいでしょうか。

はい。

それでは、38 ページの 1 行目、安全性試験ですが、これがずっと続いておりまして、40 ページまでです。ここについては、この記載でよろしいでしょうか。

はい。

それでは、41 ページにいていただきまして、一般薬理試験が 41 ページから 43 ページの 26 行目まで記載してあります。私が昔、学生時代にやったような実験がたくさん書いてありますが、これにつきましてもこの記載でよろしいでしょうか。

はい。

それでは、43 ページの 28 行目、食品健康影響評価からの説明をお願いします。

○本河評価専門官 それでは、43 ページ 28 行目から、III. 食品健康影響評価になります。

国際機関等における評価ですが、EMEA では、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の嘔吐の影響で、1.2 mg/kg 体重の NOEL から、ADI は安全係数 100 で 0.012 mg/kg 体重/日となっております。FDA は、発生毒性試験、実は先ほどこちらで参考データにしたものなのですが、それで酒石酸モランテルとして 10 mg/kg 体重を NOEL として、安全係数 1,000 を適用しておりますので、最終的には 0.01 mg/kg/日という EMEA より若干低い ADI が設定されております。

それから、オーストラリアは、根拠となる NOAEL は示されておきませんが、ラット及びイヌを用いた慢性毒性試験ということなので、同じようなものになるかと思うのですが、酒石酸モランテルとしての ADI を 0.02 mg/kg 体重/日ということで、これは EMEA と同じ数字になります。

それから、本専門調査会における食品健康影響評価についてですが、「モランテルについては各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験では、1 群当たりの動物数が発がん性を評価するには不十分であったが、腫瘍発生率に明確な用量依存性の傾向が認められなかったこと及びモランテルの化学構造には」、すみません、ここで修文をお願いしたいのですが、「発がん性に関する structural alert がないとされていることから、モランテルは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると判断した」。

各種毒性試験の結果から、最も低い用量でみられた影響は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験における頻繁な嘔吐症状であり」、すみません、こちらも、大変申しわけありませんが、修文し、「嘔吐症状及びラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でみられた影響」ということで、「NOAEL は 1.2 mg/kg 体重/日 (モランテルとして) であった。ADI の設定にあたっては、この NOAEL に安全係数として 100 を適用し、0.012

mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えた」ということで、最終的にはモランテルの ADI として 0.012 mg/kg 体重/日を設定しております。

暴露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする、としております。

以上です。

○唐木座長 修文が余り早くておわかりにならなかったかもしれませんが、44 ページの 9 行目は、どう直すのでしたか。

○本河評価専門官 すみません。「structural alert」を「発がん性に関する structural alert」に修正をお願いします。

○唐木座長 「発がん性に関する」という文章を「structural alert」の前に挿入するということですね。

○本河評価専門官 はい。

○唐木座長 次は、その同じページの 13 行目は、どこに何を入れるのでしたか。

○本河評価専門官 すみません。「嘔吐症状」の後に「及びラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における影響」ということでつけ加えさせていただきたいと思えます。

○唐木座長 「嘔吐症状及びラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験であり」ということでございます。何か御意見、御質問はございますか。はい、どうぞ。

○三森委員 江馬先生にお伺いします。この最終的な ADI 設定で、安全係数 100 ということですが、先ほどの御議論で、評価書案の 31 ページ 25 行目から、3 世代生殖毒性試験は妥当性が疑われるということで、参考資料になってしまったわけですね。そうすると、発生毒性試験では、マウス、ラット、ウサギ、全て NOAEL が取れていますので問題ないと思いますが、生殖毒性試験のデータがないということになり、ADI 設定に安全係数をさらにつけ加える必要性はありますか。御専門の領域から御意見を伺わせてください。

○江馬専門委員 非常に難しい問題で、的確には答えられないのですが、3 世代毒性試験は、ここの場では妥当性が疑われるとしましたが、一応 FDA では評価しています。児死亡率が 50 %というのは、試験が成立するには少し難しい状況だと思うのですが、ほかに影響も出ていないということを考え、それから全体の NOAEL が 2 年間の毒性試験から出ているということを考えれば、追加の係数までは必要ないのではないかとはいえます。

○三森委員 この健康影響評価についてですが、生殖毒性試験のデータがなくても、安全係数をさらに付加する必要がないという何か理由書きを、先生がおっしゃったようなことをこの 44 ページにつけ加えるということはどうでしょうか。

○江馬専門委員 対照群を含めた児の死亡が 50 %あったのは何世代目かということが、かなり大きな重要なポイントになってくるかと思えます。そこまで把握していませんので。例えば、児死亡が最終の世代のみであったら、2 世代までは成立はしているかもしれませんが。なので、ここが重要なポイントになるのではないかとはいえます。

○三森委員 具体的に何か文章がつけ加えられますか。必要ないと、安全係数は 100 でよいということ。

○桑形専門委員 安全係数の追記は、私は、特に生殖試験のデータが得られなかった等の記載は必要ないと思います。記憶では、全ての世代で産児死亡率が高かったのではなかったかなと思います。3 世代試験以外も、どの試験も NOAEL が割と最高用量で出ているので、生殖毒性はないのだろうと私も判断はしているのです。環境条件あるいは輸送という試験条件は、生殖試験でそこに何か負荷がかかると再現性が求められないという、そこはすごくクリティカルなポイントなのです。江馬先生と同じように、試験条件が、騒音に関しては私は江馬先生は厳しいなと思ったのですが、実験条件が良くなく NOAEL は求められないということで、試験の妥当性を疑うという意見にはアグリーしました。多分、3 世代試験も、コントロールとの間で投与群の死亡率が変わらないということで、毒性はないだろうと判断しました。したがって、かえってそこに追加発言をすることで変な誤解を生じるのではないかなと思っています。

○唐木座長 多分、32 ページの 26 行目からの結論にそれをもう一度書いておけばよろしいのではないのでしょうか。投与群と対照群の間で差は見られなかったということですね。これは書いてあるようなものですが、もう少しここを明確に書いて、「差が見られなかった。しかし、対照群を含めて児死亡率が高いことから」と書けば、試験は余り適切ではないが、この試験全体から、悪い影響があるとは考えられないという記載になるだろうと思いますが、そんな修文でよろしいでしょうか。

○三森委員 その辺を書いておいていただければ、よろしいのではないかと思います。

○江馬専門委員 もう一つ、反復投与毒性でも、長期の試験でも、生殖器には影響が出ていないようなので、器質的な変化はないだろうと。それも生殖毒性がないということの一部の裏づけにはなるだろうと思います。

○唐木座長 ということでよろしいでしょうか。

ほかに何か食品健康影響評価で御意見はございますか。

よろしいでしょうか。それでは、この審議をもとにして、モランテルにかかわる評価をまとめさせていただきたいと思います。幾つかの修文がございますが、モランテルにかかわる食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、モランテルの食品健康影響評価については、ADI を 0.012 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられるということで、資料 3 をもとにして評価書案を取りまとめたいと思います。ということでよろしいでしょうか。

はい。それでは、専門委員には必要に応じて御意見を伺いたいと思いますので、よろしくをお願いします。事務局は作業をお願いします。

○本河評価専門官 はい、わかりました。本日いただいた内容について、座長の指示をいただきながら、修正したいと思います。修正案は、先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしくお願いたします。本案につきましては、委員会に報告した後、意見情

報の募集の手続をして、寄せられた意見につきまして、また内容を取りまとめた上で必要があれば先生方に御意見等をお伺いしたいと思っておりますので、よろしくお願いたします。

以上です。

○唐木座長 そのほかに事務局から何かございますか。

○関口課長補佐 その他でございますが、ポジティブリスト関係の案件ということで、本専門調査会で御審議いただきまして平成 23 年 3 月に厚生労働省に評価を通知いたしました抗菌性の飼料添加物セデカマイシンにつきまして、厚生労働省より暫定 MRL の見直しの報告がございましたので、御説明いたします。こちらは、お配りしております机上配付資料、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告について」でございます。こちらを御用意ください。

こちらでございますが、ポジティブリスト関係で暫定基準を見直したものにつきましては、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」が本委員会から公表されておまして、それに基づく厚生労働省からの報告となります。ページ数が振っておらず大変申しわけないのですが、こちらの資料の前から 2 枚目の裏側を御覧いただきたいと思っております。

飼料添加物のセデカマイシンにつきましては、本専門調査会の審議をもとに、こちらの 2 の ADI の評価の③ADI の設定についてでございますとおり、0.0045 mg/kg 体重/日との ADI を厚生労働省に回答しております。厚生労働省は、この ADI に基づきまして MRL を検討することになりますが、セデカマイシンにつきましては、こちらの資料の一番後ろにございます参考資料「これまでの経緯」にございますとおり、平成 23 年 3 月の食品安全委員会から厚生労働大臣宛ての回答後、平成 24 年 2 月 10 日に農林水産大臣から、セデカマイシンにつきましては国内の製造販売が中止されておまして、今後流通の見通しもないことから、セデカマイシンの飼料添加物の指定の取り消しについて意見照会がされたとのこととです。

また、先ほどの資料の 2 枚目の裏側に戻っていただきたいのですが、2 枚目の裏側の 3 の「諸外国における状況等」でございますが、セデカマイシンにつきましては、JECFA においても評価されておらず、国際基準の設定もないこと。また、厚生労働省の基準参照国でございます 5 カ国地域におきましても MRL の設定がないことから、厚生労働省におきましては、こちらの資料の 6 ページ、後ろから 2 枚目の裏側でございますが、別紙の表がございまして、豚の筋肉・脂肪等で設定された暫定の MRL、0.05 ppm を削除し、MRL を設定しないこととして、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会で了承されたということでございます。

なお、セデカマイシンにつきましては、MRL が削除されますと、食品中に含有してはならない物質という取り扱いになりますので、あわせて御報告させていただきます。

説明は以上でございます。

○唐木座長 という御報告でございます。使わないことはもっと前からわかっていたので

はないかと一言言いたいところではございますが、何か御質問等はございますか。

よろしいでしょうか。

そのほかに事務局から何かございますか。

○関口課長補佐 事務局からは特にございませんが、次回の予定について御連絡させていただきます。次回の本専門調査会でございますが、5月14日の午後に予定しております。議題等固まりましたらまた改めまして御連絡させていただきますので、よろしくお願いいたします。

本日はどうもありがとうございました。

○唐木座長 それでは、これで専門調査会を閉じさせていただきます。

御協力ありがとうございました。

(了)