

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第100回議事録

1. 日時 平成27年3月20日（金） 15:00～16:58

2. 場所 食品安全委員会中会議室

## 3. 議事

(1) 動物用医薬品（ピランテル）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)

津田座長、荒川専門委員、池専門委員、石原専門委員、今井専門委員、  
桑形専門委員、小林専門委員、高橋専門委員、中山専門委員、細川専門委員  
宮本専門委員、山田専門委員、山中専門委員、吉田専門委員

(専門参考人)

唐木専門参考人

(食品安全委員会委員)

熊谷委員長、三森委員、山添委員

(事務局)

東條事務局次長、山本評価第二課長、  
関口課長補佐、村山係長、森田技術参与

## 5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成27年3月19日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書（ピランテル）

参考資料

## 6. 議事内容

○津田座長 それでは、時間になりましたので、ただいまから第100回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、今田専門委員、下位専門委員、戸塚専門委員、宮島専門委員の4名の専門委員が御欠席でございまして、14名の専門委員と専門参考人として倉敷芸術科学大学の唐木先生が御出席です。

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きましては、お手元に「肥料・飼料等専門調査会（第100回）議事次第」が配付されておりますので、御覧ください。

議題に入ります前に、事務局から議事、資料等の確認をお願いいたします。

○関口課長補佐 事務局でございます。

それでは、議事、資料について確認させていただきます。

本日の議事は、動物用医薬品（ピランテル）の食品健康影響評価とその他になります。資料の確認をお願いします。

本日の議事次第、委員名簿、座席表、これをつづっております2枚紙をお配りしております。

資料1、こちらは昨日現在の意見の聴取要請の状況と審議の状況について取りまとめたものでございます。

資料2は「（案）動物用医薬品評価書（ピランテル）」でございます。

参考資料としまして、ピランテルに関する文献等の資料をお一人に1冊ずつお配りをしております。

資料については、以上でございます。資料の不足等ございませんでしょうか。

○津田座長 よろしいでしょうか。

では、続きまして、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」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への不参加に関する事項について報告を行ってください。

○関口課長補佐 それでは、御報告いたします。

本日の議事について、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の先生方はいらっしゃいません。

以上でございます。

○津田座長 では、よろしゅうございましょうか。

それでは、議題の1に入らせていただきます。

動物用医薬品ピランテルの食品健康影響評価です。

事務局から説明をお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、資料2を御用意ください。動物用医薬品ピランテルの評価書（案）でございます。

ピランテルにつきましては、動物用医薬品のみの用途でございますが、動物用医薬品及び飼料添加物の用途がございます類似の物質モランテル、これについて既に本肥料・飼料等専門調査会で御審議をいただきまして、リスク管理機関に答申も行っております。

また、EUでは、ピランテルの評価に一部モランテルのデータを用いておりまして、ADIもモランテルと同じ値を採用しております。

このため、ピランテルにつきましても、既にモランテルの評価を行っていただきました、本専門調査会で御審議いただきたい旨を、前回、2月の専門調査会でお願いし、ご了承いただいております。

それでは、評価書について御説明させていただきます。

資料2の3ページを御覧ください。最初に審議の経緯がございます。

本件につきましては、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の見直しということで、2009年の3月に厚生労働省から評価要請があったものでございまして、今回、初めて御評価いただくものでございます。

6ページをお願いいたします。

評価対象動物用医薬品の概要について取りまとめております。

用途、一般名、化学名、分子式、構造式等についてまとめております。構造式につきましては、向きが、お送りしたものはわかりにくかったので、ピランテルとモランテルを同じ向きに調整させていただきました。

次のページ、資料目的及び使用の状況でございます。

ピランテルは、テトラヒドロピリミジン系の駆虫薬でございまして、先ほどの構造式を御覧いただければ、お分かりいただけますとおり、構造上チオフェン環のメチル基がないことのみ、モランテルと異なっているものでございます。

ピランテルにつきましては、線虫の筋細胞のアセチルコリンの受容体にアゴニストとして作用いたしまして、寄生虫に持続性のけいれん性麻痺を起こして、寄生虫を駆除するものでございます。

また、脊椎動物におきまして、神経伝達を遮断すること。ニコチン様の特性を有すること並びに自律神経節、副腎髄質及び呼吸組織における受容体で、アセチルコリン様の作用を示すことが報告されております。

ピランテルには、パモ酸塩、クエン酸塩、または酒石酸塩がございまして、特にパモ酸塩につきましては、水に難溶性ということで、消化管から吸収されにくいという性質を持っております。

そのため、体内にあまり吸収されず消化管に到達しまして、消化管内の寄生虫に対して作用をするものでございます。

海外では、馬の円虫、条虫の治療にパモ酸ピランテルのペースト剤等が承認されて使用されております。

また、牛、豚、羊、山羊、その他の動物でクエン酸ピランテルあるいは酒石酸ピランテルの製剤が承認されて使用されているという状況でございます。

日本でも馬円虫の駆除を目的としました、パモ酸ピランテルの経口投与剤が承認されております。また、ヒト用医薬品としましても、このパモ酸塩の製剤が承認されておりました、蟯虫の駆虫薬として使用されております。

8ページ、安全性に係る知見の概要でございます。

まず、薬物動態試験についてまとめております。

9行目から(1)のラットにパモ酸ピランテルを投与した場合の薬物動態でございまして、<sup>14</sup>Cで標識したものを単回経口投与したものでございます。

血漿中の総放射活性については、投与4時間後に最高値を示しまして、24時間後には検出されなくなっております。

未変化体のピランテルについては、投与4時間後のみに検出されまして、放射活性の10%を占めておりました。

全ての総放射活性は48時間以内に排泄されまして、6%が尿、残りは糞中ということで、糞中の排泄がメインでございます。

糞中の放射活性は50~70%ということでございます。

19行目から(2)のラット、パモ酸ピランテル、酒石酸ピランテルを用いた薬物動態試験でございます。

27行目から血漿中濃度についてまとめております。

血漿中濃度につきましては、表2に結果を取りまとめております。こちらの結果にございますとおり、パモ酸ピランテルについては血漿中から検出されておられません。酒石酸ピランテルにつきましては、4時間後まで0.5 µg eq/mLという検出限界の値まで検出されております。

事務局として、上の2行目に書いてありますが、資料では、最高検出感度という表現をしております。こちらの評価書では検出感度として記載させていただいております。

これにつきまして、細川先生からは検出感度でよいと思いますというコメントをいただいております。

また、こちらの表のコメントとしまして、細川先生からいただいております。「検出限界がこの試験では0.5 µg eq/mLになっていますが、試験によってかなり検出感度が異なっています。よろしいですか」というコメントでございます。こちらは、後ほど、またコメントをいただければと思いますので、よろしく願いいたします。

9行目から分布でございます。パモ酸ピランテルは、4,000 mg/kg体重の単回投与の投与1、4及び24時間後では、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脂肪、筋肉、血漿等においてピランテルは検出されなかったということでございます。

ただ、2,000 mg/kg体重/日を7日間反復投与したものと、最終投与2及び24時間後で、反復投与2時間後の肝臓、腎臓及び脾臓で痕跡程度検出されたのみで、その他は検出されなかったということでございます。

11行目から12行目については、宮島先生からの修文でございます。

こちらにつきましても、細川先生から「痕跡程度は言い過ぎではないでしょうか」というコメントをいただいておりますので、後ほどコメントをいただければと思います。

18行目から酒石酸ピランテルについてでございます。100 mg/kg体重を単回投与したものでございます。こちらですと、1時間後の心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、血漿等で検出さ

れたということをごさいます、4時間後には0.5 µg/g未満または検出限界未満となっております。

20行目の0.5 µg/g未満または検出限界未満という表現について、「正確ではないような気がします」という細川先生からのコメントも頂戴しておりますので、こちらの表現については御審議いただければと思っています。

24行目から排泄でございますが、パモ酸ピランテルにつきましては、表3で尿、糞、胆汁中の排泄率をまとめております。

比色法においては4,000 mg/kg体重/日の投与群において胆汁から検出されなかったことから、胆汁中には代謝物として排泄されているものと考えられたという修文を細川先生からいただいております。

それから、10ページの8行目から(3)、ラットとイヌのパモ酸ピランテルの薬物動態試験でございます。

こちらにも<sup>14</sup>Cで標識したものを経口投与した試験でございます。

血漿中濃度について、こちらにも取りまとめております。

結果は、10ページから11ページの表の4ということでまとめておりますが、ラットに比較いたしましてイヌでは、RI法、それから、ポーラログラフ法ともにラットよりも若干高い値を示しているところがございます。こちらにも、表4につきまして、0の記載に関しては、NDではないでしょうかというコメントを11ページの2行目で、細川先生よりいただいているところがございます。こちらは、適切に修正させていただきたいと思っております。

11ページの4行目から排泄でございますが、こちらにも表5にまとめております。

ラット、イヌともにパモ酸塩については、尿中排泄が中心ということでございますが、イヌではラットよりも若干尿中排泄の割合が高いような傾向がみられております。

11ページの12行目から、イヌのパモ酸ピランテルの動態でございます。こちらにつきましても、<sup>14</sup>Cで標識したものでございます。

総放射活性につきましては、ラットと同じように4~6時間程度で最高値を示し、投与後24時間後には0.2 µg eq/mLということでございます。未変化体については総放射活性の10%でございます。

全ての放射活性は96時間以内に排泄され、15%が尿、残りは糞ということでございます。尿中放射活性の80%が7種類の極性代謝物ということでございますが、割合は不明ということでございます。

12ページが一番上からイヌの動態でございます。

こちらは、パモ酸ピランテルを単回経口投与したものでございます。投与2及び4時間後の血漿中のピランテルについては検出されなかったということでございます。

7行目から、イヌの同じく、錠剤の経口投与のものでございます。

こちらは、投与96時間後までの糞、尿中の排泄率でございます。糞中は50~60%、尿中は4~8%という結果でございました。

次に、馬の動態が13行目からございます。

馬について、投与後24時間の血漿中の代謝物A、*N*-methyl-1,3-propanediamineを測定しておりますが、こちらについては検出されなかったという結果でございます。

ヒトの薬物動態が19行目からございます。パモ酸塩の錠剤を投与したものでございます。投与3時間後の血中にピランテル関連物質、これは代謝物でございますが、0.1~1.1 µg/mL 検出されたということで、5時間以内にはほぼ消失したということでございます。

また、別の試験でございますが、投与後、120時間の尿中及び糞中の排泄率を測定した結果、尿中排泄率が60~65%あるいは多いものでは90%以上、尿中排泄率は1~3%ということで、ヒトでも糞中の排泄がメインということになっております。

31行目からが酒石酸ピランテルの各動物種での動態についてまとめております。

酒石酸塩については、パモ酸塩と異なりまして体の中に入っていくということで、36行目、追記いただいておりますが、尿の排泄データから全ての動物種で薬剤が吸収されていることが示されたという文言を追記いただいております。

こちらの尿中の排泄率について各数値等をまとめていただいておりますが、こちらは、宮本先生、山中先生から御修文をいただいております。

細川先生のコメントが13ページの6行目からございますが、こちらで、尿中排泄率が前の結果と異なりますが、よいのでしょうかというコメントでございます。

塩が違うことで結果が違うということもあるかと思しますので、後ほどコメントをいただければと思っております。

8行目からでございますが、未変化体ピランテルについては、牛、羊の糞中、並びに量的には少ないが、ラット、イヌの糞中で検出されたということでございます。ラットでは、胆汁が主要な排泄経路ということでございます。

9行目からの波線の下線部の部分につきまして、下のボックスにある修文案を細川先生、宮本先生からいただいております。こちらの修文の方向性につきましても、後ほど、御審議いただければと考えておりますので、よろしく願いいたします。

また、酒石酸ピランテルの各動物種の組織分布について次の14ページの表6ということでまとめております。肝臓の残留が顕著であったということでございます。

また、代謝物としましては、テトラヒドロピリミジン環は比較的安定とて、各動物種における残留放射活性の約半分あるいはそれ以上が*N*-methyl-1,3-propanediamineの骨格を有する物質である、代謝物Aに近いものが大部分でございます。チオフェン環については、全ての動物種において検知できないまでに代謝されたということでございます。

また、14ページの3行目から<sup>3</sup>H標識した部分の訳について、下のボックスにあるとおり、御相談をさせていただいております。

こちら山中先生、宮本先生、荒川先生、細川先生から御修文の案をいただいております。こちらの修文の方向性について、後ほど御検討いただければと思しますので、よろしく願いいたします。

15ページの5行目からラットの酒石酸ピランテルと塩酸ピランテルの代謝ということでございますが、こちらにつきましては、尿を薄層クロマトグラフィーで分析した結果、4～9種類の代謝物が認められたということでございます。

代謝経路につきましては、16ページの上の図1ということで、ピランテルの代謝経路についてまとめさせていただいております。

16ページの4行目から(9)のラットのパモ酸ピランテルと酒石酸ピランテルを用いた代謝試験でございます。

こちらにつきましては、投与後48時間の尿と糞を採取したものと、胆管挿管した別のラットから胆汁を採取して解析をしております。

パモ酸ピランテルの投与では代謝物と推定されるスポットが尿、糞からは1～2個検出されましたが、胆汁からは検出されなかったということです。

酒石酸ピランテルは、尿、糞、胆汁いずれからも検出され、尿、胆汁からは多く検出されたということで、体の中に入っていくということでございます。

尿中代謝物は、*N*-methyl-1,3-propanediamine、代謝物A、それから、代謝物C、Eと同一とされたということでございます。

18行目から、ラット、イヌ、牛、羊の代謝試験を取りまとめております。

ピランテルにつきましては、各動物において3種類の代謝経路、チオフェン環の酸化、テトラピリミジン環の酸化及びメルカプツール酸抱合によって大部分が代謝されるということでございます。

チオフェン環は、高い極性を有する酸性の代謝物、代謝物E、F、G、H、これにまで分解されることが示されまして、その分画の酸は尿中放射活性の7～12%を占めたとしております。

尿中放射活性の大部分につきましては、先ほどのテトラヒドロピリミジン環由来の*N*-methyl-1,3-propanediamine、代謝物Aということでございます。

次の17ページでございます。(11)の内容につきましては、代謝物の分析法に関する内容でございますので、ここに記載してよろしいでしょうかという御相談を、事務局よりさせていただきますいております。

こちらにつきましては、宮島、宮本各先生からコメントを頂戴しておりまして、こちらについては、特段必要ないのではないかとということでございますので、こちらの部分については削除させていただきたいと思っております。

17ページの11行目から馬の代謝についてまとめております。馬については、パモ酸ピランテルの代謝試験は行われておりませんが、他の動物種の酒石酸ピランテルの代謝試験の結果から、馬においても同様の代謝が受けると考えられるということを記載させていただいております。

こちらで、類縁のモランテルの代謝物についても記載する必要があるでしょうかという御相談をさせていただきますいております。

細川先生からは、モランテルについても触れたほうがよいという御意見でございます。

それから、宮島先生からは、ピランテルを用いた動態試験についてまとめを行えばよいということで、モランテルと代謝物については、最後の評価で引用しているので、必要であれば、この章でモランテル評価書を参考として引用してはどうかということでございます。

宮本先生からは、参考資料382ページあるいは406ページの文章がわかりやすく書かれていると思いますということでございます。

荒川先生からは、モランテルの代謝物の記載については不要だと思いますというコメントがございますので、こちらも方向性について御審議いただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

18ページ、残留試験でございます。馬のパモ酸ピランテルを用いた試験についてまとめております。

まず、3行目からの①の試験でございます。パモ酸ピランテルを経鼻カテーテルで単回投与した試験でございますが、こちらでは、いずれの試料からもピランテルは検出されなかったというものでございます。

こちらも最高検出感度という表現につきまして、「検出限界ということではよいのではないのでしょうか」というコメントを頂戴しております。

また、宮本先生からは、参考資料から概算すると、検出限界4~10 ppmと考えられますとは、どういう根拠でしょうかということでございます。これは、資料の33ページの定量方法から概算したものでございます。

12行目からの②の試験でございます。これもパモ酸ピランテルを経口投与したものでございます。こちらは代謝物Aを測定したものでございます。

代謝物Aにつきましては、投与後1日後の濃度が、肝臓、腎臓でそれぞれ検出されておりました、肝臓では投与3、5日後まで検出されているということでございます。

③の22行目からでございますが、こちらも代謝物Aを測定した試験でございます。こちらについては、対照群でも検出されたため、試験が信頼できないということを記載しておりますので、こちらについて、取り扱いを次の19ページの上のボックスで御相談しております。

こちらにつきましては、宮島先生から、不要だと思いますということで、こちらについては参考データとさせていただきたいと考えております。

残留試験まで、以上でございます。

○津田座長 どうもありがとうございました。

この分につきましては、宮島先生、それから、細川先生から様々な修文の御説明をいただいています。

まず、9ページで、検出限界という言葉は、細川先生からそれでよいのではないかということですが、検出感度がかなり異なっているということ。あと、この表3、9ページと後ろ

のデータが違っているということではないかと思うのですが、細川先生、その説明をよろしくお願いします。

○細川専門委員 これは、TLCの試験を後でみてみたら、試験自体が古くて、最初は新しい試験かと思って読んでいたのですが、古いので、これはしようがないかなという部分があります。TLCでスポットを見ている部分もあって、かなり厳しいと思います。だから、試験法によって当然検出感度が異なりますし、実験をやった時期によってもかなりばらばらになっているのが現実です。非常に古いデータなので仕方がないといえば、仕方がないです。

○津田座長 わかりました。では、このデータはそのままとしておくということです。あと、細川先生から「痕跡程度」は言い過ぎではないでしょうかということですので、「痕跡」を削除して、単に数値のみを記載することによってよろしいでしょうか。

○細川専門委員 それでよいと思います。検出限界よりはるかに上なのに痕跡と書かれると、矛盾してしまうので。

○津田座長 では、細川先生の指摘部分を先にすませてしまいたいと思います。

○細川専門委員 10ページの上に加えたのは、後のRIでは、実は胆汁に出ている、ここに出ていないので矛盾するから何か書いておいたほうがよいかと思って入れました。これが、少し言い過ぎでしょうか。

○津田座長 いや、ありがとうございます。分かりやすくしてよいのではという気がします。未変化体ではなくて、ということですね。

○細川専門委員 はい。

○津田座長 それから、次のページ、0ではなくてNDではないでしょうかと。

○細川専門委員 これも元のデータからは、どうもみられなかったのですが、検出限界以下なのか、NDなのか0なのかと。0コンマ0いくつが出ていて、あえて0にしているのか、このデータから読み取れなかったのです。これは、事務局としてはどうなのですか。0ということは、0コンマ0いくつがあるから0にしているのか、この0の意味がわからなかったのを書いておいたのです。

○津田座長 事務局、いかがですか。10ページから11ページにかけての表の0の意味です。

○関口課長補佐 こちらのファイルの資料の17ページからあるデータが、元になっている資料でございます。

○津田座長 0としか書いていないということですね。

○関口課長補佐 そうですね。18ページに、考察というか、まとめておりますが、ここではピランテルを定量してもほとんど検出されなかったという記載がされておりますので、おそらく測定してはいると思います。

○細川専門委員 前には検出限界が書いてあって、ここで0になっているので、要するに統一性がないのです。もし、検出限界以下、0は、痕跡程度で見られているから0にしているとは思いますが、検出限界以下など、何か別の表現をしたほうがよいと思います。

○関口課長補佐 わかりました。統一的な表現を検討させていただきます。

○津田座長 記述については、後でまた事務局で検討していただいて、細川先生あるいは宮島先生に相談していただくということによろしいでしょうか。

そうしますと、次の13ページのデータの違いについては。

○細川専門委員 すみません、これは塩が違うので削除してください。

○津田座長 それから、13ページの修文を細川先生と宮本先生からいただいています。御説明いただけますか。

○細川専門委員 意味としては同じで、ラットでの代謝がほかの動物に比べると高いということです。これは「完全に代謝」という文章が変なので修文したのですが、他の動物に比べて代謝が高いことを表現しているのが、宮本先生の修文と余り変わらないと思います。宮本先生、いかがでしょうか。

○宮本専門委員 この文章、別に訳が間違っているわけではないのですが、一読して、少し分かりにくいことがあります。ラットの話、胆汁が主要な代謝経路であることが、なぜというか、これが尿中に排泄されることが少ない理由であるなど、くどいようですが、そういう説明を加えたほうがすんなり読めると思います。その下も、豚も実は同じで、完全に代謝させるという言葉もひっかかるのですが、よい言葉があれば、細川先生のように、代謝活性がほかの動物よりも高いという表現に直してよいのだと思います。少しくどいですが、すんなり読めるようにという意味です。

○津田座長 事務局でそういう意見を汲んだ上でよろしくお願いします。

○関口課長補佐 内容を検討させていただきます。

○津田座長 ここまで、細川先生に主にお聞きしたのですが、次の14ページも、表現のみです。事務局より質問されていることに対して、山中先生、宮本先生、荒川先生から修文をいただいています。これについても、ただ表現の問題だと思うのですが、どうでしょうか、事務局、山中先生の文章が一番素直に私には聞こえるのですが、どうぞ。

○山添委員 その前に、パモ酸塩と酒石酸塩で全く動態が違うのですが、それを区別せずにここでは文章がつくられていることが一点。

もう一点は、いずれにせよ、このピランテルが体内に入る、つまり、吸収される率は低いのです。それで、大部分は吸収されないで、そのまま排泄されているのです。

ところが、ここでは胆汁が主要な排泄経路であると書いてあるのです。そこで、そのままずっと読んだ人は、大部分が吸収されて胆汁に移行して排泄されると読んでしまうのではないのでしょうか。

○細川専門委員 これは、酒石酸塩はかなり吸収が高いのです。ものによっては40%くらい吸収されている。

○山添委員 ラットは、そんなに多くないですね。

○細川専門委員 ラットに関しては、そうですね。ラット以外の動物種では酒石酸塩が高いので。

○山添委員 今からそれを言おうと思ったのですが、恐らく、ここからは推論なのですが、これは、βブロッカーとよく似ていて、paracellular（傍細胞）ルートで入るからイヌは高く、だから、一部は解離をして、解離をしたものがイヌでは効率よく入る。しかし、ほかの種類、ラットになるとparacellularルートは働きませんので、実際には吸収されない。だから、吸収率もほとんどない。二つの要素が、実は裏で関わっていて、一つは解離の問題と、もう一つはparacellularルートが使えるかどうかによって動物種が決まっているのだと思うのです。

だから、ヒトに外挿することを考えた場合には、ヒトではparacellularルートは働きませんので、余りそこを書くのは問題だと思うのです。先生は、どう思いますか。

○細川専門委員 そうですね。そういう意味では、そのとおりだと思います。どこかに書いておいたほうがよいと思います。この評価書案では、吸収の項目がないですね。

○津田座長 荒川先生、お願いします。

○荒川専門委員 御意見と似ているのですが、結局、事務局でつくられた文章は、読むと、トリチウムラベルしたピランテルが取り込まれるようなイメージに、そういう誤解を受ける可能性があると思います。何が取り込まれるかという、ラベルしたトリチウムの部分がトリチウム水という形になって、結局、放射活性が取り込まれるという意味だと思うのです。ピランテルそのものが組織成分に取り込まれているわけではないと思うので、そこがわかるように書けば、この文章の意は尽くされているのではないかという気がするのですが、ここの文章はそういう意味ではないのでしょうかね。

○津田座長 おっしゃるとおりです。山中先生の修文がそのように書かれていて、トリチウムを含む水分子が生成され、それが組織構成成分に取り込まれると、私はそれでよかったかなと思っていました。もう少し別の表現がよろしいですか。

○荒川専門委員 それでよろしいと思います。私もそういう意味で、山中先生は、それがと、私は、それはと、「は」と「が」の違いですが、そこが一番重要かなという気がします。

○津田座長 では、そこはそうようにしていただいて。

○荒川専門委員 山中先生の、あの文章で私は結構だと思います。

○津田座長 ほかに御意見がありましたら、あと、今、重要な点は、山添先生と細川先生からいただいた吸収率の違い、動物種による違いと、パモ酸塩と酒石酸塩の違いを明確にするためにどのように書くかということです。

○細川専門委員 吸収の項目を設けるか、どこかに吸収に関してはという記載を入れるか。これは、代謝がかなり中心になっているのですが、代謝がこれのみ書いてあるが、代謝の試験はかなり怪しいは変ですが、古い実験なので、ここまで正確に言えるかどうかというところはあるのですが、吸収の部分がないのですね、排泄、代謝、分布はあって、肝心の吸収が全く書いていないので、吸収という部分が、やはり、吸収、分布、代謝、排泄とADMEが必ずないといけないので、吸収の項目をどこかにつくって、まず、パモ酸と酒石酸の違

いと、その辺は考察したほうがよいと思います。

○津田座長 済みません、事務局、もっともだと思いますのですが、それのもとになるデータはあるのですか。

○細川専門委員 いや、吸収という項目はなくても、一般的に農薬などでは、尿中排泄と胆汁中排泄をあわせて吸収量を推定するということができるのですよ。要するに、尿中にいったものは必ず吸収されていないと尿にいかないの、胆汁中排泄量が出れば、吸収率をある程度推定することができる。最低の吸収率ということでやることができるので、そのとき、酒石酸とパモ酸の違い、それから、動物種が酒石酸しか実施していないのかな、酒石酸の違いが出ると思いますので。

○津田座長 では、申しわけありませんが、細川先生、事務局と相談して、1つここに吸収をつけて、EMAのデータに乗っかりながら、つくっていただくということによろしいですか。

どうぞ。

○山添委員 そのことに関して、資料で言うと、432ページをあけていただけますか。ファイザーから出ている論文の中に、テーブル3があります。これが、そのタイトルから読むと、すなわち未変化体として尿中に排泄されたということなので、それで、パーセンテージ・オブ・ドーズが下に出ていますね。これが、尿中に出てきたパーセンテージなのですが、だから、少なくとも、ここに尿中に未変化体があるは、少なくとも吸収された未変化体の量とプラスアルファ代謝物としての量がある程度推定できる量がここにあるわけですね。さっと見たところ、多分、これしか使える量はないのですが、ここに吸収については種差があって、少なくともこれぐらいは吸収されると、ここぐらいまでは書けるかなと思います。

○津田座長 ありがとうございます。

今、細川先生がおっしゃったのは、それですね。

○細川専門委員 はい。

○津田座長 では、そういうことで、それを使いながら、細川先生と御相談してつくっていただくということによろしいですか。

○細川専門委員 はい。

○津田座長 今、大体問題になりそうなところが終わりました、17ページに行って、別のモランテルの代謝に入る前に、今までで、ほかの先生から何か御意見、御質問等ございますか。

細川先生、何かございますか。

○細川専門委員 いや、特にありません。

○津田座長 それでは、次の18ページに入って、次の問題になる遺伝毒性では、Ames試験を酒石酸ピランテルでやった以外は、ほとんどがモランテルのデータのみを使って評価をしているということもあって、この調査会でも、ほとんどのデータは、モランテルを使わ

なければいけない状況になるのですが、それも踏まえながらということだと思いますが、17ページで、事務局から、モランテルの代謝物についても触れる必要があるかということで質問しまして、荒川先生からは、不要だと思いますという御意見があるのですが、御説明いただけますでしょうか。

○荒川専門委員 不要と思ったのは、今回はピランテルの評価をしているということと、モランテルとピランテルは構造的によく似ていて、代謝経路もよく似ているということなので、あえて書く必要はないかなと単純に考えたのですが、別に書いてあれば、より親切かなと、そういう印象はあります。

○津田座長 どうもありがとうございます。

細川先生は、書いたほうがよいということですが、御意見をいたたけますでしょうか。

○細川専門委員 私も精査をしていないのですが、実際に、完全に同じかどうか、似たような傾向にあるのと、同じということは違いますので、実際の代謝物の量や、パーセンテージがどのくらい違うのかを、モランテルのデータは大分前のデータですが、大分前の、うちの部会でやったものですが、さかのぼって、実際、今回のと本当に同じなのか、違うのかは、どこかで示したほうがよいと思います。それでないと、後で、モランテルを使っていますので、その矛盾が起こらないか。同じであればよいのですが、そのデータを精査する必要があると思います。

○津田座長 ありがとうございます。

荒川先生、そういうことでよろしいですか。

○荒川専門委員 はい、それで結構です。

○津田座長 ほかの先生方、いかがでしょうか。

では、ここにモランテルの代謝については言及するというところでよろしくお願いします。

次に、18ページで、最高検出感度を検出限界としてよいかということで、宮島先生からよいのではないかと。それで、宮本先生から、検出限界は4~10 ppmと考えられますとは、どういう根拠でしょうか。

宮本先生、お願いします。

○宮本専門委員 これは、事務局のコメントとして4~10と書いてあって、私も0.5でよいと思うのですが、資料から概算すると、検出限界は4~10 ppmと考えられますと、わざわざ事務局から書いてあったので、これは、どういうことかと思ったのです。

○津田座長 事務局、どこのことですか、これですね、なるほど。

○宮本専門委員 結論としては、私も0.5でよいと思うのですが。

○津田座長 そうですね。

○山添委員 これは、事務局は、記載の問題で質問されたと。

○関口課長補佐 そうですね。

○山添委員 この検出限界は、多分、0.5は、この物質を比色法ではかる、UVなりではかるうとすると、大体分子吸光係数からすると、この辺、どうしたってフランですから限界

だと思っております。

ただ、生物試料は、濃縮してサンプルがどれだけ、例えば、尿なりのサンプルにどれだけあるのか、結局、感度を、実質的にはかかる濃度は落ちてしまうわけですね。濃縮できればよいが、濃縮できないものについては感度が落ちてしまうので、それは、実質の定量というのか、生物量の定量としては、実際は低いところになっていると思います。だから、この検出限界は、物質としての検出感度ではないですか。

○細川専門委員 これは、34ページに記載されているのですが、検量線からの検出限界を書いているのですね。したがって、実際の検出限界とはずれてくるのですね。

34ページのスタンダードカーブから求めると、最高検出感度は0.5 µg/mLであると書いてありますが、その前処理によって全然検出感度が違ってきてしまうと思います。

○宮本専門委員 別にこだわる話ではないのですが。

○津田座長 私もよく理解ができなかったのですが

○宮本専門委員 だから、余りここで粘っても仕方がないのですが。

○津田座長 余り意味がなければ、先に進んでよいですか。前の文章と直接関係がなさそうですので、しかも、今、細川先生に調べてもらって、検量線から考えて0.5ということで、それも問題がないし、宮島先生からもよしとされていますので、それで進んでよいですか。

○細川専門委員 済みません、こだわるようですが、検出感度であって、検出限界ではないのですね。要するに、感度上の検出の、要するに、スタンダードカーブをとったときに一番下の点なので、実際の検出限界は、それこそ、今、山添先生が言ったみたいに、生体試料から抽出していくので、もう少し変わってくるかもしれません。

○津田座長 そうすると、6行目は検出感度とすればよいということですか。

○山添委員 そういうことです。

では、これを検出感度として、よろしいでしょうか。

○細川専門委員 宮本先生が。

○宮本専門委員 いやいや、そういうことではないのですが、結局、定量法をずっとみていくと、それから、この測定法のもと文献がどこかにありましたね。測定法のもと文献を見ていくと、最後の発色試薬を入れるところからスタンダードは始めているのですが、結局、測定法は100%回収できたとすれば、そこで、最初の1 mLが全量硫酸に来るわけで、結局、測定法としても検出限界と言ってよいのか、言葉の最後の定義がわかりませんが、全体の測定法から見ても、それが確かに、実際には添加回収試験など様々やらなければいけないと思うのですが、それに近いのかなと。測定法の上でも0.5が限界に近い。

○津田座長 どうすれば、よいですか。

○宮本専門委員 言葉は、どちらが正しいのでしょうか。

○細川専門委員 化学的に言えば、検出感度のみ書いておけば。

○山添委員 いや、ここで、比色法により測定されたのみではまずいのですか。検出感度を書かかないとまずいのですか。

○津田座長 いずれの試料においても、ピランテルは検出されなかったということを言うと、どの程度の感度だったのかということは問題になるのではないかなと思うのです。

ただ、その言葉として、検出限界とすべきか、感度とすべきかという、それだけだと思います。

○細川専門委員 この試験が、馬のポニーの試験と続いているのであれば、ポニーの試験であると、ng/gなのです。だから、検出感度はこの上で、多分なるのですね、どうせたくさん試料から濃縮していくから、だから、検出感度は書かないほうが、検出限界を書いているわけではないので、下だとngのオーダーではかっているのですよ。

○山添委員 大量の尿を濃縮してもってくれば、出てしまっているのです。

○津田座長 ということは、これ自身が、その濃度を示しているのではないので、書かなくてよいということですね。

○細川専門委員 そういうことです。

○津田座長 そういうことですね、実際のものではない。

○細川専門委員 検出感度を書くと、上で検出感度が0.5、下がngになってしまうので。

○津田座長 わかりました。では、これは削って、濃度が比色法により測定されたということのみで、どちらにおいても検出されなかったと、このようなことで、そこを削るということで、よろしくをお願いします。

ほかの先生方、よろしいですか。

○関口課長補佐 こちらの検出限界の4~10は、こちらの資料の33ページの図2の定量法の内容をもとに濃縮をかけたときの値として事務局で試算したものでございます。それをもとに、検出限界という言葉が適切かどうかということで、問い合わせをさせていただいたということです。

○細川専門委員 そういう意味では、さきほどの前のページも、そこも書かないほうがよいかと思います。

○関口課長補佐 わかりました。同じように削除させていただきたいと思います。

○津田座長 では、そういうことでよろしくをお願いします。

次に、18ページのポニーのデータなのですが、対照群でも出たからということで、これは、不要だと思いますということですが、細川先生、いかがでしょうか。

○細川専門委員 これは、やっぱり比色法の限界ということで、対照群で出てしまうのは、何かが反応してしまう、生体成分が反応して出てしまうということなので、多分、比色法の限界がこの辺にみえているのではないかと思います。

○津田座長 なくてよいですか。

○細川専門委員 なくてよいと思います。

○津田座長 ありがとうございます。

ところで、ほかの先生方、何か御意見、御質問等ございますか。

○高橋専門委員 議論と関係ないところでよろしいですか。

○津田座長 どうぞ。

○高橋専門委員 16ページの20行目に、テトラピリミジン環とありますね。これは、多分、原本が間違っ、テトラヒドロピリミジン環だと思います。

○津田座長 ありがとうございます。

ほかに、どなたか先生方、御意見ございますか。

なければ、次に進んでください。

○関口課長補佐 それでは、引き続きまして19ページでございます。遺伝毒性試験からになります。

ピランテルにつきましては、こちらの表7にございます*in vitro*の遺伝毒性試験からになります。

ピランテルにつきましては、表7にございます*in vitro*の復帰突然変異試験、こちらの試験のみでございまして、陰性という結果になっております。

こちらの下の脚注でございますが、以前、記載した部分で、遺伝子変換試験があったのですが、こちらについては、EMEAでの評価書との兼ね合いが不明ということで、最終的には事務局で採用しなかったものでございます。ただ、脚注のみ残ってしまっておりまして、山田先生から関係ないのではないかという御指摘を受けておりました。申しわけございません。7行目からの脚注の記載につきましては削除させていただきたいと思っております。

また、12行目からございますが、ピランテルの構造的に類似しているモランテルの毒性について、次の20ページの表8にまとめております。こちらは、*in vitro*の試験、*ex vivo*の試験、*in vivo*の試験、いずれも陰性の結果となっております。こちら山田先生から御修文をいただいております。

22行目からでございますが、EMEAは、この試験のうち、*in vitro*の3試験については、あとは*ex vivo*の試験については、繰り返し実験の欠如、試験材料の保管に関する情報の欠如、試験の一部における陽性対照の不備ということで、信頼できるものについては、*in vitro*のマウスリンフォーマと*vivo*のマウス小核、これのみでモランテルについては変異原性物質ではないという判断をしているということでございます。

それに基づきまして、こちらのEMEAでは、20ページの8行目からございますとおり、類縁化合物であるモランテルの変異原性データを信頼して利用するために、提供されたモランテルの代謝についての根拠を考慮すると、ピランテルが変異原性物質であるとみなすことはできないと結論づけたということで、こちら8行目からの下線の部分について、下の事務局からのボックスにありますとおり、訳について、御相談させていただいております。

こちらの8行目からの内容につきましては、それをもとに山田先生から御修文いただいた内容でございます。

また、こちらの修文については、21ページの上に、山中先生からも御修文いただいておりますので、こちら方向性について、また、御審議いただければと思います。

こちらの専門調査会の結論ということになります、21ページの2行目からということ

になります。

ピランテルについては、*in vitro*の試験の細菌を用いる復帰突然変異試験が陰性で、*in vivo*試験は実施されていない。一方、構造的に類似しているモランテルの薬物動態及び代謝試験の結果から、モランテルの代謝物はピランテルと同様に代謝物Aであり、*in vivo*のマウス小核試験の結果からモランテルは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと食品安全委員会により結論されている。また、ピランテル及びモランテルについては、その化学構造には変異原性に関するstructural alertがないとされている。ピランテルは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たということでございます。

こちらは、宮本先生、山田先生から御修文をいただいております。

こちらの遺伝毒性につきましては、モランテルのデータがメインになってしまうのですが、そちらの結論につきまして、いかがでしょうかということで、下のボックスで御相談させていただいております。

山田先生からは、結論は、これでよいですということと、モランテルの遺伝毒性の試験内容の転記は必要でしょうかということについては、「不要です」というコメントをいただいております。

また、宮本先生から22ページの上でございますが、「モランテルの遺伝毒性の内容及び表8の記載は不要と考えます。遺伝毒性について判断材料は限られていますが、モランテルについての評価書は既に公表されており、ピランテルの遺伝毒性に関して参考となる事項を文章にして説明すれば十分だと思います」ということで、モランテルの表8の部分等については削除という御意見も出ておりますので、そちらについて御審議をいただきたいのと、このモランテルに基づいて判断しているということについて御審議いただければと思っております。

22ページの2行目から急性毒性試験でございます。

○津田座長　そこまででよろしく申し上げます。

今までの試験と違い、データがかなり少ないところで判断されていまして、山田先生から様々な御修文をいただいている、結論的には変異原性がないとされているのと、あとは宮本先生からモランテルについての表8は引用のみでよく、それ自身を書くのは不要ということですが、山田先生、御説明をよろしく申し上げます。

○山田専門委員　19ページから説明させていただきます。

表7の脚注については、先ほど事務局に説明があったとおりです。その後の12行目からの文章については、(判定が)陰性だったので、それ以上の説明は不要だと思いますので、15行目から19行目までは削除させていただきました。

12行目からはモランテルの遺伝毒性のことが書いてあって、EMEAの評価については22行目からあって、あと、8行目からもそうなのですが、表8について記載するかどうかは、記載するとしたら、ここにある前進突然変異は修正していただきたいと思っております。22行目から結構試験名が書いてありますので、この表8がなくて、この文章のみで読んだ人がわか

るんならとってもよいと思います。ただ私は、そこは判断しかねます。

8行目からの文章は、この原文の英語が随分わかりにくいので、一応、これにできるだけ沿うような形で書いてはみたのですが、山中先生が書かれている文章のほうが、内容がよくわかるので、こちらにして。類縁物質であるモランテルから得られた信頼できる変異原性データが代謝的に妥当であることを考慮すると、ピランテルを変異原性物質をみなすことはできないと結論づけたと、この文章がわかりやすいので、これを使っていたらよいのではないかと思います。

あと、21ページの2行目からの結論なのですが、多分、私がメールでお送りしたもので、今、手元にないので、記憶は曖昧なのですが、7行目からの「また」という文章、この文章は、宮本先生が入れられたのではないかと思います。それ以外は私が修文させていただきました。

以上です。

○津田座長 どうもありがとうございました。御説明ありがとうございました。

宮本先生からも修文をいただいているのと、表8の件についても宮本先生からコメントをいただいています。よろしくをお願いします。

○宮本専門委員 モランテルの試験なのですが、これは、もう既にこの会で審議されていて、既に評価書が出ているということで、それを参照ではだめなのかなと思ったのですが、特に、モランテルの遺伝毒性試験には、様々な不備があるなど、採用できないなど、いろんなことが、この中で書かざるを得なくなってしまうわけですね。

そうすると、ピランテルの話をしているのにというところがひっかかりまして、そこははしょってもよいのではないかと。話がややこしくなってしまう。表は出してもよいかしれないのですが、もし、簡単に済ませられるのなら、ないほうがわかりやすいかなということ。

それから、最後のstructural alertの話なのですが、これは、資料のどこでしたか。

○山田専門委員 385ページです。

○宮本専門委員 385ページにそういう文章がありまして、この評価書の中でも、後ろのstructural alertのことに言及している部分が、この評価書の中にもあるのですが、ここには、変異原性に関するstructural alertがないと書いてありまして、データが少ないからというわけではないのですが、1つの根拠として載せてもよいのかなと思ひまして書きました。

○津田座長 ありがとうございました。

今、そういうことでお二人の先生からは、結論的に遺伝毒性はないと考えてよいだろうということだと思います。

あと、文章については、先ほどの原文のことについては、山中先生の修文が、原文に引張られないで一番わかりやすいということだと思います。

高橋先生、この表を含めて、代謝物が全く同じではない、モランテルはメチルがついて

チオフェンがメチルチオフェンになっているようなところも含めて、先生、いかがでしょうか。

○高橋専門委員 載せるか、載せないかですか。

○津田座長 載せるか、載せないかと、それから結論的に、これでよいかどうかということ、先生、よろしくお願いします。

○高橋専門委員 まず、最初に、載せるか、載せないかは、くどいかもしれませんが、やっぱり載せたほうが読んだ人にはわかりやすいのではないかと思います。

メチル基がついたかどうか、これも難しいと思うのですが、代謝物が同じだということのわけですね。

○津田座長 細川先生は、先ほど、全く同じかどうかは精査しなければわからないと言うのですが、ものが違うのですから違うと私は思います。

○高橋専門委員 違うと思います。少し考えさせてください。

○津田座長 山添先生、お願いします。

○山添委員 例えば、今、実測ではなくて予測の手法で、TTCなどという方法で、予測手法で安全性を評価しようというものがあるのですが、そのときには、チオフェンは、アラートコートに入っています。だめです。だから、使えません。

それで、構造が、それでフランとメチルの入ったものであれば、メチルは入ると、メタノールになりますので、それで代謝ができるのでオーケーですが、フランはアウトです。だから、同じとは扱えない。

だが、結局、これの代謝を見たときに、結局、チオフェンのアクリル酸などが問題になっているかどうか、実際の代謝物ですね。そういうものが変異原性があるかどうか、違う部分の代謝物で、変異原性が実測であるのか、ないのか、変異原性が、そういうデータが多分あると思うので、そのデータを補強して、つまり、違った部分から由来する代謝物においても変異原性は報告されていないというようなデータで補強するほうがよいのではないかと思います。

○津田座長 わかりました。今私が理解した山添先生のお話は、例えば、6ページで見ると、モランテルの場合はメチル基がついているので大丈夫。ピランテルはメチル基がついていない単なるチオフェンなので、必ずしもstructural alertではないとは言えない。

○山添委員 ということなのです。

436ページをあけてください。

ここに構造は決まっていなくて括弧つきなのですが、チオフェンのアルファー位が水酸化されたものがあります。これは、考え方によれば、サイドがエポキサイドになって環が開いてできてくるという可能性が考えられるわけで、そういうものが全くないのかというと、ここに想定しているわけですので、やはり、これは少し難しいかなと。ただ、それが変異原性を出すかどうかわかりませんが、だから、とにかく切れたカルボン酸体のもので補強したほうがよいと思います。

○津田座長 そうしますと、ここの取り扱いに関しては、先ほど細川先生が代謝も必要と仰いましたので、遺伝毒性とも絡めながら記載するとして、きょうは、下位先生もおられませんので、後で山田先生、高橋先生とも相談して検討していただいて、その後で評価をするということで、よろしいでしょうか。

では、この分は残しておいて、次に進んでいただくということでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○津田座長 では、次をよろしくお願いします。

○関口課長補佐 それでは、22ページ、急性毒性試験でございますが、マウス、ラット、イヌを用いた試験を表9に記載しております。

パモ酸ピランテル関係は、経口ですと、かなり高いLD<sub>50</sub>ということでございますが、腹腔内あるいは酒石酸ピランテルの場合は、それよりも低いLD<sub>50</sub>ということで、神経症状等の所見もみられているということでございます。

次の23ページでございます。亜急性毒性試験についてまとめております。

まず(1)の1カ月の亜急性毒性試験でございます。ラットにパモ酸ピランテルを混餌投与した試験でございますが、こちらにつきましては、詳細は不明ということで、参考資料という取り扱いとさせていただきます。

8行目については、中山先生から御修文をいただいております。

14行目(2)からでございますが、ラットにパモ酸ピランテルの強制経口投与の試験でございます。

こちらにつきましては、内容としては、今井先生や中山先生、荒川先生から御修文等をいただいているものでございます。

こちらにつきましては、本試験での投与による異常は認められなかったということで、NOAELとしては、24ページの16行目でございますとおり、最高用量では3,000 mg/kg体重/日、ピランテルとして1,041 mgということで、本専門調査会の結論として記載をさせていただきますが、こちらのNOAELの設定等について御意見を願いたしますということで、その下のボックスに事務局からの質問の記載がございますが、それにつきまして、吉田先生から、「こちらについては、感染が明らかで毒性評価ができていたか判断できないと思います」というコメントをいただいております。

こちらの24ページの8行目から肝臓の病理所見でクッパー細胞や、肉芽腫様の病巣で感染があったことを示唆するというような記載がされているところでございます。

こちらにつきまして、判断できるかどうか、参考データとすべきか等について御審議いただければと思っております。

次の20行目からラットのパモ酸ピランテルを用いた13週間の試験でございます。こちらでも次のページも含めまして今井先生から御修文等をいただいております。

こちらにつきましては、24ページの29行目でございますが、体重増加量、最高投与量600 mg投与群で有意な減少がみられております。

次の25ページの4行目から、血液生化学検査で100、300の投与群でクロールあるいは血糖値に有意な変動がみられたということですが、その上の投与群では変動がみられなかったということで、用量相関性はないというものでございます。

あとは、14行目からありますとおり、一応、こちらの血中のピランテルを比色法で測定していますが、こちら血中のピランテルは測定されなかったということでございます。

この血中のピランテルが検出されなかったことにつきまして、NOAELの設定等についての妥当性について御相談をしております。

吉田先生からは、「特に血中の検体を測定せずに評価を行うことは多いので、評価可能かと思えます」ということでございます。

それから、今井先生からも「血中被験物質の不検出については、NOAEL設定ができないとする根拠にする必要はないと思えます」ということでございます。

EMEAにつきましては、特段影響はなかったということで、本試験からは結論に導くことはできなかったというような結論をしております。

本専門調査会でございますが、25ページの22行目からございますとおり、最高用量の600 mg投与群で体重増加量の減少がみられたということで、本試験のNOAELについては、300 mg/kg体重/日、ピランテルとして104 mgを設定したとさせていただいております。

また、こちらの試験について、ヘモバルトネラの感染がみられたということもありますので、こちらのデータについて参考等にすべきかどうかについて御審議いただければと思いますので、よろしくお願いたします。

25ページの27行目からパモ酸ピランテルのラットの13週間のもう一つの試験でございます。

こちらにつきましても、今井先生、中山先生、荒川先生から御修文いただいております。

こちらの試験につきましては、26ページの34行目にございますとおり、投与による異常が認められなかったということで、NOAELについては、最高用量の3,000 mgと設定されておりますが、こちらにつきましても、吉田先生から感染の影響が強くて判断できないのではないかというコメントをいただいておりますので、こちらの試験の取り扱いにつきましても、御審議いただければと思います。

次の27ページの(5)のラットの酒石酸ピランテルの13週間の試験でございます。

こちらは今井先生、荒川先生、中山先生からの御修文等をいただいております。

こちら、血液生化学的検査等で血中CO<sub>2</sub>、逸脱酵素等の所見がみられておりますが、EMEAにつきましては、30行目にございますとおり、生化学的パラメーターの変動等がありますが、毒性学的意義はなく、最高用量まで有害作用は報告されなかったとしております。

33行目から、こちらの専門調査会、動物用となっておりますが、これは肥料に修正させていただきます。こちらにつきましては、明らかな毒性を示唆する投与の影響はなかったということでNOAELを最高用量の20 mg、ピランテルとして11.6 mgとEMEAと同じ判断

とさせていただきます。

次の(6)の13週間の試験でございます。これは、先ほどの(5)の試験で所見がなかったということで、用量を増やした試験でございますが、1用量の投与のみで、用量も途中で変更されているということで、参考資料扱いとさせていただきます。

こちらでも肝臓の酵素等の所見がみられております。または、肝臓の病理所見等がみられております。

それから、28ページの39行目からイヌのパモ酸ピランテルの1か月の試験でございます。

結果につきましては、次のページでございますが、こちらにつきましては、500 mg投与群、3行目からでございますが、体重の減少がみられておりました、下痢、嘔吐、振戦等がみられております。

下痢については、7行目でございますとおり、一番低い50 mg/kg体重/日の投与群でもみられております。また、血液生化学的な所見も、最低用量ではないのですが、影響がみられているという状況でございます。

本専門調査会の結論ということで、19行目からでございますが、最初の50 mgの投与群で下痢がみられたということから、LOAELとして50 mg/kg体重/日と、ピランテルとして17.3 mgを設定したとしております。

こちらでもパモ酸ということで血中のピランテル濃度が測定されておきませんが、NOAELの取り扱いについて問題ないでしょうかという御相談をさせていただきましたが、吉田先生からは「毒性所見がみられているので評価可能かと思っております」というコメントをいただいております。

また、山中先生から、逸脱酵素の所見について毒性とみなす必要があるということでございます。

こちらにつきましては、下の表10でございますが、一応、毒性所見として捉える方向で整理させていただきます。

結論の部分は、一番低い用量で下痢がみられたということで、それもとらせていただいたということでございます。

こちらにつきましては、毒性とみなすが、最低の用量ではみられなかった所見と取り扱わせていただければと思っております。

次の30ページでございます。

パモ酸ピランテルのイヌの13週間の試験でございます。イヌでは、10行目にある血液学的検査で300 mgの投与群でリンパ球の増加がみられたということです。

また、血液生化学的所見でも300 mg投与群でALT、ASTの上昇がみられたということでございます。

こちらの血液生化学的所見について、下のボックスにあるとおり、300 mg以上投与群で高値を示しておりますが、表にある対照群の平均値の有意差では、300 mg投与群の13週後のALTを除き有意差はないようです、毒性とみなしてよろしいでしょうかという問い合わせ

せをさせていただきました。吉田先生からは、「群の初期値等の比較から増加していると判断してよいと思います」ということで、毒性ととるべきではないかという御指摘をいただきまして、今井先生からもこちらの14行目からあるとおりの追記をいただいているというところでございます。

23行目からEMEAの結論でございますが、300 mgでALT、ASTの上昇がみられたということで、NOELとしては100、ピランテルとしては35をとっております。

本専門調査会の結論、これも動物用医薬品を肥料・飼料等に修正させていただきますが、300 mg投与群で、さきほどのEMEAと同様にALT、ASTの上昇と、リンパ球の増加がみられたということで、それも含めまして、NOAELをEMEAと同じ100、ピランテルとしては34.7と設定をさせていただいております。

ただ、こちらの設定につきましては、下のボックスにあるとおり、吉田先生からは「N数が少ないので設定できないと思います」という御意見も頂戴しておりますので、こちらの取り扱いについても御審議いただければと思いますので、よろしく願いいたします。

次のページ、(9)が13週間の亜急性試験、イヌの酒石酸ピランテルを用いた試験でございます。

こちらでございますが、7行目でございますとおり、投与開始初期の3週間に20 mg/kg投与群で下痢がみられて、その後も軟便が断続してみられたということでございます。

また、25行目から病理組織学的な所見ということで、投与に起因する変化はみられなかったということなのですが、甲状腺の機能亢進の下垂体の好塩基球のみという記載の、この好塩基球という表現について、下のボックスにあるとおり、吉田先生からは、「原文はバソフィルですが所見不明」というコメント。それから、今井先生からもこちらのようコメントを頂戴しております。

こちらにつきましては、今井先生からは、ここの文は削除という御提案をいただいておりますので、これにつきましても、御検討いただければと思います。

EMEAは、こちらの試験では、投与に起因する影響がみられなかったということでございますが、こちらの専門調査会の結論といたしましては、先ほどの下痢、軟便、こちらが20 mgでみられたということでございますので、本試験のNOAELについては2 mg/kg体重/日、ピランテルとしては1.2という設定をさせていただいております。こちらが今回のピランテルのNOAELとしては一番小さい値となっております。

次の32ページ、イヌの酒石酸の13週間のもう一つの試験でございますが、こちらEMEAで、先ほどの(9)の試験で所見がみられなかったことか、用量をふやした試験でございます。

こちらでも1用量しかないということと、試験途中で用量が変更されたということでございますので、参考資料という取り扱いをさせていただいております。

内容については、今井先生、吉田先生からの御修文をいただいております。

次の29行目から、慢性毒性及び発がん性試験でございます。

まず、最初に93週間の酒石酸ピランテルを用いたラットの慢性毒性/発がん性併合試験で  
ございます。

35行目から次のページにかけて死亡例がございますが、かなり死亡例が出ている状況で  
はございますが、所見といたしましては、33ページの5行目から体重が50 mg投与群で開始  
後26週間にわずかな増加抑制がみられて、その後は、対照群との差がみられなくなった。  
200 mg投与群では、増加抑制が試験期間中を通してみられたということでございます。

また、12行目から血液学的所見がございますが、24週時の投与群でRBCの用量依存的な  
減少がみられて、50 mgで有意だったということでございます。

また、臓器重量では、肝臓やすい臓等の相対重量、絶対重量の変動等がみられていると  
いうことでございます。

病理組織学的所見について、26行目にまとめております。肝臓で肝細胞の肥大や空胞化、  
50 mg投与群で肝細胞中にリポフスチンの沈着がみられております。

こちらについて、EMEAでは、肝臓の毒性影響ではないが、細胞の代謝上昇によるもの  
で、投与に起因する影響であったとなっております。

こちらにつきまして、リポフスチンの取り扱いについて、34ページの2行目からのボッ  
クスにあるとおり御相談をさせていただいておりますが、こちらについては、中山先生か  
らは「削除してもよいと思います」という御意見をいただいております。

吉田先生からは、毒性所見としてよいのではないかと。

今井先生からは、毒性影響としなくてよいのではないかとというコメントがございますの  
で、このリポフスチンの取り扱いについて御審議いただければと思います。

この試験で、EMEAでは、体重増加量の減少、それから、貧血を示す所見、臓器重量の  
変化でNOELを5 mg、ピランテルとして3 mgをとっております。発がん性については、1  
群当たりの動物数が少ないということ、投与期間が短いということ、被験動物の生存率が  
不十分ということで、発がん性を評価するには不適當という判断をしたということござ  
います。

本専門調査会の評価といたしましても、同様の所見に基づきまして、体重増加量とRBC  
の減少からNOAELとして5 mg、ピランテルとして2.9 mgを設定させていただきまして、  
発がん性を評価することはできなかつたとしております。

34ページの4行目から、イヌの酒石酸ピランテルの2年間の慢性毒性試験でございます。

こちらでは、一般状態で25 mgで嘔吐、流涎、瞬膜の弛緩、鎮静等の所見がみられてお  
ります。

次のページ、血液生化学的検査で、50 mgでALTの軽度の上昇がみられております。

また、6行目から臓器重量について記載しておりますが、25 mg投与群で、肝臓で用量依  
存的な絶対重量のみの増加がみられております。

EMEAでは、こちらの臓器重量も含めて、血清のALTの所見に基づきまして、NOELを  
5 mg、ピランテルとして3 mg。先ほどのラットの93週間、イヌの2年間、こちらがEMEA

では一番小さいNOELの値でございますが、3 mgとなっております。

本専門調査会でも同じ値ということで、こちらでは、肝臓の重量の所見ではなくて、一般状態で嘔吐、流涎、瞬膜等が見られたということから、NOELを5 mg、ピランテルとして2.9として設定したとしております。

この肝臓の絶対重量のみ動いているということにつきまして、下のボックスにあるとおり、御相談させていただいておりますが、こちらについては、肝臓の重量については、取り扱わなくてよいのではないかとということで、吉田先生からコメントをいただいております。

また、今井先生から「事務局案でよいと思います」というコメントをいただいております。

それから、発がん性の所見、データは使えないということで、35ページの21行目から(3)として発がん性試験についてまとめております。

EMEAでは、ラットを用いた試験に不備があることと、イヌの2年間の慢性毒性試験では、発がん性を適正に評価できないということから、これらについて、ピランテルの発がん性評価を許容することはできないという結論にしたということでございます。

22行目からの波線部については、下から次のページにかけてのボックスにございまして、訳の確認をお願いいたしまして、今井先生、山中先生、宮本先生から案をいただいておりますので、こちらも方向性について御意見をいただければと思います。

また、36ページの2行目からは、類縁のモランテルについては、化学構造には発がん性に関するstructural alertがないということで、こちら、先ほどモランテルの食安委の評価書に基づいた記載を、こちらに記載をさせていただいております。

発がん性試験まで、以上でございます。

○津田座長 どうもありがとうございました。

それでは、22ページの急性毒性試験からということで、急性毒性が今井先生、亜急性毒性試験は中山先生から、線維化という学名の問題と、あと、今井先生の23ページの亜急性はネガティブなものをがたがた言う必要はないということですね。

○今井専門委員 そうです。

○津田座長 その後も中山先生、今井先生から字句の修正をしていただいたと思いますが、吉田先生から感染が明らかで毒性評価ができていたか判断できないと思いますということで、お願いします。

○吉田専門委員 今回、かなり病理の組織学的検査で、肺炎と肝臓のことが詳しく書いてあって、これで毒性評価がいろんな試験でできているのかなと思って書かせていただきました。

ただ、パモ酸はほとんど吸収されないということですので、そんなに気にしなくても、実はよいのかなというふうにお話を聞いていて思っています。

例えば、先ほどの尿検査の細菌感染等も削除されましたが、例えば、肺と肝臓に感染を

疑うような所見があったぐらいの軽い記載にすると、もう少し評価書を読みやすいかなと思うのと、本当は、その感染を疑う所見が軽いので、毒性評価が可能であったというふうに書きたいのですが、程度もわからないので、そのままいくか、あるいは感染があったが、評価可能な範囲では、こういう結果であったことが一言あってもよいかなと思ってはいます。

○津田座長 ありがとうございます。

どなたか別の先生、御意見ございますか。

感染の扱い方だと思うのですが。

どうぞ。

○三森委員 死亡率が明らかに投与群で多く、この感染症で、生存率が非常に低いということであれば、毒性評価は難しいと思うのですが、そうでない限り試験実施年が1960年代ですので、様々な感染性のものが発現しても毒性試験を実施していた時代です。したがって、生存率に問題がないようであれば、ここで評価せざるを得ないと思います。

○津田座長 ありがとうございます。

そうしたら、評価はできるということで、24ページの8行から10行、これは、そのまま入れておくと。

あと、今井先生が、これは余り影響がないのではないかということで書かれた23ページの沈査の点については、どういたしましょうか。

今井先生、どうですか。

○今井専門委員 沈査の件については、尿酸塩はあって当たり前なのだろうと思いますし、細菌についても採尿、蓄尿で見るときは、しばしば細菌も観察されるので、特に記載は、感染とは関係ないと思うのです。ですので、削除でよいかなと思います。

○津田座長 どうですか、そのあたりは。

吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員 技術的な問題でコンタミしたということですね。24時間尿等をとるときには、そういうことであれば、削除して結構だと思います。

○津田座長 では、削除して、それで、このままの状態で評価ができると、このようなことでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

では、次の3の亜急性毒性試験に入りますが、これもいろんな修文をいただいています。まず、血中から検出されなくても2人の先生がともに大丈夫だと、評価できるということだと思いますが、これは、ほかの先生方もよろしいですね。

それで、問題は、今、事務局からもありましたが、これも感染を起こしていると、24ページの27行目です。ヘモバルトネラの急性感染症、これは、どのように判断したらよろしいでしょうか。どなたか、先生の中で御意見ございますか。

もし、なければ、さきほどの三森先生の御説明というか、御意見と同じで、この当時の

この程度のことは事実として書いておいて、評価はそのまま進めるということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○津田座長 では、次に進めたいと思います。

今井先生からも修文いただいています。1つ、NOAELの設定が可能かに対して、吉田先生は、感染の影響が強くてということですが、お願いします。

○吉田専門委員 試験が適切に実施されたかどうかがよくわからないと書かせていただいたのですが、議論で、感染による死亡率の影響はないということと、パモ酸ということもあって、NOAELの設定をそういうことを踏まえてやるということであれば、可能ではないかと、今は思っています。

○津田座長 先生、感染の影響が強く出ているのは、どこに記載がありましたか。

○吉田専門委員 特に病理ですね。26ページの23行目、病理の検査ですが、対照群も含めて限局性の肺炎があるということと、それから、ほかの試験もそうでしたが、肝臓にかなりの影響が出ているということですね。

○津田座長 わかりました。どうもありがとうございます。

一応そのままNOAELの設定は可能であるということで、このまま進めるということによろしいですね。

今井先生、どうぞ。

○今井専門委員 先ほどの試験の尿検査と同じ扱いで、26ページ目の9行目から10行目にかけて、やはり沈査の尿酸塩結晶と細菌のことが記載されていますが、ここも削除でよろしいかと思います。

○津田座長 それは、そのようによろしくお願いします。

その次は、5番目です。これも修文を今井先生、荒川先生にさせていただいています。中山先生にもしていただいています。どうぞ。

○山添委員 先ほどの尿酸のことなのですが、これが本当に尿酸かどうかは、よくわからないのですね。

というのは、パモ酸が排泄されて出ているのではないかと思っているのですが、そういう可能性も否定できない。

というのは、違う酸のデータが⑤が、酒石酸ピランテルでは、そういうデータが出てこないのです。用量の問題もありますが、そこら辺も含めて、今井先生、考察してください。

○三森委員 対照群にも書いてあります。

○山添委員 こっちはね。

○三森委員 26ページには、投与群及び対照群ともに尿酸塩類などの結晶及び細菌がみられたと書いてあるから、パモ酸であれば、投与群のみですね。

○山添委員 そうですね。

○三森委員 ということは、尿酸塩なのでしょう。

○山添委員 そうかもしれません。

○津田座長 では、それは、そういうことでよろしいですね。

13行目から16行目は、どなたに修正をいただいたのでしたか。

○関口課長補佐 今井先生です。

○津田座長 今井先生、御説明をお願いします。

○今井専門委員 これは、少し冗長な気もしたのですが、17行目に「用量依存的なアルコールシスが生じ」という文章が記載されていて、そのもとになるデータが何かないと、この17行目の文章に結びつかないのではないか。あるいは、30行目のEMEAもCO<sub>2</sub>含量云々という記載もありますので、やはり、何かしらの追記が必要かと思い、記載させていただきました。

○津田座長 よくわかりました。どうもありがとうございました。

ほかの先生方、よろしいですね。非常にわかりやすくなったと思います。どうもありがとうございました。

どうぞ。

○三森委員 1点お願いします。27ページの18行目の尿検査ではpHが高値を示したと、その下のトランスアミナーゼの低下、これは、投与群が明示されていないですが、どこの群のことを言っているのでしょうか。事務局で、後で調べておいてもらえませんか。

○関口課長補佐 はい、わかりました。

○津田座長 それは、よろしくをお願いします。変化のあった群ということで、よろしくをお願いします。

そうしますと、次に進みまして、参考にはなっていますが、亜急性の酒石酸のピランテルも、これも修文をいただいています。この部分については、今井先生に修文をいただいて、適切な文章に直していただいているということのみでよろしいですね。

(「はい」と声あり)

○津田座長 では、次に進んでいきます。次のイヌのパモ酸の1か月の亜急性毒性試験ですが、これは、下痢をとってNOAELを決めることができなかったということで書いてあるのと、あと、濃度が測定されていないが、よいのかということに対して、2人ともよいということだと思います。

そして、山中先生から、AST、ALTの値が上がっているのだから加えてということで、どうぞ。

○山中専門委員 ここのコメントなのですが、私、多分、コメントの挿入部分の指示を間違えているのです。

(8) 番のAST、ALTの上昇で毒性と見るべきかどうかというほうに対してのコメントです。

29ページの私のコメントなのですが、これは(7) 番のイヌではなくて、次の(8) 番

の13週の、多分、ここのコメントという言い方を間違えたのではないかと思うのですが、山中のコメントは、30ページに入るべきものです。

○津田座長 わかりました。

では、ここまでに關しては、測定されていなくてもよいということで、ほかに御意見がなければ、次に進めたいと思いますが、次のイヌの13週のデータなのですが、そうしますと、ここで山中先生から毒性としてとったほうがよいということがあったということです。

それから、重要なことなのですが、もちろん、吉田先生も増加していると判断してよいということなのですが、そもそも2例しか使っていないので、NOAELの設定ができないのではないかと吉田先生のご意見だと思いますので、御説明ください。

○吉田専門委員 雌雄各2例ということですので、ほかの試験を見ると4例を使っている試験もあって、古い試験では、こういう試験設定で実施しているときがあるので、ケース・バイ・ケースで判断することになると思うのですが、2例なので、試験としては不十分かなと思ひまして、コメントさせていただきました。

○津田座長 そういうことですが、ほかの先生方、御意見はいかがですか。

つまり、この例数でも、300で毒性があると言えるか、それから、そのより重要なのは100で毒性がないと言えるかということですね。

吉田先生、専門的な見地からどうですか。

○吉田専門委員 コメントに書いてあるように、対照群と比較するのは、N数が少ないので難しくなるのですが、もとのデータに各群の初期値が書いてあって、それと比較して見ていたのですが、明らかにここに記載してあるのは事実で、大丈夫だと思ひました。

そういう観点からすると、Nは雌雄各2なのですが、ALT、ASTの変化は捉えられていると解釈できると思ひます。

そういうことで、もし、よろしければ、そういう議論を踏まえてNOAELを設定していただくことは可能だと思ひます。

○津田座長 ありがとうございます。100は2例のみですが出ていないと判断する。

今井先生、どうですか。

○今井専門委員 済みません、吉田先生からコメントをいただいたところではあるのですが、先ほど座長が言われたように、あることははっきり言えるのでよいと思うのですが、100 mgで本当はないのかという点については、やはり十分かどうかは疑問が残るので、初期の吉田先生の御意見の参考資料でもよいかなという気がしていますが。

○津田座長 ということなのですが、どなたか先生方、御意見ございますか、300は確かなのだが、100がどうかと、それを踏まえて、もう参考データにするか、それとも、やはり重要なデータとして入れていくかということです。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 パモ酸塩のイヌの短期間投与試験は、さきほどの1か月と13週間しかないです。これ以外に慢性毒性を実施していないですので、したがって、その前のページでは、

LOAEL<sup>50</sup>でとまっていますので、その下がとれていないということは気になりますので、確かに1群2例ですが、このように見たということで、当専門調査会としては、経験的なことも含めて判定したという形で文章を書いておいたらどうでしょうか。ここで、NOAELはこの辺だということは言うておいたほうが、パモ酸については、毒性があるのかなと言われかねないと思うのですが、いかがでしょうか。

○津田座長 という御意見ですが、雌雄各2例で、100に対しては、全く毒性そのものについて言及されていませんね。したがって、これはそのままとるということで、何かコメントは要りますか、要らないですね。

○三森委員 皆さん次第だと思います。

○津田座長 多分、この状況から見て、300では明らかであったと。100については全く何も書いていないので、一言入れるのであれば、例数が少ないがということですが、これも要らないですね。

では、このままでということによろしいですね。

(「はい」と声あり)

○津田座長 では、そのようにしたいと思います。どうもありがとうございました。

次に進んで、31ページ、ここの好塩基球という質問と、最終的には、今井先生、そこはもう削ってしまったらどうですかということだと思いますが、いかがですか。

これによろしいですね。これは削って、そして、最終的にこれで、本調査会で1.2 mg/kg体重/日としたと、これもよろしいでしょうか。

○三森委員 このNOAEL<sup>2</sup> mg、公比が離れているのです。したがって、最終的にこれが、評価書(案)を見ると、ADIの根拠となっているのですが、後の慢性毒性の2年間でイヌを用いて実施されているのですが、こちらは、公比が10、10、10で0.02から始まって、2の上は20 mgです。したがって、10倍の公比があって離れているので、これは、最後の食品健康影響評価でADI設定根拠にするかどうかはディスカッションをしていただきたいと思います。

それと、31ページの15行目ですが、血液検査で「投与に起因する変化はみられなかった。」の後ろに0.02でこのようなことが書かれています。これは投与に関連する変化ではないので削除でよいと思うのです。

その次の血液生化学検査も同じで、18行目の後ろです。「上記の急性/慢性腎盂腎炎の1例において」と、これも関係ないことですので、これも削除という形で、御検討いただけませんかでしょうか。

○津田座長 今、三森先生からそういう御意見が出ましたが、さきほど今井先生のご意見と同じですね、意味がないので削除して構わないということによろしいですか。

○今井専門委員 はい。

○津田座長 では、そういうことで削除して、このNOAELはNOAELとして、ここで決めておいて、後で食品健康影響評価のときに用量の非常に離れているということを考えると

いうことを頭に入れておくということで次に進めたいと思います。

次が、32ページで、これは、吉田先生からクエスチョンが出ていますが。

○吉田専門委員 済みません、細かいことなのですが、32ページの(10)番の試験の2行目から3行目にかけて、31ページの試験のことだと思うのですが、(9)の試験において毒性影響が見られなかったことから追加をしたというイントロになっているのですが、(9)番の試験のNOAELの記載を見ると、一般状態の異常が見られたことからというふうに、毒性が症状に出ているので、そういう意味で、もし書くのであれば、下痢、軟便以外の毒性影響がなかったというほうが事実合っていると思いました。

○津田座長 ありがとうございます。非常によくわかります。

では、事務局、そのように修正をしていただきたいと思います。

次は、慢性毒性及び発がんに移りますが、ここで、まず、リポフスチンの沈着についてということで、どう考えるかということで、中山先生、吉田先生、今井先生からコメントをいただいておりますが、中山先生、御説明をお願いいたします。

○中山専門委員 何だかよくわからないのですが、これを毒性変化ととるのかどうかということだと思うのですが、原文を見てみると、グループ4とグループ3、これは、多分投与群だと思うのですが、それにリポフスチンの沈着があるということが書いてあって、対照群のことは何も書いていないのですね。

例えば、93週齢はかなり老齢の動物なので、対照群にもあってもおかしくないかなと。

それから、多分、原文は肝毒性というより、むしろ代謝亢進を示しているというような書き方をしていますので、原文が、よくわからないのですね。それほど大きな変化ではないので、私は削除してもよいのではないかと思います。

○津田座長 ということは、毒性として見ないのみではなくて、33ページの26行目からのリポフスチンの文章も削除ということですね。

○中山専門委員 そうですね。それでもよいと思いますし、あるいは見られたというふうにしておいて、肝臓への毒性影響ではないが云々かんぬんというところは削除ということで、事実の記載のみにとどめておいてよいのではないかと思います。

○津田座長 吉田先生の場合は、毒性ととられていると思いますが、よろしくお願ひします。

○吉田専門委員 実際、今、中山先生が言っていただいたとおりで、加齢性に出てくる変化で、消耗性色素などと言われているものなのですが、場合によっては酸化ストレスとの関連などを考察するような指標でもあって、程度が軽ければ、それほど問題になるような所見でないのは事実です。

ですので、今、御提案があったように、本文中に記載を書き換えて、細胞の代謝上昇というような考察はよくわからないので、ここは削除していただいて、事実の記載にとどめる。それで、毒性とみなさないということもわかりますので、同意いたします。

○津田座長 ありがとうございます。

今井先生もしなくてよいということですが、もう一回、文章をどういうふうに切ったらよいか教えてください。

○今井専門委員 今、両先生が提案された内容に同意します。

○津田座長 ということは。

○今井専門委員 代謝云々を削除して、所見の記載は残すということです。

○津田座長 では、そういうことで、事務局、よろしくお願いします。

それでは、次に、2年間の慢性毒性試験に移りたいと思いますが、この場合には、肝臓の絶対重量の増加が見られたが、肝臓には、特別な病理組織学的な影響がなかったと。それで、これをとるのかどうかということだと思えますが、それに対しては取らなくて、嘔吐、流涎、瞬膜の弛緩等でよいということで、吉田先生もALTの上昇はあるが、肝重量は書かないとのご意見ですが、御説明ください。

○吉田専門委員 ALTの上昇があるということは、実質障害があることを示唆するのですが、病理の検査で肝臓への影響はないということから、それほど強い肝毒性があったわけではないということ。

それから、イヌはかなり肝重量がばらつきますので、本当は、数値があれば判断できるものなのですが、それもないので、事務局の判断でよいかと思いました。

○津田座長 ありがとうございます。

ということは、基本的にこのように事実としては書いておくが、NOAELの根拠としては、嘔吐、流涎、瞬膜の弛緩等にすると、そういうことですね。

ほかの先生方、それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○津田座長 では、次の発がん性試験ですが、波線の部分について、先生方から訳についてご修正案を頂いていますが、今井先生、御説明をお願いします。

○今井専門委員 私が、事務局案に対してコメントを入れたのは「変異原性の結果を考慮しても」という「も」の一文字のみなのですが、これは、変異原性試験で全く白という前提に立って、流れとして考慮しても発がん性に関しては評価できないという流れの文章かと理解したのです。

ただし、先ほど議論がありましたように、遺伝毒性、変異原性自体に関して、まだ議論が残されているところなので、ここは、変異原性全体として、少し保留になるのかなという気もしています。

○三森委員 済みません、ここはEMEAの結論ですね。

○津田座長 そうです。

○三森委員 当専門調査会では何も言っていないわけですので、こうEMEAは評価したということのみではないのですか。

○今井専門委員 失礼しました。EMEAに基づくとすれば、EMEAとしては、遺伝毒性に関して問題なしと判断していて、ただ、今回、発がん性、主に1群の動物数が極端に少ない

ということを原因として考えていますが、十分評価できないという結論を記載しているので、もともとの私の文章どおり、私個人としては変異原性試験の結果を考慮してもという文章がわかりやすいかなと思います。

○津田座長 山中先生。

○山中専門委員 いずれの方も大体同じようなことなのですが、一応、「不備がある」は、データが不足しているのかということと、イヌなので2年間のみでは発がん性を評価できないということですね。日本語として読みやすくしたというような形だと思います。

○津田座長 宮本先生にもいただいています。

○宮本専門委員 これも、最後の「in view of」を、その前の最初の2つを説明したものと  
いうふうに考えて、そういう訳をしました。

○津田座長 EMEAの文を見れば、山中先生に訳していただいたのが、そのとおりの訳になっているように思うのですが。

○三森委員 私も山中先生の文章でよろしいと。許容できないという表現は「適当でない」  
が一番よい表現と思います。

○津田座長 山中先生の訳でよいですね。ということで、ほかの先生、御意見がなければ、  
その訳でお願いいたします。

ここまでで、いろんなことが出てきましたが、追加の御意見はございますか。

というのは、これから急いで最後まで審議してしまうかどうかということですが、実は、  
生殖発生毒性試験も、これは先走った言い方をしてしまうと、桑形先生からもご意見があ  
りましたが、パモ酸のデータしかなくて、酒石酸ピランテルはただ1つで、それがまたかな  
り難しい評価をしなければいけないようなこともあるのと、いずれにせよ、きょうの代謝  
と変異原性の話が片づかなければ、この先は進んでいかないと思いますので、その分を整  
理して、次に、ここから後を一括して審議すると、そういうことでいかがでしょうか。

○関口課長補佐 では、こちらについては、また、チオフェン環の部分の代謝物の関係の  
変異原性について、補強させていただくということを検討させていただいて、生殖発生毒  
性以降をまた御審議いただくということにさせていただきたいと思います。ありがとうご  
ざいます。

○津田座長 では、この分に関するこの審議は、きょうはここまでということでもよろしく  
お願いします。

事務局、それ以外のことでお願いします。

○関口課長補佐 事務局から特にございませませんが、次回の本専門調査会の日程につつま  
して、御連絡させていただきたいと思います。

次回の本専門調査会は、4月24日金曜日の午前中を予定しております。議題が固まりましたら、  
また、改めて御連絡させていただきますので、よろしくをお願いいたします。

本日は、長時間ありがとうございました。