

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第一部会 第 11 回会合議事録

1. 日時 平成 19 年 5 月 16 日（水） 14:25～17:54

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（レピメクチン）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)

鈴木座長、赤池専門委員、上路専門委員、小林専門委員、高木専門委員、

津田（洋）専門委員、長尾専門委員

(他部会からの専門委員)

柳井専門委員

(食品安全委員)

見上委員長、長尾委員、野村委員、廣瀬委員

(事務局)

日野事務局次長、國枝評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官、

渡邊評価専門官

5. 配布資料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 レピメクチン農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、若干早いですけれども、皆さんおそろいのようにございますので、ただいまから第11回「食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会」を開催いたします。

本日は9名のうち、8人の先生に御出席いただく予定だったんですが、〇〇から御連絡がございまして、本日体調不良で欠席したいということでございました。したがって、7名の総合評価第一部会の専門委員に御出席いただいております。

また「農薬専門調査会幹事会」より、柳井専門委員。

親委員会から、4名の委員に御出席いただいております。

○ ○○

それでは、本日の議事を始めたいと思います。

本日の議題は「(1) 農薬(レピメクチン)の食品健康影響評価について」の1件です。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、非公開で行いますので、よろしく願いいたします。

事務局から資料確認をお願いいたします。

○ ○○

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿の他、資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧(H19年5月15日現在)」。

資料2として「レピメクチン農薬評価書(案)(非公表)」を配付させていただいております。

また、レピメクチンと非常に構造のよく似た、今、我々が審議をしている剤であるミルベメクチンの評価書につきましても、参考として、先生方の机の上に置かせていただいております。

それから、ミルベメクチンのときにも抗菌剤としての活性があるのかないのかというところが話題になったんですけれども、マクロライド化合物であるということで、レピメクチンにつきましても、同様の懸念があるということで、申請者から抗菌試験の結果を入手いたしております。これも先生方のお手元に置いておりますので、後ほど御覧いただければと思います。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございました。

資料は皆さんお手元にごさいますよね。今日になってミルベメクチンの農薬評価書とレピメクチンの抗菌活性に関する資料がきていると思います。

それでは、審議に入りたいと思います。本日は幹事会から柳井専門委員、また親委員会の委員の方々にも御出席いただいております。柳井専門委員、親委員会の委員におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。

まず「(1) 農薬(レピメクチン)の食品健康影響評価について」を始めます。

経緯等々を含めて、事務局から御説明いただきたいと思います。

○ ○○

レピメクチンにつきましては、資料の3ページを御覧いただけますでしょうか。「審議の経緯」が書いてありますけれども、農薬取締法に基づく農薬登録の新規の申請がなされております。適用申請されている作物は、かんきつ、いちご、なす等でございます。

平成19年3月5日付けで、厚生労働大臣より意見聴取されたものです。

審議に必要な予備の生データのフルセットをそちらのテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたら、お申し付けください。

○ ○○

それでは、レピメクチンの審議を始めたいと思います。

動物代謝の先生がお休みになられているので、基本的には事務局の方から説明していただくと思っているんですが、7ページをお開けください。それから、ミルベメクチンのそれに対応する場所、6ページの辺りを参照していただきたいと思います。もともとミルベメクチンをベースにして、レピメクチンが開発されたという経緯があるようでございまして、作用機序等々もほとんど同じというような話になっております。ミルベメクチンのところでは、ダニ、昆虫、線虫の神経-筋接合部位の塩素イオンチャンネルに作用し、殺虫活性を示すとして、ミルベメクチンの農薬抄録ではこれがGABA作動性の影響であるということが書かれています。

レピメクチンに関しては、昆虫等の神経系の塩素イオンチャンネルに作用することという形で、かなり省略した表現になっているのではないかと思います。いずれにしても、そこに書いてあるように、中毒作用自体もミルベメクチンと類似しているということで、構造と作用といったような点で似ている。用量が違うあるいはマイナーな毒性プロファイルが違うというようなことになるのかもしれないと思うのですが、いずれにしても、そういう状況にあるということ、とりあえず念頭に置いていただいて、動物代謝の方

を事務局から説明していただきましょう。

○ ○○

それでは、動物代謝の部分について御説明させていただきます。後ほど先生方から補足をしていただければ幸いです。

まず、動物体内運命試験に用いました標識化合物ですけれども、レピメクチン L.A3 と L.A4 がございますが、ベンゼン環の炭素を ^{14}C で標識したものです。それから、L.A4 のマクロライド部分を ^{14}C で標識したものをを用いて実験が行われております。

血中濃度の推移でございますが、これはベンゼン環を標識した L.A4 または L.A3 を用いて実験が行われております。血漿中の最高濃度への到達時間でございますけれども、低用量、高用量、雌雄の別に関係なく、約 4 時間後までに最高濃度に達しております。

半減期でございますけれども、 $T_{1/2}$ がそこに載っていますが、L.A4 については 20 時間前後、L.A3 につきましては 21 時間から最大で 31 時間程度といったところで半減しております。

血液中での濃度を見ますと、血液全体よりは血漿部分の方が濃度が高いということになっております。

低用量と高用量を比較いたしますと、血中の最高濃度到達の時間ですとか、半減期も同じですので、10mg 程度までは L.A4 についてはリニアな関係があるのかなと思います。L.A3 についても、5mg まではリニアに吸収が行われていると言えるかと思います。

9 ページの中ほどにいきまして「(2) 排泄・分布 (単回経口投与)」でございます。ベンゼン環を標識した L.A4、マクロライド部分を標識いたしました L.A4 を用いまして、低用量または高用量で単回経口投与いたしました。それから、ベンゼン環を標識した L.A3 を低用量または高用量で単回経口投与して、排泄・分布の試験が行われております。これを見ますと、L.A4、L.A3 とともに主な排泄経路は糞であることがわかるかと思えます。

24 時間後と 168 時間後のところを見比べていただきますと、24 時間のところで大体半分ぐらいは糞から出てくるということが読み取れるかと思えます。

主要組織の残留放射能濃度でございます。10 ページに表が書いてありますが、低用量、高用量、L.A4、L.A3 雌雄ともに、主に分布している部分というのは、消化管内容物、副腎、肝臓、 T_{\max} 付近ではそういったところに多く残っております。

投与 168 時間後にまいりますと、腹腔内の脂肪や皮下脂肪といったところに比較的残っているということが言えるかと思えます。

13 ページに「(3) 排泄・分布 (反復経口投与)」がございませう。これは Fischer ラットにベンゼン環の炭素を ^{14}C で標識した L.A4、L.A3 を低用量で 14 日間、これは標識化合物を 14 日間与え続けるという試験が行われております。

まず低用量のところですけども、表 5 を御覧いただきますと「1 日後 (24 時間後)」と書いてあるのは、要するに、14 日間投与した次の日でございます。その時点での残留でございますが、雄雌ともに腹腔内脂肪、皮下脂肪、消化管内容物、副腎、甲状腺といったところに比較的高い濃度での残留が見られます。これは L.A3 についても、同様の傾向がございませう。

14 ページの下から「(4) 胆汁排泄」が記述されております。表 6 を御覧いただきますと、排泄された放射能の濃度が %TAR で示されているんですが、48 時間後の時点でもあまり排泄されていないという結果が出てしまっております。

これは 15 ページの上の本文中に「本試験では胆管カニューレ挿入ラットをケージに固定したため、摂餌量及び糞の排泄量自体が少なく、糞中への放射能排泄が少なくなった」と書いてあります。ただ、これを見ますと、胆汁からも若干ながら放射性の標識体が検出されておりますので、胆汁に移行する経路があるということは読み取れるかと思っております。

15 ページの下から「(5) 代謝物同定・定量 (単回経口投与)」が行われております。これは抄録の 445 ページの代謝マップを御覧いただきながら、お聞きいただけますでしょうか。445 ページに動植物等における代謝分解経路図をお示ししております。親化合物が真ん中の上から 2 つの目の部分にあります。①というものです。L.A3、L.A4 でございます。動物体内での主な代謝経路なんですけれども、親化合物の酸化が進む。この図でいきますと、親化合物から左側の方に進んでいく経路が動物で主に進行していきませう代謝でございます。

それから、オキシム部位の異性化、側鎖のエステル部分の加水分解等が進んでまいります。代謝パターンに性差ですとか、L.A3 と L.A4 での差というのは認められませんでした。

糞中、尿中から検出されました代謝物は、表 7 に示しております。

18 ページにまいります。「(6) 代謝物同定・定量 (反復経口投与)」を行っております。これはベンゼン環の炭素を ^{14}C で標識いたしました L.A4 と L.A3 を用いまして、反復経口投与を行いまして、代謝物の同定・定量を行っております。

各試料中の放射能の主成分は、親化合物でした。主要な代謝物は L.A4、L.A3 とともに、

酸化が進んだ代謝物⑥、代謝物⑦でございました。

それぞれの尿、糞、血漿、組織における代謝物を表 8 にお示しております。

19 ページにまいりまして、標識化合物を低用量で単回、これはしっぽの静脈に投与いたしましたしまして、排泄・分布試験が実施されました。

排泄率を表 9 にお示ししております。

静脈内に投与した場合であっても、主な排泄経路は糞経由であることがわかりいただけるかと思えます。

主要組織中の残留放射能濃度を表 10 にお示ししていますが、注射部位であるしっぽを除きまして、腹腔内脂肪、皮下脂肪、副腎、甲状腺といったところに、主に残留が見られまして、若干肝臓への残留が経口投与時に比べて下がるんですけども、経口投与した場合とほぼ同じ傾向が読めるのかなと思えます。

20 ページは、レピメクチンの標識していないコールドのものを 90 日間混餌投与いたしましたしまして、体内分布を調べるという試験の結果が記載されております。これは 20ppm の投与群と 170ppm の投与群があつて、表 12 に結果をお示ししているんですが、353 ページに減衰のグラフがございますので、そちらを御覧いただくとわかりやすいかと思えます。

抄録 353 ページです。片対数のグラフになっているので、若干増減がわかりにくいかと思うんですけども、投与期間中は血液中、脂肪中ともに緩やかにレピメクチンの濃度が上昇してまいりまして、休薬期間に入りますと、カクンと血中濃度、脂肪中濃度が減衰していくことがわかるかと思えます。やや脂肪の方が投与をやめた後、13 週間後の休薬期間の終わるところまで、脂肪中に残っているという傾向が見られるかと思えます。

更に 21 ページでは、1 年間の混餌投与を行いまして、体内分布を調べる試験が行われております。同様に 20ppm、170ppm の投与が行われております。こちらの 1 年間の混餌投与でも投与期間中に緩やかに上昇して行って、休薬期間後に入ると、血中、脂肪中ともに濃度が落ちるといった傾向で、90 日間とほぼ同様の傾向が見てとれたと思えます。

全体を通して見ますと、やや脂肪に残りやすいのかなということ。それから、あまり吸収されずに糞中から出ていってしまうものが多いのかなという傾向が言えるかと思えます。

ミルベメクチンに比べまして、動物代謝の試験が非常に丁寧かどうか、いろんな項目について調べられているという点がミルベメクチンとの違いかと思えます。

全体を通じて、〇〇から細かい数字の修正をいただいております。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございました。かなり変わった挙動を示すようでございます。

若干補足した方がいいかなと思われる点があります。最初の方は問題がないのですけれども、まず大きい方からいいますと、代謝物の同定・定量ということで、445 ページを見ていただきますと、比較的大きな分子なんですけれども、いろんなところでぶつぶつ切れて、左下のところにあるような安息香酸や馬尿酸というような形になっていく部分、それから、いろんな変化が途中にもあるんですが、面白いことに、ほとんど抱合を受けることがなくて、みんな極性化しているという特徴があります。ですから、このことは何を意味するかといいますと、15 ページの表 6 のところで、胆汁中への排泄の話のところが少ない目に出てくるということと若干絡む。更に胆汁由来で出てきた場合に、抱合体がないので、腸管で再び抱合部分が切れて吸収されるというような腸肝循環があまりないようだというような影響が見てとれます。

関連して面白いのは、腸管に比較的長時間にわたって放射能が残っている。例えば 13 ページの表 5 や 10 ページの表 3 などを見ていただきまして、なるべく後ろの方の時間帯で見えていきますと、結構、消化管内容物といったところに放射能がたまっている。これはどう考えても、口から取ったものがそんなに長い時間、7 日間とか 21 日間という形あるいは 1 回投与の 168 時間後というようなところでいくわけがない。特に単回投与のところでははっきりしていると思うんですけれども、実際は体のどこにあったものが、どういう経路で消化管の中に出るのかというのは、謎のままだろうと考えています。

いずれにしても、血中由来だろうという話になりまして、何でやったのかというのが書いてないんですけれども、19 ページの (7) 排泄・分布のところ、静脈内投与の実験を行っています。それが今の糞中に移行する経路を見た話になると考えるとわかりやすいかなと思います。

普通、農薬の場合は、薬などの場合と違って、AUC を調べるにしても、あまり静脈内投与の実験はやりません。それは ADI を求める話のところとの関係からすると、経口投与というのは一番問題になるので、静脈投与の方は普通やらないんです。ですから、これをやったというのは、今、言ったような腸管への分布を見るためだということになりまして、静脈でいきなり体の中に入れてやっても、糞中に出てくる。なおかつ、面白いことに、経口投与のときの体内分布とほとんど同じような動態をとっていて、脂肪にたくさん蓄積されますという話が出ているんだと思います。

15 ページに戻ってください。先ほどの胆汁分布のところ、2 行目のところに胆管カニューレ挿入ラットをケージに固定したというのは、私たちであればわかるんですが、これは名前がついておまして、ボールマンケージというので、ボールマンというのをに入れておいた方が意味合いがわかるかと思います。体は固定されてしまって、胆汁は出っ放し。それをとるという形になっているんですが、餌や水を鼻先につけておいて、食べたり飲んだりしなさいという話にしてあるんですけども、やはり固定されていますから、そんなに物を自由に食べられるような状況ではないというので、ケージに固定した実験とそうでない実験を必ずしも平行に見ることは難しいという状況があるのではないかと思います。

私が気がついたのは、そのくらいのところなんです、先ほど〇〇から話がありましたように、ミルベメクチンのときのデータと比べますと、非常に実験の種類もデータもよく取ってあって、毒性との関係も読みやすい。特に体内分布の問題では、90 日や 1 年といったような長期間にわたる部分を非放射能標識、要するに、コールドの原体で実験しておまして、特に脂肪の方に蓄積性ないしは一旦蓄積したものが半減期で見ると、他の臓器と比べた場合に、比較的長く残っているといたるところがよく見えて、なおかつ毒性試験のときに使われている用量とも同じものが使われていますので、非常に参照しやすいなという印象を持ちました。

若干解説を含めてお話をしたのですが、他の専門委員から質問や疑問があったら出していただきたいと思います。〇〇いかがですか。

○ 〇〇

ないです。

○ 〇〇

問題は後ほど神経毒性みたいなものが出てくるんですけども、その辺に関連する臓器への分布といったようなところを見ると、あまりないように見えるんですが、その辺りは〇〇あるいは〇〇、何かコメントございますか。

○ 〇〇

ただ、脂肪に多く分布しているということは、やはり神経組織には分布が多いだらうとは予想されると思います。

○ 〇〇

脳やそういうようなものは見ることになっているのですが、中枢のというような話のところでは、どうでしょう。脳については、単回などの場合には極めて分布は少ないこ

とになっています。ですから、もし神経毒性が出てくるとしても、中枢より末梢の方の関係のところでは何かあれば、進んでいくかもしれない。前にあったのはルフェヌロンでしたかね。

○ ○○

脂肪中に蓄積していて、脂肪中の濃度が一定を超えると痙攣が出るという剤がありました。

○ ○○

今回は痙攣ではなくて、どちらかという鎮静作用ですね。でも、同じような脂溶性のものがある濃度を越えた場合というような活性様式が成り立つかもしれないんですけども、そういうことは言っていないので、また後ほど議論したいと思います。

植物代謝の関係の方で、動物について何かコメントがあればお願いします。いいですか。今のような説明で、大体よろしゅうございますか。

○ ○○

はい。

○ ○○

特に質問がないようですので、後ほど何かあればということにしたいと思います。植物の代謝について、よろしく願いいたします。

○ ○○

「2. 植物体内運命試験」について、御説明いたします。

代謝試験は、お茶、みかん、だいこんの3種を使ってやっております。だいこんに関しては、代謝試験ともう一つ土壌に処理したものが実際に吸収するのかどうかというような、土壌からの吸い込み試験をやっています。

お茶、みかん、だいこんそれぞれ葉面散布あるいは果実に塗りつけるというような方法で処理しております、非常に速やかに親化合物が分解してなくなっていることが、すべての作物で見られております。

お茶ですと、葉面から中に入っていくかという、表面洗浄液がほとんどであって中に入っていくのは少ない。あるいはみかんの場合だったら、果実に処理したものがほとんど果皮に分布していて、中には入っていないとか、いわゆる作物内部あるいは処理した以外のところへの移行は非常に少ないということがすべての作物で見られております。

親化合物は非常に分解が早いと言いましたけれども、試験が終わるぐらいまでには、

だいこんで 28 日後に 20% ぐらい残っていますけれども、ほとんどの場合、数%というところで、親化合物の分解も早いと見られました。

評価書のまとめ方ですがすべての作物について、こういう代謝物が幾ら残ったという書き方でしたので、26 ページにお茶、みかん、だいこんの代謝をまとめました。植物間での代謝の差は認められず、代謝分解物としてオキシム部位、二重結合の異性体が生成すると書きました。

これは抄録 403 ページを見ていただければわかるんですけども、403 ページに出ている代謝マップで分かるようにだいこんでもお茶でもみかんでも、全部共通の代謝物を見ておりますから、いわゆる①のところは L.A3 と L.A4、これから②あるいは⑤⑫という異性体、それで⑨⑩というようなものが確認されたということです。

評価書の 23 ページのみかんのところで、下の方に光分解ということが書いてあります。みかんの表面の洗浄液での量がこれだけ減ったので、光分解だと安易に書いてあるんですけども、やはりこの試験の時間を見ると、中にも入っていつているので、光分解だけがメインではないと思いましたので、ここの部分は削除しました。

その代わりに、26 ページの後ろの下線を引いてあるところで、レピメクチンは確かに光分解する性質があるということです。「なお、光分解試験結果から、植物におけるレピメクチンの代謝分解は主に光分解によるものと考えられた」という 1 項目を入れました。ここは植物の表面と限定した方がよいのかもしれませんが、一応、光分解ということも植物での主な代謝分解と入れました。

26 ページの「(4) はつかだいこん (土壌から植物体への移行試験)」として、土壌中に混和したものが、どれだけ植物体内にいくかということを見ているんですけども、これはほとんど量的に少ないということです。

では、土壌中にどんな分解物があるのかというのは、次の土壌の代謝実験の方と同じであると思います。

ですから、全体を通しまして、大きな問題点はないと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

○○、何か追加ございますか。

○ ○○

私も○○のコメントでいいと思います。ただ、葉面での光分解がやられていないのが

ちょっと残念だったなと思っただけで、水中ではやっていますので、検出されている化合物は光分解物ということです。

○ ○○

葉面の光分解というのは、出来ないわけではないわけですね。

○ ○○

出来ないわけではないと思います。

○ ○○

ほとんどが植物体内には入らないし、存在部位が表面である。そうすると、分解する素因というのはやはり光かな、光分解自体でやっていたらそうなんですかね。

○ ○○

光分解だと思います。

○ ○○

では、この程度の話で、主に光分解によるものと考えられたという形でよろしゅうございますね。

○ ○○

はい。

○ ○○

植物の代謝で、特に物を食べる際に問題になるような特有の比較的多い代謝物はあるんですか。

○ ○○

最終的には⑩が残るんですけども、全体として、そんなに多くない。例えば葉の表面などでも中に入って行って、処理 56 日でも 10% ぐらい残ることは残るんです。でも、それほど問題にならない。出来てくるものは、動物代謝と同じものです。

○ ○○

一部には確かかない。植物代謝だけでしか出ないものがあるんですけども、私は、表面に存在している、調べる際には洗い流してしまうから問題ないという話かなと思っていました。

○ ○○

代謝物は、動物と同じです。

○ ○○

ほとんどそうですね。同じですね。

ありがとうございました。

それでは、土壌中の話に移りたいと思います。〇〇ですか。

〇 〇〇

では、私の方から「3. 好氣的土壌中運命試験」について御説明します。

最初から説明しますと、動物代謝と同じようにベンゼン環の¹⁴CをラベルしたL.A3とL.A4。それから、マクロライドを¹⁴CでラベルしているL.A4を用いて「(1) 好氣的土壌中運命試験」をやっております。砂壤土を用いて土壌中の好氣的な試験をやっていきますけれども、分解がそれほど早いというわけではないんですけれども、徐々に分解してくる。それとももに、先ほどの445ページのところで分解物③が出てきます。それが主なもので、水酸化を受けているんです。Cの27位のところが水酸化を受けて、図では下におりたところです。それはこの③がメインで、その他は酸化されてオキソン体が出来ている。そして化合物が④⑬⑭が出来てきて、最終的には炭酸ガスへまでいくようになっております。

「(2) 土壌吸着試験」に関しましては、マクロライドをラベルしたものは用いておりませんで、ベンゼン環の炭素を¹⁴CでラベルしたL.A3を用いております。これにつきましては、吸着性が非常に高いという結果が出ておまして、有機物の炭素含量で補正しますと、吸着係数はL.A4もL.A3も高いところで10000から19000ぐらいまでになっております。ですけれども、脱着試験の結果からは、徐々に脱着されているという結果になっております。

「4. 水中運命試験」ですけれども、このラベル体は動物代謝と同じように3種(ben-¹⁴C-L.A3、ben-¹⁴C-L.A4、mac-¹⁴C-L.A4)用いております。

「(1) 加水分解試験」はラベル体と非ラベル体で行っております。まず運命試験の方は緩衝液を用いているんですけれども、pHは4、7、9で行っております。半減期は4、9、7の順で、pH4の方が早い。pHは酸性の方が早くなっているということです。これもL.A4とL.A3を比べますと、L.A3の方が7と9では早くなっております。出来ている分解物としましては、主なものはオキソン体④と側鎖のエステル部分が分解した化合物⑨が出来ております。これはいずれのpHでも出来ております。

もう一つ、「(2) 加水分解試験」これは非ラベル体を用いて、温度を変えて加水分解をやっているんですけれども、37℃と25℃で調べています。やはり温度依存性がありまして、37℃の方が早い。また、この場合、pHを1.2でも行っておりますけれども、酸性にいくほど早いということです。

L.A3 と L.A4 を比べてみますと、pH9 では L.A3 の方が半減期は短かったんです。そういう特色はあります。

「(3) 水中光分解試験」では、ラベル体は 3 種用いております。これはキセノンランプを用いているんですけども、3 日間連続照射しております。温度は 25℃で行っております、半減期は非常に短くて約 3~4 時間です。太陽光で換算しますと 3~5 時間でした。

主な代謝物としましては、オキシム部位の異性化で異性体②が生じております。後は、いずれも最終的には二酸化炭素まで分解されてきている。

非ラベル体の「(4) 水中光分解試験」の方ですけども、蒸留水と自然水を用いているんですけども、いずれの場合も半減期は大体 1 時間以内、長くても蒸留水での 1 時間です。ほとんどが 1 時間以内ということです。

ここまでの代謝のところでの特色としましては、馬尿酸までは代謝されない。動物代謝の方では、安息香酸から馬尿酸へといくんですけども、植物も含めて加水分解、光分解、土壌代謝とも、そこまではいかないというのが特色だと思っております。

土壌特有のものは、445 ページの右側のところに出ているんですけども、水酸化というのが割合と特色ある反応だと思っております。すなわち、ヒドロキシ体⑮、⑯が出来て、酸化が起きて⑭が生成する。その後、極性物質群を経て二酸化炭素へといくというのが、土壌代謝での特色です。

○ ○○

ここの P は何ですか。

○ ○○

代謝物⑨と⑩は出来ます。これらはエステルの加水分解により、マクロライド部分がとれて出来ます。

○ ○○

それ以降もっと細かくということですね。

○ ○○

動物代謝で出来る安息香酸、馬尿酸というのは、見つかっているのかもしれませんが、報告書等にも書かれていなかったです。

○ ○○

それは文章では出てこないということですね。

○ ○○

土壌のところでは出ていなかったです。

○ ○○

植物でもだめということですね。

○ ○○

植物でも出ていません。

○ ○○

わかりました。

○ ○○

そこまでが代謝関係です。後は残留です。

○ ○○

今ので、修文いただいた 29 ページの 34 行目以下のところは、御説明いただいたということになりますね。

○ ○○

はい。

27 ページの「(1) 好氣的土壤中運命試験」の斜線のところですがけれども、親が減ってきてということで、そこだけ書き直させていただいているということです。親が減ってきて検出された物質はこれだという方がわかりやすいかなと思ったので、検出された分解物はこのところを逆にさせていただきました。

○ ○○

わかりました。

○ ○○

28 ページに「好氣的土壤におけるレピメクチンの代謝分解は」という、まとめを追加もしております。

○ ○○

○○、何かございますか。よろしゅうございますか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

他の方はよろしゅうございますね。

それでは、残留の話に進みます。

○ ○○

「5. 土壌残留試験」は、30 ページに書かれておりますように、調べているのは親化合物なので、レピメクチンと分解物②③④⑨ですけれども、半減期につきましては、表 20 にありますように、レピメクチンについては、容器内試験で 79 日から 139 日、圃場の方は 3 日から 6 日でした。レピメクチンと分解物の合計は、容器内で 138 日から 179 日。それに反しまして、圃場の方は非常に早く 3 日から 7 日でした。

○ ○○

これは容器内のことでもあるし、180 日前後でちょっと長いというんだけれども、圃場の方が短いから問題ないということですね。

○ ○○

そうです。

次に「6. 作物残留試験」につきましては、調べているのはレピメクチンと代謝物②、⑩です。その他に追加として、代謝物⑨という化合物を調べておりますけれども、その中で一番残っていたのはレピメクチン。これは混合物ですけれども、最高値はイチゴです。イチゴの散布 1 日後に 0.117mg/kg 残っていたのが最高です。代謝物としましては、②、⑩、⑨とも荒茶の散布 7 日後に最大で残っていたという結果になっております。

○ ○○

表 21 は暫定的に計算したものですから、特に問題にはならないということですね。

「7. 乳汁への移行試験」が行われておまして、實際上ホルスタイン種の乳牛とトカラヤギを用いて、レピメクチン 7 日間連続経口投与で乳汁移行試験がやられています。投与量のところは、牛で 2mg/頭/日。ヤギで 0.005mg/kg 体重/日を食パンに混ぜて投与。牛の方はカプセル投与だった。投与開始 5 日まで、牛、ヤギいずれもレピメクチンは検出限界以下であったという話になっております。

これは何を想定したのかな。いずれにしても、どこかで牧草などを通じて入った場合というような話のことで、念のためということだと思っておりますが、乳汁移行はありませんというデータが出てきています。

総じて、植物代謝から土壌、水中分解、残留までの説明が終わったんですが、何か御指摘ございますでしょうか。

○○など、そちらの方からは特にございませんか。よろしゅうございますか。

それでは、一般薬理の方に移ろうと思います。これは○○からでいいんですか。○○からですか。どちらでも構いませんので、お願いいたします。

○ ○○

ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施されております。そこにありますように、中枢神経系の分類のところに、一般状態 Irwin 法から FOB、ヘキソバルビタール誘発睡眠試験が実施されています。

最初の Irwin 法では 2000mg/kg 体重群で死亡動物が見られております。これは後の方に LD₅₀が出てくるとは思いますけれども、LD₅₀を超えるようなドーズでは死亡が見られています。それから、神経毒性を示唆するような所見が見られております。これは死亡するような用量で見られているということで、解釈は慎重にする必要があると思います。

FOB 試験でも同じく 2000mg/kg 体重群で死亡が見られております。

ヘキソバルビタール誘発睡眠に関しましては、2000mg/kg 体重まで投与による影響はないということです。

「循環器系」「消化器系」「腎機能」「血液」に関する薬理試験がラットあるいはマウスを用いて実施されておまして、2000mg/kg 体重の投与群まで投与による影響は見られなかったということです。

以上です。

○ ○○

一応、説明があったんですが、今の説明について、○○から補足等々があったら先にお願ひします。

○ ○○

特に補足等はございません。

○ ○○

それでは、○○からコメントが出てきているんですが、それについて若干触れていたきたいと思います。

○ ○○

直接 ADI 設定と絡む問題ではないんですけども、個々の数値を見ますと、例えば抄録の 170 ページのヘキソバルビタール誘発睡眠のところを見ますと、溶媒対照の睡眠時間は 49 分ですが、検体 200 mg/kg 投与で 48 分、600 で 44 分、2000 で 38 分と用量に依存して減るような傾向が見られているということで、他の炭末輸送能、尿中電解質の数値にもそのような傾向が見られています。統計手法としては、Dunnett 法をここでは用いているんですけども、そういった減少傾向が見られていることから、他の検定法、傾向検定や多重比較の 1 つなんですけれども、用量に相関がある場合に用いられている

Williams の多重比較をしてみてもどうかというコメントを出しました。

○ ○○

實際上、○○が問題かとも言っているところは、ヘキソバルビタール誘発睡眠の問題と 171 ページの炭末輸送能のところ、尿中電解質の値です。尿中の変化に関しては、尿量が 600 mg/kg で有意差をもって下がっているということがあるんですけども、電解質、ナトリウム、カリウム、クロライドといったようなものについては、Dunnett の検定では差がない。ヘキソバルビタールの睡眠時間、炭末の輸送時間、それらについても Dunnett の検定では差がないということなんですけど、これを改めて傾向検定をしなければならぬのかどうかという点について、○○もし御意見があればお願いします。

○ ○○

絶対にしなければいけないとは言えないと思いますけれども、特に○○も指摘されている最初の部分ですけども、中枢神経系に関する作用のヘキソバルビタール誘発睡眠というのは、見た目は非常にきれいで有意差はないものの減少傾向がありますので、念のため調べていただくという要望を出したらいかがなんでしょうか。

○ ○○

これは中枢の方の作用の問題として考えた場合に、何かつながってくる可能性はあるんですか。これだとどうなるんでしょうか。ヘキソバルビタールから覚めるまで時間が早まるという話のことだと思います。

○ ○○

そうですね。この傾向で仮に有意差が出たとしても、例えば本化合物がどういう作用機序でこのような作用を出したのかということは、解釈するのがなかなか難しいと思いますけれども、やはりこれだけきれいな傾向が出ていましたら、念のために調べていただいてもよろしいのではないかと思います。

○ ○○

念のため調べてくださいという話をしましょうか。前のミルベメクチンとの関係でいろいろ出てくる部分があると思います。ミルベメクチンのときには、一般薬理試験の中で○○から、上記で見られた薬理作用について、塩素イオンチャンネルへの影響を介した可能性について考察することというような話があって、これは私が最初に作用機序の紹介をしたときに似たような話をしたんですけども、今回の話でも、やはり今のような考え方というのは必要になってくるのではないかなと思うんですけど、いかがでしょうか。他の急性のところでも神経毒性が出てきますよね。

○ ○○

そうですね。あくまで可能性ですけれども、これは末梢か中枢かは別にいたしまして、神経系に対する影響が出る可能性がありますし、そういった意味で、今のヘキソバルビタールに対する作用は、用量依存性という意味ではきれいな傾向が出ていますので、念のために調べていただいた方がいいと思います。

○ ○○

平均値だけで見た場合、比較的用量相関が見えるということから、それはヘキソバルビタールに限ってそういう話にしましょうということですね。それでは、後ほど塩素イオンチャンネル等々の話は対応を考えたいと思います。

この件について、毒性の先生方で何か御意見ございますでしょうか。なければ先の方に進みます。「9. 急性毒性試験」です。

○ ○○

「経口」「経皮」「吸入」の急性毒性試験がラット、マウスで実施されています。

経口のラットのLD₅₀は雄で984、雌で1210mg/kg体重。症状といたしましては、ここにありますような自発運動低下、円背位、鎮静、よろめき歩行というような症状が見られております。

マウスではLD₅₀が雄で1870mg/kg体重。ラットに比べて高い値を示しております。

経皮試験は、ラットで雄雌とも2000mg/kg体重以上です。

吸入に関しては、ラットの雌でLC₅₀が5.15mg/L以上で、症状といたしましては、呼吸器系に対する影響等が見られております。

以上です。

○ ○○

経口のLD₅₀からすると、いわゆる普通物に属するわけで、そんなに強い毒性というわけではない。ただ、観察された症状の話のところは、一般状態の悪化ということなのか、それとも明瞭に神経毒性があると見るのか、その辺のところについて御議論いただきたいと思います。

○○いかがですか。

○ ○○

LD₅₀を超えた用量ですので、全く否定は出来ないと思いますけれども、特に非常に強い神経毒性を示す知見等は考えられないと思います。

○ ○○

どちらかという、自発運動の低下や鎮静といったような形の方向に向かう変化である。もし神経症状だとしてもというような意味合いでしょうか。

○ ○○

そうですね。少なくとも興奮性の作用は出ていないと思います。抑制性の場合には、死亡量の場合に非常に判断が難しい。

○ ○○

難しいんですね。ただ、可能性を捨てるわけにはいかないし、なおかつ塩素イオンチャンネルとの関係でということになっていて GABA ナジックだという話になると、哺乳類でもそういうことが共通して起こるのであれば、この変化はもしかするとつながっているぞというふうに見えます。

○ ○○

そうですね。ただ、GABA 系に対する影響ですと、先ほどのヘキソバルビタールの併用効果というのが重要になってくると思います。そちらの方で何らかの作用も出てくるだろうと考えられますので、そういう意味では、○○が指摘されたように、用量依存性の検定は行っていただいた方がよろしいかと思います。

○ ○○

わかりました。「9. 急性毒性試験（原体）」についての話は、とりあえずそういうことにして、後ほど足りない部分は議論しようと思います。

どうぞ。

○ ○○

用語のところで質問があるんですけども、表 23 のテーブルの一番下の吸入 Fischer ラットのところで、まず 1 つは真ん中辺りなんですけれども、気管内への白色粉末付着が死亡例で見られたということは、誤飲か何かで死んだんでしょうかという疑問が 1 つ。

あと、2 か所ほど出てくるんですけども、鼻吻部の赤色物付着というんですけども、赤色物というのは血液なのか、あるいは何かが混じったものなのか、検体なのかというのがよくわからないんです。抄録の方を見ても同じような表現だったので、ちょっとわかりにくいということです。

○ ○○

どうでしょう。○○、その辺りのことは何かおわかりですか。

○ ○○

それ以上のことはわかりません。

○ ○○

最初の白色粉末の件については、恐らく吸入毒性ですから、気管の話から出てくると
そうなのですが、それが舌とか口腔のところにもあるという話で、さて、どこからどう
出たんでしょうねというのがわからないという話になります。ただ、吸入毒性からすると、
投与に関連したものだなというのは大筋理解がつかます。

鼻吻部赤色物というのも恐らく解剖した方が、明らかに出血で血液であるという特定
が出来なかったので、こういう書き方をしたんだろうと思うんですけども、想像する
に、吸入したときの検体や一部充血か何かがあった分泌物、鼻吻の話ですと恐らくはハ
ーデアングランド（ハーダー氏腺）とかそちらからの分泌物等々が混じって、こんな
ものが付いていたのかなというような気がするんですが、わかりません。想像です。

○○や○○、その辺の解釈でどんなものでしょうか。

○ ○○

恐らくそういうことではないかなと思います。

○ ○○

よろしゅうございますか。

○ ○○

はい。

○ ○○

それでは「(2) 急性毒性試験（代謝物及び原体混在物）」に進みます。

○ ○○

代謝物と原体混在物の急性毒性試験がマウスを用いて実施されています。表 24 にあ
るたくさん化合物について、実施されています。化合物によって、LD₅₀が 2000mg/k
g 体重を超えるものから、一番低いもので原体混在物の V という LD₅₀が 5~50mg/kg
体重というものまで分布しております。一番強い 5~50mg/kg 体重について症状を見ると、
腹臥位、昏迷、痙攣というような症状が見られております。

以上です。

○ ○○

○○、何か御追加ございますか。

○ ○○

特にございません。ただ、全体としては、先ほどの元の化合物と同じで、中枢神経系

に対する抑制傾向が出て、いわゆる死亡例が出てくるような状態ですので、全体の死亡による機能低下であるかどうかというのは、少し判断が難しいですが、同じような傾向が出てくるだろうと思います。

○ ○○

まず 1 つは原体と比べて、代謝物の場合にいかばかりという話になるんですが、生物影響としては、今、先生が言われたように神経的な症状を持ってきている。毒性のところは、2000 超という形で、マウスの場合にはほとんど関係がないというか、量的な問題として、特に神経症状を含めて死亡といったようなところで注目しなければいけないようなものはないだろうということになるんですが、原体混在物のところで、特に III、I V、V といったようなところに比較的 low 用量で死亡を引き起こすような物質があります。これについては、どういうふうに解釈したらよろしゅうございましょうか。

抄録 19 ページ、原体の成分組成という表がございます。19、20 ページのところに出てきているものが全部あります。それで見ますと、一番右端のところには含有量 (%) がありまして、規格値と通常値というのがあります。通常値で見ただけであればいいのだと思います。いずれも 1% 以下というような非常に微量なものになっていますから、原体を投与した場合に、この中の混在物が仮に 50mg/kg といったようなところに LD₅₀ があったとして、50mg/kg という毒性を持つものによって、原体の LD₅₀ が説明されることはあり得ないということになりますね。

○ ○○

それはそのとおりだと思います。

○ ○○

だから、特性としてこういうものだけれどもということだから、ADI を算定する上で、あくまでこれは参考値であると考えてよろしゅうございますね。

○ ○○

それはそのとおりです。

○ ○○

○○から、化合物と記号の対応がわかりにくいという指摘があつて、それは既に事務局で直してくれたということなんですが、それは了承されますね。だめですか。

○ ○○

別紙 1、2 ということ、52 ページから 56 ページのことだと思うんですが、急性毒性試験の項目のところだけ見ていると、別紙 1 の方に目がいけないので、出来れ

ば急性毒性試験のところに、例えば別紙 1、P52～56 参照のことと一文を入れていただければ、読む方もわかりやすいかなと思います。

○ ○○

この形の表で付けられたときに、かえってややこしくて、わけがわからない。実際上は先ほどお話をした抄録の 19 ページ以降の構造式まで含めてこういうものですねれば、少しはわかるんだけど、これもよく見た場合、どこがどう違うのかというのは、そんなに簡単にわからないのではないかな。だから、その辺りはどこかで妥協をすべきだという気はしています。

私は要望に応じてつくられた別紙 1 というのは、本当に要るのでしょうかという思いもしているんですけども、何かいい知恵はないですか。

○ ○○

本文中に代謝物の一覧は別紙 1 に書いてありますという一文入れれば、わかりやすくなっているですかね。

○ ○○

とりあえず場所を書いて、そうすると、この表はこのままいくんですね。

○ ○○

通常、評価書の中では代謝物の一覧表を付けていますので、これは複雑な構造をしていますから文章が長くなってしまっていて、これだけ見てわかる人がいるのかというのはおっしゃるとおりなんですけれども、これは載せたいと思います。

○ ○○

わかりました。一応、正確を期すためにということですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

ということで、本文中に別添 1 を参照してほしいと一文を入れます。それならいいですか。

○ ○○

出来れば、構造を見たいときは抄録 19 ページの辺を参照と入れていただければと思います。

○ ○○

抄録を参照しろというのは、やったことがないです。

○ ○○

評価書だけで読み切りという話が多いから、その辺りがこういうややこしいものになった場合、○○何かいい知恵はないですか。

○ ○○

仕方がないというのはおかしいけれども、構造式は評価書の中にきちんと収めておかなければいけない。でも、構造式を全部並べることは今までもやってきていないんですよ。だから、とりあえず、これしかないのではないかと思います。

○ ○○

だそうです。

○ ○○

確かに言っていることはよくわかります。

○ ○○

誰がそこまで確認するだろうかという思いも半分あるんですけども、そんなことを言うてはいけませんね。

○ ○○

それはやろうと思えばやれるわけだし、情報としてはきちんとしておかなければいけない問題だから、入れておかなければいけない。

○ ○○

構造式まではというところがあるんですが、とりあえず表は後ろに別表として付けて、その旨本文で触れるという形にしようと思います。構造式のことについては、いま少し考えさせていただきたいと思います。今回のものは、とりあえず従来のやり方にのっとりまして、構造式までは付けない。今後のところでどうしようかというようなところを、事務局と相談したいと思います。よろしゅうございましょうか。

○ ○○

はい。

○ ○○

次の「(3) 急性毒性試験 (L.A3 及び L.A4)」についてです。

○ ○○

ラットとマウスで L.A3 と L.A4 の急性毒性試験が実施されています。

ラットの LD₅₀ は L.A3 の雄で 506、雌で 506 より大。L.A4 は雌雄とも 2000 より大ということで、L.A3 の方が LD₅₀ 値は低い。

同様にマウスでも L.A3の方が、L.A4に比べて LD₅₀値は低い値を示しております。

○ ○○

L.A3とL.A4が混在していて、これを混ぜて投与するというのが原体の話になるんだと思うんですが、別々にやった場合、L.A3の方が急性毒性が強いという話になって、L.A4では全く毒性がありませんという話になっているんですね。そう読んでいいんですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

そうすると、原体のところの毒性は、どうやら L.A3に起因するものだと考えていいわけですね。ちょっと事務局とも話していたんですけども、これだけいろいろ違いがあって、しかも、構造的にはものすごい大きな違いがあるわけではないということから、出来ればこれは分割して、きちんと毒性がない方に行くのか、毒性がある方に行くのか、有効性との関係ではどちらがどうなのかよくわからないんですけども、そういうふうになればすっきりするとは思うんですけども、結局出来ない事情が何かあるんでしょうね。これは、はいそうですかという話だとは思いますが。

○○、何かありますか。

○ ○○

全く同じ感想でございます。L.A3とL.A4というのは、私の見方が間違っていない限り、一番右側のシクロ環に付いている側鎖に1つ炭素が余分に付いているかどうかだけで、これが仮にクロライドチャンネルに対する主たる作用であるとした場合に、ある種の薬理作用あるいは作用機序といったことに、それほど大きな影響を与えるとは考えづらいんです。異性体とかそういうことでしたら別なんですけれども、これだけ大きなロイヤリティーを持ったもので、ただ、結果としては、少なくとも LD₅₀で差が出ているということですので、逆に構造式から見ると今のような話になるんですが、実際の結果から見る限り、1つの炭素でこれだけ大きな差が出ていることになりましたので、やはりそうですか、と言うしか仕方がないということにはなっておりません。

○ ○○

どの道、後でクロライドチャンネルの話何かしてもらわなければしょうがないようにも思うので、その辺のところでもう一度関連性なり何なりに触れていただきたいなと思います。

○ ○○

これはいわゆる殺虫活性といたしますか、農薬としての活性はすべて混合物でされています。ですから、L.A3とL.A4で分けてということは一切されていないんです。

○ ○○

その辺はわかりますか。

○ ○○

薬効の部分は我々詳しく見ていないんですけれども、ただ、ミルベメクチンとレピメクチンを比べてみますと、L.A4に相当する毒性の低い方の含有割合は、レピメクチンの方が新しく開発されたものなんですけれども、ミルベメクチンに比べてL.A4の割合を8割以上としていますので、高めています。ミルベメクチンはM.A3とM.A4というものがあるんですけれども、ミルベメクチンの評価書6ページを御覧いただきますと、M.A3の割合が22～32%。M.A4の割合が60～70%ということで、レピメクチンの方が毒性が低いものの割合を高める努力をしているのかなと見てとれると思います。

○ ○○

なるほど。とりあえずは毒性の低いものの比率を高めているらしいということになる。逆に薬効は担保されているとすれば、その辺はちょっとややこしいですね。これだけでは何とも言えないところにはなるんですけれども、今のようなミルベメクチンとの対応をお聞きになって、○○から感想でもございましたら、お願いします。

○ ○○

まさに毒性を下げるための努力としてされているんだろうということしか理由がないんですけれども、混合物として、農薬として有効になるわけですから、特にそれで問題になることはないと思います。

○ ○○

確かにね。それはそうですね。今のところ、そうですかという話でしかない。域を超える話は出ていないんだと思います。とりあえず、これはそれで打ち切りまして、刺激性のところに進みます。

○ ○○

ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されております。皮膚刺激性は認められませんでしたけれども、軽度の眼刺激性が認められております。

モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization法）が実施されておりますけれども、皮膚感作性は認められておりません。

○ ○○

これもそういうことで、特に ADI 設定のところとは関係がないので、弱い眼の刺激性があるととらえられたという話になっていると思います。

「11. 亜急性毒性試験」の方に移りますが、よろしゅうございますか。これはやはり〇〇ですか。どなたかお願いします。

〇 〇〇

急性毒性ですか。

〇 〇〇

亜急性です。90 日のラットからです。

〇 〇〇

ここで見る限り、特におかしいところはありません。最小無毒性量について、特に問題ないと思います。

〇 〇〇

それでは、〇〇からコメントが出ているので、それについて若干説明していただきましょうか。

〇 〇〇

この剤は割と特徴的な所見として、好酸球の減少というのが雄雌ともに見られています。あと、副腎の組織学的な重量についても、副腎に対する影響が見られています。好酸球減少の機序について、ヒトで知られている 1 つのメカニズムとしては、糖質コルチコイドが増加することによって、好酸球が減少することが知られているんですけども、それと同じような現象が、この剤によって引き起こされている可能性はないかということをご考察していただきたいということでコメントを出しました。

〇 〇〇

一応、副腎の重量が増加しているということで、ミルベメクチンのところでも類似の変化が把握されています。念のために申し上げますが、今の議論は hazard identification の一環として、どういう毒性のプロフィールがあるかを見る議論をしていると御理解ください。

それから、恐らくはその延長線上に種を超えてどのような共通した機序があるのかなのかといったような話につながる議論なんだと思っていただきたいと思います。

ミルベメクチンでも副腎の重量の増加、好酸球の減少といったようなこと、更に次の〇〇から出てきているところでは、血液生化学と言っていますけれども、赤血球系のヘマトクリット、ヘモグロビン、MCV、MCH が低下するというような話。それから、AL

T、ASTが増加するというような話。これらはいずれもミルベメクチンでとらえられています。若干ミルベメクチンよりもレピメクチンの方が用量設定で、上限の方が低くなっているのですが、必ずしも同じにはいかないところがありますが、副腎の束状帯に細胞肥大が500ppmで見られる。ミルベメクチンのところも1500ppm以上では出るというような話が知られていまして、この部分をどうとらえるかということだと思います。

その他の種のところ、副腎に関して、前のミルベメクチンの時はあまりきちんとした形態の変化が記載されていなかったんですが、今回のものはその辺のところ非常にきちんとしているということがありまして、副腎の重量増加と副腎束状帯の細胞肥大ということで、恐らく〇〇が言うのは、糖質コルチコイドが多く放出されているのだろう。その意味で、クッシング症候群に近い変化があるのだろうということから、クッシング症候群の1つの特徴である好酸球の減少と関係があるのではなかろうかということを行っているんだと思います。

この場合、もしその話が本当だとすると、不思議な話というのは、グルコースが上がってきていないという話が出てくると、長期になった場合に、実は下垂体の腫瘍の発生頻度が減るといったことがありまして、その辺がクッシング症候群と診断するにはためらいがあるという状況があります。その辺りでも好酸球の減少というのは、ラットだけではなくて、種を超えて見られる部分もありますから、それについてどう考えるのかというコメントを出すのは悪くはないかもしれません。

ミルベメクチンのときの話では、コメントを出していませんね。

〇 〇〇

出していません。

〇 〇〇

ただ、今、見ると、やはり共通だということもあって、悩ましいなと思います。

〇 〇〇

ミルベメクチンで好酸球の低下は出ていましたか。

〇 〇〇

たしか出ていました。好中球数とどこかで好酸球の話があったと思いました。好中球数増加で好酸球減少というのはなかったんですかね。見たような気がしたんですけれどもね。両方でいろいろやっていて、ごちゃごちゃになってしまったのかな。好酸球の減少は出ていないんですかね。

〇 〇〇

束状帯上皮細胞の肥大は観察されています。

○ ○○

90日ラットで出ていますよね。

○ ○○

はい。

○ ○○

ミルベメクチンの方は、マウスの重量の増加だけで組織所見はない。好中球が増えるという話になっていくと、どちらかというと、ストレスの一般的特徴になっていたのかな。lymphopenia、neutropeniaという話で、好酸球の話は見ていなかったんだね。これはもう一度どこか見直さなければいけないかもしれないですね。そうすると、今までの評価書レベルでの話であれば、ミルベメクチンのときにその話がなかったとしても、それは罪ではないというか、なかったんだということですね。すみませんでした。ちょっと混乱していました。

いずれにしても、わからないんだけど、クッシング症候群の可能性のあるのかなのかについて見てほしいという話になっています。

○○からは、血液生化学で肝及び骨髄への影響が観察されていますと言うんですが、この骨髄というのは何を見たんだろうか。骨髄の好酸球の百分比減少というのは、骨髄での話なんだけれども、赤血球系のヘモグロビンやヘマトクリット等の減少というのは、必ずしも骨髄とは関係ないですね。多分トータルビリルビンが増加しているようなことから考えると、もしかすると、赤血球が壊れているかもしれないです。それに対して反応して、網状赤血球というようなものが出てきているという所見もないので、赤血球系そのものという話で見ると、ちょっと違う。pancytopeniaというわけでもないですね。白血球も含めて全部が減少するという話ともちょっと違うような気がする。これはどういうふうにコメントをまとめますか。もう一度、○○に問い合わせをしますか。

○ ○○

コメントではなくて、ハザードの特徴を紹介してくださったということだと私は認識しています。

○ ○○

そういう意味ですか。彼女の解釈ですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

ただ、その意味では、骨髄への影響というのは若干疑問がありますということで、変化が見られますという点では、先ほどお話したようなところが変化しているのだと思います。

最初に○○からお話があったように、60ppm 以下では毒性所見がありませんということで、閾値が明瞭に設定されていますから、NOAELはこの試験では設定出来ます。ただ、hazard identification という意味で、疑問点が幾つかあるということなので、それが残った形になります。

マウスの 90 日の亜急性の方に移ろうと思いますが、よろしゅうございましょうか。

○ ○○

○○すみません。35 ページの下に 600ppm 以上投与群で半数の動物が死亡しているということで、○○からコメントが出ています。

○ ○○

抄録 91～96 ページです。用量設定の実験のところ、600ppm 群で 6 分の 3 例が死亡したという話になっています。これを急性毒性の話のところと併せると、やや低い用量で死んでいるのではないかなという話になります。ただ、継続的に投与していますから、単回のもは違って差し支えないんですけども、これは予備試験のところ、報告書が付いてきているのではないですか。ちょっと調べていただいて、どのような症状が出ていたのかとか、何か記載があればその辺を教えてください。多分それで話が済むのではないかなと思います。

調べている間に先に進んでもらってよろしゅうございましょうか。マウスの 90 日の話お願いします。

○ ○○

マウスの 90 日試験が ICR マウスを用いて実施されています。投与量は 50、100、250、550ppm です。見られた所見については、表 29 に記載されておまして、最高用量の 550ppm で死亡が見られております。

その他の症状として、雄では自発運動の低下が見られています。雌雄とも、切歯の伸長が見られております。それに加えて、雄では AST の増加、雌ではトータルコレステロールの減少が見られております。

250ppm 以上では、雌雄ともトータルビリルビンの増加が見られておまして、100ppm 以下では毒性所見がなしということで、無毒性量は雌雄とも 100ppm となっております。

ます。

○ ○○

先ほどのラットの 90 日間亜急性の○○から聞かれた 600ppm 以上の投与群での死亡ということなのですが、予備試験のデータです。予備試験の場合、800 と 600 というような用量がとられておりまして、その下が 400 になるんですが、600 以上で死亡が見られています。800 では 2 週間までに全例、死亡もしくは著しい衰弱に伴って切迫と殺された。600 でも半数です。先ほどお話したように、6 分の 3 が同様に死亡もしくは著しい衰弱ということで死んでいます。一般症状の中では、800 の場合、切迫と殺の直前にはほとんど動かなくなって、腹臥姿勢をとっている。それから、生きた場合でも、呼吸が非常にゆっくりになっている。眼の周囲、口の周囲、鼻の周囲及び前肢の被毛が汚れて、流涙が認められた。雄の場合、尿による外陰部の被毛の汚れが観察されたというようなことで、相当衰弱している様子とか、あるいはこれも神経症状の 1 つなのかなという印象があるんですが、一般症状の悪化という意味では、なかなか難しいかなとは思いますが。いずれにしても、症状はそういうふうに書かれていますから、衰弱死ということで、○○の質問に対しては答えられているのではないかなと思います。

ラットのところの話で、もしかすると神経症状かもしれない。本試験の方の 500ppm で雌雄で空中立ち直り反射における着地姿勢の乱れというのがあるんですけども、これはいかななものなんですか。

○ ○○

勿論、実験事実として、こういう結果が出ているということは、中枢神経系だけとは言えないと思うんですが、平衡感覚あるいは反射系に何らかの影響が出ているとは思いますが。ただ、500ppm でも死亡例が出ています。そういった毒性量の場合に、衰弱が生じていた場合に、姿勢が乱れたものが、即神経症状であるかどうかという判断は難しいとは思いますが。

○ ○○

500ppm は死亡例はないです。

○ ○○

死亡例はないんですか。

○ ○○

雄に関して有意差は、Dunnett 法でついていません。

○ ○○

中枢系とは一概に言えないけれども、平衡感覚等の異常があるのかもしれないということで、必ずしも死亡しているわけではないので、やはり影響は影響だということのようでございます。神経系との関連については、後ほどまた考えることにしたいと思いません。

マウスの方は、先ほど話があったのですけれども、これについては、〇〇からマウスにおいても神経の影響を疑わせる症状が出ていると思いますということで、マウスの場合、550ppm で一部死亡しているということもあって、多少割り引かなければならない部分はあるかもしれませんが、ハザードという点で考えると、これは神経系への影響を否定することは出来ないかもしれない。

切歯の伸長という部分がミルベメクチンのときも議論になったのですけれども、これが再現されています。ですから、ミルベメクチンと共通の機序といったようなもので、何か考えなければならないものがあるのかもしれない。

とりあえず、250ppm 以上のところでトータルビリルビンが増加したというのを毒性ととるわけですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

ということで、100ppm 以下では毒性所見がないということで、NOAEL はそこに書いてあるとおり、100ppm になるということでございます。

それでは、イヌの 90 日亜急性試験に進みます。

○ ○○

ビーグル犬を用いた 90 日試験が実施されています。投与量は 50、200、700ppm です。見られた所見は表 31 に示すとおりで、死亡例はいずれの群も見られませんでした。高用量の 700ppm 群で種々の臨床症状が見られて、消瘦、自発運動低下、流涎、振戦、体重減少等が見られております。

それから、組織学的には、肝細胞肥大が見られております。

200ppm 以上の群でトータルビリルビンと間接ビリルビンの増加が雄で見られております。この結果、無毒性量は雄で 50ppm、雌で 200ppm となっております。

○ ○○

イヌの場合、雄雌ともに共通して 700ppm では、何らかの神経症状が出ている。〇〇は、イヌで一番明らかなと書いてきているんですが、その主張に同意されますか。イヌ

の高用量のところ、神経症状が出ているのではないかということです。

○ ○○

大きな動物ですので、衰弱が出た場合、小動物と比べるとすぐに死亡に至らないということがありますので、やはり神経症状であると断定することは難しいと思いますが、○○の指摘のとおり、少なくとも観察した事実としては、神経系への影響が一番よく表れているというのは、そのとおりだと思います。

○ ○○

どうしますか。この辺りはハザードとの関係、あるいはヒトへの外挿との関係等、あるいはミルベメクチンとの関係等で、後ほど考慮しなければいけないのだろうと思います。とりあえず、この用量設定であればきれいに、ある意味で言えば閾値があって、雄で 50ppm、雌の場合 200ppm 以下では毒性の所見はありませんということになります。それはそういう点で問題はないですね。

それでは（４）の 90 日間の亜急性神経毒性試験、ラットに進みます。

○ ○○

亜急性毒性神経毒性試験がラットで実施されておまして、投与量は 60、170、500ppm です。

死亡例は認められておりません。一般状態、肉眼病理、病理組織学的検査で影響は見られない。

ラット 90 日試験で、空中立ち直り反射における着地姿勢の乱れが見られましたけれども、この試験では見られず、再現性は認められなかったということです。

500ppm 投与群で摂餌量の増加、雌で体重増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 170ppm、神経毒性は認められなかったと結論しております。

○ ○○

抄録で 108～111 ページの話だろうと思います。この辺のところのエンドポイントについて、若干説明をしてもらった方がいいのかな。

111 ページのところ、神経病理学的な所見というのがあって、これをまとめて言えば、0 と 500 だけしかやっていないんですが、対照群との間に差がなかったという話になってきています。

その途中のところの神経学的検査というのは、どんなものをして、そこでどの程度の影響があったんだけど、それは影響ではないと言っているのかというのが、ちょっと今までのところが神経毒性があるのかないのかという話をしていきますから、若干詳

しくお話をしていただいた方がいいのではないかと思います。

○ ○○

108 ページです。症状観察としては、そこにありますように、オープンフィールドで体位、呼吸状態、振戦、痙攣、警戒性、攻撃性、眼球突出等の検査が実施されておりまして、統計学的に有意差があった項目につきましては、雄の4週齢の500ppmで探索行動が危険率5%で有意に減少しております。その他の週では探索行動に変化は見られておりません。

活動性につきましては、最終週の13週のところで最高用量の500ppm群で17%の減少が見られております。これらにつきましては、申請者の方は継続性はなく、偶発的な変動であるとしております。

機能検査に関しましては、109 ページにありますように、感覚、運動反応として、視覚性反応、触覚反応、痛覚反応、聴覚反応、空中立ち直り反射、体温、着地時開脚幅、自発運動量について検査しております。

有意差が見られたものは、雄の2週、4週、8週で中用量の170ppmで有意な減少が見られております。

雌では13週の最高用量で自発運動量、20～30分のところと60分間の自発運動量がそれぞれ有意な増加が見られています。これらにつきましても、申請者の方は偶発的なものととらえております。

症状と機能検査につきましては、以上です。

○ ○○

体重摂餌量等の変化等も表には載っかっているんですが、これはいずれも増加するというような話のことでして、悪影響とは見にくいなという話のようでございます。

111 ページの病理のところというのは、これは通常、神経系の検査を行う場合には、こういう中枢の部位を検査するというのでよろしいわけですか。

○ ○○

病理的な検査の場所としては、前脳からかなりの部位が書かれていますけれども、これらの部位を検討しているのは、もう十分に見たと考えてよろしいと思います。

○ ○○

一応、変化があったもの。例えば軸索変性があったようなところをまとめて表にただけであって、実際に見ているのはいろんなところの中枢系を見ているよというようなことですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

そうすると、この結果からすると、90日のラットの場合に、神経的な影響はないということになるんですか。

○ ○○

いわゆる病理的な変化を来すような影響はないということですね。

○ ○○

ないと言い切れないということですね。だから、まだ機能的な問題ではやはり。

○ ○○

機能的な毒性は、ないとは言えないと思います。

○ ○○

疑いが残っていると。

○ ○○

はい。

○ ○○

わかりました。先ほど、摂餌量と体重の増加について、影響というふうにして、しかも毒性所見と言っているんだけどもところがあったんですが、これはどういたしましょうか。何か毒性所見だとせざるを得ない根拠というようなものがあれば取りま

○ ○○

す。変化も軽度ですし、毒性と取らなくてもいいのではないかと思います。

○ ○○

仮に薬物の影響だとしても、これが悪影響だとは思えないのですけれどもね。対照との比較であったとしても、一番多くて118で、大体105とか、その程度のパーセンテージですから、そんなに大きなものではないような気がするんです。摂餌量の場合ね。体重が500ppmのところの10週以降のところ少し増えている。

これはどういうふうを読むのかな。摂餌量が増えているのに体重に差がないということとは、何かその分で都合の悪い話があるのか。やせの大食いみたいな話のことになるのか。あまり神経質に考える気がしないですね。

これはとりあえず常識的に考えてという話でいいと思うんですが、影響としなくてよ

いという話にしたいと思います。よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、慢性毒性試験及び発がん試験の方に移りたいと思います。最初が1年のイヌの話です。

○ ○○

すみません。もう一回戻って、今のところの結論で、神経毒性は見られなかったという38ページの真ん中です。

○ ○○

この評価書ですね。これはちょっと書き過ぎだということですね。先ほどの話だと、器質的な変化を伴う神経毒性はというふうな形にするんですかね。

○ ○○

はい。

○ ○○

そうであれば、一応、可能性を残してある。

○ ○○

器質的な変化を伴うか、病理的な変化を伴うか。そういった表現で補足したらよろしいかと思います。

○ ○○

どちらがいいですか。病理的、器質的。病理的の方が平易ですかね。

○ ○○

どちらでもいいかと思いますがけれども、一応、申請者は病理組織学的検査という形で行っていますので、それを受けた形ですと病理的の方がよろしいのではないのでしょうか。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、イヌの1年間の慢性毒性試験。

○ ○○

すみません。ラットの90日間亜急性神経毒性試験の中で、一般症状ですとか機能検査も行って、それらも有意差を伴うような悪影響がなかったということで、この試験の中で神経毒性は認められなかったということは言っているのではないのでしょうか。

○ ○○

そうか。データから見た場合、この投与量に限って、この投与期間に限って見た場合、機能的な問題等々についても、エンドポイントで一部有意差が認められたものの、これらがみんな偶発性だったということになると、神経的な毒性はなかったと言っていいということになるんです。

○ ○○

はい。

○ ○○

ということらしいんですが、どうでしょうか。○○、○○、その辺はどうでしょうか。

○ ○○

もともと 90 日間のラットの亜急性毒性試験では、500ppm で空中立ち直り反射における着地姿勢の乱れというところだけが神経症状を思わせるような症状が観察されて、それが今回の亜急性神経毒性試験では観察されなかったということですので、神経症状は。

○ ○○

そうすると、この試験に限って言うと、やはりないと言わなければいけないんだね。

○ ○○

この範囲ではですね。

○ ○○

全体の中ではということになるんだけど、やはりこの前の時に見られた空中立ち直り反射の着地姿勢の乱れというのが今回見られなかった。つまり再現性がなかったというふうにとると、全体のということにもつながるんだとは思いますが、とりあえずこの試験だけで見た場合には、神経的な影響はないと言ってよいんですね。

○ ○○

この 4 番の中の記述ですし、この段落も本試験においてというところから始まって、それを受けていますので、そのとおりでよろしいかと思います。

○ ○○

ありがとうございました。事務局からの御指摘もどうもありがとうございました。間違えずにすみしました。

それでは、イヌの 1 年間の慢毒。

○ ○○

ビーグル犬を用いた1年間の慢性毒性試験が実施されております。投与量は20、100、500ppmです。

結果としましては、雌雄とも死亡は見られず、体重及び摂餌量に変化は見られませんでした。

症状といたしましては、500ppmで雌雄ともよろめき歩行、後肢引きずり歩行、雌では更に流涎、自発運動の低下が見られております。

雌雄ともトータルビリルビン、間接ビリルビンの増加が見られております。100ppm以下では雌雄とも毒性所見が見られておりません。

無毒性量はこの結果、雌雄とも100ppmということになっております。

○ ○○

毒性所見として見られている部分というのは500ppmだけで、100ppm以下のところは毒性所見がなかったということで、他の試験もそうなんですが、その閾値が見られるという点では非常に全体的にすっきりした話にはなっていると思います。

○○から追加要求が出ているんですが、これはやはりよろめき歩行などの歩行異常の発生の機序について考察せよというような部分なんですが、これはイヌのところでの他の短期間のところでも影響があったようなところもあるし、これらはまとめて見ていきたいと思います。

間接ビリルビンの話なんですけれども、これは特に機序を考察してもらわないといけないですか。

○ ○○

一応、溶血が考えられるんですけれども、赤血球数に影響がない。

○ ○○

イヌは赤血球系の話はあまり影響がなくて、総ビリルビンと間接ビリルビンがともに増加をするという話ですね。

○ ○○

他の動物でもビリルビンが増えて、でも、赤血球数に影響がないという。

○ ○○

ラットの場合は減っていますよ。ヘモグロビンとかヘマトクリット、MCHなどは90日でも1年でもラットの場合には減っています。

共通して見られる変化であるので、これらについてはどうしてなのかということ。それから、イヌの場合には赤血球系のエンドポイントが変化がないんだけど、それは

なぜだろうという意味であれば、イヌに限って、聞いてもいいのかなというのはあるんだけど、その程度の意味ですね。

○ ○○

そうです。あと赤血球以外の溶血以外の機序で起こっている可能性もあるのかなのか。例えばグルクロン酸抱合酵素の阻害とか、そういったものです。

○ ○○

いずれにしても、赤血球系に変化がないのという話のところ、イヌの場合は聞く形にして、あとで整理したいと思います。

最初に言ったように、100ppm 以下では毒性所見がないという点で、NOAEL を作る上ではよい。この試験でも、やはり 500ppm で神経症状に関連する歩行異常みたいなものが見えていますよというようなことですね。その辺を hazard identify の話で、もう少し後で考えたいと思います。

○○、何か御意見はありますか。

○ ○○

特にありませんが、ちょっと微妙な変化です。流涎などはよく見られる変化なので、何とも言えない。よろめき歩行というのも一般的によく見られる変化なので、その辺が区別が付かないところもあるのかなと思うんです。

○ ○○

断定は出来ないよという話が先ほどから出て来ているので、その辺を後ほど考えたいと思います。

1年のラットの方に移りたいと思いますが、よろしゅうございましょうか。

では、よろしくお願ひします。

○ ○○

Fischer ラットを用いた1年間の慢性毒性試験が実施されています。

投与量は 20、60、170、500ppm となっています。

死亡率については対照群との差はありませんでした。毒性症状につきましては、表 36 にあるとおりでございます。赤血球系に対する影響が 500ppm で見られております。500ppm 群では ALT、AST、GGT、肝臓に対する影響が雄で見られております。また、副腎に対する影響、副腎皮質束状帯細胞肥大が雌雄ともに見られております。

170ppm 以上のものでは、雄で好中球及び好酸球の減少、雌でリンパ球の増加と好酸球減少が見られております。

60ppm 以下の群では毒性は見られておりません。

この結果、無毒性量は雌雄とも 60ppm というようになっております。

○ ○○

これは亜急性のときと類似の用量設定で行われていて、170ppm 以上のところでそれなりの変化が見られて来ていますということと、90 日亜急性で見られた空中立ち直り反射の着地地点の乱れというのは、この試験では見られていないということです。その辺りをどうするかというのが悩ましい。

ただ、いずれにしても赤血球系に関する影響の話と副腎皮質束状帯の細胞肥大の話、好酸球変性の話などは共通していて、170ppm 以上で肝細胞の脂肪化が雄で見られているという話になります。

これに関しては、事務局から **foci of cellular alteration** について、適切な訳をといることなんですが、○○からは、alteration について、変異肝細胞巣という方をこの場合は上げたい。全体で統一を取ってほしいという話になっております。

これは若干、用語の問題でもありますし、○○あるいは○○、○○も含めて、一番適切と思われるのはどれですか。

○ ○○

基本的にどちらでもいいんですけども、発音のしやすさから言ったら、変異肝細胞巣の方が発音しやすいと思います。小増殖巣というのは舌をかむようですね。

○ ○○

○○はいかがですか。

○ ○○

どちらでもいいんですけども、今までと同じに統一が取れれば、それでいいと思います。同じ用語が今までに大分出てきていると思うんです。ですから、それと同じ用語にしてください。

○ ○○

好塩基性とか、そこら辺の話の付いた格好で変異細胞巣というようなのがあったような気がするんだけど、単純に肝細胞小増殖巣というのは、あまり聞かなかったような気もするんです。

○ ○○

小増殖巣は今まで使っていないですね。

○ ○○

決着が付いたようですね。〇〇、よろしいですね。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

もう一つは、試験期間を通じて雌雄で ALT の増加が認められていますが、対応する組織所見がありません。肝臓の脂肪化に壊死性あるいは炎症性変化は伴っていなかったのでしょうかという疑問なんですけれども、これはデータを御覧になって、そういうふうにはなっていないのでしょうかね。

〇 〇〇

脂肪化と書いてあるだけです。脂肪化でこういうことが上がったっていいと思いますから、別に問題ないと思います。

〇 〇〇

私もそう思います。ですから、必ずしも炎症があったり、細胞が壊れるという話がなければ説明が付かないというのではないということで、これは特に問題にしなくてよいと思います。

そうすると、これも全体としては 60ppm 以下で毒性所見がないということで、NOA EL の設定は出来そうです。

〇 〇〇

雄の方で 500ppm で副腎皮質束状帯の細胞肥大と書いてありますけれども、抄録では最終と殺と切迫を見ても、副腎皮質の束状帯細胞肥大は全部ゼロです。133 ページです。

〇 〇〇

雌の方はかなりはっきりしているけれども、雄の方は確かにゼロですね。死亡・切迫数のところもゼロであるし、最終と殺もゼロであります。そうすると、これは雄のところは消さなければいけないですね。

〇 〇〇

そう思います。

〇 〇〇

120 ページのとは違うんですか。

〇 〇〇

ラットの 2 年間の発がん試験では出ていないです。

〇 〇〇

これは1年の慢毒だから、見る場所が違っていたんだね。120ページのところだと副腎皮質束状帯細胞肥大は雄、雌ともに500で25分の25が全部出ていますということですから、見る場所が違っていたんですね。

○ ○○

すみません。

○ ○○

焦ってしまった。網膜萎縮が書いていないと思ったら、やはり2年の方でしたから、大丈夫ですね。1年のラットに関しては、雄でも最高用量で副腎皮質束状帯の細胞肥大があるということだと思います。

それでは、2年のラットの発がん試験。

○ ○○

全体的に見て、これはADIにかかってくるので注意深く見ました。特に変なことはないんですが、抄録を見ると、若干文句を言いたいことがあります。

マウスでもラットでもいいんですけども、例えば133ページあるいは134ページに表が出ています。これは組織所見ですね。その前に130ページにはマクロの所見があります。そうすると、普通は肉眼所見と組織所見と比べてほしいんですけども、数が合っていない。

よく見ると、133ページを見ていただければわかりますが、分数みたいに何分の何と書いてありますね。これは検索動物中の見たものですね。そうするとゼロ分のゼロというのは何ですか。

○ ○○

これは見ていませんということですね。

○ ○○

もう一つわかりにくいのは、後にも出てきますが、この所見が臓器によって検索して母集団が違いますね。最終屠殺数は合っていますよ。

例えばラットの方に行きますと、もっとひどくて、144ページ以降で腫瘍性所見などを見ていくとわかるんですが、臓器によって分母の数字が違います。

一番下のところを見たら、全動物に関する組織的検査を実施していないと書いてあるんです。ということは、最後までやっても全動物を見てない。こういう試験というのは業界の常識なんではないでしょうか。お金を節約するために。

○ ○○

これは最初につくったプロトコルによるんだと思います。時に最高用量と対照との比較だけとかいうような形で済ませることがないわけではありませんね。ただ、今回のがどういうふうになっていたのかな。

○ ○○

例えば 147 から表を見ていくと、見ているだけで頭が痛くなる。臓器によって下の数がばらばら。悪く取れば、都合の悪い動物は見なかったということもあり得るといふことになります。

例えば 142 ページ。全動物の肝臓のところの腫瘤を見てください。全動物の肝臓:腫瘤、雄の方は 20、16、18、10*ppm と書いてあります。雌の方で 50 ppm で 6 と*が付いています。これはそのまま素直に取れば 52 分の 6 ということになりますね。

そうすると今度は、組織学所見で同じ肝臓のところを見ていきますと、147 ページの腫瘍性病変、肝臓、全動物で見ても、ここに 1 つあるのは、ほとんどゼロゼロが並んでいまして、肝細胞腫だから、癌かどうかと思って見たんですけれども、20 分の 1 だけ。あとの 5 つはどこに消えたんですか。

○ ○○

確かにちょっと合わないね。

○ ○○

これはこういうことから見ていると、この試験が本当に信用出来るかどうかという問題になってきます。

ですから、普通で言えば、これはこういうことで業界の常識ならば、我々から言うと、○○が苦笑いしていますけれども、論文に出したとしたら完全にリジェクトです。だから、業界の常識は学会の非常識。

○ ○○

業界の常識というわけではないですよ。数字が合わないということについては、きちんと修正しろというようなコメントは時に出すことがありますから、今回の部分については疑問があるという話のことで、それらについて、きちんと回答を求めないとサイエンティフィックな評価が出来ないと言え、いいことだと思います。

○ ○○

もっときちんと言うと、2 年間の慢性毒性試験で全部の動物について、きちんとした組織学的検査が行われていないと、ここに書いてあるんです。それでよろしいかということなんです。

○ ○○

だから、それでよいという根拠を挙げろということと、それでも、なおかつ数字の問題では合わないところがあるわけですから、それについて、ちゃんと正せという話、もう一度再集計し直せとか、そういう話にならないといけないんだと思いますよ。

○ ○○

もしやっていなければ、もう一遍全部見てもらうということになりますね。

○ ○○

そうですね。いずれにしても、オリジナルデータからの話のところではなくてはならないし、50、150を部分的な標本でよいというふうにしたならば、その理由なり何なりをもっとちゃんと付けろという話になります。

○ ○○

ですから、148ページの一番最後にまとめがありますけれども、検査動物52と書いてあるのは、臓器によって違う数で見ている、確かにそれは全然見ない動物が1匹もいなかったら、全部やれば52ですけれども、本当にきちんとしたデータがあるかどうかという信用性に関わると思います。

○ ○○

これは個別のデータ等々はあると思うし、また報告書の作成をした時から見ると、2005年の話のことですから、十分に追跡が出来ると思います。

事務局の方は何かございますか。

○ ○○

テストガイドラインなんですけれども、病理組織学的検査では、対照群と最高用量群については、すべての動物について、病理組織学的検査を行いなさいということになっています。

中間用量につきましては、最高用量のところ有意差が認められた部位について、高用量群での所見から必要と考えられる器官、組織については、全動物について病理学的検査を行いなさいということです。

上述の場合以外にあっても、全動物で行うことは評価の助けになるといった書き方がされています。マストではないということです。

○ ○○

従来、そういうことでやられていたと思います。ですから、中間用量に関しては、時に今回のような形ですべてをやらないということは十分あった。よくやられていたこと

であると思います。

それはそれとして、ゼロのところと最高用量のところでは数が合わないという部分のところですね。臓器ごとに見て集計した時に、この形で最終的にまとめた場合に、52分となるような話で、本当にいいのかというところは、もう一度確かめてもらった方がいいんだろうと思います。

ですから、中間のところでは全部の動物をやっていないからと言って、それが罪だというふうにはならないかと思います。多分その辺のところでは、もう少しわかりやすくしろというような話で、具体的にどことどこと言わないとまずいかな。

○ ○○

ゼロ分のゼロというのは、恐らくコンピュータに入力するときに自動的に出てしまうんだと思うんです。そういうソフトをみんな使って自動的に限定するような。

○ ○○

横棒にすべきところを条件設定がうまくできていない。

○ ○○

恐らくこの試験機関ではすべてこういうゼロゼロになってしまう可能性があるのではないかと思います。

○ ○○

その指摘はやはりしないとまずいんだと思います。いずれにしても、修正すべきところをもう少し適確に指摘して、直させないといけないところは直す。

○ ○○

そうするとガイドラインにあるとしたら、何のガイドラインでしょうか。

○ ○○

農水省が農薬の試験を行う時に、こういう試験を行いなさいというもので、ベースとしては OECD が各国共通でつくっているテストガイドラインをベースにしています。

○ ○○

そうすると、こういうところで NOAEL を取るには、そのデータを使う限りは、わからないところの範囲が入ってくるということですね。

○ ○○

ただ、これは基本的に発がん試験ですから、慢性毒性試験ではないので、許される部分はまだあると思います。

○ ○○

それはいいですよ。だけれども、上の方でなければ、当然常識的にはないだろうと想像されるんですけども、そういうことになるわけですね。

○ ○○

そうですね。上でなければという話にはなります。本当のことはよくかわらないんですけども、今、言ったように、許される範囲内で一番最高用量で問題がければ、中間用量のところはないだろうという推測の下にデータを取らないこともあるということになります。

○ ○○

肉眼的にあっても、取るとは限らないということですか。

○ ○○

その辺がよくわからないんですよ。

○ ○○

別にランダムでやっているんですか。

○ ○○

抄録の 142 ページの下の辺りに、低用量と中用量のところは肉眼的な異常部位については検査をしたというふうにですね。あと OECD の繁殖毒性試験テストガイドラインでも、この方法はもう非常に一般的になっていますから、ガイドライン的におかしいということでもないし、評価をする上でも特別大きな支障があるとは考えてはいないんです。

○ ○○

私がおかしいと言ったのは、仮に肉眼的なところで所見が取れているでしょう。それを実は組織に持っていった時に、所見が出てこないこともままあるんです。それは一体何なのというのが私にはわからない。そういうようなことも含まれています、という意味です。

○ ○○

常識的に言えば、そこをきちんと出すべきではないですか。

○ ○○

病理の原則ですから、肉眼的に変化があったようなところというのは、きちんと組織で見なさいというのが原則ですから、やるんですけどもね。ところがなぜか病理にしてみたら影響がなかったというようなことがままあるんです。

それは何かの間違いかもしれないし、現実にもう違ったのかもしれないし、データからだけでは、その辺りは確かめようもないんです。

いずれにしても、そのゼロ分のゼロとか、そういう話もありますから、この表に関しては適切な形で修正をしろという指示は出さなければいけないと思います。

その修正の中に観察数ですかね。そこのところで合計した場合の矛盾点といったようなものも、きちんと見直して直せという指示を出したらいいのかなと思いますが、どんなものでしょうか。

〇〇、何か指導的な御発言はございますか。

〇 〇〇

事務局から説明があったことでいいんですけれども、ここでは例えば乳腺だとか子宮だとか、最高用量で有意差が減っているか増えているかは別にしても、有意差があるのかかわらず、中間用量では全部の標本を見ていないというようなことがありまして、今までこういう例はなかったと思うんですね。ですから、私が見ると、やはり手抜きだなという印象はぬぐえないですね

実際問題として、恐らく差はないとは思いますが、やはり我々から見ると、いい印象は持てないというところでしょうか。

〇 〇〇

どうしようかな。端的に言うと、どういうことになるんだろう。今の問題も結構大きい問題ですね。最高用量で有意差があるのに、中間用量で全例検査が行われていないよーだとか、少なくとも全例のデータが示されていない。

数字の表現以外で今の問題について、これはどうしようかな。チェックする話で、いずれにしても標本というか、浸漬標本はまだ残っているはずだと思うので、實際上、そういう組織に関しては、中間用量の方を再検査してデータを出せというしかないですね。それでないと、先ほど〇〇が言われていたように、NOAELを出す場合のところで問題が生ずるかもしれない。

大きな問題になるようなんですけれども、いずれにしても、これはラットにしてもマウスにしても共通した問題と見ていいわけですね。

〇 〇〇

そうです。

〇 〇〇

今の表記の問題の他に、やはり中間用量の問題、検査の問題があって、抜いてはいけないところで抜いているようなので、それらを調べ上げて、表の中にデータとして入れなさいという形のコメントを出すしかないなど。

○ ○○

○○、それは大丈夫ですか。

○ ○○

具体的にどこが該当するか。1個、例をお示しいただきませんか。

○ ○○

例えばという話でよろしいのでしょうか。どうでしょうか。

○ ○○

有意差が付いていて、中間用量で全動物を検索していない。

○ ○○

例えば 134 ページの表で、雄では膵臓の外分泌細胞萎縮がコントロールが 50 例中 22 例で、500ppm が 50 例中 10 例。中間用量は 8 例中 2 例ですから、恐らく有意差は出ないとは思いますが、とにかく全例をやっていない。

雌では表の一番上の乳腺ですね。腺上皮の過形成。下から 4 つめの子宮角の腔拡張。

○ ○○

今の 2 つのところは、対照に対して最高用量群で有意差を持って発生頻度が低いという事になっているんですね。

○ ○○

でも、それは有意差があるのには変わりないですし、例えば過形成が減っているということであれば、後でどこかにコメントにありましたけれども、内分泌に対する影響で、こういうものが減っている可能性も否定は出来ないので、やはりどこの用量まで確実に減っているかということを見ることは非常に重要だと思います。ただ、この数から考えると恐らく有意差はでないなと思います。

○ ○○

そう思うし、果たして本当に意味があるかというところもあって、本当にデータを取らせるべき場所を特定した方がいいと思うんですが、この場合は何らかの形で弁解があるのかと。エクスキューズがあるのならば、それを伝えてくださいという形になるんだと思うんですけどもね。

他のところで、例えば 136 ページ辺りのところに下垂体前葉の腺腫というような話がありますね。

○ ○○

138 ページ。

○ ○○

その辺りのところで、どうでしょうかね。普通だと今の部分というのも減っているから問題はないよねというので、全部はやらなくてもいいじゃないかという話になるんですが、ややこしい話があつて、最初にちょっとお話ししたように、副腎皮質の機能亢進があるように見える部分が現実にあるわけです。

ラット、マウスもそうだったと思うんですが、少なくともラットでは好酸球が減少するという話があつて、どうも束状帯の細胞が肥大しているということからすると、グルココルチロイドが増えている、血中で放出が多いというふうに見えるという話があつて、その部分がもし本当だとすると、グルココルチロイドは今度は下垂体に対してネガティブフィードバックをかけますから、ACTHなどを下げてくるはずなんです。

その辺りが正常な下垂体の機能が続いているのかどうかとか、実際上はもし仮にそうだとすると、ACTHに出てこないということになると、合成低下からの話になると、このように腫瘍とか増殖性の変化というのが減ってきてても不思議はないというようなところはあるんです。ただ、全部推測でつないでいますから、本当のことはわからないんです。

その上で通常の話で、最高用量で腫瘍が減っているから、中間用量の話は全部切らなくてもいいのではないかという議論が成り立つのかどうか。

それがわからない話だから、やはり有意差がある以上、全例をやらなければだめじゃないかという話に持っていく方が話は簡単ですね。

○ ○○

わかりました。先生方の御指摘もございましたので、最高用量で有意差が付いたものについて、中間用量で全例やっていないものについて、その理由を明らかにしてくださいというような聞き方をして、場合によって納得いかないような回答であった場合には、再検査をやることもお願いすることもあり得るという形でコメントを出しましょうか。

○ ○○

それであれば、○○もよろしいですか。

○ ○○

最高用量と最低用量の調査は、そのガイドラインでは、顕微鏡で全部見てということですね。顕微鏡で見て、差がなかったものについては、やる必要はないとガイドラインに書いてあるわけですね。

○ ○○

そうです。病理組織学的検査について。

○ ○○

病理学的な検査の問題で、有意差が出てくれば、ガイドラインに従えば、中間のところを省いてよいというふうになってしまっているんだ。

それでも実際上は、場合によっては中間用量で自然発生性の変化である、加齢性の変化である、それがたまたま偶然の話のことなのでというような話で、特に今回のように最高用量群で発生頻度が減っているような場合。

それについて、中間用量をあえてやるというような話をしなくてもよいという考え方も一部されていますから、その辺りは聞いてみた方がよいというのが事務局からのサジェスチョンです。

○ ○○

それから、要求事項として、肉眼的所見があって組織学的に出ていないものですね。

○ ○○

わかりました。それも聞きます。

○ ○○

ですから、ちょっとタイプの違うものが含まれていると思われれます。表記の仕方自体のところ、ゼロ分のゼロなどの問題があるというところの問題と、最高用量で有意差が付いて、中間の検査がしていない場合。肉眼検査で影響があったのに病理組織をしていない場合。それらについて、まずとりあえずはなぜそうなったのかという理由を聞く。その上で、状況によっては納得がいかなければ、データの再検査という形になると思います。

それでよろしゅうございますか。

○ ○○

それと中間で、例えば 147 ページみたいに、50ppm のところは臓器によって n 数が違いますね。どういう基準で臓器によって違うかということです。どうして選んだかということになります。

○ ○○

その辺のところですね。例数の違い。これが最終的に全部の臓器で中間の用量で、例えば 30 なら 30 という形で通してあれば、動物を選んだという話になるんですが、ここではそうではないから、基準がわからないということですね。

○ ○○

そういうことです。それは OECD のガイドラインに、好きに選んでいいと書いてあるんですか。

○ ○○

特徴が明らかになるように調べなさいという言い方ですね。どういう基準で中間用量の匹数を決めたのかを聞きます。

○ ○○

厳密に言えば、全例をやるに越したことはないのですけれども、例数が少ない場合とかいうところで、ある程度の経験則とか見込みとか、そういったような話のところでしているので、表現を悪くすれば、○○が言われたように手抜きといったような話もあるし、その点では疑いを持たれないためには基準みたいなものを明らかにしてほしい。選抜ですね。これは大きな問題だと思います。

今、基本的には 2 年間のラットの発がんですが、マウスの 18 か月の発がんも含めて、お話になっているんだと思います。ラットの発がんのところのことなんですが、これについては○○からもう一つ、網膜萎縮の話が出てきているんですけれども、133 ページあるいは 134 ページの表の下のところ、網膜萎縮というのが出てきていて、雌では 170 から、雄では 500 だけで、明らかに有意差がある。

これは申請者はどういうふうに言っているんですか。薬の影響だとしているんですか。

○ ○○

そうです。毒性ととらえています。

○ ○○

腫瘍性病変では、副腎の話をいろいろしているけれども、網膜の話は書いていたかな。

これはミルベメクチンでも網膜の変化は出ていたんじゃないかな。毒性だと、本文中や抄録の中でどこかに書いてありますか。

○ ○○

ミルベメクチンですか。

○ ○○

失礼、ミルベではなくて、レピメクチン。

○ ○○

こちらは、毒性とははっきり書いていないです。132 ページの最後の結論のところ、眼球網膜萎縮の部分を考慮して、無毒性量を設定しているということです。

○ ○○

ここに根拠として挙げているということは、毒性だと言っているわけですね。これが出てくるのは、ラットの2年間のところだけですね。コントロールもある程度はあるんだけど、聞き方としては、どういうふうにするかな。

〇〇も同じように、網膜萎縮を気にしているので、その網膜萎縮が生ずる機序については、聞いておかないとまずいのかもかもしれませんね。ヒトについて、外挿する際にどんなふうなことになるかも気になるところではあるので、聞く方がよいと思います。

〇〇から、精巣上体管内の精子数減少の発生頻度が減少したことは毒性ではないということで、これは確かにそうだろうと思うので、これは既に表38では事務局の方で消してあるんですね。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

マウスの方ですが、先ほど、〇〇の方から言われていた話の他に、マウスでは450/300のところ、自発運動の低下の話というのが出てきていて、依然として神経的な問題が問題になりそうです。

アミロイド腎症について、若干御議論をいただきたいと思うのですが、全身性のアミロイド症の場合は影響としてとらえないといけないという話があって、今回のように腎臓だけなんですかね。その辺のところをどうとらえるかということがありますが、その辺りは〇〇、マウスのアミロイドというのは割とよく出るんですけどもね。

〇 〇〇

例によりますけれども、結構あります。

〇 〇〇

多分それがこの腎臓だけに限られて、しかも頻度とかも割と少ないというところからすると、肉眼所見との関連で投与に関連すると見たということが、事務局からの解説で、報告書の中に書いてあるということなので、どうしますかというところで、病理の先生方で結論を出していただきたいと思います。

〇〇、〇〇、〇〇、〇〇にも御議論していただきたいと思うんですが、どうしましょ

〇 〇〇

これは用量相関というか、有意差は付いているわけですね。

〇 〇〇

144 ページにあります。低用量、中用量がやっていないので、用量相関については、はっきりはしていません。

○ ○○

最初の時のコメントの話の延長として答えが出てくるのか。その中間の話のことがどうなるかという話になります。

○ ○○

最高用量で一応 5 例付いているのに、中間が全部やっていないからわからないんですね。

○ ○○

雌だけだしね。雄の方も 52 分の 2 というのと、中間が 29 分の 1 だから、ちょっと悩ましいですね。そうすると、先ほどの最高用量のところでは有意差があるのに中間がやっていないという話のコメントの中で、どう対処するか。メーカー側の答えが出てくると思うので、それを見てから判断することによろしいですか。ややこしいな。もう少しですから、御辛抱ください。

とりあえず、繁殖試験の方、移ります。

○ ○○

1 つだけ。小さなことですが、137 ページの分離腫ですが、○○が御存じでしたら。

○ ○○

これも聞かないといけないね。137 ページだからラットですね。2 年の発がん試験の分離腫。これはいずれにしても、国内のラボでやっていますから、聞けばわかることなので、割とやりやすい話だと思います。聞いてください。それによろしゅうございますか。

○ ○○

はい。

○ ○○

よろしければ、生殖発生毒性の方に入ります。

○ ○○

1 つ、ラットの 2 年間で、500ppm でたしか脱毛というのがあって、脱毛は見られたが、偶発的な変化であろうということで削られていたんですけれども、ミルベメクチンの時に問題になった 1 つには、750 ppm で粗毛というのがありまして、その粗毛の原因

がよくわからなかったんですけども、同じ系統の化合物で出ているので、一概に偶発的な変化だと削るのは難しいのかなと思います。そのメカニズムはわからないんですけども。

○ ○○

最後のところで言おうと思っていて、悩んでいたんです。何が問題かというのと、ミルベメクチンの話とレピメクチンの話は、実はこれは申請者が同じなんです。構造上も極めて類似している。出てきている毒性も極めて類似している。機序がなかなかわかりにくい部分があるということがあって、今回の話も実は神経毒性のところなどでは共通しているのならば、それなりのメカニズム試験みたいなものを作って、今度、申請してきて、私らが審査するとき、この2剤を同時に比較しつつ審査しないと、わけがわからないのではないかと考えているんです。

その時の話として、今の脱毛、粗毛の話とか、その辺のところをくくって説明しろというような話をしようかなと思っていたんです。そういう方向に行くのであれば、今の問題は神経症状の話などとともに、後ろの方にちょっとペンディングさせてもらいたいなと思うんですが、よろしゅうございますか。後で必ずやります。

○ ○○

はい。

○ ○○

そうすると、生殖毒性の話です。お待たせしました。

○ ○○

ラットを用いた繁殖試験、ラットの催奇形性試験、発生毒性試験ですね。それから、ウサギの発生毒性試験。いずれも結論から言いますと、大きな問題はありません。

簡単に説明いたしますが、44 ページです。まずラットの繁殖試験では、親動物の 25 ~100ppm までの検体を混餌で投与して 2 世代繁殖をしたと。その結果、最高用量の 100ppm でも親に対する影響は見られなかった。

児動物ですね。次世代に対する影響も一番高い最高用量の 100ppm で見られなかったということで、無毒性量はいずれも親動物、児動物の雌雄で 100ppm というふうに考えています。繁殖能に対する影響もなかった。

ただ、先に行った用量設定試験で 150ppm 投与群で母動物に対する影響というもの、副腎に対する影響ですね。これが見られていること、児動物に対する影響が見られているということで、ほぼ 100ppm が最大無毒性量であると考えています。

ラットの催奇形性試験、発生毒性試験ですが、0～300mg/kg 体重/日を強制経口投与して催奇形性試験をしておりますけれども、100mg 以上で副腎への影響が母動物で見られています。

胎児に対しても 300mg、最高用量で体重低下が見られ、更に通常、骨格変異として取る幾つかの変異が見られているんですけども、申請者が考察していますように、これは毒性量より高い用量にのみ母動物に対して認められたことから、検体に特異的な発生毒性ではないと考えています。

以上のことから、無毒性量というものは母動物で 30mg/kg 体重/日、胎児で 100mg/kg 体重/日、催奇形性はないと判断しています。

ウサギを用いた催奇形性試験も大きな問題はなく、40、100、250mg/kg 体重/日投与群で発生毒性試験を実施していますが、最高用量で摂餌量の減少、流産等が見られています。

しかし、それ以下の投与量では、母動物に対する影響は見られておりません。また、胎児に対しては最高用量群でも影響が見られていないということで、無毒性量は母動物で 100 mg、胎児では 250mg ということで、催奇形性はないと判断しています。

以上です。

○ ○○

およそ、私も今の説明で大体よいと思うのですが。

○ ○○

すみません。45 ページのウサギの発生毒性試験で、14 行目のアンダーラインで、1000mg になっていますが、これは 100 です。

○ ○○

ラットに関しては、やはり親で副腎に影響が出てくるよというので、共通した変化が見られているようです。いずれにしても、そのところはよくわからないんですけども、繁殖試験、催奇形性試験ともに問題になるような問題はなかろうという話で、催奇形性試験のところが高用量のところでは胎児が若干軽くなったり、変異があったりするんですけども、特異的なこの剤に起因するものではなくて、二次的なものだろうということですね。それはそれでよろしいですね。

何か御意見等があればですけども、神経症状的な問題とか、そういうようなものはないですね。

○ ○○

特には書いていません。

○ ○○

よろしければ、遺伝毒性の方に移ろうと思います。

○ ○○

○○から事前にコメントをいただいております。机の上の1枚の紙を置かせていただきました。レピメクチンの遺伝毒性に関しては、テストがしっかりと標準的なバッテリーで行われていて、方法、結果ともに問題ないと思います。

表の中でチャイニーズハムスター肺細胞は、CHL細胞と書いているんですが、CHL/IU細胞ではないでしょうか、確認願いますと言われているんですが、これは抄録もこういう表現でかかれておりました。申請者に確認した方がいいかもしれません。代謝物に関しても問題ないということで、先生からは御意見をいただいております。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございました。特に遺伝毒性的には、代謝物も含めてネガティブであるという形でよいと思います。

コメントを出さざるを得ないということが明らかなので、総合評価のところは省きたいと思っているんですが、48ページの一番上に○○から、本剤と類似しているミルベメクチンと本剤の毒性プロファイルを比較し、本剤に特異的な毒性が認められるか否かを示すことという話が出されて来ております。

このことが先ほど私がお話ししたところとつながるところでして、一部、既にミルベメクチンの評価書等々を参照しながら議論をしたんですけども、確かにこれは両方見ながら、私らがやるのかという思いもあって、これは同一のメーカーでもあるし、構造活性相関といったようなことから考えても、極めて類似しているというのは、データを見れば明らかなので、こういう作業をしてもらおうと。

その上で、その代わり、今度審査をするときにはミルベメクチンとレピメクチンを同時に審査しますよと。これはストロビルリン系の化合物で、オリサストロビンとピラクロストロビンというので、十二指腸に腫瘍が出来た剤があるんですが、機序も同じだしということで、途中、別々にやっていたんですが、最後の段階に来て同時に審査しますという形で、同時にADIを出していった経緯もあります。

今回のもそれに比べると非常によく似た話になるんだと思うので、そうしたらいかかなと思っているんですが、まずその点について、御意見を伺いたいと思います。そう

いうことをしないで、個別に一つずつやった方がいいのだというふうに思われるか。同時にやった方がいいよというふうになるのか、あるいはそれとも他のアイデアがあるのかということで、御意見を伺いたいと思います。

まず〇〇が毒性のプロファイルについて、ミルベとレピメクチンについての比較をせよということをおられるので、その辺のところの御意見を伺いたいと思います。一緒にやったらいいのか、別々にやったらいいのかというところです。

○ ○○

出来ることならば、一緒にやった方がいいと思います。ただ、あまりにその審査の時期がずれるようで、困るようだったら、しょうがないんですけども。なるべく一緒にやっていただきたいと思います。

○ ○○

トータルで見ると、用量のところからすると、今回のレピメクチンの方が若干低いところで毒性が出ているように見えます。ただ、毒性試験とかそういったような点からすると、比較的近々にやられたのはレピメクチンの方で、ミルベメクチンの方は少し前にやられたのであるということがいろいろ問題になっているんだと思います。

いろんなコメントが出ていまして、その対応も遅れているので、それならば一緒にやるという方がお互いのためではないかと思っているんです。

特に一緒にやったら絶対にだめだという御意見の方がいればお聞きしますが、事務局はどうですか。

○ ○○

先ほどの発がん性試験の病理組織学的な再検索をもう一回やってくださいということになると、大分時間がかかってしまって、それが出てくるまで待ってくださいというのと、ミルベメクチンがかわいそうな感じがします。〇〇がおっしゃったのはそういうことだと思うんですが、あまりにも資料が出てくる時期が違うようだったら、またそのときは考え直した方がいいかもしれません。

○ ○○

今日のコメントは、確かに病理のところがどうなるかで相当違ってしまうもんね。実際上の問題からすると、いきなり一緒にやりますというのは無理ですかね。

○ ○○

極力合わせましょうということはいいと思いますし、〇〇が御指摘されたように、比較が出来るように比較表を出していただくというのは非常にいいことかと私は思いま

す。

○ ○○

そういう形のことで、私がもう一つ思っていたのは、幾つか共通する毒性があるので、それらについてクリアーしてもらいたいと思っていて、それは1つは神経症状の話なんですけれども、薬効の方で、ミルベメクチンではクロライドチャンネルに効いて、GABA ナジックな影響から殺虫効果があるというお話が書かれているんですけれども、今回のレピメンチンについては、ミルベメクチンと類似の作用だろうと。クロライドチャンネルに効くだろうとまでしか書いていないんです。

恐らく GABA ナジックということから考えると、動物がおとなしくなっていってしまう方向、沈静に向かう方向だと割と話が合うのかなということ勝手に考えているんですけれども、もしそういう可能性があるのであれば、何らかの作用機序について、*in vivo* でなくて *in vitro* でもいいと思うんですね。

その辺で具体的にどういう実験をやったら、クロライドチャンネルあるいは GABA ナジックな部分についての影響が、哺乳類の細胞あるいは哺乳類で証明出来るのかということ。

○○、その辺りで何かアイデアがあったら。

○ ○○

実験はそう簡単ではないんですけれども、見るのは簡単でして、毒性という意味では哺乳類になると思います。逆に農薬としての作用ということになれば、昆虫の組織ということになると思いますが、ニューロンの細胞株か初代培養系か、どちらかになるかと思いますが、GABA に注目するのであれば、GABA レセプターを発現しているニューロンにおいて、パッチクランプ法で電流を拾って、それに対する影響を見てやれば、かなり簡単にわかります。

もしかしたら、そういったデータを既にこの方たちが持っているか、あるいは文献的に報告があるかわかりませんが、出ている可能性はあるとは思いますが。周りは類似化合物ですね。

○ ○○

確かにプライマリーカルチャーよりは、多分、培養細胞株で GABA レセプターを発現しているものでやる方が楽ですね。それについては、ミルベなりレピメクチンなりを投与してやって、どのように変化があるか。パッチクランプでもいいし。

○ ○○

GABA レセプターで見るのか、あるいは電依存性のクロライドチャンネルで見るのか。
それによって、また変わるかもしれません。

○ ○○

両方を見なくてはならないと思うんです。

○ ○○

出来れば両方を見ていただければ。クロライドチャンネルはニューロンでかなり発現していますから、1つの細胞腫で両方の実験も可能だと思います。電気処理の技術を持っているところでしたら、比較的容易に出来ると思います。

○ ○○

なかなかパッチクランプは大変なんですけれども、やれるところは結構あると思います。

○ ○○

あるいは委託で出されるとか。

○ ○○

その話が出てくると、ここに出てきているような高濃度のところで見られる神経毒性かなと思われる変化というのが、昆虫のところの効果の話と、実はつながっていますねという話になって、なおかつ病理学的な変化がなさそうだというところから、もう少し安心して NOAEL が設定出来そうだということになりますね。

○ ○○

後、実験まで要求するのか。この化合物かどうかは別にして、こういった農薬の系統で、GABA レセプターなり、イオンチャンネル型ですから GABA A だろうと思いますけれども、GABA レセプターなりクロライドチャンネルに対する作用を検討した報告というのがありますので、そういった既報の論文とこの化合物との作用を申請者が考察をしていただくということで、それが十分に説得力を持てば、それでもよろしいかとは思いますが。

○ ○○

文献考察で足りるという印象があればということですね。

○ ○○

そうです。私もそこまでは具体的な論文の出方というのがわかりませんから、ここで判断出来かねますけれども、かなり論文が出ているのであれば、そういった文献の考察で、実験まで行わなくても、かなり根拠が出せる可能性はあると思います。

ただ、そういったものがなければ、何らかの実験を行っていただくということは望ましいと思います。

○ ○○

あったとしても、ミルベメクチンとレピメクチンという非常に類似した話のところでもあるし、その時に毒性が発現する用量とかいろいろな問題が、細かい話になると、恐らく文献考察だけでは、なかなかしにくいかなという気がするんです。

ですから、実験することを念頭に置いて、文献考察をして、不足の場合には実験しろという話で、この場合だとレピメクチンだけでなく、ミルベも含まれる形になりますね。その問題が1つ。どうぞ。

○ ○○

ミルベメクチンもこのレピメクチンも、ミルベマイシンあるいはレピメクチンの流れだと思うんですけども、その辺はどうなんでしょうか。動物実験とか、ダニとか寄生虫とか、そういうぜん虫で、かなりやられていて、もう既に使い始めて20年以上経っているものですから、その辺の情報は文献的に網羅出来るような気がするんです。

○ ○○

薬効という点では、多分そういう話もあるし、ミルベメクチンのときにGABAナジックでクロライドチャンネルという話が農薬抄録に書いてあるんです。ですから、何らかのデータを持っている可能性があるんです。

ただ、哺乳類でのデータが出て来ていないようなので、それは毒性との関係だと重要な話になると思っているものですから。

○ ○○

それはミルベマイシンの時代のイヌとかラットとか、いろんな実験をしていると思うんですけども、その辺はどうなんでしょうか。

○ ○○

○○のお話というのもその辺のところ、文献考察で十分な根拠があればということをおっしゃっていただきたいと思います。

○ ○○

例えばその辺りのデータはかなりあると思うんですが。

○ ○○

それでは、この試験で様々な歩行異常ですとか、神経症状が見られていることがありますので、コメントとして、○○からも歩行異常の機序について考察することというコ

メントを出されていますので、これを説明する上で、本剤が持つ神経毒性が発現する機序について明らかにしていただきたいと。例示として文献考察または実験を行うのであれば、実験などで明らかにしてくださいと。

これは必須として課すのではなく、一番の目的は神経症状の機序を明らかにしてくださいというところを書いて、例示的にお示しするというのはいかがですか。

○ ○○

いいですよ。その辺のところだったら、皆さん納得されるのではないかと思います。そういう形に大きくくりにして、やっていただきたいと思います。

副腎についての問題はどうしますか。問題がクッシングなのではないかという話のところなんですけど、クッシングだとすると幾つかの矛盾がある。血糖値が上がってこないとか、下垂体系のところの反応をどう見るかとかいうところがあるんですけども、個別の問題としますか。それとも、この毒性プロファイルの中の話として、副腎については特に注意してというような話にしておけばいいですか。

状況によって副腎皮質機能の亢進といったようなことについて、何か明らかにしろというようなことであれば、副腎皮質ホルモン系のものを測定して見てほしいとかいうところまで出そうと思えば出せるんだとは思うんですけどもね。文献考察的なもので済むのであれば、それでも構わないですか。

○ ○○

文献で済むなら、それでいいです。

○ ○○

これも今、○○が言われたような例示として、副腎に対する作用のところ。副腎皮質機能の亢進があるのでしょうかということについて、文献考察もしくは出来なければ副腎皮質ホルモンの測定とかいうようなことも含めて。それは必須ではないという話の書き方でするしかないのかなと思います。

○ ○○

そもそも副腎皮質の過形成はないですね。単に肥大があるだけです。それと好酸球が減っている。それはあるんですけど、その2つだけを組み合わせるとクッシングにするかというところは、非常に大きな問題があると思います。

○ ○○

実際にクッシングだったら、絶対に血糖値が上がってこなければおかしいし。

○ ○○

血糖値もそうですし、カリウムだとかナトリウムだとか、その辺の値も合わない所見が多過ぎるんです。

ですから、私は副腎はもう外して、これは好酸球以外にいろいろと白血球系も動いており、よくわからない動きをしていますし、またトータルの赤血球数は下がっていないで増えているんですね。

そういうような、いろいろとわからない動きがあるので、赤血球あるいは白血球系に対する影響をどう考えるかという形にした方がいいのではないかと思います。

○ ○○

副腎は介在させないでね。その方がいいのかな。ミルベだと、先ほど議論になったんですが、好中球が増えてリンパ球が減るということで、好酸球の減少というのは必ずしもとらえられていなかったということもあるので、その辺のところを比較してもらいながら、血液全般、赤血球系と白血球系を含めて、どのような作用機序なのかというようにところを考察してほしいという形でしょうか。

○○は、それでいいですか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

その他のところで共通の問題というようにところはでしょうか。多分、この辺で大体尽きていると思います。血液系の話のところ、今、話が出たので、非常に複雑な形、赤血球系のヘマトクリット、ヘモグロビンは減るのに、どうも骨髄の方の反応とか、いろいろなものが違っているようだということもありますから、その中に含まれたと思います。

そうすると非常に大きかったのが慢性毒性、発がん性試験のところでの問題というのがあって、表記の問題と中間用量を抜いてしまった問題。肉眼所見があるのに病理組織所見がないものがあるということが非常に大きな問題になったんだと思います。

○ ○○

すみません。あと 42 ページのところ、○○から御指摘いただいている下垂体、性腺の腫瘍の減少が見られると。ここの部分のコメントを私が聞き漏らしてしまったんです。

○ ○○

これは聞き漏らしたというより、やっていないんです。ごめんなさい。話は一応出た

んです。下垂体腫瘍が減っていますよとかいうような話があって、クッシングからの推測という話をしたんですけれども、どういうコメントにしましょうかというところまでは、結局コンセンサスは得ていません。

これは素直に行くと、下垂体、性腺腫瘍の減少について、視床下部、下垂体、性腺系にどのように影響しているのかという形で考察してもらえばいいことですね。

網膜萎縮についても、これは聞かなければいけないことだとなっていたと思うんです。

副腎はいやらしいんですけれども、一応、組織への分布というのを考えると、やはり副腎を外してしまうというのも問題かなとは思うんですね。どこかで入れておかないとまずいかな。関係ないわけではないんですけれども、いやらしいな。

副腎ではステロイドなども合成されているし、一部、マウスだと思うんですが、副腎の網状層辺りにも肥大があるということがあるので、機能的な問題等々が実は副腎を出発点にして、影響が起きている可能性があることはあるんですけれども、その辺をこの視床下部、下垂体、性腺系のところに何か足しますか。副腎との関係があるかないのかといったようなことについて、論じろというようなことを入れておきますか。

どう考えても、直接視床下部、下垂体、性腺に対しては、この剤は分布していないんです。だから、副腎からの話という方が話はわかりやすいんです。この辺りで復活しましょうか。

〇〇、どうですか。

〇 〇〇

なかなか判断が難しいんですけれども、今のよう形でもよろしいかと思えます。

〇 〇〇

ということは、ここに副腎が関与する可能性はないのか。それについても考察しろというふうに入れてください。

先ほど、〇〇から脱毛の問題のところの指摘があって、ミルベとの関係もあるのですが、これについて、やはりどのような影響か影響でないのか。その辺について考察してほしいというような形になりましょうか。うまくいって間に合えば、両方の剤を同時に審査する方が、審査する側としては審査しやすいし、わかりやすいので、そういう形になるように努力してほしいというようなことを水面下でお話ししていただくといいのではないかと思います。

ちょっと長引いてしまいましたけれども、落としたりとところがあったり、御意見に言い漏れがあったりしていたらいけないので。

○ ○○

網膜萎縮の件でよろしいでしょうか。これは脳には非常に入りにくいということで、実際に脳では病理所見が出ておりませんね。ということは、網膜も基本的にはブラッド・ブレイン・バリアーと同じようなブラッド・レチノー・バリアーというのがありますので、直接作用とは少し考えにくいというのがあります。

そうしますと、萎縮が起こった原因として、これはあくまで推察ですけれども、視神経に対する影響ということが可能性としては一番あるように思われます。

そういう意味では、機序ということ、あるいは人に対するリスクという意味で、網膜あるいは視神経に対する影響について、考察してくださいというような形で、付け加えられたらいかがでしょうか。その方がもしかすると申請者の方も答えやすいかもしれません。

○ ○○

なるほど。網膜だけでなく、視神経についても考察してほしいという。

他にはございませんか。

○ ○○

網膜萎縮の件です。もう既にミルベマイシンとして、たくさんの子犬に随分投与されているんですけれども、その辺はどうなんでしょうか。網膜萎縮が出た後、盲目になったというのはあまり聞いたことがなかったんですけれども、その辺は調べてみれば、わかると思うんです。実際、臨床例として。

○ ○○

ただ、これはあくまで毒性が出る用量ですので、例えばイヌ等で使われる用量というのは毒性が出ないように使われているはずですから。

○ ○○

ややこしいんですね。使い方によっては出るんですよ。その辺は確かに調べればあるかもしれませんね。

○ ○○

コリー犬だと、すごい神経症状が出るというので、忌避すべきという項目になっているんですけれども、犬種によっては若干センシティブティーが違うというのは聞いたことがあります

○ ○○

コリーとかシェルティーというのは、網膜に先天性の異常が知られています。犬種に

よって感受性は大分違うはずです。

○ ○○

ミルベメクチンの評価書を見ると、網膜の萎縮はないみたいなので、必ずしもミルベマイシンのデータが参考になるかどうかはわからないと思います。

○ ○○

調べないといけないので、それは事務局でももう一度見ていただきたいんですけども、前の議事録に検索を掛けてもらえますか。網膜萎縮というのがあったような気がするんですけども。そこのところを調べてみてください。

○ ○○

わかりました。

○ ○○

1つ、多分言い落としてきたんだと思うんですが、最初のところでお話があったマクロライドなんだけれども、ミルベメクチンについては抗生物質としては扱わないよという話で、細菌に対しての MIC を調べている部分が、ミルベについては付いていたんですが、このレピメクチンについては、最初は事務局から申請者にデータがありますかと問い合わせしてもらったら、好気性菌、嫌気性菌、糸状菌となっていますが、これは真菌、酵母と放線菌ということで、ざっと調べてみたところ、ほとんどが最高投与量の $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ を超えるということで、抗菌活性はありませんというデータが出てきました。

これはいろいろ細かく見ると問題があるかと思うんですが、ミルベメクチンのところも抗菌活性がないという話ですし、提出されたデータに基づけば、これも抗菌活性がないということで使っていいのだと思います。一応その辺を確認しておかないと、動物用医薬品の関係とか、あるいは耐性菌の問題とか、ひいては微生物学的 ADI といったような話のところにつながってきますので、これが抗菌活性がないということであれば、普通の化合物として扱うので、今までどおりの ADI を出せばよいという話なりますから、ある意味重要な話だと思います。

それについては、○○、今の話でよろしいですか。

○ ○○

先生方がよろしいと判断してくださるのであれば。

○ ○○

よろしゅうございますね。それで今日の話のところは終わったように思うのですが、残念ながら ADI は出せませんでした。

その他の話のところ、事務局の方から。

○ ○○

それでは、本日、追加資料の要求事項を幾つかいただきましたので、事務局で整理したものをまた、専門委員の皆様方へメール等でお送りさせていただきますので、適宜御修正等をいただければ幸いです。

事務局から今後の予定について、御説明、御紹介させていただきます。

5月18日、第18回幹事会と第11回総合評価第二部会。

5月28日に第4回確認評価第三部会を予定しております。

なお、次回の本部会につきましては、6月6日に予定しております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、第11回の総合評価第一部会を終わりたいと思います。大分不手際で遅くなりましたことをおわび申し上げます。

どうもありがとうございました。