食品安全委員会 農薬専門調査会

総合評価第二部会 第29回会合議事録

1. 日時 平成21年3月13日(金) 13:59～17:36

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(1-メチルシクロプロペン及びアバメクチン)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)

小澤座長、泉専門委員、小林専門委員、代田専門委員、
藤本専門委員、松本専門委員、吉田専門委員、若栗専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

長尾委員

(事務局)

北條評価課長、都築課長補佐、高橋評価専門官、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 1-メチルシクロプロペン農薬評価書(案)(非公表)

資料3 アバメクチン農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 29 回「農薬専門調査会総合評価第二部会」を開催いたします。本日は、総合評価第二部会の先生 8 名に御出席をいただいております。また、確認評価第三部会より鈴木専門委員に御出席いただいております。親委員会からは、長尾先生に御出席いただいております。

それでは、以後の進行を小澤座長にお願いしたいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、議事を始めたいと思います。本日の議題は、農薬（1-メチルシクロプロペン及びアバメクチン）の食品健康影響評価についてでございます。本日御出席の鈴木先生と長尾先生におかれては、審議に御参加いただき、御意見をいただきたいと思いますと思っております。

開催通知でお知らせ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、よろしくお願いたします。

まず、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

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ほか。

資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料 2 として「1-メチルシクロプロペン農薬評価書（案）」。

資料 3 として「アバメクチン農薬評価書（案）」。

それから、アバメクチン別紙として、事前に藤本先生からいただいた御意見を全面修正に近い形でしたので、見え消しよりはこちらの方がわかりやすいかと思っております、別紙で御用意させていただきました。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、農薬 1-メチルシクロプロペンの食品健康影響評価についてから始めたいと思います。まず、経緯を含めまして、事務局より御説明、よろしくお願いたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料 2、1-メチルシクロプロペン（1-MCP）の評価書たたき台に基づきまして説明させていただきたいと思っております。

評価書の 2 ページをごらんください。こちらに審議の経緯が書かれてございます。

本薬でございますが、用途といたしましては、植物成長調整剤ということで、農薬取締法に基づく、りんご、なし及びかきへの新規登録申請に伴いまして、2005年8月23日付で厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

これまでに、2005年9月と2007年3月の2度にわたりまして審議がなされておりました、審議を踏まえて、本年2月に追加資料が提出されたところでございます。したがって、今回が3回目の審議になります。

追加資料等につきましては、事前に送付しておりました、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。また、評価書たたき台につきましては、各専門委員の方から、さまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

本日は、予備の生データフルセットを、横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、内容の説明をさせていただきたいのですが、前回の審議で出された追加資料要求事項と、その回答を中心に御説明させていただきたいと思っております。

評価書の6ページでございます。根岸先生の方からコメントを出されておりました、こちらは抄録の方なんですけれども、抄録の6ページに本薬の化学構造式が書いてあるんですけれども、ちょっとわかりづらいということで訂正していただきたいのですがという趣旨の内容をコメントいただいておりますので、これは後ほど対応していきたいと思っております。

毒性の方まで飛びまして、14ページ、ラットの90日間亜急性吸入毒性試験のところ、高木先生、吉田先生、廣瀬先生より、追加資料要求事項ということで出されております。

1つ目でございますが、投与によって認められた溶血、貧血、脾臓の鬱血及びヘモジダリンの沈着についての原因を含めた合理的な解説をすること。

2つ目のポイントといたしましては、壊死等が見られているが、がん化との可能性の有無について解説することということで、コメントが出されております。

申請者からの回答ということで、それぞれ1と2に対しての回答が提出されております。

まず1番目のコメントに対しての回答でございますが、ラットで認められた貧血というのが、そもそも溶血性の貧血であるということでございました。この溶血性貧血のときにおきましては、脆弱化した赤血球が脾臓に鬱滞するということから鬱血が認められる。

それと、溶血性貧血時においては、貧食・処理される赤血球が増加するためにヘモジダリンの沈着が、正常に比べても重度に起こるという考察がなされております。

また、この溶血性貧血の原因なんですけれども、ヘモグロビン等にしての酸化ストレス

によるものが原因だろうと考えられておりました、この酸化ストレスの防御機構にはカタラーゼが含まれておりました、このカタラーゼの活性についてはヒトとラットとで種差があって、ラットの方がヒトに比べると活性が小さい。それゆえに、ヒトの赤血球に比べましてラットの赤血球は酸化ストレスに脆弱であるという内容の回答が申請者から出されております。

2つ目のコメントに対しての申請者からの回答なんですけれども、尿細管細胞の核の拡大については、まず、多くの研究者によって催腫瘍性を示唆する変化とは異なるということが支持されております。また、細胞の核肥大については、細胞壊死との間には関連はないとするような論文が既に出されているということでございます。

核肥大と腎臓の腫瘍を誘発する薬物の多くが、変異原性において陽性を示すと推察されているんですが、この1-MCPは変異原性試験についてはすべて陰性であるという結果がございますので、腎臓の腫瘍を誘発するリスクは低いだろうという考察がなされております。

実際、この1-MCPによって引き起こされる核肥大は2倍程度であるということも言われておりますが、トータル的に見ましても核肥大や細胞の壊死が、この1-MCPの発がん性を示唆する所見ではないだろうという考察がなされております。

もう一点、硝子滴沈着増加についての考察もなされておりました、この所見については、 $\alpha 2u$ -グロブリンによるものだと推察しておりました、この沈着の程度については軽度であるということと、細胞壊死は認められていないということ、また、そもそもこのタンパク質自体が雄ラットの肝臓で特異的に生成するものであるということで、この所見についてもヒトにおける腎腫瘍誘発のリスクにはなり得ないだろうという内容の回答が提出されております。

以上の申請者からの回答につきまして、吉田先生から回答に対して了承するというコメントをいただいております。

また、松本先生からもコメントをいただいております。

詳細につきましては、吉田先生と松本先生からコメントをいただければと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。申請者からの追加資料要求事項に対する回答が2つ返ってきております。

まず、吉田先生から、何か御追加などありましたら、御説明をよろしく申し上げます。

○ 吉田専門委員

申し上げます。この試験で追加要求事項をいたしましたのは、この試験にはがん原性試験が行われておりませんので、亜急性毒性試験で認められた変化が発がん性に結び付く可能性はないかということで御質問しました。

まず、1) につきましては、この回答でよろしいと思います。

2) についても、結果としては了承したいと思うのですが、こちらからの質問で、「壊死などが認められているが」と書いてあるんですが、2)の回答内容は腎臓の核肥大のことで、お互い理解して書いているのですが、これだけをごらんになった先生には意味が通じなかったと思いますので、若干補足します。

この剤では、投与によりまして尿細管の壊死と、いずれも高度なものではございませんが、尿細管の核肥大が認められました。核肥大は、例えばオクラトキシンですとか、一部の変異原性が陽性になるような発がん物質で出てくることもあるので、発がん性との関連に懸念はないのかということで質問をいたしました。

研究面におきまして、これが必ずしも発がんに直接結び付く変化ではないということは、ある程度明らかなので、この回答でいいと思うのですが、今回、私がこれを了承した一番の大きな点は、変異原性がないという点です。もし変異原性で、少しでも疑わしいところがあるとすると、なかなかこういった変化が、核の大きさだけでは変化はできませんので、初期は核肥大がいきなり大きな数が出るわけでもございませんので心配なところもあるのですけれども、今回は変異原性がネガティブということで了承したいと思います。

硝子滴変性につきましては、この回答を了承したいと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。これで何かつながったように思うんですけれども、松本先生、何かございましたら、よろしくお願いします。

○ 松本専門委員

特段無いんですけれども、溶血性貧血ということにつきまして、1つは前回不適切な用語といいますか、委員の方からも御指摘がありましたけれども、そういう言葉がちゃんと整理されて、そういう意味で前回の回答に比べてわかりやすくなったと書きました。

それから、溶血性貧血についての考察ですけれども、これは酸化ストレスというか、ごく一般的にとらえ方、答え方だとは思いますが、これはこれで致し方ないと思います。

本当は回復性まで見て、戻ることを確認すると非常にクリアーになるんですけれども、

これも実験してないので何とも言えませんが、このデータを見た限りの変化ですと、多分投与をやめると回復するんだらうと思いました。

このようなことをすべて含めて、これで結構ではないかということでございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

ほかの先生方から、何かこの段階で御追加はよろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 都築課長補佐

補足ですけれども、本日欠席の廣瀬先生もこの回答で了承するということをおっしゃっています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。私から、全く病理に関しては素人ですので、一番後ろに写真が付いているものですから、核肥大のことを教えていただきたいんですが。

○ 吉田専門委員

核肥大というのは、一般的に、6 ページ辺りの低倍からですが、白矢印で示しているような、尿細管が輪切りになっておりまして、そこに青い円形のものがある、真ん中にあるんですけれども、この青いものが核です。この青く染まっている核が、ほかよりも若干大きいと思うんです。これを核肥大といいます。

8 ページでもわかります。低倍だと慣れた人でないとわかりにくいということだと思います。

12 ページの矢印が大分大きいですね。いずれも近位尿細管だと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。雄の写真はないんですか。

○ 吉田専門委員

雄につきましては、恐らく硝子滴ですね。17 ページ、これは低倍でも真ん中辺りの尿細管に違いがわかるのですけれども、18 ページだと明らかです。この細胞質の中に、形の不定形な濃いピンクに染まっているのが硝子滴になります。それは、恐らく $\alpha 2u$ を染めると陽性に染まる。これは、ラットの雄だけに見える特異的な病変です。日本では好酸性小体とかいいますが、海外では硝子滴変性と言っているものだと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

ほかに毒性の泉先生、藤本先生、何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございました。その後の発生毒性その他でも、幾つか御追加をいただいているようですけれども、お願いします。

○ 渡邊評価専門官

発生毒性試験の方ですが、16 ページにまいりまして、ラットの発生毒性試験の方で、代田先生からコメントをいただいております。

まず、2行目のところに下線を引いてあるんですけれども、このところについて平均呼吸量については、妊娠動物なのか、もしくは非妊娠動物のいずれの成績なのかを記載した方がよいというコメントをいただいております。

これは、検体摂取量のことだとは思いますが、摂取量が妊娠期間中のどの時点の体重を基に算出したものなのかということも記載した方がいだろうというコメントをいただいております。

表 14 の平均実測濃度、 mg/m^3 のところについては、代田先生から修文をいただいております。

15 行目、これは抄録の方になるんですけれども、安全性の考察の 5 ページのところ、かぎ括弧のような記載があるんですけれども、実際この試験で、これらのパラメーターの解析が行われていないということで、削除が必要だろうという内容のコメントをいただいております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。今の御説明に関しまして、代田先生から何か御追加などはございませんでしょうか。

○ 代田専門委員

今、御説明いただいたとおりで結構なんですけど、もう 1 か所削除していただきたいのが、表 14 のところにある雄という表示は、発生毒性試験なので雄には暴露していないと思うので、削除をお願いいたします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

投与量の換算なんですけれども、抄録の 38 ページに、3 か月の反復吸入毒性のときの ppm 表示から体重 kg 辺り何 mg 摂取したかという換算式が載っています。この式の雌の値のところを用いて計算してみますと、ここに出ている平均体重を基に計算した値であることが確認できます。

ですから、どの時期かというのは、細かい話をずっと計算した上でやっているのではなくて、投与の気体のところの濃度を一定にしておいて、それで体重としては平均体重を使って表示したことになると思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

どうぞ。

○ 代田専門委員

教えていただきたいんですが、平均体重といいますが、抄録の 38 ページの試験の平均体重ということでしょうか。

○ 都築課長補佐

評価書の 16 ページの表 14 に載っている平均体重です。

○ 代田専門委員

妊娠期間中といいますが、妊娠のゼロ日から妊娠の末期ですと、かなり体重が大きくなっていますので、その平均を算出したのでしょうか。こここのところの時期がよくわからなかったものですから伺ったわけです。

○ 鈴木調査会座長

これは、妊娠 6 日～19 日まで 14 日間、毎日 6 時間、240 mg/m³を投与したとなっていますから、ここで平均体重というのがどこの部分かということがはっきりしないんですが、数値上、妊娠のゼロからどうだという話とは思わないと思います。実際上は、体重は妊娠の 3 日以降、6 日、9 日、12 日、20 日まで、ほぼ 3 日おきに体重が測定されておりまして、この書き方をそのまま平たく読むと、投与の始まっていない右側のところも含めて平均したのではないかと思いますけれども、実質的に投与された期間の平均であれば、そういう形になると思いますし、保育期とは違うので、妊娠末期のところでは体重は大分大きくなりますけれども、平均してしまえばこんなところかなと思います。

○ 小澤座長

代田先生、いかがですか。

○ 代田専門委員

出ている資料がそれだけなので、そのようにすると。

○ 小澤座長

ここは、ちょっと時間を取って確認しますか。

○ 代田専門委員

そうですね。確認して、もしそこのデータであるようでしたらお願いします。

○ 鈴木調査会座長

実際上は、多分確認してもらえばわかると思いますけれども、体重が大きくなってくる話のところがあって、体重当たりで割ると、投与量は逆に下がってくる形になるんです。

○ 小澤座長

遺伝毒性のこともありますので、そこを先にやって確認するということがいかがですか。お願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、引き続きまして「11. 遺伝毒性試験」でございます。結果については、すべて陰性ということでございました。本文と表 17 を含めて、若栗先生と根岸先生から修文案をいただいております。

17 ページの 3 行目に、若栗先生から 2 点ほどコメントが出されておまして、1 点目といたしましては、復帰突然変異試験のところ、陽性対照の濃度が気体で処理したのであれば重量表記とした方がいいだろうということでコメントが出されております。

もう一点でございますが、突然変異試験と染色体異常試験の処理時に、培地中にどれぐらいの被験物質、1-MCP が溶解していたのかということについて、もしデータがあったら表記してほしいという内容のコメントが出されております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。今の御説明に関して、若栗先生、どうぞ。

○ 若栗専門委員

まず初めに、この試験がすべて気体でやられているというのが 1 つです。初めの (1) の方は、抄録の 55 ページになりますけれども、濃度が ppm になっておまして、気体の ppm と紛らわしくなりますので、原体でやられているのであれば重量表記にさせていただく方が、その後の遺伝子突然変異試験とか染色体異常試験と合いますので、見やすいただろうと

いうことです。

その次の方は、前の方で本剤の水中での分解について記載があったと思うんですけども、かなり速やかに加水分解する剤であるということなので、普通に考えますと細胞を用いた試験の場合は、細胞の上に培地があって、その上に気体がある状況を想定しますので、そうしますと水中で加水分解が速く起こる剤で、しかも気体が液体の上にあるような状況で、細胞にどれぐらい到達しているのか疑問というか、もしわかるようだったら記載があった方がはっきりすると思います。

内容の方ですけども、復帰突然変異試験につきましては、気体でやられたという別の文献のデータを見つけまして、気体でも試験ができるということで陰性が出ておりますので、陰性でよろしいと考えます。

その下の2つの *in vitro* の試験につきましては、今、申し上げましたように、どれぐらい細胞に届いているかがわからないところはありますが、染色体異常試験の場合には、その下の *in vivo* の小核試験で担保が取れるかと思っておりますので、こちらの方で吸入暴露を行った実験で出ていないということなので、こちらもネガでいいのかなと考えております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。抄録と見比べるとというのは、なかなか難しいところだったんですが、抄録の55ページにある濃度の「ppm」は気相の濃度ということですね。

○ 若栗専門委員

検体の方は気体中の濃度です。陽性対照も ppm ですが、普通はこれは気体では暴露させないものがございますので、恐らく原体を溶解して使っていると思っておりますので、紛らわしいので、重量表記にさせていただくと、すぐにどういう状態で使ったかということがわかるだろうということです。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。そうですね。ですから、そうではあるんですが、1,000、300、100 という3段階で、ほとんどバックグラウンド値というんでしょうか。例えば TA100 ですと 123 に対してどうなのか。数値としては、そういう見方でよろしいわけですね。

○ 若栗専門委員

検体の方は、表に載っている数字をそのまま見ればよいと考えております。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。それで染色体異常試験の方は、*in vivo*の試験があるので、マイナスが担保できるという見方になるということですね。

○ 若栗専門委員

少なくとも生体に出てくるような異常はないだろうと考えていいと思います。

○ 小澤座長

そうですね。

そうすると、残る問題は *in vitro*の突然変異試験だけですか。これもいいんですね。今の議論で。

○ 若栗専門委員

*in vitro*の復帰突然変異試験の方は、気体についての文献がありまして、きれいに出るものは出ているようなので問題ないと考えていいと思います。

○ 小澤座長

そうですね。どうもありがとうございました。

そうすると、結論として特段問題となる遺伝毒性はないという結論でよろしいということですね。

○ 若栗専門委員

はい。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

どうぞ。

○ 若栗専門委員

これは、やっていただきたいということではないんですけれども、例えば動物の方の突然変異試験の結果を、もしどうしても担保しなければならないということがあるのであれば、例えば吸入試験でトランスジェニックマウスを使うとか、そういう試験になると思うんですけれども、そこまでは必要ないかなと考えています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。実際の倍地中の被験濃度、存在濃度というんでしょうか。それについては確認しますか。

○ 若栗専門委員

もしあればいただければいいかなと思いますけれども、これは多分やってないか、難しいところだと思います。

○ 渡邊評価専門官

いずれにしても、確認事項もありますので、これも合わせて確認する方向で対応すればいいと思います。

○ 若栗専門委員

よろしく申し上げます。

○ 小澤座長

それでは、そういうことで、よろしくお願ひいたします。

そうしますと、先ほど確認いただくということだった生殖発生毒性試験に関しては、いかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

3日～20日まで、3日おきに、3日、6日、9日、12日、15日、18日、それから20日と、それぞれ全部で7回測って、その7回測ったものを単純に平均しています。算術平均で求めています。

○ 小澤座長

よろしいですか。代田先生、今ごらんになっていかがでしたか。

○ 代田専門委員

通常の経口投与ですと、ある特定の日の体重を基に投与する量を決めたり、あるいは最近時の体重に基づいて投与量を決めていくというやり方をするんですが、こういう吸入暴露の場合ですと、そういうことはできませんので、こういう決め方になったと理解いたしました。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。

そうしますと、結論が引っくり返るようなこともないですし、これで御納得いただけるということでよろしいですか。

○ 代田専門委員

もともと催奇形性の方については、この結論でよろしいかと思ひます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

そうしますと、食品健康影響評価も少しおさらいしますか。お願ひします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、18ページでございます。食品健康影響評価でございますが、ざっと概要だけ

述べさせていただきたいと思います。

動物代謝の試験でございますが、暴露時間、約4時間で血中濃度は最高濃度に達しておりますが、暴露が終了いたしますと速やかに減少しております。また、暴露された1-MCPの少量でございますが吸収されておりました、肺や肝臓、腎臓等に分布しております。また、代謝はほとんどされずに排気されておりました、尿や糞中への排泄は少ないものでございました。

植物代謝の試験でございますが、りんごを使った試験におきましては、果皮における残留放射能濃度が最も高い。しかしながら、果皮、芯及び果肉における濃度はいずれも微量でございました。りんご、なし、かきを用いて、1-MCPを分析対象化合物とした作物残留試験の結果でございますが、最高値としては室温で24時間暴露した後7日間低温保存したりんごの9.11 μ g/kgという値が最高値でございました。

本薬の暴露によって、影響は主に脾臓と血液系に認められております。催奇形性と遺伝毒性は認められておりません。

以上の試験結果に基づいて、農産物中の暴露評価対象物質といたしまして1-MCPを設定いたしました。

毒性試験で得られた無毒性量と最小毒性量のまとめといたしましては、表16に示されているとおりでございます。

ADIの設定の方にまいります。事務局案として提示させていただいた値といたしましては、90日間亜急性吸入毒性試験で得られました9.51という値が最も小さな無毒性量でございましたので、これをADIの設定根拠としております。

安全係数の方でございますが、案といたしましては、慢性毒性試験と発がん性試験が実施されていないという理由で、追加の安全係数として10を使いまして、トータル1,000を安全係数といたしまして、ADIとしては0.0095 mg/kg体重/日という値を案として提示させていただいております。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。それでは、まず、再確認としまして、ADI設定の作業に移ってよろしいかと思っておりますけれども、その点は先生方よろしいでしょうか。何か御追加があれば、どうぞ。

○ 藤本専門委員

ちょっと教えていただきたいんですけれども、前回の議論に目を通してないんですけれ

ども、今お話あったとおりの慢性毒性試験、発がん性試験が基本的に省略されたことに関しては、どういうロジックになっているのか教えていただきたいと思います。

そのことに関して、最終の影響評価のところで、それを書くべきことであれば、少し説明を入れた方がいいと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。この件に関しましては、何か事務局からうまく補足できるか。あるいは申請者が何か書いているということはありませんでしょうか。

どうぞ。

○ 北條評価課長

藤本先生の御指摘については、私もそのとおりだと感じております。今回の評価については、1つは長期毒性試験がない。それから、発がん性試験がないという点。それから、試験が吸入毒性試験ということで、通常の食品健康影響評価でありますと、経口投与による毒性試験の成績をベースにしてADIを設定することになりますので、藤本先生の御指摘と投与経路違いの毒性試験の外挿性の問題については、やはり評価書の中に記載しておく必要があると思っております。

抄録の方の関係でいいますと、安全性の考察という青色の紙の中で、後段の方にそういったような、本農薬の持つ特殊性という項目、これは8ページになるとと思いますが、そこら辺にコメントがあったと思います。

ですので、事務局の方でも、そういうものを参考にして、少し入念にここを書いておかないと、慢毒／発がん性もない、吸入毒性の試験成績だけでADIを設定しているところのロジックを組み立てておく必要があると思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

以前、2005年に伺ったところだと、これはポストハーベストということで、すべてバッテリーは拾ってないということがあって、たしか今回3回目や4回目の審議ですね。

○ 小澤座長

そうですね。

○ 吉田専門委員

ですから、最初のときは説明させていただいたんですが、今回、初めてごらんになった

先生はわからないだろうと思って、この評価書を見る方もわからないと思いますので、私たちが最初わからなくて質問して、これはこうだからいいんですという説明を受けましたので、それを評価書の最後にでも記載しておいた方がいいと思いました。

○ 北條評価課長

ちょっと見て思ったのは、安全性評価の冒頭の部分に、この剤、農薬の性状とかいうものの特殊性を書いて、いわゆる限定的な試験しかないんだけども評価を行ったとか、そういうコメントが要るだろうと思います。

それから、食品健康影響評価の冒頭の方にも、そういった記述をしておいた方が、いずれパブリック・コメントもやらなければいけませんし、その前に私が親委員会の方で説明しなければいけませんので、できましたら、よろしくお願ひしたいと思います。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 泉専門委員

初めてこれを見たんですけれども、何でないのかということと、言い訳的な表現が、内分泌に影響がないとか、その辺を委員会で本当に認めてもいいのかどうかということをお教えしてほしいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。実際問題として、長期の毒性試験を同じようにやるかどうかという問題かもしれませんが、まずは農薬抄録の安全性に関する考察というところを見ると、まず、本薬の物理的、化学的性質及び生理活性ということで書かれています。エチレン受容体と結合するんだということですが、まずこれは気体であるということですね。

1 ページの最初の方に、1-メチルシクロプロペンは対象となる生物の組織・細胞に毒性を示して、効果を発現するものではない。この作用特性ゆえに、本農薬は極めて低濃度で生理活性を示す。確かにわかったような、わからないような書き方のような気もしますが、どうぞ。

○ 吉田専門委員

この農薬が、どういう使われ方をしてということも書いていただいて、例えば 2005 年に伺ったところだと、カイネティクスのデータはほとんどないですね。それは、ガス体なので規定が難しいこと。残留性が非常に低いこととか、そういうことはわかっていることなのかもしれませんけれども、きちっと書くことによって、こういうベースで評価しましたということをお理解していただいた方が、私もいいと思います。

私自身は、確かに今回はガス体で、亜急性毒性ではいろいろ毒性は出ておりますけれども、使用の仕方によってほとんど残らないということであれば、更に長期毒性などを要求する必要はないのではないかと思います。変異原性もないということです。

私はそういう意見で、これを拝見してきました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 北條評価課長

もう一つは、吸入毒性と経口毒性のつなぎのところでどうやるか。時として吸入毒性と経口毒性で違うケースがあるので、その辺をどうクリアーするのか御検討いただければと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 藤本専門委員

今のことに関連してないんですけども、確かにこの吸入毒性試験はこのまま慢性毒性をしてほとんど現実的な意味合いがないというのはわかるんですけども、一方でりんごには幾らか残留するというデータも出ていて、 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ですか、そうするとこれは実際には、いわゆる経口で入ってくることはあるわけで、その辺がどういうロジックでなっているかわからないとちょっと、先ほど泉先生も言われたように、こういった低毒性の物質はこれでいいんだというようなことを言われても、論理としては海外ではそれで評価されているとか、そういうことを書かれても、確かにそのまま受け入れられないところはあります。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

その件に関して、幾つか考慮すべき点、話をしておこうと思います。農薬でポストハーベスト、つまり取り入れてから後で使うという話のところの話が、通常は防腐効果とか、そういう保存に関わる問題のところに使われているから、今までは農薬ではなくて食品添加物で扱われていたということです。今回ののは、どうも食品添加物の定義からは外れてしまうので、農薬として見ましようということになるんですけども、実質的に使われる濃

度というのがどのぐらかといいますと、安全性の評価のところの8ページの一番上の段のところに書かれていると思うんですけども、これは植物ホルモン、エチレンを拮抗的に抑制する剤として、1,000 ppb ですから1 ppm ぐらいの非常に低濃度のガスにさらして、熟成といいますか、腐敗といいますか、そういったようなものを抑制するような形で使われるんだという使い方が書いてあります。使っている量からしても、非常に微量だという話は、まず第一におわかりいただけると思います。

微量だといっても、毒性の評価をする場合には、ハザードの確認をしなければいけないという宿命があるんですけども、現実にはハザードの確認をどうやりましょうかという話になるところがあると思います。

これについては、ちょっと話が外れますが、例えば食品添加物の中で非常に変わったものとして、香料のようなもの場合があります。この場合は、例えばハザードを出すために実験しようと思えば、薬自体は使えるんですね。だけれども実際に、例えば1万 ppm という用量で餌に混ぜて使おうということをやりますと、使用量の何年か分かの原体を使わないと実験ができないということがあって、実質的には不可能だと、しかも、使われているのは非常に低用量であるし、変異原性試験のようなところからしても、発がん性はほとんど心配ないから、そういったようなところについては例外的にというわけではないんですけども、香料に限っては、そういった長期毒性試験などはほとんど行われずに基準が決められる形になっています。

今回の話のところでは、もう一つは気体だという点があって、これがまた非常にややこしい。我々のところで議論した経験があるのは、臭化メチルの代替物としてヨウ化メチルの審査をすることがあって、それも同じような形で審議しました。

この場合は、結構ややこしい経緯があって、長期毒性までいくような話のところまでやったと思いますけれども、一部、デキストリンのようなものに吸着させて投与するという話も行いました。実際に行ってもらいました。

難しかったのは、ヨウ素が、天然にも結構あるものですから、その辺のところでは毒性をどう見たらいいのかなかなか分けられなくて、かなり悩ましい思いをした部分があります。

今回のものは、なかなかその辺りのところが、投与に足りるような混餌形態というんでしょうか、そういったものがうまくいかないところもあるので、一応、投与可能な最大のところを投与してみた場合にこの程度の試験結果があって、実際には吸入経路からの生体暴露が経口経路のどのぐらいに相当するかというところは、本当は剤によって違うんですけども、一般的には経口ルートの方が体の中には入りにくいという話のところはあ

るわけで、少なくとも 10 倍、あるいは 100 倍以上は入りにくいという形になってきますから、それからすると今回の投与量というのは、ある意味では現実可能な最大の量のところをやっているのかもしれない。そう考えても悪くはないだろうと思っています。

ですから、この剤の特殊性にかんがみると、この形でいいのではないかというのが第 1 点、それから最終的な考え方として、ADI を決める必要があるのかという考え方ももう一つあると思います。なくたっていいんじゃないか。

もう一つは、決めるんだとすれば、安全係数は 1,000 でいいのか。海外では 10,000 を使っている例もあります。

ですから、その辺りのところでどうするか。やや蒸し返しのようになるんですが、そんなところを参考にさせていただいて、議論していただくといいのかなと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。大変難しいお話だと思うんですけども、私は動態の専門なので、動態の試験を見るときに、要するに量的なバランスが本当にきちんと保たれているのか、つまりトータルしたら 100%になるのか、そこをまず見るという発想になります。

そういう目で、抄録の 69 ページを見てみますと、要するにほかの経口で試験をしている剤と比べると、ほぼトータルとして 100%になったと納得できる材料がないんです。ごらんになっていただければ一目瞭然だと思うんですけども、100%にならないんです。

ということは、まずそこで何を測定しているかということ、恐らく血液を採って、そこから恐らく気相と液相との間の物質の平衡になると思うのですけれども、測る直前になったときに、血漿をほかの部屋に行って分離するんだろうと思います。そのときに恐らく気相に抜けて行ってしまわないでしょうか。

そういうこともあるので、もともとのラットの血漿中、あるいは血液中の中に入っている物質の絶対量というものをきちんと採るのは、まずそこからして非常に難しい剤ではないかと思えるんです。

ですから、尿・糞のトータルを見ても、全く 100%どころではなくて、非常に小さい割合にしかならない。そういう特殊性があるということが 1 つあると思います。ですから、測定時にも気相に飛ばない剤と比べて、測定時に測定しているそばからものがなくなっていってしまう可能性がある。これを一つ踏まえなければいけないのではないのでしょうか。

もう一つは、この剤が蓄積しないかどうかということをしっかり押さえてみたいという目で、このデータを見てみますと、そういう目で見ると非常に心もとないところはあるん

ですけれども、抄録の平均血中・血漿中濃度というところを、1時間～24時間まで追っていきますと、1時間、2時間、3時間、例えば1,000 ppmですと何かおかしいので、増えていっているのではないかという向きもあると思いますから、100 ppmの雄の全血というところの欄を、24時間までありますから見てみますと、1時間から始まって1.10というところから8時間までは、増えているんだか減ったんだかわからない。8時間でも1.33ある。

ところが、24時間になると0.75まで減っていくということで、同じようにサンプルを持っていて測定しているとすれば、減ってはいるのかなということは言ってもいいのかなと思うわけです。

それで、70ページのところには、100 ppm暴露後、雄でピークの全血血中濃度の62%、雌で67%が消失したという記述になる。ですから、藤本先生、泉先生がおっしゃられるように、極微量なのかもしれませんが、吸入暴露をやったときに、剤に暴露していることは間違いのないんだろうと思うんです。だからこそ短い時間の試験をやったときに、何らかの所見が幾つか出てくることになるんですが、それだけ亜急性毒性で今のような特性があるので、長期投与で暴露量をきちんと評価することが難しいということ差し引いたら、亜急性でとりあえず評価しなければいけないかもしれない。それがまず1点です。

もう一つは、吉田先生から御助言いただいた使い方という問題でございます。この使い方、つまり人間が長期暴露するような状況は非常に考えにくいだろうということが1つ。

もう一つは、残留するのがりんごということですが、その測定量を考えたときに、動物実験から申請者が苦労して暴露量のある程度エスティメートしようということをやっていますけれども、それと比べるとりんごの残留量と食べる量とを考えると非常に低い。

こういうことを総合して考えれば、本剤によってヒトの健康影響が出る可能性は低かろうと判断してもいいのではないかと考えるのが、実際的かなと思います。これは本調査会の座長としての、1つの考え方をお示ししているところではありますけれども、藤本先生、いかがでしょうか、このような考え方というのは、これをもうちょっとうまくきちんとまとめる必要はあるかと思えます。

○ 藤本専門委員

おっしゃるとおりだと思います。ですから、私も最初に教えていただきたいということで、その辺ロジックとして、少しわかるように書いてほしいということでした。ありがとうございました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

泉先生、いかがですか。

○ 泉専門委員

ですから、慢性毒性試験なしで評価したということをはっきり書けばと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。慢性毒性なしで評価せざるを得ないというところは、何かうまく書き方があると思いますけれども、今、私が総合的に考えを述べさせていただいたところ、少し使えば何か書けるのではないかと思います。

やはり暴露形態の問題を持ち出せば、説明は可能ではないかと思います。

そのようにしていろいろ考えてみますと、鈴木先生からいただきましたように、セーフティーファクターを考えて、ADIを決めておくことに意味があるのか、そういう議論も出てくるかもしれませんが、あえてやらざるを得ないとすれば、事務局から御提案の長期のデータがないということで、安全係数は10を追加して1,000を採用すると、これでいくしかないのかなと。

それともう一つは、先ほど少し申し上げたような、りんごに着目した暴露評価ですが、それを考えてみると、1,000を採用したということによろしいのではないかと思うのですが、小林先生、どうぞ。

○ 小林専門委員

りんごは9.11 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ですね。かきとかなしは10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で切っていますね。そうしますと、それよりは以下になってしまいますね。この表の単位がそれぞれ違っていますので、片方が $\mu\text{g}/\text{kg}$ で、もう片方は定量限界でしょうか。それが mg/kg で表わされていますので、必ずしもりんごが高いとはいえないような気がします。

○ 小澤座長

ありがとうございました。そうですね。

○ 小林専門委員

りんごに処理するときですけれども、勿論、製剤を水と接触させて1-MCP気体を放出させているわけですね。そのときの使用濃度は最大で1 ppmになるようにやっているようなので、それから比べると100分の1ぐらいにはなっていると思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 都築課長補佐

りんご、なし、かきで、定量限界が若干そろってないので、先生御指摘のような、りんごの方は数字が出ているけれども、なし、かきについては定量できてないという、一見するとどう考えていいのかわからないような感じになっています。

仮にこのりんごで定量できたものから推定した摂取量、小児の場合で $0.2 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ という数字が出ているんですけども、これと ADI の候補になっている数字の $0.0095 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日というのを比較いたしますと、ちょっと計算したんですけども、暴露マージンが 750 倍ぐらい開いていますので、ADI の 750 分の 1 しか最大でも摂取してない。仮に、なし、かきを加えたとしても、ADI を超えてくることはないんだろうということは言えるかと思えます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。非常にグッド・サジェスチョンをいただいたと思うんですけども、私も今、頭の中で残留値 0.01 未満ということであれば、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ でやってしまったらどうかということを考えておったんですけども、そのように考えていかがでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうしますと、セーフティーファクターを 1,000 にすることは暫定的にやむを得ないような気もするのですが、何か特に御意見があれば、よろしいですか。

松本先生、どうぞ。

○ 松本専門委員

結局どうなるんですか。

○ 小澤座長

長期のデータが欠損しているということで、セーフティーファクター 1,000 で評価してはどうかということです。

○ 松本専門委員

私、別にぶり返すつもりはないんですけども、今、座長が御説明になったことは理解しておりますし、鈴木先生の先ほどの言葉の中に、そこまであり得ないのであれば、 0.01 ppm というのもあるんじゃないかという話があって、じゃないと、なぜ、不十分というのは変ですけども、十分ではないデータから、わざわざ 0.01 ppm にもならないというのに、それより高い ADI を設定するかというところが、何となく個人的に解せないんです。でな

いと、この中にも出てきますけれども、セーフティーファクターを 1,000 としている、では 10,000 がいいのかとか、そちらの話になってしまうと、非常に具合が悪いように個人的に思うので、それはいいですか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

セーフティーファクターに関しては、通常は種差とするか個体差、 10×10 で 100 とするか、要するにデータが十分にある、しかも閾値が設定できている限りは、それでいけるんですけども、データギャップがあって、本当に長期間の話のデータがないぞとか、繁殖に関わる影響が見られていない場合には、追加のファクターをかけるのは当然だろうと思います。

今回のところは、長期のデータはないこと以外に、北條さんからも言われたんですけども、吸入毒性と経口毒性の間の関係がきちり取れているわけではないというところがあって、国によってはそのことに対して追加のファクター 10 をかけて、1 万分の 1 と決めているところもあるんです。

現実の問題として、都築補佐が説明されたように、残留レベルのところと ADI との間のマージンを見ると、10,000 でつくったとしても、まだ大丈夫、カバーできるところもあります。ですから、その辺りは「ねばならない」という話がいいんですね。ポリシーのような問題で、ここで合意ができる、あるいは幹事会とか委員会の方で合意ができれば決められることですから。

○ 小澤座長

ありがとうございました。そうなりますと、鈴木先生からのサジェスションどおりに行くとすれば、安全係数は、追加の 10 を加えて 1,000 ということで、それはそれで一貫した委員会としてのロジックといえロジックではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。いろいろな議論があるところはあるのですけれども、使われ方ということと、この剤の作用、剤の物性を考え合わせていくと、これでしょうがないと思いますけれども、いかがですか、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

よろしければ、今回は評価書たたき台 19 ページにございますように、ADI 設定根拠は亜急性吸入毒性試験、無毒性量が 9.51 mg/kg 体重/日、安全係数 1,000 を採用して、ADI は 0.

0095 mg/kg 体重/日を本委員会の決めた ADI とさせていただきたいと思います。

よろしゅうございますでしょうか。

あと、いろいろ御指摘がありましたように、長期の毒性試験をやっていないということなどなど、この剤の評価に、以前、携わったことのある委員の先生と初めてごらんになる先生との間で、若干の温度差があったので、そこを何か埋めるように若干事務局でたたき台の上に反映する工夫をしていただければと思います。

それでいかがでしょうか。

どうぞ。

○ 代田専門委員

先ほど申し上げるのを忘れていたんですが、繁殖試験も行われていませんので、お書きいただくときに、そこも一言入れていただくようお願いいたします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それも加えていただくということで、よろしく願いいたします。

事務局から何かございますでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

それでは、本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果案として農薬専門調査会幹事会の方に報告する予定でございます。評価書の案につきましては、本日御指摘があった事項を踏まえて修正させていただきます。

以上です。

○ 小澤座長

それでは、そのようによろしく願いいたします。

ちょっと時間が早いのですけれども、次はちょっと難しいかもしれませんので、10 分ほどお休みをいただきたいと思います。3 時 15 分からということで、よろしく願いします。

(休 憩)

○ 小澤座長

それでは、再開させていただきます。農薬アバメクチンの食品健康影響評価について始めたいと思います。

まず、経緯を含めまして、事務局より御説明いただけますでしょうか。また、説明いた

だいた後のコメントを簡潔におまとめいただければと思います。迅速な審議に御協力のほど、よろしくお願いします。

それでは、よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料3の3ページを御覧ください。この剤の経緯でございますけれども、2005年11月に残留基準、いわゆるポジティブリスト導入制度に伴う残留基準が設定されております。

その後、2007年に厚生労働大臣より暫定基準に係る食品健康影響評価についての要請がございました。

その後、2008年に農林水産省の方へ、本剤、日本への新規登録申請がございました。

その関係で、ポジリスの設定されている剤ではあるんですけども、今回は、申請者の出した報告書に基づいて評価書の方を記載しております。通常ですと、海外の評価書等も参考にするんですが、フルにデータが出されているということから、そういう形で評価書をつくりました。

そうしましたら、剤の概要でございます。評価書の7ページでございます。構造はここにありますような、16員環のマクロライド骨格を有する殺虫剤でございます。アベルメクチンのB1a、それからB1bというものの混合物でございます。それぞれの存在比はここにありまして、B1aが80%以上、B1bが20%以下というような構成比となっております。

本剤と似たような骨格のものとしましては、本部会で既にミルベメクチン、レピメクチンといったものを評価いただいているところでございます。

作用機作といたしましてはGABAのアゴニストとして働いて、塩素イオンチャンネルに作用して、神経シグナルを阻害するという事で、最終的に死亡させるという剤でございます。

海外では、90か国以上に登録されております。

そうしましたら、安全性に係る試験の概要にまいります。9ページでございます。

B1aにつきましては、3種類の標識体、B1bにつきましては、1種類の標識体を用いて、体内運命試験が実施されております。

1番動物体内運命試験でございます。

まず、吸収率でございますが、後ほど御説明いたします胆汁中排泄試験の結果から求めました吸収率としまして、雄、雌、それぞれ11.6%及び22.6%という結果でございました。続きまして、血中濃度推移でございます。

B1a、B1b の 2 種類の標識体を低用量の単回または 5 mg/kg、高用量の単回経口投与をいたしまして、血中濃度推移を検討しております。

C_{max} としましては、投与 4~8 時間後までに最高濃度に達するという結果でございました。

そのほか、低用量の反復経口投与も実施して、同じく血中濃度を検討しております。

こちらにつきましては、投与の開始 3 日後から血中濃度がほぼ一定になるというような結果でございました。

投与終了後は、終了直後から 1 日後に 0.02 μ g/g 以下というような濃度に下がるという結果でございました。

10 ページ、少し前後するんですけれども、表 1 が血中濃度推移の具体的な結果なんですけれども、これを見ていただきますと、 $T_{1/2}$ につきましては、B1a の方が B1b より比較的長い。雌の方が雄よりも比較的 $T_{1/2}$ が長いという結果になっております。

続きまして (2) の分布でございます。単回経口投与試験で実施されたものが、まず、表 2 に示してございます。

こちらで見ていただきますと、 T_{max} 付近では、副腎、肝臓、膵臓、脂肪といったところに比較的放射能濃度が高い傾向が見られております。投与 72 時間後につきましても、ほぼ同じような分布をしております。

11 ページ、反復経口投与で実施した体内分布でございます。こちらにつきましても、低用量、単回投与時と類似しておりますが、濃度としまして、2 倍から 4 倍高いという結果でございました。

続きまして、代謝物の同定・定量でございます。

結果の方は表 4 の方に示してございますけれども、尿、糞、胆汁中の代謝物のパターンに雌雄投与量による差は認められないという結果でございました。

また、アベルメクチンの B1a、B1b の代謝パターンも同じであると考えられました。

結果としましては、12 ページの方に記載しておりますとおり、尿中には 10 種類、糞中には 8 種類以上の成分が存在いたしました。

糞中では、親化合物が 1 日投与量の約 40% の割合で存在しておりました。

以上の結果から、主要代謝経路としましては、脱メチル化、水酸化、オレアンドロシル環の開裂及び酸化反応を経て進行するものと考えられました。

続きまして、13 ページの排泄でございます。

単回経口投与試験をいたしまして、168 時間まで観察しております。

結果としましては、168 時間で 93% 以上が尿、糞中に排泄されるという結果でございま

した。

主要排泄経路は糞中でありまして、88.7%～95.1%が糞中に排泄されるという結果でございました。

14 ページ、反復経口投与による排泄試験でございます。こちらにつきましても、主要排泄経路は糞中、96.4%が糞中に排泄されるという結果でございました。

14 ページの③が、単回静脈内投与で実施した排泄試験でございます。結果は表 7 の方に示されているとおりでございますが、排泄は速やかでございました。主要排泄経路は糞中という結果でございました。

続きまして、胆汁中排泄試験でございます。結果が表 8 の方に示してございますが、胆汁中排泄率としましては、それぞれ 4.39、2.94%とあまり高くないという結果でございました。しかしながら、主要排泄経路は糞中であるということから、胆汁を経由しない消化管への排泄というものが示唆されるという考察がされております。

ここまで、以上でございます。

○小澤座長

どうもありがとうございました。今、御説明いただいたとおりで、前半の部分は結構かと思えますし、後ほど議論が出てくると思いますが、つまり、P 糖タンパクという意味を念頭に置いているのですけれども、本剤は、経口投与したときの吸収率がそんなに大きくないということですね。11.6%ないし 22.6%ということですが、もしかしたらですが、P 糖タンパク質は小腸と上皮細胞に発現していて、物質を胆管側から腸管側に排泄する。つまり、吸収されようとする物質が腸管に来ると、むしろバリアーのような働きをするので、P 糖タンパクのよい基質になる本薬の吸収率が悪くなるというのは、何となくうなずけるなど思いながら聞いておりました。

それから、最大の私からの疑問は、14 ページで御説明いただいた、単回静脈投与のときの排泄率でございますけれども、48 時間でほとんど排泄については、けりがついていて、168 時間まで延長してこないということなんですけれども、どうして尿中、糞中を足したのが 35%程度にしかないのというのが 1 つ。

それから、静脈内投与していて、糞中に出てくるとすれば、胆汁を通るしかない。ただし、経口の胆汁中排泄試験では、胆汁にほとんど出ない。では、どうなっていたというのが最大の疑問でございます。腎臓を通過して尿中に出て、60%尿中に出るというのであれば、何か納得できるんですけれども、そこが、本剤のプロファイルの最大疑問であります。

ですから、そのマスバランスは、申請者の方に聞いていただきたいと思います。と思っております。

毒性試験は、いわゆる反復経口投与を長期ということになると思うので、静脈投与のことはあまり関係してはこないと思うのですが、ちょっと動態という面から非常に気になる所見だなと思いました。

以上です。何かほかに先生方から、ございますか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

多分、松本先生から毒性の方でイヌのところでもしかしたら蓄積性があるんじゃないのという指摘があるかと思うんですけども、そのことと関連すると、 $T_{1/2}$ のところ、半減期のところから、何かそのようなことが推測されるのか、それとも、何かもっと別の形の説明をしないと、吸収と排せつの間のバランスとか、MDR1のキャパシティーの問題とか、その辺がはっきりしないと思っているんですけども、毒性のことと併せて、何か聞いてもらえるとありがたいと思っているんですけども。

○ 小澤座長

ありがとうございます。毒性のときの投与スケジュールと、代謝の反復投与の試験もありました。そういうものも頭に入れてデータを見ていきたいと、このように考えます。ありがとうございます。

ほかによろしければ、植物の方に、お願いします。

○ 高橋評価専門官

15ページ、2番の植物体内運命試験でございます。トマト、セルリー、わた、かんきつを用いて試験が実施されております。

まず、トマトの試験でございます。第3花序の開花期から7日間隔で5回、または14日間隔で3回というような散布を行って試験が実施されております。

結果としましては、表9の方に示してございますけれども、多くが表面洗浄液中にあるという結果でございました。表面液中の放射能、最終散布の28日後には、やや減少して76.6%~85.8%というふうに減少しております、それに伴いまして、果実の内部の放射能の量が、当初、5.7%程度だったものが21.1%、ないしは14.3%程度に増えてくるという結果でございました。

代謝物としましては、いずれの試料中でも親化合物、それから代謝物bといったものが主要成分でございました。

そのほかに、[c]、[d]、[h]、[o]というものが同定されております。

続きまして17ページ、セルリーの結果でございます。こちらにつきましては、移植の3

週間後から、7日間隔で4回または移植の5週間後から7日間隔で10回という散布で試験が実施されております。

散布量、処理時期、試料採取時期といったものを表10の方に示してございます。

結果としましては表11の方に示しているとおりになんですけれども、いずれの試料におきましても、残留放射能濃度は、総処理放射能の4%未満と低い値でございました。

散布されたアベルメクチン B1a が急速に代謝を受け、生成した揮発成分が消失したためと考えられました。

18 ページ、主要代謝物としましては、各試料中に親化合物、代謝物[b]というものが認められました。

茎よりも葉の方で極性画分の存在比が多いという結果だったんですけれども、葉における光暴露量が多いため、アベルメクチン B1a が、光分解されたことによる結果、極性画分が葉の方が多いという結果だという考察がされております。

そのほか、代謝物としましては、[d]のほかに6種類程度が認められるという結果でございました。

続きまして(3)につきまして、葉面塗布と通常の植物体散布で試験が実施されております。

まず、葉面散布の方でございますけれども、表12の方に結果が示してございます。ほとんどが表面洗浄液中に存在するという結果でございました。

代謝物としましては代謝物[b]といったものが存在しました。処理8日後には0.1% TAR に減少するという結果でございました。

続きまして(4)番、わたの植物体散布の試験の結果でございます。結果は表14の方に示してございますとおりに、いずれの処理区におきましても、種子中に親化合物は検出されないという結果でございました。

種子中のパルミチン酸、リノール酸等の脂肪酸から放射能が検出されたということから、アベルメクチン B1a の代謝によって生じた炭素が脂肪酸に取り込まれるということが示唆されるという考察がされております。

続きまして(5)のかんきつでございます。かんきつの表面に塗布をして試験が実施されております。

結果、20 ページ、表16の方に示してございますけれども、塗布当日は、98%以上の放射能が表面洗浄液中に存在するという結果でございました。

時間の経過とともに、果皮中の放射能が増加してくるという結果が見られております。

しかしながら、果肉中への移行はごくわずかという結果でございました。

以上の植物体内運命試験の結果から、主要代謝経路としましては、トマトでは、アベルメクチンの B1a から異性化によって [b] が生じ、ヒドロキシル化によって、[d]、[h] が生じ、更に [d] からの酸化によって [c] が生成される。また、マクロライド骨格の開裂で [o] が生成されるという経路が考えられました。

セルリーでは、異性体 [b] 及びヒドロキシル体 [d] を生成後に、また、かんきつでは、異性体 [b] を生成後に、それぞれ低分子化合物になって、最終的には植物体中の成分に増加するという経路が考えられました。

この部分について、小林先生の方から追加していただいた部分でございます。

続きまして、21 ページ、3 番土壤中運命試験でございます。

(1) 番、好氣的土壤中運命試験でございます。365 日間インキュベートして、好氣的な条件で試験が実施されております。

抽出された放射能は経時的に減少しまして、最終時には 30.6% という結果になっております。

終了時には、非抽出性の放射能が増加しておりまして、同じく 33.9% 程度、また CO₂ が 30% 弱発生するという結果でございました。

親化合物は、終了時には 1.4% まで減少しております。分解物としましては、[c]、[d]、[f] といったものが同定されております。

また、半減期の方を表 17 の方に示してございますが、親化合物としましては 18 日程度。その他の代謝物はここに示したとおりでございました。

(2) 好氣的／嫌氣的湛水土壤中運命試験でございます。まず、好氣的に 27 日間インキュベートした後に、120 日間嫌氣的湛水条件でインキュベートして試験が実施されております。

湛水状態の開始直後は、抽出された放射能としまして 83.5% でありましたが、試験終了時には、67.2% まで減少しております。

非抽出性の放射能としましては、試験の終了時に 28.4% という結果でございました。また、CO₂ は好氣的条件の終了時に 2% の発生が認められました。

分解物としましては、[c]、[d]、[e]、[f] といったものが存在してございました。

また、22 ページの方になりますけれども、嫌氣的湛水土壤中におけるアベルメクチン B1a、分解物 [c]、[d] の推定半減期としましては、それぞれ 276、122、270 日というふうに算出されております。

主要分解経路としましては、好氣的条件では、アベルメクチン B1a が速やかに分解する。ヒドロキシ化によって[d]、酸化によって[c]が生じるという経路が考えられました。

最終的には、CO₂及び結合残渣になるという結果でございます。

また、嫌氣的条件では分解はゆっくりでございます、[c]、[d]が生成されますが、これらは最初の好氣的条件で生成されたものというふうに考えられました。同じく最終的には結合残留物になる経路が考えられました。

こちらにつきましても小林先生の方から追記をいただいたものでございます。

(3) 土壤中吸着試験、(4)につきましても、土壤中吸着試験が実施されております。いずれの条件におきましても、有機炭素含有率により補正した脱着係数としましては非常に大きい値で、吸着しやすいという性質を持った剤でございます。

また、脱着につきましても、大きな値ということで脱着もしやすい物質であるということが想定されます。

4 番水中運命試験でございます。(1) 加水分解試験でございます。pH4、5、7の緩衝液ではいずれも安定でございました。pH 9では、7日後に58.9%まで減少するという結果でございました。pH9から求められました推定半減期としまして213日というふうに算出されております。

分解物としましては[p]、[q]、[r]といったものが検出されました。

続きまして(2)水中光分解試験でございます。こちらにつきましては、試験終了時に1.6%程度まで減少しております。

分解物としましては、[b]が最大8.2%と存在し、減少していくという結果でございました。

また、[c]も検出されました。

アベルメクチンのB1aの推定半減期としましては、春の太陽光に換算しまして、5日というふうに算出されております。分解物[b]につきましては、8.6日と算出されました。

(3)自然推移を用いた水中光分解試験でございます。こちらにつきましても、春の太陽光に換算しまして、半減期としましては、39.8日と算出されました。

以上の結果から、加水分解経路としては、アベルメクチン B1a がエピメリ化して[p]が生じ、マクロライド環が開裂して、[q]を経て[r]が生成されるという経路が考えられました。

光分解においては、酸化物[c]及び光異性体の[b]を経て、多くのマイナーな代謝物に分解される。最終的には無機化されるという経路が考えられました。

こちらにつきまして、小林先生の方から追記いただいております。

続きまして 24 ページ、5 番土壌残留試験でございます。アバメクチン、それから分解物 [b]、[c]、[d]、[e]、[f] を分析対象として試験が実施されております。

結果、表 18 の方に示してありますとおりで、圃場におきましては、8 日ないし 5 日程度で分解物を併せても半減期を迎えるという結果でございました。

6 番、作物残留試験でございます。アベルメクチンの B1a、B1b、それから代謝物 [b] を分析対象化合物としております。

それぞれの含量の最高値としまして、最終散布 7 日後に収穫した荒茶の 0.477 mg/kg が最高値でございました。

また、別紙 3 の残留試験の結果をもちまして、推定摂取量の方を計算しておりまして、表 19 の方に示してございますが、この値によりまして、現在のところ提案しております A DI と比べましても、十分低い値となっております。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。小林先生、幾つか御修文いただいておりますが、そのほかに、ただいまの御説明に関しまして何か御追加等はございませんでしょうか。よろしく願いいたします。

○ 小林専門委員

追加はございませんけれども、例えばトマトのところの代謝の経路ですけれども、抄録の m-47 ページを御覧いただきますと、セルリーとかよりは、ここが一番代謝が進んで、いろいろな代謝物が出てきているんですけれども、m-47 のところで、真ん中にある [a] というのが親化合物でして、上の方が [b] ですね、それが異性化が起きているんですけれども、ここの矢印のところは、マクロ環のところは少し曲がっているような形になっていますけれども、それができまして、それから、[a] から下に行きまして、ヒドロキシルアベルメクチンですか、[d] になり、その矢印のところは酸化されて、オキソアベルメクチンですか、そういうふうになっていくんですけれども、ラットで糞中の代謝物と同じものなんですけれども、それが [h] という化合物で、これが先ほど先生がおっしゃったようなことの代謝のことと何か関係があるのかしらというのが、これは尿中には出ていないんです。その辺はちょっとわかりません。

それと、[o] というのは、マクロライドのところは全部取れてしまって、スピロ環がある化合物だけができています。植物代謝のメインは、それです。

そして、土壌の方ですけれども、土壌はそのほかに、先ほどの [d] とかヒドロキシ体が進

んでいって炭酸ガスと結合残留物になる。その間に少量ですけれども、[e]とか[f]というような化合物ができてくるということなんです。

それと、加水分解のところだけは少し違う挙動を示しております、pH9のバッファ中だと、抄録の m-84 を御覧いただきますと、[q]というので、マクロライドのところの開裂しているのが真ん中辺の COO となっているところで開裂が起きまして、ジヒドロキシ体ができているんです。それと、エピメリ化といって変わっているというところが特色があると思うんです。

あとは、光分解では、[b]と[c]ですから、ほとんど前の植物代謝と同じような感じのものでできているというのが特色です。

それをまとめて少し代謝経路ということで書かせていただいたんですけども、もし、文章が長くなるようでしたら、前の方のところを少し表にした方がいいのかしらと、今、見ながら思っていました。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。代謝経路に関しては、このぐらいの分量でしたらよろしいのではと思いますが、事務局、いかがですか。

○ 高橋評価専門官

大丈夫だと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。[h]に関しては、私、よく見ていなくてありがとうございます。ちょっと考えてみたいと思います。

それでは、ほかの先生方から何かございませんでしょうか。よろしければ、薬理を先に進めていただきたいと思います。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、25ページの7番の一般薬理試験でございます。結果、表20の方に示してございますとおりで、いずれも投与量のごく低い用量になっております。

その結果、作用が出たのは、中枢神経系のみという結果でございました。

8番、急性毒性試験でございます。まず、表21の方、原体を用いた試験でございます。25ページの一番下のところのSDラットの値は約200 mg/kg体重のLD₅₀になっていて、こちらは溶媒としまして、メチルセルロースを用いて試験が実施されております。

次の26ページの一番上のSDラットの方は、12.8 mg/kg体重というような毒物相当の値

となっているんですけれども、こちらは、ゴマ油を溶媒として用いたものでございます。この点につきましては、松本先生からの御指摘により追記させていただいております。

経皮吸入等では、ここに書かれたような結果になっておりまして、いずれも神経系への影響が見られております。

続きまして 27 ページ、アベルメクチンの B1a、B1b、それと代謝物 [b] を用いた試験でございます。

結果は表 22 の方に示しておりますが、CF1 マウス、もしくは ICR マウス、ラットを用いた結果でございますけれども、B1a、B1b につきましては、いずれも毒物相当の結果となっております。

代謝物 [b] につきましても、結果のところを見ていただくと、雄で 5 mg/kg 体重以上、雌で 10 mg/kg 体重以上で死亡が発生しているという結果でございました。

続きまして、28 ページの (3) の急性神経毒性でございます。強制経口投与によりまして、6 mg/kg 体重まで投与がされております。

結果としましては、6 mg/kg 体重投与群の雌で開脚歩行、つま先歩行といったものが見られ、1.5 mg/kg 体重以上で雌雄で開脚反射の低下が見られるという結果でございました。

これより、無毒性量としましては雌雄とも 0.5 mg/kg 体重であるというふうに考えられました。

続きまして、眼・皮膚に対する刺激性でございます。吉田先生からの指摘によりまして、メーカーの方に確認して追加されたデータを記載してございます。皮膚刺激は特に見られないという結果でございました。

眼に対しましても刺激性なしまたは軽微な刺激性というような結果でございます。

ただし、皮膚刺激の試験につきましては、投与 8 日後に 1 例が死亡するという結果、これは検体投与が原因と考えられております。

皮膚感作性については特に認められないという結果でございました。

ここまで、以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。溶かす溶媒によっても違うというところも重要なポイントかと思えますけれども、今、刺激性のことでウサギを御追加いただいて、たたき台に反映していただいておりますけれども、今いただいたこれがそうですね。よろしくお願ひします。

そういうことなんですが、何か先生方からコメントや御追加、その他ございませんでし

ようか。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 泉専門委員

溶媒によって、そこまで違うものなんですか。もう一つは、純度もこれは違っている。この研究全体にいろんな純度のものを使っているというのがあるんですが、232、214 という LD₅₀ が高い方が純度が低い、その辺がちょっと逆なんですけれども、そこまで溶媒によって違うということは知らなかったの、これぐらい違うということではよろしいのでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。いかがですか、吉田先生。

○ 吉田専門委員

溶媒によってはかなり違うようでして、例えばこの前の代謝試験なので使われる溶媒と、強制経口で使われる溶媒が違うんだということを伺って、かなり違うんだなど。この場合は 150 倍、数十倍違うというのは、ここまで違うのは珍しいと思うんです。

私から、1 点代謝の先生に伺いたいのは、今回薬理作用として中枢神経系というのがあり、これはすべて GABA のアゴニストによる反応と見てよろしいのでしょうか。

○ 小澤座長

GABA、抑制性ニューロンということなんでしょうけれども、さて、長尾先生に教えていただいた方がいいんじゃないでしょうか。長尾先生、いかがですか。多分、そうじゃないかと思えますけれども、私も自信がないです。どうですか。よろしいですか。

○ 長尾委員

はい。

○ 小澤座長

すみません、大体そうだなと思うんですけれども、活動性低下というのは、そうなんではないでしょうかね。

○ 吉田専門委員

ということ考えますと、この剤については、もともと殺虫剤として開発した作用メカニズムが、昆虫だけではなくて動物にも用量によっては表れると考えてよいですか。

○ 小澤座長

そのところが、安全性評価において一番重要なポイントになるんじゃないかと思っていました。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

確かにポイントですね。ギャバナージックな反応になっているんですけれども、死ぬところというのは、どうして死ぬのというのが、ちょっとつながっていないかもしれないんです。その辺り、作用機序が、一応、GABA アゴニストだということからして、ちゃんと説明してくださいというのは聞いてみた方がいいのではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ほかに先生方から、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

もう一つは、代謝物の毒性試験のところでは CF1 マウスを使っていますね。それしかやっていないんじゃないですかね。そうでもないですかね。それしかやっていないものもありますね。B1b とか、代謝物 [b] に関しては。この辺はどういうふうに見ますかね。許しますか。

○ 小澤座長

具体的に、評価書たたき台で言うと、27 ページのところでしょうか。

○ 吉田専門委員

ICR も使っています。

○ 小澤座長

ICR も使っていますか。

○ 吉田専門委員

B1a で使っています。

○ 小澤座長

なるほど、極端に低くなってしまったというのだったら、CF1 も使って、低くなってしまったというのだったら、ちょっととがめたいなという気もしますけれども、まあいいのではないかと思います。

ほかによろしければ、では、先に進んでよろしいでしょうか。お願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、28 ページ 10 番の亜急性毒性試験でございます。(1) ラットを用いた 90 日間の亜急性毒性試験でございます。

強制経口投与によって、最高用量 4 mg/kg 体重/日で溶媒をゴマ油で試験が実施されております。

結果、表 23 の方に示してございますとおりですが、4 mg/kg 体重/日ですと、全例切迫と殺という結果でございます。

その群では、神経症状が見られております。

1.6 mg/kg 体重/日以上では、毒性所見はなく、ここが無毒性量となっております。

ここにつきまして、吉田先生の方から、用量設定試験と本試験での結果の乖離について説明する必要があるというような要望が出されております。

(2) イヌを用いた 18 週間の亜急性毒性試験でございます。強制経口によりまして、8 mg/kg 体重/日の投与をしております。

結果の方は、表 24 に示してありますけれども、それぞれ 8、2 mg/kg 体重/日では死亡が出てまいりまして、試験を打ち切っております。

0.5 mg/kg 体重/日では、神経症状が認められております。

無毒性量としましては 0.25 mg/kg 体重/日という結果でございました。

ここにつきまして、松本先生の方から、先ほど鈴木先生の方からも話がありましたが、投与量の関係から見て、高用量に受ける蓄積性に関する考察が必要ではないかというようなコメントが出されております。

続きまして (3) 番は、吉田先生の御指摘を受けまして追加した試験でございます。イヌを用いた 85 日間の亜急性毒性試験でございます。混餌で試験が実施されておまして、1 年間慢性毒性試験の用量設定試験ということで実施されたものでございます。

結果、表 25 の方に示してございますが、最高用量では全例が切迫と殺という結果でございました。

1 mg/kg 体重/日以上では、瞳孔反射の消失が認められまして、無毒性量としましては、雌雄とも 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられました。

ここまで、以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。ただいまの御説明に関しましては、何か御質問、御討論とかございませんでしょうか。

ラットの亜急性のところの用量設定試験と本試験で死亡率に大きな差があるわけですね。用量設定試験では、4 mg/kg 体重/日ではあまり死亡していないということなんですか。

○ 吉田専門委員

抄録の t-27 ページを見ますと、ラットの亜急性毒性試験、2006 年、最近行われた試験ですが、用量設定の根拠が書かれているんですけども、これは溶媒が何であったか書か

れておりませんが、原著までたどれば、多分出てくるとは思いますが、少なくとも 4 mg/kg 体重/日で 6 週間投与したけれども、投与の影響が、最初の 2 週間はなかったということで、この用量をしてですから、ロットによってひょっとしたら違うのかなという懸念もあり、実際に亜急性を試してみたら、最高用量ではかなり死んでしまったということなのかなと思いましたので、理由を聞きたいと思いました。

もう一つ、このデータを見て、ここの抄録にはないのですが、原文の方を拝見しますと、4 mg/kg 体重/日投与群が全部死んでいるんですけども、実を申しますと、このうち、これは一群 16 匹を行っておりまして、ある意味では、ニューロトクスとの併合試験のような形で行われているんですけども、上の用量 4 mg/kg 体重/日を投与した 16 匹のうち、雄で 4、雌で 3 の動物におきまして、胃の潰瘍及び糜爛あるいは炎症性細胞の浸潤といった病理所見が認められています。

この報告書によると、これは強制経口をしているので、そのせいだと書いてあるんですが、コントロールを含め、他でそういうのが出ていないということは、あと、強制経口で潰瘍ができるような乱暴な強制経口はするはずはないので、これは毒性所見と取った方がいいのではないかと、これも聞きたいと思っています。ただ、これによって無毒性量が変わるようなものではありません。

以上です。

○ 吉田専門委員

どうもありがとうございます。ロットという問題が、今、出てきましたけれども、私、通りすぎてしまって申し訳なかったんですが、急性毒性試験の溶媒の話をしているときに、泉先生から、純度に関する御指摘もいただいていたんです。

これは、まさにロットなわけで、そういうことも含めて指摘事項とした方がいいのかなと思っていたんですけども、そうですよねとしか言いようがないですけども、いかがですか、ばらばらですか。

では、「ロットあるいは検体含有率の違いとの関係なども整理すること」というような指摘をしたらいいのではないかと、思っています。

ほかに何か、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今の議論のところに行く前に、松本先生から蓄積性を疑うような話のところをお聞きしておいた方がいいのではないかと、思っています。

実は、吉田先生が御指摘くださった話のところ、短期と長期の話で大部分影響が違うよ

うに見える話のところはあるんですけども、それももしかしたら蓄積性が絡む話なのかもしれないと内心思っているものですから、まず、松本先生に聞いてみたらいかがでしょうか。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。では、よろしく申し上げます。

○ 松本専門委員

ごく単純に、イヌの亜急性を見て、例えば高用量で1匹死ぬとか、そういうのは今まで幾つもあったんですけども、中用量とか、低用量といいますか、五月雨的に1匹ずつ死んでいるというところが非常に気になったので、下に何か単純なかけ算の式を書いてみたんですけども、そうするとどうも6 mgとか9 mgとかある量を超えると死んでしまう。ただ、全部ではないわけですけども、1頭ずつ死亡しています。

そういうところの背景には、1つは、量が多いときに、ここに蓄積性と書いてあるんですけども、あるいは当然個体差もあるでしょうし、何かがあるかもしれない。それで、この後、マウスのところで、遺伝子多型の話が出てくるんですけども、そういうものもイヌにはないんだろうとか、いろいろ考え始めると、ここで遺伝子多型までしゃべってしまうとややこしいのですが、ここで言いたかったのは、蓄積性あるいは個体差ということを考えなければいけないのではないかというデータではないかということだけ申し上げておこうかなと思います。

○ 鈴木調査会座長

抄録の m-16、17 というところを開けていただけますでしょうか。消失半減期が各組織によって表になっている部分があります。これで見えていきますと、特に、雌の脂肪のところを見ると、33 時間ないし 35 時間という $T_{1/2}$ が求められておりまして、血中の半減期よりも、どちらも長いという話が出てきます。

ここから想像たくましくすると、24 時間に1回もしくは餌で食べると、12 時間ごとに1回という形になっていたときに、雌の場合特に排泄がうまくいかなくなって脂肪のところ濃度が、あるところに達したときに、急激に症状を示すのではないかと。

それと同じようなことが、実はイヌは代謝のデータがないのでわからないんですが、先ほどの松本先生の話は非常に鋭いと思ったんですが、低い用量でたくさん回数を重ねていくと、大体似たようなところで死んでいるのではないのかという話からすると、そういう機序を考えた方がいいのではないかとということを感じているので、今のようなどころを含めて、確かルフェヌロンとか、あるいは DDT なんかもそうだと思うんですけども、

脂肪にたまって行って、ある濃度までいくと、ぼんと毒性が出るという例があるので、それと似ているという感じがしているんですけども、そういうことはないかどうかというのは聞かないといけないと思っております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。先生、今の半減期のお話でちょっと確認させていただきませんか。

抄録 m-16、17 のどことおっしゃったんですか、雌の。

○ 鈴木調査会座長

F2 のところで、特に雌の場合、脂肪で 35 時間というような、ちょっとほかの組織よりは長目のデータが出てきております。

ただ、その次のページで、高用量な話でも類似の話がありまして、F4 というところの雌の脂肪、これが 35 時間になっているのかな、これだと、繰り返し投与をすると、恐らく脂肪には、それなりの蓄積がきつと見られるはずですよ。

○ 小澤座長

ありがとうございます。非常に怪しいと私は思います。

○ 鈴木調査会座長

実際は、毒性の表れ方も雌の方が低い用量で、ラットの場合は毒性が発現するんですよ。ですから、そのこともこれと関係しているとは思っているんですけども。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今後いろんなところで考えていかなければいけないんですけども、低用量、高用量の関係ですか、代謝試験では 0.5 と 5、10 倍ということですけども、血中濃度がこの剤が先ほどちょっと私が申し上げたバリアー、小腸上皮細胞の P 糖タンパクのバリアーということを考えてみると、高用量になってくると飽和してしまつてと、もしそういうことを考えるのならば 10 倍という関係ではなくて、血中濃度は急上昇してもいいではないかということですが、そういうことではないんですね。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

この P 糖タンパクが細胞のどこに存在するのか、膜の内腔側に存在するのか、基底膜側なのか、それとも側壁なのかというところで解釈が全く変わってくると思います。

○ 小澤座長

おっしゃるとおりです。小腸上皮細胞の場合はアピカルですので、要するに肝臓に入っ

たものは胆汁に排泄されて出てくるわけで、腸管側に排泄されるという形になります。

ですから、経口投与されて、超過に入ってきたものが、イントゥルード、つまり、侵入しようとするときのバリアーなるということです。

○ 鈴木調査会座長

ただ、中に投与した場合の話があって、そのものについては、胆汁を介さない排泄があるという指摘がありますね。盲腸とか、その辺で、要するに血行性に上皮細胞側にきて、それが出ていくということだと思えるんですけども、その辺も少しわけがわからないので、先ほど先生が言われていたマスバランスは、全然説明される話ではないんですけどもね。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ですので、私が今、申し上げたことは、用量依存的にP糖タンパクが代謝試験の用量10倍ということで飽和してしまうという、そういうダイレクトな話ではないというところを申し上げたわけです。

むしろ、今の御指摘のように、脂肪に蓄積していったところを含めて、非常に怪しいと思ったわけです。

雌で毒性が表れる用量が低いということと、脂肪での半減期が雌の方が長いということとか、全部があっているように見えるんです。ですから、後でもう少し議論が必要かと思いますが、そういうことで説明できるのかもしれませんが、もう一つ申し上げたいことは、頻回投与にときの血中濃度の上昇の仕方というものがどうなっているのかということと、それから、血中濃度と死亡率、縦軸に死亡率を取って、横軸に用量を取っていたときに、その用量作用曲線がどうなっていくのか、そういう問題に尽きてくると思うんです。そういう面で、データを見ながら議論を進めていけばよろしいのではないかと私は思っております。

勿論、頻回投与とそうではないときという、そういう問題もあるので、結局思いつくのは、動態ですね。用量作用と、用量血中濃度の関係をすべて総合的に示しなさいとか、死因との関係と、それから毒性所見との関係と、すべてそういう問題に関わってくるのではないかと思います。

ほかに何か先生方からありましたら、よろしいでしょうか。ほかに何か申し上げておかなければいけないことは、ここはないでしょうか。慢性に進んでよろしければ、お願いします。

○ 高橋評価専門官

31 ページ、11 番慢性毒性、発がん性試験でございます。

(1) イヌを用いた1年間の慢性毒性試験でございます。混餌投与によりまして、1 mg/kg 体重/日まで投与が行われております。

結果、32 ページの表 27 に示してございますが、最高用量では死亡が雄の方で認められております。0.5 mg/kg 体重/日以上で瞳孔反射の喪失、減弱化等が見られまして、無毒性量としましては、0.25 mg/kg 体重/日ということでございます。

泉先生、吉田先生、それから松本先生の方から、表中の修文をいただいております。

(2) ラットの併合試験でございます。混餌投与によりまして、2 mg/kg 体重/日まで投与がされております。

結果、33 ページ、表 29 の方に示してございますが、最高用量では、振戦、発育不全等によって切迫と殺例が、雄で2例、雌で3例認められております。

雄の方につきましては、1.5 mg/kg 体重/日以下では毒性所見が認められておりませんが、雌の方では1.5 mg/kg 体重/日で死亡が認められております。雌の方の無毒性量としましては、0.75 mg/kg 体重/日であると考えられました。

吉田先生の方から表中の修正をいただいております。

代田先生の方から、発育不全という言葉が、この時期に使うには不適切ではないかどうかというようなコメントをいただいております。

(3) マウスの21か月間の発がん性試験でございます。混餌によりまして8 mg/kg 体重/日まで投与がされております。

結果は表 31 の方に示してございますけれども、最高用量では死亡率の増加、それから体重増加抑制といったような症状が認められました。投与によって増加した腫瘍性病変は認められませんでした。

以上から、無毒性量としましては、雌雄とも4 mg/kg 体重/日というふうに考えられました。

ここまで、以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。今の御説明のところ、何か御質問、御追加、その他ございませんでしょうか。

では、幾つか御指摘いただいておりますので、順番に行きますと、泉先生からいただいておりますが、32 ページの表 27 の下のところに、1 mg/kg 体重/日の雄で見られた白血球増加については確認できませんでしたということでしたが、これは事務局から、表に入れていましたということではないんですね。

泉先生、これはこれでよろしいですか。

○ 泉専門委員

抄録しか見ていないので、抄録の表には出ていなかったという意味です。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。

それから、吉田先生から幾つかいただいておりますが、よろしく願いいたします。

○ 吉田専門委員

イヌについては、私も泉先生と同じ点です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。松本先生の御意見はいかがでしょうか。ビリルビンですか。どうぞ。

○ 松本専門委員

ここにも書いたとおりで、一時期だけなので、いいのではないのでしょうかということです。

○ 小澤座長

それは削除ということでよろしいですか。

○ 松本専門委員

はい。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。

それから、(2) 2年間慢毒発がん性試験ですが、このところは、吉田先生、よろしいですか。

○ 吉田専門委員

代田先生の御指摘はごもつともで、発育不全というのは、14週にもなって用いるのはおかしいので、私は、この評価書の33ページの2行目の言葉をそのまま、何による切迫と殺かと書いておくことが必要かなと思ったものですから入れたんですが、振戦、神経症状と、あとは、むしろ体重減少というようなことがいいのではないかと思うので、この表中と2行目も発育不全ではなくて、体重減少なのではないかと思えます。

○ 小澤座長

33ページの本文の2行目ということですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

体重減少であれば、代田先生は御納得いただけますでしょうか。

○ 代田専門委員

結構です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかの毒性の先生方から何かございますか。よろしいですか。やはり見ていると、設定投与量の倍率が非常に狭いということ、非常に安全域が狭いということなんだろうと思うんですけども、その辺りも非常に考えさせられるところではないかと思えますけれども、よろしいでしょうか。よろしければ生殖発生毒性試験の御説明に進んでいただきたいと思えます。

よろしくをお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、34 ページ、12 番生殖発生毒性試験でございます。

(1) ラットを用いた 2 世代繁殖試験でございます。強制経口投与によりまして、0.4 mg/kg 体重/日まで投与がされております。親動物の方では検体投与の影響は認められないという結果でございました。

表 32 の方に示してございますけれども、児動物の方では、0.4 mg/kg 体重/日という量でも出生日の死亡児数の増加が認められております。

体重減少、それから生存率の減少等も見られました。

このことから、児動物の無毒性量としましては 0.12 mg/kg 体重/日が無毒性量というふうに考えられました。

代田先生の方から修文いただいております。

ここの死亡の考察のところなんですけれども、P 糖タンパクとの関連について、ここでは簡単な記載にということの御指摘を受けまして、このように修文させていただきました。

続きまして、35 ページ (2) のラットの発生毒性試験でございます。

強制経口投与によりまして、1.6 mg/kg 体重/日まで投与がされております。この用量ですと、母動物、胎児とも検体投与の影響は認められないという結果でございました。

代田先生の方から、予備試験の方では、2 mg/kg 体重/日のところで、死亡 1 例が認められているという御指摘をいただいております。

場合によっては、用量設定の妥当性のために追記の必要があれば、後ほど対応したいと

考えております。

(3) ウサギの発生毒性試験でございます。強制経口投与によりまして 2 mg/kg 体重/日まで投与しております。

母動物では、最高用量で体重増加抑制、それから、摂餌量の減少等が認められました。

胎児では、同じく 2 mg/kg 体重/日の用量で口蓋裂、ヘルニア、骨格異常、骨格遅延といったものが認められているんですけれども、これらは母動物の二次的な影響であるという考察がされております。

無毒性量としましては、母動物、胎児とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられました。

続きまして 36 ページ、代田先生から御指摘を受けまして、(4) (5) を追記させていただきました。

まず (4) ラットにおける発達神経毒性の一本目の試験でございます。

妊娠 7 日から哺育の 22 日まで強制経口投与によって 0.4 mg/kg 体重/日まで投与して発達神経毒性の試験が実施されております。

親動物では、体重の増加が見られているんですけれども、特に毒性所見というふうには考えられませんでした。児動物の方では、0.4 mg/kg 体重/日の雄と 0.2 mg/kg の雌で生後 29～63 日の低体重が認められております。

また、雌の方では膈開口の遅延が認められているんですけれども、低体重に伴った二次的变化というふうに考察されております。

これを受けまして、無毒性量としましては、母動物では最高用量の 0.4 mg/kg 体重/日、児動物では 0.12 mg/kg 体重/日が無毒性量と考えられました。

神経毒性については、特に認められませんでした。

続きまして、ラットの神経毒性試験の 2 本目の試験でございます。

投与期間、用量につきましては、1 本目の試験と同じでございます。

児動物につきましては、全投与群の雌雄で生後 8～63 日に低体重が認められております。

また、同じく膈開口の遅延も認められました。

これを受けまして、無毒性量としましては、母動物では 0.2 mg/kg 体重/日、児動物では 0.12 mg/kg 体重/日未満であると考えられました。

神経毒性については、特に認められませんでした。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。ただいまの御説明に関しまして、まず、代田先生、よ

ろしくお願いします。

○ 代田専門委員

御説明いたします。少し長くなるかもしれませんが、お許してください。

初めに、今、最後に御説明いただきました発達神経毒性試験、これは最近行われた GLP の試験であるということと、この剤の特性から入れていただくのがよろしいかと思いました。それに加えて、観察項目も繁殖毒性試験のころには行われなかったようなものも含まれているので、評価の資料になると判断いたしました。

今、御紹介いただいた中で、影響としてちょっと気になるところは、膈の開口の遅延についてなんですが、これが 2 回行われた両方の試験でともに認められております。

これを低体重に伴った二次的変化というように考察されているんですが、このデータは毒性に関する考察というものがございまして、その 26 ページと、37 ページに出ております。

参考資料 4 でございます。26 ページに子どもの体重が出ておりまして、その次のページに包皮分離と膈開口の日齢を調べた結果が出ております。

体重の低下による遅延だというディスカッションになっておりますが、生後 29 日における雌の体重が対象群の 95% 程度の抑制なんです。それほど顕著ではない抑制です。

それから、2 回目の方の試験、やはり同じ用量で行われていますが、そちらは 37 ページに体重と膈開口の所見が出ております。これは、0.12 mg/kg 体重/日からわずかですが、有意に増えております。0.12 と 0.2 mg/kg 体重/日の間に差はありませんが、これも体重を見てもみますと、対照群の 94% あるいは 93% ということで、それほど大きく抑制はされていないものですから、果たして低体重だけで考察できるのかどうか、ちょっとそこが気になったところです。

それから、生殖発生毒性試験について、私のコメントなどを説明させていただきます。

生殖発生毒性試験では、大きく 2 つの影響が認められております。2 世代繁殖毒性試験では、新生児の死亡が多発してしております。これは 0.4 mg/kg 体重/日投与群で多発してしております。

発生毒性ですが、この項には載っておりませんが、多分 12 になるんじゃないかと思うんですが、12 が 2 つあるので、14 になると思いますが、その他の試験のところでもマウスの試験がございまして、そちらの方では口蓋裂が出ておりまして、口蓋裂に対する影響は、後でまたディスカッションがあると思いますが、P 糖タンパクの発現の有無あるいは程度によって影響を受けているということです。

こちらの2世代繁殖毒性試験の新生児の死亡につきましても、やはりP糖タンパクの発現がない時期に、たまたま剤の血中濃度がある程度高くなると、そういう変化が起こるんだというようなディスカッションになっておりまして、それにつきましても、血中濃度ですとか、毒性の程度、さまざまな実験が行われておりまして、一応、その理屈を裏付けるだけの根拠がございました。

性質が、口蓋裂と新生児の死亡で若干違いますのは、新生児の死亡の方は、P糖タンパクによるプロテクトの時期というのが、子宮の中にいるときには胎盤で発現しているP糖タンパクで守られているけれども、出生して親のお乳を飲むようになった時期に、初めは発現が低いので、乳汁を介して経口的に摂取したこの剤が子どもに対して毒性を、特に中枢というふうにディスカッションしているようですが、影響を及ぼして新生児に特異的な死亡を起こすんだということで、時期特異的な毒性というものです。

それから、CF1マウスの方は、少しお話ししましたけれども、遺伝子多型によって、発現量が多いもの、少ないもの、全く無いものということに左右されて口蓋裂が起こるんだということが認められております。

発生毒性試験、2番のラットのところですけれども、これはSDラットを用いていまして、こちらでは、奇形が認められませんでした。

ここに書きましたように、親動物に対する影響を示す量で催奇形性試験を行うことになっておりますけれども、予備試験で死亡が1例認められたということで、この用量を設定したという根拠がありましたので、用量設定はそれで仕方がないかなというふうに理解いたしました。

SDラットについては、こちらの方にやはり遺伝子型がどうかということが調べられたようなんですが、CF1のようなタイプは出てこなかったと記載されておりました。

したがって、投与を受けても、新生児には影響が出るけれども、胎児には影響が出なかったというふうに理解できると思います。

次のウサギの試験なんですが、これは、真ん中の16行のところに口蓋裂というのがございまして、最高用量の胎児に口蓋裂が観察されています。ウサギについては、遺伝子のタイプがどうなっているかというようなことは、私は、この中から見つけることができなかったので、遺伝的な背景というのは、ここではわからないのですが、データを見てみますと、CF1マウスで奇形が出てきたときの骨格観察、それが「毒性に関する考察」という資料の添付①の4ページのところにたくさんデータが出ているんですけれども、①の資料の時は、多分、遺伝的な背景がまだよくわからずに試験をやった時期ではないかと思うんで

すが、その時期に最高用量、投与 0.8 mg/kg 体重/日のところで、口蓋裂が 10 例観察されています。

このときは、胎児の体重も変化していませんし、一番下にある、「不完全骨化（全体）」というのを見てみますと、対照群よりむしろ少ない、あるいは同等程度ですので、発育抑制というような、あるいは親動物が何か具合が悪くてというような二次的なものではなさそうな結果になっていますが、ウサギの試験を見てみますと、ウサギの方では、やはりここにも書いてありますけれども、2 mg/kg 体重/日で母動物の体重増加抑制が認められておりました。

ここにも書いてありますが、骨化の遅延などもありますので、例数は、背景値よりは少し多くなっているんですけども、これは CF1 マウスなので認められた口蓋裂は、ここに書かれているような二次的な影響というふうに判断されるのかなと、この考察でよろしいのではないかと思います。

以上が、発達神経毒性と生殖発生毒性試験のところの御説明でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。ただいま御説明いただきましたけれども、何かほかの先生方から御質問等ございませんでしょうか。

最初に御説明いただいた発生神経毒性試験のところで、低体重に伴った二次的変化ということなんですけれども、この考察では、低体重では十分に膣開口遅延というものは説明できないのではないかとということよろしいのでしょうか。

○ 代田専門委員

この程度の体重増加抑制で膣開口の遅延というのがぎりぎりだと思うんですが、ほかの要因もあるかもしれませんので、やはりもう少しよくほかの要因も含めて考察していただいて、その上で体重増加抑制ということであれば、そういう考察になるのではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

実際上は、膣開口の遅延というのは、統計的に有意差はついているけれども、そんなにものすごく激しく遅れているわけではないんです。

その意味では、この辺りは別の形の考え方、例えば背景データとか、そういったようなものとの関連で考察してみることも必要だろうと感じています。

体重のところというのは、確かに4 mg/kg 体重/日のところはだめですけども、それより下のところというのは、これもまた若干の、93%という程度の話のところなので、これを決定的な証拠で、それで遅延があった、大体遅延があったかどうか分からないくらいなのにと、私はそういうふう感じていました。

ですから、その辺りが代田先生とは少しニュアンスが違うのかもしれませんが。

○ 小澤座長

ありがとうございます。あと、発達神経毒性試験というのは2本あるわけですけども、②の方が試験項目というか、検査項目なども多くて、信頼性が高いというニュアンスのよりに私には聞こえたんですけども、それでよろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

いえ、ざっと見る限りで申し訳ないんですが、それほど変わらないようです。

○ 鈴木調査会座長

非常にややこしいんですけども、投与量自体は、1番目のと、2番目のと全く同じでやっているんです。検査項目が多くなれば、正確かという、この時期の動物はすごく微妙で、そういう操作をすることによって、かえって状況がおかしくなってしまうことも十分にあり得るので、ですから、0.1 mg/kg 体重/日のところで体重の伸びが悪いねという話なんかは、何かハンドリングの問題とか、いろんなことを感じさせる部分があります。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうするとこのところは、あまり申請者に対してどうこうというか、考察を求めるといようなことは出てきませんか、代田先生。

○ 代田専門委員

臆開口については、やはり私はもう少し深く剤との関係も含めて考察していただければいいと思います。

○ 小澤座長

そうすると、発達神経毒性試験のところでは認められた、臆開口の所見について、剤の投与との関連を考察してくださいというんでしょうか。そういうことを求めるといことですね。

○ 代田専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。わかりました。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

解説が要るのかと思ってお聞きしますけれども、要するに一番低いところとか、その次のところ辺りのは、必ずしも剤の影響とは言えないのではないかということを考えておられるんですか。

○ 代田専門委員

先生もおっしゃっていらっしゃいましたけれども、体重増加抑制ということだけで説明し切ってしまうほど体重は変わらないということなんです。ですから、もう一度体重増加抑制だけの問題なのかどうか考察していただきたいと思うんですが、そういうのはだめでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

いえいえ、いろんな可能性があることなので、きちんとした解釈をしてほしいということですね。

○ 代田専門委員

そうです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。順番が少し前後しますが前の方に戻っていただいて、34ページ、生殖発生毒性試験、このところはCF1マウスの話も少し出ていたりして、その辺りは少し簡単にさせていただいていますね。

あとは、2世代繁殖試験について認められた、児動物の0.4 mg/kg体重/日、死亡児数の増加というのは、胎児である間は、P糖タンパクによるプロテクションがかかっているけれども、出生後は乳汁を経路で本剤が経口投与されるということによるということ。ありがとうございます。

(2)の発生毒性試験のことにに関して、ラットの所見は、CF1のようなP糖タンパクの遺伝子多型というのは、ラットではなさそうである。新生児では出るけれども、胎児には出ないということで、(1)で先ほど私が申し上げたことと同じであるということですね。ありがとうございます。

それから、用量設定根拠に関しては、これはこれで仕方がないだろうということによるのでしょうか。

○ 代田専門委員

そうですね。

○ 小澤座長

ここでもやはりマージンが非常に狭いところですね。

それから、ウサギでも、これもまたP糖タンパクの遺伝子的多型ということではない。ただし、ここは体重増加抑制というのは顕著だということでしょうか。

○ 代田専門委員

そうですね。ウサギでは、P糖タンパクについては全く調べられていなくて、調べられたのはSDラットのように。ですから、剤がP糖タンパクの発現が低い動物あるいはウサギがもともと低いのかちょっとよくわからないんですけども、そういうことで起こってきた口蓋裂なのかどうかというのが問題になると思いますが、データを見てみますと、CF1などで見られているような変化あるいは伴う変化が、例えば骨のカルシウム沈着が遅いというような所見もこちらには見られているので、二次的な影響というような考え方は受入れられるのではないかと思いました。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ここは申請者の考察が受入れられるし、それをサポートする、例えばカルシウムの沈着が遅いというようなサポートする所見があるということ。

○ 代田専門委員

そうですね。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうしますと、膈開口の遅延のところに関しては、鈴木先生と代田先生との御意見、全くぴったり一致という感じでもないような気がしますので、ちょっと御相談いただきたいと思うんですけども、ほかの先生方から何かよろしいでしょうか。

よろしければ、遺伝毒性の試験の説明に入っていただきたいと思います。よろしく願いします。

○ 高橋評価専門官

37 ページ、12 番の遺伝毒性試験でございます。原体の方の結果は表 33 の方に示してございます。

根岸先生、若栗先生から表中の修正をいただいております。結果としましては、すべて陰性でございました。

38 ページの方に若栗先生から申請者に確認する、を何点かいただいております。こちらにつきましては、申請者の方から回答がまいりまして、数字の間違いでしたり、報告書の数字間違いでございました。

若栗先生の方には事前にお送りさせていただいているので、御確認の結果をまた後ほど御説明いただければと思います。

表 34 の方につきましては、代謝物[b]の復帰突然変異試験の結果でございます。こちらにつきましても結果は陰性という結果でございます。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。それでは、この項は若栗先生、御追加等をよろしくお願いいたします。

○ 若栗専門委員

まず、初めに、今御説明いただきましたように、抄録中と原本の報告書、それに少し記載間違いがありましたので、そこの確認をしていただきました。特に原本の報告書の方の間違いのところが、コントロールの数字に関するところだったので、こちらで計算を行ったんですけども、その数字が違いますと、結果が違ってくる可能性がありますので、申請者の方でも確認をしていただくということをお願いしました。

もう一つは、根岸先生の方からも御指摘がありますように濃度表示が「mM」になっているんですけども、これは評価書案の7ページのところを見ていただくとわかるように、この剤は2つの物質が両方とも分子量が違っている。存在比が範囲で規定されているので、先ほど来少しお話が出ておりますように、ロットによって混合比が違ってきますので、mMでの表示というのはいかがなものかなと。もう一つはmMでどうやって計算したのかなというのもありますので、試験濃度のmMというのを普通の重量の表示に代えていただくということをお願いしました。

事前に抄録の直したもの、あと報告書のところの数字の記載が直っているものをいただきまして、中身を確認しました。直していただいたとおりでよろしいかと思えます。

あと1点は、評価書案のたたき台の方の表中のmM表記のところをすみませんけれども、重量表記に変更してください。試験内容につきましてはやられている試験すべてで陰性の結果が出ておりますので、先ほど言いましたコントロールの違っていたところの結果も確認しまして、陰性の結果でありましたので、この剤に遺伝毒性はないと考えてよろしいかと思えます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。今日配っていただいた追加がそうですか。

○ 都築課長補佐

全員には配っていません。

○ 小澤座長

わかりました。随分黄色い色が付いているところが多いなと思って見ていたんですけども、若栗先生に御確認いただいたのであれば、これでよろしいかと思えます。遺伝毒性はなしという結論でよろしいということで、代謝物 b についてもそうだということです。ありがとうございます。

ほかの先生方から、何か御追加はよろしいでしょうか。

そうしましたら、その他の試験、14 番でしょうか。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

その他の試験でございます。こちらなんですけれども、評価書の方を 38 ページから記載しているんですけども、藤本先生の方から簡潔にまとめていただきましたものを受けて、別紙という形で作成させていただきました。そちらで御説明させていただきたいと思えます。

その他の試験でございます。アベルメクチン類の毒性排除機構として、mdr1a によってコードされる P 糖タンパクが関連しているということが考えられておまして、これが欠損した動物が感受性になるということが知られております。

(1) として、まず、マウスにおける mdr1a の発現についての考察でございます。

まず、CF1 マウスにおいては、この遺伝子の発現が均一でないということが示されました。遺伝子形として、マイナスホモ、それからプラスのホモ、それからヘテロ型という個体がありました。

ICR マウスを用いてアベルメクチン B1a の 8, 9-Z 異性体、代謝物 [b] でございますが、これを強制経口投与した試験におきまして、胎児に口蓋裂が認められましたが、こちらにつきましては、背景データの範囲という結果でございます。

一方、この遺伝子型を確認した CF1 マウスで、同じく代謝物 [b] を投与して試験が実施された結果でございます。

母動物の方は検体投与の影響は特に見られないという結果でございます。

胎児の方につきましては、遺伝子型によってそれぞれ発生率がプラスの方の場合は 0%、+/-ヘテロの場合が 41.4%、-/-ホモの場合が 96.8% という口蓋裂の発生頻度でございます。

胎児の口蓋に P 糖タンパクの発現は認められなかったが、胎盤では P 糖タンパクの発現が認められたという結果でございます。

(2) ラットにおける *mdr1a* の発現についてでございます。こちらにつきましては、SD ラットの妊娠 20 日における母動物、胎児、それから分娩後 20 日までの新生児を用いて、P 糖タンパク発現の確認試験が実施されております。

母動物では、妊娠 20 日の子宮、脳、空腸に P 糖タンパクの発現が確認されております。妊娠動物では、発現が認められませんでした。

胎児、新生児につきましては、空腸では、生後 8 日まで P 糖タンパクの発現が認められないという結果でございました。

脳では発現が認められるんですけども、正常個体の発現量を 100 としますと、生後 10 日以前では 10% 以下という結果でございました。

離乳する生後 20 日では、成熟動物 100% に対して 89% というような発現率でございました。

これらを受けまして、胎児において、P 糖タンパクが低いことによってアバメクチンの感受性が高くなるということが示唆され、2 世代繁殖試験で認められたラット、新生児の死亡率もこれが原因であると考えられました。

(3) 霊長類における発現についての考察でございます。アカゲザルを用いまして確認がされておまして、胎盤、胎児、幼弱動物で P 糖タンパクの発現が認められております。

この結果、アカゲザルの急性経口毒性の LD₅₀ 値が 24 mg/kg 体重を上回って、ラットやマウスと比較して高い値であったという結果も出ております。

ヒトにおきましては、脳の毛細血管、それから肝臓、腎臓、腸管、副腎、胎盤に P 糖タンパクの発現が見られております。

最後の 3 行なんですけれども、今、提案しております ADI の根拠が、ラットの新生児の NOAEL を用いていますので、場合によってはこの 3 行は削除することになるかもしれません。

評価書の方に戻らせていただきまして、先生方からいただいておりますコメントの方を御紹介させていただきたいと思っております。

まず、39 ページなんですけれども、代田先生の方から P 糖タンパク+/+ のホモで口蓋裂が認められていないという試験結果についての問い合わせがございます。

これにつきましては、追加資料、「アバメクチンの安全性に関する考察」の⑦の 4 ページのところに結果が示されてございます。

CF1 マウスを用いた 8、9Z-異性体の口蓋裂の催奇形性の試験の結果から非感受性の個体にも口蓋裂が発生しているということから、この剤そのものに口蓋裂を誘発する可能性が

あるのではないかというコメントをいただいております。

続きまして、40 ページ、同じくこれは代田先生からのコメントでございまして、人の周産期の P 糖タンパクの発現に関する脳のパターンがあるのかどうかというようなお問い合わせでございます。

41 ページ、吉田先生の方からいただいているコメントでございしますが、この剤、CF1 マウス以外にも神経症状が観察されるということで、神経毒性全体についての説明、それからヒトへの外挿性についてももう少し記載する必要があるのではないかというコメントをいただいております。

併せて海外の JECFA、JMPR の審議結果を示していただけないかというコメントをいただいているところでございます。

42 ページにつきまして、代田先生の方から、CD1 マウスと、CF1 マウスを毒性発現の差を個体差と見る必要があるのかどうかといったようなコメントをいただいております。

藤本先生から、コメントを受けまして、先ほどの別紙を作成させていただきました。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。まず、今の御説明で、特に御意見をいただいた先生方から追加の御説明、その他ございましたら、是非お願いしたいんですけども、いかがでしょうか。

まず、簡潔にまとめていただいた別紙の資料ですけれども、これの御提案をいただいたのが、藤本先生だと思いますけれども、このまとめ方というのはいかがのでしょうか。

○ 藤本専門委員

私が提案させていただいた方向でまとめていただいているので、私としては、こういう方がわかりやすいのではないかと提議させていただいたんですけども、一応その他の試験という項目で引いていますので、実際に、どの試験をここに引用として、こういうまとめ方としては、マウス、ラット、霊長類ということでどうかというか、そういう方向がわかりやすいのではないかと思うわけですが、その中で引用させていただく各試験については、これでいいかはちょっと御議論いただいた方がいいのではないかと思います。こういう形式でいくかどうかというのも一つありますけれども。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。口蓋裂の所見その他、代田先生から是非御意見をいただきたい項目が含まれております。

先ほど事務局から一通り別紙を説明していただいた後で、それぞれ代田先生、吉田先生から挙げていただいたポイントを御説明いただきましたけれども、順番に行きましょうか。14番の最初でしょうか。もとの評価書ですと、アバメクチンの毒性発現とP糖タンパク質との関係ということで、これはCF1マウスのP糖タンパク質の遺伝子型の話が出ております。

それを新しい別紙では、(1)のところでもとめていただいております。まず、その部分に代田先生から口蓋裂の試験結果はどれでしょうかということでコメントいただいておりますが、これは事務局からの答えがありますが、よろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

このコメントを出した後に発見しまして、申し訳ありませんでした。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

もし、こちら側の形を残すのだったら、数値のところをここに書いておいた方がわかりやすいと思いますね。表としてね。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 代田専門委員

試験7というのが、いろいろな背景の違う遺伝子の雄、雌同士を掛け合わせて、子どもの遺伝子体のタイプを分けて評価したものです。

添付の7というものを反映しているものですから、抄録には入っておりませんで、「毒性に関する考察」という冊子の添付⑦という資料になっております。そこの4ページのところに入っている表が。

○ 小澤座長

ありがとうございます。わかりました。これを出していただいたらいいですね。

○ 代田専門委員

こちらの方がわかりやすいんじゃないかと思います。

○ 小澤座長

鈴木先生、そういうことでよろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

はい。

○ 小澤座長

では、そのようなまとめ方をさせていただければと思いますけれども。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、別紙の(1)の下4行目の後ろのところから、胎児の遺伝型を並べて、一応パーセントでは書いているんですけども、ここを今の⑦の4ページ目の表に置き換えるという形でよろしいでしょうか。

○ 都築課長補佐

単純な追加でいいんですね。

○ 小澤座長

単純な追加ですね。表を追加です。

簡単な表にまとまるでしょうけれども、ちょっと考えていただいて、表として出していた方がわかりやすいような気がしますので、よろしく願いいたします。

あと、もとの評価書の順番からいきますと、代田先生から非常に重要なインフォメーションをいただいているんですけども、これに関しては、何か先生方、周産期の脳での発現、評価書にはないですね。抄録その他にはあるわけではないですね。申請者が調べているわけではないと思いますので、鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

1982年、American Journal of Pathologyに、ヒトの胎児におけるP糖タンパクの発現についての論文がございます。それによると、いろんな臓器、それから脳の話のところでも胎生期から生後の部分と大人の部分の話のデータが載っています。

○ 小澤座長

添付の15ですか。1992年ですか。

○ 鈴木調査会座長

そうですね。1992年ですね。

○ 小澤座長

びっくりしました。82年だったら、細胞レベルでP糖タンパクの発現というのがわかってきた当時で、そんなことをやった人がいるのかと思ったんですが、そうではないですね。わかりました。

○ 鈴木調査会座長

そのページでいうと、1069ページのところに脳の話があって、実質と血管の話のところのが、一部載っていると思います。

胎生期 28 日で血管の方で検出されています。大人では勿論検出されています。

○ 小澤座長

なるほど、ありがとうございます。胎児ですね。

そうすると、代田先生からいただいた論文では、これはヒト胎盤ですね。

○ 代田専門委員

そうです。ヒト胎盤で、先ほどの追加していただく表とも関係があるんですが、母親の遺伝子タイプは母体側の胎盤に表れて、それから、子どもの遺伝子タイプは胎児側の胎盤に表れて、それから、胎児自身は、勿論、胎児の遺伝子型になるので、組み合わせによって、いろいろな変化が出てくると思うんですが、マウスの実験の限りで見ると、調べた時期の胎盤は、胎児側の遺伝的な背景が強くタンパクのレベルに表れているという報告がありました。

ただ、ヒトの胎盤のデータがありまして、時期によって発現量が変わっているんだという事実と、点突然変異があると、少し発現量が増えたり、減ったりというようなことが起こっているというレビューなものですから、どの程度増えたり、減ったりするのか、そこまでは調べられなかったんですが、そういう事実はあるようです。

○ 小澤座長

なるほど、ありがとうございます。点突然変異によるヒトの発現量の違いですか、これは P 糖タンパク質のアミノ酸行動領域の点突然変異ですか。

○ 代田専門委員

プロモーター領域のものもありました。幾つかあるようです。レビューなので、細かいことは書いていないんです。

あと、先ほど鈴木先生から御紹介があった論文を総合しますと、例えば胎盤のところでもそういう発現量の違いがあったとして、子どもの側の方の脳で既に発現があるということであれば、両方で相応にプロテクトされているのかなとは思いますが、どの程度下がっているかということ、私もちゃんと調べて書けばよかったんですけども、原著に当たることができなかつたものですから、変動は個人差としてあるんだということは報告されているようです。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

総合的に考えると、胎盤での遺伝子発現のところ、完璧に P 糖タンパクによって運ば

れる物質をブロックします。バリアになっていきますということでもなさそうなんです。一部が恐らく胎児の方に到達する話がきつとあって、これは用量によると思うんですけども、そうになると、一番大きく毒性発現に影響するのは、胎児の遺伝子型ということになるだろう。それがマウスの実験 CF1 のところの遺伝子型でやった実験に示されているんだと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そういうふうを考えるのが妥当なんだと思いますが、-/-の母親であると。

○ 鈴木調査会座長

-/-の母親で、-/-の雄親とかかると、胎児も全部-/-です。そういう場合には、九十何%という非常に高い形の口蓋裂が出ていました。

○ 小澤座長

そういうデータがありましたね。ですから、そう考えればいいわけですね。ですが、-/-の母親と+/-の父親の場合は全部+/-になっている。そういう場合はどうなるのでしょうか。

○ 代田専門委員

約 40%というのがマウスですけれども。

○ 小澤座長

あるんですね。わかりました。そういう意味で非常に相関している。バリアという意味では胎盤でも関わっているし、親の動態もやはり反映していたと、そういうデータになっていると思いますので、親の動態と胎児への移行、両方の意味で、P糖タンパクの遺伝子系で、相当よく説明できる。暴露量が明らかに違っているという非常にクリアカットな説明ができるという、P糖タンパクの遺伝子系が関わる問題については、そういう整理でほとんど話が付いてしまうのではないかと私は思っていたんですが、いかがですか。例外があるということですか。

どうぞ。

○ 松本専門委員

今、胎盤の話ですか。

○ 小澤座長

とりあえず胎盤です。ほかのところでもいいですよ。

○ 松本専門委員

まず、一つ、遺伝子の *mdr1a* という表記なんですけれども、現在、こうは使いませんで、

Abcb1a というふうに言うんだと思います。

CF1 というマウスがすごく特別扱いされているんですけども、実は SAM マウスという加齢促進マウスがあるんですけども、これは AKR というマウスが背景なんです。このマウスでやはり同じ遺伝子が発現して、実はイベルメクチンなんですけれども、寄生虫が感染したので殺そうとして死んでしまった。そういう実験をして、報告したものがあるので、資料を今日持ってきたんですけども、ほかの系統は知りませんが、CF1 だけという問題ではなさそうです。

その辺のことも、次にお話しすることは、雑談的に聞いていただいたらいいんですけども、イベルメクチンはイヌでフィラリアの治療薬に使われて、たくさんイヌが飲んでいると思うんですけども、最近、獣医の領域で、この遺伝子を有無を先に調べてから投与することが行われているんだそうです。

となると、ひょっとするとそういうイヌなんかも、イベルメクチンに感受性のあるものが存在するのか。そこは、最初に言いましたインターネットの領域の話なので、科学的ではありません。だけれども、そういう事例がひょっとすると疑うようなものがあるのかもしれない。そんなところが少し気になりました。

○ 鈴木調査会座長

イベルメクチンの話がありましたが、これについては、吉田先生も一緒だったと思うんですが、食品安全委員会の動物薬の方で、既に評価されておりまして、そのときに、やはり CF1 のデータをどうするかというので議論されておりまして、議事録も出ております。やはり感受性が非常に高いということ。

それから、特にそのときの話では、やはり繁殖系の問題が大きかったんですけども、一応一番感受性の高い CF1 のデータを用いて、セーフティーファクター100 で、多分 ADI を決めていると思います。これも半分雑談ですけども。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 都築課長補佐

ついでなので、吉田先生から JMPR とか、JECFA の様子もちょっと調べておいたらというお話があったので、本日お配りしている毒性に関する考察の一番後ろの方に付録というのがあります。付録の最初のところに概略というふうな表があります。これを見ながら御説明させていただきたいんですけども、イベルメクチンは JECFA で、アバメクチンは JMPR でそれぞれ 1990 年～何回か審議がなされております。

過去、ずっと経緯を見ていきますと、まず 1990 年度 JECFA でイベルメクチンを評価いたしました。このときに CF1 マウスの母動物に対する毒性ということで NOAEL は 0.1 mg/kg 体重/日、神経学的影響が不明なので、安全係数 500 倍ということで、まず、ADI が決まっております。

その次に、1992 年にアバメクチンが審議されまして、このときに 8、9-Z 異性体を CF1 マウスに投与すると、口蓋裂なんかも出るということで、安全係数 500 倍、NOAEL は CF1 マウスの母動物への影響で決めています。

その次に、1993 年に JECFA のイベルメクチンの評価がありまして、このときにヒトでの投薬実績もあるということで、催奇形性というよりは発生毒性、安全係数、前は 500 だったのが、100 になっていまして、NOAEL は 0.1 mg/kg 体重/日ということになっています。

先ほど鈴木先生からお話がありました動物用医薬品で、安全係数 100 で、ADI が 0.001 mg/kg 体重/日ということで動物薬が決まっているという話でしたけれども、議事録を見ますと、そうときの審議は、1993 年の JECFA のものというのは、ヒトに比べて若干感受性が高いところで取っているんですけれども、その結果は妥当というふうに考えましよう、追認するような議論がなされております。

その後、1994 年のアバメクチン、1995 年の JMPR、それぞれ審議がなされていて、一番新しいのは 1997 年の JMPR なんですけれども、アバメクチンのラットの繁殖試験の児動物への毒性を NOAEL として取りまして、安全係数は 50 に下げています。ヒトでは同様のことは恐らく発生しないから、種差の部分は軽減していいんだと、ADI は 0.002 mg/kg 体重/日になっているんですけれども、たまたまイヌ 1 年の NOAEL に安全係数 100 をかけると、同じ数字になりますというようなことが書いてあります。これが国際機関での評価でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。大変貴重なインフォメーションだったと思うんですけれども、吉田先生、今の説明をいただきまして、いかがですか。

○ 吉田専門委員

最初にも書かれていたように、かなりの国でこの剤は使われているということを踏まえますと、新規剤というとらえ方よりも、それに左右されることはないと思うんですが、やはり国際的にどう評価されてきたのかということを知って評価をするというのも必要かと思いました。それを皆さん御覧になっているとは思ったんですが、最初のとくと後でこれだけ安全係数が変わるというのも結構興味深いので、紹介していただいたらと思いました。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

そうしますと、先ほど CF1 に関しては、P 糖タンパクの遺伝子型で決まりだよとぼっさり断ずるような言い回しをしてしまいましたけれども、それはそれでいいと思います。その感受性の一番高いところを起点にしたセーフティファクターという判断というもの、それはそれであり得るのではないかと思うのですけれども、今、吉田先生の定義にある JECF A や JMPR など国際的にどう評価されるかという問題のちょっと上のところに書いていただいた、神経症状が CF1 マウス以外にも観察されている全体の説明及びヒトへの外挿性、神経毒性発現のメカニズムとか、まだいろいろ議論すべき問題があるように思います。

その前に、P 糖タンパク質の話をしていましたので、CF1 マウスではなくて、ヒトに関することで代田先生から幾つか文献等もいただいておりますが、この辺りは、例えば申請者に何かを求めるということもあり得るのかなとも思いますけれども、どうでしょうか。それはまだ無理でしょうか。

代田先生、いかがですか。どのようにお考えになりますか。

○ 代田専門委員

先ほどの生殖発生毒性のところでも 2 点ほど、この剤の問題点として取り上げたのは、1 つはラットでの繁殖試験で非常に毒性が強く現れる時期があったということです。それをヒトに外挿するとき、そういう時期が果たしてヒトであるのかどうかという考え方をすればいいのではないかと思うんです。その質問が周産期であったり、胎盤での発現ということになるかと思えます。

もう一つの問題は、口蓋裂に関係して奇形あるいは毒性の程度に関連するかと思えますが、P 糖タンパクの発現の程度というもののバリエーションというのが、使われている量で安全を確保できるのかどうかという、極端な CF1 の -/- のような例から +/+ までの間の幅をヒトに外挿するとき考慮する必要があるのかどうか。

その 2 点について、生殖発生の立場からは考える必要があるという意見です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

生殖発生のお立場の御意見は、1 つの重要なポイントとして私も考えたいと思います。そうしますと、まず、説明いただいたその他の試験の (3) まで、全体的にお考えいただくことにしますか。

(1) に関しては、表を追加するというところでよろしかったかと思うのですけれども、(2)

ラットにおける mdr1a の発現との関連は、代田先生の御意見とも関連すると思うのですが、感受性が高い時期があるのかという問題です。

それ以外で (2) の記述に関して、何か特に毒性関係の先生方を中心に、御意見等はありませんでしょうか。書きぶりはよろしいですか。

藤本専門委員、どうぞ。

○ 藤本専門委員

34、35 行目に母動物では、子宮の復調でのタンパクの発現があったけれども、非妊娠ではなかったということで書いてありますが、これは意味がわからない。母動物の話で、言わばこれが本当であれば、妊娠した子宮では P 糖タンパクを発現したということですが、それは本当とも思えないので、ここは省いた方がいいのではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

代田先生、このデータは抄録などに書かれているのでしょうか。4 の①～③を見ろと書いてあります。ウエスタンプロット法ですね。

○ 代田専門委員

胎児ですかね。たしか文献があったような気がします。

○ 小澤座長

参照 52 でしょうか。

○ 代田専門委員

添付 4 がありまして、ラット胎児及び新生児における P 糖タンパクの発現という資料があります。

○ 北條評価課長

④の 2 ページですね。

○ 代田専門委員

そうです。すみません、④の 2 ページです。

○ 吉田専門委員

これは胎児ですね。

○ 代田専門委員

いえ、妊娠動物と新生児の免疫組織学検査です。

それから、脳のウエスタンプロットティングを胎児の 20 日から新生児の生後 2 日、5 日、8 日、11 日とやっています。成熟動物に対する相対量を提示しています。

○ 小澤座長

先生、これはラットの場合には、胎児での発現が低いということと合っているわけですね。

○ 代田専門委員

そうです。だから毒性が現れやすくなるという時期で、そのほかに新生児に単回投与をして、血中濃度を測定して、もっと日齢の高い動物とそれを比較したデータもございまして、やはり血中濃度の上がりが非常に高くなるというデータもありますので、新生児の直接の死因はちょっとあれですけれども、死亡の理由というのは、この時期に P 糖タンパクの発現量が低くて、血中濃度が高くなるために、毒性が現れやすくなっているということが理由だろうという考察と結果は一致しています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今のことは胎児ですね。

○ 代田専門委員

新生児です。妊娠の末期から、いわゆる周産期と言われる時期のことです。

○ 吉田専門委員

藤本先生がおっしゃっていたのは、母動物です。

○ 代田専門委員

母動物の子宮についてのデータは、表 1 でしょうか。

○ 小澤座長

表 1 の免疫染色のデータですね。

藤本専門委員、どうぞ。

○ 藤本専門委員

すみません、言い方がちょっと悪かったんですが、これは事実かどうかよくわからないという印象もありますけれども、いずれにしても、今のディスカッションの中ではあまり関係のないことのように思います。続けて読むと何のことだかわからないということになるので、省いたらどうかという単純な提案です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうでしょうかね。

○ 都築課長補佐

また事務局で相談いたします。

○ 小澤座長

そうですね。相談していただけますか。

ただ、新生児では乳汁を介してということは、多分事実だと思うので、それはそれでいいのではないかと思います。

それでは、そのほかの部分はこちらちょっと考えていただくことにして、(3) 霊長類における *mdr1a* の発現は、アカゲザルの試験結果ということですか。胎盤、胎児、幼若動物で発現が認められているよということで、霊長類からヒューマンということを念頭に置いた試験かと思いますが、先ほど事務局から御説明があったように、最後の3行の扱いはともかくとして、これはこれでいいのではないかなと思いますが、どうぞ。

○ 藤本専門委員

追加していただきたいのは、先ほどから話も出ておりましたヒューマンでの新生児期、胎児期での発現ということも含めていただきたいと思います。

基本的にここの全体の流れというか、論旨としては、最初にいわゆる動物実験とヒューマンとの間のリスク評価において問題になるのは、マウスのデータ、特に CF1 のデータであって、これは遺伝子型によって説明できたということをもまず説明して、次にラットの、特に新生児期の感受性が高いというデータに関しては、やはり P 糖タンパクの発現のいわゆる発達や新生児期での変化ということで説明できるであろうということですので、最終的に霊長類について何を知りたいかということ、その2点になると思います。

それから、遺伝子的な多型がもしかしてあるかもしれないですが、あまりなくて、一応発現しているんだということと、そういう胎児期、新生児期での発現はどうかということを書くと、全体として話が見えてきて、最終的にヒトのリスク評価においてどうかということになると思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

藤本先生、今のヒト胎児期の発現の問題に関しては、先ほど鈴木先生から御紹介いただいた添付⑮の文献でいかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

いいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

P 糖タンパクの遺伝子のヒトの遺伝子多型という問題に関しては、ものすごく研究が進んでいて、有名なところはエクソン 12、エクソン 21、エクソン 26 の多型なんです。それ

で全部説明できるかどうかはわかりませんが、その効果がP糖タンパクの異型の方が高くなっているのかとか、低くなっているのかということに関しては、実は議論が分かれていて、本当のところはよくわからないというのが正直なところなのではないかと思います。

ですから、そのことを申請者に求めるのは、私はちょっと酷ではないかと思っています。私としては、それよりは動態の最初の問題からして、暴露形態ですね。つまり、静脈投与をした場合に、100%回収されない、どこへたまっているのか考察してください。実は脂肪かもしれないということがあると思います。

それから、脂肪組織にたまっていて、ある臨界量という言い方もちょっとあいまいですけども、動態の解釈として正しいのかどうか自信がないんですが、脂肪からの遊離というか、血液に戻ってきて、ある血中濃度以上になったときに毒性との関連がどうなっているのか。そういう問題というのは、やはり私としては、申請者に追加資料として出していただきたいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

鈴木先生、いかがですか。

○ 鈴木調査会座長

今の最後のところの話は、血中濃度の話も去ることながら、恐らくこれはギャバナジックな話のところとの関係からすると、死んでしまうということの機序との関連もあって、脳のところでの生成物質の蓄積みたいな話を絡めて考察してもらわないとわからないのではないかと思います。

いずれにしても、脂肪での半減期が長いことをどう見るのか。そうすると、毒性で蓄積性があるように見える話をどう関連づけるのか。死ぬのはなぜかといったことについて、合理的な説明をしてほしいということになるのではないかと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

鈴木先生と全く同感です。蓄積性についても是非。

あと、その他の考察ですが、これはあくまでも発生毒性の機序だけであって、何ら一般毒性の機序を示すものではないので、確かにP糖タンパクはとてもスマートで、はっきりなっているのですけれども、実際としては、今、鈴木先生のギャバのところは何も説明されていないので、毒性の本体がよくわかっていないのではないかとしか思えません。実を言うと、その他の試験も毒性と書いてあるのですけれども、これはあくまでも発生毒性な

ので、そこはちょっと訂正していただかないと、毒性すべてがP糖タンパクとして説明できるかという、そういうことではないということをおね。

○ 鈴木調査会座長

ここのところを発生毒性とまとめるときにちょっと問題があって、やはりラットで新生児期に死んでしまうんですね。大体感受性は10倍ぐらい高くなっている。量的に見て、母親と比べるとそのぐらいになっていると思うんですけども、死ぬというところでは、ある意味では一般的な話と同じなんです。奇形が出る話のところは、また違う形で見たいと思っています。

○ 吉田専門委員

イヌでも0.5 mg/kg 体重/日で毒性が出ます。その上の1 mg/kg 体重/日で死亡が出ているので、やはりそこはきちんと説明していただかないと、今、JECFAでもJMPRでも、最初はちょっと神経毒性に対する懸念はあるんですが、そのうちP糖タンパクに全部シフトしているので、そこは今回この調査会ではきちんとお尋ねしたいと思います。

○ 小澤座長

代田専門委員、どうぞ。

○ 代田専門委員

もう一つ気になっていたところは、今、脂肪に蓄積というお話がありましたが、新生児の脂肪は確かにP糖タンパクの発現が低くなっているというのもあるんですが、乳汁への移行というのが、このデータの中に出ていなかったものですから、どのぐらい乳汁へ移行するものなのかというのも見たいデータだと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。動態関連を広くとればそうなりますけれども、乳汁移行というの、確かに試験として見られていなくて、何となく納得できるものですから、納得してしまいましたが、データとしては必要かもしれませんね。持っているとすれば、是非示していただきたいと思います。

ほかに何かございませんでしょうか。

まとめますと、脂肪、脳への蓄積あるいは全般的な血中動態と死因、その他の毒性所見との関連を考察し直していただきたいということになってしまうと思うのですが、その中に毒性発現機序としてGABAとの関係はどうであるのかということをお頭に置いて、考察を進めてほしいということをお申請者に伝達していただきたいと思います。

もう一つは、言い忘れましたが、乳汁移行について考察をしてくださいということ

とも入りますね。

そろそろまとめに入りたいと思いますけれども、最初の方で議論をいただきまして、問題点として出てきましたが、ロットの問題というのもやはりあったのではないかと思います。ロットと急性毒性の関連、純度と各種毒性試験の結果との関係を考察してくださいというのも、1つあると思います。

それから、溶媒の問題もありましたね。ゴマ油とメチルセルロースによる血中動態と毒性のエンドポイントとの関連を考察してくださいということも入るのではないかと思います。

事務局、大変かもしれませんが、後で委員に回覧されますね。そこでもう一回たたけばと思います。

強制経口投与と潰瘍は、吉田先生から出たんですか。あれはどうでしたか。

○ 吉田専門委員

これは、もし聞くことがあればということなんですが、胃に出た所見は投与の影響と思うのですけれども、それを確認していただきたいというところだけです。

○ 小澤座長

それは聞いていいのではないのでしょうか。どうですか。

松本先生、いかがですか。入れたらいいですか。

○ 松本専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

あとは、イヌの毒性試験における蓄積性の問題ですね。これは先ほどにも絡みますけれども、ラットのみならず、イヌでも投与量と毒性、要するに用量反応曲線ということとの関連で考察をしていただきたいことがあるということですね。

発育不全はいいですね。

それから、生殖発生毒性試験のところは、恐縮ですが、鈴木先生と代田先生とでもうちよつとディスカッションをしていただければと思うのですけれども、臍開口の遅れと投与との関連ですね。その辺りは。

○ 鈴木調査会座長

とらえ方は違いますけれども、聞かなければいけない点はほとんど同じですから、構わないと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。では、その点を聞いていただくということにします。

あと、遺伝毒性試験のところは、特に問題はなかったかなと思いますが、やはりロットごとに混合比が異なるのではないかという問題をいただいていると思いますので、それもちょっとメモしていただければと思います。

そのくらいでしょうか。ほかに何か付け加えていただくようなことはありますか。

松本先生からは、イヌのフィラリアの治療のことで少しインフォメーションをいただきましたけれども、その辺りは特によろしいですね。

○ 松本専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうしますと、ポイントは大体以上のところではないかと思いますが、今日は私としては、やはりセーフティマージンというか、非常に安全域が狭いように思えますので、幾つか動態でも納得できないところもありますし、各先生方から毒性発現機序、GABA との関連に関しても強い疑義をお出しいただいたということもありますので、是非もう一度申請者に追加資料をお願いしたいと思います。

何かほかに先生方から、御追加等ございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、そういったことにさせていただきたいと思いますが、事務局から何かございますか。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、今のことをまとめまして、また先生に確認させていただきたいと思えます。

○ 小澤座長

それでは、そのようなことでよろしく願いいたします。

事務局からお願いします。

○ 都築課長補佐

今後のスケジュールだけ御紹介させていただきます。

本部会につきましては、次回4月はお休みで、5月13日、6月26日の開催を予定しております。

今月のその他の農薬専門調査会の開催予定ですけれども、3月24日に総合評価第一部会、

3月30日に幹事会の開催を予定しております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。ほかに特によろしいでしょうか。

それでは、今日の調査会はこれで終了とさせていただきます。どうもありがとうございました。