

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第17回会合議事録

1. 日時 令和4年7月25日（月） 14:00～17:04

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- （1）農薬（エマメクチン安息香酸塩）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）

平林座長、義澤座長代理、小澤専門委員、久野専門委員、栗形専門委員、
小嶋専門委員、古武専門委員、杉山専門委員、八田専門委員、安彦専門委員、
山手専門委員、渡邊（栄）専門委員、渡辺（雅）専門委員

（専門参考人）

中島専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、寺谷評価調整官、栗山課長補佐、
横山課長補佐、糸井専門官、中井専門官、原田係長、落合専門職、三枝専門職、
高橋専門職、町野専門職、宮木係員、倉田技術参与

5. 配布資料

資料1 エマメクチン安息香酸塩評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料 アバメクチン農薬・動物用医薬品評価書

机上配布資料 エマメクチン安息香酸塩参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

おそろいいただきましたので、ただいまから第17回農薬第三専門調査会を開催いたします

す。

先生方にはお忙しい中、御出席いただき、ありがとうございます。

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、新型コロナウイルス感染症のまん延の防止のため、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。

内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、農薬第三専門調査会の専門委員13名、専門参考人1名に御出席いただいております。食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

初めに、事務局の人事異動について御報告申し上げます。

評価第一課長であった〇〇が異動いたしまして、6月28日付で後任として〇〇が着任しております。

〇 〇〇

これまで〇〇が課長をしておりましたけれども、厚生労働省のほうに異動になりました。後任として着任いたしました〇〇と申します。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

また、評価調整官であった〇〇が異動いたしまして、7月1日付で後任として〇〇が着任しております。

〇 〇〇

〇〇です。〇〇さんの後任として評価調整官として着任しております。どうぞよろしくお願いいたします。

〇 〇〇

どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、よろしくお願いいたします。議事を進めます。

本日の議題は農薬（エマメクチン安息香酸塩）の食品健康影響評価についてです。

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、よろしくお願いいたします。

事務局より資料の確認をお願いいたします。

〇 〇〇

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないよう、よろしくお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第三専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、エマメクチン安息香酸塩農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

参考資料といたしまして、アバメクチン農薬・動物用医薬品評価書。

机上配布資料を4点御用意してございます。

机上配布資料1と2が、〇〇から頂戴いたしました文献。

机上配布資料3が、ラットの90日間亜急性毒性試験の参考資料。

机上配布資料4が、確認事項に対する回答を御用意しております。

資料につきましては以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申し付けいただければと思います。よろしいでしょうか。

すみません。御説明が漏れておりましたが、資料2につきましては差替えがございまして、メールでお送りさせていただいております。資料2につきましては電子媒体のみでのお送りとなります。御迷惑をおかけしますが、よろしくお願いいたします。

資料のほうはよろしいでしょうか。

また、本日はWeb会議形式で会議を行いますので、注意事項を3点お伝えいたします。

1点目、カメラは基本的にオンにさせていただきますようお願いいたします。また、マイクは発言者の音質向上のため、発言されないときはオフにさせていただくようお願いいたします。

2点目、発言時でございますが、御発言いただく際は、お手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。万一映像機能が機能していない場合などは、挙手機能を使用して挙手いただくことが可能です。次に、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭にお名前を発言いただいた上で御発言を開始いただき、最後に「以上です」とおっしゃっていただいて、マイクをオフにする形で御発言をお願いいたします。

3点目、接続不良時でございますが、通信環境により音声途切れて聞き取りにくい状況になってしまった場合、カメラ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のビデオのマークのボタンをクリックいただくとオンオフができます。それでも状況が変わらず、議論内容が分からない状態が続くようでしたら、お手数ですが事務局まで御連絡いただくか、又は再度入室をお試しいただくようお願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくお願いいたします。

○ ○○

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について、平成15年10月2日食品安全委員会決定に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○ ○○

本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる

事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○ ○○

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、農薬（エマメクチン安息香酸塩）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

よろしくお願いいたします。

資料1を御覧いただければと思います。農薬評価書案（エマメクチン安息香酸塩）でございます。

審議の経緯を御説明いたします。4ページをお願いいたします。本剤ですけれども、1997年に初回農薬登録されまして、2005年にポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値設定がされてございます。それから、2012年に厚生労働省より要請事項の説明がございまして、少し時間が空きましたけれども、本日審議をお願いするものとなっております。

お進みいただきまして、剤の概要を御説明いたします。12ページをお願いいたします。用途は殺虫剤でございまして、有効成分の一般名、エマメクチン安息香酸塩でございます。そちらに記載のとおり、エマメクチンB1a安息香酸塩及びエマメクチンB1b安息香酸塩の混合物となっております。

具体的には次のページにお進みいただきまして、分子式、分子量等が記載されております。6.の構造式を御覧いただければと思います。構造式の中で右のほうにRという側鎖がございすけれども、そちらがメチルかエチルかでB1a、B1bが区別されております。24行目に記載のとおり、存在比としましてはB1aが90%超、B1bが10%未満となっております。

14ページ、1行目から物理的・化学的性状、今回から記載させていただいております。

3行目、開発の経緯でございまして、こちらは16員環マクロサイクリックラク톤系の殺虫剤となっております。節足動物の神経筋接合部の抑制性神経伝達物質受容体に作用して神経興奮が抑制されることで、殺虫効果を示すと考えられているものでございます。

海外での登録はオーストラリア、アメリカ、メキシコ等でなされております。

ページをお進みいただきまして15ページをお願いいたします。安全性に係る試験の概要でございます。まず前提といたしまして、2行目のパラグラフからお願いいたします。エマメクチン安息香酸塩は、先ほど御説明しましたとおりエマメクチンB1aとB1bの混合物となっております。以下、評価書内ではエマメクチン安息香酸塩と表記した場合はそれらの混合物を指すように整理しております。

また、6行目から各種動態試験について記載をしております。6行目のエマメクチンB1aのところ、○○から修正をいただいております。

18行目から「また」といたしまして毒性試験に係る記載でございますが、検体として今回エマメクチン塩酸塩、エマメクチン安息香酸塩メチル第3級ブチルエーテル、以下「溶媒化物」と表現しております。それから、エマメクチン安息香酸塩水和化物、以下「水和化物」と表現しておりますが、こちらがそれぞれ用いられておりまして、各試験における検体摂取量としましては、エマメクチン遊離塩基換算値として記載をしております。

24行目の【事務局より】をお願いいたします。御説明しておりますとおり、有効成分としましてはB1aとB1bの混合物となっておりますけれども、各種動態試験で使用されている標識体ですが、一部の試験を除きましてエマメクチンB1a安息香酸塩の標識体のみとなっております。そのことからエマメクチンB1b安息香酸塩の動態は確認されておらず、こちらの扱いについて御検討をお願いできればと考えております。

〇〇から御意見いただいております、エマメクチン安息香酸塩と同系列のアバメクチンの評価書を確認していただいたということですので、今回、参考資料としましてアバメクチンの評価書案を御用意しております。こちらを参考にはいかがかという御意見を頂戴しております、アバメクチンのほうの御紹介を少しさせていただきますと、アバメクチンもエマメクチン同様にB1aとB1bがございまして、存在比としてはB1aが80%以上、B1bが20%以下となっております。

また、標識体もB1aが使われておりますけれども、アバメクチンのほうではラットの動態試験はB1bも用いたものの結果が得られているところでございまして、エマメクチン安息香酸塩と状況も少し違うというところでございます。

それから、〇〇からもコメントを頂戴しております、アルキル基の僅かな違いのみのため、考慮しなくてよいと考えますともいただいております。

そのような状況でして、環境動態試験、植物代謝、動物の動態試験について、B1bの情報が少ないというような状況でございますけれども、評価が可能かどうか、今のデータセットでB1bの情報が無い中で評価できるかどうかという観点から御意見を頂戴できればと考えております。よろしくお願いいたします。

各試験の説明をさせていただきます。16ページの2行目から土壤中動態試験でございます。（1）として好氣的土壤中動態試験でございます、結果は表1におまとめしております。4月以降このような形で環境動態試験に関しましては表で簡潔に結果を記載するような整理とさせていただきます。分解物も幾つか認められておりまして、推定半減期は86.5日となっております。

その下、（2）土壌表面光分解試験でございます。結果は表2にまとめてございまして、こちらは推定半減期は5日という結果でございます。

その下、19行目から土壌吸着試験でございます。結果は表3におまとめしております、吸着係数は記載のとおりでございます。

ページをお進みいただきまして、1行目から薄膜光分解試験を記載しております。こちらは表4に結果をまとめておりまして、認められた分解物を記載しております。こちらは

抄録にも参考資料として記載されてございました試験でして、分解物の情報が得られているため評価書案に記載をしております。一方で、ガイドラインのない試験で出典が文献ということもございまして、扱いについて御検討をお願いしております。

〇〇からは、評価書案でも参考資料として記載しておけばよいと考えますと御意見を頂戴しておりまして、1行目のところ、参考資料としてコメントに基づきまして追記させていただきます。

こちらは参考資料としている場合、脚注でその理由等も記載をしておりまして、理由についても御意見を頂戴できればと考えております。よろしくお願いいたします。

その下、10行目から2. 水中動態試験でございます。まず、加水分解試験を記載しておりまして、結果は表5におまとめしております。結果としましては、ほとんど分解物が検出されないという結果でございまして、pHが高いところで少し分解が認められるという結果でございます。その下、21行目から水中光分解試験、まず緩衝液の試験でございまして、結果は表6におまとめしております。溶媒の違いなどで少し違う結果が出ております。

(3) も水中光分解試験でございまして、緩衝液と自然水の結果でございます。結果は表7におまとめしております。

続きまして、13行目から土壌残留試験でございまして、エマメクチン安息香酸塩及び分解物[H]を対象化合物としまして実施されております。結果は表8におまとめしているところでございます。

続きまして、19ページの2行目からお願いいたします。植物、家畜等における代謝及び残留試験でございまして、まず(1) 植物代謝試験でございます。①としてキャベツの試験を記載しております。結果としましては、まず、結球部及び外葉に約60~90%、枯死葉に10~40%、根部に1%が分布するような結果が出ておりまして、認められた主要成分としましては、未変化のエマメクチンB1a安息香酸塩が認められたほか、代謝物[C]が10%TRRを超えて認められております。そのほかにも15種類の代謝物が同定されております。更に分析しますと、多くの画分が認められるという結果となっております。

20ページの4行目に【事務局より】を記載しておりまして、300 ppm処理群の処理3日後と7日後のデータですけれども、別途結球部と外葉を分けて分析がされておりましたが、同時期の結球部と外葉の合計のデータと大きく異なるということ。それから、代謝物の同定が結球部と外葉の合わせたもので用いられておりましたことから、評価書案には結球部と外葉の合わせたデータを記載しております。こちらは〇〇から御了解の旨、頂戴しております。

表10ですけれども、22ページ、2行目からの脚注でございますが、一部事務局で修正を行っております。こちらは後ほど御紹介いたしますほかの試験と記載ぶりが若干異なっていたところもございまして、そちらを併せて整理するように統一をしております。

続きまして、9行目からレタスの試験でございます。結果としましては、残留放射能の約75~93%が外葉に、7~24%が結球葉に認められてございます。レタスの全葉における

主要成分としましては、未変化のエマメクチンB1a安息香酸塩のほかに代謝物[C]+[R]が10%TRRを超えて認められております。こちらは2D HPLCによる分析を行った試料がございまして、そちらの結果から、代謝物[C]+[R]は大部分が代謝物[C]であると考えられましたので、本文の23ページの9行目から12行目にかけて記載をしております。ほかにも僅かな代謝物として、代謝物が多く認められてございます。

続きまして、25ページをお願いいたします。7行目のとうもろこしの試験でございます。こちらは結果としましては、総残留放射能は茎葉で最も高く、次いで包葉/ひげ、種実、穂軸、根の順に高いという結果でございます。認められております主要成分としましては、800 ppm処理群における処理1日後の洗浄液中におきまして代謝物[C]の回転異性体が10%TRRを超えて認められております以外は、いずれも10%TRR未満という結果となっております。

29ページをお願いいたします。こちらの表の脚注については、先ほどの修正と同様でして、評価書内で統一を図っております。

9行目の【事務局より】ですけれども、種実と穂軸の一部試料におきまして、分析の結果ブランクを引くことによりエマメクチンB1a安息香酸塩の%TRRが負の値を示しておりましたけれども、評価書中では「—」で表現をしております。こちらは〇〇より御了解の旨頂戴しております。

11行目からなしの試験でございます。結果は表16にまとめておりまして、認められております成分としましては、エマメクチンB1a安息香酸塩のほかに糖類、キシロース、フルクトース、グルコース等が果実中で認められたという結果でございます。

30ページ、14行目から31ページにかけて植物における代謝経路についておまとめをしております。こちらにつきまして、試験でB1a標識体を用いられておりましたので、B1aから生成する代謝物の経路として記載を整理しております。B1bから生成する代謝物についてどのように整理すればよいか、御検討をお願いしております。

〇〇からコメントを頂戴しておりまして、B1a標識体で得られた結果を言及すべきという御意見をいただいております。ただ、植物体内の代謝は主に13位のヘキソピラノシルの側鎖とマクロライド環8位の5員環側鎖が代謝部位となっており、B1aとB1bの化学構造上の相違点であるところは代謝部位となっていないという御意見をいただいております。この点から推測するに、B1aもB1bも代謝様式はほぼ同一ではないかと考えられますとも御意見を頂戴しておりまして、代謝経路の考察はあくまでB1aで行った結果から導いたと注意書きを添えておくかだと思いますと御意見を頂戴しております。

続きまして、9行目から後作物の試験でございます。こちらは一度処理した土壌を用いまして、処理30、120、141又は365日後に、大麦、にんじん、レタスを播種した試験でございます。結果は表17にまとめておりますが、残留放射能はほとんど認められていないという結果でございます。

次のページ、3行目から作物残留試験でございまして、エマメクチン安息香酸塩、代謝

物[B-1]、[B-2]、[C]、[D]、[H]を分析対象化合物として実施されております。結果は7行目からのおまとめをしております。

次のページへお進みいただきまして、4行目から家畜代謝試験でございます。こちらは海外評価書から記載をした試験でございます。まず①のヤギの試験でございますが、結果は表18におまとめしております。主な成分としましては未変化のエマメクチンB1a安息香酸塩が認められまして、ほかに代謝物としては[B-1]が最大で7.8% TAR認められたという結果でございます。

次のページ、10行目からニワトリの試験でございます。こちらの結果は表19におまとめしております。主要成分としては、こちらも未変化のエマメクチンB1a安息香酸塩のほかに、こちらでは代謝物[U]の脂肪酸抱合体が10% TRRを超えて認められております。

次のページへお進みいただきまして、35ページ、6行目に家畜における代謝経路を記載しております。こちらもB1a標識体が用いられている結果でございます。〇〇からのコメントに基づきまして、6行目のところにB1aと追記させていただいております。

〇〇からは、植物における代謝経路のコメントと同じですといただいております。〇〇からは、B1bから生成する代謝物もB1aと同様と考えてよいと思いますとコメントを頂戴しております。こちらは植物と同様かと思いますが、記載について御検討をお願いできればと思います。

その下、12行目から畜産物残留試験でございます。こちらも海外評価書から記載をしております。泌乳牛の試験を13行目から記載しております。結果としましては、臓器及び組織中におけるエマメクチンB1a安息香酸塩及び代謝物[H]の含量の最大値は、肝臓で0.12 µg/g、エマメクチンB1b安息香酸塩及び代謝物[H]の含量の最大残留値は、こちらも肝臓で0.0096 µg/gであったと記載をしております。

動物体内動態試験の前まで以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

では、お戻りいただきまして、まず最初に15ページ、安全性に係る試験の概要のところ、この剤の主な試験はB1aというもので行われていて、10%未満が含まれているB1bのデータが乏しいということでございますが、このままこのデータセットで評価ができるでしょうかというのが事務局からの問いでございました。

それに対して、〇〇、御意見いただけますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。先ほど御説明していただいたとおり、ちょっと私も悩んだのですが、B1aとB1bの違いというのは、〇〇のコメントにもありますけれども、非常に僅かなところだと。アルキルがメチルかエチルかの差だと。あとは色々な代謝物の構造を見ても、このアルキルの部分は特に変わってなくて、多分ここがターゲットになっているわけではないので、推測ですが、植物にしても畜産物とか土壌、水、今御説明いただいたと

ころに関しては、恐らくB1aで動態を評価して、それを例えばB1bのほう、標識体を使っていないでこの扱いをどうするかというところなのですから、特に違いがないので、考慮はしなくてもいいのかなと考えております。

私も参考ながらに類似のアバメクチンという既に評価されているものを確認したのですが、こちらと同じような考察がなされておまして、それと比較しても特段大きく代謝とか分解様式に違いはないのではないかとということで、特に動態に関しては考慮する必要はないのかなと思っております。

同様のコメントに関しては、31ページにも書いてありますし、35ページにも同様のコメントをしております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

全く○○がおっしゃってくださったとおりで、代謝にもアルキルの違いというのは関与していないみたいですし、考慮しなくていいと思います。○○がお聞きになっているように、確かにこの試験に関してはB1aの標識体のみを使用したものであるということで、事務局の方も修文して下さっていますけれども、その記述をきちんと書いておくことは大事だと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、何か御意見ございませんでしょうか。○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。私からは特段意見はございません。よろしくお願いします。

○ ○○

承知しました。よろしゅうございますでしょうか。

そうしましたら、事務局案ということで、このまま評価を続けることになろうかと思いますが、事務局、それでよろしゅうございますか。

○ ○○

ありがとうございます。評価書のまとめ方なのですから、例えば植物の代謝に関しまして、まとめが30ページから31ページに今記載させていただいているのですけれども、こちらはあくまでB1aを用いた試験結果から記載しているところなのですから、これに加えてB1bでも同様の代謝経路であると考えられたということを追記するのがよろしいか、B1aとB1bを含めた形でまとめて記載するのがよろしいか、どちらがよろしいでしょうか。

○ ○○

いかがでしょうか。

○ ○○

それに関してはちょっと難しいところかなと思ったのですが、アバメクチンの評価書を見ると、植物のほうにはその記載が見当たらなかったもので、例えば土壌のほうの代謝経路、分解経路を見ると、あくまでこれはB1aでやっているもので、主語はB1aになっているのですね。だから、ここの書きぶりについての主語はやはりB1aにしておいたほうがいいのかという気がします。私としては、B1bでは試験をやっていないので、B1bも含めるとちょっと齟齬が出てくるのかなという気がします。

○ ○○

よろしゅうございますか。ほかに追加の御意見はございませんでしょうか。

事務局はそれでよろしゅうございますか。

○ ○○

承知しました。評価書にはB1aを使った事実に加えて、B1bでも同様であると考えられたという考察を付け加えるという形で案を作ってみます。また後日送付して御確認いただくことになると思いますが、よろしくお願いいたします。

○ ○○

よろしくお願いします。

そうしますと、土壌中動態試験に行きますが、17ページの（４）の薄膜光分解試験を参考資料にして載せるかどうかということでございまして、○○からは、参考資料として記載しておくというような御提案をいただいておりますけれども、そうするとどういう理由で参考文献とするかということに記載しなければならないのですがというのが事務局からの新たなる問いなのではございますけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

これって理由が必要なものでしたっけ。分からなかったのですが、理由を書くのだったら多分、この事務局からのコメントで、ガイドラインのない試験であり、出典が文献であることを理由にすればいいのかなと思ったのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

事務局はいかがですか。

○ ○○

承知しました。ガイドラインにない試験であるという点は1点かと思いますが、仮に文献からの試験であっても、内容的に問題ないものについては評価資料とする場合がありますので、文献で評価に使いにくいという点があれば、その点を記載するほうがよいのですが、試験条件が分かりにくいとかそういった点はございますでしょうか。

○ ○○

いかがでしょうか。

○ ○○

すみません。私もきちんと文献のほうを見ていないので何とも言えないのですけれども、そこは事務局のほうで確認していただいて。すみません。無責任な言い方で申し訳ないです。

○ ○○

よろしゅうございますでしょうか。

○ ○○

そうしましたら、参考資料とした理由の案を事務局のほうで考えさせていただきます。

○ ○○

よろしくお願いします。

○ ○○

よろしくお願いします。

引き続きまして、20ページの結球部と外葉を別々に測定したけれども、合算したデータにしましたということにつきましては、了解しましたということでいただいておりますが、ほかに追加の御意見はありますでしょうか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、その次は、表を少し手直ししていただいたことがございますけれども、29ページです。これは%TRRがブランクを引くとマイナスになってしまうということがあって、そのマイナスの値は記載しないで「—」にするという案にしましたということで、これにつきましても御了解いただいているところでございますが、それでよろしゅうございますか。特に追加はないですかね。

そうしますと、先ほどと同じお話になろうかと思えますけれども、31ページです。B1aとB1bのお話でございますが、これは先ほどと同じでありまして、あくまでも主語はB1aということで、B1bも推測としては同じであろうというようなことでまとめるということだったと思います。これでよろしゅうございますか。追加は何かありますか。

(同意の意思表示あり)

○ ○○

ではその次、35ページの【事務局より】も内容的には同じだと思いますが、何か追加はございますでしょうか。よいですか。ありがとうございます。

そうすると、動物体内動態試験の前まで一応見ていただいたことになりますけれども、ここままで忘れ物はないですか。大丈夫でしょうか。

そうしましたら、事務局、次の説明をお願いします。

○ ○ ○

そうしましたら、36ページの20行目から動物体内動態試験でございます。○○から、評価書案そのものの文言等につきましては、○○の御指摘に同意で、特にほかに関するコメントはございませんといただいております。

21行目からラット①の試験でございます。22行目から吸収の結果を記載しております。

結果は次のページの表20におまとめしております。単回経口投与におきましては、雄では投与12時間後、雌では投与4時間後にC_{max}に達しております。雄に比べて雌でT_{1/2}が長く、AUCの値が高かったと本文中に記載をしております。

また、吸収率ですが、雄で54.6%、雌で74.3%と算出されております。

37ページの8行目から分布の試験でございます。結果は表21におまとめしております。結果としまして、消化管を除きまして、肺及び脾臓で高く、次いで腎臓、肝臓、脂肪、精巣及び卵巣で高いという結果が出ております。

38ページの4行目をお願いいたします。代謝でございます。結果は次のページの表22でまとめております。糞と肝臓、腎臓、筋肉と脂肪のデータをまとめておりまして、いずれの試料もエマメクチンB1a安息香酸塩が主なものとなっております。代謝物としては[B-1]が認められております。

40ページの2行目をお願いいたします。尿及び糞中排泄の結果でございます。結果としましては、主に大部分は糞中に排泄されるという結果でございます。

失礼いたしました。38ページにお戻りいただきまして、8行目をお願いいたします。○ ○ から修文をいただいております。「お」が重複しておりましたところ、御説明が漏れておりました。

続きまして、41ページの2行目からラットの②の試験でございます。こちらは糞中でも多かったということで、胆汁中排泄試験がやられている試験となっております。3行目から①吸収でございます。血中濃度推移につきましては、①の試験と同様でございますけれども、血漿中と全血のデータを表24におまとめしております。こちらは反復経口の試験もございまして、13行目から記載しておりますとおり、低用量反復投与群の最終投与後24時間のAUCが低用量単回投与群と大きな差がないことから、反復投与により体内への蓄積はないと考えられたと記載をしております。

23行目から吸収率を記載しておりますが、48時間後の吸収率は低用量では少なくとも雄で31.9%、雌で46.6%、高用量では少なくとも雄で39.3%、雌で46.3%と算出されております。

続いて4行目から分布の試験でございます。分布としましては、結果は表25におまとめしておりますが、下垂体、ハーパー腺、副腎、甲状腺/上皮小体、脾臓、肺等で高く、脳や脊髄では低いという結果が出ております。表25の中で投与168時間後のところ、○○から、読点が重複していたところを修正いただいております。ありがとうございます。

ページをお進みいただきまして、44ページの3行目から代謝のデータでございます。こちら先ほどと同様でして、代謝物としては[B-1]が認められております。

45ページへお進みいただきまして、3行目から主要代謝経路について記載をしております。申し訳ございません。こちらエマメクチンB1a安息香酸塩を用いたデータから記載をしておりますので、3行目のところも「エマメクチンB1a安息香酸塩の」というふうに修正する形になるかと思われます。そちらを御確認いただければと思います。

続きまして、45ページ、6行目から排泄の試験でございます。まず、尿及び糞中排泄の結果でございますが、こちら先ほどと同様でして、主に糞中に排泄されております。また、46ページの2行目から胆汁中排泄の結果でございます。表28に結果をまとめております。胆汁中への排泄は3%TAR未満という結果が得られております。

その下、ラットの3本目の試験でございます。胆汁中排泄試験と消化管排泄試験が実施されております。16行目のところで句点が重複しておりまして、〇〇、〇〇から修正をいただいております。

次のページにお進みいただきまして、1行目から胆汁中排泄の結果を記載しております。糞中排泄率は雄で36.7～38.0%TAR、雌で43.6%TARでございます。尿中では1.59%TAR、胆汁中排泄は雄で最大16.8%、雌では5.47%TARと記載をしております。

また、5行目から消化管排泄試験の結果を記載しておりまして、投与2時間後における消化管壁の残留放射能を見ますと、回腸で最も高いという結果でございます。大腸よりも小腸で高い傾向が認められたと記載をしております。

続いて、(4)ラットの4本目の試験でございます。こちら胆管にカニューレを挿入したラットで動態試験が実施されております。

血漿中の濃度推移の結果を15行目のパラグラフから、排泄については18行目のパラグラフから記載をしております。

続きまして、25行目からマウスの試験でございます。こちらはMDR1a p-糖タンパク質の発現が不足している変異型CF-1マウスを用いて、エマメクチン安息香酸塩とp-糖タンパク質の相互作用について検討がされております。

30行目のところ、〇〇から投与量の修正をいただいております。

こちらは結果を表29におまとめしておりまして、CF-1マウスを用いて野生型と変異型の結果を記載しております。〇〇から一部修正をいただいております。

結果としては、野生型に比べて変異型のほうが全血中の半減期が2倍長く、AUCは3～4倍大きいという結果でございます。また、脳中では野生型に比べて変異型のほうがC_{max}が80倍、AUCが160倍高く顕著であったと記載をしております。また、排泄に関しましては、いずれも糞中に排泄されまして、野生型では89.5%TAR、変異型では62.6%TARの記載をしております。

こちらの試験に関しまして、〇〇から、なぜp-糖タンパク質の相互作用を検討したかの理由、それから、脳での分布・排泄の特徴の記載は必要ないでしょうかと御意見いただい

ております。

まず1点目の検討した理由についてでございますけれども、後ほどCF-1マウスの試験の扱いについて御検討をお願いするところがございまして、そちらで記載しておりますとおり、エマメクチン安息香酸塩がp-糖タンパク質の基質となり得るということで、それによって毒性の出方が違うというところが出ておりまして、それを確認する目的で実施されております。そのようなことを記載すればよろしいのか、御確認をお願いできればと思います。

また、脳での分布について御意見いただいておりますが、今回の試験の中では、脳での分布についてまではデータが得られておりませんで、そちらを御紹介させていただきます。

9行目から事務局から1点お伺いしております、この試験はエマメクチン安息香酸塩のほかに、アベルメクチン様物質としましてアバメクチンとイベルメクチンを同様に投与しまして、比較を行っているという試験でございまして、その結果を評価書案ではJMPRの評価書と同様、エマメクチン安息香酸塩の結果のみ記載する整理としております。こちらについて〇〇、〇〇から御同意の御意見を頂戴しております。

その下、11行目からイヌ①の試験でございます。こちらは溶媒化物と水和化物の動態の比較をした試験となっております、血漿中の薬物動態学的パラメータを表30にまとめております。この結果から、血漿中の動態は同等であると考えられたという結果を記載しております。

続きまして、49ページの3行目からイヌの②の試験でございます。今度は溶媒化物と塩酸塩を投与しまして比較を行っている試験でございます。まず、血中濃度推移につきましては表31にまとめておりまして、 $T_{1/2}$ とAUCはほとんど変わらない結果が出ているかと思っております。

その下は排泄の結果が得られておりまして、どちらも糞中の排泄が高いという結果でございます。こちら、動態は同等であると考えられたという結果を記載しております。

28行目からサルの経皮投与の試験を記載しております。経皮吸収率が検討されております、経皮吸収率は1.79%と算出されております。

続きまして、50ページの6行目からラットの血漿中におけるエマメクチンの遊離及びタンパク結合の検討の試験でございます。各血漿試料にエマメクチンを添加しまして、画分を分析しております。ろ過したところ、ろ液中の放射能が検出限界未満であったことから、ほとんどの放射能はろ過残渣中に存在しており、血漿中タンパクに結合しているものと考えられたと記載をしております。

17行目から(10)としましてラット肝臓切片における*in vitro*代謝比較試験でございます。この試験のみB1aの標識体とB1bの標識体を用いて実施されております、肝臓切片に添加しまして、代謝物の比較をしております。両標識体とも代謝が比較されますと、B1aのほうでは代謝物として[B-1]が4.2% TAR認められておりまして、B1bのほうも対応する代謝物[B-2]が2.3% TAR認められております。その結果を踏まえまして、エマメクチンB1a

安息香酸塩及びエマメクチンB1b安息香酸塩の代謝に大きな差はないと考えられたと記載をしております。

毒性試験の前まで以上でございます。よろしくお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、動物体内動態試験でございますが、38ページに○○から御修文いただいたことと、45ページの3行目、ラットにおけるエマメクチン安息香酸塩の主要代謝経路のところですが、B1aの結果でありますので、エマメクチン安息香酸塩とだけ書いてありますが、ここをB1aに直す必要があるかということが事務局から追加で提案されています。記載することでよろしゅうございますよね。○○。

○ ○○

よろしいかと思います。

○ ○○

○○もよろしゅうございますか。

(同意の意思表示あり)

○ ○○

ありがとうございます。では、そのように修正をお願いします。

46ページの修文は、先生、ありがとうございました。

それからずっとページが進んで、48ページ、CF-1マウスの結果についてでございます。

○○から修文をいただいております。

それから、○○、少し説明をいただけますか。

○ ○○

○○です。ここで突然CF-1マウスのデータが出てきましたので、これは毒性のほうでもCF-1マウスを用いた毒性試験が幾つかありますので、そこでどのようにして扱うかも含めて討議したらどうかなと思いました。なぜ用いたかという理由も含めて、まとめて討議したほうが良いと思います。

以上です。

○ ○○

ただ、順番としてはここに書いておいたほうが良いのですよね。

○ ○○

どうなのですかね。それは後で議論をしたほうが良いかなと。

○ ○○

分かりました。では、一応この話はちょっとペンディングということで後回しにしたいと思います。

そうしますと、50ページの最後のところで初めてB1bの代謝を見ているところがございます。B1aとB1bの代謝に大きな差はないと考えられたということを書いてございます。主語はB1aにするにしても、差がないというところの裏づけにもここでなろうかと思いますが、そういうことでよろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

ここまでのところで何か言い忘れたこととか思い出したこととかは特にございませんでしょうか。ないようでしたら、毒性試験のほうに説明を移りたいと思います。お願いします。

○ ○○

そうしましたら、50ページの30行目の【事務局より】から御説明いたします。毒性試験ですけれども、冒頭御説明しましたとおり、検体としましてエマメクチン塩酸塩、溶媒化物、水和化物が用いられておりまして、先ほど御説明いたしましたイヌの体内動態試験ですとか、これから説明いたします急性毒性試験におきまして生物学的同等性の検討がなされておりまして、こちらの検体で実施された各種毒性試験を用いた評価が可能かどうか、御検討をお願いできればと考えております。

現時点でいただいている御意見を御紹介いたしますと、○○、○○からは評価可能という御意見を頂戴しております。また、○○からは、生物学的同等性が示されているならば毒性試験成績を用いて評価可能だと思いますとコメントを頂戴しております。

そうしましたら、急性毒性試験を御紹介いたします。51ページの2行目からでございます。経口投与の試験をおまとめしております。結果、表32におまとめしておりまして、○ ○から動物種のところで群当たりというのを一部の試験に追記していただいております。

結果について御紹介しますと、まずラットの試験でございまして、1つ目の試験は溶媒化物と水和化物の試験を比較しているものでございます。LD₅₀がどちらも50ぐらいとなっております、40 mgぐらいから運動失調、振戦などの結果が出ております。

次の52ページのSDラットの試験も溶媒化物、水和化物の比較の試験でございます。こちらでも40 mg投与のところから所見が観察されております。ほかにも水和化物を用いた試験やSDラットの試験が続いておりまして、いずれもLD₅₀は60～80ぐらいの結果となっております。

53ページまでお進みいただきまして、2段目の試験からがマウスの試験でございまして、こちらでも同様に水和化物と溶媒化物を比較した試験が実施されております。マウスのほうはLD₅₀が100～150ぐらいの間にかけて結果が出ておりまして、54ページまでお進みいただきますと、NMRIマウスですと55、CF-1マウスですと22や30という結果が出ております。

55ページまでお進みいただきまして、2行目でございます。試験中の所見について御意見を頂戴しておりまして、「いらだち」と表現しているところでございますが、○○から、表現が適切かどうかということで御意見いただいております。○○から、興奮に修正という御意見も頂戴しております。こちらですけれども、原語としましては"irritability"と

いうことをございます。一方で、同原語の所見につきましては、ほかの試験で「易刺激性」と記載しておりまして、評価書内で統一が取れておりませんで大変申し訳ございませんけれども、所見名をいかがしたらよろしいか御検討をお願いできればと考えております。

その下、3行目から【事務局より】でございまして、CF-1マウスについてのお問い合わせでございます。CF-1マウスを用いた毒性試験がございすけれども、こちらは抄録で以下のとおり考察がされております。まず、エマメクチンを含むアベルメクチン類がp-糖タンパクの基質となるということ。CF-1マウスは薬物トランスポーターであるp-糖タンパクが発現しない個体が集団内に一定の割合で含まれており、発現しない個体では毒性が強く表れるということ。一方で、ヒトでは体内の主要臓器にp-糖タンパクが発現することが確認されているということ。以上のことから、CF-1マウスを評価に用いることは適切ではないという考察がされておりまして、CF-1マウスを用いた試験をどのように扱ったらよろしいか御検討をお願いしたいと考えております。

〇〇から御意見を頂戴しておりまして、CF-1マウスのp-糖タンパク欠損につきまして、文献を御用意していただきました。そちらは机上配布資料1と2としても配布しております。こちらの論文では、CF-1マウス個体の20～25%がp-糖タンパクを欠損しているということございまして、もう一方の論文ですと、CF-1マウスの一部個体に高感受性を示すものがあって、そちらの検出レベルをスコア化した結果があるということですが、アバメクチン、こちらもアベルメクチン類の物質となっております、同じく基質となるものでございます。こちらに対する感受性が低い個体のスコアが0.1か2.0～2.1であるのに対して、感受性が高い個体のスコアは0.1未満という記載がされているということです。また、遺伝的な解析も論文中ではされているということで御紹介いただいております。

評価書中でございすけれども、先ほどの5. (5)のマウスの試験に触れていただきまして、確認事項としまして野生型と変異型を個体ごとに決めて試験をしたのかというところを確認したいということで御意見を頂戴しておりましたので、そちら、リスク管理機関に確認をしております。回答としましては、机上配布資料4としてお配りしておりますので御紹介させていただきます。

回答としましては、購入元からのテクニカルシートを添付して確認しておりまして、遺伝子に関しては変異型と野生型を区別、分離して2つの異なる群として販売を行っていることが記載されているということでして、遺伝学的にも、同定、維持は適切に実施されていると考えるという回答が来ております。御確認いただければと思います。

評価書中にお戻りいただきまして、56ページの上からでございまして、高感受性CF-1マウス個体が同定されているならば、各種試験もそれはそれで評価に有用な知見になるのではないかと御意見をいただいております。実際、CF-1マウスの試験ですけれども、後ろのほうでその他の試験としておまとめしておりますのは、15日間神経毒性試験がございまして、そちらを使うかどうかの採否については毒性の御専門の先生方の御意見を伺いたいという御意見をいただいております。

一方、ADIやARfDの設定根拠についても御意見いただいております。今ですとイヌの試験が設定根拠となっているということをいただいております。このことを考慮に入れば、CF-1マウスの評価結果が評価書に書かれていても本剤の評価は十分に可能であると思います。ただし、CF-1マウスの一部個体にみられるp-糖タンパク質の欠損については評価書のどこかに残しておけばよいのではないかと考えますというコメントを頂戴しております。

また、〇〇からは、ヒトへの外挿は難しいと考えます。参考資料的な扱いでよいと思いますとコメントを頂戴しております。

〇〇からは、評価に用いられたCF-1マウスの発現程度が示されていないようですが、ほかの試験結果と比較して桁違いに低い値を示しているものではなく、事務局案どおりでも差し支えないように思いますとコメントを頂戴しております。

また、〇〇からも、CF-1マウスについては、遺伝子多型個体が含まれていることを脚注に記載してはどうかという点、それから、〇〇からは、CF-1マウスのp-糖タンパクを発現しない個体では毒性が強く表れること、ヒトでは体内の主要臓器にp-糖タンパクが発現するため、CF-1マウスの結果はヒトに外挿性が乏しいことなどから、CF-1マウスを用いた毒性試験を用いることは適切でないことは理解できました。このことをどこかに記載する必要がありますとコメントを頂戴しております。

このように様々なコメントを頂戴しております。CF-1マウスを用いた試験、そのような遺伝子欠損型が存在するという点で、その試験結果を使うか使わないかという観点でまずは御議論をいただければと考えております。よろしくお願いいたします。

続きまして、その下、一般薬理試験でございまして、結果は次のページの表33におまとめをしております。症状としましては、40 mg投与ぐらいですとウサギでも所見が出ているという結果でございます。

亜急性毒性試験の前まで以上でございます。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。では、まず50ページにお戻りいただきまして、検体として用いられているものは水和化物と溶媒化物とがありますが、それを一緒に扱っていいのでしょうかというようなことでございまして、ほぼ同じような結果が出ているようでございますし、〇〇からも〇〇からも評価可能と判断していただいているところでございます。〇〇も生物学的同等性が示されているならばということでございますけれども、何か追加の御意見はございますか。まず、扱ってよろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。更に追加の御意見とかはございませんか。

ないようでしたら、ありがとうございます。

〇 〇〇

事務局ですけれども、事前にお伺いしていなくて誠に申し訳ないのですけれども、動態の比較なのですが、イヌでしか確認をしていないようなのですけれども、ここはイヌの知

見だけで問題ないということによろしいでしょうか。念のため御意見頂戴できればと思います。

○ ○○

ということだそうですけれども、いかがでしょうか。

お願いします。

○ ○○

体内動態試験がイヌしかないという意味ですか。ごめんなさい。ちゃんと御質問を理解していないかもしれないので、ちょっと確認させてください。

○ ○○

溶媒化物、水和化物と塩酸塩の生物学的な同等性の観点で、動態の観点と急性毒性試験の結果の両方の観点から同等かどうかと御検討をいただいたものかと思うのですが、動態のほうで比較している試験がイヌでしか実施されておりましたので、一般的に長期の試験なんかはラットでも実施されることもありまして、イヌだけで大丈夫でしょうかということで、事前にお伺いすべきところを申し訳ございませんが、御知見を頂戴できればと思います。

○ ○○

○○です。分かりました。溶媒化物と水和化物ですけれども、確かにやっていないといえややっていないのですが、イヌで動態を確認していれば、そんなに目くじらを立てることはないのではないかと思います。○○の御意見も伺ってみたいと思うのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。水和化物や溶媒化物ですとか、塩の違いなどは、本体に対してあまり大きな影響がないだろうと思うので、大丈夫かなと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの御意見はございませんでしょうか。よろしゅうございますでしょうか。

○○。

○ ○○

○○ですけれども、これは最後の食品健康影響評価にも書いてありますが、今回の剤はイヌにおいて一番感受性が高いという、その根拠はまだ確認しないといけないと思うのですが、そういう意味ではイヌで確認されていれば生物学的同等性があると毒性病理学的には言えるかなと個人的には思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかに。○○。

○ ○○

御議論ありがとうございます。それと併せて各種溶媒を使ったところでのラット、マウスの急性毒性試験です。これでもほぼ同等の結果が出ているのではないかという判断ができるのではないかと思いますので、その辺のところも参考にいただければと思います。どうもありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。ということで、よろしゅうございますか。ほかに追加の御意見はございませんか。大丈夫でしょうか。

では、体内動態試験についてはイヌしか用いていないものの、急性毒性試験でみる限り、あまり差があるというふうには見えませんし、この後の評価にもよりますけれども、イヌで評価値を決めるというようなことも念頭に置くと、イヌをやってあればいいだろうというようなことで、ここでは同等に扱うということにさせていただきます。よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

そうしますと、その次、表については上げ下げと一群で見たのが区別がつかなくなるので群を追加させていただきました。

それから、"irritability"について「いらだち」と書かれておりましたが、これは「易刺激性」というふうに事務局から記載していただいたのがよろしいかと思いますが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。この表現は「いらだち」ということで、ラットに感情がないとは言いませんけれども、やはり感情を含めた表現がこの「いらだち」かなと。ちょっとした自分にそぐわないような刺激に対してより興奮を示すような状態だと思うのですけれども、それで考えると、「いらだち」という表現よりも、私も「易刺激性」で結構かなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。事務局のほうの「易刺激」ということで了解です。弊所で使っている言葉を提案してみたのですが、事務局の案でオーケーです。

○ ○○

ありがとうございます。そうしましたら、この「いらだち」2か所は「易刺激性」というふうに修正させていただきたいと思います。

そうしますと、CF-1のことにいきたいと思います。先ほどペンディングにさせていただきましたけれども、CF-1マウスにつきましては、事務局からも説明がございましたとおり

でして、p-糖タンパクの基質にエマメクチンはなるというようなこと。それから、CF-1マウス、薬物トランスポーターであるp-糖タンパクが発現しない個体が集団内に一定の割合で含まれていると。だから、p-糖タンパクを発現しない個体では毒性が強く表れる。一方で、ヒトでは主要な臓器にp-糖タンパクが発現しているので、p-糖タンパクが発現していない個体での結果は評価に適切ではないのではないかなというふうなことになるのかなと思います。

まず、〇〇から補足の説明等はございますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇でございます。評価書55ページには随分書き過ぎてしまったきらいがありますけれども、事務局からのお問合せで、評価にCF-1マウスを用いることは適切ではないのではないかなということが書いてあったので、ちょっと私も慌てまして、評価書を見てみると、確かにその他試験はほとんどがCF-1で行われているので、全部かな。確かにちょっとどうかなと思って色々調べました。

そうしましたら、CF-1マウスというのを実験動物を扱っている業者からランダムに購入してくる。つまり、いわゆるアウトブリード、近交系ではない個体を買ってくると、個体の20～25%にp-糖タンパク質が欠損しているマウスがいるのだと。そういう事実がありますよということと、それから、p-糖タンパク質を欠損しているマウスでは感受性が非常に高い。その理由、欠損マウスの欠損の理由は、恐らくエクソン23の欠損ということではないのでしょうかということでございます。

結論としては、CF-1マウスのことをわざわざ評価書から除いてしまう必要は全くなくて、ごく一部にp-糖タンパク質の欠損マウスがいて、そういったマウスは色々な意味で排泄ができないということなのですね。この剤はちょっと面白くて、経口投与して吸収されて全身循環系から、私は最初は胆汁中に戻ってくるのかなと思っていたのですが、もちろん糞中排泄が大部分だということなので、胆汁を介して戻ってくるのかなと思ったのですが、必ずしもそういうことではないということは全身血中から糞中に排泄されるということの説明しようとするれば、例えば腸管の血管系に戻ってきて、そこからそれこそp-糖タンパク質は腸管にたくさんあるはずですから、p-糖タンパク質で排泄されて糞中に出てくるのだらうと思ったのですが、CF-1マウスの欠損マウスではそういうことは起こらないので、全身ばく露レベルが非常に高くなっているというふうに考えればいいのだらうと思います。

評価としては、CF-1の欠損がこういう割合でいて、p-糖タンパク質を欠いているマウスなのだとことを書いておけば、ほかの先生もそういうふうにおっしゃっていますけれども、私はそれでよいのではないかなと思います。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。かなりたくさんの割合の欠損マウスがいるのだなというふうに感じました。これを使うかどうかという話なのですけれども、その他の試験が確かにほとんどこれなので、全く省いてしまうわけにはいけないと思います。ですから、参考資料的な扱いで記載はそのまま残しておけばいいかなと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。CF-1マウスの中に遺伝子多型としてp-糖タンパクは発現しない個体が出るというのはよく知られていることだと思います。私も以前、アバメクチンの評価のときに確か専門委員で参加させていただいて、口蓋裂がより出やすいということで議論した記憶があります。そういう意味では、この試験のところに脚注として、〇〇が書かれていますけれども、こういうポイントを書いておけば、それを見つつ評価するというデータの扱いにしておけばいいかなと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇。

〇 〇〇

〇〇です。CF-1マウスの試験結果なのですが、やはりここにも書かれていますように、これはそのままヒトへ外挿すると非常に厳しい判断になりますので、毒性試験としてヒトへの外挿性はなしと考えたほうが良いと思います。そう考えると、ARfDとかADIの設定根拠からは省くのが一番良いと思っています。

これを通常のところに記載するかどうかですが、分かりやすいのはCF-1マウス試験だけ参考資料として一つに集める。そうすると誤解が生まれないかと思いました。ただ、今までどおりそれぞれの項目のところにに入れるのだったらそれぞれのところにきちんと説明を記載しておくべきで、参考資料として扱うべきではないかなと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

先生方の御意見をいただいて、少なくともCF-1マウスの結果をヒトでの外挿性が乏しい、ということから、評価値として使うことはしないということで、一方で、こういったものがあるということ参考としてここに残すという、ただ、それが評価には使われていない

よということがきちんと分かるような形で残すというような御意見だったと思います。

確かに〇〇がおっしゃるとおり、その他の試験のところにまとめて移してCF-1マウスという項を立ててというようなこともあろうかとは思いますが、その点についてはどうでしょうか。このままの状態の一つ一つ丁寧にCF-1マウスはかくかくしかじかと、しつこいようだけれどもずっと書いていくというスタイルか、CF-1マウスの結果は全部まとめて、その他の試験のほうにそういった項を立ててまとめるというようなスタイルかということをお〇〇から御提案いただいたかと思うのですが、その点については先生方、いかがでしょうか。〇〇。

〇 〇〇

結局、その他の試験以外のところのCF-1マウスといったらこの急性毒性試験だけですよ。ですから、これをその他の試験に移すということで、先ほどp-糖タンパクが欠損しているものが含まれるという、ヒトへの外挿ができないということを最初に書いて、〇〇が言われたような一つのものとしてまとめてもいいのではないのでしょうか。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇。

〇 〇〇

47ページの(5)マウスのCF-1マウスの薬物動態のデータがあるのですが、これをどうするかです。

以上です。

〇 〇〇

つまり、これもまとめてその他の試験に移すかどうか。そこにCF-1マウスという項を立てて全部まとめてしまうか、もしこの動態のデータを移さないのであれば、それぞれの場所に置いたままCF-1マウスのことを注書きにずっと書いていくというスタイルになるかということが多分、統一が取れた形だと思いますけれども、事務局はいかがでしょう。

〇 〇〇

ありがとうございます。その他の試験にもし移すということだと、ちょっと先に進んでいただいて、今、その他の試験ですと、まず原体の試験が89ページにCF-1マウスの試験が1本あるというところでございます。

それから、今回、4月以降に評価いただいている剤から、代謝物の試験は代謝物でまとめるということ整理してまして、92ページ以降に代謝物のデータをまとめているところなのですが、そちらの95ページにあります代謝物のその他の試験がCF-1マウスでも実施されているところございまして、その整理をいかがすればよいかということを考えていたところでございます。

〇 〇〇

なるほど。そうすると、それぞれ今のままでCF-1マウスのことをちゃんと脚注に入れるということが簡単ではありますね。それで丁寧に書くということにすれば誤解は生じないと思いますし、そういった形で整理することでいかがでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○ ○○

○○、ありがとうございます。○○もありがとうございます。よろしゅうございますか。○○もありがとうございます。

では、皆さん同意ということでございますので、評価書は今の状態のままで、CF-1マウスについてはそれぞれのところに脚注を入れて、少なくともヒトへの外挿性が乏しいということで、評価には使わない。ただ、参考資料であるということが分かるようにしていただくということにしたいと思います。ありがとうございます。

お願いします。

○ ○○

○○です。毒性の先生方のおまとめで全然相違はないのですけれども、アバメクチンは私も強い記憶があるのです。○○の口蓋裂のお話もそうだったと思うのですが、アバメクチンの評価書をもう一度読み直しますと、CF-1マウスはヒトへの外挿性がないと一括するのはもちろんいいのですけれども、例えばICRマウスでも感受性はなかったり、アバメクチンは、SDラットは新生児期にp-糖タンパクは発現していないということが当時の各実験で書いてあったので、SDラットの生殖関係の試験での新生児期の結果はCF-1の結果を参考にしたりという、CF-1の結果をうまく利用しながら評価をした記憶がございます。CF-1だからヒトに外挿しないというのはもちろんそうなのですけれども、ほかの毒性試験、特に生殖発生毒性試験とか、あとICRが使われているのは免疫のところでございますが、今回この剤はそんなに強い発生とか新生児期の影響とかはないのであまり問題ないと思うのですけれども、一括してあまり考えなくていいというにはちょっと言いにくいのかなと感じました。

もう一つ、○○か分析の先生に教えていただきたいのですけれども、ラットでは生後1週間、全くp-糖タンパクが発現していなくて、だんだん大きくなると少しずつ発現してくるというのがアバメクチンのときの論文だったかと思うのです。ヒトはそういうことはないというふうに論文にも書いてありますけれども、薬物関門というのは、ヒトの新生児はアダルトと同じようにしっかりした関門ができているという理解でよろしかったのでしょうか。勉強不足ですみません。よろしくお願いします。

以上です。

○ ○○

○○。

○ ○○

○○でございます。生後発達をヒトでしっかり見ているかと言われるとちょっと自信がなくて、後で先生方にこうでしたよと調査しなければいけないなと思っているのですけれども、ヒトのプラセンタ、胎盤にはp-糖タンパク質というのがばっちりあるのは文献的に知られていると思います。出生前から胎児にもある程度はあると考えていいのではないかなと思っています。それくらいしかお答えしようがないのですけれども、よろしいでしょうか。

以上です。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

MDR1の発達に伴う発現量の変化は論文を追ったことがないので、論文を調べてみないとちょっと分からないです。

もう一つ、質問があるのですけれども、よろしいですか。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

机上配布資料4でCF-1マウスでも遺伝子型が変異型と野生型に分けて売られていて、それを使っているという回答だったと思うのですけれども、動態のところは分けて評価したとして、毒性試験のほうでどちらを使ったかという答えが分からなかったのです。野生型を使ったのであれば、変異型もいるけれども、野生型を使ったという注釈があればいいのかなと思ったのですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

これはアウトブレッドで20%ぐらいコンタミがあるというような理解で、アウトブレッドを使ったという試験なのではないかと思いますが、いかがでしょうか。うなずいていらっしやいますね。

○ ○○

○○ですけれども、私はそういうふうに理解しました。

○ ○○

多分、遺伝子をきちんと見ている動物は高いので、毒性試験には中々使いづらいということで、アウトブレッドだとどの子がどうだったかというのが分からない状態のままで見ているので、場合によっては用量依存性もみられなかったりとか、そういったことも起こるかもしれないということだと理解しましたが、それでよろしゅうございますか。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

○ ○○

時期特異的に感受性が変わるかもというようなところについては、確かにヒトの場合には胎盤にちゃんと出ているというような御意見からすると、大丈夫そうという〇〇のお話ではありますが、とはいうものの、少なくともこの試験についてはヒトの成人なり何なりという時期であって外挿性が乏しいというようなことで、これから生殖発生毒性のほうに話が進んだときに、そのところでまた改めてこの時期についてはどうというようなことがもし言えるようであれば、そういった形でまとめていただくことでいかがでしょうか。

(同意の意思表示あり)

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、基本的に今見てきた試験については、ヒトへの外挿性がこの試験では乏しいというような形でまとめいただくことにしたいと思います。

では、ここまでです。亜急性から説明をお願いします。

〇 〇〇

そうしましたら、59ページをお願いいたします。亜急性毒性試験でございまして、1行目の【事務局より】でございますけれども、JMPRとAVPMAの評価書におきまして、ラットとイヌの3週間投与試験が用量設定試験として記載されてございます。こちらの試験ですけれども、検査項目が限られること、例数が少ないこと等から、評価書に記載しない案としております。こちらについて御検討をお願いしております。

こちらにつきまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から御同意の御意見を頂戴しております。

各試験でございます。3行目からまず90日間のラットの試験でございます。表34に記載しておりますとおり、平均検体摂取量でございますが、最高用量のところ、途中で用量が変更されております。認められた毒性所見は表35におまとめしております。

こちらは〇〇、〇〇から、骨格筋萎縮の漢字が間違っておりましたのを修正いただいております。ありがとうございます。

また、その下について、大腿骨骨梁萎縮を記載しておりますけれども、骨梁の梁の字も間違っておりました。こちらも修正させていただきます。大変失礼いたしました。

〇〇から御意見を1つ頂戴しております。特にこだわりはありませんが、各毒性試験で「ニューロン」という用語が使用されていますが、「神経細胞」と日本語表記にしてはどうでしょうかといただいております。こちら、ニューロンのところを各試験、神経細胞に修正することでいかがかと考えておりますが、そちらについて御検討をお願いいたします。また、併せて、表35中ですと脊髄ニューロン細胞質空胞化と記載をしておりますが、こちらにも神経細胞に修正した場合、「細胞質」の記載は不要ではないかと親委員の先生からいただいておりますので、そちらの記載についても評価書中どのように整理したらよいか、

併せて御確認をいただければと考えております。よろしくお願いいたします。

90日間のラットの試験につきまして、事務局から3点あらかじめお伺いしております。まず、最高用量の雌雄で投与1週から認められております振戦につきまして、集計結果が週ごとの発現回数のみでして、雄が週当たり2回、雌は週当たり1回ということでございましたので、ARfDのエンドポイントとしないことで記載をしておりますが、いずれも全例で認められておりますことから扱いについて御検討をお願いしております。こちらの御意見につきまして、まず〇〇から、神経系に病変が生じることから投与1週の振戦はARfDとして扱うのがよいのではないかというコメントを頂戴しております。また、〇〇からも同様の御意見を頂戴しております。

〇〇からは、振戦は急性神経毒性試験で10 mg/kg体重投与群から認められている所見ですので、ARfDのエンドポイントとしてよいと考えますというコメントを頂戴しております。また、〇〇からも同様に、急性神経毒性試験のところに触れてコメントをいただいております。

また、〇〇からも、この試験では投与1週で振戦が観察されていること、急性毒性試験では40 mg/kgで振戦が観察されていることから考えて、単回でみられない保証はないということで、ARfDのエンドポイントと考えるべきかもしれませんと頂戴しております。いずれの先生方からもARfDのエンドポイントとなり得るということで御意見を頂戴しておりますので、そちらを修正したく考えております。御確認いただければと思います。

続きまして、2点目でございます。2.5 mg/kg体重/日投与群の雄におきまして、脳ニューロン細胞質空胞化が認められております。こちらは毒性所見として記載しておりますけれども、発現例数が2例であり、統計学的有意差はなく、同投与群において、神経症状は認められないことから扱いについて御検討をお願いしております。こちらにつきましては、いずれの先生方からも毒性とする案で御同意をいただいております。

〇〇からは、通常観察される変化ではないことから、毒性と考えますとコメントを頂戴しております。

続きまして、3点目でございます。2.5 mg/kg体重/日投与群の雄、それから最高用量の雌で視神経変性が認められております。こちらはほかの神経組織の変性と併せて毒性と記載しておりますが、それぞれ1例のみということでして、雄では最高用量では認められていない所見ということもございましたので、扱いについて御検討をお願いしております。

こちらにつきましても、いずれの先生方からも毒性として採用する案で御同意の御意見を頂戴しております。〇〇から、念のために1つ確認事項ということでいただいております。この試験では眼窩静脈叢からの採血を実施しており、病理検査で眼球ろうが数例観察されているということで、視神経変性の観察された動物で所見の一致がみられないかどうか確認したいということで御意見を頂戴しております。

こちらは机上配布資料3としましてデータを用意しております。こちらについて御説明させていただきます。1ページ目がコントロールのデータとなっております、縦に並ん

でおります数字が個体番号となっておりまして、この縦1列が各個体でみられた所見についてマークがされているという結果でございます。3ページまでがコントロールで、眼の所見がコントロールですと3ページにございまして、一番下のEYEというところでございますけれども、そちらでみられますとおり、2段目のところに眼球ろうがございますが、コントロールでも少し出ていたりする所見であるということです。

投与群が次のページから続いていくのですけれども、視神経変性がみられているデータとしましては、7ページをお願いいたします。上に628と書いてあるページでございますけれども、左が雌で右が雄となっておりまして、この用量ですと雄になりますので、右側の欄を御覧いただければと思ひまして、目のところを御覧いただきますと、1列目に視神経変性が出ておりまして、3列目が眼球ろうでございますけれども、視神経変性がみられている個体で眼球ろうは観察されていないという結果。

同様に、最高用量で最後の10ページを御覧いただきまして、こちらは雌の所見ですので、左側の欄になりますけれども、一番下の目の所見のところを御覧いただきますと、一番上の視神経変性が出ている個体では、その次の列に眼球ろうがありますが、眼球ろうは観察されていないということが確認されております。こちらはこのような状況でしたので、御確認いただければと思ひます。

評価書にお戻りいただきまして、61ページの2行目からお願いいたします。90日間マウスの試験でございます。こちら途中で用量を変えている群がございます。結果としましては表37におまとめをしております。こちらの試験につきまして2点お伺いしております、まず1点目ですけれども、この試験につきまして、マウスの発がん性試験の用量設定試験とされておりまして、病理組織学的検査の動物数がガイドラインを充足していないですとかということがございますけれども、血液検査や病理組織学的検査等は実施されていて、亜急性期の影響が確認できることから評価書に参考資料として記載しておりまして、こちらは御検討をお願いしております。

こちらにつきましては、参考資料として記載することでいずれの専門委員からも御意見、御賛同をいただいております。

続いて2点目でございまして、雄の投与群で認められた肝重量の影響についてでございます。絶対重量と対脳重量比の増加が認められているのですけれども、用量相関性がないことから毒性としておりませんことと、15 mg/kg体重/日投与群ですと比重量増加が出ておりますが、こちらは同用量におきましてAST増加等血液生化学的パラメータの変化がみられることから毒性所見として記載をしておりますが、体重増加抑制も一方でみられておりまして、それによるものとも考えられることから、扱いについて御検討をお願いしております。

こちらにつきましては、まず〇〇から、この剤の毒性プロファイルからあまり重要ではない印象ですとのコメント。

〇〇からは、組織学的検査の異常を伴わないので毒性所見としないでよいと思ひますと

コメントを頂戴しております。

また、〇〇からは、肝比重量増加については体重増加抑制によるものと考え、あえて所見ととらなくてもよいという御意見を頂戴しております。

また、〇〇からも、組織学的な異常を伴わないASTの増加ということで、肝比重量増加は不採択でもよいと思いますとコメントを頂戴しております。

〇〇からも、体重増加抑制の影響があると思いますし、マウス発がん性試験の12.5 mg/kgで同様の変化がみられていないということで、ほかの動物種でも肝臓に影響はみられていないということもコメントをいただいております。いずれの専門委員からも肝重量比の増加はとらなくてもよいというようなコメントを頂戴しておりましたので、表37から肝比重量増加について削除の修正をしておりますので、こちらを御確認いただければと思います。

続きまして、63ページの2行目からイヌの90日間亜急性毒性試験でございます。こちらでも途中で毒性が強く認められたことから投与量について変更がされておまして、脚注に記載をしております。

所見は表38におまとめしております。〇〇から一部修正いただいております。多巢性と記載している位置です。そちらは括弧で後ろにつけるとということで修正をいただいております。

また、こちらの試験に関しまして、事務局から1点お伺いをしております。本試験で振戦等の神経症状が認められております。認められた時期としては記載のとおり投与2週以降となっております。JMPRとEPAでこちらについてARfDの検討がされておまして、そちらを御紹介いたします。まず、JMPRの評価としましては、イヌを用いた試験とあとはその他の試験に記載しております5週間の反復投与の試験がございまして、そちらで投与7日まで臨床症状の発現がなかったことを根拠にARfDの設定根拠を1.5 mg/kg体重/日と評価しております。一方、EPAは吸収や排泄が速やかであること、それから、急性神経毒性がラットでは認められていること、それから、イヌで認められた影響が投与期間により増強されていないことから、90日間の試験、次に記載しております1年間の試験の用量である0.5 mg/kg体重/日を神経系の影響が単回投与により生じ得ると評価しております。ARfDの設定根拠を0.25としております。

こちらのような状況もございましたので、イヌで認められた神経への影響が単回でも起こり得るかどうかについて御検討をお願いしたく考えております。

〇〇からコメントを頂戴しております。単回投与の影響が明らかなのはラットの急性神経毒性試験ですが、イヌでもラットと同等かそれ以上の神経毒性がみられることから、起こり得ると考えられますというコメントを頂戴しております。

〇〇、〇〇からも、単回でも起こり得るという御意見。

〇〇からも、単回投与で起こっている可能性があるというふうにコメントを頂戴しております。

〇〇からも、90日間の試験、1年間の試験の最高用量で投与1週で観察されていないということ。より高用量の3週間試験でも振戦が認められていないことから、イヌの単回投与で起こり得るというデータは残念ながらないということで、ARfDの設定根拠には難しいと思いますが、より高用量、単回投与により影響が認められる可能性が否定できないと考えますとコメントを頂戴しております。

いずれの先生方も単回ではイヌでも影響が出得るということでコメントを頂戴しているところですが、JMPRでは振戦が1.5 mgの単回ではまだ起きないと考えている一方で、EPAでは0.5のところは単回でも起こり得るというふうに評価がされておりまして、現在のデータから言えることは難しいということも御意見いただいておりますけれども、どの所見がどこから単回で起こり得るかどうかというところで、一度御議論を頂戴できればと考えております。

亜急性毒性試験につきましては以上でございます。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしましたら、まず亜急性毒性試験の59ページに戻っていただきまして、用量設定試験の3週間投与試験があったけれども、検査項目が限られているとか例数が少ないことから、評価書には記載しない案としていますということでございましたが、これにつきましては先生方、皆さん御同意いただいているところでございます。

その次が(1)90日間亜急性毒性試験です。萎縮については御修文ありがとうございました。

それから、ニューロンでございますが、〇〇、何か追加の御説明をいただけますか。

〇 〇〇

別にこだわりはないのですが、なぜこの用語だけ英語を使っているのかなと思ったので、日本語で神経細胞と単純にすればいいかなと思いました。〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

ニューロンは神経細胞ですので、どちらかに統一していただいていた方がいいと思います。

〇 〇〇

そのときに「細胞質空胞化」というのを、「神経細胞質空胞化」ではおかしくて、「神経空胞化」にするかというような御意見でしたっけ。

〇 〇〇

「神経細胞空胞化」ですね。

〇 〇〇

「質」が要らなくなるというような表記でよろしゅうございますでしょうか。

〇 〇〇

私は結構です。

〇 〇〇

では、「ニューロン」は「神経細胞」ということにして、「神経細胞空胞化」の場合には「質」を外すという表記で修正していただければと思います。ありがとうございます。

その次でございますが、ここでみられた12.5/8/5 mg/kg体重/日投与群の雌雄で投与1週から認められた振戦についてということで、集計結果が週ごとの発現回数のみで、雄は週2回、雌は週1回だったということから、ARfDのエンドポイントとしない案にしたという事務局の案に対して、先生方からは、これはARfDにしてよろしかろうというようなことで修正をしていただいておりますが、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。投与1週から振戦が認められるというのは結構重篤な症状なので、ARfDでとるのがよろしいかと思われます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。書いたとおりなのですが、急性神経毒性試験でみられる所見ですから、ARfDのエンドポイントになり得ると考えました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇。

〇 〇〇

データからいえば単回投与で起こったというデータはないですが、多分少し用量を上げたら変化が見られると思います。

〇 〇〇

では、これはARfDにとってよいということでよろしゅうございますか。

そうすると、②ですね。脳の神経細胞空胞化が認められているところで毒性所見としたというところですが、これについては先生方、皆さん毒性としてとってよいという御同意の御意見をいただいております。

それから、視神経の変性につきましても、眼球ろうのことも含めて、それとは一致しない例であるというようなことから所見として毒性としてとってよいということで先生方、御意見一致しているかと思いますが、〇〇、よろしゅうございますでしょうか。

〇 〇〇

②、③は毒性としてとったほうがよいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生方もよろしゅうございますか。〇〇。

〇 〇〇

〇〇です。事務局は御確認ありがとうございました。私はよく探せなかったもので助かりました。ありがとうございます。視神経も毒性と判断します。

以上です。

〇 〇〇

では、ほかの先生方も御一致なので、これはそういうことにさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

次に、90日間亜急性毒性試験のマウスです。これは参考になっていますが、参考になっている理由は、18か月間の発がん性試験の用量設定試験であって、少し非定型的な試験ではあるけれども、色々見てあるので参考としてつけましたということでございます。それについては、先生方から皆さん御同意いただいたところでございます。

それから、肝比重量の増加についても、体重減少との関係でここに入れなくてもいいでしょうということで先生方、一致しているかと思いますが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。組織学的な所見もないということですので、あえてとらなくてもいいという意見に賛成です。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、よろしゅうございますか。

〇 〇〇

〇〇です。そうですね。病理のほうも所見がないということでとらなくてよいと思います。

それから、AST増加は確かに最高用量で動物2例、3例だけ高値になっているのですが、肝臓の細胞が壊れたときに上がる酵素ALTが全く動いていないという状況なので、ASTの増加も本当なのかなというか、統計学的変化もなかったなので、採用することはざりいいのかなというような印象を受けました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

肝臓の比重量については採択しないというのはここに書いたとおりです。組織学的な異常がないということ。また、今、〇〇が言われたようにASTに限って言えば、確かにAST、ALT、ALPですね。そこら辺が動けば肝臓障害の可能性があるので採用を積極的に考えま

すけれども、ASTだけというのは難しいところがありますけれども、そうはいってもアルブミン、A/G比もちょっと動いていますので、肝臓代謝との関わりを考えれば、ASTを今回採用しておいたほうがいいかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。私も同様に、ASTは毒性所見として一応挙げておいたほうが良いと考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、それでよろしゅうございますか。

○ ○○

はい。了解です。よいです。

○ ○○

ありがとうございます。そうしましたら、肝比重量増加を今は消してある状態の事務局案のとおりということにさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

その次が90日間亜急性毒性試験のイヌの試験でございます。まず、脊髄白質変性、あるいは脳白質変性のところで多巣性のところを後ろに移動させていただきました。これは特にいいですね。ほかに御意見はないですか。

そうしますと、ここで問題になっているのが、イヌで認められた神経系への影響が単回投与でも起こり得るのかどうかと。つまり、ARfDの評価値として採用できるかどうかというようなことを御検討いただきたいと思います。

単回でも起こり得るだろうというところについては、先生方、御一致なのですが、どの辺りから単回で起こると考えられるかというところがデータもなく、中々判断が難しいところではございますけれども、御意見をいただければと思います。まず、○○。

○ ○○

○○です。これは13. その他の試験の最高用量のところでも単回投与による明らかな影響がないので、ここは安全だろうということだったと思うのですが、確かラットの90日は最高用量12.5 mg/kg体重で振戦が1週間以降にあって、急性神経毒性では10 mg/kg体重で振戦が6時間後にあったと思います。そういう関係で、毒性プロファイルから考えると同じような傾向がイヌにもあるのではないかと推察いたします。ですから、1.5 mg/kg体重近辺を、ARfDのエンドポイントにするというのが妥当ではないかなと思うのですけれども、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

ちょっと難しいところだなと、判断に困ったところですが、5週間というのはARfDのエンドポイントにするにはちょっとぎりぎりかなと思ったのですが、単回でも起こり得る可能性は否定はできないと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、お願いします。

○ ○○

ほかの先生方の御意見を聞きながら私も判断しようという考えだったのですが、難しいというのが正直なところですね。本当をいえば、単回投与の試験をちゃんと組んでやってくださいよというのが本当の回答だと思うのですが、この予備試験の状況をみる限り、運動失調、あるいは高い用量では散瞳もみられていますけれども、これを考えると1回投与で起きないということも積極的に言えないなと。であるならば、リスクというか安全域を取るならば、単回投与で起こっていると判断しておくほうがいいかなという、ちょっと曖昧ですけども、そういう判断です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○。

○ ○○

イヌの単回で起こるかどうかわかるのですが、今のところデータはありません。本来ならば○○の言われるように単回投与毒性試験をやるべきだと思いますが、要求はできませんし、これで考えなければいけません。これは90日で1.5ですね。もう少しドーズを上げれば、多分7.5までの間で、一番出やすい神経毒性は振戦だと思うのです。そういう所見が出てくるのではないかなと個人的には思います。より高用量では単回投与で影響が認められる可能性は否定できないと判断します。この神経毒性の中で一番出やすいのは振戦だと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。そうすると、これをもしARfDの評価値にしようと思ったときには、そのドーズは1.5投与群というようなことかという御意見が一応ありましたけれども、中々難しい。

○○。

○ ○○

もう一つここで議論しておくべきだと思うのですけれども、イヌでの感受性が高いという言葉が出てくるのですよね。それを考えると、ラットを含めたほかの試験を考えると、やはりイヌの感受性が高くて、この予備実験の参考資料を踏まえると、1回投与でも起こり得るだろうということ。それで最終的にARfDの設定根拠にしたというのが確か書いてありましたけれども、私がちょっと確認したかったのは、イヌでの感受性が高いというのは何を根拠にしているのかというのをもうちょっと明確にしておく、あるいは議論しておく必要があるかなと思ったのです。私もイヌで感受性が高いところを探し切れなかったのですけれども、どなたか先生、御意見があればということで、よろしくお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。事務局はいかがですか。

○ ○○

今の○○の御指摘は、食品健康影響評価の記載でよろしいですか。

○ ○○

はい。それも含めてというか、そこが大きなポイントのところですよ。食品健康影響評価のところですよ。

○ ○○

事務局のほうは海外評価書なども参考にしまして感受性という言葉を使ってしまったのですけれども、一番低い用量から毒性が出ているのがイヌだったのでという意味で書き換えていただいてもよろしいかと思っていまして、何かメカニズムがこうだから感受性が高いとか、事務局もそこまで把握して記載した文言ではなくて、ほかの全ての動物種のデータも御覧いただかないといけないかと思うのですけれども、適切な文章に御修正いただければと考えております。

○ ○○

分かりました。そういう根拠でこれが記載されているということなのですね。となると、もう少し進めていただいて、最終的に食品健康影響評価のところでもう一度今のところを議論していただければと思います。

以上です。すみません。

○ ○○

ありがとうございます。そうしますと、この用量は中々難しいですね。単回でもうちょっとドーズが上がれば出そうだという○○の御意見は、確かにそんな気もするのですけれども、とはいうもののデータはないので、データがないところでどうしようかということですね。

あと考えるよすがとしては、これからほかの慢性の試験なども見ていただいた上で、イヌが確かにほかの動物よりも低い用量から毒性が出ているというようなところを御覧いただいた上で、改めてこのデータを見直して、ARfDの根拠にはできそうだとするところま

では一応渋々ながらも御同意いただけているところかと思しますので、これで1.5の評価値にするのか、評価値をどこに設定するのかというようなところは、慢性毒性試験等を御覧いただいてまた戻りたいと思いますけれども、それでよろしゅうございますでしょうか。事務局、いいですか。

では、そういったことで、取りあえずここはペンディングにさせていただいて、慢性毒性試験の説明に入っていただこうと思いますけれども、事務局、時間配分をどうしましょうか。

○ ○○

先生、そろそろ御休憩を取られますか。

○ ○○

そうですね。そうすると、もう今日はちょっと全部は行きそうもないので、慢性毒性試験までですかね。発生毒性に入れるかな。10分ぐらい休憩をしていただいて、その後また少し続けさせていただくことにしたいと思います。そうすると、15分にお戻りください。よろしくお願いします。

(休 憩)

○ ○○

そうしましたら、慢性毒性試験及び発がん性試験のところから、事務局は説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、評価書案の65ページをお願いいたします。2行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

(1) としましてイヌの1年間慢性毒性試験でございます。こちらの結果は表39に認められた所見をまとめてございます。○○から修正をいただいております、先ほどの多巣性と同様、限局性変性としていたところ、後ろに括弧して限局性と修正をいただいております。

また、○○から追加で、こちらの限局性の記載につきまして、先ほどの多巣性と合わせる形であれば巣状性に修正してはいかがかという御意見も頂戴していたところでございます。こちらは原語を確認いたしましたところ、“focal degeneration”ということでございましたので、どのような記載にするか御検討をお願いできればと考えております。

事務局から3点事前にお伺いしております。まず1点目でございます、0.75 mg/kg体重/日投与群の雄につきまして、投与1週から体重減少が認められていたところでございます。こちらの程度は0.3 kgの減少でございます、対照群と比較して差が僅かと考えまして、ARfDのエンドポイントとはしないことで記載をしております。こちらにつきまして、いずれの専門委員からも御同意の御意見を頂戴しております。

2点目としまして、こちらは0.75 mg/kg体重/日投与群の雌におきまして、投与7週にヘモグロビン、ヘマトクリット値等の減少がみられてございまして、統計学的有意差もあるということでございますが、ほかの測定時期では認められないことから毒性所見としておりませんでした。こちらにつきましても、専門委員の先生方から御同意の御意見を頂戴しております。

3点目でございまして、各投与群で認められた神経系の病理所見でございますが、対照群で発現していないことを踏まえまして、イヌの試験で例数が少ないということもございましたので、1例以上の発現で毒性所見として記載をしております。こちらにつきましてもいずれの専門委員からも御同意の御意見を頂戴しております。

続きまして、その下から(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験、ラットの試験でございます。〇〇からコメントを頂戴しておりまして、67ページの一番上でございます。まず、農薬抄録の記載の修正をいただいておりますのと、もう一点、対照群が130匹と投与群の75匹と比べて多いのはなぜでしょうかということでコメントをいただいております。

こちらに併せまして、ページをお戻りいただきまして、66ページの12行目、対照群の匹数を記載させていただいております。67ページにお進みいただきまして、結果、表41にまとめてございます。発がん性は認められなかったと記載をしております。最高用量群で認められております慢性増殖性膀胱炎につきまして、〇〇から御意見を頂戴しております。こちらの所見はこの剤にとっては異質な所見ですので、検体投与の影響としたとする議論が必要かもしれませんといただいております。こちらは事務局で報告書を確認いたしまして、報告書でこちらの所見について考察されておりました。雄の最高用量群での所見の発生率が17%と、ほかの群での7%と比べまして高い結果となっております。その一方で関連すると思われる尿結石の発生が雄全体で1～3%程度、膀胱の移行上皮過形成の発生頻度も影響がなかったということで、慢性増殖性膀胱炎の発生率の増加の原因は不明と記載がされておりました。こちら御確認いただければと思います。

その下から【事務局より】2点でございます。まず1点目でございますが、1.0 mg/kg体重/日以上投与の雌におきまして体重増加が出ておりまして、こちらは毒性学的意義が不明であったことから毒性所見としておりませんでした。こちらにつきまして、いずれの先生方からも御同意の御意見を頂戴しております。

2点目としまして、1.0 mg/kg体重/日以上投与群の雌におきまして、投与26週以降の複数の測定時期でトリグリセリドの高値がみられておりますけれども、いずれも統計学的有意差がないですとか、関連する血液生化学的パラメータの変化や病理組織学的変化が認められないことから毒性所見としておりませんでした。こちらにつきましても、いずれの専門委員の先生方からも御同意の御意見を頂戴しております。

続きまして、(3)18か月間発がん性試験、マウスの試験でございます。こちらの投与群の匹数につきましても、〇〇からコメントを頂戴しております。対照群が100匹と、投与群の50匹と比べて多いということでして、雌雄50匹の2群構成みたいなので背景データ

を考慮したのでしょうかということではと考えております。

結果は次のページの表43に毒性所見をおまとめしております。発がん性は認められなかったとなっております。

まず、所見につきまして〇〇から「発声」と記載している所見ですけれども、表現が適切でしょうかといただいております。こちらの原語としましては、記載のとおり“vocalization”とされておまして、所見名について御検討をお願いできればと考えております。幾つか調べたところ、「啼鳴」でしたり「異常発声」なども記載をした例がございまして、記載について御検討をお願いできればと考えております。

〇〇からも同様に、発声についていただいております。また、皮膚炎についても、増加は末梢神経の感覚異常が関与しているのでしょうかといただいております。こちらの皮膚炎につきましては、〇〇からも発現機序について少し議論が必要かもしれません、次の【事務局より】でいただいているところがございますが、こちらは報告書には特段言及がなかったということを確認いたしましたので、御紹介させていただきます。

【事務局より】で3点事前にお伺いしております。まず1点目でございますが、最高用量の雄のところでは投与1週から認められた体重増加抑制につきまして、投与0～1週時の体重増加量が減少しておりますけれども、平均体重には統計学的有意差がなく、程度は軽度と考えまして、ARfDのエンドポイントとしておりませんでした。こちらにつきましては、いずれの専門委員からも御同意の御意見を頂戴しております。

また、2点目としまして、最高用量の雄で認められた坐骨神経空胞化につきまして、統計学的有意差はないものの、用量変更前の12.5 mg/kg体重/日投与における最終週付近の死亡例で認められていること、程度が増強されていることから毒性所見と記載をしております。こちらにつきましても、いずれの専門委員からも御同意の御意見を頂戴しております。

3点目としまして、こちらでも最高用量の雄で認められております髄外造血、リンパ球過形成、骨髓球過形成並びに、雌のほうでも最高用量のところでは認められております骨髓球過形成について、全動物において統計学的有意な頻度増加が認められておりますけれども、一般状態の変化及び体重増加抑制に伴う二次的变化とされております皮膚炎に関連した変化であることから毒性所見としておりませんでした。こちらにつきましても、いずれの専門委員からも御同意の御意見を頂戴しております。

慢性毒性/発がん性試験につきまして、以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしましたら、65ページにお戻りいただきまして、慢性毒性試験及び発がん性試験ということになります。まず表39の“focal”の訳語を今、限局性というふうに直していただいておりますが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。ちょっと日本語が気になったので英語を調べてもらって“focal”ということな

ので、“focal”は通常、日本語は巣状性を使うと思います。そうすると多巣性とも関連性がある用語だと思うので、巣状性がいいかなと思いました。

以上です。先生方の御意見をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

“focal”ですので、限局性でも巣状でもいいような気がしますけれども、多巣性という言葉と対比させるのでしたら巣状で結構かと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。巣状で賛成です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしゅうございますか。

○ ○○

よろしいかと思います。

○ ○○

○○。

○ ○○

ありがとうございます。ちょっと確認なのですが、限局性という場合には、“focal”でび漫性に対する限局性、巣状に対応する言葉、巣状とかそういう感じになりますかね。

○○、いかがですかね。限局性でいいような気がしたのですが、

○ ○○

び漫性という言葉が使われていないので、ちょっとどうなのかなと思ったのですが、私が前の所属のときは全て巣状性という用語を使っていました。だから、ラボによって表現が違うのかもしれませんが。

以上です。

○ ○○

分かりました。いずれにしても限られた部分での変化ということで使わせていただこうと思いますので、では、巣状性ということでよろしいですかね。お願いします。

○ ○○

〇〇ですけれども、限局性という意味では”localized”という表現を使いますね。”focal”も限局性という意味で使うことがありますけれども、そういう意味では今回は〇〇の御提案でいいかなと思います。参考までに。

以上です。

〇 〇〇

どうもありがとうございました。

〇 〇〇

ありがとうございます。では、そのように修正をお願いします。

その次が、〇〇の御指摘で、使われた動物数が加筆されております。次の（３）のマウスもそうなのですが、対照群が実験群に比べて匹数がすごく多いということでございまして、これは〇〇が御専門ではないかと〇〇が仰せだったのですけれども、何か御意見はございますでしょうか。

〇 〇〇

どうなのですかね。数多く対照群で置くということをするならば、高用量群でも同じような数を使って、途中殺を様子を見ながらで、状況によっては投与量が多ければ下げていくとか、対象を大きくしながら行うということはあると思うのですけれども、対照群だけ130というのはちょっと聞いたことがないですね。1994年ですからもうGLPが始まっていますし、ひょっとしたら何か別な目的で対照群だけ、背景データでもとろうかなという意図があったのかもしれません。ちょっとそのぐらいの意見しかありません。

〇 〇〇

ありがとうございます。すみません。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇のところは経験がありませんか。

〇 〇〇

〇〇です。弊所でもコントロールだけ例数を増やすというのは経験ないですね。途中で殺していくとかでしたら全群増やしますし、あとは背景データが欲しいのであれば別試験として、無処置だけでやるということはしますけれども、試験の中で無処置だけを増やすというのはちょっと覚えがないというか、経験ないです。

以上です。

〇 〇〇

〇〇。

〇 〇〇

〇〇です。生殖試験で評価をした中でコントロールだけがこのように2倍以上大きくなった試験は、今まで私、経験しています。これの農薬抄録を見ると何か美しく書いてあるのですけれども、報告書まで戻っていくと、やはり何か問題があって、1回目の妊娠がち

やんと20匹でGLPどおりにやったのだけれども、たまたまコントロールで不妊が起きてもう1回やったとか、何かそういう理由があるときがあった記憶があります。

今回の評価書の68ページの(3)のマウスの18か月間発がん性試験の農薬抄録、T-193ページの表1を見ると、コントロールをわざわざ50、50と、いかにも50匹のバルクを2回やったかのように書いてあるのですけれども、報告書までいくと2回やらなければいけない理由があったのかなと。最初から100匹で1回やったのではなくて、50匹のグループを2回やったのかなというふうに読めるような表1かなと拝見しておりました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

○○です。贅沢な試験系を組もうと思えば、コントロールを2群にして群間のばらつきが出たときに背景データの範囲内だと説明をするのに使用する目的が考えられると思います。以前にそのようなデザインの発がん性試験データを見たことがあります。多分、贅沢な試験のやり方かなというふうに個人的には思いました。

○ ○○

時間がない中ですみません。ただ、試験の信頼性にも関わることかなと思いましたが、一応御意見を頂戴いたしました。これはこれで判断できるということで進めさせていたきたいと思います。

66ページの【事務局より】の①、②、③ですね。体重減少ですとか最高用量での途中での体重減少ですとか、ヘマトクリットが少し下がったりとかいうことがありましたが、それについては毒性所見としなかった。あるいはARfDのエンドポイントとしなかった。一方で、神経系の病理所見については対照群では認められないし、イヌの試験ということで例数が少ないことから1例以上の発現で毒性所見としましたということにつきましては、先生方、皆様から御同意を頂戴しております。

何か追加の御意見はございますでしょうか。特にないようでしたら、とりあえずイヌはこういうことだったということで、後でドーズのことを念頭に置いていただくことになりますけれども、次に行きたいと思います。

(2)の2年間慢性毒性/発がん性併合試験のラットの試験です。ラットの試験で最高用量で雄に認められた慢性増殖性膀胱炎について、○○、○○からコメントをいただいているかと思いますが、○○、お願いできますか。

○ ○○

ここに書いたとおりで、この剤は神経系、恐らく神経筋接合部への影響という意味ではシナプスとかそういうところの影響を受けて軸索から神経細胞の細胞質への空胞化のような病変が出るというのが特徴だと思うのですけれども、その一方で、慢性増殖性膀胱炎ですね。しかも、増殖性という言葉を使っているのです。何か前がん病変かなというようなこ

とをにおわすような所見でしたので、異質だなと思いました。

正直、可能性としては神経細胞をやられるということになれば末梢神経ですね。自律神経、交感神経、副交感神経のバランスが悪くなって、尿の出が悪くなり、その結果、膀胱機能が停滞して膀胱粘膜上皮に何らかの炎症とかが起きたのかなと、これはあくまでもスペキュレーションになりますので、思いました。

ただ、事務局からの回答をいただきましたけれども、結局分からないということになっています。しかも、これは有意差がないのですね。そこら辺をどう扱うかというのは難しいと思うのですけれども、あえて書けば、統計学的有意差はないが、高用量群に発生がみられたので検体投与の影響としたと、そういう脚注が必要かなという気がしました。

私のほうは以上です。

○ ○○

ありがとうございます。現在、脚注が多分ついているかと思います。これでよろしゅうございますでしょうか。

○ ○○

いや、ここに統計学的有意差はないが。そうか。同じことですね。最高用量ですからね。最高用量で認められたので検体投与の影響とした。同じ意味ですね。この脚注ということで結構かと思います。

ただ、ほかの先生もこの病理発生で議論があると思うので、ちょっとお聞きしたいなというのが本音です。

以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、この件に関して何か御意見ございますでしょうか。○○。

○ ○○

○○です。この試験は尿検査もやられていて、尿検査の結果は全く異常がないのですね。尿の成分とかの変化がないということを付け加えておきます。

それと、末梢神経系の影響で膀胱炎が起こるかどうかなというのは私もよく分かりません。だから、結局、メカニズムは分からないということしか言えないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。みられた所見ではありますので、統計学的有意差はないがという今の脚注をつけたままで、所見としては残しておくということでよろしゅうございますでしょうか。

では、現在の事務局案のままということにさせていただきたいと思います。

事務局からの質問が2つございまして、1つは雄においてみられた体重増加と、これは毒性学的意義が不明であったことから毒性所見としなかったということ。それから、1.0

mg/kg体重/日以上投与群の雌において26週以降、複数の測定時点でトリグリセリドの高値がみられたということでありまして、ほかの所見もないことから毒性所見としなかったというところでありまして、①、②とも先生方、御同意いただいております。何か補足の御意見とか追加はございますでしょうか。特にございませんでしょうか。

ありがとうございます。そうしましたら、これはこのままということにさせていただきます。

(3) 18か月間の発がん性試験のマウスの結果でございます。表43で「発声」と書かれているところ、これが“vocalization”と書かれていまして、〇〇と〇〇からも、この単語はどうだろうというようなことがありまして、今、事務局のほうから説明がありましたが、「啼鳴」、あるいは「異常発声」という表現が使われているようでございますが、先生方、いかがでしょうか。〇〇。

〇 〇〇

この発声、ラットが何か歌を歌うわけではないと思うのですが、発声するという言葉を見て一瞬、ラットも愛着がより湧いたのですけれども、今言われたように啼鳴ですか。あるいは“chipping sound”と書いてあるので、ちょっと異常な声だと思いますので、奇声とかいう言葉になるのかなと思います。事務局が言われた啼鳴でよいかなと思いますけれども、ほかの先生の御意見をお聞きして。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、こういったときの用語はいかがでしょうか。

〇 〇〇

事務局からもありました“vocalization”ですけれども、弊所では国立衛生試験所の毒性試験用語集を参考にしているのですけれども、そちらですと“vocalization”は異常発声ということで、説明のほうは、「興奮が高度になると、マウス・ラットなど正常では鳴き声を出さない動物もひとりでに発声するようになる。ただし、これらを刺激して捕まえたり、疼痛を与えたりすると鳴き声を上げるのは正常である。中枢神経興奮の際の異常発声は動物が相互に交わす鳴き声とは異なり、不自然な音である」。異常発声ということで扱っております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇。

〇 〇〇

衛研の用語集はどこのラボも参考にされていると思いますので、そちらがよろしいかと思いました。

以上です。

○ ○○

では、異常発声ということで、○○、よろしゅうございますか。

○ ○○

○○です。今、○○、よく分かりました。ありがとうございます。異常発声で結構です。

○ ○○

では、「異常発声」というふうに加筆していただきたいと思います。

それから、皮膚炎の増加が○○のほうから御意見が出ていて、○○からも御意見が出ているところでございますけれども、これはまず○○。

○ ○○

確かに皮膚炎が増加しているので、影響と捉えざるを得ないのです。メカニズムまではよく分かりません。どこにも考察されていません。個人的には末梢神経系の異常で感覚異常とかがあるのかなと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○。

○ ○○

○○ですけれども、私も○○と同じように、中枢神経に影響が出たということで、末梢のところですね。かゆみとか搔痒感というのですかね。これは全く違う話ですけれども、私もそういうかゆみ中枢の辺りがやられたときに体をすりつけるような行動をするというのをお聞きしたことがありますので、それで皮膚炎が起きたのかなという気がいたします。この辺りは色々なメカニズムが考えられると思いますので、ほかの先生の御意見を含めて議論していただければと思います。○○が言われたお考えに私は近いです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがですか。○○。

○ ○○

御議論ありがとうございます。○○の御推測、全く同意します。そして、以前評価いただいたアバメクチンでもマウスの21か月の発がん性試験で皮膚炎が出ていますし、生殖発生毒性試験でも出ていますので、やはりそういった末梢神経の異常みたいなものが影響しているのかなという推測が成り立つのだと思います。いずれにしてもメカニズムをきっちり見ていけませんので、推測の域ではあるのですけれども、皆さんの推測に同意します。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。機序は定かではないものの、一応推測としてはそういったことが成り立って、少なくともこれは所見としてここに残すということになるかと思いますが、追加の御意見とかはありますか。大丈夫でしょうか。よろしゅうございますか。

そうしましたら、事務局案は3点ございまして、体重増加抑制は僅かだったからARfDのエンドポイントにしなかった。それから、最高用量群の雄で認められた坐骨神経の空胞化については、統計学的有意差はないけれども、用量変更前の12.5 mg/kg体重/日投与における最終週付近で死亡例が認められていることや、程度が増強されていることから毒性所見といたしました。それから、同じく最高用量群で髄外造血とかリンパ球過形成等々、造血亢進の所見が認められていますけれども、こういったものは今御議論いただいた皮膚炎との関係での二次的な変化だろうと考えて、毒性所見とはしなかったということでございまして、いずれの案にも先生方、皆さん、事務局案に同意ということをお願いしております。

何か追加の御意見はございますでしょうか。特にございませんでしょうか。

ありがとうございます。そうすると、ここまで終わりましたけれども、もう大分時間が来てしまいました。事務局、どうしましょうか。

○ ○○

そうしましたら、多分この残りの時間ですと神経毒性を終えていただくのは少し難しいかと思いますので、それよりもむしろ次回の御審議に向けて何か例えばリスク管理機関に確認しておくことであるとか、事務局のほうで情報を整理しておくべきことのようなものがございましたら、その点の御確認をまずお願いしたいのですが、よろしいでしょうか。

○ ○○

分かりました。先生方、いかがでしょうか。多分、次回はARfDの設定などもしていただかなくてはならないわけですが、そのときの考えるやすがとして、こんなものを調べておいてほしいとか、何か御意見はございませんでしょうか。お願いします。

○ ○○

○○ですけれども、結局先ほどの話に戻りますけれども、イヌでの感受性が高いというところで、低い用量でも影響が出ているという御意見だったのですけれども、このときに動物体内の動態ですね。ここら辺、動物体内の専門の先生方にラットとかイヌを比べて何か違いがあるのか。特にイヌでの代謝がどうなのかというところは御意見としてあればお聞きしたいなと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

今でも分かればお聞きしてもいいと思いますけれども。まだ10分ぐらいありますので、

先生方、差し支えなければ。

○ ○○

○○。

○ ○○

次までの宿題にさせてくださいませ。

○ ○○

すみません。よろしくお願いします。

○ ○○

だそうです。

○ ○○

それで結構です。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。ほかに。

○ ○○

先ほど○○からp-糖タンパクのヒトへの外挿性に関して発生期についてどう考えたらよいかという御意見がありましたが、その点についてはいかがでしょうか。

○ ○○

○○ですけれども、いいですか。発生期は確かに申し上げまして、ただし、やはり出生前何週齢の胎児でどうなのかということまではすぐには答えが出てこないのですけれども、間違いなく、さっき私は胎盤と言ってしまったのですけれども、胎児でも調べられていますし、やはりp-糖タンパク質というのは血液脳関門に発現していて、脂溶性化合物をシャットアウトと言うと変ですけれども、脳実質に入ろうとするとときにp-糖タンパク質が、おまえは入っちゃ駄目だよといって毛細血管側に戻すというのが血液脳関門における働きとして重要なものだと思うのです。そういう意味があって、恐らく色々な文献で調べられているのだと思うのです。

ですので、この剤も欠損マウスに関しては神経毒性が物すごく出るということもありますので、そういう点はかなり言えることというか、分かっていることはたくさんあるようです。

胎児の肝臓にも出ているということもそうですし、確かp-糖タンパク質は色々な臓器に発現していることも知られているので、ディベロップメントのことだけはちょっと私は分かりませんが、それ以外のことは今御説明したとおりです。

以上でございます。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

空いている時間にちょっと調べていたのですけれども、アバメクチンの評価書に実際に

〇〇がおっしゃったように胎児の時期のMDR1の発現のことが記載されていて、ラットだと生後8日より前だと発現が認められない。8日以降で発現が認められるけれども、生後20日たっても空腸における発現は少ないというようなことが書いてあって、ラットだと胎児、新生児だと発現が少ないみたいなのです。ヒトではどうかというのを調べていましたら、ヒトの小腸で年齢と発現量との関係を調べた論文があって、それだと、もともと個人差が1,000倍ぐらい大きくて、だけれども、新生児期でもヒトとあまり変わらないぐらいの発現が認められているという論文もありました。その考察を見ていくと、ほかの論文でも同じように、小児期でも発現が成人と同じぐらい認められているという論文もあれば、小児期では低いという論文もあるみたいに記載されていて、ちょっとデータを精査しないと、ヒトだとどうかなというのを今すぐは答えられないのですけれども、今の段階ではヒトではそんなに発達で発現に変化がなさそうな印象でした。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。今のお話で一番驚いたのは、個人差が1,000倍あるというところでございます。そこからすると本当にCF-1は使えないという評価ができるのかというところに戻ってしまうかなという危惧を感じたのですけれども、その辺りはどういうふうにサマライズしたらよろしゅうございますでしょうか。

〇 〇〇

ヒトでも個人差があるので、MDR1の発現が低い人だと危険性が高まるかもしれないねとは思っているのですけれども、どうでしょう。ちょっと分かりません。

〇 〇〇

〇〇です。いいですか。

〇 〇〇

お願いします。

〇 〇〇

この剤のターゲットは神経毒性なので、中枢神経系でのMDR1の発現がどうなるかというのがポイントになってくるので、その情報は必要だと思います。

〇 〇〇

小腸じゃなくてね。

〇 〇〇

はい。よろしくお願いします。

〇 〇〇

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。ヒトの血液脳関門はそもそもできるのに生後半年ぐらいかかってしまうのですね。マウス・ラットだと1週目、2週目ぐらいだったかな。ちょっとマウス・ラットは

早いのですけれども、みんな最初はないのですね。ですから、生まれた後の脳に対する毒性というのは、特に中枢神経毒性は、ICRでもいいですし、CF-1マウスでも恐らく同じように評価をした結果というのは採用したほうがヒトの毒性を考える上ではいいのではないかと私は思いました。

生後に関しては、血液脳関門が出来上がってしまった、ヒトだったら1歳以降とかだったら、それはちょっと考えたほうがいいかもしれないです。生後を含めた発生毒性という意味合いであれば、今、〇〇がおっしゃったのは非常に重要なデータで、あと、形態学的な形の解析で血液脳関門がきちんと見えてきて機能するのはヒトの場合だったら6か月ぐらいまでかかるというのを併せてみると、今出ている結果をもう一回見直すと重要なことが分かってくるかもしれないなと思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。そうしましたら、〇〇と〇〇には宿題を出させていただきますが、よろしゅうございますでしょうか。すみません。よろしくお願いします。

あと、動態の違いですよ。それも併せて〇〇が見ていただけるのでしたっけ。よろしくお願いします。

ほかに何か論点になることはございますでしょうか。〇〇。

〇 〇〇

〇〇です。〇〇のお話を伺っていてふと思い出したのですけれども、ヒトにはMDR1遺伝子に遺伝子多型があるのですね。どのくらいの違いなのか。1,000倍というのはすごく驚いたのですけれども、これはまた非常に頻度の低い異型のヒトだったのかもしれないのですけれども、ヒトにはアミノ酸の置換を伴う多型があるというのは確かだったと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。そうすると、CF-1マウスの扱いも含めて、次回もう一度御議論いただくことになろうかと思えます。その背景となるデータは〇〇と〇〇から御提供いただくということかと思いますが、ほかに何か欲しいもの、この際だから何かとかいうことはございませんでしょうか。

ないようでしたら、その辺りを整理していただくということで、事務局、それでよろしゅうございますか。

〇 〇〇

ありがとうございます。今のCF-1マウスの扱いに関する文献の調査など、〇〇と〇〇にお願いしてお時間的に大丈夫かなと少し心配していたのですが、例えばリスク管理機関のほうに、こういった点について、ヒトへの外挿性についての文献などを引用しつつ説明することというような要求事項を一旦出して、不足の部分を先生方にお調べいただくという

ようなやり方もございますが、いかがでしょうか。

○ ○○

そのほうがいいですね。

○ ○○

いいです。大変名案を御提案いただいたなと思って伺っていました。やはりリスク管理機関の助けも借りて、いい方向に持っていければと思っています。

以上です。

○ ○○

そうしましたら、今、最後に御議論いただいていたのは、血液脳関門の生成というか、そういったものと絡めて神経毒性の発現に関しての外挿性というところがポイントというふうにお伺いしたのですけれども、そのような形で要求事項を一旦事務局のほうで案文を作るということによろしいですか。発生毒性ももし必要があれば、案を作って先生方にお送りします。

○ ○○

もう一つは、p-糖タンパク質のアミノ酸置換などがあって個人差があるというようなお話がございましたので、その点についても少しクリアにさせていただけたらと思います。

○ ○○

よろしくお願いします。

○ ○○

承知しました。それでは、要求事項の案を作成しまして、お送りいたします。

○ ○○

○○、何か手を振っていらっしゃったけれども。

○ ○○

ごめんなさい、もう一つだけ。もし可能であれば、私はこれを見ていたときに思ったのは、恐らく髄鞘の形成の影響を受けているのではないかなというのをすごく感じたのです。ニューロパチーが末梢性化中枢性かというのが混ざったような感じに見えまして、生後で見た場合は多分、末梢性からのニューロパチーなのだろうと思うのですけれども、生後間もないところの場合は脳の中に入って中枢性の髄鞘の形成障害が起きてくると同じような形になると思うのです。中枢性の付随運動といいますかニューロパチーと、末梢性のニューロパチーが離れてくるような感じになる。

いずれにしても、髄鞘の形成にこの剤が影響を与えているというような、何かそんな報告が過去にないかというのを調べていただけるといいかなと思いました。申し訳ありません。わがままなことを言っていますけれども。

○ ○○

髄鞘の形成への影響ですか。

○ ○○

そうですね。今まさに投与して血液脳関門がちょうど出てくるこのタイミングで神経発達毒性のところは髄鞘形成が始まったちょっと後のところから症状が出ているのですよ。ですので、もしかしたらそこに影響があるのかもしれない、そんなところがこの報告書には全然出てきていないので、見ていないといいますか、出来上がった神経が脱落したとかそんな話ばかりでして、そのようなことを考えさせられるようなものがないかなと思ひまして、お聞きした次第です。

以上です。すみません。

○ ○○

○○です。それは発達神経毒性のメカニズムについての考察ということでよろしいですか。

○ ○○

それと併せてなのですが、要はきちんとした髄鞘ができないということで、シュワン細胞とオリゴデンドロサイトに対する毒性でいいのではないかなと思うのです。

○ ○○

それは通常の毒性試験に関してもですね。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

よろしゅうございますか。事務局、大丈夫ですか。

○ ○○

ありがとうございました。

○ ○○

そうしましたら、少し時間をオーバーしてしまいましたが、今日のところはここまでとさせていただきますと思います。事務局から事務連絡をお願いできますか。

○ ○○

そうしましたら、本日御議論いただいたところまでの評価書を整えるということと、確認事項の案を作成しまして、先生方にメールでお送りいたしますので、御確認のほどお願いいたします。

○ ○○

そうすると、とりあえずそこまで、あとほかに日程のこととか。

○ ○○

承知いたしました。日程でございますが、次回、8月19日の開催を予定してございましたが、今お伺いした確認事項の確認にもう少し時間がかかるかと思ひます。ですので、8月19日金曜日はお休みとさせていただいて、次回は9月14日水曜日を御予定いただければと思ひます。

○ ○○

この9月14日にこの続きをするということによろしゅうございますか。

○ ○○

確認事項の回答が。

○ ○○

答えの出方によりますね。

○ ○○

そうですね。それが来てから御議論いただいたほうがよろしいかなと思いますので、回答の提出期限なども確認しつつ、この剤が難しい場合は別の剤をお願いする場合もあるかと思いますので、また座長に御相談させていただければと思います。日程としましては、9月14日で御予定をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、この資料はどうしましょうか。一度お返ししたほうがよろしゅうございますか。

○ ○○

そうですね。一度お返しいただければと思います。確認事項の内容の御確認のメールを送りいたしますので、もしそのときに必要でしたらそのときまではお持ちいただいて、その後、御返送いただくということでお願いできればと思います。

○ ○○

では、先生方、そういうことによろしくお願いいたします。今のことで御質問は大丈夫でしょうか。

そうしましたら、ちょっと長くなりましたが、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

○ ○○

ありがとうございました。特にございませんでしたら、退室のほうをお願いいたします。どうもありがとうございました。

以上