

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第二部会 第3回会合議事録

1. 日時 平成22年10月1日（金） 14:00～17:08

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（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、長尾専門委員、根岸専門委員、藤本専門委員、
本間専門委員、松本専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、
高橋評価専門官、藤井係長、進藤技術参与

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 アバメクチン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 アバメクチン論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

では、定刻になりましたので、ただいまから第3回「農薬専門調査会評価第二部会」を開催いたします。

本日は、評価第二部会の先生方8名に御出席いただいております。食品安全委員会から

は3名の先生に出席いただいております。

では、以後の進行を小澤座長、よろしくお願いいたします。

○ 小澤座長

それでは、議事を始めます。本日の議題は「農薬（アバメクチン）の食品健康影響評価について」です。評価部会で審議をする農薬は、あらかじめ幹事会でその特徴などを踏まえまして、審議をお願いする評価部会を決めております。9月1日の幹事会で、本剤はこの評価第二部会での審議を依頼されたものでございます。

本日御出席の親委員の先生方におかれましても、審議に御参加いただきまして、それぞれ御専門の立場から御意見をいただければと思います。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議は非公開で行います。まずは事務局より資料の確認をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、お手元の資料をお願いいたします。上から順に議事次第、座席表、専門委員の名簿になります。

資料1がこれまで農薬専門調査会で審議してきた農薬のリストになります。

資料2が本日御審議いただきます「アバメクチンの農薬評価書（案）（非公表）」になります。

資料3が「アバメクチン論点整理ペーパー（非公表）」と基準値のリストになります。

そのほかに別とじになっている資料で別紙というのがございます。先生方からいただいたコメントで全体に関わるようなコメントがございましたので、評価書の方には盛り込まずに別紙という形でまとめております。

別紙に別添が1～5まであります。これも先生方から事前にいただいたコメントで、論文やそういったものをいただきましたのでそれをまとめたものです。

そのほかに参考資料1、2がございます。参考資料1がアバメクチンの構造類縁体でドラメクチンという動物用医薬品がございます。動物用医薬品の評価書になります。

参考資料2がJMPRでアバメクチンの評価が行われておりますので、その評価書になります。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。先生方、資料は大丈夫でしょうか。それでは、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。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料 2 に基づいて御説明させていただきます。その前に、今、佐藤の方から説明ございました参考資料 1 の 13 ページ、ヒトに対する影響の考察を大分丁寧に書いてある部分がございます、後ほど p-糖タンパクの *MDR1* の遺伝子の話に関連する部分かということで付けさせていただきます。

参考資料 2 の方は JMPR の結論でございますが、14 ページのところに ADI の案がございます。JMPR の方は、14 ページの 3 つ目のパラグラフのマーカしてある部分になりますが、50 という安全係数をかけているという参考情報ということで付けさせていただきます。

それでは、資料 2 で経緯等含め御説明させていただきます。

4 ページの方でございますが、2007 年に暫定基準の評価依頼が来ております。その後、2008 年 4 月に農薬登録の新規申請がございまして、諮問という形ではないんですけれども、資料の追加がされて、2009 年 3 月、前回総合評価第二部会で一度審議をいただいております。今回は追加資料要求に対する回答が出されましたことから、本日御審議という経緯でございます。

9 ページ、剤の概要でございます。「6. 構造式」にございますようなマクロライド骨格を有する剤でございます。アバメクチンというのがアベルメクチンの B1a と B1b の混合物でございます、B1a が 80% 以上、B1b が 20% 以下という比較値でございます。実際の原体の組成の分析値ですと、この B1b が 3% 程度含まれている原体という構成になっているようでございます。

本剤、動物用医薬品での用途もございますので、今回こちらの審議が終わって農薬専門調査会幹事会の方で審議をいただいた後、動物用医薬品の調査会の方にリレーされるという運びになります。

本剤の作用機序等でございますが、昆虫の GABA アゴニストとして働いて、神経系の塩素イオンチャンネルに作用して死に至らしめるというものでございます。90 か国以上で登録されております。

21 行目からイベルメクチンのことを記載しているんですけれども、アバメクチン自体が動物用医薬品として使われているので、若干そちらの方を記載した方がいいのかもしれないので、少しこの辺事務局で整理をさせていただきます、案文等また確認いただければと思っております。

それでは、今回の回答の箇所、いただきました先生方からのコメントを中心に御説明を進めたいと思います。

10 ページから動物体内運命試験でございます。11 ページの「② 吸収率」の部分でございますが、吸収率は見かけ上は最大 23%程度なのでございますが、静注等の比較からほぼ完全に吸収されるということがわかっておりますので、その旨を追記しております。

後ほど追加資料要求 4、5 等に関連して、脂肪に蓄積があるというようなことが出てくるんですけども、それが表 2、3 の組織分布の数字等と関連してくる情報ということでございます。

14 ページが代謝物の表でございますが、後ほど植物の方では代謝物 B という 8,9-Z アイソマー、光異性体が出てくるんですけども、動物の方では代謝物が出てこないということを見ていただくとわかるかと思えます。

16 ページでございますが、前回の追加資料要求事項 1 でございます。検体の体内動態と排泄経路についてのコメントでございました。この考察を行うに当たって、単回静脈内投与試験の回収率が低いこと、ラジオルミノグラフィーによる試験の中で、TAR が算出されていないということも併せて聞いております。

3 つ目としまして、胆汁を介さない消化管への排泄ということをもう少し具体的に説明するよというものが 3 点目でございます。

回答としまして、まず 1 点目の回収率が低かった理由でございますが、静脈内投与の試験は、ラジオルミノグラフィーの可視評価するために設けた群ということで、絶対量を求めているというような試験でございました。抄録の方の総回収率の記載があまり適切ではなかったということで、抄録の方の訂正がされております。

(2) ですけども、先ほどのラジオルミノグラフィーの試験というのは、吸収の過程や排泄に関する詳細な情報を得るために設けた群ということで、各臓器の重量が測定されなかったということでございました。そのほか、経口、静注等からの記載で、吸収率はほぼ大部分が吸収されるというような考察がされております。

(3) でございますが、排泄経路についてのものに関しましては、膜輸送タンパクである p-糖タンパクによって、エネルギー依存的に排泄される経路ということで説明がされております。

この回答を受けまして、18 ページの「④ 胆汁排泄試験」のところに、排泄経路の関係を少し追記しております。胆汁排泄率が低いということと糞中排泄が高いということとを結ぶような文言、胆汁を経由しない消化管への排泄があるということを追記いたしております。

すので、書きぶり等御検討いただければと思います。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ここは本来私が事前にコメントに対する了承しますという、結論は先に申し上げればそういうことなのですが、それを行う時間もなくて大変申し訳なかったんですが、追加資料要求事項 1 は、単回静脈内投与後 24 時間の総回収量が 34.4%と書かれていて、前回の書きぶりが時間全部を追っていないというか、つまり、排泄の質量バランスというのか、100%になるところまで追っかけていないという、私たちの目から見ると若干投げやりというか、緻密さに欠けるなという印象があってこのコメントを出しました。

申請者たちは非常によく回答をしてくれていまして、実験が 24 時間で終了している。したがって、単回静脈内投与群における 34.4%は 24 時間後までは単なる排泄率であるという説明を追加してくれているということでもあります。しかも、経口投与の半減期であります、24 時間というのはほぼ経口投与のときの半減期と等しいということであるので、そこで実験を終了したのでは回収率が 100%に近くならないのは当然であるということでもあります。

(2) もほぼ同じことでもあります。

(3) が本剤の体内動態としては一番重要なところではありますが、検体の経口投与時の吸収率が非常に高く、胆汁への排泄率が低い。それにもかかわらず糞中に 90%出ているといたら一体どこから出ているのかということになるわけです。そのことがどうしても当時のデータのセットを見ても理解できないので、申請者に追加資料要求を投げかけたという経緯でございます。

p-糖タンパク質というのは、大腸にも出ていますが主に小腸、管腔の上皮細胞側にあって、例えば小腸でしたら管腔の周りには門脈がたくさん張り付いているわけですが、門脈側から小腸側に逆に戻してやるという働きをしているわけです。

つまり、生体外異物が食物と一緒に混ざって入ってきたときに、ある程度脂溶性があれば本剤のように自動拡散あるいは単純拡散というもので細胞膜の脂質二重膜を通過して、何となく小腸の管壁に入ってくるのでしようけれども、そこで p-糖タンパク質がある意味物質を呼び止めるような結果になって、お前は入ってはだめということで小腸の管腔側に戻されるということでもあります。

ですから、胆汁に肝臓から出てこなくても、いろいろな全身循環を通過しているときに、

消化管にいろいろな血管が張り付いているわけですから、消化管壁から p-糖タンパク質によって腸管の管腔内に戻されるという申請者からの説明は納得できるものであろうと思います。特にこのデータの一連のセットから、それ以外のことはほぼ考えられないということですので、この回答を了承いたします。

それだけですか。では、続けてください。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、植物体内運命試験、環境中運命試験でございます。小林先生からマクロライド環をマクロライド骨格に直すとの修文をいただきまして、反映させていただきました。

後ほど議論になる箇所に関連する部分としまして、例えば 19 ページでございますが、植物中での主要代謝物が親化合物と代謝物 B というものでございます。こちらはアベルメクチンの B1a が光分解されたもので生じるということで、動物体内では生じずに植物の表面とか環境中で生じるといった化合物でございます。

○ 小澤座長

ごめんなさい。ちょっと待って。胆汁中排泄のところの修文のことを言い忘れていました。申し訳ありません。このような修文で結構と思いますので、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、植物環境中運命につきましては、前回特段の資料要求事項がございませんでしたので、先生からの修文等の反映という形での修正等でございます。

その暴露評価対象化合物に関連しまして、27 ページの作物残留試験でございますが、アベルメクチンの B1a と B1b と代謝物 B というものを分析対象として測っております。残留量としましては、合算値で書かせていただいておりますが、荒茶で 0.47 mg/kg 程度の残留が認められたという結果でございます。

植物環境中は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。そうすると、小林先生、いかがでしょうか。何か御追加やコメントなどがあれば。

○ 小林専門委員

特に修正していただいておりますし、前回の第 1 回のアベルメクチンの評価のときに追記したのも今回盛り込まれているので結構です。

読んでいて気になったのが、19 ページの 9 行目のトマトのところ。両処理区のと

ところが 8 行目から、画分 I₃₂ が主要成分でありというのを、抄録を見ればわかるんですけども、評価書だと I₃₂ というのがいきなり出てきて何かしらというのがあるので、親化合物及び代謝物 [b] を含む画分がというような略し方でもいいのではないかなと思うんですが、どうでしょうか。I₃₂ のところは要らないのではないかと思います。ほかにもありますので、全部そのようにした方がいいと思いますので、よろしくをお願いします。

確かに I₃₂、I₃₃ とかは、抄録の方には書いてあるんですけども、ここでは要らないと思います。

○ 小澤座長

それでは、そこはそのようにお願いします。あとは小林先生、よろしいですか。

○ 小林専門委員

結構です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、土壌かな。次をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

今の 27 ページの作残まで終わったということで、急性毒性からというか、毒性の方に入ってよろしいですか。

○ 小澤座長

ごめんなさい。そうですね。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、28 ページから毒性の関係でございます。まず、急性毒性に関連しまして、29 ページに前回の資料要求事項 2 というものが出ております。これが表 22 の SD ラットの経口毒性試験を 2 種類やっているんですけども、大分 LD₅₀ が違うということで出されたコメントでございます。

回答としましては、ゴマ油に溶解したものは毒性が強く出ているということで、吸収率が異なったことが影響しているという回答でございました。吉田先生から了承、泉先生からもやむなしということでコメントをいただきました。

吉田先生の方から、溶媒の違いに対する考察をどこかに加えた方がいいのではないかとコメントをいただいております。今、具体的に記載をしていないんですけども、28 ページの 13 行目の「各試験の結果は表 22 に示されている」の後にこの考察を加えたいかがかと思っているので、後ほど御議論いただければと思います。

亜急性までいきますか。ここで一旦。

○ 小澤座長

文言の置き場所をここで一応決めませんか。今日は吉田先生は御欠席でいらっしゃると思いますが、コメントを 30 ページにいただきまして、基本的に了承するけれども、注釈をどこかに加えてはどうかということで、今、事務局から 28 ページの 13 行目「各試験の結果は表 22 に示されている」の後に入れてはどうかということでもあります。

溶媒の違いということで納得するとコメントいただいておりますが、泉先生、どうしましょう。場所は今のところでよろしいでしょうか。

○ 泉専門委員

いいと思います。セルロースに懸濁した場合は十分に摂取できないのでということがあって LD₅₀ が高くなったのかなと思いますし、それでいいと思うんですけども、ただ、1 つ理解できなかったのが納得せざるを得ないと書いたのは、投与開始時期が違うということをいろいろ説明してくれているんですけども、きちっと私は理解できなかったのが本当にいいのかなということもある。LD₅₀ が大きく差があったからといって、安全量を決めるときにあまり影響はないのでこの説明でいいのかなと思っています。

○ 小澤座長

ありがとうございました。もう一つ、ゴマ油を使った試験をこの後の毒性の試験のときにそれで通しておるので、LD₅₀ の違いに関しましては、今の 28 ページの 13 行目の表 22 に示されているの後でよろしいのではないかと思います。

では、ほかに先生方からなければお続けください。よろしく申し上げます。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、10 番の亜急性毒性試験に関連するコメントでございます。32 ページでございますが、ラットの亜急性毒性試験で、本試験と予備試験で若干結果に違いがあったということ。予備試験の方ではほとんど影響が見られなかったんですが、本試験の方では同じ用量で全例が切迫と殺という状況ということに考察を求めたものでございます。

回答としましては、本試験の方は投与期間が 1~2 週間長かったこと、実際の分析値での投与量の差が本試験の方がやや高かったことが毒性発現に影響した可能性があるという回答でございます。吉田先生からは了承ということでコメントをいただきました。

33 ページでございますが、追加資料要求事項 3 でございます。同じくラットの亜急性毒性試験で認められた、胃の炎症性変化に関しての考察を求めたものでございます。

回答として、まず 1 点目、前回の抄録で最高用量のところ、全例に炎症性変化があったというような記載があったんですけども、こちらは雄 16 匹中 4 匹、雌 16 匹中 3 匹と

いうことで誤りがあったということで、ここは修正されております。

その上でこの原因でございますが、直接的な影響もあるかもしれないということ。ただ、刺激性の試験からはそれほど刺激がないということから、全身状態の悪化を反映したものであるというような可能性もあるというような回答でございます。

この回答を受けまして、胃の炎症性変化を毒性ということでとらえて、32ページの表24の方に、下線部の部分でございますが、胃の炎症性変化を毒性所見ということで追記いたしました。

吉田先生の方から追記了承のコメントをいただいております。コメント回答そのものについては、これ以上のコメントを求めるものではありませんが、この刺激性変化の結果とは異なっているというコメントをいただきました。その胃の変化については、腺胃の方でも毒性が観察されているということから、本剤の影響であるというのが吉田先生からいただいたコメントでございます。

続きまして、イヌの18週間の亜急性毒性試験に関連したコメントが34ページにございます。こちらは結果が表25の方に出ているんですけども、0.5 mg/kg 体重/日の投与群でも死亡が認められていることに関連して、前回、この用量が累積検体摂取量を計算すると6~9 mg/kg 体重ぐらまでの量になるのではないかとということで、本剤の蓄積性に関連したコメントを求めておりました。

メーカーの方の回答でございますが、血中濃度のシミュレーションを実施したということでございました。結果としましては、18週間のものの1)の回答ですが、死亡発現時期の脂肪コンパートメントの濃度は、C_{max} 値より明らかに低かったということから、この死亡自体は脂肪中に蓄積したアバメクチンが原因ではないというのが回答でございます。

52週間の混餌に関しましても同じように、脂肪中の蓄積のアバメクチンが死亡に関連した可能性は低いという考察でございました。

具体的な死因の考察でございますが、まず18週間の試験に関しては、1例の死亡は感受性が高かったもの。下の中間用量の部分でも感受性の高い個体の死亡が発現したという回答でございます。

52週間の混餌の方でございますが、1匹は最大耐量を超えていたんですけども、神経症状が出なかったということで原因は不明であるという回答。もう一匹の死因は、感受性が高かった可能性。更にもう一匹は、摂餌量が少なかったということから、二次的な低栄養が一般状態の悪化に関連しているというような考察で、いずれにしても死亡中のアバメクチンの直接の原因ではないというふうな考察でございました。こちらに関連しまして別

紙の方に松本先生からコメントをいただいております。

亜急性の関係では、35 ページの一番下の (3) の試験を参考としておりますが、その理由を吉田先生の方から追記いただきまして、病理組織学的検査等が実施されていないことから、本調査会では参考データとして取扱ったという追記をいただきました。

亜急性毒性試験の関係は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。まず追加資料要求事項 2 に関してですけれども、これは泉先生からもいただきました追加資料要求事項ですので、先生、何か御追加等あれば。

○ 泉専門委員

これは吉田先生だけで私の名前が入っているのは間違いだと思います。多分先ほどの続きでこうなったんだろうと思います。これをずっと読みまして、特に問題ないと判断しました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうすると、吉田先生のコメントの腺胃の毒性が観察されています。強制経口投与でより増強された点はあると思いますが、本剤の毒性影響と考えますという文章を受けて、表 24 にこれを毒性所見として加えるという案が提示されております。この部分に関しては、とるのかとらないのかという観点で、毒性を専門とする先生方から御意見をいただきたいと思うのですが、いかがでしょうか。

吉田先生は毒性ととって表に加えてはどうかということなんですが、どうぞ。

○ 松本専門委員

こういうことが機械的にといいますか物理的に助長するという意味で起こり得るんですけども、ただ、こうやって変化があるわけですから、吉田先生が言われているように、これは毒性としておいた方が適切ではないかと思えます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。ほかに御意見がある先生がいらっしゃれば。よろしいでしょうか。

それでは、とるということで追記をいただくという対応をとっていただければと思います。よろしく願いいたします。よろしいですか。

では、追加資料要求事項 2 は OK ですが、34 ページの 4 でございます。松本先生からいただいておりますが、イヌを用いた 18 週間亜急性毒性試験において死亡例ということがあります。死亡の機序として、本剤の蓄積性が関与している可能性はないのかということ

と、個体差の影響を考慮して、用量反応曲線について考察することということでもあります。松本先生、ここに関していかがでしょうか。よろしくお願いします。

○ 松本専門委員

まず、回答については、もうこれで仕方がないのではないかなと思います。脂肪に蓄積したとかそういうことは関連性がわからないということと、死亡した例が複数あるわけですが、その死因もはっきり原因がわからない。ただ、そこに書いてあった、死亡したのは感受性の高い個体があったからではないか。ここが非常に気になったわけですが、質問に対する回答という意味ではそれでよろしいのではないかなと思いました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、まずこの質問に対する答えを了承いただくかどうかという観点から済ませたいと思いますが、松本先生から回答自体はこれでよいのではないかなということですので、この書きぶりを了承するということがよろしいかなと思います。

この点に関して何か毒性の先生方から特に御追加あるいはコメントなどあれば。よろしいでしょうか。よろしいようでしたら(3)の吉田先生の追記は、85日間亜急性毒性試験(イヌ)ということではありますが、1984年の非GLPですか。本試験では病理組織学的検査等が実施されていないことから、参考データとして取扱ったという追記をしてはどうかということではありますが、これに関して特段それには及ばずという御意見はないですか。よろしいですか。

では、これは入れていただくということで、そうしましたら慢性ですか。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、38ページの慢性毒性試験の関係のコメントでございます。こちら脂肪の蓄積の関係でございますが、(2)のラットの併合試験の結果が表29に出ているんですが、雌の方が1.5 mg/kg体重/日まで死亡が出ているというようなことで、代謝の試験の結果が雌の方が脂肪からの半減期が長いというようなことも含めて考察することというコメントでございました。代謝試験では確かに雌の脂肪における半減期が雄よりも長い傾向があったということでもございました。

ただ、(2)でございますが、単回投与の試験では脂肪への蓄積が急毒として差が発現するような程度ではないというようなコメントでございます。

反復の方でも、この試験以外ではほぼ無毒性量と毒性の発現量に雌雄差がなかったということで、血中濃度のシミュレーションの結果とほぼ一致していたという結果でございます。

す。

吉田先生からのコメントでございますが、もしこの雌雄差に関して了承ができる場合には、何らかどこかにこの考察を加えたらいいのではないかとコメントをいただいております。

39 ページに吉田先生から修文をいただいております。この整理の仕方について一番下のボックスのところに整理の仕方をコメントいただいているんですけども、明らかに増加したものでそれが完全に否定できるもの以外は表中に記載するという整理をいただいております。

まずリンパ腫及びアミロイド沈着については明確に否定しているということで、本文中に記載をいただきました。髄外造血、骨髄増生については、投与との関連が不明ということで、毒性所見という扱いで表 31 の方に書くということの整理をいただいたところでございます。

長期試験の関係は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。それでは、36 ページから戻りまして、私から追加資料要求事項を出したことになっています。これは本剤に脂溶性という物性があるために脂肪組織への分布が高い。脂肪組織に 1 回入ったものは、血中の消失半減期 24 時間などという時間よりも恐らくずっと長い時間をかけて血中に戻る、そして最終的には排泄されるということになっていくのではないかと思います。

これはよく言われることでありますけれども、脂肪量の多い雌の方にこういう化合物は分布が高くなるだろうということで、生理学的薬物速度論 (PBPK) のモデリングを使ってシミュレーションをしてくれたということで、そのことに関しては了承いたします。

引っかかっているのは、吉田先生のこの内容で了承できる場合は雌雄差についての科学的な根拠を加えたらということなのですが、私が毒性との関連で考察しなさいという言い方をしたので、申請者がちょっと無理をされているかなという気もしているのですけれども、まず 38 ページの四角の中の (1) のシミュレーションの結果は、これはこれで事実ですから、よろしいと思います。

(2) の無毒性量及び最小毒性量の性差というところで、毒性発現の用量に雌雄差は見られなかったと書いてあって、したがって、シミュレーションでは脂肪中濃度は雄よりも雌の方が高くて推移する傾向が見られたものの、急性毒性としては発現しない程度の差であると考えられたというように流れとしてどうかなという文章になっています。

ですから、ここはシミュレーションの結果だけを出して、「PBPKモデルによるシミュレーションでは、脂肪中濃度は雄よりも雌の方が高く推移する傾向が認められた」で切ってしまうてはどうかと思います。それならば、実験事実を生理学的な薬物速度論モデルでサポートしたというか指示したという結果が得られたということ。そこの部分は非常に明快なのでそれでいいのではないかと思います。

したがって、反復投与試験ではというところも、確かに雌の方は死亡が出てしまっている。1.5 mg/kg 体重/日以上で死亡 1 例が出てしまっているということもあって、「高かったが」と書かざるを得ないのかもしれませんが、この用量設定比も一番下から次が 2 倍、そこからその上が 1.3 倍とかその程度であるわけで、あと死んだか死なないかという真のエンドポイントとの関連を薬物動態の差でどうのこうの言うというのは無理し過ぎではないかと思しますので、その考察は無理して書かないでよろしいのではないかと思います。

ほかの先生方、いかがでしょうか。もし御賛同いただけるようでしたらそのようにしていただければと思います。

ありがとうございます。あとは 39 ページのところの吉田先生の御修文ですか。これに関してはいかがでしょう。何か先生方から御意見があればいただきたいと思いますが、いかがでしょう。よろしいですか。よろしいようであれば、何か気がつかれたことがあればまた後ほどでもと思いますが、生殖発生毒性をよろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、40 ページからでございます。(1)の 2 世代繁殖試験に関連しまして、長尾先生の方から表 32 の矮小児に関しては、毒性所見とみなさなくていいということで削除のコメントをいただきまして、そのような形にしております。

この試験に関するコメントでございますが、41 ページに資料要求事項 6 として、本剤の乳汁移行性についてのコメントを求めました。

回答としましては、ここで試験が実施されておまして、評価書中では 54 ページの 14 の(7)という試験で乳汁中のアベルメクチン B1a を測定した試験が実施されております。それに基づいての考察が出されました。

まず乳汁移行試験の結果でございますが、母動物では血漿中放射能よりも乳汁中放射能度が高かった。濃縮が認められるということと、これが検体の脂溶性に関連しているということ。胎児の血漿中の濃度がいずれの時点でも母動物より高く、脳中の放射能濃度になると親動物の 5~7 倍の値であったということ。哺育児は乳汁を介して高濃度のアバメクチンに暴露されたことが示されたという回答でございます。

(2) として、ラットの哺育児と p-糖タンパク発現との感受性に関する考察でございますが、先ほどのように高濃度で暴露されて、かつ、哺育児の場合には p-糖タンパクが未発現または発現量が不十分なために感受性が高いという考察でございます。長尾先生から了承をいただきました。

前回、コメントを出されました代田先生の方からは、事前に確認をいただきまして御了承いただいております。この回答を受けまして、この考察を 40 ページの 10～12 行目のところに追記いたしております。こちらに関しまして長尾先生から了承をいただいております。

(2) のラットの発生毒性試験につきまして、こちらの試験では母動物、胎児とも影響が認められなかったということで、用量設定の妥当性を事務局で追記したところですが、長尾先生の方から御修文いただきまして、その形で更に修文させていただきました。

(3) のウサギの発生毒性試験でございますが、こちらの胎児の 2 mg/kg 体重/日の用量で認められた各種の奇形等でございますが、長尾先生からのコメントで本剤の直接作用の結果とする根拠は乏しいというコメントをいただきました。

(4) (5) が発達神経毒性でございますが、これを事務局から事前にお送りする際にコメントを出しきれなかった部分でございますが、こちらの妊娠 7 から哺育の 22 日まで強制経口を子どもに対しても行う試験でございます。

(4) の①の試験では、児動物で 0.12 mg/kg 体重/日というところで無毒性量がとれております。

(5) の方は全例に最低用量から体重増加抑制が認められたということで、胎児の無毒性量が 0.12 mg/kg 体重/日未満ということで結論が出されております。この 0.12 という値でございますが、後ほど御議論いただきます ADI の案、2 世代繁殖試験に基づいているんですけれども、児動物の無毒性量が 0.12 mg/kg 体重/日ということで、こちらの値との関係とを御議論いただければと考えております。

前回、こちらの試験に関しまして、膈開口の遅延に関するコメントが出されております。44 ページの追加資料要求事項 7 でございます。前回の議論ですと、低体重に伴った二次的变化というのではやや考察が不十分ではないかということで出されたコメントでございますが、更に考察をメーカーの方が試みまして、内分泌系等の異常もないというようなことと総合的に判断して、やはり低体重による栄養状態の悪化で思春期発動のタイミングが遅れたという考察でございます。

長尾先生の方からは回答を了承いただきました。事前に代田先生の方からも了承をいた

だいております。

45 ページでございますが、神経毒性の関係ということでこのところに挿入させていただいているんですけれども、追加資料要求事項 8 としまして、各種試験において神経症状が出ているということで、GABA のアゴニストとしての作用との関連と、死亡に関する機序を考察することというコメントでございました。

回答でございますが、この剤が GABA の受容体にアゴニストとして作用して、水素イオンチャンネルに立体的に結合する作用があるということで、細胞膜の過分極を引き起こすことで活動電位が発生しにくくなるという事実が述べられております。

死亡との関係でございますが、この過分極を生じることによって引き起こされるものという考察でございます。

吉田先生の方から回答を了承しますということでいただきました。

この GABA 用の神経症状が種を超えて出るということ、ただし閾値のある反応であるということでコメントされております。

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。生殖発生毒性試験に関しまして、追加資料要求事項が幾つか出ておまして、長尾先生に逐次対応していただいております。

順番に見ていきたいかと思いますが、(1) 表 32 の修文と、哺育児が乳汁を介して高濃度のアバメクチンに暴露された。乳汁分泌のことです。それに続いて生後発達のことが書いてあるということですが、まずこの文言の修正は長尾先生いかがでしょうか。何か御追加などがあればと思いますが。

○ 長尾専門委員

これで結構です。文言に関して私の方からよろしいですか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 長尾専門委員

40 ページのところで、まず下線部分は先ほどの事務局の説明で結構だと思います。その後、16 行目に繁殖能に対する影響は認められなかったという記述があるんですが、これと出生児の死亡が多いということと矛盾するのではないかととる場合もあるんですが、この農薬の部会での評価では、繁殖能というのは親動物の繁殖能力というふうに解釈を今までしてきたと思うんです。ですから、そういうふうにとればこの出生児の高頻度の死亡とい

うのは納得できるかなど。今回、10～12行目について簡単な考察というものが書かれているので、全体の流れはOKかなと思います。

表32に児動物の哺育率の減少とありますが、これも今気がついたんですが、哺育率と言ってしまうと、どうしても親動物側から見た表現かなと思いますから、これはまた後で直していただければと。

41ページの追加資料要求事項6に関しては、先ほど事務局の御説明どおり、母動物からの乳汁を介した本剤の過剰な暴露と、ラットでは生後早期は本剤が血液脳関門を通過しやすいという向こうからの考察で結構かなと思っております。これが繁殖試験に関してであります。

どうでしょうか。続けてよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

はい。続けてよろしくをお願いします。

○ 長尾専門委員

では、発生毒性試験です。これも事務局の方から評価に関するものではありませんので、先ほどの説明で結構かと思えます。

42ページもあえて評価には関係しないので必要なかったかなと思うんですが、前肢の内反足と、これだけ非常に評価しづらい外表奇形なので、ここで5例かそのぐらい出ていると思うんですが、あまり重要視する奇形ではないかなと。

臍帯ヘルニア、中軸骨格の異常などが出ているんですけれども、試験の成績から見ると、これらはやはり二次的な影響であるということで、42ページ(3)ウサギの文言はこれで結構かなと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。それでは、文言に関しましては御了解いただきまして、哺育児の感受性に関してp-糖タンパク質の生後発達と関連するというのも申請者がきちんと書いてくれているということと、41ページ以降の文言の修正を長尾先生に御確認いただいたということで大筋よろしいかと思うのですけれども、43ページの(5)の32～33行目、無毒性量ですが、児動物で0.12 mg/kg 体重/日、この試験では未満ということだとれなかったということになっておりますが、このところはどのように考えましょうか。

長尾先生、もし御意見があれば。

○ 長尾専門委員

私も今回初めてだったので、じっくりとは考えていないんですが、繁殖の方が長期の試験だということ、膣開口の遅延が 0.12 mg/kg 体重/日では出ていないということで、低体重をとるのは 1 つ上でもいいかなというふうに、よくは考えてはいないんですけども、そういうふうに感じます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ということは、低体重が 1 つ上に上がるとなると、(5)でも 0.12 mg/kg 体重/日としてもいいのではないかということですか。

どうぞ。

○ 前田評価専門官

43 ページの 28 行目でございますが、0.12 mg/kg 体重/日と 0.2 mg/kg 体重/日で膣開口遅延が認められてございます。

○ 小澤座長

なるほど。ありがとうございます。やはり 0.2mg/kg 体重/日ということも難しいわけですね。そうしますと、(4) 発達神経毒性試験、2005 年の GLP の試験がありますけれども、ここでは児動物で NOAEL が 0.12 mg/kg 体重/日をとれているということでもあります。

そうなりますと、NOAEL がこの 0.12 mg/kg 体重/日に非常に近いところにあるのではないかということは確かなのではないかということで、できればここで考えてしまった方がいいのかと思うのですが、この評価書が申請者から上がってきた試験結果に基づいて、GLP に適合した試験で、NOAEL としては児動物で 0.12 mg/kg 体重/日未満となるという試験がある以上これをどう考えるかということになるかと思えます。

ただ、先ほど申し上げましたように、NOAEL は非常に近いということを考えると、追加の安全係数をこの調査会で導入するとしても、2 ないし 3 といったところでいいのではないかという考え方になります。追加をするかしないかということも含めて、先生方がいいがでしょう。何かもし御意見をいただけるようであればここでいただきたいと思えますし、もう少し時間が必要であれば、繁殖毒性のところは一般的に長尾先生と、前回ご審議いただいた代田先生から御了解をいただいたということもありますので先に進んでもいいのかなと思うのですが、特段の御意見があれば。本間先生、何かよろしいですか。

○ 本間専門委員

はい。

○ 小澤座長

では、後ほど ADI 設定ということができれば御議論させていただきたいと思う

のですが、繁殖毒性試験に関連して、吉田先生からいただきました追加資料要求事項 8 がまだ残っております。これは 45 ページであります。本薬の神経症状発現に関しては、また死亡率の増加等も認められている。神経症状の発現と本剤の GABA アゴニストとしての作用との関連ということで要求事項をいただいております。

回答は了承できるというものであり、非常に妥当なものではないかと感じられます。吉田先生から、一般毒性では GABA 用の神経症状が種を超えて発現しておりますが、閾値のある毒性であることは間違いのないと思うので、これは閾値のある毒性という毒性試験の結果の 1 つであるにとらえられるという明快な了承とコメントをいただいたということになります。

いかがでしょう。ちょうどイベルメクチンというヒトでも使われる薬物が出ておりますが、これも副作用の中に神経症状が認められるという記述があって、これは医薬品の副作用という観点から考えると、恐らく作用の延長線上にある副作用に分類されることではないかと考えられるわけでありませう。

いかがでしょうか。先生方、この繁殖毒性試験全般に関して御追加はありますでしょうか。よろしければ遺伝毒性に進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 高橋評価専門官

遺伝毒性でございますが、46 ページの原体と代謝物 B の試験がございまして、結果、いずれも陰性でございました。前回、特段のコメントは出されておられません。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。お二方の先生方、お待たせしました。

根岸先生、いかがでしょうか。何かございますでしょうか。

○ 根岸専門委員

追加はございません。

○ 小澤座長

本間先生、どうぞ。

○ 本間専門委員

内容は特に問題ないですけれども、表 33、最初の復帰突然変異試験のサルモネラと大腸菌の字体を下の表 34 に従ってイタリックにすることと、チャイニーズハムスターの細胞の記載の仕方なんですけれども、片方は V79 細胞で、片方は卵巣由来細胞 (CHO-WBL) と書いてあるんですけれども、これは毎回記載の仕方が違うんですけれども、実は V79 は

肺由来細胞で、どちらもファイブラスト（fibroblast）ですから、いつか遺伝毒性の人たちが集まってその辺の記載の統一をした方がいいのではないかと思いますけれども、今回はこれで特にいいです。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。昔から使われている細胞なんです。そうすると、その他の試験になりますか。よろしいですか。

○ 高橋評価専門官

先生、このまま続けてよろしいですか。休憩か何か。

○ 小澤座長

何か積み残しはありますか。

○ 高橋評価専門官

この後はすごく長そうなのですが、休憩等は。

○ 小澤座長

そうですね。休憩をとらせていただきますか。今、3時7分ぐらいですから、3時15分ぐらいまでいただきますか。では、よろしくお願いします。

（休 憩）

○ 小澤座長

では、お願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、47ページから「14. その他試験」でございます。前回はガイドラインのパッケージにもない試験ということで、全体的な考察という形で個別の試験ごとに分かれていなかったんですけども、この後、動物用医薬品にもリレーされるということ、海外の評価書等に入っている試験なので抄録に盛り込んでおかないとそこで整合がとれなくて行き違いが起こったりする可能性があるということで、全部メーカーの方に指示をして、抄録の方に盛り込んでもらいました。そういうことも受けまして、少し本数が多いんですけども、個別の試験を追記したということでございます。

目的でございますが、1970年代のCF-1マウスで認められた死亡の発現に用量相関がない、胎児に口蓋裂が誘発されるということに基づいていろいろなメカニズム試験がやられた一連で、最終的にはこのアベルメクチン類が基質になるということ、p-糖タンパクが遺

伝的に結束した個体で、高感受性を示すということが確認されたことを含め、種々のメカニズム試験が実施されているという結果でございます。

47 ページの最初のところに吉田先生からコメントをいただきまして、p-糖タンパクと奇形、催奇形性の部分が本剤で最も重要な評価の部分だということと、ヒトには外挿されないという結論を導く場合には十分な注意を払う必要があるというコメントをいただいております。

全般的なコメントとしまして、長尾先生の方から溶媒情報の記載を統一するようコメントをいただきましたので、各試験に溶媒情報を追記いたしました。

それでは、まず 47 ページの (1) の CF-1 マウスと ICR マウスの毒性比較をした試験でございます。5 日間の強制経口投与で行っておりまして、群構成としましては、35 ページに示したような、それぞれ投与量としましては 0.8 mg/kg 体重/日を実施しております。

その上でいずれの個体からも大脳皮質、小腸、空腸を取り出して、p-糖タンパクの発現を検出しております。結果としましては、p-糖タンパクの発現とこの毒性発現の結果が一致したというのが結論でございます。

一部ケアレスミスがあった部分は、溶け込みで修正させていただきました。

(2) でございますが、こちらも感受性に関する試験でございます。まず CF-1 マウスに 0.4 mg/kg で単回経口投与いたしまして、神経症状を示した個体と示さなかった個体に分けて試験が実施されております。

結論でございますが、49 ページ、感受性を示した個体と示さなかった個体をそれぞれ親として発生毒性試験を実施したものでございます。その結果が表 36 の方に記載してございます。長尾先生から妊娠 18 日の生存母動物数を追記ということでコメントいただきまして、表中追記をいたしました。

結果でございますが、非感受性群と感受性群に分けて、口蓋裂の発生等が出ております。結果としましては、感受性群では死亡が認められて、妊娠 18 日の母動物の 4 例中、生存胎児が観察されたのは 1 例のみという結果でございます。一部先生から修文をいただいております。

p-糖タンパクが発現ないし CF-1 マウスで強く毒性が現れたという結果。p-糖タンパクが発現している母動物であっても、投与量に依存して口蓋裂が増加しているという結果でございます。

50 ページの (3) が同じく p-糖タンパクの遺伝子型と口蓋裂の発生の関連性を検討した試験でございます。

長尾先生の方からコメントをいただいているんですけども、表 37 の一番左側のコラムでございますが、遺伝子型は事務局では求めようとする胎児の遺伝型というふうに理解しておりまして、それを求めるために 37 ページにありますようなペアで雄、雌交配をした結果と理解をした表を作成しております。

本来、例えば投与群の -/- の遺伝子型を求めようとする場合、雌雄とも -/- で交配するところなんですけれども、母動物が毒性学的に耐えられないということで、+/- の個体を使って、結果的に +/- と -/- が 50 : 50 で出てきていると胎児で観察をしているというような試験設計が 37 ページに示させていただいております。

遺伝子系と口蓋裂の発生率については、51 ページの表 39 の方に示させていただきました。投与群では +/+ の群では発生率 0%、-/- では 58% というのが発生頻度でございます。遺伝子解析の結果と併せますと、表 39 の一番右側のコラムでございますが、+/- の遺伝子型の胎児では 41.4%、-/- の遺伝子型の胎児では、96.8% という口蓋裂の発生率という結果でございました。

(4) の試験も p-糖タンパクの遺伝子を検討した試験でございます。こちらは ICR マウスの p-糖タンパク遺伝子型と口蓋裂の発生の関連を調べた試験でございます。

ICR マウスに投与した場合、口蓋裂は若干見られたんですけども、こちらは検体投与の影響ではないと考察されておりまして、CF-1 マウスで見られた口蓋裂は ICR マウスでは再現されなかったという結果でございました。

(5) は CF-1 マウスの体内運命試験の結果でございます。標識体を用いて CF-1 マウスでどのようにアバメクチンが代謝されているかということの試験でございます。25 行目のところ、溶媒不明と記載しておりますが、今、報告書を確認しましたところ、溶媒はゴマ油ということが確認できましたので、すみませんが修正させていただきます。

結果としましては、53 ページのところに表 40、表 41 という形で示しておりますが、-/- の血中 C_{max} が +/+ の 1.4~2.3 倍程度という結果でございました。主要排泄経路はいずれも糞中で、ただし -/- がやや尿中排泄率が高いという結果でございました。いずれの化合物もほぼ同様の体内動態という結果でございます。

53 ページが (6) 胎児と新生児の p-糖タンパクの発現を見た試験でございます。こちらはラットを用いた 2 世代繁殖試験の新生児の死亡率が高いということから、新生児の p-糖タンパク発現を確認した試験でございます。

それぞれ胎児の脳、空腸、新生児の脳、空腸を試料として p-糖タンパク発現を確認しております。結果としましては、胎児、新生児では空腸での p-糖タンパク発現は生後 8 日よ

り前では認められなかった。それ以降、日齢に伴って発現量が増加したという結果でございます。

脳の方では、胎児期から生後 20 日までいずれも p-糖タンパクの発現が認められてはいるんですけども、成熟動物の発現量を 100 とした場合に、ここは修文させていただきましたが、生後 11 日以前では 10% 以下、生後 20 日ぐらいで 89% というふうに変化してくるという結果でございます。

最終的な考察としましては、ラット胎児及び新生児において、p-糖タンパク発現量が少ないことが新生児への重篤な毒性影響につながった可能性が示唆されたという考察でございます。

54 ページの (7) が先ほど簡単に触れました乳汁中のアパメクチンの濃度を測定した試験でございます。結果は先ほど回答にもございましたとおり、母動物では血漿中より乳汁中で高い濃度が認められたという結果でございます。

とりまとめた結果が 55 ページ、表 43 としてそれぞれの乳汁中、血漿乳汁中、脳の濃度が出ております。

(8) でございますが、哺育児の血漿中濃度を測定した試験でございます。一部先生の方から修文いただきました。この一連の書き方なんですけど、後ろの方をずっと統一していく関係で、何日齢という方が表現しやすかったものですから、その形で統一させていただきました。

それぞれの日齢の血中濃度の推移が表 44 に出ております。8 日齢のラットに投与した際の血漿中濃度は、離乳児 22、42 日齢の 2 倍程度高いという結果でございます。

56 ページの (9) から、霊長類での p-糖タンパクの発現を見た試験でございます。(9) は幼若なアカゲザルを用いて脳と肝臓、空腸を試料として p-糖タンパク発現が検討されております。いずれの組織でも p-糖タンパクが検出されたという結果でございます。

(10) は妊娠アカゲザルの胎盤子宮内膜、胎児の脳と小腸の p-糖タンパクを確認した試験でございます。母動物の胎盤及び子宮内膜で p-糖タンパクの発現が認められました。

胎児では小腸では発現していませんが、大脳、小脳、橋/小脳脚で 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。

(11) がアベルメクチン類の強制経口による毒性と血中濃度の推移をサルで検討した試験でございます。

結果は 57 ページの表 45 の方に記載してございます。それぞれの見られた所見の最低用量を示しております。一番感受性の高かったものが嘔吐で、最低用量が 2 mg/kg から認め

られたという結果でございました。いずれの毒性も認められなかった量が 1 mg/kg 体重でございました。

この試験の結果とイベルメクチン、医薬品の駆虫剤として使われているイベルメクチンの臨床所見を比較した表が表 46 でございます。この投与量の一番下の 0.2 mg/kg 体重という用量がイベルメクチンのヒトにおける臨床処方量ということでございます。サル、ヒトとも所見は出ていないという結果でございました。

先ほどの形を反映しまして、2 mg/kg 体重のところで嘔吐が認められておりまして、そのときの血中濃度がそれぞれアバメクチンでは 76 ng/mL、イベルメクチンの方で 110 ng/mL という結果でございました。

ヒトでの中毒の報告としましては、6.6~8.6 mg/kg 体重という用量で嘔吐、散瞳、鎮静化等。血漿濃度は不明なんですけれども、そういう報告がございます。それ以降はアカゲザルの結果が高用量の方を記載してございます。

57 ページの (12) 以降の試験が 1970 年代に行われました CF-1 マウスの当初に行われた発生毒性試験の結果でございます。こちらの結果がいろいろばらついたということで種々のメカニズムが実施された発端になった試験でございますが、まず最初の試験の結果が 58 ページの表 47 に出ております。

長尾先生の方から修文をいただきましたが、まず長尾先生のコメントを受けまして、検査胎児数となっていたところを生存の胎児数での数に修正しております。こちらでは高用量、その下の用量で口蓋裂の発生が認められました。本文中も長尾先生から修文いただきまして反映させていただいております。

58 ページの 2 行目のところ、生存個体に検体投与の影響は認められなかったという箇所に関しまして、長尾先生の方からコメントをいただきました。

(13) も同じく CF-1 マウスの発生毒性試験でございます。こちらは口蓋裂の発生が表 48 のとおり、最低用量、対照群でも認められたという結果でございました。一部本文中に長尾先生から修文をいただいたところでございます。

59 ページは同じく、こちらは 8,9-Z アイソマーを使った試験でございますが、妊娠動物を用いて実施した試験で口蓋裂の発生を見ております。結果は表 49 でございますが、1.5 mg/kg 体重/日で 4 腹当たり 24 匹という数の口蓋裂が発生しております。

(15) でございますが、こちらも 8,9-Z アイソマーを使った試験でございますが、こちらは 0.1 mg/kg 体重/日のところで口蓋裂がかなり高いという結果が出ております。

(16) も同じく 8,9-Z アイソマーを使った試験でございますが、こちらでは 0.015 mg/

kg 体重/日という用量で 1 例の口蓋裂が認められたという結果でございました。

60 ページの (17) でございますが、こちらでは全投与群で口蓋裂の発生が認められております。長尾先生から 17~20 行目の考察に関して、投与の影響であるということ打ち消すことはできないというコメントをいただきましたので、この形で本文中も修文させていただきます。

先生からの修文の必要がないというところ、抄録の方ととらえまして報告書の方は修正させていただいたんですが、やり方についてはまた後ほどコメントをいただければと思います。

最終的な口蓋裂に関しては、先ほど申し上げているんですけども、遺伝子欠損に関連したものということで、その考察を 60 ページの 25 行目から 61 ページのところに追記させていただきます。

61 ページの 6 行目から p-糖タンパク欠損個体を含む CF-1 マウスを用いて実施した試験、あるいはラットの繁殖試験において認められたアバメクチンの毒性影響をヒトに外挿することは適当ではないという考察を入れているんですけども、こちらに関しましては吉田先生から、ラットの繁殖試験を今 ADI 設定根拠にしている関係から、この表現は少し再考の方がいいのではないかとコメントをいただきました。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうも長いところをありがとうございました。ごめんなさい、最後の御説明のところ、10~11 行目のという意味は。

○ 高橋評価専門官

6~8 行目の、したがってから始まります。

○ 小澤座長

それならばわかります。これは順番に従って議論をさせていただきたいと思います。

それでは、47 ページに戻っていただきまして、その他の試験をまとめさせていただきますと、1970 年代に実施した CF-1 マウスというのは、当時まだ遺伝子の多型になるということはわかっていなかった時期ですからいたしかたないところとは思いますが、遺伝的に p-糖タンパク質が欠損した個体が混ざっている。そういう系統が混ざっているのが CF-1 マウスだということでもあります。

途中で御紹介いただきましたけれども、欠損型マウスが混ざっているために試験の結果の評価がどうもうまくすっきりしないという発端になった試験も紹介していただいたとい

うことであります。

ですから、CF-1 マウスを用いられた試験というのは、多かれ少なかれ注意はしなければいけませんし、何ページか先を見ていただきますと、遺伝子型をきちんと判定して、+/-、-/-、+/+といったように記されている。こういうことを確認していただいで見ていただければとよいかと思えます。

というわけで、一番がアバメクチンの毒性を CF-1 マウスと ICR マウスについて比較したということなのですが、結論は 48 ページの 18～19 行目に書いてあるように、毒性発現の差と p-糖タンパク質の発現の差が一致するというものであります。

その前に 47 ページの 17 行目のところに溶媒情報の記載の有無を統一するというもので、これは長尾先生からコメントをいただいで各試験に追記をしていただいでいるということでもあります。

(1) については、ICR マウスは p-糖タンパク質の遺伝子に関しては均一な系統である。CF-1 マウスはそうではないということを示し結果だということだと思えます。

(2) からしばらく生殖発生毒性という口蓋裂の発生毒性試験並びに口蓋裂の発生ということで、(2)～(4) まで結果を説明いただいでおります。修正をいただいた箇所などを含めて、恐れ入りますが長尾先生、何か御追加等ありましたらよろしく願います。

○ 長尾専門委員

これで結構ですが、たたき台の 50 ページの私が事務局にお尋ねしたことに関して回答といいますか、胎児の遺伝子型と理解しましたので、私もそれで結構なんですけど、ただ、胎児の遺伝子型と理解した場合に、表 39 に当てはまるのかどうかです。表 39 のつくり方がまずいのか、表の内容はわかるんですが、どうして上と左の下 3 つに同じものが出てくるのかなということ。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 松本専門委員

これは恐らく表 37 と表 38 が「期待する胎児の遺伝子型」で、表 39 は「期待する」を取って「胎児の遺伝子型」。

○ 小澤座長

表 37 と表 38 の「期待する胎児の遺伝子型」はお互いに対応する。ですが、表 39 の「期待する胎児遺伝子型」と書いてあるのは実際に判定したものかどうか。

○ 松本専門委員

だから口蓋裂のところで 100%。違いますか。

○ 長尾専門委員

例えば表 39 の一番上、投与群と書いて -/- ですね。それをずっと見ていくと、下から 2 つ目に 44.8% とありますが、これを理解するときにはわかりづらいので、表 39 はその辺工夫が要るのかな。

○ 高橋評価専門官

これは下の 3 行が多分ちゃんと遺伝子型を解析したものに対応する数になっているので、表を分けるか、少し考えさせていただきたいと思います。

○ 小澤座長

そうですね。その方がいいですね。ありがとうございます。どうしましょう。考え直していただいたとしても、胎児遺伝子型が -/- の場合に口蓋裂の発生頻度が非常に高いということ、欠損型の p-糖タンパク質の遺伝子の数に従ってそのトレンドがはっきりしているということは間違いないので、p-糖タンパク質の欠損遺伝子型がこの口蓋裂発生率と強くアソシエートしているというか、関連している。それでよろしいのではないのでしょうか。

○ 長尾専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。表のつくり方に関してはお考えいただければと思います。

そうしますと、(4) まではよいですね。(5) は私が何か申し上げなければいけないところかと思いますがけれども、-/- 型、つまり p-糖タンパク質の欠損型の CF-1 マウスは、最高血中濃度が +/+ になったのを 1.4 倍になる。ですから、先ほどの理屈で言えば、これは経口投与ですね。単回経口投与すると、腸管から p-糖タンパク質の吸収バリアがかからないということで最高血中濃度が高くなるということなんですが、 C_{max} の値が 0.01 という数字自体がすごく小さいものなので一瞬ぎょっとするんですが、きちんと差があります。2.3 倍。例えば一番上、表 40 でアバメクチン 0.1 mg/kg 体重の場合は、 C_{max} は +/+ で 0.01 ですし、-/- が 0.023 になりますから、確かに 2 倍程度の差にはなっているということで結構かと思います。

動態に関してはこれでよいかと思いますが、(6) の発現に関しても、これはと殺して組織を採取しているわけです。それで p-糖タンパク質の発現を確認しているということがあります。脳では 54 ページの 8 行目から生後発達を確認していて、胎児、新生児では、これは空腸ですが p-糖タンパク質の発現が生後 8 日より前では認められなかったというこ

とですが、生後 8 日で発現が確認されてくるということですが、20 日まで経っても成熟動物に比べると空腸の発現量は低い。

問題の血液脳関門ということですが、11 行目から生後 20 日まで発現は認められますが、成熟動物の 11 日まで、生後 11 日以前では成熟動物の 10% 以下ということであるわけですが、よろしいのではないかなと思います。

どうぞ。

○ 藤本専門委員

1 つ前なんですけれども、小さいことなんですけれども、(5) の動物体内運命試験のところの 52 ページの 30 行目、主要排泄経路はいずれも糞中でありということなんですけれども、勿論それは正しいんですが、尿中の排泄は-/-が高いということなんです、むしろここでは小澤先生、以前の質問、確認事項でも出されていたんですけれども、糞中に排泄される量が低下するということが-/-の意義づけとしては意味があると思うので、そこを書いていただく方がいいのではないのでしょうか。

ただ、残念ながら、表 42 を見ると、アバメクチン自体はデータがなくて、エマメクチン、イベルメクチンからはそれが示唆されるということではあるんです。

○ 小澤座長

大変貴重な御指摘をありがとうございます。全くおっしゃるとおりだと思います。エマメクチンやイベルメクチンの糞中の% TAR を比較しただけでも尿中の排泄率が-/-の方が高く出るんだろうということで、ここの尿中排泄率が若干高かったという言い回しを藤本先生の言い回しに変更していただければと思います。どうもありがとうございます。

ほかに藤本先生、よろしいでしょうか。大丈夫でしょうか。

○ 藤本専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございました。(7) が乳汁中へのアベルメクチンの濃度測定ですが、(6) (7) はラットであります。これは先ほど児動物が母乳を飲むことにより、母乳からアバメクチンを摂取するという、その関連から試験がなされたものだと思いますが、結果が表 43 に書かれていて、乳汁中に濃縮して出てくる。これは脂溶性が高いわけですから、こういうことは非常によく起こる。一般の医薬品でもよく起こることではないかなと思って、非常にうなずけると思いました。

どうぞ。

○ 根岸専門委員

今の(7)ですけれども、アベルメクチンというのは化合物名としてはイベルメクチンかアバメクチンですね。

○ 小澤座長

そうですね。ここでいきなりアベルメクチンと書いてしまっていますが、これはどうなんでしょう。

○ 根岸専門委員

アバメクチンかイベルメクチンしかないと思う。ここは混乱していると思うんです。化合物名が今まで出てきたのと違うので。

○ 小澤座長

確かにそうですね。これは元はどこだろう。

○ 本間専門委員

アバメクチンはもともとアベルメクチンの混合物ですから。

○ 根岸専門委員

使い方としてこれでよろしいかどうかということだと思います。

○ 小澤座長

そうですね。確認をいたしましょうか。この(7)の元データは抄録のどこにありますか。

○ 佐藤課長補佐

R-75 ページ目。そこの投与部分のところにアベルメクチン B1a を投与したと書いてありますので、片一方だけ投与したことになります。

○ 小澤座長

ですから、これはこれでよろしいわけですね。ありがとうございます。

私の説明を残したところは、54 ページの 37 行目以下のところでありまして、なぜか乳汁中分岐の項目の中に脳中の放射能濃度が書かれていますが、これは表 43 では血漿、乳汁、脳という 3 つを測ってくれたということなので、並んでいるだけということです。ですから、これはこれでいいと思います。

(8) は長尾先生に日齢の書き方について御修文いただいて、これはこれでよろしいかと思えます。血漿中濃度は哺育児における血漿中濃度ということでありまして。だんだん AUC が減っていくということで、p-糖タンパク質が生後発達とともに吸収バリアが発達してくるということで、話としてはよく合っていると思われま。

(9) が免疫組織化学的に局在を見ているわけで、神経毒性との関連で脳が問題になるわけですが、これは 56 ページの (9) の 7 行目のところに毛細血管の内皮細胞とはっきり書かれていて、このようにきちんと書かれていれば p-糖タンパク質は要するに血液脳関門の実態であるという教科書的な記述とぴったり合っているということで、非常にうなずける。

泉先生からこの辺り、私は毛細血管の内皮細胞という言い方がマッチ、ベターだと思っております、先に読んでしまいました、御修正いただいてこれによろしいですか。

○ 泉専門委員

はい。そうです。後に毛細胆管と書き直したのは、微小胆管で間違いではないんですけども、微小胆管というと小さい胆管という別の使われ方をすることがありますので、あとは「bile canaliculi」は要りませんので消しておいてください。

○ 小澤座長

なるほど。毛細胆管という術語も動的には賛成です。この方がとてもぴんときます。

○ 泉専門委員

教科書に書いてあることなので今さら。

○ 小澤座長

そう思いました。ありがとうございました。

(9) はサルで同じような試験をやっているわけですね。これは結論が違うなどということはまさかないのでしょうかと思います。そうですね。大丈夫ですね。

(11) がサルに強制経口投与をやって血中濃度試験をやっている。毒性と投与量との用量毒性相関をしっかりと見ているということでもあります。非常にいい資料ではないかと思いますが、表 46 にはヒトのイベルメクチン、駆虫薬として使われている医薬品についても載せていただいでいて、このデータは非常にいいデータと思って見ていました。

ヒトで臨床濃度では毒性所見がないのは当然ですが、27 ng/mL ぐらい。それに対して 6.6~8.6 は自殺ですか。それはさすがに事務局でも把握なさっていないですか。

○ 松本専門委員

子どもが飲んだという記載があったと覚えがあります。

○ 小澤座長

ありがとうございます。間違っ飲んでしまったんですね。よく死亡しなかったなという気もするんですけども、本当にこれはよかった。事故例ですね。

あと (12) ~ (15) までの発生毒性試験ないしは妊娠動物に対する毒性試験ということ

であります、これは長尾先生、いかがでしょうか。何か御追加等あれば。

○ 長尾専門委員

先ほどの事務局の御説明で結構なんです、58 ページの上のコメントは私では確認のしようがなかったので、別に評価に大きく影響しないかなという気もするし、あるいは死ななくても一般毒性に影響は出ているのではないかなという、その辺ははっきりさせたいなということでそのコメントを付けました。

真ん中の死亡した胎児に奇形があったかどうかも評価していたんですが、特に奇形のタイプが口蓋裂ということもあって、死んだ時期がはっきりしないのに死亡児で口蓋裂があった、なかったをあまり評価する必要はないかなということで外した方がいいかなというコメントを付けました。

あとはそのとおりです。結構です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。58 ページの発生毒性の生存個体に検体投与の影響は認められなかったという部分ですけども、どうでしょうか。ADI の設定作業ができるとしたとして、申請者に照会いたしましょうか。いかがいたしましょうか。

○ 長尾専門委員

そうですね。このままはちょっと。

○ 高橋評価専門官

先生、報告書の方を確認しまして、それでわからない場合は。

○ 小澤座長

では、そのような対応でよろしくをお願いします。そうしますと、(16) (17) も発生毒性試験ですが、これはよろしいでしょうか。

○ 長尾専門委員

(16) (17) は結構ですが、60 ページのコメントの口蓋裂の「裂」の字が間違っていたのでそれを直しておいてほしいのと、そこに書いてあるとおりで、通常有意差検定をして、有意差なしでおおよそ決めても構わないし、どちらかわからないときは背景データというので今までやってきたかもしれませんが、これは少し上の用量でかなりの口蓋裂は出ているので、低いところでの口蓋裂も無視はできないかなというようなコメントです。

○ 小澤座長

ありがとうございました。先ほど事務局が質問しておられましたけれども、修正の必要はありませんか。

○ 長尾専門委員

忘れてしまったけれども、その他の試験の扱いが私にはわからなかったもので、これは申請者の考察であればそのままでもいいのかなというようなことで、わざわざ修正する必要はありませんと言っただけで、これがほかの試験と同様な扱いであれば勿論修正はしていただきたいとは思いますが。その他の試験、古い試験をずっと参考資料のような形で出しておられたので、その辺の扱いがわかりませんでした。

○ 小澤座長

これはどうなのでしょう。本剤の評価をするに当たって、遺伝子多型というか、p-糖タンパク質の+/-という系統がまだ明らかでなかった時代から CF-1 マウスを使って試験をしていて非常に解釈の難しい結果が得られたという状況があつて、それを踏まえて、いわゆる遺伝子、ゲノミックスの進展によってだんだんちゃんとしたことがわかってきたということなんですね。ですから、この一連のその他の試験はこのようにきちんと書かれてしかるべきものだろうと思うんですけども、ここは長尾先生がおっしゃられるように、このコメントのように修正をしていただくということでもいいですね。いかがでございますか。いいですね。

では、そのようによろしく申し上げます。そうしますと、これで食品健康影響評価に行ってしまうですか。どうですか。

○ 高橋評価専門官

もしかすると食品健康影響評価のところが適切なのかもしれませんけれども、遺伝子多型の御議論を大分いただいたものを別紙で配付させていただいておりますので。

○ 小澤座長

先にそこをやりますか。わかりました。ありがとうございます。今、申し上げたような経緯で、本剤の脂溶性ということを始めとする物性によって、本剤は p-糖タンパク質の非常によい基質になっているということで、薬物動態に p-糖タンパク質のあるなしがものすごく大きな影響を与えるという部分でありまして、安全性評価において系統という問題、欠損の系統という問題もあつて非常に難しいところがあつたということです。

その他の試験で最初の方でしたか、吉田先生からコメントを1ついただいた。47 ページの頭のところに、ヒトには外挿されないという結論を導く場合は十分な注意を払う必要がありますということを受けて、松本先生からもそれに関するコメントをいただいて、別紙コメントに出していただいています。

別紙コメントの死亡の原因に関してというところに続くわけです。何か。

そうしましたら、大丈夫そうですので、松本先生から *Abcb1a* というのがマウスにおける、いわゆる p-糖タンパク質の遺伝子の名前という理解でよろしいですね。

○ 松本専門委員

はい。

○ 小澤座長

ヒトでは多分 *ABCB1* がヒトの p-糖タンパク質の遺伝子に当たると思います。イベルメクチンに対する感受性の高いイヌがいるということ。イヌの試験の関連でコメントをいただいたということなのですけれども、高感受性を示す個体があるのではないかということで、これは別添 3 というところに、検査会社は忘れてしまったのですけれども、コリー、シェットランドシープドック、オーストラリアンシェパードなどの一部の犬種においては、フィラリア予防薬や毛包虫症などの寄生虫駆除薬として使用されているイベルメクチンに対して感受性の高い個体が存在する。これが *MDR1*、いわゆる p-糖タンパク質の遺伝子の 4 塩基欠失による変異というのですから、もしアミノ酸をコードする領域だったら、4 塩基欠失だったらもうタンパク質は恐らくめちゃくちゃになってしまうから明らかに欠失するだろうと普通は考えるわけですが、有名なところなんだろうと思われます。しかも p-糖タンパク質の基質となる代表的な薬物などを書いてあって、いわゆる PCR-SSCP 解析によって遺伝子型を判定したという例も載っています。

ということで、やはりイヌでもそういう個体がいるんだらうと思うのですが、6 匹のイヌが死亡ですか。松本先生、これは母数は幾つでしたか。

○ 松本専門委員 3、3 だったと思う。細かい数字は忘れちゃったけれども、高用量で 3 匹、中用量で 3 匹死んでいるのではなかったですか。合計 7 匹死んでいるのですけれども、1 匹は別の要因だろうと書いていまして。

○ 小澤先生

でも、イヌですから、そんな何十匹もやっているわけではないですから、ものすごい高い遺伝子欠損頻度だなど思っていたのですけれども、検査会社がこんなことをウェブサイトに出てくるのですから、相当な頻度がイヌの中にあるんだらうということでもいいんでしょうか。松本先生、何か御存じのことはありませんか。

○ 松本専門委員

その前に、今、小澤先生の御説明で追加しておいた方がいいと思うのは、*MDR* というのはフェノタイプなんです。*Abcb1* というのは遺伝子の名前ですから、こういうものは最初に見つかる時というのはフェノタイプで見つかるので、みんなが *MDR* 幾つと呼んで

いるんですけれども、それを調べていくと遺伝子が同定されて、その場所が *Abcb1* だったと、つまり同じものということの説明させていただいて、このコメントの残りの部分を少しお話してよろしいですか。

○ 小澤座長

どうぞよろしく申し上げます。

○ 松本専門委員

先ほど回答に対してこれでいいのではないかというお話までさせていただいて、今、小澤先生が少し解説になった、ただ 6 匹もイヌが死んでしまうということが非常に気になる部分だということで調べていると、これも今御説明がありましたようにコリーとかもう 2 つぐらいの系統がありましたけれども、その中に高感受性を示す個体があるという理解が正しいと思うんですけれども、そういう報告が幾つかあったというものがありません。

ただ、これは遺伝子をきっちり見つけたわけではなくて、フェノタイプといいますか、高感受性だったという報告があったということなので、ひょっとするとこの 6 匹も死亡したというのは、そういう遺伝的に高感受性のものがあつた可能性は否定できないのではないかと、奥歯に物が詰まったような言い方ですけれども、そういうふうに私は思いました。

その次に見ていって、評価書の 46 ページに、これも今御説明あつた 0.2 というのは、ヒトの臨床用量でそれサルにやっても全然毒性所見はなかつたという御説明があつたんですけれども、イベルメクチンのヒトの医薬品の副作用情報というこの程度の指示書というか、説明書なんですけれども、この中にはここに書きましたけれども、発疹とか嘔吐が 2 % あつた。これはただ 50 例ですので 1 人だつたということなんですけれども、そういうこととか肝機能に異常のある者が少しあつた、そういう副作用情報があるという記載があるんです。そういうことなので、安易に薬も臨床用量だから何も起こらないという見方ではなくて、少しは副作用を持つような用量ではないか。そういうふうに考えるべきではないかと思いました。

というふうになっていくと、最後に書いたんですけれども、我々は日本人の評価をすればいいと思うんですけれども、日本人の遺伝子背景にこういう MDR、*Abcb1* に対応するような何かエビデンスというのでしょうか、いろんな遺伝学的な情報を整理しておく必要があるのではないのでしょうか。なければならないでいいんです。そういう意味で問いかけをさせていただいたというのがこの意見でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。私が先走っていろんなことを言って口を挟んでしまったようですが、eメールをいただいて、日本人の *ABCB1* 遺伝子ということで、幾つか調べさせていただいて、実は私も昔この臨床研究をしていたことがあって、別添 2 の文献は自分たちのやった仕事のまとめみたいなものです。

これを見ても別に *MDR1*、別添 2 の表紙のところに *MDR1/ABCB1* と書いて、フェノタイプの呼称と遺伝子名ということでスラッシュで書いたんですけども、それもデフィシアンシー (deficiency) ですか。つまり、欠損ということを使ったわけでは全くありません。というよりは、日本人には少なくともいろんな研究を寄せ集めて、何千人ぐらいではあるのですが、日本人を調べて *MDR1* のフェノタイプが出ない個体はないと思っていました、それでデフィシアンシーということは *CF-1* マウスのような高頻度ではないということなんです。

それで別紙コメントの私の 1 番というところに、*MDR1* の活性欠損者は少なくとも日本人には多く見積もっても 1 万人に 1 人未満だろうということを書いてみたわけです。

とは言うものの、*MDR1* の遺伝子には、多型は日本人はたくさんのポイントで見られるんです。一番最初に有名になったものが、いろんな資料に載っていますけれども、私の書いた別添 2 の 89 ページにも載っていますが、Table 7 の一番下のところに *C3435T* と書かれておりますが、これはアミノ酸開始コドンの *ATG* の *A* を一番としてずっとメッセージャー RNA を一個ずつ拾っていて、3,435 番目が多数の人とはいうか、歴史的に一番最初に見つかった *MDR1* の遺伝子は *C* だったというんですが、*T* を担っている遺伝子型というものもたくさんある。結構な率で、日本人に限らず欧米人を通じてあるよということになります。

結局、*C* か *T* かという多型というのが論文として『*PNAS*』に発表されたのが 2000 年でありまして、そのときに小腸での発現が *P* 型の *MDR1* の方が低いという趣旨の論文だったものですから、当時としては大騒ぎになったわけです。それ以来、3,435 番目の多型に着目した臨床研修が物すごくたくさん行われたのですが、結果はコントラバーシヤル (controversial) で、そのことは別添 1 のこの方面の臨床研究の権威とも言える、今、神戸にいらっしゃるサカエダ先生が相当いろいろな研究をなさって、テーブル 3 というところに、これはフェノタイプをいろいろな見方をしているので説明するのはなかなか難しいんですけども、メッセージャー RNA で見てみたり、タンパクで見てみたり、場合によっては血中濃度で見たり、薬物を投与してその血中濃度を比較したりという仕事もあるんです。それが Table 4 に載っているということなんです、一見してわかるように *CC* が一番高く

て、TTの方に向かって少ないという報告と、全部ほとんど変わらないというか、差はないということと、テーブル4に至っては、特にこれはAUCだから同じか。

決定的なことは、いずれにしてもわからないんです。結論が出ていないんです。差が結局は少ないからそういうことになるのではないかと多くの人は考えているのですけれども、いずれにしても日本人には本剤の1970年ぐらいからの試験で非常に問題になっていた完全欠損というヒトの頻度は物すごく低いだろうということは言っているのではないかと思います。

ですから、この一連のCF-1マウスで見られたような結果も含めて、ヒトでは相当な本剤に対するMDR1欠損によるリスクを考えなければいけないなどということは入れる必要は全くないというのが私の意見であります。

その点に関しては細川先生も、ある特定のMDR1の遺伝子多型が重篤な医薬品副作用の原因多型までとまで言い切った臨床研究結果はないというのはそう思うよというメールをいただいておりますし、藤本先生いかがでしょうか。御意見をいただいておりますが、それだけでいいのでしょうかという投げかけをいただいております。いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

多型のことは先生の今の説明でよくわかったんですけれども、ここではラットの例で新生児期というに発現が低いというデータがあって、マウスではそうではない。実際のデータとしては、サルのデータが示されていて、サルでは胎児期でも発現しているし、新生児期でも発現しているということは示されているんですけれども、ではヒトではどうかということについては、データがないわけで、これは医薬品だと安全性が確保されていないので投与しないことみたいなことで逃げられるところだと思うんですけれども、こういう農薬の場合にそこはある程度のデータが、サルのデータで霊長類全体を推論するということは勿論できると思うんですけれども、それは100%ないということなので、ヒトでも発達期の発現のデータというようなものはないと少し不安かなと。ただ、こういうシチュエーションでどう考えたらいかががよくわからなかったのどうなのでしょうかという投げかけになっております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。その次、長尾先生からも御意見をいただいている、別添5の論文をいただいております。私もしっかり読み切れていないんですが、やはり先ほどの3,435のCTの多型ということなんですが、これは先生御説明をいただけますでしょうか。

○ 長尾専門委員

この *ABCB1* の多型と口唇/口蓋裂ということで、かなり文献検索をしたんですが、結局見つかったのはこの1つだけあります。それ以外のマルフォーメーション (*malformation*) についてはぼつぼつとあるんですが、口唇/口蓋裂ということでこれを引っ張り出してきました。

これは先ほどの先生の文献の 89 ページのテーブル 7 と同じように、3,435 番目のシトシンが T に変わるということで、比率から行くとこの集団では CT が一番高いんですが、それほど大きな TT と CT と CC を比較すると、分布に大きな差はありません。

ただ、5 ページにも書いたんですけども、TT の場合の母親が葉酸摂取も絡んできているのですぐに評価の対象にはできないんですが、やはり TT の集団が葉酸を摂取しないときに CC の集団の葉酸を摂取した群と比較すると 6.2 倍ほど、6 倍ほど口唇/口蓋裂が高くなるという文献なんです。

では、何が言えるのかというと、私もこういう分野の専門ではありませんので、ただ文献をこういうふうに見たというだけで、その辺議論と一緒にやりたいなと思うんですけども、多型ということが口唇/口蓋裂には作用しているのではないかなという文献を照会しました。

ついでに申し訳ないんですけども、コメントの 1 つ目はたたき台に対する私からの質問でしたので、これは大きな問題ではありませんから、時間の都合があれば無視してもらっても構わないような内容です。

2 番目のラットの繁殖試験において認められた毒性影響のヒトへの外挿というのは、表現は変わっていますが、吉田先生と内容的には同じことなので、そういうことで 3 つ出しましたけれども、最初の方は無視していただければと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。見ないで済ませてしまうというのも何だと思しますので、よろしければ今。

○ 長尾専門委員

すみません。たたき台の 60 ページの 26 行目の表現、ここで集団という言葉を使っているんですが、このままここに書いてある文章だと、この集団が母親ということでこの集団をとる場合と、胎児ということでこの集団をとる場合では、この文言というか表現はかなり違ってくるのではないかとということで、その辺ははっきりさせましょうというようなコメントです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これは表をつくり直すところとは違う箇所ですが、ここは集団としないで何かスペシファイ (specify) できるような言い回しをしていただくということになるかと思います。よろしくお願いします。

ヒトへの外挿に関してはその根拠は何かということで、それは1つはCF-1マウスのような欠損の個体が少なくとも日本人には発生頻度が存在する頻度は非常に低いということはその根拠の1つではありますけれども、多分それだけではなくて、何かもう少し御議論をいただいた方がいいのではないかと。

例えば藤本先生から御指摘いただいたように、生後発達に関して何か文献があれば探しておく方がいいのかというようなこともあるのではないかと思います。どうでしょうか。どなたにお願いしましょうか。松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

大してないんですけども、私は座長が言われたように、もしそういう遺伝背景が絡んだ実験があったとしたら、もう幾つも報告がエビデンスとしてあるのではないかなという気がしていて、今、長尾先生がおっしゃたんですけども、探してもなかなか見つからない。長尾先生の論文はメディケーションという言葉を使ってあって、これは薬物治療中の方のもので、しかも葉酸云々というものもあったりして、勿論先生が言われたように遺伝背景がそういう奇形が出ることを何かの要因になっていることは事実だという。そこは私もそれでいいんですけども、ヒトではっきりした確証がないというか、そういう報告がないというのが現状かなと思っていました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。私もやはり同感です。今、長尾先生に御紹介いただいた文献というのは、葉酸摂取ということも含まれていますし、メディケーションの内訳もいろいろ見せていただくと、意外とp-糖タンパク質の基質になりそうな薬物というのではないかなということ。12例もある、先ほど長尾先生からいただいた文献のテーブル2ですが、「Case mothers」というところにある12例あるのは、アセトアミノフェン。これは欧米の女性だったら頭が痛かったらだれでも使うようなものだし、これはp-糖タンパク質の基質にはならないよなとか、p-糖タンパク質そのものとの関連を考えるとすると、なかなかつながりを見つけるのは難しいのかなと考えているところで、ある薬物治療をやるとうどんどん血中濃度との関連などと遺伝子型の層別化、ものすごく仕事がいっぱいあって、恐らくこの辺ずらっと広がるぐらいあると思うんです。でも、はっきりしたことがわから

ないというのが現状です。

デベロップメントもここまでのいろんなことが進んだ世の中ですから、探せばあるかもしれないなとも思うんです。私もうろ覚えなのでまずいんですけれども、藤本先生に書いていただいたように、ヒト胎児、新生児でも発現しているといつてよいのかどうかということなので、どうしましょうか。申請者に問い合わせるなり文献を探すという作業は継続しますか。問い合わせるということはできますか。

○ 高橋評価専門官

できます。

○ 小澤座長

そうしたら、それはやっていただければとは思いますが、ヒトに外挿するという点に関して、当調査会の考え方というのをやはりまとめておくべきではないかと思うのですが、どのような文言でまとめるかということでもあります。

別紙のコメントで、まず吉田先生のコメントを見るならば、ヒトには外挿されないという結論を導く場合はといきなりなっているんですね。イベルメクチンの副作用でいえば、中枢の副作用というのは、恐らく作用の延長線上に乗っている副作用であって、p-糖タンパク質のということは言い切れないと思うんです。

ここははっきりとしたことはMDR1の発現で本剤のヒトリスクが影響を受けるという積極的な言い方をすることはできないと思うんです。その辺りのことをどのように本調査会として書くかということになるのではないのでしょうか。

申請者はヒトリスクに関してはどういうふうに言っていましたか。その他の試験のサルとヒトの辺りに何か書いてあるのでしょうか。そうは書いていないのかな。農薬抄録R90～92。サルとヒトの中毒量はほぼ類似していたとあって、マウスは感受性が非常に高い。本2剤の毒性評価には適さない動物種と判断されたという言い方をしています。調査会で今までの例を見てみても、ヒトに対するリスクはないとか、無視できるとか、そういう断定的な言い方をして結論として流したということは、そういう努力をしたということはないのではないですか。佐藤さん、どうですか。

○ 佐藤課長補佐

白血病の関係でヒトには外挿できないということだけは明確に書いてある評価書はげっ歯類で幾つかあります。

○ 小澤座長

そういう例はある。だけれども、それ以外ではそんなに。

どうぞ。

○ 松本専門委員

私も全体をわかっていないから間違っただけをこれから言うかもしれませんが、農薬の調査会で動物実験のデータを評価して、それをヒトに外挿するという手段をしてきたんです。今回のこれは特殊で、そういう原因になるといいますか、助長するといえますか、すごく毒性を強める遺伝子がある程度メカニズムを含めてわかっているの、そういう意味で私書いたのもそういうことなんですけれども、入っている遺伝子がわかっているのだから、日本人にはそういう遺伝子が発現といえますか、ノックアウトされているものが少ないというような資料があれば、それを書いておくと非常に都合がいい。そういう意味で私は申し上げたつもりなんです。

ですから、話を医薬品の毒性評価のようにいかないで、もう一度農薬の最初の考えに戻られたらどうなんでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ですから、見られた毒性所見を並べて、いずれも閾値がとれる毒性であるというところに戻って、安全係数に関してはこれから御議論をいただく必要が残っておりますけれども、100に追加をしなければいけないということはありませんが、毒性所見はこれこれこうであった、いずれも閾値がとれる毒性であり、各試験で得られた無毒性量のうちという論法で進むということです。

ただし、CF-1マウスあるいはイヌにはp-糖タンパク質の欠損遺伝子による非常に高感受性を示す動物がいることが知られているが、ヒトではそのような遺伝子の存在頻度が非常に低いので、ヒトに対してp-糖タンパク質遺伝子の欠損をという点で懸念はないと考えられたとか、そういう書き方でいけばいいのかなと思います。あとは生後発達のところをひとつ調べておけば。

恐らく可能性は安全側に行くのではないかと思いますのでけれども、そこは申請者に聞くなりする作業は残した方が、やった方がいいと思いますが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 松本専門委員

もう少し濁した方がいいのではないかと思います。というのは、例えばですけれども、ヒトでp-糖タンパク質を介した副作用の情報は今のところ得られていないとか、全くヒトは関係ないんだというのではなくて、今のところないというような表現になるのではないかと思います。

先生はいかがですか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。では、是非ほかの先生方。p-糖タンパク質遺伝子の欠損を介したみたいな感じでしょうか。あるいは p-糖タンパク質をコードする遺伝子を介したというのでもいいかもしれません。に関連したでもいいかもしれない。

藤本先生、どうぞ。

○ 藤本専門委員

大体それでわかってきました。具体的なことでは、吉田先生もコメントされています 61 ページの 3~8 行目にかけての表現で、実は多分前回私が書き足してしまった部分なので責任を感じているんですけども、少しここは今の論理に従って直していただくとすると、4 行目の、またヒトを含む霊長類というのも言い過ぎで、またサルではというふうに具体的に書いていただいて、それ以上は書かない。

後半のところの 7~8 行目のヒトに外挿することがと入れられているここも、ここまではっきりは書かないで、もう少し表現はすぐはなんですけれども、ここをとにかく修正していただかないと、確かに吉田先生にコメントいただいたような感じの食い違いというか、ラットの試験では確かに高感受性を新生児期には示す。これは p-糖タンパク発現が低いということに関連しているわけなんですけれども、そのところをあまり積極的にそれで外挿しないまで言うのは確かに言い過ぎかなという辺りも含めて少し直していただけたらと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。今のと併せてうまく。現在、ヒトに対して適用されている医薬品において、p-糖タンパク質をコードする遺伝子の欠損にと私は書きたいところなんですけれども、遺伝子多型に関連した副作用情報は得られていないくらいのことは書いてもいいように思います。

藤本先生のおっしゃられた、ラットの兎動物では p-糖タンパク質の発現は低レベルであったが、サルでは p-糖タンパク質の発現が認められた。その辺の修正が必要ですね。どう書きましょうか。幼若アカゲザルはアベルメクチンに対する感受性が比較的低いということもその他の試験の (10) に書かれています。だから、これを使ったらいいかもしれません。

サルでは p-糖タンパク質の発現が認められた。幼若アカゲザルはアベルメクチンに対する感受性が比較的低いことも知られているとか。そういう文章を入れて、そういうのは場

所としては食品健康影響評価の中に入れていたかな。

○ 高橋評価専門官

メカニズム試験が膨大な場合には、そのまとめみたいな感じで詳しく入れている場合もあります。

○ 小澤座長

今回はまさにその他の試験は膨大ですし、霊長類を含めた試験なども書いてありますので、これのまとめのところにそういうことを入れましょうか。

そうすると、今のヒトの医薬品の副作用情報のことと、サルで p-糖タンパク質の発現が認められた。幼若アカゲザルではアベルメクチンに対する感受性が低いことが知られているという 3 点を含めたまとめ的な文章を書いておくということではいかがかなと思います。

藤本先生、これは 61 ページの 3 行目からの欠損ということは書いていらっしやらないのかな。ICR ですから認められた動物ですね。欠損個体に関しては、これを用いることは適当ではないという言い回しでいらっしやるわけですね。

だから、先ほど松本先生がおっしゃられたような p-糖タンパク質の欠損を有する CF-1 マウスでは、本剤高感受性が認められている。それに対してとか何とかと一文入れた方がいいかなと思ったのですが、松本先生、その点はいかがですか。

○ 松本専門委員

いいと思います。

○ 小澤座長

いいですか。では、そのような流れで書いていったらいかがでしょうかということ。

そうしますと、あと食品健康影響評価のところのまとめと、もう一つ大きなことが残ってしまっているんですけども、そこをやりましょう。

食品健康影響評価、ここはどうでしょう。少しだけ説明をお願いしますか。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら 62 ページでございます。まず最初に動物体内運命試験のことを書いておまして、今回新しく追記した消化管からほぼ完全に吸収されるといった旨を追記いたしました。

11 行目、主な排泄経路は糞中であつたとしているんですが、場合によっては p-糖タンパクを介するというようなことを追記するのかどうかは書きもらしております。

体内分布のこと、腎臓、脂肪、肝臓、膵臓に比較的高濃度に分布したこと。代謝経路としまして、脱メチル化、水酸化等の反応を経るということを記載しております。

植物体内運命試験につきましては、通常、代謝物としてこれだけのものが存在したという事で、Bに関しては若干存在量というか、TRRを少し入れた方が後の暴露評価対象物質の話につながるかもしれませんが、今はこういう書きぶりしております。

その次に作残試験のところで、アベルメクチン B1a と B1b、代謝物 B を分析したということと、その最高値を記載しました。

毒性試験の結果、主な毒性所見としては、眼と一般状態、振戦等ということでとりあえず記載させていただきました。その神経症状に関連した記載としまして、GABA アゴニストの関係の考察を追記いたしまして、一部吉田先生から修文いただきました。24 行目、いずれも用量相関性を示し、閾値の認められるというのは文章がつながっておりませんので、場合によっては用量完成を示し、かつ並列的な書き方をした方がいいかもしれません。繁殖能、遺伝毒性は認められなかったという結果でございました。

暴露評価対象物質としましては、アバメクチン、これはアベルメクチンの B1a と B1b を含んだものと代謝物 8,9-Z アイソマーなんですが、代謝物 B と設定しております。

無毒性量でございますが、先ほど問題にいたしました発達神経毒性の結果が入っていないので若干解釈がわかりにくいかもしれないんですが、こちらで一番小さい値が 2 世代繁殖試験の児動物の 0.12 mg/kg 体重/日未満という結果がございまして、ADI の御検討をお願いしたいと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。私、大体今の御説明でよろしいと思うんですけども、毒性関連で先生方から何か御追加、御意見等ありませんでしょうか。よろしいでしょうか。よろしければ、p-糖タンパク質の件だけ。これは吸収は非常にいいので書きにくいんです。一般的な理解は小腸からの吸収バリアなので、そう書くとまずいんです。だから、16 行目の後に p-糖タンパク質を欠損している CF-1 マウスの実験から、その発言レベルが本剤の体内動態に大きな影響を与えることが明らかとなった。そういう文章ぐらいにしておいた方がいいような気がします。それは後で相談しましょう。代案は血液脳関門との関連のことを何か言うかということです。

よろしければ、いよいよ生殖発生毒性試験の発達神経毒性試験、43 ページの 32 行目、児動物の NOAEL がとれないというところをどう考えるかという問題を最後に決着をつけて ADI の設定作業に入りたいと思いますが、先ほど私は少し申し上げましたが、同様な①の試験、2005 年の GLP の試験で 0.12 mg/kg 体重/日を NOAEL として児動物をとって

るわけですので、この辺り、0.12 mg/kg 体重/日というドーズに非常に近いところに NOA EL があるということは確かだろうと思いますが、ここが ADI の設定根拠になりますので慎重に考えるべきであるということで、是非毒性の先生から、どなたかから口火を切っていただきたいと思うのですが、いかがでしょうか。

繁殖毒性試験の一環なので、長尾先生、何か御意見をいただけますでしょうか。

○ 長尾専門委員

膣の開口遅延ということに関して、今回考察も出ておりました。その考察に関しても、体重の減少の時期をもう少し、前回の議事録からしか判断できなかったんですが、前はワンプointぐらいしか評価していませんでしたが、今回の考察の基になるデータを見ますと、かなりその近辺では低値を示していたということで、0.12 mg/kg 体重/日は確かに発育抑制を示す用量だということは避けられないなど。ただ、同じ条件でやったかどうかはわかりませんが、①の実験ではそれが出ているということ、同じく 0.12 mg/kg 体重/日、0.4 mg/kg 体重/日で繁殖毒性試験をやっている、より長期の試験をやっていて、そこで出生値というか、児動物に体重の増加に影響が表れているのは 0.4 で、0.12 には現れていないということ。これだけしかとにかかないんです。

そうすると、先ほど先生がおっしゃったように、0.12 mg/kg 体重/日以下だと。ただ、先ほど言いましたことを加味すれば、限りなく 0.12 に近いということで、0.12 以下ではあるけれども、その近辺であろうというようなことしか表現できないなど。それが今あるデータから言えることかなと。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。ほかの先生から何かもう一つぐらいいかがですか。

松本先生か藤本先生か泉先生か、是非これという。

どうぞ。

○ 松本専門委員

私は発達毒性のことはよくわかりませんが、体重の低下というのは動かないと思います。ただ、今、長尾先生がおっしゃったように、今までのデータを総合すると非常に近いところにあると小澤先生もおっしゃったけれども、そうなのではないかなということ、全体的に見て、やはり先ほど来問題になっていた MDR というか、遺伝子のところは 100% 解決していないようにも実は思うので、これは影響としてとったら下がるかなと個人的に思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かに長尾先生のおっしゃられた 0.12 mg/kg というのは、発育抑制を示す用量であることはもう否めないという御意見。松本先生の今の御意見は、やはり追加をするかなという方に傾くんですが、どうでしょう。ただ、せいぜいやっても 3 かなというように思うんですが、藤本先生、どうぞ。

○ 藤本専門委員

先ほどの話に戻ってしまうんですけども、ラットの場合はわざわざ追加試験というか、メカニズム試験をして、新生児期では p-糖タンパクの発現が低いということをやわざわざ確認しているわけですね。その部分をあまり積極的にどれぐらい関与しているかというのは定量的にはなかなか難しいのですが、それはデータの解釈に対しては、ある程度考えなければいけないのかなとは思いますが、ではそれがどのぐらい関与してくるのか。0.12 mg/kg 体重/日とその半分だったらもう作用がないということを保証しているかどうかは全くわかりませんので、そうするとやはり追加係数という形の対応しかないのかなと思っています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。追加は要らぬだろうとおっしゃる先生はよろしいですか。そうすると、これは是非長尾先生、その他毒性の先生方の御意見をいただきたいところなのですが、結局、藤本先生がおっしゃったように、何分の 1 になれば本当に NOAEL になるのか、確実に NOAEL と言えるのかに尽きるわけで、毒性のデータセットを御覧になった先生方の本剤のドーズリスポンスの感覚からするとどうでしょうということなんです。

首をかしげていらっやって申し訳ないんですけども、松本先生、低い方でいかがですか。

○ 松本専門委員

私は 0.12 mg/kg 体重/日というのが非常に NOAEL に近いところだろうというのを信じてずっと聞いていたんですけども、そうすると一番小さい数字なのかなと思ったんです。2 かな。それも 3 かと言われると何の根拠もない。

○ 小澤座長

しばしば問題になっている試験の用量比を根拠にすることも多いのですが、どうなんでしょう。

○ 長尾専門委員

2 と言われれば 2 だし、3。安全係数ですからね。

○ 小澤座長

もともと不確実なもの。

○ 長尾専門委員

確かに限りなく 0.12 mg/kg 体重/日に近いというふうに、あまり印象で言うとはよくないけれども、他試験の成績を合わせるとそれに非常に近いということもあるので、2 がいいと言われればもうそれで。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、2 を毒性の先生方がドーズリスボンズなど全部御覧になっていて、先生方のエキスパートジャッジということで座長としてはそれを今回採用させていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

まだ幹事会での御審議その他ということもありますし、議決としてはここで議事録も残ることですし、議論をしたと用量相関等も先生方が総合的に判断した上で、ここは 0.12 mg/kg 体重/日という値は NOAEL に非常に近い、2 分の 1 に用量を下げればまず NOAEL と判断していいだろうというような議論をしたということになるかと思えます。

それでよろしければいつものような手続で 63 ページの表 52 を御覧いただいて、ADI の設定に入らせていただきたいと思います。いかがでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。そうしますと、63 ページを開けていただき、表 52 を御覧ください。先ほどから議論をずっとしておりますので申すまでもないかもしれませんが、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値がラットを用いた 2 世代繁殖試験の 0.12 mg/kg 体重/日でございました。しかしながら、2 本の発達神経毒性試験の中で 1 本 0.12 mg/kg 体重/日未満が無毒性量であると考えられ、種々、毒性試験の用量反応を考慮の上、追加の安全係数 2 を導入し、安全係数 200 で除して 0.0006 mg/kg 体重/日を一日許容摂取量 (ADI) と設定したということになるかと存じます。先生方、よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○ 小澤座長

これを本調査会の今日の審議結果とさせていただき、幹事会等で御審議の上、親委員会でもたまた御審議いただくということにしたいと思えます。

事務局、よろしいでしょうか。何かございますでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

すみません、藤本先生からの文献、論文があるというような資料要求の件は。

○ 小澤座長

これは是非 ADI 設定の作業に並行していつものとおりやるみたいなの、私が ADI を決めるとほとんどの場合、資料を要求しているような気がします、やはり幼若のヒトのといふか、MDR1 のヒトでの生後発達というのは、データを見て押さえておくべきだろうと思うので、申請者に問い合わせさせていただき、私も専門に近いところでもありますので、探してみたいと思っております。

藤本先生、もし何か見つけられたものがあれば是非教えていただければと思います。ということにしたいと思いますが、いいですね。よろしく願いいたします。

どうもありがとうございました。そうしますと、そのほか何か連絡事項等、事務局からいただければと思います。

○ 佐藤課長補佐

今後の会議の開催の予定です。本部会につきましては、次回は 11 月 29 日月曜日の午後を予定しております。

幹事会につきましては、10 月 20 日、11 月 29 日月曜日の午前を予定しております。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。11 月 29 日の月曜日の午後が本部会ですか。

○ 佐藤課長補佐

部会です。午前が幹事会。

○ 小澤座長

午前が幹事会。ありがとうございました。ということで、ほかに先生方から何かございますでしょうか。なければ本日の会議はこれにて終了させていただきます。どうもありがとうございました。