

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第18回会合議事録

1. 日時 令和4年9月14日（水） 14:00～16:54

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、栗山課長補佐、横山課長補佐、
糸井専門官、中井専門官、鈴木係長、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

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第18回農薬第三専門調査会を開催いたします。

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。

また、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をお願いいたします。

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名に御出席いただく予定です。食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

続きまして、事務局の人事異動につきまして、御報告させていただきます。

9月10日付で係長の鈴木が着任しております。

○鈴木係長

鈴木と申します。どうぞよろしくをお願いいたします。

○横山課長補佐

どうぞよろしくをお願いいたします。

それでは、以後の進行を平林座長にお願いしたいと思います。

○平林座長

皆さん、こんにちは。それでは、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とおり、本日の会議につきましては、非公開で行いますので、よろしくをお願いいたします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

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、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。

机上配布資料ですけれども、6点御用意してございます。

先生方から御提供いただいた資料に加え、机上配布資料3と4は、確認事項に対する回答です。

また、机上配布資料5と6につきましては、昨日のメールでお送りさせていただきました。机上配布資料5と6につきましては、メールのみの御送付となっております。御確認のほどお願いいたします。

資料につきましては、以上となっております。不足等ございましたら、お申しつけいた

だきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

なお、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、発言時ですが、お手元の意思表示カードの「挙手」をカメラに向けてください。映像機能が機能されていない場合は、ソフトウェアの挙手機能を御利用いただくか、途中で、すみませんという形でお声を出していただくような形でお知らせいただければと思います。

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、冒頭にお名前を御発言いただいた上で御発言を開始いただき、最後に「以上」とおっしゃっていただいて、マイクをオフにする対応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ような状況の場合、ビデオ表示を切ることによって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ないような場合は、チャット機能などを使用して、事務局まで御連絡いただきますか、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。よろしくをお願いいたします。

○平林座長

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」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。

○横山課長補佐

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。

○平林座長

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か。

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。

○町野専門職

よろしくお願いいたします。資料1を御覧いただきたく思います。

農薬評価書案、エマメクチン安息香酸塩でございます。

【事務局より】を御覧いただければと思います。前回の調査会の7月に御審議いただきまして、そちらで慢性毒性試験及び発がん性試験まで御審議をいただきました。

本日は引き続き、神経毒性試験から御審議をお願いできればと考えております。

前回確認事項を出していただきましたので、そちらについての回答が提出されました。そちらの御検討もお願いできればと考えております。

説明の順番について、御相談ですけれども、今回、確認事項の回答も提出されまして、評価書案で関係するところに入れさせていただいているところでございますけれども、内容が毒性の種差でしたり、CF-1マウスの扱いというようなところも御議論いただくかと思われまので、まずは、一通り各試験、食品健康影響評価の前まで御議論をいただきまして、その後で、確認事項について回答を御確認いただき、御審議をいただいたほうがよろしいのかなと考えておりますけれども、このような説明の順番でよろしいでしょうか。

○平林座長

先生方、よろしゅうございますか。

御同意いただいたようなので、そのようにお進めください。お願いします。

○町野専門職

そうしましたら、御説明させていただきます。よろしくお願いいいたします。

まず、審議の経緯について、簡単に御説明をさせていただきます。4ページをお願いいたします。

本年3月に要請事項説明がございまして、7月に一度御審議いただいているというところでございます。

剤の概要についてですけれども、12ページをお願いいたします。簡単に御説明いたしますと、用途は殺虫剤でございまして、有効成分名、エマメクチン安息香酸塩でございまして、こちらは、エマメクチンB1a安息香酸塩とエマメクチンB1b安息香酸塩の混合物とされております。次のページまで、化学名、分子式、分子量、構造式等の記載がされておりまして、構造式のところに存在比の記載がございまして、B1aが90%超、B1bが10%未満というものでございます。

剤の概要は以上でございまして、15ページから試験の概要でございまして。

前回御審議いただいたところで、御審議後に修正した部分について、御説明させていただければと思います。

まず、1ポツの土壤中動態試験でございまして、16ページ、13行目をお願いいたします。

(4)の薄膜光分解試験でございまして。こちらは、前回審議の際に参考資料と、御審議いただいたものでございまして、こちらは報告書のほうを確認いたしまして、分解物の同定が主な目的として実施されてございましたので、そのような状況から、脚注に参考資料とした理由として、ガイドラインにない試験であり、分解物の同定のみが行われていることから参考資料としたということで記載してはいかがかというところで、記載しております。

こちらは、渡邊栄喜専門委員に確認をいただきまして、文案についても異存はございませんと、御意見を頂戴しております。

続きまして、ページをお進みいただきまして、18ページの15行目からの植物、家畜等に

おける代謝及び残留試験でございますけれども、植物代謝試験のところでは追記がございまして、ページを更にお進みいただきまして、29ページ、30ページをお願いいたします。

29ページの9行目のところから、植物における代謝経路について記載をしております、前回審議の際に、エマメクチンB1aが標識対象として用いられていまして、B1bのほうの代謝経路をいかがするかということで御審議をいただいたところでございます。

こちらの記載としましては、試験に用いているB1aの代謝経路を記載した上で、B1bについてはB1aと同様であると考えられるということで、そちらを記載することで御審議をいただきまして、その旨を30ページの1行目の後ろから記載をしております。

こちらにつきましても、渡邊栄喜専門委員に御確認いただきまして、文案について異存ない旨、御意見をいただいております。

同様に家畜代謝試験につきましても同様の修正がございまして、34ページをお願いいたします。家畜の代謝経路を6行目から記載をしております、同様に、9行目のところからB1bについての記載を入れております。

こちらにつきましても、渡邊栄喜専門委員、古武専門委員、中島専門参考人から、御意見ない旨、頂戴をしております。

更に、動物体内動態試験のほうでも、ラットの代謝経路についてのところがございまして、該当箇所が、45ページをお願いいたします。

下の6行目からの記載でございまして、こちらも同様でございます。

古武専門委員、中島専門参考人から、コメントない旨、頂戴をしております。

まず、毒性試験の前まで、以上でございます。

○平林座長

ありがとうございます。

事務局追記、前回、もう審議していただいたところで、事務局追記をしていただいたところを、今、御説明いただきました。

まず、16ページのところの追記については、渡邊栄喜先生、追加は何かございますか、これで、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

それから、18ページからの追記の内容が30ページに書かれておりますが、これについても、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。

それから、34ページの追記についてと、それから、45ページの追記ですね、これについても先生方、よろしゅうございますでしょうか。

中島先生、よいでしょうか。

○中島専門参考人

はい、大丈夫です。ありがとうございます。

○平林座長

ありがとうございます。

そうしましたら、ここまでは終了ということで、次に行っていただいてよろしゅうございますか。

では、事務局、説明を続けてください。お願いします。

○町野専門職

そうしましたら、毒性試験のほうからですが、毒性試験に関しましては、今回御審議いただいた後に追記した部分はありませんで、前回の続きというところで、9ポツの神経毒性試験から御説明させていただければと思います。67ページまで、お進みいただければと思います。

11行目からでございます（1）の急性神経毒性試験①の試験でございます。ラットを用いた試験でございます、結果は、表44にまとめられております。

一番低い用量27.4 mgのところでも、神経症状等が確認されている試験となっております。

こちらの試験につきまして、事務局から2点お伺いをしておりまして、まず1点目、脳白質空胞化や、脊髄、それから坐骨神経などに空胞化が出ておりまして、こちらは、発現例数に用量相関性がなく、一部高用量では統計学的有意差が認められないというような結果でございましたけれども、用量相関的に程度の増強等もみられることも考慮いたしまして、一番低い用量27.4 mgのところから毒性所見とすることで記載をしております。

こちらにつきましては、いずれの専門委員からも御了解の御意見をいただいております。

義澤専門委員からは、発現例数に用量相関性がないのは、高用量では早期に死亡がみられているからかもしれませんという御意見も頂戴しております。

2点目でございます。82.2 mgの雌でみられております脳神経細胞空胞化についてですが、1例のみでございまして、程度も軽度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、久野専門委員、小嶋専門委員、平林専門委員、山手専門委員からは、御同意の御意見を頂戴しております。

山手専門委員からは、恐らく脳白質空胞化と同じ所見と考えますというような御意見もいただいているところでございます。

義澤専門委員からは、毒性所見として取り上げても問題はないと思いますという御意見も頂戴しておりますので、こちらの御審議をいただければと考えております。

続きまして、69ページの2行目からお願いいたします。急性神経毒性試験の2本目の試験でございます、1個目の試験よりも低い用量で実施されております。

こちらは、結果は表45にまとめてございまして、無毒性量は、雌雄とも5 mgという結果となっております。

こちら事務局から1点お伺いをしておりまして、0.5、2.5と低い用量のところ各1例、一般症状の変化が認められて、切迫と殺がされてございますけれども、こちらは、認

められた変化というのも、高用量で認められた一般症状の変化と異なる変化ということで、検体投与とは無関係とされてございまして、毒性所見としておりませんでした。

こちらにつきまして、いずれの専門委員からも御同意の御意見をいただいているところでございますけれども、山手専門委員からは、死因が病理解剖で不明とのことですが、切迫と殺するほどの所見であり、調査会で議論する必要はあると思いますという御意見もいただいておりますので、こちらの御確認をいただければと考えております。

続きまして、70ページの2行目から90日間亜急性神経毒性試験でございます。

結果は、表47にまとめてございまして、無毒性量は雌雄とも1 mgという結果でございます。

続きまして、次のページの(4)です。1年間慢性神経毒性試験、ラットの試験でございます。結果は、表49におまとめしております。

無毒性量、こちら雌雄ともに1 mgという結果となっております。

事務局から1点お伺いをしてございまして、1 mgの雄で認められています体重増加についてでございます。用量との相関性がなく、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。

続きまして(5)発達神経毒性試験、ラットの試験でございます。

結果が、その下、表50におまとめしてございまして、一番高い用量のところ、母動物で体重増加抑制、児動物のほうで振戦であったり、聴覚性驚愕反応低下なども出ております。

無毒性量は、母動物も児動物も、どちらも0.6という結果となっております。

事務局から1点お伺いしております。

生後13日における児動物の雌雄におきまして、自発運動量の増加が認められてございまして、こちらは、報告書のほうで振戦が反映された結果と考察されてございまして、実際の自発運動量を反映した結果ではないということでございまして、そちらは毒性所見とはせず、17日から認められた自発運動量の減少を毒性所見として記載しております。

こちらにつきまして、小嶋専門委員、山手専門委員、八田専門委員、栗形専門委員から御同意の御意見をいただいております。平林専門委員からは、発生毒性の専門の先生方の御意見を賜りたく存じますという御意見もいただいておりますので、こちらを御確認いただければと思います。

神経毒性試験につきましては、以上でございます。

○平林座長

ありがとうございました。

では、67ページにお戻りいただきまして、急性神経毒性試験、ラットの1本目でございます。

【事務局より】の御質問に対して、まず、27.4 mg/kg体重以上の雌雄で毒性所見とする案としている脳白質空胞化ですとか、脊髄白質空胞化、坐骨神経空胞化についてござい

ますが、ここにつきましては、いずれの先生方も御同意ということをお願いしております。

追加の御意見は、ございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

そうしますと、その次が、82.2 mg/kg体重投与群の雌で見られた脳神経細胞空胞化について、1例のみで程度も軽かったということから、毒性所見としていないということでございます。

これは、少し取り上げてもいいのではないかという義澤先生の御意見がございますので、義澤先生、お願いします。

○義澤座長代理

義澤です。

82.2 mgの雌の1例で見られた脳神経細胞空胞化ですが、脳神経細胞空胞化というのは、自然発生で、これぐらいの週齢で、まずはみられないと思います。影響だと思いますが、山手先生が書かれていますように、白質空胞化と同じ所見だということで、山手先生も、これは採用しなくてもいいだろうということをお考えだと思います。私もそういう意味では、ここであえて取り上げなくてもいいかなと思います。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

山手先生、いかがでしょう。

○山手専門委員

山手です。

これは、あと、八田先生でしたかね。要するにこの剤による神経細胞の影響をどう考えるかということとも関連すると思うのですけれども、基本的には、いわゆる軸索、アクソノパシーというのは、基本病変にあるのではないかなと。ですから、それをたどっていけば、いわゆる神経細胞体における変化、あるいはそれから更に波及した髄鞘の変化、そこから辺が経過によって現れてくるのかなと思っています。

そういう意味では、ここに書きましたけれども、脳白質空胞化と同じ所見と捉えていいのかなと思っています。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。

追加はございませんでしょうか。

そうしますと、義澤先生も、これは、所見は所見だということをおっしゃっていて、ただ、同一線上だから書かれているという判断をすれば、あえて書かなくてもよいというようなことかと思っておりますので、ここについては、このまま事務局案で行こうと思っておりますけれども、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。

そうしましたら、その次が急性神経毒性試験ラットの2本目でございます。これについては【事務局より】の問いに対して、緩徐呼吸の低いほうのドーズで出てきた変化は、毒性所見としなかったということについて、おおむね御同意いただいているのですけれども、山手先生からは、議論の必要があるだろうという御指摘を頂戴しておりますので、山手先生、御説明をお願いできますでしょうか。

○山手専門委員

この1例の死亡例ですね。呼吸は緩徐になったという所見があるのみなのですけれども、病理解剖して死因が分からないというのは、やはりちょっと疑問があるというのですかね、むしろ投与ミスがあったり、あるいは何らのミスがあった場合は、体がやせているとか、これは、経口投与ですね、それが、肺炎でも起こしていれば、所見があるのですけれども、本来ならば、そこら辺を見極めて死因を判断しないといけないのですけれども、そこら辺がきちんと観察されているのかという疑問を持ったもので、死因が分からなかったというところは、そういう議論をしたということでもいいと思いますけれども、もう少し観察していただければなという気がします。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

○山手専門委員

ですから、特にこれが神経毒性と関連する、しないということは全く議論する余地はないと思います。進めてください。

○平林座長

ありがとうございます。

では、このような議論があったというところで、先に進もうかなと思うのですけれども、義澤先生、何か御確認されていますか。

○義澤座長代理

病理検査をやっているのかなと思っていたのですが、これは、多分、脳神経系以外は何もやっていないと思いました。

○平林座長

本当。

○義澤座長代理

普通死亡例の場合は、全身解剖して異常がないかを必ずみているのですね。そこから病理検査するかというのは、まず、解剖だけでとどめるのではないかと思います。

○平林座長

だから、マクロで目立った所見がなかったというので、おしまいになってしまったということですかね。

○義澤座長代理

そうではないかなと思います。

以上です。

○平林座長

分かりました。もう少しちゃんとみてほしいということを議事録に残すということで、よろしゅうございますでしょうか。

○義澤座長代理

はい。

○平林座長

ありがとうございます。

そうすると、その次が、ずっと来て、1年間の慢性神経毒性試験、ラットですね。これの毒性所見としては、体重増加が認められています、用量相関性がなかった、毒性所見としなかったというところで、これは、先生方、御同意いただいたと思いますが、何か追加でコメントはありますか。ございませんか。ありがとうございます。では、そのままということで。

その次が、発達神経毒性試験、これは、まず、生後13日における児動物の雌雄において、自発運動量の増加が認められるけれども、これは、振戦が反映された結果と考察されているので、自発運動量を反映した結果ではないと考え、毒性所見とはしなかったと。

ただ、生後17日で認められた自発運動量の減少を毒性所見としましたということで、小嶋先生、それから山手先生、八田先生、栗形先生からは、事務局案に同意ということをご頂戴しております。

何か追加のコメントとかございますでしょうか。

特に、この判断でよろしゅうございますか。

ないようなので、そうすると、このエマメクチンの確認事項の3については後回しにするのでしたか、事務局。分かりました。

そうしましたら、これは、後でまとめてお話をすることになりますので、次は、生殖発生毒性試験ですかね。説明を続けてください。お願いします。

○町野専門職

そうしましたら、75ページからお願いいたします。生殖発生毒性試験でございます。

まず、事務局から冒頭1点ですけれども、用量設定の試験について、2世代繁殖と発生毒性試験についてございましたけれども、一世代のみの試験であることと、検査項目に限られること等から評価書案に記載をしておりませんでしたので、扱いについて御検討をお願いしております。

八田専門委員、栗形専門委員から、御同意の御意見を頂戴しております。

それでは、各試験のほうの紹介でございますけれども、(1) 2世代繁殖試験、ラットの①でございます。

こちらは、脚注のほう、栗形専門委員から修文をいただいております。

結果が、次のページの表52におまとめしております、76ページの5行目のところは、事務局のほうで表のほうと記載ぶりを合わせた修正をしております。

結果としましては、親動物のほうで、受胎率、受精率の低下が一番高い用量で出ているというような結果でございます、無毒性量を親動物、児動物ともに0.6というような結果でございます。

続きまして、そちらを受けて、2本目の試験がございまして、(2)としている試験でございます。

結果が次のページの77ページから78ページにかけて記載をしております、こちらの試験では、少し用量設定を変えているのですけれども、こちらでは、受胎率、受精率の低下は出ていないという結果となっております。

77ページの9行目のところ、栗形専門委員から修正をいただいております、脳幹神経細胞質変化と所見名を修正いただいております。

こちらの所見につきましては、義澤専門委員からも御意見を頂戴しております、78ページの5行目のボックスでございますけれども、こちらの変化、細胞質内に何か蓄積している像、ニューロフィラメントなどと思います。変性ではないかと思いましたがと、御意見をいただいているところでございますので、こちら、所見名について御確認をいただければと考えております。

こちらの試験に関して、2点、事務局からお伺いをしておりまして、まず、1点目が、F1親動物に認められました脳絶対重量の減少についてでございます、雌では0.1 mgと低いところから、統計学的有意差が認められてございまして、こちら、背景データと比較しまして、背景データよりも低かった1.8のところを毒性所見として記載しております。

こちらにつきましては、八田専門委員、栗形専門委員から御同意の御意見をいただいております。

また、2点目としまして、今度は児動物のほうの脳絶対重量減少についてでございます。

1.8 mgのところでございますけれども、同用量で病理組織学的変化が認められておりまして、毒性所見として記載をしておりますけれども、比重量のほうを見ますと、増加が認められておりまして、抄録のほうで低体重に起因する変化と考察もされてございましたことから、扱いについて御検討をお願いしてございます。

八田専門委員からは、病理組織学的変化を伴う脳絶対重量の減少と考えますということで、御意見をいただいております。

また、栗形専門委員からは、比重量が増加していることから、重篤な変化ではないと考えられますが、脳重量は体重増減の影響を受けにくい器官ということでして、体重減少を伴う実重量の減少には注意すべきですと御意見をいただいております、毒性所見としてよいということで御意見をいただいております。

続きまして、その下の8行目からの記載でございますけれども、こちら2世代繁殖試験

が2件実施されてございまして、1つ目の試験で一番高い用量で、受胎率、受精率の低下が認められてございますけれども、2本目で認められなかったということでございまして、こちらは、用量のほうを見ますと、2世代繁殖試験の①のほうでは、最高用量が交配前で3.6、妊娠期間になると1.8と書いてございまして、②の試験ですと、最高用量が、どちらも交配前と、妊娠期間とも1.8と設定してございまして、そちらで影響が認められなかったということでございまして、この受胎率、受精率の低下が、交配前の投与量が①の試験で高かったことによるものではないかということで、繁殖能に対する無毒性量を総合評価する案として、78ページ、79ページにまたがっているところでございますけれども、記載をさせていただきます。

こちらの文につきまして、八田専門委員、栗形専門委員から御同意の御意見を頂戴しております。

続きまして、その下の5行目から発生毒性試験、ラットの試験でございます。

催奇形性は認められなかったという結果でございまして、無毒性量、母動物は2 mg、胎児については4 mgという結果でございまして、所見は、表55におまとめしております。

事務局から2点、お伺いさせていただいてございまして、まず、1点目が母動物の体重変化についてでございますけれども、4 mgのところ、対照群に対しては試験期間を通して値が大きい一方で、妊娠14から20日の体重増加量は有意に減少しているということ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、八田専門委員、安彦専門委員、栗形専門委員から御同意の御意見をいただいております。

栗形専門委員からは、非常に軽度であることを改めて確認した上で、事務局の判断で結構ですということにして、投与期間が2日短い予備試験も見てくださいまして、5 mgのほうで体重に影響がないということで、妊娠18、19の投与が母体重に影響を及ぼすと考えられますが、8 mgとは明らかに体重推移形式が異なります。また、4 mgで胎児数が他群より少なかったことも一因と考えられるということで、本剤は、捉えにくい神経毒性の主症状であることから、影響としておいたほうがよいかもしれませんと御意見をいただいております。

続いて2点目でございますけれども、8 mgの胎児で認められております骨格変異、それから不完全骨化部位増加についてでございます。こちらは、母動物において体重への影響が認められることもございまして、母動物毒性による発育遅延の可能性があると考え、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。

こちらは、八田専門委員、安彦専門委員、栗形専門委員から御同意の御意見をいただいております。

安彦専門委員からは、骨格変異、不完全骨化を示す胎児の数が8 mgの中でも腹によってばらつきがありまして、特に不完全骨化については、重量の小さな胎児が多い腹に偏っている傾向があるということでいただいております。母動物への毒性影響による発育遅延

と考えますといただいております。

こちらは、専門委員の御意見を踏まえまして、ARfDのエンドポイントにしなかったことについて、表55の脚注でございますけれども、79ページの19行目、20行目のところでございます。

こちら、脚注を追記してございますので、こちらの記載について、御確認をいただければと考えております。

続きまして、80ページの2行目から発生毒性試験、ウサギの試験でございます。こちらにも催奇形性は認められなかった試験となっております。

無毒性量、母動物で3 mg、胎児では最高用量の6 mgとなっております。

表については、御意見を頂戴していないところでございます。

生殖発生毒性試験につきましては、以上でございます。

○平林座長

ありがとうございます。

そうしましたら75ページに戻っていただきまして、生殖発生毒性試験、まず、1本目が2世代繁殖試験、ラットです。

この神経細胞空胞化、これは、事務局が直してくださったもので、この脚注の修文は、栗形先生、これ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。

その次が、2世代繁殖試験ですね。9行目のところの脳幹神経細胞質変化等というような所見名でございます。このところを、義澤先生は変性ではないかというようなことをおっしゃっていますので、この辺り、どちらが先ですかね、栗形先生、まず、御説明をお願いできますか。

○栗形専門委員

栗形です。

私は、つい細胞、細胞とつながっていたので反射で1つ消してしまったという経緯がございます。義澤先生に御教示いただければと思います。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

義澤先生、お願いします。

○義澤座長代理

義澤です。

変性ではないかと思いましたがというところですね。

○平林座長

そうです。

○義澤座長代理

多分、ニューロフィラメントの蓄積などが起こっていて、これもそうだと思うのですが、この所見名だけでは何か分かりません。

○平林座長

では、この細胞、細胞質という細胞がダブっているところだけ消す形でよろしゅうございますか。

○義澤座長代理

それでいいと思います。

○平林座長

では、栗形先生の9行目の修文のとおり、表の54のところの下線が引いてあるところですね。ここも脳幹神経細胞質変化というふうに細胞のダブっているところで消してください。お願いします。

前回審議時、これはいいのですね、それで、2世代繁殖試験について【事務局より】の問いがありまして、まず、脳の絶対重量の減少について、それから、もう一つが、相対値は上がっていて、だけれども、低体重の2次的な影響とも考えられるというようなことでしたが、八田先生も栗形先生もいずれも毒性にしていっていいと考えるということでございますが、これは、まず、八田先生、御説明をお願いできますか。

○八田専門委員

私は、今の考え方で、全く問題がないだろうと思いますけれども。

○平林座長

ありがとうございます。

栗形先生、何か追加はございますでしょうか。

○栗形専門委員

特にございません。

○平林座長

ありがとうございます。

そうしますと、背景データよりも低値である1.8 mg/kg体重/日投与群のみ、脳絶対重量減少については毒性所見とするということと、それから、2次的変化とも考えられるけれどもということでしたけれども、これは、やはり毒性にしておこうということです。よろしゅうございますか。

それから、79ページに行きまして、2世代繁殖試験の最高用量で認められた受胎率、と受精率の低下についてでございますが、1本目と2本目とで、用量を途中で変えているというようなこともあって、それを総合判定しようということにしてありますということでございますが、その案に対しては、八田先生、栗形先生とも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せんでしょうか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございました。

そうすると、その次が（３）の発生毒性試験、ラットでございます。

これにつきましては、１番が母動物の体重変化についてというところで、これは、体重増加量が有意に減少しているところから、毒性所見としていますと。

それから、８ mg体重投与の胎児でみられた骨格変異及び不完全骨化部位の増加については、母動物においての体重への影響ということで、２次的な変化であるので、ARfDのエンドポイントにしなかったという事務局案について、皆さん、最終的には御同意いただいたということございまして、そして、事務局案としては、表の下に脚注として、エンドポイントにしなかったということが追記されています。

先生方、これでよろしゅうございますか。

そうしましたら、（４）発生毒性試験のウサギの試験でございますが、これは、特になかったですね。では、発生毒性試験までおしまいということで、次をお願いします。

○町野専門職

そうしましたら、81ページをお願いいたします。

遺伝毒性試験でございますが、結果は、表56におまとめしておりますとおりでございますが、結果は全て陰性であったことから、遺伝毒性はないものと考えられたという記載をしております。

こちらにつきまして、杉山専門委員、それから渡辺専門委員から特に御意見がない旨、頂戴をしております。

遺伝毒性試験につきましては、以上となります。

○平林座長

ありがとうございます。

何か追加のコメントはございますか、杉山先生。

○杉山専門委員

杉山です。

私、この評価書案につきまして、特にコメントの追加はありません。

以上です。

○平林座長

渡辺先生もよろしゅうございますか。

○渡辺（雅）専門委員

はい、データを見ても、ちゃんと行われており、大丈夫だと思います。

○平林座長

ありがとうございます。

では、事務局、説明を続けてください。お願いします。

○町野専門職

そうしましたら、83ページをお願いいたします。

3行目からの経皮投与、吸入ばく露等試験でございます。

こちらにつきまして、事務局から1点、2行目のボックスでございますけれども、お伺いしております、海外評価書にも記載されている5日間の吸入ばく露による試験というのがございますけれども、こちらは、経口投与以外の試験ということもございまして、詳細も不明であることから、評価書案に記載しておりませんでした。

こちらにつきまして、久野専門委員、義澤専門委員から御同意の御意見をいただいております。

続きまして、試験のほうですけれども、4行目からの、まず、急性毒性試験でございます。

結果が表57におまとめしております。表の中の所見名のところでございますけれども、まず、経皮のところがございます、発声と記載していた所見ですけれども、こちらは、前回の審議を踏まえまして、異常発声と修正をしております。

続きまして、吸入のところでございますけれども、脳神経細胞空胞状変性としていたところ、空胞化ということで、義澤専門委員に用語統一をしていただいております。

85ページの5行目からのボックスで1点お伺いしております、SDラットを用いた急性経皮毒性試験におきまして、2,000 mg投与群の雄で死亡が1例認められておりましたけれども、こちらは、包帯が取れまして経口摂取したことによる死亡とされてございましたので、試験結果としては、死亡例なしとしてございます。

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いただいております。その下(2)としまして、刺激性、感作性の試験でございます。

溶媒化物と水和化物を用いた刺激性の試験の結果、それから、感作性試験、溶媒化物等水和化物を用いて、Maximization法とLLNA法でそれぞれやられた試験の結果を記載しております。

続きまして、14行目からの急性神経毒性試験、経皮投与の試験、ウサギで実施されてございます。

結果は、表58におまとめしております、500 mgのところでも振戦等が出ているという結果でございます。

その他の試験の前まで、以上でございます。

○平林座長

ありがとうございます。

経皮投与、吸入ばく露等でございますが、異常発声については、前回、御審議いただいて、そのように用語を直していただいたところでございますし、神経細胞空胞化につきましては、義澤先生が統一してくださったというところでございます。

それから、2,000 mgで死亡があったけれども、これは、包帯が取れて経口摂取をってしまったということが考察されていたので、死亡例なしとしたというところにつきましても、先生方から御同意を頂戴しているところでございます。

何か追加はございますでしょうか。

大丈夫ですか。

では、そこまでおしまいですかね、次に、引き続き、説明をお願いします。

○町野専門職

87ページから、その他の試験でございます。

(1) としまして、28日間の免疫毒性試験を記載しております。

免疫毒性は認められなかったという試験でございます。事務局から体重増加量の低値についてお伺いしております。統計学的有意差はなく、体重にも対照群と比較して差がみられないとのことから、毒性所見としておりませんでした。

こちらにつきまして、いずれの専門委員からも御同意の御意見をいただいております。

続きまして(2) としまして、14日間の神経毒性試験、マウスの試験でございます。

結果としましては、病理組織学的検査の結果がございすけれども、脳、脊髄、坐骨神経でやられておりまして、いずれも影響は認められないという結果でございます。

一般毒性の体重の変化も認められておりません。本試験による無毒性量、雌雄とも2 mgと記載をしております。

続きまして、12行目からは、こちらはCF-1マウスを用いた15日間の神経毒性試験でございます。

結果としましては、表62におまとめをしております。病理組織学的検査の結果としましては、脳、脊髄、坐骨神経で、いずれも毒性影響は認められておりません。結果としては、無毒性量は0.1ということで記載をしております。

こちらの表62につきまして、平林専門委員から御質問をいただいております。表が二重線になっているのは、意図があるかということでございます。

こちらにつきましてですけれども、本試験については、真ん中の用量で認められて、高用量で認められない所見が幾つかございまして、ほかの試験のように、何mg以上ということで整理ができなかったということもございましたので、各投与群で認められた所見を整理しております。ほかの評価書の記載も参考にしまして、区別のために、そのように表現をしております。御確認いただければと思います。

続きまして、4行目からの5週間反復投与神経毒性探索試験、イヌの試験でございます。

こちらは、ARfDにも関連してくる結果となっております。0.5、1.5 mgの投与量で実施がされております。1.5 mgですと、2週間投与した個体で、脳、脊髄などの神経細胞の変性なども出ているというような結果が出ておりますけれども、1.5 mgを1週間投与した個体では、検体投与による影響は認められなかったというような結果が出ております。

続きまして、9行目の(5)でございますけれども、こちらは、14日間の神経毒性、イヌの試験でございます。原体と代謝物のB-1を用いた試験でございます。

結果としまして、いずれも1.5 mgの投与量となっておりますけれども、投与2週から振戦等が出ておりまして、病理組織学的検査でも脳や脊髄、坐骨神経等で変性が出ているという結果でございます。以上のことから、両化合物は、イヌに対して類似の神経毒性を

示すと考えられたと記載をしております。

事務局から1点ですけれども、代謝物B-1投与群の摂餌量について、抄録に記載の誤りがございまして、報告書を基にしまして、摂餌量減少とあることを確認して、そちらを記載しております。

こちらにつきまして、久野専門委員、平林専門委員、義澤専門委員から御了解いただいております。

その他の試験は、以上でございまして、続いて、代謝物の試験を御説明してもよろしいでしょうか。

○平林座長

はい、お願いします。

○町野専門職

91ページから代謝物の試験をおまとめしております。

まず、急性毒性試験の結果を表63におまとめしております。

LD₅₀のところを御覧いただければと思いますが、代謝物は、いずれも低めでございますけれども、代謝物Cで27、それから35というような形で出ております。

続いて、92ページの8行目から遺伝毒性試験もおまとめしております。

結果、表64でございますけれども、いずれも復帰突然変異試験、陰性の結果が出ております。

その他の試験として代謝物、分解物を用いた試験をおまとめしております。

いずれもCF-1マウスを用いた試験の結果でございます。

(1)が代謝物Cを投与した試験でございまして、結果は表66におまとめしております。

0.1 mgというところでも、雄は振戦等が出ているという結果でございます。

代謝物の試験は、もう一つございまして、もう少し低い用量で実施もされてございまして、こちらですと、雄も無毒性量0.075というのが出ております。

続きまして、(3)が代謝物Dを投与した試験でございます。

結果としましては、0.3のところでは体重の低値が認められたということでございまして、こちらにつきまして、事務局からお伺いさせていただいております。累積体重増加量が、雄で17%、雌で43%減少しておるということで、影響として記載しておりますけれども、体重の平均値が、どちらも対照群と同等であるということで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。

いずれの専門委員からも、影響として取ることで御同意をいただいております。

義澤専門委員からは、CF-1マウスの感受性に個体差がある可能性はあるけれども、体重増加の変化は影響と判断してよいと思いますということも頂戴しております。

続きまして(4)の試験、代謝物Hの試験でございます。

こちらは、雌に投与した飼料中の検体濃度が許容範囲外であったことを理由に、雌のみ再試験が実施されてございまして、評価書案では再試験の結果を記載しております。

そちらにつきまして、97ページの8行目のボックスでございますけれども、先生方から御同意の御意見をいただいております。

(5)は、極性光分解物混合物を投与した試験でございます。

こちらは、いずれの投与群においても影響が認められなかったことから、無毒性量が最高用量の18 mgと記載をしております。

食品健康影響評価の前まで、以上でございます。

○平林座長

ありがとうございます。

そうすると、まず、87ページに戻ればいいのですね。その他試験でございます。28日間の免疫毒性試験でございますが、体重増加量の低値が認められたけれども、統計的有意差はないというようなことで、毒性所見としなかったという案に対しては、先生方、皆さん、御同意いただきました。何か追加はございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

そうしましたら、14日間の神経毒性試験のマウス、それから、15日間の神経毒性試験、CF-1マウスの結果が書かれていて、表の62については、事務局からの今の説明のとおりでございます。これまでの書き方とは少し違って、用量ごとの所見の整理になっているので二重線になっているということでございます。

それから、その次がイヌを用いた5週間の反復投与神経毒性探索試験と、14日間の神経毒性試験が行われています。

摂餌量については、記載に誤りがあって、これを直して、それで摂餌量減少であることを確認した上で、検体投与による影響としましたということでございまして、これは、久野先生も義澤先生も御同意いただいたということでございますが、追加はよろしゅうございますでしょうか。

そうすると、その次が代謝物でございます。

急性毒性試験、それから、遺伝毒性試験が行われていて、それぞれ表にまとめられています。この辺り、何か追加のコメントはございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

では、94ページのその他試験の代謝物及び分解物のところですね。CF-1マウスを使った14日間の神経毒性試験が1本、2本行われていて、それぞれ所見が書かれています。

ところどころ二重線になっているのは、さっきと同じ要領で整理されているということかと思えます。

それから、3本目が、また、14日間ですが、CF-1マウスを用いた神経毒性試験、が代謝物のDを使って行われておりまして、これについては、雌雄における体重の変化について、かなり増加量が減少しているというところから、検体投与による影響とする案としてあるということでございまして、これについても、先生方、皆さん、御同意いただいておりますが、何か追加はございますでしょうか。ございませんか。

そうしましたら、次が代謝物Hですね。これについては、検体濃度が許容範囲外であっ

たということで再試験が行われているというようなことで、その再試験の結果だけ記載しましたということですが、これについても御同意いただいたということでございます。

最後が、極性光分解物、混合物の試験が行われているというところでございます、ここまでで先生方、何か言い忘れたこととか、コメントはございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

では、事務局、続きの説明をお願いします。

○町野専門職

そうしましたら、食品健康影響評価の前まで御審議いただきましたので、冒頭で御説明したとおり、確認事項の回答について御審議をお願いできればと考えております。

評価書のほうにお戻りいただきまして、確認事項の1番から御確認いただければと思います。

場所が35ページまでお戻りいただければと思います。

エマメクチン安息香酸塩投与によるラット、マウス及びイヌの体内動態の異同について整理し、毒性の種差について考察することと出されていたものでございます。

回答は、机上配布資料4としてお配りしておりますので、そちらのほうに表等もございますので、御覧いただきながら御説明できればと思います。

回答が1ページの下からでございます。まず、体内動態について整理されてございまして、提出されている試験で、評価書案にも記載している試験の結果を用いまして、ラットとイヌと、それからマウスについておまとめいただいております。

2ページからラットの試験の結果でございますけれども、 T_{max} がおよそ6時間ですとか、半減期が19.5から27.3時間であるとか、主要な排泄経路が糞経由ということでございます。

一方、イヌでございますけれども、3ページからですが、こちらも T_{max} が6時間ですとか、半減期や、それから糞中に排泄されるというような結果がございまして、同じような結果が出ているということかと思っております。

4ページからは、CF-1マウスの動態の結果が出てございまして、野生型と変異型と分けて実施がされておりますので、まず野生型を見ると、 T_{max} とか半減期がラットとイヌと類似していることが示されるということでして、また、主要代謝経路も糞ということも同じということでございます。

一方、変異型につきましては、野生型に比べて排泄が遅いということでございまして、尿中の分布・排泄も野生型よりも遅いという結果が出ております。こちらp-糖タンパクの発現によるものと推察されるということでございまして、4ページの下でございまして、「以上より」としまして、ラットとイヌとCF-1マウスの野生型については、体内動態はほぼ同様であったという回答でございます。

一方で、CF-1マウスの変異型については、p-糖タンパク欠損という特性に基づき、異なる動態を示すと考えられたという回答が来ております。

また、毒性の種差についても考察されておりました、5ページからでございます。

まず、ラットとマウスについてですけれども、ラットと発現の所見が同程度であったということでございまして、表にLD₅₀値ですとか、所見等がまとめられております。

CF-1マウスは、強く現れるということでして、LD₅₀値は、CF-1マウスの5分の1の値だったということでございます。

中盤から下ですけれども、ラットとイヌの毒性についての考察もされておりました、ラットの急性神経毒性試験の無毒性量は5 mgというところで、一般症状や神経の病理組織学的変化が10 mg以上で認められている結果でございます。

イヌとしましては、その他の試験に書いています5週間の試験で1.5 mg投与群において7日間の連日投与で変化が認められなかったということですが、それ以上投与すると、一般状態や神経組織の変化が認められるということでございまして、イヌとラット同様に、一般状態の変化と神経組織の変化が発生する用量はほぼ等しいということでございまして、あとは、予備試験の結果等も用いて考察されておりました、イヌが中枢神経、末梢神経系の変化に関して最も感受性の高い動物種ではあるものの、単回投与に変化が認められない投与量は、ラットとほぼ同等ではないかということで回答がされております。

それを踏まえまして、イヌがやや高感受性ではあるものの、その体格の大きさから神経学的所見が認知しやすいことが影響することも考えられるというような記載もされております。

6ページの下ですが「以上より」としまして、ラットとマウス、それからイヌについて動態に大きな差はなく、毒性についても大きな種差はないものと考えられたということでございます。

一方で、CF-1マウスの変異型については、p-糖タンパクが発現しないという特性があるので、毒性が強く現れることが示唆されたというような回答でございます。

こちらは、事前にいただいているコメントについて御紹介いたしますと、評価書にお戻りいただきまして、37ページでございます。

小澤専門委員、古武専門委員、中島専門参考人からは、特段御意見ない旨をいただいております。

また、八田専門委員、平林専門委員から御了承の旨、義澤専門委員からコメントはございませんといただいております、山手専門委員からは、内容を確認し、議論すべき点があれば、調査会のときに述べますので、よろしく願いますという御意見をいただいております。

こちらの種差については、そのような回答が来ておりますので、こちらの御議論をいただければと思います。

御説明は、以上でございます。

○平林座長

ありがとうございます。

そうしましたら、まず、確認事項の1について、ラット、マウス、イヌの体内動態の異同と、感受性の種差についてというところの回答を基に議論を進めてまいりたいと思います。

山手先生以外は、回答を了承というか、コメントはございませんというようなことでございましたので、山手先生、お願いします。

○山手専門委員

山手です。

この食品健康影響評価のところ、以前、私が少しコメントしました、イヌが最も感受性が高いとするという言葉がありました。その根拠が、この検体の体内動態とか、あるいは症状に関する何らかの違いがあるのかなということで、今回の回答を、その観点から見させていただきました。

結局のところ、6ページの最後に書いてありますけれども、ラットCD1、野生型のCF-1マウス、イヌにおいて大きな体内動態の違いがないと。

ただ、マウス、ラットに比べて、イヌは体が大きいということで、症状は認知しやすいと、そこに感受性があるというような表現がされているのだなということが分かりました。

ということなので、この辺を少しどう考えるかは、ほかの先生の意見も必要かと思えますけれども、私としては、この評価書の中に感受性という言葉を使うのは、いかがなものかなと、そういう印象を受けました。

今のところ、そういう私のコメントです。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

この点については、何か追加でコメントはございませんでしょうか。

小澤先生、何かお話ししたがつているような顔ですが。

○小澤専門委員

そんなことはありません、今の山手先生の御説明にも全く同意ですし、回答を見させてもらっても、特にこれに関してはどうかというような異議をとらえるようなところは、私はないと思います。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

そうしましたら、健康影響評価のところでの種差による感受性に関する記載は省くという方針で、それを前提に評価値をどう評価するかというところをお考えいただきたいと思っております。

では、次に、確認事項の2の説明をお願いします。

○町野専門職

そうしましたら、確認事項の2のほうです。御確認をいただければと思います。

評価書のほうは、55ページまでお進みいただければと思います。

54ページからのボックスは、前回の審議のボックスでございますけれども、55ページの下のところから確認事項2としまして、ヒトの中枢神経系の血液脳関門形成過程におけるp-糖タンパク質機能及びMDR1遺伝子多型によるp-糖タンパク質機能の個人差に関する情報を文献等に基づき整理し、本剤のCF-1マウスを用いた試験結果のヒトへの外挿性について、考察することというところでございます。

机上配布資料ですと、7ページからの回答となります。

まず、ヒトへの外挿性について考察がされておまして、CF-1マウスについては、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ある一定割合で存在するというところでございまして、エマメクチンを含むアベルメクチン類ですけれども、こちらは、p-糖タンパクの基質になること、それからp-糖タンパクが発現しないCF-1マウスでは、毒性発現の程度が強いことなどが実験的に示されている一方で、ヒトを含む霊長類では、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でございまして、p-糖タンパクが発現しない個体では、p-糖タンパクが体内の諸臓器に発現しないということでございますが、このような個体で投与されたアベルメクチン類は速やかに吸収されて、脳内に分布して神経毒性症状などが発現するということが判明したということで、CF-1マウスは、遺伝的にp-糖タンパク欠損個体がある一定の割合で存在するので、そのような個体は感受性が非常に高いということでございます。p-糖タンパクの発現が認められた動物としましては、アベルメクチン類の毒性発現が軽減されるということで、ヒトを含む霊長類では、p-糖タンパクの発現が認められていることから、アベルメクチン類に対する感受性、CF-1マウスに比べて低いと考えられたという回答でございます。

したがって、CF-1マウスを用いて実施した安全性試験において認められた毒性影響を、ヒトに外挿することは適当ではないと結論づけたという回答でございます。

また、次のページからは、ヒトの中枢神経系形成過程におけるp-糖タンパク質機能について記載されておまして、まず、霊長類の文献などですけれども、アカゲザルにおいて胎盤、胎児、それから幼若動物においてp-糖タンパクの発現が認められるという結果があるということでございます。

また、ヒトの成人のことですけれども、毛細血管、肝臓、腎臓、腸管、副腎、胎盤にp-糖タンパクが発現するというので、多くの薬物が基質とする多剤抵抗性の役割を担っている。また、造血系の幹細胞にも発現をしているということでございます。

妊娠中ですけれども、妊娠前期に胎盤の合胞体性栄養膜細胞にp-糖タンパクが発現し、胎児を保護しているという報告がされているということと、妊娠中期からは、胎児の脳、腎臓、肝臓、副腎、肺、心臓等にp-糖タンパクが発現し、その程度は、胎児の成長とともに増加していくということでございます。

また、胎生初期にもp-糖タンパクが側脳室の神経上皮細胞などに発現したという報告も

あるということでございます。

また、次の9ページには、p-糖タンパクの遺伝子多型に関連した考察がされておりまして、人種間差があるということございまして、コード領域で50以上の一塩基多型が報告されているということございまして、網羅的スクリーニングを行った結果、人種差があることが報告されているということでございます。

あとは、文献等を用いまして、遺伝子多型とp-糖タンパクの表現型ですかね、そちらの関連についての報告というのが、まとめられたものが幾つかあるようなのですけれども、関連については、一貫性がないということでも明らかとなっていないというような報告があるようございまして、まだ、統一的な見解は得られていないと記載がされております。

11ページの真ん中よりしたから「以上より」としまして、遺伝子型に人種間差があるということですが、日本人に特徴的な遺伝子型についても複数の報告がされているものの、タンパク発現や薬物体内動態との関連については、十分な報告がなく明らかとなっていないという回答でございます。

その下、②としまして、ヒトにおける欠損個体の存在する可能性ということで考察されておりまして、エマメクチンと同じようなマクロライド系化合物として、イベルメクチンなどがあるということですが、こちらは、イヌの駆虫薬として使われているということですが、主に牧羊犬種などで、p-糖タンパクの活性が欠損しているものがあるということですが、こちらは感受性が高いことは知られているということで、CF-1マウスも同様でございます。

しかしながら、ヒトにおいて、これらイヌやCF-1マウスで認められるような遺伝子変異は発見されていないということございまして、次のページ、p-糖タンパクの活性が欠損する個体が増え、ホモ型と記載されておりますけれども、ヒトにおいて存在する確率は非常に低いと考えられるという回答でございます。

また、イベルメクチンは、ヒトの駆虫剤としても承認されているということで、その臨床試験の御報告等がまとめられておりますけれども、そちらを見ても、特に神経症状等ではなく、肝臓などの影響などが報告されているのみのようです。

一方としまして、エクソン27におけるT3587Gについてですが、ATPの加水分解に関与するとされておりますけれども、トランスフェクトすると、活性を損なうことから、ホモ型の表現と類似していると考えられますけれども、日本人のがん患者605人を調べた結果で、その遺伝子型を持つ患者は2人だけということで、いずれもヘテロということでございますので、これがホモになる確率というのは、非常に低いと考えられるということございまして、ヒト、特に日本人においても、MDR1活性欠損者が存在する可能性は非常に低いと考えられるというような考察がされております。

回答は、以上でございまして、事前にいただいている意見でございますけれども、評価書にお戻りいただきまして、58ページをお願いいたします。

平林専門委員から回答につきまして、了承しますといただいております。

義澤専門委員からも、コメントはない旨、いただいております、これまでの主張の通り、CF-1マウスのデータ、ヒトへの外挿性はないという見解ということでございます。

小澤専門委員、古武専門委員、中島専門参考人からも特段コメントはない旨、いただいております、久野専門委員、小嶋専門委員からもコメントはございませんといただいております。

八田専門委員からも、回答については了解しましたという御意見。

安彦専門委員から回答がやや直接的でない印象ということでございまして、当日検討させていただければということでございます。

山手専門委員からも議論すべき点があれば、調査会のときに述べますのでということで、いただいているところでございます。

こちらの回答について御確認いただきまして、CF-1マウスでみられた影響、そちらについてヒトへの外挿性というところで一度議論をいただければと考えております。

よろしく願いいたします。

○平林座長

ありがとうございます。

回答としては、まず、CF-1マウスのヒトへの外挿性についてはないということ。

それから、中枢神経系の形成過程において、ヒトでp-糖タンパク質がどんな機能をしているかというようなこと。

それから、3点目としては、ヒトにおけるp-糖タンパクの遺伝子多型についてということで、それぞれ整理されて回答を頂戴したところでございます。

先生方からは、特にコメントがないというようなことでしたが、安彦先生は当日ということでしたので、何か御意見は。

○安彦専門委員

確認事項に対して、3つポイントを、形成過程のこと、個人差のこと、そして外挿性と、下線を引いて回答いただけたのはよかったなと思います。

ただ、その順番が、まず、外挿性はないということ述べた後で、形成過程や個人差について述べられているような回答になっていると。

確認事項の趣旨としましては、CF-1マウスの実験結果というのは、形成過程におけるp-糖タンパクの機能や個人差の推測に使えるのかと、そういう意味での外挿性はどうかなのでしょうという確認だったと、私は理解していました。けれども、まず、ヒトではp-糖タンパクがCF-1マウスと違って出ているから外挿性はないのだということが述べられて、その後で、形成過程や個人差について述べられていると。

ちょっと不誠実と言ってしまえば言い過ぎですけども、そういった書き方になっているなという印象を受けました。

そうは言いますが、回答内容としては、形成過程の機能や個人差に関しては、はっきりと答えるような知見がないというような回答かと思っておりますので、これ以上のことは言え

ないのかなと、私は思っております。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

山手先生は、いかがですか。

○山手専門委員

私も、その後、ここの記載事項と関連する文献も幾つか見させていただきましたけれども、基本的には、ヒトに対して、このCF-1のミュータント、遺伝子異常に関しては外挿するほどのものではないなということが、この説明で理解できました。これでいいのかなと思います。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

追加の机上配布資料をいただいた中島先生と小澤先生から追加のコメントをいただければと思っているのですが、中島先生、いかがですか。

○中島専門参考人

中島です。

全体的には反対ではないのですが、回答をいただいた文章で、胎児でp-糖タンパク質が発現しているところもあるものの、ただ、そのレベルは、データを見ると、とても低くて、成長に伴ってすぐ増えてくる。そのデータを机上配布資料5ですとか、小澤先生の机上配布資料でも、脳では胎児で発現が多分ないか、低いぐらいのデータだったと思います。回答では、発現している、成長とともに増えるとのことですが、その発現しているレベルは低いので、そこの表現が少し足りなかったなという感じはします。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

小澤先生、いかがですか。

○小澤専門委員

今、中島先生、私が考えていることを代替代弁して下さって、私も同意です。

確かに、胎児では、ちょっと低いのですねということと、文献を読んでいて思ったのですが、どうしても胎児で見ると、原因不明で体内で亡くなってしまったとか、あるいは生後間もなく原因不明で突然亡くなってしまったとか、なかなか手に入れるのが難しいような試料を使わざるを得ないということで、大変な研究だなと思ったのですが、得られるデータは、大体胎児の脳では成人よりはだいぶ低いよということはあると思うので、そういうことは、ちょっと触れておいてほしいかなと思いました。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

そうしますと、この話を受けて、生殖毒性試験について評価を考え直す必要があるとか、そういったコメントとしては、栗形先生、いかがでしょうか。

○栗形専門委員

栗形です。

まず、このコメントに対しては、分かるのですけれども、もう少し丁寧に答えてほしかったなと思います。いただいた回答案から生殖発生毒性の評価をもう一回やり直す必要がないと、栗形は考えております。ほかの先生方、いかがでしょうか。

以上です。

○平林座長

いかがでしょうか。

八田先生。

○八田専門委員

私も評価に関しては、変える必要はないのではないかなと思います。

それで、今、ちょうどお話になっていたBlood-brain barrierのところですか。

これは、p-糖タンパクだけで話をしてあるというか、そのところは、少し気にかかるころでもあって、ヒトでもそうなのですから、早い時期にBlood-brain barrier、いわゆる神経学者というか、要は血管があって、内皮があって、ペリサイトがあって、基底膜があって、アストロサイトがくっついて、それでバリアの構造を作っているとか、あるいは脳室のバリアをグリアルリミタンスが覆ってと、そういうような構造は、胎児の頃は、まだないのですね。だから、それをベースにして、割と長い時間、今でも多分、そう思っている先生はいらっしゃると思うのですが、生まれてすぐのところまでは、構造的なBlood-brain barrierはないと言う先生もかなり多いと思うのですね。そう言っているほうが多いかなと思います。

ただ、機能的には、もっと早くからバリアの機能が得られているといえますか、そういうような報告が出てきておまして、今、その1つがp-糖タンパクの発現だと思います。

ただ、それは、胎生期の早い時期に、そういう可能性もあるということであって、今の机上配布資料の8ページの、例えば、最後のところ、14という文献を引用しているところで、胎児のBlood-brain barrierに関しては、異物の流入阻止に関与していると言い切っているのは、何か言い過ぎかなという気は、ちょっといたしました。

ただ、考察としては、ありかなと思います。

評価に関しては、先ほど申したように、今日御審議いただいたもので、変えることは必要ないと思います。

○平林座長

ありがとうございます。

そうすると、とは言っても、CF-1マウスの高感受性の結果を、ヒトでの多型あるいは高感受性に外挿できるかどうかというようなことも、たしか質問の趣旨の中には含まれていて、それに対して、回答としては、p-糖タンパクが出ているのだから外挿はないよというような、少し言ってみれば乱暴な答えが返ってきたというところに対しては、それはそうだけれども、p-糖タンパクが低いといっても発現しているし、とか、発現しないヒトは、そんなにはいないようだというような、後の説明を受けて、これはこれで納得というようなお話になろうかと思うのですが、それでよろしゅうございますでしょうか。何か追加、御発言はないですか。

久野先生、いかがですか。

○久野専門委員

久野です。ありがとうございます。

イベルメクチンの例で、ちょっと前に読んだことがあるのですが、MDR1タンパクをコードしているABCB1の変異の例で、13歳の男の子がひどい副作用で入院したという話を読んだことがあるのですが、非常にまれであることは確かだと思っておりますけれども、せっかく高感受性のマウスを使って実験したのに、全く使わないというのはもったいないなということで、少し違和感を覚えています。

ただ、非常にまれというのは確かなので、これを使わないという意見も納得できます。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

だから評価値としては使わないまでも、もし、出るとしたらこういった所見がありますよということをきちんと、記載は残すというようなことになろうかと思っておりますけれども、浅野先生、よろしゅうございますでしょうか。

○浅野委員

御議論ありがとうございます。

先生方がおっしゃっていただいている大方の意見、感じとしては、やはりCF-1マウスというのは、この結果というのは、ヒトへの外挿というのは適切ではないだろうという結論を進めていければいいと思います。

今、久野先生がおっしゃったように、そういったCF-1マウスですと、やはりp-糖タンパクの発現が抑えられた、ホモで出たものに関しての影響として、恐らくより毒性が強めに出るという所見は残して、ヒトへの外挿性を考えた場合には、非常に外挿しにくいという点で、ほかの動物の試験、今、先生方が御議論していただいている毒性所見を基にした評価が適切ではないかと感じております。

以上です。ありがとうございます。

○平林座長

ありがとうございます。

そうしましたら、この指摘事項の2については、ここまででよろしゅうございますか。
よければ、最後、指摘事項3の髄鞘について、説明をお願いします。

○町野専門職

そうしましたら、3番目でございます、評価書のほう、73ページをお開きいただければと思います。

中盤から髄鞘の形成に関する影響について考察することということでございまして、机上配布資料4のほうは、ページが14ページからでございます。

回答としましては、まず、エマメクチンによる中枢神経、末梢神経系の病理組織学的変化ということで、各試験の神経症状と、それから病理組織学的変化のLOAELの比較がされております。

ラット、イヌ、マウスについて、それぞれおまとめいただいております、結果としては、15ページの真ん中より少し上「以上より」と書かれているところですがけれども、神経症状が発現した用量と、病理変化が認められている用量というのは、必ずしも一致しないということで、投与期間の長さや病理組織学的変化の程度にも相関がみられなかったということでございます。

②としまして、CF-1マウスの病理組織学的変化でございますけれども、出ている2週間の神経毒性所見に1本のみということですがけれども、こちらでみられている病理組織学的変化は特に出ていないということでございます。

③として、発現機序について記載されてございまして、神経症状が発現した用量と病理組織学的変化がみられた用量が一致しないこととか、CF-1マウスで病理組織学的変化がほとんど出ていなかったことなどから、神経症状は発現をする機序、GABA受容体への作用に関連する神経毒性作用とは異なる可能性が考えられたということでございます。

「なお」としまして、イヌの試験でございます。そちらで免疫組織化学的染色なども行われていて、神経細胞の細胞体で、リン酸化したニューロフィラメントが存在することが示されたということで、このような減少は、ニューロンに対する毒性や外傷による傷害の後にみられることから、エマメクチンがニューロンに影響を及ぼすことが示唆されたということでございます。

しかしながら、いずれの試験でも病変が認められる部位は、おおむね限局的でありまして、投与期間の長期化に伴う重篤化、より中枢側への進行、病変の拡大等は認められず、また、各毒性試験において閾値は明確であったということで、回答が来てございまして、あまり髄鞘の形成に対する影響については記載されていないのかなという印象でございまして、先生方からのコメント、74ページの下に記載してございますけれども、同様に、八田専門委員からも髄鞘の形成に関しては触れられていないようですというコメントをいただいております。栗形専門委員からも、回答が不十分に感じるということでいただいております。電頭標本作製していないために言及ができないかもしれませんが、髄鞘形成の影響の有無についての答えがないということで、得られている結果、類似化合物を含めた論

文情報などから考察をしていただきたかったということですのでいただいております。

安彦専門委員からも、回答が直接的でない印象ということですのでいただいております。

義澤専門委員からも、回答が十分にできていないと思います。神経病理を理解できている方から回答が必要だとコメントされております。

山手専門委員、平林先生からも議論ということで御意見を頂戴しております。

回答としては、このような状況でございまして、髄鞘の形成に対する影響について、あまり触れられていないところかなと感じますけれども、こちらは、まず、髄鞘の形成についてということで、必要な情報としては髄鞘の形成に対する影響を、どのように伺うのがよろしいかという点。

それから、伺った点は、評価にどのように反映していくかというところで、少し御意見を頂戴できればと考えております。

御説明は、以上でございます。よろしく願いいたします。

○平林座長

ありがとうございます。

まず、かなり幅広い聞き方をしたというようなこともあって、回答がどうもこちらの意図に沿わないような形でまとまってきたということかと思えます。

それで、まず、ここで御議論をいただきたいのは、髄鞘に対する影響は、もちろん御検討いただきたいわけなのですが、とはいうものの、この結果が、今、している評価に対して、どの程度影響があるかということ的前提に御検討いただいて、この結果がちゃんとしていないと評価ができないよということであれば、きちんと、もう一度、問い合わせをするというようなこともあろうかと思えます。

そうでないのだとすると、それはそれとして、ここの段階で評価をまとめるというようなことになろうかと思うのですが、その辺りで、まず御意見をいただきたいのですけれども、八田先生、まず、最初に御発議をいただいたというか、御質問をいただいたので、その辺りの意図をもう一度説明をしていただければと。

○八田専門委員

症状が、脱髄性の疾患なのではないのかというお話だったと思うのですけれども、それを病理でみたのかなというようなことだったと思います。

義澤先生が書いておられたものが、多分、そこに関わっているのではないのかと思うのですけれども。

それについては、ほとんど回答は全然触れていなかったような気がします。

○平林座長

ですよね。

○八田専門委員

よろしいですかね、そんな感じで。

○平林座長

はい、分かりました。

義澤先生。

○義澤座長代理

義澤です。

髄鞘に関する影響については、全く回答に書かれていないのですが、多分、このメカニズムはどうですかという感じの質問になると思うのです。

これは、きちんと書かれてきたと仮にしても、それぞれの毒性試験でのNOAELには、まずは変更ないと思います。見直しても変更はないと思いますので、この回答が不十分であったとしても、評価、ADIとかARfDの評価は、私は可能だと思います。

ただ、やはり不十分だなというのは、皆さんも、そう思われていると思いますが、何か書いてほしかったなというのが、個人的な意見です。

○平林座長

そうですね。

○義澤座長代理

文献的には、情報で色々書くことはできると思いますが、はっきりしませんでしたということになると思うのですね。栗形先生が言われていたように電顕もやっていませんし、色々な特殊染色もやっていません。

イヌの毒性試験で、ニューロフィラメントの異常が出ていると、これは軸索変性症です。所見名も軸索の変性とか書かれていますので、これ以上質問をしなくてもいいのではないかという気はします。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

栗形先生、いかがですか。

○栗形専門委員

色々書きましたけれども、さっき山手先生も義澤先生も発言されていましたが、軸索から神経体に行って、その延長で髄鞘にも行くのだらうと、その一連の中での変化だと思うので、もう少し、そういうことを一言でも書いていただけるとよかったです。ただ、回答に不満を持っているだけで、評価に関しては、今、義澤先生もおっしゃったとおりに、髄鞘の結果があれば、よりメカニズムで、今後、我々も考えやすくなるかもしれませんが、評価に直接は影響がないと考えております。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

山手ですけれども、これは、そもそも僕は、髄鞘には影響を与えていないのではないかなという見方をしています。というのも、この剤が、神経筋接合部のところですね、その神経興奮を抑制されることで、何らかの殺虫効果を示すと書いてありますので、神経筋接合部の、いわゆる末梢のところには髄鞘は存在していないと、それから、ちょっと上がったところに軸索があって、そこから、その周りに髄鞘があるということは、これは末梢の神経のところから何らかの変性が生じて、軸索がやられると、軸索がやられる範囲も、そう強いものではなくて、それがいわゆる逆行性といいますけれども、神経細胞体にニューロフィラメントなどの蓄積が起こるといえるものかなと思っています。

これが更に進むと、いわゆる2次性の髄鞘変性、脱髄が起こってくるのですけれども、今回の所見全体を見ると、特に今回、机上配布資料の21ページですかね、その所見に軸索変性というの、特に強調したわけではないのしょうけれども、書かれていますので、恐らくこれは、それなりに軸索だなということを確認されている所見だと思います。

そういう意味では、軸索は変化があったと、それに逆行する変化で神経細胞体にニューロフィラメントの蓄積等が起こっていると。

更にそれがひどくなると、髄鞘が悪くなりますけれども、そこまではいっていない、そういう病変かなと思っています。

ちょっと私の見方です。ですから、私は、この回答、ちょっと言われたように、もう少し、発生機序を書いてもらえばよかったのですけれども、とりあえず、この内容でいいかなと思っています。

それと、この剤の評価、それもこの範囲で可能かなと、義澤先生も言われていましたけれども、可能かなと思います。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、追加のコメントとかございませんでしょうか。

久野先生、いかがですか。

○久野専門委員

久野です。

山手先生に言われて、今、気がついたのですけれども、軸索性変性と書いてあるのをちょっと見落としてしまして、そうだったかと納得しました。

脱髄かなとも思っていたのですけれども、この記載で、軸索変性ということが明らかなので、細胞所見に関しては、これでいいと思います。

それで、義澤先生が言われたみたいに、実際、この剤の安全評価には関わってこないと思いますから、このままでいいかなと考えています。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

そうしましたら、先生方、皆さん、よろしゅうございますでしょうか。ちょっとこの回答には不満だし、もう少しメカニズムが分かるような回答がほしかったなというのはありますが、とはいうものの、これで回答を更に求めたとしても、評価に変わりがないということであれば、ここで評価をしてしまうという方針で進めさせていただければと思います。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。

そうしましたら、これまでの追加の検討課題も含めた上で、最終的な健康評価に移りたいと思います。

事務局、説明をお願いします。

○町野専門職

そうしましたら、98ページからの食品健康影響評価となります。

記載ですけれども、4行目からのパラグラフが、植物代謝試験の結果を記載しております。10%TRRを超える代謝物としましては、CとC+R、それからCの回転異性体が認められております。

7行目からのパラグラフは、作物残留試験の結果でございます、分析対象化合物に代謝物も色々含まれておりますので、それぞれ最大残留値の記載をしております。

16行目からのパラグラフでございますけれども、家畜代謝試験の結果をおまとめしております。

こちらは、主要成分としましては、未変化のB1a、エマメクチンB1a安息香酸塩のほか、ニワトリにおいて代謝物Uの脂肪酸抱合体が10%TRRを超えて認められております。

19行目からは、畜産物残留試験の結果をおまとめしております、代謝物Hも生まれております。最大残留値、それぞれ記載をしております。

26行目からが、動態試験の結果を記載しております。吸収率、それから、主要な排泄が糞であることを記載しております、主な成分としては、代謝物B-1が認められてございます。

33行目から各種毒性試験の結果をおまとめしております。主に体重、それから神経系です、神経系は脳、脊髄、坐骨神経の変性等の記載をしております。

発がん性、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかったと記載をしております。

36行目からは、2世代繁殖試験において、受胎率、受精率の低下が親動物に毒性影響が認められた用量で認められるということでございます。

38行目からは、発達神経毒性試験の結果ですけれども、こちらも親動物に毒性影響が認められた用量で、児動物に聴覚性驚愕反応の低下が認められたと記載をしております。

2行目からのところで、ばく露評価対象物質の検討でございます。

植物代謝試験において、代謝物C、C+R、Cの回転異性体、家畜代謝試験の結果が、代謝物U脂肪酸抱合体ということございまして、まず、代謝物Cの回転異性体につきまして

は、実用濃度の20倍処理で10%TRRを越えたということ。

それから、代謝物CとRですけれども、2D HPLC分析をした場合に、それぞれ別個に測定がされておまして、大部分が代謝物Cであったということ。

それから、代謝物Cでございますが、ラットでは検出されておらず、急性毒性試験の結果が、エマメクチン安息香酸塩の毒性が強いということですか、作物残留試験においてもエマメクチン安息香酸塩と同程度の残留値となる場合があるということに記載しております。

それから、代謝物Uの脂肪酸抱合体は、ニワトリにおいてのみ認められてございまして、飼料経路によるニワトリのエマメクチン安息香酸塩のばく露の可能性はないと考えられることから、農産物のばく露評価対象物質は、エマメクチン安息香酸塩及び代謝物C、畜産物のばく露評価対象物質は、エマメクチン安息香酸塩、親化合物のみと設定したと記載をしております。

事務局から1点でございますけれども、畜産物のばく露評価対象物質の設定についてでございますけれども、海外評価書から記載してございまして、家畜代謝試験が2種、それから、畜産物残留試験が1種ということがございまして、ニワトリの残留試験がないというところでございますけれども、JMPRの評価におきましては、飼料に供される作物の残留値から、ニワトリはエマメクチン安息香酸塩にばく露されないと評価がされてございましたので、こちらは、ニワトリによる残留試験がない状態ですけれども、設定ができると考えまして、畜産物のばく露評価対象物質を設定する案としてございます。

こちらにつきましては、渡邊栄喜専門委員からは、選定について、事務局案に御同意いただいているところでございます。

当日で申し訳ございませんが、追加で1点、こちらでお伺いしたく思いまして、代謝物Cについてでございますけれども、こちら、記載しております代謝物Cについては、植物代謝試験からの結果から記載をしておりますので、標識体はB1aのほうしか用いていないということで、この代謝物CもB1a側の代謝物となつてございます。

一方でございますけれども、毒性試験の結果でございますが、毒性試験、すみません、ちょっとお戻りいただきまして、評価書の91ページに急性毒性試験の結果がございまして、代謝物Cのところdという脚注がついているかと思うのですが、こちらを見ていただくと、代謝物C及びB1b側の混合物となつておまして、B1b側のほうの代謝物Cといえますか、それも含まれているような混合物を用いて実施している試験結果であるということですか、あと、作物残留試験の結果もCと記載をしておりますけれども、測っているものとしては、こちらのB1bの側の代謝物も含まれているというような結果でございまして、残留としては、どちらも盛り込んだ値として代謝物Cと表現されているというようなこともございまして、現行の案ですと、代謝物Cと記載しておりますが、これは、B1a側の代謝物しか入っていないような表現ではあるのですが、B1b側のほうも作物残留試験で測定されていたりとか、そういう状況もございまして、こちらも含めたほうがよ

いのかどうかというところで、ひとつ御議論をいただければと考えております。

申し訳ございませんが、よろしくお願いたします。

続いて、99ページの14行目にお戻りいただきまして、ADIとARfDに関する記載について御説明させていただきます。

16行目からがADIに関する記載でございまして、まず、無毒性量のうち最小値でございますが、表71も御覧いただきながらと思います。

こちら71に関しましては、先ほどCF-1マウスについて御議論いただきましたけれども、CF-1マウスの結果は載せていないところございまして、特にそちらは、先ほどの御議論から変更はないかと考えておりました、最小値としましては、イヌの値でございます。

110ページでございます。

こちらで90日間のイヌの試験、それから1年間のイヌの試験の無毒性量が0.25となつてございまして、こちらは、一方で、当該試験の最小毒性量である0.5のところ、脳や脊髄、末梢神経系に病理組織学的変化も認められていることと、無毒性量と最小無毒性量の用量差が0.5と0.25というところで、小さいというものでも考慮いたしまして、追加の安全係数を付すことでどうかという記載をしております。

海外でも、そのような評価がされているようなところもございましたので、こちらは、安全係数がどうかということで、御検討をお願いできればと考えております。

こちらは、事前にいただいているコメントを御紹介させていただきます。100ページまでお戻りいただきまして、まず、いずれの先生方も追加の安全係数を付すことについて、御同意をいただいているかと考えております。神経系への影響、それから、用量差が小さいことを考慮して、付すということで賛同をいただいているかと思ひます。

義澤先生のほうから、過去の事例では、このような場合は、5でしょうかといただいているところでございますけれども、こちら、過去事例を確認いたしましたが、このような形で無毒性量が取れているところで、追加の安全係数を付すというのは、実はあまり前例がないところございまして、こちらは、どのように考えるかということで、御議論をいただければと考えております。

念のため、指針のほうで追加の安全係数についての記載がございすけれども、こちら、所見の重篤性ですとか、そちらも考慮いただいて追加の安全係数を付すことについては、記載がされておりますので、今回もそのような形で、追加の安全係数を付すことは可能なのかなと考えておりますけれども、こちら、数字についても含めて御議論いただければと考えております。

続いて、ARfDに関する記載でございまして、99ページの25行目からの記載でございます。

26行目のところから、各試験の結果からと記載しているところでございますけれども、先ほど、イヌの感受性が高いというのは、用いないほうがよいということで御議論をいただきましたので、こちらは、削除か、それともまた違う表現にするかというところで御確

認いただければと考えております。

値としましては、表72を御覧いただければと思います。ページは112ページでございます。

ラットの試験をおまとめいただいているのと、それから、マウス、ウサギ、イヌと続いておまして、一番低いのはイヌを用いた90日の試験でございますけれども、こちら、現行は1.5と記載をしておりますけれども、所見のところ、投与1週において神経症状の発現がないということで、こちらを記載しているところでございます。前回90日の試験のところ、御審議もいただいておりますけれども、その1週目から症状が出ていないということに関して、どう考えるかというところでございます。単回のイヌの試験がない中で、どの用量から単回で影響が出ていると考えるかというところで、御議論が必要かと考えておまして、今のところ1.5を用いる案としておまして、記載としては、1週投与後の病理組織学的変化で神経系に影響が認められなかったが、より高用量では単回投与による影響が認められる可能性を否定できないことを総合的に判断し、イヌを用いた、こちらの試験で得られた無毒性量1.5を根拠として安全係数100で除した0.015を急性参照用量と設定する案として記載をしております。

こちらにつきましても、イヌへの影響というところで、単回でどの用量で出るかというところで、海外の状況等もございまして、海外では、EPAとJMPRで評価の仕方も違うということもございまして、御議論をいただければと考えております。

説明は、以上でございます。よろしくお願いいたします。

○平林座長

ありがとうございます。

では、98ページにお戻りいただきまして、食品健康影響評価でございます。

まず、真ん中に事務局追記がどんとありまして、エマメクチンの残留量等が書かれています。

それから、ばく露評価対象物質を何にするかというところで、安息香酸塩と代謝物Cというようなことになっていて、その設定については、ニワトリのデータがないけれどもというようなお話は、これは、なくてもよろしかろうということにしましたが、渡邊栄喜先生から、それでよいというお話でございしますが、何か追加はございますでしょうか。

○渡邊（栄）専門委員

渡邊です。

先ほど事務局から説明していただいたとおりでよろしいかと思います。その判断は、妥当だと思います。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

そうしますと、当日の御質問というところでありまして、この代謝物CがB1a側から来

ているものだけでも、実際に試験に使われたものはB1b側からのものも入っているのだけれども、そののところがどう整理するかということですね。

○町野専門職

そのとおりです。

○平林座長

そこについては、いかがでしょうか。

これは、まず、渡邊先生ですか。

○渡邊（栄）専門委員

渡邊です。

確かに代謝試験等々に関しては、B1aの標識体を使って評価していたので、最終的に代謝経路とかも、考察はB1aの結果に基づいて書いていただいたのですがけれども、例えば、作残試験等に関しては、エマメクチンそのものを散布しているわけであって、当然その中にB1aとB1bという異性体がそれぞれ大体9対1ぐらいの割合で入っているということで、実際、そういうエマメクチンを散布した作物からできてくる代謝物は、当然B1bというタイプのもが出てきてしかるべきだろうということなので、もちろんB1bという代謝物が含まれても、考えれば当たり前の話なので、もちろんこの代謝物に関しても含めるべきではないかと思うのですけれども。

○平林座長

ありがとうございます。

小澤先生。

○小澤専門委員

渡邊先生の御意見に賛同します。

以上です。

○平林座長

中島先生。

○中島専門参考人

異論ありません。

○平林座長

そうすると、何かここで修文をしたほうがいいとか、そういったご提案はございますか。

渡邊先生。

○渡邊（栄）専門委員

ちょっと丸投げで申し訳ないのですけれども、簡単にその旨を、ちょっと文案を考えていただいて、それで確認させていただくという形で対応は取れないでしょうかね。

○平林座長

事務局、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

1つ御提案なのですが、当日で申し訳ないのですが、代謝物の記号の整理をし直してはどうかというのが一案でして、具体的には、評価書の114ページを御覧いただけますでしょうか。

別紙1ですけれども、現状では試験に用いた標識体がB1aの場合は、例えば、代謝物CはB1a由来であるというような記載をしてしまっているのですが、ここの部分をB1a又はB1bといった形で整理して行って、試験の条件によって、どちらか、若しくは両方使っている場合は両方出てくるかと思しますので、ここの化学名のところの整理をし直してはいかがかなと思ひまして、例えば、JMPRの評価書などもそういったまとめ方をしていますが、そういったものを参考に修正させていただくことでいかがかと思ひているのですが、御検討いただけますでしょうか。

○平林座長

ありがとうございます。

ただいまの事務局案について、渡邊先生、いかがですか。

○渡邊（栄）専門委員

ありがとうございます。

では、その点に関しては、JMPRのほうの評価書を参考にしつつ、混乱を招かないように、うまく事務局のほうで整理していただいて、改めて御提案いただけると助かると思います。よろしくをお願いします。

○平林座長

よろしゅうございますか。

小澤先生、中島先生も、それ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。

中島先生、お声を聞かせてください。

○中島専門参考人

大丈夫です。ありがとうございます。

○平林座長

分かりました。では、それで事務局、よろしゅうございますか。

○横山課長補佐

ありがとうございました。かしこまりました。

○平林座長

ありがとうございます。

では、次に、ADIとARfDでございます。

ADIについては、これまでの御議論からイヌのデータを使うというところで、ただ、安全係数を使うかどうかということが課題になっていたかと思ひます。

神経毒性だということところは、重篤な毒性だと捉えられていると考えられますし、また、設定の用量差がかなり狭いというようなところもございまして、追加の係数をかけていい

のではないかというところに関しましては、皆さん、御同意をいただいたところと存じます。

それで、こんな場合、5ぐらいでいいかなと思っているのですけれども、何か追加の御議論はありますでしょうか。

義澤先生。

○義澤座長代理

義澤です。

先ほどの御説明で納得しました。中毒性と非常に用量差が小さいということで、追加係数は絶対必要だと思います。

それで、5がどうなのかというのが、やはり気になりました。各国、JMPRもそうです。ちなみに過去はどうでしたかというのを聞いてみたのです。5に賛成です。

○平林座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、よろしゅうございますか。

山手先生もよろしゅうございますか。

○山手専門委員

山手ですけれども、やはり通常の100にするというのが、逆にむしろどうかなという気がしますね。やはり、今、いわれたような根拠、神経系への影響があるということと、用量差が小さい、そこら辺を勘案すると、掛ける3、5ぐらいですけれども、やはり神経系への影響があるというのが、ちょっと心配だなと、安全・安心という意味では、5にしておいたほうがいいかなという私の考えです。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

ほかの先生方も、それでよろしゅうございますか。

では、ADIについては、これでほぼ決定ということにさせていただいて、問題はARfDでございます。

これをどこの評価値を使うかというところから御議論をいただきたいと思っています。

前回の御議論のときには、イヌが、ほかの動物に比べて感受性が高いと考えられるというようなことを前提にイヌでも出てきた神経毒性に対して、単回で見られたわけではないけれども、それを単回でも出るのではないかということで、イヌの評価値を使おうというようなことを暫定的に決めましたが、今日の御議論、即ち、イヌの感受性は、必ずしもほかの動物に比べて高いわけではないということからすると、推測として出てきた値を取るのか、実際に単回で起こったラットのデータを使うのかというようなところもあろうかと思っておりますので、その辺りを御議論いただければと思います。

いかがでしょうか。

久野先生。

○久野専門委員

久野です。

悩ましいところですが、疑わしいのでという理由で、イヌを取ってはどうかと思います、いかがでしょうか。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

結局のところ、26行から27行のところにあるイヌは、ほかの動物種に比べて感受性が高いと、これは全く科学的な根拠がないということです、これは削除しないといけないのかなと。

それで、本日の申請者からの回答を含めて、イヌの症状がより明確に認知できるだろうという議論をしたということを踏まえて、イヌの試験を用いるのがいいのではないかと思います。

ただ、ここの文章をどうするかということになるのですけれども、これは、単純に各試験の結果から本剤による影響を考えると、すぐイヌを用いた90日間のという、そういうまとめ方でいいのかなと、ちょっと思いました。

以上です。事務局、どうでしょうか。

○平林座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

恐れ入ります、事務局ですが、よろしいでしょうか。

○平林座長

はい。

○横山課長補佐

すみません、99ページの食品健康影響評価の記載については、御説明させていただいたのですが、評価書本文のほうは前回御議論いただいていたので、今回は、御説明していなかった部分があるのですが、念のため、もう一度思い出していただくために御説明させていただきます、よろしいですか。

○平林座長

はい、お願いします。

○横山課長補佐

評価書案の63ページになるのですけれども、イヌの90日の試験の事務局ボックスのところに、ARfDの設定について御検討をお願いしていて、前回、御議論いただいた部分では

あるのですけれども、なぜイヌの値が出てくるかというところなのですけれども、表38を御覧いただきますと、この表の中で、投与初期、単回とか1週間以内などで出てくる症状というのは、特に認められていないのですね。

それで、同様に、表39、1年の試験もあるのですけれども、こちらでも、特に神経症状が投与してすぐに出ているというようなことでもないという結果になっています。

ただ、組織の検査については、投与終了後にやっていますので、単回で出るかどうかというのは、何とも分からないのですけれども、症状に焦点を当てますと、こういった状況になっているというものです。

一方、イヌでは5週間の試験も実施されておりまして、89ページですね。こちらは5週間の試験なのですけれども、90ページの4行目からの結論のところを御覧いただきますと、1週間投与しても、1.5のほうで。

○平林座長

1.5でも0.5でも、投与による影響は認められなかったと。

○横山課長補佐

なかったというような結果が出ておりまして、これらの結果を総合的に見て、イヌで仮に用量を上げていったときに症状が出るとしても、1.5までは大丈夫なのではないかというような推察ができるのではないかというもので、そもそもイヌでは単回の試験がなく、ラットでは単回の試験、単回の急性神経毒性試験が実施されているのですけれども、ラットのほうでは、67ページからラットの単回の試験があるのですけれども、ラットですと、69ページにありますとおり、急性神経毒性試験の結果、5 mgでは影響が出ていないというようなものがあって、ラットの試験で単回で認められているものを考えると、5 mgでも何も出ないということなのですけれども、イヌでは、ほかの試験でラットよりも低用量から毒性影響が出ているような点を、63ページにお戻りいただきますと、海外では重視しているというか、留意しておりまして、イヌのほうで設定されていますというようなことで、前回、御説明させていただきました。

JMPRのほうが、今、申し上げたようなストーリーで考えておりまして、一方、EPAのほうでは、90日の試験と1年の試験の0.5で組織への影響ですとか、そういったものが出ている、振戦も出ているのですけれども、こういったものが単回でも出る可能性があると考えて、その下の0.25を無毒性量にしているというような、より厳しい評価をしているという状況でして、こういった海外の評価についても、御参照いただきながら御検討していただいていたところございまして、一応、念のため、再度御説明させていただいた次第です。御検討のほど、お願いできればと思います。

○平林座長

ありがとうございます。

ということでございますが、いかがですか、義澤先生。

○義澤座長代理

ありがとうございます。

非常に分かりやすかったのですけれども、私は、JMPRと同じような考えで、投与7日間で神経症状を認めなかった用量ということで1.5 mg/kgを使ってARfDを考えたほうがいいかなと思っています。

ほかの方の先生方も、御意見ををお願いします。

○平林座長

いかがでしょうか。

久野先生。

○久野専門委員

久野です。

非常に分かりやすい説明だったのですけれども、今の説明を聞いて、やはりラットを使いたいのはやまやまですけれども、そこよりもちょっと厳しめのイヌの値、イヌのほうが、神経症状が出やすいというところを取って1.5にするのがいいかなと思います。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

小嶋先生は、いかがですか。

○小嶋専門委員

小嶋です。

私も5週間反復投与神経毒性と14週間のイヌの試験を根拠にARfDを設定する案でよろしいかと思います。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

改めまして、山手先生、いかがでしょうか。

○山手専門委員

これは、議論する前に、もう一点は、EPAのものの考え方ですね、90日間、1年間の0.5で神経系への影響があつて、それが単回でも起こるのではないかということで、0.25を採用したということですがけれども、やはり90日、1年間ということのスパンを考えると、私は、このJMPRが記載している内容で1.5、これをARfDの根拠にしているのではないかと思います。後の細かい説明のところは、今、事務局が言われた点、これが分かりやすいと思いました。

ただ、その辺りをどう反映して書くかというのが、ちょっと頭の痛いところですがけれども、1.5でいいかなと思います。

以上です。

○平林座長

義澤先生、いかがですか。

○義澤座長代理

義澤です。

先ほど、最初にお話ししましたように、私もJMPRと同じ意見です。

○平林座長

では、皆さん、よろしゅうございますか。

浅野先生、一応、確認を。

○浅野委員

御議論ありがとうございます。

やはり、海外の評価書というのも参考にしなければいけないところで、その考え方も理解した上で、義澤先生がおっしゃるのように、今、事務局案での1.5 mg/kg体重、これが妥当ではないかと考えます。

あとは、先ほどイヌに関しては感受性が高いという文章、これは、申請者のほうのコメントもありましたけれども、これを残すかどうかということで、これは消してもいいかなというところで、イヌの単回でみた所見というのはないということ。それから、JMPRの考え方も含めて妥当な線が、今の事務局案ではないかと考えています。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

そうしましたら、その辺りをあんばいよく修文案を作っていただいて、それで確認させていただくということにさせていただければと思いますが、事務局、それでよろしゅうございますでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、少なくとも99ページの26行目から27行目のイヌの感受性に関する記載は削除した上で、削除した文案でいいのか、何かもうちょっと書き足す必要があるのか、もう一度、じっくり確認させていただきまして、文案を御提案させていただきます。後日、文案をお送りさせていただいて、御確認いただくことでよろしいでしょうか。

○平林座長

ありがとうございます。そうしてください。

そうしますと、一応、そういった修文はありますが、評価としては、ADIもARfDもここで定まったということになろうかと思いますが、追加の御議論とか、何か言い忘れたこととか、何かございますでしょうか。

どうぞ。

○山手専門委員

山手ですけれども、議論ではないのですけれども、先ほど、評価書の110ページ、イヌの影響が出ているところ、この90日間亜急性毒性試験のJMPRのところの欄に「胸腺委縮」

と書いてあるのですけれども、萎縮の「委」が誤字ですので、これだけちょっと気づいたので、お伝えしておきます。

以上です。

○平林座長

確かに、ありがとうございます。

ほかには、よろしゅうございますでしょうか。発言ができなかったとか、この際、何か御発声したいとか、そういうこともございませんか。よろしゅうございますでしょうか。

どうぞ。

○義澤座長代理

評価書案全体で、CF-1マウスは、ヒトに外挿性がないということで、そういう判断をす
ると思いますが、それぞれの試験のところに、何か理由を書くということですかね。

○平林座長

そうか、ごめんなさい、それをちゃんと議論するのを忘れていましたね。

○義澤座長代理

それを議論しないといけないと思ったので。

○平林座長

そうでした。CF-1のデータについては、まとめて後でその他試験に移すか、さもなければ、今の状態でCF-1については、ヒトへの外挿性が乏しいといったような脚注をきちんとつけると。記載の順番は変えないという2つの案があるかと思いますがけれども、その点については、いかがでしょうか。何か御意見はありますでしょうか。

お願いします。

○山手専門委員

山手ですけれども、CF-1については、前回、私、最後にまとめてはと意見を述べたので
すけれども、これは、結局、CF-1は代謝物としての流れがありますので、私は、もうその
ままにしておいていいのかなと思います。最後にCF-1に関するデータは、特にp-糖タンパ
クの変異体については、欠損している個体が評価に含まれていることから、ヒトへの外挿
はできないと一筆書くだけでいいかなと思います。

以上です。議論してください。

○平林座長

ありがとうございます。

久野先生。

○久野専門委員

あまりいい案はないので、どちらでもいいと言ったら、多分、しかられるのですね。

○平林座長

そういう意見でもよろしゅうございますよ。

○久野専門委員

過去にそういう例があれば、その例にならうという形にしてもらってもいいと思いますし、もちろん、今の山手先生の御意見でもいいかなと思います。

すみません、以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

アバメクチンのときは、どうしたのですか、何かありましたね、たしか。

○横山課長補佐

アバメクチンですが、アバメクチンのときには、口蓋裂が認められていまして、その判断について、CF-1マウスの試験だけで出たので、それをどう扱うかということで、食品健康影響評価に記載しています。評価の対象としなかったということで、食品健康影響評価に記載しています。

具体的には、お配りしています参考資料の61ページです。上から2つ目のパラグラフの記載ですね。

先ほど山手先生がおっしゃったような内容を毒性試験について、主な所見で、こういうものがみられたというような記載の後に、2、3行入れておくか、それとも毒性試験では、急性毒性試験が最初に出てくるのですが、その脚注でヒトへの外挿性が乏しいので評価には使わなかったという脚注をつけて、以下同じという処理をするか、いずれかかなと思うのですが、どちらがよろしいか、御教示いただいてもよろしいですか。

○平林座長

山手先生、健康評価のところにわざわざそれを書いたほうがいいですか、それとも脚注に落として、そのまま影響評価のところは書かなくてもいいとお考えでしょうか。

○山手専門委員

食品健康影響評価のところに入れておいたほうがいいのではないですかね、このアバメクチンと同じような形で。

以上です。

○平林座長

ほかの先生方、いかがですか。

栗形先生。

○栗形専門委員

栗形です。

脚注よりも、私は自分がほかの剤の評価書を読むときに、多分脚注に気がつかずに食品健康影響評価だけを読む可能性が高いので、本文中にあったほうが、あるいは両方あってもいいのかなと思いました。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

小嶋先生、いかがですか。

○小嶋専門委員

小嶋です。

今のお話を伺いまして、食品健康影響評価に、一文入れておいたほうがよろしいのかなと思いました。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

そうすると、脚注には入っていたほうがいいけれども、それはそれとして、食品健康影響評価にはちゃんと一文、二文入れたほうがいいというようなことになろうかと思えますけれども、それでよろしゅうございますでしょうか。

義澤先生がにっこり笑ってくださいました。ありがとうございます。

久野先生、それでよろしゅうございますか。

○久野専門委員

久野です。

CF-1マウスの実験の結果は、それぞれのところに配置という形でいいのですね。

○平林座長

はい。

○久野専門委員

では、それでいいと思います。

以上です。

○平林座長

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。

事務局、よろしゅうございますか。

○横山課長補佐

承知いたしました。脚注にも記載するし、食品健康影響評価にも記載するということですね。

○平林座長

はい。

○横山課長補佐

内容としましては、試験に用いられたCF-1マウスについては、p-糖タンパクが発現しない個体が一定の割合で存在していて、一方、ヒトでは主要臓器にp-糖タンパクが発現することが確認されているので、ヒトへの外挿性が低いというところまで書いてしまって大丈夫ですか。

○平林座長

小澤先生、よいですか。

○小澤専門委員

外挿することはできないというような言い回しのほうがいいと、私は思いました。

○平林座長

中島先生もいいですか。

○中島専門参考人

はい、ありがとうございます。

○平林座長

では、いずれにしても、それを修文していただいたものを確認させていただくという形にさせていただければと思いますが、それ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。

そうすると、評価値も決まったし、ほかに忘れたことはないですかね、義澤先生。

○義澤座長代理

大丈夫だと思います。

○平林座長

事務局もいいですか、大丈夫ですか。

○横山課長補佐

すみません、事務局内でちょっと疑問点があるのですけれども。

○平林座長

はい、お願いします。

○横山課長補佐

ARfDの安全係数なのですが、ADIのほうは追加5ということでいただいたのですが、ARfDのほうは。

○平林座長

追加するかどうか。

○横山課長補佐

そうですね、念のため、よろしいでしょうか。

○平林座長

もう既に、これが念のためなので、どうかなと思わなくもないのですが、先生方、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

ADIのほうは、無毒性量と最小毒性量の用量差が小さいということで追加していただいたので、仮に必要という場合は、理由が別途必要になります。すみません。

○平林座長

しかも、つけるときには理由も考えろということね。それは、もちろんそうなのですが、要りますか、まず。

八田先生、要らない、にっこり笑われてしまった。

○八田専門委員

どうなのでしょうかね、要るのですかね。今までは、要るということだったのですか。

○平林座長

いや、ADIについては、設定の用量差も小さいし、神経毒性の毒性というのは、重篤だと判断されるので、そういったこともあって、追加の係数を掛けておいたほうが安全・安心だねということだったと思うのです。

それに対して、ARfDは、もともとイヌで、このドーズで、単回で出るか出ないかというのは、データが当然ない状態の中で、だけれども、もう少し高用量だったりとか、長期の毒性では出ているということが分かっているので、単回でも、このドーズで出るかもしれないという、そこでラットの試験よりも、このほうが量も少ないし、安全面を取って、このデータにしましょうと決めたと理解をしております。

そこに更に追加の係数を掛けるかどうかということになるので、もともとイヌの試験を使って1.5で決めるということ自体が、かなり安全側を取ったので追加は不要ではないかと私は理解したのですけれども、先生方、ほかに更に追加をする必要があるとお考えでしょうか。

○八田専門委員

イヌの値は、そのままでもいいのではなかろうかという気がしたのですけれども、すみません、駄目かもしれない。

○平林座長

いやいや、久野先生、いかがですか。

○久野専門委員

久野です。

追加の係数は、なしでいいかなと思っています。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、山手先生。

○山手専門委員

追加係数をもし考えるならば、その根拠というのがどうしても必要になりますので、今、平林先生がおっしゃったように、かなり安全域としてイヌの値を使っていますので、通常どおり100でいいかなと、追加係数は必要ないと私は思います。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

小嶋先生もいかがですか。

○小嶋専門委員

小嶋です。

もう既に安全側ということで取っているのですが、追加の係数は特段要らないと思います。

○平林座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがですか、大丈夫ですか、義澤先生。

○義澤座長代理

私も追加係数は要らないと思います。

○平林座長

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でしょうか。意見はないですか。

ということで、追加の係数はなしということにしたいと思いますが、事務局、よろしゅうございますでしょうか。協議中。

○横山課長補佐

すみません。

○平林座長

まだ、追加に何かある。

○横山課長補佐

ちょっと事務局内で、すみません、私のほうの理解が悪くて御迷惑をおかけするのですが、念のためなのですけれども、今の御質問の趣旨が、すみません、私の御紹介が間違えておまして、若干コンサバぎみにイヌの値を取っていただいた場合に、安全係数100にしますと、101ページにありますとおり、ARfDは、0.015になるのですね。

一方、103ページを御覧いただいてもよろしいですか。EFSAの評価なのですが、例えばなのですが、先ほどラットは単回で実施されていて、無毒性量5が取れていますと御紹介したと思うのですが、このケースに安全係数の5を追加すると、ARfDが0.01ということで、先ほどコンサバに取っていただいたイヌの値より、実は小さくなっていくということがあって、この点の御議論をしていただいたほうがよいのではないかとというような、すみません。

○平林座長

そうでしたか。

○横山課長補佐

コンサバに取ってという御議論。

○平林座長

ということが言えなくなってしまったのね。

○横山課長補佐

この中でですね、こういった考え方もあるということでして、すみません、初めに気が

つけばよかったのですけれども、念のために。

○平林座長

分かりました。まず、ラットのARfDを5にしたときに、その次のドーズは、そんなに近いのですかというのが、つまり、このARfDに5の係数を掛けた理由というのが、どこにあるかということかと思うのですけれども。

○町野専門職

評価書の69ページを御覧いただければと思います。今のラットの急性神経毒性試験の結果でございますけれども、表45におまとめしておりまして、無毒性量5に対しまして、LOAELとしましては10となっております、所見としましては、振戦及び刺激性ということでございまして、神経系への病理組織学的変化は、この用量では出ていないということとはなっているかとは思いますが。

○平林座長

5と10で、さっきADIで掛けたときは、0.25と0.5でしたか。

○町野専門職

そうです。

○平林座長

そうですね、だから、5と10ならマージンは取れていると考えますかねというようなこともあって、それを含めて、最終的な評価値として決してコンサバではなかったよということが、今、分かったので、そこを踏まえて、どうしましょうかということなのですから、だからといって、これに合わせようと思うと、2ぐらい掛けなければいけない、2を掛けて0.00075にする、といったことが趣旨だったそうなのですが、改めまして、いかがでしょうか、そうは言っても要らないねということで、特に意見の変更がなければ、それでいいのですけれども、義澤先生が頭を抱えてしまった。

○義澤座長代理

500、5 mgで、マイナスと10 mgで神経の変化が出るのですね。

○平林座長

はい。

○義澤座長代理

絶対量としては、5 mgと10 mgで、先ほどの零コンマ何ぼでしたか。

○平林座長

0.25と0.5と比べると。

○義澤座長代理

2倍の違いですけれども、全然量が違う。

○平林座長

そうなのですよ、同じ2倍とはいえ。

○義澤座長代理

ということで、僕は、EFSA、ARfDは、500はちょっとやり過ぎではないかなという気がしました。ほかの先生方の御意見、よろしくお願いします。

○平林座長

いかがでしょうか。

安彦先生、何か御意見ありますか。

○安彦専門委員

話を戻してしまうかもしれないのですが、イヌのデータを取って、イヌのデータを根拠にしてARfDを決めるという話、その場合は、追加の安全係数は入れないと、そもそもイヌの値を取ることがコンサバだと思っていたからそうしたのだけれども、ラットのほうを取って、それに追加の安全係数をつけた場合のほうが、よりコンサバな値になるということと理解しております。私としては、イヌのデータに追加の係数をつけるかということではなくて、イヌとラットのどちらのデータを取るかということに戻ってしまったのかなという気がして、今、ちょっと考え込んでいたのですが、私の考えは間違っていますでしょうか。

○平林座長

いや、そこまで戻っていただいてもいいですよ、改めてそういう状況だとすると、ARfDの考え方、選択の基準をどうするかということまで戻りたいということで、先生方が御同意いただければ、そこまで戻ります。

○安彦専門委員

安彦ですけれども、よろしいでしょうか。

○平林座長

はい。

○安彦専門委員

私は、用量の幅ということでいうと、幅も同じ2倍だなということに気がついて、そうになると、イヌにするか、ラットにするかということに何か話が戻ってしまうのかなと思っていて、私は、103ページのEFSAのデータの脚注でありますけれども、毒性の重大性、それから、用量反応が急であるということを理由に追加の安全係数が考慮されたというところ、確かに納得がいきますので、ラットのほうのデータを取って、追加の安全係数を取るのが、データの選択という意味でも、重篤性の評価という意味でも腑に落ちるかなという気が、個人的にはしております。

ですので、私の意見を言わせていただくのであれば、EFSAの結果、評価に合わせて、ラットの無毒性量から追加の安全係数5を加えて0.01というのが、納得がいくかなという気がしています。イヌのほうが、感受性が高いということは、特に根拠がないという話が最初に出ておりましたので、そのことも考え合わせまして、ラットのNOAELが取れているデータを使うというほうが、納得がいくかなという気がしております。

すみません、長々と、以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがですか。

栗形先生。

○栗形専門委員

栗形です。

あまり決定打の発言にはならないのですが、イヌかラットかとなると、私は、やはりこれまでの議論のとおり、イヌのほうがより安全側に立って取ったのかなと思います。

それで、公比が2でイヌもラットも一緒ではないかということは、やはり1 mg以下と5 mg、10 mg単位かと考えると、そこは単純に公比2だから両方同じだと考えるのは、ちょっと乱暴かなと、今、伺って感じました。

EFSAのラットを取るとしても、先ほど義澤先生がおっしゃったとおりに、5まで取る、安全係数5は、ちょっと多いのではないのという、では2なの3なのと、また、そこで、ではえいやで2、3と決めるよりは、イヌ、イヌで、そのまま今の議論のままの結論に落ちさせたほうがいいのかと栗形は考えております。

ただ、絶対というわけではありません。

○平林座長

ありがとうございます。

山手先生。

○山手専門委員

山手ですが、私は、イヌ、イヌで行くほうが無難かなと思います。

ラットの場合のEFSAですか、書いてあるように、毒性の重大性と、あと、用量反応の勾配が急であるということを理由に挙げていますけれども、イヌを取る限りにおいては、要するに安全係数を追加するという、私は根拠がなかなか見つからないので、先ほども言いましたけれども、通常どおりの100でARfDを決めていいのかなと思います。

以上ですが。

○平林座長

ありがとうございます。

久野先生。

○久野専門委員

久野です。

ラットにすると、今までの議論がどうだったのということになるかなと思うので、イヌを薦めたいです。あまり根拠にならないかもしれませんが、EFSAが2012年に決定しており、JMPRは2014年に、この結果を見て決めているのかなとも思います。それでイヌのほうがという判定をしていますので、これもちょっと参考にしながら、私は、やはりイヌを取りたいなと考えます。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。

義澤先生、イヌでいいですか。

○義澤座長代理

義澤です。

私は、最初申したと思うのですが、イヌで、EFSAはちょっと厳し過ぎかなと思いましたが。

先ほど栗形先生が言われましたけれども、1 mg/kg以下と10 mgと全然絶対量が違う、イヌとラット、これがあるので、公比2だからと一概に比べられないかなと思っています。やはりイヌのデータでいくほうがいいかなと思いました。

○平林座長

安彦先生、いかがですか、皆さんの御意見を伺って。

○安彦専門委員

公比が2といっても、絶対量として桁が違うということで、ラットのほうを取るというのは、ちょっと無理があるのではないかということ、今、御説明を聞いていて納得しましたので、私もこの場の御結論に従うということで結構です。ありがとうございます。

○平林座長

ありがとうございます。

浅野先生、いいですか。

○浅野委員

ありがとうございます。

これだけたくさん議論していただいたことということが、非常に大事なことだと思います。

結論として、イヌのデータを取った場合には0.02ですね、ARfD、それからラットで500を係数にした場合、0.01、2倍しか変わらないというか、そういうような状況なので、2倍も違うかもしれないですけども、これは、今まで議論してきたように、イヌの用量を取ったときに、平林先生がおっしゃったように、やはり安全サイドを確認しながら、症状が出ないところで見ているわけですので、私個人的には、もう皆さん議論されているように、イヌでの所見、これを基にしてARfDも決定していいのではないかなとは考えています。

以上です。

○平林座長

ありがとうございます。

先生方の御同意もいただきましたので、ARfDについては、これまでどおりのイヌを使って、そして、安全係数の追加はなしということにさせていただきます。

事務局、よろしゅうございますか

○横山課長補佐

御確認ありがとうございます。すみませんでした。

○平林座長

そうすると、これでほかに言い忘れたことはないですか、大丈夫ですか。

そうしますと、本日の審議を踏まえて、エマメクチン安息香酸塩の許容一日摂取量ADIにつきましては、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験及び1年間の慢性毒性試験の無毒性量である0.25 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数500で除したADIイコール0.0005 mg/kg体重/日。

また、エマメクチン安息香酸塩の急性参照用量ARfDにつきましては、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験及び5週間反復投与神経毒性探索試験の無毒性量である1.5 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したARfDイコール0.015 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございました。

そうすると、今後の進め方について、事務局から説明をお願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、評価書案は修正いたしまして、先生方にメールで、もう一度お送りさせていただきますので、御確認のほど、よろしく願いいたします。

その後、本剤は、動物用医薬品としての用途がございますので、動物用医薬品専門調査会でも審議の上、食品安全委員会に報告の予定でございます。

動物用医薬品専門調査会のほうで、何かまた議論がございますようでしたら、座長に御相談させていただければと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○平林座長

それでは、そのようをお願いいたします。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、開催日程でございます。

本調査会につきまして、次回は11月21日月曜日でございます。10月も御予定をいただいておりますが、本日議論を終えていただきましたので、10月はお休みです。11月21日月曜日となりますので、どうぞよろしく願いいたします。

○平林座長

以上でよろしゅうございますでしょうか。そのほか、事務局から何かございますか。

○横山課長補佐

特にございません。

○平林座長

ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

先生方、活発な御議論をどうもありがとうございました。

以上