

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第260回) 議事録

1. 日時 令和5年1月23日(月) 10:14~12:06

2. 場所 食品安全委員会 中会議室(Web会議)

3. 議事

- (1) 農薬・動物用医薬品(エマメクチン安息香酸塩)に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、石塚専門委員、稲見専門委員、伊吹専門委員、
桑村専門委員、島田章則専門委員、須永専門委員、寺岡専門委員、内木専門委員、
中西専門委員、宮田専門委員、山本専門委員

(専門参考人)

舞田専門参考人

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員

(事務局)

中次長、前間評価第二課長、矢野課長補佐、木庭評価専門職、田村技術参与

5. 配布資料

資料1 (案) 農薬・動物用医薬品評価書「エマメクチン安息香酸塩」

6. 議事内容

○青山座長 ただいまより第260回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、島田美樹専門委員が御欠席ですので、13名の専門委員に御出席いただいております。

また、これから議論する化合物は魚類に対する使用がありますので、専門参考人として舞田専門参考人に御出席いただいております。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元の「第260回動物用医薬品専門

調査会議事次第」が配付されておりますので、そちらを御覧ください。

では、議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の御確認をお願いいたします。

○矢野課長補佐 それでは、議事の確認に移ります。

本日の議事は、「農薬・動物用医薬品（エマメクチン安息香酸塩）に係る食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本日の調査会ですが、一部の資料が特定のメーカーから提供されたものであり、審議内容によって当該企業の知的財産等が開示されるおそれがあることから、非公開での審議とさせていただきます。

次に、資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、資料1は議事次第に記載されているとおりです。そのほか、机上配付資料1から5があります。これらの資料は事前に印刷したものをお手元に送付させていただきました。不足の資料等がありましたら事務局にお知らせください。

以上です。

○青山座長 どうも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。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づきまして、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。

○矢野課長補佐 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2の（1）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。

○青山座長 先生方、提出いただいた確認書について相違はありませんか。

ありがとうございます。

舞田先生、本日はどうぞよろしくをお願いいたします。

○舞田専門参考人 よろしくをお願いいたします。

○青山座長 それでは、早速、議題（1）「農薬・動物用医薬品（エマメクチン安息香酸塩）に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思います。

事務局から説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

机上配付資料1を御覧ください。

机上配付資料の上のほうの表に各種イベントをまとめています。エマメクチン安息香酸塩は1998年に農薬としての使用が開始しており、その2年後の2000年、英国においてSliceという名前で動物用医薬品が承認され、主にヨーロッパで動物用医薬品としての使用が始まっております。

よって、エマメクチン安息香酸塩は、農薬と動物用医薬品、双方の使用用途がある成分となります。このため、農薬専門調査会と動薬専門調査会でリレー審議を行います。農薬

専門調査会に関しましては、昨年調査審議を終えているところです。

次に、2006年の欄を御覧ください。エマメクチン安息香酸塩は厚生労働省が暫定基準を設定しているいわゆるポジ剤になります。今回、動薬の評価を行うに当たりまして、企業申請物ではありませんので、企業から提出された情報というのは、少なくとも動薬に関してはありません。よって、国際機関等が行った評価結果を基に評価を行う、いわゆる評価書評価になります。

評価書は資料1としてお示ししているところなのですが、動薬に関連する部分は国際機関等の評価書より抜粋した内容をできるだけ直訳して、その上で、引用文献を見ながら必要な情報を補って、多少の修正を行ったものになります。

使っている資料ですが、表の左側が動薬のイベントなのですが、こちらを御覧ください。1999年にEMEAとAPVMAが、2014年にJECFAが、2019年にFDAがそれぞれ評価を行っております。

そして、こちらは御参考ですが、右側が農薬の経緯です。JMPR、EFSA、EPA、APVMAがそれぞれ評価を実施しております。

これら全ての情報を整理して、先行した農薬専門調査会では調査審議を行っております。

なお、農薬専門調査会では、これらの評価書のほかに企業提出資料が含まれるものも勘案しており、このため、もしかしたらこの部分に抵触する可能性がありますので、今回非公開で調査審議をさせていただいているところです。

今回、動薬専門調査会では、農薬専門調査会において調査審議がされていないところ、すなわち魚の動態と残留に主眼を置いて評価を行うことになります。

机上配付資料の裏面を御覧いただけますでしょうか。

こちらが使える資料となっております。先ほど幾つか国際機関あるいは国等が評価をしたと申し上げましたが、APVMAは評価の詳細が不明です。また、FDAは、概要は分かるのですが、その概要の結論に用いた詳細な動態と残留の試験結果については入手ができませんでした。したがって、見えそうなのがJECFAとEMEAの情報となっております。一応全ての項目はそろってはいるところです。

以上が使用できる情報です。

表面に戻っていただき、簡単に留意事項だけ御説明させていただきます。机上配付資料1の2の(1)を御覧ください。

エマメクチン安息香酸塩は、JECFAとJMPR双方で評価を行っておりますが、時系列的にはJMPRが先行しています。JECFAに関しましては、第20回CCRVDにおいてADIとさけ及びますのMRLの設定を行うべく評価要請が出されたところです。本来であれば、その後、スポンサー企業のほうから情報の提供があることが多いのですが、残念ながらエマメクチンに関してはそのスポンサーからの情報提供がなかったとのこと。したがって、毒性評価の部分に関しては、JMPRの評価結果を用いてJECFAが評価を行っております。

なお、JMPRの評価に含まれていないさけの動態あるいは残留に関しては、公表論文を

用いてJECFAは評価をしたということです。

そして、留意事項の(2)です。先の表でお示ししましたとおり、JECFA、JMPR、EU、米国、豪州の農薬及び動薬部門がそれぞれエマメクチン安息香酸塩の評価を実施しているところなのですが、(2)の表にあるようにADIとPOD、セーフティーファクターに違いが見られます。左の欄が動薬で右の欄が農薬なのですが、例えばADIだけを御説明いたしますと、JECFA、JMPRは0.0005ですが、FDAとEMEAは0.001と2倍、APVMAはさらに倍の0.02となっているところです。

これから御説明申し上げますが、リレー審議ですので、明らかなミスがない限りは農薬専門調査会の結果を追認することにはなると思っています。この辺りの違いについては、後ほど事務局で丁寧に説明をさせていただきたいと思っております。

机上配付資料の説明は以上なのですが、調査審議に入る前に、リレー審議の注意事項をおさらいさせていただきたいと思っております。

お手元にあります資料1の評価書案は、農薬専門調査会の審議を終えたものに動物用医薬品専門調査会における特有の知見が必要なもの、すなわち代謝と残留です。この辺りを追記したものです。追記した部分は赤字となっております。

これから動薬専門調査会においてこの評価書案を審議いただきまして、農薬、動薬双方の審議が終了した暁には、動薬、農薬専門調査会の両座長連名で食品安全委員会に結果を報告することになります。

リレー剤はできる限り先議の評価書案の記載内容を尊重することになっておりまして、明らかなミスなどを除き、できるだけ前後の文脈を読めば誤解が生じないと判断される場合は、さきの記載をそのまま維持することが推奨されているところです。軽微な修正でしたら座長預かりとして、農薬専門調査会と適宜調整することになります。ですが、評価結果に影響するような重大な変更が提案された場合は、必要に応じて合同調査会を開催して審議を行うことになります。

以上が注意事項になります。

では、以上を踏まえまして、評価書案の内容を御説明させていただきます。資料1をお手元に御準備ください。

資料1の13ページを御覧ください。

6に構造式を示しています。こちらがエマメクチン安息香酸塩の構造式でして、左下に安息香酸塩が結合しているのが見えるかと思えます。また、右側にRと記載している部分の側鎖によりまして、エマメクチンB1aとエマメクチンB1bに分かれます。そして、評価の対象となるエマメクチン安息香酸塩は、このエマメクチンB1aが90%以上、B1bが10%未満含まれている成分となります。

次に、14ページを御覧ください。

11行目に動物用医薬品に関する記載を追記しています。海外では動薬として承認されておりまして、主にさけ科魚類の海シラミを駆除する目的で使用されております。ただし、

国内ではエマメクチン安息香酸塩を有効成分として含む動薬は承認されていないといった旨を記載しています。

26行目から、今回の評価の適用範囲、スコープについて事務局より少し明確化をさせていただいております。今回の評価は、海外において使用されておりますいわゆるSliceという薬を使うことを前提に評価したいと思っております。こちらのSliceは50 µg/kg体重/日のエマメクチン安息香酸塩を7日間混餌投与するという薬ですので、こちらを前提に評価を行いたいと思います。

この部分に関しまして、舞田先生よりコメントを頂戴しております。14ページの16行目を御覧ください。海シラミというのは様々な寄生虫を包含している用語で、養殖される大西洋さけで病害をもたらすのは一部だけである。なので、その対象を追記したほうがいいというコメントを頂戴いたしました。

事務局のほうでSliceを販売している会社のホームページを確認いたしまして、駆除の対象としている寄生虫名を青字で記載しています。

前後して大変恐縮なのですが、12ページの3行目に戻っていただけますでしょうか。

用途として、今御説明したとおり、海シラミの駆除に用いますので、寄生虫駆除剤という文言を3行目に追記しています。

座長、評価の背景と前提について、机上配付資料1と資料1の15ページまで御説明を終えました。一度ここで質問があればお答えいたしまして、さらに、資料1の記載が15ページまで適切かどうか御審議いただければと思います。よろしく願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。非常に手際よく御説明いただきました。

先生方、この剤は農薬専門調査会と動物用医薬品専門調査会とのリレー審議であるということで、ずっと長く委員をお続けくださっている先生方は既に何度か御経験があると思いますが、比較的新しい先生方は初めてのケースかもしれません。

それで、先ほど事務局から御説明いただいたとおりで、基本的には先に審議を終えて最終化している農薬専門調査会の評価書を尊重して、我々としては、それに動物用医薬品としての用途を追記するというようなスタンスで議論を進めたいと思います。したがって、共通する毒性評価やADIの設定に関わる部分というのは、致命的なミスが明らかな場合やどうしても我々が納得できないような場合を除いて、農薬専門調査会の判断を尊重するというような対応を進めていきたいと思っております。

それから、これも先ほど事務局から御説明いただいたとおりで、農薬としては我が国での登録がありますので、農薬専門調査会では企業から申請時に添付された全てのデータを閲覧しながら議論することが可能でした。

しかし、この化合物は我が国で動物用医薬品としての登録はありませんし、その申請もありませんので、我々は申請資料に添付されたデータを直接見ることはできません。それで、形の上では、既に輸入される魚類にはこの化合物が含まれる可能性があるということで一律基準がついておりますので、我々はこれまでの剤のように評価書評価に必要な部分

を補っていくという作業をするということです。

ややこしいようですが、先生方、ここまで御理解いただけましたでしょうか。

大丈夫ですね。

その上で、資料1の評価書に戻りますと、タイトルページに農薬だけではなくて動物用医薬品としての評価もしたということで、評価書のタイトル、あるいはそれに関わった我々の専門調査会名、それから、本日の日付等が入っております。

それから、12ページ、評価対象農薬の概要というところで殺虫剤と寄生虫駆除剤という赤字で追記があります。

事務局、今、気がついたのですが、12ページの1行目のタイトルは評価対象農薬の概要ですが、これは動物用医薬品というような文言を追記する必要はないでしょうか。

○矢野課長補佐 座長、ありがとうございます。事務局のミスです。追記しておきます。

○青山座長 ありがとうございます。そうすると、このタイトルは一部修正いたします。

それから、今、ざざっと14ページから15ページにかけて御説明いただきました。この化合物は、いわゆるB1aというものとB1bという2つの化合物の混合物でありまして、B1aが90%超ですというようなことが13ページまでに記載されております。

それから、14ページで動物用医薬品として海外ではさけ科魚類の海シラミを駆除する目的で使用されているというような文言があります。

ここについて、14ページの16行目からのボックスです。舞田先生から、Sea liceという言葉は学術用語というよりは一般用語なので、学術的な表記に改めた方が良いのではないかとのご指摘をいただき、事務局は、12ページに青字で書いたように、対象となる海シラミの学名、これは属程度で止まっているかどうか分かりません。こういうふうを追記いたしました。

舞田先生、ここについていかがでしょうか。御意見をお聞かせいただけたらと思います。

○舞田専門参考人 Sea liceは非常に幅広い言葉というのはコメントどおりです。現実的に、さけ科魚類で一番被害をもたらしているのはここに書かれている2種類の寄生虫なのですが、その前の*Lepeophtheirus*というのですかね。これは*salmonis*という一般的にはサケジラと言われている寄生虫です。この寄生虫に対する駆除剤ということで、ある程度対象疾病が特定されているはずだと思いましたが、それは明記したほうがよろしいかなということでコメントさせていただいております。この記載でよろしいと思います。

○青山座長 舞田先生、ありがとうございました。

先生方、このような御提案に沿って、種の名前を学名で追記させていただきましたが、ここにつきましては御同意いただいでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、14ページの12行目の記載はこのようにしたいと思います。

その後、同じく14ページ26行目からのボックスで、事務局から、基本的にこの薬に対するデータというのは7日間の混餌投与のデータが主であったので、それを前提として資料を取りまとめたいただけたということです。

ここまでのところで、どなたか御意見がおありでしたら、どうぞ御遠慮なく挙手ください。

ありがとうございます。では、ここまでよろしいでしょうか。

では、次へ進みたいと思います。事務局、引き続き御説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

そうしましたら、資料1の16ページを御覧ください。

Ⅱ. 安全性に係る試験の概要について御説明させていただきます。

初めに動態について見ていくのですが、標識や代謝物の定義が16ページでなされておりますので、先にこちらを御紹介させていただきます。

まず、6行目を御覧ください。こちらは標識の位置を記載しているパラです。

農薬では水素と炭素に標識をつけた試験があります。後ほど御説明いたしますが、動薬は水素、Hにのみ標識をつけた試験しかありません。エマメクチンB1a安息香酸塩のアベルメクチン骨格のC5の位の水素をトリチウムで標識したものをトリチウム標識B1a安息香酸塩と定義づけをしています。後ほどこれが出てきますので、覚えておいていただければと思います。

そして、15行目から、放射線の濃度について、農薬の場合はmg/kg、あとはμg/gなのですが、動薬の場合はμg/kgも出てきますので、こちら、修辞上の修正でもありますが、追記しているところです。

23行目を御覧ください。こちら、代謝物の名称です。念のため、別紙1に記載していますので、112ページを御覧いただけますでしょうか。

112ページの別紙1という部分に代謝物／分解物／原体混在物の略称という形で定義づけがなされています。また後ほど出てきますが、動薬では代謝物のBaというものとHaというものが農薬と共通して出てきます。動薬特有のものとしてWaとXaというのが出てきますので、こちらを新たに定義しています。

以上が代謝物の一覧です。また後ほど出てきますので、ここに記載されているということ覚えておいていただければと思います。

それでは、16ページにお戻りください。

16ページの1にあります土壌中動態試験と、次のページに行っていただきまして、2の水中動態試験、さらに、次の18ページの3. 土壌残留試験は植物特有のもので、説明を割愛させていただきます。

その次のページに行っていただきまして、19ページ、4. 植物、家畜等における薬物動態及び残留試験から動薬に関連するものが入ってきます。ここでは、実際に動物用医薬品を投与する動物、この場合はさけになりますが、さけの動態と残留を見ていくこととなります。

それでは、32ページまで進んでいただけますでしょうか。

24行目の(3) 養殖魚の薬物動態について、こちらからさけの記載が始まっています。

その前に、18行目に事務局からというボックスがありますので、その説明をさせていただきます。

先生方にコメント照会をかけさせていただいた際からの修正点ですが、さけを数える単位を匹と記載しておりました。舞田先生より御指摘いただきまして、SOPを確認いたしましたところ、匹ではなく尾という言葉を使うことが正しかったので、そのように修正しています。

また、さけの皮と書いていたのですが、皮ではなく皮膚のほうが適切であるというコメントを、これも舞田先生より頂戴いただきまして、匹を尾に、皮を皮膚に変える。こちらについては事務局のほうで機械的に修正をさせていただきました。読みやすさ向上のため、見え消しにはしておりませんので、御承知おきください。

残念ながら、皮について若干修正が漏れているところを先ほど見つけてしまいましたので、こちらの修正に関しては事務局で後ほどきちんとやりますので、お待ちいただければと思います。

それでは、試験の説明をさせていただきます。

25行目、①の試験です。大西洋さけを水温7℃程度の試験水槽に入れ、トリチウムで標識したエマメクチン安息香酸塩を単回経口投与して、投与12時間から56日後までの各地点で2尾ずつ取り上げ、全身オートラジオグラムを作成し、組織にどれくらい分布しているのかを見た試験です。また、皮膚、筋肉、血液、脳、肝臓、腎臓、脂肪を採取して、組織中の放射能をLSCで測定しているところです。

結果ですが、次のページに移っていただき、14行目になります。観察期間を通して、粘膜、骨端、下垂体、嗅房で高い放射活性が見られましたが、最も高い放射化性が見られたのは胆汁で、主要な排泄経路であることが示されています。また、濃度ですが、最高値が19 ng•eq/g、あとは白筋で13、肝臓で342、腎臓で361、腹部脂肪で18でした。単位は全て同じです。

こちらに関して、舞田先生よりコメントを頂戴しております。戻っていただきまして、32ページの1行目ですが、こちら、各地点で2尾を「選択する」と記載したところ、「選択」は恣意的に受け取れるということで、「取り上げた」と修正いただきました。

また、その前に括弧書きで「無作為に」と追記いただきました。こちら、事務局のほうで原著を調べたところ、無作為に2尾を取り上げたかどうかの記載はありませんでした。こちら、括弧書きを維持するかどうか御検討いただければと思います。

なお、舞田先生には、ほかにも青字部分のコメントを頂戴しております。

1ページ進んでいただき、33ページの32行目の②の試験を御説明いたします。こちらは海水温15℃程度の海でさけにエマメクチン安息香酸塩を50μg/kg体重/日を7日間混餌投与して、投与開始7から98日後の記載の各地点において10尾ずつ採材し、血漿、筋肉、粘膜中のエマメクチンB1aをHPLCで測定したものになります。

結果ですが、投与開始7日後には血漿、粘液、筋肉中のエマメクチンB1aは最高濃度に

達しております。血漿に関してはその後濃度が低下して、投与77日後には検出されませんでした。B1aの生物学的半減期は、筋肉で9.2、血漿で10、粘液で11.3と算出されております。

この試験に関しまして、宮田先生よりコメントを頂戴しております。34ページの18行目を御覧ください。

表18に結果がまとめられているのですが、0とLOD未満が共存しているのはおかしいという御指摘を頂戴しております。事務局で原著を調べたところ、御指摘のとおり、表18の77日目の血漿と筋肉の欄に関しては空欄となっております。では、77日目の血漿と筋肉は測定したのかという点に関しましては、原著を確認したところ、77日後には検出されなくなったという記載がありましたので、測定はしております。よって、5行目の記載については、原著に沿った記載に後ほど事務局で修正させていただきたいと思っております。

続きまして、35ページを御覧ください。

2行目の③さけの試験について御説明をいたします。こちら、水温は不明なのですが、早春のノルウェーにおいて大西洋さけに100、200、400及び800 µg/kg体重のエマメクチン安息香酸塩を腹腔内投与したものです。投与14日後の筋肉と皮膚中のエマメクチン安息香酸塩の平均残留濃度をHPLC/MSで測定した試験です。

結果ですが、全ての投与量において皮膚の残留濃度が筋肉よりも高かったということです。

さらに16行目、こちらは同じ試験の中で2つ試験をやっているのですが、水温9～14℃の環境で大西洋さけにエマメクチン安息香酸塩を平均438 µg/kg体重を、こちらも腹腔内投与して、投与1～9週間後に筋肉と皮膚中のエマメクチン安息香酸塩の濃度をHPLC/MSで測定したものです。

結果ですが、筋肉と皮膚の消失半減期はそれぞれ11.1と10.6と算出されております。この試験は、繰り返しになりますが、混餌投与ではなく腹腔内投与であることを申し添えます。

そして、この試験に関して、青字のとおり、舞田先生より修正をいただいております。続けさせていただきます。

36ページの④さけの試験について御説明させていただきます。こちら水温は不明なのですが、秋のノルウェー中部の2か所の養殖場において、3つの生簀を用意し、さけにエマメクチン安息香酸塩を7日間50 µg/kg体重/日相当を混餌投与しております。投与終了の翌日に各養殖場で25尾から血液サンプルを採取して、さらに、その次の年の夏に血液サンプルを採取し、HPLCで血漿中のエマメクチンB1aの濃度を測定しております。

結果ですが、血漿中のエマメクチンB1aは濃度の全測定値の中央値は116 ng/mLで、その範囲は2005年の秋6 ng/mLから2006年の夏440 ng/mLだったと記載されております。

血漿中のエマメクチンに関しては、一つの養殖場で秋と夏で有意差が見られたのですが、もう片方では有意差が見られなかったということです。また、3つの生簀で測定を行った

ところ、一方の養殖場では秋と夏で有意差がなかったのですが、もう片方の養殖場では有意差があったという結論が記載されておりました。こちらについては、いつも動薬の評価書に記載されている内容とはちょっと違う内容なのですが、評価書評価ということで記載をそのまま写しています。

こちらの試験に関しまして、舞田先生より、こちらも青字のとおり修正意見を頂戴しております。

ただ一点、3行目、大西洋さけという形で大西洋を前につけていただいたのですが、こちら、原著がJECFAなのですが、JECFAは明確にサーモンとアトランティックサーモンで書き分けており、こちらの試験はサーモンとしか記載されていないので、さけにしておいてもいいのかなと思っております。ですが、文脈から判断いたしまして、大西洋さけとすることも可能ですので、調査会にて御判断いただければと思っております。

最後の動態試験、23行目の⑤のたらについて御説明させていただきます。水温9℃の環境で、大西洋さらにエマメクチン安息香酸塩を50 µg/kg体重で静脈内投与、あるいは同量を単回経口投与した試験です。静脈内投与は血漿中の、経口投与は血漿、筋肉、あとは皮膚中のエマメクチンB1a濃度を測定したものです。静脈内投与後の血漿中薬物濃度時間プロファイルは明確に二相性を示して、分布相半減期に関しては2.5時間、消失相半減期に関しては216時間、全身クリアランスは0.0059 L/kg/h、平均滞留時間は385時間と推定されており、定常状態における分布容積は1.839 L/kgと算出されております。経口投与時の最高血中濃度は15ng/mL、最高血漿中濃度到達時間は89時間、消失相半減期は180時間でした。筋肉中の濃度は投与7日後に最高値の21 µg/kgを示しまして、消失相半減期は247時間でした。皮膚中の濃度は投与3日後に最高値を示しまして、こちらは28 µg/kgです。消失相半減期は235時間でした。経口投与の場合のアベイラビリティは38%と算出されております。

以上、さけ及びたらの動態に関して御説明いたしました。36ページまで記載が適切か御審議をお願いいたします。

○青山座長 どうもありがとうございました。

区切りのいいところで36ページまでで一旦切っていただきましたので、ここまで議論したいと思います。

念のため、先生方、16ページにお戻りください。よろしいでしょうか。

この16ページは、修正は単純なこととして、16行目に、これまで農薬専門調査会で議論したところでは、エマメクチン安息香酸塩の濃度はmg/kgまたはµg/gで、要するにppmのオーダーで話が全て済んでいたのですが、魚の話を入れようとする、その1,000分の1、µg/kgのオーダーでの議論が出てくるので、この言葉を追加したということです。

ここにつきましては、先生方、特に御疑問はありませんね。ありがとうございます。

そうしますと、ざっと飛んで32ページからが議論になります。ここまでは作物における代謝や残留などを記載しており、次に動物用医薬品としての用途であるさけの駆虫剤とし

て使用するので、魚における薬物動態ですとか、あるいは残留についての議論が追記されています。

32ページの24行目から、舞田先生に一部手直ししていただきました。

まず、32ページの18行目からのボックスで、魚を数える単位は1匹2匹ではなくて1尾2尾ということですので、個体数を数える単位を全て尾に修正しました。それから、ついつい我々は食品としてのさけを考えてしまうと皮と言ってしまうがちですが、生きている魚類ですので、これは皮膚と表現すべきということです。ここについては全て修正して、一部漏れがあるということでしたが、ここは特に青字にしておりませんので、先生方、御了解いただきたいと思います。

その上で、(3)の①でまずさけの試験です。ここでは、事務局案が29行目から30行目です。2尾を選択して安楽殺したというような言葉があったのですが、selectedというのはよくないだろうということで、事務局案は「(無作為に)取り上げ安楽殺し」と修正いただきました。

ここについて、念のため、先生方の確認をいただきたいと思います。何か御意見はありますでしょうか。

よろしいですか。座長としては、33ページのボックスの中の9行目です。However, as only two individuals were sampledと来て、このsampledを訳するのであれば、取り上げというよりは「採取し」でもいいかなとちょっと思ったのですが、いずれにせよ、本質的なところではないので、ひとまず棚上げにしておいて、座長がお預かりして事務局と調整したいと思いますが、いかがでしょうか。

事務局、どうですか。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

○青山座長 ありがとうございます。

引き続き、33ページに観察期間を通しての結果がどうであったということが書かれてあります。これによると、どうも腎臓とか肝臓には飛び抜けて高い値が出ますので、それを除くと、一番高い放射活性は胆汁であったということから、恐らくこれは排泄経路が胆汁であろうと考えられるという御説明がありました。

代謝の先生方、あるいは舞田先生、この部分で何か補足する、あるいは修正が必要な事項等、お気づきはありますでしょうか。

宮田先生、何かありますか。大丈夫ですか。

○宮田専門委員 これで結構です。

○青山座長 ありがとうございます。

それから、これは念のためにお伺いします。舞田先生は御存知だと思います。肝臓と腎臓で値がとても高いのですが、ここは可食部ではないと我々理解しておいてよろしいでしょうか。

○舞田専門参考人 そのような理解でよろしいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、高い値を取るところは食べないので、そんなに大きなリスクはないかなと考えながら議論していけばよいかと思います。

それから、33ページから34ページにかけての議論では、LODという言葉はどう扱うかということで、34ページの5行目に言葉が残っています。4行目から続けて読みますと、以降、血漿中エマメクチンB1a濃度は低下し、投与開始77日後にはLOD (LOD : 1 µg/kg)未満となったという言葉があるのですが、これが宮田先生からの御指摘で、表の中には、恐らくLODなのだろうと思うのですが、測定したが検出できなかったら0と書いてある。したがって、少なくとも表18の一番下、77日後で血漿と筋肉がLOD未満というような記載にするのはよろしくないから、統一を取りましょうというような御提案かと思います。

宮田先生、そのようなことと理解してよろしいでしょうか。

○宮田専門委員 そういうことで結構です。

○青山座長 ありがとうございます。それで、事務局でお調べいただくと、表18の77日のところは実は空欄になっていて、本文では投与開始77日後には検出されなかった云々というようなことだったということでよろしいですか。

○矢野課長補佐 そのとおりです。

○青山座長 そうすると、まず本文のLOD未満となったという5行目から6行目にかけての記述は、検出されなくなったとしておけばいいでしょうか。

事務局、どう思われますか。

○矢野課長補佐 青山座長、ありがとうございます。そのとおりです。今、原著のほうを確認しているのですが、77日後には検出されなかったという記載で問題ないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、本文はそのように微修正したいのですが、先生方、よろしいですか。

ありがとうございます。

そうすると、今度は表18です。まず、事務局に確認させていただきます。例えば表18の14日のところの筋肉は横バーが入っています。これは測定しなかったという意味で横バーが入っているということでしょうか。

○矢野課長補佐 そのように承知しております。

○青山座長 それで、77は何も書いてなかったということですか。

○矢野課長補佐 そのとおりです。こちら、JECFAの評価書から抜いてきている表なのですが、おっしゃるとおり、空欄になっております。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、最も推測されるのは、JECFAの文書にタイポグラフィカルエラーがあって、多分ここは文言からすると0と書きたかったのだが、書き落としたと推測できるかなと思いますが、先生方、そう推測されますか。異なる読みはありますか。大丈夫ですか。

そうすると、あとは、我々はここを空欄のままにしておくか、0と書いて脚注でもつけ

て、JECFAの評価書の附票には空欄だったが、本文からここは0と推測されるので0と書いたというような脚注をつけるか、あるいは逆に空欄のままにしておいて、脚注で0と思われるというようにつけるか、3つかなと思うのですが、通常、こういう場合、事務局、誤植かなと思ったが、何も書いていないから何も書かずに空欄で終わってしまうということはあまりしないと思うのですが、いかがでしょうか。

○矢野課長補佐 私のほうもそこまで統計を取ったことがないので、おっしゃるとおり、間違いかなと思った場合は正しい値を入れて脚注に入れるということが多いかなと思っております。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしましたら、我々は0と入れて、脚注でこうこうこうだったと修正するというのを念頭に、一旦座長でお預かりして、後に確定したものをまた先生方に御提案したいと思うのですが、それでいかがでしょうか。

ありがとうございます。先生方の同意はいただけたいと思いますので、そのようにさせていただきます。

それから、35ページに移ります。ここで舞田先生に少し修文をいただいておりますが、基本的には、まず使った動物が大西洋さけであろうということで、部分的には大西洋さけと修正いただきましたが、36ページの冒頭から、④のさけの試験で、これは原文にはたださけとしか書いていないのですが、大西洋さけにしていいますかというのが事務局からのお尋ねです。

舞田先生、ここはいかがいたしましょうか。

○舞田専門参考人 養殖場での試験ですので、養殖場で実際に飼育されているのはほとんどアトランティッククサーモンだけだと理解しておりましたので、大西洋さけと修正したのですが、原著に従うということであれば、実際にサーモンとしか書かれておりませんので、これはどちらでもよろしいのかなとは思いますが。

○青山座長 ありがとうございます。

では、今、舞田先生からは譲歩して原著どおりにしますかという妥協案を提出いただきました。先生方、いかがでしょうか。原著に書いていないことを書くよりは、ここはやや表現が曖昧になりますが、取っておくということでもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、せっかく青字を入れていただきましたが、この大西洋さけの大西洋だけは抜かせていただきたいと思います。

それから、座長から気がついたところがありますので一つ。これも舞田先生へのお尋ねで恐縮ですが、35ページに戻っていただいて、③のさけの試験で、3行目、野生系統の大西洋さけスマルトと修文いただきました。一つお尋ねしたいのは、スマルトとかスマルト化とかというのを、多分私だけではなくて多くの先生が御存じないと思いますので、御解説いただきたいというのが一点です。

2点目に、そうすると、16行目はスマルト化後の大西洋さけが残っております。どちら

もスマルトにしたほうがいいのか、それぞれ使い分けが適切なのかという点について、申し訳ありません。舞田先生、大活躍ですが、少し御意見をお聞かせください。

○舞田専門参考人 まず、もともとさけというのは淡水から海のほうへ移動する魚なので、スマルト化というのは、海で生活できるように浸透圧調節が変わることをスマルトというのです。英語でスマルトと言う場合、2つ使い方がありまして、動詞として使う場合にはスマルト化するという使い方をします。一方、名詞的に使う場合もあるのです。スマルト化した魚をスマルトという名詞を使って表現するというのがありますので、この③の3行目のところは、原著を見ると **Salmon smolt** という主語が記載されておりますので、恐らく名詞的なスマルトの使い方であろうということで、このように修文をさせていただいたということです。

それから、後のほうのスマルト化した後のというものとスマルトということの使い分けは、名詞としての使い方をしていて私が読み取ったのはここだけですので、後の部分はスマルト化した後のという表記でよろしいと考えております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。非常に明確な御説明だったので、少なくとも表現は舞田先生に御修正いただいたとおりで、先生方、きっと非常に納得できたと思いますが、それでよろしいでしょうか。

では、ここもこのようにしたいと思います。

では、全体を通してですが、そのほかに、代謝の先生が今日は宮田先生お一人ですね。この辺りについて、何か解釈上大事な点があるとか、あるいは修正が必要だとか、御意見はありましたらお伺いします。

○宮田専門委員 特段ありません。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、36ページまでの記述はこれでよろしいかなと思いますが、その他の先生方、何かお気づきの点があればお聞かせください。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 非常に細かい点なのですが、評価書の中に安楽死と安楽殺が多分混合して記載されているので、恐らく今、安楽死で統一しようという話になっているかと思うので、もしできたら安楽死で統一していただいたほうがいいかなと思いました。あちこちに出てくるので、どことは申し上げられないのですが、もし御検討いただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。例えば32ページの30行目、「安楽殺し」というのが出てきますので、石塚先生、こういうのは「安楽死させ」とすればよろしいですか。

○石塚専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、本質には関わらないので、後で拾って一括置換のような形で、安楽殺は「安楽死させ」にするということではいかがでしょうか。

○矢野課長補佐 承知いたしました。作業いたします。

○青山座長 ありがとうございます。

そのほか、よろしいですか。

では、これで36ページまでの記載は固まったと思いますので、事務局、引き続き御説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

それでは、代謝試験の説明をさせていただきます。

37ページから代謝試験なのですが、ヤギとニワトリの試験は農薬を使用した農作物を家畜、家禽が餌として食する前提で農薬専門調査会が審議済みですので、こちらに関しては説明を割愛させていただきます。

それでは、39ページの12行目まで進んでいただけますでしょうか。

こちらからさけになります。御説明いたします。大西洋さけに標識をつけたエマメクチン安息香酸塩を7日間混餌投与しております。投与量は50 µg/kg体重だったのですが、食べなかった餌を取り除いており、実質1尾当たり33 µg/kg体重を摂食したと推定されるということです。最終投与3時間から90日後の記載のある各地点で10尾ずつサンプリングしております。サンプリングした大西洋さけは、体重を測定した後に粘液を採材しております。また、肝臓、腎臓、腸内容物、筋肉、皮膚、皮膚つき筋肉を採取しまして、投与2時間から90日後の記載の各ポイントで代謝物の分析を行っております。さらに、糞に関しては投与直前から最終投与90日後まで水槽から毎日集めたということです。

各サンプルなのですが、UV検出器と液体セル放射能モニタリングを組み合わせたHPLCシステム及びLCS、並びに蛍光検出器付きのHPLCによって分析を行ったと記載されております。

対象とした代謝物及び未変化体はエマメクチンB1aと4種類の代謝物となっております。この代謝物は、先ほど御紹介した別紙1に詳細は記載があるのですが、Ba、Ha、Xa、Waと定義させていただいております。

結論ですが、全ての組織においてエマメクチンB1aはおおむね投与12時間で98～100%TRR、すなわちほとんどがエマメクチンB1aであった。90日後も減ってはいるのですが、81～89%TRRと高い値で維持されておりました。

代謝物のBaも全ての組織で検出されており、最終投与12時間後には0～1%とほとんど検出されないのですが、90日後には11～17%TRRまで増加してくるというものです。

代謝物のXaは、幾つかの組織で不規則に2%TRR未満で検出されております。

そのほかの代謝物HaとWaにつきましては、顕著な残留は見られなかったという報告です。

腸内容物も、主要な残留物はエマメクチンB1aと代謝物Baでした。

糞中の主要成分もB1aで、投与0～7日の間でプールした糞中では、エマメクチンB1aのほかに2～10%を示す幾つかのマイナーな成分の存在が示されたということです。

以上が代謝試験の結果なのですが、2点ほど事務局よりコメントさせていただいております。

先ほど16ページで標識の場所を定義したと思うのですが、果たして農薬と動薬の標識が同じ場所についているかについて、念のため確認をしたいと思います。

机上配付資料2を御覧いただけますでしょうか。

表面が農薬で用いた標識で、裏面が動薬の標識になっております。

まず、農薬のほうなのですが、一番上のところにトリチウムの標識位置が記載されています。少し見にくいのですが、右下にアスタリスクが見えるかと思えます。ここについております。

裏面に進んでいただきまして、今度は動薬のほうです。左上がエマメクチンなのですが、こちらにもアスタリスクが右下の辺りに記載があります。

事務局が確認した限り、同じところについているのではないかと思うのですが、もし間違っていたら御指摘いただければと思います。

また、資料1の40ページに戻っていただきまして、今度は代謝物の名称についてです。代謝物の名称なのですが、実はJECFAでは詳細な記載がありませんで、引用文献まで遡って詳細を確認しまして、脚注に確認した代謝物を記載しています。こちらの記載に基づいて別紙1の定義に当てはめております。事務局で確認した限り、恐らく間違いはないだろうと思うのですが、もし間違いがありましたら教えていただければと思います。

ここから先、残留の試験の数が多いので、短くて恐縮ですが、一度ここで切らせていただきます。

座長、代謝試験の記載について調査審議をお願いできればと思います。よろしくお願いたします。

○青山座長 ありがとうございます。

では、短いですが、代謝の部分、39ページからですかね。ここから議論したいと思います。

まず、先生方、記憶に新しいうちに、今のラベルの位置、トリチウムの位置ですが、机上配付資料2の表面、動植物及び土壌等における代謝分解というところの一番上です。ここにあります図で、構造式のところで6員環がずらずらと並んでいる右下の部分、Hの上にアスタリスクがあるのが御確認いただけるかと思えます。

裏を返していただいて、こちらのほうは絵がちょっと大きいのですが、同じ構造物の今度はHの上の厳密に言うと、カーボンのところにアスタがあるようですが、 ^{14}C ではなくてトリチウムラベルということは、このカーボンから出ているHをラベルしているのだよと読めという図かと私も思いますが、先生方、いかがでしょうか。常識的にどこかおかしいよということがあればぜひ御指摘いただきたいのですが、大丈夫でしょうか。

そうであれば、事務局の懸念はないということで、記載はこのようにしておけばいいでしょう。ここについてはクリアできていると思います。

その他の点について、先生方、何か御意見はありますでしょうか。

事務局、1点だけ。先ほどのちょっと前の議論で、皮という表現はやめましょうということで、あちこち漏れがあるかもということでしたが、39ページの21行目にずらずらっと来て、皮及び皮つき筋肉というところ、これは皮膚及び皮膚つき筋肉ですかね。

○矢野課長補佐 そのとおりです。後日修正させていただきます。

○青山座長 では、そうしたいと思います。

そのほか、先生方、ここまでのところで何か。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 確認なのですが、39ページの20行目、ここでは5尾分をプールして投与2時間後となっているのですが、基本的にこの実験は、19行目に書いてあるように、投与後3時間から始まっており、原著のモノグラフのほうは確かに2時間になっているのですが、その前のオリジナルだと12時間なので、多分1モノグラフで12時間の間違いではないかなと思いましたが、いかがでしょうか。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

確かに19行目で最終投与3、12、24及び72時間後、並びに何日後ですよね。22ページで2時間後が突然来ると、3時間後はともかく、2時間後はどこから来たのという疑問があるというのが一点。それから、原著を見ていただくと、12時間後ではないかと推測されるというのが石塚先生の御指摘と思います。

事務局、これは今確認できますか。

○矢野課長補佐 青山座長、ありがとうございます。

実はここは事務局も悩んだ箇所だったと記憶しておりまして、というのも、数える起点が文書によって違ったのです。最終投与後と投与開始後の違いといった時間がずれるのです。なので、今いただいた御懸念に関しましては、事務局のほうで再度整理をさせていただいて、正しい数値になるように追って修正をさせていただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、少なくとも今すぐ確認というのは困難そうですので、ここは座長で預からせていただき、追って先生方にこのような根拠でこのように記述したいというのを改めて御意見を伺うということにさせていただきます。

石塚先生、ありがとうございます。

そのほか、何かありますか。よろしいですか。

では、事務局、引き続き説明を継続していただきますようお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

そうしましたら、41ページを御覧ください。

残留の説明をさせていただきます。少し長くなりますが、お付き合いいただければと思います。

41ページの①の泌乳牛は農薬にて審議済みの内容ですので割愛させていただきます、42ペー

ジの②のさけの説明です。先ほど代謝の試験で引用しました試験がこれから3つ出てきまして、その3つの同じ引用文献の試験を3つ異なる視点から切り取ったものの一つです。

説明をさせていただきます。大西洋さけに標識したエマメクチンB1aの50 µg/kg体重を7日間混餌投与して、最終投与3時間から90日後の記載の各地点で血液、肝臓、腎臓、皮膚、筋肉を採取して、TRRを測定したものです。また、筋肉と皮膚のB1a濃度を測定しております。

結論ですが、TRRは腎臓で最も高く、最終投与15日後に3,064.7を示し、90日後には1,435に減少しております。筋肉では最終投与72時間後まで53±19から65±19 µg/kgまで変動いたしましたし、90日後には19±5 µg/kgまで減少しております。皮膚では最終投与72時間後までに69±27から93±37 µg/kgまで変動して、90日後には36±10 µg/kgまで減少しております。皮膚つき筋肉では最終投与72時間後までに55±19から64±20 µg/kgまで変動して、90日後には20±6 µg/kgまで減少しております。血漿では最終投与72時間後の119±40 µg/kgから90日後の30±10 µg/kgの範囲を示しており、粘液は全時点において10±7 µg/kgを示しております。骨では低くて、最終投与72時間後が7±2 µg/kgから90日後の2±1 µg/kgの範囲を示しております。胆汁では最終投与72時間後の638±121 µg/kgから90日後の140±53 µg/kgの範囲を示しており、腸内容物では最終投与の72時間後669±140 µg/kgから、90日後の156±62 µg/kgの範囲を示したという結論です。

次のページに行ってください、TRRです。総残留物の分布なのですが、肝臓と腎臓で最も高く、それぞれ28～34%と22～35%が検出されています。また、筋肉と皮つきの筋肉についてもエマメクチンの残留物が相当部分含まれており、13～20%と15～22%を示しております。胆汁及び腸内容物にもエマメクチンの残留物がわずかに含まれており、皮膚、骨、粘液及び血漿はいずれも1%以下でした。肝臓、腎臓、筋肉、皮膚の各地点のプール試料で確認された残留成分は、エマメクチンB1aが81～100%TRR、こちらが先ほどと同じ試験になります。及び代謝物Baが0～17%TRR、そして、筋肉の一部の試料で微量、こちらは2%未満の代謝物、失礼いたしました、こちらはCaではなくて、先ほどの残留が%少し見られたものですので、こちらはHaです。Haが確認されております。HPLC/FLを用いて測定した皮膚及び筋肉の個別試料中のエマメクチンB1a濃度は、分析した全ての試料において85 µg/kg未満となっております。

13行目にある事務局のコメントは、次の試験まで説明してからまた御説明させていただきます。

22行目を御覧ください。筋肉中のエマメクチンB1aなのですが、最終投与3時間後で32～67 µg/kgで、12時間後だと36～58、24時間後で18～60、72時間後で14～64、7日後で12～15、15日後で19～48、30日後で13～39の範囲でした。筋肉中のTRRに対するマーカ一比は平均0.66～0.75の範囲でおおむね一定であったということです。

皮膚ですが、最終投与3時間後で37～48、12時間後で18～68、24時間後で24～74、72時間後で23～84、7日後で15～48、15日後で31～61、30日後で16～59 µg/kgの範囲とな

っております。皮膚中のTRRマーカの比も平均0.56～0.66とほぼ一定であったということです。

トリチウム残留物の抽出性が高く、HPLC放射能分析で検出されたトリチウム標識エマメクチンB1aの割合が高いにもかかわらず、もう一個の分析方法HPLC/FLで測定されたTRRに対するエマメクチンB1aの比は1より明らかに小さいということで、この違いは、本試験におけるTRRがエマメクチン安息香酸塩換算で示されていて、エマメクチンB1安息香酸塩に対してエマメクチンB1aフリー体というのは80%で、定量試験の回収率も83～91%であったことから説明されるとされております。補正後のTRRですが、エマメクチンB1aの割合は筋肉及び皮膚つき筋肉で0.9、皮膚で0.8と算出されております。

以上がさけの②になります。

次に、さけの③について御説明をさせていただきます。大西洋さけに、水温4.8℃の水槽において非標識のエマメクチンとトリチウムで標識したB1a安息香酸の混合物を7日間混餌投与、こちらもエマメクチンB1a安息香酸塩として50 µg/kg体重を7日間混餌投与しております。そして、最終投与3時間後から90日後の各地点で10尾を安楽死させました。LSCによる総残留量の測定を行っております。

残留量は、腎臓と肝臓で最も多く、腎臓が最終投与中15時間後に3,065 µg/kg当量、90日後には1,436 µg/kg当量に減少して、肝臓が最終投与15時間後には2,260を示し、90日後には1,083まで減少しております。筋肉では最終投与72時間後までに53から65 µg/kg当量まで変動して、90日後には19まで減少しております。皮膚では最終投与72時間後まで69から93の間で変動して、90日後には36まで変動して、90日後には20まで減少しております。

HPLC放射能分析により、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚及び皮膚つき筋肉のメタノール抽出物を測定しました。総残留量の80%以上を占める組織において見られた主要成分は、未変化体のエマメクチンB1aでした。皮膚つきの筋肉では投与12時間後の総残留量の98%をエマメクチンB1aが占めており、90日後には83%に減少しております。この期間、皮膚つき筋肉エマメクチンB1aの平均残留量は76から19まで減少しております。また、代謝物Baは皮膚つき筋肉より投与12時間後に検出されませんでした。7日後には6%まで上がっておりまして、90日後には55%となっております。失礼いたしました。こちらは代謝物Haです。Haは皮膚つき筋肉より投与12時間後及び7日後に総残留量の1%が検出されておりますが、それ以降は検出されておられません。EMEAは、エマメクチンB1aが適切な残留マーカであるとしております。

ここまで説明したところで、黄色のマーカの部分について御説明させていただきます。机上配付資料3をお手元に御準備いただけますでしょうか。

この2つの試験は、冒頭申し上げたとおり、②がJECFAで③がEMEAなのですが、同じ引用文献から数値を拾っております。遡ったところ、机上配付資料3のオレンジのマーカが引かれている部分の数値をEMEAとJECFAがそれぞれ引いています。③のさけの試験

ですと小数点以下を四捨五入したもので、EMEAのほうは恐らく数値に間違いはないだろうと。ですが、42ページのJECFAのほうに関しては、そもそも 306 ± 73 と 144 ± 44 と記載されており、事務局で確認したところ、1桁間違っているのではないのかなと考えたところでした。

したがって、恐縮ですが、42ページに戻っていただき、24行目と25行目はこの論文の数値をそのまま入れて、その代わり、脚注でJECFAのほうではこう記載されていましたよという形で修正をさせていただきました。

この点に関しまして、宮田先生よりコメントを頂戴しております。行ったり来たりで恐縮ですが、43ページの18行目です。文章と統一するために、 $3,060 \pm 730$ 、 $1,440 \pm 440$ という記載を修正してはいかがでしょうかというコメントを頂戴いたしました。恐らく42ページの脚注にある原著、こちらに1桁足したものを提案いただいたのかなと思っているとこです。

残量は全て説明した後にもたまたま御審議いただければと思いますので、こちら、採用するか否か、後ほど御審議をいただければと思います。

それでは、引き続き残留の説明を終わらせてしまいたいと思います。

44ページ32行目です。④のさけを御覧ください。大西洋さけを約 10°C の環境課下で、エマメクチン安息香酸塩を推奨量である $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ を7日間混餌投与した試験、そして、推奨量とその倍量を7日間混餌投与した比較試験の2つが出てきております。

次の45ページに行ってくださいまして、まず推奨量を投与した試験なのですが、投与1日から45日後の各地点において、筋肉と皮膚を採取して、組織中のB1a濃度を測定しております。そして、比較試験ですが、投与1日から20日後の各地点で筋肉を採取して、組織中のB1a濃度測定しております。

結果は、推奨量投与試験の結果が表23、比較試験の結果が表24に記載されております。

結論なのですが、まず、推奨量の投与試験では、10行目から、筋肉で $60.5 \sim 7.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。後ろに原著が記載されているのですが、失礼いたしました。こちら、事務局の消し忘れです。後ほど原著を消させていただきます。60.5~7.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、皮膚では $199.7 \sim 28.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ を示し、推奨量と2倍量の比較試験では筋肉で推奨量投与及び倍量投与でそれぞれ $57.5 \sim 25.8$ 及び $96 \sim 45.6$ を示しております。推奨量投与はカナダの基準を超さないかどうかを確認した試験でしたので、カナダ保健省が許容する筋肉及び皮膚、それぞれの最大残留値である $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 及び $1000 \mu\text{g}/\text{kg}$ を超える残留は見られなかったのですが、2倍量投与では投与終了1~20日後までの期間において、28.6%の個体の筋肉において最大残留基準値の $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ を超える残留を示したという試験結果が報告されております。

続けさせていただきます。46ページの13行目の⑤さけです。こちら、大西洋さけの幼魚に水温 9°C の環境でエマメクチン安息香酸塩 $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重を7日間混餌投与して、投与開始7日後、14日後、35日後に肝臓、筋肉、皮膚中のB1a濃度をLC-MSで測定しております。

結論ですが、投与開始後における肝臓中のエマメクチンB1aの平均濃度は $33 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、筋

肉では1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 程度、皮膚では投与開始7日後における検出濃度を超える値は示さず、14日後の肝臓、筋肉、皮膚における平均濃度はそれぞれ9,002、81、369 $\mu\text{g}/\text{kg}$ でした。投与開始35日後の平均濃度は、それぞれ4,902、34、258でした。

以上が⑤の試験です。

こちらについて、1点事務局から注意事項です。46ページの17行目を見ていただきますと、LOQが5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ でLODが2.5と書いてあるのですが、なぜか20行目の筋肉では1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と書いてありまして、どうやって検出したのかは分からないのですが、取りあえず原著に記載があったものをそのまま記載させていただいております。この点についても、要すれば脚注に落とす等の対処をいたしますので、御審議いただければと思います。

では、続けます。47ページの4行目の⑥さけです。こちら、大西洋さけを10 $^{\circ}\text{C}$ の水槽に入れて、トリチウムで標識したエマメクチンB1aを7日間混餌投与して、こちらはエマメクチンB1aとして50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ですね。最終投与3時間後から45日後まで経時的に3尾ずつ採材して、総残留放射能をLSCで測定したところですよ。

結論ですが、最終投与から12時間後に腎臓で最も高く、平均で2,920 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 当量を示し、45時間後には平均890に減少しております。筋肉では最終投与から12時間後の平均74をピークに、45時間後には17に減少しております。そして、皮膚では最終投与12時間後の平均302、132をピークに、45日後には28に減少しております。組織についてメタノール抽出及びHPLC分析を行った結果、主なエマメクチンB1aは未変化体であったことが分かっております。エマメクチンB1aの筋肉中残留量は最終投与から12時間後、平均で67 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 当量、こちらは91%TRR、そして、30日後に20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 当量、こちらは82.5%TRRまで減少しており、皮膚中残留量は最終投与12時間後に平均124、こちらはTRRだと93.7になります。そして、30日後には39 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 当量ということで88.4%TRRまで減少したということが示されております。

以上が⑥の試験です。

こちら、青字の部分は事務局で施した修正です。恐らく問題はないとは思いますが、もし間違っておりましたら御指摘ください。

そして、最後の残留の試験です。47ページの23行目の⑦です。まず、にじますを冷水飼育と温水飼育して、エマメクチン安息香酸塩を50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 対象相当、こちらも7日間投与しております。冷水飼育の投与群は3週投与の6時間並びに77日後までの各地点、対照群は投与1から77日後に皮膚、筋肉、フィレを採取しており、温水のほうは投与6時間後から49日後の各地点において、そして、対照群は1から49日後にフィレを採取しております。サンプル中のエマメクチンB1aは濃度をHPLCで測定しているところです。

結果が表25から27に示されております。フィレ中のエマメクチンB1aの平均残留量は、冷水飼育では最終投与終了1日後の81.8 \pm 44.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、こちらは補正值が102.3 \pm 55.7となっており、最終投与終了後の77日後の13.7 \pm 10.5、こちらは補正值が17.2 \pm 13.1になりますが、までの範囲を示しており、他方、温水飼育のほうに関しては、最終投与終了6時間

後の 64.5 ± 50.3 、そして、こちらは補正值が 80.7 ± 62.9 から、最終投与終了後の49日後 1.6 ± 1.6 、こちらは補正值が 2.0 ± 2.0 までの範囲でした。冷水飼育における皮膚中のエマメクチンB1a濃度は、平均して筋肉中の約1.8倍であったとのことです。

エマメクチンB1aへの残留濃度の測定値は広範囲であり、また、全測定時点において少なくとも数尾の個体が未検出であった。この大きなばらつきは、実験集団内における薬剤添加飼料の摂食量の差に起因すると考えられた。エマメクチンB1aの減少は、冷蔵飼育より温水飼育で速やかでした。両試験とも、減少曲線は積算温度約90度日に小さな二次ピークを示して、腸肝循環が示唆されたと記載されております。

この試験に関しまして、2点ほど事務局より留意点あるいは質問をさせていただきました。

まず簡単なほうから、黄色のマーカーなのですが、表と本文中の数値が一致しておりません。ですが、こちらは双方引用文献まで遡って確認したのですが、双方そのとおり記載されているのです。したがって、表とアブストラクトの部分、双方とも記載を維持しております。

この点に関しまして、宮田先生からコメントを頂戴しており、図の値が正しいと想定して、図の数値に合わせてはどうですかというようなコメントが来ております。

こちらも採用するか、後ほど御審議いただければと思います。

そして、青字部分なのですが、こちらは48ページの10行目になります。原著なのですが、around 90 degrees dayと記載されており、事務局でもあまり見なれない単語でしたので、記載が適切かというような質問をさせていただきました。

そうしましたところ、舞田先生より、この記載は積算温度で、6℃の場合は15日目頃、15℃の場合は6日目頃に二次ピークが見られたことを示しているというようなコメントを頂戴しております。

その上で、48ページの10行目、約90度日という言葉の前に積算温度と追記する案を頂戴しております。

また、48ページの冒頭部分にも青字があるかと思うのですが、こちらにも舞田先生より頂戴したコメントです。

以上、長くなりましたが、49ページまで残留について御審議をお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

結構長いので、まず文言あるいは数字が怪しい点、それから、本質的にこの内容について大体こんなことでよろしいかという問題と2つに分けて考えようかなと思います。

数値の怪しいところについて、こちらの数字が正しい、あるいはこのように表記して脚注をつけるというようなことで先に話してしまって、そのときに全体としてこの記述でよいかというような議論の進め方をしたいと思います。

先生方、まず42ページにお戻りください。

42ページの24行目から25行目にかけてTRRが腎臓でどうだったこうだったということ

が書いてあるのですが、この本文は15日後に3,064.7、90日後が1,435.5云々と記載しております。この部分が、実は参照した評価書はそれぞれ306±73とか144±44とか書いてある。ところが、原著を見ると、机上配付資料3にありますように、単位がav ppmとなっているのですが、3.0647とか1.4355とかと書いてありますので、少なくとも参照22では1桁落ちているということは明らかだろうと思われます。

44ページの12行目から、ここでは同じ数値のことを整数にして四捨五入して、12行目、3,065 µg·eq/kgとか1,436と記載されています。

同じ評価書の中でばらばらはおかしいので、さてここをどうしましょうかという点ですが、宮田先生からは、それぞれ3,060とか1,440とかと記載したらどうかというような御意見が出ております。これは有効数字を3桁にしてしまうという意味かなと僕は思ったのですが、宮田先生、まず御提案の趣旨を御説明いただけますか。

○宮田専門委員 桁数はこれでいいと思うのですが、評価書の参照の文章を見ると、こういう数値が出てきた、そういう文章があったので、その数字を使ったらいいかなということで提案しました。そのとき、文章の統一というのは、さけの試験では以下の文章が平均+標準偏差で以下ずっと出てきているのですよね。なので、その続きで言うのだったら、この平均プラス標準偏差のこの値を使えばいいかなということで提案させていただきました。

○青山座長 ありがとうございます。

座長が先に意見を言ってしまうてもよろしいですか。

御提案の趣旨は分かりますが、仮に、3,060という実際の本当であろうと思われる数字は、Kim KangらのJournal of Agricultural and Food Chemistryに載っている3.0647が報告された真の値だと思われるという点では、先生方も意見が一致すると思います。そのときに、有効数字を3桁で取るのだったら、例えば3.06とやると有効数字が3つだと分かるのですが、1,000の数字で3,060と言っておいて、実の数字は3,064.7が正しいというのと、丸め方の原則と表記法とが合わないように感じられて、例えば有効数字4桁にするというのであれば、44ページの12行目からにある3,065とか1,436ぐらいにしておいて、残りは全部脚注でここはこういう誤植だと思われるとしておけばすっきりするかなと感じましたが、如何でしょう。プラスマイナス標準偏差でいくと、少なくとも机上配付資料3にはこの表の中にSDが載っていないので、その値はどこから来たのというのは確認できなくなってしまっているかなと思います。事務局、この辺りの整合性は、例えばスタンダードデビエーションかスタンダードエラーか知りませんが、真の値というか、論文あるいはもともとこの実験をした人の報告者がどこかに記載したものであるというのは出てくるのでしょうか。

○矢野課長補佐 座長、もう一度お願いいたします。

○青山座長 参照22には例えば306±73というように、標準偏差か標準誤差か知りませんが±以下がついている。それに対して、大本の投稿論文で開示されているものは机上配付資料3のテーブル1だと思われるのですが、ここには標準偏差なり標準誤差なりが記載さ

れていないが、分析をした人が標準偏差なり標準誤差なりはこうだと書いてあったという証拠があるような文書はどこかに存在しますか。

何が言いたいかという、要するに、最初、22とか何かにプラスマイナス幾つと書いてあるのだが、その±以下の出どころがはっきりしないのであれば、我々はもう±以下は書かないでおいてもいいのかなと提案したいというのが座長の考えていることなのですが。

宮田先生、どうぞ。

○宮田専門委員 ②のさけの参照22の論文の30ページを見ると、私が書いた数が記載されてあったので、一応それで提案させていただいたということなのですが。

○青山座長 すみません。僕が確認しておけばよかったのですが、全ての評価書の元になっている論文というのは、机上配付資料3なのかなと座長は推測しました。3にはスタンダードデベिएーションとかスタンダードエラーが出てこないで、どこから来たのだということを確認したいということです。

事務局、どうぞ。

○矢野課長補佐 座長、遮って申し訳ないです。

ありました。机上配付資料の下のところ結論のResultというところがありまして、TRRの記載があると思います。上から5行目の一番右側にkidneyがあり、 $3.06 \pm 0.73 \text{ ppm}$ を恐らく引用いただいたのかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、これはテーブルには細かい数値まで出ているのだが、議論の上では有効数字を3桁に絞ってしまっているわけですね。そうすると、このとおりppmで書くのだったらこれでいいような気がするのですが、 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に変換して3,060と3.06を単純に1,000倍してしまうと、数字がずれていってしまって、ちょっと変だなという気もするのですが、先生方、いかが考えられますか。宮田先生のお考えは分かりました。これを10倍して3,060±730という御提案かと思えます。

どなたか、妙案をお持ちでないでしょうか。

事務局、どうぞ。

○矢野課長補佐 事務局より、妙案というわけではないのですが、恐らく座長がおっしゃるとおり、単純に0を追加してしまうと違う数値になってしまうような気がするので、もしよろしければ、後ほど事務局のほうで詳細を調べた上で、関連する先生と御相談させていただいて、数値そのものに疑義があるわけではないので、調整の仕方の御相談をさせていただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、申し訳ありません。そのようにさせていただいて、もう一回論点整理をした上で、こんな表現ではどうかということをご提案させていただきます。

それから、2つ目の議論で、46ページへ行っていただければでしょうか。46ページの13行目から⑤でさけの試験があります。ここで17行目にLOQ、定量限界が $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、LOD、

検出限界がその半分の $2.5\mu\text{g}/\text{kg}$ と明記してあるにもかかわらず、20行目、筋肉中では $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 程度であったということで概算値ではあるのですが、定量限界よりも低い値が記載されているのだが、これはどういうことかというのが事務局からの47ページ冒頭のボックスにあるお尋ねです。

舞田先生、どうぞ。

○舞田専門参考人 私、この部分を読んだときに、19行目に「平均濃度は」と書かれておりますので、これは15尾の平均値を示した数字だと理解していたのです。それで、その15尾の中には恐らく検出できないものと検出できたものがある。これは魚でよくあることなのですが、要は、平均値を出すときに、検出できないものと検出できたものを合わせた形で平均値を出すということは起こり得るのではないかという理解をしていました。

今の説明でお分かりいただけましたでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

要するに、検出できないものを仮に0として割り算してしまうと、こんなことになるという意味だということですね。

○舞田専門参考人 おっしゃるとおりです。

○青山座長 ありがとうございます。

検出限界以上のものは実際の数字を入れて、検出限界以下だったものは0を代入して平均すると、割り算をしたらこれくらい少なくなってしまうっていて、計算値が1になってしまったというような意味の記載だろうということでもあります。

そうしたら、今、舞田先生にお教えいただいたような脚注をつけて、つまり、検出限界未満だったものを0として計算した平均値がこの程度であったという意味と推測されるというような脚注をつけておいたらどうかと思うのですが、先生方、いかがでしょうか。ここはそのような扱いでよろしいでしょうか。

事務局、今で理解いただけましたでしょうか。

○矢野課長補佐 承知いたしました。作業いたします。

○青山座長 では、ここはそうしておいて、最後に数字がおかしいのが、48ページの2行目、3行目の記載と表25の値で一致していないということで、例えば2行目です。 80.7 ± 62.9 というのは、もしかすると、6時間後ということは0.25日後だから、 80.5 ± 62.8 の表の値と違っているが、表が正しいのかという確認です。

これについて、宮田先生からは、図の値が正しいと判断して図の値に統一してはいかがでしょうかというようなコメントをいただいています。

○宮田専門委員 私の考えとしては、表と文章の値で違うものを出すのは避けるべきだろうと。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、少なくとも表の値を書いておいて、本文、これの誤植と思われるというような脚注でどうかという御提案と理解してよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

私もそれでよろしいかと思いますが、先生方、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。では、ここについては宮田先生の御提案に沿って、少なくとも本文の記載を修正して、原著ではこう書いてあったが、表の値が正しいと判断してこう書いたというような脚注をつけるということで行きたいと思います。

事務局、それで問題ありませんか。

○矢野課長補佐 承知いたしました。作業いたします。

○青山座長 ありがとうございます。

最後に、積算温度という考え方ですが、舞田先生のくださった解説がすごく分かりやすく、50ページのボックスの中の10行目以下、この記載は積載温度で示されていると考えます。すなわち、6℃の場合は、15日たつと6℃掛ける15日の掛け算の値が90になるし、逆に15℃であれば6日で積算90℃に達するので、そこで何かが起こるという意味で、桜の開花や何かのときもこんなような積算温度を考えていると思いますが、このような解釈にのっとして、48ページ10行目、舞田先生が修正してくださったように、積算温度約90度日に小さな二次ピークを示すという修正でよろしいかと思いますが、先生方、これでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、表現についての修正は、一部、もう一度事務局の調査が残りましたが、これでひとまず落ち着いたと思います。その上で、44ページから49ページにかけて、ここに記載している内容について、先生方、何か御意見はありますでしょうか。

恐らく残留とか代謝については、宮田先生からのコメントで特に問題提起になるようなものはありませんので、あとは誤字等を修正したり、余計な記述があった部分を削ったりすれば、それでよろしいのではないかと思うのですが、念のため、宮田先生、全体を通して大体このようなことでよろしいかどうか、一言コメントをいただけますでしょうか。

○宮田専門委員 試験も残留とかいろいろな魚でされていますので、この結果で、記載もこれでよいかと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

伊吹先生、どうぞ。

○伊吹専門委員 細かいところなのですが、45ページの10行目から11行目で、筋肉で60.5～7.3、皮膚で199.7～28という表現があり、これは一番高い濃度から低い濃度を書かれていると思うのですが、皮膚のほうは219.6というのが一番高い濃度で、原著のほうもそれを示していると思います。ここは199.7ではなく296ではないか、御確認いただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

今問題になっているのは、45ページの11行目の表現です。その下、表23に、投与終了後

日数5日の投薬分というものの皮膚は 219.6 ± 121.2 、原著に書いてあるとおりです。今の表現では、199.7～28.1ということになっていますが、事務局、まず、この皮膚で199.7～28.1というのは、原著以外の何かの評価書にそう書いてあるということなのでしょうか。

○矢野課長補佐 まず、本件ですが、御指摘のとおり、本文中はそのままJECFAの記載を引いてきており、下の表もJECFAの表を引いてきており、ただ、両方の記載とも参照24の原著と同じであると。したがって、先ほどの件と一緒にです。こちらは原著の段階で何か間違っているというものだと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、今の伊吹先生の御指摘に答えるには、ここにある199.7という数字を219.6に改めてしまって、JECFAの評価書にはこういう記載があったが、同じくJECFAの評価書の添付表の中には219.6があるので、ここではそう記載したというような脚注をつけるのがよいかと思います。いかがでしょうか。

○伊吹専門委員 いいと思います。ありがとうございます。

○青山座長 では、その他の先生方、ここはそのように扱わせていただいてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、そのように修正したいと思います。

恐らく事務局からここは原著が残っていますが、消す云々とさっき御説明いただきました。ここは整理して、また最終的にこういう案にしたいというのを先生方にお示しすることで、ここにつきましては座長で預かるということで行きたいと思います。

その他、この項目についていかがでしょうか。先生方、御意見はありますか。よろしいですか。

そうしますと、事務局、どうしましょうか。

○矢野課長補佐 先生、ありがとうございます。数値をきちんと整理したものを次回お示ししたほうが円滑な審議に資するかなと思いますので、事務局からは一旦切り上げて次回継続にしてはいかがという提案をさせていただきます。

○青山座長 承知いたしました。

では、本日、この議題（1）につきましてはここまでとさせていただくことにいたします。

では、議題（2）の「その他」ですが、事務局、何かありますか。

○矢野課長補佐 いえ、ありません。

次の調査会は、調整ができ次第改めて御連絡を差し上げますので、よろしく願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、本日のところはこれで第260回「動物用医薬品専門調査会」の議事を終了ということにさせていただきます。

座長の差配が悪くて、少し持ち越してしまいました。誠に申し訳ありませんでした。

以上をもちまして閉会といたします。次回もどうぞ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。

(了)