

食品安全委員会

動物用医薬品専門調査会

第 43 回 会合議事録

1. 日時 平成 18 年 1 月 17 日（火） 14:00 ～16:32

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品の再審査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)

三森座長、明石専門委員、井上専門委員、江馬専門委員、大野専門委員

小川専門委員、渋谷専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、寺本専門委員

長尾専門委員、林専門委員、吉田専門委員

(委員)

寺尾委員、小泉委員、本間委員、見上委員

(事務局)

一色事務局次長、國枝評価課長、福田評価調整官

増田課長補佐、平野係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 18 年 1 月 16 日現在）

資料 2 ドラメクチンを有効成分とする製造用原体（ドラメクチン）並びに牛及び豚の注射剤（デクトマックス）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）

資料 3 ドラメクチンの食品健康影響評価について（案）

資料4 ドラメクチンの諸外国における評価状況について

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから、第43回「動物用医薬品専門調査会」会合を開催いたします。

本日は、青木専門委員、嶋田専門委員、中村専門委員、藤田専門委員の4名が御欠席でございまして、13名の専門委員が御出席でございます。大野専門委員は少し遅れるとのことです。

では、議事に入りたいと思います。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第43回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されていますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に事務局より議事、資料などの確認をお願いいたします。

○増田課長補佐 では、御説明いたします。

本日の議事でございますが、動物用医薬品の再審査についての1点でございます。

次の資料の確認をさせていただきます。まずは本日の議事次第、委員名簿、座席表がそれぞれ1枚ずつになっております。

資料は1～4でございます。その他に委員限りとなりますが、概要と参考資料の論文集をお配りしております。申請者作成のフルセットの資料につきましては、こちらとこちらのコーナーに用意しておりますので、適宜御利用いただければと思います。

資料1でございますが「意見聴取要請（平成18年1月16日現在）」でございます。これは農林水産大臣及び厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに意見を求められたもののうち、当専門調査会で審議することが適当とされた案件の一覧でございます。

資料2でございますが「ドラメクチンを有効成分とする製造用原体（ドラメクチン）並びに牛及び豚の注射剤（デクトマックス）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

資料3でございますが「ドラメクチンの食品健康影響評価について（案）」でございます。資料3は資料2の別添ということになっております。

ページをめくっていただきまして、後ろから3枚目でございますが、資料4がございします。「ドラメクチンの諸外国における評価状況について」でございます。J E C F A、E M E A、F D Aの評価状況をまとめたものでございます。

資料については以上でございます。不足の資料等ございますか。

資料の確認につきましては、以上でございます。

○三森座長 それでは、議題 1 に入らせていただきます。動物用医薬品の再審査についてです。まず事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。ドラメクチンにつきましては、さきに専門調査会におきまして御審議をいただきまして、再審査に当たっては国内の A D I が定められていないということから、A D I の設定について検討するべきという御判断をいただきましたので、事務局の方で改めて資料を要請あるいは収集いたしました。

まず資料 4 を御覧ください。資料 4 の一番上のところですが、ドラメクチンでございますが、アベルメクチン類に属する化合物ということで、国内では豚、牛の駆虫剤として既に使用されているという状況でございます。

諸外国においても広く使われておりまして、E M E A におきましては $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、F D A につきましては $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、J E C F A につきましては $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の A D I が策定されているという状況でございます。

その資料 4 に基づいて説明いたしますと、まずその下に E M E A の評価というのが記載されております。E M E A につきましては亜急性、生殖毒性、遺伝毒性の試験結果から考察しているということで、めくっていただきますと表 2 がございます。順序がばらばらなのですが、表 2 の真ん中に E M E A で評価した試験成績が載せてあります。

その中で A D I の設定につきましては、イヌの 90 日間亜急性毒性試験の中樞神経への影響、特に散瞳というところですね。亜急性のところのイヌ用量未記載、N O E L $0.1 \text{mg}/\text{kg}$ 体重/日、括弧で散瞳とありますが、ここの N O E L $0.1 \text{mg}/\text{kg}$ 体重/日ということで、これにアベルメクチン類に感受性が高いということが知られております CF-1 マウスの知見がないということで、これは 1994 年の評価の段階の話ですと、500 という安全係数が適用されておったということでございます。

94 年のときの評価、それで 500 の安全係数が適用したことにつきましては、ドラメクチンの参考資料としてお配りしている紙がお手元に置いてあると思いますが、その 58 ページ。英文でございますが、13 というところがございます。ここに A safety factor of 500 is applied because of the lack of studies with the CF-1 mouse strain・・・という表現がございまして、アバメクチンというアベルメクチン類のドラメクチンと同様な薬剤があるわけなのですが、これで最も感受性が高いとされる CF マウスでの試験がない。最も感受性の高い動物で試験がなされていなかったということで、500 というのが適用されていたということでございます。これが 1994 年の評価の際に議論されたことです。

その後なのですがその CF-1 マウスの感受性について、この CF-1 マウスの系統が MDR1

遺伝子ノックアウトであるということに起因しているということが明らかになったということで、1997年なのですが、200に見直しが行われております。その辺につきましては、同じ資料の61ページの8～9辺りにその辺の記載がなされておまして、9の最後に A safety factor of 200 was applied because the test systems used to assess the neurotoxicity of doramectin were of uncertain sensitivity. という表現で、ドラメクチンの神経毒性を評価する試験系において、感受性について多少不確実性があるということで200が適用されているという状況です。

8のところでのCF-1マウス自体がそのMDR1に関連しているということで、その辺の記載が8番のところではなされているという状況でございます。

そういったところで200に見直しが行われて、0.5 μ g/kg 体重/日というADIが設定されているという状況でございます。これが1997年でございます。

FDAでございますが、急性、亜急性、生殖毒性、遺伝毒性試験の結果から考察を行っています。これは表2に示されておりますが、FDAにつきましては一番左側に記載させていただいております。FDAにおきましては、亜急性毒性のイヌの90日のところで0.3 mg/kg 体重/日、生殖毒性におきましてラット2世代試験のNOEL 0.3 mg/kg 体重/日というのが用量としては一番低い用量NOAELとされております。

先ほどの参考資料の44ページを見ていただきたいのですが、下のところにその辺の記載があります。一番小さいNOELにつきましては、先ほどの0.3 mg/kg 体重/日ということで、2世代のラット試験の体重増加抑制と90日のイヌの試験における散瞳ということでございました。

2世代ラット試験におきましては、不確実係数は100。散瞳については一過性であり、アバメクチンの治療においてはヒトでは見られないということで、FDAとしては散瞳についてはその影響としては見なかったということでございます。

一方でウサギの催奇形性試験では口蓋裂や恥骨の骨化遅延が見られまして、それで0.75 mg/kg 体重/日というNOELが得られております。そこで不確実係数1,000を割るということによって、0.75 μ g/kg 体重/日というADIが得られておまして、ADIを計算するとそれが一番低かったということで、0.75 μ g/kg 体重/日を取っております。

次がJECEAでございますが、急性、亜急性、慢性、生殖毒性、遺伝毒性の試験結果から考察を行っておりまして、これは表2に示しております。これから行きますと、亜急性毒性のところの一番下、イヌの90日というのがありまして、これはNOELが0.1 mg/kg 体重ということでございます。これは中枢神経への影響、散瞳に対してのNOELとい

うことで求められております。

イヌの感受性の程度に対する不確実性を考慮して、1995年にADIの設定が行われておりますが、その際には安全係数200が適用されておりました。

これはJECFAの資料におきましては参考資料の32ページになりますが、ここにadditional safety factorという上から2段落目のところにあります。additional safety factor of 2 was . . . というところで、最も感受性の高かったCF-1マウスでの試験がされていないということで、2の追加の不確実係数を取ったということでございます。

その後、FAS49ということですが、これは37ページの上のところで、2倍を取り除いても十分なマージンがあると。ADIはイベルメクチンのヒトの用量の150～200分の1ということで、200の安全係数ではなく100の安全係数で十分だということで、同系統の毒性のメカニズム、感受性の性差、ヒトにおけるPタンパクの多型といったものが考慮されまして、追加の安全係数は不要とされまして、ADIは1 μ g mg/kg 体重/日が設定されているということでございます。

表1のところはその1996年のFDA、EMAの1997年、JECFAの2002年の評価結果を入れさせていただいております。極めて近縁の化合物でございますイベルメクチンがヒトの臨床及び動物薬として、アバメクチンというのが農薬として使用されているという状況です。

今回これらの評価に用いられたと考えます資料については、ほぼ入手しておりますが、更に必要な資料等があれば、後ほど御指摘していただければと思います。

ここまでざっとですが、簡単に説明させていただきました。ここまでについてはいかがでございましょうか。

○三森座長 事務局から海外の評価状況、薬剤の概要などについて説明がありました。この薬剤は国内及び国外で広く用いられているということですが、ADIについてはJECFA、EMA、FDAで評価されておりますが、日本では未評価であるということです。

資料については申請者から入手した資料と公開論文が事務局からお手元に送付されたと思いますが、これまでのことにつきまして御質問などがありましたら、お願いいたします。

私からよろしいですか。資料4ですが、3ページ目です。FDAの評価のカラムのところを見ていただきたいのですが、ウサギの催奇形性試験が載っていますね。FDAはNOELのところの下に括弧で催奇形性は認められずと記載されていますが、先ほどのFDAの結論をお伺いしたところ、口蓋裂があったということで、それを根拠に安全係数1,000

を付けてきたということで、FDAは催奇形性があるとみなしているのですか。資料4では催奇形性は認められずと書いてありますが。

○増田課長補佐 たしか催奇形性につきましては背景対象内ということで、実際は有意差がなかったとされております。その辺の内容は44ページに書いてあります。

○三森座長 44ページのところを読みますと、最後のところの説明には、ドラメクチンはイベルメクチンと構造的に非常によく似ていて、そのイベルメクチンでは口蓋裂がラット、マウス、ウサギに起こっているということで、そのイベルメクチンと似ているから1,000を安全係数としてかけたと書いてあるのです。したがってFDAは、ドラメクチンの3mgで口蓋裂が発現していることを考慮しているのではないのですか。

○増田課長補佐 似たような薬剤であるイベルメクチンでそういうのが出ているということも含めて、対象範囲内の話ではあったのですが、その分も考慮して考察していると読めると思います。

○三森座長 そうするとやはり催奇形性はあるということですか。

○江馬専門委員 催奇形性はないと思われます。3mgでばらばらと奇形が出ているのですが、例えば、口蓋裂は一腹に偏っているとか、数も実際にそんなに出ていないのです。統計的に処理すると有意差は出てこないし、背景データ範囲内であるということで、いわゆる催奇形性はないという判断になると思います。

○三森座長 では、なぜFDAは1,000をかけるのですか。

○江馬専門委員 ちょっとよくわからないのです。

○寺本専門委員 今回の資料の43ページの一番下から2段落目から、その辺は書いてあるのですが、ダイレクトな催奇形性というのは恥骨の骨化遅延だけだと。このdirect teratogenic effectsという表現もちょっとおかしいのですが、その後、口蓋裂については次の44ページの上のところまで書いてあるのですが、結論から行くとdirect teratogenic effectsとは考えない。

○三森座長 わかりました。それで、なぜ1,000分の1をかけるのですか。

○寺本専門委員 ですから、FDAの判断の仕方はちょっと理解ができないというのが結論だと思います。

○三森座長 食品安全委員会の調査会として1,000分の1を今までかけていることはないと思いますが、ここはFDAとは明らかに考え方が違うと理解しておいてよろしいですか。

○増田課長補佐 その辺は皆さんの解釈次第だと思います。

○三森座長 わかりました。では、その資料4の3ページ目のウサギの催奇形性試験では催奇形性は認められずという文章でよろしいわけですね。ただし、FDAでは安全係数は1,000をかけたということでございます。

ほかにごございますか。ないようでしたら、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 では、引き続き資料の説明をいたします。まず資料2を御覧ください。

これは3月24日の第24回専門調査会の際の資料でございます。そのときに審議していただきましたものの修正版でございます。

簡単に御説明いたしますと、ドラメクチン及びデクトマックスについてということで、農林水産大臣から承認を受けた後、所定の期間が過ぎたということで再審査申請が行われたということで、食品安全委員会に諮問がされたということです。

主剤はドラメクチンということで、効能・効果ですが、内部寄生虫の駆除、外部寄生虫の駆除ということでございます。

用量・用法としましては、豚については体重1kg当たり300 μ gを頸部筋肉内に注射。牛に関しては体重1kg当たり200 μ gを頸部皮下に注射ということで、休薬期間が設定されておりまして、豚では60日、牛では70日という状況になっております。

そういう中で再審査における安全性に関する知見としましては、まず人に対する安全性ということで、ドラメクチンについては国内におきましては豚、牛の駆虫薬として使用されている。諸外国においても同様の目的で、欧米、アジア、アフリカ等全世界的に使用されているということでございます。

JECFAでは先ほどもお話ししましたように1 μ g mg/kg 体重/日、FDAでは0.75 μ g mg/kg 体重/日、EMAでは0.5 μ g mg/kg 体重/日のADIが設定されている。しかしながら、日本ではADI、MRLは設定されていないという状況であるということです。

調査期間中、Medline等を含むデータベースを検索したところ、安全性を否定するような研究報告は得られていない。承認後の副作用については特に認められていないとされております。

再審査に係る評価ということで、安全性に関する新たな知見の報告は認められていないということですが、MRLの設定がない、ADIが設定されていないということからADIを設定して、ここの「ドラメクチン μ g/kg 体重/日」の空白の部分にADIが設定されたら、ADIを記入していくということと考えております。

実際の評価書案でございますが、それは資料3からとなっております。こちらにつきま

してはA D I の設定の可否、可能であればその数値、可能でない場合はその理由や留意事項を含めて検討をいただくということになります。

それでは、順次説明したいと思います。まず資料3を御覧ください。ドラメクチンの構造が書いてあります。

「(2) 効能・効果」については先ほどもお話ししましたが、線虫とか内部寄生虫、外部寄生虫の駆除に使われるわけですが、ドラメクチンにつきましては *Streptomyces averm*
itilis の特定の株が産生するアベルメクチン類に属する化合物でございまして、動物用の内寄生虫の駆除剤として利用されております。同じアベルメクチン類で極めて類似した構造を持ちますイベルメクチンが現在、ヒト臨床上において使用されております。

また、同じ類似構造を持つアバメクチンにつきましては、国内では使用されておられませんが、諸外国におきましては農薬として利用されているということでございます

アベルメクチン類につきましては、線虫や節足動物に非けいれん性の麻痺を誘発いたします。作用機序としましては、膜貫通性のグルタミン酸開口型 Cl⁻ イオンチャンネルに作用して Cl⁻ イオンの膜透過性を増加させ、神経細胞や筋肉細胞の膜電位を阻害すると考えられています。

「(3) その他」として、各国で広く使われているということに記載しております。

大野先生も来られましたので、次に「2-1. 吸収・分布・代謝・排泄」について御説明をさせていただきます。

まずラットにおける単回投与試験が行われておりまして、ラットに 3 mg/kg 体重を混餌、5 mg/kg 体重を懸濁液、5 mg/kg 体重をごま油に溶かして、単回経口投与をしたときの T_{max} でございますが、順に 3 時間、3 時間、7 時間ということで、そのときの C_{max} は 0.06、0.06、0.36 μg/mL であったということでございます。AUC は 1.65、1.71、9.69 μg-h/mL ということございました。

次に「ウシにおける体内分布」を調べております。牛に ³H 標識ドラメクチン 0.2 mg/kg 体重を筋肉内投与して、投与後、筋肉、肝臓、脂肪、腎臓、注射部位について組織を採取して、総残留物と未変化体濃度を測定しております。総残留物と未変化体の平均組織中濃度につきましては、投与後 7 日におきまして注射部位で最も高かった。次いで脂肪、肝臓、腎臓、筋肉の順であったとされております。以後は経時的に減少しております。

T_{1/2} につきましては 6 ~ 8 日ということで、総残留物に対する未変化体の割合は肝臓で 53 ~ 68%、注射部位、脂肪、腎臓、筋肉で 60 ~ 90% でございまして、大部分が未変化体であったということでございます。

同じように、また「ウシにおける体内分布」を調べております。牛に³H標識ドラメクチン 0.2 mg/kg 体重を皮下投与しております。投与後 21 日、28 日、35 日に筋肉、肝臓、脂肪、腎臓についての組織を採取しまして、総残留物、未変化体濃度を測定しております。

平均組織中濃度につきましては投与後 21 日目が高く、肝臓で総残留物濃度が最高値を示しております。一方、脂肪におきまして未変化体濃度が最高値を示しております。筋肉、腎臓はこれらと比較しますと低い値だったということです。

35 日目につきましては、未変化体濃度は脂肪において、1 頭が 18 ng/g を示したほかは、脂肪、腎臓、筋肉で検出限界以下ということでございました。総残留物に対する未変化体の割合は肝臓で 25～34%、脂肪で 61～75%、腎臓で 30～42%、筋肉で 41～55%ということでございました。

また、この実験を補足するために牛に³H標識ドラメクチン 0.2 mg/kg 体重を皮下投与しまして、投与 21 日目の肝臓、脂肪中の代謝物を測定しております。肝臓におきましては実変化体が 49% 検出されておまして、3'-O-脱メチル化体が 5.7%、24-メチル水酸化体は 3.6%、24-メチル水酸化-3'-O-脱メチル化体は 6.6% が検出されております。

脂肪におきましては未変化体が 75% で 3'-O-脱メチル化体、24-メチル水酸化体、24-メチル水酸化-3'-O-脱メチル化体は検出されなかったということでございます。

「ウシにおける投与試験」でございますが、ウシに³H標識ドラメクチン 0.2 mg/kg 体重を皮下投与して、血漿、胆汁、注射部位、排泄物中の総残留物及び未変化体濃度の測定をしております。投与前、投与後 0.5、1、3、5、7、10、14 日に血漿試料、21、28、35 日に注射部位及び胆汁試料を採取しております。排泄物の採取につきましては、24 時間ごとに投与後 14 日まで行っております。総残留物及び未変化体の血漿中の C_{max} はそれぞれ 62、43 ng·eq/mL、T_{1/2} は 5.9 と 6.2 日ということでございました。

注射部位におきましては、投与 21 日までに被験物質の 99% が消失しております。胆汁では 21 日目に最高値でございますが、35 日目には低下しております。

尿中に排泄された被験物質の量は 0.9% で非常に低かったということでございます。糞中につきましては 14 日までに 87% が回収されております。

糞中の残留物濃度につきましては、5 日目に 562 ng·eq/g、未変化体濃度は 3 日目に 319 ng·eq/g の最高値を示し、14 日目にはそれぞれ低下しております。総残留物に対します未変化体の割合は 33～80% であったとされております。

次は「ブタにおける投与試験」が行われております。豚にドラメクチン 0.3 mg/kg 体重を皮下あるいは筋肉内投与してありまして、投与前、投与後に採血してあります。また、21、28、35 日目に肝臓と脂肪を採取してあります。皮下と筋肉注射における血漿中の C_{max} はそれぞれ 25.8 と 20.4 ng/mL、T_{1/2} は 5.9、6.5 日で行いました。

21、28、35 日目にあります肝臓中の皮下及び筋肉内投与におきまして、19.3 と 22.5 ng/g、9.4、7.4 ng/g、4.3、2.8 ng/g であり、T_{1/2} は 6.5、4.7 日で行いました。同様に脂肪中濃度につきましては、65.7、78.6 ng/g、25.8、27.6 ng/g、6.8、12.9 ng/g であり、T_{1/2} は 4.3、5.4 日であったとされております。

次に「ブタにおける投与試験」ですが、豚に³H 標識ドラメクチン 0.3 mg/kg 体重を皮下投与してありまして、投与後、肝臓、腎臓、脂肪、筋肉を採取してありまして、総残留物、未変化体濃度を測定してあります。総残留物につきましては、いずれの採取時においても脂肪が最も高く、次いで肝臓、腎臓、筋肉の順であったとされております。

次に「ブタにおける投与試験（資料 30）」で行いますが、豚に³H 標識ドラメクチン 0.3 mg/kg 体重を皮下投与してあります。その後、血漿、胆汁、注射部位、排泄物中の総残留物及び未変化体濃度を測定してあります。

血漿試料につきましては、4、8、12、24、36、48、60 時間に採取し、胆汁及び注射部位組織につきましては、投与 3、7、14、21 日に採取してあります。尿につきましては、投与 2 日、糞につきましては 7 日まで 24 時間ごとに採取してあります。

総残留物及び未変化体の血漿中の T_{max} は 8 時間で、そのときの C_{max} はそれぞれ 68、37 ng · eq/mL。T_{1/2} は 4.3、4.3 日で行いました。

注射部位につきましては、投与 7 日までに被験物質の 99% 以上が消失してあります。胆汁総残留物濃度につきましては、3 日目に最高値を示してあります。21 日目には低下してあります。

尿中につきましては、2 日目までに投与量の 0.5 ~ 1.4 % が排泄されてありまして、糞中には 7 日目までに総残留物の 52% が排出されたということです。

糞中残留濃度につきましては 2 日目に最高値を示してありますが、7 日目には減少してあります。糞中の未変化体の割合は 13~21% で、糞中の主要代謝物は 3'-O-脱メチル化体ということでございました。

次に 4 ページですが「ラット、イヌ、ウシにおける代謝物同定試験」を行ってあります。³H 標識ドラメクチンを SD ラットに 5 mg/kg 体重、ビーグル犬に 3.5 mg/kg 体重、牛に 0.2 mg/kg 体重/日投与してありまして、肝臓、糞中、代謝物を測定してあります。また、

これらと別群の牛について、脂肪中の代謝物を測定しております。ラット、イヌにつきましては、12時間ごとに48時間まで糞を採取し、投与後48時間に肝臓を採取しております。

牛につきましては、雄4頭について、投与後7日まで24時間ごとに糞を採取しております。1頭については投与後3日後に肝臓を採取しております。

糞中から未変化体が牛で24%、ラットで22%、イヌで6%。3'-O-脱メチル化体が牛で14%、ラットで19%、イヌで8%。24メチル水酸化体が牛で5%、ラットで14%、イヌで5%。24メチル水酸化3'-O-脱メチル化体が牛で4%、ラットで16%、イヌで4%検出されております。

肝臓からにつきましては、未変化体は牛で70%、ラットで18%、イヌで28%。3'-O-脱メチル化体は牛で9%、ラットで12%、イヌで12%検出されております。24メチル水酸化体は牛及びイヌで認められなかったが、ラットで3%検出されたとされております。24メチル水酸化3'-O-脱メチル化体は牛で7%、ラットで2%、イヌでは認められなかったとされています。

牛の脂肪中にイベルメクチン投与時に見られる代謝物に類似したものが認められたが、脂肪中に占める割合は10%以下であったとされております。

次に「ラット、イヌ、ブタにおける代謝物同定試験」が行われております。³Hドラメクチンをラットに5 mg/kg 体重、ビーグル犬に3.5 mg/kg 体重、豚に0.3 mg/kg 体重を皮下なり筋肉内に投与しまして、肝臓及び糞中の代謝物を測定しております。ラット、イヌにつきましては12時間毎に48時間まで糞を採取、投与後48時間に肝臓を採取しております。

豚は去勢雄豚4頭については投与後7日まで、24時間毎に糞を採取しております。うち1頭から投与後3日に肝臓を採取しております。雌雄各2頭の豚については投与後7日に肝臓を採取しております。

糞中から未変化体が豚では10%、ラットで22%、イヌで6%。3'-O-脱メチル化体が豚で14%、ラットで19%、イヌで8%。24メチル化体が豚で8%、ラットで14%、イヌで5%。24メチル化体3'-O-脱メチル化体が豚では認められず、ラットでは16%、イヌで4%ということでした。

肝臓では未変化体が豚で28%、ラットで18%、イヌで28%。3'-O-脱メチル化体は豚で9%、ラットで12%、イヌで12%が検出されております。24メチル水酸化体及び24メチル水酸化3'-O-脱メチル化体は豚及びイヌで認められなく、ラットでそれぞれ3%、2%検出されております。

投与後 7 日目に雌雄の豚から採取された肝臓中の残留物は、主に未変化体で 71% を占め、そのほかは 3'-O-脱メチル化体で 20% であったとされております。

以上が排泄試験ということでございまして、ここまでについていかがでございましょうか。

○三森座長 ありがとうございます。吸収・分布・代謝・排泄に関して、幾つかの代謝試験が実施されておりますが、コメントなどありましたら、お願いしたいと思います。

大野先生、何かございますか。

○大野専門委員 それでは、細かいことなのですが、2 ページの最初のところの「ラットにおける単回投与試験」のところ、ラットに 3 mg/kg 混餌投与したと書いてあるのですが、3.1 だったと思います。混餌投与して計算した結果が摂取量を計算しますと平均で 3.1 になっていました。

「ウシにおける体内分布」というところが、5 行目の脂肪で「22、nd」となっているのですが、4 匹のうちの 1 匹が 18 ng・eq/g だったので、大体が non detect だから、そういう表現にしてあるのですが、18ng・eq/g を 4 で割ってしまうと 4.5 ng・eq/g になってしまうので、困ったなと思ったのです。

○増田課長補佐 nd のところに注釈でも付けましょうか。そういう説明を書かせていただくということで。

○大野専門委員 そうですね。4 例中 3 例で nd だったという形で書いておいてもらえればよいですね。

この次の代謝物のところで随分引っかけってしまった。数値が全然違うのですね。この 3 行目のところから「また、この実験を補足するために」云々というところがありますね。資料 50 のところですが、この 3 行目のところで 49% 検出されというのはよいのですが、その後の脱メチル化体は 5.7 % というのが、論文だと 6.8 になっていて、24 メチル水酸化体は 4.4 になっていて、その次の 24 メチル水酸化-3'-O-脱メチル化体は 6.6 % になっていますが、ここは 8 % になっています。

これは回収率か何かの計算で補正しているのかと思っていたのですが、論文ではどのように補正したのかわかりませんでした。私が見間違えているのかと思ったのですが。資料 50 の表 3 では間違いのないわけです。

○増田課長補佐 間違いありません。

○三森座長 事務局で確認していただけますか。

○大野専門委員 そのほかのところは結構です。

○三森座長 では、資料 50 のところの未変化体以外の代謝物のパーセンテージの値が違うということはお調べいただきたいと思います。

○増田課長補佐 これなのですが、抽出率がそれぞれ出ていまして、それで抽出が例えば、肝臓ですと抽出が 82%であったということで、実際の数字にその 82%をかけて補正しております。その辺のやり方がよいのかどうか御指示いただければと思うのですが、そうやった出した値がこの評価書に書かれている値です。

脱メチル化体で行きますとテーブル 3 で例えば、3' - O- 脱メチル化体が 8%出ているということなのですが、肝臓での抽出率が 82%しか抽出されていないということで、その 82%をかけて出したということになります。

○三森座長 一度お調べいただいて、大野先生、次回までをお願いいたします。

○大野専門委員 確認してみます。

○三森座長 ほかにございますか。

○津田専門委員 たいしたことではないのですが、その前の 1 ページの効能・効果ですが、「神経細胞や筋肉細胞の膜電位を阻害」ではなくて、「膜を過分極させる」ではないのですか。

○三森座長 事務局、よろしいですか。「膜を過分極させるものと考えられている」というのが適切でしょうということです。

○増田課長補佐 では、「膜を過分極させるものと考えられている」と直します。

○三森座長 ほかにございますか。ないようでしたら、次をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、次に毒性試験の方に進ませていただきます。4 ページからでございます。

「(1) 急性毒性試験」でございますが、まず「マウス、ラットにおける急性毒性試験(資料 1)」でございますが、ICR マウス、SD ラットを用いた急性毒性試験が実施されております。急性毒性試験につきましては、投与形態によって大きな差を示しております。表にしてその結果を 4 ページ～5 ページにかけてまとめております。まず 6 週齢の ICR マウスの雌雄各 5 匹を使った経口と皮下、腹腔内について、雄雌の LD50 値がこの表にまとめられております。

5 ページでございますが、6 週齢 SD ラット、雌雄各 5 匹をしまいました経口、皮下、腹腔内の雄雌の LD50 値を表にさせていただいております。

「マウス、ラットにおける急性毒性試験 (FAS36)」ということで、JECFA の評価書に書かれていたものでございます。これは CD-1 マウス、SD ラットを用いました急性

毒性試験が実施されておりまして、急性毒性は先ほどと同様、投与経路、投与形態によって大きな差を示したということでございます。

まず CD-1 マウスについて、経口と腹腔内で、CMC というカルポキシメチルセルロースを媒体として使ったもの、ごま油を使ったもので比較しております。

SD ラットにつきましても同様に経口と腹腔内ということで、CMC とごま油での比較をしております。

その下でございますが、またマウスにおけるドラメクチンと類縁体であるアバメクチン、イベルメクチン、モキシデクチンの急性毒性が比較されております。ごま油を媒体として経口投与したときの無症状であった最大投与量につきましては、ドラメクチンで 25 mg/kg 体重、アバメクチンで 5 mg/kg 体重、イベルメクチンで 5 mg/kg 体重、モキシデクチンで 5 mg/kg 体重であったとされております。

歩様の異常、後肢の開脚、間欠的な振戦、運動失調、呼吸数減少、不定期呼吸もしくは呼吸困難等の中枢神経毒性がすべてに認められておりますが、これらの症状が認められた最小の投与量でございますが、ドラメクチンで 75、アバメクチンでは 25、イベルメクチンでは 50、モキシデクチンでは 25 mg/kg 体重であったとされております。

最小致死量でございますが、ドラメクチンが 200 mg/kg 体重で 5 例中 5 匹死んでいる。アバメクチンが 75 mg/kg 体重で、これも 5 例中 5 例死亡。イベルメクチンが 75 mg/kg 体重ということで、これは 5 例中 1 例死亡ということです。モキシデクチンが 75 mg/kg 体重で、これが 5 例中 4 例死亡ということで、LD50 につきましては順にドラメクチンで 75～200 の間、アバメクチンについては 25～75 の間、イベルメクチンは 75 以上、モキシデクチンが 25～75 mg/kg 体重であったとされております。

これら類縁物質間の比較におきましては、ドラメクチンにつきましては、比較的低い毒性を示していたということでございます。

「(2) 亜急性毒性試験」でございますが、まず「マウスを用いた 92 日間の亜急性毒性試験」でございます。マウスを用いた混餌投与で、用量は 0、100、200、300 mg/kg 体重/日で設定しております。

なお、試験期間中に 200 mg 投与群の 3 例、300 mg 投与群の 9 例が死亡もしくは瀕死となったため、安楽死させております。両投与群につきましては、それぞれ投与開始後 12 日、19 日に試験が打ち切られております。

一般的な臨床症状観察におきましては、振戦、猫背姿勢、身繕いの減少、活動の低下が 200 mg 以上の投与群で認められております。

体重変化、摂餌量については 200 mg 以上投与群で体重の増加量抑制と飼料摂取量の減少が認められています。

血液学的検査におきましては、特に被験物質投与に起因した異常は認められておりません。

血液生化学的検査におきましては、クレアチニンと BUN の高値が 100 mg 投与群で認められております。200 mg 以上投与群におきましては、これらの変化は認められなかったが、試験が早期に打ち切られているので、比較はできなかつたとされております。

臓器重量につきましては、すべての投与群で雄では絶対と相対肝重量の増加、雌においては相対肝重量の増加が認められています。精巣の絶対重量の減少も認められておりますが、病理組織学的異常を伴うものではありませんでした。

剖検及び病理組織学的検査におきましては、全投与群で核の大型化を伴う小葉中心性肝細胞肥大が認められています。死亡あるいは瀕死により安楽死させた動物では、リンパ器官のリンパ球溶解、骨髄の細胞減少、副腎皮質の壊死が見られております。

本試験と同時に、各群雌雄 3 例の衛星群において、血漿中の薬剤濃度が測定されております。100 mg 投与群では 45 日目に平衡に達し、そのときの濃度は 2.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でございました。200 及び 300 mg 投与群における最高濃度は 3.6、2.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で顕著な増加は認められておりません。

すべての群で肝臓の重量増加、病理組織学的な異常が認められたため、本試験における NOAEL は求められなかつたとされております。

次に「ラットを用いた 21 日間亜急性毒性試験」でございますが、SD ラットを用いた皮下投与ということで、用量は 0、5、10、15 mg/kg 体重/日で、溶媒としてはオレイン酸エチル/ゴマ油溶液を使っております。それらにおける 21 日間の亜急性毒性試験をやっております。試験期間中の死亡例はなかつたとされております。

一般的な臨床症状観察におきましては、10 mg 投与群の雌 1 例に投与 21 日目に鼻周囲の褐色物質の付着による汚れ、自発運動減少、15 mg 投与群の雌雄各 1 例に投与 21 日目に眼瞼及び鼻周囲の褐色物質付着による汚れ、振戦、自然運動減少、音及び接触刺激に対する反応亢進を示しております。雄につきましては流涙、腹臥も見られております。

体重変化、摂餌量につきましては、10、15 mg 投与群で増加傾向が見られましたが、一般臨床症状観察で振戦が認められた 15 mg 投与群の雌雄各 1 例については投与 21 日目に減少が見られております。

また、一般臨床症状観察では自発運動減少等が認められた 10 mg 投与群の雌 1 例につい

ては投与 21 日目に体重減少が見られております。

眼検査につきましては、異常は認められておりません。

尿検査につきましては、一般臨床症状観察で振戦等が認められた 15 mg 投与群の雌雄各 1 例において尿量の減少に伴った比重の軽度な上昇、タンパクの中等度陽性反応が見られておりまして、尿は弱酸性を示しております。また、この雌については更にビリルビン及びウロビリノーゲンの陽性反応、小円形細胞、移行上皮細胞が認められております。

血液学的検査について異常は認められておりません。

血液生化学的検査におきましては、15 mg 投与群の雄において血糖、総タンパク質、アルブミン量、総コレステロールの高値、雌で血清クロール、A S T の低値が認められております。10 mg 投与群の雄が総タンパク質の高値、雌で血清クロール、A S T の低値が見られております。

臓器重量におきましては、肝臓において 10 mg 以上投与群の雄、15 mg 投与群雌で相対重量の高値が見られております。

剖検におきましては、溶媒対照群及び投与群の雌雄全例で投与部位の背部皮下がゼラチン状を呈していたということがございます。投与群において、各 1 ～ 2 例に肺に限局性、散在性、びまん性の暗色～赤色斑が見られておりまして、15 mg 投与群の雄 1 例に膀胱内に不定形の白色沈殿物が見られたとされておりました。本試験における N O A E L は 5 mg/kg 体重/日とされております。

次に「ラットを用いた 38 日間亜急性毒性試験」が行われておりまして、ラットを用いた強制経口投与ということで、用量が 0、2、5、10 mg/kg 体重/日とございました。この試験期間中の雌の 10 mg 投与群の 3 例が猫背姿勢等を示したために、途中で試験が打ち切られております。剖検結果から 1 例については投与過誤が示唆されております。

体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査におきましては、特に異常は見られておりません。

臓器重量につきましては、10 mg 投与群の雌雄で肝臓の相対重量の増加が認められておりますが、剖検、病理組織学的検査では異常は認められておりません。

本試験における N O A E L は 5 mg/kg 体重/日ということとございました。

血漿中の薬剤濃度が 10 日と 38 日では、ほぼ同様でありまして、投与量順に約 0.5、1.6、3.0 μ g/mL ということとございました。

次に「ラットを用いた 92 日亜急性毒性試験」が行われておりました。ラットに混餌投与ということで、用量 0、30、40、50 mg/kg 体重/日で行っております。試験期間中に 30 mg

投与群の 7 例、40 mg 投与群の全例、50 mg 投与群の 19 例が死亡もしくは瀕死となって安楽死されております。

一般的な臨床症状観察におきましては、有色の鼻汁、紅涙、尿による着色及び振戦がすべての投与群で認められております。

体重変化ではすべての投与群で体重増加量が著しく減少し、摂餌量も減少ということでした。眼検査に異常はみられませんでした。

血液学的検査では、40 mg 以上投与群で赤血球の低値、全投与群で白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の低値が認められております。

血液生化学的検査におきましては、全投与群で B U N の高値、40 mg 以上投与群の数匹に A L T、A S T の高値、総タンパク質の低値が認められています。

尿検査に異常は認められておりません。

臓器重量におきましては、すべての投与群で腎臓及び精巣の相対重量が増加しております。

病理組織学的検査においては、すべての投与群で腎臓の皮髄境界部のタンパク質蓄積、ネフローゼ、肝臓におきましては壊死細胞、鉄沈着大食細胞、肝細胞萎縮、副腎皮質の脂質減少が認められております。死亡あるいは安楽死された動物におきましては、剖検において体脂肪の減少が認められ、病理組織学的検査においては胸腺、脾臓、腸間膜リンパ節におけるリンパ球の減少、骨髄萎縮が認められております。少数の動物におきましては胃のびらんが認められております。

本試験における N O A E L は求められませんでした。

本試験と同時に各群雌雄 5 例の衛星群において血漿中の薬剤濃度が測定されておりました。30 及び 40 mg 投与群におきましては、試験期間中に血漿中濃度の上昇が認められ、4.6、5.8 μ g/mL に達してしております。50 mg 投与群におきましては、投与 16 日目に最高値に達し、そのときの濃度は 4.1 μ g/mL でございました。

次に「ラットを用いた 92～102 日間亜急性毒性試験」が行われております。

多世代繁殖試験に用いられたラットの F 1 児 を選抜して用量 0、0.5、2、8 mg/kg 体重/日 で強制経口投与してしております。F 0 母動物につきましては、0.1、0.3、1.0 mg/kg 体重/日のドラメクチンが強制経口投与されておりました。F 1 児は子宮内及び授乳中に間接的なドラメクチンの暴露を受けているという状態でございました。本試験中の死亡例は認められなかったとされております。

体重変化につきましては、試験開始時に 8 mg 投与群の体重が低値を示してございました

が、試験期間中に回復しております。摂餌量、眼検査、血液生化学的検査など異常は認められておりません。

臓器重量につきましては、8 mg 投与群の雌雄において肝臓の絶対、相対重量が、雄で腎臓の相対重量の高値が認められております。

本試験におけるNOAELは2 mg/kg 体重/日でございます。

血漿中の薬剤濃度につきましては、投与3日目では用量順に0.07、0.4、2.5 $\mu\text{g/mL}$ 、投与87日目では0.1、0.7、3.2 $\mu\text{g/mL}$ でございます。

毒性試験は長めになりますので、とりあえずここまでの確認をお願いいたします。

○三森座長 急性毒性試験とマウス、ラットの90日までの反復投与毒性試験が説明されたわけですが、まずこれらの試験の内容について、コメント、御質問などがありましたら、お願いいたしたいと思います。

○鈴木専門委員 皮下投与なので、余り意味はないのかもしれないのですが、ラットを用いた21日間の亜急性毒性試験が6ページ～7ページにわたって書かれていますが、6ページの最後の行で「雌で血清クロール、ASTの低値がみられた」。7ページの最初で、10 mg/kg 投与の記載なのですが、やはりASTの低値が雌で見られたというところなのですが、このASTの低値は毒性の所見と取らなくてもよいと思うのですが、どうなのでしょう。

○三森座長 いかがでしょうか。逸脱系の肝臓の酵素ですので、上昇した値から毒性学的な意味を持つので、減少したことについては毒性学的な意味はないというのが普通ですが、事務局、今までどうされてきましたか。AST、ALTについては有意な低値も記載するようにしていましたでしょうか。

○増田課長補佐 ちょっと確認してみないとすぐには言えないので、もしかしたら書いたり書かなかったりというのがあられるかもしれません。

○三森座長 NOAELの根拠になる場合は、ASTとかALTの増加は毒性指標として使われますが、減少についてはそれほどの毒性の意味はないという形なのですが、今までと同じようにしたらよいと思います。最終的に評価するときには、このASTの減少というのは問題にはならないと思います。

鈴木先生、よろしいですか。

○鈴木専門委員 はい。

○三森座長 ほかにございますか。

マイナーな点ですが、7ページの下から3行目の赤で修正されていますね。「全ての投

与群で腎臓の皮髄境界部のたん白質蓄積」というのはたん白円柱のことですか。たん白円柱と直した方がよいのではないですか。

その次の行の左から「鉄沈着」というのはヘモジデリンではないですか。一度チェックしてください。

○鈴木専門委員 そのタンパク質蓄積が円柱かどうか、もしかして尿細管の細胞の中にたまっているというのか、どちらなのでしょう。尿円柱で大丈夫ですか。

○三森座長 尿細管腔としか思えないのです。尿細管の上皮の中に蓄積する場合は、むしろ硝子滴という言葉を使います。病理の方どなたか確認されていますか。

○吉田専門委員 accumulated 何とかという所見だったと思うので、むしろ管腔の中という表現だったと思います。今、確認します。

○三森座長 では、そこは吉田先生、確認していただけますか。あとヘモジデリン沈着だと思います。

ほかにございますか。ないようでしたら、時間を節約いたしましょう。8ページのイヌの亜急性毒性試験のところからでしょうか。事務局お願いします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。

では、8ページをごらんください。イヌの91日間毒性試験でございます。ビーグル犬を用いました強制経口投与試験で、用量は0、0.5、1、2 mg/kg体重/日でございます。試験期間中に2 mg投与群の雌1例が拒食症、瞳孔反射の遅延、振戦、運動失調を呈し、23日目に試験が打ち切られております。すべての投与群で瞳孔反射の遅延が認められておまして、用量順に1、2、5例が散瞳と診断されております。

そのほか、体重変化、血液学的検査、血液生化学的検査、心拍数、呼吸数、直腸温、心電図、血圧、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査におきましては、特に被験物質の投与に起因した異常は認められなかったとされております。

すべての投与群におきまして、眼に対する影響が認められたため、本試験におけるNOAELは特定できななかったとされております。血漿中の薬剤濃度につきましては、投与30日目におきましては、用量順に0.29、0.5、1.1 µg/mL、投与90日目で0.23、0.3、0.6 µg/mLであり、用量相関的な増加を示しておりますが、投与30日目の値が投与90日目の値よりも高値を示しておりました。

この試験におきまして、散瞳に対するNOAELが決定できななかったということで、更に散瞳の発現状況を検索する目的で低用量の投与群を設定した追加試験が実施されております。

ビーグル犬の強制経口投与試験、同じく92日間ということで、用量は0、0.1、0.3 mg/kg 体重/日で行われております。その結果、0.3 mg 投与群の雌1頭に軽度から中等度の散瞳が見られたのみで、これはほぼすべての投与期間を通じて認められております。

その他、体重変化、血液学的検査、血液生化学的検査等々、ここに記載したような検査におきましては、被験物質の投与に起因した異常は認められなかったとされております。

本試験におけますNOAELでございますが、0.1 mg/kg 体重/日ということでございました。血漿中の薬剤濃度につきましては、30日目で用量順に0.06、0.29 μ g/mL、投与90日目で0.1、0.28 μ g/mLということでございました。

血液、尿、臓器、組織学的検査に加えまして、心臓や眼の検査が実施されておきまして、血液や病理に影響は認められないものの、1回目の検査で瞳孔反射の遅延、一過性で可逆的の散瞳が用量相関的にすべての投与群で認められたということで、NOAELは求められませんでした。

こういったことで、更に低用量で同様の試験が実施されておきまして、やはり血液や病理に影響は認められなかったものの、0.3 mg 投与群の雌1頭に一過性で可逆的であるものの散瞳が認められたということで、NOAELは0.1 mg/kg 体重/日という形にしております。

本知見につきましては、EMEA、JECFAにおきましては、NOAELを0.1 mgと判断しておきまして、最終的なエンドポイントとして採用しております。

しかしながら、一方でFDAにつきましては0.3 mgの知見は1頭で認められた散瞳のみで、可逆的かつ一過性の影響であるとして、毒性影響として取らず、NOAELは0.3 mgとしております。本調査会におきまして、0.1 mgを採用した場合、反復毒性試験ではこれが最も低いNOAELになるかと思っております。この辺りも含めて御検討していただければと思いますので、よろしくお願ひしたいと思っております。

○三森座長 イヌの90日の毒性試験ですね。毒性影響は認められていない用量で散瞳が認められたということです。事務局から説明がありましたように、NOAELを幾つにするかということで国際的な評価が分かれていますので、当調査会として、どのように判断するかを含めて、内容について御検討をお願いしたいと思います。いかがでしょうか。一般毒性担当の津田先生、いかがでしょうか。

○津田専門委員 ちゃんと薬物の影響であったとすれば、それが器質的なものでなくても影響であると取るのが普通だろうと思っております。

○三森座長 したがって、追加実験がなされておきまして、0.3 mg 投与群で雌1頭が

軽度から中等度の散瞳を示しておりますので、これは投与に関連する変化とみなすべきだ
という御意見でしょうか。

○津田専門委員 はい。

○三森座長 ありがとうございます。

ほかに御意見ございませんでしょうか。このドラメクチンのADI設定のキーポイント
になると思いますが、米国FDAはこの値を採用しておりません。0.3を採用したという
ことですが、JECFAもEMEAも先ほどの資料4で御説明がありましたよう
に、その資料4ではイヌの90日亜急性毒性試験のNOAEL 0.1 mgです。

今、気づいたのですが、資料4の表1、EMEAとJECFAのNOELのところを見
ていただくと、0.1 mg/mL になっています。/kg体重に直しておいてください。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 EMEA、JECFAは0.1を取って、0.3 mgで起こった散瞳は投与に関連
する変化であるということですが、津田先生はこれを取るべきであるということ
ですが、ほかに反対の御意見か何かございますか。

ないようですので、当調査会としては0.1 mgを取ろうということになるかと思えます。

ほかにごありますか。イヌの毒性試験のところですか。事務局、慢性毒性のことは話さな
くてよかったのですか。

○増田課長補佐 次に慢性毒性をやります。

○三森座長 では、続きをお願いいたします。

○江馬専門委員 済みません。評価書にはNOAELとなっていて、先ほどの表にはNO
ELということで、津田先生がおっしゃったニュアンスもNOELと聞こえるのですが、
表現の問題かもわかりませんが、その辺はどうするのでしょうか。

○三森座長 有害作用ではないということですか。いわゆる薬理作用の延長線上であるか
ら、これはNOELだということですか。

○江馬専門委員 この調査会では今までのNOAELで表現してきたと思うのですが、今
回はNOELという表現にするのでしょうか。

○三森座長 食品安全委員会の調査会はすべてNOAELですね。NOELは使わないの
ではないですか。JECFAはNOELを使っています。

○増田課長補佐 別にその辺、どちらかというのではないと思うのですが、JECFAとか
FDAは評価書を見ると、みんなNOELという表現を使っているの、それをそのまま
このNOELと記載させていただいたということですが。

○三森座長 J E C F AもF D Aも薬理作用があったものについては、薬物投与に関連する影響ということでN O E Lを採用しています。一方、J M P RはN O A E Lを有害作用という形で取っておりますので、そこが少し違うと思うのですが、いかがいたしますか。

J E C F AもN O E Lで評価しておりますが、当調査会はこの散瞳は一過性のものであるということで、F D Aは捨て去っているのですが、投与に関連する変化ということで、不可逆性ではなくても毒性と取りますか。

○津田専門委員 特別、評価の方に大きく影響はないと思いますし、薬物によって用量依存性に出てきて、その作用は望まない人にとっては決して好ましいものではないわけですから、N O A E Lとして取っておいてよいのではないかと思います。

○三森座長 感受性の高い集団に対しては、散瞳というものも出てしまうわけですので、後のディスカッションになりますが、これについては食品健康影響ですので、有害作用とみなすべきだということですが、よろしいでしょうか。

江馬先生、N O A E Lということによろしいでしょうか。

○江馬専門委員 はい。

○三森座長 ありがとうございます。

ほかにご覧いただけますでしょうか。ないようでしたら、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 同じく9ページからになりますが、ドラメクチンについて、発がん性、慢性毒性は実施されておられません。補足的な知見ということで、構造的に極めて類似しておりますアバメクチンにおきましては、マウス、ラットともに発がん性は認められず、慢性影響についてはマウスで高用量の体重減少、ラットで神経影響と考えられる振戦ということですが、これはJ M P Rのモノグラフを今回の参考資料としてお示ししておりますが、その95ページ～96ページにJ M P Rの評価の内容を示させていただいております。95ページにマウスの長期試験の結果がサマライズされたもの。95ページの下から96ページにかけてラットについての結論をサマライズしたものが載っております。

J E C F Aにおきましては、これらの知見と類似薬のイベルメクチンの知見等を踏まえまして、発がん性、慢性毒性を欠いてもA D Iは設定可能であるとしておりますが、後述の遺伝毒性と併せて後ほど御検討いただければと思います。

慢性毒性の記載としましては、慢性毒性試験、発がん性試験は実施されていないが、極めて構造の類似したアバメクチンにおけるマウス、ラットを用いた2年間発がん性試験、慢性毒性試験において発がん性は認められていない。また、認められた毒性影響はマウス

で 8 mg/kg 体重/ 日で認められた体重増加抑制、NOAEL 4 mg/kg 体重/ 日。ラットで 2 mg/kg 体重/ 日で認められた非進行性振戦、NOAEL 1.5 mg/kg 体重/ 日と報告されているという記載にさせていただいております。

まずここで止めましょうか。それとも先に進んでよろしいですか。

○三森座長 進んでください。

○増田課長補佐 では、次「(4) 繁殖毒性及び催奇形性試験」を続けて御説明いたします。

まず「ラットを用いた 2 世代繁殖試験」でございますが、3 種の試験が実施されております。Long-Evans ラットを用いました強制経口投与試験による 2 世代試験ということで、用量は 0、1.5、3、6 mg/kg 体重/ 日ということでございます。被験物質につきましては、F0 世代におきまして、雄には交配の 10 週間前から交配期間終了まで、雌につきましては交配の 2 週間前から交配中及び授乳中投与したということでございます。

親動物の体重増加、摂餌量については投与の影響は認められなかったとされております。交尾までに要した日数、交尾率、妊娠率、妊娠期間に投与の影響は認められなかったとされております。

産児 F1 数に投与の影響は認められませんでした。3 mg 以上投与群で児生存率は生後時間の経過とともに用量依存的に低下しまして、生後 7 日までにほとんどの児が死亡しております。1.5 mg 投与群におきましては生後 7 日までの児生存率に影響は認められなかったとされております。3 mg 以上投与群につきましては児体重が著しく低値を示してございまして、1.5 mg 投与群投与群の児体重は対照群よりもよりも 16% 低かったとされております。実験続行が不可能ということで、分娩後 7 日以降の投与は中止されております。

授乳中の児への影響を観察するために、分娩後 12 日に 18 例の対照群 F0 母ラットを 6 群に分け、8 児/ 母体ということで、0、0.25、0.5、1、3、6 mg/kg 体重/ 日のドラクチンを F0 の授乳 12~21 日に投与したところ、児の生存率に投与の影響は認められなかったということですが、6 mg 投与群で児体重増加抑制が認められたとされております。

ラットを用いまして、0、0.1、0.3、1 mg/kg 体重/ 日を強制経口投与しまして、更に低用量の試験を実施しております。F0 世代につきましては、雄の交配前 10 週から交配終了まで、雌につきましては交配 2 週間前から分娩後 21 日まで投与しております。生後 4 日に F1 児を各腹 8 例に調整し、生後 21 日の離乳時に雌雄各 25 匹/ 群の F1 動物を F2 世代を得るために選抜し、その後 F0 と同様に薬を強制経口投与しております。

F0 親動物の体重増加量、摂取量、肉眼的所見及び交尾率、妊娠率、妊娠期間に影響は

認められませんでした。F1 の産時数、児生存率に差は認められられませんでした。1 mg 投与群では生後 21 日の児体重に低値が見られております。

一方、F1 世代におきましては、交尾率に投与の影響は認められられませんでした。妊娠率がすべての群、特に対照群で低かったとされております。28%です。このため、対照群については膣スミアを 5 日間観察後、再度交配しましたが、24 匹中 7 匹に発情周期が認められず、1 回目と同様に妊娠率が低かったとされております。これは 21%ということです。

すべての試験群で F2 産時数が通常より少なかったが、その後の児生存率に本薬の影響は認められなかったとされております。1 mg 投与群の F2 児の体重は生後 21 日に低値を示したが、肉眼的検査では異常が認められなかったとされております。

生後 21 日に各母体の雌雄各 1 例に F2 児について感覚機能検査を行ったところ、異常は認められなかったとされております。

この試験で F1 世代の妊娠率の低下が認められたということで、再度試験がなされております。用量は 0、0.1、0.3、1 mg で強制経口投与です。

F0 世代につきましては、雄で交配前 10 週から交配終了まで、雌につきましては交配前 2 週から分娩後 21 日まで投与してしております。生後 4 日に各腹 8 匹に F1 児を調整し、生後 21 日まで保育させております。生後 21 日の離乳時に雌雄各 30 匹の F1 動物を F2 を得るための交配用に選抜してしております。

離乳後の F1 動物には各濃度のドラメクチンを F0 と同様に投与してしております。F1 動物につきましては、F2a を得るために 17 週齢、F2b を得るために 28 週齢に交配してしております。F0 親動物の体重増加量、摂餌量、肉眼的検査、交配率、妊娠率、妊娠期間に影響は認められなかったとされております。また F1 児の成長に投与の影響は認められませんでした。F1 世代の交配につきましては、交尾率、妊娠期間に投与の影響は認められられませんでした。妊娠率が対照群を含む各群で低く、1 回目の交配では 55.2~79.3%、2 回目の交配では 35.7~57.1%ということでした。F2a、F2b 児とも産児数、授乳期間中生存率に試験群間の差は認められられませんでした。体重は 1 mg 投与群で低値を示してしております。各母体の雌雄各 1 例の F2 児、F2a 児について感覚機能検査を行ったところ、異常は認められられませんでした。

また、F2a、F2b 児の肉眼的検査では内臓、外表に異常は認められなかったとされております。これらの結果から、ラットを用いた 2 世代繁殖試験における NOAEL は 0.3 mg/kg 体重/日ということでございます。

「妊娠ラットを用いた新生児に対する特殊試験」が行われております。妊娠ラットにド

ラメクチン用量として0、1.5、3、6 mg/kg 体重/ 日を妊娠2日から分娩後3日の間、強制経口投与しまして、母動物の母乳、血液、脳を最終投与後3～4時間に児の血液及び脳を最終投与後24時間後に採取しております。

ドラメクチンの血漿濃度につきましては母動物で高かったが、脳内濃度は児で高い傾向が認められたとされております。血漿／脳の濃度比は母動物で16、児動物では約2ということで、新生児の中樞神経はよりドラメクチンの暴露を受けやすいと推定されております。また母乳／血漿の比でございますが、約2～3でありまして、母乳中に分泌されやすいことが示唆されております。

妊娠ラットに0、0.1、0.2、0.5、1 mg/kg 体重/ 日を妊娠4日から授乳終了まで強制経口投与したところ、投与に関連した影響としましては、1 mg 投与群の児体重の低下が見られただけでございました。

次に「マウスを用いた催奇形性試験」ですが、マウスの妊娠6～13日に強制経口投与、用量は0、1.5、3、6 mg/kg 体重/ 日でございますが、催奇形性試験を実施しております。試験期間中を通じて母動物に死亡例はなく、一般状態、体重に異常は認められておりません。統計学的に有意ではありませんが、胚死亡率が6 mg 投与群で増加しております。胎児の体重及び奇形の発生率に投与の影響は認められておりません。

6 mg/kg 体重/ 日投与群の衛星群10匹につきまして、母動物の血漿、羊水及び胎児におけるドラメクチン濃度を妊娠13日に測定しております。母体血漿中濃度につきましては、最終投与後1時間で0.088～0.28 μ g/mL、6時間で0.37～0.58 μ g/mLということでございます。羊水中濃度は最終投与後6時間後で不検出から0.019 μ g/mL、胎児における濃度は不検出から0.12 μ g/gということでございます。

本試験におきまして、母動物におけますNOAELは6 mg/kg 体重/ 日以上、胎児におけるNOAELにつきましては3 mg/kg 体重/ 日でございます。また催奇形性試験は認められなかったとされております。

次に「ラットを用いた催奇形性試験」ですが、ラットに妊娠6～15日に強制経口投与ということで、用量が0、1.5、3、6 mg/kg 体重/ 日でございます。この量で催奇形性試験を実施しております。

母動物の体重で投与群において高値が認められておりました。胎児体重に差は認められなかったとされております。胚死亡率につきましては、6 mg 投与群で軽度に増加しましたが、これは背景データの範囲内ということでした。

胎児の形態学検査では13肋骨化骨遅延、波状肋骨、舌骨及び第5中手骨化骨遅延、尿管、

腎盂拡張の発現頻度が本薬投与群でわずかに増加しましたが、これも用量相関性はなく背景対照群の範囲内だったとされております。

6 mg 投与群の衛星群 10 匹について母動物の血漿、羊水及び胎児におけるドラメクチン濃度を妊娠 15 日に測定しております。血漿中濃度は最終投与後の 1～5 時間で 0.41～1.27 $\mu\text{g/mL}$ 、羊水中平均濃度は最終投与後 5 時間で 0.014 $\mu\text{g/mL}$ 、胎児における濃度は 0.27～1.1 $\mu\text{g/g}$ ということでございました。

本試験におきまして、母動物及び胎児におけます NOAEL は 6 mg/kg 体重/日以上であって、催奇形性は認められなかったとされております。

次に「ウサギを用いた催奇形性試験」が行われております。ウサギの妊娠 7～18 日に強制経口投与、用量としては 0、0.75、1.5、3 mg/kg 体重/日で催奇形性試験を行っております。

母動物の死亡は認められませんでした。1.5 mg 以上投与群で摂餌量が減少、3 mg 投与群では母体重の低値が認められております。胚死亡率、胎児体重に投与の影響は認められておりません。外形奇形としましては口蓋裂、アザラシ肢症、合指症等が認められておりますが、これらの発現頻度は極めて低いか背景データの範囲内であったということから、投与の影響とは考えられませんでした。恥骨の化骨遅延の発現頻度が 1.5 mg 以上投与群でわずかに上昇したとされております。

3 mg/kg 体重/日を妊娠 7～18 日に投与した 4 匹について、母動物の血漿、羊水及び胎児におけるドラメクチン濃度を妊娠 18 日に測定しております。血漿中濃度は最終投与 1、3、5 時間後に測定された 0.126～0.838 $\mu\text{g/mL}$ でございました。最終投与 5 時間後の測定では羊水及び胎児からは検出されませんでした。

本試験におきまして、母動物及び胎児における NOAEL は 0.75 mg/kg 体重/日ということでございました。また催奇形性は認められなかったとされております。

ラットの 2 世代試験、マウス、ラット、ウサギの催奇形成試験が実施されておきまして、2 世代試験におきましては妊娠率や受胎率の低下が認められておりますが、対照群でも同様であることから毒性影響とはしておりません。催奇形性につきましては、いずれも認められておりません。なお、FDA につきましてはウサギの催奇形性の NOAEL 0.75 mg をエンドポイントとして採用しているという状況でございます。

2 世代試験の NOAEL につきましては 0.3 mg/kg 体重/日。さきのイヌの試験の NOAEL も 0.3 mg/kg 体重/日としておきまして、NOAEL の値自体これらが小さくなっておりますが、以前にもありましたように催奇形性試験の NOAEL については 1,000 を

用いるというFDAルールの中でADIはこちらの方が小さくなるということに基づくものと思われております。

以上が催奇形性についてです。

○三森座長 ありがとうございます。まず9ページに戻っていただいて「(3)慢性毒性試験」のところですが、慢性毒性試験、発がん性試験は実施されていないということですが、構造が極めて類似したアバメクチンは農薬として使われておりますが、これについてはラット、マウスを用いた2年間の発がん性試験が行われていて、発がん性はないということですね。このような記載がなされておまして、後ほど遺伝毒性試験の結果がございますので、この発がん性試験がないということについて、どのように本調査会は評価するのか、その辺を後ほど遺伝毒性試験のデータについての検討が終わった後、御討議いただきたいと思っております。

それでは、その後の「(4)繁殖毒性試験及び催奇形性試験」のところですが、事務局から説明がありましたように、マウス、ラット、ウサギの催奇形性試験、ラットの2世代繁殖試験がなされております。この点につきまして、まずコメント、御質問がありましたら、お願いいたします。

FDAはウサギの催奇形性試験の0.75 mg/kg体重/日から安全係数1,000をかけてADIを出しておりますが、この辺のことについても併せて御検討いただきたいと思っておりますが、生殖毒性、催奇形性の専門家の江馬先生。

○江馬専門委員 世代試験のNOAELは0.3で、ウサギの催奇形性試験のNOAELが0.75になっておまして、これは1.5 mg以上の投与群で母毒性、摂餌量の低下と母体重の低下が認められて、胎児の方では催奇形性とは思われない化骨遅延が出ているためにNOAELが0.75となっているもので、ここで追加の安全係数を用いることはないのではないかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

寺本先生、いかがでしょうか。

○寺本専門委員 この議論になっているウサギの催奇形性試験ですが、1群当たりの動物数を20匹取っているのです。それで3 mg群も不妊の動物がいたりなどして少しは減っているのですが、それでも18匹のデータが取れていて、そのうちの2腹でここに書かれているような奇形が少しあったということ。一部の胎児にです。合計4匹ですか。

ところが、奇形の型を見ると必ずしも、どれもこれも一致しているわけでもないということで、これだけのデータで催奇形性があるという判定はちょっと難しいだろうと思いま

す。

評価としては、ここに書かれているような催奇形性はないという評価でよろしいかと思
います。

○三森座長 ありがとうございます。

○寺本専門委員 もう一つは、非常に細かい点なのですが、9ページの「ラットを用いた
2世代繁殖試験」の最初の1行目のところで、強制経口投与で括弧の中で投与量が書かれ
ていて「ごま油溶媒」と修正されたのですが、今までのところでは全部ごま油溶液と書か
れているので、これはほかにもこの後ちょこちょこ催奇形性試験のところでも出てくるの
ですが、適切な表現に統一した方がよろしいと思います。

○三森座長 どちらがよろしいですか。今まで溶液で統一されていましたか。

○寺本専門委員 今までは溶液でした。

○三森座長 では、溶液にしてください。

そうしましたら、お二人の専門家の御意見を伺いまして、催奇形性の0.75 mg/kg 体重/
日は先ほどの90日のイヌの毒性試験におけますNOAELと比べても高いということで、
ここからADI算定に持っていく必要性はないという御意見でございます。よろしいでし
ょうか。

そうしましたら、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、12ページを御覧ください。「(5) 遺伝毒性試験」について
です。

遺伝毒性試験につきましては、変異原性に関する各種の*in vitro*試験と*in vivo*試験
をやっております、まずは*in vitro*試験を表にまとめております。*in vitro*試験にお
きまして染色体異常試験は実施されておきませんが、Ames試験、ほ乳類培養細胞を用
いた前進突然変異試験、UDS試験が行われておきまして、いずれも陰性ということでご
ざいます。

その下に*in vitro*試験の結果を表にしております。げっ歯類を用いた*in vivo*の小核
試験を行っておりますが、陰性であったとされております。

このように*in vitro*における各種の遺伝子突然変異試験、*in vivo*の小核試験、いずれ
も陰性であるということから、ドラメクチンについては遺伝毒性を有さないものと考えら
れるとされております。

ドラメクチンにつきましては、*in vitro*の染色体異常試験が実施されておきませんが、
実施された*in vitro*の試験、*in vivo*の小核試験はいずれも陰性と報告されているという

ことで、遺伝毒性を有さないと考えられるとしております。

ドラメクチンにつきましては、発がん性試験が実施されておりましたが、J E C F A 等では遺伝毒性試験の知見や類似薬のアバメクチンの発がん性試験の結果、イベルメクチンのヒト臨床における使用経験、こういったものを踏まえまして、発がん性試験を欠いたとしても A D I の設定は可能であるとしておりますが、本調査会として、どのように判断すべきかについても御検討いただければと思います。

以上です。

○三森座長 遺伝毒性試験についてですが、実施された範囲内、in vitro、in vivo 試験はすべて陰性であったということですが、これらの遺伝毒性試験の結果について、コメント、御質問などがありましたら、お願いしたいと思います。どうぞ。

○長尾専門委員 この TA1538 というのは抜いてください。

○三森座長 資料が2つありますが、資料49の方ですね。TA1538 は実施されていないのですね。

○長尾専門委員 はい。

○三森座長 では、これは削除です。

○長尾専門委員 あと資料49のS9で、珍しいことにラットのほかにマウスも使っているの、括弧の中に一応マウス及びラットと入れておきますか。理由はわかりません。センシティブなCF-1を使っているわけではなくて、CD-1を使っています、なぜやったのかはわかりません。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。

○林専門委員 1つ追加なのですが、ここの評価書の書き方からすれば「染色体異常試験は実施されていないが」ということで、染色体異常誘発性についての知見がないような印象を与えてしまうのですが、実際にはL5178Yを使ったマウスリンフォーマTK試験が行われています。これは染色体異常も検出可能であるということがもう明らかになっておりますので、この辺の書き方を少し変えておいた方がよいのではないかと思います。

○三森座長 どのように変えたらよろしいでしょうか。

○林専門委員 in vitro の試験においては、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験は実施されていないが、A m e s 試験、染色体異常も検出可能なマウスリンフォーマTK試験、U D S 試験が実施され、いずれも陰性を示したとか、そういう言い方でいかがかと思いま

す。

○三森座長 事務局、よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 その辺、また林先生に御意見を伺いながら訂正したいと思います。

○三森座長 わかりました。

○林専門委員 それから、もう一つ追加なのですが、構造類似体であるアバメクチンの変異原性試験についての記載がありました。アバメクチンに関する遺伝毒性試験も数多く実施されておりまして、ほとんどの試験において陰性の結果が報告されております。

1点、DNAの切断を見る試験で、*in vitro*の試験で陽性の結果もあるようですが、*in vivo*の試験ではそれが陰性であったということから、それも否定されています。従いまして、アバメクチンに関しても遺伝毒性はなかったと考えてよいかと思えます。

○三森座長 それはこの本文に入れた方がよろしいですか。

○林専門委員 私も初めは入れた方がよいかと思ったのですが、ここでの議事録が残っておれば、それでもよいのかなと今は思っております。

○三森座長 あるいは14ページ以降の食品健康影響評価のところ、その文章を入れておくとか。

○林専門委員 それは1つの案だと思います。最後の評価のところ。

○三森座長 発がん性のことも絡んできますね。わかりました。では、12ページのところにはアバメクチンの遺伝毒性試験結果を載せないということでもよろしいですか。

○林専門委員 はい。

○三森座長 ほかにございますか。

○長尾専門委員 アバメクチンの話が出たついでに、1ページの構造のところの下に、アバメクチンとイベルメクチンの構造がわかるようにしておいていただけるとありがたいと思います。

○三森座長 事務局、可能でしょうか。確かにこのアベルメクチン類、イベルメクチン、ドラメクチン、アバメクチンとこの3つの化学構造式を載せておいた方が、見る方にとっては理解しやすいと思いますので、可能でしょうか。

○増田課長補佐 可能ですので、そのようにしたいと思います。

○三森座長 資料の1ページ目のところにドラメクチン以外にイベルメクチンとアバメクチンの構造式を追加するということです。

ほかにございませぬでしょうか。なければ、先ほどの発がん性試験が実施されていないというところと、遺伝毒性試験が実施されているが陰性であるというところから、どのよ

うに本調査会としては評価するかという議論に入らせていただきたいと思います。事務局が説明しておりましたように、J E C F Aでは今回のドラメクチンでは遺伝毒性がないということ、類似化合物のアバメクチンにおいては遺伝毒性もなければ、更に発がん性もないというデータがあること、ヒトで既にイベルメクチンが使われているということから考慮して、ドラメクチンに発がん性試験データがなくてもA D I算定は可能であるという結論を出しておりますが、この考えに当調査会としては賛同してよろしいかどうか、その辺の議論をお願いしたいと思います。

発がん性の専門の先生方、渋谷先生。

○渋谷専門委員 それで特に異論はないと思います。

○三森座長 小川先生、いかがですか。

○小川専門委員 私も同様に考えます。

○吉田専門委員 私も同様なのですが、更にここでもやはり3か月の毒性試験がイヌ、ラット、マウスで行われていて、特に例えば、肝臓がぼんぼんにはれるとか炎症細胞が出てくるといったような発がん性に結びつく所見が一切認められておりませんので、そこをできれば9ページの慢性毒性のところ、今までの3か月の各試験で発がん性に結びつくような所見は認められていないと記載するのはいかがでしょうか。

○三森座長 それは90日間試験の後に書きますか。

今回の調査会になりますが、14ページの「3. 食品健康影響評価について」のところに全部概略が記載されます。調査会としてはこう考えているというのがここに記載されると思いますので、そこに書きましようか。どちらにしましよう。

○渋谷専門委員 最後の方の食品健康影響評価のところ、書かれた方がよいと思います。記載は90日試験のところ、とどめておいた方がよいと思います。

○三森座長 では、14ページで次回この文章が作成されてきますが、ここの中に入れていただいて、当調査会としては亜急性毒性試験、ラット、マウスで発がん性を示唆するような形態学的な所見は得られていないという文章を更に入れるという形で行きましようか。

事務局、よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 遺伝毒性の専門家のお二人にお聞きしますが、今のJ E C F Aの考え方につきまして、よろしいでしょうか。

○林専門委員 それをにおわすような所見は得られていないので、これ以上のことは言えないだろうと思います。だから、J E C F Aの考えを支持して差し支えないのではないか

と思います。

○三森座長 長尾先生、いかがでしょうか。

○長尾専門委員 直接関係している話ではないのですが、in vitro ではクロール4に対する影響で、とにかく毒性がすごく出るらしくて、ものすごく低い濃度でしか動物細胞では実施していないですね。それで in vivo だと結構。

○三森座長 一応、小核試験が実施されているのです。

○長尾専門委員 小核試験は、2g というのはすごい量ですね。毒性試験のNOAELだと割合低い値になりますが、これはものすごくレジスタントですね。不思議だなと思っただけなのです。だから、余り直接評価には関係ないのですが、in vitro でたとえ濃度が低くしかやっていなくても、in vivo で陰性だからよいのだと思いますが、何か引っかかって。

○三森座長 2g で実施していますので、更に先生としては別に in vivo をもう一つ実施した方がよいという御意見ですか。例えば、in vivo でUDSをやってみるとか。

○長尾専門委員 これを見ると、この濃度で in vitro のデータから得られる情報が in vivo にどのくらい影響があるのかなど。

○三森座長 アバメクチンがJMPRで評価されていますね。それにはフルセットの遺伝毒性データがあると思います。その他人間で使用されているイベルメクチンもフルセットの遺伝毒性試験があると思います。その辺のデータをお見せいただくということではどうですか。

次回までに申請者からの資料を見ていただいて、イベルメクチンもアバメクチンも in vivo でしっかり実施しており、遺伝毒性が殆ど陰性だということであれば、さらなる追加資料は要らないと思うのですが、いかがでしょうか。

○長尾専門委員 はい。

○三森座長 事務局、可能でしょうか。

○林専門委員 アバメクチンのデータのまとめは先ほどの参考資料の104ページからのところにあります。

○三森座長 サマリーしかないですね。

○林専門委員 サマリーしかないのですが、用量等は全部わかりますので、これである程度。

○三森座長 イベルメクチンはどうですか。

○林専門委員 イベルメクチンは、これにはなかったです。

○三森座長 どうでしょうか。これについては持ち越しして、次回の調査会までにイベルメクチンの遺伝毒性のデータのみ見せていただきましょうか。それは可能ですか。

○増田課長補佐 イベルメクチンにつきましては J E C F A で評価されていますので、それはありますが、それでよろしいでしょうか。

○三森座長 イベルメクチンは J E C F A で評価されているのでしょうか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 アバメクチンが J M P R ですか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 では、J E C F A の資料はあるわけですね。

○増田課長補佐 あるということなので、それを取り寄せます。

○三森座長 イエローブックになってしまいますが、よいですか。

○長尾専門委員 はい。

○林専門委員 はい。

○三森座長 では、それを事務局に用意していただいて、遺伝毒性の専門家のお二人の先生にお送りしていただけないでしょうか。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 そこで陰性だということがわかりましたならば、J E C F A の考えを支持するというところでございますので、そういう方向性で行きたいと思います。

○津田専門委員 確認だけですが、遺伝毒性がないことはわかった。ですから、遺伝毒性発がん性物質でないことは明らかであると。しかし、発がんが起こるかどうかということ、変異原性がないのであれば、それだけでなくてよいかということではなくて、一般的には長期の毒性試験をするものだというのが一般だと思うのです。

ですから、吉田先生がおっしゃったことですが、3か月のものを見て、がんが長期にやっても起こる可能性が非常に少ないことと遺伝毒性がないからしなくてよいという議論でなければいけなくて、いきなり遺伝毒性発がん性物質でないからしなくてよいのだということにはならないのではないかと思います。

○三森座長 私もそう思いますので、次回の健康影響評価のところでその辺の文章を付け加えるということですね。90日試験は実施されていますので、その辺のところからも発がん性を示唆するようなことはないという文面を入れていただくということでございます。よろしいでしょうか。

そうしましたら、A D I 設定ができるという方向性で動くということですね。

引き続き資料の説明をお願いできますでしょうか。

○増田課長補佐 それでは、薬理試験とヒトにおける知見を続けていきたいと思えます。13 ページを御覧ください。

まず「(6) 一般薬理試験」です。コリーを用いた安全性試験におきまして、0.25 mg/kg 体重/日までの投与で影響は認められなかったわけですが、0.5 mg/kg 体重/日の投与では嘔吐、鼻口部の湿り、瞳孔拡張、ふらつきが認められたとされております。

その他、利尿に及ぼす影響がSDラットを用いて腸管輸送能に及ぼす影響がマウスを用いて、動脈血ガスに及ぼす影響がラットを用いて検討されていますが、0.1～1 mg/kg 体重の投与において影響は認められなかったとされております。

皮膚刺激性試験及び眼試験について、ウサギを用いて実施しております。皮膚刺激性試験におきましては、ごくわずかな紅斑が認められましたが、投与72時間後には正常に戻っております。眼試験におきましては投与1時間以内に角膜、結膜がわずかに赤くなり、結膜浮腫、虹彩炎が認められましたが、これらの変化は6時間以内に快方に向かって、48時間後には正常に戻っております。

次に「(7) ヒトにおける知見について」でございます。

「ヒトにおけるアベルメクチン類の毒性影響」について、まず記載しております。ドラメクチンにつきましては、動物専用の内寄生虫の駆除剤でありまして、ヒトにおいて臨床使用例はありませんが、同じアベルメクチン類で極めて類似した構造を持つイベルメクチンが現在ヒト臨床において使用されております。現在、アベルメクチン類には数種が知られておりますが、それらの作用機作は同様であると考えられております。

アベルメクチン類につきましては、線虫や節足動物に非けいれん性の麻痺を誘発する。作用機作としては、膜貫通性のグルタミン酸開口型Cl⁻イオンチャネルに作用してCl⁻イオンの膜透過性を増加させ、神経細胞や筋肉細胞の膜電位。ここは最初のところと同じように、膜を過分極させると書き換えさせていただいて、膜を過分極させるものと考えられている。

また、GABA開口型や他のリガンド開口型Cl⁻チャネルとも結合する。GABAはほ乳類においても主要な中枢神経系の抑制性神経伝達物質であり、ほ乳類のGABA開口型Cl⁻チャネルとも親和性は低いものの、結合すると考えられている。

イベルメクチンの臨床で認められた副作用はほとんどが寄生虫と関連するものであり、薬剤そのものについての副作用は極めて多量の投与時に認められる嗜眠、運動失調、散瞳等の中枢神経症状のみとされるとされております。これらの中枢神経症状につきましては、

前述の作用機作から推測されるものでありますが、ドラメクチンのイヌにおける毒性試験でも認められております。

また 12 名の健常男性ボランティア、18 歳～50 歳でございますが、12 mg のイベルメクチン錠剤の経口投与が報告されておりますが、この試験におきます T_{max} は 3.6 時間、C_{max} は 46ng/mL で、臨床上の悪影響は認められなかったとされております。

次に「P-糖たん白質の遺伝子多型について」ということで、P-糖タンパク質につきましては消化管、脳関門を始め種々の組織に存在しておりまして、脂溶性物質を能動的に細胞内から細胞外へ排出するということが知られております。P-糖タンパク質によって輸送される基質の特異性は明確ではございませんが、近年特定の動物の亜母集団におけるアバメクチンやイベルメクチンといったアベルメクチン類におきます中枢神経毒性の高感受性と P-糖タンパク質の発現量及び機能性は密接に関与しているということが明らかにされてきております。

例えば、コリーの特定の亜母集団におきましては、イベルメクチンによる中枢神経毒性の感受性が高いということが知られていましたが、これは P-糖タンパク質をコードする MDR1 遺伝子の 4 塩基対の欠損であることが明らかとされております。

また、CF-1 マウスの特定の亜母集団がアバメクチンによる中枢神経毒性の感受性が高いことにつきましては、特定の P-糖タンパク質を産生しない集団であることが明らかにされております。こういったことから、アベルメクチン類に対する感受性の差は機能性を有する P-糖タンパク質に起因することが示唆されております。

ヒトにおきましても種々の MDR1 遺伝子多型が知られておりまして、幾つかの遺伝子型が MDR1 の発現量に影響を与えておりまして、基質であるジゴキシシンやフェキソフェナジンの経口投与における血漿中濃度に影響することが報告されております。

このうち 3435 位と 2677 位の 1 塩基多型 (SNP) と MDR1 発現量、機能性との関連については種々の報告が行われておりますが、結果はやや錯綜しております。

例えば、3435 位につきましては C3535T で 3435 位からの C から T への点変異ということで、それが消化管における MDR1 の発現量を低下させるという報告があります。逆に一方で増加させたという報告もあります。また、胎盤におけます発現量につきましては、影響がなかったと報告されております。

2777 位につきましては、G2677T、これは 2677 位の G から T への点変異ということで、これが薬物排泄能力を増加させると報告されている一方、胎盤における発現量はやや低下するという報告もされております。

J E C F Aにおきましては、ヒトにおける MDR1 の S N P の影響の程度については著しいものではないと、これは modest と表現されておりますが、参考の 36 ページに記載されております。ある特定の集団がアベルメクチン類に高感受性を示す可能性は否定できないとし、アベルメクチン類の感受性に係る遺伝性の素因に留意するべきとしております。

しかしながら、幾つかの毒性試験の比較からアベルメクチン類が潜在的に有する薬理作用あるいは毒性影響は類似しているとしまして、ヒトにおけるイベルメクチンの使用経験も考慮の上、神経影響の N O A E L に安全係数 100 を適用して設定された A D I は、他の毒性影響をエンドポイントと比較して十分な安全域があると判断しています。

J E C F A で参照された論文は Caucasian を対象としたものでありますが、その後報告された日本人におけます MDR1 と S N P との比較におきましては、3435 位の変異の頻度はほぼ同様なのですが、2677 位については頻度がやや高いと報告されております。さきに記しましたように、3677 位の変異につきましては、胎盤における MDR1 の発現量の低下と関連するという報告がある一方、アミノ酸の変異により薬物排泄能力は向上するとされております。

ドラメクチンそのものについて、ヒトの影響を見たという知見はありませんが、構造的に極めて類似しましたイベルメクチンにつきましては、古くから駆虫薬として知られており、強い副作用は知られていません。

多量投与したときにつきましては、嗜眠とか運動失調、イヌで見られた散瞳等の中枢神経系の影響が認められているということでございます。

イベルメクチンの副作用が低い理由として、P-糖タンパク質による薬物の吸収阻害や脳関門侵入阻止機構が想定されております。このタンパク質をコードします MDR1 遺伝子の 1 塩基多型について、J E C F A 等で考察されておりますが、日本人の知見についても論文を収集しております。

イヌの散瞳について安全係数に幾つ採用すべきかについて、関連する知見ということになると思いますので、この辺について御確認いただければと思います。

以上でございます。

○三森座長 まず 13 ページの一番上の「(6) 一般薬理試験」からでございますが、ここについては何か御質問はございますか。

大野先生、これはよろしいですか。

○大野専門委員 1 つだけ。最初のコリーというのはコリー犬としておいてください。ビーグルなどもビーグル犬と書きますので。

○三森座長 13 ページの下のところですか。

○大野専門委員 一番上と、下から三行目のところにもコリーと出ています。

○三森座長 コリー犬とするのですね。では、下から三行目もコリー犬になります。

○大野専門委員 ほかは結構です。

○三森座長 では、一般薬理試験はそのような形にさせていただいて、13 ページの「(7) ヒトにおける知見について」でございますが、事務局から説明がございましたように、ドラメクチンについてはヒトの直接の知見は得られていないわけですが、同系統のイベルメクチンについてはいろいろな知見が得られているということです。

J E C F A では毒性影響のメカニズムなどはイベルメクチンと同等であろうということで評価しているところですが、急性毒性的な中枢神経への毒性が既にわかっておりますが、この感受性には P-糖タンパク質の遺伝子多型が関与しているということですね。これにはある程度個人差があるだろうということでございます。

そこで、ここから御議論いただかなければいけないのは、先ほどのビーグル犬を用いた 90 日の毒性試験で中枢神経系に対する N O A E L は散瞳が見られましたので、0.1 mg/kg 体重が N O A E L になりますが、これに遺伝子多型のことや感受性の高い集団がいるということを検討すべきかどうか。それによって安全係数を 100 とするのか 200 とするのか。この辺の議論をさせていただいて、一応本日の調査会はここまでという形にさせていただきたいと思うのですが、いかがでしょうか。

意見として 14 ページの中央にあるように、J E C F A はヒトにおける MDR1 の S N P の影響の程度というものについて、アベルメクチン類には高感受性を示す可能性は否定できないが、アベルメクチン類の感受性に関わる遺伝性の素因に留意するべきであるとしている。しかしながら、安全係数としては 100 を使えば十分ではないかという考えで来ておるわけですが、この安全係数 100 でよろしいかということです。

○津田専門委員 さっき私はこの 0.1 を取るべきであると言って、N O A E L だという話をしましたが、これはやはり毒性としては重篤でないことは確かである。可逆性がある。試験としては、この試験は再現性を求めてあって、非常にしっかりした試験であるので、そういう面から別個にやる必要はない。

ですから、普通に考えて、それ以上のものは何かというと、やはり種差と個体差になりますが、例えば、QT 延長によるトルサドポワンみたいなもので、薬物による個人差がものすごく出るとか、そういったものなら別ですが、非常に高用量を使っているイベルメクチンでも出ていなくて、いろいろな種を使って試験をやっているのであるので、個体差と種

の違いの 100 をかけて、もう十分ではないだろうかと思います。

○三森座長 津田委員から 100 で十分安全性は担保できるということですね。今回、毒性指標とされた散瞳については、それほど重篤なものではないので、更に安全係数を増やす必要性はないという御意見でございますが、ほかに御意見はございませんでしょうか。

Caucasian と日本人での遺伝子多型についての調査がなされておりますが、3435 位の変異は同じだが、2677 位については変異の頻度がやや高いということで、日本人と Caucasian では違うということが言われているのですが、これを考慮しても安全係数は 100 で十分であると評価してよろしいでしょうか。

○長尾専門委員 日本人でもやはり SNP がある場所はこれだけなのですか。

○三森座長 事務局、いかがですか。

○増田課長補佐 我々の集めた論文というのは、この参考資料に示した範囲で、これ以上のものについてはわからないという状況です。

○鈴木専門委員 SNP の問題ですが、シングル/ヌクレオチドの polymorphism というのが遺伝子そのものの変異というわけではないので、例えば、マウスのところの CF-1 で出てきているような MDR1a のマイナスマイナスという形で、完璧に欠損してしまっているような事例というのがヒトにあるのだったら、これはちょっと考えないといけない。どれくらいの頻度かなということにはなるが、構造領域をコードしている領域のところでもシングル/ヌクレオチドの polymorphism がある。それが後ろの方の話ですね。それでアミノ酸が変わったときにどのくらい機能的に影響するか。それは非常に疑問に思われているわけだし、そんなに強い高感受性グループがあるのかということについては、今まで調べた限りにおいては、それほどではないのかもしれないと思っているのです。

それからすると、ここの問題が例えば、コリーの話とか CF-1 の問題のところと人間の話というのは、直ちに結び付けなくてもよいような気はします。勿論、津田先生が言われていたような毒性ということも考えた上でのことです。

○三森座長 鈴木先生からは、それほど人間では先ほどの MDR1a のマイナスマイナスのようなノックアウトマウスで起こってくるということは、人間のポピュレーションでそれほどないのではないか。起こったところで、この中枢神経障害は非常に微弱なものであるもので、それを考慮しても安全係数は 100 でよいのではないかという御意見でございます。よろしいでしょうか。

EMEA は 200 を取っておりますが、当調査会としては 100 でよろしいということでしょうか。ほかに反対の意見はございませんか。

○大野専門委員 賛成なのですが、J E C F AではヒトにおけるMDR1のSNPの影響の程度は著しいものではないと評価していますね。これは今、読んでいるのですが、2,300万人のヒトに投与して、特に急性の神経系の毒性は報告されていないと書いていますので、これはそのまま信じてよろしいのではないかと思います。そういう意味で安全域を特に多く取らなくてもよいのではないかと私も思います。

○三森座長 それはヒトに対するイベルメクチンのデータですね。それだけのポピュレーションに使っていて、すごい副作用は発現していないというところは考慮すべきであるということですね。J E C F Aはそれを考慮しているわけです。

ということでございますが、いかがでしょうか。

○津田専門委員 しかも使っている用量は薬用量ですから、多いのです。それよりはるかに低いからです。

○三森座長 そうしましたら、次回の食品健康影響評価のところにその辺の文章を入れて、強調していただく。イベルメクチンの臨床症例のことも考慮した上でということで、当調査会としてNOAELはイヌの90日試験のNOAEL 0.1 mg、安全係数は100を取ります。したがって、ADIは1 μ g/kg体重/日という形になるかと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、次回以降は、まとめの部分の案文を検討したいと思います。御担当の先生方におかれましては作業をお願いすることになると思いますが、事務局は適宜作業の協力をよろしくお願いいたします。

○鈴木専門委員 先ほどの腎毒性の話のところ、吉田先生に調べていただいていたと思うのですが。

○吉田専門委員 protein accumulationとなっていて、intratubularですが、そこに説明が書いてありまして、座長がおっしゃったように、むしろ円柱の方がよろしいかと思いません。

○鈴木専門委員 それは何でそういうことを言ったのかというと、分子量が大体1,000以下であれば、普通、糸球体はろ過されると思う。ところが多分これは血中でアルブミンとくっ付いているためにろ過されないのです。出てくるとすると尿細管にペニシリンみたいな格好で分泌されて出てくるのだと思うのです。

それが今度は代謝のところを見ていってもらおうとわかるが、2か所しか代謝されないような非常に代謝されにくい物質で、これは尿細管上皮にそのままたまってしまうのです。それで細胞が壊れる。壊れたことによって脱落するから円柱になるよという話だと非常に

スムーズに行くのですが、その反応は非常に早くて、恐らく2～3日あれば全部できてしまうから、そうすると90日も経ってくると円柱ぐらいにしか見えないよと。そういう内容だろうと私は思っているというだけのことです。以上です。

○三森座長 そのこの皮髄境界部のたん白円柱という表現にさせていただくということですね。鉄沈着大食細胞はどう書いてあるのですか。

○吉田専門委員 hemosiderosis です。

○三森座長 ヘモジデリンだそうです。ヘモジデリン沈着大食細胞という文章に変えていただくということですか。よろしいでしょうか。

なければ、次の議題（2）ということで「その他」になりますが、事務局から何かございますか。

○増田課長補佐 特にその他はございません。本日これで公開の部分は終わりました、非公開に移行するというごさいまして、引き続き御審議をお願いしたいと思います。16時40分まで休憩ということで、10分ほど休憩した後、始めたいと思います。その間、資料の準備をさせていただきたいと思いますので、よろしくお願いたします。

○三森座長 それでは、16時40分から非公開の審議に入りたいと思いますので、よろしくお願いたします。