

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 97 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 7 月 16 日（水） 16:17～17:35

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（エプリノメクチン）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、青木専門委員、井上専門委員、今井専門委員、
今田専門委員、江馬専門委員、小川専門委員、下位専門委員、
津田専門委員、寺岡専門委員、寺本専門委員、頭金専門委員、
戸塚専門委員、中村専門委員、能美専門委員、山崎専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、
関谷課長補佐、田中評価専門官、井上係長

5. 配布資料

資料 1 (案) 動物用医薬品評価書 エプリノメクチン

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書 エプリノメクチンを有効成分とする牛の
内部寄生虫及び外部寄生虫駆除剤（エプリネックス トピカル）

資料 3 エプリノメクチンの諸外国における評価状況について

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから、第97回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

本日は、吉田専門委員が御欠席でございます、16名の専門委員が御出席です。

なお、本調査会ですが、企業の知的財産などが開示され、特定の者に不当な利益もしくは不利益をもたらすおそれがあることから、非公開で行いたいと思います。

それでは、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97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。

○関谷課長補佐 本日の議事は、動物用医薬品に係る食品健康影響評価とその他ということになります。

次に資料の確認でございますが、本日の議事次第、それから委員名簿、座席表、資料は1～3がございます。

資料1が「(案)動物用医薬品評価書 エプリノメクチン」。

資料2が「(案)動物用医薬品評価書 エプリノメクチンを有効成分とする牛の内部寄生虫及び外部寄生虫駆除剤(エプリネックス トピカル)」。

資料3が「エプリノメクチンの諸外国における評価状況について」となっております。

以上でございます。不足の資料等はございますか。

○三森座長 それでは議題の1に入らせていただきます。動物用医薬品の食品健康影響評価でございます。

まず、事務局から説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、まず資料1の1ページを御覧ください。

エプリノメクチンにつきましては、寄生虫駆除剤ということになります。

化学名、分子式、分子量、構造式は記載のとおりとなっております。

開発の経緯に記載がございますが、エプリノメクチンは、放線菌から発酵生産されるアベルメクチン B1a 及び B1b を出発原料とする、4位の水酸基を化学合成的にアセチルアミノ基に置換した誘導体ということで、アベルメクチン類系化合物に分類されるということです。

エプリノメクチンの作用機序は完全には解明されていないが、無脊椎寄生虫の筋肉や神経細胞に存在するグルタミン酸開口型の塩素イオンチャンネルに、選択的に高い親和性を

もって結合するというものです。この結合は寄生虫の麻痺と殺滅作用をもたらすということとされています。

エプリノメクチンは、イベルメクチンが有する有効性と対象動物に対する安全性に加えて、乳汁への移行を抑えることを目的として開発されたとされており、牛用の寄生虫駆除剤として製造販売の承認の申請がされているものとされています。ヒト用医薬品としては、使用歴はございません。また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準が設定されている成分でございます。

続いて資料3を御覧いただければと思います。

エプリノメクチンの諸外国における評価状況ということでございます。先ほどと重複するところは省かせていただきますが、諸外国における評価状況におきましては、FDAで0.01 mg/kg 体重/日、EMAで0.005mg/kg 体重/日、JECFAで0.01mg/kg 体重/日のADIが設定されているということとなります。

FDAの評価としては53週の慢性毒性試験を適用しておりまして、MRLも設定されているという状況です。

それから、EMAに関しても同じ53週のイヌのデータから、こちらの場合は次のページに行きますが安全係数200をかけておりまして、0.005mg/kg 体重/日というADIを算出しておりまして、それを基にMRLも設定されているということでございます。

JECFAに関しましても、1年間のイヌのデータからADIを0.01mg/kg 体重/日と設定しています。

今回承認申請されております動物用医薬品の概要といたしましては、資料2の1ページを御覧ください。

評価対象動物用医薬品の概要にありますように、効能・効果としては牛の内部寄生虫及び外部寄生虫の駆除ということになります。

用法・用量としては、エプリノメクチンとして、体重1kg当たり500 μ gを1回、牛の背線部のき甲から尾根にかけて直線的に注ぐ、いわゆるポアオン剤ということになっておりまして、休薬期間を20日に設定するというもので、申請書に記載されているものとございます。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局からエプリノメクチンの評価状況、更には、評価対象動物用医薬品の概要について説明がありましたが、質問、コメントなどがありましたら、よろしくお願いたします。

どうぞ。

○中村専門委員 資料3の諸外国における評価状況、24、25行目ですが、これはADIの説明だと思うのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 ADIが抜けていますね。

○関谷課長補佐 主語がない文章となっていますので訂正させていただきます。

○三森座長 ほかほかございますか。

なければ引き続き資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 そうしましたら、資料1の3ページを御覧ください。安全性に係る知見の概要としまして、まず、体内動態の試験が実施されております。ラットで連続経口投与の試験が行われておりまして、糞中排泄量は多く、尿中排泄量は極めて少ないとされております。エプリノメクチンは血液、組織、排泄物中では未変化体として認められております。主要な代謝物は、N-脱アセチル化エプリノメクチン B1a とされております。

それから33行目の牛の試験でございますが、静脈内及び皮膚投与における血漿中濃度となっております。静脈内投与に関するパラメータが次のページの表1に、それから皮膚投与に関しては表2に記載がございます。

血漿クリアランスは静脈内投与においては、投与量と関係なくほぼ一定であったとされておまして、血漿中濃度の推移は投与量に比例して増大した。平均体重時間と見かけの定常状態での分布容積は投与量の増加に伴い減少したという結果となっております。

皮膚投与に関しまして、表2にパラメータが出ておりますが、投与84時間後に最高濃度に達する、かなり時間が経ってから最高濃度に達するという事で、濃度は22.5ng/mLということとなっております。

それから皮膚投与が更に24行目から行われております。これは放射活性の標識エプリノメクチンを投与しておまして、尿中の放射活性が極めて低い、糞中の放射活性は尿中よりはやや高い、そういう結果が出ております。

投与後28日における尿、糞及び皮膚の放射活性が表3に示されております。

18行目～29行目にかけて、放射活性に関する組織のデータが出てはいるのですが、いずれも、回帰係数が、0とかあるいは0.12ということで信頼できないと考えられたということが記載されているデータなので、ここは評価に必要なか否かということをお審議いただければと思います。

続きまして、エプリノメクチンの組織中放射活性濃度が表4に出ております。組織の大半では5～7種類の代謝物が検出されているということで、そのほとんどは微量であった

というデータになっております。代謝の割合は極めて低く肝臓で 94.8%、腎臓で 94.5%が未変化体となっております。

6 ページの 20 行目に皮膚投与の血漿中濃度、乳汁濃度、体内分布の試験が牛で行われております。これも標識エプリノメクチンが投与されておりますが、放射活性は投与 3～7 日後に最高値に達しております。かなり時間が経ってから最高値に達しているというデータになっております。

7 ページに移りますが、代謝プロファイルの結果、エプリノメクチンの代謝はわずかだということで、こちらでも肝臓の総残留物のそれぞれ 93.6、95.9%、ほとんどが変化体だったということです。

また主要な残留物は、エプリノメクチンの大部分を占める B1a ということで、残留物も B1a が多いということになります。

血漿タンパク結合率につきましては、タンパク結合率がここにありますように、99.29% ということで、非常に高いタンパク結合率になっております。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたように、エプリノメクチンの体内動態ですが、主に糞中に排泄されるということで、未変化体として組織に存在するとのことですが、また、皮膚吸収が認められることも特徴かと思いますが、ここまでにつきまして、コメントがありましたらお願いしたいと思っております。

頭金先生、いかがでしょうか。

○頭金専門委員 先ほど座長から御指摘いただいたような特徴が、この化合物にはあるということだと思います。特に付け加えることございません。

○三森座長 ありがとうございます。山崎先生、どうでしょうか。

○山崎専門委員 特にありません。

○三森座長 先ほど事務局から 5 ページの 23 行目～29 行目でしょうか。回帰係数が 0.12 と非常に低いということで信頼できないという文面が入っておりますが、この取扱いはいかがいたしますか。このまま載せていてもよろしいでしょうか。

○頭金専門委員 信頼できないデータは、あえて載せる必要はないかと思いますが。

○三森座長 そうすると削除ということでもよろしいでしょうか。

○頭金専門委員 私は削除していただいて結構だと思います。

○三森座長 それでは 23 行目～29 行目は削除するということになります。

○関谷課長補佐 18 行目～22 行目も同様に削除してよろしいでしょうか。

○三森座長　そうですね。そこからになりますね。ほかにございますか。

なければ次の残留試験から説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐　続きまして残留試験です。まず、7ページの14行目残留試験（牛）でございます。

ホルスタイン種の牛を用いております、結果が表の5に出ています。24日後には、検出限界よりは上ですが、肝臓以外は定量限界以下になっております。

また8ページで、牛の種類を変えて行った試験があり、表6に結果が出ておりますが、こちらは55日後に、肝臓及び腎臓に関しても検出限界以下になっております。

8ページの21行目、これは残留試験（乳汁）でございますが、29行目にありますように、10日後には全例で検出されているが、定量限界以下ということになっております。

9ページ2行目、乳牛の種類を変えた試験ですが、こちらは投与8日後の夕方の搾乳時において全例で定量限界未満になったということでございます。このような結果となっております。

以上です。

○三森座長　牛と乳汁中の残留試験が実施されておりますが、これらの試験につきまして何かコメントはございますか。

頭金先生、山崎先生、何かございますか。

○頭金専門委員　特にありません。主に残留する臓器は肝臓で、未変化体で残留していたということだと思います。

○山崎専門委員　特にありません。

○三森座長　ありがとうございました。それでは引き続き資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐　急性毒性試験に入らせていただきます。

マウスとラットで行っております、両動物とも腹腔内投与では約35mg/kg体重、経口投与に関しては、マウスで70mg/kg体重、ラットで55mg/kg体重のLD50となっております。

(2)でマウスの試験が載っておりますが、この試験に関しましては、エプリノメクチンの製剤を用いております。「(1)に急性毒性試験のきちんとしたデータがありますので削除してもよいのではないかと御指摘をいただいておりますので、ここについて御議論いただければと思います。

23日間亜急性毒性試験（ラット）ですが、こちらに関しましては、0.5mg/kg体重/日投与群では投与15日後から用量を20mg/kg体重/日に変えたという少し変則的な試験となっております。

変更した後の 20mg/kg 体重/日投与群で、10 ページの 2 行目にありますように、雌に体重増加抑制及び飼料効率の低下が認められたということです。雄には影響は認められなかったということが記載されております。

本試験の NOAEL については、雌では 10mg/kg 体重/日、雄では 20mg/kg 体重/日とされておりますが、「20mg/kg の投与期間が全投与期間の半分にも満たないので、変化の認められなかった雄についても、この用量での毒性を現していないと考えます。また、(3) で亜急性毒性が担保されていることから、この試験のデータは参考資料として評価に用いなくともよろしいのではないのでしょうか」という御意見をいただいております。これについても取扱いを御審議いただければと思います。

それから、4 週間亜急性毒性試験のラットでございますが、こちらは、網かけの部分で、本試験では統計的な手法による検討は行われていないというようなことが記載されてございますが、所見だけは見ているということになっております。

30 行目に 20mg/kg 体重/日投与群で、雌で中程度の体重増加抑制が認められております。

一番下に、NOAEL は雄で 20mg/kg 体重/日であったが、雌では NOAEL を求めることができなかった。一番下の用量でも影響が出ていたという結論としております。

統計的な手法による検討が行われていないということで、どう取扱うべきかというところがございます。

それから、場合によっては、これまでの取扱いとして、参考資料として、11 ページの 13、14 行目、評価には用いないが参考資料として残すということも今までの経緯としては実施されていることです。

11 ページのラットの 14 週間亜急性毒性試験ですが、脚注にございますように、30mg/kg 体重/日で高用量群とする計画であったのですが、摂餌量が少ないために実際の投与量は 25mg/kg 体重/日であった。雄では投与 5 週後に、雌では投与 4 週後に、20mg/kg に下げて試験を実施しているということです。これもまた、少し変則的なことになっております。それで、30/20 というような記載の仕方をしてしておりますが、いずれにしても NOAEL については、30mg/kg 体重/日または途中から 20mg/kg 体重/日というものの影響が出ておりますので、5 mg/kg 体重/日ということで、12 ページに記載されております。

12 ページの 6 週間亜急性毒性試験のイヌですが、こちら一番下の 39、40 行目に記載しておりますが、4 mg/kg 体重/日の飼料の嗜好性が悪かった。試験開始 13 日後までの投与量が 1.5~3.1mg/kg ということで、14 日後からは全群で強制経口投与を行ったと、これもまた少し変則的になっております。

この試験においては、2 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 例で散瞳が認められております。また、散瞳と流涎、運動失調等が認められておりまして、体重変化及び摂餌量では、2 mg/kg 以上投与群での雌雄で減少が認められたということで、NOAEL としては、雌雄ともに 1 mg/kg であると考えられております。

14 週間のイヌの亜急性毒性試験に移らせていただきますが、こちらにも 13 ページの下の脚注に記載がございますが、2.4mg/kg 体重/日を高用量とする予定だったが、死亡あるいは一般状態に散瞳、嘔吐等が見られたために、2 週間後から 1.6mg/kg 体重/日に変更してあります。したがって、また／ということで、2.4/1.6 という記載にさせていただいております。

これに関しましては、2.4/1.6mg/kg 体重/日投与群で、ここに記載されているような影響が出ておりますので、NOAEL はその下の 0.8mg/kg 体重/日ということになっております。

以上です。

○三森座長 急性毒性、亜急性毒性試験のデータの概略の説明がありましたが、まず、評価書 9 ページの急性毒性試験です。23 行目～31 行目の急性毒性試験のことですが、29、30 行目に、製剤としての 5,000mg/kg 体重は、エプリノメクチンとして 25mg/kg 体重であり、(1) に詳細な記載があることから削除してもよいと思うということで、これはどなたの御指摘でしょうか。今井先生ですね。これについてはよろしいですか。

○今井専門委員 そちらに記載しておりますように製剤は、エプリノメクチンとしては 0.5% です。おそらく単位も mg ではなくて、mL が適切なのかもしれません、いずれにしても煩雑ですし、上の (1) の急性毒性試験と用量もダブっておりますので、削除してよいと思います。

○三森座長 よろしいでしょうか。御異論がなければ、23 行目～30 行目までを削除させていただきます。

続きまして、亜急性毒性試験、9 ページの 33 行目からありますが、23 日間の亜急性毒性試験です。これについては、10 ページの 8～12 行目にコメントが出ておりますが、これも今井先生でしょうか。

○今井専門委員 こちらのコメントは、たしか吉田先生からと記憶しておりますが、(1) の亜急性毒性試験並びに (2) の亜急性毒性試験の取扱いを同じようにすればよいと考えております。事務局から御説明がありましたように、参考資料としての取扱いが可能であれば、そういうようにしていただければと思います。

○三森座長 評価には用いなくてもよろしいでしょうか。参考資料としては今までもそう

いう経緯がございましたね。

○関谷課長補佐 はい。参考資料として記載だけは残しておくということです。

○三森座長 そうしますと、23日間の亜急性毒性試験は参考資料といたしましょうか。よろしいですか。

○今井専門委員 はい。

○三森座長 続きまして、10ページですが、(2)の4週間亜急性毒性試験(ラット)でございませう。19行～20行目の網かけの部分ですが、本試験では統計的な手法による検討は行われていないということです。次の11ページの4～5行目でしょうか、統計処理をしていないのでデータを削除すべきかどうか議論が必要だということです。あるいは参考資料として、評価には用いないが記載だけにしておくかということです、いかがいたしましょうか。

どうぞ。

○今井専門委員 統計学的処理が行われていないのは評価として適切ではないと思いますので、(2)に関しては、先ほどと同じように参考資料扱いが適当ではないかと思うのですが、ただし1つ問題点がございませう。(3)は亜急性毒性試験としては唯一のラットの試験として残る可能性がある試験ですが、これにつきましても文面を読んでいる限りにおきましては、通常の統計学的処理がされていないようですので、もしも(2)を参考資料とすることになりますと、(3)も同じ扱いになります。私としましては、より長期の試験がありますので、(2)、(3)ともに参考資料扱いでよろしいかと思ったのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 今井先生から、御提案がありました、参考資料ということでよろしいでしょうか。それよりも長い試験もありますので、十分フォローできるということです。御異論がなければ、(2)の4週間と次のページの14週間の亜急性毒性試験(ラット)は参考資料ということにさせていただきたいと思ひます。

それ以外に、12ページの6週間亜急性毒性試験(イヌ)が34行目からございませうが、これについてはよろしいでしょうか。

それと次の13ページの17行目から(5)14週間亜急性毒性試験(イヌ)がございませう。用量を途中で変えておひますが、最高用量を変えているだけでありまして、十分毒性の評価はできるので、このまま置いておひましようか。いかがでしょうか。

小川先生、何かございませうか。

○小川専門委員 変則的な試験ではありますが、先生がおっしゃったように、最高用量だ

けの変更ですので、NOAEL としては取れると思いますので残すべきだと思います。

○三森座長 それでは、イヌの試験は、このまま記載をしておくことにさせていただきますか。

ほかにございますか。

どうぞ。

○今井専門委員 修文させていただく中で、NOAEL の記載の前に NOAEL の根拠を記載されているのを削除しておりました。と言いますのは、以前の評価書を一つ、二つだけですが見てみますと、非常に簡潔に本試験の NOAEL は何々であると考えられたというような記載でしたので、それに合わせた形なのですが、実際統一ということを考えると、どちらがよろしいかということなのです。

○三森座長 前回かその前のときに、NOAEL の根拠を明記しようということになったと思います。そうですね。

○今井専門委員 前回欠席で、議事録を確認したつもりでしたが、それを承知していませんでしたので、元に戻していただく形でお願いできればと思います。

○三森座長 そうすると、亜急性毒性から慢性毒性、最後の結論の NOAEL の根拠は、生きるということになりますね。

○今井専門委員 そのようにお願いいたします。

○三森座長 事務局よろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。

なければ 14 ページの慢性毒性／発がん性試験からになります。事務局よろしくお願いたします。

○関谷課長補佐 14 ページからです。6 行目に慢性毒性／発がん性試験がございます。53 週の慢性毒性試験がイヌで行われております。これは、0、0.5、1、2 mg/kg 体重/日ということですが、投与期間中に 2 mg/kg 体重/日投与群で、雄 1 例で散瞳を、活動性の低下等が見られております。一般状態でも 2 mg/kg 体重/日投与群に散瞳が見られております。

23 行目に飛びますが、病理組織学的な検査では、2 mg/kg 体重/日の雄あるいは雌 2 例で脳の橋部や小脳核にわずかな限局性の変性が認められたとされておりまして、変性したニューロンは腫脹し、空胞化が認められたということでございます。

本試験の NOAEL は、2 mg/kg 体重/日で影響が出ておりますので、1 mg/kg 体重/日とされております。この試験が EMEA 等で採用されている試験となっております。

続きまして、生殖発生毒性試験のラットの試験ですが、15 ページに移らせていただいて、10 行目に、18ppm 以上投与群の児に振戦が認められているという記載があります。各投与群の飼料中含量を 50% としたということで、これも変則的なことがされております。

親動物につきましては、一般状態に影響は認められなかったとされておりますが、54ppm 投与群で、交配前の F1 の雌雄に、摂水量の増加あるいは摂餌量の低下等が認められております。

また、F1 の 2 回目の交配では、やはり 54ppm 投与群で交尾率の著しい低下が認められております。

また 19 行目からですが、18ppm 以上投与群の F1 及び F2a 児の生後 12~21 日に、振戦が認められたということですが、F2b には認められていないという結果になっております。

したがって、親動物では 54ppm、児動物では 18ppm 投与群というところでの影響を見まして、NOAEL を 18ppm あるいは 6 ppm と考えられたとしております。

続きまして、16 ページに移らせていただきます。ラットの催奇形性試験がございます。こちらはエプリノメクチンを強制経口投与しておりますが、3 mg/kg 体重/日投与群で母体重の増加抑制が認められております。また、胎児では投与に起因する影響はなかったということで、NOAEL は母動物に対しては 1 mg/kg 体重/日。胎児に対しては 12mg/kg 体重/日としております。催奇形性は認められなかったとしております。

続きまして、ウサギの催奇形性試験の①でございますが、こちらは母動物物に対しては、死亡、流産等はなく、次のページに移りますが、瞳孔反射の遅延ということが、母動物で 2 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で認められているということでございます。

したがって NOAEL としては母動物に対しては 0.5mg/kg 体重/日、胎児に対しては 8 mg/kg 体重/日ということで、催奇形性は認められなかったとしております。

ただ、3 行目から 9 行目にかけて、8 mg/kg 体重/日投与群で、着床数の減少及びこれに起因すると考えられる生存胎児数の減少という事象が出ております。

これに関して、次の 16 行目からの催奇形性試験の②、同じくウサギのデータがございますが、こちらで①で観察された着床数及び生存胎児数の減少がエプリノメクチンの投与に起因するものではないことを確認してございまして、同様の試験を組んで、結果としては、上記の①の試験で観察された着床数等の影響に関しましては再現されなかったということで、偶発的な現象と考え、投与の影響ではないと判断されるという結論を導いております。

以上です。

○三森座長 慢性毒性試験、イヌの 53 週間試験が実施されております。発がん性試験は実

施されていません。あとは生殖発生毒性試験が実施されておりますが、ここまでにつきましてコメントなどがありましたらお願いしたいと思います。

慢性毒性試験のイヌはいかがでしょうか。

どうぞ。

○津田専門委員 確認ですが「本試験において」以降の文章は復活するということですか。

○三森座長 そういうことです。

○津田専門委員 少し病理の先生の教えていただきたいのですが、EMEAは、上の degeneration の部分を NOAEL 設定の根拠に入れてありますね。評価書案ではそれを入れなくて散腫を入れてありますね。ここの判断はこれでよろしいのでしょうか。

もう一つ、EMEAは、これを基準にして 200 を安全係数としてかけていますね。それとの関係についても病理の先生の御意見をいただきたいと思います。

○三森座長 いかがでしょうか。14 ページの 34 行目からですが、NOAEL の根拠として、神経症状の散腫あるいは自発運動の低下という記載がありますが、23 行目～24 行目にかけて、病理組織学的な変化が脳と小脳核の神経細胞に認められているということですので、これを入れるべきではないでしょうかということが一つ。

それと、ADI の設定の議論になりますが、EMEA は、この神経細胞への障害があるということで、100 ではなくて 200 に安全係数を上げておりますが、この 2 点についてということですが、今井先生、どうぞ。

○今井専門委員 入れる、入れないの前に、25 行目～33 行目まで削除した背景に少し触れさせていただきますが、もともとの評価書を見ますと、消してある中に記載しておりますとおり、1 頭当たり 1 ないし 3 ニューロンの変化であったとか、他の物質は、同じ部位のニューロン変性を起こすとか、いろいろためらいながら、最終的に 29 行目にあります投与に起因する影響と考えられたと記載されておりますが、当評価書における評価としては、最終的に影響としているので、簡潔に修文しておりますように、腫脹し空胞化が認められたとしたらどうかという形で提案させていただいているところです。

その下の行に、胆のう粘膜の記載がありましたが、これにつきましては、最終的には対照群でも認められるということで、私としましても、自然発生といえますか、自然発生的に出る範囲内であると判断しましたので削除しております。

ということで、結論としましては、ニューロンの変化を影響として判断しているということで、津田先生がおっしゃいましたように、根拠中に入れるべきだと思います。

○三森座長 ニューロンの変性も NOAEL の根拠に入れるということですね。それに関連し

まして、ADI で、EMEA は 100 かける 2 をしておりますが、これについて、病理の専門の先生方から御意見を聞きたいということですが、個人的な御意見で結構でございます。これは後ほどの ADI 設定のときに議論になりますので、病理学の立場からは、こういう変化が出たら安全係数としてはプラス α をかけるのか、かけなくてよいのか、いかがでしょうか。

○小川専門委員 評価に入れることは勿論よいのですが、この原因というものが全くわからないということであれば、やはり安全係数を上げるということでもよいのかなというのが、個人的な意見です。何かヒトには起こらない、二次的変化といえる理由がはっきりしているのであれば特に追加の安全係数を入れる必要はないのかもしれませんが、それより下では出ないというところで切ればよいのかもしれないですが、その辺の議論がないと、少し記述しにくいと思います。

○三森座長 今井先生、どうぞ。

○今井専門委員 私としては、はっきりと中枢神経に対する影響が出ており、出ている毒性として重篤なのでということで、安全係数をさらにかけるという方向性がよいと思います。

○三森座長 津田先生よろしいですか。

○津田専門委員 はい。

○三森座長 では、現時点では個人的な意見ということにさせていただきます。

続きまして、次の生殖発生毒性ですが、ここについてはいかがでしょうか。15 ページの下に、27 行目～29 行目にコメントが付いておりますが、このコメントはよろしいでしょうか。これは寺本先生ですか。江馬先生ですか。

○江馬専門委員 まず、概要のできが非常に悪い。それは原文から翻訳するときに非常に和訳が悪かったので、その概要を基にして事務局で評価書を作った際には苦勞されたと思いますが、評価書はほとんど書き直したというのが現状です。

専門家の目を通してから提出するように強く要求していただくようにコメントしております。提出された概要で評価書をつくるのは困難だと思います。

○三森座長 事務局、こういう場合は申請者には言えるのですか。

○関谷課長補佐 これは農林水産省から評価依頼が来て、農林水産省を通して資料が来ておりますので、農林水産省を通してそういう見解を伝えることはできると思います。

○三森座長 では、そのような形でコメントを出しておいていただけますでしょうか。

○江馬専門委員 内容については、概要の NOAEL は、兎動物に対する NOAEL 9 ppm としているのですが、授乳期だけ投与量を半分にしておりますので、その値にしてありますが、厳

密に言えば授乳期だけの問題であるとは言えませんので、NOAELは6 ppmにしたという試験の結論です。

○三森座長 その根拠を入れておきますか。9 ppmの投与は授乳期のみということで、実際の児動物に対してNOAELは6 ppmだということです。

○江馬専門委員 そのことは、上に、授乳期に含有量を半分にしたと記載しております。11行目の50%としたという記載です。

○三森座長 それでは27～29行目のコメントは、もう修文されているのでよろしいということですね。ではここは削除させていただきます。

16ページに催奇形性試験がなされておまして、17ページ32行目にコメントが出ておりますが、予備試験に関する試験は削除いたしました。これはよろしいですね。

江馬先生、ほかに何かつけ加えることございますか。

○江馬専門委員 ありません。

○三森座長 寺本先生、何かございますか。

○寺本専門委員 私もこれを見させていただきまして、このとおりだと思います。特にございません。

○三森座長 ありがとうございます。それでは引き続き17ページの遺伝毒性試験からお願いいたします。

○関谷課長補佐 17ページの34行目から遺伝毒性試験に移ります。

各 *in vitro* と、*in vivo* の試験の結果を、表10と表11に記載しております。いずれも陰性という結果となっておりまして、18ページの4～6行目に記載させていただいておりますが、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられたということを記載しております。

続いて、その他、7としまして、眼刺激性試験及び皮膚感作性試験が行われております。

まず、*in vitro* における製剤の眼刺激性試験ということですが、食肉処理場から採取した牛の角膜を使用しまして試験を行っておりますが、軽度の刺激性に分類されたという結論としております。

それから、ウサギにおける眼刺激性試験、こちらについては、次の19ページに移りますが、ウサギの眼に対して、実質的には非刺激性であったと結論されております。

10行目には、モルモットにおける原体の感作性試験が行われておりますが、本試験においては感作物質ではないと考えられております。

続いて(4)のミニブタにおける皮膚毒性及び刺激性試験ですが、こちらも投与に起因

すると考えられる影響は認められなかったと結論されております。

(5)として、モルモットの皮膚感作性の試験が実施されており、こちらも31行目にありますように、結果としては感作物質ではないという結論を導いております。

以上です。

○三森座長 遺伝毒性試験の説明がございましたが、*in vitro*、*in vivo*ともに試験結果は陰性だということがございますが、何かコメントがありましたらお願いできますでしょうか。

下位先生、能美先生、どちらでも何かございますか。

○能美専門委員 別にコメントはございません。

○三森座長 遺伝毒性上問題はないということでしょうか。

眼刺激性試験、皮膚感作性試験ですが、ここにつきましては、津田先生あるいは寺岡先生からコメントがありましたらお願いいたします。

○津田専門委員 *in vitro*の眼刺激性試験ですが、関谷課長補佐が説明を飛ばしたかと思っておりますが、意味が通じないから飛ばしたのだと思います。これは、製剤の不透明性だとか、透過性だとか、何かわからないことが記載してあるのですが、これは食肉処理場から採取した新鮮な牛の角膜を使用し、エプリノメクチン製剤の角膜混濁及びフルオロ線維浸透に対する作用をBCOP試験により測定した。その結果、角膜混濁及びフロオロ繊維浸透にして、わずかな作用しか示さず軽刺激性と分類されたというのが原文です。

さきほどの江馬先生と同じように、これは参考にした資料にそう記載されているのでそう記載したと思っておりますが、あまりにひどいなと思っております。

○三森座長 そうしましたら津田先生、ここの修文をお願いできますか。

○津田専門委員 わかりました。

○三森座長 そのほかはどうでしょうか。寺本先生何かございますか。

○寺本専門委員 その他特にございません。

○三森座長 ありがとうございます。それでは引き続き資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 続きましては、食品健康影響評価に入りますが、こちらはまだ項目だけを出しておりますが、今日はADIの設定に係る方針を御議論いただければと考えております。ADIの設定の根拠となる知見をどれにするかということなのですが、先ほど最初に御説明をいたしましたとおり、EMEA等に関しては、14ページにございます。53週の慢性毒性試験のイヌの試験におけるNOAELを採用しております。

ほかに考えられる知見といたしましては、一つ前の14ページに、14週間亜急性毒性試

験がありまして、14 ページの 4 行目に NOAEL は 0.8mg/kg 体重/日と考えられたという記載がございますが、値的にはこちらは低くなっております。

また、17 ページの 12 行目を見ていただければと思いますが、こちらの催奇形性試験、ウサギですが、0.5mg/kg 体重/日という NOAEL が出ております。

事務局としましては、そういった若干低い NOAL が出ておりますが、やはり 53 週間慢性毒性試験（イヌ）が、投与期間等を考えますと適当と考えられ、こちらを採用することを提案させていただきたいと考えております。

更に、そのときの安全係数をいくつにするかというところでございますが、これに関しましては、通常の 100 を適用しまして、結論としては、0.01mg/kg 体重/日の ADI ということで、提案をさせていただければと思っております。その点について御検討いただければと思います。

○三森座長 事務局から御提案がありましたが、ADI の根拠となる NOAEL をどの試験から持ってくるかということでございますが、3 つ可能性があって、そのうちの 1 つは 1 年間慢性毒性試験（イヌ）のデータから NOAEL を出そうということでございますが、13 ページの 17 行目から 14 週間亜急性毒性試験がございますが、その 19 行目を見ていただきますと、用量設定が載っております。0、0.4、0.8mg/kg 体重/日、その上は 2.4 から 1.6mg/kg 体重/日に用量を落としているということですね。したがって 1.6mg/kg 体重/日と 0.8mg/kg 体重/日の間に本来は NOAEL があるわけでございますが、用量がこのようにふられるために、その間の正確な NOAEL がわからない。

次の 14 ページの 6 行目から慢性毒性／発がん性試験の、53 週間の慢性毒性試験がございますが、この用量設定を見ますと、9 行目に、0、0.5、1、2 mg/kg 体重/日という形で用量をふっております。2 mg/kg 体重/日で毒性変化が出ているということで、その下の 1 mg/kg 体重/日を NOAEL と取っているということです。したがって、その下の 0.5mg/kg 体重/日、その間に先のイヌの 14 週間の 0.8mg/kg 体重/日が出ているわけですが、毒性評価からいけば 2 mg/kg 体重/日と 1 mg/kg 体重/日の間の 1 mg/kg 体重/日をとるのが適切ではないかと思えます。

もう一点、16 ページ、一番下の 26 行目からウサギの催奇形性試験がありますが、用量は 29 行目に載っております 0、0.5、2、8 mg/kg 体重/日ということで、0.5 の上の 2 mg/kg 体重/日で、毒性変化が出ているので、NOAEL は 0.5mg/kg 体重/日というふうに、17 ページの 12 行目に載っております。これも用量が少し空いているということになりますので、この辺のことからいきますと、イヌの 53 週間慢性毒性試験の NOAEL 1 mg/kg 体重/日、これ

を ADI の根拠と持っていくのが適切ではないかと、そういうことでございますが、いかがでございましょうか。御議論いただきたいと思います。

○津田専門委員 座長のおっしゃるとおりでよいと思います。特別な毒性がないので、やはり用量関係だけだろうと思いますので、座長の提案で賛成いたします。

○三森座長 江馬先生、どうぞ。

○江馬専門委員 値でいうと、2世代繁殖試験の 0.4mg/kg 体重/日が一番低くなります。それから、53週目のイヌの試験で、これが十分長期と考えられるかどうかという問題があるかと思えます。

1 mg/kg 体重/日がよいという理由があるのですか。

○関谷課長補佐 いえ、特に特別な理由はありません。一番長期のものでということで提案させていただいております。

○江馬専門委員 私が言いたかったのは、現実的に大丈夫かということです。

○関谷課長補佐 それは特に問題ないかと思えます。例えば 0.4mg/kg 体重/日だとしても、あとは安全係数にもよるかと思えます。

○三森座長 15 ページの 25 行目ですね。NOAEL は 0.4mg/kg 体重/日、児動物に対する影響が 2 世代繁殖で出ています。この値は投与量の開きから行くとどうなるのでしょうか。6 ppm、18ppm ですね。次の用量が、3 倍量で少し開いているということです。

○江馬専門委員 通常、3 倍、4 倍なら特に開いていると思わないのですが。

○津田専門委員 先生、少し見落としたのですが、さきほどの話の散瞳とか、流涎とかは、大体同じような実験系で同じ出ているので、私はそれでよいと思ったのですが、これは生殖発生毒性でも児動物ですね。振戦は振戦で多少ほかにも出ているのですが、やはり児動物で出るということは、性質が違ふと考えれば、こっちを取るべきだと思います。

○三森座長 そうですね。散瞳ですね。親動物が散瞳で、児動物は振戦になりますね。少し影響が違ってきております。これは 18ppm では起こっているが、その 3 分の 1 の量では起こっていないということですね。

いかがいたしましょうか。2 世代繁殖試験の児動物に対する NOAEL の 6 ppm、0.4mg/kg 体重/日、これを取るべきではないかという御意見ですが。

○津田専門委員 私、前の意見を取り消します。

○三森座長 エプリノメクチンは神経障害作用がありますので、その辺からこういう臨床症状で出ているということを考慮すると、0.4mg/kg 体重/日を採用してもよろしいのではないかとありますが、0.4mg/kg 体重/日を採りますと、今まで評価されております FD

A、EMEA、JECFA の中で一番低い値になりますね。その辺のこともあります、よろしいでしょうか。御異論がある方はいらっしゃいますか。

御異論ないということで 0.4mg/kg 体重/日を取ってよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 それでは、本調査会としては 0.4mg/kg 体重/日、ラットの 2 世代繁殖試験の NOAEL 0.4mg/kg 体重/日を一番感受性の高いエンドポイントとして取りたいと思います。理由は今申し上げました児動物に対して振戦という、親動物とは違う神経症状が発現していることを重視すべきであるということが理由になります。よろしいでしょうか。

あと、もう一つですが、安全係数をどうするかということです。資料 3 を見ていただきたいと思いますが、資料 3 の 2 ページに、FDA、EMEA、JECFA の評価の比較が載っております。そこを見ていただきますと、その表では、FDA は、安全係数が 100、EMEA は 200、JECFA は 100 ということで、EMEA は神経毒性を重く見たということで 200 になっているということでございます。

本専門調査会として安全係数をどうするかということですが、先ほど津田先生から病理の先生方に御質問されていたと思いますが、神経毒性があるということで安全係数は少し重めに付けた方がよろしいという個人的な見解をなされておりますが、いかがいたしましょうか。

どうぞ。

○江馬専門委員 これは児動物に神経症状が出ているということなのですが、申請者は NOAEL を 9 mg としています。この評価書では、安全サイドに考えて 6 ppm を取っていますので、摂取量から見ると大体半分になっています。現実的には安全係数は 200 ぐらいになっているのかと思いますので、これでよいのかと思います。

○三森座長 安全係数はどうしますか。100 で、十分安全域は取れると。

○江馬専門委員 現実的には、2 ほどかかっていると思います。

○三森座長 という意見が出ましたが、よろしいでしょうか。NOAEL を 0.4mg。ADI の安全係数としては 100 という御意見が出ておりますが、どうぞ。

○今井専門委員 神経毒性の問題とは別にしまして、このものの場合、イヌの慢性毒性は、確認されておりますが、発がん性が行われていないということも考慮しなければいけないと思っています。ただ、その発がん性試験が実施されていないというところの記載に、付け加えた方がよいと思いますのは、事務局からお送りいただきました参考資料の 8 の 2 という資料に、アバメクチン系化合物の 1 つのアバメクチンというものに関しては、慢性／

発がん性試験がラット、マウスともに行われておりまして、ともにネガティブということですので、そのような記載も付け加えた方がよいのかとは思っていますが、それも併せて、少なくとも、もともとの事務局の基準として定められています2～10の間の追加の安全係数は記載した方がよいと考えますが、いかがでしょうか。

○三森座長 いかがでしょうか。どうぞ。

○江馬専門委員 53週のイヌの試験が1mg/kg体重/日で、これが0.4mg/kg体重/日になれば、現実的には係数が2.5かかっていることにはなると思います。

○三森座長 アバメクチンで発がん性試験が実施されているのですね。エプリノメクチンとほとんど変わらない化学構造ですね。親戚に近いところだと思いますので、従来であればそういう同族の化合物で発がん性が陰性であると、このエプリノメクチンについては、遺伝毒性がないということですので、そこで安全係数を更に高めにする必要性はないということですね。

神経毒性についてどうするかということですね。JECFAはこういう神経毒性については問題ないでしょうということですが、閾値が下になれば神経毒性は起こらないので、安全係数を100としているわけですが、江馬先生としては、0.4mg/kg体重/日、それに安全係数100をかけてADIを設定されたらどうでしょうということですが、いかがでしょうか。

○津田専門委員 今井先生の意見をこのように聞いたのですが、違いますか。1mg/kg体重/日ですから、2倍をかけて0.5mg/kg体重/日ですね。それで、兎動物は2倍かける必要はない。両方勘案しても、0.4に100倍かけたもので十分担保はできているだろうと。そういうことですね。

○今井専門委員 私は更に2倍かけた方がよいという立場に今でもいるのですが、それは神経毒性に関してイヌだけで認められているわけではなくて、先ほどのラットの兎動物にも認められておりますし、ラットの反復投与試験でも、末梢神経ですが、神経毒性があるということで、少なくとも複数にまたがる動物種にわたって神経毒性が認められているということに関して、それなりの議論は必要ではないかということですが。

江馬先生から、2倍あるいは2.5倍、既に安全係数が追加でかかっているということでしたが、私は今この場で、幾つの安全係数がよいかわからないですが、比較的確実な神経毒性が見られる場合の追加の安全係数として、この場で、この評価案の中で、通常2でよいのか、5でよいのか、その辺りの議論は、今までされてきていると思うのですが。

○三森座長 されておられません。これからです。どういう場合に、安全係数に2を増やすのか、3にするのか、5にするのかは食品安全委員会では決まっていないと思います。

事務局、これは今日決めなければいけないですか。

○関谷課長補佐 継続審議となりますので、今回決定いただいた NOAEL 0.4mg/kg 体重/日ということで、評価書案を作成しまして、再度御議論いただくということでよろしいと思います。

○三森座長 JECFA が ADI 設定しているときに、類縁化合物のアバメクチンのことを考慮しているかどうかを調べていただけませんか。アバメクチンで発がん性試験を実施していますね。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 それを考慮した上で、遺伝毒性はない、発がん性も類縁化合物でないので、ADI 設定のときの安全係数を増やす必要性はないということがどこかに載っていますか。

○関谷課長補佐 なかったと思います。

○三森座長 もう一回御確認いただきたいと思います。

○関谷課長補佐 はい。確認いたします。

○三森座長 それと神経毒性のことについて、2 をかけるか 3 をかけるかについては、今日は決まりませんので、一度お持ち帰りいただいた上で再度御議論ということになりますか。

○関谷課長補佐 安全係数については、前回の調査会で、事務局から現状と方針を御提示させていただいたと思うのですが、食品安全委員会の研究事業として、安全係数とか不確実係数について諸外国でどうなっているとか、これまでどうなっているところの研究を行っているところですので、それを踏まえて、今後統一的な考え方を検討していくこととしております。こういうときに 5 だとか、こういうときに 2 という確実な取り決めはないのが現状でございます。

○三森座長 ということで、次回に持ち越しということにさせていただきたいと思います。

それでは、エプリノメクチンについては、ここまでということにさせていただきまして、その他、事務局何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませませんが、次回の専門調査会は、9月30日の午前中ということで予定をしております。確認評価部会は先ほど申し上げましたが、8月29日となっておりますが、専門調査会は9月30日午前中ということになっておりますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 それでは、次回の専門調査会は9月30日の午前10時からということでございますので、御承知おきいただきたいと思います。

本日は、これで審議はすべて終了いたしました。何かございますか。
なければ、以上をもちまして閉会とさせていただきます。
ありがとうございました。