

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第131回会合議事録

1. 日時 平成23年5月27日（金） 14：00～16：03

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

（1）動物用医薬品（アバメクチン）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、石川整専門委員、寺岡専門委員、寺本専門委員、福所専門委員、

舞田専門委員、松尾専門委員、山手専門委員、渡邊専門委員

（食品安全委員会）

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐、

福永専門官、渡邊係長、津田技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成23年5月26日現在）

資料2 （案）農薬・動物用医薬品評価書 アバメクチン

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 それでは定刻となりましたので、ただいまから第131回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

本日は、石川さと子専門委員、小川専門委員、天間専門委員、頭金専門委員、能美専門委員、山口専門委員、山崎専門委員の7名が御欠席でございまして、9名の委員が御出席です。そのほか食品安全委員会の委員の先生方の御出席をいただいております。

それでは、議事を進めさせていただきます。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131回動物用医薬品専門調査会議事次第が配布されておりますので御確認いただきたいと思っております。

議題に入ります前に、事務局から議事、資料などの確認をお願いいたします。

○関谷課長補佐 配布資料の確認の前に事務局の人事異動について御紹介させていただきます。長らくお世話になりました井上係長が異動しまして、代わりに渡邊係長が着任しておりますので、よろしくをお願いいたします。

○渡邊係長 井上係長の後任としてまいりました、渡邊寿子と申します。どうぞよろしくをお願いいたします。

○関谷課長補佐 そうしましたら、議事、資料の確認に移らせていただきます。本日の議事は、動物用医薬品（アバメクチン）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。

配布資料ですが、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから資料は1と2がございまして、資料1が意見聴取要請（平成23年5月26日現在）というものです。それから資料2が、（案）農薬・動物用医薬品評価書 アバメクチンです。参考資料が少し分厚めの束が1冊と、それから参考資料1から6という薄い資料、これが6部ございます。

配布資料の確認については以上でございます。不足の資料等ございませんでしょうか。

○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（アバメクチン）の食品健康影響評価についてです。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、説明をさせていただきます。資料2、（案）動物用医薬品評価書アバメクチンを御用意いただければと思います。

この4ページをお開きください。審議の経緯というところがございます。本日御審議をお願いいたしますアバメクチンにつきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定の残留基準が設定をされているもので、農薬と動物用医薬品の両方の用途がございまして。暫定基準の見直しに係る評価要請がきた後に、さらに我が国における農薬登録の申請もなされているということです。2007年4月9日に暫定基準の見直しに係る評価要請がございまして、2008年4月4日に農林水産省から厚生労働省に対して農薬登録申請の連絡があり、基準の設定の依頼があったということで、それを受けまして追加資料を受理しているというものでございます。

農薬が主な用途ということでございまして、先に農薬専門調査会において審議をいただきまし

た。2011年2月1日の第70回の農薬専門調査会幹事会、こちらでADIの案が了承をされています。今日は動物用医薬品専門調査会で御審議いただきますが、主として動物用医薬品に関する資料の部分、今回追加させていただいたのは、薬物動態試験と残留試験ということになっておりますので、そこについて主に御確認いただきまして、ADIに影響するものでなければ、両調査会から連名で食品安全委員会に御報告させていただくというような手順になります。

それでは、中身の御説明に移らせていただきます。

まず、8ページで、評価対象農薬の概要と書いてありますが、正しくは農薬及び動物用医薬品になります。用途としては、動物用医薬品あるいは農薬の用途がございしますが、殺虫剤ということでございます。有効成分の一般名ですが、アバメクチンはアベルメクチン B1a と B1b の混合物ということになってございます。化学名、分子式等はこちら9ページにかけて記載がございします。9ページの構造式の下にあります存在比は B1a が 80 %以上、B1b が 20 %以下というものでございます。

開発の経緯が14行目からございしますが、アバメクチンは16員環のマクロライド骨格を有する殺虫剤でございします。このマクロライド系化合物は GABA アゴニストとして働き、昆虫等の神経系の塩素イオンチャンネルに作用して、最終的には死に至らしめるというような作用機序を持ちます。海外では、米国、カナダを始め 90 カ国以上で農薬として登録されております。また、動物用医薬品としては日本では承認はないのですが、海外において牛、羊等の内部寄生虫あるいは外部寄生虫の駆除剤が承認をされて使用されています。

こちらに小川先生から、少し具体的にどのような製剤があるかを追記してはどうでしょうかという御指摘をいただきましたので、皮下投与剤あるいは外皮塗布剤、いわゆるポアオン剤というものでございますが、そういったものについて追記をさせていただいております。

日本では動物用医薬品、ヒト用医薬品とも承認がございません。

さらに、先ほど御説明いたしましたように、農薬取締法に基づく登録申請もなされているというものでございます。

10ページに移ります。安全性に係る試験の概要ということでございます。先ほど申しましたように、アバメクチンはアベルメクチン B1a と B1b の混合物ということですので、この評価書の中でアバメクチンと単に書いてあるものはその混合物を指すということになります。

まず、動物体内運命試験ということで、何種類かの標識化合物を使用しまして試験が行われております。まず、10ページの20行目から、ラットの単回経口投与ということでございます。結果は表1が次のページにございしますが、標識の位置や投与量、性別にかかわらず C_{max} は投与4時間～

8 時間後ということでした。低用量で反復経口投与もしてございますが、その場合には血中濃度は投与開始 3 日後からほぼ一定になるというようなこと。あるいは投与終了後は 1 日後には 0.02 µg/g ということで急速に減少したという結果が得られております。

また、11 ページ、吸収率でございますが、胆汁中の排泄試験、これは尿あるいは胆汁中、あるいはカーカス残留率から算出した見かけの吸収率ですが、これは雄と雌でそれぞれ 11.7 あるいは 23.0 %だったということですが、一方で吸収されたアベルメクチン B1a は胆汁を経由せずに消化管に排泄され、糞中に排泄されるというようなことが確認された。それから、静脈内投与時の T_{max} 時点での組織中の放射能が経口投与後とほぼ同じであるというようなことから、経口投与後は急速に吸収されることが示唆された。アベルメクチン B1a は消化管からほぼ完全に吸収されると推測されたという考察がなされております。

続いて、分布ですが、これは引き続きラットでございますが、結果が表 2 に出ております。投与量あるいは性別にかかわらず T_{max} 付近では副腎、肝臓、脾臓及び脂肪で放射能濃度が高いという傾向がございます。

また 12 ページに反復経口投与の結果、表 3 がございまして、こちらも単回投与時と類似していたが、2 倍から 4 倍高い濃度であったという結果が得られております。

続いて 13 ページに、単回静脈内投与試験がございまして。先ほど少しありましたが、経口投与と同様な放射能濃度が投与 6 時間あるいは 24 時間後で示されておりますので、経口投与後の吸収が速やかであるというようなことが示唆されております。

それから、12 行目から代謝でございます。詳しくは 14 ページ以降の表 5 にございまして、尿、糞、胆汁中の代謝物のパターンには、雌雄あるいは投与量による差は認められなかったということです。B1a と B1b の代謝パターンも同じということで、尿中には 10 種類、糞中には 8 種類以上の成分が存在した。あるいは糞中では親化合物が一日投与量の約 40 %存在したが、尿中には親化合物は存在しなかったというようなこと。ラットにおける主要代謝経路としては、脱メチル化、水酸化、オレアンドロシル環の開裂及び酸化反応を経て進行するものと考えられるという考察がされております。

15 ページに移らせていただきますと、排泄でございます。尿及び糞中排泄。まず単回経口投与の試験が 8 行目からございまして、主要排泄経路は糞中ということで、結果が表 6 に示されておりますが、糞中に 88.7~95.1 %TAR のものが排泄をされております。

また、反復経口投与試験も行われておりまして、16 ページの表 7 に結果が出ております。こちらも主要排泄経路は糞中というようなデータになってございます。

それから、16 ページの下で 15 行目から、胆汁中の排泄の試験がございまして。こちらは胆管カニ

ューレを挿入した Wistar ラットで行われておりますが、胆汁中の排泄率が低いにもかかわらず、糞中に 90 %以上が排泄をされるということで、先ほど少し触れましたが、胆汁を経由しない消化管への排泄、吸収された検体が血液により消化管に運ばれて、膜輸送タンパクである P-糖タンパク (ABCB1) によりエネルギー依存的に排泄される経路が示唆されたということでございます。

続きまして、17 ページ以降に植物体内運命試験ということで、トマトとセルリーとわた、それからかんきつについて行われております。

まず、トマトに関しては 17 ページ、結果は 18 ページの表 10 にございます。表面洗浄液中の放射能が多いというデータで、いずれの試料も親化合物及び代謝物[b]というものが主要成分であったということでございます。少し前後しますが、代謝物については別紙 1 に、ページでいきますと 61 ページに一覧がございますので、そちらを御参照いただければと思います。

18 ページの表 10 にありますように、表面が高く、果実の内部に関しましては経時的に 28 日後、21.1 %TRR ということで上昇しているというデータが得られております。

また、セルリーに関しましては、表 12 に、19 ページになってしまいますが、結果が出ております。いずれの試料中も放射能は TAR の 4 %未満と低い結果になっております。これはアベルメクチン B1a が急速に代謝を受けて生成した揮発性成分が消失したためと考えられたというような考察がなされております。

19 ページの 8 行目からですが、茎よりも葉で極性画分の存在比が多いということで、葉における光暴露量が多いということで、光分解によりそういった事象になったということ考察しております。

それから、わたについては葉面塗布というものと、それから植物体散布、通常のもの二つ行われております。葉面塗布に関しましては、放射能のほとんどが表面洗浄液中に見られております。それから、植物体散布に関しましては、こちらはいずれの処理区の種子中にも親化合物は検出されなかったということで、また種子中の脂肪酸から放射能が検出されたということで、アベルメクチン B1a の代謝によって生じた炭素が脂肪酸に取り込まれるということを示唆しているのではないかと示されております。

また、21 ページではかんきつが行われております。こちらは表 17 に、ページが少しまいでまっておりますが、結果が出ております。塗布当日は 98 %TRR 以上の放射能が果実表面洗浄液中に存在すると。時間の経過とともに果皮中の放射能が増加する。果肉への移行は少量であったというような結果になってございます。

以上から、22 ページの 4 行目から、植物中での主要代謝経路としまして、トマトでは B1a からの異性化により[b]が、あるいはヒドロキシル化により[d]、[h]というようなことで、それぞれ主要

代謝経路がまとめられてございます。

それから、11 行目からは土壌中の運命試験ということで、まず好気的な土壌中の運命試験ということで、結果は表 18 にありますが、365 日間のインキュベートで放射能は経時的に減少し、30.6 %TAR になったというような試験でございます。

また、(2) として 28 行目から、好气的、嫌气的湛水土壌中運命試験ということで、好气的に 27 日間あるいは嫌气的湛水状態として 120 日間のインキュベートによるものです。

結果は 23 ページに出ておりますが、嫌气的な湛水土壌中における B1a と分解物[c]、[d]の推定半減期はそれぞれ 276、122、270 日と算出されたということが示されております。

また、23 ページの 24 行目からは土壌吸脱着の試験ということでそれぞれ行われておりますが、いずれも有機炭素含有率により補正した吸着係数あるいは脱着係数についても高いということで、吸着しやすいあるいは脱着しやすいというような結果が得られております。

それから、24 ページ以降、水中運命試験ということで、まず加水分解試験が (1) でございます。こちらは pH4、5、7 では分解が認められなかったということですが、pH が 9 の場合には 7 日後に 58.9 %TAR となるというようなことが示されております。

また、(2)、(3) では水中の光分解試験ということで、まず緩衝液でございまして、pH7 のリン酸緩衝液を用いておりますが、試験終了時に 1.6 %TAR に減少したということで、アバメクチン B1a の推定半減期は 24 時間、東京における春の太陽光下に換算すると 5.0 日とされております。分解物[b]については 41.4 時間、それから 8.6 日とそれぞれ算出されております。

また、自然水ですが、滅菌自然水を用いています。(3) の試験でございまして、25 ページに結果が出ております。推定半減期が 3 行目、4 行目に示されております。6 行目から水中分解経路のまとめでございまして、加水分解においては B1a のエピメリ化で[p]ができるというようなこと。あるいは光分解においては酸化物[c]あるいは光学異性体の[b]を経て分解されるというようなことが記載されております。

11 行目からは土壌残留試験ということで、こちら結果が表 19 にございまして、推定半減期ということで、圃場においてはアバメクチンと分解物の合計で 8 日ないしは 5 日というような結果が得られております。

続いて、作物残留試験の結果ですが、21 行目から記載がございまして。こちらは B1a と B1b、それから代謝物の[b]というものを分析対象化合物として作物残留試験が実施されております。

結果の詳細は別紙 3 が 63 ページからございまして。この三つのあわせの量の最高値が荒茶の 0.481 mg/kg であったということが得られております。先ほどの別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いてこの三つの物質について推定の摂取量が計算をされております。その結果が表 20 に示され

ております。 26 ページの 5 行目からが動物用医薬品に関するデータになります。こちらについては、まず薬物動態試験で牛の皮下投与の試験が行われております。単回皮下投与しておりますが、肝臓では親化合物であるアベルメクチン B1a が 34~61 %TRR というようなこと、脂肪でも 52 %TRR、あるいは B1b は肝臓で 1~5 %TRR、脂肪では 0.5~5 %TRR であったということです。

17 行目にありますが、この非極性の代謝画分から 24-hydroxymethyl avermectin B1a というものが同定されたということで、こちらについては、これが先ほどの後ろの代謝物一覧の 61 ページ、別紙 1 の[g]というものの、24a-ヒドロキシメチルアベルメクチン B1a と同じものであると考えてよろしいでしょうかということをお聞きしておまして、同一の物質として考えてよいのではないかというコメントを今日ご欠席の頭金先生からいただいております。したがって、もしそれでよろしければ代謝物[g]というような記載に修正させていただくということになるかと思えます。

それから、牛の試験ですが、26 ページに戻っていただきまして、単回皮下投与試験がもう一つ行われております。26 行目、親化合物である B1a が調べた全ての組織中で主要なものであったというようなこと、アベルメクチン B1a が残留マーカーとなると考えられたというような試験結果が得られております。

それから、27 ページに残留試験として牛の試験が載っております。泌乳牛を用いまして、こちらはこの量の混餌投与相当の用量でゼラチンカプセルにより投与している経口投与の試験でございます。こちらは 3 用量行っておりますが、高用量群あるいは中用量群の投与 5 日後には検出をされたということですが、それ以外ではほとんど検出をされていないというデータでございます。

それから、残留試験の皮下投与の試験が 16 行目からございます。こちらはトリチウム標識アバメクチンを 0.3 mg/kg 体重で単回皮下投与をしております。こちらの結果は表 A に、この表の番号は全体で順番に後で割り振りさせていただきます。今回追記したところですので表 A とさせていただきますが、こちらに結果が出ております。こちらについては一部天間先生から記載の修正をいただいております。肝臓、脂肪で高いというようなデータ、あるいはもちろん投与部位の筋肉で多いということですが、投与部位の筋肉では 35 日で 4 µg/kg 未満ということで、急速に減っている、減衰しているという結果が得られております。

また、27 ページ、29 行目以降にやはり皮下投与の試験が行われております。こちらに関しましてはいずれの時点でも定量限界未満であったという試験の結果です。

それから、もう一つ、28 ページの 5 行目から、こちらでも皮下投与ということで、表 B に結果が出ております。やはり肝臓あるいは脂肪で濃度が高いというようなこと、あるいは投与部位で高いという結果でございます。

また、その下の表 C ですが、こちらでも単回皮下投与ということで、先ほどの投与量は 0.2 mg/kg 体重だったのですが、こちらでは 0.3 mg/kg 体重で試験が行われております。やはり投与部位、筋肉あるいは肝臓、脂肪で高いということでございます。これについては B1a を検出しております。

それから、29 ページに外皮塗布、ポアオン投与による乳汁の試験でございます。まずフリージアン種の試験、それからジャージー種の試験の二つが行われております。フリージアン種の試験では、2 日後の乳汁では残留が見られたが、14 日後では検出限界未満になるというようなこと、あるいはジャージー種の試験では 4 日後には定量限界近傍まで低下したということです。こちらについては先生方からコメントをいただきまして、一部修正をいたしております。

それから、山羊の薬物動態試験が 16 行目からございます。こちらは標識アベルメクチンを投与してございまして、この山羊におきましてもやはり肝臓が最も高いというようなこと。次に脂肪、それから腎臓あるいは心臓というようなことでございます。アベルメクチン B1a の割合ということで、肝臓で 76 %、腎臓、筋肉、脂肪で 99 %であったということです。また、さらに代謝物としては先ほどのこれは修正させていただくとすれば代謝物の[g]ということになりますが、それであったというようなことがございます。

それから、羊の試験が 30 行目から、これも標識アベルメクチン B1a、こちらは B1a を投与してございます。B1a を投与した試験と、それから混合物としての標識アバメクチンを投与したものの、二つございます。

結果は次のページに比較して載っております。アベルメクチン B1a を投与したものとアバメクチン混合物を投与したもので、例えば C_{max} でいきますとアバメクチンが若干高いというような結果が得られております。

それから、羊の試験がその下の 3 行目から、さらにこちらでも標識化合物を用いて経口投与で行われております。こちらでもやはり肝臓、脂肪で高いというような結果になっております。それで、12 行目から、こちらの羊においても、筋肉と脂肪中ではほとんどすべての残留物がアベルメクチン B1a として存在したという結果です。それから、肝臓、腎臓でも同定されていない極性代謝物の存在が示唆されておりますが、主要な化合物としては B1a だというようなことが書かれております。

続いて、31 ページに羊における B1a の濃度の結果が表に出しております。

それで、さらに豚の残留試験が 5 行目からございまして、こちらはアバメクチンの市販の製剤を常用量で、あるいは 2 倍量で単回皮下投与をしております。結果が表 G にございますが、常用量、2 倍量とも投与 28 日後経つとそれぞれの組織中から消失して定量限界未満になっているとい

うデータでございます。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から説明がありましたように、アバメクチンについては既に農薬専門調査会で審議が終了いたしまして、ADI の案が了承されているということでございます。アバメクチンは農薬としての用途のほかに、国外におきましては動物用医薬品として牛、羊などの外部寄生虫の駆除等に使用されておりまして、農薬としての評価のほかに動物用医薬品としての評価が必要であるということでございます。

このような複数の用途を持つ案件につきましては、まず主な用途の調査会で ADI の設定などについて御審議いただき、もう一方の調査会ではその結果を受けまして確認を行うという手順、すなわちレール審議を行うこととされているということでございます。

動物用医薬品に関する試験データとして、家畜体内薬物動態試験及び残留試験の評価書、これが評価書に追記されておりますが、当調査会といたしましては主にそれらの試験データの確認を行うこととさせていただきたいと思っております。

ADI の設定に関しましては農薬専門調査会で詳細に審議が行われておりますので、当調査会におきましては同じ作業を繰り返す必要はないものと考えておりますが、農薬専門調査会で了承された内容について、全体的な御確認をいただくということにさせていただきたいと思っております。

ただいま残留試験までについて事務局から御説明がございましたが、何か御質問、コメントなどがありましたらお願いいたします。どうぞ。

○山手専門委員 非常に仔細な点ですが、28 ページの表 B の牛の皮下投与試験の表 A と C はそれぞれ投与部位の筋肉と書いてあるのですが、この B は投与部位になっているのです。確かに英文は“injection site”としかこの試験では書いてないのですが、これ筋肉と理解してよいと思うのですが、いかがでしょうか。

○関谷課長補佐 そうですね、恐らく皮下投与なので部位としては筋肉ということになると思しますので、もしよろしければ投与部位筋肉と修正させていただければと思いますが。

○三森座長 よろしいでしょうか。

そのほかございますか。

本日は頭金専門委員と山崎専門委員が御欠席でございますので、事務局から何かコメントがありましたら紹介をしてください。

○関谷課長補佐 頭金先生からの御指摘のあった部分については二重線の下線あるいは取消線で修正をさせていただいております。また、山崎先生からは特に御指摘はございませんでした。あと、

天間先生からの御修正いただいた部分、それから松尾先生からの御指摘によって修正をさせていただいた部分がございます。先生方からの御指摘は以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

それ以外、残留試験までにつきまして、御質問、コメントなどありませんでしょうか。

ないようですので、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 引き続きまして、31 ページの一番下から説明をさせていただきます。

まず、一般薬理試験ということで、結果が 32 ページの表 21 に載っております。中枢神経系の影響のみが示されております。

急性毒性試験ですが、5 行目から記載がございます。原体を用いてラット、マウス、ウサギの急性毒性試験ということで結果が出ておりますが、32 ページの表 22 の SD ラットの結果と、それから 33 ページの一番上にあります SD ラットの結果、これがかなり違うということで、ここについては 32 ページの 10 行目から記載がございますが、溶媒の影響ではないかと、懸濁しているものあるいはゴマ油に溶解しているものということで、毒性発現の程度に大きく影響するものと推測されたという考察がされております。

いずれについてもこの剤についてはかなり LD₅₀ としては低いというか、急性毒性としては高いというような結果が得られております。

それから、B1a、B1b あるいは代謝物についても 33 ページの 3 行目から行われております。その結果が表 23 に示されておりますが、やはり 2 桁というようなことで、急性毒性としてはかなり高いのではないかと考えられます。

それから、34 ページの 2 行目から、急性神経毒性試験ということでラットを用いて強制経口投与をしております。こちらでは開脚歩行あるいは爪先歩行あるいは開脚反射の低下が認められておりますが、それらから無毒性量は雌雄とも 0.5 mg/kg 体重であるという結果となっております。

また、34 ページの下ですが、眼刺激性と皮膚刺激性ということですが、こちらは山手先生からコメントをいただいております。一番下の 15 行目で、「検体投与が原因と考えられた」というところで、死亡例があったのですが、これが投与量を記載したほうがよいのではということで、「380 mg/kg」と追記をしております。農薬では通常あまり記載をしていないというようなことも聞いておりますが、追記した方が適切であれば追記したいと思いますので、御意見をいただければと思います。

それから、35 ページで皮膚感作性については認められなかったというようなことが得られております。

亜急性毒性試験、まず 90 日間のラットの試験が 35 ページにあります。こちらでは最高用量の

4.0 mg/kg 体重/日で全例を切迫と殺したということでございます。その結果が表 24 に出ておりますが、1.6 mg/kg 体重/日以下では毒性所見がないということで、雌雄とも 1.6 mg/kg 体重/日という無毒性量が得られております。こちらで表 24 の中に削瘦が見られ、腹部と書いておりました、山手先生から削瘦の腹部を限定する必要があるのでしょうかというコメントをいただいております。この試験の記載については農薬抄録から引用していますが、その記載に従ったということでございますので、そのままにさせていただきます。

それから、18 週間のイヌの亜急性毒性試験。こちら結果が表 25 に載っておりますが、高用量では死亡例が見られております。また、0.5 mg/kg 体重/日で神経症状が出ております。0.25 mg/kg 体重/日で毒性所見なしということで無毒性量が得られております。

それから、36 ページの 11 行目の (3) のイヌの試験、こちらは用量設定試験として実施され、病理組織学的検査等が実施されていないということで、参考データとしてされております。37 ページに結果が得られておりますが、瞳孔の反射の消失が出ておりました、その下の用量の 0.5 mg/kg 体重/日で無毒性量という結果が得られております。

それから、慢性毒性、発がん性試験、1 年間のイヌの試験がまず 8 行目からございますが。混餌投与による試験です。こちらにつきましては 0.5 mg/kg 体重/日以上でやはり瞳孔の反射消失が見られております。NOAEL については 0.25 mg/kg 体重/日が得られております。

38 ページですが、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が行われております。こちらは原体を用いておりますが、ここで 9 行目から、雌の脂肪組織における消失半減期が他の組織より長く、雄の脂肪組織よりも長い傾向があるということで、これが PBPK モデリング手法を用いて雌雄のラットの脂肪組織中の濃度のシミュレーションを実施したというようなことが記載されております。血中濃度は雄が高いのですが、脂肪中濃度は雌が高く推移する傾向が認められたというようなことでございます。

結果ですが、こちらでは一部松尾先生に修正をいただいておりますが、16 行目以降、こちらでは体重減少、振戦等が見られておりますので、無毒性量は雄では 1.5 mg/kg 体重/日、それから雌では 0.75 mg/kg 体重/日というような結果が得られております。

また、表中の脚注のアスタリスクが一部抜けておりました、山手先生から修正をいただいております。

それから、39 ページですが、マウスの 21 カ月の発がん性試験ということで、発がん性は認められなかったという結果でございますが、死亡率の増加等が見られておりました、毒性所見のなかった 4.0 mg/kg 体重/日が無毒性量と考えられたとされています。

こちらで 16 行目にアミロイド沈着した臓器は何かという御指摘をいただいております。これは

6 行目に「リンパ腫及びアミロイド沈着が認められた」と書いてあるということで、ここの記載は死亡または切迫動物について書かれているのですが、これも農薬抄録から引用しておりますが、死亡あるいは切迫動物でのアミロイド沈着についての詳細な記載がなかったため、ここについては単にアミロイド沈着と記載させていただいておりますので、ここについてもこのままでよろしいかどうか御議論いただければと思います。

それから、18 行目から生殖発生毒性試験ということで、まず 2 世代繁殖試験でございますが、親動物では検体投与の影響は認められず、児動物では死亡児数の増加が見られたというようなことが書かれております。

ここで考察が書かれておまして、25 行目以降ですが、乳汁中の濃度測定試験においてアバメクチンが乳汁に高濃度で認められたことから、哺育児は乳汁を介して高濃度のアバメクチンに暴露されたと考えられ、また、P-糖タンパクのことがこれ以降に詳しく載っておりますが、ここでも考察をしておまして、出生直後の P-糖タンパクの量の違いによってアバメクチンに対する感受性が児動物では高いのではないかというような考察をここにも記載させていただいております。無毒性量はここに記載のとおりということです。

それから、発生毒性試験に関しては、ラット、それからウサギの試験が 40 ページの下にございますが、催奇形性は認められなかったということでございます。

ウサギでは胎児で 2.0 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂、臍帯ヘルニア等が見られておりますが、これらについては母動物の摂餌量の減少等の二次的な影響という考察がされております。

それから、41 ページに発達神経毒性試験、ラットの同様な試験設定による試験が二つされております。こちらの試験では、一つ目の試験では母体で検体投与に関連した毒性所見は認められておりません。児動物では低体重等が認められたということで、無毒性量は母動物では最高用量の 0.4 mg/kg 体重/日、児動物では 0.12 mg/kg 体重/日で、神経毒性は認められなかったという結論です。

二つ目に関しましては、母動物では無毒性量が 0.2 mg/kg 体重/日なのですが、児動物は低体重等が認められたので、無毒性量が得られておりません。0.12 mg/kg 体重/日未満ということで最小毒性量というようなことかと思えます。そういう結果が得られております。

また、42 ページから遺伝毒性試験ですが、全ての試験で陰性ということで、代謝物[b]についても復帰突然試験が行われておりますが、結論として遺伝毒性はないものと考えられております。

43 ページですが、その他の試験ということで、これまで何回か触れてまいりました P-糖タンパクのメカニズム試験ということで多数の試験が行われております。

まず、先生方からの御指摘で、43 ページの 16 行目で、松尾先生からの御指摘です。ここの 5、6 行目ですが、①、②とありまして、これらのことが急性毒性試験からは①、②の事項は記載され

ていないのではないですかという御指摘をいただいております。これについては、農薬の担当にも確認したところ、急性毒性では LD₅₀、あるいは死亡と投与量の関係から、この②ではなくて①の用量相関性が明確でないという、そういう特徴が認められたと判断したということとございましたので、ここについても御審議をいただければと思います。とりあえずそのままにしております。

それから、具体的なメカニズム試験がいろいろされておりますが、まず 43 ページ①では、CF-1 マウスと ICR マウスの比較ということで試験がされております。ウェスタンブロット法で P-糖タンパク、ABCB1 を検出しております。こちらでは 44 ページに記載がございますが、CF-1 マウスと ICR マウスの毒性発現の差は P-糖タンパクの発現の差と一致すると考えられたというような結論、試験結果となっております。こちらの二重線で修正をさせていただいているところは松尾先生からコメントをいただいた部分で、前後の順序をわかりやすく修正いただいております。

それから、②の試験、こちらはアバメクチンの感受性あるいは非感受性の CF-1 マウスを、代謝物[b]というものが先ほど出てきておりましたが、代謝物[b]を使った試験でございます。まず、アバメクチンを投与してみまして、痙攣などの神経症状を起こした個体を感受性亜群、示さなかったものを非感受性亜群と分類をして試験を行ったということです。投与したのはこの代謝物[b]というものです。

45 ページに移っていただいて、3 行目からですが、感受性亜群では大脳及び小脳に P-糖タンパクの発現は認められなかった、非感受性のもものでは発現が認められたというようなこと、あるいは非感受性及び感受性いずれの亜群でも口蓋裂の発生が増加したというようなことが示されております。

脳において P-糖タンパクが発現しない CF-1 マウスではアバメクチンあるいは代謝物[b]の毒性が強くあらわれるのではないかというような考察です。脳で P-糖タンパクが発現している母動物であっても、胎児の口蓋裂は代謝物の投与量に依存的に増加することが示されたという結論をこの試験からはされております。

こちらについては 15 行目以降に松尾先生からの御指摘を記載させていただいております。まず、アバメクチンと同等の毒性を有するという記載が 44 ページの 26 行目にございまして、代謝物 [b] がアバメクチンと同等の毒性を有すると書いてあるのですが、これは急性毒性なのか、それとも口蓋裂発生の観点で同等なのかということを明確にすべきではないでしょうかという御指摘をいただいております。

また、口蓋裂の発生について、この試験では非感受性あるいは感受性いずれの亜群でも口蓋裂の発生が増加したということになっておりますので、ここについてこの後出てきます ABCB1 の発現増加との関連性、口蓋裂との関連性の推論との整合性がとりにくいのではないのでしょうかというコ

メントをいただいております。

まず、事実関係というところですが、このアパメクチンと同等の毒性を有するという記載につきましては、農薬調査会で特に口蓋裂などあるいは急性毒性という個別の知見をもとに同等と判断をしたわけではなくて、全体の毒性試験セットの中から全般的な毒性が同様であるということで追記をされたという経緯があるそうです。この記載についてどうするかというところを御議論いただければと思います。

それから、口蓋裂の非感受性及び感受性いずれの亜群でも増加したというところの記載ですが、こちらについてはこの試験において P-糖タンパクの発現を脳において見ているということですので、結果的には非感受性であっても口蓋裂が増えているというようなデータは得られているのですが、次の試験等を見ますと胎盤での P-糖タンパクの発現を見たりして、それとの関連性を考察していますので、ここではこの試験結果として両方の非感受性でも増えていて、脳における P-糖タンパクの発現の有無について見ているということなので、一応整合性はとれているのではないかとというような、それが農薬の見解でございましたので、ここも御議論いただければと思います。

それから、45 ページの下から、こちらは P-糖タンパクの遺伝子型と口蓋裂発生の関連性ということで、こちらは表 38 あるいは 39 に見られますように、それぞれ遺伝子が -/-型あるいは +/-型あるいは ++型というようなもので明確にした上で、その遺伝子との関係を調べております。

47 ページにかけて記載がございますが、遺伝子型のこの ++型あるいは +/-型の母動物に代謝物 [b] を投与した場合には、母動物に投与の影響は見られなかったと。胎児への影響ですが、口蓋裂の発生増加が見られたのですが、これは口蓋裂の発生率と胎児の *mdr1a* の遺伝子、これは P-糖タンパクですが、関連性があることが示されたということで。P-糖タンパクは口蓋では発現せず、胎盤での発現が認められたということで、胎盤に発現した P-糖タンパクは代謝物 [b] の胎児への暴露量がそれによって調整されるということで、口蓋裂の発生と関連している可能性が示唆されたというような考察を導いております。

それから、マウスでの試験がもう一つ、17 行目からございますが、こちらは *mdr1a* の欠損がないことが知られている ICR マウスを用いていますので、こちらについては CF-1 マウスで認められた代謝物 [b] 投与による口蓋裂は ICR マウスでは再現されないということで、こちらも P-糖タンパクの関与について示すデータとなっております。

それから、48 ページで動物体内運命試験、これは CF-1 マウスのものですが、これも遺伝子型による体内運命の違いを検討するというので試験されております。結果が表に出ております。やはり -/-型における C_{max} は ++型の 1.4~2.3 倍であったというようなことでございます。

49 ページに移りますが、11 行目から、胎児及び新生児における P-糖タンパクの発現、これはラ

ットで行われております。こちらでは 49 ページの下に結果が出ておりますが、ラット胎児、新生児においては P-糖タンパク発現量が少ないことが新生児への重篤な毒性影響につながったのではないかということを示唆しております。

新生児では空腸の P-糖タンパクの発現が未完成であるということで、アバメクチンの吸収が促進されて、血液中に多量のアバメクチンが存在することになるという考察をしております。

50 ページの 5 行目から、乳汁中のアベルメクチンの濃度をラットで見えております。結果が表 43 に出ております。母動物では血漿中よりも乳汁中で放射能濃度が高いというようなこと。あるいは児動物の血漿中の放射能濃度はいずれの時期も母動物の血漿中濃度よりも高いというようなこと。それらのことで放射能濃度の高い乳汁にこの児動物が暴露されたということが示されているというデータです。児動物が高濃度の乳汁に暴露されるということだけでなく、体内における P-糖タンパクの発現が未熟ということもあり、検体が脳の中に容易に達したということで、これが原因となっているのではないかという考察でございます。

それから、51 ページでは、哺育児における血漿中濃度が測定されております。こちらでも 8 日齢のラットに投与した場合の血漿中濃度が離乳後の 2 倍程度の高さになるというようなデータが得られております。

また、51 ページの⑨、⑩に、サルの結果があります。こちらは⑨は幼若のアカゲザルを用いまして、P-糖タンパクの発現を調べておりますが、肝臓の毛細胆管が最も濃いということ、それから大脳、小脳の毛細血管の内皮細胞、それから空腸の刷子縁の順であったということです。幼若アカゲザルはアベルメクチン類に対する感受性が比較的低いということが知られているが、その理由としては P-糖タンパクが関与していることが示唆されたという考察になっております。

⑩の試験は、こちらは妊娠アカゲザルを用いております。胎盤、子宮内膜、胎児の脳、小腸の発現について検討しております。こちらについては、母動物の胎盤あるいは子宮内膜で P-糖タンパクの発現が認められ、胎児では、小腸にはなかったが、大脳、小脳、橋/小脳脚で発現が認められたという結果でございます。この結果から、幼若アカゲザルの感受性が低いということに関しては、胎児期から脳に P-糖タンパクが十分発現していることが関与されているということが示唆されたという結論です。

こちらについては、52 ページの 1 行目ですが、松尾先生から御指摘をいただいております。なぜ結論的に脳に P-糖タンパクが発現しているということが関与している、脳だということがなぜ言えるのかという御指摘をいただいております。この試験に関しましては、脳で発現しているということ。また、このメカニズム試験の流れで中枢神経系への影響が見られる中での脳に P-糖タンパクが発現していたという結果が得られたということで、農薬抄録からのこれは引用のようですが、

そのままの記載ということで脳の P-糖タンパクの関与が示唆されたという記載になっているということです。ここについてもまた御議論いただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

52 ページの⑩の試験はサルのアベルメクチン類の試験、強制経口毒性試験と、血中濃度も測っているものでございます。これは類似のイベルメクチンというものも一緒に使用しております。また、イベルメクチンに関しましてはヒトで使われているものでございますので、ヒトのデータもございまして、表 45、46 に結果が得られてございます。

アカゲザルの強制経口 LD₅₀ は、ラット、マウスに比較して高い値であったというようなことでございます。最も感受性の高い所見は嘔吐であって、最小毒性量は 2.0 mg/kg 体重/日と考えられたというようなことでございます。

それから、発生毒性試験が 53 ページの (2) からされておりますが、こちらについては CF-1 マウスを用いております。53 ページの 9 行目ですが、この遺伝子欠損個体に関しましては、P-糖タンパクが発現しないということで胎盤を介して胎児に異常を誘発すると考えられたということから、15 行目以降に書いてあります、CF-1 マウスを用いた試験はいずれも参考データとして記載をするということにしております。いずれも CF-1 マウスを用いた試験が 55 ページまであります。やはり口蓋裂の発生頻度の上昇等が見られております。

以上、55 ページの 30 行目から 56 ページにかけてまとめがされております。P-糖タンパクの関与について記載がございまして、また、56 ページにヒトの話も記載がございまして、ヒトの成人では P-糖タンパクが脳の毛細血管その他に発現をしていて、多くの薬物を基質とする多薬剤抵抗性の役割を担っているというようなこと。あるいは胎盤ではステロイドホルモンの輸送にも関与していることが知られているというようなこと。それから、妊娠中には胎盤の合胞体性栄養膜細胞にも発現するというようなことで胎児を保護しているという記載がございまして。

17 行目からは、ヒトにおいて P-糖タンパクの遺伝的欠損に起因する医薬品等の毒性は報告されていないということで、ヒトにおける懸念は今のところないのではないかとというそういう方向の記載がございまして。

長くなって申し訳ございません、57 ページで食品健康影響評価になります。これまで御説明した内容を少し要約してございます。今回動物用医薬品として提出されたデータの部分は 57 ページの 23~25 行目にデータの要約、事実関係をサマリーとして 3 行にまとめてございます。

58 ページには、先ほど御説明したヒトでの P-糖タンパクの考察について概要が書かれております。

結論ですが、60 ページに移りますが、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた 2 世代繁殖試験の 0.12 mg/kg 体重/日ということです。ただ、先ほど御説明した発達神経毒性試

験、これは 41 ページにございましたが、こちらの②の試験では無毒性量が得られておりません、最小毒性量として 0.12 mg/kg 体重/日が得られております。ただ、この 0.12 mg/kg 体重/日の用量についてはもう一つの発達神経毒性試験の①がありましたが、そちらでは無毒性量として同じ 0.12 mg/kg 体重/日が得られているというようなことがあります。あるいは、より長期の繁殖試験においてもその用量で体重に影響はみられず、無毒性量が得られたことから、この最小毒性量は無毒性量に近いと考えられた。当該試験の用量設定も考慮すれば、最小毒性量を用いたことによる追加の安全係数は、2 で十分ではないかということで、結論としては、0.12 mg/kg 体重/日という最小毒性量、先ほどの最小毒性量に安全係数 200 を適用しまして、0.0006 mg/kg 体重/日を ADI とするということで結論としております。

すみません、長くなりまして。以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたが、農薬専門調査会で詳細な審議が行われました結果、ラットを用いた発達神経毒性試験の LOAEL 0.12 mg/kg 体重/日についてですが、非常に NOAEL に近いということから、安全係数を 200 ということにして、ADI を 0.0006 mg/kg 体重/日とするということが了承されておるわけです。

事務局から説明がありましたが、専門委員の先生方から幾つかコメントをいただいておりますので、まずそれらの点について確認していきたいと思います。まず、松尾先生からコメントが幾つかきておりますが、そちらからいきましょうか。38 ページになりますか、17 行目はよろしいですね。言葉の表現上のことですので、ここはよろしいかと思います。

次の 39 ページですが、21 カ月間発がん性試験で、39 ページの 16 行目に、アミロイド沈着した臓器は何かという御質問が出ておりました。これについては事務局からは、死亡例あるいは切迫動物でのその死因ということで農薬抄録にリンパ腫及びアミロイド沈着というように書かれていたということです。ICR マウスですので当然年齢がいきますと全身性のアミロイド症になりますのでいろいろな臓器に沈着してきます。具体的にどこの臓器という記載はなくてもよろしいのかなと思いますが、これについては、松尾先生、いかがですか。

○松尾専門委員 結構でございます。

○三森座長 では、このままにさせていただくということでお願いいたします。

次の、41 ページは発達神経毒性試験②ですが、これは最終的な ADI 設定で無毒性量が得られなかったということですね。

○関谷課長補佐 そうですね、②は。

○三森座長 そうですよ。これは専門委員の先生方が御納得されているので、これは問題ないということにいたします。

次の 43 ページですか。

○関谷課長補佐 はい、16 行目になります。

○三森座長 その他の試験でメカニズム試験ですが、16 行目に急性毒性試験 [9. (1) 及び (2)] には①、②の事項が記載されていないのではないかとということです。事務局から先ほど説明がありましたように、①についてはこれは急性毒性試験のことであって、②がその次の発生毒性試験のデータ、それをまとめて①、②にしたというそういう農薬専門調査会の事務局からの回答があったということです。これはいかがでしょうか。

○松尾専門委員 こう書かせていただきましたのは、34 ページに代謝物等 B1a の急性毒性試験の結果が出ているのですが、これが約 4 倍以上高い値が出ているといます。これから考えてみると、あえてこの急性毒性を書く必要がないのではないかなという気がしたのです。ほかの代謝物との関係で、口蓋裂の実験については確かにそういうようなデータが出ていますので、それをあえて書かなくてもよいのではないかなという気がしたものですからこういうコメントを入れさせてもらったのです。

○三森座長 いかがでしょうか。ほかの専門委員の先生方から少し御議論いただけたらと思います。

松尾先生としては、43 ページの 5 行目、6 行目は②だけでよろしいのではないですかということでしょうか。

○松尾専門委員 いえ、そうではなしに、急性毒性を入れなくてもよいのではないかなという気がしたのです。急性毒性試験を見ますと……。

○三森座長 9. (1) 及び (2) ですね。

○松尾専門委員 メカニズム的に……。これは代謝物との関係ですよ、たしか。

○三森座長 これは CF-1 マウスのことですよ。

○松尾専門委員 CF-1 マウスで。

○三森座長 32 ページの表 22 を見ると、33 ページですか、そこに CF-1 マウスの LD₅₀ が載っておりまして、雌の値が非妊娠と妊娠で出ています。表 23 の CF-1 マウスで雌を見ると。事務局、今のところよろしいですね。

○関谷課長補佐 そうですね。もしかしたら、松尾先生が今おっしゃられているところは 44 ページの代謝物[b]がアバメクチンと同等の毒性を有するというところの御指摘のお話ではないですか。

○松尾専門委員 そうです、そうです。

○関谷課長補佐 すみません。今まず 43 ページの 16 行目に先生からコメントいただいていますところについてご審議いただいております。

○松尾専門委員 僕が誤解していたようです。すみません。

○三森座長 これは、では、よろしいですか、このままで。

○松尾専門委員 はい。

○三森座長 わかりました。

次の 44 ページの 15 行目、16 行目に松尾先生からの御指摘は、軽度な振戦及び失調性歩行が認められるが、死亡や瀕死状態は見られなかったとする順序が順当と考えますということで、これは事務局としては 10、11 行目のように順番を変えたということですね。

表現の仕方ですので、ここはよろしいでしょうか。

では、その次の 45 ページで 16 行目からコメントが出ていて、同等の毒性を有するというところでは、

○松尾専門委員 これに対してですが、この同等の毒性という表現をもう少し具体的にしたほうがよいのではないかなという気がしたのが一つなのです。これは先ほど言いましたように、43 ページを見たら代謝物と普通の B1a というものの急性毒性で 4 倍量の差があるということと。それと、全体的な流れから見てみたときに、もしかしたら口蓋裂でそれが顕著にあらわれているのではないかなという気がしたものですから、それだったらそういう毒性という中途半端な言い方で通じるのかなという感じがしたものですから。むしろ口蓋裂というように限局したほうがよいのかなという感じで全体的なものを見たものですから。

○三森座長 それに対して、農薬専門調査会の事務局では、総合的に評価したということで、それらを含めた形でアバメクチンと同等の毒性を有するというように記載したのだという説明がありましたが、松尾先生としては納得がいかないということでしょうか。

○松尾専門委員 いや、別にそれで結構ですが、何か全体的な流れからいえばそういうイメージがあるなという感じがただけです。毒性ということをパッと聞かれたときに、一般的には急性毒性がパッと思い浮かんだものですから、急性毒性でそれが言えるのかという感じで、それほどきれいに出ているのかなという感じで見たものですから。そしたら少し違うのではないかなという気がした、そういうことです。あえてどうのこうのという気はありません。そのように感じたものですから書かせていただきました。

○三森座長 農薬専門調査会で明らかに間違えた評価などがあればこちらからも指摘をしてもよいかと思いますが、大きな意味合いからそれほど問題がないようであれば、なるべく文章を尊重したほうがよいというように思いますが。よろしいでしょうか。

○松尾専門委員 はい。

○三森座長 そうすると、44 ページの発生毒性試験のここについてはよろしいですか、このまま

で。

ほか、先生方、何か御指摘がありましたら。どうぞ。

○舞田専門委員 すみません、少し前に戻りまして、43 ページの 4 行目なのですが、これは発生毒性試験の参照部位が [15. (2) ①及び②] となっているのですが、これは間違いないでしょうか。

○三森座長 事務局、いかがですか。

○関谷課長補佐 この番号が少しずれてしまっているかもしれませんが。

○三森座長 13 になるのですか。

○関谷課長補佐 これは CF-1 マウスの試験なので、その他の試験にある 15 の (2) の①、②ということです。こちらの 53 ページの CF-1 マウスの試験ということかと思えます。53 ページに 15 の続きで発生毒性試験の CF-1 マウス、それから CF-1 マウスの発生毒性試験が①、②とございまして、そこで口蓋裂が誘発されるということとございまして。この当初 1970 年代に試験を行ったものがこれらの試験ですので、その結果として口蓋裂の増加が誘発されたので、メカニズム試験を実施するに至ったという、そういう前後関係になります。

○舞田専門委員 この部分参照する場所は、いろいろな試験の並びの番号と参照すべきデータの位置関係がはっきり分かりづらいのではないかと思います。だから、例えばここは参考データの①、②などという形の表現にしたほうがよいのではないかなと思うのですが。多分その前の急性毒性試験の [9. (1) 及び (2)] というのも、多分この評価書の急性毒性試験の 9. (1)、(2) を見ると、単純に LD₅₀ を求めているデータですので、こういう特徴があるということは言えないということになるのではないかと思います。

○関谷課長補佐 先ほどの少し御議論をいただいたところで、32 ページから 34 ページにかけての 9 の急性毒性で、CF-1 マウスを用いて急性毒性試験が実施されていまして、これがここで引用している、43 ページで言っている急性毒性試験の CF-1 マウスのデータから読むと、LD₅₀ などあるいは死亡の出ている投与量との関係が明確でないところを考察しているということです。発生毒性試験は、この本文で参照したところは、少し前後しているので分かりにくいとは思いますが、項目 15 の CF-1 マウスを用いた古い試験になりますので、急性毒性試験は CF-1 マウスの古いデータも、急性毒性の項目に入っているという状態です。

○三森座長 要するに急性毒性の 9 の (1) と (2) を見れば、かなり LD₅₀ の値が違っていたり、神経症状が発現する用量も違っており、これは結局 P-糖タンパクの遺伝子欠損している個体とそうではない個体でのばらつきということでしょう。それがあからこういうことが起こったと。なぜこんなことが起こったかということでこのメカニズム試験が実施されているということですね。

○関谷課長補佐 この項目 9 の急性毒性にはっきりと用量相関性が明確でないという記載はない

のですが、それぞれ個々のデータを見ますとそういうことが示唆されるということではないかと思
います。

○三森座長 舞田先生、やはりこれでは分かりにくいですか。

○舞田専門委員 少し何か混乱を起こしたのですよね。皆さんが読んでいて混乱を起こさないとい
うことであれば、多分私の解釈の仕方だけの問題ですので、特には変更を求めるのではないのです
が、少なくとも、参考データという部分については、データは多分普通順番にきて、だからメカニ
ズム試験をやるという場合に前を見ると思うのですよね。

○関谷課長補佐 そうしましたら、例えばこの 15 の括弧に、「後述の」、「後述の参考試験」
などと記載を入れてみるのはいかがでしょうか。

○舞田専門委員 とにかくどこのデータを見ればよいのかがはっきり分かりさえすればよろしいか
と思います。

○三森座長 今まではどうしていましたか。このような参考資料のいくつなどという形にしていま
したか。それとも、今の評価書の番号で指示をしていましたか。

○関谷課長補佐 普通、この評価書の中の項目番号で引用するのですが、今回の場合は順番が前後
してしまっていますので、しかも発生毒性試験の本当の項目は別にあって、参考データの部分があ
ってという形になっているので、どこを見たらよいのかが確かに分かりづらくなっていると思いま
すので。

○三森座長 そうしましたら、今の事務局の提案で、4 行目に、発生毒性試験の括弧に、「後述
の」と入れておきますか。「後述の 15. (2) ①及び②」という、そのような形が誤解を招かない
ということでしょうか。

○関谷課長補佐 あとつけ加えるとしたら、参考データということで。

○三森座長 そうですね。

○関谷課長補佐 括弧、参考データなど。

○三森座長 舞田先生、どうですか。

○舞田専門委員 結構です。

○三森座長 それでは、そのように事務局、修正をお願いします。

○舞田専門委員 すみません、もう一点よろしいでしょうか。

○三森座長 どうぞ。

○舞田専門委員 56 ページのヒトでは ABCB1 の遺伝的欠損に起因する医薬品等の毒性は報告さ
れていないという記載だと思うのですが、これは事実は事実としてそのとおりなのだろうと思うの
ですが、これは例えば疫学的にそういう調査が行われていなくてそういう報告がないのか、それと

も明らかに欠損しているヒトで毒性の発現が起こらないということが確認されているのか、これによってまた全然解釈が違ってくるのではないかと思うのですね。

先ほど事務局の説明ですと、ヒトでは報告されていないから特にこの欠損によって毒性が強くなることはないというような解釈に少し聞こえたものですから。その前の段階で哺乳類においては ABCB1 の発現というのが毒性の発現に非常にかかわりがあるということを言ってきていて、ヒトにもその ABCB1 の発現があると言っている中で、過去そういう遺伝欠損と毒性との関係が報告されていないということ、だから安全だという、そういう解釈にとられてしまうと少しまずいのかなという気がするのですけれども。

○関谷課長補佐 すみません、私の先ほどの説明が少し適切でなかったかもしれないのですが、ここで言いたいところはまさにこの記載どおりです。ヒトにおいて P-糖タンパクの遺伝的欠損に起因する医薬品等の毒性は報告されていないから、ヒトでは安全であると言っているのではありません。あくまでも、なお書きで、現在のところ報告はされていないという事実を記載しているということです。

○舞田専門委員 わかりました。

○三森座長 そのほか、よろしいでしょうか。どうぞ。

○山手専門委員 先ほど事務局から、眼・皮膚に対する刺激性試験で、34 ページになりますが、私が検体投与、380 mg/kg、これを入れたらどうですかという提案したことについて議論してくださいということだったと思うのです。といいますのは、このような皮膚感作性試験で死亡動物が出るということはずないと思うのです。これを読んでいると死亡があったと。あれ、なぜかなと思ってこの急性毒性試験の 33 ページの NZW ウサギの経皮を見ると、計 40 匹の試験なのですが、雌雄で 200 mg/kg 体重以上で死亡例があったと書いてあるので、それを見たときにここに検体投与が書いてあれば少し理解しやすいかなということで、提案させていただきました。御検討をお願いいたします。

○三森座長 これについてはよろしいですね。農薬専門調査会では具体的には数値を入れないが、やはり、山手委員から御指摘があったことは大事ですので、380 mg/kg という具体的な数値を入れておいたほうがよいかと思います。

御異論ないようでしたら、そのようにさせていただきます。

そのほかいかがでしょうか。どうぞ。

○松尾専門委員 すみません、もう 1 カ所ですね、同じ 45 ページでコメントさせてもらっていることなのですが、遺伝的な違いによって非感受性と感受性での 2 番目の項目なのですが、これはどういう意味で提案させてもらったかという、非感受性においても口蓋裂の発生率は上がると、

しかし、それは感受性に比べてかなり低いということですよ。それを明確に書いたほうがよいのではないかなというように思ったものですから、提案させてもらったのです。事実データとしてはこの表 37 に出ていますように、非感受性においても上がってきているのですよね。だから、口蓋裂に対する影響はあるのだぞということを言っておられる。しかし、後のディスカッションにおいては P-糖タンパクの発現との関係が言われていると。そうすると、何で P-糖タンパクが発現していても口蓋裂は出てくるのだというような話が出る可能性があるのではないかなと。P-糖タンパクが原因だと言っているながら、発現とは関係なしに出ているわけですよ。だから、その辺をどのようにはっきりさせるかなということでも少し気になったものですから。

もしかしたら特異的に別の作用があるのかもわからないなども考えられるのですが、ただ、この理論の流れからいうと、P-糖タンパクが発現しないことによってより感受性が高くなっているというデータをずっと出してきておられるわけですよ。

○三森座長 ここについては、CF-1 マウスで実施しているわけですよ。それで、感受性の高い群とそうでない群で実施しているが、結局どちらでも口蓋裂は発生してきており、そういうことなので、本来であれば CF-1 マウスの感受性が高いほうはこの ABCB1 のタンパクが遺伝的に欠損していると、それが関与しているのでは……

○松尾専門委員 という流れでこれがディスカッションされているのですね。

○三森座長 ですから、ここは矛盾があり得るのではないですかという、そういうことですよ。

○松尾専門委員 そうです。

○三森座長 いかがでしょうか。

○山手専門委員 多分これ CF-1 のマイナスのホモとヘテロがいて、ヘテロの場合でも影響が出るのはどこか書いてあったような気がするのですが、ここに。確かそうですね。そのヘテロのことを暗にこれは指しているのではないかと思うのですが、非感受性と言いながらも、ヘテロが含まれていて、一部 P-糖タンパクの発現が低くて少し影響を受ける、そのことがこの農薬抄録に書いてありましたので、そういうように僕は理解したのですが、ただ、この文章に書くかどうかは少し議論していただきたいと思います。この評価書にどう書くかは、それは議論していただきたいと思うのですが。

○三森座長 この試験に関しては P-糖タンパクの発現を見ているのは大脳、小脳のみであって、胎盤などは見ていないのですよね。事務局、そうですか。

○関谷課長補佐 そうですね。それと、感受性と感受性でない動物を分けるのも、投与してみて痙攣などが出たものをとというようなことで、遺伝子レベルまでは完全な感受性と非感受性との区別がされていないので、こういうことになっているのかなという推測はします。

○松尾専門委員 多分そうだと思います。

○三森座長 それ以上のことは書けないということですね、そうすると、現象面でこう書いたということですか。

○関谷課長補佐 そうですね、現象面ではこういうデータが出ていると。

○三森座長 7、8行目にはこういう記載しかできなかつたと。

○松尾専門委員 ただ、そのときに感受性群においてはより強く出ているということを記載したほうがよいのかなという気がしたのです。

○三森座長 表 37 を見るとそうなりますね。感受性で……

○松尾専門委員 0.75 mg/kg 体重/日までしか感受性では投与してないはずなのですよ。だから、最高用量の半分を投与した状態で投与を止めているはずですよ。ですから、それを考慮すると相当上昇しているということになると思います。

○三森座長 いかがでしょうか。

○山手専門委員 多分非感受性の中に先ほど言いましたようにヘテロというものが入ったことによるデータだと思うのですが、ただ、この試験を行った時点では、今事務局が言われましたように、その遺伝子型まで見て試験をスタートしているわけではないので、ここはこの非感受性、感受性でとどめておくほうが私はよいと思います。この試験に限ってですね、記載するという意味では。

○三森座長 投与群の感受性で口蓋裂の発生数が、11 分の 5 ということですか、発生率では感受性亜群で 45 % に対して 1.5 mg/kg 体重/日を投与した非感受性群で 20 % ぐらいという、それぐらいの差ですね。こういう試験であったということで。その 45 ページの 7 行目から 8 行目はこのぐらいで留めておいてもよろしいのではないですかと、そのような山手先生からのコメントですが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○寺本専門委員 この表を見ますと、感受性のグループは調べた胎児の総数 11 匹のみなのです。それで、そのうちの 5 匹に口蓋裂が出たということで 45 % というように言っていますが、この信頼度からいけば非常に……

○三森座長 動物数が少ない。

○寺本専門委員 ええ、もう論外だと思いますので、あまり細かくは書けないのだろうと思います。

○三森座長 統計的な有意性もこれでは難しいですものね。もともとの総胎児数が 11 例のみだということなので、その辺のことからいっても、記載は 7、8 行目ぐらいでいたし方がないと、そういうことですが。

いかがでしょうか、松尾先生。

○松尾専門委員 結構です。

○三森座長 よろしいでしょうか。ありがとうございます。では、御同意いただいたということで、そのような形にさせていただきます。

それ以外でコメントございますか。CF-1 マウスでなぜ起こったかということに対するメカニズム試験が多く実施されておりますね。最後に、結局 P-糖タンパクの遺伝子欠損個体が CF-1 マウスの中に混ざっていたからこういうことが起こったということで、農薬専門調査会ではそれによるものであるとして、CF-1 マウスのデータは度外視しているということです。よろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 あと一点、松尾先生からの御指摘があったところがありまして、51、52 ページにまたがってしまっておりまして申し訳ございませんが、51 ページの 30 行目からの記載で、「幼若アカゲザルはアベルメクチン類に対する感受性が比較的低いことが知られているが、その理由として胎児期から脳に P-糖タンパクが十分発現していることが関与していることが示唆された。」とありまして、ここでなぜ脳の発現でこのようなことが言えるのでしょうかという御指摘をいただいているので、そこも御議論をお願いいたします。

○松尾専門委員 少し補足説明させてください。これ表現が少しまずいかもわかりませんが、これは何を言いたかったかということ、神経細胞というように限定すべきではないかなという気がしたのです。多分中枢系の影響が出ているということに対する脳での影響だろうということ。P-糖タンパクが脳で発現してどういう影響が出るのかという具体性が少し欠けているのではないかなと。例えば消化管で出てくるといったら排泄に関係するだろうということはわかるのですが、脳全体の組織に出ていますよといってどこに結論付けるのかなという少し疑問を感じたものですから。それでしたら神経細胞、ただ、このデータを少し、僕確認してなくて申しわけないのですが、神経細胞に出ているのか、ただ単に胎児の脳を切ったのみで、全体に見たときにパッと出ていたので脳にあるぞということをおられる、だからこれしか言われたいということかなという気はするのですが。ただ、言葉として、脳に出ているからこれでというのでは、少し科学性に欠けるのではないかなという気がしたものですから。

○三森座長 いかがでしょうか、この点について。

○山手専門委員 この農薬抄録なのですが、全体を通して脳にこの検体がどう影響するかというときに、脳の髄膜あるいは脈絡叢、あるいはそういうものを含めて脳というふうに表現しているのですよね。ですから、脳でよいのではないかなと私は思います。あえて神経細胞ということにむしろ限定できないのではないかなという気がするのですが。要するに脳全体の薬物の代謝、血液脳関門なども含めて意味しているのだと思うのですが、そういう髄膜や脈絡叢などそういうような話が書いてありましたので。以上です。

○三森座長 よろしいでしょうか。

○松尾専門委員 多分そういう背景のもとにこういう表現されたのかなという気がしたのですが、感じとしてはもう少し P-糖タンパクが働くためにはどういう環境であるべきかということを書いたほうが読んだときにはわかりやすいかなという気がしました。以上です。

○三森座長 そうしますと、51 ページの 32 行目の最後に、関与していることが示唆されたという、表現はきついですか。

○松尾専門委員 いやいや、間違いはないと思いますので結構ですが。

○三森座長 わかりました。では、そのような形でここもクリアさせていただきます。

それ以外ございますか。

ないようでしたら、60 ページの最後の ADI 設定にまいります。結局 LOAEL が一つあったのですね。60 ページの 7 行目に、発達神経毒性試験の②ですね、これで最小毒性量 0.12 mg/kg 体重/日があったのですが、それ以外の発達神経毒性①、こちらでは 0.12 mg/kg 体重/日は無毒性量であったということです。それと、長期の繁殖試験においても無毒性量が 0.12 mg/kg 体重/日であるということから、農薬専門調査会としては 0.12 mg/kg 体重/日を LOAEL とは言っていますが、かなり無毒性量に近いものということで、安全係数を 100 にさらに 2 を掛けて 200 ということにしたということですね。それによって 200 で除したということですので、ADI は 0.0006 mg/kg 体重/日と設定しておりますが、ここはよろしいでしょうか。

○山手専門委員 一点よろしいでしょうか。この LOAEL を採用した場合は、かける 2 をつけ加えるのは通常でしたかね。少し教えていただけますか。

○関谷課長補佐 いえ、通常は 10 を使っておりますが、この場合は、より長期の繁殖試験でも 0.12 mg/kg 体重/日で影響が出ていないということ。それから、同じ発達神経毒性の①の試験で同じ 0.12 mg/kg 体重/日が NOAEL になっていると、そのようなところから、非常に無毒性量に近いものというようなことを農薬調査会で御判断をいただいているようです。

○山手専門委員 かなり NOAEL に近いということで、かける 2 という。ある意味異例ではないですが、あまり通常用いられていないかけ数ですね。

○関谷課長補佐 そうですね。

○山手専門委員 限りなく NOAEL に近いという理解でよいわけですね。

○関谷課長補佐 はい、そのように御判断をいただいたのかなと。

○山手専門委員 わかりました。

○三森座長 よろしいでしょうか。当専門調査会としても、農薬専門調査会での ADI 設定の根拠についても御異論ないということでもよろしいでしょうか。

ないようでしたら、まとめさせていただきたいと思います。これまでの議論をもとにいたしまして、アバメクチンに係る評価をまとめたいと思います。幾つか修正するところがございますが、アバメクチンに係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、農薬専門調査会の結果と同じになりますが、アバメクチンの食品健康影響評価については ADI として 0.0006 mg/kg 体重/日とするということで、資料 2 をもとにいたしまして評価書案をとりまとめたいと思います。

専門委員の先生方におかれましては、必要に応じまして御意見を伺いたいと思いますので、その節はよろしくお願いいたします。

それでは、事務局、作業をよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 わかりました。それでは、本日御意見をいただいた内容につきまして事務局で内容を修正しまして、また各委員の先生方に御確認をいただきたいと思います。また、必要に応じて農薬専門調査会にも変更点等を連絡いたしたいと考えております。

その上で、本案につきましては委員会に報告後、意見情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられました意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきまして、必要に応じてまた改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 どうぞ。

○渡邊専門委員 字句の単なる仔細なところなのですが、45 ページの 3 行目に、免疫組織学的染色があります。化学の「化」が抜けているので、そこだけ加えていただければと思います。

○三森座長 事務局、わかりましたか。

○関谷課長補佐 はい、わかりました。ありがとうございます。

○三森座長 お願いいたします。

ほか、よろしいですか。

ないようでしたら、引き続き議事 2 に入らせていただきます。事務局から説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 その他ということで報告事項がございます。参考資料 1～6 をお願いいたします。これらのものにつきましては厚生労働省から報告があったもので、この動物用医薬品専門調査会で御審議をいただきまして、ADI の設定をしたものについては、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会で審議され MRL をつくるという手順になります。ポジティブリスト制度導入に伴って暫定基準が設定されているものについては、暫定基準の見直しをするということになります。それに当たっては食品安全委員会に報告をするという手順になっておりますので、それに基づいて御報告をさせていただきたいと思います。

6 剤でございます。まず、参考資料 1 のオキシベンダゾールでございます。1 枚めくっていただきまして、3 ページに用途としては寄生虫駆除剤でございます。我が国において承認はされていないのですが、諸外国で使用されているというものです。1 枚めくっていただきまして、4 ページに ADI の食品安全委員会から答申した内容が出ておりまして、ADI は 0.03 mg/kg 体重/日という結果を回答しております。

これを受けまして基準値案ということになります、4 ページの 4. 基準値案ということで、別紙のとおり、食品中の残留基準を設定しないこととするということで、結論的には暫定基準を削除すると。削除していわゆる一律基準で規制をするということで、0.01 ppm という規制がかかるということになります。

その理由ですが、残留試験の、これは外国で使用されているものでありますが、残留試験データ等の詳細な情報が確認できなかったということで、基準の設定の根拠となる情報が確認できないということなので、0.01 ppm という一律基準で規制するというようにされております。

したがって、5 ページ以降の表にあります現在の暫定基準、この網掛けの部分ですが、これを削除して、基準値案は白紙になっておりますが、実際には 0.01 ppm という一律基準がかかるということになります。

それから、二つ目が参考資料 2 のラフォキサニドというものです。こちらにも寄生虫駆除剤です。3 ページですが、これも我が国では承認されていない剤でございます。こちらの食品健康影響評価の結果が 4 ページにありまして、0.4 µg/kg 体重/日という ADI を回答しております。

こちらにも先ほどと同様な理由によりまして、これは当初の暫定基準は EU の残留基準を参考に設定しておりますが、その基準の根拠となる詳細なデータ等が確認できないということなので、こちらにも暫定基準を削除して、0.01 ppm という一律の基準で措置をするということにされております。

それから、参考資料 3 ですが、クレンブテロールです。こちらにも 1 枚めくっていただきまして、クレンブテロールは子宮平滑筋弛緩作用による繁殖用の薬として、これは日本においても承認されているものでございます。こちらの食品健康影響評価については次の 4 ページの 2 にございますが、この品目はかなり低い ADI が設定されておりまして、0.004 µg/kg 体重/日ということでございます。

この結果を受けまして、基準値案が 5 ページにございます。4. (2) の基準値案というところ、具体的には別紙 1、6 ページからありますが、かなり低い国際基準がございますのでそれにあわせた形ということで、非常に低い残留基準が設定されるということでございます。

また、残留基準を設定しない豚の筋肉等に関しましては、0.01 ppm という一律基準よりもより

低い値が求められると、暴露量の目安からいって、ADI が低いので一律基準では十分でないということで、それらについては、6 ページの表にありますように不検出という規制がかかるということになります。

それから、4 剤目がケトプロフェンでございます。こちらは 3 ページに用途としては、これは NSAID でございます。日本では食用動物には使用されておりませんが、諸外国で一部使用されております。ヒト用としても使われているという NSAID でございます。

4 ページの 3、下にありますが、ADI については 0.001 mg/kg 体重/日という値を回答しております。これに基づきまして、6 ページにケトプロフェンの基準値案が載っております。こちらをもとに 5 ページの摂取量の試算をしております。TMDI 法という理論最大摂取量の方式で、基準値の最大限まで残留したということを仮定した場合の国民栄養調査結果に基づいて試算するということで、5 ページのこの表にありますように、最大でも幼児で ADI の 65.4 %ということですので、通常の一つの目安として ADI の 80 %ということ判断しているということですが、それ以下になっているという摂取量の推定でございます。

申し訳ございません、参考資料 3 にもその摂取量の推定がされておりますので、そちらを抜かしてしまいましたので、参考資料 3 の 5 ページに戻っていただければと思います。先ほどのクレンプテロールについても同様に、摂取量の試算が行われており、ADI の最大でも 18.8 %というふうなものになっております。

続いて、参考資料 5 のカラゾロールですが、3 ページに用途等が載っております。カラゾロールは非特異的な β アドレナリン受容体阻害薬ということでございます。これは我が国では承認されていませんが、諸外国で使っているということです。4 ページに ADI が載っておりますが、これも若干低い、0.1 μ g/kg 体重/日という ADI でございます。

基準値案が 4 ページの 4 にありますが、まず規制対象としてはカラゾロールということ。それから、基準値案は別紙 1 に記載がございますが、こちらも牛の組織ですね、筋肉等と乳に関しましては EU の残留基準を参考にしていたのですが、こちらについてはその基準設定の根拠となる残留基準等が確認できなかったということで、暫定基準を削除するという対応ということなのですが。ただ、一律基準より低い暫定基準が既に決められていますので、それをあえて一律基準まで緩和する必要性が乏しいということから、現行の暫定基準をそのまま移行させるという案になっております。また、豚肉等に関しましては国際基準がございますので、そのまま国際基準を適用するということです。こちらの 5 ページにありますような摂取量の試算がされておまして、こちらは最大で 23.2 %ということになってございます。

それから、参考資料 6 ですが、クロルスロンでございます。こちらは牛の寄生虫駆除剤という

ことで、3 ページでございますが。これも日本では使われてございません。こちらの食品健康影響評価の結果は 4 ページにございまして、データが非常に不十分で調査会で御審議いただいた際には、結論としては現時点で得られている知見からはクロロスロンの遺伝毒性及び発がん性について結論を導くことは困難であるため、ADI を設定できないという、そういう結論を厚生労働省に回答をしたところでございます。これを受けまして、厚生労働省では食品に含有するものであってはならないというそういう規制をかけるということとしております。

報告については以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局より説明がありました報告について、御質問、コメントなどがありましたらお願いいたします。

よろしいでしょうか。

それでは、事務局、そのほか何かございますか。

○関谷課長補佐 いえ、特にございませんが、次回の調査会の予定ですが、仮置きで御連絡差し上げているところですが、6 月 24 日の金曜日の午前中を予定しております。確定しましたら改めて御連絡を差し上げますので、よろしくをお願いいたします。

○山手専門委員 午前中ということは 10 時からですね。

○関谷課長補佐 そうですね、10 時の予定です。

○三森座長 6 月 24 日、金曜日、午前ということだそうでございますので、よろしく御出席のほどお願い申し上げます。

何か最後に、専門委員の先生方から何かございますか。

ないようですので、これで本日の議事はすべて終了いたしました。

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。

(了)