

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 149 回) 議事録

1. 日時 平成 25 年 3 月 1 日 (金) 13:59~15:59

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品 (モキシデクチン、モキシデ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の駆除剤 (サイデクチンポアオン) 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)

石川整専門委員、小川専門委員、寺本専門委員、天間専門委員、頭金専門委員、能美専門委員、福所専門委員、松尾専門委員、山口専門委員、山崎専門委員、山手専門委員、吉田専門委員

(出席専門参考人)

玉井専門参考人

(食品安全委員会)

熊谷委員長、三森委員、山添委員

(事務局)

本郷事務局次長、磯部評価課長、前田調整官、関口課長補佐、福永評価専門官、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 25 年 2 月 28 日現在)

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書「モキシデクチン」

資料 3 (案) 動物用医薬品評価書「モキシデ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の駆除剤 (サイデクチンポアオン) の再審査に係る食品健康影響評価について」

資料 4 (案) 動物用医薬品評価書「プロペタンホス」

参考資料

6. 議事内容

○山手座長 それでは、定刻より少し早いのですが、皆さんおそろいですので、始めさせていただきます。

それでは、第 149 回動物用医薬品専門調査会を開催したいと思います。

本日は、石川さと子専門委員、舞田専門委員、渡邊専門委員の 3 名が御欠席ということでございます。11 名の専門委員で審議を進めていきたいと思っております。

本日は議事の(1)に、動物用医薬品モキシデクチンの動態に関して P-糖タンパク質への影響についての審議があるということですので、専門参考人として、食品安全委員会の農薬専門調査会の専門委員であります国立大学法人金沢大学医薬保健研究域教授の玉井先生に御出席していただいております。先生、よろしくお願いいたします。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に第 149 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。ご覧いただきたいと思っております。

それでは、議題に入ります前に、事務局より資料等の確認をよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 本日の議事でございますが、本日は動物用医薬品の「モキシデクチン」でございます。それから、「モキシデ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の駆除剤（サイデクチンポアオン）」の再審査に係る食品健康影響評価、及びその他でございます。

次に、資料の確認でございます。お配りしております資料でございますが、本日の議事次第、委員名簿、それから座席表をつづっております 3 枚紙、また、資料といたしまして資料 1 から資料 4 まで、その他、参考資料、机上配布資料をお配りしております。資料 1 につきましては、リスク管理機関からの意見聴取の要請の状況とその審議状況をまとめたものでございます。資料 2 は、動物用医薬品評価書「モキシデクチン」の案でございます。資料 3 でございますが、「モキシデ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の駆除剤（サイデクチンポアオン）の再審査に係る食品健康影響評価」の評価書案でございます。資料 4 でございますが、既にご審議を終了しております成分でございますが、「プロペタンホス」の評価書案となっております。

また、参考資料といたしまして、モキシデクチン関係としてドッチファイルの 1 冊及び黄色い紙のファイル 1 冊、それからプロペタンホス関係といたしまして、ダブルクリップ止の 1 冊及び紙ファイル 1 冊をお配りしております。

また、机上配布資料でございますが、二つお配りしております。机上配布資料の 1 でございますが、モキシデクチン審議のポイントについてでございます。また、机上配布資料の 2 でございますが、モキシデクチンの毒性試験における NOAEL 等の一覧でございます。

資料につきましては以上でございます。不足等ございましたら事務局までお知らせいただきますよう、よろしくお願いいたします。

○山手座長 それでは、議事に入ります。

事務局から、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告

を行ってください。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議等への参加に関する事項、いわゆる利益相反についてご報告をいたします。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方からご提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、平成 15 年 10 月 2 日付の委員会決定の 2 の (1) に規定いたします「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員の先生はいらっしゃらないということでございますので、ご報告させていただきます。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。提出いただきました確認書について相違はないでしょうか。

ありがとうございます。

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「モキシデクチン」、「サイデクチンポアオンの再審査に係る食品健康影響評価」です。

それでは、事務局から説明をよろしく願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、ご説明いたします。

まず、資料 2 の 4 ページをお願いいたします。

こちらは審議の経緯でございます。このモキシデクチンにつきましては、昨年の 9 月、それから本年の 1 月と、既に 2 回ご審議いただいているものでございます。1 月の審議の際にアベルメクチン類と P-糖タンパク質の関係について追記をしておりましたが、さらに P-糖タンパク質に関する文献がございまして、P-糖タンパク質のモキシデクチンへの影響をどの程度考慮すべきか、ということについてご検討をいただくために継続審議となっております。今回、追記しました内容、それから前回から修正しました内容を中心にご説明させていただきたいと思っております。

それでは、14 ページをお願いいたします。

14 ページの 12 行目から、こちらはモキシデクチンの肝ミクロソームアッセイに関する内容でございます。前回、13 行目から記載をしておりましたが、今回ほかにも肝ミクロソームアッセイを実施した文献報告がございましたので、15 ページの 12 行目にありますとおり追記を行っております。

また、これまで豚についての代謝に関するデータはございませんでしたが、今回の文献には、豚の肝臓を用いたミクロソームアッセイの結果が含まれておりまして、結果としましては、豚ではモキシデクチンはほとんど代謝されないということが報告されてございます。

同じ文献でミクロソームの分子種について検討した内容がございまして、そちらが 18 行目からになります。フェノバルビタールあるいはリファンピシンといった肝ミクロソームの誘導剤を用いて羊あるいはウサギに酵素誘導をかけまして、シトクロム P450 の阻害剤を用いて、その代謝物の生成量に対する影響からモキシデクチンの代謝に係るシトクロム P450 の分子種について検討してございます。

結果でございますが、16 ページの 3 行目でございますとおり、モキシデクチンの代謝にはシトクロム P450 3A が重要であるということが報告されてございます。こちらの修文につきましては、頭金先生よりいただいております。

次に 25 ページをお願いいたします。

こちらは文言の修正になりますが、11 行目にありますように、通常評価書には「と殺」という文言を使っておりましたが、「安楽死処置」ということで統一しております。

次に、26 ページをお願いいたします。

既に一度ご審議いただいている箇所ではございますが、(2) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）におきまして、吉田先生よりコメントをいただいております。34 行目に黄色のマーカ―と赤色二重線で見え消しをしておりますが、当初「摂食障害」という表記をしてございました。こちらは英語の原文ですと、27 ページの四角のボックスのところに記載しておりますが、「anorexic animals」となっております。こちらにつきまして吉田先生から、摂食障害だと病的な感じがしますので、摂餌量の減少というような形での修文はいかがでしょうかとのコメントいただいておりますので、ご指摘のとおり修正させていただきたいと思っております。

次に、27 ページ、お願いいたします。

こちらにも既にご審議いただいているところでございますが、(3) 13 週間亜急性毒性試験（ラット）の 17 行目から、臓器重量についての記載がございます。黄色のマーカ―で色づけしておりますが、「これらの変化」という部分について吉田先生からご指摘をいただいております。この「これら」というものがどこを指すのかが明確ではないこと、それから相対重量のみが動いているもの、あるいは精巢の絶対及び相対重量の増加についてはあまり毒性と関連性がないのではないのでしょうかというご指摘でございます。それを反映した代替案を 28 ページの上のボックスに記載しております。ただ、この臓器重量の記載につきましては、JECFA の評価書の記載をもとにしてございます。今回は評価書評価ということもございまして、原文どおりとさせていただくか、あるいはご指摘のとおり修正させていただくか、ご確認及びご検討をお願いしたいと思います。

続きまして、36 ページをお願いいたします。

36 ページの 31 行目、こちらにも JECFA の評価書に基づいた記載でございますが、「中枢神経系への作用を持たず」というところを赤色二重線で見え消しをしております。この記載について、吉田先生から、この記載はほかの中枢神経系への作用を考えると、矛盾はしないでしょうかのご指摘をいただいております。評価書評価でございますが、確かに神経毒性症状についてはほかの毒性試験で記載されていることがございますので、この「中枢神経系への作用を持たず」という箇所については削除させていただければと考えておりますので、ご検討をお願いいたします。

それから、38 ページをお願いいたします。

こちら 6 行目からはヒトにおける薬物動態試験のデータを記載してございます。前回の専門調査会において追記した部分でございまして、当初、11 行目から 15 行目の見え消し部分を

案として記載させていただいておりました。少し内容が分かりづらいというご指摘がございまして、15行目の半ばから18行目にかけて新たに修文をさせていただきますので、この記載につきまして動態ご担当の先生方のご確認をいただければと思っております。

それから、同じページの33行目からが、P-糖タンパク質とアベルメクチン類の毒性影響になります。P-糖タンパク質の記載につきましては、当初、「ABCB1」と「MDR1」という表記が混在しておりましたが、最近「ABCB1」という表記が使われているということで、ABCB1を明らかに指していると考えられるものにつきましては、「P-糖タンパク質(ABCB1)」というように本評価書案の記載を統一しております。

35行目、こちらにつきましては、玉井先生から修文をいただきました。

それから、39ページをお願いいたします。

8行目からの修文につきましては、佐藤委員からいただいております。

13行目からが今般追記した部分でございます。CF-1マウスにおけるP-糖タンパク質の関連する遺伝子型あるいは発現量についての内容でございます。この試験はCF-1マウスにアバメクチンあるいはイベルメクチンを強制経口投与しまして、臨床症状から高感受性群あるいは低感受性群に分類して、遺伝子型、発現量等を検討した試験でございます。

20行目にありますように、制限酵素を用いたサザンブロット法により、*abcb* 遺伝子を示すマーカーは、高感受性群ではマイナスのホモ、低感受性群ではプラスのホモ又はヘテロということが示されたということでございます。この遺伝形質につきましては、メンデルの法則に従って遺伝するというところでございます。

24行目からは免疫染色あるいはほかの報告からによる内容でございますが、欠損型では、消化管、脳のP-糖タンパク質が欠損しておりますが、ほかの副腎などのP-糖タンパク質は発現していたということから、高感受性群におけるアベルメクチン類に対する感受性は、*abcb1a* 遺伝子に限定されるということが示されております。

また、このP-糖タンパク質の発現量につきましても、遺伝子型に依存しているということとして、低感受性群であるヘテロの型では、プラスのホモよりもP-糖タンパク質の発現量が少ないということがあって、中枢神経系への感受性というものは増大すると考えられたとございます。

それから、36行目から、こちらは前回の専門調査会で追記して、既に一度ご確認いただいているのですが、表記について少し分かりづらいというご指摘がございまして、修文を行っております。

また、40ページの4行目に関しまして、SDラットのP-糖タンパク質の発現が非妊娠雌の子宮では発現は認められなかったと、当初記載しておりました。この記載につきましては、ページの真ん中のボックスにありますように、玉井先生と吉田先生から、本当に発現し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。この記載はもとの資料を確認しましたところ、データからは非妊娠動物では子宮における染色の程度が「染色されない」という内容になっておりますので、この記載については問題ないと思っております。しかし、「発現が認められな

い」という表現に関しましては、適切ではないということもありますので、「検出されなかった」と修正させていただいております。

また、14行目から18行目にかけて、当初、このデータとラットの生殖毒性試験でみられたデータとの関連性について考察を記載していたのですが、別途、食品健康影響評価の項目に考察についての項目を設けておりますので、14行目から18行目は削除させていただきたいと思っております。

次に、41ページをお願いいたします。

既に前回の専門調査会でお示ししておりますが、ヒトにおけるP-糖タンパク質の発現に関する記載の16行目と22行目につきまして、頭金先生から修文をいただいております。

25行目から新たに文献に基づき追記したところがございます。P-糖タンパク質とモキシデクチンの毒性影響ということでもまとめてございますが、項目名あるいは①で分布・排泄とございますが、こういった分類の仕方につきましても適切かどうかのご検討をいただきたいと考えております。

まず、一つ目の情報でございますが、これはマウスの野生型と欠損型に同じイベルメクチン類であるイベルメクチン、エプリノメクチン、モキシデクチンを投与し、組織中分布を測定してございます。また、小腸の部位ごとのクリアランスを測定しております。これらの薬物動態のデータにつきましては表27でございます。

表27のF比というのが一番右端のカラムにございます。こちらは生物学的利用率の比で、野生型と欠損型の生物学的利用率を用いて求めてられております。イベルメクチン、エプリノメクチンでは1.7、1.9という数値が得られているのですが、モキシデクチンでは1.1ということで変化はないということから、モキシデクチンはP-糖タンパク質の影響を余り受けないということが示唆されたとしております。こちらで当初の事務局案では、「そうではない」という、少しあいまいな表現をしておりまして、「受けない」という記載に修文をいただいております。

また、クリアランス値の合計の比からも、イベルメクチン、エプリノメクチンでは3.1、4.3という値を得られておりますが、モキシデクチンでは1.7と低く、P-糖タンパク質に依存した経路を介した排泄は少ないということが考察されております。

また、血漿及び脳中濃度というものを43ページの表28にお示しさせていただいておりますが、この一番右のカラムのK値というものが欠損型と野生型における血漿中濃度に対する脳中濃度の、さらにその比でございます。結果から、モキシデクチンのK値は5でありほかの2剤よりも低いことから、P-糖タンパク質による脳内からの排出は少ないことが示されたとしております。

次に、43ページをお願いいたします。

こちらは②蓄積性及び作用ということで記載させていただいております。こちらでもマウスのP-糖タンパク質の欠損型を用いて、毒性の発現について検討してございます。

13行目のところ、「脳及び血漿中濃度における比率」につきまして、玉井先生から修文を

いただいております。また、松尾先生からも、脳での血漿濃度に対する濃縮率ではいかがでしょうかとのコメントをいただいております。この記載についてもご確認いただければと思います。

内容でございますが、LD₅₀に近い量を投与後に測定されたときの脳中濃度、これについて「亜致死」と記載していたのですが、LD₅₀がまさに致死に近い濃度であることから、単に「脳中濃度」と修正をしております。この脳中濃度につきましては、イベルメクチンの方が低く、モキシデクチンの方が高いということで、モキシデクチン毒性発現にはイベルメクチンより高い脳中濃度が必要であるという結果になってございます。

20行目からは、イベルメクチン、それからモキシデクチンのGABA(A)の受容体との相互作用を調べた *in vitro* 試験でございます。報告されている内容としましては、イベルメクチン、モキシデクチンはともにGABAのアロステリック活性化物質であるということ、それから、GABAのみに関連した作用というものをみたときには、イベルメクチンの方がGABA作用を増強するという結果でございます。上記二つの試験から、これらの神経毒性の違いは、脳内における蓄積の違いあるいはGABA(A)受容体との相互作用の違いというものだという考察がこの文献では報告されております。

先ほどの43ページの修文、それから42ページの修文につきましては、玉井先生、頭金先生、松尾先生からいただいております。

44ページの4行目からになります。

こちらは分布及び作用として③を設けさせていただいております。こちらマウスの野生型及び欠損型にイベルメクチン、モキシデクチンを経口投与して、各組織中の放射活性を調べております。また、歩行失調を神経毒性のエンドポイントとして用いて、投与量と神経毒性の発現の関係と原因について検討を行ったものでございます。

まず、各組織中の総残留濃度につきましては表29にお示ししておりますが、欠損型の脳内の絶対濃度は、イベルメクチンよりもモキシデクチンの方が高く、野生型に対する濃度比はモキシデクチンの方が低いという結果が得られてございます。また、同じ程度の神経毒性を得られる投与量は、モキシデクチンでは体重1kg当たりでは0.7mg、mol濃度ですと1.09μmol/kg、それから、イベルメクチンでは0.4μmol/kgということで、神経毒性の強さは、モキシデクチンはイベルメクチンに比べて2.7分の1であることが示されたとしております。こちら、当初は「2.7倍低い」と記載しておりましたが、「2.7分の1」というように修正しております。

これらのことから、みられた所見に対する原因として18行目から記載しておりますが、これらはモキシデクチンがイベルメクチンに比較してCNS受容体における結合親和性が低い、あるいは本来の作用が低いことによると考えられたと考察しております。こちら当初、「内因性活性」と書いておりましたが、原文が「intrinsic activity」ということで、「本来の作用」と修正しております。

次に、45ページをお願いいたします。

こちらはモキシデクチンの輸送タンパク質についてまとめてございます。

まず 7 行目からの試験でございますが、ベラパミルという P-糖タンパク質の基質を用いてモキシデクチンの排出が阻害されるかどうかをみております。結果としまして、21 行目にありますが、モキシデクチンの P-糖タンパク質による細胞外への排出はベラパミルにより阻害されたということでございます。

こちらは 9 行目に「LSC」と修正をさせていただいております。当初、「SC」と、「シンチレーション計測」と記載してございましたが、玉井先生、頭金先生から、これは「LSC」ではないですか、あるいは「SC」というのは適切な表記ですかというご質問をいただきまして調べましたところ、文献内に液体シンチレーションの流速について触れている部分がございますので、測定法は液体シンチレーションを用いていることが確認されたことから、「LSC」と修正させていただいております。

次に、25 行目からの試験でございます。こちらは P-糖タンパク質の基質であるローダミンを用いまして、あるいはまた同じく基質であるベラパミル、イベルメクチン、セラメクチン、モキシデクチンを使って P-糖タンパク質の基質になるかどうかを調べている試験でございます。

結果としましては、46 ページでございますが、6 行目にありますとおり、ベラパミル、イベルメクチン、セラメクチンは P-糖タンパク質の基質であるということ、モキシデクチンも基質ではあるのですが、その性質は弱いことが報告されております。

10 行目からは P-糖タンパク質以外の輸送タンパク質についての文献の内容でございます。輸送タンパク質の阻害剤を用いまして、それぞれ輸送タンパク質の基質になるかどうかを調べているものでございますが、結果として、20 行目でございますように、MRPs 阻害剤、MRP という輸送タンパク質の阻害剤で阻害されているということ、程度としては P-糖タンパク質阻害剤と同程度ということが報告されております。

25 行目からも、今度は BCRP という輸送タンパク質の阻害剤を使って、BCRP の基質であるかどうか、をみている *in vitro* 試験でございます。モキシデクチンの輸送というものは、BCRP 阻害剤で阻害されたということ、それから、32 行目からは *in vivo* 試験でございますが、BCRP という先ほどの輸送タンパク質の遺伝子が欠損している型のマウス、それから、本来持っている野性型のマウスにモキシデクチンを投与しまして動態を検討している試験でございます。

結果でございますが、母乳中でのモキシデクチンの分泌は欠損型では減少するということが、一方で、腸内容物、胆汁、腸における蓄積は野生型マウスで高いということが報告されております。これらから、6 行目にありますとおり、母乳中への分泌並びに腸及び胆汁中への分泌に BCRP1 の関与が示されておりますので、モキシデクチンは BCRP の基質であるということが明らかになったとしております。特に、モキシデクチンとの相互作用の中で最も重要な毒性学的影響は、乳汁中のモキシデクチンの残留に BCRP が関与していることが考えられるということをご記載させていただいております。

こちらは修文につきましても、玉井先生、頭金先生、松尾先生からいただいております。

まず、食品健康影響評価の前までの追記した部分につきましては、以上でございます。

○山手座長 どうもありがとうございました。

今、事務局から説明いただきましたように、このモキシデクチンに関しましては既に 2 回審議を行っています。また、前回、山添先生から重要な論文があるということでご指摘をいただき、そのあたりを追加していただいたということを事務局から説明いただきました。

それでは、評価書案に沿って議論していきたいと思うのですが、まず 15 ページに新たな文献ということで、豚における代謝はほとんどないということと、羊及びウサギにおける代謝はシトクロム P450 3A がその代謝に重要であるという追記がなされています。

頭金先生から修文いただいておりますが、追加のご発言、よろしくお願いたします。

○頭金専門委員 新たな文献が山添先生から示されました。それによりますと、各種の CYP 分子種に比較的特異性の高い誘導剤あるいは阻害剤の影響を調べた結果から、複数の動物種においてモキシデクチンの代謝は主に、CYP3A が重要であることが推測されましたので、その旨を追記しました。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。ここの文章の記載に関しましてあるいはモキシデクチンのこの論文に関する内容に関しましてご審議すべきことがあれば、専門委員の先生からお願いしたいのですが、よろしいでしょうか。

特にないようでしたら、それぞれ論文を審議すべきことが結構ありますので、進めさせていただきます。

続きまして、25、26 ページの修文は、これは特に問題ないと思います。よろしいでしょうか。

27 ページ、こちらは吉田先生から、相対重量あるいは絶対重量の記載ぶりについてご意見いただいておりますが、吉田先生、こちらはどういたしましょうか。これは一応 JECFA の評価書を用いて評価するという形で進めているのですが、やはり吉田先生のほうでは相対重量というのはあまり評価する上では重要ではないのではないかというご意見かなと思うのですが、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 この剤は体重と摂餌量に非常によく効いていまして、高用量投与群では体重が落ちていきますので、いろんな臓器で相対重量が上がることは当然の変化かなと思います。その中から、では毒性的な変化は何かということを見ると、こちらに記載したような形になると、それから、一部用量相関性がない変化が記載されているので、それは省いてよいかなというところでは。

○山手座長 ありがとうございます。これに関しましてご意見いかがでしょうか。要するに、相対重量と絶対重量の双方が動いている場合はかなり毒性学的な意義がある、相対重量の場合はただ単に体重減少を反映しているというご意見だと思うのですが。

小川先生、なかなかこれは難しいところで、ほかの剤でもこういう現象はよく出てくるので

すが、どちらをとるかという問題になると思いますが、いかがでしょうか。

○小川専門委員 非常に難しいところだというように認識しております。体重が下がったときに、臓器の重量自体があまり変わらないと、相対重量として上がったことになるということと思うのですが。肝臓とかですと、体重が下がったときには一緒に小さくなることが多く、心臓はあまり変わらないというような印象を受けています。この場合、肝臓も心臓も相対重量の増加がみられたというのをとらなくていいのか、剤と臓器とを考え合わせないといけないかと思っています。あまり大勢に影響ないのであれば、JECFA の記載として残しておいてもよいのかなとも思います。

○山手座長 ありがとうございます。吉田先生どうぞ。

○吉田専門委員 それは、実はおっしゃるとおりで、こういう体重が落ちたときにいろいろ文献を当たるのですが、摂餌の制限とかそれからカロリーの摂取量を下げたりとかという文献がたくさんあって、今、小川先生がおっしゃられたように、確かに、文献によって変化している臓器が違うのです。ですから、一概に私が言ったような解釈がこの試験で成り立つとは限らないので、不明瞭な部分もあるので、残していただくということでも構いません。

あと、すみません。

○山手座長 どうぞ。

○吉田専門委員 一般的にいうと、例えばリンパ系の組織だとか、内分泌、それから生殖系が影響を受けやすくて、肝臓はその次で、影響を受けにくいのが心臓や脳だったりするので、そういうのが大体頭にあるので、それで読んでいったということです。

○山手座長 ありがとうございます。この剤、一つは、JECFA の評価書、主にそれに基づいてその記載を生かしているというところもあります。また、今ご議論いただいたように、その意義というのはなかなか生データを確認しないとつかめないところもあるということで、黄色のラインの文言については、削除したいと思いますので、事務局、よろしく願いいたします。

続きまして。

○福永評価専門官 1点確認させてください。

○山手座長 はい。

○福永評価専門官 「これらの変化」と指すものが相対重量の増加、いわゆる肝臓と心臓のものを指すという形で記載整備をするということですのでよろしいでしょうか。

○山手座長 「これらの変化」と、「これら」というところですね。これ、吉田先生はその意図で書かれたのでしょうか。臓器重量全般のことだと思うのですが。

○吉田専門委員 そこが気になって修文をしたので、それが残ると、体重減少があったときに絶対重量が上がることはあり得ないので、そこをしっかりとるのであれば、私の記載にさせていただいたほうがすっきりします。議論が戻ってしまって、すみません。

○山手座長 分かりました。こちら座長の判断にさせていただきますが、評価書評価ということで、ここの黄色の部分削除させていただいて、あとはもとの文章をそのまま JECFA の評価書に記載の文言を残すという形にしていきたいと思うのですが、よろしいでしょうか。これ

は生データや組織所見でもないと、なかなか最終的に評価できない面もありますので。吉田先生、ご了解、よろしくお願いいたします。

○吉田専門委員 はい。

○山手座長 では、そのようなことで事務局、修正よろしくお願いいたします。

続きまして、36 ページの 31 行目、こちら吉田先生からご指摘いただいておりますが、確かにこちらは、「中枢神経系への作用を持たず」のところは、少し後の文章と一致しない面もあるので、これは除いてもいいかなと思います。吉田先生、指摘していただいたのはそのようなことですね。

○吉田専門委員 そうですね。

○山手座長 後述では神経の云々と書いてあるので、こちらの「中枢神経系への作用を持たず」のところは削除ということによろしいですね。

○吉田専門委員 ええ。もし残すのであれば、もう少し実験条件が正確に書いてあって、そういう条件では中枢への作用がなかったということであればわかるのですが、これだけだと、いろいろ神経症状出ていますので、少し矛盾が出ると思います。

○山手座長 この記載は削除ということでよろしくお願いいたします。

続きまして、38 ページになりますが、この記載ぶり、頭金先生、佐藤先生からご修正いただいたと思うのですが、このあたりいかがでしょうか。頭金先生、山崎先生、こちらの事務局から提示されています記載ぶりで、いかがでしょうか。頭金先生、いかがでしょうか。

○頭金専門委員 じっくり読めば意味は通るかなと思います。山崎先生、いかがでしょうか。

○山崎専門委員 これで結構かと思います。

○山手座長 それでは、この 38 ページの 15 行目から 18 行目の文章を生かすという形で、事務局、よろしくお願いいたします。

続きまして、39 ページから新たに提出されました文献に基づく記載が書かれています。

まず一つは、CF-1 マウスに関する影響ということで、特にアバメクチン、イベルメクチンに関しては、この CF-1 マウスの ABCB1 欠損があると感受性が高くなるという記載ぶりになっていますが、これに関しまして専門委員の先生からご意見があればいただきたいのですが。玉井先生、いかがでしょうか。

○玉井専門参考人 内容的にはよろしいかと思いますが、少し言葉の使い方なのですが、「mdr1」というか「abcb」というのは、ヒトでは ABCB1 という一つしかなくて、ラットとかマウスでは「abcb1a」、「abcb1b」という二つのタイプがあるので、非常にややこしくなっているのですが、こちらはマウスの話なので、そこは厳密に分けて書く必要があるという点では、これはよろしいかと思います。習慣として、ヒトではこの ABCB1 というのを大文字で書くのですね。動物の場合にはそれを小文字表記するというのを我々は通常行っていますので、例えば 32 行目にあります「(ABCB1)」ですが、こちらはもし書くとすれば、大文字にするか、あるいはこちらの「(ABCB1)」は不要だと思います。P-糖タンパク質だけでよいのではないかというように思います。

○山手座長 ありがとうございます。表記方法について今、玉井先生からご説明ありましたが、ヒトでは「**ABCB1**」と大文字を使うと。動物では小文字を使うということですので、これは全体をもう一度見直して、もし何かそういう表現を変えなければいけないところがあれば、対応していただきたいと思います。39 ページの 32 行に関しては、この大文字の「**(ABCB1)**」は要らないのではないかとということですので、削除していただきたいと思います。

そのほかいかがでしょうか、こちらの記載ぶりあるいは議論しておくべき点があればお願いいたします。

ないようでしたら、続きまして、40 ページの上から 4 行目ですか。こちら玉井先生、それから吉田先生から、後ろの表現からして発現がないというのは、おかしいのではないかと一ご意見でしたが、これは「検出されなかった」という表現でよろしいでしょうか。

○玉井専門参考人 私のポイントは二つあって、一つ目は、もとの文章だと、3 行目の子宮、脳、空腸、全てで発現していないというようにとれたので、まずこれは間違っているであろうという点と、二つ目は、子宮に本当に発現はないのですかとという点、こちらは僕も論文をみましたが、確かに結果としては発現がないです。こちらの論点は二つあったということで、先程の説明では後半だけだったと思いますので。だからこれで私はよろしいかと思えます。

○山手座長 ありがとうございます。吉田先生、こちらの表現でよろしいでしょうか。今説明いただいたように子宮ではないということになるのだと思いますが。

○吉田専門委員 できれば、では検出系を書いていただいたら、その条件ではなかったということがわかるので、「免疫染色では」とかあるいはそういうのをどこかに入れていただくとよろしいかと思えます。

○山手座長 こちらは元の論文は当たらないといけないのですが、免疫染色でしたかね。タンパク発現とかはみていなかった、タンパク質のウェスタンブロットとかはみてなかったですかね。確認していただいて、その検出系があるのでしたら、追記してくださいということですので、こちらは確認できますか。

○福永評価専門官 子宮、脳、空腸での発現の確認方法につきましては、確認させていただいて、追記をさせていただきたいと思えます。

○山手座長 ご指摘ありがとうございます。それでは、確認して、4 行目のところの修正をお願いしたいと思います。

続きまして、41 ページの 13. P-糖タンパク質とモキシデクチンの毒性影響ですが、こちらは追加の論文の内容が記載されています。

まず、①の分布・排泄というところになると思いますが、特に要約すれば、42 ページの上から 3 行目になると思いますが、一つは、イベルメクチン、エプリノメクチンは P-糖タンパク質の影響を受けるが、モキシデクチンは受けないという点、あとは 7 行目になりますが、モキシデクチンでは F 比が 1.7 と P-糖タンパク質に依存した経路を介する排泄は少ないことが示されたということです。モキシデクチンの排泄経路としては P-糖タンパク質の影響がそ

れほど重要ではないのだろうということです。それと、12行目から15行目になりますが、こちらに記載しておりますように、イベルメクチン、エプリノメクチンに対してモキシデクチンはK値が低く、P-糖タンパクによる脳内からの排泄はこれらの2剤よりも少ないということが示されたということが記載されています。

これに関しまして、表もつけていただいておりますが、専門委員の先生方からご意見、ご審議すべき点があればお願いしたいのですが。玉井先生、いかがでしょうか、このあたりもみていただいたと思うのですが、よろしく申し上げます。

○玉井専門参考人 結論はこちらもこれでよろしいかと思うのですが、ここで挙げられた提供文献3というのは、こちらも適当かなと思っています。文献によっては吸収にも少し差が出るようなのもあったと思うのですが、それはトータルラジオアクティビティで測っていますので。この文献はHPLCで未変化体のみをきちんと測っている。その結果として表27の一番下のモキシデクチンの場合のように、ほとんど差が出ないというのをはっきり出していますので、結果としてはこれを採用するのが適切かなと思っています。でも、分布に対してクリアランスでは数値少し差が出るのに、血中濃度は差が出ないという、非常に分かりにくいところがあるのですが、これはたまにみられることで、P-糖タンパク質以外のファクターが効いているというように考えるしかないので、結果としてはこれでよろしいかと思えます。

○山手座長 ありがとうございます。

玉井先生、先ほどのお話からいくと、こちらの記載の中で「P-糖タンパク質(ABCB1)」と書いてあるのですが、これも「(ABCB1)」は全部削除した方がよろしいのでしょうか。ヒトと動物で違いがあるということになると。

○玉井専門参考人 そう思います。

○山手座長 それでしたら、事務局、全体を少しみていただいて、そのあたりは後ほど整合性をとっていただければと思います。

そのほかこの分布・排泄に関しましていかがでしょうか。モキシデクチンはP-糖タンパクを介した経路がそれほど重要ではないのではないかという文献だと思います。

ないようでしたら、続きまして43ページの②の蓄積性及び作用ということになるかと思えます。これも結論としては、17、18行目にありますように、モキシデクチンの毒性発現には比較しましたイベルメクチンより高い脳内濃度が必要であるという点と、それと、43ページの30行目のところの「以上のことから」ということで、脳内における蓄積性の違いは、GABA(A)、こちらの受容体と相互作用の違いによるものと考えられたという文献の内容ですが、これに関しましていかがでしょうか。玉井先生、ご意見いただけますか。

○玉井専門参考人 特にありません。これで結構です。

○山手座長 松尾先生は修文していただいておりますが、ご意見ありますか。

○松尾専門委員 いえ、この修文で結構だと思います。内容的には同じことですので、こちらのほうが分かりやすいと思います。

○山手座長 どうもありがとうございます。

続きまして、44 ページの③ 分布及び作用ということになります。これに関しましては、要点としては 18 行目のところになると思いますが、モキシデクチンとイベルメクチンの比較において特に CNS の受容体における結合親和性がモキシデクチンの方が低いということ又は本来の作用が低いという結果になるのではないかという記述だと思います。これに関しましては表 29 を追記いただいています。この点に関しまして専門委員の先生方からコメントあるいは審議すべき点があれば、よろしいでしょうか。

玉井先生。すみません。

○玉井専門参考人 文言ですが、これも 4 行目の「P-糖タンパク質 (ABCB1a)」は、こちらにも「(ABCB1a)」は要らないかなと思うのですね。

○山手座長 この場合は動物ですので、本来ならば小文字になるのですかね。要らないということは、書かない方がよいということですね。

○玉井専門参考人 その後に、欠損型で「abcb1a」とか書いてありますので、これで解釈ができるかなというように思います。

○山手座長 わかりました。それでは、ここのところも「(ABCB1a)」の削除をお願いいたします。事務局、よろしいですね。

○福永評価専門官 はい。

○山手座長 続きまして。

○吉田専門委員 すみません、少しだけ質問です。

○山手座長 吉田先生、お願いいたします。

○吉田専門委員 この実験なのですが、P-糖タンパク質の欠損型と野生型を比べている実験ですよ。それで、結論のところを受容体との結合の話が出てくるのですが、これは論理的に導かれることなのではないでしょうか。

○山手座長 いかがでしょう、これに関して。今、吉田先生のご質問は、野生型と欠損型を使っているにもかかわらず、結合親和性という言葉、こちらはあくまでもモキシデクチンとイベルメクチンの違いということだと思うのですが。

○吉田専門委員 いろいろ考察があったところのエッセンスが書いてあるということですね。

○山手座長 はい、最後のところはそうです。これは事務局、そういう理解でいいのですよね。欠損型、野生型をそれぞれの両剤を使っているいろいろ調べたところ、最終的には結合親和性がモキシデクチンでは低かったと。そういう論文だと思うのですが。分かりづらいですか。もし何か表現、記載を変えたら分かりやすいというご意見があれば、後ほどでも結構ですので、事務局に言っていただければと思います。基本的には、モキシデクチンの方がイベルメクチンに比べてこの CNS 受容体の GABA(A)に対する親和性が低いということだと思うのですが。

続きまして、45 ページの(2) モキシデクチンの輸送タンパク質の① P-糖タンパク質というところ。一つは、20 行目のところに要約されていますが、以上のことから、ベラパミルが培養初期に P-糖タンパク質の基質として作用した、そのためにモキシデクチンの細胞外への排出を阻害したと考えられると、そういう実験になると思います。これは培養肝細胞のミ

クロソームを使っていますけれども、まずこれに関しましていかがでしょうか。よろしいでしょうか。

続きまして、同じく *in vitro* でヒトの Caco-2 の細胞を使って P-糖タンパク質の発現とこちらに記載のある剤の排出・吸収を調べたデータが 25 行目から記載されています。この結論が 46 ページの 6 行目ということで、ベラパミル、イベルメクチンあるいはセラメクチン、こういうものは P-糖タンパク質が基質であるが、モキシデクチンとしてはその基質性が弱いというのが結論になるかと思いますが、これに関しましてコメント、ご意見等あれば。玉井先生、何かあればコメントをいただきたいのですが。

○玉井専門参考人 非常に迷うところなのですが、結果からみればこの結論でよいかと思うのですが。実はこれ、詳しいデータをみると、必ずしも弱いと言えるかどうかというのは、ほかのデータも含めて考えますと言にくいところはあるのですが、この結果は一応そういうことで解釈できるというようにしか今は言えないのです。と言いますのも、これは Caco-2 という細胞系ですので結局比較するときに別のファクターがこれは入ってきます。したがって、本当にこの結果だけで正確に P-糖タンパク質による輸送が弱いと言えるかどうかは判断できないのですが、通常の解釈ではこの結果から P-糖タンパク質による輸送は弱いというように判断します。したがってそれで結構です。

○山手座長 ありがとうございます。生データというか論文データをみる限りでは、本当に弱いかどうかという判断は難しいところはあるが、基本的には基質としての性質は弱いのではないかと。その結論のところとしては、論文内容としてはよいのではないかとのご意見と承ってよろしいでしょうか。

そのほか専門委員の先生方でご意見ございますでしょうか。

○山添委員 よろしいですか。

○山手座長 山添先生、お願いいたします。

○山添委員 玉井先生、アッセイ系でこういうように解釈する報告が多いということで、よろしいのではないかとこのように了承してくださったのですが、サイエンティフィックにはあまりよくないので、あえて残さないほうがよければ、この論文のところを削るというのも一つの方法かと思うのですが。

○山手座長 いかがでしょうか、そのあたりご専門の先生方のご判断になると思いますが。

○玉井専門参考人 すみません、僕もこれを見ながら、「示された」よりも「示唆された」の表現だとすると、まさにそのとおりなので、その辺が妥協点かなと思います。

○山手座長 わかりました。

○山添委員 修文でよろしいですか。

○玉井専門参考人 確かにこの結果はそういうことを示唆しているのですが、本当にそうすかと言われたときには、全く別の文献とかをみているとそうでもない。例えば脳移行性などはかなり差が出ていますので、そのようにみると、本当に P-糖タンパク質による輸送が弱いのかとは言いにくいところもあります。だから、この結果からみる限りはそういうことが示唆さ

れたとしか今は言えないと思います。

○山手座長 ありがとうございます。それでは、この論文内容は残すということで、7行目のところになりますか、「弱いことが示唆された」という表現が適切ではないかというご意見かと思えます。そのようなことで事務局、修正をよろしく願いいたします。

それでは46ページ、②のP-糖タンパク質以外の輸送タンパク質ということで、一つはラットの初代培養肝細胞を用いて、幾つかのこちらに記載のある阻害剤で検討したというデータです。これに関しましては、まとめは20行目からのところですが、こちらの細胞を用いてMRPsという阻害剤がP-糖タンパク質阻害剤と同程度まで細胞内のモキシデクチン濃度を増加させたということが分かったという論文です。

続きまして、25行目のところからはMCDK-2細胞を用いて検討したというデータですが、最終的にはモキシデクチンの輸送は新しいBCRP阻害剤であるアクリドン誘導体により阻害されたということが結論づけられています。

このP-糖タンパク質以外の輸送タンパク質というこの二つの論文、文献7と8ですが、こちらに関しましてコメントあるいは審議すべきことがあればよろしく願いいたします。これは玉井先生、よろしく願います。

○玉井専門参考人 内容的にはこれでよいと思います。表現の問題なのですが、20行目の「多剤耐性関連タンパク質」と、これは削除してありますが、この「MRP」というのは実は固有名詞なので、これを日本語に訳すとこうなるのですが、これは「P-糖タンパク質」というのと同じように「MRP」という固有名詞なので、このように修文しました。MRPはMRP1、2、3などたくさんありますので、「s」と一応つけてあります。

ただ、もう一点、その下の「BCRP」も、25行目の「BCRP」もそうなのですが、P-糖タンパク質ともし同じように表現するとすれば、これも名前がついていて、MRPの場合には「ABCC」というのですね。P-糖タンパクは「ABCB」なのですが。だから、例えばこれに括弧して「ABCC」とつけておく。BCRPの場合には、これは「ABCG2」というのですね。ABCGの2番目。したがって、表現そろえるとする、そのような記載があったほうがよいかなと、今こちらの記載をみていて感じました。

○山手座長 ありがとうございます。今、玉井先生からのコメントですが、事務局、よろしいでしょうか。

○福永評価専門官 最終的な記載の統一についてはご相談させていただきたいと思えます。

○山手座長 よろしく願いいたします。

そのほかP-糖タンパク質以外の輸送タンパク質に関する、二つの参考文献7と8を今議論していますが、よろしいでしょうか。ないようでしたら、続きまして46ページの32行目、乳汁分泌というところの論文になります。これは47ページの6行目以下から10行目にかけて、結論が記載されておりますが、このBCRPとモキシデクチンとの相互作用、この重要な毒性学的影響は、乳汁中の本剤の残留にBCRPは関与しているということが示されたという論文だと思えます。こちらに関しまして、玉井先生、よろしいでしょうか。ご意見があれば

お願いしたいのですが。

○玉井専門参考人 「BCRP」というのは、「Breast Cancer Resistance Protein」の略語で、もともと乳がん細胞から見つかったのですが、乳腺のような正常組織で生理的に作用していることも考えられるためこういう試験が実施されたと思います。内容的にはこれで特に問題ないということによいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

ここまでにつきまして、新たな文献内容は事務局から文章として提示されていますが、何か議論しておくことがあれば、専門委員の先生からご意見いただきたいのですが。よろしいでしょうか。ないようでしたら、食品健康影響評価のところで追加された文章のところを説明願いたいと思います。事務局からよろしく申し上げます。

○福永評価専門官 それでは、机上配布資料 1 をお願いいたします。

今回、新たな情報の追記に当たりまして、机上配布資料 1 の「審議のポイント」を先生方に前もってお送りさせていただいております。Ⅱの「1. モキシデクチンの動態」あるいは「2. 毒性について」としまして「(1) 神経毒性」、「(2) 発生毒性」、それから「3. モキシデクチンの乳汁暴露」、こういったところを検討事項と考えまして、今回この評価書案にもまとめ、あるいは考え方を記載させていただいております。

それでは、資料 2 に戻りまして、49 ページ、5 行目からご説明させていただきます。

まず、6 行目ですが、(1) としまして、このモキシデクチンの動態における P-糖タンパク質の影響についてまとめさせていただいております。先ほど追記しました内容から導いておりますが、イベルメクチン、アバメクチンにつきましては、分布・排泄に P-糖タンパク質の影響を受けるということでございますが、10 行目にありますように、P-糖タンパク質欠損型のマウスを用いた投与試験からモキシデクチンの分布・排泄に対する P-糖タンパク質の影響は、イベルメクチン、エプリノメクチンに比べて小さいということが示されたとしております。また、ラットの肝細胞を用いた *in vitro* 試験からは、モキシデクチンは P-糖タンパク質の基質ではあるが、その性質は弱いということは確認されたとしてございます。先ほど、その性質は弱いということを「示唆された」というように修文されております。こちらはこの弱いことが確認されたということに導く一つになっておりますので、この記載ぶりにつきましてご審議あるいは修文についてご教示いただければと考えております。

次に、P-糖タンパク質以外の輸送タンパク質により、モキシデクチンは排泄されるということが確認されているということを述べております。また、18 行目、種々のシトクロム P450 の誘導剤あるいは阻害剤を用いた、すみません、こちら「*in vivo*」と書いてありますが、「*in vitro*」の誤りでございますので修正させていただきます。この *in vitro* の試験からモキシデクチンの代謝にはシトクロム P450 3A が重要であるということが確認されているとしてございます。

21 行目から新たに追記しまして、本専門調査会のモキシデクチンの動態における P-糖タンパク質の影響の考え方としては、モキシデクチンの動態は P-糖タンパク質の影響を受けるが、

その影響はイベルメクチンやエプリノメクチンに比べて小さいということ、それから、モキシデクチンの代謝には酸化的経路は存在すると記載させていただいております。

こちらにつきましては、頭金先生、それから山添先生から修文をいただいております。

それから、25 行目から、こちらはモキシデクチンの毒性についてということで、まず、① 神経毒性でございます。

まず、やはり同様に今回追記した内容から導いているところでございますが、P-糖タンパク質欠損型のマウスを用いた投与試験から、毒性の発現にはモキシデクチンはイベルメクチンよりも高い脳中濃度が必要であることが示唆されていること、また、同じように P-糖タンパク質欠損型を用いた投与試験から、歩行失調をエンドポイントとしたときのモキシデクチンの神経毒性は、イベルメクチンの 2.7 分の 1 程度であるということを記載させていただいております。また、*in vitro* の試験で、GABA(A)受容体についての増強作用をみたものにつきましても、イベルメクチンの方がモキシデクチンよりも強く作用するということが示されたとしてございます。

35 行目からは本専門調査会のこの毒性の考え方としてまとめておりますが、モキシデクチンとイベルメクチンの神経毒性を含む毒性発現の差は、薬剤の脳内の蓄積性、GABA(A)受容体における GABA 作用の増強、アロステリック部位への結合親和性、それから本来の作用の違い、こういったところによるものと考えたとしております。

また、39 行目からは各種毒性試験にみられた振戦や過敏反応等の神経毒性症状についての考察でございますが、病理組織学的所見は伴っていないということ、それから、投与量を減じたときに症状が回復するということがラット及びイヌを用いた試験でみられてございますので、モキシデクチンの神経毒性については重篤なものではないとしてございます。

次に、50 ページの 4 行目から、こちらは② 生殖発生毒性についての記載でございます。

まず、CF-1 マウスを用いた発生毒性試験でございますが、試験に用いられたマウスの遺伝子型が不明でございました。こちらにつきましては、この試験の取り扱いについてご確認いただきたいと思っております。現時点の案としましては、P-糖タンパク質の影響はイベルメクチン等に比べて小さいということが考えられますので、当該試験については参考データとはせず、通常の発生毒性の試験として扱うこととしてございます。なお、こちらの試験では口蓋裂等がみられておりますが、NOAEL は得られているということを述べさせていただいております。

また、SD ラットを用いました多世代試験において授乳期間中の児動物の生存率の低下がみられておりますが、これにつきましても NOAEL が得られている旨を追記しております。

15 行目からは (3) モキシデクチンの乳汁暴露について述べさせていただいております。

前回追記させていただきましたヒトの女性における薬物動態試験から、モキシデクチンの乳汁中への排泄がみられてございます。SD ラットにおきましては、授乳期間中の児動物の生存率の低下がみられておりますが、これらは乳汁中のモキシデクチンの暴露によると考えられますので、ヒトにおいてもこの乳汁暴露という事象は起きることが考えられます。

これらに対する考え方につきまして、当初、暴露量について述べさせていただいたのですが、

21 行目から 24 行目の記載につきましては、あくまで仮定の話であるということで、削除をさせていただきます。

②としておりました P-糖タンパク質の関連としまして、24 行目から②を①として記載させていただきます。まず、モキシデクチンは P-糖タンパク質の基質であることが確認されていること、モキシデクチンの分布・排泄に対する P-糖タンパク質の影響というものは、イベルメクチン等に比べて小さいということ、しかしながら、胎児における P-糖タンパク質の発現は、ラットでは発現が低いとありますが、ヒトでは発現が妊娠中期から、あるいは出生後、成人期を通してみられるということがございます。また、代謝経路につきまして、シトクロム P450 3A が重要だということが報告されておりました、なおかつ、ヒト胎児におけるシトクロム P450 3A の分子種というものは、妊娠後期から発現して、出生後はその分子種の変化はあるものの、発現はみられているということは報告されてございます。一方、ラットですと、新生児におけるシトクロム P450 3A の機能発現というのは極めて低いということは報告されておりますので、P-糖タンパク質、それからシトクロム P450 3A、このようなヒトでの胎児における発現あるいはヒト新生児における発現、それからラットの新生児における発現、これらの差から次の 34 行目の文言を本専門調査会の判断として記載させていただきます。ヒト乳幼児におけるモキシデクチンの乳汁暴露による影響は、モキシデクチンの吸収、それから代謝、排泄、これらの知見から、SD ラットほど大きくはないというように記載してございます。

37 行目の下に、松尾専門委員からコメントをいただいております。30 行目にあります黄色マーカーを付しております「妊娠後期から発現」に関して、新生期（離乳期）までの CYP3A の発現に関する記載が、必要ではないでしょうかというコメントでございます。これを受けまして、ヒト及びラットの出生後についても新たに文献を確認しまして、追記をさせていただいた次第でございます。

なお、文献 11 から 13、これは昨日、専門調査会直前でございますが、ご連絡させていただいた文献でございます。まずは文献 11 につきましては、ヒトの新生児におけるシトクロム P450 の分子種に何が発現しているのかを報告しているものでございます。また、文献 12、13 につきましては、ラットの新生児におけるシトクロム P450 3A の発現についての報告でございます。これらをもとに 30 行目後半から 32 行目について追記をさせていただきます。

次に、51 ページをお願いいたします。

ADI の設定でございます。まず、3 行目からでございますが、遺伝毒性試験が陰性であること、それから、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において発がん性が認められていないこと、これらをもとにモキシデクチンは遺伝毒性発がん物質ではないとしまして、ADI を設定することは可能であるとしております。

飛びますが、また机上配布資料 1 に戻らせていただきます。こちらのⅢをお願いいたします。

今回の事務局案の最終的な ADI の設定につきまして、ADI の根拠とすべき NOAEL の選択

と、それから安全係数の考え方について先生方にご連絡をさせていただいております。現時点の案ですと、イヌの 90 日間の亜急性毒性試験における NOAEL を ADI の根拠としております。この根拠を用いることについてのご検討をお願いしたいと考えております。

また、安全係数につきましては、JECFA、あるいは 1998 年の厚生省の審議結果では安全係数として 200 を用いてございます。その後、EMEA では CF-1 マウスのデータが提出されたという理由で、安全係数を 200 から 100 に引き下げております。これらのこと、また、今回モキシデクチンの動態や毒性等に関して新たなデータがございましたので、それらをもとに安全係数についてどう考えたらよいかについてご検討いただきたいと思いますと考えております。

なお、配布資料 2 をご確認くださいと思うのですが、資料の右から 3 番目のカラム、これが 90 日間亜急性毒性試験、ビーグル犬とございますが、一番下のセルにありますように、JECFA、日本では安全係数 200 を用いて ADI を 0.002 mg/kg 体重/日と設定しております。EMEA では安全係数 100 を用いて ADI を 0.003 mg/kg 体重/日としてございます。こちらの現時点の海外評価の ADI を参考にさせていただければと思います。

それでは、ADI の設定について資料 2 に戻らせていただきます。

まず、9 行目でございます。まず、SD ラットを用いました多世代の生殖毒性試験でみられました授乳期間中の児動物の生存率の低下につきましては、モキシデクチンの乳汁暴露により生じたものと考えられております。こちらについてはヒトにおける薬物動態から、ヒトでも同様の乳幼児への乳汁暴露が予想されておりますが、先ほど(3)の乳汁暴露についてのところで述べさせていただいておりますとおり、ラットと異なり、ヒト胎児では P-糖タンパク質の発現が妊娠中期から、出生後は成人期を通してみられること、それから、モキシデクチンの代謝に関するシトクロム P450 3A の分子種は妊娠後期から発現し、出生後もみられていること、こういったことから本専門調査会はヒト乳幼児におけるモキシデクチンの乳汁暴露による影響は SD ラットほど大きくないと考えたとしてございます。

また、17 行目後半の CF-1 マウスについてございますが、先ほどの事務局からの提案どおり通常の発生毒性試験として取り扱うということになった場合、当該試験において口蓋裂がみられたという所見がございましたが、NOAEL は得られているという内容を記載させていただいております。

19 行目後半から 23 行目前半の記載、見え消しの部分でございますが、これは CF-1 マウスの先ほどの発生毒性試験の取り扱いによって、通常の発生毒性試験として取り扱うということであれば、このように削除させていただきたいと思っております。

それから、EMEA の考え方につきまして、23 行目から 26 行目まで記載し、EMEA の考え方に対する本専門調査会の考え方を 26 行目から記載しております。本専門調査会は、CF-1 マウスのモキシデクチンに対する過感受性と、「hypersensitivity」を当初「過感受性」としておりましたが、「過感受性」ではなく「高感受性」と修正させていただいておりますが、こちらについて確認はできなかったということ、それから、EMEA の評価書は神経毒性評価に用いられた検査システムについて適切であると記載しているのですが、それについての明確な

理由が確認できないということを述べさせていただいております。

30 行目から、「しかし」とありますが、みられた神経毒性に対する追加の安全係数の考え方になりますが、イベルメクチンとモキシデクチンの神経毒性を含む毒性発現に差がみられること、それから、各種毒性試験でみられた神経症状については、病理組織学的所見は伴っておらず、投与量を減じると症状の回復がみられているという点から、モキシデクチンの神経毒性については重篤なものではないと考えられ、神経毒性を考慮した追加の安全係数は不要と判断したとしてございます。この安全係数につきましても後ほどご審議いただきたいと思っております。

35 行目からでございますが、毒性試験から最も低い用量でみられた影響は、先ほどご説明しましたイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における用量相関的な体重、摂餌量の減少ということで、NOAEL が 0.3 mg/kg 体重/日ということでございます。なお書きとしまして、モキシデクチンの神経症状に対する NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日、あるいは授乳期間中の児動物の生存率の低下に対する NOAEL は 0.4 mg/kg 体重/日ということで、このイヌの試験に基づく用量相関的な体重、摂餌量の減少に対する NOAEL は、それぞれの NOAEL よりも低い用量で得られたということに記載させていただいております。

ADI の設定に当たりましては、NOAEL に先ほどのことを受けまして、安全係数 100 を適用いたしまして 0.003 mg/kg 体重/日と現時点の案では記載させていただいているところでございます。

なお、吉田専門委員から、12 行目の下のボックスのところにコメントをいただいております。前ページのラットと異なり、ヒトでは P-糖タンパク質の発現がみられると、こういう点のところの内容が矛盾していないでしょうかというコメントをいただいている次第でございます。

また、ADI の設定に関しましては、寺本先生と渡邊先生からコメントをいただいております。お二方からは、全体として事務局案のとおりでよいのではないのでしょうかというコメントでございます。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価ということで、最終的には ADI 設定ということになると思いますが、その前に、安全係数をどう考えるかという根拠を少しもう一度整理しておく必要があると思います。一つは、モキシデクチンのまず動態ということですが、49 ページですね。6 行目以降のところですが、種々提示していただいた論文に基づいて、最終的には 21 行目、23 行目のところになるかと思いますが、モキシデクチンの動態は P-糖タンパク質の影響を受けるが、それはこちらに記載されているようなイベルメクチンあるいはエプリノメクチンに比べて小さいと。それで別な代謝経路、酸化的経路は存在すると判断したという結論になっています。

すみません、その前に、今の 14 行目ですか、先ほど玉井先生から指摘受けました「その性質が弱いことが確認された」というところですが、こちらは、ここまでの表現は厳しいという

ご意見で、「示唆された」という表現の方がよいということですね。

○玉井専門参考人 その方がよいと思います。

○山手座長 ということで、修文ということでお願いします。それをもって、21 から 23 行と
というような本調査委員会の考えになるかと思いますが。

どうぞ、何かあれば。

○玉井専門参考人 少しその下と関連するのですが、今のはイベルメクチン、エプリノメクチンに比べて小さいことが示唆された。これはそれでよいのですが、その下のところの 14 行目。「その性質は弱いことが確認された」という表現です。

この表現は非常にあいまいで、結局、もし書くとすれば、何かと比較して弱いというようにしないと、結局、明らかにモキシデクチン自身も P-糖タンパク質によって輸送されるわけですから、その性質は弱いということがどういう意味かはっきりとれない。だから、その上と同じように、別の剤と比較して弱いなら弱いという、そういう表現にすべきでしょうと少なくとも思います。結果もそういうことを示唆していますので、こちらの表現を少なくとも 12 行目のような表現にしてほしいと思います。

○山手座長 事務局、それでしたら、この 49 ページの先ほどの 14 行目のところは、46 ページの 6、7、8 行目のところの記載ですね、こちらはベラパミル、イベルメクチン、セラメクチンですか、こういうものに比べて弱いという修正になりますか。

○福永評価専門官 アベルメクチン類ということですので、「イベルメクチンやセラメクチンに比べて」という形で記載させていただければと思いますが。

○山手座長 そういうことでいいでしょうか。

○玉井専門参考人 はい、結構です。

○山手座長 ありがとうございます。

どうぞ、山添先生。

○山添委員 確認でいいですか。そうすると、玉井先生、例えば文章として、14 行目のところですが、「P-糖タンパク質の基質であるが、その依存性はイベルメクチンやエプリノメクチンに比べて低いと示唆された」というような表現でいいですか。

○玉井専門参考人 依存性って少しどういうことか僕にはよく分からないのですが。

○山添委員 P-糖タンパク質への依存性。そうでないと、弱いというのは基質になるかならないかの判断ですよ。それが。

○玉井専門参考人 少しすみません。細かいデータは今入っていないのですが、その依存性が低い。

○山添委員 たしか F 比は 1.1 とかになっていましたよね。

○玉井専門参考人 それは吸収のところですかね。例えばどこがよいかというと、例えば 44 ページの表 29 などをみますと、モキシデクチンの脳内への移行性のこの比は欠損すると 15.6 倍上がるわけですよ。これに対してイベルメクチンは 67.4 倍と、こちらのほうが大きいと。例えばこういうデータが出たときにこの解釈をどうするかというと、15.6 倍上がっていると

いうことは、これが弱いと言えるかどうか、少し言葉として私はよいのが今浮かびません。これは明らかに。

○山添委員 P-糖タンパク質に依存しているのです。

○玉井専門参考人 依存していますよね。ただし、比較すると、結果としては「弱い」という表現になると。少しその表現になると。

○山手座長 表現になると。どういたしましょうか。このあたりは少し考えていただいて、もう一度事務局との対応で、玉井先生で表記等をご検討いただければ、非常に本専門調査委員会としては助かるのですが、よろしいでしょうか、そういう方向で。

○玉井専門参考人 コメントできると思います。

○山手座長 依存か基質かというところで、少しアイデアをいただければと思いますのでよろしくお願いたします。

○玉井専門参考人 了解しました。

○山手座長 願いたします。

この動態に関しましていかがでしょうか。そのほか 21 から 23 行目の結論というところ、ご意見があれば。

特にないようでしたら、続きまして神経毒性についてということになるかと思いますが、最終的にはモキシデクチンの神経毒性についてはそれほど重篤ではないのではないかという結論になりますが、これに関しまして、49 ページの 27 行目から 40 行目に当たる理論構築といえますか、この内容につきましてはいかがでしょう。

○吉田専門委員 すみません。

○山手座長 吉田先生、願いたします。

○吉田専門委員 今おっしゃられたことかもしれないのですが、症状としてはかなり激しくて、ここもやはり表現だけの問題だと思います。病理組織学的変化がないということとそれから回復性がありそうだということは十分評価できるので、何かよい表現ないかなという感じはします。

○山手座長 といいますと、こちらに記載されている病理組織学的所見がないという点と回復性があるという点は、必ずしも十分ではないと。

○吉田専門委員 それで十分なので、「重篤なものではない」と言うと、症状自体はかなり激しいので、何かもう少しよい表現がないかなという感じがします。

○山手座長 「重篤なものではない」という表現が少し過剰な表現過ぎないかというご意見ですか。

○吉田専門委員 はい。

○山手座長 そういうことですか。このあたりについてご意見、よいアイデアとかありましたら。吉田先生、何かご意見ないですか。提案していただければありがたいのですが。

もし考えるとしたら、逆に「非常に軽微なものである」とか「軽いものである」という表現があるのですが。

○前田調整官 よろしいですか。

○山手座長 お願いいたします。

○前田調整官 この流れでいきますと、「持続性がない」という表現ですとか「可逆性である」とか、そういったものでいけば、特に病状としては重篤ではあるのだが、そんなに持続しないというようなことの意味でということですよ。だから、一つの案としてよいかどうかわからないのですが、「持続性が弱く、可逆性のものと判断された」という表現ぶりもあるかと思いますが。

○山手座長 吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 的を射ているというか、よい表現だと思います。

○山手座長 まさにその表現そのもので、持続性と可逆性があるということ。よろしいでしょうか。事務局、その文言で修正よろしくお願いいたします。

本専門調査会の考えとしましては、基本的には神経毒性、それほど強いものではないという結論になりますが、よろしいでしょうか。

ないようでしたら、続きまして 50 ページ 2 行目、生殖発生毒性のところになります。これは CF-1 マウスの試験をどのように取り扱うべきかという点と、またみられた所見、これをどのように読むかということになるかと思うのですが、このあたり、寺本先生、いかがですか。結局のところ、CF-1 マウスの遺伝子型が不明であるというのが大前提にあるのですが。

○寺本専門委員 私自身はこの遺伝子型が不明だということだけで、通常の試験の一つとして評価せざるを得ないのではないかなというように思います。

○山手座長 ありがとうございます。今ご意見いただきましたように、この CF-1 マウスの試験、モキシデクチンの試験ですが、通常の生殖発生毒性試験として扱うという考えになるかと思えます。それで NOAEL が設定されているということです。よろしいでしょうか、この点に関しまして。

寺本先生、お願いします。

○寺本専門委員 全然ほかのところですが、9 行のところ、「児動物に口蓋裂等の奇形率出現率」というように書かれていますが、初めの「率」は要らないと思います。「奇形出現率」です。

○福永評価専門官 ありがとうございます。

○山手座長 そうですね。ありがとうございます。「奇形出現率」ということでよろしく願います。

それでは、15 行目から、モキシデクチンの乳汁暴露というところですが、これに関しましては CYP3A の点を含めて松尾先生からご意見いただいています、再度、この対応でいいかということも含めてご意見いただければと思います。

○松尾専門委員 当初の評価書案ですと、オレンジ色のところの記載がなかったと思うのですよ。これがないと、乳汁を介してのダメージというのですか、新生児死亡があるという、これに対するしっかりとした論拠がないだろうと思ったのです。それと、提示していただいた文献

9 というのは、器官形成期のときの発現についての報告で、生後の発現というのが明確に記載されていないのですね。だから、こちらにも書かれていますが、P450 3A の機能発現はラット新生児であれば低いですが、ヒトではそうではなく発現しているのだぞという論文が追加していただいているわけですね。だから、このようにしていただければ、それでよいかなどは思います。

○山手座長 ありがとうございます。結局のところ、この調査会の結論としては、34 から 36 行目になりますが、ヒト乳幼児におけるモキシデクチンの乳汁暴露、この影響というのは SD ラットほど大きくないと考えられるという結論になるかと思いますが。

寺本先生、これに関しましても胎児への影響を含めて、ご意見があればお願いしたいのですが。

○寺本専門委員 これは、最後のところの安全係数、追加の係数を考えるときに非常に重要な点になるかと思いますが。それで、今までのデータをみると、ADI の設定根拠になった NOAEL と生殖試験の NOAEL というのは非常に接近しているわけですね。通常ですと、当然追加の係数を考えるべきケースかなというように思うのですが、この辺の事情がこれできっちり整理されましたので、そのもやもやが解消できるのかなというように思います。

○山手座長 ありがとうございます。確かに、ADI 設定、安全係数にかかわってくるポイントかと思いますが。

そのほかどなたかこの乳汁暴露についてご意見、コメントあるいは審議すべき点があれば、お願いしたいのですが。

○頭金専門委員 いいですか。

○山手座長 お願いします。

○頭金専門委員 細かい点なのですが、30 行目で、ヒト胎児に発現している分子種が「CYP3A7」と「CYP3A5」と書いてあるのですが、これは「CYP3A4」ではないですか。「CYP3A5」でよろしいですか。

○山崎専門委員 正しいですよ。この記載で大丈夫です。

○頭金専門委員 この記載で大丈夫なのですか。

○山添委員 うん。だからこれでいいはずなのだよ、山崎先生。

○山崎専門委員 大丈夫です。

○山添委員 たしかね。

○頭金専門委員 失礼しました。

○山手座長 山崎先生、よろしいでしょうか。

○山崎専門委員 大丈夫です、このとおりで。

○山手座長 ああそうですか。ありがとうございます。ということで、この記載ということで残させていただきます。

それでは、乳汁暴露についてそのほかよろしいでしょうか、ご意見なければ。

○福永評価専門官 すみません、1 点確認ですが、先ほどの「CYP3A5」が日本人ではないと

いうことは、脚注で何かつけ足すとか、そういう必要はございますか。

○山添委員 それは大丈夫です。

○山手座長 大丈夫ですか。よろしいでしょうか。

○山添委員 当初の報告でそういうようなこともあったのですが、今はよいのだよね。

○山崎専門委員 この記載どおりで結構です。大丈夫です。

○山手座長 ありがとうございます。では、この記載のままということをお願いいたします。

それでは、ADI の設定ということになります。先ほど事務局から説明がありましたが、EMEA に関しては、このモキシデクチン、これが安全係数は 200 から 100 へと引き下げたという点、今まで審議していますように、モキシデクチンの動態あるいは神経毒性に対する考え方、そして生殖発生毒性試験、それと乳汁への暴露という点を踏まえてどう考えるかということになるかと思えます。

最終的には事務局の提案、すみません、その前に、まずこの ADI 設定の試験としては、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験、これに関しては前回のこの同じ剤の審議で一応ご了承は得ているかと思えますが、これに関してはよろしいでしょうか。机上配布資料 2 になりますが。少し横並びでもう一度みていただきたいと思えますが。これに基づいて今まで審議してきましたモキシデクチンのさまざまな性質といたしますか、生体に与える影響、当然乳汁からの暴露を含めてですが、最終的な安全係数ですが事務局案としては種差 10、個体差 10 の 100 で除するという形になるかと思えますが。いかがでしょうか。

この点も含めまして、すみません、52 ページで、吉田先生から少しコメントがありますね。こちらはよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 はい。

○山手座長 よろしいですか。わかりました。

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 すみません。1 点少し教えていただきたいというか明らかにしたいのですが、神経毒性を考慮する場合というのは、ADI を設定するときの NOAEL の根拠となる毒性変化が、神経毒性を含む場合に安全係数を追加するという話になるのか、変化のみられた用量に関係なく神経毒性があるときには、係数を追加するのか、決まりはありましたでしょうか。

○山手座長 これまでのいろいろな剤を含めてということですか。

○小川専門委員 はい。この場合だと、イヌの 90 日亜急性毒性試験では、振戦などは 1.6 mg/kg 体重/日のところであって、NOAEL の設定のエンドポイントである 0.9 mg/kg 体重/日のところは、神経毒性ではないものから NOAEL を決めているのですが、その場合も考慮をするのかしないのかというのは何か決まり事があるのかということなののですが。

○山手座長 剤によってケース・バイ・ケースだと私は理解していますが、神経毒性の程度、もちろんそれを本専門調査委員会でどう判断するかということに基づいて、神経毒性があれば係数を追加するとか。事務局、そういう方向で審議していますと私は理解しているのですが。

○関口課長補佐 そうですね。基本的には、特にこういう場合は追加の安全係数をいくつとす

るとか、神経毒性だから追加の係数は 2 だとかということは、決まっていらないのですが、神経毒性は非常に重要な所見ではございますので、それが影響あるということであれば、ある程度の追加の係数をつける場合もあるということでございます。

○三森委員 よろしいですか。

○山手座長 三森先生、お願いします。

○三森委員 確かに、毒性試験で振戦や過敏反応などの症状が出ているのですが、もしこれが形態学的に器質障害を起こすようなもので、修復できない、後遺症が残るような毒性であれば、やはり安全係数に反映させるということが起こってくると思います。しかし、今までのご議論で、この剤に関しては回復性もあって、病理組織学的にも何ら異常出ていないというようなところから総合的に判断すると、そこまで安全係数を付加する必然性はないというような形でまとめられていると思うのです。

したがって、ビーグル犬の 90 日亜急性毒性試験で神経毒性は、1.6 mg/kg 体重/日で生じているのですが、最終的な NOAEL の評価はそれよりも下の用量の 0.9 mg/kg 体重/日で生じているのは、神経毒性ではありません。したがって、もしここでも神経毒性が生じているとなった場合は、やはりとるべきかもしれません。したがって、このような場合には安全係数をさらに付加する必然性はかなり減ってくるというように思います。

○山手座長 今回みられた神経毒性をどう考えるかというポイントも指摘されていると思うのですが、小川先生、よろしいでしょうか。

○小川専門委員 私も、高い用量だと起こることだが、これは組織学的に残るものでもないし、可逆性でもあるということなので、今回 NOAEL の設定が 0.9 mg/kg 体重/日の変化をもとにして 0.3 mg/kg 体重/日というところで求めていますので、それ以上をつける必要はないのではないかなと考えます。

○山手座長 今、神経毒性についてももう一度議論をしていますが、ほかの先生どなたか。回復性がある、組織学的な器質的な異常がないということなのですが、よろしいでしょうか。

それでは、この専門調査会といたしましては、種差 10、個体差 10、これを適用して、ADI を 0.003 mg/kg 体重/日としたいと思いますが、これに関しましてご意見はいかがでしょうか。

○前田調整官 1点よろしいでしょうか。

○山手座長 どうぞ。

○前田調整官 51 ページの 33 行目の後ろの「神経毒性については重篤なものではない」という表現でございますが、先ほどの 50 ページの表現と合わせるということではよろしいでしょうか。

○山手座長 はい。よろしくお願いたします。そこは事務局で修文をよろしくお願いたします。

○福永評価専門官 ありがとうございます。

○三森委員 座長、三つほど文章上のことで少し質問してよいですか。

○山手座長 お願いいたします。

○三森委員 51 ページの 39 行目の最後のところで、「低い用量で得られている」は日本語に

なっていないと思うのです。読みますと、37 行目からですね、「なお、この NOAEL は、神経系毒性徴候に対する NOAEL 及び授乳期間中の児動物の生存率の低下に対する NOAEL よりも低い用量で得られている」は、日本語になっていないです。「NOAEL は……よりも低い用量である」ではないのでしょうか。

○山手座長 低い用量になるということですね。

○三森委員 39 行目の「得られている」は、「である」ではないのでしょうか。

○山手座長 はい。その表現のほうが適切だと思いますので、よろしくお願いいたします。ありがとうございます。

○三森委員 それと、よろしいでしょうか。

○山手座長 はい。

○三森委員 28 行目のところですが、神経毒性評価で検査システムのことがありますね。EMEA はこの検査システムは適切であるというような評価を下したので、安全係数を掛けなくてよいということをいっていると思うのですが、この明確な理由が確認できなかったというのは、評価書からということですか。EMEA の評価書からは確認できないということでしょうか。読んでいくと、明確な理由がどこで得られなかったのかわからないので、追記したほうがよいと思うのです。

○山手座長 はい。

○三森委員 それともう 1 点ですが、9 行目からでしょうか、10 行目に入って「授乳期間中の児動物の生存率が低下したが」の後ですが、「モキシデクチンの乳汁暴露により生じたものと考えられた」については、主語が抜けていると思うのです。ですから、10 行目の「生存率が低下したが、この低下はモキシデクチンの乳汁暴露により生じたものと考えられた」という主語を入れておかないといけないと思います。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。その点よろしくお願いいたします。

幾つか確かに確認することと、文章の修正があります。このあたりはこの専門調査会の調査委員の先生方のご意見を伺いながら、最終的にこの資料 2 を取りまとめていただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

それと、最終的になりますが、モキシデクチンの食品健康影響評価、この ADI は、先ほど言いましたが、0.003 mg/kg 体重/日が適当と考えられるということで締めたいと思います。

幾つか指摘がありましたような修文あるいは確認事項も若干あります。このあたりは基本的には座長預かりあるいは専門委員の先生方のご意見をいただいて、作業を進めていただきたいと思っております。それでは事務局、よろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 ありがとうございます。ご意見いただきました内容につきましては、座長あるいは各委員の先生方にご確認いただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

また、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の対応につきましては、事務局内で内容を取りまとめさせていただきます。

き、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○山手座長 ありがとうございました。

それでは、引き続きまして製剤に関する資料の説明をお願いしたいと思います。

○福永評価専門官 それでは、資料 3 をご覧ください。

先ほどご審議いただきましたモキシデ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のサイデクチンポアオン、こちらの製剤の再審査に係る食品健康影響評価でございます。先ほどのご審議でモキシデクチンの ADI が 0.003 mg/kg 体重/日と設定されましたので、今回、評価書（案）の該当するところにその値を記載させていただきます。前回、内容につきましてはご審議いただいて、ご了承をいただいておりますが、1 点修文がございましたので、そちらをご説明させていただきます。

まず 5 ページをお願いいたします。

30 行目でございますが、漢字のミスということで、天間先生から修文をいただいております。

それから、6 ページの 12 行目、こちらは ADI を記載することとなっておりますので、先ほど決まりました ADI 0.003 mg/kg 体重/日を記載させていただきます。

また、同様に 8 ページの 7 行目、こちらについても ADI を記載するところがございまして、0.003 mg/kg 体重/日を記載したいと思います。

本製剤に係る食品健康影響評価はⅢ、ということで、8 ページの頭からございます。内容としましては、提出された資料の範囲から、承認時から再審査までの調査期間における本製剤の新たな副作用、安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられるとございます。この主剤のモキシデクチンにつきましては先ほど ADI が設定されたということでございます。また、添加剤につきましても、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できるとしてございます。最終的な結論としましては、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられるとしてございます。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございました。製剤でありますサイデクチンポアオン、これに関しましても 1 月の本調査会で一度審議しています。ポイントは、最終的に先ほどのモキシデクチンの ADI をどうするかと。それをここに記載するというところでお話が定まっているかと思っております。これに関しましてご意見、コメント等がありましたら、専門委員の先生方からいただきたいのですが、いかがでしょうか。

それでは、ないようですので、よろしいでしょうか。

それでは、サイデクチンポアオン、この再審査に係る評価を最終的には ADI を入れて、この内容で取りまとめさせていただきたいと思っております。事務局、よろしいでしょうか。

○福永評価専門官 わかりました。先ほどと同様に進めさせていただきたいと思っております。

○山手座長 それでは、その他ということで、事務局からよろしく願いいたします。

○渡邊係長 議題（２）のその他の議事といたしまして、平成 23 年 8 月にご審議いただき、ADI のご了承をいただきました動物用医薬品「プロペタンホス」につきまして、調査会終了後、資料の修正等の連絡が厚生労働省よりございまして、今般、資料の追加提出がありましたので、そちら内容につきましてご確認いただきたく存じます。また、その他追加となった資料がございますので、そちらにつきましてご確認をお願いしたいと思います。

お手元に資料 4 をご用意いただければと思います。資料 4 は動物用医薬品「プロペタンホス」の評価書案でございます。

3 ページ目をご覧ください。

こちらに審議の経緯がございますが、本剤につきましては、これまでに 2 回ご審議をいただいております。第 133 回の動物用医薬品専門調査会で ADI のご了承をいただいておりますが、先ほど少し説明させていただきましたように、ADI のご了承後に追加となった資料がございますので、そちらについて説明させていただきたいと思います。

なお、追加資料はいずれもご了承いただいた ADI に変更が必要なものではございません。また、本日、こちらの評価書案でございますが、前回からの新たな修正について赤字見え消しとしております。事前に送付させていただいた評価書案につきましては、前回までにご了承いただいた範囲の修正も見え消しとさせていただいておりますが、こちらの資料については前回までにご了承をいただいているものにつきましては、反映させていただいております。

5 ページをお願いいたします。

9 行目から化学名、また 26 行目からの使用目的及び使用状況につきましては、一部記載の修正をしております。

31 行目の「通常」から始まっております。こちらはトランス体とありますが、Z 体のことになりますが、こちらの含有率につきましては、EMEA 評価書と薬事資料で値が異なっております。確認がとれないことから削除させていただきたいと思います。

6 ページをお願いいたします。

24 行目から、（２）といたしましてラットの薬物動態試験がございます。こちらにつきましては、先ほど説明させていただきましたが、諮問時に提出されたデータの一部に誤記載の可能性のある旨の報告が調査会終了後にごございました。今般、当該データについての検証結果が厚生労働省から追加資料として提出されております。今般提出された資料につきましては、お手元に配布させていただいております水色又は緑色の紙ファイルでございます。検証結果といたしましては、こちらの別添資料の 2-3) のタグからまとめられておりますが、個々の値等につきましては、マスキング等の関係から説明を控えさせていただきたいと思います。

評価書案に戻りまして説明を続けさせていただきたいと思いますが、本薬物動態試験につきましては、今般、今ご説明させていただいた経緯で追加資料が提出されましたが、その内容を確認したところでは、こちらは評価書 6 ページの 29 行目から記載しております本試験の結果に修正が必要なものではないと考えております。追加資料に関するもののほかで本試験につきましては若干記載整備をさせていただいております。

なお、記載整備につきましては、ほかの試験でも若干させていただいております。

7 ページをお願いいたします。

7 ページの 9 行目から、2 といたしまして残留試験、記載してございます。こちらについても一部文言の修正等をしてしておりますが、内容に関わるものではございません。

10 ページをお願いいたします。

3. といたしまして遺伝毒性試験がございました。表 2 の用量について、今般、一部追記しておりますが、こちらはマスキングの確認の関係で前回の審議の際の評価書案では記載していないものになりますが、内容につきましては前回のご審議の際に事前送付させていただいた資料や審議当日の配布資料などをご確認をいただいているものでございます。

11 ページをお願いいたします。

4. といたしまして急性毒性試験がございました。こちらにつきましても一部文言等の記載整備をさせていただいております。

13 ページをお願いいたします。

20 行目から (5) として、オクソンの神経毒性試験がございました。こちらプロペタンホスのオクソン体につきましては、前回のご審議でプロペタンホスの不純物ではないかということでご審議いただきまして、参考試験とすることでご了承をいただいたものでございますが、こちらにつきましては、前回の調査会終了後に石川さと子先生にご協力いただきまして、このオクソン体について幾つかわかったことがございます。

まず 1 点目といたしましては、有機リン剤のマラチオン等ではオクソン体というものが活性体として知られていること、しかしながら、2 点目といたしましては、プロペタンホスにつきましては、オクソン体は活性本体と位置づけられるものではなく、通常の有機リン剤とは異なるメカニズムで活性化されているという報告があるということでございます。こちらの報告につきましては、本日配布させていただいております、ダブルクリップ止めの参考資料 4 の 281 ページからの文献となっております。こちらの文献につきましては参照 6 とさせていただきましたが、こちらの文献に基づきまして、今般、評価書 13 ページの 21 行目からこのオクソン体についての追記をさせていただいております。

また、追加資料ではないのですが、37 ページからエナンチオマー等の記載をしていたところでございますが、こちらエナンチオマーがオクソン体のエナンチオマーを指すかものか等、少し不明確なところがございますので、こちらにつきましては削除させていただきたいと考えております。

なお、38 行目の後半から「主要なデスイソプロピル代謝物には」という表記があるのですが、こちらについて今般の評価書案では、赤字見え消しとしておりますが、こちらの記載は 13 ページの 16 行目からに移動させるということで、前回までにご了承いただいているものとなっております。

続きまして、14 ページをお願いいたします。

2 行目から (1) といたしまして、マウスの 4 週間亜急性毒性試験がございました。こちらは

EPA の評価書を引用して記載しておりますが、こちらの試験の 0.1 mg/kg 体重/日の実質摂取量について確認できませんかとのコメントを前回の専門調査会の中で頂戴しておりました。こちらに試験に係る資料につきましては、参考資料 4 の 321 ページからになりますが、メーカーよりご提供いただきました。実質摂取量につきましては、参考資料 4 の 354 ページとなるかと思えます。個々の値につきましては、マスキング等の関係により説明は控えさせていただきますが、平均しますと概ね 0.1 mg/kg 体重/日となっております。

その他、13 行目以降から亜急性毒性試験がございますが、こちらについても一部文言等の記載整備をさせていただいております。

また、16 ページの下の方から、慢性毒性試験から 20 ページの薬理的試験までにつきましても、一部文言の修正をさせていただいております。二重線で修正させていただいているところにつきましては、山手先生、天間先生より今般、ご修文をいただいたものでございます。

20 ページの 32 行目から食品健康影響評価でございますが、内容につきましては、前回ご了承いただいたものから大きな変更はございません。

説明は以上でございます。ご確認をお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。以前、本専門調査会で既に審議したプロペタンホス、これに関しまして申請者から諮問時に出した資料の一部に誤記があったということと、あとは幾つかの点に関しては文言の修正、あるいは赤字のところですがマスキングしていた数値を追記したということ、さらにはオクソンの神経毒性試験に関しては不純物という扱いではなく追記したということです。

これに関しまして、記載の方法等になりますが、ご意見いただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○能美委員 すみません、1 点よろしいでしょうか。

○山手座長 お願いいたします。

○能美委員 10 ページの表 2 のところで、遺伝毒性の *in vitro* 試験ですが、染色体異常試験というのがありまして、マウスリンパ腫細胞、L5178Y で (*Hprt* 座位) と書いてあって、これは遺伝子突然変異のマーカーとしては *Hprt* を使うので、染色体異常試験をやったというのと合わないなというところがあります。ですから、染色体異常ではなくて遺伝子突然変異が試験項目なのじゃないのかなと思うのですが、そこを確認していただければと思います。

○山手座長 先ほどの確認できますか。

○渡邊係長 すみません。EMEA の資料につきましては、本日配布させていただいております参考資料 4 に評価書を載せているのですが。

○能美委員 8 ページの一番下のところが 9 となっていて、その下から 5 行目ないし 4 行目のところにかけて、「*in vitro* assay for gene mutation in mammalian cells in mouse lymphoma L5178Y cells (*Hprt* locus)」となっているから、だからここは遺伝子突然変異がよいのじゃないかと。正しいと思います。

○渡邊係長 はい。すみません。修正させていただきます。

○能美委員 よろしくお願ひします。

○山手座長 ありがとうございます。それでは、遺伝子突然変異ということで、修正するというのでよろしいでしょうか。

○能美委員 そうですね、遺伝子突然変異。よろしくお願ひいたします。

○山手座長 項目のところは修正お願ひします。

そのほかいかがでしょうか。特にないでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、事務局では、この資料4に基づいて手続を進めていただきたいと思います。

○渡邊係長 わかりました。

○山手座長 そのほか事務局から何かあるでしょうか。

○関口課長補佐 事務局からは特にございませんが、本日はこの公開の会議の後に引き続きまして非公開の会議を予定しております。承認に関する案件についてご審議をいただく予定でございます。こちらの時計で現在16時ぐらいでございますので、少し会場のセット等準備の関係から15分ほど休憩をいただきまして、こちらの時計で16時15分ぐらいに再開させていただければと思いますので、よろしくお願ひいたします。

ありがとうございます。

○山手座長 それでは、第150回の動物用医薬品専門調査会は16時15分からということで始めたいと思います。

それでは、玉井先生、どうも本日はありがとうございます。

それでは、第149回動物用医薬品専門調査会は、これで終わりたいと思いますので、15分休憩後、よろしくお願ひいたします。

(了)