食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第261回) 議事録

1. 日時 令和5年3月16日(木) 10:59~12:01

2. 場所 食品安全委員会 中会議室(Web会議)

3. 議事

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

4. 出席者

(専門委員)

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

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員

(事務局)

中次長、前間評価第二課長、矢野課長補佐、木庭評価専門職、田村技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(令和5年3月16日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「エマメクチン安息香酸塩」

6. 議事内容

〇〇〇 先生方、おはようございます。ほぼ定刻となりましたので、ただいまより第261回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日の出席状況ですが、青木先生、伊吹先生が御欠席ですので、12名の先生方に御参加いただいております。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第261回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、そちらを御覧ください。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の御確認をお願いいたします。

〇事務局 それでは、議事の確認に移ります。

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

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

次に、資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、それから、資料1及び2は議事次第に記載されているとおりです。そのほか、机上配付資料1から5があります。これらの資料は事前に印刷したものをお手元に送付させていただきました。不足の資料等がありましたら事務局にお知らせください。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

先生方、資料に過不足はありませんか。

それでは、引き続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づきまして、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告ください。

○事務局 専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

〇〇〇 ありがとうございます。

先生方、提出いただいた確認書について相違はありませんね。

ありがとうございます。

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

この化合物はちょっと前に議論したところですが、復習の意味も含めて、まず事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

その前に、先生、1点事務局側でミスがありましたので、資料1について御説明をさせていただきます。

資料1について、そのミスを含めまして、昨年12月以降、幾つか評価要請を受けておりますので、併せて御紹介をさせていただきたいと思います。

まず、資料1の表面ですが、上段のほうに農林水産省より製剤3点の評価要請を受けた旨を記載してあります。上からドラクシンKP、リブケアFL、バイオネンネというものです。

ドラクシンKPはツラスロマイシンとケトプロフェンを有効成分とする製剤で、牛の肺炎の治療薬です。一般薬と抗菌性物質が有効成分として含まれていることから、動薬専門調査会だけではなく肥料・飼料等専門調査会においても調査審議が必要となります。動薬専門調査会ではケトプロフェンと製剤の評価を担当することになります。

また、御参考ですが、リブケアFLはプロフラニリドというものを有効成分とする鶏舎の噴霧剤で、ワクモという寄生虫の駆除剤です。

バイオネネはフェノキシエタノールを有効成分とする薬浴剤で、スズキ目の魚にワクチンを打つ際の麻酔薬として用いるものです。

1点製剤名が抜けておりましたので、口頭で御紹介させていただきます。

農水省よりもう一点、トリプルアクセル、ヌーベルショットという製剤について、昨年の12月14日付で評価要請を受けています。こちらはクロチアニジンとプラレトリンという有効成分を持っている噴霧剤で、ハエなどの害虫を駆除する目的で使用するものです。

そのまま資料1の裏面に移っていただき、12以降が新たに昨年12月以降に評価要請を受けたものなのですが、12のイミダクロプリドはIT申請です。海外でさけのシラミを落とすために使っている薬です。

このイミダクロプリドとその下にあるクロチアニジンとピペロニルブトキシド、プロフラニリドは農薬と動薬双方の使用用途があり、リレー審議を行う予定です。

なお、プラレトリンとフェノキシエタノールは動薬専門調査会のみ調査審議となる予定です。

以上、駆け足ですが、昨年12月以降に評価要請を受けた成分と製剤について御紹介させていただきました。これらは全て企業申請物となっています。タイムクロック、すなわち評価要請の説明日から1年以内に答申を目指すという時計が回っているということを申し添えます。特に成分の評価は1回では終わらず、2～3回の調査審議が見込まれることから、これから1年間はかなりタイトなスケジュールの中で評価を実施する必要があります。事務局もできる限り努力いたしますので、専門委員の先生方にも引き続き円滑な調査審議に御協力いただければと思います。

以上、資料1の御説明でした。

引き続きまして、エマメクチン安息香酸塩について御説明いたします。机上配付資料1をお手元に御準備ください。

先ほど〇〇より御紹介いただいたとおり、エマメクチン安息香酸塩については既に一度御審議をいただいているところです。

2度目の審議に先立ちまして、簡単に背景を説明いたします。

エマメクチン安息香酸塩はさけのシラミを落とす薬として、海外で使用されております。日本国内では動物用医薬品としての使用はなされておられません。

エマメクチン安息香酸塩は農薬と動薬双方の使用用途があり、農薬専門調査会と動薬専門調査会でリレー審議をしております。既に農薬専門調査会は昨年9月に調査審議を終了しております。

また、エマメクチン安息香酸塩は、暫定基準が設定されているいわゆるポジ剤です。企業申請物ではございませんので、JECFAやEMAといった国際機関等が実施した評価書を基に評価書評価を行うものです。

なお、JECFAが評価する際にスポンサーから資料の提出がなかったということで、毒性の部分に関しましては、JECFAはJMPRの結論を追認しています。

農薬、動薬として使用されるエマメクチン安息香酸塩ですが、少なくとも7つの国際機関等が評価を実施しています。それを表にまとめてあります。後ほど御説明いたしますが、実は結論が結構異なっておりまして、特に動薬、JECFA、EMEA、FDA全てがADIまたはPODが異なるという結果になっております。

以上、背景になります。

最後に、何度もお願いをして恐縮なのですが、評価書案の審議に入る前にリレー審議の注意事項を再度お伝えしたいと思います。

お手元にあります資料2の評価書は、農薬専門調査会が審議を終えたものに動薬専門調査会における特有の知見が必要なもの、特に代謝や動態を追記したものになります。追記した部分は赤字になっております。前回の審議までに既に合意された修正に関しては赤字の見え消しになっております。今回の審議で同意が必要な、前回の審議以降に入れた修正は青字の見え消しになっています。

リレー剤ですが、できる限り先議の評価書案の記載内容を尊重することとなっております。明らかなミスなどを除きまして、できるだけ前後の文脈を読めば誤解が生じないと判断される場合は、先の記載をそのまま維持することが推奨されていることを再度申し上げます。

なお、軽微な修正でしたら、座長預かりとして農薬専門調査会と適宜この後調整を行うことができますが、もし評価結果に影響するような大きな変更が提案された場合は、必要に応じて合同調査会を開催して審議を行うこととなりますので、手続についても御紹介させていただきます。

一度ここで説明を区切らせていただきます。資料1とエマメクチン安息香酸塩の背景について、何か御質問があったらよろしく願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

背景説明を今、事務局からいただいたところです。先生方の記憶は戻ってまいりましたでしょうか。この時点で何か確認したいこと等ございましたら、御遠慮なくどうぞ。

よろしいですか。

では、事務局、引き続き説明をお願いいたします。

〇事務局 承知いたしました。

そうしましたら、前回からの宿題について御説明させていただきます。資料2をお手元に御準備ください。

それでは、説明させていただきます。

まず、12ページを御覧ください。

冒頭に動物用医薬品という言葉を追加しています。

次に、少し飛びまして32ページをお願いいたします。

32ページの24行目ですが、こちらは原著でsampledという言葉を使っておりまして、これに沿って「取り上げ」という文言に修正しています。

次に、34ページを御覧ください。

表18です。実は前回の調査審議におきまして、表18においてLOD未満と0が混載されておりまして整理が必要とされたものです。原著を確認しましたところ、表18の77日目の行にあるLOD未満というのは空欄となっておりました。ですが、本文中に検出されなかったという記載がありましたので、0とする記載が正しいと推察されました。したがって、33ページの36行目は、原著に沿ってLOD未満ではなく「検出されなくなった」という文言を使用いたしまして、表18に関しましては、NOD未満の部分を0と修正し、それに伴い、9行目の脚注を削除しています。

なお、10行目に、参照22の表では空欄となっておりましたが、記載から0と推察されるという脚注を新たに追加しています。

次に、39ページを御覧ください。

39ページの21行目、こちらは2時間後と記載されておりますが、2時間後というサンプリングの時点は存在せず、前回の調査審議に際しまして、〇〇先生から12時間後の間違いではないかという御指摘を頂戴いたしました。原著を確認しましたところ、確かに2時間後と記載はされているのですが、前後の文脈などよりやはり12時間の間違いであるということが推察されましたので、投与2時間後を12時間後に修正するとともに、脚注を付してその旨を記載しています。

次に、42ページを御覧ください。

21行目です。こちらはJECFAのモノグラムより引用した数値が黄色マーカーの部分に記載されているのですが、引用文献や同じ試験をEMAも追記していますので、そちらの記載を比較いたしますと、明らかに1桁間違っているということが分かったものです。引用文献を参考に、正しい数値と単位に修正しています。

なお、今回行った修正ではないのですが、もともと原著ではこのように記載されましたよというのが脚注に既に記載されておりますので、こちらも併せて御紹介させていただきます。

次に、45ページをお願いいたします。

14行目から30行目、ワードの不具合によって生じたミスで、記載重複となりますので、後ほど削除させていただきます。

同じページの34行目を御覧ください。皮膚の値なのですが、前回の審議において明らかに199.7よりも高い値が実際の原著の表にあり、〇〇先生より219.6というのが正しいのではないかという御指摘がございました。それを反映し、脚注にはその旨を記載しています。

次に、48ページに行っていただけますでしょうか。

48ページの1行目に脚注が振ってあると思います。こちらですが、残留試験におきまして平均濃度が筋肉中で1 µg/kgであるという記載がございました。ですが、こちらの試験の

検出限界は2.5ですので、1はおかしいのではないかという話になっておりました。ですが、前回、〇〇先生よりこちらは平均値を取ったために生じた値であるという解説がございましたので、その旨を脚注に追記しています。

次に、49ページを御覧ください。

28行目から30行目にかけて、黄色マーカーが引かれている部分ですが、こちらは原著の値が本文中と表の中でそごがあり、表の値に合わせて修正をするという御指示を頂戴したところでした。そのとおり修正し、脚注でその旨を追記しています。

以上、前回御審議いただいた際に頂戴した宿題の返しとなります。ほぼ記載の整備となりますが、これでよろしいか御審議をいただければと思います。よろしく申し上げます。

〇〇〇 事務局、ありがとうございました。

前回の議論で、座長が預かって、原著のミスと思われる部分は最も妥当と思われる表現にして脚注を付すというような修正を施したものです。既に内容については御同意いただいておりますので、あとは文言が適切かどうかという問題かと思いますが、いかがでしょうか。先生方、このような修正で御了解いただけますでしょうか。

(専門委員同意)

〇〇〇 よろしそうですね。先生方、ありがとうございます。皆さん同意いただけたものと判断いたします。

では、続きまして、審議を進めていただきたいと思います。

事務局、お願いいたします。

〇事務局 承知いたしました。

そうしましたら、前回御審議いただいていた急性毒性以降の御説明をさせていただきたいと思います。

以降の各種毒性試験に関しましては、冒頭申し上げましたとおり、農薬専門調査会が先行して調査審議を終えています。原則、先行した調査審議の結果を尊重することにはなるのですが、こちらの評価書に動薬専門調査会の先生方のお名前も頂戴いたしますので、農薬に関連する部分を中心に内容を御説明させていただき、問題がないことを御確認いただければと思います。

また、毒性影響を見るに当たり、動薬と農薬では投与対象が異なりますので、当然人が実際に食する代謝物というのも異なる可能性があります。これを念頭におく必要があるかなと思っております。

実は、いわゆる人が食べるであろう代謝物に関しましては、つまり残留マーカーは、結論部分に記載がありますので、少し先取りにはなるのですが、御紹介だけさせていただきます。

農薬は、ばく露評価対象物質といたしまして、農産物でエマメクチン安息香酸塩に加えまして、代謝物のCa/bを設定しています。他方、動薬はどうかと申しますと、動物用医薬品としてエマメクチン安息香酸塩を使用した場合、さけの可食部に最も多く残留するのは

エマメクチンB1aとなります。エマメクチン安息香酸塩から安息香酸塩がこっと抜けたものです。ほぼ未変化体の状態で残っております。ですが、代謝物のBaと言われるもの、も10%TRRを超えて検出されております。こちらは残留マーカの候補となっておりますので、調査審議次第ではありますが、もし代謝物Baを残留マーカとする場合は、その毒性も考慮する必要がありますので、その点御留意ください。

それでは、説明させていただきます。

64ページを御覧ください。

急性毒性試験です。表40に結果がまとめられておまして、LD₅₀はラットで53~208、ICRマウスで107~165、CF-1マウスで22または31となっております。

先ほど御紹介した代謝物Baの毒性ですが、急性毒性試験で比較可能となっておりますので、こちらにも御紹介させていただきます。

少し飛びまして、91ページの表71を御覧ください。

こちらの1行目が代謝物Baの急性毒性試験の概要になります。雄で81、雌で123となっております。同じICRマウスでエマメクチン安息香酸塩を投与したもののLD₅₀が、元のところの66ページにあるのですが、雌で107~165、雄で138となっております。おおむね同程度の毒性かなと考えているところです。

以上、急性毒性でございました。

元に戻っていただきまして、68ページを御覧ください。

一般薬理ですが、こちらは説明を割愛させていただきます。

もう一枚めくっていただきまして、69ページから亜急性毒性試験、あとは慢性毒性試験、神経毒性試験などが記載されています。いろいろと試験はありますが、全て読み上げることはいたしません。主に体重増加抑制や神経系に毒性影響が出ているところです。動薬のポイントとなる試験だけ順番に御説明をさせていただきたいと思っております。

なお、全体像をお知りになりたい先生は、144ページの表80に全ての結果がまとめられておりますので、何かありましたら、そちらのほうも見ながら御検討いただければと思います。

まず、今回、冒頭御説明したとおり、評価書評価になります。国際機関等でほぼ同じような試験結果を基に審議を行っておりますので、そちらをまず見ていきたいと思っております。JECFA、FDA、EMAで結論が異なるという点は先ほど御説明いたしました、先行した農薬専門調査会の結論はJECFAと同じ結論です。ということは、FDAとEMAとは結論が異なりますので、そちらの点をまずは御説明させていただきたいと思っております。

少し飛びまして、78ページを御覧いただけますでしょうか。

(4) 1年間慢性神経毒性試験(ラット)です。こちらがFDAのPODになります。ラットに0.1、1.0、2.5のエマメクチン安息香酸塩を混餌投与いたしまして、神経毒性を見た試験になります。

次のページに行ってくださいまして、表57を御覧ください。

農薬専門調査会の結論は、2.5/5.0、こちらはマウスがやせてしまったので投与の量が変わっているものです。それは脚注に書いてあります。こちらの投与量で雌で各種影響が見られたといたしまして、NOAELを1.0としています。要は、2.5で見られたので1.0がNOAELという結論です。他方、FDAは1.0で毒性影響が見られたとして、NOELを1つ下の投与量0.1としています。

ちょっとややこしいのですが、重要な部分ですので、詳細に御説明させていただきます。大変恐縮ですが、机上配付資料3をお手元に準備いただけますでしょうか。

今お手元にある机上配付資料3が、FDAがPODとした試験の詳細です。

1ページめくっていただきまして、2ページの黄色マーカーを御覧ください。

こちらは試験者の結論です。試験者は、NOELを雄の神経毒性を考慮して1.0としています。先ほど申し上げましたとおり、FDAは0.1ですので、試験者は1.0としているのですが、FDAが何らかの理由で1つ下の0.1をNOELに取ったということが分かりました。なお、FDAの評価書を見ても、なぜ0.1をNOELにしたのかというところは明記されてございません。

もう少し事務局のほうで調べてみたところ、実はJECFAがこの試験のNOAELを0.1、すなわちFDAと同じで取っていたことが分かりました。何でJECFAは0.1のNOAELにしたかといいますと、アベルメクチン系ではよく体重の増加が見られておりまして、エマメクチン安息香酸塩も同様に体重の増加が1.0の投与量で見られているというような結論をJECFAは出しています。その結果、NOAELが0.1になるというようなところでございました。

すごくややこしい背景で恐縮なのですが、やることは単純でして、本調査会では体重増加や神経毒性がどの投与量で見られているのかというのを原著を見て確認するという作業をすればいいのかなと考えるところです。

机上配付資料3の8ページを御覧ください。

8ページ、Table5の黄色マーカー部分です。こちらが体重増加の結果となっております。事務局で確認もいたしましたが、事務局が見る限り、明確な差は見られていないように思います。

次に、17ページを御覧いただけますでしょうか。

17ページのTable8を御覧ください。こちらは神経変性の結果となっております。表を見ていただきますと、2.5のところでは明確に何個体か見られた個体がいるのに対して、1.0は0、以降全て0ということで見られていないということで、2.5と1.0の間で明確な差が出ています。これを考えますと、NOAELは1.0とするのが適切で、農薬専門調査会の結論を追認するのが妥当かなと事務局としては思っているところです。

以上、少しややこしかったですが、FDAの結果と農薬専門調査会の調査審議結果が異なる点について御説明をさせていただきました。

次に、EMAの結論との違いを御説明させていただきたいと思います。資料2に戻ってい

ただきまして、また少し飛んで恐縮ですが、88ページを御覧ください。

88ページの(3)15日間神経毒性試験になります。マウスに各種投与のエマメクチン安息香酸塩を混餌投与した試験で、NOAELは0.1となっております。EMEAはこちらの試験をPODとしています。ですが、こちらの試験はCF-1マウスを使っており、CF-1マウスは薬をくみ出すトランスポーターであるP糖タンパク質を発現しない個体が一定の割合で存在している。一方、人においてはこのP糖タンパク質が発現しておりまして、CF-1マウスの毒性影響を人に外挿できないという形で農薬専門調査会は結論づけております。よって、こちらの試験については、農薬専門調査会がPODにしなかったという背景があります。

以上、EMEへの結果と農薬専門調査会の調査審議結果が異なる点について御説明をさせていただきます。取り急ぎ、評価書評価ですので、気になるFDAとEMEAの審議結果について御説明させていただきます。

そのほかの試験はざっと説明させていただきたいと思います。大変恐縮ですが、机上配付資料2をお手元に御準備いただけますでしょうか。

こちらは主な毒性影響と、それが見られたポイントをまとめた表です。赤く塗ってある部分がFDAとEMEAのPODになります。緑がJECFAと農薬専門調査会のPODです。いつもどおり、何らかの毒性影響が見られた投与量を●、見られなかったものを○としています。したがって、●と○の間にNOAELがあるのではないかというのを大局見られる表となっています。なお、この○、●の判断は農薬専門調査会の判断を反映しています。

全体を見ていただきまして、一番低いNOAELを見ますと、先ほど御紹介したEMEAのPODであるマウスの15日間になります。ですが、先ほど申し上げましたとおり、CF-1マウスを用いたものについてはPODとして採用しないという結論になっておりますので、こちらは外れます。

そして、FDAについては、現在、農薬専門調査会は1.0をNOAELに取っているところですが、もしJECFAやFDAの結論をこの表に反映すると、1が●になりまして、その下の0.1が○になるということで、もし0.1をNOAELとした場合はこれが一番低くなるのですが、先ほど御説明したとおり、体重の増加というのは明らかに見られておりませんので、1.0でいいのではないかと。そうしますと、こちらNOAELは1.0ということで、かなり右側に移動することになります。

以上の結論を見ますと、一番低いのがイヌの90日と1年となりまして、こちらをPODにするというのが農薬専門調査会の結論です。

それでは、最後にこちらのPODの試験について御説明させていただきたいと思います。資料2の評価書案に戻っていただけますでしょうか。

71ページを御覧ください。

71ページ、(3)90日間急性毒性試験(イヌ)です。イヌの雌雄4匹に各種投与量のエマメクチン安息香酸塩を経口投与いたしまして、毒性影響を見ております。投与量は脚注にあるとおり変動があります。

次のページの表46を御覧ください。1.0/0.5以上の投与群の雌雄で脳の白質の変性や骨格筋の萎縮などが認められたため、NOAELをその下の0.25/0.5、そのうち低いほうの0.25をNOAELとして設定しています。

そして、同じくPOD候補の試験ですが、同じページの8行目、(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)です。イヌ雌雄4匹に0、0.25、0.5、0.75、1を1年間経口投与した慢性毒性試験です。得られた毒性主影響は表47にまとめられています。結論ですが、0.5以上の雌雄投与群で脳及び末梢神経系軸索変性などが認められたため、NOAELを0.25としています。

以上、POD候補の御説明でございました。

少し長くなりますが、ざっとほかのポイントも御説明させていただきたいと思います。

次に、発がん性試験の結果について御説明いたします。

73ページ、(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験ラットと、次のページの(3) 18か月間発がん性試験マウスの結果が提出されています。いずれも投与により発生頻度の増加した主要性病変は認められず、発がん性は認められなかったという結論です。

ここで1点、〇〇先生よりコメントを頂戴しております。75ページのボックスを御覧ください。

18か月間発がん性試験(マウス)で得られた毒性所見をまとめた表51の中に前駆体/前肢線維束性攣縮という単語があり、この前駆体という記載が気になるという御意見です。原著の記載があるのかを確認したほうがよいという御指摘を頂戴しています。

事務局にて原著を確認したところ、forequaters/forelimbsという記載でした。この単語が示す意味は、体の前4分の1であると理解しております。したがって、上半身のさらに上半分辺りが引きつって縮まっていたのだと推測しています。ちょうど肥飼料専門調査会において類似の審議があり、このような場合は前四分体と表すのが適切であるという結論が得られておりますので、事務局からは前四分体に単語を置き換えることを提案させていただいております。

次に、80ページをお願いいたします。

生殖発生毒性試験になります。2世代繁殖試験をラットで2件、生殖発生毒性をラットとウサギで1件ずつ結果が提出されています。

ポイントとなる試験ですが、83ページ、(3)と(4)の発生毒性試験を御覧ください。こちらの試験の結果、催奇形性は認められなかったという結論になっています。

御参考まで、83ページの(3)の試験では、高用量投与群において、9行目にありますが、骨格の変異が一部出ているようです。ですが、こちらは奇形と取らなかったということです。

長くなりましたが、最後です。84ページ、遺伝毒性です。

まず、エマメクチン安息香酸塩ですが、表64にあるとおり、*vitro*、*vivo*ともに全て試験が陰性となっております。我々、代謝物Baについても考慮する必要がありますので、+S9

と *vivo* の試験も見ていただければと思うのですが、陰性となっております。

また、少し飛んで恐縮ですが、92ページを御覧ください。

こちらは代謝物の試験です。表72の上の欄にあるとおり、代謝物Baを用いた復帰突然変異試験、こちらも陰性となっておりますので、遺伝毒性試験は関連するものは全て陰性かなと考えているところです。

85ページ以降は経皮、吸入やその他の試験となりますので、説明は割愛させていただければと思います。

長くなりました。座長、これで食品健康影響評価の前、すなわち96ページまでのポイントとなる部分の説明を終わります。今御説明した部分は動薬で追記はありませんが、明らかなミスなどがありましたら御指摘をお願いできればと思います。また、75ページにある〇〇先生のコメントについても御審議をお願いできればと思います。よろしく願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

動薬専門調査会と農薬専門調査会では若干記載の順序が変わったりしますので、非常に効率よく説明いただきましたが、ページがあちらへ行ったりこちらへ行ったりして、先生方、一応確認できたかなと思うのですが、大事なところだけ座長がかいつまんでお話しします。

まず、PODが評価機関によって違うということに注意してくださいということで、FDAあるいはEMAの対応に農薬専門調査会が同意しなかったものについてお話がありました。

1つ目がラットのChronic Oral Toxicity in Ratsというものです。机上配付資料3です。これで体重が本当に動いていたかどうかというところだけ先生方に御確認いただこうと思うのですが、これについては8ページに記載があります。農薬専門調査会の考えは、ここには生の体重があるわけではなくて、どのレンジの体重増加量だったものが20匹分の何匹だというようなことが書いてあるだけで、恐らくこの分布が気に入らないから1は効いているのではないかというようなことが述べられているが、農薬専門調査会としては、実数が分からないまま、これだけの根拠でもってこの用量で影響があったと判断するわけにはいかないということで、1 mg/kg体重/日はNOAELと判断されたと思います。

我々はこれに同意してよいのではないかという事務局の説明だったのですが、この点について、先生方、御同意いただいでよろしいでしょうか。

(専門委員首肯)

〇〇〇 皆さんうなずいてくださっています。座長も、Table5で雌のWeight gainが1~40 gだった個体の割合が、コントロールでは20分の16だったのに1 mgでは20分の11だった、gainが41~50だったのはコントロールの4例に対して1.0では9例いたということで、分布がちょっと違うという深読みなのだろうと思うのですが、これは却下して、1 mg/kgはNOAELということで御同意いただけたと判断いたします。

2つ目に、CF-1マウスで毒性が強く出たのではないかと見える部分についてのお話があ

りました。ページは88ページだそうです。ここは御存じの先生方は御存じというか、知る人ぞ知る周知の事実みたいな物語がありまして、CF-1マウスはMdr1a遺伝子座にnull mutationが入っているアウトブリード系統です。Mdr1aというのはいわゆるグライコプロテインというトランスポーターで、これにnull mutationが入ってしまうと、一旦細胞に入った物質が細胞から抜けていかなくなってしまおうおかげで、nullのホモの個体があらゆる化合物についてもものすごく感受性が高くなったように見えてしまいます。恐らくこの88ページの(3)の15日間神経毒性試験を実施した組織あるいは研究者は、そういうことを知らずにCF-1を使っておられたであろうと推測されまして、それでたまたま低用量群に高感受性個体は何匹か紛れ込んでいたおかげで、非常に低いNOAELしか得られていないように見えていると考えるのが最も合理的であるというのが農薬専門調査会の解釈です。

この点について座長も全く同じ考えで、もともと私は遺伝育種が専攻だったものですから、遺伝屋から見るとこの動物を使った毒性試験の結果を信頼するのは勘弁ならないというぐらいの感覚を持ちます。という訳で、先生方、このデータは信用しないということで御同意いただいでよろしゅうございませうか。

では、先生方、ここについても御同意いただいたと考えてよろしゅうございませうか。

(専門委員首肯)

〇〇〇 ありがとうございます。

それから、もう一つが75ページ、これは〇〇先生から御指摘いただきました、forequartersという言葉の訳し方に関する問題です。quarterのうちの前部ということですね。言わんとするところは体の前から4分の1ということで、家畜では特に食肉の部位などを表すときには、肩から上の部位のことをforequartersと言うように思います。これを農薬専門調査会さんは前駆体とお訳しになられたのですが、前駆体と書いてしまうとprecursorになってしまうので、ここは前四分体という用語がよろしいでしょうという〇〇先生の御指摘です。

〇〇先生、そういう御趣旨でよろしゅうございませうか。

〇〇〇 ありがとうございます。そのとおりでよろしくお願ひします。

〇〇〇 私も〇〇先生の御指摘が正しくて、農薬専門調査会にはここだけは修文いただきたいという要望をお伝えしたいと思うのですが、よろしゅうございませうか。

ありがとうございます。

それから、最後に大事なところは遺伝毒性です。我々の議論ですと、まず真つ先に遺伝毒性を見るのですが、この化合物につきましては、親化合物と、それから、我々がさけから検出される代謝物として気にしているBaの両者について陰性の結果が得られておりますし、その他、*in vitro*、*in vivo*を含めて変異原性は確認されていないということですから、遺伝毒性の懸念はないと判断して問題ないと思います。遺伝毒性がご専門の〇〇先生

に伺いますが、それでよろしゅうございましょうか。

〇〇〇 結構です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしますと、大体これで農薬専門調査会の判断に我々は同意できると考えてよいかと思えます。

念のため、生殖発生毒性の部分ですが、ウサギで波状肋骨あるいは過剰肋骨というようなものが出ていますが、最近の研究ではいずれも生後に修復するケースが多いというところまで分かっておりますので、催奇形性があるという判断は必要ないと判断されています。この結論でよろしいかと思えます。

〇〇先生、いかがでしょうか。

〇〇〇 その判断で問題ないと思えます。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしますと、大体問題になると思われるところは、今、座長が改めて確認させていただきましたが、その他、先生方、何かお気づきの点などはありますか。

〇〇先生、どうぞ。

〇〇〇 ありがとうございます。

全体の流れには異論はなくて、1点確認なのですが、今回CF-1マウスをあちこちの試験で多数使われていると思えますが、脚注には特に何か入れなくても大丈夫でしょうか。

〇〇〇 御指摘ありがとうございます。

つまり、たまたま誤解が生ずるような結果が出た試験にだけ、これはCF-1だからと述べてあるだけで、Mdr1aという用語は使わずにトランスポーターに変異があるからこの結果は信用しないと書いてあるのですが、そのほかにもCF-1マウスのデータがあります。それについても、本当のところ、このデータは怪しいというような脚注があったほうがいいかもしれないという御指摘でしょうか。

〇〇〇 はい。でも、全部に書くのもあまりよろしくない気がするので、発言を取り消します。1度だけで結構だと思いました。

〇〇〇 事務局から御説明いただきます。

〇事務局 御指摘ありがとうございます。

実はこの後、食品健康影響評価、結論の部分を御説明するのですが、まさに今、〇〇先生がおっしゃった部分、特に15日間に限定したわけではなく、CF-1マウスを使った試験全般に関して外挿しないというような結論の部分が出てきますので、脚注をつけるというよりは、結論の部分に記載されているので、これでいいのではないかという点をこれから御審議いただければと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、この部分は、食品健康影響評価の表現を見ながら、最終的にそれでいいか、やはり戻って脚注が必要かを判断するということにしたいと思います。

その他、先生方、よろしいでしょうか。

では、事務局、引き続き最後の部分をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

97ページを御覧ください。

結論の食品健康影響評価になります。

まず2行目に使用用途に関しまして、農薬に加え、寄生虫駆除剤として使用される動物用医薬品である旨を追記しています。

4行目から15行目は植物の代謝試験と残留試験の結果となっております。

16行目から25行目は飼料を食べた家畜、家禽の代謝試験と残留試験です。これらについては説明を割愛させていただきます。

26行目から魚の動態です。時間の関係上、読み上げはしませんが、吸収は穏やかで、77日間ぐらいになったら検出されなくなるといった点が記載されています。

33行目からさけの代謝試験です。こちらを読み上げませんが、エマメクチンB1aが大体9割ぐらい出てきて、10%TRRを超えるものとしてBaがあつて、代謝物Xaが少しだけ出てくるが、2%未満であるということが記載されています。

次の98ページ目の2行目からさけの残留です。こちらを読み上げませんが、肝臓、腎臓でたくさん残留して、皮で少々、筋肉ではほとんど残留しないというところを書いてあります。

6行目からラットの動態で、主に糞中にエマメクチン安息香酸塩が排せつされることと、未変化体に加えて代謝物Baが組織中に認められることが記載されています。

13行目から各種毒性試験の結果で、こちらは農薬専門調査会の審議結果が記載されています。

そして、20行目から先ほど〇〇先生より御指摘いただいたCF-1マウスについての記載があります。御説明したとおり、こちらはEMAのPODに関連しますので、動薬専門調査会に関しても、CF-1マウスを用いた試験をADIの設定には用いなかったという形で修正をさせていただきます。

26行目からばく露評価対象物質に関する記載です。今回は先行した農薬専門調査会において農薬の様式で記載がされておりましたので、統一的に記載をする意味でも関連する記載を動薬も取り急ぎ追記してあります。

28行目を御覧ください。10%TRRを超えたものとして代謝物Baをブラケットに入れて追記してあります。

そして、次のページ、ここからばく露評価対象物質に関する記載案を追記しています。この点、少し御審議いただきたいので、詳しく御説明をさせていただきます。

ばく露評価対象物質を動薬において検討する際の留意点が3点ほどあります。

まず1点目ですが、ばく露評価代謝物は、動薬の場合は残留マーカーという言葉を使うのが一般的かなと思うのですが、動薬の評価書では、記載がない、または結論部分に記載

がない、要は本文中にはあるが結論部分にないということは過去にも多々ありました。確かに農薬は考え方を整理しており、ただ、動薬はその点を整理しておらず、国際機関の考え方も同じかどうか分からないという状況ですので、農薬の考え方をそのまま準用できるかどうかというところは、先生方、少し御審議が必要になります。

そして、2点目ですが、今回は評価書評価ですので、ほかの機関の結論も注意深く見る必要があります。

100ページを御覧いただけますでしょうか。

こちらにJECFA、EMEA、FDAの残留マーカの結論を追記してあります。JECFAは代謝試験の結果、代謝されずにほとんどエマメクチンB1aが残留しているとして、残留マーカもエマメクチンB1aとしています。EMEAも90%を占めるエマメクチンB1aを筋肉と皮膚の残留マーカとしています。FDAは特に理由は記載されていないのですが、残留マーカはエマメクチンB1aとしています。いずれの機関もエマメクチンB1aのみを残留マーカとして特定しているところです。

最後に3点目の留意点ですが、机上配付資料4として農薬のばく露評価代謝物の考え方を送付しています。

要すれば御覧いただければと思うのですが、それを見ますと、10%TRRを超えたから自動的に設定するかということ、そういうわけではなくて、その毒性や残留量も包括的に勘案しながら設定するということが規定されています。

以上3点を踏まえまして、事務局からお示したオプションは3つです。

まず1つ目は、何もしない、何も書かない。

Option2は、他の国際機関に並べて、エマメクチンB1aをばく露評価代謝物として設定する。

そして、Option3は、エマメクチンB1aと代謝物Baをばく露評価対象物質として設定するというオプションを提示させていただきました。

これに対しまして、〇〇先生と〇〇先生よりコメントを頂戴しております。ボックスの中に記載しておりますが、〇〇先生からは、データを尊重してOption3がよいというコメントを頂戴しております。〇〇先生からもOption3が適当とコメントを頂戴しております。さらに、農薬とリレーなので合わせたほうが良いと。エマメクチンB1aとBaの毒性の比較についても結論部分で触れたほうがよいという御意見を頂戴しています。

以上を踏まえまして、事務局といたしましては、Option3を軸に99ページの1行目から案を追記しています。読み上げさせていただきますと、さけ由来食品については、急性毒性試験の結果、代謝物Baに関しエマメクチン安息香酸塩とほぼ同等の毒性であると考えられ、可食部に相当量残留すると考えられることから、エマメクチンB1aと代謝物Baをばく露評価対象物質として設定したというように記載しています。

〇〇先生より御指摘いただいたとおり、毒性には触れる必要があるかなと思っております。それと同時に、農薬の考え方を取り入れるという場合は、どの程度ばく露される量が

あるのか、すなわち実際の残留量というのにも考慮する必要があるかと思えます。

ちなみに、実際の残留量は、机上配付資料5としてお配りしています。机上配付資料5の7に該当する部分が代謝物Baで、フィレで一番多く残留するのが0.0056ppmとなっています。これが果たして残留マーカ―として設定するにふさわしい数量なのか、この点も踏まえて御検討いただければと思えます。

座長、まだ結論までは御説明していませんが、この点、少し審議が必要ですので、一度ここで切らせていただきます。よろしく願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、ここまでで議論しておくべきことだけ整理したいと思います。

まず、先ほど〇〇先生から御指摘いただいたCF-1マウスについてのことですが、98ページ20行目から25行目までで、CF-1はP糖タンパクを発現しない個体が一定の割合にいるということと、したがって、ADIの設定にはCF-1マウスを使った毒性試験を一切使わないということが明確に書かれております。これをもって個々の試験に脚注を全部つけて回るとするのは避けてもよいのではないかというのが事務局の考えですし、恐らくこれが農薬専門調査会の御判断と思えますので、よほどそれで不都合がなければ農薬専門調査会の判断を尊重したいと思うのですが、〇〇先生、いかがでしょうか。

〇〇〇 異論はございません。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、ここの表現はこうということとさせていただきます。

それから、赤字の部分、特に読み上げませんでした。動物用医薬品専門調査会として必要な部分が追記されております。ただし、ブラケットに入っている部分が、動物用医薬品専門調査会では特段の明確なルールがあるわけではないので、主な代謝物というものを、強いて言えば残留マーカ―という言葉で、マーカ―として何を入れますかというのをものと前のほうに書くのですが、農薬についてはこのような書き方で、主要代謝産物、主要代謝産物というのはTRRの10%を超えるものというのが目安なのですが、そういったものが書かれております。農薬の部分は主要代謝産物まで書いてあると、今度は動物薬として使った場合の主要代謝物が農薬として使用した場合と全く異なるものですから、それに合わせて書こうとすると、98ページ28行目にさけの代謝試験では代謝物Baが10%TRRを超えて認められたということ、農薬専門調査会と平行な表現にするとすればこれを一つ入れて、さらに、99ページ冒頭の部分で、TRR10%を超えたものについては、それが毒性としてどんな程度であるか、あるいは残留がどの程度であるかというのを記載しないと整合性が取れなくなってしまうので、入れるとするとこのような表現になるでしょうということをお示ししております。

これについて、〇〇先生と〇〇先生、両者から、別に変えてはいけないというわけではないし、整合性も取れるし、せっかくデータがあるのだからこのような記載を追加してはいかがかという御意見を頂戴しております。

念のため、〇〇先生と〇〇先生、順番でいくと〇〇先生の御意見が先に載っています。
〇〇先生、御意見があれば一言。

〇〇〇 事務局の御提案の文章の記載に賛成いたします。よろしく申し上げます。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇先生、今の点について一言御意見を伺えましたら。

〇〇〇 勘違いがあったようで、10%を超えていれば自動的に入れなければいけないと思っていたのが一つです。机上配付資料5で残留量を見るとかなり低いので、マーカーとしてBaを使用するかどうかというのはちょっと難しいところだと思っています。それといたしますのは、マーカーとして採用してみた場合、毒性のデータがほとんどないので、そうすると、結局、マーカーとしては採用したが、毒性については急性毒性についてだけで、あまり原体と変わらないというようなことになって、どうも整合性というか、何だかおかしいような気がするのです。そうすると、残留量の机上配付資料5のデータを盾に取って、10%は超えています、説明はそちらのほうを入れるということで、マーカーとしては採用しなかったというような言い方をして、あとはこのままの農薬の調査会のほうの結論には合わせたほうがいいのかと今考え直したところです。

以上です。

〇〇〇 先生、ありがとうございます。

そうすると、書きぶりで、98ページに一応TRR10%超でこれは出ますよとは書くが、急性毒性試験から比較すると、B1aと、あるいは親化合物と毒性はほとんど変わらないと思われるし、残留量も極めて低いので、特にばく露評価対象物質とする必要はないと考えたというような文章にするという御提案の修正と理解してよろしゅうございましょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 先生方、どうでしょうか。

〇〇先生、今みたいなまとめ方も確かにあるかなと思います。それで、机上配付資料だと本当にtrace amountと言ってもいいぐらいの量ですが、どうでしょうか。

〇〇〇 結構です。よろしく申し上げます。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしたら、ここについては座長でお預かりして、今のような趣旨できちんとした日本語にして、最後に先生方に御確認いただきたいと思います。

その他、何かここまででお気づきの点はありますか。よろしいですか。

では、事務局、最後の結論の部分をお願いします。

〇事務局 承知いたしました。

そうしましたら、結論の御説明させていただきます。101ページの3行目を御覧ください。

読み上げさせていただきます。各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験及び1年間慢性毒性試験の無毒性量である0.25 mg/kg体重/日で

あった。一方で、当該試験の最小毒性量である0.5 mg/kg体重/日において、脳、脊髄及び末梢神経に病理組織学的変化が認められていること、無毒性量と最小毒性量の用量の差が小さいことを考慮し、食品安全委員会農薬第三専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、追加の安全係数として5を用いることが妥当と判断した。以上のことから、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験及び1年間慢性毒性試験の無毒性量0.25 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数500で除した0.0005 mg/kg体重/日をADIと設定したという結論です。

12行目以降はARfDで、動薬専門調査会は設定いたしませんので、こちらは追記不要です。

この点に関しまして、〇〇先生より、安全係数に関しまして、海外の機関等では安全係数が100と500で割れているが、追加の安全係数を5とする原案でよいのではないかとという趣旨のコメントを頂戴しております。

この結論でよろしいか、御審議をお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの説明でおおむね先生方も御同意いただいているようなお顔に見えます。〇〇先生からも賛成の御意見をいただいております。

いかがでしょうか。これをひっくり返すとなると、農薬専門調査会の結論をかなり大きく差し戻すことになってしまいますので、よほどの理由があれば、修正もやむないと思うのですが、先生方、そこまで強い動機でもって直さなければいけないというお考えの方はいらっしゃいませんね。よろしいですか。

(専門委員首肯)

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、これで評価をまとめることができると思います。

若干の文言修正を座長でお預かりしたところがありますが、エマメクチン安息香酸塩に係る食品健康影響評価につきましては、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、エマメクチン安息香酸塩の食品健康影響評価については、ADIとして0.005 mg/kg体重/日、これは遊離塩基換算ということですが、これを採用することが適当と考えられるということで、資料2を基にして評価書を取りまとめたいと思います。

各専門委員におかれましては、修文の箇所等について後に御意見を伺いたいと思いますので、どうぞよろしくをお願いいたします。

事務局、作業をよろしくをお願いいたします。

〇事務局 承知いたしました。

本日御意見をいただいた内容については、座長と相談しながら事務局にて内容を修正いたしまして、専門委員の皆様にご確認いただきますので、よろしくをお願いいたします。

本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きを進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会に諮りますので、よろしくをお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございました。

それでは、最後、「その他」に入ります。

事務局、何かありますでしょうか。

〇事務局 いいえ、ございません。

次回の調査会は、調整ができ次第、改めて御連絡をさしあげますので、よろしくお願ひいたします。

〇〇〇 以上をもちまして、第261回「動物用医薬品専門調査会」の議事は全て終了いたしました。

先生方の御協力のおかげで、かなり複雑な議論があったのですが、手際よく結論をまとめることができましたと思います。どうもありがとうございました。

以上で閉会いたします。

(了)