

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第 161 回) 議事録

1. 日時 平成 26 年 1 月 24 日 (金) 14:01~17:08

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、ルフェヌロン及びフルメトリン) 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)

青木専門委員、青山専門委員、石川さと子専門委員、石川整専門委員、小川専門委員、川治専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、能美専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、宮田専門委員、山崎専門委員、山手専門委員、吉田和生専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

三森委員、山添委員

(事務局)

本郷事務局次長、山本評価第二課長、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 26 年 1 月 23 日現在)

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書「モキシデクチン」 (第 2 版)

資料 3 (案) 動物用医薬品評価書「ルフェヌロン」 (第 3 版)

資料 4 (案) 動物用医薬品評価書「フルメトリン」

参考資料

### 6. 議事内容

○山手座長 それでは、定刻になりましたので、ただ今から第 161 回動物用医薬品専門調査会を開催します。

本日は、須永専門委員、吉田敏則専門委員の 2 名が御欠席です。16 名の専門委員で進めて

いきたいと思います。

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 161 回動物用医薬品専門調査会議事次第が配布されていますので、御覧いただきたいと思います。

それでは、議題に入ります前に、事務局より議事、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 事務局でございます。

本年最初の動物用医薬品専門調査会でございます。先生方におかれましては、お忙しい中、本日御出席いただきまして誠にありがとうございます。本年も何卒よろしくお願い申し上げます。

それでは、議事、資料について確認させていただきたいと思います。

本日の議事でございますが、動物用医薬品 3 品目に係る食品健康影響評価とその他でございます。

資料の確認をお願いいたします。

資料といたしまして、本日の議事次第、委員名簿、座席表、こちら綴っております 3 枚紙をお配りしております。

それから、資料については 1～4 までございます。その他、参考資料と机上配布資料を御用意しております。

まず、資料 1 でございますが、昨日現在のリスク管理機関からの評価要請の状況とその審議の状況について取りまとめたものでございます。

資料 2 でございますが、動物用医薬品「モキシデクチン」の第 2 版の評価書（案）となっております。

それから、資料 3 でございますが、農薬・動物用医薬品「ルフェヌロン」の第 3 版の評価書（案）となっております。

資料 4 でございますが、動物用医薬品「フルメトリン」の評価書（案）でございます。

それから、参考資料でございますが、ルフェヌロンにつきましてはノバルティスアニマルヘルス株式会社から提出されております水色のファイルを、モキシデクチンにつきましては、ゾエティス・ジャパン株式会社から提出されております紐とじの資料をそれぞれお二人に 1 冊ずつ、お配りしております。

また、フルメトリンにつきましては、参考資料ということで、海外評価書等をまとめた黄色のファイルをお一人に 1 部ずつ、それから、バイエル薬品株式会社の紐綴じの資料については、お二人に 1 冊ずつお配りをしております。

また、机上配布資料でございますが、二点お配りしております。

一つ目でございますが、II 型ピレスロイド類の海外評価書等の資料をまとめたものでございます。こちらは、お二人に 1 冊ずつお配りしております。

それから、机上配布資料 2 として、ホチキスどめの 2 枚紙でございますが、フルメトリン

につきまして小川先生からいただいたコメントにつきまして、別紙としてお配りしております。

お配りしている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お願いいたします。

○山手座長 それでは、資料の御確認、よろしいでしょうか。

それでは、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、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について、御報告させていただきます。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から事前に御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先生方はいらっしゃいませんので、御報告いたします。

以上でございます。

○山手座長 提出いただきました確認書について、相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議題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」に係る食品健康影響評価です。

それでは、事務局から御説明よろしくお願いたします。

○渡邊係長 それでは、御説明いたします。資料2をお手元に御用意願います。

本日御審議をお願いいたしますモキシデクチンにつきましては、過去に一度御審議をいただいております。

審議の経緯につきましては、4ページ目を御覧ください。

第1版関係といたしまして、2012年、それから、2013年に動物用医薬品専門調査会で御審議いただきまして、昨年の6月に食品健康影響評価について結果を通知しております。

今般の経緯でございますが、モキシデクチンを有効成分といたします動物用医薬品について、搾乳牛への適応拡大の申請がありまして、それに伴い厚生労働大臣から残留基準の設定に係る評価要請がありました。

この評価に伴いまして追加の試験成績が提出されております。毒性に関する知見はありませんが、薬物動態試験、それから残留試験が提出されておりますので、それらを追記した評価書（案）を第2版として作成しております。こちらの評価書（案）につきましては、今般追記した内容を中心に御説明させていただきたいと思っております。

6ページをお願いいたします。

6ページに今般追加となりました試験成績について赤字で追記させていただいております。

8ページをお願いいたします。

先程、御説明申し上げました審議の経緯について、8行目の終わりから追記させていただいております。

それでは、追加となった試験成績について御説明いたします。

9ページをお願いいたします。

6行目から1. 薬物動態試験の成績まとめております。

牛の薬物動態試験につきましては、33行目の(2)として取りまとめているところがございます。投与方法ごとに試験を取りまとめております。今般追記した試験につきましては、13ページをお願いいたします。

13ページ2行目から黄色の網かけをしております、ポアオン投与試験が今般追加提出された試験成績となっております。こちらの試験では、泌乳牛にモキシデクチン製剤を単回ポアオン投与し、血漿、それから乳汁中のモキシデクチン濃度を測定しております。

試験群につきましては「1」と「2」に分かれておりまして、試験群1では、畜体を舐める行動を制限しない群飼いで飼育しております。

試験群2につきましては、対象動物が畜体表面を舐める行動がないように投与後5日間の間は個別飼育し、その後群飼いたした試験でございます。

薬物動態パラメータにつきましては、15行目の表5に取りまとめております。

結果でございますが、舐める制限をしないの群では、舐める制限を行った群に比べて、血漿、それから乳汁中の $T_{max}$ の短縮、AUCの増加がみられております。

また、乳汁中では、 $T_{1/2}$ の延長もみられておりまして、これらのことから、牛が畜体表面を舐める行動がモキシデクチンの吸収に大きく影響しているという結果でございます。

なお、5行目の青字で示してあります「表面」という文言につきましては、記載整備として事務局で追加させていただいたものでございます。

続きまして、残留試験について御説明いたします。

残留試験につきましては、17ページの9行目から各試験をまとめてございます。

20ページの13行目から(2)として、牛の乳汁中の残留試験がでございます。こちらもそれぞれ投与方法ごとに試験成績取りまとめてございます。21ページの4行目から②としてポアオン投与試験の試験成績をまとめております。5行目からございますa. から次のページの22ページのe. までの試験の乳汁中の残留をみた試験につきましては、第1版からの記載となっております。

24行目の黄色囲みとなっているf. の試験が今般追加した試験成績でございます。こちらの試験では、泌乳牛にモキシデクチン製剤を単回ポアオン投与いたしまして、投与10日間の乳汁を採取してモキシデクチン濃度を測定しております。

結果につきましては、表18にお示ししております。

乳汁中の濃度は、投与60時間後に最高値となりまして、その後減衰し、投与240時間後には3.9 ng/mLとなっております。

今般追加になりました試験成績については、以上です。こちらにつきまして、山崎先生、宮田先生、山手先生、寺岡先生、渡邊先生より、「特にコメントありません」との回答をいただいております。

そのほか毒性試験、それから最後の食品健康影響評価につきましては、第 1 版から変更はございません。

説明は以上となります。御審議のほど、よろしくお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

お手元の資料 2 のモキシデクチンですが、既にこの専門調査会で一度審議をしています。今般、第 2 版ということで事務局から御説明ありましたように、搾乳牛への適応拡大が申請されたということで、13 ページと 22 ページに二つほど資料が追加されています。この二点に関しまして、特に代謝関係の先生方、御意見等はないでしょうか。宮田先生、何かありますか。

○宮田専門委員 別にありません。結構です。

○山手座長 ありがとうございます。山崎先生はいかがでしょう。

○山崎専門委員 特にありません。

○山手座長 ありがとうございます。

他の先生方から、この 2 試験に関しまして、何か御意見等ありましたらお願いいたします。ないようでしたら、これは事務局、もう一度最後の ADI のところ説明されますか。

○渡邊係長 変更は、ございませんので説明は省略させていただきます。

○山手座長 わかりました。

それでは、こちらに関しましては 51 ページの最後のところに食品健康影響評価がございません。過去に審議していますが、モキシデクチンの ADI の設定については、最終的には 0.003 mg/kg 体重/日、これを適用するということで進めていきたいと思っております。よろしいでしょうか。

特にないようでしたら、モキシデクチンに関しましては、これで終わらせていただきます。事務局よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、引き続きまして次の品目に移らせていただきます。

資料 3 を御用意ください。農薬・動物用医薬品「ルフェヌロン」の評価書（案）（第 3 版）となっております。

まず、こちらの 4 ページをお願いいたします。審議の経緯でございます。

ルフェヌロンにつきましては、これまでは農薬用途のみということで、2009 年の 1 月、それから次の 5 ページでございますが、昨年 8 月の 2 回、農薬として既に食品安全委員会の評価を有しているものでございます。

こちらの 2 行目のところから第 3 版関係ということで、今般の経緯を記載しておりますが、動物用医薬品の用途ということで、インポートトレランス申請が厚生労働省にありまして、厚生労働大臣から残留基準の設定に関する評価が要請されたものでございます。

続きまして、9 ページをお願いいたします。要約でございますが、こちらの 5 行目でございますとおり、今般、動物用医薬品としての評価要請に当たりまして、イヌとさけの動物体内運命の試験、それから、さけの残留試験が新たに提出されておりました、それらについて評価書に追記させていただいております。

本日は、こちらの追記させていただいた内容、それから今般の追記に関する食品健康影響評価の記載内容を中心に御審議をいただきたいと考えております。

それでは、10 ページをお願いします。こちらの 30 行目から開発の経緯について記載しております。

ルフェヌロンは、ベンゾイルフェニルウレア系の殺虫剤で、昆虫の表皮のキチン質を合成阻害することにより、幼虫の脱皮阻害を引き起こして殺虫効果を示すものでございます。

次のページをお願いいたします。

我が国及び海外で農薬として使用されているものでございます。

また、動物用医薬品としての用途でございますが、こちら当初、国内では承認はないという記載をしていたのですが、イヌ、ネコ用のノミ駆除剤として、国内でも動物用医薬品としての承認がございますので、こちらにつきましては、「食用動物を対象とした承認はない」という記載に修正をさせていただいております。

また、今回、さけ目魚類の外部寄生虫駆除を目的とした動物用医薬品が EU で承認されるということで、厚生労働省にインポートトレランス申請されております。

次の 12 ページからが本剤の安全性に係る試験の概要を記載しております。

こちらにつきましては、今般追加された試験につきまして御説明させていただきます。

まず、18 ページをお願いいたします。

こちらに (2) ということで、新たにイヌの薬物動態試験を追記しております。14C 標識したルフェヌロン、10 mg/kg 体重を単回経口投与、又は、2.5 mg/kg 体重を静脈内投与した動物体内運命試験でございます。

結果につきましては、こちらの 8 行目からでございますとおり、血漿中の放射能濃度は、投与 2~6 時間後に  $T_{max}$  に達しまして、2 日で平衡となり、半減期は 20 日ぐらいということで、静脈内投与と比較した場合の経口投与のバイオアベイラビリティは、約 70%となっております。

排泄につきましては、尿中に 2%、糞中に 50%となっております。

また、体内分布につきましては、脂肪、皮膚、筋肉で高かったということでございます。

それから、代謝物の分析結果でございますが、投与 1 日までは未変化体のみが検出されてくるということでございますが、投与 2 日から 3 日では代謝物が増加するというところでございます。

代謝物につきましては、前述のラットの試験がございますが、そちらと同じような代謝物がみられたのではないかという記載をしております。

こちらの内容につきましては、先生方からコメント等いただいております。

まず、こちらの 8 行目の「分布相は約 2 日で」としていたところを「約 2 日で平衡となり」と修正させていただいております。こちらにつきましては、山添先生から御指摘いただきまして、この「分布相」の表現として「約 2 日」という書き方は適切ではないということで、このように修正させていただいております。

それから、9 行目の後半からでございますが、静脈内投与関係の記載を削除しております。こちらにつきましては、お二人に 1 冊ずつお配りしておりますルフェヌロンのインポートトランス申請資料がございますが、こちらの資料の冒頭に各試験の概要をまとめた日本語の資料がございます。こちらの 12/52 ページにイヌにおける ADME ということで試験の概要が記載されております。こちらの記載をもとに、静脈内投与の結果につきまして、経口投与と同様の分布相や半減期が認められましたが、1 頭については異常に平坦な消失プロファイルという記載を、当初の事務局案ではさせていただいております。

こちらの記載内容でございますが、概要資料の後ろに資料 5 というタブをつけている資料がございます。こちらがこの試験の報告書の原文でございます。こちらの 31 of 45 ページの Graph 4 が静脈内投与後のプロファイルの一例でございますが、こちらが評価書案や概要の中で異常に平坦になったものになります。

こちらのグラフの下のほうにも“flat profile...”というような記載もあります。29 of 45 ページにもう 1 例の静脈内投与後のプロファイルのグラフがございますが、それと比較した場合に Graph 4 が異常に平坦と言えるのかということと、こちらの異常に平坦なプロファイルを示したという記載については、申請者側の考察であるということもございまして、事務局といたしましては、今般お示したような形で記載の一部を削除させていただいているところでございます。

また、この「異常に平坦な」という記載につきましては、石川さと子先生から「ほぼ平坦な」という表現に修正してはどうかという御意見をいただいております。事務局といたしましては、このような申請者の考察について記載するのは適切ではないのではないかとということで今般削除させていただいておりますが、こちらの記載について削除すべきか、このまま適切な表現として残すべきかについて御審議をいただければと考えております。

その他、御指摘いただいた内容といたしましては、14 行目で「された」が重複している箇所につきまして、宮田先生から御修正をいただいております。

それから、その後の排泄で「投与量の多くが体内に蓄積されていると考えられた」との記載について、こちら先ほどの概要の 12 ページに申請者の考察として記載された内容ということで事務局としては削除させていただいたところでございます。こちらにつきましても記載の要否について御審議をいただければと考えております。

また、その後 16 行目から組織内の分布について記載をしております。こちらにつきましては、舞田先生から御指摘をいただいております。次の 19 ページの 5 行目からボックスがご

ございますが、こちらの舞田先生コメントの①でございます。当初事務局案といたしましては、「組織中の分布は脂肪で高く、次いで皮膚及び肝臓で高かった」という記載をさせていただいておりました。こちらにつきましては、19 ページの表 10 にございます雄の所見のみを参考に記載していた内容ということで、雌での組織分布も踏まえて記載を修正すべきではないかという御意見でございます。

その御意見に基づきまして、こちらの 18 ページの 17 行目でございますとおり、「組織中分布は脂肪、皮膚及び筋肉で高かった」という記載に修正させていただいております。

それから、18 ページに戻っていただいて、こちらの 19 行目で「投与後 2 日及び 3 日」という記載をしております。こちらにつきましては、石川さと子先生から「投与〇日後」、又は、「投与〇日目」という記載に修正をいただきましたが、糞や尿など、幅があるようなものにつきましては、「投与後〇日」という記載に事務局で統一させていただいておりますので、現在の記載のままとさせていただければと考えております。

それから、その後の「代謝物の量が増加しており」を「検出され」に修正した箇所につきましても、石川さと子先生から御修文いただいた部分でございます。こちらにつきましては、修正を反映させていただきたいと考えております。

それから、20 行目の「僅かに」という記載について、石川さと子先生から平仮名「わずかに」とする御修正をいただいておりますが、こちらも、事務局側の取り決めで漢字で記載させていただいておりますので、このままとさせていただきたいと考えております。

それから、その後の代謝物の極性に関する記載でございますが、事務局案では、当初「1 種類はルフェヌロンよりも極性が弱く、3 種類はより極性の弱い代謝物であった」と記載しておりました。こちらにつきましては、19 ページのボックスの山崎先生のコメントでございますとおり、極性については、「弱い」より「低い」という記載が一般的ということでございますので、「弱い」という記載につきましては「低い」とさせていただいております。

また、こちらの後段ですが、事務局でもともと「3 種類はより極性の弱い」という記載をしておりましたが、参考にした概要では「強い」という記載になっておりました。こちらにつきましては、寺岡先生、石川さと子先生から、「強い」、あるいは「高い」というように修正をいただきました。先ほどの「弱い」を「低い」と修正しましたので、こちらにつきましては、「強い」ではなくて「極性は高い」と記載させていただきたいと考えております。

それから、次のページでございます。表 9 の関係のコメントでございます。

こちらにつきましては、5 行下のボックスの【舞田専門委員コメント】の②でございます。

こちらにつきましては、表 9 の表題は「尿及び糞中の排泄率」としてありますが、こちらにつきましては、累積されている排泄率ということで、表題を原文に沿って「尿及び糞中の累積排泄率」と修正したほうがよいのではないかという御指摘をいただきました。こちらの表の表題につきましては、評価書案のほかの表も「排泄率」という記載としておりますので、「排泄率」のままとさせていただきまして、脚注の中で「累積排泄率」との記載を追加させていた



できたいと考えております。

こちらにつきましても、この対応で差し支えないかどうかについて御確認をいただければと考えております。

次に、21 ページを御覧ください。

さけの動態の試験について記載をしております。大西洋さけにルフェヌロンを 3、5、10 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間混餌投与して、血液、粘液及び糞中のルフェヌロンの量について測定しております。

結果につきましては、表 13 に取りまとめておりますが、こちらにございますとおり、最終投与 324 日後でも、血液、あるいは糞から、かなりの量が検出されてくるという結果になっております。

こちらの試験につきましては、舞田先生からコメントをいただいております。21 ページの下のボックスの【舞田専門委員コメント】でございますが、まず、①ということで、「魚類では、ふ化した年を 0 歳として、1.5 歳齢はふ化から 1.5 年飼育したものと理解されます」という御意見でございます。こちらにつきまして、このページの 4 行目に大西洋さけの年齢表記を記載しておりますが、事務局案では「1.5 年齢」という記載をしておりましたが、こちらを「1.5 歳齢」とする修正ををいただいております。

それからもう一点、舞田先生からいただいたコメントで、22 ページの上のボックスの②でございますが、「表 13 で糞と粘液のデータが示されていますので、これに対する考察を記載するほうが良いと思います」という御意見を頂戴しております。

舞田先生からは、インポートトレランス申請資料の概要の記載に基づきまして、「ルフェヌロンは主として糞中に、一部は粘液を介して排泄されることが明らかであり、他の動物種におけるルフェヌロンの挙動と一致していた」という修正としてはどうかという御提案をいただいております。

しかしながら、こちらの概要に記載されております「他の動物種と挙動が一致した」という内容につきましては、魚の場合は、尿と糞を別々にみていないこととなりますので、必ずしも「他の動物と挙動が一致している」とまで言えないのではないかとということで、事務局案といたしまして、こちらの 21 ページの 9 行目にございますとおり、表 13 の考察といたしましては、「排泄は糞中が主であり、一部は粘液を介して排泄された」という記載でとどめさせていただけないかと考えているところでございます。

それから、舞田先生からの 3 つ目のコメントでございます。22 ページのボックスの③でございますが、「消失半減期が「積算温度」で示された例につきまして過去のものであるかどうか」ということでございます。

こちらについては、21 ページの 10 行目からの削除としている血液中の半減期の記載について、もともとの事務局案では「度・日」の積算温度で記載していたことに関する御意見でございます。また、本文中の「積算温度」につきましては、石川さと子先生からも「脚注で対応す

る必要はありませんか」との御指摘をいただいております。

今般、舞田先生の御意見に基づいて、事務局で確認いたしましたところ、半減期につきまして今まで「度・日」で記載しているものはございませんでした。したがって、事務局案といたしましては、こちらの10～11行目までの記載につきましては削除させていただいて、こちらの血中半減期につきましては、表14として表13と同様に投与後の「日にち」と「積算温度」を併記したものとして取りまとめさせていただいております。

こちらの消失半減期の取り扱いにつきましては、22ページのボックスの「➤追加のコメント」にございますとおり、水温別に半減期を算出することができるのではないかと御意見を舞田先生よりいただいております。こちらにつきましては、後ほど舞田先生から御意見を頂戴できればと思いますので、よろしく願いいたします。

動物体内運命試験については以上でございます。

次に、31ページを御覧ください。31ページに、さけの残留試験について追記しております。

こちらは、先ほどのさけの動物体内運命試験で用いたさけの臓器についてルフェヌロンの濃度を測定したものでございます。

結果については、表18にお示ししております。組織中濃度、特に筋肉でございますが、投与324日後でもかなり残留しているという結果になっております。

こちらの筋肉の記載につきましては、舞田先生から11行目下のボックスにございますとおり、当初の事務局案で申請資料の概要の記載と同様に「背側身」、「胴側身」という記載をしていたことについて、報告書の英文では、「背側身」は尾っぽのほうの筋肉で、それから、「胴側身」については、背側の筋肉ではないかという誤記の御指摘をいただきました。こちらにつきまして申請者にも確認いたしましたところ、御指摘のとおり誤記だったとの確認がとれまして、今般、正誤表が提出されております。また、今般、評価書（案）の記載につきましても修正をさせていただいております。

また、舞田先生から、こちらの「背側身」、「尾側身」というような表現について、「背側肉」、あるいは「尾側肉」という表現が適切ではないかという御意見をいただいておりますが、事務局案といたしましては「筋肉（尾側）」、あるいは「筋肉（背側）」という表現がより適切かと判断いたしまして、そのように修正させていただいております。

また、31ページの5行目からの組織での半減期についても「度・日」と積算温度で記載しております。こちら先ほどの動物体内運命試験と合わせまして、このような記載でよいのかを御検討いただければと考えておりますので、御審議いただきますよう、よろしく願いいたします。

今般、追加提出された試験につきましては、以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

ルフェヌロンということで、殺虫剤ということでは既に農薬専門調査会で審議が終わっている剤です。

事務局から説明がありましたように、今般、動物用医薬品としてさけ目魚類についてインポートトランス申請があったということで、第 3 版が作成されております。本日は、追加試験を中心に審議を進めていきたいと思っております。

それでは、18 ページからです。(2)としてイヌの動物体内運命試験が追加されているということで、幾つかコメント、あるいは修正をいただいております。

一つは修文、あるいは事務局のほうからの提案で 10~11 行と 14 行のあたりの静脈内投与のところの文章、「投与量の多くが体内に蓄積」というところですが、このあたりは考察的な表現なので削除したいということです。それから、舞田先生から組織中の放射性の分布について、記載の修正をいただいております。

また、20 行目ですが、山崎先生、石川さと子先生、寺岡先生から修文、あるいは原文の確認依頼をお寄せいただいております。

このあたりに関しまして、再度修文、コメント等ありましたらお願いいたします。山崎先生から何かありましたらお願いしたいのですが、いかがでしょうか。

○山崎専門委員 こちらのイヌの記載については、適切に修正をしていただいたと思われまますので、これで結構かと思っております。

○山手座長 石川さと子先生、いかがでしょうか。一部文言について、通常用いている表現のままにしたいという事務局の意見がありました。

○石川さと子専門委員 このままで結構です。初め、この文を読んだときに、2 日目に採取したサンプルと 3 日目に採取したサンプルというように受け取ってしまったのですが、実際には後に修正されているように、累積、24~48 時間目に採取したサンプルのデータということだったので、修正させていただきました。統一ということであれば問題ありません。

○山手座長 寺岡先生も何か追加の御修文、コメント等がありますか。

○寺岡専門委員 このとおりで結構です。

○山手座長 宮田先生は、いかがでしょうか。

○宮田専門委員 これで結構です。

○山手座長 ということになりますと、18 ページのイヌの試験に関しましては、ここに修文や削除がありますが、この内容で進めていきたいと思っております。

そのほか、ございますか。

山添先生、よろしく申し上げます。

○山添委員 18 ページのところの 9~11 行目のところを削っていただいているのですが、もとの記載では「1 例は異常に平坦な消失プロファイルを示した」と書いてあるのですが、これは別にこの薬物で異常ではなくて、吸収されるとすぐに組織に移行してしまっ、組織から戻ってこないから半減期が 20 日以上と長いことを示しているもので、むしろこちら側のほうがこの薬物のプロファイルとして正常なので、そういう表現でここを削ったほうがトラブルもないだろうということだと思っております。

○山手座長 ありがとうございます。そのほか、どなたか専門委員の先生方から御意見ありませんでしょうか。

ないようでしたらそれでは、21 ページの(5)さけの試験です。こちらに関しましては、舞田先生から幾つかコメントいただいています。年齢表現は1.5歳齢ということと、事務局から表13の考察の表現ですが、こちらは舞田先生、これでよろしいですか。いかがでしょうか。

○舞田専門委員 御修正いただいたとおりでよろしいと思います。

○山手座長 わかりました。ありがとうございます。

それと、表14の扱いですが、「日にち」と「度・日」を併記ということで修正案が示されておりますが、このあたり舞田先生、御説明いただけますか。

○舞田専門委員 通常、積算温度というのは受精卵がふ化するまでの日数を予測する場合に、水温と経過日数との関係で何日ぐらいでふ化をするという、そういう場合に使うパラメータです。過去、薬物動態とか残留試験で積算温度をパラメータとして使った試験というのは私は見たことがなくて、EUの審議がどうなっているのかわからないのですが、もし積算温度で表記するとすれば、積算温度で薬物動態を把握するということが正しいのかどうかという検証がなされていないと積算温度で表記するべきではないのではないかとということです。

薬事・食品衛生審議会の水産用医薬品調査会では、実測データに基づいて、使用禁止期間を決めるということになっており、所定の水温で行った試験によって残留動態を把握するという形で実施されていると思います。積算温度を使ったやり方というのが本当に正しいのかどうかというところで疑問があったものですから、このようなコメントをさせていただきました。

表14に半減期を提示してありますが、この半減期をどうやって計算されたか私はよくわからないのですが、参考資料に生データが入っていましたので、生データを使ってざっと計算してみると、水温が11℃から一番低いところで3.8℃ぐらいまでありまして、大体水温が10℃を超えるのが84日目まででした。84日目までのところで投与量が3 µg/kg 体重/日の血中の半減期を計算すると24日だったのです。ここに示されている積算温度で、この期間の平均水温から半減期を計算すると35日になって、ずれが出ます。

それから、107日目以降の部分は水温が平均で大体6.1℃ぐらいなのですが、この部分の半減期が大体76日なのです。積算温度から計算すると62日というようになって、水温の高い部分では長くなる、水温の低い部分では逆に短くなるというずれが出てくるということで、積算温度で示すのは正しいのかなという気がしています。

データに基づいて算出してよいということであれば、この試験の生データを使って、水温別に消失半減期を計算して、それを表で示すほうがよろしいのではないかとということです。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

となりますと、この表14は適切でないということはないのですが、温度別にきちんと半減期を求めているものを書くべきだという御意見なのですね。

事務局、舞田先生の指摘された点と実際データから計算された半減期、これを載せるということで、この専門調査会では進めてもよいのでしょうか。それとも申請者に確認させて、計算させたほうが適切なのでしょうか。

○関口課長補佐 基本的には申請者というか、リスク管理機関側に確認依頼をさせていただいて、そちらで再計算していただくということになるのかと思います。

○山手座長 となりますと、舞田先生のコメントをつけて、申請者でもう一度温度別にきちんと分けた半減期で対応できますかと問いかけていただいて、得られた回答をこちらに記載する形にしたいと思うのですが、いかがですか。舞田先生、そのほうがよろしいですね。

○舞田専門委員 はい。

○山手座長 事務局、そのような形で対応していただけるでしょうか。

○関口課長補佐 わかりました。

○山手座長 お願いいたします。

となりますと、こちらは最終的には申請者に確認していただいた後に、舞田先生に確認いただきまして、最終的には座長預かりという形で進めても問題ないでしょうか。もしくは、もう一度、専門調査会を開かないといけないでしょうか。

○山本評価第二課長 それは、この場で御了解いただければ。

○山手座長 そうですね。

○関口課長補佐 関係の先生方に御確認いただくことで差し支えないと思います。

○山手座長 わかりました。それでは、申請者に問いかけていただいて、最終的に舞田先生の確認をいただいて、座長預かりということで文言を検討し、進めさせていただきたいと思います。いかがでしょうか。

ありがとうございます。

○舞田専門委員 表 13 のところで糞中となっているのですが、サンプルのとり方をみると、どうも魚のお腹を搾って無理矢理中身を取っているようなのです。魚類の実験では、糞中という場合は、閉鎖された水槽の中でサイフォンとかで糞を集めて、その中の物質を測る場合は糞と言うのです。お腹を搾って中身を取るという場合は、これは「消化管内容物」という言い方が正しいのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。これも一度申請者に確認していただくことになりますか。

○関口課長補佐 こちらは腹から絞り出しているということになりますので、「消化管内容物」に修正させていただきたいと思います。

○山手座長 わかりました。

8、9 行目の「糞中」は舞田先生の御意見に基づき「消化管内容物」という表現になるということですね。

ありがとうございます。

この 21 ページの (5) のさけの試験でその他、審議すべき点があるでしょうか。

それでは、ないようでしたら、続きまして 31 ページのさけの残留試験です。

こちらに関しましては、舞田先生からコメントをいただいています。一つは、表現ですが、これを含めまして御意見いただきたいのと、それから、こちらにも「度・日」という半減期の表現があるのですが、ここあたりも含めて、舞田先生、御意見のほどよろしく願いいたします。

○舞田専門委員 この表については、“caudal”と“dorsal”が逆になっているというのがあって、確認していただいたら入れかわっていたということで、御修正いただいたとおりに思います。

それから、消失半減期については、筋肉についても積算温度を使っているということですが、先ほど血中の半減期について水温別ということで御承認いただいたと思いますので、それに準じて筋肉中の半減期も求めるということでよろしいのではないかと思います。

○山手座長 それでは、これも申請者に一度問いかけていただいてよろしいですか。

○関口課長補佐 先ほどのものと併せて対応させていただきたいと思います。

○山手座長 本専門調査会としては、それぞれ水温別に分けて算出したものが申請者から提示されれば、舞田先生を含めて確認をいただき、座長預かりという形で文言を検討していきたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

特に御意見ないようでしたら、その形で進めさせていただきます。

それでは、続きまして食品健康影響評価のところになるのでしょうか。事務局、説明をよろしく申し上げます。

○関口課長補佐 本評価書につきましては、農薬専門調査会で以前に御審議いただいている内容でございますが、今回、本専門調査会では初めの審議となりますので、簡単に毒性試験関係のみを御説明させていただきたいと思います。

まず、34 ページから急性毒性試験でございます。

こちらの 34 ページの表 21 と 22 に原体と原体混在物の急性毒性試験を記載しております。こちらについては、いずれも LD<sub>50</sub> については最高投与量以上ということでございます。

それから、次の 35 ページから、亜急性毒性試験がございます。(1) はラットの 90 日間の試験でございます。こちらにつきましては、結果を次の 36 ページの表 25 にまとめておりますが、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加の抑制、それから、雌では強直性の間代性痙攣がみられておりますことから、無毒性量については 150 ppm とされております。

それから、次の (2) は 90 日間のイヌの亜急性毒性試験でございます。

こちらにつきましては、次の 37 ページの表 27 に結果を取りまとめております。こちらにつきましても、3,000 ppm 以上投与群の雄で肝の絶対及び比重量の増加、それから雌でも同様の所見がみられているということで、無毒性量については雌雄で 200 ppm、雄で 7.8 mg/kg 体重/日、雌で 7.9 mg/kg 体重/日とされております。

それから、次の (3) のラットの 4 か月間亜急性毒性試験ですが、こちらの結果は次の 38

ページの表 29 にまとめております。

500 ppm 投与群で強直性/間代性の痙攣、それからペンチレンテトラゾール増強がみられているということでございますので、無毒性量につきましては雄で 100 ppm、5.43 mg/kg 体重/日とされております。

それから、次の(4)のラットの 28 日間試験でございますが、結果につきましては、39 ページ上でございます。

こちらの試験では、いずれの投与群においても影響はなかったということで、最高投与量の 1,000 mg/kg 体重/日が無毒性量とされております。

それから、こちらのページの 6 行目からは、11. 慢性毒性・発がん性試験で、7 行目から(1)としてイヌの 1 年間慢性毒性試験の一つ目が記載されております。結果につきましては、表 31 でございます。

こちらにつきましては、100 ppm 以上投与群の雄で肝・甲状腺比重の増加、甲状腺のろ胞の拡張等がみられているということで、雄の無毒性量については 100 ppm 未満、3.97 mg/kg 体重/日未満とされております。雌では 100 ppm が無毒性量ということで 3.64 mg/kg 体重/日とされております。

それから、40 ページに(2)として、もう一つのイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験を記載しております。次の 41 ページの表 33 に結果をまとめております。

こちらにつきましては、250 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたということで、無毒性量については雌雄で 50 ppm、雄で 1.42 mg/kg 体重/日、雌で 1.5 mg/kg 体重/日とされております。

こちらの雄の 1.42 mg/kg 体重/日が本剤の ADI 設定の根拠とされている、無毒性量の値となっております。

それから、こちらの 41 ページの 13 行目から(3)のラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちらの毒性の所見については、43 ページの表 36 にまとめております。

500 ppm 以上投与群の雌雄で全身性の強直性/間代性痙攣等が認められたということで、無毒性量については雌雄とも 50 ppm、雄で 1.93 mg/kg 体重/日、雌で 2.34 mg/kg 体重/日とされております。発がん性についてはみられていないとされております。

次の 44 ページに 18 か月間のマウスの発がん性試験がございます。結果については、次のページの表 39 に取りまとめております。

こちらにつきましては、200 ppm 以上の雌雄で全身性の強直性/間代性痙攣等がみられたということで、無毒性量は雌雄ともに 20 ppm、雄で 2.25 mg/kg 体重/日、雌で 2.12 mg/kg 体重/日とされております。発がん性はみられないということでございます。

それから、45 ページの 12 行目からは、12. 生殖発生毒性試験ということで、最初に 2 世代のラットの繁殖試験が記載されております。

結果につきましては、次の 46 ページの表 42 にまとめられておりますが、P 世代の親動物

は毒性所見は認められなかったということ。親動物においては 250 ppm 投与群の雌雄で臓器重量の変化等が認められたということで、無毒性量については 100 ppm、P の雄で 7.1 mg/kg 体重/日、P の雌で 10.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> の雄で 7.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> の雌で 10.2 mg/kg 体重/日とされております。

児動物では 100 ppm 以上の投与群で雌雄に立ち直り反射の遅延等が認められたということで、無毒性量については 25 ppm、P 雄で 1.5 mg/kg 体重/日、P 雌で 2.4 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> の雄で 1.9 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> の雌で 2.5 mg/kg 体重/日となっております。また、繁殖能に対する影響はみられなかったとされております。

次の 47 ページの一番上からは (2) ラットの発生試験がございます。こちらにつきましては、母動物の 1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加の抑制、摂餌量の減少と平均生存胎児数の減少がみられております。母動物については、500 mg/kg 体重/日が無毒性量、胎児については投与による影響はなかったということで、無毒性量は最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日とされております。催奇形性は認められなかったとされております。

次に、17 行目からの (3) ウサギの発生試験ですが、いずれの試験群においても母動物に影響はなかったということ、それから、胎児でも影響はみられなかったということで、無毒性量はいずれも最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日とされておまして、催奇形性もなかったとされております。

それから、29 行目から遺伝毒性試験ということで、48 ページの表 43 に原体、それから表 44 に原体混在物の結果を取りまとめております。

結果については、原体、原体混在物、いずれの試験においても陰性ということで、遺伝毒性については問題ないと判断されております。

毒性については以上でございます、最後の食品健康影響評価でございます。51 ページをお願いいたします。

こちらにつきましては、新たに先ほど説明させていただいたさけの残留試験の結果につきまして追記をさせていただいております。29 行目からでございますが、さけに治療用量の最高濃度の 10 mg/kg 体重/日を 7 日間混餌投与した場合、ルフェヌロンは筋肉（尾側）で最終投与 1 日後に最大 28 µg/g 検出されまして、最終投与 324 日後にも 0.6 µg/g 検出されたという記載を追加させていただいております。

こちらの内容につきましては、舞田先生からコメントいただいております。52 ページの一番最後のボックスでございますが、「さけでは残留期間が長いことを明記しておくべきではないかと考えます」ということです。舞田先生からは、51 ページの 31 行目の記載として、最終投与 345 日後にも 153 µg/g 検出されたという記載を追加してはどうかという御意見をいただいております。こちらにつきましては、先ほどの 31 ページの表 18 でございますが、こちらで 10 mg/kg 体重/日の投与量のところをみますと、最終投与 1 日後では 27,915 ng/g、食品健康影響評価では単位を µg/g とさせていただき、約 28 µg/g と記載しております。舞田先生



からは、こちらの表 18 の 3 mg/kg 体重/日投与群の尾側筋肉の最終投与 324 日後の 153 ng/g という結果を記載してはどうかという御提案をいただいたのですが、こちらにつきましては、最終投与 1 日後の最大量の記載と合わせて、10 mg/kg 体重/日投与群の最終投与 324 日後の尾側筋肉の検出量の 6.14 ng/g、これをもとに 0.6 µg/g と記載をさせていただきたいと考えております。

こちらの記載の内容につきまして適切かどうか御審議いただければと考えておりますので、よろしくお願いたします。

また、こちらの最終的な ADI の部分につきまして御確認いただければと考えておりますので、よろしくお願いたします。

説明は、以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

既に ADI の審議はされていますが、事務局から御説明ありましたように、毒性試験の結果からは器質的な変化はないが、強直性/間代性の痙攣があるとか、肝臓では肝細胞肥大、副腎では副腎の皮質の過形成等があるということです。ただし、発がん性、繁殖能に対する影響はなくて、遺伝毒性もないという御説明がありました。

本専門調査会では、事務局から御説明がありました 51 ページの食品健康影響評価の黄色い網掛けのところになりますが、今般、このような文章をつけ加えるということです。

舞田先生から、さけでは残留は長いということを明記すべきではないかという御意見いただいておりますが、これを含めて御意見いただきたいと思います。舞田先生、よろしくお願いたします。

○舞田専門委員 このルフェヌロンは、多分さけ科魚類の sea lice という外部寄生虫の駆除薬だと思うのですが、その寄生虫は恐らくいろいろなサイズの魚につきまますので、もしかしたら出荷間際の魚にこの薬を投与すると、残留するリスクは非常に高いということになってくると思います。半減期が他の薬に比べて非常に長いということも含めて「残留期間が長い」ということは明記しておく必要があるのではないかなというように考えました。

修文いただいたこの部分については、この記載のとおりでよろしいかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

先ほど事務局から御説明がありました 31 ページの表 18 の 10 mg/kg 体重/日が最大の治療用量ということなのですが、これは尾側の筋肉について 0.6 µg/g という記載になるのですが、背側の筋肉の場合は 1,385 ng/g だから 1.4 µg/g ぐらいになるのですか。どちらの記載がよいのでしょうか。これは、よく食べるほうになるのでしょうか。

○舞田専門委員 恐らくこれは尾側筋肉と背側筋肉の脂肪含量の違いに起因するのではないかと思います。より高い濃度を示すという意味では、この背側筋肉のデータを使ったほうがよろしいかもしれません。

○山手座長 事務局、7 日間混餌投与の後に「筋肉（尾側）」とありますが、最終的には検出

濃度の高いところ記載するという事で、これを「筋肉（背側）」での記載にしたほうがよろしいのではないかと御意見ですね。

○関口課長補佐 最終投与 324 日後について、現時点の評価書案の記載は尾側筋肉で統一していますが、最終投与 324 日後の部分については、背側で約 1.4  $\mu\text{g/g}$  検出されたという記載にさせていただくということによろしいでしょうか。

○山手座長 その上の文章は「尾側」になっているのですが、これも「背側」にしておく必要はないのですか。

○関口課長補佐 これは尾側しかデータがないので、このままとさせていただければと思います。

○山手座長 わかりました。そういう意味で、こちらに 0.6  $\mu\text{g/g}$  という尾側の筋肉の値があったということですね。わかりました。

舞田先生の御意見ですと、最終投与 324 日後の 0.6  $\mu\text{g/g}$  は背側の値の 1.4  $\mu\text{g/g}$  になりますか。1.4  $\mu\text{g/g}$  のあとに括弧で「（筋肉(背側))」という形で残す。そのほうがよいのではないかと御意見ですね。

○舞田専門委員 実際の可食部は背側の筋肉ということになりますので、そういう意味でも背側のデータを使ったほうがよろしいのではないかと思います。

○山手座長 わかりました。それでは事務局、修正をお願いします。

○関口課長補佐 わかりました。では、そのように修正させていただきたいと思います。

○山手座長 その他、こちらのルフェヌロンに関しまして追加された試験、食品健康影響評価の記載ぶりについて、修正、あるいは審議すべきことがあれば御意見いただきたいのですが、よろしいでしょうか。

それでは、ないようでしたら、これは既に既存の ADI が設定されておりますが、イヌの 1 年間の混餌投与試験の無毒性量が根拠ということで、ADI として 0.014  $\text{mg/kg}$  体重/日が適当と考えられるということで、この専門調査会では了承したということにしたいと思います。

それでは、事務局、作業をお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、今回、御意見等いただいた部分については修正させていただいて、後日、御確認いただきたいと思います。また、所定の手続を進めさせていただきますので、よろしくをお願いいたします。ありがとうございました。

○山手座長 それでは、開始から 1 時間ぐらい経ちましたので、ここで一端、休憩をいただいたほうがよろしいでしょうか。次の品目は、恐らく時間がかかりかかると思うので。

○関口課長補佐 はい、かなり長くなると思います。

○山手座長 少し中途半端ですが、10 分ぐらい休憩を入れて、3 時 10 分から次のフルメトリンの審議を進めたいと思いますので、よろしくをお願いいたします。

○関口課長補佐 あちらの時計で 3 時 10 分ぐらいからということによろしくをお願いいたします。

(休憩)

○山手座長 それでは、10分の休憩がほぼ終わりましたし、専門委員の先生方もお集まりになりましたので、それでは事務局、続きまして説明よろしくお願ひいたします。

○福永評価専門官 それでは、資料4を御用意ください。

今回御審議お願ひいたしますフルメトリンにつきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準が設定された動物用医薬品でございます。

また、フルメトリンを有効成分とする鶏用製剤が国内で承認されておりますが、今般、その承認製剤の用量等の変更に係る事項変更承認申請がございまして、それに伴いまして厚生労働大臣から残留基準の設定に係る評価要請があったものでございます。

まず、4ページをお願ひいたします。

昨年の12月に評価要請がございまして、1月7日に食品安全委員会に諮問の概要説明が行われております。

6ページをお願ひいたします。

このフルメトリンでございますが、用途につきましては寄生虫駆除剤でございます。

一般名、化学名、分子式、分子量、構造式につきましては、記載のとおりでございます。

23行目から使用目的及び使用状況でございますが、フルメトリンはⅡ型合成ピレスロイドの外部寄生虫駆除剤でございます。通常、神経の興奮期では神経細胞膜のナトリウム透過性が一過性に亢進するのですが、フルメトリンの場合にはフルメトリンのフェノキシフルオロベンジルアルコール構造の $\alpha$ -シアノ基が細胞膜のナトリウム透過性を持続的に亢進させる作用を持つと考えられております。

28行目にありますとおり、8種類の異性体を有するというところでございます。現在、生産・使用されているものにつきましては、組成の90%以上がトランス-Z1異性体とトランス-Z2異性体ということでして、生産工程の副産物として、シス-Z異性体を2%未満、トランス-E異性体を1%未満含むとされております。

26行目の $\alpha$ の隣にあります「-」につきまして、当初お送りさせていただきました資料では、正しく表示されておらず、「-」が消えた状態でございます。修正してくださいと、吉田敏則先生、石川さと子先生から御指摘をいただきまして、「-」が表示されるよう修正させていただいております。

また、こちらの6ページの修文につきましても、石川さと子先生、それから吉田敏則先生からいただいているところでございます。

31行目後半ですが、当初トランス-Z1とZ2の比率についての情報を記載しておりませんでしたので、JMPRのレポートをもとに7ページの1行目にかけて追記をしております。トランス-Z1、Z2の比率としては55対45ということでございます。

海外での使用状況でございますが、欧州等で家畜のダニ、シラミ等の防除を目的に、噴霧剤、ポアオン剤、薬浴剤が使用されております。また、ミツバチのバロア病については脚注として

7 ページの下に説明を書かせていただいておりますが、ダニの病気でございます。このような病気の治療にフルメトリンを使用しているということでございます。

日本におきましても、牛や鶏の外部寄生虫駆除剤として承認がございまして、

基準に関しましては、先ほど御説明させていただいたとおりでございます。

8 ページからフルメトリンの毒性に関する主な知見ということでまとめさせていただいております。

今回、事項変更承認に係る残留基準値ということで申請者から資料が提出されておりますが、資料としては、評価に必要な資料の一部に限られておまして、ほとんどの毒性試験、代謝や薬物動態試験に関しましては、JMPR、EMEA、それからオーストラリアの海外評価資料をもとにして評価書案を作成しております。今般の評価書案は、評価書評価に近い形で作成しております。

試験に用いられました放射標識の化合物の略称につきましては、8 行目からの表に記載させていただいております。

フルオロフェニル環、あるいはクロロフェニル環、どちらかに放射標識炭素の標識炭素をつけたものが用いられております。

まず 10 行目にございますが、薬物動態試験の一部、それからラットを用いました 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験ではトランス-Z 異性体の割合が低いもの、低トランス-Z 体フルメトリンということで、以下「低トランス-Z 体」と呼ばさせていただきますが、そういったものが使われております。

この低トランス-Z 体の構成につきましては、脚注 5 として記載させていただいております。フルメトリンの開発当初の組成でございまして、トランス-Z 1、Z 2 の割合が 30~45%と低いものとなっております。

それでは、14 行目から薬物動態試験について説明させていただきます。

まず、(1) としましてラットの試験でございます。クロロフェニル環に標識をしたフルメトリンを用いて表 1 のような投与計画で試験を実施しております。

22 行目に吸収及び排泄とございますが、十二指腸内投与の場合ですと、投与量の 75%が吸収されまして、77~88%が糞中に排泄されるということでございます。

また、大部分が胆汁排泄されておまして、約 2%のみが尿中に排泄されるということでございます。

27 行目からの血中の薬物動態でございますが、血漿中濃度は、投与 8 時間後に  $C_{max}$  に達しまして、半減期は 130~160 時間、放射活性の消失は緩慢ということでございます。

9 ページの 4 行目にありますが、反復投与した場合ですと、放射活性は血漿中に蓄積し、投与 7 日後には 10 倍に上昇したことが報告されております。こちらの修文につきましては、石川さと子先生からいただいております。

9 行目から分布でございます。

最高濃度は血漿中でみられておりますが、投与 48 時間後の組織中濃度は血漿中濃度の 1/50 ~1/3 でございました。特に、脾臓、脂肪、それから脳で濃度は低いとされてございます。

黄色のマーカーで色をつけさせていただいておりますが、これは 10 ページの 8~9 行目に同じような組織分布の記載がございますが、(4) の試験ですと、「高濃度」という報告がございまして、試験によって報告が異なっているということでマーカーをさせていただいております。原文のとおりでございますので、このまま記載させていただければと考えております。

9 ページ 11 行目後半ですが、定常状態下の分布容積ですが、身体容積の 25~44%、血漿から末梢中への分配は緩慢か制限されているということが考えられております。

18 行目が二つ目のラットの試験でございます。こちらは、クロロフェニル又はフルオロフェニル環のいずれかを標識したフルメトリンを用いて経口投与で行われております。クロロフェニル環を標識したフルメトリンの場合ですと、投与後 24 時間に 68%が糞中、残りが尿中に排泄されたという報告がございます。

フルオロフェニル環標識では、投与量の 45%が尿中、残りが糞中に排泄されたということでございます。雄より雌で高い割合のフルメトリンを吸収するという事も報告されてございます。

35 行目からが(3)として、ラットの三つ目の試験でございます。こちらは、フルオロフェニル環のものを用いて、経口、静脈内又は十二指腸内投与で行われております。経口投与ですと 50%が吸収され、45%が尿中に、残りが糞中に排泄されるということでございます。

10 行目の初めにございますが、十二指腸内投与の場合ですと、吸収された放射活性の約 1/3 が胆汁排泄されるということでございます。

4 行目からが四つ目のラットの試験でございますが、こちらはクロロフェニル環の標識のものを用いて単回経口投与で行われております。

8 行目の組織中濃度書いてありますが、先ほどの(1)の試験と異なりまして、肝臓中で高く、脾臓、下垂体、皮下脂肪でも同じように高いという報告でございます。

14 行目からがラットの代謝の試験で、これは非標識のフルメトリンを用いて、単回経口投与で行われております。代謝物量につきましては、表 2、表 3 にお示ししております。投与量の 33%が尿及び糞中に排泄され、糞におけるフルメトリン、それから代謝物の I と V の排泄量につきましては、投与後 3~5 日で最高になるということでございます。

尿中の代謝物でございますが、フルメトリン、それから抱合体は検出されず、代謝物 I、それから〇〇の非抱合型が検出されるということでございます。

23~25 行目につきましては、理論上の代謝の過程について報告されているものでございます。

おめぐりいただきまして、11 ページをお願いいたします。

4 行目のボックス内に事務局よりと書かせていただいております。

このにつきましては、恐らく代謝物〇と同様のものと考えられるのですが、確認がとれない

状況でございます。したがって、現時点では原文どおりの記載をさせていただければと考えております。

6 行目からクロロフェニル環を標識したフルメトリンを用いた、先ほど(1)で報告があった試験での代謝物の報告でございます。

糞中の代謝物ですが、未変化体のフルメトリンが主であり、雌雄でそれぞれ回収された割合が異なるということでございます。代謝物Vにつきましては、回収、放射活性の15~18%、これは雄の値でございます。雌では30%占めているという結果でございました。他の代謝物は糞中からは検出されないということでございます。

13 行目からフルオロフェニル環を標識したフルメトリンを用いた場合の代謝物の同定でございますが、こちらは低トランス-Z体を用いて調べられております。尿中では、2種類の主要代謝物が検出されておまして、それが代謝物IとIIということでございます。また、それ以外にもグリシン抱合体である代謝物IIIとIVも検出されておまして、その割合等につきましては表4にお示ししております。

12 ページの4行目からラットにフルオロフェニル環標識のフルメトリンを単回経口投与したときの代謝物について報告されております。

こちら5行目にマーカーしてあります代謝物につきましては、JMPRの報告に基づきましたフルメトリンの代謝経路ということで、後ろの13ページに図1と記載させていただいておりますが、この経路では示されていない代謝物でございます。こちらの試験では、他に代謝物IIとそれぞれのグリシン抱合体が検出されております。

(6)として、9行目からラットと牛の代謝について記載されております。

経路につきましては、図1にお示ししております。その経路についてですが、12行目からありますとおり、 $\alpha$ -シアノ-3-フェノキシベンジル基を含む化合物。フルメトリンにも、この官能基はあるのですが、それと同じような、官能基を含む化合物としてフェンバレートがございまして、そのようなものの代謝について述べられております。フェニル基が水酸化されるほか、エステル結合が加水分解、その後シアノ基がチオシオン酸イオンと二酸化炭素に変換されて、3-フェノキシベンズアルデヒドは、カルボン酸に酸化されていく、このような経路が考えられております。その結果、抱合体を形成して排泄されるということでございます。

13 ページをお願いいたします。

5 行目から(7)の牛の薬物動態試験になります。①として静脈内投与した試験で、7行目からa.としてクロロフェニル環を標識したフルメトリンを用いた試験がございまして、泌乳牛と肉用牛を用いて試験されておりますが、放射活性回収率、それから組織中濃度につきましては、表5、表6にお示ししております。

表5にありますとおり、放射活性回収率をみますと、肝臓からの回収率が最も高くなっておまして、次に組織の場合は筋肉、脂肪からも検出されております。

b. 代謝につきましては、14ページ8行目からになります。

先ほどの試験に引き続きまして、代謝物を同定しておりますが、各代謝物の割合、濃度につきましては、15 ページの表 7 にお示ししております。

総放射活性濃度は肝臓で最も高く、続いて腎臓で高いということがございます。代謝物 V がほとんどの組織で検出されているのですが、乳汁には検出されないとのことでございます。

また、肝臓、腎臓では、代謝物 V のグルクロン酸抱合体として代謝物 VI が存在しているとのことでございます。

15 ページをお願いいたします。

15 ページの 5 行目でございますが、今回フルオロフェニル環、それからクロロフェニル環のいずれかを標識したフルメトリンを用いた試験が報告されておりますが、両方を標識したフルメトリンを用いた試験は実施されていないとのことでございます。

8 行目でございますが、牛にフルメトリンを静脈内投与した場合の異性体の組成について調べられておりますが、肝臓のみにおいて、トランス-Z 2 異性体の割合が高かったという報告でございます。

14 行目からは、c. 乳汁中の移行ということで、泌乳期の異なる乳牛を用いて乳汁の移行を調べておりますが、どの時点でどの泌乳期の異なる群であっても、全例で検出限界未満という報告でございます。

16 ページが②ポアオン投与の試験でございます。

まず、一つ目が泌乳牛に単回ポアオンしたときのデータでございますが、10 行目にありますとおり、血漿中の場合、C<sub>max</sub> が投与 23 時間後、乳汁中の場合は投与 31 時間後だったということでございます。投与 48 時間後における各組織中の総放射活性につきましては、表 8 にお示ししております。

14 行目に、黄色で数字をマークさせていただいておりますが、24 行目からの事務局よりのボックスにありますとおり、今回参照しました資料によって、小数点第一位の数値が微妙に異なっておりました。このような数値の扱いをどのようにしたらよいか、動態御担当の先生方にお伺いしております。山崎先生からは、「数値については、実測値の丸め方の違いに基づく誤差なので、原案どおりで特に問題はございません」といただいております。宮田先生からもそれに「同意いたします」といただいておりますので、このまま JMPR のデータに基づく記載のままにさせていただければと考えております。

17 ページをお願いいたします。b. 分布につきまして、非標識フルメトリンを用いた試験が 4 試験報告されております。

まず、2 行目からと 10 行目からの 2 試験が報告されておりますが、こちらはフルメトリン製剤を単回、あるいは 3 回ポアオン投与した試験でございます。血漿中又は血清中についての濃度が調べられておりますが、全例が検出限界未満ということでございます。

また、19 行目、それから 27 行目からの牛の試験につきましては、同じくポアオン投与で行われております。23 行目にありますとおり、両試験で脂肪での検出があったということが報

告されております。

34 行目でございますが、c. 代謝物Vの分布と記載しております。フルメトリンを投与したときの各組織中代謝物Vの濃度でございますが、そちらにつきましては、表 9 にお示ししております。

最高値は、最終投与 2 日後にみられ、投与 21 日後になりますと、それぞれの検出限界未満になったとのことでございます。

18 ページの 6 行目からが③薬浴の試験でございます。薬浴をして、各組織中濃度を調べておりますが、投与 24 時間後で 20 ng/g 未満であり、大部分が 5 ng/g 未満であったとの結果でございます。

13 行目からが④噴霧投与でございます。こちらにつきましては、1 頭当たりの投与量が不明ということで参考資料とさせていただきます。単回噴霧投与ですが、いずれの投与群でも全例で 0.05 µg/g 未満との結果でございます。

⑤としまして、21 行目から皮膚に局所投与したときの代謝物Vの分布を記載しております。こちら 23 行目と 24 行目に「ペルメトリン酸」と黄色でマークしております。EMA の評価書の記載に基づいて記載をしておりますが、恐らく構造から代謝物Vのことを指しているのではないかと考えられますが、両者が同じものかどうかの確認ができない状況でございます。したがって、この試験の取り扱いについて、どのようにしたらよいか動態御担当の先生方にお伺いをさせていただきます。

19 ページの 2 行目からの事務局よりというボックスにございますが、山崎先生から、この試験については、「代謝物Vに関する情報ということなので記載可能と考えます」という回答をいただいております。また、宮田先生からも「同意いたします」といただいておりますので、このままの記載で載せさせていただければと考えております。

内容でございますが、投与 1 日後の各組織中の濃度が報告されておまして、投与 21 日後には 10 ng/g 未満に低下するとのことでございます。

それから、(8)として羊の試験が 19 ページの 4 行目からございます。

まず一つ目が①静脈内投与でございますが、単回でクロロフェニル環標識のものを単回静脈内投与した場合の投与 24 及び 72 時間後の血漿と組織中の放射活性濃度を調べております。結果は表 10 になりまして、肝臓で高く分布しております。また、投与 72 時間後になりますと、次に脂肪で高いという結果になっております。

この試験の代謝物について、17 行目にありますように分析をしております。18 行目のとおり、尿中に 7 種の異なる代謝物がみられたとのことでございますが、フルメトリンは検出されず、また、主要成分は代謝物Vであったとのことでございます。

各肝臓、それから脂肪中の総放射活性に関する抽出率、代謝物の割合につきましては、表 11 にお示ししております。

20 ページお願いいたします。



5 行目からが②の羊に局所投与したときのデータでございます。羊にクロロフェニル環を標識したフルメトリンを投与しております。吸収率は非常に低く、投与 24 及び 72 時間後それぞれ 1.7%及び 3%と推定されております。各組織中の濃度につきましては表 12 になります。しかしながら、表 12 で筋肉の値が空欄となっております。これにつきましては、事務局よりということで 18 行目のボックスを御覧ください。

こちらの表 12 は EMEA の評価書をもとに記載させていただいておりますが、「liver」の文言が原文に 2 か所ありまして、いずれかが恐らく筋肉の結果だとは思いますが、どちらが筋肉の数値かわからないという状況でございます。

リスク管理機関を通じて問い合わせしておりますが、EMEA では参照が示されていないレポートになりますので、この試験の取り扱いについてどのようにしたらよいか、代謝の御担当の先生方にお伺いさせていただいております。

山崎先生からは、表の単位について修正をいただいたほか、リスク管理機関からの回答次第で削除でよいのではないのでしょうかといただいております。

また、宮田先生からも「肝臓及び筋肉中の値が確認できない場合には削除でよいと思います」という回答をいただいておりますので、この組織中濃度に関する部分につきましては削除させていただければと考えております。

21 ページをお願いいたします。

21 ページは、③として羊に薬浴をした試験でございます。3 行目から 2 種類の製剤を用いて行っておりますが、検出は脂肪のみということでございます。

9 行目からの試験でございますが、この試験は 2 種類の製剤を 2 種類の薬浴濃度で実施していると思われるのですが、10 行目のところ、それから、表 13 の溶液 6%のところも全て灰色網掛けにさせていただいているのですが、薬浴濃度の単位が通常「mg/L」と考えられるところ、JMPR レポートでは「g/L」という値になっておりまして、単位が誤りの可能性がございます。しかしながら、確認が難しい状況ですので、薬浴の濃度が余りにも高いと考えられるようなものについてどのような対応させていただければよいか御相談させていただきたいと考えております。最初から削除してしまうのか、あるいは脚注に原文では「g/L とあるが、mg/L と考えられる」というように何か付記した上で記載を残すのか、このほかにも三つぐらい同様の試験出てくるのですが、これらの取り扱いについて御意見、御指示いただければと考えております。

21 ページ 20 行目から (9) に鶏の試験でございます。鶏にフルメトリンの製剤を投与しておりまして、フルメトリンとしての量は 1 mg/羽と決まっております。しかしながら、A 群、B 群とで製剤の原液を 0.1 mL 投与したのか、あるいは製剤を 10 倍希釈して 10 倍量を投与したのかというところで投与方法が異なっている試験でございます。

結果でございますが、28 行目にありますとおり、血漿中は全例で定量限界未満。卵白、卵黄では、B 群のみで投与 5 日後の卵黄に 1 例で検出ということでございます。皮膚中濃度に

つきましては、表 14 にお示ししております。

22 ページの初めに 2 行目から事務局よりとボックスに記載させていただいております。21 ページの 30 行目ですが、当初、投与 5 日後の後に「卵黄」という言葉はなく、卵白と卵黄両方で投与 5 日後に検出されたと記載させていただいております。申請者から、そのもとにした表が間違っていたという誤記の連絡がございました。卵白は 0.03 µg/g 未満になるということでしたので、30 行目のように「卵黄」のみ検出されたと修正しております。

薬物動態までは、ここまでになります。かなりボリュームありますので、説明を細かく切らせていただければと思います。

○山手座長 わかりました。

残留試験の前のところまで今御説明いただきました。フルメトリンということで、寄生虫駆除剤ということで使われているということです。御説明ありましたように、合成ピレスロイド系の外部寄生虫駆除剤ということです。

幾つか審議しないといけない点もあります。修正、あるいはコメント等をいただいています。

それでは、8 ページから審議していきたいと思いますが、基本的には 8 ページの一番上にありますように、JMPR、EMEA、あるいはオーストラリアの評価書、申請者提供のデータが一部ありますが、多くは評価書評価にならざるを得ないということです。

9 ページのところ分布のところ黄色いマークがついていますが、10 ページにおける黄色いマークと齟齬があると言いますか、逆の結果が出ているということなのですが、このあたり、記載のとおりと言え、それまでですが、何か御専門の先生方で御意見、コメント等あるでしょうか。山崎先生、いかがでしょうか。原文のままの記載なのですが。

○山崎専門委員 このままというしか申し上げられないと思います。

○山手座長 ほかに御意見はありますか。

宮田先生、いかがでしょうか。

○宮田専門委員 原文でこういう記載になっているということで、しょうがないのかなとも思うのですが。

○山手座長 評価書評価ということで、これ以上確認のしょうがないということをおっしゃったので、このままの記載という形で進めていきたいと思います。

山添先生、お願いいたします。

○山添委員 多分これ、このままでよいのだと思うのですが、一つだけわからないのは、9 ページの③のデータの、これ投与量はどこかに記載がありましたか。1 mg/kg 体重ですか。それとも投与計画のどれに相当するのでしょうか。

○福永評価専門官 すみません、評価書評価ということで JMPR のレポートには明確に投与量とどの計画に当たるかは記載がございませんでした。分布という範囲でまとめて記載されている状況でございます。

○山添委員 どういう投与量かも記載がないデータ。

○福永評価専門官 記載がない状況です。その試験の計画の中で行われたということしかわかりませんでした。

○山添委員 多分この文章を読んでいく、そのままずっと読んだ人は、これは動態試験のクロロフェニル環の<sup>14</sup>Cというように読んでしまうと思うのです。そのところで、多分、それは合っているのだらうと思うのですが、(3)の試験のようにフルオロフェニル環だと全く違うことになってしまうわけですね、半減期も。

それで、その標識体の記載がないままこれを書いてしまうと、動態が一致しないことになるので、何か調べられるのだったら、このまま残してもよいし、そうでない場合には少し問題が残るという、(4)との対比の問題も一つありますが。

○福永評価専門官 ③の試験は、(1)のクロロフェニル環標識のみを使用した試験と報告されています。

○山添委員 その報告なのですね。

○福永評価専門官 はい。

○山添委員 そうすると、もう一つの問題は投与量なのですが、投与量が低い場合には、エステルが切れてしまったら、この動態で合っていると思います。

それで、では(4)はどうなのかといったときに、そのところで単回経口投与で、もしも手前の③の分布のときのデータが1 mg/kg 体重ないしそれ以下のデータであれば、エステルが切れてしまったら、もう循環血流中だけにカルボン酸が残っていて、そのために組織に分布が遅い。タンパク結合が強いですから、そのまま残っていて理屈は合っています。(4)の場合には、投与量が高い場合には、エステルが切れずに、組織内に一旦入ってしまえば、入った部分は出てきませんので、それで貯留してしまって、半減期が長くなるし、脂肪組織にある程度たまって理屈は合うので、それは投与量の影響で説明ができるかもしれないと思います。

だから、最初の(1)からの続きのときの投与量が低い値のデータであれば、実際にこういうことが起きている可能性はあると思います。

9 ページの13 行目のところに「緩慢であるか又は制限されている」と書いてありますが、多分そこは「限定されている」というように書いたほうがよいと思います。記載を残すとしても。

以上です。すみません。

○山手座長 ありがとうございます。これで、もし調べてわかるようでしたら、コメントいただきましたように投与量ですね。参考資料をみてもわからなければ。

○関口課長補佐 確認させていただきます。

○山手座長 ある程度これは起こり得るのではないかというコメントをいただきましたし、この専門調査会では、そこら辺を議論したということになると思うのですが、もし、投与量わかれば、その情報をつけ加えていただくということをお願いしたいと思います。

○山手座長 山崎先生、お願いします。

○山崎専門委員 (1)の表1の投与計画が全て支配していると読めば、特段の記載がなければ「1 mg/kg 体重」だと読んで、(4)は「5 mg/kg 体重」であるという理解をするしかないかと思います。

○山手座長 この分布というところの記載には、投与量は書いていないですが、この(1)の流れからすると、1 mg/kgの単回投与であろうという御意見だと思います。

評価書評価ですので、あえてそれを分布のところに書くというのは難しいと思うのですが、議論したということで、この専門調査会では進めたいと思うのですが、いかがでしょうか。

どうもありがとうございます。

石川さと子先生、お願いします。

○石川さと子専門委員 違う場所で申し訳ありません。9ページの19行目で括弧中の「溶媒」を修正していただいているのですが、もともと「5% Cremophor 水溶液」というのが「5%水/Cremophor」になってしまうと主従が逆になると思うのです。原文をみると、水の中に5%のCremophorが入ると読み取れます。それから、前のページ、8ページの16行目が同じものを指しているのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

少し確認をしていただければ。参考資料の89ページ、EMAの4. がもともとの英文だと思います。

○山手座長 これは少し確認していただいて、記載としては、9ページの19行のところは、もとのままの「5% Cremophor 水溶液」が正しいということでしょうか。

○石川さと子専門委員 私は、そう思います。その表記方法を前のページにそろえるかどうかはお任せします。あくまでも「水溶液」でよいかと思います。

○山手座長 何か山崎先生、宮田先生、いかがでしょうか。

○山崎専門委員 御指摘のとおりです。

○山手座長 ありがとうございます。それでは、事務局修正をお願いいたします。

○関口課長補佐 わかりました。確認させていただきます。

○山手座長 もとの表現のとおりですね。

○関口課長補佐 そうですね。適切に修正させていただきたいと思います。

○山手座長 それ以外もこちらのような表現が何かありましたよね。それらも確認していただいて適切に修正いただければと思います。

○関口課長補佐 そうですね。記載については、例えば、39ページの急性毒性試験(溶媒の影響)の表で「水/」という記載をしている箇所がありましたので、このような形に記載させていただいております。

参照を再度確認させていただいて、適切な形に修正させていただきたいと思います。

○山手座長 そうですね。このあたりはもう一度確認していただいて、基本的には5% Cremophor 水溶液という形で修正を御検討願いたいと思います。

進めさせていただきます。

10 ページ、11 ページのところですが。こちらは後述の試験にも係りますが、“〇〇”ですか。これは代謝物〇だろうということで確認中ということですが、こちらは資料の原文のままの形で記載しておくということでよろしいでしょうか。この後の試験にも幾つか代謝物〇だろうというものが出てきます。

12 ページのところ黄色いラインがついているところ、これは13 ページの代謝経路にはないものだということですが、このあたり、専門の先生方から何か修正、あるいはコメント等あればお願いしたいのですが。山崎先生、お願いいたします。

○山崎専門委員 先ほど御説明にもありました〇〇、それから〇〇、これは同じものなのかどうかというのが最後まで残ることになりますが、現状では御説明のとおりということになるかと思えます。

○山手座長 この12 ページのところの黄色いところの代謝物ですが、これは13 ページに記載のない代謝物だという事務局の御説明だったのですが、ここで議論するとしたら、そういう代謝物もあるのだということになるのでしょうか。

○山添委員 よろしいのではないですか。

○山手座長 このままということでよいのですね。

○山添委員 シアンが抜けた代謝物ですから、出てきます。

○山手座長 ありがとうございます。

石川さと子先生、お願いいたします。

○石川さと子専門委員 評価書案を最初からみていくと、この図が出てくる前に、既に代謝物ⅠとかⅡとか、ローマ数字で表記したものが出てくるのですが、これは特に問題ないでしょうか。特に今回コメントは書かなかったのですが、代謝物Ⅴという表記もこの図が出てこない限り、何を指しているのかがわからないと思うのです。

○山添委員 代謝物については、後ろの別紙1の表で示されております。

○石川さと子専門委員 後ろの表をみればよいということでよろしいですか。

○山添委員 はい。

○石川さと子専門委員 わかりました。

○山手座長 ありがとうございます。

流れとしては、ここに代謝物の代謝経路があってよいということですね。ありがとうございます。

その他、何かあれば御意見いただきたいと思いますが、16 ページのところの黄色いマークのところですが、これは原文どおりの記載ということで同意をいただいています。

続きまして、18 ページの④の噴霧投与ところ、これは1 頭当たりの投与量は不明ということで、この試験は参考資料扱いということになるということです。

それと、⑤に関しましても、代謝物〇ではないかという説明がありましたが、これに関してはお二人の先生方からこのまま記載しておいたらどうかということです。このあたり、全体に

係ることなのですが追加のコメント等いかがでしょうか。山崎先生と宮田先生からコメントをいただいています。

○山崎専門委員 このとおりです。

○福永評価専門官 すみません、○○が代謝物○ということが確認できれば、21 行目のタイトルはこのままでよいと思うのですが、確認できない場合には、括弧の（代謝物○）の表記につきましては削除させていただければと思います。「代謝物○の分布」というように記載してしまっておりますので。

○山手座長 わかりました。とりあえず、こちらは申請者に確認するということになるのでね。

○福永評価専門官 こちらは EMEA の評価書の記載をもとにしておりますので、リスク管理機関を通して EMEA に確認できれば確認していただくという形になります。

○山手座長 わかりました。よろしくお願いたします。

続きまして、20 ページの局所投与のところですが、これに関しましては、「liver」という記載が二つあって筋肉の記載はなかったということなのですが、これについても一応確認はしていただいて、はっきりしないということになれば削除すべきではないかという御意見いただいています。これについても山崎先生、宮田先生、同じ意見だと思いますが、その方向でよろしいでしょうか。

○山崎専門委員 わからなければ、削除をお願いします。

○山手座長 それと 21 ページのところですが、こちらは JMPR のデータの単位がどうもおかしいということですが、この取り扱いはどういたしましょうか。事務局案としては、一つは削除して採用しないということと、もう一つは脚注に「g/L は mg/L とされる」というような表現になるのでしょうか、説明を付記する形があるかと思えます。この取り扱い、何か御意見があればお願いいたします。宮田先生、難しいですか。

○宮田専門委員 投与量から言ったら間違いだとは思いますが、記載を変えて出すよりは、もう削除でもよいのかなとは思いますが。

○山手座長 山崎先生、いかがでしょうか。

○山崎専門委員 同じです。

○山手座長 そのほか専門委員の先生方で何か御意見あればお願いいたします。

実は、他にもはっきりしないデータが幾つかあるのですが、事務局、そちらも削除ということをお願いいたします。

○福永評価専門官 はい。わかりました。

○山手座長 それと、22 ページの上、これは申請者に確認していただいたということですね。こちらの記載でよろしいかと思えます。

説明はここまでですね。

続きまして、残留試験の前までのところで、コメント、あるいは審議すべきことがあれば、

専門委員の先生方からお願いします。

ないようでしたら、残留試験のところから、引き続き御説明よろしくお願ひいたします。

○福永評価専門官 それでは、22 ページの 7 行目からが残留試験になります。

まず(1) 牛の試験でございます。9 行目からが①ポアオン投与の試験ですが、2 試験行われております。1 試験につきましては、牛に 2 用量での残留試験が行われ、脂肪中のフルメトリン濃度が調べられております。投与 147 日後でも、この記載の範囲のフルメトリンが検出されてございます。

17 行目からのデータにつきましては、おめくりいただいて 23 ページの 1 行目の事務局よりボックスに記載させていただいているのですが、ポアオン投与して各組織中のフルメトリンを測定しているのですが、どこの部分を測定したのかという測定試料が不明でございます。したがって、削除したいと考えておりますとお伺いさせていただいております。山崎先生、宮田先生からは「削除で結構です」というコメントをいただいております。

23 ページの 3 行目からが②薬浴及びポアオン投与の試験報告です。

フルメトリンの薬浴につきましては、先ほど、単位の問題についてお話しさせていただきましたが、こちらにつきましても、単位が恐らく「mg/L」だとは思いますが、「g/L」で記載がされているものでございます。先ほどと同じ扱いということであれば、この網掛けの薬浴の部分につきましては、表を含めて削除させていただき、ポアオン投与の試験として記載させていただければと思います。

薬浴の場合ですと、最終投与 4 日まで一部の脂肪中で検出されております。また、3 日間隔あるいは 7 日間隔の 2 回投与ですと最終投与 30 日後でも若干の検出がみられております。ポアオン投与ですと、ほぼ最終投与 30 日まで検出がみられているという状況でございます。

24 ページの 5 行目からが薬浴、噴霧、噴霧及び局所ということで、各 1 試験ずつ報告されております。

まず、③の薬浴の試験でございますが、薬浴 3、7、14 日後の組織中の濃度は、全て 0.1 µg/g 未満という結果でございます。

12 行目からの④の噴霧の試験につきましては、1 頭当たりの投与量が不明ということで参考資料とさせていただきます。14 日間隔で 4 回噴霧して測定しておりますが、どの時点でも全例で 0.05 µg/g 未満という結果でございます。

⑤の噴霧及び局所の試験も被験動物数、あるいは測定の対象、すみません、脚注で「試料」とすべきところが「粗行」となっておりますので、「試料」と修正させていただきます。測定対象試料が不明なため参考資料とさせていただきます。

結果が試験設定については表 17、組織中濃度につきましては、おめくりいただいた 26 ページの 1 行目に記載しております。

25 ページの 8 行目から⑥の局所の皮膚に投与した試験でございます。こちらにつきましても、皮膚で長期間残留することが報告されております。

16 行目からが(2)羊の残留試験でございます。①の薬浴試験ですが、2 試験報告されております。

1 試験は 18 行目からありますが、肝臓、それから皮下脂肪の濃度がそれぞれ記載されておりますが、それらで検出されているということでございます。

27 行目からの試験につきましては、先ほどと同じように薬浴の濃度が「70 g/L」という高い濃度になっており確認がとれませんので、この試験につきましては削除させていただければと考えております。

26 ページの 6 行目から②ポアオン投与の試験でございます。3 試験行われております。7 行目からの一つ目試験、それから 13 行目から二つ目の試験ですが、それぞれ脂肪での検出が報告されているほか、二つ目の試験ですと、筋肉・肝臓中でもある程度の検出が報告されております。20 行目からの三つ目のポアオン投与の試験につきましては、表 19 に結果をまとめてございますが、投与量が 1 mg/kg 体重という低い用量で投与 10 日後まで脂肪中から検出されているという結果でございます。

27 ページの 5 行目からが③局所(皮膚)の投与ということで、羊に局所(皮膚)の投与した試験の結果が報告されておりますが、脂肪で 1 例だけ検出されたということでございます。

同じく 27 ページ 10 行目からが(3)鶏及び鶏卵ということで鶏肉等の皮膚、それから卵を中心に調べられた試験でございます。

27～30 ページにかけて、①、②、③と報告されておりますが、いずれも産卵鶏にフルメトリンを単回ポアオン投与した試験で試験方法は同様でございます。原液をそのまま、あるいは 10 倍希釈したものを 10 倍量ということで、フルメトリン量はいずれも 1 mg/羽で投与されております。

①の試験でございますが、血漿中、卵黄中、それから皮膚中の濃度を測定されておまして、血漿中に関しましては全例で定量限界未満、鶏卵中ですと表 20 にお示ししておりますが、投与 2 日後の卵白で定量限界未満、投与 14 日後の卵黄でも一部検出されたという結果でございます。皮膚中濃度につきましては、表 21 にお示ししておりますが、投与 42 日後でも、いずれの投与方法でも若干の検出がされているという結果でございます。

28 ページの二つ目の試験でございます。

血漿につきましては、全例で定量限界未満、14 行目にありますが、鶏卵中につきましては、29 ページの表 22 にお示ししております。投与 5 日後、それから 7 日後で若干卵黄での検出がみられておりますが、それ以外は定量限界未満でございます。

皮膚中濃度につきましては表 23 にお示ししておりますが、投与 42 日後でも若干の検出例があるということでございます。

こちらの②の試験につきましては、経時的な減衰が認められないという考察をしております。投与 14 日から 35 日まで余り値が変わっていないというところから、こういう考察がなされている次第でございます。



その結果を受けまして、③としまして 29 ページの 9 行目から皮膚における減衰をみる試験が 2 試験行われております。

まず、表 24 に示しております試験でございますが、同じ試験設定で実施されておりますが、投与 42 日後で定量限界に近く、一部定量限界ということで減衰はみられたという報告になってございます。

また、二つ目の試験が 30 ページの 5 行目から報告されておりますが、こちらについて値につきましては表 25 にお示ししております、全時点の全例で検出はされておりますが、経時的な減衰がみられたという報告でございます。

15 行目から④鶏及び鶏卵の試験、それからおめくりいただいて、31 ページの⑤鶏でございますが、こちらはいずれも単回ポアオン投与で 1 羽に 1.0 mg、又は 2.0 mg を投与して行われたものでございます。

まず、④の試験でございますが、皮膚中濃度につきましては、表 26 にお示ししております。

1 mg/羽投与ですと、投与 3 日後からは定量限界未満でございますが、2 mg/羽投与では投与 28 日後でも若干の検出限界を上回る値となっております。

それから、⑤の試験でございますが、こちらについても皮膚中濃度につきましては表 27 にお示しさせていただいております。投与 14 日後でも両投与群で若干の検出がみられておりますが、投与 21 日後には定量限界未満となっております。

23 行目からが（4）乳汁の残留試験ということで、牛、山羊及び羊の乳汁を中心にした試験でございます。

①として、牛のポアオン投与の試験でございますが、こちらにつきましては 4 試験報告されております。

まず、最初の 2 試験でございますが、単回、あるいは 1 週間隔で 3 回の投与が行われておりますが、全時点の全例で検出限界未満だったという結果でございます。

32 ページの 16 行目からも乳汁中の濃度をみておりますが、フルメトリン以外に〇〇という形でこの試験も薬物動態試験と同様の表記がございます。

〇〇につきましては、代謝物〇かどうか先ほどからございますが、恐らく同じかどうか確認がとれない部分ございますので、ここについては「〇〇」という原文どおりの記載にさせていただければと考えております。

31 行目から事務局よりボックスに記載させていただいておりますが、①は先ほどの〇〇のことを記載させていただきました。②では泌乳群の測定結果が搾乳した回数と結果の数値に齟齬がございまして、原文に 1 日分の測定結果が記載されていない状況でございます。したがって、この試験自体の取り扱いについてお伺いさせていただいておりましたところ、山崎先生からは削除でよい、また、宮田先生もそれに同意しますという御回答をいただいておりますので、16 行目からは削除させていただければと考えております。

それから、33 行目からが牛の試験でございます。これは反復投与で行われております。乳

汁中の結果につきましては表 28 にお示ししておりますが、7 日間隔 6 回投与の最終投与 42 日後で検出限界未満となっております。

それから、33 ページの 9 行目から②牛の噴霧投与での試験が 2 試験行われております。

まず一つ目の試験につきましては、結果を表 29 にお示ししております。二つ目の試験につきましては、いずれの時点でも検出限界未満という結果でございます。

また、24 行目から③山羊の乳汁の試験がございます。こちらはポアオン投与で行われておりますが、結果につきましては表 30 になります。6 mg/kg 体重投与群では、投与 24 時間後で 4.6~6 mg/kg 体重投与群に比べて高い値が出ているということでございます。また、④の局所の皮膚投与した試験の結果につきましては、11 行目に記載されております。

羊の試験としましては、14 行目から報告されております。表 31 にポアオン又は噴霧投与したときそれぞれの乳汁中濃度が報告されておりますが、いずれも 0.01 µg/g 未満という結果になっております。

それから、26 行目から⑥としまして羊に局所の皮膚投与した試験でございます。こちらの試験では、投与 2 か月後まで乳汁中濃度を測定しまして、検出限界未満という結果でございます。

35 ページから、(5) のはちみつに関するデータでございます。ダニの抑制を目的に、はちの巣箱にこのフルメトリンの板を懸垂することがありまして、はちみつ、それからミツロウのフルメトリンの残留性が海外で調べられております。

まず、はちみつのデータでございますが、表 32 にございますとおり、残留濃度は各試験の検出限界未満となっております。

表 33 では、ミツロウを測定した結果でございますが、こちらについてはいくつか検出例が報告されている次第でございます。

36 ページの 3 行目から②、はちみつ及びミツロウとございますが、いろいろな時期のみつばちの巣箱にフルメトリン製剤を置いたとのことでございますが、ミツロウからかなり高い濃度、最高では 130 ng/g が検出されるとのことでございます。

一方で、はちみつについては検出限界未満でございますが、恐らくミツロウからはちみつへのフルメトリンの移行は無視はできるだろうということではございますが、ミツロウが数年にわたって再利用された場合には、ミツロウ中にフルメトリンが蓄積する可能性があるということを指摘しております。10 年間ずっと置いておいたような場合には、60 ng/g 超えたところまで検出されるようになるということが報告されております。

17 行目から (6) 残留マーカーについてでございますが、代謝物 V が検出はされておりますが、牛の乳汁中から検出されていないということが記載されてありまして、JMPR はフルメトリンのほうに代謝物より毒性学的懸念が大きいということで、残留マーカーをフルメトリンとしております。

残留につきましては、以上になります。よろしく申し上げます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、残留試験です。いろいろな試験がありますが、22 ページに戻っていただきまして、(1) 残留試験の牛ということで、この薄い灰色のところのラインですが、先ほどの議論から単位が不明確であるということで削除ということで進めさせていただきます。

同じく 23 ページのところもそうです。特に「薬浴」のところを削除するということです。

それと、24 ページのところ、1 頭当たりの投与量が不明であることから参考資料扱いにするということです。

そのほか 25、26 ページのところ、このあたりも単位が不明確なところは削除ということです。

27 ページ以降に鶏の残留試験が幾つか載っていますが、特段コメント等来ていませんので進めさせていただきます。

そして、32 ページの主に乳汁を対象とした残留試験ですが、32 ページの 16 行目以下、これも削除ということになります。代謝物です。代謝物の限定削除ということですね。それと、測定の結果が不明瞭であるということで削除ということです。

それと、35 ページのところからはちみつ、ミツロウの残留ということになりますが、この残留試験に関しまして何か追加コメント、あるいは審議すべきことがあれば提案していただきたいのですが、いかがでしょうか。宮田先生、よろしいでしょうか。

○宮田専門委員 別段ありません。

○山手座長 山崎先生もよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、その他、よろしいでしょうか。

ないようでしたら、36 ページからの下、遺伝毒性試験から、また御説明よろしくお願いたします。

○福永評価専門官 急性毒性試験も量がありますので、説明を細かく区切らせていただきます。

36 ページ 30 行目から遺伝毒性試験でございます。(1) としましてフルメトリン及び異性体の遺伝毒性試験結果を表 34 に *in vitro*、それから表 35 に *in vivo* とそれぞれ示させていただいております。

表 34 でございますが、表中の脚注に a とございますが、復帰突然変異の試験で一部の株で不明瞭、あるいは弱い、“Weakly positive” という結果がございましたが、全般的に陰性という結果でございました。それ以外にもチャイニーズハムスターの肺由来の V79 細胞を用いました遺伝子突然変異試験で一部不確定、“Inconclusive” という結果が出てございます。

フルメトリンのトランス-Z1 及び Z2 異性体につきましては、復帰突然変異試験陰性はいずれも陰性という報告がございます。また、フルメトリンの小核試験についても陰性という結果でございます。

7 行目からまとめとして記載がございますが、サルモネラ菌を用いました復帰突然変異試験で一部不明瞭という結果がございますが、その後の試験では同様な結果はないということで

ざいます。また、単離された異性体の試験でも陰性という結果でございます。

チャイニーズハムスター肺由来の V79 細胞を用いた代謝系存在下での染色体異常試験でフルメトリン処理 18 時間後に僅かに染色体異常の頻度の増加がみられておりますが、これにつきましては、ヒトリンパ球を用いた初期の試験では観察されていない、あるいは *in vivo* のマウス骨髄細胞を用いた小核試験で染色体異常誘発性を示さない。これらを含む全ての試験でも陰性ということもありまして、38 ページの 5 行目にありますように、フルメトリンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられるとしてございます。

こちら修文につきましては、石川さと子先生からいただいております。

8 行目になりますが、代謝物 V につきまして、遺伝毒性の情報がございます。サルモネラ菌の TA98 株を用いた復帰突然変異試験で変異原性は認められないという結果でございます。

遺伝毒性に関しましては、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、遺伝毒性試験に関しまして、これは石川さと子先生のほうから修文を含めて何か御意見、コメント等ありましたら、よろしく願いいたします。

○石川さと子専門委員 修文させていただいたとおりで、私からはこれ以上のコメントはありません。全般的に陰性という結果も、問題ないと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

能美先生、いかがでしょうか。

○能美専門委員 結果、問題ないと思います。表 34 で大腸菌の “*Escherichia coli uvrA*”、そこだけ斜体にしておいていただければと思います。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか、専門委員の先生方から御意見等ないでしょうか。

ないようでしたら、急性毒性試験から御説明、またよろしく願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、38 ページ 13 行目からが急性毒性試験になります。

14 行目からが、まず、マウス等における急性毒性の試験の結果でございまして、表 36 に示しております。

マウスへの経口投与で、一部 10,000 mg/kg 体重という LD<sub>50</sub> の値が報告されております。

また、ラットへの経口投与でも一部 10,000 mg/kg 体重という LD<sub>50</sub> の値が報告されております。

ウサギへの経口投与では、雌で 10,000 mg/kg 体重。

イヌへの経口投与でございまして、雌雄で 1,000 mg/kg 体重という LD<sub>50</sub> の値が報告されており、これらの 10,000 や 1,000 という高い値は全てオーストラリアの評価資料をもとに記載しております。

机上配布資料 2 を御用意いただいでよろしいでしょうか。

コメントをいただいておりますので、机上配布資料 2 で御説明させていただきます。

机上配布資料 2 の 6 行目下のボックスにこちらの質問をさせていただいております、小川専門委員からは、オーストラリアの資料につきましては、動物の系統、動物数が不明瞭ではありますが、溶媒については明記されているので、申請資料の試験の溶媒はわかりますかと御質問をいただいております。また、表 37 に示されているように、溶媒が異なる場合は、その点を明記してはいかがでしょうかというコメントをいただいております。

この溶媒につきまして、申請資料では記載がないので、申請者、あるいは海外政府に問い合わせることになってしまうのですが、恐らくデータの入手は難しいのが現状でございます。したがって、このオーストラリアの高い数値の取り扱いについて御議論いただければと考えております。

次に、39 ページをお願いいたします。

急性毒性試験における臨床症状につきましては、2 行目から記載されておりますが、自発性の低下や歩行異常、流涎等の中枢神経系の毒性症状もみられたということでございます。また、毒性徴候につきましては、舞踏病様運動失調と知られているものと一致しております、これにつきましては $\alpha$ -シアノ-2-フェノキシベンジルアルコール基を有する II 型ピレスロイドによっても起こるものであるということでございます。

修文につきましては、山手先生からいただいております。

11 行目から実験動物への経口又は経皮投与後の毒性について記載されておりますが、経口投与の場合ですと軽度から中等度という報告がございまして、15 行目にありますとおり、WHO では、フルメトリンについて急性毒性を有する薬剤に分類しておりません。

18 行目から<参考資料>とさせていただきますが、溶媒の影響についてのデータでございます。フルメトリン製剤についての試験の結果でございますが、表 37 にお示しております。

まとめとしまして、40 ページの 6 行目に記載しておりますが、急性毒性につきましては、雌が雄よりも僅かに高いということ、それから溶媒に依存しているということが報告されております。この溶媒に依存するという性差につきましては、雌での代謝変換が大きいことを反映している可能性があるが、EMEA、あるいは JMPR で報告されているところでございます。

また、この溶媒の極性は、胃腸管から吸収される投与量の割合を決定すると、溶媒間の極性の差によって経口における毒性の違いを説明することができるということでございます。また、CremophorEL を含有する製剤につきましては、一番 LD<sub>50</sub> が低く出ているものでございますが、こちらにつきましては吸収を高めることが知られているということでございます。この CremophorEL を含有する製剤につきましては、毒性試験のみ使用されているということでして、その他の溶媒を用いた場合には、フルメトリンの急性毒性は、軽度から中等度と考えられるということでございます。

15 行目では、中枢神経系に関する影響を記載させていただいたのですが、後述の (2) 神

経毒性という項目に移動させていただいております。

17 行目からが異性体の急性毒性でございます。トランス-Z 1、それからトランス-Z 2 の各異性体の急性毒性について調べた試験でございますが、こちらはラットにそれぞれ投与して死亡をみておりますが、トランス-Z1 ですと 5,000 mg/kg 体重でも死亡例はない。トランス-Z2 ですと 50 mg/kg 体重で 5 例中 4 例が死亡するという異性体における急性毒性の差が報告されております。

22 行目から【事務局より】ということでボックスを書かせていただいております。このような報告がございましたので、JMPR に記載がありました異性体の割合につきまして、別途、使用目的及び使用状況のほうに追加させていただいた次第です。

24 行目からが代謝物 V の急性毒性試験ということでございます。絶食時の値でございますが、雄と雌で 935 mg/kg 体重、あるいは 620 mg/kg 体重でございます。主な臨床症状は、立毛、それからよろめき歩行、あるいは呼吸困難、このような臨床症状がみられたということでございます。

急性毒性については、以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

38 ページの急性毒性試験でございます。今御説明ありましたように、このマウス、ラット、ウサギの LD<sub>50</sub> が 1,000 mg/kg 体重、あるいは 10,000 mg/kg 体重となっておりますが、異常に高いということで、小川先生から溶媒による影響があるということが記載されているので、その情報はないですかということですが、その情報入手は極めて難しいということのようです。

小川先生、何か追加コメントありましたら、お願いいたします。

○小川専門委員 表 37 の溶媒の中にオーストラリアの試験に溶媒として用いているポリエチレングリコールはなかったものですから、ポリエチレングリコールだと非常に吸収が悪いというような可能性もあるのかなと思って、お聞きしました。表 36 のオーストラリアのデータだけ突出して高いということに意味があるとみるかみないかというのは、非常に問題だと思っているわけです。

もし、ポリエチレングリコールをこの剤の溶媒として使う妥当性もないのであれば、特にここに残す必要はないのかなというところでもあると思うのですが、そのあたり、もし情報があれば、そこを加味した上で不要であれば削除するという方向ではいかがでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。

溶媒によって異なるということになれば、もしかすると、LD<sub>50</sub> が高いというのが何か説明つくのではないかとということですが、こちらは事務局、先ほどのお話では、なかなか情報は入手しづらいということですので、これはもう削除したほうがよいのではないかとと思うのですが、いかがでしょうか。事務局、入手は可能ですか。

○福永評価専門官 製剤の話になってしまった場合には、メーカーは各国で違うと思いますので、恐らくデータの入手はできないのではないかと考えられます。したがって、削除させ

ていただけると助かるのですが。

○山手座長 わかりました。

三森先生、お願いいたします。

○三森委員 事務局に伺います。オーストラリアの LD<sub>50</sub>が高い理由として、低トランス-Z体の可能性はないのですか。溶媒だけではなく、組成はわからないでしょうか。

○福永評価専門官 黄色の紙ファイルの参考資料 119 ページになります。

119 ページの真ん中に“**Toxicology**”とありまして、“**Acute Toxicity**”とあります“**In summary the acute oral LD<sub>50</sub> values were...**”と値が示されております。“**technical compound**”と書かれているのですが、これが低トランス体かどうかは確認できない状況です。

○山手座長 低トランス体であれば毒性が低いのではないかという御意見だと思っております、情報は入らないということです。

○三森委員 オーストラリアのデータ以外の他の LD<sub>50</sub> の値は、トランス-Z 体の組成が 45～50%ぐらいですか。

○福永評価専門官 オーストラリア以外のデータというか、今般出されたデータのうち特記されていないものは、恐らく通常のものだと考えております。

○山手座長 どのようにいたしましょうか。

青山先生。

○青山専門委員 このオーストラリアの資料、119 ページで、真ん中から少し下から“**Acute Toxicity**”とあって、10,000 mg/kg 体重や 1,000 mg/kg 体重と出ているのは、これは“**technical compound**”だと書いてあります。そのすぐ下に“**oral toxicity of 7.5% Flumethrin in the from of Bayticol Cattle Dip and spray was...**”で始まる場所ですが、これは製剤ということかもしれませんが、こうなると LD<sub>50</sub>は次のページの冒頭にある 120 mg/kg というところで、原体ではないのですが、形が変わると常識的というか、他と一致するような数値になっているのですね。

ですから、これは何かその前に非常に毒性が低いので、10,000 mg/kg 体重や 1,000 mg/kg 体重というのは“**approximately**”でしか表示できないと書いてありますので、これを削除してしまうという考え方もあるのではないかと思います、いかがでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。

これ事務局どうですか。compound ですので製剤ですよ、多分。ですから、フルメトリンとしてどの程度入っているのかというのは計算できるのですか

○福永評価専門官 ミーティングとしては 1983 年とはあるのですが、この試験が実施された年代がわからないというのがあります。フルメトリンの規格そのもののデータがないので計算しようがないと思っております。

○山手座長 一つの方法としては、製剤に関する急性毒性というので、オーストラリアのデータで一つ表をまとめて、そういうような記載にとどめておくというのはいかがでしょうか。上

の原体の急性毒性と切り離して、製剤による急性毒性のような形とする。青山先生、三森先生からいただいたコメントによると、多分、その意味合いになると思うのですが。そういう形で残すというのは、いかがでしょうか。

○福永評価専門官 では、参考として製剤としてのデータとしてオーストラリアのデータを残すという形でよろしいでしょうか。

○山手座長 はい。

○三森委員 詳細がわからなかったら削除ではないですか。

○山手座長 削除ですか。そう言っていただけるとあれですが、わかりました。

青山先生、お願いします。

○青山専門委員 説明を補足させていただきますと、最初の 1,000、10,000 mg/kg 体重が出ているのは“technical compound”なので多分原体ではあるかと思うのですが、純度等々が全くわからないので、例えば原体であっても常識的には 95%を超えていると我々は思うかもしれませんが、30%だったとか、40%だったかという可能性だって否定できないわけで、そういうところを根拠に、これは参考とするというような判断でもよろしいのではないかと思います。

○山手座長 小川先生、どうでしょうか。

○小川専門委員 こちらの LD<sub>50</sub> が“approximately”でしかわからないということは書いてありますので、信頼性のないデータとせざるを得ないのではないかとこのように考えます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、いろいろ御意見いただきました。試験を使った被験物質の本体がわかりづらいということで削除ということで進めさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

○福永評価専門官 それから、もう一点、事務局から補足なのですが、今回の LD<sub>50</sub> の表 36 の中にフルメトリン製剤を用いて実施している結果も入っております。経口投与ですと、マウスの 200 mg/kg 体重以上、200 mg/kg 体重超となっているもの。それから腹腔内の雄で 81 mg/kg 体重、雌で約 50 mg/kg 体重となっているもの、それからラットですと経口で 200 mg/kg 体重超となっているものと、経皮の（健常）と（損傷）と書いてあるものですが、これらの試験がいずれも 1%ポアオン製剤を使って実施したときのフルメトリン量で記載されていますので、こちらにつきましても原体ではないのでこの表からは削除させていただければと思います。

○山手座長 削除して急性毒性のデータは大丈夫ですか。ただ、こちらの製剤はフルメトリンとして何%含まれているとか原文に書いてあるのですよね。

○福永評価専門官 はい。製剤としては 1%のものでして、そのフルメトリン量としての値がこちらには記載されております。

○山手座長 となると、脚注で説明入れるというのは、いかがでしょうか。

○福永評価専門官 はい。それで対応はできますので、そうさせていただければと思います。

○山手座長 いかがでしょうか。



特に御異論なければ、そういう形で、濃度がわかっている製剤の場合は脚注へ入れるという形で残したいと思いますので、よろしいでしょうか。

石川さと子先生、お願いします。

○石川さと子専門委員 今回の御説明は問題ないと思うのですが、次のページの表 37 がフルメトリン製剤の急性毒性という表になっています。その中に、1%ポアオン製剤というのがある、こちらは参考資料になっています。脚注ではなくて、こちらと一緒に表記するか、また、実は同じデータなのかを確認して扱うのがよろしいのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。おっしゃるとおりだと思います。確かに 39 ページのところは、そのような記載になっています。製剤となっていますので、少しデータを確認していただいて、もし異なる製剤のデータでしたら、こちら記載に移すという形でお願いしたいと思います。

○福永評価専門官 わかりました。確認させていただきます。

○山手座長 そのほか御意見等ないでしょうか。

それで 40 ページですが、6 行以下のところにありますように、溶媒によって毒性が異なるという点の一つ、評価する上で私たちが念頭に入れたいいけないのかなと思います。

それと、17 行のところの異性体ですが、これも「Cremophor 水溶液」という形で修正をお願いいたします。

トランス-Z2 は Z1 よりも毒性が強いということのようです。

それと、代謝物 V の急性毒性試験について記載があります。

ここまで何か追加のコメント、審議すべきことがあればお願いいたします。

それでは、ないようでしたら、亜急性毒性試験から御説明、よろしくをお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、亜急性毒性試験、41 ページの 1 行目からになります。

まず、2 行目にありますのが、(1) ラットを用いました 21 日間の試験でございます。こちらは皮膚投与で実施されておりますので、参考資料とさせていただきます。

7 行目にありますように、200 mg/kg 体重投与群の雌雄で体重増加抑制がみられております。また、同群の雌雄に、飲水量の減少による血液濃度の上昇に起因すると考えられる軽度の多血所見、それからそれに対する適応反応と考えられる脾臓の髓外造血巣の減少がみられているということでございますが、回復期間終了後には多血に対する代償性変化と考えられる軽度の貧血がみられたということでございます。

こちら、16 行目のところのボックスに吉田敏則先生から回復期間をどのように設定したか確認できますでしょうかとコメントいただいております。リスク管理機関に問い合わせまして、12 行目にありますとおり、回復期間がわかりましたので、今般追記させていただきます。

18 行目からが (2) ラットを用いました 4 週間亜急性毒性試験でございます。こちらにつきましては、4 週間投与しているのですが、投与経路が不明のため参考資料という形で記載さ

せていただいております。

最高用量につきましては、毒性が重篤なものがみられたということで、2回投与量を変更しております。三つの数値が並べて記載されております。

毒性所見ですが、24行目にありますように一般状態では、15 mg/kg 体重/日以上投与群で無関心、流涎がみられてございます。また、それ以上同群で体重の減少、あるいは増加抑制がみられております。血液学的検査でもリンパ球の減少がみられております。

投与群の限定がございませんが、臓器重量については脾臓の重量の減少、副腎重量の増加が報告されております。

30行目に生存した動物のみられた変化は可逆性であるということ、それから最終投与4週後に遅発性の変化はないということが報告されております。こちら修文は吉田敏則先生からいただいております。

33行目のボックスに吉田敏則先生からコメントをいただいております。30行目にあります可逆性に関して「可逆的であったかどうか明瞭ではないように思います」というコメントをいただいております。こちらにつきましては、オーストラリアの資料の記載に基づいて記載しておりますので、記載の御議論をいただければと考えております。

42ページの1行目からが(3)ラットを用いました12週間亜急性毒性試験でございます。こちらは混餌投与で行われております。試験の結果につきましては、文章では6~15行目になります。ピックアップすべき事項と毒性所見と考えられるものにつきましては、表Aに追記しておりますが、50 ppm以上投与群で皮膚の炎症、あるいは肝臓でN-デメチラーゼ活性の抑制が一過性ですが、みられたという報告になっております。

16行目にありますが、オーストラリアでは、この試験におけるNOELを10 ppmとしております。

本専門調査会のNOAELということで同じ値を設定させていただいております。

修文につきましては、吉田敏則先生からいただいております。

24行目から、この試験につきまして事務局よりとボックスを書かせていただいております。次の26行目からの(4)と投与期間が異なるだけの似たような試験なのですが、動物数や試験時点が異なる点で別試験として記載しております。これにつきまして、山手先生から「別試験としての記載に同意します」というコメントをいただいているほか、机上配布資料2の12行目にありますとおり、小川先生からも山手先生の御意見に同意しますというコメントをいただいております。

26行目からが(4)ラットを用いました13週間混餌投与による亜急性毒性試験でございます。こちらは溶媒としまして、〇〇が用いられたとのごことでございます。

毒性の所見につきましては追記しておりますが、表Bとして43ページの24行目になります。50 ppm以上投与群で潰瘍性皮膚炎、また高用量投与群では摂餌量、飲水量の減少、あるいは体重の減少がみられております。

こちら潰瘍性皮膚炎につきましては4~6行目に記載ございますが、試験終了時までには半数の動物では消退したということでございます。

また、12行目から13行目にかけて吉田敏則先生から修文いただきまして、血液学的、あるいは血液生化学的、尿検査、それから剖検、病理検査で投与に起因する影響はないということを追記していただいております。

16行目にありますが、JMPR、EMEAでは、それぞれNOAEL又はNOELを10ppmと設定しております。20行目で本専門調査会のNOAELとしまして同じ用量を設定させていただいております。

26行目から(5)としましてラットを用いました15週間試験でございます。こちらにも混餌投与で行われておりまして、毒性所見につきましては表Cということで44ページの下に記載しております。

こちらの試験では最高用量160ppm投与群で立毛、瘰癧性、あるいは失調性の歩行がみられております。また、ひっかき行動がみられておりまして、これによって皮膚病変が出現したということでございます。

また、その下の40ppm投与群も同じような所見がみられておりますが、試験の進行に伴って治癒したという結果でございます。

このひっかき行動、あるいは皮膚の影響につきましては、44ページの1行目にありますが、 $\alpha$ -シアノピレスロイド類は知覚異常を引き起こすということが知られており、そのことが皮膚病変の最も可能性が高い原因であるという考察がJMPRのレポートでなされております。

血液学的検査で赤血球関係、あるいは白血球の増加、このような影響も出ております。また、血液生化学的検査でもTP、Albの低下が最高用量でみられておりますが、これにつきましては体調不良、あるいは皮膚病変による結果によるものという考察が13行目にされてございます。

17行目で剖検について記載されておりますが、皮膚病変のみということ、それから20行目に病理組織学的検査についての結果がございまして、最高用量の160ppm投与群で脾臓における髓外造血亢進、あるいは貯蔵ヘモジデリンの減少がみられたということですが、これにつきましても貧血によるものと考えられております。

また、肝臓における脂肪滴の減少、精囊の大きさの低下、これらにつきましても動物の状態不良が考えられまして、フルメトリンに直接関係しているものとはみなされないということでございます。

こちらの修文につきましては、吉田敏則先生からいただいております。

27行目からJMPR、EMEAの結果でございますが、NOAELにつきまして10ppmを設定しております。本専門調査会のNOAELにつきましても30行目からありますとおり、同じ10ppmを設定させていただいているところです。

45ページをお願いいたします。

イヌの試験として①として 3 行目からございます。13 週間混餌投与試験でございまして、毒性の所見につきましては追記の表 D に記載しております。

こちら全投与群で皮膚に関する病変が報告されております。したがって、19 行目でございますが、JMPR、それから EMEA につきましては、NOAEL、NOEL を設定しなかったとしております。本専門調査会につきましても、LOAEL は設定せず、NOAEL を設定できないと現時点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、10 行目ですが、「潰瘍性痂皮の形成斑」と当初事務局案では記載していたのですが、こちらにつきまして吉田敏則先生から 17 行目にありますとおり、「scabbed patch」ですの で「痂皮」でよいという修正をいただいております。

この試験では NOAEL が得られなかったため、46 ページの 3 行目から追加の試験が実施されております。同じくイヌにフルメトリンを 13 週間混餌投与で実施しております。0 と 25 ppm の 2 用量で行われておりますが、こちらにつきましては、いずれの検査項目にも異常はない、差異はないという結果で、特に皮膚病変もないという結果でございます。

9 行目に関しまして、先ほどの試験で組織学的変化がみられなかったということを理由に、「この試験では病理組織学的検査は実施されなかった」と当初記載させていただいたのですが、46 ページの 20 行目からにある二つ目の事務局よりボックスにありますとおり、吉田敏則先生から、こちらにつきましては、臨床症状、剖検で特に皮膚病変がなかったので、病理組織検査を実施しなかったというようなこと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、この御意見に関しまして、小川先生も吉田敏則先生の御意見に同意しますといただいております。

一方、松尾先生から、「上記試験では剖検の所見は記載ありますが、病理組織学的検査の明確な記載がないので、このまま記載してよ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。

9 行目からの記載の修文が中途半端な記載になっておりますので、先ほどの「上記の試験で組織学的変化がみられず、なおかつ、この試験で臨床症状、剖検で特に皮膚病変がなかったの で」というような、わかりやすいような記載に修正させていただければと考えております。御確認をお願いいたします。

この試験における NOAEL の設定でございますが、13 行目にありますように、JMPR は NOAEL を 25 ppm、EMEA は NOEL を 25 ppm とそれぞれ設定しております。

現時点の本専門調査会の NOAEL 案としましては、25 ppm としておりますが、こちらの試験は 2 用量なので、どのように扱ったらよいかを 20 行目から事務局よりボックスでお伺いさせていただいております。

現時点では、先ほどの NOAEL がとれなかった試験も鑑みて追記をしておりますが、それにつきまして山手先生からは「病理組織学的検査を行わなかった理由が書かれているので、

評価できると判断します」というコメントをいただいております。

記載、この試験の取り扱いについて、御確認いただきますようお願いいたします。

46 ページの 22 行目からが (7) ということで、イヌの二つ目の試験でございます。

こちら 23 行目でございますが、イヌの後にビーグル種というのが書いてありますので入れてくださいと小川先生からご指摘をいただいております。机上配布資料 2 の 1 ページ目の一番下の行に修正案を記載しておりますので、そちらで御説明させていただければと思います。

机上配布資料 2 の 21 行目からがこのイヌの二つ目の試験でございます。ビーグル種を用いているということでございます。

投与量でございますが、めぐりまして 2 ページの一番上のところに、吉田敏則先生から御指摘がありまして換算値を入れております。所見につきましては、追記の表 E に記載しております。

所見ですが、625 ppm で下痢、嘔吐、あるいは体重増加抑制、胸腺の萎縮がみられております。

また、少し飛んで申しわけありませんが、7 行目、摂餌量については 1 週時に減少し、その他の群と比較して投与期間中の摂餌の遅延がみられたとの修文を吉田敏則先生からいただいております。

また、10 行目後半の血液学的検査などで投与による影響は認められなかったという文言につきましても吉田敏則先生からいただいているところでございます。

オーストラリアのレポートにおきましては、こちらの試験の NOEL を 250 ppm と設定しております。括弧内に「7.14 mg/kg」と記載してありますが、すみません、こちらは「7.14 mg/イヌ」になります。修正させていただきます。

15 行目から本専門調査会の NOAEL を現時点の案として記載させていただいているのですが、19 行目からの事務局よりボックスにありますように、摂餌量、皮膚病変、このような所見がないので、参考資料としたほうがよいかお伺いさせていただいております。

その後、吉田敏則先生から摂餌量については追記していただいておりますが、山手先生からは「摂餌量の記載がなく、検体摂取量が計算できない、あるいは毒性所見として他の試験みられている皮膚病変について不明なので、参考扱いがよいと思います」というコメントをいただいております。

また、10 行目に示しました血液学的検査などで投与による影響は認められなかったという内容につきましては、該当する原文があるので記載できますと吉田敏則先生から修正をいただいているのですが、これにつきましては、小川先生からビーグル犬であることから体重あたりの摂取量を類推することが妥当か。あるいは参考資料の p.123、p.124 に当たるものですが、これにつきましては「appearance に変化がない」、あるいは「clinical study,gross pathology で他の所見がない」が皮膚所見もないというように考えられるのか検討する必要があるということでコメントをいただいている次第でございます。

したがいまして、この試験の特に（7）の試験の取り扱い、あるいは NOAEL を設定するののかについて御検討いただければと思います。

（8）が代謝物Vを用いましたラットの試験でございます。4 週間混餌投与で行われておりますが、こちらにつきましては、毒性症状は何もみられなかったということで、JMPR では NOAEL を最高用量の 300 ppm、EMEA は NOEL を雌雄のそれぞれの換算値で設定しております。本専門調査会におきましても、JMPR と同じように NOAEL を記載をさせていただいております。

以上、亜急性毒性試験については以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、5. 亜急性毒性試験ということで 41 ページになります。

まず、（1）ラットの 21 日間亜急性毒性試験、これは投与量が皮膚ということで参考扱いということです。特段コメント等来ていませんので、これでよいかと思います。

続きまして（2）のラットの 4 週間亜急性毒性試験、これ投与経路不明ということで参考資料扱いということで進めたいと思います。

続きまして、42 ページの（3）ラットの 12 週間亜急性毒性試験です。これも適切な修文をいただいていると思いますが、（4）とは別試験扱いするということで、こちらは小川先生も同意していただいている内容です。これも特段コメント等は来ていませんので、進めさせていただきます。

続いて、（4）13 週間のラットの亜急性毒性試験ということです。こちらにも吉田敏則先生から適切な修文が来ています。それ以外、特段議論すべきコメント等来ていませんので、43 ページの（5）ラットの 15 週間亜急性毒性試験になります。これに関しましても吉田敏則先生からの適切な修文が来ています。この修文でよいと思いますが、進めさせていただきます。

続きまして、45 ページの（6）イヌの 13 週間亜急性毒性試験です。これに関しましては、追加試験の形で 2 用量での試験が行われているということです。こちらの試験の取り扱いについて幾つかコメントが来ていますが、何人かの先生方からいただいたコメントを集約して 46 ページの 9 行ですか。こちらに上記試験において「組織学的変化がみられなかったことから」を「臨床症状、剖検で特に皮膚病変がなかったので」という形の修文を提案されています。これでもよろしいかと思いますが、このあたり NOAEL の設定ができるか否かも含めて、小川先生いかがでしょうか。

○小川専門委員 追加の試験ということで 2 回目のところでは用量は振っていないということになるのですが、連続して実施しているという状況のものでありますので、こちらの書き方でよろしいのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。私も同様の意見です。

三森先生、お願いいたします。

○三森委員 追加試験で 25 ppm の 1 用量で実施した試験ですが、結局、毒性評価するには病

理組織学的検査を実施しない限りは評価できないわけですね。私の疑問点は、異常な皮膚がみられなかったということで、皮膚については病理組織学的検査をしなかったのか、あるいはプロトコルには一定部位の皮膚は病理組織学的な検査をした。しかし、異常部位の皮膚はしなかった。異常部位がなかったからしなかったのかという、そこがわからないのですが、誰かお調べいただいておりますでしょうか。

○山手座長 お願いいたします。

○青山専門委員 恐らくこれが原文というか、JMPR の評価資料ですか、参考資料の 21 ページの一番下の 2 行の параグラフから 22 ページの頭の параグラフにかけての記載をもとに書いていただけていると思うのですが、この 22 ページの上から 5 行目のところで追加の試験で組織学的検査を実施しなかったのは、“no histological differences were observed in the previous study.”と書いてあって、つまり別に皮膚病変があったとかなかったとかとは無関係に、前の 4 用量群で実施した試験で多分病理組織学的な異常について差がなかったと書いてあります。特に投与群で病理組織学的な異常が出ていなかったのも、NOAEL を設定するために 25 ppm の 1 群で実施したときには、それより低い用量で病理組織学的変化が出るとは考えられなかったから実施しなかったと僕は思うのです。

○山手座長 私もコメントしたのは、そのような意味合いで、以前の試験で特段に病理組織学的変化がなかったのも、それより低い量では、もう必要ではないという意味合いで私もとったのですが。

○三森委員 すみません、評価書案の 45 ページの 10 行目に「滲出性及び潰瘍性痂皮が認められ」とあります。これは剖検所見ですか。病理組織学的には検査していないということですか。

○山手座長 肉眼所見だけのものなのでしょうか。

○三森委員 事務局、これはいつ頃実施された試験ですか。GLP 試験ではないのですね。

○福永評価専門官 1984 年です。

○三森委員 では、GLP 試験ですね。

○福永評価専門官 参考資料 21 ページの「Dogs」というように書かれているところの最初の試験がこの試験に該当するものになります。

○三森委員 1984 年と書いていますね。

○山手座長 評価書評価ですので記載ぶりはわからないのですが、ただ、15 ページのところに剖検と書いてありますね。剖検では、腎臓に病理学的変化はみられなかった。

三森先生の御意見は、病理組織学的検査がされていないので参考扱いにすべきだという御意見ですね。

○三森委員 厳密な意味で言えば、そうになってしまうと思うのですが、非げっ歯類の毒性試験のデータがなくなってしまうので、取り扱いについて検討が必要と思います。

○山手座長 それと、試験全体を通じてみると、特段組織学的な異常というのは、造血系には

出ていますが、これは皮膚をひっかいたことによる貧血、それに付随する所見かなと思うのですが、また皮膚をひっかいたということが薬物の直接的な影響よりも、搔痒感という神経症状に起因するというものを考えれば、試験がなくなることも含めて、これは私は NOAEL としていてもよいのではないかという気がいたします。

○福永評価専門官 すみません、補足させていただいてよろしいでしょうか。

○山手座長 お願いいたします。

○福永評価専門官 申請資料の古い資料として参考資料の 153 ページで恐らく同じ試験を訳して書いているものがございます。恐らく JMPR が参照にした試験を申請者としても参考して訳した試験ということになるかと思うのですが、そちらが 153 ページの V-2. 犬 13 週間混餌投与試験と書いてある試験がこの試験に該当すると考えられまして、それで、おめくりいただきまして、154 ページの 6 行目になります。そこで病理組織学的検査を行ったと書いてございます。

○山手座長 154 ページのところに、確かに病理組織学的検査をしたと書いてあります。

○三森委員 用量は、0、50、100、200 ppm ですね。JMPR の試験と合っていますか。

○福永評価専門官 はい。用量が合っていて、大体 8 か月齢という月齢も合っています。

○三森委員 合っていますね。そうすると、やはり実施しているのですね。

○福永評価専門官 はい。

○山手座長 お願いいたします。

○青山専門委員 その少し後の記載をみると、皮膚の病変が出て、患部は浸潤、湿潤して潰瘍化したりどうしたこうしたしたのだが、この病変は投与を継続したにもかかわらず回復したと書いてありますので、それで解剖して、組織学的検査を行っても異常がなかったという結論になったのではなかろうかと推測しますが、いかがでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。指摘いただきました点も含めて、病理組織学的検査は、この試験で行っていますので、少し書きぶりを事務局で検討していただいて、病理組織学的検査が行われているということで、追加試験では病理組織検査行わなかった理由が書いてありますが、先ほど議論したような内容で行わなかったということも考えられますので、試験としては評価できるのかなと思います。そういう意味で NOAEL を設定できるという形で進めさせていただきたいのですが、松尾先生いかがですか。

○松尾専門委員 感じましたのは、前記（前の試験の記載）に病理所見が書いていないのに、検査したような感じの後のような書き方になっているから、前と後ろで整合性が悪いなと思ったのです。だから、前記（前の試験の記載）のところで病理所見としては変化がなかったのであれば、それをきちんと書くべきだなと感じたわけなのです。検査されていますので、それを書かれたらよいのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

青山先生、お願いします。



○青山専門委員 言葉だけの問題ですが、そうすると、46 ページの 9 行目で上記試験において組織学的変化がみられなかったからというところを吉田敏則先生が修正案出されましたが、恐らくこれは上記試験というのが 0 又は 25 ppm 投与の試験というように勘違いをされたので、このコメントが出たと思います。それで、これ「上記試験」という言葉が悪くて、「先行試験において」と書いていただければ、全て前のおりですつじつまは合うように思うのですが、いかがでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。では、そのように修文していただければと思います。

小川先生、よろしいでしょうか。

三森先生、お願いいたします。

○三森委員 すみません、気がついてしまったのですが、46 ページの表 D に所見が載っています。投与量の 50 以上の「海洋背痂皮」は完全に字が違いますね。「潰瘍性の痂皮」、「Ulcer」です。字が違っていただきますので、修正しておいてください。

○福永評価専門官 すみません、ありがとうございます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、追加コメント等ないようでしたら、46 ページの (7) 13 週間亜急性毒性試験、これに進めさせていただきます。

これに関しましては、結局のところ、実際の摂餌量 (mg/kg) がわからないことと、イヌの試験ですが、皮膚の病変がどうも記載されていないということで、どのように取り扱うかということなのですが、私は参考扱いにしたほうがよいという意見を出していますが、この辺を含めまして小川先生、何か御意見があればお願いいたします。

○小川専門委員 こちらも吉田敏則先生が書かれています、参考資料の 123 ページのところに“test compound”を摂取した量が一応記載されていて、ビーグル犬のこの週齢だったら、どれぐらいの体重というのが、もし類推することが妥当であるのだったら、体重あたりの摂取量が明記されていないですが、データとして残しておく分にはよいのかなというように思います。あとは皮膚の病変についてということですが、こちらも外表所見として特に“gross pathology”や“clinical study”で何も病変がなかったということで、これは皮膚病変もなかったというように読めるのではないかなと私は思ったのですが、いかがでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。

まず、体重に関しては、具体的な数字がない限りは、本専門調査会で換算するのは危険かなとは私は思います。実際の検体の摂取量は出てこないのではないかなという気はいたします。

それと、もう一つ皮膚病変なのですが、こちらは 250、625 ppm ですよね。それで、前の試験の (6) の試験をみていただくと、用量が 50、100、200 ppm となっていて、こちらでは (7) より低い用量の 50 ppm 以上投与群で、皮膚の病変出ているのですよね。そういう意味では、この 250、625 ppm で皮膚病変が出ていないというのが、むしろなぜなのかなという疑問がわいてきたのですが、そういう意味で皮膚病変が不明だということで参考扱いにした

ほうがよいかということなのですが。

三森先生、お願いいたします。

○三森委員 事務局に伺いますが、イヌの②の試験は、先ほどのトランス-Z 異性体の組成はわかるのですか。

○福永評価専門官 オーストラリアのレポートですが、組成については記載がないので、確認はとれない状況です。

○三森委員 評価書評価では、これだけしかデータないのですね。

○福永評価専門官 はい。

○三森委員 わからないですね。

○福永評価専門官 すみません、摂餌量の関係なのですが、参考資料 123 ページの “2. Blood studies” の上のところに書いてある値を記載したのですが、“average per animal throughout the entire test” と書いてありまして、これは単位を「/頭」でよろしいのでしょうか。御確認をお願いいたします。

○山手座長 参考資料の 123 ページですか。

○福永評価専門官 はい。

○山手座長 何行目になるのでしょうか。

○福永評価専門官 “2. Blood studies” というパラグラフのちょうど真上になります。

○三森委員 これ「/kg」ではないでしょうか。

○山添委員 全部。

○福永評価専門官 総摂取量でよろしいでしょうか。

○三森委員 これは、総摂取量ですね。

○小川専門委員 “average per animal” ということだということなので、1 匹当たりというように思います。

○山添委員 そういうことですよ。

○小川専門委員 だと思っております。

○山手座長 1 匹当たりの総摂取量ですね。これを使うことはできますか。ただ、“entire” ですよ。全体の試験通じてということですね。総検体量になるのですか。

○小川専門委員 “average” とありますので。

○山手座長 わかりました。こちらの試験、もし検体摂取量が記載できるのでしたら書いていただくということになると思いますが、それをもってしても、このデータがどこまで評価できるかと言われると、先ほどの皮膚の病変も含めて、データ的には完全ではないという気がいたします。そういう意味では、これ参考扱いでも問題ないと思うのですがいかがでしょうか。記載ぶりに関しては、事務局御検討願いたいと思います。

○福永評価専門官 わかりました。

○石川さと子専門委員 摂取量の部分で、この単位がカンマ「,」なのかピリオド「.」なのか

ということで、評価書案でピリオドに修正されておりますが、外国の場合は、どちらにもとれる場合があるのです。グループの 1~3 のすぐ左側にそれぞれの投与群として記載されているので、トータルで言ったらどちらなのかなと思います。4 匹の平均値として総摂取量がこのぐらい、という重さの表記なので、記載するにしても 1,000 倍違う値になってしまうので、その確認が必要かと思います。

○山手座長 わかりました。この数字は、この評価書全体的にみてカンマとして使われているのか、ピリオドとして使われているのか確認いただいて、もし不確定でしたら載せないとするでいかがでしょうか。試験としては参考扱いということによいと思うのですが。

○山添委員 カンマです。

○石川さと子専門委員 カンマにみえると思います。

○山手座長 カンマですか。

○山添委員 原文からみると。

○山手座長 そういう方向でよろしいでしょうか。基本的には参考扱いという形で進めたいと思います。

それでは、(8)の代謝物Vの4週間亜急性毒性試験ですが、これに関しては特段コメントは来ていません。

事務局からはここまで御説明いただいたのですが、もう定刻の17時、本日の専門調査会の終了予定時間になりましたので、このフルメトリンに関しましては、本日の専門調査会の審議はここで閉じて、次回以降、また別な機会に進めていきたいと思うのですが、いかがでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、そういうことで事務局よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 一点、先生方に御確認をお願いしたいことがございます。評価書案の63ページを飛んでいただきたいと思います。

今回実施されています慢性毒性・発がん性試験でございますが、ラットを用いたものしかございません。しかも、低トランス-Z体ということでして、通常の組成のものでは実施されておりませんので、そこについて発がん性に関して何らかの補強が必要ではあるだろうということを、63ページ20行目にありますように、三森委員から御指摘をいただいている次第でございます。

そこで、10行目からフルメトリンと同じ、II型ピレスロイド系の物質について発がん性に関する内容を追記をさせていただいております。また、50ページに飛んでいただくのですが、50ページにつきまして、そこに食品健康影響評価のまとめのもとになるようにII型ピレスロイド系の発がん性についても今般事務局案として追記させていただいております。

フルメトリンの評価書としてまとめるときには、II型ピレスロイドの発がん性試験結果という、そこまでのデータを評価書に記載する必要があるかないかというところもありますので、

どのような形で考察するべきかということも御検討いただいて、次回、それらを中心に御審議いただきたいと考えております。必要な書類につきましては、後日お送りさせていただきますので、よろしくお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。三森先生からマウスの発がん性がなく、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験しかないということも含めて、同じⅡ型ピレスロイド系の薬剤の発がん性試験のことを記載したらどうかという御提案があって、今般それらが追記されています。50 ページに幾つかの化学物質の成績が参考資料として載っております。あくまでも事務局案ということですが、こちらは私は参考資料扱いでよいと思います。参考資料として、このようなものを評価書に載せるのかということですが、最後のリファレンスのところに載せればよいかと思いますが、それらを含めて御検討願いたいということです。よろしいでしょうか。

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 それでは、このフルメトリンにつきましては、今回は継続審議になってしまいますが、今回は、残りの試験と、それから今回幾つか御指摘いただきましたので、調べられるものにつきましては、次回御報告できればと考えております。

○山手座長 ありがとうございます。

議事の(2) その他というのは何かありますか。

○関口課長補佐 その他につきましては、今回特段ございません。長時間御審議いただきありがとうございます。フルメトリンにつきましては、事前に全部お目通しいただいたにもかかわらず、本日最後までご説明できず申しわけございませんでした。

先程お話しさせていただきましたようなピレスロイドの発がん性など今回初めて追記案をお示しした部分もございますので、改めて資料を送らせていただき御確認いただければと思います。よろしくお願いいたします。

最後に、次回の日程について御連絡させていただきます。

次回の本専門調査会につきましては、3月7日金曜日の午後を予定しております。今回のフルメトリン含めまして、議題等固まりましたら御連絡させていただきますので、よろしくお願いいたします。本日は誠にありがとうございました。

○山手座長 それでは、本日はこれで終了したいと思います。どうもありがとうございました。

(了)