

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第169回) 議事録

1. 日時 平成26年9月19日(金) 14:00~16:50

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品(フルメトリン)に係る食品健康影響評価について

(2) 使用制限期間が設定されている既承認の動物用ワクチンの添加剤に係る食品健康影響評価について

(3) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、小川専門委員、辻専門委員、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、吉田敏則専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員長、三森委員、山添委員

(事務局)

東條事務局次長、山本評価第二課長、高崎評価調整官、
関口課長補佐、福永評価専門官、中村係長、津田技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成26年9月18日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「フルメトリン」

資料3 使用制限期間が設定されている既承認の動物用ワクチンの添加剤リスト(97成分)
(素案)

参考資料

6. 議事内容

○山手座長 それでは、皆さんお揃いですので、少し早いですが、ただいまから第169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、石川整専門委員、川治専門委員、須永専門委員、寺岡専門委員の5名の方が欠席でございます。13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。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第169回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配布されておりますので、御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、議事、資料等の確認をよろしくお願ひいたします。

○関口課長補佐 事務局でございます。

それでは、本日お配りしております資料について御説明させていただきます。本日の議事でございますが、継続審議となっております動物用医薬品フルメトリン1品目。それから、こちら前回からの審議事項でございますが、使用制限期間が設定されている既承認の動物用ワクチンの添加剤に係る食品健康影響評価及びその他でございます。

次に、資料について確認をお願いいたします。今、座長から御紹介いただきました、本日の議事次第、委員名簿、座席表を綴っております二枚紙をお配りしております。

そのほかに資料1～3、参考資料と机上配付資料をお配りしております。

資料1は昨日現在のリスク管理機関からの意見聴取要請の状況とその審議の状況について、まとめたものでございます。

資料2「(案)動物用医薬品評価書『フルメトリン』」でございます。

資料3「使用制限期間が設定されている既承認の動物用ワクチンの添加剤(97成分)の分類(素案)」でございます。

参考資料ということで二つほど机の上に置かせていただいておりますが、フルメトリンの関係で「平成26年9月19日開催第169回動物用医薬品専門調査会参考資料(フルメトリン)」と書いてある資料がございます。

もう一つの参考資料でございますが、平成26年9月19日開催のワクチン添加剤の概要の参照として少し厚めの資料をお配りしております。これらの参考資料をお一人に一冊ずつお配りしております。

それから、机上配布資料ということで、6種類ほどお配りしております。

机上配布資料1「II型ピレスロイドにおける発がん性について」という資料でございます。

机上配布資料2「動物用ワクチンの添加剤の成分の評価の進め方について(案)」でございます。

机上配布資料3「(参考)使用制限期間が設定されている既承認動物用ワクチンの添加剤(97成分)の概要」という、少し厚めの資料でございます。

机上配布資料4-1「使用制限期間が設定されている既承認動物用ワクチンに添加剤として含まれる成分に係る食品健康影響評価に関する審議結果について」という資料でございます。

机上配布資料4-2「動物用ワクチンに添加剤として含まれる成分の食品健康影響評価結果について(案)」と書かれております資料でございます。

机上配布資料5「ケトプロフェンの資料の取扱いについて」をお配りしております。

御用意させていただいております資料につい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 ありがとうございます。

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、報告をよろしく願いいたします。

○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 それでは、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。

(「はい」と声あり)

○山手座長 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(フルメトリン)に係る食品健康影響評価について」です。

それでは、事務局から御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、御説明いたします。お手元の資料2と机上配布資料1の御用意をお願いいたします。

審議の経緯としまして、4ページをお願いいたします。フルメトリンは本年の1月に一度御審議いただき、継続審議となっているものでございます。前回は亜急性毒性試験まで御審議いただきましたので、今回は慢性毒性及び発がん性試験以降を御審議いただきたいと思いますと思っております。

また、前回、低トランス体を用いた発がん性試験のみを評価書案に記載しておりまして、II型ピレスロイドにおける発がん性ということで、他のピレスロイドの発がん性について記載をしておりました。1月以降、現在の規格のフルメトリンを用いたラットの慢性毒性/発がん性試験、マウスの発がん性試験、これらの2試験のデータが提出されましたので、新たに評価書(案)に追記を行っております。

前回の専門調査会は7月でございましたが、そちらにおきまして、動物用医薬品専門調査会への申請企業関係者等の参加についての案を御了承いただきました。今回より運用に入るということで、本日は申請企業である **バイエル薬品株式会社**をお呼びしております。

今回の評価成分を含有しております製剤、**バイエル薬品株式会社**の製剤につきましては、輸入製品でございまして、**バイエル薬品株式会社**からは今回の御質問の内容によっては本社に確認をした後に回答になるという連絡をいただいておりますが、直接先生方の御質問をお伺いすることにより、よりの確な回答ができるのではないかと考えております。

具体的な対応がございますが、評価書（案）の審議において、企業申請資料等に関する説明者への質問事項を整理し、その後、説明者を入室させ、質疑応答を行う。質疑応答終了後、説明者を退席させ、食品健康影響評価等の審議を行うとなっております。

まずは事務局から未審議部分を簡単に御説明いたしますので、その後、御審議いただきながら、説明者への質問事項についても整理をお願いしたく存じます。また、既に審議をさせていただいているところですが、遺伝毒性試験について補足のデータが追加されておりますので、こちらにつきましてもあわせて御説明させていただければと思います。

それでは、資料2の30ページをお願いいたします。前回、フルメトリン及び異性体の遺伝毒性につきまして、審議をお願いしております。

31ページの表にあります、遺伝子突然変異試験のチャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞 (hprt 座位) を用いた試験につきまして、結果を不確定と記載しておりました。この記載は JMPR の結果に基づくものでございましたが、メーカーより、この試験の詳細なデータが提出されました。そのため、遺伝毒性の先生方に御確認をいただいたところでございます。

こちらにつきまして、32ページの4行目でございます、【事務局より】とボックスがございます。こちらの試験につきまして、先生方に確認していただきまして、能美先生、石川さと子先生からそれぞれコメントをいただいております。

能美先生からは、追加のメーカーの資料をみましたが、-S9 の場合も陰性でよいと思います。JMPR の本文には格別の記載がないこと、結果をみてもばらつきの範囲と思われるので、陰性として付帯事項もつけなくてよいと思いますというコメントです。

石川さと子先生からも、この試験において、JMPR、EMEA、いずれにおいても特段の記載がない。メーカーの追加資料にも nonmutagenic ということが記載されている。実データを確認したところ、1回目の1用量のみで有意に頻度が高くなっていますが、用量依存性はない、再現性もない、背景データとほぼ同じ。こういったところから、陰性で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。

したがいまして、この結論に関しましても、表にありますように「陰性」と修正をさせていただきます。

7行目からの本文につきましては、特段この試験に触れている部分はございませんので、修正はございません。

二点、専門委員の先生に御確認をお願いしたいところがございます。31ページの1～2行目にかけて、「不明瞭」と、英語で “Inconclusive” とございます。こちらにつきまして、訳の御確認をお願いいたします。

もう一点につきましては、7行目でございます。こちら JMPR の評価書からの抜粋となっておりますが、“Equivocal results” を「不明瞭な結果」と訳させていただいておりますが、こちらの訳について御確認をいただきますようお願いいたします。

それでは、慢性毒性/発がん性試験について、40ページをお願いします。

21行目から「6. 慢性毒性及び発がん性試験」ということで、「(1) 2年間慢性毒性/発が

ん性併合試験（ラット）」になります。こちらの試験でございますが、低トランス-Z体ということで、現在の規格のものよりもトランス-Z体の割合が低いものを用いて実施されております。

結果でございますが、毒性所見につきましては42ページにあります表39にお示ししております。本文でございますが、40ページの29行目からになります。死亡例がみられてございますが、いずれも重篤な皮膚病変を示して、全身状態の不良による死亡ということでございます。

33行目、一般状態としまして、50 ppm以上投与群で潰瘍性皮膚炎、用量依存的な発症率及び重篤度がみられているということですが、一部につきましては、その後、治癒したということでございます。この治癒したということにつきまして、33～35行目にかけての所見について毒性ととるか否か、事務局より伺いさせていただいております。

42ページの5行目からのボックスの下の部分になります。色つきになっております。治癒しているという点で、これは毒性としてよいかどうか、伺いさせていただいております。山手先生、吉田敏則先生、小川先生からそれぞれコメントをいただいております。いずれも毒性と捉えたほうがよいというコメントをいただいております。

40ページの36行目、その他の所見でございます。体重増加抑制が最高用量でみられております。最高用量の雄で多形核好中球数の増加がみられたということでございます。

41ページの3行目でございますが、赤血球及びHbのパラメータにつきましては散発的な変化があったということですが、これらについては投与に関連した変化とはみなされておられません。

10行目ですが、剖検について触れております。皮膚病変がみられたということでございます。

12行目、臓器重量につきましては、250 ppm投与群の雌雄で肺、腎臓の相対重量が増加しておりますが、これらについては絶対重量に変化はなく、体重の減少によるものと判断されております。

15行目から、病理組織学的検査ということで、対照群と250 ppm投与群の2群に関して実施されております。250 ppm投与群の雌雄で皮膚潰瘍がみられたと報告されております。

17行目、胆管のわずかな増殖がみられたということにつきまして、こちらは42ページの5行目からの【事務局より】のボックス、色がついていないほうですが、山手先生から有意差があるのでしょうかという伺いがございました。こちらの記載はJMPRの評価書の記載に基づいておりますが、統計学的処理については記載が全くないので、実施されているかどうかはわかりませんでした。

41ページの17行目の後半に腫瘍病変については影響がみられなかった旨が記載されておりましたので、詳細が不明ということで、こちらについては削除させていただければと思います。なお、17行目の後半からも一緒に削除されてしまっておりますが、腫瘍性病変の発生頻度に関しましては、残させていただければと思っております。表40についても投与による影響はないということで、削除とさせていただければと思います。

41ページの21行目からがJMPRの判断ですが、NOAELを10 ppm、発がん性はないとしております。

24 行目、EMEA でございますが、NOEL に関しては同じく 10 ppm。トランス-Z体を用いたということに触れておりました、それにつきましては反復毒性試験で前がん病変がないこと、変異原性が陰性であること、類似の科学構造を持つピレスロイドに発がん性がないこと。こういったことを総合的に勘案しまして、フルメトリンに発がん性はないという結論づけをしております。

32 行目から、本専門調査会の結論としております。皮膚病変、こちらは治癒した例もございましたが、毒性とみなすというコメントをいただきましたので、こちらの所見をもとにしまして、NOAEL を 10 ppm と設定させていただいております。

42 ページの 7 行目から「(2) 106 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」でございます。こちらにつきましては、新たに提出されたデータでございます。最高用量ですが、当初 6 mg/kg 体重/日を投与していたということでございますが、途中から 4 mg/kg 体重/日に変更とされております。毒性所見につきましては、表 41 にお示ししております。

表 41 の所見でございますが、有意差が得られた所見につきましては、色をつけずに白抜きのまま記載してあります。色づけされている所見は中間検査で統計学的処理がなされていないので、有意差があるかどうかは明確になっておりません。従いまして、そういった所見、あるいは最終検査で有意差はないが報告されている所見につきまして、現在グレーで網かけをしております。残すべき毒性所見について御審議をお願いしたいと考えております。

43 ページの 3 行目に戻りますが、最高用量投与群の雌雄に立毛、脱毛が見られ、皮膚に対する影響が報告されております。

20 行目、中間検査の病理学組織学的検査においてみられた最高用量投与群の雄の肝臓の明細胞巢の欠如が、要約で報告されておりました。データの表を確認しますとそちらの記載がございませんでしたので、こちらは確認できない所見ということで削除させていただければと思っております。山手先生からの御指摘によるものです。

32 行目、最終検査も最高用量投与群で筋変性、坐骨神経線維変性の増加がみられた。あるいは雌雄で骨髄の脂肪萎縮がみられております。

36 行目、腫瘍に関しましては、発生頻度の増加といったものはないという結果でございます。この試験の申請者でございますが、耐容量を雄で 0.7 mg/kg 体重/日、雌で 2 mg/kg 体重/日とし、発がん性はないと結論しております。

44 ページの 1 行目から、本専門調査会の結論としておりますが、皮膚病変がみられているということ。有意差が確認できない部分があるのですが、こういったところから現時点では NOAEL を 0.7 mg/kg 体重/日とさせていただいております。御確認をお願いしたいと思います。

45 ページの 2 行目から「(3) 79 週間発がん性試験 (マウス)」、こちらにつきましても新たに提出されたものでございます。CD-1 のマウスを用いて 79 週間混餌投与で実施されております。

一般状態ですが、30 ppm 投与群では状態が悪化して死亡率が高くなり、死亡例では肝細胞

のグリコーゲン含有量の減少等がみられたと報告されております。

一般状態としまして、1 ppm 及び 3 ppm 投与群の雌雄で、軽度で一過性の赤色斑が尾部にみられたということがございます。こちらにつきまして、45 ページの 34 行目のボックスにありますが、これは毒性ととってよいのかどうかをお伺いさせていただいております。

山手先生と小川先生からは、毒性ととらなく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。吉田敏則先生からは、1 ppm 投与群では軽度ですが、3 ppm 投与群では発生頻度が高いと御指摘をいただいているところでございます。こちらを毒性ととるか否かについて御審議をお願いいたします。

所見に戻りますが、12 行目、15 ppm 以上投与群で皮膚の変化、あるいは二次的变化がみられたということがございます。

17 行目で、剖検、病理組織学的検査の結果でございますが、15 ppm 以上投与群で表皮病変部の過形成、炎症、潰瘍の発現数、重篤度が増加したとのことでございます。

腫瘍に関しましては、24 行目でございます。対照群との差はないということでございます。

26 行目、申請者は耐容量を雌雄ともに 3 ppm とし、発がん性はないと結論をしております。

本専門調査会の結論につきましては、29 行目でございますが、1 ppm 及び 3 ppm 投与群でみられた尾部の赤色斑を毒性とみなさないとし、NOAEL を 3 ppm としております。発がん性は認められないとしております。

以上が評価書案に記載しております発がん性試験でございますが、II 型ピレスロイドについての発がん性ということで机上配布資料 1 を用意してございます。フルメトリンと同じ II 型ピレスロイドの構造が類似しているものについてまとめたものでございますが、これは今回新たに発がん性に係る試験が 2 試験追加されておりますので、この類似物質に関する記載を評価書に入れるか否かについて御検討をお願いしたいと思っております。

46 ページの 8 行目「7. 生殖発生毒性試験」になります。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」は混餌投与により実施されております。所見については、48 ページの表 44 にございますが、親動物で皮膚病変、摂餌量減少、体重増加抑制がみられております。児動物では、生後 4 日のほ育児生存率の低下、体重増加抑制がみられております。いずれも 5 ppm 以下は毒性所見なしと、無毒性量が得られております。

この試験に関して JMPR は、47 ページの 24 行目でございますが、NOEL を 5 ppm とし、催奇形性はないと判断しております。EMEA につきましても、同じように NOEL を 5 ppm としております。ただ、ピレスロイドに関しまして、出生後の感受性期の暴露では何がしか行動異常や神経化学的異常が生じる可能性があるということ EMEA では懸念をしております。バイオアレスリン及びデルタメトリンの経口投与試験をさらに検討しております。これらの試験については詳細な報告はないのですが、検討の結果、これらの懸念はないということの評価書案では触れております。

35 行目から本専門調査会の結論でございます。親動物、児動物ともに NOAEL を 5 ppm としております。催奇形性は認められないとしております。

48 ページの 3 行目から「(2) 発生毒性試験 (ラット①)」でございます。9 行目からが所見でございます。1 mg/kg 体重/日の母動物では、流涎、流涙の亢進、活動低下といった毒性徴候があり、2 mg/kg 体重/日、最高用量ですが、こちらにつきましては摂餌量の低下や体重増加抑制がみられております。

胎児に関しましては、いずれの投与群でも催奇形性はないということでございますが、最高用量投与群で胎盤重量、胎児体重の有意な低下、骨化遅延が増加したとのことでございます。

20 行目から JMPR、EMEA の結論でございます。NOAEL あるいは NOEL を母動物で 0.5 mg/kg 体重/日、胎児で 1 mg/kg 体重/日として、催奇形性はないと判断しております。本専門調査会も同様の NOAEL の設定となっております。

49 ページの始めですが、(2) の試験につきましては、青山先生から御指摘がございまして、修正をさせていただいております。

49 ページの 2 行目から、ラットの 2 本目の試験でございます。この試験でございますが、投与経路が不明なことから、参考資料扱いにさせていただいております。みられた所見は、最高用量投与群で母動物の体重増加、胎盤重量の抑制、胎児で体重の低下でございます。

12 行目から「(4) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。結果でございますが、18 行目、最高用量投与群で母動物に摂餌量の減少を伴う体重増加抑制がみられております。生殖機能に影響はないということでございます。

20 行目、胎児に体重のわずかな減少傾向がみられたということですが、有意差はないという結果でございます。この胎児の所見につきまして、これは毒性ととったほうがよいのかどうか、この判断についてお伺いしております。

30 行目からの【事務局より】のボックスでございます。青山先生からは、統計学的に有意ではないのですが、ほかのラットを用いた試験をみますと、高用量で胎児の体重が低下しているということもあるので、これにつきましては有意差がなくても毒性ととったほうが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。

渡邊先生からは、体重減少に有意差はないのですが、摂餌量の減少を伴っているのが毒性ととらえてよいというコメントをいただいております。NOAEL は 1.7 mg/kg 体重/日でよいというコメントでございますので、本専門調査会の NOAEL につきましては 27~28 行目にかけて記載しておりますが、1.7 mg/kg 体重/日とさせていただいております。催奇形性は認められなかったとしております。

50 ページ 2 行目から、「8. その他の試験」になります。3 行目から (1) ですが、眼及び皮膚刺激性の試験がウサギを用いて 3 試験、報告されております。

まず、1 本目でございます。眼と皮膚で 24 時間後まで浮腫があったという報告でございます。

2 本目でございます。経皮暴露をした場合でも、24 時間暴露すると皮膚刺激性が発現してくるという結果でございます。

3 本目です。こちらにつきましては、皮膚、眼、いずれにも刺激性はなかったという結果で

ございます。

26 行目からがモルモットを用いた皮膚感作性試験でございます。こちらにつきましては、皮膚感作性を誘発性するような可能性は示されなかったという結論でございます。

51 ページ 2 行目からが、「(2) 神経毒性」です。前回、急性毒性試験の項に一部記載をしておりました試験について、どのようにまとめたらよいかをお伺いさせていただきましたところ、後方にまとめて入れたほうがよいのではないかというコメントをいただきましたので、今回、51 ページ以降にまとめさせていただいております。

まず、1 本目です。ラットを用いて実施されております。この試験では毒性を高める溶媒ということで、Cremophor EL という水溶液を用いて実施されておりました、方法としては傾斜板試験でございます。結果でございますが、Cremophor EL 水溶液、牛乳のいずれの乳剤では、5 mg/kg 体重/日の用量で緩い勾配でも傾斜面から滑り落ちるとい、わずかな影響が認められたということでございます。ただ、Cremophor EL 水溶液につきましては、1 mg/kg 体重/日でもごくわずかな影響がみられたとのことでございます。

JMPR は NOEL 設定しておりますが、15 行目にありますとおり、EMEA は本試験では陽性対照がないこと、本試験の感度が確かでないことを触れております。

本専門調査会における本試験の結論でございますが、毒性を高める溶媒を用いて試験をしているということ、陽性対照がないこと、試験の詳細は不明であるということから NOAEL を設定できないとしてございます。20 行目のボックスの三つ目のカラムにありますように、本試験の取り扱いについてお伺いさせていただいております。

小川先生からは、特殊な溶媒を用いているので採用しなかったという案を支持しますということをお願いしております。

松尾先生からは、参考資料でよいと考えますというコメントでございます。

寺岡先生からも、腸管吸収を増強した状態でこの試験を行っているので、NOAEL 等の根拠に採用するのは不相当というコメントでございます。本試験を参考資料とするか否か、御検討をお願いいたします。

51 ページの 22 行目からが、マウスとラットを用いました単回経口投与による神経毒性試験でございます。いずれの動物種におきましても、筋弛緩、鎮痛、抗痙攣といった作用はないということ。ラットでは中枢性の協調、機能、反射といった神経筋伝達の機能障害はみられなかったということでございますが、マウスでは、いずれの用量でも自発運動活性のわずかな興奮を引き起こしたということでございます。なお、31.5 mg/kg 体重以上の投与量では、統計学的に有意ということでございます。

52 ページの 4 行目からが、ラットを用いて反復経口投与による神経毒性試験でございます。こちらは 14 日間投与した後、31 日間観察期間を設けております。投与後 2~3 時間に無関心など、運動性の減少あるいは痙攣といったものがみられたということでございますが、用量を減じると一部の動物では毒性兆候は緩和するということです。

生存動物の観察期間の終了時まで生き残った動物では、これらの症状は完全に回復したと

ということです。高用量投与群では神経系の障害があったということですが、これらについては完全に可逆的で、神経系の病理組織学的検査では、神経毒性に関連した形態学的な異常はないという結果です。

24 行目からが 4 本目の神経毒性試験で、鶏を用いた 3 試験が報告されております。

一つ目が 25 行目からの試験で、単回経口で実施されております。神経毒性症状はみられなかったということでございます。

二つ目が 28 行目からございまして、こちらは 21 日間隔で 2 回投与しております。しかし、初回投与後あるいは 2 回投与後で死亡数が多いということで、観察が十分ではなかったようですが、症状、剖検所見は単回経口投与と同じという結果でございます。

三つ目の試験が 32 行目からでございます。こちらでも 21 日間隔で 2 回経口投与しております。神経、脳と脊髄、坐骨神経の病理組織学的検査を行っております。これらにつきましては投与に起因する変化はないということでございます。症状につきましても、神経毒性症状はないという報告でございます。

これらの試験に基づきまして、53 ページの 4 行目にありますとおり、遅発性の神経毒性は示さないということが考察されております。

53 ページの 8 行目からが「(3) 薬物代謝酵素に対する影響」ということで、肝臓の薬物代謝酵素に対する影響について調べております。ラットを用いて腹腔内投与で行われておりますが、チトクローム P450 を始めとする幾つかの酵素につきましては減少することが報告されております。

53 ページの 21 行目からが、(4) の牛を用いた忍容性試験でございます。これらの試験は製剤の安全性を確認している試験でございますので、ADI の設定等に用いることはできないと考えるので、参考資料とさせていただきます。

一つ目、子牛に製剤を単回強制経口投与しております。こちらについては、特段影響はなかったということでございます。2 例につきましては、水溶性便の排泄、摂餌量の減少がありましたが、それ以外のパラメータに関しては変化がないということでございます。ただ、この製剤を舐めた場合には、何か影響が起こる可能性があるということが触れられております。

32 行目から、経皮投与試験が 4 試験、報告されております。一つ目は子牛の背中に単回経皮投与しております。こちらについては影響はなかったという結果でございます。

38 行目からが二つ目の試験で、単回経皮、これはポアオンの使い方投与されております。こちらについても影響はみられなかったということでございます。

54 ページの 2 行目から三つ目の試験で、妊娠牛に経皮投与しております。状態、妊娠に関する項目に関しましては影響はなかったということでございます。

7 行目からが四つ目の試験で、2 倍量で投与しております。2 倍量投与では一過性の紅斑と下痢があったということでございます。

10 行目からが、(5) の羊と山羊を用いた忍容性試験で、こちらでも参考資料の扱いとさせていただきます。10 倍量を投与すると毒性徴候が生じる。ただ、この場合にも毒性影響の

大部分は溶媒によるものではないかということが触れられております。

54 ページの 15 行目「10. ヒトにおける知見」でございます。フルメトリンによる全身中毒の症例報告はないようですが、類似の α -シアノ基を有するピレスロイド、これに関しまして、中毒に際する症例が報告されております。軽度の中毒症例では、めまい、頭痛といったものがみられ、中等度ではそれらが重症化していくが、大部分の患者は 6 日以内に回復するというところでございます。遅発性の合併症は認められなかったとのことでございます。

30 行目から「11. 薬理学的影響」ということで、(1) としまして、マウスを用いた抗アレルギー及び偽アレルギー活性が調べられております。ヒスタミン遊離は影響されないというところでございます。

37 行目からが(2)の試験で、摘出モルモット気管への影響をみておりますが、収縮に関しましては影響を及ぼさないというところでございます。

55 ページの 2 行目は(3)の試験で、血中のグルコース、トリグリセリド濃度に対する影響をみております。ラットを用いて単回経口投与で実施されておりますが、血中グルコース濃度が有意に増加したとのことでございます。ただ、これにつきましては、生理的条件下でも著しく変動するものなので、投与に関連のある変化とはみなされなかったというところでございます。

11 行目からが(4)の胃腸管に対する影響ということで、ラットに単回経口投与して調べております。この炭輸送能試験で腸内通過時間の有意な延長があったというところでございますが、剖検では病変はないというところでございます。

15 行目の後半からでございますが、十二指腸内投与における胃酸分泌について、用量相関性がなく統計学的に有意でない旨を記載しておりました。こちらにつきましては削除してよいかどうかをお伺いしましたところ、山手先生、寺岡先生、小川先生から、削除でよいと思っておりますということで御了承いただいております。

21 行目からが(5)の血液学的影響と心臓血管に関する影響です。一つ目が、ラットに対する血液学的な影響をみております。影響を及ぼさなかったという結果でございます。

26 行目が二つ目のイヌに対する心臓血管に関する影響ですが、やはり投与に関連した変化はないというところでございます。

31 行目が(6)の試験で、ラットを用いて利尿作用を調べております。カリウム濃度が増加したというところでございます。こちらにつきましては、中用量で増加はなかったということで、投与に関連したものではないという判断がなされております。

説明は以上でございます。よろしくお願いたします。

○山手座長 ありがとうございます。

フルメトリンですね。II 型合成ピレスロイドの外部寄生虫駆除剤ということで、本専門調査会において一度、本年 1 月に審議しています。本日は途中から審議をされていないところからの評価になります。

まずは 31 ページを開いていただきたいと思っております。遺伝毒性に関する資料として、チャイニーズハムスターの肺由来の細胞を用いた詳しいデータが提出されたということです。不確定

と書かれていますが、これは陰性ということで、お二人の専門委員の先生の御意見が来ています。今日は石川さと子先生は御欠席ですが、陰性に問題ないということです。

能美先生から何か追加するコメント等がありましたら、お願いいたします。

○能美専門委員 こちらの 32 ページのほうに書きましたように、メーカーからの資料をみせていただきましたが、1 回目の 1 用量でのみ有意に **mutant frequency** が高くなっておりませんが、再現性もない、用量依存性もないということで、陰性と結論してよいと思います。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。あと二点、“**Inconclusive**”と“**Equivocal results**”の適当な表現がないかということですか、“**Inconclusive**”は以前は不確定と書いたところに相当するわけですね。ということは、これはもう削除してもよいということになるのでしょうか。事務局案としては、この脚注のところでは生かしたいという御意見ですね。

○福永評価専門官 脚注はほかの試験でも同じような表現がされておまして、そこで訳を不明瞭としていたので、不確定が適切なのか、不明瞭が適切なのかというところが判断を迷いまして、お伺いした次第です。

○能美専門委員 これは 30 ページのサルモネラを使った陰性のところに肩に a がついていて、それが原文では“**Inconclusive**”となっているということで、この下の 31 ページの 7 行目のところは“**Equivocal**”というような言葉を使っているのですが、言っている内容は同じことを指していますので、いずれも不明瞭な結果ということでよろしいのではないかと私は思います。

○山手座長 ありがとうございます。

どなたか、何かほかに御提案があれば。ないようでしたら、この形で進めさせていただきたいと思います。

続きまして、今度は発がん性試験です。追加された 40 ページになります。20 行目に「以下未審議」とありますが、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で、これは Z 体が少ない低トランス体を用いた試験となっています。これに関しましては、特段コメント等は来ていませんが、一点、事務局のほうからは 17 行のところで、削除されているところでの腫瘍性病変の発生率頻度、これは残すという御提案だと思います。

それ以外に関しまして、御意見等がありましたらお願いいたします。胆管に関しては削除しても問題ないと思いますが、吉田敏則先生、小川先生のほうから、このラットの低トランス-Z体の試験に関しまして、御意見等がありましたらお願いいたします。

○小川専門委員 40 ページの 25 行目に、○○に続いて溶媒と書いてあり、混餌投与の試験に溶媒というのが違和感を感じました。マスキングをするのでどちらでもよいというお話かもしれないですが、これは○○と検体を等量で混ぜたものを用いて、最終的な用量が 20、50、250 ppm の餌をつくったということです。この剤につきましては 33 ページに溶媒によって随分毒性が違ふとあります。その絡みもありますので、溶媒という言葉を使わないほうがよいと思われましたので、こちらのコメントを書かせていただいたという経緯です。

これはマスキングをするので全く残らないということでもよかったですね。そうすると、

あまり深く議論する必要はないかなと思いますが、そういった意図でありましたということです。

○山手座長 ありがとうございます。これはマスキングということですね。

そのほかに吉田先生からも修文をいただいています。適切な修文だと思いますが、追加コメントはありますか。

ないようでしたら、次のラットの106週間慢性毒性/発がん性試験になります。これに関しましては用語の統一あるいは非常に複雑な用語があまり関連なく出ているところがあります。これに関しましては、専門の各先生から修文等をいただいています。この修文でわかりやすくなっているのかなと思います。

ただ、数点ありますが、一つは、この文章は上からいきますと、43ページの14行のところ。タンパク質は多分総タンパク質だと思うのでTPと書いたのですが、これに関しまして、TPでないという御意見がありましたらお願いいたします。通常、タンパク質はこの場合は総タンパク質しか測らないと思いますが、そのまま残しておいたほうがよろしいですか。この点、後でメーカーの方が来られるので、細かいですが、場合によっては聞くことも可能かと思えます。

そのほか、吉田先生、小川先生のほうから何か御意見がありましたらお願いいたします。これに関しましては、表41にいろいろな所見が発現していますので、どれを採用、どれを採用しないということもあるかと思いますが、これも含めて御意見がありましたらお願いいたします。

わかりにくい質問をして申しわけないのですが、基本的には皮膚の炎症、潰瘍、これがエンドポイントになるということで、これに関連するような所見が並べられているのかなと思います。そういう意味では皮膚病変というのは基本的にあって、これに伴う炎症の波及で筋肉の炎症など、それによる髄外造血、骨髄の造血亢進、こういうものが発現しているのかなと思います。このあたりの解釈に関しまして、御意見等がありましたらお願いいたします。

吉田敏則先生、何かありましたらお願いいたします。

○吉田敏則専門委員 表41で事務局のほうで発生頻度を追加していただいたので、すごく状況がわかりやすくなっているのですが、もとの報告書のほうと読み合わせをされていて、〇〇例の変化も書いてあるのですが、理由としてはコントロールの発生頻度が〇〇だからということ。ただ、所見によっては背景的な病変である可能性もあって、幾つか〇〇例、〇〇例あたりの所見があるのですが、いかがいたしましょうか。削除できるものもあるかもしれません。

○山手座長 ありがとうございます。

この辺の発生例数を含めて、所見として採用する、しないに関しまして、小川先生から何か御意見がありましたら。

○小川専門委員 有意でない場合、どこのあたりで切ることが妥当かというところがあって、〇〇例のものはとらないが、〇〇例からとるというのもあまり科学的ではないとすると、もともと分母が〇〇と症例数が少ない中で、背景病変でみられるような所見であれば、削除する方向もあると思うのですが、今回は全て載せておく方が良いなと思っております。

○山手座長 ありがとうございます。

大変これは悩ましいところで、例えば、雄の筋肉の慢性炎症が〇〇例、その一方で雌の同所見をみると〇〇例など、同じように造血亢進のところで副腎が雄は〇〇例ですが雌は〇〇例。雄雌でとり方を変えるのかということになると、では、どういう基準にするのかという判断になってくるかと思います。そういう意味では、小川先生が今、言われましたが、例数のところは省いて、基本的には皮膚病変に関連するような二次的な変化か基本になるかと思いますが、残しておいてもよいのかなという気がいたします。

三森先生、何か適切なコメントがありましたらお願いいたします。

○三森委員 何か複雑過ぎて途中で読むのが嫌になってくるくらい、いろいろ所見があるので、できたらもう少し整理されたほうがよいと思います。

○山手座長 青山先生、よろしく申し上げます。

○青山専門委員 私は病理学的なところは全くの素人ですが、例えば、コントロールの例数が〇〇例ということでしたら、フィッシャーの直接確率計算法で有意差がつく頻度のみ入れるというような考え方もあり得るかなと思いますが、いかがでしょうか。参考になればということです。

○山手座長 おっしゃるとおり、統計処理をもう一度メーカーにお願いするという御意見かと思いますが、このあたりは難しいですね。

○福永評価専門官 先生に一点教えていただきたいのですが、今回は2年間の試験が行われていて、中間検査と最終検査のどちらが、特にこの病理所見については重きを置いてみたらよいのかということと、今回、中間検査は〇〇例ということで、全例をみているわけではなくて一部分になります。統計学的処理がなされていないので、表をこのような書き方をさせていただいたのですが、そういった場合に中間検査のデータの取り扱いをどう考えてよいのか御助言をいただけると助かります。

○山手座長 どなたか、これに関しまして、御意見をお願いいたします。

○小川専門委員 こちらは慢性毒性/発がん性併合試験なので、1年のところは〇〇例というのがスタンダードになるのかなと思います。基本的には、慢性毒性試験のときにはフルで細かい非腫瘍性病変もみるのですが、発がん性試験になると期間が長くなりますので、加齢に伴って発現してきてしまう病変もあるので、発がん性試験では腫瘍の発生を主にみるという形になります。でも、最近の傾向としては発がん性試験でも非腫瘍性病変も評価をするということもありますので、どちらをみるというよりは、両方みる必要はあると思います。

○山手座長 お願いいたします。

○三森委員 これはメーカーに実施してもらうのですか。総発生頻度を出してもらったら、よいではないですか。直接確率計算法で有意差がついたもののみを載せる。もっと簡単になると思います。

○山手座長 これは以前、残留農薬の審議会では中間殺と最終殺のところで分けた表をつくる方向で動いていましたね。この専門調査会もそういう方向でまとめるということではなかった

ですか。

○関口課長補佐 以前はこういう表自体をこちらの専門調査会での評価書では記載しておりませんでしたので、毒性学的所見について文章中心ではなくこのような表を記載するということが以前コンセンサスをいただいていたと思います。表中の中間殺と最終殺の取り扱いは、まだこちら専門調査会では検討されておりませんでしたので、もし必要であれば、そのようにしたいと思いますが。

○山手座長 そういうことになりましたら、12か月の中間殺での所見と最終殺したところでの所見を表として分けてもらうほうが今回の場合は、病変の推移あるいは回復性も含めて、わかりやすいかなと思います。表作成時に各専門委員の先生方に提案していただいて、座長あずかりという形で整理していきたいと思いますが、いかがでしょうか。

この統計処理はメーカーのほうに依頼する形になるのでしょうか。どちらでしょうか。

○福永評価専門官 今回、メーカーをお呼びしておりますので、その辺りをお伺いいただければと思います。

○山手座長 わかりました。一点、このラットの106週間の試験につきましては、12か月の中間殺と最終殺、ここでの所見を明確にさせていただくということと、統計処理が可能なものは行っていただく。それぞれの所見についての関連を考察してください、できますかというような質問をしたいと思うのですが、吉田敏則先生、そういう形でよろしいでしょうか。

○吉田敏則専門委員 そのほうが所見の意味合いが出てきますので、よいと思います。

○山手座長 では、そういう形でこの表についてはメーカーの方が来られていますので、問いかけてみたいと思います。基本的には先ほど言いましたように、搔痒感から来る皮膚病変に関連するものが恐らく一過性に発現してくるのではないかというような病変かと思います。

そのほかにラットの106週間の慢性毒性/発がん性試験に関しまして、御意見等がありましたらお願いいたします。

○三森委員 グリーンで網かけがしてある眼球脈絡膜、これは何かコメントがあったのでしょうか。

○山手座長 すみません、これは私のほうで、肝類洞及び肺における細胞浸潤はイメージとしてはわくのですが、いきなり眼球の脈絡膜のところに炎症が出るのが異質だなというような。例えば、眼球炎や眼球結膜炎があって脈絡膜に炎症があるというのはある程度イメージがつくのですが、そういう意味で私のほうで網かけというか、青い印をしていただいています。記載があった所見ですので、特段否定するわけではなくて、採用してもらってもよいと思います。

○三森委員 脈絡膜と報告書にあるのですか。

○福永評価専門官 薄い参考資料のファイルの465ページをお開きいただきますようお願いいたします。こちらが新たに追加されたデータのものになりまして、Table 23と24に基づいて表を作成しております。

○吉田敏則専門委員 表の中に脈絡膜という言葉はないのですが、463ページの本文中の下から3パラグラフに眼の所見の記載があって、そこに脈絡膜という記載があります。

○山手座長 “Mild cellular infiltration”ですね。“chorioidea of the eye”というところです。所見として何か特段意味があるのかどうか。これもメーカーのほうに問いかけるのは可能かと思いますが、三森先生、何か追加のコメントがありましたらお願いいたします。

○三森委員 書いてあるのですから、発現しているのでしょうか。ですから、メカニズムが何かはわからないが、統計的に有意になるのですか。○○例だったら出ない。

○山手座長 恐らく雄はないと思いますが、雌は○○例になっています。それに引きずられて、雄のほうも。

○三森委員 これは52週のときの計画殺ですか。これは中間殺ですね。

○山手座長 中間殺だと思います。

○三森委員 有意差がついたら、記載せざるを得ないでしょうね。

○山手座長 ありがとうございます。

所見としては記載されていますので、私も否定するものではないのですが、炎症という流れからすると少し異質かなということでコメントさせていただきました。それでは、先ほどの方向で、メーカーのほうで統計処理も含めて整理していただくということで検討したいと思えます。有意差で判断するとなりますと、雄のほうは恐らく○○例なので、所見としては出てこなくて、雌のほうで所見として採用するということになるかと思えます。このあたりもよろしいでしょうか。

そのほかにラットの試験につきまして、追加のコメント、御意見等がありましたらよろしくお願いいたします。

それでは、ないようでしたら、45ページの「(3) 79週間発がん性試験(マウス)」につきまして御審議願いたいと思えます。ここも所見については幾つか整理されています。これも中間殺の所見も入っていますね。皮膚の病変については一過性に出たというような記述になっていましたね。これもメーカーのほうに中間殺と最終殺で所見がわかるようでしたら、先ほどと同じように分けて表示していただくと。

○福永評価専門官 それは中間検査というよりは、死亡した例と最後に残った例をトータルにした形での報告になっておりました。

○山手座長 わかりました。それでしたら、一つの表でもよいかと思えます。ただ、このマウスの発がん性試験で問題になるのが、45ページの29行のところ。尾部の赤色斑が軽度で一過性であった。これをどう捉えるかということになるかと思えます。私と小川先生のほうは、組織所見もないし、一過性であり、毒性試験ととらなくてもよいという意見を記述していますが、吉田先生は1 ppmでは軽度であっても、3 ppmでは発生頻度が高いという御意見です。これは吉田先生、追加のコメントがありましたらお願いしたいと思います。

○吉田敏則専門委員 所見のあるのが尾部ということで、ヒトにはない臓器なので、もともと毒性試験で評価の対象とすべきかどうかと思いながら、いつも所見をとっていたのですが、一般状態のほうは上の用量も含めて、今、御説明があったように一過性の変化です。病理組織学的検査をみるとTailが別で集計してあって、変化が発現しているのは15 ppmと30 ppmで、

下の用量は変化がありませんので、小川先生と山手先生の御提案で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。確かに組織変化が発現している用量は 15 ppm と 30 ppm になります。恐らく部分的な充血のような斑点ができたのかなと思いますが、毒性としてとらなくてもよいという専門委員の先生からの御意見ですが、三森先生、何か御意見がありましたら、いただきたいと思います。

○三森委員 これは II 型合成ピレスロイドです。そうすると末端部の爪の先などに搔痒感があって、かみついたりするという症状がこのピレスロイド系の特徴です。このフルメトリンの場合も尾部が赤くなったという高用量（15 ppm や 30 ppm）では尾部に潰瘍性の病変はあったのでしょうか。その下の 3 ppm と 1 ppm では、剖検所見で赤色斑が認められて、組織学的には異常はないのですね。

○山手座長 1 ppm と 3 ppm に関しては、組織学的に異常は発現していません。

○三森委員 恐らく末端部のところは、搔痒感があって、かみついたりすることに関連するのであれば、その変化の延長になるのかもしれないし、全然関係ないということであれば、組織学的な変化が伴っていないので、無視してもよいのかもしれない。

○吉田敏則専門委員 報告書のほうの 516 ページですが、左にテキストの文章がありまして、右側にまとめの臨床症状があります。最初に皮膚の所見が書いてあって、2 パラグラフ目ですが、“treatment-induced scratching”という記載があって、今、御説明があったようなことだと思います。それによって耳介の欠損や皮膚の所見などが発現しているということで、尾部とは別に報告書ではまとめてあるような記載になっています。

○山手座長 “skin changes”という形で、機序としては今、三森先生が言われたように、恐らく末端の搔痒感によって引っかいたりして、皮膚病変がエンドポイントになる化学物質だと思うのですが、この尻尾の発赤は、組織変化はないが、どうとるかということになると思いますが、小川先生、何かありましたらお願いします。

○小川専門委員 本当に判断しにくいところだと思いますが、発赤という形でもなく、赤色斑としかないものですから、これ自体が肉眼所見として、どういうものを意味しているのかが少しわからなくて、本当に何かの着色なのか、発赤なのか、出血なのかということもわからないという状況の中で低用量の 1 ppm と 3 ppm のみにみられたという形だと、これで毒性ととれるのかというところがありまして、今回は毒性としなくてもよろしいのではないかと思います。

○山手座長 これに関しましても、メーカーの方が来られますので、低用量の 1 ppm と 3 ppm での Tail の所見からいうと red spots となっていますが、実際にどのような所見で、これをどのような解釈をされているかを問いかけてみましょうか。

○福永評価専門官 すみません、報告書の 531 ページに今回の試験の病理組織学的検査の報告が上がっております。Table 19 が死亡例での検査でございますが、その Tail のほうでは表皮の過形成や炎症、あるいは潰瘍、こういったものが高用量でみられているという報告になっております。

532 ページのほうで All Mice ということで、死亡例も込みでの結果でございます。この和につきましては、Intercurrent Deaths とほぼ同じ値ですので、死亡例ではそういう尾部での潰瘍等の影響までが出たのではないかと。実際に最終殺のほうでは、そういう症状が残ったものはないのかなと思われまます。

○山手座長 ありがとうございます。1 ppm と 3 ppm で組織所見が表れるほどの所見ではなかったという、Red spots が表れる所見ではなかったということです。

お願いいたします。

○三森委員 531 ページの Table 19 の各臓器のところ“**No. Examined**”とあります。これは全例検査していないですね。Tail のところをみても、“**TAIL No. Examined**”と書いてあるのは、検索例数のことですね。15 ppm の雄で〇〇例、30 ppm で〇〇例検査したということではないでしょうか。

○山手座長 そうだと思います。

○三森委員 ということは、全例検査をしていないということです。組織学的に全例みているわけではないです。532 ページの Table 20 をみても全例検査をしていない。532 ページのほうは All Mice と書いています。

○吉田敏則専門委員 通常の検査部位ではないので、恐らくプロトコール上、肉眼的異常があったところだけを検査した。最終剖検のときには尾部の所見はなかったので、検査対象となっていないということだと思います。

○三森委員 でも、臨床所見で Red spots がみついているのでしょうか。

○吉田敏則専門委員 臨床的にはあったのですが、途中でなくなっています。

○三森委員 仕方がないです。それでおしまいですね。

○山手座長 この報告書には一過性で軽度な、“slight”と書いてありますので、重要所見ではないということも確かに記載されていました。

○三森委員 そうすると、3 ppm 以下は所見ととらない。

○山手座長 わかりました。それでは、1 ppm と 3 ppm の尾部の臨床的にみられた Red spots は毒性とはしないということで進めていきたいと思ひます。そういう意味では、特にメーカーのほうに聞くということもいたしませんので、よろしいでしょうか。

それでは、マウスに関しまして、そのほかに何か追加コメントあるいは審議すべきことがありましたら、御提案をよろしくお願いいたします。

○三森委員 今、気がついたのですが、45 ページの 26 行目に「申請者は」とあります。「本剤の悪影響を及ぼさない耐容量」、この耐容量は何のことを言っているのですか。容量の「容」はこれで合っていますか。

○山手座長 英文ではどこですかね。多分この「容」は違ふと思ひます。これは事務局で確認していただいて、審議を進めさせていただきたいと思ひます。

そのほかに、このマウスの発がん性試験に関しまして、コメント等がありましたらお願いいたします。

それでは、先ほどの 26 行の件は少し調べていただいて、生殖発生毒性試験のほうに進みたいと思いますが、三森先生、用語の件に関しましてはよろしいでしょうか。

それでは、生殖発生毒性試験のところになります。ここに関しましては、青山先生、渡邊先生から適切な修文をいただいていますので、これで修正していただきたいと思います。

まず、最初の 2 世代繁殖試験のラットに関しまして、追加のコメント等がありましたら、渡邊先生、青山先生のほうからお願いいたします。

○青山専門委員 実にしようもないことで申しわけございません。47 ページの 39 行目の表 44 で、実質は表の中身は 48 ページですが、ここの児動物に対する影響のところのまとめで、「ほ育児生存率」という言葉が出てきますが、ほ育児の「ほ」の字がここで全部平仮名になっておりますが、ほかの評価書では漢字を使っているのではないかと思います。御確認いただいて、もしほか漢字であれば、「哺育児」にさせていただけたらと思います。御確認をお願いいたします。

○山手座長 事務局、確認をよろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 はい。

○山手座長 そのほかに特段、御意見がないようでしたら、次に「(2) 発生毒性試験 (ラット①)」ということで進めていきたいと思います。ここに関しまして、追加のコメント等がありましたら、お二方の先生、よろしくお願いいたします。よろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 特にございませぬ。

○山手座長 それでは、49 ページの (3) もラットです。これは参考資料ということで、特段大きな問題はないかと思います。

続きまして、ウサギの発生毒性試験です。ここに関しまして、事務局からの問いかけですが、有意差がないが、胎児の体重低下の影響を毒性ととるという御判断をいただいています。これに関しまして、青山先生、渡邊先生から追加のコメント等がありましたらお願いいたします。よろしいですか。ありがとうございます。

ないようでしたら、続きまして、そのほかの試験のところに入っていきたいと思います。

○関口課長補佐 すみません、45 ページの耐容量の部分でございますが、参考資料の 496～497 ページにこちらの試験のサマリーがまとめられております。497 ページの一番下のところで、この試験の取りまとめということで“Under the conditions described the administration of ○○ to male and female mice was tolerated...”これが耐容という意味なのかなとは思いますが。用語としてはどちらを用いるほうがよいのか御判断をいただければと思います。

○三森委員 無毒性量。

○山手座長 無毒性量ですね。NOAEL とは書けないのですが、無毒性量という言葉になるのでしょうか。NOAEL と明確に書いていないので。

○青山専門委員 先ほど尻尾のところ絡んでいて、全体の本文を皆さんが御議論している間に少し報告書を読んでみますと、要は尻尾の変化は“treatment related”だと報告者は認めた上で表もつくっておられますが、それは毒性ではないので、3 ppm までは treatment related

な effect はあるのだけれども、adverse effect なく耐えたというような苦しい書き方をしているのかなと私には読めますので、もし何の影響もなくということであれば NOEL ですし、毒性影響なく耐えたというのであれば、事実上は NOAEL であると言っているのと等しいのかなと読めます。

○山手座長 ありがとうございます。わかりました。マウスの先ほどの件に戻りますが、1 ppm と 3 ppm のところでの尻尾の変化は、この専門調査会では毒性ととらないという形で判断したいと思います。

先ほどの 26 行目の用語については、事務局でもう一度検討をしていただいて、無毒性量ということになるかと思いますが、お願いいたします。

少し前後しましたが、それでは、50 ページの「8. その他の試験」に入りたいと思います。その他の試験に関しましては、50 ページのところまでは特段大きな問題はないと思いますが、①～④はいかがですか。

特にないようでしたら、51 ページの「(2) 神経毒性」です。これの①に関しましては特異的というか、Cremophor EL という特別な水溶液を使っていると。これに対する陽性対照が設定されていないということで、先生方からは参考資料扱いでよいのではないかという御意見ですが、小川先生、その扱いでよろしいでしょうか。

○小川専門委員 先ほども言いましたが、33 ページの Cremophor EL は急性毒性が他の溶媒とは非常に違うというところもありますので、そういったことになるのかなと思います。

○山手座長 確かに溶媒によって、かなり吸収状況が違うというのは、審議の上では考えておくべきかと思います。

それでは、続きまして、51 ページの神経毒性の②、52 ページの③、④のあたりに関しましても特段コメント等はいただいておりますが、何か審議すべきことがありましたら、御提案願いたいと思います。

三森先生、お願いします。

○三森委員 52 ページの 24 行目からの鶏を用いた神経毒性試験ですが、これは通常の神経毒性ではなくて、遅発性神経毒性試験と思うのですが、違いますか。次のページの 4 行目から「これらのことから、フルメトリンは遅発性の神経毒性を示さないと考えられた」と結論が書いてあるので、タイトルとしては、52 ページの 24 行目は遅発性神経毒性試験としたほうがよろしいのではないですか。

○山手座長 ありがとうございます。そのとおりだと思いますので、遅発性神経毒性試験とタイトルを修正願いたいと思います。

○福永評価専門官 わかりました。

○山手座長 それでは、53 ページの薬物代謝酵素、以下、忍容性試験、54 ページの 13 行あたりまで何か審議すべきことがありましたら、御提案願いたいと思います。

ないようでしたら、54 ページの 15 行の「10. ヒトにおける知見」、「11. 薬理学的影響」に関しまして、56 ページの 2 行までですね。このあたりに関して御意見あるいは審議すべきこ

とがありましたら、御提案願います。よろしいでしょうか。

それでは、ここまですに関しまして、特に追加されました発がん性試験を含めて、メーカーの方に少し御意見を聞きたいと思います。一点は先ほどのラットの試験に関しまして、中間殺と最終殺の所見を明確にして、匹数がわかるのならば、統計学的処理を行っていただき、発現してくる所見の相互の関連を含めた病変の意義について御意見を一つ伺いたいと思います。

これ以外に関しまして、メーカーの方が来られますので、何かこのあたりをお聞きしたいということがありましたら、少し資料をみていただいて提案していただきたいのですが、お願いいたします。

○青山専門委員 もし可能であれば、さっきのマウスの尻尾の件について、申請者はどのように結論されているかを再確認してはいかがでしょうか。

○山手座長 いかがでしょうか。先ほどの尾の 1 ppm と 3 ppm の発現についてもメーカーに聞くということで、小川先生もよろしいでしょうか。

そのほかにメーカーのほうに伺いたいことがありましたら、お願いしたいと思います。少しみていただきたいと思います。

○山添委員 51 ページの急性毒性試験の記述ですが、Cremophor EL の乳剤が毒性を高める溶媒という書き方をしています。これはこういう記述が申請者のところに何かあったのですか。事務局はその記載があったのですか。

○福永評価専門官 この試験は JMPR の記載に基づいて訳していますので、JMPR の評価書にそういう記載があったため、このように記載しております。

○山添委員 JMPR では毒性を高める溶媒というような書き方をしているのですか。

○福永評価専門官 参考資料の 19 ページの上から 2 パラ目、“In the studies of acute toxicity...”とありまして、その 4~5 行目にかけて“...in a vehicle which enhances toxicity...”と記載されております。それをもとにこのような訳をしております。

○青山専門委員 同じく、17 ページの最後の“2. Toxicological studies”の“(a) Acute toxicity”の 8 行目あたりに“The formulation containing Cremophor EL, which is known to enhance absorption...”と書いてありますので、吸収率が変るといようなことは、この資料に記載があります。

○山添委員 そうすると、通常は最大の吸収率を想定した上で毒性をはかるので、本当に吸収率のみだったら、これを評価しないといけないことになってしまいます。ところが毒性を高めるのだったら、これは省いてしまってよいですね。その判断をどうするのが、この記述で逆に言うと、Cremophor EL というのはどういう性質があるかを今日聞いてしまったほうがはっきりするのではないかと思います。

○山手座長 これは山添先生、ほかの剤でもこの Cremophor EL を使ったら吸収が上がるということはあるのでしょうか。

○山添委員 それは私も知らないで、私も聞いたことがないので、このものを本当に吸収を上げるのみであれば、通常は最大の吸収率を想定した上での毒性ということの評価せざるを得

ないと思うので、それではなくて毒性を別の原因で上げているのだったら、もうこれは除外をしたらいと思います。はっきりしているのだと思うのですが、そうしないと単に吸収率を上げるのみだったら、ある条件下では毒性が出る可能性があるのではないかと聞かれた場合に、どう返答したらよいかをよほど考えないといけない。

○山手座長 34 ページのところでは、この **Cremophor EL** はあくまでも毒性試験のみに使用したという記述になっているので、これがすぐに健康影響評価に影響はないとは思いますが、これが実際に吸収率をどのように上げるのかということメーカーの方が来られるので、聞くということですね。これに関しましてはよろしいでしょうか。

そのほかにメーカーの方にお聞きしたいということがありましたら。

それでは、今のところ、順番からすると、一つは先ほどの **Cremophor EL** の吸収を上げるということについて、どのような機序があるのかになるかと思えます。続きまして、ラットの発がん性試験を中間殺と最終殺での所見を明確に分けて評価する。もう一点は、マウスの発がん性試験の 1 ppm と 3 ppm の尾部の **Red spots** ですね。これをどのような意義があるとお考えであるかをお聞きしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、メーカーの方に入ってくださいという形になりますね。

○関口課長補佐 すみません、事務局からの御注意なのですが、メーカーには、この評価書案はお示ししていません。御質問いただくときは、こちらの参考資料の該当部分で御指示いただければと思いますので、よろしく願いいたします。

○山手座長 質問は私のほうからという形になりますか。

○関口課長補佐 そうですね。18 ページで **Cremophor EL** を使った試験のデータは、今回のメーカーのデータのようなので、**JMPR** の評価書の内容になりますがそれをお示しいただければと思います。

○山手座長 ラットの試験は何ページになりますか。

○関口課長補佐 追加とタグのついたものの 465 ページの **Table 23** と **24**、こちらが中間殺と最終殺の表になりますので、これについて統計的な処理をということでお願いできればと思います。

○山手座長 それと、マウスの尻尾のことが 516 ページあたりになりますね。わかりました。

それでは、来ていただいてよいでしょうか。

(説明者入室)

○山手座長 それでは、説明していただく方に入ってくださいましたが、自己紹介をよろしく願いいたします。

○説明者 **バイエル薬品**株式会社の〇〇と申します。このたびは鶏用バイチコールの事項変更承認申請を担当いたしました。

○説明者 同じく、**バイエル薬品**株式会社の〇〇と申します。どうぞよろしく願いいたします。

○山手座長 〇〇様と〇〇様、ありがとうございます。

それでは、質疑応答に入らせていただきます。まず一点ですが、参考資料の 18、19 ページの急性毒性試験になります。そこで溶媒による吸収による急性毒性を行われているのですが、この中で **Cremophor EL** を使ったときに非常に吸収が高くて、毒性が強かったという結果が得られていますが、この **Cremophor EL** による吸収が高くなるということに関しまして、この剤の特性を含めて御説明いただきたいのですが。

○説明者 1 この点につきまして、事前に幾つか質問を受けておりまして、この試験は専門の研究所で実施されていると思われまます。当然、質問に対する回答はいただいたのですが、それより先の解釈となりますと、お時間をいただければと思います。

○山手座長 事務局、またメーカーのほうに調べてもらって、その後に回答ということでもよいですね。

○関口課長補佐 はい。

○山手座長 わかりました。基本的には、なぜ吸収が亢進するのかというところを、この剤の **Cremophor EL** の特性を含めて御回答いただきたいということです。

山添先生、お願いいたします。

○山添委員 基本的には、**Cremophor EL** のみが突出して LD₅₀ が低くなっておりますね。それが本当に吸収率が高いのみなのか、それとも **Cremophor EL** 自身が何らかのことで毒性をエンハンスする、高めた結果としてなっているのかということに少し関心があります。要はこれを除外してよいのかどうかということです。単に吸収のみだと条件下によっては食事の影響など脂溶性のバターと一緒に入っていれば、同じに吸収されてしまうのではないかという議論にもなってしまいますので、その点で **Cremophor EL** がなぜこんなに高い毒性を上げるような結果を示しているのかが説明できれば、これを除外しやすいなと考えているということです。

○山手座長 ありがとうございます。御質問の趣旨は御理解いただけただけでしょうか。

○説明者 理解いたしました。どうもありがとうございます。

○山手座長 よろしくお願いたします。

あと二点あるのですが、次にラットの発がん性試験です。これは 465 ページのラットの発がん性試験で、かなり多様な所見が発現しています。この所見に関しまして、1 年目の中間と殺と最終的な殺をされています。この所見が少し複雑に入り乱れているので、そういう点を少し整理していただきたいということと、もう一点は中間と殺ですね。ここで発現してくる所見に関しまして、統計学的な処理ができないかということですが、それによって非常に重要なエンドポイントとなる所見が浮かび上がってくるのではないかと思います。これを中間と殺と最終と殺の表を分けて、さらに出てくる所見を統計学的に処理していただけないか。

特に皮膚病変を中心に、それに関連する多様な所見があるのですが、その所見のそれぞれの関連性ですね。例えば、皮膚に病変があるので髄外造血が出てくる。そういうような関連づけた評価をしていただけないかと思います。

○説明者 一点少し確認をさせていただきたいのですが、その考察は皮膚の病変についてのみでよろしいでしょうか。

○山手座長 恐らく皮膚に関連すると思うのですが、体重が下がることによる肝臓のグリコーゲンの減少や、あるいは内臓の髄外造血の出現など、そこら辺も含めて一度考察し直していただきたいということです。

○説明者 わかりました。

○山手座長 これも後日対応という形でしょうか。

○説明者 研究所につなぎまして、再評価といたしますか、表をつくり直して、まとめ直して、あとは統計学的解析が可能かどうか。可能であれば、してもらおうという形にしたいと思います。

○山手座長 これに関しまして、追加のコメント等がありますか。よろしいですか。

それでは、最後の一点になります。マウスの発がん性試験です。表でいきますと 516～517 ページになりますが、マウスの尻尾に赤色斑が出たとあります。これが低用量の 1 ppm～3 ppm まで発現している。組織学的な変化はあくまでも 15 ppm と 30 ppm しかないのですが、1 ppm と 3 ppm にも結構な数が発現しているという記載になっています。実際に考察では非常に軽度で、投与には関係するが、一過性でありそれほど重要ではないという記載がなされていますが、これに関しまして、実際に Red spots がどういうものを反映したものであるのかということを含めて、もう一度、再考察をした御意見をいただきたいと考えています。

○説明者 それでは、研究所のほうに再び照会して、さらに深い考察を依頼したいと思います。

○山手座長 これに関しましてはもうよろしいですか。

それでは、その三点に関しまして、調査会から出てきた質問ということで御対応のほど、よろしくお願ひしたいと思います。

そのほかに専門委員の先生方で何かお聞きになりたいことはあるでしょうか。三森先生、お願いします。

○三森委員 最後のマウスの Red spots の件ですが、私どもがお伺いしたいのは、これは II 型の合成ピレスロイドですので、末端部、手足の先や尾の先などの知覚障害があることによって生じてきた変化であるのかどうかということです。1 ppm と 3 ppm は肉眼的に認められたわけであって、最終殺時には異常として認められていないので、病理組織学的検査を行っていないわけです。その 1 ppm と 3 ppm についてはどうお考えなのかということです。15 ppm、30 ppm は明らかに組織学的な変化がありますので、恐らくかゆみなどがあるので、かいたり、かみついたりすることによる損傷だと思いますが、この 1 ppm と 3 ppm については申請者としてはどう考えていらっしゃるのかということでございます。

○説明者 ありがとうございます。

○山手座長 それでは、申請者の方、よろしくお願ひいたします。

そのほかに専門委員の先生方から御質問等がありましたら提案していただきたいのですが、ないようでしたら、ここで退室していただきます。今日はどうもありがとうございました。

(説明者退室)

○山手座長 それでは、今、質問いたしました三点に関しまして、申請者のほうからの回答を待ちたいと思います。これを踏まえて評価書をさらに詰めていくという形になるかと思ひます。

それでは、審議を続けていきたいと思います。一点、発がん性試験に関しまして、マウス、ラットとも発がん性なしという結論になっています。机上配布資料1ですが、ここには同じII型ピレスロイド系の物質のさまざまな試験が載っています。このようなデータも踏まえた上で、このフルメトリンが発がん性なしとしてよいかということを一応御審議願いたいと思います。

この机上配布資料をみる限りにおいては、それぞれ発がん性はないという結論になっています。小川先生、何かありましたら、コメントをお願いします。

○小川専門委員 前はマウスの発がん性の試験もないのでということもあって、類似化合物についていろいろ調べていただいたところになると思いますが、調べていただいた上でも特に発がん性に懸念されるものは、同じクラスのものにはないということであり、今回マウスの試験も含めて発がん性はないということですので、毒性についてはもう少し確認するところが残るのかもしれないですが、発がん性については問題ないと考えてよろしいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

吉田敏則先生、御意見がありましたらお願いいたします。

○吉田敏則専門委員 実際の資料をみましても、特に懸念される発生頻度の増加もありませんので、御発言を支持いたします。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、このフルメトリンの発がん性試験、そのデータ、あるいは関連するII型ピレスロイドの各剤のあたりも含めて、発がん性なしということで進めていきたいと思います。

それでは、食品健康影響評価はどういたしましょうか。

○福永評価専門官 すみません、そうしますと、机上配布資料1の内容は評価書案に盛り込む必要はありますでしょうか。

○山手座長 食品健康影響評価と書いてある点ですね。この点の審議を進めていきたいと思います。59ページに進めてよいですね。

○福永評価専門官 今、評価書案のほうには、このII型ピレスロイドにおける発がん性についてという表の内容は入っていない状況でございますので、評価書案のほうでII型ピレスロイドの発がん性を込みで判断というお話であれば、このII型ピレスロイドにおける発がん性についてという項目を設けて、この表を評価書案に盛り込むということになります。

○山手座長 この表を評価書の中に入れるか、入れないかという審議もあるということですね。これに関しましては、三森先生、お願いします。

○三森委員 お二人がおっしゃっているように、今回提出されてきていますから、ラット、マウスの発がん性試験のデータが陰性、これで十分だと思いますので、机上配布資料1のデータまで載せる必要はないと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

吉田敏則先生、小川先生、載せないということでもよろしいでしょうか。今、三森先生が言われましたように、既にマウス、ラットのデータは出てきていますので、私自身も必要ないと思います。事務局、それで進めさせていただきます。ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価のところですが、進めるところまで進めたほうがよいのでしょうか。それとも次回に回したほうがよいですか。

○三森委員 メーカーの回答を待たなくてもよいと思います。

○山手座長 確かにメーカーにお聞きしたことは、ADI に設定に係る点ではないと思いますので、おっしゃるとおり進めていきたいと思います。

それでは、食品健康影響評価の御説明をよろしくお願いします。

○福永評価専門官 食品健康影響評価に入ります前に、前回の評価書案で確認中となっておりました代謝物について、確認がとれている内容がございますので、それについて御説明した後、食品健康影響評価の説明をさせていただければと思います。

評価書案の 10 ページをお願いいたします。ラットを用いました非標識フルメトリンの代謝試験を載せてございます。13 行目等に記載されております代謝物につきまして、今回、代謝物 V という形で記載整備をさせていただいております。

11 ページの 1 行目のピンクの色がついたボックスがございますが、代謝物 V につきましては EMEA の評価書、JMPR、メーカー提出資料で、それぞれ違う呼び方がついておりました。確認をとりましたところ、全ていずれも代謝物 V との確認がとれましたので、今回、関連する表記につきましては代謝物 V と記載整備させていただきましたので、御報告させていただきます。

それでは、食品健康影響評価に入らせていただきます。57 ページをお願いいたします。

57 ページの 2 行目から「1. 国際機関等における評価について」でございます。

3 行目が JMPR における評価でございます。JMPR は、発がん性試験が低トランス体で実施したものしかなかったということで、①～⑦に記載しております内容を考察した上で ADI の設定をしてございます。

①は、ラットの 2 年間混餌投与試験で、低トランス体でも発がん性はないということ。ほかのピレスロイドでも発がん性が見られていないこと。今回のフルメトリンでも感作性がない、あるいは前がん病変がない。こういったところから、ADI の設定は可能であるとしております。

22 行目、神経系の影響について記載しております。機能障害は引き起こすものの、影響は速やかで可逆的ということ。神経系への基質的な異常を伴わないといった考察をしております。

25 行目、ADI でございますが、ラットを用いた 2 世代繁殖試験で得られた NOAEL に安全係数 100 を適用して ADI を設定しております。

29 行目、EMEA における評価でございます。EMEA も JMPR と同じく 2 世代繁殖試験の NOAEL をもとに ADI を導いておりますが、31 行目にフルメトリンの生物学的利用率が不確実であるということに言及しております。34 行目に、より具体的なことを記載しておりますが、溶媒によるフルメトリンの吸収の影響に関する情報がないといったことを理由に、安全係数を追加の 2 をしまして、200 を用いて ADI を設定しております。

58 ページ、(3) としまして、豪州における評価でございます。豪州におきましても、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の NOEL を ADI の根拠にしております。ただ、換算値につきまし

ては、ほかの期間と異なっており、確認がとれないのですが、この NOEL に安全係数 100 を用いて ADI を設定しております。

7 行目から「2. 毒性学的影響について」でございます。

「(1) 遺伝毒性試験」につきましては、生体にとって問題となる遺伝毒性はないとさせていただきます。

「(2) 急性毒性試験」でございます。こちらにつきましては、毒性徴候の大部分が流涎を伴う舞踏病様運動失調と一致していて、ほかのピレスロイドでもみられる症状がみられております。

21 行目ですが、急性毒性は溶媒に依存して、溶媒間の差によって毒性が異なる旨を記載しております。

24 行目「(3) 亜急性毒性試験」です。ラット及びイヌを用いた試験が実施されております。主な毒性所見は皮膚病変ですが、これは原発性の皮膚炎ではなく、頻繁に引っかくことによつて生じたものとのことでございます。この所見につきましては、 α -シアノ基を有するピレスロイドは知覚障害を引き起こすことが知られておりますので、それに伴うものが原因ではないかということに記載しております。最も低い用量で見られた影響は、ラットを用いた 15 週間の混餌投与試験に基づくもので、10 ppm となります。

59 ページの「(4) 慢性毒性及び発がん性試験」です。前回御提示させていただいた案では、発がん性試験が低トランス体を用いたものしかなかったので、15 行目からありますように、他の II 型ピレスロイドについての考察を入れておりました。今回、新たなデータが提出されておりますので、そちらに基づいて再修正をしております。

3 行目からになります。低トランス-Z体を使用したラットを用いた 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験、それから、現在の異性体混合比のフルメトリンを使用したラットを用いた 2 年間混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験及びマウスを用いた 79 週間発がん性試験が行われております。最も低い用量で見られた影響は、マウスを用いた 79 週間の発がん性試験における皮膚病変の所見ということで、NOAEL は 3 ppm、雄で 0.39 mg/kg 体重/日でございます。発がん性はみられなかったとしております。

59 ページの 25 行目の一つ目の【事務局より】ボックスは、前回の評価書案に対するコメントでございます。二つ目のカラムにつきましては、先ほど机上配布資料 1 のお取り扱いについても御審議いただきましたが、こちらの本文に関しましても II 型ピレスロイドの記載をするか否かについてお伺いしております。山手先生、小川先生からは、類薬に関する記載は不要というコメントをいただいております。

27 行目から「(5) 生殖発生毒性試験」でございます。ラットを用いた 2 世代、ラットとウサギを用いた発生毒性試験が報告されております。生殖発生毒性試験関連では、親動物の皮膚病変及び体重増加抑制、児動物の生存率の低下及び体重増加抑制がみられております。NOAEL はそれぞれ設定されております。

発生毒性試験に関しましても、胎児毒性が観察されておりますが、NOAEL が設定され、催

奇形性はみられておりません。

60 ページの 7 行目から「(6) 神経毒性について」です。高用量の投与ですと神経系の機能障害を引き起こすということですが、その影響は回復可能ということ。中枢、末梢神経系への基質的な異常は伴わないということでございます。

13 行目から「3. 食品健康影響評価について」でございます。

14～23 行目にかけては、遺伝毒性が陰性という結果から、生体にとって問題となる遺伝毒性はないということ、発がん性のそれぞれの試験から、発がん性はみられなかったということから、フルメトリンは遺伝毒性発がん物質ではないということで、ADI を設定することは可能としております。

24 行目からでございます。各種毒性試験の結果から得られた NOAEL のうち、最も小さいものになりますが、こちらはラットを用いた 2 世代繁殖試験における親動物の皮膚病変及び体重増加抑制並びに児動物の生存率の低下及び体重増加抑制です。これは JMPR、EMEA 等で ADI の根拠となっている試験でございます。しかし、この試験におきましては LOAEL が 50 ppm と、公比が 10 ととても広いものになっております。

29 行目にございますが、マウスを用いた 79 週間発がん性試験、こちらでは皮膚病変等をエンドポイントとする NOAEL の 3 ppm が得られております。雄で 0.39 mg/kg 体重/日になりますが、この試験の LOAEL が 15 ppm と、公比が 5 となっております。

したがって、32 行目の後半からありますが、2 世代繁殖試験は公比が開いているということ。発がん性試験はより長期の毒性試験ということ。これらから事務局としましては、マウスを用いた 79 週間発がん性試験の NOAEL をもとに ADI を設定することとしております。安全係数につきましては、現時点では 100 とさせていただきます。

61 ページの 10 行目からの【事務局より】ボックスにつきましては、前回お示したものでございます。溶媒に関する影響ということが EMEA では考慮されておりますので、こちらについて同じような考え方、安全係数を適用する必要があるか御議論をお願いしたいと思います。

前後して申しわけありませんが、一番下のカラムのところでございますが、ADI の根拠とする NOAEL について御審議をお願いいたします。2 世代繁殖試験では児動物の生存率の低下及び体重増加抑制がエンドポイントとなっております。発がん性試験では、それらのエンドポイントについては確認がとれない部分がございます。ADI の根拠とする NOAEL の設定、試験の選択について御審議をお願いいたします。

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 57 ページ、それぞれ JMPR、EMEA の評価が記述されています。あと豪州も記述されています。それぞれ 2 世代繁殖試験をもとに ADI の設定がなされているということです。ただ、EMEA に関しては安全係数を 200 にしているということです。そのほかは毒性試験ということで、本専門調査会で審議してきました遺伝毒性、急性毒性、亜急性が載っています。

59 ページですが、慢性毒性/発がん性試験に関しましては、ラット、マウスの発がん性試験が提出されたということで、ここに書いてありますような、ほかの II 型ピレスロイド系の記述は削除する。これに関しては同意していただいています。生殖発生毒性試験、神経毒性試験ということです。

60 ページの「(6) 神経毒性について」までに関しまして、何か追加のコメントあるいは修文等がありましたら、御提案願いたいと思います。

特段御意見は来ていませんので、「3. 食品健康影響評価について」に入りたいと思います。この中でポイントになるのが一点、2 世代繁殖試験では公比が大きいということで、雄の 5 ppm の 0.36 mg/kg 体重/日を採用するよりも、マウスの発がん性試験の公比 5 の NOEL の 3 ppm の 0.39 mg/kg 体重/日がより適切ではないかという提案です。このあたりに関しまして審議したいと思いますが、何か御意見がありましたら。

これは青山先生あるいは渡邊先生のほうで、生殖発生毒性試験の児動物の生存率の低下及び体重増加抑制をどう捉えるかがポイントになると思いますが、このあたりを御意見いただければと思います。

○青山専門委員 今回の評価が評価書評価といたしますか、実際のデータがないものですから、例えば、体重低下はどの程度シリアスかということもわかりませんし、生存率の低下についてもパーセントなど実測値がないものですから、これ以上の深い議論は困難ではないかというのが正直なところでありまして、過大評価し過ぎないほうがよいかというものが個人的な意見です。

○山手座長 ありがとうございます。

渡邊先生、何かコメントがありましたら。

○渡邊専門委員 同じことですが、児動物の体重増加抑制に関しても有意な影響がみられていませんので、ご提案の考え方でよいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

もう一点は、この 2 世代繁殖試験の公比が 10 であると、その一方で発がん性試験は公比 5 であると。このあたりに関しまして、小川先生、発がん性試験を用いるほうがより適切であるというような御意見等がありましたら、お願いしたいです。

○小川専門委員 私が混乱しているのかもしれないですが、5 ppm ではなくて 3 ppm をとるという意味合いでよろしいですね。

○山手座長 27 行のところにあります、5 ppm が雄で 0.36 mg/kg 体重/日、実際はこちらのほうが低いのですが、これは公比が 10 であると。それゆえにマウスの発がん性試験は NOEL が 3 ppm で 0.39 mg/kg 体重/日、実際は 0.36 mg/kg 体重/日よりも高いのですが、公比は 5 であるということを考えると、こちらのほうがより最小量といいますか、NOEL の値としては反映しているのではないかという記述ぶりになっているのですが。

○小川専門委員 すみません、少し混乱しておりました。公比が開き過ぎているというところもありますので、0.39 mg/kg 体重/日と 0.36 mg/kg 体重/日で JECFA などでは 1 桁でとってし

まうくらいなので大きな違いはほとんどないだろうと考えます。やはり公比も大きくとっていない側に寄るということであれば、特に問題はないと考えます。

○山手座長 ありがとうございます。

このあたりに関しまして、吉田敏則先生から何か御意見がありましたら。

○吉田敏則専門委員 2世代繁殖試験のほうですが、本当はもう少し上に NOAEL があった可能性があるということですね。そういったことと、あとは発がん性試験は長期なので、そちらを採用するという考えはよいのかなと思いました。ただ、先ほどメーカーさんに質問がありましたマウスの発がんの皮膚、尻尾の話があるので、そこがクリアになれば、NOAEL が決定できるのかなと思えます。

○山手座長 尾部の赤色斑に関しましては、先ほどの本専門調査会の議論では、組織変化がないので、コンセンサスとしては毒性としてとらないということで進めている状況です。ですから、そういう意味では、NOAEL の 3 ppm は一応この専門調査会では承認されていることかなと考えています。

そういう意味で、今、御提案がありました、より長期の発がん性試験であるということも踏まえて、公比が 5 であるということも踏まえて、マウスの 79 週間発がん性試験の NOAEL、3 ppm の 0.39 mg/kg 体重/日、これを ADI の根拠とし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。

それから、安全係数ですが、100 を用いるということになるのか、あるいは先ほどの溶媒によって非常に吸収率が違うというところを懸念するのか。このあたりが一つ次の問題になると思うのですが、これに関しまして、100 あるいは 200 ということで何か御意見がありましたら、お願いしたいと思います。

実際にメーカーのほうに、Cremophor EL がどういうことで吸収率を上げるのかを伺っておりますが、実際に溶媒によって吸収率が変わるということは、この安全係数を考える上でメーカーの回答を待つまでもなく進めることができるかと思えます。

山添先生、お願いします。

○山添委員 確かに Cremophor EL によって影響はされるのですが、長期間の毒性の試験では、十分に低い濃度であっても多分蓄積を含めて薬剤は暴露されていると思いますので、少なくとも慢性毒性からの結果については今回のこのデータで、Cremophor EL の結果を余り気にしなくて判断できるのではないかと。もし急性参照用量を考える場合には、それを考える必要があるかもしれないということでも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。

実際にマウス、ラットの発がん性試験は実施されていて、そのエンドポイントはつかまえている。ですから、溶媒の懸念はそれほど今の段階では考える必要がないのではないかと御意見だと思います。いうことは、安全係数は 100 ということでよろしいでしょうか。

三森先生の御意見はいかがでしょう。

○三森委員 皆さんがオーケーを出していますので、私も異論ありません。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、最後にまとめますが、このフルメトリンのADIは、マウスの発がん性試験、NOELの3 ppm、0.39 mg/kg 体重/日、これを100で除して0.0039 mg/kg 体重/日としたいと思えます。

それでは、メーカーのほうに幾つか質問していますが、それに関しましては、逐次この専門調査会で報告していただくということでよいですね。あるいはメール回覧でなされるのでしょうか。

○福永評価専門官 回答が来ましたら座長に御相談しまして、必要があれば、専門調査会で御報告という形で、それ以外であれば、メール報告でさせていただければと思います。

○山手座長 それでは、幾つか文言の修正等がありますが、それは座長あずかりという形で進めていきたいと思えます。

そのほかに事務局からよろしくお願ひいたします。

○福永評価専門官 そうしましたら、フルメトリンにつきましてはメーカーの回答をもって再修正等を図りまして、先生方に相談しながら、修正させていただければと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

大変長時間を要してしまって申しわけないと思うのですが、次の議事(2)に入っていってよいですね。

議事「(2) 使用制限期間が設定されている既承認の動物用ワクチンの添加剤に係る食品健康影響評価について」、事務局から説明をしていただきたいと思えます。よろしくお願ひいたします。

○関口課長補佐 それでは、資料3、机上配布資料2、3、4-1、4-2を御用意ください。

動物用ワクチンの添加剤につきましては、前回、資料3の3ページの3.の(1)の塩化コリンまでの57成分について御評価をいただいております。全部で97成分ですので、今回は残りの40成分の御審議をいただきたいと思えます。

その前に以前御了解いただきました机上配布資料2ということでお配りをしております、この評価の進め方のチャートについて若干変更がございましたので、こちらについて、まず御説明させていただいて、御了解をいただければと思っております。

こちらの変更は赤字で下線を引いた部分でございます。2. 国際機関等における評価から、③の1.のもの、ポジティブリスト対象外物質ですが、それと同じ扱いとしてよいと考えられるものということで、改めて項目を立てさせていただいております。

こちらにつきましては、資料3の3ページの流動パラフィンの関係で修正したものでございます。流動パラフィンにつきましては、今、厚生労働省で対象外物質として取り扱われているということで、もともとはこの塩化コリンと同じ扱いをさせていただいております。

しかしながら、4ページのボックスの下の②にございますとおり、対象外物質の用途が農薬だったことが改めて確認されたところでございます。ですので、農薬としての対象外物質が動物用医薬品のワクチンの添加剤として使われているものと同じものと考えてよいかどうかとい

うことについて検討が必要ということで、対象外物質の項とは別立てとして、対象外物質と同様の取り扱いをされる成分とさせていただいております。

これを反映いたしまして、机上配布資料2で新たに「③ADIのMRLの設定が不要とされている成分」の検討事項ということで、2.を新たに追記させていただきました。

そのほか、もともと2.としていた記載につきましては、3.にずらしまして、JECFA等の表記については国際機関等ということに改め、国際機関等でADIを特定しない、制限しない、MRLの設定は不要とされているものと記載をしております。こちらについて御確認、御審議いただければと思いますので、よろしく願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○山手座長 これは大きな問題はないと思いますが、机上配布資料2の赤字の③がつけ加えられたということです。流動パラフィンがこれに該当するということですが、これについては特に問題はないと思いますので、続けていただきたいと思います。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

それでは、個別の成分について御説明させていただきます。資料につきましては資料3及び机上配布資料3を御用意いただければと思います。

それでは、資料3に基づきまして、御説明させていただきます。今、御説明しましたとおり、塩化コリンまでは御了解いただいておりますが、前回、石川さと子先生から、この成分の名称について、なるべく統一化等をしたほうがよいという御指摘をいただいておりますので、デキストロース等、別名で示せるものにつきましては、太い括弧で取りまとめた記載をさせていただきますと思います。

同じ分類で扱い可能と考えられる成分については、例えば9の水のように括弧で併記するように統一しております。

2ページの4.の塩酸L-アルギニンとしていたものにつきましては、日本薬局方との記載に合わせまして、塩を後ろに記載する形で統一的に修正しております。

こちらで御確認いただきたい事項でございますが、2ページの2.の食品添加物として日本で使用されている成分に「3.塩化カルシウム」と黄色のマーカーで記載させていただいております。塩化カルシウムにつきましては、前回まで4ページの3.のADI、MRLが不要とされているものの中のJECFAでADIを設定不要とされている成分として分類しておりました。

こちらについては3ページの上の【事務局より】のボックスでございますとおり、塩化カルシウムについては食品添加物の用途もあることが確認され、量につきましても問題はないということでございますので、こちらについては(1)の日本で認められている食品添加物に分類を変更させていただきたいということで御審議いただければと思っております。山手先生からは、これでよいと思いますというコメントをいただいております。

今回初めて御審議いただくものでございますが、3ページの3.(2)として、先ほどお話しした流動パラフィンでございます。流動パラフィンにつきましては、先ほどの対象外物質としての用途が農薬であるということがございますが、4ページのボックスにあるとおり、農

薬として EU で評価されているパラフィンオイルと動物用ワクチンで使用されている流動パラフィンとは、ほぼ同じと考えられますので、このようなカテゴリーに分類させていただきたいと考えておりますので、御審議いただければと思います。山手先生からは、ほぼ同等でよいという御意見をいただいております。

また、こちらの流動パラフィンについては、いろいろな物性のものがございます。3 ページの一番下のボックスでございますとおり、精製度などでいろいろと安全性については異なる部分があるということでございます。EFSA のパラフィンオイルの評価では、高精製されていれば毒性の懸念がないということが評価されております。

通常、動物用ワクチンの添加剤として使われているものについては、日本薬局方を始め、各国の薬局方に該当するようなもの、あるいは食品添加物としてのグレードのものとなりますので、流動パラフィンにつきましては、食品添加物あるいは米国、欧州、日本薬局方等の規格に合うようなものであれば、健康影響を無視できるとして整理させていただければと考えておりますので、御審議をお願いいたします。こちらの流動パラフィンについては、机上配布資料 3 の 34 ページに取りまとめてございます。それ以降、新たなものということでまとめておりますので、こちらの資料については適宜御参照いただければと思います。

4 ページで、国際機関等で ADI の設定は不要とされているものと MRL の設定は不要とされているものがございます。その中の①の国際機関等で ADI の設定が不要とされているものうち、JECFA で ADI 設定不要とされている物質として、塩酸と水酸化ナトリウムがございます。

これについては JECFA で ADI の設定はしないとされていることから、食品健康影響評価は無視できるという取り扱いをさせていただきたいと考えているものでございます。こちらにつきましては、事務局のボックスでございますとおり、ワクチンとして動物の体内に入った場合にはすぐにイオン化して解離するというので、ほぼ影響を無視できるのではないかと考えております。

こちらにつきましては、山手先生からは「無視できるで良いと思います」という御意見をいただいております。佐藤先生から、塩酸、水酸化ナトリウムは個別の化学物質としては劇物の取り扱いになるものでございますので、解離するとはいえ、添加量等に対する何がしかの条件が必要ではないかという御意見をいただいております。条件としては、量的な内容と、一般的にワクチンでは、この二つの物質については pH 調整剤の用途で用いられておりますので、用途等の条件ではどうかという御意見もいただいておりますので、こちらにありますとおり、塩酸あるいは水酸化ナトリウムにつきましては、pH 調整の用途に限るという条件を記載させていただきます。

こちらにつきましては、本日御欠席なのですが、石川さと子先生から、この pH 調整に限るという条件ではなくて、「pH 調整剤として」と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。ワクチンとして必要となる pH に調整する目的で利用するようであれば、その影響はほとんど無視できるというコメントも頂戴しております。

こちらの条件でございますが、pH 調整に限るなど限定してしまいますと、実際にほかのワ

クチンなり、動物用医薬品の添加剤としての配合目的を考えたときに適切ではないのではないかとということも考えられますので、こちらの条件につきましては事務局で佐藤先生と御相談をさせていただいて、検討させていただければと思っております。

基本的には、このリスト全体として、動物用ワクチンの添加剤として使うという、かなり限定して使われるというのが、既に前提条件としてありますので、そのことを条件として、これらについて影響を無視できるという取り扱いの方向で検討させていただきたいと思っております。

こちらにつきましては、佐藤先生と御相談させていただいて、この用途について削るということで進めさせていただけるのであれば、座長に御確認いただいて、進めさせていただきたいと思っております。やはり何らかの条件等が必要だということであれば、改めて御相談させていただきたいと思っております。こちらの取り扱いについて、本日はこのボックスにありますとおり、動物体内で解離するので、JECFA の評価に基づいて無視できるかという点について御審議いただければと考えております。

②の EU で MRL の設定が不要されている成分ということでございます。まず、EMA で薬理活性はあるが、動物用医薬品として使用される場合には薬理活性がないということで扱ってもよいという成分でございます。こちらについては、EU の評価あるいは個別のワクチンについて量を確認したところ、ほぼ薬理活性がないと判断できるものであるため、健康影響は無視できると判断させていただきたいというものでございます。こちらについては、5 ページ目の 1. ～11. まで対象となるものがございます。

こちらにつきましては、6 ページの【事務局より】のボックスがでございます。③にございませとおり、一部のトリスアミノメタンやポリミキシン B については、EMA のリストの動物に使用できる上限値を下回っているということを確認しております。ポリエチレンオレインエーテル等につきましては、動物体重当たりの 1 回の投与量の上限がございませが、体重 60 kg 以上の動物に接種する場合には、1 用量当たりの含有量は下回ります。これは〇〇ワクチンの添加剤でございますので、この条件で問題ないのではないかと考えております。山手先生からは、上限値を下回る判断でよいと思いますが、より専門性の高い先生の御意見を伺いたいという御意見をいただいております。

6 ページの 3 行目から「(イ) EU において薬理活性はあるが、MRL の設定は不要とされている物質 (8 成分)」でございます。こちらにつきましては EU で MRL の設定は不要とされているということで、個別の成分について確認したところ、MRL の設定は不要ということについて妥当と考えられるとして、無視できるという取り扱いをさせていただきたいと考えております。

こちらにつきましては、6 ページの下のオレイン酸エチルから 7 ページのモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンまでの 8 成分でございます。7 ページのボックスので、④のホルマリンの取り扱いについて記載しております。ホルマリンにつきましては、食品安全委員会の清涼飲料水の評価で耐容一日摂取量 (TDI) が 15 µg/kg 体重/日と設定されておりますが、ワクチ

ンの1用量分の量は超えているということ。それから、小児の体重でADIを換算した場合においてもTDIを超える量になります。

しかしながら、EUではホルマリンは動物用医薬品に使用できる成分としてMRLは不要となっておりますので、ワクチンの添加剤として使用するという条件等、ホルマリンにつきましても何らかの条件をつけて、無視できるという取り扱いにできるかについて御審議いただければと考えております。こちらにつきましても山手先生から、専門性の高い先生の御意見を伺いたいという御意見をいただいております。

7ページが一番下から「4. ADI等が設定されているもの(11成分)」でございます。

8ページ、日本でADIが設定されているものの4成分について載せております。こちらについては日本でADI、TDIが設定されている成分ということで、個別の成分につきましては、それらを超えるようなものはございませんので、食品健康影響は無視できるという取り扱いとさせていただきますというものでございます。

こちらのネオマイシンとゲンタマイシンにつきましては、下のボックスにございますとおり、まだ食品安全委員会の評価はないのですが、過去に厚生省での評価が行われておりまして、ADIが設定されております。この値がワクチン含有量の上限値を下回ることを確認しております。

ただ、これらにつきましては、今後、食品安全委員会で改めて評価することになりますので、今後新たなADIが設定された場合には、必要に応じて判断を見直すといった条件をつけさせていただきたいと思っております。

次のホウ酸でございます。ホウ酸につきましては、食品安全委員会で、清涼飲料水としての評価でございますが、TDIが96 µg/kg 体重/日と設定されております。こちらのホウ酸につきましては、国際機関や海外の各規制当局で評価等をされておりますが、まちまちな評価となっております。ただ、食品安全委員会のTDIが値としては一番低いものになりますので、これを参照した場合でも1用量中の含有量は少なくなっておりますので、問題ないという取り扱いをさせていただきたいと考えております。

4. のポリソルベート80でございます。こちらにつきましても食品安全委員会の添加物の評価がございまして、group ADIが出されております。こちらにつきましては、ワクチン1用量中の含有量については、このgroup ADIの数値を超えているのですが、小児の体重に換算した量を十分下回りますので、こちらについては無視できるという取り扱いをさせて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、よろしくお願いいたします。

8ページの9行目、国際機関でADIが設定されているもの、JECFA、EFSA等でADIが設定されている成分でございます。こちらにつきましては、含有量につきましてもADIを超えるものではないことが確認されているということで、食品健康影響は無視できるという取り扱いをさせていただきたいと考えているものでございます。こちらについては、8~9ページまでの7成分が対象となるものでございます。

こちらにつきましては、9ページのボックスにございますが、エデト酸ナトリウムにつきましては、JECFAではエデト酸カルシウム二ナトリウムの評価がございまして、今回のエデト

酸ナトリウムについてもほぼ同じものと考えられますので、これについては問題ないと考えております。

ソルビタンオレイン酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、これにつきましては、JECFA で group ADI がございます。こちらも 1 用量中の含有量は ADI を超えているものがございますが、小児の体重で換算した ADI は下回るということで、無視できるという取り扱いをさせていただければと考えております。ベンジルアルコールについても同じでございます。

アルミニウム関係でございます。アルミニウムは JECFA で PTWI が 2 mg/kg 体重/週と設定されております。これを 1 日当たりの量に換算した場合には、現在含まれているワクチンの含有量はそれを下回っているということが確認されております。アルミニウムにつきましては、食品安全委員会の自ら評価として評価を予定しているところでございます。現時点の評価といたしましては、無視できるという評価をさせていただきたいと考えておりますが、こちらにつきましても今後の評価によって、また見直すという条件をつけさせていただきたいと考えております。

あとは未分類のものということで、10 ページで 1.~7. までございます。これについては今後資料の収集が必要ということで、次回以降となります。5. のポリオキシエチレン硬化ひまし油につきましては、ポリオキシエチレン 25 硬化ひまし油が未分類になっておりますが、7 ページの 4. で、ポリオキシエチレン硬化ひまし油の 50 というものが無視できるという取り扱いになっておりますので、こちらのポリオキシエチレン 25 硬化ひまし油につきましても同様のものであるということが確認されれば、同じような取り扱いとさせていただきたいと思っております。

6.、7. の無水マンニトールエーテルオクタデセン酸エステルと無水マンニトールオレイン酸エステルでございますが、こちらにつきましては、農林水産省から、これらは基本的に同一の物質ということが確認できたとの情報提供がございました。また、これらについては EU で MRL の設定が不要とされているアジュバント製品に含まれている成分だということが確認されております。

これらについては、糖のマンニトールと脂肪酸のオレイン酸からなっている生成物だということが確認されておりますので、これについても次回以降、情報を取りまとめさせていただきまして、御審議いただければと考えております。

最後の 11 ページのところ、流動パラフィンについて、局方等に該当するものについては無視できるということで条件をつけさせていただきましたが、それ以外の流動パラフィンの評価要請等があった場合には、こちらのほうで個別に審議するものとさせていただいております。現在のところ、こちらに該当するものはございません。

石川さと子先生から、未分類の成分の取扱いについてのコメントをいただいております。これらの未分類のものについては、それぞれの CAS ナンバーから構造を調べれば、アルコール部分の類似性は確認できると思います。界面活性剤としての性質を比較すると構造的な情報となるかもしれませんというコメントをいただいておりますので、そちらも参考にしつつ、作業

を進めさせていただきたいと思っております。こちらまで御審議をお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

前回の本専門調査会で、動物用ワクチンの添加剤ということで 57 成分について既に審議したところです。今回は残りの 40 成分について提示されたということです。資料 3 ですが、ここには赤い字の括弧づけで、石川さと子先生の御提案によつての別名など、あるいは括弧づけでこのような取り扱い可能というような成分だということが追加されています。

2 ページ、食品添加物として使用されているものの中に、塩化カルシウムを加えるということです。問題はないかと思えます。

3 ページ、ここでは ADI の設定、MRL の設定が不要とされるものということで、特に 3. の (2) の 1. の流動パラフィンのことが記載されています。ここに関しましては、4 ページの上のところになります。ただし書きをつけるということで問題はないかと思えます。このあたりで何か御意見はあるでしょうか。純粋な局方を使えば、問題はないということだと思います。

続きまして、4 ページの国際機関等で ADI、MRL の設定は不要という内容ですが、ADI の設定が不要とされるものを JECFA から提案されていますが、塩酸、水酸化ナトリウムに関しては pH の調整剤ということのただし書きが必要ではないかという御意見がありますが、これについては佐藤先生、石川さと子先生から御意見があつて、それを踏まえて検討するということですので、座長預かりという形で進めさせてもらいたいと思えます。いかがでしょうか。

山添先生、お願いします。

○山添委員 多分 pH に限ってしまうと制限されるということなので、単にこれは pH のところを成分にして、成分調節用にしてしまったら何の成分でもよいので、範囲用途は広がるので、それで問題はないのではないかと思います。それで先生方とまた検討していただければと思います。

○山手座長 それでは、山添先生の御意見も含めて、御検討願いたいと思えます。修文は座長あずかりという形で進めさせてもらいたいと思えます。

続きまして、4 ページの下、EU において薬理活性はあるが動物用医薬品として使用される経路や量から薬理活性はないものとして扱ってよいとされる物質です。これに関しては健康影響は無視できるという内容です。

特にこれに関しまして、6 ページの上【事務局より】に幾つか記載事項があります。特段問題にはならないかと思えます。

6 ページの下、(イ) EU において MRL の設定は不要とされる物質が載っています。

この中で 7 ページの【事務局より】の①～③に関しては特段問題はないと思えますが、特にホルマリンに関しては、EU では No MRL としているということで、この中に含めることができるのではないかと思います。先ほどの事務局の御提案は、これに関してはただし書きをするということですか。

○関口課長補佐 何か必要があればとは思いますが、前提としては動物用ワクチンの添加剤で

すという話がありますので、それで差し支えなければ特段の条件はつけなくてもよいのではないかと考えております。

○山手座長 そうですね。添加剤という意味では、この形でよいのかなと思います。

お願いいたします。

○能美専門委員 【事務局より】の④のところで、ホルマリンについて1用量中の当該成分含有量が食品安全委員会で評価されたTDIを超えているということですが、評価は清涼飲料水についての評価で、含有量は極端な話、このワクチンをヒトが直接飲んだ場合にはTDIを超えてくるというような形になっていますね。実際には、このワクチンは動物に接種して、その動物が何日かたった後にと殺されて食品としてヒトの口に入ってくるということですから、直接その動物用ワクチンをヒトが飲むことはあり得ないと思いますので、こういう比較が成り立つのかなという気がします。一般的には、こういうふうを考えるものなのではないでしょうか。言葉は悪いですが、非常に考え過ぎだと。

○山本評価第二課長 おっしゃるとおりで、投与された後に代謝されて、それを最終的に肉で摂るときには、もうないものではありません。事務局でここに書いた意図は、取扱いの整理論として、6ページの3. (1) ②の(イ)の項目で扱うのか、7ページの一番下の4行目の「4. ADI等が設定されているもの」のどちらの項目に入れましょうということを含めて、どう扱いますという事です。

○能美専門委員 ホルマリンはADIではなくてTDIで、そうすると4. のほうはADI等で、等の中にTDIがあるということですね。わかりました。

○山手座長 議論のポイントを指摘していただいて、ありがとうございます。EUではMRLとしているということでは、この(イ)のほうに入れても問題はないのかなと思いますが、いかがでしょうか。

続きまして、今、出てきました「4. ADI等が設定されているもの」です。

これに関しましては、8ページに挙げてあります。ネオマイシン、ゲンタマイシンについては厚生省でADIが設定されているが、これを踏まえつつ、その後、食品安全委員会でも検討がなされるということの剤です。3. と4. に関しましては、TDI、ADIを下回るということで問題ないかと思います。

8ページの「(2) 国際機関等でADIが設定されているもの」ということで、ここに剤が挙げてあります。

9ページの【事務局より】にそれぞれの記述がなされています。これも記述をみる限りにおいては問題ないと思いますが、御専門の先生のほうから何か御意見等がありましたら。このアルミニウムに関しては、また別の機会に検討するという事です。

○関口課長補佐 また、こちらでの評価が行われるかと思っておりますので、その結果を踏まえて、必要があればということをお条件とさせていただければと考えております。

○山本評価第二課長 現状では、JECFA の評価結果を前提としたこの分類で扱うけれども、今、食品安全委員会で自ら評価を実施していますので、その結果が出たら、その結果を踏まえ

て、もう一度見直すという意味です。

○山手座長 ありがとうございます。

国際機関等で ADI 等が設定されているものの中に入れておくということでもよろしいでしょうか。

それでは、そのほか、9 ページの未分類のものです。これに関しては、一点は 10 ページの【事務局より】に書いてありますが、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、これが 50 と 25 で同じ扱いができるのではないかとということと、あとは 6. と 7. の物質が同一の成分の扱いができるのではないかとということが記載されています。このあたりに関しては、後日新たに専門調査会で審議するという事で当座はよろしいでしょうか。

青山先生、お願いします。

○青山専門委員 済みません、後日ということなのでよいのですが、多分、概念上、6. と 7. が同じで扱えるということで、「5. 未分類のもの」という記載は 6 成分と書いてありますが、9 ページの下の「(1) 物質の性状等について詳細な確認が必要なもの」が 7 成分で、6 成分しかないのに 7 成分あるというのは混乱します。

○福永評価専門官 先生、すみません、そこは単純に修正を忘れました。4 行目の 6 成分は 7 成分に修正させていただきます。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほかに関しまして、御意見等がありましたらお願いいたします。

○舞田専門委員 細かいことで恐縮ですが、○○は先ほどの評価書のほうでは片仮名を使っていましたが、これはどちらを使うのが正解なのでしょうか。

○山手座長 確かにこれは統一して、私もみた瞬間に思ったのですが、よろしく願いいたします。

○山本評価第二課長 確認します。

○吉田敏則専門委員 何か別なところに、多分○○と書いてあります。

○山手座長 それでは、確認していただいて、統一を持たせていただければと思います。よろしく願いいたします。

そのほかに関しまして何かコメント等がありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、この変更につきましては了解を得たということで、事務局のほうで引き続き整理のほうをよろしく願いいたします。

○関口課長補佐 あと、机上配布資料 4-1 と 4-2 を御用意しておりますので、御覧いただければと思います。

机上配布資料 4-1 でございます。これは前回 57 成分を御審議いただきまして、御了解いただきましたので、それについて、本専門調査会から親委員会に御報告させていただく際の資料案として取りまとめたものでございます。記以下のところにそれぞれ理由を書かせていただいておりますが、食品あるいは天然に含まれている成分で食品から通常摂取される成分、あるいは食品添加物として使用されているもの。それから、一枚目の裏側にございますとおり、対

象外物質ということで、いずれも人への健康影響は無視できる、あるいは、食品として摂取される場合と人の健康に及ぼす影響が変わるものではないとしております。それぞれに該当する成分については、二枚目以降の別添として記載させていただいております。〇〇は確認させていただきます。

机上配布資料4-2でございます。こちらは机上配布資料2の一番下でございますが、これらの評価した成分について、自動的に使用制限期間を不要とするために、動物用ワクチンの添加剤として使用できるもののリストを作成していくことを考えておりました、そのリストの案として取りまとめたものでございます。

こちらについては「1. 経緯」で農林水産省からの評価要請の経緯について記載させていただいて、具体的な評価方法、評価結果ということで、前回御審議いただいた57成分の内容について、二枚目以降、別添2として取りまとめさせていただいているところでございます。このようなリストとして公表していきたいと考えているところでございます。こちらにつきましては、取りまとめましたら食品安全委員会のホームページに掲載していくとする取り扱いにしたいと考えております。

これら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。

ただいま机上配布資料4-1、4-2、これは審議結果の報告になると思いますが、何か御意見等がありましたら。

ないようでしたら、事務局のほうで、次の審議をお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、その他の事項ということで、机上配布資料5をお願いいたします。

今後、動物用医薬品専門調査会で御審議いただく予定のケトプロフェンという物質の資料に関しまして、御相談したいことがございます。この剤でございますが、これを主成分とする動物用医薬品が製造販売承認に係るものということで、今週の火曜日に評価要請事項説明が親委員会で行われました。それに伴いまして、主剤であるケトプロフェンに関しましても残留基準の設定に係る評価要請がなされております。

このケトプロフェンでございますが、既に一度、食品安全委員会で評価しております。評価書評価として行われているのですが、前回評価時の概要でございますが、②にありますとおり、EMEAの評価書と豪州政府の提出資料をもとに評価を行っておりまして、結果につきましては③のADIが設定されております。答申は平成21年10月に行っております。

今回ですが、この製造販売承認関係の資料として、新たに毒性等のデータが提出されております。それを表にしたものが1ページの下から2ページにかけて記載しております。毒性評価が提出されたという点で、既存の毒性評価に影響を及ぼすということで、本専門調査会で審議を行うということになりますが、この毒性に係る資料の一部と動態の資料について、1970年代の公表文献が中心になっております。

2ページ目の御検討いただきたい事項ということで記載をしておりますが、こちらの公表文

献につきまして、評価に用いたいと事務局では考えておりますが、評価に用いてよいか御意見いただければと思っております。前回の評価書評価のときは各機関の評価年はわかるのですが、提出された試験の年代については全く情報がない状況でございました。したがって、今回のほうがいつの試験なのかという情報はあるという状況でございます。

既にこの関連する毒性部分に関しての資料は、参考資料という形の部分ですが、関係する先生方にお送りして、御覧いただいておりますが、青山先生からコメントをいただいております。3ページの上に記載させていただいております。

御担当の生殖発生関連の論文について御確認いただいたということでございますが、実施が1970年代ということであっても、必要な情報はあるということで、評価に用いることは可能であるというコメントでございます。ただ、一部試験で生殖に関する影響に関してNOAELがないということがありますので、そういったところでADIの設定に支障があるかもしれないというコメントもいただいているところでございます。

1970年代の文献、こちらについて用いることが可能ということであれば、次回以降、これらの試験を追記した評価書案を準備させていただきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

既に以前、本専門調査会で審議されているものだというのですが、ケトプロフェン、これを再度この調査会で審議するというので、用いる資料は1970年代のものがあるということです。この年代の時代的な背景も含めて、評価できるか否かということになるかと思っておりますが、青山先生のほうからは、可能であるという御意見をいただいておりますが、何か追加の御意見がありましたらお願いいたします。

○青山専門委員 ここで実施された試験は医薬品のセグメントI、II、IIIというスタイルです。実は古いほうが現行のガイドラインよりもよりたくさんのデータをとっていますので、そういう点では詳細なデータはあると判断してよいと思っております。ただし、概念上、今はどのみちADIは0.001 mg/kg 体重/日になっていますが、かなり重要な指標で1 mg/kg 体重/日で難産死が発生してしまっていますので、NOAELがないから、どのみち1 mg/kg 体重/日がLOAELとして安全係数1,000をとると同じことになりまして、なおかつ生殖影響なので、もっと追加の安全係数が要るのではないかという議論になってしまうと下がってしまうおそれもあるかなというので、そこはどう判断するかですが、どのみち、もっと上のADIがとれるとは思えない状況ではあります。

○山手座長 ありがとうございます。

また、薬物動態試験のあたりも1970年代になっていますが、このあたりは山崎先生、お願いいたします。

○山崎専門委員 ケトプロフェンはヒト用医薬品で、後発ジェネリックもたくさん販売されております。さらに一般用医薬品としても販売されております。ヒト用医薬品の世界ではもうかなりありふれたものという判断が成り立ちますので、資料もジェネリックの評価もしているわ

けですから、かなりのものがあるかと思われます。ただ、今、調べてはおりません。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほかにこの資料に基づいて評価を進めるということに関しまして、御意見等がありましたら、いただきたいと思います。

ないようでしたら、ここに記載されているような資料をもとに評価書を作成し、この専門調査会で審議していきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 ありがとうございます。

○山手座長 それでは、本日の審議はこれで終わりますが、そのほかに事務局から何かございますでしょうか。

○関口課長補佐 本日は長時間ありがとうございます。事務局からは特にございませんが、次回の日程につきまして御連絡をさせていただきたいと思います。

次回でございますが、10月31日金曜日の午前中でございます。早朝からの開催で御迷惑をおかけしますが、よろしく願いいたします。

○山手座長 それでは、本日の議事はこれで終了いたします。

それでは、以上をもちまして閉会といたします。どうもありがとうございました。

(了)