

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 170 回) 議事録

1. 日時 平成 26 年 10 月 31 日 (金) 9:30~10:39

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品 (デルタメトリン) 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、小川専門委員、川治専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、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、森田技術参与

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (平成 26 年 10 月 30 日)

資料 2-1 (案) 農薬・動物用医薬品評価書「デルタメトリン及びトラロメトリン」

資料 2-2 (案) 第一部 農薬・動物用医薬品評価書「デルタメトリン」

資料 2-3 (案) 第二部 農薬評価書「トラロメトリン」

参考資料

6. 議事内容

○山手座長 おはようございます。

それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 170 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、青山専門委員、石川さと子専門委員、石川整専門委員、須永専門委員、能美専門委

員、宮田専門委員の6名が御欠席でございます。12名の専門委員で審査を進めていきたいと思
います。

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170回動物用医薬品専門調査
会議事次第」が配付されていますので、ご覧いただきたいと思ます。

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。

それでは、本日の議事、資料について確認させていただきたいと思ます。

本日の議事につきましては、動物用医薬品1品目に係る食品健康影響評価、その他を予
定しております。

資料について、確認させていただきます。

資料といたしまして、本日の議事次第、委員名簿、座席表、こちらは綴っており
ます二枚紙をお配りしております。

それから、資料1から2-3、参考資料、机上配布資料についてお配りをして
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、取りまとめた二枚紙でございます。

資料2-1でございます。こちらは農薬・動物用医薬品評価書「デルタメ
トリン及びトラロメトリン」の案でございます、二枚紙でございます。

資料2-2ということで、デルタメトリンの評価書案でございます。

資料2-3でございますが、こちらは農薬の評価書でございます、トラ
ロメトリンの案となっております。

それから、参考資料でございますが、デルタメトリンの海外評価等をまと
めたものを硬いファイルのほうで綴っております。第170回動物用医薬品
専門調査会参考資料ということで背表紙がございますが、こちらをお一人
に1冊ずつお配りしております。

机上配布資料を3種類お配りしております。

机上配布資料1-1で「『暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評
価の実施手順』に基づく報告について」という資料でございます。

机上配布資料1-2で「食品健康影響評価の結果の通知について」とい
うことで、モキシデクチンの結果の評価書でございます。

机上配布資料1-3で「『暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評
価の実施手順』について」という通知文書でございます。

資料については以上でございます。

不足等がございましたら、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。

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、報告をよろしくお願ひいたします。

○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、御報告をいたします。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から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、御報告させていただきます。

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。

(「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(デルタメトリン)に係る食品健康影響評価について」です。

事務局のほうから、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、御説明いたします。

資料2-1から2-3までの御用意をお願いいたします。

本日、御審議をお願いいたしますデルタ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の導入に伴い暫定基準が設定されました、動物用医薬品の用途があるものでございます。また、農薬の用途もございまして、そちらについても同時に評価要請がなされております。

主な用途が農薬ということもございまして、農薬専門調査会で先に審議を行い、今回動物用医薬品専門調査会で審議を行うこととなるリレー審議の品目でございます。

まず、資料2-1の表紙をめくりまして、iiページ目をお願いいたします。

iiページ目の「総合評価」とございまして、そこから3行目にありますように、デルタメトリンはピレスロイド系の殺虫剤でございます。このデルタメトリンはトラロメトリンの分解により生成する化合物ということでございます。このトラロメトリンは農薬の用途でこのデルタメトリンと同時に評価要請がなされているものがございます。

今回の審議に当たりまして、デルタメトリン、トラロメトリンは農薬専門調査会において審議が行われまして、それぞれについてADIを設定し、これらの総合評価を行ってデルタメトリン及びトラロメトリンのグループADIを設定しております。

今月8日の第114回「農薬専門調査会幹事会」において、このグループADI等の案が了承されております。

動物用医薬品専門調査会におきましては、主として動物用医薬品に関する資料の部分、デルタメトリンの動物体内運命試験、それから残留試験になりますが、これらの試験と総合評価におけるグループADIについて御確認をいただきまして、御追認いただきましたならば、両専門調査会から食品安全委員会に報告させていただきたいと思ひます。

それでは、資料2-2をお願いいたします。

まず、最初にこの追記した試験について御説明させていただき、その後、毒性試験、食品健康影響評価、その後はトラロメトリンの食品健康影響評価、総合評価について御説明させていただきます。

資料 2-2 の 1-4 ページをお願いいたします。

「審議の経緯」がございますが、10月8日に農薬専門調査会で審議がなされ、今回、本専門調査会での審議となっております。

1-8 ページをお願いいたします。

このデルタメトリンの概要でございますが、用途としては殺虫剤でございます。

1-9 ページでございますが、農薬の用途では国内での登録はないということでございます。動物用医薬品としましては国内での承認はございませんが、海外において外部寄生虫の駆除を目的とした製剤、浸漬/薬浴剤もしくは噴霧、ポアオンの用法で家畜の牛、羊等に使用されているほか、さけにも使用されているという状況でございます。

それでは、1-13 ページをお願いいたします。

24 行目からが、今回追記させていただいている試験でございます。まず、1 本目でございますが、牛にポアオン投与した試験です。26 行目にありますが、乳牛の腰背部に 3 日間ポアオンを投与して実施されております。

32 行目から「分布」でございますが、34 行目にありますとおり、投与量の少なくとも 11% が吸収され、約 70% が投与部位に保持されるということです。投与部位に残ったものはほとんどが未変化体のデルタメトリンによるものであったということで、皮膚では代謝がみられないということでございます。吸収されたデルタメトリンにつきましては全身に移行するということが報告されているほか、1-14 ページの 4 行目にありますとおり、最終投与 24 時間後の残留放射能濃度は、全ての組織で低いということでございます。全乳では乳脂肪に放射能がみられるという状況です。

10 行目からが「代謝」でございます。各試料中の総残留放射能濃度と未変化体のデルタメトリン、非抽出画分の放射能が占める割合につきましては表 2 にお示ししております。こちらの残留の成分になりますが、16 行目にありますとおり、腎脂肪、乳脂肪といった脂肪での主要成分は未変化のデルタメトリンでございます。19 行目にありますが、肝臓、腎臓中ではデルタメトリンはほとんどみられず、あった場合でもわずかということで、大部分が代謝されているということでございます。

22 行目からの代謝物、25 行目の代謝物につきまして 27 行目からの【事務局より】というボックスで御質問をさせていただいております。

22 行目の代謝物につきましては、参照としました海外評価書によって名前が若干異なっております。どちらを通常使ったほうがよろしいでしょうかとお伺いさせていただいております。

二点目のほうは、略語が「Br₂CA」とある代謝物が恐らく代謝物 H と考えられますので、それについての御確認をお願いしております。

宮田専門委員からは、現在の 22 行目の記載、N がついているほうの記載でよいのではない

かというコメントをいただいております。また、代謝物につきましても H という修正をいただいております。

1-15 ページをお願いいたします。

牛の 2 本目の試験でございます、7 行目からになります。

泌乳牛に単回ポアオンを投与しております。これは 2 用量で実施されております。11 行目にありますが、総排泄量の約 95%が糞中に排泄されております。

13 行目の後半につきまして、16 行目からの【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。この投与 8 日後の値につきまして、2 用量のうちのどちらの用量でのものを指しているのかわからないということで、このまま記載してよいかお伺いさせていただいております。

宮田先生からは、削除してもよいといただき、二重線で消しております。

18 行目からが、経皮投与の 3 本目の試験になります。

こちらは泌乳牛で、乳汁移行をみている試験になります。21 行目にありますが、乳汁中濃度に対する乳脂肪中の濃度の比率は一定ということで、大部分が脂肪に移行するというところがございます。

この試験でございますが、1-16 ページの 3 行目に【事務局より】ボックスがございます。「経皮投与」と訳させておりますが、原文は“Externally with...”とございまして、このまま「経皮投与」と訳してよいものか御確認をお願いしたいと思います。

また、5 行目からは馬の試験でございます。こちらは馬に 3 日間経皮投与して実施されております。9 行目からでございますが、投与放射能の約 5.2%が排泄物から回収され、そのうちの約 90%が糞から回収されております。なお、投与量の約 50%は投与部位に保持されております。

こちらにも、16 行目からの【事務局より】ボックスがございます。「経皮投与」と訳しておりますが、原文が“Dermally to...”とございまして、こちらにつきましてこの訳でよいか御確認をお願いいたします。

18 行目からは、鶏の経皮投与での試験でございます。

まず、1 本目でございますが、こちらにつきましては 2 種類の放射標識がついたデルタメトリンを用いて 3 日間経皮投与を行っております。また、この経皮投与の訳につきましても、原文に“topically...”とございましたので、訳について御確認をお願いいたします。

「分布」でございます。

表 3 にお示ししておりますが、「投与部位」の羽毛、皮膚及び付着物で広範囲に検出、回収がされております。表中の「投与部位」にあります「皮膚及び付着物」の訳につきましても、1-17 ページの 1 行目にありますが、原文では“the application site dressings”とございましたので、この訳について、「及び付着物」でよいのかどうかについても御確認をお願いしたいと思います。

経皮投与後の組織中の放射能濃度につきましては、表 4 にお示ししております。肝臓、脂肪付き皮膚で高目の値が検出されております。

6 行目から「代謝」でございます。9 行目から、排泄物中の主要成分はデルタメトリン、極性物質でございました。また、肝臓の有機溶媒抽出物につきましても同様にデルタメトリン、極性代謝物がみられてございます。

1-18 ページをお願いいたします。

5 行目からさけの試験を記載しております。まず 1 本目でございますが、血管内投与で実施されている試験でございます。こちらの血液、筋肉、皮の放射能濃度につきましては表 7 にお示ししております。

こちらの血管内投与という訳でございますが、17 行目に【事務局より】ボックスがございます。前回、同じようにさけを用いた動態試験のときにこれは「血管内投与」と訳したほうがよいという御指摘を舞田先生からいただきましたので、今回は「血管内投与」と訳させていただきます。

19 行目から、今度はさけを用いた薬浴の試験でございます。23 行目からございますが、海水からの主要吸収経路は鰓ということでございます。

1-19 ページの 1 行目でございますが、デルタメトリンは速やかに全ての主要臓器・組織に分布するという、排泄に関しましては胆汁が主要だということでございます。

12 行目からが、*In vitro* で行われている試験でございます。牛と鶏の肝臓酵素を用いて実施されております。代謝物につきましては 15 行目から記載しておりますが、代謝物 H、M、N 等の代謝物が同定されております。これらの代謝物でございますが、16 行目後半からありますとおり、デルタメトリンのエステル結合が開裂した後に酸化還元されたものということでございます。

20 行目からの【事務局より】ボックスでございますが、代謝物の略語に関しまして御確認をお願いしております。宮田先生、石川さと子先生からこれで問題はありませんとということでコメントをいただいております。

次に、追記させていただきます残留試験関係を御説明します。

1-30 ページをお願いいたします。

6 行目からが「畜産物残留試験」ということで、経皮投与で行われた試験をまとめております。7 行目からが牛を用いたポアオン投与の試験でございます。11 行目でございますが、この総残留放射能濃度、それに対する未変化体のデルタメトリンの占める割合につきましては表 22 にお示ししております。

表 22 でございますが、腎脂肪、大網脂肪でデルタメトリンの割合が高く検出されているほか、肝臓ですと総残留放射能濃度は高いのですが、デルタメトリンの割合は下がっているという状況です。

24 行目に【事務局より】ボックスがございます。この表 22 の投与 7 日後の肝臓の総残留放射能濃度の値については、海外評価書によって報告されている値が異なっておりました。いずれが正しいかということ、本試験の取り扱いについて御助言いただければということをお願いをしておりました。

宮田先生からは、ほかの臓器の値から考えて、この「323」という EMEA の評価書に基づく値が正しいと思われますというコメントをいただきましたので、そのように修正をさせていただいております。

1-31 ページをお願いいたします。

同じく、ポアオンを投与した牛の 2 本目の試験でございます。こちらは単回で行われておりまして、総デルタメトリンということでデルタメトリン以外に、異性体も含めて測定がなされております。結果につきましては表 23 にお示ししております。2 用量で行われておりますが、特に高用量の腎脂肪、乳脂肪で検出がみられております。

14 行目の 3 本目のポアオン投与の試験でございます。こちらは複数の試験を一つの項目にまとめております。結果でございますが、表 25 にお示ししております。C と D の試験群では四つの組織に関して測定がなされておりますが、全般的に脂肪を中心に検出がなされております。

1-32 ページ 5 行目からが、経皮投与又は噴霧投与による試験でございます。こちらにつきましても、訳の関係でございますが、【事務局より】と試験群 A の投与方法につきまして原文“Topical application...”とございました。「経皮」と訳しておりますので、こちらについても御確認をお願いいたします。

結果でございますが、1-33 ページの表 27 にございます。脂肪を中心にデルタメトリンは検出されております。

5 行目からが薬浴の試験でございます。「試験設定」が表 28 にございますが、試験群 A は、もう 1 種類、別の殺虫剤を併用して実施されております。この試験の取り扱いにつきまして 1-34 ページの 4 行目の【事務局より】ボックスにありますように、お伺いさせていただきましたところ、宮田先生からは他剤との併用ということで、削除でよいのではないかといただいております。

ほかの 3 試験群の結果につきましては、表 29 にお示ししております。脂肪について調べられておりますが、投与 14 日後でも検出されております。

1-34 ページの 6 行目から、牛の乳汁の残留試験でございます。「試験設定」につきましては表 30 にお示ししております。試験群 A につきまして、こちらも訳のご確認でございます。原文では“Percutaneous”とございましたが、これを経皮投与という訳でよろしいか御確認をお願いいたします。

結果につきましては、1-35 ページの表 31 にお示ししております。試験群 B の乳脂肪で 150 ng/g というかなり高目の値が報告されております。

4 行目から羊の試験になります。経皮投与又はポアオン投与で行われております。

「試験設定」につきましては、表 32 にお示ししております。試験群 A の投与経路につきまして、こちらも原文に“Topically to...”とございましたのを「経皮投与」と訳しておりますので、御確認をお願いいたします。結果につきましては表 33 にお示ししております。脂肪を中心に検出がなされております。

1-36 ページの 2 行目から、羊を用いた薬浴の試験でございます。3 試験群について表 34 の

とおり設定されており、結果は表 35 になります。こちらは脂肪、特に腎周囲脂肪において検出がなされております。試験群 C の最終投与の 3 日後でかなり高い値が報告されていますが、これは 1 例のみにみられたものでございます。

1-37 ページの 5 行目から、豚のポアオン投与の試験でございます。こちらは肝臓、筋肉、脂肪、腎臓については定量限界未満でございましたが、投与部位の投与 3 日後の皮膚の残留値が 1 例でございますが、3,200 ng/g と今回報告されている残留試験の中では最も高い値が報告されております。

14 行目からが、鶏及び卵を用いた経皮投与による試験でございます。3 日間連続して投与しております。総残留放射能濃度につきましては表 36 にお示ししておりますが、脂肪付き皮膚、肝臓等で検出がなされております。

25 行目から、この試験について、原文 “topically to…”とございましたので、「経皮投与」と訳してよいか、御確認をお願いいたします。

1-38 ページの 1 行目から、噴霧投与による鶏と卵の残留試験でございます。「試験設定」については表 37 にお示ししております。結果は表 38 にございますが、試験群 B の肝臓の投与 8 日後で若干高い値が検出されております。腎臓でも検出はされているのですが、検出限界に近い値ということでございます。

12 行目からが水産物ということで、今回、さけとブルーギルを用いた試験が報告されております。13 行目からがさけの 1 本目でございます。30 分間薬浴をしまして、総残留放射能濃度が表 39 のとおり報告されております。投与 240 時間後でも全ての組織からの検出された旨の報告がございます。この試験につきましては検出限界、定量限界についての報告がありませんでしたので、値のみの報告をさせていただいております。

1-39 ページの 2 行目からがさけの 2 本目でございます。これは複数の試験をまとめて記載させていただいております。「試験設定」は表 40 にお示ししております。表 41 にデルタメトリンの最大残留値を報告させていただいておりますが、今回報告されているものは全て検出限界、定量限界未満という結果でございました。

ブルーギルに関しましては、13 行目からでございます。1 本目が薬浴を 28 日間行いまして総残留放射能濃度を測定しております。結果を表 42 にお示ししておりますが、薬浴最終日である 28 日後が一番高い値を示し、薬浴を終了すると濃度は減衰しております。

また、1-40 ページの 3 行目からがブルーギルの 2 本目の試験でございます。こちらは薬浴を 49 日間行っております。7 行目でございますが、薬浴開始の 10 日後、49 日後両方における総放射能濃度、総残留放射能濃度に対するデルタメトリンの比率が報告されてございます。ただ、この総残留放射能濃度に対するデルタメトリンの比率につきましては、9 行目の後半の網かけにございますように EMEA の評価書では投与量、投与期間、適用種における使い方が大きく異なるので、結論に至らないとございます。この比率の取り扱いあるいはこの試験の取り扱いについて、御助言いただければと思います。

薬物動態、残留まで追記したところは以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

ピレスロイド系の殺虫剤ということで、あわせてこのデルタメトリンはトラロメトリンの代謝物ということで、後ほどこの両剤あわせて総合評価をするということです。

この剤は、説明がありましたように、既に農薬専門調査会で審議が終了し、ADI が設定されているということで、この専門調査会ではリレー審議ということになります。ADI の設定を含めまして、この動物用医薬品専門調査会では農薬専門調査会で審査された内容を全体的に確認するという形になるかと思えます。ただ、追加された試験がありますので、そのあたりを中心に審議を進めていきたいと思えます。

それでは、1-13 ページから御説明がありました、動物の体内運命試験になりますが、24 行目から牛を含めて試験が載っています。このあたりは既に専門の先生方から修文なり、事務局からのコメント・意見に対してコメント等をいただいておりますが、本日は宮田先生が御欠席です。ページで進めていきたいと思えますが、25 行目の宮田先生の御意見で「代謝物 H」となっていますが、何か御意見・追加のコメント等がありましたらお願いしたいと思えます。

ないようでしたら、随時進めていきたいと思えます。

1-15 ページ 13 行目になりますが、ここにも宮田先生のほうからはっきりしない、投与 8 日後の乳汁中云々というのは削除してもよいという御意見です。

1-16 ページに入りますが、このあたりは投与経路の訳文です。一つは 3 行目で“Externally …”とありますが、これを経皮としてよいのかということですが、これに関しましてどなたか御意見ありましたら、外部からということですので経皮でよいと思えますが、よろしいでしょうか。

それでは、事務局、このままでお願いいたします。

その後は“Dermally”や“Subcutaneous”です。このあたりも「経皮」で全く問題ないと思えます。ただ、23 行目の“Topically”は経皮でよいのかという御意見で、事務局からの問いかけですがいかがでしょうか。

何か、こういう言葉を使われになった方がおりましたら、山添先生、お願いいたします。

○山添委員 通常、医薬品のときは、“Topically”は局所的と訳しています。

実際には経皮なのですが、広がって全体ではなくて特定の場所だけです。

○山手座長 ありがとうございます。

恐らく、そのほかポアオンや噴霧投与などがあるので、それに対峙する形で多分“Topically”を使われているような気がするのですが、経皮でよいと思うのですが、いかがでしょうか。

吉田先生。

○吉田敏則専門委員 経皮というのは、試験名には入っていないのですか。

○福永評価専門官 今回、参考にしました海外評価書はほとんど動物種の名前しか書いていなくて、試験名には投与方法が書いていない状況です。

○山添委員 山手先生、「局所（経皮）」の適用でよいのではないですか。

○山手座長 今、山添先生からありましたように、医薬品のほうでは局所投与という言葉も使われているようですので、「局所（経皮）」のほうが適切ではないかという御意見だと思いま

す。そういう形でお願いいたします。

○福永評価専門官 わかりました。

○山手座長 このあたりは、内容的にはコメントをいただいていませんが、やはり 1-17 ページの 1 行目です。これも鶏への投与ですが、“Dressing”という言葉はどう訳すべきかということですが、このあたりは動物の試験を専門にされている方、御意見がありましたらお願いしたいと思います。

多分、鶏ですので皮膚プラス羽毛のことを“Dressing”という意味で使っていると私は思うのですが、山本課長。

○山本評価第二課長 事務局でこういう。訳にしたのに申しわけないですが、少し確認して、と体を部分肉にしたときに“Dressing”というその部分、そういうものを言ったりする場合もあるので、少し確認した上でまた座長に御相談させていただきます。

○山手座長 ありがとうございます、わかりました。

少なくとも、この付着物という表現はないと思いますので、そのあたりを事務局で確認していただいて、適切な表現の訳を入れていただきたいと思います。

続きまして、このあたりもコメントが来ていませんが、1-18 ページになりまして、本剤が適用されるというさけの試験が含まれています。ここのあたりは舞田先生のほうから以前、“Intravenous”は動脈・静脈はわからないので血管だという御意見をいただいています。このさけの試験に関しまして、舞田先生、何か御意見ありますか。

○舞田専門委員 “Intravenous”のほうは、この血管内投与という用語でよろしいと思います。

それから、一点気になるのが 23 行目に主要吸収経路が鰓と出ているのですが、海水魚というのは相当海水を飲むのですから、消化管からの吸収がどれぐらいあるかというのが実はわからないというのが現状で、これは試験方法にもよりますが、鰓と断定してよいかわからない部分があります。もしその試験方法が詳細に記載されていないということであれば、23 行目の主要吸収経路の部分は削除してもよろしいのではないかという気がいたします。

あともう一点、表 8 のこれは胆汁中の濃度なのですが、単位は g でよろしいのでしょうか。

○福永評価専門官 一応、もとになっています評価書ですと、 $\mu\text{g}/\text{kg}$ という g での報告になっており、これ以上の詳細を確認はできないです。

○舞田専門委員 胆汁の試料を採取するときに容量ベースでやるか、重量ベースでやるかの違いだと思うのですが、確認のしようがないということであれば、原文どおりの記載でよろしいかと思えます。

○山手座長 ありがとうございます。

先ほどの 1-18 ページの一番下の吸収経路については、消化管からも結構吸収するはずだという御意見ですので、これは削除しても問題ないですか。

○福永評価専門官 はい。評価書評価で、EMEA の評価書に基づいて記載させていただいておりますので、詳細はこれ以上わからない状況です。

○山手座長 わかりました。

舞田先生、これを削除するとなると、どのような記載になるのでしょうかね。

○舞田専門委員 単純に 23 行目の冒頭の文章を削除して、要は、吸収された後は主要臓器へ速やかに分布するというそのインフォメーションのみで十分だと思います。

○山手座長 わかりました。

では、そのように事務局、よろしく願いいたします。

単位に関しましては、もう一度確認していただいて、もし何かわかれば座長預かりという形で修正を加えたいと思いますが、このままの記載だったところですのでこの点、舞田先生、御了解よろしく願いいたします。

続きまして、1-19 ページの 12 行目「牛及び鶏」という試験になります。このあたり、事務局の問いかけに宮田先生、石川さと子先生から確認事項ではこれでよいという御意見をいただいています、これでよろしいでしょうか。

ほかの専門委員の先生方で、御意見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、続きまして、30 ページの「畜産物残留試験」ということで審議を進めていきたいと思います。

このあたりも、宮田先生から御意見をいただいています。1-30 ページ 24 行目でこれは「323」ですね。前後の流れからすると「323」が適切ではないかという宮田先生の御意見ですが、私もそのように思いますが、いかがでしょうか。

ないようでしたら、進めさせていただきます。

1-31 ページ、1-32 ページあたりの試験は、単位を含めて特段御意見は来ていません。ここも“Topical”とありますので、先ほどのような「局所（経皮）」という形での修正でお願いしたいと思います。

1-33 ページ、1-34 ページで、事務局からほかの薬剤との併用なのでどうしようかというところに対しまして、宮田先生から削除でよいという御意見ですが、このあたりで山崎先生、何か御意見ありますか、よろしいでしょうか。

○山崎専門委員 削除で結構です。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほか、これに関しまして、削除ということで問題ないでしょうか。

ないようでしたら、1-34 ページの⑥牛乳汁になります。単位の修正はありますが、この“Percutaneous”は経皮で問題ないと思います。

続きまして、1-35 ページです。

ここも訳文です。同様に修正をお願いいたします。

続きまして、1-36 ページ、1-37 ページあたりも単位の修正があるということですが、特段御意見はいただけていません。

1-38 ページ、さけ、ブルーギルの試験になります。海水魚と淡水魚の試験だと思うのですが、この①から 1-40 ページの④の試験、特に④のブルーギルの薬浴に関しては、記載事項が総残留放射能濃度に対するデルタメトリンの比率も含めてははっきりしないということなのですが、

この辺で舞田先生、何か御意見がありましたらいただきたいと思います。

○舞田専門委員 ブルーギルの試験というのは、魚類の試験で実験動物としては非常に特殊とかほとんど使われない魚種なので、③は残留の経時変化は示されているので、これは残していただいてよいと思うのですが、④の試験は特段記載をしておく必要がないのではないかと、削除でよろしいのではないかと気がします。

○山手座長 山崎先生、何か、御意見ありましたら。

○山崎専門委員 少しよくわかりません、ありません。

○山手座長 よいですか、ありがとうございます。

それでは、この④の試験は網かけ部分というよりも、この試験自体はもう不要ではないかという御意見ですね。

事務局、そのように対応したいと思います。

○福永評価専門官 わかりました。

④の試験は、全削させていただきます。

○山手座長 ④は、記載事項を含めて明確でない点があるということで、削除するというところで進めていきたいと思います。

ここまでにしまして、さらに追加の御意見・コメント等がありましたら、いただきたいと思います。

ないようでしたら、続きましてまた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、1-40 ページの 15 行目からお願いいたします。

「一般薬理試験」につきましては、参照した資料に記載がなかったということでございます。

18 行目から「急性毒性試験」が報告されております。表 43 に急性毒性試験の概要がございしますが、観察された症状としましては運動協調障害、痙攣あるいは流涎といったものが中心にみられてございます。

1-41 ページの 4 行目から、ラットを用いた急性神経毒性試験が 2 試験報告されております。また鶏を用いた急性遅発性神経毒性試験も報告されております。まず 1 本目の試験では一般毒性、神経毒性に対する無毒性量が得られております。ラットの 2 本目、急性遅発性神経毒性試験の結果からは急性神経毒性、急性遅発性神経毒性は認められなかったとのことです。

1-42 ページの 23 行目から、刺激性、皮膚感作性の試験がウサギ、モルモットを用いてそれぞれ行われております。皮膚及び目の刺激性に関しては認められない。感作性につきましても結果は陰性ということでございます。

29 行目からが亜急性毒性試験でございます。

ラットを用いました 13 週間の亜急性毒性試験が 2 試験、参考資料であります。ラットを用いた 28 日間の亜急性毒性試験、マウスを用いた 13 週間の亜急性毒性試験、参考資料でございます。27 日間のマウスを用いた亜急性毒性神経試験、イヌを用いました 13 週間の亜急性試験が 2 試験、ラットを用いた 91 日間の亜急性神経毒性試験等が報告されてございます。高用量で全般的に神経症状がみられているという状況でございます。

参考資料としている試験以外のものにつきましては、状態の悪化や神経症状、瞳孔拡張等をもとに無毒性量がそれぞれ求められております。

1-47 ページをお願いいたします。

19 行目からが、慢性毒性試験・発がん性試験で、イヌを用いた 1 年間の慢性毒性及び 2 年間の慢性毒性試験、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が 2 試験、参考資料ではありますが、ラットを用いた 2 年間の慢性毒性試験、マウスを用いた 2 年間、97 週間、104 週間の発がん性試験が報告されてございます。こちらにつきましても高用量で、一般症状として神経症状の報告がなされております。それぞれ参考資料としている試験以外につきましては、行動の異常等をもとに NOAEL が得られているというところでございます。

今回、特に御確認をいただきたいところですが、1-49 ページの 3 行目になります、ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験でございます。

こちらは、2 用量の試験で詳細は不明ということで参考資料となっておりますが、こちらの甲状腺腫瘍の発生頻度について御確認をお願いしたいと思います。

それぞれの頻度につきましては、9 行目から 12 行目に報告がございしますが、雄で増加したことが記載されております。こちらにつきましては、ほかの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験では雌雄ともに甲状腺腫瘍の発生状況が認められなかったということがありますので、JMPR は本試験においては発がん性に関して再現性のある結果は得られなかったという結論をしてございます。こちらの結論につきまして、農薬専門調査会では判断を支持するというところを行っておりますので、これにつきまして御追認いただけるかどうか御確認をお願いいたします。そのほかの発がん性につきましては、発がん性は認められなかったという結果になってございます。

1-50 ページの 24 行目からが生殖発生毒性試験でございます。

ラットを用いた 3 世代、2 世代、発生毒性試験が 2 試験、マウスを用いた発生毒性試験、ウサギを用いた発生毒性試験が 2 試験、それ以外にも発達神経毒性試験が報告されてございます。いずれも生殖能に対する影響はない、催奇形性は認められないという結果になっており、それぞれ NOAEL 等の無毒性量が得られているところでございます。

これらの試験において、御確認いただきたいのが 1-52 ページの 3 行目からになります。(5) のマウスを用いた発生毒性試験でございます。8 行目にありますように統計学的に有意な過剰肋骨の発生頻度の増加があったということが述べられております。ただ、これに関しまして 10 行目にありますように、JMPR では最高用量においても発生毒性はなかったという判断をしております、この判断を農薬専門調査会では支持しております。本専門調査会でもこの判断について、御追認いただけるか御確認をお願いいたします。

この試験の記載につきまして、寺岡先生からは過剰肋骨を毒性と判断しなかったということに関しての理由が文面から読み取れないので、記載し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。農薬専門調査会の議事録を確認させていただきましたところ、今までの評価で過剰肋骨がみられた場合、毒性ととったりしたことはあったようなのですが、今回のものにつきましては発生頻度にばらつきがあって用量相関性がない。こういったと

ころで JMPR は投与の影響ではないと判断したのではないかと議論がなされており、その議論の結果、JMPR の判断に同意するというようになっております。したがって、議論があった上でのこの記載になってございますので、差し支えなければこの原文のままにさせていただければと考えております。

1-53 ページをお願いいたします。

先ほどの発達神経毒性に関しまして、ラットを用いて実施されておりますが、発達神経毒性は認められないということが報告されております。

30 行目から、遺伝毒性試験になります。概要につきましては表 51 にお示ししております、結論につきましては 1-54 ページの 7~9 行目にありますように「総合的にデルタメトリンに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた」となっております。

この遺伝毒性試験につきましては能美専門委員、石川さと子専門委員から御意見がございました。御意見について読み上げさせていただきます。

「デルタメトリンは二重結合を有し、トラロメトリンよりも何らかの物質に対し反応しやすいと考えられます。また、*In vivo* 試験でも一部陽性がみられています。今回、評価の対象となっておりますが、2013 年の文献において、ラットを用いた経口投与による骨髄小核試験において染色体異常を誘発したとの報告もあります。しかし、デルタメトリンは Ames 試験が陰性であることから、DNA に対する反応に由来するものではないと考えられますので、そういった旨を明記されたほうがよいのではないのでしょうか」というものでございます。

この御意見に対しまして、農薬専門調査会における議論を確認しましたところ、トラロメトリンではテストガイドラインに従った DNA 修復試験、復帰突然変異試験、DNA 損傷試験、染色体異常試験、遺伝子突然変異試験、優性致死試験並びに小核試験が実施されています。これらのうち、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験では陽性反応が認められましたが、この結果については強い細胞毒性を示した濃度において認められたものであり、かつ、ほかの *In vitro* 試験及び *In vivo* 試験の全てが陰性であったため、トラロメトリンには遺伝毒性はないものとされております。

一方、デルタメトリンについては、海外評価書において *In vivo* のマウスを用いた染色体異常試験及び染色分体交換試験で陽性でしたが、農薬専門調査会において陽性の結果に重みはない旨の議論がされています。また、御指摘の Ames 試験のほか、小核試験などで陰性の結果が得られています。また、トラロメトリンの代謝物としてのデルタメトリンについて、テストガイドラインに従った復帰突然変異試験及び DNA 損傷試験が行われており、結果は全て陰性でした。

本剤、このデルタメトリンは評価書評価ということもありまして、詳細が不明であるということ、デルタメトリンとトラロメトリンには構造の差はあるものの、類似の構造を持つトラロメトリンには遺伝毒性が認められていないということに加えて、本剤に発がん性は認められていないということも考慮の上、農薬専門調査会としてはこの「総合的」という表現に包括してまとめられたということでございます。

こういった経緯につきまして、能美専門委員、石川さと子専門委員に御説明しましたところ、現在の記載のままで構わないという御了承をいただいたところでございます。

1-55 ページでございます。

「その他試験」ということで「28 日間免疫毒性試験」が実施されております。10 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、それ以外に SRBC-免疫ラットにおいて免疫亢進活性があったということでございます。

続きまして「食品健康影響評価」まで進めさせていただきます。1-56 ページをお願いいたします。

今回、動物用医薬品の関係で追記したところを赤字でお示しさせていただいております。14 行目から家畜を用いた動物体内運命試験の結果ということで、牛、鶏を用いた経皮投与による動物体内運命試験の結果では、主要成分は未変化のデルタメトリンと極性代謝物でございます。

26 行目から残留試験でございます。デルタメトリンを分析対象とした経皮投与の試験の中で、最大値を示したものは豚の投与 3 日後の投与部位皮膚の 3,200 ng/g でございました。

1-57 ページをお願いいたします。

農薬専門調査会では、ADI につきましては三つの試験をもとに導いております。各試験で得られた無毒性のうちの最小値はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験及び 2 年間慢性毒性試験の無毒性量の 1 mg/kg 体重/日で、これをもとに安全係数 100 で除して 0.01 mg/kg 体重/日と ADI を設定しております。

これにつきましても、御追認いただけるか御確認をお願いいたします。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、1-40 ページから一般薬理試験は記載がないところですが、急性毒性試験から審議していきたいと思えます。このあたりは、特段御意見はいただいていませんが、基本的には高用量で神経症状が出るということと、全身の状態が悪化するという影響があるようです。

1-47 ページの慢性毒性試験及び発がん性試験で少し飛びますが、ここは確認しないとイケないと思えますが、1-49 ページです。

(5) の「2 年間慢性毒性試験 (ラット)」ですが、ここに甲状腺腫瘍の発生増加が認められたと。ただし、ほかの試験では再現性がないということで農薬専門調査会では発がん性がないということを出しています。動物用医薬品専門調査会ではどのように判断するかということですが、同様に判断できるのではないかと思います。このあたりはいかがでしょうか。

発がん性、甲状腺の腫瘍の発生状況ですが、吉田敏則先生、小川先生、これでよろしいでしょうか。

吉田敏則先生、お願いします。

○吉田敏則専門委員 問題になっている試験のラットの系統が BD6 というのは余り聞かない系統であるという点と、過去の二つの試験の中で 1-48 ページの (4) の試験の用量がはるか

に高い用量で実施してあって、甲状腺の影響もないということですので、農薬専門調査会の判断でよいのではないかと思います。

○山手座長 小川先生、何か、追加、よろしいでしょうか。

それでは、1-49 ページの 16 行目は本専門調査会においても、発がん性なしということをサポートするというので進めたいと思います。

山添先生。

○山添委員 一言だけ。先ほどの BD ラットというのは、どうも私も気になって調べたら、IARC にドイツから移入された strain で今はもうほとんどない。

一応は、In breed にされている strain らしいです。その中に BD のサブタイプで 1 から何番何番と 10 ぐらいまであったというラットだった。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは続きまして、この一般毒性試験、発がん性までに関しまして、何か追加のコメント・御意見等がありましたらお願いいたします。

ないようでしたら、1-50 ページの生殖発生毒性試験になります。

ここも、特段大きなコメントはありませんが、1-52 ページのマウスの発生毒性試験で寺岡先生から過剰肋骨について、どのように考えるのかというコメントをいただいておりますが、これは農薬専門調査会で審議がやはり同様にされていて、過剰にばらつきの大きい所見であったということで、毒性と当たらないという事務局から説明がありましたが、寺岡先生、追加のコメントで何かありましたらお願いします。

○寺岡専門委員 いや、御判断はそれで結構だと思うのですが、文面がほかとも違って JMPR ではなかった、毒性ではないということのみしか直接的な判断要因としてされていませんで、【事務局より】と書いてあるそちらの一部分も、濃度依存性がないなど、ばらつきが大きいというのを含めて少しでも挟むともう少しわかりやすいのかなと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

多分、そのあたりは農薬では議論を尽くして、議事録に残す形でこの評価書では、確かに JMPR という言葉で総合的というか包括して記載したのかなと私は思っているのですが、これに追加するというのは少し大変なのですかね。

○寺岡専門委員 いや、特に強くは。

○山手座長 そこで、少し御理解いただいて、一応議論と議事録には残っているということには間違いありませんので、包括した形でここに記載しているということで御了解いただきたいと思います。

すると、進みまして、生殖発生は特にそれ以外はないようです。

後は、遺伝毒性試験に関しましては、能美先生からこのデルタメトリンは Ames 試験で陰性であることから、DNA に対する反応ではないと。そこの辺を少し検討すべきではないかということをお願いしています。

これは、事務局から説明がありましたように、農薬専門調査会でもその点の審議が進められ

たということです。最終的には総合的に判断して、このデルタメトリンは「生体において問題となる遺伝毒性はない」という点に関しまして、能美先生、石川さと子先生には御了解いただいたということになります。

これに関しまして、どなたか、御意見等がありましたらお願いいたします。

ないようでしたら、この形で進めさせていただきます。

それでは、食品健康影響評価に入りますが、何か審議し忘れたことはないですね。

リレー審議ということで進めさせてもらっています。1-56 ページになります。

追加された動物体内運命試験です。あと畜産物残留試験に関して、赤字で追記されています。これに関しまして御意見等ありましたら、さらに文言について検討すべき点がありましたら提案していただきたいと思います。

豚の投与部位の皮膚が、非常にたくさん残っているのが気にはなりますが、ないようでしたら 1-57 ページの ADI の設定になります。

3本の試験、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験、イヌの1年間慢性毒性試験、イヌの2年間慢性毒性試験、この最小値の1 mg/kg 体重/日をもとに ADI が設定されています。

これに関しまして、御意見等ありましたら、よろしいでしょうか。

それでは、ないようでしたら、この動物用医薬品専門調査会においても、この ADI を追認するというところで審議を終わりたいと思います。

先ほど、一部訳文に関して、事務局で“Dressing”を調べるというのがありましたが、そこは座長預かりということで進めさせていただきたいと思います。

事務局、何かありましたらお願いいたします。

○福永評価専門官 そうしましたら、先ほど訳文の確認が1か所ございますが、それ以外に関しましてはまた座長に相談させていただきながら、ほかの各専門委員の先生方にも確認いただければと思っております。

○山手座長 ありがとうございます。

○福永評価専門官 一点、説明を追加したい箇所がございます。

1-67 ページをお願いいたします。

今回、別紙1と、代謝物と代謝物略称がございまして、その中で記載について御確認をさせていただいたところがございます。代謝物 H と代謝物 K につきまして、赤字でございますが、「エチル」というところが二重結合を指しているのでエテニルではないかと、JMPR ではエテニルとございましたので、略語について、石川さと子先生に御確認いただきましたところ、確かに二重結合のある「エテニル」の構造なので、慣用名である「ビニル」で略語と一致することで修正、代謝物 K につきましても1か所メチルではなくヒドロキシがついていますので、ジメチルの「ジ」はいらぬということで修正をいただいている次第でございます。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

1-68 ページになります。

石川さと子先生から、記載方法について御意見をいただいて修文したということですが、特段ないようでしたらこのデルタメトリンについては、先ほどの修文を座長預かりということで進めさせていただくということです。

それでは、引き続き総合評価の審議に入りたいと思います。

事務局から、トラロメトリン及び総合評価について、説明よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、資料2-3の「トラロメトリン」をお願いいたします。

まず、最初にトラロメトリンの2-46ページをお願いいたします。

冒頭で御説明させていただきましたが、デルタメトリンはトラロメトリンの代謝物ということで、「代謝物/分解物略称」にもございますが、代謝物のCがこのデルタメトリンに当たります。

2-40ページの食品健康影響評価をお願いいたします。

こちらの8行目、11行目の植物体内運命試験にもございますが、主要代謝物が代謝物Cということで、デルタメトリンが中心ということでございます。

このトラロメトリンにつきましては、30行目からございますが、ラットを用いた2年間の慢性毒性/発がん性併合試験、マウスを用いた2年間の慢性毒性/発がん性併合試験の2試験のNOAEL、無毒性量0.75 mg/kg体重/日をもとに、安全係数100を除いて0.0075 mg/kg体重/日をADIとして設定しております。なお、ほかにも発がん性はございますが、発がん性試験に関しましても認められないという結果でございます。

次に、資料2-1をお願いいたします。

資料2-1の「総合評価」の構成でございますが、iiページ目の10行目から「デルタメトリンの評価の要約」ということで、先ほど御審議いただきましたデルタメトリンの要約をこちらにも記載しております。

(2)として、トラロメトリンの要約を33行目から記載しております。

iiiページ目の15行目からが総合評価でございます。

「両者の総合的な評価」ということで、ADIについてはトラロメトリンに毒性がより強く表れておりましたので、このトラロメトリンに基づく評価を適用するのが適当であるという判断を農薬専門調査会を出しております。

したがって、トラロメトリンで設定したこの0.0075 mg/kg体重/日をデルタメトリン及びトラロメトリンのグループADIと設定してございます。

こちらにつきまして、御追認いただけるかお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

今、御説明ありましたように、お手元の資料2-3のトラロメトリンの代謝物のCとして、今リレー審議しましたデルタメトリンがあるということです。

2-40ページの30行目から下に、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験と、マウスを用いた2年間の慢性毒性/発がん性併合試験の0.75 mg/kg体重/日をもとにADIが設定され、0.0075 mg/kg体重/日ということになっています。

この両剤の総合評価ということで、お手元の資料 2-1 になりますが、今、審議した点を含めて赤字が追記されています。この「総合評価」の iii ページになりますが、毒性の観点からこのトラロメトリンの試験に基づいた ADI を総合評価として提示するというのが農薬専門調査会から提案されています。結局、0.0075 mg/kg 体重/日を ADI と設定したということです。これを本専門調査会で追認するかということですが、審議をよろしく願いいたします。

これに関しまして、何か御意見はあるでしょうか。

特段ないようですので、この形で進めさせていただきたいと思います。

それでは、事務局、特段コメント等ありませんので、引き続き、議事（2）の「その他」に入らせていただきたいと思いますので、いいでしょうか。

○関口課長補佐 それでは、議事の「その他」の事項ということで御報告させていただきます。

資料につきましては、机上配布資料としてお配りしております 1-1 から 1-3 までの 3 種類の資料を御用意しております。

こちらにつきましては、食品安全委員会で ADI の評価を行いましたポジティブリスト関係で、暫定基準が設定されているものについて、厚労省が MRL を設定するときには食品安全委員会に報告するという取り決めになっております。

資料 1-3 の実施の手順についてという資料がございますが、そちらの後ろから 2 枚目の 8 ページにフローがあるのですが、そちらでこのポジティブリスト関係で食品安全委員会が ADI を設定したものについて、評価結果を通知した場合には MRL の再設定について、真ん中にあるとおり厚労省から食品安全委員会に報告するとなっておりますので、これに基づく報告ということになります。

今回、こちらの机上配布資料 1-1 にございますが、モキシデクチンの MRL 設定についての報告でございます。

こちらについては、資料 1-1 の一番後ろの 13 ページにこれまでの経緯がございます。

こちらにございますとおり、食品安全委員会で二度ほど評価を行っております。一度目は平成 25 年 6 月 3 日、これは再審査とポジティブリスト関係ということで ADI を通知しております。それからその下の今年の 3 月 10 日、こちらは搾乳牛にこの製剤について適用拡大をするという事項変更承認に基づく評価要請があったということで、厚労省に答申をしているものでございます。

ADI につきましては、こちらの資料 1-1 の 9 ページ、「3. ADI の評価」とございますとおり、モキシデクチンの ADI といたしましてイヌの 90 日間の亜急性毒性試験の結果をもとに、0.003 mg/kg 体重/日をこちらから答申しております。これをもとに厚労省で MRL について検討いたしております。

次に 10 ページでございます。

「5. 基準値案」ということでございますが、規制対象物質としては親化合物モキシデクチンとなっておりますので、「基準値案」につきましては別紙 1 として、次の 11 ページに表がございます。

こちらの表で、「基準値現行」と書かれておりますものが現在の暫定基準の値ということでございまして、これを左側の「基準値案」に見直していくという案になっております。羊、鹿についてはその他の陸棲哺乳類に含めていくという改正案になっております。一番下の「牛の食用部分」、「その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分」が 0.05 ppm から 0.1 ppm に上げるとなっております。

この MRL 案と日本人の食品摂取量から算出した値が、ADI の何%を占めるかを計算したのが次の 12 ページの表でございまして。一番下に「ADI 比」とございまして、国民平均、幼小児、妊婦、高齢者のいずれも問題ない割合でございまして、厚労省といたしましてはこちらの値で MRL を設定したいとしているところでございまして。

報告については、以上でございまして。

○山手座長 ありがとうございます。

机上配布資料の 1-1、1-3 の御説明がありましたが、これに関しまして御質問・コメント等ありましたらお願いいたします。

特にないようでしたら、事務局からそのほか何かありましたら、続けてお願いいたします。

○関口課長補佐 事務局は、特にございませませんが、この後引き続き、非公開の専門調査会を予定しておりますので、動物用医薬品の承認関係の案件ということで御審議いただきたいと考えております。

よろしくお願いいたします。

○山手座長 それでは、第 170 回の専門調査会はこれで終わりたいと思います。

続きまして、第 171 回が予定されています。15 分ぐらいの休憩ということですか。

○関口課長補佐 そうですね。

予定より 5 分ほど早くなりますが、10 時 55 分ぐらいからでよろしいですか。

○山手座長 10 時 55 分をめぐりに、休憩をとっていただければと思いますので、よろしくお願ひいたします。

(了)