

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第219回) 議事録

1. 日時 平成30年12月14日（金） 14:00～16:33

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（ペルメトリン）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)

青山専門委員、石川専門委員、石塚専門委員、島田章則専門委員、  
島田美樹専門委員、下地専門委員、須永専門委員、能美専門委員、  
宮田専門委員、吉田専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

山本委員、吉田緑委員

(事務局)

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、大倉課長補佐、大谷評価専門職、西川係員

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成30年12月13日現在）

資料2 (案) 動物用医薬品評価書「ペルメトリン」

参考1-1 「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（ジフルベンズロン）

参考1-2 「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  
参考資料

6. 議事内容

○青山座長

それでは、ただいまから第219回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、青木専門委員、小川専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、舞田専門委員の5名が欠席でいらっしゃいます。

能美専門委員は、遅れて御出席との連絡を頂いています。

それから、吉田専門委員は、おおむね16時ぐらいをめぐりに御都合で退席されると伺っております。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元の「第219回動物用医薬品専門調査会議事次第」をごらんいただきたいと思っております。

では、議題に入ります前に事務局から議事、資料等の確認をお願いいたします。

○大倉課長補佐 議事の確認の前に、人事異動の御報告をさせていただきます。

11月1日付で技術参与の田村が着任しております。

それでは、議事の確認をさせていただきます。

本日の議事は、「動物用医薬品（ペルメトリン）に係る食品健康影響評価について」と「その他」でございます。

次に、資料の確認をお願いいたします。

本日の議事次第、委員名簿、座席表の二枚紙。

資料1と資料2は、議事次第の裏に記載をしておいております。

そのほか参考資料で暫定基準の関係の資料を二種類。それから、机上配付資料を四種類お配りしております。

御審議の評価書案に記載している参照資料等はタブレットに入れまして、お一人にお一つずつ机の上に置かせていただいております。

不足の資料等ございましたら事務局にお知らせいただければと思っております。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、資料に問題はございませんか。

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）に基づきまして、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

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

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、御提出いただいた確認書について問題はございませんか。よろしいですか。ありがとうございます。

では早速、議題に入りたいと思っております。

本日の議題1の動物用医薬品（ペルメトリン）に関する食品健康影響評価です。

では事務局、説明をお願いいたします。

○西川係員 資料2を御用意ください。

5ページ、審議の経緯をお願いいたします。ペルメトリンですが、こちら平成24年5月に暫定基準の見直しに係る評価要請が厚生労働省よりあったピレスロイド系の殺虫剤でございます。

本成分は農薬の用途もございまして、主な用途が農薬であることから農薬専門調査会で先に

審議を行いまして、今回、動物用医薬品専門調査会で続きまして審議を行うこととなるリレー審議の品目でございます。

ペルメトリンには異性体がございます、農薬として使用されるペルメトリンは*cis*体と*trans*体の比がおおよそ25:75から40:60までのものということで、農薬専門調査会において審議を行い、今年10月12日の第164回農薬専門調査会幹事会において、*cis*体と*trans*体の比がおおよそ25:75から40:60までのペルメトリンについてADIの案が了承されております。

今回、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部分である動物体内運命試験及び畜産物残留試験について御確認をお願いいたします。また、*cis*体と*trans*体の比がおおよそ25:75から40:60までのペルメトリンについて、動物体内運命試験及び畜産物残留試験の追記がADIに影響するものではなく、農薬専門調査会におけるADIを御追認いただけましたらば、両専門調査会より食品安全委員会に報告させていただきたいと思っております。

また、海外で動物用医薬品として用いられるペルメトリンにつきましては、*cis*体と*trans*体の比が80:20のものがあることから、食品健康影響評価において80:20のペルメトリンのADI設定についても追記を行っておりますので、御審議をお願いいたします。

まずは動薬関係として追記しております動物体内運命試験及び畜産物残留試験について御説明させていただき、その後、毒性試験及び食品健康影響評価を御説明させていただければと思います。

11ページをお開きください。こちら評価対象動物用医薬品の概要となります。12ページに動物用医薬品専門調査会での追記を行っております。追記箇所としては、動物用医薬品としての国内での使用方法、また、海外での使用方法、使用状況等について記載を行っております。また、この部分につきまして青木先生より御修文をいただいております。

23ページ、こちら動物体内運命試験でございます。(11) 鶏③について試験を1試験追記しております。こちら産卵鶏に<sup>14</sup>Cのアルコール側を標識しておりますペルメトリンです。異性体比についてはこちらは不明でございますが、こちらは3.77及び11.94 mg/羽の用量で局所投与して動物試験が実施されている動物体内運命試験でございます。こちら3.77及び11.94 mg/羽の用量をそれぞれ低用量群及び高用量群とさせていただきますが、脂肪では低用量群では0.08及び高用量群では0.11 mg/gの残留放射能が認められました。また、同様に皮膚では低用量、高用量でそれぞれ0.414及び6.69 µg/g、卵黄では0.049及び0.121 µg/gが認められております。また、低用量及び高用量のそれぞれの投与群での残留放射能の最大値は腎臓で0.153及び0.718 µg/g、筋肉で0.030及び0.046 µg/g、肝臓で0.04及び0.178 µg/gでございました。

31ページ、畜産物残留試験をお願いいたします。こちら畜産物残留試験が全部で16試験追記しております。また、こちらの畜産物残留試験におきましては異性体比が25:75から40:60の原体のもの以外に、80:20のものについても記載を行っております。

最初に(1)の牛の試験でございます。こちらは*cis*体と*trans*体の比が80:20のペルメトリンについて、8 mg/kg体重で泌乳牛に単回ポアオン投与をしている試験でございます。投与6～24時間後に血漿及び乳汁からの残留量を測定している試験でございますが、いずれも検出限界未満でございました。

(2) の牛の試験です。こちらもペルメトリンの *cis:trans* 体比が80:20のものでございます。去勢牛に40 mg/kg体重を背部に塗布投与している試験でございます。こちら投与168時間後までに定期的に採血をしている試験でございますが、血漿中からは検出されませんでした。

(3) の牛の試験でございます。こちらも同様に *cis:trans* 体比が80:20で、8 mg/kg体重にて単回ポアオン投与をしている試験でございます。こちら投与6及び24時間後の血漿及び乳、投与3及び7日後に3頭ずつ、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪の組織のペルメトリン残留量を測定している試験でございます。また、こちらの試験では血漿及び乳、また、いずれの組織からも検出限界未満でありました。

(4) の牛の試験でございます。こちらも *cis:trans* 体比が80:20でございます。6 mg/kg体重にて単回ポアオン投与しており、投与1、7、28、42、56及び77日後に各5頭の各組織（筋肉、肝臓、腎臓、皮下脂肪、大網脂肪、腎臓脂肪）の残留量を測定しております。皮下脂肪、大網脂肪、腎臓脂肪につきましては、その次のページの表Aに結果が示されております。皮下脂肪、大網脂肪及び腎臓脂肪での残留は、投与7日目に最大となり、それぞれ0.100±0.039、0.157±0.048及び0.137±0.041 µg/gの範囲内に入っております。一方で筋肉、肝臓及び腎臓の組織では、投与7日後に1頭の筋肉及び肝臓からそれぞれ0.052 µg/g及び0.031 µg/gの残留が測定された以外は、いずれも定量限界未満でございました。

続きまして、32ページ(5)の牛の試験をお願いいたします。こちらまでが牛の中で *cis:trans* 体比が80:20の試験でございますが、1.6 g/頭 (2.3~3.2 mg/kg体重相当) で単回ポアオン投与している試験でございます。こちら投与106時間までに1日2回採取した乳汁中のペルメトリン残留量と、各時点で採取した乳汁中のペルメトリン残留量を測定した試験となります。各時間の採取された乳汁中の残留は、その次の結果、表Bに記載されております。

続きまして、32ページからになりますが、(6) 子牛の試験でございます。こちら異性体比は不明体でございますが、ペルメトリンを0.8 g/頭で単回噴霧投与している試験でございます。こちら投与1日後の各組織中のペルメトリン残留量を測定しておりますが、筋肉、肝臓、腎臓及び小腸では、いずれの組織からも定量限界未満でした。また、脂肪では0.022 µg/gの残留が認められております。

(7) も牛の試験です。こちらは牛にペルメトリンの異性体比不明でございますが、3 g及び12 g/頭で耳標を装着している試験でございます。血液中のペルメトリン残留量を測定しておりますが、いずれの投与量でも全て検出限界未満となっております。

(8) の試験です。まず一つ目のパラグラフの牛及び泌乳牛にペルメトリンの異性体比は不明ですが、3 g/頭として耳標装着している試験でございます。こちら肉用牛につきましては全例で血液中の残留量は検出限界未満でした。また、泌乳牛については処理2か月後に1頭の血液中に0.02 µg/gの残留が認められましたが、最終下牧時には検出限界未満でした。また、血液中から残留が認められた1頭を含む全例で、乳汁中の残留量は検出限界未満でした。こちらの記載につきまして、処理2か月後と最終下牧時というのが少々わかりづらい記載ではないかと考えておまして、装着2か月後、最終下牧時を耳標除去後という記載について御確認をしていたところ、青木先生よりそちらの記載のほうがよろしいということでコメントいただいております。

25行目の二つ目のパラグラフでございますが、肉用牛に*cis:trans*体比が不明のペルメトリンを6 g/頭として散布投与している試験でございます。こちら投与直後及び投与1日後の血液中に0.02 µg/gの残留が認められておりますが、残留が認められた例を含む全例にて7日後には全て検出限界未満となっております。

34ページ(9)牛の散布投与試験でございます。こちらホルスタイン種の泌乳牛に*cis:trans*体比が50:50から30:70のペルメトリンの4%乳剤を50倍及び100倍希釈して、週2回、4週間連続して2 L/頭で散布投与している試験でございます。こちらいずれの投与群でも各時点で検出限界未満でございました。

こちらまでが牛の試験でございます。

続きまして、(10)が豚の散布投与試験となります。豚にペルメトリンの4%乳剤、こちら*cis:trans*体比が50:50から30:70のものでございますが、その50倍希釈液を週2回、13週連続して500 mL/頭で散布投与している試験でございます。こちら最終投与2日後に筋肉、肺、肝臓、腎臓、腸での残留量を測定しておりますが、いずれの組織でも検出限界未満でございました。

続きまして(11)の豚の試験です。三つのパラグラフがございますが、一つ目のパラグラフは豚に<sup>14</sup>C標識されたペルメトリン、異性体比は不明でございます。こちらを18 mg/頭にて1%の濃度にて接種後、少なくとも14日目までに適用部位に残留しており、残留物の95%がペルメトリンでございました。投与7日後には脂肪中から0.05 µg eq/gの残留が認められ、そのほとんどがペルメトリンでした。一方、14日後に採取した脂肪中からは残留物は検出されておりました。

二つ目のパラグラフでございます。こちら<sup>14</sup>C標識されて異性体比が不明のものでございますが、18mg/頭にて1%の濃度で接種後7日後の接種部位の筋肉に0.01 µg/g eq/gの残留が認められております。適用部位以外の筋肉、肝臓及び腎臓における残留物は、7日後には全て定量限界未満でございました。

三つ目のパラグラフでございます。こちらは豚の異性体比及び濃度のどちらも不明でございますが、6回噴霧投与している試験でございますが、1日後の皮下及び腸脂肪に0.02 µg/gの残留が認められたものの、ほかの組織では全て0.01 µg/gでございました。

続きまして、(12)豚の噴霧投与試験でございます。こちらの試験が豚にペルメトリン、異性体比は不明でございますが、14日間で60 mg/m<sup>3</sup>にて噴霧投与している試験で、6回目の噴霧投与の1日後の各組織のペルメトリン残留量を測定している試験でございます。こちら脂肪及び筋肉にそれぞれ0.02及び0.01 µgの残留が認められておりますが、ほかの組織では全て検出限界未満でございました。こちらは先ほどの(11)の豚の三つ目の試験と6回噴霧投与後に1日後の組織を採取して試験を行っているという点が共通しており、同一のものである可能性があるためお伺いしておりました。

続きまして、35ページの(13)から鶏、鶏卵の試験になります。

(13)がパブコック系の産卵鶏にペルメトリンの4%乳剤、*cis:trans*体比は50:50から30:70のものでございます。こちらの50倍及び100倍希釈液を週1回、35週間連続して30 mL/羽で散布投与し、散布後1、3、5及び7日目に産卵した卵のペルメトリン残留量を測定しております。こちら

いずれの投与群でも各時点で検出限界未満でございました。

(14) 鶏の試験です。こちら産卵鶏にペルメトリンの4%乳剤、異性体比が50:50から30:70のもの20倍及び50倍希釈液を週2回、4週間連続して30 mg/羽で散布投与し、1日後の各組織の残留量を測定している試験でございますが、いずれの投与群でも検出限界未満でございました。

(15) は産卵鶏にペルメトリンの4%乳剤、異性体比が50:50から30:70のものを250、1,000及び4,000 mg/kg飼料の濃度で混ぜた混餌投与を1年間実施している試験でございます。こちら卵及び各組織の残留量を測定しておりますが、対照群及び250 mg/kg飼料投与群ではいずれも検出限界未満でございました。また、4,000 mg/kg飼料投与群では卵から0.18、筋肉では0.12、皮膚で0.7 µg/gの残留が認められております。また、1,000 mg/kg飼料投与群では卵で0.11 µg/gの残留が認められております。胃及び肝臓では、いずれの投与群におきましても全て検出限界未満でございました。

最後(16)の鶏の噴霧投与試験でございます。こちら鶏にペルメトリンの*cis*体と*trans*体の異性体比は不明でございますが、30 mg/羽で単回噴霧投与している試験でございます。皮膚及び卵中のペルメトリン残留量を測定しておりますが、皮膚では投与6時間後では0.169~0.224 µg/g、投与21日後では0.05~0.102 µg/gの残留が認められております。卵では投与5日後に最大の0.0104 µg/gの残留が認められ、投与21日後では0.0032 µg/gまで低下しております。また、ペルメトリンを20 mg/羽にて噴霧投与した別の試験では、残留は持続しなかったとされております。

畜産物残留試験につきましては以上でございます。

○青山座長 どうもありがとうございました。

一気に36ページまで通して説明いただきました。冒頭に事務局から御説明があったとおりでして、今回の評価対象物質でありますペルメトリンにつきましては、既に農薬専門調査会での審議が10月に終了して、そこで農薬としての使用に関する条件でADIが一応、案として了承されております。

ペルメトリンはもちろん農薬、殺虫剤としての使用が主な用途ではありますが、一方で動物用医薬品としても用途があるということですので、こうなりますと先生方御経験がおありのように、農薬としての評価のほかに動物用医薬品としての評価が必要になる。したがって、本日はこの議論をしていただくということです。

もう一つの原則は、このような複数の用途を持つ化合物につきましては、まず主な用途、今回の場合でいきますと主たる用途は農薬、それ以外に動物用医薬品としての用途もあるということですので、まずは主たる用途である農薬としての使用を前提として農薬専門調査会でADIの設定までの議論をお願いしております。我々はその後で動物用医薬品として使う場合に、そこで設定されたADIあるいはその他の条件がこれに適しているかということを確認する。いわゆるリレー審議の方式で議論を進めたいと思います。

したがって、重複する部分につきましては先に議論が行われていまして、結論が出た部分については農薬専門調査会での決定事項を尊重して、我々は動物薬として使用する場合に加

えなければならないところについて、きっちり議論をしたいと考えております。

もう一つ、複雑な事情がこの剤にはございまして、ペルメトリンは*cis*体と*trans*体の比がさまざまでありまして、農薬として使用する場合、毒性試験のデータもそうですが、*cis:trans*体比がおよそ25:75から40:60の範囲のペルメトリンを使ってADI設定に関する議論がなされています。もちろん農薬として使う場合の原体もこの基準であるということです。

この部分については、先ほど申し上げましたとおり農薬専門調査会での議論の上で了承された件について、我々は原則的に同じ議論を繰り返さないというスタンスでいきたいと思っております。ところが、動物用医薬品として使われるペルメトリンの中には、海外で*cis:trans*体比が80:20のものが含まれているということで、*cis:trans*体比が大きく変わると毒性であるとか、あるいはその他の代謝も含めて若干プロファイルが変わる可能性があるということで、きょうは動物用医薬品専門調査会として80:20の*cis:trans*体比になるペルメトリンについてのADI設定を、これが農薬と同じようなADIでよろしいか、あるいは少し別のことを考えなければならないかということを引きちんと議論したいと思っております。

そうは言いながら、先ほどの事務局の説明は毒性に入る手前まででして、農薬の場合は作物残留だけでよいのですが、動物用医薬品ですので畜産物への残留試験のデータが追記されたため、ここまでの説明をいただいたところでもあります。ばく露方法によって若干違いがありますが、最大でも痕跡程度の残留しかない。あるいはむしろばく露開始直後よりも1週間ないし2週間ぐらいたってから少し検出されるという傾向が大体あったかと思っております。

先生方から御意見をお伺いしたいのですが、まず薬物動態、残留にお詳しい島田先生と宮田先生から全体について御意見をお伺いして、その後、個別に何かあれば他の先生からの御意見も伺っていききたいと思っております。どちらからお話しいただいても結構ですが、島田先生、よろしいでしょうか。

○島田美樹専門委員 この*cis*、*trans*の比が80:20においても先ほど座長の青山先生からお話がありましたように、余り問題となるような残留は認められないのかなというのが私も読んでいて思ったところがございます。代謝物を含めた蓄積性などそういったところは大きな問題にならないのではないかという意見でございます。

○青山座長 どうもありがとうございました。

宮田先生、いかがですか。

○宮田専門委員 そうですね。全体的に蓄積性はそんなに高くないような化合物で、特に臓器なんかにはほとんど蓄積しなくて、脂肪に少し蓄積するような傾向があるようなデータが何個かありますが、全体的に蓄積性は低い化合物だとこれらのデータから考えられます。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、御専門の先生方からは<sup>14</sup>Cを使って最も感度が高いと思われるような分析であっても、さほどの残留はないということで、事実を淡々と記載していただければ、特に農薬と比較して特段の議論は必要ないだろうという意見であります。

これにつきましてその他の先生方、何か気になる点がございましたらお伺いしますが、いか

がでしょう。どうぞ。

○下地専門委員 私も残留に関しては特に余り注目というか、問題であるというのは何も感じなかったのですが、赤字で書いたところの書き方をみれば、例えばこれを論文のマテリアルメソッドと考えると非常に情報が足りなくて、例えば豚で言えば何週齢を使ったのかとか、接種部位も青木先生が御指摘されているようですが、筋肉内注射であるのか、脂肪と言ってもどこの脂肪なのか、豚なんか腸管をつなげれば10メートル以上になりますけれども、どこの腸管なのかなど、一切そういう情報がないので、もし書類として整備するなら読んで誰でもが再試験を実施できるような書き方をしないと、不備の状態だと思います。

以上です。

○青山座長 御指摘ありがとうございました。恐らく事務局から何か御説明があると思います。

○大倉課長補佐 御指摘ありがとうございます。こちらは評価書となっておりますが、参照番号をつけさせていただいておりますが、各試験について詳細に一つ一つ記載することはしていないというところになっております。あと、わかるものについては可能な範囲、投与部位の記載をしておりますけれども、わからないものについては頭数不明、投与部位不明などと書かせていただいています。

○下地専門委員 頭数不明であるのは問題と思いましたが、読んでいくと何頭がどうであったかというので大体試験設計がわかるのです。だけれども、重要な場合は動物の大きさですよね。それが一切除いてあるというのは少し問題なのではないですか。

○青山座長 下地先生ありがとうございます。少し座長からも補足させていただきますと、例えば31ページ、7. (1) 牛というのでいきなり実施時期不明、GLP不明、泌乳牛（品種不明、頭数不明）なんて来てしまっていますね。実はこの出典がここに書いてありますように、ちょうどこのパラグラフの一番最後、JECFA,p88 Cattle-2というのがありまして、実はこういう部分は既に海外のリスク評価機関で行った評価書から翻訳して持ってこざるを得ないという情報なのです。もちろん原著の論文があればもう少し詳しく書けるのでありますが、これは恐らくほぼ100%翻訳しただけということで、出典にもこれしか情報がないというものがかなり含まれている。

通常我々の評価でも、こういったものは評価書評価と我々は呼んでいるのですが、これ以上の情報がない場合はやむを得ずこういうものを用いるということで、これらの部分は先生御指摘のとおり不十分ではあるのですが、これ以上、調べようがないというものがほとんどでありますので、これを認めないとなると今までの評価書も全てやりなおさざるを得なくなってしまうという事情がございます、もちろん可能な限り正確に書いてくださいというのは常に常に事務局にもお願いしているところですし、事務局もそのように努力してくださっているのですが、これが限界であったということで本日は御了解いただけるとありがたいのですが、いかがでしょうか。

○下地専門委員 わかりました。

○青山座長 でも非常に貴重な御意見ですので、いつもこちらからもお願いするとおりで、得



られる情報があれば可能な限り詳細に記載いただけるようお願いしたいと思います。

○吉田緑委員 JECFAについては御存じだと思うのですが、論文とは大きく違う点ということは先生方御存じだと思いますが、リマインドしたいと思います。

JECFAはいわゆるCODEXの”scientific adviser”で国際基準、規格を決めるためにJECFAでリスク評価後、このような規格を決めているところですので、これらで行われている評価というのは論文の審査とはかなり違うということは御理解いただいて、ごらんいただけるとありがたいと思います。よろしく願いいたします。

○青山座長 補足ありがとうございました。

では、この件は御指摘、我々の肝に銘ずるとして、その他お気づきの点、渡邊先生どうぞ。

○渡邊専門委員 *cis*、*trans*異性体の毒性についての違いや残留性の違いについて、これまで報告がないということであれば、特に分けて考える必要はないと思います。

一つお伺いしたいのですが、今回赤字で異性体比のわからないところが、「不明」と書かれています。農薬調査会では不明のところは特に何も記載がありません。毒性評価に必要かと思いますが、この取扱いの違いについてご説明頂けないでしょうか。

○青山座長 事務局、御指摘の意味はわかりますよね。どうも農薬側では不明な場合、わざわざ不明とは書いていないのではないかという御指摘かと思います。

○大倉課長補佐 農薬で使われているのは原体になりますので、農薬の評価書では基本的には原体を用いての評価をしているということになります。

書いていないというのが、渡邊先生から御意見をいただいたのが今朝だったので、済みません、全部を反映できておりません。大変申しわけございません。机上配付資料3で渡邊先生からいただいた御意見は配付させていただいております。渡邊先生から追記をいただいた箇所が何か所かございますが、こちらはいずれも評価書の中では原体と記載されているものでございます。

なお、13ページの6行目から、ペルメトリンは4種の立体異性体から構成されておりまして、JMPRでは*cis*体と*trans*体の比が25:75から40:60のものについて評価が行われており、国内で農薬用途として用いられているペルメトリンの原体の異性体比はこの範囲に含まれるということでございますので、原体と記載してある場合は、この範囲のペルメトリンを指しているとお読みいただければと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございました。

渡邊先生、ということで書いていないものは不明というのではなくて、この範囲内ということで了解いただいてよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 了解しました。

○青山座長 ありがとうございます。

○渡邊専門委員 それから、細かな点なのですが、36ページ16行目の鶏が頭数となっていますが、これは羽数であると思います。

○大倉課長補佐 済みません、ありがとうございます。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。これは大事なところですね。事務局よろしく願いたいと思います。

そのほか全体論でよろしいでしょうか。

そうしたらボックスを一つずつ潰していきたいと思います。各論です。

事務局よりというボックスが最初に出ているのが33ページ。これも用語の問題でして、まず下牧というのは放牧場に放すという意味かと思うのですが、リスク評価の際に余り適切な言葉ではないということで、それから、処理もイヤータグで処理している場合、これを処理2か月後と呼ぶか、タグですので装着2か月後と呼ぶかというような文言であります。青木先生から、装着2か月後を支持します。また、耳標除去後に賛同いたしますということであります。条件として下牧、つまり放牧するとき外して放牧したということが確認できればという条件だということですが、事務局このところは確認できたと理解してよろしいでしょうか。

○西川係員 タブレットをお願いいたします。参照Bが二種類入ってしまっていて申しわけないのですが、どちらか起動していただければと思います。タブレット側の表示で20/47、こちらの記載なのですが、最終下牧時と記載されているのがこちらの上から6行目です。処置2か月後の試験血液中に1例0.02 ppmの試験としては、同乳牛の最終下牧時には検出限界以下であったと記載されていまして、いただいた情報からは最終下牧時と処理後というのが実際に一致するかどうかについて記載がされていないものになっておりますので、こちら御確認いただいて御判断をいただけるとありがたいと思っております。

○青山座長 ありがとうございます。

わからない場合は、ここだけは最終下牧時と書いておきますか。

○大倉課長補佐 確認できませんのでそのままにさせていただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

次に35ページに移ります。3行目、事務局よりEMEAの豚の試験である(11)豚の三つ目の試験と同一のものの可能性があります。まとめてもよいか御確認をお願いしますということで、これは(11)の豚の三つ目のパラグラフにある記載と、(12)として豚(噴霧投与)というものの記載が、よくよくみるとどちらもある情報が上にはあって下にはないとか、下にはあって上にはないということがありますが、結果的に6回噴霧したというところは一致しますし、皮下及び腸脂肪に0.02 µg/gの残留が認められたというところも一致しますし、他の組織では全て0.01 µg/g未満であったというところも一致する。出典が(11)は三つの試験がありますが、全てこれはEMEAの評価書によるもの。それから、(12)はJECFAの評価書によるものということで、いずれも評価書から持ってきたものですが、どうも確かに同じものを評価している可能性が高いように思われますが、先生方いかがいたしましょう。この場合、同じであれば(12)を削除してしまうことになるのですか。それとも、JECFAも実施しているということをお願いするのであれば、EMEAの三つ目を削除するのですか。

○大倉課長補佐 削除して参照番号を追加することになります。

○青山座長 なるほど、そうしたらこれは同じと思われしますので、いずれもが評価書からの転記ですので、どちらかを削除して参照を二つ並べるような書き方でいかがかと思うのですが、

先生方がかたがででしょう。よろしゅうございますか。石塚先生。

○石塚専門委員 全く異論はないのですが、同じではない可能性もあるにはあるのでしたらば、並べて脚注で同じ可能性があると思うほうがよいのかなとは。

○青山座長 ありがとうございます。確かに確証がないのであれば脚注で同一の試験のデータを記している可能性があるという、そちらのほうが先生方よろしいですかね。絶対に間違いない方法はそちらだと思います。では事務局、そのような扱いでお願いいたします。

○西川係員 承知いたしました。

○青山座長 同じく35ページの12行、試験に用いた卵について、散布後1、3、5及び7日目とありますが、最終散布後の採卵かどうか不明でしたということです。常識的に35週間暴露して初日から7個卵をとるということはしないと思われまじし、文脈を読めば最終散布後のものであろうと思われまじし、この記述で。

○大倉課長補佐 例えば脚注に記載するかということなのですからけれども、もしあるということであれば、この内容はもともとこのまま脚注につけるとということなのですから、今おっしゃったように常識的に読めばということであれば、特段不要かなというところではございます。

○青山座長 ありがとうございます。このままの日本語で私は読めると思うのですが、先生方がかたがでですか。むしろ余計なことを言うとそんな確証があるのかというような話になりかねないので、翻訳いただいたままがよろしいのではないかと思うのですが、先生方がかたがででしょう。よろしいですか。では、ここもこれでいきたいと思ひます。

それから、36ページ3行目、これも同じような趣旨のボックスですね。これも英文をそのまま正確に訳しておくのが。

○大倉課長補佐 済みません、これは日本語の資料をそのまま書き写して、もとの資料に投与期間中なのか、最終投与が全部終わってからののかを書いていなかったで分わからなかった旨を脚注に書いたほうがよいかというところになるかと思ひます。

○青山座長 ありがとうございます。一々書いたほうがよろしいですか。書くまでもなく、特につかえて読めないということはないように思ひますが、もし先生方の御同意がいただければ、この記載はこのままでいきたいと思ひますが、いかがでしょう。よろしいですか。ありがとうございます。では、ここもここまでと。

その他、36ページの14行目までについて何か御意見はございますか。よろしいですか。

では事務局、引き続き説明をお願いいたします。

○西川係員 では、戻っていただいて残りは動物用医薬品専門調査会の追記箇所ではございませんが、農薬評価書で記載されていたところの試験について簡単に御説明させていただければと思ひます。

まず13ページからお願いいたします。こちら「1. 動物体内運命試験」でございます。一番下の行から、①吸収の試験でございます。こちら投与4日後または12日後の尿中排泄の割合から、ペルメトリンの吸収率はcis体で少なくとも37%、trans体で少なくとも70%と考えられるとされております。

続きまして、②分布でございますが、9行目のあたりです。下に表が記載されておりますが、

組織中の残留放射能濃度がいずれのペルメトリンの標識体の投与群においても脂肪に高く認められ、*trans*体より*cis*体で高濃度であったことが記載されております。

その下の③代謝でございますが、こちら代謝物でどのようなものが生成されているかでございますが、一番下のほうに尿中にはJ、O及びJのグルクロン酸抱合体並びにNの硫酸抱合体ができ、糞中にはC、D、E、O及びHが認められております。こちらの代謝物については97ページに記載がございます。

続きまして、16ページで排泄について記載されております。ペルメトリンの標識体の投与群では、投与後1日で尿及び糞中排泄率での合計率が90%TAR以上であった旨と、いずれの標識体においても*trans*体は投与放射能は主に尿中に排泄された一方で、*cis*体では尿及び糞中への排泄率が同程度であったとされております。

18ページ、こちら動物体内運命試験でございます。牛についてですが、標識体投与群において脂肪及び肝臓を除いて臓器及び組織中での顕著な残留は認められておりませんでした。残留放射能濃度は脂肪で最も高く、*cis*体で0.64%TARから1.6%TAR、*trans*体では0.15%TARから0.40%TARでございました。乳汁中ではいずれの標識体でも0.5%TAR未満となっております。また、*trans*体投与群で乳汁中においては未変化のペルメトリンが認められ、*cis*体投与群では未変化のペルメトリンが85%TRR、代謝物Dが15%TRR認められております。

続きまして、山羊の試験でございます。こちらの表9及び表10に組織及び乳汁中の残留放射能濃度並びに肝臓、腎臓及び乳汁中の代謝物が示されております。乳汁中の主要成分は、いずれの投与群においても未変化のペルメトリンでございます。ほかには代謝物Dが認められておりますが、10%TRR未満でした。10%TRRを超える代謝物としては、肝臓で代謝物H及びP、Q、R、Sが、腎臓で代謝物J、*trans*-O、*trans*-Oグルクロン酸抱合体及びP、Q、R、Sの代謝物が認められております。

21ページ、こちら(9)の鶏の試験でございます。こちらの組織及び排泄物中の残留放射能濃度及び代謝物が次のページの表11に示されております。大腿部筋肉における主要成分は未変化のペルメトリンでございました。一方で胸部筋肉の代謝物定量は行われておりません。腹膜脂肪中における主要成分は未変化のペルメトリンでございました。肝臓においては未変化のペルメトリンは認められておらず、代謝物の*trans*-O及び*cis*-Oが認められておりますが、いずれも10%TRR未満でございました。また、排泄物中における主要成分においては、シクロプロパン環の短鎖を標識したほうのペルメトリンでは*trans*-Oが、フェノキシフェニル環の短鎖を均一に標識したものでは、未変化のペルメトリンが主な排泄物中の主要成分となっております。

以上が動物体内運命試験です。

続きまして、37ページから急性毒性試験でございます。こちらラット、マウス等に急性毒性試験がされております。

38ページの中ほどに、右側が詳細不明と記載させているところでございますが、Wistarラットの雌、匹数不明の試験で、*cis*:*trans*体比が20:80のものから80:20のものまでの急性毒性試験が実施されております。

*cis*:*trans*体比が20:80のものについてはLD<sub>50</sub>が6,000 mg/kg体重でございます。次の30:70で

は1,700 mg、40:60では1,300 mg、50:50では1,000、60:40では440、80:20では220 mg/kg 体重となっております。

続きまして、42ページの亜急性毒性試験をお願いいたします。まず(1)の28日間亜急性毒性試験のラットでございます。表26にこの試験で認められている毒性所見が記載されておまして、1,000 ppm以上の投与群において振戦が認められていることから、この試験では無毒性量は500 ppm、50 mg/kg 体重/日であるとしております。

43ページ(3)6か月間亜急性毒性試験のラットをお願いいたします。この試験においては3,000 ppmの投与群において雌雄で過敏、振戦等が認められているため、無毒性量が雌雄ともに1,500 ppm、雄では92.9 mg/kg 体重/日、雌では110 mg/kg 体重/日と判断されております。

44ページ(5)28日間亜急性毒性試験のマウスをお願いいたします。こちらの試験については80 ppm投与群、こちら下側の注釈にはございますが、用量が投与後3週以降に10,000 ppmに引き上げられておりますが、80/10,000 ppm投与群で体重増加抑制等が認められておりました。無毒性量については、雌雄とも2,000 ppm、280 mg/kg 体重/日であると判断されております。

(6)13週間亜急性毒性試験のイヌでございます。こちらについては2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で振戦が認められておりますことから、無毒性量は雌雄ともに100 mg/kg 体重/日と判断しております。

45ページ(7)28日間亜急性毒性試験のラットでございます。こちらの試験においては1,500ppm以上投与群で振戦等が認められておりますため、無毒性量が雌雄ともに750ppm、38mg/kg 体重/日であると判断されております。

(8)90日間亜急性毒性試験のラットでございます。こちらについては3,000ppm投与群の雌雄で振戦、不穏等が認められておりますため、無毒性量が雌雄とも1,000ppm、雄では63.7mg/kg 体重/日、雌では75.1mg/kg 体重/日であると判断されております。

(9)90日間亜急性毒性試験のラット②でございます。こちらの試験では1,500ppm以上の投与群でこちらも振戦が認められております。無毒性量は雌雄ともに250 ppm、雄で15.5 mg/kg 体重/日、雌で18.7 mg/kg 体重/日でございます。

(10)90日間亜急性神経毒性試験のラットでございます。こちらについては200 mg/kg 体重/日以上投与群で振戦等が認められていたため、無毒性量は雄で86 mg/kg 体重/日、雌で110 mg/kg 体重/日であると考えております。

47ページの27行目から「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」がされております。

(1)1年間慢性毒性試験でございます。毒性所見の表がその次のページの表31にまとめられておりますが、本試験においては100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で副腎皮質限局性変性/壊死等、雌で体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は雌雄とも5 mg/kg 体重/日であると判断されております。

(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①でございます。この試験では、いずれの投与群においても毒性影響は認められておりませんでした。そのため無毒性量は最高用量の500 ppm、雄で24.3 mg/kg 体重/日、雌で29.7 mg/kg 体重/日となっております。

(3)2年間慢性毒性試験でございます。こちらの試験では2,500 ppmの投与群の雌雄で振戦、

肝細胞空胞化等が認められており、無毒性量が1,000 ppmとされております。

毒性所見については表34にまとめられております。

続きまして（4）2年間慢性毒性/発がん性併合試験です。こちらについては50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝細胞脂肪性空胞化等、250 mg/kg 体重/日投与群の雌で振戦が認められております。

（5）91週間慢性毒性/発がん性併合試験でございますが、こちら小川先生より修文のコメントをいただきましたため、28行目について少々修正させていただいております。

51ページ（6）98週間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちらは2,500 ppmの投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められている試験でございます。こちらについて発がん性は認められませんでした。

（7）2年間慢性毒性/発がん性併合試験のマウスでございます。こちらの試験について、毒性所見については表37にまとめられておりますが、500/5,000 ppm以上投与群及び100/4,000 ppm投与群の雌で心単核球浸潤及び心房血栓症等が認められております。こちらの試験でも発がん性は認められておりません。

（8）2年間慢性毒性/発がん性併合試験のマウス②でございます。こちらの試験については5,000/2,000 ppm投与群の雄で精巣形成不全等、2,500 ppm以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められております。また、無毒性量は雄で500 ppm、雌で220 ppmであると考えられました。こちら2,500 ppm以上投与群の雌で肝細胞腺腫及び肺細気管支肺胞上皮腺腫の発生頻度増加が認められております。それについては表40にまとめております。

続きまして54ページ「13. 生殖発生毒性試験」でございます。

（1）3世代繁殖試験のラットでございます。こちら最高用量の180 mg/kg 体重/日でも親動物及び児動物ともに毒性影響は認められておらず、繁殖能に対する影響は認められておりません。

55ページ（4）3世代繁殖試験のマウスをお願いいたします。こちら親動物で1,000 ppm以上投与群のP世代の親で体重増加抑制等が認められ、児動物では3,000 ppm投与群の各世代の雌雄で体重増加抑制等が認められております。この試験においても繁殖能に対する影響は認められておりませんでした。

（5）発生毒性試験のラットでございます。こちらの試験では150 mg/kg 体重/日投与群の母動物で振戦等が、胎児では低体重及び過剰肋骨が認められております。こちら催奇形性は認められておりません。

58ページ(10)ウサギの発生毒性試験でございます。こちらの試験ですが、母動物で600 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が、胎児では1,200 mg/kg 体重/日以上投与群で着床後胚死亡率の上昇が認められております。こちらにつきましても催奇形性は認められておりません。

15行目から「14. 遺伝毒性試験」でございます。こちらの試験が表45にまとめられておりますが、いずれの遺伝毒性試験においても全て結果は陰性でございました。

60ページ「15. その他の試験」でございますが、（1）で肝臓に対するペルメトリン異性体の影響比較試験が記載されております。こちらラット（系統、雌雄、匹数不明）を用いた28日

間の混餌投与試験でございます。*cis:trans*体比が40:60のもの並びに*cis*体及び*trans*体のものをそれぞれ投与しておりますが、投与用量は不明となっております。こちらの投与による肝臓に対する影響比較試験が実施されておまして、肝重量、クミロソームたんぱく及び肝チトクロームP450濃度に対する無影響量は、*cis*体の投与群で60 mg/kg 体重、*trans*体の投与群では243 mg/kg 体重以上、原体の投与群では118mg/kg 体重でございました。また、*cis*体の投与群では肝チトクロームP450の濃度が原体投与群の約2倍でございました。これらのことから、肝重量、ミクロソームたんぱく及び肝チトクロームP450の濃度に関する影響として、*cis*体とは原体の約2倍、*trans*体の4倍以上であると考えられております。

(2) 神経毒性に対するペルメトリンの異性体の影響比較試験でございます。こちらもラット(系統不明、一群雄10~12匹)を用いた単回強制経口投与試験でございます。こちらは*cis*体を3、10、30、60及び90mg/kg 体重、*trans*体を100、300、600及び900 mg/kg 体重で投与している試験であり、神経毒性に対する影響比較試験が実施されておりますが、*cis*体では90 mg/kg 体重の投与群で聴覚反応の亢進が認められ、60mg/kg 体重投与群では明確な投与の影響(過敏反応)が認められたため、無影響量が30 mg/kg 体重と考えられております。また、*trans*体ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無影響量は900 mg/kg 体重より大きいと考えられております。

71ページ、こちら⑩でマウス及びラットにおける肺及び肝腫瘍形成に対する代謝物の影響検討試験でございます。次の72ページでございますが、中ほどのボックスに寺岡先生よりいただいたコメントを記載させていただいております。データは細胞分裂指標とCyp転写産物を測定しただけではないでしょうかとコメントをいただいております。

74ページ、⑪のPPAR $\alpha$ 欠損マウスを用いた細胞増殖活性及び肝薬物代謝酵素誘導検討試験でございますが、こちらにつきましても下ほどに寺岡専門委員よりコメントをいただいております。

76ページ、⑬マウス及びラットにおけるペルメトリン及び代謝物の血漿中濃度測定でございます。こちらも寺岡先生よりコメントをいただいております。

その他の試験以外も含めまして、食品健康影響評価の手前までの試験の説明は以上でございます。

○大倉課長補佐 幾つか補足をさせていただきます。

生殖発生毒性試験のところでも机上配付資料3をお配りしておりますけれども、渡邊先生からも幾つか文言の修正をいただいておりますが、事務局で確認が必要な点が幾つかございまして、細かな文言の修正でございますので、この後事務局で確認するという事で引き取らせていただければと存じます。後ほど渡邊先生と座長に御報告をさせていただきたいと思っております。申しわけございません。

もう一点、今、御紹介したマウスの肺腫瘍の発生機序の検討試験で、寺岡専門委員から幾つかクエスチョンマークつきでコメントをいただいております。2週間ほど前にいただきましたので事務局で寺岡先生に御確認をさせていただきまして、寺岡先生の御質問の趣旨をお聞きして、事務局から試験の詳細等、や農薬専門調査会での議論も御説明させていただきました。寺

岡先生からは、念のための確認で、特に記載を変えてほしいなどではなく、農薬専門調査会の議論については承知しておりますというコメントをいただいております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

今、毒性全般についてざざっと流して事務局から説明していただきました。若干はしょっているところがあったかもしれませんが、今、事務局からもお話がありましたように、基本的にはこの部分はリー審議ですので、どうしても誤りがあってこれは認められないというようなものがあれば、ここでしっかり議論した上で農薬専門調査会に差し戻すことは可能です。しかし、そうでなければ細かな文言等々については基本的に先方の議論を尊重するという原則で進めておりますので、その点につきましては先生方に御了解いただけますようお願いいたします。

その上で、そうは言ってもみないでオーケーというわけにはまいりませんので、ひと通りみていきたいと思えます。一応、専門の御先生方が事前に目を通してくださって、コメントがないということは同意くださっていると考えてはおりますが、それぞれの専門分野ごとに簡単に先生方の御意見あるいは解説をお伺いできたらと思っております。

まず動物の体内運命等々につきましては、先ほどの残留も含めて宮田先生、島田先生が詳細に御検討くださっていると思えますが、お二方の先生方、何かお気づきの点あるいは簡単にこういう理由からこれを信頼してよいというコメント、何かございましたらお伺いいたします。いかがですか。特に問題はないということで特段、述べることがないということでしたらそれでも結構ですが。

○宮田専門委員 今、みさせていただいて、分布でcis体のほうがかなり高くなっていますね。というのがやはり、これは後の議論でもこの辺が高いというのは様々な毒性を考える意味で、特に分布のデータでcis体がtrans体に比べて高いというのは考慮しないといけないのかなと思えます。

それから、排泄経路も少し違っているなというのが特徴かなと感じました。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

先ほどの事務局の御説明で皆さんお気づきと思うのですが、標識部位を変えてもcisのものがtransに比べると場合によっては10倍を越すような残留量であるということのようです。たくさん残るということは、後々例えば長期毒性なんかを考えると、それが遊離してきて、何か悪さをするのであれば少しcis体のほうに原因があるかもしれないということも考慮して議論していただけたらという御指摘かと思えます。

そのようなことで島田先生、何か追加はございますか。

○島田美樹専門委員 今の点に少し追加なのですが、評価書の13～14の吸収にcis体のほうが非常に吸収率を考えるとよろしくないのですが、分布や残留性を考えるとcis体のほうが高いというのが気になるころだと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。



いずれにせよ *cis* 体については少し注目が必要ということで、後々議論いたしますが、動物薬の場合は *cis* 体80、*trans* 体20というところまでカバーしたADIを設定したいと思っておりますので、そのあたりはどう考えるかというところを先生方は御注意いただけたらと思います。

それから、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性といった一般毒性的な影響については先生方がかでしょうか。恐らく島田先生、何か。

○島田章則専門委員 個々の組織所見等について適応性変化であるという解釈など、そしてさらにこのような結果から無毒性量はこういうことだということは、大体一貫して述べられているのですが、その組織学的変化の理解については大体おおむねよいのではないかと私は思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

その他、ではせっかくですから石塚先生と吉田先生にも一言ずつ、何か御意見があればお伺いします。

○石塚専門委員 毒性の内容自体に異論等はないのですが、最初に渡邊先生から御質問があった、実は原体の標記は私も毒性のところを読んだときに気になっていて、原著というか参考文献のほうは確かに *cis:trans* 体比が書いていないものについては評価書の毒性の部分は書いていないのです。毒性の中でも範囲に入っているけれども、*cis:trans* 体比が書いてあるものもあって、表記の仕方は事務局にお任せだと思うのですが、確認だけしていただければと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。若干気になると言われると、最初に御指摘があったので私もそう思って説明を伺いながら読んでみると、25:75から40:60の範囲に入っているにもかかわらず、わざわざ40:60と書いてあるものもあれば、何も書いていないものもあるということで、農薬専門調査会で入れたり入れなかったりというのはどういうことかというのは、事務局、念のため御確認いただけますように。

○大倉課長補佐 一応、確認をさせていただきますが、基本的には農薬抄録を一番のベースにしておりますので、そこで原体と書いてあるものは原体と書く。農薬抄録がなくJMPRやEPAなどであって、原体の範囲内の規格であっても *cis* 体、*trans* 体の比が記載されているものは記載する。そういったことになっていますので、原体の規格の範囲内の *cis:trans* 体比であっても農薬抄録にないと *cis:trans* 体比が原体の範囲内であっても記載されてしまう。そういうことになっていますので、若干読みづらいところはあるかと思えます。改めて確認させていただきます。申しわけございません。

○青山座長 ありがとうございます。恐らくおおむねそういうことであろうということだと思います。

吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員 私も特に毒性に関してコメントはございません。神経毒性と肝毒性が主にみられていて、神経毒性のほうはこの剤の特徴でありますし、肝毒性のほうはいわゆる農薬ではよくみられる変化だと思います。

一点確認なのですが、この後、御紹介していただく *cis* と *trans* の影響差のところ、取りまとめのほうで *cis* 体100%と書かれているのですが、もとになる60ページの試験で100とい

う数字が出ないのですが、ここは追加されますか。あるいは100というのが正しいかどうか。というのは何となくなののですが、100%の純度の高いものを生成できるのかなと思ったものから、書き過ぎでなければよいのですが、御確認をお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。これは60ページの15. (1)の部分ですね。ここについてはひと通り遺伝毒性まで見た後、その他試験でもう少し突っ込んだ議論をしたいと思っておりますので、ここについてはもう10分ぐらいお待ちいただくということでお許しください。

大体一般毒性試験としては、理にかなった評価であろうという御意見だったと思います。これは記述だけの問題ですので、若干奇異に感じたというだけで直せということではないのですが、46ページの(10) 90日間亜急性神経毒性がありまして、用量が一番わかりやすいのは表30なのですが、投与群でmg/kg 体重/日が100と書いてあって、検体摂取量が86や110などと記載してあって日本語としてどういうことなのかなという素朴な疑問を持ちました。これはまさかと思うのですが、ppmの誤植ということではなくて、何かあるのですか。

○吉田緑委員 これは混餌ですよ。混餌でこれをppmの飼料中濃度で合わせるのがありますけれども、/kgで合わせるより毎日毎日体重をはかり、餌もはかって、この投与群に規定するのですが、実際にはかってみると若干この程度のばらつきがございましたということです。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。恐らくそうだろうと思いました。様々なやり方がありまして、混餌投与でも例えば1,000 ppmでつくった餌をスタートから2年間ずっと食べさせるというやり方もありますし、もう一つはターゲットとして100 mg/kg体重/日を狙って、動物の体重ってだんだん大きくなりますよね、その間に餌を食べる量と体重の関係でみると、一定の濃度で農薬をまぜておくと、歳をとればとるほど体重1 kg当たりの摂取量がだんだん下がってきますので、恐らくターゲットを100として、途中で調整したというようなやり方だと理解すればよい。そういうことですよ。ありがとうございます。これが確認でした。

その他、一般毒性試験については小川先生から50ページの記載についてコメントがあって、きょうは御欠席ですが、これは対照群も含んでいそうなので「いずれの群でも」がよろしいのではないですかということで、これは修正いただきましたというところであります。

続いて発生毒性試験について、渡邊先生に言葉の点は置いておいたとしても、全体としていかがでしょうか。

○渡邊専門委員 ここに書かれていることに関しては、このままで結構です。

先ほどお願いしました異性体比に関しましては、確認をしていただければと思います。

それから、本調査会で使っている文言と、農薬調査会で使っている文言が少し違うところがあります。それはどちらでも結構ですので、例えば本調査会では「相対重量」を使っていますが、農薬調査会では「比重量」となっています。どちらでも結構ですが一度ご検討ください。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。これは毒性試験自体が1980年前後のものが多くて、恐らくいわゆる農薬抄録等々にそういう文言があれば、農薬専門調査会ではその言葉が使われたのだろうと推測しているのですが、違いますか。吉田委員、何かありますか。

○吉田緑委員 これは多分、各専門調査会で長い間、15年超の歴史で若干専門調査会で違うようなところだと思うのですが、お許しいただける範囲はお許しいただいて、これが絶対相対でなければいけないのか、比重量でもわかるでしょうということで御勘弁いただきたい。それは実を申しますと、全ての専門調査会において若干専門調査会ルールというものがございまして、よろしく願いいたします。

○青山座長 内情をありがとうございます。

ということだそうですが、渡邊先生、お許しいただけますか。

○渡邊専門委員 このままで結構です。慢性発がん併合試験等でも比重量を使っておりますので、1か所直すと切りがないと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

それから、同じく生殖発生毒性試験は私の分野でもありますが、試験法自体が古いなという印象は持ちましたが、そうは言っても十分評価に堪えるデータでありますし、正しく催奇形性も含めて試験されていて、そのデータが正しく解釈されていると思われまます。特に問題はないと思います。

遺伝毒性については全て陰性ということですので、特にコメントはないかもしれませんが、能美先生と石川先生、一言ずつ解説いただければ。

○能美専門委員 青山先生が総括していただきましたように全て陰性でありまして、私は遺伝毒性に関して特段の懸念はないと考えます。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

石川先生も何か一言。

○石川専門委員 意見としては同じですが、今回の剤は構造式から考えたとしても遺伝毒性を示すような構造ではないと思いますので、陰性の結果は妥当だと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

ということは、ADIを設定することは問題なくできるという理解でよろしいかと思ひます。

先ほど吉田敏則先生から少しきっちりという御指摘があったのが、60ページの15ポツの部分かと思ひます。肝臓に対するペルメトリン異性体の影響比較試験というところでして、実はここが80:20のペルメトリンについてADIをどのように設定するかという議論の肝になる部分でもあるのですが、まず私から一言、吉田先生を補って申し上げると、記述の真意がわかりにくい文章かなというのが正直あって、例えば16行目で「また、*cis*体投与群では肝チトクロームP450濃度が原体投与群の約2倍であった」というのは、同じ量を投与したときにP450が2倍にup regulateされて、そういうふうに読めばよいのか、あるいはもう少し違うことを言っているのか、その辺わかりますか。

○吉田緑委員 まず毒性所見といたしまして、先ほど吉田敏則先生がおっしゃったように、この剤はピレスロイドということもありますので、神経毒性が出ています。あと肝臓の毒性が出ておりますが、その後で出てまいります、マウスへはPPARでヒトにはrelevantではないとい

うのが出ております。ただ、ラットについては恐らくCYP、CARであろうということになってきたのかな。そのようなパターンです。

もう一つ重要なポイントは、ピレスロイドは様々な殺虫剤があるのですが、ピレスロイドとしての神経毒性がどのあたりから発現しているかということをご先生方にみていただいて、恐らくこの*cis*体というのが毒性の本体だろうということはJMPRの1999年のレポートにも書いてございますので、そのあたりからみていただけるとよいのかなと。肝臓は確かにそのほか、むしろ普通だとピレスロイドだと神経毒性が強い場合は、神経毒性だけをターゲットにしてみればよいのですが、どうも今回LOAELの診断根拠になるのは、必ずしも振戦などだけではないという点を先生方にみていただけると、今回のひょっとしたら動物用医薬品では*cis*体の毒性の強い異性体の比のものが入るパターンについてどう考えるかということをごみていただけたのかなと思って、アドバイスさせていただきます。

○青山座長 ありがとうございます。

それで多分、僕も焦点を外さないように考えているつもりですが、例えば14行目の記載は割合わかりやすく、肝重量、ミクロソームたんぱく及び肝チトクロームP450濃度に対する無影響量は、*cis*体投与群で60 mg/kg体重、*trans*体投与で243 mg/kg体重以上、原体投与群で118 mg/kg体重であった。ここまでは非常に明快で、そうすると118が約120だと思えば、大体40:60の原体が120 mg/kg体重ぐらいでNOAELが得られるのに対して、*cis*体だと60だから大体半分ぐらい。一方でオール*trans*にしてしまうと243だから今度は倍ぐらいということで、*trans*のほうが原体のいわば毒性の強さでいくと半分であって、*cis*体が倍ぐらい強いというふうに読めばよいのかと思います。ここまでは理解しやすいのですが、「また」と来て「肝チトクロームP450濃度が原体投与群の2倍」というのはどういう意味かなというのがわからなくて、事務局に真意をお伺いいたします。

○大倉課長補佐 参照14がEMEAの評価書になっておりまして、これを訳しているのですが、座長がおっしゃったように同じ投与群のときに2倍になっていたかということまで確認できないという状況でございます。大変申しわけございません。

念のためですが、タブレットの参照14というファイルをお開きいただきますと、2/7ページのEMEA、”COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS PERMETHRIN SUMMARY REPORT 2002”というファイルになりますけれども、こちらを開いていただいた2ページの5ポツの параグラフの二つ目の後半の параグラフの2行目からが、今わかりやすいとおっしゃっていただいた”The overall NOELs for the 3 substances”という文章なのですが、その後の全体パラグラフの5行目から”It was also noted that pure *cis*-permethrin caused increases in hepatic cytochrome P450 about”というのがこの文章そのものを訳しておりますので、ここに投与量などが書いていなくて申しわけございません。確認できないという状況でございます。

○青山座長 ありがとうございます。英語のままのほうがわかりやすく、用量はともかく有意に上がったところはeffectiveだといって、NOAELはこうでした。effectiveだったところを見るとP450の誘導は倍ぐらい高かったというふうに続けて読めばよいということですね。

○吉田緑委員 ここは石塚先生、代謝の先生に伺いたいです。これをよく読むとNOAELではなくてNOELなのです。ですから要するに薬物代謝酵素の誘導は*cis*も*trans*も起こすだろうということですね。ただ、どうも神経毒性は*trans*も起こすのだろうか。それとも*cis*だけだろうかということをお考えいただくというのはいかがなのでしょう。この評価だとマイクロソームのふえているということは、酵素誘導は両方起こすというように、その起こし方の強さということではないのでしょうか。

○青山座長 石塚先生、御意見を伺ってよいですか。

○石塚専門委員 先生の御質問は、*cis*と*trans*の誘導の違いと神経毒性。

○吉田緑委員 肝臓の代謝酵素の誘導が*cis*と*trans*がということではないのですか。

○石塚専門委員 そうしたことだと思えます。*cis*のほうが誘導能が強いということだと思いません。

○青山座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○石川専門委員 恐らく、英文を読む限り、14行目のP450の濃度に対する無影響量という表現が、我々が思うこととずれているような気がするのです。こちらをみる限りは、まずは28日間でみている肝毒性に対する無影響量ということで、その肝毒性の内容が恐らく肝の重量とタンパク量で、そこからみている無影響量というのが前半の部分。後半は、P450に特化してみて、混合物の原体よりも、*pure*な*cis*体ではP450が2倍量誘導されているということだと読みとれます。ですので、14行目の書きぶりを工夫していただけると、もう少し読みやすくなると思います。

○青山座長 ありがとうございます。おっしゃるとおりかと思えます。

ついでに言うと、18行目からの記載も英文のまま読むと非常に明快です。要は*pure*な*cis*は原体の2倍、*pure trans*の4倍*potent*だと書いてあるから紛れはないのですが、このまま読むと「肝チトクロームP450濃度に関する影響として2倍、4倍だった」としか書いていないために分かりにくいので、「強さ」という言葉を入れていただいたほうがここはわかりやすいと思うのですが。

○石川専門委員 P450の濃度というのではなくて、P450量という表現のほうがよろしいかと思えます。

○青山座長 一応この表現については座長で預かって、事務局経由で農薬専門調査会と議論していただいて、これではならぬとまでは言いませんが、もう少し読みやすいとよいかなというぐらいできょうはとどめたいと思うのですが。

○吉田緑委員 ただ、このラットがどこまで影響。これだと、そのほかメカニズム試験で農薬専門調査会で考えられ得る影響ということでもまとめていただいているところが最後の79ページにありますけれども、ラットでは肝の活性化がというような表現があるので、いずれにしろこの*sER*の増生にかかわるようなものというのは、余り肝毒性として、今回の*cis*と*trans*を考えたときに余り私は関与しないのではないかと思えてくるのですが、それは全体の毒性の所見をみた場合に肝肥大がエンドポイントではないです。なのでよろしくお願ひします。

○青山座長 ありがとうございます。多分、石川先生も裏には私と同じような思いがあるかもしれませんが、我々はデータがないのに80:20のADIをどう設定するかというときに、肝に対する影響として2倍の差をみておけばよいのだろうと持っていきたいのではないかなと思うのです。そうすると、できればここがしっかりした議論になっているとありがたいという思いがあるのではないかなと思うのですが、それは後ろをみながらで、先生の意見は十分わかりますので。

ここについては一応この資料も含めて今のようなことで、英文でみれば大体言わんとすることは誤解なく読み取れたかなと思うのですが、このあたりについて改めて吉田先生、何か御意見ございますか。

○吉田専門委員 誘導能の効力と用量の話が混ざっているのでわからなくて、それぞれの群でどの程度の例えば重量増加などがあって、それが2倍、4倍というデータだったらわかりやすいのですが、NOAELをもとに書いているので混乱があります。なのであえて書く必要があるかなと。NOAELの差があれば効力の差があるということはわかるので、「また」以降、これからのことも含めてなくてもよいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。一応ここで少なくとも我々が言わんとすることはとりたいのですが、書いたのは農薬専門調査会なので、我々が読み取らんとするところはと言ったほうが正確かもしれませんが、肝毒性については40:60の標準的な原体に対してpureなcisにしても倍ぐらいpotentだと。3倍、4倍potentなわけではないというところを一つよりどころにすべき点があるかなというのが大事なところかなと私は思っています。表現については特段問題ないです。

○吉田緑委員 その議論が非常に今回40:60から80:20に置きかえられるかどうかという議論で重要なのであれば、最後の食品健康影響評価に、こういったこと、先ほど最初に代謝の先生たちが例えば蓄積などそういうものであまり差があるとはみえませんねとか、そういうところも含めて丁寧に書き込んでいただいたほうが、むしろ読み手は60ページのところに書き込むのではなくて、どう評価したかということは今回、事務局が案として提示をしてもらっていますが、そこに先生方のお知恵を総合的に記載していただけると大変ありがたいというように思います。よろしくをお願いします。

○青山座長 わかりました。

○大倉課長補佐 事務局から補足をさせていただきます。資料の御紹介のときに割愛をしてしまっただけで申しわけございませんでした。机上配付資料、今、先生方に食品健康影響評価のまとめを事前にお配りしていて、その後、きょう御欠席の先生方から、まとめの文章が短かくなってしまいわかりにくいという御指摘をいただきましたので、机上配付資料1-1にもう少し言葉を足した文章として案を記載させていただいておりますので、こちら後ほど御紹介させていただきます。

○青山座長 ありがとうございます。座長が先走ったかもしれません。ここまでの議論を終えた後で、食品健康影響評価について肝心の部分を改めて説明いただきますので、まずは肝毒性については最大でもpureなcisでも2倍程度ということだけ理解してくださいということで、ここは抑えたいと思います。

それ以降に続いて神経毒性に対する異性体の影響比較というのもなされております。これも *cis*のほうが強いのだけれども、60ページの27行目から少し読みます。*cis*体では、90 mg/kg 体重投与群で聴覚反応の亢進が認められ、60 mg/kg 体重投与群で明確な投与の影響(過敏反応)が認められたので、無影響量は30 mg/kg 体重と考えられた。*trans*体では、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無影響量は900ということで、*trans*のほうが毒性は弱いということです。ここでは残念ながら*cis*と*trans*の比較があるだけで、標準的な40:60のペルメトリンのデータはここにはないということです。

その他さまざまな試験が61ページ以降ぞろぞろとあって、幾つかについて、例えば72ページ、74ページあたりに寺岡先生からコメントをいただいておりますが、寺岡先生は事前に事務局とコミュニケーションをとられて、基本的には農薬専門調査会での表現に同意いたしますという御返事をいただいております。

ここまでにしてもその他、先生方で少しここがひっかかるということがあれば、この場でお伺いしたいと思うのですが、何かございますか。よろしいですか。

では、少し私がフライングしましたが、引き続き最後の食品健康影響評価につきまして事務局、御説明をお願いいたします。

○西川係員 81ページから食品健康影響評価でございます。こちらの11~16行目につきまして動物体内運命試験で御説明しましたとおり、*cis*体の吸収率や*trans*体の吸収率など、尿中排泄等や代謝物の主要なものについての御説明を記載させていただいております。

17~21行目につきまして、各動物での代謝物等について記載しております。

31~32行目につきまして、動物用医薬品専門調査会で追記しておりました動物体内運命試験及び畜産物残留試験の中で、最大残留値が乳汁中で0.118 µg/g、鶏卵で0.15 µg/g、組織では牛の腎臓脂肪の0.241 µg/gである旨を記載しております。

33~36行目にかけて、各種毒性試験の結果から得られたペルメトリン投与による主な影響について記載しております。

37行目から慢性毒性/発がん性併合試験において腫瘍の発生頻度増加が認められたものの、遺伝毒性試験において全て陰性であったことから、遺伝毒性メカニズムによるものとは発がん性の増加は考えづらく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると記載されております。

8行目以降に、各種動物試験における無毒性量等が表72に記載しております。

13行目から無毒性量のうちの最小値についての議論を記載しております。

19行目からですが、食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会が各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はイヌを用いた1年間慢性毒性試験の5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.05 mg/kg 体重/日をADIと設定した旨を記載しております。こちらのおよそ25:75から40:60までの農薬及び動物薬双方の用途があるものについては以上でございます。

○大倉課長補佐 それでは、先ほどから御議論をいただいております80:20のペルメトリンにつきまして、机上配付資料を使って御説明をさせていただきます。

机上配付資料 1-1、二枚紙、カラーの両面刷り、ホチキスどめのものと、横の図になって

いる、肝毒性と神経毒性についての二枚紙を御用意いただければと思います。

先ほどから御説明をさせていただきましたとおり、原体のペルメトリンに関しましては、農薬専門調査会でイヌを用いた1年間慢性毒性試験の5 mg/kg 体重/日を根拠として0.05 mg/kg 体重/日のADIが設定されております。80:20のものにつきましては、動物用医薬品用途のものとして御検討をお願いしたいと考えております。

まず総論でございます。5行目からです。80:20ペルメトリンについて、ペルメトリンの一般的な毒性プロファイルである神経及び肝臓に対する影響が種を超えて、ラット、イヌ、マウスでみられているというところでございます。

急性毒性試験などをみても、*cis*体の割合が多いほど毒性が強い傾向がございます。ただ、一方で*cis*体と*trans*体の比が80:20のペルメトリンを用いたNOAELを設定できるような試験がないというところですが、*cis*体と*trans*体の比が異なるものを用いた急性毒性試験の結果から、*trans*体の毒性は極めて弱いということが考えられておまして、これまでの原体を用いたペルメトリンを用いた各種毒性試験でみられている影響は、主に*cis*体の影響によるものと考えられるのではないかとということをご記載しております。

先ほど異性体の影響比較試験で何倍、何倍という数字が出てきましたけれども、急性毒性試験で得られているLD<sub>50</sub>の比というのは、ADIは生涯にわたる摂取ですので、その比は用いることはできないということをご記載させていただきます。

その上で2ポツと3ポツで、それぞれ神経毒性と肝毒性について考察を記載しております。神経毒性につきましては、先ほども御議論いただきました異性体比影響比較試験で*cis*体と*trans*体の比が100:0のものと、40:60のもので無影響量の差が3倍だったということで、原体を用いた場合でも30 mg/kg 体重の用量でNOAELが得られております。

神経毒性に関しましては、一番低いところでラットを用いた90日間亜急性神経毒性試験で15.5というNOAELが得られております。また、神経毒性に関しては神経毒性についてという横表をごらんいただければと思うのですが、各試験で試験期間が延長されていても、NOAELが上がったり下がったりということがみられません。すなわちばく露期間を延長してもNOAELとLOAELの値はほとんど変わらないということでございます。*cis*体と*trans*体の比がおおよそ40:60までのペルメトリンの影響につきましては、イヌを用いた原体のADIが5 mg/kg 体重/日となっておりますので、3倍という*cis*体、*trans*体の異性体比の違いによる影響はカバーされているところがございます。

3ポツ目、肝毒性でございます。肝毒性につきましては*cis*体と*trans*体の比が100:0または40:60のペルメトリン原体を用いた異性体比影響比較試験での無影響量の差は約2倍ということで、*cis*体100%を用いた場合でも60 mg/kg 体重の用量でNOAELが得られてございます。

肝臓に対する影響をみた長期の試験が幾つかございます。A、B、Cでそれぞれマウス、ラット、イヌというところで考察をしております。マウスにつきましては2年間慢性毒性/発がん性併合試験②において、462 mg投与群でみられた肝絶対比重量増加に基づくNOAEL 5.4 mg/kg 体重/日が得られております。ラットにつきましては2年間慢性毒性/発がん性併合試験で、最高用量のNOAELで24.3が得られております。また、同じくラットの試験の③におきまして50



mg/kg 体重/日の用量で肝細胞脂肪性空胞化等に基づいてNOAEL 10 mg/kg 体重/日が得られております。イヌに関しては肝臓ではないのですが、副腎皮質限局性の壊死、体重増加で5 mg/kg 体重/日が得られている状況でございます。

先ほどの肝での腫瘍発生に関しまして、肝腫瘍の発生機序の試験の結果、ペルメトリン投与によるマウスの肝腫瘍の発生機序は、ヒトへは外挿されない可能性が高いと判断されております。このため、肝臓に対する影響の最小値に関してBとCの中で考察をすることになっておりまして、Bの試験におけるNOAEL 10 mg/kg 体重/日が肝臓に対する影響としては低いところになるということで、イヌの試験で得られている5 mg/kg 体重/日を用いれば、肝臓に対する影響の異性体影響比較試験から考えられる無影響量の差はカバーされていると考えております。

そういったことで4ポツの結論を記載しておりまして、この部分が今、評価書案の82ページの28行目からの部分を、事前にお配りした案が言葉が足らなかったということで、追記、整理等をさせていただいております。机上配付資料の61行目からです。動物医薬品用途の*cis*体と*trans*体の比が80:20のペルメトリンについて、急性毒性試験の結果から*cis*体の割合が多いほど毒性が強いこと等から、各種毒性試験でみられた影響は主に*cis*体によるものであることが示唆されたが、無毒性量を設定できる毒性試験はなかった。

「しかしながら」以降消しておりますが、「*cis*体と*trans*体の比が原体のペルメトリンを用いた各種毒性試験の結果から」というところは、閾値の設定について記載をしたパラなので、遺伝毒性に関しては既に自明で言葉があると余計に違和感があると寺岡先生から御意見をいただきましたので、この一文は削除させていただいております。

68行目から、*cis*体と*trans*体の比がおおよそ25:75から40:60までのペルメトリンを用いた各種毒性試験の結果から、ペルメトリン投与による主な影響である神経毒性に関する無毒性量のうち、最小値はラットを用いた90日間亜急性毒性試験の15.5 mg/kg 体重/日、肝毒性に関する無毒性量のうち最小値は10 mg/kg 体重/日であった。また、神経系及び肝臓に対するペルメトリンの異性体の影響比較試験の結果から、神経系に関する影響について*cis*体は原体の3倍、肝臓に関する影響については、*cis*体は原体の2倍の作用強度を持つと推測された。これらの結果から、*cis*体と*trans*体の比が80:20のペルメトリンのADIの設定に当たっては、40:60のペルメトリンを100 mg mg/kg 体重/日の用量で経口投与しても、神経系に及ぼす悪影響がみられなかったイヌの1年間慢性毒性試験で得られたNOAEL 5 mg/kg 体重/日を根拠とすることが妥当と考えた。

以上のことから、動物用医薬品専門調査会は、*cis*体と*trans*体の比が80:20のペルメトリンについて0.05 mg/kg 体重/日をADIと設定したというふうにさせていただいております。

説明は以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

ここが本日一番大事なところかと思えます。

まず関係がわかりにくくなるので、念のため確認しますが、評価書案の82ページの28行目以降の赤字の記載を、机上配付資料の2ページの全体で言うと60行目「4. 結論」という部分に置きかえたいという議論です。

その論旨あるいは論理展開が、机上配付資料の総論から始まって神経毒性と肝毒性について、我々はこういう考えで整理できませんかという案が提示されている。こういう関係でございませぬ。

念のため、一つだけ机上配付資料の18行目、神経毒性について *cis* 体と *trans* 体の比が100:0または40:60のものを用いた比較試験と書いてあるけれども、それでさきほど混乱したのですが、0:100ですな。違いますか。

○大倉課長補佐 済みません、先ほどの参照14というEMAの試験のところに、さきほど議論になった神経毒性に対する影響比較試験と書いたものがあって、こちらには40:60のペルメトリンを用いたNOAELは90 mg/kg 体重/日と考えられるという記載がございまして、それで *cis* が100のものと40:60のものを用いた異性体の影響比較試験での無影響量の差は30倍ではなくて3倍としております。

○青山座長 ありがとうございます。つまり評価書案の60ページには、この記載は *cis* 100%と *trans* 100%の記述しかないのですが、資料としてEMAの評価書には40:60との比較の記述がある。そこではこちらの机上配付資料1-1の18行目に記載したとおりで、*cis* 100%のものは *cis:trans* 体比が40:60のものと比較して無影響量が3倍ほど異なっていた。つまり、農薬として使用される25:75から40:60までの原体でみられた毒性の少なくとも3倍以下のポテンシーしかない。5倍や10倍などではない。神経毒性についてです。

それから、同じように肝毒性についてみると、今度は40:60のものに対して強いとはいえ、2倍を超えるほど強いわけではない。だから言ってみれば農薬としてのADIを設定された根拠となる試験の中で、それぞれ神経毒性あるいは肝毒性がみられているわけですが、80:20のペルメトリンであっても肝毒性については半分、神経毒性については3分の1の用量でNOAELが得られるであろうと推論できるだろうと我々は考えたいという提案でございませぬ。

この論理については、どのみちデータはないから何らかの形で推定せざるを得ないという状況にあるわけですが、先生方がいかがお考えでしょうか。この論理でいくと、実際のデータからみてどうだというのは次の議論ですが、まずこれは論理が破綻していますよということがあってもまずいので、異論、反論があればぜひお聞きしたいのでありますが、いかがでしょうか。石塚先生、何かお考えはありますか。

○石塚専門委員 100:0と40:60をそのまま濃度として素直にとれるかどうか、これを拝読したときは考えていたのですが、効果が例えば片方がアンタゴニストで片方がアゴニストとして働くような場合に、いろいろな競合が起こるのかなというのを、様々なことを考えたときに、この文章のままとるのが一番安全側に立つ考え方だなと思いましたが、この考え方でよいのかなと思いましたが。

○青山座長 そうしましたら、いっそ *trans* 100と *cis* 100を比較して、仮に *trans* がアンタゴニストで *cis* がアゴニストだとしたら、それとの比較というのも我々は考えることができますな。 *trans* 100でも毒性は弱いものだけでも、本質的に同じ影響が発現しているわけだから、 *trans* は *pure* なアンタゴニストではないと類推することはできませんか。

○石塚専門委員 その *precial* のアンタゴニスト、アゴニストの考え方は難しいと思うのですが、

恐らく100:0の *cis* と 40:60の混合物の比較でも、*trans*の100を加える必要があるかと聞かれると、なしでこのまま実際の40:60の比較で80:20を推定することはできるのかなと思いました。

ただ、一番最後の、あくまでも本物のデータがなくて推定であるときに、その先どうしますかという部分について議論は次の議論になると思います。

○青山座長 ありがとうございます。

一応ロジックとしては、これでいかにざるを得ないのであったら許容範囲内であるという御意見かと思います。

その他の先生方、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 少しだけ確認なのですが、40:60のNOAELが90 mg/kg 体重/日と記載がある点で、どうしても評価書の41ページの急毒のデータをみたくなくなってしまいますのですが、例えば41ページの(4)の50:50の比のデータだと、75 mgで神経毒性が発現しているのです、矛盾がないかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○青山座長 *cis*の比率が高くなったらNOAELが少し下がった。だからつじつまは合うのではないですか。

○吉田専門委員 40:60と50:50でも差があるということですか。

○青山座長 あると読むかほぼ同じと読むかは微妙ですが、吉田委員。

○吉田緑委員 先ほど事務局が、例えば神経毒性のどういう出方をするパターンか、神経毒性物質によって違うと思うのですが、恐らくこのピレスロイドは動物実験における毒性をみる限りにおいて、投与を繰り返したからといって、毒性がどんどん低くなるものではないだろうというのが事務局の説明。これは重要なポイントだと思うのです。ということは読めるだろう。

ただ、この神経毒性試験は何回も実施しているのですけれども、若干系統が違ったり、投与量が違ったりすると、かなりばらついているということも確かだろうということはあると思うのです。なので③というのは文献値なものですから、これは実際に評価には使っていないものなのです。評価に使ったのは①と②でございまして、いずれも神経毒性は200で神経症状が出たので50、(3) 41ページでございまして、これは150という値です。

これにつきましてはLD<sub>50</sub>もほぼ同じで、確かに一見すると非常にきれいに *cis* と *trans* がばつと下がっていったら上がっているようにする実験があるのですが、例えば実際に農薬抄録に様々記載のあったような、表22の最初のデータをみますとどうなのだろうなというようなところもございまして、単回投与による影響というのはこの程度のものであったか、たまたまそのときの血中濃度や餌の状態など、この程度、動物実験で触れますよというくらいでみていただけるとよいのかなと。その中で今、事務局が言った理論が成立するかどうかという、その細かいところを攻めてもこれは投与量の問題など、そのときの動物実験のこれは、これ以上詰めることはできないというところになると思いますので、このあたりは先生方の専門知識でカバーしていただけるとありがたいかなと思います。

○吉田専門委員 系統の違いというのが重要な御指摘で、(4)でLong-Evansを使っているのですが、これは神経行動で使われる系統で、ひょっとしたら感度が高いかもしれません。60ページの15の(1)は系統不明なのですが、普通だったらSDラットなどそういうものが使われる

ので、41ページの(3)でSDラットが使われていて、これも比率が違いますけれども、150で無毒性量がとられているので、そちらとあわせて読むほうがよいかもしれませんね。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると先ほど、私がcisは最大でも40:60の3倍程度のporencyだと言っていたのですが、5倍ぐらいまではみたほうがよいということになりますか。

○吉田専門委員 系統がもし合っていればですが、そこがわからないので。

○吉田緑委員 試験の質について先生方にはよくみていただければと思ひまして、農薬抄録に記載されている試験は全てGLPテストガイドライン試験でございます。先ほど吉田先生がおっしゃった試験は参考資料でありまして、ガイドラインにも適合しておりませんし、一番ピレスロイドでよく出るのは振戦でございます。振戦ではないのです。200では振戦は捉えられている。かつ、急性毒性でさえGLPで行われた試験については振戦は捉えられているというところもありました。そういうところもございまして農薬専門調査会では、この公表文献については質としては少し疑問があるし、それ以外の試験が十分にあるのでということで評価をされたので、参考資料をベースとしてというのは、これ参考情報としては役立つのですが、評価に使うというのは難しい試験というふうに捉えていただければありがたいと思ひます。

○青山座長 吉田先生、今のご指摘の趣旨、御理解いただけましたか。私も少し不自然に思っただのは、Long-Evansの試験は振戦という所見がどこにも出ていないので、Long-Evansの感受性が高いでしょうというのは同意しますが、試験の信頼性が低いかもしれないというのも加味して、では3倍以下とは言いませんが、おおむね3倍ぐらいという理解は成り立つという程度で次の議論へ行かせていただいでよろしいですか。

次の議論ですが、おおむねcisが100になったとしても神経毒性については3倍ぐらいである。肝毒性については2倍ぐらいである。その上で農薬のADI設定の根拠になった試験を当たっていきます。そうするとここに書いてあるとおりで、神経毒性については事務局が御用意くださったとおりで、各種試験の中で神経毒性影響が検出された最も低い用量とその試験における神経系に対する無毒性量をみると、神経系に及ぼす影響に関してcis:transが40:60程度の原体でNOAELは15.5 mg/kgがとれているので、cisが100%であっても3分の1倍して5 mg/kg程度のNOAELは取れるだろう。動物薬ではそれが80:20だから、5よりは少し上に行くかもしれないというのがおおむねの評価である。

同じように肝毒性についてみると、これはcis 100%であっても60 mg/kgぐらいのNOAELがとれているわけだから、別の理由でもってPODになった用量が60よりも低いのであれば、肝毒性については80:20になったからといって、よりPODを下げなければいけないということにはならないであろうというのが次のロジックです。

そうやってみていくと、農薬のADI設定の根拠となった、つまりPODとなった値の5 mg/kg体重/日というのはイヌの1年間試験で、これでは100 mg/kgで副腎皮質の限局性変性壊死、体重増加抑制等々があつてNOAELは5とされているのですが、用量設定が大きく飛んでいて、公比が20もあるのです。少なくとも100 mgでは神経毒性も肝毒性もみられていないので、仮に神経毒性について3~5倍ぐらいcisのほうが強かつたとしても、この値を5で割ったって20は残る

ぞというわけです。100で神経毒性が出ていないということは、*cis* 100%であってもその5分の1なら神経毒性が出ていないと推測することが可能なので、20 mgぐらいなら神経毒性は出ていないでしょうと考えてよいのではないかと。

肝毒性については1ページ目にあるように*cis* 100%でも60 mg/kgで出ていないのだから、5 mgは十分にマージンがあるでしょうというふうに考えると、あとは吉田先生から指摘があったように、5 mgで副腎皮質について*cis*で何かあるかどうかは気にかかるので、そこだけ確認してはどうでしょうというふうに思います。事務局、これのデータが出てくるのですね。

○大倉課長補佐 タブレットの参照18の3、農薬抄録8、毒性試験というファイルをお開きいただきまして、病理組織学所見の例数を記載した表になっておりますので、お開きいただければと思います。

○青山座長 右肩のページでいくと267ページというものですかね。先生方よろしいでしょうか。これでいくと副腎の二つ目、皮質限局性変性/壊死ですかね。出現頻度についてfisherの直接確率検定法で有意差があるから、この用量ではこの所見が出るのだが、その下の用量では雌では出ていませんし、雄でも発言は1匹だけです。これを農薬専門調査会は最高用量で発現している変化と同じなので孤発例であってもこれを影響であると評価していらっしゃるということですが、正直に言うところまでとるかという気がしないでもないところがございまして、もちろん変えてくれと言うつもりはございません。この程度のことですので、その20分の1でももちろん出ていないのですが、恐らく5が例えば10や20ぐらいでも出ない、もしくは100であっても副腎皮質に対する影響というのはマージナルな影響であると考えてよいのではないかと私は個人的に考えまして、もしそうであれば5 mg/kgをPODにして、通常的安全係数100分の1でよろしいのではないかとというのが事務局と座長の意見と御理解ください。これにつきまして先生方の御議論と御意見をお伺いしたいということでもあります。

最初のロジックから含めて、あくまでこれは推定せざるを得ないわけですが、ここについて吉田先生、お時間がなさそうですので今のうちに御意見を先に伺います。

○吉田専門委員 網状帯、束状帯の細胞肥大と空胞化というのがあって、これはイヌで背景的にもみられる所見で、今回のように投与の影響で出てきます。なのでこれを背景にした壊死なのかなとみているのですが、実は壊死自体は毒性試験ではまれな変化なので、100の雄の1例も毒性ととらざるを得ないということですね。

ただ、御指摘のように5と100が随分あいているので、もう少し上が本当はNOAELだろうというのは賛同いたします。ただ、機序についてはわからないのですが、肝臓でCypの誘導があるので副腎のステロイドでも別のCypが動きますから、そこを抑制して影響が出たのだろうということと、イヌは人に比べて副腎に対する感受性が高いと言われていて、げっ歯類は一番抵抗性があるのですが、そういうことで発現しているのだろうということだと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると確かに100に影響をとるということは、むしろ農薬専門調査会の結論は妥当であって、青山が少し言い過ぎたというところがあるかもしれないと、素直に反省いたしますが、100と5の間、公比が20ありますので、実質的なNOAELはもう少し高いと推定することについて

ては賛成いただけたと考えます。

石塚先生、このあたりでもう一度振り返っていかがでしょう。

○石塚専門委員 公比が大き過ぎるというのが気になってはいたのですが、より安全側に立った上でということでは適切だと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると我々が今度は80:20のペルメトリンを含めて全体のADI設定をするときに、PODをどこに置いて、安全係数を幾つにするかが最後の本日のお話し合いですが、先ほど来、述べているように私はこの5のNOAELがPODとしてとられたイヌの5 mg/kgという値は十分にマージンがある。つまり十分に安全側に寄っていると思いますので、少し不確実な現実80:20のデータがないというようなことを含めて、40:60のリスク評価と比べればやや不確実性が増しますが、それでも追加の安全係数を乗することなく100分の1で十分に不確実性をカバーできるというのが私の考えですが、それでは問題があるのではないかという意見があればお伺いいたします。

しよせんは安全係数ですので、厳密に科学的に幾つが正しいとはいえない部分ではありますが、先生方の御同意がいただけないまま強引に進めるのはよろしくないと考えておりますので、率直な意見をお伺いしたいと思います。

島田先生、うなずいていらっしゃるようですが、もし御意見があれば。

○島田章則専門委員 賛成します。

○青山座長 ありがとうございます。

では吉田敏則先生、いかがですか。

○吉田専門委員 5 mgが十分低い用量で恐らくNOAELがとれているということと、副腎の感受性の問題もあるので、特に追加の係数は要らないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。今のところお二人の先生には御賛同いただきましたが、よく考えたら本当にそれでよいかという意見があったらどうぞ今のうちに。石塚先生、いかがですか。

○石塚専門委員 賛成なのですが、文章から今のニュアンスがなかなか読み取れないなと思っております。そこをうまく議論を盛り込んでいただければ、済みません、十分に書いていただいているのですが、一番最初にぱっとみたときに、なかなか今のニュアンスが難しいかもしれない。

○青山座長 そうしましたら、いずれにせよ評価書に載るのは机上配付資料の61行目以降でありますので、ここの部分を一度座長でお預かりして、もう見え消しは必要ないと思いますので、一度事務局で見え消しをなくした原案を一つおつくりいただいて、これをもとに先生方の御意見を伺って最終的な文章にする。論旨は一応、御理解いただいたのでPODは5 mg/kg体重で、100分の1でADIは0.05 mg/kg、つまり40:60の農薬と同じADIとする。

これは我々の管轄ではもちろんございませんが、ダブルスタンダードで異なるADIをつくってしまうと、今度はリスク管理機関も物によってラベルされるわけではないので、現実的にはなかなか困難な面もあるかなという気がいたします。したがって可能であれば同一のADIにし

たいと思っているところですので、ではここにつきましては座長がお預かりして、後ほど先生方に文案をお送りいたします。

その他、この件について御意見ございませんか。

○石川専門委員 直接結論には関係ないのですが、机上配付資料1-1の1ページ目の19~20行目に*cis*体100% (*trans*体を含まない) の原体という書き方をされていて、括弧を除くと*cis*体100%の原体になってしまう。そうすると、この評価書で言う原体とは変わってしまうので、もし*trans*体を含まないということをここで強調するのであれば、例えば先ほど英文でピュアという言葉がありましたので、*trans*体を含まない純粋な*cis*体を用いた場合でもとされると、強調したいところが伝わると思います。

同じことが何行か後にも、どこかにあったかと。

○青山座長 もう一か所あります。ありがとうございます。では表現はそのようにする。ただし、この部分は恐らく評価書には書き込みません。

○大倉課長補佐 議論の結果として、机上配付資料と食品健康影響評価の部分は改めてもう一回、直したものを先生方に御確認いただきますので、その際には修正させていただきます。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。

では先生方、その他何かありますか。

○石塚専門委員 今後のための確認なのですが、評価書の49ページと50ページなのですが、この手の薬剤を投与すると当然肝細胞肥大、代償性の適応変化として起こるのですが、表34の中の2,500ppmでは本文では毒性として当然空胞化までいかないという毒性としてとっていないという意味だと理解しているのですが、そこに肝細胞肥大も一緒に書かれてあるのは、空胞化かつ肝細胞肥大が起こっているから両方記載しているという理解でよろしかったでしょうか。本文のほうは空胞化だけ毒性としてとるというふうに、例えば49ページの19行目などでは書かれていて、表の中には肝細胞空胞化以外にも肥大も入れてあって、これは多分、調査会によって書き方やルールが様々あるのだと思うのですが、この場合には空胞化も伴った肥大なのでということで、この表に書かれているのでしょうか。細かい質問なのですが、このあたりが気になったので。

○吉田緑委員 肝肥大のガイダンスでは、先生がおっしゃったように肥大であっても脂肪化、げっ歯類はどうしても脂質代謝が関与してしまうのでしょうか、なった場合はそれは毒性としてとる。実を申しますと、よいポイントなのですが、19行目に肝細胞空胞化等なので、等の中には肥大が入っている。

○石塚専門委員 非常にわかりました。ありがとうございます。

○青山座長 どうもありがとうございました。

その他よろしゅうございますか。

○島田章則専門委員 用語の統一、本当に細かい点なのですが、81ページの32行目では牛の腎臓脂肪という記載があるのですが、32ページの表Aでも皮下脂肪、大網脂肪、腎臓脂肪と書かれています。19ページの表9では大網脂肪、皮下脂肪、その間に腎臓の周囲脂肪と書かれ

ているのですけれども、これは基本的には肉眼でも腎臓の周囲の脂肪のことを指していることだと思うのですが、原文でもこちらは”perirenal fat”と書いてあるのですが、32ページは”renal fat”と原文でも書いてあるので、そのままそのように訳されたと思うのですが、これは実際には腎臓には脂肪組織はないですから、腎臓周囲に統一されたらよりよいかと思います。

○青山座長 貴重な御指摘をありがとうございました。

そのほかいかがでしょう。では、幾つかの確認事項または文言について座長がお預かりした部分が残りましたが、ペルメトリンに係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議した結果、ペルメトリンの食品健康影響評価についてはADIとして0.05mg/kg 体重/日を採用することが適当であるという結論で報告書を取りまとめたと思います。

各専門委員におかれましては、最後の結論部分の文案等、必要に応じてこの後、御意見をお伺いいたしますので、よろしく願いいたします。事務局はこの結論に沿って作業を進めていただきますように、お願いいたします。

○西川係員 ありがとうございます。承知いたしました。

本日御意見をいただいた内容については、また座長と御相談の上、御確認、修正等をお願いいたしますので、専門委員の皆様にはどうぞよろしくお願いいたします。

また、本件につきましては委員会に報告後、農薬専門調査会から意見・情報の募集の手続が進んでまいりますので、こちら意見募集で寄せられた意見への対応について、動物用医薬品専門調査会の担当の箇所につきましては、また事務局内で内容を取りまとめて、必要に応じて改めて調査会にお諮りすることもございますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。では、よろしくお願いいたします。

これで議題1は終わりました。事務局、議題2その他ですが、ございますか。

○大倉課長補佐 「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、ジフルベンズロン1件が届いておりますので、御報告をさせていただきます。

○西川係員 参考1-1及び参考1-2を御用意ください。

こちら「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、御説明させていただきます。

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ているものでリスク評価が終了したものについて、厚生労働省が暫定基準の見直しを行うときに、基準値案等について報告することになっているものです。こちらジフルベンズロンは、ベンゾイルフェニル尿素系の殺虫剤でございます。2015年7月にADIを0.02 mg/kg 体重/日として答申をさせていただいております。こちらは国内外で農薬または動物用医薬品として使用されているものでございます。

ページ番号が記載されていなくて大変みづらくて申しわけないのですが、後ろから7枚目の裏側のページです。上部に表13と記載されている中ほどではございますが、「6. ADI及びARfDの評価」についてで、(1) ADIにて0.02 mg/kg 体重/日という評価結果が記載されております。



2枚めくっていただきまして、別紙2と右肩に記載されているところから基準値案について記載がございます。

また、ジフルベンズロンの暴露評価につきましては、先ほどのADIのページの次ページ「8. 基準値案」の(3)暴露評価に記載されております。国民全体、幼小児、妊婦、高齢者のEDI、ADI比につきましては、それぞれ8.2%、19.3%、6.7%、9.4%となっております。また、推定摂取量の詳細につきましては最後のページの表側でございますが、別紙3と右肩に記載されているところで、ジフルベンズロン推定摂取量の詳細が記載されております。

説明につきましては以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

この件に関しましては特に承認その他が必要なわけではございませんので、先生方から何か御質問があれば事務局から追加の説明をいただけると伺っております。何か御質問、御意見、コメント等ございますか。よろしゅうございますか。

では、この件につきましてはここまでということにさせていただきます。

それ以降、何かございますか。

○大倉課長補佐 本日も長時間の御審議、本当にどうもありがとうございました。

その他は特にございません。

次回の調査会の議事等に関しましては、調整ができ次第、改めて御連絡を差し上げますので、どうぞよろしく願いいたします。

○青山座長 どうもありがとうございました。

以上をもちまして本日の「動物用医薬品専門調査会」を閉会いたします。御協力ありがとうございました。

(了)