

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第255回) 議事録

1. 日時 令和4年8月29日(月) 11:00～12:00

2. 場所 食品安全委員会 中会議室(Web会議)

### 3. 議事

- (1) 動物用医薬品(シフェノトリン)に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

### 4. 出席者

(専門委員)

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

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員

(事務局)

中次長、前問評価第二課長、矢野課長補佐、一ノ瀬専門官、植木係長、木庭評価専門職、山口技術参与、田村技術参与

### 5. 配布資料

資料1 (案) 動物用医薬品評価書「シフェノトリン」

### 6. 議事内容

〇〇〇 それでは、ただいまより第255回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

後ほど調査審議等の確認の際に御説明させていただきますが、〇〇より新たに確認書の提出がございました。このため、第255回「動物用医薬品専門調査会」の議事を〇〇が進行させていただきます。よろしく願いいたします。

本日は14名の専門委員全員が御出席いただきました。ありがとうございます。

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255回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配布されているかと思えます。そちらのほうを御覧ください。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○事務局 それでは、議事の確認に移ります。本日の議事は、「動物用医薬品（シフェノトリン）」に係る食品健康影響評価について」及び「その他」です。

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

次に、資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、資料1は議事次第に記載されているとおりです。また、追加で資料2、こちらは〇〇の確認書ですね、メールにて送付させていただきました。そのほか、机上配布資料1と2がございます。これらの資料は事前に印刷したものを、確認書以外ですけれども、お手元に送付させていただきました。不足の資料等がございましたら事務局にお知らせください。

〇〇〇 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御報告をお願いします。

○事務局 承知しました。御報告申し上げます。議事次第1のシフェノトリンに関しまして、〇〇専門委員より令和4年8月26日付で確認書の提出がございました。調査審議の対象となる企業申請品目の関連企業より過去3年間に研究費を受領した旨、報告がございました。また、それ以外につきましては、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

〇〇〇 説明をありがとうございます。ただいまの事務局からの報告を踏まえますと、〇〇先生は本品目につきまして、食品安全委員会決定2の（1）に掲げる場合のうちの①に該当すると認められます。そのため、〇〇専門委員は本品目の調査審議に参加しないということでしょうか。また、それ以外の提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

それでは、このまま続けさせていただきます。〇〇専門委員につきましては、本品目の調査審議には参加しないということで、よろしくをお願いいたします。

〇〇〇 誠に申し訳ございませんが、よろしくをお願いいたします。では、退席させていただきます。

（〇〇退席）

〇〇〇 それでは、議題1「動物用医薬品（シフェノトリン）」に係る食品健康影響評価について」に入ります。まず事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 初めに机上配布資料1をお手元に御準備ください。評価書案の具体的な審議に移る前に、この評価要請の背景及び事務局が考えている評価のポイントなどを簡単に御説明させていただきます。

今回、評価を頂きますシフェノトリンですが、こちらは主にゴギブリの駆除に使用され

るピレスロイド系の殺虫剤でございます。薬局でよく売っている、部屋のドアを全部閉めて、燻蒸してゴギブリを駆除して、そういった製品があると思うのですが、そのような製品の多くに含まれているのが、このシフェノトリンでございます。今般、カーボジェットとファームクリンというシフェノトリンを有効成分とする動物用医薬品を製造販売したいという企業がございます、その企業が農林水産省に申請を行っております。それを受けまして、農林水産省より製剤の評価要請を我々が受けたところでございます。その製剤の詳細が、机上配布資料1にございます。こちらは後ほど詳細に御説明させていただきます。

附随いたしまして、このシフェノトリンの畜産物、今回は特に豚になると想定しているのですが、これの基準値を厚生労働省が設定するため、シフェノトリンの評価要請もしてきたという背景がございます。したがって、製剤と成分両方の評価要請を現在受けているというものでございます。

使用実態なのですが、国内外ともに現時点で動物用医薬品として、このシフェノトリンが使用されているという実態は、事務局のほうでは確認ができておりません。ただし、冒頭申し上げましたとおり、家庭用であったり、業務用であったり、こういった市販されている殺虫剤には多く含まれている成分でございます。ただ、動物用医薬品としての使用がないため、JECFAであったり、EFSA、FDA、こういったところは食品健康影響評価を実施しておらず、ADIを設定しておりません。ただ、オーストラリアのAPVMAについては、背景不明なのですが、ADIを設定しているところでございます。また、偶発的なばく露シナリオ、たまたま食べてしまったとか吸ってしまったというところだと思っております。こちらに関しては米国のEPAも評価をしているという状況でございます。以上が背景でございます。

次に評価のポイントでございます。ピレスロイドですので、いつもの異性体問題が発生いたします。シフェノトリンには8種類の異性体がございます。その製剤を構成する異性体比によって毒性が異なるものでございます。こちらは後ほど評価書内で詳細に説明をいたしますが、今回ターゲットにするシフェノトリンは、*d-d-T*-シフェノトリンと*d-T-80*-シフェノトリン、この2種類になります。*d-T-80*は比較的古くから存在しているようで、今回提出のあった各種試験の多くは、この*d-T-80*を用いて行われております。

他方、*d-d-T*は比較的最近出てきた、恐らく古いものより効果が強いから出てきたのだろうと推察しているところですが、先ほど御説明いたしましたカーボジェットとファームクリンという評価要請を受けている製剤の有効成分になります。この*d-d-T*-シフェノトリンを用いて実施された毒性試験は、それほど実は数が多くございません。したがって、今回は*d-T-80*で実施した試験結果を基に、*d-T-80*と*d-d-T*の毒性の開きを勘案しながら、その差を安全係数などで埋めていくという作業が必要になってまいります。

そして、もう一点、留意事項でございます。繰り返しのなってしまうのですが、国内外において動物用医薬品としてシフェノトリンが使用されていないということを考えますと、

家畜にばく露するシフェノトリンというのは、当面、今回申請のあったファームクリン、カーボジェットとなる予定でございます。この製剤の使用方法は若干特徴がございます、机上配布資料1に詳細が記載されているところでございます。

ファームクリンは豚舎に使うのですけれども、豚がいる状態では使えません。豚をまず全て出しまして、出した後に豚舎を締め切って燻蒸します。そこでゴキブリを殺します。その後、すぐに豚を入れるのではなくて、一旦水洗をいたします。丸洗いして薬剤を流した後に豚をもう一回入れるというようなシナリオを企業のほうでは考えているところでございます。したがって、薬剤が流れ出てしまいますので、豚が戻る頃には、それほどシフェノトリンが残っていないとのこと。したがって、豚がシフェノトリンにほとんど暴露しないというシナリオを申請している企業は想定しているようです。このため、豚を用いたADMEと残留試験の結果が提出されておられません。その代わりにラットの試験結果が多く提出されているところでございます。そのラットの試験から豚のADMEであったり、残留であったりというところを考察していくことになります。なお、投与経路というのも重要な観点ではあるのですけれども、今回は床や壁に残ったシフェノトリンを豚がなめる、あとは摂食するというので、経口と経皮の試験を中心に見ていくのだというふうに事務局は考えているところでございます。

以上、評価のポイントにつきまして、概要を御説明いたしました。

それでは、早速、評価書案の中身の審議に移りたいと思います。

○事務局 それでは、お手元に資料1を御用意ください。まずページをめくっていただきまして、1ページ目の「I. 評価対象動物用医薬品の概要」のところから御説明させていただきます。なお、冒頭に御説明させていただきますが、今回、細かな表記の修正も頂いておりますが、一つ一つは御紹介しない予定です。赤字で修正しておりますので、御確認ください。また、修正を頂いたものがあつたのですけれども、ppmの単位と数字の間に小さいスペースは一応、事務局のルール上、入れないというルールになっておりますので、御了承ください。

それでは、内容の説明に入らせていただきます。まず1番ですけれども、「評価対象動物用医薬品の概要」につきましては、記載しているとおりになっております。

2ページ目に「開発の経緯及び使用状況」がございますけれども、こちらは矢野補佐から説明がありましたものと重複するため、説明のほうは割愛させていただきます。

めくっていただいて、3ページを御覧ください。「安全性に係る知見の概要」でございます。こちらでも矢野補佐から説明があつたと思うのですけれども、御説明させていただきます。シフェノトリンには8つの異性体が存在しております。ほかのピレスロイド系の殺虫剤と同様、異性体比によって活性が変わってくるものとなっております。

表1を御覧ください。今回申請があつたのが、*d-d*-T-シフェノトリンですけれども、基になった*d*-T-80-シフェノトリンについても毒性試験などが多く提出されておりますため、表1にそちらの2剤の成分比を示させていただきます。 *d*-T-80のアルコール側のラ

セミ体から活性のないS体を除いたR体を主成分にしたものが、*d-d*-T-シフェノトリンとなっておりまして、*d*-T-80に40%ほど含まれております(1R)-トランス-S体というものが*d-d*-T-シフェノトリンにおいては84.7%含まれておりまして、こちらが主成分となっております。

それでは、「薬物動態試験」の御説明をいたします。13行目からになります。こちらはラットで経口投与した試験となっております。フェノキシフェニル基を標識した*d*-T-80-シフェノトリンまたは*d-d*-T-シフェノトリンを単回経口投与し、吸収、分布、代謝及び排泄を比較した試験となっております。代謝部分につきましては、代謝の項でまた御説明をさせていただきます。

こちらは事務局ボックスが23行目からございますけれども、標識化合物の調整の手順につきまして、申請書から記載したのですが、問題がないかどうかというところを質問させていただいて、〇〇先生から、標準的な手順であるため問題ないということで御回答を頂いております。

4ページ、「吸収」を御覧ください。11行目になります。こちらはラットのものでございまして、表2のほうに群構成を示させていただいているところです。投与群Aは標識した*d-d*-T-シフェノトリン、1.0 mg/kg体重を標識していない*d*-T-80-シフェノトリンに添加して投与したものです。B群につきましては、標識した*d-d*-T-シフェノトリンのみを1.0 mg/kg体重投与したものです。AとBにつきましては、こちらは*d-d*-T-シフェノトリンの挙動に対して、*d*-T-80-シフェノトリンの異性体が影響を与えているかどうかを確認するための群構成となっております。投与群CとDにつきましては、*d*-T-80-シフェノトリン、*d-d*-T-シフェノトリンをそれぞれ2.5 mg/kg体重ずつ投与しておりまして、単純な*d*-T-80と*d-d*-Tの比較ができる試験、投与群ということになっております。

結果ですけれども、ページをめくっていただきまして、5ページを御覧ください。表3に各投与群の血中放射能度の濃度及び薬物動態のパラメータが記載されております。まずA群、B群につきましてはですけれども、血中の放射能濃度は4時間後～10時間後に最高濃度に達しておりまして、その後、減少しております。薬物動態パラメータにつきましては、B群でいずれもやや大きな値を示していますが、顕著な差が見られなかったことから、*d-d*-Tのほかの異性体の影響は認められなかったと考えられます。また、投与群CとDですけれども、こちらは血中放射能濃度は6時間～10時間で最高濃度に達しておりまして、その後、減少しております。また、薬物動態パラメータにつきましては、顕著な差は見られませんでした。

次に9行目、「分布」を御覧ください。今、御説明したC群とD群、すなわち*d*-T-80と*d-d*-T-シフェノトリンをそれぞれ2.5 mg/kg体重単回経口投与した群のものでございます。

結果につきまして、6ページ目の表4に記載されております。こちらは、組織中放射能濃度は雌雄ともほぼ同等に推移しておりまして、脂肪以外の試料では、投与後2～6時間で最高値を示した後、血中放射能濃度の低下に伴って速やかに減少しております。脂肪に

つきましては、減少が緩やかとなっております、72時間後にも残留しているという結果になっております。

6 ページ目、6 行目から「排泄」でございます。こちらは同じくC群、D群で排泄物の放射能濃度を測定したものとなっております、7 ページ目を御覧ください。結果が表 5 に累積排泄率が示されておりました、表 6 に代謝物の割合が示されております。

まず表 5 ですけれども、雌雄ともに投与放射能は投与72時間後までに尿糞中に半分程度ずつ、併せてほぼ100%排泄されているという結果になっております。

表 6 につきましては、尿中の主要代謝物が 4'OH-PBacid sul.、硫酸抱合体となっております、ほかの代謝物は僅かであったという結果になっております。糞中につきましては、主要代謝物はなく、ほとんどが未変化体として確認されました。また、*d-d-T*と*d-T-80*の投与群間では、顕著な差は認められなかったという結果になっております。

7 ページの12行目を御覧ください。「*d-d-T*-シフェノトリンと*d-T-80*-シフェノトリンの生物学的同等性」でございます。これまでの吸収、分布、排泄の試験で、*d-d-T*-シフェノトリンと*d-d-80*-シフェノトリンを比較したところ、両化合物は放射能濃度の推移、組織への分布、排泄に大きな差はなく、また、①の吸収の試験で*d-d-T*-シフェノトリンの挙動に対する、ほかの異性体の影響というものも認められませんでした。これらのことから、*d-d-T*と*d-T-80*のシフェノトリンには、生物学的同等性が確認されたと結論づけているところです。

事務局のほうから、26行目からコメントしておりますが、こちらの記載が適切かどうかというところで御確認をお願いできればと思います。

〇〇、説明は一旦ここで切りますので、よろしく願いいたします。

〇〇〇 御説明いただきまして、ありがとうございました。

それでは、先生方、まず1 ページ目のほうに戻っていただきまして、事務局より御説明いただきましたところを要点、要点について確認をしてみたいと思います。まず先生方に御確認を頂きたいところなのですけれども、今の御説明の中の全体を通して、今回こちらの評価書のほうに掲載されている試験のほとんどが*d-T-80*ですね。そちらのほうを用いた試験であるということがポイントになります。そうなりますと、*d-d-T*と*d-T-80*を比べて、こちらのほうの差異を先生に確認していただくことになろうかと思っております。その上で最終的には、安全係数をどうするのかということに恐らく言及することになるかと思っております。

それと事務局から説明がございました今回の剤ですけれども、オールアウトと呼ばれまして、豚舎からの豚を全部出してから燻蒸して水洗をして、これは高圧洗浄で水洗という説明がございましたけれども、水洗の後にまた豚舎に豚を戻すということで、基本的には豚は暴露されないという前提で、こちらのほうの申請がなされているということもポイント2つ目かと思っております。

したがって、今、事務局から説明がございましたADMEに関しては、ラットを用い

た試験になりまして、豚そのものを用いてはいないというところがございますけれども、オールアウトという特殊というか、燻蒸ではよく使われる方法かと思えますけれども、オールアウトの製剤であるということがポイントになるかと思えます。

それでは、この2点を踏まえまして、まず1ページ目、2ページ目、「開発の経緯及び使用状況」まで、先生方から何か御指摘の点はございますでしょうか。

もしないようでしたら、その次の「安全性に係る知見の概要」というところで、まずこちらの剤なのですけれども、トランスのS体とR体ですね。表1を見ますと、こちらの比率が一番特徴があるかと思えます。*d-d-T*のほうはS体を多く含んでおりまして、*d-T-80*のほうは半々ということになります。これが恐らく後半に出てきます毒性の強さに関係しているところではないかと思えます。この「安全性に関わる知見の概要」を先生方、何か御指摘の点はございますでしょうか。

もし特にならなければ、8ページの13行目、ADMEのほうですね。「薬物動態試験」のほうに入りたいと思えます。

こちらのほうは、まず「(1) 薬物動態試験」ラットの経口投与になります。こちらのほうについて、事務局からコメントが入っております。アイソトープというか、実験手技に関する記載の方法ですけれども、〇〇先生からも御回答を頂いておりますので、〇〇先生、こちらのほうはよろしいでしょうか。少しコメントを頂ければと思えます。

〇〇〇 改まってお話しするような内容ではないと思うのですけれども、*in vivo*の動物に放射活性物質を打ったことはないのですが、*vitro*の実験からの類推ですけれども、*in vivo*でも同じだと思いましたので、結局、手順が普通の評価書と違って詳しく書いてあったのが、かえって分かりづらくなったのかなと思ったのですけれども、アイソトープはそのまま打つことは、まずあり得ないと思うので、希釈してコーンオイルを混ぜて投与するというのが、ごく普通の投与だと思いますので、そのように問題ないということで書かせていただきました。以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。私も*vivo*の投与方法としては大丈夫かなと思いました。先生方から何か御異論はございますでしょうか。ないようでしたら、こちらの記載はこのままということで進めさせていただきます。

続きまして、4ページの「吸収」のところに入っていきたいと思えます。

まず4ページ、11行目の「吸収」からになります。こちらの試験は、*d-T-80*と*d-d-T*の吸収のある意味、動態を比較できる資料となっております。事務局のほうの説明の中にもございましたが、4ページ目の30行目から、こちらの試験のA群とB群の意味、C群とD群の意味等々が書かれております。

1ページめくっていただきまして、5ページのところで、A、B、C、Dそれぞれ比較をして、例えばC群、D群の比較ですと、雄と雌それぞれ*d-T-80*、*d-d-T*を比較ができるかと思えます。Tmaxを見ましても、濃度を見ましても、特に大きな差はないのかなというふうに思われます。

その後の「分布」ですね。「分布」の6ページのところで、事務局から説明がありましたとおり、やや脂肪のほうの残留性が長いというのが、表4に書かれてはあります。ただ、特にその脂肪に特異的に蓄積しているわけでもないということも分かるかと思います。

まず、「吸収」と「分布」ですね。6ページのところまでで何か先生方からございますでしょうか。御意見がもしございましたら、よろしくお願ひします。

もしこの時点でないようでしたら、先に進めさせていただきまして、事務局から説明のあった8ページのところまで行きたいと思ひます。

6ページの6行目、7行目から今度は「排泄」になります。この「排泄」に関しまして、7ページ目の表5、こちらが単回経口投与の糞と尿の排泄のパーセンテージになります。事務局から、ここはほぼ100%排泄されたというふうに説明を頂きました。表6のほうなのですけれども、こちらは代謝物ですね。主にsulfate、4'-OHの代謝体が出てきているという御説明がございました。

7ページの「④*d-d*-T-シフェノトリンと*d*-T-80-シフェノトリンの生物学的同等性」につきまして、こちらのほうにまとめられています。こちらは8ページの22行目を御覧ください。*d-d*-T-シフェノトリン、それから*d*-T-80ですね。こちらは吸収、分布、排泄に差は認められずといったような結論になっております。

ここまで事務局のほうのコメントを8ページの27行目に特に書かれてありますけれども、特にこの*d*-T-80と*d-d*-Tですね。こちらの比較について記載等々が適切かどうか、皆様にチェックを頂ければと思ひます。

8ページの30行目までで中に先生方からコメントはございますでしょうか。もしよろしければ、〇〇先生と〇〇先生にコメントを頂ければと思ひますけれども、まず〇〇先生、いかがでしょうか。

〇〇〇 非常によく、この2つの*d-d*-T-シフェノトリンと*d*-T-80-シフェノトリンの薬物動態ですね。特に吸収、分布、排泄等について対比して、表とかも分かりやすく、生物学的同等性が確認されたということでよろしいかと思ひます。以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。〇〇先生はいかがでしょうか。

〇〇〇 よくまとまって書いてありまして、どちらも差がないということで、生物学的同等性が確認されたということで良いと思ひます。以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。では、ここまでで*d-d*-Tと*d*-T-80の比較についても十分に記載がされているということで、ほかに先生方からもし御意見がないようでしたら、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、引き続き、事務局から御説明をお願いしたいと思います。よろしくお願ひします。

○事務局 それでは、次、8ページの32行目から「薬物動態試験」の続きを御説明させていただきます。

まず、こちらはラットの2つ目の試験でございまして、*d*-T-80を投与した経口及び皮下



投与の試験となっております。こちらは*d*-T-80-シフェノトリンの異性体である[1R]-トランス体及び[1R]-シス体につきまして、3種類の標識体、酸側のカルボニル基のCO標識体、アルコール側ベンジル位のC $\alpha$ 標識体並びにCN標識体を作製しまして、単回経口投与、または皮下投与した試験となっております。

結果につきまして、9ページ、表7に記載されております。こちらはCO標識体及びC $\alpha$ 標識体につきましては、経口皮下投与ともに投与後7日間で放射能が尿糞中に、ほぼ完全に排泄されております。一方で、CN標識体の排泄につきましては、経口皮下ともに60~80%とやや緩やかだったという結果となっております。

次に9ページの16行目、3つ目の薬物動態試験でございます。こちらは*d*-T-80を用いたものでして、こちらのトランス体またはシス体について標識いたしまして、単回経口投与で2.5 mg/kg体重または100 mg/kg体重投与したもの、また、2.5 mg/kg体重の非標識体を14日間経口投与した後に、同量の標識体を投与したものととなっております。

結果につきましては、表8~10に示されておまして、まず10ページ目の表8が低用量2.5 mg/kg体重の単回経口投与で、表9が100 mg/kg体重の単回経口投与で、ページをめくっていただいて、表10に2.5 mg/kg体重を反復経口投与したものの、それぞれ累積排泄率を示しております。

結果でございますけれども、低用量、高用量も反復投与も先ほどの試験同様、投与後ほぼ完全に尿糞中に排泄されておまして、標識部分につきましては、トランス体、シス体、投与回数、投与量などに関わりなく速やかに体内から排泄されるということが分かります。

次に11ページを御覧ください。こちらは先ほどの低用量のもの、低用量単回経口投与のものの組織への分布を経時的に見たものでございます。

12ページに表11、こちらがトランス体の結果で、13ページに表12でシス体の結果が示されております。血液の腎臓及び肝臓の放射能濃度は、いずれも投与後6時間以内に最大値を示した後、急速に減少しております。また本文中に、血液、肝臓、腎臓における放射能濃度のT $_{1/2}$ ですけれども、1Rのトランス体のほうで5~6時間、シス体のほうで12~14時間と算出されたと記載されております。

一方で、脂肪中の放射能濃度につきましては、投与後24時間で最大値を示してございまして、減少はほかの組織よりも緩やかでございました。最大値につきましては、ほかの組織と大きな差はなく、トランス体で0.338ppm、シス体で0.801ppmとなっております。また、脂肪中のT $_{1/2}$ ですけれども、こちらは本文中に記載がありまして、投与後の1~7日においてはトランス体で3日、シス体で2日、投与後7~30日においてはトランス体で6日、シス体で10日と算出されております。

薬物動態試験については、以上でございます。〇〇、よろしく願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。それでは、評価書の8ページの32行目からですね。よろしく願いいたします。こちらは最初に事務局から御説明がありました、今回着目すべき暴露経路がもしあるとすると、経口もしくは経皮というお話でした。ただ、今回上がって

きている評価書のほうの参考文献では、経皮ではなくて皮下投与の試験のデータが上がってきております。

では、薬物動態試験のほうで8ページ、9ページ、10ページ、11、12、13ページまでですね。こちらのほうで順番に行きたいと思えます。

まず8ページの薬物動態試験のラット②、9ページの薬物動態試験ラット③ですね。こちらについて先生方から何か御意見、コメントはございますでしょうか。

もしないようでしたら、その先に11ページの5行目ですね。②の単回経口投与の<sup>14</sup>Cレベルの経時的推移、こちらは12ページと13ページの表11、表12まで入ってきます。ここまで先生方から何か御意見はございますでしょうか。たびたびで大変申し訳ないのですが、もしよろしければ、〇〇先生と〇〇先生に再度この辺りのコメントを頂ければと思うのですが、まず〇〇先生、いかがでしょうか。

〇〇〇 単回経口投与後のトランス体とシス体の組織中の残留放射能ですけれども、大体72時間で大分減ってきているということが言えるのかなというふうに思っております。その後投与日数、1か月たつとほとんど、19~30ですね、そのくらいになるとほとんど検出されていないというところの確認ができるかと思っております。以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。〇〇先生、いかがでしょうか。もしコメントがあれば、お願いします。

〇〇〇 トランス体とシス体ということですがけれども、有意な差というのは認められないということですのでよろしいと思えます。以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。それでは、ほかの先生方から何か御意見はございますでしょうか。

この剤は、このまま動態、残留試験がまだまだ続きますので、それでは、引き続き、事務局のほうから説明をお願いします。

○事務局 かしこまりました。それでは、13ページを御覧ください。ここから「代謝試験」になります。代謝試験は先ほどの薬物動態試験の(1)~(3)までのものから、代謝に関する部分を抜き出したものとなっております。したがって、豚の試験はなくて、ラットのみのもとなっております。

では、まず(1)の経口投与試験から御説明いたします。繰り返しになる部分もございませぬけれども、こちらは標識した*d*-T-80または*d-d*-T-シフェノトリンをそれぞれ2.5 mg/kg体重を単回経口投与し、血液、腎臓、肝臓の代謝物を分析した試験となっております。

15ページをめくっていただきまして、結果が表13に記載しております。雌雄とも主要代謝物といたしまして、PBacid及びPBacidの4位の水酸化体が硫酸縫合を受けた4'-OH-PBacid sul.が検出されております。*d*-T-80と*d-d*-Tでの顕著な差は認められませんでした。

次に16ページの(2)の代謝試験でございます。こちらは*d*-T-80の異性体である[1R]-トランス体及び[1R]-シス体につきまして、3か所の標識体を作成して単回経口投与、または皮下投与したものとなっております。こちらは尿糞中の代謝物を分析しております。結果

が表14にございます。17ページになります。

18ページのほうに図1といたしまして、推定代謝経路を記載しております。こちらは大きく3つに分かれて代謝を受けておりまして、事務局のほうでM1-1、M1-2、M2、M3ということで仮に分類させていただきました。公表の際には、こちらの分類や色枠は削除させていただきます。

結果の御説明をさせていただきます。表14ですけれども、まずM1-1と記載しているエステル代謝物でございます。こちらは6種類のエステル代謝物がありますけれども、尿中には見られず、糞中で僅かに検出されております。こちらはシス体のほうの糞中で僅かに検出されております。

M3としております、アルコール部分の代謝物でございますけれども、主要代謝物はPBacid及び4'-OH-PBacidのフリー体と各種抱合体が認められております。

全体を通して最も多かったのが、4'-OH-PBacidの硫酸抱合体でして、トランス体投与で63～66%、シス体投与で34～58%が尿中から検出されておりました。経口投与よりも皮下投与でやや多く検出されております。

M2としております、CN標識体由来のSCN<sup>-</sup>、チオシアン酸イオンですけれども、こちらが尿中に約10%程度見られております。

M1-2としております酸側の代謝物ですけれども、こちらは皮下でやや多く見られておりました。合計で尿中に20～30%程度、糞中に6～17%程度見られております。また、シス体投与の群では、シス体からトランス体へ異性化した代謝物も検出されております。呼気中の排泄は少なく、M2由来のものが1～2%程度、M1-2、酸部分のものが経口投与で僅かに認められております。

まとめますと、シス体、トランス体の違いにつきましては、シス体のほうでM1の種類が多く検出されておりました。一方で、最も多かったM3アルコール部分の代謝物である4'-OH-PBacidの硫酸抱合体については、シス体よりもトランス体のほうで多く検出されております。また、経口投与と皮下投与の比較につきましては、検出されるものについての差はほとんどなかったのですが、検出された量について若干の差があったかなというところになります。M3の代謝物である、最も多く検出された4'-OH-PBacidの硫酸抱合体につきましては、比較投与のほうで、やや多く検出されております。また、M1-2のほうも皮下投与で多いかなという傾向にありました。こちらの差がどういった意味合いのものになってくるかどうかというところを御審議の中で確認いただければと思います。

それでは、「(3)代謝試験」を御説明させていただきます。18ページの14行目からになります。こちらは標識した*d*-T-80のトランス体またはシス体を単回低用量、高用量と反復投与して排泄物の代謝物を分析したものとなっております。それぞれの結果が19ページの表15で、こちらは低用量の単回、20ページの表16で高用量の単回、21ページの表17で反復投与の結果が示されております。それぞれの表の下に合計が示されておりました。いずれも尿と糞を合わせると、ほとんど100%となっております。最も多く検出されたものが、糞

中の未変化体となっております。低用量、高用量では30～60%、反復投与では10～30%程度でした。また、シス体とトランス体での顕著な差は認められませんでした。

一方、尿中では、先ほどのM3の4'-OH-PBacidの硫酸抱合体が主要代謝物となっております。また、トランス体投与のほうで17.6～50%、シス体のほうで12～40%を占めておりました。また、尿中には、未変化体やM1のエステル代謝物は検出されませんでした。

事務局からのボックスに本文中の19ページ、11行目からの網かけ部分について、記載が適切かどうか御確認くださいとお願いしていたところ、〇〇先生のほうから、網かけ部分の修正を頂いております。お送りした資料のほうに記載できませんでしたので、こちらで読み上げさせていただきます。

「エステル結合を保持した代謝物は、1Rトランス体投与では、イソブテニル基のトランスメチルの酸化（水酸化とカルボキシル化）に由来する2種が、1Rシス体投与ではイソブテニル基のトランス及びシスメチルの酸化（水酸化とカルボキシル化）に由来する4種とそれらのカルボキシル化と4'位の水酸化の組み合わせた2種の計6種が見られた」というところで修正を頂いております。また、15行目からのPBacidの記載で、Bが小文字になっているものを大文字に修正していただいております。〇〇先生からの修正は以上です。

次に、22ページを御覧ください。こちらが「単回投与後の代謝物量の経時的推移」でございます。先ほどのシス体、トランス体を低用量単回経口投与したのものにつきまして、主要臓器の代謝物分析を行っております。こちらですけれども、血液、脳、腎臓、肝臓中におきまして、尿糞中と同じ代謝物が確認されております。

表18のほうにトランス体、24ページの表19にシス体の結果が示されております。アルコール部分の代謝物であるM3のPBacidがそれぞれの臓器における主要の代謝物となっており、最高濃度が1Rトランス体で0.4～0.69ppm、シス体投与で0.31～0.44ppmとなっております。一方で、未変化体の放射能濃度につきましては、トランス体、シス体ともに低値となっております。

ページをめくっていただきまして、25ページを御覧ください。事務局からのボックスに記載しております。先ほど来の説明と少し繰り返しになりますけれども、代謝試験はラットの経口及び皮下で実施されておりました。豚の試験は提出されておられません。申請があった製剤は豚舎に使用されておりました。豚については経口摂取、経皮的な浸透が暴露経路として考えられます。これまでの御説明したラットの代謝の情報で不足がないかどうかというところを御審議の中で御確認いただければと思います。

代謝につきましては、以上です。〇〇先生、お願いいたします。

〇〇〇 御説明をありがとうございました。それでは、13ページからただいまの25ページまで御説明を頂きました。

まず18ページなのですが、すみません、これは事務局に確認なのですが、これは18ページの図1なのですが、これはM1、M2、M3の記載を削除するのは、残しておいたらいけないのでしょうか。

○事務局 事務局としても残しておいたほうが、もし理解が進むようであれば、残したいとは思っているのですけれども、きれいにこれでM1、M2、M3というふうに分けられるのかというところも事務局としては少々疑問でして、あくまで事務局の理解の下に記載をしたものでございますので、もし残すのであれば、事務局の理解が正しいかといったところの審議も必要になってくるということだけ、申し添えさせていただきます。

○○○ 分かりました。それでは、この辺りは細かいところになりますので、もしよろしければ、特に代謝を担当されている、専門にされている先生方に御確認を後日頂いて、その上で残すか残さないかというところを決めさせていただければと思います。

それと19ページのところなのですけれども、こちらは○○先生のほうから御修正を頂きました。○○先生、何かこちらのほうは追加のコメントはございますでしょうか。

○○○ 少し詳しく述べたほうがいいかなと思った点で加えさせてもらいました。水酸化とカルボン酸ができるというのは書いたほうがいいのかということと、4'側の水酸化とカルボン酸の両方が代謝される物質を含めて6種だというのは、記載したほうがいいのかというので、書き加えたらいいかなと思って修文しました。以上です。

○○○ ありがとうございます。丁寧に記載いただきましたので、こちらはそのまま掲載でよろしいのではないかと思いますけれども、先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。そうしましたら、先ほどの13ページ～25ページで、先生方から何かコメントはございますでしょうか。特にもし不足のデータがあれば、コメントを頂きたいのですが、すみません、たびたびで本当に申し訳ないのですが、○○先生、この辺りはいかがでしょうか。

○○○ このシス体とトランス体が一般的に代謝酵素とかが、こういった異性体を認識するというところで、代謝物のでき方とかに差があるというところは、それはもういいと思うのですけれども、基本的には、これがある時間内に全て糞や尿中に排泄されるというところの薬物動態的に変わらないというところが、重要なかなと思っています。

あとは特に最初のところで、私はよく分からないのですけれども、R体とかS体とかもありますけれども、R体、S体のトランスシスとか、この辺りのところで多分、本来の作用機序のところを生体の蛋白とか受容体が、このR体、S体、それから、シス、トランスも含めて、認識するとなると、この辺はどれが殺虫作用の本体なのかなというのが、動態とは違うのですけれども、少し気になって見ていたところです。私からは以上です。

○○○ ありがとうございます。毒性に関しては残留が終わった後、その後に毒性の話が入ってきますので、そちらのほうで具体的に議論をしたいと思います。そのほかに先生方から何かこの辺りで追加のコメントはございますでしょうか。

もしないようでしたら、資料としては十分、ADMEに関しては出ているかなと思いますので、次回以降、この続きということになるかと思っています。

それでは、先生方、特にコメントがないようでしたら、恐らく時間的に今日はここで一旦終了ということになるかと思っています。

事務局のほうから「その他」として何かございますでしょうか。

○事務局　いいえ、ありません。次回の調査会は調整ができ次第、改めて御連絡を差し上げますので、よろしく願いいたします。以上です。

○○○　ありがとうございます。

これでちょうど時間ということですので、これで第255回「動物用医薬品専門調査会」の議事を一旦全て終了ということで、閉会させていただければと思います。本日はどうもありがとうございました。

(了)