

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 258 回) 議事録

1. 日時 令和 4 年 11 月 25 日 (金) 10:00~11:45

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) 動物用医薬品 (*d*・*d*・*T*-シフェノトリンを有効成分とする豚舎噴霧剤 (カーボジェット、
ファームクリン)) 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)

石塚座長代理、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

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員

(事務局)

中次長、前間評価第二課長、矢野課長補佐、木庭評価専門職、田村技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和4年11月25日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書「シフェノトリン」

資料3 （案）動物用医薬品評価書「*d*・*d*-T-シフェノトリンを有効成分とする豚舎噴霧剤（カーボジェット、ファームクリン）」

6. 議事内容

〇〇〇 先生方、本日はお忙しいところ御参加いただきましてありがとうございます。ただいまより第258回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、青山座長が体調不良で御欠席されているため、〇〇で進行させていただきます。よろしくお願いたします。

本日は、青山専門委員、青木専門委員、稲見専門委員、山本専門委員が御欠席になっておりますので、10名の専門委員が御出席いただいております。

本日の会議の全体スケジュールにつきましては、お手元の「第258回動物用医薬品専門調査会議事次第」を御覧ください。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料の御確認をお願いいたします。

〇事務局 承知いたしました。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」、「動物用医薬品（*d*・*d*-T-シフェノトリンを有効成分とする豚舎噴霧剤（カーボジェット、ファームクリン））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、委員名簿、資料1から3は議事次

第に記載されているとおりでございます。そのほかに参考資料1、机上配布資料1から3がございます。これらの資料は事前に印刷したものをお手元に送付させていただきました。不足の資料等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。

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お願いいたします。

○事務局 承知しました。御報告申し上げます。議題1のシフェノトリン及び議題2の *d・d*-T-シフェノトリンを有効成分とする豚舎噴霧剤（カーボジェット、ファームクリン）に関しまして、本日御欠席の青山専門委員より令和4年8月26日付で確認書を提出いただいております。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 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、青山専門委員は本品目について、同委員会決定2の（1）に挙げる場合のうちの①に該当すると認められます。そのため、いずれにせよ本日御欠席ではあるのですが、青山専門委員は本品目の調査審議に参加いたしません。また、それ以外の御提出いただいた確認書につきまして、先生方、相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議題（1）「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」に入りたいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。シフェノトリンについて御説明いたします。

資料2と机上配付資料1と2をお手元に御準備ください。シフェノトリンに関しましては、

御審議いただくのが今回で3回目となっております。前回、生殖発生毒性まで御審議いただきました。今回は神経毒性試験から最後の食品健康影響評価までを御審議いただく予定でございます。その前に、前回幾つか宿題を頂戴しておりますので、まずはその宿題を全て御説明させていただきます、御審議をお願いできればと思います。

資料2の32ページをお開きください。前回の宿題ですが、こちらは残留試験なのですが、豚を用いて実施されていないこと、そして、豚の残留はラットから考察することになるのですが、そもそも投与されている量が適切か判断をする必要がございます、こちらで推定してみると、記載されているラットの試験の投与量よりかなり多いばく露量であることが分かること。この2点を記載するように御指示を頂戴しておりました。それを踏まえまして、事務局で赤字部分を追記しています。こちらに関しまして、〇〇先生と〇〇先生より、同意いたしますというコメントを頂戴しているところでございます。

なお、このシフェノトリンの記載なのですが、この残留はシフェノトリンの一般的な薬剤に適用となるというよりは、カーボジェットという動物用医薬品を使用した場合にのみ適用される条件となっておりますので、その特殊な使用方法が分かるように、少し前後して恐縮なのですが、6ページに今回評価を行った前提といたしまして、こういう剤の使用があるということ事務局で追記させていただきました。こちらが1回目の宿題となっております。

次に、54ページを御覧いただけますでしょうか。54ページの下、19行目ですが、生殖発生毒性試験がございます。前回、生殖発生毒性試験は6つの試験があるのですが、その6つの試験の名称が正しいのかどうか、統一的に記載されているのかというところを確認することとなっております。試験の名称なのですが、事務局でOECDのガイドラインや厚生労働省の出している医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドラインなどを調べたのですが、統一的なルールは残念ながら事務局で調べた限りは分かりませんでした。したがって、申請書にある名称に統一しています。具体的に申し上げますと、56ページ(2)の1世代繁殖毒性試験を妊娠前及び妊娠初期投与試験に、58ページ(3)の発生毒性試験としていたところを器官形成期投与

試験に、さらに、59 ページ（4）の発生毒性試験を周産期及び授乳期投与試験に、そして、61 ページと 62 ページの（5）と（6）は発生毒性試験としておりましたが、器官形成期投与試験、このように修正をさせていただいております。この記載方法でよいか御確認をお願いいたします。

御参考まで、動薬班において過去に御審議に際して指摘をいただいた事項をまとめている SOP があるのですが、そこを見ると、投与期間に応じてこのような試験名をつけることは問題ないという記載はございました。以上が試験の名称でございます。

次に 56 ページを御覧ください。表 44 に赤字がございます。こちらも 1 つ宿題でございます。こちらは 2 世代繁殖試験ですので、 F_0 に被験物質を投与して交配して F_1 を得て、 F_1 にも被験物質を投与して F_2 を得て毒性を見るという試験をしているのですが、この試験のさなかに F_1 が 5 週齢時に雌雄 1 匹ずつ死亡しております。5 週齢ですので離乳してすぐでございます。果たして親が被験物質を食したことによる毒性なのか、あるいは子が被験物質を食したことによる毒性なのか、言い換えますと、親の毒性として取るのか子の毒性として取るのか、ここの部分で事務局判断を迷いまして、先生方に御質問させていただいたところでございます。事務局で過去の審議をさらってみましたところ、過去に青山座長より本件に関して発言がございまして、親とすべく選抜した段階で、それ以降に得られた毒性は親の毒性とすべきというような発言がございました。このため、この所見は親の毒性として記載しております。〇〇先生より、この対応で結構ですというコメントを頂戴しているところでございます。

次に 57 ページ、6 行目を御覧ください。前回、痂皮形成について毒性所見として取るべきか、評価書に記載すべきかという御審議をいただきました。その内容を机上配布資料にまとめています。机上配布資料 1 の裏面、2 ページ目を御覧いただけますでしょうか。生殖発生毒性試験が 6 つ実施されているところなのですが、うち 5 つが皮下投与試験でございます。恐らくは注射針の刺激で痂皮ができるのだらうと推察されているところでございます。前回の審議では、〇〇先生から毒性影響からこれは除外してよいというコメントを頂戴しておりまして、

他方、〇〇先生からは局所刺激があるかもしれないので、毒性があったと判断すべきという御意見を頂戴しているところでございます。

事務局で各種試験の結果を調べまして、先ほど申し上げた机上配布資料の試験結果という表にまとめています。これを見ますと、確かに結構な数、痂皮形成ができておりまして、恐らく投与量が多くなるのが原因だと推察はするのですが、用量が高くなるほど痂皮形成が出ていることは確かでございます。ただし、後ほど少し御説明させていただくのですが、参考資料1に経口以外の試験結果がまとめてありまして、その中に皮膚刺激の試験も実は含まれています。その結果、皮膚への刺激性は認められておりません。

事務局の対応なのですが、痂皮形成はあくまで皮下投与が恐らく原因でございまして、シフェノトリンを食べたからといって食道などに痂皮が形成されるのはあまり想定できそうにないところでございます。したがって、事務局案といたしましては、痂皮形成は毒性影響としては取りません。すなわち毒性影響にまとめた表には痂皮形成を含めないのですが、毒性と取らなかった所見として本文中に記載したいと思えます。

このような記載を、先ほど御紹介いたしました57ページ、8の(2)の試験ですが、そのほかにも8の(5)、8の(6)の試験で痂皮形成がみられておりますので、追記をさせていただいております。こちらに関しまして、〇〇先生からは、この対応で問題なしとコメントを頂戴しているところでございます。

次に、同じく57ページ、表45の青マーカー部分を御覧ください。こちらは心臓の絶対重量の高値を毒性所見として取るかどうかというところなのですが、前は少し詳細なデータを見てから判断しようということになっておりました。机上配布資料2にその詳細なデータをまとめています。お手数ですが、机上配布資料2を御覧ください。前回の審議ですが、〇〇先生からは、試験者が一番よく分かっているので、試験者の申請内容を尊重したほうが良いですというコメントを頂戴しております。また、〇〇先生からは、ラットの後にイヌの試験があるのですが、そこで循環器系に影響が出ておりましたので、心臓の変化に付随するものではない

かというような御発言がございました。なお、その後、〇〇先生からイヌでは循環器系に影響が出ているのだが、ラットはあまり出ていませんというような発言もあったところでございます。

さらに、〇〇委員より、これは難しい判断であるという前置きがあった上で、一般的に絶対重量と相対重量、双方が併せて動いたときに毒性と取ることが多い。でも、ケース・バイ・ケースで判断してくださいという発言があったところでございます。

事務局で原著を調べさせていただきました。考察と結論の部分に書かれていた事項なのですが、雌においては心臓で 150 mg/kg 体重投与群から高値がみられたという記載はございました。ですが、結論を見ますと、無影響量は求められなかったとしておりまして、確かに事実として存在はしたものの、毒性影響としては取っていないのが原著の対応でございます。さらに、実際の値もチェックいたしました。それがテーブル 5、6、12 の抜粋でして、こちらは心臓の重量を抜粋したものになります。雄を見ていただきますと相対と絶対双方が記載されているのに対して、雌は絶対重量しか調べられていない。恐らくこの 2 つの差が結論に響いた可能性があるのかなと事務局は推察しているところでございます。

こちらは事務局では毒性として取る、取らないの部分の判断が難しかったので、御審議いただきまして、取る、取らないを御判断いただければと思います。ただ、御参考まで、雌の心臓重量を毒性所見として取らなかったとしても、いずれにせよ雄が同じ投与群で死亡しておりますので、こちらの NOAEL に変更はない予定でございます。

以上が心臓の絶対重量の宿題でございます。

続きまして、59 ページを御覧ください。こちらは申し訳ございません。事務局の誤記を訂正させていただきます。59 ページの 2 行目、50 mg/kg 体重というところは、50 ではなくて 500 の誤記でございます。事務局で修正させていただきます。

次に、60 ページの 24 行目でございます。前回、生殖発生毒性試験の各種試験で胎児の外表や骨格を見ているのですが、なぜか催奇形性について言及がないなど、逆に催奇形性について

試験項目があるかどうか分からないのに言及しているといった、催奇形性の判断が正しく記載されているのかというところが不明瞭でございまして、再度確認するように指示が下りていたところでございます。

こちら事務局で情報を収集させていただきました。机上配布資料1の表面を御覧ください。1ページ目でございます。催奇形性なのですが、一応事務局で調べまして、この2つの条件を満たした場合は言及しても良いのかなという部分を特定しています。まず1つ目ですが、器官形成期に被験物質が投与されていること。そして2つ目といたしまして、検査項目に形態異常が含まれていること。この2つを満たしている場合は催奇形性について言及すべきというふうに整理をしているところでございます。

試験を調べますと、8の(1)は下の表にあるのですが、器官形成期に確かに投与はされているのですが、検査項目が剖検のみでして、これですと外表しかみられませんので、骨格と臓器を見ておりません。したがって、こちらは言及すべきでないというふうに判断しております。

8の(2)は器官形成期より前に被験物質が投与されておりますので、こちらとも言及不可でございます。

8の(3)は器官形成期に被験物質を投与して形態異常も見えておりますので、言及をいたします。

8の(4)は器官形成期より後に被験物質を投与しておりますので、言及不可でございます。

8の(5)と8の(6)は器官形成期に被験物質を投与して形態異常も見えております。

したがって、8の(3)と8の(5)と8の(6)、こちらについては催奇形性を見ているというふうに判断して結論を記載しても良いのではないかと判断いたしました。こちらの考えを基に資料2に記載を反映しているところでございます。

少し具体的に御説明いたしますと、60ページの24行目については、8の(4)、先ほど申し上げました器官形成期より後に投与しているものですので、言及すべきではないということで

削除をしてあります。

次に、61 ページと 62 ページなのですが、こちらは 8 の（5）と 8 の（6）で双方とも器官形成期に投与して、しかも形態異常も見ているものですので、催奇形性に言及すべきものとして、双方催奇形性はみられなかったという結論を追記しています。ただ、1 点ここは少し注意が必要でして、例えば 61 ページの 15 行目ですが、形態異常の検査で種々の異常がみられたという記載がございます。ただ、結論といたしましては、自然発生的で、発生頻度も統計学的に有意差がみられなかったということで催奇形性はなかったという結論になっております。

以上が催奇形性に関するまとめでございまして、この結論に対しまして、〇〇先生からは、この対応で問題ないというコメントを頂戴しているところでございます。

座長、長くなり大変恐縮ですが、以上で宿題は終了でございます。一度座長にお戻しいたします。審議をよろしく願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。前回の審議で少し不明瞭であり、これはもう少し調べたほうが良いであろうというところを非常に分かりやすくまとめていただきまして感謝申し上げます。

それでは、前回の修正箇所もしくは宿題を中心に見ていきたいと思っております。まず、32 ページを御覧ください。残留試験の 2 行目から赤字で追記がございます。前回からの繰り返しになりますが、本件、本来であれば豚を対象としていますので豚の残留試験を行うべきではあるのですが、被験物質の使い方がオールアウトという使い方ですので、基本的にはほぼばく露されないということになりますので、それも含めてばく露量に関する考え方が記載されております。こちらの 2 行目から 14 行目の記載ですが、何か先生方から御意見ございますか。

もし御意見ないようでしたら、6 ページ目も併せて御覧いただければと思うのですが、32 ページ目と併せて、今回の被験物質に関する追記をいただいております。それで座長代理からなのですが、一般の方が 11 行目から 15 行目を見たときに、恐らくこの剤が豚に対してオールアウトで使うものだというのを読み取れないのではないかなと考えておりまして、表現が一般の

方には少し難し過ぎるのかなと思いました。

そこで、重要なところは今回、豚はオールアウトでこの剤を使うことになるかと思っておりますので、その辺りを分かりやすく 6 ページの脚注に入れてはどうかと思うのですが、いかがでしょうか。あちこちに豚のオールアウトが出てくるので、少ししつこいようではあるのですが、最初に出てくる 6 ページで、この法律的な文言はなかなか読み取るのが難しいかと思ひまして、いかがでしょうか。もし差し支えがないようでしたら、分かりやすいようにということで、6 ページ目の脚注に一度、使用方法について少し分かりやすく追記を入れたいと思ひます。ありがとうございます。

続きまして、54 ページからになります。生殖発生毒性試験なのですが、こちらは表題の変更ということになります。具体的にはまず 56 ページ、58 ページ、59 ページ、61 ページ、62 ページに赤字で修正がかかっております。事務局から過去にもこういった修正で問題はないと、前例があるということですので、修正自体には問題がないかと思ひます。こちらの表記について〇〇先生からも御確認をいただいているということでしたが、ほかの先生方から何かこの赤字の表記について御意見ございますか。よろしいでしょうか。

では、お認めいただいたということで、赤字の修正をこのまま進めさせていただきます。

続きまして、56 ページですが、表 44 が分かりやすいかなと思うのですが、こちらの F₁ というところ、親動物と児動物で「死亡（雌雄各 1 匹）」というのが入れ替えになっております。こちらに関しては事務局から御説明がございましたとおり、5 週齢ではあるのですが、一度親として分類したところから、児動物ではなくて親動物としての毒性という表記になるということになりました。こちらについては何か御意見ございますか。

では、これまでもこちらの調査会ではこのように分類していたということですので、事務局の修正のまま進めさせていただきます。

続きまして、次のページの痂皮形成に関してです。57 ページの 6 行目を御覧ください。それと、机上配布資料 1 の裏に痂皮形成について記載がございます。私も別の調査会などの、過去

にこの調査会だったかどうかろ覚えなのですが、例えば注射等々で出たような所見については基本的にはあまり毒性として取ることはないかと思うのですが、さらに安全側に立ったとしても、この後、皮膚刺激など感作性試験も行われておりまして、そこでも毒性はないということです。この痂皮形成に関しては毒性所見としては取らなくてもよいのではないかと思います。事務局の御修正のとおり、記載はするが、表の中に入れて毒性とはみなさないという対応になるかと思えます。これについて先生方から何か御意見ございますか。

では、特に問題がないようでしたら、そのように進めさせていただきます。

それから、前回なかなか議論がございました 57 ページの表 45、150 以上の投与量で雌ですね。青マーカーなのですが、心臓の絶対重量の値に変動があったということで、これを毒性として取るか取らないかというところで少し意見が分かれました。こちらは事務局で非常に分かりやすくまとめていただいております机上配布資料 2 を御覧ください。こちらの 1 ページ目のテーブル 5、6、12 で、どのような重量変化があったのかということの記載をいただきました。あとは先生方から、こちらは意見が分かれたのですが、まず 1 点目が、相対重量と絶対重量が併せて動いた場合には基本的には毒性と取る。そうでない場合には議論の余地ありということになっていたかと思えます。テーブル 5、6、12 のまとめを見ていただきますと、雌は比重量のデータがないということでもございました。雄は絶対重量、比重量の両方ともデータがあって、比重量のみ変化があったが、絶対重量の変化がないということで、こちらも毒性としては捉えていないのが前回のお話だったのですが、雌はそもそも相対がないということでした。

それと、ほかに心臓の毒性所見があれば毒性として捉えるべきという御意見をいただいております。1 ページめくっていただいて、机上配布資料 2 の 2 ページ目です。今回非常に毒性試験のデータが豊富なのですが、心臓に対する毒性らしきというか、変化が認められたものに関しては、この 4 試験について報告が出ております。全ての試験について心臓で共通した毒性試験が認められているわけではありません。そのうち 7 の (1) 慢性毒性試験で心臓の相対重量の高値とあるのですが、これは体重抑制によるものであろうということで、これは毒性所見と

しては認められないというお話を前回記載がございました。

それと、1 ページ目の心臓の個々の重量変化を拝見したのですが、このラットは体重が 200 から 280 g ということで、過去の様々な文献の心臓重量の変化を見ますと、こちら、平均値と SD 両方書いてあるのですが、恐らく背景データ内の変化に入ってくるかなという感覚は持っております。

ここままで心臓の絶対重量の雌について、毒性として取るか取らないかということについて、先生方からまた改めて御意見をいただければと思います。前回御意見をいただきました〇〇先生は、前回と御意見変わらないということによろしいですか。

〇〇〇 ありがとうございます。基本的には考えは、先生のおっしゃっているとおりで良いのではないかと思います。

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。

〇〇〇 前回、私も詳細として絶対重量などは検討していませんので、そういうことが気になったという指摘のみなので、構わないと思います。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

それでは、絶対と相対と両方そろったデータではないということもありますし、変化も非常に小さいということで、57 ページの表 45 の 150 以上から心臓に関する雌の記載は一旦除いていただきまして、もし書くとしたら文章中に記載をすることになるのかなという気がしております。事務局でそういった対応は可能でしょうか。

〇事務局 承知いたしました。それでは、表 45 から抜いて、上のパラグラフに事務局で案を追記させていただきます。後ほど先生方にコメント照会をかけさせていただきます。

〇〇〇 ありがとうございます。では、毒性とは取らないが、きちんと評価書には記載をするという対応にさせていただければと思います。

〇〇〇 〇〇です。すごく子細なことなのですが、机上配布資料 2 の 2 ページ目の冒頭、表の

末梢血管拡張の末梢という字が違うので。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。こちらは多分、表には出てこない資料ではあると思うのですが、御指摘ありがとうございます。

では、続きまして、前回の積み残しが 60 ページになります。積み残しといいますか、少し整理をさせていただいた点になります。机上配布資料 1 の 1 ページ目、表を御覧ください。催奇形性の記載がばらばらであったということで、事務局で整理をしていただきました。例えば 60 ページなのですが、こちらはラットの試験になりますが、机上配布資料ですと（４）ラットというところになるかと思います。例えばこちらですと、そもそも器官形成期のばく露がないので、催奇形性の記載については削除するといったような整理をいただいております。

これに従いまして、生殖発生毒性の試験の（１）から（６）まで記載の修正をしていただきました。こちらの全体を見まして、〇〇先生からは、こちらの記載で大丈夫という御確認をいただいております。先生方からもし追加の御意見がございましたらお願いします。

大丈夫でしょうか。非常に分かりやすく整理をいただきまして、本当にありがとうございます。

1 点気になっているところが 61 ページの 15 行目と 16 行目になるのですが、こちらの試験は非公表の試験データだったと思うのですが、自然発生的な種々の異常がみられたという記載がございますが、背景データ内であったということで、こちらは毒性として捉えないということに申請者らは結論づけております。こちらも毒性の表の中には入れないが、記載は残すといったような対応でよろしいかなと考えました。

では、催奇形性の言及に関しては以上でよろしいでしょうか。特に追加の御意見がなければこのような記載で進めることができると思います。

ほかにないようでしたら、引き続き、事務局から説明をお願いできますでしょうか。

〇事務局 承知いたしました。それでは、引き続き、資料 2 の 64 ページを御覧ください。こちらから未審議の部分に入ります。

まず（1）はラットの雌雄各 12 匹に 0、25、50、100 mg/kg 体重を単回経口投与いたしまして、投与 14 日目まで臨床症状と機能観察などを行った試験でございます。観察期間終了後に脳の重量とサイズを測定し、100 投与群と対象群よりランダムに 6 匹選択いたしまして、脳や神経などの病理組織学的検査を実施しております。

結果ですが、まず 100 投与群の雌で 1 匹死亡しております。体重や機能観察、脳重量やサイズ、病理組織学的検査において異常はございませんでした。得られた毒性影響を表 50 にまとめてあります。これは 50 以上で振戦や立ち上がり行動の減少などがみられているところがございます。結論ですが、NOAEL は、雌雄ともに立ち上がり行動の減少が 50 でみられたため 25 としています。

1 点事務局より注意事項なのですが、この試験については多くのレンガ色の英単語が入っていると思います。こちらは最終的に削除される予定でございます。ただ、事務局で見慣れない単語が多かったため、正しい日本語に直されているかというところを懸念して記載しているところがございます。正しい日本語になっているかいま一度チェックをお願いできればと思います。

また、本試験に関しましては、事務局より幾つか質問させていただきました。まず 1 点目ですが、こちらは急性毒性試験となっております。1 用量を単回投与して影響を見ているのみでございます。農薬と異なって、動薬に関しては現在、ARfD、急性参照用量を設定してございません。したがって、あまりここで NOAEL を設定する意味はないのかなと思ひまして、NOAEL を設定する必要はございますかという形で質問をさせていただきました。〇〇先生から、NOAEL の設定は急性毒性でも設定可能ですよ、ADI の根拠として使用可能かどうかは別途判断できるというようなコメントを頂戴しているところがございます。また、〇〇先生からも先ほど申し上げましたとおり、農薬では ARfD を設定していますので、急性神経毒性試験を行ひまして、NOAEL を設定しているの、NOAEL を設定すべき試験だというふうなコメントを頂戴しているところがございます。

さらに、もう一つ質問しておりまして、立ち上がり行動の減少が NOAEL の設定根拠になるのかというところについても質問させていただきました。〇〇先生からは、オープンフィールド試験の観察項目の一つで有意差が確認されたことは NOAEL の設定根拠になるとコメントを頂戴しているところでございます。

続きまして、66 ページの (2) 亜急性神経毒性でございます。こちらはラットの雌雄各 12 匹に表 51 の用量を 13 週間混餌投与いたしまして機能観察等を行ったものでございます。また、投与期間終了後に 1,200 ppm 投与群及び対照群からランダムに 6 匹選択いたしまして、脳や神経系の病理組織学的検査を実施しています。

結果ですが、600 の投与群で 1 匹死亡例が出ましたが、それ以外は一切毒性影響がございませんでした。600 以上の投与群、つまり 1,200 ppm 投与群でも死亡は出ておりませんので、この 600 は毒性影響とは取ってございません。NOAEL は最高用量の 1,200 ppm としているところでございます。

次に、67 ページの一般薬理試験も説明をさせていただきます。まず (1) ですが、こちらはマウスを用いました一般症状及び行動に及ぼす影響を見たものでございます。マウスに *d·d·T*-シフェノトリンを 0、25、50、100 mg/kg 体重を単回経口投与いたしまして、24 時間後まで行動観察を行ったものでございます。50 投与群以上で情動行動、中枢興奮によると考えられる症状、または運動機能や感覚機能の低下を示唆するような症状が発現いたしまして、50 では雄で 1 匹、雌全体、100 では雌雄全個体が死亡しております。25 の投与群では影響はみられなかったとのことです。

次に (2) マウスを用いた中枢神経系に及ぼす影響を見た試験です。こちらにも *d·d·T* でございます。マウスに *d·d·T* を 0、12.5、25、50 mg/kg 体重を投与いたしまして、投与 4 時間後まで 10 分間隔で運動量を測定したものでございます。結論ですが、自発運動量への影響はみられず、50 mg/kg 体重投与群で 190 分後から 240 分後まで自発運動量が少し有意に増加したらしいのですが、これは同時期に発現した痙攣による振動であると判断されているようでござ

います。

次に（３）イヌを用いた試験でございます。こちらは（１）、（２）と異なりまして、経口投与ではございません。ですが、 $d \cdot dT$ と $dT80$ 双方を投与してございまして比較が可能であるので記載をしているところでございます。 $d \cdot dT$ と $dT80$ を 0.05、0.5、2、5、そして $d \cdot dT$ のみ 10、単回、静脈内に投与しています。それで呼吸と循環器系に及ぼす影響を見たものです。

結果は 68 ページの表 52 に示しています。死亡した個体あるいは各種呼吸・循環器系への影響がみられています。この結果をもって試験者は、 $d \cdot dT$ と $dT80$ の作用は同質であって、 $d \cdot dT$ は $dT80$ の 2 倍の強さというふうに結論を得ていたところでございます。

得ている所見は表 52 を見ていただくと大体同じようなものが得られておりますので、同質であるというところは確かかなと思います。ただ、2 倍が正しいかどうかというところは疑問でございましたので、質問をさせていただきました。例えば死亡であれば、 $dT80$ が 10、 $d \cdot dT$ が 5 の投与で起きていますので 2 倍なのですが、心拍数、血流量の増加は 2 と 5 で単純比較しても 2 倍になりませんし、血圧の上昇はともに 2、呼吸促拍に至っては 0.5 と 5 で 10 倍の開きがございます。これをもって 2 という数字が導き出せるかというところを質問させていただきました。〇〇先生からは、必ずしも 2 倍とは言えないので、より強いという言葉に修正してはどうかとコメントを頂戴しているところでございます。

以上が一般薬理なのですが、実はここに記載させていただいたのは先ほど申し上げた経口投与したものと、あとは $d \cdot dT$ と $dT80$ の毒性が比較できるもののみでございます。

参考資料 1 を御覧ください。参考資料 1 は吸入毒性であったり皮膚や眼への刺激であったり、あとはヒトへの影響が記載されているのですが、こちらは関連性が低いもの、このような情報も今回何分噴霧の殺虫剤で広く使われている剤であったこともあると思うのですが、多く試験結果が提出されています。ですが、食品健康影響評価という観点からは、あまり皮膚や眼への刺激は NOAEL の設定根拠にはなりませんので、記載する意義が低いかなと思ひ、省いていま

す。ただ、過去の評価書の中には眼や皮膚への刺激の試験についても記載したものはございますので、もし必要があれば、この参考資料に含めている試験を本文中に移すことは可能でございます。したがって、御指示をいただければと思います。

座長、最後まで説明しようかと思ったのですが、少し長くなりそうなので一旦ここで切ってもよろしいでしょうか。それでは、御審議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、前回未審議であった 64 ページからになります。よろしく願いいたします。まずは事務局から説明ございましたとおり、64 ページから FOB を用いた評価を行っております。特に表 50 の和訳なのですが、こちらで問題がないかを見ていただきたいと思っております。こちらは薬理の〇〇先生、もし何か御意見ございましたらお願いできますでしょうか。

〇〇〇 英語の日本語訳に問題はないかという意味でしょうか。

〇〇〇 そのとおりです。

〇〇〇 少し拝見した限りだと特に違和感はないのですが、正確な言葉というか、分かりません。自分としてはこれで問題ないのではないかと思います。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

ほかの先生からも御意見ございますか。

もしないようでしたら、一旦こちらの日本語訳、私もざっと見て特に問題はないような気もしているのですが、もし改めて気がついた点がございましたら、また事務局に御連絡をいただければと思います。一旦こちらでよしということで進めることができればと思います。

それと、65 ページから記載があるのですが、こういったような急性毒性試験に近いもので NOAEL 等々を設定できるかどうかということなのですが、これについては設定できるという御意見をいただいております。確かにこれは農薬ではないので ARfD は出す必要がないという事務局からの御説明があったのですが、JECFA などの国際機関ですと、実は動薬でも ARfD などの審議をしていますので、これ自体で NOAEL を記載するのは特に問題はないかなと思って

おります。

そういたしますと、64 ページの 22 行目なのですが、こちらの調査会で NOAEL を 25 というふうに判断しますということを明記することになります。これについては先生方から特に問題はないでしょうか。

では、こちらの試験についても NOAEL は明記させていただきたくて、もう一つ、事務局からの御質問で立ち上がり行動、こういったものを NOAEL にして良いのかどうかという確認もいただきました。66 ページの 12 行目に〇〇先生から立ち上がり行動は NOAEL の根拠になるといいますという御意見をいただいております。私も立ち上がり行動の増減はかなり重要なポイントになると思っておりますので、これを根拠に NOAEL を設定することは問題ないかと考えております。これにつきまして、先生方から何か御意見ございますか。

では、もしないようでしたら、こちらの神経毒性試験については、立ち上がり行動を根拠として NOAEL をこのまま記載することにしたいと思います。

和訳もこのまま、実際には公表されるときにはレンガ色は削除されて、日本語のみの文章になります。もしも細かいところで気がついたところがありましたら、また事務局にお伝えいただければと思います。

〇〇〇 私も専門家じゃないのですが、少し分からないというところで確認したいのですが、例えば後肢抵抗減少が具体的に何を指すのか分からなくて、この訳で良いのかと疑問を感じたのと、もう一つは自発運動抑制。英文では locomotion impossible となっておりますが、抑制と impossible が関連するのか疑問に思ったのですが、どなたか詳しい方がおられたら確認したいと思いました。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

後肢抵抗減少と自発運動抑制について、先生方から何かこういう言い方が良いですといったような御意見はございますか。もしないようでしたら、こちらは改めて別途確認をさせていただければと思います。

事務局、お願いします。

○事務局 失礼いたしました。○○先生、本件なのですが、確認はもちろんさせていただきますが、対応策といたしまして、英語を併記しておくということもできないわけではございません。したがって、日本語大丈夫かなと思った場合は後ろに英語を残しておくのも手でございます。御参考まで。

○○○ 分かりました。ありがとうございます。そうしますと、一部分の英語を残すということになりますか。

○事務局 はい。まれに評価書にあるのですが、英文が原著であった場合は、正しい日本語になっているかどうか怪しい場合は後ろに英語を残すのを見たことはございます。

○○○ 分かりました。ありがとうございます。

○○先生、一旦引き取らせていただいて、確認させていただきますが、明らかじゃない場合には英語も併記するという対応でよろしいでしょうか。

○○○ はい。異存ありません。

○○○ ありがとうございます。では、そのように進めさせていただきます。

ほかに9の(1)の急性神経毒性試験について何か御意見ございますか。

では、もしないようでしたら、66 ページの(2)の亜急性神経毒性試験なのですが、66 ページの16行目からになります。こちらの試験、同様にFOB等々を用いた試験になりますが、修正箇所は特には私の方で気がついた点はございませんでした。先生方から何かこちらの試験についてございますか。

ないようでしたら、67 ページの一般薬理試験に移りたいと思います。まず(1)がマウスの一般症状及び行動に及ぼす試験になります。それから(2)が中枢神経、(3)が呼吸・循環器系に及ぼす影響で、こちらはイヌの試験になります。全体的な記載として68 ページの3行目ですが、表52を見ますと、エンドポイントを志望というふうに設定しますと確かにd・dTとdT80の強さの違いは2倍程度なのですが、さらに細かい毒性を見ますと2倍と言い切れな

いことから、3行目はより強いというような表現に修正がかかっております。なかなか毒性の定量、様々な毒性の複合で判断しなければいけないので、単純に数字で2倍というのも難しそうではございますが、こちらはこのような修正でよろしいでしょうか。

まずは67ページ、68ページについて、もし追加の御意見がございましたらよろしくお願いたします。

〇〇〇 〇〇ですが、よろしいでしょうか。評価に関連することではなくて文言のことなのですが、67ページの8行目「常同行動」とあるのですが、これはこの漢字ではなくて感情の動きかなと思ったのですが、御確認いただければと思います。

〇〇〇 御指摘ありがとうございます。私も情動行動試験は普通に情動かなと思います。こちらは事務局、確認をお願いしてもよろしいですか。

〇事務局 承知いたしました。修正いたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかにございますか。

それでは、ここまでの記載はこれでよいといたしまして、もう一件、先生方にお伺いします参考資料1を御覧ください。

その前に、67ページと68ページにかかってくる(3)のイヌの試験なのですが、こちらは経口投与ではなくて静脈内投与になっております。これに関連して、参考資料1は基本的には吸入毒性試験などです。こちらについて評価書に掲載するかどうかについてお伺いをいたします。まず、参考資料1なのですが、吸入毒性試験がございます。少し気になる点としては、これはあくまでも食品に関する影響評価ですので基本的には経口なのですが、シフェノトリンの使い方が、もし本当に残留していれば吸入毒性試験もあり得るのだと思うのですが、基本的には食品を介した評価を行うということです。そのため、通常は吸入毒性試験は評価書には掲載しないというのが通常であるかと思えます。それで、まず参考資料1が吸入毒性試験、これについて評価書に記載をするか否かなのですが、通常ですと記載しない方向です。これについて

先生方から何か御意見ございますか。使い方が通常のものとは違うということはあるのですが、特に先生方から違和感ない、異論がないということであれば、取りあえず吸入試験については落とす方向になるかと思えます。

2 ページ目を御覧ください。2. 一般薬理試験ということで、ウサギとモルモットの試験が掲載されております。自律神経及び平滑筋に及ぼす影響ということで、こちらも今回の評価の内容に直接係るものではないのですが、この2の一般薬理試験について、評価書から落とすというような方向に通常ではなるかと思えますが、これについて御意見ございますか。

特に反対意見がないようでしたら、この一般薬理試験についても評価書からは落とすということになるかと思えます。

続きまして、2 ページ目の3. ヒトにおける知見です。こちらのヒトにおける知見なのですが、シフェノトリンに関する知見でしたら掲載してもよいのではないかと思うのですが、様々なデータを併せた論文というか報告になっておりまして、2 ページ目のヒトにおける知見の2 行目、シフェノトリンのみを有効成分とする製剤についてのデータではないと、要はほかの様々な剤が混ざったものについてのデータということで、これをもって評価書に載せるのは逆に誤解を招きかねないなという懸念もしております。ヒトの情報は非常に重要視しておりますので、通常であれば載せても良いと思うのですが、シフェノトリンに関する評価として使い難いということで、こちらの3. についてはいかがでしょうか。

〇〇先生、お願いします。

〇〇〇 このヒトにおける知見なのですが、評価書案に載せるのはどうかと思うのですが、この剤の添付文書には少なくとも入れておく必要があると思います。人が操作するのか、機械が操作するのか分かりませんが、豚舎の中に人が入るということも殺虫剤を使うときにあるかと思えますので、そういった配慮は必要かと思っています。

〇〇〇 ありがとうございます。添付文書ですと、今度、管理機関の農水の管轄になるのですが。

〇〇〇 すみません。

〇〇〇 ありがとうございます。添付文書がどういうふうになっているのか、私でも把握はできていないのですが、取りあえず食品安全委員会の評価書としては、3のヒトにおける知見はまず一旦落とすということで、それは賛同いただいたというふうに理解いたしました。

添付文書に関しては、これは事務局に確認なのですが、今までに管理機関に管理に当たってこういう注意をしてくださいねということを食品安全委員会から返したことがあるのは何回か記憶があるのですが、農水管轄の添付文書などに食品安全委員会が意見を出したのはあまり聞いたことがないのですが、これはいかがでしょうか。

〇事務局 例えば食品に異常に残留するなどいう場合には注意してくださいねというふうに返すことはあるのですが、使う際の注意事項であったり、そういったものについて食品安全委員会からコメントを出すのは、あまり所管の関係からよろしくないかなと思います。ただ、担当者ベースでこういう御意見がありましたよというのは農林水産省に伝えることができますので、それで対応させていただければと思います。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

一応、農水は農水で、動物に対する毒性ということで様々な審議は行っておりますので、担当者ベースということで伝えていただければと思います。

〇〇先生、その対応でよろしいでしょうか。

〇〇〇 はい。ありがとうございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、次に、3ページ目なのですが、その他の試験ということで、眼の粘膜、皮膚刺激性、アレルギー試験、4ページ目が皮膚感作性試験です。こちらについても皮膚刺激性はともかく、アレルギーと感作性試験については食品安全委員会の評価書で載せたり載せなかったりといったような、調査会によってばらばらな対応なのかなと記憶しております。

1つ、今回、痂皮形成で幾つか意見をいただきましたので、そういった意味を込めて皮膚に

関する、それからアレルギー、皮膚感作性に関する試験について掲載してもよいのかなと考えているのですが、これにつきまして、先生方、いかがでしょうか。やはり必要ないということであれば、またここで落とすこととなりますが、掲載しても良いのではないかとということであれば、アレルギーも含まれていますので、これについては掲載の方向でよいのかなと思います。いかがでしょうか、

〇〇先生、お願いします。

〇〇〇 評価対象によってというか、規則性が分からないのですが、こういった眼粘膜刺激などアレルギー性試験については載ったり載らなかったりというふうに自分も何となく記憶があります。

ある程度、先ほどもお話ししましたが、痂皮形成もありましたし、アレルギーに関しては最終的な評価には影響がないかもしれませんが、これまでのほかの評価書で出てきていることもあると思いますので、載せる方向で良いのではないかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。ほかに先生方から御意見ございますか。

では、もしないようでしたら、今回の評価の結果には関わりはしないのですが、参考情報としてこちらの試験、3ページから4ページにかけての試験については評価書に記載をするという対応にしたいと思います。

事務局、それでよろしいでしょうか。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、ここまでで前回の未審議事項 64 ページから 68 ページまでが終了したことになりますが、先生方から何かございますか。

では、もしないようでしたら、事務局から続いての説明をお願いできますでしょうか。

〇事務局 承知いたしました。それでは、69 ページを御覧ください。こちらは国際機関等における評価でございます。まず1個目、豪州、オーストラリアでございますが、APVMA、こちら

はイヌ 13 週、52 週の試験で、NOAEL 3 に基づいて安全係数 100 を適用いたしまして、シフェノトリンの ADI を 0.03 mg/kg 体重/日と設定しています。ただ、詳細はこれしか分からないというものでございます。

次に、EU、ECHA でございます。こちらは食品を介したリスク評価は実施されておりません。ですが、殺虫剤としてエアロゾルのスプレーについて、屋内の亀裂であったり隙間に 0.02 g/m² シフェノトリンを散布することについては、ヒトの健康や環境に安全であるという結論を出してございましたので紹介するとともに、シフェノトリンを殺生物製剤に使用することを承認しておりますよということをジェネラルで紹介をしています。

最後に、米国の EPA でございます。こちらにも食品を介したばく露は想定してございません。偶発的に殺虫剤を経口あるいは経皮でヒトがばく露してしまったことを想定いたしまして、POD をイヌの 90 日間経口試験の 3 mg としておりますので、こちらを紹介しています。

ほかにも 70 ページにあるのですが、シフェノトリンについて使用者に対するリスクに懸念はなく、その使用形態から食品または飲料水を介したリスクについて評価は不要としていることを御紹介しています。

以上が国際機関などにおける評価でございます。

短かったので最後の食品健康影響評価まで説明をしてしまいます。

まず 2 行目から、これは重要な部分なので少し読み上げさせていただきます。概要でございます。殺虫活性を示す化合物であるシフェノトリンについて、食品健康影響評価を実施したとしています。

次に 4 行目から 22 行目まで、こちらは ADME が記載されております。ラットを用いて標識をしたシフェノトリンを 2.5 mg/kg 体重経口投与した薬物動態試験について記載をしています。雄の T_{max} が投与後それぞれ 5.2、6.8 時間、C_{max} が 1.8 ppm、24 時間目までの AUC はそれぞれ 20.8、21.7 µg 当量と算出されています。雌の T_{max} は投与後それぞれ 8.4、6.8 時間、C_{max} はともに 2.4 ppm、24 時間目までの AUC はそれぞれ 32.3、28.5 µg 当量であった。投与

群の雌雄とも、投与放射能は速やかに投与 72 時間後までにほぼ完全に排泄された。累積排泄率は尿中で 39.6 から 56.6%、糞中で 47.4 から 62.2%であり、ほぼ同等であった。*d*・*d*-T-シフェノトリン及び *d*-T80-シフェノトリンの吸収、分布、排泄に差は認められず、生物学的同等性が確認された。また、投与 24 時間後の代謝物を分析したところ、血液、腎臓、肝臓中の主要代謝物は PBacid 及びその硫酸抱合体であった。また、投与 2 日間の糞中の主要代謝物は未変化体で約 40%を占めていた。尿中代謝物の大部分は PBacid または硫酸抱合体であった。

また、*d*・*d*-T-シフェノトリンのトランス体とシス体について酸側のカルボニル基を標識したもの、あとアルコール側のベンジル基を標識したもの、さらにシアンを標識したもの、この 3 つの標識体を用いたものを 1.7 から 3.3 mg/kg 体重相当、ラットに単回経口投与あるいは皮下投与した試験ではカルボニル基の標識体と Ca の標識体が投与後 7 日間でほぼ完全に排泄されましたが、シアンの標識体は排泄が穏やかでした。また、代謝物を分析しましたところ、投与 2 日後までの尿中の主要代謝物は 4 の PBacid の硫酸抱合体であって、34 から 66%が尿中にみられました。また、チオチアン酸イオンも 7 から 16%が主に尿中で検出されたというような結論を淡々と記載しているところでございます。

次に、23 行目からが残留でございます。こちらは事務局で一文足させていただきました。「豚を対象とした残留試験は未実施である」、こちらの事実を追記しています。

ラットを用いた残留試験においては、先ほど申し上げた 3 つの主要代謝物に分かれているところの C を標識したものを、トランス体、シス体を同じように 1.7 から 3.3、経口・皮下投与した場合に、投与 7 日後において脂肪組織での残留濃度が比較的高く、その他の組織では低値でした。ただ、シアンの CN 標識体のみ、いずれの組織においても放射能濃度が比較的高くて、特に被毛、皮膚、胃、胃内容、血液で比較的高い値を示して、脂肪組織は CO、Ca 標識体と同程度でしたという結論を記載しています。

29 行目から遺伝毒性試験でございます。*d*-T80 シフェノトリンに遺伝毒性はないと考えたと記載しています。こちらは各種試験結果がございまして全て陰性でしたので、*d*-T80 はこのよ

うに記載ができます。

ただ、*d·d*T に関しましては、試験結果がございませんでしたので、別の書き方をしています。読み上げます。複数の異性体からなる *d*T80-シフェノトリンは、*d·d*T-シフェノトリンの主成分であるトランス-S 体を、異性体成分比として *d·d*T-シフェノトリンのおよそ半分程度含有していることから、*d·d*T-シフェノトリンについても生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えたと記載しています。したがって、シフェノトリンの ADI を設定することは可能であると判断された。

35 行目から各種毒性試験の結論でございます。各種毒性試験の結果から、*d*T80-シフェノトリン、*d·d*T-シフェノトリンの投与による影響は、振戦、過敏、尾の痙攣、運動失調等の神経症状、摂餌量低値及び体重増加抑制等であったと記載しています。

38 行目、発がん性試験の結果です。発がん性試験の結果、マウス及びラットにおいて発がん性はみられなかった。

そして、39 行目が催奇形性でございます。発生毒性試験の結果、ラット及びウサギにおいて催奇形性はみられなかった。

40 行目から結論の部分でございます。各種毒性試験の結果から、最も低い用量でみられた影響は、*d*T80-シフェノトリンを用いたイヌの 13 週間亜急性毒性試験で雌雄にみられた嘔吐及び 52 週間慢性毒性試験で雌にみられた嘔吐及び口腔粘膜の赤色化であり、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。

ここまでは *d*T80 のお話をしています。ここから *d·d*T と *d*T80 の毒性の差を安全係数で埋めていきます。それが 72 ページの 4 行目からでございます。食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、*d·d*T シフェノトリンの急性毒性は *d*T80-シフェノトリンの、もともとはおよそ 2 倍程度強かったことと記載してございました。NOAEL は *d*T80 シフェノトリンを用いた試験で得られていることから、安全係数として 2 を追加することが適当と判断したと記載しています。これらのことから、シフェノトリンの ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安

全係数 200 を適用いたしまして、0.015 mg/kg 体重/日と設定した。

以上より、シフェノトリンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。ADI 0.015 mg/kg 体重/日 (*d*・*d*T シフェノトリン及び *d*T80 シフェノトリンを含む) というような結論にしています。

先ほど少し御説明いたしました 2 倍程度強かったことというところに関しまして、数値を記載するのが適切かというところで質問をさせていただきました。そうしましたところ、〇〇先生から、72 ページの 22 行目からあるようなコメントを頂戴しています。急性毒性の結果を安全係数に使用するのに違和感があって、そもそも 2 倍とは言い切れないか所があるということです、やや強いというふうに記載を修正いたしまして、ただ、安全係数を 2 とすることについては御同意いただいているという結論でございます。

少し長くなりましたが、以上、結論まで御説明をいたしました。この結論でよろしいか御審議をよろしく願いいたします。

〇〇〇 御説明ありがとうございました。

それでは、先生方に 69 ページにまず戻っていただきまして、こちらは国際機関等における評価ということです。全部で 3 つ記載がございます。1 つがオーストラリア、2 つ目がヨーロッパの ECHA、3 つ目がアメリカの EPA ということです。いずれもストレートに食品としての毒性に関する報告ではないのですが、参考になる記載がおのおのございますので、それぞれ掲載の方向かなと考えております。

こちらの国際機関における評価について、これは記載を除いても良いのではないかなど、もし御意見がございましたらお願いいたします。

では、特に御意見がないようでしたら、69 ページ目と 70 ページ目、国際機関に関する評価に関しては、このまま掲載をさせていただければと思います。ありがとうございます。

続きまして、71 ページ、72 ページです。今、事務局から丁寧に読み上げて御説明をいただきました。まず先生方からこちらの結論といたしますか、評価に関して何か御意見ございますか。

非常に細かい確認なのですが、71 ページの 17 行目と 24 行目のアスタリスク、これは何を意味するのですでしたっけ。

○事務局 事務局より回答させていただきます。

これは3つのCを標識しているのですが、標識している場所を説明するのがすごく長くなってしまいます。したがって、アスタリスクは 17 行目の酸側のカルボニル基の辺りから標識がついている場所が説明されていると思うのですが、これを 24 のCの標識体のところに説明として加えているところがございます。ただ、分かりにくいということでしたので、よろしければ事務局で再度検討させていただきます。

○○○ 理解が及ばず申し訳ございません。御検討いただければと思います。

あと、細かいてにをはレベルなのですが、71 ページの 7 行目なのですが、 T_{\max} と C_{\max} が下付きなのか、下付きじゃないのかという違いがありますね。そこは統一いただければと思います。細かいところで申し訳ありません。

先生方からほかに御意見ございますか。

こちらの、ある意味、毒性評価に関する概要について、もし特段御修正や御指摘がないようでしたら、72 ページを御覧ください。いよいよ結論に踏み込むことになるのですが、まず、4 行目からですが、今回、 $dT80$ と $d \cdot dT$ のシフェノトリンでデータがほとんど $dT80$ を得ているということです。 $d \cdot dT$ シフェノトリンを評価する際に $d \cdot dT$ のほうが $dT80$ よりも毒性が強いということがございました。72 ページの 5 行目、 $dT80$ -シフェノトリンよりやや強かったこと。「やや」が良いかどうかは分からないのですが、取りあえず2倍という数字を出さずに、シフェノトリンよりも強かったということで、安全係数については追加が必要かなと考えます。これまでの毒性評価の結果を見ますと、例えば安全係数、通常は 100 ですが、ここにさらに追加の係数をつけるとして、10 や 5 は、さすがにそこまでは必要ないだろうと考えます。毒性の結果を鑑みますと、安全係数として 2 が妥当かなと考えますが、これに追加の係数として 2 が妥当かなと思いますが、これについて先生方から何か御意見ございますか。

恐らく先生方、今、うなずいていただいておりますので、妥当なところだろうという御判断をいただいたかと思えます。そうしますと、8行目、9行目ですが、戻りまして2行目です。NOAELはイヌの13週の試験からみられた嘔吐、52週の試験で得られた同じく嘔吐ですので、3 mg/kg/日ということです。これに安全係数2を追加した200という係数で割りますと、数字といたしましては9行目、0.015 mg/kg/日がADIということです。この御判断でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。先生方から御意見、御異論は特にないということになろうかと思えます。

それでは、ここまで審議を行いまして、本日、小さな宿題は出たかと思うのですが、概ね審議はこれで結論が出たということになろうかと思えます。

それでは、シフェノトリンに関する食品健康影響評価につきまして、ここで結論を出したいと思えます。シフェノトリンに係る食品健康影響評価につきましては、本専門調査会において審議を行った結果、*d*・*d*T及び*d*T80を含むシフェノトリンのADIを今申し上げましたとおり0.015 mg/kg 体重/日を採用することが適当と考えられるということで、資料2を基に評価書案を取りまとめたいと思えます。各専門委員には必要に応じて御意見を伺いたいと思えますので、よろしく願いいたします。

それでは、本日で結論づけられたということで、事務局でも作業をお願いできますでしょうか。

○事務局 承知いたしました。本件に関しましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会に諮りますので、よろしく願いいたします。

○○○ よろしく願いいたします。

それでは、続きまして、議事(2)「動物用医薬品(*d*・*d*T-シフェノトリンを有効成分とする豚舎噴霧剤(カーボジェット、ファームクリン))に係る食品健康影響評価について」とい

うことです。

まず、事務局から御説明をお願いしてもよろしいでしょうか。

○事務局 よろしく申し上げます。お手元に資料3と机上配布資料3を御準備ください。この2製剤は *d*・*d*T-シフェノトリンを有効成分とする豚舎噴霧剤であります。評価書の一部に黄色いマーカーを引いてありますが、この部分は申請者がマスキングを希望している箇所です。

評価書に入りまして、まず2ページが審議の経緯でございます。こちらは今年7月13日にシフェノトリンと同時に農林水産大臣から評価要請を受けたものでございます。

次に、4ページに進んでいただきまして、評価対象動物用医薬品の概要ですが、まず主剤は *d*・*d*T-シフェノトリンでございます。本製剤100g中に *d*・*d*T-シフェノトリンが0.6g含まれております。

2の効能・効果は、豚舎内のゴキブリ駆除であります。

3. 用法・用量につきまして、豚舎から豚をオールアウトした後、本製剤を噴霧し、噴霧後2時間程度密封状態にします。そして、新たな豚を入舎させる前には必ず豚舎を水洗するとされております。

○○専門委員より、使用の注意書きは評価書にそぐわないのではとコメントをいただきまして、注意書きに該当する部分は削除いたしました。

次に、4の添加剤等ですが、安定剤として○○及び噴射剤として液化二酸化炭素が含まれております。

5の開発の経緯及び使用状況ですが、主剤である *d*・*d*T-シフェノトリンは、海外では一部で衛生害虫防除の目的で使用されておりますが、畜鶏舎などでの使用を目的とした登録等はありません。また、国内でも動物用医薬品としての使用はありませんが、今回、製造販売承認申請がなされたところでございます。

続きまして、6ページ、安全性に係る知見の概要を御覧ください。(1)主剤につきまして、主剤の *d*・*d*T-シフェノトリンについて、先ほど御審議でADIが0.015 mg/kg 体重/日と

設定されました。

次に（２）の添加剤ですが、机上配布資料３を御覧ください。動物用医薬品の評価指針においては、添加剤の評価は動物用ワクチンの考え方に準ずるとされております。本製剤に使用されている〇〇と液化二酸化炭素について、これに基づき評価を実施したことはありません。それぞれが考え方のどの条項に該当するか、事務局で検討し、表にまとめております。

まず、〇〇につきましては、２の（１）食品添加物と４の（１）①食品安全委員会において ADI 等が設定されており、かつ、含有量が当該 ADI 等を上回らない成分に該当する可能性が高いと考えました。それぞれ備考に記載しているように条件がありまして、１用量中の含有量を計算する必要があります。

その計算を表の下の（１）に記載しておりますので御覧ください。仮に豚１頭当たりの使用床面積が２平方メートルで豚舎の高さが３メートルであると仮定した場合、１用量中の含有量は本製剤の使用量１平方メートル当たり５から６gということを経験して、最大で 36 g/１頭ということになります。

そして、この値から、この添加剤の含有割合で計算しますと〇〇は最大で 4.32 mg となります。

表に戻っていただきまして、２の（１）の食品添加物について、〇〇は食品添加物として指定されておりますので、備考欄に記載しております本製剤１用量中の含有量が使用基準を超えるものではないという条件を満たせば、食品添加物として通常摂取される場合の人の健康に及ぼす影響が変わるものではないと考えられるとなります。

机上配布資料の裏面の（２）を御覧ください。〇〇には〇〇で使用基準が定められております。豚の出荷時の体重を 100 kg としますと、先ほどの（１）で豚１頭当たりの残留量は最大で 4.32 mg と計算されましたので、1 kg 当たりだと最大で 0.0432 mg/kg となります。これは〇〇等の使用基準を超えませんでした。

次に、机上配布資料の表面の表に戻っていただきまして、表の中段ですが、４の（１）につ

きましては、1用量中の含有量を小児の平均体重で除した結果が当該成分のADIを超えるものではないということを確認する必要があります。

このことについての検討を、また裏面に行っていただきまして（3）に記載しております。

（1）で計算された最大の残留量 4.32 mg を小児の平均体重 16.5 kg で除しますと 0.26 mg/kg となります。〇〇は飼料添加物として使用する前提で ADI が設定されておりまして、0.25 mg/kg 体重/日とされておりまして、なので、わずかにこの ADI を超えることとなります。しかし、1頭当たり 4.32 mg という試算は使用した本製剤が全て豚に残留したと仮定しましたが、実際は本製剤はオールアウト後に使用され、使用後には必ず水洗されることから、豚がばく露される量は 4.32 mg より低いと考えられることを考慮しますと、ADI を超えないと考えるとしております。

何度も恐縮ですが、最後にまた表面の表に戻っていただきまして、液化二酸化炭素ですが、こちらは JECFA により ADI の設定は不要とされておりまして、したがって、個別に検討した結果、考え方の 3 の（1）日本において ADI の設定は不要と評価されている成分の項目と同様の取扱いができると確認されたものに該当し、食品健康影響は無視できる程度と考えられると考えるとしております。

続きまして、評価書の 6 ページの 8 行目の（2）に戻っていただきまして、9 行目からは机上配布資料で御説明した内容を記載しております。15 行目からまとめですが、以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えたとしております。

この事務局の考え方で問題ないか、コメントをお願いしていたところですが、〇〇専門委員、〇〇専門委員、〇〇専門委員から、問題ないと思いますとコメントをいただいております。

ここで一旦説明を切りますので、ここまで御審議をお願いします。

〇〇〇 御説明、御丁寧にありがとうございました。

それでは、こちらの噴霧剤についての審議を始めたいと思います。先ほどまでのシフェノトリンについては厚生労働省からの残留基準を決めるための評価の依頼でしたが、今度は農林水産省から承認申請ですね。販売承認を行うための依頼ということです。ただいま事務局から御説明をいただきました6ページの1行目から31行目ですが、短い中に机上配布資料3に凝縮して様々御説明をまとめていただいております。

事務局からの御説明のとおりなのですが、ポイントといたしましては、添加物といえますか、〇〇と液化二酸化炭素に関して噴霧剤に含まれるということがございます。机上配布資料3にそもそも〇〇と液化二酸化炭素のどのような考え方をするのかというところで事務局から御説明をいただいた上で、〇〇、液化二酸化炭素、それぞれ6ページの16行目、17行目ですが、含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度というような結論になりました。この点について先生方から何か御意見、御質問はございますか。大丈夫でしょうか。

続きまして、事務局より説明をお願いできますでしょうか。

○事務局 続きまして、6ページ、33行目から残留試験の説明をいたします。通常ですと豚での残留試験の結果が提出される場所なのですが、申請者は実施不要と考えております。その理由は、飼養動物のオールアウト後にのみ使用されること、新たな豚を入舎させる前には必ず豚舎を水洗することから、豚が直接ばく露されることはないこと。さらに、この後御説明する(1)に記載しておりますが、本製剤使用後の水洗後の豚舎への移行量や本製剤使用後に導入される豚が出荷されるまでには時間を要することを考慮すると、畜産物に残留する *d·d*T・シフェノトリンは限定的であるためと説明しております。

43行目からの(1)に本製剤の使用による豚舎への移行量について記載しております。本製剤を用法用量に従って使用し、水洗前後に〇〇で拭き取り、移行量が測定されております。

その結果を8ページから9ページにかけて表2と表3に示しております。水洗前では最大で 1.36 mg/m^2 の移行がみられましたが、水洗後では最大 0.21 mg/m^2 と減少しております。また、検出されたポイント数も水洗により減少しております。

次に、7ページ目の16行目からの事務局ボックスを御覧ください。この試験で確認された水洗後での最大の移行量は0.21 mg/m²でしたので、これを全て豚が摂取して残留したと仮定し、その豚肉を人が摂取した場合の摂取量について試算してみました。豚1頭当たりの床面積を2 m²とし、これが全て豚に移行し、出荷時の体重を100 kgと仮定しますと、1 kg 当たり 0.0042 mg となります。

d・*d*T-シフェノトリンの ADI は 0.015 mg/kg 体重/日ですので、1人当たりになると成人で0.9、幼児で0.225 mg/人/日となります。

d・*d*T-シフェノトリンが 0.0042 mg/kg 残留している豚肉を1 kg 摂取した場合、MOE は成人で214、幼児で54 となりました。また、推定摂取量が ADI に占める割合を計算しますと、成人で0.5%、幼児で2% となりました。

これらのことから、事務局では、残留試験はありませんが、食品健康に大きな影響を与えるほど残留するとは考えにくいと考えておりますが、このことにつきまして、〇〇専門委員より、幼児の MOE がやや低いですが、幼児が豚肉を毎日1 kg 食べるとは思えないので、この解釈に賛成しますとコメントをいただいております。また、〇〇専門委員からも、問題ないと思えますとコメントをいただいております。

ここで一旦説明を切りますので、御審議をお願いします。

〇〇〇 御説明ありがとうございます。

それでは、6ページの33行目、残留試験からです。こちらは基本的にはオールアウトなので、豚が直接ばく露されることはほとんどないと考えられるのですが、施設をAとBという2つの施設を使って実際に環境中に水洗後にこれらの剤が残るかどうか、その残留性について調べております。

水洗後に最も多く残ったのが施設Bなのですが、9ページです。*d*・*d*T-シフェノトリン移行量というところで、施設Bの〇〇の水洗前と水洗後で、水洗後に0.21 mg/m²という量が〇〇の拭き取り検査で残りましたということが報告されています。これが最も高い値であったので、

これを根拠に計算をしたのが7ページの四角囲みの中になるかと思えます。細かい計算については今、事務局から御説明いただきましたので、7ページの38、39、40行目です。こちらは人で実際に推定される安全側に立った摂取量ですが、ADIの0.5%が成人、幼児で2%というデータが出ております。

これに関して、まずここまでの記載について、もしくは御不明な点について何か先生方からございますか。使用方法が一風変わったというか、オールアウトという少しキーになる使用方法を取っている剤でございますので、通常の評価と少し違った計算が必要になっておりますが、よろしいでしょうか。

では、特に先生方から異論がないということでしたら、残留試験についてはこのような記載にさせていただければと思えます。

では、事務局で、続いての御説明をお願いできますでしょうか。

○事務局 続きまして、評価書の10ページを御覧ください。豚に対する安全性についてです。本来、製剤の評価では、安全性試験が必要と評価指針で定められておりますが、今回は申請者が不要と考えており、実施されておられません。詳細な申請者の考えは9行目からの事務局ボックスに記載しておりますが、直接ばく露が想定されないことや、先ほどの残留試験で御説明した移行量を測定した結果から、間接暴露も軽微であると推察されるためとされております。

安全性試験の目的を確認しましたところVICHガイドラインでは通常の2倍量や5倍量を投与することで安全域の確認や過量投与や投与期間を延長した場合の有害影響を明らかにすることとされております。

しかし、本製剤は豚に直接使用することはないため、投与量と試験設計ができないことや、豚が直接ばく露されないことを考慮し、今回は未実施である理由を記載することで安全性試験に代えております。

このことにつきまして、〇〇専門委員より、安全性試験が未実施でも既存のデータで安全性は確保できると思えますとコメントをいただいております。この記載方法でよいか、後ほど御

審議をお願いいたします。

続きまして、10 ページ目の 39 行目からの (2) 臨床試験です。国内の 2 施設で本製剤を用法・用量に従って使用して水洗し、最初に導入する飼養動物について、導入後 7 日間、一般臨床症状を観察しております。その結果は 11 ページですが、有害事象はみられなかったとされております。

最後に、食品健康影響評価まで説明したいと思います。

本製剤の主剤である *d*・*d*-T-シフェノトリンについては、ADI が 0.015 mg/kg 体重/日とされております。

続きまして、添加剤については、本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えたとしております。

次に、評価指針上必要な残留試験が実施されていないことをまず記載するように修正いたしました。本製剤は飼養動物のオールアウト後の噴射においてのみ使用され、新たな豚を入舎させる前には必ず豚舎を水洗することとしており、豚が本製剤に直接ばく露されることはなく、また、水洗後の豚舎内構造物において *d*・*d*-T-シフェノトリンの残留は微量であることが申請者の実施した試験により確認されており、豚に移行する *d*・*d*-T-シフェノトリンの量は微量であると推察されたとしております。

さらに、安全性試験が実施されていないことを追記修正しておりますが、本製剤の臨床試験において有害事象の発生はみられませんでした。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えたとしております。この結論でよろしいか、御審議をお願いいたします。

〇〇〇 御説明ありがとうございました。

それでは、先生方、10 ページにお戻りください。まず、10 ページの 2 行目、3.豚に対する

安全性からということですが、何度か事務局から御説明がございましたが、こちらは豚に対する安全性試験は実施されておられません。その理由としては、ひたすらオールアウトで豚が直接ばく露されることがないということです。VICH の御説明も既に事務局からしていただいております。

まず、こちらの 10 ページの 13 行目からの安全性試験を実施しなかった理由という、これについて何か先生方からもし御意見がございましたらお願いします。

記載のとおりかなとは思っておりますが、では、もしないようでしたら、取りあえず 3.豚に対する安全性の 3 行目から 7 行目はこのままの記載ということになろうかと思えます。

続きまして、10 ページの 39 行目の臨床試験からです。こちらは国内の 2 つの施設において臨床実験が実施されておまして、その結果が 11 ページに記載がございます。豚舎の様子や、動物数などもろもろ細かいところのデータが載っておりますが、最終的に 2 行目、いずれの施設においても動物に有害事象の発現はみられなかったということが報告されております。

まず、この臨床試験について先生方から何か御意見ございますか。よろしいでしょうか。

そういたしますと、12 ページから食品健康影響評価になります。先ほどの審議でシフェノトリンについては ADI 0.015 mg/kg 体重/日と設定をいただいております。こちらと、それと今回の剤がオールアウトで使用されること、そして安全性試験が行われていないことがそれぞれ赤字で 7 行目、13 行目に記載をされております。オールアウトでどうして残留試験が実施されていないのかという詳しい説明をこちらにも記載いただいております。

12 ページ目の食品健康影響評価について、先生方から何か御指摘ございますか。

よろしいでしょうか。もし、特に事務局案で修正がない場合、そういたしましたら、*d・d*・T・シフェノトリンを有効成分とする豚舎噴霧剤（カーボジェット、ファームクリン）について食品健康影響評価に関しまして結論を出したいと思えます。

本調査会において、この噴霧剤の審議を行った結果、本製剤が適切に使用される限りにおいては、ここが非常に重要な文言だと思っておりますが、食品を通じて人の健康に影響を与える可

能性は無視できる程度と考えたという結論になろうかと思えます。

資料3を基に評価書案を取りまとめたいと思えます。各専門委員には必要に応じて御意見を伺いたいと思えますので、お力添えのほど、どうかよろしく願いいたします。

それでは、本剤につきまして、事務局で作業をお願いできますでしょうか。

○事務局 承知いたしました。本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会に諮りますので、よろしく願いいたします。

○○○ ありがとうございます。よろしく願いいたします。

それでは、これで議事(2)が終了いたしましたので、次に議事(3)「その他」となります。事務局から議事は何かございますか。

○事務局 いいえ、ございません。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。

○○○ では、これで第258回「動物用医薬品専門調査会」の議事は全て終了いたしました。以上をもちまして閉会としたいと思います。どうもありがとうございました。