

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第62回会合議事録

1. 日時 平成29年3月9日（木） 14:00～16:34

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

（1）農薬（シペルメトリン）の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

浅野座長、平塚座長代理、栗形専門委員、佐藤専門委員、豊田専門委員、
林専門委員、平林専門委員、本多専門委員、森田専門委員、若栗専門委員

（専門参考人）

藤本専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、橘評価調整官、横山課長補佐、濱砂課長補佐、
岩船係長、諧係長、小牟田専門職、高嶺専門職、小田嶋係員、清水技術参与

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 シペルメトリン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第62回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方10名、専門参考人として藤本先生に御出席いただきいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は（１）農薬（シペルメトリン）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いします。

事務局より、資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料１、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料２、シペルメトリン農薬評価書（案）、

資料３、論点整理ペーパー、を御用意しております。

不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○浅野座長

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、報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、御報告を申し上げます。

本日の議事について、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ましたところ、平成15年10月2日委員会決定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。

○浅野座長

先生方、御提出いただいた確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

それでは、（１）農薬（シペルメトリン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めまして、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○小牟田専門職

それでは、お手元にごございます資料２をお願いいたします。

資料２の３ページをお願いいたします。経緯でございますけれども、1986年に初回農薬

登録されたものでございまして、その後、暫定基準値が設定されておりまして、2017年1月24日に厚生労働省のほうから適用拡大に係る評価要請のあったものでございます。

7ページ、6. 構造式に示すような構造式となっております。こちらはピレスロイド系の殺虫剤でございまして、主として気門及び関節間膜等から昆虫体内に侵入し、末梢又は中枢神経の軸索又はシナプスに働き、反復興奮による痙攣や麻痺を引き起こすものと考えられてございます。

米国、EU等でも広く使用されているようなものでございまして、今回、はつかだいこん及びほうれんそうの適用拡大申請があわせてなされているものでございます。

9ページのⅡ. 安全性に係る試験の概要でございまして。シペルメトリンは9ページの上の表に示しますとおり、異性体の構造式を8種類持っておりまして、*1R-cis-R*から*1S-trans-R*という、こちらの8種類の異性体から構成されているものでございまして、日本で国内農薬登録されておりますシペルメトリンという剤につきましては、*1R-cis-R*が14%、*1R-cis-S*が14%といったような形で、それぞれの異性体が10%程度の8種類を含んでいるような剤となっております。

このシペルメトリン以外にも海外のほうでは、*alpha*-シペルメトリンと*zeta*-シペルメトリンというものがございまして、*alpha*-シペルメトリンというものにつきましては、*1R-cis-S*というものと*1S-cis-R*という、こちらの2種類の異性体からなっておりまして、それぞれ50%ずつという形になってございます。また、*zeta*-シペルメトリンというものにつきましては、それぞれの異性体が3%又は22%ずつの割合で混合されているようなものとなっております。

日本では一番左のシペルメトリンの10%割合の混合物しか使用されてございませんので、こちらで今回は評価要請がまいったものでございますけれども、海外のほうでは*alpha*-シペルメトリン、*zeta*-シペルメトリンが存在してございまして、暫定基準値の設定されているものでございます。海外からの農作物の輸入等に関しましても、基準値を持つような形となりますと、*alpha*-シペルメトリン、*zeta*-シペルメトリン、シペルメトリンそれぞれを合わせた形で評価しても問題ないかどうかということにつきまして、リスク管理機関側に確認しましたところ、それぞれを含んだ形で評価を実施してくださいということでございましたので、あわせて御紹介させていただきます。

今後の進め方についてですけれども、本日は一番左端にありますシペルメトリンで、こちらにつきましては申請者から抄録のデータが提供されてございますので、こちらの抄録に載っていますデータに基づきまして、本日は食品健康影響評価の前までを御評価いただきまして、次回の4月の第一部会におきましては、シペルメトリンに加え*alpha*-シペルメトリンと*zeta*-シペルメトリンの詳しい毒性情報や代謝の試験が、先生方のお手元にあります青い冊子のほうでJMPRとかEPAの情報が記載されているものがございまして、こちらの海外評価の資料を用いまして、次回の評価第一部会でシペルメトリン、*alpha*-シペルメトリン、*zeta*-シペルメトリンを含めた形で食品健康影響評価まで御判断いただきたい

と考えている次第でございます。

それでは、動物体内運命試験に移らせていただきます。表1としまして、シクロプロピル基とシアノ基とフェノキシフェニル基それぞれを標識したものが用いられてございます。

15行目からといたしまして、(1)ラット①の①吸収の試験でございます。投与3日後におけるシクロプロピル基の*cis*体・*trans*体混合物とフェノキシフェニル基の*cis*体、*trans*体、シアノ基の*cis*体・*trans*体の混合物それぞれの吸収率は75.4%、38.5%、74.7%、31.9%と算出されているものでございます。平塚先生から、排泄試験の「(2)」が「(1)」でしたということで御修正をいただいております。ありがとうございます。

10ページの②分布の試験でございます。フェノキシフェニル基の*cis*のシペルメトリンで投与1日後では脂肪で最も残留が高く、次いで肝臓、肝臓及び腎臓血液中の残留放射能度は経時的に減少したが、脂肪においては残留が認められたということになってございます。シアノ基の標識体におきましては、他の標識体群と比較して残留が高いような形になってございます。18～19行目ですけれども、脂肪における残留放射能の消失半減期は11.7日となっております。結果は表2に示してございますとおりです。

11ページの「③排泄」の試験です。4行目から、尿、糞及び呼気中排泄試験でございます。13行目からといたしまして、シクロプロピル基の標識体とフェノキシフェニル基の標識体で投与3日後において80%TAR以上が尿及び糞中に、主に糞中に排泄されてございます。シアノ基の標識体におきましては、皮膚及びカーカス中に残留が認められ、投与3日で50%TAR以上が尿及び糞中、主に糞中に排泄されたとなっております。結果は表3に示してございますとおりで、表3のほうで平塚先生から*cis*の標識が要らないということで御修正いただいております。ありがとうございます。

12ページの3行目からのボックスです。平塚先生から①～④の質問事項がございました。①フェノキシフェニル基のシペルメトリンの*cis*体投与群雌の糞中放射能が61.4%TARと高い理由について。②シアノ基の*cis*体・*trans*体混合物の投与群雄の放射能回収率が他の標識体群に比べて低い理由について。③シクロプロピル基とシアノ基で原体の糞中の排泄率が違う理由について。④シアノ基の投与3日における皮膚放射能残存率が他の標識体の投与時と比べて顕著に高い理由についてということで御質問をいただいております。

こちらは確認しましたところ回答がございまして、①の回答といたしましては、個体差によるもので詳細については不明でございます。

13ページをお願いいたします。②の回答といたしましては、明確な理由は不明ということでございます。③の回答といたしましては、糞のアセトン/メタノール抽出液における抽出を考慮しますと、大体糞中におけるシペルメトリンの放射能は同程度であると考えられたということでございます。④の回答といたしましては、代謝物のチオシアン酸イオンが被毛や皮膚に分布しやすいためと考えられるということで回答をいただいております。

14ページをお願いいたします。平塚先生から追加の質問といたしまして、シアノ基の代謝物チオシアン酸が尿試料と同程度の割合で皮膚に分布する理由についてということで追

加の御質問がございまして、こちらにつきましては、関連性は不明であったというような回答がなされてございます。平塚先生からは回答を了承しますということでいただいております。

14ページの胆汁中排泄試験でございます。6行目からといたしまして、投与後4～5時間の胆汁中排泄率は0.95%TAR～1.6%TARでございました。

10行目（2）ラット②の試験でございます。尿及び糞中代謝物ですけれども、尿及び糞中の代謝物につきましては表4に示してございますとおりで、15ページをお願いいたします。3行目から、尿中には未変化のシペルメトリンは認められず、シクロプロピル基ではM28のグルクロン酸抱合体、M28、M29等が、フェノキシフェニル基の標識体ではM24硫酸抱合体、代謝物M22、M24等が、糞中には主要成分として未変化のシペルメトリンが認められたほか、代謝物M03、M07、M22、M24等が認められてございます。また、異性体によって吸収率に大きな差は認められないとなっております。

15ページの23行目、チオシアン酸の定量試験でございます。結果は表5に示しますとおりでございます。16ページをお願いいたします。6行目から、経皮膚において投与後3日でそれぞれ5%TAR～7%TAR及び11%TAR～14%TAR認められてございます。

16ページの17行目②排泄の試験でございます。こちらは1本目の胆汁中排泄試験と同様の結果となっております。

16ページの26行目（3）ラット③の試験でございます。フェノキシフェニル基の1*R*-*cis*体または1*R*-*trans*体をそれぞれ単回で投与いたしまして、動物体内運命試験が実施されたものでございます。

17ページをお願いいたします。血中濃度推移ですけれども、表6に示していますとおりで、投与後の吸収は早く、その後は速やかに消失し、標識体及び性別による差は認められなかったとなっております。

17ページの7行目②分布の試験でございます。結果は表7に示されてございます。11行目からといたしまして、標識体及び性別による違いは認められなかったとなっております。

18ページの6行目から③代謝の試験でございます。投与8時間後の各組織中における代謝物は表8に示していますとおりでございます。3～14行目の考察部分にかけてですけれども、平塚先生から不要と思いますということで削除いただいております。主要代謝物はいずれの組織においてもM22となっております。

19ページの2行目からのボックスといたしまして、平塚先生から、原体のエステル結合の加水分解では、中間体としてシアンヒドリン体が生成し、ついでシアノ基の脱離とともにフェノキシベンゾアルデヒドのM21に変換されて、そのアルデヒド基が酸化されてM22を生成すると考えられます。こちらのM21の生成は検討されたでしょうかということで御質問がなされました。

こちらは申請者に聞きましたところ、回答といたしまして、ラットにおける代謝におい

ては御指摘のと通りの代謝経路を推定していますという回答でございまして、抄録の最後のまとめの表が465ページにあるのですけれども、そちらのほうには推定代謝経路としてM21を記載していますということで、こちらのPbaldというところです。

○瀧砂課長補佐

シペルメトリンが真ん中の上にございまして、そこからすぐ下りて右のほうにずっと行くと、CN-PBalcというのがM16で、その右にPBaldがM21でございまして、さらにそこから下に下りたPbacidがM22で、こちらが主要代謝物でございます。個別の試験での推定代謝経路についてはM16からM22への直接のものだったのですけれども、総合的に考察したときにM16からM21を経由してM22に行くと考えられるという回答でございました。

○小牟田専門職

そのことを受けまして、平塚先生からはラットの個別の代謝経路についても記載すべきと考えますということでコメントをいただいております。

続きまして、19ページの4行目からお願いいたします。ラットにおけるシペルメトリンの主要代謝経路はエステル結合の開裂及びそれに続く酸化、シアノ基の脱離及びシアノイオンのチオシアニオンへの変換、フェノキシフェニル基4'の水酸化、シクロプロパン環2位メチル基の水酸化とそれに続くエステル化及び抱合化であったということで、平塚先生から御修文をいただいているところでございます。

19ページの10行目（4）マウスの試験でございます。

①分布の試験でございまして、こちらはフェノキシフェニル基におきまして、脂肪においては特に*cis*体で放射能の残留が認められてございます。

20ページの2～3行目といたしまして、脂肪における残留放射能の消失半減期は12.9日でございました。

9行目の②代謝の試験でございます。14行目からとしまして、尿及び糞中の代謝物は表10に示されているとおりでございまして、シクロプロピル基の標識体のマウスの尿中では未変化のシペルメトリンは認められず、主要代謝物としてシクロプロピル基標識体でM03硫酸抱合体、M28グルクロン酸抱合体、フェノキシフェニル基の標識体としてM03硫酸抱合体、M22タウリン抱合体、M22+M15グルクロン酸抱合体が認められてございます。そのほか、M15、M22、M28等につきましては、4.6% TAR以下でございました。

また、糞中では、主要成分といたしまして、未変化のシペルメトリンが認められまして、ほかに代謝物としてM03、M07、M22等が認められてございますが、いずれも10% TAR以下となっております。

マウスにおけるシペルメトリンの主要代謝経路は、フェニル環及びシクロプロパン環2位のメチル基の水酸化及びそれに続く抱合化並びにエステル結合の開裂、シアノ基の脱離及びそれに続く酸化・抱合化であると考えられてございます。

21ページの11行目から③排泄の試験でございます。22ページの3～4行目の「又は」というところで平塚先生から御修文をいただいております。5行目、6行目といたしまし

て、*cis*体では主に糞中に、*trans*体では主に尿中に排泄されてございます。

以上で動物までの御説明を終了いたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

ページを戻っていただきまして、9 ページです。動物体内運命試験の前に、化合物の概要とそれぞれの剤の異性体の含有率を示していただきました。ここまでの間で先生方から御質問はありますでしょうか。大丈夫ですか。

この安全性に係る評価の仕方について質問をさせていただきたいのですが、今日は、このシペルメトリンの10%程度の8種類の異性体が全て含まれているものの抄録をもとに評価しますけれども、海外のデータですね。*alpha*-シペルメトリンと*zeta*-シペルメトリンはそれぞれのADIを出したりとか、そういう感じですか。それとも、最終的に総合して全てのシペルメトリンとしてADI、ARfDを設定するという方法か、どちらか教えていただけますか。

○小牟田専門職

それにつきましては、*alpha*-シペルメトリンと言いますが、この中でも毒性が強くていられる形となつてございましたので、次回の評価部会におきまして、シペルメトリン、*alpha*-シペルメトリン、*zeta*-シペルメトリンそれぞれの試験を並べた形で御評価いただきまして、最終的に全体を設定していくといった形でお願いしたいと考えております。

○濱砂課長補佐

まとめ方の問題にもなってくるかと思うのですが、それぞれの試験で運命試験であつたりとか毒性の試験で、その試験の出ている本数でありますとか、個別に評価ができれば個別に作った上で、まとめて総合評価という形もあるかと思ひますし、あまりその海外の*alpha*とか*zeta*での試験が整っていなければ、それぞれを全部入れ込む形で一つでまとめて、最も低いものから考えていくということもあるかと思ひます。いずれにせよ、そこは現在、整理・作成しているところですので、まとめ方も含めて御議論いただければと思ひます。

○浅野座長

わかりました。ありがとうございます。

続いて、動物体内運命試験の御指摘のあつたところから見ていきたいと思ひます。9 ページの平塚先生から修文をいただいたところはこれでよろしいかと思ひます。11ページの表中の「*cis*」を削ったところもそうですね。

12ページで表3について、平塚先生から幾つか御指摘を受けています。これに対する申請者の回答があつた上での内容ですけれども、平塚先生からコメントをいただいてよろしいでしょうか。

○平塚座長代理

12ページのボックスの中の①～④について申請者にお伺いをしました。先ほど事務局のほうから、ここに記載されている回答書を使って説明をいただきました。基本的には3種類の¹⁴C、標識位置の異なる3種類のシペルメトリンを投与することによって動物の排泄試験、特に尿、糞、その他の組織への放射能分布について表にまとめられているわけですが、特に分布に数値的に標識位置の異なるものと比較したときに大きく異なっている点について、幾つか①～③のところで御質問をさせていただきました。

基本的には、申請者からいただいた回答①、②、③についてはよろしいのですが、私として気になるのは、まず1つは放射能の回収率ということを考えてときに、本来であれば、ほぼ100%が回収されてこなければいけないというのが一般的だと思います。特に②のところで指摘させていただいたように、放射能回収率は確かに82%TAR～90%TARと言うと高いです。ただ、単純に引き算をしますと10%～18%ですが、一体その放射能はどこへ行ったのかということについて、お伺いしたというところでございます。個体差だということと、その明確な理由は不明だということですので、了承するという形にさせていただきました。

③のところで、13ページの③の回答を見ていただくとよろしいかと思うのですが、抄録の361ページの表5に糞中放射能回収率が雄と雌で記載されています。その回収率はここに式も書かれていますけれども、それぞれの糞中のシペルメトリン放射能雄、雌にかけ算をすることによって、ほぼシペルメトリンの排泄率は同等であるといった回答をいただきました。確かにここで言われるとおりで、これについては了承なのですが、実際のところ、糞中の中に原体であるシペルメトリンを仮に添加した場合、そのときの糞からの添加回収が同等かどうかということについて、本来ですと同等であるとは思いますが、ここでは回収率がそれぞれに異なっているということについて疑問がありましたので、こういう形で御質問をさせていただきました。

④についてはシアノ基に¹⁴Cをラベルした原体を投与したときに、その¹⁴CはCNあるいはそれが代謝されたチオシアン酸という形で体外排泄あるいは蓄積されるということになると思うのですが、特に被毛や皮膚に放射能分布が高いということについて御質問をしました。申請者からはフェンバレートという他の農薬なのですが、その文献引用をしていただきまして、CNあるいはチオシアン酸あるいは同様の部分構造を持つような農薬フェンバレートの体内分布、残留試験の結果から、被毛や皮膚にチオシアン酸が高率に分布されるというデータも御紹介いただきましたので、理由はわからないのだけれども、そういった傾向があるという御回答で、了承という形にさせていただきました。

14ページまでは以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、次のところです。16ページも表を平塚先生に修正していただいております。18ページの代謝の部分です。ここは平塚先生から削除の修文をいただいております。

19ページの部分で平塚先生からコメントをいただいております。推定代謝経路にも記載すべきというのがありますけれども、ここの部分のコメントをいただいておりますか。

○平塚座長代理

申請者のほうから御回答をいただきましたように、最後の総合考察のところの先ほど御指示いただいた表の中には推定経路として私が御質問させていただいた内容が記載されています。したがって、それについては了承ということになりますが、農薬抄録の何ページでしょうか。

○濱砂課長補佐

例えば、385ページとかではないでしょうか。推定代謝経路です。

○平塚座長代理

385ページのシペルメトリンのラットにおける推定代謝経路という、これはあくまでも推定ということですので、総合考察のような推定代謝経路が記載されているのですが、抄録の図を見たときに、この縦矢印のところになりますけれども、*cis*・*trans*のシペルメトリンが水分解を受けると、CNOH、いわゆるシアンヒドリンになりまして、ここでシアンが脱離してアルデヒドになって酸化されて、カルボン酸となって、下に行くというのが通常予想される経路だと思います。ただ、ここでは直接シペルメトリンからアルコール体になりますので、本来ですと、シアンが抜けて、ここになるという経路は考えにくい。流れとしては不自然だなということで御質問をさせていただいた次第です。したがって、総合考察のほうで推定代謝経路として、きちんとああいう考察がなされているのであれば、ここにそれを入れていただいたほうが多分わかりやすいのではないかとといった観点で、追加の指示をさせていただきました。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

この点につきましては、抄録の変更になりますよね。これは申請者に指示とか、そういうのはあるのですか。

○濱砂課長補佐

申請者のほうには、そういった指摘があった旨をお伝えしたいと思います。

○浅野座長

よろしくお願いします。

残りのところで、19ページ、20ページ、22ページまでの間に数か所、平塚先生から修文をいただいておりますけれども、この変更につきましては、平塚先生はよろしいでしょうか。

○平塚座長代理

私はこれで結構だと思っています。

○浅野座長

動物体内運命試験のところで、ほかの先生方からコメントはありますでしょうか。

それでは、今、御指摘いただいたところを修正していくということでよろしく願いいたします。

では、続けてお願いします。

○小牟田専門職

続きまして、2. 植物体内運命試験でございます。

22ページ、こちらは(1)キャベツの試験です。キャベツの播種42日後の第5葉及び第6葉にフェノキシフェニル基の*cis*体もしくは*trans*体を67 g ai/haの用量で塗布し、植物体内運命試験が実施されてございます。結果は表12に示されているとおりでございまして、放射能は処理葉表面から速やかに処理葉内部に移行し、処理42日後に残留放射能は処理葉表面で2%TAR～5%TAR、処理葉抽出液で66%TAR～74%TAR、抽出残渣で7%TAR～15%TARであり、処理葉以外の植物部位への移行は0.1%TAR以下でございました。また、異性体間及び標識体による顕著な差は認められなかったとなっております。

シクロプロピル基標識体では代謝物M28抱合体、フェノキシフェニル基標識体ではM24の抱合体がそれぞれ10%TRR以上認められてございます。

表12につきまして、23ページをお願いいたします。M24の抱合体とM24の数値の値ですが、清家先生と本多先生から御修正をいただいております。ありがとうございます。

23ページの2行目の(2)りんごの試験でございます。りんごの果実形成期に各標識体を用いまして、果実表面に24日間隔で2回塗布又は葉の表面に25及び37日間隔で3回塗布処理を行いまして、植物体内運命試験が実施されてございます。

「果皮及び葉における主要成分は未変化のシペルメトリンであり」ということで、9行目の最後の部分で網かけさせていただいているのですけれども、当初は果実で約50%TRRと記載してございましたが、抄録の397ページをお願いいたします。こちらにりんご果実のそれぞれの標識体の数値が載っているのですけれども、清家先生のほうから50.6%TRRのほうが正確な値で、ということで御修正をいただいておりますので、50.6%TRRと言いますのが果皮の値でございますので、本文中のほうを果皮の値として修正してございます。

また、それぞれの値の単位につきましてはmg/kgのほうがよいのでは、といったコメントをいただいておりますので、こちらはmg/kgで現在修正している形となっております。本文中を果皮の表現に変更いたしましたので、13行目のほうに果肉中の残留放射能は僅かであったといったことで、果肉中の表現を追加で事務局のほうで修文いたしてございます。御確認をいただければ幸いです。

15行目は、*cis*体から*trans*体への異性化が起きていますといったような内容となっております。

24ページの表13です。表13の極性代謝物の値の合計値と、あとはフェノキシフェニル基シペルメトリンの*trans*体の代謝物の値が間違っておりますので、本多先生、清家先生

から御修正をいただいております。ありがとうございます。

9行目の(3) きゅうりの試験でございます。きゅうりに乳剤に調製した各標識体を7日間隔で5回散布処理をいたしまして、植物体内試験が実施されてございます。結果は表14及び表15に示されているとおりでございます。

25ページの4行目からといたしまして、いずれの処理区におきましても、表面洗浄液及び抽出液中の主要成分は未変化のシペルメトリンでございます。6行目からといたしまして、異性化が認められてございまして、代謝物としてM20とM29等が10%TRR未満で認められている状況でございます。

12行目からの表14につきまして、本多先生と清家先生から抽出放射能の数値で「2」が抜けておりましたので、御修正いただいております。ありがとうございます。また、表15といたしまして、本多先生から未同定物質と先ほどの代謝物の記載を御修正いただいております。ありがとうございます。

25ページの18行目、シペルメトリンの植物における主要代謝経路は、*cis-trans*光異性化、エステル結合の加水分解、フェノキシ基の水酸化、シクロプロピル基2位のメチル基の水酸化、シアノ基の水和反応及び酸化、それらに続く糖との抱合化であると考えられてございます。

環境中の試験でございますけれども、26ページをお願いいたします。3. 土壌中運命試験でございます。6行目から、好氣的条件下、 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ の暗条件下で最長168日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施されてございます。結果は表16及び表17に示していますとおりで、推定半減期のほうは表18に示されてございます。10行目から、いずれの土壌におきましても、シペルメトリンは経時的に分解され、分解物として*trans*-M28、M09が認められてございます。

14行目から、シペルメトリンは好氣的土壌中でエステル結合の開裂、フェノキシフェニル基4'位の水酸化及びジフェニルエーテル結合の開裂を経て分解し、最終的には二酸化炭素にまで無機化されるか、土壌に強固に吸着されと考えられてございます。こちらは表16の数値の値について、本多先生、清家先生から御修正をいただいております。表17も同じく数値について御修正をいただいております。ありがとうございます。

27ページの8行目の(2) 土壌表面光分解試験でございます。推定半減期は表19に示しているとおりでございまして、28ページの3行目、主要分解物としてはM04が認められてございます。8行目、シペルメトリンの土壌表面における主要な光分解反応は、水和及び加水分解並びに土壌残渣の形成であり、光異性化はほとんどないと考えられてございます。

28ページの15行目、(3) 土壌吸着試験でございます。19行目、いずれの処理区におきましても、シペルメトリンは検出限界程度しか検出されてございません。

23行目から(4) カラムリーチング試験でございます。好氣的条件下で3週間インキュベートをした後、カラムリーチング試験が実施されているものでございます。

31行目から、処理直後に充填した埴壤土において、処理放射能は処理土壌及び0~5cm

層で81.5%**TAR**～86.2%**TAR**認められたが、下層への移行は最大でも3.5%**TAR**であったということです。

こちらは29ページの12行目のボックスといたしまして、本多先生から先ほどの部分ですが、ここに関する抄録の記載は**TRR**で書かれているように思います。また、処理土壌及び0～5 cm層での主語に対して、2つ値があると、AとBの分布のように読めてしまいます。たたき台に記載されていた2つの値は、**TRR**換算による北海道及び東京の土壌の値だと思いますが、まとめてしまったほうがわかりやすいのではないかと思いますということで、先ほど処理土壌の表面のところと、0～5 cm層のところをまとめた形で現在御修正をさせていただいているところでございます。

29ページの8行目、各土壌カラムの土壌画分に認められた抽出放射能は、いずれの処理においても主要成分は未変化のシペルメトリンとなっておりまして、分解物として**M04**、**M09**が認められてございます。こちらは本多先生から代謝物の多い2つを記載させていただいております。ありがとうございます。

29ページの14行目の4. 水中運命試験でございます。

(1) 加水分解試験①ですけれども、こちらは20行目からといたしまして、**pH 4**の緩衝液中で加水分解に対しては安定となっております。

32行目から、シペルメトリンの推定半減期は表22に示されているとおりでございます。表20のほうで現在、アルカリのほうでは分解が進み、酸性のほうでは安定しているといったような結果でございまして、表20の値で1個だけ御修正をお願いいたします。真ん中のパラのシクロプロピル基シペルメトリンの*trans*体のところで現在は温度を50℃と記載しているのですけれども、こちらは25℃の間違いでございましたので、御修正をお願いいたします。大変失礼いたしました。

29ページの22行目につきまして、シペルメトリンは**pH 4**で安定といった表記がダブっておりまして、本多先生から御修文をいただいております。ありがとうございます。

30ページの8行目(2) 加水分解試験②でございます。推定半減期は表20に示しているとおりでございまして、こちら先ほどの試験と同様、アルカリ側で分解で早いような形となっております。

30ページの16行目(3) 水中光分解試験でございます。推定半減期は表22に示されているとおりでございまして、24～25行目の網かけ部分の記載につきまして、31ページをお願いいたします。11行目に本多先生からのコメントといたしまして、上の段落では**cyc**、**CN**、**phe**の順に記載されていますが、ここでは**cyc**、**phe**、**CN**の順に記載されていますということで、他の表記と合わせたほうがよいのではないのでしょうかといったコメントをいただいております。現在、他の表記と合わせた形で御修正させていただきました。

2行目から、シペルメトリンの光異性化について、*trans*-シペルメトリンよりも*cis*-シペルメトリン、蒸留水よりも自然水において顕著に認められてございます。5行目から、主要分解物は、**M28**及び**M22**となっております。

31ページの15行目から、水中における主な分解経路は光異性化、エステル結合の開裂であり、これに加えてシアノ基の水和とこれに続くカルボキシ系の加水分解、ジフェニルエーテル結合の開裂、アルデヒド基のカルボキシ基への酸化、ビニル基二重結合の酸化、シクロプロパン環のC₁-C₃結合の開裂により生じたラジカルのエノールラジカルへの転位及びそれに続く閉環、脱塩素化、脱塩素により生じたラジカルのカルボニル酵素との結合による閉環等を経て最終的に二酸化炭素まで分解されるとなっております。こちらは本多先生からは、CNからCONH₂への変換ですので、単なる水和でよいと思いますがということで、16行目を御修正いただいております。

31ページの25行目 5. 土壌残留試験でございます。

32ページの3行目、本多先生からのコメントといたしまして、先ほどの網かけ部分ですが、表23の上から火山灰土、沖積土、火山灰土、沖積土の順になっていますが、このままの順序でよいでしょうかということでコメントをいただいております、こちらは表の順番に合わせて、現在は本文のほうを御修正させていただきました。

32ページの9行目の6. 作物残留試験でございます。

13行目から、最大残留値は、最終散布1日後に収穫したもも（果皮）の18.5 mg/kgでございました。可食部における最大残留値は最終散布14日後に収穫した茶の12.5 mg/kgでございました。

以上で作物、環境を終了いたします。

○浅野座長

ありがとうございました。

それでは、22ページに戻っていただきます。22ページから植物体内運命試験が種々あります。各試験におきまして、数値に関しまして、本多先生、清家先生から御精査いただいて、正しい数字に書きかわっているかどうか。本多先生、これでよろしいでしょうか。

○本多専門委員

事務局でも確認いただいていると思うので、大丈夫だと思います。

○浅野座長

単位がmg/kgのほうが良いという御指摘が清家先生からありましたが、これに関しても、それでよろしいですか。

○本多専門委員

従前と同じであれば。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、この数値、mg/kgの記載がずっとメインで来まして、28ページの辺も本文中における数値を修正いただいております。これを御確認いただいて修正したところだと思います。

29ページの本多先生の御指摘によって、28ページの文章が変わっているということです。

が、この部分の修正案はよろしいですか。

○本多専門委員

多分この文章は抄録との整合性を考えたときに、こちらのほうがいいのではないかと
いう御提案をさせていただいて、事務局でもそのように理解いただいているということ
です、いいのではないかと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

29ページの22行目は文言がダブっているということで削除。表20は先ほど事務局から御
発言がありましたが、25℃に温度が替わるということです。

31ページの辺も本多先生から整合性のある順番ということで御指摘をいただいて、それ
に従って修文されていると思います。31ページの16行目が単なる水和で文章をすっきりさ
せていただいているということです。

32ページの御指摘にありますように、整合性をとって、表と合わせて順番どおりに修文
されているところです。

以上ですけれども、ほかに本多先生から御指摘はございますか。

○本多専門委員

非常に細かいことですが、30ページの25行目のCNの順番を変えていただいたと
ころで、CNの後の¹⁴Cが抜けていますので、加えておいていただければと思います。あと
は特にありません。

○浅野座長

今の御指摘はよろしいですか。ありがとうございました。

それでは、続いて、毒性のところで一般薬理試験から御説明をお願いします。

○小牟田専門職

それでは、7. 一般薬理試験でございます。

33ページをお願いいたします。こちらは一般状態のマウスの経口試験でございます。50
mg/kg体重のところで運動失調、痙攣が投与3～4時間が認められておりまして、こちら
の投与時間につきましては豊田先生から御修正をいただいているところでございますけれ
ども、こちらの運動失調につきましては、ARfDのエンドポイントとして現在は設定させて
いただいている状況でございます。

34ページの7行目に豊田先生から先ほどの時間の修正と、網かけ部分②ということで、
ラットの末梢神経系のマヌグス法の投与量を御修正いただいております。また、その上の
ウサギのところも単位を御追記いただいております。

藤本先生からは、網かけ部分の③、④といたしまして、33ページになるのですが、
中枢神経系と呼吸循環器系のところにある脳波と心電図のところには今は脚注1)、2)とい
うことでつけているのですが、そちらを結果の概要のほうへつけたほうがわかりやすいよ
うに思いますということで、そちらのほうに御修正いただいております。ありがとうご

ざいます。

34ページの8. 急性毒性試験でございます。表25でございますけれども、ラットの経口の試験でLD₅₀が195～221 mg/kg体重となつてございます。

35ページ、雄では135 mg/kg体重以上で行動不活発化が投与6時間後から認められてございます。雌では104 mg/kg体重以上で行動不活発化が投与6時間後から認められてございます。雄が175 mg/kg体重以上で死亡例、雌が135 mg/kg体重以上で死亡例が認められているものでございます。

その下のICRマウスの試験でございます。こちらはLD₅₀が135～143で、雄のほうにおきまして、91 mg/kg体重以上から行動不活発化が投与1時間後、雌のほうでは70 mg/kg体重以上で行動不活発化が投与1時間後にそれぞれ認められてございまして、それぞれARfDのエンドポイントとなつてございます。また、マウスにつきましては、118 mg/kg体重以上で死亡例、雌では91 mg/kg体重以上で死亡例が認められてございます。

36ページの4行目の豊田先生からといたしまして、網かけ部分①の認められた時間の修正と、網かけ部分②の振戦につきましては140 mg/kg群のみでございましたので、こちらを御修正いただいております。鎮静につきましては投与24時間後ということでございます。ありがとうございました。

6行目から、代謝物、原体混在物を用いた急性毒性試験が実施されてございまして、こちらの結果は表26に示されているとおりでございます。

37ページの4行目から、豊田先生から網かけ部分について、溶媒のほうがコーン油でしただということで修正をいただいております。ありがとうございます。

6行目から(2)急性神経毒性試験(ラット)でございます。毒性所見は表27に示されているとおりでございまして、11行目から160 mg/kg体重投与群の雌雄で歩行及び姿勢異常、振戦等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも40 mg/kg体重であると考えられてございます。

37ページの表27の雄の所見です。雄のほうにつきましては、皮膚の蒼白化がありませんでしたので、「又は皮膚」を削除いただいております。38ページの上の表ですけれども、前肢握力低下が雄のほうで投与3時間後から有意に低下してございましたので、こちらの前肢握力低下を御追記いただいている状況でございます。豊田先生からそれぞれ御修正となつてございます。

38ページの9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。皮膚に対する刺激性は認められなかった。また、眼に関してはごく軽度の刺激性が認められたとなつてございまして、モルモットにおいては、皮膚感作性試験は陰性でございました。

以上です。

○瀧砂課長補佐

1点だけ補足をよろしいでしょうか。抄録の114ページをお願いいたします。急性神経毒性試験で認められた雄の160 mg/kg体重の所見の中で、評価書の表27の雄の160の一番

最後です。現在の案ですと「坐骨及び腓骨神経変性の重症化」と記載ぶりの案になってございます。抄録の114ページの黒い枠で囲まれた部分ですが、内容を見たときに用量が上がるにつれて、坐骨神経ですと変性が対照群に軽微に認められておりまして、160になってきますと軽度のものも見られるということですので、今の評価書ですと「重症化」ということで、これですと、40よりさらに低い用量でも所見が見られるような書きぶりにも見られますので、「坐骨及び腓骨神経変性（軽度）」というような修文案でいかがでしょうか。こちらについても御検討をお願いできればと思います。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございました。

それでは、まず一般薬理試験のところから見ていきたいと思います。33ページの表24の内容につきまして、豊田先生から精査していただいた数字の誤りが修正されています。この部分は豊田先生の御指摘のとおり修正されていると思いますので、このまま行きたいと思います。

藤本先生から御指摘いただいた脚注のつけ方ですけれども、この部分につきましては、結果の概要をつけたほうが確かにわかりやすいと思いますので、この案で固定させていただいてよろしいでしょうか。毒性の先生方、よろしいですね。

続きまして、急性毒性試験のところです。ここの部分を豊田先生に細かく見ていただいて、数値または所見について、主に時間です。振戦が起こった投与群の正確な記載が修正されております。この部分についても豊田先生、よろしいでしょうか。

○豊田専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

続いて、急性毒性試験の代謝物、原体混合物です。表26につきましても修文が豊田先生の御指摘で行われております。

37ページの後半、急性神経毒性試験のところです。ここもやはり修文が行われているのは豊田先生の御指摘のと通りの修文が行われていて、先ほど最後に事務局から御提案がありましたように、38ページの雄の所見です。160 mg/kg体重の最後の「坐骨及び腓骨神経変性の重症化」とあるのを、実際に抄録の114ページの表を見ても、変性が軽度に上がったところが最高用量でありますので、事務局の御提案の「坐骨及び腓骨神経変性（軽度）」という記載のほうがよりの確ではないかと思いますが、この点につきまして、毒性の先生はよろしいですか。

佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

重症化だと印象が悪いので、軽度がいいと思います。

○浅野座長

御指摘のとおりだと思います。ほかの毒性の先生方はよろしいですね。ありがとうございました。

では、急性に関しましては終了しましたので、次に亜急性をお願いします。

○小牟田専門職

それでは、38ページの10. 亜急性毒性試験でございます。結果は表29に示されているとおりでございます。20行目から、300 ppm以上投与群の雄でALT増加、1,500 ppm投与群の雌で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雄で150 ppm、雌で300 ppmとなっております。

39ページの2行目から(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。毒性所見は表31に示されているとおりでございます。500 ppm以上投与群の雄で絶対及び比重量増加、雌でヘモグロビンの減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも150 ppmとなっております。

16行目から【事務局より】といたしまして、500 ppm以上投与群の雄及び1,500 ppmの雌で認められた肝比重量増加について、血液生化学的検査及び病理組織学的検査で変化がないことから、毒性影響とはしませんでしたということにつきまして、佐藤先生、豊田先生、相磯先生、藤本先生、平林先生、浅野先生から御了解をいただいている状況でございます。

山本先生からシペルメトリンの抄録127ページの図2についてです。こちらは、今は雄の体重ということで書かれてございまして、こちらは雌の体重でございましたので、雌の体重だと思いますということで、抄録のほうの御指摘をいただいております。

40ページの3行目、(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。毒性所見は表33に示されているとおりでございます。1,500 ppm投与群の雌雄で下痢及び全身振戦等が認められたので、無毒性量は雌雄とも500 ppmであると考えられてございます。

41ページに【事務局より】といたしまして、1,500 ppm投与群で認められた全身振戦、硬直性歩行等について、発現時期は不明であるものの、他の試験でも投与初期から同様の所見が認められていることから、ARfDのエンドポイントとしましたということにつきまして、佐藤先生から、発現時期が不明ですので、厳し目に評価してエンドポイントとすることでOKです。

豊田先生からは、同意致します。イヌ2年間の試験では1,000 ppm投与群で開始後24時間以内に症状が発現していることから、単回投与で発現する可能性あり、と判断してよいと思います。

相磯先生からは、了承いたします。

藤本先生からは、原報告書はおおざっぱな記述しかありませんが、投与初期からの所見であると予想されます。平林先生からも、2年間慢性毒性試験(イヌ)において1,000 ppm投与群の投与開始時から硬直性鶏状歩行、全身性振戦等がみられていることから、事務局案を了承します。

浅野先生からは、了解しましたということで、各先生から御了承をいただいております。

41ページの3行目、(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)でございます。毒性所見は表35に示されているとおりでございます。11行目から、本試験において、1,500 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも300 ppmであると考えられたとなっております。こちらは本文のほうが15,000となっておりますのを豊田先生から御修正いただいております。ありがとうございます。

42ページの6行目ですけれども、豊田先生から表35の雌の網かけ部分の運動障害の所見につきまして、投与3週以降ではなくて投与7週ということで御修正いただいております。

7行目からの【事務局より】といたしまして、1,500 ppm投与群で認められた歩行異常、振戦等について、発現時期が投与4日以降であるものの、他の試験でも同様の所見が認められることから、ARfDのエンドポイントとしましたということにつきまして、藤本先生からは、同様の機序による同様の所見と考えられますので、ARfDのエンドポイントとすることでよいと思います。

佐藤先生からは、単回投与試験で、歩行異常(ラット・マウス)や振戦(マウス)は、投与3時間後より発現する症状ですので、4日以降に発現してくる所見はARfDのエンドポイントにしないで良いと思います。

豊田先生からは、1～3日目に症状は観察されておらず、単回投与の影響とは判断しにくいように思いますということで、混餌投与のラット亜急性毒性試験(5週、13週)でも一般状態の変化は記録されていないということです。

相磯先生からは、ARfDのエンドポイントとしない。

43ページをお願いいたします。平林先生からも、ARfDのエンドポイントとしないで良いと存じます。急性神経毒性試験(ラット)で見られた歩行及び姿勢異常等の所見は160 mg/kg体重でのことです。ここで1,500 ppmは100 mg/kg体重相当であり、反復投与4日以降にみられた所見は、必ずしも単回投与によって生じたものとはいえないと考えますということでコメントをいただいております。

浅野先生からは、本試験においては、単回投与により認められた所見ではないので、ARfDのエンドポイントとはしないといただくことでコメントをいただいております。

以上で亜急性まで終了いたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

38ページのラットの5週間亜急性毒性試験につきましては、特に御指摘はなかったですね。

39ページの90日間のラットの亜急性毒性試験に関しましては、肝臓の比重量だけ有意な増加が認められております。これに関しましては血液生化学、病理組織学的検査でも変化

がないということで、毒性の先生方の皆さんの意見が一致して、毒性所見としないということによろしいかと思います。

山本先生から御指摘いただいている抄録の図2は雌の体重だと思しますので、この点は連絡ということだけでよろしいですね。

40ページの下、今度は90日間のイヌの試験に関しまして、【事務局より】の案内が41ページにあります。この部分は1,500 ppm投与群で認められた種々の所見は投与時期が不明ということがまずあって、ARfDのエンドポイントとするかどうか。この症状というのはかなり投与初期から同様の所見が認められているということでARfDととるという御意見は、全ての先生方から了承するという御意見をいただいておりますので、これをARfDのエンドポイントとするということによろしいでしょうか。

○林専門委員

専門の皆さんがこれでいいとおっしゃっているのに専門外の者がコメントするのもはばかれるのですが、ARfDとして見る場合には、本当にその単回投与の影響であるかどうかの確認が大事ではないかと思います。実験者が色々スペキュレーションで考察するのはいいのですが、こういう評価の場でスペキュレーションで決めてしまうというのはどうかなと少し思ったので、発言させていただきました。

○浅野座長

ありがとうございます。

この点につきまして、確かに初日から出ているというデータではないのですが、この点について、藤本先生はいかがですか。

○藤本専門参考人

イヌについてはスペキュレーションと言っても、かなり確からしく、他の試験結果を見る限り、かなり自明にこういう結論を出せるのではないかと私は判断しました。

○浅野座長

いいですか。

○林専門委員

エキスパートジャッジでそのように判断されるのであれば、何も反対するものではありません。

○浅野座長

これは皆さんが同意されているので、ほかの先生方も同様の意見ということでよろしいですか。では、この部分に関しましては、ARfDのエンドポイントとさせていただきたいのですが、よろしいでしょうか。

続きまして、42ページのラットの所見で、この部分に関しましても同様の所見で、行動の異常所見に関しまして、ARfDのエンドポイントとするかしないかという点です。同様の機序ですが、この試験におきましては、はっきりと単回では出ていないというデータになっているのですが、この点についてはいかがでしょうか。

藤本先生はいかがですか。

○藤本専門参考人

おっしゃるとおりでございまして、私は最初に見たときに急性神経毒性で同様の症状が出ているので、こういう書き方をしてしまったのですが、ここに豊田先生、平林先生が書かれていらっしゃるという点でありまして、イヌではよく出ているのですけれども、ラットでは高ドーズで別の試験で1か所、ここに出ているだけです。ここで4日というのは、それに何らかのテクニカルな理由で4日という時間のポイントになっているだけかとも思ったのですけれども、そこの判断が間違っていたみたいで、すみませんが撤回させていただきます。

○浅野座長

ありがとうございます。

これは3日目までは出ていないというデータがあると思いますので、この試験に関してはARfDのエンドポイントとしないということによろしいでしょうか。それでは、この部分はARfDのエンドポイントとしないということにしたいと思います。

続きまして、ほかに亜急性のところでも御指摘、コメントはありますでしょうか。

○吉田委員

今のポイントではないのですけれども、本剤はピレスロイドということで、先生方がよく御存じだと思うのですが、不思議だなと思う試験が2つございます。今回はシペルメトリンのみで、次回以降にalphaとzetaも評価していただくということで、また少し時間があると思うので、次回も含めて先生方に御検討をいただきたいのは、38ページにお戻りいただきまして、non-GLPの古い試験です。5週間の試験は最高用量が1,500、111 mg/kgです。39ページの90日のラットの試験も1984年ですけれども、non-GLPの試験ですが、こちら1,500で195 mg/kgですが、こちらは全く神経毒性が2つとも出ていないです。

一方、90日の神経毒性試験、41ページの非常に新しい試験では、神経毒性が同じ用量でばりばり出ているということで、これらの試験の取り扱いにつきましては、もし時間があるなら申請者に聞くなり何なり、私は今、見つけたものですから、不思議だなと思っておりまして、いかがでしょうか。申請者に聞けるものなら聞くというのがありますし、ピレスロイドですので、なぜ神経毒性が同じような用量で出てこなかったのかなというのが非常に不思議なところだなと思って拝見していました。

○浅野座長

今、吉田先生から御指摘をいただいた点はすごく試験の質にもかかわりますし、時期的なものもかなり古いものが最初に載せられている。この2つの試験の取り扱いにつきましても、今後精査をしなければいけない点かなとも思います。この点についてはいかがですか。毒性の先生方、何か御意見はありますでしょうか。

豊田先生、お願いします。

○豊田専門委員

先生がおっしゃられたとおり、確かに5週とその前の13週の試験で全く一般状態の変化が記録されていなくて、ほぼ同じ投与量でやっているにもかかわらず出ていないので、それが不思議かなとは思いました。急性神経毒性試験については新しい2001年の試験で、GLPで行われて詳細に臨床観察をしていることで、そういった結果になっているのかなとは考えております。それであっても初日から3日目までは出ていなかったということで、先ほどのARfDにはしないという結論の判断にもつながっているのですけれども、おっしゃるとおり、昔の試験で臨床症状の観察といった点はどうかという印象はありました。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方はいかがですか。そうしましたら、多分これ以上のデータは出てこないと思いますけれども、古い試験、non-GLPの試験2つにつきまして、一般状態の変化等をもう一度、申請者に対して問いただすことはできますでしょうか。一般状態の状況はしっかりみられていたかどうかを判断したいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

報告書があって、それについて一般症状が書かれていないということで、これ以上は出てこないと思いますけれども、現状では42ページの90日間亜急性神経毒性試験の所見が一般状態については一番よくみられている所見で、さらに先ほどの指摘にありましたように、ARfDのエンドポイントとして3日目までは症状が出てこないということでARfDのエンドポイントとしないということがありますので、この厳密な試験のほうで一応判断されているということによろしいでしょうか。その上で、今後もう一度このシペルメトリンに関しましては異性体の比率が違うものも含めて判断をしますので、表35にあります(4)の試験の一般状態の知見を最重視するということによろしいでしょうか。

ただ、報告書に出ていないですから、この部分は申請者にもう一回聞いてもしょうがないですね。今の吉田先生の御指摘も受けて、試験ごとに新旧の程度もありますし、その試験の評価の内容につきましても、特に一般状態につきましては差があるということを含みおいた上で評価していきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

そうしましたら、次に慢性毒性のほうをお願いします。

○濱砂課長補佐

すみません、もう一点だけよろしいですか。事務局のほうで説明があれだったのですが、各亜急性毒性試験で体重増加抑制について投与1週以降で認められているのですが、摂餌量減少も伴っていますので、この剤は神経系でもありますので、ARfDのエンドポイントと特にしていないのですけれども、それによろしいか、念のため御検討をお願いしてもよろしいでしょうか。

○浅野座長

わかりました。これは投与方法が混餌ということもありますので、その点も含めて、佐藤先生はいかがですか。

○佐藤専門委員

エンドポイントとしなくてよろしいと思います。

○浅野座長

ほかの先生方も御同意していただけますね。では、これはエンドポイントとしないということでよろしく願いいたします。

では、慢性毒性試験の説明をお願いします。

○小牟田専門職

それでは、43ページの3行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

(1) の試験ですけれども、最高投与量群のところ途中で投与量を変更されてございまして、そちらの説明が43ページの一番下の注のところに付けておりますとおりで、600 ppm投与群について、当初1,000 ppmの投与量で試験が開始されたが、重篤な症状（硬直性鶏状歩行、全身性振戦等）が観察されたため、投与4週から750 ppmに減少し、投与6～8週での10日間の休薬後、投与9週から600 ppmの投与量で実施されたものでございます。

15行目から、1,000/750/600 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、本試験の無毒性量は雌雄とも300 ppmとなっております。

44ページに【事務局より】といたしまして、1,000/750/600 ppm投与群の雌雄で、1,000 ppmの投与開始時から硬直性鶏状歩行、全身性振戦等が認められてございまして、途中で薬量を変更してございます。これが750 ppmをARfDのエンドポイントということで、750 ppmまでで認められた神経症状をARfDのエンドポイントとして御提案させていただいております。こちらのほうにつきまして、佐藤先生、豊田先生、相磯先生、藤本先生、平林先生、浅野先生から御了解しましたということで、600 ppmを無毒性量とすることによりと思いますということでコメントをいただいております。

【事務局より】といたしまして、1,000/750/600 ppm投与群の検体摂取量について、1,000と750で投与された期間を含んでいるのかどうか。600 ppmだけの投与期間の検体摂取量が出るのかどうかということで、申請者のほうに確認しましたところ回答がございまして、600 ppmの投与期間の検体摂取量が投与9～104週で20.1といった投与量でございました。

このことを受けまして、43ページの表36ですけれども、現在は藤本先生から1,000と750を消した状態で600 ppmということで御修正いただいているのですが、こちらは1,000、750と600 ppmを含んだ検体摂取量でございましたので、こちらをもとに戻させていただく形にして、600 ppmの検体摂取量を脚注のほうに現在追記しているような御修正案を提案させていただいております。こちらについて御検討をいただければと思います。

44ページの4行目から(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。

45ページをお願いいたします。本試験において、1,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められましたので、無毒性量は雌雄とも100 ppmで、発がん性は認められなかったとなっております。また、藤本先生から御修正をいただいております。

45ページの16行目の（3）97～101週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）でございます。25行目、「腫瘍性病変として1,600 ppm投与群の雌で肺腺腫の有意な増加が認められたが、その発生頻度は背景データの範囲内であった」といった、ここの文章につきまして、当初は対照群の値と背景データの値を記載してございまして、大変申しわけございませんでした。こちらは肺腺腫の発生頻度のほうに豊田先生から御修正いただきました。

抄録の198ページの申請者の注のところで、こちらの背景データにつきましては、下にあります参考文献の値を引用して出された値でございまして、厳密には同じ機関で同じ時期に実施されたデータではございませんので、背景データではないのですが、こちらのほうを引用した値ですということがわかるように、現在は脚注のほうにこちらの文献を追記した形を御提案させていただいてございます。御検討ください。

45ページにお戻りいただきまして、30行目から、1,600 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも400 ppmで発がん性は認められなかったとなっております。

46ページの豊田先生からの御意見は、先ほどの背景データと発生頻度についてのこととなっております。

46ページの13行目の【事務局より】といたしまして、投与52週において、1,600 ppm投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められましたが、血液生化学的検査は実施されておらず、病理組織学的検査の所見は認められていないことから、毒性所見としませんでした。ご検討くださいということにつきまして、47ページですけれども、佐藤先生からは、毒性所見として良いと思います。

豊田先生からは、血液生化学的検査で肝酵素や脂質代謝にも変動がないことが示されておらず、毒性影響である可能性を否定できないのではないのでしょうか。

相磯先生からは、肝重量増加は絶対重量と比重量の両方で増加しているので毒性影響としておいた方が良いと考えます。

浅野先生からは、血液生化学的検査が行われていないこともあり、絶対及び比重量増加が有意に認められている雄では毒性所見に入れるべきと考えます。雌では比重量のみで有意差が認められている結果ではないのでしょうか。

藤本先生からは、試験終了時には所見がみられないこともありますので、毒性影響ととらないということでよいのかもしれません。そうであれば、表40-1に表40-2の内容が全て記載されていますので、表40-2は削除してよいと思います。

平林先生からは、抄録195-196頁に記載のとおり、適応性変化として、事務局案を了承します。尚、表を分ける必要はないように感じます。因みに、雌では有意差がみられたのは相対重量のみですということで御意見をいただいております。

こちらは抄録の195ページでは、1,600 ppm投与群のところで雄のみ肝絶対及び比重量の両方で有意差がついている状況でございます。肝臓の所見につきましては、先般、農薬テストガイドラインに挟み込んでありますクリアファイルですけれども、肝肥大ガイダンス

が設定されてございまして、こちらでは肝絶対及び比重量の両方が有意に増加しても他の組織病理学的所見等が認められない場合は適応性変化と考えるといったような形でまとめられたものでございます。今回のこちらの発がん性試験につきましては、通常、血液生化学的検査は求められているものではございませんので、そちらもあわせまして、再度こちらの肝肥大の所見をどのように取り扱ってよいかということにつきまして、御意見をいただきましたら幸いです。

また、表の記載についてですけれども、46ページの表40についてです。こちらは52週の間と殺群が認められました場合、併合の試験におきましては、中間と殺群の所見を表の下の方に記載いたしまして、途中までで認められた所見を記載してございます。上の表につきましては、投与の最初から最後までの中で認められた所見の中に下の中間と殺群の所見を入れ込んで、途中までで認められた所見と最後までで認められた所見というものを合わせた形の表を作成するような形となってございます。

こちらにつきまして、現在、豊田先生からは表のほうについて、摂餌量減少を御修正いただいております。PLT増加のほうについて、PLT増加は52週もありということで、52週のほうにも加えていただいている状況でございます。表の所見につきましては、途中と殺群と慢性の所見とで一致するような形になってございますので、こちらの表を一つにまとめてよろしいかどうかということもあわせて御検討をいただければと思います。

以上で慢性まで終了いたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

まずは43ページの2年間慢性毒性のイヌの試験です。1,000/750/600 ppmが最大投与群で途中から用量が減少しているわけですが、これにつきまして、まずは事務局のボックスのところからいきます。1,000 ppmの投与開始から一般状態の神経症状が認められたというところで、これを750に減少しても同じ症状で、これをさらに休薬してから600 ppmに下げたところ、600 ppmでは症状が認められなかったということから、750 ppmをARfDのエンドポイントとしたということに関しましては、全ての毒性の先生方から了解を得ています。先生方、この点につきましてはよろしいでしょうか。

検体摂取量の部分につきまして、今、欄外に書いてありますが、600 ppmの場合、途中から変えていますので、600 ppmにおける平均検体摂取量とその最初の部分を含めた摂取量を分けて書いてあるということですね。これをそのまま残してあるというところで、毒性の先生方、この点についてはいかがでしょうか。まず、600 ppmのエンドポイントにしないという、ARfDのエンドポイントは750ということはよろしいですか。

○林専門委員

また専門外ですけれども、これは確かに750という考え方もできると思うのですが、その前にもう既に1,000を投与されているのですよね。

○浅野座長

されています。

○林専門委員

その影響というのは、このデータだけでははっきりとは言えないですね。そこをこういう場合に、今のように750でぽんと割り切ってしまうていいのか。最初に750を投与されていて、それで何か出てきているという証拠でもあれば、いいのですけれども、これは1,000で、途中で750になって、それでやめて600にしたらなくなったというものです。そのときにARfDのエンドポイントとして、これを持ってこざるを得ないのかもしれないですけれども、少し違和感を覚えました。どうなのでしょう。

○浅野座長

先生が違和感を覚えられたのは、1,000 ppmを投与して症状が出たと。次に750を投与したときに休薬期間が同じようにあれば、休薬して症状がなくなった後に750を投与して初回でそういう症状が出れば、750でオーケーだけれども、そのまま続けて1,000から750に変えても同じように症状が続いた。さらに10日間の休薬をして600にされたら症状が出なかった。その600で出ないというのはいいとしても、1,000から750の部分で750の純粋な影響かどうかというのはわからないという御指摘ですね。

○林専門委員

これはもし休薬をしないで、750で症状が出ているそのまま600を投与していたら、その600の投与の最初のころはやはり同じ症状が出ていたかも知れないです。それもまたスペキュレーションなのです。その辺のところは発言しながら難しいなと思っています。

○浅野座長

そうなのです。すごく難しく、少なくとも600は出ていないですね。この部分に関してはARfDの無毒性量として、これはよろしいのではないかと思うので、750だったら出なかったのかというよりも、600で出なかったというのをここでとるしかないのではないかと考えるのですけれども、いかがでしょうか。ほかに御意見がなければ、そうしたいのですけれども、よろしいですか。

○吉田委員

この剤は若干、蓄積性がありますか。そこが問題であって、そのあたりで10日間で消えるようなものならば、そうでしょうし、もっとほかに適切なエンドポイントがあれば、そこに頼るというのも一つのエキスパートジャッジをしていただく判断かなと思います。慢性毒性なので普通だと休薬というのはしてはいけなくて、恐らくこれはせざるを得なかったということもあったのかもしれないですし、古いnon-GLPの試験ということもありますので、どこが影響でなかった量かということをお判断いただくのは大切なのですが、まず神経毒性が出たのはこのあたりだということと、あとはADMEの可能性も考えて御判断をいただくのがよいのかなと思います。

○平塚座長代理

残留放射能濃度について、この評価書に記載されているのは17ページの表7と10ページの表2です。表2のほうは投与後8日、表7のほうは投与72時間後の残留放射能濃度ということです。10ページのより長期間フォローしている表2の上の文章のところで3つのパラグラフになっていると思うのですけれども、ここにまさに記載されているように「肝臓及び腎臓、血液中の残留放射能濃度は経時的に減少したが、脂肪においては残留が認められた」という、これは*cis*のフェニル体です。そして、CN-¹⁴Cのラベル体とその下のWistarラットの結果ですと、やはり脂肪なのですが、脂肪における消失半減期は11.7日であったということで、投与8日後に脂肪にどのくらいあったのかというのは表の中に書いてあるように1 µg/gで、放射能濃度としての記述で、この程度の量は残留しているというのがデータから読み取れるところだと思います。

私からは多分ここまでしかわかりません。

○豊田専門委員

先ほど林先生が御指摘されたように、この600 ppmで出ていないというのも、週齢が若いうちに最初から600を投与していたら出ていた可能性があるということですよね。そういった懸念もあるので、踏み込んでNOAELの値も表49のほうで先に修正して、300のほうに合わせてしまっていたのですけれども、その後で思ったのが、イヌの90日の試験のほうで500 ppmで投与して症状が出ていないという所見が出ているのです。同じ施設で行われている試験だったと思いますし、少なくとも500 ppmではイヌで症状が出ていない値として、あわせて考慮して、とれるのではないかと考えたのです。

○浅野座長

ありがとうございます。

500 ppmというのは確実に影響が出ていないという数字だと思います。この慢性毒性試験の投与の非常に仕方がイレギュラーであるということもありまして、前に投与された部分のものが全くぬぐえていない600だけの判断というのも困難だと思います。そうすると、この一覧表に書いてあるように、90日の試験でイヌの単回投与で500 ppmまでは無毒性量がとれるということですよね。

○豊田専門委員

そうではないかと思います。

○浅野座長

単回に関して言えば、そのような判断が両方を合わせてできるのではないかと思いますけれども、その点でほかの先生方はいかがでしょうか。

○吉田委員

私でしたら、今、平塚先生のお話にあったように、どうもこれは脂肪にたまるということであれば、そういうことを勘案してみますと、反復投与のときは気をつけなければいけないなというものではあると思います。ただ、一方、ピレスロイドであるということもありますから、神経毒性というのは注意深く見なければいけないということで、これを使わ

ないとARfDが設定できないというときに、もう一度これに立ち戻るといふようにされて、そのほかにも大分ありそうでございますので、この剤がどのあたりから神経毒性が出ているか、単回で出るかということを先生方の頭の隅に置いていただきながら、最後まで行っていただくというのはいかがでしょうか。

○浅野座長

わかりました。ありがとうございます。

場合によっては、この試験に関してはARfDのエンドポイントの設定ができないということでもいいわけですね。もっと低い用量でのARfDの数値が出ていますので、その辺を含みおいた上で、次に進めさせていただきます。

続いて今度は45ページの4行目に藤本先生の修正がありますが、これは前のページのWistarの「t」ですね。

○藤本専門参考人

そうです。

○浅野座長

ありがとうございます。これは修正されているということによろしいと思います。

45ページの27行目の部分に関しては、肺腺腫の発生頻度につきまして、豊田先生から御指摘をいただいて、数値の修正がなされています。これによろしいですね。

今度は46ページです。有意差に従って豊田先生に修正していただいた部分のほかに、【事務局より】というのがありますけれども、最初は52週において1,600投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加があるのですが、これは雌のほうは比重量だけだと思いますので、雄のほうで重量だけで有意差がついている。これを絶対重量と比重量の両方でついているというところで、どのように判断しようかというところですね。

肝肥大と肝重量のガイドラインでは、重量の増加だけでは絶対と比重量が両方上がった場合でも、血液生化学又は病理所見が伴わないと適応性の変化とするという取り決めがあるのですけれども、この試験ではマウスの慢性毒性ということもあって、血液生化学試験は行われていないです。ただ、ガイドライン上はそれでもオーケーということで、その上での判断ということになります。今は両方が分かれています、どちらかと言うと、重量だけでも毒性と判断したほうがいいのではないかという意見が多いと思うのですけれども、この辺については、平林先生は適応性変化としてということで、御意見を伺えますか。

○平林専門委員

これまでのここでの議論ですとか、あるいはガイドラインを勘案すると、適応範囲と判断するところなのかなと考えました。ただ一方で、ちゃんと治せる正常の動物であるから毒性は出ないということであって、基礎疾患があるとか、そういった方に対しての毒性ということを考えると、何かそういったアラートはどこかにつけられると、それはいいのかなとは感じております。

○浅野座長

ありがとうございます。豊田先生はいかがですか。

○豊田専門委員

この試験でもし血液生化学検査が行われていたとして、肝酵素や脂質代謝にもし変動があったとすれば、毒性ととることになるわけですね。それがされていなくて否定できない状態で、逆に今のままだと適応であるという判断もはっきりできないのではないかと思いますので、このように書いています。ただ、2年間の試験で血液生化学がマストでないということであれば、こういった状況が出てくるのは当然なので、それでマウスの90日の試験が参考になるかなと思ったのですけれども、やっていなかったということなのですね。これだけで判断しないといけないので、慎重に考えれば、とらざるを得ないのではないかと私は考えたのですが、ガイドラインの適用方法とかでとらないということになれば、それは反対はしないつもりではあります。

○浅野座長

佐藤先生はいかがですか。

○佐藤専門委員

皆様が言っていられるように、血液生化学をやっていないので、これが血液生化学に影響しませんよということは誰も証明できない、否定できないということが一つ。適応性変化ですという積極的にサポートするような、ほかの傍証データもない。これは用量が一番高いところで、ADIとかそういったものに多分影響をしないものですので、とっておいていいのではないかと思います。

○浅野座長

藤本先生はいかがですか。

○藤本専門参考人

私も抄録の書きぶりに惑わされたわけでもないのですけれども、同意して、一応は適応性変化で、確かにその後、少なくとも最終と殺時には回復しているようですので、そういう判断も可能かなと。そこは自信がなくて曖昧な書き方をしておりますが、そういう考えでもいいと思うのですけれども、今、御指摘がありましたように、確かに生化学的な検査が行われていないから、逆にその傍証がないと言われれば、おっしゃるとおりですし、どうなのでしょう。

○浅野座長

山添先生、お願いします。

○山添委員

私は記憶が定かではないのですけれども、多分シペルメトリンはフェノバルビタール側の酵素誘導体なのですね。だから、代謝酵素系を誘導しますので、肝の重量が上がるのは当たり前で、投薬が終われば下がるだろうと思うのです。どこかを探せば、申請書にはないかもしれないのですけれども、公表文献で多分データがあるので、今日決めてしまう必要があるのかどうか。それがなければ少しいただいて、それも加えて判断をし

ていただくのも一つの方法かなと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

マウスの試験はこれしかなくて、恐らく薬物代謝酵素誘導で、この範疇で血液データの異常がなければ、もちろん適応性範囲だと思うのです。ほかの動物種に関しましても、特にラットで1か所、先ほど事務局からありましたけれども、比重量だけ増加しているという所見がありましたが、そんなに強くないのです。この化合物シペルメトリンの肝臓への影響ということで、今、山添先生から御指摘があったように、参考文献もあわせて考えるというのも含めて、考え方としては毒性の先生方もどちらでもいけるのではないかという雰囲気だと思うのです。

実際に125%くらいに上がっているという状況、さらに試験終了時にはこれがなくなっているという状況を勘案すると、方向性としては毒性の影響としなくても、所見としなくてもよいのかなと。私自身の個人的な考えは変わってしまっているのですが、最初に指摘したのと合わせて、それも含めて、参考文献の調査というのはできるのでしょうか。

○横山課長補佐

その前に次回ですけれども、海外にしか出ていないデータですとかをおまとめする予定で、そちらをまずはご覧いただいてはどうかなと思って、伺っておりました。

○吉田委員

今の浅野先生の御意見で、やはり適応かどうかというところの一番の重要なポイントのうちの一つに、長期投与によって重量の変化がなくなってしまうというのは非常にいかにも適応。いかにも適応というのは変な言い方ですけれども、私などは思っていて、それはアダプテーションと言いますけれども、それが起きた結果というように思います。

ただ、血液生化学がないという意見もごもっともですけれども、今までそういうのも含めてエキスパートジャッジをしていただきましたので、それがなかったからと言って、この1,600が全部毒性が消えるというものでもないというのも一方にありますけれども、これが万が一、1段階低かった場合にどうするかということもございますので。次回も含めて、先生方に引き続き考えていただいてもいいかもしれないとは思っています。浅野先生の104週では消えますよねというのは重要な御指摘ではないかと感じております。

○浅野座長

では、その点を含めて、先ほど事務局からありました海外のデータもこれから出てきますので、マウスのデータも含めて最終的に評価したいと思いますので、よろしいでしょうか。

ほかに慢性毒性試験に関しまして、コメントはありますでしょうか。表40-1と40-2は、これが全く同じ所見であれば、1つにまとめられるということだと思いますけれども、今の点もまだ残っていますので、あわせて次回に結論をつけたいと思います。

では、生殖発生毒性試験のところをお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、47ページの3行目から（1）3世代繁殖試験（ラット）が実施されてございます。

11行目からといたしまして、親動物では500 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少、児動物では500 ppm投与群で出生児数減少、低体重等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物で100 ppm、また、繁殖能に対する影響は認められなかったとなつてございます。結果は表42に示されているとおりでございます。

48ページの10行目から（2）発生毒性試験（ラット）でございます。15行目から、母動物では35 mg/kg体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による毒性所見は認められなかったとなつてございます。無毒性量は母動物で17.5 mg/kg体重/日、胎児で本試験の最高用量となつてございます。また、催奇形性は認められてございません。

49ページに【事務局より】といたしまして、母動物の70mg/kg体重/日で認められた開脚歩行、発作的痙攣等について、発現時期は妊娠8日以降であるものの、他の試験でも同様の所見が認められることから、ARfDのエンドポイントとしましたということにつきまして、山本先生、栗形先生、堀本先生から、事務局案でよいと思いますということで御意見をいただいております。また、堀本先生からにつきましては、その他には特にコメント等はありませんということで御意見をいただいております。

49ページの4行目から（3）発生毒性試験（ウサギ）でございます。本試験において、親動物及び児動物ともに毒性所見が認められなかったので、無毒性量は母動物及び児動物とも本試験の最高用量となつてございます。

以上で発生毒性試験は終了いたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

発生毒性試験は47ページからで、3世代繁殖試験は特に問題ないですか。ちょっと古い試験です。（2）の発生毒性試験のラットの部分で、49ページの括弧でARfDのエンドポイントの部分につきまして、【事務局より】の提案があります。これにつきましては、生殖発生の方から特に同意しますという内容ですけれども、栗形先生からコメントをいただけますか。

○栗形専門委員

今までのお話を伺っていると、ここも少し考えなければいけないのかなとは思いますが。ただ、私も自分の中でARfDの尺度を決めかねているのですけれども、（2）の発生毒性試験の投与開始日が妊娠6日で、神経症状が出たのが8日ですから3回目投与ということ。脂肪に蓄積性がちょっとあるということから、林先生がおっしゃっているように1回で出たと言っているのかという問題はあると思うのですけれども、37ページの急性神経毒性試験で、これは確実に40 mgのワンショットで出ているので、この発生毒性試験もARfDの

エンドポイントとほぼ同じような用量ですから、ARfDとしてもいいのかなとも思いますし、我々エキスパートがこういうふうにワンショットではなく、初回投与日ではなくて何日か投与目かで出た所見について、これはARfDだと決める判断というものをこれから決めていかなければいけないのだなとも思っています。ただ、この試験については急性神経毒性試験があるので、ARfDでいいのではないかという意見を述べます。

○浅野座長

ありがとうございます。これは1回目の投与の後も所見を観察して、出ていないということですね。

○乗形専門委員

はい。

○浅野座長

そうすると、さっきの一般毒性とは判断が違ってしまいうのですが、当然出る可能性があるところの用量ではあるけれども、というところで、この辺はいかがでしょうか。生殖の先生方は全てオーケーではないかという話だったのですけれども、佐藤先生はいかがですか。

○佐藤専門委員

脂肪に蓄積して、積み上げ効果というのがあるのではないかと個人的に思っています。これはピーディングなのですから、ワンショットのものの T_{max} が4～8時間くらいで、そういうことも考えると、血中濃度に依存して症状が出るとすれば、単回で出るのではないかと思います。積み上げ効果で出てくるのが後から出てくるのではないかと思っているのです、私は違うのかなと個人的には思っています。

○浅野座長

ありがとうございます。

やはりARfDのエンドポイントの決め方として、ほかに同じ用量で単回で出ているというのがあれば、逆に言うと、それでもう判断ができる。それぞれの試験の中で単回投与をして、ちゃんと症状を見ている中で、それが捉えられていなくて、複数回を投与してから出てくるとするのはARfDとしての条件の試験として入れるべきかどうかということも含めて、もう一度これは次回に議論できますよね。

ここの部分は一般毒性については今日の議論ですと、1つの試験で複数回投与したら症状が出てきたと。それは単回投与では出てこなかったということなので、その部分は除きましょうということも含めて、生殖発生の際の一般症状の見方も同じ内容で討議できるかどうかを次回にディスカッションするということによろしいですか。今日の一般毒性に関しては単回で認められたものを拾いましょうというところで結論づけていますので、きょうは山本先生と堀本先生もいらっしゃいませんので、もう一度その辺を話し合いたいと思います。事務局のほうはそれでよろしいですか。

続いて、遺伝毒性のところをよろしくお願いします。

○小牟田専門職

それでは、13. 遺伝毒性試験でございます。49ページの下ボックスでございます。森田先生から、遺伝部分、記載整備をいたしました。全て陰性であり、本質的な問題ではありませんとのコメント。

林先生から、森田専門委員も述べておられるように、全ての試験でかなり高用量まで陰性ですので、遺伝毒性の懸念は低いものと考えます。ただし、いずれも古い試験で、Ames試験、*in vivo*染色体異常試験は非GLPのみです。適用拡大申請等のタイミングで遺伝毒性等短期の試験は新しいGLP試験結果の添付を要求することは出来ないものではないかとということでコメントをいただいております。

50ページの表44が遺伝毒性試験の結果の概要ですけれども、全て陰性となっております。表の記載につきまして、51ページの5行目からのボックスをお願いいたします。こちらは森田先生から、*in vitro* DNA修復試験の処置濃度・投与量について、本評価書に、シペルメトリン原体が液体であるとの記述はないため、かつ、本試験はDMSOに溶解して実施されているため、液量表示だけでは正確性を欠きますとコメントいただきました。こちらは50ページの表44の一番上のDNA修復試験のところに溶液の原液として用量を記載していただいております。

2つ目のボツといたしまして、*in vitro*染色体異常試験の処理濃度・投与量について、①及び②について脚注に「+/-S9」の説明があるので、まとめましたとコメントいただいております。

こちらは50ページの一番下のパラグラフの染色体異常試験ですけれども、森田先生からは①、②、③として、+S9をまとめて括弧のほうで記載していただいて、その説明が脚注にあるのでということで御修正いただいている修正案をいただいております。また、若栗先生からはS9の記述が下の括弧書きにありますので、横のほうは要らないのではないかとということで削除した形で御修正案をいただいております。こちらはどちらの修正案にしたらよろしいか御検討をいただけましたら幸いです。

3つ目の御意見といたしまして、*in vivo*優性致死試験のマウスの匹数について、各試験で微妙に数が違います。また、溶媒対照群（なんとDMSOです）では、約3倍の雄：約35匹、雌：約105匹を用いています。

こちらは51ページの上の優性致死試験になるのですけれども、マウスの匹数について、森田先生のほうからは1群の雄が約10匹で、雌が約30匹といった形で、約といった形で数字のほうをまとめていただいております。また、若栗先生からは①、②、③の試験として、それぞれ雄のみの匹数を雄が11～12匹、③の試験は1群は雄が8匹といった形でおまとめいただいている状況でございます。こちらでもどちらの修正がよろしいか御検討をいただけましたら幸いです。

4つ目といたしまして、脚注aについて、上記試験が25,000 µg/プレートまで実施されており、この試験が最高の1,000 µg/プレートであることの理由を説明する必要があります

ということで脚注のほうを御追記いただいております。

脚注bについて、細胞毒性に基づく最高用量選択ではないため、析出情報を記載すべきだと思いますということで、脚注bを御追記いただいている状況でございます。

また、上の表の優性致死試験のところについてですけれども、こちらの処理濃度と投与量につきましても、森田先生と若栗先生から御修正案をいただいております。森田先生のほうから修正案として2ついただいている状況でございます。まず1つ目といたしましては、各それぞれの試験の後に括弧書きで試験の詳細な条件を記載する方法。また、森田先生の2つ目の修正案といたしましては、①、②、③の試験を並べた後に全ての試験の条件を括弧書きでくくって記載する方法で御修正案をいただいている状況でございます。

52ページ、遺伝毒性試験の代謝物/原体混在物でございます。こちらにつきましても、脚注に+S9と-S9の説明がございまして、+S9のほうを森田先生から削除いただいている状況でございます。

以上で遺伝毒性試験を終了いたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

遺伝毒性試験の記載方法につきまして、森田先生、若栗先生からたくさんいただいておりますけれども、その前に林先生からコメントをいただいた49ページのボックスの中です。GLP試験の結果の添付を要求するということはできないのでしたよね。

○林専門委員

これはまじめな本音の呟きです。でも、これは少し考える必要があると思っております。先ほどの生殖発生関係の試験等についても、あれは全部、非GLPの古い試験です。その当時はARfDなどという考え方は全然なかったから、その辺のデータもきちんとは見えていないのです。そういうもので一生懸命ここで評価をしようと試みても、そもそもデータがないものを評価できるわけがないので、先ほどから言っているようなスペキュレーションになってしまいます。

そういう意味も含めて、確かに慢性毒性だとか、がん原性試験をもう一遍やり直してくださいというのは、それはまず無理だと思いますけれども、短期間でそれほど費用がかからなくできるような試験に関しては、何かこういう適用拡大だとかの見直しのタイミングで、まずはお願いベースでしょうけれども、お願いをすることはできないのかなと考えています。ここでかなり時間を食っているのは、幹事会でもそうなのですが、データがはっきりしていないものを一生懸命に評価しようとするので、それで時間ばかり食ってしまうのです。いいデータがあれば、そういう審議も早く終わるので、そういう意味からすれば、申請者側にとっても早くきちんとした値が示されるということは、メリットにもなるのではないかと考えて呟かせていただきました。

○浅野座長

ありがとうございます。

全く先生のおっしゃるとおりだと思います。今、出されている遺伝毒性試験での評価が完璧にできないというのであれば、もちろん要求しないといけないところです。今、先生がおっしゃられたように、陰性というところで判断できるかなというところの記載整備をしていただいたと思います。それで進めてよろしいでしょうか。

表44の部分は森田先生、若栗先生から修文をいただいた部分です。この部分はどうでしょう。どちらかの方向でまとめたほうがよろしいですね。若栗先生、どうぞ。

○若栗専門委員

内容的には問題がない試験ですので、修文という形だけだと思います。内容がどういう方法なのかというのがはっきりわかって、できればなるべく短いほうがスペースもとりませんし、見るほうも楽だと思いますので、森田先生の案のほうが短いので、そちらのほうでお願いできるといいかなというように考えております。

○浅野座長

わかりました。内容については共通ということで、森田先生の修文でよろしいでしょうか。森田先生の修文に合わせて直していただければと思います。

この森田先生の御指摘の中で、後半の部分は脚注aについて、その試験の最高プレートが1,000 µgということの理由を説明する必要があるということで、aの部分を欄外に記載されています。この部分はよろしいですか。

○森田専門委員

はい。通常は何も毒性等がなければ、5,000 µg/プレートが最高用量として用いられます。そういう状況の中で5～1,000と書かれていると何の疑問も持たないのですが、その前の試験で、10～25,000で試験されたことが判る記載があり、その次に実施された試験で1,000までしか書かれていないと、なぜなのだろうという疑問を持ちます。1,000を最高用量にした理由として、5,000では明瞭な沈殿析出があったのであれば、1,000を選択したことは妥当だと誰しも判断できます。そのため、そういった情報を加味しておけばいいと思い、記載させていただきました。

○浅野座長

どうもありがとうございました。51ページの脚注bについても同じ理由でよろしいですよ。この記載はこれでよろしいですか。

○森田専門委員

同じです。*in vitro*の染色体異常試験につきましても、最高用量の選択理由として析出を明確に示したということです。

○浅野座長

ありがとうございました。

最後に52ページの表45です。これが森田先生の御指摘のとおり修正されていますが、これはこれでよろしいですか。

○森田専門委員

これで結構です。

○浅野座長

ほかに遺伝毒性に関しまして、コメントや御指摘はありますでしょうか。大丈夫ですか。

○瀧砂課長補佐

1点確認させてください。51ページの表44の優性致死試験の処理濃度投与量のまとめ方ですけれども、これは（２）の修正案に基づいてまとめればよろしいでしょうか。

○森田専門委員

そうですね。今こうして見てみると（２）のほうがすっきりしているので、（２）のほうで。

○瀧砂課長補佐

ありがとうございます。（２）でまとめるとして、①の試験ですと単回強制経口投与で、②と③が５日間の強制経口投与なのですが、そこもわかるようにしてまとめればよろしいでしょうか。

○森田専門委員

そうですね。

○瀧砂課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

最後のその他の試験についての御説明をお願いします。

○小牟田専門職

それでは、52ページ、14. その他の試験でございます。

10行目から（１）ヒトステロイドホルモンレセプターに対する影響評価試験（*in vitro*）が実施されてございます。

53ページ、シペルメトリンはいずれの試験においてもヒトステロイドホルモンレセプターに結合せず、ホルモン様活性又はホルモン阻害活性を示さないことが示唆されたとなっております。こちらは豊田先生のほうから、52ページの処理濃度のところで御修正をいただいております。ありがとうございます。

53ページの7行目、（２）アンドロゲンレセプターを介した*in vivo*評価試験（ラット）でございます。こちらは先ほど御指摘をいただいたところですが、通常、今はHershberger試験という形で記載してございますので、こちらの試験のタイトルを「Hershberger試験（去勢雄ラット）」といった形でお認めいただければ、御修正させていただきたいと考えてございます。

18行目から、シペルメトリンは抗アンドロゲン作用及びアンドロゲン作用を示さないことが示唆されてございまして、その前の17行目の記載で「いずれの投与群においても、生殖器の重量」と書いているところですが、こちらの生殖器につきましては去勢の雄ラット

を使っていますので、副生殖器のほうに修正させていただければと考えております。

表46に結果が示されてございまして、投与の認められた期間につきまして、豊田先生のほうから御修正をいただいております。ありがとうございます。

54ページ、70 mg/kg体重/日投与群で認められました毒性所見（歩行異常、舌なめずり）について、本試験では去勢摘出されたラットが用いられていますが、シペルメトリンは抗アンドロゲン作用・アンドロゲン作用を有していないこと、他の試験と同様の毒性所見が投与初期に認められていることから、ARfDのエンドポイントとしましたということにつきまして、豊田先生からは、少なくとも舌なめずりが投与初日に観察されていることから、エンドポイントとする判断に同意致します。

山本先生からも同意いただいております。

浅野先生からは、70 mg/kg体重の舌なめずりは初回投与3時間後に認められています。これを根拠に事務局案に賛同しますということで御意見をいただいております。

佐藤先生からは、反復投与によって惹起された毒性症状だと思いますので、エンドポイントとしなくて良いと思います。

藤本先生からも、去勢ラットを用いた試験の結果を採るべきなのか判断が難しいです。アンドロゲンがないため、雄の本来の基礎代謝等は当然低下しており、「正常」な動物ではないですので、その結果を積極的にとる必要はないと思います。

栗形先生からは、成熟動物から精巣を摘出した動物といった特殊な状態ですから、他試験と類似の所見が認められているとはいえ、ARfDのエンドポイントとしなくていいのではないかと思います。ワンショットで起こり得る症状であることは理解しております。他の先生方のご意見をお聞かせくださいということで御意見をいただいている状況でございます。

54ページの3行目から（3）エストロゲンレセプターを介した*in vivo*評価試験（ラット）でございます。こちら先ほどと同様に試験のタイトルを「子宮肥大試験（幼若雌ラット）」といった形で、先ほどの試験と合わせた形で試験タイトル名を御変更いただけることを御了承いただけましたら幸いです。

55ページの2行目から【事務局より】としまして、「①25 mg/kg体重投与群で認められた爪先歩行、流涎等をARfDのエンドポイントとしました」。

「②25 mg/kg体重投与群において子宮（内容物込み）絶対及び比重量減少が認められています。比重量は対照群54.8に対して投与群43.9であり、絶対重量は統計学的有意差がなく、当該研究所における背景値48.9～63.3付近の軽微な変化であるため、検体投与による影響としませんでした」ということにつきまして、佐藤先生、豊田先生からは①、②いずれも御了解いただいております。

山本先生からは、①異議ございません。

栗形先生からは、①投与直後に認められている症状なので、エンドポイントとして良いと考えます。②幼若ラットですが、この時期においても個体差が割とあります。事務局案

でよいと考えます。

浅野先生からは、①了解しました。②背景値付近の軽微な変化であることから、事務局案に賛同します。

藤本先生から、①了承します。②絶対重量も $p < 0.05$ で有意差はあるのではないのでしょうか。また、試験報告書をみると用量依存性に重量の低下がみられます。したがって、この幼若ラットを用いた試験では、投与の影響がみとめられたと結論されます。ただ、軽微な変化であり、この試験の特殊性もあり、毒性影響とは判断しないということでよいのかもしれませんがということ御意見をいただいております。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

この辺も微妙な評価になるのですが、まずは題名です。先ほど事務局より御提案がありましたように、(2)に関しましては「Hershberger試験（去勢雄ラット）」、表46のタイトルにあるように変更するというに関しましてはよろしいでしょうか。異論はないですね。(3)の試験も同様に、事務局の提案どおりに変更したいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

戻っていただいて、53ページの5行目に豊田先生から数値が修正されています。53ページの20行目は「液量」が「投与量」、ここもよろしいですね。また、豊田先生がちゃんと見ていただいて、発現時期の修正をいただいております。

54ページの【事務局より】のカラムです。70 mgの投与群で認められた毒性所見で舌なめずり、これはたしか投与初日から初回投与3時間後に認められていると思います。これについて、ほかの毒性所見が認められずに、この舌なめずりだけが初回投与で認められているという点につきまして、これはARfDのエンドポイントとするということに同意されている先生が多いのですが、1つは去勢ラットを用いた試験であるということについて、これをARfDのエンドポイントとしていいのかどうかということで、結局これが今いただいている評価書の中では最低用量にこの2つの試験が入ってきますので、その点についてもあわせて御意見をいただきたいと思います。

まず、藤本先生はいかがですか。

○藤本専門参考人

私もどうなのでしょうかと問いかけがメインの回答ですが、去勢ラットにしているということで、ある意味、これは少なくとも薬理学的な意味での試験ですよ。ARfDというのはどちらかと言うと、インタクトな*in vivo*の試験ということが前提ですので、書いたとおりですけども、そこから少しずれているものについては積極的にとる必要はないと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

これについては1日目に認められているのが舌なめずりだけで、ほかの重篤な所見は反復投与をしてから始めているという点を含めてもどうですか。佐藤先生はいかがでしょう。

○佐藤専門委員

舌なめずりはとらなくてもいいのかなとも思ったのですけれども、歩行異常とか、ほかの毒性試験で見られている一連の変化をとればいいのかなと思ったので、こういうコメントをさせていただきました。

○浅野座長

ありがとうございます。では、舌なめずり自体は毒性の所見ではないということで、とらなくてもいいということで。

○佐藤専門委員

そう言われると、ちょっときついです。

○浅野座長

これは難しいですね。実際にほかに認められた身震いですとか、発作性痙攣ですとか、これも投与2日目に認められているというのもあるのですけれども、豊田先生はいかがでしょう。

○豊田専門委員

舌なめずりについてはきっと物言いがつく所見だろうとは思っていたのですけれども、流涎とは別に捉えているので、申請者の判定を信頼して毒性と考えてエンドポイントとしたほうがいいのではないかと思います。動物については神経毒性がメインですので、アンドロゲン作用にそんなに関連するものかなという印象があって、少なくとも今回の判断ではいいのではないかと私は思いました。

○浅野座長

ありがとうございます。

栗形先生はいかがですか。

○栗形専門委員

私も藤本先生寄りの意見で、精巣をとった状態ですから、そこまで一生懸命にARfDをとらなくてもいいのではないかと考えています。仮にとったときに、今度は変にそのデータが使われて、例えば、幼若な動物で精巣機能がしていない動物でも、このドーズでこういうことが起こり得るのだと何かデータがひとり歩きをされても、また、それはそれで発達から考えると違うからなと思いつつ、積極的にとるのはいかがでしょうかという先生方の御意見を伺いたく来ています。

○浅野座長

ありがとうございます。

その次の幼若の雌ラットを用いた試験です。これについても無毒性量としては12.5 mg。これが25 mgの初回投与で色々な異常が認められているということで、これについてのエ

ンドポイントは25 mgということで、これに関して異論はないでしょうか。葉形先生はどうでしょう。

○葉形専門委員

これは幼若という生後19日の動物にワンショットをしたら、こういう症状が出たということで、一般状態の変化としては明らかではないかと考えています。

○浅野座長

ありがとうございます。

こちらの幼若ラットのほうに関しては、皆さんが同じ意見ですね。これはARfDのエンドポイントとして考えてよろしいということで、これはいいと思います。

②の軽微な変化であるために検体投与の影響としていないという、これについてもよろしいですか。これについて御意見はありますか。これも事務局案でよろしいと思います。

藤本先生、これはよろしいですか。

○藤本専門参考人

結論はそういうことです。

○浅野座長

そうしましたら、まずは幼若の雌ラットは、12.5 mgをARfDの無毒性量とするというのを表中に入れるということでよろしいかと思います。今日審議しているシペルメトリンに関しましては、これが最小用量になると思うのですけれども、次回に見るalphaはもっと毒性が強いのですよね。それと総合的に今日の判断をもう一度再考するARfDの判定の仕方とあわせて、もう一度、表を整備したいと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

林先生、どうぞ。

○林専門委員

これは事務局に質問です。次回のalphaとかのほうが毒性が強いということで、それを全部並べて、その一番強いものをとるというストーリーはいいと思うのですけれども、実際に日本で使われているものでないものでADIとかARfDを打つことになりますよね。確かに輸入品等に使われているというのはあると思いますけれども、国内で使われる農薬を使った試験での値とは違うということになってしまいますよね。その辺は最終的にどういうふうにまとめればいいのでしょうか。それも次回のこの場での審議事項ということなのではないでしょうか。

○横山課長補佐

まずは毒性のプロファイルなどもあるかと思います。全く同じものかどうかとか、それもありますので、まずはまとめたものをご覧いただきたいと考えております。そのときにまとめ方もどうするか、一番小さいのをとるのがよいのかという点についても、もちろん御議論をいただきたいと考えている部分でございます。

ただ、最初に御質問をいただきました、国内では流通しているのが全て10%程度ずつのものに対して、海外のものを考慮する必要があるのかという点については、冒頭に事務局

の説明でも御説明させていただいたとおり、海外で使われているものが国内に入ってくる可能性もあるということで、厚労省としては、物としては含めて考えてほしいと答えがきておりますので、その点については含めつつということで御議論をいただければと、今のところは考えております。まずはデータですとか評価書案を整えまして、論点が明確になるようにして、来月に御審議いただけるように準備をしたいと考えているところでございます。

○浅野座長

ありがとうございました。

吉田先生に伺いたいのですが、ARfDの判断をするときに、こういった薬理学的な評価をするモデル動物のようなもの。そういったものに関しての単回で出てくる所見、今回の場合ですと、さっきのHershbergerのような試験に関してもARfDの対象とするべきかどうかを伺いたいです。

○吉田委員

以下は吉田の意見です。まず、この剤はARfDを決める剤か、決めなくてもいい剤かということをお判断いただいて、恐らく今回は決めざるを得ない剤だろうと。そうなった場合に、では、蓄積性があるかどうか。何が一番、単回で起き得るセンシティブなエンドポイントであろうかということをお先生方が各試験を御覧になりながら見ていただいて、それがもし神経毒性にかかわるものであれば、そういったものがどのあたりから、そのエンドポイントをまず見つけていただくというのが次のステップです。それがどのくらいから出てくるか。そのときに考えなければいけないのは、先ほど平塚先生に見ていただいたADMEの試験の結果も含め合わせてということになると思います。

薬理作用ということに関しましては、今まで日本だけにしか提出されてこなかった薬理試験の一般状態におきましても、随分この専門調査会ではARfDのエンドポイントとしてきたということはありません。

今回のように精巢を摘出した試験は特殊な状況ではないかということでございますけれども、この場合につきましては、私は急性参照用量を決めなければいけないときは、必死で探すということをしていただかなくてはいけないのかなと。ADIのように一番低いところから引けばいいというようなものではないので、そこは先生方のエキスパートジャッジなのですが、今回の剤については恐らくホルモン様作用があるものではありませんから、アンドロゲンのあるなしでこの影響がそんなに変わらないということであれば考えていただくし、これは反復投与なので、これを用いないというのであれば、それは御判断であらうかと思います。やはり一番センシティブなエンドポイントは何かなと思ひながら、全ての試験を見ていただきつつというのが一番ではないかと思ひます。

ただ、さっき林先生がおっしゃったことはまさしくそうで、このように古い試験の中から選んでいただくのは非常に心苦しいというのは最後に申し添えたいと思ひます。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

まとめさせていただきますと、63ページを見ていただきますと、単回でARfDの参照用量を事務局に表をまとめていただいています。イヌの2年間慢性毒性に関しましては、豊田先生に修文をいただいて、先ほどの議論から1個低い用量になっています。押し並べて出てくる所見は少なくとも神経症状であるということですよね。これが最初に出てくる一番センシティブな状況で、そこがポイントになると思います。

その中でアンドロゲンレセプターを介した先ほどの問題となっている動物に関して言えば、ターゲットとしては、これは去勢をしようがしまいが反応の仕方は正常とそれほど変わらないだろうと考えますね。これも1つのARfDを考える上での重要な試験であると入れるのは問題ないと思います。

舌なめずりは単回で出ているのは、これしか出ていないね。そこを毒性ととるかどうかというところで、もう一度判断してみたいと思います。いずれにしても、先ほどの生殖発生ところで1日目にしっかりと所見がとれていない。そういうところも含めて、ほかの異性体のものも出てきますので、あわせてアンドロゲンレセプター、この部分の動物は評価に値すると考えた上で、舌なめずり等がARfDの根拠になるかというのをもう一度、次回に考えてみるということですのでよろしいでしょうか。

一応結論は出せますけれども、今日は幾つか、もう一度考えなければいけないというのはあると思います。最後の食品健康影響評価に関しては海外の化合物も含めて判断をしなければいけないということもありますので、もう一度そこを整理してリーズナブルな展開をしたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

山添先生、どうぞ。

○山添委員

最後の先ほどのエストロゲンの試験ですけれども、実はこれを使っている動物は40 gです。何が違うかと言ったら、別にエストロゲンの問題ではなくて、脂肪がないのです。ですから、作用はもろに現れやすい動物を使っているから、幼若で脂肪がないので脂肪に蓄積しないのです。だから下がっている可能性も十分に考えなければいけないので、これは別に特殊ではないという可能性があります。

もう一つは全然関係なくて、しょうもないことですが、17-エチニルエストラジオールのスペルが間違っています。これは提出資料が間違っているなので、直してください。

○横山課長補佐

確認して修正いたします。

○浅野座長

ほかに御意見はよろしいでしょうか。どうぞ。

○藤本専門参考人

確認です。43ページの表36の平均検体摂取量の表で、私はわかりやすくと思って修正を

したのですけれども、基本的にはこの書き方としては、もとの表の1,000/750/600 ppmというのが残って、そこに21.0がこのまま残るわけですね。この21.0というのは要するに休薬期間も含めたトータルの平均値が書いてあるということです。それは確かに論理的には全体の平均なので、そうなのですけれども、どうなのでしょう。ちょっと何かわかりづらい気がするので、これはわかりやすさのためですけれども、休薬期間も含めた全期間の平均値というような注もついでに入れておいていただくといいかなと思いました。

○浅野座長

そうですね。休薬期間を確かに含めた平均値になっていますので、これはそこを記載していただけますでしょうか。ほかにコメントはよろしいでしょうか。

それでは、今後の対応について、事務局のほうからお願いできますか。

○濱砂課長補佐

ありがとうございました。それでは、海外評価書に記載のあるシペルメトリン、alpha-シペルメトリン、zeta-シペルメトリンも含めまして、評価書のほうに追記して、今回は一部の試験でARfDのエンドポイントにするかという御議論もありましたので、そちらとあわせて最終的に食品健康影響評価のまとめ方も含めて御議論のほうをお願いしたいと思います。ありがとうございました。

○浅野座長

以上でよろしいでしょうか。そのほかに事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程についてお知らせいたします。本部会につきましては、次回は4月14日金曜日、幹事会につきましては3月29日水曜日の開催を予定しております。年度末、年度初めでお忙しいところだとは思いますが、どうぞよろしくお願いいたします。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかに皆様から何かございますでしょうか。ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上