

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第63回会合議事録

1. 日時 平成29年4月14日（金） 14:00～17:22

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、堀本座長代理、平塚座長代理、相磯専門委員、栞形専門委員、
佐藤専門委員、清家専門委員、豊田専門委員、林専門委員、平林専門委員、
森田専門委員、山本専門委員、若栗専門委員

（専門参考人）

赤池専門参考人

（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、横山課長補佐、濱砂課長補佐、岩船係長、
諧係長、高嶺専門職、星川専門職、山本専門職、清水技術参与、進藤技術参与

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）

資料4 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方

参考資料 平成29年度食品安全委員会運営計画

机上配布資料 シペルメトリン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第63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13名、専門参考人として赤池先生に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

最初に、事務局の人事異動について御報告申し上げます。

3月31日及び4月1日付で専門職の小牟田及び係員の小田嶋が異動いたしまして、後任として専門職の山本及び星川が着任しております。

○山本専門職

山本と申します。よろしくお願いいたします。

○星川専門職

星川と申します。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

どうぞよろしくお願いいたします。

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、よろしくお願いいたします。

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、

資料4、農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方、こちらは3月の幹事会で一部改訂いただきましたので、その御報告をさせていただきます。

参考資料として平成29年度食品安全委員会運営計画、

机上配布資料1といたしまして、シペルメトリンと、**alpha**、**zeta**のシペルメトリンの毒性の無毒性量や最小毒性量で認められた症状などをまとめた表を御用意しております。

資料については以上でございます。不足等ございましたら、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）」に基づいて必要となる専門委員の調査審議等への参加に

関する事項について、報告を行ってください。

○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、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

次に、事務局から運営計画についての説明があると聞いております。説明をお願いします。

○関野評価第一課長

それでは、私、関野から、お手元の資料に参考資料と振ってあるものはございますでしょうか。先ほど資料確認の際に確認されたかどうかわかりませんが、お手元に参考資料と右上に振ってある資料を御用意いただければと思います。

平成29年度食品安全委員会の運営計画につきましては、年度で言えば昨年度になりますが、3月28日の食品安全委員会、いわゆる親委員会でもとめられたものでございまして、例年、年度最初の部会、調査会等で報告をさせていただいているものになります。本日、本部会に関しましても新年度初回の会議ということでございまして、先生方におかれましては、本年度もどうかよろしくお願ひしたいと思っている次第でございます。

内容を少しかいつまんで紹介させていただきます。

1枚めくっていただきますと、その裏側に目次を書いてございますが、内容に関しましては2ページから記載がございます。

まず、第1として平成29年度における委員会の運営の重点事項を記している部分でございますけれども、毎年、計画に冒頭書いてございますとおり、(1)事業運営方針といたしましては、食品安全基本法に基づいて取り組んでいくといったことでございます。

(2)として、そういった中で重点事項を①から⑤まで書いてございますけれども、基本は①に書いてございます食品健康影響評価を着実に実施していくこと。あわせて、リスクコミュニケーションを実施していくこと。さらに、③は研究・調査事業について触れておりまして、④が海外関係の取り組み、⑤といたしましては緊急時の対応ということで、危機管理的な側面での仕事もしている、このあたりが例年どおり重点事項として掲げてあ

るものになります。

具体には、3 ページ以降に書いてございますけれども、第2として委員会の運営全般でございまして。特に先生方と関係が深いのは、(3) 食品健康影響評価に関する専門調査会の開催ということで、改めまして、昨年度までの先生方の御尽力に感謝をしたいと思っておりますとともに、また引き続き、今年度も御協力のほどお願いしたいと思っております。

同じページの下に第3で食品健康影響評価の実施を書いてございますけれども、この1に関しまして、評価の中身ということで関連のあるところでございまして、今、説明申し上げました第2の(3)、第3の1、このあたりは非常に部会とも関係の深い部分でございまして、何とぞ今後もよろしくをお願いしたいと思っている次第でございまして。

その中身につきましては、3 ページの最後の行から次のページにまたいで企業申請物ということで記載がございまして、4 ページの上から2行目に書いてございまして、こういった品目に関しましては標準処理期間が定められておりますので、我々といたしましても進捗管理をさせていただきながら、部会等での調査審議を引き続きお願いしたいと考えております。

(3) としてポジティブリスト対象品目についての記載がございまして、こちらについても適宜評価を行うとともに、場合によっては、今、厚労省との間でも定期的に連携を図り、協議をしながら、収載品目に対して可能なものであれば基準から落としていくといった作業もあわせて行っていければと考えております。

そのほか、2としてガイドラインの策定等も鋭意進めていきたいと考えております。

5 ページに第4、第5ということで書いてございます。第4が食品健康影響評価の結果に基づく施策の実施状況の監視、第5として食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進を書いてございます。

5 ページの第5の下から4行目に書いてございますが、優先実施課題について触れておりまして、研究事業を行う際は公募を行っております。こういった公募を行う際には、できるだけ多くの課題に関して応募いただき、その中からよりよい課題を採択していきたいと考えていますので、応募の際には幅広く周知したいと考えておりますので、先生方にもこういったところの公募をする際にはごらんいただきまして、広く関係者に対してもお伝えいただければ幸いと思っております。

めくっていただきまして、次に6 ページになりますが、中ほどから2として調査の推進という部分がございまして。研究事業とあわせまして、調査事業も我々を行っているところでございまして、この(1)の最後の2行ほどで書いてございますが、入札公告を行っているわけでございますけれども、関係の研究機関に対して我々は広く周知をしていき、調査が実施可能な機関にしっかりと成果を上げてもらいたいと考えているところでございます。

次に、7 ページ以降、第6としてリスクコミュニケーションの促進について書いてございます。

それから、少し内容を省きますけれども、9ページの第7として緊急の事態への対処、第8として食品の安全性の確保に関する情報の収集、整理及び活用」、第9として「国際協調の推進の記載がございまして、めくっていただいた10ページに、とりあえず現時点で我々が今年度予定しております国際会議等への関与、参加といったところについてのスケジュールを示してございます。

説明の最後になりますが、11ページの(4)海外への情報発信ということで、評価結果を含めた英訳等を行うという部分と、『Food Safety』というジャーナルも発行しておりますので、この件に関しまして先生方の御協力を適宜いただいているところでございますが、今後も何とぞよろしくお願いしたいと思っている次第でございます。

説明は以上でございます。ありがとうございました。

○浅野座長

ありがとうございます。

それでは、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、事務局より説明いただけますでしょうか。

○濱砂課長補佐

それでは、資料2をお願いいたします。農薬評価書シペルメトリンについてです。こちらは資料のページ数が多いので、机上に配布する資料につきましては2つの分冊になってございます。また、各毒性試験結果については、先ほど申し上げましたとおり机上配布資料1で記載しておりますので、そちらもあわせて御覧いただければと思います。

では、資料2の13ページを御覧ください。シペルメトリンですが、8種類の光学異性体を有効成分とするものでございまして、シペルメトリンといいますのは、一番左側の各混合比になっているもの。海外におきましては、このシペルメトリンにあわせまして、alpha-シペルメトリン、zeta-シペルメトリンと各比率が異なるものにつきましても登録されているものでございます。

リスク管理機関からは、こちらのalpha-シペルメトリンやzeta-シペルメトリンも海外で使われているので、こちらも考慮してあわせて評価を行ってほしいということで依頼を受けてございます。

ページをお戻りいただきまして、7ページになりますが、先月の評価部会におきましては、国内登録のあるシペルメトリンについての各種試験結果でありますとか報告書をもとに議論いただきまして、今回は海外評価書に記載があった試験等に基づいて評価書案にどう記載していくか。また、どのように食品健康影響評価をまとめていくかというところで御検討をお願いしているものでございます。

12ページをお願いいたします。開発の経緯のところで、前回は国内の登録の記載のみになっていたので、海外の登録状況について追記してございます。

14ページをお願いいたします。動物体内運命試験につきまして、13ページの一番下のボックスですが、まず、記載をどうするかということでございますが、動物体内運命試験に

つきましては、ラット及びマウスでは、抄録で前回御審議いただいております。そのため、海外の評価書に記載のあった試験のうち、雌雄でありますとか匹数、投与量等の試験条件が不明であるものについては追記していないというたたき台にしてございます。

代謝に関しましては、抄録に基づいた試験で既に代謝経路等が示されていること、試験の詳細が不明なものも多かったことから、追記していないということにつきまして、小澤先生から御了承いただいております。

小澤先生からは、動物体内運命試験において、シペルメトリンとalpha-シペルメトリンがございまして、その差異について気づいたところがあれば記していきますといったコメントをいただいております。

21ページをお願いいたします。5行目からラット④の試験でして、こちらはJMPRに記載のあったものでございます。以降、ラット④から⑫につきましては、試験の詳細等の情報がございましたので、追記を行ってございます。結果の概略ですが、これまでの①から③の試験と結果としては同様でございまして、皮膚、脂肪に高い蓄積が認められている。また、脂肪では未変化のシペルメトリンが主要成分であったこと、投与後48時間で90%以上が排泄されていること、排泄は主に尿中で排泄されていることなどがございました。

15行目の下のところですが、④の試験で平塚先生から、匹数について、各2匹から各6匹に修正してはいかがですかというコメントにつきまして、7行目から8行目にかけて、投与時間ごとに屠殺して試験が実施されておりました、この場合、いずれも2匹ごとに実施されておりますので、こういった場合、これまでも各タイミングでの例数を記載しているということですので、このままでいいのではないかと事務局としては考えておるのですが、御確認をお願いいたします。

同様の点につきましては、22ページのラット⑦の試験でありますとか、32ページのalpha-シペルメトリンのラット②の試験についても同様でございます。

21ページから22ページのラット⑥の試験につきましては、22ページの1行目で記載の修文をいただいております。

ラット⑧の試験につきましては、36行目の部分で、血漿中放射能ということで修文をいただいております。

23ページの4行目からのラット⑨の試験では、坐骨神経の残留放射能も調べられておりました、神経当たり投与56～70日後においては背景値と同程度であったといった結果もございます。

⑩の試験につきましては、小澤先生より最後の部分で記載整備をいただいております。

また、小澤先生から、こちらの試験はEPAから持ってきたものでございますが、性差を強調するほどかなとも思いましたが、EPAの評価書では性差が認められると書かれていまして、抄録に基づいて議論しました表1-2の中では、*cis*体の結果でも雄では尿中、雌では尿中よりも糞中で多かったということで性差はみられますというコメントもいただいております。

27ページをお願いいたします。(14) から (16) につきましては、イヌについて追記を行ったものでございます。イヌにつきましても、投与放射能は速やかに排泄されて、代謝についてはほかの動物種と質的に同じだったという記載になってございます。

29行目におきましては、平塚先生より修文いただいております。

また、33行目から28ページの1行目にかけまして、認められた代謝物について、平塚先生より修正をいただいております。2行目、3行目も記載整備をいただいております。

28ページの7行目から、ウシを用いた試験でございまして、3つの試験を記載してございます。また、この後のニワトリの試験につきましても、4つの試験を追記しております。こちらはJMPR及びJECFAにあった記載のものを追記してございます。

ウシ①の試験では13行目、16行目、また、②の試験では28行目、30行目ですが、平塚先生より記載整備をいただいております。

ウシでの結果ですが、29ページにお移りいただきまして、肝臓や腎臓の主要代謝物としましてM22、こちらは抱合体のものもございまして、また、M24が認められたという結果でございました。

29ページから31ページにかけてのニワトリの試験につきまして、記載の整備ということで平塚先生より、29ページですと15行目から16行目にかけて修文いただいております。

ニワトリでは、残留放射能が肝臓で高く、また、代謝物としましては未変化のシペルメトリンのほかに代謝物M22、M24が認められたという結果になってございます。ニワトリ③の結果では、肝臓の主要代謝物はM28といった結果もございました。

31ページの13行目の部分で、こちらは平林先生より記載整理をいただいております。

31ページから32ページにかけてはヒトの試験でございまして、23行目のところで、ヒトでは代謝物M28及びM28抱合体として排泄されたという結果になってございます。

また、25行目の部分、代謝経路について、平塚先生より修文をいただいております。

ヒト②の試験につきましても、35行目で記載の整備をいただいております。こちらにつきましましては、尿中で代謝物M22、M24が認められたという結果になってございます。

また、ヒトの試験では皮膚吸収による試験もJMPR等に記載がございましたが、食品健康影響評価に影響を及ぼさないことから記載していないという案になってございます。

32ページの5行目から、alpha-シペルメトリンを用いた試験でございます。

まず、ラットの試験ですが、①の試験ですと、12行目にありますとおり、糞中の主要成分として75%TRRが未変化のalpha-シペルメトリンであったという結果になってございます。

小澤先生から、alpha-シペルメトリンの試験と同じ条件の試験はありませんが、シペルメトリンを用いたラット①の試験と比較したということでコメントをいただいております。シペルメトリンのcis体では尿中、糞中排泄量の内訳に若干の性差が認められるのに対し、シペルメトリンのtrans体やalpha-シペルメトリンでは性差が認められていない。また、シペルメトリンの未変化体はcis体、trans体とも糞中に排泄されており、TRRとして

は90%を超すと思われる。alpha-シペルメトリンの未変化体は糞中に75%TRRで排泄されたとあるということから、ラットにおいては、シペルメトリンとalpha-シペルメトリンの体内動態に顕著な差として指摘するようなことはないと思いますというコメントをいただいております。

32ページの22行目からのラット②の試験につきましては、33ページの3行目で平塚先生より記載の修文をいただいております。

33ページの8行目からのウシの試験では、alpha-シペルメトリンの結果におきましても、肝臓で残留放射能濃度が高く、また、尿中の主要代謝物としてはM22の抱合体が認められたという結果になってございます。

また、ニワトリにおきましても、排泄は速やかで、代謝物としてM03及びcis-M28が認められたという結果になってございます。

34ページのヒトの試験でございますが、ヒトの尿中にはcis体のM38という代謝物が分析されてございます。

16行目のところ、平林先生より記載整備をいただいております。

また、小澤先生から、シペルメトリンとalpha-シペルメトリンのヒト体内運命試験の比較の考察のコメントがございまして、シペルメトリンの投与量が高用量であったのに対し、もう一個のシペルメトリンのヒト①の試験ですと、それに比べて低用量。また、alpha-シペルメトリンでもそちらと同程度のものがある。シペルメトリンの投与ですと、代謝物M28の抱合体も含めたものだったのに対して、alpha-シペルメトリンの投与ですと、詳細不明ですが、cis体のM38が認められたとなっている。なので、このデータだけでは、シペルメトリンとalpha-シペルメトリンの間の代謝プロファイルの差について明確な結論を出すことができないと思われますとのコメントをいただいております。

動物体内運命試験につきましては以上です。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す。

動物体内運命試験全般を通しまして、平塚先生、平林先生より細かいところの修文をいただきましたので、この内容については、これでよろしいでしょうか。

そして、21ページの6行目、ラットの試験ですけれども、各2匹という記載の方法。これは事務局から説明がありましたように、今までの記載方法としてはこのような記載ということで、平塚先生、よろしいでしょうか。

○平塚座長代理

はい。事務局の御提案で結構です。

○浅野座長

ありがとうございます。

あと、内容的には特にここで問題となることはなかったと思いますけれども、32ページで小澤先生よりコメントをいただいております。この部分につきましては、これは解析してい

ただいていますけれども、平塚先生から御意見いかがでしょうか。

○平塚座長代理

小澤先生が詳細に御説明いただいている内容で、特段異論はありません。

○浅野座長

ありがとうございます。

最後、35ページの部分、ここにも小澤先生から、最初にコメントがありましたように、シペルメトリンと α -シペルメトリンのヒト体内運命試験での差異または同等性みたいなところをコメントしていただいていますけれども、結局、代謝プロファイルの差異につきましては明確な結論をこれらの試験からは出すことができないというお考えにつきまして、平塚先生はいかがでしょう。

○平塚座長代理

同感でございますが、このボックスの中に *cis*-M38 という、こちらの評価書たたき台の後ろのアプリケーションのところ、160ページを御覧いただきたいのですが、M38 という化合物の略称、これは cyclopropanecarboxylic acid を M38 とするとなっているのですが、私も先ほどのたたき台の中で、M38 と記載されている代謝物を M28 に修正させていただいています。評価書の中で書かれている記載の方法で、シクロプロパンカルボン酸という言葉が使われているのですが、これは M28 を見ていただくとわかるのですが、2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸というものを評価書の中ではシクロプロパンカルボン酸という表現で使っていると思います。と申しますのは、全体の代謝プロファイルを見たときに、このシクロプロパンカルボン酸の2位の2つのメチル基が外れるという代謝経路ないし代謝物が実際には同定されていませんので、ここで M38 を入れていただいているのですが、これは M28 ではないかと考えます。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうすると、この M38 は除いてもよろしいということですか。

○平塚座長代理

私は、除くべきだと考えています。

○濱砂課長補佐

1点伺わせてください。34ページをお願いいたします。 α -シペルメトリンのヒトの試験の中で分析対象ということで、*cis*-M38 ということで、海外評価書を見ますとこちらと同じ化合物名で記載されてございまして、こちらと同じように M28 に直したほうがよろしいのか、このままでよろしいのか、その部分を御検討いただければと思います。

○平塚座長代理

代謝のプロファイルを考えて見ますと、やはり38よりも28とするべきだと私は考えます。御意見をいただければと思います。

○浅野座長

これは今日、動物体内運命試験を担当の小澤先生はお休みなのですけれども、どうしましょう。

では、植物の先生。

○清家専門委員

この場で決める話だと思うので、特段そこを正直なところ注目していなかったのですが、今、この話をお聞きする限り、M28でいいのかなと、ちょっとそちらに傾いているところがございます。

○浅野座長

では、これは山添先生、御意見をお願いできますでしょうか。

○山添委員

記載より細かいことはできないのではないかと思います。

○横山課長補佐

事務局のほうで先生方にまた御意見を伺って、整理します。

○浅野座長

わかりました。

そうしたら、M28とM38の部分、この辺は小澤先生も含めて御意見を伺って、整理をお願いします。

そのほか、動物体内運命試験のところで追加のコメントはございますでしょうか。

平塚先生、いかがですか。大丈夫ですか。

○平塚座長代理

ありません。

○浅野座長

よろしくお願いします。

○堀本座長代理

事務局に確認したいのですが、21ページの平塚先生のコメントのところの動物数の表記の仕方がちょっと気になって、ずっと見ていたら、横並びで見ると、一群雌雄各何匹とか、雌何匹とか、一群何匹とか、非常にいろいろな種類が出てくるのですが、きちんと使い分けられて記載しているのかというのを確認したいのです。

○濱砂課長補佐

基本的に使い分けており、屠殺等のときの例数が決まっているなら記載しているのですが、もう一度確認したいと思います。

○堀本座長代理

お願いします。

○浅野座長

ほかにいかがでしょうか。

これは毒性試験のところにもかかわってくるのですが、結局この剤に関しまして

は、さまざまな異性体全て脂肪組織に蓄積しやすいという性格はよろしいでしょうか。

平塚先生、いかがでしょうか。

○平塚座長代理

おっしゃるとおりです。ただ、*cis-trans*異性体間では代謝の速さということで、特にラットとマウスで差異はありますが、基本的には今、先生がおっしゃったような傾向があります。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかに御意見、御質問ありますでしょうか。

そうしましたら、次に、植物体内運命試験の御説明をお願いします。

○濱砂課長補佐

35ページをお願いいたします。植物体内運命試験でございます。

今回は、シペルメトリンにつきましては（4）以降（9）まで、とうもろこし、わた、レタス、てんさいについて追記してございます。

38ページをお願いいたします。とうもろこしの試験の結果につきまして、こちらは清家先生より記載の修文をいただいております。

39ページから40ページの表の中で、こちらは本多先生より、代謝物のM39として追加するという事で修正いただいております。

39ページの左下の部分です。飼葉での総残留放射能の値につきまして、本多先生と清家先生から数字の修文をいただいております。こちらはJMPRの⑤の資料になるのですが、タブの10番で該当部分は1,082ページでございます。こちらの中でtable 3がありますが、こちらの表の中の左から3つ目のFodderを御覧いただきまして、こちらの標識体でのデータは下の部分にありまして、Fodderの部分のtotal residueが15と記載されておりますので、こちらでよろしいか、御確認をいただければと思います。

評価書にお戻りいただきまして、41ページをお願いいたします。わたの試験でございます。こちらは試験条件の部分につきまして、本多先生、清家先生より2つ修文案をいただいております。まず、綿のさやの開裂直前に散布処理したということは、両方の先生からそのように修文したほうがいいということでいただいております。その後、採取した時期について、どのような記載がよいか御検討をお願いできればと思います。

また、本多先生からは、こちらのforageについては、飼葉ではなく茎葉としておいたほうがいいということでコメントもいただいております。

42ページの表2-8の中で、代謝物名でありますとかそのデータにつきまして、本多先生より修正いただいております。その中で代謝物の一つにつきまして、M40ということで新たに追記するという案をいただいております。

42ページ、43ページのレタス①の試験につきまして、本多先生より、網掛け部分の修文をいただいております。また、本多先生から、こちらは原文、海外評価書の記載が間違

っているのではないかというコメントもいただいております。

レタス②の試験につきましては、最終処理後の日数でありますとか、出てくる代謝物につきまして、本多先生、清家先生より修正いただいております。

てんさいの試験につきましては、認められた代謝物が抱合体であるということで、本多先生より修正いただいております。

alpha-シペルメトリンにつきましては、小麦②の試験を45ページから記載してございますが、こちらの処理日の追記を行っております。

また、11行目の文章が誤っておりました。平林先生より修文いただいております。

表の中につきまして、こちらは本多先生より修正いただいております。

表2-14に関しても、それに関連して修正を行っております。

47ページから48ページにかけて、とうもろこしのzeta-シペルメトリンを用いての試験におきましても、飼葉と青刈りをそれぞれ使い分けるということで、本多先生、清家先生より修文いただいております。

植物体内運命試験に関連しまして、10%TRRを超えて認められた代謝物はM03、M22、M24、M28だったという結果になってございます。

49ページから土壌中運命試験でございまして、海外評価書に好氣的土壌中運命試験と土壌表面光分解試験がそれぞれありましたので、そちらの追記を行っております。

51ページから52ページにかけまして、好氣的土壌中運命試験③の試験でございまして、記載整備で本多先生より修正いただいております。

53ページのところ、こちらは記載の部分で清家先生より修文いただいております。

土壌表面光分解試験③が53ページから54ページにございまして、こちらの推定半減期が55～56日というたたき台について、清家先生より、55～61日ではないかと御指摘がありました。こちらに関しましては、先ほどと同じ海外評価資料のタブの10番の1,088ページを御覧ください。この中で試験の表が一覧表でありまして、土壌表面光分解試験につきましては下の2つとなっております、それぞれの半減期が55と56となっておりますので、御確認いただければと思います。

55ページにお移りいただきまして、alpha-シペルメトリンの試験でございまして、こちらの土壌表面光分解試験につきましては、本多先生、清家先生より修正をいただいております。

56ページは、zeta-シペルメトリンにつきましては、こちらも好氣的湛水土壌中試験について記載してございます。土壌におきましては、分解物としてはM22でありますとかM28、また、水中の分解試験におきましては、M04、M28といったものが認められてございました。

56ページの29行目以降、水中運命試験ですが、こちらは海外評価書において記載する情報はございませんでした。

その次の土壌残留試験についても同様でございます。

59ページをお願いいたします。作物等残留試験でございますが、まずシペルメトリンにつきまして、後作物残留試験、畜産物残留試験がございましたので、追記してございます。
alpha-シペルメトリンにつきましても、畜産物残留試験がありましたので、追記してございます。

試験結果は後ろの別紙になりますが、本多先生より修正いただいております。

60ページの2行目のシペルメトリンのウシを用いた試験ですが、こちらは最大残留値について修正いただいております。

18行目、耳標を装着した泌乳牛に対する経口投与試験でございますが、投与されていないものについては定量限界値と同程度であったということで、こちらの部分で本多先生より修正案をいただいております。

22行目からのウシ③の試験の中では、38行目以降、乳汁及び脂肪における異性体比は投与したシペルメトリンより *cis* 体の量が僅かに多く認められたという記載になってございまして、本多先生から、これに関する記述を見つけられませんでしたとコメントいただいております。こちらは事務局のたたき台で示したAPVMAのページ数に抜けがありまして、その下の【事務局より】ですが、そちらの96ページにおきまして、その旨の記載がございましたので、御紹介させていただきます。御確認いただければと思います。

ウシにおきましては、腹膜脂肪でありますとか乳汁で多く認められて、また、*cis* 体のM28や代謝物のM22が認められたという結果になってございます。

ニワトリにおきましても、脂肪でありますとか、卵だと卵黄に認められたといった結果になってございます。alpha-シペルメトリンについても同様の結果でございます。

植物、環境については以上です。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す。

そうしましたら、植物体内運命試験の最初に戻っていただきまして、清家先生、平林先生にも幾つか修正いただいております。38ページの修正は、これでよろしいですね。

それから、表の中の数値が異なっていますので、この辺も修正されていると思いますけれども、40ページの本多先生のコメントです。この修正案、これは事務局のほうで御確認いただいて、これでよろしいわけですね。

そうしたら、次の41ページです。本多先生と清家先生で若干書きぶりが異なっているところがあるのですが、このボックスの内容も含めて、清家先生、御意見いただけますでしょうか。

○清家専門委員

本多先生の案の茎葉と書き分けるという方向で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。

では、この部分は本多先生の修正を採用していただくということで、よろしくお願いいたします。

ます。

42ページは、本多先生の御意見に従って修正したということによろしいですね。

43ページからずっと、清家先生、本多先生の修正案に、それから、45ページは平林先生の修文案、さらに、46ページは、表に関しまして細かいところを修正していただいています。この辺もよろしいですね。イタリック体に変更するとかですね。

あとは同様に修正していただいて、51ページ、本多先生の御意見がありますけれども、これも先ほど確認した内容ですので、問題ないかと思います。

清家先生、何か問題がありましたら、お願いいたします。

○清家専門委員

特にありません。

○浅野座長

そして、54ページに清家先生より御修文いただいている。

それから、55ページも本多先生の御意見で修文がなされています。あと、清家先生の修文も入っております。

あとずっと行って、修文、そのまま直されていますけれども、60ページの網掛けの部分です。この部分、事務局で先ほど御説明がありましたように、評価書の中に記載されているということがありますので、これは本多先生にお伝えいただけますでしょうか。よろしくをお願いします。

植物体内運命試験につきましては、ほかに追加でコメント又は御意見ありますでしょうか。

○清家専門委員

54ページの土壌表面光分解、私の指摘が55～61日ではないかみたいな感じで指摘させてもらったのですが、再度、先ほど資料を確認させていただいて、事務局案の55～56日で間違いないということです。すみません。

○浅野座長

ありがとうございました。

そのほか追加で御意見、御質問ありますでしょうか。

ないようですので、それでは、毒性、一般薬理試験から御説明をお願いします。

○濱砂課長補佐

62ページをお願いいたします。10行目以降、一般薬理試験でございます。

赤池先生より、修正等のコメントはありませんというコメントをいただいております。

64ページをお願いいたします。急性毒性試験についてです。まず、シベルメトリンの急性毒性試験についてですが、抄録に記載されているものがございますので、海外評価書から記載するに当たって、以下のように整理し、追記するという案になってございます。

まず、抄録に記載のあった投与経路と動物種の組み合わせがあるものにつきまして、GLP試験で実施されているものを新たに追記する。また、抄録に記載されていない投与経

路及び動物の組み合わせについては全て追記するという方針案でのたたき台になってございます。

5行目から6行目は、表番号の誤りの修正がございました。失礼いたしました。

表8-1の中の所見につきまして、まず、「鳴き声」を「異常発声」ということで修正いただいております。

また、前回御審議いただいた部分ですが、LD₅₀はラットですと200 mg/kg体重前後、マウスですと150弱程度、ハムスターですと200から400といったものもございます。

66ページの経皮の試験の一番下の部分に、ニュージーランドホワイトウサギを用いたものですが、こちらの中の「nervous and shaking」につきましては、「不穏状態及び身ぶるい」でいいのではないかとということで、平林先生よりコメントいただいております。

68ページをお願いいたします。急性神経毒性試験についてでございます。②の試験の中で16行目、17行目、平林先生より、観察期間を追記いただいております。

69ページの表8-3の中でございまして、まず、左側の投与群の部分で「100 mg/kg体重」となっていますが、こちらは「100 mg/kg体重以上」の誤りです。大変申しわけございません。

そちらの中で「中毒症状」となっておりまして、こちらは相磯先生から、「毒性症状」にしたほうがよいのではないかとということでコメントいただいております。こちらはまず、原著につきましては、「signs of intoxication」となっております。また、用語の使い方については、過去の例を調べますとどちらもありましたので、どのような記載がよろしいか、御検討いただければと思います。

脚注の部分につきましては、豊田先生、平林先生より修正をいただいております。

11行目からの③の試験ですが、投与された用量と測定された項目につきまして、平林先生より記載整備をいただいております。

また、所見名、69ページから70ページの毒性所見の表の中ですが、舞踏病アテナーゼにつきまして、70ページの1行目の下のボックスにあるとおり、3つの修文案が示されてございますので、どのような修文案がよろしいか、御検討いただければと思います。

また、本試験につきましては、データの大部分が半定量的であること、個体別データが提供されていないことから、EPAではsupplementaryなものとして扱われているということで、扱いについて御検討をお願いしているものでございます。こちらは平林先生から、EPAの扱いは妥当と考えますというコメントをいただいております。ほかの各先生方からは、ARfDのエンドポイントにはなると思いますがありますとか、評価対象データとしてよいと思いますといったコメントがございまして、こちらの試験の扱いについて御検討いただければと思います。

70ページから71ページのラット④の試験でございまして、6行目で平林先生より修文をいただいております。

71ページの(6)ラット⑤の試験ですが、こちらの急性神経毒性試験について、18行目

から19行目の部分で平林先生より記載の修文をいただいておりますが、また、相磯先生からは、こちらは自発運動量の減少について評価しているものであるので、「無影響量」ではなくて「無毒性量」という言葉にしたほうがよいのではないかとということで修文をいただいておりますので、どのような用語がよろしいか、御検討いただければと思います。

71ページの24行目から、ハムスター①の試験でございますが、まず、試験の結果での軸索と髓鞘でのまとめ方について、4名の先生より修文いただいておりますので、どのような記載にしたらよろしいか、御検討いただければと思います。

72ページの18行目から、ハムスター②の5日間の神経毒性試験でございますが、23行目の「被毛の消失」は「脱毛」にしたほうがよいということで修文いただいておりますが、さらに、その後の「皮膚潰瘍」もあわせまして、相磯先生から、こちらは1匹の変化ではないでしょうかと。本物の毒性変化ではなく、ノイズである可能性を考えますというコメントもいただいております。

25行目、26行目については、豊田先生より削除の修正をいただいておりますが、また、27から28行目につきまして、活性酵素の言葉について各先生方より修文いただいております。

73ページにお移りいただきまして、2行目の部分で佐藤先生より修文いただいております。

4行目の β -ガラクトシダーゼについても修文いただいておりますが、その後の投与後3週間で認められたということで、こちらは各先生方に修文いただいておりますが、これは事務局のものととのたたき台の案が悪くてすみません。確認したところ、投与3週の時点となっていましたので、評価書の言葉の使い方で、投与3週でというふうにしてはどうかと思いますが、御確認いただければと思います。大変申しわけございません。

7行目からのチャイニーズハムスターを用いた5日間神経毒性試験の内容につきまして、12行目から31行目にかけてですが、こちらの結果の部分につきまして、3名の先生方より修文いただいております。

また、73ページの33行目から74ページの19行目まで、坐骨神経の変化でありますとか臨床的な機能欠損の関係についての記載につきまして、4名の先生方より修文いただいております。

74ページの23行目からの急性遅発性神経毒性試験につきまして、27行目の部分は先ほど同様の修文案にしますので、先ほどの御検討とあわせて修正したいと思っております。

②の試験でございますが、37行目、38行目の部分で平林先生より修文いただいております。

また、認められた所見とか最後の判断の部分でございますが、こちらは4名の先生より修文案をいただいております。結果をどのようなまとめ方にするのがよろしいか、御議論いただければと思います。佐藤先生からは、「異常の頻度」となっているのは、具体的な変化の説明はないけれども「異常所見の頻度」としたほうがよいと思いますというコメン

トもいただいております。

29行目以降がalpha-シペルメトリンの結果でございます。

まず、急性毒性試験の結果につきましては、表の中で、雌雄がわかるように豊田先生より修正いただいております。

相磯先生から、吸入試験について、粒径がわかるように追記したほうがよいということで、追記いただいております。

急性神経毒性試験につきましては、表8-6にありますとおり、中の所見名の用語につきまして、各先生方より修文、また、一部所見が抜けておりましたので、そちらの追記をいただいております。

77から78ページにつきましては、zeta-シペルメトリンを用いた試験でございます。表8-7を先ほどと同様に豊田先生より修正いただいております。

急性神経毒性試験の中で「発声」の漢字を誤っておりました。申しわけございません。

「泣鳴」の部分につきまして、削除ということで、豊田先生、相磯先生よりいただいております。

「無秩序着地」の所見名でもとは「incoordinated landing」としてありますが、こちらは「着地姿勢の乱れ」のほうがよいのではないかとということで、平林先生よりコメントいただいております。

本試験の急性神経毒性試験ですけれども、JMPRについては50 mg/kg体重の所見がなかったということで、EPAの評価書におきましては詳細な記載があったので、それを記載するという御検討いただいております。各先生方から御了解いただいております。また、豊田先生、浅野先生からは、「50 mg/kg体重以上」という形でまとめたほうがよいということでコメントいただいております。そのようなまとめ方でよい、御確認をお願いいたします。

80ページをお願いいたします。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。まず、シペルメトリンにつきましては、抄録等にもともと試験がございましたので、海外評価書から持ってくるに当たっては、系統がわかるもののみを追記するという案につきまして、各先生方から御了解いただいております。

その中の8行目から9行目の部分では、豊田先生より修文もいただいております。

alpha-シペルメトリン、zeta-シペルメトリンにつきましても、海外評価書にあったものを追記してございまして、記載ぶりにつきまして、豊田先生、浅野先生、佐藤先生にも修文いただいております。alpha-シペルメトリン、zeta-シペルメトリンにおいても、眼に対しては結膜発赤が認められたという結果になってございます。また、皮膚感作性試験につきましても、alphaでは陰性だけれども、zetaでは軽度の皮膚感作性が認められたといった結果になってございます。

眼・皮膚に関する刺激性及び皮膚感作性試験までは以上でございます。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す。

英語の原文をもとにいろいろな症状の訳し方が非常に難しいというか、それぞれ先生方の御意見をいただいていますけれども、最初に戻っていただきまして、64ページです。表のナンバーの修正、これはよろしいですね。

観察された症状ですけれども、「鳴き声」を「異常発声」に直していただきました。これはこれでよろしいですね。

それから、66ページの下の方のnervous and shakingですね。これは平林先生から修文いただきましたが、ヒトで言うといらいらなのでしょうけれども、動物の症状として「不穏状態及び身ぶるい」という、私はよろしいと思うのですが、いかがでしょうか。問題なさそうですね。では、この平林先生の修文をお願いします。

67ページも全て「鳴き声」が「異常発声」となっていますので、これはよろしいかと思っています。

68ページ、この辺の修文に関しては、特に問題がなさそうでしたら、進めていきたいと思います。平林先生の修文でよろしいと思いますが、よろしいですか。

それから、69ページ、表8-3です。100 mg/kg体重以上ということで、ここで相磯先生から「中毒症状」というところを「毒性」に変えてもいいのではないかという御意見を出されています。これは毒性試験の中で毒性所見は全て書かれているというのが通常の毒性試験ですね。これは結局、原文を見ても毒性か中毒か、訳としてはどちらでもとれると思うのですが、もし毒性と書くのであれば、やはり症状を書く必要があるのかなと考えるのですが、相磯先生、いかがですか。ここの部分は曖昧も含めて中毒ということで。

○相磯専門委員

私も、ここのところを100 mgでどんな症状が出るのかわからないのです。毒性と書くにはちょっと困るなと思っているのですけれども、一つの評価書で中毒というのと毒性という2つが出てきて混乱しないかなと思った次第です。以前から両方の言葉が使われているのだったら、両方残しておいてもいいのかなと思います。どちらでも。

○浅野座長

ありがとうございます。

以前から、中毒症状というのはあまりないのですね。書かれたこともあるのですか。

○横山課長補佐

この所見の表の中にはあまり使わないのですけれども、その他の試験とかでこういった情報があればということで使ってはおります。

○浅野座長

原文が“signs of intoxication”ですね。これもすごく微妙な言い方で、toxicological changeとかだったら毒性としていいのかもしれないのですけれども、どうなのですかね。

吉田先生、いかがですか。

佐藤先生、お願いします。

○佐藤委員長

毒性というのは、私は、物についての性質を言う言葉だと思っているのです。ですから、症状について毒性とか何とかというのはちょっと変な話だろうなど。中毒というのは生体の反応だろうと考えておりまして、毒性と中毒とは明確な使い分けがあるべきだろうと考えております。

○吉田委員

今回、事務局がこの表を作っていただいたのと、あと、赤池先生が来てくださったので、今回、2型のピレスロイドということで、神経毒性の代表的な剤でございますので、出てくる症状がげっ歯類、非げっ歯類でどう違うのか。この表ではNOAELしか書いていませんけれども、どのあたりあたりからかというと、大体100あたりからどうも毒性が出だしていそうですし、そういうことも先生方にあわせて見ていただきながら、できれば最後に赤池先生にこの剤の神経毒性のところを御解説いただければ大変有用だと思います。よろしくをお願いします。

○浅野座長

ありがとうございます。

今、委員の先生方からすごくいい御意見をいただいたのですけれども、やはり毒性というのと中毒という言葉を考えて上で、非常に大事な御意見かと思えます。先ほど吉田先生からもありましたように、神経毒性というのが一番メインの特徴的な毒性だと思いますので、その辺も加味しながら、ぜひ赤池先生、一言お願いできますでしょうか。

○赤池専門参考人

この剤は、今、吉田先生からもお話がございましたようにピレスロイド系ということで、基本的にはナトリウムチャンネルに働いて、興奮作用を発現する剤であると考えられます。当然、昆虫のナトリウムチャンネルと哺乳類のナトリウムチャンネルの違いということで、昆虫のほうにより低用量で作用して、その結果として神経系に対する興奮性の神経毒性を発現するという剤です。

ただ、この剤の試験の結果からも明らかなように、用量を増やすと哺乳類のナトリウムチャンネルに対しても開口する、活性化するという形で、やはり昆虫と同様の作用を発現し出して、恐らくその量が100 mg/kgぐらいからはっきりと出てくると考えてよろしいかと思えます。その結果として神経系の興奮作用、特に中枢神経系に対しては、いわゆる興奮性の神経毒を投与したのと同じような痙攣を中心とした毒性が出て、さらに痙攣が強くなってきた場合には、要するに今度は抑制に転じますので、逆に自発運動量が低下して、運動失調が起こってくるという形で作用が出てきていると考えられます。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

今までの御意見または御指摘を総合しますと、ここの部分は中毒症状ということとで、

事務局案どおり残したいと思います。よろしいですか。

続きまして、69ページの（４）です。13行目から平林先生に修文いただいています。この部分、修文どおり修正ということでよろしいかと思います。

次に、舞踏病アテナーゼという用語です。これに関して、アテナーゼという言葉は個人的には残したくなかったのですが、過去にもこのような所見に関しまして、記述はありましたでしょうか。事務局からお願いします。

○濱砂課長補佐

確認したところ、70ページのボックスですが、一番下の「舞踏病様運動失調」と記載された例はございました。

○浅野座長

それでは、毒性の先生方、この言葉で統一してよろしいでしょうか。

○佐藤専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

それから、この試験自体をEPAは参考資料としていますけれども、内容についてしっかりと評価できているのではないかと。ほかの試験と比べた場合に、non-GLPの試験もありますし、その試験に関しましてもしっかりと評価できているものは載せているということで、この辺の判断になると思いますけれども、大体の先生は、この試験もしっかりと載せてよいということだと思いますが、平林先生、これはいかがでしょうか。

○平林専門委員

今の赤池先生のお話からすると、低い濃度で逆に自発運動が低下というところが引っかかったわけですが、とはいっても、評価はできていると判断ができるかと思うので、前言を撤回します。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、（４）の試験はこのまま載せるということで、あとは平林先生の修文で、所見名が舞踏病様運動失調ということで記載をお願いいたします。

続けて、71ページも平林先生に修文いただいていますので、そのような変更をお願いします。

あと、11行目からの（６）の試験です。これは参考資料になっていますけれども、最大の無影響量ではなくて、やはり無毒性量とここは記載すべきかと思います。これは相磯先生のボックスにありますように、これは無毒性量ということで、先生方、相違はありませんね。では、ここはそのように変更をお願いいたします。

それから、平林先生にも修文いただいていますので、変更していただいています。

（７）の試験、24行目です。ここは所見が皆、いろいろな言い方をしているのですけれ

ども、基本を押さえていたのですが、ミエリンという言葉を使っていないというのは皆さん共通だと思います。それから、腫脹、断裂、凝集、この辺を括弧づきで入れるか、それを含めた言い方をするかということで、これはどれを選ぶか。どれを選んでも大きく違うなと思うのですけれども、ちょっと後回しにさせていただきたいと思います。

18行目で（８）のハムスターの試験、ここも修文いただいています。「被毛の消失」は「脱毛」と変更すべきだと思いますけれども、相磯先生から、これがノイズである可能性も御指摘いただいています。これも含めて、認められたが、皮膚症状一過性でありということで記述がある。これは一応、認められた毒性所見の一つとして入れていますけれども、この部分はいかがでしょう。

相磯先生、どうですか。

○相磯専門委員

ここの発生した匹数は、本当のところはどうなのでしょうかね。これは1群20匹ですか。20匹中の1匹で、しかも一過性。これは強制経口投与して、ファーストパスの肝臓に変化がなくて、腸管を病理検査しているかどうかわかりませんが、その記述もない。いきなり皮膚にこういう変化が出るものかどうかというのは非常に疑問に思った次第です。だから、もしこれが本当に剤の影響だったら、ここに載せる必要がある。あるいは、もしそうでないならば、削除してしまうほうがすっきりするのかなと。載せるとしても、1匹であることがわかれば括弧して1匹とか、そういう情報を載せておかないと混乱を来すというか、間違えた情報を与えてしまう可能性があると思います。

○浅野座長

はい。

○吉田委員

この剤は、先ほど赤池先生からも御解説があったのですが、先生方、御覧になっていると思うのですが、病理組織学的所見はこの手のものでほとんど出ないのです。ですから、先生方に御修正いただいていますけれども、恐らくメインのtoxicityかどうかということさえわからないのであれば、例えば参考資料にされるとかということで。いっぱい毒性試験がございしますので、むしろメインの神経毒性はどのあたりに出ているのかを見ていただくということでいかがでしょうか。特にこのハムスターを使わないと、この所見を使わないということではないように思うのですけれども、いかがでしょうか。

○浅野座長

ありがとうございます。

実際、おっしゃるとおりで、たくさん試験を行っている中で、メインの毒性を押さえているというのは大事だと思いますので、そうしましたら、このハムスターの試験に関しまして、いずれにしてもこの匹数はわからないですね。そういう状況で、1978年のGLPということもありますので、この部分の所見を除いて残すか、またはこの試験自体を参考資料とするか、先生、いかがですか。

○相磯専門委員

これは今、吉田先生から御意見いただいたように、参考資料として残しておく。これは78年のGLPではなくてnon-GLPですので、それでいいと思います。

○浅野座長

では、これは参考資料とさせていただいてよろしいでしょうか。

事務局、いかがですか。

○横山課長補佐

理由は詳細不明でよろしいですか。記載整備の問題で申しわけないのですけれども、一応JMPRは評価書に載せていますので、それを却下したというのであれば、何か理由が欲しくて、そのときに脚注に理由を記載していくのですけれども、今のお話ですと、何匹に出たかわからないしということであれば、詳細不明のため参考資料としたでよろしいでしょうか。

○浅野座長

林先生、いかがですか。

○林専門委員

本日の評価はあくまでも評価書評価なのですね。だから、細かいことを言ってもこれ以上の情報は出てこないで、評価書評価だから、評価した海外の評価結果を我々がオーケーとするかどうかというところが一番重要な点なので、あまり細かい点で時間を費やし過ぎるのもどうかと思います。

だから、もし向こうの評価機関でこれも使って評価しているということ、全てをこの委員会で受け入れるのであれば、向こうが使っているものは評価対象とするというぐらいの割り切りをしてもいいのではないかと思います。

○浅野座長

わかりました。

結局どの試験も、non-GLPも結構ありますので、この試験だけというわけでもないと思いますので、今いろいろ御意見いただいた中で、この試験は残して、一番重要な神経毒性のところに記載されている部分もありますので、今、問題となったのは、先生が御指摘いただいた脱毛の部分なのですから、これは急速に消失し、毒性とは考えなかったという言い方でよろしいですか。

○相磯専門委員

毒性と考えないという判断を書き込むわけではないですね。

○浅野座長

ということは除くと。

○相磯専門委員

除く。ここの文章を除外してしまう。

○浅野座長

認めた事実だけでよろしいということですか。そうしたら、このまま残すということになりますね。

○相磯専門委員

今、林先生のお話では、EPA、海外評価書でこのデータを向こうで評価している、その海外評価をここで受け入れるか、受け入れないかと。それを全部まるごと受け入れるという意味だったら、ここは脱毛のところも入るのではないかと思います。

○浅野座長

だから、そこの判断です。これを毒性と判断しないかどうかということだと思います。

○相磯専門委員

私は毒性と判断していません。

○浅野座長

ですから、毒性と判断しないのであれば、除くか、認められたが一過性であり毒性と判断しなかったと記述するかというところを今、伺っているところです。いかがでしょうか。

○吉田委員

林先生の考えに補足いたしますと、もしそのように判断するなら、農薬専門調査会としては書くべきなのです。そうでないと、これを読んだ人は、この報告機関がそのように判断したように思いますから、そうでないのであれば、そのまま残すかということ、どちらかだと私は思います。

○浅野座長

そうですね。これに関しては毒性と判断しないという御意見、ほかの毒性の先生方、いかがでしょうか。もしそう判断した場合には、今、吉田先生がおっしゃったように、農薬専門調査会としては毒性と判断しなかったという記述を加えたいと思います。

佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

気にしていなかったのですが、やはりこれは相磯先生が言われるようにノイズのような気がしますので、農薬専門調査会としては毒性と判断しなかったという表現にしたほうがいいのかと思います。

○浅野座長

いかがでしょうか。

○豊田専門委員

そうですね。理由としては、発生頻度が不明であるためというのを1つつけ加えておいたほうがいいのかではないでしょうか。

○浅野座長

残していてもいいような気がするのですけれどもね。

○横山課長補佐

評価書評価の通例のまとめ方を少し御説明させていただきますと、林先生からも御説明

いただいたとおり、情報に限界があるので、この機関が判断している内容をおおむね理解できるということであって、受け入れていいという場合は、おおむねそのまま記載していただいています。

ただ、その判断している内容を見ていって、例えば今回の場合は一過性なのでと明記してありますね。この点があるので、農薬専門調査会としては、こういうのはいつも毒性とっていないので、これはさすがに毒性ととるのはどうかというようなときは、JMPRはこれを毒性と判断しているが、一過性という情報もあり、農薬専門調査会は毒性とは判断しなかったと書くような場合もあります。なので、どちらかになるかと思います。

そこで、例数が不明なためというのが入ってきてしまうと、そもそも何もわからないところで議論していただいていますので、ここだけ例数がわからないのでと特出しすると、ちょっと全体の整理がごちゃごちゃになるかなという気もしますので、そういうイメージでお考えいただいてはどうかと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

毒性の先生方の御意見を伺っても、これは毒性としてとりにくいと。そのときに例数という点もありましたので、これは一過性であって、その後急速に消失したというのは毒性としてとるべきではないのではないかとということを農薬専門調査会で議論した結果、加えたということによろしいでしょうか。

事務局のほうも、それで大丈夫でしょうか。

○吉田委員

これはそもそも毒性試験なのですか。β-ガラクトシダーゼとかを調べたのはきっと今回の剤の特性を調べるためであって、それをたまたま書き入れているだけではないのですか。ちょっと確認させてください。先に進ませていただいて、JMPRで試験のタイトルが出てまいりますので。

○浅野座長

わかりました。書き方も曖昧ですね。毒性としているのかどうかもわからないところです。

では、次に進みます。73ページです。四角の中にありますけれども、投与3週でという記載に事務局のほうで全てしているみたいです。このとおりに変更させていただきたいと思います。

その上にある2行目「損失」というのは非常にわからない状況だったのですけれども、佐藤先生から修文いただいて「運動機能異常」、こういう内容でよろしいでしょうか。

○佐藤専門委員

ちょっと補足させていただきたいのですけれども、スリップアングル試験とかは多分、筋弛緩作用を見る試験だと思うのですけれども、筋弛緩だけではないだろうということ、協調性も喪失したら落ちるだろうということで、広く「運動機能異常」としたのですけれ

ども、赤池先生、どうでしょうか。

○赤池専門参考人

この用語で結構だと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、「運動機能異常」に変えて、 β -ガラクトシダーゼは変更だと思います。

その下に修文がありますので、今の内容を受けて、佐藤先生の修文でいきたいと思いますが、よろしいでしょうか。では、73ページの文章に関しましては、佐藤先生の修文に変えていきたいと思います。

それから、今度、ワーラー変性のところですか。ワーラー変性というのも個人的にはあまりなじみがなかったのですけれども、この部分、「ワーラー変性と一致した」と平林先生に修文いただいているのですが、こういう意味合いでよろしいのでしょうか。これも赤池先生、もしあったら。

○赤池専門参考人

私もワーラー変性というのはよく知らないのですけれども、神経毒性の専門家でありながら、すみません。どういう病理変化になりますか。もし御存じでしたら。

○佐藤専門委員

神経末梢から上に変性が進んでいくような変化の仕方をワーラー変性といいます。形態的な表現です。

○浅野座長

これを「を伴う」から「からなる」。では、これは佐藤先生が決めて…。

○赤池専門参考人

もしそうであれば、平林先生の修文で「ワーラー変性と一致した」でもよろしいように思います。

○浅野座長

では、平林先生の修文に合わせるということでよろしいでしょうか。

○佐藤専門委員

はい。

○浅野座長

それから、「臨床機能欠損」というところなのですから、この部分を佐藤先生が「臨床的に運動機能異常が認められた」と、これは非常にいいのかなという感じがしたので、ほかの先生方、これはいかがでしょうか。

そうしましたら、前半は平林先生の修文で、最後の部分は「また、臨床的に運動機能異常が認められた」に修正をお願いいたします。

続いて、74ページのニワトリの試験です。この27行目も中毒症状でよろしいわけですね。先ほどと合わせて、中毒症状にまた戻したいと思います。

それから、最後のほうの平林先生からいただいている修文でよろしいかと思えますけれども、毒性の先生方、いかがでしょうか。

75ページも、皆さんからの御意見があるのですけれども、これは根本的なことはあまりないのかな。神経系の臨床症状というのは、平林先生に直していただいたとおり、神経毒性を示す臨床症状というのが適切だと思いますので、ここも平林先生の修文を採用させていただいてよろしいでしょうか。では、75ページの部分も平林先生の修文をお願いいたします。

それから、76ページは「雌雄」の追加と、相磯先生から粒径を入れていただいています。この部分もよろしいですね。

○相磯専門委員

補足させていただきますと、吸入暴露で粒径が10 μm を超えるとほとんど鼻の中でトラップされてしまって、気管から下に行きません。5 μm 前後で気管の中に入っていきますけれども、そのあたりでは大体たんとして繊毛運動で外に吐き出される。ところが、肺の中に入っていくのは1 μm から2 μm 、せいぜい3 μm 程度というのが多いです。だから、粒径を書くのは非常に大事だと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

肺の中というのは、肺胞レベルまでということですね。ありがとうございます。そうしたら、ここは粒径を記載してください。

○相磯専門委員

この実験ではほとんど肺胞のほうには行っていないということになります。

○浅野座長

続きまして、77ページ、表8－6です。「猫背姿勢」は「円背位」が適切だと思いますけれども、これはよろしいですね。

それから、一般的でない英語は残したくなかったので「眼の退色」として見たのですけれども、それにあと「軟便」が抜けていましたので「軟便」を加えました。この部分の修正案に関しまして、いかがでしょうか。問題ないでしょうか。では、77ページはそのように修正させていただきます。

それから、「雌雄」を入れていただいて、78ページ、急性神経毒性試験（ラット）のところですね。これは先ほどありました「発声」の字の変換が違っていたのと、「泣鳴」の部分は豊田先生、相磯先生から削除ということでもいただいています。この部分、削除でよろしいでしょうか。

○豊田専門委員

この部分、**vocalization**で「発声」にしているのですけれども、そこと重なっているのかなと考えたので、削除としました。

○浅野座長

ほかの先生方、よろしいですか。ありがとうございます。

では、「泣鳴」は削除をお願いします。「発声」に重なるということです。

それから、平林先生にいただいています「無秩序着地」、これはまさに「着地姿勢の乱れ」で非常にいいと思うのですけれども、いかがでしょうか。これはよろしいですね。では、この平林先生の修文どおりにしていただきたいと思います。

あと、豊田先生から「被毛汚れ」「静止姿勢」を追加していただいています。

記載の整備ということで、50 mg以上で共通に認められたものは50 mgに加えるということは、先ほど事務局から御説明いただきましたので、そのようにしていただきたいと思っています。

代謝物に関しては特にコメントがなかったので、80ページの豊田先生からいただいている修文は、この修正案でよろしいでしょうか。

それと、事務局より、海外評価書において系統がわかるもののみを追記しましたということで、これに豊田先生から追加していただいています。

その後は、9. 2. の18行目以降、21行目、22行目、若干修正を加えています。

さらに、81ページも文章を直していただいています。

ここまでで追加のコメント、質問等がありますでしょうか。毒性の先生方、よろしいでしょうか。

そうしましたら、亜急性毒性試験をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

81ページをお願いいたします。亜急性毒性試験についてでございます。

83ページをお願いいたします。ラット③の亜急性毒性試験で、豊田先生より記載整備いただいております。

また、(5)の試験ですが、こちらの試験の中で、浅野先生から、平均検体摂取量はわかりますかというコメントをいただいております。LOAELの1,600 ppmでは160 mg/kg、その後のNOAELの400 ppmでは数値の記載があるのですが、それ以上の情報はございませんでした。

(6)の試験の中では、浅野先生から、JECFAの記述ではmg/kgではないですかというコメントがありまして、こちらは確認したところ、“mg/kg feed”となっていますので、ppmのままでもよいかと思いますが、御確認いただければと思います。

(7)のイヌの5週間亜急性毒性試験につきまして、豊田先生から、JECFAではonly a summary availableとなっているので、平均検体摂取量も不明なので参考資料としたほうがよいのではないのでしょうかというコメントを受けまして、参考資料として、さらに脚注として「雌雄各3匹を用いた試験であり、試験の詳細が不明のため参考資料とした」という案になってございますが、このような取り扱いでよろしいか、御検討をお願いできればと思います。

85ページから86ページにかけてのイヌの90日間亜急性毒性試験につきましては、所見名

で修正をいただいております。

(9) のイヌの3か月間亜急性毒性試験につきましては、摂餌量減少について豊田先生より修文いただいておりますが、こちらは通常の記載ぶりだと「投与3～5週」のままとしていますので、そのままでもよいかと思うのですけれども、御検討をお願いいたします。また、脚注で修正もいただいております。

こちらは以前、ほかの剤でもあったのですけれども、雄ですと1,100 ppmで体重増加抑制が認められていまして、摂餌量減少は800 ppm以上となっておりまして、これまで農薬専門調査会ですと、こういった混餌投与の試験では体重増加抑制と摂餌量減少をセットで同じ用量で評価しているのですが、摂餌量減少をそのまま800としてよろしいか、御検討いただければと思います。申しわけございません。

また、本試験につきましては、EPAではNOAELが800となっているのですが、JMPRの評価書に沿った記載とするということで、各先生方より御了解いただいております。

88ページをお願いいたします。(11) のラットの90日間亜急性神経毒性の②の試験でございますが、12行目「酸化活性」のところを「酵素活性」に相磯先生より修文いただいております。こちらですが、11行目からの記載ぶりで「肝臓のAPDM活性が上昇し」と、上昇した事実だけでもよいのではないかということで親委員の先生より御指摘いただいております。

表10-18の中で、豊田先生より修正いただいております。

89ページの(13) のラットの14日間亜急性神経毒性試験につきまして、表の中の2,500 ppm投与群で認められた坐骨神経などの神経症状の所見名について、90ページの上の部分ですが、3つの修正案をいただいておりますが、どのようにしたらよろしいか、御検討をお願いできればと思います。

(14) の試験ですと、出てきた結果につきまして、3人の先生方より修文案をいただいております。

表10-22の中ですが、豊田先生より修正をいただいております。また、その中で雌雄の1,000 ppm以上投与群でのRBC及びHbの増加というところで、こちらは豊田先生より、報告書だと“minimal changes”となっていて、減少ではないかと思っております。こちらはほかの剤のときにこういったこともあって、減少ではないかということも一回、議論が同様の所見であったのですけれども、こちらは評価書どおり、僅かな変化ということで記載した例もありますので、どのような記載がよろしいか、御検討いただければと思います。

表10-23でございます。こちらは表の中で、まず1,500 ppm投与群の雌雄におきまして「肝細胞凝固性壊死」の部分の修正を各先生よりいただいております。

また、その下がちょっとわかりづらくなっておりますが、92ページの上のボックスを御覧いただきますと、坐骨神経のミエリン変性及び空胞化を伴った軸索膨張及び断裂について、こちらにも3つの修文案をいただいております。

92ページ、3行目からの(16)の試験でございますが、こちらは所見名の表の中の修正をいただいております。

また、本試験においてEPAについて詳細な情報があつたので、それに基づいて記載するというので、各先生方より御了解いただいております。

(17)の試験でございますが、こちらは相磯先生よりMMADの値の追加、また、佐藤先生より記載の修文をいただいております。

表の中では、豊田先生より体重増加抑制について追記いただいております。

93から94ページのalpha-シペルメトリンの5週間亜急性毒性試験につきましては、認められた用量の記載について、3行目の部分ですが、修文いただいております。

また、表の中の比重量の増加につきましては、相磯先生、浅野先生からですが、臓器重量の増加は比重量だけで毒性影響とするのかということで、削除してよいのではないかというコメントをいただいております。

94ページから95ページにかけての試験でございますが、表10-28の中で、こちらも比重量の増加について削除してはどうかというコメントをいただいております。浅野先生から、腎臓については残したらいいのではないかというコメントもいただいております。

また、本試験については、EPAの評価書を参照するというので、各先生方から御了解いただいております。

96ページの3行目からの亜急性毒性試験のalpha-シペルメトリンの6週間の試験ですが、こちらは投与量について誤りがございまして、修正いただいております。失礼いたしました。

また、表10-30の中の胸腺皮質領域での所見につきまして、18行目、下のボックスですが、4つの修正案をいただいております。どのような所見名がよろしいか、御検討をお願いできればと思います。

97ページのマウスのalpha-シペルメトリンの29日間亜急性毒性試験ですが、こちらも表の中で、まず、「毛繕いされていない被毛」を「粗毛」に修正いただいております。

また、臓器重量の比重量増加について、削除の意見もいただいております。

98ページの(5)の試験につきましても同様に、臓器重量の比重量について削除というところですが、ただ、こちらにつきましては肝臓の比重量増加は残してもよいのではないかと。また、浅野先生からは、腎臓も残してはどうかというコメントをいただいております。どのようにすればよいか、御検討いただければと思います。

99ページにお移りいただきまして、イヌの13週間亜急性毒性試験でございますが、表10-35では記載整備のコメントをいただいております。

表10-36でございますが、雌雄の270 ppm投与群で認められた「點頭痙攣」という案になってございますが、こちらは“Head nodding”なので、うなずき行動のほうがよいのではないかというコメントをいただいております。「口唇なめ」につきましては、「舌なめずり」のほうで修正いただいております。

100ページにお移りいただきまして、17行目からzeta-シペルメトリンを用いた試験でございます。ラットの試験でございますが、豊田先生から、JMPRとEPAで数値が異なりますが、純度を考慮しているため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。こちらは報告書等を確認したのですが、それ以上の情報はわかりませんでした。

また、表10-38の中で、豊田先生より「RBC及びWBC減少」ということで御修正いただいております。

その次の28日間の試験でございますが、こちらの中でございます「unthriftness」は「發育不全」のほうがよろしいのではないかとということで、修正をいただいております。

102ページにお移りいただきまして、13行目から14行目にかけまして、所見名の修正をいただいております。

また、浅野先生から、本評価書において、自発運動抑制であるとか減少であるとか表記が異なるので統一したほうがよい。運動失調とも統一できないかということで、こちらの評価書を整える際に、あわせてきれいに整えたいと思います。申しわけございません。

亜急性毒性試験については以上です。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す。

ここも色々ボリュームが多いのですけれども。

○濱砂課長補佐

先生、もしあれでしたら休憩を一時挟むとか、適宜とかもありますけれども。

○浅野座長

では、45分まで、一回休憩を入れたいと思います。

(休 憩)

○浅野座長

それでは、亜急性毒性試験のところを見ていきたいと思います。

81、82ページは特にコメントはなくて、83ページです。豊田先生に修文いただいております。

21行目に、平均検体摂取量を聞きましたけれども、不明ということでよろしいかと思います。

84ページは事務局の説明で了解しました。

16行目の(7) 5週間亜急性毒性試験(イヌ)、これも海外の資料でも参考資料扱いにしていますので、豊田先生の御提案どおり、注意書きを加えた上で参考資料としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○吉田委員

今回、海外評価書の評価書評価なのですが、なぜJMPRが1981年に最終ADIを決めたに

もかわらずもう一回やったかという、periodic reviewで、その前の年にJECFAからもう一回alphaを含めてやってくれという依頼を受けたのでやったと書いてあるのですね。先ほど、今回は評価書評価なので、例えばJMPRはJECFAからそういう依頼を受けたということは、同じWHOですから同じ資料を見ているはずなので、それで私は参考資料にさせていただくというのは可能だと思うのですが、評価書評価なので、例えばそういう経緯があれば、JECFAは全部デリートするというのも一つの手だと思います。

(6) ですがけれども、これは恐らく(5)と同じ試験なのですね。というのは、JECFAでしか出ていない。でも、これは企業のコード番号が書いてありますので、恐らく企業から提出されたものであろうと思いますけれども、JMPRを見ると、JMPRは以前1981年に見たときのこれでというように書いたサマリーをそのままコピーペーストしたよということが書いてある。再評価するときは、昔のものを全部見た上で、必要があるものだけをそこで最新の評価をするので、評価書評価であれば、むしろ昔のを載せてしまうと最終的な判断を見誤ってしまう可能性があると思いますので、少なくともJECFAは、評価書評価の場合、今回デリートしてもよいのではないかとということを御提案したいと思いますが、いかがでしょうか。

○浅野座長

わかりました。

では、(7)の試験をデリートすることでしょうか。これでよろしいですか。

○相磯専門委員

(6)もではないですか。

○浅野座長

(6)もあわせて。JECFAと書いてあるものは全てデリートすると。わかりました。

今の御提案について、いかがでしょうか。

○豊田専門委員

削除になれば関係ないのですけれども、もし参考資料として残すのであれば、(7)の試験、この理由についてですけれども、NOAELが設定できていないということでよいのではないかと思ったのです。後の試験でもそのようにしておりますので。

あと、JECFAに関してですけれども、後半のその他の試験でもかなりJECFAの試験のリストがあるのですけれども、それも含めてということでしょうか。

○浅野座長

全てということですね。

事務局のほうはいかがですか。JECFAに関しては。

林先生、お願いします。

○林専門委員

吉田先生にお伺いしたいのですが、JECFAの最新のものだけで使っているデータというのは、私、その辺、頭が少しごっちゃになったのだけれども、先ほどおっしゃった

ように、再評価する前の古いデータは全部デリートしていいと思うのですが、最新の評価に使ったデータはどうなっているのですか。

○吉田委員

恐らく、今回JMPRが2006年に評価したデータは、JECFAと同じセットのデータを見て、必要なものをピックアップしているはずなのです。それがperiodic reviewなので、昔でも必要なものはもう一回、今回のように幾つか再登場してきます。そういうことなので、全て評価に必要なデータのみがこの2006年に、JECFAのもひっくるめて込み込みだと考えていただいてよろしいのではないかと思います。JECFAは、JMPR以降は評価をしておりますので、JMPRがWHOにおける最新のalpha-シペルメトリン、zetaを含めたシペルメトリンというものの最終評価ということになると思います。

○林専門委員

了解しました。

○浅野座長

ということは、(6)(7)というのは、JMPRの評価には出てきていないということですね。

○瀧砂課長補佐

そうです。

○浅野座長

では、(7)を削除するなら(6)も削除ということになりますので、そういう扱いでよろしいですか。毒性の先生方、評価は十分ほかの試験でできると思いますので。これは事務局のほうもよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

次の90日間のイヌは審議済みですね。この中で、所見が佐藤先生から、「協調運動抑制」に変えられています。ここの部分。

○佐藤専門委員

そのままにしておいてください。余計なことをしました。

○浅野座長

では、これはもとに戻していただくということで。

それから、86ページの表10-14、これは体重増加抑制とあわせて摂餌量減少を記載するということを、先ほどの事務局の説明にありましたように、雌のほうは体重減少と摂餌量減少はいいですね。雄のほうで800 ppmの摂餌量減少が1,100 ppmに移るということになるわけですね。よろしいですか。

それと、豊田先生にいただいている「投与開始後」というのは今までの記載どおりということ。

○豊田専門委員

この試験の場合は、投与開始から起きていると思うのですけれども。”first 3 to 5 week”となっているので、投与開始からあって、早い群では3週でそれが終わって、遅い群で5週まで残ったというふうに解釈したので、こういうふうに書き直したのです。

○浅野座長

では、投与の当初から認められている所見ということで、豊田先生の修文に合わせるということでよろしいですか。

四角の中はよくて、次は88ページの相磯先生が修文いただいている「酵素活性」というところがありますけれども、これは先ほど事務局より親委員の先生の御意見を紹介していただきました肝臓のAPDM活性の上昇が認められたということによろしいですね。

それから、所見の中、「摂餌量の減少」等、豊田先生は時期もきちんと入れていただいています。これも事務局、よろしいでしょうか。

次、89ページの所見の記載方法ですけれども、網かけになっている部分、これが90ページに先生方の御意見をいただいています。これはこの後にも出てくるのですけれども、結局、坐骨神経の軸索変性のところに修飾をつけるかつかないかということも含めて、これはいかがですか。「坐骨神経の軸索変性」でいいのではないかと思うのですけれども、毒性の先生方、御意見をお願いします。

続けて見ると、92ページにもありますね。いろいろな変性に関する内容が書かれているのですけれども、ここもまとめて軸索変性ということではいかがでしょうか。

そうしましたら、90ページ、これは「坐骨神経の軸索変性」ということでお願いいたします。

それから、5週間亜急性毒性です。これは坐骨神経の変化又は異常ですけれども、これは相磯先生の御意見でいかがでしょうか。佐藤先生、いかがですか。

では、この相磯先生の文章を採用してください。

それから、90ページの表10-22です。ここで、まず脾重量増加が1,000 ppm以上で出てくるといふ、表の記載の整備です。それから、RBCとHbの増加となっていますが、変化となっていますね。“minimal change”で減少ともわからないみたいなのですね。だから、ここは「変化」という記載でよろしいですか。

○豊田専門委員

増加とも書いていないので、「増加」と書くよりは「変化」でいいと思います。

○浅野座長

では、この部分は原文に従って「変化」ということでお願いいたします。

続いて91ページになります。先ほど、網かけの部分は「坐骨神経の軸索変性」ということで統一した、これはよろしいですね。大丈夫ですね。

○瀧砂課長補佐

この表の中で、豊田先生から、摂餌量の減少を1個、300 ppm以上といただいています。

て、海外評価書ではそうなっているのですけれども、専門調査会の場合、先ほど申し上げましたとおり、体重増加抑制がもう一個上の用量から出ていますので、上でどうかというところで案になっているのですけれども、御検討をお願いします。

○浅野座長

先ほどの修正と合わせると、ここは上に上がるのですけれども、よろしいでしょうか。そうしましたら、表10-23はオーケーです。

92ページの10-24、これは「肝巣状壊死」が適切な言葉だと思いますので、そのように修正してください。

93ページ、ここにも相磯先生が粒子径を入れていただいています。これは先ほどに比べますと、粒子径はかなり小さくなっていますね。

それから、佐藤先生の修文も適切な修正だと思いますので、このようにお願いいたします。

それから、表10-25、所見の抜けているところを豊田先生に入れていただいています。

94ページ、最初の3行目、この部分は修文どおりということでよろしいと思います。

あと、臓器重量の増加に関しては、相磯先生と私のほうから、比重量だけの増加は毒性所見としないという今までのルールにのっとって削除したほうがいいのではないかということですが、これは削除してよろしいのですね。ほかの毒性の先生方、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

私の印象ですけれども、体重増加抑制がかかっている、肝臓の重量が普通体重とリンクして下がるのだけれども、肝臓の重量が上がらなくて比重量が上がったというのは、肝臓が大きくなっているということを言っているのかなと。脳は重量が変わらないので、比重量が上がるのは意味がないのですけれども、肝臓は意味があるのかなとちょっと思ったのです。

○浅野座長

ここも、ほかの病理所見とか生化学所見で、こういったものが伴うものがあつた場合というのが今までの通例だと思いますので、そういうところで抜いたほうがいいかなと思ったのです。

○佐藤専門委員

了解しました。

○浅野座長

ここの部分は、表10-26は、比重量だけのものは削除ということでよろしいでしょうか。

次の95ページにも同じようなものがあるのですけれども、ここの部分で尿の所見で変化が出ているというところがあつて、腎臓を残そうかなと思ったのですが、相磯先生、これはいかがでしょうか。

○相磯専門委員

私も考えたのですけれども、540 ppmで体重及び摂餌量減少が来ていると。もしかした

ら、水の飲み物が少なくなつて、尿比重、そういったものが増えたのかなとか、いろいろとあつて、腎臓に本当に変化があるのかなと悩んでしまったのです。

○浅野座長

摂水量も出ていないところですよ。ですから、これは関連所見があれば残すといういつものルールに従えば、残してもいいのかなと思ったのですが、いかがでしょうか。

○相磯専門委員

雌の尿量減少、尿比重増加、これを関連所見と考えるかどうかですね。

○浅野座長

では、ちょっと決めていただきます。

○相磯専門委員

ほかの先生の意見も聞いてみてください。私はこれが疑問なのです。

○浅野座長

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

これは細かいデータが見られないので非常に悩ましいのですけれども、さっきも、私も削除でいいかなと思いつつ残していたのは、基本的にそういう細かいデータが見られないので、なるべく従ってとったほうがいいのかなということを思っていました。腎臓とか肝臓になると、関連所見が生化で出てきたりすると非常に悩むことになってしまうので、評価書評価ということも含めると、なるべく残す、少なくとも疑問点があるのであれば残したほうがいいかなと思います。

○浅野座長

評価書評価といっても、全部残さなければいけなくなってしまうね。

○豊田専門委員

そういうことではないと思うのですけれども。今のケースだと、尿に有意な変化が出ているわけですから、腎臓については残すということでよいかなと思いました。

○浅野座長

それでは、腎臓の重量だけ残すということでもよろしいでしょうか。そうさせていただきます。

続いて96ページ、用量は修正していただいています。

それから、胸腺の所見ですね。「胸腺皮質のリンパ球壊死脱落」、所見名としては豊田先生の御意見でいかがでしょうか。相磯先生、これでよろしいですか。

○相磯専門委員

はい。

○浅野座長

では、これは「胸腺皮質のリンパ球壊死脱落」という所見でお願いいたします。

97ページも、同じような理由で「肺比重量増加」というのを消させていただいたのです

けれども、その後の「毛繕いされていない被毛」は「粗毛」というのが適切かと思います。
あとは、修正案どおりで修正をお願いいたします。

98ページも、重量に関しては先ほどと同じ理由ですので、腎臓だけ残して、ほかを削るということにしたいと思います。それから、粗毛の部分。よろしいでしょうか。

99ページの「口唇なめ」というのは、所見統一の意味でも「舌なめずり」でよろしいか
と思います。

「點頭痙攣」に関しては、うなずき行動なのかなと。これはどうなのですか。赤池先生、
いかがですか。

○赤池専門参考人

漢字はこれでよかったのですかね。用語として正しければ、ここに入って結構だと思います

○横山課長補佐

「點頭痙攣」は過去にも使ったことがあります。

○赤池専門参考人

過去に使った事例があれば結構です。

○浅野座長

そうしましたら、これは「點頭痙攣」を残してよろしいですか。

次に100ページ目です。豊田先生の御質問に、詳細はわからないということでした。

最後の101ページ目の修文は、WBC、RBCともに減少ということになっています。

それと、また悩ましいのですけれども、表10-40です。「unthriftness」、これはこのま
ま残しておくちょっと不明な単語なのですけれども、辞書を引くと、繁盛しているとか、
そういう意味なのですね。吉田先生、この言葉は御存じですか。「発育不全」というのはど
うなのかなというので、豊田先生もそのように、繁盛していないという意味から、ちょっ
とそれしか考えられなかったのですけれども、この部分は、堀本先生、いかがですか。

○堀本座長代理

ちょっと違うのかなという感じがしていて、「unthrift」で浪費という意味になると、神
経症状との絡みの中で原文を見ると入っているので、衰弱しているような感じ、そんな意
味の用語ではないかと思うのです。

○浅野座長

衰弱ですか。「衰弱 (unthriftness)」という書き方にしておきますか。でも、よくわか
らない。どなたか、先生、助けてください。

○吉田委員

そのまま書くということでいかがでしょうか。

○浅野座長

では、訳はなしで、このまま書くということでお願いいたします。

それから、102ページも修文をいただいています、それが修正されています。

18行目は、後から記載を整理していただくということになっています。

以上で、亜急性毒性の部分は終わりましたがけれども、追加で御発言はありますでしょうか。

○横山課長補佐

1点、申しわけありません。先ほどJECFAだけで評価されている試験の扱いについて御議論いただいたのですが、実はこの剤は、この後、動物薬にリレーで審議が行くものでございます。一旦農薬の幹事会まで行って、農薬専門調査会としての結論を出した後で動物薬に行って、そこで基本的にはADIの見直しというよりは、農薬専門調査会の結論について確認するとともに、動物薬独自の使い方などによる残留データなどを追加するというのをやるのですね。JECFAですので、動物用医薬品で知見を重要なものとして扱うのかどうか、可能性もありますので、申しわけないのですけれども、事務局のほうですり合わせをさせていただいてもよろしいですか。

今日の御議論で、少なくとも無毒性量を書いていないようなものについては参考資料とするというところまで整理いただきましたので、その点は反映しつつ、本当に削除してしまってもよいかというところは預からせていただければと思います。申しわけございません。

○浅野座長

今の事務局の御説明、よろしいですね。

では、よろしくお願いいたします。

では、慢性毒性のところをよろしくお願いいたします。

○濱砂課長補佐

103ページをお願いいたします。まず、イヌの12か月間の慢性毒性試験ですが、表の中の「協調運動不能」の部分ですが、先ほどの所見名と合わせたいと思います。また、本試験はEPAの評価書に関して詳細な記載があったので、それに基づき記載することで、各先生方から御了解いただいております。

104ページのイヌの52週間慢性毒性試験ですが、3行目に記載整備をいただいております。

また、6行目から12行目は関係のない文章が入っていました。失礼いたしました。

13行目から15行目の文章は、「全身振戦」を「振戦」にする。その後の「不統一動作」に関しては、先ほどと同様の所見名に修正したいと考えてございます。

105ページをお願いいたします。2年間慢性毒性試験の表11-4の中ですが、こちら先ほどと同様に、「振戦」と「協調運動抑制」の関連で所見名を統一したいと考えてございます。

106ページの(5)の試験では、こちらは平均検体摂取量につきましては、豊田先生に追記いただいております。

106ページの表11-7の一番上の投与量で出てきた所見の期間ですが、こちらも豊田先生

より修正をいただいております。

さらに脚注の部分におきまして、こちらは1,500 ppmに投与を増量しておりますが、増強したというふうなたたき台の事務局案になってございましたが、豊田先生から、こちらに明記されていないということで、改めて確認して、記載がありませんでしたので、削除を行っております。失礼いたしました。

107ページから108ページにかけて、こちらはマウスの併合試験でして、前回の審議の際に、こちらは雄の1,600 ppm投与群での肝絶対及び比重量を毒性所見として入れるかどうか、毒性所見とするかどうかで御議論いただいております、海外の評価書も参考にしつつもう一回検討するといったものでございました。

こちらにつきまして、海外の評価書においてJMPRにおいては毒性所見としている。また、EPAにおいては、絶対又は比重量の増加の関係で毒性所見とするということでございまして、改めて御検討をお願いしてございまして、各先生方より所見としてとると。また、一部の先生からは、その中で投与52週で認められたということで追記をするというコメントをいただいておりますので、御確認をお願いいたします。

108ページから109ページにかけまして、alpha-シペルメトリンのイヌの試験でございしますが、こちらは豊田先生より、平均検体摂取量の部分で修正をいただいております。

また、13行目からのマウスの併合試験でございしますが、こちらの所見は、出てきている投与量でありますとか、試験名等で修正いただいております。また、表の中に出ている所見につきましても、修正をそれぞれいただいております。

慢性毒性試験、発がん性試験については以上です。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す。

103ページに戻っていただきます。この所見表の中、それから104ページの文章の中も含めて、先ほども所見が出てきましたよね。「協調運動不能」というもの。この辺は統一して、文章として整備していただくということでよろしいでしょうか。

あと、振戦ですけれども、これは「全身」を入れるか入れないか。毒性の先生方は皆さん、振戦というのは全身に起こることということで、「全身」を抜かれていますと思いますけれども、これは「全身」を除いた所見でよろしいですか。では、「全身」を削除していただきたいと思います。

105ページです。これも文章中は「全身」を除いて、「協調性運動」に関しては先ほどと統一するというでよろしく願いいたします。

106ページ、ここは豊田先生から修文いただいております。豊田先生、これでよろしいですか。

○豊田専門委員

はい。

○浅野座長

次に、107ページの四角の中、これは削除でよろしいですね。

最後の107ページの97～101週間慢性毒性の肝臓の所見です。海外の評価を見てみても、肝絶対及び比重量については毒性所見としてとっていますので、前回は議論しましたけれども、ここは毒性所見としてとって、あってもなくてもいいかなと思ったのですが、52週のところで有意に認められているということで記載してもいいかなと思いますけれども、今の事務局案でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

今度は、109ページはalpha-シペルメトリンの試験になってきます。こちらに関しても修文いただいています。

それから、110ページの表の中ですけれども、「粗毛」と「100 ppm以下毒性所見なし」、このとおり修文いただきます。あと、「異形成」の部分です。これはよろしいかと思うのですけれども、ほかに御意見や御指摘はありますでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、ちょっとボリュームが多かったのですが、一般毒性を終了して、生殖発生毒性試験のほうをお願いします。

○濱砂課長補佐

110ページより生殖発生毒性試験でございます。

111ページから112ページにかけて、ラットの3世代繁殖試験②の試験でございます。こちらは、EPAの評価書において、体重増加抑制を150 ppm投与群で毒性学的意義はないとしているのに対し、JMPRでは10%程度の体重増加抑制を毒性所見として、NOAELを一個下のようになっているということで、こちらはJMPRの評価書に基づいて記載することで、各先生方より御了解をいただいております。

112ページから113ページにかけまして、ラットの発生毒性試験でございまして、こちらは前回の審議におきまして、母動物の70 mg/kgで認められた所見につきまして、妊娠8日以降なので、母動物の脂肪に蓄積されることを考えると、こちらは反復投与による影響が認められたのではないかとということで、再度、審議することとなりました。

これにつきまして、堀本先生からは、まず報告書では最低3回の投与後に一時的な神経障害が認められたということなので、単回投与による影響とはみなさなくてもよいのではないかと。

栗形先生からも、同様の理由もございまして対象ではないと。山本先生からは、20 mg/kg体重の母動物では妊娠8日に投与して、4～7時間後に25匹中11匹に神経症状が観察されるということで、また、投与期間終了後も観察されなかったとあるということで、一過性のものと考えられるのではないかとといったコメントをいただいております。

113ページから114ページにかけまして、こちらはウサギの発生毒性試験の②の試験でございます。こちらの記載につきまして、700 mg/kg体重での切迫と殺の所見につきまして、これは検体投与による影響ではないということで、削除の修文をいただいております。

また、本試験につきましても、こちらはEPAにつきましては450 mg/kg体重の投与群の

体重増加抑制について毒性所見としてLOAELとしているのに対して、JMPRでは統計学的有意差が認められた700 mg/kg体重のみを毒性所見としているということで、JMPRの評価に基づいて記載するというので、各先生方から御了解をいただいております。

次のウサギの③の発生毒性試験につきまして、先ほど御議論がありましたように、こちらはJECFAの試験でございますので、こちらの記載を残すかどうか。そのままだったら、また参考のほうにしたいと考えてございます。

alpha-シペルメトリンの試験でございますが、(1)の試験では、純度が抜けておりまして、堀本先生より追記いただいております。また、表の所見につきましても、「過敏反応」ということで修正をいただいております。

本評価書につきまして、EPAの①の評価書で、15 mg/kg体重の追加投与群の記載があったので、それを記載するというので、各先生方から御了解をいただいております。さらに、同用量以上での臨床症状についてARfDのエンドポイントとする案につきまして、堀本先生、山本先生からはとってよいと回答をいただいております。栗形先生からは、症状は急性神経毒性と同様ですが、投与2日、また15 mg/kg体重だと投与4日で認められていることから、ARfDの対象としなくてよいと考えますという回答をいただいております。

こちらは、事務局案のほうは急性神経毒性試験で20 mg/kg体重から出ていたということもあってたたき台の案としているのですけれども、こちらの所見をとるかどうか、御検討をお願いいたします。

116ページから117ページにかけまして、ウサギを用いましたalpha-シペルメトリンの①の試験でございます。こちらにつきまして、EPAの評価書に基づいて記載してございます。栗形先生からは、JECFAの評価書内の記載の不備等につきまして、御指摘をいただいております。

118ページをお願いいたします。zeta-シペルメトリンの2世代繁殖試験でございます。こちらは表の中の所見名について、堀本先生、栗形先生より修正いただいております。また、本試験においては、750 ppm投与群の親動物のF₁世代においては離乳後死亡しているということで記載していないということで、こちらの部分で脚注を入れたほうが良いということで、堀本先生から追記いただいております。

また、栗形先生から、その内容についてわかるような記載を追記したほうがよいと思いますというコメントをいただいております。こちらは今、脚注のところで750 ppm投与群のF₁親動物については雌雄の親動物が交配前に死亡と書いていますが、こちらは「親動物のほとんどが離乳直後に死亡」という修文案もいかがかと思いますが、どのような修正をしたらよろしいか、御検討をいただければと思います。

119ページ5行目からのラットのzeta-シペルメトリンの発生毒性試験ですが、こちらは例数につきまして修正いただいております。また、認められた所見名について修正いただいております。堀本先生からは、母動物の25 mg/kg体重投与群での体重増加抑制及び

摂餌量減少については、JMPRの記載では「投与期間中」になっているということで、どのような記載でよいかは検討が必要ということで、「投与期間中」という形で今の修正案にさせていただきます。

以上でございます。御検討のほう、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す。

そうしましたら、110から見てみまして、112ページの事務局案に関しましては、先生方は全て事務局案でよいという結論になっています。

112ページの一番下、発生毒性試験の審議済みのところですが、母動物の70 mg/kg体重で認められた開脚歩行等について、発生時期は妊娠8日以降であることから、ARfDの対象とするかどうかというのを前回議論したと思いますけれども、これに関して、堀本先生、栗形先生から、対象ではないということで御意見をいただいております。山本先生もARfDに関してはオーケーなのですね。それで、御意見をいただいている内容については、さらに細かく解説していただいています。

事務局の案には問題ないということで、これについて追加のコメントはありますでしょうか。大丈夫ですか。ありがとうございます。

114ページ、発生毒性試験で認められた毒性所見のここの部分を削除していただいています。

次のEPAの①の部分に関する事務局の質問に関しましても、全ての先生から御同意いただいておりますので、事務局案どおりということで進めていただきます。

114ページの一番下、JECFAのページ数が間違っているところを堀本先生に修文いただいている。

次のページ、「純度95.6%」、これも堀本先生の御指摘どおりということになりましたので、修正していただいています。

それから、表12-6、ここも「反応」が加えられて、116ページの部分、事務局の質問の①の部分の記載に関しましては、全ての先生からオーケーということ。18/15 mg/kg体重/日及び15 mg/kg体重/日で認められた臨床症状をARfDのポイントとしましたということで、栗形先生はこれを対象にしなくていいという御意見だったのですが、これは投与初日に認められていないからということですか。

○栗形専門委員

EPAのほうの文章を読んでいますと、いつ認められたかというのが妊娠相当日と書いてありましたので、そうしますと、このように高用量群には投与2日、中用量群には投与4日というふうに、投与回数が用量に依存して増えているというふうに読めましたので、ARfDのエンドポイントにしなくてよいのではないかと提案しています。

○浅野座長

つまり、単回投与で起こった所見ではないと、はっきり確定できるということですね。

その点につきまして、堀本先生、いかがですか。

○堀本座長代理

神経毒性が20 mg/kg体重で出ているというのもあったので、あえてわざわざ1日、2日でというところの部分でいいのではないのと思っていたのです。これを文章どおり、先ほどの試験と同じように、この報告書からだけでいくと、とらなくてもいいのかなとなりますけれども、論理的に考えたときにはということだけの問題だと思います。

○浅野座長

山本先生はいかがですか。

○山本専門委員

栗形先生の御意見が正しいかと思います。

○浅野座長

前回の議論のときも、投与初日に単回で異常が認められたかどうかというところで線引きしてきたと思いますので、今、栗形先生の御説明にあったように、ここの部分もARfDの対象から外すということによろしいでしょうか。

では、その方向でよろしく願いいたします。

それから、次の117ページ、11行目、本試験について、発生毒性試験、ウサギです。alpha-シペルメトリンに関しまして、EPAの評価書に詳細な記載があったということで記載していただいています。

このときに、栗形先生から補足の御意見が出されていますけれども、これについてお願いいたします。

○栗形専門委員

ただ、英語を読んでいたら、これは誤記かなと思っただけなので、記載させていただきました。

○浅野座長

ほかの先生もよろしいですか。

それから、118ページも、堀本先生、栗形先生から御修文いただいていますので、この修正でよろしいですね。

次は119ページです。ここも基本的には事務局案でよろしいわけですね。

あと、修文いただいている部分が、表の部分を含めて120ページの中で、先ほどと同様、「反応」というのを加えていただいている等々が修正されています。

これ以外に追加のコメントは、先生方からありますでしょうか。大丈夫ですか。

114ページの発生毒性試験というのを、JECFAの試験ですけれども、これは残してよろしいですか。

○濱砂課長補佐

先ほどと同じような扱いで、事務局預かりにさせていただきます。記載の内容自体、この内容自体に問題があるかどうかだけ、御確認いただければと思います。

○浅野座長

この内容については、先ほど御議論いただいたように、特に問題はない、ページだけ違っているということですね。

では、生殖発生については追加はございませんか。お願いします。

○栗形専門委員

細かいことなのですが、119ページの表12-11、前のページから続いているところの※印で、先ほど事務局から修文案をいただいているのですが、事務局案によると、※印のところですが、750 ppm投与群のF₁親動物については雌雄の親動物が離乳直後に死亡したため交配は中断されたと、そのとおりに読むと、親動物が離乳直後に死亡するというのはおかしいので、F₁親動物については、雌雄の動物が離乳直後に死亡したため、F₁世代の交配は中断されたというふうに提案させていただきたいのですが、いかがでしょうか。

○浅野座長

そうですね。今の栗形先生の御意見、ほかの先生はよろしいですか。

では、そのような修正をしていただきますようにお願いします。

生殖発生に関しましては、ほかはよろしいですか。

続いて、遺伝毒性試験のところをお願いいたします。

○濱砂課長補佐

120ページ3行目より、遺伝毒性試験でございます。まず、シペルメトリンにつきまして、【事務局より】のボックスでございますが、JMPRに記載がございましたヒト末梢リンパ球を用いたコメット試験、こちらは*in vitro*のもの、また*in vivo*ではキイロショウジョウバエのコメット試験が記載されてございまして、結果が陽性でございました。こちらが文献に基づくものであるということ、また、JMPRの結果からも評価書に追記しないということにつきまして、林先生より御了解いただいております。

また、森田先生からは、シペルメトリンの遺伝毒性における陽性知見の文献は2006年以降も多数報告されている。今後もJMPRの評価が更新される際には、それらが用いられる可能性があるのではないのでしょうか。今回の場合は、文献に基づくもので、標準的な試験ではないことから、記載しないとのスタンスが重要だと思いますとのコメントをいただいております。

また、若栗先生からも、了解しました、文献に基づくということで、実際の方法や実験の質がわからないことから、陽性の結果を評価できるかが難しいと考えますとのコメントをいただいております。

それに基づきまして、またJMPR等に追加された試験を追記しておりまして、それを踏まえた修文案を森田先生、若栗先生よりそれぞれいただいております。どのような記載にすればよいか、御検討をお願いできればと思います。

また、その中で123ページをお願いいたします。宿主経路の試験でございまして、こち

らはJMPRとJECFAに記載があったものでございます。若栗先生は、それぞれ別々の扱いとして記載してございます。また、森田先生からは合わせて1つとして、真ん中の部分ですが、記載しているといったまとめ方をしていただいております。どちらのまとめ方にすればよろしいか、御検討をいただければと思います。

また、その下のUDS試験、DNAの損傷試験につきましても、こちらは対象でありますとか、処理濃度・投与量の記載について、それぞれ修正案をいただいております。どのような追記にすればよろしいか、あわせて御検討いただければと思います。

124ページの5行目からのalpha-シペルメトリンの試験でございますが、こちらにつきまして、JMPR、JECFAに記載のあったものを追記いただいております。こちらの中で、表の中の記載整備と、また脚注の部分で追加の修正をいただいております。

125ページの5行目からのzeta-シペルメトリンについてですが、こちらは復帰突然試験においてTA100株のみ弱い影響が認められたということで、こちらの扱い、また内容の判断につきまして、それぞれ林先生、森田先生より修文案をいただいております。どのような修文にすればよろしいか、御検討いただきたいと思います。また、森田先生からは、データについても御提示をいただいております。

表13-3の中では、こちらは若栗先生より、GLPの有無について修正いただいております。また、脚注の部分で、森田先生より、復帰突然変異試験の陽性の結果の部分について修文いただいております。

126ページの8行目からの代謝物及び原体混在物につきましては、こちらは森田先生より、シペルメトリンの代謝物というのがわかるように記載したほうがよいということで追記いただいております。

遺伝毒性試験については以上でございます。よろしく願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、修文いただいている部分を確認していきたいと思います。

まず、120ページの出だしの部分ですね。これは森田先生から修文をいただいております。それから、若栗先生からも修文いただいております。これは内容的には似た感じなのですが、どちらかに決められますでしょうか。

では、森田先生、いかがですか。

○森田専門委員

若栗先生のほうを主体にさせていただいて結構です。最初の「細菌を用いた」というところだけを「微生物」に変えてください。

あと、体細胞組換え試験には2つ種類があって、そのうちの遺伝子変換試験ですので、その部分を含め計2か所、すなわち、「細菌を用いた」というのを「細菌」を「微生物」に変えていただいて、7行目にあります「体細胞組換え試験」というのを「体細胞遺伝子変換試験」に直していただければ結構です。

○浅野座長

わかりました。では、前半を森田先生の文章、後半が若栗先生の文章で、事務局、大丈夫でしょうか。では、その文章でお願いいたします。

○若栗専門委員

あともう一点なのですが、7行目から8行目に「ラット肝由来細胞（RL4）」というのがありますが、この「4」が下つきなので、よろしいをお願いします。

○浅野座長

では、その辺の記載整備もあわせてお願いいたします。

それから、121ページ、これはページ数を書いていたのと、表中のページ数を若栗先生に修正していただいています。

それから、123ページ、この部分は、対象となるもの、それから処理濃度・投与量、結果等、森田先生、若栗先生から修正いただいているのですけれども、今ここに記載されている内容で大丈夫でしょうか。物によっては両方の先生の記載を書いているのですが、例えば下から2番目のUDS試験に関してはどのような変更がよろしいでしょうか。

○森田専門委員

こだわりはありませんので、若栗先生のほうの記載に統一していただいて結構です。

○浅野座長

UDS試験は若栗先生のほう、それからDNA損傷試験の処理濃度に関しても同様でよろしいでしょうか。

○森田専門委員

そうですね。ただ、これはJECFAのものが結構含まれていますので、その取り扱いについては事務局にお任せいたします。

○浅野座長

また、まとめて。

○横山課長補佐

確認いたします。

ただ、評価にどうしてもこの項目は外せないというのがもしあるようでしたら、御教示いただければと思います。よろしいですか。

○森田専門委員

例えば、123ページ上3つが全部宿主経路試験なので、多分これは同じデータだと思います。なので、一番適切と思われるのを一つ選んでいただければ。

○若栗専門委員

今のところの宿主経路試験なのですが、一番上のものと次のものを私が修文してございますが、こちらは両方とも同じラボでやられておりまして、報告の表題を見ますと、上のほうがコードネームでの試験、次のほうがRIPコードという名前での試験となっております、恐らく同じものをやっているステージが違うだけだと思うのですね。なので、

上の2つの試験と森田先生の修文していただいた試験というのは同じものであります。ふだんの事務局で書いていただいているような書きぶりに直していただければよろしいかと思います。

○浅野座長

今の若栗先生の御意見、よろしいでしょうか。

そうしましたら、次、124ページの13番の試験に行ってくださいでしょうか。ここに、表中ですけれども、XV185-14Cの「株」というのをつけ加えてあります。

次に125ページに行きまして、脚注のところに若栗先生から修正をいただいています。この状況でよろしいですか。

○森田専門委員

結構です。

○浅野座長

125ページの5行目、zeta-シペルメトリンの試験ですけれども、この部分は林先生と森田先生に修文いただいていますけれども、どちらの文章が適切でしょうか。

○林専門委員

これも評価書評価なのでありますが、実際に英語を読んでいますと、ここの部分はデータがそれなりに書いてありましたので。要するに、現行のガイドラインでは要求されていないような高用量のみの陽性反応ということが明記されていたので、これは陽性と呼ぶのはおかしいなということでの修文ですので、森田さんの修文案を優先していただいて結構です。

○浅野座長

わかりました。ここの部分は森田先生の修文案を採用していただきます。

126ページ、森田先生から、表の下、6行目に修正していただいているのと、それから、127ページの事務局からの記載に関しましては了承を得ています。

このほか、追加のコメント等がありますでしょうか。

○林専門委員

これも非常にデータが多くて重複しているものもありますので、先ほどのJECFA等のものはもう削っても全く問題ないだろうと今は判断します。あとは、もう事務局のほうで動物薬のほうとすり合わせていただければ結構です。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、その他の試験について、お願いいたします。

○濱砂課長補佐

127ページより、その他の試験でございます。

こちらは、ヒトへの毒性影響に関する試験につきましては、経口投与量、経口摂取量との関係が不明ですので、追記を行っていないという案にさせていただきます。

128ページの9行目からのHershberger試験につきまして、27行目の下のボックスでございす。こちら、70 mg/kgでの1例ずつ認められた舌なめずりについてARfDのエンドポイントとするか、再度審議することになってございす。こちらにつきまして、エンドポイントにするという先生方とエンドポイントとしなくてもよいというコメントをいただいた先生方がいらっしゃいますので、こちらはARfDのエンドポイントとするかどうか御議論をお願いいたします。

129ページの14行目からの(4)の試験でございすが、こちらは記載の内容について、豊田先生に修正いただいてございす。

また、130ページの上からの(5)、酵素活性への影響につきまして、こちらも平林先生や佐藤先生より記載の修文をいただいてございす。

(6)のラットの神経組織における酵素活性への影響検討試験につきまして、こちらは平林先生、佐藤先生より修正をいただいてございまして、こちらは150以上で β -グルクロニダーゼ、 β -ガラクトシダーゼ活性の上昇が認められたという結果になってございす。

また、(7)のシペルメトリンの酵素活性への影響につきまして、こちら各先生方より記載の修文をいただいてございす。こちらはスリップアングル試験及び着地開脚試験においては、用量依存的に毒性が認められて、また β -グルクロニダーゼ活性について上昇したといった結果になってございす。

(8)の神経生化学的影響検討試験につきましては、こちらはまずどのような試験が実施されたかということで、平林先生より追記をいただいてございす。2行目以降の試験でございすが、こちら各先生方より、溶媒の種類とか認められた部位等につきまして記載の修正をいただいてございす。

こちらは、坐骨神経/後脛骨神経の β -グルクロニダーゼ、 β -ガラクトシダーゼ活性の上昇がみられたという結果でございす。

17行目以降も、こちらはシペルメトリンと α -シペルメトリンの用量から影響が出ないかといったものでございまして、こちら各内容につきまして先生方に修正をいただいてございす。こちらはシペルメトリンですと37.5、 α -シペルメトリンですと10の用量においては、末梢神経の変性は認められなかったという結果になってございす。

132ページからの電気生理学的試験におきまして、こちらは運動神経線維で行われた試験でございす。こちら記載内容について平林先生より修文をいただいてございす。致死量に近い投与量でも伝導速度への影響は認められなかったという結果でございまして、最後の考察の書きぶりにつきまして、豊田先生、平林先生よりそれぞれ修文案をいただいてございす。どのような修文がよろしいか、御検討をお願いできればと思います。

(10)の神経筋機能に対する影響評価性試験につきまして、こちら各先生方から修文をいただいてございす。こちらは、神経筋機能と神経生化学的変化の間に直接的な関連性はないと考えられたといった結果になってございす。

(11)のメチル水銀による神経病変との比較試験につきまして、こちらは再現性の記載

につきまして、豊田先生、平林先生より修文をいただいております。また、こちらはメチル水銀との比較に関する記載につきまして、平林先生、佐藤先生より修文案をいただいております。どちらがよろしいか、御検討いただければと思います。

(12) の形質転換試験につきまして、こちらは若栗先生、豊田先生より、認められた細胞の種類について修正いただいております。若栗先生から、こちらは「C113(シー113)」ではなく、「C113(シーエル13)」の可能性があります、確認ができないということで、JECFAの記載にしているといったものでございます。

(13) のシペルメトリンの驚愕反射に対する影響検討試験につきましては、試験の目的とか試験方法、その結果につきまして、豊田先生、平林先生より修文案をいただいております。どのような記載がよろしいか、御検討いただければと思います。

その他試験については、以上です。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す。

127ページ、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、ここは特に問題ないと思います。

次のHershberger試験、去勢雄ラットを用いた試験で、これは通常のラットではないということで、この所見をARfDの判断材料に使うかどうかというのは、前回も賛否両論あったのですが、この部分は、特にこの特殊な去勢雄ラットで所見が極めて感受性が高くなっているとか、そういうのがないということも含めると、やはりこれも含めてARfDのエンドポイントにしていいのではないかなと思うのですが、毒性の先生方、いかがでしょうか。

実際に最後のまとめを見ますと、ARfDのエンドポイントにかかわる、対象になるわけではないのですが、状況として正常なラットを用いたものではないので除くという選択もできると思うのです。先生方の考え方ですと、そちらのほうがよろしいでしょうか。いかがでしょうか。佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

前回とらないと言っていて、今回はとってもいいのではないかと、揺れているのですが、どちらもいいとも思っています。所見がこの試験だけで出ていたのだったら、本当にとなくていいのかなと。特殊な条件で出たのかなと思ったのですが、alpha-シペルメトリンのほうの13週の混餌投与のイヌの試験ですが、これでも口唇なめ、舌なめずりみたいなのが出ているので、とっておいてもいいだろうというのが私の考えです。

○浅野座長

相磯先生、いかがですか。

○相磯専門委員

これは特殊な試験でもありますし、そもそも舌なめずりですか、これは強制経口投与な

ので、入れたときに投与液があふれて、それをなめている可能性もあると思うのです。これが本当の変化かというのはちょっと疑問だということです。

イヌの場合は結構唾液が多いので、普通飼っているイヌでもよくぺろぺろやっていますので、唾液が多く分泌されるようになればそういう変化もあるかもしれませんけれども、このラットの場合、これは本物かどうかというのが、よく強制経口だとあふれることがありますので、そこのところを考える必要があるのかなと思っています。

○浅野座長

その点は前回もお話しした、次の日には流涎が出ているわけです。ほかの試験でもやはり同じような所見が出ているということで、舌なめずりというのは、最初、毒性所見かという先生方の疑問もあったのですけれども、これは毒性所見として入れてもいいのではないかなと思っています。

ただ、これをARfDの判断で使うかどうかというところですが、現状、特殊な毒性が出ているわけではないので、使わせていただいてもよろしいでしょうかね。

先生、どうぞ。

○吉田委員

また、こちらの表を御覧いただきますと、この用量は大体出ておりますので、今回、急性神経毒性試験が山ほどありますから、どちらでもいいのですけれども、これは今回の剤の神経毒性の特徴ということで御判断いただくということが一番大切で、これは別に入れても入れなくても、今回の急性参照用量の設定には、70ぐらいから単回投与でも神経毒性が出だしますよねということさえ見ていただければよいのではないかと思います。ほかの試験がいっぱいあるので。

○浅野座長

そうしましたら、これは加えて総合的に判断するというところでよろしいでしょうか。

次は129ページ、この部分から修文が続きます。この内容については、修正していただいたとおりの変更でよろしいかと思います。

130ページから131ページも修正していただいていますので、これを反映してください。

131ページの9行目は、先ほど議論したように、中毒症状ということでお願いいたします。

132ページの部分も皆さんから修文をいただいているのですけれども、豊田先生と平林先生の修文案ですが、これはどちらにするか。豊田先生、どうですか。

○豊田専門委員

私のほうは意識も入っていますので、平林先生のほうが適切だと思います。

○浅野座長

では、平林先生の案を採用ということでよろしいでしょうか。

それから、132ページがまたちょこちょこ修正文があって、133ページも平林先生と佐藤先生の案が並べられています。ここはマイナーな変化ですけれども。

○佐藤専門委員

平林先生のほうで。

○浅野座長

では、これも平林先生の案に統一してください。

○佐藤専門委員

1つだけ。132ページの36行目、また舞蹈病アテトーゼが出てきているので、運動失調ですね。

○浅野座長

では、ここは先ほどと統一して修正してください。

それから、最後の形質転換試験です。この部分はJECFAの内容ですけれども、これは若栗先生から修正していただいたものですね。合わせたもの。この試験自体の扱いは、先ほど話がありましたように、総合的に判断するという事でお願いいたします。

○林専門委員

最終的には事務局にお願いするのですが、これは「形質転換試験」という名前よりか、やはり「細胞」をつけたほうがいいと思います。「細胞形質転換試験」。それから、さっきの「C113（シー113）」か「Cl13（シーエル13）」かということですが、これはクローン13という細胞を一般的に使いますので、「Cl13（シーエル13）」というほうが正しいと思います。多分、原文に戻れないと思うのですが、一般的に使われているものは「Cl13（シーエル13）」です。

○浅野座長

ありがとうございます。今の修正案はよろしいでしょうか。

最後、134ページの（13）が驚愕反射に対する影響検討試験ということで、豊田先生と平林先生から修文をいただいています。平林先生、いかがですか。

○平林専門委員

豊田先生の案でお願いします。

○豊田専門委員

私のはただ単語を入れかえただけで、「顕在行動」を「驚愕反射」に置きかえただけです。なので、詳しい説明があるのは平林先生のほうですので、そちらのほうが妥当なのではないかと思います。

○浅野座長

では、平林先生の修文で、最後まとめたいと思います。

先ほど積み残した1個だけ、戻ってもらってよろしいですか。71ページです。急性神経毒性試験のところで、どういう文言にしようかと修文が4種類ぐらいあったのですが、先ほどの議論に出てきたように、「ミエリン」という言葉を使っていなかったのが、豊田先生の案で進めていきたいと思うのですが、その前に、「ラットと同様に」と、この文章は要らないと思うのです。これは最初、ハムスターのところで「ラットでは」と

書いてあるのでこういうふうに修文されたと思うのです。だから、「認められた」の後の「ラットと同様に」は抜かして豊田先生の文章ということによろしいでしょうか。

○山本専門委員

132ページの(10)の「神経筋機能」という、神経筋というのは何でしょうか。神経と筋の話でしょうか。私は解剖なので名前にうるさいのです。神経筋という筋はどこにもないので、きっと神経と筋ですよね。坐骨神経と脛部神経で、神経筋機能ということは通常使われているのでしょうか。私には理解できないのですけれども。

○赤池専門参考人

すみません。原文を見ていないのであれですけれども、用語として、「神経筋接合部」という用語はあります。いわゆる *neuromuscular junction* ですね。それに類似して、*neuromuscular* で神経筋ととったのではないのでしょうか。ただ、ちょっとわかりにくい用語ではありますので、「神経・筋」にしておいたほうが無難かもしれないです。

○浅野座長

つまり、神経と筋の機能に対するという意味合いですよね。

では、「神経」と「筋」の間に「・」にして、もう一度原文もあわせて見てみたいと思います。

ほかはよろしいですか。

○横山課長補佐

72ページに戻ってもよろしいですか。72ページの18行目からの(8)のハムスターの試験、先ほど皮膚の所見をどうするかと御議論いただいた試験ですけれども、この試験は無毒性量を設定していないような試験でしたので、種々の検討を行っているものであるので、その他の試験に移して、皮膚の症状についてもあるがままのことを書いているということで、そのままにするということではいかがでしょうか。

○浅野座長

今、いい御提案いただいたのですけれども、毒性の先生方、それでよろしいですか。御異論はありませんか。

では、(8)の試験をその他の試験に移動して記載するという事でお願いいたします。

そうしたら、最後のところですかね。食品健康影響評価。

○濱砂課長補佐

もう一冊の食品健康影響評価でございます。こちらは、前回の審議を踏まえまして、*alpha*-シペルメトリンと*zeta*-シペルメトリンの試験結果を含めた上での御検討をお願いするものでございます。

135ページの7行目からは、動物体内運命試験の結果について記載してございます。また、19行目以降は、*alpha*-シペルメトリンを用いた試験の結果を追記してございます。25行目以降ですが、こちらは畜産動物を用いた試験結果についての記載でございます。29行目からは植物体内運命試験の結果、33行目からは作物残留試験の結果について記載してご

ざいます。

135ページ、36行目からは畜産物残留試験の結果について記載してございます。こちらは、清家先生から御指摘がありましたが、四角が変に入ってございました。大変失礼いたしました。

136ページの10行目からが毒性の試験結果のまとめでございます。シペルメトリン投与による影響は、神経系及び体重に認められた。また、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められなかったという結果になってございます。

机上配布資料1を御覧ください。こちらで、急性神経毒性と亜急性から長期の試験までの発がん性試験、生殖の試験までについて記載してございます。

シペルメトリンにつきましては、一通りのバッテリーは全部そろっているのですが、今回、海外評価書から持ってきましたalpha-シペルメトリン、zeta-シペルメトリンにつきましては、一部の試験しかそろっていないというものもございます。

その中で、まずalpha-シペルメトリンとzeta-シペルメトリンにつきましては、どちらも認められた所見が、シペルメトリンと同様に神経系及び体重で認められていること。また、遺伝毒性につきましては、alpha-シペルメトリンについては遺伝毒性は認められていないこと、zeta-シペルメトリンについては生体において問題となる遺伝毒性は認められていないといった記載になってございます。

その上で、食品健康影響評価ですと、136ページの16行目以降ですが、alpha-シペルメトリンとzeta-シペルメトリンの発がん性試験とか繁殖試験、発生毒性試験の情報が不足しているが、得られている毒性試験の結果から、毒性は「同様と考えられた」と書いていますが、こちらは「同様」でよいか、もしくは「同質」とかほかの書きぶり等どのような書きぶりがよいか御検討いただければと思います。その上で、alpha-シペルメトリンとzeta-シペルメトリンの発がん性、繁殖能への影響、催奇形性もどのように考えればよいか、御検討をお願いできればと思います。

22行目からは暴露評価対象物質でございまして、こちらは植物体内運命試験、畜産動物を用いた運命試験で認められた可食部での各代謝物につきまして、M03、M22、M23、M24、M28はラットにおいても認められていること。また、代謝物のM23につきましては、ワタ種子のみで認められ、残留量は僅かであることから、暴露評価対象物質をalphaとzetaのシペルメトリンを含んだ親化合物のみとする案になってございます。

また、136ページの29行目からはADIの設定に関する記載でございます。机上配布資料1を改めて御覧ください。こちらは、各毒性試験の中で一番低い無毒性のものは、4ページをお願いいたします。イヌの52週間の慢性毒性試験でして、こちらでNOAELは1 mg/kg体重/日がとれておりまして、5 mg/kg体重で認められた所見は、こちらは胃腸に対する影響と記載しておりますが、具体的には水様便でございます。

本所見につきまして、こちらはEPAにあった試験でございしますが、EPAはADIを設定する際に根拠としてございませぬ。その理由としましては、その1個上の試験、イヌの12か

月間の慢性毒性試験で、上は混餌投与、下はカプセルとなっております、上の混餌投与だと無毒性量は5mg/kg体重程度で、5〜6でとれているといったこと。また、5での所見も、水様便であったことなどから根拠としていないものと考えられます。まず、そのように、こちら農薬専門調査会でも同様に判断できるかどうかを御検討いただければと思います。

仮にこれを根拠としないというのであれば、シペルメトリンにつきましては、3ページの一番上にございます3世代繁殖試験の②の親動物の3.8 mg/kg体重/日がとれておりますので、これが最小となるものでございます。まず、シペルメトリンだけでこのような評価をしてよいかどうか。さらに、こちらは今回、海外評価書のものを含めて、alpha-シペルメトリン、zeta-シペルメトリンを含めた場合、今度小さいものが、また4ページにお戻りいただきますが、alpha-シペルメトリンのイヌの52週間の慢性毒性試験、こちらはJMPRで評価があるものですが、こちらで1.5 mg/kg体重/日というNOAELが雌でとれてございます。

ただ、こちらは認められた所見が皮膚発赤及び脱毛等ということで、JMPRはこちらの値を設定根拠としておらず、その3つ上にございますイヌの13週間の亜急性毒性試験の2.25のNOAELがとれていて、こちらはLOAELが6.75で振戦等が出ていますので、こちらをADIの設定根拠としているといったものでございます。

先ほどのシペルメトリンの3.8と見比べたときに、alpha-シペルメトリンだと2.25ということになりますが、今の事務局案ではalpha-シペルメトリンでの試験結果の無毒性量2.25 mg/kg体重/日を根拠としていますが、どのようなまとめ方にすればよいか、御検討をお願いできればと思います。

また、ARfDに関してですが、154ページをお願いいたします。まず、こちらはシペルメトリンの単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響ということでまとめてございます。先ほどの議論の中で、ラットの発生毒性試験は削除となりましたので、そちらのほうは除きたいと考えてございます。

その際に、ラットの上から4つ目の急性神経毒性で、こちらは20 mg/kg体重でLOAELとなっております。ただ、その下の子宮肥大試験では12.5でNOAELがとれておりますので、そこで総合判断してよいか。また、豊田先生からは、イヌの試験で90日の試験と2年の試験がございまして、こちらはまとめて90日のデータだけでよいのではないかと。また2年のデータにつきましては、前回の議論の際に途中から用量が変わった試験がございまして、こちらはとってよいのかというところで御指摘をいただいております。

なお、こちらの20.1というのは600 ppm投与群のときの話でして、前回の御審議の際に、その前の1,000とか750でとってなくて、600でどうするかというところですけども、前回の御審議の中で、600では出なかったから、こちらはNOAELとしてはとられるのではないかと御議論もありましたので、あわせて御検討いただければと思います。

それで、まずシペルメトリンの全体として、NOAELは12.5としてとってよいかどうかという部分、また次の156ページになりますが、その一方でalpha-シペルメトリン、zeta-

シペルメトリンのデータを見た場合に、全てを合わせて考えると、**alpha**-シペルメトリンで4 mg/kg体重というNOAELがございます。ですので、こちらは4というものを**alpha**や**zeta**も含めた場合のシペルメトリンのARfDの設定根拠としてよいかどうかというところもあわせて御議論をお願いできればと思います。

以上です。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す。

まず、135ページの記載に関してはよろしいでしょうか。何か追加でコメント等がありましたらいただきたいのですが、大丈夫ですね。

136ページに移ります。この四角の部分は削除ということで、最初にシペルメトリンと**alpha**-シペルメトリン、**zeta**-シペルメトリンが今まで見てきた毒性試験の性質からして、毒性の質又は量的なものを同様と考えられるという、20行目のような記載でよろしいかというところを確認したいと思いますけれども、この辺はどうですか。豊田先生、いかがでしょうか。

○豊田専門委員

136ページは問題ないと思います。

○浅野座長

ほかの先生方もよろしいですか。出てくる毒性の質とか用量的なことを考えまして。ここで、ADIの設定根拠をどれにするかというところで重要なことになってきますので。では、この部分はよろしいということで。

○吉田委員

事務局から作っていただいた表を見ますと、むしろ、例えば**alpha**は4とか、1桁で神経毒性が出てくるのですけれども、シペルメトリンのほうは数十で、比較的高い用量でないと神経は出てこないのです。むしろ体重増加抑制が出てくるということなので、確かに神経毒性というプロファイルでは横串がとれているのですけれども、それを「同様」という言葉で表してしまっているのか。できれば、赤池先生にもお尋ねしたいのですけれども、例えば毒性プロファイルとか、スペクトラムとか、もう少し違う文言を使われたほうが、これのままだとほぼ同じ。体重増加抑制というのは**alpha**-シペルメトリンでは神経症状が出るような用量でしか出ていないのですね。そのことがこの数行だけでわかるかということについて、少し先生方に御判断いただいたほうがよいのではないかと私は思っております。

以上です。

○浅野座長

わかりました。これだと、用量も性質も一緒ということになってしまうということですね。

では、もう少しここを加筆する必要があるということを先生から御指摘いただきました。

一番重要な、先ほど赤池先生からも、ナトリウムチャネルのところからのメカニズムを御教示いただきましたけれども、この部分の書きぶり、毒性を比較した部分での考察の書き方ということで、赤池先生、何かいい意見はありますでしょうか。

○赤池専門参考人

まず、吉田先生の御指摘のとおり、急性神経毒性に関してはalpha-シペルメトリンとシペルメトリンとで10倍ぐらいの非常に大きな差があるということで、それに対しまして体重に対する影響というのはそれほど差がない、ほとんど同じだということです。少なくとも神経毒性の延長として体重に対する影響が出ているのではないと考えるべきだろうと思います。

そういたしますと、メカニズムは別にいたしまして、独立した毒性と捉えるということで、その上で記載するということになりますから、そのところがはっきりとわかるようにしておいたほうがいいように思います。ただ、文章としてここに急にはめると、なかなか難しいですね。

ちなみに、この剤は脳には入りにくいのです。ですので、神経系に対する影響も、先ほど、十分な試験ではありませんけれども、恐らく感覚神経に対する影響だろうということで推定はされていたということですから、あまり中枢作用がない状態での痙攣ないし、逆に後で抑制が出ますといったようなことであるということにはなるのだろうと思います。

繰り返しになりますけれども、体重に対する影響というのは、そういった神経毒性とあまり関係ないところでといいますか、作用の比率という意味では関係ないような状態が出ていますので、これは文章としてどう書いたらいいのですかね。

○浅野座長

文章に関しては、もうちょっと考えたほうがよろしいですね。

○林専門委員

今のところ、19行目のところの「毒性」の後ろに「毒性プロファイル」もしくは「毒性エンドポイント」というふうにしておけば、大体今の議論を踏まえることができるのではないですか。

○浅野座長

これは続きとしては、毒性の質に関して話をしているわけですね。発がん性、繁殖能に関する影響、催奇形性は認められない。1行前で「毒性プロファイルはシペルメトリンと同様と考えられた」、このつながりはよろしいですか。

○吉田委員

プロファイルを入れる。

○浅野座長

今、先生方から御指摘があったように、用量の差は明らかに出ていますよね。ただし、認められている所見に関してのプロファイルというのは、プロファイルとして同様に考えられたということによろしいのですかね。

○赤池専門参考人

そうですね。

○浅野座長

それに続く文章というのが、あくまで発がん性や繁殖能、催奇形性は認められないという文章です。その前にあるのが、神経系と体重に認められたという、プロファイルに関しては同じだと思いますので、ここはこの文章でよろしいですかね。

○吉田委員

「考えられたので催奇形性は」というのはどうも文章が繋がらないので、「考えられた」で一回切られるのですよね。そこは事務局との間でよろしくお願いします。

○浅野座長

先を急ぎました。ここは、今いただいた内容で大分すっきりしてきたと思うのですが、その文章をもう一度考えてみたいということになります。

最後の部分ですけれども、ADIの決定の内容、33行目からの部分の話をしていきたいと思います。イヌを用いた52週間慢性毒性試験、先ほどの机上配布資料1の4ページにあるものです。これが52週間慢性毒性試験の5 mg/kg体重/日で水様便が出たということで、胃腸に対する影響が1 mg/kg体重/日というのが無毒性量として、シペルメトリンで毒性試験の無毒性量としては最低の用量になるのですけれども、ADIの設定を考えた場合には、これがイヌでの所見、その上のは12か月の混餌で行った場合にはこのような所見がその10倍の用量で出てこない。それから、今の52週というのはカプセルで強制経口しているということ。

やはり一番問題となるのは、イヌでも認められている、右側のちょっと上の行、90日間亜急性毒性で、これはalpha-シペルメトリンですけれども、振戦という毒性の所見が認められた上で、2.25という無毒性量がとれています。

ですから、ADIを設定するに当たって、事務局案として書いていただいているのは、EPAも同様の考えですけれども、イヌの90日間亜急性毒性試験を設定根拠としてADIが設定されているわけですが、この部分についてお話ししておきたいのですが、いかがでしょうか。

佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

事務局案に同意です。

○浅野座長

ほかの先生、よろしいですか。では、豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

同じく同意ということになります。神経症状がイヌでも十分とれている試験がほかにありますので、そちらを優先して考えたほうがいいのではないのでしょうか。

○浅野座長

平林先生、いかがですか。大丈夫ですか。

○平林専門委員

毒性プロファイルから判断しても、この値がちょうどよろしいかと思います。

○浅野座長

では、相磯先生。

○相磯専門委員

同じです。神経症状でとるべきだと思います。

○浅野座長

それでは、ADIの設定根拠は、総合的に判断してalpha-シペルメトリンのイヌの毒性試験の結果をもとにして、無毒性量2.25ということによろしいですね。

○吉田委員

御判断はそれでよろしいかと思うのですが、大変恐縮なのですが、136ページの「EPAの判断を支持した」という、このところの文章では、EPAが判断したからとしか見えない。申しわけないですけども。今まで先生方から聞いたら、より長期の、ほかの52週では水様便でしたか、このような臨床症状が出ていない。と申しますのは、もし臨床症状が神経様のものであればEPAはとったと思うのですけれども、そこをきっちり書き込む必要があると思いますので、まずEPAは設定根拠としてはいない。また、52週で、このエンドポイントというものがまず神経症状ではないということをきっちり記載して、さらに高用量でも同様の所見が認められていないことから、農薬専門調査会としてはこのEPAの判断を支持したとしないと、もうワンステップ書き込んでいただくことが必要なのではないかと思います。ADIですので、少し丁寧をお願いいたします。

○浅野座長

全くおっしゃるとおりだと思います。

今までの評価書の書きぶりとして、本文中に詳しい内容があるので、ここはあっさりという傾向がありましたけれども、この部分はしっかり判断が入って、1 mg/kg体重をとらずに2.25にしたというところを書き込んでおいたほうが幹事会でも説明しやすいので、ここは入れていただけると助かると思います。

だから、この文言も含めて、先ほどのものもありますので、もう一度確認させていただきたいと思います。ただ、ADIの設定根拠としては、先ほどのalpha-シペルメトリン90日間亜急性毒性試験の2.25 mg/kg体重/日を使ったということ。これは皆さん同様でいると思います。

それから、最後はARfDのところに関しまして、先ほど事務局からお話がありましたとおり、これは154ページの内容からして、ラットのところは先ほどの話から中毒症状にまた戻していただけたと思いますけれども、これもalpha-シペルメトリンとの総合的な判断ということで、156ページ、こちらで痙攣、振戦が20 mg/kg体重で出ていますので、ここも含めて4 mg/kg体重とするということ。こちらの文章はよろしいですか。これは総合判

断したということがきちっと加えられていればいいと思うのです。最小値である4 mg/kg体重が適当であるということで、0.04 mg/kg体重をARfDと設定したということで、これに関してはよろしいでしょうか。大丈夫ですか。

林先生。

○林専門委員

特に文句を言うものでもないのですけれども、食品安全委員会のほうに最初に求められたのはシペルメトリンですよ。それについては、我々がいつもどおりの評価をするだけのデータは全部手元にあって、それで評価したわけです。それにalphaとzetaをまとめて評価しろという要請が厚労省のほうから来た。でも、そのデータというのは、本当に全くの評価書評価でしかないわけですよ。それで、最終的にADIとかARfDを全部alphaの値から持ってくるというのに、何かちょっとひっかかりを感じるのです。それをここで皆さんがそれでいいというふうに考えられるのであれば、異論を唱えるものではないのですけれども、ちょっとひっかかったということだけ、少なくとも議事録に残しておいてほしいなと思いました。

○浅野座長

そうですね。林先生のおっしゃることもよくわかるのですけれども、今回、評価書評価ですけれども、alpha-シペルメトリンも含めて、毒性の質と用量を考え合わせた上で総合的な評価というのが今後も物質としては入ってくる可能性があるというところからすると、両方合わせてしっかりと考えたという結果でよろしいのではないかなと思うのですけれども、いかがでしょうか。いいですか。

ほかに御意見はよろしいでしょうか。

○吉田委員

137ページの12行目ですけれども、シペルメトリンの単回投与で一番低いというのは子宮肥大試験なのですね。でも、今まで子宮肥大試験の12.5 mg/kg体重/日だと思っていると、このエンドポイントがいかにもuterotropicだったように思えるので、一言、それで見られた神経症状だったというようなことを書き加えないと、読んだ人は子宮肥大はエストロジェニックじゃないか、今までずっと神経だ、神経だと言っているのに、いきなり子宮肥大ですかということになりますので、それを一言加えていただくのはいかがでしょうか。

○浅野座長

御意見ありがとうございます。まさにそのとおりだと思います。では、この部分も神経症状というのを書き加えていただきたいと思います。

ほかに御意見はありますか。まとめてよろしいですか。

今日は、長い間、ありがとうございます。本日の審議を踏まえまして、シペルメトリンの一日許容摂取量、ADIにつきましては、alpha-シペルメトリンのイヌを用いた13週間亜急性毒性試験の無毒性量である2.25 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.022 mg/kg体重/日、それから急性参照用量、ARfDにつきましては、alpha-シペルメトリンのラットを

用いた急性神経毒性試験の無毒性量である4 mg/kg体重を安全係数100で除した0.04 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

ありがとうございました。

ADIとARfDは決定したのですが、まだ記載を整えるところがありますので、事務局で整理していただきたいと思います。

それでは、今後の進め方について、事務局からお願いします。

○吉田委員

一言だけ。今回、林先生からのコメントは非常に重くこちらとしても受けとめたいと思っています。

以上です。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

評価書案を整えまして、もう一度メールで御確認をお願いしたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○浅野座長

それでは、そのようにお願いします。

○濱砂課長補佐

あと2分ほど、すみません。資料4をお願いいたします。報告でございます。

農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方ということで、こちらは1月のこちらの部会で御議論いただきましたアミノシクロピラクロルという剤がございまして、その際に牧草に適用されるもので、こちらは畜産動物として反すう動物しか試験がない中で暴露評価対象物質を畜産物について設定するという御議論いただきまして、それを踏まえまして考え方を修正したものでございます。

こちらは部会での御提案どおりに、先日の幹事会で決定いただきましたので御報告させていただきます。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

そのほか、ありますでしょうか。

○横山課長補佐

今回は、5月12日金曜日でございます。また幹事会ですが、4月21日、来週の金曜日の開催を予定しておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○浅野座長

ほかに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