

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第87回会合議事録

1. 日時 令和元年12月6日（金） 13:58～16:06

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（シフルトリン）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)

小野座長、納屋座長代理、腰岡専門委員、杉原専門委員、高木専門委員、
藤井専門委員、安井専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

(事務局)

小川事務局長、中山評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、福地専門官、
塩澤係長、宮崎係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、内田係員、
川井技術参与

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 シフルトリン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について

机上配布資料 シフルトリン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第87回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方7名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が御出席でございます。

それでは、以後の進行を小野座長にお願いしたいと思います。

○小野座長

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は農薬（シフルトリン）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。

まずは、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として農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2としてシフルトリン農薬評価書（案）。

資料3として論点整理ペーパー。

また、参考資料として「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について。

机上配布資料は1点御用意しております、急性神経毒性試験における自発運動量についての資料になります。

また、先生方のお手元にお配りしている議事次第、座席表は、安井先生が御欠席との資料となっておりますが、御出席がかないましたので、公表する資料は修正いたします。よろしくお願いいたします。

資料については以上でございます。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。

○小野座長

先生方、資料はございましたでしょうか。

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、御報告申し上げます。

本日の議事について、確認書を確認しましたところ、議事（1）の農薬シフルトリンに関連して、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に太田専門委員が該当しており、太田専門委員から改めて参考資料のとおり確認書が提出されています。

また、それ以外については、本日の議事について、同委員会決定に規定する事項に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○小野座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

そうしますと、同委員会決定2の(5)では、2の(1)に該当する専門委員は調査審議等に参加させないということになっております。したがって、太田専門委員はシフルトリンの審議には御参加いただかないこととなりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、農薬(シフルトリン)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、事務局より説明をお願いいたします。

○町野専門職

よろしくお願いいたします。

資料2をお願いいたします。農薬評価書(案)シフルトリンでございます。

まず、表紙に記載の【事務局より】を御覧いただければと思います。

本剤ですけれども、試験数が多いということもございまして、2回に分けて御審議をお願いできればと考えております。

進め方としましては、今回、抄録に記載のある試験を収載しておりまして、そちらを御審議いただきまして、次回1月のほうでは、海外評価書のみに記載のある試験を追記した評価書案について御審議をお願いできればと考えております。

4ページをお願いいたします。審議の経緯でございます。

1988年に初回農薬登録がされておりまして、2012年に農林水産大臣、厚生労働大臣より、残留基準の見直しに係る評価要請がされております。

加えて、本年の9月に厚生労働大臣から小麦、ばれいしょ等の残留基準設定に係る要請を受けておりまして、今回御審議をお願いするものとなっております。

続いて、剤の概要でございます。9ページをお願いいたします。

用途といたしましては殺虫剤となっております。農薬のほかに動物用医薬品での使用方もございます。化学名、分子式、分子量、構造式、記載のとおりとなっております。

開発の経緯でございますけれども、シフルトリンはピレスロイド系の殺虫剤でございます。末梢又は中枢神経の軸索に作用して、反復興奮による痙攣や麻痺を引き起こすことで殺虫効果を示すと考えられております。

シフルトリンは国内で登録されておりまして、外国ではシフルトリンに加えまして、異なる光学異性体比を有するbeta-シフルトリンも登録をされております。

11ページをお願いいたします。試験の概要でございます。

今御説明いたしましたbeta-シフルトリンとの関係でございますけれども、シフルトリン

は8種の光学異性体がございまして、そちらの光学異性体の比を表1にまとめております。シフルトリンとbeta-シフルトリンでこのような違いがございまして、beta-シフルトリンのほうは少し光学異性体の活性の高いもの、比率を高めたようなものとなっております。

続いて、試験の概要に移らせていただきます。

16行目から、動物体内運命試験でございまして、シフルトリンの試験でございます。

ラットにつきまして、血中濃度推移でございまして、11ページから12ページにわたっております表3にまとめております。強制経口投与後の吸収は速やかでございまして、 T_{max} 、低用量、高用量ともに1.5時間後となっております。雌雄及び投与量による顕著な差はみられなかったとしております。

12ページの5行目から、吸収率でございまして、少なくとも低用量の雄で75.3%、雌では63.3%、高用量の雄では60.5%とされております。また、胆汁中排泄試験の結果から、投与後48時間における吸収率は88.2%と算出されたと記載しております。

こちらの結果につきまして【事務局より】で1点お伺いしております、こちらの胆汁中排泄試験、十二指腸内投与の結果でございまして、算出に用いてよいか御確認をお願いしております。

杉原先生、永田先生からは御同意いただいております、用いてよいということですが、杉原先生からは、投与液が懸濁の場合、経口と十二指腸内投与で差が生じることがあるかもしれませんが、本剤は界面活性剤（Cremophor EL）を用いて生理食塩水に溶かしているため、大きな差は生じていないと考えられますという御意見をいただいております。

続いて、その下、分布でございまして、結果としましては、次のページの表4にまとめておりますが、主に肝臓、腎臓、副腎、腎脂肪で高く認められております。

13ページの10行目から、排泄の試験でございまして、投与後48時間の尿、糞、呼気中の排泄率を表5にまとめております。投与量及び雌雄による差はなく、尿中では59.1～74.2%TAR、糞中では24.5～39.3%TAR排出されておまして、呼気中への排泄は認められなかったという結果でございまして。

続いて、胆汁中排泄の結果でございまして、結果は表6にまとめております。投与後48時間の胆汁中排泄率33.5%ございまして、本試験と先ほどの排泄試験における糞中排泄率から、投与放射能の一部が腸肝循環による再吸収がされていることが示唆されたと記載しております。

続いて、ラットの試験がもう一つございまして、②としております。

排泄につきましては、結果は先ほどの試験と同様かと思っております。

21行目のところ、杉原先生から、静脈内投与における尿及び糞中の排泄の記載について修正をいただいております、尿、糞排泄率の記載に合わせてみましたというので、御修正いただいた内容が、動物体内の値がまとめられた値かと思っておりますので、表7に記載の尿及び糞中排泄率の合計値を記載しております。御確認いただければと思います。

続きまして、15ページの3行目から、代謝の試験でございます。認められた成分としまして、まず尿中では未変化のシフルトリンは認められておりませんで、主な代謝物として代謝物 [VIII] の抱合体が認められております。また、糞中では、未変化のシフルトリンが認められております。主な代謝物としまして、代謝物 [VIII] が認められております。

8行目から、ラットにおけるシフルトリンの主要代謝経路を記載してございまして、杉原先生から記載について御修正をいただいております。御確認いただければと思います。

16ページの4行目から、ウシの試験でございます。こちらは結果を表9にまとめてございまして、事務局のほうで誤りがございまして、代謝物 [VI] と記載していたところ、正しくは [IV] でございました。申し訳ございませんでした。

組織中の残留放射能の多くは未変化のシフルトリンでございまして、主な代謝物としては肝臓中に [IV] が14%TRR、腎臓中に [V] が43%TRR認められたという結果でございます。

17ページ、ニワトリの試験でございます。表10に結果をまとめてございまして、こちらも修正がございまして、筋肉の代謝物の値に誤りがございました。修正してございまして、御確認いただければと思います。

認められた主な成分としましては、未変化のシフルトリンが認められております。10%TRRを超える代謝物としましては、[VI] 及び [VIII] が認められております。

次のページの2行目から、畜産動物における主要代謝経路を記載してございまして、3行目、4行目、5行目も杉原先生から御修正をいただいております。

9行目から、beta-シフルトリンを用いた試験になります。

まずラットの試験でございまして、吸収の血中濃度推移の結果でございまして、表11にまとめてございまして、血漿中放射能、低用量投与群では投与0.5時間後、高用量では投与6～8時間後にC_{max}に達したという結果でございます。

23行目から、吸収率でございます。結果としましては、低用量の雄で少なくとも76.9%、雌で85.2%、高用量になりますと、雄で66.4%、雌で67.1%と算出されております。

続いて、分布の試験、19ページをお願いいたします。結果としましては表12にまとめてございまして、残留の認められる主な臓器といたしまして、脂肪が最も高く認められてございまして、次いで副腎、脾臓、甲状腺、消化管、肝臓、腎臓等で比較的高く認められております。

19ページの18行目から、代謝の試験でございまして、結果は次のページの表13にまとめてございまして、尿中では未変化のbeta-シフルトリンはほとんど認められておりませんで、主要代謝物としましては [VIII] の硫酸抱合体、[XIII] 及びそのグルクロン酸抱合体が認められております。糞中では、beta-シフルトリンが認められているほか、代謝物として [IV]、[VI]、[VIII]、[XIII] が認められたという結果でございます。

9行目から、ラットにおけるbeta-シフルトリンの主要代謝経路を記載してございまして、杉原先生から御修文をいただいております。12行目のところ、ほかのところでは「フェノ

キシ環4位」と記載しているということですので、統一したほうがよいということでしたので、12行目の「フェニル基」のところを「フェノキシ環4位」と修正しております。御確認いただければと思います。

21ページをお願いいたします。排泄の試験でございまして、結果は表14にまとめております。尿中につきましては67.74%TAR～77.4%TAR、糞中では15.74%TAR～26.9%TARが認められております。高用量になりますと、尿中では56.94%TAR～64.3%TAR、糞中では29.74%TAR～41.3%TAR認められております。呼気ではいずれの標識体においても僅かに認められたのみという結果でございます。

動物体内運命試験につきまして、以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

杉原先生から幾つかコメント等をいただいておりますけれども、14ページの二重下線部、87.64%TAR～90.0%TARに先生に修文いただいたのを、更に事務局で変更していただいたみたいなのですけれども、これはどうでしょうか。

○杉原専門委員

直していただいたもので結構でございます。すみません。私が体内まで足してしまいました。

○小野座長

ほか、御修文いただいたところは、特にコメントはありますか。

○杉原専門委員

ありがとうございます。結構でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

僕から1つ質問なのですけれども、14ページの13行目、14行目のところで「単回経口投与（以下[1. 1. (2)]において「反復投与」という。）」と書いてあるのですけれども、これはどういう意味ですか。単回経口投与は以下では反復投与なのですか。

○町野専門職

その前のところから読んでいただければと思うのですけれども、12行目の中盤から、シフルトリンを低用量で14日間経口投与後、15日目に標識体のシフルトリンを低用量で単回経口投与したものを「反復投与」という、という形で記載しております。

○小野座長

了解しました。致し方ないですかね。理解できました。

それでは、植物体内運命試験の説明をお願いします。

○町野専門職

21ページの21行目から、お願いいたします。植物体内運命試験でございます。

まず、シフルトリンのデータでございます。

1つ目として дай ずの試験でございまして、結果が表15にまとめられております。こちらは事務局のほうで誤りがございまして、代謝物 [IX] が抜けてございましたので、追記してございまして、本文中の7行目のところを修正してございまして、申し訳ございません。

結果としましては、主な成分といたしましては、未変化のシフルトリンが認められてございまして、10%TRRを超える代謝物としましては、葉では [VI]、茎では [V] 及び [VI] の合計、さやでは [IV] が認められたという結果でございまして。

こちらの試験について、事務局より1点お伺いしてございまして、16行目からのボックスを御覧いただければと思っております。代謝物 [VI] のメチルエステル体が認められてございまして、こちらは抽出溶媒であるメタノールと代謝物 [VI] の反応生成物とされてございまして、ことから、代謝物 [VI] に含める形でまとめてございまして。こちら、ほかの小麦やわたでもメチルエステル体は認められてございまして、そちらも同様とございまして。

扱いについて御確認をお願いしてございまして、中山先生から、抽出条件についてお伺いをいただきまして、事務局で確認しまして、処理条件につきましては、メタノールが完全に除去されていない条件下で実施されたようでしたので、そちらを御確認いただきました。中山先生から、そのような環境で反応させたと理解しましたという御意見、腰岡先生からも、メタノール残渣があつて、メチルエステル体を生じる可能性もあり得るとございまして、事務局の取り扱いについて了解いたしましたとございまして。

続いて、23ページの2行目から、りんごの試験でございまして。結果は表16にまとめてございまして、主要成分はこちらも未変化のシフルトリンとなつてございまして。10%TRRを超える代謝物としては認められてございまして。

続いて、その下、ばれいしょの試験でございまして、結果は次のページの表17にまとめてございまして。こちら結果としては、まず塊茎のほうではいずれの時点においても0.01 mg/kg以下という総残留放射能であつたということと、葉っぱのほうでは主要成分として未変化のシフルトリンが認められてございまして、10%TRRを超える代謝物は認められなかつたという結果でございまして。

24ページの7行目から、小麦の試験でございまして。結果は表18にまとめてございまして。こちら主要成分としては未変化のシフルトリンとなつてございまして、主な代謝物として幾つか認められてございまして、いずれも10%TRR未満という結果でございまして。

こちらの試験、実ほ場模倣処理区の各試料における総残留放射能を報告書から記載してございまして、腰岡先生から御了解をいただきてございまして。

25ページの6行目から、わたの試験でございまして。結果は25ページ、26ページにわたつてございまして表20にまとめてございまして。結果としまして、主要成分としては未変化のシフルトリン、ジントラッシュ及びリントに80%、68%認められてございまして、10%TRRを超える代謝物としまして、代謝物 [V] が葉で認められてございまして。

26ページをお願いいたします。5行目のところ、トマトの試験がございまして、こちら、シフルトリンは処理35日後においても、植物体表面にほとんどが未変化のシフルトリンと

して残存したという結果でございます。

12行目から、植物体内におけるシフルトリンの主要代謝経路を記載しておりました。こちらの記載について、事前にコメントをいただいておりますけれども、杉原先生から、動物体内運命試験の結果で主要代謝経路を御修正いただいております、そちらの修正に合わせてこちらの記載も統一したほうがよろしいかと思ひまして、事務局のほうで修正案を18行目から24行目のところで記載してございます。こちらはもとの記載案と比べていただきまして、どちらのほうがよいか御確認いただければと考えております。

27ページをお願いいたします。培養植物細胞を用いた試験も実施されております、結果は記載のとおりでございます。

また、11行目からは後作物の結果がございまして、そちらも表21に結果としてまとめております。

28ページから、beta-シフルトリンのデータでございまして、てんさいで実施された試験でございます。結果は表22にまとめてございまして、結果としましては、主要成分としては未変化のbeta-シフルトリンのほかに、主な代謝物としてbeta-シフルトリン又は代謝物[XIII]の抱合体という形で、表中には「抱合体」と記載しておりますけれども、そちらが認められております。また、未同定代謝物も10%TRRを超えて認められておりますけれども、こちらは残留値は僅かという記載としております。

また、20行目のところ、beta-シフルトリンは、処理後 *cis* : *trans* の比率が変わることについても記載をしております。

29ページ、6行目からのところ、beta-シフルトリンの主要代謝経路についても記載しております、エステル体の加水分解による代謝物[XIII]の生成及び抱合体の生成と考えられたという記載でございます。

続いて、土壌中運命試験でございます。

まず、好氣的土壌中及び好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験でございまして、結果は表23にまとめております。こちらのデータにつきまして、抄録では処理190日後までのデータのみ記載でしたが、報告書を見ますと、処理365日後までのデータがございましたので、記載をしております。また、記載に当たりまして、土壌中の水分量によってCO₂の発生量は異なっていたとされていますことから、まとめる際は分けて記載する案としてございました。腰岡先生から御了解の御意見をいただいております。

30ページの4行から、カラムリーチング試験が実施されてございまして、シフルトリンの垂直移動性は低いと考えられたという結果でございます。

17行目から、土壌表面光分解試験が実施されております。結果としましては、シフルトリンの土壌表面上における光分解は二相性を示したということにして、半減期は28行目から記載しております、第一相の半減期は2日、第二相の半減期は16日と算出されております。

31ページから、水中運命試験でございまして、まず1つ目、加水分解試験でございます。

半減期につきましては8行目に記載しております、シフルトリンについて、半減期pH7で193日、pH9では2日以内と算出されたという結果でございます。

続いて、水中光分解試験、12行目からでございます。こちらの結果としましては、20行目のところに推定半減期について記載しております、推定半減期1.2日、暗所対照区では8.9日と算出されております。

その下、水中光分解試験、こちらは緩衝液での試験でございます、こちらの推定半減期につきましては、32行目、12日と算出されております。

35行目から、土壌残留試験でございます、結果は次のページの表24にまとめております。

続きまして、32ページの4行目から、作物等残留試験の結果でございます。

まず作物残留試験の結果でございますが、結果は後ろの別紙3にまとめておまして、シフルトリンの最大残留値としましては、お茶の値となっております。

続いて、13行目から、畜産物残留試験が実施されております。今回はウシで2試験、ブタの試験が1つ、ニワトリの試験が2つ実施されておまして、シフルトリンのほかにも代謝物として[III]、[IV]、[V]、[VI]を分析対象としたものも含まれております。

シフルトリンの最大残留値として、どの試験もそうですけれども、脂肪に高く認められるという結果でございます。一方で、代謝物のほうはそれほど高くないような結果となっております。

毒性試験の前まで、以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

まず初めに、22ページ、23ページの代謝物[VI]のメチルエステル体の生成の件ですけれども、これはメタノールが残っていたということで、腰岡先生、何かコメントをいただけたらと思います。

○腰岡専門委員

多分そうなった結果としかわからないです。

○小野座長

了解いたしました。これで構わないということですね。

それから、26ページ、植物体内での主要代謝経路の記載について、動物のほうと合わせて修正をいただいたということですが、確認していただいて、もしコメントがあればお願いします。

○腰岡専門委員

特にありません。

○小野座長

杉原先生もこれでよろしいですか。

ありがとうございます。

ほかは大きなコメントはいただけていないですが、全体を通してもし何かあれば、よろしくをお願いします。

○腰岡専門委員

後ろのほうに出てくるのですけれども、beta-シフルトリンの残留が10%未満だったと私は書いたのですけれども、これを見ると確かに[XIII] そのもの自身は10%ないのですけれども、抱合体あるいは未同定体を合わせると10%を超えてくるということがわかったのです。例えば28ページの表22の抱合体bというのは、少なくとも3種類の抱合体の合計で、加水分解すると、シフルトリン又は代謝物[XIII]であったと出ているのですけれども、3種類というのは抱合体がほかにもあるということの意味しているのですか。加水分解して2つしか出てきていないのに、少なくとも3種類の抱合体があるということは、何か。

○横山課長補佐

抱合している化合物の種類が何種類かあるのかと思っておりましたが、もう一度確認させていただきます。

○腰岡専門委員

それと、cですね。未同定ということで書かれているのですけれども、個々の代謝物として最大で9.3%TRRあったというのは、それぞれ3種類があって、3種類とも未同定という意味なのか。

○横山課長補佐

それはそういうことです。ただ、一番大きくても0.004 mg/kgということで、量が極めて少ないということがわかるような記載とさせていただいております。

○腰岡専門委員

了解しました。

○小野座長

僕から質問なのですけれども、28ページからbeta-シフルトリンの試験になっていて、28ページのてんさいの試験ではbeta-シフルトリンと書いているのですけれども、それ以降の29ページの試験とかになるとみんなシフルトリンと書いてあるのですが、これはbeta-シフルトリンではないのですか。

○横山課長補佐

2のコーナーの2. 1. と2. 2. でシフルトリン、beta-シフルトリンで、3、4、5、6以降の小さい番号がないのはシフルトリンです。

○小野座長

わかりました。betaなのは2. 2. というところだけなのですね。了解しました。

それでは、先に進みたいと思います。

一般薬理試験の部分から説明をお願いします。

○町野専門職

33ページ、33行目をお願いいたします。一般試験でございます。今回、ラット、マウス、

モルモット、ウサギを用いた試験が実施されておりました、結果は表25にまとめております。

こちらの表中につきまして、35ページの一番上の末梢神経系の試験の「結果の概要」のところ、高木先生から「ガラミン処理群」に御修正をいただいております。

続きまして、3行目から、急性毒性試験の結果でございまして、まずシフルトリンのデータでございまして。

急性毒性試験の結果は表26にまとめておりました、経口の試験としましては、一番低いものでLD₅₀16.2 mg/kg体重というものもございましてけれども、大体500 mg/kg体重前後にLD₅₀があるのかなという結果でございまして。

続きまして、39ページの11行目から、代謝物の急性毒性試験が実施されておりました、結果は表27にまとめております。こちらは実施された代謝物につきましては、LD₅₀いずれも1,000 mg/kg体重を超えるような結果でございまして、中には5,000 mg/kg体重超というものもございまして。毒性としては、親よりも弱いという印象でございまして。

続いて、40ページの5行目から、急性神経毒性試験、こちらはシフルトリンのデータでございまして。結果としては表28にまとめておりました、75 mg/kg体重では雌雄ともに呼吸数低下や運動能低下等が認められておりました、無毒性量としては25 mg/kg体重が認められております。

続いて、41ページの7行目から、急性遅発性神経毒性試験でございまして、ニワトリを用いて実施されております。高い用量で実施されておりました、死亡等も認められておりますけれども、いずれの投与群におきましても、生存例におきまして、遅発性神経毒性を示す症状でしたり、神経病理組織学的変化は認められなかったという結果でございまして、19行目、本試験において、シフルトリンに急性遅発性神経毒性は認められなかったという記載としております。

続いて、23行目からはbeta-シフルトリンの結果でございまして、まず急性毒性試験の結果は表29にまとめております。こちらにつきましては、経口のLD₅₀として低いもので77 mg/kg体重というものもございまして、200~300 mg/kg体重程度が多いのかという結果でございまして。溶媒も違うもので実施されております。

こちらの試験につきまして、事務局から1点お伺いしておりました、43ページの下ボックスですが、報告書の中で1 mg/kg体重投与群で、投与当日から、無気力、運動性減少、呼吸困難が認められておりますけれども、対照群においても同所見が認められること、本試験では溶媒としてキシレンが使われておりました、異なる溶媒を用いた試験では同投与量で毒性所見は認められないということから、毒性所見としない案としておりました、いずれの先生方からも毒性としないことに御同意をいただいております。

続きまして、44ページ、2行目から、急性神経毒性試験でございまして。結果は表30にまとめております。現行案ですと、10 mg/kg体重投与群の雌雄で歩行失調、自発運動量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに2 mg/kg体重とする案としております。

事務局から2点お伺いをしておりまして、この2 mg/kg体重投与群の雌で投与2時間後の自発運動量減少についてお伺いしておりました。

1点目としましては、90分間の合計値につきまして、対照群に比べてそれぞれ32%、36%減少していて、試験実施機関では正常範囲とされる20%の範囲を超えているということでしたけれども、統計学的有意差はないこと、2 mg/kg体重の自発運動量、移動運動量の値の変動幅が対照群の値の範囲内ということもありまして、毒性所見としない案としておりました。

2点目としまして、こちらは10分ごとの集計値というのもございまして、20～30分の集計時点におきまして有意な減少が認められているのですけれども、程度が僅かであることやほかの集計時点では影響が認められないことから、毒性所見としない案としておりました、先生方にお伺いをしておりました。

今回、事前にお伺いした御意見では、いずれの先生方からも毒性としないでよいということで、毒性所見としないことに御同意をいただいておりますけれども、本剤につきまして、特にピレスロイドということもございまして、神経系の影響が認められておりますことから、報告書のデータも御確認いただきながら御議論をいただければと思っております、データを机上配布資料としてお配りさせていただいております。机上配布資料を御覧いただければと思っております。

まず1ページ、2ページのところが自発運動量と移動運動量の合計の値となっております、今御議論いただきたいと思っているのがDay 0とされているところの値でございます。

1ページの自発運動量のところを見ますと、対照群では523であるものについて、2 mg/kg体重ですと354という結果が得られておりまして、減少かと思われま。

2ページの移動運動量を御覧いただきますと、対照群149に対して、2 mg/kg体重ですと96という結果となっております。

個別別を3ページ以降に御準備しておりました、まず自発運動量のほうを見ますと、3ページが対照群でして、結果として一番低いもので50というのもDay 0で認められているような結果でございます。

2 mg/kg体重としましては、5ページになりまして、こちらを御覧いただきますと、一番低いものが下から3番目の121ですとか、高いもので700を超えるようなものもいるという結果でございます。

7ページが移動運動量の個別別となりまして、Day 0を御覧いただきますと、まず対照群ですが、一番低いもので19というものがあるかと思っております。高いもので293となっております。

9ページが2 mg/kg体重のデータでして、Day 0を御覧いただきますと、一番低いものが20ですとか、高いものは188という結果でございます、このような結果となっております。

11ページを御覧いただければと思います。こちらは10分ごとのデータ、②として伺っていたところになりまして、Interval 3というのが20～30分の間のデータとなりまして、こちらは2 mgでは有意差がついておりまして、対照群87に対して33という結果でございます。ほかのところでは有意差等はみられておりませんが、少し低めの結果となっているのかという印象もあります。

続いて、その次のページが移動運動量になりますけれども、こちらもInterval 3とされているところ、2 mgのところでは有意な差が認められているという結果でございます。こちらのほうを御確認いただきながら、念のために御議論いただければと考えております。

評価書にお戻りいただきまして、45ページの2行目から、刺激性、感作性のデータでございます。結果としましては、眼に対して日本白色ウサギでは軽度の刺激性、ニュージーランドホワイトでは刺激性（中等度から重度の発赤、軽度から中等度の結膜浮腫）が認められたという結果でございます。皮膚に対する刺激性はいずれも認められておりません。

また、感作性につきましては陰性の結果となっております。

急性毒性試験まで、以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

35ページ、高木先生から修文をいただいておりますが、これはこれでいいですね。

ありがとうございます。

急性毒性は用いた溶媒によるのかな。結構ばらつきのある値が出ているようですが、先生方からは特にコメントはいただいておりますので、よろしいですか。

高木先生、何かコメントはありますか。

○高木専門委員

特にありません。

○小野座長

コメントがあるのは、43ページの【事務局より】で、ラットを用いた急性経口毒性試験で1 mg/kg体重群で投与初日から無気力等が認められていますが、対照群においても認められたということで、更に溶媒としてキシレンが用いられていたということで、これに関しては毒性としないということで先生方に御同意いただいておりますので、それでよろしいかと思っております。

44ページ、急性毒性試験です。これは単回強制経口で行われたもので、2 mg/kg体重の投与2時間後の自発運動量及び移動運動量について、事務局では当初は毒性試験とはしないという案で、先生方はいずれも御同意ということですが、もう一度データを見ていただいてコメントを改めていただきたいということですので、高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

確かに20～30分のところ、ワンポイントで減ってはいるのですけれども、ほかのそれ以外のIntervalのところでは有意差がないということで、私としては事務局案どおりでいいの

ではないかと思えます。

○小野座長

そういうことですが、そうですね。

○吉田（緑）委員

小野先生、本剤の特徴がピレスロイドということもありますし、急性毒性試験の溶媒がこんなに様々だと、何を信用していいかわからないと思うのです。むしろ私はアセトンで溶媒しているのを参考資料に落とすなり削除しても十分と思うぐらいなのです。このぐらいがLD₅₀だというのが反映できないような急性毒性試験の結果なのです。

むしろ溶媒を御覧になりながら判断していただきたいのですが、急性神経毒性試験につきましては、今回のデータを見て、ほかの試験も見ながら、恐らくこの剤においては、急性神経毒性試験は両剤、シフルトリンもbeta-シフルトリンもARfDのときの判断に重要となりますし、ピレスロイドで自発運動量が下がるというのは特徴的な結果であるということがわかっております。

また、動態学的に、0日の検査時間が4時間で行われているのですけれども、これが適切かどうかあわせて御判断いただきたいので、もしこの検査時間が適切でないのであれば、幾らこれが下がらなかったとしてもこの試験自体が使えないということもありますので、いかがでしょう。今日も御議論をいただくとしても、最終結論を今日にされるか、次回もあわせてということにされるのかだけを最初に決めていただきますと、先生方がコメントするのにも、あまり気にせず今日は意見出しをしていただけるのではないかと思うのですが。

○小野座長

今日は佐藤先生も美谷島先生もいらっしゃらないので、次回も含めて最終判断ということになっているので、僕は今日必ずしも結論を出さなくてもいいのかという気はしているのですけれども、溶媒について言うと、今の急性毒性試験がクレモホアで溶解しているということで、この試験はbeta-シフルトリンですが、シフルトリンのほうの急性毒性がクレモホアで溶解したものがほかの溶媒を使ったものに比べて非常にLD₅₀が低くなっているのです。そういう意味で、非常に吸収性がいい状態の試験が行われたのかと。

○吉田（緑）委員

先生、40ページにある2017年に行われた急性神経毒性試験はコーンオイルなのです。これは100 mg/kg体重で死亡が出ているのです。何匹死亡したかがわからないのですけれども、抄録を見る限り100 mg/kg体重では死んでいる。

シフルトリンについては、コーンオイルはありますか。ないのではないですか。ありますか。ないのだとしたら、本当にシフルトリンについてもコーンオイルでのLD₅₀はわからないので、少なくとも100 mg/kg体重では死亡が出るようだとということとなりますと、急性神経毒性の抄録の結果を見る限り、急性毒性試験の全体の表よりも低いところである可能性は、私はあるのではないかと考えています。いかがでしょうか。

○小野座長

どれぐらい吸収されたかということによるので、血中濃度等を測っているわけではないので何とも言えないのですけれども、そう思って実は動態の試験を見ていたのですが、動態の試験は媒体は何が使われたのですか。

○杉原専門委員

溶媒ですか。

○小野座長

そうです。経口投与のとき。

○杉原専門委員

経口投与は、先ほどの胆汁のところでも出てきたので調べたのですけれども、1%のクレモホアです。

○小野座長

クレモホアなのですか。了解です。

運動への影響が発現しているのが投与してすぐぐらい、このInterval 2というのは時間的にどのぐらいなのですか。

○横山課長補佐

測定開始は投与2時間後です。

○小野座長

2時間ですね。見ると、動態の試験だと T_{max} は1.5時間とか、 β のほうだと0.5時間、10 mg/kg体重だったら8時間とか6時間となっていますけれども、結構短い時間に T_{max} が来る。神経作用なので C_{max} 依存なのではないかと僕は思っていて、そういう意味ではInterval 2のところ短い時間に作用が出てもおかしくはないのかなという気はします。

先ほど言ったように、毒性の先生が今日はお二人お休みですので、僕と高木先生で決めてしまう訳にもいかないのです、高木先生はどうですか。先ほどは毒性でなくてもよろしいという話でしたが。

○高木専門委員

今、小野先生のおっしゃった C_{max} の話を加味すると、もうちょっと考慮する余地があるのではないかと思います。

○小野座長

杉原先生、動態の面から見てどうですか。

○杉原専門委員

腸肝循環もある程度はするのですけれども、結構48時間ぐらいで全部落ちています。 C_{max} で、投与量にもよりますが、結構早く血中濃度は上がっています。

○小野座長

そういった感じの部分を含めて、非常に吸収がいい状態の試験をしているので、これが実際の暴露をどれぐらい反映するのかわからないのですけれども、そこも含めて、本日お

休みの先生の意見も聞いた後で決める形にさせていただきたいと思うのですが、事務局、どうですか。

○横山課長補佐

今日いただきました御意見を【事務局より】で御説明しつつ、次回の御審議用の評価書を作成いたしまして、御意見を伺えるように資料を作成したいと思います。

○小野座長

では、よろしく願いいたします。

ということで、御判断としては持ち越しということにしたいと思います。

どこまで終わったのですか。眼刺激は説明しましたか。終わりましたね。特にコメントをいただいているのでよろしいかと思えます。

次に亜急性毒性試験の部分、お願いします。

○町野専門職

45ページの下のほう、亜急性毒性試験でございます。

まず11行目のところのボックスを御覧いただければと思います。混餌で実施されております反復投与試験におきまして、投与初期に認められた体重増加抑制につきましては、同時期に摂餌量減少が認められる場合にはARfDのエンドポイントとしない案としておりまして、いずれの先生方からも御同意の御意見をいただいております。

各試験の結果でございますが、14行目から、まずシフルトリンの結果の4週間の亜急性毒性試験、ラットの試験、①でございます。結果としましては、表32にまとめております。1,000 ppm投与群におきまして、体重増加抑制、顎下腺絶対及び比重量増加等、坐骨神経単一線維の軸索変性等が認められておりまして、無毒性量としては、雌雄とも300 ppmであると考えられたとの記載としております。

46ページ、19行目から、4週間のラットの試験の2つ目の試験でございます。こちらについては免疫学的検査も実施されております。結果としては、ページをおめくりいただきまして47ページの表34にまとめておりまして、免疫学的検査の結果につきましては3行目から記載してございまして、検体投与による影響は認められなかったとしております。結果としましては、1,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、歩行異常等が認められてございまして、無毒性量は雌雄とも300 ppmという結果でございます。

13行目から、90日間の亜急性、ラットの試験①でございます。こちらにつきましては、結果としましては、いずれの投与群においても雌雄とも検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は最高用量の300 ppmとしております。

30行目から、もう一つの90日間亜急性毒性試験のラットの試験でございます。結果としましては、次のページの表37にまとめております。結果としては、300 ppm以上投与群の雄でグルコース減少、雌では1,000 ppm投与群で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量としては、雄が100 ppm、雌で300 ppmという結果としております。

48ページ、17行目から90日間の亜急性神経毒性試験でございます。結果としましては25行目から記載のとおりでして、800 ppm投与群の雌で体重増加抑制、摂餌量減少が認められておりまして、雄ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は雄で最高用量の800 ppm、雌で200 ppmという結果でございます。亜急性神経毒性は認められなかった旨、記載しております。

49ページ、4行目からお願いいたします。4週間の亜急性毒性試験、こちらはマウスの試験でございます。結果としましては表40にまとめておりまして、1,000 ppm投与群の雌雄で顎下腺腺房細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも300 ppmと考えられたと記載しております。

22行目をお願いいたします。6か月間の亜急性毒性試験、イヌの試験でございます。結果は次のページの表42にまとめております。結果としましては、600 ppm投与群の雌雄で活動性低下や歩行異常等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに200 ppmという結果でございます。

こちらの試験につきまして、事務局より1点お伺いしております。600 ppm投与群の雄で認められましたヘマトクリットやヘモグロビン、赤血球数の減少につきまして、ヘマトクリット及びヘモグロビンでは、経時的に一貫した変化はみられなかったこと、赤血球数では用量相関性が明確でなかったこと、イヌの1年間の試験において同様の変化が認められないことから、毒性所見としない案としておりまして、先生方からは事務局案に御同意の御意見をいただいております。美谷島先生からも、変化の程度が弱く、1年間の640 ppmで赤血球系に変化がみられないことから、毒性としないでよいと御意見をいただいております。

12行目から、こちらは90日間の反復吸入毒性試験が実施されております。結果としては18行目から、0.71 mg/m³暴露群の雄で体重増加抑制、雌で活動性低下が認められたという結果でございます。

次のページの5行目から、21日間の亜急性経皮毒性試験のラットの試験でございます。結果としましては16行目から記載しております。1,000 mg/kg体重/日投与群の雄で、投与部位の痂皮ですとか、同投与群の雌雄で、投与部位に皮膚の影響が認められておりまして、無毒性量としては雄で340 ppm、雌で100 ppmとしております。

その下、今度は経皮毒性試験のウサギの試験でございます。結果としましては、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は250 ppmであると記載をしております。

33行目から、beta-シフルトリンの結果でございます。

まず、4週間のラットの試験でございます。結果としましては表44に記載のとおりでございます。4 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で活動性増加、流涎等が認められておりまして、無毒性量は雌雄とも1 mg/kg体重/日であるとの記載としております。

続いて、52ページの15行目から、90日間の亜急性毒性試験のラットの試験でございます。

て、結果としましては次のページ、表46にまとめております。500 ppm投与群の雌雄で歩行異常等が認められておりまして、無毒性量は雌雄ともに125 ppmとしております。

8行目から、90日間の亜急性の神経毒性試験でございます。結果としては、表48にまとめておりまして、無毒性量としましては、雌雄とも30 ppmと記載しております。

54ページをお願いいたします。4行目から90日間のイヌの試験でございます。結果としては表50にまとめております。360 ppm投与群で影響が認められておりまして、無毒性量は雌雄とも60 ppmであると考えられたと記載しております。

亜急性毒性試験につきまして、以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

まずは【事務局より】でコメントがあったのは、(7)の6か月のイヌの試験ですね。ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球の減少などがみられていますが、一貫した変化ではなかったということで、これについては、いずれの先生方も毒性としなくてよいという意見をいただいているので、これでよろしいかと思えます。

高木先生、よろしいですか。

ほかの試験は特にコメントはいただいているということですが、全体を通してbetaのほうが毒性が強いのかなというのと、10. 2. (1)ですね。beta-シフルトリンの4週間亜急性毒性試験、この試験だけが強制経口で行われていますけれども、クレモホアで溶解して試験をして、16 mg/kg体重/日投与でほとんど死んでいるというので、吸収性がよい状態で強制経口をするとしっかり毒性が出るというのがよくわかるのではないかと思います。

高木先生、何かほかにコメントはありますか。

○高木専門委員

特にありません。

○小野座長

どうぞ。

○吉田(緑)委員

今回、ピレスロイドということで、私はそこにトラップされてしまっているのですけれども、ピレスロイドで出る特徴的な神経症状というのは教科書的にはどのように、私は自発運動量の低下とか、むしろ活発でないほうなのかと思っていたのですが、この穴掘り行動というのは、ピレスロイド様なのでしょうか。

○小野座長

僕もどちらかというと抑制性なのではないかと思うのですけれども、必ずしも穴掘り行動とか、多少興奮性の作用もみられている試験もあるので、用量が低いところではそういう作用が最初に来てという剤なのかなという気もしなくはないですけれども。

○吉田(緑)委員

ピレスロイドはII型ですよ。

○小野座長

そこまでは何とも、スペキュレーションでしかありません。

○吉田（緑）委員

先生、もう一点なのですが、どうも病理所見があまり、例えば46ページの表32なのですが、1,000 ppmの毒性所見の中で「坐骨神経単一線維の軸索変性」と書いてあるのですが、これは坐骨神経で1回切れるのだとしても、単一線維の軸索変性は英語で何だという感じなのです。軸索変性というのは“axonal degeneration”という言葉がテクニカルタームとしてあるので、むしろそうやって書かないと、軸索変性は神経線維に決まっているので、今日は病理の先生がいらっしゃらないので、次回までに病理のテクニカルタームについても少し見ていただくと。

ピレスロイドの神経毒性で病理が伴う、形態学的変化を伴うというのは非常に稀ではないかと思うのですけれども、そんなに形態学的変化までかわるようなというのは、神経毒性ではあまりないですよ。

○小野座長

あまりない気がしますので、その辺も含めて病理の先生に次回改めて確認をするということにしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、慢性毒性の部分の説明をお願いいたします。

○町野専門職

54ページをお願いいたします。19行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。こちらの試験につきましては、いずれもシフルトリンで実施された試験でございます。

20行目から、1年間の慢性毒性試験のイヌの1つ目の試験でございます。結果としましては、次のページの表52にまとめておりまして、640 ppm投与群の雌雄で軟便、嘔吐等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも160 ppmという結果でございます。

続けて、55ページをお願いいたします。6行目から、イヌの1年間の2本目の試験でございます。結果としましては表54にまとめておりまして、美谷島先生から表54の表題について修正をいただいております。結果としては360 ppm投与群におきまして歩行異常、姿勢異常等が認められておりますことから、無毒性量としては雌雄とも100 ppmとしております。

続いて、56ページをお願いいたします。2年間の慢性毒性/発がん性併合試験、ラットの1つ目の試験でございます。結果としましては、本試験において150 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも50 ppmであると考えられた、発がん性は認められなかったとしております。

こちらの試験につきまして、2点事務局からお伺いをしておりまして、まず1つ目なのですが、150 ppm投与群の雌雄で認められた体重増加抑制につきまして、統計学的有意差が一貫してみられていることから毒性所見とする案としましたが、対照群に比べて5%程

度の低値であることから、扱いについて御検討をお願いしておりました。

高木先生からは、こちらは一貫した変化なので毒性所見とすることに同意しますという御意見、佐藤先生からも、5%程度の低値で有意差が認められたのが雄で6か月、12か月、雌で18か月と、持続的にみられる変化ではなさそうだとということ、この程度ならば毒性としなくてもよいと思いますがといただいておりますが、安全性に立った事務局判断に同意しますという御意見をいただいております。

小野先生、美谷島先生からは、いずれも毒性とするほどの変化ではないのではないかとということで御意見をいただいております、こちらについて御議論をお願いできればと考えております。

2点目、450 ppm投与群の雄で副腎髄質過形成、150 ppm以上投与群の雌で副腎皮質結節性過形成の増加が認められておりました。こちらは【事務局より】の試験の番号が間違っておりましたけれども、正しくは11. (4)の試験です。次のラットの併合の試験ですけれども、こちらで増加が認められなかったことから毒性としない案としておまして、こちらについて御意見をお伺いしておりました。

高木先生からは、背景データの範囲内ならば毒性としなくてよいと思いますという御意見、また、佐藤先生からは、ラットの系統が試験間で異なるので、一概に再現性なしとは判断しがたいですが、用量相関又は両性で同じような傾向がみられないことや、腫瘍性変化に全くつながらなさそうなことから、偶発所見としてよいと思いますという御意見をいただいております。

また、美谷島先生からは、副腎髄質の変化は自然発生としての発現も多く、また、腫瘍発生において副腎に明らかな増加もないことなどから毒性所見としないでよいと考えますと御意見をいただいております。御確認をいただければと思います。

続いて、2行目からお願いいたします。2年間慢性毒性/発がん性併合試験のラットの2つ目の試験でございます。結果は表57にまとめておまして、225 ppm以上投与群におきまして、雌雄ともに体重増加抑制は認められておまして、無毒性量50 ppmとしております。発がん性は認められなかったとしております。

事務局から、こちらの試験につきましても体重増加抑制について、統計学的有意差が一貫してみられることから毒性所見とする案としておりましたが、程度が5%程度の低値ということで、扱いについて御検討をお願いしておまして、こちらにつきましても、いずれの先生方からも毒性としてよいという御意見をいただいております。

続いて、58ページの2行から、23か月間の発がん性試験、マウスの試験でございます。こちらにつきましても、結果としては9行目に記載しておりますが、800 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量が雌雄とも200 ppmであると考えられた、発がん性は認められなかったと記載しております。

事務局から1点お伺いしておまして、50 ppm以上投与群の雄でALP増加が認められましたが、18か月時では用量相関がなく、23か月時において増加が認められなかったことか

ら、毒性所見としない案としておりまして、先生方からは、毒性所見としない案に御同意をいただいております。

続いて、ページをおめくりいただきまして、18か月間の発がん性、マウスの試験でございます。結果としましては表60にまとめておりまして、無毒性量としては雌雄ともに200 ppmという結果でございます。発がん性は認められなかったという試験でございます。

慢性毒性及び発がん性試験、以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

慢性毒性/発がん性試験では、発がん性の懸念はない、主に認められた所見は体重増加抑制という感じですね。

【事務局より】で56ページ、(3)のラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験①、150 ppmでの体重増加抑制について、事務局では一貫した変化とされていますが、抄録で見ると限りは150 ppmは雄だと6か月、12か月、雌だと18か月に有意差があるのみなので、僕と美谷島先生は毒性としないでよいという意見で、高木先生は事務局案に同意ということで、佐藤先生は継続的にみられる変化ではなさそうだと思いますが、安全側に立って事務局案に同意というコメントをいただいておりますが、高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

ここは一貫した変化と書いてしまったのですけれども、一貫した変化は最初の12か月までで、その後はコントロールと有意差がなくなってくるので、今は毒性としなくてもいいのではないかという意見です。

○小野座長

ありがとうございます。

抄録に体重の推移がグラフになっていますが、最高用量の450 ppmは明らかに抑制がかかっていますが、150 ppmについては若干コントロールより低いとはいえ、そんな明らかな影響という形ではないと思いますので、これについては事務局案どおり毒性としないということにしたいと思います。

②の450 ppmの雄で副腎髓質過形成、副腎皮質結節性過形成の増加が認められて、次の試験、11. (4)の試験が、ラットの系統は違うのですけれども、同じくラットの2年間の慢性毒性/発がん性併合試験ということで、そちらでは認められていないということで毒性所見としませんでしたということです。

僕は前の試験だと思ってイヌではないのですかとコメントを返してしまいましたけれども、次の試験ということですね。

高木先生は背景データの範囲内ならばと書いてあるのですけれども、事務局、背景データはあるのですか。

背景データはないということなのですから、高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

あるに越したことはないのですけれども、美谷島先生の言うとおりに、自然発生としての発現が多いということで了解されているならば、それで結構です。

○小野座長

先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

ほとんどの毒性試験というのは、結構長期になると自然発生するものが増えて、例えば慢性腎症などもそうですね。なので、自然発生だからよいというのは理由にはならない。むしろ好発する加齢性変化だということは認めます。けれども、自然発生だからよいというコメントは、申し訳ないのですけれども、あまりその根拠というのは。

○小野座長

だから、自然発生が増加するのも影響だと言いたいということですね。

○吉田（緑）委員

そうです。

○小野座長

同意します。

ただ、もう一個のFischerの試験のほうでは認められていないということで、もちろんWistarとFischerと、どちらがヒトへの外挿性が高いとか、そういうのは全然わかりませんので、もともと自然発生性の病変であることも加味してここでは毒性としなくてよろしいのではないかというのが先生方の総意かと思しますので、そのように取り扱いたいと思います。

次に（４）の試験ですね。こちらがFischerで行われた試験で、こちらも中間用量225 ppmで体重増加抑制について5%程度の低値であるものについて、事務局から先生方に質問があって、こちらについては、抄録でいうと151ページに体重のデータがありますが、この225 ppmの部分でも一貫した変化があると見てとれると、先生方は基本同じ意見だとは思いますが、毒性としてよいと思いますとなっていますので、毒性としたいと思いますが、こちらは高木先生、何か御意見はありますか。

○高木専門委員

それで結構です。

○小野座長

ということで、こちらについては225 ppm以上の体重増加抑制は影響とするということにしたいと思います。

次、（５）のマウスの試験は、50 ppm以上の雄でALP増加が認められましたが、用量相関性がないこと、23か月時点では増加が認められていないということで、更には関連するような病理所見等々もないということで、毒性としなくてよいのではないかというのが先生方の意見ですが、高木先生、何か追加のコメントはありますか。

○高木専門委員

今おっしゃったことでいいかと思えます。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、事務局案どおり毒性影響としないということにしたいと思えます。

その次の59ページ、(6)18か月のマウスの発がん性試験ですね。こちらは特に先生方からコメントはいただいていませんということで、先に進みたいと思えます。

生殖発生毒性試験、説明をお願いいたします。

○町野専門職

59ページからお願いいたします。21行目、生殖発生毒性試験でございます。

まず、シフルトリンの試験になります。

1つ目ですけれども、3世代の繁殖試験でございます。結果としては次のページの表62にまとめておりまして、無毒性量としましては、親動物、児動物ともに50 ppmという結果でございます。繁殖能に対する影響は認められなかったと記載しております。

こちらは1点事務局からお伺いをしておりまして、50 ppm投与群のF₂児動物の第一産児におきまして、体重増加抑制が認められておりましたけれども、第二産児では影響が認められず、第一産児において同腹児数が対照群より多く出生児体重が低かったことによるものと考えまして、毒性所見としない案としておりました。

こちらの件につきまして、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

続いて、61ページの2行目から、2世代繁殖試験①の試験でございます。結果としては表64にまとめております。結果ですけれども、無毒性量としましては、親の雄で50 ppm、雌で125 ppm、児動物では50 ppmという結果でございます。繁殖能に対する影響は認められなかったとしております。

また、10行目を御覧いただければと思えます。この試験におきまして、50 ppm投与群の児動物におきまして、出生14日まで低体重が認められておりますけれども、それに関して次の追加の試験が実施されておりました。検体投与に関連した所見とは考えられなかったと記載しております。

そちらの試験の結果ですけれども、次のページの3行目から記載をしておりまして、結果としては50 ppmで無毒性量が得られております。繁殖能に対する影響は認められなかったという試験でございます。

続きまして、19行目から、ラットの発生毒性試験①の試験でございます。結果は27行目に記載をしておりまして、母動物では無毒性量3 mg/kg体重/日、胎児におきましては本試験の最高用量30 mg/kg体重/日であると考えられた、催奇形性は認められなかったという記載としております。

こちらの試験につきまして、納屋先生から御意見がございまして、FB30のラットというのがLong Evansのラットのことでございますということで、藤井先生にお尋ねがございました。藤井先生から御意見がございまして、原著のレポートを確認しますと、恐らく自ラボ

で維持している系統を使用したものと推測されますという御意見でございます。御確認をいただければと思います。

続きまして、その下、6行からラットの発生毒性試験、2本目の試験でございます。結果としましては、本試験においていずれの投与群でも母動物、胎児ともに検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は最高用量、こちらは記載が間違っております納屋先生から御修正をいただいておりますけれども、10 mg/kg体重/日であると考えられたという結果でございます。催奇形性は認められなかったと記載しております。

こちらの試験につきまして、10 mg/kg体重投与群の母動物におきまして、妊娠15日に有意な体重増加抑制が認められておりましたが、対照群と比べまして僅かな差であることから毒性所見としない案としておりまして、納屋先生からは御同意いただいております、対照群の妊娠6日の体重は230 gで、6～15日の推移は33 g増加、それに対して10 mgの投与群では妊娠6日の体重223 gで、6～15日の推移は30 gで、群間に差はないという御意見をいただいております。

八田先生、藤井先生からも、事務局案に御同意の御意見をいただいております。

その下、発生毒性試験、ウサギの1つ目の試験でございます。

21行目のところ、事務局で誤りがございまして、納屋先生に御修正をいただいております。

結果としましては、無毒性量は母動物で15 mg/kg体重/日、胎児では最高用量の45 mg/kg体重/日であると考えられた、催奇形性は認められなかったと記載しております。

続いて、64ページの7行目から、発生毒性試験、ウサギの2本目の試験でございます。結果としましては11行目から記載しております、母動物では60 mg/kg体重/日以上で体重増加抑制、摂餌量減少、着床後死胚率増加が認められておりまして、胎児ではいずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量については母動物で20 mg/kg体重/日、胎児では最高用量の180 mg/kg体重/日と記載しております。催奇形性は認められなかったとしております。

続きまして、20行目から、beta-シフルトリンのデータでございます。

1つ目が発生毒性試験、ラットの試験でございます。認められた所見、表66にまとめておりまして、母動物では40 mg/kg体重で体重減少/増加抑制、摂餌量減少等、胎児におきましては、同投与群で低体重、骨化遅延が認められておりますことから、無毒性量につきましては母動物、胎児ともに10 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったとしております。

こちらの試験につきまして2点お伺いをしておりまして、65ページの1行目からボックスでございます。

1点目としまして、10 mg/kg体重/日投与群の母動物でございますが、妊娠7～8日に認められた有意な体重減少につきまして、一過性の変化であることから毒性所見としない案としておりました。また、同投与群で妊娠7～8日以降に認められた摂餌量減少ですけ

れども、7～8日を除いて体重に変化は認められないということから、毒性所見としない案としておりました。

こちらにつきまして、いずれの先生方からも御同意をいただいております。藤井先生からは、3mg/kg体重/日と10 mg/kg体重/日の投与群におきまして、投与開始前の摂餌量が有意な低値になっていること、個別別のデータのばらつきが全体的に大きいことが気になりますという御意見もいただいております。

2点目といたしましては、40 mg/kg体重/日投与群の母動物におきまして、妊娠6～7日に有意な体重減少及び摂餌量減少が認められておまして、同投与群におきまして、活動性低下、流涎、運動失調が認められておまして、こちらの所見とともにARfDのエンドポイントとする案としておまして、こちらにつきましても、いずれの先生方からも御同意の御意見をいただいております。

続きまして、3行目から、発達神経毒性試験でございます。結果としては表68にまとめております。65ページの11行目からの記載でございますけれども、200 ppm投与群の児動物の雄において聴覚驚愕反応低下、雌において脳絶対重量減少が認められておりますけれども、いずれも体重増加抑制に関連した変化と考えられたと記載をしております。

また、その後ろに納屋先生から「生後38日及び60日に実施した聴覚驚愕反応検査では異常所見はみられなかった」と御追記をいただいております。

こちらの所見につきまして、1点御確認をお願いしたくおまして、今回ピレスロイドということもございまして、神経系に影響が多く出るものでございますけれども、脳絶対重量の減少が今回認められておまして、体重増加抑制に関連した変化としておりますけれども、表68にも毒性所見として記載をしているのですが、こちらは程度を御確認いただきまして、毒性と判断したほうがよいかどうかを念のため御確認いただければと考えております。

データですけれども、個別別資料を御用意いたしましたので、お配りしてよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

今の説明なのですけれども、脳絶対重量の減少が認められたということについて毒性所見としたのですが、発達神経毒性のあるなしのところでは、発達神経毒性は認められなかったとして、重量の変化については体重増加抑制に関連した変化と評価書案をまとめさせていただいたのですけれども、こういった理由で大丈夫かどうか、再度御確認をお願いしたいという趣旨でございます。

もしよろしければ、個別別の体重と脳の重量の関係のデータを御用意しましたので、お配りさせていただいてもよろしいでしょうか。

○小野座長

では、せっかく用意していただいたということですので、配布してください。

(追加資料配布)

○小野座長

配布していただいたので、まず見ていただいて。

○横山課長補佐

影響が出ているのが雌の200 ppm以上の投与群でして、有意差があるのが70日の灌流固定したものとしていないものとなります。70日の灌流固定したものが3ページ目からございまして、200 ppmは6ページを御覧いただきますと、と殺時の体重と脳の重量ですね。こちらは印をつけてありますけれども、体重の小さいもので脳重量が小さくなっているかななどを御確認いただければと思います。

同様に、70日の灌流固定していないものです。そちらの情報が10ページにございますので、御確認をお願いできればと思います。

○小野座長

いかがでしょうか。

○納屋座長代理

対照群の固定してないほうのデータを見てみると、体重に対する脳重量が、これは平均すると93.7%と読むのでしょうか。それに対して200 ppmが90.5%ということなのかと。平均で見るとです。もちろん殺したときの体重が対照群よりも200 ppmのほうが低いので、体重に関連した変化だと判断することに不自然さはないように思いますけれども、いかがでしょうか。

○小野座長

藤井先生、いかがでしょうか。

○藤井専門委員

すみません、90何%というのはどれを。

○納屋座長代理

事務局の方が手書きで「10」と振っていますね。これが10ページのようなようです。ここで200 ppmの平均±SDが出ていて、ここの数字を先ほど私は読み上げたのです。

○藤井専門委員

わかりました。

すみません。もうちょっとお時間をいただきたいと思います。

○納屋座長代理

それと、灌流固定したもので測るのは乱暴だから、灌流固定をしていないところで判断すべきだと私は考えています。

○小野座長

どうぞ。

○藤井専門委員

先ほど私は灌流固定のほうばかりを見ておりまして、していないほうは納屋先生の御意見に賛成です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、恐らく体重抑制に伴う差だということなので、この表からは削除でよろしいですか。

○吉田（緑）委員

申し訳ありません。先生方に見ていただいたのは、これが75日目のデータだったものですから、投与は22日で終わっていて、例えば神経行動学的な影響は納屋先生に書き込んでいただいたようにその投与期間であるし、ほかにはないので、発達神経毒性ではないというのはわかるのですけれども、これだけを見ますと、脳の重量が投与をやめて50日たって減っているのではないかと。この表だけを御覧になりますとそのように解釈できます。なのに、評価書の中では発達神経毒性はなかったと書いてあるので、そこの中でどうしてという理由を追記していただいたほうが丁寧なのかなというのが、恐らく事務局の質問の趣旨だし、私もそのように思います。

もしそうであれば、事実は事実なので、表として残すことについてはいいと思うのですが、今、納屋先生がおっしゃったように体重増加抑制に伴うものであれば、そのように脚注なり、あるいはどういう方法がいいかは先生方にお決めいただくとしてということです。

○小野座長

でも、本文にそのように書いてありますね。

○吉田（緑）委員

なぜかというのは書いてありましたか。

○横山課長補佐

「体重増加抑制に関連した変化」と今は記載しているのですけれども。

○吉田（緑）委員

では、これも体重増加抑制ということでよいということですね。この抄録で拝見する限り、22日と75日でほとんど脳重量は変わってきていないですね。ですから、この200 ppmというのは、体重増加抑制で最初の時点で少し脳重量が小さかったということで、解釈はよろしいですね。

○小野座長

先生方、ということでよろしいですか。

○納屋座長代理

配っていただいた生後70日のデータから判断すると、体重増加抑制があったので、脳重量が低かったのだと申し上げました。ここだけは事実、それでいいのだろうと思うのです。ですから、表68の児動物のところの「脳絶対重量減少」、これを削除しますかという座長の御提案には賛成しようと思っています。

○吉田（緑）委員

先生、よろしいでしょうか。体重増加抑制、雌は生後11～58日なのです。でも、これで調べているのは75日ですね。既に体重においては少なくとも有意差はないということなので、もし体重増加抑制と雌の75日についても書かれるのであれば、有意差はないけれども、最後まで体重増加抑制は雌でもあったということにしなければ、中身が合わないのではないのでしょうか。

○納屋座長代理

ごめんなさい。先ほど配っていただいた表の中の例えば7ページ、10ページのDay 0の“TermBW”というのが、そのときの体重だろうと思ったのです。そうであれば、例えば対照群の0というところが194.7gで、200 ppmが186.6gというように読めますね。これは多分そうだろうと思うのです。解剖したときの個別体重と平均値がここに出ているでしょう。だから、ここまでも統計学的な有意差はとにかく別として体重は下がっているねと判断したわけです。

○吉田（緑）委員

そうであれば、むしろ児動物の表の生後何日というのを御修正いただかないと。表68の中では「体重増加抑制」と書いてありますね。ですから、体重増加抑制は最後の75日まで有意差はないときもあったけれどもあったということですね。

あと、削除されることについて私は若干疑義がございまして、有意差はあるのだから、二次的な変化も今まで我々は全部一般毒性ではとってきました。例えば、貧血があって二次的に脾臓重量が上がったとしてもそれはとってきたので、体重抑制だって専門家のエキスパートジャッジがここに書いてあれば、特にあえて削る必要はないかと、私はそのように思っております。もし先生方が、それでもこれは軽度だし消してもいいのではないかとおっしゃるならば、それは先生方の御判断だと思います。

○小野座長

どうぞ。

○納屋座長代理

おっしゃる意味をよく理解できましたので、一つ提案です。表68の児動物のところの「体重増加抑制」の雄でいつから、雌でいつからというところの括弧内を全部削除する。

「聴覚驚愕反応低下」は本文とのつながりがあるから、この日しかなかったよということがここでわかるので、残してもらっていいかと思います。

「脳絶対重量減少」も括弧内は削除していただいて、脳の絶対重量が減少したということは残しても整合性がとれるということでもありますので、それはそれでいいのではないかと思います。

○吉田（緑）委員

言葉足らずですみません。

○小野座長

藤井先生はいかがですか。

○藤井専門委員

納屋先生の御意見で、日にちを削除したらいいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○納屋座長代理

ここの発達神経毒性試験の中で13行から14行について私が追加させていただいた意図は、これまでよくこの発達神経毒性試験をやったことで陽性所見が出たというのが、ほとんどがこの項目しかないのです。それを根拠に発達神経毒性ありとしてきた剤が何剤かあるのです。だから、生後22日にはそのような反応の低下があったけれども、以後、38日、60日を見ていて、そういったところでは観察されていませんよ、可逆的な変化でしたよということがわかるように追記をさせていただきました。

そうすることによって、最後のところの結論の発達神経毒性は認められなかったというところを理解していただきやすいかと思って追加させていただきました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生もよろしいですか。

この22日齢で認められた聴覚驚愕反応低下も、体重増加抑制に関連した変化でいいのですか。

○納屋座長代理

僕はそうは思わないのですけれども、ここの抄録でそう書かれている。試験責任者がそう言っているから、それをあえて否定する材料が僕のほうにないので。

だから、そうではなくて、これはたまたま22日であって、その後は消失したよ、その後は正常な反応をしたよということが大事なのですよ。

○小野座長

僕もそう思ったのですけれども、今の書きぶりだと、重量のほうは重量ですからその辺の関連とわかるのですけれども、驚愕反応も体重増加抑制に関連したと言われると、ちょっと。

○納屋座長代理

苦しいでしょう。座長のおっしゃるとおりなのです。

だから、ここは文章を分けて、脳の変化については体重増加抑制に起因するものと考えられたで切って、聴覚驚愕反応検査は生後22日には低下がみられたが、その後の38日、60日には異常所見はなかったという2つの別々の文章にしたほうがわかりやすいと思います。

○吉田（緑）委員

恐らく混餌で行っているので、餌をもりもり食べる時期ですね。でも、お母さんと一緒だから子供の摂餌量は出ないので、投与量がちゃんと出ないけれども、多分200 ppmは親だと40と書いてありますけれども、この中には子供もこのぐらい食べているというので、十分そういった変化が出る可能性は否定できないような量ということですね。

神経毒性ですね。

○納屋座長代理

そうです。

○小野座長

では、事務局、そのような形でよろしいですか。

よろしくをお願いします。

最後の試験から始めてしまったので、最初のほうに少し戻って、59ページの3世代試験です。F₂児動物の第一産児において体重増加抑制が認められましたが、第二産児では影響がなかったので毒性としませんでしたというところについては、先生方はいずれも同意いたしますということによろしいですね。

(2)の試験、(3)の試験は特にコメントはいただいています。

(4)の試験です。FB30ラットというのはLong Evansではないかと納屋先生が藤井先生にお尋ねしていますが、藤井先生、御説明をいただけると。

○藤井専門委員

古い試験で、ラボで繁殖した動物を使っていたことも過去にはあったので、このBAY:FB30とラボで名づけたのかなと。これは着床数を見ると12ぐらいなので、Wistar系に近いのかなと思いました。

○小野座長

ありがとうございます。

もうこれ以上の書きようがないということですね。

では、これはこのままということにしたいと思います。

(5)の試験です。10 mg/kg体重の母動物において、妊娠15日に有意な体重増加抑制が認められましたが、僅かな変化であるということで、毒性所見としませんでしたということについては、納屋先生から群間に差はありませんと、ほかの先生方からも御同意をいただいています。特によろしいですね。

(6)の試験は、投与量が間違っていたものは、納屋先生、修正をありがとうございます。

(7)の試験も特にコメントはいただいています。

beta-シフルトリンの(1)の試験についてです。こちら、10 mg/kg体重/日の母動物で有意な体重減少が認められていますが、摂餌量減少について毒性所見としませんでしたということで、いずれの先生方にも御同意いただいています。

藤井先生からは個体のばらつきが大きいことが気になりますとコメントをいただいでい

ますが、藤井先生、何かコメントをいただけたら。

○藤井専門委員

原著レポートの個体別の数値を確認しましたところ、投与開始前に有意な低値がみられていたので、更に個体別の一匹一匹を確認しましたら、**g/kg/day**に換算して表記してあるみたいですごく大きな数値になっています。体重が**250g**ぐらいのラットなので、通常の表記の**g/rat/day**にすると平均的な摂餌量は**15~20g**だと思うのですが、そういう計算をしたら**60g**ぐらいになっている個体があって、体重は普通の値だったので、餌こぼしか何かも全然考慮しないでデータをとっているような感じがして、この有意差も信頼性が低いかと思えます。

体重には影響がないので、事務局の案でいいかと思いました。

○小野座長

ありがとうございます。

それから、**40 mg/kg**体重/日の母動物においては体重減少、摂餌量減少、こちらはARFDのエンドポイントとしましたということですね。こちらについても先生方にはいずれも同意いただいております。

生殖発生全体を通して、追加のコメント等はございますでしょうか。よろしいですか。どうぞ。

○吉田（緑）委員

繁殖毒性は3世代も2世代も神経毒性が親よりも一段子供のほうが低い用量で出ているのですけれども、これはピレスロイドの影響で、むしろ次世代のほうが強く出ると考えてよろしいのでしょうか。

例えば一つは痙攣、もう一つは振戦なのですが、振戦のものは体重増加抑制も起きているので、小さくて震えているのか、そのあたりは私にはわからなかったものですから、御専門の先生からコメントをいただければありがたいと思います。

○小野座長

いかがでしょうか。

納屋先生、よろしく申し上げます。

○納屋座長代理

ピレスロイドだからこんなのかというお尋ねに関しては、すみません。わかりません。

確かに振戦などは気になりますね。気にはなっていたのですが、しょうがないねと思って、出たものはしょうがないと。でも、発達神経毒性はないねというので、僕はそれで安心したところです。

○小野座長

藤井先生はいかがでしょう。

○藤井専門委員

兎動物のほうが高く出ていますか。

○小野座長

児動物のほうが低い用量で影響がみられるということです。

○藤井専門委員

そうですね。

振戦は、私もピレスロイドであるからということはありません。すみません。

○小野座長

ありがとうございます。

ピレスロイドだからかどうかはわかりませんが、この剤に関しては幼若期のほうが感受性が高いとか、そういうものがあるのかなという気はします。2世代と3世代と両方同じような感じが出ていますので、というぐらいしか言いようがないのかなと思います。

では、遺伝毒性試験に進みたいと思います。説明をお願いします。

○町野専門職

66ページをお願いいたします。3行目から、遺伝毒性試験でございます。

まず、シフルトリンの結果でございます。結果は表69にまとめてございまして、安井先生から御修正を幾つかいただいております。3つ目の試験の表題ですとか、処理条件についての御修正をいただいております。

結果といたしましては、いずれの試験におきましても陰性ということでして、シフルトリンに遺伝毒性はないと考えられたという旨、11行目、12行目に記載しております。

67ページ、4行目からお願いいたします。代謝物の結果でございまして、表70にまとめております。

こちらにつきましても、安井先生から御修文を2点いただいております。代謝物 [VIII] の対象について、3つ目の条件はTA100株のみと記載しておりましたけれども、ほかの株でも実施しているということで、削除いただいております。

結果といたしましては、[III]、[IV]、[V]、[VI]、[VII]、[VIII] で実施してございまして、いずれも陰性の結果でございます。

続きまして、68ページの4行目から、beta-シフルトリンの結果でございます。結果としては表71に記載をまとめてございまして、安井先生から、復帰突然変異試験の処理濃度・投与量につきまして、表70に合わせて用量試験の用量についても記載したということで、御修正をいただいております。

結果といたしましては、表71に示されているとおり全て陰性でございまして、beta-シフルトリンに遺伝毒性はないと考えられたと記載しております。

遺伝毒性につきまして、以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

安井先生から幾つか修文をいただいておりますが、全体を通してコメントをいただけたら

と思います。

○安井専門委員

全て適切に試験されているみたいなので、特にコメントはありません。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

シフルトリン、beta-シフルトリンとも陰性ということで、よろしいかと思います。

安井先生、これは僕の単なる興味ですけれども、このR体とS体、光学異性体でどちらかだけ遺伝毒性があるということはあるのですか。

○安井専門委員

可能性としてはあると思いますが、規定された遺伝毒性試験の被験物質では出会ったことがないです。

○小野座長

ありがとうございます。これは単なる僕の興味です。

そうしたら、その先、その他の試験の分、お願いします。

○町野専門職

69ページをお願いいたします。3行目からその他の試験でございます。

まず1つ目ですけれども、神経組織に対する形態学的影響確認試験ということで、3本でございます。

1つ目が5か月間の反復投与の試験を実施しておりまして、ラットを用いた90日間の亜急性毒性試験におきまして、脳以外の神経組織の病理組織学的検査が実施されなかったことから実施した試験でございます。

11行目から、検体投与群の雌雄で影響等が認められて、所見が出ております。脳、脊髄及び坐骨神経の病理組織学的検査におきましては、形態変化は認められなかったという結果でございます。

16行目から、14日間の反復投与及び3か月間回復試験でございます。こちらにつきましては、ラットを用いた4週間の亜急性毒性試験において認められた坐骨神経の軸索変性を精査し、回復性を検討する目的で実施されております。結果としましては、24行目から記載をしておりまして、光学顕微鏡観察におきまして坐骨神経の単一線維変性、それから、電子顕微鏡学的検査におきまして坐骨神経細管拡張を伴う増生が認められたという結果でございます。いずれの所見におきましても、3か月間の回復期間中に消失したことから、可逆性の変化と考えられたと記載しております。

31行目から、14日間の反復投与試験でございます。こちらにつきましては、先ほどの①の試験におきまして形態変化が認められなかったことから実施されている試験でございます。こちらにつきましても、脳、脊髄、坐骨神経、大腿部筋肉におきまして、病理組織学的な形態変化は認められなかったという結果でございます。

70ページ、7行目から、傾斜板試験でございます。こちらはシフルトリンの急性神経影響の薬理学的な無毒性量を確認するために実施した試験となっております。結果は表73にまとめられておきまして、9 mg/kg体重だと傾斜板試験での傾斜板角度の低下が認められておきまして、一般症状等も認められておきます。また、7.5 mg/kg体重以上では穴掘り及び洗顔行動の亢進が認められたという結果でございます。

20行目から、4週間の免疫毒性試験が実施されておきまして、結果としましては29行目、本試験条件下におきまして、免疫毒性は認められなかったという結果でございます。

その他の試験につきまして、以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

その他の試験については、コメントは先生方からはいただいていませんが、特に何かコメントはございますでしょうか。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

私も今ごろ気がついたのですが、そもそもこの90日間の試験が検査を脳しかしていなかったら、一般的にこれは参考資料に落としてきたのではなかったですか。

「されなかったことから」とこの69ページに、さもそれをするとはほかの組織も見ましたよと思うのですけれども、そうではなくて、更に5か月やって神経だけ見ているので、何だかこの書き方を事務局で考えていただくこともありますし、47ページの（3）の90日間の試験、1980年のNon-GLPの試験は、そもそもここに置きますかと。脳しかみていなかったもので、ここにするか、それとも、その他の試験のここに入れてしまうか、どちらかだと思うのですけれども、ここは先生方に御判断いただいたほうがよいのかと思いました。

○小野座長

この試験が最終的な評価の役に立つのであれば入れるというのが通常の取り扱いなのだと思いますけれども、高木先生、どうですか。なくてもいいようにも思うのですが。47ページの（3）です。

○高木専門委員

そうですね。

○小野座長

あえて言えば、薬物代謝酵素が測ってあるので、その他の試験にそういう情報として入れると。

○納屋座長代理

その他の試験で評価資料なのですか。

○小野座長

その他の試験の参考資料。

○納屋座長代理

参考資料ですね。

○吉田（緑）委員

でも、先生、ここに薬物代謝酵素の結果は書いていないですね。

○納屋座長代理

測定されただけ。

○横山課長補佐

23行目からの影響なしに含まれているのですけれども。

○小野座長

影響はなかったのですね。

○横山課長補佐

はい。

○吉田（緑）委員

申し訳ないのですけれども、なかなか一般にはそこまで読み取れないと思うのです。普通だと、これは毒性試験としてということだと思うのです。毒性試験で、でも、プラスアルファとして薬物代謝酵素を測ったねと。だから、普通は2段に分かれて書いていたのです。

そもそももしこれを移すとしたら、例えば御提案としては、69ページのその他の試験のところに入れてしまうというのも一つかもしれないです。90日間の神経だけを見て、更に5か月間を見て、14日間を見て、更にと。

何をこれだけ気にされているのかわからないのですが、90日間のテストガイドラインに基づいて最近やった亜急性毒性試験では、末梢神経の変化はちゃんと灌流をして行っていますけれども、影響がほぼ同じような用量で出ていないので、これについても今日病理の先生がお休みなので、確かにこれはあったかもしれないけれども、これが本当にピレスロイドで起きるなり、この剤で起きたものかどうかも含めて、専門の先生にもう一度見ていただくというのはいかがでしょうか。

今までピレスロイドは随分やってきましたけれども、形態学的変化が伴うというのは、私は記憶にないのです。

○小野座長

その辺も含めて、47ページの(3)の試験の取り扱いも、佐藤先生と美谷島先生にも確認をして考えたいと思います。少なくともここには要らないかという気がします。

○横山課長補佐

すみません。その際に肝薬物代謝酵素を測定されていて、結果は影響なしなのですけれども、その情報はその他として必要な情報でしょうか。

○小野座長

あまり必要はないような気がするのですけれども、どうですか。

○杉原専門委員

薬物代謝酵素に関しては、抄録の毒の86ページに結果が書いてあるのですけれども、300 ppmとかの投与量では有意に上昇がかかっています。30匹のうちの10匹だけ測定に用いているということです。

○納屋座長代理

上がっていますね。

○杉原専門委員

はい。上がっているのです。

○横山課長補佐

1週だけだったのでなしのほうにってしまったのですけれども、1週目だけで上がったことにも価値があるということで、そういった酵素だということでもよろしいですか。

わかりました。

でしたら、この結果を中心にその他の試験に記載することにさせていただいてよろしいですか。

○小野座長

代謝酵素のことは代謝酵素のことなのですけれども、脳の関係の話も入れないと、69ページの①の試験が書けなくなってしまうのではないですか。

○横山課長補佐

すみません。事務局の最初のまとめ方が悪いためにこんなことになっているのですけれども、最も一般的なまとめ方としましては、このままこの場所で参考資料として、なぜ参考資料としたかという理由を書いた上で、後ろのその他の試験の5か月のものにつなぐと。代謝酵素の結果は解釈を間違えていましたので、そこは修正するというのでいかがでしょうか。

○小野座長

それで僕は構わないと思います。

高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

結構です。

○小野座長

では、そのような形で修正をお願いします。

ほかはよろしいでしょうか。

どうぞ。

○納屋座長代理

専門外が口を挟んで恐縮ですけれども、該当の試験の抄録の毒の88ページ、ここが一番上を見ますと、脳しか見ていなかったという文章とずれるのです。かなりの器官について鏡検をなさっていらっしゃるのです。その辺の整合性ももう一度確認していただけないのかと思います。

○横山課長補佐

書きぶりが「脳以外の神経組織の」というところで、神経組織に関しては脳しかやっていないという意味なのですけれども、わかりにくいので、記載は確認いたします。

○吉田（緑）委員

これは坐骨神経のことですね。

○小野座長

そうですね。

○吉田（緑）委員

むしろ、そう書かれるならば「末梢神経の」と書かなければ、「末梢神経の」と書けばこのままでよくて、ただ、先ほど杉原先生がおっしゃったところの文章は加えていただくということですね。

○横山課長補佐

わかりました。すみません。

○納屋座長代理

評価資料でいいですよ。

○吉田（緑）委員

確かに評価資料ですね。

○小野座長

大丈夫ですね。

では、この試験については参考ではなくて評価資料として扱うということによろしいですね。

これはGLPでしたか。

○納屋座長代理

Non-GLP。

○小野座長

了解です。

それ以外、その他の試験については、特にコメントはございませんでしょうか。よろしいですか。

このシフルトリンに関しては、今の評価書案に記載していない海外の評価書に載っている試験を今後追加で御確認いただく予定ということで、今回は食品健康影響評価については議論しないということにしたいと思います。

今後の進め方について、事務局から説明をお願いします。

○横山課長補佐

今、座長から御説明いただいたとおり、まず、この評価書に載っていない情報を追記して、更に今日御審議いただいた内容についての修正をします。その修正をした評価書案を、次回評価用の資料としてお送りさせていただきます。

今回は、このシフルトリンというものですけれども、11ページの表1にありますとおり、シフルトリンという8種の光学異性体がこのような割合で含まれているものと、beta-シフルトリンですね。そのうちの4種類の量を多くしたものです。こちらの異性体の両方が使われていまして、日本ではシフルトリンしか使われていないのですけれども、海外ではbeta-シフルトリンも有効成分として使われています。データとしまして、両方のデータが出てきていますが、beta-シフルトリンのほうは、長期の試験と繁殖試験は実施されていないということもありまして、これらのデータをどのように使ってADI又は急性参照用量を設定していただくかという点も含めて、御審議をお願いしたいと思います。

○小野座長

了解いたしました。

先生方、今の説明に対して何か質問はございますか。特によろしいですか。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、日程でございます。今回は1月31日金曜日の開催を予定しております。

幹事会につきましては、12月13日金曜日、1月17日金曜日の予定でございます。

本日は本年最後の部会だったということで、1年間どうもありがとうございました。来年もどうぞよろしくお願いたします。

事務局からは以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

そのほか、先生方から何かございますでしょうか。

この部会はこれが今年最後の部会ということで、先生方、まだちょっと早いですけれども、よいお年をお迎えください。

どうもありがとうございました。今日はこれで終わりにさせていただきます。

以上