食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第88回会合議事録

1. 日時 令和2年1月31日（金） 14:00～16:20

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、美谷島座長代理、佐藤専門委員、杉原専門委員、
高木専門委員、永田専門委員、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、近藤評価第一課長、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）

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88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9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。

まず初めに、事務局の人事異動について御報告申し上げます。

1月1日付で評価第一課長の中山が異動いたしまして、後任として近藤が着任しておりますので、紹介いたします。

○近藤評価第一課長

1月1日付で着任しました近藤でございます。どうぞ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。

まず初めに、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○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、机上配布資料として、シフルトリンの自発運動量に関する参考資料を御用意してございます。

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、事務局までお申し付けいただければと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

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、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ます。太田専門委員から、既に確認書が提出されております。

また、それ以外の先生方については、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、御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、太田専門委員は前回に引き続き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ひいたします。

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

よろしくお願ひいたします。

資料2を御覧いただければと思います。農薬評価書(案)シフルトリンでございます。

表紙に記載の【事務局より】を御覧いただければと思うのですが、前回、昨年12月の本部会では、抄録に記載のある試験について御審議いただいております。今回は海外評価書にのみ記載のある試験を追記いたしまして、引き続き御審議、それから、食品健康影響評価についても御審議をお願いできればと考えております。よろしくお願ひいたします。

まず、経緯ですけれども、5ページをお願いいたします。農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る要請、それから、厚生労働大臣からも残留基準設定に係る要請がされております。

剤の概要を再度御説明いたします。10ページをお願いいたします。シフルトリンはピレスロイド系の殺虫剤でございます。中枢神経系に作用しまして、けいれんや麻痺等を引き起こすもの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すけれども、米国やEU等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-シフルトリンが登録されているという状況でございます。

続いて、試験の概要に入らせていただきます。

12ページからお願ひいたします。動物体内運命試験になります。

今回追記した試験について御説明いたしますと、16ページをお願いいたします。7行目からラットの3つ目の試験として追記をしております。こちらの試験ですけれども、(1)のラットの試験で分布の結果がございますが、そちらは雄でのみ実施されたものでして、

こちらの試験で雌の分布の結果についても記載がございましたので、今回追記をしております。

杉原先生、永田先生からは御了解、コメントない旨をいただいております。

永田先生からラットの系統について御質問がございまして、こちらは再度確認しましたところ、SDラットに相当するようでしたので、16ページ目の本文8行目、10行目のところ、修正をしております。

動物体内運命試験につきましては、以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

永田先生からのコメントで、ラットの系統はSDだったということによろしいですか。

○永田専門委員

分からなくてネットで調べたら、その下にSDと書いてあるのに何でこうなのだろうと思って、特別な意味があるかなと思ってコメントさせていただきました。すみません。ありがとうございます。

○小野座長

ありがとうございました。

それでは、引き続き先の説明をお願いいたします。

○町野専門職

それでは、22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。

今回新たに追記した試験はございませんけれども、前回の御審議の際に28ページ、29ページに記載しておりますbeta-シフルトリンのてんさいの試験につきまして、29ページに記載の表22ですが、抱合体としているところにつきまして、beta-シフルトリンまたは代謝物[XIII]の抱合体であるということなのですけれども、脚注を見ますと少なくとも3種類の抱合体の合計とも記載しております、対応関係を確認するようにとコメントをいただいております。

確認しましたところ、抱合体としては3～4種類検出されておりました、そちらをいずれも酸加水分解しますと代謝物[XIII]が検出されたということで、beta-シフルトリンも酸加水分解によって[XIII]になるということから、beta-シフルトリンまたは代謝物[XIII]の抱合体とされておりました、そちらを確認した旨、お知らせをしておりました。

それに関連しまして、27ページのボックスに記載をしておりますけれども、腰岡先生からコメントをいただいております、beta-シフルトリンの代謝物として代謝物[XIII]の関連物質の総計10%TRRを超えていることを御確認いただいておりますが、シフルトリンのほうでは[XIII]は10%TRRを超えていないということにして、その上の1行目から記載しているシフルトリンの主要代謝経路について[XIII]を除くのが妥当ではないかと、中山先生からも腰岡先生の意見に賛同ということで御意見をいただいております。

今回、両先生が御欠席ということもございましたので、事務局からですけれども、主要

代謝経路の記載につきまして、今回 [XIII] については、シフルトリンでシクロプロパン環のほうの代謝物になるのですが、そちらを標識した試験が少ないということですか、生成量自体少ないですけれども主要な経路として考えられることから記載をしていたことを御説明いたしまして、事前に腰岡先生、中山先生から [XIII] についてもシフルトリンの代謝経路として記載して問題ない旨回答をいただいておりますので、これを変えさせていただきます。

植物体内運命試験につきましては以上でして、それから、環境中の動態試験につきまして、今回追記したところについて、コメントいただいたところはございません。

以上になります。

○小野座長

ありがとうございます。

本日は腰岡先生、中山先生ともに御欠席ということで、特には追加のコメントはいただいているようですが、先生方、何か追加がございますか。特にないですか。

では、よろしいようですので、先に進んでください。

○町野専門職

それでは、34ページをお願いいたします。毒性試験のほうに入らせていただきます。

12行目から一般薬理試験になりますが、今回試験を一部追記しております。具体的には、その下表25に記載しております上から2番目の試験と、次の35ページの一番上に記載している試験を追記しております。

先生方からはコメント等をいただいているところがございます。

続きまして、36ページから急性毒性試験になります。

まず、シフルトリンの試験になりますけれども、急性毒性試験につきまして、今回一部追記をしております、具体的には38ページの一番下から次のページにかけてのラットの試験と、40ページの中ほどに記載のイヌの試験を追記しております。

39ページの上から3つ目の試験を網掛けしていますけれども、こちらにつきまして、佐藤先生のほうから、詳細不明な試験でLD₅₀が同様の溶媒を用いたほかのラットの試験よりも大きいので、記載の必要はないように思いますというコメントをいただいております。

この件に関しまして1点御確認をお願いしたいのですが、今回追記した試験はいずれも詳細不明ということもございまして、必要ないのではという御意見もいただきましたけれども、どのように扱ってよいか、参考資料としたほうがよいか、記載から外したほうがよいか、少し御意見をいただければと思います。

また、同様にbeta-シフルトリンの急性毒性試験につきましても追記しておりますことから、併せて御意見をいただければと思います。よろしくをお願いいたします。

続きまして、45ページをお願いいたします。

(3) から急性遅発性神経毒性試験を記載しております。(3) の試験につきましては前回審議済みということですが、再度確認しましたところ、NTE活性の測定のとこ

ろを少し本文のほうに追記させていただきましたので、御確認をお願いしておりました。

佐藤先生、美谷島先生から、御了解との御意見をいただいております。

続きましてその下、(4)の試験につきまして今回追記をしております。25行目、藤井先生から「品種」のところを「系統」と御指摘いただいております。

この試験に関しましては、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をしております。

続いて、46ページ9行目にもう一つ急性遅発性神経毒性試験の記載をしております。こちらにつきまして、一部佐藤先生のほうから記載の修文をいただいております。具体的には16行目の「断片化」、25行目、26行目の「腫脹」や「断裂」、「増生」をいただいております。

あわせて、少し確認をさせていただきたいのですけれども、例えば16行目に「坐骨神経線維の変質」と書いてしまっているのですけれども、25行目では「坐骨神経線維変性」と記載をしております、「変性」に合わせたほうがよいのかと思っております、御意見をいただければと思います。

また、16行目の後ろのほうになりますけれども、軸索断片の膨張と記載をしております、今回、佐藤先生のほうから、ミエリン鞘のところは「膨張」のところを「腫脹」といただいているのですけれども、併せてこちらも「腫脹」としたほうがよいのかにつきましても御意見をいただけますと幸いです。よろしく願いいたします。

また、こちらの試験に関しまして、21行目のところ、遅発性神経毒性症状に似た症状が認められたという結果もございまして、この次の(6)の試験では特段遅発性神経症状は認められておりません、ほかの(3)、(4)の試験につきましても急性遅発性神経毒性は認められてはいないのかなと思うのですけれども、こちらにつきまして、本剤について急性遅発性神経毒性はないものと考えてよいか、少し御議論をいただければと考えております。よろしく願いいたします。

47ページには、(7)、(8)としまして、それぞれ吸入と経皮でも急性遅発性神経毒性試験が実施されておりましたので、そちらを追記しております。

続いて、23行目からbeta-シフルトリンの試験になります。先ほど御説明しましたが、急性毒性試験、シフルトリンと同様に追記をしております。

続きまして、51ページをお願いいたします。10行目から急性神経毒性試験①の試験ですけれども、こちらについて、前回審議の際に確認することとして積残しがございましたので、52ページの4行目からのボックスで事前に御確認をお願いしておりました。前回の審議の際に2 mg/kg体重の自発運動量、移動運動量の低値が雌のほうで認められておりました、そちらについて御議論をお願いしております、溶媒の影響により血中濃度が速やかにピークに達する条件で実施された可能性が考えられることですか、剤の特性、毒性症状の発現は C_{max} 依存である可能性が考えられたことから、溶媒や観察時間を考慮した上で再度議論することとされておりました。

観察時間につきましては、予備試験におきまして観察ピークが投与後2～3時間であったということから、FOBの最初の観察時間は投与後2時間と設定されているようでございます。

溶媒につきましては、参考としましてボックスの下に表を作らせていただいておりますけれども、急性経口毒性試験における溶媒とLD₅₀の関係をまとめさせていただいております。

それから、今回追記した試験の中でJMPRの評価書に溶媒による吸収の違いを比較した試験の記載がございました。そちらはその他の試験として記載をしております、併せて御説明させていただければと思うのですけれども、83ページまで飛んでいただければと思います。

下のほう、4行目からその試験になるのですけれども、クレモホアEL水溶液を用いた場合とポリエチレングリコール400を用いた場合でどのように吸収が変わるかという試験になります。84ページの1行目から結果ですが、まずT_{max}につきましてはクレモホアが投与1時間後、ポリエチレングリコールですと投与6時間後ということですが、C_{max}ですが、クレモホアのほうがポリエチレングリコールよりも5倍高かったというような記載もございました。

こちらの試験に関して、杉原先生から参考までということで毒性についての資料を頂いております、iPadのほうに収載しておりますので、参考までに御紹介させていただきます。

そのような状況でしたので、そちら、御確認をお願いしておりました。

52ページにお戻りいただければと思います。先生方からいただいた御意見を御紹介させていただきますと、まず、佐藤先生からは判断に悩みますといただいておりますけれども、C_{max}に達する時間帯が観察時間に含まれるということ、それから、事前値と比較しますと、平均運動量が半分以下になる用量が、雌で2 mg/kg体重以上、移動量は対照群を含む0.5 mg/kg体重以上ですけれども、絶対値としては差がないということでございます。

頻度も御覧いただいております、事前からの運動量の低下の頻度は対照群で10/12例、0.5ですと11/12例、2 mg/kg体重と10 mg/kg体重になりますと全例ということなんです。

それから、今回追記してあります急性神経毒性試験の④の試験のほうも見ると、ということですが、低用量から自発運動低下が出ているようなので、総合的に見て2 mg/kg体重も毒性と判断してもよいのかもしれないといただいております。

同様に小野先生からも、追加された試験、先ほどの比較した試験を御覧いただきながら御意見をいただいております、観察時間はほぼT_{max}と一致するので影響としてよいのではないかと。ただし、C_{max}が5倍高かったこともあって、吸収がよい条件ということになるかと思いますが、ほかの急性毒性試験を見ますと、先ほど佐藤先生もおっしゃってました④のコーン油でやられた試験では、無毒性量0.9 mg/kg体重ということもあるので、作用が発現する用量域が極端に違うというわけではないと判断しますといただ

いております。

高木先生からも同様に、毒性影響としてよいと考えますといただいております。

美谷島先生からも、観察ポイントと重なっているのではないかという点、本試験においては5倍高いことから発現するのは妥当であると判断しましたといただいております。

一応データのほうも、前回に引き続きまして机上配布資料という形で個体値等を御用意させていただいております。

御議論いただければと考えております。

また、小野先生のほうから、JMPRにNOAELが1 mgのシフルトリンの試験とあるけれどもどの試験のことかといただいております。そちらは評価書案でその他の試験に記載しております傾斜板試験①という試験に当たりまして、こちらは前回御審議の際に評価書案では3 mg/kg体重を無毒性量としているのですが、JMPRのほうでは3 mg/kg体重とその下の2.5 mg/kg体重というところでみられた一般症状も毒性と判断されているということでございます。御確認をお願いできればと考えております。

続きまして、54ページの2行目から急性神経毒性試験を今回追記しております。(3)、(4)、(5)と記載しております。いずれも参考資料という形で記載をさせていただいております。

藤井先生から、先ほどと同様の系統のところ、修正をいただいております。

ページをおめくりいただいて、55ページの急性神経毒性試験④ですけれども、こちらの試験につきましては公表文献に基づくものということとして、参考資料とする案としておりますが、先ほどの急性神経毒性試験①の試験の判断と併せて見ていただければということでしたけれども、資料としては参考資料の扱いでよいのではないかといずれの先生からもいただいております。

また、佐藤先生から原著のほうも御確認いただいております。原著のほうはiPadに今回入れさせていただいております。そちらのほうを御覧いただきまして、本文のほうも少し御修正をいただいているところであります。

また、小野先生からも、溶媒のところ御意見をいただいております。

そのような状況かと思いますので、こちらは原著のほうも御覧頂いて、扱いについて、原著も参照してこのような記載とするかどうか御意見をいただければと思います。よろしくお願いたします。

続いて、56ページから刺激性、感作性のところでございます。11行目、beta-シフルトリンの結果を今回追記しております。結果としましては、眼に対して軽微な刺激性、皮膚に軽微な紅斑が認められたが、いずれも72時間後には消失しているということ、感作性につきましては陰性という結果を記載しております。

急性毒性試験につきましては以上でございます。よろしくお願いたします。

○小野座長

ありがとうございます。

まず初めに、一般薬理試験に関しましては、追記の部分は特に先生方にコメントいただいていませんので、問題ないかと思えます。

急性毒性試験について、今回海外評価書から幾つか追記してもらいましたが、いずれも詳細不明ということで、佐藤先生からはこの一部の試験は削除でもいいというコメントをいただいているようですが、先生方、どうですか。シフルトリンのほうもbeta-シフルトリンのほうも、49ページぐらいから幾つもの試験が追加で詳細不明というのがかなりありますが、佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

多分私がコメントをつけたのは1つの試験だけだったのです。溶媒が同じでLD₅₀がちょっと違っていただけですけども、LD₅₀が小さい値のほうだけ溶媒が同じものは載せておいていいのではないかという意味で、全部を削除するという意味ではありません。こちらが示す意図としてはやはりLD₅₀の比較と溶媒の比較だと思うので、詳細不明な試験を載せていても特に構わないですが、ダブっている部分は記載しないで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。

美谷島先生は何かコメントはありましたか。

○美谷島座長代理

同じような条件なので、確かになくてもいいのかなというのは、今気がついたのでですけども、ただ、両剤の比較というところの、どちらが強いとか弱いとかという判断に関わるようだったら残しておいたほうがいいなと思って横に並べたのですが、特に残っていたからといってどちらが強いとかという判断にはならないような気がしたので、ないならなくていいかなぐらいな感じを受けました。

○小野座長

高木先生はいかがでしょう。

○高木専門委員

私もあまり詳細不明のものはなくてもいいかなと思えます。

ただ、溶媒でLD₅₀が低いものもありますので、それは比較には使えるので、残しておいても一定の役割はあるかなと思えます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

この剤は媒体が違うと、多分吸収性の違いなのでしょうけれども結構LD₅₀の幅があるようで、シフルトリンのほうは、追加された詳細不明のものは、一個低いですけども比較的LD₅₀が高いものなのですですが、beta-シフルトリンのほうが追記されたものがその前からあったものに比べてLD₅₀が低いものが追記されていると見えて、これを全部削除して

しまうと問題かなというのが。

○佐藤専門委員

私のつけたコメントというのは、2種類同じ溶媒を使った試験があったので、1種類はそのうちの1つだけ選ばばいいのではないかという意図です。溶媒が違うものは全て載せておいたほうがいいというのは事務局の案と一緒にです。

○小野座長

ありがとうございます。

先生方が問題ないと言うのであればこのままにしてはどうかと思うのですけれども、よろしいですか。

○佐藤専門委員

私もこのままでも構わないのですけれども、詳細不明がいっぱいあるとちょっと格好悪いなと思いました。

○小野座長

ちょっと見場が悪いという部分はあるのかもしれないのですけれども、特に問題はないと思いますので、このままとさせていただきたいと思います。

どうぞ。

○納屋座長代理

専門外で口を挟んで恐縮なのですが、38ページの表の一番下のLD₅₀が、詳細不明なのだけれども15という非常に低い数字が出ていますけれども、これについて採用するのであれば、なぜ採用したかについての説明とかをつけておいたほうが分かりやすいような気がします。いかがでしょうか。

○横山課長補佐

今の御説明なのですけれども、38ページの表で、一番下のカラムの15の御意見かと思えます。上から2番目に16.2というものもありますので、その点も踏まえて御議論をお願いできればと思います。

○小野座長

これも溶媒は同じですね。

○納屋座長代理

溶媒のことは43ページの脚注を見れば分かるということですね。

○小野座長

そうです。

どうぞ。

○佐藤専門委員

もう一回しつこいようのですけれども、15も溶媒が一緒なのですが、低い値が出ていたので、これは載せておいたほうがいだろうと判断したのです。詳細は分からないけれども、低い値がぶれで出るだろうと。

もう一つ同じような問題は、次のページの下から2番目のもの、これは溶媒aを使っているのかな。これは795と大きい値なので、前のほうに詳細な試験がやられていてちゃんとしたデータが出ているのに、詳細不明のデータは要らないのではないかというのが私の根本的な意見だったのですけれども、載せておいて構いません。

○小野座長

今のは結構低い値が出ているし、2つとも低いですがけれども、溶媒にかなり依存しているのです。これはクレモホアという溶媒を使っていますけれども、それが2つ載っていたほうが溶媒依存なのだというのがすぐ分かるのではないかということで、詳細不明となっていますが、そういうこともあるので、今回はこのままとしたいと思います。

次、45ページの急性遅発性神経毒性の部分、最初に(3)の試験は審議済みですが、NTEの活性が測定されていたということで追記されていて、先生方は特に問題ないということによろしいですね。

次の(4)は「品種」というところを「系統」と、藤井先生、修文ありがとうございます。

46ページです。(5)の今回追記された試験ですが、事務局からちょっと説明がありました。佐藤先生、何か所か修文をいただいているのですが、全体として用語が、例えば16行目の「変質」というのが下のほうだと「変性」となっていて、これは「変性」に合わせたほうがいいですね。だから、16行目は「坐骨神経線維変性」としていただいて、それから、25行目の「ミエリン鞘の膨張」となっていたのを「腫脹」と直していただきましたが、その次、「軸索の」というところも「膨張」となっていますが、これは「膨張」のままですか。

○佐藤専門委員

中途半端ですみません。「腫脹」に合わせたほうがいいと思います。

○小野座長

ということで、「膨張」というところが何か所かあるのですが、いずれも「腫脹」に合わせるという形がよろしいかと思しますので、先生方、それでよろしいですね。そういう形にしていいただければと思います。

内容的に、遅発性神経毒性の試験は(3)、(4)、(5)、(6)と4つ経口投与のものがありますが、(3)、(4)、(6)は示唆する影響は認められていないとなっているのに対して、(5)の試験が、21行目、遅発性神経毒性症状に似た症状が認められたと書いてあるのですけれども、事務局、似た症状というのはどんな症状が分かりますか。

○横山課長補佐

原語なのですがけれども、“resemble to delayed type neurotoxicity”ということで、若干ニュアンスが違うかもしれないですが、遅発性のタイプの神経毒性に似たような症状、でしょうか、よい言い回しがあったらお願いいたします。

○小野座長

ということなのですが、その文章だけから判断しろというのもなかなか難しいかと思うのですけれども、佐藤先生、どう思いますか。

○佐藤専門委員

似たような症状だったということだと、多分観察された人は、遅発性の神経症状ではないのだけれども、似ているなという判断で書いたのかなと。科学的ではなくて申し訳ないです。

○小野座長

ありがとうございます。

美谷島先生は。

○美谷島座長代理

この試験はすごく高い用量でやられているので、もう一個上の所見は出たかもしれないけれども、あくまで似た症状であって確定に至っていないという意味なのかなと推察しました。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生はいかがでしょう。

○高木専門委員

私も美谷島先生と同じ意見です。

○小野座長

恐らくわざわざ似た症状という書き方をするのは遅発性神経毒性ではないという意味なのかなと若干思いつつも、文章的にこのままでいいですか。

○横山課長補佐

もう一度単語の訳を見たのですが、類似ですとか象徴するというような意味もありまして、そうすると、「症状様の」というような日本語も合いますか。

○小野座長

遅発性神経毒性症状様症状ですか。

○横山課長補佐

遅発性神経毒性様の症状ですかね。

○吉田（緑）委員

よろしいですか。

先生方に御判断いただきたいのは、これは1回投与してからかなり後から起きたのではなくて、投与2回目に起きている症状で、そもそも遅発性神経毒性と言うの、ということもありますし、先ほどラットでは十幾つでLD₅₀だと言っているのに5,000 mgって、ニワトリはすごいなと今思っていたのですけれども、この剤でそもそも遅発性神経毒性があると御判断されますかということが多分事務局のお問合せなので、幾つか試験があるようですから、そこからこの剤にそれがあるかないかということをお判断いただいて書き込んでい

ただきますと、特に今回のメインが神経毒性の剤なものですから、よろしくお願ひいたします。

○小野座長

ということですが、この単品の試験はともかく、幾つも試験がある中で、恐らく先生方は同意だと思ひますけれども、遅発性神経毒性はないという判断でよろしいですよ。

高木先生、よろしいですか。

そういう意味も含めてこの(5)の試験の似た症状をどう書いておくかというのは、何かどうですか。遅発性神経毒性様症状と書くと、逆に遅発性神経毒性があるみたいになってしまうので、この場合は。

○吉田(緑)委員

そもそも遅発性神経毒性様症状とは何ですかということですよ。記載されているが詳細は不明であるというような記載でも、これはある意味では評価書評価部分で我々は判断材料を持ち合わせませんので、「と記載されているが、投与2回目であり詳細は不明である」というような専門調査会の御判断を加えていただくのも一つかなと思ひますが、いかがでしょうか。

○小野座長

それでいいと思ひます。本文というか脚注、どちらがいいですかね。本文はこれで、脚注で今のような話を。詳細は不明であるということと2回目投与で高用量でみられたものであったということで、本専門調査会は遅発性神経毒性と判断しないというような形ではどうかと思ひますが、先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

この試験自体はそもそも詳細が不明なので、参考資料でもいい気がするのですけれども、どうですか。そういう形でどうでしょうか。先生方、御同意いただけますか。

では、この試験自体は参考資料ということにして、脚注では先ほど言ったような話をつけてという形にしたいと思ひます。ありがとうございました。

では、先に進みたいと思ひます。

47ページの試験については、「品種」というところを「系統」と直して、藤井先生、ありがとうございました。

先に進みます。54ページも同様ですね。こちらも修正いただひています。

飛ばしましたね、ごめんなさい。51ページの(2)の急性神経毒性試験の判断について、これは前回審議しましたが、前回審議の段階では2 mg/kg体重については雄雌とも無毒性量という形にしましたが、今回事務局から再度のお問合せということで、その他の試験[14.(6)]というところで、クレモホア水溶液投与とポリエチレングリコール投与での血中濃度の比較のデータが示されまして、それも含めて先生方の御判断として、雌の2 mg/kg体重の自発運動量の減少、移動運動量の減少は影響としてよいのではないかと先生方全員御同意ということですが、よろしいでしょうか。

高木先生もよろしいでしょうか。

ということで、この試験に関しましては、雌は2 mg/kg体重が影響ということとなりますので、無毒性量は、雄は2、雌は0.5という形にさせていただきたいと思えます。

次、(3)、(4)は先ほどと同じです。

(5)の試験です。佐藤先生も私も、先ほどの試験の判断をプラスアルファとして参考にさせていただきましたが、これは文献情報です。もともと事務局は評価書から引ける範疇で情報を載せていましたが、佐藤先生は元の文献からラットの系統と匹数等、僕は溶媒を書かせていただきましたが、これはもちろんあったほうがいいですね。文献が手に入るわけなので、これは入れておいてください。

この試験はこれでいいですね。

急性の部分はここまでです。先生方、何か追加でありますか。大丈夫でしょうか。

それでは、亜急性毒性試験の部分、説明をお願いいたします。

○町野専門職

56ページ18行目以降になります。亜急性毒性試験でございます。

前回、肝薬物代謝酵素の測定につきまして記載の確認をすることとされておりましたので、ここに記載の5試験につきまして確認いたしまして、記載の修正をしておりました。

杉原先生、小野先生、高木先生、美谷島先生から御確認の御意見をいただいております。

また、杉原先生からは、誘導がみられた試験でも増加は軽度ですとも御意見をいただいております。

各試験ですけれども、次のページをおめくりいただきまして、4週間亜急性毒性試験のラットの①の試験でございます。こちらは表32に所見を記載しておりますけれども、そちらで記載の坐骨神経単一線維の軸索変性という所見につきまして前回御意見がございまして、ピレスロイド系の殺虫剤におきまして病理組織学的変化が現れることはまれであるということから、所見名を含めて毒性所見と判断するか再度確認することとされておりました。本試験の報告書の記載ですとか、その他の試験に同様に顕微鏡の写真が載っている試験もございましたので、そちらも御覧いただきながら御確認をお願いしておりました。

佐藤先生からは、まれに無処置の動物にみられる所見だと思えますがということでしたいていましてけれども、写真に掲載の変化や発生頻度から毒性としてよいと思えますという御意見。それから、小野先生、高木先生、美谷島先生からも毒性所見とすることでよいという御意見をいただいております。

続きまして、58ページの20行目をお願いいたします。今回追記しております4週間亜急性毒性試験、ラットの試験になります。ポリエチレングリコールで実施された試験でございます。結果としましては次のページの表35に記載しております、無毒性量は雌雄とも20 mg/kg体重/日であると考えられたとしております。

亜急性毒性試験につきましては、その他追加、それから、先生方からコメントいただいたところはございません。

以上になります。

○小野座長

ありがとうございます。

亜急性毒性試験に関しては、57ページの4週間のラットの試験で、前回坐骨神経単一線維の軸索変性という病理所見が出ていますが、ピレスロイドではまれであるという意見もありまして、再度、先生方に確認をいただきまして、影響であるということで先生方いずれもよろしいのではないかという意見をいただいています。よろしいですね。特に追加はないということでよろしいかと思えます。

それ以外の部分は、58ページから試験が1つ追加されていますが、先生方いずれもコメントは特にないということですので、よろしいかと思えます。

どうぞ。

○佐藤専門委員

追加情報として、新しいJournal of Toxicologic Pathologyの1月号が出たのですが、これは末梢神経を特集していただいて、今回みられた変化と同じような変化が自然発生でも出るよということが書かれていますので、参考までに。今月号の毒性病理学雑誌です。

以上です。

○小野座長

大変ありがとうございました。

それでは、慢性毒性試験の部分、説明をお願いいたします。

○町野専門職

慢性毒性試験になりますけれども、今回追加の記載ですとかコメント等をいただいているところはございません。

○小野座長

ありがとうございます。

今回追加はないということですので、生殖発生毒性試験の部分、説明をお願いします。

○町野専門職

それでは、70ページをお願いいたします。

4行目から生殖発生試験でございます。今回【事務局より】としまして、JMPRの評価書などに吸入による発生毒性試験が複数記載されておりますけれども、吸入による試験であることから記載をしませんでしたということで、扱いについてコメントをお願いしておりました。

納屋先生、藤井先生から、事務局の判断に同意しますということで、記載しなくてよい旨、御意見をいただいております。

続きまして、追記をした試験でございますけれども、74ページをお願いいたします。

11行目から記載しております(8)の発生毒性試験、ウサギの③の試験でございます。こちらの試験ですけれども、15行目に記載しておりますが、最初に試験をした際に10及び30 mg/kg体重/日投与群で胎児に関節拘縮が認められたことから、追加の試験が実施され

ている試験になります。

そのようなこともございまして、そちらにつきまして、納屋先生、八田先生から再現性があったかどうかについて明確にしたほうがよいという趣旨の御意見をいただいております。

納屋先生からは、JECFAの評価書を確認いただきまして、記載のほう、修正をいただいております。

また、藤井先生から御意見をいただいております。繰り返しの実験で同じ奇形が観察されなかったため、催奇形性は認められないとの結論が少し気になるということではいただいております。明らかな証拠を得られなかったので、催奇形性があると断定はできませんが、疑いが完全に消えたとは言えないのではないかと思いますということです。再現性がないため、催奇形性があると断定することはできないとの記載がいいかどうか御検討いただいてもよいでしょうかといただいております。

ですけれども、「しかし」ということでして、ウサギのほかの試験を見ますとより高い用量で実施されているということでは、このままの記載でもよいかもしれないということもいただいております。

次のページまで続きますけれども、「なお」ということで、この試験につきまして、胎児の影響、ほかにも母動物の影響も再現性がないようですといただいております。

こちら、御意見をいただければと思います。

生殖発生毒性試験につきましては以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

生殖発生毒性試験はほとんど審議済みですが、今回追記された74ページの試験です。2回試験が行われていて再現性がないということのようですが、納屋先生、コメントをいただけたらと思います。

○納屋座長代理

最初にいただいたときには投与量が2用量しかなかった。奇形が出たから追加試験をやったと書いてあったので、2用量の試験だったら参考資料に落としたほうがいいですよと言ったのですが、せっかくCDを送っていただいていたので、CDの中身を確認しました。そうしたら、試験は3用量でやってあって、上の2つの用量で、どこで何匹出たかは書いていないのですが、10 mgと30 mgのどちらかに合わせて合計9匹の胎児で関節の異常が認められたということが記載されていまして。追加試験として、10 mgと30 mgで追加試験をやった。そうしたら、追加試験のときには関節の異常は出てこなかったけれども、追加試験の対照群で1例の胎児に関節の異常が出たのだということが書いてあったので、その事実だけを記載したのです。

本当は、ここの最後の21行目の「催奇形性は認められなかった」というのは、JECFAの文章の中にはない言葉なのです。JECFAが言っているのはウサギの(7)かな。ウサギ

②、20、60、180 mg/kgの試験の最後のところで催奇形性はなかったと言っているのですが、(8)のほうの試験ではそういうことは一切言っていないのです。

なので、これは正確にするのであれば、食品安全委員会として催奇形性はなかったと追加記載をしたのだということが本当は分かるように書いておかないといけないのです。それはまた皆様方に議論していただきたいなと思います。

それから、今日始まる前に藤井さんとお話をしていて、最初の試験では30 mgでも母動物に対する影響はなかった。ないけれども、何か奇形が出ているよねという話。次の追加試験をやると、30 mgで母動物に体重増加抑制とか摂餌量低下が出ているよねと。この試験は再現性がないんじゃないのという話はしたのですけれども、だから、この試験を本当に評価していいかどうかというのは、藤井さんと二人で考えていて、でも、海外のリスク評価機関が正式に評価した資料だしようかという話をしていたところです。

先ほどのある剤のところで、これは評価資料から参考資料に落としましょうよという話があったので、もしそういうことが可能であれば、この試験も参考資料に落としてもいいのかもしれない。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

今、納屋先生から、JECFAのほうでこの試験で催奇形性は認められなかったという結論にはしていないということでしたが、それで。

○横山課長補佐

私の勘違いであればそのほうがよろしいですが、念のため御確認いただいてもよろしいでしょうか。

原著ですけれども、JECFAの評価書を御覧いただきたいのですけれども、Tab13の20/35ページをお願いいたします。その3パラ目。

○納屋座長代理

失礼、勘違いです。おっしゃるとおり書いているね。

先ほどの発言は訂正いたします。JECFAも胎児毒性並びに催奇形性は判断したと明確に書いてありました。失礼いたしました。訂正いたします。お許してください。

○小野座長

そういうことで、JECFAもこの試験は催奇形性は認められなかったという判断をしているということで、それも含めた上で、藤井先生、この試験の扱いそのものも含めてコメントをいただけたら。

○藤井専門委員

コメントを長々と書かせていただいたのですが、先ほど納屋先生がおっしゃっていたように、最初の試験では母動物に影響はなく、胎児では“lower mean fetal and placental weight”と、関節拘縮が。関節拘縮はウサギでは一般的なタイプなのですが、9例

の内訳が分からないのですが、15腹、リッターサイズが7匹とすると大体胎児が1群100匹で、10と30 mg/kg体重で半分半分だったとしても、9例はかなり高い頻度であると思います。

追加試験では、母動物には死亡と体重増加抑制で、胎児は何も影響がなかったと全然再現していないとちょっと思った次第であります。

ほかの①と②の試験では、同じヒマラヤンのウサギでも45 mgの高い用量で催奇形性はないということでしたので、これは催奇形性がないという判断でもよろしいのかなと思いました。

○小野座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

今回海外の評価資料があるのですが、その考え方だけ先生方に少し御説明させていただいてよろしいですか。

JMPRは、いわゆる再評価では全てのデータを見直すので、そこに記載されていないのは、評価するとき、評価に使わない、むしろそれがなくても評価が可能だと思ったものだけが載っています。

というのは、JECFAは1997年で古いのです。JMPRはその10年後ですので、JMPRのデータには例えば純度とかも全部記載されているので、JMPRの資料に2007年で載っていないのはそのときの会議で、それ以前の試験はほかのものもより新しい試験があるので、その科学的知見をもって十分評価可能だというように評価されたということで、何が言いたいかというと、評価に値しないという資料はやはりあると思うのです。それは先生方のエキスパートズで御判断いただいてよろしいのだというように、あとは参考資料に落とすというようなことにされても、それは通常行われている作業だということをお伝えしたくて申し上げました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、再現性が認められなくて信頼できないという先生方の意見だと僕は思ったのですが、参考資料にするか削除にするか、どちらかにしてはどうかと思うのですが、納屋先生、どうですか。

○納屋座長代理

削除できるのだったら削除したほうがきれいになるけれども、参考資料として残した上で、なぜ参考資料にしたかということ、最初の試験と2回目の試験で親動物に対する影響がきちんと再現できていなかったということからこの試験は評価に用いなかったとかということを書いて残したほうが、透明性が高いような気がします。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生もそれでよろしいですか。

○藤井専門委員

結構でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

では、事務局、そのような形で。

これを読んでいて思ったのですけれども、最初の試験では母動物には何も影響がなかったのですよね。ということが書いていない気がするのです。だから、それを書くと1回目と2回目の相違が明らかになると思いますので、それも記載していただくということをお願いします。

それでは、遺伝毒性試験の部分、説明をお願いします。

○町野専門職

76ページをお願いいたします。

10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試験でございますけれども、今回8試験をその下の表70に追記させていただいております。いずれも陰性という結果でございます。

また、beta-シフルトリンのほうですけれども、79ページの3行目から記載をしております。表70を御覧いただきますと、こちらにも2つの試験を追記しております。いずれも陰性という結果となっております。

安井先生のほうから特段コメントはない旨いただいておりますけれども、シフルトリンとbeta-シフルトリンの遺伝子突然変異試験の書きぶりについて記載を合わせた旨の修正をいただいております。

遺伝毒性試験につきましては以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

特段コメントはございませんということですが、安井先生、何かありましたら。

○安井専門委員

特にありませんが、今回追記というところで、海外評価書も入れてもらっているのですが、文献の中身まで見られていません。今回全部陰性だからいいと思うのですが、もしも陽性の場合はそのような文献などを手に入れられることが可能でしょうか。

○横山課長補佐

先ほども文献の件が出てきましたので、現時点での基本的な考え方を御説明しますと、この剤の評価に当たっては、リスク管理機関からは海外評価書が提供されておまして、基本的にはその範囲で御判断いただくものと考えております。

ただし、先ほどの試験に関して、急性神経毒性試験のほうに関しましては、EPAに関連のある研究機関で実施された試験だと思っておりますけれども、多分専門委員の先生のほうで内容を確認いただいて、内容にある程度の信頼性が持てると御判断いただいた上で原著について評価書に少し反映したらどうかというような御提案があったので、それを反映して評価書を修正したのですが、リスク管理機関から得られた情報を基に評価していただくということが基本となっておりますので、念のため御説明申し上げます。

○安井専門委員

ということで、今回の抄録に関しては、評価書に書いてある内容が正確に書いてあるかを確認しました。

○小野座長

ありがとうございます。きっとそこまでしかできないというものと思います。

では、その他の試験も追記の部分がありますね。説明をお願いします。

○町野専門職

80ページをお願いいたします。その他の試験でございます。

追記したところでございますけれども、次の81ページの24行目から傾斜板試験②というものを追記しております。こちらはJMPRの評価書に載っていた試験でございますが、JMPRにおきまして、この本試験につきまして統計学的有意差はあるけれども、影響は小さいですとか厳密な時間的、用量的依存性はないということ、それから、個別別データがなくて神経毒性の評価に適切ではないというような記載もございましたので、扱いについて御検討をお願いしておりました。

納屋先生のほうからは、(2)の試験で用量範囲が広いことからこの試験は参考資料でよいのではないかとというような御意見をいただいております。

また、佐藤先生のほうからも、用量依存性はなさそうだということで、JMPRの指摘のとおり参考として扱うのがよいという御意見をいただいております。

高木先生、美谷島先生からも参考でよいという御意見をいただいております。

続きまして、その下14行目から内分泌かく乱物質スクリーニング試験を追記しております。結果につきましては次のページの表75にまとめております。

小野先生から、結果についていずれも陰性と記載してはどうでしょうかとコメントをいただいております。御確認いただければと思います。

続きまして、83ページの4行目から記載しております。先ほどちょっと説明させていただきましてけれども、体内吸収に対する溶媒の影響比較試験になります。

杉原先生からコメントをいただいておりますけれども、クレモホアにつきましてクレモホールと表記する資料が多いというようなコメントもいただいております。こちらにつきましては、ほかの評価書のほうの記載も確認した上で、修正が必要であれば修正させていただければと思います。

それからその下、13行目からヒトにおける安全性、忍容性の試験（吸入）の試験でござ

いますけれども、追記をしております。

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。

まず初めに、81ページの(3)の試験です。傾斜板の試験が追記になっていますが、非常に低い用量で影響があったというような記載ですが、JMPRのほうでは神経毒性の評価に適切ではないという評価がされているようで、納屋先生、佐藤先生、高木先生、美谷島先生からは参考資料でよいのではないかと。僕はちょっと回答し忘れましたが、参考資料でよいと私も思いますので、参考資料という形にして、脚注でなぜ参考資料としたかの部分には、その【事務局より】で書いてあるようなことをもうちょっと短めに入れるというような形にしたらと思います。先生方、それでよろしいでしょうか。

次、82ページの(5)は内分泌かく乱物質スクリーニング試験というタイトルになっていますが、結果はいずれも陰性だったので、いずれも陰性であったと書いてはどうですかとコメントはしたのですが、特に書かなくてもいいと思いますので、今のままでよろしいと私は思います。こういった結果が出ていますよということです。

それから、84ページです。杉原先生からコメントをいただいておりますが、杉原先生、何か追加で。

○杉原専門委員

いろいろ検索していたら、クレモホアというよりはクレモホールと書いてあるほうが多かったのですが、どうかなという感じでコメントをいたしました。抄録のほうはクレモホアになっているので、それでこちらの評価書もクレモホアと書かれていて、どこかで英語等の対比があればそれでいいのではないかなと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

これまで評価書で出てきたことがあるかどうか分からないですけれども、それとの一致も考えて、事務局のほうで確認して、評価書の全体で統一できるような形でお願いします。

○横山課長補佐

農薬専門調査会の評価書を確認してみます。

○小野座長

それでは、個別の試験はこれで終了になりますので、食品健康影響評価の部分について説明をお願いいたします。

○町野専門職

それでは、85ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

2行目から記載しておりますけれども、シフルトリンとbeta-シフルトリンも併せて評価を行った旨を記載しております。

5行目からシフルトリンのラットを用いた動物体内運命試験の結果についてまとめてご

ざいます。

12行目からはbeta-シフルトリンのラットを用いた動物体内運命試験の結果についてもまとめております。

続きまして、21行目からシフルトリンの畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果を記載しております。可食部におきましては未変化のシフルトリンのほか、10%TRRを超える代謝物としまして、ウシでは[IV]、[V]、ニワトリでは[VI]及び[VIII]がそれぞれ認められたと記載しております。

25行目から、今度は植物体内運命試験の結果について記載をしております。25行目から30行目までにつきましては、前回審議の際に腰岡先生のほうから作物ごとに記載を分けたほうがよいのではないかという趣旨の御意見をいただいております。そちら、事務局のほうで修正をしていたところでございます。

腰岡先生のほうから、今回改めて御覧いただきまして、beta-シフルトリンとシフルトリンで出ている10%TRRを超えている代謝物が違うということもありまして、そちらを書き分けたほうがいいのではないかとお願いをいただいております。修正案を32行目からいただいております。

中山先生からは御同意の御意見をいただいております。

続きまして、86ページの2行目から作物残留試験の結果についてですけれども、可食部におけるシフルトリンの最大残留値はお茶のものとして記載をしております。

その下、4行目からは畜産物残留試験の結果を記載しております。ウシ、ブタ、ニワトリにおける残留値の結果を記載しております。

11行目から各種毒性試験の結果でございます。

まず、シフルトリンの投与による影響ということでして、主に神経、体重に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響は催奇形性、遺伝毒性、免疫毒性は認められなかったと記載しております。それから、beta-シフルトリンにつきましても、主には神経系、それから体重に認められておまして、遺伝毒性は認められなかったと記載しております。

16行目からの記載ですけれども、今回beta-シフルトリンにつきまして、長期の試験ですとか繁殖試験、それから、発生毒性試験もウサギが用いられていないというようなことございまして、そこをどう考えるかということですが、案としましては、生体内での動態の同等性、毒性プロファイルの同等性があることから、beta-シフルトリンにつきましてもシフルトリンと同様に考えてよいとする案として、併せて評価することでどうかと事務局案は記載をしておりましたけれども、シフルトリンと比べてbeta-シフルトリンのほうが毒性がやや強いと考えられる毒性結果もあるようで、溶媒の違いということも先ほど御議論いただいておりますので、そちらについて御検討をお願いしておりました。

小野先生、高木先生、美谷島先生からは、毒性の強さはほぼ同等、それから、毒性プロファイルについても同様ということで、併せて考えてよいのではといただいております。

美谷島先生から、代謝プロファイルもほぼ同等と判断するのであればともいただいております。

りますので、動物体内運命試験の御専門の先生方にも代謝プロファイルについてほぼ同等と考えてよいか、御意見をいただけますと幸いです。

続きまして、87ページの2行目から暴露評価対象物質の記載でございます。植物、畜産動物を用いた体内運命試験の結果から、10%TRRを超える代謝物としまして、植物では[V]、[VI]、[XIII]、[IV]、畜産動物では[VI]、[VIII]、[IV]、[V]が認められたと記載しております。

まず代謝物の[IV]と[VI]、[VIII]、[XIII]につきましてはラットで認められております。代謝物[V]につきましてはラットで認められておりませんが、急性経口毒性試験の結果がございまして、シフルトリンと比較して毒性が弱いということ、それから、復帰突然変異試験の結果もございまして、こちらにつきましては陰性であったということから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質としましては、「シフルトリン（親化合物のみ：beta-シフルトリンを含む。）と設定した」という記載としております。御確認いただければと思います。

その下、ADI、ARfDについての記載でございますけれども、お送りした資料ではADIについて記載をしております。それから、ARfDにつきましても、次のページの9行目以降に記載をしておりますけれども、先ほど急性神経毒性試験の無毒性量としまして0.5となりましたので、案②のほうの記載を御覧いただければと思いますが、先にARfDの記載になってしまって申し訳ないのですけれども、そちらとしまして、恐らく後ろの表を見ていただきながら御説明したほうがよいかと思いますけれども、105ページをお願いいたします。

こちらはbeta-シフル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をまとめたものですが、中ほどより少し下のほうに急性神経毒性試験①というものがございまして、こちらで先ほど雌の無毒性量0.5といただいておりますので、一番低いものはそちらの0.5となるかと思っております。ですけれども、そちらの最小毒性量が2 mgということと、そのちょうど上と下のほうに4週間の亜急性毒性試験と急性毒性試験を用いた試験で無毒性量1というのが得られておりまして、この差は用量設定による違いによるものと考えたことから、ARfDにつきましては1としてはどうかという記載を88ページにしているところでございます。

ですけれども、今回につきましては、用量設定のところ、神経症状と同様に認められているということですので、そのようにまとめた記載としておりますけれども、そちらについてもそのように考えてよいか、御意見をいただければと考えております。

それから、ADIのほうですけれども、今、事務局案としましては87ページから88ページのほうに記載をしておりますが、一番低いものとしてはbeta-シフルトリンのラットを用いた4週間の試験がまとめられております。1 mg/kg体重/日となっておりますが、より長期で認められたシフルトリンのラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性併合試験でございますけれども、こちらは混餌で行われた試験でもございますが、そちらでは無毒性量2.6

というのが得られておりますので、4週間のものはADIの設定根拠としては適切ではないのではないかと考えたという記載であります。

今回、吸収の多さですとか溶媒によって急性経口投与によってやった試験が、少し毒性が強めに出ているのかなという御意見と聞いていて感じましたので、ADIにつきましても、混餌でやった試験につきましてもは無毒性量がこの辺りになるということも御勘案いただきながら、ADI、ARfDについて少し御議論をいただければと考えております。

説明は以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

まず初めに、85ページの植物体内運命試験の部分の記載ですが、腰岡先生からシフルトリンとbeta-シフルトリンを分けて記載した修正案を作成いただいて、中山先生も御同意ということですので、これでよろしいかと思えます。先生方、特によろしいですね。追加はないですね。

次、86ページの一番下からの【事務局より】ですが、これまでの試験のデータを見比べて、シフルトリンとbeta-シフルトリンは毒性の強さとかプロファイルについて同等と考えてよろしいかどうかという部分です。私と高木先生、美谷島先生は一応原則よろしいと判断していますが、永田先生、代謝の面からどうですか。

○永田専門委員

分かりません。パラメーターを見ると、これも $T_{1/2}$ があまりよく分からないのですけれども、原体のほうがやはり遅くて、代謝物のbeta体のほうがどうも早く入ってくるような感じです。血中濃度も C_{max} のほうが高いし、AUCは低い。だから、原体ですると、AUCが原体に比べると10分の1になってしまっているということは、原体が強いのかなという印象を持ちました。

要するに、血中濃度が全体の濃度的には原体のものより代謝産物、beta体のほうが10分の1の濃度で同じような毒性が出ているというのが、やはり強いのです。毒性は同じような毒性が出ているわけでしょう。血中濃度はbeta体のほうが低いので、だから、代謝産物のほうが毒性が強いということになりますよね。ここのデータから見ればそういうふうに見えますけれども、ほかの代謝産物に関しては何とも言えません。

○小野座長

これは代謝産物ではないですよ。シフルトリンとbeta-シフルトリンは光学異性体の存在比が違う。いずれも比率が違うだけで、ミクスチャーですよ。

杉原先生はどう考えますか。

○杉原専門委員

異性体のミクスチャーの差と溶媒の差というので何だかごちゃごちゃしていて、よく分かりません。すみません。

○納屋座長代理

事務局にお尋ねしたいのですけれども、シフルトリンだけの評価というのは駄目なのですか。betaも含んだ評価をしないと不都合がどこかにあるのでしょうか。

○横山課長補佐

海外でbetaが使われているということで、日本に輸入される食品に使われる可能性があるもので、併せて評価するものと考えます。

○納屋座長代理

これはインポート申請もあったのですか。ないよね。

○横山課長補佐

この剤につきましては暫定基準が設定されておりまして、暫定基準が設定されているものについては、必ずしも国内で登録がなくても評価依頼があれば海外評価書に沿って評価するというような暫定基準が設定された農薬等の実施手順という委員会決定があるかと思うのですけれども、それに沿って評価をお願いしている次第です。インポートトレランス申請はございません。

○納屋座長代理

ありませんよね。私はシフルトリンだけのADIだとかARfDを決めて、必要があれば、データは十分ではないけれども、betaのシフルトリンについてはこうなるのかもしれませんが、ぐらいに収めるのがいいような気がしたのですが、それでは駄目なのですね。

○横山課長補佐

過去にも同様の剤で、異性体比が違うもので違う一方のほうは国内で登録がないものという事例がありまして、そのものについても基本的には国内に登録がないほうのデータも加味して評価していただいた事例もございまして、これは同様に考えているものでございます。

○納屋座長代理

私が懸念しているのは、溶媒によって強制経口投与したときの毒性があまりにも違い過ぎる。LD₅₀を見たら一目瞭然なのです。今回そういうところで、最も毒性が強くなるような溶媒を使ったbeta-シフルトリンのデータがキーになってADIだとかARfDに行っているから、本当にそれでリスク評価の上でいいのかなという気がかりがあるのです。その辺のところも踏まえた上で総合的に皆さんに考えていただければなと思います。

○吉田（緑）委員

納屋先生にとってもいいポイントを指摘していただいたと思うのですが、我々は農薬をそのまま飲むわけではなくて、植物を介して農薬を摂取する。その毒性評価だということをもう一度思い起こしていただきたい。

その場合に、溶媒によってこのように違うものについてどう評価するかというのは、むしろADIについてはやりやすいですよ。長期の毒性におけるの混餌投与では2.6。さらによく見ていただきたいのは、ここで神経毒性が出ていないのです。一般症状であるということは、あと、混餌投与になるとどのぐらい強制経口と比べて、いわゆるII型のピレスロ

イド用の神経毒性が変わっているか。それが同じような傾向はbeta-シフルトリンでもシフルトリンでも見えている。同じ混餌投与は90日ぐらいしか比較がないのですけれども、大体2倍ぐらいで、EPAもそのように書いていると58ページの枠囲みで事務局からの指摘がありますけれども、EPAはやはりいいところを突いてきているなという感じはするのですが、そういう状況で、問題は急性参照用量であろうと。

我々は単回投与によって起きる影響を急性参照用量のエンドポイントとして見てきましたので、どうしても強制経口に頼ってきましたけれども、急性参照用量であろうと、これは農薬の混入事件のためではなくて、たまたま残留値が基準値よりも超えてしまうようなサンプルの可能性があることを予想しての急性参照用量だということを思いますと、必ずしも強制経口投与ということだけでなくともよいのかもしれませんが。幸いなことに催奇形性もございませんとというようなポイントから先生方に見ていただければありがたいと思います。

納屋先生がシフルトリンだけとおっしゃったのですけれども、これは諮問事項でございまして、こういうような状況を踏まえてではございますが、できればbetaも先生方に一緒に見て考えていただければありがたいです。

以上でございます。

○小野座長

ということで、betaも含めざるを得ないということは御納得いただきましたでしょうか。

ADIに関しましては、強制経口投与の試験を用いるのではなく、混餌でやられた長期のものを持ってくるべきであろうと考えるのですが、この剤の場合は、先にARfDのほうを少し議論させていただきたいなど。

先ほど急性神経毒性試験で、前回は無毒性量2 mg/kgとしたものを、本日の議論で無毒性量として0.5 mg/kg体重と判断いただきましたが、その試験はクレモホアという媒体を使って、非常に吸収性のよい環境下で、その試験の無毒性量としては0.5で致し方ないというか、その試験の中では完結していますが、そのような状態の結果を急性参照用量の根拠として持ってくるべきかということだと思っておりますけれども、佐藤先生、その辺りはどう考えますか。

○佐藤専門委員

コメントしていません。betaのほうが若干毒性が強いなと思うのですけれども、プロファイルが一緒なので一緒にしていいと思います。

質問を受けながら逆に質問をして申し訳ないのですけれども、ADIよりも急性参照用量のほうが強くて、そちらがADIのデータに作用したような過去の事例はありますか。

○横山課長補佐

全く同じ事例はないのですけれども、たまたま一番鋭敏な指標が単回投与の試験で得られたコリンエステラーゼ活性阻害などは一緒の値ということがありますのと、必ずしも長

期の試験ではなくて、発達神経毒性試験の胎児死亡みたいな、そんなに長期の試験ではないのですけれども、その値でADIも急性参照用量も決めたというような剤もあったかと思えますので、ケース・バイ・ケースで御判断いただいているかと思えます。

○佐藤専門委員

ありがとうございます。

ちょっと考えると、今回の試験はクレモホアで C_{max} が5倍ぐらい高い濃度で急性参照用量を設定します。そちらよりもADIのほうが高いというのは常識的に考えられないというか、1回食った人は2～3回続けて食ってくださいみたいな感じになってしまうようなイメージなので、科学的ではなくてすみません。

多分、耐性等が出てくるものと血中濃度の関係でこうなっているのは科学的に分かると思うのですけれども、数値で比べると、覆っているというのは非常識というかコントロールできないので、低い用量に設定してしまうのがいいのではないかと思います。

○小野座長

それはADIもという話ですか。

○佐藤専門委員

ADIも急性参照用量も値が低いので、そちらに合わせたと。一応無毒性量はここまで取れているのだけれども、ということは書いていいと思います。

○小野座長

その場合、クレモホアで実施された急性神経毒性の値を根拠とするということでしょうか。

どうぞ。

○永田専門委員

私はこのときから、何でこんなに吸収のいいものを媒体に使うのだろうかという疑問があって、ほかはほとんどされていませんよね。

もう一つは、動態のところのデータはこれを使っていないですよね。そのままのデータです。何も加えたとかという記載がないので、そうすると、データの的に比較できないということがまず前提にあると思うのです。もう一回確認してほしいのですけれども、恐らく他の媒体で動態のデータが出されていると思うのです。そうすると、最終的な評価のところには統一性がないので、だったら、クレモホアを入れたものは別個に何か、こういうケースの場合はこうだという形で表記するほうが私は正確ではないかと思うのです。じゃないと、これを入れると今までの剤、全部吸収が上がって毒性というのはがんと下がりますよね。

○小野座長

そういうことですね。逆に言えば、吸収の悪い媒体を使えばADIが上がるということを考える人もいるかもしれないですよね。

美谷島先生、どうですか。

○美谷島座長代理

毒性試験をやっていますと、毒性プロファイルを出すためには、より暴露を上げて上の用量でちゃんと毒性を取りたいというときに、医薬品などの場合ですと、少しでもいい媒体を選んで血中濃度を上げて毒性所見。だから、血中濃度が上がれば毒性がはっきり出るというのは当たり前のことかなということからすると、今回のクレモホアを使った実験というのは極めて特異な状況であって、普通の混餌で食べているようなところでは到底到達し得ないような領域を見にいっているということはこの流れからしても明らかなので、これを急性参照用量の評価の基にする必要はないのではないかなと私は考えます。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

私は、まず急性参照用量に関してはシフルトリンの案②の0.01でいいと思います。

慢性毒性に関しては、私としてはシフルトリンの4週間亜急性毒性のラットのデータを採用すればARfDとADIが同じになるので、2018年の欧州のbeta-シフルトリンのデータと同じ値のADI 0.01 mgがいいのではないかなと思っています。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○永田専門委員

今、杉原先生から、この動態の試験の媒体にはクレモホアが入っているとされたので、でも、記載がないのです。全部がこれでやっていけばいいのですけれども、途中いろいろな賦形剤を入れているので、そうすると比較ができないということもあるし、それだって最初にここに明記するべきで、事務局、後でもいいですけれども、その辺をちょっとチェックしてもらえますか。

○横山課長補佐

そのようにいたします。

12ページの17行目から始まる血中濃度推移試験につきましては、シフルトリンのほうは5%クレモホア水溶液を使っているということは確認しております。そのほかの全てのものがどうだったかというのは確認いたします。

○小野座長

確認をお願いします。

それで、今、88ページの事務局案の案②というところに、beta-シフルトリンの0.5というのを使わなかった場合という言い方はどうかと思いますけれども、事務局案ではbeta-シフルトリンの4週の亜急性毒性試験の試験がありまして、これは強制経口で実施されて

いるものだということから、それを事務局案として出しているのですが、それが63ページの一番下の試験です。審議は前回ですけれども、これもクレモホアで投与されていて、要するに、クレモホアで投与されたのは採用すべきでないという話であると、これも採用すべきではないのかなということになるのだと思うのですが、どう思われますか。ちょっと違いますけれども、納屋先生の意見を聞いてみましょう。

○納屋座長代理

私は、毒性が強く出る溶媒の試験は対象から外すべきだと考えるのですが、そうすると、強制経口投与の試験からはないのです。全部クレモホアが使われているので、あるとすれば混餌から探すのという話になって、これまでの経緯で、今までの急性参照用量は大体強制経口投与のものを持ってきているから、混餌ではちょっと不適切ですよ。私、自分で言っていて自分で困ったなと思っています。

ただ、beta-シフルトリンのラットの4週間の反復投与試験では無毒性量が1 mgになっていますけれども、ウサギやラットを使うと同じクレモホアを使ってももうちょっと高いところに無毒性量があって、単回で影響が出ていないとあるのです。だから、そちらを使うという手はあるのかなということを見ながら感じていました。

○吉田（緑）委員

よろしいでしょうか。

発生毒性試験はいかがですか。発生毒性試験はポリエチレングリコールを使っていて、ウサギとかラットとか、この辺りでクレモホア以外のものがもしあって、投与初期に影響が出ているかというのを見ていただければというのが一つ。

あと、これは急性参照用量を設定しなければいけない試験ということになります。それでもない場合は、ADIと一緒にするというのも一つの手としてあるだろうと。大体いつもは10倍ぐらい差があることが多いのですけれども、このように毒性がステープに出るようなものときは設定する試験がない。なので、ADIと一緒にするというの是一個としてあるのだと思います。

その場合は、クレモホアを用いた試験がなぜ適切でないかということは評価書に書き、永田先生や杉原先生のお知恵も借りながら、毒性の先生も一緒に文章を作っていただくということになると思います。

○小野座長

そういう観点で、生殖毒性関係の試験でARfDの設定に使えるものはございますか。

○納屋座長代理

あります。ポリエチレングリコールを使ったラットの発生毒性試験というのが、73ページの(4)。これだとほかの今までの農薬の評価と同じような取扱いで評価をすることができるかなと思います。ちょっと御確認いただけますでしょうか。こうすると、急性参照用量の根拠が3 mgぐらいになって落ち着くかなという気がしました。

下の中で何か単回の影響が出ているかどうかは見えていません。事務局がそういう目でこ

れを書いてくださっているだろうと。

○小野座長

ここに書いてある記載だと歩行異常は投与2週目と書いてあるので、単回の内容ではなくて、何か出ているかどうかまではこの記載では分からないですけれども、こちらは多分毒性試験の情報自体が手に入っているものだと思いますが。

○吉田（緑）委員

小野先生、あとはbeta-シフルトリンですけれども、イヌの90日が混餌で、神経症状が投与1週以降というものもあります。これになると2ですから、ほぼADIと同じような値かもしれません。

○小野座長

そちらのほうが。イヌの試験の神経症状は投与の初期に起きているかどうか、今、この記載では判断できないですけれども。

○横山課長補佐

イヌの発現時期ですけれども、事務局のほうで確認いたしますので、先生方、もしよろしければ少し御休憩を取られますか。

○小野座長

そうですね。では、クレモホアの試験は外す形で、ARfDの設定に適用できそうな試験があるかどうか事務局に確認いただいている間、休憩にしたいと思います。

どれくらいかかりそうですか。

○横山課長補佐

とりあえず10分頂いてもよろしいですか。

○小野座長

とりあえず10分ということでもよろしくお願ひします。今45分なので、55分ということでもよろしくお願ひします。

（休 憩）

○小野座長

それでは、時間になりましたので始めたいと思います。

ということで、先生方、これではどうかという御提案がもし何かございましたら。

○横山課長補佐

ちょっと事務局から訂正をさせていただきます。

62ページの表43のイヌの試験なのですけれども、運動性低下ですとか歩行異常が投与2週以降と記載してしまいましたが、今、報告書を確認しましたところ21週以降で、下痢、嘔吐は投与直後から起きているようです。

ほかの試験も、66ページの表51も下痢、嘔吐は比較的早めに起きていますし、67ページ

のイヌの試験で歩行異常とか姿勢異常が6か月、12か月と記載されているのは、そのときに観察をしたということで、一般状態がそのときだけ出たというわけではなくて、ただ、下痢、嘔吐は投与初期からずっと出ているという感じになります。

もうちょっと何かあればまた補足いたします。

○小野座長

下痢、嘔吐は書いてあるの。

○横山課長補佐

すみません。下痢、嘔吐は評価書上は特に書いていないのですけれども、影響としては初期から出ています。

○小野座長

どうぞ。

○納屋座長代理

先ほど親委員から御提案いただいた65ページの(4)の90日間のイヌの試験の詳細がよく分からないのですけれども、JMPRの6の135ページを見ると、最高用量では時々いろいろな症状が出ていて、その下では出ていなかった。この時々をどう解釈するか。これが単回投与でも出ていたと判断できるかどうかというところぐらいしか今のところないのです。

皆さん、同じこれを見ていただいて、急性参照用量のエンドポイントにできるかどうかということを判断いただいて、これは無理だということになれば、ADIを基に、ADIと同じ値を急性参照用量にするという考え方を先ほど吉田先生に御提案いただきましたけれども、それもありがた。この2つぐらいで検討していただけるとどうにか道筋がつくのではないかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○小野座長

ありがとうございます。

今、まさにその試験の個別表を探していたのですけれども、この試験が抄録のほうだと毎日観察したと書いてあって、運動失調は1~10週に認められたと書いてあるのです。だから、個別表で各日のものがあれば、初日ぐらいからあったかが分かるはずで、それを今探していて見つかっていないのですけれども。

○納屋座長代理

事務局、これは何番のファイルか分かりますか。

○横山課長補佐

beta7_dokusei_m065806です。その75/259ページから、投与群の週ごとの記載はございます。

○納屋座長代理

最初の週で2回ほど吐いた。1回下痢があった。

○横山課長補佐

グループ3が最高用量かと。73ページからです。

1 週から、歩行異常ですか。運動失調。

○小野座長

1 週が出ているのが多分確かではないかと。

○吉田（緑）委員

小野先生、今、この試験は少なくとも一つの候補というのがありますよね。1 週目しか分からないけれども、コンサバに取ったとしたとしてもということですよ。

○小野座長

どうですかね。1 日目というところまでは記載は追いかけれなかったですけども、報告書本文を読むと、症状は餌を食べた 6～8 時間後にみられたと書いてあるので、明らかに急性影響を捉えているだろうと思われるのです。

では、急性影響の部分については、65 ページからの beta-シフルトリンのイヌの 90 日の亜急性の試験の雄の無毒性量 2.38 を根拠にするということにしたいと。

そうすると、今は ARfD の話をしていましたので、ADI のほうの根拠として、もともとの事務局案では実はこの試験を取っているのですが、先生方、ADI もそちらでよろしいでしょうか。

高木先生はよろしいですか。

○高木専門委員

はい。

○小野座長

では、ADI の根拠の記載ぶりについては現在の事務局案のとおりにして、急性参照用量の部分の記載ぶりとしては、急性神経毒性の 0.5 の試験について触れないわけにはいかないと思いますので、それではあるが、クレモホアという吸収性のよい媒体を使った特殊な条件下であると判断して、というような感じとしてはどうかと思うのですけれども、どうですか。よろしいですか。

どうぞ。

○納屋座長代理

ADI の根拠試験については何ら異論はありません。

ちょっと気になったのが、88 ページの 1 行目の記載ぶりなのです。これはクレモホアの試験を引っ張っているのですが、クレモホアのことには ADI だとか ARfD の評価からは外すということをごどこかに書いておいて、ADI の根拠としては 1 個のイヌの試験が一番適切であったとかという形にさせていただくのがいいのかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○小野座長

ありがとうございます。

では、ADI とか ARfD の話の前にクレモホアの話を入れて、何なら急性毒性のところも見てもらってもいいと思うのですけれども、とにかくクレモホアを使うと毒性が強くなるということで、今、納屋先生がおっしゃった 4 週間のこの試験はそもそもクレモホアで強制

経口投与ですので、ADIのところでは話に持ってくるのはちょっと適さないと思いますので、削除させていただいてという感じで、残りの部分は今の感じでよろしいですね。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

毒性が強いというだけではなくて、先ほど事務局にLD₅₀を比較してもらった表だと10倍違いましたよね。だから、明らかにLD₅₀で10倍違うというのは非常に大きな差だと思いますので、あまり食品健康影響評価に今まで数字を示すことはなかったと思うのですが、ワンオーダー違うということは重要なポイントではないかと思いますので。

○小野座長

あとは、その他の試験にありました媒体が違っているとC_{max}が大きく違うという情報もここでもう一度記載させていただくとよろしいかなと思います。

最終的には、ADI、ARfDは値としては同じ値ということになるかということで、記載ぶりについては事務局のほうでまとめていただいて、後日メールでということでもよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

かしこまりました。

記載ぶりとしたしましては、要素といたしまして、まずクレモホアを用いた強制経口投与の試験についてはほかの投与方法に比べて毒性が強く出ていること。その理由として、吸収がよくてC_{max}の濃度が高くなることが確認されているということ。食品を介した残留農薬の評価には適切ではないというようなことも書いたほうがよろしいですか。そういったことをまず記載して、その上でADIとARfDの記載をするというような流れで作文してみます。

○小野座長

とりあえずはそのような方針でお願いします。

それでは、ほかはどうですか。特にないですか。よろしいですか。

では、本日の審議を踏まえまして、シフルトリン及びbeta-シフルトリンの許容一日摂取量（ADI）につきましては、beta-シフルトリンのイヌを用いた90日亜急性毒性試験における無毒性量2.38 mg/kg体重/日を根拠として、ADIは100で除した0.023 mg/kg体重/日。

それから、急性参照用量（ARfD）に関しましても、同じbeta-シフルトリンのイヌを用いた90日亜急性毒性試験における無毒性量2.38 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.023 mg/kg体重/日としたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○小野座長

それでは、ありがとうございました。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○横山課長補佐

評価書案を修正いたしましたので、もう一度メールでお送りさせていただきますので、御確認のほど、よろしくお願いいたします。

続きまして、日程をよろしいでしょうか。

本部会につきましては、次回は3月11日水曜日の開催を予定しております。幹事会につきましては2月7日金曜日、3月5日木曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。

ほかに何かございませんでしょうか。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

ありがとうございました。難しい御議論で、今回、私、先生方のお話を伺いながら、今日のようなこともありますので、今ある急性参照用量のガイダンスをそろそろリバイスする 때가来たかなと、感想として思いました。

○小野座長

ありがとうございました。

先生方は1つの部会しか出ていないですけれども、食安委の事務局の人は全ての部会で、これまでに問題になったようなケースとか恐らくあると思うので、そういったものを少し解決できるような形にリバイスできればと思います。

では、これで本日の会議は終了させていただきます。ありがとうございました。

以上