

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第257回) 議事録

1. 日時 令和4年10月12日(水) 15:00~16:58

2. 場所 食品安全委員会 中会議室(Web会議)

3. 議事

(1) 動物用医薬品(シフェノトリン)に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

青山座長、石塚座長代理、青木専門委員、伊吹専門委員、桑村専門委員、

島田章則専門委員、須永専門委員、寺岡専門委員、中西専門委員、

宮田専門委員、山本専門委員

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員

(事務局)

前間評価第二課長、矢野課長補佐、一ノ瀬専門官、木庭評価専門職、

山口技術参与、田村技術参与

5. 配布資料

資料1 (案) 動物用医薬品評価書「シフェノトリン」

参考資料1 経口・経皮以外の実験動物を使用した毒性試験等の結果

6. 議事内容

○石塚座長代理 それでは、時間になりましたので、ただいまより第257回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

前回に引き続き、座長代理の石塚が進行させていただきますので、どうぞよろしくお願いいたします。

本日、島田美樹専門委員、内木専門委員、稲見専門委員の3人の先生が御欠席で、11名の専門委員が御出席ということです。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第257回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただければと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料の確認をお願いします。

○矢野課長補佐 それでは、議事の確認に移ります。本日の議事は、「動物用医薬品（シフェノトリン）」に係る食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本日の調査会ですが、資料が特定のメーカーから提供されたものであり、審議内容によって当該企業の知的財産等が開示されるおそれがあることから、非公開での審議とさせていただきます。

次に、資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、資料1及び参考資料1は議事次第に記載されているとおりでございます。そのほか机上配布資料1及び2がございます。これらの資料は事前に印刷したものをお手元に送付させていただきました。不足の資料等がございましたら事務局にお知らせください。

○石塚座長代理 ありがとうございます。

先生方、資料の不足はございませんでしょうか。大丈夫でしょうか。

それでは、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いします。

○前間課長 御報告申し上げます。議題1のシフェノトリンに関しまして、青山専門委員より令和4年8月26日付で確認書を提出いただいております。調査審議の対象となる企業申請品目の関連企業より過去3年間に研究費を受領した旨、報告がございました。また、それ以外につきましては、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○石塚座長代理 ありがとうございます。ただいまの事務局からの報告を踏まえますと、青山専門委員は本品目について、同委員会決定2の（1）に掲げる場合のうちの①に該当すると認められます。そのため、大変残念なのですが、青山専門委員は本品目の調査審議に参加できないということよろしいでしょうか。また、それ以外の提出いただいた確認書につきまして、先生方、相違ございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議題（1）「動物用医薬品（シフェノトリン）に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。それでは、資料1をお手元に御準備ください。シフェノトリンに関しましては、審議を行うのが今回2回目となります。1回目は代謝まで審議が終わっておりますので、今回は残留から御審議をお願いすることになります。なお、宿題が1点ございましたので、そちらについても後ほど御相談させていただきます。

審議に入る前に、本成分について評価のポイントとなる事項を簡単に御説明させていただきます。

まず、シフェノトリンですが、こちらはゴキブリの駆除に使用されるピレスロイド系の殺虫

剤となっております。国内外ともに動物用医薬品としての使用は実態を把握しておりませんが、ヒトでは家庭用であったり、業務用であったり、そういったものとしてよく使われているものになっております。今回初めて動物用医薬品として承認申請があったのですが、使用される場所は豚舎となっております。豚がいない状態で本剤を用いて豚舎を燻蒸いたしまして、その後、豚舎をよく水洗した上で豚を導入するというような使い方となります。ピレスロイドですので、異性体問題が出てまいります。異なる異性体比でその成分の毒性の強さが変わりますので、今回評価の対象といたします*d-d-T*と*d-T80*、こちらは*d-T80*のほうが古くから使われておりまして、各種毒性試験は*d-T80*を用いたものが多いです。ただ、今回承認申請がなされた製剤の有効成分は*d-d-T*-シフェノトリンでございまして、かつ、どうやら試験結果をみていると*d-d-T*のほうが*d-T80*より毒性が強くと見えます。したがって、この毒性の差を安全係数等で埋めていく必要がございます。

最後に、今回、製剤の使用方法が特殊でして、直接動物に打ち込むなどそういった類いではなくて、燻蒸した上に水洗して豚を入れる関係上、申請企業は豚舎に残留する成分はわずかにあり、豚はほとんどばく露しないという前提で、ADMEと残留の試験結果はラットを用いたものを提出してきております。

以上が留意点と申しますか簡単なポイントとなります。

それでは、早速、宿題について御説明をさせていただきたいと思っております。資料1の23ページを御覧ください。前回、事務局が理解促進のため、この辺りが代謝物M1、この辺りがM2、M3といった形で便宜上名前をつけておりました。この分類を正式に評価書に記載できないかという御提案を前回頂戴したところです。残念ながら、M1というふうに定義をするためには、一体何がM1なのか、M2には何が入るのかといったところを定義する必要がございまして、詳しくは申し上げませんが、この定義を評価書全体にわたって適用するのが修辞上の問題で大変難しくございました。

したがって、事務局から、残念ながらM1、M2、M3は記載が難しいですよという提案を

していましたが、宮田先生が救いの手を差し伸べてくださりました。23ページのコメントにあるのですが、3種類のラベルされた炭素の位置を示した構造式と名称を呼応させた図が最初にあると理解しやすいというようなコメントを頂戴いたしました。これを受けまして修正をしております。

13ページを御覧ください。こちらの5行目辺りに新たに図1を入れております。こちらがラベルしている場所を示した図です。また、申請者はこのラベルのついている標識体の呼称を統一しております、 ^{14}CO 標識体、 ^{14}Ca 標識体、 ^{14}CN 標識体とそれぞれの標識体がついている代謝物をこのように統一的に呼称しておりましたので、こちらに名称を統一させていただきました。これで理解が促進されるかと思えます。

これに伴いまして何か所か修正をしております。そちらも御説明させていただきます。

22ページの表14を御覧ください。こちらは左側に代謝物の名称を申請企業が書いてきたのですが、これが一体どの標識体に該当するのかというところを追記しております。アルコール部分が ^{14}Ca 標識体、CN基の部分が ^{14}CN 標識体、酸部分が ^{14}CO 標識体、このような標識体がついているものだというふうに事務局は理解しているところでございます。

ですが、エステル代謝物は1ページめくっていただきまして、23ページの図2を御覧ください。この真ん中辺りにc-シフェノトリンと書かれた図があると思うのですが、その図の左側と右側に R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 が書いてあります。ここについているものが左下にある1)から6)のように変わっているもの、これがエステル代謝物だと事務局は理解しておりますので、これを考えますと、恐らく標識は3種類ついているものが存在するのではないかとということで、22ページの一番上のエステル代謝物に関しましては標識体の記載を控えたところでございます。

少し長くなりましたが、これが宿題の返しです。

あと〇〇、審議済みの部分につきまして事務局が修正を入れましたので、そちらも併せて御説明させていただきます。前後して恐縮ですが、9ページを御覧ください。9ページの15行目、赤字で追記があると思うのですが、こちらは13行目辺りを見ていただくと分かるのですが、脂

肪を除く組織についてはうんちゃらという書き方をしております、脂肪そのものについての記載が抜けておりました。このため、表4で得られた脂肪の所見を淡々と追記しているところでございます。〇〇〇〇〇〇。

○石塚座長代理 ありがとうございます。それでは、まず、23ページですね。これにつきまして、宮田先生、ただいま御説明いただいたことに何か補足がもしあればよろしくお願ひします。

○宮田専門委員 これで結構です。たしか参照の資料の図を入れていただいたと理解していただき、これで結構だと思います。非常に複雑な代謝を追っているの、ラベルの位置をしっかりと理解していないと理解が難しいと思ったのでコメントしました。これでよくなったと思います。

○石塚座長代理 ありがとうございます。

先生方から何かこちらの修正につきまして御意見ございますか。

では、私もこれで分かりやすくなったように思いますので、この宿題といいますか、修正していただいた点については、こちらでお願いできればと思います。

9ページの脂肪に関する記載なのですが、私も前回この部分、少し説明というか、お話ししながら、脂肪の記載がないなと思っていたのですが、事務局で追記をしていただきました。この内容について、問題ないと思うのですが、もし先生方から何か御意見ございましたらお願いします。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き、事務局で説明をお願いできますでしょうか。

○矢野課長補佐 承知いたしました。それでは、32ページを御覧ください。32ページから未審議の部分です。残留試験について御説明をさせていただきます。大きく分けまして2つの残留試験の結果が提出されております。1つは3の(1)になるのですが、今まさに宿題で返しました3種類の標識がついているシフェノトリンを用いて残留を見た試験でございます。もう一つは(2)なのですが、こちらは1種類の標識です。さきほどフェニル基のところ、1か所ついているものなのですが、そちらを用いたラットの残留試験になっております。

御存じのとおり代謝物が大きく3つに分かれていきますので、どちらかという(1)に注目するのが良いのかなと事務局は思っているところでございます。

それでは(1)を御説明させていただきます。こちらはラットに*d*-T80-シフェノトリンを1.7～3.3 mg/kg 体重を単回経口投与あるいは皮下投与しております、投与7日後の組織の残留を見たものです。

結果が表20にございます。まず、標識体同士の比較をしていただきたいと思うのですが、CN標識体と比較いたしましてCO標識体とC α 標識体は脂肪を除いてほとんどの組織で低値を示しているということが分かると思います。また、比較的残りやすいCN標識体の部分なのですが、こちらは被毛、皮膚、胃、胃内容、血液で比較的高い値を示しております。そして、経口と皮下投与の比較なのですが、こちらは類似した傾向がございまして、顕著な差はみられておりません。今言ったことが評価書に記載されているところでございます。

次に、34ページの(2)を御説明させていただきます。まず①ですが、こちらは1か所のみ標識をいたしました*d*-T80-シフェノトリンを低用量の2.5、高用量の100 mg/kg 体重を単回経口投与したものです。そして、低用量であります2.5 mg/kg 体重を反復投与した試験でございます。こちらは投与7日後の残留を見たもので、結果が表21と22です。見ていただきますと、脂肪では比較的残留するのに対して、その他の組織では検出限界以下または低値が出ていることが分かるかと思えます。

次に、36ページの②を御覧ください。こちらは2.5 mg/kg 体重を単回経口投与いたしまして、経時的に投与1時間後から細かく区切って72時間後まで、そして、19日と30日後の残留を見たものでございます。実はこちらは既に今回、豚の残留の試験が出てきておりませんので、ラットの試験を引用しているのですが、ADMEでもう見た部分です。具体的に申し上げますと、表11、12が*d*-T80そのものの経時的な残留で、18、19が代謝物の経時的な残留を示したものです。

最初に表11と12を御説明いたします。17ページを御覧ください。こちらは既に得られている知見とそれほど大きく異ならないので、所見を先ほどの箇所には記載していないのですが、経

口投与しておりますので、胃や腸の内容物に初め高い値が得られております。その後、どんどん時間が経過するとともに検出されて値が低くなっていくのが分かると思います。脂肪も減りは胃内容や腸内容に比べたら低いのですが、それでも徐々に少なくなっていくのがみられると思います。今のがシフェノトリンそのものの経時的な変化でございます。

次に表18、19を御説明いたします。28ページを御覧ください。こちらは代謝物を経時的に追ったものでございます。こちらに関しましては結論がADMEのときと全く同じですので、28ページの3行目から8行目に係る記載をそのままコピー・ペーストして残留に記載をしております。

それでは、37ページに戻っていただけますでしょうか。以上で残留の部分の説明は終わりなのですが、1点追加情報でございます。御存じのとおり豚を用いた試験が今回提出されておられませんので、ラットで考慮していくことになるのですが、十分量投与されているのかというところは事務局としても気にしたところでございます。念のため最大でどれほどばく露し得るのかというところを事務局で簡単に仮に計算させていただきました。申請者の提出してきた資料を見ますと、水洗した後に少しシフェノトリンが残留するということが分かっております。それが最大で0.21 mg/m³となっております。これを少し多めに考えまして、豚1頭辺り2 m³で飼っていて、かつ5 kgの子豚が導入されて、その子豚が全てをなめ取ったという過大なシナリオを描いたときに豚が摂取するシフェノトリンの量は0.084となります。先ほど(1)の試験に注目するのが良いのではないかと申し上げたのですが、この試験で投与しているのが1.7から3.3ですので、0.084と比較しますとかなり多めに投与しているということは分かると思います。

以上が簡単な追加情報でございます。

残留試験の御説明は以上です。この記載でよいか、御審議をよろしく願いいたします。

○石塚座長代理 ありがとうございます。

それでは、ただいまの37ページまで御説明をいただきました。表が動態などに幾つか戻って説明いただきましたが、32ページから37ページのただいまの御説明につきまして、もし御意見

がございましたらお願いします。特に今回、残留試験で豚のデータが出ていないということで、ラットから豚に外挿してよいかどうかというところも一つポイントにはなるかと思えます。先生方、いかがでしょうか。代謝もラットと豚の種差というところも入ってくるのですが、寺岡先生、もし御意見がございましたらお願いできますでしょうか。

○寺岡専門委員 豚とげっ歯類の種差のはよく分からないのですが、げっ歯類は御承知のとおりP450の発現について、ほかの哺乳動物、豚を含めてかなり違っているのはたしかなのですが、使われている濃度が先ほどの最後の説明があった残留値と比べると非常に高いので、それほど問題と考えなくても良いのではないかが私の印象です。

○石塚座長代理 ありがとうございます。事務局から御説明があったとおり、投与量がどうなのかと私も思ったのですが、御説明のとおりかなり安全サイドに立った量になるだろうということでしたので、一定程度高濃度を投与したという結果にはなるかと思えます。

ほかに御意見ございますか、宮田先生、お願いいたします。

○宮田専門委員 実際に事務局で説明がされたようなことを記載しても良いかなと少し思ったのですが、実際に豚でやれば良いのだが、豚の試験がなくてラットしかないのですが、実際には残留される量に比べてすごく高い濃度を投与したラットの試験があるということを少し記載しても良いかなとは思いました。

○石塚座長代理 ありがとうございます。通常であれば豚のデータが出てくるはずではあるので、少し丁寧な記載があっても確かによろしいかと思えます。

事務局、そのような追記は可能でしょうか。

○矢野課長補佐 承知いたしました。過去の例も確認してみますが、直感的な事務局の感触といたしましては、32ページの3の残留試験と（1）の間に何かしら追記をするといったことは以前やったことがあるように思います。おっしゃるとおり豚の試験が本来であれば出てくるところ、それがないということは、何かしら追記するのもありだと考えております。もしよろしければ、多分今回終わらないので、次回までに案を事務局で考えさせていただきたいと思いま

す。

○石塚座長代理 ありがとうございます。それでは、調査会も豚のデータがないということには特段気をつけて審議をしたということを書けるようにしたいと思います。

ほかに御意見ございますか。

では、そのような修正をいただきまして、引き続き、38ページから事務局の説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。それでは、遺伝毒性試験について御説明をさせていただきます。38ページの4を御覧ください。表23に得られている試験結果をまとめています。*in vitro*と*vivo*の双方とも幾つか試験があるのですが、いずれも陰性という結果が得られております。ただ、こちらは使用しているのが*d-T80*でして、*d-d-T*の試験結果はございません。したがって、結論といたしましては、38ページの6行目なのですが、*d-T80*に関しましては遺伝毒性はないと考えたと断定しております。他方、*d-d-T*に関しましては、伊吹先生と稲見先生からコメントを頂戴しているのですが、半分程度は異性体比が同じようなものが含まれているということもございまして、特段問題にはならないだろうという回答を頂戴しているところでございます。したがって、結論は13行目にあるのですが、*d-d-T*シフェノトリンについても生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えたというような形で結論を書かせていただいております。

ここで先生のコメントを紹介させていただきます。伊吹先生からのコメントでございます。39ページの表にあるのですが、小核試験の記載を骨髓リンパ球なのか肝臓なのか分かるように記載したほうがよいというコメントを頂戴しております。また、表1に異性体比を記載しているのですが、表1について降れるとともに、そのほかの異性体成分も含むことを入れることを推奨いただきました。それを受けまして、表23、小核試験の試験対象をマウスという記載からマウス骨髓細胞に修正いたしまして、あと、10行目、表1に記載されているとおりの文言を追記いたしまして、12行目には*d-d-T*と同じように複数の異性体含有していると明確化す

る文言を入れてあります。

以上、遺伝毒性の説明です。この記載でよいか御審議をよろしくお願ひいたします。

○石塚座長代理 ありがとうございます。38ページ、39ページまでですね。遺伝毒性試験につきまして、本日、稲見先生はいらっしゃいませんが、伊吹先生、何か補足がございましたらお願いします。

○伊吹専門委員 試験においては*d-T80*-シフェノトリンを使っていて、全て陰性なので、こちらは遺伝毒性がないということで良いと思うのですが、先ほど御説明があったように、*d-d-T*-シフェノトリンに関しては行われていませんが、表1に異性体の比率が書かれているのですが、ほぼ同じ成分が入っているので、多いもの、少ないものはありますが、遺伝毒性試験としては過剰量の量で試験しておりますので、同じような異性体を含んでいると考えて、今、事務局が御説明いただいたように異性体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えたという形で良いのではないかと思います。

○石塚座長代理 ありがとうございます。

7ページの表1ですが、前回も先生方に御覧いただきましたが、*d-d-T*と*d-T80*の組成がこちらに記載されておりました。これを踏まえた上で遺伝毒性試験は*d-T80*しか出ておりませんが、*d-d-T*の判断もできるだろうということを御説明いただきました。記載の内容について、もし先生方から何か御意見あるいは修正等がございましたら、お願いします。

よろしいでしょうか。組成に関する追記もいただいて分かりやすくなったのではないかと思います。

それでは、続きまして、39ページ、急性毒性試験から事務局の説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。39ページの5. 急性毒性試験を御覧ください。動物用医薬品専門調査会ではARfDを設定しておりませんので、急性毒性で主にみているのは*d-d-T*と*d-T80*の毒性の差でございます。こちらが毒性を比較できる唯一の試験となっている点、注意喚起のみさせていただきます。

それでは、40ページの表24を御覧ください。比較できるものをお示しいたします。まず表24の一番上、マウス、系統がICRの*d*-T80-シフェノトリンとその下の*d-d*-T-シフェノトリン、こちらは同じ試験者が実施している試験でございます。こちらはLD₅₀またはLC₅₀の部分のみをみていただきたいのですが、雄で比較いたしますと*d*-T80が350、*d-d*-Tが140、雌ですと*d*-T80が220、*d-d*-Tが110、分かりやすいのは雌ですが、完全に2倍になっているというような状況でございます。強いのは*d-d*-Tでございます。

次に、ラットでも比較可能でして、41ページを御覧ください。上から4行目と5行目と6行目、ラットSDというところに、一番上に*d*-T80、次が*d*-T80、そして最後に*d-d*-Tという形で3つ比較可能なものが載っております。一番右の参照を見ていただくと分かるのですが、参照20は同じ試験者が実施しているものでして、一番上のみ追加で試験をしたもので、実施者が異なるという状況でございます。こちらを比較していただきますと、まず同じ試験を見ていただきますと、*d*-T80が2,800から5,600、*d-d*-Tがその半分以下で1,080、右側を見ていただきますと*d*-T80が2,570、*d-d*-Tが1,250ということで、こちらもやはり*d-d*-Tのほうが2倍、あるいは2倍以上強いということが分かると思います。

他方、一番上の*d*-T80と一番下の*d-d*-Tを比較していただきますと、こちらは試験結果が逆転してしまいます。一番上の*d*-T80は318、一番下の*d-d*-Tが1,080ということで、今までは*d-d*-Tのほうが強かったのですが、この試験のみ単純に比較すると*d*-T80のほうがLD₅₀が低いという形が出てきてしまいました。

こちらを事務局で詳しく調べましたところ、どうやら溶媒が異なるようでございます。同じ溶媒で比較いたしますと大体2倍程度違うのですが、溶媒がコーンオイルとメチルセルロースで変わってしまうと単純比較が難しいということが分かりました。

この段階でコメントの御紹介をさせていただきます。寺岡先生よりコメントを頂戴しております。当初、事務局は「1/3～2倍程度強い」という溶媒について検討せずに記載しておりました。これに対して寺岡先生からコメントを頂戴しております、39ページの下の部分でござい

す。この表現は少し無理があるので、SDラットの経口投与試験が例外なのではないかというような推察を頂戴したところでございます。おっしゃるとおり、今御説明したとおり、調べたところ、これのみ溶媒が異なるということが分かりましたので、例外といっても良い状況にあったということでございます。

以上を踏まえまして、39ページの9行目から修正を入れております。まず、一部のラットの経口試験を除いてという事実を記載して、その上で、*d-d-T*の急性毒性は*d-T80*のおよそ2倍程度強かったとの結論を記載しております。さらに、表に使用した溶媒を記載するとともに、ラットの*d-T80*が*d-d-T*に比べてLD₅₀が低くなった件につきまして、投与溶媒がほかの経口投与試験の溶媒と子になっていたため、単純な比較は困難であると考えたというような考察を追記してあります。

以上、急性毒性試験の御説明です。この記載でよいか、御審議をよろしく願いいたします。

○石塚座長代理 ありがとうございます。*d-T80*と*d-d-T*の毒性の違いをここでまず押さえていただいて、これが恐らく最終的に安全係数云々の話になってくるかと思えます。

まず、急性毒性試験の修正のあった39ページの記載についてですが、寺岡先生の御指摘でこのように修正がかかっております。寺岡先生、この修正でよろしかったでしょうか。

○寺岡専門委員 どうもありがとうございます。自分としましては単純に1つのみラットのデータが飛んでいるというか、少しおかしいというか、数値が極めて低くて、それはほかの実験者が行ったということで、よくそういうことで数値が違うということがあったので、単純に同じ実験者が同じ条件で実施している可能性が高いので、例外とすべきではないかという指摘をさせていただいたのですが、溶媒が違っていたという強い根拠がありましたので、全くこれでふさわしい記述だと思います。ありがとうございます。

○石塚座長代理 ありがとうございます。経口以外にほかで経皮でも比較できる多分同じ実験者の全く同じ傾向が出ております。

それでは、この部分の記載、ほかの先生方から御意見ございますか。

ないようでしたら、特に急性毒性試験、先ほど申し上げましたとおり *d*-T80 を使って *d*-*d*-T の評価ができるという根拠にもなりますので、これを踏まえつつ、次の説明をお願いできますでしょうか。

○矢野課長補佐 承知いたしました。それでは、亜急性毒性の説明に移りたいのですが、その前に少し御紹介をさせていただきたいと思います。机上配布資料 1 を御覧いただけますでしょうか。

こちらは言葉が正しいのか分かりませんが、真の NOAEL がどの辺りにあるのかという当たりをつけるため、事務局で作っている資料でございます。左に動物種ごとに毒性試験を並べてありまして、上の行に投与量が記載されているところでございます。白丸は影響がみられなかった用量、黒丸は影響がみられた用量、したがって、白丸と黒丸の間に、これまた言葉が正しいのか分かりませんが、真の NOAEL があるのが分かる資料になっております。

もちろんエンドポイントに何を取るかによってこの用量は変わってきてしまうのですが、大体どの辺りに NOAEL が来るかということを確認して見ることができます。また、あまりに外れている試験があった場合は何かがあるなというふうに疑うことができます。そして、何より集中して審議をすべき試験が分かりますので、円滑な審議に資すると考えまして、事務局で準備したものでございます。

ざっと見ていただきたいのですが、左側で黒丸が出ている試験が下にあると思います。これは全てイヌの試験です。エンドポイントは後ほど御説明いたしますが、いずれも嘔吐となっております。大体 3～10 程度の間 NOAEL が来るのかなという形で、圧倒的にイヌで低く出ているということが 1 点ございます。

また、マウス、ラットは似たようなもので、30 から 50 辺りに NOAEL が来るのかなというのが大体分かるところでございます。

ほとんどが *d*-T80 を投与した試験になっておりまして、これから事務局がいろいろと説明をいたしますが、特段の断りがない限り、投与しているのは *d*-T80 だと思っていただければと思

います。

以上、こういう形で結果を俯瞰した上で細かな説明をさせていただきたいと思います。

それでは、43ページの6. 亜急性毒性試験を御覧ください。6の(1)は(2)の用量設定のために行いましたプレ試験でございまして、毒性所見も得られておりませんので、こちらは参考に落としてあります。説明は割愛をさせていただきたいと思います。

(2)に進んでいただきまして、こちらの御説明から始めさせていただきたいと思います。こちらはマウスの雌雄各群10匹に13週間、表26にある用量を投与したものでございます。結果ですが、摂餌量、摂水量、眼科検査、血液検査、血液生化学検査、尿検査、臓器重量、剖検、病理組織学検査において投薬に起因する毒性影響は見当たりませんでした。

では、どんな毒性影響が得られたのかというところは次のページの表27にまとめてあります。こちらの投与量の単位はppmなのですが、2,000で死亡がそれぞれ雌雄で4匹ずつ出ております。そして、1,000以上で尾の痙攣や過敏といったものがみられております。よって、過敏、あとは尾の痙攣がみられたことから、NOAELは500ppmとしております。こちらは単位がppmですので、単位換算いたしますと雄で86 mg/kg 体重/日相当、雌で114 mg/kg 体重/日相当となっております。

次に、44ページの(3)と46ページの(4)ですが、こちらはほぼ同じ試験ですので、一緒に説明をさせていただきます。実は(3)で一部試験結果に疑義があったため、別の会社が(4)の試験をやり直したという背景がございます。双方、ラット雌雄各群10匹に5週間、表28と表30の投与量を経口投与したものです。表を見ていただきますと50ppm、150ppm、500ppm、1,000ppm、2,000ppmと単位がppmの場合は同じ投与量になっております。ですが、ラットの体重等が異なりますので、単位換算をすると微妙に数がぶれるというところでございます。

ポイントといたしまして、こちらはほとんど*d-d*Tを用いて試験を行っておりまして、具体的に申し上げますと、最高用量の2,000ppmのみ*d*-T80なのですが、それ以外は*d-d*Tを用いて試験を行っております。

まず（3）の結果でございます。こちらは、死亡はみられず、眼科、尿、臓器重量、剖検、病理組織学検査において投薬に起因する影響は認められませんでした。得られた毒性影響は46ページの表29に示してあります。

こちらは先ほど申し上げましたとおり、最高用量の2,000のみd-T80を用いております、それ以外はd-d-Tを用いているものでございます。得られる影響を見ますと大変類似しております、振戦であったり体重増加抑制等がみられてくるということになっております。

前後して恐縮なのですが、（3）の試験に関しましては、表29以外にも45ページの12行目から27行目辺りにあるのですが、様々な所見が得られているようです。ですが、ほとんどが背景データの範囲内なので毒性的意義のない変化というふうに考えているようです。ですが、18行目にあるのですが、ブチリルコリンエステラーゼ活性の高い値、こちらに関しましては投与に起因すると考えているそうです。〇〇。この高い値があったがために、再現性があるのかということで試験をしたのが（4）になっております。結論のみ申し上げますと、2回目の試験ではブチリルコリンエステラーゼの値がほとんど上がらず、再現性はございませんでした。

2回目の試験の結果も御説明させていただきます。（4）の結果ですが、48ページの表31です。こちらが得られた毒性影響なのですが、1回目とほぼ同じような結論が得られております。ただ、死亡が出ております。2,000で死亡が2匹出ていると。1,000までで振戦等がみられているというような結果になっております。

ここで1点のみ先生方に注意喚起と申し上げますか、留意点と申し上げますか、御説明をさせていただきますと、今回、ブチリルコリンエステラーゼに関しましては活性が上がっているということで、2回試験をして再現性がないので、恐らく毒性影響として取る必要はないのだと思うのですが、コリンエステラーゼの所見が今後出てきたときの注意喚起といたしまして1点御紹介させていただきます。

机上配布資料2を御覧ください。詳しくは御説明いたしません、こちらは農薬専門調査会の考え方の整理として、農薬専門調査会決定が行われたものでございます。農薬専門調査会で

は、コリンエステラーゼ活性が20%阻害された場合に毒性影響として捉えるということになっております。ただ、よく読みますと、ブチリルコリンエステラーゼはコリン作動性影響とは関連がないと記載されておまして、今回、そもそも活性が高値になっておりますので、活性阻害でもないので、今回の考え方は適用にならないのですが、今後、コリンエステラーゼ活性阻害の所見が出てきた場合は、こういう調査会決定があるということのみ御留意いただければと思います。

以上、こちらは参考情報でございます。

さて、話を戻させていただきますが、(3)も(4)も1,000ppmで振戦や体重増加抑制と同じような所見が出ております。よって、双方NOAELは500としております。

以上、(3)と(4)の説明でございました。

次に、48ページの(5)でございます。こちらはラットの雌雄各群10匹に13週間、表32にある用量を経口投与いたしまして、各種所見を確認した試験です。結果ですが、摂水量、眼科、尿検査において投薬に起因する毒性影響はみられませんでした。得られた毒性影響は表33、49ページにまとめています。まず、2,000で死亡例がございました。1,000以上でやはり振戦、過敏といったものが取れてきまして、後ろ肢の変異などもみられているところでございます。

こちらは言葉の使い方を2点ほど先生に御確認いただきました。まず、2,000の投与にございます後肢側方変位というふうにもともと書いていたのですが、こちらは山本先生より頂戴したコメントをもとに、後肢外側変位に修正させていただいております。また、山本先生、内木先生、桑村先生よりコメントを頂戴いたしましたが、細葉周辺性凝固壊死という言葉を使っていたのですが、こちらは小葉中心性壊死という言葉に修正をさせていただいております。また、本試験の結果なのですが、原著では実はNOAELについて言及をしておりません。ですが、事務局が1,000で毒性所見が取れておりますので、300をNOAELというふうに提示させていただきました。実はこの結果はEPAも同じ結果を出しております。

このことに対して寺岡先生よりコメントを頂戴いたしました。300ppm以下で得られたリン

パ球数の低値やアルブミンの高値に関しましては、原著を確認した上で毒性影響と取らないことについて賛成という御意見を頂戴しております。

以上が（５）でございます。

次に、51ページに行ってくださいまして（６）のイヌの試験でございます。こちらはイヌの雌雄各群1匹、4週間、10、100、300 mg/kg 体重/日の経口投与をしております。結果なのですが、切迫と殺が雌雄で1匹ずつあったものの、血液及び尿検査では投薬の影響はみられず、認められた毒性影響を52ページの表34にまとめてあります。痙攣や振戦、体重減少など、ほかの試験でもよくみられる所見なのですが、こちらが10以上で散見されています。一番下の10まで所見が出ておりますので、こちらはNOAELを10としております。

亜急性の最後の試験でございます。（７）について御説明させていただきます。少し気が早いところでございますが、こちらが一応PODになるのではないかと考えている試験でございます。イヌの雌雄各群4匹に0、1、3、10、30 mg/kg 体重/日を経口投与した試験でございます。先ほどのイヌの試験に比べまして低用量帯で細かく用量を区切って投与を行っている試験です。

結果ですが、死亡した個体はおらず、摂餌量、摂水量、体重、眼科、尿、血液検査、臓器重量、剖検、病理、この辺りにおいて投薬に起因する毒性影響はみられませんでした。

得られた毒性影響を53ページの表35にまとめてあります。

また、30以上で振戦、10以上で嘔吐がみられております。この嘔吐をもとにNOAELを3というふうに事務局で提示してあります。こちらに関しましては、NOAELの設定がEPAと異なりまして、試験者はNOELを3としておりまして、EPAはNOAELを30としております。こちらは3にしておりますので試験者と同様なのですが、これでよろしいですかと質問しましたところ、寺岡先生と内木先生より、事務局案に賛成しますというようなコメントを頂戴しております。

慢性と発がん性まで説明をしてしまおうかと思ったのですが、大分長くなりましたので、座長、ここで一旦切ってお戻ししてよろしいでしょうか。

○石塚座長代理 私もそう思っていました。ありがとうございます。

○矢野課長補佐 亜急性毒性試験まで、よろしく願いいたします。

○石塚座長代理 それでは、43ページからの亜急性毒性試験からただいまの53ページまで、先生方に御確認をお願いしたいと思います。

まず最初に私から事務局への確認なのですが、参考資料が一番後ろに回すものだと、ほかの調査会では行っていたのですが、動薬では参考資料であっても最初に持ってくるのもオーケーなのでしょうか。

○矢野課長補佐 事務局で再度確認させていただきますが、私の記憶が正しければ、参考資料が間に挟まることはよくよくあったかと思えます。具体的には動物種ごとに投与期間が短い順に記載をしていって、間に参考資料が挟まった場合は参考資料と書かせていただいていたかと思えます。

○石塚座長代理 分かりました。ありがとうございます。

それでは、43ページの亜急性毒性試験の（１）と（２）については特に大丈夫かなと思うのですが、（３）、（４）、まずここまで行きたいと思えます。

評価書中でたびたび赤い取消し線になっているものは、恐らくこの記載が全て表に移ったものと思っているのですが。事務局、お願いします。

○矢野課長補佐 石塚先生、大変失礼いたしました。そちらの御説明を失念しておりました。実は毒性影響と取ったものについては表にまとめるというルールがあったのですが、一部職員がそれを知らずに中に入れていたということがございまして、大変恐縮ですが、重複した部分については消させていただいております。こちらは修辭上の修正です。

○石塚座長代理 ありがとうございます。

それでは、（１）（２）（３）（４）の試験について、先生方から御意見ございますか。今回はピレスロイドなので、コリンエステラーゼ云々の話には恐らく本来はならないのではないかとと思うのですが、机上配布資料でコリンエステラーゼの補足資料を頂いております。それで、45

ページの18行目や、ブチリルコリンエステラーゼが（3）では1.5倍になり、（4）では変化がなかったということで、そもそもブチリルコリンエステラーゼの場合に机上配布資料の1ページの脚注1に書かれてあるのですが、肝機能低下を起こす場合に云々というような話は出ております。ただ、上昇することについては毒性的な意義があまり考えにくいので、今回は毒性として取っていないというところはこのままでよいのではないかと思うのですが、これも含めて48ページの（1）（2）（3）（4）の試験、先生方から何か御意見ございますか。

こちらは特に事前に先生方からいただいている御意見については、寺岡先生からいただいておりますが、こちらはこの修正でよろしかったでしょうか。

○寺岡専門委員 ありがとうございます。特にお話として追加することはないのですが、表29に関して追加で同じ試験を実施して、音に対する過敏が消えているので、データからしても1匹のみ過敏反応を示したということだったので、怪しいと思って消すことに賛成だということだったのですが、この修正のとおりで結構だと思います。

それから、ブチリルコリンエステラーゼについてですが、これも今、石塚先生が言われたとおりで、毒性というか、生理的意義自体もよく分からないので、また、ピレスロイドでこういった作用があるのは聞いたことがありませんし、取りあえず今のところは毒性と取る必要はないと思います。

○石塚座長代理 ありがとうございます。今の寺岡先生から音に対するお話は、45ページの30行目の削除の部分です。

では、ほかに先生方から試験（1）（2）（3）（4）について何か追加で御意見ございますか。

ないようでしたら、次に（5）以降なのですが、（5）の13週亜急性毒性試験です。こちらは1枚おめくりいただいて49ページでかなり赤線で消されている部分がありますが、これは全て表33に落とし込まれたと先ほどの事務局の説明で理解しております。こちらはNOAELが原著で記載がなかったところ、300という判断で記載をしていただいております。まず、表33は山本先生から御意見、御修正いただいておりますが、山本先生、こちらでよろしいでしょうか。

○山本専門委員 はい。ありがとうございます。大丈夫です。

○石塚座長代理 ありがとうございます。私も小葉中心性という見慣れた単語で少し心がほっとしております。

そのほか、寺岡先生、桑村先生からも御意見いただいておりますが、同じ修正でよろしいかと思ひます。もし補足がございましたらお願いいたします。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、こちらはNOAELが300というところで異論はないのではないかと思ひますが、この点もよろしいでしょうか。

では、こちらのNOAELは300ということで、このまま進めたいと思ひます。

次に、51ページの(6) 4週間亜急性毒性試験です。ここからがイヌですので、またさらに数字を注意して見たいと思ひます。こちら赤い取消し線は全て表に落とし込んだ部分になっているかと思ひます。

表34を御覧いただきまして、こちらはLOAELが10ということですが、こちらの記載についてはよろしいでしょうか。51ページの29、30、31行目にLOAELということで記載をいただいております。毒性の先生方、よろしいでしょうか。

では、次に52ページ(7)は亜急性の最後の試験です。同様にイヌの試験です。事務局からも御説明がありました、これがPODになる可能性が高い試験ですが、1枚おめくりいただき、53ページに毒性の表がございます。こちらはNOAELもしくはLOAEL、EPAのデータなども様々ございますが、最終的には表35を見ると、通常だとNOAELは3なのかなと皆さん思われるかと思ひます。これにつきまして、内木先生はいらっしゃらないのですが、寺岡先生、事務局の説明に追加で何か補足はございますか。

○寺岡専門委員 全然ないのですが、どうしてEPAが嘔吐を毒性と取らなかったのかは、もし何か臆測でもありましたら教えていただきたいのですが。

○石塚座長代理 私もここは少し不思議に思ひました。嘔吐は完璧に毒性だと思ひますので、

それでは、この部分に関して、表35からも、まず53ページの11行目、NOAELは雌雄ともに3 mg/kg 体重/日ということで、調査会としてはこの判断ということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、そのように判断をさせていただきます。

ほかにこの試験（7）イヌの試験について、何か先生方から補足で御意見もしくは御質問はございます。大丈夫でしょうか。

それでは、亜急性を一旦置いて、次に慢性毒性と発がんに進みたいと思います。53ページからの説明になるかと思えます。事務局、お願いします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。今、座長より御指示がございました53ページの7、慢性毒性・発がん性試験を御覧いただけますでしょうか。

まず（1）でございます。こちらはラット雌雄各群21匹に、54ページにございます表36にある用量を6か月間投与しております。また、雌雄各群12匹をサテライト群といたしまして、同じく表36の用量を投与して、3か月で各種試験を実施しているところでございます。

まず結果ですが、死亡はございませんでした。一般状態、眼科、尿、血液検査、剖検、病理組織学的検査において投薬に起因する毒性影響もなしでございます。幾つかの臓器で重量が変動したようですが、こちらは体重増加抑制を反映したものと判断しているようです。

毒性影響につきましては、表37に示しています。1,000で体重増加抑制などが取れておりますので、NOAELを300としております。

ちなみに、EPAはこの試験のNOAELを1,000にしています。したがって、動薬専門調査会は300が良いですかと御質問させていただきましたところ、寺岡先生より、1,000で記載されている体重増加抑制などは無視できないということで300を支持するというコメントを頂戴しているところでございます。

次に、55ページ、発がん性試験でございます。こちらはマウス雌雄各群50匹に表38のとおり104週間混餌投与をしたものでございます。また、サテライト群に関しましても雌雄30匹準備いたしまして、投与開始からこちらは半分の52週間後に10匹、さらに78週間後に10匹、各種試

験を実施しているところでございます。

結果ですが、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、血液検査、剖検では、投与に起因する毒性影響はなしでした。そして、一番見たい病理組織学的な検査でございますが、こちらも投薬に関連すると考えられる腫瘍性の病変はみられませんでした。

変動がなかったものの中には死亡率も入っております。大変失礼いたしました。

表39に毒性影響をまとめています。こちらは300以上でリンパ濾胞の過形成の増加がみられております。こちらを毒性影響と捉えまして、NOAELを100と提案させていただきました。ちなみに、申請者はNOAELではなくてこれはNOELだと、なので最大1,000まで毒性影響はみられませんでしたと言っております。同様にEPAもNOAELを1,000、最高投与量としているところでございます。

この結論に対しまして、事務局から3つほど質問をさせていただきました。まずはリンパ濾胞過形成という言葉の使い方でございます。こちらは申請者はリンパ節過形成という言葉を使っておりました。どちらの言葉が適切かという質問をさせていただきましたところ、山本先生より、リンパ節過形成はあまり使わないという御指摘をいただきましたので、リンパ濾胞過形成という言葉を持続させていただいております。

また、取れてきた毒性影響の中に腎臓の近位尿細管上皮空胞化発現の頻度が減少しているというところがあったのですが、通常、空胞化が減るということは毒性とは取らないのではないかということで御質問させていただきました。内木先生より、毒性影響として捉える所見ではないというコメントを頂戴しておまして、また、山本先生からも、空胞化は毒性が強いほど一般的には増加することが多いと思うというような御指摘をいただいております。このため、毒性所見とは取らず、削除をさせていただいております。

最後に、NOAELを100とすることについてなのですが、山本先生より、リンパ濾胞の過形成の増加があるから100とすることに賛成というコメントを頂戴しているところでございます。

次に、57ページ、(3)の慢性毒性試験と発がん性併合試験について御説明をさせていただきます

ます。ラットの雌雄各群30匹を慢性毒性試験群といたしまして、ラットの雌雄各50匹を発がん性試験群と、こちらは慢性試験群と発がん性試験群を分けております。こちらに表40の量を混餌投与したという試験でございます。

慢性毒性試験群は雌雄10匹を54週、残りを104週間投与してございまして、経時的に尿血液検査を実施した後に剖検をして、各種検査を実施したものでございます。

発がん性試験群は全て104週間投与いたしまして、剖検等を行ったものでございます。

結果ですが、死亡率と一般状態、摂水量、尿、眼科、血液検査、剖検、臓器重量などでは投薬に起因する毒性影響はみられませんでした。また、病理学的検査、一番我々が見たいところではありますが、こちらにも投薬に関連する毒性影響はもちろん、腫瘍性病変の発現もみられなかったという結論でございました。

そのほか得られた毒性所見に関しましては、表41にまとめています。まず雄ですが、毒性所見が取れなかったため、こちらは最高投与量の1,000をNOAELとしております。雌ですが、1,000で体重増加抑制等が得ておりますので、NOAELを300としております。また、病理学的検査で特段腫瘍性病変はございませんでしたので、発がん性はなしという結論となっております。

事務局から雌のNOAELは300で良いかという質問をさせていただきました。というのも、EPAなのですが、こちらは雌雄とも毒性影響がないとして最高投与量の1,000をNOAELにしております。これに対して山本委員より、体重増加抑制は投与の影響と考えて300とすることに同意するといったコメントを頂戴しております。

そして、最後の試験です。58ページの(4)でございます。こちらはまだ気が早いのですが、POD候補となっております。こちらはイヌ雌雄4匹、各群に0、3、10、30、60 mg/kg 体重のシフェノトリンを投与したものでございます。1頭、雌が60の投与で死亡しております。そのほかの生存個体なのですが、結論といたしまして、体重、摂水量、尿、眼科、血液検査、剖検、臓器重量、病理組織学的検査において、投薬に起因する毒性影響はみられなかったという

こととございます。

得られた毒性影響ですが、59ページの表42にまとめています。30以上で振戦であったり痙攣といったことがみられておりました、雌のみなのですが、10で嘔吐と口腔粘膜の赤色化がみられております。この雌の口腔粘膜の赤色化と嘔吐の発現をもとに、NOAELは雌雄ともに3 mg/kg 体重としております。

こちら申請者が結果がぶれておりました、申請者は、3はNOELであり、NOAELではないというようなことを言っております。また、EPAがNOAELを10としておりますので、果たして食品安全委員会が3をNOAELにすることについて、この結論でよいかという質問をさせていただきました。そうしましたところ、寺岡先生と内木先生より、3とする事務局案へ賛成しますというコメントを頂戴しております。

以上、慢性毒性試験と発がん性試験について御説明いたしました。このような記載でよろしいか、御審議をいただければと思います。よろしく願いいたします。

○石塚座長代理 ありがとうございます。

それでは、53ページに戻っていただきまして、16行目、慢性毒性・発がん性試験の17行目の(1)の試験から入りたいと思います。こちらは6か月のラットの試験です。

54ページの表37なのですが、こちらはこの後の試験も同様でしたが、体重増加抑制ですね。摂水量の低値で水が飲めないと通常摂食量も減りますので、体重の増加抑制が起こるのかなと思うのですが、こちらの体重増加抑制は毒性として取るという方向でよろしいのでしょうか。これはこの後のものにも係ってくるころではあります。

寺岡先生、何か事務局の説明に補足はありますか。先生も体重増加抑制は毒性として取るという御意見だと思いますが。

○寺岡専門委員 特に追加というほどのことはないのですが、以前、剤は忘れたのですが、体重増加抑制を毒性と取るということで審議があったものがあったと思いますし、いずれにしても体重が減るということは強い影響といえますか、毒性として十分取る必要があるのではない

かと考えます。追加や補足などはございません。

○石塚座長代理 ありがとうございます。私も体重増加抑制は、個人的な意見としては毒性として取るべきだろうと思っています。調査会によっては、たしか摂水量が減ったのが原因だということで取らなかったときがなかったわけではないのですが、今回の資料からはこれを毒性として取ってもよいのではないかと思いました。先生方から何か反対の御意見がもしあればお願いします。

特にないようでしたら、事務局案どおり、1,000の体重増加抑制は毒性として取るということで、その場合、NOAELは300ということになろうかと思えます。ありがとうございます。

では、55ページの2行目、104週間発がん性試験に入りたいと思います。こちらはまず、山本先生、事務局の説明に何か補足があればお願いします。

○山本専門委員 56ページの一番下の行で100ppmではリンパ濾胞過形成の増加と書いてあるのですが、これは300の間違いです。申し訳ありません。訂正をお願いします。

○石塚座長代理 ありがとうございます。私も先生の上に少し補足をしようかと思っておりました。表39を御覧いただいて、100では毒性所見がなく、300以上で所見として幾つか認められております。ここでまず、リンパ濾胞過形成という言葉にするということは、反対意見はないと思いますが、よろしいでしょうか。

続きまして、空胞化です。これも毒性としては通常取らないと思いますので、この部分は削除というところもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、こちらは表39のとおり、現在の修正どおりで進めたいと思います。

続きまして、57ページ、2行目、3つ目の104週間慢性毒性・発がん性の併合試験です。ラットの混餌です。こちらは58ページの表41に毒性について記載がございます。300以下で毒性所見なしということになるので、NOAELは300ppmにこの表からはなるのかなと思います。山本先生から御意見をいただいておりますが、その前の試験との続きですね。体重増加抑制につい

ては毒性と取るということで先生方の御賛同をいただきましたので、そうしますと、NOAELは事務局からの御説明のとおり300かなと思います。先生方から何か追加の御意見はございますか。

では、こちらは事務局案どおり、NOAELは300ということで進めたいと思います。

続きまして、58ページの16行目、52週間の慢性毒性試験です。事務局からも御説明がありました、全ての試験が大事なのですが、特にこの試験はPODに係る可能性があるということで説明いただいております。こちらは59ページの表42に毒性所見の表がございます。事務局から少し修正をいただいておりますが、こちらを見ますと、まず、10の口腔粘膜の赤色化を毒性と取るかどうかというところが1つ入ってくるかと思います。あと、嘔吐ですね。嘔吐は毒性として取るというふうに先ほどのお話で先生方の賛同をいただいたかと思います。口腔粘膜の赤色化もこちらの表に記載ということでよろしかったでしょうか。もし先生方から何か御意見ございましたらお願いいたします。

特に、例えば10は口腔粘膜の赤色化なのですが、30では今度、蒼白化となっていて、口腔粘膜の何らかの異常が出ているのだらうということが認められますので、こちらはこのままの記載で、先生方から御意見がないようでしたら、3はNOAEL、10で毒性としては雌で口腔粘膜、それから嘔吐について記載をするということで進めたいと思います。ありがとうございました。

次に、生殖発生毒性試験の60ページからです。先生方でここまで特に御意見がないようでしたら生殖発生に進めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

では、事務局から御説明をお願いします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。それでは、60ページの8、生殖発生毒性を御覧ください。まず(1)の2世代繁殖試験でございます。こちらはラット雌雄24匹各群に表43にあります用量を、まずF₀世代ですが、交配71日前から雄は交配期間終了後まで、雌はF₁の離乳まで混餌投与をした試験でございます。F₀世代の交配は2回行ってございまして、それぞれF_{1A}とF_{1B}というふうに名称を付しています。

まず1個目の交配群F_{1A}に関しましては、最終的に雌雄24匹になるように選抜いたしまして、表43の用量をこちらまで交配終了まで混餌投与したものでございます。

さらに、このF_{1A}を交配させて得られた動物をF₂としております。

もう一つの交配群F_{1B}とF₂に関しましては、離乳後に剖検を行っているところでございます。それぞれの所見を説明してまいります。

まずF₀でございますが、一般状態、妊娠期間中の体重、摂餌量、摂水量、性周期、交尾成立日数、交尾率、受胎率、妊娠期間及び出生率、これらに投薬の影響はみられなかったという結論でございます。

次に児動物ですが、同腹子数と性比、出生児の生存率、体重、発達、視覚、聴覚、これらに投薬の影響はみられなかったとのことでございます。

F₀の剖検と臓器重量、病理学的検査、こちらの結果も投薬に起因する異常はみられなかったということでございます。

次に、F₁ですが、こちらは5週齢時に1,000ppm投与群で雌雄の1匹が死亡しております。27行目からございますが、摂餌量、飼料効率、摂水量、性周期、交尾成立日数、交尾率、受胎率、妊娠期間及び出産率、こちらについても投薬の影響はみられず、あと同腹子数、性比、出生児の生存率、体重、発達、視覚、聴覚、こちらについても投薬の影響はみられなかったというよう結論が得られております。

F₁に関しまして、剖検、臓器重量、病理組織学的な検査の結果も異常なしです。

最後にF₂ですが、こちらは剖検のみなのですが、こちらでも異常なしというような結果が得られております。

得られた所見は61ページの表44にまとめてあります。F₀とF₁の親としての所見なのですが、雌で体重増加抑制がみられております。このため、親の一般毒性のNOAELは雌で300、雄は何も影響がみられませんでしたので、最高用量である1,000としてあります。

次に児動物としてですが、F₂は所見なしです。F₁は1,000で死亡がみられております。ですが、

ここは大変申し訳ございません、事務局で質問するのを忘れておりました、この死亡を児動物と取るか親動物と取るかというところは事務局で若干迷ったところでございます。こちらは5週齢時にみられておりますので、恐らくもう授乳が終わって混餌投与が始まっております。混餌投与のせいで死亡したとみなすのであれば、F₁は親動物として一般毒性の所見と取るべきかと思えます。他方、そんな言うほど食べていないし、ほとんどお乳を飲んでたしという話であれば、児動物としての所見として取るべきかと思えます。この死亡を児動物として取るか、親動物として取るか、こちらについては御意見を頂戴できればと幸いです。こちらの判断とともに、もし事務局の案でよろしければ、要は児動物としてずっとお乳を飲んでいて亡くなってしまったというふうにするのであれば、こちらは児動物のNOAELが300というふうになります。

ちなみに、生殖能に関しましては影響がございませんでしたので、NOAELは最高投与量の1,000とさせていただきます。

次に、61ページの(2) 1世代繁殖毒性試験でございます。失礼いたしました。事務局からポイントを申し上げるのを忘れておりました。生殖発生毒性は6つ試験がございますが、初めの今説明したもののみ混餌投与でして、残りは皮下投与です。

では(2)の御説明でございます。ラットの雌雄22匹各群に0、50、150、500 mg/kg 体重のシフェノトリンを、雄は交配63日前から交配期終了まで、雌は交配18日前から妊娠7日目まで、1日1回反復皮下投与したものでございます。

こちらは無処置の雄と投与の雌、あと、投与した雄と無処置の雌で交配をしております。母動物に関しましては妊娠20日で剖検をいたしまして各種試験を行っております。雄は交配期間終了後に剖検をいたしまして、臓器重量を測定しております。

結果なのですが、親といたしまして500の投与群で雌雄の死亡がございました。また、150の投与群で雄の死亡が確認されております。交尾率、交尾までの日数、妊娠率、黄体数、着床数、未着床率、死亡吸収胎児数、生存胎児数、性比、胎盤重量、生存胎児体重に被験物質投与の影響

響はみられませんでしたが、また、胎児の外表、内臓、骨格検査、こちらも投薬に起因すると考えられる異常はございませんでした。

得られた毒性所見を表45にまとめています。結論ですが、まず親です。雄で150以上で死亡、そして体重増加抑制がみられておりますので、NOAELを50としております。雌は心臓の絶対重量の高値は実は150でみられているのですが、こちらは一般的にみられる所見が体重増加抑制ですしということで、500でみられた体重増加抑制をNOAELの根拠としておりまして、雌のNOAELは150としております。

こちらは心臓の絶対重量の高値をなぜ毒性影響に取らなかったのかというところがあるのですが、実は報告書には毒性影響か否かということは記載されておらず、単純に所見としてこれが取れてきたという記載がございましたので、追記のみさせていただきます。毒性影響として取るのだったら体重増加抑制かなと思ひ、そちらを取らせていただいております。もし事務局の考えが正しければ、こちらは雌の親に関しましてはNOAELが150というふうになります。

子や、あと生殖関係のパラメータに異常はみられませんでしたが、雌雄の受胎能及び初期胚発生のNOAELは最高投与量の500とさせていただきます。

補足なのですが、50以上で痂皮形成がみられた個体がいたようでございまして、このことに対して寺岡委員より、投与部位にできるものなので除外していいよというコメントを頂戴しております。また、こちらは特段コメントがなかったのですが、事務局からの質問といたしまして、妊娠0～7日の間に投与を行っておりますので、催奇形性の有無について言及する必要はないか念のため質問をさせていただきます。

次に、63ページ（3）の試験でございます。こちらは妊娠ラット38匹各群に0、50、150、500 mg/kg 体重を妊娠7～17日まで反復皮下投与したものでございます。こちらは器官形成期間投与の試験と記載されております。F₀の母動物ですが、妊娠20日で各群剖検をいたしまして胎児のチェックを実施しております。残りは自然分娩させまして、F₁について出生21日後に剖

検及び臓器重量測定を行っております。

また、F₁に関しましては、出生21日後に雌雄3匹になるように選抜いたしまして、行動と機能検査を行っております。さらに、F₁同士を交配してF₂も得ております。F₁の親である母動物は分娩4日後に剖検をいたしまして、着床痕数を確認しております。F₂は出生0日及び4日後に体表の異常等を観察しております。

結果を御説明させていただきます。親に関しましては、500の投与群で2匹死亡しております。摂餌量と剖検所見に異常はなくて、19行目から記載があるのですが、摂餌量、剖検所見、妊娠末期の帝王切開所見における黄体数、着床数、死亡吸収胎児数、生存胎児数、性比、生存胎児体重、胎盤重量、こちらに被験物質の投与の影響はみられませんでした。

また、胎児の外表、内臓、骨格、仮骨進行度に異常はございませんでした。

分娩した母動物にも異常はみられず、着床痕数、死産児数、生存出生時数、性比、生産率、外表、あとは出生20日後の離乳率及び出生70日後の生育率に投与の影響はみられませんでした。

さらに、F₁でございますが、体重変化、一般分化、性分化、離乳児の剖検所見及び臓器重量、行動機能検査、こちらにおいて異常はみられませんでした。生殖能に関しましては、交尾する日数、交尾率、妊娠率、体重変化、分娩、哺育状態、妊娠期間、着床痕数、死産児数、生存出生児数、生産率、出生児の性比及び外表異常に影響はみられませんでした。

そして、F₂ですが、体重及び生存率に影響はみられませんでしたというような結論となっております。

得られた毒性所見を表46にまとめてあります。

結論ですが、申し訳ございません、事務局のミスでして、64ページの5行目、50 mg/kg 体重/日以上の投与群と書いてありますが、こちらは500でございます。500の投与群で死亡がみられております。また、体重増加抑制、臓器重量の変動がみられております。また、同じ投与量でF₁の出生4日後の生存率が低下しております。このため、母動物の一般毒性及び出生児のNOAELを150とさせていただきます。また、児動物の生殖能は影響なしでしたので、こ

こちらは最高投与量の500をNOAELとしております。さらに、催奇形性はみられなかったという
ような結論とさせていただきます。

次に、64ページの(4)でございます。こちらはラットの雌25匹を各群に0、50、150、500
mg/kg 体重/日を妊娠27日から分娩後21日まで、反復皮下投与した周産期及び授乳期の投与試
験となっております。母動物は自然分娩後21日で剖検及び臓器重量の測定を行っております。
F₁である出生児は、出生21日後に雌雄3匹になるように選抜いたしまして、うち1匹を機能検
査、残り2匹を同一投与群内で交配させてF₂を得ております。F₁の母動物は分娩4日後に剖検
いたしまして、着床痕数を調べております。F₂に関しましては出生0及び4日後に体重測定と
外表異常等の観察を行っております。

結論でございますが、母動物に関しましては、体重、妊娠期間、分娩率、分娩、哺育状態、
死産児率、生存産児数、性比、剖検所見、着床痕数及び生産率に被験物質投与の影響はみられ
ませんでした。

特に御説明すべき事項のみ絞ってお伝えいたしますと、F₁とF₂の子ですが、こちらは外表異
常がみられなかったという結論が出ております。

得られた毒性影響は表47にまとめられています。親ですが、500で一過性の全身痙攣がみら
れましたので、一般毒性のNOAELを150としております。F₁ですが、500の投与群の出生児に
おいて出生後4日の生存率の低下がみられましたので、出生児のNOAELを150としております。
さらに、生殖能の影響はございませんでしたので、NOAELは最高投与量の500としております。

最後に、催奇形性はみられなかったという結論にしております。

事務局より児動物のNOAELの根拠を生存率の低下としていることが妥当かどうかについて
御質問させていただいております。また、(3)と(4)に共通するのですが、こちらは両方と
も2世代まで影響を見ておりますので、表題を発生毒性試験としておりますが、表題を変える
必要があるか、こちらについても御意見があれば教えていただければと思います。

あと試験2つのみですので、ここまで説明させていただきます。66ページの(5)でござい

ます。こちらはウサギの試験でございます。妊娠ウサギ15匹各群に0、5、50、125 mg/kg 体重/日を妊娠6～18日まで1日1回反復皮下投与した器官形成期の投与試験となっております。母動物は妊娠28日で剖検を行いまして、胎児の外表、内臓、骨格の検査を実施しております。結論なのですが、母動物は一般状態、剖検、臓器重量について異常なし、帝王切開所見は黄体数、着床数、死亡胎児数、生存胎児数、性比、生存胎児体重及び胎盤重量に被験物質投与の影響はみられなかったというような記載がございます。なお、こちらは50の投与群で1匹のみ流産がみられましたが、こちらは偶発的事象と判断されております。

胎児ですが、こちらは外表、内臓、骨格検査において異常が幾つか確認されたそうなのですが、統計学的な有意差はなかったとのこと。得られた毒性所見を次のページ、57ページの表48にまとめてあります。結論でございますが、125の投与群で体重増加抑制等がみられておりますため、一般毒性のNOAELを50としております。胎児に関しましては最高用量まで異常がみられなかったので、NOAELを125としてあります。

最後の試験でございます。67ページの(6)、こちらは同じくウサギの試験で、読むと大体同じような試験設計になっておりまして、こちらは何かと申しますと、今御説明した(5)で有意差はなかったのですが、外表異常が少し出たみたいで、確認するために追加で試験を行ったものとのこと。 (5)と同じ投与プログラムに追加いたしまして、妊娠6～10日の臨界期に250 mg/kg 体重/日の高用量投与群を設けまして皮下投与しております。あとの試験設計は同じになります。

母動物及び胎児でみられなかった影響なのですが、一般状態、摂餌量、剖検所見、臓器重量、あと帝王切開所見における黄体数、着床数、死亡胎児数、生存胎児数、性比、生存胎児体重及び胎盤重量、こちらに投与の影響はみられなかったとしております。また、50と125でそれぞれ1匹と2匹流産がみられておりますが、こちらは偶発的事象と判断をしているそうです。

くだんの問題となりました外表異常と内臓検査も異常はなかったということでございます。骨格検査で多少異常と変異があったようですが、こちらでも発生頻度に統計学的な有意差はなし

という結論が得られております。得られている毒性影響が68ページの表49にございますが、こちらは（5）と同じ結論でございます。親の一般毒性がNOAELの50、胎児は異常なしでNOAELの125としております。

以上、大変長くなり、かつ細かな説明が多くて大変恐縮でしたが、生殖発生毒性の御説明でございました。この記載でよいか、御審議をお願いできればと思います。よろしく申し上げます。

○石塚座長代理 丁寧な御説明をありがとうございました。

それでは、先生方、60ページに一旦戻っていただきまして、2行目の生殖発生毒性試験の（1）2世代からいきたいと思います。ほか全部皮下なので、生殖発生毒性試験が唯一混餌ということになります。

こちらは1枚めくっていただいて、61ページの表44、F₁の死亡を親と取るか子供と取るかというところについては確認が必要とのことでした。一つ一ついこうかと思いますが、まず1つ目の2世代繁殖試験について何か御意見ございますか。もし可能でしたら中西先生から何かコメントをいただければと思うのですが。

○中西専門委員 ありがとうございます。コメントをしておらず申し訳ありません。まず、一般毒性を300ppmとしてよろしいでしょうかというお話でしたが、体重増加抑制はこれまでも毒性と捉えていますし、この試験では摂餌量に影響はないということですので、やはり体重増加抑制を毒性と捉えて、NOAELは300ppmとするということではないかと思えます。

○石塚座長代理 61ページの表44で死亡が出ているのですが、5週齢なので。

○中西専門委員 これに関しては、ほかの試験でもそうなのですが、親動物で死亡が出ていない状況を考えますと、やはり児の発生段階にばく露した影響が出ているのではないかというふうに判断されるべきなのではないかと思えます。

○石塚座長代理 ありがとうございます。5週齢だと理由にはしているような気がするのですが、これは児のままでよろしいということでもよろしかったでしょうか。

○中西専門委員　そうですね。実際に多分、摂餌の影響というよりも、それ以前の影響のほうが大きいのではないかなと個人的には考えています。

○石塚座長代理　分かりました。ありがとうございます。

（１）の２世代繁殖試験について、ほかの先生方から何か御意見ございますか。

それでは、今の御意見で、生殖能のNOAELは最高投与量の1,000ということで、表44の死亡についてはこのまま兎動物ということになるかと思えます。ありがとうございます。

続きまして、61ページの25行目の1世代繁殖毒性試験なのですが、先に事務局に確認なのですが、通常ですと皮下投与などは割と参考試験に回してしまったりするところがほかの調査会ではあったのですが、こちらはそのまま参考ではなく普通に扱うということではなかったでしょうか。

○矢野課長補佐　お答えいたします。先ほど申し上げましたとおり、こちらは生殖発生毒性が6つ試験がございますが、1個目は混餌なのですが、残りが全て皮下になっております。そうしますと初めの試験しか使えないことになってしまうのですが、できればほかの試験も使えると良いなと思っているところ、かつ、ADMEで経口投与と皮下投与の動態の比較をしております、顕著な差がないという結論に動薬専門調査会で同意していただいておりますので、その点を踏まえると、皮下を参考ではなく入れておいたほうがより正確な評価ができるのではないかと事務局は考えているところでございます。よろしく申し上げます。

○石塚座長代理　ありがとうございます。念のための確認でございました。私も（２）以降の皮下投与試験はこのまま資料として評価に用いるべきかなと思えます。それでは、通常どおりの試験として取り扱わせていただきます。

61ページの25行目が1世代で、こちらは62ページの表45にもろもろ毒性が書かれてあります。この試験で一つキーとなるのが、150以上でみられた心臓絶対重量が上がることですね。これをどう取るかということになるかと思えます。

それから、痂皮形成に関しては寺岡先生から、投与部位の痂皮であればこちらは除外してよ

いのではないかと御意見をいただいております。

では、こちらの試験について、それ以外に何か御意見ございますか。それと、大変申し訳ないのですが、中西先生からもしコメントがあればお願いします。

○中西専門委員 本来先ほど石塚先生もおっしゃいましたとおり、今回は本来経口で評価すべきと考えられるものを皮下で評価していますので、少しイレギュラーな試験ではあるのですが、毒性という観点からしますと痂皮形成は局所刺激性があるという指標になりますので、個人的には原著どおり、皮下で投与するとういう毒性があったというふうに判定すべきなのではないかなと考えています。

あと、催奇形性の有無についての言及に関してですが、事務局、これはほかの試験であったとおり催奇形性がみられなかったという記述が必要かどうかという意味でしょうか。

○矢野課長補佐 一応事務局の理解といたしましては、62ページの8行目辺りに胎児の外表、内臓、骨格検査の結果などが記載されておまして、こういった記載を受けて催奇形性がなかったと言っても良いのではないかと思った次第でございます。ほかでみられなかったという記載があるので、別に良いといえばそうなのですが、追記する必要があるかどうかのみ御指示をいただければと思います。

○中西専門委員 私もその記述があるので、そこからも読み取れるのではないかなと思ったのですが、投与期間がそもそも器官形成期とは少し違う時期なので、それを目的とした試験ではないという意味では、あえて記載しなくても、実験結果から読み取れるのではないかなと感じました。

あと、最後の心臓重量の高値についてなのですが、少しこれは難しいのですが、基本的には原著どおりで良いのではないかなと思って、少し判定が難しいので、原著に従って判定すれば良いのではないかなと感じました。

○石塚座長代理 そうしますと、心臓絶対重量の値は毒性として残すということでもよろしかったでしょうか。

○中西専門委員　そういうことですね。

○石塚座長代理　分かりました。

事務局、どうぞ。

○矢野課長補佐　補足のみさせていただきますでしょうか。この心臓の絶対重量の高値なのですが、原著どおりでいきますと、実はこれは毒性影響としては取っておりません。結論の部分には出てきません。ただ、所見のみで見ると取れていたというものですので、もし中西先生の御意見を正しく理解しておれば、申請者においてはこちらは毒性影響として取っておりませんので、削除するのが正しいかなと思います。

○石塚座長代理　分かりました。

○桑村専門委員　桑村ですが、発言してよろしいでしょうか。

○石塚座長代理　お願いします。

○桑村専門委員　心臓の重量増加なのですが、少し先走るのですが、72ページの呼吸及び循環器系への影響という表を見ると、ここの5 mg/kg 体重の欄に呼吸促迫と心拍数増加、血液量増加という明らかな変化が出ているのです。それと関連する心臓の変化というふうに考えるほうが僕は自然だと思うのですが、いかがでしょうか。

○石塚座長代理　ありがとうございます。原著では毒性として取っていないものの、所見としては表れてきていると。今、桑村先生から御説明があったとおり、呼吸、循環器系の試験では所見が表れているということで、心臓について少し丁寧に判断する必要があるのではないかとこの御意見でございます。

ほかに先生方から御意見ございますか。

もしこの心臓をこのまま残すことになりましたと、一般毒性のNOAELは雌雄ともに50ということになりましたので、62ページの14行目が少し修正です。

中西先生の先ほどの御意見だと原著どおりということでしたが、こちらの心臓については、中西先生は削除の御意見、載せても良い御意見。判断は難しいところだと思うのですが。

○中西専門委員 恐らく実際に剖検している人が一番分かっているというか、少し判断が難しいところなのですが、そういう所見がみられたのみで毒性と捉えていないのであれば、それを尊重しても良いのかなという感じではあります。

先ほどはイヌの試験など、この先の試験で血流量の増加や血圧の増加があるのですが、実際にラットでは特にそういう所見はないので、それと必ずしも合わせて考える必要はないのではないかなと考えています。

少しこれは判断が難しいですね。

○石塚座長代理 すみません、私、原著がすぐ出てこないのですが。

事務局、お願いします。

○矢野課長補佐 もしよろしければ宿題として引き取らせていただいて、後日該当部分をお示しするのもありなのですが、いかがいたしましょうか。

○石塚座長代理 そうですね。ありがとうございます。時間の節約のために、そうしていただければと思います。

それでは、すぐに資料を私でも出せなくて申し訳ないのですが、61ページの1世代についてはペンディングということで。

寺岡先生、お願いします。

○寺岡専門委員 一応確認したいのですが、肝臓の場合は比重量ということで、絶対重量が変わっても比重量が変わっていなければというカウントの仕方をしてはいますが、これは肝臓の場合は有害反応に対して防御反応として大きくなることもあるということで、ほかの臓器に関しては絶対重量の変化ということ自体が影響だと考えているということでしたでしょうか。以前この専門調査会で話合いがあったのは肝臓に限ったことかどうかを確認したいのですが、よろしくをお願いします。

○石塚座長代理 (浅野委員) よろしくをお願いします。

○浅野委員 どうもありがとうございます。活発な御意見をありがとうございます。

先ほど寺岡先生から御指摘があったように、特に肝臓に関しましては、重量が増加するのは酵素誘導が起こって適応性の変化が起こりやすい臓器であるということ。それで、ただ重量が増えたのみでは毒性と取らない、適応性の範囲だと取る、そういった的確な判断ができる臓器なのですね。病理組織学的な変化や血液データと平行に動いて毒性と判断しているというところが、特に肝臓の肥大に関しましてはガイドラインをつくっているところです。

ほかの臓器に関しましてはケース・バイ・ケースになると思うのですが、一般的には絶対重量、相対重量が併せて動いた場合に毒性と取るべきであろう、かなり注意すべきであろうと考えます。ただ、片方のパラメータのみが動いても、先ほど御指摘があったように、ほかに心臓の機能が亢進するような所見があるなど、そういったところを加味すると、毒性として取るべき範囲は議論の範囲だと思います。今の先生方の御意見を聞いていると、どちらにも取れるかなという非常に難しい微妙な変化だなと考えておまして、一般的には先ほど中西先生がおっしゃったように、比重量のみ動いた場合には毒性と取るまではいかないのではないかという判断もできると思うのです。したがって、ここを毒性と取る、取らないというところは、まさに先生方が毒性と判断するかどうかのジャッジだと思います。

非常に難しい判断になると思うのですが、個人的にはここは毒性と取らなくても良いかなと思うのですが、特に生殖発生毒性試験の中でも心臓の重量が動いているのは、有意差がついているのが2試験ほどあるのですね。(2)の試験と64ページの(3)の試験、そういったところで高い用量では傾向が出るのかなという感じはしています。

先ほどの一般薬理の結果と併せて、平行な変化でありますので、そこはまだ適応の範囲なのか、それとも毒性として取るのかということが非常に難しい判断になるかなというところでございます。よろしく願いいたします。

○石塚座長代理 ありがとうございます。

私も、64ページの次の試験になってしまうのですが、同じような所見がというところも気になっておりました。どちらにしても、61、62ページの試験については一旦ペンディングという

ことで、また次回、もう一度ディスカッションをしたいと思っております。

それから、63ページの(3)の試験ですが、発生毒性試験です。63ページ、それから64ページの表46が毒性の所見です。

事務局に確認なのですが、非常に細かいところなのですが、64ページの5行目で50 mg/kg 体重/日は500だというふうに修正いただいたので、これは「以上」というところを削除ということではよろしかったですね。

○矢野課長補佐 再度確認をさせていただきますが、投与量がマックス500ですので、500以上はございませんので、おっしゃるとおり「以上」は少なくとも消すことになります。

○石塚座長代理 分かりました。ありがとうございます。

こちらの試験なのですが、こちらは特に注意点はなかったように思います。

表46を御覧いただきまして、毒性影響なしが150となっておりますので、母動物の一般毒性、出生児のNOAELについては150、それから、児動物については生殖能に関しては500ということで、これはこのまま取ってもよいのかなと思いました。先生方からこの発生毒性試験、ラットの皮下投与について何か御意見ございますか。

ないようでしたら、次に、64ページの(4)発生毒性試験です。こちらは事務局から確認が幾つか出ております。この試験は64ページから66ページまでです。

まず、64ページで事務局から表題は「二世世代繁殖試験」とすべきでしょうかという御意見。それから、66ページで、出生児のNOAEL、それから親動物のNOAELについて確認をいただいております。この辺りについて、たびたびで恐縮なのですが、中西先生、もし御意見ございましたらお願いできますでしょうか。

○中西専門委員 ありがとうございます。まず、2世代繁殖試験とすべきかどうかという点ですが、4日目までしかみていないのはあるのですが、一応2世代目の催奇形性なども検討していますので、2世代試験としても良いのではないかと考えています。

あと、66ページですが、基本的にはNOAELに関しては事務局の提案どおりで良いと思うの

ですが、投与部位の痂皮形成に関しては、先ほども言いましたとおり、皮下投与で局所刺激があるということでみられている影響ですので、食品健康影響評価という観点では、経口ではないので、特にリスク評価に影響を与える部位ではないと思うのですが、毒性という観点からすると、痂皮形成もこういう試験をしたときの毒性というふうに表記すべきなのかなと個人的には感じています。

○石塚座長代理 ありがとうございます。まず、タイトルなのですが、64ページなのですが、これは事務局に確認なのですが、発生毒性試験で括弧して2世代繁殖試験のような、そういう書き方であるのでしょうか。玉虫色の解説策なのですが。

○矢野課長補佐 お答えいたします。今、事務局内でもいろいろと話をしたのですが、そのような記載方法をしたことは恐らく一度もございません。

また、1点補足なのですが、(4)にコメントが入っているのですが、大変申し訳ございません。恐らく(3)もほぼ同じプログラムになっておりまして、同じく4日目までしかみていないのですが、F₂までみておりますので、恐らく表題を変えらるとなると一緒に変えることになるのかなと思います。

○石塚座長代理 分かりました。ありがとうございます。

中西先生からも2世代繁殖試験としてよいのではないかという御意見をいただいておりますが、ほかの先生方、いかがでしょうか。もしここで変えらるとすると、63ページの(3)も2世代繁殖試験というふうに修正になると思います。よろしいでしょうか。

それでは、ここの部分は2世代繁殖試験というふうにタイトルを変更できればと思います。

寺岡先生、お願いします。

○寺岡専門委員 観察項目からすると2世代になっているのですが、投与方法が皮下注になっていますので、母体に関しては、皮下注自体の影響を見るのは結構なのですが、2世代という言い方まではどうなのかなと少し思うのですが。

○石塚座長代理 ありがとうございます。

実は、多分そろそろ時間だなと思って、事務局が少しやきもきされているのではないかという気がしているのですが、それでは、座長の進め方が拙くて大変恐縮なのですが、発生毒性試験は幾つか宿題が残りそうですので、この辺りは改めて事務局でも整理をしていただいて、再度議論できればと考えております。事務局、そのような方法でよろしいでしょうか。

○矢野課長補佐 承知いたしました。準備させていただきます。

○石塚座長代理 ありがとうございます。

それでは、途中になってしまって大変恐縮なのですが、今回はここまでということになるかと思います。次回以降の調査会において、再度事務局で整理、それから御説明等々いただければと思います。よろしくお願いします。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

○石塚座長代理 それでは、そのほか、事務局から何かございますか。

○矢野課長補佐 いいえ、ございません。次回の調査会は調整ができ次第、改めて御連絡を差し上げますので、よろしくお願いいたします。

○石塚座長代理 ありがとうございます。

それでは、途中となって大変恐縮でございますが、これで第257回「動物用医薬品専門調査会」の議事を終了したということで、以上をもちまして閉会としたいと思います。先生方にはお忙しいところをぎりぎりまでありがとうございました。