

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第54回会合議事録

1. 日時 平成30年7月25日（水） 14:02～17:03

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（ペルメトリン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

本間座長、長野座長代理、與語座長代理、乾専門委員、加藤専門委員、川口専門委員
代田専門委員、高橋専門委員、西川専門委員、根岸専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

(事務局)

川島事務局長、吉田評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、
宮崎係長、一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、
河野技術参与

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 ペルメトリン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 ペルメトリン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第54回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、評価第四部会の先生方10名に御出席いただく予定です。西川先生は少し遅れていらっしゃるとの御連絡をいただいております。

食品安全委員会からは、3名の委員が出席でございます。

先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので御報告させていただきます。7月1日付で、山本委員を除く6名の委員が新たに就任いたしました。このたび、委員長に佐藤委員長が再任されました。

○佐藤委員長

佐藤でございます。引き続き、よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

また、吉田緑先生が委員に再任されています。

○吉田（緑）委員

吉田です。引き続き、よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

新たに、川西委員が委員に就任されております。

○川西委員

川西でございます。新任で7月からお世話になります。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

このほか、本日は御欠席でございますが、堀口委員が再任され、香西委員と吉田充委員が新たに就任しております。

なお、委員長代理には山本委員が着任されております。

それでは、以後の進行を本間座長にお願いしたいと思います。

○本間座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（ペルメトリン）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1、農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2、ペルメトリン農薬評価書（案）。

資料3、論点整理ペーパー。

そのほか、本日は机上配布資料を3点御用意しております。机上配布資料1が、ラットの併合試験の論点になる部分の報告書の抜粋になります。机上配布資料2が、あらかじめ先生方からいただいた御意見に対する回答の資料になります。また、机上配布資料3がその他の試験の肺と肝腫瘍の発生機序検討試験のまとめについて、修文案を用意しております。

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ただければと思います。

○本間座長

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

○横山課長補佐

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

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○本間座長

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）

○本間座長

それでは、農薬（ペルメトリン）の食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯を含めて、事務局より説明をお願いいたします。

○藤井専門職

資料2をお願いいたします。ペルメトリン農薬評価書（案）でございます。

4ページ、経緯でございます。本剤は、2012年に厚労大臣から残留基準設定に係る評価要請を受けており、同年、同じく農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る評価要請を受けているものです。その後、適用拡大の申請がございまして今回の部会に至るものでございます。

10ページ、本剤の概要でございます。殺虫剤となります。31行目から開発の経緯を記載しております。本剤はピレスロイド系殺虫剤でございまして、痙攣、麻痺等を引き起こすことにより殺虫効果を示すものでございます。

11ページ、国内では1985年に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されているものでございます。

12ページから、安全性に係る試験の概要を記載しております。6行目からの部分、本剤については4種の立体異性体から構成されておまして、農薬用途として用いられているペルメトリン原体は*cis*体と*trans*体の比がおよそ40：60であること。また、JMPRにおいては25：75～40：60のものについて評価が行われておりますので、本評価書においても農

薬用途のペルメトリンについては、それと同じく25:75~40:60のものを対象として評価を行ったという旨、記載をさせていただいております。

12ページ21行目から、ラットの①吸収でございます。玉井先生からコメントをいただいております。13ページ3行目からのボックスの中、吸収を見積もるため、1日までで計算するより、十分な排泄時間からのデータで計算したほうがいいということでコメントをいただきまして、12ページの22~24行目の部分を修正しております。

13ページ5行目から、②分布でございます。脂肪で高く認められたという結果でございます。

21行目から、③代謝でございます。14ページに行ってください、代謝は速やかに行われ、糞中では未変化のペルメトリンが1.3%TAR~7.3%TAR認められた。この部分は、加藤先生から「%」の追記をいただいております。

15ページ11行目から、排泄の記載をしております。*trans*体では主に尿中に排泄され、*cis*体では尿及び糞中への排泄率は同程度という結果でございます。

16ページ4行目から、ラット②として、こちらはJMPR評価書に基づいて記載をしております。まず9行目、①分布ですが、こちらは先ほどと同じく脂肪で最も高く認められております。

17ページ3行目から、②排泄について記載をしております。表8の部分について、加藤先生からコメントをいただいております。この合計の網かけにしている部分は、抄録の記載のおりなのですけれども、通常、表中の数字を足した値を評価書の中では書いていたので御確認くださいというコメントでございました。事務局のほうで確認をして、修正をしております。

また、17ページ14行目から、JMPR評価書に基づいてヒトの試験について記載をしております。原体を経口投与した結果、尿中に代謝物Oが認められたという結果でございます。

18ページ2行目から、ウシの試験でございます。13行目、「残留放射能濃度は脂肪で最も高く」としてしております。また、16行目から、乳汁中において、*trans*体投与群で未変化のペルメトリンのみ、*cis*体投与群では未変化のペルメトリンと代謝物Dが15%TRR認められたという結果でございます。

21行目からは、ウシの試験。こちらはJECFAの評価書をもとに記載しておりますけれども、用いられた標識体の位置等が不明でしたので、参考資料としております。

31行目からは、ヤギの試験について。こちらはJMPRの評価書に基づいて記載をしております。

19ページ7行目から記載しておりますが、乳汁中の主要成分は未変化のペルメトリンで、10%TRRを超える代謝物として、肝臓ではH及びP/Q/R/S、腎臓では代謝物J、*trans*-O、またそのグルクロン酸抱合体及びP/Q/R/Sが認められたという結果でございます。

20ページ2行目から、ヤギの試験でございます。こちらはEMEAの評価書から記載をしておりますけれども、こちらも標識体の詳細が不明でしたので参考資料としております。

12行目、13行目の部分、玉井先生から修正をいただいております。評価書には“Components”と記載されているので、「代謝物」としたほうがわかりやすいというコメントになります。

また、13行目の「検出量」と書いていた部分の「検出」を削除いただいております。

21行目からは、JECFAの評価書に基づき記載したヤギの試験でございます。こちらも参考資料としております。

26行目の部分、玉井先生からコメントをいただいております。21ページの上のボックスの中ですけれども、JECFAの記載は4：6から2：1となっているので、そういった幅があることがわかるように記載したほうがいいのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

21ページ2行目から、ニワトリの試験でございます。12行目の部分も玉井先生から御修文をいただいております。21ページの下ボックスの部分でございますけれども、代謝物Cについては、0.001未満から0.01という記載があるので、「最大」という言葉を加えたほうがいいのではないのでしょうかというコメントになります。

22ページ7行目からは、同じくニワトリの試験で、こちらはJECFAとEMEAの評価書から記載をしております。結果としては、卵中に未変化のペルメトリンが50%TRR認められたというものでございます。

動物代謝については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○本間座長

それでは、動物代謝を戻っていただいて、指摘部分を確認していきたいと思っております。ほとんどが軽微な修正だと思います。

12ページ22行目から、こちらのも通常の修文ということでよろしいですね。玉井先生は本日御欠席ですが、特に大きな問題ではないと思っております。

14ページも、%が抜けているだけですので、こちらのもそのまま修文ということですね。

17ページ、こちらのも数値と修正ですので、加藤先生のほうから指摘がありました。これもこちらでよろしいですね。

20ページ12行目からの玉井先生からの修文案ですけれども、こちらのほうもわかりやすいように「代謝物」としたということです。下のほうの27行目に関しても、コメントに従って事務局が修文したということで、特に大きな問題ではないと思っております。

21ページも玉井先生のほうから、12行目に「最大」という言葉を入れるようにということですので、こちらのもそのまま「最大」という文字を入れました。

以上ですね。簡単な修文だと思います。

次、植物体内運命試験に行ってください。

○藤井専門職

では、続けます。

23ページ11行目から、2. 植物体内運命試験になります。植物体内運命試験は、きゅう

り、はくさい、りんごで実施されております。いずれの作物においても主要成分は未変化のペルメトリンが認められておりますが、24ページ6行目から記載しておりますはくさいの試験においては、10%TRRを超える代謝物として代謝物Oのグルコース抱合体が認められたという結果でございます。

25ページ、りんごの試験の表15の部分です。與語先生から、網かけにしている「果皮」としている部分は「皮」の字が消えておりましたので、その旨コメントをいただきまして、事務局で修正をしております。

26ページ10行目から、3. 土壌中運命試験でございます。まず、好氣的土壌中運命試験を実施されております。結果としては、いずれの土壌においてもペルメトリンは速やかな分解が認められたという結果になっております。

27ページ、表17の網かけの「107」と書かれている部分は、事務局から、抄録の記載が誤記と思われましたので107と記載しましたというコメントを出ささせていただきまして、乾先生から確認しましたとコメントをいただいております。

28ページ10行目からは、土壌吸着試験について記載しております。

19行目からは、4. 水中運命試験として、(1)加水分解試験について記載をしております。23行目の部分は、與語先生から、報告書を確認して「暗条件で」という言葉を追記いただいております。

29ページ10行目からは、水中光分解試験になります。こちらは、結果としては主要な分解経路は異性化というような結果でございました。

30ページ18行目からの【事務局より】の中に、ペルメトリンの推定半減期の算出について報告書で確認しましたという記載をしております、乾先生から確認しましたというコメントをいただいております。

30ページ20行目から、5. 土壌残留試験について記載をしております、結果は31ページの表20のとおりでございます。

31ページ9行目から、6. 作物残留試験について記載をしております。ペルメトリンを分析対象化合物とした作物残留試験と、はくさいを用いてペルメトリン並びに代謝物H及びOを分析対象化合物とした試験が実施されております。ペルメトリンの最大残留値は、もも（果皮）で認められ、また可食部としてはこまつなで認められております。

評価書案の137ページ、別紙3-2になるのですけれども、代謝物の記載について修正を與語先生、乾先生からいただいております。

環境まで、以上となります。よろしくお願いたします。

○本間座長

どうもありがとうございました。

それでは、23ページに戻っていただいて、植物体内運命試験から確認します。こちらも簡単な修正で、特に大きな問題はないと思います。

25ページの網かけ部分の修正、そして28ページの乾先生の確認と、あとは與語先生から

ありました28ページ23行目の修文です。それと、30ページ、事務局からのことに関して、乾先生から確認されたということになりました。

特に問題はなくて、さっき最後に話された、作物残留試験の137ページの別紙3-2の修正、こちらも與語先生のほうから確認したということです。

以上でよろしいですね。

それでは、次に行ってください。お願いします。

○藤井専門職

31ページ20行目から、7. 一般薬理試験でございます。マウス、ウサギ、ネコ及びモルモットを用いた試験が実施されております。結果は表21に示しているとおりでございます。こちらは、いずれの先生方からも特段コメント等はいただいております。

32ページ5行目から、8. 急性毒性試験でございます。33ページの表22に結果をまとめております。経口のLD₅₀としては、500程度が結果として得られております。また、33ページの下半分、Wistarラットから始まる部分、*cis*体と*trans*体の比が異なる試験が合計6本、34ページにかけて記載をしております。こちらはJMPR評価書から記載をとっているものです。

36ページ4行目から、代謝物HとOを用いた急性経口毒性試験が実施されております。結果は表23に示すとおりでございます。

11行目、急性神経毒性試験（ラット）①でございます。事務局案では、この試験からARfDの設定根拠の1つ目としております。結果は表24に記載をしております。長野先生から、「聴力反応亢進」と記載をしていた部分、「聴覚」に修正をいただいております。

37ページの1行目、2行目の網かけにしている部分です。西川先生から、「この部分については言い過ぎのような気がします、削除でしょうか」というコメントをいただいております。扱いについて御検討いただければと思います。

37ページ8行目から、急性神経毒性試験（ラット）②でございます。無毒性量として雌雄とも150 mg/kg体重というような結果でございました。

21行目から、急性神経毒性試験（ラット）③を記載しております。こちらはEPAの評価書に基づいて記載をしております。ただ、EPAではこの試験から慢性参照用量及び急性参照用量の設定根拠としておりますが、文献引用でございまして、ガイドラインに沿った試験ではなかったことから参考資料としました。そのことについて、長野先生、川口先生から、事務局案に同意しますというコメントをいただいております。

38ページ、4行目から、9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。結果はいずれも陰性でございました。

急性毒性試験は以上となります。よろしく申し上げます。

○本間座長

御説明ありがとうございました。

それでは、31ページに戻っていただいて、一般薬理試験は特にコメントはなしというこ

とで、32ページからの急性毒性試験です。

36ページの表24に関して、長野先生から「聴力」を「聴覚」という修正がありましたけれども、こちらもこれでよろしいかと思えます。

37ページ2行目に西川先生から、ちょっと言い過ぎのような気がしますということですが、西川先生、少し意見をお願いできますか。

○西川専門委員

200 mg/kg体重投与群の雄1例で認められた小脳の神経細胞壊死が投与の影響によるものかどうかを判断するために、200より少し多い220を用いた試験を行ったが、このような小脳の変化は認められなかった。それはいいとしても、この小脳の変化は神経症状に関連するものであり、追加試験で出なかったからといって、これを偶発的な影響であると言い切らないほうがいいと考えました。

以上です。

○本間座長

ほかの先生、御意見はいかがでしょう。

同意するということがよろしいですか。

それでは、この網かけ部分を削除して、「小脳病変は認められなかった」ということで、そこで切るということでもよろしいですね。

○西川専門委員

そうしていただければいいと思えます。

○本間座長

では、そのように修文をお願いします。

37ページ、(4)の急性神経毒性試験ですけれども、こちらは参考資料としたということで事務局から説明がありましたけれども、これに対して長野先生、川口先生が同意しますということですのでけれども、他の先生もそれでよろしいでしょうか。

では、そういうことにします。

それでは、次の38ページ、亜急性毒性試験からお願いします。

○藤井専門職

38ページ11行目から、10. 亜急性毒性試験でございます。

まず、(1)28日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。39ページの4行目からの【事務局より】をお願いいたします。この試験については、JMPR評価書に記載されている試験でございます。その記載に基づいて肝重量増加は毒性所見としております。これ以降の海外評価書に基づき記載した試験についても同様の扱いをしておりますということに対して、長野先生、川口先生から、了解しましたというコメントをいただいております。

39ページ6行目から、90日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。結果としては、無毒性量は雌雄とも100 ppmという結果でございます。

16行目から、(3)6か月間亜急性毒性試験(ラット)について記載をしております。

この試験について西川先生から、慢性毒性試験として整理するのが妥当ではないでしょうかというコメントをいただいております。扱いについて御検討いただければと思います。

40ページ、この試験に関して10行目から12行目の網かけの部分です。腎臓の重量変化について検体投与の影響ではないとした部分でございますが、西川先生から、こういったルールがありましたでしょうかというコメントをいただいております。

また、その下の18行目からの【事務局より】をお願いいたします。3,000 ppm投与群で認められた肝重量増加と肝実質細胞肥大について適応性変化とする事務局案について、川口先生、高橋先生、長野先生からは、同意しますとコメントをいただいております。

西川先生からは、コレステロールの増加を伴っており、毒性とすべきだと思いますというコメントをいただいております。また、別紙2のほうにコリンエステラーゼの記載がありませんが、アセチルコリンエステラーゼか否か御確認くださいというコメントをいただきましたので、事務局でコリンエステラーゼであることを確認して、別紙2のほうに追記をしております。

41ページ2行目からは、26週間亜急性毒性試験（ラット）について。こちらは供試動物数が少なく、ガイドラインを充足していないことから、参考資料としております。

9行目の「肝重量及びSERの増加」と書いている部分は、本来、SERのSは小文字で書くべきところでしたが、大文字となっております。申し訳ございません。この評価書は以降にSERの記載が出てくるのですが、同様にSについては小文字に修正をさせていただきたいと思っております。

13行目からは、28日間亜急性毒性試験（マウス）について記載しております。結果としては、無毒性量は雌雄とも1,000 ppmであると考えられたというものでございます。

また、28行目からは13週間亜急性毒性試験（イヌ）について記載をしております。33行目の「いずれも回虫の自然発生に」と記載していた部分は、西川先生から「感染」という御修文をいただいております。

42ページ5行目から、28日間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。結果としては、無毒性量は雌雄とも750 ppmというものでございました。

17行目から、90日間亜急性神経毒性試験（ラット）①について記載をしております。

43ページ1行目、90日間亜急性神経毒性試験（ラット）②について記載をしております。こちらの試験は、平均検体摂取量はEPAの評価書に基づき記載をしておりましたが、川口先生からその点について了解しましたというコメントをいただいております。

また、前の42ページの5行目からの（7）の試験と43ページの（9）の試験について、振戦等の神経症状が認められておりますけれども、発生時期が不明ということですねというコメントをいただきまして、事務局で改めて評価書を確認いたしましたけれども、いずれも詳細な発生時期が記載をされておりました。

43ページ19行目からは、90日間亜急性神経毒性試験（ラット）③について記載をしております。こちらの試験は、検体摂取量はJMPR評価書に基づいて記載をしておりましたが、

この点について川口先生から了解しましたとコメントをいただいております。

44ページ16行目からは、4週間亜急性吸入毒性試験（ラット）、29行目からは、同じく4週間亜急性吸入毒性試験（マウス）について記載をしております。

亜急性については、以上となります。よろしくお願いたします。

○本間座長

御説明、ありがとうございました。それでは、亜急性毒性試験について少し議論します。

38ページに戻ってください。（1）の試験は、JMPR評価書に記載されている試験でということで、これに対して長野先生、川口先生から、了解しましたということですのでけれども、ほかの先生もそれでよろしいですね。

39ページ6行目からの90日間亜急性毒性試験、これは特になしということですか。

16行目からの6か月間亜急性毒性試験ですけれども、こちらは西川先生のほうから、慢性毒性試験ではないかということですのでけれども、こちらに関して先生から説明をお願い致します。

○西川専門委員

時々確認させていただいているところですが、医薬品の場合は6か月のラットの試験は慢性毒性試験に分類されていますので、農薬のほうはどうだったかなということで、念のための確認です。

○横山課長補佐

農薬のガイドラインの話をしてみますと、いわゆる長期の試験をやりなさいというのは1年以上とするとされていて、そこからすると、どちらかというとも長期ではない。

○西川専門委員

食品安全委員会では6か月の試験を亜急性試験と捉えるのであれば、それはそういうことで結構です。以上です。

○本間座長

それでは、亜急性の中に残すということに致します。

あと、少し議論がありました、40ページの7行目からの3,000 ppm投与群の雌雄で肝絶対及び比重量についての記載ですが、こちらを適応性変化とするか、そうでないかということで意見が少し割れているようです。川口先生、高橋先生からは、適応性変化とするということですのでけれども、長野先生の御意見をお伺いしたいと思います。

○長野座長代理

私は、結論としては適応性変化に賛成しました。ただし、西川先生がおっしゃるように、コレステロールの増加があるのです。最初は、コレステロールの増加があるので、適応性変化ではまずいと思ったのですが、CD版の報告書を見ていましたら、その中に「統計処理によって対照群と比べ有意な差を示すものがあるが、いずれも正常な変動の範囲内」と記載されておりましたので、ちゃんとしたデータはなかったのですけれども、この文章を信じれば、コレステロールの増加が投与による影響とは言えないということで、適応性変化

ということに賛成をしました。

○本間座長

西川先生、いかがでしょうか。

○西川専門委員

ここは2つ問題があって、1つは血漿のコリンエステラーゼの低下をどういうふうに判断するかということです。別紙2に略語の記載がないのでそれを追記してもらいましたが、確認の結果、アセチルコリンエステラーゼかどうかわからないということです。ということは、いわゆるブチルコリンエステラーゼの可能性もあるわけで、そうだとしたら、肝障害を反映している可能性があるわけですので、その辺はしっかり確認していただきたいところですよ。

もう一つは、コレステロール。これは抄録を見ますと、一番高い群で有意に増加しています。正常な変動の範囲と書いてありますが、正常な変動の範囲というのは何を指しているのか全くわかりません。したがって、ここは本来毒性と判断すべきかなと考えました。

以上です。

○本間座長

ほかの毒性の先生、いかがでしょうか。

○高橋専門委員

私も長野先生と同意見で、確かにコレステロールが上がっていたので、どうしようかなと思ったのですが、ほかにはないということなので、毒性とはとらなかったのですが、西川先生の御意見を聞いて、もう少し考えさせてください。

○本間座長

川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

雌のコレステロールの変化は、抄録の131ページを見ると用量相関性がきれいには出ていないと言えらると思うのですが、雄のほうはそういうのがないので、西川先生のおっしゃるとおり、とったほうがいいのかという印象を受けました。ただ、長野先生が言う正常な変動の範囲内というのがひっかかかっていて、正常な範囲内であればとる必要はないかなというのがまず前提に頭に残っています。

○長野座長代理

今、正常な範囲内と言ったのですが、全くそのバックデータは書いていないのです。かつ、報告書が大変古いのです。ですから、その辺ははっきりした根拠はなしに、単に報告書の文章だけを信じたというだけです。そういう意味で、西川先生がおっしゃるように根拠はあまりないと思います。

○横山課長補佐

バックデータの件は、抄録の131ページにコレステロールの値を対照群に対するパーセントでしか書いていないのですが、132ページの脚注で、申請者注ということでは

説明がされていて、対照群の個体別値の最高値の範囲に入る程度の変化でしたという説明はされています。御紹介だけです。

○本間座長

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

これは後半を読んでもいただければ、ラットにおいて肝肥大というのがCARですので、CARは脂質代謝の関連でございますので、振戦というほかのマーカーもありますから、そう重要なポイントではないのかもしれないと思います。

もう一点、西川先生がお尋ねのコリンエステラーゼの低下についてですけれども、非常に重篤な肝硬変とか慢性の肝障害があるような場合は、確かにラットでもコリンエステラーゼが下がることがあるのですが、そのほかの肝障害マーカーというものが、コレステロールが若干上がっておりますけれども、増加はございませんし、病理形態的な変化もないといったような状態で、このコリンエステラーゼの低下というものをどう考えるかということですが、試験も古うございますし、それ以上のことは、少なくとも慢性肝障害を示すものではない可能性が高いのではないかというのは、ほかの毒性試験のラットの結果からもうかがえるのではないかと思います。

○本間座長

どうぞ、西川先生。

○西川専門委員

ヒトでは、肝障害の一番初期のマーカーの一つであるとも言われているのです。したがって、ほかのパラメータが動いていないからといって、完全に無視するのはどうかという気がします。

○吉田（緑）委員

もしそうであれば、同じような用量で長期が何本もやられておまして、そこで必ずかなりひどい肝障害が出てきてよいかと思うのですが、今回はそういうのありませんので、総合的に御判断をいただくということでいかがでしょうか。

○西川専門委員

そんなにこだわるものではないので、コリンエステラーゼについては、特にこれ以上追求する必要はないと思いますので、結構です。

ただ、コレステロールの増加については、より長期の試験で肝細胞の空胞化というのがみられているのです。それとかなり関連が深いような気がするので、これはやはり無視しないほうがいいかなと思います。

○本間座長

今の御意見は、ここでの記載はこのままでよろしいけれども、慢性毒性のところをまたさらに再度議論すべきだということでもよろしいですか。

○西川専門委員

40ページの18行目からのボックス、【事務局より】ということで、肝重量増加、肝細胞肥大について、血漿コリンエステラーゼの低下を伴っているかどうかということとは少しずれるのですが、肝細胞肥大に関連してコレステロールの増加があるということから、これは検体投与の影響ではないとは言えないような気がしております。

○本間座長

では、ここは先生としては適応性変化ではなくて、検体の影響であるということを示唆するような文章にする。

○西川専門委員

むしろそちらの可能性が高いと考えております。

○本間座長

では、そのような文章を残すということでどうでしょうか。

○横山課長補佐

1点だけ確認ですけれども、雌は1,500からコレステロールが上がっているようなデータではありますが、雌の1,500のコレステロールはいかがでしょうか。131ページです。

○長野座長代理

私は、肝重量の増加を毒性とするならば、コレステロールの増加のある3,000 ppmだけにするのがいいと思いました。というのは、コレステロールを指標にした場合には、131ページの表を見ていただきますと、コレステロールのところは、雄の下2群、雌の下2群でそれぞれ横棒が引っ張ってありまして測定していないのです。そうしますと、この検査自体が完全に全部の用量の検査をしたわけではありませんので、コレステロールを指標にすることはできないということで、肝重量だけを指標にしたほうがいいように思いました。つまり、3,000 ppmという。

○西川専門委員

賛成です。

○横山課長補佐

承知いたしました。

○本間座長

では、肝臓の重量だけで、そういったことで記載してください。

○横山課長補佐

評価書案の40ページの7行目から9行目の「3,000 ppm」から始まる文章ですが、これらの肝臓の変化を適応性変化にしていますが、これを毒性所見とするとともに、3,000 ppm以上の所見としてコレステロールを雌雄とも追記するということがよろしいでしょうか。

○本間座長

よろしいですか。

○西川専門委員

いいと思います。

○本間座長

では、それでお願ひします。

その次に、10行目からの網かけ部分に関して、西川先生のほうからこのようなルールがありましたかということですのでけれども、これについても少し御説明をお願ひします。

○西川専門委員

肝臓の絶対重量、比重量が増加した場合、さらに生化学的パラメータとか病理変化を伴っていなければ適応性変化とするということになっているのですが、腎臓についてもこういうことになっていたのでしょうかという確認です。

○横山課長補佐

ルールではなくて、このような所見が出ているのですけれども、そのほかに影響がなかったのと、ほかの試験でも重量の変化がなかったので、そのように記載してしまいましたが、これは案ということで、先生方の御判断をお願ひできればと思います。失礼しました。

○西川専門委員

そうしますと、一番簡単に修文するためには、これは検体投与の影響の可能性もあるわけなので、検体投与の有害影響とか毒性影響ではないと考えられたような文章にすればよいのかなと思います。いかがでしょうか。

○本間座長

そのように修文できますか。

○横山課長補佐

はい。

○吉田（緑）委員

西川先生、ここのところは投与の影響は否定できないが、有害影響ではなかったという御判断ということですのでよろしいのですね。

○西川専門委員

はい。生化学とか病理の変化はないので、そのように記載したほうがわかりやすいかなと思います。

○本間座長

では、そのようにお願ひします。

○吉田（緑）委員

申し訳ないのですが、ちょっと戻っていただきまして、（2）の90日の試験のNOAELなのですが、これだけがほかよりちょっと低いのです。というのは、肝重量をとっているのですが、恐らくこの時期はどの国もまだそういった適応性変化といった概念がなく肝重量をとっていた時代なので、画一的に1990年代のJMPRがそう考えたから、2018年の我々はそうしなければいけないということをございませんで、今のルールに当てはめれば、ほかに所見がないので、これは現代の基準に合わせていただいたほうが評価書全体のおさまりがいいのかなと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○長野座長代理

私も賛成です。

○西川専門委員

これは古いJMPRの評価であるので、JMPRは何々であると評価しているというふうにしたほうがよいのではないかと思います。

○本間座長

どうでしょうか。

○横山課長補佐

これまでの記載ぶりからすると、2通りあると考えられます。西川先生が今御意見をくださったように、JMPRの判断を採用するかどうかということですので、JMPRはこう言っているという記載、若しくはJMPRはこう言っているけれども、食品安全委員会農薬専門調査会は、これはほかに肝毒性を示唆するようなパラメータが動いていないので適応性変化と判断したと、判断の上乗せをするか、いずれかになると思いますが、いかがでしょうか。

○西川専門委員

後のほうがより具体的でわかりやすいと思います。

○本間座長

ほかの先生も同様の御意見ということで、そのような書きぶりをお願いしたいと思いません。

○横山課長補佐

事務局内で質問が出ていまして、今の(2)についてはかしこまりました。(1)ですが、(1)の試験もJMPRの評価書から記載したもので、2,000 ppm以上というところに肝臓の重量の変化だけありまして、そうしますとこれも同じかなという疑問が今起きてきていまして、これも同様に記載してもよろしいでしょうか。

○長野座長代理

事務局がおっしゃるとおりだと思います。

○西川専門委員

どの試験ですか。

○横山課長補佐

10の(1)、39ページの一番上の表です。2,500 ppm以上の所見に、肝絶対及び比重量増加がある点です。

○西川専門委員

わかりました。これは削除でいいと思います。

○本間座長

では、そういった形の修文案にしてください。

それでは、そこの部分は終わったということで、41ページ、事務局のほうから9行目の

SERのSを小文字にすることが指摘され、41ページの33行目に、西川先生のほうから修文がされています。ほかの毒性の先生、こちらもこれでよろしいですか。「感染に起因した」ということで、よろしいですね。

42ページの28日間の亜急性神経毒性試験については、特に意見はなかったと思います。

43ページの(9)の90日間亜急性神経毒性試験について、EPAの評価書に基づき記載したということに対して川口先生のほうから確認がありましたけれども、これはこれでしようがないというか、この回答でよろしいですか。

○川口専門委員

はい。

○本間座長

同じように、(10)の19行目からの90日間亜急性神経毒性試験に関しても、JMPRの評価書に基づき記載したということで、こちらも川口先生のほうから了解したということでもよろしいですね。ほかの先生もよろしいですね。

これで亜急性毒性試験は全て終わりですけれども、ほかに毒性の先生のほうから亜急性毒性試験の中で特になければ、次に行きたいと思います。

慢性毒性試験をお願いします。

○藤井専門職

45ページ8行目から、11.慢性毒性試験及び発がん性試験について記載をしております。

まず、イヌの1年の試験でございます。結果は表30にまとめているとおりでございますけれども、長野先生からコメントをいただいております。13行目、14行目の部分、当初事務局案で「100 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で」の後、「副腎網状帯/束状帯細胞肥大及び空胞化等」と記載しておりましたけれども、統計学的有意差が認められていない所見でございまして、その部分について「副腎皮質限局性変性/壊死等」という記載にしたほうがよいと思いますというコメントをいただいております。

46ページ4行目からのボックスをお願いいたします。同じく長野先生から、JMPRの評価書の中で副腎の変化について触れていないことについて、その理由がわかれば教えてくださいとコメントをいただきました。改めて確認をしたのですが、その理由についてはわからないというところでもございました。

46ページ6行目から、ラットの2年間併合試験の①について記載をしております。現在、事務局案としてはこちらをADIの設定根拠としております。

47ページ1行目からの【事務局より】をお願いいたします。この試験については、500 ppm投与群で卵巣重量の増加が認められておりますけれども、比重量で有意差がなく、組織病理学的検査でも検体投与の影響が認められなかったことから、毒性所見とはしない案としておりました。一方、JMPR、豪州では、この点については毒性所見としております。

西川先生、高橋先生、川口先生からは、事務局案でよいですというコメントをいただいております。長野先生からは、卵巣重量を毒性所見とするかどうか判断ができませんでし

た。理由としては、絶対重量のみの有意差なので、投与による影響を否定できるのが一般的と思いますが、絶対重量と比重量の増加は両者とも対照群と比較して同程度であり、JMPR及び豪州の毒性所見とした選択も否定できませんでしたというコメントをいただいております。

この点については、机上配布資料1の1ページ、報告書から卵巣重量の該当部分を抜粋して御用意させていただきましたので、扱いについて御検討いただければと思います。

また、この試験については、川口先生、長野先生から、500 ppm投与群の雌雄におけるグルコースの上昇について、用量相関性や有意差が認められていないということ、長野先生からは振戦については投与2日目に2例に発生した所見であって、その後2年間を通してみられていないので、これらのことからADIの設定根拠とするには不明確な結果だと思いますというコメントをいただいております。ADIの設定に関しては、1年間慢性毒性試験のイヌの試験と両方を使用したらどうでしょうかというコメントもあわせていただいております。

このグルコースの件に関しましても、机上配布資料1の2ページと3ページに、それぞれ雌雄の報告書からの抜粋をつけさせていただいております。こちらをあわせて扱い等について御検討いただければと思います。

47ページ3行目から、ラットの2年間併合試験の②について記載をしております。この試験について、先生方からコメント等はいただいておりますが、48ページの表33、毒性所見をまとめた部分について、2,500 ppmの雌雄の部分で、それぞれ小葉中心性肝細胞肥大の後にsERの増加と記載をしております。親委員の先生方から御指摘をいただきまして、sERの増加については、この表の中で毒性所見と記載するのは適切ではないということで、もしよろしければ、小葉中心性肝細胞肥大の部分の注釈として、電子顕微鏡検査によりsER増加が認められたというような修正をさせていただきたいと考えております。

また、そのことと関連して、2行目、3行目の部分でございますけれども、2行目の後半の部分、「1,000 ppm投与群の」から3行目の「sER増殖」という部分までも、表33の修正とあわせて記載については削除させていただければと思います。扱いについて御検討いただければと思います。

48ページ19行目から、ラットの2年間併合試験の③について記載をしております。

49ページ22行目からのボックスをお願いいたします。評価書案では、EPAの評価書に基づいて記載をしておりましたが、EPAでは肝細胞空胞化も適応性変化としていることについて扱いをお伺いしておりました。

この点について、高橋先生、西川先生、長野先生、川口先生、いずれの先生方からも、これの前の②の試験で、同じく肝細胞空胞化、脂肪性空胞と考えられたものについて毒性所見としているので、それと合わせて③の試験においても毒性所見とするのが妥当と考えますというコメントをいただいております。

また、西川先生、長野先生から、49ページ3行目の部分、「胸腺リンパ洞結節」と事務

局案で記載していた部分について、用語の確認の旨のコメントをいただいております。長野先生からは、原文の訳に合わせて「胸腺リンパ節の洞」とするのがよいのではないでしょうかというコメントをいただいております。

それで、肝細胞空胞化を毒性所見とする場合、48ページの27行目から49ページの7行目までの部分について、49ページの10行目から修正案を記載させていただいております。こちらについても、あわせて御検討いただければと思います。

○本間座長

ラットは議論が多いので、ここで一旦区切ってラットだけでやりましょう。

では、45ページの慢性毒性試験の前半部分を確認したいと思います。イヌの慢性毒性試験ですけれども、こちらに関しては13～14行目、長野先生からコメントがあり、修正しましたけれども、こちらについて長野先生、少し御説明をお願いします。

○長野座長代理

今の13～14行目の修正です。この文章では、副腎の網状帯と束状帯の細胞の肥大と空胞化がエンドポイントになっています。しかしながら、この結果は、抄録の267ページの組織病理学的所見の上から3つ目が網状帯と束状帯の細胞肥大と空胞化なのですが、有意差のマークがついておりません。もちろんイヌなのでいいと思うのですが、どうせだったら、もう一つ上にある皮質限局性変性/壊死のほうが一番上の用量で統計学的な有意差があるので、こちらのほうが適切ではないかなと思いました。ただし、その場合でも雄の100 ppmでは1例だけなので、ほかのパラメータを使う手もあるとは思っています。

○本間座長

ほかの毒性の先生、この記載でよろしいでしょうか。ほかに御意見がなければ、長野先生のコメントに基づいた修正案をお願いします。

46ページのボックスですけれども、長野先生から質問がありましたけれども、こちらについては理由がわからないということで、これは仕方がないかと思います。

46ページ、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験です。こちらに関しては多くの意見が出ています。卵巣重量の増加について毒性所見とするかどうかということですが、長野先生の御意見をまずお聞きしたいと思います。よろしくをお願いします。

○長野座長代理

卵巣の重量は机上配布資料1に書いてありまして、卵巣について実重量も比重量も両方とも増えている。ただし、実重量のほうしか有意差がないというデータになっております。本来ならば、実重量だけなので投与による影響を否定してもいいと思うのですが、ただし両方ともパーセントは同じで、対照群に対して124%ということで、簡単に消すのは心配だなと思いました。特にJMPRとオーストラリアの評価書を見ても、この卵巣の重量の増加をエンドポイントとしておりまして、やはり否定しづらいなと思いました。

○本間座長

ありがとうございました。

ほかの先生は。

○西川専門委員

ここはルールどおり、絶対重量のみの増加であるので毒性としないというのが一番すっきりすると思います。

しかも、卵巣への影響というのは、他の試験はどこを見てもないのです。どうもそれをわざわざ記載するのはどうかという気がします。

○本間座長

代田先生。

○代田専門委員

比体重値についてですけれども、卵巣はホルモンの働きによって重量が変化する臓器なので、肝臓のように比体重値で評価するというのはあまり適切ではないと思います。実際に実重量に変化が出たときに影響かなと考えるとよろしいのではないかと思います。

それで、組織学的な変化があるのかどうかということで、抄録231ページから232ページあたりのところで、卵巣に何か重量の変化を起こすような所見があるだろうかと見てみますと、途中死亡のところは差はないのですけれども、最終解剖のところでは少し嚢胞状の卵胞が見えているということで、恐らく重量がこの程度上がっているのは、この群で嚢胞状の卵胞が少し増えていたので重さに反映されたのではないかなと思います。

ただ、これを毒性とするかどうかというのは、確かにほかの試験にもこういった変化が出ていないので、これを果たしてどうするかというのは、実際にどんな卵胞だったのか見てみないとわからないので何とも申し上げられませんが、ここの卵巣に関して言えば、そういうことが重量の変化につながっているのだと思われれます。

○本間座長

川口先生。

○川口専門委員

代田先生の意見に同意します。

○本間座長

長野先生、いかがでしょうか。

○長野座長代理

私もそう思います。確かにcystの発生数がちょっと多いのです。ただし、cystの発生数が有意差を持って増えているわけではないし、たまたまこんな変化が出たのかなという気がします。ですから、毒性としないというのに賛成です。

○本間座長

どうもありがとうございました。では、そこの部分は事務局案どおりということに致します。

○吉田（緑）委員

そういたしますと、「病理形態的に投与による影響が卵巣には認められていないから」

という文言を追加されますか。

○本間座長

では、その追加をお願いします。

○代田専門委員

「毒性を示唆するような」と言っていた方がいいと思います。

○本間座長

わかりました。よろしくお願いします。

それと、あとグルコースの上昇についての意見がありますが、こちらについても長野先生から少し御説明をお願いします。

○長野座長代理

グルコースについては、抄録のほうがわかりやすいと思います。225ページの真ん中あたりに血糖のデータがあります。雄では18週ではコントロールよりも少し低い。24週はちょっと多いけれども、有意差はないデータです。それに対して雌のほうは、18週でトップドーズの500 ppmで118ということで有意な増加があります。ただし、一番下の20 ppmでも115%で有意差があります。したがって、やはりこれは用量に関連した変化とはみないほうがいいのではないかと思います。したがって、グルコースについては、雄雌ともに投与による影響と考えないほうがいいと思いました。

○本間座長

ありがとうございます。

振戦についての御意見はありますでしょうか。

○長野座長代理

振戦については雌の2匹だけに発生しているということで、もちろんこの剤は振戦が起きるので投与による影響かもしれません。しかし、投与2日目に2匹に1度起きただけで、その後は2年にわたって起きていないというので、そうしたものを長期2年間の慢性毒性試験のエンドポイントにするのはきついなと思いました。

○本間座長

ありがとうございます。

最後の③のADIの根拠に関してはいかがでしょうか。

○長野座長代理

そうしますと、この中で投与による影響はみんな消えてしまうのですけれども、何とかどれかを使った場合としても、この試験はADIの根拠にするのはきついということで、イヌと一緒にしたらどうかという提案です。ただし、全部消えてしまったので、この試験は使えなくなってしまっています。

○吉田（緑）委員

恐らくこのLongEvansの試験は、その前にある39ページの(2)の90日の試験と恐らくセットですよね。同じLongEvansですし、用量も同じである。そして、こちらにも投与に

よる影響はないということで、恐らく今回のピレスロイドによる振戦の影響は、何千という単位から起きているのだろうということが疑われるなというプロファイルで、ただ、今回非常に興味深いなと思ったのは、普通こういった変化は、イヌは非常にセンシティブなのですけれども、イヌはさらに高い用量でないと神経症状が出ないといったのも、今回の剤の非常にユニークな特徴かなと拝見しました。

ですから、この(2)につきましては、無毒性量がハイエストドーズになっても、恐らく用量からいうとリーズナブルなのかもしれないと思って私は拝見しておりました。

○本間座長

ありがとうございました。

あとは、先ほど事務局から説明がありました。48ページ1行目からのパラグラフですが、ここの部分に関しては少し修文が必要だということでしたか。それとも削除でしたでしょうか。

○横山課長補佐

毒性所見なしで、無毒性量は本試験の最高用量500 ppmという結論かと思います。それで修文いたします。

○本間座長

よろしくをお願いします。

表33のsERに関しては、先ほど説明があったとおりですね。

(3)の2年間慢性毒性/発がん性試験のラットに関しては、これでよろしいですね。

次は、48ページの(4)の2年間のラットの慢性毒性/発がん性併合試験です。こちらに関しては、肝細胞空胞化を毒性所見とするかしないかということですが、こちらもいろいろな意見が出ています。高橋先生からまずお願いできますか。

○高橋専門委員

49ページですね。これは毒性所見とするのがよいと思います。

○本間座長

ほかの先生も、これは毒性所見とすべきだということでもよろしいですね。

それで、49ページの9行目から、事務局のほうから<肝細胞空胞化を毒性所見とする場合>という形の修正案が出ていますけれども、こちらについてこのような内容でもよろしいかどうか、御議論いただきたいのです。ちょうどこちらが48ページの27行目からの文章に置きかわると考えてよろしいかと思しますので。

○長野座長代理

49ページの10行目からの修文で基本的には賛成なのですからけれども、この中の10行目から12行目までの文章、すなわち50 mg/kg体重/日は適応性変化とするという文章ですが、これはできれば15行目と16行目の間に入ったほうがいいかなと思いました。

48ページの26行目までは250 mg/kg体重/日の話をしておりますので、その後は250 mg/kg体重/日での話をして、その後で50 mg/kg体重/日と思しました。

○本間座長

ほかの先生、いかがでしょうか。よろしいですか。西川先生も今の意見でよろしいですか。

○西川専門委員

結構です。

○本間座長

では、そのような形で修文をお願いします。

どうぞ。

○川口専門委員

長野先生も指摘されていますけれども、これの所見名は「肝細胞空胞化」でよろしいのでしょうか。「脂肪性空胞化」はつけなくていいのか。

○長野座長代理

今、15行目のところは「肝細胞脂肪性空胞化」に変わっておりますので。

○川口専門委員

確認しました。ありがとうございます。

○本間座長

ありがとうございました。

もともとの文章で長野先生から指摘された文言に関しても、この中で修文されていますので、これでよろしいかと思えます。

では、事務局のほう、今言った形で修文をお願いします。

これで、ラットまでの慢性毒性試験は終了ということで、50ページからマウスの慢性毒性試験をお願いします。

○藤井専門職

50ページ2行目から、マウスの91週の併合試験について記載をしております。8～10行目の網かけの部分、西川先生からコメントをいただいております。肥大及びリンパ腫の発現状況を整理できますでしょうかということでございます。

事務局で改めて豪州の評価書を確認したのですけれども、追加の情報等は記載がなかったということでございます。

50ページ18行目から、マウスの98週の併合試験について記載をしております。

51ページ22行目からの【事務局より】をお願いいたします。事務局から2点お尋ねをしておりました。まず、①として、2,500 ppm投与群の雄で認められた肺腺腫について、こちらはログランク検定では有意差が認められておりますが、Fisher検定では有意差が認められず、本試験に用いられたAlderley Parkマウスが肺発がんの好発系統とされているということから、また、いずれの投与群でも、「前癌病変」と書いていましたが、ここは長野先生から「前腫瘍性病変」のほう用語として適切ですということで御修文いただいておりますが、前腫瘍性病変が認められないことから、検体投与による影響としない案として

おりました。

この点については、52ページのボックスの中ですけれども、川口先生、高橋先生、西川先生からは、事務局案に同意しますという旨のコメントをいただいております。

一方、長野先生からは、投与による影響とは言えないという評価は可能だと思います。ただし、検体投与による影響ではないと考えられたという書きぶりについては言い過ぎと考えますというコメントとともに、理由として、以下、そちらに記載しているとおり、3点コメントをいただいております。

また、長野先生からこの点に関連しまして、抄録207ページの脚注にこの試験に用いられたAlderley Parkマウスが肺発がんの好発系統であるということの根拠とした資料2種類について、その資料中に書かれているマウスの系統について確認する旨、コメントをいただいております。

机上配布資料2の4ページに、申請者からの回答について記載をしておりますが、いずれの文献についてもSwiss系マウスに関して記載があり、それを引用したという回答でございました。

また、事務局より②として、1,000 ppm以上投与群で認められた肝重量の増加、あと2,500 ppm投与群で認められた小葉中心性肝細胞好酸性化等の変化を適応性変化としたという点については、いずれの先生方からも事務局案に同意しますというコメントをいただいております。

52ページ2行目から、マウスの2年間併合試験の①について記載をしております。ページをおめぐりいただいて、表36に認められた毒性所見をまとめております。19行目からのボックスの中で【事務局より】として、雌雄ともに多臓器にアミロイド症が認められたことから、これまでの評価書の記載例を参考に全身性アミロイドーシスと記載したということについては、川口先生、長野先生から了解しましたというコメントをいただいております。

また、4,000 ppm投与群の雌で認められた肝臓の重量変化とび慢性肝細胞肥大、網かけにしている部分ですけれども、長野先生からこの部分については適応性変化と考えたほうが良いと思いますというコメントをいただいております。扱いについて御検討いただければと思います。

54ページ1行目から、マウスの2年間併合試験の②について記載をしております。

55ページの14行目からの【事務局より】をお願いいたします。この試験は2,500 ppm以上投与群の雌で肝細胞腫瘍及び肺細気管支肺胞腫瘍の発生頻度の有意な増加が認められており、検体投与の影響としておりましたが、いずれも明確な用量相関性が認められず、また前腫瘍性病変の増加が認められていないため、扱いについてお伺いをしておりました。

この点について、高橋先生、川口先生、西川先生、長野先生からは、事務局案に同意しますという旨のコメントをいただいております。ただ、川口先生からは、肺については検体投与の影響としたほうがよいと思いますというコメントをいただいております。ただ、肝臓

については背景データを確認する必要があるのではないのでしょうかという旨のコメントをいただいております。

この点については、机上配布資料2の2ページをお願いいたします。中段やや上の部分から、この部分に関する申請者の回答を記載しております。結論としましては、試験実施施設の背景データというものはないということなのですけれども、参考までにというところで、この試験に用いられたマウスの幾つかの試験施設での背景データ、肝臓と、3ページには肺における背景データについて記載されております。

評価書に戻っていただきまして、55ページの表38の中で、2,000 ppm投与群の雄で「精巢形成不全」と記載をしております。この部分について、西川先生からは「精巢萎縮」ではないのでしょうかというコメントをいただいております。また、長野先生からは、投与による影響とするならば、用語について議論したほうがよいと思いますというコメントをいただいております。こちらも御検討いただきたいと思います。

また、表39の肝臓の所見名に関しまして、西川先生からコメントをいただいております。56ページのボックスの中段やや上になりますけれども、「過形成結節」「限局性肝細胞過形成」及び「肝細胞腫」の鑑別と現在の分類への対応について、申請者に確認できませんかということで、こちらも回答については机上配布資料2の1ページの2に記載をされております。回答の部分の下の表で囲われた部分が、現在の用語に置きかえると以下のようになるかと思われましてというものでございます。

なお、この肝臓については、申請者の米国での関連会社が2017年12月にピアレビューを行っているとの情報がございまして、その結果については2ページの上の表にまとめられておりますけれども、結論としては、雄では有意差がなく、雌では2,500 ppm以上で有意な増加があったとの判断となっております。

長野先生、川口先生、西川先生から、54ページの11～12行目、網かけにしている部分について、それぞれ御修文案をいただいております。長野先生からは、「2,500 ppm以上投与群の雌で」の後、「肝細胞腫 (hepatoma) 及び肺細気管支肺胞腫瘍」というような御修文案、川口先生からは、「肝細胞並びに」の後、「肝細胞腫」です。西川先生からは、「2,500 ppm以上投与群の雌で」の後、「肝細胞腺腫」というような、それぞれ御修文案でございます。

また56ページに戻っていただき、長野先生からのコメントとして、③でございます。表39については、JMPR評価書に記載されているtableと、検査動物数であったり、肝臓腫瘍の発生数が異なっておりますと。

この点について事務局で改めて確認をしたのですけれども、JMPR評価書に記載されている結果であるとか、EPAがこの試験についてはレビューをしているのですけれども、それらの再検査結果と異なるということで、その理由についてはわからないというところでございます。

あと、長野先生からのコメント⑤です。この試験は報告書が一部病理写真が抜けており

ました。この点についても申請者に確認をいたしまして、回答は机上配布資料2の1ページ目の一番上に記載をしておりますが、原本の取寄せに時間を要するというので、今回は提出ができないという回答でございました。

また、長野先生からのコメント⑥として、EPAの評価書の中に当初事務局案で記載をしておりませんでしたマウスの発がん性試験がありまして、それについて記載を追記したほうがよろしいのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

57ページの2行目から、当該試験について結果を記載しております。当初、この試験は休薬期間の設定の詳細がよくわからないところであったり、試験の内容として肝臓であったり、肺腫瘍のメカニズム試験という位置づけで実施されたという記載がございまして、事務局案としては入れなかったのですけれども、記載内容や扱いについて御検討いただければと思っている次第です。

慢性毒性試験/発がん性試験については以上となります。よろしくお願いたします。

○本間座長

御説明、ありがとうございます。

それでは、50ページに戻っていただいて、マウスの(5)の91週間慢性毒性/発がん性試験からです。

網かけ部分に関して、西川先生のほうからコメントがありました。情報が記載されていないということですが、御説明お願い致します。

○西川専門委員

これはCDを見ても所見はいっぱいあるのですけれども、まとめたものがないので、何が何だかつかみどころがなかったので、整理してもらえないかというお願いをしたわけです。さもないと、悪性リンパ腫が発生したのは、コントロール群を含めたほとんどの群なのか、あるいはリンパ節の肥大があったのがどの群なのか、全くわからなくて、この文章だけだといずれの群でも同じように認められたから影響ではないと言っているのですが、それは確認できないのです。

○吉田(緑)委員

こちらは参考資料に落としてもよろしいのではないですか。ほかにもマウスの試験がありまして、ちょっと違ったタイプのSwiss系のマウスではございますけれども、複数の試験からこの用量が発がん用量だったかどうかということは判断が可能であると思っておりますので、資料がもしないのであれば、APVMAがいつごろしたかわからないのですけれども、これを参考資料としたとしてもマウスの発がん性については評価できると御判断いただけるのであれば、そのようなこともできるのかなと思っておりますけれども、いかがでしょうか。

○本間座長

参考資料に落としてはどうかという意見ですけれども、どうでしょうか。

○西川専門委員

そういう手もあると思うのですけれども、参考資料にする理由がわからないと、そうい

うふうにできないと思うのです。

○本間座長

何かそれは基準があるのでしょうか。

○横山課長補佐

海外評価書からの記載ですので詳細不明とか、用量と所見の発現の関係がわからないという理由はあると思います。

○本間座長

どうでしょうか。

○西川専門委員

そうであれば、そのような取扱いで結構だと思います。

○本間座長

では、事務局のほう、こちらは参考資料という扱いでお願いします。

○横山課長補佐

はい。

○本間座長

それでは、50ページ18行目からの(6)の98週間の慢性毒性試験ですが、こちらに関しては51ページ目から、まず事務局のほうから肺腺腫について検体投与の影響であるかどうかという質問がありまして、多くの先生からは、事務局案どおり検体投与による影響としないという意見が出ております。一方、長野先生からはそれは言い過ぎというような意見ですが、長野先生、こちらについて少し御説明お願い致します。

○長野座長代理

51ページのところに書いてある理由からすると、私は投与による影響ではないとするのは言い過ぎかなと思いました。というのは、統計処理のことですけれども、Fisherでは有意差はないのです。でも、生存率を考慮すると有意差が出てくるという場合には、本来は発がん性の統計の場合には否定してはいけないというのが一般的です。

次のAlderley Parkマウスは、肺発がんの好発系であると書いてありますね。でも、今これで使っている参考文献というのは、伊東先生の1994年とRaoの1988年の資料です。これはSwissマウスについて言っているわけです。ほかのマウスの試験はICRを使っています。ICRあるいはCD1はやはりSwiss系です。すると、ほかの試験についても使えなくなってしまうということです。

それから、次の前腫瘍性病変がないということを利用してはいるのですけれども、データを見ると、前腫瘍性病変が一例も書いていないのです。すなわち好発系と言っているながら前腫瘍性病変を一例もとっていない。これはおかしいと思います。したがって、論理的にこの文章が本来は存在し得ないと思いましたので、これが投与による影響ではないということまでは言えないと思います。

○本間座長

長野先生からは、こちらは病変ととるべきだという意見です。

○長野座長代理

いえ、そういうわけではありません。もちろんこれは投与による影響ではないと思いませんけれども。

○本間座長

どういう書きぶりにすればよろしいでしょうか。

○長野座長代理

要するに、投与による影響ではないと考えられたというようなところまで言うのは言い過ぎだという意味です。もうちょっとよりいい言い方をしたほうがいいのではないかと思います。何せ、論理的に否定する文章として、私としてはこんなことまで言っているのかという気がします。

○吉田（緑）委員

この2,500 ppmというのはほかのマウスでも発がん用量でございますので、これを否定したからといって、この物質のマウスの肺発がんが否定できるわけでもございませんので、確かに増えてはいないけれども、「増加傾向については投与による影響と考えた」とフルストップでよろしい。「投与の影響の可能性が否定できない」でもいいと思うのですけれども、そのような書きぶりでいかがでしょうか。これが例えば250 ppmだとするとよく考えなければいけないところですが、2,500 ppmのみであれば、次から次に出てきて、その後、多くのメカニズム試験等もこれらの用量で行われていたりしますので、いかがでしょうか。

○長野座長代理

私は「投与による影響とは言えない」という文章のほうがいいと思っております。要するに、今、この文章では「投与による影響ではない」と書いてありますね。それよりも、「投与による影響とは言えない」というような。

○吉田（緑）委員

投与による影響であることを否定できないということですね。

○長野座長代理

そこまで言ってしまうのですか。

○吉田（緑）委員

先生がおっしゃった最初のお話と次の差が私にはわからなかったものですから。

○長野座長代理

数字からすると、ちょっと投与による影響とは言えないと思うけれども、しかし、投与による影響ではないというところまでは書けないかなと。

○吉田（緑）委員

その違いがわからない。

○本間座長

「ない」ではなくて「言えない」ということであればよろしいということですか。
では、そのような文言で。

○長野座長代理

あるいは、吉田先生のように、投与の影響を否定しないほうが良いというふうに。

○吉田（緑）委員

否定する必要がありますかね。それは先生方の御判断なのですが、1試験1試験で全体を見比べて、これらの影響はどうだったかというのを御判断いただかないといけませんので、できれば投与による可能性が否定できないのか、投与による可能性というのはないと考えるというのかは、それは御判断いただいたほうが次に進みやすいと思います。

○本間座長

細かい書きぶりの問題かと思いますが、長野先生が先ほど言ったような、影響とは言えないということではいかがでしょうか。

○長野座長代理

ほかの先生方が言っている否定の部分と、今、吉田先生がおっしゃった、ある程度、多少肯定しようという、私はその中間ぐらいにいるのです。それで、ほかの否定される先生の意見を聞いたほうが良いと思います。

○本間座長

何かいい言葉がありましたらいいのですが、ほかの先生、御意見をお願いできますか。どうぞ。

○西川専門委員

いかどうかはわからないのですが、「投与による影響ではない可能性が示唆された」みたいなところでどうですか。

○本間座長

「影響ではないということが示唆された」と。

○西川専門委員

「可能性が示唆された」。

○本間座長

「影響ではないという可能性が示唆された」。よろしいですか。

では、そのような書きぶりをお願い致します。

○横山課長補佐

理由として残してよいのは、ログランク検定では有意差があったけれども、Fisherではなかったということと、前腫瘍性病変もなかったというのは残してよろしいですか。結論としては。

○長野座長代理

本来は、背景データとの比較なのですよ。ところが、その背景データ自体が、Alderley Parkマウスの背景データがなくて、単なるSwissマウスの背景データがないというところ

に本来は問題がありまして、もしも今のように「投与でない可能性が示唆された」とするならば、使えるのはFisherで有意差がなかったということぐらいかなと私は思います。

○本間座長

では、そのような細かい修文をお願いします。

あと、文言の修正がありましたけれども、「前癌病変」を「前腫瘍性病変」とすることに関しては、ほかの先生もよろしいですか。

○長野座長代理

その文章はなくなるのではないですか。

○本間座長

そうですね。今の修文でなくなるのですね。わかりました。では、もうそれは関係ありません。

あと、先生がおっしゃったマウスの系統の大きさに関してはよろしいですか。これも要らなくなりますね。

○長野座長代理

要らなくなる。

○本間座長

要らなくなる。関係ないですね。わかりました。

では、最初の肺腺腫についてはそのような形にしたいと思います。

②の小葉中心性肝細胞好酸性化等の変化を適応性変化としましたということですが、これについては全員の先生が適応性変化とすることに同意しますということですが、西川先生は議論が必要ということですが、何かコメントがあればお願い致します。

○西川専門委員

その小葉中心性肝細胞肥大にプラスして好酸性化があるということ。それから、電顕所見としてsERの増加等があるということ。これは適応性変化かどうかを判断する基準には明確に記載されていないので、そういう意味で議論が必要だと思いましたが、結論としてはこれらを含めて適応性変化と考えてよいということですが、したがって、議論の必要がなければ飛ばしていただいて結構です。

○本間座長

わかりました。ありがとうございます。

○吉田（緑）委員

確認いたします。このsERというのはスムーズのERが増えていることですので、まさしくすりガラス状、すなわちマイクロゾームが増えていることですが、peroxisomeが増えていることはすなわち好酸性化ということで、形態学的な差と捉えておりますので、両方とも適応性の変化として受け入れられるものであると考えます。

○本間座長

ありがとうございました。

次に52ページの(7)の2年間の慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)①に移ります。こちらに関しては、表36の網かけ部分に長野先生から御意見を頂いていますので御説明お願い致します。

○長野座長代理

表36の肝絶対及び比重量増加とび慢性肝細胞肥大ですが、そのほかに肝障害を疑わせるような変化がないので、適応性変化にしてはどうかなという提案です。

○本間座長

では、これは削除ということですか。

○長野座長代理

表からは削除して、今の適応性変化であるという文章を入れるということ。

○西川専門委員

今の長野先生御指摘の部分は、53ページの3行目から5行目に記載があると思います。したがって、表から削除だけでいいと思います。

○本間座長

長野先生、こちらのほうに記載があるということです。表からの削除だけでよろしいですか。

○長野座長代理

おっしゃるとおりです。

○横山課長補佐

3行目からは5行目は雄の話しか記載されてなかったもので、雌も追記して、表からは削除させていただきます。

○本間座長

あと、アミロイドーシスに関しても、川口先生と長野先生から了解しましたということですが、ほかの先生もよろしいですか。

○高橋専門委員

はい。

○本間座長

ありがとうございました。これで(7)の試験はおしまいです。

54ページから(8)のマウスの2年間慢性毒性/発がん性併合試験ですけれども、こちらはいろいろ問題があります。何から始めようか。

55ページの14行目からのボックスですが、2,500 ppm以上の投与群の雌で肝細胞腫瘍及び肺細気管支肺胞腫瘍の発生頻度の有意な増加が認められたため検体投与の影響としましたが、御検討くださいということです。これに関しては多くの先生から同意するということですが、ほかの先生もこれは影響ということでもよろしいですね。

それで書き方の問題としては、54ページに戻っていただいて、11行目の網かけの部分ですが、事務局案としては「雌で肝細胞腫並びに肝細胞腺腫及び癌の合計、肺細気管支肺胞

腺腫並びに肺細気管支肺胞腺腫及び癌の合計」という形に修文されていますが、こちらについて3名の先生からさらなる修文案が出されています。私は明確な違いがよくわからないので、それぞれの先生に少し説明していただきたいと思います。

長野先生。

○長野座長代理

事務局案では、54ページの11～12行目の部分について、肝臓、肺ともに、良性腫瘍と良性腫瘍プラス悪性腫瘍の合計の両方の発生から投与による影響としているのです。しかし、55ページの表39の内容を見てもみますと、雌のほうの肝臓の肝細胞腫を見ると、コントロールが3例、20 ppmが2例、2,500 ppmが15例、5,000 ppmが15例というふうに、2,500と5,000 ppmでは増えています。ところが、肝細胞癌は、0、2、3、0というように、投与による増加がないと思います。したがって、肝臓に関しては肝細胞腫の増加だけについて言えばいいと思いました。

肺については、細気管支肺胞腺腫、雌のほうですが、対照群が12例、20 ppmが14例、2,500 ppmが28例、5,000 ppmが26例というように、2,500 ppm以上で増加しております。それに対して、細気管支肺胞腺癌の発生は、対照群が2例、20 ppmが1例、2,500 ppmが2例、5,000 ppmが3例というように増えていません。したがって、肺についても、細気管支肺胞腺腫の増加だけについて言ったほうがいいと思いました。

したがって、ここの54ページの11～12行目の文章については、「2,500 ppm以上投与群の雌で肝細胞腫及び細気管支肺胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められた」という文章でいいと思いました。ただし、「肝細胞腫」については、西川先生の質問に対して、申請者から「肝細胞腺腫」というふうに置きかえられるということなので、「肝細胞腺腫」のほうがいいのかなと思います。

○本間座長

ありがとうございました。

次に、川口先生の修文案をお願いします。

○川口専門委員

もともとの表現に「肝細胞腫」と「肝細胞腺腫」が混在していたので、どちらかに統一したほうがいいという意味で「肝細胞腫」にただけです。

表記については、長野先生の御意見もごもっともだと思うのですが、有意差がついているところを拾っておくという意味では、西川先生のような表記のほうがいいのかと思います。

○本間座長

ありがとうございました。

西川先生、お願いします。

○西川専門委員

まず、腺腫と癌の合計については、長野先生のおっしゃるとおり、これは肺にしる、肝

臓にしる、腺腫のみの増加ですので、合計の部分は削除したほうがよいと思います。

あと、用語ですけれども、机上配布資料2の1ページにありますように、最近、ピアレビューをして用語について確認し、現在の当てはまるような用語にするということです。したがって、「肝細胞腫」という所見をこれまで一度も聞いたことがないので、そのまま置きかえられるのであれば、「肝細胞腺腫」という言葉に直したほうがよいと思います。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

今の3名の意見を聞いて、高橋先生のほうはどうでしょうか。もともと事務局案に賛成ということでしたけれども。

○高橋専門委員

はい。

○吉田（緑）委員

確かに申請者はそういうふうに言っているのですけれども、もし本当にそうならば、**altered foci**が増えてもいいのですね。でも、**PPAR**だから別ですかね。ただ、可能性もありますし、あまりに**altered foci**が少ないということもありますので。今、ピアレビュー中だということが書いてありますから、先生方の御判断で「肝細胞腺腫」という現代の用語を使われることについては私は賛成なのですけれども、表39をそのまま肝細胞の結節を直してしまうというよりも、むしろ脚注をつけて申請者からの追加資料にもこう記載されているというようなことで、文章と表との間を埋めておいたほうが、ひょっとしたらピアレビューしたら頻度が変わってくる可能性があるような気がするのです。この数字だけを眺めると。いかがでしょうか。西川先生のほうが肝臓はお詳しいかもしれないのですけれども。

○西川専門委員

数が変わってしまうのであれば問題かと思うのですが、この表からは、例えば過形成とか過形成結節を削除して、本当の腫瘍、悪性病変だけを記載すればいいのかなという気がしますけれども、いかがでしょうか。

○吉田（緑）委員

ただ、この「過形成結節」は、確かに申請者は現在の「再生性」と書いてあるのですけれども、1983年、このころはNIHのターミノロジーからNTPターミノロジーにちょうど変わる期間で、コントラクトラボによって記載がぶれるときなのです。ちょうど私、同じような剤を経験したときに、こんなにラボによって違うのだということを体験したことがあるので、申請者は確かにこう言っていますけれども、普通、この「過形成結節」をそのまま英語で考えますと“**hyperplastic nodules**”でしたか、アデノーマの範疇にしていたものですので、ただ、申請者から全部データが出てくるまで待つというのも一つの案ではありますが、少なくともこの用量から腫瘍が増えているだろうというのが、この表から先生方が御判断できるというのであれば、私はあまりここを置きかえるというよりも、そのま

まを書いておいて、あとはボールはあちらに投げたので、ちゃんとしたデータをいつかは出してねということのほうがいいと思いますけれども、いかがでしょうか。

○長野座長代理

私は今の吉田先生の意見に賛成です。今、我々が持っているデータは抄録のデータです。それはこのデータ。あと、新しい情報が今出てきたというので、やはり我々の責任ではなくて相手の責任にしたほうがいいと思います。したがって、脚注が妥当かなと私も思いました。

○本間座長

今のは言葉の問題ですね。

○吉田（緑）委員

用語の問題です。

○本間座長

では、用語に関しては、今、吉田先生がおっしゃったように、もとの「肝細胞腫」を使うことにして、表中に脚注として今言ったことを入れる、それでよろしいでしょうか。

○吉田（緑）委員

文章は「肝細胞腺腫」とするということによろしいのではないですか。

○本間座長

本文のテキストは「肝細胞腺腫」でよろしいということですか。表の中だけということですか。

○吉田（緑）委員

はい。西川先生がおっしゃったように、悪性の癌が増えていないというのは重要なポイントだと私は思います。少なくとも昔のクライテリアでも癌と腺腫は分けていたということになります。

○本間座長

それでよろしいですか。文章の中は西川先生の案。

○西川専門委員

文章を「肝細胞腺腫」にするのはいいと思うのですが、表中は「肝細胞腫」を残すということですか。

○本間座長

そこに脚注を入れて説明するということですね。表はオリジナルのまま使いたいということですね。

○西川専門委員

だけど、本文でそれを読みかえているわけでしょう。

○本間座長

ですから、脚注をつけるということです。

○吉田（緑）委員

机上配布資料2を見ますと、真ん中あたりに、「その結果は、タスクフォースから米国EPAに近々提出予定のことです」と書いてあるのですね。過去にhepatomaというので処理した剤は何剤かあったと記憶しております。

○西川専門委員

ですから、本文も「肝細胞腫」にして、括弧して「(hepatoma)」と書くべきかと思えます。

○吉田(緑)委員

それはどちらでも。

○本間座長

西川先生がそのほうがよろしいというのでしたらそういたします。

○西川専門委員

どちらでもいいのですけれども、わかるように。

○本間座長

それでよろしいでしょうか。では、言葉に関してはそれでいきましょう。

文章については、まだ2つの意見があったと思います。合計というものを入れるか、入れないかということですが、今までの意見を聞くと、長野先生と西川先生は合計を外すということです。川口先生はそのままということで、高橋先生の意見をお伺いしたいのです。

○高橋専門委員

私は長野先生のがわかりやすくいいかなと思いました。

○本間座長

わかりました。では、川口先生。

○川口専門委員

では、合計は外して。

○本間座長

わかりました。

それでは、この網かけ部分に関しては長野先生のこの文章を使うということで、よろしくをお願いします。

○横山課長補佐

かき回すつもりはないのですけれども、表39の肝臓の過形成結節と限局性肝細胞過形成は削除でいいという御意見が出ていたかと思うのですけれども、削除してしまって構わないですか。

○吉田(緑)委員

確かに有意差を持って増えてはいないのですけれども、先ほども申しあげましたように、この“nodular hyperplasia”という言い方は、私は再生性過形成であるというのは初めて見た解釈です。今まで、“nodular hyperplasia”はアデノーマとしてNIHではとってきたと思うのです。なので、一応これも書いておくというのは、一つの情報として与えて

いるというのが私の意見です。確かに増えてはないので、削除というのも一つの案かもしれませんが、少なくとも、長野先生の御記憶にもしそれがあればありがたいのですけれども、再生性とは訳してこなかったように思うのです。

○長野座長代理

そうです。“hyperplastic nodules”ですね。過形成結節。

○本間座長

では、残すということでよろしいですね。

○西川専門委員

ほとんど影響はないので、どちらでもいいと思います。残してもいいと思います。

○本間座長

では、事務局のほうはそのままということでお願いします。

これで最初の問題はクリアして、2番目の問題は表38の雄でみられた「精巢形成不全」という言葉ですが、こちらについては西川先生のほうから「精巢萎縮」ではという意見が出されています。どうでしょうか。

○西川専門委員

形成不全と言うと、投与の影響というよりは先天的にこういう変化が起こったというように読めるので、萎縮のほうがよいのかなと思ったのですが、長野先生から、この言葉は実は“hypoplasia”、要するに低形成ですよ。低形成にしても、投与の影響によってそうなるかということ、ちょっとぴんとこないので、念のための確認としてコメントしました。

○本間座長

代田先生。

○代田専門委員

西川先生がおっしゃるように、このオリジナルの言葉だと先天異常的に聞こえてしまいますので、6割も減っていますから影響と考えるほうがよいのかなという重量低下だと思います。小さくなっているということで、萎縮ということで行くと、病理学的な用語としては包括的に指し示す言葉かなと思うので、いかがでしょうか。

○西川専門委員

そうですね。

○吉田（緑）委員

申し訳ないのですが、この試験は古いので、当たれない場合は形成不全のところに矢印をつけて、原文ではこうあるが、萎縮であると解釈したというようなことで御勘弁いただけると大変ありがたいのですが。

○本間座長

では、この表の中には括弧つきで、今の「精巢萎縮」と書くということでよろしいですか。皆さん、どうでしょうか。よろしいですか。

では、そのようにします。よろしく申し上げます。

あとは、長野先生から御指摘された⑤と⑥です。

○長野座長代理

⑤は、今度の報告書はCD版の中に写真があったので確認しようと思ったのですが、たまたま一番重要な肝臓腫瘍の部分がなかったので、欲しいなというのを書きました。ただ、現物の写真はとても解像度が悪くて、実際に所見がわかるようなものではありませんでした。したがって、これは別に向こうから来れば、それだけでいいと思います。

⑥のほうは、EPAはペルメトリンの発がん性の評価を“likely to be carcinogenic”と評価しておりまして、その理由としては、ラットは発がん性を示す証拠はないけれども、マウスでは再現性のある腫瘍の増加があるとしておりまして、そのときに一つの理由としては、今のマウスの試験の②です。もう一つの試験について記載していたのですが、それはなかったので、書いたほうがいいのではないのかというのが57ページに書いてある試験ということで、入れていただいたのです。ただ、内容があまりにも大き過ぎるなと思っています。

○本間座長

内容からするとメカニズム試験に相当するのではないかと思いますけれども、少し短くしてメカニズム試験に持っていくか、それとも全てメカニズム試験のほうに持っていくか、意見があると思いますが、ほかの毒性の先生、この文章についてどういう扱いにしましょうか。

これは別の試験ですか。これはまとめたということですか。2000年の試験があるのですか。

○吉田（緑）委員

この試験は1用量なので、いずれにしろこの試験は参考資料としかかなりようがないということなので、ちょっと長いですが、御提案としては、その後にメカニズム試験もあるので、先ほど本間先生がおっしゃったように、メカニズム試験のほうに落としたほうが続き物としては読みやすい可能性がある。

かつ、この試験は非常に重要な、クララ細胞の過形成という所見が認められておりますので、この試験自体をデリートするよりも、長野先生に見つけていただいてありがとうございますと申し上げたいと思います。

○本間座長

これはもともとメカニズム試験の中にはなかった試験ですか。

○長野座長代理

入っていないと思います。

○本間座長

それでは、新たにメカニズム試験のほうに移動させるということはどうでしょうか。

○長野座長代理

私は了解です。

○本間座長

わかりました。ほかの先生もよろしいですか。

では、そのようにさせていただきます。ありがとうございました。

これで慢性毒性試験まで終了ですけれども、1回休憩しますか。10分間。20分まで休憩します。

(休 憩)

○本間座長

再開いたします。

58ページ目の生殖発生毒性試験からお願いします。

○藤井専門職

では、58ページ3行目から、12. 生殖発生毒性試験でございます。

まず、ラットの3世代繁殖試験の①です。10～11行目の部分、代田先生から文言の修正をいただいております。

18行目から、ラットの3世代繁殖試験の②でございます。24～26行目、代田先生、中島先生からそれぞれ御修文いただいております。

59ページの1行目からの【事務局より】をお願いいたします。この試験については、JMPR評価書、EPA評価書、それぞれ記載があったのですけれども、より内容がわかりやすいEPAの評価書から記載をしましたということについては、中島先生、代田先生、いずれも事務局案に同意しますという旨のコメントをいただいております。

代田先生からのコメント②③でございますけれども、検体摂取量についてJMPRに記載されている値と異なる理由はわかりますでしょうかという点、また、③でJMPRとEPAで評価が異なる点についてわかりますでしょうかというコメントをいただいております。

まず、検体摂取量については、EPAの評価書ではコンバージョンファクタを用いた算出がなされており、JMPR評価書と記載が異なっているものと考えられました。また、③の振戦が認められた投与量が評価書間で違うということについては、改めて確認をしたのですけれども、理由等はわからないというところございました。

また、代田先生からのコメント④でございます。戻っていただいて58ページの30～31行目、網かけにしている部分です。こちらは、当初、事務局案としてはJMPR評価書から記載をしていたのですけれども、この部分、EPAの評価書では適応性変化と考えるに当たっての根拠とはされておりませんでしたので、記載を削除させていただきました。

また、代田先生から、EPAの評価書では反復投与毒性試験の判断も適応性変化とする旨に関連して記載をされているので、引用してはどうでしょうかというコメントをいただいております。

EPAの評価書を確認しまして、確かに反復投与毒性試験の結果、適応性変化とする判断

が支持されるという旨の記載があったのですけれども、その反復投与毒性試験の詳細等が不明でしたので、事務局修文案としましては、58ページ28～30行目の部分、下線をつけておりますけれども、「他のラットを用いた」から「JMPR及びEPAの判断を支持した」というような修文案としております。御検討いただければと思います。

また、代田先生からのコメント⑤として、本試験は投与開始後数日で振戦が認められているので、急性参照用量のエンドポイントになるのではありませんかといただいております。

確かに、EPAの評価書ではそういった記載があるのですけれども、当初、事務局案では詳細な時期について不明であったことからARfDのエンドポイントとしなかったというところがございます。こちらについても、扱いを御検討いただければと思います。

59ページ3行目からは、ラットの3世代繁殖試験の③でございます。こちらは2用量で実施されておりますので、参考資料としております。

60ページ8行目から、マウスの3世代繁殖試験でございます。結果については、61ページの表42にまとめているとおりでございます。

61ページ7行目から、ラットの発生毒性試験の①でございます。事務局案としては、こちらの試験をARfDの設定根拠の2本目としているところですので、こちらの試験について、代田先生からコメント及び修文をいただいております。

コメントを順番に御紹介いたします。①としまして、帝王切開の実施日が妊娠22日となっておりますが、多くのラットが分娩する日ですと。妊娠日の起算が0日になっているからでしょうか、御確認くださいといただいております。この点についてEPAの評価書を確認したのですけれども、起算日についての記載がありませんでした。

先生からのコメント②として、下線部、「原体」と書いているところ、*cis*体と*trans*体の比を38：62ですということですので、こちらは事務局案で当初記載が漏れておりましたので、その旨追記をしております。

61ページの11～12行目の網かけ部については、ARfDのエンドポイントになると思われるかとコメントをいただいております。

④、13～14行目の波線部でございます。こちらは88%、32%及び18%に減少したという旨、修文案をいただいております。62ページの上の【事務局より】の④で、その部分の原著について記載をしております。どのような表現がよいのか、御検討いただければと思います。

62ページ2行目から、ラットの発生毒性試験の②について記載をしております。こちらは特段、先生方から御意見をいただいております。

13行目から、ラットの発生毒性試験③について記載をしております。代田先生から2点御意見をいただいております。まず、当初「CDラット」と書いていた部分は、「SDラット」ではないでしょうかというところで、「SD」に修文をしております。

17行目の網かけ部ですけれども、JMPRの評価書にはこのように記載をされております

けれども、妊娠動物を用いて行う試験であるので、検体投与の影響でこれらの値が変動するということはまれですというところで、削除する旨の修正案をいただいております。

23行目から、ラットの発生毒性試験の④でございます。この試験と次の63ページ11行目からのマウスの発生毒性試験、いずれも参考資料とする案としておりました。このことについては、代田先生から事務局の案に同意しますという旨のコメントをいただいております。

また、ラットの発生毒性試験④に関して、63ページの4行目、「いずれも妊娠3日以降」と書いていた部分は事務局の誤りです。で、「妊娠11日」に修正をさせていただいております。

代田先生から、この試験についてもう一点コメントをいただいております。この試験は1976年に実施されたものでして、日本ではGLPの基準の制定前ではないでしょうかというところです。実際、日本では1984年に農薬GLP制度が導入されておまして、これまで評価書を作る段階で、GLP基準の制定前と後、非GLP試験、それぞれ合わせてたたき台の中では非GLPという記載をしておりましたので、今回もそういった記載にさせていただいているところでございます。

また、中島先生から1点コメントをいただいております。この試験は、体重増加不良、運動失調等が認められておまして、妊娠11日にはあるようです。これらの症状を急性参照用量ととると無毒性量が変わってきますということで、御検討くださいという旨、コメントをいただいております。

63ページ11行目からは、マウスの発生毒性試験について記載をしております。

20行目からは、ウサギの発生毒性試験について記載をしております。

64ページ11行目からの事務局ボックスをお願いいたします。ウサギの発生毒性試験については、母動物で認められた体重増加抑制について、報告書は妊娠0～18日の増加量の対照群との比較で検討されております。600 mg/kg体重/日以上投与群で妊娠6～10日に軽微な体重減少が認められることから、毒性所見としましたということについて、中島先生、代田先生、いずれも事務局の判断に同意しますという旨、コメントをいただいております。

生殖発生については、以上となります。よろしくをお願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、58ページに戻っていただいて、生殖発生毒性試験です。最初の(1)の3世代繁殖試験に関しては、代田先生から文言の修正がありました。こちらも特に大きな問題ではないと思います。

(2)の3世代繁殖試験(ラット)ですけれども、こちらについては代田先生、中島先生から意見が出ています。事務局のほうからの意見について、中島先生、代田先生からコメントが出されていますけれども、これについて代田先生のほうから順々に少しお話ししていただけますか。

○代田専門委員

EPAの評価書を採用するという事務局の御提案については、中島先生も賛成されていますし、こちらのほうが評価としては新しいものになっているので、私もこちらの評価でやっていただくことでよろしいかと判断しました。

検体摂取量については、今の御説明を了解いたしました。

それから、JMPRの評価書とEPAの評価書のほうで、動物に振戦が認められた用量が少し変わっていたのですけれども、この辺のところの理由がわからなかったので、何かディスカッションがあるかと思って調べていただいたのですが、理由不明ということでしたので、EPAの新しいほうの評価を参考にしてよろしいのではないかと思います。

適応性変化のところですが、これについては今までの反復投与毒性試験のところでは先生方が議論されていた内容ですが、ここでは書かれている情報が限られているので、肉眼的に何もなかったからというのだと議論としては薄くなるので、むしろ今までの毒性試験のラットの試験の結果を引用したほうが説得力が出てくるのかなということで、そのようにいたしました。こんなふうに書いていただいたので、これでよろしいのではないかと思います。

振戦の問題ですけれども、数日間認められたという記載がありまして、その記載の仕方は“during first few days”というので初めの数日間という記載だったので、これは対象としてもいいのではないかなということで、こんなふうにコメントさせていただきました。

もう一つ、GLPの関係でいくと、JMPR関係の評価書を見ると、確かに最初の(1)の1979年の試験はGLPで行われたと書いてあったので、しょうがないなと思ったのですけれども、この時期、GLPで3世代試験が行われたのかなというのがとても疑問に感じました。

○本間座長

ありがとうございました。

中島先生からは同意しますという意見です。58ページに戻っていただいて、こちらに代田先生、中島先生からの修正案と、最終的には赤の下線で示した事務局の修正案ですこの修正案の内容に関しては、代田先生、これでよろしいですか。

○代田専門委員

結構です。

それから、1点、私が修正したところで、きっとこれはおかしいと思われる先生がいらっしゃるのではないかと思うのですが、26行目で「病理組織学的」と「的」が入っているのですが、「的」は普通入れないです。検査の名前は「病理組織学検査」です。

○西川専門委員

多分どちらでもいいと思います。

○代田専門委員

わかりました。

○本間座長

わかりました。では、こちらの修正案でお認めいただいたということで、ほかの先生もよろしいですか。

○長野座長代理

今、28行目の「他のラットを用いた毒性試験の結果から」となっているのですけれども、先ほどの議論ですと、48ページの表33の試験ですと、2,500 ppmで肝細胞での脂肪性空胞化があって毒性影響にしているのです。ですから、「他のラットを用いた毒性試験の結果から」という文章は切るわけにはいきませんか。

○本間座長

この「他のラットの試験」というのは、そこまで含まれているという解釈ですか。生殖発生毒性試験に限ったわけではないということですか。

○代田専門委員

生殖発生毒性試験ではなく、これは一般毒性試験のほうを言ったものですが、今御指摘になった試験はたしか長期の試験ですね。

○長野座長代理

そうです。

○代田専門委員

これでいきますと、投与の期間がどのぐらいになるのかな。もし、今の御紹介いただいた試験があるとすれば、これは適応性変化というふうには言ってはいけないのかなと思いました。

○長野座長代理

その前のもっと短い、39ページの6か月の毒性試験がありますね。これでは確かに肝臓の重量の増加を3,000 ppmで適応性変化にしているので、いいのかもしれませんがね。ということは、私の思い過ぎしのようです。失礼しました。

○横山課長補佐

3,000は事務局でみた段階では適応性変化だったのですけれども、さっきコレステロールが上がっていることから全部毒性にされましたので、この案文を作るときからちょっと状況が変わっていますので、もう一度御確認ください。

○吉田（緑）委員

何回も言って恐縮なのですがすけれども、3世代の②の試験は、2,500で振戦といったピレスロイドの特徴が出ておりますよね。肝臓の変化はその下ですか。同じ用量ですか。2,500と同じ用量ですよね。だから、これでNOAELが変わるわけではないので、もし繁殖試験は血液検査をしていないという懸念があるのであれば、それはJMPRあるいはEPAはこうしたけれども、毒性と判断したとしてもNOAELが変わるものではないということもあるのではないですか。

○本間座長

どうぞ、代田先生。

○代田専門委員

今までの反復投与毒性、一般毒性の議論からいきますと、これを適応性変化と言ってしまってもいい根拠というのがなくなってしまいますので、今のお話にありましたように、ほかに根拠とすべき所見がないので影響と判断したということでもとめてはいかがでしょうか。

ほかの試験でこのぐらいの用量で影響なしということであれば、今の引用した形で根拠がしっかりしてくるのですが、ほかの試験で影響が出ているので、ここの委員会で影響とみなしているのも、矛盾が生じるのではないかと思います。

○吉田（緑）委員

この当時のJMPRはあまり適応ということクリアにガイダンスには書いてなかったのですけれども、ある意味ではこのメカニズム試験から、恐らくラットについては肝臓への影響というのは核内受容体のCARであるということが出てくるので、そういうこともあると、確かに若干変化が出たとしても、これはヒトには外挿しないよねというのはよくJMPRでは考えて判断するようなことではあります、うちではそういうことはまだ書き込んでないので、否定ができないのであれば、ストリクトに決めるというのも一案ですし、これは評価書評価の部分であれば、もうこの評価を採用するというのも御提案であると思います。

いずれにしても、そう大きな全体としての影響はないのではないかと思います。これは評価書評価の限界とも思います。

○本間座長

厳しくとるか、それともこのままにするかということですが、毒性の先生、どうですか。矛盾が生じると問題ですか。

川口先生。

○川口専門委員

とったほうがいい。

○本間座長

とったほうがいいと。では、ここはどうしましょうか。

○長野座長代理

私はちょっととりづらいなと思いました。というのは、ほかの所見が書いてあればいいのですけれども、そのデータがないのです。したがって、「小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、食品安全委員会農薬専門調査会は」云々というふうに、すぐそこから移ってしまえばいいのではないのでしょうか。

○本間座長

それが一番簡単な方法かもしれない。

○代田専門委員

そうですね。確かにほかの試験を引用すると矛盾が生じるので、この部分を削除して、

「認められたが、この調査会では適応性変化とする判断を支持した」という。なぜかと言われても。

○横山課長補佐

もし理由を書くとしたら、今の御議論を伺っていますと、本試験ではほかに肝毒性を示唆する病理所見がなかったからというのはあると思うのです。ほかの試験はリファーできないけれども、本試験からはほかに肝毒性を示唆するものはなかったからという理由はいかがですか。

○本間座長

どうぞ。

○西川専門委員

今の事務局の御提案でよいと思います。

○本間座長

では、「肥大が認められたが、ほかに肝毒性を示唆するようなデータはなかった」という文章でよろしいですね。その後の文章も全部削除ですか。それでよろしいですか。

○横山課長補佐

「肝肥大が認められたが、ほかに肝毒性を示唆する病理組織学的変化がなかったため、食品安全委員会農薬専門調査会は、適応性変化とするJMPR及びEPAの判断を支持した」でいかがでしょうか。

○本間座長

皆さん、よろしいですか。

○西川専門委員

はい。

○本間座長

では、その形でまとめましょう。よろしくお願いします。

こちらの（２）の部分は、ほかにはよろしいですか。

それでは、59ページの3行目から。

○横山課長補佐

すみません。代田先生から御意見をいただいていた、この試験の2,500 ppmの振戦です。投与開始後数日なので急性参照用量のエンドポイントにしたほうがよいというところを、御確認をお願いします。

○本間座長

これはコメントということでしたけれども、最終的にはどうしましょうか。

○代田専門委員

こう書かれたらとらざるを得ないかなと思ったのですが、これまでの評価書評価のときに、この程度の記載でどういった判断をされていたのでしょうか。明確な表が出ていないようなものについては、あまりとらないということだったのでしょうか。

○横山課長補佐

基本的にはケース・バイ・ケースで、この剤は神経毒性が主に出るとわかっていますので、そこら辺を組み合わせ考えていただくのと、あとは用量の問題で、単回投与でこのくらいの用量ですと、否定はできないような用量であるというところで御判断いただければよろしいのではないかと思います。

例えばこの剤は、今のところ、急性神経毒性試験の200 mg/kgで単回でも出るということがわかっていますし、そこら辺も御参考にしていただければと思います。

○吉田（緑）委員

投与の影響とするということでよろしいのですよね。いかがですか。

○代田専門委員

投与の影響はよろしいと思うのですが、これを急性参照用量のエンドポイントとするかどうかというところで。

○吉田（緑）委員

急性神経毒性試験で類似の用量で出ているということと、ADMEの結果から比較的脂肪に蓄積するということがあるとすると、それはどちらかということ蓄積が出るということではありますけれども、II型のピレスロイドということを思うと、振戦というのはほかにも共通して出ておりますし、ADMEからT_{max}が24時間以内に来ますよね。というので、比較的血中濃度が上がるということを考えれば、可能性としては否定できないとして、キャンディデートで挙げておくというのも一つかもしれません。変則的ではございますけれども、混餌投与ではあるので。

○代田専門委員

確かに、今の混餌投与というところが一番の問題点かなと思うのですが、影響としては数日間出ているというのは、一応その範疇としては出てくるのかなと思います。ただ、用量が近いというところで、単回投与の強制経口投与をやっているもののほうが明確ではあると思います。ですから、用量が近いのであれば、そちらのほうをとったらよろしいのではないかと思います。

○本間座長

毒性症状であるけれども、ここで特に急性参照用量について触れる必要はないということではよろしいですか。

○代田専門委員

はい。

○本間座長

ありがとうございました。それでは、そのように扱わせていただきます。

59ページの3世代繁殖試験、こちらは参考資料ということで、特にコメントはなしです。

60ページの(4)の3世代繁殖試験に関しても、特にないですね。

61ページ、発生毒性試験(ラット)ですけれども、こちらは代田先生からのコメントに

対して事務局から返答がありました。これについても、代田先生のほうで少し説明していただきたいと思います。よろしくお願いします。

○代田専門委員

①につきまして、通常、発生毒性試験の帝王切開は、妊娠0日を起算して妊娠の20日、あるいはたまに21日に実施するというのが一般的です。なぜかといいますと、ラットは妊娠の22日から分娩が始まりますので、分娩してしまった動物を帝王切開に回すことはできないので、妊娠22日に帝王切開したと書いてあったので、あり得ないなと思ったものですから、起算日が違っている。妊娠1日と起算しているのではないかと思って、調べていただきました。

ただ、わからないということなので、これ以上追求のしようがないので、書いてもいないことを1日減らせとも言えないので、このとおりでやっていただくしかないかなと思います。

②についてはこれで結構だと思います。

③のところは、こちらは単回の強制経口投与をしているので、こういった振戦というのは影響としてとっていただいて、急性参照用量のエンドポイントになるかと思います。

④については、文章上のことなので、読みやすいようにしていただければ、それでよろしいかと思います。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、それに基づいた本文の修文内容についても、これでよろしいでしょうか。

○代田専門委員

結構です。

○本間座長

ありがとうございました。こちらは急性参照用量のエンドポイントになるということで、後でまた議論があると思います。

ほかの先生、特に御意見はありますか。ないようでしたら次に行きます。

○長野座長代理

この文章の中の13～14行目にパーセントと日にちがありますね。このパーセントというのは、体重の増加量がトータルで減ったということだと思うのです。したがって、妊娠7～10日という日付においてこのパーセントになったのではないので、妊娠7～10日という数字は1行前の12行目の体重増加抑制のところに入ってくるような気がするのです。

○代田専門委員

ここは体重増加抑制のことを書いていて、体重増加量が具体的にどの程度だったかというのが原文に書かれていたのですが、そこが少しわかりにくかったので、オリジナルを見て、妊娠7～10日の場合は対照群に対して88%であり、10～13日になると32%というふうに理解したのですが、英語の理解が間違っていたら直していただいたほうがいいかなと思

います。

○長野座長代理

そういうことですか。わかりました。

○本間座長

よろしいですか。ありがとうございました。

次に行きます。62ページの(6)の発生毒性試験は特にコメントなし。

(7)の発生毒性試験(ラット)③に関しても、代田先生のほうから修文がありました。これも単純な間違いのようですけれども、先生、どうですか。

○代田専門委員

そのとおりで、これでやっていただければいいかなと思います。

○本間座長

では、それをお願い致します。

62ページ23行目からの発生毒性試験(ラット)④ですが、こちらに関しても63ページの4行目の間違いを修正いたしました。

こちらは、代田先生のほうからは参考資料の扱いということですが、中島先生のほうからは急性参照用量が変わってきますということです。これはこれまでの考えで参考資料ということで、特にその議論はしないということでもよろしいですか。どうですか。

○横山課長補佐

それでお許しいただくのもあれなのですが、この場合は参考資料にした理由が、発生毒性試験としての投与期間なので、一般毒性が出た点に対してどうしてもということがあれば、その点は考慮しないというのもちよっと難しいので、発生日とか、ラットの試験ですけれども、さっきも御紹介したように、用量を単回投与の試験と見比べていただいて、どうしたらいいかというのを御議論いただくのがありがたいのですが、事務局調べでは妊娠11日以降に出ています、投与後すぐに出たものではないというところですので、その点、御確認いただければと思います。

○本間座長

わかりました。毒性の先生、どうですか。急性参照用量としてとれるでしょうか。長野先生、どうですか。

○長野座長代理

11日以降なので、とらなくていいと思います。

○本間座長

ほかの先生、どうですか。よろしいですか。

では、ほかの先生もそういう意見ですので、こちらは11日目以降ですので急性参照用量とはしないということで、よろしくお願ひします。中島先生のほうにもその旨をお伝えいただければと思います。よろしくお願ひします。

それでは、(9)の発生毒性試験、こちらも参考資料。

(10) のウサギの発生毒性試験です。こちらも事務局からのことに関して、中島先生、代田先生からも、事務局の判断に同意しますということですが、ほかに追加コメントがありましたら、代田先生、お願いします。

○代田専門委員

特にございません。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、これで発生毒性試験が終了ということで、次は64ページの遺伝毒性試験からお願いします。

○藤井専門職

64ページ13行目から13. 遺伝毒性試験になります。この部分について、まず本間先生から、特に問題はありませんと。試験が古く、ほとんど非GLPであることが気になりますがというコメントをいただいております。

結果については、65ページ、66ページの表44にまとめております。*in vitro*の復帰突然変異試験について、根岸先生から御修正いただいております。

また、66ページの2行目からのボックスに、根岸先生のコメントを書いております。JMPR及びEPAの評価書に抄録に記載されていない試験が幾つかありますが、評価書案に反映されてなかった理由は何でしょうか。特に*in vivo*の試験について、EPA評価書に記載のある小核試験であったり、EPA、JMPR評価書に記載のある優性致死試験について記載されてもよいと思いますということで、【事務局より】として、当初、試験の詳細が不明であること、また、抄録に当初記載のあった試験成績の結果がいずれも陰性であったので、記載をしておりますでしたが、いただいた御意見に基づいて記載いたしました。内容について御確認をいただければと思います。

また、66ページ4行目からは、代謝物H及びOを用いた試験が行われており、結果は67ページの表45に記載のあるとおりでございます。結果は全て陰性でございます。

遺伝毒性については以上となります。よろしくお願いたします。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、根岸先生のほうから追加の要請がありましたけれども、ほかにコメントがありましたらよろしくお願いたします。

○根岸専門委員

今、事務局が御説明いただいたように、いろいろな試験が海外の評価書にあって、いずれもほぼ毒性なしなのですが、幾つかは判定不能とかポジティブというものもあって、どうしたものかと思ったのですが、基本的にはジェノトキシクではなくて、*in vitro*でクラストジェニックだというJMPRの結論がありましたし、評価として遺伝毒性がないというのはそれでいいと私も考えます。

ただ、*in vivo*の試験、小核あるいは優性致死試験がいずれも海外の評価書にしてありましたので、それでドーズがわかっているものは入れたほうがいいのではないかとということで御提案しました。

いずれもGLPに沿っているのかどうかというのはわからないので、本間先生の御懸念のように、non-GLPばかりになってしまうような感じなのですけれども、*in vivo*の試験についてはやはり追記しておいたほうがよろしいのではないかと考えて提案しました。

優性致死試験が、新しいほうが詳細が不明なのですけれども、古い試験のほうで高用量で陰性というのがありますから、詳細不明のほうは削除して、こちらを入れていただいたらいいのではないかなと考えます。

本間先生の御意見も伺いたいと思います。

○本間座長

ありがとうございます。どれを入れて、どれを削除すればよろしいですか。

○根岸専門委員

優性致死試験で2つありますが、1つは動物について新しいほうは詳細不明となっておりますので、こちらは削除して、ICRマウスというのがわかっている、高用量でされているほうを残したらいいかなと思いますが、いかがでしょうか。

○本間座長

それでよろしいと思いますけれども、この表を見ると、ほかの前の試験についてはペルメトリン原体とか異性体とか書いてあるのですけれども、その情報というのはここではなかったのですか。その辺がわからないから抜いたのではないかという気もするのです。

○根岸専門委員

JMPRは比が書いてあったような気がしたのですけれども。

○本間座長

もしその辺の情報があればそこに記載するというので、今言った根岸先生の意見でよろしいかと思えます。

○吉田（緑）委員

本間先生、これはジャストインフォメーションですけれども、JMPRのモノグラファーがDouglas McGregorさんなので、ジェノトキシシティーには力が入っているのだと思います。

○本間座長

わかりました。

最後の64ページの19行目からは、ほかの毒性試験には書いてないような、ペルメトリン及び4種類の異性体に遺伝毒性はないという記載ですけれども、この試験の中からここまで踏み込んだ書き方というのはよろしいですか。よろしければ、それで構いませんけれども。確かに被検物質に対する情報があるものがあったり、ないものがあったりするものですから。

○横山課長補佐

今御指摘の20行目の4つの異性体に遺伝毒性はないと書いてしまった点は、ちょっと書き過ぎかなと反省しています。

○本間座長

では、「ペルメトリンに」という形にしてくれればよろしいかと思しますので、よろしくをお願いします。

ほかによろしいですか。

それでは、遺伝毒性まで終わりました。次はその他の試験になりますけれども、どうしますか。

○横山課長補佐

座長の御判断でお願いします。

○本間座長

5時半から用があるので、できればやめたいのです。

○横山課長補佐

では、時間です。

事務局のほうで次回までに調べておくようなことがございましたら、それだけお教えいただけますか。

○本間座長

少し修文の依頼をしましたので、そちらのほうを整理して直していただければ、次回、続きはその他の試験から行いたいと思しますので、よろしくをお願いします。

では、今日は最後まで行かなかったので申しわけありませんけれども、これで閉会したいと思います。

事務局のほうからよろしくをお願いします。

○横山課長補佐

では、本剤につきましては、今日御審議いただいたところまでの修正などを反映したもので次回審議用ということで、もう一度部会前に先生方にお届けさせていただきます。新しく見ていただく試験はないので、抄録などは再度お送りしないでよろしいかと思っていますのですけれども、もう一度見たいというような試験とか何かございましたら、別途事務局まで御連絡いただければと思います。

そうしましたら、日程でございます。本部会は、次回は9月3日（月）、幹事会がその間に2回ありまして、8月2日（木）、8月30日（木）の予定でございます。どうぞよろしくお願いたします。

○本間座長

それでは、ほかに何もありませんでしたら、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