

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第55回会合議事録

1. 日時 平成30年9月3日（月） 14:00～15:17

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、奥語座長代理、乾専門委員、加藤専門委員、川口専門委員
代田専門委員、玉井専門委員、西川専門委員、根岸専門委員

(食品安全委員会)

吉田（緑）委員

(事務局)

中山評価第一課長、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）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから、第55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、評価第四部会の専門委員の先生方10名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、吉田（緑）委員が出席でございます。

最初に、事務局の人事異動がございましたので、御報告申し上げます。

7月31日付で、評価第一課長であった吉田が異動いたしまして、後任として中山が着任しております。

○中山評価第一課長

中山でございます。どうぞよろしくお願ひいたします。

○横山課長補佐

よろしくお願ひいたします。

それでは、以後の進行を本間座長にお願ひしたいと思います。

○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、よろしくお願ひします。

事務局より資料確認をお願ひします。

○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（非公表）でございます。

不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○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。

以上です。

○本間座長

先生方、提出していただいた確認書について、相違等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。
経緯も含めて、事務局より説明してください。

○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ページは、本剤の審議の経緯でございますけれども、本年7月25日の評価第四部会御議論いただいて、その際は遺伝毒性試験まで御審議いただきました。今回、その続きについて御審議いただくものとなります。

10ページ、本剤の概要ですけれども、ピレスロイド系殺虫剤でございますして、害虫に対して痙攣、麻痺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。

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おります。今回は、農薬取締法に基づく農薬登録申請及び飼料中の残留基準設定について要請がな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について記載しております。

まず、12ページの14行目から1. 動物体内運命試験がございまして、今回、玉井先生、加藤先生から、特に追加のコメントはございませんという旨のコメントをいただいております。

また、22ページの21行目から2. 植物体内運命試験について記載しておりますが、この後、6. 作物残留試験までについて、與語先生、乾先生から、特段追加のコメントはございませんという旨のコメントをいただいております。

ここまでで一度、御確認をいただければと思います。

○本間座長

加藤先生、玉井先生、あと乾先生、與語先生、前回は審議されましたけれども、それ以降、特に何かございますでしょうか。ないですか。

○加藤専門委員

はい。

○本間座長

ありがとうございました。

では、毒性のほうをお願いします。

○藤井専門職

30ページの14行目から7. 一般薬理試験になります。こちらと次の31ページの5行目から記載しております急性毒性試験について、特段追加のコメント等は先生方からはいただいております。

34ページの14行目から(2)急性神経毒性試験(ラット)①について記載しております。

この部分の25行目について、現在、評価書案では「200 mg/kg体重投与群の雌雄で自発

運動量減少等が認められ」と記載しておりますが、先ほど、長野先生からこの部分についてコメントをいただきまして、次のページの表24で、雌雄どちらも振戦がみられておりまして、この剤の特徴としては、神経毒性ということがございまして、ほかの試験でも振戦が顕著にみられております。そういったことから、34ページの25行目の記載について「振戦、自発運動量減少等」という記載はいかがでしょうかという御意見をいただきました。記載ぶりについて御検討いただければと思います。

○本間座長

今、事務局から説明がありましたように、34ページの25行目ですけれども、「自発運動量減少」の前に「振戦」という言葉を入れることが長野先生から提案されましたが、ほかの毒性の先生方はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。どうぞ。

○西川専門委員

それでもいいのですけれども、自発運動量の減少というのは、神経毒性でなくても出てくる所見であるので、例えば「振戦等」ではいかがですか。

○本間座長

「振戦等」と入れて、「自発運動量減少」を削除するということですか。ほかの先生方、どうでしょうか。長野先生はどうでしょうか。わかりました。

では、ここの部分に関しては「振戦等が認められた」でよろしいですね。

では、よろしく申し上げます。ありがとうございました。

続けて申し上げます。

○藤井専門職

36ページの10行目から10. 亜急性毒性試験について記載をしております。

38ページの20行目の(5) 28日間亜急性毒性試験(マウス)をお願いいたします。

39ページの9行目から【事務局より】を設けておりまして、前回審議の際に、JMPR評価書に基づき記載をしておりました、ラットの28日間亜急性毒性試験及びラットの90日間亜急性毒性試験について、現在の肝肥大ガイダンスに基づいて、肝毒性を示唆する所見については適応性変化と判断するような御議論をいただいたところです。

この試験についても、JMPRでは2,000 ppm以上投与群で認められた肝重量増加等を根拠に、無毒性量を1,000 ppmと評価しておりますけれども、同様の肝肥大ガイダンスの考えに基づいて肝臓の変化、具体的には、重量増加及び小葉中心性肝細胞好酸性変化について、適応性変化と考えられました。この部分について扱いをお伺いしていましたところ、川口先生、高橋先生、長野先生の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。

なお、長野先生からは、この試験について、4,000 ppm群で剖検が行われていないように思いますという理由から、試験の扱いについて、参考資料とするか「無毒性量は雌雄とも2,000 ppm」としたほうが良いと思いますという旨の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。

亜急性毒性試験については、この後、42ページまで特段ほかのコメント等はいただいていないところでございます。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、亜急性毒性試験の今の事務局から説明があった部分に関してですけれども、基本的には事務局案の内容に同意するというので3人の先生から返事をいただきましたが、長野先生のこの部分に関しては説明をお願いできますでしょうか。

○長野座長代理

病理検査を行った用量は、最高用量と2,000 ppmだけのように思います。したがって、4,000 ppmについてはデータがないので、4,000 ppmを無毒性量とすることは無理かなということで、それでしたらば、病理検査を行った2,000 ppmを無毒性量にする、あるいはこの試験全体を参考資料としたほうがいいのではないかというコメントです。

○本間座長

ほかの先生はどうでしょうか。

○西川専門委員

今の長野先生の御発言に対して、参考資料にするべき根拠は何ですか。

○長野座長代理

すなわち、今、一番上の用量は、途中で用量を変えてしまっているの、なかなか評価が難しい。それから、4,000 ppmについては病理検査をしていないということです。それでしたらば、参考資料のほうがいいのではないかと思いました。

○本間座長

ほかの先生はどうでしょうか。

○西川専門委員

結局、長野先生は、この事務局案に賛成ではなくて、この試験を採用するとしたら、無毒性量は雌雄ともに2,000 ppmに変更になるということなのですね。

○長野座長代理

そうです。

○西川専門委員

だから、皆さんのコメントが一致しているわけではないのですよね。

○本間座長

では、それでよろしいですか。参考資料にするということですよ。

○長野座長代理

私は、肝臓の変化を適応性変化とすることについては同意していて、その上で今、無毒性量の評価について、4,000 ppmという言い方はできないということです。

○西川専門委員

一番高い群の4,000 ppmの所見がなくても、2,000 ppmで出ている。だから、2,000ppm

の肝重量増加と好酸性変化を適応変化と考えれば、無毒性量になるということですよ。だから、完璧ではないのですけれども、参考資料としなくても使えるかなと思います。

○本間座長

長野先生、どうでしょうか。

○長野座長代理

2,000 ppmを無毒性量とするという意見もそれはそれでまた賛成です。しかし、無毒性量を程度に抑えてしまうという考え方もある。私は2つの考え方のどちらもあるとは思っているのです。

○本間座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

これは抄録があるのではなくて、**JMPR**資料ですよ。評価書なので、先生方たちがこれを是とすればそれを採用するし、もしそうであれば、**JMPR**はこう言っているが、我々としては、ここはないのでこのようにした。そのようにしていただかないと、ほかとのバランスは違って、これは評価書評価なので、それ以上はわからないことですから、評価書評価のパターンの書き方をさせていただければありがたいと思います。**JMPR**は全てを見て判断したということでございます。

○本間座長

では、これはそのままということよろしいですか。

○西川専門委員

そのままということになると、**JMPR**は1,000 ppmが無毒性量と言っているですよ。したがって、皆さんの意見とは異なることになりましてけれども、よろしいのでしょうか。

○吉田（緑）委員

若干つけ加えるとすると、この**JMPR**の資料というのは比較的古いですよ。ですから、多分、西川先生が参加されたワークショップが、最初の肝肥大について国際的にもしっかり述べたものだと思いますので、それ以前のものについては、肝肥大を毒性と国際機関はとってきたという経緯はある。多分、私の理解が正しいと、**ESTP**のワークショップに出られたときのあのドキュメントが、最初のしっかりとしたドキュメンテーションになるのではないかと思います。ですから、こう言っているが、これが肝肥大だとするとこうだという書き方になる。**JMPR**の書き方でいって、その下に「農薬専門調査会としては」というフレーズをつけていただくことになるのかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○西川専門委員

これは古い試験ですので、評価の仕方についても新しい考え方を導入していくべきかと思えます。

ここで恐らく問題になるのは、肝重量の増加と小葉中心性の肝細胞好酸性変化がある。これは組織変化があるので、毒性と考えるべきではないか。

あるいは、そうではないという考えもあると思うのですけれども、この好酸性変化については、恐らく後のほうで出てきますよね。ペルオキシソームの増加に伴うものであって、そういう意味からは適応性変化と考えるべきかなと思います。

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

賛成です。

○西川専門委員

したがって、結論としては、2,000 ppm群の肝細胞の重量増加は適応性変化であるので、2,000 ppmが無毒性量になるかと思えます。

○本間座長

ほかの先生方はよろしいですか。

では、そのようにしてください。ありがとうございました。

では、お願いします。

○長野座長代理

すると、今の39ページの6～7行目の文章の変更だと思うのですけれども、今ですと「本試験において、80/10,000 ppm投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも2,000 ppm」という文章になるとすると、ちょっと据わりが悪い気がするのですが。

○本間座長

では、どのようにすればよろしいですか。

○長野座長代理

いっそ6行目の文章を切ってしまうと、5行目で単に「適応性変化と判断した。したがって、無毒性量は雌雄とも2,000 ppm」という文章ではどうでしょうか。これでもわかりづらいですか。

事務局の方に伺いたいのですが、これは途中の用量で検査していない場合の書き方の法則みたいなものがあれば、それに従って書いていただければと思うのですが。

○横山課長補佐

では、確認の上、検討させていただきます。

基本的には、4,000は病理の所見はとっていないため、何があったかがわからないので、そこは判断しないということですよ。ちょっと整理いたします。

○本間座長

どうぞ。

○西川専門委員

気がつかなかったのですけれども、4,000 ppmは剖検もしていないので、これは群としては不適切になりますよね。したがって、この部分を除いて考えればいいのではないですか。だから「80/10,000 ppm群で体重増加抑制等が認められたことから」で、別につながるような気がします。

○本間座長

では、この4,000を2,000に直すだけでよろしいということですか。

○西川専門委員

39ページの6～7行目は、4,000を2,000に直すだけでいいのではないですか。ただ、4,000 ppm群に剖検が行われていないことほどこかに書かないと、何で4,000ではなくて急にその上の用量に認められた所見に基づいてとなるかということになりますよね。したがって、多分、それを脚注に書かないとわからないと思います。

○横山課長補佐

評価書の書き方で、剖検はやっていないので、その用量だけ参考にしたという例がありますので、その旨を脚注に書くなどして整理することでよろしいでしょうか。

○本間座長

よろしいでしょうか。

○西川専門委員

いいと思います。

○本間座長

では、今のように、7行目の部分を2,000 ppmに修正して、4,000は実際には剖検しなかった旨を脚注に記載するというごことをお願いします。ありがとうございました。

では、それ以降をお願いします。

○藤井専門職

42ページの33行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験になります。

48ページの12行目の(8)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)②については、前回の審議の際にもかなり御議論をいただいたところでして、49ページの表40の腫瘍性病変の発生頻度を記載した表における肝臓の所見名についてでございます。

これに関して、50ページの一番上のところに【事務局より】として、前回審議においては、この肝臓の肝細胞腫に関して「肝細胞腫(hepatoma)」と報告書の記載に沿って記載することを御議論いただきましたけれども、前回審議の後に、西川先生からこの所見名について御意見をいただいたところでして、現在、使用されている用語に置きかえると、「肝細胞腺腫」になると考えられましたので、今回、修正するような事務局案でどうかとお伺いをさせていただきました。川口先生、高橋先生、長野先生から、肝細胞腺腫とする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。

あわせて、長野先生からは、表40の肺の「細気管支肺胞腺腫」と「細気管支肺胞腺癌」に関して、「新毒性病理組織学(2017年発刊、日本毒性病理学会編)」では、それぞれ「細気管支肺胞上皮腺腫」と「細気管支肺胞上皮癌」が標準用語となりますという旨のコメントをいただいております。こちらをあわせて、用語についてどのようにしたらよいか御検討をいただきたいと思います。

慢性毒性試験及び発がん性試験については以上となります。

○本間座長

今の慢性毒性のほうの言葉の問題ですけれども、「肝細胞腺腫」に関しては皆さん同意するというので、これはこのように修文してください。

長野先生からありましたほかの用語に関しては、ほかの毒性の先生方はどうでしょうか。

○西川専門委員

より正確には「細気管支肺胞上皮腺腫」あるいは「細気管支肺胞上皮癌」とすべきかと思うのですが、**「上皮」**を抜かしてもよく使います。だから、私としてはどちらでもいい気がします。

○本間座長

事務局のほうは、この言葉のことに関しては特にないですか。

○横山課長補佐

ほかの評価書とのルールという意味では、ここはエキスパートジャッジでお願いできればと思います。

○本間座長

川口先生、どうでしょうか。

○川口専門委員

最新の「新毒性病理組織学（2017年発刊、日本毒性病理学会編）」ですよね。最新の専門書に記載のある用語を使ったほうがよろしいのではないのでしょうか。

○西川専門委員

だから、どちらでもいいです。

○本間座長

どちらでもいいと言うのだったら、最新のものを使うということで、長野先生の意見を取り入れるということでよろしいでしょうか。

では、そのようにいたします。よろしくお願いします。

慢性毒性試験はそれだけです。では、生殖発生毒性試験からお願いします。

○藤井専門職

50ページの2行目から12. 生殖発生毒性試験について記載をしております。

こちら審議済みでございまして、中島先生、代田先生から、特段追加のコメント等はない旨のコメントをいただいております。

また、55ページの5行目から13. 遺伝毒性試験について記載をしておりますけれども、こちら今回、根岸先生、本間先生から特段の追加コメント等はない旨のコメントをいただいております。

○本間座長

ありがとうございました。

代田先生、根岸先生、ほかに追加のコメントはございますか。

○代田専門委員

ないです。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、前回の審議済みまでは一応、これで確認が終わったということで、57ページの14. その他の試験からお願いします。

○藤井専門職

57ページの9行目から14. その他の試験でございます。

こちらは未審議になっておりまして、前回の審議に用いたものから、今回、再度、事務局のほうで記載を見直した部分について、記載整備を行った部分については見え消しとしております。順番に御説明いたします。

まず、57ページの10行目と23行目から、いずれもEMEAの評価書に基づき、(1)では肝臓、(2)では神経毒性に対するペルメトリン異性体の影響比較試験について記載をしております。いずれも、*cis*体のほうが*trans*体に比べて影響が大きいという試験結果になっております。

58ページの7行目から(3)ラットにおける肝臓に対するペルメトリンの影響回復性検討試験について記載しております。

4週間混餌投与した後に、8週間の回復期間が設けられているものでして、体重増加抑制、摂餌量減少、あとは肝臓への影響が見られておりますが、いずれも回復期間では正常値であったという結果でございます。

58ページの23行目から(4)ヒトステロイドホルモンレセプター結合性評価試験 (*in vitro*) について記載をしております。

結果は、いずれの試験においてもステロイドホルモンレセプターに結合せず、ホルモン様活性又はホルモン阻害活性を示さないことが示唆されました。

その下の36行目から(5) Hershberger試験 (去勢雄ラット) について記載しております。

59ページの7行目の部分に、結論を記載しております。7行目に、代田先生から記載の修文をいただいております。

結論としては、ペルメトリンは抗アンドロゲン作用及びアンドロゲン作用を示さないことが示唆されております。

12行目から(6) 子宮肥大試験 (幼若雌ラット) について記載しております。

いずれの投与群においても、子宮重量に増加は認められず、エストロゲン作用を示さないことが示唆されました。

23行目から(7) 内分泌影響確認試験について記載しております。

こちらは、JMPR評価書に基づいて記載しているものでございますけれども、結論としては、細胞増殖活性に対する影響は認められなかったというものでございます。

30行目から(8) 肺及び肝腫瘍の発生機序検討試験について記載しております。

こちらは2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)②で肝臓と肺に腫瘍性病変の発生頻度の増加が認められたことから、メカニズム試験として実施されたものでございます。

まず、35行目の①でございますけれども、マウスを用いた39、52、65または78週の投与試験です。

こちらについては、前回、慢性毒性/発がん性併合試験の部分に事務局案として記載しており、中身については御審議いただいたものですが、今回、記載場所を14. その他の試験に転記したものでございます。

60ページの25行目の二重下線部について、長野先生からコメントをいただいております。

まず「肺腺腫」については、その3行上にあります「細気管支肺胞腺腫」又は「細気管支肺胞上皮腺腫」が良いと思いますという旨のコメントをいただいております。

また、②として、「肺癌」については「肺の悪性腫瘍」又は「細気管支肺胞上皮癌」が良いと思いますという旨のコメントをいただいております。

この文について、長野先生からのコメントに対しまして、川口先生から、EPAの評価書の記載についてコメントをいただいております。EPAの評価書では、肺腺腫で“lung adenomas”、肺がんで“lung carcinomas”と記載されているようですというコメントをいただいております。

60ページの29行目から②マウスにおける細胞増殖活性及び肝薬物代謝酵素誘導の経時的変化確認試験①でございます。

61ページの14行目で、「ペルメトリン投与により、肺ではクララ細胞の増殖亢進が投与7～14日」と書いておりましたが、長野先生、川口先生から「14～28日」という御修文をいただいております。

また、長野先生からは、16行目の波線部でございますけれども、投与開始後1週間以内と記載しておりましたが、表49を見ますと増殖亢進が投与開始後1週間以内とは言えないと思いますということから、この括弧書きの記載については削除したほうがよいと思いますという旨のコメントをいただいております。

この試験の結論としては、ペルメトリンはマウスの肝臓において、CARを軽度にPPAR α を顕著に活性化することが示唆されたというものでございます。

63ページの6行目からは、同じくマウスにおける経時的変化の確認試験②について記載をしております。

結論として、ペルメトリン投与により、肺においてはクララ細胞の増殖が投与7～14日、肝臓においては投与初期に亢進し、ペルメトリンは肝臓において主にPPAR α を活性化することが示唆されております。

65ページの1行目から、④マウスにおける細胞増殖活性及び肝薬物代謝酵素誘導に対する用量反応性及び回復性検討試験について記載しております。

肝臓、肺の変化であるとか、BrdU、Cypの活性について認められておりますが、いずれも回復性が認められたというものでございます。

66ページの9行目から⑤クララ細胞増殖に対するマウス系統差確認試験について記載しております。

こちらは①としておりまして、67ページの15行目から②と2本記載しておりますけれども、いずれもこれまでに用いられているICRマウス以外の系統でも同様の細胞増殖活性が認められたという結果になっております。

67ページの34行目から、今度は⑦ラットにおける肝臓及び肺の細胞増殖活性及び肝薬物代謝酵素誘導検討試験について記載しております。

結論としまして、マウスでは肺の細気管支においてクララ細胞増殖が継続的に亢進されたのに対して、ラットでは同作用が認められなかった。肝臓では、マウスでは主にPPAR α が活性化されるのに対して、ラットでは主にCARが活性化されたというものでございます。

この試験について、68ページの15行目の二重下線部でございますが、長野先生から、「PPAR α が活性化され」の後に「細胞増殖が初期に亢進するのに対し」という御修文をいただいております。

68ページの25行目からは⑧マウスの肝臓におけるペルメトリン投与初期の遺伝子発現プロファイリング解析試験について記載しております。

結果は69ページの10行目から記載してありますとおり、ペルメトリンはCLOと同様に、PPAR α アゴニスト活性を有することが考えられたというものでございます。

また、その下の15行目からは⑨マウス肺におけるペルメトリン投与初期の遺伝子発現プロファイリング解析がなされております。

こちらは、ペルメトリンにおける肺腫瘍誘発メカニズムについては、代謝プロセスの亢進に伴う二次的なクララ細胞増殖亢進に関与することが考えられております。

○本間座長

ここで一回切りましょうか。

○藤井専門職

はい。

○本間座長

では、前に戻ってください。

14. その他の試験が今回はかなりありますので、57ページに戻っていただいて、57ページから59ページまでの内分泌影響確認試験までは、このような修文で特に問題ないと思えますけれども、よろしいですね。

○代田専門委員

修文は問題がないのですが、1カ所、58ページの31行目の「ペルメトリン」のところの前に「シ」がついているので、これを削除してください。

○本間座長

ありがとうございました。では、こちらも修正をお願いします。

それでは、59ページの（8）肺及び肝腫瘍の発生機序検討試験がかなりありますので、

こちらのほうの60ページの22行目からの問題も言葉の問題ですけれども、長野先生から用語の訂正がありますが、これはほかの先生はどうでしょうか。先ほどと同じかと思います。

○西川専門委員

22行目に「細気管支肺胞腺腫」とあって、これは「上皮」が要るのですよね。「腺腫」と書いてあるので、25行目には「肺腺腫」と簡単に書いてもいい気がします。

○本間座長

長野先生、どうぞ。

○長野座長代理

病理の人が見ると、肺腺腫で同じだということがわかるのですが、ほかの人が読んだ場合に、22行目の「細気管支肺胞腺腫」と25行目の「肺腺腫」が同じかどうかというのはわかりづらいかなと思ったので、ほかの分野の方がわかるように、同じ用語を使ったほうがいいというコメントですが、わかるようならばいいと思います。

○本間座長

川口先生、どうですか。

○川口専門委員

正直、どちらでもいいと思うのです。どちらのほうがよろしいでしょうか。

○本間座長

どちらでもいいというのが一番困るのです。

○長野座長代理

でも、原文が“lung adenomas”と“lung carcinomas”なので、そのままでもいいでしょうか。

○本間座長

肺癌のほうはどうでしょうか。こちらは少し議論が必要な気がします。肺の悪性腫瘍はどうしますか。

○西川専門委員

そもそもマウスの発がん性試験のメカニズムの試験であるので、発がん性試験のところを見れば腺腫あるいはどういう癌が出ているかがわかるので、ここのメカニズムのところでは「肺腺腫」あるいは「肺腺癌」だけでも私はいい気がします。

○本間座長

よろしいでしょうか。

○長野座長代理

オーケーです。

○本間座長

わかりました。

○川口専門委員

細かいことですが「肺癌」ではなくて「肺腺癌」ですよね。

○本間座長

「肺腺癌」ということです。

○西川専門委員

腺癌も癌ですから、いいのではないですか。

○本間座長

では、「肺癌」のほうは「肺腺癌」と記載するのですか。

○西川専門委員

「肺癌」でいいのではないですか。

○本間座長

「肺癌」でいいですか。

では、このまま事務局案どおりでいくということをお願いします。ありがとうございました。

それでは、61ページに関しても、長野先生と川口先生から修文がありました。最初の数値に関しては、特に問題はないような気がしますけれども、②の「1週間以内とは言えない」ということについては、長野先生から少し説明していただけますでしょうか。

○長野座長代理

これは62ページの表49の、肝細胞のBrdUの標識率の文章です。

このところで言いますと、7日間は 0.50 ± 0.46 で、14日間でも同じく 0.50 ± 0.46 で、対照群と比べてみると、7日間に比べて14日間のほうが対照群の値が小さくなっておりまして、かえって14日目のほうが増殖しているように見えるということで、1週間以内という書き方はできないかなと思います。それでしたらば、このところはこの括弧内の「投与開始後1週間以内」という文章は取っておけば問題ないのかなと思ってコメントしました。

○本間座長

単に削除するということによろしいのですか。

○長野座長代理

はい。

○本間座長

ほかの先生方はどうでしょうか。西川先生、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、そのようにお願いします。

○西川専門委員

今の表48のところで、ちょっと気になる点がありましたのでコメントします。

まず、肝臓ですけれども、これは肝臓全体についての所見であって、「大型化、退色及

び灰白色巢」というのはマクロ所見ですよ。これは何か意味があるのでしょうか。毒性所見としては、マクロ所見は記載していないのが普通だと思うのですが。

○本間座長

どうですか。

○横山課長補佐

その他の試験ですので、みられた影響を全て書いてしまったものですが、特段になくともこの評価に関係ないということであれば、ふだん、毒性とはとっていないということもありますので、削除のほうがよろしいようでしたら御指示ください。

○本間座長

ほかの毒性の先生は削除のほうがよろしいでしょうか。では、こちらは削除させていただきます。

○西川専門委員

それと、一番下に「広範囲壊死」と書いてあるのですが、これは通常「広範性壊死」「広範性肝壊死」とするのが常だと思うのですが、問題なければ「広範性」に直していただければと思います。

○本間座長

「広範性肝壊死」。

○西川専門委員

そうですね。肝臓ですから「肝」は要らないと思いました。

○本間座長

「広範性壊死」という形で修正してください。それでよろしいですね。

○西川専門委員

はい。

それと、その次の肺のところですが、「sERの拡張（投与3日）及び増生（投与3～28日）」とあるのですが、これはどの細胞についての所見なのかが書いていない。「分泌顆粒減少（投与3～28日）」もそうです。これは記載しないと、肺にもいろいろな細胞がありますので、わからないと思いました。

○横山課長補佐

確認いたしますので、先に進んでください。

○本間座長

わかりました。

では、この問題は後でまた議論することにして、先に進みます。

○吉田（緑）委員

マイナーですが、いいですか。

多分、誤字だと思うところなのですが、61ページの5行目の「継時的」の「継」です。もう一点は御提案なのですが、次のところの17行目までは肺で、その次で肝臓になるの

で、前を読めばわかるのです。クララ細胞は肺にしかないので16行目はわかるのですけれども、御提案といたしましては「また、肝では」と入れていただいて、これらのことから同じ行にしておいたほうが、肺のこと、肝臓のことでわかるのではないかという御提案なのですが、いかがでしょうか。マイナーポイントですが。

○本間座長

いや、重要だと思います。

それでは、よろしいですか。

今の意見では、16行目を「また、肝臓では」ということにして「顕著であった」は続けてということですね。

では、改行しないということで、そのようにやってみてください。

○代田専門委員

同様にとってもマイナーなのですが、先ほど、ずっと説明を伺っていて、後ろのほうに行くと、チトクロームP450の酵素のところはキャピタルで書かれているのですが、この委員会ではこれはどちらか決まりがあるのでしょうか。

例えば、68ページのところは、CYP2Bはキャピタルになっているのですが、こちらは小文字になっているというところです。

○吉田（緑）委員

ラットとマウスです。

○代田専門委員

ラットとマウスの違いですか。失礼しました。

加藤先生、それでよろしかったですか。

○加藤専門委員

はい。

○代田専門委員

わかりました。

○本間座長

では、これはそのままでよろしいですね。

今の部分に関してはよろしいですね。

それでは、63ページの③からは、修文案に関しては事務局案に特にコメントはないということでしたけれども、68ページの14行目から二重下線部から長野先生の修文がありましたけれども、皆さんこれはこれでよろしいですか。特に異存がなければ、そのまま修文案を認めるということよろしいですね。

そして、次のページも事務局案に対しては特にコメントがないということで、このままの修文案にしていきたいと思います。

これで69ページの⑨まで終了したということで、70ページの⑩からお願いします。

○藤井専門職

それでは、70ページから説明を再開します。

2行目には⑩マウス及びラットにおける肺及び肝腫瘍形成に対する代謝物の影響検討試験について記載しております。

17行目の部分について、長野先生から御修文をいただいております。この部分は「ラット肝細胞、マウス及びラットにおけるクララ細胞では」と書いてありますが、ラットについてはクララ細胞の細胞増殖活性検査が行われていないことから、「及びラット」という部分を削除する御修文案をいただいております。

また、22行目の二重下線を付しております「Cyp4a活性の増加は」という部分について、長野先生から御修文をいただいております。

この試験においては、マウスの肝腫瘍発生のメカニズムとして、代謝物Jが関与していることが考えられるという結果が得られております。

72ページの7行目から⑪PPAR α 欠損マウスを用いた細胞増殖活性及び肝薬物代謝酵素誘導検討試験が行われております。

73ページの24行目から、結論を記載しております。

マウスの肝細胞に対するペルメトリンの細胞増殖活性作用には、PPAR α が必須であることが示唆されました。この部分について、25行目で「クララ細胞の増殖には作用しない」と記載してはいたしましたが、長野先生から「作用」ではなく「関与」という用語に変更する旨の御修文案をいただいております。

74ページの10行目からは⑫マウスにおける急性投与によるクララ細胞毒性影響試験について記載しております。

結果として、ペルメトリン投与による細胞増殖亢進作用は、細胞毒性による再生性増殖によるものではなく、細胞分裂の促進作用によるものである可能性が示唆されたというものでございます。

75ページの1行目からは⑬マウス及びラットにおけるペルメトリン及び代謝物の血漿中濃度測定の結果について記載しております。結果は、表69に示されているとおりでございます。

また、75ページの24行目からは⑭マウス、ラット及びヒトの培養肝細胞を用いたチトクロームP450酵素誘導及び複製DNA合成に対する種差検討試験について記載をしております。

結論といたしましては、ペルメトリン並びに代謝物J及び*trans-O*がマウス及びヒトの培養肝細胞によってPPAR α を活性化することが示唆されましたが、複製DNA合成については、ヒトの培養肝細胞では同作用が認められず、マウスとヒトの間で種差が存在することが示唆されたというものでございます。結果については、表70でまとめております。

78ページの3行目からのボックスをお願いいたします。

前回、御確認をいただいた際に、西川先生から、これまでの肺と肝腫瘍のメカニズム試験の部分について、まとめの記載が欲しいという旨のコメントをいただきまして、事務局

のほうでまとめ案を記載し、今回、御確認、御検討をいただきました。

5行目からまとめ案を記載しておりますけれども、長野先生、高橋先生のいずれもまとめ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。

なお、20行目の肺腫瘍について記載した部分で「肺腫瘍の形成」と記載しておりましたところ、「形成」を消して「発生」とするほうが適切だと思いますという旨のコメントを長野先生、高橋先生の両名からいただいております。

14. その他の試験については以上となります。よろしく願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、70ページに戻っていただいて、⑩から修正部分を中心に確認したいと思えます。

事務局案の修正について、特にコメントはありませんでした。長野先生のほうから文言についての修正のコメントがありますけれども、特に私としては長野先生の意見のとおりでよろしいかと思いますが、⑩に関するこの部分は、ほかの先生もよろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、72ページの⑪も、長野先生のほうから「作用」を「関与」に直したほうがいいということでありましたけれども、こちらもよろしいですね。ありがとうございました。では、そちらもそうさせていただきます。

74ページの⑫に関しては、特にほかの先生からコメントがない。

75ページの⑬に関しても、特にコメントはなくて、最後に西川先生から発生機序の試験のまとめという形で記載が欲しいということで、事務局のほうでこういった78ページの後ろのような文章を作っていただきました。一部形成を発生とするという修文がありましたけれども、ほかはほとんどの先生がこれでよろしいという意見をいただいておりますが、これでよろしいですか。

○西川専門委員

結構です。

○本間座長

長野先生もよろしいですか。

○長野座長代理

はい。

○本間座長

ありがとうございました。それでは、これで食品健康影響評価の前まで終わりました。

○吉田（緑）委員

西川先生から重要な御指摘をいただき、ありがとうございます。

これは議事録に残るので、私からの御提案なのですけれども、今回、多分、トランスジェニックのデータが出てきたのは初めてだろうと思ひまして、ここまで出していただける

と、肝臓のようにヒトへの外挿性というのを明確に否定できるだろうと思います。

肺についても、私といたしましては、どういうものがあつたら、ヒトへの外挿性が否定できるかという、少なくとも今、マウスではCyp2f2のノックアウトが出ておりますので、これでもシクララ細胞の増殖が出なかつたら。

そして、もう一点は、ヒューマノイドも出てきておりますので、さらにお金を使つていただいて、そこまでやつてヒューマノイドでも出ないということがあれば、この肺の腫瘍というのは、私としてはヒトへの外挿性は明確に否定できるのかなと思うのです。

そういうものが議事録に残るかなと思ひまして、もし先生方がこれについて何か御発言いただければありがたいと思ひます。

○本間座長

西川先生、追加の発言はありますでしょうか。

○西川専門委員

今、おっしゃつたような試験というのは、メカニズムを追究する上で重要な試験になる可能性があると思ひます。

○本間座長

ありがとうございました。

ほかの先生は特に発言はよろしいですか。吉田先生、ありがとうございました。

それでは、先ほどの肺の細胞のことは何かわかりましたでしょうか。

○横山課長補佐

クララ細胞のようなのですけれども、よろしいですか。

○本間座長

これは両方ともでしたか。

○西川専門委員

さっきの62ページに戻りますと、これは全て、恐らく電顕所見かと思ひます。したがつて、これは「肺」ではなくて「肺クララ細胞」と書けば本当はわかりやすいのですけれども、そうすると、肝臓とのつり合いがとれなくなつてしまつて、その辺の書きぶりは事務局で検討していただければと思ひます。

○本間座長

どうでしょうか。

○横山課長補佐

「肺（クララ細胞）」ぐらいにしてもよろしいですか。

○本間座長

よろしいでしょうか。

○西川専門委員

結構です。わかりました。

○本間座長

では、この表48の「肺」は「肺（クララ細胞）」という形にしてください。ありがとうございました。

これで食品健康影響評価の前まで終了ということによろしいですね。

○西川専門委員

非常に細かいことなのですが、65ページの20行目に「ペルオキシゾーム」と書いてあるのですが、表52とか62を見ますと「ペルオキシソーム」となっているのです。恐らく両方使うかなと思うのですが、評価書においては一貫性を持たせたほうが良いことから、本文の65ページも「ペルオキシソーム」にしたほうがよいと思います。

○本間座長

これは一般的には、あとはこの食品安全委員会ではどういった言葉にしているとか、ルールはありましたか。

○横山課長補佐

念のため確認の上、「ペルオキシソーム」でよいか、ほかの評価書も見ないとわからないです。

○本間座長

わかりました。

では、それは後で確認して修文ということで、西川先生、よろしいでしょうか。

では、よろしくをお願いします。

それでは、79ページのⅢ．食品健康影響評価をお願いします。

○藤井専門職

79ページのⅢ．食品健康影響評価でございます。

まず、3行目からの部分なのですが、「ペルメトリンは4種の立体異性体から構成され」というところがございまして、農薬用途として用いられている原体が、*cis*体と*trans*体の比がおおよそ40：60であること。また、JMPRでは、*cis*体と*trans*体の比が25：75から40：60のものについて評価を行っているので、この評価書でも農薬用途のペルメトリンについて、同じように25：75から40：60のものを対象として評価を行ったという旨を冒頭に記載させていただいております。

8行目からは、ラットを用いた動物体内運命試験について記載をしております。

9行目の部分の、*cis*体と*trans*体の吸収率について、玉井先生から御修文をいただいております。こちらの内容については、前回御審議いただいた際に、*cis*体では少なくとも37%、*trans*体では少なくとも70%と修正する旨を御議論いただいたものでございます。

14行目からは、畜産動物（ウシ、ヤギ及びニワトリ）を用いた体内運命試験について記載をしております。10%TRRを超える代謝物として、ウシではD、ヤギではH、J、*trans*-O、*trans*-Oグルクロン酸抱合体及びP、Q、R、Sが認められたというものでございます。ニワトリにおいては、10%TRRを超える代謝物は認められなかったというものでございます。

19行目からは、植物体内運命試験について記載をしております。10%TRRを超える代謝

物として、Oのグルコース抱合体が認められました。

22行目からは、作物残留試験について記載をしております。可食部における最大残留値は、こまつなの12.5 mg/kgでございました。

28行目から、各種毒性試験結果に関する記載がございます。「ペルメトリン投与による影響は主に神経系（振戦等）及び体重（増加抑制）に認められた」としてしております。

この部分について、長野先生から、ラットでの肝臓であるとか、イヌのALP増加、イヌの副腎の変化について追記することについて議論いただければという旨のコメントをいただいております。

32行目から、マウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②における腫瘍性病変の発生頻度の増加に関する記載をしております。

二重下線部について、長野先生から、前回御確認いただいた際に「雌で良性の肝臓腫瘍と肺腺腫」とするのがよいと思いますという旨のコメントをいただいておりますが、この部分については、本文の記載を含め、前回、また今回御議論いただきまして、80ページの3行目から修正案を事務局のほうで入れさせていただきます。よろしくお願いいたします。

本日の議論で、肺の細気管支肺胞腺腫については「肺胞上皮腺腫」とすることと御議論いただきましたので、5行目の部分についてはそのように修正をしたいと思います。

川口先生からは、「肝細胞腫」について「肝細胞腺腫」の用語に変更したのではないでしようかという旨のコメントをいただいているところでございます。

80ページの9行目から、暴露評価対象物質について記載をしております。結論としましては、農産物、畜産物中の暴露評価対象物質は、ペルメトリン（親化合物のみ）と設定しております。

17行目からの記載について御説明をいたします。

冒頭にも御説明をいたしましたが、ペルメトリンについては*cis*体と*trans*体の比が異なる原体がございまして、農薬用途としては*cis*体と*trans*体の比がおおよそ40：60の原体がございまして。

一方、*cis*体と*trans*体の比が異なるペルメトリン原体を用いた急性毒性試験であるとか、その他の試験の部分に記載しておりました肝臓及び神経毒性に対するペルメトリン異性体の影響比較試験の結果から、*cis*体が*trans*体に比べて毒性が強いことが示唆されております。このことから、*cis*体の比が小さい原体も含めて、一日摂取許容量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）を設定することは可能と考えられました。

以上のことから、JMPRでも評価されている*cis*体と*trans*体の比が25：75から40：60の異性体比のペルメトリンに対して、今回、ADI及びARfDを設定する案としております。

ADIでございますけれども、26行目からの記載になります。

まず、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はマウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験①における1.9 mg/kg体重/日でございましたが、同じく2年間の慢性毒性/発がん性併合試験②において、無毒性量5.4 mg/kg体重/日が得られております。

また、この2年間慢性毒性/発がん性併合試験①では、試験期間中に用量の変更が行われており、これらのことから、この無毒性量の差が用量設定の差によるもので、マウスにおける無毒性量は5.4 mg/kg体重/日とするのが妥当と考えられました。

各試験で得られた無毒性量のうち、最小値についてはイヌを用いた1年間慢性毒性試験の5 mg/kg体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除することによって、0.05 mg/kg体重/日をADIとする案としております。

また、ARfDでございますけれども、ラットを用いた急性神経毒性試験①及び発生毒性試験①の50 mg/kg体重/日が無毒性量のうち最小値でしたので、これを根拠として安全係数100で除した0.5 mg/kg体重をARfDと設定する案としております。

説明は以上となります。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、79ページの冒頭に戻っていただいて、Ⅲ．食品健康影響評価ですけれども、9行目の数値の修正に関しては、玉井先生のほうから指摘がありましたが、これはこちらでよろしいですか。ありがとうございました。

それでは、その後の30行目の括弧に、長野先生から肝臓とALPの増加についての追記のことを議論していただきたいということですが、こちらに関しては、長野先生から必要性を少し説明していただければと思います。

○長野座長代理

今、主な影響として、神経系と体重の2つが書いてあるのですが、神経系の振戦が出てきて、このJMPRのプロファイルとしては、投与が長くなると肝臓の変化が出てくるということで、肝臓についても主な影響としていいというのが一つです。

もう一つは、ADIについては、イヌの副腎がエンドポイントになっておりましたので、それも入れたほうがいいのかという意見です。

○本間座長

どうぞ。

○西川専門委員

おっしゃったとおりで、ラットの肝臓とイヌの副腎の変化は追記したほうが良いと思います。ただし、今、話に出なかったのですが、イヌのALPの増加はあまり重要ではない気がしますので、入れなくてもいいかなと思います。

以上です。

○本間座長

川口先生、どうでしょうか。

○川口専門委員

西川先生の案に賛成します。

○本間座長

では、追記する内容に関しては、ラットの肝臓とイヌの副腎のことということですがけれども、言葉に関してはどうでしょうか。どういった内容にしますか。

○西川専門委員

このままでいいのではないかと思います。

○本間座長

このままというと。

○西川専門委員

重量増加を入れるか入れないかは別として、「肝細胞脂肪性空胞化」、それから「副腎（皮質限局性変性/壊死等）（イヌ）」。これでよろしいのではないかと思います。

○本間座長

よろしいですか。

では、ここの食品健康影響評価の中にこれを入れるということですか。

○横山課長補佐

28～30行目の中に追記を。

○本間座長

追記してよろしいですね。

○横山課長補佐

はい。

○本間座長

では、そのようにお願いします。

それと、その後のマウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験について、修文案が事務局のほうから出されていますけれども、こちらに関してのどこの部分をさらに修文するのでしょうか。「上皮」を入れると言いましたか。これはこのままでよろしいのでしょうか。どこかに何か。

○藤井専門職

5行目の部分ですね。「細気管支肺胞腺腫」となっている部分を、先ほどの御議論を踏まえて「細気管支肺胞上皮腺腫」とする。

○本間座長

「上皮腺腫」ですよね。ここに「上皮腺腫」を入れることで最終案ということでしょうか。

毒性の先生、この修文案でどうでしょうか。

○長野座長代理

この「肺」が邪魔かなという気はしますが、5行目の「肺」はなくてもわかるのかわからないのか。わからないのですけれどもね。

○本間座長

西川先生、どうですか。

○西川専門委員

あまり長い名称が繰り返し出てこないほうがいいと思いますので、この場合は「肺腺腫」だけでもいい気がします。

○本間座長

「上皮」を抜くということですか。全体をですか。

○西川専門委員

いや、「細気管支肺胞腺腫」は「肺腺腫」だけでも今までの流れから理解できるかなと思います。

○本間座長

長野先生、どうでしょうか。

○長野座長代理

私は、本当は「良性の肝臓腫瘍」と「肺腫瘍」のほうが、本当は表現としては資料としてもわかりいい気がします。すなわち、この名前を聞いて、良性、悪性というのは、病理の人はすぐわかりますが、肝臓と肺の腫瘍は分けるけれども、良性だというのが、本来は一般の人でもわかりやすい表現だという気が私はしているのです。

○西川専門委員

私もそのほうが、細かい用語を使うよりは、長野先生のおっしゃった記載のほうが多分、わかりやすいかと思います。

それで、長野先生は「雌で良性の肝臓腫瘍と肺腫瘍」と書いてあるのですが、例えば「雌で肝臓と肺の良性腫瘍」にしたらどうですか。もっとわかりやすい気がします。

○長野座長代理

賛成です。

○本間座長

「雌で肝臓と肺での良性腫瘍」。どうでしょうか。よろしいですか。

○川口専門委員

同意します。

○本間座長

そのほうが私にもわかりやすいかもしれません。では、そのように修文をお願いします。よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、その後に関しては、81ページの事務局の修文に関しては特に皆さんからは御意見がないということですので、このままでよろしいかと思います。

食品健康影響評価についてはこれで終了ですけれども、特にほかにこの部分に関して御意見はありますか。よろしいですか。

では、特にないようでしたら、本日の審議を踏まえ、ペルメトリンの一日摂取許容量(ADI)につきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である5 mg/kg 体重/日を、安全係数100で除した0.05 mg/kg体重/日で、また、急性参照用量(ARfD)につ

きましては、ラットを用いた急性神経毒性試験①及び発生毒性試験①の無毒性量である50 mg/kg体重/日を、安全係数100で除した0.5 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明願います。

○横山課長補佐

評価書案について整えさせていただきます。

修正部分については、具体的な記載の修正を御指示いただきましたので、事務局のほうで修正して、再度の先生方の確認は必要なしということでもよろしいでしょうか。

では、そのようにさせていただきます。

○本間座長

それでは、それをお願いします。

○横山課長補佐

では、日程をよろしいでしょうか。

○本間座長

お願いします。

○横山課長補佐

本部会につきましては、次回は10月22日月曜日、幹事会は10月12日金曜日の開催を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○本間座長

ほかには何かございますでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上