

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第48回会合議事録

1. 日時 平成27年11月26日（木） 14：00～17：09

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

（1）農薬（フィプロニル）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）

松本座長代理、川口専門委員、桑形専門委員、杉原専門委員、細川専門委員、
山本専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
濱砂専門官、鈴木技術参与、賀登係長、齋藤係長、小牟田専門職、山原専門職、
小田嶋係員、楠井係員

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 フィプロニル農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 シフルメトフェン農薬評価書（案）（抜粋）（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、そろそろ定刻となりますので、ただいまから第48回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方7名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

局長の姫田ですけれども、急な用務が入ったということで少し遅れて来させていただきます。

それでは、以後の進行を松本座長代理にお願いしたいと思います。

○松本座長代理

それでは、議事を進めます。本日の議題は、農薬フィプロニル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として、農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2として、フィプロニル農薬評価書（案）。

資料3として、論点整理ペーパー。

資料4として、シフルメトフェンの農薬評価書の抜粋を用意させていただいております。

こちらは過去にこの部会で御評価いただいた剤なのですが、幹事会での審議で暴露評価対象物質の変更がございましたので、どういった議論があったか御報告させていただきたいと考えております。

資料は以上になります。不足等がございましたら、事務局までお申し付けいただければと思います。

○松本座長代理

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

それでは、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いたします。

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。

○松本座長代理

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）

○松本座長代理

ないということですので、進めさせていただきます。

農薬フィプロニルの食品健康影響評価についてです。経緯を含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○濱砂専門官

それでは、お手元に資料2の御準備をお願いいたします。表紙に記載していますが、今回はばれいしょ、さとうきび等の残留農薬の基準値の見直しに係る評価依頼です。それに加えて、今回は急性参照用量の設定についての御検討もお願いいたします。また、厚生労働省より、遺伝毒性及びラットを用いた母性行動及び児動物の発育に対する影響試験も提出されていますので、そちらも追記しております。これらの試験の評価書への記載の可否も含めて、御検討をお願いいたします。

4ページを御覧ください。今回はフィプロニルの第2版になりますが、第1版については評価第四部会で審議をされております。

9ページ、29行目6. 構造式に記載していますとおり、フィプロニルはフェニルピラゾール系の殺虫剤として、昆虫において抑制性神経伝達物質とされるGABAによる塩素イオンチャネルコントロールを阻害し、神経興奮抑制を阻害することによって殺虫作用を発現するものと考えられています。

11ページ、9行目から1. 動物体内運命試験の結果です。こちらについては第1版で評価済みですが、最近の評価結果のまとめ方に従いまして、一部記載の修正をしております。

20行目、ラットの血中濃度推移のところですが、こちらは「B相の」という記載について、追記を細川先生よりいただいております。

21行目からの「脂肪等」の後に記載しております「の深部コンパートメントから」という記載については、杉原先生から削除したほうがいいのかという修文をいただいております。

表1に関しまして、表1の吸収相、消失相という記載ですが、こちらはα相、β相に変えたほうが良いと思いますという細川先生のコメントがありまして、修正をしております。

13ページ、13行目の血漿中薬物動態学的パラメーターを御覧ください。フィプロニルに関して、 T_{max} を見ますと、こちらは単回経口投与のときに低濃度では4～6、高濃度では48～72時間という T_{max} の値となっております。

18～19行目ですが、こちらは消化管内容物が前回では含まれていましたので、こちらについては含まない形で再整理し、吸収率の再計算も行っております。

25行目、フィプロニルですが、こちらについてはほとんどの組織で血中より残留放射能濃度が高く、特に腹部脂肪中で高いという性質を持っております。

14ページの7～11行目にかけては、尿中にはフィプロニル、代謝物D及びEが同定されておりまして、糞中ではフィプロニル及び代謝物Bが主要成分であって、ほかにもCとかEなどの代謝物が同定されております。

15ページの9行目、表6を御覧ください。こちらの組織及び合計につきましては、こちらでも先ほど申し上げましたとおり、消化管内容物について再整理をしております。杉原先生から、消化管と胃を除いたということで了解しましたというコメントをいただいております。

16ページの24行目、表8を御覧ください。胆汁の代謝物としましては、代謝物B、D及びHが同定されております。

17ページの6行目の（4）ラット④の試験でございます。こちらの23行目投与72時間後でも内容物を含む胃腸管から始まる一文につきまして、杉原先生より胆管カニュレーションにより胆汁を採取しているため、胃腸管に残留した放射能の多くが循環胆汁によるとは考えにくい。胃腸管の総残留量は7.3%TARと多いが組織濃度は低いので、削除するか、「腸管が排泄に関与していることが考えられた」と腸管からの排泄を考察するほうが良いかと思えますというコメントをいただいております。

また、細川先生からも後ろの方で、AUCの比較から腸肝循環の関与が少ないとの記載があるので、評価書内で矛盾が起こるため、杉原先生のような訂正で良いと思えますというコメントをいただいております。

こちらの腸肝循環の部分につきましては、18ページの6～7行目の下線の部分にも記載があります。

小澤先生からは後で否定しているのはイヌの試験です。欠席で申し訳ありませんが、動物数毎にご検討いただければ幸いです。ラットでは腸肝循環が示唆され、イヌでは腸肝循環の関与は少ない、くらいが妥当でしょうか。よろしく願いますというコメントをいただいております。

この部分について、細川先生のほうから、変えたほうが良いというコメントをいただいております。その他、腸肝循環に係る部分といたしましては、26ページの6行目の下線部、27ページの11行目、こちらは下線は引かれていませんが、こちらの腸肝循環するフィプロニルは少ないと考えられたという部分があります。この記載をどうするかということについて、御検討をお願いしたいと思います。事務局としては、削除するのも一つの案かと考えおります。

17ページの（4）の試験で、胆管カニュールを挿入したSDラットの試験について、群2の試験内容が少し試験として成立していないのではないかとということで、親委員の先生から御指摘が入っております。

19ページの22行目（7）ラット、マウス及びウサギ①の試験です。こちらの28～29行目の部分で、表12を御覧ください。21ページの3行目で杉原先生よりコメントをいただいております。こちらの試験では代謝物Eは抄録には記載されていませんが、表10でどの値もNAか検出限界以下なのに記載したのはなぜでしょうかというコメントをいただいております。

この試験について、分析対象代謝物とされていたので設けておりましたが、肝臓のみが

対象でしたが、全動物で検出限界未満でしたので、表から削除して、先ほど取り上げました19ページの28行目及び33行目にそれぞれ文章中に追記しております。

28行目の部分で代謝物は、B、C及びE（肝臓のみ）が同定・定量されたとなっておりますが、「同定・定量」という表現ですと代謝物Eも実際に認められたとなっておりますが、実際は認められていませんので、こちらの表現は「分析された」と修正したいと考えております。

21ページの20行目、こちらはラット、マウス及びウサギの2つ目の試験です。こちらの血中濃度推移について、細川先生から、いずれの動物でも消失半減期は長かったということで排泄ではなく消失だと思いますというコメントをいただいております、このような修文をいただいております。

22ページの24行目の表16、こちらはラットの糞のフィブロニルの代謝物のTRRの値ですが、66.6の誤りで、杉原先生より修正をいただいております。申しわけありませんでした。

31ページ、(17) ラット（代謝/分解物F）の試験であります。14～15行目にかけて、C_{max}は低用量投与群で高用量投与群の値より低かったが、用量相関関係はないことから消失過程において飽和している可能性が示唆されたということで、細川先生よりコメントをいただいております。

代謝分解物Fについては表35にありますとおり、T_{max}が親化合物よりも長く、45.9以上という値の特徴となっております。ここは特段コメントはいただいております。

以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

今、事務局から一番最初に御説明がありましたように、この剤は3年ほど前に第四部会でほとんどが審議されたものでございます。その点を御記憶いただきたいと思います。今回追加されたのは遺伝毒性の一部と、その他試験の1つということでございます。

順に動物代謝のほうをいきたいのですが、この剤は先生方も評価書を御覧になっておわかりのとおり、動物代謝の部分が非常に大事な要素を持っていますので、御指摘の部分を最初から進めていきたいと思っております。

それでは、まず11ページでしょうか。杉原先生と細川先生から血中濃度推移について御指摘をいただいているのですが、ここについてはどうですか。

○細川専門委員

後の部分とも関係するのですが、この剤は血中濃度推移からすると典型的な腸肝循環で、例えば、337ページを見ていただくと、高用量の雄を見ると血中濃度推移にピークが幾つかあります。これは典型的な腸肝循環のパターンですので、後のほうで、排泄で腸肝循環のことを言っているのですが、腸肝循環を言うのであればピークが複数、要するに1回下がってから、また上がるということで、これが腸肝循環の典型的なパターンですので、腸肝循環の根拠の説明が排泄ではなくて血中濃度で十分説明できると思っておりますので、後で評

価書のあちこちを書き変えないといけないと思うのですが、ラットの場合は血中濃度で腸肝循環が証明できます。イヌの場合はそういう典型的な形がないのが、この剤の特徴であります。

最初のほうの α 相と β 相が書いてあるのですが、この表からはどう見ても α 相が出てこないのです。この表で計算しても多分 α 相が出てこないと思います。普通、2コンパートメントモデルは速やかに分布するために一瞬にして消えてしまうのというのがあるのですが、これはそれほど激しく消えていない。要するに分布が早いために組織にみんな行ってしまうので、血中濃度が急に落ちこちるというのが2コンパートメントモデルの典型です。脂肪組織からじわじわ出てくるというのがそうなのですが、これを見ていると、どうもそうでもなく、だらだらと、2コンパートメントというよりは、腸肝循環のために複数のピークがあるのではないかと。例えば、337ページからいくと、そういうふうに考えられますので、そのへんを変えたほうがよいのではないかと。これはどうやって α 相を計算したかはわからないのですが、 α 相と β 相はそもそも存在しないような気がします。

○横山課長補佐

そうしましたら、表1の記載は α 相のほうは削除でよろしいですか。

○細川専門委員

β 相のほうはそのまま、多分、計算上は合っているのだと信じたいと思います。これは計算をし直していないのでわからないのですが、こういうピークが幾つかあるもので半減期を求めるのは非常に難しく、なかなかこんな、すばつとした半減期を出せるのかなという気がしますので、脚注が必要なのかなという気はします。ピークが複数あるため、半減期が最初のピークから計算した半減期であるとか。複数のピークが見られますので、これは腸肝循環を起こしているためにこういう現象が起こるというのは典型的なパターンになっていると思います。

○松本座長代理

削除の部分は事務局よろしいでしょうか。

○山添委員

細川先生が複数のピークとおっしゃっているのは、337ページのどれとどれの値ですか。

○細川専門委員

例えば、高用量でいくとピークがまず6.2だったかな。

○山添委員

48時間で6.31に上がっていますね。そこまではずっとだらだらと上がっているのではないですか。

○細川専門委員

複数になっていないですか。

○山添委員

複数になっていない。

○細川専門委員

本当ですね。複数になっていないのか。雌もそうですね。

○山添委員

どちらかと言うと吸収律速で、多分、溶解度が低くか何らかの理由で吸収が非常に遅くて、ゆっくり取り込まれて、入ったものはほとんどが脂肪に入ってしまう。だから、血中からは見えてこないという薬物と考えたほうが考えやすいような気がします。先ほどのところで腸肝循環はあまり見えないと、最初に先生がおっしゃったのは正しいのだと思います。

○細川専門委員

もう一つ、351ページは複数のピークが見られて、こちらは典型的な腸肝循環のパターンです。

○山添委員

これは静脈内投与だから。

○細川専門委員

これは静脈内投与でも結局、腸肝循環ということですね。

○山添委員

と考えるのか、これは同一個体、1匹からとっていないので、たまたま検体の平均値をとったときの振れ幅で、私は実際にはゆっくりと下がっていつているような気がします。

○細川専門委員

ただ、30分で0.31、1/3になって、その後にも500は0.57まで上がっているのも、いわゆる典型的な形になっていると思います。

○山添委員

そのところは腸肝循環がこの時間であれば、入ったものについては一回転してもいいくらいの時間ではあります。もちろん静脈内に入れているから入ってしまったので、胆汁酸になって回ってきているのは確かだと思います。

○松本座長代理

杉原先生、今の御議論に対しまして、御意見はありますか。

○杉原専門委員

私は2コンパートメントを全然考えていなかったのも、ここでそれが書いてあったので何でかなと思って、単に吸収がすごく遅い剤かなという印象を例えば337ページなどのデータを見ながら思っていました。それで私のコメントとしては、深部コンパートメントというのが突然出てきて、これは入れないほうがいいのかということで書かせていただきました。腸肝循環に関してはこの後に胆管カニューレした実験のほうで一応やっているのも、ある程度は腸肝循環があるとは思いますが、そんなに大きな腸肝循環ではないようです。ラットもイヌもあまり大きくはないけれども、あるにはあると思います。

○松本座長代理

これはもとの文章のままではおかしいですか。

○細川専門委員

腸肝循環の根拠が排泄を根拠にしているので、排泄を根拠に腸肝循環はなかなか難しいのかなと。

○山添委員

1つは、今回の薬物の特性をきちんと記載するために、腸肝循環の記載が本来必要かどうか、顕著な変化なのかということと、もう一つは、先ほどの議論からあったように、吸収が非常に遅いイメージですね。吸収律速ということはフリップフロップモデルになるので、見かけ上で血中濃度が下がっているのは、実はこれは吸収の半減期の可能性が大きくて、実は消失の半減期は計算できないという、よくわかっている人であれば、そのために計算できなかったと書いてくだされば、キネティクスとしては正しいのですけれども、無理やり数値だけ血中濃度が下がっているの、これは消失の半減期だろうとして書いてしまっているの、こういう結果になっているのだと思います。

これは直せないの、数値としてはこういうパターンで消失が見られていると。ただし、この半減期は消失の半減期ではないということです。それを我々が理解をした上で数値を見ればいいのかと思います。

○松本座長代理

細川先生、いかがでしょうか。よろしいですか。

○細川専門委員

いいと思います。フリップフロップだったら完全に違う結果になってしまいますので、計算していないのでわからないのですけれども、これだけだから来ると可能性は高いですね。

○松本座長代理

事務局はよろしいですか。

○横山課長補佐

11ページの本文中の先ほどピークが複数あるから腸肝循環というところは、ピークは複数ないということで、ただ、排泄のほうからの腸肝循環は書けないということもあり、どうしたらよろしいのかという案文をいただければと思います。

あと、この表ですけれども、ちょっとわからなくなってしまうと、先ほどの話では、 α 相のほうは削除でよいということだったのですが、それはそのままでもよろしいですか。

○細川専門委員

はい。

○横山課長補佐

わかりました。脚注はなしということでよろしいですか。

○細川専門委員

脚注はなしで。

○松本座長代理

ということは、ここは何か文章を少し考えていただくということですか。

○細川専門委員

腸肝循環は何も書いていないので、このままでいいと思います。

○松本座長代理

わかりました。では、このままということで。

○細川専門委員

B相は普通のただの半減期にして、 α 相をカットしてください。

○松本座長代理

という説明で事務局はよろしいですか。 α 相だけカットする。

○横山課長補佐

20行目の両投与群においてB相消失半減期が比較的長かったという記載はそのままよろしいですか。

○細川専門委員

B相もカットして、消失半減期が長かったでいいです。

○横山課長補佐

頭が悪くて申しわけないのですけれども、表のB相は残していいのですか。

○細川専門委員

表もB相は、要するに α 相を削ったところでBがなくなってしまったので、ただの消失半減期でいいです。

○横山課長補佐

承知いたしました。

○松本座長代理

わかりました。よろしくお願いいたします。

次に進んでよろしいでしょうか。次は13ページから幾つか数値の変更とかがありますが、これは記載の整備という御説明がありましたけれども、直していただいています。ここで大事なものは、今も話に出てきましたけれども、腹部の脂肪に蓄積するといえますか、残っているという点が大事かと思います。

13ページはそれでよくて、15ページも杉原先生からコメントをいただいていますけれども、再整理を事務局がしましたということですが、よろしいですか。

○杉原専門委員

よろしいです。

○松本座長代理

それでは、次に行って、17ページです。(4)の話は少し置いておきまして、下の分布のところ、杉原先生、細川先生からコメントをいただいて、一部削除して、腸管からの

排泄について書いたほうがいいのかという話ですけれども、このへんは杉原先生、よろしいでしょうか。

○杉原専門委員

この胆管カニューレで胆汁を外に取り出しているのに文章中に循環胆汁というような言葉が出てきて、違和感があったので、それを削除したほうがいいのかということです。

あと、腸管にたくさん残留があるという理由にそれを使われていたので、腸管に残っているというのは、腸管からの排泄が少しずつ徐々には起きているということが考えられると書くのがよいかと考えたので、このようにコメントをさせていただきました。それが下線の引いてある部分になります。ですので、循環胆汁という言葉のあたりを削除するくらいでもいいかとも思います。

○松本座長代理

ありがとうございました。

細川先生、今の点はいかがでしょう。

○細川専門委員

そのとおりでいいと思います。

○松本座長代理

では、直していただいたところの文章にして、循環胆汁という言葉はどうしますか。除くのですか。

○杉原専門委員

なくすなら、この下線全部でしょうか。

○山添委員

346ページのところが多分もとのデータだと思うのですが、私も混乱したのですけれども、このところで供試動物というのがあって、その項目の3行目に、動物に胆管カニューレを2つ挿入し、と書いてあります。1つは胆汁の採取用とし、1つはナトリウムで溶液にしたということで連続注入用にしたと書いてあるのですが、これを見たときに1匹の動物で、通常は連続の単回での胆汁の腸肝循環の試験は通常は2匹を1対でペアにして、1対からの胆汁の出てきたものを2匹目の動物の消化管に入れて、それでその動物の胆汁から出てきたものを回収することによって腸肝循環を証明するというのが一般的な腸肝循環の証明の方法ですね。ところが、この文章を見ると、同じ動物に2本入れたとか、このような書き方がしてあるのです。

これでは説明がつかないというか、腸肝循環の証明にならないのです。本来ならば、同じ動物に一方は出てきて、一方は同じ動物のところに出てくるのを測っても腸肝循環の証明にはならないわけで、これの評価をどうするかということがあって、杉原先生が今おっしゃったように、省略するかというところにも出てきてしまうのだと思うのですけれども、そのへんはいかがですか。

○杉原専門委員

この試験では胆汁を取り出して、その代謝物も含む胆汁は取り出しておいて、胆汁がなくなってしまうので、タウロコール酸を入れたということでいいですね。この後の試験で一度取り出した胆汁を次のラットの腸管に戻すという試験がされていて、そこでまた代謝物が胆汁に出てきているという試験がされていますので、そちらのほうで胆管循環は証明できるのかなと思います。

○山添委員

通常は、胆汁は組成が変化してしまうので、経時的にさっき私が申し上げたように、2匹の動物をペアで、1つのチューブは両方の動物をつなぐ形で入れない限り、詰まってしまって腸肝循環の証明にならないのです。だから、これはどうしたのかはよくわからないけれども、消化管に入れてしまえば、それは別の動物に入れるなら単純な投与実験ですよ。胆汁を投与して1匹でやればいいだけの話です。それで腸肝循環をしているかどうかはわかりません。再吸収されるものがあるというだけの話です。

○松本座長代理

では、ここの書きぶりはどうしましょうか。

○杉原専門委員

ここの試験では、胆汁に出てきたものも代謝物は取り出されてしまっているの、循環胆汁という言葉は当てはまらないと思います。ここのところまででは胆管循環の話はあまり議論されていなくて、取り出したのを次のネズミに入れたというところで胆管循環はしていますみたいな書きぶりになっていたと思います。

○松本座長代理

それでは、17ページの23～24行目の書きぶりをお考えいただくということでもよろしいですか。次に行かせていただいてよろしいですか。

○杉原専門委員

はい。

○松本座長代理

では、次に進ませていただきます。

○横山課長補佐

すみません、せっかく次に行っていたいいるのですけれども、18ページの3行目からの③排泄の項についてはこのままで大丈夫ですか。

○細川専門委員

「このことから」の下は削除です。これから腸肝循環のことは何も言えないので、「このことから」以降「示唆された」まで削除でいいと思います。

○松本座長代理

事務局、よろしいでしょうか。では、6～7行目は削除ということになります。

次に、実は腸肝循環の話が出てくるのですけれども、細川先生から腸肝循環の意味がわ

かりませんということの御指摘があつて、実は関連する記載が26ページの6行目にもありますし、27ページの11行目にも腸肝循環する云々とあります。ここに関与するのですけれども、細川先生、この点はいかがですか。

○細川専門委員

要するに根拠が排泄で、排泄が遅れてから腸肝循環をしているというのがずっと根拠になっているのですけれども、それはあり得ないので、そういう根拠で出すのであれば、削除になります。腸肝循環で実験しているのは、どこかにもう一つあったかな。そのところではちゃんと実験している系があると思うので、そこは詳しく読んでいないのですけれども、根拠が排泄の遅れで腸肝循環を言うことはできませんので、根拠がそれであれば、削除ということになります。

○松本座長代理

そうしますと、例えば26ページの6行目に腸肝循環云々とあるのですけれども。

○細川専門委員

26ページの6行目は、投与量の数%が毎日排泄されているから腸肝循環だというのは根拠がおかしくて、もともと脂肪にたまるから脂肪から徐々に外に出てきますので、これは腸肝循環の根拠には全くなりませんので、削除になると思います。

○松本座長代理

ということは、「48時間までに認められた」で切りますか。、

○細川専門委員

と殺時まで投与量の数%が排泄された、というところまでは事実であるから、入れてしまつていいと思います。

○松本座長代理

排泄された、で終わるということですね。わかりました。ありがとうございます。今の御説明で削除ということにさせていただきます。

19ページ、杉原先生から2カ所御指摘がありますけれども、ここは御説明いただけますか。

○杉原専門委員

抄録のデータ20ページの表12に出てくる代謝物Eという記載がなかったので、どうしてここに出てきたのかなというのが疑問で、質問させていただきました。先ほどの19ページの28行目の代謝物B、C及びE（肝臓のみ）ということで、この「同定・定量された」を「分析された」に変更されたいということで、それでよろしいかと思います。

○松本座長代理

ありがとうございました。それでは、「同定・定量」を「分析された」と直すということをお願いします。

次が20ページの表についてです。ここも杉原先生から、NAについてはどうでしょうかという御意見をいただいて、事務局から削除になっていますけれども、これでよろしいで

しょうか。

○杉原専門委員

ありがとうございます。

○松本座長代理

それでは、どこまで行っていいのかな。ここで（４）に戻ったほうがいいでしょうか。先ほど事務局からの御説明もありましたけれども、17ページの6行目からの（４）ラット④です。親委員の山添先生から、条件について、群2でしょうか、御意見をいただいているということだったのですけれども。

○横山課長補佐

すみません、それは先ほど山添先生から御説明いただいたのですけれども、杉原先生からも、そういった試験はそういった試験で再吸収は確認できるのではないかというような御意見であったと思います。その上でさらに山添先生から、もし御意見があればということになりますけれども、その点だけ御確認いただければと思います。

○松本座長代理

山添先生、今のことでいかがですか。

○山添委員

これはもしも群2を残すのであれば、この動物にはどういうふうに投与したかを書かないと、通常先ほど言いましたように腸肝循環試験はペアでやるので、通常でないやり方をやっています。だから、もしもここで群2というのであれば、群1と群2がどう違っているかをきちんと書かないとならなくて、群1は通常のいわゆる胆汁の排泄試験と同じです。下手くそだから胆汁酸を追加しているだけの話で、普通はしなくてもできてしまう話なので、2番目は排泄された胆汁を集めて、それを消化管に打っているわけですね、直接ではなくて。それで回収をして見ているということで、その説明を入れていただければいいのではないのでしょうか。

○杉原専門委員

実験方法の説明を（４）にもう少し詳しく書いてみればいいのですね。

○松本座長代理

群2の説明を書くということですが、事務局はよろしいですか。それとも削除するか。

○吉田委員

タブレットだとM10ですよね。タイトルがそもそも胆汁排泄だと、再吸収ラットというタイトルだから、腸管に入れて再吸収を見ているという理解でいいのですね。

○横山課長補佐

今、吉田委員から御指摘のあった報告書のところを見ていたのですけれども、9行目でもしかして間違えているかと思ったのが、採取した胆汁を入れているのではなくて、胆汁酸を入れているということのようです。

○堀部課長補佐

群1から排泄された胆汁であることは間違いないですね。抄録の346ページを読む限りにおいては、群1の動物には恐らく、検体を入れて胆汁を排泄させたものをカニューレから集めてきて、その胆汁を群2に入れた。そこにはオリジンとしては2種類あって、群1の動物の体内でできた胆汁も入っているし、タウロコール酸として外から入れたものも含まれていて、検体も恐らく入っていて、群2に入ったと読んでいいのだと思うのですけれども、違いますか。原文もそうなっていると思います。

ですから、この9行目はこれで書けているようにも思うのですが、群1の動物から採取した胆汁を胆管カニューレで群2の動物に24時間連続注入したということ。

○山添委員

そのところが問題で、通常の胆汁の腸肝循環の実験は1匹の最初のドナーからとったものをダイレクトに入れるのが実験ですが、今回はそうではなくて、直接入れるのではなく切れています。

○堀部課長補佐

採取したプール胆汁を、と書けば正しいですか。9行目の「胆汁」の前に「プール」と入れれば。

○山添委員

そうです。連続ではなくて、結局プールした胆汁を別個で、一見続いた試験のように見えてしまうので、そこが問題です。

○細川専門委員

山添先生、本当にそうなのですか。これは訳を間違えているということはないですか。ラボのものを訳しているわけで、まずカニューレを2本というところがおかしいような気がします。

○堀部課長補佐

2本と書いてあります。

○山添委員

書いてあるのです。ところが、先生も今、不思議だと思ったように、カニューレを2本入れられる技量を持っている人を私は見たことがないです。

○細川専門委員

ないです。普通は無理です。こちらに入れて、こちらに入れたら、ちぎれてしまいます。

○山添委員

ちぎれるし、すごく短い距離のところにチューブを固定できないですね。

○細川専門委員

よほどテクニックがある人でないと、両方固定するのは不可能です。

○山添委員

私は、実情は難しいと思っています。

○堀部課長補佐

ただ、報告書にそう書いてあるのですが。

○吉田委員

すみません、先生方には申しわけないのですが、杉原先生と細川先生には、M10のメソッドのところをもう一度御確認いただいて、実際にやったことがある方でないときっと行間も読めないですし、メソッドのところだけをざっと見ていただいて、抄録が間違えていないとは限らないですから、1回目のときにそれはチェックできていなかったのかもしれないので。

○松本座長代理

それでは、今、吉田委員から助け船を出していただいたのですけれども、細川先生と杉原先生でよく見ていただいて、この方法論のところを若干修文していただくということでもいいでしょうか。

○杉原専門委員

このままでしたら、どれだけの時間を採取したとか、プールでも時間軸とか入っていませんので。

○吉田委員

松本先生、もしそれでどうしてもあり得ない実験だということになったら、削除ということにせざるを得ないと思うのですが、そこだけ、まずは確認していただいて。

○松本座長代理

では、とにかく確認していただくということで、次に進めさせていただきますけれども、まだずっと代謝が続くので、よろしいですか。

○細川専門委員

代謝のところを時間かけたら、肝心なところにいかないですね。

○松本座長代理

よろしくお願いします。

それでは、一度戻ってしまったのですけれども、21ページの下の①吸収のところです。細川先生から御指摘いただいて、排泄ではなく消失ではないかということで修文をいただいたのですが、ここはよろしいでしょうか。

○細川専門委員

はい。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それでは、次に22ページの一番下、表16に数字の修正ですけれども、杉原先生から元データを確認してくださいということなのですが、事務局から確認していただいたそうですが、これはよろしいでしょうか。

○杉原専門委員

結構でございます。ありがとうございます。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それでは、少し飛んで、26ページの腸肝循環の話は済みましたので、あとは31ページの14～15行目に細川先生から修文をいただいておりますが、これはこういうふうに直ったということでしょうか。

○細川専門委員

はい。

○松本座長代理

それで一応、動物代謝のところが終わ리ということになります。宿題が残りましたけれども、次は植物のほうをお願いします。

○濱砂専門官

それでは、36ページの12行目から2. 植物体内運命試験です。上のボックスに記載されていますとおり、こちらについては第1版で評価済みですが、以下について修正しております。

まず、植物体内運命試験における処理量について、記載のほうに誤りがありましたので、こちらのほうの修正を行っております。また、植物における主な代謝経路については、まとめて最後のほうに記載しております。

(1) 水稻ですが、29行目から37ページの1行目の部分につきまして、吉田先生より代謝物C(最大60.0%TRR)とありますが、表43の乳剤処理区の代謝物Cの最大値はもみ殻の51.0%ではないでしょうかということ、誤りでしたので修正を行っております。申しわけありませんでした。

5～7行目については、後ろのほうで代謝経路をまとめて記載しております。この試験の抄録のページについて、腰岡先生より指摘をいただいております。申しわけありませんでした。

38ページの(2)とうもろこし①の試験ですが、こちらの処理量については記載の整備を行っておりまして、11行目の表44の中の修正しております。

14行目についても値を修正しております。

20行目のEの抱合体につきましては見られていたのですが、記載のほうがなかったので追記しております。

21～23行目の記載については、後ろにまとめて記載しております。

表45の39ページの2～3行目、注釈のaの部分ですけれども、吉田先生から、本評価書の(2)とうもろこし①の試験の分析結果ではないでしょうかという指摘をいただいております。こちらについては表現が不適切でしたので、記載について修正を行っております。表の中で処理量についても修正を行っております。

6行目(4)てんさいですが、7～8行目、こちらについても処理量の修正を行っており

ます。表46の内容も同様です。

40ページ、（5）ですが、3行目、処理量の修正を行っております。吉田先生より、用量が200のみ、2とゼロの間にカンマが入っていましたので、カンマを落とすというコメントをいただいております、修正を行っております。

11～12行目についても、記載は後ろでまとめております。

（6）ひまわりの試験の22行目の数字の修正及びカンマの修正について、こちらの吉田先生のコメントに基づいて修正を行っております。

41ページの12行目からの植物代謝経路のまとめです。こちらについては吉田先生より、12～16行目の部分で修文をいただいております。コメントといたしましては、ニトリルのアミドへの変換は、加水反応ですが加水「分解」とは呼ばないと思いますということで修文をいただいております、腰岡先生より、吉田先生の指摘どおりでいいと思います。特に代謝経路については適切な説明がなされていると思いますということでコメントをいただいております。

42ページから3．土壤中運命試験ですが、こちらについても第1版で評価済みです。最近の評価書のまとめ方に従いまして、一部記載の修正を行っております。また、こちらにつきましても処理量については値を修正しております。

42ページの3行目は値の修正です。

11行目から、湛水条件でしたので（2）嫌氣的湛水土壌中運命試験と修正しております。

12～19行目については、それぞれ記載の整備を行っております。

20行目も同様です。

21行目、こちらについては吉田先生より、加水体Eという表現がいいのではないかとコメントをいただいております。

43ページの3～4行目につきましても、先ほどの植物代謝試験の指摘と同様に「加水分解」の「分解」を落として、「加水による」という形で修文をいただいております。

これらの加水分解から加水という表現なのですけれども、戻っていただきまして大変申しわけないのですけれども、41ページの13行目で御指摘いただいた加水反応という表現なのですが、これにつきましてはアミドへの変換という表現ぶりのほうがいいのではないかとというような指摘を親委員の先生からもいただいております。

それに伴いまして、42ページの21行目、先ほど申し上げました加水体という表現もアミド体という表現のほうが適切ではないかという指摘をいただいております。

44ページの8行目からの4．水中運命試験ですが、こちらは第1版で評価済みです。

18～19行目につきましても吉田先生より、ニトリル基がアミドに加水分解されて分解物Eを生成のときの「加水分解」を「加水」としたほうがいいのではないかと。

腰岡先生からは、ニトリル基が加水分解されてアミド体の分解物Eを生成にしてはいかがでしょうかというコメントをいただいておりますので、御検討をお願いいたします。

45ページの17行目からの5．土壤残留試験ですが、こちらについては第1版で評価済み

です。

46ページから6. 作物等残留試験についてですが、こちらは第1版で評価済みなのですが、今回提出された抄録に新しく作物残留試験の結果が追加でありましたので、そちらのほうは後ろの別表3に追記しておりますので、紹介させていただきます。

49ページ(7) 畜産物残留試験ですが、こちらについては内容の記載の整備を行っております。畜産物残留試験の個別結果につきましては、後ろの別表4にまとめております。

以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

それでは、36ページの植物体内運命試験から見ていきたいと思います。最近の書きぶりに変えたというところは特段の御意見がなければ、そのまま通過させていただこうと思います。

37ページに吉田先生、腰岡先生からコメントをいただいていた、数値の変更がなされていますけれども、今日は腰岡先生はお休みですが、吉田先生、これでよろしいでしょうか。

○吉田専門委員

これで問題はありません。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それでは、次が、このへんは記載整備の部分だと思います。39ページに吉田先生からコメントをいただいています、事務局に修正していただいていますけれども、ここはいかがでしょうか。

○吉田専門委員

ここも問題なく、うまく直していただきました。どうもありがとうございました。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それでは、次に40ページです。ここも細かい数字のところですが、2カ所、22行目と3行目を御修正いただいています。これはよろしいでしょうか。

○吉田専門委員

これもカンマをとるだけですので、これで問題ありません。

○松本座長代理

ありがとうございます。

次に41ページからの部分ですけれども、今、事務局から御説明がありましたが、加水分解、加水反応の言葉について若干の御説明があったのですが、場所としては41ページの中ほどの12行目からと、次のページの22行目でしょうか。このへんとあともう一つ、44ページにもあるのですけれども、吉田先生、このへんについて何かコメントがございましたら、お願いします。

○吉田専門委員

ニトリルがアミドになるところは加水「分解」はおかしいので、現象としては加水かなと思って加水と書いたのですけれども、加水ともあまり言わないので、アミド体への変換という案を出していただいて、それが一番すっきりするかなと思いますので、それでいくのがいいかと思います。

○松本座長代理

ありがとうございます。

山添先生、どうぞ。

○山添委員

追加で。なぜアミドへの変換のほうがいいかと申し上げたのは、恐らくニトリルからアミドへの変換はP450の酸化反応でいきます。水の分子が入るのではなくて、空気のO₂から入るので、加水としてしまうと水が入ることになってしまうので、ということです。

○吉田専門委員

どうもありがとうございます。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それでは、アミドと直すということなのですが、41ページの12～15行目にかけて、若干文章の修正を吉田先生からいただいているのですが、この修正についてはどうでしょうか。

○吉田専門委員

加水反応をアミドへの変換という形でうまく落ち着くように事務局のほうでまとめたただければ、それ以下についても加水というところをアミドへの変換ということで、前後つながりよく書いていただければいいと思います。

○松本座長代理

ありがとうございます。43ページ、44ページにも続いて加水の話が出てきますので、今の御指摘のように御修文をお願いいたします。

45ページの一番下【事務局より】で、これはもう御説明がありましたけれども、別表3に若干追加しましたということです。

あとは整備だけだと思いますが、何か御指摘はございますでしょうか。

○吉田専門委員

残留に関しては特に問題なく、追加だけで変更はなくて大丈夫です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

それでは、植物残留のほうはそこまでとして、次に一般薬理試験に行きましようか。よろしくをお願いいたします。

○濱砂専門官

49ページの17行目より7．一般薬理試験です。この後、毒性についてはADIの設定済み

ですが、評価書の記載に合わせて一部修正を行っております。また、ARfDを設定いただくに当たりまして、フィプロニル及び代謝/分解物F、こちらについては光分解によって生じる化合物ですが、こちらに関して毒性所見の発生時期、用量等の追記を行っております。

21行目、表56を御覧ください。49ページの一番最後です。こちらは中枢神経系のICRマウスで一般状態につきまして、投与6～8時間後で30 mg/kg体重以上で記載のような毒性所見が見られており、100 mg/kg体重で運動性低下、運動協調性低下及び眼瞼裂狭小の記載を行っております。

50ページの一番最後、自律神経系の瞳孔径ですが、こちらについても記載の整備を行っております。

51ページの平滑筋の炭末輸送能についても30 mg/kg体重と追記を行っております。

次に8. 急性毒性試験です。こちらについては表57の原体、こちらに関して、まず一番上の経口投与のラットのLD₅₀はおおよそ100程度、マウスにおきましては、LD₅₀は50～60程度という値を示しております。観察された症状については、それぞれ投与量でありますとか所見のあらわれた投与時間等の記載を行っております。

52ページの表58は、代謝分解物の急性毒性試験結果の概要を記載しております。こちらで代謝物Fにつきましては、LD₅₀が20程度ということで親化合物よりも急性毒性が強い代謝物であるということがわかります。また、観察された症状につきましては記載の整備を行っております。

3行目からの(2) 急性神経毒性試験(ラット)①ですが、9行目について記載の整備を行っておりまして、表59の内容も記載について整備等を行っております。

54ページの(3) 急性神経毒性試験(ラット)②につきましては、表60の毒性所見についても記載の整備を行っておりまして、こちらは25 mg/kg体重の雄で摂餌量減少がありましたので、こちらを表の中で追記しているのと、8行目の本文中に追記を行っております。

(2)と(3)でラットの試験で急性神経毒性試験が2つありまして、こちらのLOAELの値とNOAELの値に近い値でしたので、(3)の終わりに総合評価として、ラットを用いた急性試験毒性試験①及び②の総合評価として、無毒性量は雌雄とも2.5 mg/kg体重であると考えられたという一文を入れたいと思っておりますので、そちらについても御検討をお願いいたします。

14行目(4) 急性神経毒性試験(ラット、代謝/分解物F)ですが、20行目については記載整備を行っております。表61についても同様です。

急性毒性試験までの結果は以上です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それでは、49ページから確認させていただきます。急性参照用量を判断しやすいように用量や見られた所見の時間を書いていただいています。特段指摘はないのですが、この剤は最初に申し上げましたが、これまでの会議の資料を参考に見ますと、神経毒性があると

いうところが急性参照用量に非常に大きな意味を持つかなと思います。慢性の影響としては肝臓と、ラットでは甲状腺の影響がある。そういうことを少し頭に入れて見ていただければいいと思うのですけれども、一般薬理試験は特に御意見はいただいていませんが、川口先生、よろしいでしょうか。

○川口専門委員

はい。

○松本座長代理

急性毒性試験も今、事務局から御説明いただいたとおりですが、一つ大事なのは53ページの(2)急性神経毒性試験(ラット)①で、単回強制経口投与で両方ラットで行われているのですけれども、この試験方法がよく似ているということで、①と②の試験をあわせて評価してはどうかという御提案もありましたが、そのへんはいかがでしょう。

川口先生、何か特別な御意見はありますか。

○川口専門委員

その前に先ほど聞きそびれたかもしれないのですけれども、54ページの13行目あたりのことを言っているのでしょうか。①と②をまとめた評価の記載をしたいとおっしゃったかと思うのですが、その記載はまだここにはない状態で、99ページの表105のほうには一応入れてあるということですか。わかりました。

○松本座長代理

特段よろしいですか。

○川口専門委員

まとめていいと思います。

○松本座長代理

一応そういうことで進めさせていただこうと思います。急に振るのですけれども、桑形先生、山本先生はよろしいですか。

○吉田委員

先生よろしいですか。多分今回は代謝でじわじわと脂肪に蓄積して、それで同じ用量だけれども、90日は出なくて、2年だと神経毒性が出るという非常におもしろいプロファイルなのですけれども、非常に毒性の出方が急峻で、0.5~2あたりにどうも神経毒性のNOAELが出てきそうなので、どうしても公比という関係で適切なNOAELを先生方に探していただきたいというのが事務局の提案だと思いますので、私もあわせてオーバーオールを、この2つをあわせられるのがいいかと思います。

○松本座長代理

ありがとうございました。

先ほど事務局から御説明があったのでしょうか。LOAELで見ますと、2つの①と②の試験ですが、LOAELで見ると5 mgと7.5 mgというようところで影響が見られているということなので、試験系もよく似ているので、オーバーオールで見るというか、そういう見方

もいいのかと私も思っていますけれども、それでは特段そのへんは大きな意見もないようですので、（４）急性神経毒性試験（ラット、代謝/分解物F）も特によろしいでしょうか。

特段ないようですので、眼と皮膚まで行きましたか。

○濱砂専門官

説明を怠っておりました。大変申しわけございません。7～9行目につきましては記載整備を行っております。

○松本座長代理

刺激性と皮膚感作の試験がなされていて、軽度のMaximization法で軽度の皮膚感作性があるようだという結果でございました。特段大きな問題ではないと思います。

それでは、次に亜急性をお願いいたします。

○濱砂専門官

55ページの11行目から10. 亜急性毒性試験です。

（１）90日間亜急性毒性試験（ラット）ですが、こちらは特段修正等を行っていないのですが、こちらにつきましては、それぞれ投与群において神経毒性の症状が出ていないので紹介をしたいと思います。また、このことについては親委員の先生から、脂肪に蓄積されたものがゆっくり血中に出て作用するということが、これらの所見が出ていないことなのではないかと御意見をいただいております。

56ページの（２）90日間亜急性毒性試験（イヌ）ですが、こちらは6～13行目につきましては記載の整備を行っております。

19行目、表64ですが、こちらは以前のものは57ページの6行目にあるのですが、こちらは飼料の給付条件の変更について、投与4日以降に複数回行われていましたので、新しく表64にまとめて記載を行っております。これにつきましては、佐藤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。

この試験については【事務局より】の②ですけれども、10.0 mg/kg体重/日投与群で、投与1日から食欲不振が認められていまして、投与1週から体重減少が認められていますので、ARfDのエンドポイントとしましたというのに対して、佐藤先生、松本先生、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。

58ページの（４）13日間亜急性神経毒性試験（イヌ）です。こちらは参考資料にしているのですが、本試験においては投与3日目までに全投与動物で体重減少が認められるなどの症状も出ております。こちらは投与初期において、これらの所見を活用することもありますので、これらについてはどう扱うかの御検討をお願いいたします。

59ページの23行目から（６）90日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物C）です。60ページの表69につきまして、山本先生より添付資料を拝見すると摂餌量は投与1週で減少すると記載されていますが、統計学的に有意な差であるとの記載はありません。体重増加抑制については、きちんと統計学的な差であると記載されておりますというコメントをいただ

きまして、あらためて確認をして、雄の摂餌量減少、雌の体重増加抑制及び摂餌量減少については有意差が見られていませんでしたので、削除を行っております。

61ページ、こちらは表72、代謝物Eを用いたラットの4週間亜急性毒性試験の毒性所見ですが、こちらにつきましては川口先生より、雌の5,000 ppm以上で見られている摂餌量減少について、500 ppm以上のほうに移動させているという修正のコメントをいただいております。また、雌の5,000 ppm以上で見られています平均赤血球血色素量の減少につきましても、削除のコメントをいただいております。

62ページの表74、代謝物Fを用いたラットの90日間亜急性毒性試験につきましては、こちらは14行目の下のボックスに記載していますが、30 ppm投与群の雌雄で投与1週以降に体重増加抑制が認められておりますが、同期間に摂餌量の減少も認められているため、ARfDのエンドポイントとしましてはということに対して、佐藤先生より了解しました、松本先生より了解ですとコメントをいただいております。

63ページの20～21行目の記載については、切迫と殺例で認められた症状を本文中に整理しております。表78については該当部分の修正を行っております。佐藤先生から了解いたしましたというコメントをいただいております。

亜急性毒性試験については以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

今、事務局からも御説明がありましたけれども、所見として重要な神経系への影響が反復投与でなかなか見にくいという結果でございます。

55ページからですが、特段意見はなくて、55～56ページは事務局に直していただいたところがあるのですが、【事務局より】で10 mg/kgで1日目から食欲不振があつてというところですけども、これをエンドポイントとするということで、もう了解ということなのですが、川口先生がいらっしゃるので、よろしいでしょうか。

○川口専門委員

大丈夫です。

○松本座長代理

次が、58ページの19行目から、イヌの試験で13日間亜急性神経毒性試験が行われていて、参考資料ですけども、23行目あたりから、初日から顕著な食欲不振があつて、投与開始3日目までに全投与動物で体重減少が認められ、1週の検査では消瘦があつたということ。若干日が遅くなるのですけれども、5日後あたりから歩行異常とか振戦、そういうものが見られたという所見がありますが、この取り扱いをどうしましょうか。川口先生、何か御意見はございますか。

○川口専門委員

イヌの参考資料ですか。

○松本座長代理

はい。ここにも書いてあるとおりで、匹数が少ないのと、投与量が随分多いので。

○川口専門委員

だから、参考資料でいいです。

○松本座長代理

わかりました。参考資料ということですが。

○吉田委員

この抄録を見るとタイトルが評価書とは違って、イヌを用いた12日間経口及び28時間回復性とされていて、これは回復を見たかった試験なのですが、58ページのようなタイトルがここに入っているの、その他の試験というか、回復は緩やかだったというところが多分みそです。そういう意味では、毒性のプロファイルにも合っていくので、参考資料にさせていただくのもいいのですが、毒性試験の一環と言うよりは、むしろ回復性であったらば、ワンドーズですし、後ろのほうに移してしまってもよろしいのではないですか。そうしたら、別にあえて参考資料とされる必要もないということになると思います。

○松本座長代理

ありがとうございます。

今、見ましたら82ページの3行目に（5）神経化学的影響とあるので、この近くに今、吉田委員からサジェスションのあった、その他試験にして放り込むというのも、それはそれでいいかもしれませんが、事務局はどうでしょうか。よろしいですか。

○横山課長補佐

承知しました。回復性検討試験というような感じで名前をつけてよろしいでしょうか。

○松本座長代理

結局、今お話のものは、もちろん神経症状はあるのですが、用量が非常に高いということもあるし、それと中止したけれども、神経症状が若干残っていたということですか。

○堀部課長補佐

そうですね。聴覚とかの検査でも、対象動物よりも投与動物で少し回復が、一般的に反応が遅いというようなことがあるので、回復は少し遅れているということを言いたかった。先ほど吉田委員がおっしゃったとおりだと思います。

○松本座長代理

では、そういうことを書き加えて、先ほど言いましたあたりに移動していただくということでもよろしくをお願いします。

それでは、その次は60ページの表69について、山本先生からコメントをいただいて、事務局で修正していただいたようです。

○山本専門委員

これで結構です。ありがとうございます。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それでは、次が61ページの表27について、摂餌量とMCHについてであります。

○川口専門委員

MCHを消した記憶がないので、ひょっとしたら間違えて消したかもしれないので、今、確認したところ、これは残しておいたほうがいいと思います。摂餌量減少は明らかに500から有意差がついていますので、そちらに移動したほうがいいと思われます。失礼しました。

○松本座長代理

よろしいでしょうか。MCHの減少を残して、摂餌量減少は削除する。

次が62ページですけれども、1週目に見られた体重増加抑制はエンドポイントとはしませんでしたということで、これも非常に弱いので、それで私もいいと思いますけれども、川口先生は特にコメントはございませんか。

○川口専門委員

同じ意見です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

○横山課長補佐

すみません、ちょっと戻っていいですか。61ページの表72で雌の摂餌量ですけれども、削除は5,000から削除で、500に下げるという意味ですか。

○川口専門委員

そうです。

○横山課長補佐

混餌試験の場合の一般論ですが、餌こぼしとかもあるので、体重増加抑制とセットでいかがかという御提案です。

○川口専門委員

かすかな記憶がよみがえってきました。多分これは自分がやったものだと思います。全部戻してください。

○松本座長代理

指摘いただきまして、ありがとうございます。

それで亜急性はよろしかったでしょうか。特段ないということで、慢性のほうに移らせていただきます。事務局、お願いします。

○濱砂専門官

65ページより11. 慢性毒性試験及び発がん性試験の結果です。

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)①について、6行目について、投与1週にはいずれの投与群でも異常は認められなかったという記載に対して、松本先生より1週に所見がない旨を明記していただいたことでARfDの判断が楽になりますが、敢えての記載の必要はな

と思いますというコメントをいただいております、それに基づいて削除を行っております。

8～11行目については、記載の整備を行っております。

表81の中で、山本先生より、表中にaが見当たりませんか、こちらは書き加えた異常姿勢でしょうかという御質問をいただいております。こちらについては、2.0 mg/kg体重/日以上投与群の雄の切迫と殺について、脚注としてつけております。

川口先生からは、表中の網かけ部分について、こちらはARfDの参考になるでしょうか。抄録では獣医学的検査を投与後12週目から、神経機能検査を投与後13週目から実施しているとのコメントもいただいております。

先ほど申し上げました8～11行目の切迫と殺で認められた症状の本文への整理については、佐藤先生、川口先生より了解しましたとコメントをいただいております。

66ページの3行目の（2）1年間慢性毒性試験（イヌ）②についてです。こちらは5～7行目につきましては、脚注に整理して記載を行っております。

67ページのボックス【事務局より】に記載しておりますが、①については先ほど申し上げましたが、②の1.0 mg/kg体重/日投与群の雌の点頭、痙攣、振戦については、報告書で確認して修正を行っております。これらについては、佐藤先生、川口先生より了解しましたとのコメントをいただいております。

③3.0/2.0 mg/kg体重/日投与群で認められた振戦については、投与1～28日に1例認められたため、ARfDのエンドポイントとしましたが、1年間慢性毒性試験①及び90日間亜急性毒性試験では、10 mg/kg体重/日でも投与初期の影響が認められないため、こちらの取り扱いについて御検討くださいということに対して、佐藤先生より、了解しました。

松本先生より、この振戦に影響としないことをサポートする記載が見当たらないこと、（1）イヌの試験でも2 mg/kgで死亡が認められることから、エンドポイントとすることによりと思います。

川口先生からは、③について、90日間亜急性毒性試験とも照らし合わせると、ARfDのエンドポイントとすることに同意しますというコメントをいただいております。

5行目の（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）について、こちらは今回は記載整備のみを行っていきまして、表84、こちらは雄の300 mg投与群で見られた腎顆粒化と雌の30 ppm以上投与群で見られた腎蒼白化については肉眼所見のため削除しております。また、本試験につきましては、ADIの設定根拠試験となっていますので、紹介させていただきます。

69ページの6行目からですが、マウスの78週間の発がん性試験については、もとのタイトルが慢性毒性/発がん性併合試験となっていました、発がん性試験でしたので試験名の修正を行っております。

7～11行目についても、同様に修正あるいは記載整備を行っております。

20行目の表87、こちらの網かけ部分である10 ppm以上投与群の雄で見られました体重

増加抑制、こちらは投与0～13週の変動率の減少で所見としておりますが、こちらについては川口先生より、体重増加抑制については抄録186ページの0.5 ppm投与群において、0～1週の体重変動率が有意に減少しているということで検討する必要があるかどうかとコメントをいただいております。

70ページの4行目の（5）2年間慢性/発がん性併合試験（ラット、代謝/分解物F）について、7～9行目は注釈に記載を整理しております。表89についても、内容の記載整備を行っております。

以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

それでは、慢性試験についてです。まず表81について、山本先生から表中のaの話がありました。

○山本専門委員

これで結構でございます。

○松本座長代理

ありがとうございます。

川口先生から、2 mg/kgの網かけの所見についてコメントをいただいております。ここは少し御説明いただけるでしょうか。

○川口専門委員

これはARfDのエンドポイントどうのこうのではなくて、こういう神経症状とかが出たのだなという、それを一応気にしていたほうがいいのかないのかというくらいのことです。

○松本座長代理

それでは、特にARfDの参考云々というところは考えなくてよろしいですか。

○川口専門委員

はい。

○松本座長代理

わかりました。

○吉田委員

確かに今回の毒性のプロファイルを考えると神経毒性は重要なキーなので、松本先生がこの6行目を消されたのですけれども、これらの神経毒性が1週目でなくて2週以降に出ているという特徴はどこかに残しておいたほうが、後から何でこれをとらなかったのかというのが、もし今まで書いていないということだったのかもしれないのですけれども、これが例えば脚注とかどこかに入ることによって、毒性のプロファイルとしてはわかりやすいということはありませんか。

○松本座長代理

これは書いてあると非常にわかりやすいのでいいなと思ったのですが、ないものをわざ

わざないと書くのもどうかなというのが、そもそもの指摘でした。表81に1週目から見られたとかいう括弧書きがないので、そうしますと、今、御指摘いただきましたけれども、残しておいたほうがいいのかもしれませんがね。

○吉田委員

普通はあまり書かないと思うのですが、例えば神経症状は何週以降だったとか、いつもは私もあまり思わないのですが、この剤は非常に特徴的な毒性パターンを示すので。

○松本座長代理

別に事務局に無茶ぶりをするのではないのですけれども、66ページの慢性試験の症状のところに時間が入っているのですが、どうしてここだけないのだろうと。私が削除したらと言ったところをなくすのが一番早い方法かなと思うので、削除していただきましたけれども、これを生かせれば、表を直さなくて済むという理解で進めようと思いますけれども、よろしいでしょうか。

○堀部課長補佐

ありがとうございます。

○川口専門委員

先生が言われたのは、こういうふうに括弧書きで何で入っていないのかということですね。

○松本座長代理

そうです。では、よろしいですか。私の指摘は戻してください。

次は、66ページの表82の振戦です。急性参照用量の所見としてとるということで、川口先生からも佐藤先生からも了解ですということですので、ほかに特段ございますか。よろしいですか。

○吉田委員

アゲインストばかりで恐縮ですが、イヌの試験は2本やっていて、1本目はさらに高い用量だけでも、そういうものは出ていない。1群5匹で、いつも大体4匹でやっている毒性試験に1匹足してやっているのですけれども、出るのは1例です。先ほどイヌのT_{max}を見ると24時間です。

そういう毒性の現れ方の遅いのを見て、この1例に出てきた投与1日目、この用量が毒性用量だということは明らかですけれども、本当に1日目がこの剤による神経毒性を出す閾値に達しているかということについて、もし先生方がこれは達しているとされるのならば、先生方の御判断だと思うのですけれども、もう一度だけそこを振り返っていただいて、ここは重要なポイントとなりますので。

○松本座長代理

この所見を見ていって、投与量ですけれども、3 mg/kg、2 mg/kgという用量で割合はつきりした所見が得られていて、特に振戦が投与1日以降で見られるというところがあって、1日以降は多分3 mg/kgだと思うのですが、その用量に比較的近い用量で単に1例ではあります

けれども、出たというのは、私は意味があるのかなと思ったのですけれども、そのへんは川口先生いかがですか。

○川口専門委員

1つ前の慢性毒性試験のイヌ①の抄録をもう一回見直しているのですけれども、先ほど網かけでARfDの参考になるかというところの痙攣とか、そういう神経症状がありますが、いつのタイミングで痙攣が見られたのかが、この抄録ではわかりません。原文を読めば見えてくるかもしれないのですけれども、そこをもう一回チェックして、吉田先生が言うように、1日では起こり得ないのではないかというのも検討をしたほうがいいのかなと思ったところです。これは原文で、今、言った痙攣とか神経症状の発生したタイミングはわかるのですか。

○横山課長補佐

原文ですけれども、19の慢性毒性イヌというファイルを開けていただきまして、サマリーテーブルになっているのが49ページからございまして、群ごとで週ごとではございすけれども、痙攣は49ページの一番最初の所見かと思います。

○吉田委員

質問ですけれども、3から2に落としたのはいつでしたか。

○横山課長補佐

33日目です。

○吉田委員

では、これは3 mgの投与群で起きたということですね。

○横山課長補佐

1日はそうです。

○堀部課長補佐

雄はしかも落ちていないから3 mgです。雌は2に落としているけれども、雄はそのままです。

○吉田委員

それで、convulsionですよ。雌のconvulsionは週がゼロになっていますか。1/5、1/5、0/4、0/4。

○堀部課長補佐

これは別の試験です。今のは1本目の試験です。

○吉田委員

そうか、2本目ではないですね。

○堀部課長補佐

2本目ではないから3ではないです。ごめんなさい。

○吉田委員

問題なのは2本目の試験ですよ。

○横山課長補佐

ただ、1本目の発現状況をもう一度御確認されたいという御質問です。

○吉田委員

先走っていました。

○横山課長補佐

すみません。

○川口専門委員

山添先生に確認したいのですけれども、やはりこの剤は投与してすぐにアタックするというようなキャラクターではないですか。

○山添委員

一般薬理試験を見ても、かなり投与量が高いところで初めて出てきています。もしも1回でぱっと出て、吸収がいいものであれば中枢に入って、中枢系の作用はさっと出てきてもいいと思うのですけれども、比較的飽和してくるような感じのところから薬理作用も出ているところを見ると、ここは上記の試験とかの結果を見ても、まず脂肪組織なり副腎とかにたまって、それが飽和してから血中に出てきて、それで作用している。未変化体が作用するのか、代謝物が作用するのかはわかりませんが、その作用に由来しているような気がします。

○松本座長代理

ありがとうございます。

イヌの試験の①ですけれども、これもやはり2 mgで症状が出てきたのが、1週目では出ていないというところもあるので、今、御指摘がありましたように、その1例をわざわざ拾い上げる必要と言ったらいけないですけれども、拾わなくていいのかなという気も私はするようになったのですが、川口先生はどうでしょうか。

○川口専門委員

振戦という所見的にもそこまでシビアではないという言い方はあれですけれども、軽度な所見ですし、慢性期にその症状が出てくるという特性を考えると、省いていたほうがいいのかと思います。

○吉田委員

すみません、②を見ていただくといいと思うのですが、②の試験で見ますと、これが49ページで合っていますか。49ページがtremors of muzzle, と始まるのが最高用量だから5Mですよね。5Mが1/5、0/5と1回なくなって、1/5、3/5となっているというので合っていますか。雌のほうは0/5だから1週目には出てこないですけれども、もしこれが本当に神経毒性が閾値に達して起きるのであれば、その翌週に0/5と1回なくなってしまうことに対してどう考えるかということがあるので、そういうところも考えていただけると。私が申し上げたからということで全然気にされることはもちろんないので、むしろ②の試験を見ていただいて、本当にこの1例が単回だったのか、それとも何か偶発的なのかということをお

生方に御判断いただけるとありがたいなと思っています。

○松本座長代理

川口先生、どうでしょうか。

○川口専門委員

②のほうの49ページのデータを見させていただいて、2週目がゼロになっているのはしっくりこないというか、ですから、1週目の信憑性という言い方はあれかもしれませんけれども、とらなくてもいいくらいの振戦だったのかなと思います。

○松本座長代理

さっき川口先生が言われたのだけれども、その症状自体が神経症状だと断定するほどの症状でもない所見でもあって、なかなか判断が難しいです。

○川口専門委員

表82のほうでも痙攣は6週以降に見られているとしっかりと書いてありますので、これでいくと振戦は3週目以降から見られ始めたということのほうがベターかもしれないです。

○松本座長代理

それでは、②の試験の1 mg/kgの所見ですけれども、1段上げてというか、これをARfDの所見としないということで。

○吉田委員

この振戦だけですよね。振戦の①が、今、川口先生が。

○松本座長代理

そういうことでよろしいでしょうか。桑形先生、山本先生、そのへんは今の議論の中で、そういうことでよろしいですか。

○桑形専門委員

はい。

○山本専門委員

はい。

○松本座長代理

事務局よろしいですか。

○横山課長補佐

この表の中ですけれども、投与1日以降だけを残しておくと、何でとらなかったのだという話になるので、どうしようかなと今、思っていたのですけれども、投与1週及び3週1例とか、そういう書き方にしますか。

○吉田委員

ただ、1週目に1例出ていることは確かなので、大変ですけれども、これだけれども、その翌週にはまた出ていないとするか、3/5出てきているのは4週なので、このあたりで押さえていくか。少なくとも問題はこの投与量が問題なのではなくて、1日1週目に出た、これだけが毒性でない可能性があるということを書き込めばよいのではないかと思います。

文章で書き込むか、それとも3週目と直してしまうか、どちらかだと思います。

○松本座長代理

脚注ではだめでしょうか。脚注にこの所見を急性参照用量の根拠にしなかったと。

○横山課長補佐

さっき私が混乱していて、この場では投与1日のはもう影響としなくてよくて、3週以降に出ている分をそもそも投与の影響と考えようというところで、別のことをやっていてあまり聞いていなかったのですけれども、そうであれば、投与3週以降と書いてしまえば、もう何も悩むことはなくて、余計なことで申しわけございません。

○松本座長代理

今の点はアグリーされているので、横山さんが言われた修正でいいと思います。そういうことでよろしくお願いします。

イヌが終わって、これは補足説明ですけれども、事務局がちゃんと説明していただきましたが、67ページの(3)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の結果がADIの根拠になっていますという御説明がありました。それを確認させていただいて、次に指摘があったのは、69ページの下の方の表87のマウスの試験の体重増加抑制ですけれども、これは川口先生、よろしくお願いします。

○川口専門委員

これも以前、随分前にやったときの記憶が戻ってきていないので、また間違っているかもしれないのですが、186ページを見ますと、雄の0.5にも体重減少の有意差がついているのです。今回、摂餌量には全く影響がないということなのですから、ごめんなさい、摂餌量は読み切っていないです。

○松本座長代理

10 ppm以下は対照群とほぼ同等であったと書いてあります。

○川口専門委員

30 ppmだけ摂餌量ですね。当時なぜこの0.5をとらなかったのか、記憶がよみがえっていないのですが、審議していたほうがいいかなと思ったところです。

○松本座長代理

ありがとうございます。

抄録の186ページに体重の表があって、0~13週で有意差をとると10 ppmのところまでということなのですから、0~1週だと括弧内は体重の実数でしたよね。

○川口専門委員

変化量です。

○松本座長代理

変化量が1 g伸びにくい。そういう結果ですけれども、このへんは体重のことをよく御覧になっている桑形先生と山本先生はどうお考えですか。

○山本専門委員

見たつもりですけれども、気づいていませんでした。

○松本座長代理

これは実数なのでコントロールは3 g増えたけれども、処置群は2 gしか増えなかったということだと思います。非常に微妙というか、抑制が少ないと言えば少ないとも思うのですけれども、雌のほうを見ると同じように0.5と10で同じ2 gずつなのですから、有意差が高用量しかついていなくて、そういうところから。

○川口専門委員

内容は違うのでけれども、マウスの一般薬理試験で無毒性量が10 mgというのもありますので、実際の減った量が1 gとか2 gオーダーで、考えなくていいということでどうでしょうか。提案しておきながら、あれですけれども、ARfDは考えたほうがいいのかと思います。

○松本座長代理

これを毒性とするということですね。

○川口専門委員

そうです。審議していただくほうがいいかなと思います。

○松本座長代理

私はいいのかなという。

○桑形専門委員

ちょうど1 gだと、通常の毒性試験で使う餌のタブレットが2.5くらいなので、その8掛けくらいとすると、大きいと言えば大きいのですけれども、多分、網がけケージとかで飼っていたり、彼らは壊しながら食べるから、私は微々たる変化ということで毒性としないという方向でいいのではないかと思います。

○吉田委員

178の摂餌量を見ますと、ものすごく僅かなのですけれども、摂餌量も多分餌の半かけくらいを食べなかったという感じだから、ものすごく微々たる、マウスですから1 gの重みはラットとは全く違いますが、桑形先生がおっしゃるように非常に軽度なのではないかという気はします。

○松本座長代理

川口先生、今の流れでよろしいですか。

○川口専門委員

大丈夫です。審議したということで。

○松本座長代理

では、検討させていただいて、これは急性参照用量の判断にはしないということで、次に進めさせていただきます。

慢性は以上ですけれども、よろしいでしょうか。事務局もよろしいでしょうか。

ちょっと休憩しましょうか。少なくとも4時過ぎから始めたいと思います。

(休 憩)

○松本座長代理

それでは、再開いたします。

71ページの生殖発生毒性からです。事務局、お願いいたします。

○濱砂専門官

71ページの5行目から12. 生殖発生毒性試験です。

(1) 2世代繁殖試験(ラット)については記載の整備等を行っております。こちらにつきましては、神経毒性のような毒性所見は得られておりませんので、御参考に紹介いたします。

72ページの3行目(2) 発生毒性試験(ラット)です。表92の部分について、いくつか先生よりコメントをいただいております。73ページの1行目の下に記載しております。

山本先生から添付資料を拝見すると、体重増加について統計学的な有意差があるとは記載されておられません。ただし、かなりの体重増加が抑制されているのも事実ですから、このままで良いと思いますが、他の委員の先生方のご意見次第です。

ここの統計的有意差の部分ですけれども、妊娠6～8日以降については20 mg/kg体重/日投与群で認められておまして、4 mg/kg体重/日投与群では、妊娠6～10及び6～12日の間の変化で認められましたので、表92の修正を行っております。

20 mg/kg体重/日での体重増加抑制をエンドポイントとするかということについては、桑形先生より確かに、体重増加抑制は認められますが、毎日体重を測っていませんので、ARfDのエンドポイントにしないと考えました。当日他の先生方のご意見をいただければと思います、また、川口先生からは同意しますというコメントをそれぞれいただいております。どう扱うか御検討をお願いいたします。

3行目から(3) 発生毒性試験(ウサギ)です。こちらは表93の0.2 mg/kg体重/日以上体重増加抑制について、山本先生より資料26の体重増加のグラフからは0.1 mg/kg体重/日も体重増加抑制と考えても良いと思いますが、(2)の試験では有意差が無くともエンドポイントと考え、こちらは考えないのでしょうかということについて、事務局からの補足として、(2)でエンドポイントをとっているのは実際に有意差が見られた20 mg/kg体重/日の体重増加量ということで、逆に見られていないものは(2)においてもARfDのエンドポイントとはしませんでしたと、事務局から補足をさせていただきます。

また、こちらの体重増加抑制について、僅かな変化と考えられたため、ARfDのエンドポイントとしないということについて、桑形先生、川口先生より同意しますというコメントをいただいております。

74ページの2行目からの(4) 発生神経毒性試験(ラット)です。こちらは現時点の評価書案において、ARfDの設定根拠試験となっております。表95に毒性所見を記載してお

りまして、200 ppm投与群の母動物で体重減少が妊娠6～10日目に認められ、対照群で+19 g、投与群で-29 gと程度が大きいため、同時期に摂餌量の減少も認められましたが、ARfDのエンドポイントとしましたというコメントについて、山本先生から体重減少（妊娠10日以降）、摂餌量減少（妊娠6日～10日）であると思いますがというコメントをいただいております。こちらにつきましては、体重減少と体重増加抑制、さらに摂餌量減少がそれぞれ各期間において認められていますので、表95の修正を行っております。

また、桑形先生からは確かに、体重増加抑制は認められますが、毎日体重を測っていませんので、ARfDのエンドポイントにしないと考えますとのコメントをいただいております。川口先生からは同意しますとのコメントをいただいております。

さらに山本先生からは、膈開口遅延について0.5 ppm投与群でも遅延していますというコメントをいただいております。こちらは事務局からの補足としては、0.5 ppm及び200 ppm投与群で対照群に対して有意差が認められていましたが、10 ppmでは認められていないということをつけ加えさせていただきます。

3行目（5）発生毒性試験（ラット、代謝/分解物F）」のラットを用いた発生毒性試験です。こちらについては10～13行目に記載の整備を行っておりまして、こちらにつきましては、17行目の下の事務局からのボックスですが、2.5 mg/kg体重/日投与群の母動物で妊娠6～9日からの増加量が対照群に対して有意に低くなっていますが、その程度と妊娠7日における体重に差が見られないことがARfDのエンドポイントとしませんでしたというのに対して、山本先生、桑形先生、川口先生から、それぞれ同意しますとのコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験は以上です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それでは、順に見てまいります。まず最初は山本先生と桑形先生から御意見をいただいて、事務局が一部修正していただいておりますけれども、72ページの発生毒性の（2）についてですが、山本先生はいかがでしょうか。

○山本専門委員

結構です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

桑形先生はどうでしょうか。

○桑形専門委員

報告書を見ると、確かに減っているのですけれども、毎日測っていないので、これをとってしまうと全部とらなければいけないというのがあって、私は毎日測っていない6日から2日分の中で体重増加抑制が起きていることしか、この報告書からは読み切れないので、エンドポイントとしないという案を持ってきたのですけれども、生殖毒性はガイドライン

によっては毎日測るガイドラインがあるのですが、多くが2日あるいは3日、4日の頻度になっているので、今後こういうことをどうやって考えていったらいいのかも含めて、先生方の御意見をいただければと思います。

○松本座長代理

川口先生、中にそのへんは御意見はありますか。

○川口専門委員

2日というのは、妊娠6日目から投与が始まって、8日目にデータをとっているから、7日目がわからないということですよね。悩ましいところですが、抄録の219を見ると。

○桑形専門委員

減っていますね。グラフはこれですから、見た目が減ると私は思っています。

○松本座長代理

山本先生はどうですか。

○山本専門委員

減っているという話をしているだけで、毎日測っていなくても、減り方がぐぐっと減っていますので、考慮したらどうかなと思っていますところでは。

○松本座長代理

そうしましたら、もう一つ、次に同じ話が出てきますね。そこで一緒に議論をしてもよろしいですか。

川口先生から同意しますという話は、事務局案について、エンドポイントとする点を同意しますということですね。

○川口専門委員

はい。

○松本座長代理

わかりました。そこはペンディングにさせていただいて、次に行かせていただきます。

(3) 発生毒性試験(ウサギ)ですけれども、この点について、山本先生と桑形先生と川口先生から御意見があるのですが、もしよろしければ、少し御説明を御追加していただければと思います。もうよろしいですか。

○山本専門委員

書いてあるとおりなので、一応グラフとかデータも読み取ったら、こういうふうに自分では考えたのですが、さっきのともあわせてですね。

○松本座長代理

わかりました。それでは、事務局案でいいということですので、次に進めさせていただきます。

(4) のラットの試験ですけれども、事務局からの修正が一部ありますが、山本先生、桑形先生、川口先生の3人から御意見をいただいています。山本先生。

○山本専門委員

体重減少とか、このあたりは修正していただいたのでいいのですが、膣開口のところを0.5は有意差があつて、次のちょっと大きい用量がなく、最高用量はあるとしたときに、最高用量だけをここに書くというのはどうしてかなと思っただけです。これまでこういうときには、ざっくりあまり影響がないと皆さんは考えて記載していらっしゃったようなのに、今回はなぜ、用量依存的に変化をするのであれば、毒性効果があるとお考えになっていて、今回は低用量であり、中用量はなく、高用量ありのときは、高用量のところだけを採用するという、その意図は何かと思って質問をしているだけなので、別に構わないと言えば、構わないです。

○吉田委員

基本的に用量相関性は、毒性の評価の中でかなり重要なポイントとなります。血中濃度がsaturationしていない限りは。となりますと、これを見ますと、1回32.0と上がっていますが、次は31.6とほぼコントロールと同レベルなので、この膣開口遅延については少なくとも、膣開口遅延は体重等だと思うのですが、これは少なくとも、0.5については普通はとらないということになります。

○山本専門委員

別に異論はないですけれども、ちょっと、というふうに思います。

○桑形専門委員

抄録の212ページを見ていただくと、今、山本先生がおっしゃっている膣開口が、グラフの下から4行目に膣開口で、対照群が31.4日目に膣が開いたと。0.5 ppmでは32日目だった。3群では31.6で、4群は32.9だったと。この数字だけを見て統計をかけてしまうと、このように2群と4群で有意差がついてしまうのですけれども、実際に見るのは人間で、1日でいっぺんに開くのではなくて、何となく穴が開いていくようで、どうしようかなと思いつながらという動物も中にはいるから、内分泌かく乱作用でestrogenicあるいはanti-estrogenicの作用があるときは、もっと膣開口の日にちが明らかに分かれて、ほかのパラメーターからも評価しますけれども、これくらいのときだと私たちは普通、毒性としないということによろしいでしょうか。

○吉田委員

つけ加えるなら、川口先生も御存じですけれども、むしろ早期化したときは問題ですよ。ね。

○松本座長代理

一度評価された部分ということで収めていただいてよろしいですか。

○山本専門委員

そうですね。

○松本座長代理

次に、桑形先生から体重の件で、先ほどと同じなのですが、毎日測っていないところなのですが、やはり発達神経毒性試験の体重の減少の程度も（2）の発生毒性

のものも同じようなことでしょうか。

○桑形専門委員

(4)のほうは、妊娠6日の次は、今度は10日と4日間なのです。グラフだけを見ると先生方も御覧のとおり、体重増加抑制を否定することは私も全然しなくて、投与すると増加抑制があるということは認めるのですけれども、これは1回で起きるのだと言い切れるのか、これくらい落ちているから今回は言い切れるのかもしれないですが、どうしましょう。

○吉田委員

これは混餌投与で、先ほどの T_{max} の変化を見ますと強制経口です。強制経口だとこのくらいですけれども、混餌投与だとかなりじわじわ食べているだろうということを思いますと、本当にこれが単回で起き得る変化なのかということを先生方に、そこでフォーカスして、これは逃げになってしまうかもしれないですけれども、今回いろいろと単回で起きるだろうというエンドポイントが、ほかにもかなり近いような用量でも見つかっているので、ある意味ではもう少しじっくりと混餌だからというような理由で今回は考えていただいてもいいのかなと思っています。

毒性の起こり方が比較的このくらいの、これより高い用量だとすぐにsaturationしてしまうのでしょうかけれども、飽和しないということも、毒性のプロファイルも考えあわせていただきながら、御判断いただくといいのかなと思います。

○松本座長代理

ありがとうございます。体重ということなので、いろいろな方がいろいろな御意見をお持ちだと思うのですけれども、山本先生はいかがでしょう。

○山本専門委員

吉田先生の御意見を伺いましたので、納得ではないですけれども。

○松本座長代理

この結論として、74ページの表95の母動物の体重減少を単回投与の影響にするかどうかという点です。

○山本専門委員

単回ですけれども、高用量ではありますね。基本的には体重は減少したことは減少したので、それはそれとして、ちゃんと書いてほしいなと思います。

○吉田委員

問題は単回で起き得る変化かどうかということがとても難しい。もともと長期の暴露を見つけるための試験バッテリーで、それを先生方に課すのは非常に大変なのですが、ここは私のコメントですけれども、今のは発達神経毒性と発生毒性試験のどちらですか。

○松本座長代理

発達神経毒性です。

○吉田委員

桑形先生がおっしゃっていたことは重要で、測っている最初のエンドポイントが10日目

です。4日後だということをむしろ6～10日と書いてしまうと、さも6日目にも起きたようだけれども、そうではなくて、投与開始4日目に測ったら落ちていたというのが事実なのですけれども、これが1日目に起きたかということを思うと、そのところを先生方に書いていただいて、表からも6～10日とするのではなくて、例えばちょっとトリックかもしれないのですけれども、妊娠10日目にはかったということですね。

○山本専門委員

ですから、投与何日目である妊娠何日目に測ったという形にするのだったら了解です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

川口先生、何かございますか。

○川口専門委員

ちょっと時間をください。

○松本座長代理

私は、もちろん急性参照用量の設定に単回経口投与試験があると非常に都合がいいのですけれども、そういうものは割合少ないということと、1回投与というよりも一応24時間以内に摂取する用量が、1回投与あるいは24時間以内と時間は示されているわけなので、摂餌量として見ても、24時間で摂取した量という考え方もあり得るのかなと思っています。

急性参照用量の難しいところは、欲しい試験がないというか、なかなかぴったりのものがないけれども、結果を何とかひねり出そうというような見方もあるのかなとは受けとめていて、先ほど体重を4日間測っていないという話のときにもう一つ、前の試験で次にまた出てくるから一緒に見ましょうかという話をしたのは、どう見てもこれは程度が違うので、もちろんこれを急性参照用量の根拠にならないと言ってしまえば、もうそれで私は黙りますけれども、これだけ検証すると24時間の摂取量で起こり得るのかなと素人ながら思いました。

○吉田委員

でも、餌もものすごく下がっていますので、摂餌量による体重減少という可能性はあります。

○松本座長代理

もちろんあります。

○桑形専門委員

(4) 発達神経毒性試験(ラット)については、4日間であることと混餌ということと、これまで前半のお話に出ていたように、体内動態がわりとゆっくりであること、神経毒性が出るのにももちろん時間がかかるということから、ほかの毒性から考えて、(4)の発達神経毒性については、ARfDの評価対象にしないということは提案したいと思いますが、いかがでしょうか。(2)はもう一回考えます。

○松本座長代理

今の御意見は先生がコメントされたとおりのエンドポイントにしないと。

○桑形専門委員

（４）は私のコメントのままで、ARfDのポイントとしない。その理由としては混餌であることと、４日目に測ったことから。

○松本座長代理

川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

両試験を総合的に見比べているところですが、混餌と強制経口投与を念頭に見ているところなのですが、もうちょっと時間をください。

○吉田委員

少なくとも桑形先生がおっしゃったDNTとしてはどうかということを決めて、実を言うと、これがARfDのかなり低い用量に引っかかってくるので、まずはここを決めていただけると、あとは先生方の気が楽になるのではないかと裏から思ってしまうのですけれども。

○松本座長代理

ただ、今はもう意見が出てしまったので、川口先生は今お考え中ということはもちろんわかっているところで、山本先生。

○山本専門委員

桑形先生がおっしゃっているように、（４）は、吉田緑先生もおっしゃったように、これこれこういうふうで、この４日後に体重が減少したという記載があるのであれば、書くというところで納得なので、そういうことは裏を返せば、エンドポイントにはならないというお考えを皆さんがお持ちでしたら、それには別に反対はしません。

○松本座長代理

今、川口先生にお考えいただいているのですけれども、先に遺伝毒性をやりますか。

○横山課長補佐

遺伝毒性の先生はお休みということもありますし、先生方がお揃いのこの分野をやっていただけるとありがたいのと、今、思っていました。

○松本座長代理

それでよろしいですか。

○堀部課長補佐

ちなみに遺伝毒性のところは先生方の意見が分かれてもいないので、ここが決まることが多分今日の一番重要なところになっているような気がします。

○松本座長代理

了解しました。そうしましたら、ちょっと戻りましょうか。

○吉田委員

まず（４）を決めないと。

○松本座長代理

どうぞ。

○川口専門委員

まだ3つの試験の比較が終わっていないのですけれども、混餌投与は非常に難しいところで、急性の症状がシャープに出ないことが多いと思われるので、あと6～9日までデータがないということから、これを積極的に取らないほうがいいという案に賛成します。

○山本専門委員

結構です。

○松本座長代理

今の御説明で全てなののですけれども、（４）の体重減少の部分は急性参照用量の根拠にしないということにします。

○吉田委員

そうしたら大変申しわけないのですが、そのことを一文、文章中に書き込んでいただいて、これをエンドポイントにしている場合もあるので、今、桑形先生がおっしゃった、混餌であることと4日目であること、あとは動態で吸収が遅いということを勘案して、これは根拠にならなかったみたいな説明を加えていただいたほうが、例えば幹事会になったときに、先生方への説明も十分なのではないかと思うのですが、桑形先生と山本先生にお手数をおかけしてしまいますけれども。

○松本座長代理

ありがとうございます。今いただいた意見をもとに、桑形先生と山本先生で適切な文章に考えていただくということでよろしくお願いします。

そうしますと、（２）も程度が非常に弱いし、ということでしょうか。桑形先生、理由は同じだとは思いますが。

○桑形専門委員

（２）の試験は強制経口投与なので、程度は（４）に比べると強いです。けれども、毎日測っていないので、体重増加抑制を毒性としないのではなくて、急性参照用量のエンドポイントとするかしないか、これは微妙なののですけれども、私は毎日測っていないから1回で起こり得ると言い切っているのかなというのと、生殖試験をやると必ずというか、ほとんど落ちるので、対照群は落ちないのに、3群、4群は用量依存的に体重が起きることが割と多いので、ここでとるルールにすると、剤によってはADMEとか体内吸収によって違うとは理解していても、全部とることになるのかなと。

私の中の考え方が整理できていないのと、この間ほかの農薬の生殖の先生とお話をする機会があったときに、やはり迷うところはみんな一緒に、わからないものはとらないという意見もあったので、ここはいろいろな意見をいただければ、生殖を評価しなければいけない人間としてはとてもありがたいのですけれども、山本先生がおっしゃるように、激しく落ちているということ否定はしません。けれども、こういう試験で1回で起き得るのだと言っていいか。言ってしまっているだろうかということだけ、御意見をいただければ

ばと思います。

○吉田委員

確認したいのですけれども、よろしいですか。農薬抄録の219ページが恐らくこの試験ですね。218ページから始まって、219ページの表1だと思うのですが、少なくとも4 mgにつきましては、8日では落ちていなくて、落ちているのは10日目からですね。ということは、もしこの20をとるとしても、20と4の間に線が引けるということになりますから。

○桑形専門委員

ということは、20はとってもいいかなと思います。

○山本専門委員

先生がおっしゃっているように、やはり20は減少していると言わないといけないので、それはきちんと記載しなくてはいけないと思うし、でも、確かに4はちょっと下がるけれども、その後に回復してしまいましたので、影響がないと言えると思うので、記載をきちんとしないといけないと思っています。

○吉田委員

私が申し上げているのは、4は8日目では下がっていない。ここは6～10と書いてありますけれども、10～12ではないのですか。

○横山課長補佐

6～10日の差で差がくるので、6～10日の間の増加量について、これだけ対照群に比べて少なかったという意味なので。

○吉田委員

でも、8日は下がっていないでしょう。

○山本専門委員

これはきっと、測っていないのですね。

○堀部課長補佐

脚注で区別しています。

○横山課長補佐

表92の4 mgのところは6～10日です。

○堀部課長補佐

幅が違うので、書き分けています。20は最初の2日で減っていると書いていて、4は4日まで行って初めて差が見えてくるということを書き分けているので、今のところに線が引けるということは多分どなたも異論がないところになったのだらうと思うのですけれども、あとは6～8日という、さらに短くなったところで体重の増えが悪いということを単回の影響ととるかどうかというので、この場合はさっきのDNTの試験と違って混餌ではないので、強制経口していると。

○吉田委員

事務局、よろしいですか。この脚注がわかりにくいので、例えば20 mgはいいですけれ

ども、4 mgについては8～10日と書いてもらっているのですね。違うのですか。私は抄録しか見ていないのですけれども、4 mgは8～10日の間が下がっているということですね。6～8日は下がっていないということですね。

○姫田事務局長

多分それは6～10日までの累積で、有意差があったということなので。

○吉田委員

累積ですか。少なくとも6～8日は下がっていない。

○松本座長代理

この表はこれでいいのではないですか。

○吉田委員

私の理解が悪いのかもしれないのですが。

○堀部課長補佐

今データを改めて確認していますので、ちょっとだけ時間をください。そこの記載ぶりを待っていただいている間に、20が単回かどうかだけ考えていただけると時間の節約かなと思いますので、お願いします。

○松本座長代理

20についてはいかがでしょうか。今の事務局の振りからすると、先ほどの話で、単回の可能性があるというところではなかったのかなと私は理解したのですけれども、発生毒性の強制経口投与の試験で、2日間で体重増加抑制があったというところを、その2日間を単回投与の影響にできるかどうか。ポイントにするかどうか。

川口先生はよろしいですか。日数が2日ということと、減少の程度が割合強いということですので、単回でも起こり得る。

○川口専門委員

確かに程度は強いとは思いますが、今回の剤は吸収が結構遅くて、即アタックするとか、反応が出るかというところがあるのを念頭に、桑形先生がおっしゃるように投与後の1日目のデータはエビデンスがないからと言われると、ARfDにするエビデンスがないですねと言うしかなくなると思います。ただ、程度は強いとは思いますが。

○松本座長代理

ただ、判断しないとしようがないので、そのへんはエキスパートジャッジをしていただければと思います。

○川口専門委員

もう一つ、こういう考え方はできないのかもしれないのですけれども、たたき台の99ページの表105のまとめの表を見るとわかりやすいかと思うのですが、もしこれをARfDとしてとったとした場合に、これは4という数字が無毒性量になるのですね。とっておいても安全サイドとして問題はないのかなと思います。

○松本座長代理

桑形先生はいかがですか。

○桑形専門委員

(2)については24時間の体重増加、毎日体重を測っていないけれども、2日間の体重増加抑制が対照群に比べて4割以上だということから、これは1回でも起こり得るだろうと委員会で判断したという一文を入れるということですか。

○松本座長代理

そういうことだと思います。今、桑形先生に御説明していただきましたけれども、よろしいですか。

○堀部課長補佐

20をとるのであれば、それを一言入れるということですね。

○松本座長代理

よろしいですか。では、そういうふうにさせていただきます。

生殖発生毒性の関係で、ほかに何か御追加等がありますか。よろしいですか。急性参照用量について、薬理試験あたりからずっと戻るということでいいでしょうか。

そうしますと、99ページにまとめていただいているところですが、ラットの試験で一般薬理試験はあるのですが、無毒性量が求められていないの也有ありますが、用量が非常に高いところなので、急性神経毒性試験あたりから見ていきますと、まず1つは急性神経毒性試験に①、②があつて、NOAELが0.5と2.5の2つがあります。

先ほど、これをオーバーオールで、という話をさせていただいたのですけれども、もういっぺんここをどうするかという点と、あとは発達神経毒性試験の0.91はなくなりましたので、発生毒性としては今の4が残るということになりそうです。マウスの試験では、適切なものがないですね。用量が高いので急性毒性試験も勘案しなくていいかなと思います。イヌですけれども、イヌは2.0と1.0。

○堀部課長補佐

1.0はさっき審議の結果で消していただきました。

○松本座長代理

消しましたね。ごめんなさい。90日の2.0ということになります。これ以外にはもうないということでよろしいでしょうか。そうすると、残ったのはイヌの2.0と発生毒性の4ということになるので、急性神経毒性をどうするかということになるのだと思います。このへんは何か御意見があれば、聞かせていただきたいと思います。

私が1つだけ気になっているのは、JMPRとほかの海外の評価書が非常に低いところで急性参照用量を設定しているので、JMPRは神経発生毒性の0.3をARfDのNOAELにしていいて、もう一つはどこでしたか。

○堀部課長補佐

EFSAです。

○松本座長代理

EFSAが0.91を参照用量にしている。そのへんを海外のことは別に気にしないでいいと言えば、それまでなのですけども、割合、私は気になるので、確認の意味でこんなことをしゃべっています。

○吉田委員

これだと一番低いのが、ラットのあわせた急性神経毒性ラットということになるのですね。

○堀部課長補佐

イヌの90日の亜急性、右側のページの2.0です。

○吉田委員

これは0.02ということはEPAより低いですね。オーストラリアと同じですね。

○横山課長補佐

そうです。

○吉田委員

だから、決して高い値に来ているわけではないということです。

○松本座長代理

とうことで、特段、先生方から御意見はないということによろしいですか。何度も申し上げて申しわけないのですが、ラットの急性神経毒性試験の①と②の2つの試験はオーバーオールで判断するという点が一つ。そういうことを踏まえて全体を見たら、イヌの90日の亜急性の結果の2.0がその根拠になるということになりますか。

○吉田委員

この剤は神経科学的な変化で調べたりしていて、それより若干高い値に来ているので、今、設定された2というのは、毒性の発現がステープだということを考えますと、このあたりは個人的にはコンサバすぎもせず、あまりにも大盤振る舞いでもなく、よい値ではないかという気がします。ほかの神経科学的なところから見ても、薬理のほうから見ても、リーズナブルなところに落ち着いているのではないかと思います。

○松本座長代理

今の御説明もありましたので、大事なところなので、くどくお聞きしますが、そのへんで特段の御意見はよろしいでしょうか。ないようですので、そうしましたら、急性参照用量をイヌの90日の亜急性の2.0 mg/kg体重にさせていただこうと思います。

遺伝毒性はどうでしょうか。

○横山課長補佐

遺伝毒性と82ページの今回追加された母性行動及び児動物があります。その2試験をよろしいでしょうか。

○松本座長代理

わかりました。それでは、もう少しおつき合いをお願いします。

76ページの遺伝毒性の一部追加された点の説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

76ページの2行目から13. 遺伝毒性試験です。網かけの部分が今回一部追加された文献の記載となっております。具体的には、76ページの10～13行目、77ページの表96についての網かけ部分となっております。

こちらの試験について、原体ではなく製剤が検体として使用されている点も考えられますので、扱いも含めて御検討くださいということに対して、本間先生からは、新たに提出された各試験は削除してもいいかと思います。陽性ですが、他の試験に比べて、処理濃度が1/100であり、濃度設定の根拠が適切ではありません。信頼性が低い論文と考えます。もともと参考資料扱いですので、評価書に入れる必要はないかと思います。

根岸先生からも、製剤の結果を入れる必要があるのでしょうか。評価対象とする必要があるのであれば、別表にしたほうがいいのではないのでしょうか。また、この試験では、溶媒やS9の有無について記載が見つかりませんでしたので、ほかの試験と同等には扱えないと思いますということでコメントをいただいております。

本文中で根岸先生から二重線の部分、9行目細胞毒性のみられる用量においてということで追記をいただいております。

78ページの8～10行目にかけて、こちらは代謝/分解物Fの遺伝特性試験の結果についてですが、こちらは陽性があったものについてのみの記載でいいかと思いますということで、削除すべきではないかという修正の意見をいただいております。

遺伝毒性試験は以上です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

御専門のお二人の先生はいらっしゃらないのですけれども、追加された試験について評価書に入れる必要はないという意見、あるいはほかのものとは同等に扱えないという意見をいただいているので、この新しい試験については追記しないというような扱いでよろしいのでしょうか。特段ありましたら。

よろしいですかね。そうしましたら、削除といいますか。この新しい試験は評価しないということでお願いします。細かい修正はこのとおりだと思いますので、そういうことで処理させていただきます。

根岸先生の陽性ものだけの記載でいいという、これもよろしいのでしょうか。そうしましたら、そのようにお願いします。

それでは、もう一つの母性行動に関するほうの説明をお願いします。

○濱砂専門官

14. その他の試験の(6)、82ページの10行目からですが、(6)母性行動及び児動物の発育に対する影響試験(ラット)です。こちらについて、試験内容等については、12行目以降に記載しております。

こちらにつきまして、10行目の上のボックスですが、今回提出された文献について記載

していますが、評価に用いることは可能かどうかという点も含めて、内容について御検討ください。製剤を用いた試験であること、試験に用いた動物はWistarラットとされていますが、大学で自家繁殖したもののようにあり、どのような繁殖計画に基づいて集団が維持しているか不明であること。1群10匹で児動物の検査も1腹当たり雌雄1匹ずつしか調べていないということもありますので、内容について御検討をお願いしますということに対して、山本先生より、参考資料で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。

以上です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

ここに書いたとおりなのですけれども、山本先生、何か御追加がありましたら。

○山本専門委員

論文も読んでみて、事務局が書いてあるとおり、何で10匹のお母さんがいるのに、そこから生まれた児を1匹ずつとって実験しているのかがとても不思議な、生まれて3日目くらいに雌雄4、4にするのですけれども、そこから1匹という、よくわからない、ちょっと不思議な感じで、データ数があると言えばありますけれども、ちゃんとした論文に掲載もされてはいるけれども、参考にしかないのではないかと私は考えたので、事務局の御意見のとおりでよいと思います。

○松本座長代理

ありがとうございます。

○吉田委員

今そういった内容についてもあれだし、製剤だというところが、**formulation**がきちんとしていない場合は削除ということもあり得るのではないかと思います。

○松本座長代理

いかがでしょうか。

○桑形専門委員

コメントをし忘れて申しわけないのですが、製剤は今まで入れていたかどうかはわからないのですけれども。

○横山課長補佐

基本は製剤でこういった組成かもわからないものについては、記載しない場合が多いです。ただ、評価に使えるかどうかを御確認いただいて、製剤の組成もわかって、かなり有効成分の濃度が高くて、きちんとした試験計画に沿ってやったもので、データがちゃんと終えるものについては一部、評価資料としたものがあります。原則的な考え方としては、先ほど吉田委員から御意見があったような扱いをしている例がございます。

○桑形専門委員

論文はいい雑誌に出ているので、論文としてはいいと思うのですけれども、評価対象と

しては削除をしてもいいかなと思います。結論を読んでも、この評価に参照できないというか、削除でいかがでしょうか。

○松本座長代理

参考資料でもなく、もう掲載しないということのようですけれども、よろしいでしょうか。では、そういう処理でお願いいたします。

ここでADIと急性参照用量のことは、ここで発言しないといけないのでしょうか。

○横山課長補佐

食品健康影響評価のページの御確認をお願いします。

○松本座長代理

時間ばかり見ていて、ごめんなさい。

それでは、食品健康影響評価をお願いいたします。

○濱砂専門官

84ページからⅢ．食品健康影響評価です。

5～6行目については記載の整備を行っております。

13行目、「Hの抱合体」についてはHだけでしたので、「の抱合体」という言葉については削除しております。

85ページの8行目以降の代謝/分解物Fについてですけれども、これは現在の記載がADIの設定のときの記載ぶりになっていますので、今回のARfDの設定の検討について、何か追加で記載することがあるのかどうかということで、親委員の先生より御指摘をいただいております。

28行目の下【事務局より】ということで、こちらはARfDの設定根拠の試験は変わっているのですけれども、代謝/分解物Fを用いて実施された毒性試験において認められた影響のうち、単回投与の影響と考えられたものは、無毒性量は2 mg/kg体重であり、親化合物のものよりも大きな値となるため、ARfDは設定しない案としましたというのに対して、佐藤先生よりコメントをいただいております。

24～27行目については先ほどの御議論を受けて、25行目以降、イヌを用いた90日亜急性毒性試験の2.0 mg/kg体重/日であったことからという形で、最後は0.02 mg/kg体重を急性参照用量と設定したと修正したいと考えております。

簡単ですが、以上です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

○横山課長補佐

1つだけ補足してもいいですか。85ページの10行目で分解物Fなのですけれども、ラットで認められないので毒性の程度について、このような10～11行目の記載を入れていただいて、今回、特に急性参照用量の御設定もいただいたこともあって、長期の話だけではなくて、短期投与でもどうかということのを何かもし追記できるものがあれば、ということで御

指摘をいただいていたのですけれども、今、事務局で考えた案としましては、各種毒性試験の結果から、フィプロニルとほぼ同等の毒性の強さであるを書いてしまってよいか、案の一つとして、お考えいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○松本座長代理

84ページの5～6行目あたりと13行目もそうですけれども、これはこれでよろしいかと思いますが、何かありますか。なければ、今、事務局から御指摘の85ページの10行目からの代謝物Fについて、急性参照用量の設定の意味から何か文書をつけ加えるかということです。ただ、28行目からのボックスにある、このときの事務局の指摘はNOAELが0.91なので、それが2になりましたので、確認しないといけないですね。

○横山課長補佐

念のために御確認いただければと思うのが、99～100ページで今回、表を整理していただいて、本体、親化合物のほうは2.0がNOAELになったかと思うのですけれども、100ページの表106のFの表を御覧いただいてもNOAELは2で同じ値になっていますので、数字を比較する限り、どちらかが小さくなるようなことは起きていないということでございます。

○松本座長代理

ありがとうございます。この点、ボックスの話はこれで解決したということは、そうすると同程度ということで、まとめてしまうということでしょうか。

○堀部課長補佐

事務局としては、それを御提案しました。

○松本座長代理

今の確認いただいた点で、代謝物Fについては同等だと書き込むことでよろしいでしょうか。そのへんについて意見はございますか。これはどこに追加するのですか。

○川口専門委員

今、10行目、11行目を見ていたのですけれども、ここに発がん性試験と同定の毒性という表現。

○吉田委員

先生、このFについては、確かにLD₅₀は低い。90日、どちらかというとなんて神経毒性に特化した影響が出ていて、代謝で見ると別系統のところにはあります。ただ、神経毒性に対するNOAEL等は、親とはそう変わらないのではないかな。今回、イヌの長期あるいはラットの発がん性までやっていて、それについても変わらない。ただ、ラットの発生毒性が若干、親より強い。

ただ、トータルのADIの設定根拠はさらにそこに低いところにNOAELがとれていますから、ある意味では恐らく繁殖毒性試験はやられていないけれども、恐らく低いところのNOAELでADIを設定しているので、そこもカバーされていると考えることもできるのではないかと。あえてFを特出しして、そこからARfDを設定しなくても、恐らくARfDが2くらいで同じようなあたりにくるとは思うのですけれども、そういう考えはいかがでしょうか。

○松本座長代理

特段ここに急性参照用量のことを特出ししないということでしょうか。

○吉田委員

そうです。評価対象が既にもうFが入っているので。

○堀部課長補佐

今のお話を伺う限り、先ほど事務局で御提案したような記載で問題ないと思いますがいかがでしょうか。

○松本座長代理

わかりました。先ほどの事務局の案ということで、ほかにはもうよろしいでしょうか。委員の先生方はよろしいですか。

○濱砂専門官

17ページの（４）の試験の群1及び群2の記載です。取り扱いについて御検討をお願いします。

○横山課長補佐

休み時間に先生方から扱いについて伺いましたので、その点を御説明させていただくと、17ページの（４）ラット④の試験ですけれども、やはり群2の試験については得られる結果なども適切なものではないので、この記載から群2の記載を全て削除してはどうかと御意見をいただきました。具体的にどこをどう切ったらいいかというのは伺っておりますので、修正したものを事務局のほうで作成させていただければと考えております。

○松本座長代理

それでは、事務局でそのような対応をよろしく願いいたします。

○吉田委員

私が勘違いしているのだと思いますけれども、ウサギの発生毒性の体重は決着がついたのですよね。

○松本座長代理

それでは、まとめの話をさせていただいてよろしいでしょうか。御意見をいろいろとありがとうございました。

本日の審議を踏まえ、フィプロニルの一日常容摂取量、ADIにつきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である0.019 mg/kg体重/日を安全係数100で除しまして、ADIを0.00019 mg/kg体重/日といたします。

また、急性参照用量につきましては、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験の無毒性量である2.0 mg/kg体重/日を安全係数100で除しまして、0.02 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果案といたしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○松本座長代理

ありがとうございました。

若干宿題が残っていますが、そのへんの整理を事務局にお任せして、先生方から文案をいただいて、まとめるということでよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、メールでお送りさせていただいて、御確認をいただくようお願いしたいと思います。よろしくお願いします。

○松本座長代理

よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

続いて、資料4について報告させていただいてもよろしいでしょうか。

○松本座長代理

どうぞ。

○横山課長補佐

最初から資料に入っていました資料4と書いてあるものと、新たに今、抜粋をお配りさせていただきました。評価第二部会で御審議いただきましたシフルメトフェンにつきまして、幹事会で一部、評価書の内容の修正がございまして、どのような修正があったかということについて報告させていただきます。

資料の順番のとおりで、資料4の抜粋でⅢ．食品健康影響評価をお願いいたします。こちらの41ページの一番下の行で、暴露評価対象物質の記載が38行目から始まっておりまして、裏も御覧いただければと思います。こちらの部会で代謝物B1も暴露評価対象物質に決めようと御審議いただきました。これは重版の剤でして、代謝物B1を含めるというのは初版のときからの判断を今回追認いただくような形でオーケーいただいたものでございました。なぜB1を入れたかといいますと、ラットで認められる代謝物なのですけれども、一部の果菜類で非常に残留量が多かったことから、従前から暴露評価対象物質にされていたというような点を御覧いただいて、そのとおりの判断としていただいたものです。

一方、幹事会のほうであった議論なのですけれども、初版でB1が暴露評価対象物質にされたのが随分以前の判断でございまして、その後に暴露評価対象物質の選定に係るガイダンスを農薬専門調査会でおつくりいただきまして、それに照らして再度、御検討いただきますと、B1はラットで認められる代謝物で一部の果菜類で残留量が多くなっていると申し上げましたけれども、本当に一部の作物でのことで、作物全体ではないということ。

その多いという量的なものも、もう一度、御確認をいただいた結果、そこまで心配するようなものではないのではないかというような議論をいただきまして、大きくは途中でガイダンスが新たに設定されたということで、そのガイダンスではまずラットの体内で認められるかどうか、毒性の懸念があるかどうか、残留の懸念があるかどうかというフローチャートに沿って検討をいただくのですけれども、一番根元のほうのラットで認められると

ということが確認されておりますので、今回、再度検討いただいた結果、暴露評価対象物質から外しましょうという御結論になったものでございます。その点をまず1点目として報告させていただきます。

2点目ですけれども、抜粋2のほうになります。生殖発生毒性試験、ラットの2世代繁殖試験で、こちらにつきましても今回、重版の御審議に当たって追加された試験ではなくて、今回は具体的にこの試験の中身を新たに御評価いただいたものではなくて、急性参照用量設定の観点から御確認いただいておりますので、一つ一つの所見について、改めて見ていただいたというものではないことについて、まず御説明させていただきます。

その上で、2ページ目です。裏のほうの表34を御覧いただければと思います。親のF₁世代を御覧いただきまして、雌雄に包皮分離遅延と陰開口遅延が入っておりまして、こちらは以前は抄録で親の所見か、児の所見か、どちらに入っているかという記載にあわせて入っていたのですけれども、やはりこれは児の所見として整理したほうがいいのではないかと御意見がありまして、児の所見として、まとめさせていただきました。

また、児動物のF₂の所見なのですけれども、1,500 ppm、肛門生殖突起間距離の体重比高値というのがございまして、こちらは1,500 ppmだけを影響ととっていただいていたものなのですけれども、そもそもこの距離が短くなるときは問題なのですが、高値になるとき自体はそんなに大きな問題ではないのではないかとという点。

1ページ目にお戻りいただきまして、10～13行目の記載ですね。こちらは本来、事務局が確認しておくべきところだったのですけれども、特に12行目から、150からこの比については有意な高値が認められたというような記載があるにもかかわらず、所見としては1,500だけを影響ととっているという不思議な文章になっていたこともありまして、そもそもこの高値については毒性学的な意義ではないのではないかとという点を中心に、絶対値ですね、こちらに変化がないような点も御確認いただきまして、所見として削除をはいかがでしょうか。あわせて10～13行目も削除ということで御判断いただいたものでございます。

以上でございます。御確認をお願いいたします。

○松本座長代理

ありがとうございます。

大きく言えば2点なのですけれども、幹事会で記載について若干修正したほうがいいのかという御意見をいただきましたが、今のことでよろしいでしょうか。

では、ないようですので、時間が過ぎてしまって申しわけありませんけれども、事務局から、ほかに御報告がありましたら。

○横山課長補佐

それでは、日程です。本部会につきましては、次回は1月22日金曜日を予定しております。幹事会は12月16日水曜日の予定でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○松本座長代理

ありがとうございます。

何かほかにございますでしょうか。時間が延びて大変申しわけございません。
それでは、今日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。