

食品安全委員会農薬第五専門調査会

第31回会合議事録

1. 日時 令和6年9月30日（月） 14:00～16:46

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを併用）

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）

本間座長、美谷島座長代理、宇田川専門委員、籠橋専門委員、川口専門委員、久米専門委員、玉井専門委員、古濱専門委員、松下専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

池原専門参考人（農薬第一専門調査会専門委員）、井上専門参考人（農薬第一専門調査会専門委員）、加藤専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、祖父江委員、頭金委員

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、柴田室長補佐、糸井専門官、中井専門官、貞廣専門職、藤原専門職、牧野専門職、駒林係長、山守係長、鈴木係長、川井技術参与

5. 配布資料

資料1 フィプロニル農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 フィプロニル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから第31回農薬第五専門調査会を開催いたします。先生方には、お忙しい中、御出席いただき、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを併用として、登庁又はWebにて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第五専門調査会の専門委員10名、専門参考人3名に御出席いただいております。

なお、本日御審議いただく農薬について、疫学の公表文献が提出されておまして、事前に座長に御相談させていただき、疫学が専門の〇〇、〇〇に専門参考人として御参加いただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。

7月1日付で4名の委員が新たに就任されました。また、本日欠席でございますが、委員長に〇〇が再任されました。委員長代理には、〇〇、〇〇、〇〇が着任されております。

委員に再任されました〇〇でございます。

〇 〇〇

皆様、こんにちは。平素より大変お世話になっております。委員に再任されまして、また継続して農薬を担当させていただきます。今後ともどうかよろしくお願いいたします。

〇 〇〇

続きまして、新任の〇〇でございます。

〇 〇〇

7月より常勤の委員を拝命しております〇〇といたします。専門はがんの疫学です。最近、〇〇、〇〇等、農薬にも疫学の先生方が参加してくれて心強いと思っております。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

続きまして、新任の〇〇でございます。

〇 〇〇

同じく7月より委員に就任いたしました〇〇と申します。7月より農薬の調査会にも参加させていただいております。どうぞよろしくお願いいたします。

〇 〇〇

また、このほか、本日は欠席でございますが、〇〇が再任されており、新たに〇〇、〇〇が就任されております。

続きまして、事務局の人事異動について御報告いたします。評価第一課長であった〇〇が異動しまして、7月1日付けで後任として〇〇が着任しております。

〇 〇〇

〇〇でございます。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

また、9月17日付で専門官の〇〇が異動しまして、専門職の〇〇が着任しております。どうぞよろしくお願ひいたします。

それでは、以後の進行を〇〇にお願ひしたいと思ひます。

○ 〇〇

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、よろしくお願ひします。

事務局より資料の確認をお願ひします。

○ 〇〇

ただいま〇〇から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないようお願ひいたします。

お手元に議事次第、農薬第五専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、フィプロニル農薬評価書（案）、資料2として、論点整理ペーパー、机上配布資料として4点ございます。1つ目がヤギの代謝試験の報告書の抜粋、2つ目がウシの残留試験に関するJMPRの評価書の抜粋、3つ目が原体の*in vitro*染色体異常試験の報告書の抜粋、4つ目が代謝/分解物CのAmes試験の報告書の抜粋でございます。

以上でございます。

不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項についてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしくお願ひいたします。

○ 〇〇

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の報告を行ってください。

○ 〇〇

それでは、本日の議事に関す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、御報告します。

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でした。

○ 〇〇

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。よろしいですか。

それでは、農薬（フィプロニル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めて事務局より説明をお願いします。

○ ○○

それでは、説明させていただきます。

お手元に資料1の御準備をお願いいたします。資料1の「農薬・動物用医薬品評価書（案）フィプロニル（第3版）」でございますけれども、表紙に記載しておりますとおり、今回、農薬取締法に基づく再評価に関して第3版の評価をお願いするものでございます。

ADI及びARfDは設定済みでございます。ただ、ARfDについては海外の評価機関と異なる部分もございますので、それについては各試験のところで御説明をさせていただければと思います。

今回追加された試験に関しましては、表紙に記載しておりますとおりでして、各試験のところで御説明させていただければと思います。

それでは、おめくりいただきまして、5ページをお願いいたします。1行目から審議の経緯でございます。第1版関係のところ、フィプロニルは1996年に初回農薬登録がされておりました、評価書の第1版については2014年に策定されております。第2版が2016年に策定されておりました、第3版を今回審議いただくということになります。

おめくりいただきまして、11ページをお願いいたします。11ページから評価対象農薬・動物用医薬品の概要でございます。

まず、1. 用途としまして、殺虫剤と記載させていただいております。ここについて、○○よりコメントをいただいております。これでよいですが、殺ダニ剤でもありますというふうに記載されておりました、そのように記載させていただいているところがございます。

次に、10行目からの3. 化学名でございます。こちらは【事務局より】で1点お伺いしております、IUPAC名及びCAS名について、ISOWebサイトに掲載の名称に修正しております。○○より、確認しましたといただいております。

次に、12ページの7行目の物理的・化学的性状でございます。こちらは今回新たに追記したものでございます。1点事務局よりお伺いしております、蒸気圧について、ドシエではhPaの表記とされておりますが、試験成績報告書に基づいてPaの表記とさせていただいております。○○よりコメントを1点いただいております、蒸気圧については、 2.8×10^{-9} mmHg at 25°Cとしている報告書も多いですが、試験報告書の記載の範囲にとどめるとすれば、事務局の記載でいいと判断しますといただいております。

次に、10行目から開発の経緯でございます。本剤は、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ン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り殺虫作用を発現すると考えられているものでございます。このため、

毒性の試験で出てきますけれども、痙攣などの神経作用が出てくる農薬となっております。

開発の経緯に関しまして、18行目から19行目にかけて事務局で一部追加の修正をさせていただきます。18行目から19行目にかけてポジティブリスト制度導入に伴う飼料中の暫定基準が設定されているとありましたけれども、こちらは削除させていただきます。暫定基準が見直されまして、本基準が設定されているための修正でございます。

それでは、おめくりいただき、13ページから安全性に係る試験の概要でございます。11行目から土壌中動態試験でございます。土壌中動態試験に関しましては、土壌吸着試験（火山灰土）が今回新たに提出されておまして、そちらを追記しております。

それから、新しい評価書の標準的記載様式に基づいて、修正後のとおり記載を修正しております。

土壌中動態試験の（1）好氣的湛水土壌中動態試験については、修正後は13ページの31行目から記載しておまして、分解物としてB、C、E、Kが認められております。

次に、14ページの3行目から好氣的土壌中動態試験ですけれども、こちらではB、C、D、E、Fが分解物として認められているという試験になっております。

次に、（3）の嫌氣的湛水土壌中動態試験ですけれども、こちらについては15ページの6行目から結果が記載されておまして、表3にありますとおり、B、C、D、E、Fといった分解物が認められているという試験でございます。

次に、15ページから土壌吸着試験でございます。結果については表4にまとめているとおりでございます。

次に、16ページの13行目から土壌吸着試験の2つ目の試験でございますけれども、こちらについて【事務局より】で1点お伺いしておまして、17ページの4行目の下のボックスにありますけれども、火山灰土・シルト質壤土（茨城）を用いた試験について追記しておまして、〇〇より、確認しましたといただいております。

次に、17ページの6行目から水中動態試験でございます。水中動態試験については、今回新たに追加された試験成績はありません。新しい評価書の標準的記載様式に基づいて修正しているところと、あと、（2）の水中光分解試験についてなのですが、水中光分解試験の緩衝液と水中光分解試験の自然水の一つにまとめて、水中光分解試験（緩衝液及び自然水）としてまとめております。〇〇より、確認しましたといただいております。

その（2）の水中光分解試験（緩衝液及び自然水）について、〇〇よりコメントを1点いただいております。コメントの内容については、19ページの4行目の下のボックスでございます。分解物Jについて、ドシエに記載がありました30日後には検出されていませんでしたが、認められた分解物としては追記してもいいと判断しますといただいております。

次に、19ページの6行目から土壌残留試験でございます。土壌残留試験については、今回新たに追加された試験成績はございません。

20ページの表8に土壌残留試験の概要及び結果を記載させていただいております、これについて〇〇より修正をいただいておりますので、その点、修正をさせていただきます。

また、〇〇より1点コメントをいただいております。こちらは19ページの表52についていただいた御意見なのですけれども、ほ場試験の条件のところでは水田、畑地と記載させていただいているのですが、そこを水田状態、畑地状態にしてはどうかといったコメントをいただいております。こちらは表8のほうにも関係する内容でございます。

【事務局より】といたしまして、過去の評価書を確認しましたところ、ほ場試験では水田、畑地、芝地等、容器内試験では水田状態、畑地状態というふうに状態をつけている状況でございます、容器内は水田や畑地そのものではないことから状態が付されているものと思われました。なので、特段問題なければ、このままの記載とさせていただきますと考えております。

次に、20ページの5行目から植物、家畜等における代謝及び残留試験でございます。

【事務局より】に記載させていただいておりますとおり、今回新たに作物残留試験の水稲及びかんしょ、畜産物残留試験のフィプロニルを用いたもののウシと、代謝/分解物Fを用いたもののウシが追加されています。

まず(1)の植物代謝試験でございます、植物代謝試験は水稲、とうもろこし、てんさい、キャベツ、ひまわりで行われています。

①の水稲の試験については、20ページの7行目から記載させていただいております、〇〇より3点ほどコメントをいただいております。コメントの内容は22ページの2行目の下のボックスに記載させていただいております。コメントに該当する本文の記載について、21ページの1行目から2行目にかけて、「収穫時試料では、粒剤処理区及び乳剤処理区ともに残留放射能は枝梗で最も高く、次いでわら、もみ殻及び根部であった。玄米中の濃度は最も低かった」というふうに記載しているのですけれども、こちらについてコメントをいただいております、まず1行目から2行目の部分にかけて、乳剤処理区では根部より糠のほうが高くなっていますということ。2点目として、「玄米中の濃度は最も低かった」のところなのですけれども、こちらについて白米のほうが低くなっていますとコメントをいただいております。

これについて【事務局より】で記載させていただいております。前版からの記載なのですけれども、精米する前の採取試料について比較したものと思われました。より正確にするために、次のように修文するか御検討くださいとさせていただきます。修正案はそちらに書いてありますとおり、「収穫時試料（精米前）では、粒剤処理区及び乳剤処理区ともに残留放射能は枝梗で最も高く、次いでわら、もみ殻及び根部であり、玄米中の濃度は最も低かった。精米後の白米にも少量の残留が認められた」としております。御確認

をいただければと思います。

また、3点目ですけれども、21ページから22ページにかけての表9について、22ページの2行目と4行目の玄米と白米の総残留放射能濃度について、玄米は0.006、白米は0.004ではないかといったコメントをいただいております。

それについての【事務局より】としまして、報告書等の数値の有効数字が4桁以上の場合は、評価書では3桁に丸めておりますが、もとの数値が3桁以内の場合はそのままとしております。御指摘の値については、ドシエの表にありますとおり3桁のまま記載しているところがございます。

次に、22ページの4行目から②とうもろこしー1の試験でございます。こちらは1点事務局よりお伺いしております、内容としましては、23ページの1行目の下のボックスですけれども、抽出画分中のフィプロニル及び代謝物の分析は、とうもろこしー1でも実施されていますが、とうもろこしー2において改良分析法で再分析されていることから、とうもろこしー1の分析結果は前版に引き続き記載しない案としております。〇〇より、了解しましたといただいております。

③のとうもろこしー2のほうに結果をまとめて記載しているという状況でございます。

次に、19行目からの④てんさいの試験でございます。1点、〇〇よりコメントをいただいております。表12にてんさい試料における残留放射能分布の結果をまとめておりますけれども、こちらについて、非抽出性放射能の列を消しているのですけれども、非抽出性放射能の列は必要でしょうか。⑥のひまわりの試験も同様ですといただいております。こちらの列は、今、修正が見える形で記載しておりますけれども、最終的には削除させていただいております、この内容については、一番右の列の抽出残渣というところに置き換える案としております。

次に、24ページの14行目から⑤キャベツの試験でございます。

こちらは【事務局より】で2点お伺いしてまして、内容については、25ページの3行目の下のボックスでございます。まず1点目として、処理35日後の外葉、結球部及び全体の総残留放射能について、ドシエに基づき修正しているというところ。

2点目として、処理35日後の結球部の抽出画分について、こちらはドシエでは0.30となっていたのですけれども、試験成績報告書に基づいて4試料の平均値の0.45としております。こちらについて、〇〇より、確認しましたといただいております。

次に、25ページの5行目からの⑥ひまわりの試験については、特段コメントはいただいております。

26ページの5行目から11行目にかけて、植物における主要代謝経路をまとめた記載をさせていただいているところがございます。

次に、26ページの13行目から作物残留試験でございます。作物残留試験については、前版に記載された試験成績の一部が提出されておりません、ドシエにも記載されておりません。今回記載されなかったのは、いずれもフロアブルが用いられた試験成績であり、

現在、食用作物に適用があるのは粒剤のみであることから、削除する案としています。

〇〇よりコメントをいただいておりますが、確認しましたが、削除された作物と製剤の組合せは、再評価において使用基準から削除すると理解してよろしいでしょうか。また、キャベツやブロッコリーにはフロアブルの適用がありますといただいております。

こちらについて、【事務局より】ですけれども、農林水産省のドシエガイダンスにおいて、ドシエには当該有効成分を含有する製剤の使用方法（GAP）を記載することとされています。フィプロニルのドシエの該当項目には、フロアブルの記載はありませんでした。作物残留試験としては、粒剤のみ又は粒剤及びフロアブルを用いたものが提出されており、別紙3のほうに記載していますとしております。

作物残留試験までについては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほとんど記載整備と、あと修正の文章に対してはそれほど大きなコメントはありませんので、特に大きな問題はないと思いますが、一部確認が必要な部分があるかと思っておりますので、そこを少し重点的に確認ししますか。

11ページ目からのボックスについては、特に大きな問題はなく、〇〇より、事務局案どおりで確認したということでよろしいかと思っております。

あとも大体は修正後の文章でよろしいですか。土壌中動態試験、水中動態試験も特に大きな問題はなかったと思っております。〇〇のほうからは、全て事務局案で問題ないと御回答いただいております。

3. 土壌残留試験も特に問題ありませんが、植物、家畜等における代謝及び残留試験の植物代謝試験、21ページの1行目からですね。こちらについては、22ページ、2行目のボックスについて〇〇から質問が出ていますが、〇〇は今日欠席なので、〇〇のほうから確認していただければと思います。〇〇のほうから、事務局から説明がありました1行目からのパラグラフについて、22ページの2行目からのボックスに修正案が出ていますけれども、〇〇、こちらでどうでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

悩ましいところなのですけれども、〇〇がコメントしているのは、要は糠の濃度が高い、すなわちそこに偏在して残留しているということを伝えたいのではないかというふうに推測しました。そうすると、この修正案である程度はいいのですが、例えば1つの案ですけれども、一文が長いので、2行目の「もみ殻及び根部であり、」というところを、「ある。」で止めてしまい、その次に「玄米中の濃度は最も低かったものの、その多くが糠で認められた。」とすれば、〇〇がコメントしているところが何とかカバーできると思われました。

〇 〇〇

もみ殻及び根部である。玄米中の濃度は最も低かったものの、その多くは糠で認められた、と言うことですね。

○ ○○

そのように修文すれば、○○は糠のデータを気にしていたと思うので、糠という言葉が出てくるほうがいいかなと思いました。なお、白米はもともと低いので、わざわざ書くことはないと思います。

以上です。

○ ○○

分かりました。

事務局、今の○○の案でどうでしょうか。後でまた○○のほうに確認していただければと思います。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

あと特には問題となったものはなかったと思います。

24ページ、12行目からのボックス、○○より、非抽出性放射能の列は必要でしょうかということで、この列を削除して、新たに最後に抽出残渣を入れたということですが、○○、こちらもこれでよろしいですかね。

○ ○○

これが最近採用している表の形に最も近いので、よいかと思いました。

以上です。

○ ○○

では、それで、ありがとうございます。

特にあとは大きな問題になったものはないと思いますけれども、事務局、よろしいですかね。

○ ○○

事務局でございます。

念のため、20ページの3行目のところも御確認をお願いします。

○ ○○

これも○○からですね。20ページの3行目のボックスです。二重下線部について、水田を水田状態、畑地を畑地状態。これは表52のほうで指摘されていますけれども、表8のほうにこういった形で修正するということです。

あと、○○のほうからも土壌のところでも少し修正いただいています。表8全体については、○○、いかがですか。これでよろしいですか。

○ ○○

○○です。

結論から申しますと、事務局の修正どおりで結構だと思います。ただ、このことは過去に何回か議論をしたことです。要するに容器内の試験、容器自体は水田でも畑でもないものの、水分条件（土壌の状態）について何とか表現なければいけないだろうとなりました。そこで、その条件として湛水条件という言葉等様々な表現があるのですが、最終的にこの水田状態と畑地状態に落ち着いたと理解しております。

以上です。

○ ○○

分かりました。では、よろしいということでもいいですね。

では、これでここまで終わって、次に家畜代謝試験をお願いします。

○ ○○

1つだけよろしいですか。変更ではないのですが、27ページのくくってある一番上のところです。1行目の上のところですが、これは私も後でフロアブルに関して確認したら、事務局の書いてあるとおりでした。すみません。私が誤解しておりました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、次をお願いします。

○ ○○

それでは、次に進めさせていただきます。

27ページの2行目から家畜代謝試験でございます。家畜代謝試験は、ヤギ、ニワトリと代謝/分解物Fを用いたヤギ、ニワトリの試験が提出されております。

まず①のヤギの試験ですけれども、修正後の記載は29ページの10行目から記載させていただいています。表17に各試料中の代謝物（%HPLC）として記載させていただいておりますけれども、こちらについて事務局より1点お伺いしています。フィプロニル及び代謝物については、%TRRは報告されておらず、HPLCにおける面積百分率が報告されていたことから単位を修正しています。%TRRの参考値として、抽出画分の%TRRとHPLCにおける面積百分率の積を算出したところ、代謝物Bは全ての試料で、代謝物Eは肝臓及び腎臓で10%TRR相当を超えたことから、これらを主要代謝物として本文に記載しています。これについて、○○、○○より、確認しましたといただいております。

○○より、これは2 ppmのときに言えることと理解しました。10 ppmでは代謝物Bだけが10%TRRを超えますといただいております。

次に、31ページの2行目から②ニワトリの試験でございます。修正後の記載は33ページの1行目からでございます。こちらについても、先ほどと同様に【事務局より】でお伺いしております。フィプロニル及び代謝物については、%TRRは報告されていないので、HPLCにおける面積百分率が報告されていることから、単位を修正しているということ。また、%TRRの参考値として、抽出画分とHPLCにおける面積百分率の積を算出

したところ、代謝物Bは全ての試料で10%TRR相当を超えたことから、主要代謝物として本文に記載しています。〇〇と〇〇より、確認しましたといただいております。

〇〇より、ドシエに掲載されていないデータは未確認です。0.05 ppm投与群では、代謝物Bは卵白と骨格筋ではNAですので、10%TRRを超えませんといただいております。

また、この①、②の試験を踏まえまして、35ページに2行目から家畜における主要代謝経路を記載させていただいております。これについて〇〇よりコメントを1点いただいております。推定代謝経路では、確かに動物代謝として②と③の経路もありますが、ドシエには記載がありませんとされております。

【事務局より】ですけれども、②、③はヤギにおける代謝経路に基づき記載させていただいておりますので、御確認いただければと思います。

次に、35ページの6行目から③ヤギ（代謝/分解物F）の試験でございまして、修正後は36ページの20行目から記載させていただいております。

37ページの表22に10 mg/kg飼料投与群の試料中の代謝物を記載させていただいております。こちらの表について、〇〇より修正を1点いただいております。その点、修正させていただいております。

また、事務局より1点お伺いしております。お伺いしている内容は38ページの6行目の下ですけれども、大網脂肪の抽出画分の%TRRについて、ドシエでは96.0とされておりますが、報告書に基づき98.0としています。〇〇より、確認しましたといただいております。

〇〇より、この情報がどこにあるのか確認できませんでしたといただいておりますので、事務局より机上配布資料1に関係するところの抜粋を準備させていただいております。机上配布資料1をお願いいたします。

机上配布資料1といたしまして、家畜代謝試験ヤギ（代謝/分解物F）における大網脂肪抽出物のフローチャートをお示ししておりますけれども、こちらのフローチャートの最初の枝分かれの右側のところに“Combined supernatants”のボックスがございまして、こちらにある98.0%TRRというところを記載させていただいたところでございます。御確認いただければと思います。

次に、38ページの8行目からニワトリの代謝/分解物Fの試験でございまして。修正後の記載の内容は39ページの27行目からでございまして、こちらは〇〇より1点コメントをいただいております。投与用量について、この試験は③のヤギで書かれている実濃度の記載は不要でしょうかといただいております。

こちらの内容としましては、39ページの27行目から28行目にかけて、「¹⁴C-代謝/分解物Fを0.05、2又は10 mg/kg飼料の用量で」というふうに記載させていただいております。すけれども、mg/羽/日単位の投与量を記載してはどうかというふうなコメントかと思っております。

【事務局より】ですけれども、本試験の報告書及びドシエには、mg/羽/日単位の投与

量の記載がございませんでした。改めて確認したところ、次の情報がありましたというところで、1点目として、MBq単位の投与量が0.0165、0.2115及び1.0435 MBq/羽/日で、2点目として、2及び10 mg/kg飼料投与群の投与液の比放射能が0.696 MBq/mg。0.05 mg/kg飼料投与群の投与液の比放射能は測定されていませんが、①を②で割ると0.0273、0.304及び1.50 mg/羽/日と算出されますので、これらの値を評価書に追記するか御検討いただければと思います。

次に、41ページの9行目から畜産物残留試験でございます。

まず、10行目からのウシー1の試験でございます。こちらは1点、〇〇より、見出しの部分についてゴシック・ボールドにして改行していただきたいというので、そちらを修正させていただいております。

また、このウシー1の試験の結果は別紙4の①に示されております。こちらは165ページ、166ページを御確認いただければと思います。〇〇よりコメントをいただいております。165ページですけれども、まず表について〇〇より修正をいただいております、そちらは修正をさせていただいております。

また、166ページのボックスに〇〇よりいただいたコメントを記載しています。0.43 mg/kg飼料相当投与群の7日目の乳汁試料の代謝物Cの値について、この値は正しいでしょうか。定量限界未満が0.01未満ならば、このような値が出るのは不思議ですといただいております。

これなのですけれども、【事務局より】で、ドシエでは、平均値として0.003 µg/g (3 ppb) が検出されたとして記載されておりました。試験成績報告書を確認したところ、NDは0 µg/g、0.01 µg/g未満は0.01 µg/gとして合計値が算出されているようでして、代謝物Cについては、3頭の値がND、ND、0.01未満であるため、合計値の算出と同様に、NDは0、0.01未満は0.01として平均値を算出すると0.003 µg/gとなりますので、表中でそのように記載されたものと思います。表中の値の記載について御検討いただければと思います。

では、42ページにお戻りいただきまして、5行目からウシー2の試験でございますけれども、こちらは特段コメントはいただいております。

次に、42ページの18行目からウシー3の試験でございます。

1点、〇〇よりコメントをいただいております。JMPR④の2つの資料を調べましたが、見つからなかったもので、下記の表だけから確認していますということをお願いいたします。こちらなのですけれども、事前に事務局がお送りした資料がちょっと分かりにくくなっておりまして、JMPR④の資料が2つあるということで、本来であればJMPR④と⑤の資料を準備していて、④のほうだけ見ていただきたかったのですけれども、分かりにくくて申し訳ございませんでした。

見ていただきたかった資料を机上配布資料2として準備させていただいております。机上配布資料2の1ページ目の一番最後のパラグラフのところKeatsの報告が記載されて

おりまして、そちらの内容を記載したものでございますので、御確認をいただければと思います。

次に、44ページの3行目からウシ-4の試験でございます。

1点、〇〇からコメントをいただいております、4行目の「一群3頭」としていたところについて、雌を記載しますかといただいております。〇〇のコメントに基づき、修正させていただきます。また、ほかの試験でも性別が抜けているところは同様に修正させていただきます。

結果については、別紙4の③、ページ番号で言いますと168ページからの別紙に記載させていただきます。〇〇よりコメントをいただいておりますので、御確認をお願いいたします。168ページから表がございまして、表の内容について〇〇より幾つか修正をいただいておりますのと、171ページに〇〇からのコメントを記載させていただきます。0.04 mg/kg飼料相当投与群の乳汁の休薬16日と20日はn=1なので最高値が書かれていないのと思うのですが、これはn数を記載したほうがいいのではないのでしょうかといただいております。

こちらなのですが、【事務局より】で、1例である旨を表の脚注に記載しました。また、各組織における休薬5日、10日及び20日についても、同様に対応させていただきます。脚注については、171ページの表の下のところで1頭の値ということで記載させていただきます。

44ページにお戻りいただければと思います。44ページの27行目からニワトリの試験でございますが、こちらについては特段コメントをいただいております。

45ページの12行目からウシの代謝/分解物Fの試験でございます。

こちらについて1点、〇〇よりコメントをいただいております。17行目の0.025 mg/kg飼料投与群の検体摂取量は、0.0029 mg/kg体重/日であった。」についてですが、こちらは数値を確認できませんでしたといただいております。

【事務局より】ですが、JMPRの2001年の評価書にある飼料負荷量の数値を記載してありますが、国内の飼料負荷量ではないため、削除する案として修正させていただきます。御確認をいただければと思います。

また、〇〇より、雌を記載しますかというところで、性別についてコメントいただいております、同様に修正させていただきます。

次に、46ページの1行目からニワトリの代謝/分解物Fの試験を削除させていただきます。内容としては、45ページの26行目の下のボックスでございますが、(4)⑦ニワトリの代謝/分解物Fの試験は、JMPRの評価書を引用したものでございますが、(3)④家畜代謝試験及び作物残留試験の概要をまとめた記述であり、畜産物残留試験に相当する知見は含まれないことから、削除する案としまして、〇〇、〇〇より、確認しました、結構ですといただいております。

〇〇より、JMPRの2001年の評価書の206ページにある試験のことでしょうか、これが(3)④の試験等の要約、すなわちドシエの内容と同じであれば、削除でいいと判断しますといただいています。

動物体内動態試験の前までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

こちら記載整備ですけれども、幾つか御指摘いただいた先生に確認をするべきところがあるかと思えます。27ページの家畜代謝試験からです。特に問題はないと思えますが、31ページのボックスですね。こちらに関しては、30ページから【事務局より】で単位を修正しましたということで、〇〇、〇〇からは、確認しましたということですが、〇〇からはこれはどういった意見なのか、ちょっと説明お願いできますか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、30ページに関しては、特に代謝物Bは全ての試料で確認されたと書いてあったのですけれども、よくよく見ると濃度によって主要代謝物が10%TRRを超えるものが変わるのでということで、その確認でした。基本的には〇〇と〇〇と同じ意見なので、大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それと、これも同じですかね。34ページの9行目からのボックスですが、こちらの単位を修正しましたということで、〇〇から意見を頂いていますが、これは先ほどと同じような意見でしょうか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、これも先ほどと同じです。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。ありがとうございます。

次のページですけれども、35ページです。4行目からのボックス、これに関しては、事務局から記載しましたということですが、〇〇、これでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

これも事務局からのページを確認しました。事務局の提案どおりでいいと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それと、36ページ。排泄及び乳汁への移行の修正後の文章に関しては、〇〇より修文をいただきました。

あとは、表22についても修文をいただきました。

38ページ、6行目【事務局より】ということで、〇〇より、この情報がどこにあるか確認できませんでしたとありますけれども、〇〇、先ほどの事務局の机上配布資料1の説明でよろしいですかね。

〇 〇〇

それで結構です。ありがとうございました。

〇 〇〇

次に、排泄及び卵への移行というところの40ページの12行目【〇〇より】ということで、ヤギで書かれている実濃度の記載は不要でしょうかということに対しての【事務局より】の回答ですけれども、この回答でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、事務局からむしろ質問があつて、事務局のほうで計算した値を記載したほうがいいでしょうかということですが、可能であれば記載したほうがいいと思います。しかし、これはそもそも申請者がすべきことですが、私個人としては、記載があればより分かりやすいなと思います。

以上です。

〇 〇〇

事務局から補足させてください。

基本的に〇〇のほうから今御指摘いただきましたように、評価書に記載する数字につきましては、もとの数字の妥当性を確認しつつ、参照した資料に基づいて記載しておりますので、記載が必要でしたらリスク管理機関のほうに算出を求めたいと思うのですが、これらは全て問合せしたほうがよろしいでしょうか。頭当たり、1羽当たりの値につきましては、記載されていないことがあります。そういった場合は得られている飼料当たりの値を記載するようにしているのですが、今後のこともありますので、御判断いただければと思います。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、理想的には記載されたほうがいいとは思いますが、今事務局から説明があったように、もともとの申請者がつくっている資料をベースにこの評価書は書いていくというのが基本になっていますので、うまく言えないですけれども、このばく露評価の値自体が、検討するに当たって、例えばばく露評価対象物質としての問題になるとか、そういうことが大きくなるのだったら記載したほうがいいとは思いますが、全てにおいて確認しなければいけないとまでは考えていません。

明確な答えではなくて申し訳ないですが、以上です。

〇 〇〇

適宜ということですか。では、適宜お願いするということよろしいですね。

では、次は、41ページからの（4）畜産物残留試験からです。幾つか〇〇より御指摘を頂き、修正いただいています。

ウシー1に関しては、165ページで〇〇より御指摘いただいて、修正いただいております。ありがとうございます。

【〇〇より】ということで166ページ、質問が出ていますが、【事務局より】の回答ですが、先ほど説明がありましたが、〇〇、先ほどの説明でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

結構です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

次に、ウシー2とウシー3。ウシー3に関しては、42ページの28行目からのボックス【〇〇より】ということで、見つからなかったの、下の表だけから確認していますということですが、事務局からのこれは机上配布資料2で確認していただいて、〇〇、いかがですか。これでよろしいですか。

〇 〇〇

机上配布資料2のほうも確認しました。これで結構です。それで、先ほど〇〇が質問された166ページの【事務局より】の回答と同じ理解をして、そうなるということよろしいでしょうか。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

次に、ウシー4では、168ページに関して、これは追加された試験ですね。これに関しては〇〇より修正をいただいております。

あと、同様に〇〇のほうから171ページのボックスで、 $n=1$ なので、この n 数を記載したほうが良いということですが、事務局のほうでは、表のほうで169ページの説明をしているということですがけれども、〇〇、これでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

これで結構です。

以上です。

〇 〇〇

あとは、〇〇から性を記載したほうが良いのではないかとということで、雌を記載すること、これ以外もそういった形で修正いただいております。ありがとうございます。

次に、45ページ、ウシの代謝/分解物Fということで、これも今回追加された試験で

す。

〇〇より、数値を確認できませんでしたということに関しては、事務局のほうから17行目の文章を削除するということですがけれども、〇〇、こちらでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇ですがけれども、それで結構です。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。

〇〇のほうから、これは雌を記載するということがオーケーですね。

最後の46ページのニワトリの試験ですがけれども、こちらに関しては削除するということで、全ての先生から同意しますということです。

〇〇からも、コメント頂いていますが、基本的には削除ということでもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇ですがけれども、削除で結構です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、ここまで終わりましたけれども、何か忘れていたところはありませんか。大丈夫。

それでは、次に、動物体内動態試験をお願いします。

〇 〇〇

それでは、動物体内動態試験の説明をさせていただければと思います。

動物体内動態試験については、今回新たに追加された試験成績はありません。

動物体内動態試験は、ラット、マウス、ウサギ、イヌの試験が提出されております。

概要ですがけれども、例えばラット①の試験では、分布のところで脂肪や副腎に認められているという状況でございます。

また、代謝物については、ラット②の試験で記載させていただいておりますけれども、フィプロニル並びに代謝物D、E等が各試験で認められているという状況でございます。

このラット②の試験について、2点【事務局より】でお伺いしております。場所については50ページの7行目の下のボックスでございます。1点目として、表31の記載についてですがけれども、尿及び糞中の主要代謝物について、試験成績報告書に基づき認められた未変化のフィプロニル及び代謝物の%TARの値を有効数字3桁で記載する修正をしております。また、未同定代謝物のうち単一成分の最大値を表中に追記させていただいております。

また、2点目としまして、尿中代謝物は酵素による脱抱合処理後の代謝物である旨の脚注を追記しております。御確認くださいとしておりまして、〇〇より、確認しましたとい

ただいています。

次に、51ページの8行目からのラット③の試験でございます。こちらについても、③の代謝のところでは1点、【事務局より】で伺っております。場所については52ページの11行目の下のボックスでございますけれども、胆汁中に多く認められた代謝物として、未同定画分1及び2を表中に追記しています。また、試験成績報告書の記載を参考に未同定画分の1はβ-グルクロニダーゼ処理により5成分に分離する旨を脚注として記載しております。

〇〇、〇〇より、確認しましたといただいております。

そのほか、53ページの7行目からラット④の試験、54ページの9行目からマウス①、マウス②の試験、55ページの3行目からラット、マウス及びウサギ①の試験、②の試験、③の試験とあって、59ページの20行目からイヌ①の試験、イヌ②の試験とございます。イヌ④までございますけれども、特段コメントはいただいております。

動物体内動態試験の代謝のまとめとしまして、62ページの27行目から31行目に主要代謝経路について記載させていただいておりますけれども、特段、先生方からコメントはいただけないという状況でございます。

動物体内動態試験については以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

ここも特に大きな問題はないと思います。

46ページから、今事務局から質問があった59ページですね。こちらに関しては、〇〇より、特に問題ないと。

52ページの11行目からのボックスに関しても、〇〇、〇〇よりも確認しましたということで大きな問題はないと思います。

あと特にここは新しい試験がないので問題なく、最後に62ページ、代謝について新たにこのような文章にしましたが、これについて専門委員の先生からは特段意見がないということで、ここは特に大きな問題はなかったと思います。

では、次に、63ページの急性毒性試験からお願いします。

〇 〇〇

それでは、説明させていただきます。63ページの8行目から急性毒性試験でございます。急性毒性試験については、今回新たに提出された試験成績はございません。また、新しい評価書の標準的記載順序に基づき、代謝物についてはⅢとして別にまとめています。

9行目から急性毒性試験の経口投与でございますけれども、2つ、SDラットの試験とICRマウスの試験がございます。どちらの試験も間代性痙攣が認められているというような結果になっております。また、ICRマウスでは自発運動低下なども認められています。

次に、64ページの3行目から一般薬理試験でございます。一般薬理試験については1

点事務局よりお伺いしてございます。内容については、64ページの表56に記載しております下から2行目の抗ペンチレンテトラゾール作用の試験、抗痙攣作用を確認する試験でございますけれども、こちらについてお伺いしているものでございまして、最大無作用量が10、最小作用量が30ということになっております。一方で、こちらの試験、JMPRの2021年の評価書においては、それより1つ低い3 mg/kg体重がNOAELとなっておりまして、そちらをARfDのエンドポイントとして、本試験がARfDの設定根拠となっている状況でございました。10 mg/kg体重群では10分の1例に強直性伸展及び死亡が認められていますが、統計学的有意差はなく、試験成績報告書では3及び10 mg/kg体重投与群においてペンチレンテトラゾール投与による痙攣に対する誘発作用は認められなかったと結論づけられていることも踏まえまして、最小作用量を30 mg/kg体重のままとしています。これについて御確認をいただいております。

〇〇と〇〇より、事務局案に同意しますといただいております。

一方で、〇〇より、有意差がなくても強直性伸展及び死亡が被験物質投与の影響であると否定できない限り、毒性所見と取らないことは難しいと思っておりますといただいております。御確認をいただければと思っております。

次に、66ページの2行目から亜急性毒性試験でございます。まず(1)の28日間亜急性毒性試験のラットですけれども、【事務局より】で6点ほどお伺いしております。内容については67ページの10行目の下のボックスでございます。まず1点目としまして、本試験はラットの90日間亜急性毒性試験の用量設定のために実施された予備試験であり、ドシエには掲載されていませんでしたが、報告書は提出されているという状況でございました。最新のOECDテストガイドラインで求められている検査項目をおおむね満たしている試験であり、また、肝臓への影響に関する血液生化学的パラメータの変化が認められていることから、90日間亜急性毒性試験(ラット)の肝臓への毒性を検討する上で参考になると考え、記載しましたとしておりました。

こちらについては、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、同意する旨の回答をいただいております。

次に、2点目としまして、25 ppm以上投与群の雌雄で認められたトータルプロテイン及びグロブリンの増加について伺うものでございます。本試験では、A/G比の統計検定が実施されていないため、アルブミンの有意な減少が認められた400 ppm投与群の雌のみを毒性所見とする案としております。

こちらについてお伺いするものでございまして、こちらについては〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、同意する旨の回答をいただいております。

〇〇からは、用量相関性も明確でなく、弱い変化であると思っておりますといただいております。

また、〇〇からは、アルブミンの低下は栄養状態や肝臓への影響が考えられますが、グロブリンの増加は炎症を意味するので、グロブリンの増加も影響とすべきと考えますとい

いただいています。グロブリンの扱いについて御確認をいただければと思います。

次に、3点目といたしまして、100 ppm以上投与群の雌雄において投与1日から5日に摂餌量減少及び体重増加抑制が認められていますけれども、投与2週以降の摂餌量及び投与5日から投与4週の体重増加量については対照群と大きな差はないことから、摂餌忌避による一過性の変化と考えて、いずれも毒性所見としませませんでしたとしております。

こちらについては、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より同意する旨の回答をいただいております。

次に、4点目ですけれども、50 ppm以上投与群の雌で認められた有意なグルコースの増加について、こちらは用量相関性が認められないことから毒性所見としない案としております。こちらについては〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、同意の回答をいただいております。

〇〇からは、回答をいただけていないという状況でございます。

次に、5点目ですけれども、25 ppm以上投与群の雌で認められた卵巣絶対重量の有意な減少について、試験成績報告書では用量依存性がなく、対照群の卵巣重量が比較的高値であったことから、毒性所見とはされていませんが、有意な減少が認められていることから、本評価書においては毒性所見として記載する案としております。

その下に試験成績報告書の抜粋も記載させていただいております。

こちらについては、〇〇よりいただいたコメントといたしましては、「対照群の子宮重量が比較的高値であったことから」は根拠として不適切と思います。事務局案に同意します。

〇〇からは、事務局案に同意します。

〇〇からも、事務局案に同意します。

〇〇からは、毒性所見としなくてもよいかと思います。

〇〇からは、毒性所見とすべきところかもしれませんが、卵巣の組織学的変化は明らかではなく、子宮にも影響がなさそうなので、そもそも毒性とはしないということを考えてもよいかと思いますといただいております。こちら、御確認をしていただければと思います。

6点目といたしまして、25 ppm以上投与群の雌雄で認められた甲状腺の病理所見、“Follicular hypertrophy”の表記について、甲状腺ろ胞細胞肥大としました。こちらの表現でよいか御確認いただくもの、また、関連して、甲状腺ろ胞細胞又はろ胞上皮細胞に係る病理所見がほかの試験でも認められていますけれども、所見名の表記について、前版のままでよいか、念のため御確認をいただいております。

〇〇からは、まず本試験、28日間亜急性毒性試験の所見名については、直訳するところ胞肥大ですが、ほかの試験との整合性等を鑑み、事務局案に同意しますということで、甲状腺ろ胞細胞肥大で問題ないという意見をいただいております。

〇〇からは、2世代のラットの試験については、英語が“Hypertrophy”ですので日

本語は肥大がよろしいかと思えます。ろ胞上皮とろ胞細胞が混在していますが、それぞれの報告書に合うのであればこのままでもいいと思えますし、同じ細胞のことですのでどちらかに統一してもいいとも思えます。

また、〇〇からは、評価書ではろ胞上皮、ろ胞上皮細胞のどちらかに統一したほうがよいと考えます。

また、関連いたしまして、その他の試験に掲載している試験でございますけれども、4週間連続投与による甲状腺ホルモン濃度への影響で認められた甲状腺ろ胞上皮高さ増加という所見がございますけれども、こちらについて〇〇より、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大ではないかといったコメントをいただいております。こちらは70ページの【事務局より】ボックスに所見名の表を記載しておりますけれども、そこに御指摘いただいた試験の内容も追記しておりますので、あわせて御検討いただければと思えます。

次に、71ページの2行目から90日間亜急性毒性試験のラットでございます。こちらは表58に毒性所見を記載させていただいております。

〇〇より1点コメントをいただいております。300 ppmの雄で認められている汎小葉性肝細胞脂肪性空胞化という所見について、汎小葉性という用語に違和感があります。び漫性と同義語だと思えますが、評価済みの部分なのでコメントにとどめますといただいております。

【事務局より】ですけれども、試験成績報告書における記載については、ここに記載してありますとおり“panacinar fatty vacuolation”となっております、参考にさせていただければと思えます。

また、このラットの90日間亜急性毒性試験については、OECDのガイドラインとの相違点がございましたけれども、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、受入れ可能といただいております。

また、事務局より1点お伺いしておりました。その内容については、73ページのボックスに記載させていただいております。雌の30 ppm以上投与群において認められた肝絶対及び比重量増加について、30 ppm投与群については、関連する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められておりませんが、T.Cholが未測定であり、予備試験として実施された先ほど説明しました28日間亜急性毒性試験で、雌の25 ppm投与群においてT.Cholの増加が認められていることから、毒性所見として残す案としております。

これについて〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より同意する旨の回答をいただいております。

次に、73ページの2行目からイヌの90日間亜急性毒性試験でございます。こちらは雌の10 mg/kg体重/日投与群で投与1日以降に認められています食欲不振がARfDのエンドポイントとなっております、本試験が食品安全委員会におけるARfDの設定根拠となっている試験でございます。

こちらについて1点【事務局より】でお伺いしております。内容については75ページ

の【事務局より】ボックスの2つ目のところでございますけれども、10.0 mg/kg体重/日投与群の雌雄で投与1日以降に認められております食欲不振については、前版の審議において、体重減少が併せて認められることから、ARfDのエンドポイントとされ、食欲不振の無毒性量がARfDの設定根拠とされています。前版の議論を踏まえて引き続きARfDのエンドポイントとしました。なお、JMPR、EPA及びAPVMAの評価書においては、当該所見はARfDのエンドポイントとされていません。また、EFSAの評価書においては、より低い発達神経毒性試験の無毒性量0.9 mg/kg体重/日をARfDの設定根拠としているため、当該所見をARfDのエンドポイントとしているか確認はできませんでしたとしておりました。

これについて、〇〇より、ARfDのエンドポイントとする事務局案に同意しますといただいております。〇〇、〇〇、〇〇からも同意する旨の回答をいただいております。

すみません。説明が漏れておりましたけれども、本試験のOECDガイドラインとの相違点については、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、受入れ可能といただいております。

次に、75ページの2行目から28日又は42日間亜急性毒性試験のイヌでございます。こちらは今回追記させていただいた試験でございます。

2点お伺いしております。1点目としましては、本試験は90日間亜急性毒性試験のイヌの用量設定に利用された予備試験ですけれども、T₃、T₄、TSHが測定されていることから参考資料として記載しております。

本試験の取扱いについて御確認いただいております。〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、記載に同意する旨の回答をいただいております。

2点目としまして、報告書において赤血球のパラメータが10 mg/kg体重/日以上投与群で増加した旨の記載がございましたけれども、報告書を確認したところ、投与前の数値のばらつきがあることと、用量相関性のないパラメータもあることから、いずれも毒性所見としない案としております。こちらについても〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より同意する旨の回答をいただいております。

慢性毒性試験の前までについては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、63ページの急性毒性試験からですね。一部詳しい説明があった部分を中心に議論して確認したいと思います。

まず一般薬理試験、65ページの3行目からのボックスです。抗ペンチレンテトラゾール作用について、JMPRでは最小作用量を10 mg/kg体重、NOAELを3 mg/kg体重とし、本試験がARfDの設定根拠とされていますということですが、事務局のほうとしては、今説明がありましたように、最小作用量を30 mg/kg体重のままとしたいということです。

これに関しては、66ページの抗ペンチレンテトラゾール作用試験結果概要という表を

見ていただきたいと思います。確かに30 mg/kg体重では有意差がありますけれども、10では1例でないということです。これに関して、〇〇、〇〇よりは、事務局案どおり最小作用量30 mg/kg体重のままではよろしいのではないかという意見がありましたが、〇〇からは、僅かな変化も影響であることを否定できないということです。

〇〇、御意見をお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

10分の1例の扱いですので非常に悩ましいというか、難しいところではあるのですが、やはり30で10分の5でみられていて、薬効から考えても神経症状が出るポテンシャルを多分この剤は持っているだろうということを考えたときに、10分の1であっても影響であると考えたほうがいいのかなど。いずれにしても、統計学的に有意差がないところだけで否定するのであれば、この有意差検定、恐らくn=10の場合、ゼロ対4でもつかない、ゼロ対5じゃないと有意差がつかないと思います。なので、4例だと取らないのかとかそういう話にもなってくると思いますので、やはり少なくとも取らないにしても有意差以外の理由があったほうがいいのかなどと思っております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

JMPRが取ったという理由は分からないのですね。記載がありませんね。

〇 〇〇

1例認められているというところで取っているというだけの記載になります。

〇 〇〇

〇〇、御意見をお願いできますか。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇がおっしゃることはごもっともだと思うのですが、再評価でもあります。この1例はそこまで大事じゃないというわけではないですけれども、統計学的にも意味がないので、毒性所見としない意見を尊重したほうがいいのかとは考えます。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

私も〇〇のおっしゃるとおりだと思います。この実験系というのはどうしてもポジコンが置いてあって、カフェインがワークして、それに対して有意差の判断が入るわけなので、試験の結果としては、やはり有意差がある30というふうにとらざるを得ないのかな

と認識しておりまして、そういった意味では、これまでの議論でよいと考えた次第です。

以上です。

○ ○○

○○、どうですか。

○ ○○

すみません。多分ここは見落として何も書いていないのだと思います。確かに○○がおっしゃるように、これは強直性伸展と死亡なので、かなり強烈な影響だと思います。以前の議論が私は分からないのですけれども、ほかの先生方がおっしゃるように、10を毒性にしないという方向で今回はいいのではないかと考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、今のほかの先生の御意見を聞いたわけですが、いかがですか。

○ ○○

納得のいく説明をいただきましたので、私の意見は議事録に少し残していただければ、10を毒性としないということで同意いたします。

○ ○○

ありがとうございました。個人的に私も、専門ではないのですが、10分の5は明らかに陽性ですが、10分の1というのは、確かに無視できないのかもしれませんが、偶発的なものと考えるのが、試験の内容にもよりますけれども、一般的にはそう思ってもしょうがないのではないかと思いますので、ここは事務局案どおりにしたいと思います。よろしくお願いします。

○ ○○

○○、よろしいでしょうか。あらかじめお伺いできていなかったのですけれども、この試験は、フィプロニル自体の投与は単回で行われているということと、JMPRがARfDの設定根拠としている試験ということもありまして、念のためなのですけれども、ARfDの設定根拠の試験に連ねるかどうかが、御確認いただいてもよろしいでしょうか。通例ですと、薬理の試験の中で抗ペンチレンテトラゾール作用の試験につきましては、フィプロニルなどの被験物質を投与した後で、確かペンチレンテトラゾールを皮下で投与してということで、単純にフィプロニルの毒性用量だけを確認しているわけではないということで、ARfDのエンドポイントに入れていただかないということが、これまでそのような扱いだったこともあるのですけれども、今回JMPRがエンドポイントとしているということで、数字自体は総合的な現状のARfDの設定根拠の値には影響を与えないのですけれども、試験の扱いということで御確認いただけないでしょうか。

○ ○○

今事務局から御意見があった本試験をARfDのエンドポイントにするかどうかですね。

こちらに関して、毒性の先生、いかがですか。

では、まずは〇〇。

〇 〇〇

〇〇です。

今説明があったとおり、まず単回の経口投与試験だということは条件が一致していると思います。それが一番大きいですが、ARfDのエンドポイントとしても問題はないかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

私も同じ理由で、エンドポイントとしてよいのかと思います。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

御説明いただいたように、従前としては複合投与というか、別のものも投与されているので、本当の意味でエンドポイントにしているのかなということは考えたほうが良いと思うのです。でも、この場合はなり得るのかなと思って聞いていました。曖昧な答えですみません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

先生方と同じ意見で、エンドポイントとして問題ないと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

ちょっと色々意見があるようですが、基本的にはARfDのエンドポイントにするということをお願いしたいと思います。

次に、66ページ、亜急性毒性試験です。今回追記された試験ということで、こちらは28日間亜急性毒性のラットです。67ページの10行目から6個、事務局からのコメントがありますけれども、①と③と④に関しては、全員事務局案どおりで問題ないという意見をいただいていますので、これは議論しません。

②25 ppm以上投与群の雌雄で認められたグロブリンの増加です。こちらに関しては、毒性所見とする案としましたということです。

こちらは〇〇、影響とすべきと考えますと書いてありますね。ちょっと待って。混乱したな。すみません。

〇 〇〇

もう一度説明させていただきます。

こちらの試験ですけれども、トータルプロテインとグロブリンの増加が雌雄で認められておりました、どの用量から毒性所見とするかというところで御確認をいただくものでございます。この評価書のほかの試験ではトータルプロテインとグロブリンの増加は基本的にA/G比の統計的な有意差が出たところで毒性所見と取っているところなのですけれども、本試験ではA/G比の統計検定がされていないという状況でございます。なので、トータルプロテインとグロブリンの増加をアルブミンの有意な減少が認められているところ、68ページの上の表でまとめておりますけれども、アルブミンの有意な減少が認められているのが400 ppmの雌だけでございますので、その雌のトータルプロテインと雌のグロブリンの増加だけを毒性所見として取っているというところでございます。

先生方から同意の意見をいただいているのですけれども、〇〇からは、アルブミンの低下は栄養状態や肝臓への影響が考えられますが、グロブリンの増加は炎症を意味するので、グロブリンの増加も影響とすべきと考えますといただいております、こちらは雌雄のグロブリンの増加を低い用量から毒性所見と取ってはどうかというような意図のコメントかと思っております、どの用量から毒性所見と取るのかというのを御確認いただければと思います。

〇 〇〇

すみません。ちょっと難しいのですが、いずれにせよ今日は〇〇がいないので、基本的には事務局案どおりとするということではよろしいのではないかと思います、皆さん、よろしいですね。

ありがとうございます。

すみません。ちょっと私も理解不足なところがありました。

次に、2番目はこれでよくて、③、④はオーケーですね。5番目は69ページの⑤です。25 ppm以上投与群の雌で認められた有意な卵巣の絶対重量減少について、毒性所見とするという事務局案に対して、〇〇、〇〇からは毒性所見としなくてもよろしいのではないかとことです。〇〇、御意見をお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

すみません。コメントのところに理由を記載できていなかったのですけれども、〇〇と同じような理由です。子宮にも変化がないですし、卵巣にも病理で変化がないということで、そもそも毒性所見と取らないという考え方もあるのかなと思いました。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

今、〇〇が補強してくださいましたけれども、コメントしていただいたとおりで、その重量減少はあるけれども、それに関連する変化が何もないみたいだったので、偶発的な変化というか、毒性所見と取らなくていいと考えた次第です。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

動物代謝の先生方に聞きたいのですが、この剤のキャラクターとしては、生殖器とかそういうところに影響を及ぼしそうなキャラクターはあるのでしょうか。

〇 〇〇

動物代謝というと、〇〇、どうでしょうか。

〇 〇〇

ちょっと見なければいけないので。

〇 〇〇

では、〇〇、何かすぐ答えられますか。

〇 〇〇

〇〇です。

すぐ答えるのは難しいです。

〇 〇〇

ちょっと待ちましょう。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

今回は有意な減少が認められているところから、毒性と判断していますが、ほかの先生方が、先ほど〇〇がおっしゃっていただいたみたいな作用があるのかどうかというところで判断したらいいと考えます。

以上です。

〇 〇〇

どうぞ。

〇 〇〇

〇〇です。

ほかの試験でざっと見た限りは、生殖器に色々作用がありそうな所見はないのですが、繁殖試験のほうで繁殖の先生方でコメントをいただければと思います。

〇 〇〇

そうですね。

〇〇、いらっしゃいますか。すぐ答えられますか。時間が必要ですか。

〇 〇〇

少し時間をいただけるとありがたいのですが。

〇 〇〇

〇〇も御意見いただきたいのですけれども、いかがですか。ちょっと待ちますか。

〇 〇〇

すみません。

〇 〇〇

では、次に6番目をやってからにしましょうか。これは私も詳しくないし、色々な言葉が出てきていますが、統一してもいいのではないかと思います。70ページの表です。私が見たところ、同じような気がするのですけれども、全部で5つぐらい名前があります。1つ目はろ胞細胞肥大、2つ目がろ胞上皮肥大、3つ目がろ胞細胞過形成、4つ目がろ胞上皮高さ増加、さらに〇〇のほうからろ胞上皮細胞肥大というものもあるということですが、この辺の違いが私には分かりませんが、これは全部違うものですか。毒性の専門の先生。

〇 〇〇

〇〇です。

一緒にいいというか、大きく2つあります。肥大と過形成がありまして、肥大は細胞自体が大きくなること、過形成は数が増えることなので、この2つは分けないといけないかなと思いますが、肥大のほうは、ろ胞上皮肥大あるいはろ胞上皮細胞肥大、どちらでもいいかと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ろ胞上皮肥大とろ胞細胞過形成の2つ。肥大と過形成は別。あるいは細胞でもよろしい。ちょっと混乱してきたな。

〇 〇〇

御確認をお願いしたいのは、もとの資料のままの、試験ごとに異なる記載でもよろしいのか、何か一つ用語をまとめたほうがよろしいようでしたら、まとめるべき用語を御指示いただければ思うのですけれども。

〇 〇〇

〇〇です。

やり方の問題かと思うのですが、報告書に忠実に記載するという考え方と、まとめてしまうという考え方があると思うのですけれども、まとめていいということであれば、最大限まとめてしまったほうが見やすいのかなと思っています。あとは〇〇と全く同じ意見な

のですけれども、まず、変化が起きている細胞自体は全部ろ胞上皮あるいはろ胞細胞でまとめたほうがいいのかということと、起きている変化の名前は、“hypertrophy”、肥大と“hyperplasia”、過形成を分ける。なので、2種類になるのですかね。そういうまとめ方でよろしいのではないかと思います。

○ ○○

それでは、甲状腺ろ胞上皮肥大か甲状腺ろ胞上皮過形成のいずれかでよろしいですか。

○ ○○

それでよろしいかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

ろ胞細胞という言葉は使わず、全部上皮ということでもいいですか。

○ ○○

どちらでも。どちらにまとめるかということかなと思います。

○ ○○

どちらでもいいのでしょうか。○○からは細胞のほうがいいんじゃないかと私は聞いていましたが、どうですか。

○ ○○

そんなこともなくて、ろ胞上皮でいいと思います。そんなにこだわっていないです。INHANDという定義を書いている専門書には“hypertrophy follicular cell”と書いてありますので、上皮が入ってなくてもいいのではないかなと思います。失礼しました。

○ ○○

またそう言われると困ってしまいますが。

○ ○○

それなので、今、○○と○○が言われた内容に同意いたします。

○ ○○

ろ胞上皮肥大とろ胞上皮過形成に統一してよろしいですかね。

○ ○○

それでよろしいかと思います。

○ ○○

では、そうします。

○ ○○

ありがとうございます。

それで、もう一つ、高さ増加というのは、これも変な言い方なのですが、これも肥大と同じでいいと思います。

○ ○○

高さ増加は過形成ではなく肥大ですね。では、ろ胞上皮高さ増加は、ろ胞上皮肥大ということにしましょう。それで統一してください。

○ ○○

すみません、1点追加でお願いしてもよろしいですか。2世代のラットのところは“hypertrophy”になっているのですけれども、評価書では過形成となっていて、ここは肥大にするというのでよろしいですか。

○ ○○

そうですね。そうしてください。

では、6番目はこれで解決したということで、さっきの5番目のほうに戻りたいと思いますが、○○、何か御意見ありますか。

○ ○○

○○です。

この剤の分布を見る限りは、雄では精巣、雌では卵巣に血漿中濃度よりもまあまあ高い濃度で分布している傾向があります。ただ、特徴的には脂肪に非常に高く行っているということで、それなりに精巣、卵巣には行っているほうかもしれません。それがちょっとデータからの印象です。これでよろしいのですか。

以上です。

○ ○○

毒性と取ったほうがよろしいという意見でよろしいですか、今の感じだと。

○ ○○

その辺の判断はちょっと私には難しいところです。

○ ○○

すみません。では、今の問いは、なしです。

○○、いかがですか。御意見だけでも。

○ ○○

○○です。

確かに少し卵巣のほうに行っているかなという気はしますけれども、では、そこまで精巣で高いかと言われたら、そういうわけでもないので、そんなに特徴的に生殖器官のほうに分布しているような剤ではないような気がします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

2世代繁殖試験のほうに30 ppmの場合は特に卵巣にも問題はありませなし、児動物にも毒性所見がないとなっているのですが、300 ppmでは卵巣の絶対重量や比重量が減少

しているということと、あとは兎動物のほうで産児数減少や出生時の生存数減少がみられますので、高濃度の用量では卵巣に障害が起きていると思います。しかしながら、25 ppmでは、2世代繁殖試験で特に問題がないということになっております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

先ほど○○が言われたとおりなのですが、2世代繁殖試験のほうでは300 ppmでは卵巣の重量が減少しているけれども、30とか低濃度ではないということと、出生数とかその辺りを考えていくとよいかないと考えております。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですかね。

○ ○○

今の繁殖の先生方や代謝の先生方の意見を聞いて、組織の所見がないからという考え方ももちろんあるとは思いますが、ここはほかの試験でもみられていますので、毒性として残しておいたほうが良いと判断します。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

あと、残したほうが良いというのは○○だけですか。○○はいかがですか。

○ ○○

○○です。

やはり私も最初は毒性としなくてもいいのではないかなと思ったのですが、今のお話を伺って、毒性所見としたほうがいいのかというふうに変りました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

私は毒性としなくていいと思うのですが、ただ、そういう先生方のコンセンサスであれば、そちらでよろしいかなと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの御意見はよろしいですか。〇〇は。

○ 〇〇

特に、もともと毒性所見としてということだったので。

○ 〇〇

ありがとうございます。

では、これは事務局案どおりということで、毒性所見とするということにしたいと思えますので、よろしくをお願いします。

次は、71ページから90日間亜急性毒性試験（ラット）です。こちらは72ページ、3行目からのボックスで、汎小葉性をび漫性だということで、事務局のほうから“panacinar fatty vacuolation”。

〇〇、いかがですか。この汎小葉性というのはび漫性のほうがよろしいですか。

○ 〇〇

〇〇です。

ほかの毒性の先生方の印象も聞いてからで、久々に汎小葉性という言葉聞いたなと思って、かなり古い用語かなと思います。

以上です。

○ 〇〇

〇〇。

○ 〇〇

〇〇です。

私も正直“panacinar”は聞いたことがなくて、確かにこの“panacinar”を直訳したら汎小葉性ということになると思うのですが、今はやはり〇〇がおっしゃるようにはび漫性という言葉のほうが適切なのかなと思います。

以上です。

○ 〇〇

〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

び漫性だと“diffuse”とか何かちゃんと言い方があると思うので、それに代えていいのかなというのはちょっと疑問で、このままでいいのかなとも思ったのですが、どちらでも大丈夫かと思えます。

○ 〇〇

事務局に質問ですが、これまでこの汎小葉性というのはよく出てくるのですか。

○ 〇〇

おそらくなのですが、原語に忠実に書いておくという判断がされたのではないかと思います。最近あまり見ない用語ですので。

○ 〇〇

それでしたら、毒性の専門の先生、び漫性のほうが分かりやすいということであれば、び漫性でもよろしいのではないかと思います。

○ ○○

ちょっとよろしいですか。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

そういう意味合いでよろしいかと思います。ただ、汎小葉性ってよく呼吸器の領域で使う用語ですよ。そのときも広い範囲でという感じの言い方で、基本的に“diffuse”と“focal”の2つで肝臓の場合は分けていると思うので、び漫性にして、括弧して英語の記述をそのまま書いておくというのも一つの手かなと思うのですが、御検討ください。よろしくをお願いします。

○ ○○

今の○○からの御意見で、毒性の先生、いかがですか。よろしいですか。

では、そうしましょう。

では、び漫性として、括弧して英語の名前を入れるということにしましょう。そのほうが、また数年後に評価したときにもめないで済むかもしれませんので、よろしくをお願いします。

あとは72ページ、下のボックスからのOECDガイドラインとの相違点とドシエでの考察に関しては、特に大きな問題はないということですね。

同じように、73ページのボックスの続きです。雌の30 ppm以上に認められた肝絶対及び比重量増加については毒性所見として残すということで皆さん同意されています。

73ページの(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ)ですが、こちらに関しても74ページのボックス、OECDとの相違点に関しても特に大きな問題はないということです。

75ページの【事務局より】のボックスは、先ほど説明があった表61の10 mg/kg体重の雌の食欲不振、投与1日以降をARfDのエンドポイントとしましたということで、事務局案ですが、こちらに関しては全ての毒性の先生から特にコメントがありませんけれども、これでよろしいですね。

ありがとうございます。

75ページから今回新しく行われた試験で、28日又は42日間の亜急性毒性試験(イヌ)です。こちらは76ページ、7行目から【事務局より】のボックスで、①は参考資料として記載したということで、これは全員の先生が同意しています。

②の血液パラメータが10 mg/kg体重/日以上投与群で増加したということで、これは毒性所見としないということで、全員の先生が同意しています。

以上で亜急性まで終わりましたけれども、どうしますか。多分今日は全部終わらないと思うので、ここで一回休憩しましょう。55分まで休憩します。よろしくをお願いします。

(休 憩)

○ ○○

では、続けていきましょう。77ページの慢性毒性試験及び発がん性試験からお願いします。

○ ○○

それでは、説明させていただきます。

77ページの3行目から1年間慢性毒性試験(イヌ)①でございますけれども、こちらの試験については特段先生方からコメントをいただいております。

次に、78ページの6行目から1年間慢性毒性試験(イヌ)②でございます。こちらは事務局より1点お伺いしております、内容としましては、79ページの6行目の下のボックスですけれども、本試験において、甲状腺ホルモン並びにフィプロニル及び代謝物Bの血中濃度が測定されていたことから、本文及び表を追記させていただいております。これについて○○より、事務局の本文への追記案に同意しますといただいております。

次に、79ページの8行目から2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちらの試験は食品安全委員会において無毒性量がADIの設定根拠となっている試験でございます。

こちらの試験について、OECDガイドラインとの相違点について、82ページの3行目の下のボックスに記載しておりますけれども、こちらについては○○、○○、○○より、受入れ可能といただいております。

また、その下のボックスですけれども、初版の審議における内容についてお伝えしているものでございます。本文の記載についてなのですけれども、80ページの8行目から10行目にかけて、甲状腺ホルモンですとかTSHの変化について本文に記載しているものでございます。こちらについては、甲状腺ホルモンの変化については初版の審議において増加又は減少の結果を本文に記載することとなりました。前版に引き続き、甲状腺ホルモンの変化については本文に記載する案としましたとしておりまして、その下に当時の議事録の抜粋を記載させていただいております。

こちらの議事録の抜粋は、4週間亜急性毒性試験の代謝物Gのラットの試験に係る議論なのですけれども、この議論を踏まえまして、2年間慢性毒性/発がん性併合試験においても同様の対応がなされているという状況でございます。

これについて○○、○○、○○より同意する旨の御回答をいただいております。

次に、83ページの2行目から78週間発がん性試験(マウス)でございます。こちらについてOECDガイドラインとの相違点については、○○、○○、○○より受入れ可能といただいております。

事務局より2点お伺いしております、内容については84ページの下ボックスでございますけれども、1点目としまして、本試験の予備試験として、42日間亜急性毒性試験が提出されています。予備試験では血液学的検査及び血液生化学的検査が実施されてい

ないこと、110 ppm以上投与群では複数の死亡例が認められていること、15～40 ppm投与群で認められた毒性所見は78週間発がん性試験（マウス）とおおむね同様であることから、評価書に記載しない案としましたということで、取扱いについて御確認いただくものでございまして、〇〇、〇〇からは、記載しない、事務局案で同意する旨の回答をいただいております。

〇〇からは、がん原性試験の用量設定の根拠となるため、参考資料として記載してはいかがでしょうかといただいております。取扱いについて御確認をいただければと思います。

2点目としまして、雄で認められた肝臓の絶対及び比重量の増加について、前版では30 ppm投与群における毒性所見とされておりました。10 ppm投与群の78週において、比重量では有意な増加が認められていること、絶対重量では有意差は認められていないものの対照群と比べて高値であること、また、同投与群においては小葉中心性肝細胞微小空胞化が認められていることから、毒性とする用量を見直し、肝絶対及び比重量増加を1つ用量を下げまして10 ppm以上投与群の毒性所見とする案としております。

これについて〇〇と〇〇より同意する旨の御回答をいただいております。

次に、86ページから神経毒性試験でございます。（1）の急性神経毒性試験（ラット）①については特段コメントをいただいでなくて、その次の（2）の急性神経毒性試験（ラット）②についてもコメントをいただいでおりません。

次に、87ページの12行目から（3）90日間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。こちらは事務局より1点お伺いしております。内容については88ページのボックスで記載させていただいております。こちらはOECDガイドラインとの相違点がございまして、内容としましては、投与1週及び2週における一般状態観察及び機能検査が実施されていないということでございまして、これについてリスク管理機関から考察が提出されておりました。考察の内容としましては、投与1週及び2週における一般状態観察及び機能検査は実施されていないが、急性神経毒性試験において投与7時間で7日及び14日後にFOB検査が実施されており、投与7時間後が顕著であるとの結果が得られている。このため、本逸脱が本剤の安全性評価に影響を及ぼすことはないと考えするという回答がありました。

これにつきまして、事務局より1点お伺いしております。上記の考察では、反復投与試験の投与期間中（投与1週及び2週）における未実施の検査について、単回投与試験の投与後の所見の発現状況から考察しているようではございますけれども、反復投与期間中の投与1週及び2週の検査を実施しなかった理由として妥当か御検討くださいとしておりました。

〇〇より、単回投与試験の投与後の所見の発現状況から考察は無理があると思います。当日審議でお願いします。

〇〇より、単回投与の結果で反復投与1及び2週における結果を考察するのは難しいと考えます。

〇〇より、本結果をもって代用せざるを得ないということで、受入れは可能と考えますといただいております。

本試験の取扱いについて御確認をいただければと思います。

次に、88ページの3行目から(4)発達神経毒性試験(ラット)でございますけれども、こちらはOECDガイドラインとの相違点については〇〇より1点コメントをいただいております。相違点については、着床時から哺育期間を通じて投与期間が短いといったような内容などがありますけれども、こちらについては〇〇からは、受入れ可能とは考えますが、哺育期間が短いことに関しては生殖発生専門の先生の御意見をお聞きしたく思いますといただいております。

また、【事務局より】で1点お伺いしております。内容については90ページに記載しておりますけれども、前版において本試験で認められた各所見はARfDのエンドポイントとされませんでした。一方、EFSAでは、200 ppm投与群の児動物に認められた神経行動影響をARfDのエンドポイントとしており、当該所見の無毒性量10 ppmがARfDの設定根拠とされています。具体的にお伝えしますと、89ページの表77にある児動物の200 ppm投与群で認められた下から2つの聴覚驚愕反応低下と遊泳発達遅延でございますけれども、こちらがEFSAではARfDの設定根拠とされているところです。

JMPR、EPA及びAPVMAでは、本試験で認められた神経行動影響をARfDのエンドポイントとはしていないという状況でございます。胎児で認められた遊泳発達遅延と聴覚驚愕反応低下の扱いについて御検討くださいとしておりました。こちらは先生方からコメントは特段いただけておりませんので、どのようにするか御確認をいただければと思います。

また、神経毒性試験に関連しまして1点併せて御確認いただきたいところがございます。食品健康影響評価のページ、128ページをお願いします。128ページの【事務局より】ボックスで②として記載している内容についてでございます。評価に用いた試験成績に関して、本剤に係る急性遅発性神経毒性試験と28日間反復投与遅発性神経毒性試験は実施されておらず、ドシエについて以下のとおり考察がされています。試験が実施されていないことの妥当性について御検討くださいとしておりました。

急性遅発性神経毒性試験については、90日間反復経口投与毒性試験においてコリンエステラーゼ活性阻害が認められなかったことから急性遅発性神経毒性試験は実施しなかった。28日間反復投与遅発性神経毒性試験については、90日間反復経口投与毒性試験においてコリンエステラーゼ活性阻害が認められなかったことから28日間反復投与遅発性神経毒性試験は実施しなかったとされておりました。

〇〇より、コリンエステラーゼ活性阻害がないことのみで実施しない理由として妥当なのか、御専門の先生方コメントも踏まえてコメントしたく思いますといただいております。

これについてですけれども、事務局より1点お伝えさせていただきたいのは、農薬テス

トガイドラインでは、急性遅発性神経毒性試験及び28日間反復投与遅発性神経毒性試験の要求について次のように規定されておりまして、これに基づき記載されたものと思われます。急性毒性試験については、次の①、②に該当する場合は試験成績の提出を要求しないというところで、①としまして急性毒性試験等ほかの試験成績から有効成分がコリンエステラーゼ活性阻害性を有しないと認められる場合。②として有効成分がリン酸エステル系でかつコリンエステラーゼ活性阻害性を有する化合物ではない場合。

28日間反復投与遅発性神経毒性試験につきましては、急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がない場合、又は急性遅発性神経毒性試験の結果から、明らかに遅発性神経毒性がないと認められる場合は、試験成績の提出を要しないとされておりまして。こちらについて、試験が実施されていないことが妥当かどうか御確認を併せていただければと思います。

生殖発生毒性試験の前までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

では、77ページの慢性毒性試験及び発がん性試験から確認していきます。

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)①に関しては、特に大きな問題はないですね。

(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)②も特に大きな問題はなく、79ページの6行目からのボックス、甲状腺ホルモン並びにフィプロニル及び代謝物Bの血中濃度が測定されていたことから、本文及び表に追記しましたということで、○○より同意しますということで、あと多分ほかの先生も特に大きな問題はないと考えています。

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験ですが、こちらに関しては、82ページの3行目からの【事務局より】のボックスです。OECDガイドラインとの相違です。全ての先生が特に問題ないと考えております。

その下のボックスです。【事務局より】になりますが、甲状腺ホルモンの変化については、本文に記載する案としましたということで、甲状腺ホルモンのことについては、前のページ、80ページの8行目に記載されています。これも毒性の専門の先生からは同意しますという意見が出ておりますので、特に問題ないと思います。

(4) 83ページからの78週間発がん性試験(マウス)です。こちらは84ページからのボックスです。7行目、OECD451との相違点についても、特に毒性の先生から評価可能という意見が出ておりますので、問題ありません。

その下の【事務局より】、最初の試験の予備試験として42日間亜急性毒性試験があるけれども、これは評価書には記載しないということで、○○、○○からはそれでよろしいということです。○○からは、がん原性試験の用量設定の根拠となるため、参考資料として記載してはどうかという意見が出ています。

②の雄でみられた肝臓の絶対及び比重量です。こちらはみられた量が以前は30 ppmでしたが、10 ppm以上の全投与群の毒性所見とするという案です。これは全ての先生が同

意できているということですね。

問題は、最初の1番目の予備試験、記載しないのか、参考資料として入れるのかです。

〇〇、御意見をお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

載せてもいいのかなと思ったのですが、がん原性試験で中間の10以上で体重増加抑制がみられていますので、これがMTDということで分かるのであれば、書かなくてもいいのかなと思います。

以上です。

〇 〇〇

では、よろしいですか。事務局案どおり、評価書に記載しないということにしたいと思いますので、よろしくお願いします。

86ページから神経毒性試験に移ります。こちらにも特に大きな問題はありませんが、87ページの(3)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)です。88ページから【事務局より】のボックスで、OECDガイドラインの相違として事務局から説明がありましたが、一般状態観察及び機能検査はされていないが、急性神経毒性試験、投与7時間後、7日及び14日後にFOB検査が実施されており、投与7時間後が顕著であるということで、これで安全性に影響を及ぼすことはないという考察がされているということです。この記載が受入れ可能かということです。

〇〇からは、ちょっと無理があるのではないかと。

〇〇からも、ちょっと無理があるのではないかと。

〇〇は、受入れは可能ではないかということですが、〇〇はどう思いますかね。

〇 〇〇

すみません。コメントできていなかったのですが、この文章だけ読んだら、ちょっと難しいのかなと思っています。

神経毒性試験について勉強不足なのですが、これは1週、2週以降の時点ではFOBは実施されているということでよろしいですか。

〇 〇〇

この試験では90日間反復投与しているにもかかわらず、投与1週目と2週目の実施すべき観察がなされていないけれども、急性神経毒性試験での観察の最も影響が出る時間が7時間なので、7日、14日をやる必要はないとの説明だと思います。急性神経毒性試験は1回しか投与しなくて、14日目はみなくていいという話に対して、この試験は毎日投与していますので、回答の論点が違うということで、そういうことで先生方が御了解ということであれば、もう一度考察してもらおうことになるかと思うのですが、そういった点を御確認いただければという趣旨です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

やはりほかの先生方の意見をお聞かせいただきたいと思います。

○ ○○

○○、どうですか。今の事務局の説明も含めて。

○ ○○

今、事務局に説明していただいて、できればちゃんとした考察というか、これはやはりちぐはぐな回答なのかなというところは否めないのです。ただ、試験としては受け入れざるを得ないのかなとも思ったので、今回はこのようなコメントをしたのです。ただし、やはり申請者のちゃんとした考察はいただきたいなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

全ての先生がちゃんとした考察が必要だということですので、事務局のほう、こちらは考察を求めるようにしてください。よろしくお願いします。

そして、88ページからの(4)の発達神経毒性試験(ラット)ですが、こちら89ページからの【事務局より】のOECDガイドラインとの相違です。特にほかの先生から意見がないようですけれども、○○のほうからは、哺育期間が短いことから生殖発生専門の先生に御意見をお伺いしたいということです。こちらは○○、何かすぐ答えられますか。

○ ○○

○○です。

確かに哺育期間の時期は神経発達に対して重要な時期ですので、検査がなされていないと、確実な結果を得ることは難しいかなという気はします。

生殖発生毒性試験のほうでは、一応、生後21日ぐらいまで投与されているのですが、その結果、300 ppmで痙攣がみられるという所見はありますが、聴覚驚愕反応や遊泳発達などは確かみていなかったと思いますので、神経発達に関して判断するのは難しいと思われま。

以上です。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

先ほどあったように、やはりほかの組織と違って神経発達の場合は、この投与期間が短いというのは影響があるかなというところは考えています。ちょっと難しいのかなという感じがします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

89ページのコメントは申請者からのコメントですか。これ以上コメントをもらうのは難しいでしょうか。多くの専門委員の方はちょっと難しいんじゃないかと言っていますけど。

○ ○○

この後出てくるところなのですけれども、発生毒性試験のウサギのほうでも、ここに記載されているのと同じような考察がなされておりまして、生物学的半減期が長いために投与終了後も妊娠期間を通じて本剤のばく露は続いていたと考えられるというような考察がなされているところがございます、こちらについては考察を容認しますというようなコメントなどもいただいておりますのですけれども、89ページの考察は十分ではないということでもよろしいでしょうか。

○ ○○

○○、よろしいでしょうか。今、○○から、2世代繁殖試験を引用しつつ、問題ないという考察がされているけれども、検査項目が違うので、単純に比較できないのではないかなというような御意見をいただいたこともありますので、その点も含めた再考察ということで、もう一度リスク管理機関に丁寧な御説明を求めた上で、もう一度御確認いただくというのはいかがかなと思っておりますけれども。

○ ○○

現段階ではそれしかないですよ。ほかの毒性の先生方、それでよろしいですか。

では、事務局はそのように扱ってください。よろしく申し上げます。

90ページのもう一つの【事務局より】のボックスですけれども、本試験で認められた各毒性所見はARfDのエンドポイントとしませんでしたということですね。これは先ほど事務局から説明がありました表77の200 ppmの児動物の聴覚驚愕反応低下、遊泳発達遅延、こちらはEFSAではARfDのエンドポイントとしている。それ以外の機関ではエンドポイントとしていないということです。こちらに関しては毒性の先生から何も御意見をいただけていないのですませんが、○○、いかがですか。

○ ○○

正直この問いの意図があまりよく分からなくて、回答ができていなかったのです。メカニズムから考えると、やはり影響があつてしかるべきところもあると思います。ただ、この用量が本当にそここのところが必ず出るような形なのかどうかということに関しては、もう少しデータを見ないと分からないです。ここでの意図としては、これを記載しておくかどうかということだったのでしょうか。それとも、どういう意図だったのか。

○ ○○

すみません。質問の意図としては、前版の審議ではARfDのエンドポイントとされていませんが、しないままでいいですか、それとも加えたほうがいいでしょうかということ

す。これは哺育期間ですので、例えばあるワンポイントでばく露がされたときに生じ得る影響かどうかという点で、ARfDのエンドポイントとするかどうか再度念のため御確認くださいということで、ちなみに海外はエンドポイントにはしていませんという情報を参考として記載させていただいている次第です。

○ ○○

表77の記載はこのままでいいということですね。

○ ○○

ここについてお問い合わせしているわけではないということです。

○ ○○

では、今の意見はエンドポイントとするかどうかということだと思いますが、これまではしていなかったもので、それでよろしいかということですが、毒性の先生方、事務局の考えでよろしいでしょうか。

ありがとうございました。では、これまでどおりということにしたいと思います。

次に、128ページです。食品健康影響評価です。結局これは急性遅発性神経毒性試験と28日間反復投与遅発性神経毒性試験が実施されていませんが、ここにあるような理由で実施しなかったということよろしいかということですね。

○○からは意見いただいています。まずは○○、お願いできますか。

○ ○○

事務局のほうから後から追加で御説明いただいたので、申請者はガイドラインどおりにやらないという理由なのだろうと思ひまして、そのこと自体は受入れ可能かと思うのですが、剤の特徴として、先程の発達神経毒性とかもろもろの所見があるので、それも踏まえて、専門の先生がどう考えるのかというのを聞いてみたいと思ってコメントした次第です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はどう思いますか。

○ ○○

すみません。ちょっと見落としていましたが、○○の言うとおりに、専門の先生のコメントをお聞きしたいです。

○ ○○

神経毒性ということですね。では、○○、お願いできますか。

○ ○○

この評価という意味で言うと、やはりコリンエステラーゼ活性がどれだけ阻害されるかというところで判断せざるを得ないというか、するべきなのだろうと考えます。今回はこの内容に合致しているということであれば受け入れるという方向でいいと私は思います。

以上です。

○ ○○

○○はそういう意見ですけれども、○○はそれに同意いたしますか。

○ ○○

同意いたします。

○ ○○

分かりました。

ほかの毒性の先生もそれでよろしいですね。では、これは受入れ可能ということにいたします。ありがとうございます。

それでは、まず戻っていただいて、もうちょっと続けますか。どっちみち今日中には終わらないと思うのですけれどもね。

どうぞ。

○ ○○

先生、いいですか。ちょっと気になって、最後のARfDの評価のところに関わるので、区切りがいいのでここで事務局から御説明いただきたいと思うのですが、後ろのほうの145ページでしょうか。ARfDの根拠になりそうな試験の一覧があるのですけれども、ラットの上から3つ目の試験、急性神経毒性試験①のところの無毒性量が0.5となっています。結局NOAELは、これは使わずに一番下のイヌの2.0を使っているのですね。数字だけ見れば0.5のほうが小さいのですけれども、こうなった背景を聞いておきたいなと思います。

○ ○○

145ページの表118の急性神経毒性試験①の無毒性量0.5なのですけれども、その下に②の試験がありまして、無毒性量が2.5で、その用量設定の差が①ですと0.5の上が5で、②の試験はその間の2.5で無毒性量が取れているということで、前版の審議の折には、急性神経毒性試験①と②の総合評価ということで無毒性量2.5が出ていまして、それと比べてイヌの2.0のほうが小さいのでというような評価ですけれども、最後にこの表を御覧いただきまして、用量設定の差ですとか、みられている所見ですとか、そういうのは再度御確認いただいて、無毒性量をどう考えたらよろしいかというのは御審議いただきたいと思っています。

○ ○○

ありがとうございました。すっきりしました。

○ ○○

それはまた後で伺いましょう。ありがとうございます。

続けますか。では、もうちょっと進めましょう。90ページの2行目から生殖発生毒性試験をお願いします。

○ ○○

それでは、説明をさせていただきます。

生殖発生毒性試験については、今回新たに追加された試験成績はございません。

90ページの3行目から(1)としまして2世代繁殖試験(ラット)を記載させていただいております。こちらの試験について、OECDガイドラインとの相違点について幾つかございます。これについて先生方からコメントをいただいております。

まず、〇〇より、2世代繁殖試験と比較甲状腺アッセイでは約3 mg/kg体重/日投与群までの児動物の体重に変化がなかったこと、また、発達神経毒性試験における10 ppm投与群での包皮分離遅延が変動の範囲内であることを考えると、10 ppm投与群での包皮分離遅延は体重減少による二次的影響と考えていいものと思われれます。しかし、200 ppm投与群の包皮分離の遅延については体重減少による二次的影響とは必ずしも言えないかと思えます。ただし、無毒性量を児動物で30 ppmとする試験結果について妥当性が損なわれることはないと考えますといただいております。

〇〇からは、事務局案に同意しますということで、評価可能というふうにいただいております。

次に、93ページの2行目から発生毒性試験(ラット)でございます。こちらについてもOECDガイドラインとの相違点について幾つか挙げられておりまして、最初にドシエが提出された際に考察があったものに加えて、追加の考察も提出されています。これらについて御確認をお願いしておりまして、〇〇より、NOAELが1 mg/kg体重/日に関して、本試験の結果の妥当性が損なわれることはないと考えます。

〇〇より、OECDガイドラインにあるように、被験物質の投与は、少なくとも着床からと殺予定日の前日までは行う必要があると考えますが、本剤の生物学的半減期が長いことや追加考察の際に提出された補足資料からは、本考察は受入れ可能と考えますといただいております。

次に、(3)の発生毒性試験(ウサギ)でございます。こちらについてもOECDガイドラインとの相違点についてお伺いしておりまして、こちらも事前にドシエと併せて考察が提出されておりますけれども、その後、追加の考察がなされております。

これらについて、〇〇からはドシエの考察を容認します。

〇〇からは、OECDガイドラインにあるとおり、被験物質の投与は少なくとも着床からと殺予定日の前日までは行う必要があると考えますが、ラットの発生毒性試験と同様、補足資料等から、本考察は受入れ可能と考えますといただいております。

また、この試験につきまして、【事務局より】で1点お伝えすることとして記載させていただいております。体重増加抑制等の発現時期について今回新たに追記させていただいております。なお、前版の審議において、母動物の投与初期である妊娠6から8日以降に認められた体重増加抑制については、僅かな変化であることからARfDのエンドポイントとされませんでしたということでお伝えさせていただければと思います。

生殖発生毒性試験については以上でございます。

○ ○○

遺伝毒性試験も続けてください。

○ ○○

分かりました。遺伝毒性試験についても説明させていただきます。

遺伝毒性試験については、今回新たに追加された試験成績はありません。また、○○より、遺伝毒性試験全体に通してですけれども、特にコメントはありませんといただいています。

遺伝毒性試験につきましては、○○より4点ほどコメントをいただいております。まず、内容については98ページの2行目の下のボックスに記載させていただいておりますけれども、1点目としまして、96ページの9行目から10行目にかけての記載についてなのですけれども、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験において、細胞毒性のみられる用量での代謝活性系非存在下及び存在下で陽性であったという「存在下で陽性」という記載についてコメントいただいております。存在下につきましては、結果表のギャップを除いた場合統計学的に有意な増加はないため、陽性と判定してよいのか、必要に応じて御検討いただけますと幸いですといただいております。

これに関しまして、参考までに机上配布資料3といたしまして試験成績報告書より試験結果を抜粋しております。○○の御指摘のところについては、机上配布資料3の2ページ目かと存じます。2ページ目に代謝活性系存在下の表があるのですけれども、こちらの60 µg/mLのところをございまして、右から1列目と2列目にギャップマイナスとギャッププラスのところに記載がありまして、ギャッププラスのところは60 µg/mLで有意差があるけれども、マイナスのところは有意差がないという状況で、この結果について陽性と判定してよいかということかなと思います。御確認をいただければと思います。

また、2点目としましていただいておりますのは、ヒト末梢血リンパ球についてのコメントでございます。表に沿って本文の修正をいただいております、そちらを反映させていただきます。

また、3点目としまして、ヒトリンパ球細胞の染色体異常試験におきまして、短時間のみの場合、処理時間の記載はないのでしょうか。ドシエの本文中には処理時間3時間の記載がございますというところで、97ページの表にございます染色体異常試験の*in vitro*の一番最後の染色体異常試験の「(3時間処理)」というのを○○のコメントに基づき修正させていただきます。

4点目としまして、小核試験について、原体では採取時間の記載がありませんが、代謝物のほうでは*in vivo*小核試験で採取時間の記載がございましたというコメントをいただいております、こちらは97ページの*in vivo*の小核試験が2つありますけれども、括弧としまして、「投与24時間後採取、25 mg/kg体重では48及び72時間後も採取」及び「投与24時間後採取、50 mg/kg体重では48及び72時間後も採取」と○○のコメントに基づき修正させていただきます。遺伝毒性試験については以上でございます。

○ ○○

では、90ページの生殖発生毒性試験に戻ります。

こちらにも特に大きな問題はないですね。(1)の2世代繁殖試験(ラット)です。

92ページに【事務局より】でOECDガイドラインとの相違についてお二人の先生に意見を聞いていますが、○○からは、200 ppm投与群の包皮分離の遅延については体重減少による二次的影響とは必ずしも言えないけれども、30 ppmの試験結果について妥当性が損なわれることはないと考えられるということで、基本的には受入れ可能ということでよろしいですかね、○○。

○ ○○

結構でございます。3.0 mg/kg体重/日、30 ppmまでは児の体重の変化が比較甲状腺アッセイでも認められませんので、恐らく10 ppmの包皮分離遅延は体重減少による二次的影響と考えていいのですが、200 ppm投与群では、確かに平均値は包皮分離の変動の範囲内に入っていますけれども、変動の範囲の最大値である49.7日を21例中、3分の1の7例が超えていますので、包皮分離遅延が体重減少の二次的影響と必ずしも言えないのではと思います。ただ、30 ppmを児動物の無毒性量とする試験結果については妥当性が損なわれることがないと考えますので、特に問題がないかと思っております。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございました。

○○も事務局案に同意するという事です。

93ページ、(2)の発生毒性試験(ラット)です。こちらに関しても、15行目から【事務局より】のボックス、OECDガイドラインとの相違点について意見を求められています。○○、○○の両方からも受入れ可能だという意見をいただいております。

94ページ、(3)発生毒性試験(ウサギ)です。こちらにも94ページの一番下、17行目のボックスでやはりOECDガイドラインとの相違点、あとドシエの考察ですね。こちらに関しても、2人の先生から、ドシエの考察を容認する。OECDガイドラインにありますので、考察は受入れ可能であると考えていますとのことです。

95ページの下【事務局より】のボックスです。母動物の投与初期である妊娠6から8日以降に認められた体重増加抑制については、ARfDのエンドポイントとされませんでしたということです。これはお二人の先生から特に御意見がありませんが、事務局案どおりでよろしいですか。

まずは○○。

○ ○○

結構でございます。

○ ○○

○○はよろしいですか。

○ ○○

同意いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

これで発生毒性試験はおしまいで、96ページ、11. 遺伝毒性試験です。これも新しい試験はありません。結果は表82に出ています。○○より4点意見が出されています。②、③、④に関しては、事務局のとおり追記したということです。①に関しては、○ ○、もうちょっと説明していただけますか。

○ ○○

先ほど事務局から説明していただいた机上配布資料3の2ページ目の代謝活性化がある場合の60 µg/mLの一番右端につきまして、ギャップがなしの場合の染色体異常の数が5.5%で有意差がないので、これを陽性として記載していいのかというのが疑問であります。御審議いただければと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

私も代謝活性系存在下の陽性に関しては疑問であると思いますので、こちらは96ページの9行目、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験において細胞毒性のみられる用量での代謝活性系非存在下及び存在下で陽性であった部分を、代謝活性化系非存在下だけでよろしいということですね。

○ ○○

さようでございます。

○ ○○

では、「及び存在下」というのは削除ということでお願いします。ギャップに関して説明すると、これは染色体の切断の一種です。切断は染色体異常として扱いますが、その切れた幅が染色体の幅以下の短い場合はギャップ、それより広い場合はブレイクとします。実ははっきり言ってその違いにはっきりとした科学的根拠はありません。ギャップはもしかするとはっきりとした切断ではなく、接合している可能性があるので切断としては経験的に扱っていません。これまでの慣例で、ギャップは計測はするが、染色体異常としては扱わないということになっていますので、それでよろしいと思います。

以上です。

○ ○○

そうしましたら、97ページのこの表の中ほど、陽性とある記載を存在下と存在下ではないもので。

○ ○○

2つ分けて、非存在下を陽性にしたほうが分かりやすいかと思います。

○ ○○

かしこまりました。

○ ○○

ここまでで遺伝毒性試験が終わったということで、今日はよろしいですかね。ちょっと今日は再評価ということもあって色々議論するところがありましたので、1日では終わらないのは予測していましたので、今日はここまでにして、続きは次回に行います。それでよろしいですね。

では、これからの進め方について事務局から説明をお願いします。

○ ○○

本日御指示いただきました確認事項が2点ございます。1つは90日間亜急性神経毒性試験のOECDガイドラインとの相違点に対する考察の部分でございます。反復投与試験の試験期間中における未実施の検査について単回投与試験の投与時の所見の発現状況から考察しているということ、こちらは適切ではないので再考察を求めるということで進めたいと思います。

もう一つは、その次の発達神経毒性試験のほうでございます。こちらガイドラインの相違点の考察がございますけれども、生後10から21日間のばく露による影響評価は2世代繁殖毒性で行われたというふうに記載されてございますけれども、2世代繁殖試験で実施されていない検査項目について再考察が必要ということで、求めるということで進めたいと思います。

また、本日御指摘があった農薬評価書案への修正については反映いたしまして、先ほどの確認事項の回答とともに次回以降また御審議いただければと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

今後の予定についても。

○ ○○

次回は10月24日木曜日午後の開催を予定しております。

○ ○○

以上でよろしいですかね。

事務局からほかには特にはないですね。

それでしたら、以上をもちまして、第31回農薬第五専門調査会を閉会いたします。どうもありがとうございました。

以上