

# 食品安全委員会農薬第五専門調査会

## 第32回会合議事録

1. 日時 令和6年10月24日（木） 14:00～15:38

2. 場所 食品安全委員会中会議室

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、乾専門委員、宇田川専門委員、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、駒林係長、鈴木係長、山守係長、貞廣専門職、石井技術参与、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 公表文献リスト [フィプロニル（疫学）]
- 資料3 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32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、登庁または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りました、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。

それでは、今後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 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、よろしく申し上げます。

それでは、事務局より資料の確認をお願いします。

〇 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また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いいたします。

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、公表文献リスト〔フィプロニル（疫学）〕、資料3として、論点整理ペーパー（非公表）、また、机上配布資料として4点ございまして、1点目、2点目が、疫学文献の追加に関する資料でございます。3点目が代謝/分解物Cの復帰突然変異試験の報告書の抜粋でございます。4点目は、疫学文献で検討されたアプガースコアに関する資料ございまして、こちらは、昨日、電子ファイルで追加送付させていただいたものになります。

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、よろしく申し上げます。

〇 〇〇

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

〇 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。

○ ○○

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ね。

ありがとうございます。

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。

これまでの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。

フィプロニルは殺虫剤でございまして、稲、さとうきび等に使用します。今回、再評価の対象とされております。

第31回の審議からの継続となっております、前回は、遺伝毒性試験まで御審議いただきました。引き続き、御審議をお願いいたします。

また、公表文献（疫学）の分類及び評価書記載案についても御審議をお願いいたします。

では、説明を始め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の表紙に記載しておりますとおり、90日間亜急性神経毒性試験（ラット）及び発達神経毒性試験（ラット）のOECDテストガイドラインとの相違点については、現在、確認中でございます。

それでは、おめくりいただきまして、資料の12ページをお願いいたします。

12ページから評価対象農薬・動物用医薬品の概要ということで、先ほどもお伝えさせていただきまして、用途は殺虫剤として、稲、さとうきび等に使用するものでございます。

1枚おめくりいただきまして、13ページの3行目から開発の経緯を記載させていただいております。

改めて、本剤の性質を御説明差し上げます。

本来は、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ものと考えられております。

このため、毒性試験において痙攣などの症状が出るものでございます。

14ページから安全性に係る試験の概要でございます。

こちらは、審議済みでございますけれども、委員の先生方からいただいたコメントや、修正した点について御説明させていただければと思います。

まず、14ページの9行目下のところに記載しておりますけれども、○○、○○から評

価書のたたき台について、追加のコメントはない旨の御連絡をいただいております。

おめくりいただきまして、17ページでございます。

17ページの3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して、(1)植物代謝試験の①水稻のところ、17ページの15行目から17行目にかけて、前回の御審議で〇〇よりいただいたコメントを踏まえて、〇〇に修正いただいた部分でございます。

こちらは、修正を記載の上、事前確認をいただいておりますので問題ない旨の御連絡をいただいております。

次に、21ページをお願いいたします。

21ページの25行目のところで(2)作物残留試験を記載しております。

結果については、別紙3のほうに記載しております、別紙3のほうで一部追加の修正をさせていただきますので、御紹介させていただければと思います。

127ページをよろしくをお願いいたします。

127ページの表の脚注のところですが、2ポツ目の「農薬の剤型及び使用方法が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、剤型にaを付した」というところの記載を削除させていただいております。

こちらは、再評価の剤につきましては、記載していない内容でございましたので、削除させていただいております。

それでは、評価書の本文のほうにお戻りいただきまして、22ページをよろしくをお願いいたします。

22ページの(3)家畜代謝試験の①ヤギでございますけれども、こちらは、23ページのところに確認事項として1点記載しております。

10行目の下の確認事項ですが、家畜代謝試験において、各試料中で認められたフィプロニル及び代謝物の%TRRが算出されていないことから、それぞれ算出し示すことということで、リスク管理機関に、現在、問い合わせ中でございます。

こちらは、このヤギの試験と、その次の②ニワトリの試験で同様の確認を行っているところでございます。

次に、29ページをよろしくをお願いいたします。

29ページ(4)畜産物残留試験でございますけれども、こちらは、事前に修正をしておりましたので御紹介でございます。

29ページの7行目のところ、また、29ページの22行目のところで、記載整備のため、牛の品種の記載場所を修正をさせていただいております。

また、32ページの17行目の⑥ウシ(代謝/分解物F)の試験でございますけれども、こちらは、品種の記載漏れがございましたので、追記させていただいております。よろしくをお願いいたします。

次に、32ページの29行目から動物体内動態試験でございまして、こちらは、〇〇、〇〇より追加のコメントはない旨いただいております。

特に内容についても修正はございません。

次に、48ページをよろしく願いいたします。

48ページの22行目から急性毒性試験でございます。

〇〇、〇〇、〇〇より追加のコメントがない旨いただいております。

次に、50ページをお願いします。

50ページは、一般薬理試験の結果の概要を記載しておりますけれども、前回の御審議で、抗痙攣作用を確認する抗ペンチレンテトラゾール作用の試験で、30 mg/kg体重で認められた強直性伸展及び死亡例について、ARfDのエンドポイントとするという御審議をいただきました。

これを踏まえまして、結果の概要のところに「強直性伸展及び」を追記させていただいております。

次に、52ページの3行目から亜急性毒性試験の（2）90日間亜急性毒性試験（ラット）の試験でございます。

こちらは【事務局より】で1点お伺いしておりました。

52ページの21行目の下から次のページにかけてですけれども、前回、9月の調査会において雌の30 ppm以上投与群において認められた、肝臓の絶対及び比重量増加は、本試験の予備試験である（1）28日間亜急性毒性試験（ラット）の所見も踏まえ、毒性所見として記載を残すこととなりました。

表の脚注に毒性所見とした理由を追記しました。御確認くださいとしておりました。

これにつきまして、〇〇、〇〇より問題ない旨の回答をいただいております。

次ですけれども、61ページをお願いいたします。

61ページの17行目から（3）90日間亜急性神経毒性試験（ラット）の試験でございますけれども、こちらは、前回、OECDテストガイドラインとの相違点について再考察するという確認事項を出してございまして、現在、リスク管理機関に確認中でございます。

次の（4）の発達神経毒性試験（ラット）につきましても、同様に確認中でございます。

次に、63ページの9行目から生殖発生毒性試験でございます。

こちらは、〇〇、〇〇より追加のコメントはない旨いただいております。

次に、66ページの7行目から遺伝毒性試験でございます。

こちらは、〇〇より、追加のコメントはない旨いただいております。

〇〇からは、原体のほうの遺伝毒性試験については、コメントはいただいておりますけれども、代謝/分解物/原体混在物の遺伝毒性試験のほうでコメントをいただいておりますので、後ほど御紹介させていただければと思います。

前回審議いただいたところは、ここまででございます。

〇 〇〇

どうもありがとうございました。

今までのところは、前回審議済みで、今、事務局のほうから確認していただきましたが、特にこれ以上、議論する必要はないのではないかと思います。何かコメント等ありましたら、お願いします。よろしいですか。

よろしければ、68ページから新しいところに行きましょう。

では、よろしくをお願いします。

○ ○○

では、68ページの経皮投与、吸入ばく露等試験についてでございます。

こちらは、原体における経皮投与、吸入ばく露等試験については、今回、新たに追加されたデータはございません。

先生方からも特段コメントはいただいておりませんでした。

次に、69ページの17行目から、その他の試験というところで、幾つか試験が実施されておりますので紹介させていただきます。

今回、原体におけるその他の試験については、今回新たに（5）としまして、母動物、胎児、児動物の甲状腺機能試験（ラット）が追加されております。

また（8）のところですが、解毒試験（ラット、マウス及びウサギ）というものを追加しております。前版には記載されておりましたが、評価の参考になると考えて追記しております。

では、順に御説明させていただければと思います。

まず、69ページの18行目から（1）の甲状腺ホルモンの血中クリアランスへの影響の試験でございますけれども、 $T_4$ の血中動態パラメーターについては、表85に示しておるとおりでございます。

この表85について、○○より1点コメントをいただいております。

表85の左下の「分布容量」となっていたところですが、「分布容積」と呼ぶのが一般的ですと、習慣的に「分布容量」と呼んでいるのなら、それでもオーケーですといただいております。

こちらは、過去の評価書を確認しましたが、「分布容量」と習慣的に呼んでいるわけではありませんでしたので、「分布容積」と修正させていただいております。

次に（2）甲状腺ホルモンの胆汁排泄への影響の試験でございます。

こちらも○○よりコメントをいただいております。

70ページの15行目から16行目にかけてのところですが、ドシエでは胆汁中排泄クリアランスの値を求めているが、このように胆汁中排泄クリアランスの促進としてもいいか迷います。記載された情報（胆汁中排泄速度と血中濃度）からは胆汁中排泄クリアランスは増大していると推定されます。クリアランスと明記していいか迷いますといただいております。

こちらは、15行目から16行目にかけての記載について、どのように記載すればいいか、御確認いただければと思います。

次に、71ページの20行目から、(4) 4週間連続投与による甲状腺ホルモン濃度への影響を記載しておりまして、こちらの試験の後ろ、72ページの6行目から9行目にかけて、甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の発生メカニズムについて記載しています。

前版では、食品健康影響評価において記載されておりましたけれども、甲状腺機能への影響に関する試験のまとめとして記載する案としておりました。

これについて御確認をいただいているところでございまして、〇〇、〇〇より、同意しますといただいております。

次に、72ページの12行目から、今回新たに追加されました、(5) 母動物、胎児、児動物の甲状腺機能試験(ラット)でございまして。

こちらは、SDラットにフィプロニルを妊娠6日から哺育21日に混餌投与して、甲状腺ホルモンの濃度などを確認する試験でございまして、表90のほうに血清中のT<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>及びTSHの濃度がまとめられています。

また、予備試験も実施されているという状況でございまして。

この試験について、2点、事務局よりお伺いしておりました。内容については、74ページの14行目の下のボックスでございまして。

1点目ですけれども、本試験の予備試験について、試験成績報告書が提出されています。1用量で実施された試験であり、認められた所見の用量相関性が確認できないことから、各所見については評価書に記載しない案としました。

そのほか、予備試験においては、フィプロニル及び代謝物Bの母乳への移行を分析していただきましたので、その結果について、本文中に記載する案としました。

予備試験の取扱いについて御検討くださいとしておりました。

こちらについて、〇〇、〇〇より、同意しますと回答をいただいております。

また、2点目としてお伺いしていたところですが、1.0 mg/kg体重/日以上投与群の胎児でT<sub>4</sub>の減少が認められましたが、同投与群では、胎児及び児動物の甲状腺の病理組織学的変化及び甲状腺重量の増加が認められなかったことから、試験成績報告書の記載も踏まえ、毒性影響ではないと考えられたとまとめさせていただいております。こちらについて御検討くださいとしておりました。

こちらについては、〇〇、〇〇より、同意しますといった回答をいただいているところでございまして、〇〇よりいただいたコメントを紹介させていただきます。

T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>甲状腺ホルモンを測定する理由は、甲状腺への毒性影響のみが目的でしょうか。甲状腺ホルモンは全身に作用するホルモンであるため、低下したこと自体を生体影響と捉えるべきであり、その結果生じた甲状腺以外の組織/器官への影響を踏まえて毒性と判断すべきと考えます。

したがって、試験成績報告書の記載は、T<sub>4</sub>の低下を甲状腺の重量と病理組織学的評価のみから考察していることから、毒性影響ではないと考えられたという結論を導くには不十分と考えます。肝臓のASTが有意に上昇しても、肝病理組織で影響がなかったので毒

性ではないという考えとは異なると思いますといただいております。

こちらは、本文の表記ですけれども、どのように表記すればよいのか御確認をいただければと思います。

次に、76ページの24行目から（8）解毒試験（ラット、マウス及びウサギ）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、こちらについて、〇〇より、記載の整備に係るコメントを1点いただいております、それに基づきまして、27行目から28行目のところを修正させていただいているところでございます。

公表文献の前までは、以上でございます。

〇 〇〇

69ページ、その他の試験からですね。

（1）の甲状腺ホルモンの血中クリアランスの影響ということで、70ページ8行目のボックス、〇〇より「容量」を「容積」のほうがいいのではないかという意見がありまして、これに関しては容積にするということでお願ひします。

23行目からのボックス、こちらのほうは、クリアランスと明記していいかということで、〇〇が迷っているということですが、〇〇、この記載ぶりは、いかがですかね。

〇 〇〇

〇〇です。

クリアランスでいいと思うのですが、元の英語のところの報告書に、たしか胆汁のクリアランスの図があったような気がするので、多分、クリアランスで大丈夫だと思います。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。ありがとうございます。

〇〇、それでよろしいですか、〇〇の意見もありましたが。

〇 〇〇

データとしては、全身クリアランスというか、血中クリアランスと胆汁中排泄速度なり、排泄量は出ているのですが、胆汁中排泄クリアランスという値自身は出ていなかったと思います。これらの情報から、胆汁中排泄クリアランス値を計算はできるのですが、その計算値がないのが問題ということです。ただ、胆汁中排泄のクリアランスを計算すれば、ここに記載のあるように増加したと言えることは自分でもおおよその計算をしてみました。でもデータとして、その数値がないのに、これを明記していいのかということが問題で、ちゃんと計算してから、これを書いたほうがいいのではないかと。

〇 〇〇

では、先生は計算されたのですね。

〇 〇〇

私自身は、おおざっぱな計算はして増加することはいえと判断しましたが、有意差までは検討していません。それぞれのデータを読み取って、有意差検定をしないと増加した

と言っではいけないということです。ですから、数値自身が出ていないのに、「胆汁中排泄クリアランスが増加した」と明記するのは、おかしいのではないかとということです。推定できるということなら、そのように書いてもいいのですが、このままでは、増加したと明確には言えないのではないかとという意見です。

○ ○○

事務局のほう、これは表に書くことはできますか。おそらく、今、○○から意見がありました、多分そうだろうということですが、

○ ○○

○○からの御意見を踏まえますと、この対応としては、計算をきちんとリスク管理機関に求めて、しっかりしたデータに基づいた記載にするか、もしくはそういったものがない状態なので、「クリアランスの促進」までは書かないという方向にするとしますと、70ページの15行目、16行目は少し修正して、今のデータから読み取れる内容に直していただくというのも選択肢としてはあると思うのですが、どちらにいたしましょうか。

○ ○○

○○、どうぞ。

○ ○○

試験成績報告書の5.5.4.4チロキシン胆汁排泄への影響というのがあって、その39ページのところに、“Biliary clearance”というグラフがあるのですね。ですので、おそらく計算はされていると思うのですが、具体的にどこまできちんと計算しているか、確認はできていないのですが、少なくともクリアランスというものの図があるので、これを踏まえた上で、申請者が、クリアランスがとお話しされているのかもしれないと思いました。

以上です。

○ ○○

では、そんなに表を作成するのは、大した手間ではないということなので、書いていただきますか。

○ ○○

○○ですけれども、よろしいですか。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

そういうことで、計算はすぐできるはずなので、その計算をさせて、その値が確かに上がってれば、それでオーケーなので、今のところ、その具体的な数値がないので、明記するのは少し控えたほうがいいのではというのが私の意見でした。

○ ○○

では、今後のこともありますので、表をつくってもらいましょう、数値を入れてもらいます。では、その方向でお願いします。

では、そこはそういうことにして、次の72ページのボックスの部分の甲状腺ろ胞細胞腺腫のところの、6行目からの文章ですね。ここも「胆汁中排泄クリアランスを促進し」と書いてあるのだけれども、これもここに記載するというのであれば、やはり先ほどの意見と同じように、きっちり数字を出すということは重要ですね。では、ここもそれよろしいですね。

〇〇、〇〇、この文章は、今のことも含めてよろしいですね。それでよろしいですか。ありがとうございます。

では、72ページまでは、そういうことにしましょう。

次は（5）母動物、胎児、児動物の甲状腺機能試験ということで、こちらに関しては、74ページ14行目からのボックスです。【事務局より】で、予備試験の扱いですね、こちらを本文中に記載する案としたというのが①。こちらに関しては、全ての先生で、そろってよろしいということですが、〇〇もよろしいですね。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

ありがとうございます。

2番目の1.0 mg/kg体重/日の胎児でT<sub>4</sub>の減少が認められたと。これは、毒性影響ではないと、ほとんどの先生が事務局案に同意していますが、〇〇は、今日欠席ですけれども、〇〇としては、毒性影響とすべきと考えているようです。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

このボックスの上のところに、英語の報告書が記載されていまして読んだのですが、残念ながら〇〇が望んでいるような全身への影響とか、他の臓器への影響の記載はないので、1つ確認できればと思うのですが、体重についての影響はなかったという表記はありました。せめて体重に影響がなければ、総合的に〇〇が危惧されているところもクリアになるのではないかなと考えます。

以上です。

〇 〇〇

事務局、どうですか、体重に関して何かデータはあるのですか。

多分問題ないと思いますけれども、一応確認してください。後でまた報告していただければと思います。

こちらもおそらく毒性影響ではないということで、事務局案どおりにする方向で行きたいと思いますので、よろしくをお願いします。

次は（8）解毒試験（ラット、マウス及びウサギ）ですか、こちらは特にないですね。ここまです。

77ページのほうも特にないですね。

〇〇の意見は、特に問題ないですね。よろしいかと思えます。

では、ここまで終わったので、公表文献のほうをお願いします。

〇 〇〇

では、公表文献について説明させていただければと思います。

今回、公表文献については、第2段階で適合性ありとされたものですが、疫学で10報、疫学以外で90報あるということで報告されておりました。

今回は疫学について確認いただくということで、御確認を事前にいただいていたところでございます。

77ページの【事務局より】で記載させていただいておりますけれども、事前に確認いただいた公表文献リスト案及び評価書案について、評価に使用する可能性のある文献と御意見をいただいたものについては、いただいたコメントを踏まえまして、14. (1) 及び(2)のほうに追記をさせていただいております。

疫学以外の文献については、次回以降御確認をいただくということでお願いいたします。

それでは、まず、資料2のほうを御準備いただければと思います。

資料2のほうには、疫学の文献10報をまとめてございまして、資料2の表紙に記載しておりますとおり、No. 1からNo. 3の横断研究については、評価に使用するかどうかというものを御確認いただくもので、No. 4及び5については、症例報告でございまして、摂取したフィプロニルの量が報告されておりましたので、適切なばく露情報がないため、評価に使用しない文献として事務局案としておりました。

また、No. 6及び7については、摂取したフィプロニルの濃度及び量が報告されておりましたので、評価に使用する可能性のある文献と分類しまして、評価書のほうに記載をさせていただいております。

そして、No. 8からNo. 10については、海外評価書で参照されている文献ですが、フィプロニルに関する情報がないため、評価に使用しない文献として分類する案としておりました。

こちらについて御確認をいただいておりますので、〇〇からは、公表文献リストについては、コメントはありませんといただいております。

そのほかの先生からいただいたコメントを、次のページ、2/4ページと書いたところで記載しておりますので、御紹介させていただければと思います。

まず、No. 1からNo. 3の横断研究ですが、こちらについては、〇〇、〇〇、〇〇により、いずれの文献についても評価に使用する可能性のある文献ということで御意見をいただいております。

また、〇〇からは、No. 1の備考欄のところについても修正をいただいております。

そのほかの文献については、分類についても特段コメントはいただいております。

また、1枚おめぐりいただきまして、3/4ページをお願いいたします。

先ほど、疫学については10報と御紹介させていただいたところですが、今回、

当日資料のほうで、追加で11本目の文献を追加させていただいております。こちらについては、後ほど御紹介をさせていただければと思います。

それでは、評価書のほうにお戻りいただきまして、評価書の78ページをお願いいたします。

78ページの16行目から疫学研究ということで、先ほどのNo. 1からNo. 3の評価に使用する可能性のある文献と分類されたものについて、記載をさせていただいております。

まず、22行目からの①甲状腺機能等との関連ですけれども、こちらは、2本、甲状腺機能との関連について出ておりまして、前半部分は、No. 1の文献でフランスでの研究でございます。

こちらは、2008年にフィプロニルを含有する動物用医薬品製造工場のフィプロニルにばく露された労働者の血清におけるフィプロニルの濃度及び代謝物Bの濃度と、甲状腺ホルモン濃度との関連を研究したものでございまして、フィプロニル濃度と甲状腺ホルモン濃度との関連は認められなかった。また、代謝物Bの濃度と、TSHの濃度との間に負の有意な相関が認められたが、総T<sub>4</sub>及び遊離T<sub>4</sub>濃度との関連は認められず、甲状腺機能異常との関連は認められなかったとされております。

こちらについては、特段先生方からコメントはいただいております。

次に、79ページの5行目から、No. 2の文献でございます。こちらは韓国における研究でございまして、韓国において母親と新生児を対象に、分娩来院時に採取された父母の血液及び新生児臍帯血の血清中フィプロニル及び代謝物Bの濃度と新生児臍帯血の血清中甲状腺ホルモン及びアプガースコアの関連が、横断研究により検討されたというものでございます。

アプガースコアについては、脚注のほうで記載しておりますとおり、新生児の状態を評価する基準でございまして、皮膚の色や心拍数などから採点されるものでございます。

参考までに、机上配布資料4のほうでも関連する文献を紹介させていただいておりますので、必要に応じて御参照いただければと思います。

結果といたしましては、新生児の代謝物Bの濃度と両親の代謝物Bの濃度との間に正の相関が認められたというところと、新生児の代謝物Bの濃度と、新生児の総T<sub>3</sub>及び遊離T<sub>3</sub>濃度並びに5分後のアプガースコアとの間に負の相関が認められたという結論になっております。

1点、事務局より、韓国の文献について確認をさせていただいておりました。内容については、79ページの15行目から19行目にかけての記載についてです。

韓国における横断研究では、新生児の代謝物Bの濃度と、新生児の総T<sub>3</sub>及び遊離T<sub>3</sub>濃度並びに5分後のアプガースコアとの相関を検討する上で、調整された各交絡因子が本文の記載とTable 5の脚注cに記載されているところではございました。

調整された交絡因子のうち、父親の喫煙状況については、脚注cには記載がなくて、一方で本文のほうでは記載があるという状況でございまして、本文に記載があることも踏ま

えまして、評価書案には記載させていただいたところでございます。こちらについて御確認をお願いしておりました。

こちらについて、〇〇からは、確認しました、喫煙状況として母親の場合は受動喫煙を調整したということだと解釈しましたといただいておりまして、特段本文のほうは修正いただいておりませんでした。

一方、〇〇からは、どちらが正しいかは不明ですが、methodのstatistical analysisの最終パラグラフの記載では、父親の喫煙状況が、new born infantile birth outcome解析には含まれていないため、本文のほうの記載が間違いではないかと思われましていただいておりまして、そのコメントも踏まえまして、本文のほうの79ページの16行目の冒頭の父親の喫煙状況というものを削除する修正をいただいているところでございます。

そのほか、本文の記載について、幾つか修正をいただいております。

79ページの9行目のところの、括弧閉じるですけれども、〇〇により修正いただいたところと、あと、18行目のところで、こちらは、〇〇と〇〇よりいただいているのですけれども、「罹患率」という表記について、「罹患」と〇〇からは修正いただいている、一方で、〇〇からは「産後疾病」という修正をいただいているところでございます。

また、22行目のところで、〇〇からも修正をいただいております。

こちらの本文の修正をどのようにすればいいかというのを、御確認いただければと思います。

次に、80ページの2行目から、②精液の質との関連についての横断研究でございます。

こちらは、中国における研究でございまして、精漿中のフィプロニル並びに代謝物B、C、E及びFの濃度と精液の質との関連が横断研究により検討されたものでございます。

結論といたしましては、精漿中の代謝物B、F並びにフィプロニル並びに代謝物B、C、E及びFの合計の濃度と、精液の質との関連は認められなかったという結論でございます。

こちらは【事務局より】で1点お伺いしておりました。内容としましては、Table S5のほうで、精子の質を示すパラメーターの1つとして精子濃度が記載されておりまして、こちらは、有意な正の関連が認められていたのですけれども、本文のほうで代謝物B、F並びにフィプロニル並びに代謝物B、C、E及びFの合計の濃度と精液の質の関連は認められなかった旨の記載がされていることも踏まえまして、精子濃度との関連については、評価書の本文には記載しない案としておりました。

また、精子の質を示すパラメーターとして8項目が測定されていたのですけれども、このうち代表としまして、運動率及び不動率を例示する形の案としておりました。

こちらについて御検討をお願いしておりまして、〇〇、〇〇、〇〇より問題ありませんと回答をいただいております。

次に、81ページの2行目から、その他の情報ということで、中毒事例を記載させていただいております。

1点事務局よりお伺いしておりましたところですが、No. 7の文献の症例報告に

ついて、文献中に記載のあるケース1から8のうち、摂取量が確認できたのはケース2、3、7及び8でした。

このうち3と7については、同時にアルコールの摂取がされているという報告となっております。

このため、3と7については、評価書には記載しない案としまして、ケース2及び8のみを本文中に記載しているところでございます。こちらについて御確認をお願いしております。

〇〇、〇〇、〇〇からは、それで問題ない旨の回答をいただいております。一方で、〇〇からは、アルコールの影響があったとしても、ケース3と7は、ケース2と8の半量の摂取でより軽度の症状であったことが分かることから、ケース2、8の対比として記載してはいかがでしょうかと御意見をいただいております。

こちらは、ケース2と8を記載するかどうかについて、御確認をいただければと思います。

また、先ほど資料2のほうで、1報、No.11として追加になったものについてお伝えしておりましたけれども、こちらについて御紹介をさせていただければと思います。

お手元に机上配布資料の1と2を御準備いただければと思います。

机上配布資料1のほうに【事務局より】として記載させていただいておりますけれども、今回リスク管理機関から疫学以外の文献として提出された文献のうち、No.5-1-12というものがございまして、こちらは机上配布資料2として御準備したものでございますけれども、こちらについては、疫学に関する内容も含む総説でございました。

机上配布資料2の68ページのところで、Table4に、フィプロニルの疫学に関する研究がまとめられております。

このうち、Table4の上から3つの文献、レファレンス番号でいうと、レファレンスの2と58、それから35についてが、横断研究に関するものでございます。

このうち2と35については、既に疫学文献として提出されておまして、こちらについては、いずれも評価に使用する可能性のある文献ということで分類いただいたところで、評価書案にも記載させていただいて、先ほど御紹介したものでございます。

一方で、レファレンス番号の58なのですけれども、こちらは、今回疫学文献として提出されておられませんでしたが、別の農薬、イミダクロプリドで原著が提出されておまして、その際に、評価に使用する可能性のある文献として分類されておりましたので、今回、先ほど紹介しました資料2のほうのNo.11として、このレファレンス番号の58を追記させていただいたところでございます。

参考までに、机上配布資料1のほうに記載案といいますか、概要については記載させていただいております。

こちらの記載については、次回以降、修正等はないか御確認いただければと思っております。

その次に、先ほどの机上配布資料2のTable 4に戻りますけれども、Table 4のレファレンス番号で言うと51番から57番については、症例報告をまとめた内容でございまして、このうち54、55、57については、疫学文献として提出されたもので、先ほど分類については、御確認をいただいたというところでございます。

一方で、51、52、53、56については、今回、疫学文献として原著が提出されていないものでございまして、こちらについて、リスク管理機関に原著を提出させる必要があるかどうかというのを御教示いただければと思います。

追加情報ですけれども、原著が提出されていない51、52、53、56のうち、52については、公表文献調査報告書において、患者がフィプロニル摂取後、当該医療機関受診前に受けた約10日間にわたる治療の詳細が報告されていないという理由から、第2段階で適合性なしと分類されているものでございました。

また、机上配布資料2の文献自体については、次回以降、疫学以外のところで、分類については御確認をいただければと思っております。

公表文献については以上でございます。

○ ○○

78ページの公表文献における研究結果です。今、事務局から説明がありました文献ですがね資料2の表の中の、まず、No. 1、2、3の文献に関する内容について、No. 1、2に関しては、①甲状腺機能との関連ということで、今、説明を受けました。

特に②の論文の韓国における報告の疫学調査ですが、それに対する記載が79ページの5行目からです。

これに関して、事務局のほうから評価書の記載案について確認をお願いしたところ、○○、○○より、このような修文の案が出されています。まずは、○○、この修文の案でよろしいですかね。

○ ○○

喫煙状況については、受動喫煙を調整という感じで書いてあったので、父親も母親もまとめた上で、母親について括弧書きにしたものだと捉えました。

あと、罹患については、いろいろ捉えられるので、本文に書いてあるような、新生児がいずれかでも該当するということで、脳室内出血であったり、気管支肺炎とか、気管支肺形成不全とか、いずれか該当するということを補足したほうがいいのかと考えます。

以上です。

○ ○○

○○、さらに修文が必要だということですか。

○ ○○

そうですね、「罹患」というところで、○○が「産後疾病」と出してきていらっしゃるのですけれども、それが一体何なのかということがあまり分からないので、本文に一応書いてある内容を入れたほうがいいのかと思います。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

○○、いかがですか、今の意見も含めて。

○ ○○

この韓国の話ですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

この論文は、見れば見るほど、少し記述が矛盾しているところも多かったです。とても急いで書いたのではないかと感じております。まず、○○と同じところですが、喫煙の状況の部分で、お父さんの喫煙状況をどうしているのかという話のところは、私たちでは、もう判断がつかないので、どこかが間違っているのですけれども、通常は、こういうことはよくあるので、その場合には、**Methods**と**Table**の下にある記述を基本として考えることが多くて、後の部分は、その著者が勝手にドラフトを書いているわけですね、それをコピーして間違えたのだらうと見なしています。こういう評価書の中で、取扱いをどうするのか分かりませんが、正しいのは何なのかというのを知ることであれば、著者に問い合わせる以外に方法がないような判断できない記述ですので、これに関しては、分かりません。私の意見というか、このとき思ったことは、やはりメソッドとテーブルに合わせましたという、ほかの記述は間違っているかもしれないという優先順位づけをしてしまいました。

もう一つの産後疾病のところ、"birth morbidity"のところですが、これも○○が言われるとおりのことですが、どこまで親切に拾うかということも、判断に迷うところではあって、私の場合には、「罹患率」というのはおかしいと思いますけれども、産後の疾病なら何でも、ここにそう書いてあるので、括弧何々というものはあるにせよ、産後疾病であることに間違いはないので、もう言葉のとおり、"birth morbidity"と入れてしまったと、その言葉だけを、「産後疾病」として入れたというのが実際のところです。

論文として引用するのは当然なのですが、記述すべき、評価に使用すべき文献だと思うのですが、論文の中の記述が少しずさんということは、多分、○○も同じことは感じていらっしゃると思われ、少し不注意な論文かと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

なかなか著者に問い合わせて内容を確認するというのは、難しいのではないかと思いますので、○○からあったように、基本的には、表の中を重要視して、本文の中の記載は、確かに、いろいろdiscussionがありますが、事実と異なるようなことが書いてあるかもしれませんので、その表の事実に従った記載にさせていただきたいと思います。この記載内

容に関しては、また改めてお二人から意見を聞きながら、事務局のほうで修正していただければと思いますが、今ここですぐは難しいですね。

○ ○○

どうですか、○○、父親の喫煙をどう思いますか。また、きっと確認が来たところで同じ結果になってしまうと思うのですがけれども、多分私たちの中で判断がつかないので、ここまで具体的に入れ込まないで、もう少し曖昧な表現にしようとか。誰の喫煙状況か分からない。

○ ○○

この記載ぶりで駄目だというのだったら、そうしますけれども。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

ここは、受動喫煙状況と父親の喫煙状況というのが併記されているわけですか。

○ ○○

そうなのです。

○ ○○

1つのモデルに入れているという意味ですか。

○ ○○

モデルに本当に両方入っているのか分かりませんが、質問をどうも読み込んでいくと、お母さんには、受動喫煙、イエス、ノーかで聞いているのかと。その中には、お父さんもあるだろうけれども、職域もあるかもしれないし、分からないのですよ、おじいちゃん、おばあちゃんかもしれないし。

○ ○○

そういうことですね。

○ ○○

ただ、受動喫煙であることに間違いはないです。

○ ○○

だから、○○は、受動喫煙というのを、父親の喫煙で代替したということだというわけでしょう、おそらく。

○ ○○

すみません、表のモデルのところに、”smoking status”、括弧して、お母さんは受動喫煙と書いてあったので、私は拡大解釈をして、お母さん、お父さんの喫煙状況で、お母さんは受動喫煙を調整したと、本文と合わせると、そのように考えました。

○ ○○

すみません、○○、いいですか。

ところが、間違っているのではないと思われる記述が、もし資料を御覧になれるよう

だったら、527ページのResultsの最後のTable 5を説明している部分があるのですけれども、そこだと下から3行目ぐらいまでのところの文章1つが、その説明、”after adjusting for”というところから説明があります。そこでは、つらつらといろいろ書いてあって、その後、”maternal indirect smoking status”、”paternal smoking status”、”parental education levels”と分けて書いてあるのですね。だから、もうどれが正しいのか、正直なところ分からないのです。

○ ○○

父親と母親とか、配偶者同士の相互の喫煙状況以外に、受動喫煙として何か情報を取っているのか。

○ ○○

すみません、ちょっとこれ以上議論をしても結論を出すのは難しいと思います。基本的には、○○は、本文ではなくて、表を基に記載をすべきだということで、○○のほうは、その本文の内容を少し勘案した上で記載するということですね。

今、ここでそれを議論しても、すぐに文章化するのはなかなか難しいと思います。これは、後で、お三方で文章を考えていただきたいのですが、よろしいですか。

○ ○○

ちょっと、私、本文見ていないので、見てみます。

○ ○○

よろしくをお願いします。

○ ○○

それで意見を言います。

○ ○○

はい。

では、これは、次のときにもう一回修正案を出していただいて、それで議論することにしたと思いますので、それでよろしいでしょうかね。

では、そういうことにいたします。

あとは、②精液の質との関連ですね、こちらは文献No. 3です。

こちらに関しては、17行目からの【事務局より】のボックスで、精子濃度との関連については記載しない案とすると、ただ、精子のパラメーターとして8項目が測定されていますが、代表として運動率及び不動率を例示する案としたということで、こちらに関しては、皆さん、それでよろしいということですが、それでよろしいですね。

ありがとうございます。

そして、81ページの(2) その他の情報として中毒事例ですか、最初のNo. 1に関しては、特に問題ないですが、No. 2に関しては【事務局より】に、この報告に関しては、ケース3と7に関しては記載しないと、そして、ケース2と8のみを記載したと、ケース2というのは、このスリランカの2つですね。

こちらに関しては、〇〇、〇〇、〇〇からは異存ないということですが、〇〇のほうからは、アルコールの影響があったとしてもケース3と7は、2と8の半量の摂取でより軽度であったことが分かることがケース2と8の対比として記載してはいかがでしょうかという意見がありますが、この意見に関して、〇〇、〇〇、何かコメントをいただきたいのですけれども。

もし、特になければ、〇〇は、今日欠席なので、多数決でこれを記載しない案としたいと思いますけれども、よろしいですか。

〇 〇〇

いいと思います。

〇 〇〇

分かりました。では、そういうことにします。

それと最後に、机上配布資料で議論されていたのが、机上配布資料2の文献で、68ページのTable 4の最初の3つの文献、このうちレファレンス番号2と35に関しては、もう既に載っているが、58に関しては、載っていないので、新たに載せたのですね、これを次回以降に議論するということですね。

そして、それ以外に、リスク管理機関に51、52、53、56の論文を提出してもらおうということですね。

このうち52に関しては、特に必要ないのではと言われましたが、51、53、56に関しては、これは提出していただくかどうかということです。こちらは、疫学のお二人の先生、いかがですか。これも見たほうがいいですかね。

〇 〇〇

ちょっと見てみないと分からないので。

〇 〇〇

見てみないと分からないということは、見てみるということですね。

〇 〇〇

そうですね。文献を送っていただけると、すぐに確認できるので、おそらく次のラウンドになると思うので、今回のように送っていただければ、確認するようにいたします。

〇 〇〇

では、こちらのほうはお願いするということにしたいと思います。よろしく申し上げます。

では、ここまで終わりましたので、次に81ページの9行目からお願いします。

〇 〇〇

それでは、先に進めさせていただこうと思います。

81ページの9行目から安全性に係る試験の概要の代謝/分解物/原体混在物の内容でございます。

まず、81ページの10行目から動物体内動態試験でございますけれども、こちらについ

て、1点、事務局でお伺いしておりますところがございます、84ページをお願いします。

83ページから③代謝のほうをまとめておりますけれども、1点、84ページの7行目の下で【事務局より】ボックスでお伺いしております。

内容としましては、前版でLとされていた代謝物について、今回のドシエに合わせてNに変更しまして、表95及び別紙1のほうを修正しました。また、F<sup>CS</sup> (Fの4-シアノ-5-(N-)システイン抱合体) ですけども、こちらは代謝物として最も多く認められていることから追記しました。御確認くださいとしております。

特段コメントはいただいてございません。

その次に、④排泄でございますけれども、こちらについて、〇〇より1点コメントをいただいております。

こちらは、表96のほうで最終投与後168時間の尿及び糞中排泄率を記載しておりますけれども、こちらの表の脚注について、もともとは「胃及び腸管内容物を除く」としておりましたけれども、この表記について、差し引き分に組織残存量も含まれているので「胃及び腸管組織と、その内容物を除く」でどうでしょうかというコメントをいただいております。

1点【事務局より】で修正案を提案させていただいております。胃の内容物と腸管の内容物両方を除いていることを踏まえまして、以下の修正で問題ないか御確認くださいとしております。

修正案としましては、胃及び腸管組織並びにこれらの内容物を除くということで提案させていただければと思います。

次に85ページでございます。

85ページの1行目から(2)ラット(代謝/分解物F、経皮投与)の試験でございます。

7行目から8行目にかけての記載について、〇〇から修文をいただいております。

全身移行分も含有されているのではないかとということで、全身吸収と、塗布部位保持の総放射エネルギーは最大量である0.7% TARに達したという修正をいただいております。

こちらは、APVMAの評価書に基づいた記載でございます、該当するAPVMAの評価書の本文を【事務局より】として抜粋させていただいております。

次に、85ページの13行目から急性毒性試験等でございます。

【事務局より】で記載しておりますけれども、新たに原体混在物の①の試験が追加されております。

内容としましては、表97のほうに記載しております、原体混在物の結果については87ページのほうに記載しておりますけれども、2,000 mg/kg体重以上で自発運動量減少、1,000 mg/kg体重以上で円背位などが認められているという結果になっております。

特段コメントはいただいておりません。

次に、87ページの4行目から亜急性毒性試験でございます。

【事務局より】でお伺いしていたことがあったのが、90ページの(5) 90日間亜急性毒性試験(マウス、代謝/分解物F)の試験でございます。

こちらは【事務局より】で2点お伺いしておりました。

1点目は、10 ppmの投与群の雄で認められた胸腺小型化について、こちらは肉眼所見であることから毒性所見の表から削除する案としました。御確認くださいとしておりました。

こちらについて、〇〇、〇〇より同意しますと、いただいておりますが、一方で、〇〇からは、肉眼所見も毒性学的には重要ですが、現行のルールでは記載しない方針でしたでしょうかとコメントをいただいております。

【事務局より】で、前回追加でコメントをしておりましたけれども、改めて過去の事例を確認したところ、肉眼所見については、対応する病理組織学的所見がある場合には、記載を削除してまいりました。

一方で、対応する病理組織学的所見がないような肉眼所見の場合ですとか、病理組織学的検査をそもそも実施していないような場合については、記載を残した例もございます。

以上を踏まえまして、胸腺小型化を削除するかどうか、御検討をお願いいたします。

なお、本試験では、胸腺の病理組織学的検査が実施されていまして、所見は認められなかったという結果になっております。

〇〇より追加で、この点、コメントをいただいておりますが、これまでのルールで記載しないでもよいと考えておりました。しかし改めて御確認いただき、記載しておいてもよいように思いますといただいております。

また、2点目として【事務局より】でお伺いしていたこととございますけれども、10 ppm投与群の雌で認められたALPの有意な増加について、試験成績報告書では、当該投与群の1例で極端に高い値が認められ、また、対照群の1例で、非常に低い値が認められたことから、偶発的変化とされています。引き続き、毒性所見として残したほうがよいか、念のため御確認くださいとしておりました。

〇〇からは、対照群の⑨、10 ppm投与群の③を除いて平均値とした場合でも、用量反応はあるように見えるので、毒性所見として残したほうがよいと存じます。

〇〇からは、病理検査で肝臓に変化もありませんでしたので、毒性と取らなくてもよいかと思っております。

〇〇からは、明らかに高値の個体が2例はみられ、変化としてよいと考えますといただいております。

前回【事務局より】で、追加でコメントをさせていただいたところとございますけれども、参考までに対照群の⑨及び10 ppm投与群の③を除いた形で平均値を事務局のほうで計算しまして【事務局より】ボックスの表の一番下の行に追加しております。こちらを踏まえまして御検討いただければと思っております。

〇〇より追加でコメントをいただいておりますが、平均値で2 ppmとの差もなく、関連

する組織学的変化もないことから毒性とはしないでよいと考えますといただいております。

そのほか、毒性試験については、追加のコメント等をいただいております。遺伝毒性試験についてもよろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

遺伝毒性試験のほうに移らせていただこうと思います。95ページの26行目から、遺伝毒性試験でございます。

こちらは、○○より、前回から幾つかコメントをいただいております。順に御説明させていただきます。

まず、1点目ですけれども、代謝/分解物Cの試験でございます。

代謝/分解物Cの試験は、復帰突然変異試験が2つと、染色体異常試験が1本されておりました、このうち、復帰突然変異試験の1987年の試験について、コメントをいただいております。

内容については、TA1535とTA1537、-S9のTA98の1回目において2倍以上のコロニー数の増大が見受けられますが、報告書は陰性という記載でした。SDも大きく、この結果を採用してよいのか、念のため御確認くださいといただいております。

こちらは、参考までに、復帰突然変異試験の代謝/分解物Cの試験の結果を机上配布資料3として御準備させていただいておりますので、こちらを踏まえながら御確認をいただければと思います。

○○の御指摘の箇所については、机上配布資料3の下のページ番号の2ページのTA1535の試験の、例えば、S9の0%の上半分の試験ですと、1,000 µg/plateの結果ですとか、その下のほうも1,000 µg/plateの結果ですとか、そういったところかと思っておりますので、御確認をいただければと思います。

次に、2点目としていただいた点としましては、こちらは、代謝/分解物Cの復帰突然変異試験でございますけれども、純度不明なのは、5菌株の試験、つまり1987年のほうの試験ですね、その復帰突然変異試験であり、4菌株の復帰突然変異試験と染色体異常試験は純度の記載がございます。御確認いただきますと幸いですといただいております。

こちらは、96ページの表114のところ、被験物質のCの右肩のところにaをつけて、注釈として純度不明としておりましたけれども、純度不明なのが復帰突然変異試験の1つ目の1987年の試験だけということでしたコメントでございます。

コメントを踏まえまして、脚注のところを一度、1.6~1,000 µg/plate処理では純度不明としておったのですけれども、今回追加で、○○よりコメントをいただいております、復帰突然変異試験の試験名のほうの横に脚注をつけて、純度不明として記載したほうが、誤解が少ないのではないのでしょうか、前例が分かりませんが御確認くださいといただいております。

〇〇のコメントを踏まえまして、表114の試験名のほうに脚注をつける形に修正させていただきまして、脚注の記載も被験物質の純度不明という形に修正させていただいております。

次に3点目でございます。

代謝/分解物Fの復帰突然変異試験について、ドシエの表でTA100の+S9について、試験1の100 µg/plateと試験2の25 µg/plateで2倍を超えるコロニー数が記載されていますが、報告書原本と比較して誤記であることを確認しましたといただいております。

次に4点目ですけれども、代謝/分解物Fの染色体異常試験について、32時間については10 µg/mLのみですということ、こちらは、〇〇の御指摘を踏まえまして、一度事務局のほうで修正をさせていただいておったのですけれども、今回、追加で以下のように、ほかの整合性のある形での記載はいかがでしょうかということ、修正案を御提案いただきました。

〇〇の修正の御提案を踏まえて、追加で修正させていただいておりますので御確認をいただければと思います。

次に、5点目でございます。

こちらは、誤記についてのコメントですけれども、代謝/分解物Fの小核試験は各5匹ですということ、こちらでも修正をさせていただいております。

次に、6点目です。

原体混在物の①について、本評価書案におけるほかの復帰突然変異試験の結果では、2回の試験結果も1つの表記にまとめ、最大、最小の濃度を記載しています。原体混在物①につきましても、5.4~915の記載だと一貫性が取れますといただいております。

こちらについても、〇〇の御指摘を踏まえ、修正をさせていただいております。

次に、今回いただいた追加のコメントとして、⑦として、その同じボックスの一番下に記載させていただいております。代謝物Eの染色体異常試験について、原体のほうの遺伝毒性試験概要の表82と同じ要領で記載するのであれば、-S9で陰性、+S9で陽性と修正したほうがいいかもしれませんといただいております、コメントを踏まえまして、そのように修正をさせていただいているところでございます。

次に、99ページの2行目から経皮投与、吸入ばく露等試験がございますけれども、こちらについては、追加された試験もございませんで、コメント等もいただいております。

最後ですけれども、100ページのその他の試験のところ、【事務局より】よりボックスで1つお伺いしておりました。内容としましては、QSARに関する報告書が2報提出されておりました。

このうち1報については、代謝物Bについての遺伝毒性のQSAR予測でございまして、9の(1)のほうに記載をしております。

もう一つの報については、報告書から著者や実施者等が確認できず、報告書として情報が不十分と考えまして、評価書には記載しない案としております。試験の取扱いについて

御検討くださいとしておりました。

〇〇より、事務局の案を承知いたしましたといただいております。

先ほど御紹介した**QSAR**の試験なのですけれども、9の(1)のところで記載させていただいております、1点、これに関連しまして、〇〇よりコメントをいただいております。

別紙2の検査値等略称のほうでいただいたコメントですけれども、別紙2のほうでは、**QSAR**=定量的構造活性相関となっておりますけれども、こちらについて、この9のその他の試験では、もともと「構造活性相関」としておりました、前例に沿って、「定量的」を入れるのか、整合性を御確認いただけますと幸いですといただいております。

〇〇のコメントを踏まえて、9の(1)のタイトルを「定量的構造活性相関(QSAR)」という形で修正をさせていただいております。

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、81ページの安全性に係る試験の概要(代謝/分解物/原体混在物)からです。

まずは、(1)ラット(代謝/分解物F)の③代謝です。こちらに関して、84ページの7行目の【事務局より】のボックスで、前版でLとされていた代謝物について、今回、Nに変更して表95、別紙1に修正して追記したということです。これでよろしいですね、〇〇、〇〇。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、結構かと思います。

以上です。

〇 〇〇

〇〇もよろしいですね、はい。

あと、84ページの15行目のボックスです。〇〇から、表96の下の脚注です。このような修文を頂きましたが、【事務局より】から、さらに修正案として、胃及び腸管組織並びにこれらの内容物を除くということでは、どうかということです。〇〇、この修文案はどうでしょうか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、これで結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そして、85ページ(2)ラット(代謝/分解物F、経皮投与)、こちら85ページの11行目からのボックスで、〇〇から修文していただきました。これでよろしいですね、ありがとうございます。

あと、特に大きな問題があったのは、90ページ目からの(5)90日間亜急性毒性試験

(マウス、代謝/分解物F)です。91ページの5行目からの【事務局より】のボックス、⑩10 ppm投与群の雄で認められた胸腺小型化、これについて毒性所見から削除するというのが事務局案です。

こちらに関しては、いろいろ意見がありました。まず、重要なのは、〇〇からあったルールですね。ルールに従って【事務局より】、これは92ページの真ん中ぐらいですか、これに関して肉眼所見については対応する病理組織学的所見がある場合には記載を削除。本試験では胸腺の病理組織学的所見が認められないことを含め、胸腺小型化を削除するかどうかということを検討した結果、〇〇からは、残したほうが良いという意見を頂きました。

〇〇は、どう思いますか。これは、残したほうがよろしいですか。

〇 〇〇

そうですね、前例で病理がない場合は残すというのであれば、今回も残したほうが良いかなと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

残すでいいと思います。

〇 〇〇

分かりました。

〇〇、先生のお考えをまだ聞いていなかった。

〇 〇〇

一応確認していただいたのを踏まえて、やはり、これは毒性学的な意義は、組織所見がないのだから、それほど高くないという判断は、これまでしてきた内容と一致すると思いますので、こここのところは、ずっと肉眼所見があつて組織がない場合は、毒性学的な意義は低いというところで削除していたと思うのですが、今回もそれに当たるのかと思うので、改めて、また確認していただきましたけれども、削除でいいと考えました。

〇 〇〇

削除のほうが良いですか。

〇 〇〇

と思ったのですが、

〇 〇〇

では、どうしましょうか。

お願いします。

〇 〇〇

御議論をありがとうございます。〇〇です。

ルールという点に関しては、これは組織学的検査を行っていないときに、肉眼所見がみられたときには残したと思います。

今回、病理の所見自体は検査していますので、そこで異常がないという、所見がないということですので、〇〇がおっしゃったように、毒性としなくてもいいのかと感じています。よろしくをお願いします。

○ 〇〇

ありがとうございました。

今の御意見を踏まえた上で、〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

はい、記載しないということによろしいかと思えます。

○ 〇〇

〇〇は。

○ 〇〇

記載しなくて結構です。

○ 〇〇

分かりました。では、オリジナルに戻ります。では、事務局案どおり、こちらは、記載しない案で行きたいと思えます。

2つ目は、このボックスの中の表ですね、こちらも引き続き毒性所見として残したほうがいいか、これも新たに事務局のほうで表に対照群⑨、10 ppm投与群③を除いて表をつくっていただきました。

これに関しては、毒性として残したほうがいいというのが〇〇、〇〇は取らなくてもいい、〇〇は取ってもよい、〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

〇〇です。

先に、〇〇の御意見を伺ったほうがいいような気がするのですが。

○ 〇〇

〇〇、追記した案で、毒性としないという意見ですけれども、こちらは、そのままでもよろしいですか。

○ 〇〇

はい、改めて表を見せていただいて、特に、これは、アルカリフォスファターゼは、割とばらつきますし、この用量で死亡動物も出ているので、割と非特異的な反応も高いと思えますので、改めて考えると、毒性としなくていいと考えます。

以上です。

○ 〇〇

〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

〇〇です。

表のほうで事務局が下のほうに、対象の2例を除いた平均値を算出していただいていますけれども、これを見ても、用量相関性はないので、取らなくていいと判断します。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇も最初の御意見でよろしいですね。

〇 〇〇

はい、このままで。

〇 〇〇

分かりました。では、取らない方で行きたいと思いますので、よろしくお願いします。

あとは遺伝毒性試験ですね、95ページから遺伝毒性試験です。

〇〇から、6点、あと追加で、もう一つあって7点意見を頂きました。

私が見たところ、2から7に関しては、意見に従って適切に表に反映されているのではないかと思います。

問題は①ですね、①の結果を採用していいかどうかということですが、こちらは、〇〇が決めることなので、〇〇、まずは御説明をお願いできますか。

〇 〇〇

〇〇です。

この表を拝見したときに、私が間違っているのか、試験報告が誤っているのかよく分かりませんでした。例えば2ページ目のTA1535の-S9では、コントロールで平均値が9で、1,000 µg/plateのところでは53.0、通常の試験ならば2倍以上の増大で陽性です。

ただ、バックグラウンド、いろいろ析出とか生育阻害等があり、観測できかねるのかもしれないです。この試験そのものは、古い試験でもあるので採用してよいのか、疑問がございます。当方だけでは判断できかね、記載しないほうがよいのではないかという考え方もありえますので、コメントをさせていただきました。

以上です。

〇 〇〇

では、結果が問題なのではなくて、この試験を削除したほうがいいのかということですか。

〇 〇〇

はい、削除したほうがよい可能性もございます。もう一つの理由としては、新しい試験が、もう一件あると、ただ、新しい試験のほうは5菌株ではなくて4菌株であるというところが問題でもあるので、5菌株そろっていないというところもあるのですけれども、1987年というのが、少し古い試験であるというので、削除したほうがいいのか、それとも、これを陽性として報告したほうがいいのかというところもあります。

本来ならば、5菌株でやり直していただいて、サポートできればいいのですけれども、もう一つの試験が4菌株であるというので、サポートが足りないというところになります。

○ ○○

ただ、この5菌株と言っても、1538というのは、ガイドラインに入っていない菌株ですね。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

いずれにせよ、どちらも規定の5菌株はないですね。

○ ○○

そうですね、そうすると、現状のガイドラインには合わないですね。

○ ○○

これを陽性とする根拠というのは何ですかね。

○ ○○

2倍以上の増加がみられるということ陽性の根拠としているのですけれども、報告書のほうでは、どう読んでも陰性であると書いてあったのです。

○ ○○

生物学的なことを考慮するとどうですか、単なる2倍以上というような杓子定規の考えではないということでしょうか。

○ ○○

多分、生物学的なことを考慮されて、読み切れはしなかったのですけれども、そういう背景があったのかもしれませんが。全部2倍以上になっている菌株は、生育阻害がある用量ではあるので。

○ ○○

普通は、こういった生育阻害があると、NTとかNDと書くのが普通だと思うのですが。

○ ○○

それが、こういう数値が書かれているというので。

○ ○○

数値が書かれているとしても、生物学的な意義はないと考えてよろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

海外でも、これを陰性と評価していますね。

○ ○○

はい、陰性としています。

○ ○○

食品安全委員会だけが陽性と評価するのは、科学的な根拠がないとなかなか難しいと思いますので、こちらは、私の意見としては、おそらく非常に高い毒性に伴う非特異的な反

応と考えて、これまでどおり陰性としたいと思います。それでよろしいですかね。

○ ○○

はい、お願いします。

○ ○○

分かりました。では、それで行きましょう。

あと、最後のQSARの部分ですけれども、こちらのほうは○○に修文していただいたとおり、定量的というのを追加するというのでよろしいかと思えます。

ここまでで終了で、まだ、文献のほうの議論の結果が出ていませんので、食品健康影響評価には入れません。調査会の内容としては、ここまでにしたいと思いますけれども、よろしいですかね。

体重のほうは、どうになりましたか。

72ページですね、体重の変化があったかどうかということですね。

○ ○○

先ほどの72ページの(5)母動物、胎児、児動物の甲状腺機能(ラット)の試験ですけれども、先ほど体重に影響はなかったのかという御質問をいただいております。

こちらは、問題となるのは、胎児と児動物のほうかと思うのですが、そちらについては、体重への影響はなかったという報告となっております。

○ ○○

ありがとうございました。

質問は、○○でしたか、それでよろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございます。

では、これで今日の審議の部分は終わりですね。

○ ○○

それでは、次回以降、本調査会にて、本日の続きについて御審議いただく予定でございます。

農薬評価書案につきましては、本日御指摘があった事項を踏まえて修正させていただきます。

○ ○○

では、終わります。

それでは、ほかには、何か事務局からは。

○ ○○

次回の予定につきましては、日程及び開催方式等を追って御連絡いたします。

○ ○○

では、こちらで以上をもちまして、第32回の農薬第五専門調査会を閉会します。  
どうもありがとうございました。

以上