

食品安全委員会農薬第五専門調査会

第34回会合議事録

1. 日時 令和7年1月9日（木） 13:59～16:52

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、乾専門委員、宇田川専門委員、川口専門委員、久米専門委員、高橋専門委員、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、藤原専門職、牧野専門職、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（疫学以外）]
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 参考資料 残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて（令和3年3月18日農薬第一専門調査会決定）
- 机上配布資料 フィプロニル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、ただいまから第34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11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○○、○○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、以後の進行を○○にお願いしたいと思います。

○ ○○

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、よろしく申し上げます。

事務局より資料確認をお願いします。

○ ○○

ただいま○○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（疫学以外）〕、資料3として、論点整理ペーパー、参考資料として、残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて（令和3年3月18日農薬第一専門調査会決定）、また、机上配布資料としてフィプロニル関係のものが5点ございます。1点目がリスク管理機関からの回答書、2点目が疫学以外の公表文献の評価書の記載案、3点目が第2段階で適合なしとされた文献のリスト、4点目、5点目が家畜代謝試験関係でございまして、それぞれJMPRの評価書と試験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、よろしく申し上げます。

○ ○○

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。

○ ○○

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。

○ ○○

先生方の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。

よろしいですね。

それでは、議事のほうに移ります。

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。

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、稲、さとうきびなどに使用します。今回、再評価の対象とされております。

第33回農薬第五専門調査会においては、代謝/分解物/原体混在物のその他の試験まで御審議をいただきました。提出された確認事項への回答について御確認をいただくのと、疫学以外の公表文献についても御確認をいただければと思います。

まずは疫学以外の公表文献について御確認をいただきたいと思っておりますので、お手元に資料2と机上配布資料2の御準備をお願いいたします。

資料2は、疫学以外の公表文献90報、リスク管理機関から提出されたものの一覧でございます。こちらはあらかじめ先生方に意見をいただいたものを踏まえて、研究結果の分類と分類の判断理由を記載させていただいております。まずは資料2に基づきまして、各文献の分類について御確認をいただければと思っております。資料2ですけれども、事前に先生方に御確認いただき、いずれの先生からもコメントない旨の御連絡をいただいております。

1つずつ御確認いただきたいのですけれども、1枚おめくりいただきまして、2/18ページからお願いいたします。まず1番から7番までですけれども、こちらは動物体内動態などに関連する文献でございます。

1番の文献は、ラットに6日間の反復強制経口投与をしてCYP酵素を誘導するなどの結果が得られております。EPAの2020年の評価書では、全文評価の上、評価に使用しない文献として分類されているものでございまして、事前の御連絡では、評価に使用しない文献と御意見をいただいております。

次に2番の文献でございます。こちらはラットの肝臓灌流処理を行ったものでございまして、摂食動物においてグルコースや乳酸の放出増加、それから酸素の摂取阻害などが認められたといった文献でございます。こちらにも評価に使用しない文献と御意見いただいております。

次に3番でございます。こちらはラットに単回強制経口投与した結果、組織中の放射能の大部分が代謝物Bであったというもので、また、尿中で5種類、糞中で3種類の代謝物が同定されたといった文献でございます。こちらにも評価に使用しない文献と御意見いただいております。

次に4番でございます。こちらは雄のマウスに経皮投与した結果、肝臓で代謝物Bに代謝されたというものでございます。また、高架十字式迷路試験も行われておりまして、オープンアームの滞在時間の延長が認められているといった結果も得られております。こちらは1用量のみで経皮投与で行われた試験でございます。こちらにも評価に使用しない文献といただいております。

次に5番でございます。こちらは代謝メカニズムに関する文献でございます。ヒト肝ミクロソームにおけるフィプロニルのラセミ体、S体、R体の*in vitro*の代謝を確認したところ、立体選択的な差異は認められなかったという結果が得られております。こちらにも評価に使用しない文献と御意見をいただいております。

次に6番でございます。代謝メカニズムに関する文献でございます。ヒトの初代肝細胞にフィプロニルを処理したところ、第1相及び第2相の異物代謝に関する酵素の増加や減少が認められたといった結果でございます。こちらにも評価に使用しない文献といただいております。

1枚おめぐりいただきまして、7番の文献でございます。こちらにもメカニズムに関する文献でございます。ヒトの初代肝細胞をフィプロニルで処理した結果、CYPの酵素の誘導が認められたといった結果が認められております。こちらにも評価に使用しない文献と御意見をいただいております。

まずはこちらまで御確認をいただければと思います。

○ ○○

では、7番までですけれども、全て評価に使用しない文献ということですので。

評価された○○、今の事務局の説明でよろしいでしょうか。

○ ○○

これについては、今まさに御紹介いただいたとおりで、体内動態、動物における動態と、特に酵素誘導とか代謝物に関連するようなことでしたけれども、あえて参考にする必要はないのではないかとこのように私としては判断いたしました。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございます。

それでは、次に行きますか。

○ ○○

それでは、8番から進めさせていただきます。8番から19番までですけれども、こちらは一般毒性などに関する文献、*in vivo*の研究結果に関する文献でございます。

8番は1用量で実施された試験でございます。雌のラットに14日間反復経口投与した結果、TSHの増加ですとか、肝臓でCARやPXR関連遺伝子の高発現が認められたといった文献でございます。こちらはJMPRでも引用されている文献でございます。評価に使用する可能性のある文献といたしております。

次に9番でございます。9番はフィプロニルの5%製剤を雄ラットに45日間飲水投与した結果、ASTやALTの増加などが認められたといった文献でございます。こちらは評価に使用する可能性のある文献といたしております。

次に10番でございます。10番は1用量で行われた試験でございます。ヒツジに4又は11週間反復経口投与した結果、血漿中の甲状腺ホルモンに変化は認められなかったといった結果でございます。こちらは評価に使用しない文献といたしております。

次に11番でございます。こちらにも1用量の試験でございます。雌ラットに14日間反復経口投与した結果、甲状腺ホルモンの減少が認められて、サイログロブリン遺伝子の発現増加なども認められたといった結果でございます。こちらは評価に使用しない文献といたしております。

次に12番でございます。12番は1用量での試験でございます。フィプロニル又は代謝物Bを甲状腺を切除した雌ラットに14日間反復強制経口投与した結果、いずれもT₄クリアランスの増加などが認められたといった結果でございます。こちらは評価に使用しない文献といたしております。

次に13番でございます。13番も1用量の試験でございます。雌ラットに14日又は28日間強制経口投与した結果、T₃やT₄の減少などが認められたといった結果でございます。こちらは評価に使用しない文献といたしております。

次に14番でございます。14番は1用量のみの試験でございます。マウスに7日間反復強制経口投与又は経鼻投与した結果、肺胞中隔の肥厚などが認められたといった結果でございます。こちらは評価に使用しない文献といたしております。

次に15番でございます。15番は雄マウスに90日間反復経口投与した結果、WNT-6ですとかMAPK-8などの発現が増加したといった結果が得られています。こちらは評価に使用しない文献といたしております。

次に16番でございます。16番は雄マウスに90日間反復強制経口投与した結果、Pl_a2g₅の発現が増加したといった結果が得られています。こちらは評価に使用しない文献といたしております。

1枚おめぐりいただきまして、17番でございます。17番は1用量のみの試験でございます。フィプロニルの製剤を用いた試験で、雌雄のマウスに30日間反復強制経口投与し

た結果、脾臓や胸腺におけるSOD活性や過酸化脂質量の変化などは認められなかったといった結果でございます。遺伝毒性も認められなかったといった結果も得られております。こちらは評価に使用しない文献といたしましては、

次に18番でございます。18番は1用量の試験でございまして、フィプロニルの製剤を用いた試験でございます。こちらは雌雄のマウスに30日間反復強制経口投与した結果、甲状腺ホルモンへの影響は認められませんでした。また、採取した脾臓細胞や胸腺細胞をマイトジェン刺激した際の細胞増殖指数の減少などが認められたといった結果が得られております。こちらは評価に使用しない文献といたしましては、

次に19番でございます。こちらにも1用量の試験でございまして、雄ラットに28日間反復強制経口投与した結果、WBCなどの減少が認められたといった結果でございます。こちらにも評価に使用しない文献といたしましては、

ここまででお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございました。

ただいま7番から19番までの文献についてですけれども、うち7番と8番については評価に使用する、それ以外については評価に使用しないということです。毒性の先生の中では大体同意されていると思いますけれども、何か特に毒性の先生のほうで今の事務局の説明に追加するようなコメントがあれば、よろしく申し上げます。よろしいですか。

○○、特に何か、全体を見ていただいているみたいですので、よろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。○○です。

今御説明いただいたとおりで、ほとんどが1用量であったり、試験目的が異なるというところが多かったので、今御説明のとおりで私はよろしいかと思っております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの毒性の先生は特にないですか。よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、20番から続けてください。

○ ○○

それでは、20番から23番まで説明させていただければと思います。こちらは神経毒性に関する*in vivo*の試験でございます。

まず20番ですけれども、こちらは1用量の試験でございまして、雄ラットに45日間反復強制経口投与した結果、視床、視床下部及び延髄において、神経細胞変性が認められたといった結果が得られております。こちらは評価に使用しない文献といたしましては、

次に21番でございます。こちらにも1用量の試験でございまして、雄のラットに21日間反復強制経口投与した結果、体重増加抑制や運動機能障害などは認められなかったのです

けれども、線条体領域におけるドーパミンとその代謝物の減少などが認められたといった結果が得られております。こちらにも評価に使用しない文献といたしております。

次に22番でございます。22番は1用量の試験でございます。雌のマウスに週1回48週間反復強制経口投与した結果、オープンフィールド試験では、43週時に運動亢進が認められたといった結果が得られています。こちらにも評価に使用しない文献といたしております。

次に23番でございます。23番は雄のマウスに単回強制経口投与して、投与24時間後に行動実験が行われております。オープンフィールド試験において、総移動距離や移動速度の増加が認められたといった結果が得られています。こちらは評価に使用する可能性のある文献といたしております。よろしく申し上げます。

○ ○○

今は20番から23番までですね。23番のみが評価に使用する可能性のある文献ということですが、○○、今の事務局からの説明に何かコメントがあれば、よろしく申し上げます。

○ ○○

○○ですが、特に追加ではないのですが、20番から22番までに関しては1用量ということで評価に使用しない文献、23番に関しては低用量から示しているもので、評価に使用する可能性のある文献として残しておいてもいいと判断いたしました。

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、24番から30番まで説明させていただければと思います。24番から30番については、生殖発生ですとか精子などに対する影響をみた試験でございました。こちらは机上配布資料2のほうも併せて御確認いただければと思いますので、机上配布資料2のほうもお手元に御準備をいただければと思います。

24番から30番までのうち、24番と27番と29番について評価に使用する可能性のある文献といたしておりました。評価に使用する可能性のある文献といただいたものについては、机上配布資料2のほうに評価書記載案を掲載させていただいております。こちらのほうでも評価に使用する、使用しないの御意見をいただいております。24番と27番と29番を飛ばして、先に資料2のほうから説明をさせていただければと思います。

まず、25番です。25番は1用量の試験でございます。こちらは14日間腹腔内投与した結果、精子減少等が認められたといった結果でございます。こちらは評価に使用しない文献といたしております。

次に26番でございます。26番はフィプロニルの製剤を用いた試験でございます。妊

娠6日から20日の雌ラットに反復強制経口投与した結果、侵入雄ラットに対する攻撃性が減少したり、用量によっては増加したといった結果が得られているものでございます。こちらについては評価に使用しない文献といただいております。

27番は飛ばさせていただいて、28番をお願いします。28番は妊娠1から3日目の雌のマウスに反復強制経口投与した結果、胚盤胞の死細胞増加が認められたといった結果が得られています。こちらは評価に使用しない文献といただいております。

次に、29番は飛ばさせていただいて、30番はフィプロニルの製剤を用いた試験でございます。こちらは妊娠6日から20日の雌ラットに反復強制経口投与した結果、児動物において用量相関性のない反射への影響などが認められたといった結果が得られています。こちらでも評価に使用しない文献といただいております。

それでは、机上配布資料2のほうを説明させていただきます。4ページをお願いいたします。12行目から24番の文献の内容を記載しております。こちらは雄ラットに28日間強制経口投与した結果、精子の異常などが認められたといった結果が得られています。また、精子を用いたコメット試験なども行ってまして、%Tail DNAやTail lengthの増加なども認められたといった結果が得られておりました。

こちらは事前にいただいた御意見では評価に使用するというふうにいただいておりますけれども、改めて御意見を伺ったところ、評価に使用しないといった御意見もありましたので、そちらも御紹介させていただければと思います。

まず、〇〇からですけれども、事前のコメントでは、評価に使用する可能性のある文献といたしましたが、確かに生殖発生毒性試験の観点からは、生殖能や胎児への影響をみずに精子への影響という観点のみで評価に使用する可能性のある文献とするにはデータが不足しているかと思えます。病理の先生方の御意見をいただきましたら幸いですといただいております。

〇〇からは、24番の文献については、一群の動物数が少ないことから、評価に使用しない文献として分類してはどうかと思えます。御検討ください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ただいております。

事務局から伺っていたことも併せて御紹介させていただければと思います。事務局から伺っていたこととしましては、精子への影響が認められているとの観点で評価に使用するというふうにいただいておりますけれども、精子を用いたコメット試験も実施されており、%Tail DNA及びTail lengthの増加などが認められたとの報告がされておりますので、そちらの内容についても御確認をお願いしておりました。

その次ですけれども、机上配布資料2の5ページの14行目から児動物の雄への影響の検討でございます。こちらが27番の文献でございます。27番の文献は、雌ラットの妊娠15日から哺育7日に強制経口投与した結果、児動物の雄において精子への影響が認められたといった結果が出ております。

こちらの文献について、〇〇から、先ほどお伝えした24番の文献とは結果の整合性が

ありますが、以下の理由から、27番を評価に使用する可能性のある文献として扱わなくてもよいかと思えますということで、理由として、母動物の各群の使用匹数が不明。児動物数も各群9匹から12匹と書かれており、正確な匹数が記載されていないといただいています。

また、〇〇からは、27番の文献は、一群の動物数の詳細が不明であることから、評価に使用しない文献として分類してはどうかと思えます。御検討くださいといただいています。

次に、6ページの5行目からは児動物の雌への影響の検討ということで、こちらは29番の文献でございますけれども、ラットの雌の妊娠15日から哺育7日に強制経口投与した結果、児動物の雌において膈開口や初回発情周期の遅延が認められたといった内容でございます。こちらは0.3 mg/kg体重/日投与群で発情周期が有意に増加していたのですが、用量相関性がなかったために、記載案のところには事務局としては影響として記載しませんでした。

その下、6ページの12行目の下の【事務局より】ボックスですけれども、24番、27番、29番の検討をしていただくに当たって、関連する安全性試験の結果を記載させていただいておりました。こちらを踏まえて、評価に使用するかどうかというのを改めて御確認いただいていたところでございます。

〇〇からは、29番の文献については、積極的に評価に使用する可能性のある文献とする必要はないように思いましたといただいています。理由としましては、29番では3 mg/kg体重/日投与群で児動物に膈開口遅延がみられていますが、安全性試験でも15.2 mg/kg体重/日群で膈開口遅延が認められ、さらに児動物の無毒性量が0.05 mg/kg体重/日とされていることから、29番の文献が安全性試験に追加して重要な情報を与えるものとは考えられない。2つ目の理由として、各グループの使用母動物数が不明。3つ目として、使用児動物数が各群9匹から12匹と記載されており、正確な情報が与えられていない。

〇〇からは、29番の文献は、一群の動物数の詳細が不明であることから、評価に使用しない文献として分類してはどうかと思えます。御検討くださいといただいております。

24番から30番まで、よろしく願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございました。

30番までの文献ですけれども、24番、27番、29番の3つの文献以外に関しては、評価に使用しない文献という説明でしたけれども、まずこれに関しては、〇〇、特によろしいですね。

〇 〇〇

それで結構でございます。

〇 〇〇

では、問題となっている3つの論文を1つずつ見ていきたいと思えますけれども、まず

24番です。こちらは机上配布資料2の5ページのボックスの部分ですけれども、〇〇としては、使用しなくてもよいというように見えるのですけれども、ちょっと解説していただけだと思います。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

精子への影響をみられているという観点で評価に使用する可能性のある文献としてはどうかという御意見をいただきましたので、私も再度検討させていただきました。確かに生殖発生毒性の観点からは、生殖能や胎児への影響をみずに、精子への影響をみているだけです。積極的に採用できる文献ではないと考えられますが、もし病理の先生方からみて、精子への影響が病理学的な所見と捉えられるようでしたら、評価に使用する可能性のある文献ということでもよいかとは思っております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

一応これはコメント試験をやられているので、私も少しこの文献を見させてもらいました。コメントの結果に関しては非常にきれいに出ているのですけれども、実はコメント試験に関しては、OECDのガイドラインでは、成熟した生殖細胞、例えば精子を用いるコメントアッセイをガイドラインに含めることはできないとしています。つまり、ちゃんとバリデーションされていないということですね。きれいには出ているのですけれども、少し評価は難しいかなという印象を受けます。

ほかの先生、何かコメントありますでしょうか。〇〇は今日いないのですね。ほかの先生はよろしいですか。〇〇は、では、こちらはどうしましょうか。評価に使用しないということでもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

私のほうからは、それで結構かと思えます。

〇 〇〇

では、そういうことにします。ありがとうございます。

次に27番の文献です。こちらは机上配布資料2の6ページの2行目のボックスです。〇〇としても、評価に使用する可能性のある文献として扱わなくてよいかということですが、こちらもよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

事前には評価に使用する可能性のある文献としてよいのではという意見を申し上げましたけれども、最近、やはり動物の匹数などを明確に書くというのが普通の論文の書き方のございまして、正確なデータを提示しているという証拠が必要となってまいります。恐らくこれは古い文献なので、9匹から12匹だとか、母動物数が明確に書かれていなかったかと思うのですけれども、現在の基準に照らし合わせると、本論文は評価に使用する可能

性のある文献として取り扱わないことでよいかと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、こちらも評価に使用しない文献としたいと思います。

次に29番です。6ページの12行目からのボックスになりますけれども、こちらも先ほどの事務局からの説明によると、○○も、○○も、特に評価に使用しないことでよろしいということですが、○○、先ほどの事務局の説明と併せて、よろしいでしょうか。

○ ○○

それで結構でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

では、29番も評価に使用しない文献にしたいと思います。ありがとうございます。

それでは、31番から続けてください。

○ ○○

それでは、31番から34番まで御説明させていただきます。こちらは遺伝毒性に関する文献でございます。

まず31番でございますけれども、復帰突然変異や小核試験を行って、結果、陰性であったという内容でございます。こちらは評価に使用しない文献といただいています。

次に32番でございます。32番は320種類の農薬について3種類のハイスループットアッセイを実施して、既知の遺伝毒性試験や発がん性試験の結果と比較した文献でございます。フィプロニルでは、TK6細胞を用いたGreenScreen HCアッセイで陰性、HepG2細胞を用いたCellCiphr細胞毒性プロファイリングパネルアッセイで陰性、HCT-116細胞を用いたCellSensorアッセイで陽性といった結果が得られています。こちらは評価に使用しない文献といただいています。

次に33番でございます。こちらは*in vivo*の小核試験の結果、陰性であったというような内容でございます。こちらも評価に使用しない文献といただいています。

次に34番でございます。こちらは遺伝毒性なのですが、EFSAの遺伝毒性評価の考え方をまとめた文献でございます。こちらも評価に使用しない文献といただいています。御確認をお願いします。

○ ○○

31番から34番は遺伝毒性に関する文献です。いずれも評価に使用しない文献ということですが、○○、何かコメントがありましたら、よろしくをお願いします。

○ ○○

追加のコメントは特にございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、次をお願いします。

○ ○○

続きまして、35番から46番まで、*in vitro*の各種試験でございます。

まず35番ですけれども、こちらは作用機序に関する文献で、1、2又は3型脱ヨード酵素発現HEK293細胞抽出液にフィプロニルを処理した結果、いずれの型に対しても阻害作用が認められたといった結果が出ております。こちらは評価に使用しない文献といたしております。

次に36番でございます。36番はラット $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2L$ GABA_A受容体発現HEK293細胞を用いて全細胞及び単一チャンネル記録を行ったところ、電流減衰速度が増加したといった結果が得られています。こちらは評価に使用する可能性のある文献といただいております。

次に37番でございます。37番は初代肝細胞にフィプロニルを処理した結果、lncRNAの転写レベルが増加したものと減少したものが認められたといった結果が出ております。こちらは評価に使用しない文献といただいております。

38番はラット肝臓から単離したミトコンドリアをフィプロニルで処理した結果、ミトコンドリア阻害作用が認められたといった結果が得られています。こちらは評価に使用しない文献といただいております。

次に39番でございます。ヒトナトリウムヨードシンポーターを発現したhNIS-HEK293T-EPA細胞を用いた放射性ヨウ化物の取り込みアッセイの結果、有意な放射性ヨウ素取り込み阻害作用を示して、細胞毒性も示されたといった結果でございました。こちらでも評価に使用しない文献といただいております。

次に40番でございます。ラット肝臓の初代培養細胞をフィプロニルで処理した結果、酸素消費量の減少などが認められたといった結果でございました。こちらでも評価に使用しない文献といただいております。

次に41番でございます。41番はヒト結腸腺癌由来細胞株(Caco-2)をフィプロニルや代謝物B、代謝物Cで処理した結果、経上皮電気抵抗測定によりいずれの検体においても上皮のバリアー機能低下が認められたといった結果が得られています。こちらでも評価に使用しない文献といただいております。

次に42番でございます。42番はCaco-2をフィプロニルで処理した結果、MTTアッセイでは細胞生存率の減少が認められたなどの結果が得られています。こちらは評価に使用しない文献といただいております。

次に43番でございます。43番はヒト初代鼻粘膜上皮細胞をフィプロニルで処理した結果、炎症性サイトカインなどの発現増加が認められたといった結果が得られています。こちらでも評価に使用しない文献といただいております。

次に44番でございます。44番はMDA-kb2細胞をフィプロニル処理した結果、抗アン

ドロゲン作用が認められたといった結果が得られております。こちらは評価に使用しない文献といただいております。

次に45番でございます。ヒト乳がん由来細胞 [MCF-7 (ER α 陽性) 細胞] をフィプロニルで処理した結果、ER α 、ER α の調節遺伝子のCDC2などのmRNAの発現減少が認められたといった結果でございます。こちらは評価に使用しない文献といただいております。

次に46番でございます。46番はエストロゲン受容体を介したレポーター遺伝子アッセイの結果、ラセミ体やR体のフィプロニルはエナンチオ選択的抗エストロゲン効果を示したといった結果が得られています。こちらは評価に使用しない文献といただいております。

46番までお願いします。

○ ○○

36番以外は評価に使用しない文献ということですが、こちらに関しては特に何か御意見ありますか。○○、よろしいですか。

○ ○○

今の御説明でよろしいかと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生もよろしいですね。

36番、評価に使用する可能性のある文献ということで、私の手元では毒性の先生で少し意見が分かれているようですけれども、まず、○○、いかがですか。

○ ○○

こちらは一応、JMPRでも評価に使用するという形で残しているの、一旦残しておいて考えてはどうかということで提案させていただいた次第です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はどう思いますか。36番。

○ ○○

評価に使用する可能性のある文献と考えます。

○ ○○

そうですか。分かりました。

○○はどう思いますか。

○ ○○

薬理的なところでは毒性と関係ないかと思ったのですけれども、確かに○○の意見を含めると、残してもいいかとも思っております。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

フィプロニルが昆虫の細胞のGABA受容体をターゲットにしているということは評価書の最初のほうに書いてあるのですけれども、哺乳動物のほうでも明確にそこに作用しているということをチャンネルレベルとその共役している電流、チャンネルのことで明確に示しているので、哺乳動物でもこういう作用をしているということを示すためには必要かなと思ひまして、採用したほうが良いというふうに御意見いたしました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

毒性の先生が全員一致として、使用する可能性のある文献で残すということですので、これは残したいと思います。よろしいですね。

では、次に行きましょう。

〇 〇〇

次は47番から57番まで、神経毒性に関する*in vitro*の試験でございます。

47番はヒト神経前駆由来細胞（NT2/D1細胞）をフィプロニルや代謝物Bで処理した結果、神経突起伸長阻害などが認められたといった結果が得られています。こちらは評価に使用しない文献といただいています。

48番でございます。48番はマウス神経芽細胞腫由来細胞（Neuro 2A細胞）をフィプロニルで処理した結果、細胞質ストレス顆粒の形成などが認められたといった結果が得られています。こちらも評価に使用しない文献といただいています。

次に49番でございます。49番はヒト神経芽細胞腫由来細胞（SH-SY5Y細胞）をフィプロニルで処理した結果、細胞生存率の減少などが認められたといった結果でございます。こちらも評価に使用しない文献といただいています。

次に50番でございます。50番はSH-SY5Y細胞をフィプロニルで処理した結果、細胞生存率の減少が認められたほか、チロシン水酸化酵素の発現低下なども認められているといった結果でございます。こちらも評価に使用しない文献といただいています。

次に51番でございます。51番はSH-SY5Y細胞をフィプロニル又は代謝物Bで処理した結果、細胞生存率の減少ですとかLDHの放出増加などが認められたといった結果でございます。こちらは評価に使用しない文献といただいています。

次に52番でございます。52番はアミロイドβタンパク質前駆体であるアミロイドβPP695を安定的に発現させたマウス神経芽細胞腫由来細胞をフィプロニルと代謝物B、代謝物Fで処理した結果、アミロイドβ42の産生増加が認められたといった結果でございます。こちらは評価に使用しない文献といただいています。

次に53番でございます。53番はSH-SY5Y細胞をフィプロニルで処理した結果、細胞生存率減少ですとか神経突起の長さの減少が認められたといった結果が得られています。こちらにも評価に使用しない文献といただいています。

次に54番でございます。54番はマウス神経芽細胞腫由来細胞（N2a細胞）をフィプロニルで処理した結果、軸索様突起数やリン酸化ERK1/2の減少が認められたといった結果でございます。こちらには評価に使用しない文献といただいています。

次に55番でございます。55番はラット褐色細胞腫由来細胞（PC12細胞）をフィプロニル、代謝物B、代謝物C、又は代謝物Fで処理した結果、細胞生存率の減少が認められたといった結果でございます。こちらについては評価に使用しない文献といただいております。

次に56番でございます。56番はラット初代不死化中脳ドーパミン作動性細胞（N27細胞）をフィプロニルで処理した結果、細胞生存率の減少ですとか、カスパーゼ3/7活性増加などが認められたといった結果でございます。こちらにも評価に使用しない文献といただいています。

次に、57番でございます。57番はSH-SY5Y細胞をフィプロニルで処理した結果、細胞生存率の減少やチトクロームCや活性型カスパーゼ3発現増加などによってアポトーシスによることが示唆されたといった結果でございます。こちらには評価に使用しない文献といただいております。

57番までお願いします。

○ ○○

47番から57番までは神経毒性に関する*in vitro*試験の文献です。全て評価に使用しない文献ということですが、○○、今の事務局からの説明でよろしいでしょうか。

○ ○○

○○ですが、基本的にはこれでよろしいかと思えます。全体的にやはりモデル細胞を使って比較的高用量、高濃度でやっているものが多くて、特に残す必要はないかと判断いたしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、次に行きましょう。

○ ○○

次は、58番から60番までが総説などの文献でございます。

まず58番ですが、こちらは評価書で使用されている各種毒性試験に基づいて作成された総説のようなものでございまして、こちらは評価に使用しない文献といただいています。

次に59番でございます。59番はフィプロニルの環境動態や毒性に関する総説ござい

まして、この文献自体は評価に使用しない文献といただいています。

次に60番でございます。60番はフィプロニルの酸化ストレスと代謝に関する総説でございます。こちらの総説で引用されている文献を幾つか個別で御確認いただいていることも踏まえまして、この総説自体は評価に使用しないといただいております。

まず、58番から60番までお願いします。

○ ○○

こちらは今、事務局から説明がありましたように、まとめとか総説ということで、新しい情報がないということで、使用しないことにしたいと思っておりますけれども、よろしいですね。ありがとうございます。

それでは、続けてください。

○ ○○

では、61番から87番まで説明させていただければと思います。61番から87番はJMPRの2021年の評価書で引用されている文献なのですが、これらの61番から87番の文献には、フィプロニル自体の情報はない文献でございました。

どういったところで引用されているかといいますと、61番、62番については、2年間慢性毒性/発がん性併合試験のラットの試験で認められた慢性進行性腎症のヒトへの外挿性を説明するに当たって引用された文献でございました。61番、62番については、いずれも先生方からは評価に使用する可能性のある文献といただいております。

次に63番から66番についてです。JMPRの評価書では、ToxCastの結果が掲載されているのですが、63番から66番はそちらを補足するような文献でございます。ToxCastに関する公表文献については評価に使用しない文献といただいております。

次に67番から87番です。こちらはJMPRの評価書では2年間慢性毒性/発がん性併合試験のラットの試験で認められた甲状腺ろ胞細胞腫瘍のヒトへの外挿性を説明するに当たって引用されています。67番から87番全てを評価に使用する可能性のある文献といただいております。よろしく申し上げます。

○ ○○

87番までですけれども、まず最初の61番、62番、慢性進行性腎症についてということですが、○○、何かコメントはありますか。

○ ○○

これは外挿性という観点で毒性学的所見が出ていますけれども、その重み付けというところの解説としては使えるかということで、使用する可能性があるというふうに判断してはどうかと考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、何かコメントがありますか。

○ ○○ ありがとうございます。

今、○○がおっしゃったように、ヒトへの外挿性を判断する上での参考データとして使えるという可能性はあると思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、61番、62番は評価に使用する可能性のある文献として残したいと思います。

63番から66番までは使用しない。こちらはよろしいですか。○○、こちらに関しては御意見ありますか。

○ ○○

ToxCastの報告ということで、こちらは使用しないでよろしいのかと思います。

以上です。

○ ○○

ほかに何か御意見のある先生はいますか。よろしいですね。

一方、67番から87番に関しては、全て甲状腺ろ胞細胞腫瘍関連ということで、全部使用するということですが、○○、御意見をお願いします。

○ ○○

こちらにつきましては、ラットの2年間の発がん性併合試験におきましても甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発現頻度が上がっていますので、一応それを説明し得る資料になるかと思って、使用する可能性はあると考えました。

以上です。

○ ○○

ほかの毒性の先生もそれでよろしいですね。ありがとうございます。

それでは、最後に88番からお願いします。

○ ○○

では、88番の説明をさせていただきます。17/18ページをお願いします。88番ですが、こちらはフィプロニルの疫学ですとかバイオモニタリングなどの総説でございまして、事前に御確認いただいて、引用されている症例報告の追加資料要求が出されてきました。提出された症例報告については、後ほど御検討いただければと思います。88番自体は評価に使用しないといただいております。

次に89番と90番ですが、こちらは疫学の文献で検討されているアプガースコアに関する補足の説明資料ということで、JMPRでは引用されておりましたけれども、フィプロニル自体の情報はございませんので、こちらでも評価に使用しない文献とさせていただきます。よろしくをお願いします。

○ ○○

ありがとうございました。

今、事務局から説明がありました88番、89番、90番に関しては、評価に使用しない文献としたいと思いますけれども、よろしいですね。ありがとうございます。

それでは、これで疫学以外の文献公表リストに関する精査は終わったと思います。

次をよろしくお願いします。

○ ○○

それでは、実際に評価に使用する可能性のある文献としていただいたものについて、記載案を御確認いただければと思います。お手元に机上配布資料2をお願いいたします。

先ほど24番、27番、29番については評価に使用しないというふうにいただきましたので、こちらについては割愛させていただければと思います。

こちらは8番、9番、23番、36番について評価書の記載の素案を作成したものでございます。公表文献に記載された研究内容について御検討をお願いしておりました。「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて（令和3年3月18日農薬第一専門調査会決定）」においては、「4.2 留意すべき事項」として、「公表文献に記載された研究内容について、結果の再現性、安全性試験成績との整合性、当該研究結果の毒性学的意義も踏まえて、評価への使用可能性を総合的に判断する」とされております。このことも踏まえまして、以下、各文献の下にある【事務局より】には、関連があると思われる評価書に記載されている安全性試験の結果について追記をさせていただいております。また、評価書に記載するとなった場合は、記載内容ですとか項目番号などについても併せて御検討いただければと思います。

また、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そのほかの公表文献、61番、62番、67から87番に関する内容については、評価書案の本体、資料1のほうに記載しておりますので、こちらは後ほど御確認をいただければと思います。

それではまず、1ページの目3行目の下から亜急性毒性試験として記載しております、文献番号で言うと9番の文献の内容でございます。こちらの内容について、【事務局より】としては4点記載させていただいております。

まず1点目として、本文は酸化ストレスに主眼を置いた研究であり試験目的が異なるものの、ALT等、毒性学的意義のあるエンドポイントに着目する旨の御意見を事前にいただいております。このため、通常、毒性試験で測定されない酸化ストレスマーカーについては、本文中に記載しませんでしたとしておりました。こちらについては、○○、○○、○○より、同意しますというふうにいただいております。○○からは、本論文の試験目的が酸化ストレスに主眼を置いた研究であることを明示しなくてよいでしょうかというふうにいただいております。本文中の記載をどうしたらよいかというのを御確認いただければと思います。

次に2点目、AST、ALT、ALP及びLDHの増加が認められていますけれども、こちらについては「残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方（令和3年2月22日農薬第一専門調査会決定）」に基づきまして、50%以上の変

動が認められた用量を影響として記載させていただいております。こちらについては、〇〇からは、肝臓については承知しましたが、腎臓については3点目を御参照くださいということで、後ほど御紹介させていただきます。〇〇からは、同意しました。〇〇からも、同意しますといただいております。

3点目は、肝臓及び腎臓の病理組織学的変化について、結果の写真が疑わしいといった御意見をいただいたこと、また、文献の中のTable 4では0.02 mg/kg体重/日以上投与群において用量依存的にスコアの悪化が認められているのですが、そのスコアごとの動物数が不明であったことから、本文中には影響として記載しませんでした。こちらについては、〇〇からは、動物数は1群6匹（雌なし）とあるので、組織検査の動物数もn=6と思われます。組織写真はよくないですが、Table 4の組織所見は血中肝機能及び腎機能マーカー異常と関連があると思います。よって、0.2 mg/kg体重/日以上投与群の肝臓の肝細胞空胞変性、門脈域の炎症細胞浸潤、腎臓に関しては、血液で0.2 mg/kg体重/日以上投与群のクレアチニン値上昇、2 mg/kg体重/日投与群の尿酸値上昇、組織では0.2 mg/kg体重/日以上投与群の尿細管上皮の壊死及び空胞化変性（進行性腎症ではない所見と思われる）は毒性学的意義があると思われます。当日審議でお願いしますといただいております。

〇〇からは、御指摘のように各症例の程度について発現頻度が記載されていないことから記載しなくてよいと存じます。

〇〇からは、病理写真について再確認しましたが、やはり正確に所見が取られていない可能性があると考えますので、影響として記載しないことに同意いたします。

〇〇からは、同意しますといただいております。

次に4点目ですけれども、こちらはADIの設定根拠とされている2年間慢性毒性/発がん性併合試験、SDラットの試験で、無毒性量は0.019 mg/kg体重/日、最小毒性量は0.059 mg/kg体重/日であり、30 ppm投与群の雄でTP増加が認められましたが、安全性試験のほうではASTやALT、ALPの増加は認められていなかったという結果を記載させていただいております。検討に当たって御確認いただければと思ひまして、記載したものでございます。この文献と文献で認められた影響の取扱いについて、御検討をお願いしておりました。

〇〇からは、論文では肝臓及び腎臓の炎症はフィプロニルの影響としております。下記の参考Tableから見ても、こちらは〇〇に御作成いただいたものですが、本研究では肝臓、腎臓の炎症が強いようで、その結果、血中肝機能、腎機能マーカーの異常が伴っていると考えられます。2年間慢性毒性/発がん性併合試験（SDラット）でこれらの炎症が認められないこととの文献との差はよく分かりませんが、飲水投与、系統差でしょうか。当日審議でお願いしますといただいております。

また、文献全体に関してですけれども、本文献は雄のみが対象、飲水投与なので取扱いに注意が必要と思われ、当日審議でお願いしますといただいております。

〇〇からは、投与期間が異なりますので、発がん性試験と同列に評価することはできないと考えます。ここでは、記載どおり、AST、ALP及びLDH増加が認められたということとでいいと存じますといただいております。

〇〇からは、全体に対してですけれども、本文献の取扱いについては当日審議でお願いいたします。

〇〇からは、一応、NOAELを上回る用量での変化であり、このまま記載しておいてもよいように思います。しかし、GLP試験とは変化の発現用量に齟齬も生じており、試験目的が異なることを理由に評価に用いないということも再考してもよいかと考えますといただいております。

【事務局より】としましては、文献No. 9から関連する所見についてまとめられたTable 1、2、4を添付しておりますので、必要に応じて御活用いただければと思います。

次に4ページでございます。2行目から急性神経毒性試験の検討ということで、23番の文献でございます。こちらの【事務局より】としましては、安全性試験で動物の活動性に関連する認められた所見を表にまとめており、本文献及び本文献で認められた影響の取扱いについて御検討をお願いしておりました。

〇〇からは、マウス急性毒性試験において自発運動に変化が認められておりますので、補足する関連所見として扱ってもよいかと考えますといただいております。

次に、7ページをお願いします。2行目からGABA_A受容体に対する作用の*in vitro*の試験でございますけれども、こちらは〇〇より幾つか修文をいただいております。内容については、特段コメントはいただいております。

次に8ページの3行目からですけれども、肝細胞内核内受容体PXR及びCAR活性化検討試験でございます。こちらは8番の文献でございます。こちらにも内容については特段コメントをいただいておりますが、一部事務局で追加修正をさせていただいております。御確認をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、机上配布資料2の1ページ目、3行目、亜急性毒性試験からですけれども、11行目、【事務局より】のボックスです。4つありまして、1点目は、毒性試験で測定されない酸化ストレスマーカーについては、本文中には記載しませんでしたということに関して、〇〇以外は事務局案に同意するということですので、〇〇、御意見を申し上げます。

〇 〇〇

〇〇です。ありがとうございます。

本来、試験、実験の目的と異なるところで使っているので、その前提は後で見たときに分かるように書いておいたらいいかということでこのようにしましたが、これは後の〇〇の目的が違うので再考してもということにもつながるかもしれませんので、そこは特にこ

だわりはございません。どちらでも結構だと思います。

○ ○○

ほかの先生、よろしいですか。

では、こちらは事務局案どおりにしたいと思います。また後でさっきの○○のことで議論されるかと思えます。

では、2点目のAST、ALT、ALP及びLDHの増加について、50%以上の変動が認められた用量を影響として記載しましたということに関しては、私は専門ではないのでよく分からないのですが、○○、肝臓についてはこれはよいということでもいいのですか。問題は3点目のほうですか。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

では、こちらはよろしいということで、問題は3点目ですね。3点目の肝臓及び腎臓の病理学的変化について、本文中には影響として記載しませんでしたということに関して、ほかの先生は事務局案どおりでよいということですが、○○は、腎臓に関してはちょっと問題があるのではないかということですので。説明をお願いできますか。

○ ○○

○○です。

2ページ目のボックスのところいろいろな可能性のある拾える所見としてマックスで書いてみたというのが僕の示している回答になります。ほかの先生方の御意見を聞いて、やはり組織写真とかきちんとしたエビデンスが取れていないという意見が多いので、信憑性がかなり低いかと、よって、取り消したいと思っていますところでは。

以上です。

○ ○○

○○はどうですか。

○ ○○

ここに書いてあるとおりののですが、やはり肝臓で言うと炎症と取られているところは多分正常動物でもみられる範囲かなと思っているところですか、変性もそうですね。あと、アーティファクトも結構強くて、標本自体が正確につくれているのかという疑問もあります。腎臓に関しては、異常所見で取っているところは正直どれのことなのかよく分かりませんし、この所見のスコアも、先ほどほかの先生からもありましたように、発現例数なども記載されていませので、やはり病理についてはあまり積極的に取り上げようとは思わないというのが個人的な意見です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も○○も記載しなくてもよろしいという意見ですが、それでよろしいですね。

○ ○○

○○です。

○○のおっしゃっていることはすごくよく分かるのですが、私も最初は書いたほうがいかと思ったのですけれども、Table 4を見て、n=6であることは分かるけれども、どのくらい発現しているかというのが分からなかったので、記載しなくてもいいかなと思いました。

以上です。

○ ○○

○○、何かありますか。

○ ○○

私も今いただいたとおりで、血液生化学所見ぐらいでいいのかなと思っております。

以上です。

○ ○○

では、3点目に関しては、事務局案どおり、本文中には影響として記載しないということにしたいと思います。

4点目ですけれども、ADIの設定根拠とされる2年間慢性毒性/発がん性併合試験で、投与群の雄でTPの増加が認められましたが、AST、ALT及びALPの増加は認められませんでしたという、これはこの内容でよろしいかということですね。

○ ○○

そうですね。安全性試験の結果も踏まえつつ、実際に評価書案に記載するかどうかというところを御確認いただければと思います。

○ ○○

○○と○○が御意見あるようですけれども、○○、御意見をお願いします。

○ ○○

ほぼ同じような用量域で発現しているパラメータが違ってしまっているということなのですね。評価の目的としてはもちろん違っているのですけれども、血液生化学パラメータとかも使えるデータかなと思い、この論文自体は評価に使用する可能性があるというふうに判断させていただいたのですが、実際にGLP試験で同じような用量域でこの所見が出ていないということなので、それを例えばNOAELの判断基準にできるのかというと、それほどインパクトがある変化なのかというのをもう一回考えたほうが良いと思って、このようなコメントをした次第です。それで答えになっていますかね。

○ ○○

この論文を使用しないということでもよろしいですか。

○ ○○

それなので、使用するとしたら血液生化学パラメータのAST、ALTとかいうところが増えるということ、そこはある意味でいいと思っています。ここのコメントで言うと、○

○がコメントしてくださったようなものは事実ベースとして私はよろしいかと思うのですが、トータルで考えたときに、その所見もNOAELの根拠みたいになるかどうかというところ、同じような土俵に上げていいのかというのがちょっと不安な部分ではあります。

○ ○○

ほかの先生、今の○○の御意見について何かありますでしょうか。

どうぞ。

○ ○○

○○です。

私も使用しない方向に変更していいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

改めて見てみると、肝臓パラメータの値もかなり上がっているかなと思います。それはGLPの試験と齟齬があるということで、これを採用するほどの信頼性があるのかということを見ると、○○の意見と同じですけれども、採用しないということでもいいのではないかと考えています。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

こういう実験がされていて、公表論文となっているということで、そういうことがデータとして世の中に存在しているということを示すには必要かとは思いますが、評価という観点からは、○○のおっしゃるような意見でいいかというふうに思います。

以上です。

○ ○○

では、使用しない方向でいきますか。よろしいですね。では、そうします。

文言はどうなるわけですか。記載内容は変わらないですか。

○ ○○

評価に完全に使用しないとなりますと、評価書に記載しないという選択肢もあります。ただ、定性的にこういう情報が出ていたと参考的に記載するという場合もあるかと思いますが、その場合は、若干何かこの試験の限界みたいなもの、考察みたいなものも添えて記載していただいたほうが、かなり低用量で影響が出ていることもありますので、よろしいかとは思いますが。

○ ○○

記載内容はそのままにして、参考という形にするということですか。それがよろしいということですか。

○○どうぞ。

○ ○○

○○ですけれども、ありがとうございます。

御提案なのですけれども、先ほど来、先生方に御議論いただいたように、この試験の結果自体そのものは、実験条件等からしても信頼性が少ないのではないかとということで、少なくとも0.2 mg/kg体重/日でこのような症状が認められているということは、2年間のGLPの試験とかなり齟齬が出てきてしまう。そういったところから、このまま置いてあると、この用量をどう判断したのかということになると思いますので、せっかく御議論いただいたので、このような試験があったけれども、一般的に我々が使っているときのいつもの参考資料と同等の意味で、PODの判断とはしない。実験条件等の観点から、このデータ自体に関して数値的な判断はできないが、こういった所見が認められたというようなコメントを加えて残すという手もあるのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

毒性の先生、いかがでしょうか。今の○○の御意見ですけれども。

○○、お願いします。

○ ○○

事務局に質問なのですけれども、普通に評価書のときに使っている、例えばタイトルの「[公表文献]」の横に参考資料という肩書きがついてということになるのでしょうか。そういうことをしていいということなののでしょうか。

○ ○○

文献の扱いについてですけれども、「[公表文献]」というマークは調査会審議後削除になります。

参照を見ると公表文献のデータであるということが分かります。特に参考資料といういつもの整理はしていないところです。今回の場合ですと、検査項目が限定的であることは脚注に記載をまずしてしまして、NOAELの数字も出してはいないというところで、ここの脚注辺りに、今、○○がおっしゃったように、試験条件ですとか、安全性評価資料との整合性の観点ですとか、そういった点から定量データとしては扱えないものだと判断したというようなことを、文言は今考えられていないのですけれども、少し入れるというのも一案かと思います。

○ ○○

どこかに記載して明記する。いつもの参考資料というマークはつけないということですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

それでよろしければ、記載を残すという方向でいいかと思います。

○ ○○

今の提案は、このまま公表文献という形で記載を残して、脚注に今の事務局が話したようなことを入れるということでもよろしいでしょうか。

○ ○○

○○ですけれども、いいと思います。○○がおっしゃったような形で。せっかくこういう公表文献を確認するという取組をしているので、そういう形で載せるということでもいいと思います。

以上です。

○ ○○

ほかの先生もその方向でもよろしいですか。

では、そういうことにしましょう。文言については、事務局のほう、お願いします。後で確認したいと思います。

次に、4 ページの2 行目、急性神経毒性試験の検討（マウス）[公表文献]ということで、23 番の文献についてです。このような形ですけれども、○○はこれでよろしいですか。

○ ○○

○○に同意いたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も意見が書いてありますが、よろしいということですね。

○ ○○

一応残していいかと。記載もこのとおりかと思いますが。これが用量設定根拠になるようなものかどうかというところは注意していかなければいけないかというのは、5 mg/kg 体重で変化が出ていますけれども、その下の用量設定が0.5 mg/kg 体重になってしまうので、そうするとほかの試験等のNOAEL といつか、発現用量のところでも少し補足したほうがいいのか、その辺をちょっと考えなければいけないかと思っております。

○ ○○

○○、今の○○の御意見ですけれども、どう思われますか。

○ ○○

確かに今、○○がおっしゃったように、少し用量のことを考えないといけないかと思うのですが、どうしたらいいのかというのは、ちょっと私には分かりません。

以上です。

○ ○○

先ほどのように脚注につけますか。

○ ○○

○○ですけれども、やはり今、前の議論のときにあったように、残すのは当然、文献として残したほうがいいと思いますけれども、必ずしも用量設定のPODの評価というか、用量評価に使えないかどうかは分かりません。あと、この論文の試験の用量設定自体、GLPの試験との間で行ってしまっているの、NOAELがうまく取れないところにたまたま挟まってしまっているの、そこは試験間の違いもあるかと思われ、その辺も踏まえて書いてもいいかとはちょっと思いました。

以上です。

○ ○○

では、こちら事務局のほうにお願いしていいですか。

○ ○○

記載案は考えさせていただきたいのですけれども、1つ事務局から御質問なのですが、机上配布資料2の4ページの9行目に安全性評価資料として提出されているデータの所見を抜き出した表がございますけれども、用量のレベルが違うので、必ずしも一緒になるということではないとは承知しているのですけれども、こちらはマウスの試験、比較的高用量の急性毒性試験ですとか一般薬理試験ですね。ラットの試験もあるので、こちらでは自発運動の低下の方向での影響が出ていまして、今回の文献では、どちらかという増加の方向であったりということかと思うのですけれども、この辺りの解釈をどのようにしたらよいかですとか、そこと絡めて用量の差とか、先ほど○○がおっしゃった、ちょうどこれまで出されているデータの間の用量みたいなところで試験がやっていると、そういった御意見との関連性というか、そういった点も少し御意見いただければと思います。

ただ、ラットの混餌での低用量ですと若干活動亢進といった影響が出ているとか、この辺も含めて何らか御意見いただけないかと思ひまして、急に申し上げてすみません。

○ ○○

○○、どうですか。

○ ○○

事務局がおっしゃるとおりかと思ひます。ただ、マウスだと26 mg/kg体重以上で自発運動が亢進したり、低下したりみたいなことで、用量の差で出方が違うのかということ推察したのですけれども、きっと○○のほうに御専門でいらっしゃると思ひます。用量の差によって出方が変わってしまうということがあるのかということ考えた次第です。

○ ○○

○○、何かありますか。

○ ○○

あくまでも推測ですが、恐らく低用量では亢進があつて、高用量になると下がってくるというタイプの薬かと想像すると、やはり今回の文献で出てきている程度では亢進が起こって、その後、用量が上がっていくにつれてまた落ちてくるというベルシェイプのような形の結果かというふうには推察がされます。

以上です。

○ ○○

承知しました。そうしましたら、文献の情報として、こういった情報が得られていることについては評価書に記載するという事で承りました。

あと、この試験の影響が出ている用量と、ARfDは単回の試験ですので、そういった Health-based guidance value との関係については、食品健康影響評価のところで再度御確認いただきたいと思います。

○ ○○

では、そういうことで記載を考えていただきたいと思います。

次は、7ページの2行目、GABA_A受容体に対する作用ということで、こちらのほうは○○から修正いただきました。特にこちらでよろしいかと思ひます。

8ページに関して、事務局のほうに修正していただきました。この2つの修正について、特に何かコメントがありますでしょうか。よろしいですか。

では、こちらで机上配布資料2は終了しましたので、次をお願いします。

○ ○○

それでは、机上配布資料2のほうに記載しておりませんでした評価に使用する可能性のある文献、61番、62番、67から87番に関連した記載について御説明をさせていただければと思ひます。

お手元に資料1の評価書案を御準備いただければと思ひます。

59ページをお願いいたします。14行目から2年間慢性毒性/発がん性併合試験のラットの試験でございます。こちらは、60ページの14行目から17行目にかけて、文献の61番、62番を引用する形で、進行性腎症に関するヒトへの外挿性に関する考察を追記させていただいております。こちらについて事前に御確認いただきまして、○○、○○、○○より、問題ない旨の御回答をいただいております。

次に、少し飛びまして、77ページをお願いいたします。13行目から25行目にかけて、甲状腺ろ胞細胞腫瘍についてのまとめを記載させていただいております。もともと7行目から10行目にあるように、その他の試験の(1)から(4)のまとめとして甲状腺ろ胞細胞腫瘍に関する考察を記載しておたのですけれども、そこを修正する形で、ヒトへの外挿性についても記載するといった形にさせていただいております。こちらについても事前に御確認いただきまして、○○、○○、○○より、問題ない旨の御連絡をいただいております。

以上でございます。

○ ○○

60ページ、13行目からの赤で書いた修正案ですね。こちらに対しては、○○、○○、○○より、特にこれでよろしい、問題ないということです。

2つ目は、今話されました77ページの13行目からの修正案に関してです。こちらに関しても、78ページのボックスにありますように、○○、○○、○○より、追記案は非常によいという、同意しますという意見が出ています。よろしいですね。

次をお願いします。

○ ○○

ここまでで公表文献の疫学以外について一通り御確認をいただけたかと思います。

もう一点、公表文献について御確認いただきたいと思います。お手元に机上配布資料3をお願いいたします。こちらは公表文献報告書において、第2段階で適合性なしとされた文献の一覧でございます。こちらについても、あらかじめ先生方に御確認をいただいております。適合性なしとした判断理由が適切ではなくて、食品安全委員会のガイダンスの評価の目的と適合性に関する基準を満たす可能性があると考えられる文献がありましたら、お知らせくださいとしておりました。特段、先生方からコメントはございませんでしたが、こちらで問題ないか、念のため御確認をいただければと思います。

○ ○○

今、話がありました机上配布資料3です。第2段階で適合性なしと判断された文献一覧ですけれども、何か御意見ありますでしょうか。よろしいですか。

では、大丈夫ということです。

○ ○○

それでは、確認事項について、リスク管理機関から回答が提出されましたので、そちらに関する内容の御確認をいただければと思います。そのほかの部分についても御確認をお願いしたい部分が少しございます。お手元に改めて資料1のフィプロニルの評価書案の御準備をお願いします。

おめくりいただきまして、15ページをお願いします。環境動態のほうですけれども、こちらは○○より、追加のコメントはございませんといただいております。

次に23ページをお願いいたします。家畜代謝試験の①ヤギ、その次に②としてニワトリがありますけれども、こちらについて確認事項が出されておりました。内容としましては、家畜代謝試験のニワトリとヤギにおいて、各試料中で認められたフィプロニル及び代謝物の%TRRが算出されておりましたので、こちらを算出して、示すことということで確認事項が出されておりました。

25ページの【事務局より】ボックスに記載をしておりますけれども、11月20日付で一度リスク管理機関から回答がございまして、こちらについては机上配布資料1として準備させていただいております。回答を確認したところ、ニワトリのほうでは試験成績報告書

の%TRRの値、抽出画分の%TRRの値に、%Radioactivity in regionの値を掛けて算出されていたのですが、ヤギのほうでは試験成績報告書の%Radioactivity in regionの値がそのまま記載されて、提出されてきたといった内容でございました。算出方法が異なっておりましたので、どちらの値も適切かどうかというのをリスク管理機関に問い合わせましたところ、12月13日付で【事務局より】ボックスの中段辺りから記載しております回答がございました。内容としましては、泌乳ヤギと産卵鶏でお伝えした%TRRの値の算出方法は異なっているのですが、その考え方は以下のとおりということで、どちらの考え方に従っても、主要代謝物には変更がないことから、JMPRにて報告済みの数値を用いさせていただいた旨、いただいております。

この回答を踏まえまして、事務局としましては、机上配布資料1の数値を用いながら、表を修正しまして、脚注で補足をしたというような対応をさせていただいております。こちらについて、御担当の先生方に御確認をお願いしていたしましたところ、コメントをいただきましたので、御紹介させていただきます。

まず、〇〇、〇〇からでございます。泌乳ヤギと産卵鶏で%TRRの算出方法が異なるのは、評価に際して混乱を生む原因になると思います。データがあるのですから、泌乳ヤギも産卵鶏と同様の算出方法にしたほうがよろしいかと存じますといただきました。

〇〇からは、24ページの表17の修正後のフィプロニルの値について、JMPRの2021年のTableにある値と微妙な違いは有効数字でしょうかとコメントをいただいております。こちらについてですけれども、JMPRがどのように算出したかというのは、JMPRの評価書から確認はできなかったのですが、表17の%TRRの値については、リスク管理機関からの回答を基に、事務局としては修正をさせていただいたところでございます。

回答のほうで有効数字が2桁となっていたものについては、試験成績報告書に記載されている値を基に、有効数字3桁で記載しているところがございます。

また、2 mg/kg飼料投与群の肝臓、腎臓及び腎周囲脂肪、10 mg/kg飼料投与群の肝臓及び腎臓の未同定代謝物については、JMPRの2021年の評価書では、複数の未同定代謝物の合計値が記載されていたのですが、本評価書においては、単一成分の最大値を記載したところがございます。

次に26ページ、下の行からニワトリの試験ですけれども、こちらも同様に確認事項を出してまして、内容としては、28ページのボックスに記載させていただいております。先ほどもお伝えしましたけれども、回答とその後の補足を踏まえて、表19を修正するといった対応をさせていただいております。

〇〇、〇〇からは、産卵鶏に関しては、この修正で結構だと思いますといただいております。

〇〇からは3点ほどコメントをいただいております。

まず、表19の総残留放射能の値についてですけれども、こちらはリスク管理機関が参照しているJMPR、2021年のTableの値とは異なるケースが多いということでした。こ

ちらについて、総残留放射能についてはJMPRのTable33から35が、どの値を引用しているか、また、どのように算出しているかというのは評価書の中から確認できませんでした。こちらの評価書案では、肝臓、皮膚、腹膜、脂肪及び骨格筋については試験成績報告書の57、66、75ページに記載された平均値、卵黄及び卵白については、報告書の53ページに記載されたDay28の平均値を記載させていただいたところでございます。

試験成績報告書の関連するTableの抜粋は、机上配布資料5として準備させていただきましたので、必要に応じて御確認いただければと思います。

次に、〇〇からのコメントの2点目としまして、表19の0.05 mg/kg飼料のフィプロニルの卵黄など、幾つかの値について、JMPR（2021）の評価書のTable33、34、35に合わせて修正しました。有効数字が理由であれば、もとに戻してくださいといただいています。

2点目に対する【事務局より】ですけれども、抽出画分及び各成分の%TRRについて、こちらにもJMPRの2021年のTableの値とリスク管理機関から提出された回答の値が異なる理由については事務局では確認ができませんでした。評価書案についてはリスク管理機関からの回答を基に作成したところでございます。

また、2 mg/kg飼料投与群の卵黄の未同定代謝物の値について、試験成績報告書から未同定代謝物としては3成分が検出されていることから、3成分のうち単一成分の最大値を記載していたのですけれども、修正いただいたとおり、3成分の合計値を記載したほうがよいか、御確認をいただければと思います。

次に、〇〇からのコメントの3つ目でございます。25、26ページのリスク管理機関からの回答とJMPR、2021年の評価書を確認しました。要するにJMPRにおける報告の値をそのまま利用することでデータの調和を図ることができるかと理解しました。そのために、事務局が脚注を追加したことは適切と判断します。質問ですが、「産卵鶏については表題にあるとおり」が意味するところが理解できませんでした。なお、表中の数値がJMPR（2021）と微妙に違うところがあるので、一部は修正案を書き入れましたが、全体を御確認くださいといただいています。

3点目に関する【事務局より】からですけれども、「産卵鶏については表題にあるとおり」というところについて、こちらはJMPRの2021年の評価書のTable33から35の表題の最後に、”recalculated values reported in study to be % component in extract analysed”ということが記載されておりまして、こちらのことを指していると思われます。JMPRの評価書については机上配布資料4として抜粋しておりますので、こちらにも必要に応じて御確認をいただければと思います。

次に36ページをお願いします。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65ページをお願いします。確認事項の2点目としまして、90日間亜急性神経毒性試験のラットについてですけれども、OECDガイドラインとの相違点について、投与1

週及び2週における一般状態観察及び機能検査の未実施がございました。こちらについて、もともと急性毒性試験の結果を踏まえた考察がされていたのですが、反復投与試験の投与期間中の検査の未実施であることを改めて確認した上で、ほかの毒性試験や毒性プロファイルなども参考にして、具体的な測定項目を挙げた上で総合的に再考察するように依頼をしておりました。

こちらについて、リスク管理機関からは回答がございまして、回答内容については、65ページから66ページにかけて記載をさせていただいております。

内容としましては、ラットに35日間反復経口投与し、血中濃度推移を調査したところ、定常状態には投与5日から9日の間に到達した。したがって、当該試験における投与4、9、13週での詳細な一般状態の観察及び機能検査において神経毒性に起因する異常が認められなかったことから、1週及び2週においても異常は認められなかったことが想定されるというような回答でございました。

〇〇、〇〇からは、回答の内容に同意いたしますといただいております。

〇〇からは、回答内容では、血中濃度について議論されているが、脳内濃度は速やかに上昇し72時間にはピークを迎え、その後低下している。1から2週における変化が4週目以降と同等であるか判断できない。

〇〇からは、4 mg/kg体重/日で35日間反復投与した際の投与初期の観察結果があれば、この説明でもいいのかと思います。しかし、実際には観察されておらず、また、本試験は150 ppmの混餌投与であり、その検体摂取量は4 mg/kg体重/日を上回っていますので苦しい説明のように思いますといただいております。

次に、発達神経毒性試験のラットでございます。こちらでも確認事項を出してございまして、確認事項としましては、67ページの11行目の下のボックスでございます。こちらでもOECDガイドラインとの相違点について、もともとは投与期間の不足について、2世代繁殖試験の結果を踏まえた考察がされていたのですが、2世代繁殖試験では実施されていない項目があるということで、改めて再考察を依頼しておりました。こちらについて、回答については、67ページから68ページに記載しております。

〇〇からは、回答内容から、投与期間の不足がフィプロニルの安全性評価に影響を与えることはないとする判断でよろしいかと思います。

〇〇からは、リスク管理機関からの回答を確認し、受入れ可能と考えますといただいております。

まずはここまででお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございました。

確認事項ということで、最初は15ページかな。ここは特に何もなくて、特に問題ないと思います。

23ページ、家畜代謝試験です。こちらに関しては、25ページのボックスです。【事務局

より】に対してリスク管理機関からの回答があり、それについては、〇〇、〇〇から意見が出ていますけれども、算出方法にしたほうがよろしいと存じますというのは、これはそういうふうにしたのですか。どこかに反映されているのかな。していないですよ。

では、取りあえず、〇〇、このことについて御意見をいただけますか。これが必要だということ。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、ここに書いてあるとおりのので、数値はいただいたのですけれども、%TRRと%TARが混在しているのではという点です。

もう一点、%TARを%TRRに換算できるということ、そういう情報があると伺ったので、直せるのだったら同じ単位にしたらどうですかという提案になります。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇も同じ意見ですね。

〇 〇〇

そうです。

〇 〇〇

これを直すのは結構大変ですか。

〇 〇〇

リスク管理機関に再度算出を求めます。

〇 〇〇

再度リスク管理機関に問い合わせるということですか。分かりました。では、そうしていただければと思います。

あと、〇〇への回答には、事務局の回答はこちらでよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、私のほうは基本的に25ページにあるリスク管理機関からの回答で納得した上で、もう一回、この表のデータを見たのですが、見たデータの基になるところがちょっと違っていたらしく、再度事務局のほうで試験成績報告書を基に書いたらこうなったというのを確認したところ、事務局の修正どおりでいいと判断しました。

私からは以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

次は26ページ、ニワトリです。こちらに関しては28ページのボックスです。こちらも【事務局より】の回答に関して、〇〇、〇〇からは、これで結構だという意見をいただいています。

〇〇からは新たに3つ質問が来て、それについて事務局から回答されていますけれども、

この回答に関してはいかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

先ほどのヤギと同じで、リスク管理機関からの回答がいいという前提で私なりに調べたことをコメントしました。事務局のほうでは、この試験成績報告書をベースに記載するとういう結果になるということで私は理解したことと、あとは私の理解不足で、これまで複数の未同定産物の場合は単一成分の最大値を記載してきたことをすっかり忘れていて、そのままJMPRの値を引っ張ろうとしたのですけれども、事務局からは、従来の食品安全委員会どおり一成分の最大値を記載したということです。それは私の判断ミスなので、事務局の修正どおりで結構です。

私からは以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

次は36ページ。こちらは特に○○、○○よりはコメントありませんということで、問題ないと思います。

次は65ページ、90日間亜急性神経毒性試験（ラット）で確認事項があります。確認事項としては、OECD424との相違点に関して、リスク管理機関からの回答があったという連絡が事務局からあって、○○、○○からは、この回答内容に同意するということですが、○○、ちょっと御意見があるようですので、お願いします。

○ ○○

○○ですけれども、ここの文献というかデータで示されているFisherのデータを見ますと、血中濃度に関してはこちらに記載されているとおりの5日目から9日目で定常状態に達しているということなのですが、脳内濃度も別に示されていて、脳内濃度に関しては72時間でピークになるという結果が記載されております。それから落ちていくという結果になっていますので、それを考えますと、最初の1から2週が4週目以降と同等であるかというのは、これだけでは判断できないというのが私の意見です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

○○、お願いします。

○ ○○

私はこのようにコメントをさせていただいたのですね。定常状態に達するまでの血中濃度のことを書いていますけれども、結果的には、例えば4週、9週、13週で詳細な観察がなされているので、それをもって総合的に受入れは可能ではないかなと考えているのですけれども、回答について、血中濃度のところとすり合わせができていないのに、この回答はどうなのだろうということでコメントをさせていただいた次第です。それなので、受

入れは可能ではないかと考えております。

以上です。

○ ○○

リスク管理機関にさらに問い合わせたほうがよろしいでしょうか。

○ ○○

私は別に、この血中濃度のところの回答自体が妥当とは思っていないだけで、トータルで考えると、例えばほかのポイントで見ているところで観察されているので受け入れざるを得ないのかというような見解を持ちました。

以上でございます。

○ ○○

○○も特にリスク管理機関へは何か求めるものはありますか。

○ ○○

いえ、回答としてちょっと判断できないと思ったところですので、特に大丈夫かと思えます。

○ ○○

分かりました。では、そちらは御意見ということでおさめたいと思います。

次は66ページの発達神経毒性試験の確認事項です。こちらは、67ページ、11行目のボックスにOECD426との相違点に関して、事務局より、リスク管理機関の回答があったということで、回答内容が記載されています。回答に関して、○○、○○からは、特にこの回答でよろしいという意見をいただいていますけれども、○○、よろしいですね。

○ ○○

○○です。

結構でございます。よろしく申し上げます。

○ ○○

これで今のところは終了しましたけれども、次をお願いします。

○ ○○

発達神経毒性試験のラットのところで一部、お伝えを忘れていたところを紹介させていただきます。一部、事務局で記載整備をさせていただいておりまして、66ページの10行目から12行目にかけて無毒性量を記載していたのですが、そちらを67ページのほうに移したという修正をさせていただいております。

次に71ページ、遺伝毒性試験ですけれども、こちらについては○○、○○より、特段追加の意見はない旨、いただいております。

次に74ページ、75ページをお願いいたします。74ページ、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、○○より1点修正をいただいております。表85の「クリアランス」というところを、表86の胆汁中排泄クリアランスとの区別をはっきりさせるために、追記したらいいと思いますということで、「血中クリアランス」に

修正いただいております。

その次、82ページをお願いします。18行目から疫学の研究で、24行目から①甲状腺機能等との関連でございます。こちらはフランスと韓国の試験結果があるのですが、83ページの10行目からの韓国での結果について、前回11月の調査会で御審議の結果、記載案については御担当の専門参考人に御検討いただくこととされまして、記載案を御提供いただきましたので、そちらを10行目から31行目にかけて記載させていただいております。

【事務局より】で1点、84ページのところで伺っておりますけれども、ほかの評価書の記載例などを考慮しまして、記載整備をさせていただければと思っております、修正案について【事務局より】ボックスの中に記載しておりました。こちらについて、〇〇より、承知しましたというふうにいただいております。

また、83ページの脚注の16番のところでアプガースコアの定義を書いているのですが、こちらについて〇〇より修文をいただいております。

次に、85ページの4行目から出生時体重等との関連ということで、こちらも11月の調査会での審議の結果、記載案については御担当の専門参考人に御検討いただくこととされまして、記載案を御提供いただいたものを記載しているところでございます。こちらについて、〇〇より、承知しましたというふうにいただいております。

その下の26行目から32行目にかけて、これまでの調査会の御議論を踏まえて疫学研究のまとめを記載しているところでございます。〇〇、〇〇より、記載案で問題ない旨の回答をいただいております。

次に、86ページの2行目から、その他の情報（中毒事例）ということで、症例報告を掲載させていただいております。こちらは確認事項の4点目として、リスク管理機関に提出が求められていたものを追加したというものでございます。内容としましては、87ページの3行目の下のボックスですけれども、もともと疫学以外の文献として提出されていた88番の文献ですけれども、こちらで引用されている文献、参照51、52、53、56について、こちらでも検討が必要であると考えられ、提出が求められておりました。これらの文献のうち、参照51と52については表94に追記をしております。また、参照53と56については、摂取したフィプロニルの量が報告されておらず、適切なばく露情報がないため、追記はしていません。また、症例報告の記載順についてですけれども、フィプロニルとしての摂取量の多いものから記載するといった修正もさせていただいております。こちらについて、〇〇、〇〇より、いずれについても問題ない旨の回答をいただいております。

また、表94の2個目の症例ですけれども、こちらは〇〇から、「全身性強直間代痙攣」を「全身性強直間代発作」に修正いただいております。87ページの一番上の症例についても同じ症状が出ておりますので、そちらも併せて、こちらで修正させていただいております。

また、関連しまして、〇〇より質問をいただいております。表94の1つ目の症例につ

いて、認められた影響等のところで「摂取後」としてありますが、こちらについてのコメントです。88ページに記載をさせていただいておりますけれども、以前も質問したかもしれませんが、この摂取については、経口摂取や誤飲・誤食の表現にしなくても、口から取り込んだことが分かるかと理解してよろしいでしょうか。ほかの症例についても同様、いただいております。こちらなのですけれども、86ページの3行目、その他の情報（中毒事例）の下のところに「ヒトにおける中毒事例（経口摂取）」と記載させていただいております。基本的には経口摂取の内容となっているところでございます。

食品健康影響評価の前までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、また確認だけだと思いますけれども、71ページの遺伝毒性、特にないということですね。

74ページ、その他の試験として、「血中クリアランス」の「血中」というところの追記を○○にいただきました。ありがとうございます。

あとは82ページ、疫学研究です。83ページの10行目から、これに関して改訂案ですけれども、これにはさらに84ページ、ボックスにありましたけれども、こういった修文案にいただきました。内容は、○○、承知しましたということですし、○○もよろしいですね。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

同じく85ページ、出産時体重等との関連ということで、24行目のボックスということですね。これも上記のように記載したということですね。こちらも特に、○○、○○もよろしいですね。

○ ○○

結構です。すみません。コメントしていませんでした。

○ ○○

あとは86ページの上のボックスですけれども、こちらも疫学研究のまとめを記載したということでは、どちらも承知したということで、オーケーです。

さらには、表94に関しては、87ページの3行目からの確認事項のボックスです。参照51と52に関しては、表94に追記したと。参照53と56に関しては追記しないということですね。こちらに関しても、確認事項として特に問題ないと思います。こちらも○○、○○よりもオーケーいただいております。

○○からの摂取ということについてですけれども、3行目のほうに括弧して「経口摂取」とあるということですので、よろしいですね。

○ ○○

○○です。

これで結構です。表題を確認していなかったです。すみませんでした。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、ここまでかな。

では、ここで休憩します。15分までお願いします。

(休 憩)

○ ○○

それでは、89ページから始めてください。

○ ○○

89ページからの代謝/分解物/原体混在物に関する安全性に係る試験の概要ですけれども、こちらについては特段コメントはいただいておりません。

それでは、105ページに移りまして、食品健康影響評価について御確認をお願いいたします。

まず5行目の下に、【事務局より】を記載しております。過去のテストガイドラインに基づき実施された試験があったことに関しては、今回御審議いただいた結果も踏まえて記載をさせていただければと思います。

次に105ページの20行目の下、18行目のところから家畜代謝試験の結果を書いているのですが、19行目のところに波線を引いております。こちらの記載についてですけれども、家畜代謝試験のヤギの結果に併せて修正させていただければと思います。

その次に、106ページをお願いします。106ページの7行目からラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の結果として、甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生頻度の有意な増加が認められたといった結果がございました。こちらについて、もともとのメカニズムの考察については前回御確認いただいて、その他の試験のほうに記載を移すこととされました。今回、公表文献の結果も踏まえまして、ヒトへの外挿性について評価書に記載するという事で御確認をいただいたところでございます。その内容についても、次回御確認いただく際に、12行目の下のところに、その発生メカニズムからヒトへの外挿性、又はヒトへの感受性は低いと考えられたといったような一文を追記させていただければと思っております。

その次、106ページの29行目にばく露評価対象物質について記載をさせていただいております。前版では、農産物中のばく露評価対象物質をフィプロニル（親化合物のみ）、畜産物中のばく露評価対象物質をフィプロニル及び代謝/分解物Fと設定しておりまして、こちらと同じような内容で記載をさせていただいておりますけれども、1点【事務局より】でお伺いしておりました。内容としましては、代謝/分解物Fについて、急性経口毒

性試験におけるLD₅₀がフィプロニルよりも小さく、慢性毒性試験及び発がん性試験等を含めた最小の無毒性量は同程度であるものの、作物残留試験では最大残留値は稲わらにおける0.01 mg/kg、可食部では定量限界未満であることを考慮して、初版や第2版審議時の議論の結果、農産物中のばく露評価対象物質をフィプロニルの親化合物のみ、畜産物中のばく露評価対象物質をフィプロニル及び代謝/分解物Fとして設定されておりました。念のため、前版のままでよろしいか御確認をいただければと思っております。

その下、107ページの上から初版審議時の議事概要と第2版審議時の議事概要を参考までに掲載させていただいております。こちらについて、〇〇からコメントをいただいております。第3版において、ばく露評価対象物質を変更する根拠となる新知見はないと思います。また、ばく露の視点から可食部と稲わらにおける残留状況から、農産物と畜産物でばく露評価対象物質が異なることも問題ないと判断します。第2版審議時のコメントは、毒性の観点からFを設定する必要はないと理解しましたが、それであれば私では判断できませんというふうにいただいております。

第2版審議時の議事概要について補足させていただければと思います。議事録を確認したところ、第2版の審議において、フィプロニル及び代謝/分解物Fの毒性を「ほぼ同程度の毒性の強さである」というふうに表現してよいか議論されていたのですけれども、その毒性の観点から代謝/分解物Gをばく露評価対象物質から除外するかどうかといった内容については議論されておりました。こちらはばく露評価対象物質の検討に当たって、Fの毒性がどうだったかというのを考慮いただく必要があるかなと思われましたので、抜粋させていただいたということでございました。

ADIについては、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験を根拠として、0.00019 mg/kg体重/日、ARfDについては、イヌの90日間亜急性毒性試験を根拠として0.02 mg/kg体重という案としておまして、こちらについて特段コメントはいただいていないところでございます。

追加で1点御確認をいただければと思います。121ページを開いていただければと思います。表120は、フィプロニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等をまとめている表でございまして、ARfDの検討に当たって無毒性量と所見を記載したものであるということでございます。こちらは急性神経毒性試験の①のほうでは0.5 mg/kg体重/日が無毒性量となっている状況で、急性神経毒性試験の②のほうでは2.5 mg/kg体重/日となっているところでございます。0.5 mg/kg体重/日のほうが低いのですけれども、0.5 mg/kg体重/日の次の用量が5 mg/kg体重/日になっていて、その間に2.5 mg/kg体重/日があるので、そちらの無毒性量を採用して、急性神経毒性試験①、②の総合評価としては2.5 mg/kg体重/日を採用しているという状況でございます。

こちらとイヌの90日間亜急性毒性試験の無毒性量の2 mg/kg体重/日を比べたときに、2 mg/kg体重/日のほうが低いので、その2 mg/kg体重/日をARfDの根拠としたという内容でございます。

こちらに関してなのですけれども、先ほど23番の文献で急性神経毒性試験を御検討いただいたかと思えます。こちらの23番の文献では、5 mg/kg体重/日の用量で総移動距離ですとか移動速度の増加が認められていて、影響しなかった量はその下だと0.5 mg/kg体重/日になるといった結果でございました。こちらですと、現状のARfDよりも低い用量であるということもあるのですけれども、こういった文献の内容が、現状のARfDの案に何か影響を与えるのかというのを念のため御確認いただければと思います。よろしくお願います。

○ ○○

では、105ページの食品健康影響評価ですけれども、こちらについては修文があったので、特にこちらは大きな問題はないと思えます。

106ページの31行目からのボックスについて確認してくださいということに関しては、初版及び第2版時の議事概要が書いてありますけれども、こういった形で確認されたと考えております。

○○よりコメントがありましたけれども、事務局から回答がありました。○○、こちらの回答でよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

私が確認できるのは、ばく露のほうの視点からなので、そこから判断すると、ここに書かれている内容でよいと思えます。ただ、毒性のことになると少し分からないのでということで、そのような返事をしているところです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

あと、ADIとARfDに関してですけれども、今、最後に事務局のほうから説明がありました、121ページのARfDの根拠ですね。急性神経毒性試験①と②ということと、あと、先ほど議論があった23番の文献の値と考えるので、全体を加味して、これまでどおり2 mg/kg体重/日になるのですね。ちょっと私としては何となくトリッキーな感じがするのですけれども、○○、御意見いただけますか。

○ ○○

先ほど文献23番のところで議論をさせていただいたように、用量の判断理由というか根拠にはちょっとなり得ないけれども、参考文献として必要だというような折衷案みたいなことでよかったかと思うので、ARfDに関しては、これまでどおりの2 mg/kg体重/日が妥当ではないかなと考えます。

以上です。

○ ○○

ほかの毒性の先生も、これまでどおりARfDに関してはイヌの90日間亜急性毒性試験を

使うということでしょうか。

では、ありがとうございます。

事務局、どうぞ。

○ ○○

先ほど事務局のほうで記載案を作成するという宿題をいただいたこともありまして、しつこくてすみませんが、作成に当たって御意見いただきたいのですけれども、データ自体は5 mg/kg体重/日で影響が出たということで、定量データとしては扱いにくいというような御意見もあったのですけれども、先ほどの机上配布資料2に戻っていただきますと、4ページ目なのですが、純品を使って単回強制経口投与をしているということで、通常、急性毒性の試験などで実施しているような条件とあまり変わらないようにも見えまして、どういった点をもって定量データとして使わないかという点、もう少し詳しく御意見がいただけるようだったらいただきたいのと、あと、定量データとしては使いにくいとしても、5 mg/kg体重/日という用量で影響が出ていて、その影響自体は、先ほどほかの試験と比べていただいて、特段に再現性がないということではないというような御意見をいただいたこともありまして、改めてこの5 mg/kg体重/日という用量と、先ほど121ページで見ていただいたラットの結果、急性神経毒性試験が単回投与で実施されていますが、こちらの用量との関係をもう一度見ていただいて、ラットの試験の各用量で認められている所見ですとか、マウスのほかの試験ですね。マウスは急性毒性試験と一般薬理試験と反復投与試験しかなくて、急性神経毒性試験は実施されていないのですけれども、再現性の観点などから、5 mg/kg体重/日で影響が出ていて、その下の文献の用量としては0.5 mg/kg体重/日しか取れていないという点で、ARfDの値に影響を及ぼさないかというのを所見の出方の観点でも御意見いただけるとありがたいのですけれども、お願いします。

ちなみに、ラットの急性神経毒性試験は63ページ、64ページに記載がありまして、用量としましては、64ページ、5 mg/kg体重/日ですと後肢着地開脚幅縮小というのがありまして、その上の用量ですと結構大きな50 mg/kg体重/日ということで種々の影響が出ているというような結果となっています。

薬理試験につきましては53ページにありまして、これは詳細な観察まではできていないと思うのですけれども、一般状態観察の結果は53ページに記載のとおりになります。お願いします。

○ ○○

では、事務局のほうから議論していただきたいということですので、毒性の先生方に1人ずつ御意見いただきたいと思います。

まず、○○、お願いします。

○ ○○

○○ですが、すみません、まだ整理ができていないのですけれども。

○ ○○

後にしますか。

○ ○○

はい。すみません。

○ ○○

では、○○、お願いします。

○ ○○

ちょっとすみません。私も頭がまだ追いついていなくて、後回しにさせていただいてよろしいでしょうか。

○ ○○

では、○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

机上配布資料2の4ページに【事務局より】で表をつくっていただいているのですが、まずはこの一番上の急性毒性試験のマウスで26 mg/kg体重以上で自発運動亢進だか低下がみられている、これがちょっと説明がうまくいかないということでしょうか。

○ ○○

それについては先ほど御議論いただきまして、高用量ですと低下があるけれども、低用量になってくると亢進が出る可能性もあるというふうに御議論いただいたかと思います。こちらにつきましては、自発運動量だけについて切り出した表なのですけれども、ラットの急性神経毒性試験が実施されていまして、無毒性量近辺の所見を御紹介させていただいたのですけれども、そちらの試験本体の用量に対する所見の出方なども御覧いただいて、もう一度、改めて御確認いただけないかなという趣旨でございます。

○ ○○

今、ページを飛び飛びで言われたので、1つの表にまとめるとかして見やすくすると、いろいろと考察がしやすいかと思うのですが、少し考えさせてください。

以上です。

○ ○○

○○はいかがですか。神経毒性。

○ ○○

それでいきますと、ここにデータはないかもしれないですけれども、23番の文献のデータを見ると、5 mg/kg体重/日に関しては確かに有意な差で、それから、ゼロから0.5 mg/kg体重/日までに関してはほぼ数値としては変わらないという形の結果になっています。そういうことも踏まえて、0.5 mg/kg体重/日まではとにかくほぼ影響がなく、2.5 mg/kg体重/日というところでデータがあればいいのですけれども、ないので、今回の評価書にある②のほうのデータで、2.5 mg/kg体重/日で毒性所見がないということを踏まえてトータルで考えて2.5 mg/kg体重/日でよろしいのではないかというふうには判断で

きるかと思います。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

私も、文献23番に関しての5 mg/kg体重/日については、ちゃんと経口投与もされているし、所見は出ているということで、これはデータとしてしっかりしていると思うのです。それなので、それより下の用量の話になっていて、ほかの試験との比較において、ARfDのエンドポイントになるような所見となると、多分この文献のデータではそれには該当しないのではないかとということで先ほどのコメントをさせていただきました。そうすると、やはりほかの試験も総合的に考えていくと、急性神経毒性試験のラットの②が一番妥当な用量、2.5 mg/kg体重/日辺りですけれども、トータルで考えるとイヌの2 mg/kg体重/日の中では一番低いというところの落としどころになると考えます。

以上です。

○ ○○

○○。

○ ○○

121ページのフィプロニルの単回投与のラットの試験という今のところで、急性毒性試験①は0.5 mg/kg体重/日がNOAELで、今、○○がおっしゃったのは②のほうの2.5 mg/kg体重/日ということですね。

○ ○○

そうです。結局同じ試験の2.5 mg/kg体重/日でNOAEL。結局高いほうでいいんじゃないのという。

○ ○○

分かりました。私も今見て、2.5 mg/kg体重/日というのが急性毒性試験の値にはなるのですが、それよりもイヌの値が2 mg/kg体重/日ということで、そちらを採用ということでもいいように思います。

○ ○○

ありがとうございます。

すみません。御質問申し上げたい点として、文献23番がマウスの試験ということもありまして、マウスとラットを同様に考えてもよろしいかという点もコメントを頂戴できればと。

○ ○○

今、23番の文献を皆さん見られますか。それを見ていただかないと分からないですね。

二、三分、皆さん見てください。

そろそろよろしいですかね。

〇〇、御意見をお願いできますか。

〇 〇〇

まず、論文のアブストの最後から3行ぐらいを見ていただくと、NOAELのところでは彼らが言っているのは、0.05 mg/kg体重/日か5 mg/kg体重/日、この辺がNOAELだと言っています。その根拠になるのが2ページ目、Fig.1、これが評価書のほうに記載されている移動距離とか移動速度に有意差がついて増加していて、その途中の0.05 mg/kg体重/日、0.5 mg/kg体重/日を見ると、対照群よりはちょっと上がっているように見えますけれども、用量依存性がどちらともないので、この辺は全く影響ないと判断されます。

次のページのFig.3の箱ひげ図を見ると、これがオープンフィールド以外の試験結果で、0.5 mg/kg体重/日というドーズが抜けていますが、どれにも変化はない、異常はなかったよということで、多分こちらのほうのFig.3をもって、5 mg/kg体重/日もNOAELじゃないかと判断したのではないかと思います。

なので、先ほど意見がありましたけれども、評価書の121ページを見たところ、ほかのマウスの一般薬理試験どうのこうのを見て、あまり用量設定等が、特に2 mg/kg体重とかその辺りがあまり出ていないのですが、強いて言えば、マウスの一般薬理試験で3 mg/kg体重という数字が出ていますけれども、抗ペンチレンテトラゾール作用というまた特殊なものなので、ちょっとこれはあまり毒性と一緒にたには考えられないかと思います。少なくとも神経毒性とは考えにくいのですが、〇〇いかがでしょうか。

〇 〇〇

それにしても多分、10 mg/kg体重までは無毒性量という形で出ているので、そここのところで行動に関する試験がどのぐらいされているのかというのがちょっと分からないですけれども、一般的にはマウスとラットで違いがあるかということに関しては、一概には言えないのですけれども、大抵は用量的には同等に扱われていると考えています。

以上です。

〇 〇〇

NOAELはどうですか。0.05 mg/kg体重/日か5 mg/kg体重/日かだと100倍ぐらい違うのだけれども、これはどう解釈すればいいですか。用量がないからしょうがないのかもしれないけれども、決めるほうとしては大変ですね。

〇〇、御意見いかがですか。

〇 〇〇

僕も神経毒性の行動のところはよく分からないのですけれども、Fig.1のA、Bが何よりの根拠となっていると思うのですが、これはよく見たらあまり用量相関性も全体として、確かに5 mg/kg体重/日ではついていますが、ないよう見えますし、Fig.1 Bのほうの対照群よりも相当ばらつきがあって、対照群の最大値と5 mg/kg体重/日の最大値がそんなに変わらなくて、その間に収まっているといえれば収まっていますし、これはこれで

統計学を優先して、差は差とはっきり言っていい程度のものなののでしょうか。どうなのでしょう。

○ ○○

やはり行動試験はかなりばらつきがあるものなので、これを差がないと言ってしまうと、大抵の試験で差がないということになってしまうので、これは取らざるを得ないかと判断します。

○ ○○

ありがとうございます。○○からもありましたけれども、やはりマウスの試験と比べても、差としてはマイルドかなというところにはなると思うので、マウスの表120の試験と比べても、そんなに齟齬はないというところかと思いました。

○ ○○

Webの先生、文献を見られていますか。○○、見られていますか。

○ ○○

○○ですけれども、文献は見えています。

○ ○○

では、お願いします。

○ ○○

これで見ますと、確かに0.05 mg/kg体重/日、0.5 mg/kg体重/日と、Fig.1のBですね。○○がおっしゃったように、コントロールのほうのばらつきが大きいとはいえ、ダネットで検定しているので、ちゃんと差は出て、有意であるということからいえば、差があるというふうに判断できると思います。ほかの0.05 mg/kg体重/日と0.5 mg/kg体重/日の群では差がないので、そういうことでいうと、NOAELは2.5 mg/kg体重/日かなというふうには。

すみません。2.5 mg/kg体重/日という数値はマウスですね。難しいですね、これは。

ちょっと別な観点ですけれども、薬物動態の先生方から見て、ラットとマウスで変わるということはないと考えていいですかね。

○ ○○

取りあえず○○、御意見をお願いします。

○ ○○

取りあえずこの文献で5 mg/kg体重/日に影響があるというのは、有意差があるので、それは納得するところですよ。

その1つ下の0.5 mg/kg体重/日は、やはりNOAELというか、影響なしという判断も、それは妥当と言えるのではないかと思います。この文献からはそれぐらいしか私は読み取れなかったのですけれども、以上です。

○ ○○

そんなに低いNOAELではないような気がするのですけれども、そういった解釈でよろ

しいですかね。

では、これは限られたデータの中で5 mg/kg体重/日と0.05 mg/kg体重/日の間と言われてもちょっと難しいと思います。それは同じく、先ほどのラットの急性神経毒性試験①でも、0.5 mg/kg体重/日がNOAELかもしれないけれども、離れているので2 mg/kg体重/日か2.5 mg/kg体重/日ぐらいだろうという考えとそんなに大差はないような感じがします。ですので、こちらはこれまでどおり2.5 mg/kg体重/日より低いイヌの90日間亜急性毒性試験の2.0 mg/kg体重/日をARfDの根拠にしたいと考えていますけれども、よろしいですか。

では、それでいきましょう。

では、最後に移っていいですか。

それでは、本日の審議を踏まえて、フィプロニルの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前と同じ、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性試験の無毒性量である0.019 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.00019 mg/kg体重/日、急性参照用量（ARfD）につきましては、今言いましたようにイヌを用いた90日間亜急性毒性試験の無毒性量2.0 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.02 mg/kg体重/日としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局、説明をお願いします。

○ ○○

先ほどヤギの代謝試験のほうでフィプロニル及び代謝物について、ニワトリと同様の算出方法で%TRRを示すように確認事項を出すということで御指示をいただいたところでございます。こちらについては回答ですとか、それを反映した評価書案の修正につきましては、担当の先生方、座長、座長代理の先生方に御確認いただくということで、改めて調査会にて御確認いただく必要はないということでよろしいでしょうか。

では、そちらにつきましては、回答がありましたら、担当の先生方に御確認をいただきたいと思います。その後、評価書案を修正いたしまして、食品安全委員会へ報告する予定でございます。

○ ○○

では、その他、事務局から何かございますか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会につきましては、次回は2月6日木曜日、午後の開催を予定しております。

○ ○○

それでは、以上でよろしいでしょうか。

ございませんでしたら、以上をもちまして、第34回農薬第五専門調査会を閉会いたし

ます。長い間どうもありがとうございました。

以上