

食品安全委員会農薬第五専門調査会

第39回会合議事録

1. 日時 令和7年7月24日（木） 9:58～12:34

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（エチプロール）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）

加藤専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、祖父江委員

（事務局）

中事務局長、前間事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、櫻井専門官、塩澤専門官、中井専門官、橋本係長、鈴木係長、山守係長、貞廣専門職、藤原専門職、牧野専門職、松元技術参与

5. 配布資料

- 資料1 エチプロール農薬評価書（案）（非公表）
- 資料2 公表文献リスト [エチプロール（疫学以外）]
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 エチプロール参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

そうしましたら、定刻より少しお時間は早いのですけれども、先生方皆様おそろいでい

らっしゃいますので、ただいまから第39回農薬第五専門調査会を開催いたします。どうぞよろしくお願いいたします。

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にて御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1名に御出席いただく予定でございます。

〇〇、〇〇におかれましては、御都合により少し遅れて御出席くださると御連絡を頂戴しております。

また、食品安全委員会から2名の委員が出席しております。

事務局の人事異動について御報告いたします。

事務局次長であった〇〇が退任いたしまして、7月1日付で後任として〇〇が着任しております。

〇 〇〇

7月1日付で着任いたしました〇〇です。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

それでは、以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（エチプロール）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が、本日の会議につきましては、非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料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。

資料でございますけれども、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としてエチプロール農薬評価書（案）、資料2として公表文献リスト、資料3として論点整理ペーパー、机上配布資料として4点御準備をしております。机上配布資料1から3が確認事項に対するリスク管理機関からの回答でございます、机上配布資料4が公表文献に係るものでございます。

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、よろしくお願いいたします。

〇 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いたします。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認いたしましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○ ○○

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（エチプロール）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。

○ ○○

恐れ入ります。そうしましたら、お手元に資料1、資料2、机上配布資料の御準備をお願いいたします。

まず、資料1に基づいて御説明をさせていただきます。

資料1、農薬評価書案エチプロール（第5版）を御覧ください。

表紙の中ほどにございます【事務局より】に記載をさせていただいております。本剤は、令和7年6月19日の第38回農薬第五専門調査会で御審議をいただき、引き続き御審議をいただくものでございます。前回の調査会では、評価書案の急性毒性試験等から生殖発生毒性試験のうち、バイエル原体の試験成績について御審議をいただきまして、【事務局より】のボックスに誤りがございまして申し訳ございませんが、それ以外の部分につきましては、現行のOECDテストガイドラインとの相違点とドシエでの考察について御審議をいただいたものでございます。本日、引き続きの御審議をお願いいたします。

恐れ入りますが、ページを御移動いただきまして、6ページを御覧ください。

4行目から第5版関係ということで、今回の審議の経緯を記載してございます。今回の審議の経緯でございますけれども、農薬の再評価に係る評価要請と、現在登録を持っている会社とは別の会社から新規申請があり、農薬登録申請に係る基準値設定依頼がされております。また、インポートトレランス設定の要請、畜産物の基準値設定の要請がございまして、2025年4月16日付で消費者庁及び農林水産省から評価要請がなされたものでございます。2025年4月22日の第981回食品安全委員会において要請事項説明がなされまして、前回、6月19日の第38回農薬第五専門調査会で御審議をいただき、本日、引き続きの御審議をいただくというところでございます。

ページを御移動いただきまして、12ページをお願いいたします。

1行目から評価対象農薬の概要でございます。本剤でございますけれども、用途といたしましては殺虫剤、有効成分の一般名としては、6行目に記載しておりますエチプロールでございます。

化学名、分子式、分子量、構造式、物理的・化学的性状は12ページから13ページにかけて記載しているとおりでございます。13ページの2行目からの開発の経緯を御覧ください。エチプロールでございますけれども、1994年にローヌ・プーランアグロ社により開発されたフェニルピラゾール系の殺虫剤でございます。作用機作といたしましては、昆虫の γ -アミノ酪酸作動性の神経伝達部位に作用することといったものとなっております。続きまして、14ページをお願いいたします。

安全性に係る試験の概要の御説明に移らせていただきます。

まず、9行目からの土壌中動態試験でございます。

8行目下の【事務局より】に記載をさせていただいております。土壌中動態試験につきましては、今回新たに追加された試験成績はございません。新しい評価書の標準的記載順序に基づき、《修正後》のとおり記載を修正しております。前回の専門調査会審議時にコメントを頂戴した点を含め、今回修正等を行っております。改めての御審議をお願いできればと存じます。

まず、10行目からの(1)好氣的湛水土壌中動態試験をお願いいたします。本試験の結果でございますが、14ページの29行目からの表1に記載のとおりとなっております。

また、ページをおめくりいただきまして、15ページの3行目から(2)好氣的土壌中動態試験でございます。結果は25行目の表2に記載のとおりでございます。

こちらにつきまして、先生方から御修正のコメントを頂戴しておりますので、御紹介させていただきます。

まず、22行目の部分です。事務局でドシエの該当ページを記載していたところに誤りがございまして、以降の試験も同様なのですけれども、〇〇に御修正をいただいております。ありがとうございます。

また、表2の試験条件の記載について、〇〇より土壌水分量の記載は必要ないでしょうかというコメントを前回審議時に頂戴しております。今回、最大容水量の約 $75 \pm 5\%$ と追記をさせていただいております。御確認をお願いいたします。

16ページの2行目から(3)嫌氣的湛水土壌中動態試験でございます。結果は表3に記載のとおりでございます。こちらの試験につきましても、〇〇より35日間のプレインキュベーションについて記載をする必要はないでしょうか、〇〇からも35日間プレインキュベーションを行っておりますというところで御指摘を頂戴いたしまして、表3の試験条件、上から2行目から3行目にかけて35日間プレインキュベート後という記載を追記させていただいております。御確認をお願いいたします。

こちらの指摘について、次の試験も同様にコメントを頂戴しております。同様に修正しているというところで御確認をいただければと思いますが、該当箇所は17ページの2行

目からの（４）嫌氣的湛水土壌中動態試験でございます。こちらにつきましても、試験条件の部分、先ほどと同様のコメントを〇〇、〇〇より頂戴しておりまして、表４の試験条件、２行目から３行目にかけて、好氣的条件下で１週間ブレインキュベート後、３０日間インキュベート、続いて嫌氣的条件下で最長３６５日間インキュベートという形で修正をさせていただきます。御確認をお願いいたします。

続きまして、１７ページの２４行目から（５）土壌吸着試験でございます。結果は１８ページの１０行目からの表５に記載のとおりでございます。特に修正等のコメントはいただいているところがございます。

そうしましたら、１８ページの１６行目から水中動態試験をお願いいたします。水中動態試験につきましても今回新たに追加された試験成績はございませんで、新しい評価書の標準的記載様式に基づき、《修正後》のとおり記載の修正を行っております。

〇〇より、確認しましたとのコメントを前回審議時に頂戴しております。

先ほどと同様になるのですけれども、前回の専門調査会審議時にコメントを頂戴した点を含めて今回修正等を行っておりまして、改めて御審議をお願いできればと存じます。

１７行目からの（１）加水分解試験でございますが、結果はページをおめくりいただきまして１９ページの７行目の表６に記載をまとめております。

（２）水中光分解試験（滅菌緩衝液）の結果を１０行目から記載しておりまして、こちらにも《修正後》のとおり修正を行って、結果は表７に記載しているところがございます。

２０ページの１行目から（３）水中光分解試験（滅菌自然水）の結果でございまして、こちらにも結果は表８にまとめているとおりでございます。

続いて、２０ページの２３行目から土壌残留試験をお願いいたします。土壌残留試験につきましても、今回新たに追加された試験成績はございません。ほ場試験の水田条件について、前版に記載されていなかった１．５％粒剤の結果を追記してございます。また、これまでの試験と同様に、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。〇〇より、確認しましたとのコメントを前回審議時に頂戴しております。

今回、前回コメントを頂戴した点を含めて修正等を行っておりますので、改めて御審議をお願いできればと存じます。

土壌残留試験の結果は、ページをおめくりいただきまして、２１ページの７行目から記載をさせていただきます。

まず、８行目から１０行目にかけて〇〇より御指摘を頂戴しておりまして、表９には反映されていませんが、分解物Nについても調べられていますというところで、分析対象にNが記載されていなかったのですけれども、Nも分析対象とされているということで、〇〇のコメントに基づき、Nを追加する形で修正させていただきます。御確認をお願いいたします。

また、表９の推定半減期、エチプロール＋分解物B、Eの結果について、事務局が「約」

をつけて記載しておりました。一方で、その隣のエチプロール+分解物B、C、D、Eについては「約」がついておりません、〇〇より、この違いは何でしょうか。ドシエにはついていませんでしたとコメントを頂戴しております。

この「約」については報告書に基づいて記載させていただいたものでございます。エチプロール+分解物B、C、D、Eについては報告書に記載がございませんで、ドシエに基づいて「約」をつけない形で記載させていただいているところでございます、御確認をお願いできればと存じます。

環境関係の試験の御説明は以上です。

〇 〇〇

説明ありがとうございました。

今、事務局から詳しい修正内容について説明がありましたが、今後、進行の効率化を図るために、改めて1つずつ確認することはしないで、各先生に全体的に確認したいと思います。

これまでの点について修正内容及び事務局の対応についてですけれども、〇〇、何かございますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、私からは特段のコメントはございません。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがでしょうか。

まだ来ていない。そうですか。では、また後で確認するということにしましょうか。

それでは、一応確認できたということで、22ページの4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験から始めてください。

〇 〇〇

22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をお願いいたします。

4行目下の【事務局より】に記載をしております。こちらの試験につきましては、植物代謝試験（ハゼリソウ）、家畜代謝試験（ヤギ及びニワトリ）、作物残留試験（水稻、コーヒー豆等）、家畜残留試験（ウシ及びニワトリ）の試験が今回新たに提出されてございます。

その下の【事務局より】に記載しておりますとおり、前回の専門調査会審議時にコメントを頂戴した点を含め、修正等を行っております、今回改めて御審議をお願いできればと存じます。また、稲とわた、ピーマンの各試験について、試料中の残留放射能濃度及び代謝物の情報をまとめた表を今回作成いたしておりますので、御検討をお願いできればと存じます。

そうしましたら、22ページの6行目からの植物代謝試験の①稲（茎葉散布処理）をお

願いたします。ページをおめくりいただきまして、結果といたしましては、23ページの15行目からの表10に今回追記させていただいているとおりでございます。

先生方に御検討をお願いしていた点といたしましては、23ページから24ページにかけての【事務局より】に記載させていただいております。

まず1点目といたしまして、11行目から12行目にかけて前版で記載されていた主要代謝経路の記載につきましては、ハゼリソウの後に各植物をまとめて記載する形で修正させていただいているところでございます。

また、2点目につきまして、24ページの上の部分になりますけれども、該当箇所が23ページの3～6行目の記載になるのですけれども、各試料中の放射能分布率に係る記載について、この部分はドシエにおいて申請者算出の値として記載されておりまして、報告書に該当する記載がございませんでした。また、どのように算出された値であるかが確認できないということもございまして、分布率の記載は削除し、総残留放射能濃度を記載する案として御検討をお願いしておりまして、〇〇、〇〇より了解しました、事務局の対応でよいと判断しますとコメントを頂戴しております。

24ページの2行目からの②稲（湛水处理）の試験をお願いいたします。結果といたしましては表11に記載のとおりでございます。

こちらにつきましても、ページをおめくりいただきまして、25ページの6行目下の【事務局より】をお願いいたします。

先ほどの①の試験と同様になるのですけれども、各試料中の放射能分布率に係る記載、該当箇所は24ページの9行目から11行目にかけての記載なのですけれども、申請者算出の値として記載がされており、報告書に記載がないこと、どのように算出された値であるかを確認できないことから削除いたしまして、総残留放射能濃度を記載する案といたしました。〇〇より事務局の対応でよいと判断しますとコメントを頂戴しております。

25ページの8行目からの③わたの試験をお願いいたします。結果は表12に記載のとおりでございます。こちら【事務局より】のボックスを26ページの11行目下に記載しておりますので、そちらを御覧いただきながら御確認いただければと存じます。

まず1点目につきましては、稲と同様に、各試料中の放射能分布に係る記載について削除して、総残留放射能濃度を記載する案として御検討をお願いしておりまして、〇〇、〇〇より了解しました、事務局の対応でよいと判断しますとコメントを頂戴しております。

続いて、〇〇より表12-2の脚注について御指摘を頂戴しております。NDについての説明は必要ないでしょうかということで、事務局で作成した表中の綿実試料の代謝物KとLの欄にNDを記載していたのですけれども、その説明に係る注が漏れておりましたので、〇〇のコメントに基づき、「ND：検出されず」という注を追記させていただいております。

また、〇〇より幾つか御指摘を頂戴しておりますので、御紹介させていただきます。

まず、該当箇所が25ページの14行目になるのですけれども、さやについては表12のコ

メントを参照して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。また、4.55と記載していた部分について、4.55～60.1 mg/kgになるでしょうかという御指摘をいただきまして、修正させていただいております。

また、事務局が試料名をさやと記載していた部分について、ジン・トラッシュ（副産物）でしょうか。これまでわたの試験ではこのような表現をしていたと思いますし、ドシエでもGin副産物、報告書では“gin trash”と記載されていますと御指摘を頂戴いたしました。他剤の例も確認いたしまして、ジントラッシュという形で本文中14行目の記載と表12の試料名の記載を修正させていただいております。御確認いただければと存じます。

また、表12-2の葉の総残留放射能濃度、2回目散布の前の15.9と記載していた総残留放射能濃度の値についてなのですが、ここは代謝物を分析している旧葉だけを取り上げたと理解してよいでしょうかとの御指摘を頂戴いたしました。

この部分についてなのですが、もともと記載していた表12-2は、〇〇より御指摘いただいたとおり、代謝物分析の結果が報告されていた試料のみを記載しておりましたので、旧葉のみの値となっていたところがございます。頂戴した御指摘を踏まえて、代謝物分析の結果が報告されていない試料についても残留放射能濃度を記載するよう修正いたしまして、表12-1として追記させていただいております。御確認いただけますと幸いです。

そうしましたら、27ページの2行目から④ピーマンの試験でございます。結果は28ページの表13に記載のとおりでございます。

まず、これまでの稲、わた等の試験と同様に、各試料中の放射能分布に係る記載について削除いたしまして、残留放射能濃度を記載するよう修正を行っております。〇〇より、事務局の対応でよいと判断しますとコメントを頂戴しております。

また、表13について〇〇、〇〇より御指摘を頂戴しております。

まず、〇〇より頂戴したコメントでございますけれども、表13の3,350 g ai/ha処理区の、完熟果実の抽出画分、事務局で95.9と記載していた値を96.0が正しいというところで御修正いただいております。ありがとうございます。

また、履歴が残ってなくて恐縮なのですが、表13について、括弧つきの値が2行に分かれるような列幅になっておりまして、1行に収まるとよいという旨のコメントを〇〇より頂戴いたしまして、修正させていただいております。ありがとうございます。

そうしましたら、ページをおめくりいただきまして、29ページの2行目からの⑤ハゼリソウの試験をお願いします。こちらは今回追加された試験でございます。

こちら先生方から頂戴したコメントを御紹介させていただきます。30ページの5行目下からのボックスに頂戴したコメントを記載させていただいておりますけれども、まず、該当部分が29ページの3行目からの部分です。事務局がハゼリソウの後の括弧内に学名を記載しておりまして、学名なので削除でよいと思います。単純に「品種名：BALO」でいかがでしょうかとコメントを頂戴いたしまして、御指摘のとおり修正をさせていただ

ております。

また、表14について、総残留放射能濃度のところにLODというワードが出てきたのですけれども、脚注にその旨がないというところで、脚注に示すようにという御指摘を頂戴いたしまして、追記をさせていただきます。

このLODの値なのですけれども、報告書において特に具体的にどれぐらいの濃度になるというような記載が示されておりませんでしたことから、濃度は記載せず検出限界未満のみの記載とする案とさせていただきます。御確認をお願いいたします。

また、29ページの4行目の散布処理としていた部分なのですけれども、表14と合わせて茎葉処理としたほうがよいですと〇〇より御指摘を頂戴いたしまして、修正をしております。事務局の対応に漏れがあり申し訳ございませんが、12行目の散布処理としていた部分についても、そろえるように茎葉処理に戻すよう修正させていただけたらと存じます。よろしくをお願いいたします。

そうしましたら、30ページの7行目から植物における主要代謝経路について御説明をさせていただきます。エチプロールの植物における主要代謝経路は、スルホキシド基の酸化による代謝物Bの生成及びニトリル基の加水分解による代謝物Cの生成であると考えられた。さらに、稲では代謝物Bのニトリル基の加水分解による代謝物Dの生成又は脱塩素による代謝物Kの生成、代謝物Cのカルバモイル基の酸化による代謝物Zの生成又はスルホキシドの酸化による代謝物Dの生成が、わたにおいては代謝物Bの酸化的脱アルキル化による代謝物Fの生成又は代謝物Bのスルホン体の脱塩素による代謝物Kの生成等が考えられたとする案としております。

そうしましたら、31ページの3行目から作物残留試験をお願いいたします。今回、一部試験が追加されております。国内の作物残留試験につきましてはエチプロール及び代謝物Bを分析対象とした作物残留試験が実施されておまして、結果は別紙3-1、3-2に記載させていただきます。149~164ページに具体的な結果を記載させていただきます。

164ページに〇〇より御修正のコメントを頂戴しておりますので、御紹介をさせていただきます。今回追記した別紙3-2の作物残留試験成績の使用量の部分の記載について、例えば190~200といった幅のあるときに、剤型を示すSCというマークをそれぞれについて記載していたのですけれども、この部分、同じ剤型なので1つつければよいということで、190~200^{SC}でよいと思いますが、これまでの慣例であればこれで結構ですとの御指摘を頂戴いたしまして、御指摘いただいたとおり、最後のみにつけるよう修正をさせていただきます。ありがとうございます。

ページをお戻りいただきまして、31ページをお願いいたします。

エチプロールの最大残留値でございますけれども、最終散布21日後に収穫したみかん（果皮）の3.45 mg/kg、代謝物Bの最大残留値は最終散布14日後に収穫した水稻（稲わら）の1.50 mg/kg、可食部においては散布14日後に収穫された茶（荒茶）の1.19 mg/kg

であったとする案としております。

この部分、前回審議時に〇〇、〇〇より値の誤りの修正等をいただきまして、御指摘のとおり修正をさせていただいております。ありがとうございます。

11行目から海外における作物残留試験の結果を記載しており、海外においてはエチプロール、B及びCを分析対象とした作物残留試験が実施されておりました、結果は別紙3-3に記載のとおりでございます。

作物残留試験まで御説明は以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

こちら〇〇と〇〇からの御意見に対して事務局のほうでかなり丁寧に修正していただき、対応されていると思いますけれども、特に大きな論点はないのではないかと思います。〇〇、これまでのところで何か御意見はありますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、事務局の対応で全部大丈夫と思います。

加えて、私のほうで確認するところを間違えたところが31ページにあります。私のほうの確認ミスですので、申し訳ありません。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

27ページのジントラッシュというところですが、〇〇のコメントにはジンの次に中ポツがあるのだけれども、これはどちらのほうよろしいですか。私はこれを言葉としてあまり知らないのです。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、これまで評価書で書かれていた方法で、特についていてもついていなくてもいいかと思えます。

以上です。

〇 〇〇

これでよろしいですか。分かりました。では、それに対応をお願いいたします。

〇〇は今入った。〇〇、聞こえますか。

〇 〇〇

聞こえます。

〇 〇〇

今、ちょうど31ページの家畜代謝試験の前まで終わって、内容について〇〇にも確認していただいたのですが、〇〇は今入ったばかりということなので、次のときまでに全体をフォローしていただいて、内容について確認した旨のことを答えていただければと思います。後でよろしいですか。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

よろしく申し上げます。

それでは、続けてください。

○ ○○

そうしましたら、31ページの23行目から家畜代謝試験をお願いいたします。いずれも今回追加された試験でございます。

まず、24行目からの①のヤギの試験でございます。

25行目、事務局で「在来種」としていた部分につきまして、後ほど御紹介をさせていただきますが、○○からニワトリの試験でコメントを頂戴しておりまして、それを踏まえて「品種不明」に修正をさせていただいております。

結果といたしましては、32ページから34ページにかけて表16、17、18にまとめさせていただいているとおりでございます。

32ページの8行目の記載なのですが、9.70%TRRと事務局で記載していた部分について、前回審議時に○○より誤記の修正の御指摘をいただいております。

この部分なのですが、【事務局より】として○○より頂戴したコメントの下に記載させていただいておりますが、前回審議時には臓器と乳汁、組織とそれぞれ分けて文章を記載していたのですが、今回臓器、組織、乳汁をまとめた記載とするとともに、数値についても再確認し、4.12%TRRに修正をさせていただきました。

この点につきまして、○○より確認しましたと今回頂戴しております。

また、ページをおめくりいただきまして、34ページの14.2 mg/kg飼料群の肝臓の一番右のところです。F/Eの値について、○○より誤記の修正をいただいております。事務局が0.009と記載していた部分を0.090と修正いただいております。御指摘ありがとうございます。

そうしましたら、135ページの8行目から②のヤギの試験をお願いいたします。結果といたしましては表19から21にまとめているとおりでございまして、37ページの表21について○○より御指摘を頂戴しておりますので、御紹介をさせていただきます。

該当箇所といたしましては、肝臓の未同定のところにつけていた脚注の記載、事務局で「複数の成分が含まれ、最大成分は7.2%TRR (0.071 µg/g)であった」としていた部分の「最大成分」について、これは単一成分になるのでしょうかという御指摘を頂戴しておりまして、単一成分の最大値であることが分かるように「単一成分の最大値は7.2%TRRであった」という記載に修正させていただいております。御確認をお願いいたします。

続きまして、38ページの4行目から③のニワトリの試験をお願いいたします。

こちら先生方より頂戴したコメントを39ページのボックスに記載させていただいております。

まず、先ほど少し触れさせていただいたのですけれども、事務局で「在来種」と記載していた5行目からの部分について、〇〇より、これまでも日本以外の場所でも「在来種」の表現は使っていたでしょうかと御指摘を頂戴いたしまして、「品種不明」に修正をさせていただいております。

お戻りいただきまして、本試験の結果でございますけれども、表22、23、24に記載をしているとおりでございます。

こちらの試験の結果について、〇〇より幾つか御指摘を頂戴しておりますので、御紹介をさせていただきます。

まず、38ページの14行目の本文中の記載について、1 mg/kg飼料投与群で0.316 µg/gと記載をしていた数値を0.317に修正をいただいております。

また、19行目の「最大値は14.2 mg/kg飼料投与群における」という部分の投与量の記載を10 mg/kg飼料投与群に修正いただいております。

3点目が、26行目の記載になりますけれども、代謝物Bの%TRRの値に誤りがございまして、事務局が0%TRRとしていた部分を7.72%TRRに御修正のコメントを頂戴しております。

いずれも御指摘のとおり修正をさせていただいているところでございます。御確認をお願いいたします。

また、表24について〇〇より御指摘を頂戴しておりますので、御紹介をさせていただきます。

〇〇より頂戴したコメントは、41ページの4行目下のボックスに記載させていただいております。該当箇所が、表24の1 mg/kg飼料投与群の腿の筋肉の値についてなのですが、代謝物Bの値を0190と事務局が記載してしまっていたところを0.019に修正をいただいております。

また、その横の代謝物Hの記載について御質問を頂戴しておりまして、ドシエ72ページの腿筋肉では「未同定/RPA114345[H]」となっていた一方で、事務局ではHと記載をしておりましたので、その部分についての御確認かと存じます。

【事務局より】といたしまして、この部分、ドシエ及び報告書のTableでは、〇〇の御指摘のとおり、「未同定/RPA114345[H]」と記載されていたのですけれども、報告書の記載を下に抜粋して書かせていただいております。腿部筋肉の結果及び考察として、メジャーな代謝物としてB、Hとエチプロールが“co-chromatograph”確認された旨の記載がございましたことから、「未同定/」を除く形で記載してしまったのですけれども、このような記載でよろしいか御確認をいただければと存じます。

そうしましたら、43ページの4行目から④のニワトリの試験をお願いいたします。結果は表25～27に記載のとおりでございます。特に御修正等のコメントは頂戴していないところでございます。

そうしましたら、45ページの4行目から畜産動物における主要代謝経路について説明

させていただきます。エチプロールの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）における主要代謝経路は、スルホキシド基の酸化による代謝物Bの生成であり、その後の代謝物Bのアルキル基の水酸化による代謝物Hの生成とそれに続く酸化による代謝物Iの生成又は代謝物Bの酸化的脱アルキル化による代謝物Fの生成とそれに続くスルホニル基の水酸基置換中間体を経る水酸基の還元による代謝物Jの生成であると考えられた。そのほか、エチプロールのニトリル基の加水分解による代謝物Cの生成又はスルホキシド基の還元による代謝物Eの生成とそれに続くグルクロン酸抱合と考えられたとしてございます。

8行目につきましては、ラットの代謝経路のところでも〇〇より頂戴した御指摘を踏まえて、修正させていただいているところがございます。

続きまして、45ページの15行目から畜産物残留試験でございます。

まず、16行目からのウシ①の試験について事務局よりお伺いしていた点がございまして、24行目の下のボックスに記載させていただいております。このウシ①の乳汁移行試験につきましては、前版までの評価書に記載されておりましたが、第5版のドシエには記載されておらず、今回報告書も提出されておられません。また、今回追加されたヤギの代謝試験及びウシの畜産物残留試験において乳汁への移行が確認されていることから、こちらの試験は削除してよろしいか御検討をお願いしておりました。

先生方から前回審議時にコメントを頂戴しておりますので、御紹介をさせていただきます。

〇〇より、削除してもよいと思います。

〇〇より、本試験は代謝物Bの投与も行っているというところで、代謝物Bは主要代謝物で量的にも多いので、参考になることから残してもいいように思いますとコメントを頂戴しております。

〇〇より、削除してよいと判断しますとコメントを頂戴しております。

〇〇より、代謝物Bを投与した試験はこれ以外ありませんが、エチプロールを20 mg/頭/日でも乳汁から検出されなかったということは、検出感度がよくない試験のように思います。そうすると、代謝物Bの検出感度もそこまで高くないと思われますので、あまり精度のよくない試験に思いますということで、この試験は削除してもよいかと思っておりますとコメントを頂戴しているところがございます。

本試験の扱いについて御検討をお願いできればと存じます。

そうしましたら、46ページの2行目からウシ②の試験でございます。結果は別紙4-1におまとめしているとおりでございまして、具体的には168ページから表の形で記載しております。

これ以降の家畜残留試験も関係する部分なのですけれども、15行目下に【事務局より】として御確認をお願いしていた部分がございまして、畜産物残留試験の用量について、バイエルドシエでは予想飼料最大負荷量について言及がされておりましたが、OATアグリオのドシエでは予想飼料最大負荷量に係る記載がございましたので、OATアグリオ

ドシエの予想飼料最大負荷量を参照する形で各試験の用量について脚注を追記しております。

この部分について、〇〇より計算根拠を教えてくださいということで、報告書を確認いただいたのですけれども分かりませんでしたと御指摘を頂戴しておりまして、47ページに【事務局より】として計算方法について御説明をさせていただいております。脚注の算出根拠といたしましては、OATアグリオの予想飼料最大負荷量について泌乳牛と肉牛を比較し、より高い値であった泌乳牛における予想飼料最大負荷量をウシの予想飼料最大負荷量として、各試験の被験物質投与群における飼料中濃度をウシの予想飼料最大負荷量で除して算出したというものでございます。

ニワトリについても同様の計算としておりまして、より高い値にあった産卵鶏の予想飼料最大負荷量をニワトリの予想飼料最大負荷量として、ウシと同様に計算しているというところでございます。

その下にウシ②の計算例を御参考までに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存じます。

そうしましたら、47ページの3行目から③のウシの試験をお願いいたします。

まず9行目の1.38 mg/kg乾燥飼料投与群の値について、〇〇より1.31ではとコメントを頂戴しております。御指摘を踏まえて報告書を再度確認いたしまして、最終投与後から15日に採取している群が10XE群という群になるのですけれども、投与量を確認いたしましたところ、1.38 mg/kg乾燥飼料相当でございまして、御確認いただければと存じます。

本試験の結果は170ページから記載しております別紙4-2にまとめているとおりでございます。

47ページの13行目からについて、〇〇より御質問と御指摘を頂戴しておりますので、御紹介させていただきます。

まず、最大残留値の部分について、これ以外の試験でもそうですが、従来、最大残留値を書くとき、採取日を書いていたか。もし必要なら書いたほうがよいと思いますが、従来どおりの書き方で結構ですという御指摘を頂戴しております。

採取日につきましては、ほかの剤の例を確認しましたところ、特に必ず記載しているということではないというところでございます。今回、特に最大残留値が認められたのがクリームであったりというところで、全ての採取日について乳をクリームと乳清に分離して分析しているわけでないことから、特に記載しない案とさせていただいたところでございまして、このような対応でよろしいか御確認いただければと存じます。

また、その後の13.1と記載していた誤記を1.31に修正いただいております。ありがとうございます。

そうしましたら、48ページの5行目から④のウシの試験をお願いいたします。結果は175ページからの別紙4-3に記載させていただいているとおりでございます。

続いて、同じページの22行目から⑤のニワトリの試験でございます。結果は別紙4-

4にまとめさせていただいております。177ページからの表でございまして、ページをおめくりいただきまして、49ページの1行目の本文中の記載について〇〇より御質問を頂戴しておりますので、御紹介させていただきます。卵黄のエチプロールの残留値について、0.016でしょうか。有効数字の問題だと思いますが、御確認くださいという御指摘を頂戴しております。事務局で確認いたしまして、定量限界の桁数にそろえた記載とさせていただいておりますので、御確認をお願いできればと存じます。

続いて、10行目から⑥のニワトリの試験をお願いいたします。

本試験につきましても、先生方から頂戴したコメントを御紹介させていただきます。

16行目、2.46 mg/kg乾燥飼料投与群では最終投与5～15日に卵等が採取されたとさせていただいた記載部分について、〇〇より初回投与後日数（21～35日）が相当するのでしょうか。餌中の投与量が2.46 ppmの際は16日間投与ということでしょうかという御指摘を頂戴いたしまして、事務局で確認をさせていただきました。

本試験のドシエの表の部分に採卵日の注として初回投与後日数という記載がされていたのですけれども、報告書を確認したところ、この初回投与後日数というのは2.46 mg/kg投与群の初回投与後日数ではございませんで、本試験は投与群ごとに日付を変えて投与が開始されておまして、最初に投与を開始した0.084 mg/kg乾燥飼料投与群の投与開始日を試験1日として試験日が設定されておりました。2.46 mg/kg乾燥飼料投与群については試験3日から投与が開始され、試験30日まで28日間の投与がされているというところでごございまして、最終投与5～15日というのは試験35～45日が該当するというところを確認いたしました。ドシエの初回投与後日数の記載に誤りがあったということで、御確認いただけたらと存じます。

そうしましたら、50ページの2行目から⑦のニワトリの試験をお願いいたします。こちらの結果といたしましては、7行目から記載しております。エチプロールの最大残留値は、10 mg/kg乾燥飼料投与群の全卵、脂肪において認められ、0.02 µg/gであったという結果でございます。その他の臓器、組織では定量限界未満であったという結果でございます。

そうしましたら、50ページの12行目から魚介類における最大推定残留値をお願いいたします。今回、水域PEC、BCF及び最大推計残留値について、ドシエの記載に基づき修正を行っております。

17行目の魚種の記載、ゼブラダニオとしていた部分について、〇〇より、食品の場合、ゼブラフィッシュをゼブラダニオと呼ぶのでしょうかと御指摘を頂戴しておまして、ドシエに基づきゼブラフィッシュに修正しております。御確認をお願いいたします。

ページをおめくりいただきまして、51ページの1行目から（5）推定摂取量につきましましては、評価後にリスク管理機関から評価結果を踏まえた推定摂取量報告を受けることとするため削除いたしまして、〇〇より了解しましたとコメントを頂戴しております。

動物体内動態試験の前まで御説明は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

ここは少し議論が必要なところがあるかもしれませんが、今、31ページの家畜代謝試験から説明いただきまして、45ページの畜産残留試験までに関しては、多くの質問に対しての事務局から対応がありましたが、ここまでの部分に関しては、○○、○○、○○、特に問題はないでしょうか。よろしいですか。

○ ○○

○○ですが、問題ないです。41ページで報告書まで事務局のほうで確認していただいた結果の記載を読む限りは、事務局の表の表記でよいと判断しました。

以上です。

○ ○○

○○は事務局の修正内容、対応について特に異論はないですか。

○ ○○

○○です。結構です。以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はその前の部分も含めて何かコメントがありましたらお願いしますけれども、特にないようでしたら。

○ ○○

○○です。特にコメントはなく、きちんと修正されていると思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○は何かございますでしょうか。

○ ○○

いえ、特にありません。これで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

それで、議論の必要なところは、45ページの畜産残留試験のウシ①の乳汁移行試験です。こちらに関しては、事務局としては削除してもいいのではないかとということですが、多くの先生が同意されていますが、○○は参考になることから残してもいいのではということですが、○○、まず御意見をいただけますか。

○ ○○

○○です。

このBというのは、ここに書いてあるとおりに量的に結構多い代謝物になっているということと、この評価書内のいたるところでもBは何か所か出てきていたので、Bについて

情報があったらいいかなと思って、このような判断をしました。

ただ、これを見ていると、〇〇がおっしゃるように精度的にあまりよくない試験かもしれないという気もし始めましたので、皆さんに従って削除でも結構かと思っております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今の点について、〇〇、この試験についてお話しいただけますか。

○ ○○

ほかの試験で検出できているものがこの試験で検出されなかったということなので、やはり精度的な問題があるのではないかと私は考えて、削除してもいいのではないかと考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇としても削除してもよろしいということを最後に言っていましたけれども、これは削除の方向でよろしいですか。〇〇。

○ ○○

〇〇ですけれども、結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、これは事務局案どおり、削除の方向で進めていただければと思います。

それ以降に関しては、特に色々御質問がありましたけれども、私としては適切に事務局のほうに対応して修正しているのではないかと思います。まず〇〇、これまでの説明の部分に関しては何かありますでしょうか。

○ ○○

〇〇ですけれども、47ページの括弧にあります計算方法もそうですし、それから、50ページの【事務局より】の説明もよく理解できましたので、私からは特にコメントはございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

○ ○○

〇〇です。私のほうも特にコメントはございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

これで結構です。以上です。

〇 〇〇

〇〇はほかはいかがですか。

〇 〇〇

特にありません。これで結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、ここまで進んだということで、5の動物体内動態試験に移ってください。

〇 〇〇

そうしましたら、51ページの13行目から動物体内動態試験をお願いいたします。

まず、12行目下の【事務局より】に記載をさせていただいております。動物体内動態試験につきましては、今回、肝S9画分を用いた*in vitro*比較代謝試験、肝細胞を用いた*in vitro*比較代謝試験が新たに追加されております。

前回の調査会審議時には、OECDテストガイドラインとの相違点について御審議をいただきまして、前回の専門調査会時に頂戴したコメントの内容を含めて今回修正等を行ってございます。引き続きの御審議をお願いするものでございます。

まず、14行目からの(1)ラットの試験の血中濃度推移についてでございますけれども、血中薬物動態学的パラメータは52ページの表28に記載のとおりでございます。

その下の3行目から9行目からの記載について、〇〇より御指摘を頂戴しておりますので、御紹介をさせていただきます。この部分の記載について、低用量群雌での $T_{1/2}$ の値がやや大きいことをあえて述べる必要はないと思います。述べるにしても、「血中濃度がもともと低い」以降の記載は説明になっているようには思えませんという御指摘を頂戴いたしまして、4行目の「低用量群の雌で認められた」以降の記載は事務局にて削除する案とさせていただきます。御確認をお願いできればと存じます。

また、表28の血中薬物動態学的パラメータの表について、報告書を確認いたしましたところ、 AUC_{0-t} のデータもございましたので、今回追記をする案として御検討をお願いしておりまして、〇〇より追記ということで了解しました、〇〇より結構ですというところで御確認をいただいております。送付後の追記となってしまつて恐縮なのですが、表28の注として AUC_{0-t} の説明を追加させていただいております。御確認いただければと存じます。

16行目からの吸収率をお願いいたします。

ページをおめくりいただきまして、53ページの1行目から、ケージ洗浄液及びカーカ

ス中の残留放射能の合計から、吸収率は低用量で83.5%～88.6%、高用量で10.9%～14.3%と算出されたとさせていただいております。前版の吸収率の算出にケージ洗浄液が含まれておりませんでしたので、今回、ケージ洗浄液を含めた値とするよう修正を行っております。〇〇より確認しましたとコメントを頂戴しております。

53ページの6行目から②の分布でございます。結果といたしましては表29に記載のとおりでございます。特に修正等のコメントは頂戴しておりません。

54ページの3行目から③の代謝でございます。結果といたしまして表30に示されているというところで、これまで前版の記載では尿、糞、胆汁中に認められた代謝物は文章に記載されていたところなのですけれども、今回表を追記する案として修正をさせていただきます。〇〇より追記の件、了解しました。〇〇より御確認をいただいて、一部誤記の御指摘を頂戴しております。該当箇所が55ページの5 mg/kg体重/日の反復経口投与の雄の尿の部分です。未同定代謝物の記載は削除でもよいのではという御指摘を頂戴しております。〇〇のコメントに基づいて削除する案とさせていただいております。御確認をお願いいたします。

そうしましたら、56ページの6行目から推定代謝経路の記載でございます。今回、修正後のとおり、最近の記載ぶりに記載を見直させていただいているところでございます。

エチプロールの推定代謝経路はということで、①としてニトリル基の加水分解による代謝物Cの生成、②としてスルホキンド基の還元による代謝物Eの生成とそれに続くアルキル基の酸化による代謝物Gの生成、③としてスルホキンド基の酸化による代謝物Bの生成で、③についてはa)、b)、c)とそれぞれまた分けて記載をさせていただいております。Bの生成とそれに続く、まずa)としてアルキル基の水酸化による代謝物Hの生成、代謝物Hの水酸基の酸化による代謝I生成と代謝物Iの脱水による環状アミド生成による代謝物Uの生成とそれに続くということで、この部分、〇〇より御修文をいただいております。それに続くスルホン基というところをスルホニル基としていただいております。代謝物Uの生成とそれに続くスルホニル基の還元による代謝物Tの生成、又は代謝物Hの硫酸抱合による代謝物Vの生成。

また、③のb)として、代謝物Bの酸化的脱アルキル化による代謝物Fの生成とそれに続くスルホニル基の還元による代謝物Rの生成又はスルホニル基の水酸基置換中間体を経る水酸基の還元による代謝物Jの生成、硫酸抱合による代謝物Sの生成又はグルクロン酸抱合による代謝物Qの生成、最後、c)としてニトリル基の加水分配による代謝物Dの生成であると考えられたとする案としております。

御説明が前後してしまつて恐縮なのですが、24行目から26行目にかけて、〇〇より御修正のコメントをいただいております。まず、24行目の部分の記載については、その前の2行目上の記載と書き方をそろえるなら、スルホニル基の還元による代謝物Rの生成ということで御指摘のとおり修正をさせていただいております。

また、26行目について、事務局のもともとの記載ですと、代謝物Jが生成してから代謝

物Sや代謝物Qが生成しているように思えるので、「それに続く」という部分はないほうがよいように思いますと御指摘をいただきまして、26行目の「それに続く」の記載を削除させていただいております。御確認いただければと存じます。

そうしましたら、57ページの2行目から④の排泄をお願いいたします。結果は表31に記載のとおりでございます。

今回、表31のカーカスの値について報告書を確認したところ、組織を含めた値であることが考えられたため、それぞれ記載するよう修正を行っております。

また、57ページの20行目から22行目にかけて「腸肝循環による再吸収が起り、再吸収された代謝物が主に尿を介して排泄されていると考えられた。」としていた文章について、〇〇より「腸肝循環により、再吸収された代謝物が主に尿を介して排泄されていることに起因すると考えられた。」と記載の修文をいただいております。

58ページの2行目から胆汁中排泄試験の結果をお願いいたします。結果は表32に記載のとおりでございます。投与放射能は、低用量群では主に胆汁中、高用量群では主に糞中に排泄されたという結果となっております。

58ページの13行目から(2)肝S9画分を用いた*in vitro*比較代謝試験(ヒト及びラット)をお願いいたします。こちらは今回追加された試験でございます。

まず、16行目から17行目、事務局でNADP補酵素と記載していた部分について、〇〇より、NADPH生成系でしょうかという御指摘を頂戴してございまして、御指摘を踏まえてNADPH生成系と修正させていただいておりますほか、その構成を記載した脚注を追記させていただいております。御確認をお願いできればと存じます。

本試験の結果は、59ページの表33、表34に記載のとおりでございます。

60ページの6行目から(3)肝細胞を用いた*in vitro*比較代謝試験をお願いいたします。こちら今回新たに追加された試験でございまして、結果といたしましては、60ページの下表35及び表36に記載のとおりでございます。

表36について、〇〇より御指摘を頂戴しておりますので、御紹介をさせていただけたらと存じます。事務局が作成した表において、HPLCピークとしてP1、P2、P3、P4、P5ということでピークの名前をそのまま記載していたのですが、この部分は本文中と同じ表現とできないでしょうかと〇〇より御指摘を頂戴いたしまして、御指摘のとおり修正させていただいております。御確認をお願いいたします。

動物体内動態試験について、御説明は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

51ページの動物体内動態試験ですけれども、先生方からのコメントに従って事務局のほうは適切に修正、対応していると考えていますが、〇〇、何か御意見はありますでしょうか。

○ ○○

〇〇です。結構です。ありがとうございます。

以上です。

〇 〇〇

〇〇はいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

修正はこれで結構です。コメントですが、52ページの大幅削除した表28に対応するところですが、 $T_{1/2}$ どうのこうのと書いてあるところですが、データに対して誠実に対応している文章だとは思いましたが、この説明がよく理解できない内容であり、また結論としては変化がないというか、全体としてあまり差はないということだったので、削除ということで提案させていただきました。このような削除で結構かと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生はよろしいですか。大丈夫ですね。

そういうことでしたら、ここまでは問題ないということで、次は毒性からですか。毒性のほうに進んでください。

〇 〇〇

そうしましたら、62ページを御覧ください。

62ページの1行目から急性毒性試験等でございます。

まず、ページをお戻りいただきまして、61ページの12行目下の【事務局より】を説明させていただきます。

本剤のADIは設定済み、ARfDは未設定というところで、今回ARfDを検討いただくに当たり、毒性所見の発現用量及び発現時期の記載を追記してございます。

また、混餌投与の試験で投与初期に認められた体重増加抑制について、摂餌量減少が同時にみられる場合には、摂餌忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしませんでしたという点と、代謝物及び原体混在物についてⅢ.として別にまとめる形とさせていただいている旨、御説明をしております。

また、前回の専門調査会におきましては、バイエル原体の試験成績について御審議をいただくとともに、OATアグリオ原体の試験成績についてOECDテストガイドラインとの相違点について御審議をいただきまして、今回引き続きの御審議をお願いするというものでございます。

そうしましたら、62ページの2行目からの(1)急性毒性試験(経口投与)を御覧ください。今回、OATアグリオのデータが追加されておりまして、該当部分が63ページの表37の一番下に記載してございます参照109の試験でございます。結果といたしましては LD_{50} が2,000 mg/kg体重超という結果となっております。

また、9行目下の【事務局より】を御覧いただければと存じます。前回の審議時にバイエル原体の2004年実施の試験、参照No.61という試験がございまして、この試験について、前回の専門調査会において、1997年実施の試験の追加試験として実施されたNon-GLPの試験であること、また、この試験はLD₅₀が2,000 mg/kg体重超という結果ではあったのですけれども、その結果はほかのGLP試験で十分に得られていることから、この参照No.61の試験の表への追記は不要と御判断いただきました。

また一方で、バイエル原体の1997年実施の試験の脚注として、2,000 mg/kg体重以上投与群で認められた症状について追記することと御議論いただきまして、今回、63ページの4行目から8行目にかけて脚注として追記させていただいておりまして、御検討をお願いしておりました。

こちらにつきまして、〇〇より承知しました、〇〇より事務局案に同意いたします、〇〇より承知いたしました、〇〇より脚注に記載するという前回の審議内容を支持しますというコメントを頂戴しております。

続きまして、63ページの11行目からの(2)の一般薬理試験につきましては前回御審議をいただいております、今回追加のコメント等は頂戴しておりません。

64ページの6行目から7. 亜急性毒性試験をお願いいたします。

まず、(1)の28日間亜急性毒性試験(ラット)につきましては前回の調査会で御審議をいただいております、今回追加のコメント等は頂戴していないところでございます。

66ページの6行目から(2)90日間亜急性毒性試験(ラット)①の試験をお願いいたします。こちらはOATアグリオの試験がございまして、今回御審議をお願いしたく存じます。

結果といたしましては表42に記載のとおりでございまして、恐れ入りますが、ページをおめくりいただいて67ページ1行目下の【事務局より】を御覧ください。

本試験につきましては、前回の専門調査会審議時にはたたき台作成中ということで、OECDテストガイドラインとの相違点について御審議をいただきました。その中で、相違点のうち、以下の点と下に記載させていただいておりますとおり、OECDテストガイドラインとの相違点として挙げられた血液生化学的検査におけるHDL及びLDLの測定未実施について、確認事項をお出しいただいていたところでございます。本剤の毒性プロファイルも踏まえた上で試験の妥当性について再考察することと確認事項をお出しいただいております、リスク管理機関より回答が提出されております、机上配布資料1として今回御準備をさせていただきましたので、恐れ入りますが、机上配布資料1を御覧いただければと存じます。

2ページにわたって回答がされておるのですけれども、リスク管理機関からの回答といたしまして、まず甲状腺ホルモンの変化も含めて考察がされているところでございます。甲状腺ホルモン濃度の測定を実施したラットの発生毒性試験の結果も踏まえて考察がされております、内容としては1ページの2つ目の段落からになるのですけれども、本試験

は高用量及び中用量において肝臓と甲状腺重量の変化ですとか、小葉中心性肝細胞肥大、また、甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大、コロイド変性等の所見が認められているというところで、発生毒性試験と同様に、この中間、高用量においては、肝臓の代謝活性の増加に関連して、血清中のT₃、T₄並びにTSH濃度の高値といった甲状腺ホルモンが変動したと考えられた。

一方で、低用量群については甲状腺ホルモンの変動はなかったと推察されたというところで、ページをおめぐりいただきまして、甲状腺ホルモンは脂質代謝に関与し、血中のT₃、T₄濃度の増減に伴い、LDL、HDLが変動することが知られているということで、本試験は甲状腺への影響がみられた高用量と中用量、1,500 ppm、500 ppmにおいて総コレステロールの有意な増加が認められたが、これはLDLあるいはHDLの変動を反映していると考えられた。一方で、NOAELである20 ppmの用量では、総コレステロール値に変化がみられていないことに加えて、甲状腺への影響も認められておらず、20 ppmの用量ではLDL及びHDLの変動はなかったと推察された。

以上のことから、これら甲状腺ホルモン及び一部の脂質項目の未測定があっても、当該試験における毒性評価に影響を与えた可能性は低いと判断されたといった回答がされております。本回答について御検討をお願いできればと存じます。

また、認められた所見の扱いについて4点お伺いをしてしておりますので、御紹介をさせていただきます。評価書の67ページにお戻りください。

1点目といたしまして、1,500 ppm投与群の雄で投与1～2週に摂餌量減少が認められたのですけれども、同投与群で体重増加抑制が認められていないことから毒性所見としない案としてお伺いをしておりまして、先生方から御同意の旨、コメントを頂戴しております。

2点目が、20 ppm以上投与群の雌で認められたALTの増加について、1,500 ppm投与群では統計学的有意差がなく、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伺いをしておりまして、こちらについても〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より御同意いただける旨、コメントを頂戴しております。

3点目といたしましては、500 ppm以上投与群の雄で認められた副腎の比重量増加について、絶対重量には統計学的有意差は認められず、病理組織学的変化も認められないことから毒性所見としない案といたしました。また、同投与群の雄で認められた精巣上体の絶対及び比重量増加について、報告書とドシエで対照群の値が試験施設の背景データよりも低値であったことによる見かけ上の変化であり、被験物質投与に関連はないと考察がされておりますのと、病理組織学的変化も認められていないことから、毒性所見としない案としてお伺いをしておりまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より御同意の旨、いただいております。〇〇より、重量の増加であり、毒性としない事務局案に同意いたしますとコメントを頂戴しております。

最後、4点目でございますが、今度は雌の臓器重量の増加についてなのですけれども、

500 ppm以上投与群の雌で認められた腎臓の重量増加について、500 ppm投与群では絶対及び非重量の増加が有意に認められましたが、報告書及びドシエにおいて明らかな用量反応関係がなく、対応する病理組織学的変化も認められなかった。さらに、この群の絶対及び比重量は試験施設の背景データの範囲内であったことから生理学的範囲内の変動と考えられたと考察がされておりました、関連する病理組織学的変化が認められた1,500 ppm投与群の比重量増加を毒性所見とする案といたしまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より御同意いただける旨、コメントを頂戴しております。

そうしましたら、69ページの2行目から(3)90日間亜急性毒性試験(ラット)②をお願いいたします。こちらはバイエルクロップサイエンスから提出された試験成績でございまして、前回御審議をいただいているのですけれども、一部確認事項をお出しいただいている点がございますので、その点について御検討をお願いできればと存じます。

内容につきましては、70ページ6行目下の【事務局より】に記載してございます。ラットの①の試験と同様に、OECDテストガイドラインとの相違点のうち、血液生化学的検査におけるHDL及びLDLの測定未実施について、本剤の毒性プロファイルも踏まえた上で、試験の妥当性について考察することと確認事項をお出しいただきまして、リスク管理機関より提出された回答を机上配布資料2として準備させていただいております。恐れ入りますが、机上配布資料2をお手元に御準備いただけたらと存じます。

回答といたしまして、まず、直近のOECDテストガイドライン改定の背景を踏まえた考察がされているところでございます。回答の上から7行目から、「次に」ということで、HDL及びLDLが測定されていないことによる試験結果への直接的な影響についてリスク管理機関の考察が記載されておりました、本試験では甲状腺ホルモンが測定され、変動が認められていることから、同様にHDL及びLDLの変化が認められていた可能性は否定できないと考えるが、甲状腺ホルモンの影響を受けてHDL及びLDLが変動する場合、二次的であることを踏まえると、甲状腺ホルモンの影響が認められた用量より低い用量から変動した可能性は低く、本試験のNOAELへの影響はないと考えられる。以上のことから、本試験は90日間反復経口投与毒性試験として評価は可能であると考えられるといった回答が提出されております。こちらの回答について御検討をお願いできればと存じます。

そうしましたら、70ページの8行目から(4)28日間亜急性毒性試験(マウス)をお願いいたします。こちらは前回御審議をいただいて、参考資料としていただくよう御判断をいただきましたので、参考資料とした理由を脚注として追記させていただいております。

72ページの1行目から90日間亜急性毒性試験(マウス)について御検討をお願いいたします。こちらは今回追加された試験でございまして、ページをまたいで恐縮なのですが、72ページの20行目下から【事務局より】で何点かお伺いをしている事項がございます。

お手数ですが、73ページを御覧ください。

まず、本試験の扱いについてなのですが、本試験は18か月間発がん性試験(マ

ウス)の用量設定のために実施されたNon-GLPの試験でございまして、OECDテストガイドライン408と幾つか相違点がございます。本試験の取扱いについて御検討をお願いしておりました。

先生方から頂戴した御意見を紹介させていただきます。

まず、〇〇より、OECDテストガイドラインとの相違点として事務局で記載していた5点のうち、1)から4)に関しては18か月間発がん性試験(マウス)でカバーできると思います。最後の病理組織学的検査が肝臓以外で実施されていないという点については、18か月間発がん性試験(マウス)①②でカバーできると思いますが、当日審議でお願いしますとコメントを頂戴しております。

〇〇より、用量設定試験という位置づけであるので、OECDテストガイドライン408との相違点は大きな問題にならないと考えます。現状の記載のとおり観察された影響を記載することでよいと存じますと御指摘を頂戴しております。

また、〇〇より、肝臓以外の病理検査を実施していないとなりますと、1)から4)の妥当性を担保することも難しくなりますので、評価資料として使用するの難しいと思いますとの御意見。

〇〇より、病理組織学的検査が肝臓のみということで、OECDテストガイドラインとの相違点に関する補完を議論するのも難しいように思います。参考資料の扱いでいかがでしょうかと御意見を頂戴しているところでございます。

本試験の扱いについて御審議をお願いできればと存じます。

本試験の所見の扱いについて2点お伺いをしておりますので、御紹介をさせていただきます。

まず1点目が、5,000 ppm投与後の雄で投与1週に有意に認められた摂餌量減少について、投与2週以降には有意差が認められないこと、用量相関性が明確でないこと、報告書においても嗜好性の低下によるものと考察がされておりますことから、毒性所見としない案としてお伺いしてございまして、先生方から御同意いただける旨、コメントを頂戴しております。

続いて、②としてお伺いをしております。5,000 ppm投与後の雄で有意な精巣の比重量の増加が認められましたが、絶対重量に有意差が認められないこと、報告書において体重低値による二次的な影響であると考察がされておりましたことから、毒性所見としない案といたしました。また、100、500、5,000の用量の雌で胸腺の絶対及び比重量に有意な減少が認められましたが、用量相関性が明確でないこと、報告書において「対照群の値が試験施設の背景データよりも高値であったことによる見かけ上の変化であり、被験物質投与に関連はない」と考察がされてございまして、評価書案で毒性所見としない案としてお伺いをしておりました。

精巣については先生方から御同意をいただいているところでございますが、胸腺については、〇〇より、比重量も減少しており、変化の扱いは再考察すべきと考えますと御指摘

を頂戴しているところでございます。本試験の扱いも含めて、胸腺の所見の扱いについて御検討をお願いできればと存じます。

続きまして、75ページの2行目から(5)90日間亜急性毒性試験(イヌ)①の試験をお願いいたします。こちらは今回追加された試験でございます。OATアグリオの試験でございますので御審議をお願いいたします。

結果は表48に記載をしているとおりでございます。事務局からのお伺いを21行目の下から記載しております。

3点お伺いをしている事項がございまして、まず①雄の体重について、200 ppm投与群の投与期間累積の体重増加量は0.7 kgであり、有意差はありませんでしたが、0 ppm投与と比較して0.4 kgの減少が認められること、摂餌量に差が認められないことから、毒性所見とする案としてお伺いをしております。先生方から御同意いただける旨、受入れ可能と考えますとコメントを頂戴しております。

②200 ppm投与群の雄で認められた精巣上体、前立腺の絶対及び比重量減少、精巣上体の乏精子症並びに前立腺の未成熟について、報告書及びドシエにおいて、体重増加量の低値が認められた動物において、精巣上体及び前立腺重量の低値並びに病理組織学的検査において精巣上体の乏精子症及び前立腺の未成熟が認められており、かつ、これらには細胞損傷に関連した病変は認められていないことから、精巣上体、前立腺重量の低値は性成熟の遅延に伴う二次的変化であり、被験物質投与に関連はないと考えられたと考察がされておりました。評価書でも毒性所見としない案としてお伺いをしております。〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より受入れ可能であるとか御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。

3点目が200 ppm投与後の雌雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大につきまして、雌では統計学的有意差はありませんが、同投与群の雌雄でトータルコレステロールの有意な増加が認められることから毒性所見とする案としてお伺いをしております。〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。

77ページの1行目からの(6)90日間亜急性毒性試験(イヌ)②の試験につきましては前回御審議をいただいております。特に追加のコメント等も頂戴しておりません。

78ページの5行目からの(7)28日間亜急性毒性試験(イヌ)につきましては、前回御審議をいただいております。参考資料とするという御判断をいただきましたので、参考資料とした理由を脚注として追加させていただいております。特に追加のコメント等はいただいております。

亜急性毒性試験まで御説明は以上でございます。

〇 〇〇

御説明ありがとうございました。

それでは、急性毒性試験からですけれども、62ページ、今回追加された試験の、(1)の急性毒性試験ですが、【事務局より】のことにに関して特に皆さんのコメントでは異論が

ないということの問題ないかと思ひます。

64ページからは亜急性毒性試験です。こちらも一部は追加された試験で、これも特に問題ありませんね。

66ページの(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①です。これも今回OATアグリオからの新しい試験です。こちらに関しては、67ページの【事務局より】のほうでリスク管理機関に確認した内容が机上配布資料として出されております。

机上配布資料1の内容に関してですが、こちらの内容に関して毒性の先生の中で何か御意見、コメントがあればお願いします。

よろしいですか。

では、これは同意されたということで、その後のボックスの下からの【事務局より】です。こちらに関しては4点ほど伺いがありますけれども、全ての先生が同意されたということで特に問題ないと思ひます。

あと、69ページ、(3)の90日間亜急性毒性試験(ラット)についてです。こちらは70ページの6行目から【事務局より】で、また同様にリスク管理機関から確認中ということで机上配布資料2が提出されました。こちらも皆さん今回初めて見るのかもしれませんが、毒性の先生方でこの回答資料に対して何か御意見があればお願いしますけれども、特によろしいですか。

特になければ、問題ないということにしたいと思ひます。

次に、70ページの(4)の28日間亜急性毒性試験(マウス)は特に問題ない。

次が72ページです。こちらは90日間亜急性毒性試験(マウス)で、今回OATアグリオから新たに追加された試験です。こちらに関しては、72ページの20行目の下からのボックスからです。事務局からこの試験の取扱いについて説明がありましたけれども、こちらについては、ほとんどの先生が取扱いをどうしようかということですが、〇〇は参考資料の扱いでいかがでしょうかということですが、まず〇〇、御意見をいただけますか。

〇 〇〇

こちらの試験は、もちろん一番の根拠は病理を肝臓しかみていなくて、それでOECDテストガイドラインとの相違点という議論も難しいのかなと思ひておまして、かつ用量設定試験の扱いでもあるので、いっそのこと参考資料でいかがでしょうかというコメントをいたしました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇も同様の意見のような気がしますけれども、いかがですか。

〇 〇〇

同じ意見です。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。参考資料で結構でございます。以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。参考資料の扱いでよろしいかと思えます。

○ ○○

では、こちらは参考資料の扱いとしたいと思えます。

ただ、内容に関しては、その下のボックスにありますけれども、②の精巢の比重量増加、あとは胸腺の比重量の減少か。ほとんどの先生は取らないということで同意するという事ですけれども、○○に関しては精巢の比重量の減少については考察が必要だということですが、○○、御意見をお願いいたします。

○ ○○

精巢はこれでいいかと思つて、一応胸腺にコメントしたつもりなのですが、最高用量の5,000 ppmで状態悪化みたいな変化があるので、胸腺にも何かしら影響があるのではと思つたのですが、よく見たら用量相関もないということなので、毒性影響とは取らなくていいと思えます。お願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

それであれば、全員の先生が毒性所見としないということでよろしいかと思えますので、事務局案どおりにしたいと思えます。

それと、ページを開いて75ページ、90日間の亜急性毒性試験（イヌ）に関しては、またこれも追加された新しい試験ですけれども、75ページの21行目、【事務局より】のボックスの3点の伺いについても全ての先生が事務局案どおりということですので、特に問題ないと思えます。

あとは、77ページ以降は既に審議済みということで、特に追加の御意見はないということで、ここまでで終了したいと思えます。

では、慢性毒性試験に移ってください。どうぞ。

○ ○○

○○です。

今の90日間亜急性試験（イヌ）①の表の所見の記載、これは勘違いだったかもしれませんが、76ページの表の記載で、表の一番上のところに精巢上体で乏精子症というのがありますが、これは評価書に記載しない表なのですか。

○ ○○

今回御検討いただくために作成した表でございます。

○ ○○

勘違いでした。聞きなれない所見が出ていたので、これは所見名ではないなと思った
だけでした。失礼しました。

○ ○○

これは参考の表ですよ。

○ ○○

はい。ありがとうございます。

○ ○○

今、事務局のほうから提案がありました。今日は2時間半で、あと45分しかありません。それで、先に御審議をお願いしたいものがありまして、慢性毒性試験に入ると結構時間がかかってしまうので、今日ぜひとも審議したいものとして、123ページ、公表文献のことから始めたいと思いますので、よろしくお願いします。

○ ○○

恐れ入ります。そうしましたら、評価書案では該当ページ123ページの1行目からの(11) 公表文献における研究結果について御検討をお願いできればと存じます。

今回、エチプロールにつきまして、データベースを用いて、2007年7月1日から2022年6月30日を検索対象期間とした公表文献検索が実施され、ヒトに対する毒性の分野に該当するとして収集された公表文献214報のうち、3報が選択されまして、リスク管理機関から提出されております。また、海外評価機関が作成した評価書中に引用されている公表文献のうち、ヒトに対する毒性の分野に該当する公表文献2報がリスク管理機関から提出されているところでございます。

今回提出されたこの公表文献5報について御検討をお願いしておりまして、お手数ですが、お手元に資料2を御準備いただくようお願いいたします。

まず、資料2の1枚目の上のほうに記載をしております【事務局より】を御覧ください。今回、疫学以外の公表文献5報がリスク管理機関から提出されておりまして、下に記載している表の「分類の判断理由」の欄に論文の概要等の案を作成いたしました。表タイトルにございます「No.」から「備考」というグレーのカラムに関しましては、基本的にリスク管理機関から提出された資料のままの記載としております。各文献について、文献の研究結果の分類及び分類の判断理由に記載する内容について御検討をお願いできればと存じます。

そうしましたら、文献一報一報について御紹介をさせていただけたらと存じます。

まず、通しNo. 1の文献について御説明をさせていただきます。本文献でございますが、一番右の「文献の判断理由」の下のセルに【論文の概要等】として記載させていただいております。本文献は、エチプロールを含むフェニルピラゾール系殺虫剤（計3物質）の鏡像異性体と内分泌ホルモン活性について *in vitro*、*in silico*の手法を用いて調査をしたと

いう文献でございます。

結果といたしましては、エチプロールの各鏡像異性体に有意なエストロゲン活性及び甲状腺ホルモン活性は認められなかった。ラセミ体、*R*体のエチプロールについては、エストロゲン受容体 α アンタゴニスト活性を示した。一方、*S*体については同作用は認められなかった。*S*体のエチプロールについては、甲状腺ホルモン受容体 β アンタゴニスト活性を示した一方、ラセミ体、*R*体エチプロールについては同作用は認められなかったという結果でございます。そして、分子動力学シミュレーションにより、エストロゲン受容体 α 、甲状腺ホルモン受容体 β への結合能はファンデルワールス相互作用が立体選択的な結合親和性を決定づける主要因であり、特定の*R*-又は*S*-エナンチオマーが受容体とより安定化することが示されたという概要案としてございます。

こちらの文献につきまして〇〇より御意見を頂戴しておりますので、御紹介をさせていただきます。バツということで、被験物質の詳細情報が不足という御意見を頂戴しているところでございます。研究結果の分類及び文献の判断理由に記載する内容について御検討をお願いできればと存じます。

そうしましたら、通しNo. 2の文献についても御紹介させていただきます。通しNo. 2の文献につきましては、エチプロールを含むフェニルピラゾール系殺虫剤（計3物質）の鏡像異性体と代謝酵素活性の関係について*in vitro*で検討された試験でございます。ラット肝ミクロソームにおけるエチプロールのエナンチオマーの半減期（ $T_{1/2}$ ）は63～99分、相関係数0.84～0.88であった。エチプロールのエナンチオマーを用いた代謝試験では、*R*体から*S*体への変換が確認されたが、*S*体から*R*体への変換は確認されなかった。エチプロールの“enantiomer fraction”は0.12～0.50でエナンチオマーの変化により*S*体のエチプロールが蓄積した。*R*体のミカエリス定数 K_m 値は*S*体よりも高く、*R*体が優先的に代謝された。*S*体のエチプロールは*R*体よりも僅かであるが有意に強く、CYP2D2活性を阻害した。*R*体のエチプロールについては、*S*体のエナンチオマーよりも低いドッキングエネルギー及び K_m 値を示したことから優先的に代謝されることが示され、ホモロジーモデリング及び分子ドッキング解析による結果と一致したといった結果となっております。

こちらの文献についても、〇〇よりバツというところで、被験物質の純度情報が不足というコメントを頂戴しております。

続きまして、通しNo. 3の文献でございます。こちらの文献は、エチプロールを含むフェニルピラゾール系殺虫剤4物質の細胞毒性について調査がされた文献でございます。ヒト結腸腺癌由来細胞株にエチプロールを最長72時間処理した結果、エチプロールは150 μM 、72時間処理後に経上皮電気抵抗を僅かに低下させた。細胞内ATP含有量がエチプロール濃度/処理時間に応じて減少した。ミトコンドリア活性はMTT法で増加し、XTT法では明確な変化がなし。細胞毒性をLDH法で測定したところ、最高濃度、72時間処理でも認められなかったといった結果でございます。

こちらの文献につきましても、〇〇よりバツということで、*in vitro*、細胞毒性という

コメントを頂戴しております。御検討をお願いいたします。

○ ○○

説明ありがとうございます。

3つの文献とも*in vitro*の試験と考えますけれども、○○からは3つとも評価に使用しない文献としてよろしいのではないかとということです。御意見をいただけますか。

○ ○○

○○です。

その前に基本情報としてすり合わせておきたいのが、被験物質の情報をどこまで求めるかということなのですけれども、論文の通しNo.5の記載が最も丁寧に書いている論文でありまして、論文は見られますか。

○ ○○

今日登庁で御出席の先生方はiPadで御覧いただければと思います。Webで御参加の先生方は事前にお送りしたリンクから御覧いただければと思います。

○ ○○

論文の260ページ、論文でいうと2枚目のところになるのですが、そこに2-1、マテリアルというのが書いてありまして、ここにエチプロールの情報が、まずどこで買ったかという企業名がしっかり書いてあるのと、純度についても99.4%という記載がある。これが理想的かなと思うのですけれども、今、対象の通しNo.1、2、3の論文については、それらしい企業名は載っているのですけれども、それぐらいしかなくて、そこをどこまで求めるかというところで僕は引っかかっていました。通しNo.5の論文が理想的ということで、ここまでは至っていないということで情報不足と判断しました。まずそれが基本情報としてすり合わせたほうがいいかなと思うところなのですけれども、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

これまで公表文献のこういった審議に関しては、純度の問題から、その文献を採用するか採用しないかというのは、何か判断基準はありますか。

○ ○○

ガイダンスを確認します。

○ ○○

○○ですけれども、追加でよろしいですか。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

よく論文を見ている個人的な意見としては、ちゃんと再現性が取れるという意味で、購入先とかが書いていれば学術的にはオーケーかなと思っているのですけれども、ここでの

評価がそれでいいかというのを考えていただければと思います。

以上です。

○ ○○

ガイダンスなのですけれども、先生のお手元にお配りさせていただいています、農薬テストガイドラインという白い冊子の中に収録されておりますが、右下で369ページ、Webで御参加の先生、もし冊子がなければ食品安全委員会のホームページからも御覧いただけますが、よろしいですか。

そちらに記載がございまして、「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」というのがございまして、あくまでガイダンスということではございますが、その中の372ページから373ページに留意すべき事項ということで、どういった点に留意して文献の評価をしていただくかということが記載されておまして、373ページの(3)ですと、公表文献における研究結果が評価に使用しないデータに分類される要因として、例えば次に掲げる事項が考えられるということで、被験物質に関する情報の欠如ということでございますが、ここはあくまでこういったものがない場合に総合的に判断するということが要因が列挙されているというもので、どれか1つが当てはまらないから絶対駄目とかそういうことではなくて、総合的に見ていただくということになります。

仮に被験物質の純度が分からない場合であっても、定性的なデータ、いわゆるADIの設定ですとか、量を決め手にしない情報として使う場合は、有効成分が使われているところまで確認できた場合に定性的に使うであるとか、あと、この試験1つでは純度までは分からないけれども、よく似た試験設計の文献がたくさん出ていて、その中には純度なども分かるようなものがあったり、評価書に記載されているようなデータですと純度ですとか被験物質の情報がしっかり分かるGLPのデータが記載されていますが、そういうものと比べて用量的にどうかですとか、そういった判断ができる場合などもあるかと思っておりますので、絶対こうだからということではなく、前広に文献を選んでいただいた上で、内容を御覧いただきながら御検討いただくというような形をこれまで取っていたかと思っております。

○ ○○

確かに通しNo. 1の論文に関しても、一応試薬メーカーから購入したとは書いてあるのですが、純度は書いていないですね。だから、判断が難しいところではあります。被験物質の情報が不足しているという理由で評価しないというのは難しいような気がしますけれども、どうぞ。

○ ○○

被験物質のところ無視して考えたときには、通しNo. 1については甲状腺ホルモン作用とかエストロゲン作用に関連するところ、特に甲状腺ホルモン作用にも関連する知見が得られています。

ただ、個人的に分からないのが、論文の概要等のところの③ですか。S体エチプロールというのは今評価しているエチプロールと総合的に考えていいのですか。これによると、

エチプロールには甲状腺ホルモン作用があるという知見になろうかと思えますけれども、その辺を専門家の先生方にお聞きしたいなど。そうであれば、これは引用してもいい文献ではないかなと思えます。

以上です。

○ ○○

今の○○の御質問ですけれども、どなたか毒性の先生方でご意見ををお願いします。

甲状腺というと、○○、何かありますか。

○ ○○

○○です。

鏡像異性体の毒性というか性状みたいなのを調べるのが評価のどこまで役に立つのかなというのが個人的に分からなかったもので、御説明いただけるとありがたいかなと思いました。以上です。

○ ○○

難しいですね。鏡像異性体まで。

○ ○○

基本的な観点について私の分かる範囲でお伝えしますと、ラセミ体と異性体の関係として、例えばヒトの口に入るとき、植物ですとか環境中でS体かR体かのどちらかに存在比が偏った場合であって、どちらかの毒性が強い、弱い差があるときに、ラセミ体で実施された試験に対して強く出るとか弱く出るといったことが起きるときに着目していただくのかなと思っていました。

基本的には散布される、販売される予定の原体と同じ組成のもので動物試験が実施されていますので、そういった散布された、使われた後で異性体比が変わらない限りは、毒性試験で毒性情報はカバーできていると考えられるかと思えますので、差異が出るケースをどう考えるかということになるかと思えます。

○ ○○

よろしいですか。

どうでしょうか。かなり特殊な実験でエンドポイントもはっきりしないので、通しNo. 1と通しNo. 2に関しては、私としては評価対象とするのは難しいのではないかと思うのですけれども、ほかの毒性の先生方、○○、どう思いますか。

○ ○○

通しNo. 1のレポータージーンアッセイですけれども、確かに数値は出ると思うのですが、それをどう使うかというのも難しいと思うので、評価に使うのは難しいのではと思います。

通しNo. 2のマイクロソームも同じですね。もちろん*in vitro*のアッセイだから数値は出る。エナンチオマーのほうの活性をみているということは分かるのですけれども、評価には合わないかなという感じで見ておりました。

以上です。

○ ○○

ほかの毒性の先生方、これはやはり使うべきだという意見があれば考えますけれども、上の2つに関しては特に評価には使えないのではないかと思います。よろしいですか。

では、そういったことで進めていただければと思います。

3つ目に関しては細胞毒性試験ということで、それなりに意義はあるような気もするのですけれども、*in vitro*試験で、しかも、Caco-2は腸管細胞でしたか。よく使われる細胞ですけれども、こちらに関しては、皆さん、いかがでしょうか。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

これについては細胞毒性なのですけれども、ヒト結腸腺癌由来細胞をまず使っているところと、何が目的なのかその時点ではっきりよく分からないのですが、あと、事務局の判断理由の論文の概要等の最後、④にもありますけれども、特に細胞毒性がクリアカットに出ているような雰囲気でもないのです。これは採用しなくてもいいのではないかなと思います。

以上です。

○ ○○

私も同意見です。*in vitro*の試験、しかも、特殊な細胞を使って、学問的には面白いのかもしれませんが、評価に使うのはなかなか難しいのではないかと思います。

どうぞ。

○ ○○

○○です。

御議論ありがとうございます。

今ディスカッションしていただいているように、結局、これはPODの根拠に使うような試験ではもちろんないわけなのですけれども、メカニズムにしても、*in vivo*の試験で認められた毒性所見に対して、メカニズムを補填するとか、それを考察できるような実験内容だったらいいのですけれども、今御議論いただいたように、何のために細胞毒性をやっているかというのは、これは単純にターゲットのない細胞の細胞毒性なので、先生方のディスカッションのとおり、これは採用する意義があまりないのではないかと私も考えます。ありがとうございます。

○ ○○

非常に重要な意見をありがとうございます。

私は最初から*in vitro*の試験はなかなか採用するのは難しいのではないかと考えていましたけれども、確かに*in vivo*での毒性の所見のメカニズムを証明するような*in vitro*の試験であれば、評価書に入れるということを経験的な考え方にしたしたいと思います。皆さん、

その方向でよろしいですか。

ありがとうございました。では、この3つの*in vitro*の試験に関しては、評価に採用しないことにしたいと思っておりますので、よろしく申し上げます。

では、次の2報をお願いします。

○ ○○

そうしましたら、資料2の2ページ目を御覧ください。

まず、通しNo. 4の文献でございます。こちらは、マウスのF₀世代の5週齢からF₁世代の11週齢までエチプロールを混餌投与して生殖及び神経行動学的検査項目を測定したという試験でございます。本研究で用いた用量で、エチプロールはマウスに対し、幾つかの神経行動学的指標に有害な影響を及ぼしたという結果となっておりまして、こちらはJMPRの評価書中に引用されている文献でございます。

こちらの文献について先生方から頂戴した御意見といたしましては、○○より、マルと思いますが、専門の先生方の御意見を尊重します。生殖発生毒性試験と御意見を頂戴しております。

また、○○より、文献を御確認いただきまして、用量依存的に変化し、薬の影響がみられていると判断できるのは下記の指標ということで、まず雄の“total distance”、“movement time”、“average speed”、“average time of movement”、3 weeksということで、こちらについて全て減少の傾向が認められるという点と、雌については“horizontal activity”（水平活動）と“rearing time”（立ち上がり時間）について、高用量群で減少が認められているという点について御確認いただき、意見を頂戴しております。

続いて、通しNo. 5の文献について御紹介をさせていただきます。こちらの文献については、マウス母動物の妊娠及び授乳期間中にエチプロールを混餌投与し、F₁世代の生殖及び神経行動学指標を測定した文献でありまして、本研究で用いた用量で、エチプロールはマウスに対し神経行動学的指標に幾つか有意な影響を及ぼしたという結果となっております。

こちらの文献についても、通しNo. 4の文献と併せてJMPRの評価書中で引用されている文献でございます。

○○より、マルと思いますが、専門の先生方の御意見を尊重します。生殖発生毒性試験とコメントを頂戴しております。

また、○○より、本文献についても用量依存的に変化し、薬の影響がみられていると判断できるのは下記の指標ということで、雄は“average time of rearing”、これは8 weeksで増加の傾向がみられている。雌の“number of horizontal activities”、高用量の3 weeksについては増加、“average time of rearing”で低用量の8 weeksでは増加の傾向がみられているということで、両者において整合性がみられず、評価に用いるのは難しいと考えられるとの御意見を頂戴しているところでございます。御検討をお願いで

きればと存じます。

○ ○○

ありがとうございます。

こちらはJMPRの評価書の中に引用されている文献なので、慎重に検討したいと思えます。ただ、JMPRの評価書の内容と○○の意見から考えると、それほど重要ではないような気がするので、○○、この2つの文献についてコメントをお願いします。

○ ○○

○○です。

ここに書いてあるとおりののですが、通しNo.4のほうの評価書では影響が出ているのが全て減っているという影響で、通しNo.5のほうでは全て増えているという影響になっているので、一貫性と性別との関連が見えないかなということ、こういう意見を出させていただきました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

これはかなり低い用量でやっているように思えるのですけれども、今回、我々が審議中の評価書で使っている用量に比べて、これはどのぐらい低い用量、5 mg/kg体重/日とかぐらい、最高で20 mg/kg体重/日。これは、ほかの神経毒性試験やほかの毒性試験で使われているより相当低いのでしょうか、そうでもないのでしょうか。

これは影響がもしあると考えると、NOAEL以下でそういった反応が出ることが、懸念されることになるということですね。結構慎重に検討をする必要があると思えます。ただ、○○のコメントには、2つのデータがコンフリクトしているということで、JMPRの評価書としても一貫性のないことが書いてありますので、採用するとしても、このJMPRの書きぶりを参考にして採用にするのかなと思えます。かといって無視して採用しないというのもどうかなと思えますけれども、皆さん、どうですか。

○ ○○

御提案なのですけれども、文献の詳細について、通常、評価書に書き下ろしているような内容ですね。○○に既に御指摘いただいている所見を中心に、ふだん評価書に記載するような内容で概要というか、評価書に記載する場合の案のような形で作成して、両試験と既に評価書に記載されている試験を見比べて採否とその理由といったものについて次回御審議いただくということ、いかがでしょうか。

○ ○○

何か資料が出てくるの。

○ ○○

はい。資料を作りますので。

○ ○○

では、今の部分に関しては、次回また審議ということでもよろしいですか。一応私もできる限り読んでみます。

公表文献の研究結果については、ここまでですか。

○ ○○

もう一件御確認をお願いできればと思ひまして、今回、文献の表題及び概要に基づく分類から第2段階へ進んで、文献の全文の内容に基づいて分類された結果、適合性なしと判断された文献のリストを机上配布資料4として御準備をしております、お手元に机上配布資料4を御準備いただければと存じます。

こちらの机上配布資料の上のところに記載しております【事務局より】を御覧ください。こちらについては、今御説明したとおり、公表文献報告書において第2段階の文献全文の内容に基づいて分類された結果、適合性なしとされた文献を一覧表にまとめたものでございます。一部誤記と思われる部分については赤色文字で事務局修正という形で修正をしておりますが、基本的にリスク管理機関から提出された資料のままの記載としております。

こちらは今回9報、No.9-1から9-9まであるのですけれども、適合性なしとした判断理由が適切でなく、食安委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の有無について御確認をお願いいたします。

なお、文献No.9-3について、論文の表題が“Phenylpyrazole Insecticides”のみの記載となっております、可能な範囲で事務局で確認いたしましたところ、こちらの文献については2008年に開催された学会発表の抄録に当たるようなものであるということを確認しておりますので、御報告をさせていただきます。

こちらに記載している文献等を含め、もし本剤の評価に使用できるものとして原著の提出を求める文献若しくは御提供いただける文献がございましたら、お知らせいただけますと幸いです。

御説明は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

最後の判断理由というところを見る限り、特に適合性なしと考えてもよろしいと思うのですけれども、御確認と言っても難しいよね。特に大きな問題はないと思いますが、もし可能であれば、少し皆さんのほうで調べていただければと思います。

あと、今の通しNo.4と5の文献については別紙があったのだよね。残り時間は少ないのだけれども、これを少し説明していただいて、今日は終わりますでしょうか。

○ ○○

そうしましたら、資料2の3枚目の別紙をお願いいたします。

こちらは、文献通しNo.4と5に関して、リスク管理機関から提示された表に備考欄があるのですけれども、リスク管理から提出されたこの文献に関する考察ということでまとめられたものでございます。

試験条件として2007年の報告、2018年の報告ということでまとめられておりました、試験条件の下に結果について考察がされております。

まず、F₁世代で認められた主要な変化の比較として、通しNo. 4、通しNo. 5の各報告で認められた結果がまとめられておりました、一番右に申請者コメントとして申請者の主張が記載されておりました、マウスではなくラットであるため、単純な比較はできないが、エチプロールのラットを用いた2世代繁殖試験（GLP）では、少なくとも本報告より高用量まで長期間投与しており、哺育期間中の児動物の体重は増加ではなく減少と逆方向に変化していることから、認められた変化はエチプロール投与によるものではなく、偶発的な影響である可能性が否定できないという考察がされているものでございます。

また、その下に測定項目、正向反射、嗅覚性指向反応、探索行動の測定、自発運動の測定（経時的変化のパターン及び120分間の測定値）ということで分けて報告がされておりました、2017年、2018年の報告でそれぞれ認められた結果が表の形でまとめられております。

正向反射については、特に2017年の報告、2018年の報告についても差はなかった。2017年のF₁雄の生後7日によって傾向検定の有意差を伴って増加しているが、群間の比較において統計学的有意差はなかったとされております。

嗅覚性指向反応につきましても、生後14日の測定時点で2017年のF₁雌と2018年のF₁雄については統計学的に有意な増加が認められたが、傾向検定で有意差はなかった。それ以外については差はなかったという結果がまとめられております。

探索行動の測定がその下に結果として求められております。測定項目としては総距離（total distance）、水平活動の回数、運動時間、立ち上がり回数、立ち上がり時間、平均速度等とございまして、それぞれ2017年、2018年の結果で有意差が認められた項目がピックアップして記載されているところでございます。

○ ○○

両方とも同じオーサーですよ。

○ ○○

そうです。

こちらについて、申請者のコメントとしては、得られた結果は時間や性別又は用量による一貫性を示していない。さらに、2017年と2018年では、投与期間などを除いて類似の条件で試験を実施しているが、試験結果が一致せず、又は逆の変動を示している場合もあり、一貫性が認められていないことから、エチプロール投与によるものではなく、偶発的な影響である可能性が否定できないと考察されているところでございます。

一番下にJMPRのモノグラフの記載について以下のように結論されているというところで記載されております。

御説明が悪くて申し訳ございません。

○ ○○

ありがとうございます。

これを見る限りはかなり低い用量ですので、恐らく偶発的な影響であるということ申請者はコメントしているところですが、再現性に乏しいのではないかなと思います。評価に使うかどうかというのは次回また再検討したいと思えますけれども、よろしいですね。

では、短い時間ではありますが、131ページの新しく追加された試験として、その他の試験、QSARによる毒性評価について、少し説明をお願いします。

○ ○

そうしましたら、評価書案にお戻りいただきまして、131ページの3行目から4. その他の試験（原体混在物）の（1）定量的構造活性相関（QSAR）による毒性評価をお願いいたします。

今回、原体混在物3及び原体混在物5について、Derek NexusによるQSAR予測の結果が報告されております。事務局の案としましては、両方とも食品健康影響評価の観点においてエチプロールと比べて特段の懸念を示す可能性は低いと考えられたとする案としておりましたところでございますが、131ページの10行目下からのボックスで、○○より頂戴した御指摘について記載させていただいております。

まず、原体混在物3のQSAR予測結果について、ドシエには親化合物のアラートと同じであるため、親化合物より懸念が高いわけではないと記載があります。しかし、OATアグリオの報告書には当該原体混在物のDerekレポートはありますが、親化合物のDerekレポートがないため、同じアラートを持つことをレポートを見て確認することはできませんでした。親化合物のレポートを追加いただくお願いは可能でしょうかという御指摘をいただきまして、確認事項としてリスク管理機関に確認をいたしました。

それに対する回答を132ページの真ん中下あたりのボックスに記載しておりまして、回答といたしまして、エチプロールについてQSAR予測は実施していないという回答でございます。御指摘の概要及び考察における記載で「当該混在物には腎毒性や発がん性や催奇形性に関する構造アラートが検出されたが、それら構造アラートは親化合物のエチプロールにも存在することから、当該混在物の混入によってエチプロール原体の毒性は増強されないと判断した」と記載していた部分の意図するところは、当該混在物で検出された構造アラートは有効成分と混在物で共通する構造によるものなので、この混在物が原体中に混在することによって新たに生じる危険性はない。また、有効成分の毒性評価と同時に、これらの構造アラートも評価されていると考えられるという意図で記載したものであるとの回答でございました。

親化合物のQSAR予測は実施されていないというところでございますが、この原体混在物3のQSAR予測結果の扱いについて御検討をお願いできればと考えております。

そのほか、○○より2点目の御指摘として、今回、皮膚感作性やAmes変異原性などのQSAR予測を実施していない理由を提示いただくことは可能でしょうか。どういう理由でエンドポイントを選定したのかという御確認のコメントを頂戴しております。その点、明

確にならないようであれば、予測したエンドポイントを注で全て明記する必要があるかと存じますというところで御指摘を頂戴いたしまして、ドシエ等においてQSAR予測を実施したエンドポイントの選定理由等に関する記載がございませんでしたので、脚注に予測を実施したエンドポイントを列記するよう修正させていただいております。

また、原体混在物5についてということで、原体混在物5については親化合物についてもQSAR予測が実施されておりますので、親化合物で同じアラートが出ているということを確認いただけるということで、親物質のアラートと同一のため、懸念がないという表記はいかがでしょうかという御提案をいただいているところでございます。今、事務局で御提案している記載としては他剤と同様の記載としているところなのですが、記載ぶりについても御検討いただけたらと存じます。

御説明は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

今の事務局の回答について、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

原体混在物3の評価については、親化合物もQSARが実施されていると読み取れてしまいます。どの様な方針で記載すればよいのかが分からなかったのです。

○ ○○

親化合物はQSARではなくて、データがあるので、それに基づいてということだと思います。

○ ○○

分かりました。バイエルの資料とOATアグリオの資料での取扱いが違っていたため、少し混乱いたしました。

○ ○○

バイエルは親化合物のQSARをやっているということですか。

○ ○○

はい。バイエルは親化合物も混在物もQSARを実施して評価をしており、OATアグリオは親化合物のQSARは実施していませんでした。

○ ○○

バイエルの親化合物はアラートがあるということですか。同じアラートですか。

○ ○○

親化合物は同じアラートがあると読み取れました。同じ構造があるからであると説明されておりました。

○ ○○

ただ、実際には毒性はないということで、試験結果は陰性ということですね。

○ ○○

試験結果は親化合物の遺伝毒性陰性です。

○ ○○

現時点では実データを尊重するしかないのではないかと思いますので。

○ ○○

QSAR結果を追加で要求するという事は難しいということで承知しました。

○ ○○

バイエルとOATアグリオでやり方が違うということに疑問を持っているということですが、特に大きな問題はないのではないかといいませんか。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございました。

○ ○○

なお、エンドポイントについては、やはり皮膚感作性等の遺伝毒性は通常QSARが実施されるメジャーなエンドポイントであります。QSARを実施していないのであれば、実施していないことが分かるようにしたほうがよいと思われました。少し長くなりますが、エンドポイントは全て列記したほうがよいのではないかと意見をいたしました。

○ ○○

では、この脚注の書き方でよろしいということですね。

○ ○○

最後に「等」が不要かと存じます。

○ ○○

「等」が要らない。

○ ○○

「等」があるとほかのエンドポイントもQSARを実施しているのではないかと誤解するかと思います、いかがでしょうか。

○ ○○

そう考えると、主要なところだけにしてやっても同じではないかと思うのだけれども、わざわざこう書いたということで、「等」は要らないですか。

○ ○○

わざわざ書いたのであれば、「等」は要らないです。

○ ○○

では、「等」は不要ですね。

これ以上やっていないそうですので、今後増えるかもしれませんが、この剤に関してはこれしかやっていないので、○○のとおりだと思いますので、「等」は消してください。

○ ○○

ありがとうございます。以上です。

○ ○○

では、この部分に関してはこれで終了ということで、今日の議題は色々また残ってしまいましたけれども、引き続き継続審議ということにしたいと思っておりますので、よろしいですか。次回で終わることを希望します。

では、今後の日程も含めて、事務局、お願いします。

○ ○○

御審議いただきましてありがとうございました。

本日御審議いただいた結果を踏まえまして評価書案を修正いたしまして、次回の御審議をお願いできればと考えております。

次回の開催日程でございますが、本調査会につきまして、今回は8月27日水曜日の午後を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

以上でよろしいですか。

それでは、これで第39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