

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第 277 回) 議事録

1. 日時 令和 7 年 2 月 3 日 (月) 9:30~12:03

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・動物用医薬品 (イミダクロプリド) に係る食品健康影響評価について
- (2) 農薬・動物用医薬品 (ピペロニルブトキシド) に係る食品健康影響評価について
- (3) その他

### 4. 出席者

(専門委員)

石塚専門委員、石川専門委員、伊吹専門委員、笛吹専門委員、大山専門委員、小川専門委員、熊本専門委員、桑村専門委員、齋藤専門委員、島田専門委員、内木専門委員、中西専門委員、平塚専門委員、山本専門委員

(専門参考人)

荒川専門参考人、舞田専門参考人

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員、松永委員

(事務局)

中局長、及川次長、古田評価第二課長、寺谷評価調整官、五島課長補佐、久保評価専門官、木庭評価専門職、田村技術参与

### 5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (令和 7 年 2 月 3 日現在)

資料 2 (案) 農薬・動物用医薬品評価書「イミダクロプリド」

資料 3 (案) 農薬・動物用医薬品評価書「ピペロニルブトキシド」

参考資料 1 農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方 (平成24年10月26日農薬専門調査会決定)

参考資料 2 農薬の急性参照用量設定における基本的考え方 (平成26年2月14日農薬専門調査会決定)

参考資料 3 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）

参考資料4 動物用医薬品の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて（平成29年9月7日動物用医薬品専門調査会決定）

## 6. 議事内容

〇〇〇 では、定刻となりましたので、ただいまから第277回「動物用医薬品専門調査会」を開催したいと思います。

本日、14名全ての専門委員の先生方に御出席いただいております。ありがとうございます。

また、イミダクロプリドの審議のために荒川先生、舞田先生を専門参考人としてお招きしております。御出席いただきありがとうございます。

本日の会議全体のスケジュールについては、お手元に第277回動物用医薬品専門調査会議事次第が配付されておりますので、御覧いただきたいと思います。

それでは、議事に入ります前に、事務局から議事、それから資料等の確認をお願いできますでしょうか。

○事務局 本日の議事は「農薬・動物用医薬品（イミダクロプリド）に係る食品健康影響評価について」、「農薬・動物用医薬品（ピペロニルブトキシド）に係る食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本日の調査会ですが、ウェブ会議を併用しております。

また、資料が特定のメーカーから提供されたものを含むため、審議内容によって当該企業の知的財産等が開示されるおそれがあることから、非公開での審議とさせていただきます。

次に、資料の確認をお願いいたします。資料1から3及び参考資料1から4は議事次第に記載されているとおりです。そのほか机上配布資料1から5がございます。これらの資料は事前にCD-ROM又はプライムドライブにてお手元に送付させていただきました。資料の不足等ございましたら事務局にお知らせください。

〇〇〇 ありがとうございます。

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」、こちらは平成15年10月2日に食品安全委員会で決定したものです。こちらに基づきまして、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御報告をお願いします。

○事務局 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日委員会決定の2の（1）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等はいらっしゃいません。

〇〇〇 ありがとうございます。

御提出いただきました確認書について、先生方、相違ございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、早速ですが、議事（1）「農薬・動物用医薬品（イミダクロプリド）に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思います。

事務局から説明をお願いします。

○事務局 それでは、資料2をお手元に御準備ください。

まず、説明に入らせていただく前に1点連絡をさせていただきます。イミダクロプリドの評価を行ったJECFA会合の参加者に〇〇のお名前がございますが、委員会決定の「食品安全委員会における調査審議方法等について」において、国際機関等海外の公的なリスク評価機関が作成した資料の作成に関与した場合は、調査審議への参加は問題ない旨が明記されており、ルール上問題はなく、また、実際はイミダクロプリドとは別の剤の御担当だったことを御参考までにお知らせさせていただきます。

それでは、資料2を御準備いただきまして、まず、背景の説明をさせていただくとともに、先議の農薬専門調査会での評価内容について、ポイントを絞って御説明させていただきますので、問題ないことを御確認いただければと思います。

それでは、5ページ目を御覧ください。イミダクロプリドは、農薬と動物用医薬品双方の使用用途がある成分です。このため、農薬専門調査会と動物用医薬品専門調査会でリレー審議を行います。今回の評価は、第4版関係となります。農薬の再評価に際して、農林水産省より提出された資料と、大西洋さけ及びにじますにおける寄生虫の駆除を目的とする動物用医薬品のインポートトレランス申請に際して提出された資料等の内容を追記することで改版し、農薬・動物用医薬品評価書「イミダクロプリド」第4版とすることになります。

イミダクロプリドについては、農薬専門調査会が先行して審議をしております、2024年、6ページ目ですが、11月に審議の結果、許容一日摂取量(ADI)及び急性参照用量(ARfD)は、微生物学的ADIを踏まえて設定されることになり、引き続き動物用医薬品専門調査会で審議の予定との審議結果となりまして、今回、動物用医薬品専門調査会、本調査会にリレーされました。

お手元にあります資料2の評価書案は、農薬専門調査会が審議を終えたものに、動物用医薬品専門調査会における特有の知見が必要なもの、すなわち大西洋さけやにじますの動態残留試験や微生物学的影響に関する試験を追記したものです。これからこの評価書案を御審議いただき、動物用医薬品専門調査会での審議が終わりましたら、この調査会での微生物学的ADIに係る審議の結果を踏まえまして、再度、農薬専門調査会で審議をいたしまして、ADI及びARfDを設定し、農薬・動物用医薬品専門調査会の両座長連名で食品安全委員会に結果を報告することになります。

以上がリレー剤の説明でございますが、リレー剤の留意事項について、いつもお伝えしている内容で恐縮ですが、少し説明をさせていただければと思います。

リレー剤は、できる限り先議の評価書案の記載内容を尊重することになっておりまして、前後の文脈などから判断して必ずしも変更を余儀なくされるものでなければ、できる限り先議の記載内容を尊重することが推奨されております。軽微な修正でしたら座長預かりとして、農薬専門調査会と適宜調整することになります。一方、評価結果に影響する重大な変更が提案された場合は、必要に応じて合同調査会を開催して審議を行うことになります。

後ほど御審議いただくこととなりますが、今回、動物用医薬品専門調査会で追記しておりますイミダクロプリドの魚の動態試験では、10%TRRを超える代謝物は認められておらず、主に残留するものはイミダクロプリドのみとなっております。この点、先生方から事前に特段御意見はいただいております。事務局としましては、イミダクロプリドを投与した実験動物の毒性試験成績で問題なく毒性を評価することが可能と考えているところでございます。

また、冒頭申し上げたとおり、各種の毒性試験については、農薬専門調査会が先行して調査審議を終えておりますが、事前のコメント照会において先生方からは、先議の内容について異論なし、あるいは意見なしとのお返事を頂戴しております。ですので、いつもと説明の順番が異なりますが、先に農薬専門調査会での評価案の内容についてポイントを絞って御説明させていただきますので、問題ないことを御確認いただければと思います。その後、今回追記いたしました魚の動態、残留、微生物学的影響について御審議をお願いできればと考えております。

それでは、評価書案の112ページをお開きください。表75、各試験における無毒性量の比較という表でございます。こちらに全体の結果がまとめられておりますので、こちらを用いながら全体を説明させていただきます。

JMPR、JECFAをはじめ、様々な国際機関等が評価を実施しており、また、現時点での農薬専門調査会での審議結果は右側に記載されています。各種毒性試験結果から、イミダクロプリドによる投与の影響は、主に神経系及び体重増加抑制に認められ、発がん性、催奇形性は認められておりません。農薬専門調査会のPODの案、また、国際機関等のPODに関する試験を中心に説明させていただきます。

まず、112ページ目から113ページにかけて記載されておりますラットの1年間慢性毒性試験でございます。評価書案の本文では61ページ目ですので、適宜参照いただければと存じます。ECTOSAN資料概要書に掲載されている試験でございます。こちらはFDAのPODです。ラットに0、100、300、1,000ppm混餌投与した試験でございます。農薬専門調査会は、体重増加抑制等の所見から、雄の300ppm、雌の100ppmをNOAELとしています。JECFA及びEMAは、雄の100ppmをNOAELとしています。FDAは、血液生化学試験でカルシウム減少等の所見が雌雄100でみられたとして、ここをLOAELとしておりますが、変化は僅かで用量相関もないということで、農薬専門調査会では毒性所見とされております。

続いて、113ページの下ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。評価書案の本文では62ページです。今回の改版作業の前から記載されている試験でございます。農薬専門調査会のPOD案、また、EFSA、JMPRのPODです。ラットに0、100、300、900、1,800ppm混餌投与した試験でございます。甲状腺コロイド内鉍質沈着増加等の所見から、雄は100ppm、投与量でいいますと5.7 mg/kg 体重/日をNOAELとしておりまして、これが農薬専門調査会のPOD案となっております。雌は300ppmをNOAELとしています。

続きまして、115ページをお開きください。115ページ目から116ページ目にかけてのラット拡張1世代繁殖試験でございます。評価書本文では66ページ目から68ページ目です。こちらはECTOSAN資料概要書に掲載されている試験でございます。JECFA、EMA、FDAのPODで

す。ラットに0、100、300、1,000ppm混餌投与した試験でございまして、JECFA、EMAは、体重増加抑制の所見から100ppmを一般毒性のNOAELとしており、親動物の雄の100ppm、投与量5.25がJECFAとEMAのPODとなっております。農薬専門調査会は、一般毒性については、児動物の体重増加抑制等の所見から同じく100ppm、投与量だと5.8をNOAELとしております。FDAは、親、児動物でみられた血清TSH増加や肝細胞肥大等の所見から100ppmをLOAELとしているのですが、農薬専門調査会では、血清中のTSH濃度については検体の投与による影響は認められない、100及び300での小葉中心性肝細胞肥大については適応性変化であるとの判断になっています。

また、農薬専門調査会において、繁殖能については着床数減少が認められ、親動物の100ppmをNOAELとしており、また、発達免疫毒性に対するNOAELは300ppm以上の投与群の児動物雌でT細胞依存性抗体産生量低下傾向が認められたことから、親動物と児動物雌で100ppmとの審議結果となっております。

この発達免疫毒性については、79ページにおいて、ほかの発達免疫毒性を検討した公表文献とともに検討されております。この拡張1世代繁殖試験で得られる無毒性量100ppmにより、発達免疫毒性の無毒性量を担保できると判断されたことが記載されております。

もう一点、67ページの記載でございまして、発達神経毒性試験群において1,000ppm投与群の児動物雄で聴覚驚愕反応の抑制が認められたとしております。

発達神経毒性については、その次のページ、68ページから69ページにかけて考察がございまして、聴覚驚愕反応の抑制については、一般状態の悪化に伴う影響とも考えられたが、発達神経毒性に関連した影響であることは否定することができないとされております。

69ページに発達神経毒性の考察の結論が記載されてございまして、この拡張1世代繁殖試験や、別の試験ですが、ラット発達神経毒性試験においてNOAELが得られており、本剤のADI等により安全性は担保できると考えられたとの記載がされていることを申し添えます。

続いて、表に戻りまして、118ページを御覧ください。ラット発生毒性試験②でございまして、評価書本文では71ページです。こちらはECTOSAN資料概要書に掲載されている試験で、こちらもFDAのPODです。ラットに0、5、15、50 mg/kgを強制経口投与した試験でございまして、FDAは胎児の前頭骨骨化不全及び波状肋骨の所見から、胎児のLOAELを5 mg/kgとしております。農薬専門調査会は、いずれの影響も発現している50 mg/kgを毒性所見と判断してございまして、前頭骨の骨化不全及び後肢指骨骨化の発生頻度の増加から、胎児のNOAELを15 mg/kgとしております。この骨化不全等の所見は、催奇形性とは取らない判断がされております。JECFAとEMAは、胎児について毒性所見なしとしております。

121ページを御覧ください。評価書本文では59ページです。今回の改版作業前から記載されている試験でございまして、こちらはEPAのPODです。イヌに混餌投与した試験です。農薬専門調査会やほかの国際機関等は、身震いあるいは振戦等の所見から200ppmをNOAELとしております。

長くなり恐縮ですが、こちらの表には記載がないものの、ポイントとなる試験のみもう少し

説明させていただければと思います。

72ページを御覧いただきますと、イミダクロプリドの遺伝毒性試験が記載されています。結論としましては、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとの結論になっております。

また、免疫毒性については、77ページから記載がございまして、ラットやマウスを用いた検討において、赤血球凝集抗体価及び食食指数の減少、遅延型過敏反応の減少等が認められたとされております。

行ったり来たりで恐縮ですが、全体の表に戻りまして、122ページ目から123ページ目にかけて御覧いただければと思います。現時点での農薬専門調査会での審議結果、つまりPODの案や海外評価機関のADI、POD、セーフティーファクター、根拠試験が記載されております。これまでの説明のとおり、FDAのみPODがLOAELとなっていたため、セーフティーファクターが1,000となっておりますが、これまでの説明のとおり、農薬専門調査会をはじめ各機関、NOAELが取れると評価されております。

農薬専門調査会での現時点の審議の結果、毒性学的ADIの案は、評価書第3版と同じでございしますが、この毒性学的ADIの案については、最後の食品健康影響評価で再度御確認いただければ幸いです。

長くなりましたが、ここで座長にお返ししますので、御意見、コメントがあるか、先議の評価内容について御同意いただけるか、御確認をお願いいたします。

〇〇〇 御説明ありがとうございます。

まず最初に先生方に確認でございますが、今回はリレー審議ということで、リレーと言いながら、農薬から来たものを一度農薬にお返しして、農薬で再度、微生物等々を見るということになっております。これまでのルールどおり、一度先に調査会で審議を行った部分については、特段、もしも本当に重大な変更がない限りは先議の結果を尊重するということになっておりますので、先生方のお手元にある評価書の黒字は基本的には先議が終わっている部分と御理解いただければと考えております。

まずここまではよろしいでしょうか。先議については尊重するという今までのルールどおりで行っていただければと思っております。ありがとうございます。

それでは、事務局から、評価書の112ページの表を主体に御説明をいただいております。表75です。ところどころ本文に戻りながら御確認いただければと思いますが、まずは112ページ、1年間慢性毒性試験、それから113ページ、こちらで2年間慢性毒性試験について御説明をいただきました。こちらについては、何か先生方から御意見ございますか。本文でいくと61ページ、62ページになっております。よろしいでしょうか。

少し事務局で重点的に御説明いただいたところをピックアップしながら進めてまいります。評価書の115ページ、それから116ページです。こちらが拡張1世代の繁殖試験になっております。先生方から特段事前のコメント等々はいただいておりますが、この部分はいかがでしょうか。本文でいくと66ページから68ページになっております。よろしいですかね。

それでは、少し飛びまして、118ページなのですが、こちらは発生毒性試験②がございます。本文でいくと71ページです。こちらの試験もよろしいでしょうか。

ありがとうございます。何人かの先生にうなずいていただきました。

それでは、ポイントといたしましては、121ページ、イヌの90日間亜急性毒性試験です。評価書本文ですと59ページに戻りますが、こちらがEPAのPODになっております。こちらはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

あと、事務局で幾つか細かい点、評価書に戻って御説明をいただいております。何か先生方から追加で確認事項、もしくは何か御指摘の事項があればと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

農薬専門調査会での審議内容、特に何か御指摘あるいは御修正の事項がないということでしたら、122ページにADIの根拠になるところが記載されております。先ほど事務局からの御説明のとおり、FDAのみがLOAELを引っ張ってきて、セーフティーファクターが1,000になっているのですが、ほかのところはNOAELが取れるという判断をしております。JMPR、JECFA、EFSA、EMA、EPAですね。そして、農薬専門調査会でもNOAELを取れるということで、5.7を用いております。食品安全委員会もそうですが、ほとんどの機関がラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験から取ってきております。一部、JECFAとEMAはラット拡張1世代繁殖試験から取ってきておりますが、こちらのPODについてはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

結構大部にわたりますが、先生方には一度お目通しをいただいているかと思っておりますので、それでは、事前のコメント、特に大きなコメントはいただいておりますが、今また御確認いただいて、特に修正はないということで承りました。

では、引き続き、事務局に御説明をお願いしてもよろしいでしょうか。

○事務局 承知しました。

それでは、資料2をもとに説明させていただきます。

動薬専門調査会での追記部分は赤字で記載しておりまして、コメント照会後の修正、追記は青字で記載をしております。

では、15ページをお願いいたします。こちらは概要となりますが、動物用医薬品の用途として、寄生虫駆除剤を追加しております。

16ページの2行目より8. 開発の経緯となります。8行目より、動物用医薬品に関する内容を記載しております。海外では、大西洋さけ及びにじますに寄生するサケジラミの駆除を目的とする薬浴剤が承認されておりますが、国内では承認されておられません。

青字のとおり、〇〇より、さけとにじますの平仮名表記について修正をいただいております。

事務局ボックスには、海外で承認されている薬剤であるBenchmark Animal Health社のEctosan Vetの概要を記載しております。海水1L当たりイミダクロプリド20 mgに60分間薬浴する使用方法となっております。

では、次の17ページからⅡ. 安全性に係る試験の概要となります。

31ページをお願いいたします。養殖魚の薬物動態試験を追記しております。まず、①のさけを用いた薬物動態試験となります。大西洋さけ6尾に対して、標識イミダクロプリドに60分間薬浴後、新鮮海水に戻し、5時間、25時間、5日及び26日後に各組織中のイミダクロプリドの濃度が測定されております。結果は表29にお示しをしております。脾臓に関しては薬浴25時間後に、その他の組織に関しては薬浴5時間後に最高濃度を示しており、時間経過に伴い漸減しております。

次に、32ページに進みまして、こちらは皮膚付き筋肉及び肝臓について代謝物の分析が行われております。結果は表30にお示しをしております。代謝物M02と未同定代謝物が10%TRR未満検出されておりますが、10%TRRを超えて認められたのは未変化のイミダクロプリドのみという結果となっております。

〇〇、〇〇より文言の修正を青字のとおりいただいております。

次に、18行目より *in vitro* 試験におけるにじます及びラットの比較代謝試験を記載しております。肝ミクロソーム又は肝スライスを用いて、にじますとラットにおける代謝が比較されており、いずれの試験におきましても、反応後にイミダクロプリド及び代謝物M02が確認されております。

次のページに進みますが、イミダクロプリドから代謝物M02への代謝がにじますとラットで共通していたとの結論としております。

ここでは、〇〇と〇〇、〇〇より文言の修正をいただいております。

次に、9行目より にじますを用いた薬物動態試験となります。血管内投与で実施されているため、参考資料としております。低用量、高用量群で5尾、中用量群で8尾のにじますにイミダクロプリドを投与し、投与前及び投与30分後から48時間後の間で採血及び飼育水の採取が行われ、中用量群のみ尿も採取されております。各時点における血漿中、尿中及び各組織中のイミダクロプリドの濃度が測定されております。中用量群の投与36時間後の時点において、血漿中濃度に対する組織中濃度の比は腎臓で最も高いという結果となっており、また、飼育水中や尿中のイミダクロプリドの濃度の測定結果より、腎臓及びえらからの排泄量と、魚の体内の残留量がそれぞれ算出されております。これらの結果より、イミダクロプリドが血液中の分子成分に特異的に結合することや、腎臓の膜輸送体の関与が高いことが示唆されたと考察がされております。また、継続的な水を介したばく露によりイミダクロプリドが蓄積することを示唆していると報告がされております。

ここで、〇〇より修正意見をいただいております。まず、項目冒頭の呼吸室ですが、〇〇より参考文献を御提供いただいております。机上配布資料3としてお配りしております。魚類の呼吸、代謝実験にしばしば使用されるものと御説明いただいております。

次に、33ページ目、11行目の「血管」を「背大動脈」に修正いただいております。

27行目の「血液に結合した状態で存在」という文言を原著の記述から「血液の分子成分に特異的に結合することが示唆された」との修正提案をいただいております。全て青字のとおり修

正をしております。

続きまして、飛びますが、39ページをお開きください。24行目よりさけの残留試験となっております。こちらは7℃と15℃の海水温で実施されております。7℃では1群37尾、15℃では1群44から45尾の大西洋さけにイミダクロプリドを60分間薬浴した後、新鮮海水に戻し、7℃では薬浴1日後から60日後、15℃では薬浴1日後から28日後の各時点におきまして、筋肉、肝臓、皮膚及び皮膚付き筋肉を採取し、イミダクロプリド濃度が測定されております。

結果は、40ページの表37と38にお示しをしております。表37が7℃、表38が15℃の結果となっております。いずれの水温も全ての組織で薬浴1日後に最大濃度を示してありまして、7℃群では60日後、15℃群では21日後以降に定量限界未満となっております。

41ページに進みまして、2行目からのボックスに〇〇よりいただいた御意見を記載しております。表中の数値に関して、原著では定量限界未満の結果を含めず、検出値のみから平均値が求められているため、この数値の取扱いについて脚注等で説明してはいかがでしょうかとの御指摘です。

こちらは40ページと41ページの表の下に注釈を追加しておりますので、記載に問題がないか、後ほど御確認をいただければと思います。

次に、41ページの10行目より2つ目のさけの残留試験となっております。大西洋さけ10尾にイミダクロプリドを1時間、3時間、6時間薬浴し、薬浴1日後及び26日後に皮膚付き筋肉及び肝臓を採取し、組織中のイミダクロプリド濃度が測定されております。結果は表39のとおりとなっております。いずれの群におきましても、26日後には定量限界未満かその付近の値となっております。なお、対照群の肝臓1例でイミダクロプリドが検出されておりますが、その他の試料が定量限界未満だったことから、試料の汚染と考えられたとしております。

ここで、事務局ボックスに「度・日」について説明を補足しております。こちらは温度掛ける日数の値となっております、積算温度のことです。イミダクロプリドに関しましては、休薬期間の設定にこの数値が使用されております。

次に、42ページの7行目より3つ目のさけの残留試験となっております。大西洋さけ1群72尾にイミダクロプリドを1時間、3時間、6時間薬浴後、1から33日後の各時点におきまして、皮膚付き筋肉及び肝臓を採取し、組織中のイミダクロプリドの濃度が測定されております。結果は表40にお示しをしております。

皮膚付き筋肉においては、1時間薬浴で薬浴21日後に、3時間薬浴では薬浴28日後、6時間薬浴では薬浴33日後に、それぞれ定量限界未満となっております。

肝臓においては、1時間薬浴で薬浴28日後、3時間薬浴で薬浴33日後に定量限界未満の結果となっております。6時間薬浴におきましても、薬浴33日後には定量限界付近の値となっております。

次に、43ページに進みます。3行目より、さけ及びにじますの残留試験となっております。大西洋さけ及びにじますをイミダクロプリドに60分間薬浴し、薬浴1日後、5日後、10日後、21日後及び350度・日後の各時点におきまして、それぞれ5尾より皮膚付き筋肉を採取し、イ

ミダクロプリドの濃度が測定されております。

結果は表41にお示しをしております。

350度・日後ではほとんどが定量限界未満となっております。さけとにじますにおいて、イミダクロプリド消失までの推移は類似していたとの結果となります。

〇〇より、penの訳について、生け簀に修正をしていただいております。

では、ここで一旦説明を区切らせていただきます。〇〇、よろしくお願いたします。

〇〇〇 御説明ありがとうございました。

それでは、ここから先は、この動薬調査会で新たに作成して追記をする部分です。まずは評価書の15ページですが、こちらは寄生虫駆除剤ということが追記されております。これについては特に問題はなかろうかと思えます。

16ページの8行目から動物用医薬品としての使われ方が追記されております。こちらは何か先生方からコメントございますか。

続きまして、31ページに入っていただきまして、ここから薬物動態の記載がございます。31ページの15行目から、まず①の試験でさけ、それから32ページの18行目で②の試験、それから33ページの9行目で③の試験、こちらは参考資料になっております。この3つの試験について、何か先生方からコメントもしくは御質問はございますか。先生から御指摘をいただいた文言については青字で修正となっております。それ以外のところで先生方、いかがでしょうか。特によろしいですか。

それでは、続きまして、動薬の追記があるのは39ページです。

ごめんなさい。先ほどの33ページの9行目のにじますの試験なのですが、こちらは血管内投与になるので、あくまでも参考資料としておりますが、これを参考資料にするという点は、先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、39ページに進んでいただきまして、24行目です。こちらはさけの試験になっております。こちらは残留試験ですが、次の40ページ、表37が7℃の試験で、表38が15℃の試験になっております。こちらの試験についてはよろしいでしょうか。

黙々と進んでおりますが、続きまして、41ページです。

ごめんなさい。1つ戻って40ページ、9行目で〇〇の御指摘を受けまして、LOQの値については定量の分析値には入れずに計算値を出しているということが記載されております。〇〇、この表現についてはよろしいでしょうか。

〇〇〇 〇〇です。

原著どおりですので、問題ないと思っております。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

その他の先生方はよろしいでしょうか。

続きまして、41ページ、10行目が④の試験です。こちらについても、事務局から「度・日」

についての説明が29行目からありますが、この辺は先生方も御存じかと思しますので、④の試験はよろしいでしょうか。薬浴の皮膚付き筋肉、肝臓の試験です。特に修正はないということでもよろしかったでしょうか。

続きまして、42ページの7行目のさけの試験ですが、それぞれ皮膚付き筋肉、肝臓等々の結果が表40に書かれてあります。

〇〇、〇〇から御指摘いただいている部分については修正をさせていただいております。よろしいでしょうか。

続きまして、43ページ、3行目、⑥の試験です。こちらも文言、生け簀という言葉に修正をさせていただいております。

試験結果自体は特に問題はないかと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。

では、事務局の説明にしたがってピックアップしながら進めていますが、43ページまでを通して、何か追加の御指摘、御意見、御質問はございますか。大丈夫でしょうか。

それでは、事務局で引き続き御説明をお願いできますでしょうか。

○事務局 承知いたしました。

それでは、少し飛びますが、83ページをお開きください。こちらは微生物学的影響に関する試験となっております。まず1つ目は、ヒト臨床分離菌（9菌種各10株）に対する最小発育阻止濃度を測定した試験となっております。

結果は表79にお示しをしております。1菌種に対してMIC<sub>50</sub>が128 µg/mL、その他全ての菌種に対して128 µg/mLより高い値となっております。

次に、22行目より2つ目のヒト臨床分離菌に対する試験となっております。

次のページの表80に結果をお示ししております。2菌種について、MIC<sub>50</sub>が128 µg/mL以上の結果となっております。

事務局ボックス内に今回微生物学的ADIについて検討を行う背景について記載をしております。従来、動物用医薬品については、抗菌性物質である場合のみ微生物学的ADIを設定しておりましたが、JECFAにおいてイミダクロプリドの微生物学的ADIが検討されていることを踏まえまして、微生物学的影響に関する項目を今回作成いたしました。

動物用医薬品の評価指針におきましては、微生物学的ADIは、農林水産省ガイドラインであるVICHガイドラインに基づき設定することとなっております。こちらは机上配布資料1としてお配りをしております。検討するステップは、資料の3ページ目のステップ1となります。

今回報告されているMIC測定結果よりイミダクロプリドがヒトの代表的な腸内細菌に対して抗菌活性を有しないと考え、微生物学的ADIは設定不要と判断することは可能か、御確認をお願いいたします。

ここで、抗菌活性がないと判断されている事例について3件御紹介をさせていただきます。

まず1つ目は、机上配布資料1の14ページ目の記載です。14ページ目のVICHガイドラインのAppendix Cの例において、数字自体は15ページですが、MIC<sub>50</sub>が128 µg/mLより大きい値の菌種は本質的に耐性の属菌とされており、計算には含まれておりません。

2つ目は、薬剤耐性菌ワーキンググループにおける審議結果です。こちらは抗菌性飼料添加物であるエトパベート、アンプロリウム及びナイカルバジンについて、抗菌活性なしと判断した根拠データは、MIC<sub>50</sub>が128 µg/mL以上となっております。こちらは机上配布資料2がその資料となっております。

3つ目は、肥飼料専門調査会において審議されたサルファ剤について、各菌種に対するMIC<sub>50</sub>が128 µg/mLを超えたことから微生物学的ADIの設定は不要と考えられたとされております。

以上が、128という数値が1つの判断基準となっている事例となっております。

85ページに進みますが、こちらの参考情報は、VICHガイドラインに沿って、1つ目のMICの試験において、MIC<sub>50</sub>が128 µg/mLとなった1菌種を対象に微生物学的ADIの計算をしようとした場合となりますが、対象が1菌種ですと計算することは不可能となっております。こちらの計算式は机上配布資料1の14ページに記載がされております。

以上が参考情報となっております。

次に、海外評価機関の判断となりますが、JECFAにおきましては、微生物学的ADI及び微生物学的ARfDの設定は不要と判断されておまして、理由としましては、MICに関する2つの文献よりイミダクロプリドがヒト腸内細菌叢の代表的な菌種に対して抗菌活性がない又は最小の抗菌活性しか示さないことが報告されていること、及び各文献検索サイトにおきまして、ヒト腸内細菌叢に対するイミダクロプリドの影響を示す文献は認められなかったことが挙げられております。また、FDAにおきましては、イミダクロプリドが主に作用するニコチン系アセチルコリン受容体を細菌が有していないことから、微生物学的ADIの設定は不要と判断しております。

EMAは、イミダクロプリドが抗菌活性に関する化学構造を持たないことから微生物学的ADIの考慮の必要はないと判断をしております。

なお、今回、微生物学的影響をみているのは未変化体であるイミダクロプリドのみですが、VICHにおきましては、代謝物の抗菌活性を否定できるデータがない場合には、親化合物と等しい抗菌活性を持つと仮定すると定められておりますので、代謝物に関する微生物学的ADIの判断は、未変化体であるイミダクロプリドと同様になると考えております。

ここで、先生方よりコメントをいただいております。

〇〇より、毒性評価、微生物学的ADIについて、事務局案に対する同意の旨、コメントをいただいております。微生物学的ADIは、ヒトの腸内細菌の交代現象の可能性を意図している点と、検討条件の複雑さもあると思われませんが、現時点ではご提案の記載でよいと思いますということについてコメントをいただいております。

〇〇より、微生物学的ADIを設定不要とすることについては妥当とのコメントをいただいております。また、イミダクロプリドの構造上の特徴より、ウイルスの変異速度に影響を及ぼす可能性や、次のページに進みます、イミダクロプリド合成の工程や代謝の過程でニトロソアミン類が生成することがないことなどについての記述の必要性に関して御指摘をいただいております。87ページの図は、〇〇より御提供いただいた図となっております。

まず、イミダクロプリドがウイルスの変異速度に及ぼす可能性の文献報告については、現時点ではリスク管理機関からの提出資料には含まれておらず、海外評価機関におきましても、関係する知見や検討事例を確認できていない状況でございます。また、ニトロソアミン類としましては、代謝過程で生成された代謝物M04の構造及び遺伝毒性試験の結果より、変異原性の懸念は低いとの審議がされております。

〇〇より御指摘いただいた点について、評価書への記載について御検討いただければと思います。

では、次の項目を説明いたします。88ページのマウスにおける腸内細菌叢に及ぼすイミダクロプリド投与の影響を見た試験となっております。6週齢のマウス1群当たり、雄8匹にイミダクロプリドを3、10、30 mg/Lの用量で70日間飲水投与した試験が実施されております。30 mg/L投与群の糞便より抽出した細菌DNAの分析におきまして、グラム陰性細菌及び好気性菌が増加し、グラム陽性細菌及び嫌気性菌が減少したと報告がされております。

この文献はJECFAにおいても検討がされておまして、イミダクロプリドの腸内細菌叢に対する直接的な影響を説明していないと判断がされております。

評価書案では、飲水量等の情報が不足していることから参考資料としておりますが、評価書へ記載をするべきか、また、参考資料として記載することになった場合、理由についても適切か御検討いただければと思います。

なお、当該文献については、各種毒性試験も実施されておりますが、ここでは微生物学的影響に関する試験の情報のみ記載をしております。

では、一旦ここで説明を区切らせていただきます。

〇〇〇 御説明いただきましてありがとうございます。

それでは、先生方、83ページにお戻りください。83ページの12行目からが微生物学的影響に関する試験で、ただいま事務局から御説明をいただきました。

まず、この微生物学的影響に関する試験なのですが、最近、JECFAで抗菌物質以外の場合でも腸内細菌叢への影響を見るような方針になっておまして、今回、イミダクロプリドのときにも、抗生物質ではないのはもちろん既知のとおりなのですが、それでも腸内細菌叢への影響を見るということで取り上げられております。

今回の評価書の中で、まず表79ですが、こちらにヒト臨床分離株に対するイミダクロプリドのMIC値が記載されております。それがまず1つ目の試験の結果になっております。

それから、2つ目の試験は、同じく83ページの22行目、こちらの結果は次の84ページの表80に記載がございますが、こちらにもヒト臨床分離株に対するイミダクロプリドのMIC値ということで結果が掲載されております。ヒトの腸内細菌叢に対する影響として現在報告されているのはこの2点ということになっております。

まず、こちらの結果を見ていただきまして、いずれもMIC値が128以上またはそれより大きいという結果になっております。このMIC値の128 µg/mLという数字自体なのですが、こちらの説明を今、事務局から84ページでいただきました。これまでも基本的にMIC<sub>50</sub>が128以上の場

合、これについては抗菌活性がないということで判断をしていたと思います。過去に、84ページの29行目、それから34行目に書かれてありますとおり、エトパベート、アンプロリウム、ナイカルバジン、サルファ剤については、この数字を根拠に微生物学的ADIの設定は不要という結論が出されております。

それでは、まず先生方に確認ですが、この微生物学的ADIについて、この128という数字が一つ根拠になるということについては、もし何か御異論がある先生がいらっしゃいましたらお願いします。こちらはよろしいでしょうか。

では、もし御異論がないようでしたら、まず、83ページの表79、それから84ページの表80について、イミダクロプリドに関しては、恐らく微生物学的ADIの設定は不要だろうという結論に、このデータのみからだとなると思います。

これをさらに補足するものとして、85ページを御覧ください。まず9行目なのですが、JECFAでは微生物学的ADI不要と判断をしております。この根拠は幾つかあるのですが、データ自体が抗菌活性がないと判断できることと、14行目にありますが、そのほかの文献検索でもヒトの腸内細菌叢に対してイミダクロプリドが影響を示すような文献が認められなかったというところが挙げられております。

FDAについては、28行目、ニコチン系アセチルコリン受容体、イミダクロプリドの作用点ですが、これを細菌が持っていないこと。

それから、EMAでは、31行目、抗菌活性に関する化学構造を持たないということが掲載されております。

このような補助的といいますか、国際機関、他国の機関の結論が出されておりますが、今回、未変化体に関するデータということにあくまでもなるのですが、85ページの38行目、代謝物の抗菌活性を否定できるデータがない場合には、親化合物と等しい抗菌活性を持つと仮定するというようなルールがありますので、これをもってADIについては判断できるかと思います。

ここまでの話の流れといいますか、議論で、何か先生方から御意見ございますか。大丈夫でしょうか。

では、これをもちまして、恐らく微生物学的ADIの設定は不要ではないかという結論になるかと思いますが、これについては先生方、いかがですか。やはり設定したほうがいいのではないかという異論もあるかと思います。後半の88ページ、マウスの話はまた後で行きますが。

では、まずヒトに関する2つのデータ、それから各国、国際機関の結論、様々なところを総合的に判断して、ADIの設定は一旦ここで不要ではないかということで置かせていただきます。

そして、86ページなのですが、〇〇から2点御指摘をいただいております。1点目は、〇〇御自身はADIの設定不要という御結論をいただいているのですが、まず1つ目がウイルスに関してと、あと、ニトロソアミン類に関して、先生から既に事前に御指摘をいただいて、事務局からも御説明いただいております。事務局から少し返答といいますか、回答を作成いただいておりますが、〇〇、何か追加の御意見等々はございますか。

〇〇〇 追加の意見というわけではないのですが、最初の微生物学的ADIの設定は不要と判断

して、これは妥当だと思いますので、その点はよろしいかと思います。

微生物学的ADIの設定とは少し関係なく、少し気になったのは、この物質は化学構造的に核酸のような構造のアナログ的な構造を一部含んでいるので、あまりこれまで評価されてはいないと思いますが、ウイルスなんか複製するときにそれに影響を及ぼすようなことがないかなと思ひまして、それで少し質問をさせていただきました。先ほど事務局から、これまでそのようなことを評価したことはないということで、評価に用いられるようなデータもないということなので、この点についてはそれで私は結構だと思います。

それから、あともう一点は、化学構造的にこの物質の中にニトロソアミンのようなものが代謝過程、あるいは製造工程で生成する可能性があるかなと思ひまして、製造工程についてはこの委員会の審議内容ではないと思いますが、体の中で、特に肝臓などで代謝されて、酸化や還元を受けてそういった様々な化合物ができると思ひますが、その中に毒性の強いものが微量でも発生するかなと思ひまして、評価書の中にはM03やM04と書いてあるのですが、私も具体的にどういうものができているのかよく分からなくて、ただ、実験的には特段の有害事象も生じていないということのようなので、そのことが評価書の中に書かれておれば大丈夫かなと思ひました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。非常に重要な御指摘をいただいたと考えております。

まず、〇〇からも微生物学的ADIは設定不要ということで妥当という御意見をいただきました。

そうしたら、ウイルスに関するところなのですが、私も様々な調査会で、このウイルスに対する変異速度に関する記載はあまり見た記憶がないです。これに関するデータもなかなかないということで、〇〇の御指摘のとおり、評価書にストレートに載せるのはなかなか難しそうですねと思ひますが、ただ、この調査会の中で一旦審議をさせていただいたということで議事録に残りますので、こういったところで少し審議があったこと自体は記録に残すことができればと考えております。

まずこの1点目のウイルスに関してで、何かほかの先生方から御意見ございますか。

〇〇〇 〇〇です。よろしいでしょうか。

〇〇〇 お願いします。

〇〇〇 今、〇〇の御意見を伺って、確かにそういう構造に見えるかもしれないと思ひていたところですが、確かに様々な医薬品には核酸の類似構造があるのですが、一方で、ピリジンの構造がニコチン酸アミドの一部であったり、イミダゾールはヘムの中に含まれていたりなど、いずれもかなり様々なところに出てきている構造でもあります。また、イミダクロプリドが、この2つの構造がつながっているような構造ですから、恐らくこの2つの環構造の関係は、アデニンやグアニンのような平面的な構造にはなっていないのではないかなと思ひます。特に文献を知っているわけではないのですが、ウイルスが核酸合成のときに間違えて取り込む可能性はそれほど高くないのではないかなと思ひたので、ここで意見を申し上げる次第です。

まず前半についての〇〇からの意見ということで、よろしくお願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇、この点、いかがでしょうか。RNAポリメラーゼの作用するというような報告もあると伺っているのですが、何か〇〇からございますか。

〇〇〇 要するにウイルスのRNAポリメラーゼはヒトの真核細胞のRNAポリメラーゼと比べてかなり大ざっぱな機能で、様々な化合物を間違えて取り込んだりすることがあったり、あるいはそういう類似の化合物があると、それによって影響を受けて間違った塩基を挟み込んでしまったりなど、そういう影響もあると聞いていますので、この化合物が実際にウイルスの変異に対して影響があるのかないのか、ほかの化合物も含めて何かそういう評価がされたことがあるのであれば、そのことを書き込む。あるいはなければ議事録に残していただいて、今後の検討課題としていただくことで結構だと思います。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

〇〇、〇〇から御意見をいただきましたが、ほかの先生方はいかがでしょうか。まずはウイルスに関してですが。

では、もし特にほかに御意見がないようでしたら、今、お二人の先生から御意見をいただきましたとおり、今回、これまでの評価等々を行ったことや、あるいは評価書に掲載するにはデータが少し乏しいといえますか、不十分なところもございますので、一旦ここでは調査会の中で議論させていただいたということにまずはとどめたいと考えております。記録としては残りますので、その方向でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、御指摘をいただいた2つ目です。87ページの3行目からのニトロソアミンの件です。〇〇から既にこちらについても御意見をいただいております。これに関して、農薬でもこの点、審議をいただいております。最終的には、同じ87ページの17行目、18行目、19行目、試験結果から変異原性への懸念は低いという結論に達しております。この点について、何かほかに先生方から御意見ございますか。

〇〇〇 では、こちらについてもよろしいでしょうか。

〇〇〇 お願いします。

〇〇〇 先ほど御説明にあったように、代謝物M04は、ニトロソという名前がありますので、ニトロ基が還元されてNOになった構造だと思います。

こうなった場合に、この構造はNが二重結合になっていますので、ニトロソアミンではなくニトロソイミンという構造になります。いわゆるニトロソアミン類が変異原性を示すときには、NOが結合している窒素にはもう一つ炭素がついていて、2つの炭素のどちらかが酸化されて活性体になる、という代謝経路がよく知られているところです。

そう考えると、ニトロソアミンが考えられるステップは、この前の段階がアミン類ですと可能性を否定できないというわけではないと思いますが、代謝物M04が変異原性を示さないという農薬専門調査会の検討結果ですから、これは、恐らく妥当だと思っているところです。

意見としては以上です。

〇〇〇 分かりやすい御説明をいただきましてありがとうございました。

結論的には、そうしますと、こちらの代謝物、変異原性を示さない、懸念は低いということで、農薬専門調査会の審議結果を追認するような形になるかと思いますが、先生方からいかがですか。ほかにもし御意見がございましたら、お願いします。

遺伝毒性の先生方もよろしいでしょうかね。

それでは、今、御解説をいただいたのと、あと、農薬でも変異原性の懸念は低いとの審議がされておりまして、こちらを追認する形で、もちろんこれは審議させていただいたことは記録として残りますので、慎重に動薬としても審議させていただいたということで進めたいと思います。

そして、88ページなのですが、3行目です。マウスにおける腸内細菌叢に及ぼすイミダクロプリド投与の影響ということで、こちらは参考文献として挙げてきております。こちらはマウスの腸内細菌叢、著者らは変化があったとしておりますが、9行目、JECFAでは、本試験が腸内細菌叢に対する直接的な影響を説明していないと判断をしているところです。

こちら、既にヒトに関する試験は行われておりまして、通常、腸内細菌叢への影響だとヒトの試験というか、*in vitro*で試験を行うのが普通なのですが、こちらはいかがでしょう。まず、この論文自体が幾つか、飲水量等の情報が不足しているという点が挙げられますし、現時点では参考資料とさせていただいております。参考資料のまま載せるか、もしくは評価書から落とすかという方法もあるかと思いますが、いかがでしょうか。参考資料ではなくて本資料にするという御意見もあるかもしれません。いかがでしょう。

これは先生方から御意見がないのは、このまま参考資料で良いのではないかなという御意見ということでよろしいでしょうか。

先生方がうなずいていらっしゃいますので、それでは、これはマウスを使った試験と、飲水量についての情報が不足している等々、それから、JECFAで直接的なイミダクロプリドの影響について、引用するには少し難しいのではないかという結論が既に出されておりますので、参考資料ということで、こちらにとどめたいと思います。ありがとうございます。

それでは、引き続き、事務局で御説明をお願いできますでしょうか。

〇事務局 承知しました。

すみません。1点確認なのですが、参考資料とする理由についても、この表記でよろしいでしょうか。

〇〇〇 先生方から追加の御意見をいただきませんでしたので、こちらの飲水量等の情報が不足していることから参考資料としたということでよろしいかと思えます。

〇事務局 承知しました。ありがとうございます。

それでは、説明を続けさせていただきます。

104ページをお開きください。食品健康影響評価を御説明いたします。

まず、2行目に動物用医薬品を追加しておりまして、インポートトレランス設定に係る情報

を追記しております。

12行目からは標識イミダクロプリドを用いた植物代謝試験の結果及び未変化体であるイミダクロプリドと各種代謝物を分析対象とした作物残留試験結果を記載しております。

26行目より標識イミダクロプリドを用いた家畜代謝試験の結果及び畜産物残留試験の結果を記載しております。

33行目からは動薬で追記した部分となります。まず、標識イミダクロプリドを用いたさけの薬物動態試験結果です。ここで1点修正点を御説明させていただきたいのですが、「皮膚付き筋肉、肝臓等のいずれの組織においても、総残留放射活性は薬浴5時間後で最も高値であり」となっておりますが、脾臓に関しましては、25時間後に最も高値を示しておりましたので、ここは「総残留放射活性は薬浴25時間後までに最も高値を示しており」に修正させていただきたいと思っております。口頭での説明となってしまい申し訳ございません。

続きまして、皮膚付き筋肉及び肝臓における代謝物の分析を行った結果、M02及び未同定代謝物が10%TRR未満検出され、10%TRRを超えて認められたのは、未変化体のイミダクロプリドのみであったことを記載しております。

次に、105ページに進みます。105ページより、にじますとラットの比較代謝試験において、イミダクロプリドと代謝物M02が共通して確認されたことを記載しております。

4行目より、さけ及びにじますを用いた残留試験結果を記載しております。組織中のイミダクロプリド濃度は薬浴1日後までで最大濃度を示し、薬浴21日後以降は定量限界未満であったことを記載しております。

ここで、青字のとおり〇〇より修文をいただいております。

次に、7行目からは標識イミダクロプリドを用いたラットの薬物動態試験結果を、12行目より各種毒性試験の情報を記載しております。

次に、24行目よりヒトにおける知見に関する記載、26行目より各代謝物に関する情報が記載されておまして、ばく露評価対象物質をイミダクロプリド及び6-クロロピリジル基を有する代謝物とされております。

次に、106ページの5行目より動薬での追記部分となりますが、水産物については、10%TRRを超える代謝物は認められなかったことから、ばく露評価対象物質をイミダクロプリド（親化合物のみ）と設定したとしております。

動薬では、ばく露対評価象物質の設定に関する考え方がまだ整理されておりませんが、イミダクロプリドと同じく農薬・動物用医薬品であるエマメクチン安息香酸塩の評価書の記載を参考に追記をしております。記載内容に問題がないか御確認をお願いいたします。

〇〇より、事務局案で問題ないと思いましたがとのコメントをいただいております。

結論を御説明する前に、一旦ここまでで内容を御確認いただければと思います。よろしくお願いたします。

〇〇〇 御説明ありがとうございます。

では、104ページにお戻りいただきまして、赤字のところです。動薬調査会としての追記事項

です。2行目、それから3、4、5行目、そして33行目から38行目ですね。今、事務局から、33行目以降、少し口頭での修正の事項が入りました。そちらも含めまして、まず104ページはよろしいでしょうか。

続きまして、105ページを御覧ください。1行目から6行目、動薬調査会としての追記がございます。この内容について、よろしいでしょうか。

〇〇、お願いします。

〇〇〇 すみません。事務局案で良いと言った割には、前のところで同じような修正をしたのですが、105ページの2行目なのですが、イミダクロプリドと肝ミクロソーム又は肝スライスを培養ではなくて「反応したところ」ですね。ミクロソームとイミダクロプリドは培養しないので、ここは反応。前に反応と修正したのですが、反応に修正すると良いと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。先生の御指摘はごもっともだと思います。

では、こちらは事務局で修正をお願いします。その前のところと同じ修正をしていただければよいかと思います。

ほかにごございますか。よろしいでしょうか。

それでは、106ページ、5行目から7行目、こちらは動薬でばく露代謝物質の設定の考え方がまだ少し整理されていないということなのですが、エマメクチン安息香酸塩の例をここに記載しております。水産物について云々というところですね。この追記内容についてはよろしいでしょうか。

では、食品健康影響評価について、104ページ、105ページ、それから106ページの19行目まで、お認めいただいたということになります。

それでは、事務局からまた御説明をよろしくをお願いします。

○事務局 承知いたしました。

では、結論の部分を御説明させていただきます。

まず1点、すみません、またまた修正箇所がございまして、23行目の食品安全委員会農薬第一専門調査会の後ろに、及び動物用医薬品専門調査会が抜けておりましたので、追記いたします。申し訳ございません。

まず、結論のADIですが、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の5.7 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.057 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量と設定したとしております。

次に、27行目より動薬追記部分となりますが、JECFAにおいてイミダクロプリドの微生物学的ADIが検討されていることを踏まえ、イミダクロプリドの微生物学的影響について検討を行った。供試菌のMIC測定結果より各菌種に対するMIC<sub>50</sub>が128 µg/mL以上であることから、本成分はヒトの代表的な腸内細菌に対して抗菌活性を有しないと考え、微生物学的ADIは設定不要と判断したとしております。

最後はARfDに関する記載となっております。イヌを用いた90日間亜急性毒性試験の7.7

mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.077 mg/kg 体重を急性参照用量と設定したとしております。

説明は以上となります。この結論でよろしいか、御審議をお願いいたします。

〇〇〇 御説明ありがとうございます。

それでは、106ページ、結論です。23行目、動薬調査会を、少し重要なところで、追記をしていただけるということと、27行目、動薬調査会としての微生物学的ADIに関する結論を記載しております。先ほど先生方から御承認、御意見いただいたところで、最終的には微生物学的ADIは設定不要と判断したというところが30行目、31行目に記載をされているところです。

それと、今、説明は省略されていますが、109ページ、8行目、9行目のこちらにも動薬調査会の追記事項になっているかと思えます。

では、こちらの結論について、先生方から何か御意見ございますか。よろしいでしょうか。

では、全体を通して、何かもし先生方から、ここを見直したらこうだったとか、何か気がついた点がありましたら、お願いします。

もし全体を通して、このまま追加がないということでしたら、ここで一度この評価を取りまとめたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、これまでの審議をもとに、イミダクロプリドに係る評価を取りまとめたいと思います。事務局に修正をお願いした点が1つ、2つあったと記憶しておりますが、ほぼほぼ大きな修正はないというところで、今回審議を行ったイミダクロプリドに係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、イミダクロプリドのADIとして0.057 mg/kg 体重/日を採用することが適当と考えられるということで、今御覧いただいております資料2をもとにこの評価書案を取りまとめたいと思います。

各専門委員の先生方には、今回は多分ないとは思いますが、必要に応じてまた御意見を伺いたいと思いますので、よろしくをお願いいたします。

では、事務局でそのように作業を進めていただけますでしょうか。

〇事務局 承知いたしました。

修正点については、座長と御相談しながら事務局にて内容を修正しまして、専門委員の皆様にご確認いただきますので、よろしくをお願いいたします。

本件については、微生物学的ADIに係る審議結果を踏まえまして、許容一日摂取量及び急性参照用量が設定されることとなりますので、この後、農薬第一専門調査会で審議が予定されております。もし動物用医薬品の調査審議に関連する部分について修正が入った場合は、まずは座長に御相談させていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りいたします。その後、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きを進めてまいります。意見の募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会にお諮りしますので、よろしくをお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、ここで1時間半たちましたが、先生方、いかがでしょうか。休憩を挟んだほうが

よろしいですか。

ありがとうございます。では、11時5分から再開でよろしく願いいたします。

(休 憩)

〇〇〇 それでは、定刻になりましたので、引き続き、議題、農薬・動物用医薬品（ピペロニルブトキシド）に入らせていただきたいと思います。

では、事務局から御説明をお願いできますでしょうか。

〇事務局 それでは、資料3をお手元に御準備ください。こちらは継続審議となっておりますピペロニルブトキシドでございます。ピペロニルブトキシドについて、いつもの説明と重複して恐縮でございますが、国内で現在、農薬としての登録及び動物用医薬品としての承認はありませんが、農作物及び畜産物においてポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定された、いわゆるポジ剤でございます。

また、それに加えて、動物用医薬品の製造販売承認に伴う評価要請が来ております製剤に添加剤として含まれている成分でございます。したがって、ピペロニルブトキシドも農薬と動物用医薬品双方の使用用途がある成分となります。

こちらについては、動物用医薬品専門調査会が先行して農薬専門調査会とのリレー審議を行うものでございます。リレー剤ということなのですが、そのルールについては、前の議事で説明した内容と同じでございます。

前回、一部宿題はございますが、慢性毒性、神経毒性まで御審議いただきました。今回、可能であればまとめの食品健康影響評価の動態、残留まで御審議いただければと考えております。

それでは、詳細な説明をさせていただきます。

〇事務局 では、資料3に基づいて御説明させていただきます。

まずは前回までに審議済みの部分の修正点について御説明いたします。評価書案の28ページをお開きください。28行目でございますが、こちらは〇〇から、標識化合物を用いた試験ではないので、TARを修正していただいております。

次に、29ページにお進みください。(13)イヌの試験でございます。こちらは〇〇から、参照29の試験ではないかという御指摘をいただきましたので、確認したところ、それで間違いのないことが分かりましたので、参照29をもとに青字のとおり追記しております。

それから、34ページをお開きください。(10)の12週間亜急性毒性試験でございます。こちらは表36の赤字部分ですが、前回御審議いただいた際の結論のとおり修正しております。

次に、38ページをお開きください。(17)4週間亜急性毒性試験でございます。こちら前回御審議いただいたとおり、ジストロフィーを変性(dystrophy)に修正しております。

続いて、46ページをお開きください。(10)の107週間発がん性試験でございます。前回の御審議で発がん性については判断しない方向となったことを受けまして、組織の通常の採材が困難であった例もあったとされていることを追記し、結論を修正したいと考えております。こ

ちらは口頭での御説明となって恐縮ですが、現在の案では、17行目から18行目にかけて、発がん性については不明確であったと記載しておりますが、過去の評価書との並びを取って、発がん性については判断できなかつたと修正したいと考えております。

続いて、47ページにお進みください。(11)の2年間慢性毒性試験でございます。修正点は48ページでございますが、先ほどと同様に、**dystrophy**の記載を修正しております。

次に、49ページ、(16)1年間慢性毒性試験でございます。こちらの修正点は50ページでございます。まず、**dystrophy**を先ほどと同様に修正しております。

その下、びまん性中心周辺無色溶解をびまん性中心周囲性壊死に修正しております。

その下、(17)の試験でございますが、こちら**dystrophy**の記載を修正しております。

次に、51ページをお開きください。(2)の7週間亜急性神経毒性試験でございます。こちらは参考資料としないように修正した際に修正が漏れており申し訳ありませんが、海外の結論を記載したままにしておりましたので、動薬調査会としての結論を追記しております。

続いて、机上配布資料4を御準備いただけますでしょうか。ちらは前回から継続審議となっている点についての資料でございますが、まず1.概要で、亜急性毒性試験と慢性毒性試験で血液生化学検査が実施されていない試験が、こちらに記載しているように3つございます。その試験で病理所見がみられていない用量での肝臓重量増加を毒性とするか、前回から継続審議となっております。

前回までにいただいた御意見を2.に記載しております。毒性とするという御意見の理由としましては、ほかの試験では肝臓重量増加がみられた用量で血液生化学データが変化していることや、この成分が肝臓に影響を及ぼすことは明らかなので、安全側に立って毒性とするという御意見がございました。

一方、毒性としないという御意見の理由としましては、肝臓の酵素を誘導する成分なので、重量増加のみでは毒性としない。また、まず肝肥大が起こり、高用量になると肝毒性が出ると捉えるので、このデータから毒性と捉えるべきではないという御意見がございました。

机上配布資料4の2ページ目にお進みください。中ほどの3.基本的な考え方でございます。今回、参考資料4としてお配りしておりますが、肝肥大の取扱いについてという調査会決定がございました。この考え方は農薬専門調査会とも共通でございます。ですので、まずはこれに従って御判断いただくことになります。

この考え方では、生体の恒常性が維持されている限りにおいては毒性としない。そして、生体の恒常性維持機能の限界を超え恒常性が破綻した場合は悪影響と考えるとされております。

具体的には、その下の①から⑤の場合は毒性影響である可能性を考えるとされております。その中で、②、③、④には血液生化学データが判断材料になっているところでございます。そして、4.の対応方針(案)でございます。今回の場合は、血液生化学検査が実施されていないため、恒常性が破綻しているかどうかを判断できないと考えております。したがって、病理所見がみられている用量は毒性とし、病理所見がみられていない用量は毒性とせず、その旨を本文に記載するようになりたいと考えております。

その下、5. に参考ということで記載しておりますが、2018年に評価した動薬「モネパンテル」の評価書がございまして、最後のページの別紙3に抜粋しておりますが、こちらの試験では、今回と同様に血液生化学検査が実施されていない試験なのですが、肝臓の脂肪化がみられない用量での肝細胞肥大は毒性としないという判断をした事例がございまして。

続いて、評価書案にお戻りいただきまして、36ページをお開きください。(13)の試験がまず1つ目でございます。先ほど御説明した方針案に従って、赤字のとおり修正しております。また、〇〇からの御意見で、青字部分も少し修正しております。

コメント照会を行いましたところ、いただいたコメントを37ページにお示ししております、〇〇と〇〇から、同意する旨コメントをいただいております。

また、残りの2つの試験が40ページと42ページでございますが、こちらについても同様に、同意の旨コメントをいただいております。

まずはここまで御審議をお願いいたします。

〇〇〇 御説明ありがとうございました。

では、事務局から御説明いただいたものに沿って確認をしていきたいと思っております。

まず、28ページ目、28行目、ここは大丈夫かと思っておりますが、29ページは青字で修正が4行目からされております。29ページまでよろしいでしょうか。

続きまして、34ページを御覧ください。20行目、表36、35ページにもまたがっておりますが、血液生化学的所見の修正がなされております。こちらはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

36ページは飛ばしまして、38ページを先に御覧ください。30行目、ジストロフィーについて、なかなかそのまま片仮名で書くのが難しいということで、変性という形で記載をしようということになりました。同様の修正が38ページ、48ページの5行目、それから50ページの13行目、30行目ですね。この辺り、**dystrophy**に関する修正を前回の審議を踏まえて行っております。よろしいでしょうか。

続きまして、少し戻りますが、46ページの17行目、18行目なのですが、先生方から、発がん性について不明確であったという御意見等々をいただきまして、ほかの評価書と合わせて、判断できなかったと文言を変更したいという御提案でございまして。この点、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それから、51ページです。参考資料から本資料になったことで、毒性所見の表等々に持ち上がって、調査会が結論を出せることとなりますので、30行目から調査会の結論、そして、他機関の結論は消すという方法で修正を行っております。こちらもよろしいでしょうか。

それでは、机上配布資料4を御覧ください。肝臓重量増加です。前回、前々回と、私の座長進行がここで一気にたどたどしくなりました、なかなか迷走してしまったことをおわび申し上げます。事務局で整理をしていただきました。まず、これまでの議論で、少なくとも単なるミクロソームが増えたり、酵素が増えたりなどで肝重量が増加するのは肝毒性とは見ずに、これは適応的な変化であるとみるということは、先生方から既に御同意いただいております。

ますし、肝肥大の取扱いについてという方針でも明確に記載をしているところです。

今回問題になったのが、血液生化学的なデータが載っていないケースということで、一旦この調査会では安全側にとって、毒性として取りましょうという方向になって、その後ぼつぼつ出てきた試験について毒性として取るような方法で審議を進めておりましたが、恐らくやはり先生方、違和感を覚えるケースが出てきていたかと思います。

今の机上配布資料の2ページ目と3ページ目の基本的な考え方ですね。調査会決定を行ったところでは、2ページ目の①、②、③、それから3ページ目の④、⑤で、血液生化学的検査による判断は②、③、④というところで、これが今回試験データに含まれていない場合ということで、安全側に全部取ろうということ一旦取り始めてはいたのですが、なかなかやはり違和感があるし、様々な御意見が出ております。やはり病理的な所見が出た場合を毒性として取るほうがよいのではないかとこのところ、今の机上配布資料4の3ページの4. 対応方針というところで整理をしたいと思います。

まず、恒常性が破綻しているかどうか判断できない血液生化学の検査がない場合なのですが、これまでの先生方の御意見を鑑みまして、病理組織学的変化がみられた投与量における肝臓重量増加を毒性所見として取ってはどうか。それから、病理組織学的変化がみられない場合には、肝臓重量増加の所見について、血液生化学検査を実施されてはいないのですが、ここは適応性変化と捉えて、毒性影響とはしなかったところを、本文には明記するという方向で、一旦方針のもともとの考え方に立ち返ってみてはどうかという御提案です。

それで、机上配布資料4の最後を御覧ください。これは2018年の審議でモネパンテルなのですが、真ん中辺りに赤線が引かれております。「食品安全委員会は、本試験において血液生化学的検査は実施されていないが、肝臓の脂肪化が認められない用量での小葉中心性肝細胞肥大は適応性変化と考え」云々というところで、血液生化学的検査がない場合でも病理組織学的な変化について言及をして、そこから毒性として取るかどうかというところの判断をしております。

ということで、少しもともとに戻って、まずここまでいかがでしょうか。先生方から何か追加の御意見がございましたらお願いします。ビデオがない先生は、挙手ボタンでもよろしいので、御意見いただければと思います。まず、机上配布資料4の整理の仕方はいかがでしょうか。

追加の御意見が特にないようでしたら、いろいろ迷走しましたが、最初の頃はこういう方針でいまいしょうとなりましたが、こういうのが幾つか続くにつれて、だんだん先生方も気持ちがつらくなってきたような気がしますので、ここで一旦整理をさせていただいて、36ページを御覧ください。

机上配布資料4の御意見に特に反対の先生はいらっしゃらないということで、36ページ、12行目からです。相対重量、絶対重量の増加について、血液生化学検査が実施されていないことに加え、病理組織学的変化がみられていないことに加え。加えるのですかね。実施されていないが、病理所見がみられていないことで適応性変化として考えるのかなとふと思ったのですが、

いかがでしょうか。すみません。後出しの意見ですが。

いずれにしても、ここについて血液生化学的検査は行われてはいないのですが、病理変化がないということで適応性変化と明記をしております。この点についてはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

事前に先生方にも少し御確認いただいて、追加の御意見はいただいておりません。

では、ことに加えるのか、それとも何々がにするのかは、後で座長預かりか何かで確認させていただきます。

40ページを御覧ください。40ページについても、14行目から18行目です。同じく肝臓の重量増加と病理組織についての修正を行っております。ここもよろしいでしょうか。

もう一点が、42ページの20行目からです。今お話しさせていただいた36ページ、40ページ、42ページについては、机上配布資料4に沿って再度修正をさせていただいております。これについてはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、ここについては、そのように修正をさせていただきます。

〇〇に確認なのですが、青字は〇〇が「加え」としたわけではないのでしょうか。

〇〇〇 40ページは私が多分加えたのだと思いますが、これは「実施されていないものの」だと、血液生化学検査がないということをはっきり言わなければいけないと思って、それに加えてさらに、肝障害に関連する病理組織学的変化がみられないから、この場合は毒性とは取らないという言い方に少し強調して、私はここを変えました。

〇〇〇 なるほどですね。先生の意図は強調ということで承知しました。

そうすると、「加え」だと、血液生化学検査が実施されていないこと自体は肝毒性の判断になるものではないので、「いないが」のような感じはいかがですか、〇〇。

〇〇〇 血液生化学検査が実施されていれば、何かしらのジャッジを加えることが今できる状態だと思いますが、それもないし、40ページのケースの場合には病理学的変化もないというところで、私は強調の意味で「加え」としたと先ほど申し上げました。だから、そこを「が」で逆接につなぐのも、何か少しあまりしっくりこないのかなと私個人は思った次第です。

以上です。

〇〇〇 なるほどですね。血液生化学検査が実施されていないことに加えると、血液生化学的検査が実施されていないことが肝毒性として取らない根拠になってしまわないかなと、少し日本語的に思って。

〇〇〇 肝毒性にならないという根拠の一つに、このケースの場合にはなるのではないのでしょうか。

〇〇〇 いえいえ、血液生化学的検査のデータがないので、病理的なデータから判断しようという話の流れになるかと思います。

〇〇〇 すみません。今、頭の中が少し整理がついていないのですが、何となく今までの議論の中では、少しこのくらい強めに書いても私個人は良いのかなと判断した次第で、それは座長

を含め皆さんの御意見を伺っても良いのかと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

先生が少し強めに書くべきだという御意見は承知いたしました。

すみません。私はここを弱めたいなどということではなくて、血液生化学的検査が実施されていないことは、肝毒性として評価せずに適応変化として評価するというに直接的には結びついていなくて、本来であればあるべきデータがないので、仕方がなく病理から判断しますよという意味合いとして考えておりました。私も〇〇の、ここは本当だったあるべきところだよねというところは同意いたします。血液生化学的検査の結果は、本当だったらあるべきところだよねというところは同意したいと思います。

ほかの先生方はいかがでしょう。

では、もしよろしければ、特段もし追加の御意見がないようでしたら、ここは日本語の文言ですので、もう一回少し精査させていただいて、また後で先生方に御確認いただくという方向で進めてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、そのように進めさせていただきます。

それでは、引き続き、事務局から御説明をお願いします。

○事務局 では、続きまして、評価書案の52ページをお開きください。7行目からの生殖発生毒性試験でございます。(1)から(6)までの試験は、前回、1群当たり雌雄各10匹ということで参考資料にする案にしていたのですが、10匹であれば参考資料としなくてよいだろうということになりましたので、参考資料とはせずに毒性所見の表を追記し、本文から所見を削除いたしました。同様に、64ページの(9)と70ページの(16)も参考資料としない案に修正しております。

まず、(1)の繁殖試験でございます。こちらは1,500から6,000ppmを雌雄に交配4週間前からF<sub>1</sub>の8週齢まで投与し、神経行動学的検査、オープンフィールド試験、水迷路試験などが実施されております。

この後御説明する(2)から(5)も試験項目は同様ですが、投与量や投与時期などが少し異なっております。

毒性所見は、次のページの表52にお示ししております。〇〇からの御意見で、青字部分を少し修正しております。親動物では、歩行及び立ち上がり行動減少など、児動物では、体重低値や嗅覚性方向反応減少などの行動異常がみられております。

53ページの15行目からでございますが、幾つかの所見について海外の評価機関の判断が分かれておりましたので、原著で有意差があった用量からみられたと記載しておりましたところ、〇〇、〇〇から、その記載でよいと御意見をいただきました。

また、〇〇からの御意見でございます。54ページの15行目からでございます。児動物の体重低値について、最低用量では有意差はついているが、毒性学的な差があると言えるか不明であり、サンプルサイズが大きく有意差がつきやすいことや、使用されている検定法に注意が必要

という御意見をいただきました。

この試験以降もですが、生殖発生毒性試験で御意見を伺った部分の原著の抜粋は、机上配布資料5としてお配りしておりますので、適宜御参考にしていただければと思います。

また、この試験も含め、繁殖試験については、繁殖能に関する結論を青字で追記しております。(1)の試験では、53ページの4行目から「繁殖能に対する影響はみられなかった」と追記しております。

続いて、54ページの(2)の繁殖試験でございます。こちらは投与量が100~900ppmと(1)の試験よりも低くなっております。毒性所見は55ページの表54でございます。親動物では一般毒性や繁殖能に関する影響はみられず、児動物では平面立ち直り反応遅延など幾つかの行動異常がみられております。

56ページの5行目からでございます。F<sub>1</sub>の雄の幾つかの行動異常について、中用量を毒性とするかという点でEPAとHealth Canadaで判断が分かれております。有意差で判断して中用量でもみられたとの記載でよいか確認しましたところ、〇〇、〇〇から、事務局案でよいと思えますと御意見をいただきました。

また、体重当たりの投与量の記載が漏れていると〇〇から御指摘がありましたが、こちらは表53のように平均被験物質摂取量を表で示している場合は、通常記載していないところがございます。このことを御説明したところ、〇〇からは、承知いたしましたとコメントを頂戴いたしました。

この試験についても、繁殖能に対する影響はみられなかったと結論を追記しております。

続いて、56ページの(3)の繁殖試験でございます。こちらは投与量が200から1,800ppmで(1)と(2)の間の投与量となっております。毒性所見は57ページの一番下から58ページにかけての表56に記載しております。親動物では直立時間増加、児動物では体重低値や幾つかの行動異常がみられております。

続いて、58ページの(4)の繁殖試験でございます。(1)から(3)の試験では、雌雄に交配4週間前からF<sub>1</sub>の9~12週齢まで投与してございましたが、(4)とこの後の(5)では雌に交配開始と同時に投与を開始し、F<sub>1</sub>の4週齢まで投与しております。(4)の試験では100~900ppm投与しております。

毒性所見は59ページの表58にお示ししております。親動物では最高用量で摂餌量増加、児動物では平面立ち直り反応遅延などの行動異常がみられております。Health Canadaは、この試験について評価に用いていないため、参考資料とするか念のため御意見を伺いましたところ、〇〇から、参考資料にする必要はないという御意見をいただきました。

続いて、60ページの(5)の繁殖試験でございます。こちらは投与量が150、300、600ppmで、(4)よりも公比が小さく範囲が狭くなっております。

毒性所見は61ページの表60にお示ししております。親動物では影響はみられず、児動物では移動距離減少、活動時間減少などの行動異常がみられております。

この試験についても、同様に、参考資料とするか御意見を伺ったところ、〇〇から、先ほど

の試験と同様の理由で、参考資料にする必要はないと御意見をいただきました。

続いて、(6)のマウス2世代繁殖試験でございます。こちらでは、先ほどまで御説明したような1世代の試験でもみられたような行動の異常に加え、同腹児数や同腹児重量減少などもみられております。

63ページの5行目を御覧ください。試料中の濃度から体重当たりの投与量への換算について御意見を伺ったところ、〇〇、〇〇から、案のとおりで問題ないと思えますと御意見をいただきました。また、〇〇からの御意見で、正確性を期すためということで、61ページの一番下に脚注59を追加いたしました。

また、63ページの7行目でございますが、EPAの評価書で、表と本文でNOAELが異なることについてお聞きしたところ、〇〇から、本文に合わせるという現在の記載で問題ないと思えますと御意見を頂戴いたしました。

この試験については、繁殖能に関する結論として、62ページの33行目から青字部分でございますが、「同腹児数減少がみられたことから、繁殖能に対するNOAELを2,000ppmと判断した」と追記しております。

続いて、63ページの(7)の発生毒性試験でございます。こちらは単回投与のため、参考資料とする案でございます。結果ですが、母動物に影響はみられず、主に胎児の体重低値、死亡率増加、手指異常などがみられたとされております。

次に、64ページの(8)の発生毒性試験でございます。こちらは詳細不明のため、参考資料とする案でございます。

マウスの試験は以上となります。一旦ここまで御審議をお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、52ページにお戻りください。前回の調査会で、マウスが10匹程度以上いるのであれば参考資料ではなくて本資料として上げてよいのではないかという意見が出されまして、参考資料からの引上げに伴いまして、毒性に関する表も全て作り直していただいております。52ページの8行目の繁殖試験(マウス①)です。こちらの毒性については53ページの7行目の表に修正をいただいております。この内容については、〇〇からも御指摘をいただきまして、幾つか修正を加えさせていただいております。

そして、54ページの14行目で〇〇からも御意見をいただいたのですが、214について、最低用量で有意差はついているが、統計的な手法等々はどうなのかというところで御指摘をいただいております。

こちら、〇〇は何か補足の説明がございましたらお願いしたいのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 記載どおりですが、コメントに誤りがございまして、 $\text{mean}\pm\text{SE}$ ではなくSD、標準偏差でした。

いずれにしても、429以上は明らかに毒性を取るところですが、214の体重低値が、こちらの数値の変化ということですので、この程度の差であって毒性として取るという判断で良いのかというところが、過去の事例と比べるとどうなのかなと思うところです。

また、コメントもしましたが、有意差が理由というときには、原著を参考にするというところも重要ですが、少し原著にも疑義がございますので、慎重になったほうがよろしいかと思えます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

重要な御指摘をいただいたかと思えます。こちらについてはいかがでしょうか。体重低値なのですが、1.58と1.48ということで、SDではあるのですが。

〇〇〇 〇〇、少し良いですか。

〇〇〇 お願いします。

〇〇〇

私、コメントしていなくて恐縮なのですが、〇〇が言われたとおり、私もこの214 mg/kgのday 4の体重低値に関しては毒性と取らなくても良いのではないかなと考えています。というのも、先ほど〇〇は原著で有意差がついているとおっしゃったのですが、実際、私も原著を見ましたが、著者もこれは毒性と捉えていないような文脈で議論されていました。また、用量反応性もみられないですし、それ以降の日齢においては、体重の低値は認められていませんので、そういう判断で良いのではないかと考えます。

〇〇〇 ありがとうございます。

これまでも様々な文献の中で、有意差が仮についていたとしても非常に軽微である場合や、あと、統計の方法が少しうーんという場合には、調査会としては毒性と取ってこなかったという経緯もありますので、それでは、53ページの表52なのですが、ここは214以上というところはなくなりまして、429以上から毒性と取るという形でいかがでしょうか。何かもし追加の御意見がありましたらお願いします。よろしいでしょうか。

非常に分かりやすく解説をお二人の先生にいただきましたので、では、こちらの表52については、214は毒性と取らないという方向で修正を行いたいと思えます。ありがとうございます。

そのほかはよろしいですか。

もし大丈夫なようでしたら、54ページの2つ目のマウスの試験なのですが、こちらは表に起こしたものが55ページに掲載されております。本文中に上述されているものを全て表に起こしていただいております。こちらについては多くの先生から、これでよいのではないかとということを経験的には御意見いただいております。これについて何か追加で御意見ございますか。よろしいでしょうか。

続きまして、56ページの31行目、マウス③の試験です。こちらは表が表56で、57ページから58ページとなっております。これについてはいかがでしょうか。特段、先生方から御意見はいただいております。

では、特に追加の御意見がないようでしたら先に進めさせていただきます、58ページの④の試験です。こちらは毒性の記載を59ページの表58に掲載させていただいております。ここで、Health Canadaの評価には用いられていない文献であります、〇〇からは、親動物10匹あれ

ば、参考資料ではなく外してよいのではないかとということで御意見をいただいているところです。

それで、59ページの5行目、6行目を修正しております。

まず、58ページのマウス④の試験、こちらは雌10匹です。こちらの試験は参考資料を外して、本資料として採用するということがよろしいでしょうか。これまでの方針でよいでしょうかという確認です。

では、調査会としては10匹以上であればという方針が出されておりますので、これは採用ということで進めたいと思います。

〇〇〇 〇〇、少しよろしいですか。

〇〇〇 お願いします。

〇〇〇

これは雌10匹ということなのですが、少し私、繁殖試験という表現に違和感を覚えています。といいますのも、交配した後から被験物質の投与が始まっていますので、これはいわゆる催奇形性試験ですとか発生毒性試験の投与プロトコルになるのではないかと思います。繁殖毒性試験というと交配前から投与するようなものを指すのではないかと考えているのですが、これまでこういう試験も繁殖試験と表現されてきたのでしょうか。

〇〇〇 私は、これは農薬の文化だと勝手に理解していたのですが、事務局、この繁殖試験の表現はいかがでしょうか。

〇事務局 過去の記載方法を確認したいと思います。

〇〇〇 よろしくお願いします。

では、〇〇、少しこの辺りは確認をして、必要でしたらまた修正をして、次回ということでよろしいでしょうか。

〇〇〇 はい。それに伴いまして、繁殖能に関する影響はみられなかったという結論が本当にこれで言えるのかどうかということも併せて御検討いただきたいと思います。

〇〇〇 承知しました。では、繁殖試験の定義といいますか、少し見直した上で、特に58ページのマウス④ですね。そのほかもかかってくるところでありますが、この点についてはもう一度確認をさせていただきます。

そのほかについてはいかがでしょうか。毒性的なところでは修正は大丈夫でしょうか。

〇〇〇 〇〇ですが、細かい点で1つ指摘がございまして、58ページの15行目で臭覚性方向反応ですとか、あるいは少し先に行きますが、62ページの5行目が臭覚方向反応など、少し表記揺れがございまして、以前コメントさせていただきましたのが、嗅覚性方向反応ということで統一がよろしいかと思いますので、御検討と御修正をよろしくお願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。この点は、では、事務局で全体的に見直しをして、御修正をお願いできればと思います。事務局、よろしいでしょうか。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 お願いいたします。

ほかはいかがでしょうか。

それでは、続きまして、60ページのマウス⑤の試験です。〇〇の御指摘の点については、全てにかかってきますので、後で確認をさせていただきます。

表が61ページの表60に記載をされております。こちらもHealth Canadaでは資料を採用していないのですが、こちらは引き続き参考資料ではなく、本資料とするという方向でまずよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、こちらの表60を含めまして、毒性に関してですね。

ふと思ったのですが、150以下で毒性影響なしとわざわざ書いてあるのですが、毒性影響がない用量って。

ごめんなさい。何でもありません。私の勘違いでした。

では、こちらはよろしいでしょうか。

続きまして、61ページの(6) 2世代繁殖試験です。こちらの表は、少し飛ぶのですが、62ページの最後にタイトルがありまして、その次のページが毒性に関する表になっております。こちらはいかがでしょうか。幾つか青字での修正も入っております。

お願いします。

〇〇〇 この試験に関しては、少し不明瞭な点も幾つかあるという議論がなされているのですが、そもそも純度が不明なので、それを採用するかどうかということが少し疑問なのですが、その点はいかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

これはこの後にも出てくるのですが、純度不明や、あとこの後も系統不明など様々出てくるのですが、この場合ではなかなか難しいのかなという気もしておりますが、いかがでしょうか。ありがとうございます、〇〇。私もこの点を確認しなければと考えておりました。

ただでさえもともと参考資料であったところを引き上げたのですが、一律に全部引き上げましょうということではもちろんありませんので、ほかに何か不足のデータがある場合には参考文献にするということでもよいかと考えております。こちらは純度が分からないのはさすがにまずいかなと思うので、参考文献ということでもよろしいですか。

では、(6)の2世代繁殖試験については、参考資料のままということに進めたいと思います。ありがとうございます。

なので、すみません、事務局でせつかく表をつくっていただいたのですが、もう一度本文に戻していただく必要がございます。

続きまして、63ページの23行目、(7) 発生毒性試験(マウス①)ということですが。こちらについてはいかがでしょうか。これは単回投与ですので、参考資料をこのまま置いておくということになるかと思えます。

続きまして、64ページの14行目の発生毒性試験(マウス②)なのですが、こちらは参考資料になっているのですが、そもそも匹数不明、純度不明、投与量不明で参考資料にする必要があるのかというところが少し疑問ではあるのですが、参考資料にすらならないような気がしなく

もないのですが、これはいかがでしょうか。いや、これはぜひ参考資料として重要なので置いておくべきだという御意見が先生方からあれば。若干先生方で笑顔になっていらっしゃる先生方がいらっしゃるの、これはないなと思っているのかもしれないのですが、これはいかがですか。参考からも落とすということではいかがでしょうか。

ありがとうございます。皆さんに強くうなずいていただいたので、それでは、(8)については参考資料から落とすという方向で、評価書にそもそも掲載しないという方向になろうかと思えます。

事務局に確認なのですが、これは動薬の調査会で落とした資料だとしても、農薬でもし必要であれば、もちろん復活させる可能性はあると思いますが、農薬では、資料としてはこのまま行くということでもよろしいですね。

○事務局 評価書案については、この試験が削除となった場合は、削除して農薬にお渡ししますが、参照資料の19と25は農薬にもお渡しすることになります。

○○○ 分かりました。では、そのような形で進めるようにしたいと思います。

○事務局 ○○、よろしいでしょうか。同じ参照資料の試験で、例えば34ページの(9)の亜急性毒性試験があるのですが、こちら情報量としてはほとんど同じ程度なのですが、こちらは載せたままで大丈夫でしょうか。

○○○ ありがとうございます。35ページですかね。

○事務局 34ページです。

○○○ 35ページの3行目で、今、参考資料になっているのですが、こちら純度は不明ですね。純度不明の13週間ですね。少し見逃しておりました。申し訳ございません。こちら純度不明な上に、系統、性別、匹数不明ということで、見逃してしまって大変申し訳ありません。こちら同様の方針で、参考資料からも落とすということでもよろしいですか、先生方。

○事務局 ○○、すみません。今、私が申し上げたのは、34ページの(9)の9週間亜急性毒性試験でございます。

○○○ 承知しました。

それでは、次回の審議のときに、少なくとも系統、性別、匹数不明で、この場合、今まで参考資料にしてきたかどうかということ一旦確認していただいてもよろしいですか。しかも純度不明、要は投与量が分かっていない試験ということになるかと思いますが、参考資料とまでしてきたかどうかということを確認していただいて、してきたということであれば、そのまま一旦残す記述にさせていただいて、次回の調査会でもう一回確認をしたいと思えます。

そのような進め方で、事務局、可能ですか。

○事務局 承知いたしました。

○○○ 先生方もそのような進め方でよろしいでしょうか。

お願いします。

○○○ ○○です。

次回で良いのですが、純度不明ということのみで参考資料にされると、恐らくほかにもたく

さん該当する試験が出てくると思うのです。確かに今回は資料としては参考資料のレベルだからとなるのですが、それ以外の様々な所見に関して純度不明という理由で全部一律に削ってしまうと、結構大きな影響があるのではないかなと思いましたが、今発言させていただきました。また次回以降の検討の材料にさせていただければと思います。よろしくお願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、一旦評価書全体を通して、情報がかなり不足しているものについては、少し事務局に確認をもう一度お願いすると同時に、次回の調査会でもまた確認をさせていただければと思います。

では、すみません、時間を1分ほど過ぎてしまいました。ここまでで先生方から何か、ぜひ今のうちに、足さなければいけない御意見はございますか。

もしないようでしたら、時間が来てしまいましたので、本日のピペロニルブトキシドに関しては、議論をここまでとしたいと思います。幾つか宿題が残りました、私でも確認が抜けてしまったところがあったので、再度整理をして、また次回、修正、それから丁寧な確認をして進めていきたいと思います。

では、事務局も、少し本日あった修正点等々を修正いただいて、それから確認事項を確認していただいて、次回の調査会において報告をお願いしますでしょうか。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 それでは、引き続き、議事の(3)その他に行きたいと思います。事務局から、その他、何かございますか。

〇事務局 いいえ、ございません。

次回の調査会は、調整ができ次第、改めて御連絡をさしあげますので、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、2分ほど過ぎてしまいました。申し訳ございません。これで第277回「動物用医薬品専門調査会」の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会としたいと思います。御出席いただきましてどうもありがとうございました。