

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 279 回) 議事録

1. 日時 令和 7 年 5 月 15 日 (木) 14:00~16:42

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) 動物用医薬品 (d-クロプロステノールナトリウムを有効成分とする牛及び豚の注射剤 (ダルマジンシンク)) に係る食品健康影響評価について
- (2) 農薬及び動物用医薬品 (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、小川専門委員、大山専門委員、熊本専門委員、桑村専門委員、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)

池原専門参考人

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員

(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 令和 7 年度食品安全委員会運営計画

資料 2 意見聴取要請 (令和 7 年 5 月 15 日現在)

資料 3 「d-クロプロステノールナトリウムを有効成分とする牛及び豚の注射剤 (ダルマジンシンク)」について

資料 4 (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 食品安全委員会が既に食品健康影響評価の結果を有している評価対象について、食品安全基本法第 24 条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて

て（平成21年10月8日食品安全委員会決定）

参考資料2 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3 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279回「動物用医薬品専門調査会」を開催したいと思います。

本日なのですが、〇〇が御欠席で、13名の専門委員が御出席の予定です。〇〇とは今連絡を取っていただいております。

それから、本日、ピペロニルブトキシドの審議のために、〇〇を専門参考人としてお招きしております。

先ほど事務局からアナウンスがございましたが、〇〇、〇〇、それから、〇〇も遅れて出席と伺っております。

本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に第279回動物用医薬品専門調査会の議事次第を配付させていただいておりますので、御覧ください。

議題に入ります前に、事務局から議事、資料の確認をお願いします。

○事務局 本日の議事は「動物用医薬品（d-クロプロステノールナトリウムを有効成分とする牛及び豚の注射剤（ダルマジシンク））に係る食品健康影響評価について」「農薬及び動物用医薬品（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いております。

次に、資料の確認をお願いいたします。資料1から4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がございました。これらの資料は事前にCD-ROM、シェアポイントまたはプライムドライブにてお手元に送付させていただいております。

なお、机上配布資料4は5月9日、机上配布資料5は、恐縮ですが、本日シェアポイントまたはプライムドライブにて送付しておりますので、直前の送付で申し訳ございませんが、御確認いただければ幸いです。

不足の資料等ございましたら、事務局にお知らせください。

〇〇〇 説明ありがとうございます。

先生方、資料はよろしいでしょうか。

では、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づいて、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。

○○○ ありがとうございます。

提出いただいた確認書について、先生方、相違はございませんでしょうか。

それでは、本日は本年度の運営計画についての説明があると伺っておりますので、事務局から御説明をお願いします。

○事務局 ○○と申します。どうぞよろしくをお願いします。

令和7年度の食品安全委員会運営計画、お手元の資料1を御覧ください。

食品安全委員会においては、毎年度、その年度の運営に当たってこの運営計画というものを策定しております。そして、その年度最初の専門調査会で運営計画について御紹介させていただいているものであります。

本日、本年度最初の会となりますので、御説明をいたします。

まず表紙をめくっていただきますと、目次がございます。目次は第1から第9までの章立てになっております。これは昨年度からは変わっておらず、全体の構成としては第1、第2というのが総論的なもの、それから、第3以降が各論的な書きぶりとなっております。

2ページ目を御覧ください。

内容については前年どおりのものもございますので、かいつまんで紹介いたします。

第1に事業運営方針がございます。これは委員会の事業運営方針ということで、食品安全委員会の基本のスタンスが書いてございます。

第2としましては委員会の運営全般に関する記載というものがございます。こちらにつきましても基本的には従前どおりでございますが、（5）にリスク管理機関との連携の確保ということで、昨年も御紹介いたしましたが、食品衛生基準行政が昨年4月から厚生労働省から消費者庁に移管されたということも踏まえて、引き続きリスク管理機関との連携を確保するということになっております。

また、（6）委員会におけるDXの取組ということで、引き続きデジタル技術の活用に向けた取組を進めていくというものでございます。

3ページに進んでいただきまして、第3の食品健康影響評価の実施についてでございます。リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件の着実な実施、最新の科学的知見に基づき、客観的かつ中立公正なリスク評価を推進するという記載がございます。これにつきましても昨年と同様の記載でございます。

3ページの下の方ですが、2の評価ガイドライン等の策定等という記載がございます。ページの下の方から次の4ページにわたりまして、国際水準に準拠したばく露を評価の実施を

目指し、食事由来の化学物質のばく露評価に関する課題の整理を行い、技術文書の策定に向けた検討を進めることとしております。本年の3月に食事由来の化学物質のばく露評価ワーキンググループを設置いたしまして、検討を進めているという状況でございます。

次の4ページの第5の食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進に関する記載でございます。食品安全委員会において進めている研究・調査事業については、令和6年度に改正されたロードマップに基づいて行っているものでございます。

次の5ページの1の(3)を御覧いただきますと、昨年同様、ロードマップを踏まえた優先実施課題の策定という記載がございます。

さらに次の6ページに進んでいただきまして、第6 リスクコミュニケーション・情報発信の促進につきましては、従前どおり、様々な媒体・機会を通じて取り組んでいくという記載の整備を行っております。

飛んでいただきまして11ページですが、第9 国際協調の推進というものがございます。こちらは、国際会議が増えてきておりますが、予算の制限もありますので、ウェブシステムを利用しつつ、引き続きこういった会議にも参加していくということでございます。ここに示している会合のほか、必要に応じてコーデックス委員会各部会や国際会合等に委員等を派遣するという事としております。

以上、要点だけとなりましたが、令和7年度の食品安全委員会運営計画の説明をいたしました。

以上です。

〇〇〇 御説明ありがとうございます。

ただいまの説明について、先生方から何か御質問はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、議題のほうに入りたいと思います。

議題(1)の「動物用医薬品(d-クロプロステノールナトリウムを有効成分とする牛及び豚の注射剤(ダルマジシンク))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。

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 承知いたしました。

では、まずd-クロプロステノールナトリウムを有効成分とする牛及び豚の注射剤(ダルマジシンク)について御説明をいたします。

お手元に資料3と参考資料1と机上配布資料4の御準備をお願いいたします。

まず、資料3に沿って御説明いたします。

背景の説明となります。本製剤は、PGF2αの合成類縁体であるd-クロプロステノールナトリウムを主剤としまして、牛の発情周期の同調や卵巣疾患などの治療、豚の分娩誘発に用いられる注射剤となっております。既評価の動物用医薬品でありますダルマジンの主剤である-クロプロステノールエタノール溶液が〇〇〇となったことから、主剤をd-クロプロステノールナトリウムに変更された本製剤の製造販売承認申請が農林水産省になされまして、それに伴い評価要請を受けたものです。

(2)に記載していますとおり、今回の評価対象であるダルマジンシンクはダルマジンの評価結果が既存の評価結果となります。参考資料1として配付しております委員会決定の適用を受けることとされております。

まず本製剤の主剤ですが、活性本体であるd-クロプロステノールは既評価のダルマジンと同量になっております。

机上配布資料4にダルマジンシンクとダルマジンの各主剤の構造式をお示ししております。主剤がナトリウム塩になったことに伴い、ナトリウムが0.004mg増加しますが、ナトリウムは通常食品から摂取される成分となっております。参考情報としまして牛肉や豚肉(もも)には100g中45~49mg含有されております。

次に、本製剤の添加剤ですが、ダルマジンと全て同一で、含有量も同量となっております。

用法及び用量もここに記載していますとおり変更はなく、次のページに進みますが、効能及び効果も変更はありません。

3に新たな知見としまして、今回提出されたd-クロプロステノールナトリウムとd-クロプロステノールエタノール溶液及びdl-クロプロステノールナトリウムの急性毒性試験結果が提出されておまして、表1におまとめしております。

2ページの下脚注にも記載しておりますが、ダルマジンシンクはダルマジンと生物学的及び薬理的な違いはないと判断されておまして、安全性試験等は実施されていないという状況となっております。

次に3ページの(2)ですが、その他の参考情報としまして、ダルマジンシンクとダルマジンの物理化学的性質を比較した情報を載せております。今回、主剤がナトリウム塩に変更となったために、両製剤の物理化学的性質が同一であることを確認するために各種試験が実施されております。これらの試験結果より、主剤がそれぞれエタノール溶液とナトリウム塩である両製剤の物理化学的性質は同一であると申請者は判断をしております。

次に、既存評価結果でありますダルマジンの評価ですが、結論としましては、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できると考えられるとされております。

5の評価方針案といたしましては、以下の理由より、主剤をd-クロプロステノールナトリウムに変更することは、既存評価結果であるダルマジンの評価結果に影響は及ぼさないと考えられるとしております。

〇〇より、赤字のとおり一部修正をいただいております。

まず、人が摂取する可能性のある成分として、d-クロプロステノールがナトリウム付加体となるため、ナトリウムが増加しますが、ナトリウムは食品から通常摂取される成分であること。

2つ目に、新たな知見である急性毒性試験におきまして、エタノール溶液とナトリウム塩でLD₅₀は同等であることとしております。

〇〇からの御意見といたしまして、厳密には同時に試験がなされておらず、ほぼ分子量に差がないと考えて、急性毒性試験に関して、比較できるのはICRマウスの筋肉内投与のみとコメ

ントをいただいております。既存の評価結果に影響を及ぼすものではないとの結論に異論はないと追加で〇〇からコメントをいただいております。

次のページに進みまして、6の御相談事項としまして、評価方針及びその理由に問題がないか。また、評価書案の改版はしないですか。また、次に御説明しますが、7の座長報告案の記載に問題がないかに関してお伺いしております。〇〇、〇〇、〇〇からは、こちらに記載させていただいておりますように同意のコメントをいただいております。また、資料には記載しておりませんが、〇〇からもいずれも事務局案で問題ない旨のコメントをいただいております。

7に食品安全委員会への報告案を記載しております。最後まで御説明させていただきます。

結論は既評価のダルマジンと同じく、適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できると考えられるとの結論としております。

検討結果としましては、まず委員会決定に準じて評価を実施した旨を記載しております。続けまして、増加する成分であるナトリウムが食品から通常摂取されている成分であり、その他既存の評価結果に影響を及ぼす新たな知見はないことから、既存の評価結果に変更はないとの結論としております。

事務局からの説明は以上となります。こちらの結論で問題がないか、御審議のほど、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 御説明ありがとうございます。

それでは、今回クロプロステノール溶液からナトリウム塩への変更ということで、先生方にも御意見をいただいておりますとおり、毒性、物理的な性状に大きな違いはないということで、そのままダルマジンのほうの改版は必要かどうかというところでは必要ないという御意見を多数いただいておりますが、改めまして、先生方から追加の御意見がもしございましたらお願いします。もしくは確認事項でも結構ですが、いかがでしょうか。

特に大きな問題はないだろうと私もあらかじめ思っていたのですが、そういたしますと、今回は毒性に大きな違いがないということで、まず評価書の改版はないということで、皆様、よろしいでしょうか。

(首肯する専門委員あり)

〇〇〇 ありがとうございます。

それと、資料の4ページ目の座長報告案なのですが、検討結果ということで、今、事務局のほうに御説明をいただいたものがございます。この内容についてはいかがでしょうか。

もし特に修正がなければ、事務局案どおりということで報告案を作成したいと思っておりますが、よろしいでしょうか。

(首肯する専門委員あり)

〇〇〇 ありがとうございます。先生方にうなずいていただきましたので、では、こちらは事務局案どおりということで進めることができると思います。

では、これまでの審議といいますか、今の審議を基に、d-クロプロステノールナトリウムを

有効成分とする牛及び豚の注射剤（ダルマジシンク）に係る評価をまとめたいと思います。

今回審議を行いました本製剤ですが、d-クロプロステノールナトリウムを有効成分とする牛及び豚の注射剤（ダルマジシンク）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、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できると考えられるということで、既存の評価結果に変更はないため、評価書の改版は行わず、資料3の座長報告案を基に評価を取りまとめたいと思います。

それでは、事務局は作業をお願いしますでしょうか。

○事務局 承知いたしました。

本日御審議いただきましたd-クロプロステノールナトリウムを有効成分とする牛及び豚の注射剤（ダルマジシンク）につきましては、委員会に報告をさせていただきます。よろしくお願いいたします。

○○○ よろしくお願いたします。

次の議題に入ります前に、池原専門参考人に御入室をお願いしたいと思っております、事務局、予定より進行が早くなっていますが、今から5分間の休憩で大丈夫ですか。

○事務局 では、次は14時半からでもよろしいでしょうか。

○○○ 承知しました。

では、10分弱休憩のお時間を取って、その間に専門参考人の先生に入ってくださいと思います。

では、先生方、14時半にまたカメラの前にお願いたします。

（休 憩）

○○○ それでは、議題（2）の「農薬及び動物用医薬品（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」に入りたいと思います。

早速ですが、事務局から御説明をお願いします。

○事務局 承知いたしました。

ピペロニルブトキシドにつきましては、お手元に資料4の評価書案、机上配布資料1から3、それから、本日お追加でお送りした机上配布資料5と参考資料2から4の御準備をお願いします。

本日、評価書案の記載順に沿って御説明していく予定でしたが、〇〇が遅れて入られる御予定ですので、生殖発生毒性試験については次回しにさせていただきたいと思います。また、進行状況によっては、〇〇から御意見をいただいているヒトにおける知見を優先して御説明させていただきます。

まず、前回から宿題となっている部分について御説明いたします。評価書案の36ページをお開きいただけますでしょうか。

(13) の13週間亜急性毒性試験でございます。こちらは血液生化学検査が実施されていない試験で、病理変化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について何回か宿題となっておりましたが、前々回、毒性としないということには合意が得られたところでございます。ですが、本文での記載がまとまらなかったため、それぞれの先生の御意見を反映した案を2つ作成しております。

まず、12行目からの案1は、血液では判断できないが、病理所見で判断し、毒性としなかったとする案でございます。

そして、16行目からの案2は、血液生化学検査が実施されていないことと病理変化がないこと、2つの理由で毒性としなかったという案でございます。

37ページの事務局ボックスの21行目を御覧ください。こちらに記載しておりますが、事務局としましては、案2ですと情報不足で判断できないから毒性としなかったと解釈されてしまう可能性を懸念しております。また、病理のデータから判断はするということと、過去の事例では案1のような記載をしておりますので、案1のほうがよいかと考えているところでございます。

いただいた御意見ですが、〇〇からは案1がよい。また、〇〇から、案2のほうが考えに近いが、事例に従うほうが妥当とも考えるとの御意見をいただいております。

どちらの記載にするか、御審議をお願いいたします。

まずここまで御説明いたしましたので、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す。

では、先生方、評価書の36ページ、13週間の亜急性毒性試験を御覧ください。

こちらは12行目と16行目、今、事務局からも御説明いただきました案1と案2が記載されております。ここで〇〇と〇〇には御意見をいただいているのですが、事務局に確認ですが、〇〇はまだ入られていないということによろしかったでしょうか。

〇事務局 まだ入られておりません。

〇〇〇 承知しました。

〇〇からは案1ということだったのですが、〇〇、もし何か追加のコメントがございましたらお願いできますでしょうか。

〇〇〇 これまでの記載に倣うような形で書くのが適切かなと思いますので、1ということで特に異存ございません。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇がおっしゃるとおり、ニュアンスとしては多分案2のほうが正確だとは思いますが、私も案2を読むと事務局の懸念しているように捉えられそうだなというのも心配はしております。

それでは、過去の事例にも倣いまして、誤解を招きにくい案1ということによろしいでしょうか。いかがでしょうか。ほかにもし御意見がございましたらお願いします。

よろしいでしょうか。

では、もし特段の御意見がないようでしたら、ここで案1ということで採用したいと思えます。

本件に似た試験があと2つあります。事務局からまた後で説明があるかと思いますが、基本的な考え方としては案1の記載という方針で臨みたいと思えます。ありがとうございます。

では、事務局、続いての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。

先ほど説明を失念しておりまして申し訳ないのですが、評価書案40ページの慢性毒性試験の(2)と42ページの慢性毒性試験の(6)にも同じ記載がございますので、こちらについても同様に御審議をお願いいたします。

○○○ 承知いたしました。

細切れになってしまっていて申し訳ありません。では、40ページ、42ページのそれぞれの試験系ですが、まず40ページです。10行目からです。78週間の慢性毒性試験(マウス)ですが、こちらは1ページおめくりいただきまして41ページを御覧ください。3行目と7行目に案1、案2がそれぞれございます。同じような内容ですので、こちらも案1を採用という方向になるかと思えますが、この点、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、御異論はないということで、そのように進めさせていただきます。

それから、42ページの試験ですが、記載は43ページの4行目、8行目です。こちらも案1、案2で同じ文章が記載されておりますが、こちらも案1を採用するというところでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

特に御異論がないようですので、それでは、40ページ、42ページの試験ともに案1を採用ということで進めたいと思えます。ありがとうございます。

では、事務局、説明を続けていただけますでしょうか。

○事務局 承知いたしました。

続きまして、評価書案の76ページをお開きください。

遺伝毒性試験でございます。76ページから79ページにかけての表70に*in vitro*、81ページから82ページの表71に*in vivo*の結果を記載しております。

全体を通して陽性となった試験が3つございます。*in vitro*では78ページのマウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験のS9マイナス。また、2つ目が79ページのCHO-K1細胞を用いた姉妹染色分体交換試験。そして、3つ目が82ページの*in vivo*ウサギの小核試験でございます。それぞれの試験について陽性となった原因などについて考察していただいております。

80ページを御覧ください。

1つ目のマウスリンパ腫細胞の前進突然変異試験についてでございます。5行目から○○の御意見を記載しております。陽性と判定されている濃度では相対的な細胞増殖率が低く、細胞死や増殖阻害が影響している可能性があるとの御意見をいただきました。

次に陽性となった2つ目、12行目からCHO-K1細胞の姉妹染色分体交換試験でございます。この試験につきまして、参照60の姉妹染色分体交換試験、79ページの表では、陽性となった試験の1行上の試験でございますが、こちらで陰性となっておりますが、この試験との結果の違いとして、原著では純度が低いことが影響した可能性があるなどと考察されているため、この考察を脚注などで追記すべきか、併せて御意見を伺っておりました。

80ページの22行目から〇〇の御意見、そして、次のページの14行目から〇〇の御意見を記載しております。お二方とも、陰性となっている試験でも同程度の純度のものが多く使用されているため、ここだけ注釈をつける必要はないとの御意見でございました。

また、〇〇から2024年に報告された論文を御紹介いただき、その報告では、ピペロニルブトキシド単独で処理したCHO細胞において、対照群と比較して有意なSCEの増加は認められなかったとされていることを御紹介いただきました。また、高濃度では細胞毒性の影響がある可能性、長時間ばく露を行う試験設計にも起因する可能性があるとの御意見をいただきました。

次に、81ページの19行目から、*in vitro*について陽性となった試験以外でコメント照会で御意見を伺っていた部分でございます。

まず、CHO細胞の遺伝子突然変異試験において、参照資料間で用量がS9プラスマイナスで逆になっていることについては、〇〇、〇〇から事務局案の記載でよいと御意見をいただいております。

次に陽性となった試験の3つ目でございますが、82ページの*in vivo*ウサギの小核試験でございます。82ページの事務局ボックスを御覧いただければと思いますが、ウサギを用いているということと4か月間投与しているという点で特殊な試験設計となっております。海外の評価においてもこの試験を評価対象とするか判断が分かれているところでございます。この試験設計で遺伝毒性について評価可能かなど、御意見を伺っておりました。

一番下の25行目から次のページにかけて〇〇、83ページの11行目から〇〇の御意見を記載しております。〇〇からは、試験設計が特殊なので通常の小核試験と単純比較はできない。〇〇からは、炎症が起きていることが原因である可能性があり、遺伝毒性試験として適していないとの御意見をいただきました。

よって参考資料とする案とし、82ページの一番下に脚注69をつけ、参考資料とする理由を記載いたしました。

陽性という結果になっていることにつきましては、〇〇から、投与期間が増加しても小核は増加しないこと、同時に試験されているシペルメトリンとの差がないこと、CBPI（細胞質分裂阻害増殖指数）に対照群との差がないことなどを本文で考察するほうがよいと御意見をいただきました。

なお、この試験でピペロニルブトキシドと同時に検討されているシペルメトリンについては、食品安全委員会では2018年に評価し、遺伝毒性は認められなかったと結論しております。

次に、83ページの21行目からを御覧ください。*in vivo*において陽性となった試験以外でコメント照会で御意見を伺っていた点でございます。優性致死試験について、JMPRは不明瞭と結

論しているため、原著から陰性と判断可能か御意見を伺っておりました。

28行目から〇〇からの御意見を記載しておりますが、JMPRは用量と反応が逆転していることから不明瞭としていると考えられるが、総合的に陰性と判断可能と思います。

35行目から〇〇からの御意見ですが、陰性と記載でよいと思うが、注釈を入れたほうがよいという御意見をいただきまして、82ページの表の下に脚注 a を追記いたしました。

また、表71の記載について、5日間強制経口投与を5回強制経口投与に修正しております。次に84ページを御覧ください。

10行目から遺伝毒性試験のまとめを記載しております。陽性となった3つの試験について、先生方からの御意見を基に考察を追記し、結論としては生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えたとしております。海外の評価機関も同様に遺伝毒性なしや変異原性の懸念は低いなどと結論しております。

この結論に対していただいた御意見でございます。85ページの4行目を御覧ください。〇〇から、多くの試験結果が陰性であることを鑑みると、明確な変異原性を示す懸念は低く、総合的に判断すると、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられると思いますと御意見をいただきました。

また、9行目から〇〇から御意見をいただきまして、結論はこれでよいとのことで、ウサギ小核試験の記載については修正案を御提案いただきましたが、参考資料とする案にしたため、記載を修正いたしました。

次にマウス優性致死試験について、注釈を入れずに陰性と記載するかによって記載を変える必要があると御意見をいただきましたが、表に脚注を追記したことから、結論には追記しない案といたしました。

個々の試験の記載に問題ないか、陽性となった試験についての考察や全体の試験を通した遺伝毒性の判断について案のとおりでよいか、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、76ページから85ページまでです。

〇〇が遅れて入られる関係で、少し飛ばして、遺伝毒性試験の審議について先に入りたいと思います。よろしくをお願いいたします。

表70、表71の2つの表なのですが、陽性が3つあるということで、それも含めて審議をお願いします。

まず表70ですが、こちらは*in vitro*試験、陽性が2つございますが、こちらについてはいかがでしょうか。〇〇、〇〇から御意見をいただいておりますが、今、事務局から御説明いただいたことにも何か追加の御意見があればお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。

〇〇、事務局の説明に追加で何か御意見はございますか。

〇〇〇 ありがとうございます。

今御説明いただいたとおりで、グラフも書いてみたのですが、かなり細胞毒性が影響していて遺伝毒性とは思えないなどのコメントを書きました。それに御同意いただければと思ってい

るところです。*in vitro*に関しては、今のところはそれ以上のコメントはありません。よろしくお願ひします。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇、前回はコメントをいただいておりますが、何か追加で御意見はございますでしょうか。

〇〇〇 〇〇です。

私、①にはコメントしていませんでしたが、〇〇が記載してくださったとおりだと思いますので、これに同意いたします。それ以外は追加はありません。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、先生方のほうから*in vitro*試験について何かコメント、もしくは事務局、修正がございましたらお願いします。いかがでしょうか。

もし特にならなければ、今陽性となったものについても、この後本文のほうで説明いただいておりますので、次に*in vivo*のほうに移りたいと思います。81ページの表71を御覧ください。

まず、82ページの小核試験です。こちらは参考資料とする案になっております。これが唯一陽性ではあったのですが、参考資料としてよいかどうかというところです。それから、参考資料とする場合、82ページの脚注69の理由の記載でよいかどうかという点。

そして、もう一つが81ページの優性致死試験なのですが、こちらは陰性ということで、これに対する脚注が82ページの1行目からございます。この内容についても御確認をいただければと思っております。

こちらの*in vivo*の試験につきましても、〇〇、〇〇からコメントをいただいております。もし事務局の説明にさらに追加のコメントをいただけるようであればお願いしたいと思っておりますが、まず〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

最終的に今、表の中で参考資料にさせていただいていますが、私が書いたコメントは参考資料ではなく本文にそのまま残すという前提で書きました。参考資料にすることについては賛同します。その場合は、84ページの本文をもう少し簡単にしてもいいとは思っています。よろしくお願ひします。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 この試験に関しては、長期間ばく露しているのと炎症が起きているので、それによって遺伝毒性が陽性になっていると判断できると思ひ、参考資料にするのがよろしいかなと思ひています。今、〇〇のコメントにございましたが、私ももし参考資料にするのであれば、ここまで長い本文中への記載というのは必要なく、もう少し短い記載でもよろしいのではないかと考えています。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしますと、84ページのほうなのですが、今、*in vivo*のウサギの小核試験の説明が13行目から17行目で、確かに少し長くはあるのですよね。

事務局、いかがでしょうか。ここはもう少し簡便に事務局で修正いただくことは可能ですか。それとも、この場で〇〇と〇〇の御意見を聞きながら作成したほうがいいでしょうか。

〇事務局 事務局でございます。

できればこの場でどの部分を削除するかなど御意見をいただければと思います。

〇〇〇 承知しました。

それでは、〇〇と〇〇にもお伺いしたいのですが、参考資料になったので、むしろ本文に記載を残さなくてもいいような気もしなくもないのですが、この辺り、いかがですか。陽性だということで、評価書を見ていただく方のことを考えて、やはり本文に記載だけは残したほうがいいでしょうか。

この辺り、〇〇、いかがですか。

〇〇〇 これまでのいろいろな評価書を見ると、確かに参考資料にするのであればほとんど記載しないということになると思うのですが、陽性の結果ですので、例えばウサギの*in vivo*小核試験において陽性であった結果は、いろいろな条件などを考えると遺伝毒性ではないというような。それで、今、〇〇からの御意見にあるような炎症に起因すると考えているとか、そうすれば2～3行になるのではないかと思います。今この場でまとまった文章を完成させるのは難しいと思っています。すみません。

〇〇〇 承知しました。

〇〇、いかがですか。もし案がございましたら。

〇〇〇 ほぼ同じ意見ですが、まず参考資料のときに記載が要るのかというのが分からないものですから、それを確認していただきたいと思うのと、もし記載するのであれば、長期間の作用で炎症が起きて、それによってポジティブな結果になってしまったと考えられるというような記載で、非常に短いコメントでいいのではないかと思います。

〇〇〇 そうしますと、ウサギの*in vivo*小核試験において陽性であったが、長期間の投与により炎症が生じ、陽性となった可能性が考えられた、のような形でしょうか。

ありがとうございます。

事務局で、今、口頭でお話ししたのを少しきれいな形で作成いただくことは可能でしょうか。

〇事務局 ありがとうございます。承知いたしました。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、この部分は一応参考資料で通常は書かなくてもよいところですが、陽性ということで少しだけ本文にも記載を残すという方針で行きたいと思います。

それから、82ページの下の方注ですね。参考資料としたときの理由については、これは特にこの記載でよろしかったですか。特に問題ないでしょうか。

ありがとうございます。では、このまま事務局案どおりということで行きたいと思います。

それから、優性致死試験の脚注が82ページの1行目にありますが、こちらもこの内容でよろしいでしょうか。

特に御異論がないようでしたら、この事務局案どおりで記載を進めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

お願いします。

〇〇〇 1点よろしいですか。*in vivo*ではなくて*in vitro*のまとめなのですが、84ページの、先ほどの話の直前の10行目から13行目なのですが、2つの試験について、一つは細胞死や細胞増殖、もう一つは細胞毒性という形でまとめていただいているのですが、これに関しても両方とも別々に書くのではなくてもう少しすっきりさせて、いずれにおいても陽性であるのは細胞に対する増殖阻害と言っていただくと、すっきりしてよいかと思いました。いかがでしょうか。

〇〇〇 そうしますと、例えば「マウスリンパ腫細胞の全身突然変異試験やCHO-K1細胞の姉妹染色分体交換試験において陽性であったが、細胞死や増殖阻害が影響している可能性があると考えられた」のほうでまとめる形ですか。微妙に理由の記載が異なっているのですが、〇〇、まとめるのに何かいい文章はございますでしょうか。

〇〇〇 もし私の理解が間違っていなければ、細胞毒性の影響とまとめてしまってもいいのかなと思ったのですが、〇〇、いかがですか。

〇〇〇 いいと思います。「高濃度では」という言葉も入れておいたほうがいいかなと思うのですが、どうでしょうか。

〇〇〇 後半の文章をうまく生かすということですよ。

〇〇〇 はい。それでいいと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうすると、マウスリンパ腫細胞の云々とCHO-K1細胞の云々において陽性であったが、高濃度では細胞毒性の影響である可能性が考えられたというまとめになりますでしょうか。ありがとうございます。

では、事務局、そのように御修正をお願いできますでしょうか。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、これで85ページの27行目まで御確認いただいたということになるかと思いますが、先生方から遺伝毒性に関してもし何か追加の御意見がございましたらお願いします。

では、もしないようでしたら、事務局、続けての御説明をお願いできますでしょうか。

〇事務局 では、〇〇が入られましたので、生殖発生毒性試験について御審議をお願いいたします。

まず、55ページをお開きください。

生殖発生毒性試験の(4)でございます。56ページの事務局ボックスも併せて御覧いただければと思いますが、事務局から3点御意見をお伺いしておりました。

1点目が、当初、試験名を繁殖試験としていたところ、前回の御審議を受けて発達神経毒性

試験に修正しております。この修正でよい場合、記載場所を生殖発生毒性試験から神経毒性試験に移動したいと考えております。

2点目が、本試験はOECDのテストガイドラインの試験項目を満たしていないため、参考資料とするかということについて、行動については詳細に評価されているため、参考資料とはせず、55ページの脚注52に不足の試験項目を記載する案としております。また、この試験の結論としましては29行目から、児動物のNOAELは記載しつつ、発達神経毒性の有無の判断は記載しない案としております。

そして、3点目が、もし②の案のとおりでよい場合、最後の食品健康影響評価の記載について御意見を伺ってございました。

いただいた御意見は57ページの11行目から記載しております。〇〇、〇〇、〇〇から事務局案に同意する旨、コメントを頂戴しております。

次に、本日お送りした机上配布資料5を御覧いただけますでしょうか。

机上配布資料5の1ページ目の1つ目の囲みを御覧ください。〇〇から参考資料とはしないことには賛成という御意見をいただきました。

次に、結論の記載についてですが、文章の修正ではないが、立ち上がり反応は発達神経毒性の評価指標の一つだと思いますとコメントをいただきました。本試験の結論についてどのように記載するか、後ほど御審議をお願いいたします。

次に、事務局から特に御意見を伺っていた部分以外についていただいたコメントですが、評価書案の55ページの4行目から5行目にかけて御覧ください。こちらの文章は〇〇からの御意見で修正してはりましたが、〇〇から御意見をいただきまして、再度修正しております。

次に19行目からでございます。F₀世代について用量依存的でわずかな死亡率の上昇がみられ、死亡例では腸管の腫脹が認められたが、死因は明らかでなかったと記載してはりました。〇〇からの御意見で、小腸腫大は腸管の腫脹に修正してはります。

このことにつきまして、行ったり来たりで恐縮ですが、机上配布資料5を御覧ください。

1ページ目の2つ目の囲みでございます。〇〇から母動物の死亡を毒性としなくてよいかとコメントをいただきました。この机上配布資料5に原著の抜粋をつけてはりますが、対照群では死亡はみられていないのに対し、投与群では低用量から順に3匹、4匹、5匹と用量が増えるにつれて増加してはり、高用量群では有意差もついているという状況でございます。この死亡について毒性とすべきか、また、毒性とする場合はどの群から毒性とするか、御審議をお願いいたします。また、この試験全体を通し、本文や表の記載にそのほか問題がないか、御審議をお願いいたします。

次に、57ページの(5)の試験を御覧ください。事務局から御意見を伺っていた部分については、先ほどの(4)の試験と同様でございます。

こちらにつきましても机上配布資料5を御覧ください。2ページ目からでございます。こちらでも〇〇からの御意見でして、F₁の300ppm以上でみられた行動に関する所見について、用量反応性がみられないので毒性としないというコメントを頂戴いたしました。原著の抜粋を

2ページ目から3ページ目にかけて載せておりますので、この行動に関する所見を毒性とするか御審議をお願いいたします。また、この試験についても同様に、そのほか本文や表の記載に問題ないか御審議をお願いいたします。

一旦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。

それでは、55ページの(4)、57ページの(5)の試験について審議をしたいと思います。

まず55ページの(4)ですが、発達神経毒性というくりにしてよろしいでしょうか。特に御異論がなければ、今回は発達神経毒性というくりにしたいと思います。

それと、参考文献としなくてよいかどうかという点なのですが、多くの先生から参考文献にせずに評価書に用いてよいのではないかという御意見をいただいております。この点については、もし何か追加でやはり参考文献にしたほうがよいのではないか、EPAの判断を尊重したほうがよいのではないかという御意見がございましたらお願いします。

よろしいでしょうか。では、この剤の毒性を評価するに当たって参考となる情報が多々あるという先生方の御判断かと思っておりますので、一旦参考資料とはしないという方向で用いたいと思います。

そして、55ページの(4)の試験で、参考文献とはしないので、NOAELについては記載をすることになるのですが、55ページの28行目にNOAELについての記載をさせていただいております。

そして、発達神経毒性の有無については、今回は判断を記載しない方向で作成していますが、〇〇から御意見をいただいて、〇〇、発達神経毒性については今回記載をしていない案にしているのですが、明記したほうが良いという御意見になりますでしょうか。それとも、審議の過程で、確かにこれは内容を見ますと、この試験の立ち上がり反応については毒性として見えるが、全体としてこの試験自体では事務局案どおり明記はしない方向でも良いということになりますでしょうか。〇〇に御意見をいただいてもよろしいですか。

〇〇〇 ありがとうございます。遅れてすみません。

原著を読ませていただきましたが、この剤につきましてはシリーズ化された幾つかのDNTの評価に関する幾つかの論文が発表されています。確かに病理組織学的解析をしていない、脳重量の測定がなされていないなど、ガイドラインに準じていない部分も確かにあるのですが、基本的に著者たちはガイドラインを意識した投与プロトコルで試験を行っているというのがまず一つポイントです。

あと、n数もガイドライン試験の半分のスケールではありますが、一応、一群10腹で実施しています。このような試験において、ある程度行動に影響が認められているにも関わらず、DNTの有無について判断しないというのは違和感があるかなと感じています。

あと、病理組織学的解析がないという御指摘があるのですが、私の経験からすると、実際にガイドラインどおりに病理組織学的解析をしても、よっぽどの影響がない限りは多分検出できないと思うのです。恐らく行動試験が一番感度のいいDNTのエンドポイントだと思いますので、

そういうことを勘案しますと、やはり今回はこの試験からDNTが認められるという記載をどこかにしたほうが良いと感じています。

〇〇〇 御説明ありがとうございます。

生殖発生ということで、〇〇、いかがでしょうか。もし御意見がございましたらお願いしたいです。

〇〇〇 私も〇〇と同様の意見です。脚注にありますように、ほかの試験系は実施されておりましたが、行動影響を詳細にみられておりますので、同意見というところです。

〇〇〇 そうしますと、毒性として評価書に記載したほうが良いという御意見ということによろしいですね。

〇〇〇 そうです。

〇〇〇 分かりました。

ほかの先生方、いかがですか。御意見はございますでしょうか。

そうしますと、〇〇、本文というよりは毒性所見への記載というところで。

〇〇〇 一応表58には、毒性所見としまして立ち上がり回数への影響が書いてありますが、それにもかかわらず、みられた所見からDNTの有無の判断はできないという記載に少し違和感があるのです。また、これは原著でも毒性所見として挙げられていると思いますので、これを根拠にDNTがあると判断したと書いてはどうですかということ。56ページです。

〇〇〇 56ページのほうの毒性所見に立ち上がりは書いてあるのですが、28行目から動物用医薬品専門調査会としてNOAELについては書いてあるのですが、この試験については書いてあるのですが、発達神経毒性があるなしとかということまでの記載はここには書かなくてもいいということによろしいですか。今、先生が御懸念の立ち上がり反応に関することについては触れてはいるのですが。

〇〇〇 そうです。それで、事務局からの質問で、「本試験の結論についてはみられた所見が発達神経毒性かどうかは判断できないと考え・・・」と書いてあるので、これに対して判断できないと考えるのは少し違和感があるかなというところです。

最高用量でほかにも体重の低値などの影響もありますので、これらを毒性影響と捉えてNOAELを算出することに関しては特に異論はないのですが、事務局からの質問でDNTかどうかを判断できないというコメントに関しては、少し違和感があるかなというところです。

〇〇〇 承知しました。

そうすると、評価書自体の記載についてはこのままで特に修正はなくても大丈夫ということですか。

〇〇〇 そうですね。混乱させるような発言で申し訳ないのですが、毒性所見として挙がっているのに判断しないという意図で評価書が書かれているのかなと思いましたので、こういう質問をさせていただきました。

〇〇〇 分かりました。

〇〇も評価書自体の記載についてはこのままでよろしいですか。

〇〇〇 はい。今、〇〇の御意見を少しよく理解しておらず先ほどの発言をしておりましたが、全体としてはここまでは同じ意見です。

②の中の考えにつきましては、まだ私の中で考えがまとまっておりませんので、御容赦いただければと思います。

〇〇〇 承知しました。

取りあえずNOAELは記載して、毒性に関する数字を拾いながらNOAELはこちらで記載しておりますので、取りあえず現行の記載でよいでしょうという〇〇の御意見はいただいたのですが、ほかの先生方、いかがでしょうか。やはり何かこれを追加するべきだとか、もし御意見がございましたらお願いします。

それでは、特にないようでしたら、今ここで議論をさせていただいたということで、取りあえず55ページの28行目から32行目のところは現行のNOAELに関する記載をするということで、事務局案どおりで一旦進めたいと思います。

57ページもなのですが、34行目の(5)の発達神経毒性試験を御覧ください。こちらにつきましても〇〇から御意見をいただいております。机上配布資料5の下のほうのパネルになるのですが、少々お待ちください。

〇事務局 事務局でございます。

(5)の試験は机上配布資料5の2ページと3ページでございます。

〇〇〇 失礼いたしました。

そして、ごめんなさい。もう一個気がついたのでありますが、もう一つ〇〇から御意見をいただいております。先ほどの55ページの試験にもう一回戻っていただきまして、机上配布資料の母動物での死亡例について、これを記載しなくてよいのかという御意見をいただいております。

〇〇、これはきっと56ページの表58に入れなくていいのかという御意見かと理解したのですが、もし御説明いただければ。

〇〇〇 これも原著を確認しますと、母動物の死亡率が投与群で全て死亡が確認されている上に、用量反応らしき傾向も認められていますので、これを毒性と捉えないということに関して少し違和感があります。これについても記載がないので、記載したほうがいいのかないかなという意見です。

〇〇〇 ありがとうございます。

机上配布資料の(5)のグラフの下に書かれてあるのですが、**slightly decreased**という表現では書かれております。

〇〇、そうしますと、もしこれを表の中を書くとするとういう書き方になりますでしょうか。

〇〇〇 ここはカプランマイヤー曲線で表記されているので、なかなか表現が難しいと思うのですが、ただ。

〇〇〇 例えばなのですが、表の中に入れ込むのがなかなか難しそうだなと思ってみてはいたのですが、脚注に書くのはおかしいですか。

〇〇〇 これは有意差検定みたいなのができて、著者もslightlyとは書いてあるのですが、個人的にはこれはslightlyではないかなと。明らかに何か毒性影響と思われるのですが、ただ、NOAELなどを決めるときにどうしたらいいのかということに関しては記載が難しいなどは私も感じてまして、先生が御提案されるように脚注で書くというのも一つ案かと思います。とにかくこういう毒性があるということをごどこかに記しておく必要があるかなと感じています。

〇〇〇 一応55ページの19行目から21行目で母動物の死亡についても記載されてはいるのですよね。用量依存的でわずかな死亡率の上昇がみられという記載はしてはいるのですが、本文中の記載にはなるのですが、〇〇の御意見はこれをやはり表のほうに移したほうが良いという御意見ですよね。

〇〇〇 もちろん本文をよく読めば分かるのですが、毒性所見の一覧にないというのは、後でこの評価書を第三者が見たときに、この専門調査会では毒性としなかったのかなと判断をされてしまうのではないかと懸念しています。

〇〇〇 表にないということは毒性としては取らないということですので、取らなかった理由が、結局死因が明らかではなかったというところなののですが、ただ、用量依存性になっているのでという御意見かと思います。

この点についていかがでしょうか。ほかに表にやはり入れたほうが良いのではないかと御意見はございますでしょうか。

〇〇、こちらはいかがですか。

〇〇〇 少し微妙なところですが、確かに何かしらの記載はあったほうがよろしいかと思えます。ただ、どこに閾値を持っていくというのが、おっしゃったとおり、このカプランマイヤーの表からは難しいところで、もし表の中に入れるのであれば、このレジェンドの中に入っているP0.02以下というところで高用量投与のところについて書くというのが一案となるかと思いますが、ただ、有意差をもって毒性ということもまた違う話になっていきますので、やはり脚注の形がどちらかというところよろしいかなという考えです。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

事務局に確認なのですが、今の55ページの19行目から21行目について、表58、表の中というよりは表の外に脚注として記載をしている例は私もあまり見たことないのですが、そういった書き方は可能ですか。

〇事務局 事務局でございます。

あまり脚注だけに書くという例はないかと思うのですが、表の中に死亡率増加などと書いて、脚注で死因は明らかでなかったなどと記載するということは可能かと思えます。

〇〇〇 その場合、先生方もなぜ表の中に入れにくいと考えているかというところ、投与量のどこに入れればいいのかというのが難しいなという御判断だと思うのですが、そうすると高用量のところですかね。ハイドログループなので、900のところF₀の死亡率というのをに入れて、脚注に死因は明らかではないみたいな書き方ですか。事務局の今の御提案はそういう御提案ですよ。

○事務局 そのような書き方は可能かと思えます。

○○○ 分かりました。

では、○○からも高用量のところであればという御意見もいただきましたが、900のところ
に死亡率として、死因は明らかではないということも脚注に入れるという形で、○○、○○、
いかがでしょうか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。うなずいていただきました。

ほかの先生方もこの書き方でよろしいでしょうか。

(首肯する専門委員あり)

○○○ ありがとうございます。では、そのように修正をさせていただきます。

では、続きまして、57ページの(5)の発達神経毒性試験に移りたいと思います。こちらな
のですが、毒性については58ページの表60にございます。

そして、○○からいただいた御意見が机上配布資料5の2ページ目ですね。300ppmでみら
れている所見については用量反応性が認められないので、これは削除してもよいのではないか
という御意見をいただいております。

それで、原著は、実はたしか用量依存的だと書いてあるのですよね。書いてありますね。机
上配布資料にグラフがありまして、その下の脚注にdose-relatedと書かれてあるのですが、
これについて、○○、いかがですか。やはりこれは削除したほうがよいという御意見でし
ょうか。

○○○ さっき、DNTの最も感度のいいエンドポイントは行動試験だとは言ったのですが、一
方で行動試験はやったことない人からすると、行動試験がどのくらい信頼できるのかという懸
念があると思います。実際にヒューマンエラーが結果に影響する試験であることも間違いな
いです。ということからしますと、本当にきちんと試験が行われているかという判断の指標の一
つとして用量依存性の有無が非常に重要なのではないかと感じています。

そういう観点からしますと、この試験に関しては微妙というか、確かに中間用量で有意差は
出ていますが、机上配布資料の3ページ目の試験に関してもかなり微妙な有意差のつき方のよ
うに感じます。他のエンドポイントでNOAELも十分に判断できていると思いますので、これ
をあえて毒性と捉えなくてもいいのではないかと感じています。

○○○ ありがとうございます。

○○、何か追加の御意見はございますでしょうか。

○○○ これは私も非常に迷ったのですが、2つの見方をしていまして、まず一つは、用量依
存性については○○のおっしゃるとおりなのですが、有意差として見たときに、原著を見てい
くとボンフェローニ検定、つまり、有意差としてはつきにくいほうの補正をかけたものになっ
ていますので、有意差での判断はしないほうがいいのかと見ておりました。

もしもその意味では、統計解析方法が例えばシャーリー・ウィリアムズのような用量依存性
を前提とした方法を取るとまた話が変わってきますので、その点では有意差の見方はしないほ
うがいいかというのが一点。

それからもう一点、今回の薬剤についてはもともとは殺虫剤の効力を増長させる共力剤ということで、クロチアニジンやプラレトリンとともに使う薬剤ですので、そういう意味では安全寄りの見方をしたほうがどちらかといえばいいのかなと。非常に迷ったところですが、そう考えた次第です。

そういう意味では、〇〇のおっしゃるとおり、行動実験としてのクエスチョンはありますが、データとしては残しておいたほうがいいのかと考えた次第です。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇の御意見としては、表の中の毒性所見として残したほうがいいのではないかという御意見ということでしょうか。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

確かにボンフェローニ検定だと非常に厳しい検定になっているなというのは同意はいたします。

先生方、ほかにいかがでしょうか。御意見はございますでしょうか。

なかなか判断が難しいところではあるのですが、そういたしますと、今、検定はあまり当てにしないほうがいいということではあるのですが、一応筆者らは弱い相関、用量依存性がみられるというような記載が書かれてありまして、確かに〇〇がおっしゃるとおり、3ページ目などは非常に微妙だなというところは非常に同意するところです。

そうすると、〇〇、これはいかがでしょうか。58ページの表60のところで、全部を取るというよりは、もし残すとしたら〇〇のお考えでは残せる試験はありますか。

〇〇〇 机上配布資料の3ページの実験はかなり微妙なのではないかなと思います。残すとしたら、2ページのものは用量反応性がないのですが、先ほど検定が厳しいという御意見もありましたので、もし残すとしたらこちらの記述かなと思います。

〇〇〇 そうしますと、例えば表60で自発運動だけ除いて探索行動は残す形になりますか。

〇〇〇 それでいいと思います。

〇〇〇 分かりました。

折衷案のような形なので恐縮なのですが、そうしましたら、自発運動は本文に戻していただいて、探索行動についてはそのままということで、事務局、そのような修正は可能ですか。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 先生方もそれでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、そのように修正いただければと思います。

では、事務局、御説明の続きをまたお願いできますでしょうか。

〇事務局 承知いたしました。

先ほど自発運動について削除ということで、本文へということですが、本文の記載としては、このような所見がみられたが、例えば用量依存性が明らかでなかったなど、こういった書き方

をしたらよろしいでしょうか。

〇〇〇 今お話しいただいたのがそのままの理由なので、そのように御記載いただければと思います。

○事務局 ありがとうございます。

では、続きを説明させていただきます。

評価書案の59ページの(6)の2世代繁殖試験(マウス)を御覧ください。こちらは、前々回の調査会で純度不明なので参考資料としたほうがよいのではという御意見がありました。

60ページの事務局ボックスを御覧ください。次のページにも続いておりましたが、過去の評価書を確認しましたところ、純度不明のみを理由に参考資料とした事例は見つからず、純度不明ですが参考資料としていない事例はございました。この試験については、純度は不明なのですが、比較的情報量が多い試験ですので、参考資料としない案としております。

この方針でよいかということについていただいた御意見は、61ページの10行目から記載しております。〇〇、〇〇、〇〇からこの案に同意する旨、コメントを頂戴いたしました。

この試験について、本文と62ページの表62の記載はこれでよいか、御審議をお願いいたします。

次に62ページの(8)の試験を御覧ください。こちらの試験については、前々回、詳細不明のため、削除してよいのではという御意見がありました。同程度しか情報がない試験はほかにもありますので、机上配布資料2に詳細不明の試験の情報をまとめておりますので、机上配布資料2を御覧ください。

上のほうの表に情報の有無をマルバツでお示ししております。また、その下、参考の部分に、過去の評価書で確認しまして、系統不明や系統と匹数不明の試験で参考資料としていない事例や、系統、性別、匹数、所見の詳細が不明で参考資料とした事例があったということを記載しております。なお、詳細不明で評価書から削除されて記載されていない試験については調べられていないというところがございます。

評価書案にお戻りいただきまして、62ページのボックスを御覧ください。

所見が記載されていれば、成分の毒性の特徴を把握する上で参考になると考えましたが、所見の詳細が不明の場合は参考にもならないと考え、削除を提案させていただいております。この方針ですと、削除という提案になっている試験は、この試験のほかに亜急性毒性試験が2つ、生殖発生毒性試験が2つございます。

この方針でよいかということや、ほかの試験は記載したままでよいか御意見を伺いましたところ、〇〇、〇〇、〇〇からこの試験について削除でよいと思いますと御意見をいただきました。

関連して、少し戻るのですが、評価書案の34ページをお開きください。

亜急性毒性試験の(9)の試験でございます。前々回のコメント照会時には所見が不明ということで削除を提案しておりましたが、参照を再確認したところ、所見が記載されておりましたので、申し訳ありませんが、所見を追記いたしました。そして、削除しない案に修正してお

ります。

ほかの試験について削除でよいか、詳細不明であっても所見が分かる試験は削除しないという方針でよいか、御審議をお願いいたします。

ここまでよろしく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、まず59ページです。純度についてです。既に事務局から御説明がありましたとおり、昔の論文などだと純度が不明というか記載がないような試験は確かに結構あるように思っております。先生方の御意見では、純度不明でも、この純度不明を理由に参考資料にしなくてよいというような御意見を多数いただいております。

先生方、いかがでしょうか。これは純度だけを理由に参考資料とはしないという御意見でよろしいですか。

ありがとうございます。では、特に御異論はないということで、ここは純度不明だけを理由に参考資料に落とすことはしないという方向で進めたいと思います。

続きまして、62ページを御覧ください。

62ページの(8)です。今、事務局から御説明いただきましたが、特に机上配布資料2を見ていただきますと、情報がバツ、バツ、バツとずっとなくて、所見だけがあるところがございます。所見もない試験についてはさすがにどうだろうということで、先生方も削除でよいのではないかという御意見をいただいております。

こちら、今後の方針といたしまして、情報不足が多々あるケースはあると思うのですが、その度合いによっては参考資料に落とす。もし所見の記載すらない場合には毒性としての参考にもできないので、所見がない場合には削除するといった方針でよろしいでしょうか。先生方、いかがでしょうか。

ありがとうございます。先生方にうなずいていただきましたので、今後そのような方針で進めたいと思います。

そういたしますと、34ページです。(9)の試験ですが、こちらについては所見が見つかりましたということで、こちらは復活ということになりまして、62ページの(8)は削除ということにさせていただきます。ありがとうございます。

では、事務局、引き続き御説明をお願いします。

〇事務局 承知いたしました。

続きまして、評価書案62ページの(9)2世代繁殖試験でございます。こちらから今回初めて御審議いただく試験でございます。

毒性所見は63ページの表63にお示ししております。原著では中用量で妊娠数減少などの繁殖効率低下がみられ、高用量群は妊娠されなかったとされておりますが、JMPRは繁殖効率に影響はなかったと判断しております。児動物では毒性影響はみられなかったとされております。

事務局ボックスを御覧ください。こちらの試験については、もともと動物数不足で参考資料とする案にしていたところ、10匹いればよいということで参考資料としない案に修正しており

ますが、詳細が不明のため、参考資料とするか御意見を伺っておりました。〇〇、〇〇、〇〇から参考資料でよいと思いますとコメントをいただきました。

参考資料とする場合は、表63を削除して所見は本文に記載するなど、赤字見え消しでの修正を元に戻しますので、この記載でよいか御審議をお願いいたします。

続いて、64ページの(10) 2世代繁殖試験でございます。

毒性所見は表64にお示ししております。親動物、児動物で体重減少や体重低値、摂餌量減少などがみられたとされております。原著は入手できておらず、海外の判断のとおりNOAELを設定する案としております。

この試験について、30行目ですが、繁殖試験のため、繁殖能についての結論として「繁殖能に対する影響はみられなかった」と追記しておりました。

65ページの7行目からのコメントを御確認いただきたいのですが、〇〇から繁殖能に対する影響はみられなかったと言い切ることに不安感があると御意見をいただきました。

今回、参考資料2としてお配りしておりますが、農薬専門調査会決定の評価書評価の考え方では、専門調査会で解釈できるだけの情報を得られる場合以外は「海外の評価機関が毒性試験等の情報を基に行った評価の経緯と試験結果の解釈を尊重する」とあります。EMEAとJMPRの評価書には繁殖能に対する影響を示唆する所見は記載されていないことから、これを尊重し、繁殖能に対する影響はみられなかったと記載可能か御検討くださいとしておりましたところ、〇〇から、背景等を承知いたしました。事務局案でよいと思いますとコメントをいただきました。

また、〇〇からは、国際機関での評価にはより重みがある。〇〇、〇〇、〇〇から、繁殖能に対する影響がみられなかったと記載する事務局案でよい旨、コメントをいただきました。

次に、66ページの(11) のラットの2世代繁殖試験でございます。

毒性所見は表65にお示ししております。親動物、児動物で主に体重増加抑制がみられており、こちらも原著は入手できていないため、海外の判断のとおりNOAELを設定する案としております。

繁殖能についての結論は先ほどと同様でございますが、事務局案でよい旨、コメントを頂戴しております。

次に、67ページの(12) 発生毒性試験を御覧ください。

毒性所見は68ページの表66でございます。母動物では体重増加抑制、摂餌量減少、泌尿器赤色分泌物、鼻周囲痂皮形成など、胎児では椎体頸部未骨化がみられております。

67ページの28行目からの黄色マーカー部分につきまして、68ページの10行目に記載しておりますが、〇〇から椎体頸部未骨化は骨格に影響なしとは言い切れないということで、骨格を外すように修正しております。〇〇からこの修正でいいと思いますとコメントを頂戴いたしました。

68ページの4行目からを御覧ください。発生のNOAELについて、Health Canadaのみほかの評価機関と判断が異なっておりまして、椎体頸部未骨化を毒性としていることについて御意

見を伺いましたところ、〇〇からは明らかな毒性とは言えないが、影響なしとは言い切れないという御意見をいただきました。また、〇〇から事務局案、つまり、Health Canadaと同じ判断でよいと御意見をいただきました。

次に、68ページの(13)の発生毒性試験でございます。こちらは動物数不足のため、参考資料とする案でございます。母動物では体重増加抑制、胎児吸収率増加がみられ、胎児では毒性影響はみられなかったとされております。

次に、69ページの(14)の試験を御覧ください。

毒性所見は表67にお示ししております。母動物では体重増加抑制がみられ、胎児では毒性影響はみられなかったとされております。

31行目からを御覧いただきたいのですが、EMEAとEPAで母動物の体重増加抑制のNOAELの判断が異なっておりまして、EMEAはLOAELを300、EPAはNOAELを300としております。原著を確認しますと、300でも有意差がついておりますので、EMEAと同様にLOAELを300とする案としておりましたところ、いただいたコメントを70ページに記載しておりますが、〇〇と〇〇から現在の案のとおりでよいと思いと御意見をいただきました。

次に、70ページの(15)の試験を御覧ください。こちらは最高用量においても母動物、胎児で毒性影響はみられなかったとされております。

少し中途半端ですが、説明を一旦区切りますので、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。

では、先生方、まず62ページの27行目、(9)2世代繁殖試験から始めたいと思います。こちらの試験なのですが、まず63ページの4行目に書かれてあるのですが、血液生化学検査が実施されておらず、病理組織学的検査も結果が記載されていないということで、毒性影響についてはなかなか判断が難しいような試験系になっております。匹数が10以上いるということで、参考資料から復活したものはあるのですが、データがあまりにもないということで、こちらは参考資料にもう一度戻してはどうかという御提案をいただいております。何人かの先生方から賛同しますという御意見をいただいておりますが、いかがでしょうか。先生方、これは参考資料に戻さずに、やはりこのまま引用したほうがいいのかという御意見がもしありましたらお願いします。

皆さんこの辺りは判断は一緒かなと思っておりますが、それでは、所見がなかなか難しいということで、こちらの試験については参考資料に戻すということで、事務局から説明がありました63ページの見え消しが復活して表がなくなるというように進めたいと思います。ありがとうございます。

続きまして、64ページの(10)を御覧ください。こちらは原著が取れなかったということで、本当に評価書評価ということになります。65ページに先生方から御意見をいただいております。事務局案どおりでという御意見を複数いただきました。

問題となっているのは64ページの30行目ですね。繁殖に対する影響はみられなかったということで、これはJMPRとEMEAの結論に対して追随するという形でこの記載になっております。

疑問をいただきました〇〇からも、最終的には事務局案どおりでいいですという御意見をいただきました。

こちらはいかがですか。先生方からやはり記載はまかりならんという御意見などがもしございましたら。よろしいでしょうか。

では、評価書評価ということで、〇〇からも御意見をいただいておりますが、国際機関の評価ということになりますので、64ページについては事務局案どおりで進めたいと思います。ありがとうございます。

続きまして、66ページの(11) 2世代繁殖試験です。こちらにつきましては同じところで、これも原著が入手できていないところなので、先ほど先生方で評価書評価ということで、国際機関で出た評価を尊重するという御意見をいただきましたので、こちら事務局案と同様の今の記載のとおりでよろしいでしょうか。何かもし御意見がございましたらお願いします。

よろしいでしょうか。では、こちらこのまま国際機関の御意見を尊重した記載ということになります。

続きまして、67ページの22行目です。(12)の発生毒性試験です。こちらにつきましては、68ページを御覧いただきたいのですが、表66の胎児のところですが、椎体頸部未骨化というのが表の中に毒性として記載がございます。〇〇から明らかな毒性とは言えないのですがという御意見をいただいております。恐らく最終的には安全サイドでHealth Canadaの評価に倣ってというところで今のところ事務局案はいただいておりますが、〇〇、椎体頸部未骨化について何か補足の説明がございましたらお願いできればと思うのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 補足になるか分かりませんが、結局、程度の問題もありますし、それから、場合によっては発達の遅延というような見方もできますので、いずれにしても、書かせていただきましたとおり、これを影響なしと言い切ることはできないと思います。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

そうすると、毒性所見として微妙ではあるが影響としては取るべきだということで、これは毒性所見ということになりますが、やはり判断材料の一つということで残すべきだという御意見と承りました。

では、先生方、いかがですか。今の御意見どおり、椎体頸部未骨化については表の中に残すということと、67ページの36行目からなのですが、Health Canadaは実はほかのところと結論は違ってはいるのですが、安全サイドに立った判断ということで、Health Canadaの結論を支持するという書き方になっております。これについても、先生方から事務局案どおりでよいのではないかという御意見をいただいておりますが。

〇〇、お願いします。

〇〇〇 〇〇です。

恐らく領域が違くと使う用語も違うのかもしれないので教えてもらいたいのですが、椎体頸部というのは頸椎のことですね。

〇〇〇 〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 頸椎ということになります。

〇〇〇 未骨化というのは骨化不全なのですか。

〇〇〇 そうです。骨化が完了しないという意味です。

〇〇〇 そういう用語をよく使うということによろしいですか。

〇〇〇 はい。未骨化というのは用語としてございます。こちらは先天異常データベースもございまして、こちらのほうでもまだ区分としては毒性ととらないという区分にもされていないというのが現状です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 ほかに御意見はございますでしょうか。

では、先生方、**Health Canada**を採用ということによろしいですか。

では、特に御異論がないようでしたら、安全サイドに立つということで、**Health Canada**の結論を支持という方向で進めたいと思います。

続きまして、68ページの25行目、(13)の発生毒性試験です。こちらは参考資料となっております。こちらの記載は特に何か修正などはないと思いますが、よろしいでしょうか。

では、続きまして、69ページの7行目の発生毒性試験です。(14)の試験です。こちらなのですが、69ページの30行目から事務局からのコメントがございまして、**EMEA**が**LOAEL**が**300**、**EPA**が**300**を毒性としていないのですが、この調査会では安全側に立ちまして、**300**を毒性として取る記載が69ページの22行目になっております。これも安全サイドに立って取るということで、〇〇、〇〇からはこれでよいと思いますという御意見をいただいております。先生方で何か御意見はございますでしょうか。

特に御異論がないようでしたら、こちらも安全サイドということで、このままの記載で進めたいと思います。ありがとうございます。

次は70ページの(15)の試験です。こちらにつきまして特に大きな修正はないのですが、先生方から(15)の試験につきまして何か御意見はございますでしょうか。

特にないようでしたら、事務局案で記載いただきましたとおり進めたいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、事務局、引き続き御説明をお願いできますでしょうか。

○事務局 では、続きまして評価書案70ページの(16)発生毒性試験から御説明いたします。こちらは動物数不足のため、参考資料とする案としておりましたが、各群10匹以上いますので、参考資料としない案に修正しております。

毒性所見は71ページの表68にお示ししております。母動物では体重増加抑制、胎児吸収率増加が、胎児では体重低値、四肢奇形がみられたとされております。

71ページの17行目から御覧ください。生存胎児数及び平均同腹児数減少について、原著では有意差はありませんが、**Health Canada**が最高用量を毒性としておりますので、扱いについて御意見を伺いましたところ、72ページの6行目から記載しておりますが、〇〇から、恐らく動

物ごとの産児数を計測していないため、有意差検定ができなかったものと思われ、トータルの生存胎児が55.6%まで減少しているのは大きな減少だと思いますということで、毒性とする案としております。

そして、16行目から追加で御意見を伺った部分でございます。

そして、28行目から次のページにかけていただいた御意見を記載しております。

まず1点目、Average litter sizeの訳は〇〇からの御意見で平均同腹児数に修正しております。

2点目について、本試験では妊娠11日と12日の2回しか投与しておりませんので、試験名は発生毒性試験でよいかということについてお聞きしておりましたが、〇〇、〇〇、〇〇から発生毒性試験でよいというコメントをいただきました。

そして、3点目、胎児の四肢異常増加について、同じ用量で動物の体重増加抑制がみられておりますので、胎児の手指異常が母動物毒性によると言えるかどうか、御意見を伺っております。

〇〇からはこの表記でよいとコメントをいただきましたが、〇〇からは、メカニズムは様々であることや、機序研究がなされていないので、母動物毒性によると言い切らないほうがよいとコメントをいただきました。ですので、評価書案で71ページの7行目に黄色マーカーをしておりますが、「母動物毒性によると考えられる」という部分は削除したいと考えております。

次にお伺いしていた4点目ですが、器官形成期全体を通して投与しておらず、内臓検査が実施されておきませんが、催奇形性について判断可能かということについて御意見を伺いましたところ、〇〇、〇〇、〇〇から催奇形性なしとは判断できないと御意見をいただきました。ですので、71ページの8行目から9行目にかけての結論の記載は「催奇形性がみられた」に修正しております。

次に、74ページをお開きください。

(17)の発生毒性試験でございます。こちらは詳細不明で所見も不明のため、削除を提案しております。

次に(18)の発生毒性試験のウサギの試験でございます。こちらは動物数不足のため、参考資料とする案でございます。母動物では削瘦、体重増加抑制、排糞量減少、散発的な流産がみられ、胎児では、毒性影響はみられなかったとされております。

次に(19)の発生毒性試験(ウサギ)でございます。毒性所見は75ページの表69にお示ししております。母動物で体重及び排糞量減少がみられ、胎児では毒性影響はみられなかったとされております。母動物の体重及び排糞量減少について、EPAのみ毒性としておりませんが、より保守的となるEPA以外の評価機関と同様に毒性とする案としておりましたところ、〇〇、〇〇、〇〇から現在の案のとおりでよいとコメントをいただきました。

次に76ページの(20)の発生毒性試験でございます。こちらでも詳細不明で所見も不明ですので、削除を提案しております。

生殖発生毒性試験については以上でございます。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、先生方、70ページにお戻りください。

70ページの26行目の(16)発生毒性試験です。こちらは事務局から幾つかの御指摘をいただいております、まず、生存胎児数につきましては、対照群でも有意差はないということなのですが、72ページの3行目、〇〇からの御意見にもございますとおり、特に8行目ですね。トータルの生存胎児が55.6%まで減少しているというのはさすがに大きな減少でしょうという御指摘をいただいております。

これについてはこのまま毒性所見としてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。先生方、ここは大きな異論はないのではないかと思います。

続きまして、72ページの16行目です。こちらについては、〇〇からの御指摘、このまま訳を修正させていただいております、17行目です。試験名は発生毒性試験としてよいという御意見をいただいているので、このまま進められればと思います。

そして、19行目なのですが、母体毒性によると考えられるというのを書いてもよいかどうかというところにつきましては、これは慎重になったほうがよいのではないかと御意見を〇〇からいただいております。

〇〇、事務局の説明に何か追加、補足はございますでしょうか。

〇〇〇 特に追加はございません。

〇〇〇 承知しました。ありがとうございます。

先生方、いかがでしょうか。母体毒性として言い切るのはなかなか難しいのではないかと御意見をいただいたのですが、そうしますと、71ページの7行目、黄色のハイライトのところは削除ということになります。こちらはそのような進め方でよろしいでしょうか。

では、特に御異論がないということですので、ここは削除ということで進めたいと思います。

それから、72ページの24行目なのですが、催奇形性はみられなかったとする判断です。こちらでよいかどうかということにつきまして、73ページのほうに先生方からもいろいろ御意見をいただいております、これはなかなか難しいでしょうという御意見を多数いただいております。したがって、71ページの9行目、「みられなかった」というところは削除ということになります。

これについてはいかがでしょうか。何か追加の御意見はございますでしょうか。

〇〇、〇〇は、この変更については何か補足はございますか。

お願いします。

〇〇〇 先ほどから評価書評価の場合はどう判断するかということも幾つか議論されているのですが、私が感じるには、やはりきちんと投与スケジュールや投与方法というのが書いてあるということが非常に重要ではないかと思います。

今回の場合は催奇形性の有無についての判断ということなのですが、この期間に2回だけしか投与していないのに、剤自体の催奇形性がないということはもちろん判断できないと思いますので、これは催奇形性なしとは到底書けないと思います。

繁殖試験に関しましても、そのときに意見はしなかったのですが、繁殖毒性を判断できる投与スケジュールだったということであれば、評価書評価でも繁殖毒性に関する判断ができると考えています。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇、今のことでと、催奇形性がみられなかったとは言えないということではあるのですが、みられたとしても大丈夫でしょうか。

〇〇〇 2回の投与でもみられたのであれば催奇形性があると判断していいと思うのですが、例えばその用量以下でみられなかったということに関しては、その期間全体を通して投与していない以上、本当にその用量で催奇形性がないと言い切れないと思います。あるという判断は2回でもできると思うのですが、ないという判断はできないです。

〇〇〇 分かりました。

では、現行の修正どおり、催奇形性はみられたというような書き方でいいということですね。ありがとうございます。

〇〇も何か補足はございますでしょうか。

〇〇〇 特に異論はございません。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、こちらに関しましては、71ページ9行目に関しては、催奇形性がみられたという書き方に修正ということになります。ありがとうございます。

では、続きまして74ページです。74ページの5行目の(17)の試験ですが、こちらは所見不明ということで、先ほど決まりました方針どおり、これは削除ということになるかと思えます。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、続きまして、同じページの11行目なのですが、こちらは動物数が不足しているということで、参考資料に落とすということになりますが、これについて何か御議論はございますでしょうか。

では、こちらは参考資料ということにしたいと思えます。

続きまして、同じページの25行目、(19)の試験なのですが、こちらにつきましては75ページを御覧ください。

まず、表69の100以上のところに排糞量減少というのが母動物で書かれております。あと、体重減少です。75ページの16行目、参考までに、母動物の体重減少、排糞量減少についての判断がEPAのみ異なりますが、EPA以外の結論を指示するということで提案をいただいております。先生方からはこれでよいという御意見を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。先生方からもし何か追加の御意見がございましたらお願いします。

では、こちらはこのような記載で進めたいと思えます。

続きまして、76ページの(20)です。こちらは所見がないということで、今まで参考資料ではあったのですが、先ほどの方針に従いまして削除ということになります。こちらもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、このように進めさせていただきます。

では、事務局のほうから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。

続きまして、評価書案の85ページをお開きください。

経皮投与、吸入ばく露等試験でございます。

まず(1)ですが、急性毒性試験について結果は表72にお示ししているとおりでございます。

86ページの事務局ボックスに記載しておりますが、参照18のJMPRの評価書の単位が誤っていると思われることにつきまして、評価書案の29～30ページ目に記載している経口投与の急性毒性試験と同様に脚注aとbを記載しておりました。〇〇からこれでよい旨、コメントを頂戴しております。

次に、86ページの(2)の13週間吸入毒性試験でございます。みられた毒性所見は表73にお示ししております。経口投与による試験と同様に肝臓や腎臓への影響がみられたほかに、喉頭にも影響がみられたとされております。

次に、87ページの(3)のラット吸入毒性試験を御覧ください。こちらは詳細な試験条件などは不明ですが、溶媒単独による毒性以上の毒性はみられなかったとされております。

次に、(4)はウサギに21日間経皮投与した試験でございます。結果ですが、わずかな紅斑、浮腫など皮膚への影響はみられましたが、全身毒性はみられなかったとされております。

次に(5)の試験でございますが、こちらはウサギやモルモットを用いた眼や皮膚の刺激性、皮膚感作性試験でございます。一部、軽度から中等度の刺激性がみられた試験もございますが、一時的であったとされております。

次に、88ページ25行目からその他の試験でございます。

(1)は肝毒性に関するメカニズム検討試験でございます。28行目からの削除した部分は、91ページに場所を移動したのみでございます。

89ページにお進みください。

8行目からの①と28行目からの②の試験につきましては、以前の調査会で亜急性毒性試験に記載しておりまして、内容は審議済みでございます。結果としましては、肝細胞ミクロソームの総タンパク質量、総CYP含量が増加したとされております。

次に90ページの③と④の試験でございますが、こちらではCYP誘導や酸化ストレス、細胞増殖の亢進がみられたとされております。

16行目から17行目にかけて赤字で修正しておりますが、〇〇から、DBA/2マウスはAhRを持っていないマウスなので、わざわざAhRノックアウトと記載するのかという御指摘をいただきました。参照資料を再確認しましたところ、DBA/2マウスはAhR deficientと記載されておりまして、それとは別の試験で系統不明のAhRノックアウトマウスを使用しておりました。また、

雌雄両方を使用し、結果に性差はなかったという試験がございました。これらの点について正確な記載となるように、赤字のとおり修正しております。

91ページの1行目からメカニズム検討試験のまとめを記載しております。発がん性試験で発がんがみられておりますが、その発がん機序は核内受容体活性化によるCYP誘導を介したROSの生成、細胞増殖促進、細胞間コミュニケーションの阻害等であり、発がん性には閾値があると考えられたと記載しております。

次の(2)免疫毒性試験については、前回審議済みでございます。

続いて、92ページの(3)雌生殖器毒性試験でございます。こちらは、ラットや卵巣摘出ラットに混餌投与した試験や、レポーター遺伝子アッセイが行われておまして、その結果、ピペロニルブトキシドは弱い抗エストロゲン作用を持つと考えられたとされております。

その下、(4)発生毒性に関するメカニズム検討試験でございます。こちらは、胚発生に重要な役割を持つヘッジホッグシグナル伝達経路や小脳顆粒前駆細胞増殖を阻害すると考えられたとされております。

ここまで御審議のほど、よろしく願いいたします。

〇〇〇 御説明ありがとうございます。

では、85ページの29行目にお戻りください。

まずこちらの試験なのですが、86ページで、事務局からも御説明ありましたとおりで、単位といますか記載に誤りがあるということで、脚注に注意を載せております。これはこれ以上の意見はないと思いますが、よろしいでしょうか。

続きまして、86ページの14行目、(2)13週間の吸入毒性試験なのですが、先生方、こちらはよろしいですか。何か御指摘、修正があればお願いします。

ないようでしたら、87ページの3行目、(3)吸入毒性試験、(4)のウサギの21日間、それから、(5)まで行きます。24行目の眼・皮膚に対する刺激性の試験です。(3)、(4)、(5)の試験について何か御意見はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

では、特にもし御意見がないということでしたら、引き続きまして、88ページの25行目、10.その他の試験に入りたいと思います。先生方、ここまでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、進めさせていただきます。まず、88ページの26行目の(1)の試験系なのですが、こちらについては、赤字の記載は91ページに移動したということですので、このような修正になります。

そして、89ページなのですが、①、②については審議済みということなので、ここはスキップさせていただきます。

90ページのほうに移ります。

90ページの15行目の③の試験、それから、23行目の④の試験ですが、こちらは何か御意見はございますでしょうか。

すみません。自分で申し上げておいてなんなののですが、16行目のDBA/2なのですが、正確に

はAhRレセプターはあるのですが、変異が入っていて機能しないので、**deficient**というのは機能的に**deficient**していると自分の中で理解をして、これはこのままでいいかなと思っております。本来であればAhR変異マウスなどという書き方になるのかと思いますが、間違いではないのでというようにして読み込んでおりました。

③、④の試験についてほかにいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

では、続きまして91ページです。

91ページの8行目は審議済みということですので、スキップさせていただきます。

92ページの4行目と23行目の(3)、(4)の試験ですが、これについてはいかがでしょうか。先生方から何か御意見はございますでしょうか。

お願いします。

〇〇〇 〇〇です。

言葉のことばかり言って申し訳ないのですが、小脳顆粒前駆細胞というのは。

〇〇〇 先生、何ページの何行目ですか。

〇〇〇 ごめんなさい。92ページの25行目です。小脳顆粒前駆細胞というのは一般的ではないかもしれないです。一般的には外顆粒細胞というのを使うのだと思うのですが、小脳外顆粒細胞というのが一般的かなと思いますが、原著が分かりませんので、御確認ください。

〇〇〇 分かりました。

そうしましたら、事務局で原著をもう一度確認していただいて、小脳外顆粒細胞という言葉で表現できるのであれば、そのように修正いただくという方向で、事務局、よろしいでしょうか。

〇事務局 原著を確認しますと、**cellular glandular precursor cell**と記載されております。

〇〇〇 では、原著どおりだとそのとおりなのですね。前駆となるので、そのままでもいいと思います。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

では、ここ修正なしということで、そのまま掲載したいと思います。

ほかにございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、事務局、御説明を引き続きお願いします。

〇事務局 続きまして、92ページのヒトにおける知見について御説明いたします。

93ページの2行目から青字でヒトにおける知見のまとめということで記載しておりますが、少々記載を修正しております。ヒトにおける知見について、ピペロニルブトキシドの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す所見はなかったという記載に修正しておりますので、この表現でよいか、後ほど御審議をお願いいたします。

続いて、5行目から(1)の疫学研究でございます。

〇〇から、青字のとおり修正をいただいております。

アフリカ系アメリカ人及びドミニカ人の非喫煙の母親及び新生児を対象に、妊娠後期の周辺空气中ピペロニルブトキシド濃度と生後36か月における認知能力及び運動機能の発達との関

連がコホート研究により検討されております。妊娠後期の空气中ピペロニルブトキシド濃度が高かった母親の子供は、低かった子供より精神発達指数が低かったという結果となっております。また、精神運動発達指数との間には関連はみられなかったとされております。

まとめですが、本研究には、サンプルサイズが小さいこと、ほかの農薬など制御されていないばく露の影響、さらに、生体試料を用いた測定ができなかったことなどの限界があると考えられたとしております。

続いて、28行目から(2)のその他の情報のばく露による影響でございます。こちらは原著は入手できておらず、詳細は不明でございます。海外評価書の記載から記載しているところでございます。

その下、37行目から薬物動態に関する知見でございます。こちらでは皮膚に塗布した際の血中濃度や尿中濃度などから吸収率などが確認されております。

一部、〇〇から青字のとおり修正していただいております。

ヒトにおける知見についてこの記載でよいか、御審議をお願いいたします。

〇〇〇 説明ありがとうございます。

それでは、先生方、92ページです。ヒトにおける知見に入りたいと思います。

まず、93ページの2行目から3行目です。より詳しい説明をここで修正いただいておりますが、こちらの記載は先生方から何か御意見はございますでしょうか。より分かりやすくというか、正確な表現にさせていただけたかと思えます。

では、こちらは特に御異論がないということであれば、この表現で進めたいと思います。

続きまして、同じ93ページの(1)、(2)、(3)の試験です。こちらは、〇〇から(1)の疫学研究について青字の修正をいただいております。研究に関する限界についてもきっちり書いていただきました。

〇〇、事務局の説明からもしさらに何か補足がございましたらお願いします。いかがでしょうか。

〇〇〇 〇〇です。

論文を読ませてもらって、修正しました。また、調整変数のところですがアブストラクトでは全モデルでの調整にクロルピリホスというのを調整したとあったのですが、統計のところを見ると関連があまりなかったので、それを入れなかったという記載があるので、直しています。

あとは、限界のところは論文に書いてあるところで、サンプルサイズの問題であったり、ほかの交絡についての記載、空气中のばく露ということで生体試料が測れていないというのは限界であると書かれていましたので、そのように書いています。

これはここだけでいいですか。今、(2)のところとかも。

〇〇〇 では、(2)と(3)もお願いします。

〇〇〇 (2)については、原著論文というか元の論文がないということで、ここまでしか分からないという状況です。

(3)で少し気になったのが、最後のところのピペロニルブトキシドの塗布の9 cm²というの

がよく分からなくて、原文を読むと、この間に20 μg というのがあって、mgと9 cm^2 の間に書かれていたり、これも分かりやすくして、 μg に直しているものも記載があるので、そこは確認いただきたいなど今読んでいて思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、先生方、93ページ、94ページの(1)、(2)、(3)について今いろいろコメントをいただきましたので、そこまで進めたいと思います。

(1)につきまして、〇〇から非常に詳細に修正をいただいております。先生方、これはほかに何か追加の修正とか御意見はございますでしょうか。大丈夫でしょうか。

では、(2)です。こちらも原著がないので、これ以外の方法はないのですが、(2)についても追加で先生方から何か御意見がございましたらお願いします。よろしいでしょうか。

では、今、〇〇から御意見をいただきました(3)なのですが、単位の問題だと思うのですが、どうしても原著に従うしかないと思うのですが、これは事務局に確認ですが、今とっさに原著がぱぱっと出てこないのですが、これは単位については間違いはないということによろしいですね。念のために御確認いただけたらと思うのですが。

〇事務局 事務局でございます。

今、ネットワークが不調になりまして、〇〇の(3)の説明に入るところから音声途切れてしまっておりますので、もう一度そこから再開いただけますでしょうか。よろしく申し上げます。

〇〇〇 承知しました。

(3)なのですが、こちらは今、〇〇から御指摘いただきました94ページの特に単位についてなのですが、事務局で再度単位について御確認いただいてもよいでしょうかというお願いでした。

今この場でというよりは、これは単位の問題なので、事務局でもう一度確認していただいて、間違っていなければそのまま進め、もし修正があれば座長預かりということで、座長でも確認して進めるような形にしたいと思うのですが、先生方、そのような進め方でよろしいですか。

事務局もよろしいでしょうか。後でもう一回単位を確認してくださいという〇〇の御意見です。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 これは原著を取れますので、原著も見ていただけると、単位の記載が違うかなと思ったので、お願いします。

〇〇〇 承知しました。

では、事務局に原著をもう一度当たっていただきまして、私も確認させていただいて、内容というよりは単位の修正ですので、こちらで確認をさせていただければと思います。ありがとうございます。

では、事務局、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。

続いて、評価書案の95ページをお開きください。

最後の食品健康影響評価でございます。

4行目から家畜の薬物動態試験について記載しております。山羊または鶏に経口または経皮投与した試験において、最終投与22時間後までに大部分が排泄され、分布としては筋肉で低く、脂肪や肝臓で高い。主要残留物としては、筋肉、脂肪、卵では未変化体、肝臓、腎臓、乳ではM7がみられたということを記載しております。

8行目から残留試験でございます。牛、豚、鶏に経口または噴霧投与した結果、脂肪や噴霧投与の場合は皮膚での残留値が高く、筋肉、肝臓、腎臓ではほとんどの試料でLOQ未満、乳や卵白では投与翌日以降、卵黄では20日後にLOQ未満になったということを記載しております。

20行目から実験動物の体内動態試験でございます。血中濃度は投与12時間後までにピークを示し、48時間後までに大部分が糞尿または呼気中に排泄され、カーカスへの分布は低く、肝臓や消化管に比較的多く分布したとされております。家畜でみられたM7はラットでもみられたことから、人が食する可能性のある代謝物がラットでも生成することが示されたと記載しております。

28行目から毒性試験について記載しております。投与による主な影響として、体重増加抑制、肝臓重量増加、肝細胞肥大など肝臓への影響、腎臓重量増加や尿細管変性など腎臓への影響、血液生化学パラメーターの変化がみられたということを記載しております。

32行目から神経毒性試験でございます。急性神経毒性試験、亜急性神経毒性試験、発達神経毒性試験でみられた所見を記載しております。

36行目から生殖発生毒性試験でございます。赤字部分については、ラット発生毒性試験で催奇形性がみられたが、NOAELが得られているということを記載しております。その次の繁殖能についての記載については、先ほどの御審議でラットの繁殖試験で繁殖能に対する影響はみられなかったと記載可能ということになりましたので、マウス及びラットと記載いたします。

次に96ページでございます。

8行目から遺伝毒性試験でございますが、遺伝毒性はみられなかった旨、記載しております。

9行目からヒトにおける知見でございますが、ヒトにおいて懸念を示す所見はなかったということを記載しております。

11行目から、発がん性試験で発がん性がみられたが、遺伝毒性はないと判断されたことから、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたということを記載しております。

そして、各試験のNOAELなどは評価書案の99ページ以降の表75に記載しております。

ここで、机上配布資料3を御覧いただけますでしょうか。

ピペロニルブトキシド毒性影響一覧というものでございます。こちらに各試験のNOAELなどをまとめております。投与量の欄に何かしら丸がついているところが投与量でございます。そして、白抜き丸が所見がみられなかった投与量で、塗り潰してある丸が所見がみられた投与量でございます。所見がみられなかった投与量のうち、最も高い投与量を青い丸としており

まして、これがNOAELとなります。そして、所見がみられた投与量のうち、NOAELが得られていない試験のLOAELを赤い丸にしております。

投与量は範囲で区切ってありますが、実際の投与量は右端の列に記載しております。

現在のADI設定根拠の案としている試験は、この机上配布資料3の1ページ目の下のほうに赤字で記載しておりますが、イヌの1年間慢性毒性試験でみられた体重増加抑制、ALP活性上昇、肝臓重量増加、びまん性肝細胞肥大のNOAELで15.5 mg/kg体重/日でございます。

グレーで塗り潰している試験は参考資料とする試験でございますが、参考資料を含めると、このNOAELよりも低いNOAELやLOAELが幾つかございます。例えばこれより低いLOAELとなっている試験は10以下や20以下の欄に赤丸がある試験でございますが、亜急性毒性試験のマウスの(5)、ラットの(11)、イヌの(16)の3つがございます。こちらは全て参考資料の試験でございます。これらの試験のLOAELでみられた所見については、参考資料ではない試験で同じかより長期間投与した同じ動物種による試験でNOAELが取れております。また、参考資料ではない試験においてNOAELが得られていない試験もございますが、投与量が高く、PODには影響しないと考えております。

ここで評価書案にお戻りいただきまして、96ページの15行目から御覧ください。

以上のことから、イヌ1年間慢性毒性試験のNOAEL15.5に安全係数100を適用しまして、ADIを0.16 mg/kg体重/日とする案にしております。

この結論についてコメント照会の結果、特に御意見はいただいているところがございますが、この結論と食品健康影響評価の記載に問題ないか、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、まず95ページの記載です。事務局から御説明いただきましたが、先生方から何か修正はございますでしょうか。

私から確認なのですが、95ページの34～35行目なのですが、マウスを用いた発達神経毒性で、探索行動は残すが自発運動は削除という試験が確か1つあったと思うのですが、ほかのマウスの試験で自発運動が毒性所見に入っているかどうかだけ確認をしていただいてもよろしいでしょうか。もしなければ、ここは自発運動は削除になるのかなと記憶しておりますので、この部分は確認いただければと思います。

〇事務局 ありがとうございます。承知いたしました。

〇〇〇 よろしくお願ひします。

ほかに先生方からいかがでしょうか。95ページ、正確には96ページの1行目までですが、修正は大丈夫でしょうか。

〇〇、お願ひします。

〇〇〇 1つ確認なのですが、ADIの設定のところ、机上配布資料3のイヌの試験ということで赤くなっているところで、所見というのは全て取るのですか。これは何回も議論したと思うのですが、肝重量の増加などは毒性とは取らないということになったのかなと思うのですが、例えばALPの活性上昇などで取っていくということなののでしょうか。

〇〇〇 事務局、どうぞ。

〇事務局 この試験は、評価書案でいきますと48ページからでございます。

この試験につきましては肝臓重量増加がみられておりますが、同時にびまん性肝細胞肥大やALP活性上昇など病理所見、血液所見を伴っておりますので、毒性とするという審議結果となっております。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

〇〇〇 御意見ありがとうございます。

では、96ページで御意見をいただきましたので、96ページのADIの決定でほかに御意見はございますでしょうか。大丈夫でしょうか。

もしないようでしたら、非常に長きにわたって審議を進めてまいりましたピペロニルブトキシドはいよいよ終了ということになります。一人感慨深いなと思っておりますが、よろしいでしょうか。

それでは、幾つかの修正とか確認事項はあるのですが、単位であったり文言であったりというところですので、ここで取りまとめたいと思います。

今回審議を行いましたピペロニルブトキシドに係る食品健康影響評価につきましては、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、ピペロニルブトキシドのADIとして0.16 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、資料4を基に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、もしかしたら必要に応じてまた御意見をお伺いすることもあるかもしれませんが、どうかよろしくお願いします。

では、事務局で作業をお願いできますでしょうか。

〇事務局 承知いたしました。

本日御意見をいただいた内容について、座長と御相談しながら事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様へ御確認いただきますので、よろしくお願いいたします。

本件については、この後、農薬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諮りますので、よろしくお願いいたします。

その後、委員会に報告し、意見・情報の募集の手続きを進めてまいります。意見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諮りますので、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。よろしくお願いいたします。

それでは、引き続きまして、議事の(3)「その他」に入らせていただきたいと思います。

事務局のほうからでございますでしょうか。

〇事務局 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。

では、これで第279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。どうもありがとうございました。