

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第52回会合議事録

1. 日時 平成28年 2 月 1 日（月） 14:00～16:10

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

（1）農薬（イミダクロプリド）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）

三枝座長、納屋座長代理、小野専門委員、高木専門委員、田村専門委員、
中島専門委員、増村専門委員、義澤専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
濱砂専門官、進藤技術参与、賀登係長、齋藤係長、小牟田専門職、山原専門職、
小田嶋係員、楠井係員

5. 配布資料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 イミダクロプリド農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 1 イミダクロプリド農薬抄録確認事項に対する回答 1（非公表）

机上配布資料 2 イミダクロプリド農薬抄録確認事項に対する回答 2（非公表）

机上配布資料 3 イミダクロプリド農薬抄録確認事項に対する回答 3（非公表）

机上配布資料 4 イミダクロプリド関連文献について（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第52回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方8名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席の予定でございます。佐藤委員長は少し遅れて出席の予定でございます。

それでは、以後の進行を三枝座長にお願いしたいと思います。

○三枝座長

それでは、本日の審議を始めたいと思います。

本日の議題は農薬「イミダクロプリド」の食品健康影響評価についてです。

開催通知でも御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いします。

また、出席の親委員の先生方には積極的に議論に参加していただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局から資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 イミダクロプリド農薬評価書（案）

資料3 論点整理ペーパー

また、机上配布資料を今日は4点御用意しております。

机上配布資料1から3までが、事前に先生方から御質問いただいた内容についての回答です。

机上配布資料4ですけれども、今回は厚生労働省から文献が10報出ておりまして、そのうちヒトの症例を除いた8報につきまして、各論文のこういったポイントについて確認してはどうかというものと、それについて具体的にどういう内容になっているかという点、吉田委員におまとめいただきまして、その資料を配付させていただきます。

資料は以上でございます。不足等がございましたらお申しつけいただければと思います。

○三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、引き続きまして、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」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報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員等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。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。先生方、相違はないでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、本日の議題でありますイミダクロプリドの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含めまして、事務局から御説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

それでは、お手元に資料2をお願いいたします。今回は、農薬の適用拡大、食用ゆり、ごま等及び飼料残留基準値設定に係る評価依頼をお願いするものです。主に急性参照用量の設定について御検討をお願いいたします。なお、評価書の記載様式が変わった部分については、記載整備の上、反映しております。

4ページをお願いいたします。こちら、1992年に初回農薬登録されておりまして、食品安全委員会におきましては、2007年に第1版、2010年に第2版をそれぞれまとめているものです。

5ページの2行目ですが、今回は、先ほど申し上げましたとおり、農薬登録の適用拡大及び飼料の残留基準について、2015年にそれぞれ諮問がなされております。

10ページをお願いいたします。要約についてですが、こちらは後ほど食品健康影響評価のほうで改めて御説明をしたいと思います。しております。

25行目の下ですが、納屋先生より、22行目からの文章を削除との修文をいただきまして、理由は後述とのコメントをいただいております。

11ページをお願いいたします。イミダクロプリドですが、26行目に示してありますとおり、このような構造をしておりまして、ニコチン性アセチルコリン受容体に対するアゴニスト作用による殺虫剤であります。2009年現在では、多くの国または地域で農薬登録されています。

12ページから、安全性に係る試験の概要です。

10行目、動物体内運命試験です。22行目の表1、血漿中薬物動態学的パラメータ、ラットのものですが、今回、薬物濃度時間曲線下面積の値を追記しております。こちらにつきまして、中島先生より、1 mg/kg体重の単回経口の雌の値について御修正をいただいております。また、C_{max}及びAUCの値の単位のところですが、こちらは申請者に確認いたしましたが、血漿中濃度の単位がµg/mLかµg/mgのどちらかわからないということでしたので、

それぞれ「又は」ということで両方の記載をしております。

13ページの11行目からの分布ですが、16行目からの記載の投与48時間後には、肝臓、腎臓、肺、皮膚及び血漿で比較的高かったというところについて、永田先生より、定量値を表として示してくださいとのコメントをいただいております。それを受けて、14ページの3行目ですが、それぞれについて表にしております。

15ページの3行目から代謝の試験ですが、こちらについても13行目の下のボックスにありますとおり、永田先生から表にしたほうが理解しやすいということですので、16ページに表を記載しております。それに伴いまして、本文の修文も行っております。

15ページの25行目の下のコメントも同様です。

16ページの5行目からの肝臓及び腎臓中の経時的代謝物分布につきまして、17ページの4行目、永田先生より、こちらも定量値を表として示してくださいとのコメントをいただいております。6行目から表にさせていただきます。

18ページの18行目ラット②の試験で、こちらはイミダクロプリドと代謝物M04を用いた試験です。こちらも永田先生より、臓器・組織の濃度及び代謝物の数値を示してくださいということで、20ページの表にそれぞれ追記をしております。

20ページの6行目、尿及び糞中代謝物の表の真ん中の代謝物M04の単回経口です。こちらの表の部分に中島先生より、M04を投与しているので、M04を代謝物として挙げることに違和感があります。イミダクロプリドも検出されていなくて当然ですが、NAの記載でよいのでしょうかとのコメントがございまして、20ページの14行目で表の修正をしております。御確認いただければと思います。

お戻りいただきまして、18ページの25行目で、この試験の血漿中薬物動態学的パラメータにつきましても、今回新たに表を記載しております。こちらは永田先生から、了解しましたというコメントをいただいております。その後、血漿中の濃度単位について、先ほどと同様、単位がわからないということでしたので、それぞれC_{max}及びAUCの単位の修正を行っております。御確認をお願いいたします。

21ページの7行目からラット③の試験です。こちらにつきまして、23行目の下のボックスで、中島先生より、こちらも表にするということで、統一の意味で表にしなくてよいのでしょうかというコメントをいただきまして、こちらの表を22ページの3行目、6行目にそれぞれ追記しております。

本試験において、21ページの25行目の表5でございしますが、こちらも新しくAUCの値を追記しております。ただ、こちらは単位が $\mu\text{g}/\text{mg}$ ということでしたので、それで単位の修正を行っております。御確認をお願いいたします。

22ページの9行目からヤギ①の動物体内運命試験です。

23ページの18行目をお願いいたします。こちらは12行目の表5の代謝物のデータ等に誤りがあったため、表の様式を新たに整えたものです。

永田先生より、M02について、4-水酸化体と5-水酸化体の量を合計するというのに違和

感を覚えますが、了解しましたというコメントをいただいております。

24ページの7行目からヤギ②の動物体内運命試験です。こちらにつきまして、24行目の下のボックスのとおり、永田先生より、表にしたほうが理解しやすいというコメントをいただきまして、今回新たに25ページの4行目に表を追記しております。

25ページの19行目からニワトリ①の試験でして、こちらについては、26ページの6行目に永田先生より、「同定」という単語を「定量」に御修文いただいております。

26ページの12行目からニワトリ②の動物体内運命試験でして、17行目「卵中に排泄」を「検出」という形で、永田先生より御修文をいただいております。

27ページの6行目から、ニワトリの主要代謝経路の部分について、7行目及び9行目、それぞれ中島先生より修文をいただいております。

また、先ほど御説明申し上げました各表について、事前に永田先生に確認をとっておりまして、確認しましたというコメントをいただいております。

動物体内運命試験については以上です。

○三枝座長

ありがとうございました。

永田先生、中島先生から御指摘いただきまして、表にまとめていただきましたけれども、中島先生、この表にまとめた結果と修文について何かコメントいただけますか。

○中島専門委員

表にまとめていただいた点はこれで結構だと思うのですが、コメントした点が反映されていないところがあるので追加でお願いしたいのですが、16ページの下から2行目で「イミダクロプリドン」の「ン」を取ってください。

そして、20ページの修正後の表で、M04を投与して代謝物がNDなのですが、もともとはM01がトレースレベルで出ていたことになっていたのです。代謝の48ページの表5で、M04を投与して、01が存在を確認なので、M01が痕跡ですね。04は出ていないので、痕跡のところはずれるはずです。

そして、25ページの12行目で「M02のグルクロン酸抱合化」の「化」を取ってください。グルクロン酸抱合抱合またはM02の水酸基の「脱離」になっているのですが、これは脱水なので、脱水によるM03の生成。

そして、③の文章で、エチレン架橋での何ちゃらかんちゃらで、「酸化による又はM01若しくは」というところが読みにくいので、提案としては、M01もしくはM23からの、エチレン架橋での何ちゃらかんちゃら、酸化によるM19の生成でしょうか。M01もしくはM23からの、またはエチレン架橋での、順番を逆にしたらわかりやすいかと思いましたので、確認していただければと思います。全部、M19がどの代謝物から来るかという話なのですが、少し文章がわかりにくいと思いました。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

事務局、今の中島先生の御指摘の25ページのこれはよろしいですか。

○中島専門委員

今の代謝経路が96ページにあって、M19ができるところの矢印がいっぱいあるのですが、ここの説明をしているのですが、そこが少しわかりにくい形になっています。

○三枝座長

それでは、ここの表現は後ほど中島先生と事務局で打ち合わせをしていただければと思います。

あと、その前の20ページのM04を投与してということで、これは事務局のほうから親化合物という言葉に修正後、これでよろしいですか。

○中島専門委員

はい。

○三枝座長

それから、先生から御指摘のあったM01は存在があるということで、トレースというような表現をされましたけれども、そういう表現でよろしいでしょうか。

○中島専門委員

評価書（案）では痕跡になっているので、痕跡でいいと思います。

○三枝座長

NDをなくせばいいわけですか。

○中島専門委員

はい。

○三枝座長

あとは表現上の細かいところだったので、それは事務局が直してくれると思います。

それでは、動物はこれくらいにしまして、植物に入りたいと思います。よろしくお願いします。

○濱砂専門官

それでは、27ページ、14行目から植物体内運命試験です。こちらは今回、上のボックスにありますとおり、各試料中の濃度を追記の上、反映しているものです。

まず、15行目の水稻①の試験です。こちらについて、青刈り茎葉の結果が記載されていませんので、追記を行っております。

また、稲わらにおける代謝物の濃度について、それぞれ値を記載しておりまして、こちらについて、田村先生より、了解しましたとのコメントをいただいております。

また、植物体内運命試験は動物の試験のように表示はしないようになったのでしょうかということでコメントいただきまして、こちらにつきまして、各代謝物濃度について、28ページの18行目以降に表を作成しております。御確認いただければと思います。

29ページの5行目から水稻②の植物体内運命試験ですが、こちらは20行目、田村先生よ

り「稲わらにおける」という文章へ修文いただいております。

また、30ページの5行目のボックスにありますとおり、こちらについて、未抽出残渣が多いようですが、ガイドラインに従い、努力したのかとのコメントを田村先生よりいただいております。抄録を確認しましたところ、稲わらの未抽出残渣については、更に酸加水分解及び塩基加水分解でそれぞれ行われているようでしたので、こちらは補足のほうで説明さしあげます。

本試験におきまして、2行目にありますとおり、代謝物濃度の表を追記しています。

30ページの7行目からなすの試験です。こちらにつきましても、31ページの15行目に代謝物濃度の表を追記してあります。

また、30ページの18行目ですが、田村先生より10%TRRを超える代謝物としてという文章の削除のコメントをいただいております。この部分については、中山先生からも同様の指摘をいただいております。

31ページの19行目からトマトの試験です。こちらにつきましても表の追加を行っておりまして、あわせて本文の修正も行っております。

32ページの22行目からのりんごの試験につきましても同様に、代謝物濃度の表を追記しております。あわせて本文の修文を行っております。

33ページ、34ページのばれいしょ①、ばれいしょ②の試験についても同様です。

また、35ページの8行目からのとうもろこしの試験、37ページの5行目からのわたの試験、38ページの6行目からのたばこの試験におきましても、同様の修正を行っております。御確認をお願いいたします。

38ページの27行目からの植物における主要代謝経路について、田村先生より、これまでのように、動物や土壌等と同様に代謝物も入れたほうがよいと存じますとのコメントをいただいております。各代謝物について、それぞれ1行目から3行目にかけて追記しております。御確認をお願いいたします。

39ページの7行目から土壌中運命試験です。こちらは上のボックスにありますとおり（4）土壌表面光分解試験、（5）土壌カラムリーチング試験について新たに追記しております。それぞれにつきまして、田村先生より、了解しましたとのコメントをいただいております。

41ページの2行目からですが、新たに土壌中の主要分解経路について追記しております。田村専門委員より、この記載でオーケーですとのコメントをいただいております。

42ページから水中運命試験です。こちらにつきましては、43ページの9行目に新たに主要分解経路について追記しております。こちらについて、田村専門委員より、了承しましたとのコメントをいただいております。

15行目からの土壌残留試験につきましては、今回、特に追加はございません。

44ページの1行目から作物等残留試験です。

2行目の作物残留試験ですが、こちらについて、今回、適用拡大申請のあったデータ、

にらとか食用ゆり及びごまのデータ、また、小麦の使用時期の変更に伴うデータ、ほかの作物での試験データが提出されましたが、最大残留値の変更はありません。

田村先生より、小麦の分析条件が非常に異なります。A社では、親化合物のリテンションタイムが約17分、マトリックスが多く存在しています。B社の条件では、親化合物のリテンションタイムが約3分、マトリックスが全くありません。まるで標準品のようですとのコメントをいただいております。

この試験につきましては、今回、ファイルがかなり多いのですが、タブレットの157番にこの試験の報告書が入っております。こちらの試験成績を確認したところ、A社ですと3枚目でありまして、B社ですと28枚目等にありますが、こちらについて、精製方法や移動相などが分析機関によって異なっているのですけれども、こちらの報告書を見る限り、添加回収率や変動係数を見たところ適切に管理されているようでしたので、補足として説明いたします。

45ページの畜産物残留試験につきましては、第2版では乳汁移行試験の結果のみが記載されていたので、今回、泌乳牛のほかの部位や産卵鶏の各部位の結果を追記しております。

21行目からの(5)推定摂取量ですが、こちらは別紙3の新しく出た作物残留試験の結果及び別紙5に畜産物残留試験を今回追記しておりますが、こちらを用いて最新のデータで推定摂取量を算出しております。

植物、環境については以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

田村先生からの御指摘がありまして、表にまとめていただきました。それから、代謝経路、分解経路のまとめを、それぞれの最後のところにしていただきました。

田村先生、このまとめ方でいかがでしょうか。

○田村専門委員

いろいろありがとうございました。表にまとめていただいてわかりやすくなったと思います。

ただ、作物残留試験は私はやはり納得できないです。私はタブレットを見なかったのですが、お手元の資料の作物残留試験というピンクのファイルがありまして、私が御指摘した点は1番と2番のデータです。

○横山課長補佐

今日先生方の机上に配付しているのは作物残留試験成績ではなく、そのピンクのファイルは植物の御担当の先生にだけお送りしています。今日はタブレットで御覧いただけるようになっておりますので、田村先生から御説明いただいたものがタブレットのどこで見られるか、事務局から説明させていただきます。

○田村専門委員

この1番の資料はリテンションタイムが長いものです。こういうデータがずっと載って

います。マトリックスもしっかり出ているのですね。ところが、B社さんがおやりになったものはリテンションタイムが3分程度なのですが、ベースラインがぴたっときれいで、マトリックスも何も出ていないのです。添加回収実験のデータとほとんど一緒なのです。

ということで、私の体験からして、マトリックスが全く出ないということがあるのかどうかということです。しかも、リテンションタイムが3分で親化合物を見ているので、前の1番のほうのデータからすると、これはA社さんでおやりになっているデータですけども、こんなにマトリックスがあれば、もっと前のほうにどおんとマトリックスが出ていいはずなのです。では、クリーンアップがそんなにきれいにできているのかというと、クリーンアップはそんなに変わっていないような気もしたのでお尋ねしたのです。これはあくまでも添加回収実験ではないので、添加回収率がどうのこうのということではないと思っています。

○横山課長補佐

事務局でわかる範囲で御説明させていただきます。

まず、添加回収試験のチャートとサンプルのチャートが同じで、マトリックスが余らないという点なのですけれども、添加回収試験は無処理区の作物のサンプルに農薬を添加して実施されますので、マトリックスが添加回収試験と同じということについては、同じ植物を使っていますので、あり得ると思います。

○田村専門委員

マトリックスがないのですよ。

○横山課長補佐

マトリックスなのですけれども、A社とB社の分析の方法を見ましたら、ミニカラムが違うものを使っているみたいです。私も作物残留試験はやったことがあるのですけれども、ちょうどいい感じでクリーンアップできるととてもきれいになるときはあります。本当にあります。やったことがあるので、それは説明させていただきます。UVの波長で選択性の高いところをうまくいくと。

○田村専門委員

だから、これはUVの話と似たようなものを使っていませんか。

○横山課長補佐

あと、検出器もB社のほうは液マスを使っていて、液クロであることに変わりはないのですけれども、若干両者の分析条件は変わりますし、使っている精製するカラムの精度によっては、液マスですとかなり短いカラムで細かい粒子のものを使っていますので、早いリテンションタイムでびしっと出ることがあるので、この試験を見に行ったわけではないのですけれども、添加回収試験の結果ですとか、変動率ですとか、あと、リスク管理機関がこれを確認して出してくているというものであることも考えますと、試験自体はきちんとやられているのではないかと御説明させていただきたいのですが、いかがでしょうか。

○田村専門委員

私もやったことはあるのですけれども、こんなに違うのですかね。

○横山課長補佐

マスについている粒子の細かい短いカラムですと、かなり分離度が高まっていますので、いいところをとれたのではないかというのが感想です。あとは、どこまで精製するかというのは、分析精度が担保できるところまでということですので、それぞれのラボで、ここまでやればというところで判断されているかと思いますし、必ず違う分析機関でも同じようなものが出るとは限らないというのは、経験上、御説明させていただきます。

○田村専門委員

おっしゃっている意味は非常によくわかりますけれども、こんなにきれいになるのかということです。だって、A社さんは、カラムだけではなくて珪藻土で精製までしていますよ。本当にそれだとするとすごいなと思います。添加回収実験とチャートが全く一緒ですものね。

こんなにきれいになるミニカラムがあるのか。しかも、リテンションタイムをこんなに短くして。結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、一般薬理以降をお願いいたします。

○濱砂専門官

それでは、46ページ4行目から一般薬理試験です。今後の試験については、最近の記載に合わせて平均検体摂取量の追記等一部を修正の上、反映しております。また、ARfDを設定いただくに当たりまして、イミダクロプリドに関する毒性所見の発生時期及び用量等を追記しております。

8行目からが一般薬理試験の概要です。一番初め、マウスですと、結果の概要を御覧ください。30 mg/kg 体重以上で運動性の低下でありますとか、散瞳傾向などが見られております。また、100 mg/kg 体重で死亡例が見られております。

次のウサギにつきましても、30 mg/kg 体重以上で瞳孔反射抑制でありますとか散瞳、頻脈等の結果が得られております。こちらも100 mg/kg 体重以上で死亡例が見られております。

47ページの2行目の下のボックスで納屋先生よりコメントをいただいております、一般薬理試験で得られた最小作用量が最小毒性量であるのか確認したい。最小作用量で認められた所見を毒性所見として判断してよいのか、申請者の見解を求める。

2つ目としまして、急性参照用量の根拠試験として一般薬理試験を対象とするのは可としても、優先度は低いと考えます。個人的には急性参照用量の根拠試験としては急性神経毒性試験が最適と考えます。そして、急性神経毒性試験データがある場合には、一般薬理試験や急性毒性試験よりも急性神経毒性試験を優先すべきでしょうとのコメントをいただいております。

納屋先生のコメントの1番につきまして、申請者の見解が提出されていまして、そちらが机上配布資料1になります。先ほど申し上げましたマウスの一般状態とかウサギの一般状態並びにウサギの呼吸数・心拍数（無麻酔）、ウサギの瞳孔径の散大でありますとかSDラットの胃液分泌、SDラットの血液凝固作用について、それぞれ申請者から見解が出されております。いずれにつきましても、最小作用量である30 mg/kgについて精査したところ、当該薬理試験における無毒性量は30 mg/kgと考察いたしますとの申請者からの見解が提出されておりますので、御紹介いたします。

48ページの2行目から急性毒性試験です。

表22を御覧ください。まず一番上、SDラットのものと、LD₅₀が400程度の値となっていて、こちらでは、雌雄の360 mg/kg 体重以上で死亡例が見られております。

また、下のマウスですと、46 mg/kg 体重以上で影響が出ていまして、49ページに移っていただきまして、雄では60 mg/kg 体重以上で死亡例、雌では78 mg/kg 体重以上で死亡例が出ております。

次の試験ですと、こちら71 mg/kg 体重以上でそれぞれ症状が出ておりまして、雄では100以上、雌では120以上でそれぞれ死亡例が認められております。

表23は、代謝物の急性毒性試験結果概要です。代謝物M01ですと、LD₅₀がラットで300程度です。雌雄の240 mg/kg 体重以上で死亡例が出ております。

また、代謝物M04に関しましては、SDラットですと2,000から3,500程度、マウスですと200程度のLD₅₀となっておりまして、マウスですと、雄の200 mg/kg 体重以上で死亡例、雌の100 mg/kg 体重以上で死亡例が出ております。

この表の中で、それぞれ死後変化等の所見については削除を行っております。ただ、義澤先生より、代謝物M01の部分について、生存例で観察された所見については記載したほうがよいとのコメントをいただいております。

また、こちらの急性毒性試験に関しましては、先ほど御覧いただきました机上配布資料1の最後の2ページに、申請者より「マウスに対する急性的な無毒性量についての考察」ということで見解をいただいておりますので、御紹介したいと思います。

続きまして、51ページの3行目からの急性神経毒性試験です。こちらについては、今回改訂された抄録に検体投与量の実測値が記載されたため、投与量の修正を行っております。

また、9行目にあります運動能の低下につきまして、運動能及び移動運動能の低下について、52ページのボックスの②に記載しておりますが、こちらは40 mg/kg 体重投与群の雌における運動能及び移動運動能は対照群と比べて有意差がなく、雌の無毒性量を42 mg/kg 体重と考える旨の説明が今回の抄録で追加されました。そのため、改めて御検討をお願いしておりまして、各先生から、42 mg/kg 体重でいいのではないかとコメントをいただいております。

51ページの15行目からですが、こちらの「また」以降の文章について、納屋先生より修文をいただいております。

さらに、21行目からの「なお」以降の文章ですけれども、病理組織学検査において骨格筋及び神経組織に影響は認められなかったことから、全ての臨床症状及びという文章について、親委員の先生より、前の部分と後ろの部分が直接つながらないのではないかと御指摘をいただいております。事務局からの一つの案としまして、例えば「なお」からの文章で、22行目の途中「認められなかった」までで一度切って、それを11行目の後に追加する形にして、残りのところで「臨床症状及び神経行動学的影響は」をこのまま残すというのも一例かと思っておりますので、御検討をお願いしたいと思います。

52ページの4行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験につきましては、特段修正はございません。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございました。

ARfDのことは後ほどまとめて議論したいと思いますので、今までのところで、特に急性神経毒性試験のところで先生方からは、雌の無毒性量は42 mg/kg 体重と判断するという御意見が寄せられましたので、納屋先生が提案してくださいました16行目から19行目までのこの表現を採用したいと思いますけれども、いかがでしょうか。先生方、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。これは、納屋先生の御提案をそのままこの会の表現としたいと思います。

それから、今、事務局から、21行目から22行目にかけての「なお」から「影響は認められなかった」というところを11行目と12行目の間に入れたらどうかという提案がありましたけれども、先生方、いかがですか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。では、それは事務局の御提案どおりにしたいと思います。

申請者の見解、あるいは一般薬理のデータがありますけれども、これについては、ほかの成績を見てからもう一度ARfDの議論をしたいと思いますので、次に進んでいただけますか。

○濱砂専門官

52ページ、10行目から亜急性毒性試験です。

まず、11行目から90日間亜急性毒性試験（ラット）です。53ページ、8行目の表25をお願いいたします。

10行目の下の事務局ボックスですが、2,400 ppm投与群の雌のALP増加の及びトータルコレステロールの減少は回復群のみで認められたため削除しております。また、トリグリセリドの減少は認められていないため、こちらの削除も行っております。各先生より、確認しました、了解とのコメントをいただいております。

2つ目としまして、雄の600 ppm以上、また、雌の2,400 ppm投与群で認められた体重増加抑制について、投与1週から開始されているのでARfDのエンドポイントとしないということについて、各先生より、とらなくていいのではないかとコメントをいただいております。

54ページ、2行目から90日間亜急性毒性試験（イヌ）です。こちらにつきましては、9行目、1,800 ppm投与群の雌雄で体重減少が報告書を見たところ認められましたので、追記したことについて、各先生より、同意します、賛成ですとのコメントをいただいております。

また、こちらにつきましては、測定が投与1週以降であるため、ARfDのエンドポイントにしないということにつきましても、各先生より、同意しますとのコメントをいただいております。

55ページのボックスの③をお願いいたします。雌雄の600 ppm以上投与群において認められたtrembling、tremorなどの震え、振戦について、これまでの評価書では特に記載がありませんでしたが、各投与群とも全数で投与1週目以降から認められていますので、ARfDのエンドポイントの検討をお願いしております。

義澤先生からは、ARfDのエンドポイントにしないほうがよいと思います。高木先生からは、少なくとも600 ppm群の雄には摂餌忌避は見られず、震えが低栄養と関連するとは考えがたい。乾燥ペレットでの投与と比較して、吸収速度と吸収量が増加することによって発現に至ったことも考えられる。ARfDのエンドポイントにしたほうがよいのではないかとコメントをいただいております。小野先生からは、申請者の考察に同意し、ARfDのエンドポイントとしなくて結構ですとのコメントをいただきまして、三枝先生からは、ARfDのエンドポイントとしないというコメントをいただいております。

この所見について、どのようにすればよいか御検討をお願いしたいのですけれども、机上配布資料2を御覧ください。こちらにつきましては、申請者に個別別の発現状況について日単位で示すこと、また、イヌを用いた14日間及び28日間の反復経口投与の試験もありますので、このような症例の発現状況について示してほしいとお願いしまして、回答をいただいております。回答の5行目以降に記載していますが、こちらの90日間の試験における生データを確認することができず、日単位での発現状況を確認することはできませんでしたとのコメントをいただいております。

また、4ページ、5ページに、それぞれの試験におけるtremblingやtremorの各発生数、

発症時期について記載されていますので、御参照いただければと思います。

評価書にお戻りいただきまして、56ページの1行目から90日間亜急性神経毒性試験（ラット）です。

12行目の1,000 ppm以上投与群の雌雄で認められました体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとしないことについて、各先生より、同意しますとのコメントをいただいております。

続きまして、57ページの17行目をお願いします。こちらは、代謝物M04を用いました12週間のラットの亜急性毒性試験です。こちらについては、抄録に記載されていましたが、これまでの評価書に記載されていませんでしたので、追記を行っております。各先生から御確認をいただいております。

亜急性神経毒性試験については以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

事務局の問いかけにつきましては、ほとんどの先生が同意するという事で、特に問題はありませんが、先ほど御指摘のありました55ページにありますtrembling、tremorの扱いなのですが、私も含めて3人の方がエンドポイントにしないでよいという御意見ですが、高木先生から、エンドポイントにしたほうがいいのではないかとということがあります。事務局に示していただきましたように、机上配布資料2で申請者のいろいろなデータ及び見解がありますけれども、まず高木先生、これをエンドポイントにしたほうがいいのではないかと御意見を賜われればと思います。

○高木専門委員

申請者の説明としては、餌の忌避と低栄養が関連するのではないかとということだったので、よく見ると600 ppmでは特に摂餌量が減っているような値がないので説明が付きにくくて、例えば検体のにおいが悪いことも考えられるのですが、そうすると検体のにおいで本当に震えが生じるかというのも、よくわからないところがあります。

あと、長期試験と短期試験で投与方法が違って、短期のほうではペースト状ということで、乾燥したものよりは恐らく水に溶けているので吸収は速いのではないかとことが考えられたので、長期と短期でデータが違ふということはあるかと考えます。

そういうことから、はっきり震えの原因はわからないのですが、よくわからないということもあって、とりあえず安全サイドに立って、ARfDのエンドポイントにしたほうがよいと考えた次第です。これについては、評価書にEFSAの欄がありますが、EFSAもこれを採用しているようです。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それに対して、義澤先生から、1年の試験で見られていないからという御意見もありま

すけれども、義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

1年の試験で見られていませんから、私はいいかと思ったのですが、餌の味が悪くて食べなくて果たしてイヌで振戦が起こるかどうかなということです。確かに起こらないような気がします。餌の種類の違いでのこのような症状は、今まで経験がありません。だから、今の高木先生の御意見も一理あるかと思いました。600でも餌は減っていませんね。餌の違いで震えとか振戦というのは、実際に経験したことがないです。

○三枝座長

どうぞ。

○吉田委員

1週というのは、投与はゼロ週から始めている。ゼロではなくて、1週置いてからということですね。

あと用量なのですけれども、90日は1,800から始めて1,200に落としている。1年は1,200から始めている。だから、1年のほうが若干低い用量から始めているという差もあるかもしれない。

○三枝座長

小野先生、いかがでしょうか。

○小野専門委員

私も、長期の試験で認められていないということで、このtremblingがどれくらいの震えでtremblingととっているのかがわからなかったので、とらなくていいのではないかなというコメントを返したというのが正直なところですよ。

この説明を読むと、tremorととっているほうは、明らかな震えとして当時所見としてとっているということで、餌の忌避で明らかな震えまで起きるということは、確かにさすがにないかなと。少し震えているように見えるとか、そういう話だと思ってとらなかった部分はあるのですけれども、ちょっとどうかなと、今、回答を見ていて、確かに。

○義澤専門委員

チューブで飲ませるような経口投与の場合は、臆病なイヌは震えることがあるのですが、これは混餌ですね。それで震えは見ないような気がします。

○三枝座長

あと、1年もたしか混餌ですね。

○義澤専門委員

混餌です。ペーストとペレットの違いですね。

○三枝座長

私、個人的には、小野先生がおっしゃったように、かすかな震えが少しあって、それが記録されたのではないかと。義澤先生がおっしゃるように、イヌは緊張したときに少し震えますね。そんなことかと思ったのです。

○吉田委員

確認しますが、ゼロ週にはないけれども、1週に、ぶるっと震えもtremorもあったということなのですね。

○納屋座長代理

吉田先生にお伺いしたいのですけれども、ゼロ週になくて、投与して1週間たって出てくるというものを急性参照用量の根拠としていいかどうかという基本的な考え方を教えていただけませんか。

○吉田委員

確かに今までは投与、ここは確実ですね。

○横山課長補佐

今、確認しているのですけれども、投与が始まった週を1週目と言っていると思います。先ほど私、間違えておりました。すみません。

○吉田委員

重要なポイントを事務局が修正していただいたので、納屋先生のお答えで。

○横山課長補佐

ただ、補足ですけれども、机上配布資料2の5ページの表2にありますとおり、1週目から見られたものの、1週間の中で何回見られたかというのがこの数字になりますけれども、毎日ということではないというものが示されておりまして、影響かどうかというのと、単回で起きるかかどうかという2点について御議論いただく必要があるかと思っております。

○三枝座長

もう一点は、机上配布資料2の4ページにありますけれども、このデータを並べて見ると、90日間反復経口投与混餌ですと、ペーストのときにtremblingがあつて、そのほかのところでは認められないという、これも一つの実験データだと思います。ただ、tremorが認められたり、認められなかったりというところがあるので、そのへんの判断だと思います。

○吉田委員

この化合物の特性ということを考えますと、多分、用量が低いところではほとんど出ないのですけれども、ある程度用量が高くなってきて血中濃度が飽和したような状態になると、ひょっとしたら脳に行く可能性もある。高用量ではやはり神経に対する影響が出てくるというのと、あと、骨格筋と神経の筋接合部のところがターゲットだということなので、それは理論的なことで、実際はどうかということは別としても、そういった振戦というのが、この剤の特性として一定濃度以上で起きてきたとしても不思議はないような化合物という毒性のプロファイルはあると考えられるかとは思います。

○三枝座長

その点については誰も疑問はないと思うのですけれども、試験によっては、5,000で

tremorが出ているのはいいのですが、1,200でtremblingもtremorも見られていないとか、1年間の場合は2,500、全部ではないのですけれども、認めていないとか、このデータの振れをどう解釈するかということです。中用量あるいは低用量のときにこれが出ていないような気が私はしますけれども、先生方、いかがでしょうか。

○吉田委員

これをポイントとするかどうかということについては、もう少し先にも進んでいただいて。というのは、どの動物種が一番センシティブでとかいうことを後で先生方に御議論いただくとすると思うので、それからもう一度戻っていただいても、これが何らかの投与の影響だということについては御異論ないところだと思うのですが、いかがでしょうか。

○三枝座長

ありがとうございます。それもあると思います。ただ、この数値が600をとるかとならないかによって。

○吉田委員

600ですか。その上ではなくて。

○三枝座長

600 ppmをとるかとならないかということです。

○吉田委員

600はぶるっと震えだけなのですね。

○三枝座長

ですから、4人のうち3人はとらなくていいのではないかということなのですから、高木先生から、600をとったほうがいいのではないかというので今、議論しているわけです。では、それはもう少したってからにしますか。とにかく、600をとるかとならないかでARfDの値も大分変わってきますので、それを考慮した上で先に進みたいと思います。

それでは、慢性試験のほうに入っていただけますか。よろしくお願いします。

○濱砂専門官

58ページ、3行目から慢性毒性試験及び発がん性試験です。

4行目1年間慢性毒性試験（イヌ）につきまして、10行目にありますチトクロームP450の増加について、最近の評価書の記載に従い、毒性所見としない形で修正を行いまして、13行目から14行目、雄の無毒性量について値の修正を行っております。こちらについて、各先生から、同意しますとのコメントをいただいております。

18行目から2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）です。こちらは現在のADIの設定根拠となっている試験です。

こちらにつきまして、59ページの11行目に記載しております雌雄の1,800 ppm投与群で認められた体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントにしないことについて、各先生より、同意しますとのコメントをいただいております。

また、12行目から13行目にかけて体重増加抑制、飲水量減少及び甲状腺コロイド内の鉍

質沈着増加が認められ、1,800 ppmは最大耐量であると考えられたとなっているのですけれども、これらの所見から最大耐量を持つてくるのも難しいのではないかという指摘を親委員の先生にいただいております。また、最大耐量についての定義が特にありませんので、お戻りいただきまして、58ページの21行目の「また、最大耐量を調べるため」というところを、より高用量における影響を調べるためといった旨の修正をしてもよろしいか、あと、59ページの13行目のところは、認められたことから、本試験において発がん性を評価することは可能であると考えられたといった旨に修正していいか、御検討をお願いしたいと思います。

59ページの（3）2年間発がん性試験（マウス）も、今、申し上げましたとおり、最大耐量の記載がありますので、同じような修文を行っていいか、御検討をお願いしたいと思います。

60ページの5行目からあります1,000 ppm投与群の雌雄で認められた体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントにしないことについて、各先生から、同意しますとのコメントをいただいております。

また、義澤先生より、この試験は併合試験には該当しませんか、中間と殺群で血液・血液化学検査、病理検査が実施されていますとのコメントをいただきまして、事務局から補足の説明ですけれども、本試験では、慢性毒性試験に必要な尿検査等が行われていないので、発がん性試験と整理しています。

3つ目、61ページの上のボックスですけれども、ヒヨコ様鳴声とはどのようなものでしょうかというコメントを義澤先生よりいただいております、原文を調べましたところ、“squeaking and twittering type of vocalization”と記載されているようでしたので、説明さしあげます。

慢性毒性試験及び発がん性試験については以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

データにつきましては、事務局からの御提案に対して先生方は特に異論はないようです。

義澤先生から、ヒヨコの、これは実験動物学会で発表されたことがあるのですけれども、マウスで本当にピョピョと鳴くことがあるのです。それは筑波大学から発表されたのですけれども、そのときの発表では、そういうマウス系統を確立したそうです。そのときに鳴き声を聞かせてくれて、確かにピョピョと鳴いていました。

○義澤専門委員

何を言っているのですかね。

○三枝座長

何を言っているかはわかりません。

○義澤専門委員

すみません。失礼しました。ひとり言です。何を訴えているのかなと。ありがとうございます

います。

○三枝座長

こういう症状はあるということだけお伝えしておきます。

毒性のところで、積み残しはありますけれども、そのほかについて、先生方、特にございませんでしょうか。よろしいですか。

最大耐量。これは親委員の方というと多分吉田先生だと思うのですが、どういう表現がよろしいですか。

○吉田委員

それは先生方にお決めいただきたいのですが、マウスはいいのですけれども、ラットで最大耐量だったというほどの所見は認められない。多分、用量が低いので、追加でやりなさいと言われて、さらにやったけれども、その程度の毒性しか出なかったのですが、そもそもそういう低い用量でやってちゃんと発がん性が見られますかみたいなことが書いてあるので、私はこれで十分発がん性なり慢性毒性は観察可能だったという結論が一番大切なのだと思いますので、あえてそのMTDというような言葉は、例えば59ページの13行目ですけれども、体重増加抑制がそんなに激しくないもの、あるいは甲状腺コロイドの鉍質沈着で最大耐量というのはあまり。むしろ義澤先生あたりがそのへんのいい文言を御存知なのではないかと振ってみたいと思います。よろしくお願いします。

○義澤専門委員

最大耐量は言い過ぎですね。やめたほうがいいです。

○三枝座長

13行目のところは、認められたと、最大耐量云々は削除するのでいいのではないですか。

○義澤専門委員

それでいいと思います。

○三枝座長

ほかの部分はどうでしょう。最大耐量を調べるためというのは。

○小野専門委員

いずれも最大耐量というのは削除して、0及び2,000による追加試験が実施されたとか、事実だけ記載するということではよろしいのではないですか。

○三枝座長

では、この最大耐量という言葉は削除ということで、先生方、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

事務局、あと積み残しはないですか。

○横山課長補佐

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性試験に入りたいと思います。よろしくお願いします。

○濱砂専門官

61ページ、2行目から生殖発生毒性試験です。

21行目からの(2)発生毒性試験(ラット)についてですが、25行目に記載してありますとおり、母動物の100 mg/kg 体重/日投与群におきまして、妊娠7日から体重減少が認められ、さらに、妊娠8日には対照群に対して体重に有意差が認められたため、ARfDのエンドポイントとすること。また、62ページの1行目から記載していますが、胎児の波状肋骨の増加について、こちらは母動物で毒性影響が認められる用量での変化のため、ARfDのエンドポイントにしないことについて、納屋先生、八田先生より、異存ありません、同意しますとのコメントをいただいております。

62ページ、8行目からの発生毒性試験(ウサギ)につきまして、14行目、24 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重減少が妊娠7日から認められていますが、程度が僅かでしたので、ARfDのエンドポイントにしないこと。また、17行目からありますとおり、胎児での72 mg/kg 体重/日投与群の児動物に骨格異常が認められましたが、母動物で死亡等が認められる用量でしたので、ARfDのエンドポイントにしないことについて、納屋先生、八田先生より、支持します、同意しますとのコメントをいただいております。

63ページの2行目からの発達神経毒性試験(ラット)につきまして、63ページの25行目の下のボックスを御覧ください。今回の評価依頼に当たって、本試験につきましては、厚生労働省から発達神経毒性に係るEFSAの意見書及びそれに対する申請者の見解が提出されています。

具体的には、64ページの1. を御覧ください。EFSAの意見書については、専門家組織である植物防疫製品に関するパネルが見解を示しております。それにつきましては、以下のとおりです。まず、Kimura-Kurodaらが行った試験結果から、神経系の発達と機能に影響を及ぼす可能性があるものの、細胞を使った試験であり、手法に限界があると考えられる。②としまして、申請者の試験の脳構造の変化については、生後11日でのデータのため判断できない。投与による影響の可能性はあるが、データとしては不十分である可能性が考えられる。③としまして、国際的に合意されたテストガイドラインに基づいた発達期の神経毒性についての試験を行うべき。④としまして、California EPAの評価ですと、雌の54.7 mg/kg 体重/日投与群で脳梁の厚さと尾状核被殻の幅の減少が認められたが、より低い用量では試験が実施されていないので、1/10の係数を掛けて5.5 mg/kg 体重/日を発達神経毒性の推定無影響量としていて、さらに、脳構造の変化は、子宮内における単回投与により影響が出る可能性があるため、EFSAはこの推定無影響量は、妊婦及び妊娠している

可能性のある女性での評価に使用できるとしまして、ARfDをADIの値、EFSAのADIは0.06となっていますが、そちらに修正することを提案されているものです。

本内容について、申請者からの見解としましては、EFSAの意見書で指摘された尾状核被殻の幅及び脳梁の厚さの結果の比較や背景データの解析、また、運動能の低下について解析を行いまして、イミダクロプリドに対する発達神経毒性はないとする見解が提出されたものです。

これにつきまして、納屋先生、八田先生よりコメントをいただいております。まず、納屋先生からは、本文のところで16行目から17行目、なお、生後60日では運動能及び移動運動能の低下は認められなかったことから、本所見は可逆的変化であるものと考えられたという修文と、23行目に発達神経毒性は認められなかったという修文をいただいております。八田先生からも、発達神経毒性は認められなかったという申請者の見解を採用してよいと思いますとのコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験については以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

全体を見て、事務局の御提案に特に問題はないということなのですから、納屋先生、いかがでしょうか。総合的に解説をお願いします。

○納屋座長代理

今回は急性参照用量の対象となり得るかというポイントがまず一つです。発生毒性試験についてお尋ねいただきましたので、対象にする必要はない。ラットもウサギも発生毒性試験は対象外であるとお答えしました。

それから、発達神経毒性試験はKimura-Kurodaという論文が世界中を席卷しております。これに対する一定の見解はやはり出すべきであろうということで、ちょうどいい機会でありますので、この化合物については発達神経毒性はないのだということをはっきり書いたほうがいだろうということで、このように書かせていただきました。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

八田先生も納屋先生と同様の御意見だと思いますので、生殖発生毒性については、以上で終わりにしたいと思います。

それでは、遺伝毒性をお願いします。

○横山課長補佐

念のため、今、納屋先生から、発生毒性試験については急性参照用量のエンドポイントから対象外でよいと御解説いただきまして、【事務局より】がよくなかったのだと思うのですけれども、62ページの【事務局より】で、母動物の体重で比較的僅かな変化ではあったのですけれども、体重減少もあったということと、8か目には有意差もついていたという

ことで、問いかけのほうではエンドポイントとしてしまいました、なのですけれども、これは該当しないというお答えということで。すみませんでした。

○納屋座長代理

ごめんなさい。しっかり読んでいないですね。対象としなくていいと私は考えております。多分、八田先生もそうだろうと思います。

○三枝座長

お二人とも、しなくてよいということですね。

○納屋座長代理

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

○吉田委員

納屋先生にもう一回確認させてください。今、納屋先生の御解説だと、63ページの発達神経毒性の750 ppmで認められた変化は、生後60日では認められなかったことから可逆性であると考えたということは、これは影響とはしなくていいわけですね。

○納屋座長代理

離乳前後ぐらいのときにちょっと何かあるかもしれないけれども、離乳してしっかり大きくなったときに全く変化がないのだから、それは毒性とは考えなくていいですよという考え方です。

○吉田委員

わかりました。

その下の21行目から22行目のところ、本試験におけるとあるので、ここは修正していただくことになりますか。

○納屋座長代理

そうですね。

○三枝座長

これは750 ppm。

○納屋座長代理

親は750で摂餌量の減少があって、子供は体重増加抑制があったということなので、20行の「また」以降、それから、21行の「低下が認められたので」を削除ですか。「ので」は残るのか。それでいいのかな。

○横山課長補佐

移動能とかではなくて、体重増加抑制は児動物でも750であるみたいなので、「体重増加抑制が認められたので」に修正してよろしいですか。

○納屋座長代理

そうです。250という無毒性量は変わらないのですけれども、発達神経毒性にかかわる

パラメータは否定しますよということですね。すみません。そのとおりです。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○三枝座長

今の話で整理ができたと思います。ありがとうございます。

今までのところで、ほかにございますか。

ないようですので、遺伝毒性をお願いします。

○濱砂専門官

64ページ、3行目から遺伝毒性試験です。こちらについては追加試験の提出はございません。

太田先生より、上のボックスとしまして、遺伝毒性に問題なしという評価でよろしいかと思ひますとのコメントをいただいております。

65ページの9行目から、増村先生より、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞の試験に関する記載について修文をいただいております。

65ページの15行目からの表34の試験結果の概要につきまして、66ページの*in vivo*の染色体異常試験の2つ目のNMRIマウスを用いた試験の採取時間について、増村先生より追記をいただいております。また、2行目の脚注について（-S9）という修文もいただいております。

太田先生から、この脚注について、本部会で内容を吟味して陰性と判断したのであれば、この種の脚注記載が必要ですが、報告書でも陰性対照の範囲内ということで陰性と結論していますし、本部会での評価も問題ないとしているので、脚注はないほうがよいかと思ひますとのコメントをいただいておりますので、こちらの脚注をどうするか、御検討いただければと思ひます。

11行目、12行目については、記載の整備を行っています。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

増村先生、修文いただいておりますけれども、よろしくをお願いします。

○増村専門委員

細かい修文は、いずれも事務局に直していただいたので結構だと思います。

こちらはSCEの*in vitro*の試験が2つありまして、そのうち1つで陽性が出ているのですが、*in vivo*の試験では、そのSCE試験も含めまして全て陰性ということで、生体において問題となる遺伝毒性はないという結論には影響ないと考えます。

66ページの3行目の太田先生の御指摘ですけれども、脚注1）は要らないのではないかと、これは確かに御指摘のとおりで、私も要らないなと思ひますので、この2行はカットしていただいてもいいかと思ひます。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、御指摘がありましたけれども、66ページの脚注の1)は削除ということでお願いします。

修文のほうはよろしいようですから、次に、その他の試験に入りたいと思いますけれども、先走って言ってしまいましたが、69ページのところで先生方から、この追加の試験は要らないのではないかという御意見をいただいております。それから、机上配布資料4で吉田先生がこの論文を読んでいただいた上でまとめていただきまして、この論文にどれだけの意味があるかということを判定していただきまして、ほとんどが使用できないということです。こういう状況ですので、この追加試験については、特に審議をしないということでいかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

それと、吉田先生から御指摘がありましたけれども、ヒトの試験は参考程度に残しておいてもいいのではないかと私も思うのですが。

○義澤専門委員

ある部会ではそのようなお話が以前あったので、ちょっと気になってコメントさせていただいたのですが、それはほかの部会との関係もあると思うので、いかがですか。

○三枝座長

小野先生、いかがですか。このヒトのデータというか、これは自殺を図ったようなものですか。そうですね。

○義澤専門委員

吉田先生の評価では、内容的にも使用しないほうがいいというコメントですね。そうではないですか。失礼しました。

○三枝座長

このヒトの(9)と(10)は参考程度に残してもいいと思うのですが、先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

では、今回追加された中でヒトの事例だけは残しておくということで、提出された論文

については考慮しないという結論にしたいと思います。

○吉田委員

76ページから始まるヒトのデータは、確かにヒトの中毒症例なのですがけれども、なかなか文言が、通常私たちが余り耳なれないものもあるので、そういうものについては適宜修正を事務局にお願いしたらどうかと思います。

○横山課長補佐

事務局でできることといったら、例えば自家経口摂取で、わざわざ自家は書かなくても、経口摂取とかぐらいで、ほか、いわゆる症状のようなものは英語のものを日本語に訳すぐらいしかできないので、もしお気づきの点があれば御教示いただければと思うのですが、この評価書をもう一度お送りする機会もありますので、お気づきいただいた時点で御意見いただくということで、今日は時間もありますので、いかがかなと今、思ったのですけれども、いかがでしょうか。

○三枝座長

この論文のサマリーか何かを抄訳していただければ、それで結構だと思うのですけれども。

○高崎評価調整官

私、かつて臨床医をやっていましたが、それほど不自然なところは見当たらないかと思しますので、気づいた点を若干修正させていただくというところで。

○三枝座長

ありがとうございます。強い味方がすぐそばにいましたので、事務局のほうで修正をよろしく願います。

○小野専門委員

1点だけよろしいですか。その他の試験、いずれも削除という話ですがけれども、今回、私が事務局から確認をお願いしたところ、免疫毒性試験、今、(0)となっているものですね。これはGLPのものを申請者が持っていたということで提出がありましたので、これは記載でよろしいかと思います。せっかく免疫毒性試験、陰性であるという結論が出ましたので、最後のまとめのところにも、もしかしたら記載していただいてもいいかもしれません。

○三枝座長

ありがとうございます。座長、うっかりしてしまして、申請者からのこのデータは残したいと思います。よろしく願います。

また戻りまして、ARfDの話をしなければいけないのですけれども、まず、一般薬理に対する申請者からの回答です。机上配布ということで十分目を通していないのですけれども、小野先生、いかがですか。

抄録から事務局でまとめていただいた一般薬理試験の成績は46ページからあるのですけれども、これを見てみますと、ICRマウスでは最小作用量がウサギで30 mgという数字

があります。それと、急性毒性試験では48ページからの試験結果なのですが、原体においては最小作用量としては、ラットで100 mg、マウスで46 mgというところが低いほうだと思います。それと、先ほどから話題に上がっています急性神経毒性試験のところで無毒性量が42 mg/kgというものもありますし、結論は出ていませんけれども、イヌのtremblingをどうするかというところで、600 mgでtremblingをとると22 mg程度の数値が出てきますということを踏まえて議論をしたいと思います。

数字から見ると、30から40あたりが一つの分かれ目といいますか、用量設定のこともありますから、ただ、このへんがポイントではないかと。例えばどこかの数字をとったときに、安全係数100でいいのか、最小作用量だからもう少しアディショナルを加える必要があるかどうかというものもあるかと思うのです。先生方、30から40あたりというのは御納得がいくと思うのですが、これらのデータを考えてどれを採用するかというところで、少し議論したいと思います。

最初に伺いたいのは、高木先生、tremblingを採用されますか。高用量のところでは確かにあると思うのですが、イヌの一連の実験から見ると、1,200で出ていないものがあるのか、600をとるかとらないかというところが一つの判断の分かれ目かと思うのです。

○高木専門委員

確かに14日の反復投与でペースト状投与で認められずということがあって、90日試験では600のペースト状投与で見られる。そこが必ずしも一致なくて、恐らく想像するには600あたりがマージナルで出たり出なかったりするような用量ではないかと推定されます。ですので、私としては、安全サイドに立って、とる方向なのですが、ほかの委員の先生がとらないという判断なら、それに従いたいと考えます。

以上です。

○三枝座長

という御意見ですが、義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

症状としては極めて弱い震えで、それが1週間の間に出たり出なかったり、個体によっても全然ばらばらということで、私はこの600のtremblingはとらなくていいのではないかという気がします。やはり最高用量だけを影響として考えたほうが全体を通していいかなという気がしました。

○三枝座長

小野先生、いかがでしょうか。

○小野専門委員

私も、tremorが出ているところは明らかな作用としてとるということで、tremblingのほうはとらなくていいのではないかと考えましたので、今の90日の試験の場合は、最高用量はtremorということで所見をとるという形にすればいいのではないですか。

○三枝座長

ありがとうございます。

私も同様に考えるのですけれども、高木先生、それでよろしいですか。

○高木専門委員

結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

吉田先生、どうぞ。

○吉田委員

先ほど高木先生が600はマージナルと言ったのですが、私はむしろ、1,200とか1,800あたりがマージナルではないかと。もし1,800がものすごくクリアであったら、2,500に上げたときにどんともう一回出てもよさそうなのですから、そういうときに全く出ていなくて、14日で出ていない。28日で出ていない。28日の5,000は死亡していますから、リーサルドーズに近い。1年でも出ていないということは、恐らく1,200、1,800あたりがむしろマージナルと見るべきではないかというのが私の意見です。先生方の結論に異論はございません。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、イヌのtremblingに関しては、この試験のNOAELは600ということにさせていただきます。

先ほど来、いろいろ数字が上がっていますが、89ページを見ながら議論したいと思いますが、急性神経毒性の42 mgというのがあります。それから、ここでは急性毒性試験の成績が細かくはないのですけれども、マウスのところで最小作用量として30というのがありましたので、それを考慮に入れていただいて、ARfDを決めたいと思います。

お願いします。

○納屋座長代理

私の不手際です。89ページの表37のラットの発生毒性は対象としないということですので削除をしていただいて、あわせて判断していただければと思います。

○吉田委員

この表にはイヌが入るのですね。

○納屋座長代理

イヌが入ります。

○三枝座長

今、御指摘の点は、イヌが雄で60.9、雌で83.3ですか。

○堀部課長補佐

1段下の雄22.0と雌24.7が無毒性量ですね。

○三枝座長

並べてみますと、イヌが一番低くなります。マウスの場合の10で無毒性量としては、薬理のほうでは10になりますけれども。

○吉田委員

机上配布資料1の3ページの薬理試験を見ますと、今回、普通だと雄3匹ぐらいなのが雌雄で提出されているというところはあるのですが、30で出てきた変化が3例とも明らかにというのは余りない。雌のほうはありますか。それを対照群と比較して、これはあくまで10を、このマウスのデータを使えない理由がある。あるいは、前回の評価から、これは薬理作用ではなくて、明らかな薬理作用は30と用量を変更することができるというならば、ほかの試験の可能性も出てくるのではないかと考えています。

というのは、急性毒性試験を見ると、ラットに比べてマウスのLD₅₀は低いのです。かつ、先ほど三枝先生がおっしゃったように、このあたりがという最小毒性量と最大無毒性量との間にほとんど入っているのだということなのですから、そのあたりで先生方に御判断いただければいいかと考えています。

いずれにしろ、もし薬理試験を使わないのであれば、それに対する何らかの理由を記載していただくということです。毒性のプロファイルから考えると、かなり毒性は急峻なものであるということは、先生方、御理解いただけるかと考えています。

○三枝座長

お願いします。

○納屋座長代理

一般薬理試験について申請者に確認してくださいと申し上げたきっかけを作った人間です。一言コメントさせていただきます。

抄録そのものが最大無作用量と最小作用量という形でまとめてあるのです。もとがNOELなのです。試験をやられた当時はNOELを見つけてくださいという行政指導があったので、そのようなレポートになっているはずなのです。ところが、あるときNOELは必要なくなって、NOAELで評価しましょうということが毒性領域で始まって、それに合わせて一般薬理試験もそれで見るとはなかろうかというのが私の考えだったのです。それで、最小作用量というのは最小毒性量でいいですかという確認をしたかったのです。それに対する回答が出てきましたので、その回答を踏まえて、急性参照用量の根拠とすべきポイントがどこにあるのかということを毒性の担当の先生方にお考えいただきたいと思います。

もう一つは、急性参照用量に関する基本的な考え方というのが2年ぐらい前に出ましたね。そこに書いてある中で、一般薬理試験というのはこの程度のものよという解説が書いてあるので、それもあわせて総合的に判断していただきたいということでコメントさせていただいております。

○三枝座長

ありがとうございます。

考え方を整理していただきましたので、それに基づきまして、どなたか御意見ございませんでしょうか。

あと、申請者の総合的な判断として30 mgという数値が出てきましたけれども、これが妥当なのかというところで少し議論していただきたいのですが、高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

薬理試験はいろいろな項目があって、似ているものもあれば似ていないものもあって、似ているものは確かにまとめるということは可能ではあると思うのですが、似ていないものについてはまとめられないので、やはり総合的にまとめて30というのは、少し行き過ぎかなという気がいたします。

○三枝座長

先生としてはどのへんがよろしいということでしょうか。

○高木専門委員

私としては、例えば机上配布資料1の3ページのところで、2/3例に明らかに毒性影響と見られるよろめき歩行とか異常歩行が出ていますので、ここをとるということで、NOAELを10 mgとするのがよいかと思います。

あと追加で、LD₅₀を見ると、確かにラットに比べてマウスのほうが急性毒性は強く出ています。本当はマウスの急性神経毒性試験のデータがあれば一番いいのですが、ラットしかなくて、感受性ということから考えると、ラットはマウスに比べて若干感受性が弱いような印象はあります。そうすると、ラットのデータとマウスのデータでどちらをとるかということ、私としては、感受性が高いと思われるマウスのほうがいいのではないかと考えます。

以上です。

○吉田委員

これは混餌ではありますけれども、かなり高い用量でマウスの発がん性試験が行われていて、確かに上の用量のヒヨコ様のというのもありますけれども、毎日動物は観察しているはずですので、そのような症状は見られていないのですよねというところもあって、そのあたりから、次に低いイヌというのも一つの案なのかもしれないなと思っています。ひょっとしたら、マウスは体が小さいので血中濃度が上がりやすいとか、いろいろな要因があるのかもしれませんが、そういうところもあわせて先生方に御判断いただければと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、サジェスチョンいただきましたけれども、小野先生、いかがでしょうか。

○小野専門委員

今、全部の資料を見ていて、なかなかコメントしづらいなと思いながら見ていたのです

けれども、申請者からの回答は、薬理試験で示されている作用の30は毒性ではないと言いたいわけですね。先ほど高木先生が言ったように、急性毒性のLD₅₀から見るとマウスのほうが感受性は高いと思われます。今、吉田先生が言ったマウスの発がん性試験では、こういった症状がないというのは、多分、混餌と強制経口の違いなのではないかと。

この物質は、要するに神経毒性を特徴としますので、10とか20とか30のあたりで毒性が動物種によって出たり出なかったりという形で、それ以上ドーズが上がってくると、マウスの場合はLD₅₀が100とかですから、急激に強く毒性が出てしまう。要するに神経症状なので、ある程度C_{max}が上がると、ころっと動物が死んでしまうというような影響の出方をすると思うのです。

私個人としては、こういったタイプのものはあまり急性参照用量を高くしたくない。要するに、人工的にばんと浴びる場合には、浴び方として、混餌とは違うと思うのです。そういった意味からすると、薬理試験の30で示されている作用は、症状としてはこの物質の中毒症状を反映していますので、これをとって、もとの事務局案どおり10にSF 100という形がいいのではないかというのが、今、私が見ていて思った結論です。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生、いかがでしょうか。

○義澤専門委員

マウスの30 mgの運動失調の所見は明らかに毒性です。投与1時間後に出てくるような毒性ですので、これは毒性影響ということで、今、小野先生が言われたのはごもっともだと思いますので、10 mgを採用するべきかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

今までのところをまとめますと、イミダクロプリドの作用ということを考えると、急激に神経系に来るということですから、マウスは特に感受性が高いかもしれませんが、このマウスのデータを中心に考えて、30 mgでも明らかに毒性作用があるということで、薬理試験の最大無作用量の10を採用して、ARfDにしたかどうかという御意見が多数です。私もそれでいいのではないかと思いますけれども、納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋座長代理

多数決には従いますが、本当に一般薬理試験でとりますねということを再度確認だけさせていただきます。今後、一般薬理試験がなくなるかもしれないのですが、そうなったときには、一般薬理試験をもとに急性参照用量を決めた剤とそうでない剤というのが今後出てくるとは思いますけれども、そういったところの利益、不利益があっているのかというのも一つあります。

○三枝座長

ありがとうございます。

多分それは急性毒性試験のときの用量の振り方にも影響してくると思うのです。といい
ますのは、今回のこの試験でマウスでは46 mgからやっているのですけれども、そこでも
明らかな影響が出ているということがあって、一般薬理のデータとそれほどそごがないと
いうか、そういうことも皆さんお考えのことだと思います。

ですから、先生がおっしゃるように、薬理試験がなくなるということは情報がかなり少
なくなってくるかもしれないですけれども、今回得られているデータからした場合には、
この薬理試験の成績をとってもいいのではないかというのが、皆さんのお考え方だと思い
ます。

先生、それでいかがでしょうか。

○納屋座長代理

もちろん、皆様の多数決には従いますので、それはそれで結構です。

○三枝座長

それでは、今までの議論を踏まえまして、イミダクロプリドのARfDにつきましては、
薬理のマウスの成績を反映して10 mg/kgが無毒性量ということで、それを100で除した
0.01 mg/kgをARfD値としたいと思います。先生方、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

ADIについては、特によろしいですね。

○吉田委員

設定根拠試験には、マウスだけではなくてウサギも入りますか。

○三枝座長

そうですね。ウサギの、これは瞳孔散大の意味ですかね。瞳孔径とありますね。そうし
たら、マウスとウサギの成績から無毒性量は10 mg/kgとしたいと思います。

○濱砂専門官

表37をお願いいたします。マウスの今の急性毒性試験で、一方が10で出ていまして、こ
ちらを書くかどうかというところをお願いいたします。89ページのマウスの下の部分です。

○三枝座長

今おっしゃっているのは、89ページの表ですね。マウスの一般薬理試験の。

○濱砂専門官

その下の急性毒性試験で、上は無毒性量がとれていなくて、その下の10というところが
ありまして、こちらも根拠資料にするかどうかというところをお願いします。

○小野専門委員

そちらも根拠に入れるということでよろしいと思います。

○三枝座長

表22、入っていますか。NMRIマウスですか。

○横山課長補佐

はい。

○三枝座長

それを入れてください。

ADIについては以前と同じということで、一応結論が出ました。

○濱砂専門官

あと、食品健康影響評価の前半のところをお願いいたします。

78ページの6行目、排泄の部分で中島先生より修文をいただいております。また、10行目でも、代謝物の列記のところで中島先生より修正をいただいております。

12行目から23行目については、記載整備等を行っていきまして、また、畜産物残留試験の結果を追記しております。

24行目から27行目で、発達神経毒性は認められなかったという追記を行っていきまして、先ほどの御議論の結果、免疫毒性もないとの御結論でしたので、免疫毒性についても認められなかったと追記したいと考えております。

また、義澤先生より、この部分の影響について、振戦、運動能・移動運動能の低下や、甲状腺コロイド鉍質沈着の記載は必要ないでしょうかとのコメントをいただいております。

29行目からの暴露評価対象物質ですが、農産物については、これまでと同様、イミダクロプリド（親化合物のみ）としたいと思いきまして、また、畜産物につきましては、今般、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が分析の対象とされているため、こちらを暴露評価対象物質にしたいとの案にしております。こちらについて、義澤先生より、了承しました。また、田村先生からは、農産物の暴露評価対象物質の検討に当たって、残留量が判断材料となった場合は実数値も記載するとなっておりますので、記載してくださいということでしたので、78ページの34行目に数字を追記しております。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

記載ぶりについて、中島先生、修文はこれでよろしいですか。

○中島専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

それから、発達神経毒性はない、免疫毒性はないということで追記させていただきます。

義澤先生のこれは。

○義澤専門委員

甲状腺は要らないと思うのですが、運動失調の場合は特徴ですので、どこかに記載しておくべきだと思います。

○三枝座長

そうですね。ありがとうございます。ARfD関連のこの所見を入れていただきたいと思いますので、よろしくお願いします。

それと、田村先生に修文していただいたところで、何かございますでしょうか。

○田村専門委員

ございません。

○三枝座長

ありがとうございます。

以上でよろしいと思いますけれども、先生方、何かございますでしょうか。

○堀部課長補佐

1つだけすみません。議事録に残すために発言させていただきますが、先ほど、その他試験の中で文献に関しては、基本的にヒトデータ以外は採用しないということだったのですけれども、これらに関しては信頼性が確かでないということを理由にして採用しなかったという理解でよろしいですか。

○三枝座長

それで結構だと思いますけれども。

○納屋座長代理

議事録に残すのだったら、しゃべったほうがいいかなと思って、私、69ページのボックスの中にコメントを出しておりますから、これを読み上げますね。

今回提出された文献のうち毒性にかかわる試験は、「農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針」に従って実施された内容ではないことから、これらの成績をもとにADI、ARfDを算出することは不適切であると考えます。ADI、ARfDを算出するための根拠データは規制当局が求めているテストバッテリーが基本です。そしてそれらの試験はテストガイドラインとGLPに従って実施されるべきです。そのようなデータがない場合には、今回提出されたような試験は参考にはなりますが、その場合にもこれらからADI、ARfDを算出することは不適切ですということを、議事録にぜひ追加していただきたいと思います。

○吉田委員

私の考えを申し上げてもよろしいですか。私も、そういうのがADIあるいはARfDの設定根拠になることは非常に難しいと思っております。ただ、農薬は非常に試験成績がしっかり提出されてくるという化学物質でもありますので、例えばそういった文献が、メカニズムのような試験には有用なこともあるということは、先生方の共通の認識だと思います。ただ、こういった試験から値を決めざるを得なくなった場合は、できればある一定の水準、今回先生がおっしゃったように、例えば非常に試験の成績そのものが不適切、あるいはき

ちんとした純度のわからないような製品、コマーシャルプロダクトを使っているというような幾つかの理由をある程度明らかにして、これは使えないということを整理していただいたほうが、後々のためにありがたいかなと思っておりますというのが私の意見です。

○三枝座長

どうもありがとうございます。しっかりと議事録に残してください。よろしくお願いします。

以上で今日の審議は終わりたいと思いますけれども、先生方、そのほかに何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

しつこくて申しわけありません。発達神経毒性試験、評価書（案）の63ページ、64ページなのですが、今回、厚労省から、EFSAではこういう評価をしているというものと、申請者からこれに対する反論ということでわざわざ資料が出てまいりまして、これに対する考え方をやはり議事録に少し残させていただければと思ひまして、既に発達神経毒性なしと御判断いただいたということで御審議いただいたものです。

1点、御確認いただければと思うのが、この評価書でもともと最高用量、脳の形態学的検査については影響なしと判断しておりました。一方、EFSAのOpinionを見ますと、どうも最高用量で少し幅などが小さくなっているという結果がございまして、その下の用量で検査をやっていないので、安全マージンをとって急性参照用量の値を下げてはどうかというような提案がされて、結論には至っていないのですけれども、そういうものがありました。

それを受けて、今回、申請者の考えといたしまして、抄録、毒-247-5に総合考察というのがありまして、尾状核被殻幅、脳梁の厚さについて、対照群から若干差はあるのですけれども、具体的には毒-247-1を御覧いただければと思うのですが、このページを見ますと若干小さい値が出ているというようなものなのです。これに関して、一貫性のある変動を伴っておらず偶発的な変化というふうに今回、考察が追加で出されたものでございまして、こちらについて御了解いただけるものかどうか、念のため御確認いただければと思ひまして、申しわけございませんが、お願いいたします。

○納屋座長代理

厚労省への回答のために必要だということですか。

実験誤差だと考えています。

○堀部課長補佐

厚労のみならず、この後、パブコメもありますので、これが問われたときに私が回答を作るのに困るので、すみません。しつこくて申しわけありませんでした。

○三枝座長

3.66 mgと3.70 mgでいかほどの差があるかというところは。

○義澤専門委員

これは実際に測定した方はわかると思うのですが、やはりかなりばらつきます。私もやったことがあるのですが、本当にばらつくと思いますので、背景データの範囲内だったらオーケーと判断すべきだと思います。

○三枝座長

ほかにございますか。よろしいでしょうか。

これで審議を終わりたいと思いますけれども、事務局から何かございますか。

○横山課長補佐

それでは、評価書（案）を整えまして、もう一度メールで送らせていただきます。御確認のほう、どうぞよろしくお願いいたします。

続いて、日程をよろしいでしょうか。本部会につきましては、次回は3月9日水曜日、幹事会ですが、2月8日月曜日を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○三枝座長

これで終了したいと思います。

どうもありがとうございました。