

食品安全委員会農薬第一専門調査会

第27回会合議事録

1. 日時 令和6年6月10日（月） 14:00～16:46

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（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)

義澤座長、美谷島専門座長代理、池原専門委員、井上専門委員、
久米専門委員、佐藤専門委員、平林専門委員、堀本専門委員、與語専門委員、
和田専門委員

(専門参考人)

小澤専門参考人、小野専門参考人、黒田専門参考人、栗形専門参考人、
杉山専門参考人、清家専門参考人、祖父江専門参考人

(食品安全委員会)

浅野委員、脇委員、松永委員

(事務局)

中事務局長、及川事務局次長、紀平評価第一課長、寺谷評価調整官、横山室長、
栗山室長補佐、柴田室長補佐、糸井専門官、鈴木専門官、中井専門官、駒林係長、
鈴木係長、山守係長、貞廣専門職、藤原専門職、石井参与

5. 配布資料

資料1 イミダクロプリド農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

資料3 公表文献リスト [イミダクロプリド（疫学以外）]

机上配布資料 イミダクロプリド参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

では、定刻となりましたので、ただいまから第27回農薬第一専門調査会を開催いたしま

す。

先生方には、お忙しい中御出席いただきまして、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを併用として、登庁又はWebにて参加いただく形で行います。

本日、農薬第一専門調査会の専門委員10名、専門参考人7名に御出席いただいております。

なお、今回、前回に引き続きまして、免疫学が専門の〇〇に専門参考人として御参加いただいております。神経毒性が専門の〇〇にも専門参考人として御意見を事前にいただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

○ ○○

それでは、議事次第に沿って議事を進めます。

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。

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

事務局より資料の確認をお願いします。

○ ○○

ただいま〇〇から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については漏らすことのないようお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、座席表、農薬第一専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、イミダクロプリド農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

資料3として、公表文献リスト、イミダクロプリドの疫学以外のものになります。

それから、机上配布資料として、1から6までが拡張1世代繁殖試験等に関する補足資料、それから、7が公表文献の関係の一部資料の抜粋です。それから、机上配布資料8と10が免疫毒性に関する補足資料で、机上配布資料9が代謝物M04に関する資料となっております。

以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

本日はハイブリット形式で行いますが、注意事項についてはWeb会議形式と同様になりますので、よろしくお願いたします。

○ ○○

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○ ○○

それでは、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

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

○ ○○

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。大丈夫ですね。それでは、農薬（イミダクロプリド）の食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯も含めて、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○ ○○

よろしくをお願いします。

イミダクロプリドは殺虫剤、寄生虫駆除剤で、稲、トマト等に使用します。

今回、再評価の対象とされています。

資料1のイミダクロプリド農薬評価書（案）をお願いいたします。

表紙に記載してございますが、前回の第26回農薬第一専門調査会では、疫学の文献などを含めて食品健康影響評価の前まで御審議いただきました。

今回、公表文献（疫学以外）について追記しております。

また、拡張1世代繁殖試験における雌のT細胞依存性抗体産生の低下に関して、公表文献の内容等も確認の上、議論することとされてございます。

では、まず5ページをお願いいたします。

審議の経緯でございます。2022年12月の食品安全委員会で要請事項説明がなされております。その後、2023年9月より何度か農薬第一専門調査会で御審議いただきまして、本日継続で御審議をいただくものになっております。

12ページをお願いいたします。

評価対象農薬の概要ということで、イミダクロプリドの化学名、構造式などは記載のとおりです。

1枚おめくりいただきまして、開発の経緯でございますが、イミダクロプリドはネオニコチノイド系の殺虫剤で、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を持つとされてございます。

では、まず疫学以外の文献について御説明したいと思います。

資料3をお願いいたします。

こちらは公表文献リスト〔イミダクロプリド（疫学以外）〕というものでございます。こちらの資料は、リスク管理機関から提出された公表文献リストを基に記載してございます。列見出しの「No.」から「評価の目的との適合性に関する情報」というところまでは、基本的にリスク管理機関から提出された資料のままの記載としてございます。ただし、誤

記と考えられた記載については赤字で修正し、「評価の目的との適合性に関する情報」の記載のうち、文献の分類に影響を及ぼし得る誤りと考えられた内容については、「分類の判断理由」の欄に食品安全委員会側で確認したことを記載してございます。

また、「No.」の欄ですけれども、疫学以外1から疫学以外13という文献は、農林水産省のほうでの公表文献に関する情報募集により追加されたものでございます。

また、この公表文献リストについて先生方に御確認いただきまして、最近の文献など、評価の目的との適合性に関する基準を満たす可能性のある文献を幾つか追加いただいております。こちらは「No.」の欄が①から⑩になっている文献で、専門委員等の先生方から情報提供いただいたものとなっております。

そして、これらのリスク管理機関から提出された文献や追加文献も含めて、原著を先生方に御確認いただきまして、いただいた御意見を踏まえて、本日の資料、列見出しのところの「研究結果の分類」及び「分類の判断理由」の案を記載してございます。

こちらについて御検討をお願いいたします。

○ ○○

事務局、御説明ありがとうございました。

事前にこの文献は先生方に見ていただいて、「研究の結果の分類」並びに「分類判断の理由」というのをコメントいただいて、事務局にまとめていただいたものです。

それぞれの専門の先生に補足説明というのをいただきたいと思うのですが、まず文献の1から8に関しましては動物体内動態の内容でございます。

○○、補足説明等がありましたらお願いいたします。

○ ○○

改めて拝見してきたのですけれども、ちょっと気になったのが1つだけありまして、3番の①というのですが、これは確かに動物種差というのは薬物の体内動態の観点からは重要だと思ったのですけれども、文献の中身を拝見したところ、これはどうも博士論文なのではないかなと思えたのですが、その辺り、どうですかね。博士論文だとすると、査読がどの程度きちんとされているかと。いいかげんなことはされてはいないとは思いますが、その点だけがちょっと気になりました。

補足することと言うと、そんなものですかね。4番は残すのですね。緑の列で結論されたところと私の意見が相違するということはほかには特にありません。今気になったところだけです。

以上です。

○ ○○

○○、ありがとうございます。

1番については評価に使用しない文献ということ、それから、2番については評価に使用する可能性がある文献という判断です。

それから、3番につきましては博士論文の内容ではないかということなのですけれども、

きちんとしたジャーナルのほうに投稿されていますので、これは一応査読のある論文と理解しているのですが、〇〇、その辺はいかがでしょうか。

〇 〇〇

分かりました。そういうことであれば構いません。あと、中身もちゃんとしているので、その点は構わないかと思います。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。ありがとうございます。

結果の部分につきましては、評価に使用する可能性のある文献と判断でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

それで結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

4番についても、評価に使用する可能性のある論文という判断ですね。

それから、5番についても、評価に使用する可能性のある文献という判断です。

6番についても同じく評価に使用するという判断で、それから、7番についても評価に使用する可能性のある文献という御判断で、8番については、先生、これは評価に使用しないという判断ですが、それでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

これは、ここに書かれているようにJECFAが2023年に一部推定代謝経路を引用したということだけのようではすけれども、評価に使用するものと分類されている文献等から得られている知見以上のものはないので、特に使用しなくてもいいのではないかなと考えました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、8番についても評価に使用しないという判断にしたいと思います。

ありがとうございました。

続けて、急性毒性の論文です。9番から11番までにつきまして、〇〇、追加のコメントがあればお願いいたします。

〇 〇〇

急性毒性という分類になっていますけれども、単回投与の試験というだけで、いずれも特に急性毒性を見ているというものではない。9番についてはMTD、最大耐量を求めている試験で、10番についてはビタミンCの保護作用に関するような研究、それから、11番については特にタンパク質とか核酸の量とかをみていますけれども、毒性との関係は不明で

すし、急性毒性試験自体はきちんとラットとマウス等で実施されたものが評価書のほうに記載されていますので、あえてこの9番から11番は採用する必要はないと判断します。

○ ○○

○○、ありがとうございます。

ということから、9番、10番、11番については評価に使用しない文献という判断で行かせていただきたいと思います。ありがとうございました。

続けて、反復投与毒性関連になると思うのですが、論文の12番から18番までについて追加のコメントを毒性関連の先生にお願いしたいと思いますが、○○、お願いいたします。

○ ○○

○○でございます。

基本的に追加は特にはございませんで、12番と13番については確かに片性で雌しか見ていないというところはございますが、内容的にはこれは追加の情報があるだろうということで、評価に使用する可能性のある文献という分類になっているかと思えます。

その後、14番から18番までは評価に使用しない文献となっております。いずれも定性的であったり、ある程度結果としてはきちんと出ているものの、エンドポイントがはっきりしないとか、毒性影響に対して、評価の目的に対して適切ではないというような判断だったかと思えますし、それについて特に異論はございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○から追加のコメント等はございますか。

○ ○○

今、○○が言ったとおりです。使用しないとしたものについてはいずれも毒性影響として取り上げるような報告ではないと思いますので、12番、13番もちょっとどうかなとは思いますが、一応取り上げるということでもよろしいかと思えます。

○ ○○

ありがとうございます。

12番、13番は評価に取り上げる、使用するという事、それから、14番、15番、16番、17番、18番については評価に使用しない文献という判断ということだと思えます。

○○、それでよろしいですか。何か追加のコメントはございますか。

○ ○○

私のほうからは特にはございません。

○ ○○

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たいと思えます。

次に、酸化ストレスなどの論文が続くのですが、19番から25番までの論文です。酸化ス

トレスに関するものがメインだと思いますが、〇〇、追加のコメント等ございましたらお願いします。

〇 〇〇

一応この論文は全て評価に使用しない論文となっていますけれども、いずれの論文もエンドポイントは酸化ストレスマーカーの変動であって、評価に用いることは難しいと思います。一部に形態学的検査を実施している論文もあるのですが、例えば20番あるいは21番です。こちらは写真も掲載されているのですが、掲載されている写真から取られている所見、例えば20番の肝臓のfocal necrosisとか好中球の浸潤などが記載されているのですが、写真からは確認できないレベルです。また、21番の腎臓では、限局性のfocal necrosisとか変性性の変化、くもりガラス様のswellingですね、肥大とかが腎臓で認められていると記載しているのですが、掲載された写真を見る限りでは本当に限局されていて、通常の毒性で出てくるような尿細管の特異的な部位とか、そういったものを示していないので、この評価には怪しいなという気がします。

以上、総じて言いますと、エンドポイントが不明瞭な部分が多いので、毒性評価には利用できないということだと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

いずれも評価に使用できない文献だということですね。メカニズム研究から言えば面白い研究だと思うのですが、〇〇、コメントがあれば。

〇 〇〇

今の〇〇のお話に同意ございまして、あえて記載する方向に持っていく論文はないかなと考えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

ということで、19番から25番までは評価に使用しないという判断で進めさせていただきたいと思います。

そのほか、毒性の先生方から御意見はございませんね。なければ続けたいと思います。

次に反復投与の毒性関連なのですが、26番から31番までの論文について追加のコメントをいただければと思います。

〇〇、お願いできますか。

〇 〇〇

〇〇です。

まず、26番ですけれども、やはり用量が1用量で定性的な試験であるということがそのものであります。あと、組織像の写真などを本文と照らし合わせたのですが、所見自体が

明確でないというところからすると、あえて取り上げる必要はないかなと考えます。

そのほかは、27番、28番あたりはそもそも目的が異なる試験が並んでおりまして、脂質代謝への影響を見ている試験で、すぐに毒性エンドポイントにつながるような話ではないのかなということで、取り上げる必要はないかなと考えます。

29番と30番ですか。海馬への影響があるというような試験があったりするのですが、所見を見て、実際の写真を見ると細胞反応もなく、これは本当に変化なのかなというところが疑わしいというところが一つ。あとは、そもそもそれより高い用量で実施されている2年間の発がん性試験で関連する所見が全く出ていないというところからすると、29番についても、この情報自体が初めはインパクトのある話かなと思ったのですが、実際にこの論文を見てみると、あえて取り上げる必要はないかなと考えました。

30番、同じような神経症状をみている所見があるのですが、こちらはほかの例えばニコチン作動性の物質と比較しているということでありまして、特にイミダクロプリドが特異的に影響しているというような話でもないと考えますので、こちらについても関連所見もなく、取り上げる必要はないかと考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

病理の立場から、○○、コメントをいただけますか。

○ ○○

今、○○から御説明があったとおりでと思います。追加はございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

26番は評価に使用しない文献、27番も評価に使用しない文献、28番も同様に評価に使用しない文献、29番も評価に使用しない文献、30番も評価に使用しない文献、31番も評価に使用しない文献と判断させていただきたいと思います。

毒性の先生方から追加コメントはございますでしょうか。

特にございませんね。ありがとうございます。

では、続けて神経毒性の論文ですけれども、32番から34番の文献が神経毒性に関する文献だと思いますので、○○、追加のコメントがあればお願いしたいです。

○ ○○

○○です。

32番に関しては、評価書の試験報告書と同内容が再現されているという内容かと思えます。

33番に関してなのですが、こちらのほうは論文を見ますと、イミダクロプリドではほとんど影響がないという結果でしたので、これは評価に使用する可能性のある文献と

して残すべきかどうかというのは、ほかの先生方の御意見をいただきたいと思います。

34番に関しましては、これはクルクミンの保護作用に主眼が置かれていますので、目的が異なるということで採用しなくてもいいのではないかと考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今、○○から言われたように、33番について評価に使用するかどうかというのを他の先生に御意見をいただきたいということでした。

○○、コメントをお願いできますか。

○ ○○

33番ですよね。これは新たに影響がなかったということを書いてある論文なので、私はあえて追記する情報はないかなと考えましたので、記載しなくていいかなと考えております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○と同じで、影響は認められなかったという報告なので、あえてこれは記載しなくてもよろしいのではないかと思います。

○ ○○

分かりました。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

先生方の御意見に同意いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、32番は評価に使用する可能性がある文献、33番は評価に使用しないということです。それから、34番は評価に使用しない文献という判断で進めさせていただきたいと思います。何か毒性の先生方からコメントがありましたら、よろしいですか。

では、このように進めさせていただきます。

続いて、35番から40番までが免疫毒性に関する論文でございます。

○○、追加のコメントをお願いできますでしょうか。

○ ○○

○○です。

35番から40番まで、再度論文のほうを拝見しまして、まず35番と37番はいわゆる免疫毒

性の評価をしたと。T細胞応答とか抗体応答をしたというので、35番がラット、37番がマウスで行っておりまして、これは採用していいのではないかと思います。

36番が発達免疫毒性の試験でありまして、内容的には非常に幅広く評価しておりますので、こちらも採用論文でいいかと思います。

38番ですけれども、ここのコメントにありますように、IL1βとTLRの遺伝子発現をみる、蛋白発現をみるということをやっているという形の論文で、今回の議論にあまりアダプトするような論文ではないなと思っております。

39番、40番は同じグループの論文でありまして、どうもアレルギー等の抗炎症に関わるというのでイミダクロプリドを使っているという形の論文で、今回の議論とは目的が異なるかと思しますので、38番、39番、40番は引用しないという判断をいたしました。

○ ○○

ありがとうございます。

35番は評価に使用する可能性がある論文、36番も評価に使用する可能性のある文献という判断です。

それから、37番は評価に使用する可能性のある文献という判断です。

38番はエンドポイントが不明ということで、評価に使用しない文献。

それから、39番、40番につきましては、アレルギーの作用の文献なので、評価に使用する必要はないだろうという判断です。

36番が発達免疫に関する影響なのですが、○○、これは評価に使用する可能性のある文献でよろしいですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

分かりました。

○○もそれでよろしいですね。

分かりました。では、36番は評価に使用する可能性のある文献と判断させていただきます。

続けて、41番から43番までです。これは脂質代謝に関する論文だと思うのですが、高脂肪食を使った論文ですね。

○○、追加コメントがありましたらお願いします。

○ ○○

今、○○が言われたように、いずれも高脂肪食もしくは低脂肪食と一緒に混餌投与したというような試験で、ちょっと特殊な目的のものであって、毒性評価をしているものとは別の目的のものでありますので、今回の評価には使用しないということよろしいかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

私もこれは試験目的が違うと思いますので、〇〇の御意見に同意いたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、41番、42番、43番は試験目的が違うということで、評価に使用しない文献という判断で進めさせていただきます。

続けて、44番から51番までの論文です。これが生殖毒性に関する論文だと思います。

〇〇、追加のコメントがあればお願いできますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

まず44番は、34番等の文献と同じようにクルクミンの保護作用に関する目的の試験なので、毒性試験を主眼に置いていないので、これは評価に使用する文献にしなくていいのではないかと考えました。

45番の文献につきましては、精巣重量の低下というのが出ていますが、これは絶対重量だけで比重量には有意差がなくて、出ている所見自体が酸化ストレスの変化だけであるということと、そういう意味では、エンドポイントの毒性学的意義がそれほどないのではないかなということ、これも評価に使用する文献にしないでいいと判断しました。

46番につきましても、原著を見ると、異常が出ている所見に用量相関性がみられていないということを見ると、結果の信頼性がどうも不十分だなということ、これも評価に使用しなくていいのではないかと判断しました。

47番につきましては1用量のみということで、十分な詳細なデータがないということで、これも評価に使用する文献にしなくていいのではないかと判断しました。

48番の文献につきましては新生児ラットの皮下投与での試験ということなのですが、量的にはここに書いてあるように無毒性量以下でやられていて、皮下投与なので経口投与とは代謝等が違うということと、それから、刺激性等のことも十分な情報がないというようなことを考えると、これの毒性、試験デザイン等の評価が難しいということで、これも評価に使用する文献にする必要はないと判断しました。

49番につきましても、精子の異常の写真等は掲載されているのですが、それぞれの異常の詳細なデータも示されていないということで、判断するには不十分な情報しか得られないということで、これも評価に使用しない文献として判断しました。

50番につきましては飲水投与の試験なのですが、飲水量自体の情報が全く掲載されていないので、ばく露に関して確認することが不十分だということで、情報の欠如ということで、これも評価に使用しない文献と判断しました。

51番につきましても出ている変化が酸化ストレスということのみで、これに関しての毒性学的意義というのが不明だということで、これも評価に使用しなくていいのではないかと

と判断しました。

○ ○○

○○、ありがとうございます。

44番から51番までの論文に関しては、全て評価に使用しない文献という御判断になります。

○○、追加のコメントがありましたらお願いします。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、評価に使用しない文献として先に進めさせていただきます。

続いては52番と52-1番に関して御審議をいただきたいのですが、これは*in vivo*の発達神経毒性の論文になると思います。

○○、追加のコメントがございましたらお願いします。

○ ○○

○○です。

52番は、こちらも飲水投与で、普通の試験では使わない投与方法であるということが一番ネックなのと、やはり投与量が1用量であるということで、評価には使用しないと判断しました。

52-1番ですけれども、これはマウスを用いた低い用量での0.1 mg/kg体重/日の試験ですけれども、こちらも1用量のみということですので、リスク評価には少々向かないのではないかとということで、評価に使用しないという論文と判断いたしました。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、追加のコメントがありましたらお願いします。

○ ○○

○○です。

特にありません。

○ ○○

ありがとうございます。

52-1番は○○から御提供していただいた論文だと思うので、○○のほうからコメントをお願いできますか。

○ ○○

内容につきましては今コメントいただいた内容で問題ないかと思うのですが、あと、確かに変化は起こってはいるのですが、これは本当に毒性なのかということも難しいところかなということで、評価に使用しないという形でよいかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、52番と52-1番についてはいずれも評価に使用しない文献と進めさせていただきます。ありがとうございます。

続けて53番です。これは*in vitro*の生殖発生に関する論文だと思います。

○○、御意見をください。

○ ○○

○○です。

これも今言ったように*in vitro*の系での精子、卵子を用いた試験なのですが、この受精率とか胚盤胞形成率の低下というのほどまでリスク評価として評価できるかというところの毒性学的な意義という点が不明なので、これも評価に使用しない文献と判断しました。

○ ○○

ありがとうございます。

○○のほうから追加のコメントはございますか。

○ ○○

いえ、ありません。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、53番は評価に使用しない文献として進めさせていただきます。

続けて、54番から56番までが発達神経毒性、特に*in vitro*の試験ですが、これについて、○○、コメントをお願いできますでしょうか。

○ ○○

○○です。

54番から56番はいずれも評価に使用しない文献と判断しました。それぞれ機序としては参考になる論文かとは思いますが、やはり使われている試験のバリデーションというのはこれからだと思いますし、さらに*in vitro*から*in vivo*への外挿性ということの評価もまだまだ世界的に議論の途中ですので、今の段階でリスク評価に*in vitro*の試験を用いるというのはちょっと難しいかなと判断いたしました。

○ ○○

ありがとうございます。

○○から追加のコメントはございますか。

○ ○○

○○ですが、特にありません。

○ ○○

ありがとうございます。

バリデーションの話と *in vitro* と *in vivo* の外挿性の話というのはまだまだ未解決のところがあるということで、54番、55番、56番の論文に関しては、現段階では評価に使用しない文献として判断していかせていただきます。

続いて、57番から61-1番、これは *in vitro* の神経毒性の論文ですけれども、〇〇、追加のコメントがございましたらよろしくお願ひします。

〇 〇〇

〇〇です。

57番、58番、59番に関しましては、*in vitro* で検討はされているのですけれども、いずれも定性的な研究かなというところで、特に評価に使用する論文とする必要はないのではないかと思ひました。

あと、61番に関しては、これは総説の論文でしたので、そのうちの61-1番というところで実際に引用されているものを追加いただいたという内容になります。

60番と61-1番に関しては、代謝物のM01というものが毒性が強く出ているということで、M01がより低濃度から作用があるということに関しては残しておいてもいいのかなというのが私の意見です。

以上です。よろしくお願ひします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

60番と61-1番は代謝物M01に関する影響を見ている論文です。これについては、評価に使用する可能性がある論文と判断されています。

これについて、〇〇、御意見はございますか。

〇 〇〇

〇〇です。

今の御説明に追加はないのですけれども、60番と61-1番ですか。こちらはターゲットですね。機序を説明する上で引用するのであれば、いい論文だと思ひました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇から追加のコメントはございますか。

〇 〇〇

私も60番を使用するのであればそういう目的かなと。新たに追加というよりはメカニズム的な話かと思ひておりますので、そこは追記してもいいかと思ひます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

○ ○○

異論はございません。追加するのであれば、機序というところですね。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、57番と58番、59番は評価に使用しない文献。それから、60番と61-1番は評価に使用する可能性のある文献、61につきましては評価に使用しない文献と判断して進めさせていただきます。

次は62番からですね。62番から66番までが内分泌系の*in vitro*の論文になると思いますが、○○、御意見、追加コメントがあればお願いします。

○ ○○

こちらの論文は全て*in vitro*での実験ということで、甲状腺ホルモンあるいはエストロゲンに与える影響を*in vitro*で評価した試験になります。まず、評価書のほうで記載されている毒性試験でこれらの標的が問題になるということはなかったもので、入れるとしてもちょっと難しいかなと。さらに、これらのいずれの試験もほぼスクリーニングとか新しい試験系で試してみたとか、内分泌攪乱作用があるかどうかの可能性を評価したといった目的ですので、評価に用いるのは難しいと思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、追加のコメントがあればお願いします。

○ ○○

今、○○がおっしゃられたように、いずれも内分泌攪乱に関するスクリーニング的な試験ですので、*in vivo*のほうでそれが関連するような影響が認められているということであれば、メカニズムを説明するものとして入れるというのが非常によいと思うのですけれども、特に*in vivo*のほうではそれに関連するような影響は認められていませんので、いずれもあえてこれを入れるというのはどうかなと考えます。

○ ○○

ありがとうございます。

毒性の先生方で何か追加コメントがある方はおられますか。

特にないということで、62番から66番の文献については、評価に使用しない文献と判断させていただきます。

続けて、67番から70番まで、その他の*in vitro*の試験になると思いますけれども、これについてもコメントをいただきたいと思います。

○○、追加のコメントはございますか。

○ ○○

67番から70番もいずれも*in vitro*の試験で、67番はDNAのメチル化の変化を見たもので

す。サイエンスとしては非常に興味深いのですが、これが毒性とどういった関わりがあるかというのは現在の知見では分かっていない部分ですので、これは今、評価には使えないだろうと考えます。

それから、68番と69番は非常に高濃度で実施されている試験ですし、がん細胞に対しての影響とかで、リスク評価に使えるものとは思えません。

それから、70番は、凍結融解したミトコンドリアをイミダクロプリドで処理をしてという試験をしているのですが、要するにミトコンドリア膜を破壊して中の酵素とかへの作用を見ている生化学的な目的の試験だと思うので、これをそのままリスク評価にとかというものではないと考えます。

ということで、いずれも今回の目的では使用しないという扱いでよろしいのではないかと考えます。

○ ○○

ありがとうございました。

○○、追加のコメントはございますか。

○ ○○

○○のおっしゃるとおりで、追加はございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、67番から70番までの文献は評価に使用しない文献ということで進めさせていただきたいと思います。

あと、71番から82番までが遺伝毒性の知見になります。

今日は○○がおられませんので、○○、追加のコメントがありましたらよろしくお願ひします。

○ ○○

こちらの資料にございますけれども、GLP準拠のOECDのテストガイドラインに準拠した試験の結果がございますので、基本的には追加する必要はないということを記載して、追加の意見等はございません。

あえて申し上げますと、82番です。これは*in vivo*で小核と染色体異常で陽性という結果もあるところではございますけれども、こちらも、著者らも述べておりますけれども、弱い陽性反応ということもございますので、今回特段の追記、これを使う必要もないだろうという判断をしております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

71番から82番まで、いずれも評価に使用しない文献という御判断です。

ということで、これで進めさせていただきます。よろしいですね。では、評価に使用しないということで進めさせていただきます。

続けて、83番から88番まで、これはニトログアニジン関係の論文でございます。

〇〇、追加のコメントがあればお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

基本的にはこれは●●●における毒性情報ということですよ。それを見ていく限りは、例えばニトログアニジン関係の急性毒性試験の情報であったり、数ある遺伝毒性物質の中の一つとして取り扱われていたり、あとは古いデータシートみたいなものがあったりします。ということで、あえてこちらのイミダクロプリドの評価書に載せるような情報ではないかなと考えます。いずれも情報としてはあるのですけれども、リストみたいなもので十分網羅できるのかなということで、あえてこの文献を取り上げる必要はないかなと考えました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

この83番から88番の中に遺伝毒性関連のものがありますので、〇〇、何かコメントがあればお願いします。

〇 〇〇

●●●ということでございますか。

〇 〇〇

●●●。

〇 〇〇

●●●に関して、私のほうから追加のコメント等はございません。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇でございます。

特に今までのお話で追加することはございません。●●●ですし、追記の必要はないと考えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、83番から88番までのニトログアニジンの関連の論文につきましては、評

価に使用しない文献と判断させていただきます。

最後に、89番の論文がございます。これは入手が不可能な文献ということですね。

〇〇、何かコメントはありますか。

〇 〇〇

これは急性毒性の関係とは思いますが、評価書のほうで十分評価できていると思いますので、あえて追記する必要はない情報かなと推察しました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

入手が不可能なので、中身を審査することはできませんので、ここの判断として評価に使用しない文献と判断させていただきます。

これで一応疫学以外の論文の分類の結論が出たということによろしいですか。

よろしいですね。先生方、ほかにコメントはございませんね。

では、先に進めてください。

〇 〇〇

では、続きまして、評価に使用するとされた文献の記載案を評価書のほうに追加しておりますので、そちらについての御審議をお願いいたします。

まず初めに、資料1、評価書案の46ページをお願いいたします。

この下のほうの3行目下に記載してございますが、亜急性毒性に関する公表文献2報を追記してございます。

こちらについて、おめくりいただきまして、〇〇、〇〇から確認しましたといったコメントをいただいております。

具体的な記載箇所は50ページでございまして、5行目から(5)亜急性毒性の検討(ラット)、(6)亜急性毒性の検討(ラット)ということで記載してございます。

続きまして、64ページをお願いいたします。

24行目下から【事務局より】ということで記載してございます。代謝、免疫毒性及び発達免疫毒性に関する公表文献8報を追記してございます。また、前回、5.動物体内動態試験に記載されていたラット及びヒト肝S9画分における代謝の比較(*in vitro*)につきまして、こちらはII.13.その他の試験のほうに移すという案としてございます。

これについて、〇〇より、代謝の比較について「*in vitro*代謝試験」などのようにタイトルに*in vitro*を入れたく、という御意見をいただいております。

また、2つ目としてII.13.(2)①~③という代謝の部分の文献なのですが、こちらについては、この項目ではなくて5.動物体内動態試験のほうにあったほうがよいように思いましたといただいております。

また、〇〇より、〇〇のコメントに同意いたしますということをいただいております。

おめくりいただきまして65ページですけれども、〇〇より、動物体内代謝に関する公表

文献の掲載場所は、動物代謝の先生方の御意見に賛同しますといただいております、〇〇から確認しましたといただいております。

その下から追記しているものになります。

66ページの(2)動物体内における代謝物分布が先生方より5.動物体内動態試験のほうに移してはどうかという御意見をいただいているところになります。

続きまして、67ページの6行目からお願いいたします。

ここから免疫毒性関係と発達免疫毒性となりますけれども、(3)免疫毒性の①は前回から記載されていたGLPの免疫毒性試験でございます。これに加えて、27行目以降に②免疫毒性の検討(ラット)、③免疫毒性の検討(マウス)というのを加えてございまして、また、(4)発達免疫毒性の検討(ラット)というのも追記してございます。

この(4)につきまして、〇〇より次のページにまたがって御意見をいただいておりますが、児の抗体価以外に認められた影響も記載したほうがよいと思っておりますといただいております。68ページの11行目以下のところに一部追記をしております。

追記箇所は1つ誤記がございまして、19行目の哺育21日の児動物でというところに「用量相関性のある」と記載させていただいたのですが、原著を確認しますと”reduction”と書いてあるだけで、ここは記載がございませんでしたので、訂正させていただきます。

ただ、この追記箇所なのですけれども、16行目の着床後死亡や死産というのはテーブルで表が一覧になって記載がされてございます。20行目の生後42日というところも本文ではあるのですけれども、数字の記載があるというところで、一方、哺育21日のほうは”reduction”と書いてあるだけで具体的な数字などはないというところでもございます。この辺、文献の情報の多さなども含めまして、どの程度まで記載するのがよいかということで御検討いただければと思います。

続きまして、87ページをお願いいたします。

2行目下のボックスでございまして、代謝物に関する公表文献2報を追記してございます。代謝物M01に関するニコチン性アセチルコリン受容体に対する作用の文献2報を追加してございます。

評価書案に追記した疫学以外の文献については以上でございます。

○ ○○

亜急性毒性に関する公表文献2報を追記したということで、具体的に言えば、50ページの(5)と(6)になります。

この記載の内容については、先生方から特にコメントはございません。

〇〇、これでよろしいですか。

○ ○○

結構だと思います。

○ ○○

毒性の先生方も確認していただいていると思いますので、これでオーケーということで

進めさせていただきます。

続いて、64、65ページです。代謝、免疫毒性及び発達免疫毒性に関する公表文献を8報追記しております。65ページは*in vitro*代謝試験ということで、これは先生方の御意見に基づいて、このところに記載をしていただいているということです。それから、②、③についてもそこに追記をさせていただいているということです。（2）動物体内における代謝物分布の①、②、③についても同様に先生方の御指摘でこちらのほうに記載をさせていただいているということです。

まず、代謝関連ですので、〇〇、内容並びにここの場所での記載でいかどうか、御意見をいただけますか。

○ 〇〇

動物体内動態試験に関連する部分は、今御説明いただいたとおりで、それ以上の意見は特にありません。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

○ 〇〇

今の評価書の記載のとおりで結構だと思います。試験の整理もよろしいかと思います。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、何か御意見がありましたら。

○ 〇〇

〇〇です。

特に追加の意見はございません。

以上です。

○ 〇〇

どうもありがとうございます。

どうぞ。

○ 〇〇

（2）動物体内における代謝物分布につきましては、5．動物体内動態のほうに移動されるという御意見でございまして、そのとおりに修正ということでよろしいでしょうか。

○ 〇〇

すみません。抜けていました。

〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

それでよろしいです。お願いします。

○ ○○

では、それで進めてください。

続いて、67ページの（3）免疫毒性のところからです。

①は28日間のアダルトラットを用いた免疫毒性試験で、これは審議済みでございます。

②は今回追記ですね。公表文献、免疫毒性の検討ということで、これもアダルトラットに28日間経口投与したときの免疫毒性について検討しているということです。

③についてもアダルトのマウスについての28日間強制経口投与の結果です。

（4）が発達免疫毒性の検討ということでございます。ここの書きぶりと記載の方法についても先生方の御意見をいただきたいと思えます。

まずは免疫毒性のところの記載ということで、○○から何か御意見はございますでしょうか。

○ ○○

まず、②の通し番号37番の文献のところなのですけれども、これは先ほど伝え忘れていたのですが、一番最後の33行目に書いてある白血球遊走阻止の減少のところなのですけれども、これが具体的にどんな実験をやられているのかというのを調べると、過去の文献を引用していて、その過去の文献が古過ぎて取れないという状態です。実験方法が確認できないので、この文章はしっかり確認ができていない状態ですので、取りあえずこの白血球遊走阻止のところは一回消していただいて、実際に文献を見てからまた判断できればと思っております。

○ ○○

ありがとうございます。

これは、引用文献なのですね。だから、生のデータが見られないということで、ここの記載は省いておいたほうが良いという御判断ですかね。それでよろしいですか。

○○、いかがですか。

○ ○○

確認できないことは記載しないほうが良いと思いますので、取りあえず削除しておくということでよろしいかと。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

私も同意します。

○ ○○

ということで、ここの記載を削除していただくということで御異論はございませんね。

では、事務局、そのように進めてください。

○○、③はいかがですか。

○ ○○

③はこのままで大丈夫かと思えます。

○ ○○

ありがとうございます。

次は（４）発達免疫毒性なのですが、この記載と内容について、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

こちらも問題ございませんけれども、○○からのコメントにありますように、抗体価以外の情報も試験結果がありまして、DTHの小さいもの、遅延型過敏反応も低下するというのと、あとは貪食能が低下するという２つがございますので、そちらも併せて記載いただければと思います。

○ ○○

貪食能の低下と遅延型T細胞ですか。

○ ○○

遅延型過敏反応です。DTH反応というものです。

○ ○○

反応の低下も追加したほうがいいだろうということですね。

発達免疫毒性、○○、何か御意見はございますか。

○ ○○

いえ、特にないです。

○ ○○

○○。

○ ○○

追記をしたほうがより分かりやすいと思うので、御提案どおりで結構かと思えます。

○ ○○

ありがとうございます。

○○からいかがですか。

○ ○○

今、○○が言ったものに同意です。

○ ○○

では、貪食能の低下と遅延型過敏反応の低下ということを追記していただいて、文章に盛り込んでください。

ということで、（４）発達免疫毒性の検討まで終わりました。

続いて、87ページの代謝物に関する公表文献２報を追記したということですね。これについては、ニコチン性アセチルコリン受容体に対する作用を２種類ということですね。

○○、お願いします。

○ ○○

〇〇です。

先ほど御議論いただいた内容で、この記載のとおりで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。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

結構だと思います。

〇 〇〇

では、代謝物に関する公表文献 2 報については、この書きぶりで記載するという事です。

ちなみに、〇〇からコメントは何もなかったのですね。では、このとおりに進めてください。

〇 〇〇

では、続きまして、公表文献の疫学の部分の記載について御説明いたします。前回の調査会で御意見をいただいた部分の追記などをしていたものでございます。

73ページをお願いいたします。

10行目下のボックスに記載してございますが、II. 14. (1) ⑦と(2)を追加してございます。また、II. 14. (3) も追記してございます。

まず、73ページ21行目からのII. 14. (1) ①の文献なのですが、こちらの74ページの3行目のところ、「職業や家庭における使用」というところの「職業」について、〇〇から「職場」のほうがよいと思えますという御意見をいただいております。事務局より御参考までに原著における記述を下につけてございます。こちら、御確認をお願いいたします。

続きまして、76ページの23行目下からお願いいたします。

小児期発達遅延等の関連について、イミダクロプリド以外のネオニコチノイド系農薬等の検討結果を追記するという事で前回御意見をいただいております。追記をしてございます。

〇〇、〇〇、〇〇から御意見をいただいております。〇〇から〇〇、〇〇の御意見が出た段階で修正に同意ですという御意見をいただいております。

27行目から各先生方の修正案を記載してございます。

〇〇からは、JECSのところを丁寧に修正いただいております。小児期の発達遅延という修正ですとか、ASQ-3を丁寧に記載するという事で御意見をいただいております。また、次のページ3行目から事務局案で食習慣と簡単に書いていたところなのですが、食品摂取量ということで具体的な食品を書くような形で御意見をいただいております。

9行目からは〇〇の修正案でございます。〇〇からは、環境省のホームページ等で日本

語でエコチル調査となっているので、わざわざJECsという英語表記のみを用いる必要はないと思いますという御意見をいただいております。11行目などにエコチル調査と記載していただいて、簡潔な記載に御修正をいただいております。また、同様に食習慣のところは食品摂取量として具体的な食品を記載していただいております。

22行目から〇〇の修正案ということで、26行目のところ、小児期の発達遅延という修正ですとか、「による判定」と丁寧な記載をいただいております。また、30行目の下のところにも小児期の発達遅延と修正をいただいております。

疫学文献については以上になります。こちらについてどのような記載がよろしいか、御審議をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

ヒトにおける知見で疫学研究のところですが、74ページは〇〇から「職業」よりも「職場」の用語がいいのではないかなという御意見です。”such as occupation”というところの訳ですが、〇〇、これでいいですか。

○ ○○

単純にこれは職業ばく露と家庭における使用ということを対比されてあったのだと思うのですが、後ろにばく露がついているから、職業ばく露というののもなと思って、「職場や家庭における」というのがいいかしらと思ったのですが、正確には確かに職業だと思います。どうでしょう。

○ ○○

疫学の先生、〇〇、いかがですか。

○ ○○

正直どれでもいいかなと思うのですが、職場とか職域とか、そういう言葉でも全然違和感はないので、そちらのほうがしっくり来る先生方が多いのであれば、修正に賛同します。

○ ○○

ありがとうございます。

「職場」で行かせてもらいましょう。こちらのほうが分かりやすいような気がします。

○ ○○

〇〇、いいですか。そうすると、20行目にも同じ記載が出てくるのですが、

○ ○○

そうなのです。

○ ○○

74ページの。

○ ○○

すぐ下です。

○ ○○

74ページの20行目に、もしかしたらほかにも出てくるかもしれないのですけれども。

○ ○○

確かに。

○ ○○

75ページにも出てきます。全部まとめて修正ということでよろしいですか。

○ ○○

「職場」にまとめて修正しましょうか。お願いします。

○ ○○

すみません。よろしくお願いします。

○ ○○

かしこまりました。

○ ○○

続いて、76ページです。イミダクロプリド以外のネオニコチノイドと小児期発達遅延との関連性ということで、文章を○○、○○、○○に修正していただいています。いずれも記載ぶりの内容かなと思うのですが、どうしましょう。○○から御説明いただけますか。

○ ○○

最初の2011年から2014年の3月というところですが、あくまでこれはこの期間に登録された妊婦ということが分かりやすいほうがいいのかなと思いました。その後、4歳までの子供の発達遅延との関連を見たというのが分かりやすいほうがいいかと思い、この記載にしました。あとは、判定というところは○○からの修正を使ったということになりますが、○○の修正を見ていまして、実際はスコアというのが正しいのかなとも思いました。

食品摂取のところは食品摂取量ということで、その前の76ページの真ん中の文献等でも調整した変数が書いてありましたので、合わせる形で追記をしています。豆類というのが、文献の中では”soy and soy products”のような感じで書いてあったので、大豆製品という記載にしております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

今のところを説明します。結果的には○○の大豆、大豆製品、”soy”とか”soy products”と書いてあるので、そちらが正解で、私が何でこうなってしまったかと言いますと、実はホームページでは、論文発表されたもの全ての研究について日本語で著者が概要を説明しているページがあり、日本語できれいに説明されていたので、それをそのまま記載してしまったということです。そこには「茶、米、豆類、いも類、野菜類、果物類」と書いてあ

るのですけれども、今、〇〇のご意見とちょっと違うなと思ひまして、本当の文献のオリジナルのところに行ったところ、先ほど言ったように”soy”と書いてあったので、厳密には”soy”が正しいと思ひて、”soy”のほうにさせていただけたらと思ひます。

あと、ほかの記述で、研究集団をどう定義するかというところが人によって様々だったかと思ひますけれども、これも研究者の書いている日本語の定義にできるだけ従ひまして、特に他の先生と違ひるのは、妊婦とその子供の8,538組というのがこの研究の解析のペー
スになっているので、これを極力生かしてこのように書いてしまったというのがあります。

以上になります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、コメントをお願いできますか。

〇 〇〇

私のほうは一番最初の段階で手を入れているのですが、気になったのはスコアによる判定というところですが、これは発達のスコアで分析しているのではなくて、スコアによってカットオフ値を設けて遅延しているか、遅延していないかのあくまでに二値で解析を行っていたので、そういう意味で、スコアによる判定というのと発達遅延、発達スコアや発達を見ているのではなくて、あくまで発達遅延があるかどうかを分析しているというところで、そこを直したくてそのような形になりました。それは御検討いただければと思ひます。

あと、アンケートのJ-ASQ-3というものですけれども、これがどうやって日本語で訳されているのかなというのを見ていたのですが、この辺が、多分〇〇のところにあるアンケートの用紙、これは私が多分初めに英語のものをそのまま載せてしまったのですが、この日本語版乳幼児発達検査スクリーニング質問票第3版というこの言い方が本当に使われているか分からなかったのですが、きっとエコチルのほうがこれを使っているのであれば、元のそれでいいのかなと思ひました。

ということで、私はそれだけです。以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

3名の先生方の修文をコンパインしながらいい表現にするのが一番いいかなと思ひますが、〇〇、コメントをお願いします。

〇 〇〇

3人の先生方はそれぞれ丁寧に直してくれているので、全部をいいところ取りしたらいいと思ひますけれども、正確な記述というので、8,538人についての説明は恐らく〇〇の修正で一番正確なのだと思います。

アンケートの日本語の表記をどうするか、僕もあまりどちらが一般的なのか分からないので、専門の〇〇か〇〇をお願いしたいと思ひます。

あと、〇〇はJECSを削るような感じで書かれていますけれども、これもエコチル側で一体何を一般の名称として使うのか、英語のアブリビエーションだけ載せるのはあまり適切ではないというのだったら消すというのもあるでしょうし、出すのだったらフルスペルでやるのか、よく分からないですけれども、一般的にエコチルの表記をどうするか、エコチル側のほうの考えも参考にしたほうがいいかなと思いました。

以上です。

〇 〇〇

事務局、今までのコメントを聞いて何か修文できますか。なかなか難しいような気がするのですが、〇〇。

〇 〇〇

では、後でちょっと考えますか。

〇 〇〇

ありがとうございます。やはり専門家の先生方に考えていただいたほうが良いと思うので、よろしく願いいたします。

ということで、事務局、よろしいですか。

では、続きは80ページから中毒事例の話があるのですけれども。

〇 〇〇

80ページをお願いいたします。

18行目のところに【事務局より】ボックスがございますけれども、前回、その他の情報（中毒事例）について国又は地域名を追記するよという御意見をいただきまして、表71のほうにその情報を追記してございます。こちらについて特段御意見はいただいてございません。

また、82ページの16行目から(3)②尿中排泄試験－2というのを追記してございます。こちらについても特段御意見はいただいてございません。

以上でございます。

〇 〇〇

よろしいですか。

80ページについても、それぞれの国等を明記していただいたということです。

それから、(3)についても、尿中排泄試験をここに記載していただいたということです。

これについて、先生方、コメントは特にございませんね。これでよろしいですか。

〇〇、これでよろしいですか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。では、この記載で進めさせていただきます。

では、事務局。

○ ○○

では、続きまして、机上配布資料7をお願いいたします。

こちらは、リスク管理機関から提出された文献報告書において第2段階で適合性なしとされた文献の一覧でございます。

提出された資料では、海外評価書に引用されている文献と引用されていない文献が別々のリストになったような形で出されてございまして、既にこの中で情報募集によるものとして幾つかの文献、また、先ほど御紹介しましたように、先生方から追加で意見をいただいた文献をすくい上げているものが幾つかございます。

先ほどまでで評価に使用する文献、こちらの評価書に記載するものを御審議いただいたところでして、これらのイミダクロプリドの毒性プロファイルなどが確認できたという状況になりますので、この第2段階で適合性なしとされた文献、ほかのものについて、もし適合性なしとした判断理由が適切でなく、食安委ガイダンスの評価の目的との適合性に関する基準を満たす可能性があると考えられる文献がございましたらお知らせくださいとお願いをしていたものでございます。よろしくお願いいたします。

○ ○○

第2段階で適合性なしとされた文献の中でピックアップできるものがないかどうかという事務局の問合せでしたけれども、今のところ、先生方から特にコメントをいただいております。何か先生方でお気づきになったところというのがあれば言っていただきたいのですけれども、いかがでしょうか。

事務局、確認です。グレーで塗り潰されているところはリスク機関から追加提出されたのですか。

○ ○○

グレーのものはリスク管理機関から追加提出又は先生方から御意見をいただいてこちらで原著を手配したもののどちらかということです。このグレーのものは先ほどの公表文献リストに入っております。その中で評価に使用する、使用しないということで分類をいただいたものになります。グレー以外について拾い上げるような観点のものがございましたら、お知らせください。

○ ○○

ありがとうございます。グレー以外についてですね。

先生方、いかがでしょう。事前にこの辺はチェックしていただいていると思うのですが、莫大な量ですが、○○、何か気づかれたことはございますか。

○ ○○

いえ、特には。私がざっと見た感じでは、追加すべき文献はないと判断します。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

私もざっと見た限り、これはという文献には当たらないかなと思って見ておりました。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

お二方と同様でございます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生方でぜひこれは取り上げたほうがいいのではないかというものがあれば、言っていただければと思います。

よろしいですか。では、この第2段階で適合性なしとされた文献から取り上げる必要はないという判断で進めさせていただきます。

事務局、次をお願いします。

〇 〇〇

では、評価書案の72ページをお願いいたします。

こちらは公表文献のまとめを記載しているところでございます。

7行目からボックスを設けてございます。公表文献（疫学以外）を含め、公表文献における研究結果の概要を追記しましたというところで、その次の記載のところ、次回以降に具体的な試験を評価書案たたき台にというのは、前回の記載を残しておきまして、誤っておりました。申し訳ございません。こちらは修正してございます。

こちらなのですけれども、9行目から記載がございまして、まずは提出された文献について、文献の検索期間ですとか収集された公表文献、選択されたものが出てきたということに記載してございます。

また、73ページに参りまして、さらに海外評価機関で引用されている文献について記載してございます。

その後、4行目から情報募集や専門委員等からの情報提供で追加された文献を記載してございます。

そして、その下に実際に使用した文献を記載するという形にしてございます。

前のページに戻っていただきまして、72ページの【〇〇より】というところを御覧ください。①として公表文献の取扱いの全体像を記載ということで、今の記載のところですが、こちらについて11ページのⅡ．安全性に係る試験の概要の前に記載してはいかがでしょうかといただいております。また、その際は記載を簡潔にしてもよいのではないかというような御意見をいただいております。また、②として、公表文献を引用している項目について、記載ぶりに揺らぎがあるのではないかとといった御意見をいただいている

ところでございます。

こちら、【事務局より】として追記してございますが、1点目につきましては、イミダクロプリドの公表文献も含めてADI等の評価がなされた海外の評価書を幾つか確認しましたけれども、いろいろなパターンがありますということで、JECFAの2023年の評価書ですと、冒頭のところに文献の収集方法ですとか収集数、選択数等について記載されているという状況でございました。また、Health Canadaのほうですと、初めのほうに公表文献も評価に用いたということを簡潔に記載しているというようなところでございます。一方、EMAですとかJMPRですと、文献をどう収集しましたといったことは特に記載はございませんで、試験の記載のところに参照番号がついておりまして、後ろの参照番号と突き合わせることで文献だということが分かるというような形となっておりました。

また、②のところ、公表文献の評価書での記載ぶりということなのですが、公表文献ですということですか、公表文献リストの通しナンバーのどこに対応しているといった情報なのですが、こちらは円滑な御審議のために調査会資料において付記しているものでございまして、公表される評価書では省略して、参照から特定ができるような形、Health CanadaやJMPRなどと同じというような形になってございます。

また、73ページをお願いいたします。

9行目のところ、〇〇から疫学についてということで、疫学の公表文献数は記載しますかというコメントをいただいております。

こちらはII. 14. 以降のところなのですが、疫学はこのように本文中に文献の報数などを書いていることが多かったのですが、これまでの再評価剤では特に疫学についてはまとめのところに報数は書いていなかったという状況でございまして。

では、こちらについて御確認をお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

72ページです。公表文献の取扱いの全体像を記載する場所について、〇〇からのコメントですが、実際に事務局からの回答で海外でもいろいろなパターンがあるということです。どちらが分かりやすいかということがポイントになってくると思いますけれども、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

私がこれを書いたのは、要するに公表文献をどこのページから採用するかと考えると、評価書のある場所に公表文献の結果の記載があるとすると、一般的にはこの後にずっと公表文献の記載があると理解します。たとえば、必ずしもそうではない、つまり公表文献の結果が項目ごとに記載されるときに、ここまでずっと公表文献の研究結果が出てこないとなかなか分かりづらいなと思われました。そのため、公表文献の結果については、その項目の最初に示すなり、それぞれの結果の項目のタイトルに公表文献だということが分かるよ

うにするか、どちらかかなと思いました。

私からは以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

前に書くよりは後ろに今のままで記載したほうがいいかなという気もするのですけれども、ほかの先生方、御意見は。

○○、御意見はいかがですか。

○ ○○

ちょっと難しいですね。ただ、評価書の作りとして公表文献を使った評価書も出ていますよね。そちらでは後ろに記載していたと思うので、急に作りを変えるというのもどうかかなという気がするのですが、今の形でもよろしいのではないかなという気はします。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、既にということなのですが、いかがですか。

○ ○○

分かりました。特に皆さんがそれでよければ、私自身の個人的なというか、既にその形でずっと書いているということであれば、それで結構です。

○ ○○

どうもありがとうございます。

では、これまでと同じような記載ぶりをお願いしたいと思います。

それと、○○から2番目の公表文献の引用パターンについては2つありますということですが、事務局からこのような回答がありました。○○、いかがですか。私たちが分かりやすいように書いていただいているということです。

○ ○○

私は単純に記載整備のところだけだったので、公表文献として疫学以外では報数が書いてあるものの、疫学で書いていないということを指摘しました。ただし、疫学はそもそも全てが公表文献ということで細かく書いてあるということであれば、ここで数字をあえて書いていなくても結構かと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。今のままでいいということですね。

○ ○○

今のままで結構です。申し訳ないです。

○ ○○

ありがとうございます。では、このままでいかせていただきます。

では、事務局、次をお願いします。

○ ○○

では、公表文献のまとめまで御審議ありがとうございました。

これで公表文献関係の御審議が全体的に終了ということで、かなり前から継続となっておりますので、かなり前から継続となっております。

評価書の55ページをお願いいたします。

28行目にボックスがございまして、○○、○○からコメント等はございませんといただいているところではございます。

II. 10. (1) 拡張1世代繁殖試験(ラット)でございます。57ページをお願いいたします。

4行目からボックスを設けておりますけれども、1月の第23回の調査会にて、雌のT細胞依存性抗体産生の低下について、KLH投与からサンプリングまでの日数の情報、公表文献の内容等を確認の上、引き続き議論することとされております。

これまでいただいたコメント等は机上配布資料1から5、また、KLH投与からサンプリングまでの日数の情報は机上配布資料6にございます。また、先ほどの免疫毒性の文献ですとか発達免疫毒性の文献ですね、こちらの中の抗体価などの情報を机上配布資料8という形でまとめてございます。

また、1月のときに御意見がございました本試験施設における背景データの個別の値については、当時のデータが残っておらず、提供することができないとの回答があったところでございます。

こちらについて、机上配布資料1から6というのはこれまでに御覧いただいたものになりますが、追加で8というものも御用意してございます。

1ページ目から文献のまとめを記載してございますが、最初が文献の通し番号37のものを記載してございまして、Table 1ということで応答の数字をまとめてございます。

また、6行目から、こちらはマウスの試験でありますけれども、通し番号35ということで、こちらから文献から数値を抜き出したものをつけてございます。

また、3ページ目のところ、こちらは文献の通し番号36です。こちらについても同じように応答の数字などを書いているところでございます。

では、こちらを御利用の上、御審議のほど、お願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

発達免疫毒性をどう評価するか、どう判断するかということがポイントなのですが、○○、何回もいただいているのですけれども、もう一度コメントをいただければと思います。

○ ○○

○○です。

以前からいただいている拡張1世代繁殖試験の免疫毒性に関しましては、やはり非常に

データがばらついてなかなか判断が難しいところではありましたけれども、今日もお話をしました文献通し番号36です。机上配布資料8の3ページ目の文献でありますけれども、こちらは発達免疫毒性のほうになりまして、妊娠時からイミダクロプリドを投与されているという状況ではありますけれども、生まれた児の評価をしますと、やはり免疫毒性がある。特に抗体産生の低下がある。こういったデータを見ますと、ばらつきの中にも若干低下があるというのはある程度意味のあるものなのかなというような印象は持っております。取りあえずそういう感じで、以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局から提出していただいた机上配布資料10というのが非常に参考になると思うのですが、いろいろな各試験のデータをまとめていただいて、いかがですか。これを見ていただいて、○○、何かコメントはございますか。各試験の比較になります。

○ ○○

机上配布資料10ですけれども、ばらつきが多かった試験はコホート3のところかと思えます。今お話ししました36番の発達免疫毒性のものがNo.36の一番下のものになるのですけれども、上が37番です。これは普通の免疫毒性試験でありますけれども、37番、36番ともにやはり抗体の低下、細胞数、免疫の低下というのがみられているという流れからしますと、ばらつきがどうしてもあるので断定はできないのですけれども、やはりばらつきの中での低下というのは、抗体価に関してはある程度意味があるのではないかと思います。以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

36番と37番の論文から何らかの影響があるのだろうという判断だと思います。

拡張1世代繁殖試験、特にコホート3のほうなのですが、これもコホート1もコホート3もそうなのですが、これは体重の影響が出ていますよね。拡張1世代繁殖試験の体重の影響が免疫系に影響するということはないのですか。

○ ○○

体重の低下が直に免疫に影響するというものもあればそうでないものもあるので、これは分からないですね。すみません。

以上です。

○ ○○

○○、御意見はいかがですか。

○ ○○

僕も体重の低下と免疫系の関係について詳しくないので、すけれども。

○ ○○

分かりました。

〇〇、御意見を申し上げます。

〇 〇〇

やはり体重低下とかがあると非特異的な影響として免疫系の作用として出てしまって、そこを免疫抑制の影響みたいに拾ってしまう可能性がある、それは取り過ぎな状況にあるのかなど。そこは慎重に評価しなくてはいけないと思うのですよね。なので、できれば体重増加抑制がないところで免疫系の動きがあるというのが本当は一番説得力のある話なのかなとは思っています。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

私のほうから追加できるような情報は持ち合わせていませんけれども、〇〇の御説明で納得できました。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、御意見いかがですか。

〇 〇〇

私、以前DOHaD研究をかじっていたときに、マウスの話ですけれども、母動物の餌を半分にして、無理やり子供の体重を小さくしたことがあるのです。脳だけではなくて実は免疫系とか肝臓の造血系とかにも影響が出ていて、その影響は生後7週までそれが恒常的にずっと変わらない、形態的にキャッチアップしなかったのです。だから、低体重が免疫系に影響することはあり得るのだなとは思っていたのですけれども、先生がおっしゃるとおり、その剤によって違う、毎回出るわけではないというのはそうなのだなど。

〇 〇〇

ありがとうございます。

これは随分前ですけれども、免疫抑制剤の免疫毒性を評価していた経験があります。そのときに、体重に何らかの影響する場合は慎重に判断しなくてはいけないということで、先ほど〇〇が言われたように、体重の影響のないところで免疫毒性の有無を判断するということ実施していました。ただ、剤によって違う可能性もあると思いますので、〇〇、ぜひコメントをお願いできればと思います。

〇 〇〇

御議論ありがとうございます。

非常に難しいところで、やはり先生方が共通しておっしゃられるように、体重に影響が出るところでは、例えば免疫担当の臓器、胸腺や脾臓とかというのは往々にして臓器重量が下がってきますし、それから、リンパ球も減少してくる。それに付随してこういった抗体産生能が下がってくるとか、そういうのが関係してくるのかなということで、一般毒性

的な判断からすると、そこまで詳細な免疫毒性をみたことはないのですが、体重増加抑制又は体重減少という現象を伴わないで免疫担当の臓器が変化する。そういったところで一応判断できる。そういう線引きができるのかなと個人的に思っていました。

ただ、非常に難しい判断というのは〇〇の御意見を伺っても考えられるのですけれども、このデータを見てどういう用量から影響が出ているのかなという線引きが何かできるような、そういったほかの状況も判断、かみ合わせて、ここからは毒性と取れるのではないかというような判断ができれば一番いいのかなと今伺って考えていました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

いろいろな御意見があると思うのですが、論文から言えば、これは免疫系の影響ありという判断で行けると思っています。ただ、拡張1世代繁殖試験については、傾向はあるけれども、ばらつきがあって有意差が認められないということですよ。先ほど言いました体重の影響がトップと出るので、それ以下のドーズでは変化がないということですよ。拡張1世代繁殖試験に関しては一応影響は明らか、明らかでなかったという言い方がいいのかな、という表現をしたらどうかなと思ったのですが、〇〇、御意見をお願いします。

〇 〇〇

この引用文献の36番を見ると、こちらは体重に影響が多分なくて影響が出ているのです。ちょっと気にしなくてはいけないのは、36番は強制経口投与しているので、ばく露の条件が違うという部分があるのだと思うのです。農薬なのでやはり混餌でというのが通常のばく露の条件なので、そういった面で見ると、拡張1世代繁殖試験のほうの試験で判断をするべきだろうと。今、〇〇が言われたように、やはり体重影響が免疫系に影響する可能性というのは否定できないですし、可能性としては非常に高いと思うのです。そういったことからすると、当たり前ですが、仮に影響があったとしても、拡張1世代繁殖試験の無毒性量自体は変わらないと思うのですよ。だから、確実にあるとまでは言い切れませんが、ないと言ってしまうのは現状では難しいのかなと。免疫系に影響が出てくるドーズというのは、この試験では判断ができないのではないかなという気はするのですよ。だから、今、〇〇が言われたように、今の評価書案だとなかったと書いてあるのですよ。認められなかったとなってしまうのですけれども、可能性が示唆されたとかというのは駄目なのですかね。評価書だから結論づけなくては駄目ですか。

〇 〇〇

ばらつきが多くて有意差は認められなかったけれども、可能性が。どういう表現がいいのだろう。

〇 〇〇

「可能性を否定できなかった」でしょうか。

〇 〇〇

「否定できなかった」、そういう表現でもいいのですが。

○ ○○

御判断としては、可能性は否定できないというのは、ほかの所見でも使っていただくような文言だと思います。今回、食品健康影響評価のところまで行っていただくとお分かりいただけると思うのですが、T細胞依存性抗体産生がどの用量からというところで線引きできない場合に、56ページを御覧いただくと、100 ppmの毒性量が、ここにありますとおり、一番小さい値ですと5.8 mg/kg体重/日になってまいりまして、90ページの現状の各試験成績の中で一番小さい値が5.7 mg/kg体重/日というもので比較的近いところになっていまして、ADIに影響が及ぶかどうかというような毒性学的な意義ですね。ここら辺も併せて、食品健康影響評価のところでも御議論いただく必要があるのかと思って今聞いていたところでございます。

あと、机上配布資料10につきまして、情報に誤りがあるのではと今気づいた点がございまして、大事な議論していただいている資料なのですけれども、大変申し訳ございません。児の体重なのですけれども、この表を御覧いただくと最高用量のみで影響があるような記載ぶりになってしまったのですけれども、評価書の57ページにお戻りいただきますと、試験自体としましては300 ppmから影響があるような試験であるということで、表の作りがうまくいってなくて申し訳ございません。

○ ○○

○○、御意見を申し上げます。

○ ○○

今の御説明もあったかと思うのですが、ただ、ADIの設定根拠に近いようなドーズでというお話でしたが、抗体産生能の低下というのがそこまでのウエートを示す所見かどうかというところが分からなくてというか、毒性学的な意義という話になってしまうのですが、もちろん免疫学的な影響というのは否定できないというのが現状かと思えます。

その上で、用量設定をするようなNOAELを決定するような試験と同等の所見としてこれは並べていいようなものなのかどうかというところがまだ明確な線引きができないので、そこまでの重みづけをこのT細胞の影響とか抗体産生能に持たせることができるのかなというところもしっかり議論しなくてはいけないのですが、私はあえてそこまでの重みづけはないのかなという判断でいいのかなと思っております。

○ ○○

この試験に関しても、背景データが乏しいというところもあるのですよね。そこも気になっているところで、どうなのですかね。

○○、御意見はありますか。

○ ○○

ちょっと難しいですね。この試験、やはり○○も言われたように重みづけというところ

もあるし、今回のこれで本当に評価できるのかというところで、疑われたとかそういう表現よりも、発達免疫毒性は評価できなかったということにして、加味していないと。加味していないでNOAELを設定したというようなことが分かるように評価書に書き込んだらいかがでしょうか。私の意見でした。

○ ○○

ありがとうございます。

ばらつきが大きくてというのと背景データが明らかでないということで、今回は、傾向はみられるかもしれないけれども、明確には評価できなかったという記載ぶりかどうかということなのですけれども、○○、いかがですか。

○ ○○

その表現でよろしいかと私も思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○。

○ ○○

結構だと思います。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○でございます。

私もそれでよろしいかと思えます。体重減少のこともあって正確には評価できなかったということだと思えますので、ただ、傾向としてはあったということは消さないほうがいいなと感じてはありましたけれども。今の評価できなかったとするのが一番いいかなと思えます。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

評価できなかったでいいとも思うのですけれども、何となくあるのではないのかなと思えます。やはり生殖試験というものはばらつくのが前提の中でエキスパートジャッジでいつも悩んでいる我々としては、ばらつきの中でも36番、37番より短い期間でこの剤はそういうポテンシャルを持っているという背景の中でばらつく難しい拡張1世代繁殖試験をやったというときに、評価できなかったでいいのですかね。

○ ○○

拡張1世代繁殖試験のところの書きぶりがそうで、実際に文献の36番、37番は投与方法は違いますけれども影響が出ていますので、それはきちんと書かなくてはいけないと思っ

ているのですけれども、どうですかね。

○ ○○

記載したほうがよろしいと私も思います。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

評価できなかったのか、判断できないなのか、その辺の表現が。

○ ○○

「判断できなかった」、でしょうか。

○ ○○

そこはそう書かないといけないのかなと思います。

以上です。

○ ○○

「判断できなかった」という表現のほうが良いと思います。

○○、そういう表現でよろしいですか。

では、その書きぶりを事務局のほうで修正していただけますか。

○ ○○

この試験に関して、結果のデータのばらつきと背景データが十分でなかったことから判断できなかったとの記載でしょうか。

○ ○○

そういう記載にしてもらって。

○ ○○

「増加の傾向は認められたが」というのは、文献についての御意見もありましたが。

○ ○○

これは、文献はやはり盛り込んでもらわなくてはいけないと思うのですよ。

○ ○○

いいですか。特に反対するわけではないのですけれども、今の拡張1世代繁殖試験のほうでは評価できなかった、もしくは判断できなかったとして、文献情報を基に評価することになると、10 mg/kg/日以上でヒツジ赤血球抗体価の減少というのがこの36番では認められているわけですね。強制経口投与とはいえ無毒性量が得られていない状態で、ADIとかを考えると難しいのではないかなという気がして、僕はできれば拡張1世代繁殖試験のほうの高用量は有意差はないけれども低下傾向があったという話は入れて、ただ、体重減少の影響が否定できないので、発達免疫毒性については評価できないというスタンスでいいと思うのですけれども、100 ppm、今の無毒性量であれば懸念はないだろうと判断できるのではないかと僕は思っていて、実際にはあるとは言えないけれども、今の

無毒性量で懸念はないだろうという評価を拡張1世代繁殖試験のほうでできないかなと考えたのですけれども、いかがですか。

○ ○○

その場合に、この論文の情報は明記しますか。

○ ○○

論文のほうは、その場合は、先ほど言ったように論文のほうは強制経口投与ですから、用量自体は拡張1世代繁殖試験のほうできちんと無毒性量が取れていれば、そちらを採用するということでもよろしいと思うのですよね。実際に100 ppmという値は、mg/kg体重/日にすると、親だと5.幾つですね。子供だと11とかそういう値ですけれども、だから、強制経口投与の10 mg/kg体重/日という値とある意味結構パラレルで、強制経口投与のほうが多分影響として強く出ると思うのです。だから、拡張1世代繁殖試験のほうの100 ppmで問題がないと判断できれば、仮に発達免疫毒性があったとしても、そこを基にしたADIであれば懸念はないと結論していいのではないかなと思うのです。

○ ○○

強制経口投与ですから、これはC_{max}依存性の免疫系の影響は十分に考えられますので、もう一つはやはり全く状況が違うのですね。それはよく分かります。

難しい話ですね。先生の言われることはごもっともだと僕も思います。全体の影響を考えたときにはそういう判断するのがいいのかなとも思います。

○○、御意見を。

○ ○○

難しいですよ。ただ、今、○○がおっしゃられたように、全体的に見るとやはり文献情報が独り歩きと言うのですか。低用量から影響があるということが出てしまうので、でも、10 mg/kg体重/日のところにそういった影響があるということを強制経口投与だと限定できるのであれば、むしろ拡張1世代繁殖試験のほうでしっかり、しっかりとは言いませんが、疑わしいというところは残しておいて、そうすると、NOAELは結局これはどこになるのですかね。

○ ○○

100 ppm、一番下です。

○ ○○

一番下ですか。大体10 mg/kg体重/日あたり、5.8 mg/kg体重/日とかというところであれば、妥当なところに決着するという事も考えられますので、私は○○のお話を聞いてなるほどと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○でございます。

○○が総合的におまとめくださって、確かにそのとおりだなと感じております。拡張1世代繁殖試験のほうの100 ppmであれば、一応これは大丈夫ということは言えそうだと思いますし、C_{max}との関係で強制経口投与とは違うよというところもきちんと書き込めれば、無毒性量がきちんと示せるというところからしても、そのほうがいいのかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

皆さんの御意見はごもっともだと思いました。

どこに書くかというところが問題だと思うのですが、文献36番の68ページの(4)発達免疫毒性の検討(ラット)の一番最後のところに、なお、拡張1世代繁殖試験においては、この用量では免疫系に影響はなかったというのを一文書けば、免疫には影響があるのだろうけれども、無毒性はちゃんと取れていますよと書けるのかなと想像したのですが、書き場所に苦労するなと思って聞いていました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、今までの御意見を聞いて。

○ ○○

○○に全面的に支持したいのですけれども、もう一つ、僕、ちょっと思い出したのですけれども、これは抗体が低下するのは雌だけなのですよね。だから、そこをまた加える必要があるのかどうかというところはどうでしょうか。

○ ○○

何で雌雄差が出るのでしょうか。不思議で仕方がないのですけれども、今、いろいろな議論をいただいて、○○の御意見で拡張1世代繁殖試験のほうをまとめていこうという意見に傾いていると思います。

これは修文をしなくてはいけないのですけれども、○○、修文の案を考えてもらえますか。

○ ○○

拡張1世代繁殖試験のほうですか。

○ ○○

そうです。まずはそこです。

○ ○○

考えてみます。

○ ○○

事務局、それでよろしいですか。

○ ○○

ちょっと事務局と。

○ ○○

すみません。よろしくお願ひします。

それから、36番と37番の文献を引用するかどうかということですが、一応引用しておいて、投与方法は違うからということをお記しておけばいいのではないかなと思ったのですけれども、その辺、○○、いかがですか。

○ ○○

それがいいと思います。

○ ○○

パブリッシュされているデータですのでというふうに思いました。

毒性の先生方、いいですか。

親委員の先生、いかがでしょうか。

○ ○○

でも、どうしても雌だけというのが気になるのです。だから、hormonalな影響があるのかどうか。

それから、抗体産生が低下するということの意義というのが今後の免疫的な反応に関わってくるのだと思うのですけれども、今見られている状況でまとめていただけたところでは、拡張1世代繁殖試験というのがベースにあって、それと先ほど来ある経口投与という投与方法が違うという内容での参考資料に近いようなところのエクスキューズを入れたという状況で書けばいいかなと感じています。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、そういう方向でよろしいですか。

では、免疫毒性に関してはそういう方向で進めていただきたいと思います。

では、事務局、お願いします。

○ ○○

では、続きまして、評価書案の85ページをお願いいたします。

6行目下より【○○より】ということでコメントのボックスをつけてございます。代謝物M04の遺伝毒性についてコメントをいただいております。ニトロソアミンは齧歯類で強い発がん性が認められるため、ICH-M7では本物質が不純物とされた場合は、厳しい管

理が求められます。また、最近、Nitrosamine Drug Substance Related Impurities の登場により、各局は高分子ニトロソアミンに対する評価と管理のガイダンスを出しています。ここでは、問題となるニトロソアミン不純物が変異原性でないことを保証するためには、Ames試験陰性だけでは駄目で、*in vivo*のトランスジェニック試験が求められます。Ames陰性だけでは許容値は最大で1.5 µg/日です。

一方、ニトロソアミンの変異原性はαカーボンの代謝活性化による水酸化とβカーボンの部分構造に依存します。最終的にはアルキル化による変異原性です。本剤のM04はαカーボンに水素がなく、また、βカーボンはありません。代謝活性化は起きないと考えられ、適切なアルキル基も存在しないため、国立衛研の化学反応に詳しい研究者ではM04の変異原性はないと考えています。

しかし、ニトロソアミンの中でも、本剤のようなニトロソグアニジンに関する取扱いは各局で意見が一致していません。この問題は医薬では結構ホットな話題ですが、食品関連化学物質の分野ではまだ議論されてないと考えられます。今後、海外でも問題にするかもしれませんのでコメントしておきますといただいております。また、机上配布資料9ということで詳しい資料をいただいているところでございます。

本日、〇〇は御欠席ではございますが、同じく遺伝毒性担当の〇〇からコメントをいただけると伺っております。

〇 〇〇

〇〇、よろしく申し上げます。

〇 〇〇

〇〇です。

先ほど事務局の方から読んでいただきましたように、〇〇からのコメントのとおりだと思うのですが、こちらの代謝物M04ですが、御説明があったように構造的にはαカーボンがないということで、代謝活性化による変異原性の懸念というのは低いと理屈的には考えられるということが現時点で申し上げます。また、変異原性の懸念は低いということに関しましては、実際にAmes試験の陰性というのが現時点では支持していると考えまして、現時点でこの評価書に何らかの形で記載を残す必要はないと考えています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

医薬品のほうでは厳しい管理が求められているということですが、今ある代謝物M04のいろいろな*in vitro*、*in vivo*のデータ等を見て、今のところ明記する必要はないという判断で、〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

そのお考えで結構かと思えます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

議事録には今のディスカッションを明記していただくということでよろしいですね。よろしくをお願いします。

ほかにこの件についてコメントのある方はおられますか。

〇〇、何か。

〇 〇〇

いえ、大丈夫だと思います。代謝物M04はばく露評価対象物質でもありませんし、問題ないです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それで進めていただきたいと思います。

事務局、次をお願いします。

〇 〇〇

では、評価書案88ページ、食品健康影響評価をお願いいたします。

ばく露評価対象物質等につきましては、既にこれまでの御審議で審議いただいたものになっております。

7行目から9行目のところは、再評価の農薬のときに過去のテストガイドラインに基づき実施されていて相違点があるような試験、それが評価できるかどうかということで記載している文章でございます。こちらについて、〇〇より、細かいことですが、「適切に把握できると判断されたことから、評価に用いた」ということかと思えますという御意見をいただいております。

また、33行目から「各種毒性試験結果から、」ということで、現在のところ、発がん性、発達神経毒性、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかったと記載してあるところがございますが、先ほどの拡張1世代繁殖試験の結果なども踏まえまして、どのような記載にしたらよいか御審議いただければと考えてございます。

89ページをお願いいたします。

17行目から21行目に追記をしてございます。こちらは先ほどの代謝物に係る公表文献を追記して、代謝物でM01というのがイミダクロプリドよりも強い毒性を示すという知見があったことについて追記をしているところでございます。

こちらにつきまして、〇〇より、2つの文献で代謝物M01の作用について共通に書かれているのがアゴニスト作用なので、この文章でよいと思います。また、〇〇、〇〇よりも同意しますといった御意見をいただいております。

その後、ADIとARfDの案がございますが、ADIにつきましては前版と同じ数字を記載しているところでございます。ARfDにつきましては、イヌの亜急性毒性試験について用量の見直し、所見の見直しがございましたので、それを踏まえた修正ということで0.077 mg/kg 体重という値で案を記載してございます。

また、11行目から、再評価剤ということで、ばく露量につきましては本評価結果を踏まえた報告を基に確認することとするとしてございます。

また、93ページ目にも記載している【事務局より】がございまして、本調査会ではADI、ARfDを御審議いただくのですけれども、本調査会の審議終了後、動物用医薬品専門調査会においてイミダクロプリドの微生物学的ADIについて審議され、その結果が本調査会に報告される予定となっております。それについて情報提供をしているところでございます。

以上でございます。よろしくお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

88ページの食品健康影響評価のほうに入っていきたいと思います。

まず、○○から、「適切に把握できると判断されたことから、評価に用いた」という表現に変えたらどうかということなのですが、これはこれでいいのかなと思うのですが、○ ○、何かコメントはございますか。

○ ○○

細かいことではございますが、こういうふうに書かれてしまうと、把握できることからというのが誰が判断したのかなということになるろうかと思ったので、これを判断したから評価に使いましたという流れかなと感じたという次第でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

この修正案でいいと思います。よろしいですか。

では、ここはこの修正で進めさせていただきます。

それから、植物代謝の話です。ほかの先生方、これでよろしいですね。毒性の先生方、よろしいですか。反対意見はございますか。

○ ○○

事務局から失礼します。

これまで再評価の剤を何回か評価していただいております、いずれの剤についても共通で入れていたもので。

○ ○○

分かりました。そのまま結構です。

○ ○○

これまでの記載ぶりということで。

○ ○○

多分前半の部分も判断されることから、評価は可能と判断したというように書きたかったのだと思うのですけれども、「判断した」が重なってしまって、こういう表現で最終的に落ち着いていたのかなというところがございまして、申し訳ございません。

○ ○○

〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

承知しました。

〇 〇〇

私もその辺のことを気にせず、ごめんなさい。

〇 〇〇

たまたまここで気がついてしまったという私がいけないので、すみません。ありがとうございました。

〇 〇〇

いえ、そんなことはないです。では、原案どおりに進めさせてください。

〇 〇〇

はい。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

それから、植物代謝の先生方の御意見をお聞きしたいのですが、どなたかな。〇〇。

〇 〇〇

〇〇です。

この89ページは、私は書いたとおりですけれども、文献の表現とかを全て総合的に判断しても事務局の提案どおりで結構だと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇も〇〇もこれでオーケーということですので、89ページの表現はこのままで行くということです。

それと、重要なことがあるのですけれども、88ページの各種毒性試験の結果から云々のところでは、投与による影響は主に神経系（振戦等）及び体重（増加抑制）に認められた。発がん性、発達神経毒性、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかったということの記載、それから、その次のラットを用いた急性神経毒性試験において、振戦、運動能及び移動運動能の低下等が認められた。ラットを用いた拡張1世代繁殖試験において着床数減少が認められたという毒性所見のまとめがあります。ここで、この記載ぶりでいいかどうかというのを先生方に再度確認させていただきたいと思います。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

免疫毒性をどうするかですよね。

〇 〇〇

そうです。

〇 〇〇

発達免疫毒性と免疫毒性は分けて書くべきですか。

○ ○○

これは難しいところですが、免疫毒性自体はアダルトのもので特に明らかな免疫毒性ではない。GLPの28日間試験は一応トップドーズで影響が出ていますが、全身毒性によるものだから。

○ ○○

そうですね。これは全身毒性によるもので。

○ ○○

ということは、GLPの試験では免疫毒性なしという判断になると思います。それでよろしいですか。

○ ○○

免疫毒性についてはそう。だから、発達免疫毒性については、書くとすれば、次のページの拡張1世代繁殖試験のところで、こういう有意差はないものの云々かんぬんみたいな。

○ ○○

それを書くしかないと思います。

○ ○○

ということですよ。だから、それをもって、発達免疫毒性という言葉を使うかどうかですよ。

○ ○○

拡張1世代繁殖試験において明確な変化は認められなかったけれども、云々と。

○ ○○

雌のF1世代で高用量においてT細胞依存性抗体産生低下傾向が認められ、公表論文と併せて評価した結果、影響である可能性が示唆されたみたいな、これをそのままではないのですけれども、そんな感じではないですか。

○ ○○

あと、ここで文献情報をいかにどう使うか、ここもポイントになってくる。文献情報に関して言えば、幾つか本文中にも採用していますけれども、免疫毒性の36番、37番を加味するかどうかですね。

○○、いかがですか。

○ ○○

発達免疫毒性として捉えるかどうかということもありますけれども、まず、文献のほうは文献のほうでさっき経口投与で特殊な条件で判断しましたということなので、あえて食品健康影響評価のほうには持ってこなくていいのかなと考えます。その上で、拡張1世代繁殖試験において、なお書きで○○がおっしゃられたような一文は一応入れておいたほうがいいのかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

文献36番に関しては、あくまでも多分ADIとか食品健康影響評価とかの判断に用いることができない文献という位置づけでいいのですよね。そういう意味では、その辺のところをきちんと我々は判断したというところで、ですから、先ほど〇〇が言われていたようなところで、下の用量で出ているけれども、匹数も違うし、GLPではないだろうしというようなことも加味して拡張1世代繁殖試験の結果を重視したと。

〇 〇〇

全体的にはそうですね。

〇 〇〇

それを反映された形で文章化されていると思うので、私はいいと思います。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇のコメントのほかにコメントはございません。用語的に免疫毒性と発達免疫毒性はやはり神経毒性と発達神経毒性と同じようにしっかり分けて評価するのがよろしいかと思いました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

文献36番、37番はここに記載する必要はないと思うのです。本文中にちゃんと記載しておけば問題ないと思うので、食品健康影響評価の記載というのは非常に重みがあると思うので、それでいいですか。文献のことは書かない。

そのほかの文献についても記載すべきかどうか、先生方、何か御意見はありますか。

〇〇。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、1つだけ質問をしてよろしいでしょうか。

今、この最後の食品健康影響評価に文献36番を記載しないというのは、先ほどどなたかがおっしゃったのですけれども、要するに、この文献は参考資料とするから記載しないということでしょうか？そこだけはっきり理解したかったです。

〇 〇〇

これは一応参考資料とすべきだと。投与方法が通常と違うので、どうかと思うのですが、先生方、その辺は。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

参考資料ということでしょうね。いわゆる混餌投与とかでやられていないので、そこか

らダイレクトにADIとかをそれで決めなくてはいけないという場合はそれで決めることになると思うのですが、今回はそれで決める形ではないですから。

○ ○○

○○もその御意見でよろしいですか。

○ ○○

○○でございます。

特に追加はございません。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、よろしいですか。特に文献の情報はこの食品健康影響評価には加えないということで、本文中できちんと記載する。それと、拡張1世代繁殖試験で、ファジーですけれども、傾向が認められた。あるいはそういうふう書きぶりを修正していただいて提案していただくということで、○○、いいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

では、それで修文をよろしく願いいたします。

次に、発達神経毒性はネガでいいのですかね。

○○。

○ ○○

○○です。

事務局に伺いたいのですけれども、今まで発達神経毒性を評価書に記載したときは、「なかった」とか最後に入っていたのですでしたか。入っていたのですよね。

○ ○○

なかったと判断されたものについては「なかった」という記載で、何らか発達神経毒性がある、これは神経毒性とか発がん性といったものと共通なのですから、何か認められた場合は、認められなかったというのは記載せずに、本文中にどういった影響が認められたかということと、必要に応じて食品健康影響評価のところはどういったものが認められたということを記載していただく。食品健康影響評価にどの程度書くかという重みづけは、エキスパートジャッジでされているというものかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

ということは、これで言うと55ページには発達神経毒性は認められなかったと書いてあっても、総合的に判断して健康影響評価には発達神経毒性の言葉を抜くこともエキスパートジャッジで可能という理解でよろしいのですか。

○ ○○

本文中にはこの試験は載りますよね。発達神経毒性は認められなかったという判断をしているのですよね。それを食品健康影響評価に記載しないということですか。

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

〇〇です。

今悩んでいるのは55ページの発達神経毒性試験のところで、児動物の運動能とか移動運動能の低下というのが生後17と21日に出ているという所見で、当初は60日の段階ではそういう影響はないので、可逆性の変化であるということで発達神経毒性ではないと判断をして発達神経毒性はなかったと書かれているということだと思います。可逆性であっても一時的に変化が出ているので、これを本当に切ってしまうのかどうかということと、拡張1世代繁殖試験でも発達神経毒性試験群でFOBと病理組織を見られていて、ここでは何も変化がなかったとなっていることを総合的に考えて、はっきりと発達神経毒性を否定はすることはできないかもしれない。総合的に考えて、健康影響評価のところでは発達神経毒性はない、可逆的な変化であって、なおかつ拡張1世代繁殖試験のほうでは影響が出ていない、再現性がないということで、結論としては発達神経毒性はなかったということになるなら分かりますけれども、その逆はあまりないのかなと思います。

〇 〇〇

発達神経毒性の結果、認められなかったという表現を単純に一過性であるが運動能及び移動運動能の低下が認められた。拡張1世代繁殖試験の結果等を含めて、総合的に発達神経毒性はないと判断したということですね。

〇 〇〇

書くならそういうふうにしたほうがいいのかなど。

〇 〇〇

どこの部分に書けばいいですか。食品健康影響評価のほうに書く。まとめのところに。どうぞ。

〇 〇〇

御意見ありがとうございます。

よく発達毒性試験の中で用量が高いと、非特異的な毒性で自発運動量が低下したりというのがありますよね。例えばFOBとか、それから、この試験の場合には神経病理組織学でこういうのが必須になって、詳細に神経に対する影響というものを見ているわけで、その中で評価して発達神経毒性は認められなかったという結論、つまり、全身毒性による自発の低下とかは、これは神経毒性ではなくてという判断をよくされていると思うので、その辺の判定でこの(3)の部分で結論をつけて、それを食品健康影響評価に反映すればいいのではないかなと考えるのですけれども、いかがでしょうか。

〇 〇〇

そういう表現ですけれども、〇〇、今の御提案はいかがですか。

○ ○○

私自身が混乱して発言しましたが、やはり病理に出なかったからネガというのは全てを受け入れにくい。調べれば調べるほど、DNTの調査をすればするほど、病理が伴っていないときの判断は割と行動に関する論文を押してきたり、そうなったときに病理はどうしたらいいのかなと若干悩んでいて。

○ ○○

○○、よく分かりますよ。

○ ○○

これはないと言っていいのかなと。それで変な質問をしてしまったのです。すみません。

○ ○○

ちょっと議論がもめているのですけれども、休憩しますか。

では、一時的にちょっとだけ休憩しましょう。ちょっとガス抜きで休憩、35分からにしましょう。

(休 憩)

○ ○○

では、始めたいと思います。

今、議論がいろいろ分かれていましたけれども、まずは55ページの発達神経毒性試験の結果をどう考えるかというお話です。生後17日と生後21日に一過性に運動能及び移動運動能の低下が認められて、これをどう考えるかですけれども、一応可逆的な変化だということと、このときに体重の影響が認められているのですよね。その体重の影響も加味されている可能性がある。その上でどう考えるかということですが、これまでの評価では、発達神経毒性は認められなかったという結果になっています。それとともに、先ほどの拡張1世代繁殖試験では、何ら影響は認められていないという判断です。この2つを総合して、一応発達神経毒性は認められないと調査会では判断するということが○○の御意見だったと思うのですが、○○、もう一度御意見をお願いします。

○ ○○

今、○○が確認されたとおりで、そういうことをこのところで判断したということを経済健康影響評価のところの結論として明確に記載しておけばいいのかなと思います。

○ ○○

だから、具体的に89ページの上のほうに免疫毒性の話も書きますので、それに次いで発達神経毒性のことも一応否定するという、否定する根拠も書いて、否定したということの記載ぶりにしたらどうかという御意見だと思います。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

今、○○、○○がおっしゃったとおりでよろしくて、55ページの(3)の19行目に生後17日に運動能、移動運動能の低下と書いてありますが、このときはDNT試験はばく露中な

ので、かつ、この時期は児は歯が生えてきて、自らがりがりぼりぼり食べている時期です。離乳後、休業した生後60日には20行目を見ると低下は認められなかったと記載されています。10ポツの2019年の拡張1世代繁殖試験でやったDNT試験では同じような結果が再現性がないということで、この後は今までの先生方のコメントどおりで、総合的に考えてDNTなしということでよろしいのではないかと思いました。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、そういうまとめ方でよろしいですか。

○ ○○

結構だと思います。

○ ○○

ほかの毒性の先生方もよろしいですか。

では、そのように進めていきたいと思いますが、いいですね。

それから、もう一つ必要なのがヒトにおける知見です。論文とかでいろいろありましたけれども、事務局の御提案を読ませていただきます。ヒトにおける知見について、イミダクロプリ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一文をここに加えたらどうかということでございます。このヒトにおける知見というのは非常に重要だと思いますので、事務局の御提案どおりに加えたらどうかと思いますが、いかがでしょうか。

○○、いかがですか。

○ ○○

もう一回読んでもらえますか。

○ ○○

もう一回言います。ヒトにおける知見について、イミダクロプリ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。

○ ○○

よろしいかと思えます。

○ ○○

よろしいですか。

○○、いかがですか。

○ ○○

いいです。特に追加はございません。

○ ○○

ありがとうございます。

ごめんなさい。疫学の先生に聞かなくてはいけなかった。お願いします。

○ ○○

疫学のまとめは一応80ページに幾つかポジティブなデータはあるけれども、証拠は不十分であるというまとめがありますね。それを受けて、食品健康影響評価の中にも一文そういうのを入れたほうがいいかなと僕も思っていました。

パラコートのときもそんな文がありますね。

○ ○○

直近の再評価剤ですと、1, 3-ジクロロプロペンで今と同じようなまとめをしていただいて、食品健康影響評価には少しコンパクトにということで今と同じような文章を入れていただいたと。

○ ○○

一文入れていただくことで賛成です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、一文を入れていただくということで進めたいと思います。

次に、ADI、ARfDのお話に行って構いませんね。

それでは、ADIについては、前回と同じようにラットを用いた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(ADI)と設定したという提案でございます。

これについて先生方から御意見はございますでしょうか。

よろしいですか。ADIはこのままで行く。

また、イミダクロプリドの単回投与等に生ずる可能性のある毒性影響に対する毒性のうち、最小値はイヌを用いた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(ARfD)と設定したということです。このイヌの毒性は挑戦ですよ。震えとか、そういう試験で無毒性量を下げました。その影響でございます。

これについてはいかがでしょうか。特段御意見はございませんか。

ということで、ADIは0.057 mg/kg体重/日、それから、ARfDを0.077 mg/kg体重と決定したいと思います。よろしいですね。

ということで、これでよろしいですか。

では、本日の審議を踏まえて、イミダクロプリドの許容一日摂取量(ADI)及び急性参照用量(ARfD)につきましては、今後、動物用医薬品専門調査会において審議される予定のイミダクロプリドの生物学的ADIの報告を受けた上で設定することにしたいと思います。よろしいでしょうか。

よさそうですね。ありがとうございました。

では、今後の進め方について事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

本日はありがとうございました。

それでは、本日の御審議の結果も踏まえまして評価書案を修正しまして、あと、一部、〇〇からいただくコメントなども含めまして、また先生方にはメールで御確認をお願いさせていただければと思います。

なお、本剤は動物用医薬品としての用途もありますことから、動物用医薬品専門調査会でも審議の上、その後、またその結果についても本調査会で報告させていただきまして調査審議をいただく予定でございます。

〇 〇〇

その他、事務局から何かございますか。

〇 〇〇

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会の次回ですが、7月8日の月曜日の午後の開催を予定しております。

以上です。

〇 〇〇

先生方、ほかに何かございますでしょうか。

〇 〇〇

1つだけ、本当に細かいところですが、76ページのⅡ.14.(1)⑥の出生時体重等との関連のところだけが、回帰係数はマイナスだと思うのですけれども、このときはマイナスとはみえないような、ほかは全部マイナスが長い棒なのですが、多分マイナスですよね。ここだけが、ほかは大丈夫でした。

〇 〇〇

マイナスです。

〇 〇〇

そこだけ修正してもらえればと思いました。

以上です。

〇 〇〇

そこはよろしくお願ひします。ありがとうございました。

ほかにはないようでしたら、以上をもちまして、第27回農薬第一専門調査会を閉会いたします。どうも先生方、ありがとうございました。

以上