

食品安全委員会農薬第一専門調査会

第31回会合議事録

1. 日時 令和6年10月4日（金） 9:57～11:50

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、中島専門委員、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、栗形専門参考人、杉山専門参考人、
清家専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、祖父江委員、頭金委員、松永委員

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、井本評価第一課長、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、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、牧野専門職、石井技術参与、山口技術参与

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）

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

○ ○○

それでは、少々早いですけれども、皆様おそろいですので、ただいまから第31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、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、登庁またはWebにて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第一専門調査会の専門委員11名、専門参考人5名に御出席いただいております。

なお、今回、免疫毒性に関する議論も想定されたことから、事前に〇〇に御相談させていただき、本日欠席ではございますが、免疫学が専門の〇〇に専門参考人として事前の御意見をいただいております。

また、食品安全委員会から4名の委員が出席しております。

続きまして、事務局の人事異動について御報告いたします。

9月17日付で専門官の〇〇が異動しまして、専門職の〇〇が着任しております。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、今後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事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、本日の会議については非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料の確認をお願いいたします。

〇 〇〇

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

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。

机上配布資料は1から7を事前にお送りしてございまして、机上配布資料8を追加でお送りしております。

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、注意事項につきましてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

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

○ ○○

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。

ございませんね。

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を始めたいと思います。

経緯も含めて事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

よろしく願いいたします。

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おります。

資料1の表紙をお願いいたします。第29回農薬第一専門調査会において、免疫毒性及び発達神経毒性について改めて調査会で御審議いただくこととされました。御検討をお願いしてございます。

まず審議の経緯でございますが、5ページをお願いいたします。今回、第4版関係ということで、2022年12月に要請事項説明が行われておりまして、その後、複数回御審議いただいているものでございます。

14ページをお願いいたします。イミダクロプリドは、ネオニコチノイド系の殺虫剤でございます。作用機構は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とされてございます。

おめぐりいただきまして、15ページから安全性に係る試験の概要です。先ほど申し上げました発達神経毒性関係、免疫毒性関係、それからヒトにおける知見の項で記載整備のコメントをいただいておりますが、それ以外の点につきましては、各専門委員、専門参考人の先生方から特段のコメントはない旨いただいております。

では早速、56ページをお願いいたします。16行目から発達神経毒性試験となっております。イミダクロプリドでは発達神経毒性関係の試験としてこちらの試験と、その次の拡張1世代繁殖試験の2つが出ているという状況になってございます。

次のページの5行目から【事務局より】で記載してございますけれども、発達神経毒性については、第27回農薬第一専門調査会において、可逆的変化であっても一時的には運動能等の低下が認められていることから、本試験の前版の記載にありました「発達神経毒性は認められなかった」という記載は削除して、次の拡張1世代繁殖試験のほうでは運動能

等の低下等が認められないことから、再現性がない所見ということで、食品健康影響評価のまとめのところで「総合的に判断して、イミダクロプリドに発達神経毒性はないものと考えられた」旨を記載することとされたのですが、一方、拡張1世代繁殖試験の報告書によると、発達神経毒性試験で運動能等の低下が認められた生後20日頃には、後ろの試験では運動能等の測定が実施されていなかったということで、第29回の調査会において改めて御審議いただくとされたものでございます。

そして、そのときにまとめた資料を改めて御説明いたします。内容としましては、本試験と拡張1世代繁殖試験の結果の概要ですとか海外評価機関による評価結果の概要等をまとめたものでございます。

まず、1ポツ目の机上配布資料1について御覧ください。表紙に目次を記載してございますが、テストガイドラインとの相違点のほか、運動能、聴覚驚愕反応といった行動の影響、それから脳形態計測についてのデータをまとめてございます。今回先生方からこの点について幾つかコメントをいただいておりますので、必要に応じてここにある報告書の抜粋等を御覧いただければと思います。

また、6ページから8ページに海外評価書等を記載しておりますので、そちらを御紹介したいと思います。

机上配布資料1の6ページをお願いいたします。まず1つ目のEFSAの意見書(2013)ですけれども、こちらは発達神経毒性試験について、750 ppm投与群において、脳の幅等が減少しているということを毒性と判断しております、こちらは100 ppm、250 ppmのところでは神経病理学的検査がされていないということで、こちらの所見に対する推定NOAELは、LOAELの750 ppmの10分の1とすることが記載されているものでございます。そして、これは子宮内での単回ばく露により起こり得ることから、ARfDを0.08 mg/kg体重から0.06 mg/kg体重に引き下げることが提案されているものでございます。

また、意見書の中で、*in vitro*の文献について、無視はできないが、不確実性があるさらなる調査が必要といったことが述べられてございます。

発達神経毒性の有無については、「神経発達に影響し得る」といった書かれ方をしてございます。

これに対して1個下、申請者見解(2014)ということで、これに対する見解が出されておりました、こちらでは、発達神経毒性試験の個別のデータですとか背景データに基づいて、750 ppm投与群における脳の幅等の減少というのは、生物学的な変動及び測定誤差によるものであって、ここがNOAELですといったような考察がなされてございます。

その後、EFSAのほうで毒性の評価の更新はなされていないのですけれども、2019年にMRLのレビューがございまして、そのときにはADI、ARfDの見直しはされていないという状況でございます。

次に7ページ目をお願いいたします。1行目がEPA評価書(2017)となっておりまして、こちらでは発達神経毒性試験について、750 ppm投与群の運動能低下という行動のほ

うに影響と取っておりまして、その1つ下をNOAELとしているというものになります。そして、これはほかの試験で得られたARfDのエンドポイントと比べると高いということで、ほかの試験のほうが鋭敏なところであるということが書かれています。

1個下、Health Canadaの評価書、こちらもEPAと同様の評価なのですが、さらに100 ppm、250 ppm投与群で神経病理学的検査が実施されていないことについては、懸念は小さいということが述べられています。

その下がJECFA評価書(2023)ということで、こちらは発達神経毒性試験と拡張1世代繁殖試験の両方を評価している評価書になっていきます。発達神経毒性のほうについては、750 ppm投与群の神経病理の結果については有意性は不確実と評価されています。また、拡張1世代繁殖試験については、発達神経毒性は認められない旨のことが記載されています。

その下、EMAとFDAは、拡張1世代繁殖試験のほうのみを評価しておりますが、こちらも発達神経毒性は認められないというような内容になっていきます。

海外評価書は以上になっていきます。

次の8ページは、これまでの専門調査会等における審議をまとめているものでございます。前版の審議が2016年の評価第三部会で行われておりまして、発達神経毒性試験と先ほど申し上げたEFSAの2013年の意見書と申請者の見解をまとめて一度御審議いただきまして、そのときには行動のほうについては可逆的変化であるので発達神経毒性は認められなかったとされたものでございます。また、神経病理のほうにつきましても、対照群との差が僅かであることと、背景データの範囲内であるということで影響としないというふうに評価されたものでございます。

その後、再評価等を契機とする評価の中で昨年11月、12月、今年6月と審議をいただいたところでございます。

机上配布資料1については以上となっております。

続いて、机上配布資料2をお願いいたします。こちらはイミダクロプリドとは違う農薬ですけれども、同じネオニコチノイド系のグループに入りますアセタミプリドについて、EFSAのほうで2024年にステートメントが出ておりまして、その概要を御紹介するものでございます。

1行目から記載がございましたように、アセタミプリドの発達神経毒性に関する証拠自体に不確実性があるということが指摘されてございまして、この不確実性を考慮して、ADIとARfDを従来の値から5分の1に引き下げる、不確実係数を5追加するという提案がされてございます。

中身としてポイントが2つございまして、2ページ目をお願いしたいのですが、こちらはIATAアプローチが用いられており、このステートメントの中では公表文献のシステマティックレビューが行われまして、収集した文献の中でこちらは不確実性が高いとか低いといった評価をされた上で、一部の文献については評価書の中で論じられていると

いうことになってございます。

もう一つが4ページ目になります。4ページ目の中ほどの四角で囲っているところなのですが、これは申請者から提出された*in vivo*の発達神経毒性における大きな不確実性、問題点というのが指摘されてございます。こちらの(1)から(6)にございますように、変動が大きいとか、報告事項が不足しているですとか、ガイドラインからの相違点があるといったことでこの提出された試験の問題点が指摘されてございます。これらを踏まえて、こちらのステートメントでは不確実係数5の追加が提案されているという状況でございます。

続きまして、資料が飛びますけれども、机上配布資料6をお願いいたします。こちらは6月までに御審議いただいたイミダクロプリドの公表文献のリストのうち、神経毒性に関するものを抜粋した資料になってございまして、こちらについて今回〇〇から御意見をいただいております。1ページ目の52番の文献がございまして、こちらは0.01 mg/kg体重/日の用量で妊娠マウスに投与して児動物の影響等をみた文献となっております。

おめくりいただきまして、2ページ目に〇〇のコメントがございまして。論文では行動試験に関する方法論は詳細に記載されていますが、用いた動物に関するデータについては、検査に用いた動物が各群、雄出生児8例ということ以外の情報が全く記載されていない。何匹の妊娠動物を用いて、検査に用いた動物をどのように選抜したか等の情報が記載されていないという御指摘をいただいております。

また、すぐ下の52-1番の文献、こちらは0.1 mg/kg体重/日でマウスに飲水投与して、児動物の行動等を見た試験になるのですが、こちら〇〇より、飲水投与であるが、飲水量に関する情報が限定的で情報が不十分。また、試験に用いられた動物数は、母動物が29匹、雄の出生児108匹とあるけれども、それぞれの検査に用いられた動物数は各群2～3母体の5～10匹の雄出生児のデータであるといった御指摘をいただいております。

その下、黄色く塗っている54番の文献と、2ページ後ろにも同じく黄色に塗っている文献がございまして、こちらは先ほど御紹介したアセタミプリドのEFSAのほうのステートメントで質が高い文献ということで引用されているものになってございます。こちらの公表文献について御紹介をさせていただきました。

では、評価書案の57ページにお戻り願います。こちらから各試験のところから先生方からいただいたコメント等を説明してまいります。

まず6行目からの【事務局より】でございまして、児動物において認められた運動能及び移動運動能の低下の発現時期というところで、雌では前版において生後21日とされていたのですが、今回先生方のコメントもあってデータの見直しをしたところ、生後17日のところでも雌のほうで、有意差はないところもありますけれども、対象群と比べて-31～-37%という低値、また、最初の10分間の測定値では有意差があるということで、試験報告書においては検体投与による影響とされていたということで、発現時期を生後17～21日に修正したほうがよろしいかということをお伺いしてございました。

こちらについて複数の先生方から、この形ではよろしいという御意見のほか、59ページのボックスの一番下のところになりますけれども、【〇〇より】①というところで、「17～21日」ではなく「17及び21日」の記載が適切ですといただいております。

58ページにお戻りいただきまして、ボックスの中の②をお願いいたします。こちらは750 ppm投与群の雌において認められた尾状核被殻幅、脳梁の厚さの低値について、EFSAのほうでは毒性所見とされています。前版の評価ではEFSAの状況等も含めて審議され、毒性所見とされていないというところもございまして、こちらについて念のため検討をお願いしていたものでございます。

〇〇より、確かに変化は僅かで、背景値の範囲内ではありますが、御専門の先生の御意見を伺えればといただいております。

〇〇より、背景データの範囲内としても、75日後の雌の脳梁の厚さの差は大きいように思いました。しかし、雄では逆に同等程度の幅で厚さが増しているのです、大きなばらつきの中での変動と解釈してよいとも思います。なお、75日後の雌では体重増加抑制の影響はそれほど大きくないにもかかわらず、脳梁の厚さが減少していることは、拡張1世代繁殖試験の結果とも一致しているので、非常に気になります。専門家の先生の御意見を参考に判断させていただければといただいております。

〇〇からは、否定する根拠がないように思われますといただいております。

〇〇からは、2016年の前版の部会による判断、毒性所見としない点に賛成ですといただいております。

〇〇からは、生後11日雌での変化が大きい有意差はなく、また、75日ではあまり差がない状況で有意差があるのは、データの信頼性が疑われると考えます。ほかの委員の意見にもよりますが、前回の判断どおり毒性所見としないに同意いたしますといただいております。

〇〇より、拡張1世代繁殖試験でも同様に脳の形態計測値に有意差がみられていることを勘案すると、現時点では毒性所見としないことは難しいように考えますといただいております。

〇〇より、脳の形態計測による幅等の減少は実測値から僅かな変化と考え、また、背景データ範囲内ということも加味し、毒性所見としないという初版における判断に異論はありませんといただいております。

続きまして、すぐ下の3行目からあります拡張1世代繁殖試験、こちらでも発達神経毒性試験が行われてございます。

61ページの17行目から【事務局より】の1つ目を記載してございますが、こちらは発達免疫毒性に関するもので、6月に御議論いただいた部分と関連するものでございます。

1点目は6月に御議論いただいたT細胞依存性抗体産生量低下傾向に係る記載案を追記したというところでございます。また、発達免疫毒性に関する無毒性量について追記してございます。具体的には、前のページ、60ページの26行目から31行目の記載でございませ

て、前回6月の御議論の内容を文章に起こしたものになってございます。

また、61ページの5行目のところですが、発達免疫毒性の無毒性量を追加してございます。

2点目、300 ppm投与群における着床数減少及びT細胞依存性抗体産生量低下傾向について、P雄へのばく露による影響である可能性も否定できないと考え、P雄の無毒性量を追記しましたということで、こちらはこのページの6行目のところですが、下線を引いておりますけれども、雄の5.8 mg/kg体重/日というのを追加してございます。

また、③波下線部ということで、兒動物の一般毒性に関する無毒性量について、P世代の検体摂取量のほうが小さいため、そちらの低いほうに修正するというところでお伺いしてございます。こちら61ページの3行目になりますが、100 ppmの括弧内の数値を小さくしたものに修正をしております。

こちらは各先生から同意しますという御意見をいただいております。

続きまして、62ページ真ん中から2つ目の【事務局より】でございますが、こちらが発達神経毒性の部分になってございます。1点目が1,000 ppm投与群の兒動物雄において、生後24日に聴覚驚愕反応の有意な減少が認められているということで、こちらについて試験報告書では影響とされておらず、JECFA、EMA、FDAも毒性所見とされていないというところですが、念のため御確認をお願いしてございました。

次のページから先生方のコメントがございまして、〇〇より、用量相関性もあり、雄では聴覚驚愕反応の有意な減少があると思っておりますので、文中に入れて毒性を否定してはいかげんかということ、聴覚驚愕反応の有意な減少が認められたが、中枢及び末梢神経系に関連する変化がないことから、検体投与による毒性影響とは判断しなかった」という記載を本文に追加してはという御意見でございます。

〇〇より、1,000 ppm投与群雄については、有意な変化であり、影響としてよいと考えますといただいております。

〇〇より、尾状核被殻幅等のデータと聴覚驚愕反応の有意な減少が関連するかといったコメントをいただいております。

〇〇より、発達神経毒性所見に関する知見が十分蓄積されていない現時点においては、中枢及び末梢神経系に関連する変化が認められないから毒性影響ではないと断定することはできないのではと考えます。1,000 ppm群雌では影響がないように見えますが、この群の1例(R1571)はブロック3、4で異常値を示しており、この1例を除くとブロック3、4の平均値は0.601、0.546になるのではないかと、とすると、1,000 ppm群雌でも雄と同様に減少傾向を示しているのではないかと考えます。御確認くださいといただいております。

こちらは机上配布資料8に、いただいたコメントに関するデータを載せてございます。こちらが聴覚驚愕反応のデータを抜粋したものですけれども、縦に並んでいるのが動物の個体のナンバーで、横がその測定ブロックということになってございます。コメントいただいたR1571というのは一番下にございまして、ブロック3と4の値がほかの動物に比べてかなり高い結果になってございまして、こちらを〇〇から御指摘いただいております。

す。

評価書案の64ページにお戻り願います。〇〇からは、当日議論でお願いいたしますといただいております。

62ページにお戻りいただきまして、2点目でございます。下のほうです。1,000 ppm投与群の児動物の雌雄において、生後22日に統計学的に有意な尾状核被殻幅及び脳梁の厚さの低値が認められていますけれども、試験報告書では、ばらつきが認められたこと及び生後76日では低値が認められないことが述べられておりまして、毒性所見とされておりません。また、ほかにも低値が認められているということで、こちらについてお伺いをしてございました。

〇〇より、体重増加抑制があり、外れ値を含むことや片側性の変化であることから、毒性とみなさないことに同意します。しかし、脳梁の厚さの変化が発達神経毒性試験の結果と同じようなパターンを示しているのが非常に気になりましたといただいております。

〇〇より、試験報告書の考察が妥当であれば毒性所見とはしなくてもよろしいかと思われれます（体重増加抑制に伴う変化としてなど）。しかし、有意差もあり発達神経毒性試験の結果を踏まえると影響と取ることも検討すべきと考えますといただいております。

〇〇より、毒性ではないように思いますといただいております。

〇〇より、部位や発現時期、性別は異なるが、発達神経毒性試験でも高用量群で脳の低値所見がみられていることを勘案すると、現時点においては単に体重増加抑制やそのほか所見を根拠に毒性所見としないとするのは難しいように考えますといただいております。

〇〇より、実測値のばらつきから、毒性としなくてよいと考えますといただいております。

また、このほか〇〇より、その下ですけれども、発達神経毒性試験と拡張1世代繁殖試験の結果を総合的に鑑み、発達神経毒性の有無を断定できないという判断になり、現時点では安全側に立脚した判断をすることに落ち着かせることになるのではないかと考えますということで、61ページの7行目の二重下線部の、「発達神経毒性は認められなかった」という記載は削除したほうがよろしいかと考えます、という御提案をいただいております。

まず、発達神経毒性については、一部発達免疫毒性も含まれますが、以上でございます。

〇 〇〇

一旦ここで止めて議論したらどうかと思うのですけれども、続けて最後までいきますか。

〇 〇〇

1点だけ説明を漏らしておりましたので、追加で御説明をさせていただきたいと思えます。

59ページの【〇〇より】の②の下でございますけれども、こちらは前回の調査会のチアメトキサムの御審議のときに御意見をいただいたもので、チアメトキサムとアセタミプリドとイミダクロプリドのテストガイドラインの充足状況に関する作表を御指示いただい

おりました。こちらは机上配布資料5にまとめてございます。左側の列にテストガイドラインではこういうふうに規定されていますという情報がございまして、チアメトキサム、アセタミプリド、イミダクロプリドではどのようになっているかというのをまとめたものになってございます。グレーに塗り潰している箇所が明らかにガイドラインから外れているものということで、緑色のところは何かしら同様の測定等がされているのですけれども、合致はしていないというもので記載してございました。こういった形で各農薬に出ている発達神経毒性試験の相違点をまとめてございます。

こちらについては59ページに〇〇からコメントをいただいております、チアメトキサムとイミダクロプリドについてコメントいただいているのですが、イミダクロプリドは下から3行目のところに、イミダクロプリドについては、若干、検査動物数が少ない項目ありましたが、FOB検査もきちんと実施されていること、「学習及び記憶」の項目ではモリスの水迷路試験と受動回避試験が実施されていることなどTG充足状況については概ね良好であると考えますといただいております。

こちらも含めまして、まず発達神経毒性についての御議論をお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。非常に盛りだくさんな内容ですけれども、評価書案の56ページから発達神経毒性試験の結果がでございます。

【事務局より】が57ページに書いてあるのですね。これは前回もお話をしたと思うのですけれども、前回の議論を含めて事務局から机上配布資料1、2、3、4、5、6とまとめていただきました。今その説明があったと思います。これについて先生方から御意見ございますか。

特になければ本題のほうに入っていきたいと思うのですけれども、次に57ページの6行目からです。①は、「生後17日～21日」に修正したほうがよいかどうかという事務局からの問合せです。ほとんどの先生がそれでいいのではないですかという意見だったのですけれども、〇〇から「17及び21日」のほうが正確な記載だという御指摘が59ページに記載されています。

〇〇、コメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

「17～21日」というと、17、18、19、20、21日と哺育期間の後半ずっと行動量が少なかったというふうに取りうるかなと思ったので、正確に測ったところでは若干低下があったというふうに記載したほうがいいのではないかなと思い、コメントをいたしました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、正確な記載は「17及び21日」ということです。それでいいですよ。いかがです

か。

○ ○○

○○です。言われるとそうなのですから、どちらかで決めていただければと思います。

以上です。

○ ○○

では、より正確な記載ということで、「17及び21日」という記載で進めさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

よろしいですね。では、これは解決です。

一番大きいのが2番目です。病理組織学的な形態計測のお話です。これは意見が分かれています。2番目は750 ppm投与群の雌に認められた尾状核被殻幅及び脳梁の厚さの低値について、毒性所見とするか毒性所見としないかということで意見が分かれています。

発達神経毒性試験の750 ppmの形態計測についてです。机上配布資料1の6ページから8ページまでに各国当局の判断が記載されています。まずそれを御覧ください。一番厳しい判断はEFSAです。2013年のEFSAの判断では、750 ppmの脳の幅等の減少が毒性であって、100 ppm及び250 ppmは検査をしていないので、NOAELは保守的にLOAELである750 ppmの10分の1にするということで判断されています。それに関して申請者の見解は、これは生物学的な変動及び測定誤差によるものであり、NOAELは750 ppmと申請者は回答していますけれども、それに対してEFSAは何も返答がなかったということですね。だから、ADIもARfDも変わっていません。

それに対し、EPA、Health Canada、JECFA等につきましては、運動能の低下は毒性だと判断していますが、形態計測については特に毒性とは考えていない、有意な変動ではないというふうに判断しておるのですね。各国でもEFSA以外は毒性所見としていません。EPA、Health Canada、JECFAは毒性所見と判断していません。EFSAは毒性所見と判断して、100 ppm、250 ppmでは神経病理学的、組織学的検査が未実施であることから、LOAELは750 ppm、推定NOAELはその10分の1というふうに判断しております。

日本の評価第三部会は2016年に実施されたものですが、対照群との差が僅かであること、それから背景データの範囲内であるということから毒性所見とは考えておりません。まずこの点について先生方の御意見、御判断を再確認したいと思います。

○○、いかがでしょうか。○○の御意見は、気になるけれども、専門家の先生の御意見を参考にしたいということですが、○○、御意見ください。

○ ○○

これはばらつきの中の生物学的な変動と判断してもいいとは思ったのですけれども、拡張1世代繁殖試験のほうでも同じような傾向がみられるのですよね。それが非常に気になるというところです。この試験について毒性としないという判断については異論はありません。ただ、非常に気になるということだけは申し上げておきます。

以上です。

○ ○○

○○はどうか。

○ ○○

○○です。

私も当初は、申請者も言っていますけれども、そもそも背景データのことであつたり実験系自体にばらつきがあるということだったので、毒性学的な影響と取るのは難しいのではないかと判断をしていたのですけれども、よく見てみますと、今○○もおっしゃった拡張1世代繁殖試験のほうでも似たような傾向があるので、どこまでそれを毒性学的な影響じゃないと言い切っているものかというところの判断が非常に難しいということで、結局専門家の先生のお話を聞きたいというようなコメントをしたつもりでございます。

○ ○○

ありがとうございます。

専門の先生、御意見をお聞きしたいのですけれども、○○は実測値から僅かな変化で、背景データの範囲内だから毒性所見としない判断のほうがいいのではないかと御意見なので、御意見いただけますか。

○ ○○

○○です。

毒性として取ってもいいのですけれども、ただ、尾状核と脳梁のところは本当に変化があるという、これを毒性だと判断すると、その次に考えなければいけないのは、では生体が機能的にそれを反映して機能が出ているか出ていないかということを見ると、若干悩ましい感じです。発達神経毒性（DNT）において全て病理が一番鋭敏なのかということ、それもちょっと違うと思いつながりながら、項目ごとにこれは影響だ、影響じゃないと取るのには若干、生体の反応がいまひとつなので、どうしようかと思いつながりながら会議に臨んでいました。

ただ、○○がおっしゃるとおりに、拡張1世代繁殖試験でもそういう傾向はあるので、そうなのかもしれないのですけれども、どちらかというところであれば行動のほうに有意差があつて取りやすいです。ですから、私がコメントしたように、各試験で発達神経毒性がある、なしという判断が若干しにくい中で、でも、やはり少し注意すべきじゃないかというところしか書けないのかなと思いつながりながら今回参加しております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、どうですか。私もこれは症状で影響と取るのが一番いいと。形態計測していて、やはりばらつくのですよね。脳の形態計測も私はずっとやっていたけれども、これは私の個人的な意見ですけれども、運動能の低下とかその辺に影響として取るのがいいというふうに私自身は思います。○○、御意見ください。

○ ○○

多分今まで言われた先生方は全部それが実情だろうと思います。恐らくどちらとも断定できないという状況。私のコメントに書いてあるのですけれども、現時点でデータが蓄積されているわけでもなく、私自身経験もそんなにたくさんあるわけでもないので、この程度の変化だったらいいとか、これはというところまで言い切れないのが現状だと思います。現時点では恐らく否定もできなかつたし、毒性所見だとも断定できなかったというのが多分実情だろうと思います。

ただ、第4版のいいところというのは、そういう意味で通した試験データを横並びで見たときの評価というのも加味できるかと思います。今言ったように拡張1世代繁殖試験との相関性というか関連性、整合性みたいな部分を加味したりすると、やはり気にはなるなど。

それともう一つ気になるのは、EFSAのほうの2024年に出された資料の部分では、アセタミプリドはメカニズム的に発達神経毒性があるように判断されているようでもあることを踏まえたりすると、全て切ってしまうというようなことも言い切れないのかなというのが引っかかっている、同じようなメカニズムでイミダクロプリドも評価されて、実験データで出ていることを考えると、全く何もないと言い切るには少し引っかかるというところでは。

ただ、それがこの所見と関連しているかどうかというのはまた別問題なのだと思いますけれども、多分最初の発達神経毒性の定義の部分だと思うのです。今○○が言われたように、症状なり行動が出て初めて毒性だというふうに判断するという定義であれば、多分この所見は毒性所見ではないということになっているのですけれども、ひょっとしたらそこまでいかないけれども何らかの次世代のところに影響を及ぼす可能性があるような所見がみられているという意味では、気になる所見だと思います。私はそのように考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

750 ppmの形態計測の低値をどうするかということなのだと思いますけれども、今のところ何か気になるという所見ですね。例えばこの所見を毒性として、形態計測では750 ppmの雌において低値が認められているけれども、これが毒性所見かどうかは不明であったという記載ですかね。疑わしかった。何らかこれは書いておかなければいけないですよ。

○○、いかがですか。

○ ○○

この形態計測の結果について記載しておく必要があるかということですか。

○ ○○

そうです。

○ ○○

ただ、これはばらつきの範囲で毒性ではないと判断するのであれば記載しないですよ。

○ ○○

ただ、記載しておいて、ばらつきの範囲内と判断したという記載をしておけばいいのかと思うのです。記載しないほうがすっきりしますけれどもね。

○ ○○

この試験だけだったら、僕は毒性ではないという前版の判断で結構なのではないかと考えているのですけれども、先ほど○○とかが言われていたように、拡張1世代繁殖試験は多分前版で評価したときになかったのだと思いますけれども、こちらの結果と併せた上で、今の変化は影響なんだと専門家の先生方がそういうふうに判断されるのであれば、総合的な判断として影響とするべきではというふうに思うのですけれども、僕自身は、有意差はあるのかもしれないのですけれども、先ほど先生がおっしゃったように症状との関連があるわけではないことと、差自体はやはり小さいですね。なので、これを毒性とするべきなのかというのはちょっと。どれくらい違うと毒性なのかとか、それを専門家の先生方に感覚として教えてほしいというのが正直なところですよ。

○ ○○

ありがとうございます。

拡張1世代繁殖試験のほうを見てもらえますか。62ページです。1,000 ppmの雄で、JECFA、EMA、FDAでは毒性所見と判断しておりません。尾状核被殻幅と脳梁の厚さの低値が認められているけれども、これもばらつきが大変あったということで、毒性所見として判断していないということです。

○○は、体重増加抑制の影響もあるので、また片側性の変化であることから毒性とみなさないことに同意しますという御意見ですけれども、先ほどの発達神経毒性試験でもちょっと似たような傾向を見たので非常に気になっているというコメントですね。○○、それでよろしいですか。

○ ○○

○○のおっしゃるとおりです。

○ ○○

どう思いますか。

○ ○○

専門家の御意見をお聞きしたいと思っていますのです。私は非常に気になるけれども、毒性と言えるかな、言えないかなという感じですよ。なので、判断できないというのが私の正直な意見です。

○ ○○

○○。

○ ○○

○○です。

非常に我々は気になったんだということを評価書内のどこかに書けると一番いいかと思いました。〇〇もご経験があるように、私も測定した経験がありますけれども、まあまあ大変というか、ブラインドでやってもブラインドでやらなくても一緒みたいな感覚があるので。ただ、その中でも、やはり差が出てくるときって観察者は気になってくるはずなのですよね、ばらつく中でも。だから、このばらつきが、実際にやった方が気になるばらつきだったのか、そこはやった人じゃないと感覚が分からないと思うのですけれども、今の感じだと、この2点の減少、脳の測定値の変化は非常に気になるところではあるというのを、この議事録には残るでしょうし、評価書に何か書ければ一番いいと感じながらおります。

〇 〇〇

両試験とも低値は認められたけれども、ばらつきが非常にあったという事実を書いて、2つの試験の病理の形態計測の総合判断として、影響ではないのではないかという記載をしたらどうかと思うのですけれども、これは画像解析装置を使っているのですかね、〇〇。私はいつも標本をデジタル化して、画像解析で脳の幅とか大きさを測定していたのですけれども。

〇 〇〇

私の経験上も、GLP施設で画像解析装置を使って測定していました。

〇 〇〇

そうですね。この試験はどうなのですか。2019年だから画像解析装置を使っていますよね。多分そうだと思いますけれども。

〇〇、私が言った今の意見はどうでしょう。

〇 〇〇

よろしいかと思えます。ばらつきもあるのと、発達神経毒性試験と拡張1世代繁殖試験とで同じような傾向と言われましたけれども、発達神経毒性試験のほうで有意差があるのは75日で、拡張1世代繁殖試験の76日は有意差がないです。だから、みられている時点が、こっちではこっち、こっちではこっちと、その辺は一致しているわけではないので、両方ともたまたま有意差がついたという判断が妥当なのではないかと、通常の毒性変化だと思えばそういうふうに思いました。

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。

今までの皆様方の御意見に特に追加はございませんが、最後に〇〇がおっしゃったとおりで、同じような傾向があっても出てきた日数が違うとか、あと、有意差はついているものの非常に差が少なく、〇〇や〇〇など御経験のある先生方が相当にばらつくというよ

うなお話からしても、ここは特に毒性としないということでもよろしいのではないかというふうに気持ちが傾いてまいりました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

親委員の先生から何か御意見ございますか。○○。

○ ○○

御議論ありがとうございます。もう今、議論は出尽くしたと思うのですがけれども、やはり脳の形態学的な変化をもってしっかりと発達神経毒性というのはこのデータは難しいのではないかと思います。やはり結論としては、今、行動異常で取っていますので、発達神経毒性がないというのは削ってあるというところで結論づけて、先ほど来話がありました、有意差がついているのですね。有意差がついているので、それで本文中で否定するというのはいかがでしょうか。

それから、このhigh doseは体重増加抑制がかなり強いのですよ。そういうところが影響しているのもあるのかというふうに個人的には考えていました。

あと、なんといっても形態計測のデータというのは、御経験のある先生方がなかなか判断が難しいところで、背景のデータ範囲内であるということ。それから、少ないながら有意差がついているというので、有意差はついたがこれは毒性と判断はしなかったという、本文中に先ほど○○が言われたような記述を加えて否定するのがいいのかなというふうに考えていました。どうもありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

今、○○が言われましたように、まとめたほうが私もいいのではないかと。皆さん、毒性の先生方、ほかに御意見ございませんか。同意していただけますでしょうか。

ありがとうございます。

では、事務局のほう、今言われた意見を基に修文をお願いできますでしょうか。ちょっと大変かもしれませんが、よろしいですか。

○ ○○

御相談させていただければと思います。

○ ○○

よろしく願いいたします。

○ ○○

○○、よろしいでしょうか。案文の素案のほうを作成させていただきますが、論点としては、ばらつきが大きいということと、発達神経毒性試験と拡張1世代繁殖試験で同じようなというか、一部の計測結果の低値というのが出ているけれども、それがみられている時期に、一貫性が特にないようなことも触れつつというような御議論であったかと思うの

ですけれども、そういったイメージの作成でよろしいですか。

○ ○○

そのように記載案を作成していただければと思います。

では、発達神経毒性に関してはそういう方向性でまとめさせていただきます。

それから、免疫毒性についてです。61ページの17行目、拡張1世代繁殖試験における免疫毒性の部分についてのお話です。それに対する修文をしていただいているのと、17行目、○○、○○からいただいたT細胞依存性抗体産生量低下傾向に係る記載案を追記しましたと。その記載案についてどうなのかという御意見を頂戴したいと思います。

60ページの修文ですけれども、○○、これはこれでよろしいですか。

○ ○○

これで結構だと思います。

○ ○○

分かりました。ほかの毒性の先生方もこれでよろしいですね。これは○○の御意見も反映されていますので、では、それでいきたいと思います。

2番目、300 ppm投与群における着床数の減少（P雌）及びT細胞依存性抗体産生量低下（F₁雌）について、P雄へのばく露による影響である可能性も否定できないと考え、P雄の無毒性量について追記したということですね。これも事務局の追記案でよろしいですね。

3番目、波下線部、児動物の一般毒性に関する無毒性量について、100 ppm（雄：11.4 mg/kg体重/日、雌：11.9 mg/kg体重/日）との記載となっておりますが、P世代の検体摂取量のほうが小さいため、そちらを採用して100 ppm（雄：5.8 mg/kg体重/日、雌：6.5 mg/kg体重/日）に修正していかどうかということで、各先生方からは事務局の御提案に賛同していただいています。これはこれで進めさせていただきたいと思います。

それからもう一点、61ページの「発達神経毒性は認められなかった」というところは、事務局、これは削除されるのですよね。

○ ○○

○○からそのようにいただいております。

○ ○○

そうですね。分かりました。

○○、それでよろしいですか。ここは削除して、総合的に。

○ ○○

ほかの先生方が総合的なところで議論するということがよろしいということであれば、削除したほうがいいですし、そうじゃないという御意見があれば残すことになるかと思いますが、私は総合考察になるほうがよろしいと思うので削除を提案しました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。総合的に判断するというので、ここの箇所では削除するとい

うことで進めさせてください。よろしいでしょうか。

それと、免疫毒性に関しては。

○ ○○

あと62ページの真ん中ほどの①のところ、聴覚驚愕反応のところについても御意見いただければと思います。

○ ○○

62ページの①ですね。1,000 ppm投与群の児動物雄において、生後24日に聴覚驚愕反応の有意な減少が認められていますということです。報告書では、中枢及び末梢神経系の関連する変化が認められないことから、検体投与による影響ではない、毒性影響ではないというふうに判断されています。JECFA、EMA、FDAでも毒性所見ではないというふうに判断されています。

ここも意見が分かれていますよね。○○は毒性ではないと否定したらどうかということで、○○は、いずれも有意な変化なので毒性影響とすべきではないかということです。

私は、形態計測と聴覚驚愕反応は多分関係ないと思います。

○○、御意見いただけますか。

○ ○○

○○です。机上配布資料に示してもらったように雌の1,000 ppm群の値は、ちょっとこれには異常値が入っていて、この異常値を除くときれいなデータにはなるのですが、そういう意味では、雄も雌も1,000 ppm群は対照群に比べれば反応性が落ちているというように見えるのかなというところです。だから、この項目については、雄は有意差がついているし、一応何らかの形でコメントしなければいけないと思いますが、○○のほうの判断で、中枢神経及び末梢神経に変化がないということで、毒性所見としないという判断をすれば、別にそれはそれでもいいのかなというように思います。

以上です。

○ ○○

私から質問したいのですが、聴覚驚愕反応が症状で出る場合に、脳のどういうところに異常が出るのですか。僕はよく分からないので教えていただきたいのです。

○ ○○

私もまだそこまではよく分かりません。脳のどの部位というのは分かりません。また多分そこまで関連づけては、私も目にしたことはないですね。

以上です。

○ ○○

多分形態で異常が出るかどうかの関連性というのははっきりしていないように思うのです。だから、この反応というのが一番重要なのかと思うのです。

○○、いかがですか。

○ ○○

〇〇です。

〇〇の御質問には、私もそういう観点でデータを調べたことがないので分かりません。ただ、〇〇も御存知かと思うのですけれども、医薬品のほうで割とこの驚愕反応は感度が高い試験法であります。机上配布資料8の最後の1匹、何で入っているのかというのはちょっと疑問ですけれども、何かがあったとも書いていないので、これを入れて判断せざるを得ないのかなと思います。今日この机上配布資料8を見て、除外したいけれども、除外する理由が私たちにないかと思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

どうですかね。これはやはり毒性と判断すべきかどうかですけれども、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

これも、確かに有意差はついているのですけれども、本当にこの程度の変化で影響と判断を通常されているのかどうかというのは、僕はちょっと聴覚驚愕反応で有意なものを見たことがあまりないので、その辺の経験のある先生、これも感覚を教えてほしいというのが正直なところです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

聴覚驚愕反応ってどんな反応なのですかね。勉強不足でごめんなさい。〇〇、教えてください。

〇 〇〇

要するに音を出して通常の動物の反応を見るということになると思うのですけれども、過敏になると非常に低いところからなるし、逆に抑制がかかるとある程度の強度で出さないと反応しないという形になると。また、聴覚に異常がないということが前提条件になると思いますけれども。ただ、今言われたように、どの程度であればどうかという絶対値的なところに関しては、どうしても対照群との相対的な評価になってしまうのかなと思います。

ただ、ガイドラインで一応こういう検査項目が入っているので、ガイドラインとの整合の関係の中の項目では一応有意差がついているということに関しては、何らかのコメントをして、この調査会での最終判断というのを評価書には書いておいたほうがいいのかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

過敏な反応というのは割と経験するのですけれども、それが低下したというのはどうなのかという気がしています。ネズミは過敏な反応をするとjumping behavior、ぱーんと跳ぶような反応が毒性でよく出てくるのですけれども、どうしましょう。

〇〇、御経験はありますか。

〇 〇〇

経験ございません。すみません。ただ、データをみると、これはドーズレスポンスがあって低くなっているのですけれども、毒性と判断できないと思ったので、理由をつけて、ここに書いたように聴覚驚愕反応の有意な減少が認められたが、中枢及び末梢神経に関連する変化はないことから、検体投与による毒性影響とは判断しなかったと一文入れたらどうかと思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。形態計測と関連するのですかね。

〇 〇〇

形態とは関連しないと思います。何らかの機能亢進あるいは。

〇 〇〇

機能低下ですね。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

私は、否定する根拠がよく分からなかったので毒性とせざるを得ないのかと思っていましたけれども、今の〇〇の御意見で、やはり否定もできるのであれば、私は否定するほうに同意したいと思います。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、御意見ください。

〇 〇〇

〇〇でございます。

難しいですね。どれだけ本当に毒性的に意味があるかというところの経験が多分皆さん乏しいというところで判断ができないということかなと思います。これがあったからといって、多分、病理学的に何かが起こっているということではなく、機能的な話ではあると思いますので、これがあったということはあったと書いたとして、毒性的な意味が現状では明確ではないとか、そういうことにできるのかどうかというところなのですけれども、ただ、ガイドラインに入っていますから、さすがにそうとも書けないだろうなと思うと、難しいというのが正直なところでございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。ガイドラインに入っている項目ですし、それから、これは明ら

かに有意差が出ていますし、雌は有意差がないけれども、低値が認められているので、事実、1,000 ppmでは聴覚驚愕反応の有意な減少が認められたというところにしておいてはどうでしょうか。だから、毒性と判断するということになると思うのですけれども。

どうぞ、〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

今のような記載で問題ないと思います。補足の情報として、先ほど公表文献のリスト、机上配布資料6のところでは例数が少ないという形で私は言っているのですが、52-1番の文献、2枚目のところでは、やはり社交性低下、運動量減少、抑うつという形で、ガラス玉覆い隠し試験における玉数の減少だとかという所見などは、行動が抑制的な結果として出ていると考えると、こういったように反応性の低下を示しているものがあるとおかしくないというような気はします。というところで、毒性所見としてみなしたと今言われた〇〇の意見で特に問題はないと考えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

この52-1番というのは、特に評価書に記載するべきなのですかね。この議事録に残っていて、こういう論文もあって判断したということが記録に残れば問題ないですね。〇〇、どうですか。

〇 〇〇

私はそれでいいと思います。この文献はここに載せるほど例数も、情報がすごく少ないので、何とも言えないのですけれどもということを加味した形で、議事録でこういうことも補足の情報としてありますよという形ではどうかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、その方向でよろしいですかね。

〇 〇〇

はい。論文の載せ方をどうするのかはまだ結論が出ていないような印象なので、今日は議事録でよろしいかと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

事務局、これでここはいいのかな。何か抜けていることはありますか。

〇 〇〇

1点だけ確認をお願いします。雄のほうは明らかな有意差があって、雌のほうは異常値がある中での低下傾向ということですが、毒性所見とするのは雄のみですか。それ

とも両方ですか。

○ ○○

これは有意差が出ているのを毒性というふうに判断したほうがいいと思います。雌も傾向はあるのですね。○○、雌はどうしますか。

○ ○○

雄だけでいいと思います。

○ ○○

有意差が認められた雄だけで。

○ ○○

はい。

○ ○○

これで進めてください。では、続けてお願いします。

○ ○○

では、免疫のほうの続きを御説明させていただきます。評価書案の72ページをお願いいたします。5行目から免疫毒性の項目となっておりまして、①としては、28日間免疫毒性試験、GLPということで、こちらでは免疫関係の影響はなかったという結果が得られております。

②以降に公表文献が載っておりまして、②では、16 mg/kg体重/日以上投与群でHATの減少等が認められたという文献になってございます。

おめくりいただきまして、73ページの③から、今度はマウスの公表文献でございます。こちらは5 mg/kg体重/日以上投与群でDTH減少等が認められたということで事務局案を記載してございましたが、用量と所見の関係で誤りがありまして、○○にコメントいただいて一部修正してございます。

それでどうなったかというところなのですが、下の【事務局より】でお伺いしてございまして、イミダクロプリド全体のADIの設定根拠は現在5.7 mg/kg体重/日なのですが、これより低い用量で5 mg/kg体重/日というところで影響が認められているという文献になってございまして、この扱いについて御検討をお願いしてございました。これらの文献については、机上配布資料7にまとめているところでございます。

○○より、先ほどの①の試験では影響が認められていないということ、①の混餌と②免疫毒性の検討（ラット）、③免疫毒性の検討（マウス）、こちらはいずれも強制経口投与ですが、こちらの投与方法の違いや検出項目の違い、感度について○○の御意見を伺いたいというコメントをいただいております。

○○からいただいたコメントがその下でございまして、修正案の下の4行のところを御覧いただきたいのですが、5 mg/kg体重/日では軽微なDTHの低下のみであり、主たる免疫毒性は10 mg/kg体重/日以上で認められているため、ADIの設定に問題はないと考えます。また、5 mg/kg体重/日の用量だけで軽微に抗体価の低下が認められているが、これ

より濃い用量では抗体は低下しないことから、EMAの10 mg/kg体重/日がLOAELという設定も妥当だと思いますといただいております。

こちらのコメントは机上配布資料7を御覧いただくと分かりやすいかと思います。机上配布資料7の2ページ目にこちらの文献の結果を記載してございまして、Table 3です。こちらのDTHレスポンスというのが5 mg/kg体重/日のところから有意差が出ているということで、こちらに〇〇から御意見をいただいているところでございます。

「抗体価」とあったのが一番右の”antibody titer”というところで、こちらは5 mg/kg体重/日のところで確かに有意差が出ているのですけれども、上の10 mg/kg体重/日のところでは出ていないということで、こちらは問題ではないというようなコメントをいただいているところでございます。

評価書案のほうにお戻り願います。73ページ、13行目から発達免疫毒性の検討という項目もございまして、こちら6月に御審議いただいた内容から、74ページの14行目から23行目のところに発達免疫毒性のまとめというものを記載してございます。

24行目下から【事務局より】でございしますが、こちら〇〇からいただいた御意見等を踏まえて文章に落としたものになってございます。こちらで海外評価機関における発達免疫毒性の評価の概要を記載しておりますが、先ほど〇〇からコメントがありましたEMAのものというのが75ページのボックスの中の2行目に記載がございまして、EMAのほうでは、先ほどの拡張1世代繁殖試験のところでは発達免疫毒性の最小毒性量が100 ppmと評価されておりまして、こちらと先ほどのマウスの文献、それから発達免疫毒性のラットの文献を補助的な知見として用いられておりまして、これらをトータルで評価して、発達免疫毒性及び免疫毒性の無毒性量は5 mg/kg体重/日と評価されているというものでございます。

そして、EMAの評価書の中では全体の一般毒性の無毒性量が5.25 mg/kg体重/日とされておりまして、発達免疫毒性及び免疫毒性の無毒性量5 mg/kg体重/日というのが5.25 mg/kg体重/日でカバーされるというような評価になってございます。

その下に〇〇からもう一つ御意見をいただいております。先ほどの追記案に同意いたしますということと、先ほどの〇〇からのコメントに関連するところでございしますが、強制経口投与では高濃度のものが短時間で吸収され急速に毒性が発現するのに対し、混餌では緩やかに長時間毒性が発現すると考えられるため、強制経口投与の方が免疫担当細胞に対しては影響が出やすいと考えられ、投与経路の違いにより無毒性量に差が生じると思われます。また、混餌や自由飲水による試験が可能な場合は、そちらのほうの方がより実環境に近いと思われましていただいております。

あと、ちょっといただいた場所が違ったというところなのですが、94ページもお願いいたします。こちらは食品健康影響評価のところでは免疫毒性のまとめについてお伺いしていたところになりますけれども、94ページの【事務局より】の一番下のところで〇〇から御意見をいただいております。先ほどのコメントと関連して、5 mg/kg体重/日のところでは軽微なDTHの低下のみなので、主たる免疫毒性は10 mg/kg体重/日以上というこ

とで、ADIの設定に問題はないというふうにいただいております。

免疫毒性については以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

72ページの免疫毒性のところですが、ラットの28日間試験、それからラットの公表文献、73ページのマウスの公表文献でございます。一番の問題は、ADIの設定根拠となる5.7 mg/kg体重/日より低い用量でこれらの論文では特にマウスで影響が認められているということで、この免疫毒性の判断をどうするかという事務局からの問合せでございます。

専門家の○○の御意見では、5 mg/kg体重/日では軽微なDTHのみで、主たる免疫毒性は10 mg/kg体重/日であるため、ADIの設定には問題はないということです。それから、5 mg/kg体重/日では軽微な抗体価の低下が認められていますけれども、その上の10 mg/kg体重/日では低下が認められていない。用量相関性が全く認められないということです。それで、○○のコメントでマウスの③のところ5 mg/kg体重/日群においてはDTHの減少が認められたが軽微であったという記載をしていただいております。

それから、94ページのところにも○○の御意見で、これはまた後で言えばいいのかな。同試験の児動物のT細胞依存性抗体産生においては強い反応を示す個体の減少傾向または抗体産生量分布の低下傾向が認められたものの、明確な差は認められなかったということですね。

○○、この○○の御意見に対して何かコメントはございますか。

○ ○○

結構だと思います。ちょっと気になったのは、○○の意見は、要するに73ページのマウスの試験で5 mg/kgは軽微なDTHの減少を認められているけれども、毒性影響ではないという判断だと思うのですが、今の文章だと、認められたが軽微であったで終わってしまっているから、認められたのではないですかみたいに受け取られてしまう気がするのです。だから、軽微なDTHの減少のみしか認められていないので毒性とは判断しなかったみたいな。

○ ○○

そうですね。それを明記したほうがいいですね。

○ ○○

だから、5 mg/kg体重/日は毒性とは判断しないということをもうちょっと明確に記載したほうがいいかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。そのとおりだと思います。

○○、どうですか。

○ ○○

○○でございます。

そのとおりだというふうに思います。なので、多分、〇〇のコメントに基づき事務局修正とされた73ページの6行目から10行目のところで、5 mg/kg体重/日のところのDTHの減少が認められたが軽微であり、毒性とは判断しなかったというような加筆をされたらいかがかなというふうに思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの毒性の先生方、何か御意見がある方はいますか。

皆さん同意ですね。ありがとうございます。

では、事務局、先生方の御意見でちょっと書きぶりを変えてください。よろしいですか。

〇 〇〇

試験の項目の記載を修正いたします。ありがとうございます。

〇 〇〇

次に、ほかの当局のJECFAとEMAの判断の記載、FDAの判断の記載があります。ここに関しても事務局の提案でオーケーだということで先生方は皆さんコメントされています。あと、非常に参考になるのは、免疫毒性試験、強制経口投与のほうが感受性が高いということ。これは一般にそう思うのですけれども、ということなので、これは非常に勉強になりました。

ただ、免疫毒性試験、医薬品なんかは強制経口投与しますよね。多分一番反応が分かりやすいので。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、医薬品はそもそもの投与が強制経口投与だからというのもあると思いますよ。

〇 〇〇

そうそう。僕も強制経口投与の免疫毒性試験って経験ないのですけれども、農薬とは全く違うと思います。

〇 〇〇

そう思います。

〇 〇〇

事務局、何か抜けていますか。いいですかね。

〇 〇〇

1点御確認をお願いいたします。ADIの設定根拠の数値の無毒性量が5.7 mg/kg体重/日となっていてございまして、先ほどのマウスの文献では5 mg/kg体重/日ということで、ほぼ同じなのですが、少し小さくなるということで、EMAのような免疫毒性のまとめというような形で、免疫毒性の5.7 mg/kg体重/日より僅かに小さいということで。

〇 〇〇

③のマウスの5 mg/kg体重/日は毒性じゃないという判断で記載するので、そのまとめの記載は要らないのかと思うのですが。

○ ○○

EMAのほうのまとめの記載ですと、免疫の無毒性量が5 mg/kg体重/日ということで、一般毒性の5.25 mg/kg体重/日より僅かに小さいということについて、一応丁寧にEMAのほうでは記載がされているところをございまして、無毒性量だけを単純に比べると、ちょっと免疫のほうが小さいということです。それについての丁寧なまとめというようなものが必要かどうかという確認です。

○ ○○

○○、御意見ありますか。

○ ○○

それもあって、僕はあえて混餌か強制かについて○○の見解をと書かせていただいて、○○からは明確に強制経口のせいだというような回答を得ていますし、この剤はすごく吸収がいいのですよね。だから、強制でばんと入れるとすごく血中濃度がどんと上がっていると思うのですよ。その点も含めて、マウスは5 mg/kg体重/日でちょっと低いですが、強制経口投与されたためというようなことをまとめとして書いたらいいのではないですかね。吸収率100%ぐらいのものなので。

○ ○○

分かりました。そうですね。

○○、まとめの記載をしたらどうかということなのですから。

○ ○○

確かにそれはあってもいいかもしれないのですが、でも、これは用量設定の問題ですよ。10 mg/kg体重/日は毒性があるから、その下が5 mg/kg体重/日になるということだと思うのです。それに対してそれより若干高い5.25 mg/kg体重/日が無毒性量と判断された試験があるということであれば、5.25 mg/kg体重/日で判断したということによろしいのではないかというふうに思います。確かにEMAが丁寧に書いているので、それに倣って書くことはやぶさかではございませんがというところをございすけれども、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

特に書く必要はないということですね。書いたほうがより丁寧に、後々分かりやすいというところはあると思うのですが。

○○、いかがですか。

○ ○○

どちらでもいいのかと思いました。○○判断にお任せいたします。

○ ○○

分かりました。

〇〇、ここはあえて書かなくていいというふうに思うのですが、駄目ですか。

〇 〇〇

いいです。確かに〇〇のおっしゃるとおり、投与量設定のせいというのはもちろんあるので。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、事務局、ここは特に記載しなくてもいいという判断ですが、よろしいですかね。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇 〇〇

では、続けてお願いします。

〇 〇〇

発達神経毒性のまとめを先ほど御検討いただいたのですけれども、念のため御確認いただきたいところがございます。アセタミプリドのEFSAのステートメントのほうでは、公表文献についても言及されているということですか、追加の不確実係数が設定されているところがございますけれども、こちらについてイミダクロプリドの場合に文献についてまとめに記載するかということと、追加の係数が要るようなものかどうかということについても御議論をお願いしたいと思います。

また、公表文献につきましては、先ほど〇〇からも抑制傾向がみられるということの御発言があったこともありまして、記載をしたほうがよいかどうかということでお伺いしたいと思います。

〇 〇〇

公表文献については、今のところ評価書案には記載していないですね。書いてあるのはヒトにおける知見だけですね。それとさっきのマウスとかですね。いかがですか。これから追加係数をする必要があるかどうかということですが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

*In vivo*のほうで動物数とかが偏っていることを考えると、載せないという今までの判断を踏襲すればいいのかなと思います。載せるとしても、*in vitro*の系をメカニズム的なところでどうするかということかなと考えていますけれども、〇〇、いかがですかね。

〇 〇〇

私は、物によっては*in vivo*の論文もこういう論文があったという参考程度、例えば運動量の低下が認められるような報告もあった、括弧、著者名みたいな感じで入れてもいいのかなと、このネオニコチノイドになってからちょっと考え始めました。〇〇がおっしゃったとおりに、*in vitro*もまだばく露量の問題はあるけれども、剤のポテンシャルを確認するには使えるかというふうに思っています。ですから、*in vitro*もこういう試験がやられているぐらいで、だからといって、*in vitro*とかほかの公表論文の結果からADI、ARfDに引

張られるということはないと思うのですけれども、少し入れてもいいかというふうに個人的には思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

今、*in vitro*の試験の議論をしていますか。

○ ○○

*In vitro*も*in vivo*も論文情報を入れてはどうか、その必要はないかどうかという話なのですが。

○ ○○

免疫毒性は公表文献を入れてありますよね。

○ ○○

入れています。

○ ○○

だから、入れるものについては、それみたいな形で入れておくということではないですか。*in vitro*に関しては、例えば*in vivo*で認められている所見をメカニズム的に説明できるような結果があれば、それはもちろん入れてもいいと思います。ADIとかにはもちろん使えないと思いますけれども。

それ以外の*in vivo*の所見とはあまり何も関係ない*in vitro*の試験は、それが何を説明しているんですかというのがないまま入れるのはおかしな話なので、その剤の作用を説明しているというふうに判断できたときは入れてもいい。そういう感じじゃないですか。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、本剤の発達免疫毒性試験について、74ページに追記案として記載されているのですけれども、総合的に判断して、発達免疫毒性の無毒性量は担保できるという判断を記載されています。

アセタミプリドに関しては、机上配布資料2にEFSAのステートメントが出ています。DNTに関する証拠自体に大きな不確実性があると指摘され、これらの不確実性を考慮して、ADIとARfDを従来の0.025 mg/kg体重/日から0.005 mg/kg体重/日に引き下げることが提案されたということでございます。

本剤、イミダクロプリドに関しても何か別の係数等が必要かどうかという事務局の問合せでしたけれども、○○、この点に関してはどう思われますか。特に必要がないと思うのですけれども。

○ ○○

〇〇です。追加係数に関したことをちょっと意識してというところで、このガイドラインの横並びの表をつくっていただいたところが背景にあります。そういう意味で、このイミダクロプリドに関しての*in vivo*のDNT試験に関しては、かなりガイドラインを踏襲した形でされていて、私が見た限りではデータの的にもそんなにおかしなデータがあるわけでもないのかなと思ったので、そういうコメントを書いたので。そういう意味で追加係数を掛けるほど不確実性が高いとは言えないのではないかと判断しましたので、追加係数は要らないのではないかと私としては考えました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

机上配布資料5ですね。ガイドラインとかほかの剤との比較で、DNTに関してはきちんと評価されているということで、追加係数は要らないだろうということですが、〇〇、その意見でよろしいですか。

〇 〇〇

よろしいです。

〇 〇〇

分かりました。では、追加係数は特に必要なしということで進めたいと思います。

事務局、以上ですが、ほかにありますか。

〇 〇〇

ほかに評価書案で記載整備のコメント等をいただいたところがございますので、御説明してよろしいでしょうか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

では、評価書案の82ページをお願いいたします。こちらは疫学文献をまとめているところでございますけれども、1つ隣の81ページですと⑤、⑥という形で出生時低体重等との関連で1、2という項目立てをしているのですが、82ページ、25行目の⑧のところになっていなかったということで、〇〇より修文をいただきまして、1、2という形で次のページにかけて修正をさせていただきます。

もう一点ございまして、もう一点は93ページの食品健康影響評価でございます。14行目から24行目まで作物残留試験のまとめを記載してございますが、通例の記載に比べてちょっと記載が足りない部分がございますので、作物残留試験の項に基づいた形で通常の記載ぶりに修正をしているところでございます。ばく露評価対象だとかがちょっと整っていないところもありまして、修正箇所が多くなっておりますので、こちらにも念のため御確認をお願いしたいと思います。よろしくをお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

この公表文献については、記載ぶりを〇〇の修文に基づいて修正していただいたということです。これはこれで問題がないと思います。

93ページの食品健康影響評価についての記載です。書きぶりを少し修正していただいたということで、それと、発達神経毒性の記載は削除。それから、二重線のところですね。ラットを用いた発達神経毒性試験において云々というところを追記していただいています。

それと、免疫毒性についても94ページの下のほうに追記していただいて、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ことです。

ADIは0.057 mg/kg体重/日、ARfDは0.077 mg/kg体重ということで提案されております。

これについて、先生方、御意見ございますでしょうか。お願いします。

○ ○○

○○です。

94ページの1行目に免疫毒性は認められなかったというのが残っているのですけれども、そこは削除したほうが良いと思います。

○ ○○

そうですね。ありがとうございます。「及び免疫毒性」というのは削除してもらおう。事務局、よろしいですか。

○ ○○

はい。また、その次の発達神経毒性のところにつきましても、まとめを作成しまして、適宜修正したものを御提示しようと考えてございます。

○ ○○

お願いいたします。

食品健康影響評価についてコメントがある先生はおられますか。○○。

○ ○○

○○でございます。

今の御指摘以外に特に今のところ思いつきません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの毒性の先生方、代謝の先生方、何か御意見ありましたら。大丈夫ですかね。

○○、どうぞ。

○ ○○

先ほど事務局から説明がありました93ページの14行目から24行目のところも確認しましたが、この事務局の修正で問題ないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、特にコメントがなければ、事務局の修文等を待って、またそれを見ていただいてコメントをしていただければと思います。

事務局、いかがですか。

○ ○○

ありがとうございました。

○ ○○

では、これでよろしいですかね。

○ ○○

○○、1点だけ事務局に確認したいのですが、今日配ってもらった机上配布資料1の7ページにEMAのADIは0.005 mg/kg体重/日と書いてあるのですが、評価書案の98ページにEMAのtADIは0.0525 mg/kg体重/日と書いてあるのですが、ここは何か違うのですか。tADIとADIは。

○ ○○

誤記かもしれませんので、確認いたします。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。では、確認のほうをお願いいたします。

○ ○○

○○ですけれども、ちょっといいですか。

94ページの最後の二重下線のところを確認したかったのですが、先ほど聴覚驚愕反応は毒性影響ではないということでコメントする形になったのですよね。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

検体投与における毒性影響というよりは、毒性影響が認められなかったことからという形のほうがいいのではないですか。

○ ○○

もう一度お願いします。

○ ○○

二重下線の下から2行目のところですが、DNTと拡張1世代繁殖試験において、検体投与における影響というのは、移動能のことだけを言っているという判断の書き方なのか、総合的な発達神経毒性の毒性影響は認められなかったということなのか。

○ ○○

総合的に判断したことですよね。多分そうだと思ったのですが、

○ ○○

〇〇ですけれども、よろしいですか。

今日の議論で、多分、PPIと脳の計測の有意差がついたところは、有意差があったけれども影響としなかったとして総合判断のところに記載するとしたと記憶があるので、それを追記するのではないですかという〇〇の確認だと理解しました。追記する2項目、有意差がついて驚愕の雄と脳の計測についてはと、そうではなかったでしょうか。

〇 〇〇

そうですね。それに基づいて修正してもらわなければいけないということですね。

〇〇、それでよろしいですか。

〇 〇〇

細かく書くならそうだし、書かないのであれば、毒性影響という形だけかなというふう
に思ったのですけれども、細かく書いていただけるならそれで問題ないと思います。

以上です。

〇 〇〇

事務局のほう、修正を対応できますか。

〇 〇〇

発達神経毒性のまとめの記載を作成させていただきまして、その概要をまとめるような
形で修正したいと考えてございます。

〇 〇〇

よろしく願いいたします。

では、意見を修正して、評価書案の修正をよろしく願いいたします。

今後の進め方なのですけれども、事務局より説明していただけますか。

〇 〇〇

〇〇の御意見を伺っていて、混乱してしまったのですけれども、本剤の発達神経毒性に
ついては、有無を断定できないというか、どういった影響が認められたかという解説を記
載していくような形でよろしいのですか。すみません。結論を見失ってしまいました。

〇 〇〇

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

私に質問ですか。最終的なこの調査会の判断としては、発達神経毒性はないという形に
なったというように理解しています。いろいろこういう所見がみられたけれども、総合的
に判断してという最後の結論はこういうように書くことになったのではないかと理解して
います。

以上です。

〇 〇〇

そうですね。それでいいですか。

〇 〇〇

かなりいろいろな所見が認められて、現時点で所見が認められたことの意義自体は判断し切れないというような御意見も出た中で、結論で、なしでよろしいですか。間の説明の文章が難しいかなというふうに思っていたところなのですけれども。

それと、未解決なのが、文献をどのぐらい評価書に書くかというところなのですけれども、今回出されているもので、先ほど〇〇から御指摘があったように、*in vitro*の文献等については、*in vitro*の結果が本剤の*in vivo*でみられているような影響と結びつくかどうか分からないようなものはいいけれどもというようなお話があったと思うのですが、一方、本剤のニコチン作動性の物質としてのメカニズム的なものを検討しているようなものもありまして、そうすると神経への作用があるということについては*in vitro*でも確認がされているような文献もあるというところで、こういったところは評価書に何らかの形で触れていくというようなイメージでもよろしいですか。文献の情報と今回のGLP試験として出された試験の結果を併せて、総合判断をどのような形に持っていくかというところを少し。次回までに評価書案のまとめの素案のような、たたき台のようなものは作れればと思うのですけれども、それを作成するに当たっての御意見を、少しいただけないでしょうか。

〇 〇〇

文献に関しては、文献リストをもう一回見てみて、どれが引用できるかというのをもう一回チェックしなければ分からないですよね。〇〇、そうですね。

〇 〇〇

あれは一応一通りやりましたよね。

〇 〇〇

やったのですけれども、その中からピックアップできるものがあるかどうか。

〇 〇〇

そこからさらに絞り込むということですか。

〇 〇〇

では、そこは事務局のほうでもう一回見てみます。

〇 〇〇

はい。それはお願いします。かなりの量があったように記憶しているので。

〇 〇〇

あと、*in vivo*の試験なのですけれども、先ほど〇〇が、具体的には机上配布資料6の2ページ目の52-1番について、試験設計等に限界があるということで御解説いただいたのですけれども、こういうことも参考の情報としてあるという御意見があったのですが、一方、この試験はかなり低い用量で試験が実施されていまして、参考になるというその御意図ですね。このような用量でも出る可能性があるという意図でおっしゃったのか、メカニズム的には否定できないというような意図でおっしゃったのか、その辺りをもう少し御意見いただけないでしょうか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、後者のほうだと思います。飲水投与の情報が非常に限られているので、投与量に関しては私としては非常に疑わしいというか、分からないというところがあります。要するに量的なところでの評価は情報不足だなと判断しています。ただ、質的なところの部分でという意味では参考になるかもしれないねと言っているというように理解していただいたほうがいいと思います。

それから、文献に関してですけれども、多分、先ほど文献のところでも事務局が出していただいた黄色に塗っているところ、*in vitro*のところでしたっけ。海外の評価機関でも参考にしているというところに関しては、ここでも一応そういうところを参考にし、最終的なところに関しては限界があるという判断になると思いますけれども、そういう部分で*in vitro*のメカニズム的に関連するようなどころに関しては載せて、一応書いておいてもいいのかと考えています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。黄色で示しているところ、EFSAでこれを用いているのですね。だから、これに関して私たちの評価書にも記載したほうがいいのではないかと、これは議論が必要だと思うのです。メカニズムに関してだと思うのですけれども、この点はどうでしょうか。

〇〇、どうですか。*in vitro*の試験ですね。

〇 〇〇

これは評価に使用しないことにしたのではなかったですか。

〇 〇〇

そう。評価に使用しないことにしたのですけれども、EFSAがこれを使用しているのですね。メカニズム研究だと思います。

〇 〇〇

ここに書いてあることだけではちょっと、どれぐらいの影響が出ているとか、データを見ないと分からないですけれども、そもそもこのカルシウム流入がDNTのポテンシャルを示すものなのですかね。そこは〇〇に。

〇 〇〇

〇〇です。

確かに〇〇がおっしゃるとおり、当時、第一専門調査会で検討した時は、文献をこうやって評価するみたいなことで評価書に載せないとして評価が進められていると〇〇も理解しています。今回こういうネオニコチノイドみたいに世界的に影響がある剤に関しては、ほかの国際機関が*in vitro*の結果を入れています。、そうすると、私たちは公表文献を参考にしたということの評価書に入れたほうが誤解がないのかなとも思ったりしました。

かといって、今この表からこれ入れましょう、あれ入れましょうというのはやはり無理があるので、今すぐ決められることでもないと思います。ただ、少しずつ*in vitro*とか、あ

るいは必要に応じて今回のDNTみたいに、こういう莫大な再現性があるのかなのか、エンドポイントがどうなのかというときに、論文ではこうだった、参考になるか分からないけれどもみたいな、何か入れていく方向のほうがいいのではないかという個人的な意見は持っています。ただ、今決められることではないので、また少し議論が必要と思っていました。

以上です。

○ ○○

○○、ありがとうございます。

ということで、今の段階では、特にこの論文は入れないという判断にしたいと思いますが、事務局、それでいいですか。

○ ○○

方向性について承りました。草案を作成します。現時点では分かっていない点もあるけれども、今後、知見を集積していった場合にまた何かというようなところもあるのかと思いましたが、その辺りも踏まえて文案を作成してみます。

○ ○○

よろしくお願いします。

では、イミダクロプリドについてはこれで修正案をつくっていただいて、また提案していただきたいと思います。

以上でございます。事務局、それでよろしいですかね。

○ ○○

はい。また本評価書案につきまして、次回以降の審議でお願いできればと思います。

○ ○○

それでは、そのようにお願いいたします。

そのほか事務局から何かございますか。

○ ○○

では、次回の農薬第一専門調査会の予定については、日程及び開催方式等、追って御連絡させていただきます。

○ ○○

以上をもちまして、第31回農薬第一専門調査会を閉会したいと思います。どうもありがとうございました。

以上