

食品安全委員会農薬第一専門調査会

第38回会合議事録

1. 日時 令和7年6月16日(月) 13:59～15:56

2. 場所 食品安全委員会 中会議室 (Web会議システムを併用)

3. 議事

- (1) 農薬・動物用医薬品 (イミダクロプリド) の食品健康影響評価に関する審議結果 (案) についての意見・情報の募集結果について
- (2) 農薬 (クロチアニジン) の食品健康影響評価について
- (3) 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、堀本専門委員、本間専門委員、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

(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、横山室長、栗山室長補佐、櫻井専門官、塩澤専門官、中井専門官、橋本係長、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 イミダクロプリドに係る食品健康影響評価に関する審議結果 (案) についての意見・情報の募集結果について (案) (非公表)
- 資料2 イミダクロプリド農薬・動物用医薬品評価書 (案) (非公表)
- 資料3 クロチアニジン農薬評価書 (案) (非公表)
- 資料4 公表文献リスト [クロチアニジン (疫学以外)]

- 資料5 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）
机上配布資料 クロチアニジン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、皆様おそろいになりましたので、ただいまから第38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11名、専門参考人5名に御出席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。

それでは、以後の進行を○○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・動物用医薬品（イミダクロプリド）の食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について及び農薬（クロチアニジン）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。

○ ○○

ただいま○○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きましては、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に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について（案）。

資料2としてイミダクロプリド農薬・動物用医薬品評価書（案）。

資料3としてクロチアニジン農薬評価書（案）。

資料4として公表文献リスト〔クロチアニジン（疫学以外）〕。

資料5として論点整理ペーパー。

それから、机上配布資料が4点ございます。1と2がイミダクロプリドに関するもので、3と4がクロチアニジンに関係するものでございます。それぞれ必要な箇所でお説明させ

ていただければと思います。

以上、不足等ございましたら、事務局のほうまでお申しつけください。

本日はハイブリッド形式で行いますが、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。

○ ○○

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の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、提出して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。相違ございませんね。

それでは、農薬・動物用医薬品（イミダクロプリド）の食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

それでは、説明をさせていただきます。

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。

この剤ですけれども、2023年から2025年にかけて農薬第一専門調査会で御審議をいただいております。令和7年3月26日から令和7年4月24日まで30日間、国民からの意見・情報の募集を行ってまいりました。今回寄せられた意見・情報への回答案について御審議をお願いいたします。

それでは、お手元に資料1の御準備をお願いいたします。資料1がイミダクロプリドに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について（案）となっております。

3.に記載しておりますとおり、今回33通の意見・情報が寄せられております。多数の意見が寄せられておりますので、いただいた意見・情報については、回答の分かりやすさの観点を考慮して、内容に応じて評価書案の構成を参考に分類し、同種の意見・情報を項目ごとに取りまとめて整理し、回答案を作成させていただいております。複数の意見・情報を一度にお寄せいただいた場合については、意見・情報の内容や趣旨ごとに整理してお

りまして、幾つかの項目で別々に回答しているものもございます。その旨、こちらの資料1の1ページから2ページにかけて記載をさせていただいているところでございます。

2ページをお願いします。2ページのボックスに先生方のコメントを記載させていただいております。全体を通してですけれども、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、それから、記載できておりませんけれども、〇〇からも、特にコメントない旨いただいているところでございます。

先生方には、事前にいただいた意見と情報、それから回答案について御確認をいただいているところでございますけれども、改めて項目ごとに御意見の趣旨、回答案について簡単に御紹介させていただければと思います。項目ごとに区切って御紹介と御確認をさせていただければと思っております。

それでは、3ページをよろしく願いいたします。

Aの①としまして家畜代謝試験、動物体内動態試験について寄せられた意見と回答案を記載しているところでございます。まず意見1については、家畜代謝試験、それから動物体内動態試験の放射能分布についての御意見でございます。脳の記載がないことについて御意見を寄せられているところでございます。

回答案は、回答1のところに記載をしております。動物体内動態試験については、各投与群の血漿又は全血における残留放射能濃度以上の残留放射能濃度が認められた臓器及び組織を記載している旨の回答案を作成させていただいております。

こちらについて、机上配布資料1のほうにもラットを用いた動物体内動態試験における脳での残留放射能濃度が記載された表を準備しておりますので、必要に応じて御確認をいただければと思います。

回答1の2パラですけれども、家畜代謝試験への御意見に対する回答でございます。家畜代謝試験は、飼料作物を介した畜産物への残留性に関する知見を得ることを目的とした試験であって、脳は食用臓器ではない旨、回答案を作成させていただいているところでございます。

また、回答1に関しまして、〇〇よりコメントをいただいております。3ページのボックスの中に記載がございますけれども、動物代謝や神経毒性の専門委員の方に御判断はお任せしますが、経口投与された農薬が血漿よりも低い濃度ではあるものの、脳で検出された場合、何らかの影響が想定されるのでしょうか。事務局が書いているように、これまでは食や解毒に係る臓器及び筋肉等は取り扱ってきましたが、脳は対象としてこなかったように思いますといただいております。

その次に、意見2でございます。意見2については、動物体内動態試験のイミダクロプリドの半減期に関する御意見でございます。論文なども引用しながら、蛋白結合率が高い場合については、蛋白結合率の種差を通常の種差に追加して考慮する必要があるのではないかといった御意見でございます。

回答案としましては、ヒトと毒性試験に供した動物との種差及びヒトの個人差を考慮し

た安全係数100で除してADIを設定している旨を記載しております。

〇〇より1点御意見をいただいております。引用された文献について回答する必要はありませんかといったことでコメントをいただいております。

まず①について御確認をお願いします。

〇 〇〇

それでは、1つずつ進めていきたいと思えます。

①家畜代謝試験、動物体内動態試験についての意見1と意見2がございます。意見1につきましても、事務局から、脳における残留放射能濃度の値について、脳は食用臓器でないことから、追加の試験は必要ないと判断したという回答案でございます。

〇〇、この辺はいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。私も事務局の回答案どおりでいいと思っていたのですが、私のコメントを書きましたけれども、脳はこれまであまり対象にしてこなかったと思えます。こういう意見が来たときに、農薬の種類にもよるでしょうけれども、脳のことをここまできっちり考察しなければいけないものかというのが分からなかったものですから、質問という形になります。

以上です。

〇 〇〇

では、一応回答としては、事務局の回答案でいいということによろしいですね。

そのほか、動物体内動態試験、〇〇、〇〇、何か御意見があればお願いします。

〇 〇〇

〇〇ですが、よろしいですか。

私も特に事務局の御対応でよろしいかなと思っております。机上配布資料1も用意していただき、各種臓器への分布も書いていただいております。ざっとなのですけれども、体内にそれぞれ臓器によって血流量、あるいは血流速度というのが大体決められています。臓器への血流速度に大体従って分布するということなのですけれども、机上配布資料1の組織分布のデータは大体それに沿っていて、特に気になる点はないのではないかなと思えます。

私からは以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

分布としては非常に微量ですね。

〇〇もよろしいですかね。

〇 〇〇

同意見です。

〇 〇〇

では、意見1に対する回答については、事務局の御提案どおりでお願いいたします。

それでは、意見2です。血中の半減期についての御意見がございました。事務局からは、これまでどおりの安全係数100で除したADIを設定しているという回答案でございます。

これについても特に御意見はないと思うのですが、〇〇から、引用された文献について回答をする必要はないかという御意見ですが、〇〇、コメントをお願いします。

○ 〇〇

〇〇です。

これも一番シンプルに回答すれば事務局案のとおりだと思っていたのですが、後半の「このことは」に関するTairaらの論文は、血漿蛋白の結合率との関連についてコメントしているので、それに対して何か具体的に回答する必要があるかどうか、私はちょっと分からなかったものですから、質問させていただきました。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

この件は、〇〇、〇〇、御意見いかがですか。

○ 〇〇

〇〇ですが、私は事務局の回答案のままでよろしいのではないかなと思います。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇。

○ 〇〇

このコメントのとおりというか、血漿蛋白質に結合しやすく、長くとどまりやすいというのはそうなのですが、結局は事務局の回答案どおりでいいと思います。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

意見としては文献の内容を記載していただいているのですが、回答としては、事務局の回答案どおりで進めていくということでもよろしいですね。

それでは、これで進めてください。よろしくをお願いします。

では、②の90日間亜急性毒性試験について、お願いします。

○ 〇〇

それでは、5ページから②の90日間亜急性毒性試験（イヌ）についてでございます。

第4版の審議において、イヌの90日間亜急性毒性試験において600 ppm以上投与群で認められた身震い、“trembling”を、毒性所見とするかどうかを見直して、毒性所見とすることとされたところでございます。こちらに関して、毒性所見ではないのではないかと

った旨の意見が寄せられているところでございます。

回答は、この試験を御審議いただいたときの議事録の内容などから作成しております。600 ppm以上投与群で認められた身震いについて、200 ppm投与群では身震いが認められておらず、用量相関性が得られていること、頻度は少ないものの、600 ppm投与群では全例で認められていることを踏まえて検討し、毒性所見と判断しましたとしております。

御参考までに、机上配布資料2のほうに審議いただいた当時の当日資料ですとか、議事録の抜粋を準備させていただいておりますので、必要に応じて御確認をいただければと思います。よろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。

イヌの90日間試験の身震い“trembling”を毒性所見として私たちはエキスパートジャッジで判断いたしました。これに対して、これは毒性ではないのではないかという御意見が出てきております。身震いを毒性とするのは不適切であるという御意見なのですが、ビーグル犬って“trembling”する個体もいるのですけれども、毒性試験の全例でみられるというのは、ほぼまれだというふうに私は考えています。その当時の議論でもまれだろうと、毒性所見として考えるべきだろうという判断になりました。

この点について、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

やはり出方が全例ですね。全例で該当しているというところは、やはり逆に否定できないのかなというように考えまして、○○の御意見に賛同いたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

この試験では、頻度は少ないのですけれども、全例で認められているというところは非常にポイントで、それから、本剤はニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニストとしての作用などがあるということもポイントです。毒性プロファイルを考慮したときに改めて考えると、やはりこれは毒性所見として判断すべきだというふうに考えております。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○に全く同意です。

あと、ちなみに、意見1-2のほうでEPAの資料が引用されているのですけれども、EPAも結果としては“trembling”を根拠として同じNOAELを設定していますし、別にほかの評価機関と齟齬があるわけでもないですから、もちろん違うところもあるかもしれないのですけれども、特におかしな判断ではないと思います。

○ ○○

〇〇、ありがとうございます。ほかの評価機関とも同じような考え方をしているということでございます。

事務局のほう、それで回答案のほうに追記をしていただいて、回答していただくということでもよろしいですかね。頻度の話、全例で認められているということと、本剤はニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニスト作用を有することを踏まえて総合的に検討し、毒性所見と判断するということがよろしいですか。

〇 〇〇

承知しました。

〇 〇〇

では、そのように進めてください。ありがとうございます。

では、②はこれで終了ということで、③の発達神経毒性についてお願いいたします。

〇 〇〇

それでは、7ページをお願いいたします。7ページの③発達神経毒性について寄せられた意見をまとめてございます。

まず、今回、発達神経毒性については、前版では発達神経毒性はないといった内容で評価書を作成しておりましたけれども、第4版の改訂に当たりまして、発達神経毒性は否定できないということで御審議をいただいたところでございます。

こちらに関して、まず意見1-1、1-2については、発達神経毒性ありと判断するのは科学的根拠が乏しいのではないかとか、信頼できる評価をするために詳細なデータの追加提出を要求すべきといった御意見でございました。

それから、意見1-3については、脳の形態計測の結果などについて再現性がないと一言で無視するのは不適切ではないかとか、意見1-4については、周産期曝露が児の神経発達に及ぼすリスク評価、発達神経毒性のADIのようなものを追加したほうがいいのではないかとといった御意見が寄せられているところでございます。

事務局としましては、一つ一つへの回答ではなく、全体として項目ごとに回答する案を作成させていただいたところでございます。発達神経毒性についてということと、脳の形態計測について、それから発達神経毒性を含む評価結果についてということで3つの項目に分けて回答をさせていただいております。

こちらについて、1点修正した部分を御紹介させていただければと思います。7ページの回答案の中段以降なのですけれども、イタリック体にする修正をさせていただいております。こちらは評価書案の本文から抜粋したところでございましたので、それが分かるようにイタリックで、分かりやすくしたといったところでございます。

また、この回答案について、〇〇よりコメントをいただいております。上記記載内容については、特にコメントや追加などはありません。ただし、意見1-3での指摘に対して、評価においては専門委員による十分な議論がなされており、急いで議論をまとめるようなことはしていないことは明記すべきと考えますといただいております。

こちらについては、回答案の8ページの意見1-3の最初のほうで、専門委員の意見が十分に反映されておらず、議論をまとめたように見受けられるといった意見を踏まえてのコメントかと思えます。

〇〇のコメントに基づきまして、7ページの回答案の一番最初に、慎重かつ丁寧に議論した旨、追記をさせていただいております。

また、〇〇よりもう一点コメントをいただいております。意見の中には専門調査会として回答できないものも含まれていると思えますので、それらを整理して、それぞれの意見に対して、上記の回答案の内容を用いて、どのような回答案にするのかなどについては会議当日に議論するのがよいかと考えますといただいております。

こちらは細かく一つ一つに対して回答する旨のコメントかと思えますけれども、どのように対応すればよいか御確認をいただければと思います。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

発達神経毒性についての意見が4つ出てきています。それに対して事務局のほうからの回答案としては、項目ごとにまとめて3つに分類して回答しているという案でございます。〇〇からのコメントとしては、まず、評価において専門委員による十分な議論がなされており、急いで議論をまとめるようなことはしてないということを明記すべきだということで、7ページのところに事務局から追記をさせていただいております。

それともう一つ、〇〇からのコメントで、意見の中には専門調査会として回答できないものも含まれていると思えますので、それらを整理して、それぞれの意見に対して上記の回答案の内容を用いて、どのように回答をするかなどについて会議当日に議論するのがよいかと考えますという御意見をいただいております。

〇〇、ちょっと御確認させていただきたいのですけれども、これはそれぞれの意見について1つずつ回答していったほうがいいのかという御意見なのですかね。〇〇、ちょっと御意見、コメントの内容をお聞かせください。

〇 〇〇

〇〇です。

こういうコメントに対しての回答の仕方がどういう作法にのっとって普段やられているのかなというのがよく分からなかったのと、ほかの項目の質問に対しては結構長く、回答1、回答2とかと分かれて書いてあるのになというところで、ここだけ意見が、先ほど〇〇は4つとか言っていましたけれども、実際は7つ出ていて、1-4がすごく長くて、5、6、7というのは、それこそ先ほど言ったように専門調査会として回答できないような内容のところもあるのです。だから、そういう意味で、単に調査会で回答できるものとできないものがあるなというので、その辺はどのように対応するのかなというところで、このようなコメントをさせていただきました。必ずしも1つずつしなければいけないという趣旨のコメントではないということです。

以上です。

○ ○○

分かりました。調査会で回答できないものという具体的な内容はどれに当たるのですかね。

○ ○○

DNT・ADIを設定しろというようなことだと思っております。

○ ○○

何ページになりますか。13ページですか。

○ ○○

そうですね。DNT・ADIを設定する必要がありますとかいうのは、そのような形で書いてある。だから、そのようなところは別にここで答えるべきことでもないなと思います。それから、1-5というのは一般論を述べている意見だし、そういう意味で、ごっちゃになったものを一個一個答える必要もないのかなという気もします。今回こういう形でまとめて、項目ごとに整理していただいたので、これでもいいのかなと思っています。

意見1-1、1-2と、それから3以降はちょっと意見のスタンスが違う、反対のコメントなので、そういうのも全部まとめて同じ回答という形になっていて、ちょっと違和感があったのでこういうコメントにしたのです。全部一個一個答えると話がややこしくなるのであれば、このような回答の仕方でいいのかなと思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、一応事務局案のこの回答の仕方でも進めていってもいいだろうという御意見ということですね。細かく言えば色々あると思うのですけれども。

○○、御意見いただけますか。

○ ○○

○○です。

今、○○がおっしゃったみたく、一個一個答えると若干煩雑になるので、この事務局案の3項目にまとめていただいたので私はいいかなと考えていました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、生殖発生毒性試験の先生方の御意見はこれでよろしいですかね。

ということで、事務局のこの回答案でも進めていただけますでしょうか。よろしくお願いたします。

では、続いてお願いします。

○ ○○

それでは、16ページをお願いします。16ページが④繁殖能への影響についてというところ

ろでございます。

意見としましては、拡張1世代繁殖試験で着床数減少を根拠とした繁殖毒性ありとの判断について、2世代繁殖試験で繁殖能に対する影響が認められていないというところで矛盾しているのではないかといった旨の御意見ですとか、卵子や精子への影響についてどう評価しているのかといった御意見が寄せられております。

回答案としましては、議事録の内容なども基に着床数の減少について、繁殖能に対する影響と判断したといったことですか、FDAでもそのように評価していること、それから、卵子や精子への影響については病理の結果なども説明するような回答案を作成させていただいているところでございます。御確認をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

④の繁殖能への影響についてでございます。事務局の回答案に関して、先生方から特段の御意見は認められていません。今あるデータからきちんと回答されているというふうに判断いたしますので、これで進めていっていただきたいと思います。よろしいですかね。

では、これで進めていってください。

○ ○○

それでは、17ページから⑤公表文献の収集、評価への使用等についてでございます。こちらは意見1に関連するもの、意見2に関連するもの、意見3に関連するものということで分けて記載をしております。

まず意見1-1から意見1-4については、文献の収集に係る御意見で、収集方法が不適切なのではないかといった旨の御意見をまとめております。

回答案としましては、農林水産省が示している「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン」に沿って収集されているということですか、農林水産省で情報募集もやっていること、それから、食品安全委員会のほうでは追加で必要とされる文献についても委員や専門委員等から関連文献の提出を求めることができるといった回答案を作成させていただいているところでございます。

その次の意見2-1から意見2-3について、19ページからですけれども、こちらは*in vitro*の文献ですとか無毒性量以下で影響がみられた*in vivo*の文献について評価に使用するべきではないかといった旨の御意見が寄せられております。具体的な文献名なども記載されているところでございました。

回答案については、回答2としてまとめて作成させていただいております。まず、公表文献の評価への使用については、農薬第一専門調査会決定でございます「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて」に基づいて評価を行っている旨、記載しております。

また、少し追加で修正をさせていただいたところがございますので御紹介をさせていただければと思います。19ページから20ページ、それから21ページにかけて赤字の修正をさ

せていただいております。こちらは事前に確認いただいたものから修正をさせていただいているところなのですが、中身の内容については基本的には同じ内容を記載しているのですが、一部評価書の抜粋を回答案の様式に少し修正していたところ、評価書の抜粋をそのまま記載する形に修正させていただいております。こちらは先ほど御確認いただいたAの③の回答案にそろえるような形で抜粋をしたところでございます。

それから、GLPの試験の公開に関する御意見もございましたので、そちらも別途回答案を作成させていただいております。

その次に、22ページからの意見3-1から3-4については、公表文献リストに記載されている文献の分類、評価に使用する可能性がある、又は評価に使用しないというものについて、その分類方法が不適切ではないかといった旨の御意見でございます。こちら「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて」の記載を踏まえ分類している旨の回答案としておりました、評価に使用しない文献と分類したものについても、内容は一つ一つ、原著を確認いただいている旨、回答案を作成させていただいております。

以上、御確認をいただければと思います。

○ ○○

⑤の公表文献の収集、評価への使用等についてということでございます。

意見1については、公表文献をどのように収集して評価しているのかということですが、回答案としては、「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン」に沿って対応されること、それから農林水産省の情報募集、食品安全委員会からの追加などを含めて総合的に私たち専門委員が判断し、可能な範囲で議事録や資料を公開しているところであり、その透明性及び信頼性は十分確保されているというふうに私たちは考えているということです。きちんと評価しているということを回答案として作成させていただいております。

これ以上の回答の方法はないと思いますので、これで進めていくことでよろしいですかね。よろしいですね。回答1についてはこれをお願いいたします。

意見2についてです。GLPの話とか色々ありますけれども、公表文献の評価への使用について、これも「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて」に基づいて、私たちは文献を評価しているということです。

そのほか、事務局のほうから色々修正をさせていただいております。これらについても特によろしいかと思っております。

GLP試験の公開についてでございますが、原則として公開することとしておりますけれども、公開することにより個人の秘密、企業の知的財産等が開示され特定のものに不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある資料については非公開としているというスタンスについてここに記載されております。

回答3については、評価における分類方法の妥当性についてです。これも「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて」に基づいて、私たちはきちんと評価しているということを記載させていただいて、評価に使用しない文献としても改めてもう

一度私たち専門委員が内容を確認しながら、どう判断しているということも明記していただいていますので、この内容で回答することでもいいと思います。

毒性の先生方、そのほかの先生方、これでよろしいですかね。

では、その内容で進めてください。

次をお願いします。

○ ○○

それでは、25ページから⑥疫学研究についてでございます。

まず、寄せられた御意見についてですけれども、評価書案の本文のほうに疫学研究のまとめを記載しているのですが、そちらの記載についての御意見です。いずれの事象（疾病等）についても、イミダクロプリドばく露との因果関係に関する証拠は不十分であると判断したという記述は不適切といった御意見。それから、食品健康影響評価のほうにもヒトにおける知見のまとめがありますけれども、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ありますが、この表現は妥当とは言えないといった御意見でございます。

このような御意見がございましたので、先に○○とも御相談させていただいた上で、評価書案を一部、修正する案を作成させていただいております。回答案の前に先に評価書案のほうを御確認いただければと思いますので、お手元に資料2の御準備をお願いいたします。

資料2の84ページをお願いいたします。21行目から23行目にかけて、疫学研究のところで、イミダクロプリドばく露の把握方法を追記させていただいております。

また、まとめのところ、90ページをお願いします。16行目から疫学研究のまとめを記載していたのですけれども、そこに加えて、22行目から「ただし」というところで、「イミダクロプリドばく露評価を、食品を通じた摂取に限定した研究はなく、吸入ばく露等を含む摂取経路を限定しない把握方法が用いられていた。イミダクロプリドのばく露レベルについて、摂取経路を限定しない把握方法でのばく露レベルに比べて、食品を通じた摂取に限定したばく露レベルは一般に低いと考えられる。従って、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知見はないと判断した。」と追記をさせていただいております。

その次ですけれども、99ページをお願いいたします。24行目から25行目にかけての修正でございます。「ヒトにおける知見」というところを「疫学研究」に修正しております。また、「懸念を示す所見」を「懸念を示す知見」に修正させていただいております。

こちらの修正について、事前に疫学の専門委員の先生方にも御確認をいただいております。改めて先生方のコメントを紹介させていただければと思いますけれども、資料1の2ページのところにまとめて記載をさせていただいております。

○○からは、難しいところですが、評価書の修正まで読めば理解いただけるのかなと思いましたが。その他、コメント等ありません。

〇〇からは、追加の修正やコメントなどの意見はありません。

〇〇からは、修正、コメント等はありませんでしたといただいております。

評価書案のほうについては御了承いただいているところかと思えますけれども、資料1の25ページの回答案について、先生方に事前に確認いただいたものから一部追加で修正をさせていただいております。こちら〇〇に御相談させていただいた上で修正をさせていただいておりますけれども、回答案のほうを改めて御確認をお願いできればと思っております。

修正いただいたところ、資料1の25ページの中段辺りから、ばく露の把握方法について追記をさせていただいているところと、ばく露の把握方法の違いに関する説明が不十分であったためといったところで修正をさせていただいているところでございます。こちらの回答案についても、改めて御確認をいただければと思えます。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

⑥の疫学研究についてでございます。意見としては、イミダクロプリドばく露との因果関係に関する証拠は不十分であると判断したという記述は不適切とか、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ありますが、これも妥当な表現とはいえないということに対して、事務局が回答案を作られています。

事前に〇〇から、評価書案の84ページと90ページのまとめ、それから99ページの記載について追記、修正をさせていただいております。これについては、疫学の先生方はもう御確認されているということですのでよろしいですか。

では、これについてはオーケーということでございます。

これを受けて、回答1の25ページのところです。吸入ばく露等を含む摂取経路を限定しない把握方法が用いられていました云々というのが2か所追記をされております。これについては〇〇の御確認済みだと思うのですが、そのほかの疫学の先生、御意見いただけますか。

〇〇、特に御意見はございますか。

〇 〇〇

〇〇です。

今、確認させていただいて、回答案もこれでよろしいかと思えます。

〇 〇〇

分かりました。ありがとうございます。

〇〇もこれでよろしいですかね。

〇 〇〇

私のほうも内容を確認しましたが、これで適切だと思います。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

○ ○○

1点だけちょっと気になっているのが、クロチアニジンのところでサンプルサイズの表現のところを直したと思うのですけれども、これはイミダクロプリドはそのままということではよろしいですか。

○ ○○

これはどうなんですかね。○○、御意見をお願いします。

○ ○○

この場合は評価書をあまり必要以上に変えないほうが良いように思いますので、このままでいいのではないかなと思います。将来的に新たな評価書においては、クロチアニジンの新しいほうの記述を採用したほうが良いのかなと思いますが、この段階ではこのままでやったほうが混乱は少ないと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、よろしいですかね。

○ ○○

承知しました。ありがとうございます。

○ ○○

では、このままで進めさせていただくということにしたいと思います。

それでは、疫学研究についてはこの回答案のとおりで進めてください。

○ ○○

それでは、資料1の27ページをお願いします。⑦代謝物の毒性についてというところで、代謝物M01について意見が寄せられておまして、急性毒性、遺伝毒性しか調べておらず不十分だという御意見、それから、1992年当時の農薬抄録のデータは古過ぎるといった御意見が寄せられているところがございます。

回答案としましては、食品健康影響評価に記載してある内容なのですけれども、ラットの動物体内動態試験において、肝臓で19.1%TRRから23.3%TRR認められており、イミダクロプリドを投与したラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験等各試験により代謝物M01の毒性を含めた評価がなされているということ。

また、一部を除きほとんどがGLP試験であったこととか、過去のテストガイドラインに基づいて実施されている試験も確認されたものの、イミダクロプリドの代謝・毒性プロファイルを適切に把握できることから、評価は可能と判断した旨を記載させていただいております。御確認をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

代謝物の毒性についてですが、急性毒性と遺伝毒性しか調べておらず不十分だという御指摘なのですけれども、事務局の回答案のように、イミダクロプリドのラット2年間の慢

性毒性/発がん性併合試験等があります。代謝物M01の毒性を含めた評価がこれでなされていますので、評価はできているという御判断が妥当だろうと思います。この回答案で十分かなと思いますが、ほかの毒性の先生方から御意見。

〇〇、御意見ございますか。

〇 〇〇

特に追加はありません。この回答案で十分だと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、よろしいですかね。

〇 〇〇

同意です。

〇 〇〇

では、⑦についてもこれで進めてください。

〇 〇〇

次は、29ページをお願いします。⑧許容一日摂取量（ADI）についてでございます。こちらはADIがこれまでと同じ0.057 mg/kg 体重/日を設定したことについて、反対である旨の御意見が寄せられております。

回答案としましては、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の5.7 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として設定している旨、記載しております。また、今回設定したADIに基づき適切なリスク管理措置が実施されれば、残留した本剤の食品を介した安全性は担保される旨を記載させていただいております。御確認をお願いします。

〇 〇〇

ADIについてのコメントでございます。意見としては、ADIの0.057 mg/kg体重/日は反対だという御意見なのですが、私たち調査会の判断としては、毒性試験の中で安全係数100で除した0.057 mg/kg 体重/日を設定いたしました。これが科学的根拠というふうになるとしますので、この回答案で進めていくのが妥当だというふうに思います。

毒性の先生方、よろしいですか。ほかに御意見ございませんね。

では、それで進めてください。お願いします。

〇 〇〇

それでは、30ページをよろしくをお願いします。⑨急性参照用量（ARfD）についてということで、意見1と意見2がございます。

まず意見1は、急性参照用量を設定するに際して最も信頼性の高い試験はラットを用いた急性神経毒性試験である旨の御意見でございます。

こちらについては、回答1としまして、①入手可能な全試験結果から、評価対象農薬の毒性プロファイルを検討し、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響を

ARfDのエンドポイントとして選定すること。また、選定したエンドポイントの中から最小毒性量又は無毒性量が最も低いエンドポイントをARfDの設定根拠とすることを記載させていただいておりました、今回についてはイヌを用いた90日間亜急性毒性試験の無毒性量から設定している旨、記載をさせていただいております。

その次に、意見2は、急性参照用量をイヌの90日間亜急性毒性試験で設定しているところでございますけれども、この無毒性量の計算方法について御意見をいただいているところでございます、90日間の平均値で設定をしているのですけれども、投与開始時の体重を用いて摂餌量から計算する必要があるのではないかといた御意見でございます。

こちらについては、個体別の発現日及び症状が発現した際の検体摂取量が報告されていないということもございまして、平均検体摂取量を使用したという旨の回答案を作成させていただいております。御確認をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。⑨の急性参照用量についてでございます。

意見としては、ラットの急性神経毒性試験の結果を用いてARfDを設定すべきではないかという御意見なのですが、試験全体を私たちは評価して、単回経口投与等により惹起されると考えられる試験の結果を用いて、イヌの90日間亜急性毒性試験の“trembling”をARfDのエンドポイントとして判断すべきだろうというふうにエキスパートジャッジをしました。その結果、安全係数100で除した0.077 mg/kg 体重をARfDとして設定しております。これは私たちのエキスパートジャッジということで、これで進めていきたいと思いますが、いかがですか。よろしいですね。

では、意見2のほうです。意見2のほうは摂餌量の話です。実際、イヌの90日間亜急性毒性試験では、個体別の発現日及び症状が発現した際の検体摂取量が報告されておりません。だから、平均検体摂取量を用いざるを得ないということです。一番利用できるデータを私たちは利用して判断をしたということでございますので、これも妥当な回答案だというふうに判断いたします。よろしいですかね。

では、これで進めてください。お願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、続きまして、32ページから⑩意見・情報の募集期間等についてということで、ここからはまとめて御紹介をさせていただければと思います。

まず、⑩意見・情報の募集期間等については、御意見として、先進国では重要なパブコメは2か月くらいの期間を置いているということと、字数制限などもないだろうということで御意見をいただいております。

回答としましては、食品安全委員会では原則30日間として意見・情報募集期間を設定していること、それから、文字数制限につきましては、システムの制約上、500字となっておりますけれども、超過する場合には分割して送信をしていただきたい旨回答する案とさ

せていただいております。

その次、⑩リスク評価についてでございます。こちらについては公表文献の採否について御意見をいただいているところと、リスク評価の方法についてパブリックコメントを求めだけではなくて、関連学術団体等の協力を得て科学的アドバイザリーボードを設け、ピアレビューを行う方式を取り入れることはどうかといった御意見が寄せられております。

回答案については、記載をさせていただいておりますとおりでございます。

その次、34ページからリスク管理に関するものとしまして幾つか御意見をいただいております。こちらについては、リスク管理機関のほうに情報提供する旨の回答案とさせていただきます。

37ページをお願いします。その他ということ、食品安全委員会に対する様々な御意見が寄せられておまして、そちらについての回答案は記載のとおりでございます。御確認をお願いします。

○ ○○

様々な御意見があるのですけれども、これは確認するだけでいいのですね。確認しました。それでいいと思います。

○ ○○

それでは、本日御審議いただきました意見・情報の募集結果への回答案につきましては、今回、具体的な修正内容を御提示いただいておりますので、事務局のほうにて修正させていただきます。

それから、今後、こちらは動物用医薬品専門調査会においても審議されまして、その後、取りまとめられた評価書案とともに食品安全委員会のほうに報告することとなる予定でございます。

動物用医薬品専門調査会のほうで何か御意見等ございました場合には、まず○○に対応を相談させていただければと思います。

○ ○○

イミダクロプリドの意見・情報募集結果への回答案は終わりということによろしいですね。

そのほか御意見等はございませんね。

それでは、次の議題、農薬（クロチアニジン）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、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

それでは、クロチアニジンのほうに進めさせていただければと思います。

クロチアニジンは殺虫剤で、稲、果樹類等に使用します。今回、再評価の対象とされております。

前回の審議からの継続となっており、前回は公表文献の疫学以外について主に御審議い

ただきまして、通しNo.29まで御審議をいただいております。今回は、公表文献の疫学以外の残りの文献について御審議をお願いできればと考えております。

それでは、お手元に資料4の御準備をお願いします。

○ ○○

先に僕がちょっとしゃべっていいですか。公表文献、資料4のほうを進めたいと思うのですけれども、まず最初に、No.30から34は発達神経毒性の文献になります。これ全般に関してなのですけれども、○○のほうから御意見をいただいています。○○が3時に退室されるそうなので、先に○○に御意見を伺っておきたいと思えます。

資料4の14ページでございます。ここにkey eventsの1つとして参考になるということを書かれているのですけれども、○○、簡単に御説明いただけますか。これはほかの文献にも関わってくる内容だと思いますので。

○ ○○

○○です。全体的に最初に評価したネオニコチノイド系農薬のイミダクロプリドと同様に、少し評価書に、こういう論文があったけれども、こういう理由から論文は使わなかったという旨を書いたほうがいいのではないかと考えて、このようなコメントを残しました。ただ、前回、1つずつ論文と一緒に評価していく中で、ではどの論文を記載して、どの論文を残すべきかというのは、ちょっと難しいなと思いつつ前回終わった次第です。

例えば、投与が2週間に一回という論文にも多分私は同じようにkey eventsの1つになるとコピペをしまっていると思うのですけれども、では、2週間に一回で評価ができるのかというと、それは少し逸脱し過ぎているのではないかなと思うので、言いたかったことは、全部公表論文だからとか、非GLPだからネグるのではなくて、GLPでやっていない論文でも、例えばnが少なくても、NAMsの手法であろうとも、ある程度こういうことが起こり得るのだというkey eventsの1つ、あるいは論文によってはmolecular initial eventの1つとして考えなければいけないのだろうなということに記載するような内容を評価書に入れたほうがいいのではないかなという個人的な意見です。

ただ、結論としては、今の時点でその論文を用いてADI、ARfDを変更するというのではありませんよと、これからも情報を常に見ていきますよというようなことが分かるような評価書にしたほうがいいのではないかなというニュアンスの意見でした。絶対そうしたいとかではなく、そういうニュアンスです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

イミダクロプリドのほうには、資料2の評価書の68ページなのですけれども、色々な文献の情報を含めて、本剤の発達神経毒性についてというので色々な情報を追記されているのです。本剤についても、必要に応じてこのような記載ぶりをしていったほうが分かりやすいのかなという感じもしているのですけれども、その辺は今日決めなくてもいいのですの

で、後日、今日一応論文を1つずつ見ていって、最終的にどういうふうに記載するかというのを、〇〇、次回で結構ですので、そういう討議の進め方でよろしいですかね。

〇 〇〇

はい。申し訳ございません。そのようにお願いいたします。

〇 〇〇

では、〇〇もそのように進めるということでもよろしいですね。

すみません、〇〇、突然振って申し訳ございません。

〇 〇〇

すみません。一回退室して、終わったらまた戻ってきます。

〇 〇〇

では、予定どおり文献の通しNo.30から進めていきたいと思います。21ページですね。では、事務局のほうから御説明をお願いします。

〇 〇〇

それでは、一つずつ説明をさせていただければと思います。

通しNo.30から34については、発達神経毒性に関するような文献をまとめさせていただいております。発達神経毒性に関しては、机上配布資料4にもこれらの文献と各文献で認められた所見をまとめておりますので、必要に応じて御参照いただければと思います。

それでは、通しNo.30ですけれども、こちらの文献については、妊娠期/哺育期マウスの胎齢1.5～哺育21日に0、65 mg/kg体重/日の用量で水ゲル摂取させて、雄の児動物について行動試験が実施されたといったものでございまして、オープンフィールド試験や高架式十字迷路試験で所見が認められているといった結果でございました。

〇〇からは、評価に使用しない文献ということでデータ解釈に疑義がある。c-fos発現量が増えているにもかかわらずニューロン活動が抑制されている。海馬DGでのニューロン数の減少は定量的でないなどといただいております。

〇〇からは、No.30から34は評価に使用する可能性のある文献でいいと思います。ただし、ADIやARfD等のリスク評価には1用量しかないことや用量相関性がみられないこと、限定された行動試験法、投与量を裏付ける情報不足等の問題があると考えます。評価書への反映については、イミダクロプリドの記載に準じた形がいいのではないかと考えますといただいております。

〇〇からは、どちらかという評価に使用する可能性のある文献と考えるが、判断は御担当の先生にお任せする。認められた影響は毒性影響なのか、専門の先生の御意見を伺いたいといただいております。

〇〇からは、通しNo.22に同じということでもいただいております。

御確認をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

先ほどの〇〇からの御意見も含めてですけれども、〇〇もそうですね。イミダクロプリドの記載に準じたほうがいいのではないかとということで、これはペンディングということで先に進めましょう。同じように考えていくという方針でよろしいですかね。

評価に使用する可能性は今のところないという判断ですかね。〇〇、どうですか。

〇 〇〇

僕ははっきり言ってちょっと判断できなかったのですけれども、ここで認められている影響は毒性と言えるのかなというのがちょっとあったので。回答としては、どちらかというで使用するというふうに回答しましたけれども、先生方がここで認められている影響は毒性だということであれば、評価書に記載してもいいのかなという、それぐらいの感じです。僕自身はあまり毒性だと思っていません。

〇 〇〇

〇〇は、これは毒性ではないという御判断ですかね。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

そうですね。〇〇も積極的に毒性というふうに考えないということでもいいですか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、ここで落とす必要はないのかなと。評価書できちんと書いたほうがいいのではないかなというふうな、私はそういう意見です。この段階で落とす必要もなく、イミダクロプリドとの整合性を考えた場合に、イミダクロプリドだけ拾って、ここでそういうことをきちんと評価を、評価書の中できちんとそれぞれのことを述べて、こういう疑義があるとか、毒性学的意義が不明だとか、そういうことをきちんと書いて残しておいたほうがいいのではないかなというのが私の意見です。

〇 〇〇

分かりました。イミダクロプリドに準じた記載方法にする場合には、一応評価書に挙げるということですね。では、今のところ評価書に挙げるということで進めてください。それでよろしいですかね。

では、次をお願いします。

〇 〇〇

続いて、通しNo.31は、妊娠期/哺育期マウスの胎齢1.5～哺育21日に0、65 mg/kg体重/日の用量で水ゲルを摂取させておまして、F₁、F₂、F₃世代の雄の児動物について行動試験を実施しています。高架式十字迷路試験では、F₁世代において総アーム進入回数の減少などが認められたといった結果でございます。

先生方の御意見を御紹介させていただければと思います。〇〇からは、評価に使用しない文献？ということで、F₂、F₃に関しては直接の投与ではないため、本当にクロチアニジンの影響かは判断できない。一方、F₁に関しては、open armへの進入率は減少しているが、

毒性と言えるかは不明。

〇〇からは、通しNo.30に同じといただいております。

〇〇からは、こちらは製剤からクロチアニジンを抽出した文献でございましたけれども、その方法については問題ないといただいております。

〇〇からは、どちらかという評価に使用する可能性のある文献と考えるが、判断は御担当の先生にお任せする。認められた影響は毒性影響なのか、専門の先生の御意見を伺いたいといただいております。

〇〇からは、通しNo.22に同じといただいております。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

この論文に関しても、〇〇、〇〇は、一応評価書に挙げて、イミダクロプリドに準じた記載方法で討議していくということの御意見だと思いますので、評価するという事で進めていきたいと思いますが、よろしいですかね。

では、それをお願いします。

続いてお願いします。

〇 〇〇

続きまして、通しNo.32でございます。こちらは妊娠期/哺育期マウスの胎齢9～12日、胎齢15～18日などに水ゲル摂取又は強制経口投与をし、行動試験が実施されております。オープンフィールド試験や高架式十字迷路試験などが行われておりまして、結果は記載のとおりでございました。

こちらについて、〇〇からは、評価に使用しない文献。内容からすると母動物への投与と推測されるが、方法では雌の子孫への投与となっている。変化はみられるが毒性と言えるかは不明といただいております。

〇〇からは、通しNo.30に同じといただいております。

〇〇からは、製剤からの抽出方法に問題なしといただいております。

〇〇からは、どちらかという評価に使用する可能性のある文献と考えるが、判断は御担当の先生にお任せする。認められた影響は毒性影響なのか、専門の先生の御意見を伺いたいといただいております。

〇〇からは、通しNo.22に同じといただいております。

よろしく申し上げます。

〇 〇〇

通しNo.32の論文に関しても、イミダクロプリドに準じた記載方法にするのがいいだろうということが〇〇と〇〇の御意見だと思いますので、前の2つの論文と同じように、一応評価するという事で進めたいと思います。よろしいですね。

では、お願いします。

〇 〇〇

それでは、通しNo.33の文献でございます。こちらはF₀の雌雄マウスの5週齢からF₁の11週齢にかけて投与しておりまして、探索行動等を確認しているところでございます。また、こちらは前版の審議において参考資料として評価書に記載された試験でございます、現在の評価書案でいいますとⅡ. 13. (4) として記載をされているものでございます。

〇〇からは、評価に使用しない文献。用量依存性がみられない、変化はみられるが毒性と言えるのか不明といただいております。

〇〇からは、通しNo.30に同じといただいております。

〇〇からは、評価に使用しない文献。体重増加以外に認められている影響は用量依存性がないといただいております。

〇〇からは、通しNo.22に同じといただいております。

御確認をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

通しNo.33の文献についても、先ほどの論文と同じような取扱いになると思うのです。それと、第6版審議で参考資料として評価書に記載されていたという内容ですね。ということで、今回もこれも一応評価に用いるということで、先に進めていっていただきたいと思えます。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、通しNo.34をお願いします。こちらは母動物の妊娠期から哺育4週にかけて投与しているものでございまして、児動物の探索行動などの影響が確認されています。こちら第6版の審議において参考資料として評価書に記載されておりまして、評価書案で言いますとⅡ. 13. (3) に記載されているものでございます。

〇〇からは、評価に使用しない文献。用量依存性がみられない、変化はみられるが毒性と言えるのか不明といただいております。

〇〇からは、通しNo.30に同じといただいております。

〇〇からは、評価に使用しない文献。体重増加以外に認められている影響は用量依存性がないといただいております。

〇〇からは、通しNo.22に同じといただいております。御確認をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

この論文もこれまでと同じように、イミダクロプリドの記載に準じた形で進めるのがいいのではないかと〇〇と〇〇の御意見でございますので、一応これも評価に用いるということで総合的に判断したいというふうに進めさせていただきたいと思えます。事務局、よろしいですか。

〇 〇〇

それでは、通しNo.35をお願いします。通しNo.35から37については、免疫毒性に関するような文献をまとめさせていただいております。

まず、No.35ですけれども、こちらは雄のアトピー性皮膚炎モデルマウスに0、47.2 mg/kg体重/日の用量で水ゲル摂取させておりまして、影響を確認したものでございます。

〇〇からは、評価に使用しない文献といただいております。

〇〇からは、製剤からの抽出法に問題なしといただいております。

〇〇からは、評価に使用しない文献。アトピーの症状を緩和する？といただいております。

〇〇からは、リストに書いてある内容でいいかと思っておりますといただいております。

御確認をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

これはアトピー性皮膚炎モデルのマウスを用いた試験ですね。毒性を評価している試験かどうかというのは甚だ疑問なのですけれども、〇〇、これは評価に用いたほうがよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

すみません。ちょっとコメントが変になっていますけれども、これは投与したらアトピー性皮膚炎が緩和されるというモデルなので、特に毒性には直接関与しないかなと考えているので、用いなくても大丈夫だと思います。

〇 〇〇

分かりました。

では、これは評価に使用しないということで進めさせていただきたいと思っております。よろしいですね。

お願いします。

〇 〇〇

それでは、通しNo.36の文献でございます。こちらは雄のラットに0、30、300 mg/kg体重/日の用量で28日間強制経口投与しておりまして、免疫系の臓器重量などを確認しているところでございます。

こちらは〇〇からは、評価に使用しない文献といただいております。

〇〇からは、製剤からクロチアニジンを抽出した方法に問題なしといただいております。

〇〇からは、評価に使用する可能性のある文献といただいております。

〇〇からは、リストに書いてある内容でいいかと思っておりますといただいております。

御確認をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

これはクロチアニジンの亜急性経口投与による免疫毒性の評価に関する文献ですね。私は評価に使用しない文献というふうに考えていたのですけれども、これは使用してもいいかなというふうに心が変わりました。免疫毒性試験だったら、これはフローサイトメトリーで血液の検査とかを普通はやるのですけれども、そのデータがないので、ちょっとどうなのかなというふうに感じた次第です。

〇〇、どうですか。

〇 〇〇

これは使用してもいいかなというふうに私も考えた次第です。カバーされていない検査項目がある。特に免疫毒性がないというデータとして載せていいのかなと思いました。

〇 〇〇

分かりました。

〇〇も同じ意見でよろしいですかね。

〇 〇〇

はい。ちょっと気になるのが、高用量で胸腺重量が低下するというのが気になっていまして、この後の文献も胸腺の一部の細胞が減っているというデータになっていまして、ちょっと残しておいたほうがいいのかなというふうに個人的に思います。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。

300 mg/kg体重/日ですね。ちょっとストレスの影響もあるのかもしれませんが、一応影響が出ているということで、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

皆さんの御意見に賛同いたします。

〇 〇〇

では、〇〇も、ほかの毒性の先生も、一応採用するというので進めていってよろしいですね。では、それで進めましょう。

〇 〇〇

それでは、通しNo.37をお願いします。通しNo.37の文献は、妊娠期/哺育期の胎齢1.5～哺育21日に0、65 mg/kg体重/日の用量で水ゲル摂取をさせておきまして、母動物と児動物の免疫系臓器や腸内細菌叢への影響についても検討されているものでございます。

〇〇からは、製剤からクロチアニジンを抽出した方法に問題なしといただいております。

〇〇からは、どちらかという評価に使用しない文献と考えるが、判断は御担当の先生にお任せする。毒性影響なのか？といただいております。

〇〇からは、「α多様性の増加が認められた」といった表現について、こちらでいいと思いますが、文章的には、「α多様性における4つの指標のうち3つでは有意差は見られず、α多様性が増加したACEの結果もクロチアニジンによる多様性への顕著な影響を示してい

なかったことから、クロチアニジンが腸内細菌叢の多様性に与える影響は小さいことが示唆された」と書かれていますので、「 α 多様性の増加が認められたが、多様性に与える影響は小さいと考えられた」という感じでいいのかと思います。その後の文章に、「炎症を抑えるような菌の変化は3週齢でみられたものの、10週齢になると消えるので、クロチアニジンの効果は一時的なもので、長期的な変化は確認されなかった」とのことなので、腸内環境への影響はあるけれど、そのうち元に戻るということだと思います。また、「NOAEL量のクロチアニジンが腸内細菌に与える影響は有意ではないものの、クロチアニジンが次世代の腸内細菌叢の構成を変化させ、免疫系にも影響を与える可能性があることを示唆している」と書かれています。今回のデータからは直接的な弊害はみられていないようですといただいております。御確認をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

これは腸内細菌叢への影響を見ている論文だと思うのですが、○○、これは一応採用したほうがよろしいですかね。一時的でも影響があるということ。

○ ○○

腸内細菌叢の影響をどう評価していいのかというのが、先ほどの論文もそうなのですが、ちょっと分からなくて、直ちに毒性が起きるというわけではないので、先ほどの論文とともに、ちょっと腸内細菌のところは、取りあえず置いておいていいのかなと個人的には思っています。

もう一つが、先ほどもあったのですが、この論文でも65 mg/kg体重/日の投与で親と子の胸腺の髄質の細胞の低下がみられているというところが、さっきの論文とちょっと共通してみられるところが気になっておりますので、取りあえずは残しておいたほうがいいのかなと思っています。

以上です。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

胸腺の髄質の細胞が減っているという意義は何でしょうね。

○ ○○

胸腺の分化で、皮質から髄質に胸腺細胞は分化して、いわゆるマチュアになっていきますので、多分そのちょっとマチュアになった胸腺細胞に対して何か影響があるのかなというようなイメージを持っています。

以上です。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

ということで、何らかの影響があるということで、一応採用することにしておきたいと思います。

では、続けてお願いします。

○ ○○

通しNo.38から40にかけては遺伝毒性に関する文献をまとめさせていただいております。まず通しNo.38は、HepG2及びSH-SY5Yを用いたコメット試験をしているものでございまして、SH-SY5Y細胞ではTail intensityの増加が認められたですとか、HepG2細胞では有意な変化は認められなかったといった結果でございます。

こちらについて、○○からは、OECDテストガイドラインに適合しない試験ということと、評価書内に、同様のエンドポイントとなるGLP試験として陰性のUDS試験結果も複数あり、当該情報の重要性は高いとは言い難いさせていただいております。御確認をお願いします。

○ ○○

遺伝毒性試験でございます。通しNo.38ですね。○○からは、これは特に使用する必要はないという御判断でよろしいですか。

○ ○○

紋切りでテストガイドラインに適合しないからという表現というのはどうかというのはこの後の議論かとは思いますが、少なくともこの親物質につきまして、UDS試験というものが2つ行われています。これは*in vitro*、*in vivo*ということで2つ試験が行われていて、陰性ということもありますので、これを無理に採用して評価書を作る必要はないというふうに判断いたしました。

以上です。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

ということで、この論文は採用する必要なしということで、先に進めさせていただきます。

では、続いてお願いします。

○ ○○

おめくりいただきまして、通しNo.39はヒト末梢血リンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験が実施されておりまして、S9の非存在下において50 µg/mL以上で分裂指数の有意な減少などが認められたといった結果でございます。

こちらについて、○○からは、評価書内に同様のエンドポイントとなる*in vivo* GLP試験として陰性の小核試験結果も複数あり、当該情報の重要性は高いとは言い難いさせていただいております。

御確認をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

通しNo.39の論文についてですけれども、○○のコメントからも、特にこれは採用する

必要がないだろうという御意見だと思いますが、〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

こちらに書いてあるとおりにとはなるのですけれども、評価書のほうの染色体異常試験についても、実は、御覧いただければ分かりますように、*in vitro*のほうは陽性ということで、この結果は一致しているところで、ただ、それを評価書にプラスアルファで書くということは、この評価書を皆さんに読んでいただくときに意義深いものになるかということに関して、最終的に*in vivo*の小核で陰性ということが出ている以上、生体に対して特段のクラストジェニシティはないという判断に大きく変わりはないという理解で、私は特に必要はないのかなというふうに判断いたしました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

*in vivo*のGLP試験で小核が幾つも試験されていて陰性だということで、特に意義はないだろうということだと思っておりますけれども、では、御提案のようにこれは採用しないということで進めていいですか、〇〇。

〇 〇〇

今、〇〇が言った意見に同意します。進めていただいて。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、次に行ってください。

〇 〇〇

それでは、次が通しNo.40の文献でございます。こちらはBEAS-2B細胞を用いたコメット試験が実施されておまして、0.15 mM以上で%DNA tailの増加などが認められたといった結果でございます。

〇〇からは、OECDテストガイドラインに適合しない試験であるといったことと、評価書内に同様のエンドポイントとなるGLP試験として陰性のUDS試験結果も複数あり、当該情報の重要性は高いとは言い難いといいただいております。

御確認をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

陰性のUDS試験も複数ありますので、今回の気管支上皮細胞を用いたコメットアッセイを評価に用いる必要はないという御判断だろうと思っております。

〇〇も含めて、よろしいですね。これは採用しないということで進めさせていただきます。

では、それをお願いします。

〇 〇〇

それでは、通しNo.41から46までがメカニズム試験でございます。

まず、通しNo.41は、ヒト $\alpha 4\beta 2$ ニコチン性アセチルコリン受容体発現のHEK293細胞に、3~300 μM 処理しておりまして、相対ピーク電流は1 mMのアセチルコリンへの応答の1~4%であったといった内容でございました。

こちらについて、〇〇からは、評価に使用しない文献。

〇〇からも、評価に使用しない文献といただいております。

〇〇からは、評価に使用しない文献ということで、 $\alpha 4\beta 2$ ニコチン性アセチルコリン受容体の活性化は、認知機能の向上や抗うつ作用に有用といただいております。

御確認をお願いします。

〇 〇〇

この論文は作用機序に関する論文です。毒性には直接関連していないかもしれませんが、作用機序に関する論文をそのまま用いなくていいかどうかというところが1つ議論の対象になると思うのですが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

採用しなくていいと思います。私がコメントに書いたのは、この論文にこう書いてあるわけではなくて、 $\alpha 4\beta 2$ の活性化は一般的にこういういい効果が言われているもので、*in vitro*の結果は何でも言い様で好き勝手言ってしまうという意味で書いたものです。

〇 〇〇

承知しました。

ほかの毒性の〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

先生方に同意します。特に必要ないかなと思っています。

〇 〇〇

ということで、採用しないということで進めさせていただきます。よろしいですかね。次に行ってください。

〇 〇〇

それでは、通しNo.42の文献でございます。こちらでも作用機序に関する文献でございまして、ラットの $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体を発現したアフリカツメガエルの卵母細胞に1 mM処理しておりまして、内向き電流を誘発して、 EC_{50} は0.74 mMといった結果でございます。

こちらは〇〇、〇〇から、評価に使用しない文献といただいております。

〇〇からは、評価に使用しない文献ということで、 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体の活性化は、海馬では記憶の形成を助け、免疫細胞では炎症の抑制に働くといただいております。

御確認をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

これに関しても、作用機序に関する文献になります。先ほどと同じような考え方からいくと、これも評価に使用する必要はないという文献に当たると思います。各先生方もそのような御意見です。

ということで、これは評価に使用しないということで進めてください。お願いします。

○ ○○

それでは、通しNo.43の文献でございます。こちらでも作用機序に関する文献でございます。ヒト胎児中脳由来細胞に0.1~100 μM 処理した結果、10 μM 以上で細胞内遊離 $[\text{Ca}^{2+}]$ シグナルを誘発して、 pEC_{25} は3.85だったという結果でございます。

こちらは○○からは、評価に使用する可能性のある文献といただいております。

○○からは、評価に使用しない文献といただいております。

○○からは、評価に使用しない文献。 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体の活性化は、海馬では記憶の形成を助け、免疫細胞では炎症の抑制に働くといいただいております。

御確認をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、御意見をください。

○ ○○

評価に使用する可能性があると考えたのは、脳以外にも、例えば免疫系とか生殖系に影響があった場合にメカニズム解析として使えるのかなと思って見ていたのですけれども、実際にここまでの結果を見てみると、特段これを使う必要はないかなと思っていますので、実際には使わなくていいと思います。このコメントをしたときは、そういう使い方もあるのではということでこのような記載をいたしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、御意見ください。

○ ○○

特に必要はないと思います。ここも書いたコメントは、この論文に書いてあるわけではなくて、 $\alpha 7$ のニコチン性アセチルコリン受容体の活性化は、記憶の形成だとか免疫系に作用があるのは知られていて、創薬ではそれをターゲットにするというラインもあるという話で、*in vitro*の結果だから解釈で好きなことが言えるという話だということです。これと関係するような影響が何らかの*in vivo*の試験で認められている場合に限って使用ができるというか、有用性が出てくるのではないかなと考えます。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの毒性の先生方も、これは使用しないでいいということでもよろしいですかね。
では、使用しないという方向で進めてください。

○ ○○

それでは、通しNo.44をお願いします。通しNo.44も作用機序に関する文献でございます。
SH-SY5Y細胞にクロチアニジンを1~100 μM で処理した結果、1 μM 以上で神経突起の長
さが増加するなどの結果が見られております。

○○、○○からは、評価に使用しない文献といただいております。

○○からは、評価に使用しない文献。神経の成長を促進？といただいております。

○○からは、リスク評価に用いることは難しい。*in vitro*試験はkey eventsとして考えら
れるが、用量相関性の確認は必要といただいております。御確認をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

これも作用機序に関する文献で、神経細胞への影響だと思えます。神経突起を伸ばすと
いう作用ですけれども、毒性とは直接関連ないという判断をします。いずれの先生も使用
しないでいいという御判断だと思えますので、これも使用しないということでも進めてくだ
さい。

○ ○○

続きまして、通しNo.45の文献でございます。こちら作用機序に関する文献というこ
とで、初代マウス神経幹/前駆細胞 (NSPCs) 及びマウス神経芽細胞腫由来細胞 (N2a) に
クロチアニジンを処理した結果、細胞増殖に対する IC_{50} は、未分化のN2a細胞で4,000 μM
より大きくなったということもございます。分化したN2a細胞では3,550 μM といった結果
もございます。

こちらについて、○○、○○からは、評価に使用しない文献といただいております。

○○からは、評価に使用しない文献。かなり高濃度でのばく露というふうにいただい
ております。

お願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

通しNo.45です。これも神経細胞に関する影響ですけれども、○○が言うように4,000 μM
というのはかなり高ばく露ですね。だから、何が起こっても不思議ではないようなドー
ズだと思うのですけれども、いずれの先生も評価に使用しないという考えでもよろしい
ですかね。

ということで、これも評価に使用しないということでも進めてください。お願いします。

続いてお願いします。

○ ○○

次が、通しNo.46の文献でございます。こちら作用機序に関する文献で、妊娠マウスか

ら分離した2細胞期の胚に0.1~100 μM処理しておりまして、100 μMで胚盤胞期に達する胚の割合ですとか、胚盤胞内の細胞数の減少が認められたといった結果でございます。

〇〇、〇〇から、評価に使用しない文献といただいております。

〇〇からは、評価に使用しない文献。胚細胞への直接ばく露、クロチアニジンの細胞毒性はむしろ弱いといただいております。

〇〇からは、被験物質の情報は必要と考えるということでございます。御確認をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

これは胚細胞へのばく露による影響ですけれども、いずれの先生も評価に使用しないという御判断だと思いますが、〇〇、何か御意見ありますか。

〇 〇〇

〇〇です。

私も使用しないでもいいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、これも使用しないということで、先に進めさせていただきます。

お願いします。

〇 〇〇

通しNo.47から49は総説をまとめているものでございます。

まず通しNo.47ですけれども、こちらはネオニコチノイド系農薬の毒性に関する総説でございます。クロチアニジンの神経毒性に係る複数の論文が引用されているところでございます。

〇〇からは、評価に使用しない文献といただいております。

〇〇からは、評価に使用しない文献、総説といただいております。

〇〇からは、レビューのため評価書にはこの論文を用いないといただいております。

御確認をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

これはレビューの論文でございます。いずれの先生も、レビューの論文のため特に評価に使用する必要はないという御判断だろうと思っておりますので、評価に使用しないということで進めてください。お願いします。

いいですか。次をお願いします。

〇 〇〇

それでは、通しNo.48でございます。通しNo.48はクロチアニジンによるウズラへの生殖機能メカニズムへの影響に関する総説でございます。〇〇からは、評価に使用する可能

性のある文献といただいております。

〇〇からは、評価に使用しない文献、ウズラへの影響といただいております。

〇〇からは、通しNo.47に同じということで、レビューのため評価書にはこの論文を用いないということでいただいております。御確認をお願いします。

〇 〇〇

ウズラの影響ですけれども、ウズラの影響というのは初めて見ましたので、残しておいたほうがいいのかと勝手に思ったのですけれども、食品健康影響評価とかに使用する必要はないと思いますので、意見を変えます。

ということで、恐らくいずれの先生も使用する必要はないという御判断だと思しますので、使用しない方向で進めてください。お願いします。

〇 〇〇

それでは、最後の文献、通しNo.49でございます。こちらはネオニコチノイド系農薬と神経毒性について、文献検索を行った旨まとめられた総説でございます。げっ歯類への影響、神経系発達への影響、行動と認知機能への影響などについてまとめられているものでございます。

〇〇からは、評価に使用しない文献といただいております。

〇〇からは、評価に使用しない文献。総説といただいております。

〇〇からも、通しNo.47に同じということで、レビューのため評価書には用いないということでいただいております。

御確認をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

最後の論文についても、総説ということで、特に使用しないという方向に進めさせていただきたいと思っております。よろしいですね。では、それをお願いします。

一応これで論文は全部終わったのですかね。

〇 〇〇

ちょっと質問なのですけれども、いいのですかね。

神戸大学の星先生のところ、通しNo.48でも、無毒性量以下でも認知情動変容が証明されたと書いてありますけれども、これは事実なのですか。今回我々の設定したADIに相当するようなNOAEL以下でも起きたということですか。

〇 〇〇

ウズラの試験ですね。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

事務局、ちょっと確認できますか。

○ ○○

この先生は、ほかのマウスを用いた色々な試験でもそういったことを言っているようですけれども、そちらのほうを見る限りは、マウスよりもラットのほうが感受性が高かったのではないかと思うので、そこは問題なかったような気がしたのですけれども、こういった記載が多いですね。無毒性量以下でも毒性がみられたみたいなの。

難しいければ、またでいいので。

○ ○○

○○、ちょっと調べてもらっていますので。何でもまたこの先生はウズラで試験をやっているのか。環境毒性の関連の試験なのかどうか。本来、私たち食安委の評価ではウズラは評価しませんよね。

○ ○○

そうですね。だから、ここでの無毒性量というのは何を意味しているのか、それですよ。

○ ○○

今ちょっと事務局ともお話ししたのですけれども、論文は各先生方のお手元に行っていますので、もう一回この論文を見ていただいて、これを評価に使用すべきかどうかというのを判断していただけますでしょうか。今日でこのクロチアニジンは終わるわけではありませんので、次回への宿題ということでもいいですか。

○ ○○

全然構いません。

○ ○○

ウズラの試験をですか。

○ ○○

そう。

○ ○○

ウズラの試験は要らないでしょう。

○ ○○

ウズラの試験もそうなんだけれども、例えば今回の通しNo.22の論文でも、これも神戸大学の先生だけれども、無毒性量での試験でも出たとかと色々書いてあるのです。この無毒性量というのは。

○ ○○

その無毒性量は多分、ラットの90日間試験の無毒性量です。

○ ○○

それは、ここでの評価書に書いてある無毒性量と一致するものなのか。我々の食安委の。

○ ○○

たしかラットの90日間。ラットの90日間はもうちょっと低いか。

○ ○○

もっと低いと私は思うんだけど、だから、ここの無毒性量は何を無毒性量と言っているのか、ちょっとよく分からないのです。

○ ○○

その点、ちょっと事務局から補足させていただきますと、今、通しNo.22のところで、赤字のところを事務局注としてつけていまして、確かにここのNOAELの欄に47.2の雄と書いてあって、これは一体何なんだろうというところだと思うのですが、備考欄に赤字で事務局のほうで気づいた点として補足しておりますように、こちらは現行のクロチアニジンの評価書第6版、改訂前の現行の版なのですが、こちらにおけるマウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量がこの値ということで、これを引用というか、書いたというように思われます。

備考欄から左側の情報につきましては、リスク管理機関から提出されてきた情報ということでございまして、特にこちら、ナンバーを見ますと情報募集No.12となっておりますので、情報募集で、情報を提出した者がこちらにこの情報を書いてきたといったような内容になってございます。

○ ○○

ここの評価書でのNOAELとは違うということですね。分かりました。

○ ○○

ここにまとめてある情報だけではなくて、原著の実際の文献のほうで、どういった用量でどういった影響がみられているのかというのは、それぞれ確認して評価いただく必要があるかなというふうに考えております。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

ちょっとウズラに戻りますね。

○○、ウズラは必要ないという御意見ですね。

○ ○○

必要ないというか、ウズラの情報をヒトに外挿したことは経験がないですから、どこまで加味していいのか僕には判断できません。

○ ○○

ほかの毒性の先生方、いかがでしょうか。

○ ○○

○○ですけれども、いいですか。

今のウズラというか、鳥類に対するネオニコチノイドの影響を見ていて、トキとかが絶滅しているのに影響があるかどうかというような、そんな内容なので、ちょっとスタンスが違いますね。

○ ○○

これは環境毒性でしょう。

○ ○○

環境毒性ですね。なので、採用しないでいいと思います。

○ ○○

分かりました。

よろしいですかね。環境毒性の影響を見ている試験なので、私たちの食品健康影響評価には使用しないという方向で進めさせていただきます。よろしいですね。では、そういう方向でいきましょう。

ということで、クロチアニジンにつきましては、これで文献の分類を終了させていただいて、引き続き、評価書への記載等の討議をしていくことにしたいと思います。

ほかの先生方から御意見ございませんか。そういう進め方でよろしいですかね。

では、ありがとうございました。

そのほか御意見はございますか。特にございませんね。

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。

○ ○○

次回以降、本調査会にて、本日の続きから御審議をお願いできればと思います。

本日、公表文献のリスト、前回と今回の2回にわたって評価に使用する文献、しない文献と検討していただきましたけれども、今回、使用する可能性のある文献とされたものにつきましては、評価書の記載案を準備いたしまして、次回以降、御審議いただければと思います。

それでは、日程についてお知らせいたします。

本調査会につきましては、次回は7月28日月曜日の午後の開催を予定しております。

○ ○○

以上をもちまして第38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