

# 食品安全委員会農薬第一専門調査会

## 第39回会合議事録

1. 日時 令和7年7月28日（月） 13:58～16:53

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（クロチアニジン）及び農薬・動物用医薬品（ジノテフラン）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、久米専門委員、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、前間事務局次長、井本評価第一課長、蟹江評価調整官、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、鈴木係長、橋本係長、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、倉田技術参与、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 クロチアニジン農薬評価書（案）（非公表）

資料2 ジノテフラン農薬・動物用医薬品評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 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39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して、登庁又は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9名、専門参考人4名に御出席いただいております。○○も後ほど途中から参加予定ということでお伺いしております。

食品安全委員会から4名の委員が出席しております。

事務局の人事異動について御報告いたします。

事務局次長であった○○が退任しまして、7月1日付で後任として○○が着任しております。

○ ○○

○○と申します。よろしく願いいたします。

○ ○○

また、評価調整官であった○○が異動いたしまして、7月8日付で後任として○○が着任しております。

○ ○○

○○と申します。よろしく願いいたします。

○ ○○

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（クロチアニジン）及び農薬・動物用医薬品（ジノテフラン）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としてクロチアニジン農薬評価書（案）、資料2としてジノテフラン農薬・動物用医薬品評価書（案）、資料3として論点整理ペーパー、それから、机上配布資料がいずれもクロチアニジン関係のものになりますけれども、1から7までございます。7番

につきましては、先週金曜日にメールでお知らせしたものになりまして、Webで出席の方はファイルのみでの送付となっております。

以上、不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項につきましてはWeb会議の際と同様となりますので、よろしく願いいたします。

○ ○○

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（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。

経緯も含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

それでは、御説明させていただきます。

農薬クロチアニジンについては、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。

お手元に資料1、農薬評価書案の御準備をお願いいただければと思います。

クロチアニジンですけれども、前回の審議からの継続となっております。表紙に記載しておりますとおり、前回の第38回農薬第一専門調査会では、公表文献（疫学以外）の研究結果の分類について御審議をいただいたところでございます。今回の調査会では、「評価に使用する可能性のある文献」又は引き続き検討することとされた文献の記載案、それから本剤の発達神経毒性について御審議をお願いいたします。

また、2ポツ目ですけれども、前回の農薬第一専門調査会では、イミダクロプリドのパブリックコメントへの回答案についても御審議をいただいたところでございます。御審議を踏まえまして、イミダクロプリドの評価書案の疫学研究のまとめの記載について修正することとされました。こちらを踏まえまして、クロチアニジンについても同様に修正をしておりますので、御確認をお願いしておりました。

それでは、早速ですけれども、公表文献の疫学以外の文献の記載案について御確認をい

ただきたいと思いますので、お手元に机上配布資料1を御準備いただければと思います。

机上配布資料1でございます。こちらの一番上に記載しておりますとおり、公表文献（疫学以外）のうち、「評価に使用する可能性のある文献」又は引き続き検討することとされた文献について、評価書記載の素案を作成しているところでございます。こちらについて御検討をお願いしていたところでございます。

〇〇、〇〇、〇〇からは、特段コメントない旨いただいているところでございます。

まず1報目でございます。通しNo.9の文献について、動物体内動態の検討（ラット）というところで1ページの2行目から記載をしているところでございます。こちらは【事務局より】で1点お伺いしておりました。お伺いしている内容は14行目以下のボックスでございますけれども、こちらの文献は毒性に関する記載もあったのですが、こちらについて追加情報はないものの、PBPKモデル解析により投与量間差を明らかにしており、動物体内動態の観点から参考になるかもしれないといった御意見が出されておりました。研究結果の分類については引き続き検討するとされておりまして、前回の御審議を踏まえ、文献の内容のうち動物体内動態に係る内容について素案を作成しております。また、本文献の扱いも含めて御検討をお願いいたします。

〇〇からは、何の値であるか明確になるよう修正しましたということで、1ページの9行目から10行目に修文をいただいております。

また、2点目でございます。11行目、「また」を「しかし」に修正いただいております。11行目からの記載について、確かにこう記載されていますが、前文と少し矛盾を感じさせる内容です。PBPKモデルの妥当性の問題を示唆しているようで、最後の一文はなくてもいいかもしれませんといただいております。

〇〇からは、文献のSupplementを含めて確認しましたが、組織間の分布について述べているため、素案のとおり掲載してもいいと判断しますといただいております。

おめぐりいただきまして、2ページのところ、〇〇からは、肝臓、腎臓におけるクロチアニジンの残留濃度を測定し、4用量で用量相関性を調べています。用量相関性を確認した動物体内動態のデータは価値が高いと考えますので、評価に使用する文献としてよいと考えます。内容も確認しましたといただいております。御確認をお願いします。

続きまして、動物体内動態の検討（マウス）－1の試験でございます。こちらについては、通しNo.2の文献でございますけれども、〇〇から、確認しましたといただいております。

その次が、動物体内動態の検討（マウス）－2の試験でございます。こちらは通しNo.4の文献で、〇〇から、確認しましたといただいております。

その次が、動物体内動態の検討（マウス）－3の試験で、通しNo.3の文献でございますけれども、こちらは事務局から1点お伺いをしていたところでございます。本文献のアブストラクトにおいて、クロチアニジン及び代謝物TZNGの濃度はいずれの時点においても乳汁中の濃度が血中濃度よりも有意に高かったと記載されておりました。一方で、Fig. 3

では、クロチアニジンでは投与1及び3時間後、代謝物TZNGでは投与1、3、6、9時間後に有意差が認められているといった結果でございましたので、Fig. 3の情報に基づき、素案を作成しました。御確認くださいとしておりました。

〇〇からは、有意差は認められていませんが、有意かどうかは議論されていないことが多い現状を踏まえれば、アブストラクトどおりの記載でもよいように思います。

〇〇からは、Fig. 3の有意差があるデータから判断して、事務局の記載どおりでよいですといただいております。

〇〇からは、確認しました。記載していただいたとおりでよろしいと思いますといただいております。こちらは本文の記載をどのようにすればよいか御確認をいただければと思います。

その次に、神経行動学的影響の検討ということで、通しNo.25の文献でございます。【事務局より】ですけれども、こちらの文献については、認められた影響は用量依存性がないものの、明確な性差がある点については、記載を残してもいいかもしれないといった御意見が第37回の農薬第一専門調査会において出されたところでございまして、研究結果の分類については引き続き検討するとされておりました。前回の御議論の内容も踏まえまして、4ページの4行目から5行目に、性差に関する記載をする形で素案を作成しております。本文の扱いも含めて御検討くださいとしておりました。

こちらの研究結果の内容について、〇〇からコメントをいただいております。3ページの16行目から17行目にかけて「5 mg/kg体重以上投与群の雄でオープンアーム滞在率の減少」について、5 mg/kg体重での影響が検体投与による毒性影響だとすると、ADI設定根拠の9.7 mg/kg体重/日より低い用量で毒性が認められたこととなりますといただいております。

〇〇からのこちらのコメントを踏まえまして、事務局のほうで1つ資料を追加で作成させていただきますといただいております。机上配布資料7を御準備いただければと思います。机上配布資料7では、〇〇から5 mg/kg体重の影響を毒性と捉えるかどうかといったコメントをいただきましたので、同様に神経への影響を調べた文献の各用量で認められた影響ですとか、そのほかの情報、投与量などをまとめているところでございます。具体的に申し上げますと、文献の通しNo.22～29をまとめておりますので、御参考にしていただければと思います。

続きまして、机上配布資料1にお戻りいただきまして、4ページの9行目からネコ、イヌ、ラット及びヒト肝ミクロソーム画分における代謝の比較 (*in vitro*) でございます。こちらは特段コメントをいただいているところではございません。

一部誤記がございましたので修正させていただければと思うのですが、4ページの15行目「ミクロソーム画分におけるイミダクロプリドの代謝について」となっておりますけれども、こちらはクロチアニジンの情報ですので、「イミダクロプリド」を「クロチアニジン」に修正させていただければと思います。よろしくお願いいたします。

その次でございます。4 ページの21行目から、ヒト組換えP450酵素による代謝の比較 (*in vitro*) でございます。こちらはタイトルのところ、[公表文献] というところを〇〇のコメントに基づき修正させていただいております。コメントについては後ほどの文献で出てきますので、その際に紹介させていただければと思います。

また、〇〇から何か所か修正をいただいております。まず1点目が、23行目の「\*1」を削除する修正をいただいております。こちらについてはコメントもいただいております。\*1は削除してよいと思います、野生型を意味しますが、ほかのCYP分子種も、記載されていませんが\*1を意味しますといただいております。

また、4 ページの30行目から次のページの1行目にかけて、P450というところを追記いただいております。御確認をお願いします。

その次でございます。ラット、マウス及びヒト肝ミクロソーム画分における代謝の比較 (*in vitro*) でございます。こちらについては【事務局より】で1点お伺いしております。クロチアニジンから代謝物TZNGへの代謝に係る *in vitro* 試験の結果について、文献本文中に特段記載がなかったため、Table 2の情報から素案を作成していたところでございます。

こちらについて、〇〇、〇〇、〇〇より、確認しましたといただいております。

〇〇からは1点コメントもいただいております。7行目の「性別不明」について、*in vivo* の材料と方法から判断すると、雌雄あるので *in vitro* のラット (肝臓) のサンプルがいずれのものか分からないということでしょうかといただいております。

こちらは【事務局より】で回答させていただいておりますけれども、MATERIALS AND METHODSの中で、肝ミクロソームの調製にラットを12匹使用したと記載があったのですが、雌雄については記載されていないことから「性別不明」と記載させていただいたところでございます。御確認をお願いします。

まずはここまでで御確認をいただければと思います。

〇 〇〇

事務局、ありがとうございました。

まず、机上配布資料1の確認を進めていきたいと思っております。疫学以外の文献の記載案の抜粋が机上配布資料1に記載されています。公表文献 (疫学以外) のうち評価に使用する可能性のある文献、又は引き続き検討するとされた文献について素案を作成していただいております。

〇〇、〇〇、〇〇から、特にコメントはありませんということでした。

まず、机上配布資料1から、動物体内動態の検討 (ラット) から進めさせていただきま。第37回の調査会で、毒性に関する追加の情報はないものの、PBPKモデル解析により投与量間差を明らかにしているために、動物体内動態の観点から参考になるかもしれないという意見が出されて、ここに素案を作成していただいております。

〇〇、〇〇、〇〇からコメントをいただいております。いずれの先生も、これは素案のように記載していただろうという御意見だと思いますけれども、〇〇、何か御意見ござい

ますか。

○ ○○

前半の部分は、実測値と予測値が近いという内容だったのですが、後半はそこがちょっと合わないという内容だったので、普通に読んでみると、あれっと思ったのです。なので、「しかし」という文言に変えた上で、モデルの妥当性の話をしているので、これはなくてもいいかとは思ったのですが、先生方があってもよいとのことでしたら、あってもよいです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

どうでしょうね。確かに言われてみれば○○のおっしゃるとおりで、11行目、12行目はちょっと合わないというようなニュアンスとも受け取られてしまいます。モデルでの予測値と実測値が逆転するみたいなことはあるのですが、これはある意味仕方がないところがあります。紛れを生じないという観点からすると、○○がおっしゃるように、11行目、12行目のところは取ってしまってもいいような気がします。

以上です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○の御提案のとおり、このところは削除するという事で、評価書案に記載していただくということで進めたいと思いますが、よろしいですか。○○もよろしいですか。

○ ○○

○○ですけれども、今の削除で結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、○○の御意見どおりに、ここに記載しておくということで進めてください。

それでは、2ページ目の動物体内動態の検討（マウス）－1についてでございます。ここについては特段の御意見はございませんので、このままの記載で進めさせていただくことでよろしいですね。

では、次の動物体内動態の検討（マウス）－2です。このところも特段、先生方から御意見はございません。ということで、この記載で進めさせていただきたいと思います。よろしいですね。

では、2ページ目の動物体内動態の検討（マウス）－3です。ここに関しては、本文のアブストラクトにおいて、クロチアニジン及び代謝物TZNGの濃度はいずれの時点にお

いても乳汁中の濃度が血中濃度よりも有意に高かったということが記載されていて、そのことをFig. 3の情報に基づいて素案を作成していただいています。

〇〇、〇〇、〇〇は、いずれもこれは記載として残すべきだということだと思いのすけれども、〇〇、御意見をお願いできますか。

〇 〇〇

代謝物TZNGについて、1、3、6、9時間後は有意差がついて、血中濃度よりも乳汁中濃度が高い。12時間後と24時間後でも乳汁中のほうが高く、血中では検出されていなくて、有意差検定ができていないと思われます。でも、血中より乳汁が高いというのは図を見て分かるので、有意差検定はできていないけれども、「いずれの濃度でも乳汁中のほうが高かった」と書いてもいいかなと思ってコメントしました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですかね。

〇 〇〇

同意いたします。

以上です。

〇 〇〇

では、記載ぶりは変えたほうが良いということですね、〇〇。

〇 〇〇

はい。いずれの時点においても。でも、後ろのほうで有意に高かったの「有意」はなくていいので、「乳汁中より血中の方が高値であった」がいいかなと思います。

〇 〇〇

記載ぶりとしては、「いずれの時点においても乳汁中濃度が血中濃度よりも高かった」という記載にとどめておいたほうが良いということ。具体的な時間は書かなくても構わないということですかね。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

ということですね。では、〇〇もその御意見でよろしいですか。

〇 〇〇

同意です。

〇 〇〇

〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、同意いたします。

以上です。

○ ○○

では、事務局、その旨の記載に修正をお願いしますか。よろしく申し上げます。

それでは、3 ページ目の9. 神経毒性試験に入りたいと思います。

まず1つ、神経行動学的影響の検討についてでございます。これはNo.25の文献ですが、認められた影響は用量依存性がないものの、明確な性差がある点について、記載を残してもいいかもしれないという意見が出されました。研究結果の分類については、引き続き検討することとされています。前回の審議も踏まえて、波線部の記載にする形で素案の作成を事務局にさせていただいております。

○○から御指摘があるように、5 mg/kg体重での影響が検体投与による毒性影響だとすると、ADI設定根拠の9.7 mg/kg体重/日より低い用量で毒性が認められたことになるということになります。この点はやはり引っかかる場所ですので、事務局のほうで机上配布資料7を作成させていただいております。これはクロチアニジンの神経毒性関連の文献を一覧表にまとめていただいたものでございます。これを見ると、5 mg/kg体重のところでは何らかの影響が出ている文献が4つあります。マウスに関しては、Dr. Hiranoの論文が3つ、同じラボから出ているものだと思います。それから、ラットに関しては違うラボから多分出ている影響だと思いますけれども、○○、この一覧を見て何かコメントいただければと思います。

○ ○○

ここで認められているオープンアーム滞在率減少とか、これらはそもそも毒性影響なのかどうかというところについて専門の先生方の御意見を聞きたいというのがまず僕の意見です。

○ ○○

○○、よろしく申し上げます。

○ ○○

○○です。

なかなかちょっと難しいところです。一般的にはこのオープンアームでの滞在率が高ければ不安様行動が少なく、クローズアームのほうに多くなれば不安が多いということは確かですが、データを見ていると、用量依存性がないので、これが本当にこの剤のダイレクトな影響なのか、何か別のインダイレクトな影響なのかというのがちょっと判断できないというのが私の意見です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。毒性影響としては、用量依存性がないということは非常に気になる場所ですね。毒性影響となるならば、やはり用量依存性が明らかに出てくるはずだと思いますので、それ以外の要因がオープンアーム滞在率の減少に関連している可能性

が考えられると思うのですけれども、ほかの毒性の先生方、いかがですか。

〇〇。

〇 〇〇

文献とかを確認して、表もつけていただきましたけれども、公比10でやっていて、それでも用量依存性がないというのは、なかなかデータとしてはどこから所見として取っているのだろうかというのも非常に難しいと思って、今の〇〇のお話も聞いておりました。そういう意味では、影響はあるのかもしれませんが、これを毒性と言うにはちょっと言い過ぎではないかなという印象を持っております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そのほかの先生で御意見いただける先生はおられますか。この部会の判断としては、これを毒性影響としては判断できないということによろしいですかね。それで進めていくということによろしいですか。ということで、この公表文献は記載しないほうがいいかな。どうなのでしょう。あえて記載して、用量相関性は明らかでないので、私たちとしては毒性影響と判断しなかったということまで書くかどうかですが、どちらがよろしいでしょうか。

〇 〇〇

後半のパターンでいいのではないですか。

〇 〇〇

文献を書いて、私たちの判断としては、用量相関性が明らかでないので毒性影響とは判断しなかったと記載するということによろしいですかね。

〇〇、よろしいですか。何か御意見があれば。

〇 〇〇

ありがとうございます。〇〇です。

まさにそのとおりだと思います。やはりこういう文献が出ているという、また結果が示されている中で、その内容についてもしっかりと考察したということを示す意味でも必要なことではないかと思えます。お願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

事務局、どうぞ。

〇 〇〇

ありがとうございます。そうしましたら、この5 mg/kg体重の変化については、用量相関性なしということで、あと、3 ページの一番下の文章の免疫組織化学的検査はどのように考えたらよろしいでしょうか。

〇 〇〇

c-fos陽性細胞数の増加が認められたというのは、毒性学的意義があるのですかね。いかがですか。多分これはアポトーシス、細胞死等の関連を言おうとしているのかなと思うのですけれども、私は個人的には意義がないと思っています。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

そうですね。確かにアポトーシス関連で免疫染色と思うのですけれども、それに伴うアポトーシスとか皮質細胞の減少とかという所見が出てこないの、これだけを切り取って毒性というのはちょっと難しいのかなという気がいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。ということで、これも毒性学的意義がないと私は判断したいと思っているのですが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

同意です。

〇 〇〇

これは本文中にどういうふうに書きましょう。認められたけれども、関連する細胞死などの変化が全く認められないために毒性的意義はないというふうに判断した。そこまで書いていいでしょうか。

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

c-fosの陽性に関しては、神経細胞の活動とかストレスに関連した中で、ちょっと〇〇にも確認したいのですけれども、そういうところで精神疾患とかのモデルでは結構注視することもあると思うのですけれども、この出方もやはり用量依存性がないとありますし、c-fosの陽性細胞が増加している、減少している、その辺の意味というのも含めて教えていただければと思います。

〇 〇〇

〇〇です。基本的にはc-fosの発現が上がるということは神経活動が上がるということを示すことになります。〇〇がおっしゃったように、特に視床室傍核では5 mg/kg体重よりも50 mg/kg体重のほうが発現が少ないという結果になっており、用量依存性がないと考えられます。また視床室傍核と例えばオープンアームの滞在率の変化が関係していることが分かっているならば、何か意味があると思うのですが、現状その関係性を示すのは難しいというところで、先生方の御意見と同様で、特に毒性学的な意義はないのかなと考えています。

以上です。

〇 〇〇

すみません。ありがとうございます。明確になりました。

ですから、結論としては、毒性学的な意義が不明というところの内容でよろしいかと思えます。よろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。では、毒性学的意義が不明である。用量相関性は明らかでない。

○ ○○

ないですね。c-fos陽性細胞が増加しているというのは、神経が活性化しているという方向ですね。発達神経毒性的には、活性化しているよりも減少しているほうが重要だと思いますので、いずれにしても毒性学的意義と用量依存性が不明であるということから、最終的には毒性学的意義が不明だということなのでいいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

事務局、そのような書きぶりに修正してもらおうということでもいいですか。では、それで進めてください。

○ ○○

すみません。念のためなのですけれども、前回までの調査会で評価に使用するかどうか改めて再度確認するとされていたのは、机上配布資料1の3ページから4ページに記載の通しNo.25でして、同様の変化が認められているものもあるということで、念のため事務局のほうで机上配布資料7をまとめさせていただいた次第です。この中で同様に、例えば通しNo.27で高架式十字迷路試験をやって5 mg/kg体重から影響が出ているものもあるのですけれども、こちらは評価書案に追記するという必要はないですか。

○ ○○

これも一応載せておいて、同じような理由で毒性学的意義が乏しいだろうというふうに記載するということですかね。

○○、この辺はいかがですか。

○ ○○

見ているので、ちょっと待ってください。

○ ○○

○○、御意見ありましたらお願いします。

○ ○○

○○ですけれども、同様の扱いでいいと思います。こちらは多分、前回採用しないという形にしたのは、やはり用量依存性がないというところから、毒性として取る必要はないかというお話だったかと思いますので、記載するというのであれば、同様の扱いでいいのではないかと私は思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

先ほどの文献と同様に、一応記載して、用量相関性が明らかでないので、毒性学的意義は乏しいと判断したという記載ぶりでしたらどうかと思いますけれども、○○、それでよ

ろしいですかね。

○ ○○

結構だと思います。

○ ○○

では、ほかの毒性の先生もそれです承していただいたということで、事務局、それで進めてください。お願いします。

次、4ページの13. その他の試験、ネコ、イヌ、ラット及びヒト肝ミクロソーム画分における代謝の比較ということで、ここは事務局の修正がありました。これは特に先生方からコメントはございません。

次、ヒト組換えP450酵素による代謝の比較 (*in vitro*) ということで、○○から幾つか修文をいただいていますけれども、これは「\*1」を取るということですね。○○、これでよろしいですね。

○ ○○

同意です。問題ありません。

○ ○○

それをお願いします。

それでは、次に5ページのほうに行きます。ラット、マウス及びヒト肝ミクロソーム画分における代謝の比較 (*in vitro*) です。これは各先生からコメントをいただいていますけれども、雌雄が分からないということで、事務局のほうで性別不明というふうに記載していただいています。代謝の先生、これでよろしいでしょうか。特にコメントはございませんね。

では、続いて説明をお願いします。

○ ○○

それでは、説明を続けさせていただきます。

5ページの最後の行、18行目から児動物への神経行動学的影響の検討(マウス)③でございます。こちらはタイトルのところ、○○から表題を修正いただいていたところがございます。こちらは通しNo.30の文献でございます。

○○から1点コメントをいただいております、5ページの18行目の最後、[公表文献]の記載について、ここには書かないのですかというふうにいただいております。こちらは記載漏れでしたので、ほかの文献のところも含めて、記載漏れがあったところは[公表文献]の記載をさせていただいたところがございます。なお、こちらの[公表文献]の記載については、最終的な評価書からは削除されるものでございます。

また、もう一点コメントをいただいております、もともとの評価書に記載の①、②では<参考資料>となっておりますが、これらの公表文献の扱いはどうなるのですかといういただいております。もともとの記載があった①、②の試験については、資料1の評価書案のほうを御確認いただければと思います。資料1の63ページをお願いします。63ページの1行

目から児動物への神経行動学的影響の検討（マウス）①、それから、17行目からマウスの②の試験でございます。こちらにも公表文献を基に記載された試験でございます。前版から記載されていたものでございます。前版の評価書では、タイトルの最後のところ、＜参考資料＞としておったところなのですけれども、こちらと同様に＜参考資料＞とする必要があるかどうかということで、〇〇からコメントをいただいているところでございます。

一方で、資料1の63ページの＜参考資料＞というのを、今回、〇〇から削除の御意見をいただいておりますので、こちらをどのように記載するかというのを御確認いただければと思います。

机上配布資料1のほうにお戻りいただきまして、6ページの3行目、〇〇から純度の情報を追記いただきました。

また、その次の試験でございます。6ページの12行目から、児動物への神経行動学的影響の検討（マウス）④でございます。こちらにも〇〇からタイトルのところを修正いただいでいて、純度の情報も追記をいただいでいるところでございます。

また、事務局から2点ほどお伺いしていたところでございます。まず1点目ですけれども、6ページの14行目の動物数については、Supplementary Table 1の情報から記載しましたというところで作成をさせていただいております。

その次、2点目です。文献では体重に影響ありというふうに報告されておりました。データを確認しましたところ、Supplementary Table 2及び3のとおりというところで貼り付けておりますけれども、体重の変化に世代間の再現性が認められていないと考えまして、素案には体重の変化については記載しない案としておりました。こちらについて御検討をお願いしていたところでございます。

この体重の変化について、先生方からコメントをいただいております。

まず、〇〇からは、記載しなくていいと思いますといただきました。

〇〇からは、F<sub>1</sub>とF<sub>2</sub>、F<sub>3</sub>はばく露の状況が異なるので、記載する必要があると考えますといただいております。

〇〇のコメントを踏まえまして、修文案を【事務局より】ボックスの下のところに作成しております。「F<sub>1</sub>世代では、体重増加抑制（生後3週）並びに」としたのと、「F<sub>2</sub>世代では体重増加（生後10週）」と記載をする案としております。体重の変化を記載するかどうかも含めて御確認をお願いできればと思います。

次に、8ページをお願いします。2行目から児動物への神経行動学的影響の検討（マウス）⑤の試験でございます。こちらにもタイトルと純度の情報を〇〇から修正いただいております。

また、【事務局より】でございますが、母動物の動物数については、Supplementary Table 2の情報から記載したということでお伝えをさせていただければと思います。

その次に、免疫毒性の検討（ラット）でございます。こちらは特段コメントはいただいております。

その次の免疫系臓器への影響（マウス）についても、特段コメントはいただいていないところでございます。

また、その次、ヒトにおける知見ということで、尿中排泄試験でございますけれども、こちらは[公表文献]の記載が漏れておりましたので、修正をさせていただいております。

その次、10ページをお願いします。10ページが代謝物に関する試験でございます、動物体内動態の検討（マウス）でございます。こちらは【事務局より】で1点お伺いしておりました。第37回の調査会において、通しNo.1の文献については、代謝物TZNGの体内動態の情報として参考になることから、「評価に使用する可能性のある文献」とされたものでございまして、TZNG投与に関する情報としましては、Fig. 6の内容から素案を作成しております。こちらは本文に特段記載がなくて、Fig. 6から引用してきたというところでございます。

こちらについて、〇〇、〇〇から、確認しましたといただいております。

それから、先ほど多少だけ紹介させていただきましたけれども、前版の評価書でも公表文献の情報が2つ掲載されておりましたので、そちらも併せて御確認をこのタイミングでいただければと思います。

資料1、評価書のほうの63ページをお願いします。1行目から児動物への神経行動学的影響の検討（マウス）①でございます。こちらは先ほども御紹介しましたが、〇〇からタイトルのところ、それから<参考資料>のところを修正いただいております。

また、本文の記載について、第36回、4月の調査会の時点で〇〇から修正をいただいております。63ページの10行目から14行目にかけて幾つか修正をしておりますけれども、こちらは〇〇から修正をいただいたところでございます。

コメントも頂戴しております。第36回調査会審議時というところで、〇〇から、63ページの13行目から14行目のところ、もともとの前版での記載は検体投与の影響ではないと判断したといった記載だったのですけれども、第36回の調査会のときに〇〇から、「発達神経毒性に関する所見ではないと判断した」と修文をいただいているところでございます。こちらについて、著者への配慮も含め、査読のある雑誌に投稿された論文の結論を否定するような表現を避けるためといったところで修正をいただいております。

また、〇〇からは、この修正について、〇〇とは気になる点については直接意見を交わしました。〇〇の御意見に賛同いたしますといただいております。

〇〇より、今回の調査会に当たって追加でコメントをいただいております。記載内容は③～⑤、こちらは机上配布資料1で御紹介した児動物への影響をみた試験でございますけれども、こちらに準じて結果のみを記載するように書き直すのがよいかと考えますといただいております。63ページの13行目、それから14行目の記載を削除するといったような御意見かと存じます。

また、〇〇から今回追加でコメントをいただいております、先ほど御紹介した「発達神経毒性に関する所見ではないと判断した」の記載については、この文献で認められたと

される影響には、全く投与量依存性がなく、検体投与の影響とは考えられないので、元の文章のままのほうがよいと思います。②の文献も同様ですといただいております。元の記載のとおり、検体投与の影響ではないと判断したと戻すといった御意見かと思っております。こちらは削除の意見もございますので、記載をどのようにすればよいか御確認をいただければと思います。

その次に、63ページの一番下でございますけれども、児動物への神経行動学的影響の検討（マウス）②でございます。こちら〇〇から、タイトルと＜参考資料＞のところを修正いただいております。

また、こちら第36回の調査会審議時に同様の修正をいただいでいて、64ページの10行目のところ、検体投与の影響ではないと判断したというところを、発達神経毒性に関する所見ではないと修正する意見をいただいでいたところでございます。

また、今回追加で、表57の数値を修正いただいたところと、先ほども御紹介しましたけれども、③～⑤に準じて結果のみの記載をするように書き直すのがいいといただいております。

ここまで御確認をお願いします。

〇 〇〇

まず、机上配布資料1からいきましょうか。5ページの児動物への神経行動学的影響の検討（マウス）③についていきます。ここでは、〇〇から純度を追記していただいているということです。〔公表文献〕というのでも記載していただいたということでございます。

それから、6ページ目の児動物への神経行動学的影響の検討（マウス）④です。ここも純度を記載していただいで、母動物の一群の動物数についても明記をしていただいたということでございます。この点については、特に問題はないと思います。

7ページ、体重に影響ありとの報告がされておりますけれども、**Supplementary Table 2**及び3のとおりで、体重変化に世代間の再現性が認められないと考え、素案には記載を事務局はしておりませんでした。ここで、〇〇の御意見では、それぞればく露の状況が違うので、記載する必要があるのではないかという御意見でございます。〇〇は、特に記載しなくてよいという御判断でございます。

まずは〇〇からコメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、F<sub>1</sub>は胎内にいるときにばく露されているという状況ですので体重に影響があるということで入れていいのではないかと。F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub>になると、もうばく露されていない状況なのではないかということで、そう考えるとF<sub>1</sub>の体重増加抑制というのは入れておいていいのかなと考えました。

修正案の中でもF<sub>2</sub>の体重増加の所見は要るのかなという疑問はあります。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、必要なのではないかという御意見ですが、いかがでしょうか。

〇 〇〇

書いても別に構わないと思うのですけれども、明確な影響なのかなというのがちょっと気になったので、書かなくてもいいのかなというのが意見でした。〇〇が入れていいのではないかというのであれば、今言われたようにF<sub>2</sub>は体重増加ですので、これは書く必要はない気がするのですけれども。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇の御意見のように、F<sub>2</sub>の記載は削除していいのかなという御意見なのですけれども、〇〇、それでよろしいですかね。

〇 〇〇

いいと思います。

〇 〇〇

では、その方向で修正をお願いいたします。

次に、8ページの児動物への神経行動学的影響の検討（マウス）⑤です。ここについては、〇〇に純度を追記していただいて、事務局から母動物の一群の動物数についても明記をしていただきました。特にこれについてもコメントはないと思います。このように進めてください。

続いて、8ページの免疫毒性の検討（ラット）、それから、9ページの免疫系臓器への影響（マウス）についても、特段の御意見はございません。

〇〇、この2つの文献について何かコメントがあればお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

読んでいるときに1点気がついたのですけれども、9ページの12行目の「母動物において、副腎の絶対重量増加及び」とあるのですけれども、免疫毒性ではなかったの見逃していたのですが、文献を見ると絶対重量減少ではないかなと思うので、確認をいただければと思います。通しNo.37です。

〇 〇〇

事務局、ちょっと確認をしていただけますか。

〇〇、胸腺髄質におけるCD68陽性領域の減少というのは、どういう状況を意味しているのですかね。

〇 〇〇

これがどういう状況を示しているのか、私もちょっと分からないのですよね。CD68はあまり使わないマーカーですので、胸腺細胞ではなかったと思うのです。マクロファージですね。だから、マクロファージの数が減っているということになるかと思います。

○ ○○

どういう意義があるのでしょうかね。

○ ○○

死細胞を貪食したりとかしますので、多分そういったところのクリアランスが悪くなるのかなという印象です。

○ ○○

あまり見かけない。

○ ○○

そうですね。あまり見かけはしないです。

○ ○○

そうかなと思いましたが、ちょっと教えていただこうかなと思いました。ありがとうございます。事務局、どうぞ。

○ ○○

すみません。今確認しまして、減少でしたので、修正をさせて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。

では、9ページのコロニカル培養における知見の尿中排泄試験について、○○から[公表文献]というのを明記したほうがいいだろうということで明記していただいています。これについては特に問題がないと思います。

次の10ページの動物体内動態の検討(マウス)です。これは通しNo.1の文献のFig. 6の内容から素案を作成したということでございます。

○○、○○からも、確認しましたということで、特に御意見はございません。

○○、よろしいですかね。何かコメントはございますでしょうか。同意ですね。ありがとうございます。

では、10ページはこれでオーケーということで、次に移らせていただきます。

資料1の63ページからです。(3)の児動物への神経行動学的影響の検討(マウス)①です。これと次の(4)についても、前版までは<参考資料>として記載がされていましたが、今まで討議してきた公表文献と同じような扱いで、<参考資料>という記載をやめて、両方とも[公表文献]という記載にしたかどうかという御意見でございます。まずこれについてはいかがですかね。私もそのほうがいいと思っているのですが、○○、いかがですか。

○ ○○

それでいいと思います。もともと公表文献ですから。

○ ○○

ということで、ここはもう<参考資料>という記載をやめて、[公表文献]という記載で進めてください。

それと、〇〇と〇〇から御意見がございまして、(3)の本文中を修正していただいています。〇〇とコメントが違うところは、「発達神経毒性に関する所見ではないと判断した」という修正文なのですけれども、ここは〇〇ははっきりと、もとの文章のまま「検体投与の影響ではないと判断した」ということがいいのではないかと御意見です。

〇〇、まず御意見ください。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、私のコメントも③～⑤に準じてというのは、先ほど机上配布資料のほうの書き方、③は要するに何が違うかということ、非常に細かく、どういう行動学的な検査をやっているかというのをちゃんと詳細に書かれているわけなのです。その中でもどういう項目で影響が出ているかという結果がきちんと書かれているのに、ここはまとめて書いてあるので、むしろ③、④、⑤を並べて書くのであれば、ここは①、②もどういう検査が行われて、どういう検査項目に変化があったのかということをも明記したほうがいいのではないかと1点。それがそのコメントとして、準じて結果のみを記載したほうがいいのではないかと1点。

もう1点は、食品安全委員会ではどう判断したかというのは、まとめの項目が今回この資料の中にできたと思うのです。そこで全部まとめて書いてあるので、それぞれの試験の公表文献の中ではどういふ変化があつて用量相関性がなかったというような、結果だけを書いたほうがいいのかなと思ひました。

3点目に、ちょっと引かかっているのは、先ほど事務局のほうから[公表文献]というのは最終的にはカットするということと言われたと思うのですけれども、これがカットされてしまうと、ほかのガイドラインに沿った試験の結果とこゝういふ文献の結果が全く同列の記載になってしまうのにちょっと引かかるので、あくまでも[公表文献]と明確にしておいたほうがいいのかなといふのは個人的に思ひています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇が言われたように、記載内容は③～⑤と同じように結果のみを記載するといふ書きぶりのほうが、多分皆さん並べて見ると思ひますので、そちらのほうがよいのかなと思ひますけれども、いかがですか、〇〇。

〇 〇〇

記載をするのであればそのほうがいいと思ひます。僕自身は、①、②の文献はもともと評価に使用しない扱ひでよいと思ひていた文献なので、そもそも認められている影響は全く用量依存性がなくて、これは検体投与の影響とは全く考えられない影響です。だから、書くのであれば、最初のように検体投与の影響ではないと明記するか、そもそも①、②は

削除するというのが僕の意見です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、どう思いますか。

○ ○○

私も削除する方向の扱いが妥当かと思っていたのですが、専門の○○がおっしゃられるので。削除するという扱いであれば、○○と同様です。

○ ○○

○○、①と②はやはり残しておいたほうが良いという御意見ですかね。

○ ○○

これらは多分、前版で入ってきていたもので、今回、横並びで公表文献として2報入ってきているので、用量相関性がないというのも分かるのですけれども、何で用量相関性がないのにこれが投稿されて、要するにこれがちゃんとアクセプトされて、その影響という形で評価されているのかというところが引っかかっています。それを全く無視するわけにもいかないから、ここに挙げておいて、きちんと65ページの発達神経毒性についてというまとめのところで、食品安全委員会の考え方みたいなところの判断の記載の中で明確にしたほうが良いのかなと考えました。

以上です。

○ ○○

一応ここに挙げておいて、まとめの記載のほうでは否定すると、最終的には、食品安全委員会としては、発達神経毒性に関連する所見ではないと判断したという記載ぶりですとまとめるとのことですね。

○ ○○

一応、総合的な判断というところにまとめてしまっているのかなと。個別の文献で否定をするのではなくて、この剤としての総合的な判断としてどうなのかという形の記載の仕方のほうが良いのかなと考えました。

以上です。

○ ○○

○○、そういう方向に進めても構いませんか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

では、事務局、その方向に進めていただけますか。よろしく申し上げます。3番と4番ですね。

○ ○○

では、ほかの御審議いただくところの御説明をさせていただければと思います。

まず、全体的に意見いただいているところも含めて紹介をさせていただければと思います。

資料1の16ページをお願いします。9行目の下、【〇〇より】というところで、コメント等はありませんといただいております。

その次でございます。42ページをお願いします。1行目の下でございます。〇〇からは、特段のコメントはない旨いただいております。

その次が、51ページの28行目から(4)発達神経毒性試験(ラット)でございます。こちらについては、53ページに【事務局より】を記載しておりますけれども、発達神経毒性試験については、第34回の2月の調査会において一度御検討いただいたのですけれども、公表文献の内容も踏まえて再度審議することとされております。今回、公表文献を一通り見ていただいたということも踏まえまして、御検討をお願いするものでございます。第34回のときに既に2点ほど【事務局より】でお伺いしておりました。改めて御紹介をさせていただければと思います。

53ページの【事務局より】ボックスのところ①としておるものですが、1,750 ppm群の児動物の雌の脳の形態計測において、生後12日に認められた海馬歯状回及び小脳の厚みの軽度な増加並びに小脳顆粒層の厚みの低下について、第4版の審議において、生後83～87日の検査では、同様の変化は認められず、海馬歯状回及び尾状核被殻の厚みが軽度に減少したこと、これらの変化は軽度で連続性がなく、対応する病理組織学的変化も認められていないことから、毒性学的意義のある変動ではないとされました。一方で、ECの評価では、脳神経病理所見が毒性所見として記載されているところでございます。

こういった内容も踏まえまして、引き続きこれらの変化を毒性所見としないことでよいかというのを念のため御確認いただいております。

関連する資料としまして、机上配布資料4にクロチアニジンの発達神経毒性に関する補足資料としまして、発達神経毒性試験で認められた体重の変化ですとか脳重量、脳の形態計測の変化、運動能や聴覚性驚愕反応の変化などをまとめておりますので、御参照いただきながら御検討をお願いできればと思います。

事前にいただいていたコメントを改めて紹介させていただきます。

〇〇からは、毒性所見としない案に同意いたします。

〇〇からは、毒性所見としないことでよいと思います。

〇〇からは、成熟後の海馬歯状回の厚みの減少が気にかかります。雌は有意な減少、雄は減少傾向といただいております。

〇〇からは、毒性所見でないとの判断でオーケーだと思います。

〇〇からは、第34回の調査会審議時に一度コメントをいただいております。生後12日と生後83～87日の変化に一貫性がないからといって否定はできない。行動量減少、PPI低下が認められており、尾状核被殻との関連をどう考えるかがキーポイントということで幾つか考察もいただいているところでございます。今回追加で〇〇からコメントをいただい

ておりまして、55ページのほうに記載しておりますけれども、毒性所見としないままでよいと考えますといただいております。

53ページのほうに戻りまして、次に②でございます。本剤の発達神経毒性について、第6版の審議において「発達神経毒性は認められなかった」とされております。こちらは1,750 ppm投与群の児動物において、自発運動量減少ですとか聴覚性驚愕反応低下が認められているのですけれども、引き続き「発達神経毒性は認められなかった」としてよいか、念のため御検討くださいとしておりました。

こちらに関しましても、先ほど御紹介した机上配布資料4ですとか、OECDガイドラインとの充足状況を机上配布資料5に準備しておりますので、必要に応じて御参照くださいとしておりました。

こちらについてですけれども、こちらも第34回の調査会などでいただいたコメントを改めて紹介させていただきます。

〇〇からは、JMPRと同様の理由で発達神経毒性はないという案に同意いたします。

〇〇からは、発達神経毒性とみなさなくてよいと思います。

〇〇からは、生後22、23日で認められた出生児の所見は、混餌の摂取による急性の影響の可能性も否定できないと思います。生後62日の自発運動量の減少については確認が必要と考えますといただいております。

〇〇からは、JMPRと同様に発達神経毒性はないとの判断でよいと思います。

〇〇からは、第34回の調査会審議時では特段コメントをいただいていたのではありませんけれども、今回追加でいただいております、DNTなしと記載しない案を提案しますということで、本文も修文をいただいております、52ページの15行目「発達神経毒性は認められなかった」というところを削除する案をいただいております。御確認をいただければと思います。

その次に、発達神経毒性について御検討いただくに当たって、もう一点念のため御確認をいただいております。55ページの2個目の【事務局より】ボックスでございますけれども、第34回の調査会において、一般状態の悪化により、神経毒性学的指標に影響が及ぶ可能性がある旨、御意見が出ておりました。現在の評価書案では、児動物のほうでは1,750 ppm投与群の雌のみ、体重増加抑制が認められたとしているのですけれども、ほかの投与群でも体重増加量の有意な減少が認められておりましたので、ほかの投与群についても、体重増加抑制を毒性所見として記載する必要があるのか、念のため御確認をお願いしておりました。

児動物の体重及び体重変化量については、机上配布資料3にまとめておりますので、必要に応じて御確認をいただければと思います。

こちらについて、〇〇からは、ほかの投与群での記載は特に必要ないと考えます。

〇〇からは、専門の先生の御判断に従います。

〇〇からは、1,750 ppm投与群の雄にも体重増加抑制は認められているように思われます。程度は軽いものものとしていただいております。

〇〇からは、一般状態の悪化（体重増加抑制）により、神経毒性学的指標に影響が及ぶ可能性がある旨を記載したほうがよいと思いますといただいております。

〇〇からは、雄の1,750 ppm投与群及び雌の500 ppm以上投与群で体重増加抑制を毒性所見としてよいと考えますといただいております。

こちら、どの投与群を毒性所見とするかなど、御検討いただければと思います。

続きまして、58ページをお願いします。遺伝毒性試験のところでございますけれども、〇〇からは、追加のコメント等ございませんといただいております。

61ページから免疫毒性試験が2つほど記載されておりますけれども、〇〇から、特にコメントはございませんといただいております。

その次でございます。63ページのところは先ほど御審議いただきましたので、64ページをお願いいたします。14行目下のボックスでございます。今回追記ということで【事務局より】を4点ほど記載しております。

まず1点目でございます。前回までの御審議において、本剤の発達神経毒性について、イミダクロプリドの記載に準じて、公表文献情報も含めて記載する旨の御意見が出されておりました。前回までにいただいたコメントや審議内容を踏まえ、イミダクロプリドの記載を参考に、本剤の発達神経毒性についてのたたき台を作成しましたというところで、次のページ、65ページの2行目から67ページの24行目までで記載をさせていただいたところでございます。こちらですけれども、御確認をいただいていたところでございます。

次に、②としまして、66ページの2行目から7行目にかけて、それから、67ページの6行目から12行目にかけての記載について、疫学以外文献のうち通しNo.22～29についても、イミダクロプリドの記載に準じて評価書に記載する旨の御意見をいただいております。このため、＜本剤の発達神経毒性について＞に記載していたところでございます。

一方で、これらの文献については、妊娠動物への投与による児動物への影響を検討していないということで、どのように記載したらよいか御検討をお願いしていたところでございます。

その次ですけれども、③は文献の評価において、用量設定数が少ないものや、それぞれの研究では一部の検査項目等に変化が報告されたというようなものであっても、複数試験を横並びにして考察していただいていることをどのように記載したらよろしいでしょうか。文献通しNo.30～34については机上配布資料6に発達神経毒性に関する文献を幾つかまとめておりましたけれども、そのほかに何か必要なものがありましたら御指示くださいとしておりまして、特段ここについてはコメントをいただいていたのですがすけれども、先ほど既に御紹介しておりますとおり、机上配布資料7で神経毒性に関する文献を幾つか並べておりますので、そういったものも御確認いただきながら御検討いただければというところでございます。

その次、④です。65ページの10行目から13行目にかけて、「発達神経毒性に関連した影響である可能性を否定することができないと考えられた」とまとめていますけれども、こちらについて御検討をお願いしますとしておりました。

これらの【事務局より】について、〇〇からは、専門の先生の御判断に従います。

〇〇からは、評価に用いないとされた文献も引用する必要があるか、当日議論したいと思います。

〇〇からは、事務局の御提案でよろしいかと思っておりますといただいております。

また、記載の内容について幾つか先生方からコメントをいただいております。御紹介をさせていただければと思います。

65ページの10行目から13行目の記載について、〇〇からは、BW減少でPPI減少になるのかが疑問ですが、代案が出てきませんといただいております。

その次でございます。66ページの10行目のところ、太い下線を引いておりますけれども、こちらが*in vitro*の試験です。LoserらやHiranoらの試験結果を記載していたところがございますけれども、ヒト胎児中脳由来細胞株及びヒト神経芽細胞腫由来細胞株への処理による研究結果が報告されたとしていたのですが、具体的にどのような結果かを書いたほうが良いということで、〇〇からコメントをいただいております。

こちらについて、御意見を踏まえまして修正案を【事務局より】ボックスのところに記載しております。こちらの文献ですけれども、まず、Loserらの結果については、ニコチン及びアセチルコリンに対するシグナル伝達反応の低下ということで、こちらはイミダクロプリドでも引用された文献でしたので同様の記載ぶりで記載をしております。

また、Hiranoらの結果については、細胞内カルシウムイオン濃度の一時的な増加等が報告されたということで、幾つか結果が得られているのですけれども、そのうちカルシウムイオンの増加を記載する案としております。御確認をいただければと思います。

また、〇〇から、先ほど御紹介しましたけれども、評価に用いないとされた文献も引用する必要があるか当日議論したいといった旨の御意見をいただいていたところがございます。このLoserらとHiranoらの文献については、前回の調査会において評価に使用しないとされていたのですけれども、Loserらの文献はイミダクロプリドのほうで引用されていたこと、また、Hiranoらの文献については前回の調査会の際、文献のコメント照会をした際に〇〇から、リスク評価に用いるのは難しい、キーイベントとして考えられるが、用量相関性の確認は必要といったコメントもいただいていたので、事務局案としては記載をする案としておりましたけれども、扱いについても御検討いただければと思います。

また、〇〇から、66ページの14行目から15行目、「有害性発現経路は明らかにならず、」というのを「有害性発現経路は明らかになっていない。」と修正いただいたところがございます。

また、67ページの11行目の最後のほうです。神経毒性に関する文献の結果をまとめて記載しておるところですけれども、11行目の最後のところに「児の行動試験の一部の検査項

目等に変化が報告された」ということで、「児の」というのを追記いただいております。

また、67ページの13行目、14行目の記載について、〇〇から、投与群が一用量であったとしても、著者らの専門分野である研究であり、同分野で複数の論文発表があるなど、試験条件の信頼性が論文から判断できれば、公表論文として評価可能と考えますので用量相関性の記載を削除する案を提案しますということで、13行目から14行目の「認められた影響に用量相関性がみられないこと」というのを削除いただいたところでございます。

こちらについても、用量相関性があるかどうかというところ、ほかの文献との横並びで見ていただく必要があるかと考えておりますので、今回準備した机上配布資料7のほうも必要に応じて参照していただければと思います。

一旦ここまででお願いします。

〇 〇〇

最初は16ページで、〇〇から土壌中動態試験等については特にコメントはございませんということですね。これはこれでオーケーということですよ。

その次が、42ページ、〇〇からは、特段のコメントはございませんということですよ。ほかの毒性の先生からもコメントは特にいただいておりませんので、このまま進めさせていただきます。

次は、神経毒性試験のところでは幾つかございます。51ページの(4)が継続審議になっております。

事務局からのボックスが53ページに記載されております。発達神経毒性については、前回の調査会で公表文献の内容を含めて再度審議することとなっておりますので、ここで検討させていただきたいと思っております。

疫学以外の文献の記載案については机上配布資料1、先ほど見ていただいたものに記載されております。

第34回の調査会の審議時に、1,750 ppm群の児動物の雌の形態計測において、生後12日に認められた海馬の変化及び小脳の形態計測の変化、顆粒層の厚みの低下について、第4版審議において生後83～87日では同様の変化が認められていないということで、この変化は軽度で連続性がなく、対応する病理組織学的変化も認められないことから、毒性学的意義のある変化ではないというふうに判断されておりました。ただし、ECでは、脳神経病理所見が毒性変化として記載されているということで、引き続き毒性所見としないことでよいのかどうかという事務局からの問合せがございます。

〇〇、〇〇、私は、毒性変化ではないという判断ですけれども、〇〇からは、歯状回の厚みの減少が気になる。〇〇からは、詳細なコメントをいただいております。最終的には55ページに〇〇の今回追記のコメントで、毒性所見とはしないままでよいと考えますという御意見をいただいております。

〇〇、①についてコメントございますか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、特に、これははっきり分からないので、どこかで判断するしかないのではないかなと思います。だから、あくまでもこれに関しての可能性は十分議論しましたよと。結論として、大部分の先生方が、発達神経毒性はないと判断したということで、最終的にそういう結論になったということでもいいのではないのでしょうか。そうだとも言えないし、そうでないとも言えないしというところ、はっきり分からない部分が正直あるので、どこかで結論づけるしかないのではないかなと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、御意見いただければ。

〇 〇〇

①は毒性所見としないということでよろしいと私は思います。

〇 〇〇

分かりました。

ということで、様々な議論を行った上で、エキスパートジャッジとして、①の所見については毒性所見と判断しないということで進めさせていただきたいと思います。

それでは、続いて②です。本剤の発達神経毒性について、第6版審議では「発達神経毒性は認められなかった」とされていました。1,750 ppm投与群の児動物において、自発運動量減少及び聴覚性驚愕反応低下が認められていますが、「発達神経毒性は認められなかった」としてよいのかを念のために御検討くださいということでございます。

これに関しては、机上配布資料4や机上配布資料5がまとめられております。ECの判断としては、これは一応、所見として発達神経毒性に対する無毒性量を決定しております。JMPRは、1,750 ppm投与群で哺育開始後に聴覚驚愕反応及び自発運動量への影響が認められたものの、クロチアニジンは発達神経毒性物質ではなく、一時的かつ急性的な神経行動影響によるものと評価したということで、発達神経毒性はネガティブだというふうに判断されております。

ここで、〇〇、〇〇、私は一応、JMPRと同じ判断で、発達神経毒性はないと考えたのですけれども、〇〇、御意見ください。

〇 〇〇

特にないという判断で、皆さんの意見でよろしいのではないのでしょうか。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。発達神経毒性なしということですね。

〇〇、お待ちしております。53、54ページです。この剤のDNTがあるかないかという議論を今してしまして、多くの先生方がDNTなしという判断でいいのではないかという御意見なのですけれども、〇〇の御意見は、DNTなしと記載しない案を提案しますというこ

となので、コメントをお願いします。

○ ○○

遅れて申し訳ございませんでした。

DNTありとかなしとか、判断し切れないところがあるのでこの項目には書かないで、後の考察で、結果的には今の時点ではDNTがあるとは言えないだろうというふうにしたほうがいいのではないかというのが○○の意見です。入手しているデータはこれ以上でもこれ以下でもないで、先生方の判断で、ここでなしというふうを書くのは絶対反対だというわけではありませんので、なしならなしでいいと思います。

以上です。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。もしここで書かないならば、どこかの項目でまとめて書くということですかね。

○ ○○

そうですね。イミダクロプリドのようにどこかに書いたほうが後々いいのかなと思ったのですが、確かにこの剤はそんなに強くはないので、このままなしでも、書くのが絶対に嫌だというわけではありませんので、先生方の意見でよろしいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。では、このまま発達神経毒性は認められなかったという記載を残しておくということですね。

○○、よろしいですか。

○ ○○

それでいいと思います。ここに書くのはこの試験の結論ですから、この試験では認められていないわけですから、それでいいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの毒性の先生方も同意していただいたということで、このまま進めさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

続けて、遺伝毒性については、○○から特にコメントはありません。○○もコメントなしでよろしいですね。

○ ○○

問題ないです。

○ ○○

失礼しました。55ページの【事務局より】の追記のところを飛ばしておりましたので、そこに戻りたいと思います。

第34回調査会で、一般状態の悪化により、神経毒性学的指標に影響が及ぶ可能性がある旨の意見が出されました。現在の評価書案では、児動物では、1,750 ppm投与群の雌のみ、

体重増加抑制が認められたとしていますが、ほかの投与群でも体重増加量の有意な減少が認められていることから、ほかの投与群についても、体重増加抑制を毒性所見として記載する必要があるかを確認してくださいという事務局からの問いかけがございます。

この体重の変化につきましては、ちょっと見にくいのですけれども、机上配布資料3にそれぞれの報告書の体重のTableが載っています。

各先生方、〇〇は、他の投与群での記載は必要なし。〇〇は、1,750 ppmの雄にも程度は軽いですが認められているように思います。〇〇は、雄の1,750 ppmと雌の500 ppm以上で体重増加抑制を毒性所見としてよいと考えますという御意見になっております。どのように考えるかですが、1,750 ppmの雄雌は両方とも体重増加抑制がありますね。あと、500 ppmの雌をどうするかということなのですから、〇〇、どう思いますか。

〇 〇〇

私が初めにコメントさせていただいたのは、確かに雌だけではなくて雄も同じように変化しているというところでコメントいたしました。有意差がついているのも割と多くの期間にわたっているので、雄のほうも取っていいのだろうと判断をいたしました。雌につきましても、確かにところどころ有意差がついているので、やはり有意差があるというところでいくと、投与期間中ずっと一貫しているわけではないけれども、変化ありという気はいたします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、どう思われますか。

〇 〇〇

〇〇です。確かに雄のほうは程度としては少ないということで、なくてもいいと思ったのですが、ほかの先生方も御指摘されているように、1,750 ppmにおいては雄においても有意な差があるということで、毒性としてもいいと考えます。

雌も難しく、例えば30日ですと、5 ページ、1,750 ppmは確かに有意差がついていて、ただ、500 ppmでは有意差がついていないのですが、1,750 ppmのほうの数値としては大きい値になっているとか少し矛盾するデータもあるので難しいところですが、私は500 ppmは取らなくてもいいのかなと考えています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

500 ppmの雌は、最終体重は全然影響がないですね。246.9 gかな。そういうことを考えたなら、私も500 ppmの雌は、ぱらぱらっと有意差は出ていますけれども、取らなくてもいいのではないかなと思ったのですが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

最終的には有意差がないので、取らなくもいいのかなという気がしたのですけれども、今、表48を見ていると哺育中と書いてあるところがあるのですが、これは離乳前という意味なのですかね。52ページの表48、児動物、哺育中という枠があって、体重増加抑制は500 ppm以上となっているのですけれども。

○ ○○

どうですか。

○ ○○

51ページの29行目なのですけれども、SDラットの妊娠0日～哺育22日の母動物に混餌投与と記載してしまして、哺育中ということは、要は哺育22日、生後でいうと22日までの内容ということでございます。

○ ○○

これは子供ですよね。

○ ○○

そのとおりです。子供の哺育期間中です。

○ ○○

雌雄区別していない。

○ ○○

そのとおりです。

○ ○○

その期間のデータは今回の資料にはないのではないですか。

○ ○○

○○、机上配布資料3の児動物の体重についてなのですけれども。

○ ○○

そこで有意差がついているのでということではないですか。500 ppmで270ページと274ページ。

○ ○○

270と274ページですね。500 ppmをどうするかなのですけれども、特に雌。最終的には最終体重も変化なしなのですけれども、○○、どう思われますか。

○ ○○

ただ、有意差がついているところでは線引きをしているところがあるので、今回はこれはないというふうに変えるのかどうか。前版からの判断はそうなのでしょうけれどもということだと思いののですが。

○ ○○

これは影響と考えたほうがいいのかという御判断ですか。

○ ○○

影響じゃないと言い切るのは、有意差がついていても軽いからということなのかという

ところ。前版の判断を尊重したという感じには考えていましたけれども。

○ ○○

分かりました。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

今、○○がおっしゃったことになるのかなという気がします。

○ ○○

ということは、影響として取り上げるということでもいいですか。

○ ○○

この哺育中と書いてあるところが離乳前のことを書いてあるのであれば、500 ppmで影響が出ているのは離乳前だけなのです。もうここで哺育中のところに500 ppmは書いてあるから、離乳後は有意差がなくなってしまうから、離乳後のほうには500 ppmは取る必要はないのです。だから、この哺育中は離乳前ということですかと聞いたのです。

○ ○○

これはそういうことですよね。

○ ○○

そうですね。だから、500 ppmは離乳前のところでは有意差があるというのをここでもう取っているの、離乳後となっている雌雄のほうは1,750 ppmだけでいいと思います。

○ ○○

そうですね。では、そういうことで、離乳後は1,750 ppmだけ。分かりました。ありがとうございます。

それで、次に進めます。遺伝毒性はオーケーということで、経皮、吸入ばく露についても大丈夫ですね。児動物の神経行動学的影響については、64ページの13行目までは審議が済んでいますね。

64ページの14行目のボックスです。本剤の発達神経毒性について、イミダクロプリドの記載に準じて、公表文献情報も含めて記載する旨の御意見が出されました。前回までにいただいたコメントや審議内容を踏まえて、イミダクロプリドの記載を参考に、本剤の発達神経毒性についてのたたき台を作成しましたということでございます。まず①についてのたたき台は、追記案というところですね。65ページの追記案というところよろしいですか。たたき台についてですが、65ページの1行目から67ページ24行目までに記載されています。

これについて先生方からのコメントは、イミダクロプリドと同様の可能性を否定することができないという文章にしているのですけれども、これについては○○、いかがですか。

○ ○○

○○ですけれども、まず初めに、ここの記載のストーリーを整理したほうがいいのか

と思うのです。まずは今の案としては、発達神経毒性試験の結果が書かれていて、それから文献検索の結果という形になっていますけれども、全体としてのストーリーの骨組みを考えたときには、どういう骨組みにするのがいいのかなというところだと思います。最終的にどこに持っていくかというところだと思いますけれども、今までの皆さんの議論を聞いていると、発達神経毒性の可能性を残すよりも、否定するほうが強いということにこの委員会の中ではなっているのであれば、まず文献的に、こういうことを言われていて、メカニズム的にはこういう可能性も考えられるけれども、発達神経毒性のガイドラインに従った試験の結果ではなかったということで、最終的にはこの剤では発達神経毒性はないと判断されたという、大まかなストーリーでここの考察のところは構成されればいいのかと考えていました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○の意見はいかがでしょうか。構成として。

○ ○○

それでよろしいかと思います。

○ ○○

だから、ここを書き換えてもらわなければいけないのですけれども、事務局のほうで修正できますか。よろしくをお願いします。

では、事務局のほうで修正案を作ってください。文献の情報とガイドラインの試験の情報と、最終的には影響なしということで修文をお願いいたします。

○○、○○も御協力いただければ幸いです、よろしいですか。

○ ○○

○○ですけれども、1点確認。今、評価に用いないという文献をこの中に含めるのかどうかというところだけの確認なのですけれども、評価に用いないというのが一体何なのかがよく分からなくなってきた、一応こういう文献が収集されたというところの記載になっているので、収集はしたけれども、じゃ、これはどうなのと、何も書かないのかと。評価に用いないと判断したというところがここは飛んでいるのですけれども、その辺のところはどういうふうに考えるのかを確認したいと思ったのです。

以上です。

○ ○○

これをどういうふうに記載するかですね。

○○、何かいいアイデアはありませんか。

○ ○○

評価に用いない文献は書かないというのはいいアイデアだと思います。

○ ○○

評価に用いない文献は記載しないということですね。

○ ○○

事務局がなぜこの記載をしたかというのは、先ほど担当も説明しておりましたが、前回までの調査会で先生方からいただいた意見の中に、キーイベントの1つとして参考になるが、というような御意見をいただいたので、そこをどう表現したらいいのかと思ひまして、御議論の俎上にのせていただければと思って書いた次第です。それと、イミダクロプリドのときに記載されていた内容を参考にしたということなのですけれども、その辺、御議論いただけないでしょうか。

○ ○○

今、66ページのところの記載の話をしていると思うのですけれども。

○ ○○

失礼しました。まず、*in vitro*のところではキーイベントとしては考えられますということで、いわゆる定性的な情報としてはいいのではないかなというような御意見があったところで、*in vitro*の扱いから順番にお願いできないでしょうか。

○ ○○

キーイベントになる当論文に関しては*in vitro*でも記載しておく。特に平野先生の論文の話になると思うのですけれども、そういうことですね。たしか一旦これは評価に使用しないという話でしたけれども、メカニズムを含めてキーイベントになるので、これは記載しておいたほうがいだろうということだと思います。Loserさんの論文はイミダクロプリドでも利用されているということで、メカニズムを含めてここに修文案として記載しておくという御提案だと思うのですけれども、これについてはどうですか。必要な記載かなと私は思うのですけれども、○○、いかがですか。

○ ○○

記載するのであれば、僕がコメントしたように、「研究結果が報告された」だけでは何が報告されたか分からないので、もうちょっと項目、事務局が修文案をつくってくれましたけれども、これぐらいは記載したほうがいい。そうじゃないと何がキーイベントになるのか分からないです。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

私もそれでいいと思います。今の先生の御意見で。

○ ○○

では、66ページの事務局の御提案の修文案で進めていくということで、ほかの毒性の先生方もよろしいですかね。

○○、これはたしか○○のコメントも含まれていたと思うのですが、いかがですか。

○ ○○

〇〇です。

私がキーイベントになるのではと言ったのですけれども、ほかの先生たちが評価に用いない文献は記載しなくていいのではという御意見もあったみたいなので、別に私だけが、いやいやそんなことはないと言う必要なほどでもないのかなと思って黙っておりました。個人的な意見としては、*in vitro*の試験も組み入れていかなければいけない時代に来ていると私は思っているので、多少納得がいかないとお考えの先生がいらっしゃるのは理解していますけれども、積極的に記載をしていく時代なのではないかなということで、書いたほうがいいのではないですかという御提案をいたしました。絶対そうじゃなければ駄目だということもないので、〇〇にお任せします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今回の事務局の修正案でぜひ進めさせていただきたいと思います。毒性の先生方、よろしいですか。

よろしいですかね。特に御意見がなかったら、このとおりに進めてください。よろしくお願いたします。

では、次に、67ページ、〇〇からですね。投与群が一用量であっても、著者らの専門分野である研究であり、同分野で複数の論文発表があるなど、試験条件の信頼性が論文から判断できれば、公表論文として評価可能と考えますので用量相関性の記載は削除する案を提案するというので、本文中の13行目から14行目については削除されているということでございます。

これについて、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

このコメントを基に、削除については同意いたします。

〇 〇〇

では、特にコメントがなければ、この削除案で進めていただこうと思います。よろしくお願いたします。

次をお願いします。

〇 〇〇

67ページの26行目から公表文献における研究結果をまとめております。こちらは今回追加したものでございまして、論文数などの情報を記載しておりませんでしたので、論文数を記載するといった修正をさせていただいております。

また、関連しまして、これまで第2段階で適合性ありの文献について御確認をいただいていたところでございますけれども、このタイミングで第2段階で適合性なしの文献についても念のため御確認をいただければと思います。

机上配布資料2をお手元に御準備いただければと思います。机上配布資料2の【事務局より】に記載しておりますけれども、公表文献報告書において、第2段階の適合性評価で

適合性なしとされた文献の一覧をまとめております。また、幾つか記載しておりますけれども、グレーで網かけしたセルの文献については、第2段階で適合性なしとされていたのですけれども、イミダクロプリドで引用されていたものなどがございまして、第2段階適合性ありの文献と一緒に一度御確認をいただいた文献でございます。それ以外のセルについて、基準を満たす可能性があると考えられる文献がありましたらお知らせくださいとしておりまして、事前にこちらは照会させていただいたのですけれども、特段、専門委員の先生方からは追加で検討する必要があるといった文献はなかったところでございます。念のため御確認をいただければと思います。

続きまして、疫学について御説明させていただければと思います。

資料1にお戻りいただきまして、68ページの11行目の下のボックスでございます。前回の調査会において、イミダクロプリドのパブリックコメントへの回答案に係る審議をしていただきましたけれども、その内容を踏まえまして、クロチアニジンのばく露の把握方法、それから疫学研究のまとめを追記しております。

〇〇、〇〇、〇〇からは、特に意見がない旨いただいております。

具体的にどこを修正したかと申し上げますと、68ページの20行目、21行目のところに、クロチアニジンばく露の把握方法を記載したところでございます。

また少し飛びますけれども、73ページでございます。13行目から19行目の「ただし」というところで、イミダクロプリドの記載に倣って、クロチアニジン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いった内容を記載させていただいております。

すみません。当日の修正で恐縮なのですが、1点だけ修正の御提案をさせていただければと思います。73ページの14行目の最後のほうなのですが、「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」としてあります。こちらなのですが、先ほどもお伝えしましたとおり、イミダクロプリドの記載を参考に、そこから持ってきた記載なのですが、イミダクロプリドの場合は、吸入ばく露を対象とした研究があったので、吸入ばく露等を含むというふうにしていたのですが、今回、クロチアニジンの疫学文献については、吸入ばく露を対象としたものがございませんでしたので、この「吸入ばく露等を含む」といった記載を削除させていただければと考えております。そのように修正してもよろしいか御確認をお願いいたします。

以上でございます。

〇 〇〇

それでは、67ページの公表文献における研究結果からでございます。事前に机上配布資料2について、特に追記することはないかどうか見ていただいて、特にコメントをいただいているということなので、これはこのまま進めさせていただきます。

68ページの【事務局より】のボックスでございます。イミダクロプリドのパブリックコメントへの回答案に関わる審議内容を踏まえて、クロチアニジンのばく露の把握方法と疫

学研究のまとめを追記しました。御確認くださいということで、疫学の専門の先生からは特にコメントはいただいておりません。具体的に言えば、68ページの20行目から21行目、それから73ページの13行目から19行目でございます。

今、当日の修正として、14行目「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」というところの記載について、イミダクロプリドの記載と同じ記載をしていたのですけれども、イミダクロプリドの場合は吸入ばく露が含まれていましたのでこういう記載をしておりました。ただし、クロチアニジンは吸入ばく露が含まれていませんので、「吸入ばく露等を含む」という文言を削除させていただきたいという御提案でございます。これは事実ですので、このとおりに進めていただこうと思います。よろしいでしょうか。

では、事務局、それをお願いします。

○ ○○

次は食品健康影響評価なのですけれども、食品健康影響評価については次回以降、改めてまとめて御審議をいただければと考えております。よろしくをお願いします。

○ ○○

ほかに御意見ございませんね。

では、今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○ ○○

では、次回以降、また本調査会にて本日の続きから御審議をいただければと思います。評価書案につきましては、本日の御議論を踏まえまして、整えさせていただきます。

○ ○○

それでは、そのようをお願いいたします。

では、5分ほど休憩ということで、15分から開始ということにします。

(休 憩)

○ ○○

それでは、「農薬・動物用医薬品（ジノテフラン）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。

○ ○○

事務局、○○でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、お手元に資料2とあります農薬・動物用医薬品評価書のジノテフランをお願いいたします。2冊に分かれているのですけれども、1冊目が食品健康影響評価まで、2冊目が別紙1以降という構成になってございます。

こちらは殺虫剤で、稲、果樹類等に使用いたします。今回、再評価の対象とされております。

評価書案表紙の【事務局より】を御覧いただけますと幸いです。事務局からお伝えして

いた点について御紹介いたします。

今回、評価書案をお送りしているのですけれども、作物残留試験まで御審議いただく予定で作成してございます。家畜代謝試験以降につきましては、現在、提出された試験と既存の試験につきまして追記や記載の修正のたたき台作成中でありまして、テストガイドラインとの相違点について御確認をいただいております。

では、早速中身をお願いいたします。ページをおめくりいただきまして、8ページをお願いいたします。審議の経緯についてでございます。今回、第7版について御審議をいただくものでございまして、9ページになります。このものは、2022年に農林水産大臣から、2025年には内閣総理大臣から評価要請がございました。本日、農薬第一専門調査会において御審議をお願いするものでございます。

17ページをお願いいたします。評価対象農薬及び動物用医薬品の概要でございます。化学名につきまして、IUPAC名について、ISOのWebサイトの名称に修正をしております。

〇〇より、確認しましたといただいております。

それから、18ページの物理的・化学的性状について追記をしております。

8. の開発の経緯につきましては、時点修正などを行っております。ここで、前版からの記載内容なのですけれども、14行目の二重下線部を御覧ください。「スポットオン剤」という用語に対して、〇〇よりコメントを頂戴いたしました。スポットオンが商標名にもあります。ほかの表記はないでしょうか。Webサイトではスポット剤もありましたが、同じものか分かりませんでしたといただいております。

動物用医薬品の担当に確認いたしましたところ、動物用医薬品の分野では一般的に使用されている用語ということでございました。御確認をいただければと思います。

それでは、19ページから安全性に係る試験の概要でございます。環境中動態の試験がかなり多く、いただいたコメントも同じ内容でいただいているところが複数あるということもございまして、まとめて御確認をいただければと思います。代表的なところで、まず3つ、いただいたコメントを御紹介いたします。

まず、20ページを御覧ください。28行目下の表1を御覧いただきますと、今回、前版までは文章で記載されていたところを、新しい様式として認められた分解物などを表にまとめてございます。この分解物の記載順について、どのような順番なのか不明というコメントを〇〇より多く頂戴してございます。環境中動態だけでなく植物代謝試験についてもコメントをいただいております。

事務局で確認しましたところ、前版まではドシエに記載された順番で、濃度が併記されているものは濃度が高いもの順でまとめられているところが多くございました。今回、新しい様式にするに当たって、事務局の不手際で申し訳ございませんが、一部アルファベット順にしてしまったところもございまして、そこが混乱を招いたかと思っております。御指示いただければ順番を統一して、次回評価書案を修正したものをお出しできればと考えております。分解物や代謝物が非常に多いということもございまして、ドシエに記載順のほう

が後々確認もしやすいかと思いますが、御検討いただければと思います。それが1点目でございます。

1点目に補足してもう一か所御紹介したいのですけれども、41ページを御覧ください。41ページの表19でございます。表にするに当たって認められた分解物には同定された分解物を主に記載しているところがございますけれども、認められた分解物を全て記載していない試験もございました。これがその表19の水中光分解試験②でございます。前版の記載が主な分解物のみ記載していたというところもありまして、前版までのものを尊重して、主な分解物でない同定された分解物は「等」でまとめております。こちらも記載ぶりについて御確認をいただければと考えております。

認められた分解物の記載順や記載内容につきましては以上でございます。

次に、これらの表の脚注についてもコメントを頂戴いたしました。34ページを御覧ください。19行目下にある表12でございますけれども、分解物が認められなかったところは「検出されず」というふうに「-」で示しているところがございます。先ほどの説明とも重複してしまうのですけれども、同定された分解物を記載しているものでございまして、未同定分解物につきましては、検出されたかされていないかにかかわらず、評価書内で分かりやすさの観点から統一して「検出されず」としているところがございます。個別に「検出限界未満」と書いてはどうか、「ほとんど分解せず」と記載してはどうかといったコメントを頂戴してございますけれども、こちらもどのように記載したらよろしいか、御検討いただければと考えております。

3点目でございますけれども、試験条件に記載する情報についてコメントを頂戴いたしました。先ほどの34ページの表12のところにもあるのですけれども、二重下線部のところです。〇〇より、検体を含んだ土壌を土壌層の上部に5 cm充填まで記載しなくてもよいでしょうかというふうにコメントいただいております。

あとは、次のページをおめぐりいただきまして、35ページの17行目です。表中の波線部なのですけれども、「滴下処理」、「厚み0.4 mm」、「土壌水分量：最大容水量の60%」という情報は重要ですといただいております。

これらの記載ぶりにつきましては、同じような試験を行っているほかの剤を参考にして記載したところがございます。容水量の記載はほかの試験でも記載してございまして、追記をしたいと考えていますが、土壌の上部に5 cm充填、滴下処理、厚みなどにつきましては、これまで記載していないところがございます。内容を含め、どのように記載したらよろしいか御確認をいただければと思います。

多くいただいたコメントにつきましては以上でございます。

では、そのほかに個別にいただいたコメントも御紹介してまいります。

戻りまして、20ページをお願いいたします。環境中動態の試験でテストガイドラインとの相違点につきましてもお伺いしていた点もございましたので、そちらも含めて御確認をお願いしてございました。

まず、21ページでございます。好氣的土壤中動態試験でございますけれども、報告書に基づいて表を記載しましたというところにつきましては、確認しました、了解しましたとさせていただきます。

それから、テストガイドラインとの相違点で放射能回収率が90%を下回っていること、供試土壌の採取時期が不明である点につきましては、〇〇より、採用してもよいと判断する。理由として、プレインキュベーションもしており、上記の理由は妥当である。また、国内の異なる3種類の土壌データは貴重であるというふうにいただいています。

〇〇より、抽出部と抽出残渣の割合はほかの土壌と大きく異なることから、評価可能な試験と判断します。採取時期が不明の点の考察につきましては、同意しますというふうにいただいています。

(2)の好氣的湛水土壌中動態試験につきましても、同様のテストガイドラインとの相違点がございまして、同じように同意しますというふうにいただいています。

それから、22ページの表2につきまして、推定半減期を4～5週と丸めた記載ぶりにしていただいておりますけれども、この点につきましては、〇〇より、土壌ごとに記載したほうがよいと思っておりますとさせていただきます。

続きまして、24ページでございます。嫌氣的土壤中動態試験でございます、テストガイドラインとの相違点を記載してございます。全て嫌氣的条件下で行っている点がガイドラインとの相違点なのですけれども、〇〇より、25ページにコメントを頂戴いたしまして、環境中における動態及び土壌への残留に係る審査ガイダンスに照らして、問題ないと判断しますといただいています。

〇〇から、同意します、評価可能と判断しますといただいています。

続きまして、25ページの分解物の好氣的土壌及び好氣的湛水土壌中動態試験でございます。こちらにつきましては、特段コメントを頂戴してございません。

次の26ページ、分解物UFにつきましても、特にコメントはなく、27ページ、28ページの分解物MNGとNGにつきましても同様でございます。

28ページの19行目からの(8)が今回追加された試験でございます。こちらにつきましては、表の中身、先生方に御確認をいただきまして、特段問題はありませんとといったようなコメントを頂戴してございます。

29ページからが土壌吸脱着試験でございます。内容は、30ページの表9に記載してございまして、前版まで記載されていた非標識体を用いた試験の報告書が提出されておらず、削除しており、新たに提出された試験を追記したことにつきまして、先生方から御同意をいただいています。

続きまして、31ページからが土壌カラムリーチング試験でございます、先ほど御紹介した試験条件の追記を御提案いただいています。

32ページの3行目からの土壌エイジドリリーチング試験、33ページの分解物の土壌カラムリーチング試験につきましても、先ほど御紹介した内容でコメントをいただいています。

続きまして、34ページからが土壌表面光分解試験でございまして、こちらは報告書に基づいた修正について、先生方より、確認しました、了解しましたといただいています。

土壌中動態の試験につきましては以上でございます。

○ ○○

まず、18ページ、開発の経緯のところ、「スポットオン剤」という用語は使ってもいいのですかという話がありましたけれども、動物用医薬品の担当の方に確認されて、一般に使われている用語ということで、このまま記載して進めるということでございます。

それから、これは全般にわたるのですけれども、19ページ、記載順のルールについてのコメントです。これは色々なところに関わってくるのですけれども、前版まではドシエ順で、特に濃度の高い順から記載していたということでよろしいですね。今後どうするかということなのですけれども、先生方の確認する際に便利なのは、ドシエ順が一番確認しやすいのではないかというお話がありました。どういう記載にするか、直しますということですね。

それと、20ページの表1、これまでこれは文章で記載していたのですけれども、表にまとめていただいたということで、分かりやすくなったということだと思います。

○○、○○からも確認されております。

21ページです。ガイドラインとの相違点について、先生方にも確認していただきまして、○○、○○からも、このデータは採用してもいいだろうということでございます。

○○、○○、よろしいですかね。

○ ○○

今のことだけでしたら結構です。

以上です。

○ ○○

それでは、22ページですが、環境中動態の記載でございます。修正後の案が記載されていますけれども、この内容でよろしいですか。○○、お願いします。

○ ○○

22ページのことは、この修正の内容で結構です。

以上です。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

それでは、23ページでございます。土壌ごとに記載したほうがいいのではないですかという○○のコメントでございます。推定半減期の記載は前版のままとしているということなのですが、○○、この辺はいかがでしょうか。

○ ○○

○○ですけれども、表の形で最後のところがまとまるか、そのまま線が伸びるかの違いだけですが、データとしてしっかりあるので、まとめるよりは、それぞれで書いたほうが

いいというのが私の意見です。

以上です。

○ ○○

では、これはそれぞれ書いていただくという方向で進めていただいているいいですか。よろしくをお願いします。

それから、23ページの3行目からのコメントでございます。これもテストガイドラインとの相違点を確認していただいて、採用できるデータだということのコメントでございますので、このまま進めてください。

24ページの16行目、修正後の記載が書いていますけれども、○○、これでよろしいですかね。

○ ○○

○○ですけれども、この修正で結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

24ページの【事務局より】ですけれども、これもテストガイドラインとの相違を○○、○○に確認していただいて、○○からは「環境中における動態及び土壌への残留に係る審査ガイダンス」に基づいて、問題はないだろうということで、このデータを採用していただくということで進めてください。

25ページ、修正後ですけれども、それから26ページの修正に関しても、○○、特にコメントはございませんか。25ページの19行目、26ページの20行目からですね。

○ ○○

○○ですけれども、表も全部含めてのことをおっしゃっていますか。

○ ○○

表も含めて御意見いただきたいのですが。

○ ○○

そうすると、最初に事務局のほうから3点まとめてあったと思うのですが、それらをまとめて返事すると、まず、化合物の順番に関しては、事務局が調べたところ、これまで統一の流れとしてはどちらかというとドシエの順番がまず第一にあって、それに濃度順がその後に次ぐような感じになっているのですか。であれば、それでやっていただければいいかなと思います。評価書中の表にはそうではないものが幾つかあったような気がしたので、そこは決めてもらったらいいかということです。2つ目に、脚注のところ「検出されず」は、私はこれまで色々な書き方があったと思うのですが、それは先ほどの説明ですと、これまでの評価書の中でも、ある意味、分解物の中でもマイナーなものに関しては統一してそう表現してきたということですので、それはそれで統一していただいても結構かと思います。

3つ目にあったのは、土壌のカラムリーチングの関係で、僕も少し忘れていたのですが、縦に長いカラムリーチング試験を実施すると、農薬を土壌の上に置くには色々な方法があります。そのことが頭の中にあったものですから書くべきだと思いました。これまでそこは書いてこなかったということであれば、それでも結構だと思います。少し先のほうに行ってしまうかもしれませんが、土壌表面光分解のほうだけは、これまでどう書いていたか分からないのですけれども、これはどう処理するかで結果が大きく変わります。なので、土壌表面光分解の場合だけはしっかり書いてあったほうがいいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、どうぞ。

○ ○○

今、書いたほうがいいとおっしゃったのが、35ページの19行目下の○○よりいただいたコメントの土壌水分量の話ということですか。

○ ○○

これに関しては、滴下処理、土壌の厚み、これはかなり薄いところに、60%の土壌水分条件で処理したことは、全て分解程度に影響します。

○ ○○

よろしいですかね。ありがとうございました。

表中の「-」が検出されずというところは、同定されていないものも含めてのことなので、これまでと同じような扱い方だということだと思います。

それから、「等」ですね。表中でも「何々等」とまとめられていると思うのですけれども、これも分解物に関して主なものを書いてあって、それ以外のものは「何々等」というふうにまとめられているということで、これまでの評価書案と同じような扱いをされているということだと思います。

そのほか1つずつやっていかななくても構いませんね。今説明があったので、まとめていいですね。

○ ○○

○○ですが、1つだけよろしいですか。今答えていなかったのは、その「等」に関しても、報告書を見ると、個別の分解物が記載されているので、少し気になったのですけれども、それは「等」でまとめても、実際、最終的にはADIとかARfDに影響するものではないので、まとめられるところはまとめても構わないと思います。私も今回そのような観点から評価をしてきましたので、それでいいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、続けてください。

○ ○○

ありがとうございます。

では引き続き、水中動態試験についてお願いいたします。35ページからでございます。水中動態試験の中で、前版の評価書案の中で分解物の分解経路について記載されている試験がありましたが、親化合物のジノテフランと記載が重複しているところも多かったので、記載を削除しましたということでお伺いしてございまして、先生方より了解しましたといただいています。

個別の試験に参ります。36ページからになります。まず、加水分解試験①、それから次に、37ページの加水分解試験②でございまして、いただいたコメントが1つ、37ページの20行目下にあります。ドシエによると、長期試験ではpH 9でUFが検出されていますが、前版同様記載しないことでよいと思いますというふうにいただいています。

○○のおっしゃっている点につきましては、恐らく加水分解試験①に記載している内容のことかと思えますけれども、こちらはそのような理解でよろしいか、御確認をいただければと思います。

それから、37ページの(3)からが加水分解試験でございまして、こちらは先ほど御紹介いたしましたコメントを頂戴してございます。違う点としましては、39ページの表18です。テストガイドラインとの相違点についてお伺いしてございまして、この試験、緩衝液での試験が行われていない点が相違点になってございます。

○○からは、滅菌精製水のpHが分かるとよいものの、GLP試験でもあり、掲載してよいと判断する。

○○より、ジノテフランは水溶解度が極めて高く、自然水中では粒子吸着せず溶存態として存在していることを加味しても、評価可能と考えますといただいています。

また、事務局から、光強度につきまして、テストガイドラインに沿った波長域の光量のみ記載しましたということで記載してございまして、先生方より、問題ありませんというふうにいただいています。

テストガイドラインとの相違点につきましては、水中光分解試験②でも同様の点を挙げられておりまして、先生方より御同意をいただいています。

分解物の記載ぶりにつきましては、これまで御議論いただいたとおりでございます。

42ページからが薄膜光分解試験でございまして、こちらも記載整備若しくはこれまでいただいた御意見と同様のコメントを頂戴しているところがございます。前版から表形式に記載を修正したのみで、内容については修正等ございません。

薄膜及び水中光分解試験が48ページまで続いてございまして、以上でございます。

48ページの22行目からが水中安定性試験でございます。こちらも前版からの記載のとおりで、特段コメントは頂戴してございません。

水中の動態試験につきましては以上でございます。

○ ○○

それでは、水中動態試験のところでも事務局から問合せがあった37ページです。〇〇からのコメントで、pH 9でUFが検出されていますが、前版同様記載しないことでよいと思いますということは、これは加水分解試験①に該当することですかという事務局からの問合せがありましたけれども、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

すみません。環境中だけでも数多くの試験があって、もしかしたら見間違えたのかもしれないので後で確認しますけれども、特に問題ないと思いますので、先に進めてもらって結構です。

以上です。

〇 〇〇

では、後ほどの38ページ、〇〇から、いずれのpHでも代謝物が若干検出されています。「ほとんど分解せず」という記載がいいのではないですかというコメントですけれども、これも「検出されず」でよろしいですね。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、先ほど全般で答えてしまいましたが、それで結構です。

以上です。

〇 〇〇

続けて、特にないと思うのですが、40ページのところで、事務局から測定波長300～800 nmの光量のみ記載しましたということで、これも〇〇、〇〇から問題はないということで、このまま進めてください。

41ページ、42ページについても、評価可能でしょうということでございます。

〇〇、42ページのコメントで、表中の波線部分2か所、ここにはUFも含まれるのでしょうかという問合せなのですけれども、事務局はいかがですか。表中の波線部ですね。「等」に入っているのかな。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、これに関しても、先ほど「等」の扱いをどうするかということに尽きるかなと思います。

以上です。

〇 〇〇

そうですね。「等」ですね。

44ページの〇〇のコメントも、これは大丈夫ですね。

あとは記載ぶりを少し変えているところで、特に問題はないというふうに思います。よろしいですかね。

お願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では引き続き、49ページからお願いいたします。土壤残留試験でございまして、こちら  
も新しい記載様式に変更を行ってございます。

50ページの表31の推定半減期につきましては、ドシエの記載に合わせたということで、  
先生方より、確認しました、了解しましたといただいています。

それから、51ページの2行目からの(2)鉛直浸透試験、52ページの(3)鉛直浸透試  
験、こちらの2つの試験につきましては、前版までは土壤中の動態試験のほうに記載があ  
ったのですけれども、残留濃度を測定しておりますので、こちらに記載箇所を移動してご  
ざいます。

〇〇より、土壤残留と同様の様式でまとめること、また、ほかの評価書との統一を考  
えた判断であれば記載場所の移動に同意します。試験名に土壤残留であることが分かるよ  
うにはいかがでしょうか。鉛直浸透・土壤残留試験が浮かびましたというふうにいただ  
いています。

こちら、土壤残留試験の項目の中で報告書やドシエの記載に沿って鉛直浸透試験と記載  
しているところがございますが、どのようにしたらよろしいか御確認をいただければと思  
います。

土壤残留試験につきましては以上でございます。

〇 〇〇

51ページの〇〇からのコメントで、鉛直浸透試験のところの試験の内容で、土壤残留で  
あることが分かるようにするために、「鉛直浸透・土壤残留試験」という試験名にしては  
どうかという御提案がございました。〇〇、コメントいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、同じ試験の形式では「鉛直浸透試験」としかこれまで書いていない  
のですね。

〇 〇〇

このジノテフラン以外に事例が見つかりませんでした。

〇 〇〇

私になぜこう書いたかという、実験室における鉛直浸透試験は多くの場合、農薬を処  
理後、直ぐに短期間水を上から流すだけで、処理後に長い期間放置しないです。この試験  
は圃場で実施され、水を流す、正確には縦浸透、いわゆる漏水があるのですけれども、農  
薬処理後に長期間放置するという2つの要素を入れているものですから、こういうふうに  
並行して書いたほうが、どのような試験なのか分かりやすいと思いました。

私からは以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

初めてのことだということなので、タイトルから何を測定しているから分かるほうがい  
いと私も思いますので、入れていただける方向でお願いします。

では、これで終わりですかね。

○ ○○

では続きまして、植物代謝試験でございます。53ページから【事務局より】ボックスを設けてございます。

今回、植物代謝試験と作物残留試験まで御検討をお願いしてございました。植物代謝試験につきましては、追加された試験成績はなく、前版の記載をそのまま記載してございます。代謝物の記載順についてコメントを頂戴しているほかは、特にコメントは頂戴してございません。

また、作物残留試験につきましては、ページが飛びまして、75ページの4行目から記載してございます。今回、作物残留試験で提出された試験がかなりの数ございまして、そちらは全て別紙3に追記してございます。内容を確認しまして、代謝物やジノテフランの最大残留値について更新を行ってございます。

75ページの22行目下に【事務局より】でお伺いしてございますが、ドシエや報告書に基づいて修正をしたという点は①～③に記載してございます。④では、登録された使用方法からの逸脱に関する記載を削除してございます。

それから、⑤海外における残留試験成績につきましては、今回提出されたデータセットの中にございませんでしたけれども、記載を残す案といたしました。

○○よりコメントを頂戴してございまして、作物ごとに年代の古いものから並べているのでしょうか。そうすると、小麦、トマト等の順番が異なります。本文の修正は確認しました。①～③は確認しました。④については、事務局の対応でよい。⑤については記載を残すことでよいと判断しますといただいています。

○○からは、全て了解しました。コメントはありませんというふうにいただいています。

○○よりいただいた作物ごとに年代の古いものから並べているのでしょうかというところなのですが、基本的にドシエに合わせてそのまま比較できるように記載をしているところでございます。御確認をいただければと思います。

今回、内容の確認までお願いしていませんが、53ページへお戻りいただきまして、○○、○○からは、特段コメントはありませんというふうにいただいています。

作物残留試験の前までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

植物代謝のところでございます。記載ぶりを特に修正していただいているのですけれども、この中でコメントは、75ページ、作物残留試験のところから○○から幾つかいただいています。基本的にはドシエ順に合わせているということ、①～③もドシエの内容で確認していただいている。④、⑤についても事務局の御提案でいいということでございます。特に○○から追加のコメントはございますか。

○ ○○

〇〇ですけれども、先ほどの分解物の順番もドシエをベースに考えることで、後で確認する際に戻りやすくなるということでしたので、この分解物の順番がドシエと同じになっているなら、それでよいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、〇〇のところですが、特にコメントはございませんね。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、ありません。

以上です。

〇 〇〇

では、ここまでは終了したということで、今日はこれで終わりでしょうか。特に先生方から御意見ございませんね。ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について事務局より説明をお願いします。

〇 〇〇

それでは、次回以降、本調査会にて、続きから御審議をいただければと思います。評価書案につきましては、本日の審議の内容を踏まえて修正させていただきます。

〇 〇〇

それでは、そのようにお願いいたします。

その他、事務局から何かございますか。

〇 〇〇

では、今後の開催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9月1日月曜日の午後の開催を予定しております。

〇 〇〇

ほかに何かございますか。

特にないようでしたら、以上をもちまして、第39回農薬第一専門調査会を閉会いたします。どうもありがとうございました。

以上