

食品安全委員会農薬第一専門調査会

第42回会合議事録

1. 日時 令和7年10月27日（月） 10:00～12:48

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）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（チアメトキサム）の食品健康影響評価について
- (3) 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
- (4) 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、杉山専門委員、中島専門委員、平林専門委員、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、
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、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、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 チアメトキサム農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 ジノテフラン農薬・動物用医薬品評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
- 資料5 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書につ

いて

机上配布資料 クロチアニジン参考資料（非公表）

机上配布資料 ジノテフラン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

では、定刻となりましたので、ただいまから第42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。

本日は、農薬第一専門調査会の専門委員13名、専門参考人5名に御出席いただく予定です。

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、以後の進行につきまして、○○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。

本日の議事は、農薬（クロチアニジン）の食品健康影響評価について、農薬（チアメトキサム）の食品健康影響評価について及び農薬・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。

○ ○○

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にお願いします。

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としてチアメトキサム農薬評価書（案）、資料3としてジノテフラン農薬・動物用医薬品評価書（案）、資料4として論点整理ペーパー、資料5として「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書についてでございます。今回、○○に改めて専門委員に就任していただきましたので、新たにこの確認書をお出しいただいておりますので、そちらを添付させていただいております。

それから、机上配布資料が多数ございまして、まず1番から7番までがクロチアニジンの参考資料、それから、8番がジノテフランの関係の参考資料になってございまして、9

番につきまして、こちらは後からメールで御連絡させていただいております。こちらはクロチアニジンの免疫毒性関係の資料になります。

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会議形式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。

○ ○○

先生方、提出していただきました確認書について相違はございませんでしょうか。

相違はございませんね。

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、説明をさせていただきます。

お手元に資料1、クロチアニジンの農薬評価書案の御準備をお願いいたします。

クロチアニジンですけれども、殺虫剤でございます、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。

資料1の表紙に記載しておりますとおり、第41回農薬第一専門調査会において、＜神経行動学的影響及びc-fos陽性細胞数の増加について＞や発達神経毒性試験などについて御審議をいただいたところでございます。これらについて継続審議とされましたので、引き続き御審議をお願いするものでございます。

それでは、評価書案の中身について、審議済みのところについてもコメントをいただいておりますので、御紹介させていただければと思います。

資料1の16ページをお願いいたします。

16ページから安全性に係る試験の概要というところでございます、10行目から1としまして土壤中動態試験でございます。以降、環境中動態ですとか植物代謝の試験がございます。○○より追加のコメントはありませんといただいております。

続きまして、28ページをお願いいたします。

前の27ページから②ヤギー2としましてヤギの代謝試験でございます。こちらについて、28ページの5行目下のところで〇〇よりコメントをいただいております。5行目のほか、何か所か「参照〇」となっておりますといただいております。

【事務局より】ですけれども、本試験は動物用医薬品の評価資料として提出された資料でございます。農薬での審議終了後に動物用医薬品専門調査会にリレーすることから、その際に本試験の参照情報を追記いただく予定でございます。御確認をお願いします。

続きまして、33ページをお願いいたします。

33ページの19行目から5. としまして動物体内動態試験でございます。〇〇より特段のコメントはありませんといただいております。

続きまして、43ページをお願いします。

43ページの23行目から急性毒性試験等でございます。〇〇、〇〇より追加のコメントはない旨いただいております。

続きまして、54ページをお願いします。

その前の52ページのほうから9. としまして神経毒性試験でございます。

54ページの1行目からは<神経行動学的影響及びc-fos陽性細胞数の増加について>というところで、こちらが前の52ページ、53ページにある(3)と(4)の公表文献の研究で神経行動学的影響ですとかc-fos細胞数の増加が認められていることに関するまとめの記載でございます。

こちらは前回からの継続審議となっております。54ページの29行目の下のボックスで【事務局より】①に記載したとおり、前回の第41回調査会において、<本剤の発達神経毒性について>に引用しておりました公表文献のうち、クロチアニジンを妊娠動物に投与していないものについては、神経毒性に係る公表文献として記載場所を改めることとされました。<神経行動学的影響及びc-fos陽性細胞数の増加について>のパートでは、神経毒性に係る公表文献、具体的にお伝えしますと(3)や(4)の文献で認められた所見に係る考察を記載していることから、神経毒性に係るほかの文献についてもこちらに記載する案としましたというところで、54ページの5行目から11行目を追記させていただいたところでございます。

前回の調査会において、5 mg/kg体重投与群で認められた一部の行動試験の検査項目の変化の用量相関性に係る考察に当たり、各論文を横断的に精査した旨の記載を追記する修文をいただきましたが、今回追加した公表文献も含めて用量相関性について考察したということでも含め、御検討くださいとしておりました。

54ページにお戻りいただきまして、もともと54ページの13行目のところに「各論文を横断的に精査すると」と修文案をいただいていたのですけれども、11行目のところに今回追加した論文も含めて横断的に精査したというような修文案にさせていただいております。御検討をお願いします。

続きまして、②でございます。②については、54ページの29行目下のボックスの【〇〇

より】のところをまずは御確認いただければと思います。こちらですけれども、視床室傍核であれば扁桃体などへの投射とか、海馬歯状回からCA3領域への投射など複数の神経活動の結果があれば行動変化との関連性は考察しやすくなります。今回は1領域だけなので神経活動がおかしくなっている（亢進）のは確かですが、行動との関係は推察の域を超えられないと思いますといただいております、前回の調査会で事務局がお示ししておりました案が54ページの20行目からのパラグラフのところ、5 mg/kg体重以上投与群で認められたc-fos陽性細胞数の増加については、行動試験で認められた所見との関連が不明であること、用量相関性が認められないこと等から毒性学的意義は不明と考えられたというような案でお示ししておりましたところ、〇〇より先ほど御紹介しましたコメントがございまして、修正案がございました。修正案は既に削除させていただいておりますけれども22行目から24行目にかけてのところでございますけれども、「視床室傍核あるいは海馬歯状回のみを観察であることから、それぞれの投射先での影響は不明であることから、神経活動と行動変化の関連について考察は困難と判断した」といった修正案を前回いただいていたところでございます。

こちらについて、55ページを見ていただいて、55ページの②のところですが、前回の調査会において、c-fos陽性細胞数の増加に係る記載については神経毒性の担当の専門委員の御意見も確認することとされましたというところで、引き続き御検討をお願いしていたところでございます。

こちらに関係する情報といたしまして、改めて事務局のほうで引用している公表文献の内容を確認させていただきましたところ、通しNo.27のほうでは、以下に抜粋しておりますが、c-fosの免疫染色を実施した脳の切片上に認められるほかの領域ですとか、CA1、CA3等でもc-fos陽性細胞が認められたものの、50 mg/kg体重投与群において変化が認められたのは視床室傍核と海馬歯状回のみである旨の記載があったということをお紹介させていただきます。また、通しNo.25のほうでは、Material and methodsで先ほど御紹介した通しNo.27の文献が引用されておりましたけれども、免疫染色を実施した脳の切片について、ほかの領域のc-fos陽性細胞に係る結果の記載はございませんでした。こちら踏まえまして、御検討をお願いしていたところでございます。

こちらの修正については、〇〇からは、通しNo.27の文献の結果から、事務局案を元に戻していただければと思います。論文の内容から本文中の記載を修正しましたといただいております、54ページの21行目から22行目のところを元に戻す修正をさせていただいております。

また、ほかの先生方からのコメントですが、②については、〇〇からは修正案に同意いたします。〇〇からは、事務局対応に同意いたしますが、御専門の先生の御判断に従います。〇〇からはいずれも事務局案で結構だと思いますといただいております。

すみません。先ほど①のところの専門委員の先生方のコメントの紹介を漏らしてございまして、改めて紹介ですが、①のところ、54ページの5行目から11行目の追記についてですが、こちらについては、〇〇から事務局案に同意します。〇〇からは、事務

局案に同意いたしますが、御専門の先生の御判断に従います。〇〇からは、神経毒性に係るほかの文献を本項目に追記することについては同意します。今回追加した公表文献も含めて、用量相関性について考察することについても同意します（公表文献についてはそもそもその用量反応性が評価できる試験系とは異なると思われ、少し心配ですが）といただいております。〇〇からは、いずれも事務局案で結構だと思いますといただいております。

まずはこちらまで御確認いただければと思います。よろしく申し上げます。

○ 〇〇

ありがとうございます。

神経毒性試験のところですね。非常に内容が盛りだくさんなので、じっくり進めていこうと思います。

まずは28ページ、〇〇から二重下線部が何か所か「参照○」になっていますということなのですが、これは動物用医薬品の評価に次に行くということで○になっていて、最終的にはここには番号が振られるということでございます。

〇〇、それでよろしいですか。

○ 〇〇

〇〇です。

それで結構です。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

次は33ページ、動物体内動態試験のところから〇〇から特段のコメントはありませんということでございます。

ということなので、〇〇、どうですか。

○ 〇〇

〇〇です。

コメントはありませんと書き忘れただけで、コメントはありません。

以上です。

○ 〇〇

分かりました。ありがとうございます。

それでは、次に急性毒性試験、43ページ、私も〇〇も追加コメントはないということですから、ほかの毒性の先生方はよろしいでしょうか。〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

結構です。

○ 〇〇

大丈夫ですね。では、このまま進めさせていただきます。

続いて、神経毒性試験でございます。ここがたくさんあるのですけれども、まずどこか

ら行きましょうか。神経毒性試験に関しましては53ページから56ページまででございます。特に神経行動学的影響及びc-fos陽性細胞数の増加についてということで、特に公表文献の9.の(3)及び(4)の内容についてのディスカッションだと思います。

一番最初に、54ページの事務局からの問いについて進めさせていただきます。前回の審議において、<本剤の発達神経毒性について>に引用した公表文献のうち、クロチアニジンを妊娠動物に投与していないものについては神経毒性に係る公表文献として記載場所を改めることとされましたということでございます。<神経行動学的影響及びc-fos陽性細胞数の増加について>では、神経毒性に係る公表文献(Hiranoら(2018)、Kubo及びHiranoら(2022))で認められた試験に係る考察を記載していることから、神経毒性に係るそのほかの文献についても本項目に記載する案とされました。

前回の調査会において、5 mg/kg体重投与群で認められた一部の行動試験の検査項目の変化の用量相関性に係る考察に当たり、各論文を横断的に精査した、ここがポイントですね。横断的に精査した旨の記載を追記する修正案をいただきましたが、今回追加した公表文献も含めて用量相関性について考察したということでよいかを含めて御検討くださいということを事務局から提案されております。

これは、具体的には54ページの5行目から11行目までに戻ってください。クロチアニジンの神経毒性に関して、神経行動学的影響の検討(マウス)①及び②のほかに*in vivo*研究ではNishiら云々と来まして、「等が収集され、一部の行動試験の検査項目等に変化が報告されたことから、これらの論文を横断的に精査した」という修正がなされております。これについて、この修正案でいかどうかということでございます。

〇〇、〇〇につきましては、事務局案に同意するということです。〇〇も事務局案に同意ということです。〇〇からは、神経毒性に係るほかの文献を本項目に記載することについて同意しますということで、基本的には同意していただいていると思います。今回追加した公表文献も含めて用量相関性について考察することについて、同意しますということです。

まずは、この①については、先生方、これでよろしいでしょうか。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

結構だと思います。

〇 〇〇

では、ほかの毒性の先生についてもこれでよろしいということでいいですか。特にコメントがなければ、このままで進めさせていただきます。

よろしいですね。

それでは、次に移らせていただきます。事務局からの問合せの②に行きます。前回(令和7年9月29日)の第41回調査会において、c-fos陽性細胞数の増加に係る記載については神経毒性担当の専門委員の意見も確認することとされました。引き続き御検討くださいと

いうことです。

今、削除されていますけれども、「視床室傍核あるいは海馬歯状回のみを観察であることから、それぞれの投射先での影響は不明であることから、神経活動と行動変化の関連について考察は困難と判断した。行動試験で認められた所見との関連が不明であること、用量相関性が認められないこと等から、毒性学的意義は不明と考えられた」というところでございます。これに関してですけれども、専門の先生の御意見も確認することということでございます。

なお、通しNo.27の文献では、以下に抜粋したとおり、c-fosの免疫染色を実施した脳の切片上に認められるほかの領域やCA1、CA3などでもc-fos陽性細胞が認められたが、50 mg/kg体重投与群において変化が認められたのは視床室傍核と海馬歯状回のみである旨の記載がありました。また、通しNo.25の文献ではMaterial and methodsのImmunohistochemical analysisの項において通しNo.27が引用されていますが、免疫染色を実施した脳の切片について、ほかの領域のc-fos陽性細胞に係る結果の記載はありませんでした。通しNo.27についてはちゃんと記載があるということでございます。

この②の内容につきまして、〇〇からは修正案に同意で、オーケーですということなので、これは削除ということですね。

〇〇、そういうことでよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、前回は出席できず、申し訳ございませんでした。

今回に関しては、もともと我々のところに来たときには〇〇の修正案で来た内容で同意ということで出させていただいております。今回元に戻されるということですが、やはりポイントとしては行動とここでみられているc-fosの発現の関係性が見えないというところ、それから、用量を上げたときになくなってしまうというこの2点からして、毒性学的意義は不明だと考えられますので、その点が含まれていたらよいかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、事務局の御提案どおり、「行動試験で認められた所見との関連が不明であること、用量相関性が認められないこと等から、毒性学的意義は不明と考えられた」という記載に戻すということでございます。

〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

異論はございません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇も事務局案でオーケーということでございます。

〇〇も事務局案でオーケーですか。

〇 〇〇

はい。同意いたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。戻していいという。

〇 〇〇

〇〇です。

前回ちゃんと確認していなくて申し訳なかったのですが、今回事務局が2報の論文を精査していただいた結果、1領域だけではなくて、引用文献を使いながらも幾つかみているということなので、私の原案だと書き過ぎかなと思い、元に戻しても問題ないかなと判断して、元でいいですとコメントしてしまったのですが、〇〇がおっしゃったような2点のことが今回問題だと思いますので、それが伝われば元でも大丈夫かなと思っています。

以上です。

〇 〇〇

〇〇の意図が伝わるような修文をここに少し盛り込んでいただいたほうがいいのかということによろしいですか。〇〇、そうですね。

〇 〇〇

〇〇です。このままでも大丈夫かなと思います。我々の懸念しているところは議事録にも残ると思うので、本文中はこれで大丈夫だと思いますが、〇〇にも御確認いただければと思います。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

この内容で結構かと思います。よろしくお願いします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

議事録のほうにはほかの部分についてもちゃんと確認しているということが残りますので、このままでいくということでございます。

ということで、②のコメントについてはこれで進めさせていただきたいと思います。

神経行動学的影響及びc-fos陽性細胞数の増加についての内容なのですが、これはこれでよろしいですか。

事務局、ディスカッションで何か抜けているところがありますか。

○ ○○

大丈夫かと思えます。

○ ○○

ありませんね。

では、特にないということで、亜急性神経毒性試験については終わりましたね。特にコメントはないので、このまま進めさせていただきます。

では、次は発達神経毒性試験、56ページからだと思うのですが、それでよろしいですか。

○ ○○

それでは、説明をさせていただければと思います。

56ページの19行目から(6)としまして発達神経毒性試験のラットでございます。こちらは継続審議になっておまして、事務局から2点お伺いをしておりました。59ページの【事務局より】をお願いします。

まず①でございます。児動物の所見について、表48のほうではもともと離乳後と哺育中を分けて記載していたのですが、前回の第41回調査会において、分けずに記載することとされましたので、《修正後》のとおり、表を修正しましたというところでございます。修正に当たりまして、前版では哺育中の500 ppm以上投与群で認めた体重増加抑制は雌雄を分けずに記載していたところを、修正後では雌雄を分けて記載する案としました。御確認くださいとしておりました。

また、前回の調査会において毒性所見としないこととされた1,750 ppm投与群の児動物で認められた自発運動量の減少(生後62日)については表から削除しました。

こちらについては、○○からは事務局案で問題ございません。○○からは、ともに御専門の先生の御判断に従います。○○からはいずれも同意します。○○からはいずれも事務局案に同意しますといただいております。

次に②でございます。前回の第41回調査会において、聴覚驚愕反応の抑制及び自発運動量の減少に係る、57ページの9行目から16行目にかけての考察の記載については、担当の専門委員、専門参考人に御検討いただくこととされていたところでございます。調査会終了後に担当の専門委員、専門参考人から修文案をいただきまして、事務局のほうで一部記載整備をした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。

○○からは修文案で問題ございません。○○からは御専門の先生の判断に従います。○○からは事務局案に同意しますといただいております。一方で、○○、○○からは修文案を頂戴しております。

57ページの18行目から○○の修文案でございます。こちらが9行目から16行目の修正を全て反映した上で、○○の修正部分だけを分かるように修正したところでございます。ま

ず、57ページの21行目のところに「離乳直前の」というのを追記いただいたところと、22行目のところ、「摂取することによる」というのを「摂取したことによる」といった修正、それから、22行目から23行目にかけて、「ばく露に関連した影響を考慮する必要性も考えられるが」というのを「ばく露に関連した影響の可能性が考えられること」と修正いただいたところでございます。

また、〇〇からは、28行目からの修正案ですけれども、最後の35行目、36行目のところ、「発達神経毒性を示すものではないと考えられた」としていたところを「発達神経毒性を示すものと断定することはできないと考えた」という修正をいただいているところでございます。こちらについて御確認をお願いします。

よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

これは一番重要なところだと思うので、56ページの(6)の発達神経毒性試験、継続審議でございます。

59ページに事務局からのコメントがございます。①は、前回、児動物の所見について、哺育中と離乳後を分けずに記載することがいいのではないですかというコメントがございました。それで受けて、修正後では雌雄を分けて記載する案ということですね。修正案というのは、表48の修正前と、それから、58ページのその下の修正後でございます。これについて、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から事務局案に同意しますというコメントをいただいております。

生殖発生毒性の先生方、〇〇、いかがですか。よろしいですか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、特に異論はありません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、1つ、前回の調査会で毒性所見としないこととされた1,750 ppm投与群の児動物で認められた自発運動量減少(生後62日)を表から削除しております。これに関しましても、〇〇、〇〇、特にコメントはございませんか。

〇 〇〇

〇〇です。

特にありません。

○ ○○

よろしいですね。分かりました。ありがとうございます。

○ ○○

○○もありません。

○ ○○

ありがとうございます。

次に、②前回の審議で聴覚驚愕反応の抑制及び自発運動量の減少に係る考察の記載です。

1,750 ppm投与群の児動物で云々から、ここが一番重要な「発達神経毒性を示すものではないと考えられた」という9行目から16行目までの文章についてのディスカッションでございます。

これについて、○○、○○、○○から事務局案に同意しますということですがけれども、御専門の○○、○○から、もともとこの9行目から16行目まではお二人の先生方の御意見でまとめられた文章だと聞いているのですけれども、その後に○○、○○から修正案が出てきたという経緯でよろしいですね。事務局、それでいいですね。

○ ○○

そのとおりでございます。

○ ○○

文言は色々あると思うのですがけれども、この中で一番重要なのは、この内容は、継続して認められない一過性の変化であることから、発達神経毒性を示すものでないという記載にするか。それから、○○のほうは「発達神経神経毒性を示すものと断定することはできないと考えられた」という記載になっています。英語で言えば、これは多分“equivocal”ですよね。両方取れるような記載になるような気がするのですがけれども、この辺、○○、コメントをください。

○ ○○

○○です。

○○の弱気な気持ちが出ているだけなので、○○の案でもよろしいかと思えます。

以上です。

○ ○○

○○、本当にいいですか。英語で言えば、これは“equivocal”ですよね。

○ ○○

まあ、はい。

○ ○○

すみません。

○○、いかがですか。

○ ○○

〇〇です。

ここは微妙な表現のところだと思います。“equivocal”ではない。日本語の意味はそうだと思うのですよ。むしろ現時点ではっきりとしたものがまだ確立されていない発達神経毒性という評価の言い回しを〇〇は採用されたのではないかなと思うのです。私としてもはっきりとそうではないと言い切るほど自信があってこれを書いているわけではないので、〇〇のこの表現というのは理解できますけれども、今言ったように、〇〇が理解されたように“equivocal”というような形で取られてしまうと、話がおかしくなってしまうといけないので、誤解されないためにはっきりとないならないと。現時点でこの調査会では、ないという判断をしたという表現のほうが誤解を生まなくていいのかなと考えます。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、ありがとうございます。

そのほかの毒性の先生、〇〇、どうですか。やはり誤解を招く可能性があると思うので、当調査会としてきちんとした判断を、難しいですけれども、しておいたほうが。

〇 〇〇

〇〇が今言われたとおりだと思いますので、元の案でよいのではないかと僕は思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということは、継続して認められない一過性の変化であることから、発達神経毒性を示すものではないと考えられたという方針で農薬第一専門調査会では進めさせていただこうと思います。

〇〇、いかがですか。難しい判断だと思うのですけれども。

〇 〇〇

〇〇です。

今、〇〇がおっしゃったことはすごく理解できまして、同意いたします。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。

この点で事務局のほうからフォローしてディスカッションする内容というのはございますか。抜けているかもしれませんので。

〇 〇〇

念のため、事務局から1点お伺いなのですけれども、〇〇の修正案のほうで問題ないというような御意見だったような気もするのですが、21行目から23行目にかけても修正をいただいていると思うのですけれども、こちらについてもこのままでよいかというのを念のため御確認いただければ幸いです。

〇 〇〇

すみません。

21行目は「これらの変化について、離乳直前の児動物が母乳のみならず混餌飼料を摂取したことによる直接的な被験物質へのばく露に関連した影響の可能性が考えられること」という文章ですね。21行目から23行目までの修文案なのですけれども、〇〇、この辺はいかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇の案でよろしいかと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、事務局、この修文案で進めていただけますでしょうか。よろしいですか。

〇 〇〇

承知しました。

〇 〇〇

よろしく願いいたします。

では、続けて（7）からですかね。よろしく願いします。

〇 〇〇

それでは、説明をさせていただきます。

59ページの7行目から（7）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。こちらは公表文献の研究結果でございます。

こちらについてですけれども、前回の調査会において、〇〇から哺育初期における亢進又は促進に関する所見については分けて記載をしたほうがいいのではないかというような旨の御意見をいただいております。前回、修文案については担当の専門委員等に御検討いただくこととされていたところでございます。

事務局のほうで修文案のたたき台としまして60ページの16行目から案をお示しさせていただいていて、こちらを御確認いただいていたところでございます。こちらについてですけれども、60ページの19行目のところです。60 ppm投与群の雌で遊泳能力（方向）亢進等が認められたがという形で、これらについては体重増加が認められており、これに伴う可能性も考えられたとしていて、〇〇から21行目から22行目にかけての記載を修正いただいているところでございます。また、23行目、これに伴う影響の可能性も考えられたということで修正案をいただいているところでございます。

ほかの先生方からのコメントですけれども、〇〇からは修文案で問題ございません。〇〇からは御専門の先生の御判断に従います。〇〇からは事務局案に同意しますといただいております。

次に、62ページの2行目から（8）児動物への神経行動学的影響の検討のマウス②でございます。こちらについても、先ほど御紹介したものと同様に、前回、〇〇から哺育初期

についての亢進とか促進については別で記載したほうがいいのではないかというような御意見がありまして、事務局案のほうでたたき台を作成させていただいたところでございます。

たたき台の作成に当たって1点お伺いしておりましたところが、64ページの一番下の【事務局より】からでございますけれども、その次の65ページの「なお、」のところで、60 ppm投与群の雄では14日齢に嗅覚性方向反応（所要時間）亢進が認められていますが、同群の同時期に体重増加は認められないことから、たたき台の体重増加に係る記載では「一部を除いて」と記載する案としていたところでございます。

こちらについて、〇〇、〇〇、〇〇からは事務局案に同意の旨をいただいている、〇〇からは御専門の先生の御判断に従いますといただいております。

こちらについては、63ページの9行目から11行目にかけて、先ほどと同様の修正を〇〇からいただいているところがございます。また、同じ場所でしたので併記して載せておりますけれども、〇〇からも修正案をいただいている、63ページの22行目と23行目のところに一部修正を入れていますが、もともとは「同時期の児動物に一部を除いて体重増加が認められており」としていたところを「一部の同時期の児動物では体重増加が認められており」と修正いただいているところがございます。こちらの修正について御確認いただければと思います。

この2つの（7）と（8）について御確認いただければと思います。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

まず（7）のほうから行きます。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。これにつきましては、60ページに〇〇から成熟期の所見とは分けて記載して、平均体重の増加も記載するのがよいのではないですかというコメントをいただきました。

事務局から、前回の審議を含めて修正案のたたき台を作成しましたので、必要に応じて御活用くださいということでございます。

〇〇、〇〇、〇〇からは事務局案に同意ということでございます。

本文の記載につきましては、まず修正前、60ページの6行目から13行目までになるのですかね。前回の議論を受けて、今回事務局から修正案がたたき台として出され、〇〇からは追加の修文が出されました。特に記載面でいえば、21行目から24行目まで、「これらの群では対照群に比べて哺育初期に出生児体重の増加が認められており、これに伴う影響の可能性も考えられた。これらの所見はいずれも180 ppm投与群では認められなかった」という記載に修正してはどうかということでございます。

〇〇、これに関してコメントをいただければと思います。

〇 〇〇

〇〇です。

ここの言い回しのところだけなのですけれども、影響もみて、あくまでも著者は考察の中でこの可能性でもないようなことも入れているので、そういう意味で可能性という言葉を一言入れてみましたということで、言い回しとしてはこういう形のほうがいいのかなど思って、このようにしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

この点について、○○、いかがですか。言い回しの問題だと思いますけれども。

○ ○○

○○の修文で問題ないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も同意していただけますでしょうか。

○ ○○

○○の修正案でよろしいかと思えます。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございます。

ということは、(7)についてはこのままの修正案で進めてください。よろしく願いいたします。

では、続けて、次は(8)に行きます。(8)は児動物への神経行動学的影響の検討(マウス)②です。継続審議でございます。63ページから65ページにかけてコメントがあります。

○○のところは影響の可能性という文言を(7)と同じように入れていただいたのですが、○○からも同じところに修文をいただいております。

○○、コメントはございますか。よろしくお願いいたします。

○ ○○

○○です。

多分○○も○○も同じところが引っかかったのだと思います。その直し方ですけれども、より分かりやすいのが○○の修文かなと思いますので、「一部を除いて」というのは、やはり読むとどれぐらいかと気になるのは確かなので、事実をゆがめないように記載し直したというのが○○の修文案だと思いますので、私は○○の修文案でよろしいかと思えます。

以上です。

○ ○○

○○、ありがとうございます。

それでは、事務局、〇〇の修正案で進めてください。よろしくお願いします。

〇 〇〇

承知しました。

〇 〇〇

(8)までこれでよろしいですか。では、続けてお願いします。

〇 〇〇

それでは、続けて説明をさせていただきます。

(9)から(11)までの公表文献でございますけれども、こちらは審議済みでございます。

続きまして、66ページの21行目から<本剤の発達神経毒性について>というところで、発達神経毒性についてまとめているパートでございます。こちらについては前回審議がまとまらず、今回継続審議となっているものでございます。

68ページの3行目の下から【事務局より】でございます。前回の調査会において、<本剤の発達神経毒性について>の公表文献の報告に係る考察については、まず①としまして、判断理由を分かりやすく示す観点から、各論文を横断的に精査したこと、用量相関性が認められないこと、再現性が認められないこと等を追記し、記載を充実したほうがいいのではないかと。

②としまして、公表文献に対して「認められた事象を確認するためのバリデーションを含めた大規模な動物試験が実施されていない」とするのは不適切ではないかと。一方、バリデーションがなされたOECD TG426による発達神経毒性試験[9. (6)]の結果を考慮して総合評価とすべき。

③「ADI、ARfD等のリスク評価の指標に用いることは困難である」とのリスク評価において用いることができない旨の記載は、「これらの報告は」のパラグラフではなく、場所を移したほうがいいのではないかと。

④引用された公表文献のうち、クロチアニジンを妊娠動物に投与していない公表文献については、発達神経毒性ではなく、神経毒性に係る公表文献として記載場所を改めたほうがよいのではないかと、などの意見が出されまして、これらの意見を踏まえて記載を修正することとされたところでございます。

④については、先ほど御紹介したとおり、神経毒性のほうのパートに記載を移したところで御確認をいただいて御了承いただいたところかと思っております。

これらについて様々な御意見が寄せられましたので、たたき台として案1から案3、机上配布資料1-1から1-3を作成したところでございます。

お手元に机上配布資料1-1から1-3を御準備いただければと思います。

全体で共通する部分について先に御紹介させていただきますと、各案で特に御確認いただきたいところを黒字にしています。それ以外の各案で共通する公表文献の概要部分については灰色の文字、それから、OECD TGによる発達神経毒性試験の概要部分については

黄色の文字にしているところがございます。

まず、案1でございます。案1については、留意した点として以下のとおりですということで、発達神経毒性の有無については、発達神経毒性試験の結果も総合的に評価して判断した結果として記載することから、「これらの報告」のパラグラフには収集された*in vivo*研究（公表文献）で認められた一部の行動試験の検査項目の変化について、複数の文献を横断的に精査した内容の記載に留める案としましたというところで、案1の2ページの3行目からのパラグラフですけれども、「これらの報告」のパラグラフでは用量相関性及び再現性が明らかではなかったというようなまとめ方にしているところがございます。

2点目でございます。「ADI、ARfD等のリスク評価指標に用いることは困難であると考えられた」の記載は、発達神経毒性の有無の考察と分けて、「なお、」のパラグラフに記載しましたということで、場所としましては3ページの9行目からが「なお、」のパラグラフですけれども、こちらのまとめが15行目のところです。「ADI、ARfD等のリスク評価指標に用いることは困難であると考えられた」としておるところでございます。

3点目でございます。発達神経毒性の有無、リスク評価への活用の検討に際しての判断理由について、これまで御審議でいただいた御意見を踏まえ、列挙したところがございます。

それから、次に案2、机上配布資料1-2について御紹介をさせていただきます。案2については、留意した点としまして、案1のほうではもともとのお示ししていた事務局案、まず公表文献に関する記載をして、その後で発達神経毒性に関する概要を記載した上で、以上を踏まえて発達神経毒性があるかないかというのをまとめた構成としていたのですけれども、案2のほうでは全体の文章の流れなども考慮してみましてパラグラフを入れ替えて、まず発達神経毒性試験について記載して、その後、公表文献の結果を記載して、それらをまとめて全体の考察を記載するというような流れで作ってみたものがございます。この案の2を作成するに当たって、全体の発達神経毒性試験の結果を踏まえた総合評価である旨の記載については、これまでの御審議の意図と変わらないように記載したものでございました。

その次に案3、机上配布資料1-3でございます。案3については、*in vivo*研究（公表文献）で認められた一部の行動試験の検査項目の変化について、検体投与による影響であるかどうかなどについては、前回の調査会において複数の文献を横断的に精査して判断との御意見をいただいたことから、毒性影響ではない旨の記載案も作成してみたものがございます。なお、毒性と考えられる影響がない場合にはADI、ARfDの指標となるものはないと考えまして、「ADI、ARfD等のリスク評価指標に用いることは困難」といった記載はしない案としているところがございます。

案3の2ページ目を御覧いただくと、25行目のところに下線を引いておりますけれども、「用量相関性及び再現性が明らかではないこと等から、検体投与による毒性影響であることを示すものとは考えられなかった」ということでまとめた案でございました。

以上の3案をお示しさせていただいた上で、先生方の御意見としましては、評価書案の資料1の68ページでございますけれども、〇〇からは、前回欠席だったので議論の流れがつかめていませんが、案1でいいように思いますといただいております。〇〇からはコメントはございませんといただいております。〇〇からは案1がよいと思いますといただいております。〇〇からは案1にコメントを追記しましたということといただいていたところでございます。

改めまして、案1、机上配布資料1-1の先生方からいただいた修文を御紹介させていただきます。

案1の2ページ目をお願いします。

2ページ目の3行目から「これらの報告で認められた」ということで、公表文献の認められた内容についての考察部分ですけれども、こちらについて、〇〇から、13行目のところですが、「これら報告で認められた変化は」というところを「報告されている変化は」と修正案をいただいております。

また、〇〇からは同じパラグラフについて修文をいただいております。まず18行目のところだと、一部の行動試験の「一部の」を削除いただいたですとか、20行目のところ、「これらの研究は限定された行動試験法で実施されており、また、これら報告で」というのを削除いただいております。こちらについては、〇〇から後述されているので削除しましたといただいております。

また、21行目の後ろのほうですけれども、「変化の中には各論文に共通した行動変化がないといった」ということで追記を一部いただいております。こちらについては一部の行動試験の検査項目の意味を明確にしたほうがよいと感じ加筆しましたが、この趣旨を御確認いただき、御意見を願いますといただいております。

その次に、2ページ目の31行目からです。31行目から発達神経毒性試験の考察の記載ですけれども、こちらが発達神経毒性試験のほうでいただいた修文と同じものを〇〇から33行目、34行目、35行目のところでいただいております。こちらについては先ほど〇〇の修正案で御了承いただいたところかと思っておりますので、同様に修正をさせていただくものと考えているところでございます。

その次でございます。3ページ目の「以上より、」のパラグラフでございますけれども、〇〇から6行目のところ、「ラットを用いた発達神経毒性試験の結果も加味して総合的に評価した結果、」ということで「加味して」というのを追記いただいております。

その次に、3ページの9行目から「なお、」のパラグラフでございます。こちらについて、10行目から12行目にかけて、〇〇から、「用いられた行動試験法がテストガイドラインに例示されている標準的なものではないこと」と修正をいただいております。併せて、修正案を作成しましたが、記載するかは議論が必要と考えますとコメントもいただいております。

〇〇からは、13行目のところ、それから、14行目のところを削除などの記載ぶりの修正

をいただいております。

また、〇〇からは、この9行目からの「なお、」の параグラフについて、2ページ目の5行目から7行目にかけての記載と被る内容なので削除若しくは2ページ目の5行目から7行目のほうに記載したほうが良いと思いますと御意見をいただいております。

こちらの記載については、先ほど紹介しましたけれども、〇〇と〇〇からも修文をいただいておりますので、全体的にどのような記載にするのがよいかというのを御確認いただければと考えております。

最後ですけれども、3ページ目の20行目のところでございます。「得られた結果の信頼性や用量相関性が明らかになってくれば」のところについて、〇〇から「信頼性」を「再現性」と修正いただいております。コメントとしましては、論文の信頼性を否定すると誤解を招くことから、再現性を提案しますといただいております。

案2のほうは特段コメントはいただいいてなくて、案3のほうが少し修文案をいただいております。机上配布資料1-3の2ページ目のところでございます。23行目でございますけれども、先ほどの〇〇の修文案と同じかと思いますが、「これらの変化」というのを「報告されている変化」に修正いただいております。

こちらの<本剤の発達神経毒性について>の記載のまとめ方について御確認いただければと思います。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

発達神経毒性のところは、評価書案66ページからずって行って、66ページ、67ページ、68ページ、それから、机上配布資料1-1、1-2、1-3になります。

<本剤の発達神経毒性のまとめ>のところでございます。事務局よりと、それから、先生方のコメントが68ページに記載されております。

68ページの前回の調査会でのコメントを見てみますと、<本剤の神経発達毒性について>の公表文献の報告に係る考察について、まず①判断理由を分かりやすく示す観点から、各論文を横断的に精査したこと、用量相関性が認められないこと、再現性が認められないこと等を追記し、記載を充実したほうが良いのではないかというコメントが1つあります。

②に、公表文献に対して「認められた事象を確認するためのバリデーションを含めた大規模な動物試験が実施されていない」とするのは不適切ではないか。一方、バリデーションがなされたOECD TG426による発達神経毒性試験 [9. (6)] の結果を考慮しての総合評価とすべき。

③「ADI、ARfD等のリスク評価の指標に用いることは困難である」とのリスク評価において用いることができない旨の記載は、「これらの報告は」の параグラフではなく、場所を移したほうが良いのではないか。

④引用された公表文献のうち、クロチアニジンを妊娠動物に投与していない公表文献については、発達神経毒性ではなく、神経毒性に係る公表文献として記載場所を改めたほう

がよいのではないかと等という御意見をいただきました。

これらを踏まえ、記載を事務局のほうで修正していただいております。その修正内容についてでございますけれども、これが案1、案2、案3になると思います。それを実際に見ていただきます。よろしいですか。

案1、机上配布資料1-1を開いてください。

案1、案2、案3がありますけれども、案1です。まず1点目、発達神経毒性の有無については、発達神経毒性試験〔9.（6）〕の結果も総合的に評価して判断した結果として記載することから、「これらの報告」のパラグラフについては収集された*in vivo*研究（公表文献）で認められた一部の行動試験の検査項目の変化について、複数の文献を横断的に精査した内容の記載に留める案としましたということでございます。

これをずっと見ていただければ分かるので、1つずつ説明はしませんが、2ページ目の3行目から7行目までの記載になります。「これらの報告で認められた一部の行動試験の検査項目の変化については、検体投与による児動物への神経行動学的影響を示唆している可能性も考えられた。一方、各論文を横断的に精査した結果、これらの研究は限定された行動試験法で実施されており、また、これら報告で認められた変化は一部の行動試験の検査項目に認められており、用量相関性及び再現性が明らかではなかった。」と記載していただいております。

これについて、〇〇と〇〇から修文をいただいております。それぞれ先生方にお話ししてもらおうかなと思いますけれども、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

私、コメントさせていただきましたけれども、内容に関するものではなくて、ただの言い回しなので、内容に関しては〇〇のほうからコメントされていますので、そちらのほうを反映されたらいいと思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、コメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

事務局、大変な作業をありがとうございました。

案1が読みやすいかなと思って、私は案1にコメントしたのですが、2ページ目の5行目から7行目のところがかぶっているんで、〇〇からもコメントがありましたけれども、場所としては後ろで、ここは要らないのかなと思いました。

オリジナルだと2ページの6行目、「これら報告で認められた変化は一部の行動試験の検査項目に認められており」と書いてあるのですが、文章として読んでいくと、一部の行動試験の検査項目というのはやはり引っかかってしまいました。複数の論文の中で

全部同じ行動試験をやっていない中での一部の試験なのか、あるいは複数の論文の中で同じ試験をやっているのだけれども、一貫した結果がみられていないのか、そこに引っかかって、もう一度以前のExcelの表を見ますと、両方当てはまる結果なので、そういう現状の中で、一部の行動試験だけで認められたというのは現状が伝わるのかなという懸念があって、私の案として「各論文に共通した行動変化がない」と少し加筆してみたのです。私の理解が間違っていたら先生方にも御指摘いただいて、事務局案でも別に問題はないと思います。

一旦お返しいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

○○から指摘の内容が被るのではないかとということが記載されているのですけれども、これは最後まで見てから判断させていただいてよろしいですか。全体を見てから判断したいなと思ったのです。一応今のところ、○○の御意見をコンバインしながら進めていくということでもいいですか。一応ここで止めておく。また振り返り、修正するという形で進めさせていただきます。

それから、「ADI、ARfD等のリスク評価指標に用いることは困難であると考えられた」との記載は、発達神経毒性の有無の考察と分けて、「なお、」のパラグラフに記載しましたということで、そのように修正をさせていただいています。

3ポツ目、発達神経毒性の有無、リスク評価への活用等の検討に際しての判断理由について、これまでの御審議でいただいた御審議を踏まえて、列挙しましたということで、これは後ろのところですね。3ページのところだと思います。

3ページの○○のところに行きます。以上より、公表文献云々して、9の(6)の結果も加味して総合的に評価した結果、食品安全委員会農薬第一専門調査会としては本剤は発達神経毒性は認められなかったと判断したという修文を○○から記載されていますけれども、先ほどの議論からこれは発達神経毒性とは認められなかったという記載がいいだろうということだったと思いますけれども、○○、これでよろしいですか。これは先ほど議論した話だと思うのです。

○ ○○

○○です。

結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

次に、○○と○○の修文で、「なお、*in vivo*研究で認められた検体投与による児動物への神経行動学的影響については、示唆に富む結果ではあるものの、用いられた行動試験法がテストガイドラインに例示されている標準的なものではないこと、国内外の複数の研究機関で同じエンドポイントで影響が確認されていないこと、用量相関性が明確でないこと、

混餌飼料中の被験物質の安定性に係る情報及び投与量を裏付ける情報に不足があること等から、現時点ではADI、ARfD等のリスク評価指標に用いることは困難であると考えられた。」という御修文をいただいております。

この点について、〇〇、コメントをお願いできますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

今のは3ページの10行目から12行目にかけてのところでもいいですよ。ここはバリデーションされているとかされていないとかというようなのは、多分行動のところでは言えないかなと思ったので、入れるのであればテストガイドラインに例示されていない、要するに高架式の十字迷路試験というのは不安様行動の検出用の行動試験で、あまり発達神経毒性試験の中で例示されていないものが使われているというのが一つあったので、こういう書き方はどうかと思って修正案を作ってみました。ただ、これを入れるかどうかというのもあるので、その辺のところも議論していただいてというところで、特にこれを入れるという強い要望というのもないという理解で議論していただければいいかなと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、御意見はいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇の意図がよく分かったのですけれども、私は個人的には10行目から12行目の記載は入れないほうがいいかなと考えています。その理由は、確かに十字形迷路の試験は試験ガイドラインに記載はないのですけれども、一般的に神経毒性試験の中ではやられる試験です。ガイドラインで使っていない試験を使ってなぜ論文にしているかという一つの理由の中に、テストガイドラインだけでは評価ができないから、こういう試験をやってこんな変化が出ているよということを論文にしていると思うので、ガイドラインにないから使わなかったというのは若干乱暴かなと思っていました。〇〇の意見を伺った後の意見としては、私はここは書き換えしないほうがいいのではないかなと思いますが、ほかの先生方の意見をいただければと思います。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

前回コメントしたように、バリデーション云々というのはあまりここに入れないほうがいいと思っているので、もし書くのなら〇〇が書いているような書き方かなと思うのですけれども、10行目から12行目の記載自体を削除でもいいかなと僕は思います。

○ ○○

ありがとうございます。

テストガイドラインに例示されている標準的なものではないという文言を入れるべきか入れないべきかというところがポイントのような気がするのですが、○○、どう思われますか。

○ ○○

今の○○のお話を伺って、やはり10行目から12行目の記載ごと削除でいいと思いました。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

記載するのであれば○○の案で、削除しなくても前方のほうに同様の類似の表現があるので、そちらでいいのかなと思います。

○ ○○

具体的にはどういう文章ですか。

○ ○○

「これらの結果は限定された行動試験法で実施されており」というのが前方にあったかと思しますのでそれでカバーできるのではないかと思います。

○ ○○

ガイドラインのことは記載しなくていいということですね。

○ ○○

記載するのであれば○○の案がいいと思いますけれども、前方に同様の類似の表現があるので要らないかなと思います。

○ ○○

分かりました。

そのほかの毒性の先生方。○○、いかがですか。

○ ○○

○○でございます。

この点でございますけれども、確かにバリデーションというのは、さすがにここに書くことではなかろうとまず思いました。

それから、ガイドラインに例示されている標準的なものというのは、この文章自体はよろしいかとは思いますが、○○がおっしゃるとおりで、テストガイドラインになくてというか、評価ができないから論文になるというのは一理あると思いますし、論文を書かれている方々はそのような思いで出されているのに対して、全否定になるのもいかなものかというような気もいたしました。なので、10行目から12行目にかけてのところは削除のほうがいいのかなと私自身は感じました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も同じ御意見でいいですか。

○ ○○

○○ですけれども、私も削除でいいと思います。

以上です。

○ ○○

農薬第一専門調査会の意見としては、削除の方向でということでございます。

事務局、何かございますか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

大丈夫ですね。

○ ○○

1点だけ確認させていただきたいのは、先ほど○○からここを削除する場合は、前半のほうに「これらの研究は限定された行動試験法で実施されており」というのがあるということだったのですけれども、先ほど2ページの議論では○○の修正案の方向でというように議論されたように思いまして、そうすると、この部分は削除になってしまうのかなと思うのですけれども、その点どうしたらよろしいか、御議論をお願いします。

○ ○○

そうですね。事務局、ありがとうございます。

後ろに書かないのだったら、前の○○の修文のところに「これらの研究は限定された行動試験法で実施されており」という文言は残しておいたほうがいいと思うのですけれども、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

すみません。さっきの○○のコメントに私はフォローできなくて、前のここに書いてあるからのこの記載場所をもう一度教えていただけますか。

○ ○○

2ページの20行目から21行目なのですけれども、○○のコメントでは「これらの研究は限定された行動試験法で実施されており」というのを全部削除するというコメントだったと思うのです。○○、そうですね。

○ ○○

分かりました。オリジナルの5行目から7行目はそうですね。オリジナルだと同じようなことが2個書いてあるので、2ページ目の5行目から7行目は後ろに書いてあるから、ここは要らないのではないかというのが○○のコメントでした。

〇〇はこれが残っているということで、テストガイドライン云々は書いていないから問題ないかなと思ったのですが、まだ理解できていません。

〇 〇〇

〇〇のコメントでは、これらの研究は限定された行動試験法で実施されており云々というのは全部削除するのですよ。削除した場合は、今、〇〇が言われていたのは、前の〇〇の残すのだったら、用いられた行動試験法が云々というのは消したらどうだということだと思います。だから、前に書いていたら後ろのところは消していいと思うのですが、前に書いていなかったら後ろの記載、3ページの記載は残しておくべきなのではないかなということだと思うのですが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

そのとおりです。よろしくお願いします。

〇 〇〇

〇〇、どうしますか。前に残すのだったら、後ろは。

〇 〇〇

前に残して後ろを消すで、矛盾がなければそれでいいです。

〇 〇〇

それでいいですか。

では、〇〇のところの記載には残していただいて、後ろの3ページの記載は消していただくということで、事務局、進めていただけますか。

〇 〇〇

承知しました。

〇 〇〇

ほかの先生方、御意見はいかがですか。これでよければこれで進めさせていただきます。

〇〇、大丈夫。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

どうもすみません。

では、これで進めさせてください。

では、案1でいいのですね。案1、案2、案3と色々ありますけれども、今、案1について細かく議論しましたが、案2、案3の御意見を主張される先生方はおられますか。せっかく事務局が色々記載していただいているので、これも利用できるかなと思うのですが、よろしいですか。

毒性の先生方、よろしいですね。

事務局、案1で進めてください。

〇 〇〇

案1の方向で進めることで承知しました。1点確認をさせてください。この後御確認いただくところなのかもしれないのですが、3ページの16行目の下のボックスで、〇〇から「なお、」の параグラフは2ページの5行目から7行目とかぶる内容なので削除若しくは2ページの5行目から7行目のほうに記載したほうが良いというところを御確認いただきたいというところと、先ほど3ページの10行目から12行目のところは削除して前半のところに記載するというお話だったと思うのですが、例えば2ページの17行目から〇〇の修正案で進める方向で、20行目から21行目の「これらの研究は限定された行動試験法で実施されており」というところは記載を元に戻すということかと思いますが、その後続く「また、これらの報告で」という文言は削除したほうがいいのか、ここも含めて元に戻すのかというところも御確認いただければと思います。

〇 〇〇

まず、3ページ目の〇〇の「なお、」の параグラフは2ページの5行目から7行目とかぶる内容なので、削除若しくは2ページの5行目から7行目のほうに記載したほうがよいと思いますということですね。「一方、」から始まるところです。

〇〇、これはいかがですか。

〇 〇〇

僕がコメントしたのは、後ろの3ページの9行目からのパラをなくして、若しくは前のほうに統合するというコメントをしましたけれども、今議論していて、2ページの5行目から7行目をなくして後ろに統合するという形でもいいのかとちょっと思いました。というのは、用量相関性云々とか再現性云々とか同じことが何回も出てくるのですよね。ちょっとくどいかなというか、そこまで何回も否定しなくてもいいだろうというのは気になったので、やはりどこかに統合して、その辺は1か所で書いたほうがいいのかというので、後ろの параグラフはADI、ARfDの指標に用いるのが困難であるということを主張したい paraグラフなので、前に移すよりは前のほうを後ろに移したほうがきれいなのかなと思いました。

〇 〇〇

この辺もあると思うのですが、他の毒性の先生方、いかがでしょうか。

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

〇〇の意見に同意いたします。

〇 〇〇

分かりました。

ほかの先生方もそれでよろしいですか。

特に反対はないようですので、事務局、そういうふうな方向で進めてください。

〇 〇〇

今の御意見は、2ページの5行目から7行目の記載を削除して、3ページの9行目から

のパラに統合するということですか。

○ ○○

そうです。

○ ○○

そうしますと、文献の内容について、「神経行動学的影響を示唆している可能性も考えられた」というのが文献に対するコメントで、次の25行目からはガイドラインの試験の記載になりまして、3ページの4行目からいきなり、以上から総合的に評価した結果、発達神経毒性は認められなかったという流れになるのですけれども、公表文献については2ページの4行目までの記載で「神経行動学的影響を示唆している可能性も考えられた」との記載のみとなりますけれども、よろしいですか。完全に移してしまうと、少し論旨が今まで伺っていた内容から変わってしまうのかなと思うのですけれども。

○ ○○

皆さん、どうでしょう。

どうぞ。

○ ○○

○○です。

先生方、御議論ありがとうございました。○○がおっしゃるように、両方に書くというのはくどいかなというのがありますけれども、先ほど事務局からありましたように、2ページ目の5行目からなくなるという状況になりますと、公表文献での一つの判断というのがまだできていないのですよね。神経行動学的影響を示唆している可能性が考えられたけれどもというのを、我々の意見としてはこちらの3ページ目の9行目から16行目のパラグラフにこちらのものを移動して「一方、」以下を統合するというほうがまずは公表文献に対するしっかりとしたコメントが与えられるということでもいいかなと個人的には考えていました。

さらにそれがなくなった状況、先ほど用いられた行動試験云々というのは削除ということで、これを整理したものが2ページ目に入る。この時点でADI、ARfD等のリスク評価指標に用いることは困難ということも文献データだけに関しては入れてしまってもいいのかなと思います。ここは後に入れるという方向もあると思うのですけれども、その後にGLPの試験が行われて、結論が発達神経毒性を示すものではないと考えられたということで、3ページ目の4行目からのこの判断、発達神経毒性については認められていない。ここにテストガイドラインに沿って実施されたというこちらを尊重したという意味合いが含まれているので、この後に飛んで「ただし、」という18行目からの文章も非常に重要なパラグラフなので、これにつながるということで不自然がないようでしたら、それでいいのかなと思います。

いずれにしても、私の考え方、意見としては、3ページ目の9行目から16行目というのは公表文献の結論として、2ページ目の先ほど○○が被るといったところにしっかりと、

文章も長くなりますので、ここに設置するというのがいいのかなと考えました。

それと、もう一つ言ってしまうと、3ページ目の20行目に〇〇が、信頼性というのを再現性と直していただいたのですけれども、これは適切な判断ではないかと思うのですけれども、再現性というのは上のほうにも書いてあるのですけれども、複数の研究機関における再現性という一文を加えたほうがいいのかなという感覚を持っています。

以上です。御議論よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今の先生の御意見について、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇、ありがとうございます。

今言われたとおりでいいと思います。もともとの僕の意見ですけれども、3ページ目の後ろの9行目から16行目の部分の前半のほうに統合するという形でよろしいかと思えます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、〇〇の再現性に関しても〇〇の御意見でいいかなと思うのですけれども、〇

〇、いかがですか。

〇 〇〇

結構だと思います。

〇 〇〇

〇〇も〇〇も反対の御意見はございますか。

〇 〇〇

異論はございません。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

おっしゃっていることは理解いたしましたので、大丈夫です。

ただ、ちょっと心配なのは、最終的な結論はADIとかARfDの設定根拠が困難であるというところが肝かと思っていたので、そうすると、公表文献の上のほうだけでその辺を結論してしまったような感じに伝わってしまったら、この後にまたGLP試験の話が出てくるので、そのたてつけだと初めにイメージしていたものと違って、それでも理解できるのであればいいかなという次第です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇。

〇 〇〇

〇〇でございます。

ちゃんとフォローできていないのかもしれないのですけれども、まず3行目から4行目まで行きますよね。その後、結局この5行目から7行目の3行はどうなるのですか。残るのですか。

〇 〇〇

3行目から7行目の記載は、18行目からの〇〇の修正案に基づく。

〇 〇〇

まずこちらを取るのですね。

〇 〇〇

取って、20行目から21行目までは復活。

〇 〇〇

だから、3行目から7行目のもともとの文章は〇〇の修正案の18行目から23行目の文章になって、これはそのまま残るということでいいのですよね。それで、「以上より」で流れてきて、「なお」が始まって、3ページ目の10行目から12行目だけなくなってということですよ。ということだとすると、〇〇の御懸念は私もあれっと思いましたがけれども、取りあえずこれでよくないですかと感じております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇も特にこれでよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇、ちょっといいですか。

先ほども言ったのですけれども、ADIとARfD、この文章に関しては、まだ置き場を御議論いただきたいと思います。全体を書いた後に、3ページに最終的な結論として公表文献、GLPの試験を優先して、こちらの評価指標に用いることは困難であると考えられたというのを結論として明示するという場所ですね。だから、前半に持ってきてもそこら辺は伝わるのか、やはりGLPの試験と両方合わせた最終的な結論としてこれを加えるのかというところで非常に悩ましいところがあるので、まだ御懸念があるようでしたら、この場所又は書き方に関しては御議論いただければと思います。よろしくお願ひします。

〇 〇〇

私としてはこれは最終的に記載したほうがいいので、後ろのほうでこのまま記載したほうがいいかなと思うのですけれども、ほかの先生方、御意見はいかがですか。

〇〇。

〇 〇〇

ADIとかARfDの根拠に使うことは困難であることの理由はどこからどこまでを含めるべきかというのが。つまり、用量相関性がないから、再現性がないから、それとも、ここに書いてある飼料中の試験物質の安定性、要するに投与量情報が不足しているから。もちろん全部なのだと思うのですけれども、ここの項目の議論の対象の一つは発達神経毒性があるかないかなのですよね。そういうタイトルでしたよね。発達神経毒性についてだから。それだったら、発達神経毒性はないという結論でこの項目は終わってもいいはずなのですよね。ADIとかARfD云々ではなくて。

○ ○○

ここに記載する必要はないということですね。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

やっと理解しました。○○のおっしゃるとおりだと思います。そうだとすると、この「なお、」からの文章を上を持って行って、ARfDの話はしないで、発達神経毒性はありませんでしたと終われば、この項は十分だという○○の意見に私も賛同します。

以上です。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

今の先生方のやりとりをお伺いして、私もそういうふうにとまとまるのであれば大丈夫かと。ADIとかARfDという大きいまとめのようなイメージができてしまったので、あれっと思った次第です。それなので、先生方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。

○○はいかがですか。

○ ○○

同じ意見です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も、この方針でよろしいですか。

○ ○○

○○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。

事務局、そういう方針で修正をお願いできますか。

○ ○○

そうしましたら、今、画面に机上配付資料を映させていただいていますが、3ページの「なお、」からのパラグラフは2ページの5行目から7行目の後に移動した上で、ADI、ARfDのリスク評価指標に用いることは困難というところは書かないということですね。

○ ○○

そうです。

○ ○○

それで御結論ということですので、1点確認のみになりますが、もともとこの文章を記載させていただいた理由としましては、今回文献としまして59ページの(7)、62ページの(8)、65ページの(9)、(10)、66ページの(11)と公表文献が記載されておりますが、それぞれの公表文献についてはどういった影響、所見があるかというところを記載するのみとして、各文献で認められた影響についてどう判断するかは個別には記載しないで、まとめのところで記載するという御意見であったためです。先生方がおっしゃるとおり、発達神経毒性のまとめについて、ADI、ARfDに使う使わないまで書き込むのはバランスが悪いということで削除されますが、そうなった場合に、文献で低い用量で認められている影響ですね。例えば63ページですと、17行目から30 ppm投与群の雄で自発運動における水平運動回数の減少が認められているのですけれども、こういったものについて、何らか影響が出ているのですけれども、毒性とするかどうかであるとか、何らか考慮してADIとかARfDの判断に用いるかどうかというような点が出てこないの、どこかに残したほうがよいのではないかという観点で、記載したところなのですけれども、そういった各文献で認められた所見についてどのように判断したらよろしいかというところを少なくとも議事録には残していただけないかと思ひまして、確認をお願いしたいと考えてところでございます。

○ ○○

それぞれの論文に関して、議事録にはその判断をどうするかというのは残す必要があると思います。

○ ○○

本来であれば評価書に書いていただきたいのですけれども、書かないということであれば、少なくともどうお考えなのかだけでもお聞かせいただけないでしょうか。

○ ○○

これは一つずつ。

○ ○○

一つ一つについては判断しないというのがこれまでの御意見だったと思うので、まとめてどう考えるかということだと思ひます。

○ ○○

まとめてどう考えるかということね。

まとめて考えるならばどういう理由で考えるかということですがけれども、○○、これは削った文章を全部かな。

○ ○○

だから、今削った文章全部もADI、ARfDの根拠としないことの理由も同じ話ですよ。

○ ○○

そうです。羅列して、あるいは何々でということで、ADI、ARfD等のリスク評価指標には用いることが。

○ ○○

あと、今、画面に出ていますけれども、3ページに混餌飼料中の被験物質云々は発達神経毒性とあまり関係がないので、そこはもし発達神経毒性についてだけ結論するなら要らないのだと思うのですよ。そこは少なくともADI、ARfDの判断には使いにくいよねという話のために書いてあるのだと思うので。

○ ○○

だから、残すのならば、用量相関性が認められていないこと、国内外の複数の研究機関で同じエンドポイントで影響が確認されていないこと及び、「及び」か「あるいは」かどちらかですけれども、投与量を裏付ける情報に不足があるなどから。

○ ○○

だから、例えばADI、ARfDも併せて書くのであれば、例えば用量相関性が明確でないということといわゆる再現性ですね。複数の研究機関で同じエンドポイントで影響が確認されていないことから、発達神経毒性は認められないはダイレクトすぎるので、発達神経毒性の有無についてこれらから判断できないというぐらいにしておいたらいいのではないですか。ここにまだ文献情報だけですから、この後ろにガイドライン試験の話があって、それらを総合的に判断した結果、発達神経毒性は現時点では示されていないと判断したということになるのだと思うのですよ。

もしどうしてもADI、ARfDの話を書くのであれば、一番最初のところかな。要するに、これらをADI、ARfDの根拠にするというのは、発達神経毒性はないと言っているのだから、認められた変化は神経毒性という扱いですよね。それもないなら、そもそもADI、ARfDの根拠にならないですから。だから、2ページ目の3行目のところに書いてありますよね。

○ ○○

これらの報告で認められた。

○ ○○

認められた一部の行動試験の変化は、児動物への神経行動学的影響を示唆している可能性も考えられたがというのを一番最後のどこかに。考えられたが、上述のごとく、再現性、用量相関性が明確でないこと及び混餌飼料中の被験物質の安定性に係る云々かんぬんの不

足等もあることから、現時点ではリスク評価に用いるのは困難であるというのは、発達神経毒性の話とは別枠で書いたほうが。

○ ○○

そうしましたら、今、画面に映っていますけれども、2ページ目の2行目、「変化が報告された」のあとの2行は一旦削除で、「各論文を横断的に精査した結果、これらの研究は限定された行動試験法で実施されており、また、報告で認められた変化の中には各論文に共通した行動変化がないといった」の記載の後に、「用量相関性が明確でないこと、国内外の複数の研究機関で同じエンドポイントで影響が確認されていないこと等から、発達神経毒性の有無について判断できないと考えられた。」とし、この後に「なお、これらの報告で認められた行動試験の検査項目の変化については、検体投与による児動物への神経行動学的影響を示唆している可能性も考えられた。」の2行を記載して、「考えられたが、混餌飼料中の被験物質の安定性に係る情報及び投与量を裏付ける情報に不足があること等から、現時点ではADI、ARfD等のリスク評価指標に用いることは困難であると考えられた。」という記載でしょうか。

○ ○○

そうです。

○ ○○

それでいいと思う。

○ ○○

「なお」でつながらないで「また」でつながらないですか。これでいいと思います。

○ ○○

これで皆さん同意かと思しますので、事務局、これで進めていただけますか。よろしいですか。

では、続いて事務局のほうから先に進めてください。

○ ○○

○○、すみません。この机上配布資料1でもう一点御確認いただきたいのですが、3ページの4行目からのパラグラフですが、○○から[9. (6)]の結果も加味してと「加味して」を追記いただいたのですが、本日の御議論により、公表文献に関しては発達神経毒性の有無について判断できないとされまして、続いてガイドラインの試験では発達神経毒性を示すものではないという記載とされていまして、「以上より、」というパラグラフで行動試験の検査項目に変化が認められたが、ラットを用いた発達神経毒性試験の結果も加味してとなってしまいますと、加味というのは付け加えて考えるというような意味かと思うのですが、TG426の試験を加味するだけでいいのかということですね。どちらかというガイドライン試験を主として判断されているような流れになったのかなと思うのですが、ここの記載を御確認ください。

○ ○○

〇〇、机上配布資料の3ページの5行目ですね。ラットを用いた発達神経毒性試験〔9. (6)〕の結果も加味してということですのでけれども、この文言をどうするかということです。文献的な情報も含めてコメントをください。

〇 〇〇

〇〇です。

案1をいただいた時点というか前回の時点までで、私は*in vitro*の試験と*in vivo*の試験を両方合わせて最終的に農薬第一専門調査会では現時点ではDNTなしと判断したと理解していたのです。だから、TG426を優先して判断したとは私は自分では考えていなかったのですけれども、なぜならば、TG426で評価できないから色々な試験が出てきて、かつ*in vitro*にいろいろという動向になっているということを考えて、*in vitro*、*in vivo*文献、TG426を全部含めて今はこう考えたと持っていくものだと思っていたのです。今のお話合いでTG426優先ですよということであれば、それを覆すだけの根拠も私はないのですが、ただ、直していくと色々なところに齟齬が出てきて、もともと齟齬ではなくて私が勝手にそう考えてしまったのかなとも思い、皆さんの意見を教えていただきたいなと思っていました。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。御意見をください。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、今、どの部分への意見を求めていますか。

〇 〇〇

この「加味して」という文言が必要かどうか。

〇 〇〇

それを求めているのか、それとも今、〇〇が言われている内容のことを求めているのか、どちらでしょうということなのですのでけれども。

〇 〇〇

まず、〇〇の言われていることの内容、それから、ここの記載についてどうすればいいか、併せてお願いします。

〇 〇〇

今、〇〇が言われていることはすごく重要なことだと思っています。要するに、この調査会で発達神経毒性の評価をするのに、従来のガイドライン、DNTのガイドラインの結果を重視するのか、それともそれでは足りないから、今の世界的な状況を加味して、それだけではなくて、文献のものも同等な形で評価をしていくということになったのかどうかというところの確認ではないかと思うのですけれども、それをこの農薬第一専門調査会でどうするのかというところだと思います。だから、それはスタンスが大分違います。あくまでもDNTのガイドライン以外のものも含めて全部同等に評価をするということまで世界的なコンセンサスが得られているかというところはまだ私も理解していないのですけれど

ども、そういう意味では、現時点では先走ってしまってあまりにもという感覚は持っているので、農薬第一専門調査会でどうするのかというのはやはりきちんと決めなくてはいけないのではないかと考えています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

これは「加味する」という意味が物すごく広いですよ。ネガティブデータも含めて加味して、ポジティブデータも含めて加味して、両方とも取られると思うので、単純に私はこれは「加味して」をそのまま残してもいいかなと思ったのですが、○○、いかがですか。

○ ○○

「加味して」でいいのではないですか。今、何が問題なのかよく分からない。

○ ○○

言葉の意味合いの話だと思うのですが、ネガティブだろうがポジティブだろうが両方とも全部加味して総合的に考えたということで、何ら問題はないかなと。

○ ○○

今映っている発達神経毒性の有無について判断できないというのが問題になっているように聞こえたのですが、先生方の話では、つまり、*in vitro*だけでも*in vivo*の論文だけでもガイドライン試験だけでも判断できないということでしょう。全部を加味して、最終的にないと判断したのですよね。

○ ○○

そうです。全部加味してですよ。

○ ○○

だから、パブリケーションだけであるとかないとかと結論ができないということではないのですよね。違うのですか。だから、「判断できない」と書きましたけれども、「結論できない」と書いたほうがいいのかもわからないのです。

○ ○○

事務局、このまま「加味して」というのは残しておいていいですか。何か問題はある。

○ ○○

「加味」という言葉自体は、恐らくメインのものがあって、そこに何かそれ以外のものを加えてというか。

○ ○○

付け足してという。

○ ○○

そういうイメージになるかと思います。

○ ○○

そういう意見ですね。

○ ○○

代わりに「加味して」を入れないか、若しくは「結果も含めて」とか、もう少し中立的なというか、そこの材料全体を総合的に評価したというような感じになったほうがよろしいのかなというその表現ぶりのところでございますけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

難しいな。

○ ○○

○○ですけれども、よろしいですか。

別に加味しなくてもいいのかなと思ったりもするのですけれども、そうすると議論が頓挫してしまうので、今、事務局がおっしゃったとおりに、3ページの4行目の「加味して」と○○が書いたところを[9. (6)]の結果も含めて総合的に評価した結果にすれば、懸念するようなことにならないのであれば、結果も「加味して」を「含めて」に直すだけでよいのではないかと思ったのですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

○○、ありがとうございます。それで誤解は解けるように思います。

○○、いいですか。

○ ○○

言葉のところは問題ないと思いますよ。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、それでいきましょう。いいですか。

○ ○○

それでいいと思います。

○ ○○

よろしいですね。

では、事務局、それで進めてください。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

それでは、事務局、続きの説明をお願いします。

○ ○○

資料1の71ページから遺伝毒性試験ですけれども、こちらについては追加のコメントはない旨、○○、○○よりいただいております。

続きまして、その他の試験があるのですけれども、その他の試験で今回コメントをいただいております。机上配布資料9を御準備いただければと思います。事務局から追加の資

料ということでメールでリンクをお送りさせていただいているものでございます。

机上配布資料9ですけれども、こちらは発達免疫毒性試験の抜粋でございまして、審議済みではあったのですけれども、事務局が審議済みとマークをつけていなくて混乱させてしまったところかもしれません。申し訳ございません。

こちらについて、今回、〇〇からコメントをいただいております。コメントは2ページのほうに記載してございます。1ページの12行目から18行目までについて、ドシエの記載を抜粋しておりますけれども、AFC比活性及びAFC総活性の有意な増加については、大半の動物は対照群と差がなかったが、高値を示す動物が数匹あり、統計学的に有意に高い平均値となっているようであったということで、ばらつきによるものという旨の考察がされていまして、臓器重量に伴うものではなさそうですが、どうでしょうかとコメントをいただいております。

前版の記載ですと、1ページのほうに戻っていただくと、16行目から18行目あたりです。同群で観察された体重増加抑制に伴う脾臓及び胸腺の絶対重量低下に関連した変化であると考えられたとまとめられていたところでございます。

事務局のほうでこの試験が追加された第4版の審議の議事録を確認しましたところ、当時の専門委員に提示された文案に沿って議論されまして、1ページの12行目から18行目までを追記したというような経緯になっておりました。当時の議事録の抜粋については【事務局より】のボックスの中に記載しているとおりでございます。こちらについて御確認いただければと思います。

続きまして、資料1のほうにお戻りいただければと思います。資料1の82ページをお願いします。

82ページの9行目から⑨としまして神経学的症状との関連ということで、疫学の文献の情報を記載しております。こちらの⑨の文献がチアメトキサムでも引用されております文献でございまして、そちらのほうでチアメトキサムの記載ぶりを修正するというように前回審議いただきまして、クロチアニジンのほうも追加で修正するというので、疫学の〇〇、〇〇、〇〇から修文をいただいているところでございます。

追記する内容としましては、82ページの18行目から21行目のところを修文いただいております。あと、12行目のところも修文いただいております。

事務局で一部記載整備をさせていただいているところが12行目、「性」を「性別」に修正したのと、参照の位置について修正したところでございます。

その次が83ページをお願いします。

83ページの12行目から(2)その他の情報で、①尿中排泄試験でございます。こちらにも公表文献で審議済みのところではございましたが、今回、〇〇より修文案をいただいております。

コメントが83ページの22行目の下のボックスです。文献No.5に書かれている数値や内容を忠実に再現していただいております。ただ、総排泄量が59.6%TARであったことが投与さ

れたクロチアニジンの半分程度が代謝物に変換されたことを意味するわけではありません。「59.6%TARであり、」と「投与された」以下の文章を区切って以下のように述べていただいたほうがいいかと思えますということで、ボックスの中に修正案をいただいております。

こちらのほうで事務局で1点確認させていただきたいのが、もともとの記載の例ですと、19行目のところ、クロチアニジンの半減期は0.58日となっていたのですが、今回いただいた修正案では半減期の情報が削除されておりましたので、こちらは削除したほうがよいかというのを念のため確認させていただきたいのと、参考までにですが、こちらはイミダクロプリドの評価書にも記載されている文献でございましたので、参考情報としてイミダクロプリドの記載案を記載させていただいているところがございます。御確認いただければと思います。

食品健康影響評価の前までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

まずは発達免疫毒性試験のところからだと思えます。机上配布資料9に関して○○から幾つかコメントをいただいておりますので、少し御説明いただけますでしょうか。

○ ○○

○○です。

審議済みとは知らずにすみません。この項目の資料を読んでいたときに、資料のほうにありますように、ばらつきに起因するというようなことが書かれていたので、体重のことに絡めた表現がなかったので、事務局のほうに聞いてみたという感じで、文章自体を変えたいという感じではなかったのですが、本日いただきました机上配布資料のほうで過去に既にしっかり議論された上での文章だということは納得しましたし、免疫毒性がないという点に関しましては、特にそれを覆すような話ではございませんので、私的には納得しましたので、以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。

発達免疫毒性に関しては、特にこれ以上は議論することはないということで、○○、よろしいですか。

○ ○○

それでよろしいです。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、続いて疫学のところに行かせていただきます。82ページ、83ページでございます。特にこのところは82ページの神経学的症状との関連というところで、○○、○○、○○から修正をいただいております。この追記、修正に関して、特に先生方からコメント

はございますか。疫学の先生、お願いします。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

修文自体は疫学チームプラス〇〇に確認をいただいている問題ないのですが、今、ちょっと見たところで、82ページの12行目の「性別、年齢でマッチング」というのが、「別」というのが中途半端なので、「性、年齢」にしたほうがいいのかなど。「別」を取ってしまったほうがいいのかなど。内容そのものの修正ではありません。あと、実際の18行目からの箇所に関しては疫学全員同意で大丈夫だと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

性別のところを「性、年齢でマッチング」というところですね。そう修正したほうがいいのではないかとということですが、それでよろしいですか。私はこの辺はよく分からないのですが、これまでどうしていますか。

〇 〇〇

1点性別のところを確認をさせていただきたいのですが、例えば79ページの④の青年期の肥満との関連とかですと、28行目のところ、年齢、性別、家族一人当たりの月収みたいな感じで「性別」としているのですが、ほかもそろえて「性」に統一したほうがいいのかどうか教えていただけると幸いです。

〇 〇〇

これはこの剤だけではなくて全体に関わってくるのかな。

〇 〇〇

よく見ると80ページの記述のところにも性別とあるので、ずっと性別でやってきているのかもしれないので、全然構わないと思います。性別と書かれると年齢群のところまでプラマイ何歳みたいな記述をしたくなってしまうので、何かいい方法はないかなと思っただけなので、どうももともと性別と書かれているようですので、性別で全く構いません。

〇 〇〇

〇〇、ありがとうございます。

多分これはずっと性別で記載されていると思うので、このままで進めてください。

事務局、いいですか。

〇 〇〇

承知しました。

〇 〇〇

それでは、82ページはオーケーで、次は83ページでございます。

これは(2)の尿中排泄試験の公表文献のところだろうと思います。〇〇のほうから、下線部について、文献No.5に書かれている数値や内容を忠実に再現していただいています。

ただ、総排泄量が59.6%TARであったことが、投与されたクロチアニジンの半分程度が代謝物に変換されたことを意味するわけではありません。「59.6%TARであり、」と「投与された」以下の文章を区切って以下のように述べたほうがいいと思いますということで修正案を提案されております。

〇〇のコメントですけれども。

〇 〇〇

〇〇です。

これは、私、純粹に日本語の流れを見て、この下線部のところ、総排泄量が59.6%TARであったと。これを受けて、このことが投与されたクロチアニジンの半分程度が代謝物に変換されたということを動態学的に意味するわけではないのではないのということで引っかけたのです。ここは日本語の表現がちょっと気になったので書かせていただいたのです。ですが、事務局から御説明があるように、イミダクロプリドと同じ文献を使っているという点でもありますし、ここはちょっと引かかるなという気はしているのですけれども、このまま使っていていいのではないかなと。このままの表現で事務局は進めていただいていたかと思直しました。

それともう一つ、半減期の問題ですけれども、半減期は削除しなくていいと思います。

私からは以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

記載ぶりについては事務局のままでいいのではないかとということと、半減期は特に記載を削除する必要はないだろうということでございます。

ほかの代謝の先生、いかがですか。

〇〇。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇、今、半減期は記入するということでしたよね。

〇 〇〇

そうですね。0.58日。

〇 〇〇

イミダクロプリドに合わせるということで、同意します。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、記載ぶりはこのままで、半減期は記載するということですね。

事務局、それでよろしいですか。

〇 〇〇

特にございません。

○ ○○

ありがとうございます。

続けてお願いします。

○ ○○

それでは、食品健康影響評価をお願いします。90ページからでございます。

まず、90ページ7行目の下のボックスです。過去のテストガイドラインに基づき実施された試験があったことに関しては、御審議の結果を踏まえて記載しますとしておりまして、過去のテストガイドラインに基づき実施されている試験も確認されたが、クロチアニジンの代謝・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と問題なければ追記させていただければと思います。

その次が91ページをお願いします。

91ページの5行目で神経毒性のところですが、こちらは前版の評価書ですと神経毒性は認められなかったといった記載になっておりまして、こちらについてこのままでよいかというところを確認させていただいていたところでございます。

以前いただいたコメントも含めて紹介させていただきますけれども、○○からは、自発運動量減少が神経毒性かどうか、先生方の御意見を伺いたいと思います。一般状態の悪化に起因する可能性もありますといただいています。○○、○○からは、削除すべきだと思いますといった旨のコメントをいただいております。

第35回の調査会のときにこのような御意見をいただいておりますので、前回の調査会において事務局のほうで追記案を作成させていただいております。＜追記案＞としておりまして、「マウスを用いた一般薬理試験（一般状態）において、自発運動低下、振戦等、ラットを用いた急性神経毒性試験①において、振戦、自発運動量減少等が認められたが、ラットを用いた急性神経毒性試験②及び90日間亜急性毒性試験においては、神経毒性は認められなかった。」といった追記案をお示しさせていただいたところでございます。

また、これに関して事務局のほうでお伺いしていましたが、発達神経毒性についてはなしと判断いただいたことから、認められた所見には記載しておりませんが、聴覚驚愕反応及び自発運動量の減少について神経毒性の所見として記載する必要があるか、御確認くださいとしておりました。

○○からは事務局案に同意します。○○からは事務局案に同意します。発達神経毒性試験の所見は記載しなくていいと思いますといただいております。

続きまして、92ページをお願いします。

92ページの19行目の下のボックスでございます。①15行目から18行目について、第34回の調査会で一般薬理試験の一般状態の50 mg/kg体重投与群で認められた自発運動低下などをARfDのエンドポイントとすることとされましたので、105ページの表61に所見を追記したところでございます。こちらについては、○○、○○より了解した旨のコメントをいただいております。

また、②としまして、ARfDについては、先ほどお示しした①及び公表文献の検討内容を踏まえて御検討くださいとしております。たたき台としましては、追加したマウスを用いた一般薬理試験（一般状態）の結果を踏まえ、前版のラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量60 mg/kg体重を根拠としていたところ、一旦、マウスを用いた一般薬理試験（一般状態）の無毒性量25 mg/kg体重を根拠としてARfDを0.25 mg/kg体重とする案としております。〇〇、〇〇から承知しました、事務局案に同意しますといただいております。御確認をお願いします。

もう一点、108ページをお願いいたします。

108ページの別紙2のところ、〇〇からCYPの名称についてチアメトキサムと合わせたほうが良いというようなコメントをいただいたのですけれども、過去の評価書などを確認しまして、チアメトキサムのほうが少し異なった表記になっておりましたので、チアメトキサムのほうを修正する案でお出しさせていただいております。

以上、御確認をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

食品健康影響評価のところの審議を行いたいと思います。

91ページに事務局からのボックスがございます。急性神経毒性試験(ラット)[9.(1)]で認められた自発運動量減少がARfDのエンドポイントとされており、高用量では振戦等も認められています。神経毒性が認められなかった旨の記載を削除するのか、御検討ください。神経毒性があるかどうかという記載をどうするかということでございます。様々な先生方から御意見があつて、神経毒性が認められなかった旨は削除すべきだという御意見が多いと思います。

事務局から削除する場合の追記案ということで、発達神経毒性についてはなしと判断していただいたことから、認められた所見等は記載しませんでした。聴覚驚愕反応及び自発運動量の低下については神経毒性の所見として記載する必要があるか念のため御確認ください。＜追記案＞です。「マウスを用いた一般薬理試験（一般状態）において、自発運動低下、振戦等、ラットを用いた急性神経毒性試験①において、振戦、自発運動量減少等が認められたが、ラットを用いた急性神経毒性試験②及び90日間亜急性毒性試験においては、神経毒性は認められなかった。」という記載を追記するというところでございます。

〇〇、〇〇からは、事務局案に同意します。発達神経毒性についても所見は記載する必要はないということでコメントをいただいております。

この点について、神経毒性を記載しないということによろしいですね。

〇〇、よろしいですね。

〇 〇〇

発達神経毒性試験の所見は記載しない、追記案が追加される、神経毒性は消すということですね。

○ ○○

はい。その提案です。

○ ○○

承知いたしました。同意します。

○ ○○

○○、○○もよろしいでしょうか。

○○、神経毒性に関してですけれども、よろしいでしょうか。

では、そのように進めてください。よろしく願いいたします。

92ページに行きます。

まず、括弧の中から進めさせていただきます。【事務局より】に①と②のことが書いてありますけれども、①二重下線部について、第34回調査会において、一般薬理試験（一般状態）の50 mg/kg体重で認められた自発運動低下、振戦及び呼吸深大については、ARfDのエンドポイントすることとされておりました。表61に当該試験の結果を追記しましたということでございます。これがARfDのエンドポイントになります。これについては、私と○○も事務局案に同意しますということでございます。

②ARfDについて、①及び公表文献の検討結果を踏まえて御検討ください。たたき台として、無毒性量及び最小毒性量のうち最小値であるマウスを用いた一般薬理試験（一般状態）の25 mg/kg体重を根拠とする文案を提案しましたということ、私も○○も同意したということなのですが、表61を見てみましょうか。

105ページに単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響として一覧表を挙げていただいています。それで、今のところ、ARfDの根拠、エンドポイントというのが一般薬理試験のマウス、雄の25 mg/kg体重になると思います。これが一番低いと思います。これを用いてARfDを決めるということで、安全係数100で除して0.25 mg/kgがARfDになります。この値は、これまでARfDの根拠は60 mg/kg体重ですね。急性神経毒性試験の60 mg/kg体重だったのですけれども、それよりも下がるということが今回の結論になります。

これに対して、先生方、御意見はございますでしょうか。

○○、ARfDが下がるのですけれども、何か御意見はありますか。

○ ○○

異論ございません。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

特に異論はありません。

○ ○○

○○、○○、○○、毒性の先生方から特に異論はございませんか。大丈夫ですね。

では、今回、農薬第一専門調査会の判断としては、この剤についてはARfDは0.25 mg/kg体重ということにしたいと思えます。

これはARfDとADIの話ですけれども、92ページにばく露評価対象物質についても記載されております。これについても特に先生方から御意見はございますか。

〇〇、これについて何か御意見はございますか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、私からは特段コメントはございません。

以上です。

〇 〇〇

では、このとおりに進めさせていただきたいと思えます。

ということで、クロチアニジンについてはこれで終了ということで、本日の審議を踏まえて、クロチアニジンの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論どおりでラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性併合試験の無毒性量9.7 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI 0.097 mg/kg体重/日。

また、急性参照用量（ARfD）につきましては、マウスを用いた一般薬理試験（一般状態）の無毒性量25 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除したARfD 0.25 mg/kg体重としたいと思えますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

〇 〇〇

よろしいですね。ありがとうございました。

今後の進め方について、事務局より説明願います。

〇 〇〇

それでは、本日の審議結果を踏まえまして、評価書案を修正いたします。修正の過程で先生方に御確認いただきたい点が生じた場合には、メール等で御確認をお願いしたいと思います。

なお、本剤は動物用医薬品としての用途もございませうことから、動物用医薬品専門調査会でも審議の上、食品安全委員会に報告する予定です。動物用医薬品調査会のほうでまた何か議論がございませうでしたら、〇〇に御相談させていただければと思えます。

〇 〇〇

それでは、そのようお願いします。

残りの議事は次回ということで、今後の開催日程をお願いします。

〇 〇〇

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、次回は11月27日木曜日午前の開催を予定しております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかに何かございますか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

ないようでしたら、以上をもちまして第42回の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。

では、これで閉会いたします。

以上