

# 食品安全委員会農薬第一専門調査会

## 第22回会合議事録

1. 日時 令和5年12月11日（月） 9:59～11:52

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- (1) 農薬（イミダクロプリド）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

小野座長、美谷島座長代理、義澤座長代理、  
井上専門委員、小澤専門委員、清家専門委員、祖父江専門委員、平林専門委員、  
堀本専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

赤池専門参考人、久米専門参考人（農薬第五専門調査会専門委員）、黒田専門参考人、  
杉山専門参考人、中島専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員、松永委員

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、紀平評価第一課長、寺谷評価調整官、横山室長、  
栗山室長補佐、柴田室長補佐、糸井専門官、落合専門官、鈴木専門官、駒林係長、  
原田係長、山守係長、藤原専門職、石井技術参与、海上技術参与

5. 配布資料

資料1 イミダクロプリド農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 イミダクロプリド参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、皆様おそろいになりましたので、ただいまから第22回農薬第一専門調査会を

開催いたします。

先生方には、お忙しい中御出席をいただき、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、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、農薬第一専門調査会の専門委員10名、専門参考人5名に御出席をいただいております。

なお、今回、神経毒性及び免疫毒性に関する議論が想定されましたことから、事前に〇〇に御相談させていただきまして、神経毒性が専門の〇〇、〇〇、それから免疫学が専門の〇〇に専門参考人として御参加いただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席しております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事次第に沿って議事を進めます。

本日の議題は、農薬（イミダクロプリド）の食品健康影響評価についてです。

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

まず初めに、事務局より資料の確認をお願いします。

〇 〇〇

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

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

資料2としまして、論点整理ペーパー。

それから、机上配布資料が合計4点ございます。机上配布資料1がヒトの中毒事例に係る表の例の一枚紙でございまして、それから、机上配布資料2が免疫の関係の資料を抜粋したデータになりまして、机上配布資料3が拡張1世代繁殖試験に関するグラフでございまして、机上配布資料4はメールでお送りしているものになりますけれども、こちらも拡張1世代繁殖試験の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、ハイブリッド形式となりますけれども、注意事項につきましては、Web会議形式の際と同様になりますので、お願いします。

〇 〇〇

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

○ ○○

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

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

○ ○○

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、農薬（イミダクロプリド）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

よろしくをお願いいたします。

イミダクロプリドは殺虫剤、寄生虫駆除剤で、稲、トマト等に使用します。

今回、再評価の対象とされています。

資料1の御準備をお願いいたします。

イミダクロプリド（第4版）農薬評価書案でございます。前回の第21回農薬第一専門調査会では、神経毒性試験[Ⅱ.9]まで及び遺伝毒性試験[Ⅱ.11]について御審議いただきました。前回に引き続き、生殖発生毒性試験[Ⅱ.10]から御審議をお願いいたします。

また、作物残留試験[Ⅱ.4.(2)]、家畜代謝試験[Ⅱ.4.(3)]及び生殖発生毒性試験[Ⅱ.10.(2)、(3)、(5)]について回答が提出されました。回答内容について御検討をお願いします。

また、1点お詫びがありまして、112ページからの表74をお願いいたします。こちらですけれども、JMPRとEFSAの間が空欄になってしまいました。ここにはJECFAと記入すべきところ、作業の段階で消えていたのを見落としておりました。結果としましては、96日間と98日間が抜けてしまっていて、それ以降の試験結果は残っております。申し訳ございませんでした。

5ページをお願いいたします。審議の経緯の第4版関係になります。2022年12月20日、食品安全委員会に要請事項説明がなされたものとなります。本日、第22回農薬第一専門調査会にて前回からの続きの審議をお願いいたします。

27ページをお願いいたします。9行目より作物残留試験を記載しております。今回、代謝物M01、M04及びM06も分析対象としている試験成績の提出を求めており、提出されましたので、本文19行目から25行目及び別紙3を修正しております。

続きまして、34行目から家畜代謝試験を記載しております。37行目、38行目にかけまして、トラガカントをトラガントと、日本薬局方の表記を踏まえて事務局にて修正を行いま

した。

また、28ページ、20行目からヤギー2について記載しております。

29ページ、17行目下からの【事務局より】ボックスですが、前々回の審議において最終投与2時間後におけると殺についての追加の考察を求めることとされました。具体的には、血漿中濃度を測定していない試験において最終投与2時間後が最高血漿中濃度到達時であると推定、判断できる理由、と殺時期が最高血漿中濃度到達時であれば適切であると考えられる具体的な理由について再考察を求めており、今回回答が提出されました。

回答としましては、試験設計が全て同じであるといったことと、血漿中濃度が投与2時間後程度には最大になることがラット及び泌乳ヤギの代謝試験で確認されたこと、臓器組織中の放射能濃度は血漿中放射能濃度と同様の挙動を示すと考えられるといった考察が提出されました。

〇〇より、この考察で最高血漿中濃度到達時であると判断できたこと、そのことの適切性について理解できました。

〇〇より、二重下線部、こちらは30ページの下の方でございますが、血漿中放射能濃度と同様の挙動を示すといった点につきまして、剤によりますが、一般的には血漿中C<sub>max</sub>より、組織中の最大濃度及び濃度推移は少し遅れると思います。ただ、半減期が短いこと、3回投与していることも考えると最終投与2時間後でも可かと思いましたがといただいております。

続きまして、32ページ、13行目のニワトリ2をお願いいたします。こちらもヤギと同様の再考察を求めまして、同様の回答が来ております。

〇〇より、ヤギと同様に理解できました、〇〇より、考え方としてはヤギと同様ですが、ニワトリでは半減期が14時間と比較的長く、反復経口投与後の血漿中濃度は1から8時間までほぼ同じ値となっているため、3回投与で濃度はプラトーになっていると推察され、最終投与2時間後でも可かと思いましたがとコメントいただいております。

続きまして、45ページをお願いいたします。こちらはラット及びヒト肝細胞S9画分における代謝の比較(*in vitro*)を6行目から記載しております。こちらは前回の審議において、男女混合、人数50人というところで人種の情報があるかどうかといった話がございまして、〇〇より御回答いただきました。“Caucasian”43名、“Hispanic”5名、“African American”2名の計50人という情報をいただきました。

〇〇より、確認ありがとうございます。知りたかったことについて了解しましたといただきまして、この情報を事務局にて脚注として追記いたしました。

〇〇、〇〇より、確認しました。事務局案で結構です。

〇〇より、確認しましたといただいております。

また、〇〇より、二重下線部、こちらは肝細胞S9画分に関する部分ですが、肝細胞ですと、初代培養肝細胞をイメージしてしまうため、S9画分のほうがよいと思いましたが、目次も修正いただけますでしょうかといただきまして、関連する部分は全て肝S9画分というふ

うに統一して修正しております。

続きまして、53ページをお願いいたします。3行目から90日間亜急性毒性試験（イヌ）について記載をしております。こちらは前回審議いただきまして、前回の審議内容を反映しております。

54ページの下の部分の【事務局より】を御覧ください。前回の御審議において毒性所見とされた600 ppm以上投与群雌雄で認められた身震い（trembling）について、投与1週に認められましたのでARfDのエンドポイントとする案としました。ARfDのエンドポイントとするかどうか、御検討ください。なお、前回審議時に1年間慢性毒性試験では振戦/身震いが認められないとの御意見もありましたので、第3版審議時の議論の内容等を以下に記載しましたと追加の情報を記載させていただいております。

まずはドシエにおける記載ですが、飼料形態からの考察としまして、90日間反復経口投与試験のみに初期にみられた身震いは、被験物質投与に関連した変化というよりはむしろ餌に対する忌避作用が関連した変化と考えられたと記載されております。

また、第3版審議時においても振戦/身震いは議論の対象となっておりまして、確認事項が出され回答書を得たという経緯がございます。その回答書の概要としましては、まずは餌の違いの影響についての考察としまして、90日間の試験のみがペースト状の餌を与えられており、忌避作用も認められて、栄養状態があまりよい状態ではないことに注視し、この90日間で認められた“trembling”と“tremor”は、イヌがペースト状の餌の匂い、味などを嫌い、それによってストレス、不安などが生じたことにより通常でも見られるような心因性のものではないかと考えられる。

また、単回の影響についての考察としまして、90日間試験の600 ppmで認められた“trembling”は、ほかのイヌの試験で認められなかったこと、また、極めて弱い程度であったこと、最初の1週間の全ての日にこれらの所見が認められていたわけでもなく、また、給餌後一定の時間でこれらの症状がみられなかったこと、餌の忌避作用によるストレスなども鑑み、少なくとも“trembling”については急性影響のエンドポイントとして考察する必要はないと考えるといった考察が出ておりました。

また、2016年2月1日、第52回評価第三部会における議論の概要としまして、まず、餌の違いの影響について、申請者の説明としては、餌の忌避と低栄養が関連するのではないかとことだが、よく見ると600 ppmでは特に摂餌量が減っているような値がないので説明がつきにくく、例えば検体の匂いが悪いとも考えられるが、そうすると検体の匂いで本当に震えが生じるかというのもよく分からないところがある。長期試験と短期試験で投与方法が違って、短期のほうではペースト状ということで、乾燥したものよりは恐らく水に溶けているので吸収は速いのではないかとことが考えられたので、長期と短期でデータが違うということはあり得るか考える。

また、単回の影響について、用量が低いところではほとんど出ないが、ある程度用量が高くなってきて血中濃度が飽和したような状態になると、脳に行く可能性もある。高用量

でやはり神経に対する影響が出てくるということと、骨格筋と神経の筋接合部のところがターゲットだということなので、それは理論的なことで、実際はどうかということは別としても、そういった振戦というものがこの剤の特性として一定濃度以上で起きたとしても不思議ではないような化合物という毒性のプロファイルはあると考えられるといった議論がありました。

また、参考に投与2週以降も含めた“trembling”及び“tremor”の出現状況を示しました。

こちらにつきまして、〇〇より、事務局案に同意します。

〇〇より、今回追記された案に同意します。全動物に認められていること、600 ppm “trembling”全例、1,800 ppm “trembling + tremor”全例というように用量反応性もみられることから、600 ppmから毒性所見としておいてよいと思います。

〇〇より、事務局案に賛成です。今回単回投与で起こるというデータは明らかではありませんが、“trembling”と“tremor”は一連の変化と考えられること、安全性の観点から考えるとエンドポイントとすべきと考えましたといただいております。

前回の審議の続きとしましては、以上となります。

〇 〇〇

前回審議した部分ですが、一度確認したいと思います。

まず初めに、27ページ目の作物残留試験ですね。代謝物についての追加のデータが提出されたということで追記がされています。これについては、〇〇、事務局案で結構なのでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。事務局案どおりで結構です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もよろしいですか。

ありがとうございます。御同意いただきました。

そうしたら先に進みまして、同じページ、下のほうの家畜代謝試験です。ヤギー1、ヤギー2、それからその先の31ページからニワトリ1、2の血中濃度です。最高血漿中濃度到達時が2時間後であるというのはなぜかという質問に対して回答をいただきました。

一々説明はしませんが、〇〇はこちらで結構ですということですが、よろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇の説明も読むとさらによく分かって、これで結構です。

以上です。

〇 〇〇

〇〇も丁寧な説明をありがとうございます。こちらでよろしいということですね。

〇 〇〇

はい。ありがとうございます。

〇 〇〇

〇〇、特にコメントいただけていないのですが、よろしいでしょうか。

〇 〇〇 すみません。大丈夫です。これで結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、こちらについては申請者からの回答で結構ということにしたいと思います。

それから、トラガカントとなっていたところをトラガントというふうに事務局で修正いただきました。これもこちらでよろしいですね。

それから、先に進みまして、45ページです。前回、これは*vitro*の試験ですが、肝臓のS9画分を用いた代謝試験について、男女混合とだけになっているものについて、人種についてデータがあるかという確認をいただきました。〇〇に調べていただきまして、脚注にあるような分布ということでもよろしいかと思えます。

それから、〇〇から、タイトルが肝細胞となっていたのは肝S9画分のほうがよろしいということでコメントいただきました。こちらでも修正いただいた内容でもよろしいかと思えます。

先に進みまして、53ページの90日間亜急性毒性、イヌの試験です。前回の審議で“trembling”、それから“tremor”という症状がみられていますが、若干の震えですね。“trembling”については毒性所見と判断することに前回の審議でさせていただきましたが、こちらについて急性参照用量のエンドポイントとするかどうかということで、〇〇、〇〇、〇〇、いずれもエンドポイントとするということでもよろしかったですかね。僕はちょっとコメントを返し忘れましたが、僕も急性参照用量のエンドポイントとするということで同意です。

説明いただいたところはここまでですね。先生方、今までの部分で何か追加でコメント等ございますでしょうか。よろしいですかね。

それでは、新たな部分、これまでに審議していなかった部分に進みたいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

〇 〇〇

63ページをお願いいたします。生殖発生毒性試験を記載しておりまして、まず2行目から拡張1世代繁殖試験、今回追加された試験を記載しております。繁殖毒性、発達神経毒性、発達免疫毒性に関する試験が行われております。

64ページの16行目下の【事務局より】ボックスでございますが、合計で8点ほど伺っております。まず1点目として、1,000 ppm投与群の親動物雌につきまして、哺育15日に切迫と殺された1例につきまして、呼吸異常、動作緩慢等を示しておりますが、こちらは毒

性所見としない案といたしました。

このことにつきまして、〇〇より、通常ではあまり死亡しない時期ですので、剖検所見で異常がないから投与による影響はないと判断するよりも、投与との関連は分からなかったというほうが妥当です。NOAELに影響はないので記載を残してもよいと思いますといただいております。

〇〇より、毒性所見としない案でよいと考えますといただいております。

また、2点目としまして、親動物では1,000 ppm投与群雄及び300 ppm以上投与群雌、児動物では300 ppm以上投与群雄で認められた体重増加抑制及び摂餌量減少並びに300 ppm以上投与群雌で認められた体重増加抑制について、報告書では検体投与による影響とされているものの、毒性所見とされていませんが、本評価書案では毒性所見としました。

3点目、1,000 ppm投与群の親動物雌及び児動物雌雄で認められた細胞質の好酸性変化を伴う小葉中心性肝細胞肥大について、報告書では適応性変化とされていますが、同投与群でALT等増加の血液生化学的パラメータの変化が認められていることから、いずれも毒性所見としました。また、300 ppm以上投与群における同所見について、同投与群でALT等増加の血液生化学的パラメータの変化が認められないことから、適応性変化とし、いずれも毒性所見としない案としました。一方、FDAでは全ての投与群の親動物雌及び児動物で認められた肝細胞肥大を毒性所見と評価しています。本所見について御検討ください。

4点目としまして、1,000 ppm投与群の親動物の雌雄で投与1日以降に認められた体重増加抑制は、同時期に摂餌量減少が認められており、摂食忌避による可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

こちらの点につきまして、〇〇より、2点目から4点目、事務局案に同意しますとコメントいただいております。

〇〇からも、2点目、毒性所見でよいと考えます、3点目、事務局案でよいと考えます、4点目、エンドポイントとしない案でよいと考えますといただいております。

また、〇〇より、3点目につきまして、毒性所見とするのは1,000 ppmからでよいと考えます。事務局案に同意します。4点目につきましても、同意しますといただいております。

事務局からの伺いの5点目としまして、親動物雌の病理組織学的検査において、全ての投与群で乳腺の生理的過形成の発生率増加、1,000 ppm投与群で胸腺の萎縮の発生率及び重症度増加が認められ、また胸腺については対照群に比べて絶対重量が26.2%、比重量が19.3%の減少が認められました。このことについて、評価書案では毒性所見としませんでした。一方、FDAでは全ての投与群の親動物雌で認められた乳腺過形成を毒性所見と評価しています。本所見の扱いについて御検討くださいとしておりました。

〇〇より、胸腺は事務局案でよいです。乳腺の過形成は投与による影響ではないと言い切れないと考えます。FDA判断に同意といただいております。

〇〇より、病理専門の先生の判断をお聞かせくださいといただいております。

〇〇より、乳腺については、周産期の生理的な乳汁分泌亢進を示唆する変化と考えられ、毒性所見としない为好と考えます。発がん性試験で内分泌への影響を示唆する変化はなく、また用量相関も明らかではありません。胸腺については、妊娠・分娩に加え、体重増加抑制や摂餌量減少なども伴っておりますので、ストレスによる二次的な非特異的变化と考えられ、毒性所見としない为好と考えますといただいております。

また、事務局からのお伺い6点目としまして、親動物の雄の交配後の甲状腺刺激ホルモン増加について、毒性所見としない案としました。一方、FDAでは100 ppm投与群の甲状腺刺激ホルモン増加を毒性所見と評価しています。本所見の扱いについて御検討くださいとしておりました。

〇〇より、FDA判断に同意します。否定し切れませんとコメントいただいております。

続きまして、事務局からの伺い7点目としまして、雌のT細胞依存性抗体産生の低下について、報告書では雄の対照群の値と同等であることから生物学的に意義はないとされており、本評価書案では発達免疫毒性は認められないといたしました。一方、EMAでは雌のT細胞依存性抗体産生の低下に基づき発達免疫毒性のLOAELを100 ppm、FDAでは全ての用量の雌におけるT細胞依存性抗体産生の減少は非線形パターンであり発達免疫毒性のNOAEL、LOAELは決定されずと評価しています。本所見の扱いについて御検討くださいとしておりました。

〇〇より、毒性分野の専門委員の先生方に御意見をいただきたくお願いいたします。表③からはEMAかFDAの判断が妥当と考えますとコメントいただいております。

また、〇〇より、対照群を含め検査日ごとに平均値が大きく変動すること、SDも大きく判断も難しいように思います。専門の先生の御意見を伺えればと思いますとコメントいただいております。

こういったことから、免疫学が御専門の〇〇に御意見を伺いました。報告書の考察に関してですが、表③のデータについて私に考察してほしいと言われると、やはり報告書と同じように考察すると思います。つまり、雌のほうで抗体価の低下の傾向を示すが統計学的に有意差はないと考察します。棒グラフに起こしてみると、かなりきれいに低下はしています。一方で、雄は全く変化がないです。気になった点は、雌で低下していても雄の抗体価の高いところ以上に抗体が誘導されているので、雌の抗体価の低下については生物学的な意義がないというコメントがありましたが、これはあまり同意できない内容です。ただ、有意差がないという点からも、考察自体は適切です。免疫毒性に関してですが、海外評価機関でも雌のほうで低下しているがばらつきが多くて有意差が出ていないと書かれています。このデータからは免疫毒性の有無については何とも言えないです。ただ、表③のデータでは、ばらつきの具合が示されておらず、またグラフのSDがかなり大きい状態ですといったコメントをいただきましたので、表③の個別別のデータを示して、また考察をお願いすることといたしました。

具体的に個別別のデータは机上配布資料2に示しております。こちらで〇〇に再度御相

談をしまして、〇〇より、データのうち、雌の71から77のデータを見てみると、確かに有意差はないですが、差はありそうに見えます。もう一回同じ実験をして、同じようなばらつきでも母集団が増えれば、有意差はつくと思います。試しに同じデータを2回入れてサンプル数を倍にすると添付の図のように有意差が付きまます。実験自体がステップが多いのでかなり大変なのだろうと思いますし、同じような条件で再度実験することは難しいのだろうと推察されます。ただ、繰り返しやってみることで精度を高めていくのも可能ですので、そういった種類の実験の場合だと、この感じの傾向のデータなら繰り返し実験で結果は得られそうな気がします。ただ、この実験のデータからだとも有意差はないが一定の傾向がみられる以上はコメントできないですといただきました。

この後、抗体のグラフの表し方として、縦軸を対数で取ることもよくあるということで、縦軸を対数に取ってみるということも検討してみました。それが机上配布資料3としてお示ししているものとなります。

評価書案の【事務局より】の中では書き切れていないのですけれども、これも〇〇に見ていただきまして、それでもやはり判断は難しいといった御意見をいただいております。

また、この発達免疫毒性をどのように判断するのか、OECDテストガイドライン443、拡張1世代繁殖試験のテストガイドラインの中の試験の解釈というところを確認いたしました。それが机上配布資料4に記載しておりますT細胞依存抗体産生で評価した場合、免疫機能の抑制又は亢進は、実施した全ての観察との関連で評価する。免疫学的に関連する指標に関する他の影響によってT細胞依存抗体産生の結果の意義が裏づけられる場合がある。より低いばく露濃度において他の毒性がみられる場合には、T細胞依存抗体産生によって確認された影響は意義が薄れる場合があるといった記載がございました。

また、報告書の考察ですとか海外評価機関における評価結果も参考として記載をいたしまして、発達免疫毒性試験群のT細胞依存抗体産生以外の試験結果というのも参考に、その後に記載しております。こういったことも判断材料の一つになればと思い、机上配布資料としてまとめさせていただきました。御議論いただければと思います。

事務局からの伺いに戻りまして、最後の8点目の伺いとしまして、親動物雌の着床数について、報告書では300 ppm、1,000 ppmが対照群に対して有意に少なかったが、背景データの範囲内のため、被験物質に関連した影響ではないとされており、本評価書案では毒性所見とはしませんでした。一方、FDAでは着床数の減少を基に繁殖能に対するNOAELを100 ppmと評価しています。本所見の扱いについて御検討くださいとしておりました。

〇〇より、FDA判断に同意します。

〇〇より、着床数の減少とみなすべきと考えます。この背景データを引用した評価では適切な評価はできないと考えますといただいております。御議論いただければと思います。

続きまして、69ページ、2行目から2世代繁殖試験を記載しております。6行目につきまして、〇〇のコメントに基づき、P450濃度をP450含量に修文しております。

70ページの【事務局より】でございますが、まず、OECDガイドライン416との相違点及

びドシエでの考察を記載しておりました。

〇〇より、評価可能と判断しますとコメントいただいておりますが、〇〇より、ほかの試験成績等を踏まえて、当該試験条件下において本剤がこれらの項目（測定されていない項目）に及ぼす影響について考察する必要があると考えますとコメントいただきました。

こちらの〇〇のコメントに基づきまして、リスク管理機関に再考察を求め、提出されましたので、そちらの回答を記載しております。

72ページの下の方になりますが、〇〇より、今回、リスク管理機関から追加された考察を基に、評価可能と判断します。

〇〇より、二重下線部、これは71ページの真ん中より少し上のほうになりますが、①の中にある同投与用量の部分につきまして、正確に言えば高用量は異なるといったコメントをいただいておりますが、おおむね回答は受入れ可能と考えますとコメントいただいております。

また、73ページから【事務局より】としまして2点ほど伺っております。1点目、本試験の用量設定試験は評価書への記載をしませんでした。評価書への記載の可否について御検討ください。

また、2点目として、250 ppm投与群の交配前親動物の体重減少について、初版から毒性所見とされておりません。有意差はなく、対照群に比べて10%以上の増加抑制も認められませんが、JECFAでは毒性所見と評価しています。このことから、念のため御確認くださいとしておりました。

〇〇より、1点目につきまして、記載する必要はないと考えます。

2点目、700 ppm群の影響から考えて用量相関的に250 ppm群でも弱いながら影響があると判断したものと思っておりますが、その程度及び統計学的な有意差がないことを踏まえて、初版の判断でよいと考えますとコメントいただいております。

〇〇より、〇〇の意見に賛同しますといただいております。

続きまして、74ページをお願いいたします。2行目から発生毒性試験（ラット）①を記載しております。

15行目下の【事務局より】でございますが、OECDガイドライン414との相違点及びドシエでの考察を記載しております。

〇〇から、特に問題なしと思っておりますとコメントいただいておりますが、〇〇より、考察が3点ほどあるのですが、その1点目、ラット②の試験結果等を踏まえて可能性が低いと考える科学的な根拠を明確にするか、ばく露されていない期間の影響についての考察が必要と考えます。なお、本剤では、波状肋骨の発現状況にラット①とラット②で相違点がみられており、肋骨の骨化時期を踏まえた影響を考察する必要があると考えます。

2点目の考察については、評価可能と判断します。

3点目の考察について、試験結果の評価に影響を及ぼすか否かを判断する前に、測定されなかった項目について本剤投与による影響の有無を考察する必要があると考えますとコ

メントいただきました。

また、〇〇より、〇〇コメントの3点目につきまして、この御指摘には力強く同意いたします。まず、申請者に考えていただく事項と〇〇は考えています。一方で、専門委員として判断すべしと求められているようにも感じますといったコメントをいただいております。

〇〇からのコメントに基づきまして、リスク管理機関に再考察を依頼いたしました。なお、ラット②は再評価申請企業とは別の企業から提出された試験であることから、1点目の考察についてはばく露されていない期間の影響についての再考察のみを依頼いたしました。

回答が得られまして、記載しております。〇〇より、今回、リスク管理機関から提出された考察を基に評価可能と考えます。

〇〇より、おおむね回答は受け入れ可能と考えますといただいております。

また、事務局より、本試験の用量設定試験は評価書へ記載しない案としました。御検討くださいとしておりまして、〇〇より、御提案どおりで結構です。〇〇より、記載しない案でよいと考えますとコメントいただいております。

76ページ、2行目から発生毒性試験（ラット）②、これは今回追加された試験を記載しております。

12行目下からの【事務局より】ボックスでございますが、本試験の用量設定試験を評価書へ記載しない案としましたと伺っております。

また、2点目として、50 mg/kg体重/日投与群の母動物において、投与開始後の摂餌量減少及び投与初期の体重減少が認められたことから、ARfDのエンドポイントとする案としました。こういった伺いをしてございました。

〇〇より、1点目、2点目、同意しますとコメントいただいております。

〇〇より、1点目、記載しない案でよいと考えます。2点目、エンドポイントとする案でよいと考えますとコメントいただいております。

また、事務局からの伺い3点目としまして、胎児において、前頭骨の骨化不全、後肢指骨骨化、波状肋骨の有意な増加が認められたといった点につきまして、波状肋骨については毒性所見としませんでしたが、前頭骨の骨化不全及び後肢指骨骨化については毒性影響としました。毒性所見とする用量について御検討いただくとともに、当該所見をARfDのエンドポイントとするか、御検討くださいとしてございました。

〇〇より、事務局案でよいです。ARfDのエンドポイントにしなくてよいと思いますとコメントいただいております。

〇〇より、後肢指骨骨化の毒性学的意義は明確ではないですが、波状肋骨についてはラット①の試験でも増加しており、再現性のある所見であること、投与群の発現頻度が用量相関的で、いずれも背景データを超えて統計学的有意差があること、波状肋骨の発現は肋骨の辺縁部の骨化の進行のアンバランスにより発現すると考えられていることを勘案する

と、胎児の骨化に何らかの影響を及ぼしている可能性も否定できないと考え、慎重な議論が必要かと考えます。ウサギの試験でも骨化の遅延・促進がみられているとの記載があります。前頭骨の骨化不全については、いずれの投与群の発現頻度も背景データより高値ですが、毒性影響としては統計学的有意差のある50 mg/kg体重/日群のみと判断してよいかと考えますといただいております。

また、78ページ、2行目、3行目に記載しておりますが、今回、ラット②の試験が出てきましたので、発生毒性試験（ラット）①、②の総合評価として、無毒性量は母動物で15 mg/kg体重/日、胎児で30 mg/kg体重/日とする案としました。御検討くださいといただいております。

〇〇より、よいと思います。本文中に根拠を記載したほうがよりよいとも思いますとコメントをいただいております。

〇〇より、むしろ①と②を総合評価して波状肋骨については毒性所見として判断する可能性もあり、議論が必要と考えますとコメントをいただいております。

続きまして、78ページ、5行目より発生毒性試験（ウサギ）について記載しております。

15行目の骨格異常を骨化異常に、〇〇に修正いただいております。

79ページ、3行目下の【事務局より】ボックスでございますが、OECDガイドライン414との相違点及びドシエでの考察を記載しております。

〇〇より、3点あった考察の1点目、可能性が低いと考える科学的な根拠を明確にするか、ばく露されていない期間の影響についての考察が必要と考えます。

2点目は評価可能と判断します。

3点目は試験結果の評価に影響を及ぼすか否かを判断する前に、測定されなかった項目について本剤投与による影響の有無を考察する必要があると考えますとコメントいただきました。

こちらに基づきまして、リスク管理機関に再考察を依頼し、回答が得られましたので、記載しております。

〇〇より、おおむね回答は受け入れ可能と考えますといただいております。

また、事務局より、本試験の用量設定試験を評価書に記載しない案としました。御検討くださいと伺っておりまして、〇〇より、事務局案でよいです。

〇〇より、記載しない案でよいと考えますとコメントいただいております。

また、〇〇より、骨格異常を示す胎児数の増加との記載があるのに催奇形性がないと記載することについて、これまでの会議では議論はなかったのか御教示くださいとコメントいただいております。

事務局にて過去の議事録を確認しましたが、特段の議論はなされておりましたと回答しております。

〇〇より、報告書53ページによれば、骨格の異常所見を有する胎児は、対照群で2例、8 mg/kg体重/日投与群で2例、24 mg/kg体重/日投与群で0例、72 mg/kg体重/日投与群で

5例であり、72 mg/kg体重/日投与群の所見はほとんど胸骨分節の骨化部位の所見です。農薬抄録では上記のような記載になっていますが、骨格異常ではなく、骨化異常又は骨格変異のほうが適切な表現ではないかと考えます。

また、報告書では、胎児の発育遅延に関連する変化と考察されていますが、胸骨分節では必ずしも骨化遅延だけでなく促進の所見も認められており、骨化に影響が認められると判断するのが妥当ではないかと考えます。また、ラットの試験成績と併せて考察すると、本剤は骨化に何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆されているとみなされますが、この影響を毒性とみなすか否かは議論が必要と考えますといったコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験については以上となります。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、見ていきたいと思えます。63ページの拡張1世代繁殖試験ですね。農薬ではあまり提出されることが少ないと思えますが、【事務局より】ということで、まず①の1,000 ppmの雌1例で呼吸異常があって、哺育15日に切迫と殺されたものについて、毒性所見としないということについて、○○は毒性所見としない案でよいと思えますというお答えでしたが、本日御欠席の○○のほうは、投与との関連性は分からなかったというのが妥当ですということで、記載を残してもよいと思えますと書いてあるのですけれども、これは○ ○、いかがですか。

○ ○○

○○です。残すということは、全く否定できないというニュアンスが残ると思うのですけれども、状況としてははっきり分からない部分もあるのですけれども、色々と死亡する要因があるので、そんなにこだわる必要はなくて、こういう従来の書き方でいいのではないかなと私は思います。

○ ○○

ありがとうございます。

今これは記載してあるのですでしたっけ。今は記載していないですね。

○ ○○

記載はしているのですけれども、要するに、明らかな異常所見は認められなかったことから検体投与によるものではないと判断をした記載に多分なっていますね。63ページです。だから、検体投与を完全には否定しないで、余韻を残した形の記載になるということです。

○ ○○

今の記載のままとしましょう。ということで、○○にそうお伝えください。

それから、64ページの【事務局より】の②体重増加抑制、摂餌量減少は報告書では毒性所見とされていませんが、本評価書では毒性所見としました。

それから、小葉中心性の肝細胞肥大については、報告書では適応性変化ということでしたが、ALTの増加などもみられると言うことで、毒性所見としました。

それから、④で体重増加抑制等は、摂食忌避による可能性を考えてARfDのエンドポイントとしませませんでしたと、ここまでは〇〇、〇〇、いずれも事務局案に御同意ということだと思います。よろしいですかね。

⑤ですね。乳腺の生理的過形成の発生頻度、それから胸腺の萎縮について、〇〇はFDAの判断というのは、これは影響としたということですかね。それに御同意ですということ、〇〇から、病理の先生の御判断を聞かせてくださいということで、〇〇が解説いただいています。〇〇、ちょっと説明いただいでよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。ここにコメントを書かせていただいたとおりののですが、まず乳腺の変化につきましては、生理的過形成という所見でございまして、これは別に増殖性病変とか腫瘍性病変を示唆するような変化ではなく、分泌亢進を示唆する変化と考えられます。65ページに作っていただいた乳腺の表で見ると、どうも高用量のほうにいくにしたがってグレードが強くなるようには見えているのですが、これは実は分泌亢進の所見が元に戻るのが遅れているというだけでありまして、若干体重減少とか摂餌の影響が出ていますので、多少戻りが悪いというところで、これは毒性病変と捉える変化ではないと考えました。

胸腺につきましても、高用量で摂餌とか体重に影響が出ていますので、二次的影響と考えました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということですが、〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

はい。ありがとうございます。

〇 〇〇

ということで、〇〇はFDAの判断に御同意ということでしたが、こちらはいずれも毒性ではないという形にさせていただきたいと思います。

それから、事務局の⑥です。甲状腺刺激ホルモンの増加についてということで、66ページの上のほうの表②というところに数字の表がございしますが、こちらもFDAは100 ppm投与群以上、300 ppmは有意差がないようですが、それを影響としているということで、〇〇はこちらはFDAの判断に御同意、否定し切れませんと回答いただいています。

こちらは〇〇は特に回答いただいでいないようです。

〇 〇〇

私はちょっと専門外なので、他の先生にお聞きしたいなと思っています。

〇 〇〇

〇〇とか、もしコメントいただけたらと思います。

〇 〇〇

ほかの所見から鑑みて、特にこれ自体を取り上げて所見とするかどうか、そういうところで判断していいのかなと思ったのですけれどもということで、これは所見とはしていない。

〇 〇〇

甲状腺自体には特に病理所見等々は認められていないのですね、この試験は。

〇 〇〇

環境適応性変化とかありますけれども、特にこれ自体を影響と取る必要はないのかなと考えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

毒性の先生、〇〇〇〇はいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。私もこの変化は毒性として捉える必要はないというふうに判断します。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

ほかに影響もないというようなことでございますし、私も毒性と取らなくてよいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということですので、このパラメータだけという感じの影響になってしまいますので、これは毒性としなくてよろしいのではないかと考えます。

ということでもよろしいでしょうか。

先に進みたいと思います。⑦です。今度、雌のT細胞依存性抗体産生の低下という所見があるのですけれども、これも66ページの③というところに数字で表をまとめていただいています。非常にSDが大きいという状態で、68ページの上側に棒グラフを〇〇が作成いただいています。〇〇、こちらは結局毒性影響とみなすべきなのですか。ちょっとコメント、説明いただけるとありがたいです。

〇 〇〇

〇〇です。今回データを拝見しまして、先生もおっしゃったように、これは非常にばらつきが多く、SDも広いということで、このデータだけでは、一定の傾向はみえますけれど

も、発達免疫毒性があるという証拠としてはちょっと弱いかなと思っています。資料不十分という形かなというふうに考えております。

ただ、68ページの上の雌のところの抗体価が特に棒グラフで用量を増やすと低下しているというデータになっております。こちらに関して、またちょっと違う解釈を個人的にしております、といいますのも、66ページの表の資料の下に脚注がありまして、これはどういう実験をしているかといいますと、抗原を静注すると、それで抗原特異的な抗体を見るという方法なのですけれども、その下にPND56±3及びPND70±3に抗原を静注しているということになります。こちらはどういうことかといいますと、いわゆる免疫で言うプライムとブーストという形になります。先に注射して免疫をつけて、そのしばらくのうちに同じ抗原を投与することで免疫をさらに活性化して抗体を誘導するということになります。ですので、70日以降の雌のところ急に値が26,000とか高くなっているのが分かると思います。これはいわゆるブーストの効果で抗体が上がっているというふうに解釈されます。

その上でちょっと個別のデータを見ますと、69ページの上のグラフのData 3と書いてあるところなのですけれども、こちらは左側のデータがコントロールのデータで、右側が一番影響が出ていた1,000 ppm投与したほうのデータになりますけれども、グラフのところに丸ポチが同じ色で消えていて見えにくい状態になっています。それで、机上配布資料3のほうにきれいにデータをまとめていただいております。机上配布資料3の個体データの比較と呼ばれるところで散布図とその下が対数表示になったものがあります。こちらを見ますと、左側の1番がコントロールで2番、3番、4番と用量を増やしたデータになっています。分布のばらつきの仕方は、コントロールがこういう形になっています。下のほうに6匹いて、上のほうに4匹いるという状況になっていて、これが判断がちょっと難しいなと思うところではありますが、もう一つ別の見方をしますと、実験上あるいは個体の性質上、プライムした後にブーストをかけると非常に免疫応答が強い個体というのはいくらもいます。そういった見方をしますと、コントロールでは免疫応答が強い個体というのがブーストをかけると何匹か出てくるのが、農薬を投与するとその個体がどんどん減っていくというような見方もすることができるかなと思います。

ですので、全体の抗体の値という見方をすれば、これは有意差なしで免疫毒性なしというふうにしか判断できないのですけれども、ブースト時に出てくる反応性が高い個体が農薬投与とともにどんどん低下していくという解釈もある意味できるかなというふうに読み取れる。これも繰り返しやはりそういう傾向になるかどうかというデータがないと、結論はちょっと出せないかなと思っています。

以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。雄のほうは全然投与の影響みたいなものがないようなのですけれども。

○ ○○

雌雄差は割と抗体価であるのですけれども、この場合、雌のほうのみに反応したということかなと思っております。

○ ○○

あともう一つ聞きたいのは、ほかにリンパ球のサブセットだとか、免疫関係の検査が幾つかされていて、そちらには特に影響がないみたいなのですけれども、この抗体産生だけ影響がくるみたいなことは別におかしいわけではないのですか。

○ ○○

これはよくみられる現象でもありますので、こちらは大丈夫だと思います。

○ ○○

分かりました。

そうすると、明確な影響とまで言えないけれども、別に毒性じゃないわけではないという感じなのですか。

○ ○○

そうですね。一定の傾向はみられるけれども、このデータではちょっと判断できない、資料が少ないというふうに。

○ ○○

判断ができないと。要するにセーフティサイドに考えた場合、これは影響はなしと言いつつ切れないという考え方。

○ ○○

私はそういうふうに見ました。

○ ○○

分かりました。もしも影響があるとした場合、有意差みたいなものがないので、どこから影響と考えたらいいのですか。

○ ○○

ちょっとこれは難しいですね。EMAのデータだと、LOAELが100 ppmという話にはなっていますけれども、すみません、ちょっと私のほうではそれは判断できません。申し訳ありません。

○ ○○

どうしますかね。EMAのほうは、65ページの記載からすると、LOAELが100 ppm、要するに一番下の用量から影響があるというような考え方になっているのではないかと思います。ですよ。机上配布資料4で今日配ってもらったものだと、1,000 ppmがNOAELと考えられるという、これはどこの判断ですか。JECFAですね。要するに、JECFAでは影響としていないということですね。最高用量は121 mg/kg体重/日ですね。EMAのほうでは、先ほど言ったように2ページ以降、LOAELが100 ppm、一番下から影響が認められたと。FDAは、NOAEL、LOAELは決定していない。全ての用量で影響が認められたという判断

になっているのではないかと思います。

評価機関でも少し判断が分かっている部分なのかなという気がしますが、先生方、先ほどの〇〇の説明を聞いた上で、そもそも影響とすべきなのかというのと、もし影響とする場合、どこからを影響とすべきなのかという、何か御提案があればお願いしたいですけれども、いかがでしょうか。

非常に難しいかと思うのですけれども、〇〇、コメントいただけますか。

○ 〇〇

〇〇です。傾向は認められているけれども、統計学的に全く有意差が認められなかったということです。それと、ばらつきが多いということ考えたときに、明らかな影響と判断するのは難しいかなというふうに僕は思います。

○ 〇〇

ということで、ここでは影響とは取らないということ。

○ 〇〇

やはりラットですから、統計が一番重要かなと思います。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

〇〇でございます。確かに有意差がないということですが、一方で、机上配布資料3の散布図は非常にインプレッシブでございますして、反応する個体がいなくなるというところがちょっとやはり気にはなりますねということは感じました。

ただ、ではどこから影響としますかという〇〇の御質問には、これは答えられないなということはあるまして、要するに、分からないという御説明のとおりだろうということなのかなと感じておりました。ぱっさりきれいなと、そういう感想は持っておりますが、このデータからは何とも言えないなということです。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

私は当初やはりばらつきも大きくて、有意差もないので、あと、ほかにT細胞の依存性抗体産生以外の所見で関連づけられるものが何もないので、特にあえて毒性と取る必要はないのではないかなというスタンスでおりました。

ただ、〇〇の御説明とかも聞いて、今、〇〇もおっしゃいましたように、傾向が出ているというのは認めなければいけないのかなと考え直した次第なのですが、全体的な毒性としては、あえて取り上げなくてもいいのかなというのが私のスタンスです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

私も要するに、結論的にはないという形にならざるを得ないのですけれども、評価書の中には一応傾向がみられるけれども、こういう理由で毒性ではないと考えられたという記載の仕方が落としどころかと考えています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、先ほどの説明だと、すごく反応性がいいというのですかね。抗体価ががっと上がるような個体があったのが投与影響でいなくなったみたいな判断だったかと思うのですけれども、コントロールとかでがっと上がっているこの数匹の動物が実はそもそも異常動物とか、そういうことはないのですか。

○ ○○

これもこのデータだけなので、そこがちょっと判断しにくいところではあります。ただ、実験しているとやはりそういった個体は散見されますので、実験上のばらつきなのか、あるいは高感受性のプライムもうまくいって、ブーストもうまくいった個体なのかということでは判断できないのですけれども、1,000 ppmになるとそれが全くなくなっているというのもまた別に、ちょっと変だなというような印象は受けます。

以上です。

○ ○○

ちょっと僕自身もこのエンドポイントのデータをそもそもあまり見たことがないので、どういう傾向になるものなのかというのが判断できないかなど。ほかの先生も多分そうなのだと思うのですけれども、実際にこれは背景データとかをラボで持っていたりするのですか。恐らく今日、このイミダクロプリドは議論が終わらないのではないかなと思って、もしも試験施設のほうで背景データみたいなものがあって、こういうがっと反応するのが普通にいるのだというのか、それともたまたまこの試験ではそういうやつがいたけれども、普通はそんなにいないのかというのが、何かちょっとデータがあれば議論の足しになるのではないかなと思ったのですけれども、事務局からその辺を少し確認してもらえますか。拡張1世代繁殖試験自体、ガイドラインが新しいので、あまりたくさんデータがない可能性はあると思うのですけれども、それを見てまたもう一度議論させていただけたらと思います。ありがとうございます。

だんだん時間がなくなってきましたけれども、先に進みたいと思います。

今度は⑧です。親動物雌の着床数について、評価書では毒性所見とはしませんでしたと

ということですが、これは〇〇は毒性所見としたほうがよいということでもよろしかったでしょうか。

○ 〇〇

はい。そのほうがいいと思います。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もFDAの判断に同意しますということで、FDAの判断もこれは毒性所見とするという判断だと思しますので、では、こちらは毒性影響とするということにさせていただきたいと思えます。

この試験については、今のT細胞依存性抗体産生の部分は結論が出ませんでした。こちらはまた次回以降議論させていただきたいと思えます。

では、次の試験、69ページ、2世代繁殖試験のほうに行きたいと思えます。こちらは前回審議時ということで、ガイドラインとの相違について測定されていない項目について及ぼす影響を議論してくださいということで再考察が提出されております。

非常に長いので一々読み上げないですが、〇〇、こちらは受入れ可能という考え方ですか。

○ 〇〇

いいと思えます。

○ 〇〇

二重下線のところ、正確に言えば高用量は異なるというのは。

○ 〇〇

2つの試験の高用量が700 ppmと750 ppmで違うのです。回答には用量が一緒と書いてあったので。

○ 〇〇

了解しました。

それから、次の73ページに【事務局より】ということで、予備試験、用量設定試験が実施されているということですが、そちらについては記載の必要はないと先生方いずれもお答えです。

②の250 ppmの交配前の体重減少について、こちらは毒性所見としなくてよいということですね。

○ 〇〇

そうですね。要するに線引きのところだと思いますので、根拠としては統計学的有意差のところ。

○ 〇〇

ありがとうございます。

73ページの下のが体重変化ですね。特に影響とするほどの変化はないように思いま

す。では、こちらについては今の事務局案でよしとさせていただきたいと思います。

記載の整備ですね。P450濃度は含量と〇〇に修正いただいております。ありがとうございました。

次の試験に入りたいと思います。今度は74ページの発生毒性試験（ラット）です。こちらガイドラインとの相違について追加の回答をいただいております。こちら回答受入れ可能ということによろしいでしょうか、〇〇。

〇 〇〇

そうですね。評価可能として問題ないと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

評価書の内容についても、特に現在の案で問題ないということですかね。用量設定試験も記載は要らないということですね。ということで、(3)については特によろしいかと思えます。

(4) 発生毒性試験（ラット）②のほうです。こちらは農薬の申請者とは別の企業から提出された試験ということですが、【事務局より】で用量設定試験については記載しない案とさせていただきましたというのは、先生方、御同意いただいております。

それから、②は摂餌量減少、体重減少についてはARfDのエンドポイントとするということについても、先生方、御同意いただいております。

③は77ページの中段ぐらいに表がありますが、前頭骨骨化不全、波状肋骨、後肢指骨骨化について、どこから影響とするか、それからARfDのエンドポイントとするかということで、前頭骨骨化不全と後肢指骨骨化については50 mg/kg体重/日が影響ということによろしいのかなというふうに見ましたが、波状肋骨をどのように取り扱うか、ちょっと〇〇、コメント等をいただければと思うのですが。

〇 〇〇

ここの骨化に関しては、通常であれば骨化遅延が毒性所見になるのですがけれども、この場合、後肢指骨は妊娠末期胎児の段階ではまだ骨化していないのが通常なのに、高用量では骨化している胎児がいたということで、そういう意味で、単純に遅延というよりは促進が起こっている個体もあるということで、促進と遅延というのが起こって、骨化のところに何らかの影響があるだろうと。

波状肋骨も、要するに肋骨の両側の部分の骨化の進行度の違いによってずれが出て波形の肋骨になっていくということをおっしゃっていますので、そういう意味では骨化に何らかの影響を及ぼしているのだらうということが考えられます。その所見を毒性とするのか、それとも、影響はあるけれども毒性所見とはしないというところの判断がFDAと従来のところと分かれていると理解したほうが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。

先ほどのラット①では、波状肋骨の発生頻度は僅かに増加したが、背景データと同程度だったので影響でないと考えられたということになっているのですが、実際にこれは影響としてどうなのですかね。今日は〇〇がいらっしゃらないので、〇〇にしかコメントをいただけないのが残念ですけれども。

〇 〇〇

ここも考え方として分かれるところだと思います。この剤のプロファイルとしてどう考えるかということだと思います。だから、あまり個別でどうのこうのと言うより、あくまでも実験者の判断でいいのかなと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

①の試験と併せると、骨化不全若しくは促進という先ほどの説明もありましたが、骨化に影響があるのは多分明らかなのかなという感じかと思います。特に最高用量の50 mg/kg体重/日はですね。だから、5 mg/kg体重/日と15 mg/kg体重/日についてどのように判断するかという部分があると思うのですけれども、前頭骨の骨化不全、後肢の指骨骨化、波状肋骨、いずれも影響と出ている50 mg/kg体重/日を影響として記載しておく形ではいかがかなと思ったのですが、いかがでしょうか。

〇 〇〇

何を重視するかという部分で、遅延の部分で線を引くとそのようになるのかなと。波状肋骨は投与群で全部出てしまっているの、ここの部分を毒性というか、骨化に関してのところは遅延を重視する形で所見を線引きするしかないのかなというふうには考えています。FDAは多分、骨化を全体の影響と判断してLOAELになっているのかなと。

〇 〇〇

そうですね。

〇 〇〇

ただ、そこまで明確に毒性所見というところに関してははいえない。ほかの所見も出ていないので、特に骨の異常とかも含めると、そこまで毒性と強く判断する必要はないのかなと私は思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、〇〇にも確認が必要かなとは思いますが、現時点、今日の議論の段階では50 mg/kg体重/日を影響とするという形で、その下の用量が無毒性量で、78ページの2行目から記載があるように、①、②の総合評価として、無毒性量は母動物では15 mg/kg体重/日、胎児では30 mg/kg体重/日、こちらは〇〇もこれでよろしいですかね。

〇 〇〇

そうですね。総合的に考えてということで、あくまでも議論した上で判断したという形で残してもらえばいいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。では、こちらも○○に確認が必要かとは思いますが、現時点、今の議論の段階では事務局案の記載のとおりというふうにさせていただきたいと思います。

それから、78ページ、今度は発生毒性試験（ウサギ）です。こちらも低体重、骨化の異常みたいなのが認められているようですが、ガイドラインとの相違点の考察については再考察が提出されて、こちらは○○、受け入れ可能ということでよろしいでしょうか。

○ ○○

はい。これはこれでよいと思います。

○ ○○

用量設定試験も記載しないという案でよろしいと同意いただいております。

では、御議論といっても、こちらも○○がないので議論ができないのですけれども、骨格異常を示す胎児数の増加と記載があるのに催奇形性がないと記載するのはどうでしょうかということ。こちらは○○、御説明いただけますか。

○ ○○

80ページの下のところコメントを書きましたけれども、所見を報告書で細かく見ると、胸骨分節のところの骨化の状態が進んでいるのと遅れているというところで、遅れていれば分離になるし、非対称というのはそういう意味では骨化のスピードが違うので、第一から第五までの骨化に違いが起こってくる。本来、異常であれば肋骨がずれるという形になりますが、そこまではいってなくて、あくまでも胸骨分節の中での骨化の状態のバリエーションの所見というふうに考えましたので、そういう意味では骨化異常のほうがいいのかなと判断して、こういうコメントを出しました。

○ ○○

ありがとうございます。だから、骨化の促進か遅延かは分からないですけれども、速度がちよっと変わってくるという話ですね。それはいわゆる催奇形性とは別物だという考え方でよろしいですね。ありがとうございます。

それで、78ページのほうは骨化異常という形で、これは成長のスピードがちよっと違ったというような話ですね。ありがとうございました。

では、こちらも記載については今の○○に修文いただいた内容で、ほかは特に問題ないかと思います。ありがとうございました。

説明いただいた部分はここまでですが、時間的にもここまでぐらいですかね。遺伝毒性は審議済みと書いてありますけれども。

では、この先の説明をお願いします。

○ ○○

では、83ページをお願いいたします。経皮投与、吸入ばく露等試験について記載してお

ります。原体を用いた経皮投与、吸入ばく露等試験については今回新たに追加された試験はありませんでした。結果は表67に示しております。

85ページの上の【事務局より】でございますが、前版評価書に記載されていた腹腔内投与試験について、農林水産省の通知では腹腔内投与で実施された試験については提出が求められていないことから、今回報告書が提出されず、ドシエにも記載されていません。本試験について、評価書への記載の可否を御検討くださいとしておりました。

こちらは〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、記載を残しておいてよい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。

表67は急性毒性試験についてのまとめた表でございました。

続きまして、85ページの18行目からの28日間亜急性吸入毒性試験につきまして、86ページの10行目下で事務局より伺っておりました。0.0305 mg/Lばく露群の雌で認められたN-DEMの誘導について、結果は75.6 mU/g、背景データは25.2から71.0 nmol/g/minであったことから、前版までの記載「背景データの範囲内にあり」を削除する修正案としました。御検討くださいとしておりました。

〇〇、〇〇、〇〇より、事務局案に同意しますといった旨のコメントをいただいております。

〇〇より、単位が違うのでそのまま比較できず、すぐには理解できませんが、削除でよいと思いますとコメントをいただいております。

また、86ページ、12行目からその他の試験について記載しております。今回、各種神経作動薬との相互作用試験[13. (2)]及び有機リン化合物との相互作用[13. (3)]について追記しております。

まず、86ページ、13行目からの28日間免疫毒性試験（ラット）につきまして、事務局より2,400 ppm投与群で認められた脾臓の比重量の変化について、比重量は減少ではなく増加であることを確認し、修正しました。なお、最高用量では体重増加抑制がみられ、ドシエ及び報告書では体重減少によるものであると考察されておりました。扱いについて御検討くださいとしておりました。

〇〇より、脾臓の比重量増加は、体重増加抑制に起因した二次的変化、胸腺の変化はストレス性の変化だと思えます。胸腺同様に、記載してもオーケーだと思えます。

〇〇より、脾臓の比重量増加は、〇〇の意見に同意しますとコメントいただいております。

〇〇より、脾臓の比重量低下について事務局案どおりの記載に異論ありません。

〇〇より、二次的変化の扱いに同意します。記載された内容でよいと思いますといったコメントをいただいております。

また、〇〇より、「腸のうっ血/炎症」の記載は必要でしょうかといったコメントもいただいております。

続きまして、88ページの1行目から各種神経作動薬との相互作用検討試験、今回追記し

たものを記載しております。

【事務局より】でございますが、各種神経作動薬との相互作用検討試験は、前版作成時に抄録に記載されていましたが、評価書には記載されていませんでした。評価書への追記の要否について御検討くださいとしておりました。

〇〇より、本剤のメカニズム試験の一部だと思いますので、記載してはいかがでしょうかとコメントいただいております。

〇〇より、記載しておいてよいと思います。

〇〇より、記載する案に同意します。

〇〇より、記載自体はあっていいと思いますといったコメントをいただいております。

88ページ、2行目からのイミダクロプリドの急性経口毒性に対する神経作動薬の影響につきまして、結果としましては、イミダクロプリドによる急性経口毒性は、副交感神経又は自律神経節遮断状態で強められ、副交感神経興奮状態で弱められると考えられ、イミダクロプリドは抗コリン作用を有することが示唆されたといった結果でございました。

89ページ、4行目下の【事務局より】ボックスでございますが、表中、イミダクロプリド+サリチル酸エゼリンについて、ドシエの352ページ、表1では前処理と記載されていますが、報告書11ページ、Table 1では“post treatment”と記載されていることから後処置としましたとしておりました。

〇〇、〇〇、〇〇より、確認しました、承知しましたといったコメントをいただいております。

また、89ページ、6行目からコリンエステラーゼ阻害剤による急性経口毒性及びアセチルコリン投与による症状に対するイミダクロプリドの影響について記載しております。

こちらは結論の部分につきまして、〇〇より、二重下線部、90ページの10行目の部分でございますが、抗コリン作用という用語はムスカリン受容体遮断作用を示すことが多いために、この文章では矛盾した内容に読めてしまいます。この部分はなくても問題ないと思いますので、削除したほうがよいでしょうといただきました。

〇〇より、〇〇と同意見ですといただいております。

そのため、二重下線部、〇〇、〇〇の御指摘のとおり修文しております。

90ページ、15行目より3つ目の各種神経作動薬による摘出臓器の収縮に対するイミダクロプリドの影響を記載しております。

以上の結果から、イミダクロプリドは抗コリン作用を有することが確認され、作用点はニコチン性アセチルコリン受容体にあるものと考えられたと記載しております。

続きまして、91ページの1行目から有機リン化合物との相互作用につきまして、今回追記しております。有機リン化合物との相互作用試験は、前版作成時に抄録に記載されていましたが、評価書には記載されていませんでした。評価書への記載の要否について御検討くださいとしておりました。

〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、記載しておいてよい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。

結論としましては、イミダクロプリドと各有機リン化合物との混合物投与によるLD<sub>50</sub>値は毒性比率混合及び製剤比率混合のいずれにおいても期待LD<sub>50</sub>値以上であり、イミダクロプリドと各有機リン化合物との間に相乗効果は認められなかった。また、各混合物投与直後の硫酸アトロピン処置では、明らかな毒性増強効果は認められなかったといった結果となりました。

〇〇より、二重下線部、硫酸アトロピン処置では、明らかな毒性増強効果は認められなかったの部分、若干LD<sub>50</sub>が下がっているようですが、この記載でよいでしょうかといったコメントをいただいております。

続きまして、92ページから公表文献における研究結果を記載しておりますが、今回提出された公表文献については、評価目的との適合性等に基づき御検討いただいた後、次回以降に具体的な試験を評価書案たたき台に記載しますとしております。

その他の試験としましては、以上となります。

〇 〇〇

説明ありがとうございました。

遺伝毒性の部分は審議済みということで、御説明等々はいただきませんでした。修正もされていないですが、特にコメントなしでよろしいでしょうか、〇〇。

〇 〇〇

特に問題はないと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

83ページの下の方からの経皮投与、吸入ばく露等のまず最初は急性毒性試験ですが、腹腔内投与は農林水産省の通知では要求されていないということで、提出されていないということですが、情報としては記載を残していいのではないですかという、先生方いずれも残しておいてよいと思いますということでしたので、今回は残しておくことにさせていただきますと思います。

それから、85ページの(2)から先です。記載の整備が多少されていますが、特には先生方からコメントいただけていないのですかね。

86ページの4行目、誘導は背景データの範囲内にありという部分は削除しましたということで、先生方いずれも御同意いただけています。〇〇からは単位が違うのでというコメントでしたが、確かに単位が違いますね。削除でよいと思いますということでしたので、こちらは削除ということにさせていただきますと思います。

それから、86ページの下の方、その他の試験という部分ですが、まず最初、免疫毒性試験については特に影響は認められていないということで、87ページの脾臓の比重量増加、胸腺の萎縮等については体重増加抑制若しくはストレス性の変化によるものだという事は、先生方いずれも同じ意見だと思います。

それから、〇〇から、腸のうっ血/炎症の記載は必要でしょうかとコメントいただきましたが、〇〇、これは削除しますか。

〇 〇〇

残してもいいのですけれども、ほかの毒性試験でこの変化は認められていないので、本当に影響なのかという疑問が残りました。

以上です。

〇 〇〇

どうですかね。〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

これ自体があまり意義がよく分からないというところからすると、あえて記載しておかなくてもいいのかなと私は考えます。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

私も、これが特異的な所見ということでもなさそうなので、削除でよいと思います。

それから、ついでに、私のコメントで、上がっているのと下がっているのが間違っていました。すみません。脾臓の重量のことです。

〇 〇〇

元の記載が減少。

〇 〇〇

ごめんなさい。間違えました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、腸のうっ血/炎症については削除ということでさせていただきたいと思います。ほかの部分については、今の事務局案で結構だと思います。

それから、88ページ、各種神経作動薬との相互作用の検討です。前版の評価書にはこれは記載されていなかったですね。今回評価書に記載しましたということで、先生方、いずれも記載自体はあってもよろしいということで御同意いただいております。

90ページの試験ですね。こちらは抗コリン作用を有するものという部分は誤解を招く表現ということでしょうか。削除したほうがいと〇〇からコメントいただいております。

〇〇、ちょっとコメントいただけますか。

〇 〇〇

〇〇です。ここの部分ですけれども、抗コリン作用というのは、コメントにも書きましたけれども、基本的にはムスカリン受容体遮断作用と同義語で扱われることが多いという

ことですので、一つの文章に抗コリン作用を有するということと作用点はムスカリン受容体にはないということは明らかに矛盾しますので、また、抗コリン作用を有するものという語句を省略しても特に文章に矛盾は生じませんから、削除したほうがいいだろうということでございます。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

あと、それから追加で、前回迷ってそのままに残したのですけれども、2点、もし可能でしたら修正をお願いできたらというのがございますので、ちょっとコメントよろしいでしょうか。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

1つは88ページの16行目から18行目になります。今と同じようなことで、抗コリン作用という言葉に関わるものですが、やはり抗コリン作用といいますと、ムスカリン受容体に対する直接の抑制作用ということを使う場合が一般的だと思います。この実験自体、もしかしたらそういったムスカリン受容体に対する、あるいは副交感神経系に対する影響を与えるかもしれないということを示唆するものでありますけれども、抗コリン作用という言葉はあまりにも不適切であると考えられますので、ここの部分は16行目ですが、副交感神経興奮状態で弱められると考えられたという形で文章を切ったらいかがかということをご提案させていただきたいと思っております。これが1つ目です。

それから、もう一つですが、90ページの29行目から30行目の部分になります。全体の結論のようなところですが、以上の結果から、イミダクロプリドは抗コリン作用を有することが確認され、作用点はニコチン性アセチルコリン受容体にあるものと考えられたというふうになってはいますが、決してこれは確認されていませんので、今のことですので、この部分は、もしできれば、イミダクロプリドの作用点はニコチン性アセチルコリン受容体にあるものと考えられたという形で、「抗コリン作用を有することが確認され」という語句を削除していただけたら矛盾が生じないのではないかと考えてみました。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も今の○○のコメントは御同意でしょうか。

○ ○○

同意いたします。そのほうが誤解は生じないと思っておりますので、よろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。ということですので、事務局のほうで、今、〇〇からコメントいただいたように修正のほどよろしく願いいたします。

ここの①、②、③については、今説明いただいたように修正いただきます。

(3) 有機リン化合物との相互作用について、これも今回追記されたものですが、僕はLD<sub>50</sub>が若干下がっているようですが、このままでいいですかと記載しましたがけれども、実際問題として900が760で大した違いでもないのです、このままでよろしいかと思えます。確か報告書か何かに若干下がっていると書いてあった気がしたのですけれども、このままで結構です。

先生方はよろしいでしょうか。今までの部分で何か追加でコメント等ございましたら、お願いします。

ございませんね。

〇 〇〇

〇〇ですが、1つだけよろしいですか。今の 〇〇のコメントでよいと思うのですけれども、こういう混合というか、相互作用を見るとき、相乗作用という言葉を使うときには、農薬の生物反応の分野だと複数の比率の組合せで試験を実施するのですけれども、そういうことではなくてこういう言葉を使うこと自体は別に不適切ということではないという理解でよろしいですか。

〇 〇〇

相互。

〇 〇〇

相乗作用です。

〇 〇〇

相乗作用ってどこかに書いてありますか。

〇 〇〇

91ページの11行目。

〇 〇〇

相乗効果は認められなかった。そうですね。

〇 〇〇

それで、だから増強効果は認められなかったという流れになっているのですけれども。

〇 〇〇

相乗効果と言ってしまうと言い過ぎですか。

〇 〇〇

色々な考え方があるので、否定しているわけではないのです。真面目に試験をするとそういう複数の比率の組合せになるのですけれども、こういう言葉を使うことはあるので、別にそれで問題なければいいと思います。すみません。何か余分なことを言ってしまいました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。先生方、今の○○からのコメントで、もし何かコメント等ございますでしょうか。特によろしいですか。

では、相乗効果のままでよろしいですか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。先生がおっしゃりたいことは非常によく分かったのですが、何かいい違う用語がと言われると、ちょっと思いつかなかったものですから。必ずしも間違いではないと思います。ありがとうございます。

ほかに先生方、よろしいでしょうか。

あと、92ページの公表文献におけるというところの記載も説明いただきましたが、こちらは最終的な記載は公表文献の内容の精査が終わってからということになるかと思しますので、そのときにまた議論させていただきたいと思えます。

ヒトにおける知見は説明いただけていないですね。説明いただいた分はここまでです。ヒトにおける知見は次回以降でよろしいですね。時間的にもう12時が近くなっていますので、この先、ヒトにおける知見の部分については次回以降の議論とさせていただきたいと思えます。

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。

○ ○○

それでは、また次回以降、本調査会において本日の続きから御審議をいただく予定です。また、評価書案につきましては、本日御指摘の点を修正させていただきます。

○ ○○

そのようにお願いします。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

次回の農薬第一専門調査会の予定につきましては、日程等、追って御連絡いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

そのほか事務局若しくは先生方から何かございますでしょうか。よろしいですかね。

ないようでしたら、以上をもちまして第22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