

イミダクロプリドに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての 意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和7年3月26日～令和7年4月24日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 33通

4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会の回答
(目次)

A：食品健康影響評価結果の内容に関するもの	3
①家畜代謝試験、動物体内動態試験について	3
②90日間亜急性毒性試験（イヌ）について	4
③発達神経毒性について	6
④繁殖能への影響について	15
⑤公表文献の収集、評価への使用等について	16
⑥疫学研究について	24
⑦代謝物の毒性について	26
⑧許容一日摂取量（ADI）について	28
⑨急性参照用量（ARfD）について	29
⑩意見・情報の募集期間等について	30
⑪リスク評価について	31
B：リスク管理に関するもの	32
C：その他	35

- 食品安全委員会は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、規制や指導等のリスク管理を行う関係行政機関から独立して、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に、食品に含まれる可能性のある危害要因が人の健康に与える影響についてリスク評価を行っています。
- 残留基準値については、今後、食品安全委員会の食品健康影響評価結果を踏まえ、消費者庁において設定されることとなっております。
- 今回、意見・情報の募集を行ったのは、食品安全委員会で審議を行った「イミダクロプリド」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についてです。
- 頂いた意見・情報については、回答のわかりやすさの観点を考慮して、内容に応じて評価書（案）の構成を参考に分類して、同種の意見・情報を項目ごとに取

りまとめて整理し、回答を行いました。複数の意見・情報を一度にお寄せいただいた場合は、意見・情報の内容や趣旨ごとに整理して、いくつかの項目で別々に回答しているものもあります。

A：食品健康影響評価結果の内容に関するもの

①家畜代謝試験、動物体内動態試験について

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
【意見 1】 P13 の要約 16 行目、「イミダクロプリド投与による影響が主に神経系および体重に認められた。」という記述は妥当と考えますが、そのことについて十分に検討されているとは言い難いです。たとえば 35P の家畜代謝試験の表 32 に、初回投与後の各組織中の放射能分布が記載されていますが、神経毒性を有するという記述に照らせば、脳での分布割合の記載も必須です。申請者には追加の記載を依頼すべきではないでしょうか。続く表 33、表 34、表 35、44P の動物体内動態試験の表 44 についても同様に、脳での残留放射能濃度の記載が見当たりません。代謝実験として不備があると考えます。	【回答 1】 動物体内動態試験における主要臓器及び組織中の残留放射能濃度の表では、各投与群の血漿又は全血における残留放射能濃度以上の残留放射能濃度が認められた臓器及び組織を記載しています。本剤のラットを用いた動物体内動態試験〔評価書案Ⅱ.5.(1)～(3)〕では、一部の試験を除いて脳における残留放射能濃度が測定されていますが、得られた結果はいずれも血漿よりも低い濃度であったため表 44、表 49 及び表 52 に記載していません。 ヤギ等を用いた家畜代謝試験は、飼料作物を介した畜産物への残留性に関する知見を得ることを目的とした試験です。脳は食用臓器ではないことから、追加の試験は必要ないと判断しました。
【意見 2】 42P の動物体内動態試験で、ラットにおいて表 42 に血漿中濃度の半減期について α だけでなく β も記載されていることを評価します。イミダクロプリドの β が 39.8 時間から 118 時間ということは、ADI の定義でもある一生涯毎日の暴露により血中濃度は徐々に増加し、低下しにくくなることを意味します。 このことは、イミダクロプリドとその代謝物がヒトの血漿蛋白質と高率に結合し保持されること（結合率はイミダクロプリドが 27.5%、M01 が 24.8%、M03 が 86.3%、M06 が 86.4%）という最近の結果と符合します（Taira et al. Sci Rep(2025)15.13155）。蛋白結合率が高い物質は、より少ない 1 日摂取量で慢性毒性が生じる可能性があります。ラットの 2 年間慢性毒性試験の無毒性量をヒトにあてはまる場合、蛋白結合率の種差を、通常の種差に追加して考慮する必要があると考えます。	【回答 2】 本剤の評価においては、動物のほぼ一生涯に当たる期間被験物質を投与して影響を把握する試験であるラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験も含めた各試験で得られた無毒性量を基に、ヒトと毒性試験に供した動物との種差及びヒトの個人差を考慮した安全係数 100 で除して許容一日摂取量（ADI）を設定しております。

②90 日間亜急性毒性試験（イヌ）について

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
【意見 1－1】 イヌ 13 週間週間反復投与毒性試験の 600 ppm の trembling(身震い)は毒性所見ではない。このことは第 3 版のパブコメ回答で明言している。28 日間予備試験（0, 200, 500, 5000 ppm）と 52 週間反復投与毒性試験（0, 200, 500, 1250/2500 ppm）はスイスの受託研究機関で実施、1250/2500 ppm で trembling、tremor(振戦)は観察されていない。13 週間反復投与毒性試験（0, 200, 600, 1800/1200 ppm）はドイツのバイエル毒性研究所で実施し trembling が認められた。研究所間で飼料が異なり、飼料添加した際の味や匂いが違うことで、trembling や tremor が生じたことが確認されている。13 週試験の 600 ppm の trembling は投与 1 週で 1 回発現したものが 5 例、2 回発現が 3 例であったが、2 週以降では発現していないため飼料に慣れたと推察。評価書第 3 版と同様、無毒性量は雌雄とも 600 ppm となる。 13 週試験の 1800/1200 ppm 投与群では trembling と tremor が個々に記載、これらは別個の所見。tremor は投与 1 週に複数回発現あるが、以降は第 3 週で 1 例に見られたのみ、この 1 例以外ではその後発現がないことから tremor も飼料添加が原因の慣れの可能性が否定できない。 【意見 1－2】 身震いを毒性とするのは不適切である。今回の評価(案)では従来毒性とされていなかった身震いを根拠にイヌの 90 日反復投与毒性試験の無毒性量を 200 ppm と結論している、一方、第 3 版及びその意見募集の回答では Trembling を毒性としていない。第 3 版の評価では Trembling と振戦(tremor)を一連の所見の様に捉えているようであるが、EPA の 2022 年評価	【回答 1】 本試験において、600 ppm 以上投与群で認められた身震い（trembling）について、200 ppm 投与群では身震いが認められておらず、用量相関性が得られていること、頻度は少ないものの、600 ppm 投与群では全例で認められていること、本剤はニコチン性アセチルコリン受容体に対するアゴニスト作用を有することを踏まえて総合的に再検討し、毒性所見と判断しました。

(<https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2008-0844-1866>) で記載の通り、T r e m b l i n g と t r e m o r は同一個体に同一時期に認められており、S Dが相互に無関係な独立した所見として報告していたことは明らかである。貴専門調査会で 2023 年 11 月 9 日に議論されている通り、身震いそのものを毒性と考えるのは無理がある。1 年の試験でも全く認められず、散発的な身震いを毒性とするのには振戦との関連が無い限りにおいては無理がある。

【意見 1－3】

ARfD の設定根拠となったイヌ 90 日反復経口投与毒性試験の身震いについて、評価書第 3 版と判断が異なっており、ARfD の値が下がった。

新たな知見により判断が変わることは理解できるが、公表資料や議事録からは関連する新たな知見について判明しない。

同じ試験について審議毎に異なる判断がされるのは、調査会の専門性に差があるということではないか。

特に、新たな知見なしに ARfD や ADI の値が下がることは、変わるまでの期間の安全性が確保できていなかったと指摘されてもおかしくないのではないか。

③発達神経毒性について

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
【意見 1－1】 イミダクロプリドの評価書第3版で発達神経毒性は認められなかったとしているのに対して、新たなデータの提示がないなかで発達神経毒性の可能性が否定できない旨に評価が変更されたことは科学的根拠を欠く。食品健康影響評価において発達神経毒性試験の児動物で運動能及び移動運動能の低下が認められたとあるが、生後60日の観察で異常がないことを無視しているのは不適切。拡張型1世代繁殖試験の児動物で聴覚驚愕反応の抑制が認められたことを発達神経毒性と判断しているが、別途実施された発達神経毒性試験で思春期と若成熟期の2回測定された聴覚驚愕反応で異常所見はない。発達神経毒性に関して拡張型1世代繁殖試験の聴覚驚愕反応以外には何もなく、この1所見をもとに発達神経毒性ありと判断するのは科学的根拠が乏しい。 【意見 1－2】 今回の評価案では、発達神経毒性について否定することができないと前回の評価結果を翻している。前回の評価同様、発達神経毒性試験の評価では発達神経毒性が認められないとされているが、新たに提出された拡張1世代試験で聴覚驚愕反応の抑制を慎重に考慮した結果、否定することができないと評価したと思われる。一方、欧州医薬品庁の評価では聴覚驚愕反応の抑制についての結論は導けないとしている (https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/imidacloprid-fin-fish-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf)。このような信頼性の低い一つの所見を以って評価を覆すのは不適切であり、信頼できる評価をするために詳細なデータの追加提出を要求すべきである。	【回答 1】 本剤の発達神経毒性について、毒性試験成績及び公表文献の多数のデータを用い、海外の評価結果も参考に、慎重かつ丁寧に審議しました。頂いた御意見について、内容毎に以下のとおり回答します。 ○発達神経毒性について 本剤の発達神経毒性については、海外評価機関の間でも評価が異なっている状況です。食品安全委員会は、発達神経毒性試験や第4版の改定に当たり提出された拡張1世代繁殖試験で認められた各種所見、公表文献により得られた知見を、海外の評価結果も参考に検討し、評価書案において以下のとおりまとめました。 ＜本剤の発達神経毒性について＞ ラットを用いた発達神経毒性試験 [II.9.(3)]において、750 ppm投与群の児動物で運動能及び移動運動能の低下が、雄では生後17日、雌では生後17及び21日に認められたが、雌雄とも生後60日には認められなかった。本試験では、供試動物数が少ない等テストガイドラインとの相違点の一部認められたものの、評価に用いる上で特段の問題はないと考えられた。 ラットを用いた拡張1世代繁殖試験 [II.10.(1)]の発達神経毒性試験群では、1,000 ppm投与群の児動物雄で聴覚驚愕反応の抑制が認められた。 これらの試験において児動物に認められた運動能及び移動運動能の低下並びに聴覚驚愕反応の抑制は、同用量の児動物では、いずれの試験においても体重増加抑制が、拡張1世代繁殖試験では生存率低下が認められており、一般状態の悪化に伴う影響とも考えられたが、発達神経毒性に関連した影響である可能性を否定

【意見 1－3】

イミダクロプリド食品影響評価書(案)(以下、評価書案)と関連議事録(第 27 回合合議事録)を検討した結果、評価書案の作成における議論で、動物試験の結果の評価と解釈について、専門委員の意見が十分に反映されず、座長が急いで議論をまとめたように見受けられます。さらに、リスク評価書案の論旨が不明確であったり、矛盾した記述があると考えます。以下に、評価書案における記載の問題点を指摘しますので、ご見解をお伺いします。

1. 評価書案の神経毒性試験と生殖発生毒性試験の記載について

評価書案 p.65 の「II.9.神経毒性試験(3)発達神経毒性試験(ラット)」では、750 ppm 投与群の雌で尾状核被殻幅と脳梁の厚さの低値が認められたものの、「対照群との差がわずか」「実測値のばらつきが大きい」「拡張 1 世代繁殖試験(ラット)[II.10.(1)]の発達神経毒性試験群で同時期に低値が見られず再現性がない」として、検体投与の影響ではないと結論付けています。

また、評価書案 p.67 の「II.10.生殖発生毒性試験(1)拡張 1 世代繁殖試験(ラット)」では、F1 児動物で 1,000 ppm 投与群の雌雄において生後 22 日に尾状核被殻幅と脳梁の厚さの低値、雄において生後 76 日に脳幹の高さの低値、雌において生後 76 日に海馬の低値が認められたものの、「対照群との差がわずか」「実測値のばらつきが大きい」「発達神経毒性試験(ラット)[II.9.(3)]で同時期に低値が見られず再現性がない」として、検体投与の影響ではないと結論付けています。さらに、1,000 ppm 投与群の F1 児動物雄で聴覚驚愕反応の抑制が認められています。以下 3 点について回答をお願いします。

(1) 上記 II.9.(3)と II.10.(1)で、「厚さの低値」と表現されていますが、これらは統計的に有意な差があったのかどうかお答えください。もし統計的に有意であるにもかかわらず、このような記載をしているのであれ

ることができないと考えられた。

イミダクロプリドの発達神経毒性に関して、今回文献情報として、*in vitro* 研究では Kimura-Kuroda ら (2012、参照 176、2016、参照 177)、Loser ら

(2021、参照 178) 等、*in vivo* 研究では Saito ら (2023、参照 179)、Namba ら (2024、参照 180) 等が収集された。

In vitro 研究では、Kimura-Kuroda ら (2012、2016) において、新生児ラット小脳初代培養細胞への $1 \mu\text{mol/L}$ 以上処理により有意な興奮性 Ca^{2+} 流入が報告された。

また、Loser ら (2021) において、ヒト胎児中脳由来細胞株 (LUHMES 細胞) 及びヒト神経芽細胞腫由来細胞株 (SH-SY5Y 細胞) への $1 \sim 10 \mu\text{mol/L}$ 前処理により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が報告された。

また、代謝物 M01 及び M03 についても、マウス線維芽細胞、ヒト胎児中脳由来細胞及びヒト神経芽細胞腫由来細胞を用いて、ニコチン性アセチルコリン受容体に対するアゴニスト作用 [III.4.(1) 及び (2)] が確認されている。

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 [II.13.(4)③] においても示されており、ネオニコチノイド系殺虫剤はニコチン性アセチルコリン受容体

(nAChR) に結合し、イオンチャネルを開いて Na^{+} 及び Ca^{2+} が細胞内に入り込むことでアセチルコリンの作用を発現すると考えられている (EFSA2013、参照 27)。上述の *in vitro* 研究において得られた結果は、本剤の神経系への作用メカニズムの特徴付けにおいて有用であると考えられた。

一方、これらの *in vitro* 研究で報告されている影響の生体における行動異常等の毒性影響発現への関与については現時点ではその有害性発現経路は明らかにな

ば、恣意的な判断と言わざるを得ません。
(2) 上記Ⅱ.9.(3)とⅡ.10(1)の病理所見では、共に尾状核被殻幅と脳梁の厚さの低値が観察されています。Ⅱ.9.(3)では観察日の記載がありませんが、Ⅱ.10(1)では生後 22 日と 76 日とされており、「同時期に低値が認められていないことから再現性がない」と判断されています。しかし、Ⅱ.9.(3)では、児動物の運動能や移動運動能の低下が生後 17 日と 21 日で観察されており、これは上記(2)の病理所見と矛盾しません。この病理学的所見を「再現性がない」の一言で無視するのは不適切ではないでしょうか？
(3) 上述(2)のように、Ⅱ.9.(3)では児動物の運動能や移動運動能の低下が生後 17 日と 21 日で観察されていますが、一過性であるとして異常とは認められていません。一方、Ⅱ.10(1)では、1,000 ppm で驚愕反応が認められています。これらの現象を、発達神経毒性の発生として認めない特別な理由は、以上の点を考慮すると不適切ではないでしょうか？

【意見 1－4】

評価書 68 頁<本剤の発達神経毒性について>

意見：

農薬の毒性評価のゴールとして、①長期摂取によるリスクの評価(ADI)、②短期摂取によるリスクの評価(ARfD)に加えて、新たなゴールとして③周産期曝露が児の神経発達に及ぼすリスクの評価（発達神経毒性[DNT・ADI]）を追加した上で、公表文献情報について、下記（6）のような「エキスパート・ジャッジメント」を駆使したリスク評価を行って DNT・ADI の設定を実施し、そのプロセスを全て国民に公開すること。

理由：

（1）「農薬評価書イミダクロプリド（第 3 版）」（2016 年 7 月）においては、発達神経毒性試験が実施されたものの、その結果は「発達神経毒性は認められなかつ

っておらず、また、発達神経毒性に関する *in vitro* battery（発達神経毒性を検討するための一連の *in vitro* 試験群）について妥当性確認等の国際的な検討が進められているところであり、更なる知見の集積が必要であると考えられた。

In vivo 研究としては、Saito ら

（2023）において、本剤を 0.01 mg/kg 体重/日の用量で妊娠マウスに飲水投与した結果、不安関連行動の変化及び学習・記憶の障害が報告された。また、Namba ら（2024）において、0.1 mg/kg 体重/日の用量で妊娠マウスに飲水投与した結果、自発運動量減少、不安増加、社交性の減少、うつ病様症状の増加が認められ、ストレスに対する適応能力の欠陥を示唆するとの報告がされた。

一方、これらの研究においては、動物の選抜方法、一群当たりの動物数、群数、投与量を裏付ける情報の不足等から、現時点では ADI、ARfD 等のリスク評価に用いることは困難であると考えられた。

以上より、本剤投与による発達神経毒性は否定できないものの、ラットを用いた発達神経毒性試験 [Ⅱ.9.(3)] 及びラットを用いた拡張 1 世代繁殖試験 [Ⅱ.10.(1)] において、無毒性量が得られており、本剤の ADI 及び ARfD により安全性は担保できると考えられた。

ただし、発達神経毒性について *in vitro* 研究で認められた影響の *in vivo* への外挿性や用量反応関係に関する科学的知見が集積してくれば、再検討する根拠となる可能性はあることから、引き続き関連情報の収集に努める必要がある。

○脳の形態計測について

脳形態計測について、発達神経毒性試験では、750 ppm 投与群の雌において、生後 75 日に尾状核被殻幅の有意な低値及び脳梁の厚さの低値（有意差無し）が認められました。拡張 1 世代繁殖試験では、

た」(評価書(第3版)52頁)とされました。 その後、平成31年3月29日付け30消安第6278号農林水産省消費・安全局長通知発布に伴い、2019年度より農薬の登録申請において提出すべき資料のひとつとして、発達神経毒性試験が掲げられ、出生時における発達中の神経系に与える機能的及び形態的影響を得ることを目的として、OECD Test No.426の試験が指定されました。 (2) 今回の再評価においては、①ラットを用いた発達神経毒性試験では、750ppm投与群の児動物で運動能及び移動運動能の低下が認められ、また、②ラットを用いた拡張1世代繁殖試験の発達神経毒性試験群では、1,000 ppm 投与群の児動物雄で聴覚驚愕反応の抑制が認められており、これらが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はできないと考えられた、と評価されています(68頁)。 (3) また、今回の再評価で導入された公表文献情報からは、in vitro 研究では、③Kimura-Kuroda ら(2012、2016)において、新生児ラット小脳初代培養細胞への1 $\mu\text{mol/L}$ 以上処理により、有意な興奮性 Ca^{2+} 流入が報告され、④Loser ら(2021)において、ヒト胎児中脳由来細胞株(LUHME5細胞)等への1~10 $\mu\text{mol/L}$ 前処理により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が報告されており、これらの文献情報は、「神経系への作用メカニズムの特徴付けにおいて有用」(2025年4月9日食品安全セミナー用資料のスライドNo.46)と評価されています。 In vivo 研究においても、⑤Saito ら(2023)において、0.01 mg/kg 体重/日の用量で妊娠マウスに飲水投与した結果、不安関連行動の変化及び学習・記憶の障害が報告され、⑥Namba ら(2024)において、0.1 mg/kg 体重/日の用量で妊娠マウ	1,000 ppm投与群の雌雄において生後22日に尾状核被殻幅及び脳梁の厚さの低値、雄において生後76日に脳幹の高さの低値並びに雌において生後76日に海馬の低値(いずれも有意差有り)が認められました。これらの変化は、対照群との差が僅かであること、実測値のばらつきが大きいこと及び両試験において、同時期に同一部位における低値が認められておらず再現性がみられないことから、検体投与による影響とは考えませんでした。なお、発達神経毒性試験において、運動能や移動運動能の低値が認められた生後17及び21日に近い時期として、生後11日に脳形態計測が実施されていますが、いずれの部位でも有意な変化は認められませんでした。 ○発達神経毒性を含む評価結果について 農薬及び動物用医薬品の食品健康影響評価においては、周産期に農薬及び動物用医薬品を投与して実施される、繁殖試験、発達神経毒性試験等の試験結果も含め、各試験で得られた無毒性量を基にADIを、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量を基に急性参照用量(ARfD)を、それぞれヒトと毒性試験に供した動物との種差及びヒトの個人差を考慮した安全係数100で除して設定しております。食品安全委員会は、今回設定したADI及びARfDに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されと考えています。
---	--

スに飲水投与した結果、自発運動量減少、不安増加、社交性の減少、うつ病様症状の増加が認められ、ストレスに対する適応能力の欠陥を示唆するとの報告がなされています(69 頁)。

(4) その一方で、評価書は、上記⑤、⑥の研究においては、「動物の選抜方法、一群当たりの動物数、群数、投与量を裏付ける情報の不足等から、現時点では ADI、ARfD 等のリスク評価に用いることは困難」としました。

そして、結論としては、本剤投与による発達神経毒性は否定できないものの、ラットを用いた発達神経毒性試験（前記①の試験）、ラットを用いた拡張 1 世代繁殖試験（前記②の試験）において無毒性量が得られており、「本剤の ADI 及び ARfD により安全性は担保できる」として、ADI を従前と同じ数値の 0.057 mg/kg 体重/日と設定しました。

(5) しかしながら、前記⑤、⑥の文献情報が示すとおり、DNT の種類には、不安関連行動の変化及び学習記憶の障害（以上⑤）や、自発運動量減少、不安増加、社交性の減少、うつ病様症状の増加といったストレスに対する適応能力の欠陥を示唆するもの（以上⑥）があつて、前記①の運動能及び移動運動能の低下や、②の聴覚驚愕反応の抑制だけに限定されない、多様なタイプのものがあると考えられます。

また、⑤、⑥の用量は、①と②と比較すると、約 500 倍～5,000 倍程度、低い用量で発現している点は、2 つの独立した施設からの情報である点を含め、単なる偶然の数値であるか、真実を反映している数値であるかを、③④の様な関連情報を参照して総合的に評価する必要性があることを示しています。

従って、①及び②の試験により得られた無毒性量に基づく ADI 及び ARfD によって、⑤、⑥の研究で示されたような DNT のエンドポイントについての安全性

が担保できるとはいえないことは明らかです。

(6) また、⑤、⑥の研究は、OECD ガイドラインの TG426 や TG418 とは異なる新しいプロトコールにより実施され、結果として、①、②では網羅しきれていない多様なタイプの DNT による影響を示しています。OECD ガイドラインの TG426 や TG418 については、検討可能な内容が作業記憶(Working Memory)に偏っており、ヒトで問題となる自閉症スペクトラム症、多動性症候群、うつなどの脳の高次機能に関わる中枢神経毒性症状を検出する検査項目が不足しているとの専門家による指摘がありました。具体的には、神経細胞のアセチルコリン受容体のシグナル伝達機構に各種の農薬が作用した際に発現することが予測・示唆される DNT のエンドポイントのうち、広範囲な高次脳機能への影響—例えば、探索行動、不安行動、記憶形成、連想記憶、情報処理等—を検出する実験手法が不足しているとの指摘でした。

その意味で、前記⑤、⑥の研究は、高次脳機能への影響を検出できる実験プロトコールを用いて、OECD TG426 や TG418 では検出できないタイプの DNT の影響を示したものであり、本リスク評価においては極めて重要な論文といえます。

従って、たとえ評価書が指摘するような不備があったとしても、それだけで「現時点では ADI、ARfD 等のリスク評価に用いることは困難」として簡単に切り捨てるのは、専門家による「エキスパート・ジャッジメント」を経た判定では無い、という批判に耐えるものではありません。

その理由は、専門家は、個々の文献に記載された情報に基づいてその信頼性を個別に評価するのではなく、試験法ごとの「背景情報」に基づいて、個々の試験法がどのような毒性をどのような感度で

検出可能であるかを判断することから評価作業を開始していることにあります。例えば、TG426 であれば、イミダクロプリド以外の過去のいくつかの物質に対する TG426 による試験結果を熟知したうえで、イミダクロプリドの試験結果を評価するのです。実際には、専門委員は無意識であっても、この様な手順を頭の中で踏んでいるはずであり、これが「エキスパート・ジャッジメント」の本態です。

従って、⑤、⑥の試験結果についても、専門家が背景情報（背景データ）を分析した上で、今回のイミダクロプリドの試験結果を再評価する必要があります。具体的には、①②⑤⑥で用いられている試験プロトコールによって、イミダクロプリド以外の神経作動性化学物質について実施されている実験や、その他の研究者が類似の標的を設定して実施している実験の結果を分析して、それらの試験プロトコールが有する守備範囲を確認した上で、検出に際しての信頼性の評価を実施する必要があるのです。この様なエキスパートジャッジによる総合的な評価の結果、検出結果の信頼性が担保されると判定された場合には、⑤、⑥の試験結果に基づいたリスク評価値(DNT・ADI)を設定する必要があります。これは、個々の情報源を個別に評価する事務局判定とは異なっていますが、優先して実施することが求められます。

(7) 周知の通り、今、日本では、発達障害児の増加傾向が著しく、子どものいじめ、ひきこもり、自殺等も大きな社会問題となっています。これらの原因は明らかにされていませんが、欧米諸国では、20 数年前から、その原因のひとつとして農薬等の神経細胞に直接作用する化学物質の曝露が指摘され、農薬評価において、DNT のリスク評価が導入されました。

本評価書が前記①～⑥の試験結果及び公表文献情報を評価した結果、従来は認

めていなかった DNT をようやく「否定できない」としたことは、一歩前進といえますが、欧米諸国からは著しく立ち遅れていることは否めません。日本でも、一日も早く DNT のリスク評価体制を整備する必要があります。 そのためには、農薬の毒性評価のゴールとして、長期摂取によるリスクの評価 (ADI)、短期摂取によるリスクの評価 (ARfD)に加えて、新たに周産期曝露による児の神経発達に及ぼすリスクの評価 (DNT・ADI)を追加し、多様な DNT のエンドポイントに係る情報を収集し、専門家によるエキスパート・ジャッジメントに基づくリスク評価値を設定する必要があります。特に、前記③～⑥の研究については、OECD のガイドライン試験法に比べて新しいプロトコルを使用していることから、背景情報の分析を加えての「エキスパート・ジャッジメント」により再度評価を行って DNT・ADI を設定し、そのすべてのプロセスを国民に公開することを求めます。 【意見 1－5】 ネオニコチノイド系の農薬は、閾値の設定ができないもので、極めて微量でも悪影響があるため、発達障害が増えている要因とも言われています。 【意見 1－6】 イミダクロプリドは、記憶 や学習と関わる脳と神経の発達に悪影響を及ぼすという研究結果も報告されています Junko Kimura-Kuroda et al. “Nicotine-Like Effects of the Neonicotinoid Insecticides Acetamiprid and Imidacloprid on Cerebellar Neurons from Neonatal Rats” (2012/2/29) European Food Safety Authority “EFSA assesses potential link between two neonicotinoids and developmental neurotoxicity” (2013/12/17)	
---	--

新生児の尿からもネオニコチノイドが検出され、母親の摂取した食物から胎盤を通過して胎児に移行した可能性が指摘されています。発達神経毒性についても、さらなる調査が必要です。

【意見 1－7】

人間に対しても致死量に至らない微量な濃度でも、胎児の脳の発達に影響を及ぼす可能性がないのか、内外の文献調査もし、評価してほしい。そして、少しでも影響があるようであれば、予防原則に照らして規制措置を講じていただきたい。また、分析して因果関係が判明しない場合でも、疫学調査の結果も判断材料として採用して欲しい。化学会社の調査結果や資料によらず、それ以外の調査結果や客観的データを重視してください。

④繁殖能への影響について

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
【意見 1－1】 拡張型 1 世代繁殖試験の 300ppm 以上での着床数減少を根拠として繁殖毒性ありとの判断をしたのは不適切、2 世代繁殖試験（0, 100, 200, 700 ppm）のいずれの用量においても繁殖能に対する影響が認められていないことと矛盾。 【意見 1－2】 日本は少子化がすすみ、人口減少は甚だしい。 特にネオニコチノイド系農薬の生殖器への侵襲は、もっともはやく（マウスへの投与では、一瞬で子宮に届く）、侵襲も大きい。虫より小さい卵子や精子への影響をどのように評価するのか、疑問である。農薬の少子化への影響をどのように評価しているのかを教えてください。	【回答 1】 拡張 1 世代繁殖試験において、300 ppm 以上投与群で認められた着床数の減少について、背景データの範囲内と報告されているものの、対照群に対して統計学的に有意な減少がみられることから毒性影響とするとともに、繁殖能に対する影響と判断しました。FDA においても、着床数の減少を基に繁殖能に対する無毒性量を 100 ppm（8 mg/kg 体重/日）と評価しています。 また、卵子や精子への影響については、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の病理組織学的検査において、卵巣、精巣等に検体投与による毒性影響は認められませんでした。

⑤公表文献の収集、評価への使用等について

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
【意見 1－1】 企業が不利益な論文が参照されなかった反省に立ち、ガイドラインの改訂が行われたが、利益相反などに抵触する農薬企業が公表文献の収集、選択、評価をしている事については改善されていない。 ※参照：ダイオキシン環境ホルモン対策国民会議 「農薬再評価制度における公表文献の収集、選択等についての提言書」 (https://kokumin-kaigi.org/?page_id=10655)。 食の安全に責任を負う食品安全委員会が、利害関係なく専門知識を有する第三者による委員会を設置し、公表文献の収集、選択、分類を公開制のもとに、透明度を高く過程と結果を示してほしい。 【意見 1－2】 再評価の対象となる論文で、農薬企業にとって問題あるものが対象から外されていると食品安全に係る研究者の記事を読みました。他国の研究者から論文が引用される研究者です。翻り、日本では再評価にあたり、標題の問題を指摘する論文を除いた情報で検討するのであれば当然問題ある農薬でも「問題なし」として再承認されてしまうということになると考えます。これではせっかくの良い制度ができて意味がないと思います。日本の安全委員会が日本人に対して注意を払わないのか非常に問題だと思っています。よくよくご検討願います。 【意見 1－3】 100P の 15 行目以降に、ADI と ARfD の根拠が述べられていますが、評価に先立つ文献収集を申請者が行い、その過程で評価を行うために有用と思われる論文が数多く省かれ評価が行われたことが、すでに明らかとなっています。申請者は農薬メーカー	【回答 1】 農薬の再評価申請に際して提出される資料については、農薬製品の安全性について一義的に責任を持つ立場にある農薬メーカーが収集し、農林水産省に提出することとされています。 そのうち公表文献に関する資料については、公表文献の使用に関する一貫性及び透明性を確保できるよう、公表文献の収集・選択の手順を明確化したガイドライン（「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン」（令和 3 年 9 月 22 日農業資材審議会農薬分科会決定））を農林水産省が示しており、公表文献が適切に収集・選択されたかを農林水産省が確認した上で、他の評価資料と合わせて食品安全委員会に提出されます。 また、農林水産省における公表文献に関する情報を募集する仕組みにより、食品安全委員会等で審議に活用する公表文献の網羅性がさらに高まるものと考えています。 一方、食品安全委員会では、農薬第一専門調査会が策定した公表文献の取扱いに関するガイダンス（「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて」（令和 3 年 3 月 18 日農薬第一専門調査会決定））に基づき、提出された公表文献に加え、公表文献報告書を精査し、追加で必要とされる公表文献等の提出を求めるとともに、委員及び専門委員等から関連文献の提供も求めることとしており、検討対象となった文献については、評価の目的との適合性及び結果の信頼性に対する検討を行い、使用可能かを判断することとしています。 食品安全委員会での公表文献の評価にあたっては、食品安全委員会決定文書（「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

であり、動物実験は行うことができて、ヒトの健康影響については専門外です。委員の皆様は健康影響の専門家であり、最後の砦です。前述のごとく、今までに申請者の提出したデータのみでは不十分です。データが揃うまで評価書の確定は保留するのが妥当だと思います。 【意見 1－4】 安全基準の基となる一日摂取許容量 ADI をこれまでと同じ 0.057 mg/kg/day に設定したイミダクロプリドの評価書案について、以下のような問題点があため、再評価をし直すことを要望する。 1. 農薬再評価における公表文献の収集、選択、評価の問題点 農薬再評価における最新の科学情報の基となる公表文献報告書は、農水省が指定したガイドラインに従い農薬企業が作成し、農水省が内容を確認した上で、各リスク評価機関に提出されている。しかし 2022 年末に公開されたイミダクロプリドやクロチアニジンの報告書には不適切な事例があった。イミダクロプリドでは、毒性の高い代謝物デスニトロ体の重要な文献が複数不足しており、ヒトのニコチン性アセチルコリン受容体にイミダクロプリドが直接作用する培養系の論文も含まれていなかった。クロチアニジンでは、神戸大学・星信彦教授らの論文が複数入っておらず、掲載された論文においても間違った評価が記載されていた（日本内分泌攪乱物質学会ニュースレター参照 https://jsedr.org/news_letter/NL25-4.pdf）。公表文献の収集は検索サイトで誰がやっても同じだが、最初の段階で削除された文献情報は報告書に一切記載されないため、企業が不利益な論文を除く可能性がある。その後、ガイドラインが一部改訂、文献の一般公募が始まったが、利益相反のある農薬企業が公表文献の収集、選択、評価まで実施することによって変わりはなく、根本的な解決になっておらず同様な事例が起こ	委員会決定）及び「食品安全委員会の公開について」（平成15年7月1日食品安全委員会決定）に基づき、利益相反の無い委員・専門委員等が実施し、可能な範囲で議事録や資料を公開しているところであり、その透明性及び信頼性は十分確保されているものと考えています。
--	--

る可能性が高い。ヒトの健康について責任を担う食品安全委員会が、利害関係のない専門知識を有する第三者による委員会を設置し、公表文献の収集、選択及び分類を行い、その過程及び結果の全てを公開することが必要と考える。 同趣旨他 6 件	
【意見 2－1】 GLP 試験は国際的に確立されているが、古典的な試験法に基づいており、不足している新しい情報で補う必要がある。にもかかわらず「試験方法が異なる」として新しい知見を排除している。これは「最良のリスク評価」ではないのではないか。 無毒性量以下で実施した論文の用量設定が少ない場合も、類似した複数の論文で相互に補えるので、生物科学的有害性の有無判定をする過程を、委員会が公開の場で示すことは必須である。 培養系の文献 4 報も「参考にはなるが～使用しない」に分類。しかし OECD や欧米では、培養系を重視した発達神経毒性試験を重視。使用すべきではないか。 【意見 2－2】 致死量による基準値算定方法を根拠とする評価方法が食品の安全性評価に妥当・適切であるかどうか、安全安心して人が食べて良い基準を判断・示す立場の食品安全委員会がその責務を果たすためには、既に不十分な根拠となっており、評価方法を見直す、または、無毒清涼以下での異常・行動異変の報告を取り入れて評価判断することが急務となっている現状に対応されることを求めます。無毒性量以下で異常が出る報告は評価に使用すべきです。 【意見 2－3】 また、無毒性量以下で異常が起こった文献は、用量濃度が 1、2 用量であっても評価で使用すべきだ。発達神経毒性を示した	【回答 2】 ○公表文献の評価への使用について 「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて」（令和 3 年 3 月 18 日農薬第一専門調査会決定）に記載のとおり、公表文献の研究結果は、毒性的プロファイルや毒性影響のメカニズム解明等をはじめとして、評価に有益な情報となり得ることから、評価を最新の水準の科学的知見に基づき実施するためには、公表文献も適切に活用することが重要であると考えます。 他方、公表文献には、著者の研究目的に応じ、それぞれの方法で実施された研究結果が記載されることから、農薬の登録申請のためにリスク管理機関が定めたテストガイドラインに基づき GLP 基準に従って実施される安全性試験（以下「安全性試験」という。）と異なり、評価の目的との適合性や結果の信頼性は様々です。 このような公表文献の特性を踏まえ、その使用にあたっては、研究内容について、評価の目的との適合性及び結果の信頼性に対する十分な検討を実施することが必要であると考えます。 御意見のあった Loser ら、Kimura・Kuroda ら、Namba ら及び Saito らの文献については、第 27 回農薬第一専門調査会（令和 6 年 6 月 10 日）の資料 2 の公表文献リスト（疫学以外）では、「評価に使用しない」としていますが、Namba らの研究において得られた結果も参考に、拡張 1 世代繁殖試験で認められた聴覚驚愕反応の抑制について考察するなど、本剤の神経系

Saito ら、Namba らの論文は、4 月 9 日の公開セミナーで浅野委員が「動物の選抜方法、一群当たりの動物数、群数、投与量を裏付ける情報の不足等から、現時点では、ADI、ARfD 等のリスク評価に用いることは困難」と指摘したが。これは間違っている。動物の選抜、一群当たりの動物数、群数投与量を裏付ける情報は、原論文で記載もしくは引用文献で明らかだ。とくに Saito 論文は、ADI 以下、0.01 mg/kg/day を妊娠母マウス経由で曝露した雄仔マウスで、行動異常や脳病理にも異常が確認され、発達神経毒性を示した。Namba らの論文では、無毒性量以下 0.1 mg/kg/day を妊娠マウス経由で曝露した雄仔マウスで、行動試験 5 種中 4 種で有意な異常が確認され、海馬領域で脳の発達に重要なミクログリアの異常が示され、仔マウスの脳内でもイミダクロプリドが検出された。

培養系の文献 4 報も「参考にはなるが・・・ vitro から vivo への外挿性ということの評価も世界的に議論の途中」として「使用しない」に分類しているが、OECD や欧米では、培養系を重視した発達神経毒性試験を重視しており、不適切といえよう。「評価に使用しない」に分類された培養系の文献のうち 1 報は、イミダクロプリドがヒトの $\alpha 7$ 型ニコチン性アセチルコリン受容体にも直接作用することを示している。 $\alpha 7$ 型ニコチン性アセチルコリン受容体は、脳神経系で重要であるばかりでなく、発達期の脳の神経回路形成に重要であり、脳神経以外の免疫系、上皮系、生殖系の臓器でも重要であることが確認されているため、この論文が示唆することは大変重要であり、評価で十分に審議されるべき内容を含んでいる。この点、審議会では是非再検討して頂きたい。Arch Toxicol. 2021 Mar 29;95(6):2081-2107: doi:10.1007/s00204-021-03031-1 Functional alterations by a subgroup of neonicotinoid pesticides in human dopaminergic neurons, Dominik Loser et al.

への作用メカニズムの特徴付けにおいて有用であると考えられたことから、以下のとおり評価書案に記載し、評価の参考としています。

in vitro 研究において得られた結果は、本剤の神経系への作用メカニズムの特徴付けにおいて有用であると考えられた。

一方、これらの *in vitro* 研究で報告されている影響の生体における行動異常等の毒性影響発現への関与については現時点ではその有害性発現経路は明らかになっておらず、また、発達神経毒性に関する *in vitro battery* (発達神経毒性を検討するための一連の *in vitro* 試験群) について妥当性確認等の国際的な検討が進められているところであり、更なる知見の集積が必要であると考えられた。

In vivo 研究としては、Saito ら (2023) において、本剤を 0.01 mg/kg 体重/日の用量で妊娠マウスに飲水投与した結果、不安関連行動の変化及び学習・記憶の障害が報告された。また、Namba ら (2024) において、0.1 mg/kg 体重/日の用量で妊娠マウスに飲水投与した結果、自発運動量減少、不安増加、社交性の減少、うつ病様症状の増加が認められ、ストレスに対する適応能力の欠陥を示唆するとの報告がされた。

一方、これらの研究においては、動物の選抜方法、一群当たりの動物数、群数、投与量を裏付ける情報の不足等から、現時点では ADI、ARfD 等のリスク評価に用いることは困難であると考えられた。

○GLP試験の公開について

参照資料は、「食品安全委員会の公開について」(平成15年7月1日食品安全委員会決定)に基づき、原則として公開することとしています。公開することにより、

本来、リスク評価において情報の不足が有る場合、科学的知見をもった有識者が、様々な科学情報から補完したうえで総合的に実施するものである。GLP 試験は国際的に確立されているが、古典的な試験法に基づいており、最新の科学的情報が不足しているため、公表文献が必須となる。公表文献では研究者や専門家が GLP とは異なったプロトコールで研究を実施し、不足している新しい情報を提供している。これらの最新情報を形式的に試験方法が異なるからと排除することは、科学情報を可能な限り補完して、「最新のリスク評価」を行う目的、精神及び良心に反する行為ではないか。無毒性量以下で実施した論文の用量設定が少ない場合も、類似した複数の論文を相互に参照することで、その用量においても、生物科学的に有害性が発揮される蓋然性があるか否かの判定する過程を委員会が公開の場で示すことは、必須である。また GLP 試験結果は、非公開であるため、この試験によって安全性が確保されていると主張されても、一般国民は確認ができない。全てを公開できないにしても、GLP 試験結果で重要な部分については、国民に公開することを検討されたい。 同趣旨他 2 件	個人の秘密、企業の知的財産等が開示され特定のものに不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある資料については、非公開としております。資料のうち、試験の概要を記載した農薬ドシエ等については、「農薬の食品健康影響評価に関する事項の調査審議における留意点について」（令和 2 年 5 月 20 日農薬第一専門調査会決定）に基づき、専門調査会での審議終了後に、申請者の知的財産に係る内容がマスキングされた閲覧用資料を事務局において公開しています。
【意見 3－1】 評価書における公表文献の取り扱いについて 評価書では、最新の関連情報を含む多くの公表文献が、審議に用いられずに除外されています。実際、公表文献（疫学以外）の評価への使用について、90 報中 75 報が「使用しない」と分類されました。そのほとんどが、最新の科学的手法を用いて得られた知見です。残留農薬のリスク評価において OECD と GLP に準拠した動物試験が重視されるようになった背景と、それに偏重することの不適切性は、国内外で指摘されています（遠山ほ	【回答 3】 残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の使用については、「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて」（令和 3 年 3 月 18 日農薬第一専門調査会決定）に記載されているように、当該公表文献に記載された研究内容について、結果の再現性、安全性試験成績との整合性、当該研究結果の毒性学的意義も踏まえて、評価への使用可能性を総合的に判断することとなります。 調査会の開催にあたっては、資料案が調査会の専門委員等全員に事前に送付さ

か、科学，92: 256-273, 2022)。 一例として、今回除外された論文(Saito et al., 2023)は、飲水投与方法が「一番のネック」との一言で除外されていますが、委員会はこの論文について深く議論することなく追認しています。一用量(0.01 mg/kg/日)という不十分な点はあるものの極めて低い用量で影響が観察されていること、ポジティブコントロールとしてニコチンを使用し、行動試験バッテリーを駆使して行動異常を発見するとともに、その異常には免疫組織学的変化の裏付けがあることが病理組織学的に示されています。ちなみに、この論文は日本でも有数の行動毒性学研究室（筆者とは無関係）の学術論文です。この論文の事前評価では、「エンドポイントの毒性学的な意義が不明」「情報の欠如」との記載があります。委員会では、排除の論理に従うのではなく、人の健康を護るという視点から、最新の知見を取り入れて、エキスパートジャッジの観点で総合的にリスク評価を行う必要があるのではないのでしょうか？ 【意見3－2】 イミダクロプリドの農薬再評価における文献の扱いについて イミダクロプリドの2024年6月10日の農薬専門調査会審議前に、疫学以外の公表文献が「評価に使用しない」「評価に使用する可能性あり」に分類されているが、事前に分類するのではなく、審議のなかで調査員全員によって評価すべきではないか。疫学以外の文献90報中75報が「使用しない」とされ、わずか15報のみが「使用する可能性有り」になっており、収集した新しい科学情報のほとんど排除されている。 その内訳をみると専門調査委員が提案した文献ですら10報中6報が「使用しない」になっていた。リスク評価機関から提出された区分bの文献40報中33報が「使用しない」、7報のみ「使用する可能性有り」となっていた。さらに無毒性量以下で異常を報告した文献が11報あったが、「使用する	れ、専門委員等の意見を取りまとめた資料が調査会資料とされます。「専門委員等からの情報提供により追加された文献」とされたものは、専門委員により追加された文献のほか、海外評価書に引用されていることから追加されたものであり、公表文献リストに追加し、専門委員に事前送付した段階では、評価への使用可能性については検討されていません。これらの文献については、資料の事前送付後、各専門委員等が内容を一つ一つ事前に確認し、評価への使用可能性を総合的に判断し、「評価に使用しない文献」と分類されました。 また、公表文献リストは、文献概要のほか、評価の目的との適合性及び結果の信頼性、評価書への記載に係る論点等を整理した資料であり、調査会において公表文献以外の安全性試験成績によって得られている知見とあわせて検討され、必要に応じ、公表文献の内容を評価書に記載しています。「評価に使用しない文献」とした文献も、内容は一つ一つ原著が検討されており、一部評価書の中にとりあげることもあります。 一部の論文については、専門委員による検討の結果、「動物の選抜方法、一群当たりの動物数、群数、投与量を裏付ける情報の不足等から、現時点ではADI、ARfD等のリスク評価に用いることは困難」とされ、そのように評価書案に記載されました。 ガイダンスにおいても、「公表文献の研究結果は、毒性学的プロファイルや毒性影響のメカニズム解明等をはじめとして、評価に有益な情報となり得ることから、評価を最新の水準の科学的知見に基づき実施するためには、公表文献も適切に活用することが重要である。」とされているところであり、その取扱い等が整理されています。いずれの毒性評価についても、GLP毒性試験結果と併せて総合的に判断しました。 なお、審議の過程については、調査会で使用した公表文献のリストや議事録、評
--	---

可能性有り」はたったの 1 報で、10 報が「使用しない」に分類されていた。 専門委員会で文献の妥当性の審議前に分類するのは不適切ではないか。疫学以外の文献資料には『事前にいただいた御意見を踏まえ、「研究結果の分類」及び「分類の判断理由」の案を記載しました』と書いてあるが、これは一体誰の意見を記載したのだろうか。4 月 9 日の食品安全委員会の公開セミナーの質疑では、この件問い合わせたところ、事前に審査員に文献資料を全て渡したと回答していたが、専門調査員が提案した文献すら 10 報中 6 報を「使用しない」に分類していたことはどうして起こったのか、お答えいただきたい。 【意見 3－3】 文献が事前に分類されているが、審議において調査員自身が評価すべき。 疫学以外の文献 90 報中 75 報が「使用しない」15 報「使用する可能性有り」 新しい科学情報がほとんど排除されている。 専門調査委員提案文献でも 10 報中 6 報が「使用しない」。 リスク評価機関提出の区分 b の文献 40 報中 33 報が「使用しない」、7 報「使用する可能性有り」。 無毒性量以下での異常報告文献の 11 報うち「使用する可能性有り」1 報、10 報が「使用しない」に分類。 審議前に分類するのは不適切と考える。疫学以外の文献資料も専門調査員提案文献が「使用しない」に分類された事に疑問があるし、意見を書いた主体が明確でない。 【意見 3－4】 安全基準の基となる一日摂取許容量 ADI をこれまでと同じ 0.057mg/kg/day に設定したイミダクロプリドの再評価案について、反対です。 イミダクロプリドに係る食品健康影響評価に関する審議結果案では、安全基準の基	価書案にて、確認することができます。
---	---------------------------

となる一日許容摂取量 ADI をこれまでと同じ 0.05mg/kg/day となっています。 動物実験で、哺乳類への毒性を示す公表文献が多数あったのに、使用されなかったせいと考えられます。食品安全委員会の評価に集まった公表文献が多数あったのに、評価に使用されなかったせいと考えられます。90 報のうち審議前に「使用しない」が 75 報「使用する可能性あり」が 15 報に分類されていました。また無毒性量よりも低い濃度で、異常が出た論文が 11 報あったのに、10 報は「使用しない」に分類されていました。文献の扱いについては、事前に分類するのではなく、審議の中で調査員全員によって、評価すべきではないでしょうか。 同趣旨他 5 件	
---	--

⑥疫学研究について

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
【意見 1】 84P以降に、ヒトにおける知見が記載されているのは評価できます。しかし90Pの「いずれの事象（疾病等）についても、イミダクロプリドばく露との因果関係に関する証拠は不十分であると判断した。」という記述は不適切です。疫学研究という研究デザインでは関連は示すことができても因果関係は示すことができないというのは常識です。それでも各国が公的なプロジェクトとして税金を使って疫学研究を行うのは、結果からなんらかの示唆を得ることができるという暗黙の了解があるからで、十分な安全性の根拠が示されるまで、関連があるかもしれないとして取り扱います。農薬抄録の古いデータは今の時代にそぐわないし、イミダクロプリドの摂取と発達毒性や代謝毒性について関連があることを示す査読付き論文は複数あり、申請者は現代の最先端の技術に基づく実験を実施し反論する義務があると考えます。それまで、関連を否定する科学的根拠を政府は持たないことを明記し、ADIおよびARfDについてより慎重な値を設定する等の措置が必要と考えます。 食品健康影響評価について99Pに、「ヒトにおける知見について、イミダクロプリドの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す所見はなかった。」とありますが、この表現は妥当とはいえません。疫学研究で関連がみられています。書き直すとすれば、イミダクロプリドの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す所見がいくつかみられたものの確定的ではなかった、が妥当な表現ではないでしょうか。	【回答 1】 公表文献の食品健康影響評価への使用については、「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて」（令和3年3月18日農薬第一専門調査会決定）に基づき検討を行っております。 疫学研究のうち、一部の研究では、イミダクロプリドばく露と事象（疾病等）との間に統計学的に有意な正又は負の関連が認められましたが、比較した関連の数に比べてサンプルサイズが大きいこと、ばく露量の推定において用いられている情報が限定的であること、同一の事象（疾病等）についての研究が複数存在せず結果の一致性を確認できないこと等の理由から、いずれの事象（疾病等）についても、イミダクロプリドばく露との因果関係に関する証拠は不十分であると判断しました。 これらの疫学研究では、イミダクロプリドばく露評価として、食品を通じた摂取に限定せず、吸入ばく露等を含む摂取経路を限定しない把握方法が用いられていました。食品を通じたばく露に限定したばく露レベルはそれよりも一般に低いと考えられることから、「ヒトにおける知見について、イミダクロプリドの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す所見はなかった。」と記載していましたが、ばく露の把握方法の違いに関する説明が不十分であったため、評価書案Ⅱ.15.(1)にイミダクロプリドばく露の把握方法を追記し、評価書案Ⅱ.15.(1)⑬の後に記載の疫学研究のまとめを修正しました。 なお、残留農薬のリスク評価に関し、疫学研究結果の取扱いは、海外評価機関において、有効成分の多さ、ばく露測定の欠如や難しさ等に起因する困難さによ

	り、依然として議論が進められている段階にあることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。
--	---

⑦代謝物の毒性について

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
【意見 1－1】 高毒性の代謝物デスニトロ・イミダクロプリド M01 は、動物体内や農産物で高頻度に検出され、この毒性試験は、急性毒性、遺伝毒性しか調べておらず不十分。 【意見 1－2】 イミダクロプリドの代謝物による毒性の論文も不足しており、ヒトが摂取した場合を考慮しているとは思えない評価です。 農薬再評価は、未来の子どもたちにとって非常に有益なものになるであろうと思われるのに対して、使い方によっては人体に有毒なものに対しお墨付きを与えることになるため、より慎重におこなっていただきたい。 急性毒性、遺伝毒性しか調べず、発達神経毒性を除外することは、成長期の子どもが摂取することを果たして考慮しているのかと甚だ疑問である。 決して企業の利益ではなく、良心に反することなく未来への財産となるような評価をしていただきたい。 【意見 1－3】 さらに原体より高毒性の代謝物デスニトロ・イミダクロプリド M01 は、毒物ニコチンとほぼ同じ毒性をもち、動物体内や農産物で高頻度に検出されているが、この毒性試験は、急性毒性、遺伝毒性しか調べておらず不十分と考える。 【意見 1－4】 44P の分布で、肝臓、腎臓、肺、皮膚及び血漿で比較的高かったとの記載があります。表 46 には、腎臓においては主にイミダクロプリドが主に滞留し、肝臓では速やかに代謝され M01 という哺乳類への毒性が強い物質が主に滞留することが示され、肝臓と腎臓に毒性の懸念があります。最初にイ	【回答 1】 代謝物 M01 の毒性試験は急性毒性、遺伝毒性のみですが、ラットの動物体内動態試験において肝臓で 19.1%TRR ～ 23.3%TRR 認められており、イミダクロプリドを投与したラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験等各試験により代謝物 M01 の毒性を含めた評価がなされていると考えます。 また、評価に用いた試験成績について、一部を除きほとんどが適正に運営管理されていると認められる GLP (Good Laboratory Practice) に対応した試験施設等において実施された試験成績であること、評価に用いた試験成績において、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ましたが、イミダクロプリドの代謝・毒性プロファイルを適切に把握できることから、評価は可能と判断しました。

ミダクロプリドが農薬登録された 1992 年当時の農薬抄録のデータは古すぎます。現在の医学レベルに合った腎臓、肝臓の病理所見とそれに基づく無毒性量の記載が必要と考えます。	
---	--

⑧許容一日摂取量（ADI）について

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
【意見 1】 安全基準の基となる一日摂取許容量 ADI をこれまでと同じ 0.057mg/kg/day に設定したイミダクロプリドの評価書案について、反対です。世界が規制・禁止を進める中、その動きに反しています。 同趣旨他 4 件	【回答 1】 食品安全委員会では、「残留農薬に関する食品健康影響評価指針」（令和元年10月 1 日付け食品安全委員会決定）及び「動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針」（平成30年 4 月10日付け食品安全委員会決定）に基づき、リスク管理機関から提出された適切な資料を用いて、海外の評価結果も参考に、農薬及び動物用医薬品の評価を行っています。 食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の5.7 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.057 mg/kg体重/日をADIと設定しました。 また、食品安全委員会は、今回設定したADIに基づき適切なリスク管理措置が実施されれば、残留した本剤の食品を介した安全性は担保され则认为します。

⑨急性参照用量（ARfD）について

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
【意見 1】 本化合物の評価において急性参照用量を設定するに際して最も信頼性の高い試験はラットを用いた急性神経毒性試験である。ラット急性神経毒性試験では各群の動物数が雌雄各 12-18 匹で 3 段階以上の用量が設定されていること、投与後の観察項目が病理学的検査を含み詳細であること、無毒性量と明らかな毒性が観察される用量が含まれていることなどから、急性参照用量を設定する根拠試験としては、急性神経毒性試験がある場合には一般薬理試験（片性か両性、例数が 3-5 例）、急性毒性試験（両性、例数 5-10）、発生毒性試験（片性、例数が 16-25）よりも急性神経毒性試験のほうが優先度は高い。	【回答 1】 食品安全委員会では、「農薬の急性参照用量設定における基本的考え方」（平成 26 年 2 月 14 日農薬専門調査会決定）に基づき、ARfD 設定に当たっての基本方針として、 ①入手可能な全試験結果から、評価対象農薬の毒性プロファイルを検討し、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響を ARfD 設定のエンドポイントとして選定し、 ②選定したエンドポイントの中から、最小毒性量又は無毒性量が最も低いエンドポイントを ARfD 設定の根拠とすることとしています。 イミダクロプリドについては、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄で身震い（trembling）が投与 1 週以降に認められていることから、食品安全委員会は本所見を ARfD のエンドポイントと判断しました。その結果、イミダクロプリドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 7.7 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.077 mg/kg 体重を ARfD と設定しました。
【意見 2】 急性参照量をイヌの 90 日反復投与毒性試験の無毒性量を雄 7.7、雌 7.9 mg/kg bw に基づいて提案している。この数値は 90 日間の平均値であり、単回の影響を考慮したものとは考えられない。公開されている抄録によると、雄で 2.0 kg、雌で 2.9 kg の体重増加が奉公されているが、給餌量は試験期間中に一度しか増加させていないようである。急性参照量の根拠としては投与開始時の体重を用いて摂餌量(2kg/週と思われる)を用いて計算する必要がある。	【回答 2】 イヌを用いた 90 日反復投与毒性試験で認められた身震い（trembling）はイミダクロプリドの単回投与により生じる可能性がある判断しました。本試験では、個体別の発現日及び症状が発現した際の検体摂取量が報告されていないことから平均検体摂取量を使用しました。

⑩意見・情報の募集期間等について

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
【意見 1】 先進国では重要なパブコメは 2 ヶ月くらいの期間をおき、字数制限なども内閣府のような制約が課されません。 しっかりとステークホルダーがコメントを出せるように延長すらされることもあります。 しかし、日本では企業の要望通りの政策をすることがあなた方の仕事になってしまい、市民やさまざまな専門家の評価は騒音にしか感じられないのでしょうか。 だから、通常ではコメントすることに困難を覚えるようなわずかな期間と方法でコメントを募集するようなやり方になってしまうのでしょうか。 しかし、これで本当にしっかりとした政策は作れるのでしょうか？	【回答 1】 食品安全委員会では、食品安全基本法第21条第 1 項に規定する基本的事項に基づき、意見・情報募集を実施しており、実施期間は行政手続法に基づく意見公募手続きにならない、原則30日間とすることとしています。 また、意見・情報の提出に当たり、文字数制限はございませんが、システムの制約上、電子メールフォームの場合、「御意見・情報」の欄に記載できる文字数は500文字となっていますので、超過する場合には、分割して送信をしてください。

⑪リスク評価について

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
【意見 1】 ・今後のリスク評価のあり方について 他の優れた公表論文の採否に関しても、OECD・GLPの準拠を絶対的な基準として扱い、形式的・機械的な論理で論文の選択とADI（一日摂取許容量）の算出を行っているように見受けられます。もしそうであれば、最新の学術的知見に基づいて総合的に議論する専門家会合は不要となるでしょう。今後のリスク評価においては、評価書案についてパブリックコメントを求めるという現在の方式に加え、関連学術団体等の協力を得て科学的アドバイザリーボードを設け、ピアレビューを行う方式を取り入れることをご検討いただきたいと思います。	【回答 1】 今後のリスク評価のあり方について、御意見ありがとうございます。 頂いた御意見も踏まえ、どのようなリスク評価が最適かについては、今後も検証を続けてまいります。 なお、公表文献の評価への使用については、⑤の【回答 2】の回答のとおりです。

B：リスク管理に関するもの

意見・情報の概要	食品安全委員会の回答
【意見 1－1】 ネオニコチノイド系の薬の問題は動物より昆虫でしょう こんな審査結果意味が無い 【意見 1－2】 突然、内閣府食品安全委員会事務局評価第一課農薬評価室内 「イミダクロプリドの食品健康影響評価」 意見募集担当 様へ メールを拝送することをお許してください。 早速、「イミダクロプリドに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）」について拝見して、サイエンスに掲載された論文で 1993 年から水田などで使われ始めたネオニコチノイドが宍道湖に流れ、動物プランクトンを激減させ、それを餌としているワカサギの激減につながったことが書かれているのでネオニコチノイド系殺虫剤のイミダクロプリドの使用と販売を禁止してください。 それから、遺伝子組み換え、グリホサート系除草剤、ネオニコチノイド系農薬、PFAS を含む水、PFAS 含む下水汚泥肥料、防カビ剤、ゲノム編集、重イオンビーム、成長ホルモン剤、成長促進剤、その他のものを実験用動物に平均寿命後まで使用した、あるいは摂取したものを比較した数値、グラフ、図、文書、手話、動画公開して、いつでも、だれでも、見られるようにして、平均寿命前に亡くなったものの使用、輸出入、作ることやめてください。 以上、お忙しい中最後までご高覧下さりありがとうございます。 【意見 1－3】 評価・判断を実施するにあたり、人間を含む生物・環境への影響の大きさを総合してこの役務に望む必要があることを先ず考えて戴きたい。	【回答 1】 食品安全委員会では、食品を介した農薬及び動物用医薬品の摂取による人の健康への影響について評価を行っています。 農薬の登録、動物用医薬品の使用、蜜蜂、生態系及び環境への影響並びに基準値設定に関するご意見は、リスク管理に係るものと考えられることから、農林水産省、環境省及び消費者庁に情報提供いたします。

人が人工化学物質であるイミダクロプリドを含むネオニコチノイド系農薬の特徴である浸透性の為、食物からの摂取曝露総量が増える可能性が及ぼす害に対する評価は出来ているのか、評価方法の妥当性まで、各個別成分を再評価する毎に検討すべきと考える。

【意見 1－4】

ネオニコチノイド系農薬イミダクロプリドによる脳の神経細胞や伝達物質への影響を心配しています。致死量の評価だけでなく、蜜蜂や昆虫の行動への影響も調べて評価していただきたい。

【意見 1－5】

浸透性が高いという農薬でもあることから、植物につく虫の直接的影響だけでなく、環境（地下水など）への影響も評価対象にしてください。

【意見 1－6】

各国が規制強化、使用禁止もされている危険な農薬ですので、日本もぜひ使用禁止にするようお願いします。

【意見 1－7】

イミダクロプリドは、ネオニコチノイド系農薬です。昆虫への強い毒性は、人体にも深刻な影響をもたらします。農地に使用された農薬は水に溶け、地下水、河川、海へと広がり、魚など、広範囲の生態系・生き物を汚染します。しかもその毒性は数ヶ月から数年間、その毒性が持続しますし、生物濃縮により、毒性が蓄積し、他の殺虫剤や殺菌剤と併用することで、無脊椎動物への毒性に相乗効果が生じる場合もあります。生き物に対する影響は大きく、少量でも悪影響があります。害虫だけでなく、益虫や、生態系そのものを破壊する危険性が高いのです。EU では使用禁止などの規制強化が行われ、韓国など世界中で、規制強化が行われている中、日本だけが逆行し、規

制強化ではなく、規制緩和が行われ、人体と生態系に対し、悪影響を及ぼしています。 ネオニコチノイド系農薬は、全面的に使用禁止にすべきです。 【意見 1－8】 妊婦さんの胎児は、体重が 1/20～50 kg であるのに、大人の成人 60 kg での農薬の基準は胎児にとって高濃度になり、非常に危険である。 【意見 1－9】 また、大人の体重で換算して、残留農薬の基準を算定したと聞いた。 日本の農薬の基準は規制緩和で緩く、お茶やイチゴなど海外の 300 倍もの基準であるが、外国人よりも 300 倍も身体が多い筈がない。このことをどのように評価して定めたかを教えていただきたい。 加えて、大人の基準はあるが、こどもの体重の場合の基準をどのように算定しているのかを、委員会としてどのように計算したかを教えてほしい。 とにかく、委員会のメンバーは少子化への影響を考え、少子化を防止しようという考えはあるかということも、最後に問いたい。 リスク管理に関する意見他 2 件	
--	--

C：その他

意見・情報の概要
【意見１－１】 あなたたちがやる事全てに反対します。 市民国民 日本人を世代を超えて生きれる環境を考えた制作ならば賛同します 【意見１－２】 ネオニコチノイド系農薬に起因するがん罹患が広く認識され、米国ではモンサントを買収したバイエルが訴訟で敗訴し続け、膨大な賠償金支払いに直面しています。そのような農薬を販売する企業を守るために、判断のベースとなる調査資料から危険を報せる資料を省いていては、正当な判断はできません。企業のために消費者の命を差し出すなら暗黒世界、いったい地球をどうするつもりでしょう？ 【意見１－３】 いつも危険な毒物から人々を守っていただき、ありがとうございます。 パブコメも、簡単に意見を送れるよう工夫していただき、大変助かります。 善意とご尽力に、心より感謝申し上げます。 その他の意見他 2 件
食品安全委員会の回答
【回答１】 御意見ありがとうございました。