

食品安全委員会農薬専門調査会 確認評価第一部会 第4回会合議事録

1. 日時 平成19年2月16日(金) 14:55～17:03

2. 場所 食品安全委員会中会議室

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)

三枝座長、白井専門委員、大谷専門委員、佐々木専門委員、玉井専門委員、
中澤専門委員、松本専門委員

(他部会からの専門委員)

小澤専門委員、上路専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、本間委員

(事務局)

日野事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官

5. 配布資料

資料1 イミダクロプリド安全性評価資料(非公表)

6. 議事内容

○三枝座長 それでは、引き続いて評価部会を行いたいと思います。

では、事務局の方から資料の確認をお願いします。

○都築課長補佐 お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿ほか、資料1
「イミダクロプリド農薬評価書(案)」を配付しておりますので御確認願います。

○三枝座長 ありがとうございます。では、イミダクロプリドの食品健康影響評価につい

て審議を始めたいと思います。

まず、経緯を含めて事務局の方から御説明をお願いいたします。

○都築課長補佐 評価書の3ページを御覧いただけますでしょうか。

イミダクロプリドは、1992年に初回の農薬登録がされております。そして、2006年3月17日に稲に対する適用拡大申請がなされております。

この剤につきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されておりますので、確認評価部会で審議をいただくということになっております。

これは、暫定基準の告示の施行に伴いまして、平成18年9月4日に厚生労働省から意見聴取をされております。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。それでは、順次説明させていただいて、審議したいと思います。よろしく申し上げます。

○都築課長補佐 それでは、評価書の5ページを開けていただけますでしょうか。

イミダクロプリドは、こういう構造をしているものでございまして、1985年に日本特殊農薬製造株式会社、現在、バイエルクロップサイエンス株式会社に社名が変わっておりますが、日本国内で開発されました剤でございます。

作用機構はニコチン様アセチルコリン受容体に対するアゴニスト作用でございます。広く使われている剤でございまして、穀類の種子粉衣剤ですとか、フロアブル製剤等として使用されています。

今回は、稲に対する適用拡大申請でございます。従来から稲の適用はあったんですけれども、今回、散布の方法を変えて、収穫7日前まで散布した場合について、これは基準値の上方修正に関する適用拡大申請が来ております。

それでは、以下、御説明させていただきます。

6ページ「II. 毒性等に関する科学的知見」でございます。まず、各種運命試験のところを御説明させていただきますが、用いている標識化合物は、イミダクロプリドのメチレン基の炭素を ^{14}C で標識したもの、これを $\text{met-}^{14}\text{C}$ -イミダクロプリドと申します。それから、イミダゾリジン環、5員環の方でございますが、こちらの炭素を ^{14}C で標識したものを $\text{imi-}^{14}\text{C}$ -イミダクロプリドと呼ばせていただきます。

また、代謝物 M04 イミダゾリジン環の炭素を ^{14}C で標識したものを $\text{met-}^{14}\text{C}$ -M04 と呼ばせていただきます。

それでは「1. 動物体内運命試験」についてです。

まず「(1) 薬物動態(ラット)」でございますが、ラットにメチレン基を標識したイミダクロプリドを低用量、高用量で経口投与いたしました。血漿中の T_{max} は大体 1 時間から 2 時間と少し。血漿中の放射能の消失は二相性を示しまして、第一相の $T_{1/2}$ は大体 3 時間前後です。第二相の $T_{1/2}$ は雄で 25.8~118 時間、雌で 28.6~72.6 時間という結果でございます。

それから、排泄の経路でございますが、ほぼ 48 時間以内に 90% 以上が排泄されまして、排泄経路は尿対糞が 4 対 1 といった傾向でございます。

尿排泄放射能の約 90% が 24 時間以内に排泄されるという結果になっております。

それから、胆管カニューレを施しましたラットを用いて、メチレン基を標識したイミダクロプリドを経口投与して、胆汁排泄を調べるという実験が行われております。

結果といたしましては、糞中に 4.7 %、尿中に 56%、胆汁中に 36% が排泄されております。尿中排泄が減っているというのは、これはきっと腸肝循環があるんだろうと書かれております。

「(3) 体内分布」でございます。体内の分布といたしましては、肝臓、腎臓、肺、皮膚、血漿というところで比較的高いという結果が出ております。

続いて、7 ページに移っていただきますと、代謝物についての記述がございます。

投与量を変えたり、いろいろ試験をやっているんですけども、投与の方法とか回数、それから性別にかかわらず、代謝経路が 2 種類あるということがわかっております。

第一の経路は、親骨格の酸化的な開裂によりまして、M06 というものが生成して、その後グリシン抱合を受けるというもの。

第二の経路は、イミダゾリジン環の 4 位、5 位のところに水酸基が入って行って、その後、脱水するような形で、M03 というものができる。最終的に M06 になっていくといったようなものでございます。

それから、低用量の投与群では代謝パターンに性差はほとんどないんですけども、高用量の投与群においては、雄の方が比較的代謝能力が高い。すなわち雌と比較して雄では親化合物の量が低く、結果的に M03 の量が増えるといったような結果が出ております。

「(5) 肝臓及び腎臓中の経時的代謝物分布」でございます。

高用量で投与して、その後、経時的な分布を検討いたしました。腎臓からは、親化合物のほかに、M02、M03、M06、M10 が同定されました。そのうち親化合物と M06、M10 は経時的に減って行って、M02、M03 が増加するという傾向がありました。

肝臓につきましては、M01、M05、M06、M17 が同定されました。M01 は腎中、尿

中に認められていませんので、更に代謝を受けた後に排泄されるということが考えられました。また、M17も肝臓以外で認められておりませんので、腎臓または胆汁へと排泄される前に代謝されると考えられました。

「(6) イミダクロプリド及び代謝物 M04 の薬物動態及び代謝に関する比較」というのが行われております。

M04 というのは、これまでの動物代謝の試験の中では見つかっていないものなんですけれども、構造的にイミダクロプリドの NO₂ の部分があるんですが、ここが NO になっていて、ニトロソ体なので、ひょっとしたら毒性が高いかもしれないということで、特に丁寧な試験をやられているものと思われまして、M04 と親化合物の薬物動態は非常に類似しているということが書かれております。

8 ページのところを御覧いただきますと、親化合物を 1,800ppm の用量で 1 年間投与継続いたしまして、その後、体重 1kg 当たり 80mg の標識体を単回経口投与するという試験が行われておりまして、この試験では M04 が比較的高い用量で、大体投与量の 10% ぐらい M04 が生成するというデータが出ております。

それから、非標識体を 1 年間混餌投与したマウス及びラットの尿を用いて分析をしたところ、いずれの尿中にも M04 の存在が確認されたと書いているんですが、これは非常に低い用量でしか観察されておられません。

その下に、少し気になったので「事務局より」ということで書かせていただいたんですが、先ほど申しましたマウス、ラットで尿中に M04 が微量検出されたということについて、投与した親化合物の標識体に不純物として M04 が含まれていて、尿中に認められた M04 が親化合物のものなのか、それとも代謝によってできたものなのか、はっきり識別できませんでしたという記述があります。

M04 につきましては、この試験以外では認められておりませんので、代謝物の同定定量試験の方では M04 が出ていませんので、ひょっとしたら、この投与に用いた標識化合物の合成のときだけに、アーティファクトとして入ってしまったのではないかという気はいたします。

原体混在物の組成を抄録で御確認いただきますと、こちらの方には M04 が原体混在物としては確認されておられませんので、あまりここは気にしなくていいのかなという気はいたします。

それから、8 ページの (7) のラットにおける代謝でございます。これは、イミダゾリジン環の方を標識したものについて代謝を調べているんですが、この結果も尿中の排泄が

多くて、糞中からわずかに出るということで、傾向といたしましては、標識部位にかかわらず、同じような排泄、代謝のされ方をされていると考えていいのではないかと思います。

一旦ここで切ります。

○三枝座長 ありがとうございます。今、御説明いただきましたけれども、玉井先生、何かございますか。

○玉井専門委員 それでは、幾つか気づいたことを述べさせていただきます。

最初の「(1) 薬物動態(ラット)」ですけれども、非常にわかりやすい体内動態で、1mg 及び 20mg/kg で投与しても、大体比例する形ですので、もし可能だったら線形性を示す体内動態であったぐらいを書いておくと、安全性がわかるような感じがします。

次の「(2) 排泄」ですけれども、非常に細かくて恐縮なんですけれども、尿と糞の割合が約 4:1 と書いてあるんですけれども、この数字を書く必要があるかどうかということ。そして、農薬抄録の代謝の 27 ページの対応するデータを見ると、3:1 のような気がしますので、結構幅があるので、わざわざ 4:1 と書くのは、3:1 か 4:1 の間ぐらいで書くのか、その辺はどちらがいいかわからないけれども、4:1 と書いてしまうと、データと少しそぐわないかなという気がします。それが気づいたところです。

あと「(3) 体内分布」の 7 ページの 2 行目ですけれども「大部分の臓器・組織内において最初の測定時点で」と書いてあるんですけれども、最初の測定時点ではなくて、実際には 0.67 時間と書いてあるので、はっきりした時間で書いたらどうかと思いました。

もう一つは、代謝のところ、ちょっとややこしいんですけれども、まず「(4) 代謝物同定・定量」のところ、これは日本語の問題になるんですけれども、22 行目のところで「20mg/kg 体重投与群では、雄において親化合物の代謝能力が高い」というところで「親化合物の」という言葉は要らないような気がするんですが、いかがでしょうか。

もう一つは、次の「即ち、雌と比較して雄では親化合物の量が低く、その結果として M03 の」とありますけれども「その結果として」というのも本当かどうかかわからないので、これも要らないのではないかと思います。日本語の問題で、それが気づいたことです。

次の(5) はいいんですが、(6) の M04 関係のところなんですけれども、はっきりいってデータがいろいろあって解釈が難しいんですけれども、1 つ表現として 8 ページの 11 行目のところの「その結果、高用量単回投与では M04 は生成されなかったが」とはっきり書いてあるんですけれども、抄録の代謝の 47 ページのところを見ると、¹⁴C 標識の高用量 150mg/kg 体重で単回投与すると、尿中から還元体 M04 が少ないんですけれども、投与放射能の約 0.04% の量で認められたとはっきり書いてあるので、ここでこういうふう

に生成されなかったがと書いてしまっていていいかどうかというのは、ちょっと疑問です。

そして「事務局より」と四角で書いてあるところですけども、この解釈は本当に難しく、例えば抄録の代謝の 48 ページの表 5 を見てみますと、試験群 4 というところがあって、ここで 1 年間混餌投与で ^{14}C 標識を投与すると、80mg/kg で M04 が最大 17%まで出てきてしまいますね。結構出てきていることは出てきているんですけども、この解釈は、ちょっとわからなくて、例えば抄録の 49 ページの (4) のところにも M04 について書いてあるんですけども、結局、長期間投与したときに認められるというのは結果としてあるということなんですけれども、試験 4 の方法なんですけれども、1 年間、普通の非標識体を投与して、最後に一度だけ ^{14}C を落としたと思うんです。

ということは、結果として検出しているのは、1 回投与した ^{14}C だけですので、長期間投与だから出てきた代謝物という表現が意味がわかりにくい。

しかも、さっき申しましたように、代謝 47 ページのところに書いてあるように、150mg/kg は非常に大きい量ですね。これを投与しても 0.04%しか出てきていないので、代謝が簡単に飽和したと言っていていいかどうかもわからないところがあって、ここをどう締めくくったらいいか、私もわからないところなんですけれども、これを全体として説明しやすいのは、1 年間で M04 を生成するような代謝酵素がこの化合物によって誘導されたみたいなことになってしまうんです。でも、それをはっきりと言えないので、M04 をピックアップして説明を加えるか、あるいは消してしまうか、どうしたらいいか私自身も今はわからないんですけども、どうなんでしょうか。

○三枝座長 かなり重要なポイントだと思うんですけども、本当に表現も事務局でも困っていますように、コンタミなのか代謝物なのかというところで、例えば代謝の 47 ページではコンタミかなと考えたりして、それで 49 ページでははっきりと代謝物だと言い切っているところがありまして、先生がおっしゃるように、長期投与で代謝酵素が誘導されて、こんなものが出てくる可能性というのもありますし、なかなか評価が難しいと思うんです。小澤先生、何か御意見はございますか。

○小澤専門委員 確かにこれは申請者がまとめるときに、大分いろいろなことに振り回されている感じがしまして、一つ一つ、今、玉井先生から御指摘いただいたことは思い返してみると、もっともだと思います。

それで、ここは「事務局より」の「M04 が親化合物の代謝産物であると結論付けることはできない」というところをオミットしてしまえばいいのかなと最初は考えたんですけども、むしろ一回申請者に聞いた方がいいんじゃないかという気もしています。

というのは、一番の根拠は代謝の 48 ページの表 5 のところで、玉井先生が触れられたように、これは時間依存的に M04 が増えてきている。それも顕著に増えてきているということ。

それから、1 年間コールドのものを混餌投与した後にラベル体を標識して、ですから 17.24 という数値の根拠になるのはホットであるということは明らかなので、このデータを見せていただくと、これが単純に混在物によると結論するのは、ちょっと無理ではないかという気がしてくるわけなので、ここはどういうふう聞くかというのは、少しひねらなければいけませんけれども、M04 が生成する代謝経路について再考察してくださいということになるんですけれども、その前置きのところを後で考えたいと思います。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。これは、いかがいたしましょうか。事務局の方から申請者の方に、今、お話があったようなことを問い合わせさせていただくことは可能ですか。

○都築課長補佐 可能です。ちょっとデータの見方で小澤先生に確認したいんですけれども、代謝 48 ページの回収放射能、表の一番下の欄に回収放射能が 16.91 %、55.05 %、7.80%とあって、24 時間以内に、多分 8 割から 9 割ぐらい抜けてしまって、その中で大体 10%ぐらいが M04 であるというような見方でいいんですかね。

○小澤専門委員 なるほど、すみませんが、ちょっとお待ちください。考え直します。

回収放射能ですが、これは尿中と糞中を足したものになりますか。違いますね、これは別々ですね。

それで、回収放射能というのが、この試験群についての尿なんです。それで 16.1%回収されているので、これはどう見ればいいんですかね、次の時間帯が 55.05 回収されているとなっていますね。ですから、かけ算をするんですか、55.05 かける 0.1141 ですか。

○都築課長補佐 そうです。

○小澤専門委員 そういうことになりますね。そうすると、5 ぐらいになりますね。

それから、7.80 に 0.17 をかけますと、1.4 とか 1.3 という値になると思いますけれども、なるほど、そう考えると、これは時間依存性があると単純には言い切れないことになってしまうわけですかね。

すみません、玉井先生に振って申し訳ないですけれども、どう考えましょうか。

○玉井専門委員 今の M04 の 0 ~ 7 時間、これをそれぞれ足せばいいわけですね。一番下の総放射能に対して、今の 1.36%をかければいいわけですね。それを全部 0 ~ 48 時間まで足せばいいわけですね。

そうすると、それでも今の計算でいうと、例えば 7 ~ 24 で 55 に対して、これは量的にどう考えるのか。

○小澤専門委員 ちょっと変ですね。量的にどう考えるのか、11.41 と 1.36、11.41、17.24 という数値は、投与量のパーセントですね。回収放射能というのは、投与量の中でこれだけ回収されたということですね。

○都築課長補佐 大体 100 になっていますので、先生のお考えで正しいと思います。

○玉井専門委員 一番下のそれぞれに対する回収率でいいんですかね。ですから 55.05 というのは、投与量の 55% が回収されたということです。

ということは、全体として見ると、5 ~ 10% ぐらいが M04 になることになりますね。ということは、かなりの量が出ていることにはなると思うんです。

○小澤専門委員 そうだとすると、最後の時点の 7.8 % というのは、どう考えればいいんでしょうか。

○玉井専門委員 これは、24 ~ 48 時間の間に回収された放射能が 7.8 。

○小澤専門委員 そうですね。かなり出ているわけですから、それは当然ですね。

○玉井専門委員 そのうちの 17.24 % が M04 だったということなのでね。

○小澤専門委員 やはりかけたりしてはいけないのではないですか。違いますか、かけていいんですか。

○都築課長補佐 かけ算でいいと思います。やや抜けるのが遅いんでしょう。

○小澤専門委員 それでいいんでしょうか。そうすると、0 ~ 7 時間では、ここは投与量全体から考えると、0.2 % ぐらいになるんですか。

その次の時間帯が 7 ~ 24 時間が 5 % ~ 6 % ですね。その次が 1.7 に落ちるということになりますね。

そうすると、1 回代謝を受けて、少し遅れて出てくるというのは当然ですから、やはり生成はしていると見た方がいいのではないですかね。

そうすると、やはりここは抄録の 47 ページに書かれているような、結論づけることはできなかったというのは、やはり齟齬があるのではないかと考えられるので、やはり私は聞いた方がいいと思いますが、いかがでしょうか。

○三枝座長 いかがですか。

○玉井専門委員 結構 5 % ~ 10% ぐらい回収されていることになりますので、ですから確認された方がいいかと思います。

○三枝座長 今の議論からすると、私の印象ですけれども、代謝物として考えた方が妥当

ではないかという気もするんですけれども、コンタミネーションであれば、こんなにトータルとして出てこないだろう。

○玉井専門委員 今回の計算が多分正しいと思いますので、そう思います。

○三枝座長 それを確認する意味で、申請者にもう一度事務局の方から問い合わせさせていただいて、確認できたところで、多分代謝物ということによろしいと思うんですけれども、その辺、申請者の意見も含めて結論づけたらと思います。

○小澤専門委員 それでよろしいかと思います。

ただ、1点だけ確認をもう一回させていただきたいことは、投与量との兼ね合いなんです。ほかの試験では出てきていないという先ほどの御指摘を考えますと、例えば抄録の36ページのマップには、確かにM04は出てきていないことになっています。これの基になった試験というのは、結果が代35ページ、もっと前にいったところで、標識化合物というのは、代32ページですか、ここに書いてあるもので、これもメチレン標識体で1と書いてある。ただし、ロットは違うのかな、ここら辺が問題のような気がしまして、比放射能が違いますので、ものは違うんです。

ただ、できていることは確かで、M04が書かれていない試験における投与量というのは、20mg/kgなんです。

あとの試験で、1mg/kgという低用量でもやっている。ただ、試験群4の、今、問題にされていたところは、このデータを見る限り生成していると考えざるを得ないということなので、聞いていただくときに、代32ページのM04が出てこないとされている試験との関連も考えながら、総合的に考察してくださいということになると思いますが、いかがでしょうか。

○三枝座長 どうぞ。

○玉井専門委員 今のは、まさにそうだと思うんですけれども、47ページの、さっき申しましたけれども、150mg/kgでは0.4%と出ているんです。やはり量的には1とか20mg/kgだと、もしかしたら検出はうまくできなかった可能性もあるかなという気がしますので、ないという根拠がどこまでかというのは難しいかと思うんですけれども、それらを含めて聞いていただけないでしょうか。

○小澤専門委員 ありがとうございます。

○三枝座長 ほかに御意見のある方はございますか。どうぞ。

○臼井専門委員 すみません、意見ではないんですけれども、細かいことで恐縮ですが、6ページの7行目「M04のイミダゾリジン環の」と書いてありますけれども、これはメ

チレン基ではないかと思うんですが。

○都築課長補佐 おっしゃるとおりです。7行目のイミダゾリジン環の炭素を¹⁴Cで標識したものをmet-¹⁴Cというのは確かにあり得ないですね。メチレン基ですね。すみません、訂正させていただきます。

○三枝座長 先生、どうもありがとうございました。

では、事務局の方から今までの議論を含めまして、ほかの試験との絡み等を含めて申請者に総合的にディスカッションしていただくようお願いいたします。

○都築課長補佐 わかりました。

○三枝座長 それでは、植物体内の方をお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、8ページの下段「2. 植物体内運命試験」から御説明させていただきます。

メチレン基を標識いたしました、イミダクロプリドを用いまして、稲、ナス、トマト、リンゴ、バレイショ、トウモロコシ、綿、タバコにおいて植物体内運命試験が実施されております。

まず、9ページの稲でございます。

育苗箱の稲に箱施用という形でイミダクロプリドを使用いたしまして、植物体内運命試験を実施しております。

稲の方には、4.02～6.95%が移行いたしまして、収穫期の地上部の放射能の大部分は稲わらに存在して、玄米中にごくわずか移っている。0.03%が移っているという結果でございます。

玄米中の主要な化合物は親化合物のみ、稲わらではM01、M05が検出されたということです。

それから、ポット栽培いたしました稲にヘクタール当たり有効成分換算で0.5kgのイミダクロプリドを水面施用いたしました試験が行われております。

この場合、玄米及び稲わらに移行した放射能は、それぞれ0.05% TAR、3.96% TARでした。いずれも玄米に移行している量が少ないということがおわかりいただけると思います。主要化合物は、玄米では未変化の親化合物のみ、稲わらではM01及び親化合物が検出されております。

続いてナスにメチレン基を標識したイミダクロプリドを1株当たり0.02gの用量で植穴処理をした実験が行われております。

地上部への移行は1.64～2.72%、地上部における総残留放射能の約90%が葉に分布し

ていたということで、主要化合物は果実では親化合物、それから代謝物 M01、茎葉では親化合物及び代謝物 M01 が検出されました。

それから、トマトとリンゴの果実に標識化合物を塗布して試験が行われております。果実中の主要化合物は親化合物のみであり、10%以上生成した代謝物は認められませんでした。

また、葉に標識化合物を塗布いたしまして、果実への移行性を調べたんですが、移行量は無視し得る量であったということです。

それから、バレイショを用いまして、イミダクロプリドを土壌混和処理または散布処理をしたものの実験が行われております。

土壌混和処理した場合には、主要化合物は塊茎中では親化合物、それから M01 でありまして、茎葉中では親化合物のみでした。

散布処理を行った場合には、塊茎中の総残留放射能はごく少量で、そのうち親化合物が 11.1%、M06 が 33.3% 検出されました。

茎葉における親化合物は経時的に減少していきまして、M01 が経時的に増加するという結果が出ております。

それから、トウモロコシに標識化合物を種子粉衣処理いたしまして栽培した結果、可食部である子実部分、それからこれは家畜の餌として想定しているんですが、かいば用の植物体を分析いたしましたところ、親化合物が最も多かったという結論です。

乾燥子実では、親化合物に次いで M03 が主要代謝物でありまして、M02 が 9.3 % 認められております。

かいば用の植物体では、親化合物に次いで、M01 が主要代謝物として検出されております。

また、種子粉衣処理で綿の植物体内運命試験が行われております。種子中の総残留放射能はごく少量でした。種子中には M06 が 23.3% 認められました。

最後にタバコで試験が行われております。植物当たり 28.4mg のイミダクロプリドを土壌灌注処理及び散布処理を行って試験が行われております。

葉における主要化合物は、親化合物、約 8 割程度ございました。それ以外に 10% 以上生成した代謝物は認められませんでした。

以上の結果、イミダクロプリドの植物体内での代謝経路は、ニトロ基の還元または消失、それからイミダゾリジン環の水酸化及びその後の脱水反応、それからクロロピコリルアルコールへの代謝及び抱合体への形成であると推定されました。用いる植物種間に代謝物の

質的なパターンの差は認められませんでした。

引き続き「3. 土壌中運命試験」について御説明させていただきます。

まず「(1) 土壌中運命試験」。好氣的な湛水土壌中運命試験が行われております。主要分解物は M01 でありまして、最高値は 19.8% 及び 6.1 % でした。土壌中半減期は 53 日及び 69 日と算出されました。

それから、好氣的土壌中運命試験が行われておりまして、処理 100 日後の土壌中放射能は 68.6%、二酸化炭素の生成が多く認められまして、処理 100 日後には 9.95% 生成しております。

土壌から抽出される放射能の大部分は親化合物でした。処理 100 日後には、63.3% が抽出されております。半減期は 163 ~ 213 日と算出されました。

嫌氣的土壌中運命試験が行われております。主要な分解物として M01 が認められております。半減期は 27 日と算出されました。

11 ページに移りまして「(2) 土壌吸着試験」がございます。4 種類の土壌を用いて実施されております。

吸着係数はここに書いてありますように、1.89~8.33 でした。抄録には中程度の吸着係数であるというふうに書いております。有機炭素で補正した吸着係数は記述がございませんでした。

水中運命試験について、引き続き御説明させていただきます。メチレン基を標識したイミダクロプリドを用いまして、pH5、7、9 の緩衝液を用いまして、水中加水分解試験が実施されております。

pH9 でやや分解が見られたんですが、半減期は 355 日と算出されました。pH5 及び 7 における半減期は 1 年以上ということで書かれてあります。

「(2) 水中光分解試験」が行われております。

まず、pH7 の緩衝液中では速やかに分解が進みます。試験水中濃度では、推定半減期 57.9 分でございます。北緯 35 度、4 ~ 6 月の太陽光で換算いたしますと、0.45~0.51 日と計算されました。

それから、自然水中での光分解なんですが、照射 24.2 時間後には 14.1% TAR であった。主要分解物は M05、M16 であって、生成量は経時的に増加していったということです。

実験的な半減期は、9.12 時間、東京の 4 月~6 月の太陽光に換算いたしますと、約 2.4 日と算出されました。

続いて 12 ページの「5. 土壌残留試験」に移ります。

土壌残留試験の結果、圃場試験と容器内試験が行われているんですが、推定半減期は圃場試験で、水田土壌で1～70日、畑地状態で70～95日、容器内試験では34～218日という結果が出ております。

「6．乳汁への移行試験」が行われております。ゼラチンカプセルを乳牛に28日間連続経口投与いたしまして、代謝物M06を測定するという試験が行われております。

M06の濃度は、0及び5mg/kg体重/日投与群では、いずれの時点でも検出限界未満でしたが、15及び50mg投与群では、それぞれ0.028～0.041mg及び0.101～0.154mg/kgが検出されました。

「7．作物残留試験」が行われております。イミダクロプリドの親化合物、それから代謝物M01、M04、M06を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されました。結果は別紙3に示されております。29ページ以降になります。29ページを御覧いただけますでしょうか。

一番最初のところで、稲（玄米）を用いた試験が行われております。まず、箱施用したのものについては、親化合物、代謝物ともに検出限界以下になっております。

稲わら中からは親化合物が最大で0.04ppm、代謝物M01が0.04ppm、ただし、代謝物M01は検出限界未満という結果です。

それから、箱施用したものと、ドライフロアブルですかね、これを2回散布したのを見ますと、玄米では最大で0.038ppmでございます。M01は最大で0.01ppm、代謝物M04につきましても、0.005ppmということで、親化合物に比べて十分低い数字であるということが言えるかと思えます。

以下、たくさん試験が行われているんですが、ダイコンとかナスで代謝物M04について分析が行われているんですが、いずれも親化合物に比べると低い数字であるということがうかがえるかと思えます。

続きまして、12ページの方に戻っていただきまして「8．後作物残留試験」が行われています。レタス、小麦、キュウリ、トマト、ハクサイ、ダイコンを用いまして、後作物試験が行われております。いずれの化合物も検出限界以下でした。

ここままで一旦区切らせていただきます。

○三枝座長 ありがとうございます。ここままで、白井先生、いかがでしょうか。

○白井専門委員 全体的なところでいいますと、10ページの9行目以降に全体的なところが書いてございます。

植物体内運命試験では、代謝物パターンからイミダクロプリドの植物代謝経路は、ニト

ロ基の還元または消失、イミダゾリジン環、4位または5位の水酸化及びその後の脱水反応、及びクロロピコリルアルコールへの代謝及び抱合体の形成などがあるということで、これが質的パターンの供試植物間に差は認められなかったというところでございます。

もう一つ、稲ですと玄米、ナスですと果実です。それからトマトとかリンゴの果実、パレイショですと塊茎、トウモロコシは種子ですけれども、そういう可食部分への移行がどの程度かというのがかなり書いてございますが、それは限定されているとか、無視し得るということで、その点は少ないように思われます。

葉とか、タバコは葉っぱですが、そういうところにはかなり高濃度に親化合物、代謝物もでしょうか、パーセンテージは少ないんですけれども、ちょっと高濃度に存在するとかそういうふうなことが言えるのではないかと思います。

そういうことで、先ほど問題になりました代謝物のM04というものも作物残留試験で測定されているわけですが、代謝物のM01は最も主要な代謝物であるということで、それからM06というのかなり代謝の進んだところで存在するのではないかとということにされてはいますが、それはともに微量というか、親化合物よりもはるかに少ないということになっていると思います。

それで、土壌中の運命試験とか、水中の運命試験、それから作物残留なんかで見ますと、このイミダクロプリドは、水/オクタノールの分配係数が、先ほどの剤と比べて小さい。比較的水に溶けやすいということがございまして、そういうことで、土壌中での分解が早いのではないかと想定されるんですが、先ほどの剤と比べると、どちらかという、例えば半減期、12ページの表1にございますが、それはかなり半減期は長いと思います。

ですから、分解が比較的緩やかであると思われまます。水中の分解反応が、今、一応加水分解反応で、比較的pHが高いと加水分解するんですが、低いとほとんど進まないということで、pH9における半減期は355、ほとんど1年ですね。かなり長いということです。

水中の光分解反応では、緩衝液と自然水中とも、要するに光によつては分解されやすいというふうには言えると思います。

土壌残留試験では、先ほど言いましたように、表1に半減期が載っているんですが、上から2番目、圃場試験の水田状態の沖積埴土というのが半減期1日となっていて、他と比べてかなり半減期が短いということになっているんですが、よくわかりませんが、これを土壌中の運命試験、それでやっているところだと、例えば10ページの23行目、半減期は53日及び69日ということで、好氣的湛水ですから水田状態ですね。ということで、これは沖積埴土という高値の方で見ても53日とありますので、それで火山灰埴

埴土は 69 日、それは 70 日というのに近いので、何か特殊な条件下であったのではないかと思います。あと、作物残留試験で、キクとかタバコとか後ろの方だったように思うんですけども、タバコは 39 ページです。タバコが 9.74mg/kg。お茶も 38 ページの下の方でございますが 4.09、これも 7 日と期間が短いんですが、そういうふうに葉では、ちょっと高濃度になるんですが、玄米、果実等では少なくなっています。

ただ、稲でも玄米のところは箱処理では、移植前か当日までの使用ということになっているので低いんですが、その後、粉剤 D、それから WP ですから水和剤ですかね。

○都築課長補佐 WP は水和剤です。

○臼井専門委員 この場合は、比較的高くなるような感じですか。それは、収穫前の何日ぐらいかは試料を採取していたかということに依存するのではないかと思います。

大体以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。

今の御指摘の中で、12 ページの表 1 の沖積埴土、1 日というものが突出して短いような御指摘もあったんですけども、これは御確認いただけますか。

上路先生、何かございますでしょうか。

○上路専門委員 全体を見直しまして、気になったところは直しておきました。それで、10 ページの真ん中の四角にあるところなんですけれども、舌足らずですみません。

農薬抄録の一番最後のところにある代謝マップですけども、184 ページ。この中で M17 というのを M16 と書いておいたんですけども、実は M17 が 2 つあるんです。一番右上の方に M17 がありますし、真ん中よりちょっと右側の方にも M17 があります。下の方の M17 を M16 に直していただきたいということです。

その後に、110 ページの図も M17 ですけども、これは M17 そのままで結構です。それが 1 つ。

それと、M05 から M06 に行く経路ですけども、これに WPT、いわゆる水中光分解を追加していただきたい。これが大きいところでございます。

12 ページの一番上のところに、修正をお願いしていたんですけども、農薬抄録の 183 ページ、いわゆる代謝物の生成量が書いてあります。その中の水中光分解の項目の中に M17 というのに 5 つほど数字が出ています。これは、M16 の間違いだと思いますので、これは M16 の方に移していただきたいということです。それだけ気になりました。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。今、御指摘のあったところを修正していただきました。

と思います。よろしく申し上げます。

○都築課長補佐 はい、わかりました。

○三枝座長 どうぞ。

○中澤専門委員 意見というわけではないんですが、ちょっとお伺いしたいんですけれども、11ページの28行目と36行目に「北緯35度(4～6月)における半減期に換算すると」という記述が出てくるんですが、これは何か求め方は決まりがあるんでしょうか。

○上路専門委員 東京の5月ごろの量が幾らという計算式がございますので、それで計算していただくということになっています。

○中澤専門委員 それで、昼間は分解するけれども、夜は分解しないと仮定して計算するんですか。

○上路専門委員 そこまでは私もよくわからないので、すみません。

○中澤専門委員 と言いますのは、半減期を比べると、最初の方が57.9分、約1時間で、下の方が9時間です。約9倍なんですけれども、これを日数に計算すると、0.5と2.4になっているんです。そちらの方は約5倍ということになっていて、この数字のずれはどこから来ているのかと思ったんです。

○上路専門委員 今、おっしゃったのは緩衝液中と自然水ですね。

○中澤専門委員 1時間と9時間は9倍ですね。0.5と2.4は約5倍ですね。

○都築課長補佐 換算するときに、一定の比例関係が成り立っていないということですね。

○中澤専門委員 はい。それはなぜかということです。

○上路専門委員 ちょっと、そこまではわかりません。

○都築課長補佐 御指摘いただきましたので、計算の間違いがないかどうか改めて確認をした上で、換算の方法などがわかりましたら、また、御紹介したいと思います。

○三枝座長 どうぞ。

○臼井専門委員 記述の問題で、2～3気になったところがあるんですが、土壌中運命試験で、10ページの26行目の「土壌中放射能は68.6% TAR」と書いてございますが、こちらを見ると、抽出されたパーセンテージが68.6%だと書いてあったように思いましたので、その辺を少しよろしい表記にと思いました。

あと、31行目の「半減期」というところで、163ないし213日、これは本文を見ますと、2つのデータで出しているようで、 188 ± 25 というふうに書いてあったんです。ですから、2つですと、これでよろしいので間違いではないと思いますが、表記法が、どちらの方がよろしいのかなと思いました。

先ほど説明しませんでしたでしたが、12ページの「6．乳汁への移行試験」というのがございますが、14行目と16行目にM06と書いてありますが、これはM06そのものではなくて、分析法で6-クロロピレジン基を有する化合物を測定するときに、M06に変化させて測定しているらしいので、ここは測定された値は、6-クロロピレジン基を有する代謝物というか混合物というか、そういうのが正確なんではないかと思えます。

以上です。

○三枝座長 今、御指摘のあったところを訂正していただけますか。お願いいたします。

○都築課長補佐 わかりました。10ページの31行目半減期の書き方なんですけれども、これはどういたしましょう。181 ±25と書くか、163～213と書いてしまうのか。

○三枝座長 白井先生、どちらがよろしいでしょうか。

○白井専門委員 よくわかりませんが、通常どういうふうに表示するかという通常の表記法に従っていただければよろしいんではないかと思えます。

○都築課長補佐 通常、今の評価書の原案、163～213というような書き方をしておりますので、もし、先生、よろしければ、このままにさせておいていただきたいと思えます。

○白井専門委員 私は結構だと思います。

○三枝座長 では、このままということで、よろしくお願いいたします。

それでは、一般薬理の方をお願いします。

○都築課長補佐 「9．一般薬理試験」から「10．急性毒性試験」までまとめて御説明したいと思います。

13ページ「9．一般薬理試験」。ラット、マウス及びウサギを用いました一般薬理試験が実施されております。中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、体性神経系、消化器系、腎機能、血液系とさまざまな試験が行われております。

用量は、経口投与で0～100mg程度まで、それから一部の試験、静脈注射が行われておりまして、これについては、最高用量30mgまででやっております。

まず、一般状態につきましては、100mgの投与で死亡例が出ております。それから、行動の抑制等が検出されております。

静脈内投与では、呼吸の一過性の亢進等が観察されております。消化器系への影響につきましては、比較的低い用量で腸管運動の抑制等が観察されております。

続いて、急性毒性について御説明させていただきます。

「10．急性毒性試験」。ラット、マウスを用いまして、イミダクロプリド、親化合物の急性経口毒性試験が行われておりまして、LD₅₀はこれで御覧いただきますと、400mg前

後ということで、比較的中程度の毒性があるということかと思えます。

症状といたしましては、振戦ですとか、痙攣、一過性のよろめき歩行等が観察されてお
りまして、神経症状を思わせる症状かと思えます。

経皮投与では、最高用量でも症状が出ておりません。腹腔内投与では、経口投与に比べ
まして、低い用量で半数致死という影響が出ております。

それから、吸入につきましては、最高用量でも死亡はございませんでしたが、一部呼吸
困難、活動の低下等が観察されております。

代謝物につきまして急性毒性試験が行われております。代謝物 M01 につきましては、
親化合物と同等あるいはそれよりも低い用量で LD₅₀ が出ておます。代謝物 M03 につい
ては、親化合物よりも高い量、代謝物 M04 につきましては、ラットについては親よりも高
い用量で、マウスにつきましては、200 ということですので、これも親よりは高い用量に
なっております。

以下、M05、M06、M18 は親化合物よりも高い用量で LD₅₀ が設定されております。
ただ、いずれの代謝物につきましても、神経症状を思わせるような症状が観察されてい
るかと思えます。

15 ページの下の方「(2) 急性神経毒性試験」が行われております。

これは、強制単回経口投与で行われているんですけれども、150mg/kg 体重以上の投与
群の雄、それから 350mg 以上の投与群の雌で死亡ですとか、反応性の増加、歩行失調、
機能異常等が認められております。

無毒性量は、一般毒性、神経毒性ともに雄で 50mg/kg、雌で 20mg/kg であると判断さ
れました。

なお、投与をやめると、7 日以内に完全に回復をいたしまして、病理組織学的検査を
行いましたところ、骨格筋ですとか、神経組織に影響は認められておりません。すべての
臨床症状、神経行動学的影響は本検体のニコチン様アセチルコリンレセプターのアゴニ
ストとしての作用と関連していると考えられたと考察されております。

それで、ここは JMPR と EPA が農薬抄録とは若干違う結論になっているんですけれど
も、この点につきましては、16 ページに書かせていただきましたけれども、運動能の低下
というのは、抄録では統計学的な有意差がないということで採用していないんですけれど
も、JMPR や EPA の方では、こちらを採用したことによって、最終的な判断の違いが出
ていると思われれます。

「11. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。刺激性、皮膚感作

性は認められておりません。ここで一旦切らせていただきます。

○三枝座長 ありがとうございます。今の御説明について、中澤先生、いかがでしょうか。

○中澤専門委員 ここにも書かれていますように、ニコチンレセプター、アゴニストとしての作用というのが一般薬理の試験でもはっきりと出ている感じですが、結果は特にコメントはありませんが、一般薬理試験の結果の概要のところの呼吸・循環器系のところで死亡例が認められているので、静注ですけれども、一応 30mg のときに見られたということを書いておいた方がよろしいのではと思います。

○三枝座長 では、その記載をお願いいたします。

○都築課長補佐 わかりました。

○三枝座長 松本先生、何かございますか。

○松本専門委員 今、御説明にあったとおりでと思います。ただ、16 ページの「事務局より」というところなんですけれども、これは 44 ページの抄録の方を見ますと、8 の字型の迷路で確かに有意差はないんですけれども、症状といいますか、変化があったという記述があって、それを多分つかまえたんだと思うんです。

ですから、有意差がないので、事務局が書かれているとおりで問題ないと思いますし、今、中澤先生も言われたように、薬理、それから急性毒性試験のところに神経症状のことが確かに出てきていますので、事務局の案のとおりでよろしいのではないかと思います。

○三枝座長 ありがとうございます。私も事務局の案でよろしいと思うんですけれども、御意見のある方はございませんでしょうか。

では、事務局の表記で行きたいと思います。

○都築課長補佐 わかりました。先生、14 ページの「10. 急性毒性試験」について、農薬抄録としては、2 行だけ、4 行目と 5 行目のところに説明を書いて、あとは表を見てくださみたいな感じになっているんですが、JMPR では 10 行ぐらい割いて説明を入れているんですけれども、ここ記述はいかがいたしましょう。JMPR の記述を書いてあげれば、丁寧かなとは思いますが。

○三枝座長 いかがでしょうか。私は親切だと思えるんですけれども、さあ、どうだと表を出されただけだとね、それでもいいんでしょうけれども、いかがでしょうか。薬理はこの表だけというアンバランスもできるんですけれども、中澤先生、どうでしょう。

○中澤専門委員 あまり深く考えなかったんですけれども、というか、LD₅₀ が結構みんな大きいので、それほど細かく説明しなくてもいいような気もしたんですが、勿論書いた方

が親切だと思います。

○三枝座長 逆に言えば、一般薬理の方ももう少し書き加えてもいいんじゃないかということになりますけれども、加えるよりは削除した方が簡単かもしれないです。

○都築課長補佐 従来の剤との整合性ということで言えば、削除してしまうというのが、横並びとしてはいいです。

○三枝座長 どうでしょう、削除しますか。御意見はございませんか。

変な言い方ですけども、このままでいかがでしょうか。

○都築課長補佐 わかりました。

○三枝座長 では、次の亜急性毒性の方をお願いいたします。

○都築課長補佐 亜急性毒性が、ラットとイヌを用いて、それから亜急性神経毒性、亜急性経皮毒性、亜急性吸入毒性が行われております。

御説明申し上げます。

まず、ラットを用いました 90 日間亜急性毒性試験でございます。用量設定は、混餌投与で行われておりまして、0、150、600、2400ppm でございます。

この結果、600ppm 投与群の雄で体重増加抑制、2400ppm 投与群の雌でトロンボプラスチン時間の延長、それから ALP、ALT の増加、トータルプロテイン、トータルコレステロール、トリグリセリド等の低下、肝臓の組織学的変化、また、2400ppm 投与群の雌では体重増加抑制等々が認められました。

したがって、無毒性量は雄で 150ppm に相当する 14.0mg/kg 体重/日。雌では 600ppm に相当いたします 83.3mg/kg 体重/日と判断されました。

この部分については、JMPR では雌雄の区別なく 150ppm を NOAEL として記述しております。

それから、イヌを用いました 90 日間亜急性毒性試験でございます。混餌投与で用量設定は 0、200、600、1800/1200ppm でございます。

最高用量群につきましては、4 週目から 1200ppm に用量を変更しております。

結果といたしましては、1800ppm 投与群雌雄で摂餌量の低下、それから体重の減少が観察されまして、1200ppm に用量を下げましたところ、餌を完全に食べない例があったんですけども、体重は順調に増加いたしました。

1200ppm 以上投与群の雄と 600ppm 以上投与群の雌で摂餌量の低下が認められたということでございまして、無毒性量といたしましては、雄で 600ppm に相当する 22mg、雌で 200ppm に相当いたします 7.9mg であると判断されました。

抄録、 JMPR とともに無毒性量は、雌雄とも 200ppm としているんですけれども、雄の 600ppm 投与群では、毒性所見が見られていないと考えましたので、この評価書の記述は無毒性量 600ppm ということで書かせていただいております。

17 ページの (3)、ラットを用いました亜急性神経毒性試験でございます。

混餌投与で行いまして、用量設定は、0、150、1000、3000 ppm でございます。3000ppm 投与群の雄で、前肢握力の低下、全投与群の雌で正向反射の乱れが認められたんですが、これについては申請者は、前肢握力の低下は体重低下が原因だろうということで、神経毒性作用とはみなさなかつたと書いております。

正向反射の乱れは辛うじて認識できるほどのわずかなもので、正常として容認できる程度ということで、検体投与の影響というよりは、むしろ偶発的なものと考えたとしております。

また、神経組織及び骨格筋の組織においては、病理組織学的な所見は認められなかったとしております。

また、これに加えまして、JMPR と EPA の方では、1000ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、それから摂餌量低下が認められましたので、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 150ppm であると判断したとしております。

なお、JMPR では投与量 0、140、960、3000 ということで、若干計算方法が違っていろいろでございます。

また、神経学的影響については、3000ppm 投与群の雄でのみ機能異常が認められたということですが、ほかのいずれの投与群にも機能異常、それから移動運動能に投与の影響が認められなかったとしております。

それから、EPA では NOAEL は雌雄の区別は特に明記しておりませんで、9.3mg/kg 体重/日としております。

「(4) 21 日間反復経皮毒性試験 (ウサギ)」でございます。これは最高用量でも毒性所見が観察されなかったということで、無毒性量は最高用量の 1000mg/kg 体重/日と判断いたしました。

「(5) 28 日間反復吸入毒性試験 (ラット)」でございます。用量は 1 m³ の濃度で 0、5、30、180 mg でございます。ただ、実際の濃度は、0、5.5、30、190 で 1 日 6 時間の暴露であるということでございます。

この結果、最高用量において、体重増加抑制、それからグルタミン酸デヒドロゲナーゼの増加。肝薬物代謝酵素の誘導等が認められております。したがって、無毒性量は雌雄と

も 30 mg/m³ であると判断されたと書いてあります。

事務局から、ここに書いてありますが、これらの酵素誘導は適応反応であって、有害作用とみなさなかったというふうに書いていることを明記させていただきました。後でちょっと御議論いただきたいと思います。

JMPR では、30 mg 投与群の雄で体重増加抑制を採用しておりまして、無毒性量は 5.5 mg/m³ であると判断しています。

EPA では、無毒性量は 191 mg/m³ に相当する量であるとしています。

亜急性毒性については以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。ただいまの御説明で、松本先生、いかがでしょうか。

○松本専門委員 特には御指摘するところはありませんけれども、例えば 90 日のラット、16 ページの下に JMPR のことを書いてあるんですけども、これは私も中を見てみたんですけども、原文のとおりでいいのではないかというふうに思いました。

次のイヌの 90 日の試験もそうなんですけれども、抄録の方を見ましたけれども、事務局の言う、雄の 600 、それから雌の 200ppm というところで、これで問題ないという気はいたしました。

それと、5 番目のラットの 28 日間の反復吸入毒性試験のところの指摘ですけども、最後に書いてある有害反応とみなさなかったということでもいいのではないかと思いました。

○三枝座長 ありがとうございます。酵素誘導のことなんですけれども、これが生理反応とするか、毒作用とするかというところで、どなたか御意見はございませんか。

小澤先生、いかがでしょうか。

○小澤専門委員 酵素誘導という現象そのものを毒性ととらえる必然性は私はないと思っています。ですから、松本先生のお考えに同感します。

ほかに、随伴するといっても、どちらが結果で、どちらが原因なのかということがわからないことが多いんですけども、はっきりしたアドバースという事象がない限り認めなくていいと思います。

○三枝座長 ありがとうございます。

玉井先生、その点、いかがでしょうか。

○玉井専門委員 それで結構かと思えます。

○三枝座長 ありがとうございます。私も小澤先生がおっしゃるように、アドバース・エフェクトがない限りは、生理的な反応で毒性とは考えなくてもいいと思いますので、一応、

これは毒性とは取らないというような方向で考えたいと思います。

では、次に進みたいと思います。よろしくお願ひします。

○都築課長補佐 それでは、慢性毒性試験及び発がん性試験について御説明させていただきます。イヌとラットとマウスを用いて行われております。

まず、1年間慢性毒性試験について、混餌投与で用量設定は0、200、500、1250/2500 ppmとなっております。

イヌについては、1250で始めたんですが、17週以降に2500に用量を増やしております。

まず、最高用量群1250で途中で2500ppmにした投与群の雌雄で一過性の摂餌量の低下、それから肝臓の酵素誘導の増加。加えて同群の雌には、トータルコレステロールの増加が認められた。

ただし、肉眼的・組織学的病理検査において、検体投与に起因する病的変化は認められませんでしたということになっております。

したがって、無毒性量は雌雄とも500ppmと判断いたしました。JMPRでは雌雄の区別なく500ppm、15mg/kgをNOAELとしております。

それから、ラットを用いました2年間慢性毒性、それと発がん性試験の併合試験が行われております。

混餌投与で用量設定は、0、100、300、900及び1800ppmでございます。

この結果は、300ppm投与群の雄で、甲状腺でコロイド内鉍質沈着の増加、900ppm投与群の雌で体重増加抑制及び甲状腺コロイド内鉍質沈着の増加が認められました。

したがって、無毒性量は雄で100ppm、雌で300ppmと判断されました。

また、1800ppm投与群では体重増加抑制、飲水量低下等が観察されまして、最大耐量は1800ppmとみなされました。発がん性は認められませんでした。

JMPRでは、無毒性量は雌雄の区別を特にいたしませんで、100ppmであるとしております。EPAでは、16.9mg/kg体重/日投与群の雄で甲状腺への毒性が認められたから、無毒性量は雄5.7、雌7.6であったとしております。発がん性はEPAも認められなかったとしております。

19ページの(3)、2年間発がん性試験がマウスで行われております。混餌投与で用量設定は0、100、330、1000でございます。また、加えまして、2000ppm投与群も最大耐量を調べるために設けられております。

1000ppm投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められましたが、血液学的検査、血液生化学的検査、肉眼所見、それから組織病理学的検査において、検体投与による悪影響は認

められませんでしたが、NOAEL は雌雄とも 330ppm と判断されました。

一方、2000ppm 投与群では、さまざまな影響が見られました。2000ppm が最大耐量であるとみなされました。発がん性は認められませんでした。

JMPR では、330ppm を無毒性量としております。2000ppm 投与群雌雄でトータルコレステロール等の低下があったということ。雄では、軽微な小葉中心性の肝細胞肥大が認められたとあるが、抄録では、これらの変化は毒性学的意義がないとして記述をしておりません。

EPA では、414mg 投与群の雄、それから 424mg 投与群の雌で、体重増加抑制等が認められたということで、無毒性量を雄では 208mg、雌では 274mg としています。

EPA も発がん性はないということを確認しております。

以上です。

○三枝座長 慢性毒性、発がんに関して、松本先生、いかがですか。

○松本専門委員 特に全体的には何もないんですけども、甲状腺の過形成といいますか、その話は座長の三枝先生からお聞きすればいいのかなと思うんです。

2年間の発がん性のマウスの実験なんですけれども、これも最終的に無毒性量には反映しませんけれども、やはりこの物質は JMPR の記述のところなんですけれども、肝重量に変化があったり、ALP が上がったり、コレステロールに変化があったりということがあるので、やはり肝毒性というのは、どこかに見え隠れしている剤かなという気はいたしました。それぐらいは書いておいてもいいのかなという気はしましたけれども、それぐらいで、特に私の方から申し上げることはないと思います。

○三枝座長 量的には、方向性としてはあまり影響はないということなんですけれども、今、御指摘のあったようなことは、加えておいてもいいような気もします。

甲状腺の過形成なんですけれども、これはエージングで出てくるというか、そういうものですし、バックグラウンドデータと比べて有意の差がないというか、これはそれほど気にしなくてもいいんじゃないかと思えます。

そんなところでいかがでしょうか。

○都築課長補佐 はい。

○三枝座長 それでは、生殖発生毒性をお願いいたします。

○都築課長補佐 先ほど先生に御指摘いただきました肝毒性のようなところを示唆する表現ですね。事務局で先生の御指導をいただきながら書いて、後ほど御確認いただくということをお願いいたします。

それでは「14. 生殖発生毒性試験」について御説明させていただきます。

まず、ラットを用いました 2 世代繁殖試験が行われております。混餌投与で用量設定は 0、100、250、700ppm でございます。

まず P 世代、雌の対照群 1 例と 100ppm 投与群で 2 例の死亡が、F1 世代雄の 100ppm 投与群 1 例と 250ppm 投与群 1 例で死亡が観察されております。死因は検体投与によるものではないと考えられております。

700ppm 投与群の親動物に体重増加抑制、摂餌量の低下、児動物に体重低下、体重増加抑制が認められました。したがって、無毒性量は親動物、児動物に対しまして 250ppm と判断されました。繁殖に対する影響は認められませんでした。

JMPR ではこれに加えて、700ppm の影響として、薬物代謝酵素誘導等を更に加えております。250ppm 投与群でやはり O-デメチラーゼ活性の増加が認められたことを採用いたしまして、日本よりもワンドーズ低い 100ppm を NOAEL としております。親動物に対する NOAEL が 100ppm、繁殖に対する NOAEL は 250ppm としています。

EPA の方では日本と同じように 700ppm 投与群で母体に体重増加抑制が、全世代の児動物に体重増加抑制が認められましたので、母動物及び児動物に対する無毒性量が 16.5 である。繁殖に対する無毒性量は最高用量の 47.3、すなわち 700ppm に相当する量であったとしております。

20 ページ「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。

ラットを用いまして、妊娠 6～15 日に強制経口投与いたしまして、発生毒性試験が実施されています。その結果、30mg 投与群以上で母動物に体重増加抑制、摂餌量減少、100mg 投与群の胎児に化骨不全の発生頻度の増加が認められました。したがって、無毒性量は母動物で 10mg、胎児で 30mg であると判断されました。催奇形性は認められませんでした。「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。

チンチラウサギを用いまして、妊娠 6～18 日に経口投与いたしまして、発生毒性試験が実施されました。母動物では 24mg 以上投与群で体重増加抑制、摂餌量の減少等、更に 72mg 投与群では 2 例が死亡いたしまして、ほかに流産や全胚吸収を示す例も認められました。一方、胎児では 72mg 投与群で母体毒性に起因すると思われる着床数や胎児数の減少、胎児体重の減少、骨格異常を示す胎児数の増加が認められました。

したがって、無毒性量は母動物で 8mg、胎児で 24mg であると判断されました。催奇形性は認められませんでした。これにつきまして、EPA では 72mg 投与群で死亡、体重増加抑制、摂餌量の減少が認められた。また、同群で流産、全胚吸収等が認められたと

ということで、無毒性量は母動物、胎児ともに 24mg であるとしています。

生殖発生毒性については、以上でございます。

○三枝座長 ありがとうございます。

大谷先生、コメントをお願いいたします。

○大谷専門委員 今、御説明いただいた事務局案のとおりで特にいいのではないかと思います。生殖発生毒性というよりは、妊娠したという母獣の様態に先ほどの薬理効果由来の摂餌量の減少ですとか体重抑制ですとか、そういったものがオーバーラップしている。その結果、赤ちゃんの方にも当然ながら、それなりの影響が出ているという以上のものではないと思いますので、事務局案のままで結構だと思います。

○三枝座長 ありがとうございます。

ほかにコメントはございませんか。あと、代謝酵素のことは先ほどもあれしましたけれども、それでよろしいと思います。

○都築課長補佐 わかりました。先生、すみません。先ほど、私は慢性毒性試験のところで確認を忘れてしまったんですけれども、18 ページの下の方「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性試験 (ラット)」でございますが、抄録と EPA とで若干 NOAEL を取っている部分が食い違っているんです。

すなわち抄録の方では雌は NOAEL が 300ppm であるとしているんですけれども、EPA の方ではワンドーズ低い 7.6mg の方を採用しております。これのどちらを採用すべきかを御判断いただきたいのと、19 ページの「(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)」も EPA で日本よりも高い用量で NOAEL を取っているんですが、これもどちらを採用すべきか御指示をいただければ幸いです。

○三枝座長 この点について、少しディスカッションしたいと思います。要するに甲状腺への影響を取るか取らないかということですね。

松本先生、いかがですか。

○松本専門委員 先ほどの解説のとおりで、甲状腺の変化はバックグラウンドデータの中に重なっているといいますか、埋もれた変化ではないかという気がするんです。

○三枝座長 2 年間ということもありますので、私もそれでいいような気がします。

○都築課長補佐 わかりました。

○三枝座長 あとマウスの 2 年間の方で、これは体重増加抑制と飲水量の低下を取るか取らないかで決まってくるわけですね。

○都築課長補佐 そうです。

○三枝座長 松本先生、いかがですか。

○松本専門委員 ちょっと見させてください。細かい話なんですけれども、このマウスの実験は粉末の飼料を用いた実験で、ここに書いてある投与量の ppm と摂餌量というところを見ると、普通のマウスの 2 倍近くの餌を食べていることになっているんです。我々は食べこぼしとかそういうふうに言うんですけれども、そうすると用量が 1000ppm、これは詳しいデータがないので何とも言えないから、私は黙っていたんですけれども、逆算するとマウスが 3 割ないし 4 割、普通のマウスよりもたくさん食べている。それだけ投与量が増えてしまっているというところがあるように見えるんです。ですから低い方を取っておいた方が安全かなとは思いますが、ただ、悲しいかな、実測値といいますか、生データがないので、どこまでそれを言っているかどうかも実は迷っていたんです。そこまで言ってしまっているかどうかというのもちょっと心配なんです。ただ、経験的に多分そういうことだろうという気はいたします。

○三枝座長 あと気になるのは粉末の場合にどれだけ歯を切っているかですね。ネズミの場合は硬いものを食べない限りは歯が伸びてきて、ひどいときには自分のあごに刺さることがあるんです。だから、粉末飼料をやるときにはどのくらいの間隔で歯を切ったかとか、そういうことをしないと餌を食べられなくなるとか、食べられないからこぼす量が増えるとかそういうことがあるので、今、松本先生がおっしゃったようなことは、その細かいデータがないのでわからないんですけれども、そういうことを考慮するとやはり低い方を取っておいた方が安全かと思えます。その付帯的な状況がわかりませんのでね。

記述はこのままでいいと思えますけれども、どちらかを取るかという意味では低い方を取りたいと考えます。

○都築課長補佐 わかりました。

○三枝座長 それでは、遺伝毒性の方に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○都築課長補佐 遺伝毒性につきましては、親化合物もそうですし、代謝物についてもさまざまな試験が行われております。

まず親化合物につきましては、いわゆる Ames テストからチャイニーズハムスター卵巣由来の細胞ですとか、ヒトリンパ球等々を用いまして試験が行われておりまして、一部ヒトリンパ球を用いました染色体異常試験で陽性が見られております。チャイニーズハムスターの卵巣由来の細胞を用いた試験で陽性が観察されているということがございます。

先ほど話題になりました M04 という代謝物を用いた遺伝毒性試験では、*in vivo* の小核試験まで行われておりまして、すべて陰性でございます。そのほか、M01、03、05、0

6、18 について復帰突然変異試験が行われておりまして、すべて陰性になっております。

以上でございます。

○三枝座長 ありがとうございます。

佐々木先生、コメントをお願いいたします。

○佐々木専門委員 親化合物の方で染色体異常だけが陽性になっておりますけれども、Ames 試験、*in vivo* の試験がすべてネガですので、この原案のままでよろしいかと思いません。ただ、1 か所、抄録に間違いがあります。抄録の 218 ページ。これはタイトルが間違っているんです。なぜ、マウス胚細胞になっているのかわかりませんが、これは精祖細胞です。それから「の」が重複しています。

以上です。

○三枝座長 そうですね。テキストの方は精祖細胞とあって、タイトルだけがね。

○佐々木専門委員 なぜこんな胚細胞という単語が出てくるかわからないんですけれどもね。

○三枝座長 では、その訂正。こちらの評価書の方はこのままでよろしいと思います。

○都築課長補佐 わかりました。先生、21 ページの記述は JMPR ですと発がんリスクを有する可能性はないと判断したとか、いろいろ書きぶりはあるんですけれども、農薬抄録の書きぶりで整理させていただければ、従来どおりの評価書との整合性が取れるのかなと思うんですが、この辺の表現はいかがでしょうか。

○佐々木専門委員 それでよろしいかと思えます。

○都築課長補佐 ありがとうございます。

○三枝座長 それでは、総合評価の方をお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、23 ページ「III . 総合評価」の部分を御説明させていただきます。

動物体内運命試験の結果、イミダクロプリドは主として尿中に排泄されるということがわかりました。主要な代謝物として M10、M02、M03 が観察されました。植物体内運命試験の結果、主な代謝物は親化合物と M01 でした。

イミダクロプリド親化合物、代謝物 M01、M04、M06 を分析対象化合物として作物残留試験を行いましたところ、稲わらとタバコを除く作物において最大残留値は親化合物ではキクの 4.7ppm、代謝物 M01 では茶の 1.06ppm、M04 では最終散布後 30 日目に収穫したモモの 0.044ppm、M06 では最終散布後 21 日に収穫したデラウェア、ブドウの 1.71ppm でした。

各種運命試験と作物残留試験の結果から、イミダクロプリドの農産物における暴露評価対象化合物を親化合物のみ、イミダクロプリド親化合物のみと設定いたしました。

各種毒性試験の結果から、発がん性、繁殖に対する影響、催奇形性は認められませんでした。遺伝毒性試験において、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた姉妹染色体分体交換試験において陽性が見られましたが、*in vivo*での染色体異常試験、姉妹染色体分体交換試験、小核試験の結果がすべて陰性であったことから、生体にとって特に問題となるような遺伝毒性はないものと考えました。

評価に用いた評価書等に記載されている各試験の無毒性量を表7にお示ししております。これは25～26ページに表として記述しております。このうち一番低いNOAELはラットの2年間慢性毒性/発がん性試験で得られましたNOAEL5.7mg/kg体重/日でしたので、これを根拠として、安全係数100で除した0.057mg/kg体重/日を一日摂取許容量と設定いたしました。

これはJMPR、EPAとも同じところをADIの設定根拠としているんですけども、JMPRだけがやや数字の丸め方が違うので、ADIが0.06という数字になっています。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。

今、御説明にありましたように、イミダクロプリドの一日摂取許容量は、ラットの2年の成績を根拠にして、安全係数100で割りまして、0.057mg/kg体重/日というふうにしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長 ありがとうございます。

白井先生。

○白井専門委員 ADIに関してではなくて、記述に関してです。

○三枝座長 そうですか。では、ADIは0.057ということでよろしく願いいたします。

白井先生からコメントをいただきます。

○白井専門委員 その代謝物を含めた作物残留試験を行ったところ、以下、かなり詳しく具体的な数値が出ておりますが、通常ここまで記述していないように思います。

前のシニドンエチルの場合はデータがないせいもありますけれども、もしこれがイミダクロプリドを暴露評価対象物質とするというのが目的でしたら、ここまで詳しくなくてよろしいのではないかと思いました。

○三枝座長 今、御指摘いただいたような、データはテキストの中で出ているので、総合

評価ではここまで細かくなく、もっと簡単にということでもとめていただけますか。

○都築課長補佐 わかりました。それでは、また修正案を白井先生の御指示をいただきながらつくって、また幹事会なりで報告させていただきたいと思います。

○大谷専門委員 もう一点よろしいでしょうか。私は先ほど、生殖発生毒性試験のところでは事務局案で結構ですというお話をしたんですが、今回のたたき台で繁殖に対する影響という文言、字句を総合評価と要約に加えておいでになっておられるのを改めてこうして拝見して、こう言い切ってしまうていいのかなというのが、かえってここで引っかかりました。

用量が増えれば繁殖に対する影響というのが出てきたと。それで無毒性量というのがあるわけですので、発がんあるいは催奇形性のようにオール・オア・ナンというものではなくて、用量が増えれば当然出てくるものなわけですね。それをなしと言ってしまっているのかなと。これはどういう経緯でこれが入ったんですか。

私が読み飛ばしているのがそもそもあれなんですけれども「14. 生殖発生毒性試験」では最後の結論として、無毒性量を上で言うておきながら、19ページの30行目に影響は認められなかったというのは、ある意味では矛盾している表記かなという解釈もできるのではないかと思うんですが、その辺はこれまでのほかの薬剤に対する表記との整合性というのもあるんだと思いますし、どうなんでしょうか。

○三枝座長 その先生のおっしゃる意図は高濃度だったら繁殖に影響が出てくるだろうということですね。ですから、この量では影響はないとか、そういう表現の方がよろしいということですか。

○大谷専門委員 この23ページの「III . 総合評価」の14行、あるいは要約も多分そうだったと思いますけれども、発がん性、催奇形性はオール・オア・ナンで、なかったというデータだったと思いますし、結論だと思っんですね。繁殖についてはちょっと質が違うのではないかと思います。これを同じようにすっと言っちゃってしまうと、かえってまずいのではないかという意味です。

○三枝座長 このアンダーラインがあるというのは、後から追加したという意味ですか。

○都築課長補佐 これは同じような議論が確認評価第三部会でもございました。そのときには一般毒性は見られるんですけれども、その段階でしっかり子どもが取れているということで、この試験の中では繁殖に対する影響はなかったと書きましょうという結論に至っております。

先生の御指摘がこの試験の範囲内でのことなのか。それとも、これよりもっと高用量

をやれば出るかもしれないので、そういったことを考えると書かない方がいいのではないかとということですか。

○大谷専門委員 確かに先ほど、生殖発生毒性試験のところでも申し上げましたように、この影響は生殖に確かに特化したものではなくて、薬理効果由来、食欲が落ちてきたとか消化管の運動が落ちただとか、したがって体重が落ちてきたとかいうのが妊娠という状態にオーバーラップしたものだろうとは思いますが。

そういう意味では確かに繁殖に特別の効果はないと言え言えると思うんですけども、生殖発生毒性試験のところでも無毒性量というのを決めていて、決めていているということは一定の量を超えると、その試験についてはポジティブであるというふうにある意味では認めているのではないかと。

そこら辺が何かちょっと引っかかるということで、先ほどの第三部会で議論なさっていただいて、私もこれで見ると、内容としては繁殖に特化した異常ではないというのはわかりますので、それはそれでいいのかなとも思ったんですが、改めてこう書いてあるとそれでいいのかなというのがちょっと引っかかったということです。御議論いただいて、このとおりで行こうということであれば、私は特にそれ以上申し上げるつもりはございません。

○三枝座長 どうぞ。

○松本専門委員 多分 14 行目の一番頭の「各種毒性試験結果から」という言葉の中に、今回使った用量の範囲内においてというような意味を全部含めて理解するというのではないかと気がするんです。

○三枝座長 逆に言えば、高い濃度では出るということになるとまずいんですよ。妊娠している動物に薬物を与える、あるいは化学物質を与えると、子どもに影響というよりは母親に影響して、それが結果としてうまく繁殖できないとかそういうことがあるので、繁殖に対する影響はかなり広い意味の言い方になると思うんです。

だから、大谷先生がおっしゃるように、母体に影響が出た結果、不都合が生じたのか、母体は平気でも胎児に影響が出たのかとか、そういう観点をはっきりさせないと、例えば繁殖に対する影響という漠然とした表現だとね。

確かに今、松本先生が御指摘になったように「各種毒性試験結果から」と言うと、高用量では影響があったのではないかと、そういうこともあるのではないかと、なかなか微妙な表現だとは思いますが。

○都築課長補佐 わかりました。大谷先生の御懸念も非常によくわかりましたので、これ

はこういう問題提起がされましたということをつけて、幹事会の先生方に横並びという視点も踏まえて記述を見ていただくということにさせていただければありがたいんですが、いかがでしょうか。

○三枝座長 それでお願いしたいと思います。

それではよろしいですか。

○大谷専門委員 それに関連しまして、先ほど評価が行われましたシニドネチルは、ちなみにどうだったのかなと見直してみたんですが、そこでは発生毒性及び催奇形性は認められなかったという書き方がしてあるんです。

これは赤ちゃんに対する、私の領域の雰囲気から言いますと、このイミダクロプリドの方もこれはお母さんの方に影響が出て、その二次的な結果として赤ちゃんも当然影響を受けたということで、ここにもし発生毒性及び催奇形性は認められなかったと書いてあれば、私はもっとすんなりとそうですかと受け取れると思うんですが、繁殖毒性ということになると、例えば亜急性毒性がないと。先ほど御指摘のように各種毒性試験結果からというのに亜急性だとか慢性だとかあるわけで、これは何でここに書いていないのだと。それと同じような意味で一定の用量で何らかの効果があったから無毒性量というのが各種試験から決まっているわけですから、そこでの整合性が取れないのではないかと思います。これは赤ちゃんを言っているのか、お母さんのことも含めて言っているのかという辺りを整理していただいた方がいいのではないかと思います。

○三枝座長 かなり重要な御指摘だと思いますので、今の先生の大谷先生の御指摘も含めて幹事会の方で言葉の整理なりをした方がいいと思います。よろしくお願いします。

○都築課長補佐 わかりました。ありがとうございます。

先生、ADI を決めていただいたんですけれども、先ほどの代謝物 M04 について、高用量で長期間投与したときにできるものなのかどうかということ。これは申請者に聞かせていただきたいと思うんですが、ADI を決めて幹事会での議論を進めてということと、この M04 の部分の考え方なんですけれども、どのように整理したらよろしいでしょうか。評価書の記述として、ある程度 M04 の代謝経路のことについて答えが来るのを待っていると、いつまで経ってもこの評価書は国民の皆さんからの意見・情報の募集をする手続に入るのが難しいんです。

○小澤専門委員 実は今の点は確認させていただきたいと思っていたところだったのですが、今の問題は本剤の ADI を決めるに当たって、大きな毒性学的意義を持つ問題ではないので、ここでは ADI を決定していただき、それと並行して事務局ないし意見を言っ

た代謝に関わる委員の間で調整するという点で、問題なのは抄録でメーカーの態度がしっかり一貫していないという点が問題なので、その点だけしっかりしていただければよろしいかと思えます。

○三枝座長 今、小澤先生から御意見を賜ったんですけれども、それに関して何か御意見のある方はございますか。私も小澤先生の御指摘になった点で進められればよいと思うんですけれども、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長 では、そういうことで、よろしくお願ひします。

○都築課長補佐 わかりました。

○三枝座長 では、今後の進め方について、御説明をお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、本日 ADI の評価をいただきましたので、これを本部会の審議結果案といたしまして、農薬専門調査会幹事会及び食品安全委員会に報告をいたしまして、その後、国民の皆様から御意見・情報の募集を行いたいと思えます。

農薬評価書の案につきまして、先生方からさまざまな御意見をいただきましたので、これは先生方の御指示をまたいただきながら、修正案を整理させていただきたいと思えます。

また、代謝物 M04 のことにつきましては、申請者から回答がございましたら、抄録の修正を行うというような形で進めさせていただきたいと思えます。

○三枝座長 それでは、よろしくお願ひいたします。

以上ですが、そのほかに何かございますでしょうか。

○都築課長補佐 以前ここの部会で御審議いただきましたホルペットなんですけれども、その後、幹事会で扱いをどうするかというのを決めていただきまして、幹事会のメンバーでホルペットの審議を行うということになりました。

また、先日この部会の議事録がインターネット上で公開されたんですけれども、その審議の結果を見た申請者から私のところに電話がかかってきて、委員の先生方は遺伝毒性についてかなり御懸念を持たれているということで、このホルペットの権利を持っているイスラエルの会社に問い合わせをしていただいたようで、十二指腸の細胞を使ったコメントアッセイのテスト結果が実はあるということがわかりましたと。そのデータを追加で提出させていただきたいと思えますという提案がございました。電話で聞いただけなんですけれども、結果はネガティブだったということでございました。

話題は変わるんですけれども、農薬専門調査会の今後の予定でございます。次回のこの確認評価第一部会につきましては、3月26日の開催を予定しております。皆さん、年度

末のお忙しいときと思いますけれども、よろしく願いいたします。

○三枝座長 ありがとうございます。

ホルペットについてはいろいろと調べていただけたと思うんですけども、佐々木先生、何か御意見はございますでしょうか。

○佐々木専門委員 意見と言われても特にデータがあれしかありませんので、言いようがないです。

○三枝座長 コメントアッセイだけでよろしいのでしょうか。それとも、もう一度、遺伝毒性に関するデータを要求する必要はございますでしょうか。

○佐々木専門委員 そのコメントアッセイのデータを見ないと何とも言えないですね。

○三枝座長 わかりました。それでは、幹事会の方で再評価していただくのと同時に、必要に応じて佐々木先生にも御意見を伺うとかして審議したいと思いますので、よろしく願いいたします。

ほかに何かございますでしょうか。

それでは、どうも本日はありがとうございました。これで終わりたいと思います。