

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第三部会 第6回会合議事録

1. 日時 平成19年7月23日（月） 14:00～17:18

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（イミベンコナゾール及びカルプロパミド）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）

柳井座長、代田専門委員、山崎専門委員、與語専門委員、若栗専門委員

（他部会からの出席委員）

鈴木調査会座長、小林専門委員

（委員）

見上委員長、長尾委員、野村委員、畑江委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官、
渡邊評価専門官

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 イミベンコナゾール農薬評価書（案）（非公表）

資料3 カルプロパミド農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから、第6回「農薬専門調査会確認評価第三部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第三部会の委員6名のうち、5名の委員に出席いただいています。

また、親委員会から見上委員長、長尾委員、野村委員、畑江委員、廣瀬委員、本間委員に御出席いただいております。

総合評価第一部会から鈴木座長、小林専門委員に御出席いただいております。

7月6日付けで國枝課長が厚生労働省基準審査課に異動いたしまして、後任として北條課長が着任しましたので、御紹介させていただきます。

○ 北條評価課長

北條でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それから、この確認評価第三部の委員として、代田先生に新たに7月1日付けで加わっていただきましたので、簡単に御あいさついただけますか。

○ 代田専門委員

食品薬品安全センターの代田と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は「農薬（イミベンコナゾール及びカルプロパミド）の食品健康影響評価について」でございます。

開催通知で御案内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。

事務局より、資料確認をお願いいたします。

○ 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。

資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2として「イミベンコナゾール農薬評価書（案）」。

資料3として「カルプロパミド農薬評価書（案）」を配布しておりますので、御確認願います。

○ 柳井座長

それでは、ただいまから審議に入りたいと思います。

資料2のイミベンコナゾールの食品健康影響評価から審議を始めたいと思いますが、本日は総合評価第一部会から鈴木座長、小林専門委員がいらっしやいまして、また親委員会の委員の方々にも御出席いただいております。

鈴木座長、小林専門委員、また親委員会の方々にも御審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと考えております。

それでは、イミベンコナゾールについて、事務局より経緯も含めて御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、イミベンコナゾールについて、説明をさせていただきます。

このイミベンコナゾールは、平成17年11月29日に、厚生労働省より食品衛生法第11条第1項に基づく暫定基準が告示されまして、平成18年5月29日に施行されました。

施行に伴いまして、平成 19 年 3 月 5 日に、厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

本日はテーブルに農薬評価書の他、参考として農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

それでは、お手元の資料 2 のイミベンコナゾールの農薬評価書（案）に基づきまして、説明させていただきます。

初めにですけれども、5 ページの要約の方をまず御覧ください。この要約につきましては、與語先生よりアゾール系とトリアゾール系のどちらが正しいのかというコメントをいただいております。実はこのアゾール系殺菌剤というのは、トリアゾール系とイミダゾール系の 2 つの群に大別されておりまして、このイミベンコナゾールというのはトリアゾール系に属するということと、またこれまでに審議いたしましたシメコナゾールやテブコナゾールの評価書におきまして、トリアゾール系殺菌剤として記載されているということとを踏まえまして、この評価書におきましては、トリアゾール系の殺菌剤ということに一致させていただきました。

別紙 1 を御覧ください。こちらは代田先生よりいただいたコメントでございます。評価書のたたき台の方でいいますと 12 行目の部分で、追加の修文案をそれぞれいただいております。

それでは、6 ページの評価対象農薬の概要につきまして、説明したいと思います。

このイミベンコナゾールは殺菌剤でございます、6 番に示したような化学構造を持っております。

開発の経緯でございますが、このイミベンコナゾールは、北興化学株式会社によって開発された殺菌剤でございます。その作用機構といたしましては、菌類の細胞膜の成分でございますエルゴステロール生合性の阻害でありまして、2,4-メチレンジヒドロラノステロールの C14 位の脱メチル化を阻害していると推定されております。

また、本剤は細胞膜のリン脂質二重層膜に直接作用いたしまして、膜構造を破壊する作用を持つことも確認されております。我が国におきましては、果樹等に農薬登録されておきまして、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されております。

7 ページでございます。毒性等に関する科学的知見でございますが、これは農薬抄録を基に整理をいたしました。各種運命試験ではイミベンコナゾールのベンジル環の炭素を ^{14}C で標識したもの（ben- ^{14}C -イミベンコナゾール）、アニリン環の炭素を ^{14}C で標識したもの（ani- ^{14}C -イミベンコナゾール）、及びトリアゾール環の 3 と 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（tri- ^{14}C -イミベンコナゾール）の 3 種類の標識体を用いて実施されております。

「1. 動物体内運命試験」でございます。

「（1）薬物動態」でございます。試験は Fischer ラットを用いまして、ben の標識体 2 mg/kg 体重及び 500 mg/kg 体重/日の用量で、それぞれ単回経口投与をして、試験が実施されております。

結果でございますが、まず低用量投与群におきましては、最高濃度到達時間 $T_{\max}$ が雌雄ともに 7.5 時間ございまして、最高濃度 $C_{\max}$ は雄で約 $1.06 \mu\text{g/mL}$ 、雌におきましては $1.05 \mu\text{g/mL}$ ございました。消失時間、 $T_{1/2}$ は雌雄ともに約 3.5 時間という結果になっております。

一方、高用量投与群におきましては、 $T_{\max}$ は雌雄ともに 33 時間、 $C_{\max}$ は雄で 92、雌で $99 \mu\text{g/mL}$ 。 $T_{1/2}$ は雌雄ともに約 6 時間という結果になっております。

「(2) 排泄」でございます。試験は Fischer ラットに 3 種類の標識体をそれぞれ 2 mg/kg 体重と 500 mg/kg 体重の用量で、単回経口投与をして、糞尿中の放射能濃度が測定されております。

結果でございますが、低用量投与群におきましては、この標識部位に関わりなく、雌雄ともに投与後 24 時間以内に総投与放射能 TAR の 80% 以上が、72 時間以内におきましては、98% TAR 以上が糞尿中に排泄されておりました、主要な排泄経路は尿中ございました。

「(3) 体内分布」でございます。Fischer ラットに ben の標識体を 2 と 500 mg/kg 体重、ani と tri の標識体を 2 mg/kg 体重と 500 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、投与 6 時間後における組織と臓器中の放射能濃度が測定されております。

結果でございますが、低用量投与群におきましては、雌雄とも肝臓、腎臓及び脂肪組織に比較的高い濃度で存在しておりました。体内に残留する放射能でございますが、標識部位と雌雄及び投与量に関わりなく、投与 72 時間後で 1% TAR 未満に低下しております。

「(4) 代謝物同定・定量」でございます。3 種類の標識体を 2 mg/kg 体重及び 500 mg/kg 体重の用量で単回経口投与した Fischer ラットの投与 24 時間後と 72 時間後の糞尿を用いて試験が実施されております。

概要、結果は表 1 に示されておりますが、親化合物イミベンコナゾールは、両投与群雌雄とも尿では検出されておられません。糞からのみの検出ございました。このラット体内におけます主要な代謝経路としては、親化合物の加水分解が初発反応ございまして、これによって S1、S3、S10、S30 の代謝物がそれぞれ生成しております。

S1 の加水分解によって、tri の標識体では、それに特有の S20 が生成しております。親化合物もしくは S3 の加水分解によって、S10 が生成しております、この生成に引き続いて起こる水酸化によって、ani の標識体特有の S12 を生成しております。

S30 のチオール基の水酸基への置換によって S38 というものが生成しております、この S38 の酸化によって、さらに S39 が生成しております。この S39 の生成に引き続いて起こるグリシン抱合とグルタミン酸抱合によって、ben 標識体特有の S40 と S41 がそれぞれ生成しております。

動物体内に関しては、以上でございます。

○ 柳井座長

では、ここまでで審議をしたいと思います。

まず 5 ページのところで、事務局の方では評価書につきましては、トリアゾール系という表現でまとめるということなんですけれども、與語先生、事務局の説明でよろしかったでしょうか。

○ 與語専門委員

よろしいと思います。

○ 柳井座長

動物体内運命試験におきましては、山崎先生、與語先生、いかがでしょうか。

○ 山崎専門委員

特に問題ないと思います。

○ 柳井座長

代謝物の同定、定量に関しまして、かなりいろんな代謝物が出ているということなんですけれども、この辺は與語先生、いかがでしょうか。

○ 與語専門委員

事務局の方で若干の訂正はありますけれども、訂正した内容で結構かと思います。

○ 柳井座長

他に今のところでよろしいでしょうか。

それでは、引き続きまして「2. 植物体内運命試験」から「3. 土壤中運命試験」まで、御説明のほど、お願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、8 ページの「2. 植物体内運命試験」でございます。

「(1) ぶどう」でございます。結果でございますけれども、4 行目でございますが、収穫期全面散布処理 28 日後のぶどう試料中におけるイミベンコナゾール及び主要代謝物の残留濃度につきましては、表 2 に示しております。両試料ともに経時的な放射能濃度の減少が認められておりまして、収穫期の親化合物はぶどう果実で 0.076~0.180 mg/kg、ぶどうの葉におきましては 2.05~2.53 mg/kg 検出されております。また、このイミベンコナゾールは 1 相性の一次減衰曲線を描いて分解いたしまして、その推定半減期は 10 日以内でございました。

果実と葉の表面の放射能は容易に内部に浸透移行いたしました。葉では散布 28 日後でも 19.8~37.4%TRR が表面に残存していたのに対しまして、果実では散布 7 日後で約 85 %TRR、28 日後で約 90%TRR 以上が内部に浸透移行いたしております。

散布されたイミベンコナゾールの初発の分解反応は、加水分解と光分解でございました。加水分解反応によって S3 と S1 が生成しておりまして、さらに S3 は S10 と S20 に分解されております。一方で S1 は S20 と S30 に分解されております。

また、光分解反応でございますが、この反応によって S51 と S52 が生成しておりまして、これらの分解物は親化合物とともに容易に内部に浸透移行するという性質を持っております。

ぶどうの試験におきましては、與語先生よりコメントをいただいております、抄録の 327 ページの 4 番の試験項目のところで、全面散布、滴下処理、塗布法と、いわゆる薬剤を散布する方法が 3 つほど挙げられております、実際に結果のところでは明確にどの方法がどの結果に相当するのかといったことが全く不明確なものとなっております。全般には全面散布の結果と推測できると思うんですが、非常にわかりづらいということで、この点に関しましては、抄録そのものの修正を申請したいと考えております。

「(2) りんご」の方でございます。26 行目からでございますが、全面散布処理されたイミベンコナゾールの放射能濃度は経時的に減少を示しまして、収穫期の親化合物の濃度は 0.0389～0.0489 mg/kg でございました。イミベンコナゾールの推定半減期は 13 日でございます、果実において速やかな分解を示しております。

果実表面のイミベンコナゾールは容易に内部に浸透移行いたしまして、散布の 28 日後には約 85%TRR が内部に浸透移行しました。散布されましたイミベンコナゾールの初発の分解反応は先ほどと同様に加水分解と光分解でございます、主要な分解経路としては S3 と S30 を生成する加水分解反応でございました。S3 は加水分解によって S10 を生成しております。また、光分解反応によっては、S51 と S52 が生成してございます。これらの分解物は未変化体とともに容易に内部に浸透移行する性質を持っております。

「(3) 大豆」でございます。21 行目でございます。枝豆収穫期の散布 21 日後と成熟大豆収穫期の散布 56 日後の大豆試料中における親化合物は茎葉部で 4.14～4.36 mg/kg、0.34～0.57 mg/kg、莢におきましては、0.60～0.75、0.10～0.37 mg/kg 検出されております、子実部ではほとんどが検出限界未満でございました。

茎葉部と莢部においては、親化合物の減少に伴いまして、光分解反応によって生成する S51 と S52 が認められておりました。また、S10 と S10 の糖抱合体である S15 が検出されておまして、子実部においては親化合物と光分解によって生成する S51 と S52 といったものは、ほとんど検出はされていないんですが、S10 と S15 といった代謝物と抱合体が子実部で認められております。

植物体内運命試験については、與語先生と小林先生の方から、それぞれ修文案等をいただいております。

続きまして「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的土壌中運命試験」でございます。試験は 2 種類の土壌を使って行われております。結果でございますが、イミベンコナゾールの分解は非滅菌と滅菌条件において、2 相性の一次減衰曲線を示しております、分解速度は滅菌、非滅菌の条件で差はありませんで、推定半減期は第 1 相が 2.59～3.85 日、第 2 相が 20.5～31.2 日でございました。

非滅菌土壌から検出及び同定された主要分解物は、S32、S33、S3、S10 及び二酸化炭素でございました。

土壌中でのイミベンコナゾールの主要な初発分解反応は、C=N 結合及び C-S 結合の加水分解でございました。

「(2) 湛水土壌中運命試験」でございます。試験は1種類の土壌を使って実施されております。湛水条件というのはイミベンコナゾールの分解速度及び初発分解反応経路には影響しないというような結果になっております。この条件下における推定半減期は第1相が3.79~3.87日、第2相が24.6~28.0日でございます。

「(3) 土壌吸着試験①」でございます。①の試験におきましては、2種類の畑地土壌を使って試験が実施されておりまして、イミベンコナゾールの吸着係数 K_{ads} は229~419、有機炭素含量によって補正した吸着係数 K_{oc} は6700~16700を示しておりまして、顕著な土壌吸着性を示す性質を持っております。

「(4) 土壌吸着試験②」でございます。こちらでは4種類の土壌を使って、イミベンコナゾールと分解物S3の吸着係数がそれぞれ求められております。結果はまず K_{ads} はイミベンコナゾールにおいては116~423、S3では2.1~127。一方、 K_{oc} ではイミベンコナゾールは2810~23400、S3で297~980でございます。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、植物体内運命試験のところ、ぶどう、りんご、大豆とあるわけですが、まず最初のぶどうのところ、奥語先生の方から、散布に関する抄録の記載についてのコメントがありましたが、それにつきまして、事務局の方から修正要求するということですが、よろしいでしょうか。

○ 奥語専門委員

是非、修正要求していただいた方がいいと思います。

○ 柳井座長

では、事務局の方でよろしくをお願いします。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

○ 柳井座長

あとはりんご等に関しまして、若干の語句の修正がありましたが、特に問題ないと思いますが、小林先生の方から修正案がありますが、よろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

結構です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

それでは、大豆に関しましても、奥語先生の方から、代謝経路に関する記述がないということで、事務局の方で加筆していただきました。この点については、奥語先生、いかがでしょうか。

○ 奥語専門委員

結構だと思います。

○ 柳井座長

あとは次の土壌中運命試験に関しまして、まず好氣的土壌中運命試験に関しては、幾つかの修文案があります。これについても小林先生と與語先生の方でよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

御確認いただきました。

湛水土壌中運命試験、土壌吸着試験①、②ですが、これらに関してもいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

これで問題ないと思います。

○ 柳井座長

他の先生で何かコメントはありましたか。

ないようですから、続けて「4. 水中運命試験」から「7. 一般薬理試験」の前まで、ちょっと区切りが悪いんですけども、お願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」でございます。試験は2種類の標識体を使って、pH1.2、4.0、5.0、7.0、9.0の緩衝液を使って試験が実施されております。

結果でございますが、まずpH1.2、強酸性条件下においてはイミベンコナゾールは比較的速やかに分解をいたしまして、推定半減期は5.05分と算出されています。

一方で、弱酸性から弱アルカリ性条件下pH4.0～9.0における推定半減期は、pH4.0で36.6時間、pH5.0で14.5日、pH7.0で186日、pH9.0で62.1日でございました。中性から弱アルカリ性で比較的安定な性質を持っているといったことがわかります。

(1)の項目につきましては、與語先生より御指摘をいただいております、試験方法には3種類の標識体を使って試験をしたという記載がございましたが、結果にはTラベル体、これはtriの標識体に相当するものでございますが、このtri標識体についての結果が一切出ていないということでございました。これにつきましては、抄録の修正を要求する必要があるかと思えます。

「(2) 水中光分解試験」でございます。こちらでは3種類の標識体を使いまして、緩衝液と河川水を使って試験が実施されております。

まずキセノン光照射において、イミベンコナゾールは緩衝液及び河川水中で容易に光分解されております。推定半減期は緩衝液で4.23日、河川水で2.37日でございました。一方、太陽光照射におきましては、緩衝液中で13.9日、河川水中で12.2日と、それぞれ推定半減期が出されております。4番につきましては、小林先生と與語先生より、それぞれ

修文案をいただいております。

「5. 土壌残留試験」でございます。2種類の土壌を用いまして、イミベンコナゾールと分解物 S3 を分析対象化合物とした試験を実施しております。推定半減期でございますが、まずイミベンコナゾールにつきましては、その推定半減期が 1～28 日ございました。一方、イミベンコナゾールと S3 の推定半減期につきましては、5～31 日という結果になっております。

「6. 作物残留試験」でございます。イミベンコナゾールと代謝物 S3 及び代謝物 S10。この S10 は S10 のグルクロン酸抱合体である S15 との含量でございますが、この 3 つを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されております。

結果でございますが、イミベンコナゾールの最高値は最終散布 14 日後に収穫した荒茶の 10.4 mg/kg でございました。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

では、水中運命試験の加水分解試験のところで、與語先生の方から 1 つ御指摘がありまして、抄録の問題ということなのですが、これにつきましても事務局の方から修正案を要求するということよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

その他は、水中光分解試験につきましても、小林先生と與語先生の方から修文案をいただきました。小林先生、よろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

はい。

○ 柳井座長

あとは土壌残留試験、作物残留試験と若干の用語の訂正があるということでございます。よろしいでしょうか。何かコメントはありますか。

○ 與語専門委員

全体的なところでいくと、この代謝を見ますと、植物代謝と動物代謝がほとんど経路として特徴的に異なるものがないものですから、そういう意味では非常にやりやすいなと思いました。

もう一点は、主要の代謝物として S3 と S10 ですね。S15 もそれに関連した化合物であるんですけども、それがかなり多く出ておりますので、その辺りはここの毒性のところで少し見る必要があるのかなと考えております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

○ 小林専門委員

土壌残留のところですけども、火山灰とかいうのは使わないんですか。

○ 奥語専門委員

それに関しては、これは統一が取れて書いてあればよいと思っているんですが、基本的には火山灰とか沖積とかいうのは1つの土壌分類であって、埴壤土とか埴土とか壤土とかいうのは、これもまた1つの土壌分類なんですね。これが一緒になった土壌分類というのはあり得ないので、それをどういうふうによこの調査会の中で表現するかというのさえルールができれば、それでよいとは思いますが、私としてはどちらか。

○ 小林専門委員

土壌代謝とは、ちょっと違って書いてありますけれどもね。

○ 奥語専門委員

例えば1つの妥協案かもしれませんが、火山灰・埴土とかですね。書くとしても、そこまでぐらいかと思います。

○ 小林専門委員

他の部会では、何かそうになっていたかなという感じがするので。

○ 都築課長補佐

今まで普通に使っていましたね。

○ 小林専門委員

後でいいですから、統一しておいていただければ結構です。火山灰とか沖積とかがあった方がイメージとしてはわかりやすいなと思ったんです。

○ 奥語専門委員

はい。

○ 柳井座長

では、用語の問題ということで、事務局と検討していただきたいと思います。

それでは、引き続きまして「7. 一般薬理試験」から「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」のところまで御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、「7. 一般薬理試験」でございます。試験の結果概要は表6に示されておりますが、中枢神経系の各試験と循環器の方の血圧と心拍数等の変化。それと次ページの消化器の部分と一番下の尿量と尿中電解質の排泄においては、投与による影響が認められております。また、ヘキソバルビタール睡眠において死亡例が2例ほど観察されております。

「8. 急性毒性試験」でございます。試験はイミベンコナゾールと代謝物及び原体混在物のラットとマウスを用いた試験が実施されておまして、原体につきましては表7、代謝物と混在物については、表8にそれぞれ結果をまとめております。

まず原体の方でございます。こちらは幾らかの投与に関係する症状が見られております

が、LD₅₀としては、まず経口の方でSDラット、雄で2800、雌で3000。ICRマウスを使った試験では、5000 mg/kg 体重超。経皮の方では2000 mg/kg 体重超でございました。また、ラットを使った吸入の試験では、それぞれ雌雄共に1.02 mg/L 超でございました。

表8でございますが、こちらは代謝物と原体混在物でございます。こちらにも投与に関係するような症状がほとんどの化合物で見られてはいるんですが、特段問題となるような毒性はないものと考えられます。

17ページの「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」の結果でございます。イミベンコナゾールは眼の粘膜に対しまして、一時的ではございますが、極めて軽微な刺激性が認められております。しかしながら、皮膚に対しての刺激性は認められておりません。また、軽度の皮膚の感作性が認められております。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

では、一般薬理試験に関しましては、ヘキソバルビタール睡眠で死亡例が出たということもあるんですけれども、特に大きな特徴的な変化はないと思いますが、山崎先生、この辺はいかがでしょうか。

○ 山崎専門委員

抄録のとおりで、特に問題ないと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

続きまして、急性毒性試験。原体、代謝物及び原体混在物というところで、細かく毒性を調べているんですが、特に一般的な毒性症状等へ、特にこの薬剤に特徴的な変化というのはあまりないということですが、かなり高用量では変化が出ているということでございます。

眼と皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験においても、軽度の皮膚感作性が認められたところだと思いますが、ここのところで何か御意見はありますか。

それでは、引き続きまして「10. 亜急性毒性試験」のラット、マウス、イヌにつきまして、御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「10. 亜急性毒性試験」でございます。

「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」でございます。試験はSDラットを用いた混餌投与によって行われております。

毒性所見をまとめたものは表9に示されておりますが、この試験においては1000 ppm投与群の雄と300 ppm以上の投与群の雌で脾臓にヘモジデリンの沈着増加等が認められましたので、無毒性量は雄で300 ppm、雌で100 ppmと考えられました。

「(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)」でございます。試験はICRマウスを用いて、

混餌投与によって実施されております。各投与群で認められた毒性所見は、下の表 10 に示されております。

結果でございますが、100 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球形態異常所見の増加が認められましたので、無毒性量として雌雄とも 30 ppm と考えられました。表 10 の中身につきまして、何箇所かでございますが、柳井先生の方より修正案をいただいております。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。こちらではビーグル犬を用いたカプセル経口投与によって試験が実施されております。毒性所見についてまとめたものは表 11 でございます。

この試験におきましては、すべての投与量で毒性所見が認められましたため、無毒性量は設定できませんでした。この表につきましても、柳井先生の方から何か所かについては訂正をいただいております。

「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」でございます。試験は混餌投与によって行われておりまして、結果は 1000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm と考えられました。なお、神経毒性は認められておりません。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

亜急性毒性試験のところは、本日は藤本先生は御欠席なので、特にコメントをさせていただきました。特に用語の指摘あるいは修正がほとんどであります。要約しますと、血液に対する毒性、赤血球に対する毒性、肝臓に対する毒性のような幾つかの毒性が認められます。

イヌの 90 日間亜急性毒性試験の表のところで、真ん中辺りに「趨向」という非常に高尚な漢文調の用語があったんですけれども、これにつきましては、私はわからなかったのでクエスチョンとしましたところ、間違っていないということで、用語としては局在という用語に振り替えると事務局の方で考えられたということをお聞きしました。

廣瀬先生の方から、亜急性毒性に関して何かコメントをいただけたらと思います。

○ 廣瀬委員

内容的には特に問題ないと思いますけれども、用語で若干修正すべきところがありますので、これについては、後ほど事務局に伝えます。

○ 柳井座長

わかりました。

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について、引き続き説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。試験はビーグル犬を用いて、カプセル経口投与によって試験が実施されております。各投与群で認められました毒性所見は、次のページの表 12 に示されております。

結果でございますが、5.0 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雄と 15.0 mg/kg 体重/日投与群の雌におきまして、活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮と膀胱の粘膜の局限性出血等が認められたので、無毒性量は雄で 1.5、雌で 5.0 mg/kg 体重/日と考えられました。

「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」でございます。こちらは混餌投与によって試験が実施されております。毒性所見については表 13 に示しております。

結果でございますが、500 ppm 投与群の雌雄で脾臓に褐色色素沈着の増加等が認められましたので、無毒性量としては雌雄とも 100 ppm と考えられました。なお、発がん性は認められておりません。

表 13 につきましても、柳井先生の方から若干の訂正をいただいております。また、事務局よりなんですけれども、この剤につきましては、既に残留農薬安全性評価委員会におきまして検討されております剤でございますが、この評価委員会の方においては 100 ppm で脾臓に病理学的変化、褐色色素沈着増加が認められると判断されたことから、本試験における無毒性量は 25 ppm と評価されております。なお、この無毒性量を 25 ppm とした場合においては、雄の無毒性量 0.851 mg/kg 体重/日が ADI の設定根拠となります。

しかし、この脾臓に見られた本所見というのは有意な増加ではなかったために、この評価書におきましては、これを毒性学的意義が低いと考えまして、無毒性量としては 100 ppm と設定しております。この件につきましては、柳井先生より了解をいただいております。

「(3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)」でございます。試験は混餌投与によって行われております。

結果でございますが、100 ppm 以上の投与群の雄及び 1000 ppm 投与群の雌で脾臓に褐色色素の沈着増加等が認められましたので、無毒性量は雄で 10 ppm、雌で 100 ppm と考えられました。なお、発がん性は認められておりません。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

では、慢性毒性試験のところなんです、イヌの 1 年間慢性毒性試験では、特に説明のとおりだと思います。

表 12 のところで、やはり用語の点なんです、雌の真ん中辺りに「局限性粘膜出血」というのがあるんですけれども、よく使う用語としては限局性というのを使いますので、そちらの方がいいと思います。

マウス 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験のところ、事務局の方から 1 つ問題提起がありまして、100 ppm 群で脾臓に褐色色素の沈着増加があるということに関して、以前

のことについて、それが影響量か無影響量かということの問題提起されました。

私の方でも確認しましたところ、農薬抄録の 110 ページを御参照ください。脾臓で真ん中辺りなのですが、褐色色素の沈着増加という項目があります。そこを見ますと、確かに 500 ppm では雄では 21、コントロールが 9 ですから有意差が付いていますし、雌ではコントロール 11 に対して 500 ppm が 42 ですから、1% の有意差が付いておりますが、これは当然だと思います。

ただ、100 ppm に関しては、雄の方では対象が 9 に対して 12 ですから、これで毒性ありというのは若干きついかと思いますし、同じようなことで雌は対照が 11 で 14 ですから、これはかなり近似している発生頻度なものですから、これで毒性ありというのはきついと思いますし、事務局の御指摘のとおりだと考えました。

以上です。

マウスの 18 か月間発がん性試験については、事務局の方の御説明のとおりです。この辺りも廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

それで結構です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

他の先生から特になければ「12. 生殖発生毒性試験」について説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。試験は SD ラットを使った混餌投与によって試験が実施されております。結果の概要は表 15 に示されております。

結果でございますが、親化合物におきまして、100 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制と肝臓の比重量の増加、また脾臓の暗調化などが見られました。一方、児動物では検体投与の影響が認められておりませんことから、無毒性量としては親動物の雌雄で 30ppm、児動物の雌雄で 300 ppm であると考えられました。なお、繁殖能に対する影響は認められておりません。

別紙 1 の 2 ページを御覧ください。代田先生よりコメントをいただいております、評価書たたき台の方の 16 行目と 17 行目の無毒性量の表示について、御指摘がございました。

世代ごとの表示を行わないのかどうかということなんでございますが、このイミベンコナゾールにつきましても、これはすべて抄録に従って書いたものでございまして、本来であれば世代ごと。例えば親であれば P 世代と F₁ 世代で、それぞれ雄雌で無毒性量、検体摂取量になりますが、その数値を記載する必要があるかと思いますが、この抄録については世代ごとの表示がなかったことで、事務局としては抄録に従って記載をしております。

「(2) 発生毒性試験 (ラット) ①」でございます。試験は SD ラットの妊娠 6~15 日に

強制経口投与して試験が実施されております。

結果でございますが、母動物につきましては、60 mg/kg 体重/日以上投与群において、飲水量の増加等が見られております。また、15 mg/kg 体重/日投与群で軽度の飲水量の増加等が認められました。一方、胎児におきましては、240 mg/kg 体重/日投与群で、平均胎児重量減少や後期の胎児死亡率増加及び奇形発現率の増加が認められました。よって、本試験において、無毒性量は母動物では設定できず、また胎児では 60 mg/kg 体重/日と考えられました。

この試験につきましても代田先生の方よりコメントをいただいております。別紙 1 の 2 ページの下の方を御覧ください。たたき台の方では 8 行目に相当しますが、この「奇形発現率増加」というところがございまして、こちらは抄録の方を確認したんですけれども、平均胎児の重量減少と後期の胎児死亡率の増加というのは、確かに抄録の試験結果を見ますと、有意な結果としてあるのですが、この奇形発現率の増加というのが、試験結果のどこから来ているのかというのが抄録から全く読めないといったことと、この 2 つの平均体重の重量増加と死亡率の増加以外に有意差が見られた所見というものが認められておりませんので、この奇形の発現率増加というのは削除する必要があるかと思うのですが、こちらの点につきましては削除をする必要があるか、1 回申請者の方に確認したいと考えております。

「(3) 発生毒性試験 (ラット) ②」でございます。試験は SD ラットを用いて実施されております。母動物では 30 mg/kg 体重/日以上投与群については、体重増加抑制や脾臓の重量増加等が認められておりまして、胎児では 150 mg/kg 体重/日投与群で心室中隔欠損や骨格奇形等が認められておりました。なお、本試験の無毒性量は、母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日と考えられました。

「(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①」を使った試験でございます。試験は NZW ウサギを用いて試験が実施されております。

結果でございますが、母動物では 80 mg/kg 体重/日投与群で着床数のみ有意な減少が認められましたが、これは投与前でございまして、投与による着床所見では黄体数、生存胎児数及び死亡吸収胚数においては、対照群に比べて有意な用量依存的な変化は認められませんでした。また、胎児ではいずれの投与群においても投与の影響は認められませんでした。

したがって、本試験の無毒性量は、母動物及び胎児とも 80 mg/kg 体重/日と考えられました。なお、この試験においては催奇形性は認められておりません。

事務局よりなんですけれども、抄録では 80 mg/kg 体重/日投与群の母動物で認められた、この着床数の減少を有意であるとして、無毒性量を 20 mg/kg 体重/日と結論しておりますが、この所見というのは投与前の変化でございまして、投与による着床所見では黄体数や生存胎児数等が対照群に比べまして、用量依存的な変化が認められていないということから、評価書案では母動物に対しての無毒性量を 80 と設定いたしました。この点につきま

しては、柳井先生より御了承をいただいております。

「(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②」でございます。試験は日本白色種のウサギを用いて試験が実施されております。

結果でございますが、本試験の無毒性量は母動物及び胎児とも 100 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、生殖発生毒性試験のところですが、進めていきたいと思います。

最初の「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」に関しましては、幾つかの毒性所見がありますが、この試験については、代田先生、いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

毒性所見の件は、こちらの評価書のとおりでよろしいと思います。先ほどの無毒性量の表記の方法につきましては、事務局のお考えで結構だと存じます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

○ 鈴木調査会座長

若干追加します。抄録の 145 ページを御覧になると、世代ごとに検体摂餌量をちゃんと出さなければいけないのではないかということについての話なんです。摂餌量、餌を食べた量については 141 ページの真ん中辺のところに、雄雌の飼育期間と妊娠期間、哺育期間でどれだけ食べたかというのは測定してあるんですけども、検体摂餌量のところまでは計算がしていないんです。

その意味で、ここはデータがあれば計算はできるんですけども、なかなか難しい部分がある。恐らく計算してくれと言え、やらないわけではないと思うんですけども、恐らく大勢には影響がないので、今回のところはそこまで要求しないで、新しいものとか、そういうようなときにはきちんとやりましょうという方向でよいかなと思っています。

ただ、実際上はいつも問題になるんですが、子どものところの摂餌量をどうとらえるのかというのが、哺育期間中、雄雌を分けて、子どもの方を取れる状況にはないので、どうしても育成期間中のデータしかないんです。そういったところに実験自体の不完全さというのがあるので、なかなかどれをどういうふうに要求しようかと悩ましいんですけども、以上のようなところがありますから、今回はこの表示でとりあえず我慢してくださいという話になりますが、よろしゅうございますか。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

続きまして、ラット①の方なんです。ここで問題になったのは、奇形発現率の増加という用語に関してどうとらえるかということですが、これにつきましては、事務局の方で

確認事項というふうに説明されました。除外するということですね。それについて、申請元にも確認するということですね。

○ 渡邊評価専門官

これは確認をいたします。

○ 鈴木調査会座長

要するに抄録を直せということですね。

○ 柳井座長

そうです。代田先生、よろしいですか。

○ 代田専門委員

確認をしていただいて、修正が必要かどうか。削除なのか修正なのかをわかるようにしてください。お願いいたします。

○ 柳井座長

わかりました。

○ 鈴木調査会座長

若干説明すると、データ自体は修正するわけにはいかないんですよ。だから、抄録の表のところに記載されている 140、546、147 のところのデータは、当然削除も修正もできません。

その中で評価している部分ですね。奇形の発現率が増加したという書き方は、これは H untingdon のデータで書いてきているものだから、それをそのまま書いているんだと思うんですけども、我々評価する側から見たときに、これはどのデータを見ても、そういうことはない。この評価については、我々は採用しない。だから、抄録のところで書いてある部分については、それなりの書き方に修正してください。それで済むんです。そういう意味です。

○ 柳井座長

よろしいですか。

○ 代田専門委員

わかりました。ありがとうございます。

○ 柳井座長

引き続きまして「(3) 発生毒性試験 (ラット) ②」につきましてもよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

これも若干言っておかないといけないのかなと思います。150 ページ以降のところ、これは三菱安科研のデータですね。いろいろややこしいことがあったので、①の試験の後に国内で試験をやったものと思われるんですが、16 行目以降の評価書案のところ、心室中隔欠損とか骨格奇形が認められたという話になっておりまして、これをどうとらえるかという問題もやはり一つあると思うんですが、150 ページの胎児体重というのを見ていた

だきますと、150 の用量では極めて小さな子どもが生まれてくる。

つまり胎児毒性があつてという話のところになりますから、これ自体も通常の場合は母体、胎児に毒性が認められるような用量で、若干の奇形が発現したとはなるんですが、この発現の仕方自体は、一腹の動物はすべてが影響を受けるようなタイプではないので、どちらかという二次的な影響。胎児が小さくなることね。そういうふう考える方が普通だろうと思います。その意味で、これはどう書くかが問題としても、書かないであるんですが、催奇形性はないという意味合いのところ非常に強い問題になっているんだと思います。

代田先生、もしその辺のところでは何か御意見があれば。

○ 代田専門委員

抄録にも母体に対する強い毒性があるようなところでしか出てこないということが記載されていまして、私もデータを見て、そのように思いました。鈴木先生のお話では、発育抑制としての変化として、こういった所見が出ているんだらうという御説明だと承りましたが、そのような解釈ができるのではないのかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは「(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①」に関しまして、無毒性量を 80 にするという事務局の御提案に対して、私の方も確認して、80 mg が無毒性として適切なのではないかと考えました。

この件につきましても、代田先生、いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

事務局のお考えでよろしいのではないかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

「(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②」ですけれども、それについてもよろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

結構です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

○ 渡邊評価専門官

1 つ、代田先生よりいただいたコメントで、私の方で言い忘れた部分がありまして、(5) の②の試験でございまして、この妊娠 6~18 日という表記があつて、ここの部分で代田先生の方より、妊娠日の起算方法というのが (4) のウサギの①の試験と異なっているということで、異なる投与期間として表記されていると。統一は不要かどうかというコメントをいただいております。実際にこのテストガイドラインを調べてみますと、精子が認めら

れた日を妊娠 0 日として起算するというのがガイドラインにはあります。

(4) の試験については、交尾の観察された日を妊娠 0 日として起算しております、
(5) の試験におきましては、受精の翌日を妊娠 0 日としていると書いてあるのですが、
そうするとカウント、いわゆる妊娠の起算方法が①と②では異なると思うんですが、こ
らはどのように対応したらよろしいのか、アドバイスをいただけると助かります。

抄録の方の 153 ページでございます。試験方法の上から 5 行目に、いわゆる (4) の①
の妊娠の起算方法が書かれておりまして、(5) の方は抄録の 157 ページの試験方法の上
から 4 行目に、受精の翌日を妊娠 0 日としたと書かれております。

○ 鈴木調査会座長

どうでしょうか。今の件なんですけれども、この表で言うと、ウサギの発生毒性の①の方
は、先ほどこちょっとお話したように、Huntingdon でやられておりまして、②の方は残留
農薬研究所で行われております。Huntingdon で行われている方は、交尾の際に実際の生
の雄を使いまして、交尾させている。②の方は人工授精を行っている。こういう違いがご
ざいます。

実際上は交尾した日を Huntingdon では 0 日として、人工授精の方は人工授精翌日を 0
日としているので、Huntingdon の方が 1 日早くなるわけですね。これは今のガイドライ
ンの話からしますと、日本では②の方式を取る形になっておりますから、実質的な投与群
のところは同じなんですけれども、その意味で直すのであれば、交尾後の日数を①の方を
6~18 と変えればよいことになります。

○ 渡邊評価専門官

ありがとうございました。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

それでは「13. 遺伝毒性試験」について、御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「13. 遺伝毒性試験」でございます。イミベンコナゾール原体では、遺伝毒性
試験といたしまして、DNA 修復試験と復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験が実
施されております。結果の概要につきましては、表 16 に示してあります。

イミベンコナゾールは染色体異常試験においては、代謝活性法の 1 回目で擬陽性となっ
ておりましたが、2 回目の試験では陰性でありましたこと。また、*in vivo* 小核試験を含む
その他の試験で陰性でありましたことから、生体においては問題となるような遺伝毒性は
ないものと考えられております。

イミベンコナゾールの代謝物及び原体混在物についても、細菌を用います復帰突然変異
試験を実施して、復帰突然変異試験で陽性の結果が認められたものについては、小核試験
が実施されております。概要は表 17 に示してあります。

S12 と、これは原体混在物であります IBC-02 は復帰突然変異試験におきまして、陽

性を示しております。しかしながら、*in vivo*の小核試験で陰性であったことから、両物質とも生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられております。

また、S10ですが、こちらは復帰突然変異試験においてTA98株の代謝活性化系の存在下で陽性。また、小核試験では最高用量、最大耐量において、48時間と72時間で陽性となりまして、経時的に増加する傾向を示しました。

しかしながら、S10は動物体内でイミベンコナゾールから生じる代謝物であります、イミベンコナゾールを用いた発がん性試験におきましては、発がん性が認められなかったといったことから総合的に判断いたしまして、生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられました。

なお、この「13. 遺伝毒性試験」につきましては、若栗先生より表と合わせまして、修正案をいただいております。ここにつきましては議論すべきところが多いかなと思いますので、若栗先生の方からコメントをいただければと思います。

以上でございます。

○ 柳井座長

では、若栗先生、コメントの方をよろしくお願いします。

○ 若栗専門委員

イミベンコナゾール原体に関しましては、前回の会合のときにお話があったと思うんですけれども、それぞれどんな遺伝毒性試験をやられているのかということを明確に書いた方がいいだろうということだったので、そこについて細かく記載をしております。

染色体異常試験に関しては、抄録の方では陰性というような書き方を実はしているんですけれども、数値が振れている試験がありまして、それが6時間処理のS9+の1回目というのが数字が振れている。それが振れているがために2回目の試験をやって、陰性ということを確認しておりますので、ここはちゃんと2回試験をやって、1回目は様子が違ったということは記載しておいた方がいいかと思います。

代謝物及び原体混在物に関しましては、15種類ほど試験がやられております。データを見てみますと、復帰突然変異試験がすべての物質について行われており、その復帰突然変異試験の結果、陽性が出たものにつきまして、小核試験を行っております。復帰突然変異試験で陽性が出た物質が3物質ございます。S12、IBC-02、S10です。

すべての物質がそうなんですけれども、復帰突然変異試験で使ったすべての菌株で陽性というわけではございませんので、どの菌株で陽性だったのかをわかるように記載してみました。

S12とIBC-02につきましては、*in vivo*の小核試験で陰性でありましたので、素直に生体において問題となるような遺伝毒性はないものということを記載しました。実はS10に問題がございまして、復帰突然変異試験で1つの菌株で代謝活性化存在下で陽性でありました。小核試験を行いましたところ、これも最大耐量の濃度におきまして、陽性の結果が出ております。

ここには入れなかったですけども、雌雄で出方の異なっているという結果が出ておりました。具体的に言いますと、雌の方では最大耐量ですね。結構死亡例が認められる。死亡例は認められるんですけども、小核は出ていない。雄の方は死亡例は出ていないんですけども、小核の増加が認められるということでした。

ここで雄雌の実際の数字を要求しておいた方がよかったのかなと今、考えているんですけども、内容としましてはそのようなことです。ただ、S10につきましては、動物体内で代謝されるというものでありますので、原体自体の小核試験の結果ですとか、あとは発がん性の結果を見ると、動物体内でということを見ると、生体において問題となるような遺伝毒性はないかなという結論にしております。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

山崎先生、いかがでしょうか。

○ 山崎専門委員

アリニン誘導体がある条件では出るだろうということで、生体内運命を考えた場合には、その次の代謝もあるので、問題はないということではないかと思います。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

私自身も非常にナーバスになっています。特に代謝物 S10 で小核試験でも陽性になっている。これは用量的に言うと、一番高用量ですね。

○ 若栗専門委員

そうです。

○ 鈴木調査会座長

だからね、その辺のところをもうちょっと細かく見た方がいいのかなという気はするんですけども、代謝の方に伺いたいんですが、S10 というのは代謝された場合、特にドーズの方で何%くらい出てくるんですか。

○ 小林専門委員

たしか S12 になりましたね。

○ 鈴木調査会座長

でも、S10 というのは割と。

○ 若栗専門委員

尿中に結構代謝で出ていたような数値が出ていました。

○ 鈴木調査会座長

この S10 というのは、ジクロロアニリンでしょう。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 鈴木調査会座長

だから、割と代謝が出てきても不思議はないと思うんですけども、多分 10%かそんなものではないかと思うんですが、どこかで確かめていただければと思います。

○ 都築課長補佐

評価書の 8 ページの表 1 を見ていただくと、経口投与した量に対して S10 がどの程度出ているかというのが確認いただけたと思います。

○ 鈴木調査会座長

恐らく本当はややこしいんでしょうけれども、代謝のときだと 24 時間とその後 72 時間とかで減衰するあれを見ていきますね。その辺のところで、餌に混ぜて投与して、体の中で代謝されてというようなところをどこで見えるかだとは思いますが、仮に 1 日のところを見たとして、恐らく私の記憶では 10%ぐらい出てくると思うんです。そうすると、親化合物のうちの 10%ぐらいのところをこの S10 に起因した変化という形で計算しても悪くはないのかなと。

それで見ると、最高用量のところの話がどう考えても、この約 1200 mg/kg 体重という用量よりは低いところに行っているわけですから、そうするとプラクティカルには、このところはリスクとして考えた場合は、ほとんど問題はないだろうという考え方にはなるのかなと思います。

ですから、非常に高濃度でハザードとして見た場合には、こういうところに影響があるというのはあったとしても、そう大きな問題はないのかなと見ているんですけども、変異原性の方でそういう考え方でよろしければ。

○ 若栗専門委員

今、先生のおっしゃられたとおりだと私は考えているんですけども、S10 という物質をここで問題にしているというよりも、イミベンコナゾールを実際に使ったときにどうなるかということを見ていて、どういう結果かということがわかればいかなと考えておりますので、鈴木先生のおっしゃるとおりだと思います。

○ 鈴木調査会座長

一応、毒性試験の中で、S10 を含めて毒性の評価はされていますと。植物体としても残留物として S10 は出てくるんですけども、単品でという話のところは特に問題になるような残留量ではない。

もう一つ言い落としたのは、動物試験で現実の問題となるような発がん性は検出されていないというようなところからすると、これはそんなに神経質に考えなくてもよいのかなと思っていました。

○ 若栗専門委員

結果と言いますか、先ほど申し上げましたように、イミベンコナゾールを使うということに関しては、S10 というのは派生したものなので、鈴木先生の考え方でいけるのではないかなと、私も考えております。

○ 山崎専門委員

動物代謝の S10 は抱合体とフリーを足しての議論をしていますので、パラ位は多分クロルで抑えられているとなると、アミンが代謝された抱合体を合計していると思うんです。

一番心配することとすると、アミンフリーがたくさん残っているのかということだと思うんですが、抱合体との合計が出ていて 10%、もしくは高用量で入れて数%だと、その後の代謝が早いと予想していいのではないかということで、先ほどのような発言をいたしました。

○ 廣瀬委員

すみません。確認しておきたいんですけれども、S10 というのはアニリン類ですか。

○ 都築課長補佐

2,4-ジクロロアニリンです。

○ 廣瀬委員

そうすると、例えばイヌの 90 日試験ですと膀胱上皮の肥厚、あるいは 1 年間の慢毒ですと膀胱粘膜上皮に炎症、出血、増生。増生というのは恐らく過形成だと思うんですけれども、そういう変化が出ています。

アニリンというと、アニリンそのものであったかあるいは代謝物であったか確かではありませんが、膀胱に対して発がん標的性がある。特にイヌだったと思うんですけれども、そういうことを考えると、この S10 がラット、マウスに対しては何らの影響はしていなくても、イヌに対しては特に膀胱に悪さをしているのではないかという印象を持ったんです。

○ 鈴木調査会座長

可能性はないわけではないのかなと思います。ただ、イヌのところのデータを見ますと、用量として、高いところで確かにそういう影響はあるんですけれども、明らかに閾値がある反応だというようなことがありますから。

○ 廣瀬委員

もし、遺伝毒性であるということになると、そういう話ではなくなってくる可能性があると思うので、やはりこの辺は慎重に考えた方がいいと思います。

○ 柳井座長

他に御意見はないでしょうか。どうぞ。

○ 與語専門委員

さっきの S10 の話ですけれども、S10 とか 15 は植物間で随分代謝が違うということがあります。大豆のところでは非常に多く出ていまして、パーセントにすると TRR で 50% を超えたりするのも実際に茎葉部と子実とかで出てくるんです。

ただ、表現を見ていると、その中で大部分が S10 の抱合体を含むという表現だけなんですけど、そう書いてあるのをどう解釈するかなんですけれども、例えばそういうものを取り入れたときに、また体内でその抱合体が S10 に戻ってしまうことがあるのか。そういうところの辺りは、今度は動物の代謝になってしまうので、ちょっとわからないんですが、気

になるところではあります。

○ 柳井座長

山崎先生の方は、いかがでしょうか。

○ 山崎専門委員

S10 は多分アミノ基がアセチル化されて、S13 というのが出てきているのではないかと思うんですが、その S13 の量は投与量によって割合が少しずつ変わっているところがあります。

今、イヌの話は、アセチル抱合が高いから発がんリスクがということだとすると、特定の動物のある酵素活性の高いときに膀胱がんのリスクが高いという現象だとすると、一般動物もしくはヒトはどうなのかというと、安全の方に見ても問題はないのかなという気はします。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。廣瀬先生、何か。

○ 廣瀬委員

遺伝毒性で、S10 が本当に陰性であるというような保証があれば、私もそう問題にはしたくはないんですけども、この遺伝毒性が小核でも陽性、高い用量ではありますけれども、そこのところが一番引っかかるんです。ですから、これがあくまでも高い用量であって、生体にとっては本当に問題になるような遺伝毒性はないと言っていただけるとありがたいんですけどもね。

○ 若栗専門委員

そう言い切るのは難しいかなというところがあります。先ほど申し上げましたように、雌雄で反応が違っているというところもありますので、そこら辺も小核試験の雌雄が違っているから、では何だと言われると、いろいろ難しいところがあるんです。けれども、明らかに反応が違っているというのはありますし、高いところで出ているというのは事実ですので、この結果をもって、ないとは言えないということにはなります。

あとは先ほど来、皆様で議論しているように、実際にこのイミベンコナゾールとして使用した場合に、生体にどのような影響があるかというところになるかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

実際に植物を通じてヒトに摂取された場合に危険性があるかどうかを含めて、與語先生、その辺はいかがでしょうか。

○ 與語専門委員

抱合体として摂取したときに、今、一番大きいのは、さっき言った大豆の子実だと思うんですけども、それが実際に動物体内に入ったときに一体何が起こるかというのが、私の中ではなかなか理解できていないものですから、その先が言いづらいんです。ただ、実際に抱合体が多いのではないというのうは、抄録の文章からは推察ができるんです。

○ 柳井座長

あと毒性に関しては、廣瀬先生の危惧されていることも当然だと思いますが、動物種としてはイヌで高用量で検出されているという点。そして、1年間の投与で過形成で終わっているという点も含めて、そういう意味では閾値については、ある程度設定できるというふうにも考えるんですが、その辺は廣瀬先生はいかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

閾値は設定できるかどうかというのは、遺伝毒性物質でも実際に試験をすれば、プラクティカルな閾値は出てくるわけですね。そのような閾値があるかないかを判断するのは、やはり遺伝毒性があるかどうか大きい問題になるわけですので、このところで閾値が実際にあるといっても、その遺伝毒性をあくまでも否定しないと、それは言えないと思うんです。

90日間で既に膀胱の上皮の肥厚がイヌで出ている。それから、1年で過形成が出ているとなると、イヌの寿命などは10年ぐらいですか。

○ 柳井座長

15年ぐらいです。

○ 廣瀬委員

そこまでいったら、がんになる可能性は否定はできないです。ヒトでもたしかアニリンの膀胱がんというのはあったと思うんですね。だから、そういう意味では、やはり非常に危惧される。本来ですと、イヌで代謝物がラットと同じというデータがあればいいんですけども、ないところで判断しないといけないんですね。そのところが非常に難しいかなと思います。

○ 都築課長補佐

林先生がこの時間、実は別の会議に出席していて、それが終わり次第、可能であればこちらにお見えになるということなんです。遺伝毒性のところ、特にS10のところをどう判断するかというのは、林先生の御意見もいただけたらと思うんですけども、もし全体を通じて、S10のところのポイントであるということであれば、ここだけペンディングにして、もしこれが問題ないとしたら、ADIはどれぐらいの数字になるのかというところに話を進めていただけると嬉しいです。

○ 柳井座長

そうですね。この遺伝毒性の件とイヌにおける毒性の件に関しまして、議論は今ほとんど出尽くしたと思いますので、事務局の方から提案がありましたように、林先生から意見をいただけるという前提で、ADI設定についての議論に移りたいと思いますが、よろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、27ページの「III. 総合評価」でございます。

参照に挙げた資料を用いまして、農薬イミベンコナゾールの食品健康影響評価を実施い

たしました。

動物体内運命試験の結果、経口投与されたイミベンコナゾールは速やかに吸収及び排泄されました。低用量投与群のラットにおきましては、投与後 72 時間以内に投与量の 98% 以上が糞尿中に排泄されまして、主な排泄経路は尿でございました。

組織と器官への蓄積性は認められませんでした。

親化合物は尿では認められず、糞からのみ認められました。主要代謝物として、ben の標識体投与群では、S39 のグリシン抱合体である S40、ani の標識体の投与群におきましては S12、tri の標識体投与群では S20 がそれぞれ認められました。

主な代謝経路は、親化合物の加水分解反応による S1、S3、S10 及び S30 の生成でありました。

植物体内運命試験の結果でございますが、散布したイミベンコナゾールはぶどうとりんごの果実の内部に容易に移行しましたが、大豆の子実部への移行はほとんどございませんでした。各植物体における主要な分解経路は、加水分解と光分解でございました。

イミベンコナゾール、代謝物 S3 及び S10 を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、イミベンコナゾールの最高値は、最終散布 14 日後に収穫した荒茶の 10.4 mg/kg でございました。

各種毒性試験結果から、イミベンコナゾールの投与により、主な毒性影響は肝臓及び脾臓に認められました。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形成及び生体において問題となる遺伝毒性は認められませんでした。

各種試験結果から、農産物の暴露評価対象物質をイミベンコナゾール、代謝物 S3 及び S10 と設定いたしました。評価に用いた各試験の無毒性量等は表 18 に示されております。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値がマウスを用いた 18 か月間発がん性試験の 0.984 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 0.0098 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定いたしました。

事務局よりなんですけれども、先ほどもお話をいたしました、残留農薬安全性評価委員会におきましては、このイミベンコナゾールの ADI はラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄の無毒性量の 0.851 mg/kg 体重/日及び安全係数 100 から 0.0085 mg/kg 体重/日と設定されております。

もう一点でございますが、別紙 1 の 4 ページ目。代田先生より修文案をいただいております、これはたたき台の方で申しますと、19～20 行目の部分に相当いたします。これにつきましては、修正をいたします。

総合評価については、以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

遺伝毒性に関してはペンディングということなんです、その他に代田先生の方からの修文に関して、著明な母体毒性の認められる用量でなければ催奇形成も認められなかった

という表現なんですけれども、これについてお願いします。

○ 代田専門委員

先ほどの議論のところでもございましたように、抄録の方にもありますが、親動物に対する毒性が認められる最高用量のところで初めて形態の異常が胎児に認められるという成績が得られております。

2つの試験がラットで行われておりまして、両者で似たような結果が得られておりますが、先ほどの鈴木先生のお話にもありましたように、胎児体重が落ちているということで、発育抑制があるのではないかなというようにに基づく形態の変化という考え方もあるのではないかと思います。

この辺りの表現の仕方については、やはり少し皆様のお考えを伺った方がよろしいのではないかと思いますので、お願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

確かに表現上の問題はあると思うので、事務局と座長、代田先生あるいは私も入れて、ちょっと検討させていただいた方がいいかと思います。この表現の中で、母体毒性の認められる用量でなければ催奇形性も認められなかったという、否定否定の話のところ、こういう形の方がいいのか。母体毒性と認められる用量でのみ催奇形性が認められたという形にするのか。その辺をもう少し修文した方がいいのか。検討させてもらった方がいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

では、そのようにいたしますので、よろしくお願いします。

あとは残留農薬安全性評価委員会においては、ADIは2年間慢性毒性／発がん性併合試験の無毒性量の0.851 mg/kgを採用されている。今回、毒性のところで議論がありましたように、ラットの100 ppmを無影響量と考えると、自然に18か月のマウス発がん性試験における無毒性量の0.984 mg/kg体重/日の方が、このADI設定の根拠となることになります。そして、安全係数は100ということなんですが、この点につきましてはいかがでしょうか。

かなり議論は出尽くしていると思いますので、先ほど申し上げましたように、遺伝毒性を除いて、ADI設定を行うという議論を進めていきたいと思います。

結論としましては、議論の中で修正事項が2点ありました。

1つは、ぶどうの植物体内の代謝で、試験方法に対する結果が不明瞭であるという点。これは抄録の修正。

2番目は、加水分解のところでTラベルの結果の記載がないということを御指摘いただいて、これも抄録の修正ということ。

あと、発生毒性のところで、奇形発生率の増加が認められたということに関して、これを削除するということなんですが、その点について、一度、申請者の方に確認する。この3つの点について、修正要求と確認事項とさせていただきたいと思います。

ただいまの議論を踏まえまして、このイミベンコナゾールに関しまして、一日摂取許容量 ADI につきましては、総合評価で示しましたようなマウス 18 か月混餌の発がん性試験の無毒性量であります 0.984 mg/kg 体重/日を根拠としまして、安全係数 100 で除して、0.0098 mg/kg 体重/日を提案したいと思います。

遺伝毒性に関する疑義につきましても、林先生の方の御意見をいただいてからとなりますので、仮の ADI 設定というふうにはこの場ではなりませんが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

では、すみません。そういう意味では変則的なんです、審議についてはここで終了させていただきたいと思います。林先生は来られますでしょうか。

○ 都築課長補佐

まだわからないです。ひょっとしたら、会議が長引くと来られないという可能性もありますので、また確認したいと思います。

○ 柳井座長

それでは、ここで 10 分ほどお時間をいただいて、休憩させていただきたいと思います。3 時 50 分から再開したいと思いますので、よろしくお願いします。

(休 憩)

○ 柳井座長

それでは、時間となりましたので、引き続きまして農薬カルプロパミドの審議を行いたいと思います。

それでは、宇木評価専門官の方から御説明をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、御説明いたします。カルプロパミドは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準が設定された剤でございます。平成 18 年 5 月 29 日の施行に伴い、平成 19 年 5 月 22 日に厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

なお、平成 15 年 7 月 1 日に清涼飲料水の関連で評価依頼の要請も受けております。

○ 柳井座長

それでは、続けてお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、資料 3 の評価書（案）たたき台に沿って説明いたします。

まず、6 ページですけれども、このカルプロパミドは殺菌剤でございまして、7 ページの「6. 構造式」に示しているとおりの構造をしています。

「7. 開発の経緯」ですけれども、カルプロパミドは日本バイエルアグロケム社によりいもち病防除薬剤として開発された殺菌剤です。3 か所の不斉炭素がございまして、複数の異性体が存在し得るんですけれども、このカルプロパミドにつきましては、そのうち 4 種類の異性体から成ります。ちなみに作用機序ですけれども、メラニン化の阻害というも

のがございます。

日本におきましては、1997 年 12 月 22 日に初回農薬登録がなされております。海外ではブラジル、韓国等において登録が取得されております。また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されております。

8 ページ以降に、毒性等に関する科学的知見を農薬抄録を基に整理しています。

各種運命試験ですが、カルプロパミドのフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したものをを用いて実施しております。

それでは「1. 動物体内運命試験」について説明いたします。

まず「(1) 薬物動態」についてですけれども、本試験における薬物動態パラメーターは表 1 に示しているとおりでございます。

$T_{\max}$ につきましては、若干、雄の方が時間が長い傾向がございまして、特に反復経口の方では、その差が雌雄で相違が出ております。また、 $C_{\max}$ につきましても、若干、雄の方が濃度が高い傾向が出ております。

「(2) 排泄」ですけれども、本試験におきましては投与後 48 時間で糞と尿合わせて雄で 84.4～99.3% TAR、雌で 80.0～92.1% TAR が排泄されております。主に糞中に排泄されております。

投与後 72 時間ですと、糞と尿の排泄率の比ですけれども、雄では約 9:1、雌では約 8:2 となっております。

9 ページに、胆汁排泄試験が記載されておりますが、胆汁中に投与後 24 時間では 69.3% TAR 排泄されておりますので、主な排泄経路としましては、胆汁を介した糞中排泄だろうと推測されます。

(3) ですけれども、体内分布試験が行われております。投与 8 時間後の放射能濃度が最も高く、臓器で見ますと、肝臓、腎脂肪、皮膚、血漿などで比較的高い濃度が認められております。

(4) 代謝物同定・定量試験についてですけれども、経口投与試験での糞中には親化合物が 6.9～11.7% TAR、また、代謝物 II が認められております。

尿中につきましては、親化合物は認められずに、代謝物 V、II、III といったものが検出されております。

胆汁中ですけれども、親化合物は 0.1% TAR、主要な代謝物として II と III、また、その抱合体というものが認められております。

組織で見ますと、主に V というものが最も多く認められておりまして、それ以外に代謝物 II と III が比較的多く認められております。

代謝物に関しては、親化合物の他に II と III と V というものがよく見られるかなということが考えられます。

主要な代謝経路ですけれども、フェニル環の 3 位の水酸化とシクロプロパン環のメチル基の水酸化によるフェノール体、アルコール体、ジオール体の生成、さらに酸化によるカ

ルボン酸体の生成などが考えられました。また、硫酸抱合やグルクロン酸抱合も受ける経路が考えられます。

糞中及び胆汁中のジアステレオマーの存在比は、親化合物及び代謝物 II ではジアステレオマー A:B がほぼ 1:1 であり、投与前と同様でありました。代謝物 III のジアステレオマー A 及び B の比率には差が認められ、ジアステレオマー A が多く存在したという結果でした。

この動物体内運命試験につきましては、與語先生より、ジアステレオマーについての言及もした方がよいという御指摘をいただきまして、下線部を追加しております。

また、7 ページの構造式の下の方にも、ジアステレオマー A と B がわかるように表記を追加しております。

「1. 動物体内運命試験」につきましては以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、ただいまのところで特に問題になるところは、最初の 7 ページのところでは事務局の方よりジアステレオマーについてお示しいただいたというコメントなのですが、與語先生よろしいですか。

○ 與語専門委員

事務局の提出したもので結構だと思います。

○ 柳井座長

それでは、引き続きまして「1. 動物体内運命試験」の「(2) 排泄」のところでは修文があります。8 ページの一番下、32 行目のところです。これで修文どおりということでしょうか。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

「(3) 体内分布」「(4) 代謝物同定・定量」と行きまして、10 ページの真ん中辺りについても、やはりジアステレオマーについての A、B の比についての追記がありました。この記載でよろしいということでしょうか。

どうぞ。

○ 與語専門委員

それでよろしいと思います。

1 点だけ確認なのですが、6 ページのところの CAS ナンバーがあるんですが、その英語をそのまま読むと和名にならないような気がするんですけども、ここが素朴な疑問なんです。

一番下の CAS ナンバーがありますね。英名は「carboxamide」、読んでも「カルボキサミド」なのですが、ここだけが「カルボキシアミド」という、そこの違いだけなんです。

細かいところすみません。

○ 柳井座長

どのように修正したらよろしいでしょうか。

○ 宇木評価専門官

すみません、「サ」の方で正しいということです。「カルボキサミド」でよろしいということです。

○ 柳井座長

わかりました。

どうぞ。

○ 山崎専門委員

1点、マイナーな話なんですが「(1) 薬物動態」の最後の行になりますが、これは抄録の方から来ているんですけれども、最後の行で「短時間で体外へ排泄されることが示された」とあるんですが、その1行上に、半減期は1~3日という非常に長い時間ですので「短時間」というのはちょっと無理があるのではないかと思いますので、この「短時間で」という4文字は削除でも意味は通じると思いますので、御検討いただければと思います。

○ 柳井座長

それでは「短時間で体外へ排泄されることが示された」を。

○ 山崎専門委員

その前に「速やかに分布し」という言葉がありますので「速やかに分布した後、体外へ排泄される」でも、一応、意味は通じるのではないかと思います。もし時間を言うなら、これは数日間ということになって、時間ではなくて日の単位になってくるかなと思います。

○ 鈴木調査会座長

けれども、今のところは $T_{1/2}$ (β) ですよ。だから、 α 相でわあっと下がってしまつて、その後、非常に低いところで半減するのに3日ぐらにかかる部分があるということですから、それもやはり3日かかるからね。

○ 山崎専門委員

72時間後に残留があるということが出てきますから、短時間というのは違うのではないかという気がします。

○ 鈴木調査会座長

あるレベルから下のところで時間がかかるということですか。

○ 柳井座長

わかりました。それでは、そのように事務局の方で削除をお願いします。

あとは、特によろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、引き続きまして御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「2. 植物体内運命試験」について説明いたします。こちらの試験では水稻を用いて行われておりますが、条件としまして水耕液処理、塗布処理と箱処理での試験が行われております。

まず(1)ですが、こちらが水耕液処理と塗布処理で行われた試験でございまして、水耕処理区の植物地上部に認められた主な残留成分は親化合物でした。

代謝物は、処理14日後に最大値を示しまして、代謝物IIIですと6.7%TRR認められております。また、葉面処理区では植物地上部に認められました放射能のうち、90.7~95.1%TRRがアセトン表面洗浄液中に回収されまして、その大部分が親化合物でした。また、抽出液中に認められた成分も親化合物が3.4~5.5%TRRでございました。

(2)の試験ですけれども、こちらは箱処理で行われております。

結果ですが、青刈り稲及び収穫期の稲わら中で最も多かった化合物は親化合物でした。残留放射能の51.7~62.7%TRRが存在しております。

玄米中にも親化合物が主として残留しておりまして、56.2~58.9%TRRでした。代謝物としましては、IIやIIIの各種抱合体、また、Vといったものが検出されております。

水稻におきましては、カルプロパミドはフェノール体、アルコール体、カルボン酸体に代謝され、さらに代謝物IIIはグルコース抱合体及び脂肪酸エステル体へと変換されました。

1.6 kg ai/ha 処理区の玄米及び稲わらにおける親化合物のジアステレオマーA:Bの比率はほぼ1:1であり、処理前とほぼ同様でありました。稲わらにおける代謝物III及びIII-EのジアステレオマーA:Bもほぼ1:1であったが、III-GIではA:Bが約76:24でありました。

植物体内運命試験につきましては、與語先生と小林先生から修正またはコメントをいただきまして、評価書(案)の方を修正しております。

「2. 植物体内運命試験」につきましては以上です。

○ 柳井座長

それではここまでで「(2) 水稻(箱処理)」も含めて、幾つかの御指摘があります。特に「(1) 水稻(水耕液処理、塗布処理)」に関しては修文がありますので、こちらの修文についてはよろしいでしょうか。

すみません、小林先生どうぞ。

○ 小林専門委員

これは私ですけれども、このようにした方がはっきりしてわかりやすいと思いましたので、直させていただきます。

あと、(1)と(2)でタイトルを入れた方が、処理方法が違いますので、その辺を付け加えさせていただきます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは「(2) 水稻(箱処理)」の方なのですが、與語先生の方から、これは何と読むんですか。

○ 宇木評価専門官

「しこう」です。

○ 柳井座長

「しこう」と読んでいいんですね。「粃殻と枝梗の値を合算してよいか？」ということなのですが、事務局の方から、そこにありますように「『枝梗』がわかりにくいと考え、粃殻と合算しましたが、表を修正し、分けて示しました」というふうな対応が書いてありますが、これでよろしいですか。

○ 與語専門委員

はい。よろしいと思います。

○ 柳井座長

あと、12 ページに行きまして、小林専門委員の方から修文と、與語専門委員の方からもジアステレオマーに関して言及した方がよいというコメントがありました。それで事務局の方で追記されているんですけども、このような追記内容でよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

結構です。

○ 柳井座長

それでは、引き続きお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「3. 土壤中運命試験」から「8. 乳汁への移行試験」まで説明させていただきます。

まず「3. 土壤中運命試験」ですけれども、(1)で湛水土壤での好氣的土壤中運命試験が沖積砂壤土と火山灰軽埴土を用いて行われております。

田面水中の放射能は、処理直後に 86.8～95.3% TAR だったものが、処理 2 週間後には 3.6～7.9% TAR に減少しております。主な化合物は親化合物でございまして、土壤中では処理 32 週後で 35.8～52.7% TAR 存在しております。

カルプロパミドの土壤中推定半減期ですが、沖積砂壤土で 120 日、火山灰軽埴土で 222 日と算出されました。

C O₂が発生することから、土壤中でカルプロパミドはフェノール体等の中間分解物を経てフェニル環が開裂すると推定されましたが、中間分解物は検出されませんでした。またアルコール体を経てカルボン酸体が生成する分解経路が推定されました。

13 ページの方ですが、こちらは畑地土壤を用いまして好氣的土壤中運命試験が行われております。沖積軽埴土、火山灰軽埴土が用いられております。

0.58 mg/kg 処理区では、処理 6 週後に土壤中の親化合物が 80.9～84.5% TAR 認められました。

0.50 mg/kg 処理区では、土壤中の親化合物は、6 週後では 87.6% TAR から、14 週後では 74.9% TAR に減少しました。推定半減期は約 240 日と算出されました。

(3) ですが、土壌吸着試験が実施されております。4 種類の国内土壌を用いて行われております。

Freundlich の吸着係数は 8.95～42.9、有機炭素含量による補正吸着係数は 574～1410 でした。

「4. 水中運命試験」について説明いたします。

まず「(1) 加水分解試験」ですが、pH4、pH7、pH9 の各滅菌緩衝液を用いて実施されております。

試験溶液中に分解物は認められず、親化合物は試験期間中安定でした。いずれの pH においても推定半減期は 1 年超と計算されました。

(2) の水中光分解試験ですが、まずこちらは純水及び自然水を用いて行われております。

純水中では、カルプロパミドは照射 15 日後で 96.4% TAR 存在し、推定半減期は 150 日以上と計算されました。東京における春の太陽光下での半減期に換算しますと 1 年超となります。

自然水中では、照射 15 日後でカルプロパミドは 76.6% TAR でした。推定半減期ですが、42 日。東京における春の太陽光下での半減期に換算しますと 203 日と算出されました。

主要分解経路ですが、カルプロパミドのフェニル環が開裂し、アラニン体及びギ酸を経て CO_2 に分解される経路と推定されました。

(3) ですが、こちらは自然水、水田水及びフミン酸水溶液を用いて水中光分解試験が行われております。

自然水及び水田水中では、カルプロパミドは照射 12 日後に 71.1～86.5% TAR 存在しました。推定半減期は自然水中で 21.7～25.4 日、水田水中では 44.3 日と計算されました。

フミン酸水溶液では、フミン酸の濃度が高いほど早く分解する傾向が認められまして、フミン酸濃度が 10、50、100 ppm の水溶液ですと、それぞれ推定半減期は 80.4 日、20.0 日、12.0 日と計算されました。

続きまして「5. 土壌残留試験」について説明いたします。火山灰壤土と沖積砂壤土を用いて、カルプロパミドを分析対象化合物として土壌残留試験が実施されております。

推定半減期は、表 4 に示しているとおりでございますが、60～210 日という結果でした。

15 ページの方に移ります。

「6. 作物残留試験」について説明いたします。カルプロパミド、代謝物 III、こちらは遊離体と抱合体の合計ですけれども、その他、III-E 及び V を分析対象化合物として作物残留試験が実施されております。

結果は、ページでいきますと 37 ページになりますけれども、こちらの別紙 3 に示しております。

カルプロパミドの最高値は、稲わらを除きますと最終散布 21 日後に収穫した稲（玄米）の 0.456 mg/kg でした。

「7. 後作物残留試験」について説明いたします。こちらでは、小麦、ほうれんそう等の後作物残留試験が実施されておりまして、その結果は別紙 4、評価書のページですと 38 ページに示しております。

いずれの作物におきましても、カルプロパミドの残留値は定量限界未満でした。

「8. 乳汁への移行試験」についてですが、泌乳牛を用いて、カルプロパミドを 7 日間連続投与し、カルプロパミドを分析対象とした乳汁移行試験が実施されております。一部の試料につきましては代謝物 III を分析しております。

投与開始日から投与 7 日後まで、搾乳した試料中カルプロパミド及び代謝物 III はすべて定量限界未満となっております。

「8. 乳汁への移行試験」までは以上です。

○ 柳井座長

それでは、ここまでのところで審議したいと思います。

まず「3. 土壤中運命試験」の「(1) 好氣的土壤中運命試験（湛水土壌）」のところで、與語専門委員の方から御指摘いただいているんですが、その御指摘に対する事務局の対応は「『処理放射エネルギーに対する割合%』に書き直しました」ということなんですが、與語先生よろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

この方がはっきりすると思いますので、よろしいと思います。

○ 柳井座長

引き続きまして、特に問題のあるものとしましては「4. 水中運命試験」の「(1) 加水分解試験」のところで若干の用語の修文がありました。

どうぞ。

○ 小林専門委員

これは私ですけども、条件を書いた方が明快になるかしらと思いましたが付け加えさせていただきました。

○ 柳井座長

これでよろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

結構です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

引き続きまして、水中光分解試験のところでも幾つかの用語についての御指摘がありま

した。この表現でよろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

はい。結構です。

○ 柳井座長

「(3) 水中光分解試験(自然水、水田水及びフミン酸水溶液)」ということに関しても幾つかの修文がありますが、それを含めて小林専門委員の修文につきましてはよろしいですか。

○ 小林専門委員

はい。

○ 柳井座長

あとは「5. 土壌残留試験」なんですけれども、先ほどの火山灰の用語というのはいかがでしょうか。

○ 奥語専門委員

これは、また事務局の方で何らかの統一をしていただければと思いますので、お任せいたします。

○ 柳井座長

わかりました。事務局、よろしくお願いします。

あとは、6、7、8と、特に大きな問題はなかったと思います。

どうぞ。

○ 奥語専門委員

作物か土壌残留に関して見ますと、やはり基本的には代謝経路も動物と大きく変わるところがないということと、あとは親化合物が中心に出ていることから問題はないと思いますし、それから、実は作物残留では稲わらがかなりたくさん残っているんですが、ただ、その後で「8. 乳汁への移行試験」とかもやっていて、そこでも確認されていることから、基本的には親化合物を中心に持っていけばいいのではないかと考えています。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

他になれば、引き続き「9. 一般薬理試験」「10. 急性毒性試験」「11. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」まで御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、9、10、11について説明いたします。

まず「9. 一般薬理試験」ですが、ラット、マウス、ウサギを用いて実施されております。結果は表5に示されているとおりでございます。

特に目立った影響は認められていないかと思われま。

「10. 急性毒性試験」ですが、カルプロパミドと代謝物IIIを用いて実施されております。

ICR マウスの 5000 mg/kg 体重で 1 例死亡例が認められておりますが、その他は特に目立った症状は認められていないと思われます。また、その毒性も特に強いものでもないと思われます。

代謝物 III を用いた急性毒性試験につきましても、特に症状は認められておりません。

「11. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」についてですが、眼及び皮膚に対する刺激性も皮膚感作性も認められませんでした。

11 までは以上です。

○ 柳井座長

それでは、11 までで特に問題になるのは「9. 一般薬理試験」「10. 急性毒性試験」なのですが、山崎先生の方は何かコメントはいかがでしょうか。

○ 山崎専門委員

特にございません。

○ 柳井座長

それでは、引き続きまして「12. 亜急性毒性試験」につきまして御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「12. 亜急性毒性試験」について説明いたします。

まず(1)ですが、Wistar ラットを用いて混餌投与による 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。

結果ですが、2000 ppm 以上投与群の雄、10,000 ppm 投与群の雌において AST 及び GGT 等の変化を伴う肝重量の増加が認められましたので、無毒性量は雄で 400 ppm、雌で 2000 ppm と考えられました。

こちらの試験につきましては、柳井先生からの御意見をいただき、一部、所見を追加しております。

18 ページに移ります。(2)ですけれども、B6C3F1 マウスを用いて、混餌投与による 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。

結果ですが、2000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で肝絶対及び比重量の増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm と考えられました。

(3)ですけれども、ビーグル犬を用いた混餌投与による 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。

結果ですが、700 ppm 以上投与群の雌雄で ALT の増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm と考えられました。

なお、700 ppm 以上投与群の雌雄で肝にプロトポルフィリン IX の蓄積が認められましたが、腎では切迫と殺例にのみ蓄積が認められております。

19 ページに移りますが、この試験につきまして柳井先生から 2 点ほどコメントをいただいております。

まず「100 ppm 投与群雄でも肝でのプロトポルフィリンの増加傾向があるのではない

か」ということですが、抄録を確認する限り、統計学的有意差については示されておりません。しかしながら、申請者は 700 ppm 以上投与群に「顕著な蓄積が認められる」としております。この点につきましては、統計処理がなされているのかどうかということの確認を含めて、抄録の修正要求という形ででも確認したいと思います。

2 点目につきましても、もし具体的にわかる変化・所見でしたら、そのように示すようにという形で抄録の修正要求を出すことも可能かと考えております。

続きまして、(4) のビーグル犬を用いた混餌投与による 90 日間の亜急性毒性試験について説明いたします。

こちらですが、結果として 500 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm と考えられました。

この試験で認められました毒性所見を、20 ページの表 10 に示しております。

事務局から注書きさせていただいておりますが「血色素密度幅」というものが所見として取られているのですが、この所見がどのようなものか詳細が不明ですので、もし何かアドバイス等をいただけるようであれば、お願いしたいと思います。

また、柳井先生から 2 点ほどコメントをいただいております。

1 点目につきましては統計処理の話でして、やはり抄録を確認する限りは統計処理はなされていないと思われます。

また、2 点目の方に所見の整理の話があるのですけれども、こちらもし具体的に書けるようであれば、抄録を修正する形で確認させていただければと思います。

続きまして「(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」です。

結果といたしまして、まず 15000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められまして、2 500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が認められておりますので、無毒性量は雄で 500 ppm、雌で 2500 ppm と考えられました。神経毒性は認められておりません。

「12. 亜急性毒性試験」につきましては以上です。

○ 柳井座長

ただいまのところで審議させていただきたいと思います。

まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」につきまして、私の方から 1 点ほど指摘いたしました。抄録の中に肝細胞質の均一な好酸性化という所見があったんですけれども、これは抄録の毒-25 ページにそれに対する考察があるんですが、読み上げますと、これらの変化は肝薬物代謝酵素誘導が示唆される適応反応と考えられたということで、一応、そういう意味で毒性的な変化ではないというような取扱いを申請者が行っていました。

しかしながら、私の方では、やはり肝細胞肥大と同等な薬物代謝酵素の適応的な変化ということも一つ、薬物に起因した変化というふうにとらえてまいりましたので、やはり記載する必要があるのではないかとコメントいたしました。

この肝細胞質の均一な好酸性化というのがどういう変化なのかということについては、詳しいことは書いておりません。

この辺り、廣瀬先生いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

私の知っている限りでは、ペルオキシソームの増殖剤でかなり肝細胞が好酸性になって、さらに肥大してくるというのは経験しています。ですから、必ずしも酵素だけではなくて、そのような変化も考えられるのではないかと思っていました。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

それでは、引き続きまして「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」につきまして、特にラット、マウスも含めまして、血液に対する、特に赤血球に対する毒性と、肝臓に対する蓄積を含めた毒性、そして、腎臓についての毒性的な重量増加も含めた毒性的な変化ということがうかがわれるんですが、特にマウスについてはこのままでよろしいと思います。

イヌの 90 日間亜急性毒性試験に関しまして、①と②という 2 つの試験が行われていて、①の方で、私の方で指摘を行いました。

まず、その主なものとしましては、100 ppm 投与群雄でもプロトポルフィリンの増加傾向があるというような印象を持ちました。それはこちらの方なんですが、抄録の毒-28 ページの下の方にあります、全動物の肝臓についてプロトポルフィリン IX を測定したという一覧表があるんですが、その対照のゼロに比べまして、雄雌ともそんなに急激な、大きな上昇ではないんですが、数字の点からしますと、100 ppm でやはり 2 倍ぐらいになっているというのがありまして、もし、これを検定しましたら有意差がつきそうな気がしたということで指摘を行いました。

あと、病理組織学的所見の表にあります「肝小胞体増加様変化」ということにつきまして、先ほどの廣瀬先生の御指摘にもありましたように、電顕学的な検索の記載もなくして、これだけの変化が言えるのかどうかということに対して疑問を生じました。

この辺り、いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

まず、ポルフィリンの増加傾向が 100 ppm からあるのではないかという話なんですけれども、これは数値だけ見ると、対照と比較した場合に平均値だけで見たら、平均値が雄で 0.068 nmol、雌で 0.124 nmol。それから、100 ppm で雄が 0.185 nmol というので、2~3 倍ぐらいあるねという話なんですけれども、その上の用量の 700 ppm とか 5000 ppm のところを見ると、めちゃくちゃに違うわけです。

その辺の話からすると、私は、この 100 ppm のところのポルフィリンというのは、最大値、最小値の話から見ても、そう問題にしなくてもいいのかなと思っていたんです。だから、測って見たらこのくらいのものがコントロールでもありましたという、コントロールの水準と同じぐらいかなというようなことで、形態的にも明らかな話になってくると、

700 ppm とか 5000 ppm の用量では、ここまで来ればという話に見えるんです。

○ 柳井座長

そのようにも考えますし、先ほどの前の剤のところの逆のようなことで、要するに、対照と比べてそんなに動いていないんだけど、ある程度、何かが起こる始まりのようなものをどう解釈するかということなんです。

○ 鈴木調査会座長

ものすごく厳密に、どこの用量から本当に反応するかというような話のことで、しかも、このところはイヌでしょう。そういうこともあるので、例数とかそういったようなところから考えたときに、なかなか立ち上がりのところを厳密にとらえるなどというようなことはほとんど無理だろうと思うんです。

それからすると、この程度だったらと思うんですけれども、厳密にやらせたら非常にたくさんイヌで、バックグラウンドは一体どのくらいなのかとかいろいろなことを見た上で見ないといけないんでしょうけれども、他の毒性の所見との関連とかそういうようなところからすると、この数値自体は私は問題にしくなくてもよいのかなと思っていたんです。

○ 柳井座長

わかりました。そういう議論で了解しました。

○ 鈴木調査会座長

もう一つ「肝小胞体増加様変化」というのは、これは言い過ぎだということでしょう。

○ 柳井座長

そういうことです。電顕も見ていないのに、そこまで言えるのか。

○ 鈴木調査会座長

確かにね。だから、もう少し適切な言葉だとどうなるんでしょうか。軽度の好酸性変化とでもいうんでしょうか。

○ 柳井座長

恐らく、それに相当すると思いますので、その辺はもし、ついででよろしいので、特に大きな問題ではありませんが、申請者に確認していただいてということ。

その他、イヌの 90 日の②については、先ほど鈴木先生との議論で、100 ppm の件につきましては了解いたしました。

あと、やはり用語の件で小葉中心性肝細胞障害という、広い、非常にとらえどころのない、恐らく直訳だと思うんですが、そういう用語を使っているの、これについても、もし、ついでで結構なので、確認していただければよろしいかと思います。

そして「(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」に関しては、特に問題ないと考えております。

何かありませんでしょうか。もしよろしければ「13. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

すみません、「12. 亜急性毒性試験」の方の 20 ページなんですけれども、事務局注で書かせていただいた「血色素密度幅」というのは、このまま書いておいても問題はないのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

昔の話で、安評のときも、実はこれは何だという話になって、コメント対応で戻ってきたという記憶があるんですけれども、残念ながら、これは記憶に残っていないんです。

それで、一応、全体を見たときに、例えば 500 ppm 以上の話のことであって、その他の毒性所見との関連で見ると、もっと強烈なものがいろいろあるし、これがあつたなかったということで NOAEL を決める話のところというものには、とりあえず、あまり影響はしないと思うんです。だけれども、何だか気持ちが悪いので、これは一体何なのかというのは一応確かめる方がいいと思うんですけれども、どなたか、その前に、この言葉が意味することを御存じの方がいれば、それでこの問題は解決しますね。私はわかりません。

○ 柳井座長

他の方で、この「血色素密度幅」という変化の意味について詳しく御存じの方はいらっしゃいますか。

これは事務局の方で調べていただいて、もし申請者の方に問い合わせができれば、こういう訳でいいのかということも含めて、御検討をお願いしたいと思います。

それでは、引き続きお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「13. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について説明いたします。

まず (1) ですが、ビーグル犬を用いた混餌投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施されております。

600 ppm 投与群の雄で ALT の増加、また、200 ppm 以上投与群の雌で肝比重量の増加が認められておりますので、無毒性量は雄で 200 ppm、雌で 50 ppm と考えられました。

「(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ②」の方ですけれども、こちらは先ほどの①の用量よりも高用量で試験が行われております。

結果ですが、1000 ppm 投与群の雌雄で摂餌量減少等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 1000 ppm 未満と考えられました。

なお、この試験につきましては最大耐量を確認する試験のようでした、抄録には無毒性量は明記されておりましたが、事務局の方で無毒性量は 1000 ppm 未満と書かせていただきました。柳井先生からも「無毒性量は 1000 ppm 未満でよいと考えます」というコメントをいただいております。

続きまして (3) ですけれども、Wistar ラットを用いた混餌投与による 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験が実施されております。

結果ですが、2000 ppm 投与群の雌雄で T.Bil の減少等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

(4) で、B6C3F1 マウスを用いて、混餌投与による 2 年間の発がん性試験が実施されております。

結果ですが、1600 ppm 以上投与群の雄で ALT の増加等が、400 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められましたので、無毒性量は雄で 400 ppm、雌で 400 ppm 未満と考えられました。発がん性は認められておりません。

(5) ですけれども、先ほどの (4) の方では比較的高用量で試験が行われておりますが、(5) の方では 50 ppm などの設定でもって試験が行われております。

本試験におきましては、1600 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm であると考えられました。発がん性は認められておりません。

なお、先ほどの (4) の試験の結果と合わせますと、マウスの発がん性試験における無毒性量は、雄で 400 ppm、雌で 50 ppm と考えられました。

「13. 慢性毒性試験及び発がん性試験」につきましては以上です。

○ 柳井座長

「13. 慢性毒性試験及び発がん性試験」のところを審議したいと思います。

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験が 2 つ行われていまして、そして、事務局の方から抄録に関しまして、1000 ppm 以上投与群雌雄で幾つかの酵素活性が増加したと記載されているが、投与群を表 11 に整理して、その試験の結論としては、抄録では「3000 ppm が最大耐量と考えられた」と記述しておりますが、1000 ppm 投与群から体重、肝機能等に変化が認められましたので、この評価書では無毒性量を 1000 ppm 未満と結論付けましたということを御提案いただきました。

私の方でも確認しまして、無毒性量は 1000 ppm 未満ということで妥当であるというふうに判断いたしました。

農薬抄録の毒-92~96 ページで、1000 ppm で幾つかのパラメーターに有意差がついています。特に毒-97 ページの辺りについては、肝臓等で 1000 ppm の雄で有意差が出ていますので、この辺りを、やはり事務局の方も判断材料とされました。

よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

勿論、これは最大耐量を求める試験であるというふうに理解いたしました。

「(3) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)」なんですが、幾つかの修文をさせていただきました。特に 23 ページの上から 4~5 行目のところなんですが「肝腫瘍の増加は確認されなかった」というような、はっきりとした、明瞭な記載にさせていただきました。もとの「肝発がんに関与する水準ではないと考えられた」というのは、ちょっと不明瞭だったと判断しました。

あと、表 12 では幾つかの無関係な所見が拾われていましたので、これは削除するよう

に提案しました。特に雄の方では「腸間膜のう胞」とか、雌の方の「盲腸拡張」などは特に関連のない変化だと判断しました。

マウスの2年間発がん性試験の方につきましても修文をさせていただきました。特に24ページの11行目では「検体投与に起因した腫瘍の増加及び発生時期の早期化は認められなかった」というふうに明瞭に記載させていただきました。もとの方は「関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった」ということなんですけれども、ちょっと具体的に書かせていただきました。

「(5) 2年間発がん性試験(マウス)②」の方の低用量の試験なんですけど、これについては特に大きな変更はありません。用語の修文が若干あるところでございます。

ここまでのところで、マウス、ラットの発がん性試験に関しまして、何か御指摘等はいかがでしょうか。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

小さなことですが、23ページの1～7行目、腫瘍性病変に関してですが、一応、結論として「腫瘍性病変は認められなかった」となっていて、2行目からPCNA等のことが書いてあって「PCNA増殖指数の有意な上昇が認められたが、肝腫瘍の増加は確認されなかった」と、ちょっとわかりにくくなっております。

PCNAの測定を行う場合は、通常、肝腫瘍が増加して、その腫瘍の増加がプロモーション作用であるというのを確認するためにこの試験を行うわけですので、腫瘍の増加がなかった場合に、ここの2～7行目は書く必要がないのではないかと思います。削除した方がわかりやすいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。おっしゃるとおりだと思います。

それでは、削除する方向で対応をお願いします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 柳井座長

それでは、他はよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、続きまして「14. 生殖発生毒性試験」について御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

すみません、1点確認なんですけど、22ページの表11にイヌ1年間慢性毒性試験で認められました毒性所見を整理しておるんですが、本試験では有意差がなかった所見も数点記載しております。ただ、イヌの試験は例数が4例ということもありますので、もし、このままで特に問題ないようでしたら、このまま記載を残しておこうと思いますが、特に問題

はないでしょうか。

○ 柳井座長

特に問題は感じません。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

それでは「14. 生殖発生毒性試験」について説明いたします。

SD ラットを用いた混餌投与による 2 世代繁殖試験が実施されております。

親動物では、400 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められております。

児動物では、10000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制が認められております。

本試験の無毒性量は、親動物で雌雄とも 400 ppm 未満、児動物では 2000 ppm と考えられました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

26 ページの方に移りますが、(2) です。先ほどの(1)の方の試験で親動物の無毒性量が設定できませんでしたので、その無毒性量を確認するために、SD ラットを用いた混餌投与による 2 世代繁殖試験が実施されております。用量は、先ほどの試験よりは低用量側で、50、400 ppm と設定されております。

結果ですが、親動物では 400 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められております。

児動物では、検体投与の影響は認められておりません。

本試験の親動物における無毒性量ですが、雌雄とも 50 ppm と考えられました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

この試験につきまして、別紙 2 の方になりますが、代田先生よりコメントをいただいております。この試験は親動物における無毒性量を確認するための試験でしたので、記述につきましては親動物に限定する形で修正するという御意見をいただいておりますので、そのように修正したいと考えております。

(3)、SD ラットを用いて、強制経口投与による発生毒性試験が実施されております。

母動物及び胎児とも、投与の影響は認められませんでしたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 1000 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

(4) ですが、NZW ウサギを用いて強制経口投与による発生毒性試験が実施されております。

こちらの試験につきましても、母動物及び胎児に投与の影響は認められませんでしたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 1000 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

また別紙 2 の方になるんですが、先ほどは説明不足でしたが、抄録の毒-139、145 ページにつきまして、無毒性量の修正が反映されておりましたので、その点を代田先生から御指摘いただいております。

また、抄録の毒-138、140、146 ページにつきまして、統計解析の手法につきまして表

記が一部で整合が取れていないものがありましたので、その部分につきましても表記の確認をする必要があるというコメントをいただいております。

「14. 生殖発生毒性試験」につきましては以上です。

○ 柳井座長

ただいまのところ、御説明がありました「14. 生殖発生毒性試験」について審議したいと思いますが、代田先生の方から幾つかの御指摘があったんですけれども、それにつきましては御説明と、それでよろしいかということをお願いします。

○ 代田専門委員

この試験は、ただいま御説明がございましたように、無毒性量が最初のラットを用いた2世代繁殖試験で出ておりませんでしたので、第2番目の試験が行われたと抄録にも記載されておりました。そのことから、試験の目的をここに書くということと、児動物の無毒性量はあえて抄録では記載されておりましたので、それを削除していただきたいということをお願いしました。

その理由の一つとしましては、子供に対する無毒性量が最初の試験で得られておりますし、第2の試験は、そういうことで、必ずしも子供に関する評価としてはガイドラインどおりのものが最後まで行われたわけではないので、削除してもよろしいのではないかと判断した次第です。

私は、事務局からの御説明どおりでよろしいと思います。

○ 柳井座長

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今の2つの繁殖毒性試験のところで、子供のNOAELというのが若干違ってきますね。その辺のところはどういうふうにとらえればいいんですか。2つ目の方が、子供のNOAELは低くなりますね。

○ 代田専門委員

そうです。ただ、用量設定の仕方の問題で、これは400 ppmになっただけで、第2の試験は最高用量が400 ppmなので、そういう結果になったわけです。

最初の試験の方は2000 ppm、比較的高めの用量のところで既に無毒性量が得られているという結果になっております。

○ 鈴木調査会座長

そうすると、今のでいいですね。恐らく、最初の試験のところで担保されている。それで、もっと高用量で影響が出ていないし、2つ目の方は最高用量が400 ppmだから、それに振られただけだということですね。

○ 代田専門委員

はい。そういうふうな解釈でよいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、引き続きまして、他になれば「15. 遺伝毒性試験」について説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「15. 遺伝毒性試験」について説明いたします。

カルプロパミド及び代謝物 III を用いて試験が実施されております。結果は表 16 に示しているとおりでございます。

試験としては、DNA 修復試験、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、不定期 DNA 合成試験及びげっ歯類を用いる小核試験。また、代謝物 I II では細菌を用いる復帰突然変異試験が行われておりまして、いずれの試験結果も陰性でありました。

したがって、カルプロパミド及び代謝物 III につきましては遺伝毒性はないものと考えられます。

「15. 遺伝毒性試験」につきましては以上です。

○ 柳井座長

それでは、幾つかの修文をしていただいているみたいですが、若栗先生お願いします。

○ 若栗専門委員

内容的には、いただいた原案どおりになっています。前回の会合のときに、それぞれどういう試験を実際にやったのかを細かく記載した方がいいのではないかとということなので、それらにつきまして加筆してありますけれども、内容としてはすべて陰性で問題ございません。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、今のところはよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは「16. その他の試験」ということで、3つの試験が行われているんですが、これについて御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「16. その他の試験」について説明いたします。

まず「(1) イヌにおけるポルフィリン合成阻害の作用機作」について検討が行われております。

イヌを用いた試験の①では、700 ppm と 5000 ppm 投与群で肝臓にプロトポルフィリン IX の蓄積が認められましたが、ラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験、また、マウスを用いた 2 年間発がん性試験では、最高用量群の肝臓においてプロトポルフィリン IX の蓄積が、ラットでは雌雄、マウスでは雌に認められております。

ポルフィリン合成阻害は、ポルフィリン生合成における最初の間生成物である δ -アミノレブリン酸の合成増加に関連していることが多いため、尿中への δ -ALA排泄増加が予想されました。イヌを用いた90日間亜急性毒性試験①の予備試験において、尿中の δ -ALA量は投与された検体用量とある程度相関性に増加が認められましたが、明瞭な変化はございませんでした。

各種の酵素活性について検討が行われております。結果ですけれども、 δ -ALA-D、PPO及びヘムオキシゲナーゼの活性については、カルプロパミドの影響は認められませんでした。しかしながら、フェロケラターゼにつきましては、*in vitro*の試験で検体による直接の活性阻害は認められなかったのですが、イヌ90日間の亜急性毒性試験①の高用量群の肝臓においてフェロケラターゼ活性の低下とプロトポルフィリンIXの蓄積の程度に相関性が認められました。

結論として、プロトポルフィリンIXの蓄積は、検体による肝臓におけるフェロケラターゼ活性阻害によって生じることが推測されました。

「(2) 28日間亜急性毒性試験(イヌ)」が行われております。こちらでは、甲状腺と下垂体ホルモンに対する影響と摂餌量の低下について検討が行われております。

29ページに移りますが、結論としてはT3あるいはT4の減少は体重、摂餌量の減少及び肝機能異常に関連した二次的な影響であり、T3あるいはT4の減少に検体投与との直接的な関連はないと推察されました。

表17に所見を整理させていただいておりますが、抄録に沿って整理しますと「小葉周辺性」と「門脈周囲性」が混在しておりましたので、どちらかに統一した方がよろしいですかという確認をさせていただきましたが、柳井先生からは「そのままよいと考えます」というコメントをいただいております。

「(3) 肝細胞分画を用いた*in vitro*代謝試験」が行われております。この試験は、動物種によって肝毒性の出方に種差が見られたということから検討が行われております。

結論ですが、ラットとイヌの肝では薬物代謝酵素誘導が示唆されました。

すべての動物種の肝において、2種の代謝物が生成し、その生成比は動物種によって差は認められませんでした。代謝様式はすべての動物種で同じであると推察されております。

「16. その他の試験」につきましては以上です。

○ 柳井座長

フォローアップの試験として、3つの試験があります。

まず第1には、イヌにおけるポルフィリン合成阻害の作用機作を調べるという試験なんです。結論としましては、プロトポルフィリンIXの蓄積は検体投与に起因して肝臓におけるフェロケラターゼ活性阻害によって生じることが推察されたということなんです。完全には解明されていませんが、ある程度の毒性の方向性については明らかにしていただいたと考えます。

「(2) 28日間亜急性毒性試験(イヌ)」につきましても、甲状腺及び下垂体ホルモン

に対する影響、さらに摂餌量低下についての影響ということをイヌを使って調べておりますが、結論としましては、TSH 及び ACTH には投与に起因した異常はなかったということと、T3、T4 の減少を示した個体については、むしろ体重、摂餌量の減少及び肝機能異常に関連した二次的な影響であるというような結論ですね。ですから、T3、T4 の減少には検体投与との直接的な関連はないというふうに推察しております。

あとの件につきましては「(3) 肝細胞分画を用いた *in vitro* 代謝試験」についても、ラット、イヌの肝臓では検体投与に関連した薬物代謝酵素誘導が示唆されたということを明らかにしております。

このところで何か御指摘はないでしょうか。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 代田専門委員

1 点お教えいただきたいんですが、引用されています参照 2 というのは、こちらの最後に付いている「参照」の 2 番のものでよろしいのでしょうか。

○ 宇木評価専門官

すみません、記載のミスでございまして、参照 2 自体はこの抄録のことを指しております。

○ 代田専門委員

わかりました。

○ 柳井座長

それでは「III. 総合評価」の御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「III. 総合評価」について説明いたします。

参照に挙げた資料を用いて、農薬カルプロパミドの食品健康影響評価を実施しました。

動物体内運命試験におきましては、カルプロパミドは主として胆汁を経由して糞中に排泄されております。代謝物としては II、III、IV、V、VI、また、III のエステル体が検出されております。

植物体内運命試験におきましては、主要な代謝物として III、III の抱合体、エステル体、また II、V といったものが検出されております。

作物残留試験が実施されておまして、カルプロパミドの最高値は、稲わらを除くと最終散布 21 日後に収穫した稲（玄米）の 0.456 mg/kg でした。

各種毒性試験結果から、カルプロパミド投与による主な影響は肝臓に観察されております。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められておりません。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をカルプロパミド（親化合物のみ）と設定いたしました。

各試験の毒性量等は 32 ページ、33 ページの表 18 に示しているとおりでございます。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値がイヌを用いた 1 年間慢

性毒性試験の 1.43 mg/kg 体重/日でありましたので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.014 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定いたしました。

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することといたします。

「III. 総合評価」につきましては以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、ただいまの審議を振り返ってみまして、幾つかの軽微な修正はありましたが、特に追加資料要求というほどの問題はなかったと思います。用語については、可能ならば問い合わせということをお願いします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 柳井座長

したがいまして、カルプロパミドにつきましては審議に基づきまして、一日摂取許容量 (ADI) につきましては、先ほど御説明がありましたように、イヌの混餌投与による 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 1.43 mg/kg 体重/日ということで、この値につきまして安全係数は 100 で妥当だと思いますので、それで除しました 0.014 mg/kg 体重/日という値を審議結果として提案したいと思いますが、いかがでしょうか。

特になければ、このように提案させていただきます。

ありがとうございました。この剤につきましての今後の進め方については、事務局より御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

本日、ADI の評価をいただきましたので、これを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し、その後、国民からの意見・情報の募集を行う予定です。

農薬評価書案につきましては、抄録の修正要求事項がございますので、それを確認した上で、内容を反映した後、先生方に御確認をお願いしたいと思います。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、ここでイミベンコナゾールについて、都築補佐すみませんよろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

後からお配りさせていただきました、林先生からいただいたコメントが、このアンダーラインを引いたところなんですけれども、先ほど林先生と電話で連絡が取れました。林先生は会議は終わったんだそうですけれども、私が連絡した時点で既にこちらに駆け付けて

もこの会議には間に合わないという時間でしたので、イミベンコナゾールの審議の際に出されました意見、特に S10 という代謝物の遺伝毒性がポイントになっていて、併せてイヌで見られた膀胱の病理所見と非常につじつまが合って、長期的にがんのことも非常に懸念されるという点をお伝えした上で、S10 の遺伝毒性についてどういうふうに解釈したらよろしいでしょうかという聞き方をいたしました。

林先生のお答えの結論といたしましては、S10 が問題になって止まっているのであれば、幹事会に審議を上げていただいて構わないのではないかとというお答えでございました。

ポイントといたしましては、S10 の小核試験の結果が最高用量でのみ陽性が出ていて、その陽性反応も非常に弱い陽性である。

内容を見ますと、背景データをわずかに超える程度であるということ。もう一つ、S10 ではなくて親化合物の遺伝毒性試験が *in vivo* で行われていて、当然、体内で S10 という化合物もできているであろうに、ネガティブの結果が出ているということ。こういった点を踏まえまして、林先生のこれまでの経験から、このイミベンコナゾールが生体にとって問題となるような遺伝毒性を持つことはないだろうということでございました。

そういうことですので、本日のイミベンコナゾールの審議の結果を、また若栗先生と林先生の間でも御相談いただいた上で、幹事会に上げた場合に、幹事会の場で林先生から丁寧な解説をいただくということにしたいと思っております。

こちらの文章自身は、今、私が口頭で申し上げたようなことがある程度盛り込まれた表現になっているかと思います。特に 14 行目からのところを御覧いただきますと、S10 については復帰突然変異試験、小核試験で陽性を示したが、復帰突然変異試験では TA98 株が代謝活性化系の存在下でのみ弱い陽性を示した。それで、陰性対照群の約 2 倍である。また、小核試験では最高用量でのみ同時陰性対照との間に統計学的有意差があったが、小核細胞の出現頻度は低く、背景対照を大きく超えるものではなかったということを書いていただいております。こういったことから、S10 については大きく問題としなくてもいいだろうというのが林先生の結論でございます。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

先ほどの審議の後で、同じような御指摘を山崎先生の方から伺ったんですけれども、その辺、山崎先生お願いします。

○ 山崎専門委員

Ames 試験の結果がプラスと出ていますが、その数字の変化は小さくて、最大でも 2 倍の範囲である。用量によって依存しているというよりはずっと高値で安定しているような見ばえに見えているというところから、同じようなマイナスと考えていいのではないかと。結果はプラスですけれども、その解釈はそれほど大きな問題にならないのではないかと。いうことを先ほどお話ししてしました。

○ 鈴木調査会座長

山崎先生には特にお願ひしておきたいんですが、先ほどイヌの代謝のところではアセチル化の問題を言われていて、それから、S10の抱合体の存在の話等々もあったので、あの辺も意見として事務局の方に上げておいていただくと、幹事会のときに議論しやすいと思うので、よろしくお願いいたします。

○ 山崎専門委員

調べてみないといけませんが、多分、種差があったように思いますので、そこはこの薬物、特にアニリンが絡むところで少しつくってみたいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

それから、事務局をお願いしたいんですが、ジクロロアニリンに関する文献調査をやっておいていただきたい。状況によっては申請者をお願いしてもいいと思うんです。

もう一つ確認しておきたいのは、この剤は外国で使われているんですか。何も書いていなかったような気がするんです。

○ 都築課長補佐

この時点ではわからないので、申請者に確認してみます。

○ 鈴木調査会座長

使われているのであれば、もし、国によって評価書みたいなものがあるのであれば、遅れてもいいから、見たいというようなことをお伝えください。

以上です。

○ 柳井座長

若栗先生はよろしいでしょうか。

○ 若栗専門委員

はい。

○ 柳井座長

どうもありがとうございました。

それでは、この剤につきましては幹事会に上げるということで、議論を踏まえてということで終わらせていただきたいと思います。一応、ADI設定は案として成立したということで御認識いただきたいと思います。

それでは、以上で終わります。

○ 都築課長補佐

それでは「(2) その他」として、事務局より今後の予定だけ御紹介させていただきます。

今週金曜日、7月27日ですけれども、第23回幹事会及び第13回総合評価第二部会を、それから、来週水曜日8月1日に第24回幹事会及び第14回総合評価第一部会を、8月2

4 日に第 25 回幹事会及び第 14 回総合評価第二部会を予定しております。

次回の本部会につきましては、9 月 12 日を予定しておりますのでよろしくお願いいたします。

以上です。

○ 柳井座長

それでは、どうも御協力ありがとうございました。終わります。