

# 食品安全委員会農薬専門調査会 確認評価第三部会 第11回会合議事録

1. 日時 平成20年1月28日(月) 14:00～17:58

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(イプロベンホス及びパクロブトラゾール)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、藤本専門委員、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)

小林専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、畑江委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、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 イプロベンホス農薬評価書(案)(非公表)

資料3 パクロブトラゾール農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 宇木評価専門官

それでは、定刻となりましたので、ただいまから、第11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、確認評価第三部会委員6名全員が出席されております。

親委員会からは、現在3名の委員に御出席いただいております。

また、総合評価第一部会からは、小林専門委員に御出席いただいております。

○ 柳井座長

皆さん、こんにちは。確認評価第三部会としましては、今年初めてになります。委員の先生方、今年もどうぞよろしくお願いいたします。

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プロベンホス及びパクロブトラゾールの食品健康影響評価についてでございます。開催通知等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。

まず最初に、事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

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「イプロベンホスの農薬評価書（案）」、資料 3 として「パクロブトラゾールの農薬評価書（案）」を配付しておりますので、御確認ください。

○ 柳井座長

それでは、審議に入りたいと思います。まずは資料 2 にお示しいただきました、イプロベンホスの食品健康影響評価から審議を始めたいと思います。

本日御出席の小林専門委員と親委員会の先生方につきましても、御審議に参加いただきまして、それぞれの御専門の立場から、御意見をちょうだいしたいと思います。

それでは、イプロベンホスについて、まず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、お手元の資料 2 のイプロベンホスの評価書たたき台に基づきまして、説明をさせていただきます。

イプロベンホスにつきましても、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴いまして、魚介類に対する基準設定に係る食品健康影響評価と併せまして、平成 19 年 12 月 18 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案のほか、参考といたしまして、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 イプロベンホス評価書たたき台につきましても、説明を進めさせていただきます。評価書の方の 5 ページを御覧になってください。こちらには評価対象農薬の概要が書かれてございます。このイプロベンホスの用途は殺菌剤でございまして、構造は 6 番に示されているとおりでございます。

開発の経緯でございますが、本剤はクミアイ化学工業株式会社によって開発された浸透移行性の有機リン系殺菌剤でございます。主にいもち病や紋枯病などに対して効果を示しておりまして、その作用機構としてはリン脂質の生合成と、それに伴う細胞膜の機能の損

失によるキチン合成阻害作用と考えられております。

今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されておりました、また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。

この開発の経緯につきましては、下にございますように、與語先生の方よりコメントがございまして、キチンの合成阻害作用について出典を教えてくださいというコメントがございまして、事務局より書かせていただきましたとおり、お手元の農薬抄録の 17 ページに文献を基に書かれた作用機序についての記載がございまして。

6 ページでございまして、「II. 安全性に係る試験の概要」でございまして。農薬抄録 2007 年を基に毒性に関する主な科学的な知見を整理いたしました。各種運命試験につきましては、イプロベンホスの硫黄を  $^{35}\text{S}$  の硫黄で標識したものと、ベンゼン環の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したものと、片方のイソプロピル基の 2 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識した 3 種類の標識体を使った試験が実施されております。

「1. 動物体内運命試験」でございまして。まずラットの血中濃度推移でございまして。こちらは Wistar ラットに硫黄を標識したイプロベンホスと非標識のイプロベンホスを混合して、低用量 50 mg/kg 体重で単回経口投与して試験が実施されておりました、その結果につきましては表 1 に書かれてございまして。本剤の吸収というのが速やかでございまして、血漿中の放射能は投与 6 時間後に最高濃度に達して、消失半減期につきましては 12 時間以内という結果となっております。

7 ページの「(2) 排泄 (ラット)」でございまして。こちらも先ほどと同様の試験設計で実施されておりました、投与 6 時間後までに総投与放射能の 40% が尿中、2% が糞中、また 24 時間までには 85% が尿中に、9% が糞中に排泄されておりました、この排泄は 24 時間でほぼ完了して、放射能の大部分は尿中に排泄されることが特徴かと思っております。

「(3) 体内分布 (ラット)」でございまして。こちらも試験はさっきと同様の方法で実施されておりました、投与 3 時間後における体内分布としては、肝臓や腎臓といったところに多く分布するということが特徴かと思っております。また、血漿中の濃度の減少とともに経時的に減少しております。

「(4) 代謝物同定・定量 (ラット)」でございまして。こちらは投与放射能の大部分が尿中に排泄されることが本剤の特徴でございましたので、尿を試料として代謝物の同定と定量試験が実施されております。尿中に排泄されました放射能の 99% TRR が水溶性の画分に分配されておりました、この画分より B、D、E といった代謝物がそれぞれ検出されております。

一方、トルエンの可溶性画分には親化合物と未同定代謝物が主に検出されております。イプロベンホスの主要な代謝経路としては、ベンジル基の脱離による B の生成、イソプロピル基の脱離による D、リン酸の分解による E の生成であるといったことが推定されております。

「(5) 血中濃度推移 (マウス)」でございまして。こちらは ddY マウスに硫黄を標識し

たイプロベンホスと非標識のイプロベンホスを混合いたしまして、高用量 200 mg/kg 体重で単回経口投与して試験が実施されておりまして、試験結果につきましては 8 ページの表 2 に示されているとおりでございます。こちらはその吸収というのは速やかでございます、血漿中の放射能は投与 3 時間後に最高濃度に達して、 $T_{1/2}$  は約 8 時間以内と推定されております。

「(6) 排泄 (マウス)」でございます。こちらも試験はさっきと同じ方法で実施されておりまして、排泄は 3 日でほぼ完了いたしまして、放射能の大部分は先ほどのラットと同様に尿中に排泄されるというような結果となっております。

「(7) 体内分布 (マウス)」でございます。こちらは投与 3 時間後に放射能濃度が最大値を示しておりまして、この放射能の多くは腎臓や肝臓といったところに分布をしております。そのほかの臓器では低いものでございました。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、開発の経緯から順を追って確認と討論をしたいと思えます。

まず「7. 開発の経緯」につきましては、與語先生の方から修文案をいただいたということと、キチン合成阻害作用の出典につきましては、事務局の方からお示しいただきました。

與語先生、いかがでしょうか。

○ 與語専門委員

この修文を「主に」のままにするか「等」のどちらかでいいのではないかと思います。その方が日本語としてはよいかと思います。

この出典のことですけれども、一応これでそのまま通して、もう一回自分で文献を調べてみます。気になるところがあるんです。このキチン合成阻害作用がもしかしたら学会のところで否定されているかもしれないので、そこは確認をしてみます。

○ 渡邊評価専門官

実際に抄録の方に書かれている方も文献を基に考察が書かれているんですけれども、文献の発行日が古いので、70 年代とか 80 年代の文献だったので、もしかすると先生のおっしゃるとおり、その事実が翻されている可能性もあると思えます。

○ 與語専門委員

私の方で確認をしてみます。

○ 渡邊評価専門官

よろしく願いいたします。

○ 柳井座長

次に、與語先生の方から御指摘いただいている動物体内運命試験の「(1) 血中濃度推移 (ラット)」に関しまして、與語先生の方から血中濃度を  $C_{max}$  と反復投与試験がないが

よいかということと、前者は血漿中濃度やトータルの回収率から推測できるかというコメントをいただいておりますけれども、この辺についての説明をお願いします。

○ 奥語専門委員

私の方からそういう質問を出しましたが、実際にここに今度は  $C_{max}$  が上がってきているので、私としては特にはないです。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 山崎専門委員

動物が 33 年前のデータで、ラットにはある一定の濃度、マウスにはその 4 倍の濃度と単回しかない。そうしますと、排泄の方から見まして、ラットは 1 日で終わっていますが、マウスは 3 日かかると考えると、マウスの血中濃度が高いであろうと予測が付くわけです。

ところが、今は事務局の方の最後にいただいた数字を見ると、ラットが 50 でマウスが 1.2 ですか。これはどちらかがおかしいという感じがしますので、濃度が要るか要らないか、反復投与をするかというのは、ラットから見ていますと、投与しても 1 日で全部出るのであれば、反復投与するのはこのドーズであればあまり影響はないかもしれませんが、最近ですと高容量があれば、同じ動物で複数を入れたときに排泄もしくは蓄積が見えるのであれば反復ということになるんですが、この段階ではこの 50 mg が低用量という、また高めの低用量でいくなれば要らないのかと思いますが、そこをどう考えるか。ほかのバランスも含めて、事務局の御経験から御意見を教えていただきたいと思います。

今、これを見た感じからしますと、50 と 1.5 というのは、どちらかが何かおかしいのではないかという気はします。

○ 渡邊評価専門官

その点に関しましては、申請者の方に再度確認をして、もし必要であれば試験をもう一回やる必要があると思うので、この辺は適宜対応させていただきたいと思います。

○ 柳井座長

では、事務局の方から、ラットの 50 とマウスの 1.5 ということについて、 $C_{max}$  がもう一度本当に正しいのか確認していただくのと、反復投与の必要性についても問いかけるということをお願いしたいと思います。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 柳井座長

今のところよろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

「(4) 代謝物の同定・定量」のところですがけれども、水溶性画分から B、D、E が取れていると。その割合がこの動物代謝の方では書かれていないんです。植物代謝と比べるとそこがどうなのかと思ったんです。

抄録の方だと構成比で、Bが54% TAR とか書いてあるんですね。Dは21、Eが14と書いてあるので、もしあれならそこに数字を入れた方がよいのかなと思ったんですけども、いかがでしょうか。御検討ください。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。

○ 山崎専門委員

御意見をまとめます。

○ 柳井座長

それでは、入れていただくということで、対応をお願いします。今のところはよろしいですね。「(5) 血中濃度推移 (マウス)」まで進んでいます。排泄についてもいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き、次の「2. 植物体内運命試験 (水稲)」の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

8 ページの「2. 植物体内運命試験」でございます。水稲を使って試験が実施されております。ben-<sup>14</sup>C イプロベンホスまたは iso-<sup>14</sup>C イプロベンホスを粒剤と混合調整して、水稲に水面施用を、または ben-<sup>14</sup>C イプロベンホスを粉剤と混合調整して、慣行収穫期の 21 日前に水稲体に散布して、水稲におけるイプロベンホスの植物体内運命試験が実施されております。

各試験の結果、放射能濃度についてまとめたものが表 3 に示されております。まず 7 行目でございますように、粉剤処理区における放射能濃度は、いずれの資料も粒剤で処理した試料から得られました値よりもはるかに低いものでございました。

ben-<sup>14</sup>C イプロベンホスの粒剤の処理区におきましては、登熟期の玄米中における残留成分は、遊離体でございます G といったものが最も多い代謝物でございます。総残留放射能 TRR の 25.1% を示してございました。そのほかに D や親化合物といったものが検出されております。

また、稲わら中におきましては、主要成分が親化合物と分子量が 182 の未同定の代謝物 MW182 といったものが検出されていますほか、F や D といったものが検出されております。

一方、もみ殻中におきましては、親化合物 DFG 及び MW182 といったものが検出されております。一方で ben-<sup>14</sup>C イプロベンホスの粉剤処理区における登熟期の稲わら、もみ殻試料中の主要成分は親化合物でございました。玄米中における主要代謝物としては、G といったものが 22.2% TRR、F といったものが 11.1、D が 11.0% TRR、それぞれ検出されております。

更に ISO の <sup>14</sup>C イプロベンホスの粒剤処理区につきましては、処理 21 日後の茎葉部と根部における主要成分と親化合物でございました。ほかに茎葉部では C といったものが検出されております。

登熟期の玄米中における主要成分は C でございまして、この C は 79.4% TRR でございました。また親化合物や B といったものがそれぞれ検出されております。稲わら中における主要成分としては、親化合物が 13.2% TRR、C が 19.3% TRR、そのほかに B や D というといったものが検出されております。

イプロベンホスの稲体における主要代謝経路としては、S ベンジル基のメチレンの酸化による不安定な中間体が生成されまして、中間体が B や F に開裂しました後、B の酸化によって C が生成、また F の水酸化によって G が生成される経路であるということが推定されております。

この項目につきましては、與語先生より、まずコメントをいただいております、先生のコメントにつきましては、事務局で対応できるものに関しましては、修文を加えております。また、小林先生より下のようなコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 柳井座長

植物体内運命試験の項目につきまして、非常に重要な御指摘等も含まれておりますので、十分時間をかけて対応をしたいと思っております。特に與語先生の方からのコメントの中になら重要な御指摘もありますので、與語先生の方からコメントについて御説明をお願いいたします。

○ 與語専門委員

後の方の作物残さのところでの議論にした方がよいのかなという部分もあるので、そこらは今回やめます。細かいところでわからないところがあったんですが、コメントの 2 番目なんですけれども、いろいろと調べてみたら溶出先端画分がどういう意味かわからなくて、方法からも想定できないですし、抄録にあるフローチャートにも載っていないんです。何かわかりましたでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

この点に関しましては、申請者の方にまだ問い合わせはしていない段階なので、これは適宜、調査会が終了しました後に申請者の方に問い合わせをしたいと思っております。

○ 與語専門委員

実際はわらの方が多いんですが、玄米の方ではそんなに大きくないので、大きな問題にはならないかと思いますが、少し確認をいただきたいと思っております。

3 番目の点に関しては、文章上は事務局が最初に書いてきた文章でいいとは思いますが、基本的に私が書いた工程だと思いますので、そこが誤解されると随分違う試験になりますので、そこだけは把握していただきたいということです。

処理量は 8.6 のままになっていますが、これはどういうことでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

この点につきましては、抄録の 205 ページを御覧になっていただきますと、多分、先生が御指摘の部分は 205 ページの下から 4 行目の一番右側に書かれている 8,500 g という

ころだと思っんですけれども、実は上に表が 2 つございまして、下の表のベンゼン環標識体というところのカラムの上から 3 行目に、実績値 8,580 というのがございまして、評価書の方にはその値を反映させていただいている状況でございます。

○ 與語専門委員

わかりました。あとは大丈夫だと思います。

○ 柳井座長

あと、小林先生の方からコメントをいただいております。

○ 小林専門委員

ここに「不安定な中間体を生成し」と書かれているんですけれども、その中間体が代謝経路の中に書かれていないんです。ちょっと漠然とそういう言葉で書かれているだけで、ほかの方のところの代謝経路を見ますと、ここですと F と B という工程の中で、F に行くにはベンジルアルコールになってからというのがあると思うんです。

ベンジルアルコールが K なんです。K が酸化されて F になるのではないかなと思うんですけれども、ここで言っている中間体は分解する前の中間体だと思うんです。酸化により不安定な中間体と書いてあるから、酸化的加水分解とか書かれているわけではないので、それでここがどんなことを想定しているのかなと思ったんです。もしよろしければ、聞いていただければと思います。

○ 柳井座長

事務局、いかがですか。

○ 渡邊評価専門官

お手元の農薬抄録の 170 ページに、具体的に想定代謝経路という稲の代謝経路が書かれているんですが、こちらにも具体的に小林先生が御指摘なさっております、酸化によりできる不安定な中間体というのがどういったものが推定されているのかは書かれておりませんし、その辺に関しましては、再度申請者の方に問い合わせをして、対応をしていきたいと思っんです。

○ 柳井座長

対応をよろしくお願ひします。

山崎先生、よろしいですか。

○ 山崎専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは、引き続き、土壤中運命試験につきまして、御説明をお願ひします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、10 ページの「3. 土壤中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的堪水土壤中運命試験」でございます。こちらは ben-<sup>14</sup>C または iso-<sup>14</sup>C のイプロベンホスをシルト質の土壤に添加いたしまして、好氣的な堪水土壤中運命試験が実

施されております。

イプロベンホスは好氣的な水条件下においては、比較的穏やかに分解されております。2種類の方法で算出された推定半減期として165～201日、また160～189日とそれぞれ算出されております。この条件下における主要分解物としてはJといったものが検出されております。そのほかにCやD、Iといったものが、微量ではございますが検出されております。結合性の残留物が比較的多くございまして、その大部分はフミン画分に分布してございました。

好氣的な水土壤中におけるイプロベンホスの主要分解経路としては、ベンジルエステルの加水分解によって生じたイソプロピルチオリン酸からJの生成、またベンジルラジカルの開裂及びアルキル基の分解によって最終的には二酸化炭素にまで分解される経路であるということが推定されております。

「(2) 土壌吸着試験」でございます。こちらは4種類の国内土壌を使って試験が実施されてございまして、Freundlichの吸着係数は1.18～10.6、有機炭素含有率によって補正しました吸着係数は247～580というように、中等度の吸着性を示すということがわかるかと思っております。

「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。こちらはben-<sup>14</sup>Cイプロベンホスを使いまして、3種類のバッファーに添加して試験が実施されております。各緩衝液中におけるイプロベンホスの残存率は処理32日後で、90.1～91.3% TARでございまして、推定半減期は207～209日でございました。分解物としてはDといったものが生成してございまして、pHによる差はほとんどございませんでした。

イプロベンホスの加水分解経路は、リン酸部分のエステル基が水で求核的に置換されましてDを生成するが、本条件では大部分が安定であるというようなことが考えられております。

「(2) 水中光分解試験」でございます。こちらはben-<sup>14</sup>Cイプロベンホスを滅菌蒸留水と自然水を使いまして、これらに添加して試験が実施されてございまして、これらの中における推定半減期としては蒸留水で770時間、自然水では154時間というような結果となっております。

分解物としてはKといったものが検出されておりますほか、L、M、N、Oといったものが、ごく少量ではございますが同定定量されております。イプロベンホスの水中光分解経路として、S-P結合が開裂してKを生成しました後、ベンゼン環の水酸化またはアルコール部分の酸化を受ける経路であるということが推定されております。

「5. 土壌残留試験」でございます。こちらの試験では5種類の土壌を用いて、イプロベンホスを分析対象化合物とした水田状態における土壌残留試験が実施されてございまして、推定半減期につきましては表4に示されておるとございまして。

容器内試験の上から2番目、推定半減期が90日以上と書かれている試験で使いました

土壌には、沖積・埴壌土と書かれておりますが、こちらは沖積の砂質埴土の間違いでございます。

「6. 作物等残留試験」でございます。

「(1) 作物残留試験」でございます。こちらは水稻を用いてイプロベンホス进行分析対象化合物とした試験が実施されておりました、結果につきましては、後ろにございます別紙3といったものに示されているとおりでございます。

結果の方でございます。イプロベンホスの玄米における最高値は粒剤施用区の最終散布27日後に収穫しました試料の0.165 mg/kg、稲わらにおける最高値は最終処理30日後に収穫しました試料の32.0 mg/kgでございました。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」でございます。イプロベンホスの公共用水域における予測濃度でございます水産動植物被害予測濃度(水産PEC)及び生物濃縮係数(BCF)を基に、魚介類の最大推定残留値が算出されておりました、イプロベンホスの水産PECが4.2 ppb、BCFはコイを用いて算出したものでございますが14。魚介類における最大推定残留値は0.29 ppmと算出されております。

「7. 乳汁移行試験」でございます。この試験ではホルスタイン種の乳牛にイプロベンホス14日間混餌投与して試験が実施されておりました、投与開始から投与終了7日後まで搾乳しました試料中イプロベンホスはすべて定量限界未満であるというような結果になっております。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました、

それでは、土壌中運命試験に関しまして「(1) 好氣的堪水土壤中運命試験」の項目におきましては、幾つかの修文を小林先生よりいただいておりますけれども、それはよろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

結構です。水中の方なんですけれども、よろしいですか。今、気づいたんですけれども、評価書12ページの土壌残留試験の上ですね。(2)の水中光分解のところの代謝経路をまとめているところなんですけれども、S-P結合が開裂してKを生成はおかしいと思うんです。

Kは光分解だと抄録224ページなんですけれども、KはイプロベンホスのAから下に矢印が書いてある真ん中のところなんです。ベンジルアルコールになっているので、S-P結合ではないと思うんです。S-P結合だったらSHとかCH<sub>2</sub>SHとかにならないといけないので、このところを確認していただきたいと思います。抄録も同じことが書いてありました。

○ 柳井座長

それでは、このS-P結合かどうかということをお申請者の方に確認していただくということです。

ほかのところでは、「(2) 土壌吸着試験」につきましては、與語先生の方からコメントをいただいております。いかがでしょうか。

○ 與語専門委員

これは次の薬剤もそうかもしれませんが、土壌の表記の仕方を事務局の方で統一していただければと思うんです。土壌の分類の方法があつて、それは基本的にあまり変わっていないと思うので、数値が載ってしまっている場合は、それに従って書いた方がいいかなと思うんです。あえて申請者の方が土壌を別の方法で調べて、そうしているのだったらいいんですが、申請者の誤解であれば直した方がいいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。ほかはよろしいですね。

では「4. 水中運命試験」の「(1) 加水分解試験」につきましては、小林先生の方からも修文をいただいております。

○ 小林専門委員

これについては、結構です。

○ 柳井座長

よろしいですか。そして「(2) 水中光分解試験」につきましては、先ほど御指摘いただきましたように、S-P結合の開裂があつてKになるということについては確認することになるので、そのほかに幾つかの修文が與語先生と小林先生から御提案されていますが、よろしいですか。

○ 與語専門委員

私はこれで結構です。

○ 柳井座長

「5. 土壌残留試験」につきましては、先ほどの土壌の書き方につきまして、與語先生の方から改善の余地があるということをおっしゃっていただいたんです。そして、幾つかの土壌の記載が間違っていたということですが、そのほかには特によろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

結構です。

○ 柳井座長

「6. 作物等残留試験」につきまして、「(1) 作物残留試験」です。水稻を用いた試験なんですけど、事務局からも幾つか質問がありまして、それに対しても與語先生の方からもコメントがありますし、特に與語先生の方から御説明があると思いますが、10% TRR以上の代謝物についての取扱いをどういうふうにしたらいいかも含めて、與語先生の方から13ページのコメントについて、御説明をお願いします。

○ 與語専門委員

後で小林先生に補足していただければと思うんですが、今回、動物代謝と植物代謝と違う部分がありまして、そういう中で多いのがCとFとG。可食部でありますとFはあまり

大きくないかもしれませんが、CとGに関しては大きな代謝があるということですね。

必要などころをいろいろ計算をしてみると、TARを計算してみようと思ったんですが、そちらの方は計算できなかったのので、TRRで判断するしかないかと思って、こういう書き方をしたんですが、実際はそのTAR計算できて、どのぐらいのパーセントかによって最終的に代謝物を実際に見て、追っていかなければならないかが判断できるのではないかと思います。

○ 柳井座長

小林先生、いかがでしょうか。

○ 小林専門委員

今の御説明でよいと思うんです。特にCがTRRで79%以上ありますので、それがTARになったときに10%以上のものなのかどうか。それによっては作物残留試験に関しましては、代謝物もやらなくてはいけなくなると思うんです。ですから、そこら辺の確認というか、計算すればよかったんですけども、申請者の方に聞いていただけるといいと思います。もしかしたら代謝物をやっているかもしれませんので、そこも含めてお願いしたいと思います。

○ 柳井座長

先ほど言いましたように、この点は私も非常に引っかかっているところです。

○ 渡邊評価専門官

事務局から1つ確認させていただきたいんですけども、確かに実際にCに関しましては79.4%TRRが玄米から検出されておりますし、Gにつきましても25.1%TRRというレベルで検出されているのが事実でございます。

小林先生からいただいたコメントの下から4行目の10%TAR以上というコメントの部分がありますけれども、実際に最終的に規制対象物質にするときに10%TARとして考えるのか、10%TRRとして考えるのかとなると全然違うと思うんですけども、この辺のもっと明確な判断基準がございましたら、教えていただきたいんです。

○ 小林専門委員

通常は代謝試験をやったときに、処理量のことだと思うんです。10%以上だと思うんです。新規のものは10%以下でもほとんどのところがやっていると思うんです。7~8%とかそのぐらいのもんです。

ですから、10%というのは、それがしっかり決まっている事項かと言われると、はっきりとは申し上げられませんが、一応目安にしているのは10%です。

○ 渡邊評価専門官

10%TARということですか。

○ 小林専門委員

TRRです。

○ 渡邊評価専門官

1つ、過去に審議して ADI をいただいた剤の中に、やはり収穫期において残留量が 20% TRR という結果であったがゆえに、その親化合物と代謝物、残留量が比較的高かった代謝物について、規制対象物質にしている例がございまして、その例を見ますと、たしか 20% TRR だったからというように、結果に基づいて最終的にそういう判断に至っているようなケースがあったので、その辺が混乱している状況にあるんです。

○ 小林専門委員

私たちはそういうふうに理解していましたが、その辺は確かに 25 とか約 80% ある 79.4 は非常に引っかかるんですが、それも毒性との絡みとかそういうファクターは入ってくると思うんです。活性物質になるんですしたら勿論入れなくてははいけませんし、そうでなければどうなんだろうね。入れる必要はないのかもしれないし、その辺は一存では勿論言えませんが、その辺は調べてということになると思います。

○ 渡邊評価専門官

後ほど御説明いたしますけれども、各毒性試験に関しましては、これは問題となっているような C や G についても各毒性試験はやられておりません。暫定基準についての現在のイプロベンホスについて調べましたところ、イプロベンホスだけというような設定になっているので、この辺は再度確認をして、最終的にどう判断をするかは決めていく必要性があるのかなと思います。

○ 小林専門委員

そうですね。特に親より多く出ているというのは、やはり事務局がおっしゃるように、ちょっと心配なところはありますので、多分やられているのではないかなと思うんです。それで毒性がなかったから下ろしたとか、何かあると思うので、聞かれた方がいいのではないかなと思います。

○ 柳井座長

非常に重要なポイントで、代謝物について毒性試験を追加するかどうかについては、やはり申請者の方に確認していただくということ。

○ 渡邊評価専門官

そうしますと、今回問題となっているのは、やはり C が最も多く出ているので、C と G については毒性試験が実際に行われているかどうかということ。

○ 小林専門委員

毒性試験が行われているかどうかは私の方ではわかりませんが、作物残留ではやっているのではないかなと思うんです。だから、作残のデータで出ていなければ、代謝実験のときとはまた違いますので、そこら辺が一番判断基準なのではないかなと思うんです。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

○ 柳井座長

山崎先生、よろしいでしょうか。

○ 山崎専門委員

はい。

○ 柳井座長

ほかの先生方、よろしいでしょうか。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」に関してはいかがでしょうか。よろしいですか。

では、「7. 乳汁移行試験」につきましても、特に御意見がなければ次に進めさせていただきます。

「8. 一般薬理試験」から御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、14 ページ「8. 一般薬理試験」でございます。マウス、ウサギ、モルモット及びラットを用いた一般薬理試験が実施されております。結果につきましては、下の表 5 に示されているとおりでございます。比較的少量投与によって自発運動量の低下や自発行動の抑制、血圧下降や心拍数の減少などが認められるかなと思われま

す。また、中枢神経系の試験の中で、上から 2 番目のアトロピンによる解毒効果の項目につきましては、藤本先生より削除すべきだというような修文案をいただいております。

15 ページ「9. 急性毒性試験」でございます。こちらはイプロベンホスと代謝物を用いまして試験が実施されておりました。結果につきましては表 6 に示されているとおりでございます。さまざまな試験が実際に行われているんですが、急性経口毒性につきましては、弱いながらそのような毒性が示されている部分がございます。急性経皮毒性につきましては、毒性兆候は示されておられません。また、急性吸入毒性につきましては、全身暴露の雌に毒性を示すような結果になっております。

急性経口が一番上の試験、静岡薬科大学で実施された試験で得られました症状につきまして、3 つ目に書かれている症状で体系小型化というところの所見につきましては、まず藤本先生からいただいたコメントですと脱水様症状。柳井先生からいただきましたコメントには削瘦という修文案をそれぞれいただいております。

「10. 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)」でございます。こちらは経口投与によって試験が実施されておりました。この試験におきましては遅発性の神経毒性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」でございます。日本白色種のウサギを用いた眼の一次刺激性試験と皮膚一次刺激性試験の結果、目の粘膜に対しましては、ごく軽度ではございますが、刺激性が認められておりましたが、皮膚に対しての刺激性は認められておりません。また、モルモットを用いた皮膚感作性試験におきましては、中程度の皮膚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

一般薬理試験からいきます。最初のところは藤本先生の方から、中枢神経系のアトロピンを使った解毒効果に関する記載を削除するという事なんですが、この辺は藤本先生はいかがでしょうか。

○ 藤本専門委員 作用量ということで、そういうデータではなくて、むしろ作用機序というところに関わるデータかとは思いますが、実際に結果は全く明確ではないということもありますので、ここは削除の方がシンプルになるであろうと考えました。

○ 柳井座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。もしよろしければ、削除ということにします。

一般薬理の方はよろしいでしょうか。山崎先生、よろしいですか。

○ 山崎専門委員

はい。

○ 柳井座長

引き続きまして、「9. 急性毒性試験」のところは、幾つかのかなり古い試験も含めて表にまとめていただいております。特に一番最初の経口試験で体型小型化というのを、藤本先生の方が脱水様症状ということと、私の方で提案させていただいたのは削瘦ということなんです。この辺をどちらにするか。体型小型化というのは明らかにあいまいな表現で避けた方がいいと思いますが、その辺は藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

これはわからないですけれども、少なくとも48時間以内に回復するという急性毒性試験でやりましたので、何なんだろうなと思って、抄録には体型の縮小が認められ、また最高薬量では体型の縮小が著しく脱水症状のごとくなりという表現があるので、脱水症状がメインなのではないかと想像しまして、こういう表現を入れました。

○ 柳井座長

了解いたしましたので、よろしければ、脱水様症状ということで変更させていただきます。そのほかのところではよろしいですね。

○ 藤本専門委員 小さいことですが、もう一つ直しておきました。代謝物Jのところなんですが、この用量がLD<sub>50</sub>ですが、300~2,000という抄録どおりの表現になっておりますが、一般的には下の方を取って、以上という表現が普通だと思いますので、そこは300以上という形でお願いしたいと思います。

○ 柳井座長

それでは、よろしく申し上げます。今のところでなければ、事務局の方で説明を続けていただきたいと思います。

○ 渡邊評価専門官

先生、1点だけよろしいでしょうか。急性毒性試験の17ページの全身の吸入試験で見られました症状につきまして、抄録と照合し直したんですけれども、抄録の71ページを御覧になっていただきたいのですが、ここで評価書の方につきましては、0.51はmg/L以上

投与群の雄で死亡例と書かれておりまして、抄録の方の試験結果をまとめました表の一番下のカラムを見ますと、死亡例が認められた最高投与量と書かれておりまして、雄では0.51と書かれているので、雄の暴露濃度が0.51、0.80、1.10、1.48となっておりますので、評価書に書くのであれば、これは0.51ではなくて0.80 mg/L以上投与群で死亡例と書いた方がいいかと思います。

○ 藤本専門委員

LD<sub>50</sub>に関しては、多分ドーズレスポンスを見て、推定値を書いているのが普通だと思います。ですので、これでいいと思います。

○ 渡邊評価専門官

評価書案のとおりでよろしいですか。

○ 藤本専門委員

はい。

○ 渡邊評価専門官

雌の方なんですけれども、抄録は横棒が入っておりますが、これは雌では死亡例なしと理解してよろしいのでしょうか。評価書の方には、雌については死亡例がなしと表記させていただいているんです。

○ 藤本専門委員

そうですね。確かにこれでLD<sub>50</sub>がなぜ計算できたのかということがありますね。これはこだわれば確認する必要ありということになると思います。

○ 柳井座長

では、この点について、事務局の方で確認項目に中に入れていただきたいと思います。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 柳井座長

それでは、引き続き、説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

18ページの「12. 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。この試験ではWistarラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。本試験におきましては、最高用量の500におきましても毒性所見が認められませんでしたので、無毒性量としては雌雄とも500 ppmであると考えられております。

17行目と18行目にございます、100 ppm投与群の雌雄で認められました血清のコリンエステラーゼ低下という所見に関しましては、この表現そのものを藤本先生の御意見ですと完全に削除するというような方向になっておりまして、結論は同じなんです、柳井先生のコメントですとこの部分は完全に削除ではなくて、この「認められたが明らかな所見を示すものではなかった」というような修正案をそれぞれいただいております。

以下、この表現につきましては、ラットやマウスを用いた試験でも同様の表現が出ておりました、同様のコメントをそれぞれお二人の先生方からいただいております。

「(2) 90日間亜急性毒性試験／回復試験(ラット)」でございます。SDラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。また投与期間が終了しました後、各群の雌雄10匹につきまして、4週間休薬させて回復試験も併せて実施されております。

本試験におきましては、200 ppm以上投与群の雄でGPTの増加、また1,000 ppm投与群の雌では体重増加抑制が認められましたことから、無毒性量として雄で50、雌で200 ppmであると考えられております。

「(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①」でございます。こちらはddY-Sマウスを用いた混餌投与によって試験が実施されておりました、結果につきましては、表7に示されているとおりでございます。本試験におきましては、1,000 ppm投与群の雌雄で脳のコリンエステラーゼの低下等が認められましたことから、無毒性量としては雌雄も200 ppmであると考えられております。

「(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②」でございます。こちらはICRマウスを用いた混餌投与によって試験が実施されておりました、結果につきましては表8に示されているとおりでございます。本試験におきましては、1,000 ppm投与群の雌雄においてヘモグロビンの減少等が認められたことから、無毒性量としては雌雄とも200 ppmであると考えられております。

「(5) 28日間亜急性毒性試験(イヌ)」でございます。ビーグル犬を用いたカプセル投与によって試験が実施されておりました、この試験におきましては最高用量の10 mg/kg体重/日投与群でも毒性所見が認められておりませんので、無毒性量としては雌雄とも10 mg/kg体重/日であると考えられております。

「(6) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」でございます。この試験ではSDラットを用いた混餌投与によって実施されております。結果につきましては表9に示されているとおりでございまして、1,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量としては雌雄とも200 ppmであると考えられております。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

亜急性毒性試験の幾つかの試験がありますが、これを通して特に問題のある点は、血清コリンエステラーゼ低下をどういうふうに表示するか、あるいは削除するかということ。また、このコリンエステラーゼ低下という減少の意義につきましては、この場でもディスカスする必要があると思います。

通常、多くの農薬ではコリンエステラーゼが低下する薬剤があるわけですが、その中で血清コリンエステラーゼを指標として、毒性の指標とするかどうかにつきましては、以前幾つかのほかの剤でも過去に議論されてきたところなんです、その辺について事務局の

方から、もし過去の他の剤での似たような機能を持った剤との比較ということで、コリンエステラーゼの取扱いについてのコメントがありましたら、御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

過去にどういった剤で血清のコリンエステラーゼを毒性と取るか否かというのが議論されたかというのは、申し訳ございませんが、私自身その審議の場になかったので記憶にはないのですが、先ほどお手元の方に、農薬プログラム部の科学政策という日本語の資料がお配りになられているかと思います。

恐らく根拠となるところは多々あると思うんですけども、一番根拠となりそうな部分としては、25 ページの一番上のパラグラフの原文 33 ページと書かれた部分のところ根拠となるような記載がございます。恐らくこのような知見に基づいて、この血清のコリンエステラーゼの低下については、毒性所見とは考えないというような結論に至ったかと思われま。

○ 柳井座長

それを踏まえて、藤本先生も削除した方がよろしいとコメントを書かれたと思うんですけど、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

そういうことが背景にあって毒性と取らないということであれば、もうしつこく書くこともないのではないかと思います。でも、これは基のデータが非常に古くて 70 年代のデータなので、その時点の報告の結論はそれを毒性と書いてあるものですから、申請者がそれぞれに対して、こういうコメントを付け加えているわけですね。

そういうことであるので、もし最初から現時点で報告書を書けば、ディスカッションの中にはあったとしても、結論としては出てこなかったのかなと思ったんですけども、この辺はこれまでの評価書での取扱いも含めて、教えていただいた方がいいかもしれないです。

○ 柳井座長

廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

この剤の特徴として有機リン剤であって、有機リン剤ですと当然コリンエステラーゼの阻害がありますので、これを全部消してしまうとコリンエステラーゼの動態がどうなっているかがわからなくなってしまうんですね。ですから、私自身は書いておいた方がいいと思います。

もう一つは、血清、血漿だけではなくて、赤血球あるいは脳のコリンエステラーゼがどうであったか。測定していないのなら測定していない。そういうことも一つ書いてあればいいと思うんです。

○ 柳井座長

ありがとうございます。脳のコリンエステラーゼも血液も更に血清の幾つかも抄録を見

ると測ってあるようなのですが、特に動いたのが血清のコリンエステラーゼで、低下したということについての意義づけをどこかで触れる必要があるかなと私は考えています。

ただ、私の方で提案させていただいたのは、明らかな毒性所見とは考えられなかったというのをあまりにも強く表現しているものですから、明らかな毒性所見とは考えられなかったというマイルドな表現にするということで提案をさせていただきました。その点はそれでよろしいかと思います。それでは、残すということで。

○ 渡邊評価専門官

そうしますと、全項目につきましては、この表現はすべて残すということでよろしいですか。

○ 藤本専門委員

結構です。ただ、ここだけ1パラグラフになっているので、その辺はどうなのかなと。書きぶりの問題なんですけれども、ここだけ取り出してあると、いかにも申請者注を引きずられているかと思いますので、もう少し全体をまとめて書いていただいた方がいいかなとは思いました。

○ 柳井座長

そうですね。その書きぶりについても後で事務局の方で案を出していただいて、藤本先生にも見ていただくということで対応したいと思います。

○ 渡邊評価専門官

了解しました。

○ 柳井座長

そうしますと、あとは「(2) 90日間亜急性毒性試験／回復試験(ラット)」、更に「(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①」とありますが、藤本先生の方からの修文はコリンエステラーゼに関するものですね。

「(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②」「(5) 28日間亜急性毒性試験(イヌ)」「(6) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」の3つを通じて、何か御意見あるいはコメントがありましたら、お願いいたします。いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

これは基本的には最高用量群で毒性所見が出ているだけということで、問題ないと思います。

○ 柳井座長

ほかにはありませんでしょうか。

○ 藤本専門委員

申し訳ありません。1点だけ非常に小さい修文ですけれども、18ページの32行目の最初に「雌」とあるんですけれども、これは雌雄です。確認いただければと思います。

○ 柳井座長

雌雄ですね。よろしいでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 柳井座長

引き続きまして「13. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「13. 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。ビーグル犬を用いた混餌投与によって試験が実施されておりまして、本試験におきましては、最高用量の10 mg/kg体重/日投与群でも毒性所見が認められませんでしたので、無毒性量として、雌雄とも10 mg/kg体重/日であると考えられております。

「(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SDラットを用いた混餌投与によって試験が実施されておりまして、結果につきましては、表10に示されているとおりでございます。

本試験におきまして、1,000 ppm投与群の雌雄で赤血球と脳のコリンエステラーゼ低下等が認められましたことから、無毒性量は雌雄ともに100 ppmであると考えられております。なお、発がん性は認められておりません。

「(3) 2年間発がん性試験(マウス)」でございます。こちらの試験はICRマウスを用いた混餌投与によって行われております。結果につきましては、表11に示されているとおりでございます。3,000 ppm投与群の雌雄で赤血球と脳のコリンエステラーゼ低下等が認められましたことから、無毒性量として雌雄とも100 ppmであると考えられております。なお、発がん性は認められておりません。

ここまでは、以上でございます。

○ 柳井座長

ただいまのところ何か御意見、追加はありませんでしょうか。藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

こちらの方も基本的には問題ないのではないかと思います。3つ目の2年間発がん性試験ですが、あまり本質的なことではないんですけれども、この毒性所見に関しては抄録の112ページにあります。

ALPが雄の方では最高用量の話であまり本質的ではないと申したんですけれども、13週、26週、52週と見ていて、13週と52週でかなり上がっているんですけれども、26週では上がっていないので、毒性所見としては表には出ていないということとか、次のページにあります甲状腺の重量なども経過的に観察したときに、1つのポイントで上がってなかったのが毒性と取っていないとか、その辺りのことがあって、ここではそういう判断をしたんだなということですし、これがクリティカルであれば、そこはもう少し考えなければいけないことなのかもしれないんですけれども、どちらでもトータルで見たときには

いいだろうということを踏まえて OK ということでもあります。

漢字の間違いが表 10 の方で 1 点あります。今、気づいたんですけれども、摂餌量のところを直しておいてください。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。この剤につきましては、発がん性はなしということで結論を付けてよろしいかと思えます。

○ 廣瀬委員

細かいことなんですけれども、表 11 の肝臓の 3,000 ppm の所見の一番下に「間質リポフスチン沈着増加」と書いてあるんですけれども、間質にはリポフスチンは普通沈着しないんです。肝細胞に沈着するので、この意味がよくわからないんですけれども、後で確認をもらえればよろしいかと思えます。

○ 柳井座長

では、表 11 を確認するということですね。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 柳井座長

ほかになければ「14. 生殖発生毒性試験」の御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「14. 生殖発生毒性試験」でございます。

「(1) 2 世代繁殖試験及び発生毒性併合試験 (ラット)」でございます。Wistar ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。また、本試験では両世代の一部の雌動物を妊娠 20 日に帝王切開いたしまして、胎児に及ぼす影響を検討されております。

本試験におきましては、親動物では 300 ppm 投与群の P 世代雌雄及び F1 世代雌で赤血球のコリンエステラーゼ低下が見られましたが、児動物では投与に関連した毒性所見が認められませんでした。したがって、無毒性量は親動物で 5、児動物で 300 ppm と考えられております。なお、繁殖能に対する影響は認められておりません。

帝王切開では、母動物及び胎児ともに投与に関連した毒性所見が認められませんでしたので、無毒性量は母動物、胎児ともに 300 ppm であると考えられております。なお、催奇形性は認められておりません。この項目につきまして、代田先生より修正案をいただいております。

「(2) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。SD ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されておまして、結果につきましては表 12 に示されているとおりでございます。

親動物では 1,500 ppm、児動物におきましても 1,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められましたことから、無毒性量は親動物及び胎児の雌雄ともに 150 ppm であ

ると考えられております。なお、繁殖能に対しての影響は認められておりません。この項目につきましても、代田先生より修正案をいただいております。

「(3) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。SD ラットの妊娠 7~19 日に強制経口投与して試験が実施されておきまして、本試験におきましては 100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で肝臓の重量の増加が認められまして、胎児では投与に関連した毒性所見は認められておりません。

したがって、無毒性量として母動物では 10、胎児では 100 mg/kg 体重/日であると考えられております。なお、催奇形性は認められておりません。この項目につきましても、代田先生より修正案をいただいております。

「(4) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。こちらはニュージーランドの白ウサギの妊娠 6~18 日に強制経口投与をして試験が実施されております。本試験におきましては 80 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制や摂餌量の減少が認められまして、胎児におきましては着床後の胚死亡が増加したということから、無毒性量は母動物、胎児ともに 20 mg/kg 体重/日であると考えられております。なお、催奇形性は認められておりません。この項目につきましても、代田先生よりコメントと修正案をそれぞれいただいております。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございます。では、順を追って、まず最初の「(1) 2 世代繁殖試験及び発生毒性併合試験 (ラット)」に関しまして、代田先生の方から御修文をいただいておりますが、それについて御説明をお願いします。

○ 代田専門委員

(1) につきましては、併合試験ということでしたので、この後の (3) のいわゆる催奇形性試験と少しスケジュールなども違いますので、そういうことがわかるように文章を直しました。基本的にはそういうことです。

○ 柳井座長

「(2) 2 世代繁殖試験 (ラット)」につきましては、いかがでしょうか。細かな訂正をいただいております。

○ 代田専門委員

訂正箇所は細かいところにして、直していただいたとおりで結構です。

○ 柳井座長

それでは、(3) と (4) につきましては、(3) の方は細かい動物数の訂正だけですね。

○ 代田専門委員

(3) の方はこのとおりで結構です。

(4) の方は、着床後の胚死亡を親に対する影響と取るか、胎児に対する影響ととるかという考えについて、コメントをさせていただきました。着床後の死亡はやはり胎児の死

亡で、胎児に対する影響という設定にした方がよいと考えまして、20 mg というドーズにいたしました。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。ほかの先生方で何か御意見がありましたら。なければ、この修文どおりということでもいいですね。

それでは、ほかになければ「15. 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

「15. 遺伝毒性試験」でございます。こちらは先生方にお配りした別紙1がございしますが、若栗先生からいただいた修文案に基づきまして、説明を進めさせていただきたいと思っております。お手元の別紙1の案1がございまして、こちらに基づきまして、説明をさせていただきます。

イプロベンホス原体について、細菌を用いたDNA修復試験と復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターの卵巣細胞及び肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験、マウスまたはラットを用いた宿主経路試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験について、それぞれ実施されておりまして、結果については表13に示されているとおりでございます。

染色体異常試験におきましては、代謝活性化存在下でのみ陽性が認められましたが、DNA修復試験及び細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性でありましたことと、染色体の突然変異と同じ指標であるin vivoの小核試験が最大耐量付近まで実施されまして、陰性であったことから、イプロベンホス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考えられております。また、代謝物Jにつきましても復帰突然変異試験が実施されておりまして、陰性でございました。

この項目につきましては、案1として若栗先生から、また2枚めくっていただきまして、4ページに書かれてございますように、案2として若栗先生が文案と表13で、これはGLP対応の試験を抜粋して作成していただいた表の案をいただいております。

また、林先生より、若栗先生からいただいた案2の文案に対して修文案をいただいております。林先生からのコメントの1つとして、表13に載っておりますnon GLP対応の試験につきましても、参考として載せておいてもいいのではないかというコメントをそれぞれいただいております。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。若栗先生の方から修文案をいただいているんですが、その点につきましても、若栗先生の方から説明をお願いします。

○ 若栗専門委員

今、事務局の方から御紹介がありましたとおりなんですけれども、内容的には事務局の方で用意していただきました文案で全く問題ないんですが、結構な数の試験がやられておりまして、GLPと非GLPが混在してありましたので、GLPの試験の結果と非GLPの試

験の結果をはっきりしておく方がいいかなというのが1点です。

それに沿って文案を出しまして、GLPの方の試験だけで現在の農薬の方の必要な試験を3つカバーされておりましたので、始めにGLPの試験だけでもいいのかなということで、案2の方のような表を作成しましたがけれども、先ほど来、ずっとたたき台の方を追っていきまして、急毒のデータなどでも全部の試験のデータが載っておりますので、林先生からお話がありましたような、すべてのデータの載せておくということでも、GLPと非GLPというのをわかるようにしておけば問題はないと思います。あとは順番を整理したという程度でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。結論としましては、若栗先生としては修文については別紙の4ページの内容でいかれて、表13については前のものを踏襲するというところでよろしいでしょうか。

○ 若栗専門委員

はい。そうしていただけると、すべてのデータが見れる形になるかと思います。前の方の表につきまして、表中の数字が1ページ目の上から4つ目の復帰突然変異試験という枠の濃度なんですけれども、表中の数字と本文中での数字が違うようだったので、御確認いただけるとありがたいと思います。その程度です。

○ 柳井座長

ほかの先生方、よろしいでしょうか。よろしければ、若栗先生の御提案のとおりといたします。

では、変異原性も含めて、遺伝毒性はないと結論づけるということですね。

「16. その他の試験」について、事務局の方から説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

26ページの「16. その他の試験」でございます。

「(1) in vitroにおけるChE活性阻害試験」でございます。イプロベンホス、代謝物B、D及びEによる各種コリンエステラーゼ活性阻害試験が実施されております。

イプロベンホス及び各代謝物によるコリンエステラーゼの阻害試験結果につきましては、表14に示されているとおりでございます。各代謝物のコリンエステラーゼの阻害活性はイプロベンホスと比較して弱いか、ほとんど活性阻害を持たないということが明らかになっております。したがって、動物体内での代謝によって毒性が低下する方向に進むことが確認されております。

27ページ「(2) ChE活性測定試験(ヒト)」でございます。ヒトを用いた経口投与によって試験が実施されております。

結果でございますが、13行目にございまして、本試験におきましては投与に関連したコリンエステラーゼ活性の低下は認められませんでしたので、無毒性量としては0.3 mg/kg体重/日であると考えられております。

ここまでは、以上でございます。

○ 柳井座長

その他のフォローアップの試験につきまして、2つを通じて何か御意見はありませんでしょうか。

山崎先生、いかがでしょうか。

○ 山崎専門委員

大丈夫です。

○ 柳井座長

ほかになければ、食品健康影響評価の総合評価について、御提案をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

28 ページの「III. 食品健康影響評価」でございます。最初に挙げました資料を用いまして、農薬イプロベンホスの食品健康影響評価を実施いたしました。ラットとマウスに投与されたイプロベンホスは、投与 3～6 時間後に  $C_{max}$  に達しておりまして、血漿中の  $T_{max}$  付近での残留放射能は、肝臓や腎臓といったところに比較的高濃度に認められて、主な排泄経路としては尿というものが挙げられるかと思えます。

また、イプロベンホスの水稻における残留性は低いものでございました。玄米における最高値は最終散布 27 日後に収穫した試料の 0.165 mg/kg でございました。一方、魚介類における最大推定残留値は 0.29 ppm でございました。

各種試験結果から、食品の暴露対象物質をイプロベンホス親化合物のみと設定しました。この点に関しましては、先ほど御議論いただいたとおりでございまして、代謝物に対しての情報等がそろい次第、ここの部分につきましては変更が生じるものと考えられます。

各種毒性試験結果から、イプロベンホス投与によって主に脳や肝臓、腎臓に認められました。発がん性や繁殖能に対する影響、催奇形性や生態において問題となる遺伝毒性は認められておりません。

各試験における無毒性量等は、下の表 15 に示されているとおりでございます。各試験で得られました無毒性量の最小値がラットを用いました 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験の 3.54 mg/kg 体重/日でありましたことから、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.035 mg/kg 体重/日を 1 日摂取許容量と設定しました。

なお、暴露量につきましては、当評価結果を踏まえまして、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。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。本剤につきましては今までにさまざまな試験、あるいは代謝も含めて討議してきたわけですが、最終的に幾つかの質問事項等がありましたが、大きな問題としましては先ほど事務局の説明の中でありました、代謝物の取扱いをどうするかということですが、毒性試験を追加しなくてはいけないかも含めて、申請者の方で毒性のデ

一タを既に持っているかどうか。小林先生がおっしゃっていましたような形で、そういう情報が全くないものですから。ただ、この場では ADI 設定については、今まで討議しました内容で ADI を決定することは可能だと判断するんですが、その辺りはいかがでしょうか。

○ 與語専門委員

先ほど議論がありましたので、ここでは親化合物を中心にしたことで結論を出していただいて、事務局の方から申請者に確認をして、その確認の際に必要であれば、私や小林先生の方と相談をして確認をした上で、問題がなければこのままということになると思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。よろしいでしょうか。

それでは、ただいまの議論も踏まえまして、イプロベンホスの 1 日摂取許容量 ADI につきましては、御提案のありましたラットの慢性毒性／発がん性試験 2 年間混餌投与におきます雄の無毒性量の 3.54 mg/kg 体重/日、安全係数につきましては通常の剤と同様の 100 で妥当だと思いますので、100 で除しまして、0.035 mg/kg 体重/日を ADI として提案していきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

あとは幾つかの質問事項がありましたので、その中で主なものを挙げますと、C<sub>max</sub> に関しましてはラットの 50 とマウスの 1.5 mg については、本当に妥当性があるかどうかを確認するという事。

中間体につきましても、中間体についての質問をするということなんですけれども、小林先生の方からもありましたが、本当に中間体でどういうふうになっているかを申請者に確認するという事。

水中光分解経路の S-P 結合についての妥当性も含めて、12 ページのところですね。

あと重要な点は、10% TRR 以上の代謝物に関して、毒性も含めてフォローアップしているかどうか。特に代謝物 C、G の毒性試験はあるのかどうかということですね。

急性毒性につきましては、吸入試験の全身で雌について死亡例がないのですが、これで LD<sub>50</sub> が出せるかどうかを質問するという事です。

表 11 に関しましては、肝臓の間質リポフスチンに関しましては、こういう所見はあるのかどうか。妥当な所見なのか。どういう所見なのか。どういう意味を持つのかということを確認していただくということで、ほかに何か確認事項で申請者に問い合わせをすることで、何か漏れているものがありましたら。

では、この質問事項で、事務局の方で対応をお願いいたします。質問事項を事務局の方で整理していただいて、対応していただくということなんですけど、本剤につきましては、これで討議を終わりたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ここで 10 分ほど休憩を取らせていただきまして、15 時 40 分から、次の剤を審議をいたしたいと思いますので、よろしく申し上げます。

(休 憩)

○ 柳井座長

それでは、時間となりましたので、次の剤のパクロブトラゾールの食品健康影響評価について審議を再開したいと思います。経緯も含めて事務局より御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。

パクロブトラゾールですが、この剤は、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定された剤でございます。魚介類に対する基準設定に係る食品健康影響評価と併せまして、平成 19 年 12 月 4 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。

それでは、早速、農薬評価書（案）に基づいて説明いたします。

まず、5 ページを御覧ください。

パクロブトラゾールですが「6.構造式」に示しているとおりの構造をしております。

「7.開発の経緯」を説明しますと、英国 ICI 社によって開発されましたトリアゾール系植物成長調整剤です。植物体内のジベレリン生合成を阻害することにより、植物に矮化作用を示します。

日本においては、1989 年 3 月に初めて農薬登録されております。今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されております。また、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。

6 ページ以降に「II.安全性に係る試験の概要」を整理しております。農薬抄録を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理しました。

各種運命試験ですが、パクロブトラゾールのフェニル環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの、3-ペンタノールの 2 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したものをを用いて実施しております。

まず「1. 動物体内運命試験」について説明いたします。

「(1) 血中濃度推移」ですが、こちらは Wistar ラットを用いて 5 または 250mg/kg 体重で標識体を投与して、血中濃度推移について検討されております。

表 1 に各パラメーターを整理しております。

低用量投与群では、雌雄とも T<sub>max</sub> は 2 時間、高用量投与では 4 時間から 8 時間という結果になっております。

この試験についてですが、與語先生より、20 行目の投与 7 時間の箇所について、8 時間ではという指摘をいただいておりますが、確認しましたところ、実測値では 8 時間ではあります。動態モデルで計算したものだと 7 時間ということのようです。

また、動物体内運命試験全般の話になるんですが、反復投与の試験がないという指摘もいただいております。

これにつきましては、ガイドライン上、吸収・排泄が早いと思われる場合、蓄積性が無い場合には免除がありますので、Tmax、T1/2を見る限りは、吸収・排泄が早いのかなと判断できるのかと思われます。

7 ページ「(2) 排泄」について説明いたします。

こちらは、まず、Wistar ラットに標識体を 10mg/kg 体重で単回経口投与して試験が行われております。

投与 96 時間では、雄では尿中に 39.2% TAR、糞中には 53.5% TAR、雌では尿中に 52.5% TAR、糞中に 37.0% TAR 排泄されておりました、雌雄で尿中及び糞中への排泄比率が異なっておりました。

別途試験が行われておりました、こちらでは 5 または 250mg/kg 体重で標識体を投与しております。投与後、168 時間では、累積排泄量に投与量、性別による差は認められませんでした。

「(3) 胆汁排泄」について説明いたします。

こちらは、カニューレを挿入した Wistar ラットに 250mg/kg 体重で標識体を単回経口投与しております。

投与後 96 時間には、胆汁中に雄で 73.0~74.7% TAR、雌では 46.4~63.7% TAR 排泄されております。

糞中での排泄が極端に減少しておりますので、投与放射能の大部分が吸収された後、胆汁を経て糞中に排泄されると考えられました。

こちらの試験で與語先生からコメントをいただいておりますが、抄録の m-16 ページという表を見た限りでは、下線部の尿中と糞中の数値については、胆管カニューレ処理したものと思われます。

「(4) 体内分布」試験について説明いたします。

Wistar ラットを用いて、フェニルラベルのものを投与して試験が行われております。特に放射能濃度が高かったのは肝臓という結果でした。

「(5) 代謝物同定・定量」について説明いたします。

投与後 96 時間の尿中に認められました代謝物は、B の抱合体と C でありました。雄では C が最も多く 39% TAR となっております。雌では、B の抱合体が最も多く 31% TAR でした。

糞中ですと、代謝物は B の抱合体、C というものが検出されております。

ラットにおけるパクロブトラゾールの代謝経路ですが、tert-ブチル基の酸化による代謝物 B 及び C、また、それらの抱合体の生成と考えられました。

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。これまでのところで順を追って審議したいと思います。

まず、最初のところで「II.安全性に係る試験の概要」の「1.動物体内運命試験」のどこ

ろで、まず與語先生の方から反復投与試験がない。必要かどうかというコメントをいただいておりますけれども、その辺をちょっと御説明いただきたいと思います。

○ 與語専門委員

これは、山崎先生にお答えいただいた方がいいかもしれませんが、後の代謝の様子を見て、反復投与が必要だということは、かなり残るものに対して必要だと思いますので、その辺のところの関係だけだと思うんですが、ちょっと私は判断ができなかったものですから、質問になってしまっています。

○ 柳井座長

いかがですか、山崎先生。

○ 山崎専門委員

事務局の方で、反復投与をお願いする基準というのが、今、お話に出ました、収集が早くて排泄も早ければ要らないというお話ですね。

○ 宇木評価専門官

テストガイドラインによりますと、蓄積性が予想される時は、反復投与を実施すべきということになっております。

○ 山崎専門委員

今、6 ページにあります 5mg と、その 50 倍の 250mg の投与量で、最高血中濃度が投与量の 50 倍にほぼ比例するような約 1 が約 50 倍だと考えられますと、それほど蓄積性はないのかなと予測されます。

排泄も 24 時間があれば、もっといいんですが、48 時間でかなり出ているということから事務局の御提案のとおりかなと思いました。

関連してお話しさせていただくと、御質問で細かく見ると、一旦下がって上がるような挙動があるという 19 行目、17、18、19、20 の記載で上がる、下がるという記載を書きましたということを書いていただいておりますが、雄は 4 時間で Cmax に達した。19 行目の 1 行を削除いただいて、雌ではこうだったという、それだけでもいいんじゃないかと思えます。

以上です。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

では、事務局の方、修文の方をお願いします。

○ 與語専門委員

もう一つ、よろしいですか。先ほど Tmax が投与 7 時間でということがあったんですが、動態モデルで見ると、そうなったということであれば、そういうふうを書いておくとか、しておいた方がよいんじゃないでしょうか。一般的にこれを見たら、この表からずっと読み取るだけだと思いますので、もしくはそういうのがあれば、書いておいたらいかがでしょうか。

○ 柳井座長

例えば実測値とか、そういうのを※印でやるんですか。

○ 奥語専門委員

どういうふうにしていいのか、ちょっとわからないんですけども、例えば投与 7 時間（動態モデルによる推測）とか、わからないんですけども、何か簡単に書いておいたらよろしいのではないのでしょうか。

○ 柳井座長

では、修文につきましては、奥語先生に後で御確認のほどお願いいたします。

引き続きまして「（2）排泄」。そして「（3）胆汁排泄」ということを通じて問題になりますのは、奥語先生の方からの胆管カニューレによる結果かどうかということなんですけれども、これにつきましては、事務局の御説明の方でよろしいのでしょうか。

○ 奥語専門委員

質問なんですけど、m-14 ページのところの一番下なんですけれども、胆管カニューレ挿入ラットで、250mg/kg のものにしか書いていなかったのが、m-16 ですと、5mg もありますね。それでちょっとわからなくなってしまうというのが、私の正直なところなんですけど、それも胆管カニューレでやっているのであれば、そのとおりのかもしれません。

○ 宇木評価専門官

胆汁排泄試験に関しては、250mg/kg 体重/日でしかやっておりません。

○ 奥語専門委員

そういう意味ですね。ということは、m-16 の表の 2 番目のカラムだけが胆管カニューレをやった試験だと、なかなか読み取れなかったものですから、済みません、ありがとうございます。

○ 柳井座長

あとは「(4)体内分布」と「(5)代謝物同定・定量」につきまして、通して討議したいんですが「(4)体内分布」に関しましては、若干の修正があるということで、これはよろしいですね。

いかがでしょうか。山崎先生、よろしいですか。

○ 山崎専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは、ほかの先生方もよろしければ、次の「2.植物体内運命試験」の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。

この試験では「(1) 水稻」と「(2) りんご」「(3) なたね」について試験が行われております。

まず「(1) 水稻」ですが、こちらはトリアゾールラベルのものと、ペンタノールラベルのものと、フェニルラベルの標識体を用いて試験が行われております。

ちなみに、処理方法は散布処理です。

9 ページ、稲わら中では、いずれの標識体処理区でも親化合物、代謝物 B 及び D が認められまして、このうち代謝物 B が最も多くなってございました。

玄米中では、いずれの標識体処理群でも親化合物、代謝物 B、こちらも遊離体と抱合体の合計ですけれども、そのほか D が存在してございました。

なお、トリアゾールラベルのものと、代謝物 E、F、G、これはそれぞれトリアゾールアラニンと、トリアゾール酢酸、またはトリアゾールに相当するんですが、こちらも確認されております。

水稻におけるパクロブトラゾールの主要代謝経路ですが、稲わらでは tert の酸化による代謝物 B の生成及びその抱合体の生成、玄米では代謝物 B を経て、その抱合体及び E 及び F の生成と考えられました。

「(2) りんご」についてですけれども、こちらも処理方法は散布処理により行われています。

果実全体では、54～66% TRR が親化合物でありました。

代謝物の中では、代謝物 B というものが最も多く、6～9% TRR 検出されております。

りんごにおける主要代謝経路ですが、ほとんどが親化合物のまま残留しまして、一部が B、E 及び F へと代謝される経路と考えられました。

「(3) なたね」についてですが、こちらはトリアゾールラベルのものと、フェニルラベルのものを用いて噴霧処理で行われております。

こちらでは、代謝物として最も多かったものは、代謝物 E というものであります。なたねにおける主要代謝物 E ですが、トリアゾールとセリンの抱合により生成したのと考えられました。

この植物体内運命試験ですが、與語先生と小林先生から修文、またコメント等をいただいております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。ただいまのところ、植物体内運命試験のところでは、最初に 8 ページの 30 行目のところに與語先生の方からもコメントをいただいておりますが、これについて、ちょっと先生の方からお願いします。

○ 與語専門委員

1 つのポイントとしては、動物と代謝経路が違う場合は、注意して見ることになっておりますが、これを見ると、ここにありますとおり、玄米の可食部においては B、E、F、それからりんごにおいては F、なたねに対しては E という、今、説明があったようなものがかなり残っているというのがありましたが、実際の代謝試験、後で多分ある作物残留試験

の中で見てみると、いずれも 0.1mg/kg 未満であるのもありますので、みかんでは 1mg でありましたけれども、そういうことから考えますと、さほど気にする必要はないとは思いますが、一応、そういうものがあることだけは念頭に置く必要があるかなというところ です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

では、引き続きまして 9 ページに行きまして、代謝物 B に関しましては遊離体及び抱合体の合計ということを追記していただきましたし、20 行目から小林先生の方から追加をいただいております。

これに関しては、小林先生の方の追加の理由といたしましうか、御説明をお願いしたい んですけれども。

○ 小林専門委員

代謝経路を見ますと、まず、最初に B ができまして、その後、抱合体に行くものと、それから D を経て、E 及び F となっているんですけれども、ただ、このとおりなんですけれども、ただこの図の中で、E というのは、先ほどセリンとの反応でできたのではないか と思うところがあります。トリアゾールとセリンとの反応ということで、それでアラニン ができているのではないかと思うので、ちょっと確認はしていただきたいと思うんです。

○ 柳井座長

わかりました。そうしますと、代謝物の B から E。

○ 小林専門委員

ですから、私は E から F というのは、ちょっと省いたんです。B からは E と F とした んですけれども、E というのは、もしかしたら G とセリンとの反応から行ったのではない かなという懸念があるんです。ちょっとそこら辺を見直していただけたらと思います。

○ 柳井座長

そうすると、これは E についての質問でよろしいのでしょうか。

○ 小林専門委員

そうですね。E について、できることはできると思うんですけれども、矢印がちょっと、 そこが少し疑問に思ったものですから、確認していただきたいと思います。

○ 柳井座長

はい、わかりました。では、事務局の方で対応をお願いします。

そうしますと、後は「(2) りんご」の方で、7 行目からやはり修文をいただいております。

これについて、小林先生、お願いします。

○ 小林専門委員

りんごはこのままでよろしいと思います。

○ 柳井座長

そうしますと、あとは與語先生の方から、B から F、E に行く経路が想定できるかとい

うコメントですが。

○ 興語専門委員

先ほどの小林先生のコメントにも関係するかもしれませんが、今、イネでは、BからE、Fへ行く経路があったり、それから抄録の一番最後の方の m-66 という全体の代謝経路の中にもそういう経路があって、りんごだけ見ると、その経路が消えていて、何かその辺のところが、どうなっているのかわからなかったものですから、想定できるのかなと思って質問をただけで、ここでは書いていないということから、最終的にここに書いてあるような一部が B、E 及び F という経路と考えられたぐらいにとどめておくのが妥当なのかと思います。

○ 柳井座長

わかりました。

あとは「(3) なたね」の件につきましては、主要代謝物は E であるということです。それで、最後の 28 行目のところに、修正していただいたということ。

小林先生、よろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

これは、抄録のところに書いてあったんです。ですから、こっちの考えの方がいいんじゃないかと思います。

○ 柳井座長

あと、先生の方のコメントとして、代謝分解の概要の表が抄録に記載していないと、想定代謝経路の裏づけのためにあった方がよいということなんですが、これはどういうことなんでしょうか。

○ 宇木評価専門官

m-69 ページに代謝分解の概要という整理されている表があります。

○ 小林専門委員

この概要の表が、この抄録に載っていなかったと思うんですけれども、載っていますか。

○ 宇木評価専門官

全部で 3 枚あるようですので、一応、なたねに関してもあることはありますね。

○ 小林専門委員

ありますか。

○ 宇木評価専門官

m-67 ページになります。

○ 小林専門委員

なたねのところは A と E しかないんじゃないでしょうか。E と G がなければいけないのに、この表の中に G の記載がなかったと思いますけれども、ちょっと確認いたしますけれども、多分 G の記載がなかったので書いたものです。

○ 柳井座長

そうしますと、申請者に要望といいますか、整理するように。

○ 小林専門委員

代謝経路にあって、検出されていないんですか。

○ 宇木評価専門官

実際の数値としては、抄録には書いていないです。

○ 小林専門委員

もしそうならば、m-32 のところに G を通っていくようになっているんです。もし、推定なら括弧とかが必要と思います。

確かに、G (トリアゾール) とセリンが結合してトリアゾールアラニンができるんだと思うんですけども、あくまでもそうしますと、トリアゾールというのは推定になってしまうのではないかと思うんです。ここで代謝経路として書かれているので、もし書いてあるのであれば、こっちに数値が出るのではないかと思うんですけども、ちょっと確認していただきたいと思います。

○ 宇木評価専門官

m-30 ページに当たるんですが、下から 3 行目に遊離のトリアゾールは検出されなかったためというような言葉が入ってきております。

そういうことで、推定代謝物であれば、括弧書きでそのように書くように、修正の要求を出すことになるかと思います。

○ 柳井座長

修正ですね。では、確認と、もし必要があれば修正を申請者に要求するという事で対応をお願いします。

○ 宇木評価専門官

はい。

○ 柳井座長

それでは、よろしいでしょうか。引き続きまして「3.土壌中運命試験」について説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「3.土壌中運命試験」について説明いたします。

なお、冒頭に説明いたしますが、與語先生から土性について再度御確認くださいという御指摘をいただいております。

確かに土性について調べてみたんですが、抄録に載っている土性で考えられる土性と抄録に載っている土性が一致しない部分もあるようですので、これは抄録の修正要求事項で対応したいと考えております。

この土壌中運命試験なんですが、各種の条件で行われております。

まず「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験①」ですが、こちらは茨城県の砂壤土を用いま

して、トリアゾールラベルのものを表層水に添加する方法で試験が行われております。

試験終了時ですが、土壤中放射能は **96.2% TAR** でした。

代謝物の **G** が痕跡程度に認められております。パクロブトラゾールの土壤中及び湛水土壌系全体での推定半減期は、それぞれ **734 日** 及び **639 日** と算出されました。

「(2) 好氣的湛水土壌中運命試験②」ですが、こちらは英国の砂壤土また茨城のシルト質埴壤土を用いて試験が行われております。

まず最初に標識体を添加した後に、**2cm** の深さまで湛水してあります。

水中及び土壌抽出物中で最も多い成分は親化合物でした。土壌中では、分解物 **G** 及び高極性代謝物が検出された土壌もありましたが、いずれの時期でも **10% TAR** 未満でした。

パクロブトラゾールの推定半減期ですが、砂壤土におきましては、ペンタノール標識体では **759 日**、トリアゾール標識体では **1,470 日**、シルト質埴壤土では、トリアゾールラベルのもので **728~1,340 日** となっております。

「(3) 好氣的土壌中運命試験①」ですが、こちらは英国の土壌を用いて試験が行われております。

結論としましては、パクロブトラゾールの推定半減期は砂質壤土で **214 日**、石灰質埴壤土で **63.5 日** となっております。

「(4) 好氣的土壌中運命試験②」ですが、こちらにも英国の土壌を用いて試験が行われております。土壌抽出物中で最も多い成分は親化合物でした。ちなみに、試験終了時では、**53.3~54.0% TAR** 存在しております。

パクロブトラゾールの推定半減期ですが、ペンタノールラベルのものでは **445 日**、トリアゾールラベルのものでは **558 日** となっております。

「(5) 嫌氣的湛水土壌中運命試験」ですが、こちらは英国の砂壤土、宮城のシルト質埴壤土を用いて試験が行われております。

親化合物ですが、試験終了時には、水中及び土壌中にそれぞれ **1.5~4.3% TRR**、**91.5% TRR** 存在しております。

分解物は検出されず、嫌氣的条件下でのパクロブトラゾールは安定であることが示されました。

「(6) 土壌吸着試験」ですが、こちらは **3 種類** の海外土壌と **1 種類** の国内土壌を用いて試験が行われております。

フロイントリッヒの吸着係数は、**0.79~2.66**、有機炭素含有率により補正した吸着係数は **40.4~263** でした。

以上の結果から、パクロブトラゾールは土壌中では、中程度から高い移行性を示すと考えられました。

土壌中運命試験に関して、好氣的条件下ではパクロブトラゾールは比較的安定であるが、一部は酸化されて分解物 **D** を生成後、**G** を経て土壌結合残留物あるいは二酸化炭素へと代謝されると考えられました。

一方、嫌氣的条件下ではパクロブトラゾールは安定でありました。また、11 ページの方に戻るんですが、事務局より書かせていただいておりますけれども、数値について再度確認が必要のように思われますので、これはまた修正させていただこうと考えております。

「4.水中運命試験」について説明いたします。

「(1)加水分解試験」ですが、pH4、7、9の各滅菌緩衝液を用いて試験が行われております。

30日間で見ているんですが、いずれのpHにおいても安定でありまして、分解は認められませんでした。

「(2)水中光分解試験(緩衝液)」ですが、こちらはpH7の緩衝液を用いて試験が行われております。試験終了時に検出された放射性成分は親化合物のみでした。

「(3)水中光分解試験(自然水)①」ですが、まず①の方は、スイスの池の水を用いて試験が行われております。

パクロブトラゾールの推定半減期は23.9日、東京春の太陽光に換算しますと、123日でした。こちらでは、分解物Hというものが最も多い画分の中に含まれていたとなっております。

「(4)水中光分解試験(自然水)②」ですが、②の方は、英国の河川水を用いて試験が行われております。パクロブトラゾールの推定半減期は12.4日と算出されております。東京春の太陽光下に換算しますと、59.9日でした。

「5.土壌残留試験」ですが、こちらは延べ7種類の土壌を用いて試験が行われております。推定半減期は、15ページの表5に示しているとおりでございます。

パクロブトラゾールで見ますと、圃場試験では16日といった結果が出てきております。容器内試験ですと、長いものと、361日以上といった結果が出てきております。

「6.作物等残留試験」ですが、まず「(1)作物残留試験」がパクロブトラゾール、代謝物B、D、E、Fを分析対象化合物として行われております。結果は、別紙3に示しているとおりでございますが、可食部に限りまして、パクロブトラゾールの最高値は、最終散布60日後に収穫しましたやまももの0.06mg/kgでした。

代謝物の中で最も多かったものは、代謝物Eでして、温州みかんの果肉に0.98mg/kg認められております。

「(2)魚介類における最大推定残留値」ですが、こちらは水産PECの0.21ppb、生物濃縮係数の34、これはブルーギルの実測値ですけれども、こちらを用いて算出しますと、魚介類における最大推定残留値は0.036ppmとなっております。

「7.後作物残留試験」ですが、こちらはパクロブトラゾールと代謝物Dを分析対象化合物として試験が行われております。

結果は、別紙4に示しているとおりでございますが、残留値はすべて定量限界未満となっております。

後作物残留試験までは以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、まず、3番目の土壌中運命試験の方から順に確認と審議をしていきたいと思います。

まず、最初に11ページの2行目のところでは、與語先生の方から土性については、前の剤と同じような御確認をお願いしますということです。これはよろしいですか。

○ 與語専門委員

それでお願いします。

○ 柳井座長

そして問題なのは「(1)好氣的湛水土壌中運命試験①」の中で、15行目のところで、與語先生の方からDからGに行く系が最後の代謝マップにはないということなんですけれども、これはどういたしましょうか。

○ 與語専門委員

これはもう一回申請者に確認していただいて、m-36のところには、DからGの系が明確に書いてあり、一番最後の方の動物も植物も全部入れたマップの中にはそれがないということなので、多分そこに矛盾があると思いますので、そのところを確認していただいて、修正していただければと思います。

○ 柳井座長

わかりました。確認ということですね。

どうぞ。

○ 本間委員

そうすると、この場合、イネにを使った場合には、非常に分解されにくいというふうに考えていいんですか。

○ 與語専門委員

この結果から考えてですか。

○ 本間委員

はい。

○ 與語専門委員

それは、かなりいろいろな代謝を受けておりますので、前のページに戻ってしまうんですが、植物の代謝試験を見ていただければよいと思うんですけれども、水稻のところを見れば、例えば総残留放射エネルギーのうちの半分ぐらいが代謝物Bになりますので、かなり代謝されるのではないかと思います。

○ 本間委員

わかりました。ありがとうございます。

○ 柳井座長

それでは、12ページの方に行きまして「(2)好氣的湛水土壌中運命試験②」のところで、4行目のところで、與語先生の方から、抄録のm-42ページの表の一番下の条件は、

好氣的ではないのではと、もしそうであれば、この数値が変わりますということなんですが、ここも詳しくお願いします。

○ 奥語専門委員

これに関しては、抄録の m-42 というページに表があるんですが、その表の脚注のところに、この条件は、培養期間中、培養ビーカーをアルミホイルで被覆し、通気せずというのがあったものですから、これをどうとらえるのかと思ひまして、それで、それが好氣か嫌氣かという実験方法を確認した方がいいかなと思ひたんです。

○ 柳井座長

そうすると、もし数値が間違っていれば訂正するということ。

○ 奥語専門委員

その値を入れない状態での結果になるのかなと思ひます。

○ 柳井座長

これは確認するしかないということですね。

○ 奥語専門委員

はい。

○ 柳井座長

では、済みません、事務局の方で対応をお願いします。

○ 宇木評価専門官

もともと抄録の差替えがあつたんですけれども、抄録差替え前は、試験名が好氣条件及び、またはみたいな感じで湛水条件での土壤運命試験となつておりまして、ですので、本当に好氣的、更に湛水というふうに条件を限つてしまいますと、拾う数値もまた限られてしまうということになります。ただ、もともとの抄録は差替え前ということで、全部の条件を書いているということです。

○ 奥語専門委員

では、確認していただけていいですかね。それともこのままでいいということですか。

○ 宇木評価専門官

そうですね。あとは表現の問題ですので、それは相談していただこうと思ひます。

○ 奥語専門委員

わかりました。

○ 柳井座長

では、進めますが、ここに来て、先ほど 12 ページの 6 行目のところの、事務局からの表現のことで、%TAR で示しましたということなんですけれども、これについては、奥語先生、ちょっとコメントをお願いします。

○ 奥語専門委員

多分苦勞されて、これをやられたと思うんですけれども、もしもよろしかったら、多分こういう計算をなさるときに、我々の中の方では、一度例示として、これとこれをこうい

うふうに計算して、この結果になったというふうに見せていただければ、そうすれば、私たちがそれに対してちゃんと計算できているかというのが確認できますので、できれば例示していただくといいかなと思いました。私なりにこのことを理解して検算をしてみようと思っても、それを幾らやってもならなかったものですから、少しそこで疑問があるという状況でした。

○ 柳井座長

では、あとは引き続きまして「(3)好氣的土壤中運命試験①」「(4)好氣的土壤中運命試験②」ということなんですが、特に問題ないでしょうか。

事務局から、やはり表記の問題で、%TARで示したということで、同じようなコメントが付いております。

そして、引き続きまして「(5)嫌氣的湛水土壤中運命試験」と「(6)土壤吸着試験」を通じてコメントをいただきたいんですが、(6)には小林先生からサマライズされたような表現を付けていただいています、よろしいですね。

小林先生、何か追加することはございますか。

○ 小林専門委員

土壤中運命試験というのは、(1)～(5)に関してで私が書いたのですが、場所がここでいいかは、今、見ていて、もしかしたら(5)の後ろの方がいいのかなと思います。

○ 柳井座長

では、移動するという事によろしいですか。

○ 宇木評価専門官

はい。

○ 柳井座長

今のところ何かお気づきの点がありましたらどうぞ。

では、引き続きまして「4.水中運命試験」につきましては「(1)加水分解試験」のところでは、25℃の暗所、30日間ということなんですけれども、これは特によろしいですね。

「(2)水中光分解試験(緩衝液)」のところでは追記をいただいておりますし、削除ということなんですが、この点につきましては、むしろ場所を変えて要らないところを削除したということです。

よろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

では、引き続きまして「(3)水中光分解試験(自然水)①」。小林先生の方から23行目のところで、分解物Hに関するコメントがあるんですけども、小林先生、ちょっとこれについてお願いします。

○ 小林専門委員

これに関しましては、m-52のところの表の20日の値なんですけれども、未同定3、それで14.4% TARなんですけれども、ここに書いてあるとおりで、H及びその他の代謝物を含むで、Hの割合がわからないんだろうと思うんですけれども、わかったら教えてほしいと、限りなくこの14%に近いのか、そうではないのかというのをちょっと知りたいと思っただけのことです。

○ 柳井座長

これは、もう確認するしかないですね。ということで、事務局の方から水中分解試験のところの分解物Hについての検出量ということでよろしいんでしょうね。

○ 宇木評価専門官

はい。

○ 柳井座長

それでは、続きまして「(4) 水中光分解試験(自然水)②」というところでは特に問題ないと思います。

「5. 土壌残留試験」につきましては、表の中で確かに土壌の表記の問題があるんですけれども、よろしいでしょうか。

○ 奥語専門委員

はい、大丈夫です。

○ 柳井座長

それでは「6. 作物等残留試験」「7. 後作物残留試験」に関しまして、特にコメントはないでしょうか。

○ 奥語専門委員

はい、特にございません。

○ 柳井座長

ということで、6、7はこれでよろしいということです。

今までのところで、先生方で何かコメントはないでしょうか。よろしいでしょうか。

では、引き続きまして「8. 一般薬理試験」から事務局の方から説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

「8. 一般薬理試験」について説明いたします。

ラット、モルモット、イヌ、マウス及びウサギを用いて一般薬理試験が実施されております。結果は表6に示しているとおりでございます。

多くの試験では影響なしとなっておりますが、ハロタン麻酔睡眠時間では、睡眠時間の延長が認められております。また、溶血作用については、溶血が認められたとなっております。

「9. 急性毒性試験」について説明いたします。

パクロブトラゾール及び原体混在物①、代謝物D、E及びFを用いて急性毒性試験が実施されております。各試験の結果は表7及び表8に示しているとおりでございます。

原体の方ですと、経口投与の方でよろめき歩行などが幾つか見られております。しかしながら代謝物も含めまして、全体を見ますと、特にそう強い毒性ではないと考えられます。

「10.眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」について説明いたします。

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験、Wistar ラットを用いた皮膚刺激性試験が実施されております。

ウサギの眼に対しては、軽度～中等度の刺激性、ウサギ及びラットの皮膚に対しては軽度の刺激性を有すると考えられました。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験では、結果は陰性となっております。原体混在物①を用いた試験ですと、軽度の眼の刺激性が認められました。皮膚感作性につきましては陰性となっております。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験までは以上です。

○ 柳井座長

今までのところ、一般薬理試験と急性毒性試験、そして眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験のところ、特に問題になるのは「9.急性毒性試験」で、表7のところ、18ページの1行目のところで、藤本先生からLD50の算出が不可であったということと、95%信頼限界の推定値を示したということについて、削除ということをコメントいただいていますので、これはどういうことでしょうか。

○ 藤本専門委員

これは、今、ちょっと考えてみると、やはり変だと思っているんですけども、先ほどもお話ししたとおりで、LD50の推定値を出してあるわけですけども、データのポイントによっては、それがきちんと推定値まで計算が至らない場合がこの2つの例だと思うんですけども、これは400以上というふうに書くと、またちょっと逆に640以下ということは、一応統計的に押さえられるわけですので、申し訳ございません、これは元に戻していただくということで御対応いただければと思います。

○ 柳井座長

はい。

○ 藤本専門委員

もう一点よろしいでしょうか。

○ 柳井座長

はい。

○ 藤本専門委員

一般薬理試験の方であります、補給循環器系、16ページの一番下ですね。この部分、一応、コメントというか、結果の概要が書いてあって、有意な低下が見られたけれども、一過性で生物学的に意味があるとは考えられなかったという、よくわからない表現が出ていて、一応、抄録の方を見ますと、t-121ページの上になりますけれども、新収縮力指数というのが出ていて、一応、数字は間違っていないと思うんですけども、もしこれ

で行くのであれば、例えばコントロール値というか、投与前が 1,129 プラスマイナス 220 で、投与後 3 時間で有意差が付いているのは、1,020 にプラスマイナスが 240 で、このプラスマイナスの後は、標準誤差というふうになって、これは統計的に差が出るとは到底思えなくてということもありまして、この結果の概要は削除ということでお願いします。

○ 柳井座長

整理しますと、表の 6 の一番下のところの結果の概要のコメントですね。

○ 藤本専門委員

はい。どちらにしても、無作用という判断をしていますので、基本的には同じなんですけれども、概要は必要ないということです。

○ 柳井座長

わかりました。よろしいですね。あとは幾つかの小さな用語の訂正がありますが、山崎先生、いかがですか。

○ 山崎専門委員

結構です。

○ 柳井座長

それでは、亜急性毒性試験の説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

1 点また修正があったんですけれども、18 ページの表 8 に、原体混在物①についての結果が載っておりますが、こちらは経口、経皮とも雌 3 匹でやっている試験ですので、雄の欄は斜線が入ることになります。

○ 柳井座長

そうですね。では、訂正をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「11. 亜急性毒性試験」について説明いたします。

こちらは、ラットを用いた試験、イヌを用いた試験、またウサギでは経皮投与での試験が行われております。肝臓に影響がよく見られているのかなと思います。

まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」ですが、こちらは Wistar ラットを用いて混餌投与により試験が行われております。

最高用量の 1250ppm では雌雄で肝アミノピリン N-デメチラーゼ活性の上昇、また肝絶対重量の増加及び肝水腫変性等が認められております。また、雄では、肝の小葉中心性脂肪変性なども認められております。その結果、無毒性量は雌雄とも 250ppm と考えられました。

「(2)90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」ですが、こちらにも Wistar ラットを用いて混餌投与により試験が行われております。

こちらでも 1,250ppm 投与群の雌雄で、肝臓に重量または脂肪変性等の変化が認められております。無毒性量は雌雄とも 250ppm と考えられました。

「(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)」ですが、こちらはビーグル犬を用いまして、カプセル経口投与により試験が行われております。

450mg/kg 体重/日投与群雌雄では、アルブミンの減少、また、同群雄では肝細胞脂肪化が認められております。同群雌雄では、肝 APDM 活性の上昇なども認められております。

本試験におきましては、無毒性量は雌雄とも 15mg/kg 体重/日と考えられました。

「(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)」ですが、こちらは NZW ウサギを用いて試験が行われております。

検体投与による全身的な影響は認められませんでした。投与部位では皮膚に重度の変化が認められております。

100mg/kg 体重/日投与群雌雄では皮膚に軽度の刺激性変化、紅斑及び浮腫が認められております。

本試験における一般毒性の無毒性量は雌雄とも 1,000mg/kg 体重/日、皮膚に対する毒性の無毒性量は雌雄とも 10mg/kg 体重/日と考えられました。この亜急性毒性試験につきましては、藤本先生から何点か修文をいただいております。

また、本日、別紙での配付となっておりますけれども、別紙 5 になりますが、柳井先生からもコメントをいただいております。

「(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)」につきまして、30行目と31行目の「これらの変化」以降を削除するとの修正をいただいております。

亜急性毒性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。まず、最初に「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」からまいりたいと思いますが、このところで、幾つかの肝臓を中心とした変化が出ているんですけれども、特に10行目の肝水腫様変化というのが、今から見ると、理解できない変化なんですけれども、こういう表現はどうなんでしょうか。

廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

水腫様変性については、あるのはあるんです。ただ水腫様変性と脂肪変性が同時に起こるとするのは、あまりないかなと思うんですけれども、2種類の毒性の変化があれば、別にあってもいいと思います。

それから、イヌでは似たような肝臓のバルーンセルというのが出てきていますから、原文でこういう所見があるのであれば、あえて削除したり、あるいは名称を変えるというのも少し行き過ぎだなと思いますので、これで仕方がないかなと思います。

○ 柳井座長

藤本先生、いかがですか。

○ 藤本専門委員

ここは本当にわからなくて、非常に乱暴にも、基本的にはこれは全体としては、脂肪変

性的な肝細胞肥大が起こっているということで、毒性ということでは問題ないと思うんですけども、個々の言葉は、結構今のような問題があるので、極端に言えば、脂肪変性とか肝肥大という言葉だけにしてしまってもいいのかなと、一瞬思ったんです。これは、実際に報告の時期も別々ということもありますので、今、廣瀬先生がおっしゃったように、原文に忠実にということによろしいかと思えます。

続けてよろしいですか。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 藤本専門委員

(1)の肝毒性に関して、全体的に少しこの剤について問題になるかなと思うのが、後にも出てきます、肝アミノピリンメチラーゼ活性をどうとらえるかということで、慢性のところでもちょっとコメントを書かせていただいているんですけども、上がっているということに関して、病的な変化がなければ、それは上がっているけれども、毒性とは取らないという、基本的にはそういうスタンスでこの抄録は書かれているわけですけども、そこがどうなるのかということが1点あります。(1)の90日間亜急性毒性試験に関して、そこが1つあると思えます。

あと、重量に関しても、これは以前にも、これは以前にも肝重量に関してですけども、議論があったかと思うんですけども、高用量側で毒性と判断できるような組織学的な変化が起こっていて、それで低用量側では組織学的な変化はディテクトできなくて、重量変化だけが起きているという場合は、ここはやはり毒性の連続性とか用量相関性とかがあると考えると、重量変化は毒性ととらえるというふうに考えるべきかと思うんですけども、その2つのことが少し全体的にあるなということで見させていただいて、逆に質問になって、ではどうしようというところがあるんですけども、例えばこの生のデータを実際見ますと、これはt-40になりますけれども、小葉中心性脂肪化というのが、中程度で雄雌、そしてドーズに合わせて、用量に合わせて書いてあるわけですけども、実際のデータは、ここに見させていただくように、雄で20分の1が最高用量群で小葉中心性脂肪化ということで記載されているだけでして、それから水腫様変化に至っては、これは多分用量相関性もなければ、コントロールと投与群の間でも差はないであろう。

例えば、雄であれば、20分の8に対して20分の11ということですので、そうすると、ここにそもそも毒性として記載すべきでもないのではないかというふうに思いました。

そうすると、ここはその部分は省いて少し文章を訂正してもらって、それ以外の体重増加抑制であるとか、摂餌量抑制であるとか、そういうことを毒性としてとらえて、こういう結論ということに関しては、全く問題ないと思うんですけども、その辺少し修文の必要があるかと思えます。

済みません、これは後で見直してそう思ったもので、今、コメントさせていただきますけれども、そういう形になります。

○ 柳井座長

あと「(2)90日間亜急性毒性試験(ラット)②」というのでは、似たような形ですけれども、特に肝臓の脂肪変性ということなんですけど、よろしいですか。

「(3)90日間亜急性毒性試験の(イヌ)」では、肝臓のAPDM活性の上昇及び肝絶対重量の増加が認められたが、これらの変化は毒性所見ではなく、肝の適応性反応であると考えられたということなんですけれども、先ほど事務局の説明の中で、私の方はむしろこれらの変化は毒性所見ではなく、肝の適応性反応であると考えられたというのは、あまりにも短絡的といってしまうか、その辺を考察するには、あまりにも言い過ぎではないかと考えていまして、むしろ30行目の方なんですけれども「及び肝絶対重量の増加が認められた」というところで止めた方がいいのかなとは考えているんですけど、その辺はいかがでしょうか。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

このアミノピリンデメチラーゼを測定した理由というのは、どこかに書いてあるんですか。何か肝障害の指標として測定しているのか、その辺りはどうなのでしょう。普通あまり測定するような酵素ではないんですが、なぜですか。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 山崎専門委員

この酵素は、フェノバルビタールが誘導するのが特徴的な薬物代謝酵素ですので、フェノバルビタールのような肝臓への影響が大量のドーズで少しあるということをお願いしているのではないかと思います。

がんの方は問題ないので、これがもし変異原性、発がん性になってくると、そのメカニズムの議論でフェノバルビタールのような酵素作用だということが効いてくるので入れているのかもしれませんが。結論としてがんの方の問題がないようですので、今回はフェノバルビタール様の作用が大量で少しはあるということを申請者は考えているのではないかとこの気はします。根拠は、ほかに読み取れるところはないかと思います。

以上です。

○ 廣瀬委員

ですから、この酵素が上がっても、最終的に肝臓で肥大がないかとか、肝臓のほかの酵素が特に異常がなければ、意味がないというように解釈していいわけですね。

○ 柳井座長

そうしますと、あまりAPDM活性について言及するというのは、毒性とはあまり、とりあえず肝毒性とは、混乱してしまうんですけれども。

○ 山崎専門委員

ただ、ラットもイヌもということは、大量にあれば、少しはそういう作用があるという

ことなのかもしれません。

○ 柳井座長

そうしますと、記載は現象としては残しておいて、あまり毒性とはとらないということなのですが。

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

それは、あとで少しコメントしているんですけども、病理を優先すれば、それがなければ逆に毒性ととらないという論理であれば、はなからあまり関係ないのかなという感じもいたします。

○ 柳井座長

そうすると、記載を残すかどうかということですけども、現象としては、どうしても抄録等に載せてあるので、ある程度たたき台にも記載する必要はあるのかなと思いますけれども、ここでのディスカッションの共通認識としては、特に肝毒性の指標となるような APDM 活性の上昇は、特に強い肝毒性の指標となるということではなくて、むしろ肝細胞肥大の指標というふうに考えているという認識でよろしいのでしょうか。

○ 藤本専門委員

はい。

○ 柳井座長

あとは「(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)」ということで、藤本先生の方から修文がありました、3 行目はいかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

基本的には、ここでのポイントは、全身的な毒性は出なかった。投与部位では出たということですので、それが少しわかりやすく表現を直させていただいたということです。

○ 柳井座長

あと、私の方の別紙の方の指摘で、5 行目の中に角化症というのがあるんですが、表の中に t-54 ページのところ、真ん中辺りに表の 3 があるんですが、表皮のところ、過角化症というのがありまして、同じページなんですけれども、下から 4 行目のところに角化症というのがありまして、通常この皮膚の病変としては、過角化症というのを使うことが多いものですから、むしろ同じ病変だとしたら、過角化症、ハイパーケラトシスですか、それに相当する変化ではないかと思しますので、これは過を付けた方がいいんじゃないかというコメントを付けさせていただきました。

いかがでしょうか。

では、そういうことで過を付けるということをお願いします。

○ 藤本専門委員

もう一点よろしいのでしょうか。この 2 つ目の (2) のラットのデータですけども、これに

関しては、一応、250ppm ということで無毒性量が設定されているんですけども、t-45 の実際のデータを見ていただいて、病理的な所見として脂肪変性の程度が脂肪変性ということでは書かれていないわけですけども、特に雌の場合はゼロ、そしてドーズが明確にドーズ応答性はないんですけども、ドーズが投与群に関しては 12、9、15 というふうになっていて、その辺のことが少し気になったということです。

それに関わる肝重量増加ということを見たときに、その前の t-44 にありますけれども、ここでは雌の肝重量の体重比が 250、1,150 で有意に上がっておりまして、雄では 104 しか上がっていないわけですけども、そうすると、一応、脂肪変性というのをどうとらえるかというのがよくわからないところもありますけれども、それと絡んだ肝重量増加が 250 であるというふうにとらえますと、ここを毒性量というふうと考えて、雌では無毒性量は 50ppm ということになるのかなと、これも済みません、後になって考え直しまして、お送りしたコメントの中に入れることができなかつたんですけども、そういうふう判断できるのではないかと、今、思っているところです。

○ 柳井座長

ほかにコメントはよろしいでしょうか。

それでは、引き続きまして、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

先ほどの試験は、NOAEL が下がるということですか。

○ 柳井座長

そうですね。可能性があるということです。また後で。

○ 廣瀬委員

もう一つ確認ですけども、(1)の亜急性毒性試験は、肝臓の水腫様変性と小葉中心性の脂肪変性は削除ということではよろしかったですか。

○ 柳井座長

そのままです。

○ 廣瀬委員

私は、発生頻度のことを全然見ていなかったんですけども、先ほど藤本先生の方から、発生頻度に有意差が何もないという話をお聞きして、実際のデータを見ると、恐らく有意差が何もないのではないかと思います。40 ページですね。

○ 宇木評価専門官

先ほどは、用量相関性がないので影響ととらないという御発言はございましたけれども。

○ 藤本専門委員

私は、そういう意味合いで言ったんですけども、どういうふうに文章を直すかについては、修文が必要という言い方しかさせていただかなかつたんですけども、この部分は病理的な変化の頻度からすると有意差は出ないと思われまふ。そうすると、少し問題が出

てきて、肝比重量の増加ということだけを根拠に、特に雄の場合は無毒性量の設定が行われることになってしまうということなので、ただ、全体としてある程度の病理的な変化が20分の1ではありますがあったとか、その辺りを絡めて見れば、その判断は妥当かなと思うんですけども、どうでしょうか。そうでなければ、ここは判断できないという結論になってしまいますけれどもね。

○ 廣瀬委員

そもそも水腫様変化がコントロールにこれだけ出るということ自体が、アンユージュアルなことですね。だから、この組織学的な所見というのは、あまり信用できないのではないかという気がします。ですから、比重量と実重量が上がっているというのは、まず間違いないと思います。これはもう毒性ととらないと仕方がないと思います。

先ほどの脂肪変性と水腫様の変化は、削除した方がいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

藤本先生、いかがですか。

○ 藤本専門委員

以前の論理から、結論はそういうふうにまとめたいんですけども、組織学的変化は一切なくて、肝重量が増加した場合の毒性に関してはどうするかということが非常にあって、そこは悩ましいところなんですけれども、この場合は、でもほかにはないわけで、そうすると肝重量変化が起こっているということもかんがみて判断しましたということで、一応、雄の場合は肝の比重量の増加を毒性影響の根拠とする。雌の場合は、PT及びAPTTの延長等とありますのでいいと思うんですけども、そういう形でよろしいかと思います。

○ 柳井座長

ということは、残すということですか。

○ 藤本専門委員

ですから、病理的な変化の部分は削るということですけども、無毒性量の設定に関しては、このままでいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

影響量は変わらないということですね。

○ 宇木評価専門官

一応、雄については、尿タンパクの増加というものも所見としては残っております。

○ 藤本専門委員

では結構です。

○ 柳井座長

それでは、病理所見だけ削るということでお願いします。

○ 廣瀬委員

尿タンパクは尿タンパクだけですか。ほかに腎臓に対する影響というのは、何か出ているんですか。

○ 宇木評価専門官

t-38 ページの下の表 5 です。

○ 柳井座長

そうすると、1,250 は明らかに雄の方で上がっているということですね。そうすると影響量として。

○ 廣瀬委員

いいですね。

○ 柳井座長

ということで、影響量については変わらないんですが、病理学的な所見としてはちょっと疑わしいということで、削除させていただきます。

ですから、無影響量についてもそのままということですね。

あと(2)のところですけども、250 mg も影響量だという提案があったんですけども、その辺はいかがでしょうか。

確認ですけども、先ほど藤本先生の方でおっしゃっていた影響量とすべきメルクマーとしましては、マーカーとしては。

○ 藤本専門委員

混乱させて、済みません。基本的には、肝臓の体重比ということになりますけれども、体重比に関しては、以前の議論でも、何らかの病理的な変化が伴うというのが、必ずではなくても評価の一つの基準になると考えられますけれども、この試験においては、t-45 を見ていただいたときに、肝臓の脂肪変性が少なくとも最高用量群では雄雌で表れている。雌に関しては、用量応答性が怪しいところはありますけれども、それで表れている。

それに伴って、肝の体重比重量が増えているわけですけども、その連続性からすると、雌の肝重量比、t-44、表 4 にあります雌での 105% に体重比が 250 ppm でなっておりますけれども、これは連続性を考えれば、毒性ととらえなければならないのではないかと思います。

○ 柳井座長

今の御提案ですけども、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

表 5 は、有意差検定はやってないんですか。

○ 柳井座長

ないですね。

○ 廣瀬委員

少なくとも事務局で有意差検定できないですか。

○ 柳井座長

ほかのラットの 2 年の所見等についても、有意差検定がされてない場合があります、有意差が付くのではないかと考えられるような所見も幾つかほかにもありますので、そう

いう意味では有意差検定を幾つかのテーブルについてはきちっとするように要望を出していただくということで。ただ、この90日間の試験の2番目については、やはり雌の250というのは影響量ととる、毒性量ととるしかないと思います。そうなると、50 mgが無影響量なんです、それはどこですかね。

○ 宇木評価専門官

t-42 ページにありますけれども、50 ですと雌が 3.54、雄は 16.0 のままで変わりません。

○ 柳井座長

ということにしますと、農薬抄録の45ページの真ん中辺りには、試験の総括として、無作用量は雄で250 ppm、雌で50 ppmであるというふうに判断されるという表現もされていますので、申請者（注）のところで話が少し変わってきているんですけども、そういう意味ではこの表を見た限りにおいては、50 ppmが無影響量と考えてよろしいでしょうか。

これは、あとのラットの慢性毒性試験でも同じような傾向がありまして、ラットの方も50 ppmが下に下がってくるような所見がありましたので、合わせて考えた方がいいのかなと思います。

済みません。時間が押してきましたので、慢性毒性試験の説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「12.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、1年間慢性毒性試験イヌが、ビーグル犬を用いてカプセル経口投与により行われております。各投与群で認められました所見は、表9のとおりでございます。75 mg/kg 体重/日で肝臓に影響がみられましたので、無毒性量は雌雄とも15 mg/kg 体重/日と考えられました。

なお、17行目～20行目までは、藤本先生から削除とのコメントをいただいております。

また、肝風船細胞という所見についても御指摘をいただいておりますが、こちらは抄録の差し替えがありましたので、それに基づいて修正しております。

(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)ですが、こちらはSDラットを用いまして、混餌投与により行われております。本試験におきましては、1,250 ppm投与群雌雄で肝比重量の増加、脂肪化を伴う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250 ppm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、雄は250 ppmですが、雄で脂肪化を伴う肝細胞肥大が若干見られておりますので、それについて藤本先生と柳井先生からは影響ととるべき無毒性量は50 ppmになるというコメントをいただいております。

なお、この50 ppm、すなわち2 mg/kg 体重/日というものが、今回、変更になりますと、一番最小の無毒性量となります。

(3)2年間発がん性試験(マウス)ですが、こちらはICRマウスを用いまして混餌投与により行われております。750 ppm投与群雌雄でTG減少及び肝絶対重量増加などが見られて

おります。本試験における無毒性量は、雌雄とも 125 ppm と考えられました。

発がん性は、認められておりません。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。慢性毒性試験についても、かなりいろんな問題がありまして、時間が限られているんですが、効率的な審議をお願いしたいと思います。

まず、1年間の慢性毒性試験(イヌ)に関しましては、これは GLP で行われたんですが、20 ページのところですか。まず、真ん中辺り、19 行目のところで肝 APDM 活性上昇に関して、肝臓に病理組織学的変化が認められなかったために、この用量では APDM 活性上昇は適応性変化であり、毒性所見とは考えられなかったと抄録の方ではありまして、たたき台はそれを受けてこのような表現をされているんですが、藤本先生の方では、これはもう不必要ですから削除すべきだという意見がございます。

削除するという御意見なんですが、藤本先生、一言お願いします。

○ 藤本専門委員

これに関しては、先ほどもう議論が出たとおりでありまして、いわゆるデータとして残すということでもいいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。

そのほか問題になります点は、21 ページの 2 行目からのコメントなんですけれども、確かに非常に不思議な所見があったりしますし、これについて藤本先生の方から御説明をお願いしたいと思います。

○ 藤本専門委員

これも先ほど申し上げましたとおりですけれども、以前、早い時期に抄録質問事項の中で触れていただいていたのを見落としておりまして、余計な質問をしてしまいました。ですから、用語の統一をしたらどうかということに関しては、私などにとっては非常におこがましい話ですが、先ほども議論が出ましたように、原文のまま忠実にいくということによろしいのではないかと思います。

○ 柳井座長

事務局の方で申請者に質問していただいて、特に **Hepatocellular swelling** というのは腫大ということによろしいと思います。**Ballooned** を肥大と訳したということなんですが、これについては、むしろ **hepatocytes** には当たらないということで、申請者の方から風船細胞というふうに訂正したということなんですが、これはもうしょうがないといえますか、廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

しょうがないといえばしょうがないんですけれども、でも大体この **Ballooned** というのは、イヌのことはよく知らないですけれども、ヒトだと急性肝炎だとか、あるいはアルコ

ール性の肝障害、そういうものに特異的に出てくる病変で、そもそも肝細胞の中のミトコンドリアの呼吸障害で起こるものですから、何らかのもうちょっと大きな肝細胞の障害が出てこない、なかなかこういう変化は出ないんですけれども、これがいきなり出るというのは不思議な感じがします。

表 9 の 300 mg/kg 体重/日のところですがけれども、雄では肝細胞腫大になっていて、雌では肝風船細胞となっていますけれども、これは原文がこういうふうになっているんですか。

○ 宇木評価専門官

そうですね。21 ページに書いている **Hepatocellular swelling** というものが腫大となっております。

○ 廣瀬委員

雄がそういうふうになっていて、雌では **Ballooned** という所見になっているんですね。

○ 宇木評価専門官

はい。

○ 見上委員長

日本病理学会とかで用語の統一は図ってないんですか。多分、人医と獣医の分野で違った言葉は使っていないと思うんです。ただ、統一用語というのは、微生物だったら人であろうと家畜であろうと、全部統一されているんですけれども、病理用語は統一されているか。その辺で、とにかく統一されている言葉を使った方が、その都度、ああでもないこうでもないになってしまうので、是非そちらの方が。たしか日本病理学会であると思います。

○ 宇木評価専門官

調べてみたいと思います。

○ 廣瀬委員

獣医とはまた若干違うんですけれども、肝細胞腫大と **Ballooned** は、若干意味が違うんですね。この場合は、原文がそうなっているんだからしょうがないんですかね。

○ 柳井座長

そうですね。イヌとヒトの肝臓の病変の所見については、ある程度共通性は持たせているんですが、ただ、ほとんどこの風船細胞というのは、先ほど廣瀬先生がおっしゃったように肝炎のときに起こるんですけれども、この試験では、それほどひどい、劇症肝炎の一步手前ぐらいに使うんだと思うんですが、どうもなさそうですし、そういう意味ではこれを見た人の質的なものもかなり問題があるんじゃないかと思います。

もしよろしければ、一応申請者の方で訳してきた表現を採用して評価したいと思います。

あと重要なことは、(2)の 2 年間慢性毒性/発がん性試験のラットの方ですが、これに関しては、藤本先生からも私の方からもコメントを出しましたように、250 ppm での脂肪化を伴う肝細胞肥大、こちらの方は肥大なんですけど、これについては、上のドーズ、1,250 以外で 250 であるのに、それを影響量というのは 1,250 ppm の最高量のみというふうに

向こうの申請者の方で判断しているんですが、これはどう見ても、表を確認しても、かなり飛躍があるんじゃないかというふうに考えています。その辺、代田先生いかがでしょうか。同じことを指摘しているんですけども、御説明をお願いします。

代田先生と私の方で問題にしているところは、一応この表についても、廣瀬先生が御指摘されましたように有意差検定は行っていなくて、一番下の104週のところですが、1,250で雄の60例中の40例に脂肪化を伴う肝細胞肥大があって、その250には8例あるんです。雌の方は、1,250 ppmのところでは44例、これは確実に有意差が付くと思うんですが、雄の250についても有意差が付きそうな気がするんですが、その下にいろいろコメントがあるんですけども、結局、申請者の方としては、1,250を影響量としているということです。やはりどう見ても私と藤本先生の方は、雄の方で250はかなり影響量に限りなく近いんじゃないかというような考えをしています。そうしますと、こちらの方の無影響量が変わってきますので、ADI設定のときに絡んでくると考えています。

その辺は、私の方で配っていただいた、別紙の2ページの上の方に書いてあります。無毒性量が50 ppmとなりますと、最後のところで、これは後で出てくることなんですが、3ページ目のところにADIの案2として提案させていただきました。要するに、104週のラットの混餌投与のときに、無毒性量が上のドーズから下のドーズになりますので2になってしまうということです。そうすると、これが一番低い無毒性量となるものですから、ADI設定のときにかなり影響するということでお示しいたしました。

この辺り、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

失礼しました。今、メモしていたページが間違えていて変なところを見ていました。今、言われたとおり、基本的にはt-73の表で、250 ppmの雄の肝細胞肥大、これが有意かどうかということですが、これは単純なカイ二乗検定なので、すぐに自分ですることのできるのでもとしてみると、これは有意に増加していることになりますので、ここはとらざるを得ないということだと思います。

○ 柳井座長

それでは、この辺で何かコメントはないでしょうか。

○ 藤本専門委員

これは抄録どおりで別にOKという話ですけども、発がんに関しては、子宮間質性ポリープが有意に増加しているということですけども、これは今回のコントロールはたまたま低かったもので、通常のバックグラウンドと比較すると問題にする必要はないと書かれていました。

○ 柳井座長

その点につきましても、私の方では、別紙5の1ページ目の下に記載しましたように「また、雌の250 ppm以上で子宮内膜間質ポリープの有意な増加が認められたが子宮腫瘍の増加はみられなかった」と記載すべきかと思うんです。そういう意味では、コントロール

がゼロだから全部ネグれるとまではいってないように思います。確かに腫瘍性の変化ではないと思いますが、その辺、コントロールがたまたまゼロだったから有意差はないんだというところまでは言えないのではないかと思います。

要するに、今、我々が言っているところは、t-76の表7の腫瘍性病変の子宮のところの間質性ポリープということなのですが、確かにコメントにもあるんですけども、対象はゼロで、あとは5、5、7というふうになっているんですけども、この辺が対象がゼロだったから有意差が付いたんだということで片付けられるのかどうか、ちょっと自信ないものですから、もしあれでしたら、例えば記載だけはしておく必要があると思います。

○ 藤本専門委員

ここでの根拠は、バックグラウンドの同じもので10%程度出ているという表現をどこかにしてしまして、それとの有意差はないということで逃げていますけれども、やはり記載をきちんとしておく方がいいと思います。

○ 柳井座長

そうですね。

時間が迫ってきていますので、(3)2年間発がん性試験(マウス)ですが、これは非GLPで行われたんですが、これに関してはいかがでしょうか。私の方から気づいたことをいいますと、マウスの肝細胞の脂肪変性を示した表5というのがあるんですが、t-82というところですか。これについては、特に抄録の方でも言及しているんですが、微妙なものですから有意差検定をすべき所見かなと思います。脂肪化の最重度というものがありまして、それはコントロールが1で、最高量が12で、かなり有意差が付きそうなところもありますので、やはりこういう所見については先ほどの件も含めて有意差検定すべきではないかということをお願いしていただけないでしょうか。

○ 廣瀬委員

この有意差検定をやっているデータというのはいないんですか。

○ 柳井座長

先ほどのラットのポリープの方はあったんですが、マウスについては。

○ 廣瀬委員

病理学的所見については、全く有意差検定をやってないということですね。

○ 柳井座長

そうですね。ヘーゼルトンでやっている試験ですね。自動的にやっているはずですけどもね。

○ 藤本専門委員

この仕様では、多分有意差はないと思うのでわかりません。

○ 柳井座長

有意差検定を幾つかの試験でやる必要があるということをお願いしていただくということをお願いします。

済みません、時間が迫ってきていますので、次の「13.生殖発生毒性試験」をお願いします。

○ 宇木評価専門官

「13.生殖発生毒性試験」について説明いたします。

まず(1)2世代繁殖試験(ラット)が、Wistar ラットを用いて混餌投与により試験が行われております。親動物では、1,250 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 250 ppm 以上投与群で紅涙及び眼瞼の肥厚等が認められましたので、無毒性量は親動物で雌雄とも 250 ppm、児動物では 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。

なお、代田先生からコメントをいただきまして、申請者に確認した事項がございます。F2 児動物で肝臓の肉眼病理所見が記載されていなかったことから、申請者に確認しましたところ、肝臓の退色、肝小葉明瞭化が F2 児動物で見られております。この所見につきましては、柳井先生から毒性所見にしてよいだらうというコメントをいただいております。

(2)発生毒性試験(ラット)①ですが、Wistar ラットを用いて強制経口投与により行われております。母動物では、100 mg/kg 体重/日で体重増加抑制等が認められております。胎児では、40 mg/kg 体重/日投与群 1 例に口蓋裂が認められております。

結果ですが、本試験の無毒性量は、母動物で 40 mg/kg 体重/日、胎児で 40 mg/kg 体重/日未満と考えられました。母動物の生存に影響が認められない用量で催奇形性は認められませんでした。

こちらでも代田先生からコメントをいただきまして、何点か確認しております。母動物の肝臓の退色の発生例数につきましては、本文と表で数値が異なっておりましたが、例数は表の 6/24 で正しいということです。

また、肝臓の分葉異常につきましては、肝小葉明瞭化が適切であろうという回答をいただいております。

(3)発生毒性試験(ラット)②ですが、こちらは先ほどの試験で胎児における無毒性量が設定できませんでしたので、その追加試験として行われております。

結果ですが、胎児では 40 mg/kg 体重/日以上投与群で腎盂拡張等が認められております。無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 10 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)発生毒性試験(ウサギ)ですが、こちらは NZW ウサギを用いて試験が行われております。母動物では、125 mg/kg 体重/日で体重増加抑制等が認められております。胎児では 125 mg/kg 体重/日投与群で、前肢の屈曲等が認められております。

結果ですが、母動物及び胎児ともに無毒性量は 75 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。

こちらの試験につきましても、代田先生からコメントをいただいております。胎児で認められました前肢の屈曲について背景値を確認するというものです。本日お配りしまし

た別紙3の方に申請者から回答がございます。本試験につきましては、発生胎児数率につきましては、背景データに収まるそうです。しかしながら、発生腹数に関しては、わずかですけれども、125 mg/kg 体重/日投与群での率は背景値を上回るそうです。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。時間がないので、代田先生の方から、コメントを順に説明いただいで討議したいと思います。

○ 代田専門委員

最初の繁殖試験の方ですけれども、これは今までの反復投与毒性の御議論と同じように、やはり肝臓のところをどうとらえるかというところが、1つポイントになると思います。残念なんですけれども、この試験では中間と低用量の病理組織検査をしていないものだから、重量の変化があったものについて意義づけができなかったのも、重量の変化があったものはあったという形で残しておくということではないかと思います。

次の発生毒性の最初の方の高い用量で行った試験の方ですが、これは一番高い用量で親動物が死んでおります。生き残った親動物の胎児を観察すると、中にこうした外表の異常があつて、関連した異常もあつたり、あるいは予備試験のところでも関連した異常が出ていたりもするのですが、生存しているドーズではないので、評価というところで非常に大きな問題になるものではないとは思われますけれども、性質として死ぬようなドーズだとそういう可能性も疑われるので、生存例ではないというような表現方法を考えた方がいいと思います。こんなふうに書いてみましたが、この辺りの表現方法のところは、ほかの事例もあると思いますので、また幹事会で表現方法について御検討いただくとありがたいと思います。

その次の発生毒性試験は、ここに直していただいたとおりでよろしいかと思います。

ウサギの方ですけれども、ウサギの方は、今この資料をちょうだいいたしまして、発生腹数が若干バックグランドより高くなっているという申請者からの答えだったようです。実際には、骨格検査をみんなしておりますので、カルシウムが沈着した骨格に実質的な変化がないということは確認をされていると思います。

なかなかこれをどう解釈するかというのは難しいところですが、骨格のところではなかったということなので、これを奇形が誘発されたというふうに解釈するのは難しいと思います。

以上です。

○ 柳井座長

あと肝臓の退色とか肝小葉の明瞭化という肉眼的な所見ですが、やはり組織学的にも脂肪化などが出ているので、やはり毒性所見とみなす方がいいんじゃないかとコメントいたしました。

生殖毒性等で、何かコメントないでしょうか。

よろしければ、次の遺伝毒性へ進みたいと思います。

○ 宇木評価専門官

それでは「14.遺伝毒性試験」について説明いたします。こちらは、パクロブトラゾールの細菌を用いた DNA 修復試験等、各種行われております。

結果は、表 11 に示されておりますが、すべて陰性でありましたので、パクロブトラゾールに遺伝毒性はないものと考えられました。

代謝物 D、E、F についても、DNA 修復試験、復帰突然変異試験が行われております。結果は表 12 のとおりでして、試験結果はすべて陰性でしたので、遺伝毒性はないものと考えられました。

この遺伝毒性試験につきましては、若栗先生からコメントをいただいております。本日お配りした別紙 4 に当たります。タイトルがイプロベンホスと書いてありますが、これはパクロブトラゾールの誤りです。

何点か、処理濃度の欄とか本文について一部修正をいただいております。

以上です。

○ 柳井座長

若栗先生、コメントをお願いします。

○ 若栗専門委員

今、事務局の方から御案内いただきましたように、データの的にはネガティブなので問題ございません。

ただ 1 点、表中の *in vivo* の一番下のところ、細胞遺伝学的試験というのがございまして、これの内容を見てみますと、染色体異常試験と投与回数の違い以外はほぼ同じことを同じ機関でやっておりますので、実際に指標としております染色体異常試験という項目でまとめた方が理解しやすいと思ひましてまとめました。それに伴ひまして、文中の細胞遺伝学的試験という項目が削除されております。

あと下のところを書いておりますけれども、小核試験の濃度の表中の数値と本文中の数値が異なっておりますので、御確認のほどお願いいたします。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

そうしますと、ほかになければ総合評価の方にまいりたいんですが、先ほどからいろんな議論がありまして、試験のデータに関する細かい信頼も含めたいろんな議論がありましたが、それを踏まえても ADI の設定まではいけないという状況ではないと判断しまして、総合評価について事務局の方から説明をお願いしたいと思ひます。

○ 宇木評価専門官

結論だけ言わせていただきます。食品健康影響評価ですが、27 ページ以降に案を整理させていただきます。今回、29 ページの表 13 につきましては、90 日間の亜急性毒性

試験②、また 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験のところ、無毒性量の変更がございました。ちなみに、最小となるのは、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄が 10 から 2 に変更になります。

その結果ですが、食品安全委員会農薬専門調査会としましては、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 2 mg/kg 体重/日でございましたので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定いたします。暴露量につきましては、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。

以上です。

○ 柳井座長

という事務局からの説明ですが、当委員会としましては、審議の内容からすると、やはり 2 年間の慢性毒性試験の無影響量は 50 ppm、雄が 2.0、雌が 2.6 というふうに判断しますが、その辺はいかがでしょうか。

あと変更のありました、先ほど説明がありましたように、90 日間の亜急性毒性試験②につきましては、GLP 非適ということです。

○ 宇木評価専門官

90 日間のラット②につきましては、雄は変更がなく、雌が 50 ppm ですので、それが 3.54 になります。

○ 柳井座長

雄は変更がなく、雌が 3.54 ということですね。最終的に表 13 に準拠してみますと、やはり雄の方がマウス 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験で、雄の 2.0 が無毒性量となりますので、これを採用するしかないと考えます。

これについて、皆さんの御意見をいただきたいんですが、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

それで結構です。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 廣瀬委員

事務局の方に伺いたいんですが、参考のためでいいですけれども、諸外国における ADI はどの程度になっているんですか。

○ 宇木評価専門官

今回の剤につきましては、抄録だけを用いて評価していますとおり、基準参照国としては、海外のものは一部あったんですが、基準を取り下げているということで、海外の評価書は用いておりませんでした。今の時点ではすぐには出ないんですが、確認して後ほどお知らせしようと思います。

○ 柳井座長

海外での評価書についても考慮する必要はあるんですけども、いかがいたしましょうか。

○ 宇木評価専門官

安全性に関する考察というものが、抄録の後半に載っているんですけども、その10ページを御覧ください。2-12で諸外国での評価状況というものがあるんですけども、主要国での評価はなされていないということになっております。

○ 廣瀬委員

そうすると、評価書の5ページで「米国、英国等20カ国以上で登録が取得されている」と書いてありますけれども、これは実際には使われていないということですか。ADIは設定されていないということですか。

○ 宇木評価専門官

そうですね。評価はされていないということになります。

○ 奥語専門委員

最初の方のG-2とかを見ると、英国などでは食用でも登録があるようですね。確かに米国では食用ではないんですがね。

○ 若栗専門委員

わからないようでしたら、事務局の方で調べていただけるとありがたいんですけども。

○ 宇木評価専門官

お調べします。

○ 柳井座長

事務局で調べていただいて、そしてこの席で審議結果としてはADIを設定しますが、あとはそういう意味では幹事会で最終決定するというので、その間に今までこの剤について不足していた情報もとりそろえて幹事会の方に提案するというので収めさせていただきたいと思います。

したがって、本日の審議から言えることは、パクロブトラゾールのADIにつきましては、ラットの慢性毒性/発がん性試験の無毒性量であります2.0 mg/kg体重/日を基にして、安全係数100で除して0.02 mg/kg体重/日ということでADIを提案させていただきたいと思います。

今までのところで、ほかに御質問ありませんでしょうか。

そして、幾つかの質問事項及び要望がありました。まず1つは水稻における代謝の件で問い合わせということですが、代謝物BからEに来るんですけども、そのときにEにつきましてはセリンと代謝物Gの反応があるのかなのかということについて質問することです。

あと菜種に関しましては、抄録のM-32に関しまして、代謝経路が本当に正しいのか確認するということです。またM-30につきましては、

どうぞ。

○ 宇木評価専門官

済みません。今回、統計検定だとか背景値など、いろいろ確認したいと思うところもありますので、そういったものも含めて、後ほど事務局で整理したものを先生方に御確認をお願いするということによろしいでしょうか。

○ 柳井座長

そうですね。わかりました。あと一覧表につきましては、もう一回確認して、そして申請者の方に出すということで、かなりの質問と要望がありましたので、事務局で一括してまとめていただくということをお願いします。

それでは、今後の予定について、事務局の方からお願いします。

○ 宇木評価専門官

今後の予定を御説明いたします。2月6日に第19回総合評価第一部会、2月12日に第14回確認評価第一部会、2月15日に第35回幹事会と第19回総合評価第二部会、2月19日に第11回確認評価第二部会を予定しております。

なお、次回の本部会につきましては、2月27日を予定しております。

以上です。

○ 柳井座長

ほかに何かありませんでしょうか。ないようでしたら、少し時間が超過してしまいましたので申し訳ありませんでした。本日の会議を終了させていただきたいと思います。

どうもありがとうございました。