

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 確認評価第一部会 第 12 回 会合 議事録

1. 日時 平成 19 年 12 月 14 日（金） 13:59～15:14

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（エチプロール及びピロキロン）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

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

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、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 エチプロール農薬評価書（案）

資料 3 ピロキロン農薬評価書（案）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

時間前なのですが、先生方お集まりなので、ただいまから第12回「農薬専門調査会確認評価第一部会」を開催いたします。

本日は確認評価第一部会委員7名のうち6人の先生に御出席いただいております。

また、総合評価部会より鈴木座長が出席されています。

親委員から4人の先生に御出席いただいております。

○ 三枝座長

それでは、本日の審議に入りたいと思います。

本日は「エチプロール」と「ピロキロン」の2剤について御審議いただきたいと思います。

それから、本日は非公開ということで、御通知申し上げたとおりです。

では、資料の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のほか、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「エチプロール農薬評価書（案）（非公表）」。

資料3「ピロキロン農薬評価書（案）（非公表）」を配布しておりますので、御確認願います。

○ 三枝座長

資料はよろしいでしょうか。

それでは審議に入りたいと思います。本日は鈴木調査会座長においでいただいておりますし、また、親委員会から見上委員長はじめ、4名の先生方に御参加いただいておりますので、いろいろと御示唆をいただければと思います。よろしくをお願いいたします。

それでは、最初に「エチプロール」について、事務局の方から御説明をお願いいたします。これは一度審議されていますので、追加のところを中心に御説明いただければと思います。よろしくをお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは説明させていただきます。

この「エチプロール」は平成17年11月29日に厚生労働省よりポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が告示されておりました、平成18年5月29日に施行されております。

今回魚介類への基準設定依頼と「だいず」及び「えだまめ」等への適用拡大申請がなさ

れておりまして、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。

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 に基づきまして、御説明をさせていただきます。

7 ページを御覧ください。

この「エチプロール」の概要が書かれています。

この「エチプロール」は殺虫剤でございます、その構造式につきましては、6. に示されているとおりでございます。

「開発の経緯」ですが、この「エチプロール」は 1994 年ローヌ・プーランアグロ社（現：バイエルクロックサイエンス社）により開発されたフェニルピラゾール系殺虫剤でございます。

作用機作としては、γ-アミノ酪酸作動性の神経伝達部位に作用することでありまして。今回は先ほども御説明させていただきましたとおり、農薬取締法に基づく適用拡大申請、「りんご」「えだまめ」「だいず」と魚介類への残留基準値の設定が申請されております。

先ほど座長の方から御説明がありましたが、評価書の 3 ページに戻っていただきますと、これまでの「審議の経緯」が書かれています。この剤につきましては、既に第 1 版関係として、2003 年 12 月 3 日と 2004 年 6 月 9 日に 2 回の審議をいただいております、この審議を経まして、ADI の評価を既にいただいております剤でございます。

したがって、今回は新たに申請者の方より提出がありましたデータについて説明させていただきます、その他必要な部分についても補足的に説明させていただきます。

それでは、各論の方を進めさせていただきますと思います。

8 ページ、こちらの方には「安全性に係る試験の概要」といたしまして農薬抄録（2007 年）を基に毒性に関する主な科学的知見を整理いたしております。各種運命試験については、エチプロールのフェニル環の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識した、 $^{14}\text{C}$ -エチプロールを用いてそれぞれ試験が実施されております。

まず最初に「1. 動物体内運命試験」でございます。こちらは単回投与分では  $^{14}\text{C}$ -エチプロールを 5mg、また、高用量としては 1,000 mg/kg 体重を強制的に経口投与いたしまして、試験が実施されております、反復投与群として非標識体を 14 日間連続投与した後に、 $^{14}\text{C}$ -エチプロールを 5 mg/kg 体重で単回投与してそれぞれ試験が実施されております。

まず「(1) 薬物動態」ですが、こちらは血中の放射能濃度の推移につきましては、下の表 1 に示されているとおりでございます。ここで事務局注として書かせていただきましたが、抄録の代謝の 15 ページの表について、 $T_{max}$  と  $C_{max}$  の計算方法について、申請者より 9 ページにございますような説明がなされております。

高用量の雄の  $T_{max}$  と  $C_{max}$  の値が、お手元の農薬抄録の代謝の 15 ページを御覧になっていただきますと、上の表 3 ですが、この表からですと、 $T_{max}$  が 24 時間、 $C_{max}$  が 38.7 と読めるかと思えます。

しかしながら、お手元の評価書(案)の方の雄の高用量のデータを見ますと、 $T_{max}$  で 33.6 で  $C_{max}$  が 41.7 となっております、この点について既に申請者の方から 9 ページに書かれているような回答をいただいております。

本試験におきましては、各群の動物 5 匹を供試して試験が実施されておまして、各個体ごとに  $T_{max}$  と  $C_{max}$  をそれぞれ求めた後に、各値の平均値を算出して、計算結果についてはその下の表に書かれているとおりでございますが、この表のうち平均値のみを抄録に記載しているという回答がございました。

血液中の濃度推移を示した抄録の表 3 では、各時点における 5 匹の平均値のみを記載しているために、この表 3 からは  $T_{max}$  と  $C_{max}$  が読み取れないというコメントでございます。

「(3) 体内分布」ですが、こちらは別紙でお配りさせていただいておりますが、玉井専門委員よりコメントがございまして、10 ページの表 2 の主な組織の残留放射能のところ、低用量単回の 8 時間後、高用量単回の 48 時間後のところに、それぞれ血漿中の濃度を加えて組織の移行と消失・蓄積を 48 時間後、もしくは 96 時間後と比較して評価する上でこの血漿中の濃度を加え方がいいというコメントをいただいておりますので、これは調査会が終了した後事務局の方で対応させていただきたいと思えます。

動物体内運命の方に関しましては、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。玉井専門委員、コメントいただいておりますが、付け加えることはありますか。

○ 玉井専門委員

今説明いただいたとおりで、全体としては問題ないんですが、今の体内分布のところ、結局、消失の速度で大体血漿中濃度が見積もれるということで 8 時間と 48 時間、あるいは 48 時間と 96 時間、そこはあった方がいいなと思いましたので、それを加えたらどうかと思いました。

ほかのところについては、特に問題ないと思いますので、これで結構かと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、次に進めたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 渡邊評価専門官

それでは 2 番の植物体内運命試験でございます。植物体内運命試験から 6 番の「作物等残留試験」までの各試験については、上路専門委員と白井専門委員より既に修文（案）をいただいておりますので、その部分については下線で示しておりますように、この評価書の方には反映させていただいております。

新たに申請者の方より提出のございました試験として、12 ページにございます (2) の湛水処理をした稲についても、データが新たに追加されてございます。

こちらの方を説明させていただきたいと思います。

こちらは<sup>14</sup>C-エチプロールを田面水に湛水処理いたしまして、試験が実施されております。

田面水に処理されたエチプロールは、根の部分より浸透移行して各部に分布しております。しかしながら、玄米における分布率は低いものでございました。残留放射能の主要成分としては、親化合物でございまして、主要代謝物としては B といったものが検出されております。

植物体内運命試験につきましては、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。白井専門委員、何かございますでしょうか。

○ 白井専門委員

特にはございませんが、前の (1) の試験と比べまして、ほとんど結果的には同じと思いますが、それと比べまして、検出された代謝物の数が増えております。それは代謝図というところで示されておりますが、ちょっと気になったのが、ニトリル基の加水分解という表現だったんですが、物の本によりますと、ニトリル基の加水分解ではカルボン酸ができるという記載がありましたので、しかも、抄録では多分 3 種類の表現を使っているんじゃないかと思いますが、CN が CONH<sub>2</sub>になるということで、水が加わったような形になっているので、私は加水反応の方がよろしいんじゃないかなと思ったんですが、御検討いただけるとありがたいと思います。

先ほど御説明ありましたように、代謝物の B が割と多く存在するという点が、後の土壤

の方での特徴もそのようになっていると思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、次の御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

15 ページの水中運命試験の方でございまして、「(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)」でございしますが、白井専門委員より御指摘がございまして、こちらは事務局の方でも確認しましたところ、恐らく抄録の間違いだと思われるので、この調査会が終了した後、申請者の方に問い合わせをするという形で対応させていただきたいと思います。

それでは、16 ページ「6. 作物等残留試験」でございまして。

こちらは今回適用拡大申請のございました「大豆」「えだまめ」「りんご」を用いてエチプロールと代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験がそれぞれ実施されております。

最高値等の結果については、第 1 版と結果が同じなので説明は割愛させていただきます。

白井専門委員の方より別紙 3 に書かれている剤型の略称の方で御指摘がございまして、この点については、事務局の方で確認して修正をいたしております。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」でございまして。

こちらはエチプロールの公共用水域における予測濃度である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す。

エチプロールの PEC は 1.7 ppb。BCF は試験魚種としてゼブラダニオを用いて算出された値でございしますが 10.2、これらの数値を用いて算出した魚介類における最大推定残留値は 0.087 ppm でございました。

今回適用拡大申請がございました作物及び魚介類を考慮して算出した推定摂取量につきましては、表 4 に示されているとおりでございます。

「7. 乳汁移行試験」でございしますが、こちらでも下線で示した部分のデータが新たに今回追加されております。

結果につきましては、乳汁への移行性は問題になるような結果になっておりません。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。白井専門委員、修文の方と略語の記載等はこれでよろしいでしょうか。

○ 白井専門委員

多分、抄録の中でもいろいろな使い方をしているように思いますが、従来このようになっていたように思いますので、結構だと思います。

ちょっとだけコメントさせていただきますと、新しい追加試験のところは、ここに記載されているとおりで結構かと思います。先ほども申しましたが、土壌中運命試験として、幾つかの代謝物が時間的に増えていくということで、例えば E とか D がかなり集積しているというのがわかります。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、次の一般薬理試験以降に進めたいと思います。

○ 渡邊評価専門官

それでは「8. 一般薬理試験」項目以降の説明をさせていただきます。主立った変更点と事務局注の部分を説明させていただきます。

21 ページでございます。こちらは 90 日間の亜急性毒性試験、イヌを用いた試験でございます。21 ページの 11 行目の下に書かせていただきました事務局注でございますが、第 1 版での評価については、無毒性量としては、雌雄とも 30 ppm と設定されていたのですが、これは雌雄を分けずに設定したということで、90 ppm の投与群の雌について、毒性所見が認められていないということで、当調査会の方針にしたがいまして、雌の無毒性量を 90 ppm に修正させていただいております。

毒性試験に関しましては、他には特にはないと思います。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。冒頭にもありましたが、既に審議されていますので、それともう一つは、追加の試験成績がないので、この辺は何ら問題ないと思います。

遺伝毒性も変わりはないですか。

○ 渡邊評価専門官

ないです。

○ 三枝座長

それでは「Ⅲ．食品健康影響評価」ということでよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは 29 ページでございます。「Ⅲ.食品健康影響評価」ということで書かせていただいております。

下線部分につきましては、今回追加のございましたデータについて、概要を新たに加筆させていただいた部分でございます。

30 ページ 16 行目に書かせていただきましたが、各種の毒性試験の結果からエチプロールの投与によって影響は主に肝臓に認められたということが特徴として挙げられるかと思えます。

ADI の方でございますが、こちらはウサギを用いた発生毒性試験の NOAEL が一番小さく 0.5 mg/kg 体重/日でございますので、安全係数 100 を用いて ADI として 0.005 mg/kg 体重/日ということを既に評価いただいております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

以上のような変更点があつて、実際に ADI には何ら影響はないというか変更はなかったんですが、このことに関して委員の方から何か御意見、コメントございますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

念のために確認すべきこととしては、この剤では *in vivo* の慢性発がんの試験で腫瘍が出てきている。例えばラットの場合では、甲状腺の腺腫が出ていますし、マウスについては、肝腫瘍が認められているというところがあつて、それにもかかわらず基本的に安全係数を 100 にするという話で、それは変異原性の試験のところはネガティブだったということに基づいているということ。

それから、発がん試験のところでは、幾つかのメカニズムに係る実験が行われているということ。その辺のところは確認しておいた方がいいのではないかと思います。毒性の先生方に御意見を伺った方がいいんじゃないでしょうか。

○ 三枝座長

松本専門委員、何かありますか。

○ 松本専門委員

今、鈴木調査会座長が言われた発がん性のメカニズムの話と、細かくは甲状腺の話なども出てくるんですが、その辺の追加の試験を私も見させていただきましたが、このまとめ

方で特に無理はないのではないかと私は思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

私も特段の意見はないんですが、廣瀬委員、何かございますか。

○ 廣瀬委員

もう既に議論されておりますので、特に意見はありません。

○ 三枝座長

ありがとうございました。どうぞ。

○ 白井専門委員

本質ではないんですが、質問のような形になるんですが、かなり E とか D とか集積があるんですが、例えば米ですと玄米中の濃度はかなり低い、親化合物より低いわけですが、一応植物の場合の活性体はどうかなというのが前から気になっていたんです、スルホンとかスルホキシドは、化合物の形によって違うかもしれないんですが、特に E は還元されてスルホンとかスルホキシドがないんですが、活性化というよりむしろ解毒活性の低下と考えられるんですが、動物の方はいかがですか。これは単に質問なんです、すみません。こんなところで質問していいかわからないんですが。

○ 鈴木調査会座長

よく理解できなかったの、何を答えればいいのか、もう少しわかりやすくお願いします。このデータをどう読むのということがあると、私もわかりやすいんですが。

○ 白井専門委員

代謝物の E とか D、かなり多いんですが、玄米中は少ないから問題にしないでいいということではあると思うんですが、動物の体内でそのような化合物の毒性というのは、どんなものかということ。特に問題ないということですか。

○ 三枝座長

19 ページに代謝物の急性経口毒性という試験をやっています、最大量を与えても症状及び死亡例なしということがありますから、これが 1 つの根拠にはなると思うんです。

○ 白井専門委員

すみません。よけいなことを言いました。

○ 鈴木調査会座長

E は動物体内でもできてくるし、今、座長言われたように、どちらも急性毒性がやっていますね。一応動物体内でできるものは原体を投与したときにとりあえず毒性の評価は

してあるという概念で仕事をしていると思います。

○ 白井専門委員

ありがとうございます。

○ 三枝座長

ほかに御意見なりコメントなりございますでしょうか。

ないようです。先ほど事務局から御説明ありましたように、新しいデータが加わったところですが、ADIには変更がないということで、当委員会としてもADIを御説明ありましたように、0.005 mg/kg 体重/日ということで決定したいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 三枝座長

結論としてそういうことになりました。

それでは、今後の進め方について御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

本日ADIの評価というか確認をいただいておりますので、これを審議結果(案)として農薬専門調査会の幹事会の方に報告させていただきます。

また農薬評価書(案)につきましては、本日御指摘のございました事項を踏まえまして、修正をさせていただきます。

以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。よろしくをお願いいたします。

引き続きまして、「ピロキロン」の方の審議に入りたいと思いますが、説明をいただく前に実は皆さんと議論していただきたい点がございます。

メールで鈴木調査会座長の方からコメントが委員、専門委員の皆さんに入ったと思うんですが、この「ピロキロン」の実験データというか、特に毒性の方なんですが、GLPに対応していないような古いデータがほとんどであるということがあります。

それと、抄録の方を御覧になっていただくとわかるんですが、かなりデータでぶれがあるという恐れもなきにしもあらずということがありまして、今、お米対象の剤であるということも勘案しますと、これをそのまま審議していかどうかということがありますので、その辺を最初にディスカッションしていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

例えば鈴木調査会座長から御指摘がありまして、私も抄録を当たってみたんですが、毒性試験に関しては、GLPに対応したものは、90日の亜急性神経毒性とイヌの1年間の慢

性毒性、この2点しかなかったわけです。

発がん性試験についても、影響はないと言っていますが、果たしてどうかという、これを根拠に審議できるかどうかというところで若干の疑問があったんですが、松本専門委員いかがですか。

○ 松本専門委員

実は私、直接出先から来たものですから、鈴木調査会座長のメールを確認できていないんです。ひょっとすると、今のお話とずれるかもしれませんが、見ていて、データと書いてあることとうまく合わないような部分もあったりして、その辺は私も気にはなっていました。確認できていないので、私は控えます。

○ 三枝座長

こういう20年以上前のデータで、これだけで審議していいのかどうかということで、見上委員長、御意見をいただけますでしょうか。

○ 見上委員長

これは魚介類だけですか。

○ 鈴木調査会座長

追加されたデータですか。そうです。

○ 見上委員長

どうして判断していいのか困りますね。

○ 三枝座長

もう一つは、20年前のやり方で考えますと、新しいガイドラインにのっとっていない部分もあるということなので、その辺も判断の中に入れていたいと思うんです。委員、専門委員の方から何か御意見を賜れますでしょうか。

○ 長尾委員

データを細かく見ていないんですが、GLPでないとだめと言われると、昔のものは非常に厳しいことになりますね。要するに使用経験は非常にあって、長く使われて、事故が起きてなければ、そう問題ないのかなと。

つまり、GLPであるかどうかということも大事は大事なんだけれども、使用経験ということで、特段問題があるのかですね。

○ 鈴木調査会座長

今、使用経験等、あるいは事故等がないからという話と、GLPの試験でないからと言って、全部が否定できないという話と、いろいろ大きな論点が出されたと思います。

これまでも確認部会の方で外国にしか登録がないような場合とか、国内で登録があってポジティブリストのためにしじみの問題で特に古い抄録が出てきた場合ということで、類似の議論はしてきました。

その中で今の後の方の GLP でないとだめなのかという話、それはやはりデータセットの質によるという話にはなっているんですが、一般的に non GLP のものを今の目で見ますと、データが不確かであるというのが多くて、大体は参考にしますくらいのところで残っているというのが多いんです。

特に短期の試験のところは non GLP で、長期の試験が比較的新しくて、仮に non GLP だとしても、データセットとしてはかなり整っているし、評価にも耐え得るという場合には、亜急性毒性的なものが仮に参考になったとしても、長期毒性の方で保障できるから、この際 ADI を決めてもいいんじゃないかという形で決めた事例はございます。

ただし、今回のように慢性毒性も含めてほとんどが non GLP で、なおかつデータを後でまた個々に見ていただきたいと思うんですが、あまり信用できないといったような場合には、これは過去の使用実績からといても、それでは国民の納得が得られないだろう。やはり平たく現在のガイドラインに適合するような形でデータをもう一度出し直してもらった方がいいんじゃないか。

それを決めておかないと、過去のガイドラインにしたがってやった成績を出してきて、それを全部認めろといったような話にもつながりかねない部分がありますから、これはやはり現在の目で我々は再評価をしているのであるという形の原則を、ここで貫く方がいいんだらうと思います。

いずれにしても、これは幹事会でもきちんと対応を取らなきゃいけないと思っはいるんですが、原則はそこだらうと。

今回はまだほかにも、代謝実験も非常に不備です。C<sub>max</sub>とか T<sub>max</sub>とか T<sub>1/2</sub>といったものは、実質的に計算できない状況になっています。144 時間くらいが一番最後の残留だけ測ってありまして、それで残留が非常に低いから蓄積性はないと言うんだけど、本当にそうか。中間の経過のところはどうなっているんだというところがちょっと不安になっていると思います。

そういうようなことからしますと、現在のガイドラインにしたがって、不備であればそれは補ってもらいましょうということになるんだらうと思います。

是非活発な御意見を出していただいて、今まで既に幾つかの不備があって、たった 2 つの試験しか信用できそうなものがない。つまり再現性までちゃんと当たれるデータという

点ではその 2 つしかないよということですから、慎重に扱う必要があると思います。

○ 見上委員長

実際にこの農薬は使われているんですか。

○ 都築課長補佐

ものすごくよく売れています。

○ 鈴木調査会座長

メラニンの合成阻害があつて、イモチ病に効くということで、他の農薬と合わせながら相当大量に売られています。ということは、逆に言うとそれだけ大量のものが世の中に出回っているわけですから、きちんとした安全性評価をしていく必要があるという議論もできるんじゃないか。

ちょっと下世話な話をすれば、それだけ利益を上げている部分であるのならば、安全というところにもう少し還元していただいてもいいだろうし、そのことで会社がつぶれることはないだろうと思います。

○ 見上委員長

実際問題として、会社でデータを持っていないですかね。一番気になるのは、不幸にしてしじみに入ったときに、それでしじみが売れなくなったら、結局しじみで生計を立てている人たちがぶつけどころがなくなる。その辺がどのくらい汚染されているかというのもある程度わからなければならぬ。多分、それだけの会社であれば、データは聞けば出てくるような感じもしないこともないんだが、それが 20 年前と全然変わってないんでしょうかね。

○ 鈴木調査会座長

事務局の方からお話しいただいた方がいいのかもしれないんですが、水田で使われる農薬というのは、外国で登録を取るということがあつても非常に限られていますし、ほとんど取れてない。外国で登録を取る場合には、各国でそれなりの要求がありますから、データが更新されていくんですが、日本の国内でしか使われていないという剤については、一旦登録が終わって ADI が決まってしまうと、本当に手がついてないという状況が現にあるんです。この剤などもそういう状況だと思います。

ですから、今回しじみの問題が急に浮上したものですから、恐らく申請者としてはそういう問題がなければもっと後で審議するはずだと勝手に思っていたと思うんですが、その間にデータを取ろうという機運もなかったわけではないと思うんですが、急に浮上しましたから、対応ができていないんです。実際にデータがないんです。

○ 三枝座長

事務局の方から何かありますか。

○ 都築課長補佐

まず動物代謝のところ、血中の動態が全然わからないという状況がございまして、評価書を執筆する段階で、この辺のところだけでもデータはないでしょうかということで申請者に問い合わせをいたしました。本日別紙で1枚付けさせていただいているんですが、 $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、それから  $T_{1/2}$  くらいは出ませんかということをお伺いいたしましたところ、データがありません、追加試験は実施しておりませんという回答をいただいております。

○ 廣瀬委員

そういう大きな問題があるということは、今まで知らされていなかったんです。この席で急にこれだけの評価書を見せられて、どうしたらいいと言われても、答えようがないです。そういう問題があるときは、前もって言うておいてほしいと思います。これは恐らく事務局の方に言うべきことだと思います。

今、データを見たら、やはり GLP の試験というのは、非常に少ない。それとイヌの 90 日の試験がないということもありますし、ラットの 90 日はあまり聞いたことがないような試験機関でやっています。

ただ、以前にもこういうことがありましたが、non GLP だから評価できないということではなくて、やはり試験の内容を見ないと判断できないと思うんです。

したがって、我々こういうものが来た場合に、できれば各試験どういう問題があるかということをもっと事務局の方からでも教えていただければ、それなりの対応はできると思いますので、今後そういうような方向でいってほしいなと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

○ 鈴木調査会座長

そういう話というのも何回か議論いたしました。この評価書（案）のところの書き方も前は何年の試験であるとか、GLP 適合か非適合かということをもっと書かずに書いていたんですが、このところそういう話を全部書きましようという話にしてきているところがあります。

今回の不幸にしてその辺りのところが評価書（案）に反映されていないんですが、一応過去の審議の経過の中で、今、廣瀬委員が言われたようなことがわかるようにしましょ

うという申し合わせみたいなものはありました。念のために申し添えておきます。

○ 長尾委員

この中で実際にデータがパブリケーションされているものはあるんですか。ジャーナルに出ているものとかです。

○ 都築課長補佐

恐らくないと思います。

○ 長尾委員

医薬品で古いものは、私も薬をやっていましたが、パブリッシュすることになっていたから、GLPでなくても、それなりのクオリティーだったんだけど、全くインハウスのデータなんですかね。

○ 都築課長補佐

農薬と医薬品が大分状況が違うのは、農薬はジェネリック市場というのが非常に小さいんです。こういった毒性の試験結果なども企業の知的財産として特許が切れた後もずっと保有し続けられる。極力パブリッシュしたくないという状況がございます。そういったことも影響しているのかもしれない。

○ 長尾委員

結局医薬品も知的財産の方でパブリッシュしないことになっている。プロメーカーが Nagao et al. というので出して、なにこれはというのは結構あったんです。今はそういうことにはなっていません。要するに、具体的にどのデータ、つまり GLP か non GLP かではなくて、この資料が使えるか使えないかということははっきりできるのですか。それができなければ、GLP か non GLP かということではなくて、このデータは不十分であるというのはいいと思います。まずそっちが先だと思います。時間経過があるもので、まだ使われているのは幾らでもあるわけだから、non GLP だからではなくて、具体的に何が問題とか、体を成していないというか、それだったらよいです。

○ 廣瀬委員

その点を知りたいですね。例えば 90 日試験であれば何が問題になっているので評価できないか。2 年間の試験でもどのデータが足りないのか。そういうところをまずはっきりさせてほしいと思います。

○ 鈴木調査会座長

お二人から non GLP だという形だけではなくて、具体的にどこが不足しているのかということを知りたいと。長尾委員の方からは、恐らく学術雑誌に出してあれば、

その分バリデートされているんじゃないかという意味合いでの御発言ではないかと思えますし、廣瀬委員からは何かもっと資料はないかという意味合いだったと思います。

いずれにしても、確認評価部会で海外評価書とか抄録だけ、そういった程度の二次資料的なもので評価しましょうというのが原則ではあるんですが、今出てきたような疑問が出た場合、つまり生データを見ないとわからないじゃないかという疑問が出た場合には、そういうデータの提出を要求できるというふうに扱っております。

今回の場合も、原則的に言えば、non GLP のものも含めて、特に「ピロキロン」の場合は国内登録ですし、農薬抄録があるということは生データがあるということですから、それらの提出を求めるという話をすれば、皆さんの目を見て、これはだめだと、これだったらいじゃないかという話はできると思います。それが原則だと思います。

通常 GLP でという話であれば、その辺のところはちゃんとバリデートされる話がありますから、割と楽なんですけど、non GLP のところは大変に読みづらいデータになると思うし、その辺のところ委員、専門委員の皆様の審議を経て、これはだめだということが比較的早く結論が出れば、新しくデータを求めるという結論に向かって動くこともできるんじゃないかなと思います。

都築課長補佐、今私が言ったことで間違っているといけなから追加してもらえますか。

○ 都築課長補佐

廣瀬委員がおっしゃった御趣旨は、恐らく一つ一つの試験について、GLP かどうかという表面的なことではなくて、データをその抄録上でもいいんで、見て、使えるデータなのかどうかというところを確認したいというお話だったと思うんです。例えば一例として、イヌの 35 日間の試験、抄録の t-24 ページと 25 ページに書かれているんですが、1976 年チバガイギーの研究所で行われた試験でございます。投与が 100 ppm、1,000 ppm、10,000 ppm で行われていて、これを見ると、影響なし、影響なし、影響なしというのがずらっと並んでいて、2 ページで資料が終わってしまっているんです。これで影響ないんですねということで終わらせていいかということかと思うんです。

この手のデータがこの剤については多くて、本当にこれで判断していいのかなというところが心配になったということがございます。

○ 三枝座長

今御説明ありましたが、実は私もそういう印象が強いんです。今の説明では、例えば対照群を含めた全群で散発的に下痢が観察されたというのがあって、これは大丈夫なのかという心配がまず先に立ってしまうのと、ほかの実験でも有意差はあったが、用量との相関

がないとか、判断基準はよくわからないけれども、投与による影響ではないんじゃないかという表現が比較的に見られたような気がするんです。

ですから、実験のクオリティーそのものが若干心配であるということは、この抄録からもうかがい知ることができるような気がするんです。

○ 長尾委員

85年に農薬登録されている。そのときの資料というのはあるんですか。それはここに入っているんですか。

○ 都築課長補佐

そのときに使われた資料、データがこのセットです。その後追加されたデータも若干ございます。

○ 長尾委員

そのときのディスカッションの記録とか、そういうのはないんですか。

○ 都築課長補佐

安評の議事録みたいなものは本当に存在しないんです。厚生労働省は一定期間を過ぎた行政文書はルールに従って廃棄するというのを忠実にやっておりますので、なかなかその辺のところがつかみにくいです。

○ 鈴木調査会座長

実際にここで旧安評にいたのは廣瀬委員と私だけですかね。

○ 廣瀬委員

安評ではやっているんですか。

○ 鈴木調査会座長

これは85年ですから、先生といたときには全然やっていないです。私は95年から委員をやりました。その時点でも、例えば審議経過とか記録とかというのは、本当に担当の係官が書いたメモ書き程度のものしかございませんでした。私が入ってから後、議事録をつくるようになったり、いろいろしたんですが、それは公開されていません。

実質的な審議は審議概要として厚生労働省のホームページに載っているんですが、これまた数行のものでしかありません。

食品衛生調査会の農薬部会、残留部会等の審議経過というのも一応ホームページに載っていますが、こんな古い話のものは一切ありません。ですから、うかがい知るべくもありませんという状況です。

○ 三枝座長

見上委員長お願いします。

○ 見上委員長

農薬自身のことではなくて、しじみのことなんですけど、しじみからこのものが検出されて、特にこれが問題になっているということはあるんですか。

○ 都築課長補佐

過去いろんなところで一斉分析でたくさんの農薬を分析しているようですが、この剤は一回も検出されておられません。

○ 見上委員長

そうしたら、今、鈴木調査会座長もおっしゃったように、資料をもう少し集めるように言うのが筋のような気がします。ただ、どんどん出て、しじみを獲っている人たちが生活できないようだったら、いろいろ問題が起きると思ったんですが、ないようだったら、やはりデータを集めるように言ったらいかがですかね。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

しじみのことについては、ここでペンディングにすると、0.01 ppm という形の基準でリスクマネジメントされることになります。今の都築課長補佐のお話からだ、検出されていないということですから、それで十分対応できるんじゃないかなと。

したがって、時間をかけて審議する方がいいのかなと思います。

○ 三枝座長

廣瀬委員、長尾委員、何かございますか。

○ 廣瀬委員

今のイヌの試験だけを見ても、試験期間が35日間で、1群、雌雄各2匹と、今のガイドラインには当てはまらないですし、26ページを見ると、90日試験のことが書かれておまして、結局これは試験をやっていないんです。35日間の試験と52週間の試験から90日試験のことを考察しているという、普通ではあり得ないようなことがなされておられますので、ガイドライン的にはイヌの試験だけでもかなり逸脱しているんじゃないかなと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 長尾委員

要するに、どれが足りないというような条件を出すのか、それとも今の基準に合うようなものをそろえないとやらないというレベルまでいくのか、それはありますか。

○ 鈴木調査会座長

2通りの出し方があると思います。現行のガイドラインにしたがって、不足しているデータを追加することというコメントを出すというのが1つ。

ここで一応我々が見た上でこの試験は使えるが、この試験は使えないから現行ガイドラインの中で比較して、具体的にこの試験、この試験、この試験を実施すべしというふうに出す場合と両方が考えられると思います。作業量とかいろんなことでどっちが楽かなというのを考えたり、もし最初のようなおおくりの話でやった場合に、多分申請者としては、こちらが十分に審議していないからということを見越して言うんでしょうが、過去のこの試験は使えるんじゃないかという理由書を上げて、出てくる話はあるんじゃないかとは思いますが。そのときにもう一度判断して、やり直してくれとするか、その辺のところをどっちで対応するのがいいのかなと、ちょっと悩んでいます、何かサゼスションがあればと思います。

○ 長尾委員

このレベルだとフルセットでやり直さないといけないに近くなりますかね。何か一つ二つという感じではなさそうですね。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今、長尾委員からの御発言がありましたが、いかがでしょうか。フルセットのやり直しの方が妥当のような気もいたしますが、委員、専門委員の先生方で何か御意見ございませんでしょうか。

○ 白井専門委員

土壌試験は比較的 GLP でやられていると思います。そういうのは GLP 対応の結果が出ているからいいというか、それとも今は毒性だから、毒性についてのということでしょうか。

○ 三枝座長

先生が御覧になって、土壌中の吸着試験等でも問題があればそれもとと思います。

○ 白井専門委員

問題があるとしたら、半減期がかなり長いというのが全体としていろいろな知見から出ているように思います。

○ 三枝座長

それをもうちょっと明確にした方がいいと。

○ 白井専門委員

そういう結果になっているから、この点はよろしいんじゃないか。やり直せというのは、こちらからはないです。ただ、会社の方で今までのをやり直してもいいという判断になるかもしれません。

○ 三枝座長

玉井専門委員、動物代謝の方はいかがですか。

○ 玉井専門委員

私は特に問題ないという発言をさせていただいたんですが、そのときにはこの資料に基づいた評価書たたき台としてはこれでいいかなと思ったんですが、今のお話はあまり認識してなかったの、そうやって見ると、別途いただいた資料ですが、これを見ましても、書いてある内容は動態試験としては不十分というか、毒性に基づいた半減期はどうか書いてあったりするし、ちょっと逆かなという気はするんですが、不十分だということは間違いないと思います。

組織蓄積性というか、体内分布について、6日後の組織中濃度を測っているんですが、排泄では6日後ではほぼ100%出ているんです。この状況での組織の蓄積性を見ても、ちょっと意味としてはおかしいかなという気はします。

データに基づいて書けばこうなってしまんですが、このデータの信頼性というか、動態試験としては不十分だとは思っています。

○ 鈴木調査会座長

質問なんです、植物代謝、土壌代謝等々に関しての成績を見ると、比較的新しい試験が多いですね。2004年とか2006年とかいう話のものもちろほら見えてきている。あるいは1998年という話もあって、この辺は動物代謝と比べると少しはましなのかなと思うところがあるんですが、その辺はいかがでしょうか。特に代謝物の同定とか、そういうところの問題で大体押さえられているよという印象なのか、いや、これはまだ全然ずさんだという話なのか、その辺いかがでしょうか。

○ 白井専門委員

私の印象では、土壌中の運命試験というのはGLPで、結論的にも妥当なような気はするんですが、そのほかGLPになっていないものもあるんですけれども、具体的な分解物の同定とかが、かなり未同定のものが多かったようです。

例えば、水稻の体内代謝で、Jとその配糖体というのが50%ぐらいあるというんです

けれども、その J についてはまだ推定と書いてあるんですね。それだけたくさんあるのが推定だと、ちょっとまずいというか、どうでしょうかという気はするんです。

○ 鈴木調査会座長

稲の場合のところは、とりあえず人間が食べることになる、稲の粒、要するに、穀粒のところはどれだけあるかということになるので、恐らくイモチ病の対策としてまかれた話のところ、浸透性がすごく強くてということであれば、ちょっと心配しなければいけないと思うんですが、その辺が読み取れるようなデータがあれば、多少は判断できるのかなと思います、いかがでしょうか。

○ 白井専門委員

確かに、この J というのは、必ずしも安定でないのかもしれないんですけども、そういうわけで完全に構造が決まっていないとか、ただ、推定されている経路から見ると、そんなにおかしくはないのではないかという気がしています。

○ 鈴木調査会座長

その辺が、動物代謝の方は、先ほどからいろいろお話があるんですけども、あからさまに手抜きだと思うんです。だから、これはきっちりやってもらえないと思うんです。植物代謝の方が、もう少し特定のものを追いかけるということであれば、それでもいいのかなとは思っているんです。

フルセットのデータと言った場合に、恐らく意識しているのは毒性の方のフルセットという意味だと思っているものですから、それで代謝の先生方に印象を伺っているんです。

○ 白井専門委員

わかりました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。中澤専門委員、この薬理の方は比較的新しいデータなんですけれども、83年のがありますが、2000年のデータがほとんどということで、これはいかがでしょうか。

○ 中澤専門委員

確かに、2000年の方の試験は、かなり適切にやられていると思います。ただ、1個、血液の一番最後の溶血で、100で溶血性が見られたけれども、これは有意差がなしということで、影響量を100未満としているんですが、ここら辺はちょっと微妙なところなんですけれども、これも有意差がなかったということで、無影響と考えれば、割と納得のできる内容かなという気はします。

○ 三枝座長

松本専門委員、毒性の方はいかがでしょうか。

○ 松本専門委員

今までも出ましたけれども、例えば、イヌで2例しかないとか、そういうのがあるし、あまり細かいことをこの場で申し上げるのもどうかと思うんですけれども、データを見ていくと、やはりコントロールが悪いから、みんな有意差がついたんじゃないかなという部分も散見されるんですね。

あと、せっかく慢性で2年間もやっているのに病理所見がものすごく少ない。もっとあってもいいはずではないかと。その辺のところがあって、GLP、non GLPという言葉の問題だけではなくて、例えば、試験を外してしまうと、かなりプアーな試験の構成になってしまうのかなというふうには思いました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。佐々木専門委員、遺伝毒性の方はいかがでしょうか。

○ 佐々木専門委員

比較的新しいデータもありますけれども、むしろ古いデータの方が大丈夫かなという感じがします。

例えば抄録 t-79 の染色体異常試験、これは89年でGLPなんですけれども、この表を見るとよくわからないんです。だから、何をもちいてこれを陰性と判断しているかは読めないんです。

つまり、なぜかと言いますと、この表を御覧いただきますと、異常を有する細胞の数とあります。そして、特定型としてと a、b、c、d、e、f、g、h、i とあります。それぞれ下に何か書いてありますけれども、これ以上わからないんです。つまり、染色体の異常というのは1つの細胞にいろいろなタイプが幾つも出るケースもあります。あるいは1つしか出ないケースもあります。何でもいから異常を持っている細胞の数は出ていないんです。それで普通判断するんです。ですから、これではよくわからないという感じがします。この表をまとめ直してほしいというところです。

それからちなみに、t-80 のテーブルですけれども、明らかに間違いが1か所、薬物の行の一番上が DMSO でその下が検体、マイトマイシン C、また、DMSO 検体、マイトマイシン C とあります。2番目のマイトマイシン C は違っています。文章から見ると、シクロフォスファミドの感じですか。つまり S9 でマイトマイシン C、これを陽性対照では使いません。ですから、この表を直していただきたい。GLP でやっている割にはちょっとお粗末

過ぎるのではないかという感じがします。

t-77 は Ames ですけれども、82 年というと、たしか GLP 以前です。ですけれども、これは大丈夫。データの間違いはないかなという感じがします。確かに GLP 以前です。

だから、染色体異常にしても GLP にしてはちょっとまとめ方がおかしいのではないかなという感じがします。陰性と言われるんですが、この量では、本当に陰性かどうかちょっと判断がつかないです。

小核はいいかと思って見ていたんですけれども、ひょっとしたら間違いかなと思うんです。t-82 ページ、これも間違いだと思うんですけれども、MNPCE %とあります。これはパーミリの間違いだと思います。パーミリではないかと思います。

その横の PC/(PCE+NCE) %、これはいいと思うんです。だから、MNPCE %これが多分、パーミリだと思います。もし、%であって、溶媒対照 0.5 であれば、とてもではないがこれは陽性だと思います。そのぐらいの値ですね。

○ 鈴木調査会座長

下のト書きでパーミリと書いてあるようです。

○ 佐々木専門委員

そうなんです。多分そうだと思いますけれども。GLP にしてはちょっとお粗末過ぎませんかという感じがします。

○ 三枝座長

ありがとうございました。専門家の先生方に伺っても、いろいろと問題があるのではないかなという御意見がありますので、これは事務局の方から申請者の方に、こういう意見が出て、すべて見直してほしいと。特に毒性の方を見直してほしいということを連絡していただけますでしょうか。

○ 都築課長補佐

わかりました。ただ、1 年間のイヌの慢性毒性試験、これは 1989 年に GLP 対応でやられているんですけれども、これはやり直しは必要ないと考えてよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

大丈夫でしょう。

それと念のために付け加えると、今の佐々木専門委員と同じなんですが、急性毒性について言うと、これも古い方のデータの方が具合がいい点があります。ですから、そちらはやり直さなくてもいいのではないかと思います。限界よりも高い 5,000 mg/kg で取っているし、経皮などあるし、多段階の用量で、きちんと LD<sub>50</sub>と 95 %信頼限界が出してある

ので、今よりはかえって精度が高いです。そこら辺は抜いてもいいんじゃないでしょうかね。

○ 都築課長補佐

それでは、ちょっと整理させていただきますけれども、やり直しを求めるのは、動物体内運命試験と、植物に関しては現行のデータで OK です。

土壌中運命試験についても問題ない。

水中運命試験についても問題がない。

土壌残留試験はちょっと土壌中半減期が長いという懸念はあるけれども、やり直しは必要ない。

作物残留試験も問題ない。

乳汁移行試験も問題がない。

一般薬理試験も評価は可能である。

急性毒性試験も問題ない。

眼・皮膚刺激性・感作性、こちらも問題ないと考えてよろしいでしょうか。

毒性試験の方に参りまして、亜急性毒性試験の（1）は、評価が難しい。それから（2）も難しい。

（3）は評価できる。

12の（1）は評価できる。

（2）は病理所見が少ない等の問題があって、できたらやり直しをお願いしたい。

（3）も、やり直しをお願いしたい。

13の（1）2世代繁殖試験も評価できない。（2）の発生毒性試験も評価ができない。遺伝毒性については、現行のデータで、抄録のまとめをしっかりとやり直しをしていただきたいというお願いですかね。

○ 佐々木専門委員

染色体異常試験であれば、GLPであれば生データがあるはずですから、まとめ直しができるはずだと思います。だから、テーブルのリバイスです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、今、都築課長補佐の方から整理していただいたところを申請者の方に連絡していただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

ですから、本日は、これの評価はできないということで、終わらせていただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、その他の議題として、今後の予定だけ御紹介をさせていただきたいと思えます。

来週水曜日に第33回幹事会と、それから第10回確認評価第三部会、来年に移りまして、1月18日に第34回幹事会と第18回総合評価第二部会、1月28日に第11回確認評価第三部会を予定しております。

次回の本部会につきましては、1月25日を予定しておりますので、よろしく願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。ほかに何かございますでしょうか。

○ 玉井専門委員

時間がありそうなので1つ。

言葉だけの問題なんですけれども、動物体内運命試験のところで、例えば、今日の「エチプロール」の8ページなんですけれども、「1. 動物体内運命試験」「(1) 薬物動態」と書いてあるんですけれども、「薬物動態」という言葉がどうしてもなじめないんです。薬物動態というのは、吸収も分布も代謝も排泄も全部含めて普通言うので、この言葉が、例えば血漿中濃度推移とか、ガイドラインで言えば、吸収とか、そちらの方がいいかなと思うんです。これはほかのところはどうされているのかわからないんですけれども、前から少し気になったんです。これをちょっと考えていただいたらどうか。普通薬物動態は全部を示すということです。ちょっと時間があつたので言わせていただきました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。その辺を事務局の方で少し検討していただけますか。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

ほかに何かございますでしょうか。よろしいですか。

ないようですから、では、本日はこれで終わりにしたいと思います。

どうもありがとうございました。