

食 品 安 全 委 員 会    農 薬 専 門 調 査 会  
評 価 第 三 部 会  
第 13 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成23年12月21日（水）      13：59～17：13
  
2. 場所 食品安全委員会 中会議室
  
3. 議事
  - (1) 農薬（ジクロベニル及びトリシクラゾール）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)  
三枝座長、納屋副座長、石井専門委員、臼井専門委員、川合専門委員、  
佐々木専門委員、高木専門委員、八田専門委員、増村専門委員
  - (食品安全委員会委員)  
小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員
  - (事務局)  
栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、  
横山専門官、河野技術参与、進藤技術参与、工藤係長、南係長
  
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 ジクロベニル農薬評価書（案）（非公表）
  - 資料3 トリシクラゾール農薬評価書（案）（非公表）
  - 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
  - 机上配布資料1 ジクロベニル抄録差し替え部分（前回配布と同じもの）
  - 参考資料1 フルオピコリド農薬評価書（第2版）
  
6. 議事内容
  - 堀部課長補佐  
少し早いようでございますけれども、当初より御出席いただける先生方は全員おそろい  
でございますので、ただ今から第13回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。  
本日は、評価第三部会の専門委員の先生方 9 名に御出席をいただく予定でございます  
が、先ほど佐々木先生から御連絡いただきまして、30 分ほど遅れて到着されるというこ

とでございますので、あらかじめ御報告申し上げます。それから、食品安全委員会からは4名の委員が出席をされております。

それでは、以後の進行、三枝先生、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

それでは、本日もよろしくお願いいたします。

本日はジクロベニル及びトリシクラゾールの健康評価について審議したいと思います。

あらかじめ御連絡してありますけれども、本日もクローズドの会ということで進行させていただきます。

それでは、まず資料の確認を事務局からお願いします。

○ 堀部課長補佐

お手元資料確認をお願いいたします。

いつものとおりでございますが、本日の議事次第、座席表、それから専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料1といたしまして専門調査会での審議状況の一覧表、それから資料2といたしましてジクロベニルの評価書(案)のたたき台、資料3といたしましてトリシクラゾールの評価書(案)たたき台、資料4は振り分けの際に用いました論点整理のペーパー。

それから、机上配布資料でございますが、これはジクロベニルの抄録の差し替え部分でございます。すみません、本来であれば、前回審議の際に差し替えとして机上配布させていただいたもので、今回の御審議までの間に抄録の差し替えをさせるべきところだったのですが、事務局のミスにより指示が伝わっておりませんでしたので、抄録の差し替えが間に合いませんでした。念のために机上配布資料として再度配布をさせていただいております。なお、この内容につきましては、修正部分はすべて評価書の中では修正が終了しておりますので、あらかじめ御了承いただければと思っております。

それから、参考資料といたしまして、前回もつけておりましたけれども、フルオピコリドの農薬評価書、既にもう答申が返っているものでございますが、こちらをつけさせていただいております。

以上でございます。配布資料等の不足がございましたら事務局までお申しつけください。

○ 三枝座長

皆様、資料はよろしいでしょうか。

川合先生、よろしいですか。

では、確認ができましたら審議に入りたいと思います。

本日は、最初にジクロベニル、これは先月の委員会で審議未了となった分でございます。ほとんどのデータは皆さんと議論し終えまして、最後の食品健康影響評価のところで、一つの問題としまして代謝物を含めるかどうかということで議論が終わっておりません。ですから、その点から議論に入りたいと思います。

それで、概要としましては――じゃ、事務局のほうから。

○ 堀部課長補佐

まず、審議の中身に進みます前に事務局から 1 点だけ御報告とおわびがございます。

今日は、冒頭からおわびばかりで恐縮なのですが、ジクロベニルの評価書（案）の中で幾つか前回の御審議のときに抄録修正要求事項という形でおまとめをいただいたものがございますが、前回審議の最後に、これについて審議未了の段階で申請者側に対して確認の行為をとるかどうかということをお私、先生方に御確認するのを失念しておりました。従来ですと、結論が出るまでの間は申請者側に対して要求事項を出さないような形で取り扱いをしておりましたものですから、今回も取り扱いを決めていただかず最後審議を終了させてしまったもので、申請者側に対して今のところは要求事項に関して何らアクションを事務局から起こしておりません。したがって、確認事項はまだ今のところ残ったままにはなっております。

ただ、前回の審議を振り返りますと、その確認事項が残ったままでも ADI の設定には入れるという御結論をいただき、ADI の設定をしていただいた後、申請者側に確認事項を全部詰めて、評価書をきちんと最後整えるという手はずを踏みましょうという御議論だったというふうに理解をしております。1 月あったのですから、何らかのアクションを起こしてもよかったというふうに今私のほうは反省はしておるところでございますが、前回の御審議の結果、そういうふうな取り扱いを御決定いただいたということをお踏まえまして、今後、事務局としてはこのようなことのないように進めさせていただきたいと思っておりますけれども、本日、先ほど座長からもございましたが、食品健康影響評価の御審議をいただければと思っております。よろしく願いいたします。

○ 三枝座長

それでは、横山さんのほうから説明していただけますか。

○ 横山専門官

よろしく願いいたします。

ジクロベニルは殺菌剤で、1963 年に国内で農薬登録がされております。今回、魚介類の基準値設定要請がなされています。また、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って、2010 年 9 月に厚生労働大臣から意見聴取されたものでございます。

先生、恐れ入ります、前回の御審議いただいた部分、植物代謝から簡単に概要を御説明するのが、それでよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

よろしく願いします。

○ 堀部課長補佐

そうしたら、ふだんと少し違いますけれども、動物から環境まで一遍にいってしまうとかいような形をとらせていただくと、時間の短縮にはなると思うのですが、どうでしょうか。先生方の御意見を出していただきやすいように御判断をいただければと思

ますが。

○ 三枝座長

皆さん、審議の過程はよく覚えてられると思うので、最終的なところに直に進んでもいいと思うのですけれども、先生方、いかがでしょうか。

まず最初に議論していただきたいのは、代謝物を評価対象に含めるかどうかということで、そのことについて説明を願えますか。

○ 横山専門官

それでは、45 ページの食品健康影響評価のところ動物代謝ですとか植物代謝で見られた代謝物についての説明などございますので、こちらを御説明させていただきます。

45 ページ、3 行目からになります。標識したジクロベニルのラットなどの動物体内運命試験の結果、主な排泄経路は尿中で、尿中排泄率から推定される吸収率は、少なくともラットで 40～56%、ウサギで 72～83%というものでありました。動物の尿・糞における主要代謝物としては B というものが検出されております。そのほか C、F 及びグルクロニド、メルカプツール酸などの抱合体が認められております。主要代謝経路はベンゼン環の水酸化と考えられております。

続きまして、植物体内運命試験なのですけれども、親化合物のほか、主要代謝物として B 及び微量の C などが検出されて、抱合体の存在も認められております。一方、ぶどう及びりんごにおいては、果実部へ移行した放射能は少量ではございましたが、その大部分が代謝物 E——こちらがフルオピコリドとの共通代謝物になります BAM というものです——、こちらがぶどうでは 75.9%TRR、りんごでは 56.5%TRR として検出されております。

ジクロベニル及び代謝物 E を分析対象とした作物残留試験が実施されておりました、ジクロベニル及び代謝物 E の両方とも可食部においては定量限界未満でありました。最大残留値は稲わらのほうで認められておりました、0.006 mg/kg 及び 0.036 mg/kg でした。また、魚介類におけるジクロベニルの最大残留値も推定しておりました、0.048 mg/kg となっております。

まず、ここまでとなっております、代謝物 E は植物中で認められているのですけれども、その検出割合は高いのですが、作物残留試験のほうで可食部では未検出という結果になっております。

ここまで説明させていただきます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

問題は波線の部分だと思うのですけれども、植物の運命試験で「果実部への移行した放射能は少量であったが」という。ただ、その少量の中での割合が 75%とか 56%というふうに率としては高かったということで、これが一番問題になると思います。

それと、もう一つの観点からしますと、植物での残留はほとんどなかったということが

あると思うのですけれども、これによって E の取り扱いを、これは規制対象にするかどうかというか、ヒトが食べて本当に影響があるかどうかということで御議論いただきたいと思うのですけれども、まず石井先生、いかがでしょうか。

○ 石井専門委員

これは、親化合物はほとんど、もともと作物自体に直接散布するものじゃないので、残るということはまずない。ところが、土に落ちたものが変化して、今で言う E というのですが、BAM と言っているものになって、それが植物に吸収されて検出されているということで、じゃあ親化合物が ND、要するに検出限界以下の場合、それだけで残留基準をつくってしまうと、ほとんど基準があってもないようなものになってしまうのですね。

代謝物の場合にどういうものが出るか、実際に作物残留試験でどこまでやっていたか。後ろに取りまとめがあったのですが、この抄録中にも書いてあったと思うのですけれども、若干——全く出ませんでしたかしら。どこかでですね……。わらなんかは出るのですね。例えば、小麦のわらでは検出限界ぎりぎりのところですが、多少は出るとか、あとは牧草なんかで出るものなのですね。そういうところでも出る可能性があるのと、あとは、これは日本なしでは 0.089 とか 0.1 に近い数字が出ているのですね、BAM というやつが。だから、出ても非常に低いことは低いのですが。あと、みかんも多少。出ても非常に低いことは低いのですね。

だから、通常こういう場合は、代謝物として普通は親よりも残っていますので、量が少ないから無視するという、そういう考え方もあることはあるのですけれども、どちらがいいかなのですよね。これ、恐らくこの数値から見ると、果物なんかは多少やっぱり 0.1 ppm 前後出ることがあるようだというところから見ると、基準値はやっぱり設定せざるを得ない。多分、0.01 以上、いわゆる今の厚生労働省の考え方では、0.01 ppm 以上あるものについては何らかの要するに規制対象にしておるようですので、やっぱりこれは多分無視できないだろうと。実際にじゃあ暴露するかというと、恐らくほとんど暴露というのはないだろうと思うのです。この薬自身がそんなに広く使われている薬ではないという——使用量から見てもですね。ですが、一般的に広く普通に使われるのだと考えて規制値というのはつくられているようですので、やっぱりこれは DBN の、ジクロベニルの基準値の中に親化合物とこの代謝物 E を入れてつくったほうがいいのではないかと。

そのときに実はフルオピコリドが関係してくるのがちょっと話をややこしくするのですね。フルオピコリドの代謝物にこの同じ化合物が出てくるところで、物事をややこしくしてしまっているのです。この DBN というのと代謝物 E というのとフルオピコリドとこの 3 つの毒性を比較したときに、どうやらこの中で一番強いのが、どうもこの代謝物のほうが強いのかなと。既にこのフルオピコリドに関しましては委員会では評価されておりますので、その評価そのものにどうこうということではないのですが、この 2 つの農薬の基準をつくるときに、代謝物が共通しているところで、じゃあどういうふうにつくったらいいのか、そこなのですね。

私としては、やっぱり両方絡んできますと、どちらの農薬を使ったのかがわからないので、要するに履歴がはっきりしない場合に、じゃあどういうふうにして基準をつくっていくのかと、どうやって規制をしていくのかということを考えなきゃいけないのですけれども、やっぱり履歴がわからない以上は、この代謝物が両方から出る可能性があるならば、独立した基準をつくるのが一番すっきりしていていいと。実際に暴露するかどうかというよりも、いわゆる行政的な取り締まりの観点からいくと、どちらが出たのかということを探るよりは、初めからこの化合物はこの化合物でこの濃度以下にしましょうというふうに決めてしまったほうが簡単だろうというふうに思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今のお話からすると、ジクロベニルあるいは DBN ですか、これは全く別物として考えて、それでそれぞれを決めたほうがいいということになると思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 石井専門委員

そうですね。DBN、ジクロベニルはジクロベニルとして、親化合物で一応評価して基準を決めると。それから、代謝物は両方にまたがっているから、代謝物も独立したものとして決めると。フルオピコリドの場合が問題になっているのですね、そうなりますと。フルオピコリドはフルオピコリドで決まっていますので、フルオピコリドに対してこの代謝物はどういうふうな取り扱いをされたかということに関係してくるのですね。

○ 三枝座長

ちょっと論点が明確でないので私なりに整理させていただくと、ジクロベニルの代謝物としてこの代謝物 E が出てくると。それから、フルオピコリド、そちらの代謝物としても同じものが出てくると。ただし、それぞれに出てきた場合に、先生のお話からすると、どっち由来のものかわからないことがあるので、代謝物については別個基準値を決めたほうがいいのではないかとということだと思えるのですけれども、それでよろしいですか。

○ 石井専門委員

はいそうです。

○ 三枝座長

そうしますと、ジクロベニルの評価をする場合に、ジクロベニルの代謝物として扱うよりは独立した化学物質としての評価をしたほうが良いように思うのですけれども、その点はいかがでしょう。

○ 石井専門委員

おっしゃるとおりです。というのは、この代謝物 E というものは、動物の代謝物でも植物の代謝物でもないのですね。そうすると、もう DBN、ジクロベニルの毒性試験でこの代謝物を評価することはできないということから、やっぱり独立に評価するほうが私も

いいだろうと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

たしか、先月の議論でも出てきたと思うのですけれども、腸内細菌とか環境中のバクテリアが分解してこの代謝物が出てくるのではないかという御議論がありましたけれども、そういう意味では、ジクロベニルそのものの評価とは別個にやったほうが良いというようなふうに私は思うのですけれども、ほかの先生方はいかがでしょうか。

納屋先生、何かございますか。

○ 納屋副座長

座長のおっしゃるとおりでよろしいかと思えます。そのような形で進めることをちょっと前提として事務局にお尋ねしたいのですけれども、このジクロベニルの代謝物 E に関しては、フルオピコリドの代謝物 M1 として ADI が決まっていますよね。これで規制ができるのか、新たに今回何かまた基準値を設けなければいけないのか、そのあたりの感触というのは何かおわかりではありませんか。

○ 堀部課長補佐

フルオピコリドの基準値の設定という作業は、まだ進行中ではございますけれども、厚生労働省のほうで検討は進められております。今得ている情報では、フルオピコリドの基準値を設定するときには、対象となっているのはフルオピコリドのみでございまして、ジクロロベンズアミドの取り扱いというのは、特に今のところ先方では検討の俎上に上っていない状況でございます。

ちょっと余談にはなりますけれども、暴露評価対象物質というのをどのように考えていくかということに関しましては、座長、副座長には釈迦に説法になるかもしれませんが、別途、別なワーキンググループで御検討をいただいておりますが、その中で、OECD のガイドライン、ガイダンスドキュメントにある、英語ではレジデュ・ディフィニションという言葉を使いますが、その定義についても御確認をいただいております、それには2種類あるということが確認をされております。

1 つは、リスクアセスメントあるいは暴露、食品中から、先ほど座長がおっしゃった、経口でどれぐらい入るかという観点から見たときに、どれを対象物質とするかということと別に、MRL を決めるあるいは規制をするときに何をターゲットにするかということの、それは区別して考えなければいけなくて、それぞれが独立したものなので、あるときはハーモナイズするけれども、あるときはハーモナイズしないということが明記をされております。

先ほどからちょっと差し出がましいかもしれませんが議論を伺っていると、規制の話とうちでやる食品健康影響評価で何をターゲットとすべきかということがいささか混乱しているようにも見えますので、最初座長がおっしゃったように、うちの食品健康影響評価の段階でのレジデュ・ディフィニションというものをどうすべきなのかというのは、や

はり暴露なりという点を少し主眼に置いていただいたほうがいいのかなと。あと、規制値をつくったり規制をどういうふうにやっていくかということは管理側にお任せする話で——無責任な言い方にとられるとちょっと私の本意はそこにはありませんが、管理側でも御検討をいただくことのでございますので、我々としては必要なケアをしなければいけないものに関してきちんとフラグを立てるといったところまでを各剤のところでもやっただいて、あと、例えば先ほど石井先生が御提案になったような、基準値をどういうふうに立てられるかというようなことは、実際のエンフォースメントの観点からリスク管理側で管理措置として御検討いただくものではないかというふうに認識をしておりますので、ちょっと余談になりましたが、御検討いただければ幸いです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

先ほど来から議論してまして、この代謝物の暴露量はそれほど問題にはならないのではないかという印象を持っております。それで、これは私からの提案なのですけれども、本剤、このジクロベニルに関しては、ジクロベニルを対象として一応 ADI 設定に向けて作業をして、それから代謝物 E に関しては、先ほども申し上げましたけれども、別個、独自の化学物質としての審議をしたほうがよろしいのじゃないかということ、これは委員会の考え方として幹事会に提案したいと思うのですけれども、その辺は皆様いかがでしょうか。

石井先生、その方向でいかがでしょうか。

○ 石井専門委員

私も、これは植物の代謝物でもなければ動物の代謝物でもない。それでやっぱり別に評価しなきゃいけない。暴露量とか毒性の強さというものは別としまして、やっぱり別立てで考えたほうがよろしいかと思うのですね。確かに、量的には非常にわずかですから、暴露量はそんなに多くなならないだろうということは十分によくわかるのです。それはそれで、こういうものの取り扱いをやっぴりちょっとルール化しておいていただいたほうがよろしいかと思います。

○ 三枝座長

では、第三評価部会からの提案として、別途、代謝物 E に関しては審議をしていただくように幹事会にお願いしたいと思うのですけれども、納屋先生、それでよろしいでしょうか。

じゃ、そういうことで、第三評価部会からの幹事会へのお願いという形でその後のことを進めていただけますか。

○ 堀部課長補佐

先ほど御紹介あったように、もう既に ADI は出ているものでもありますので、それをどういうふうに取り扱っていくかということ、これを幹事会で御議論いただくという形になるかと思っておりますので、もう一度論点整理をさせていただいて御相談をさせていただきますが、

幹事に上げるということで準備をさせていただきます。

○ 臼井専門委員

すみません、1つよろしいですか。

○ 三枝座長

はいどうぞ。

○ 臼井専門委員

Eが植物体内の代謝物として生成されるかどうかについては、多分土壤中で微生物によってできて、それが吸収されたものであろうというのはかなりな可能性はあるのですが、本当に植物体内で代謝される、要するにジクロベニルからEができるかどうかについては、まだわからないというか不明な点があると思いますので、もし別個審議されるのであれば、その点も含めて審議していただけるとよろしいのではないかとおもうのですが。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

じゃ、事務局のほうからこういう意見もあったということで、それも含めて幹事のほうに上げていただけますか。

○ 堀部課長補佐

上げ方については、石井先生、臼井先生、また御相談に乗っていただくことがたくさん出てくると思いますので、よろしく願いいたします。

○ 三枝座長

よろしく願いいたします。

それでは、ジクロベニルの評価としては、一応ジクロベニルだけということでよろしいでしょうか。

じゃ、それでその後の評価の説明をお願いいたします。

○ 横山専門官

それでは、先ほどの45ページに戻らせていただきまして、23行目から毒性についてです。

各種毒性試験の結果から、ジクロベニル投与による影響は、主に肝臓、腎臓及び副腎に認められた。こちらについては川合先生から御指摘いただいております、慢性腎症等というのは前回の御審議のときに頻度か程度かわからないということで、御審議の際に頻度ということで御審議いただいたところです。これらの前回の内容を踏まえまして、今このように御説明したのですが、修正案として御用意いたしましたのが事務局からというところでも、こちらで各種毒性試験の結果から、ジクロベニル投与による影響は、主に肝臓（重量増加、肝細胞肥大）、腎臓（重量増加、慢性腎症の頻度増加等）及び血液（貧血）に認められた。代謝物E投与においては、体重増加抑制及び軽度の貧血等が認められた、という形になっております。

あと、ジクロベニル及び代謝物Eの発がん性、繁殖への影響、催奇形性についての影響なのですが、こちらは要求事項として出すことになっていきますので、その回答を見て、この文章についてはフィックスさせて、御検討を新たにいただくということになるかと思えます。というまとめになっております。

次のページ、46 ページになりますけれども、ジクロベニルの各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量などは表 47 のほうにまとめさせていただいたとおりでございます。

ジクロベニルについては、食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値となりますのはイヌを用いた1年間慢性毒性試験の1 mg/kg 体重/日であることから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg を一日摂取許容量と設定したということで御提案させていただいております。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

川合先生からこの慢性腎症の頻度増ということで御了解いただいておりますけれども、何かコメントございますか。

○ 川合専門委員

事務局からのほうで修文が入っていますから、一般毒性に関してはこの修文でいいたろうと、そう判断いたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、46 ページの1~2行のところ、評価対象物質をとるところは、代謝物 E を除くということでお願いします。

先生方で何か御意見、コメントございますでしょうか。

納屋先生、お願いします。

○ 納屋副座長

十分読み切ってなくて質問するのは大変申しわけない失礼なことなのですが、今の 47 ページの ADI 設定根拠のところの投与方法が詳細不明と書いてあるのは非常にまずいのですよね。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。これは前のページから続いてまして、EU の評価での詳細不明で、食品安全委員会の御決定のほうというのは 46 ページ、9 行目が ADI 設定根拠になります。すみません。

○ 納屋副座長

結構です。ありがとうございます。すみません。

○ 堀部課長補佐

それで、今ちょっと私も納屋先生と同じように逆に評価書をもう一度読み直していて、

納屋先生と八田先生に確認をさせていただきたいことが出てまいりました。と申しますのは、40 ページのウサギの発生毒性試験のところ、催奇形性に関する判断がリッターでの統計解析をやらせた後でもう一度検討というふうになっております。仮にここで催奇形性があるということになると、ADI の設定に影響してくるおそれがあるなどということをお急ぎに気づいてしまったのですけれども、このデータなりをどのように考えて、その先に進めていいのかどうかというところに関して、生殖の先生方の御見解を特に伺えればと思うのですが。

○ 納屋副座長

個人的な見解として申し上げますが、統計解析をやり直した結果、この試験に関する無毒性量が下がったりして、結果として食品健康影響評価の項まで影響してくるようであれば、幹事会に出せないと思います。問題なければ、今のところ問題ないだろうということをお前提に ADI を決めていただいても結構ですよというふうなお話を前回からしてきております。多分、そういうふうになるだろうということなのですが、そうじゃなかったらどうするのというお話になったら、もう一回ここに戻すだけですとしかお答えできません。

○ 堀部課長補佐

すみません。そういう意味でいきますと、135 という高いところでの所見の話でございますので。というのが 1 つで、ちょっと懸念をしましたのは、追加係数が必要なのかどうかというところに響くのかなということをちょっと懸念はしたのですけれども、かなり高いところで見られているイベントであることは間違いがないので、NOAEL が 1 段下がったとしても ADI の決定には影響はないということにはなってしまうのですけれども、その辺ちょっと私も確認をやや不十分でございましたので。すみません。

○ 納屋副座長

生殖発生毒性試験において、例えば最高用量で奇形が出ましたとか流産が出ましたとかあったときに、その下の用量が無毒性量である場合、そしてそこでお母さんに対する影響が出ていないとかいう場合であれば、親動物に起因した二次的な影響であろうと。だから、お母さんに毒性が出なければ、そこでは胎児に対する影響は出ませんと。こういうことで今まで判断したケースでは、追加の係数を掛けたことはありません。

ですから、今のこのウサギの試験に限って言えば、最高用量で有意差が出た。その下の 45 で出なかった。ここでは親動物においても、それから胎児に対しても影響は出ていないという結果になりますので、こういう場合には追加の係数は不要ということになります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

八田先生、何かございますか。

○ 八田専門委員

私も恐らく出ないのだろうかと、影響を与えないだろうかと、見込みですね。ですけれども、出た場合はそれにきちっと対応するべきだろうと思いますので、納屋先生のおつ

しゃられるとおりでと思います。

○ 堀部課長補佐

抄録修正要求が出ない限りにおいては、これはこの後幹事会にはかけられないのは当然でございますので、回答結果により万が一影響が及ぶようであれば、また御相談させていただきますが、今の先生方の御見解からいけば、これが大丈夫だろうという前提のもとに先に進んでもいいということで私のほう理解いたしました。理解不足で申しわけございません。

○ 三枝座長

あと、もし有意差が出たとしても、無毒性量は 15 mg ということで、ADI には影響しないと思いますけれども、その辺はよろしくお願いします。

それでは、ジクロベニルの ADI は、先ほども出ましたけれども、イヌの 1 年間慢性毒性試験の結果、1 mg/kg/日が無毒性量でしたので、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg/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。

それでは、そのように決定したいと思います。

今後の進め方については事務局からお願いします。

○ 堀部課長補佐

ちょっと先生、1 点、先ほどの代謝物 E の関係で一部御審議をお願いしたい点がございまして、横山から追加で御説明させてもよろしいでしょうか。

○ 横山専門官

代謝物 E についてなのですが、こちらフルオピコリドのほうで既に ADI が決まっております。フルオピコリドのほうでは代謝物 M1 と言われているのですが、こちらと参照しているものの情報が、データは同じものを比較的使っているのですが、情報ソースが違うということで、若干評価書上の書きぶりですとか無毒性量の数字、異なる点がございまして、こちらについては幹事会のほうで御審議いただくのかもしれないのですけれども、ちょっと先生方にまずは御確認をいただきたい点がございまして、御説明させていただきます。

今日、参考資料として配布させていただきましたフルオピコリドの 52 ページのほうをおあけいただければと思います。また、ジクロベニルの評価書では 51 ページ、52 ページのほうに代謝物の取りまとめ表がございまして、そちらを……。ジクロベニルのほうでは評価書の 51 ページ、52 ページが該当するページとなっております。両方見比べていただければと思います。

この表を見比べますと、まずジクロベニルの評価書のほうを御説明させていただきます。

ラットの 2 年の慢性毒性試験のほうは、フルオピコリドの御審議をいただいた際に参考資料とされておりまして、こちらはフルオピコリドの御審議の際に評価書のほうまで御確認いただいた結果、参考資料とするという御判断をなされておりまして、この御判断に基づき、こちらのジクロベニルのほうとしましても参考資料扱いというふうにさせていた

だくということで前回御審議いただいたところでございます。

あと、繁殖試験なのですけれども、ラットとウサギについて試験が実施されております。ジクロベニルのほうではラットとウサギの情報について抄録から得られた情報をもとに評価書のほうを記載し、こちらの取りまとめ表も記載しているところですが、一方、フルオピコリドのほうでは海外の評価書の情報をもとに評価書のほうを整理してございまして、こちらで得られている情報が異なることから、両者の記載が異なっている状態になっております。

まず、ラットの3世代繁殖試験なのですけれども、NOAELの数字が異なっておりまして、これは海外評価書のほうで最高用量での毒性所見がないというふうに評価されているのですが、ジクロベニルのほうで評価いただいた際には、体重の減少が見られているということで、1つ違う値になっています。さらに、摂餌量ですね、投与量のほうから実際の摂取量を算出するときの算出方法が若干違うのかと思うのですけれども、そのことに伴い、実際のmg/kgの値も違うものになっております。

また、ウサギの発生毒性試験は、こちらのほうはエンドポイント、同じになっています。ただし、評価書の具体的な内容、毒性所見のとり方の説明ですとかその辺が若干異なる状況になっております。その点、前回の部会の際に先生に御相談申し上げまして、試験の詳細のほうを確認しないとどういうふうに違っているのかというところが御判断いただけないということで、ジクロベニルに対する追加要求事項の中で、この2試験については報告書を取り寄せるということになっております。

最後にイヌの試験がありますが、こちらにつきまして、NOAELのppmのほうでの数字は同じなのですけれども、検体摂取量の計算の仕方が違っていると考えられまして、フルオピコリドのほうで採用している4.5というNOAELなのですけれども、こちらは多分コンバージョンテーブルで係数を掛けて算出した数字で、ジクロベニルのほうは実際の摂餌量、こちらのほうから計算した数字となっております。この関係から同じ投与のレベルで毒性をとっているにもかかわらず数字が違っているというふうになっているところでございます。

○ 堀部課長補佐

今の最後のイヌのところでございますけれども、フルオピコリドのときにはEPAの評価書からデータをとってきていたものでございますが、今回、抄録の中にきちんとしたデータが来ております。従前ですと、抄録がきちんと出ているものであれば、抄録のほうに詳しいデータがあればそれを優先するというような考え方をとっていたと思いますので、他人の評価だけではなくて、うちのほうで見た結果として、摂餌量がコンバージョンではなくてきちんとした数字が出ているということがございますので、この点の取り扱い等をどうしたらいいかということについて、先生方のほうで御審議いただければと思っております。よろしくお願いたします。

○ 三枝座長

先ほどの議論にもありましたけれども、この代謝物については別の化合物として審議を

幹事会に提案するということですので、今御説明のあったようなことは、幹事会にこういうことも踏まえて新たに別の化合物として評価したいという第三部会の希望という形で出したらいかがかと思うのですけれども、先生方はいかがでしょう。ですから、今ここで数値の違いを審議するのではなくて、新たに審議するときにそれも踏まえてデータをそろえていただいて審議をしたほうが良いと思うのですけれども、先生方、いかがでしょう。

じゃあ、ここではその数値の違いとか細かいことは審議せずに、新たに評価する物質として扱うかが決まった段階でやりたいと思いますけれども、いかがでしょう。

課長、何かありますでしょうか。

○ 坂本評価課長

この部会でこういう状況があるということをお確認いただきましたので、幹事会に今の状況を事務局から説明して、その後御審議いただけるように資料等の準備を進めたいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。じゃあ、事務局で準備のほう、よろしく願いいたします。

それでは、ジクロベニルの評価についてはこれで終了したいと思います。

○ 川合専門委員

要約の部分が未審議と書いてあるのですけれども、いいですか。

○ 横山専門官

お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

要約の部分ですけれども、これは前半のところは定型的に試験に用いた試験成績を並べたところがございます。

それから、11行目からの試験結果でございますけれども、川合先生、修文いただきました後ろが直っておりますので、それに合わせた形で全部引用していきますので、先ほどの食品健康影響評価の中身をそのまま引用するというお認めいただけるようであれば、それで要約の御審議いただいたことにさせていただければと思います。

○ 三枝座長

先生、よろしいですか。

○ 川合専門委員

内容についてはそれで構いません。一応ちゃんと審議したということにして進まない、積み残しになっちゃいますから。

○ 三枝座長

すみません、座長の不手際で。一応要約も確認したということでよろしく願いいたします。

それでは、次の剤に進みたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 横山専門官

すみません、ジクロベニルについてなのですけれども、今日の審議結果を踏まえまして評価書を修正させていただいて、先生方にはメールで御確認をお願いしたいと思います。その後、要求事項の回答が出てまいりましたら、また御検討いただくということで。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、1点だけ確認をさせてください。要求事項に対する回答の確認の方法ですけれども、この部会でフィジカルに御審議いただく必要があるか、まずはメールでごらんいただいて、必要があれば再度フィジカルでの会議で審議という形、メールでの御確認というプロセスで了承いただけるようであれば、審議の効率化のためにもそうするというのも一つの案だと思いますけれども。従前もそのような形でお願いしておりますが、そのような形でよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

今まではそういう形でしてきまして、それで特段これは不都合だとかという場合がありますたら、また部会で審議したいと思います。

先生方、それでよろしいでしょうか。

○ 川合専門委員

ちょっと私、進め方が気になったのは、前回やって、向こうから回答が来ていますよね。その回答についてまた若干のコメントがあるみたいですから、そのあたりを上手にキャッチボールしないといけないかなと思わしてね。7の1から何ぼの資料があったりして、それなりに最初のコメントは申請者から来ています。ただ、それが必ずしも正しいとは限らないから、今回私は、もう審議が済んだのかわからないけれども、重要なところについてはコメントさせていただきました。

○ 堀部課長補佐

先生、それは次の剤の……。

○ 川合専門委員

ああ、次の剤ですか。

○ 堀部課長補佐

御意見ですね。

○ 川合専門委員

はい。ごめんなさい。

○ 堀部課長補佐

今の剤に関しても申請者に投げるところがあるのですけれども、その回答の確認はまずは先生方にメールでごらんいただいて、もしまた何かあれば会議でという……。

○ 川合専門委員

そういうステップをとるわけですね。

○ 堀部課長補佐

はい。わかりました。

○ 川合専門委員

わかりました。はい。

○ 堀部課長補佐

先ほど座長、御指示ございましたので、次の剤にまいります。

これもまた説明に入ります前に、随分前に御審議いただいた剤なので、少し経緯も含めて今の状況を御理解いただいた上で御審議をいただきたいと思います。

この剤、後ほど横山のほうから説明をさせていただきますが、トリシクラゾールという剤なのですけれども、前回の審議が2年前、2009年のことでございます。先生方からは、当然ですけれども、いつものようにその審議の前にも事前コメントをちょうだいしております、その部分に関しても評価書の中にも書いております。実は、その際の審議は亜急性の毒性試験まででとまっております。その先に関しては、実は長期、それから生殖発生、遺伝毒性の中身については、部会での御審議を一度もいただけていない状況でございます。

つきましては、その前の亜急性までのところで先生方からいただいた要求事項については、これは逆に要求事項としてもう既に申請者側からの回答を得て、先ほど川合先生からも御指摘いただきましたけれども、申請者からの回答が出ているのですけれども、後ろの長期のところに関しては、事前に申請者側に確認ができるような軽微な内容については確認が済んでいるところもあるのですが、先生方からコメントとして申請者に確認しなければいけないというところにとまっているものについては、未審議になってしまったために申請者側への要求事項が出ていないという場合がございます。ちょっと回答の返ってきているところと回答の返ってきていないところ、来ていないところというのは、要求をしていないから返ってきていないところもあるということです、とまってから時間がたってしまったものですから、複雑な構図になってしまったことが1つ。

あと、それからもう一つは、前回回答が既に返ってきていたものに関して、先生方に今回の審議の事前確認の際に、当初十分でない資料をお送りいたしまして、後ほどまた私のほうから、すみません、これが追記を忘れておりましたというようなメールをお送りしたりというような形で、事務局のほうで大変いろんな意味で不手際をしてしまいまして、先生方にはごらんいただく際に大変混乱してごらんいただいたのではないかと思います。大変申しわけございませんでした。

そのような状況として、とまったところまでの要求事項が出ていたりとかというようなことがございますので、状況としてそういうちょっと複雑な状況があるということだけまず冒頭で申し上げまして、御説明のほうに入らせていただきます。申しわけございません。

○ 三枝座長

今、事情を説明していただきましたけれども、例えば植物体内のほうで要求事項に対しては答えがあつたりしますので、前回の続きというよりは、最初から審議し直しということで進行していただけますか。

○ 横山専門官

それでは、よろしくお願いたします。

トリシクラゾールは殺菌剤で、1981年に国内で農薬登録されています。今回、魚介類及び畜産物の基準値設定要請がなされています。また、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って、2009年19月に厚生労働大臣より意見聴取されています。前回審議は堀部が御説明したとおり2009年12月となっております。

まず、このものなのですけれども、構造式は8ページの6番にあるようなもので、イーライ・リリー社によって開発されたいもち病用の殺菌剤となっております。

それでは、動物体内運命試験から御説明させていただきます。こちらは、前回御審議の折に動物体内運命試験に関する情報が不十分ということで、追加資料要求を出していただいておりました、新たに試験が実施され、それが提出されました。今回のこの評価書では、その内容を踏まえて、10ページからの概要は新しい試験の概要を記載させていただいております。

さらに、追加資料要求事項としまして、9ページの枠の囲みの中の2)、こちらもいただいております、代謝物についても情報が少ないと。また、抄録の303ページの代謝経路に関する記述についても再考察が必要ということで、こちらにつきましても新しい試験結果に基づきまして回答が提出されたところです。

そうしましたら、10ページの吸収のほうを御説明させていただきます。

ラットで試験が実施されました。血漿と血球中の放射能濃度推移については表1と表2にお示ししたとおりでございます。この結果なのですが、投与後1~3時間に胆汁に排泄された放射能の腸肝循環が起きているということが示唆されております。また、静脈内投与群においては、2相性の排泄が認められております。

11ページに永田先生からコメントをいただいております、2 mg/kg 体重投与群において雄と雌の  $T_{max}$  が大きく異なっているが、この差は理解しがたい。農薬抄録 283 ページの表 1 に、雄の血漿中放射能濃度が記されているが、この場合は  $T_{max}$  が 10 分ということで、この評価書の表の実験結果についての標準偏差はどれほどなのかというコメントをいただいております。

4 行目から、吸収率になります。尿と呼気及び体内分布率からトリシクラゾールの吸収率を計算いたしまして、低用量では 31.4~44.8%、高用量投与群では 31.5~61.4%、反復経口投与群で 32.1~49.2% という結果になっております。

これにつきまして、すみません、この吸収率というのは排泄試験のほうから計算した値なのですけれども、最終ケージ洗浄液というものがあつたのですけれども、尿中以外の放射能も採取されたと考えられましたので、吸収率の算出の際に加算していないということで御意見を伺っております。永田先生のほうからは、これで結構ですという御意見をいただいております。

続いて、10 行目から、分布になります。標識体の投与後、168 時間後の各組織中の放射能は、血中ですかカーカス、消化管、肝臓のほうに残留したという結果になっており

ます。主要臓器及び組織における残留放射能濃度の数値につきましては、表 3 にお示ししているとおりでございます。

12 ページの 4 行目から、代謝になります。

13 ページのほうに表 4 の結果とともにお示ししております、主な代謝物経路は、グルタチオン抱合によるチアゾール環の開裂後チオール体への分解、さらにチオール体のグルクロン酸抱合及びメチル化とされておりまして、尿・糞中の代謝物 C が雌で最高ですと 49.8% TAR 認められております。そのほか、尿中では代謝物 D、E、F、G、H、I などが認められております。

14 ページの排泄でございます。10 行目からになりますが、静脈内投与群の雄と雌における尿中排泄率は 34.5 及び 46.5% TAR、糞中排泄率はそれぞれ 59.4、58.0% TAR で、腸肝循環が起こっていることを考慮すると、トリシクラゾールは主に胆汁中に排泄されることが示されたというふうになっております。永田先生のほうから下線部分の御追記をいただいております。

これらの報告の内容に基づきまして、10 ページにお戻りいただければと思うのですが、申請者のほうから回答が出ておりまして、まず 10 ページの上の囲みの中になるのですが、報告書の内容から、代謝物の合計が 53~67% であったということと「トリシクラゾールは尿中で抱合体を生成する」という考察がなされていたのですが、こちらを「トリシクラゾールは中性酢酸エチル画分からのみならず抱合体画分から検出されていることから、トリシクラゾールは尿中の成分とも複合体を形成していることが示唆された。また、中性画分から代謝物 B 及び D が、酸性画分から代謝物 C が、抱合体画分から代謝物 A、C 及び D が検出された。」というふうに修正されているところがございます。

動物代謝試験については以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

永田先生は今日御欠席されているのですが、修文をいただいておりますので。あと、回答に対しては先生のコメントは何かございましたか。

○ 堀部課長補佐

この 9 ページ、10 ページの囲みの部分、前回御審議をいただいていた要求事項に対しては、事前に御了承をいただいております。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

ただ、11 ページのほうに永田先生のコメントが幾つかあるのですが、ここは今回の御審議に際していただいたコメントなので、この取り扱いについては部会での御審議をいただければと思います。

○ 三枝座長

これは、永田先生の要求を申請者のほうに投げかけて、回答を得ていただくようお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

1点、先生、すみません。評価書の日本語の問題なのですが、13ページの12行目なのですが、「主な代謝物経路は」と、「物」という字が入っているのですが、これは恐らく代謝の経路のことを言っているの、「代謝経路」と、「物」という字を削除するのが正しいかと思しますので、そのようにさせていただければと思います。

○ 三枝座長

よろしくをお願いします。

それでは、植物体内運命試験のほうに進んでいただけますか。

○ 横山専門官

それでは、14ページからになります。こちらは追加資料の要求が出ておまして、水稻を用いた試験で、こちらなのですが、暴露評価対象物質に代謝Dを含めるかどうかは後ほど、次回かわからないのですが、検討をいただくことになるのですが、水稻収穫物の各部位におけるトリシクラゾール及び代謝物Dの濃度分布及び代謝経路について詳細な試験資料を提出することということと、あと、代謝物Dの分析法について妥当性を確認した資料を提出することということとで要求事項が出されております。

これに対しまして、この水稻の試験成績の報告書が提出されたということと、分析法について検証した報告書が出ておまして、回収率などについて示されているところがございます。こちらにつきまして、臼井先生からはよろしいという御意見をいただいております。石井先生のほうからは、まず代謝物Dの分析法については問題ないという御意見をいただいております。

コメントといたしまして、この枠の中の下のほうに要約ということをお願いしております。植物代謝試験における代謝物Dの残留量は、総残留放射能の数パーセントでした。この限りにおいては何ら問題はない。しかし、試験の方法がトリシクラゾールの日本国内での使用方法とは大きく異なる設計で実施されたために、実際の残留実態と異なる結果となった。結論としては、1つ目で、代謝物Dが動物の主要代謝物であり、トリシクラゾールと同じ毒性を有する場合は、トリシクラゾールと代謝物Dをトリシクラゾールに換算した値を残留基準とする。2つ目として、代謝物Dが植物固有の代謝物である場合、代謝物Dについて安全性評価のための毒性試験成績が必要である。この場合にあっても、代謝物Dの毒性が著しく弱く、問題とするほどの毒性を有していないことが明らかな場合は規制対象化合物とする必要はない。3つ目として、代謝物Dを規制対象化合物とする場合、登録内容に合致した作物残留試験が必要である。その際に、作物体内でのトリシクラゾールと代謝物Dの残留濃度の消長に時間的なずれがあるので、試験設計には注意を要するというコメントをいただいております。

次に、追加資料要求事項としまして、植付け時期などが記載されていないものは、確認して記載することというのがございまして、こちらについては抄録の該当部分に追記したものが提出されております。こちらについては、石井先生から了解という御意見をいただいております。

この植物代謝試験についてなのですけれども、続きまして 17 ページのほうで、臼井先生のほうから事前に修文をいただいております、2 行目、「そのうちの 1 つは玄米中澱粉由来のグルコースであった」というところを修文いただいているところです。

代謝物といたしましては、表 8、ごらんいただきますと、親のほかは代謝物 D が 10% 以内なのですが、稲わらで 8.7%、玄米ですと 3~4% ぐらい検出されています。

続きまして、簡単に。水稻の試験がまたございまして、こちらにつきまして臼井先生から修文いただいております、「発芽後 3 週間」というところを追記していただいております。こちらの試験でも代謝物は D だけが同定されています。

続きまして、土壌中運命へいってもよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

ここで一たんまとめましょうか。

○ 横山専門官

はい。失礼いたしました。

○ 三枝座長

石井先生からコメントをいただいておりますので、その辺を先生、説明していただけますか。

○ 石井専門委員

以前に出されていたデータからでも代謝物 D が残留しているということはわかっていたのですけれども、初期の試験は、どうも代謝の経路をはっきりさせるためにやったような試験が多くて、実際のリスク評価のための試験とはちょっとかけ離れていたものですから、その辺で代謝物 D についてもうちよっとなかなかしっかりした試験データがあれば出してくださいということだったのですが、これは多分 EU に出したデータだろうと思うのですが、2000 何年かに行ったレポートアップしたデータが出てきまして、それには、中身を見ますと、イタリアでの標準的な使用方法に基づいてどうも試験をやったと。その結果、使用回数はイタリアも 4 回だったですか。日本も 4 回なのですけれども。そのデータを見ますと、代謝物 D というのははっきりと残留しているということがそのデータからはよくわかりました。そのデータそのものはよくやってあるデータだと思います。

ただ、問題は、日本の登録内容と違いますよと。だから、日本の登録内容の残留データを評価するときを使う代謝試験としては、やっぱりちょっと時期がずれている。イタリアの場合は水稻の穂が出る前までに使用を終わっているのですが、日本の場合は実は 1 週間前、収穫の 1 週間前。だから、穂が出て稲穂が実っている状態でも使いますよという登録なので、これはやっぱりかなり違うのですね。稲の場合は稲の穂が出てるか出てない

かは非常に大きな意味がありまして、特に食品中の残留、お米の中の残留を考えますと、穂の出てるときに散布しますと、当然たくさん残ります。そういう意味で、ちょっとイタリアのデータからは日本の登録内容を担保してないと。

できている代謝物につきましては、イタリアのデータも日本のデータも同じなのですが、その量が違うのですね。イタリアの試験ではこの代謝物 D はわずか数%ですので、それぐらいでしたら、本来、ガイドラインにも 10%を一つの目安とするようなことが書いてありますので、問題にならないのですけれども、実は使用時期が違ってきますと、10%というガイドラインを当てはめるのもいかなものかということで、やっぱりもっとたくさん、多分出ているのだらうと。実は、前もって作物残留試験がコールド、いわゆる普通の圃場でやった試験が出ていまして、それを見ますと、やっぱり親化合物の半量から等量ぐらいの D が検出されているという報告があります。

そうすると、これはやっぱり検討しておかなきゃいけないと。規制対象にするかしないか、評価の対象にするかしないかはやっぱり検討すべきであろうというのがこの私の結論です。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今、すごく重要な御指摘だと思うのですけれども、日本の使い方に合ったような方法で試験をして、その成績を求めるということで、先生、よろしいでしょうか。

○ 石井専門委員

ええ。代謝試験を求めるのではなくて、実際の残留実態がどうなっているかという試験が多分必要になるだらう。これは、この委員会だけじゃなくて、基準値を考えられるところでも必要になると思いますけれども。

○ 三枝座長

そういう資料請求はできますでしょうか。事務局、いかがですか。

○ 横山専門官

すみません。先生、御説明ありがとうございました。

残留量のほうを確認するということでしたら、石井先生も御説明いただいたと思うのですが、作物残留試験のほうで、コールドではあるのですけれども、代謝物の分析もなされておまして、こちらと植物代謝試験の結果を合わせて見てみるというようなことは可能でしょうか。どういうふうにか考えたらよろしいか御教示お願いいたします。

○ 石井専門委員

この薬をどういう使い方をするかというところにまずかかってくるのですね。登録内容は収穫の 1 週間前までに 4 回、ただし 1 回は苗箱といって苗の時期に使うので、あと 3 回をどう使うかに関係してくるのですけれども、通常、このいもち病という病気に対しては穂が出る前に普通は防除する。ところが、穂が出てからもやっぱり穂にいもち病という

病気がつきますので、そういうときも考えて、多分 1 週間前までの登録というのをされているのだと思うのですが。実は、その登録内容というのは、4 回まで使ってもいいようなのですが、いつ使いなさいというのがあんまりはっきり書いてないのですね。収穫の 1 週間前までに使い終わいなさいということは書いてあるのです。そうすると、一体どういう試験をするのがいいのか。ガイドラインによりますと、この農薬が一番残りやすい形で試験をいなさいと書いてあるわけです。そういうあいまいな言い方で。そこもまたあいまいなのですね。

だから、実際の使用実態に照らして使うならば、恐らくイタリアの試験ぐらいで済むだろうと思うのですが、1 週間前というふうに書かれていますと、1 週間前にまきまきすと、かなり親化合物自身も残留するのですね。代謝物と親化合物の最高値はちょっとずれているだろうと私は見ているのですね、データを見ますと。親化合物は要するに収穫に近いほど高い。だけれども、代謝物は稲に取り込まれて代謝するいわゆる時間が必要なので、多少ずれがあるだろう。ここに既に提出されているデータはたしか収穫の前の 20 日とか 14 日とか、そのときのデータは出されています。だけれども、その時期が最高かどうかという証明にはならないのですね。要するに、最大残留を示しているかと言われると、それはわからない。

ということで、本来はやり直して、もう少し細かくサンプリングをしないといけないだろうと思います。じゃあ、どういう設計になるかということになるのですね。それはやはりメーカーさんがどういう使い方を考えているのかによるのですね。それから、実際の農家がどういう使い方を一番するか。その辺を考えて設計をしないといけないので、私がこうしてくださいとはなかなか言い切れるものではないです。

ということで説明になりましたでしょうか。

○ 三枝座長

参考にお聞きしたいのですが、もし先生だったら、いつごろが最後の散布になりますか。

○ 石井専門委員

1 回だけは決まっているのですね。苗のときに使いなさい。これは 1 回決まっている。あと 1 回は、その 2 回目は、多分もう少し稲が大きくなって、普通にいもちの病気が出やすい時期、それから穂が出る直前。それで 3 回使うことになる。最後は穂が出てから収穫までの間に 1 回という試験を多分組むだろうと。でも、最大残留で試験をいなさいというふうにガイドラインは書いてあるのですよ。そんなことをしたら、穂が出てから 3 回まきなさいみたいな話になるのです。それは現実的に多分やらないだろうと思うのですが、でも、それが多分、最大残留になるでしょうね。そのガイドラインの言っていることと実際との間にかかなり格差があるというか差があるのですよね。

だから、私ならば、そうやって少なくとも穂が出てから 1 回をまいて、1 回まいてから収穫までの間、例えば 1 週間間隔でちょっとずつずらしまして、要するにピークがはっ

きりわかるような、3回とか4回とかいうサンプリングを途中でして、残留の動き方を見るという試験を多分すると思うのですね。これはなかなか、そんな1つの試験じゃなくて、相当いろいろ設計を組んで、1つだけやったら終わりというものでは多分ないだろうと思うのですね。要するに、メーカーさんがこの剤を自分のところのものとして大事にしたいならば、やっぱりそれなりに詳細な、最低2例でやりなさいだから2例やりましたでは、終わらないだろうと私は思っているのですけれども、これは私の言うことではないかもしれません。

○ 三枝座長

なかなか要求を出すのに難しいところがあるみたいですが、最低これだけの試験はしてほしいというものが先生からサジェスチョンいただければ、それをメーカーに問いかけるのも手だと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 石井専門委員

言うのと、それしかしないですよ。

○ 三枝座長

まあそうですけれども。一番効果のありそうな方法というのは。

○ 石井専門委員

だから、やっぱり実態に合わせてもらいたいということが1つあるのですね。実際にもち病という病気が出る時期にこの薬をまくんだということが前提にあるわけですね。さらに、その中でも一番農薬が残りやすいような設計を組んでくださいということになります。だから、最初に言いましたように、3回までは穂が出るまでに使って、穂が出てから1回まく時期を少しずつずらして、例えば収穫の1週間前という登録なら、収穫の1週間前にまく、2週間前にまく、3週間前にまく、4週間前にまくと。普通、日本のお米の場合は、例えば皆さんがよく食べられるコシヒカリのあたりは早稲ですので、穂が出てから収穫まで40~45日ありますので、その間サンプリングを3つぐらいとれるように、要するに2点では間にピークがあるかどうかわかりませんので、少なくとも3つはサンプリングをして調査をしてくださいということになります。分析法はもう既にありますので、こうやって出していただいた分析法で十分使えます。ただ、今この分析をしないかもしれませんけれども、十分に測定できる分析法です。

○ 三枝座長

事務局のほうから今、先生がおっしゃったような実験は要求できますか。お願いします。

○ 坂本評価課長

ちょっと確認をさせていただきたいのですが、資料3の評価書の後ろの方、60ページには既に、参考データ扱いにはなるのですが、代謝物Dを分析対象化合物とした作物残留試験の成績がありまして、これは先生がおっしゃっていたような完璧な条件ではないにしても、一定の残留があるというデータがあるわけでございまして、基準値を策定するときのデータ要求と、先ほど担当補佐から御説明しましたように、リスク評価として対象物

質を選ぶ選ばないというところとはやはり少し違うと考えるのであれば、こういうようなデータで暴露評価にこの代謝物を入れる入れないの判断がつかないということであれば、当然要求ということになると思うのですが、一定残留するというデータ等が既にあるといったところも踏まえて、もし要求するにしても、ポイントをきちんと向こうに伝える必要がございまして、基準値づくりというところはこちらの役割ではないということも含めて、少し頭を整理したほうがいいかと思ひまして、御質問させていただいております。

○ 石井専門委員

ここの委員会の役割がどこまでやるかだけなのですよね。だから、代謝物 D をじゃあ規制対象、要するにリスク評価の対象にすると。それで済めば一番気楽でよろしいのですが、暴露の評価はもう厚生省に任せるということであれば、私はそれでいいと思います。D を入れるか入れないかだけ決めればいいと思います。ただ、そこはちょっと余計なことを言い過ぎたかもしれませんけれども、このデータは最大残留を示しているかどうかわからないのですよ、実はこのデータでは。だから、老婆心ながら、もしそれをやるなら、やり直されたほうがいいですよということ。ですから、おっしゃるとおりに、代謝物 D を評価対象にするかしないかだけやれば、多分この委員会としては一番気が楽だと思ひます。

○ 堀部課長補佐

石井先生、1 点教えてください。先ほど、出穂後、穂がはらんでいる時期に 1 回は薬剤を使うという話がありまして、それから出穂から収穫まで 40 日ぐらいだというお話があったと思います。先ほど課長から申し上げました作物残留試験というのは、PHI は 22 日というところでとっていますので、収穫前 22 日ということは、もう既に穂ははらみ始めている時期なので、この時期というのは、いもち病の防除としてはこの剤を使うタイミングとしてほぼフィットしているのではないかなというふうに考察するのです。その点を考えた場合に、これ以上さらにもっと PHI が短いところの試験が必要かどうかということに関しては、ややどういうふうにとということ、先ほど三枝先生は具体的にどのようにというお話がありましたけれども、その点を考えると、これは一応いもちが出そうな時期にまいた代謝物の測定はなされているというふうに見えてしまうものですから、この点をどう考えたらいいのか。すみません、私も稲のことを十分知ったわけじゃないのですけれども。次長、すみません、できればサポートしてください。

○ 中島事務局次長

よろしいですか。トリシクラゾールはメラニン生合成阻害剤で、稲のいもち病菌が稲の体内に侵入するところを防ぐちょっと特異的な作用機作を持っている薬剤でして、いわゆる予防効果しかない剤だというふうに私は理解していますので、補佐から説明がありましたように、収穫前 22 日であれば大体、それ以降幾ら予防剤をまいてもほとんど効果は期待できないという形で、現実的にはほぼ一番遅い時期、いもちに関してはもうこれ以上遅くすると意味がないというような時期で試験を設計されているというふうに理解しており

ます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

石井先生、いかがですか。

○ 石井専門委員

それは、作物残留試験というのはそういうことではないのですね。水稻はちょっと特別なのですけれども、水稻のどの時期、一番大事なのは、出穂から収穫までの間である特定の時期に散布すると一番残留しやすいという事実があるのです。その時期をとらまえておればこの試験でもいいのですが、これがその時期をつかまえているかどうかというところに問題があるのです。

実は、おっしゃったとおり、この剤はそういう作用機構があるのだから、1週間前に使うことなんてあり得ないのですね。あり得ないのだけれども、そういう登録をとっておるのです。あり得ないのに登録をとっている。何の意味があるのかということなのですが、大体日本の——日本に限ったことじゃないですけれども、農薬メーカーさんはそういうとり方をするので、使わなくても登録をとると。そういう不思議なことをやっています。世界の農薬工業界ではそれが不思議でも何でもないので、すけれども。

ですから、この時期が最大残留の時期であれば何の問題もないのですけれども、この時期が最大残留かどうかということがわからないのです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

石井先生がわからないことは私たちには全然わからないので、これは非常に困ったことですが、先ほど御説明ありましたけれども、普通の使い方として20日前に使うということで、それを前提にして試験がされているということであれば、一応この値を私たちとしては信じるしかないと思うのですけれども。石井先生のおっしゃることはすごくよくわかりますし、ただ、1週間前あるいは10日前に一般の農家がそういう散布をしているかどうかというのは私たちにはちょっとわかりかねますので、その点に関しては知恵はないのですけれども、一応普通の使い方に従ってやっているということで御理解いただけないでしょうか。

○ 石井専門委員

ですから、この委員会としてデータは要りません。別にそこまで評価するわけではありませんから、委員会としては、少なくともDを含めるか含めないかだけ議論をしていただければと思います。

○ 三枝座長

それは後ほどの毒性試験とかそれも含めまして評価したいと思います。

石井先生からコメントをいただいている中で、動物代謝としてDは出てこないということは1つありますので、それは先生の御懸念の一つは除外できたと思います。

それでは、次に進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 横山専門官

それでは、18ページの土壤中運命試験を御説明させていただきます。

こちらの1番の好氣的土壤中運命試験は審議を終えていただいております、推定半減期のほうは比較的長い数字が出ております。

次の好氣的土壤中運命試験については今回新たに追加提出された試験でございます。こちらの結果といたしましては、試験終了時の土壤中に親化合物が20～76%存在していました。未同定分解物としてWというものが2～16.9% TAR、そのほかにも未同定化合物X、[Y、Zなどが認められております。推定半減期は表11のとおりになっております。

石井先生から、W、X、Y、Zが未同定であることがわかるようにという御指摘をいただき、19ページの1行目、「の未同定化合物」という追記をさせていただきます。

19ページの8行目からの土壤表面光分解試験も今回追加された試験です。こちらはローム土壌を使っているのですが、臼井先生から、土性ですね、こちらイタリアの壤土ということで御追記いただいております。

結果といたしましては、トリシクラゾールは土壤表面で光分解に安定であるというふうを考えられております。

18行目から、好氣的湛水土壤中運命試験です。この試験につきましては、HPLC分析の結果の表のまとめ方が大まかでわかりにくいということで追加要求事項が出されておりました、回答が出てきまして、新たに土壤中の濃度などの情報が追加されましたので、評価書の20ページ、表12のほうにも検出量を追記するとともに、あと脚注のほうにもHPLC保持時間から定性的にはアルコール体と考えられたというもの、水槽のトリシクラゾールの残留濃度のところなのですけれども、脚注をつけさせていただきます。

この内容につきましては、石井先生から申請者の意見を了承ということで御意見をいただいております。

20ページの6行目から、嫌氣的湛水土壤中運命試験で、こちらは追加要求などされておらず、結果につきましては、21ページで、推定半減期が288日と算出されております。

21ページの10行目から、湛水土壤中運命試験で、追加資料要求事項といたしまして、土性を抄録に記載することということで出ております。回答としまして、砂、シルト、粘土の割合から、その土壌が埴壤土と類推されたという回答になっております。

臼井先生のほうから、すみません、私のほうの記載ミスで、粘土のほうを修正いただいております。申しわけありませんでした。

続きまして、土壤吸着試験、実施されておりました、Kocが718～2,520という結果になっております。

次にあります事務局よりといたしますのは、追加資料としましてもう一つ、圃場条件下のトリシクラゾール消長試験という製剤の試験が追加されておりました、こちらは製剤を処理したときの半減期を求める試験でしたが、製剤の試験ということで本評価書に記載をし

ておりません。

続きまして、水中運命試験で、こちらについては御審議が済んでおりまして、加水分解、水中光分解とも安定という結果になっております。

土壌残留試験につきましても御審議は済んでおります。

半減期については、10～150日という結果になっております。

続きまして、23ページの作物残留試験です。トリシクラゾールを分析対象化合物とした作物残留試験とトリシクラゾールと代謝物Dを分析対象化合物とした試験が実施されておりまして、別紙3にお示ししております。散布21日後に収穫した水稻の玄米では1.88 mg/kgの残留量が最高値でした。稲わらでは16.4 mg/kgというのが最大値でした。

後作物残留試験についても審議が終わっておりまして、いずれも定量限界未満の検出量でした。

その次は魚介類なのですが、こちらについてまず訂正したいのですが、最近の評価書では魚介類の最大推定残留値という3番と次のページの4番に畜産物残留試験という項目があるのですけれども、こちら、最近は畜産物のほうを先に書いておりまして、今日の御審議の後で場所を入れかえさせていただきたいと思っております。申しわけありません。

まずは23ページの魚介類のほうから御説明させていただきます。

こちら、追加資料要求事項出ておりまして、親化合物についてのみ最大推定残留量が計算されているが、代謝物Dについても検討することというもので、申請者の回答といたしましては、24ページ、水田に散布されたトリシクラゾールは水中では安定で、アルコール体への分解はほとんどないと考えられる。また、散布されたトリシクラゾールが好氣的に水中でアルコール体に代謝されたとしても、アルコール体のPECは最大で0.189 ppbであり、魚介類における最大推定量が3.79 ppbとなるので、0.11 ppm以下であるという回答になっています。

石井先生から御解説をいただいております、トリシクラゾールのLog Powは1.41であるので、トリシクラゾールそのものは生体内に濃縮されるような物質ではない。そのアルコール体はさらに極性物質であるので、生体内への濃縮は考えにくい。トリシクラゾールは加水分解及び光分解に対して安定である。また、トリシクラゾールの土壌中の代謝物は二酸化炭素以外ほとんど不明である。未同定代謝物Wが土壌中での主要代謝物であり、最大133日の試験期間内に時間の経過とともに増加し、処理放射能の約17%に達した。代謝物Dが水田中で多量に生成するという証拠はないこと及び代謝物Dは親化合物より極性が高く、生体内に蓄積することはないとする申請者の意見を了解、というふうにいただいております。

引き続き、畜産物残留試験ですけれども、こちらにつきまして、混餌期間と投与期間、「30日間」混餌というところを「14日間」というふうの間違えて記載しておりましたので、修正させていただきました。また、投与開始30日後というところも「14日間」と間

違えておりましたので、修正させていただきました。申しわけありませんでした。

また、単位なのですけれども、「mg/kg」というふうに修正させていただいているのですが、もとは「μg/g」で、「mg/kg」のほうを使わせていただきました。

ここまでです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

ここまではほとんどが審議済みですけれども、石井先生、この最後のところでコメントをいただいていますけれども、よろしくをお願いします。

○ 石井専門委員

確かに、ここに書きましたとおりでございまして、親化合物そのものがあんまりそういう脂溶性でもない、要するに 1.6、1.41 なんていうような極性物質、中間ぐらいの物質ですので、あんまり生体濃縮するようなものではありませんので。DDT なんていうのは、この Log Pow は 6.6 以上ですから、そういうものは問題になるのですけれども。そういうことで、この親化合物以外の代謝物が魚の中に蓄積するようなことはまずないということで書かせていただきました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

臼井先生、修文いただいていますけれども、何かございますでしょうか。

○ 臼井専門委員

例えば、19 ページの土性が不明であるということでしたが、これはイタリアの壤土というので、土壤中運命試験の (1) の②のイタリアの壤土と同じものを使っているようですので、その旨記しました。日本の土性の分類の仕方と海外の土性の分類の仕方といえますか、ここに記入されているのと、どうも粒径分布のとり方なんかちょっと違うようですので、単純に同じ壤土と書いてあっても日本と海外とでは完全に同じじゃないようだという事です。私もわかりませんが、海外土壌は海外土壌とわかるようになっていると、もしかしたら土性が日本とはちょっと違うかもしれないというのがわかるので、よろしいのではないかなと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

じゃあ、今御指摘のあったように、土性がはっきりするような書き方をお願いいたします。

それでは、次に進みたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、1 点だけ。18~19 ページの石井先生のコメントに関連するところなのですけれども、なぜか未同定代謝物に W、X、Y、Z というような名前がついているのですね。実

はこれ、全然同定もされていなくて、代謝マップにも出てこないような化合物のよう——化合物というか、そこに物があつたということなのだと思うのですけれども。評価書、特に 19 ページの 1 行目、W はまだそれでも量的なものがある程度わかっているので、名前だけつけといてあげてもいいのかなとは思ったのですが、後ろの 3 種類については、1 行目のところ、ちょっと今になって事務局が申し上げるのも恐縮なのですけれども、そのほか 3 種の未同定代謝物が認められたというようなことで、X、Y、Z というこの文字が実は評価書内にその他一回も出てこないこともあり、それから W については、石井先生、魚介のところ、少し御指摘をいただいているので、W という語は残すのかなと思ったのですけれども、X、Y、Z という、この場所に、多分リテンションタイムとしてここにいたというものを、あえて名前をつけて特出しする必要があるかなということに関して、最近の評価書だと余りそのような記載をしていないのですけれども、この点いかがでしょうか。

○ 三枝座長

石井先生、何かございますか。

○ 石井専門委員

確かにそうなのですよ。これ、未同定なのにどういうわけだか X、Y、Z と書いてあるのですよね。要するに、何か 3 つそういうのが見つかったということと言いたかったのだらうと思うのですよね。だから、事務局のおっしゃるとおりで結構だと思います。W も実は、単一かどうかわからないけれども、1 つの分離したピークが出たということ、そういう意味なのでしょうけれども、わかってないのですよね、W についても。だから、W も残す必要もないかなと思うのですけれども。私の単なるコメントですから。こういうものもあつたけれども、特にそれ以上のものでもないし、W だって残す必要もないかもしれません。

○ 三枝座長

そうしたら……。

○ 堀部課長補佐

そうしましたら、今の先生のコメントを踏まえれば、18 ページ、26 行目の最後のところからなのですけれども、まず「親化合物が 20.1~76.1% TAR 存在した。そのほか 4 種の未同定代謝物が認められた」とだけでくくるのが多分すっきりしていて、未同定なのだけれども 4 種が認められている、あとリテンションタイムでほかのもあるのですけれども、一応名前のついている 4 種の未同定代謝物というふうには書けば、すっきりいって、それから誤解もない。後ろに代謝物の表にも物が入ってこないで、それが一番すっきりするかなと思うのですけれども。4 種類ということだけ記載させていただければいかがかと思いますが。

○ 三枝座長

石井先生。

○ 石井専門委員

それでよろしいのではないですか。

○ 三枝座長

じゃ、そのように修正してください。

では、一般薬理以降、お願いいたします。

○ 横山専門官

それでは、24 ページからになります。一般薬理試験で、まずペントバルビタール睡眠時間の投与量に誤記がございまして、25 ページの中ほどになるのですが、修正させていただいております。

ほか、続きまして急性毒性試験ですが、こちらは試験年度と GLP の対応の有無のほうを記載してありますが、こちらは最終的な評価書では削除するという旨、メモ的に記載させていただいております。

こちらの試験につきまして川合先生から、28 ページになるのですけれども、御意見いただいております。表 15 のラットを用いた急性経口毒性試験における「観察された症状」の雌雄の死亡例及び死亡投与量の記載について、それぞれ何に該当するのか再考してくださいという御意見をいただいております。従来のおおりの記載をしまっているのですけれども、後ほどどのような記載がよろしいのか御教示いただければと思います。

また、28 ページの 6 行目から、代謝物 D の「死亡例の認められなかった最高投与量」が設定されましたので、表に記載しております。

29 ページの表の、ちょっと見にくいのですけれども、網かけの部分、追記させていただいております。

29 ページ、9 番の刺激性と感作性の試験です。こちらは皮膚感作性試験が追加提出されましたので、その情報を反映させていただいております。結果としましては、眼に対して軽度の刺激性で、皮膚に対しては中等度の刺激性、皮膚感作性試験は Maximization 法で陰性という結果になっております。

失礼いたしました。ちょっと戻るのですけれども、後ほど D について暴露評価対象物質としての御検討をいただきますので、急性毒性について少し比較させていただきますと、親化合物のほうは、26 ページ、表 15 になりますが、200～500 ぐらいの数字——経口です——になっておまして、一方、29 ページの表 16 が代謝物の結果になっておまして、こちらは経口ですと 600～700 という結果になっておまして、同等もしくは若干弱いというような数字になっているかと思っております。

刺激性まで、以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

川合先生、よろしく申し上げます。

○ 川合専門委員

何か大変細かな書き方したみたいだけれども、表の中で一番右側のカラムは症状とかいろいろなものを書いてあるでしょう。突然に下に何々異常と書いて、その次の第 3 には雌では死亡とか出てくるでしょう。ですから、第三者からしたら、パラを初めて見たときに、ついでに雄のほうも死亡と書いておけばわかりやすいだろうということですよ。そうでないと、その雄で書いてある内容が、症状の話なのか何かというのが中の人にはわかっても外の人にはわからないから。ということでございます。直してもらったら、特に問題はございません。

○ 横山専門官

失礼いたしました。御意見ありがとうございます。

○ 川合専門委員

わかったでしょう。

○ 横山専門官

はい。

○ 堀部課長補佐

すみません。

○ 横山専門官

ありがとうございます。

○ 三枝座長

じゃ、その辺はわかりやすく書いていただければと思います。

それで、カラムの中の話は今なかったのですけれども、これを、川合先生、一言お願いできますか。

○ 堀部課長補佐

御説明しましょうか。

○ 三枝座長

じゃ、先に。そうだね。

○ 堀部課長補佐

要するに、29 ページの下のカラムの話にということですよ。

○ 川合専門委員

29 ページの下のカラムのコメントのところは、本当は亜急性以降のやつも全部入っちゃっているから、ここにぼんとこれが入っているから、多分読んでいる方は、何でここでこんなコメントが出てくるのということになるけれども。要するに、急性毒性も含め、毒性全般に対する意見をここに集約して書かれたということですね。

○ 堀部課長補佐

そうです。

○ 横山専門官

それでは、御説明させていただきます。29 ページの追加資料要求事項 7 になります。

こちらは亜急性毒性試験及び慢性毒性試験のうち、GLP で実施されているものが反復経皮毒性試験のみであったということから、非 GLP で実施された試験データの信頼性について説明することというものです。

これにつきまして、回答ですが、まず 30 ページの上のほうになります。イヌの慢性毒性試験につきましては、抄録に GLP であることを記載していなかったということで、試験そのものは GLP 試験ということで説明してきております。

続きまして、2 番のマウスの試験ですが、こちらは 1981 年に実施された試験ではあるのですが、EU の要求に基づきまして新たに陳述書がありましたということで、説明がございました。

次のラットの試験ですけれども、現在のガイドラインとの実施項目の比較がなされまして、試験項目の妥当性が確認されたという回答がまずなされました。

亜急性試験に関しましては、GLP の陳述書はなかったのですが、試験項目はラット慢性毒性試験と同等で、目的が満足できていたので信頼性があるというような説明になっておりました。

これに対しまして、追加資料要求のこの回答に対するコメントということでいただいておまして、まず、GLP で実施されたマウスとイヌの試験と同様にデータの信頼が確認されたという亜急性についての説明について、同意できないと。試験項目のガイドラインの適合性について記載されているにすぎず、これでデータの信頼性が確認されたとするのはいかがかと。再度 GLP 的な資料に基づいて再検討することという御意見をいただいております。ちなみに、このコメントの際に、海外での評価の際にどのように扱われたかという御質問もいただいております。

2 番としまして、こちらはラットの試験に対する御意見なのですが、病理組織標本作製のレビューは行われているが、病理組織学的検査に関する事項がない。ピアレビューの実施の有無も含め再度確認することといただいております。

3 番はマウスの試験についての御意見で、この文書の作成の経緯が気になる。1981 年に実施してステートメントが 2008 年で、不自然。試験資料などを再調査して、ほかに試験が GLP に準拠して行われたことを説明できる資料があるか再度確認することというふうにいただいて、再度回答が——その下ですね——示されております。こちらの回答について、今日お手元に配布させていただいておりますこのチューブファイルの青いファイルには収載させていただいているのですけれども。

回答の概要といたしましては、病理組織学的検査の考察については、標本作製、標本の鏡検、組織学的検査結果が報告書に正しく反映されているかというふうに分けて考えている。このうち、標本作製について考察した記載があり、組織学的検査結果については、報告書がすべての生データを正しく反映していることを確認した記載がある一方、標本の鏡検の実際の作業については査察を実施していなかったというものです。

海外の取り扱いについてなのですが、トリシクラゾールは水稻用殺菌剤で、登録されて

いる国に限られていて、日本以外の先進国では EU に登録があり、評価が今完了していないところである。現在のところ、ラットの慢性毒性・発がん性試験は、GLP に適合していないものの GLP の精神に基づいて実施されたというふうと考えられているという回答がなされています。

川合先生から、この網かけ、こちらの部分が科学的でなくて、すなわち「GLP の精神に基づいて実施」とはいかなる方法あるいは考え方が確認したい。大切なのは、「いつ、どこで、誰が、どのように」ということで、残された記録で試験が再構築できることである。申請者に再度陳述してもらってくださいというコメントをいただいております。

さらに、30 ページ、31 ページになりますが、こちらもいただいていたコメントで、今回の申請者再回答を引用して、当該試験は GLP 基準に準拠していないが、試験の信頼性は以下の再調査をして、具体的な調査内容も明らかにした上で、信頼性が確保されていると記載されたらいかがでしょうか。個々の提案に申請者はその後具体的にどのように対応されたか再度確認したいという御意見です。

さらに、三枝先生と川合先生から同じ内容でいただいているのが、こちらの 31 ページの囲みのところ、実施項目のガイドラインの適合性について記載されているにすぎずということで、信頼性が確保されているわけではないというふうに御意見いただいているところ です。

ここで一たんめさせさせていただきます。

○ 三枝座長

川合先生、よろしく申し上げます。

○ 川合専門委員

これは同じような内容がずーっと 1 ページ半ぐらいになって書いてあるけれども、基本を申し上げます。一番大事なのは、本当に GLP か GLP でないのかということですね。それから、はき違ひがあるのは、試験項目は GLP 基準じゃなくて、これは毒性ガイドラインに基づいて一般的に決められる。だから、項目があるからこれは信頼性が置けるとかいう問題では全く違うから、もう一回やっぱり申請者のほうにそのこのところをはっきり分けて意見を出してもらわないと、これはいけないと思います。

一番いけないのは、我々としても共犯になっちゃうのは、GLP もどきをやっちゃだめなのですね。GLP にほぼ満足するとか、ここにも何か書いてあるけれども、これは許されないと思います。GLP か Non-GLP か。だから、30 ページの一番下のところ、コメントのところでも、これは GLP でなかったら GLP でないとはっきり書いたらどうだというのが私の意見です。そんな、かえって会社の人にとってもこれは恥になるのじゃないかな、専門家にこんなのを見せたら。GLP というのを基本的にわかってないなど。例えば、FDA にしても EPA にしても日本の厚生省にしても、こんなことを書いたら、本当の、悪気がないけれども、何か別途違う意味のこれは意見書を出せということになっちゃうと思いますよ。基本的なのは、項目も大事だけれども、信頼性というのは、項目と GLP 基準と

というのは、やっぱりガイドラインと GLP のあれとははっきり分けて、もう一回頭を整理した上でコメントを出してくださいと。

だから、別に GLP を適用していないとかしているとかいうのは、これはまた違う話ですから、我々レギュラトリートキシコロジーをやる人間は、そこのはき違いが一番いわば非常識というか非認識だと非難を受けることになるから。だから、そういう意味でキャッチボールし直して、自分らの書いたこのコメントのところをもう一回整理してくださいと。私もできるだけ読ませてもらってキャッチボールに答えるつもりはございますので。ですから、ここで一文一文書くとおかしなことになってまいります。

だから、納屋先生、ちょっと御助言言いたいのは、この EU の間隔の問題がありましたよね、これの申請時期の話で。それは納屋先生やなかったかな。だれやった。あれは鈴木先生だったかどっちだったか忘れちゃって。要するに、EU の申請の時期とそれから陳述書の時期がずれているという話ね。

○ 堀部課長補佐

30 ページの真ん中の 3 番のところの話ですね。

○ 川合専門委員

そう。これだけは私はちょっと判断つきませんので、先生に少し御助言いただければいいなと思います。

○ 三枝座長

よろしくをお願いします。

○ 納屋副座長

私もどうも当事者だったようですが、随分以前のことなのでよく覚えておりませんが、恐らく GLP のことを問題提起したのも当時、私だったと思います。というのは——この 3 番ですよ——、多分、3 番で実施時期と GLP のステートメントの書類の日時が余りにも違うので、これは何なのというのが一番最初きっかけになって。それで、これを全部見直して、GLP なのかそうでないのかと。この当時、もう既に米国では GLP というものが実施されていた。この試験をやった施設がリリーさんという会社で、当然その GLP ということを知っていたにもかかわらず、どうしてこの試験を GLP でやっていなかったのかということもあるので、確認しましょうということになったのですね。

その結果、イヌの慢性毒性試験は GLP でやっていましたということで、GLP に関する当時の QAU の査察の状況ですとか、あるいは試験に関係した人たちの陳述書というのが今追加で出てきていて、間違いないということが確認できておりますね。

今、川合先生が問題にされているラットの慢性毒性と発がんの併合試験につきましては、1977 年ぐらいにやってあって、まだ GLP という概念がなかったころの試験なのです。ですから、これは当時としてはこれを出してきてもやむを得ないので。ただし、その中身に問題があると我々が考えるのであれば、新たに試験をやり直していただくか、あるいはここがきちんと生データが報告書に反映されているということを改めて何か証明して

いただく別途の方法が必要か、どちらかということになるかと思いますが、とりあえず Non-GLP というふうにこれ書いて申請してきていて、ここはそのままですと。後の言葉は苦し紛れに何とかこれを信用してくださいと言っているだけなのですね。

○ 川合専門委員

ですから、無理して GLP のような振りしなくても、もう Non-GLP だということははっきりしているのだから、そういうふうに割り切って文面をきちっと整理されたほうがいだろうと、私はそう思いますね。そうでないとかえって不自然さが残りますから。ですから、年代も年代で、大変トリッキーな年代ですから、これは GLP、これは GLP でない。ただ、試験項目に関しては、こういう向こうから資料 7 の 1 か何か出ているのですけれども、表示してもどのガイドラインかわからないけれども、どういうガイドラインで項目をきちっと合致しているのか書いておいたら、ガイドラインの名前もお書き願って整理されれば、第三者が大変わかりやすくなると思います。

ということで、あんまり背伸びをしない。時代背景は時代背景でありますから、農薬のこういう審査のときに GLP か GLP でないかというのは、一番本当に最もクリティカルな問題かという、そうでもないでしょう。まず、内容的に評価がきちっとできるということがもっと大事だと思いますので。経緯は正直に言って、背伸びをしないというふうにもう一回お伝えください。

○ 納屋副座長

川合先生のおっしゃることはごもっともなのですが、その文書のやりとりをやっていて審議が進まないというのも建設的ではありませんので、それはそれとして、GLP であるものがどれということがわかった、GLP でないということがわかったということ念頭に、GLP でないものについて、既にこれは初回登録が済んでおりますので、そこでも生データから評価は済んでおりますが、もしここで必要であれば、例えば一番長い試験、ラットの慢性毒性と発がん性試験について、もう一度生データも含めて持ってこいというふうな言い方をするのも可能だと思うのですね。信頼性を我々がチェックするというのを。そういった意味で、もう一度そこはそれを見つと見るという形で先に進めていただくほうが、これ、最初に追加要求出して、それから 2 年たってまたもう一回同じことで蒸し返して追加要求出すというのは、余りにも建設的ではないような気がするのですが、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

明快な区別ができたようですので、対象とするものが GLP か Non-GLP かということがわかれば審議はできますので、この内容について審議を進めたいと思います。

川合先生、それでよろしいですか。

○ 川合専門委員

私がかかってほしかったのは、やっぱり申請者の方ももう一回ちょっと勉強し直すとい

う意味で、GLP に似たものとかいう、そういう感覚だけはやめてくださいよということだけお伝え願って、あとはこういう回答書なんかは適正にもう一回見直していただければ、私は十分だと思います。

○ 堀部課長補佐

先生御指摘のとおり、この部分について再度確認はするけれども、審議は先にお進めいただくという御整理をいただいたということで。わかりました。ありがとうございます。それでは、そのような形で次にいかせていただけますか。

○ 三枝座長

それでは、亜急性から次をお願いします。

○ 横山専門官

31 ページからお願いいたします。この試験に関しまして、事務局よりということで、検体摂取量がわかる場合には、試験ごとに表を作成して追記させていただいております。

8 行目からのラットの亜急性試験でございます。

32 ページに事務局よりということで、薬物代謝酵素については「本文に記載して毒性所見と切り分ける事」というふうに整理されておりました、表 18 にもともと記載しておりましたが、ここから削除して、この「事務局より」という文章の上の 1 行目、2 行目のところに整理させていただきました。また、この文章につきまして、川合先生から修文をいただいております。すみませんでした。

結果といたしましては、635 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制などが認められたので、無毒性量が雌雄とも 280 ppm というふうに考えられております。

32 ページの 9 行目からで、臓器重量の取り扱いについて御審議いただいて、「原則として、絶対重量と比重量の両方が変化した場合、あるいは臓器重量の変化に組織所見が伴っている場合を毒性所見と判断しています」という事務局提案に対して御支持いただきまして表 18 を修正して、無毒性量を修正しました。2009 年のときの審議では、本試験に関する報告書と正確な数字を要求して無毒性量を判断するというふうにされておりました、すみません、この点に関しまして絶対重量の情報、こちらのほう出てきております。

津田先生からのコメントといたしまして、肝絶対重量の提示がないということで、2009 年の御審議のときにコメントをいただいております。絶対と相対重量の増加のみを毒性ととるにしても、本来はその程度です。提示された肝比重量は 282、635、1,640 ppm 投与群でそれぞれ 109、124、146 と、用量相関があるように見えます。その場合、124 を無毒性量にするには十分な検討が必要という御意見をいただいております。

追加要求事項としまして、対照群を 100 とした値のみ、また統計学的に有意差のついた項目のみ抄録に記載されておりましたので、絶対値を示すことという要求事項になっております。絶対重量または比重量のどちらかで有意差がついているものは、両方の値を示すことということで、回答が出てきておりました、それぞれのこの回答の内容につきましては評価書のほうにそれぞれ反映しておりますので、個々の試験のほうでまた御確認いた

できればと思います。

33 ページ、マウスの亜急性試験です。こちらの試験では、肝の絶対と比重量、両方の増加が認められておりまして、無毒性量は雄で 200、雌で 40 ppm と考えられました。

34 ページのイヌの亜急性試験です。

こちらにつきまして、追加要求事項としまして、まず要求事項 8 で、肝臓の比重量が増加しているという情報があったのですけれども、絶対重量について追加要求されたのですが、こちらについては絶対重量のデータがなかったという回答が出てきております。

三枝先生から、報告書には「臓器重量は記載されておらず」と記載されているというふうにコメントをいただいております。

追加資料要求事項の 9 のほうなのですが、LDH の減少というところにつきまして、検体投与の影響としているが、抄録では対照群との比の値のみ示されているので、測定値を示すことというふうに要求がなされまして、回答として絶対値が出されております。

「LDH の上昇は臓器障害ないし臓器不全と関連することが知られているが、LDH の低下については毒性学的意義を見いだせなかった。したがって、LDH の低下は生物学的毒性学的な意義はなく、悪影響ではない」というような回答が出てきておりまして、川合先生から、LDH の低下は診断的な定義はなくて、「毒性学的意義を見いだせなかった」というところまでの記載にとどめるべきと御意見をいただいております。

これらの結果を踏まえまして、34 ページの表 12 ですと、この LDH と肝比重量増加の扱いによって NOAEL が異なりますので、こちらの毒性影響ととるかどうかが御検討をお願いしたいということをお聞きさせていただいております。川合先生からは、この 9 の上のコメントを参照してくださいという御意見、三枝先生からは、無毒性量は 17.2 mg と考えるという御意見をいただいております。

追加資料要求事項の 11 番目のものですが、EU での登録のために提出されたデータの一部について、日本法人では未入手であると説明されている。これらのデータを入手し、追加提出することというのがございまして、これに関しましては、提出された追加データについて今回、抄録に盛り込んでございまして、評価書のほうにも書き込みさせていただいております。

次の要求事項は抄録の誤記についての御指摘で、こちらについては適切に修正がなされておりました。

4 行目からのラットの 28 日経皮毒性試験です。

こちらについては御審議いただいております。皮膚に対する局所的な病変は認められておらず、あと肝絶対重量の増加などが認められまして、一般毒性の無毒性量が 300 mg/kg と考えられております。

前回の部会ではここまで審議していただいております。

○ 三枝座長

ここで一たんまとめていただいて。

川合先生、このところまでは大体内容はよろしいでしょうか。

○ 川合専門委員

はい。大体ここに書いてあるとおりです。

○ 三枝座長

それから、最後の(3)のイヌの試験は、私は上の17.2でいいと思うのですが、それでよろしいですか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 三枝座長

高木先生、何かございますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、慢性毒性に進んでください。

○ 横山専門官

慢性毒性試験についてです。

6行目から、この試験を評価対象としなかったということをまず記載しているのですが、高木先生から、議事録を見ればわかるので削除という御意見をいただきまして、川合先生からは、どんな点が不明かを明記してないとわかりにくいということで御意見をいただいています。

また、川合先生から、2種類の発がん性試験が実施されていて、なぜか確認してくださいという御意見をいただいて——前回の御審議の前にいただいているのですかね。こちらについては、後のほうで説明がございます。失礼いたしました。後で説明させていただきます。

イヌの慢性毒性試験です。

こちらにつきましては、川合先生から、p450の減少は意味ある変化か確認の必要があります。また、雄のみの変動であり、雌雄で差のあることも代謝担当の専門委員にお聞きしたいという御意見をいただいています。

無毒性量は、雄で5 mg、雌で15 mgというふうに整理させていただきます。

37ページ、追加資料要求事項ですが、こちらのラットの1年の試験、2年の試験、マウスの2年の発がん試験ですが、いずれの試験も最高用量が1,600 ppm以下であり、用量設定が低かったために腫瘍性病変が認められなかったのではないかとということで、考察が求められました。

これに対する回答ですが、慢性毒性・発がん性試験で、高用量投与群で体重増加抑制を初めとする毒性所見が認められており、試験ガイドラインには「最高用量は、腫瘍以外の原因で対照群に比べて有意に死亡率が増加せず、なんらかの毒性影響が認められる用量とする。」を満たしている、というふうに回答されています。ラットの最高用量1,600で3カ月間投与した試験とマウスの5,000 ppmの試験で1,000 ppm以上の用量のところ、

貧血と胆管増生、繊維化などを誘発することが示唆されていて、1,000 で適切であったという回答になっています。

3 行目から、ラットの 1 年間の試験です。

川合先生から、本文中「620 ppm 以上の」というところで御修正いただいています。こちらにつきまして、最近の評価書で「620 ppm 以上投与群」というふうに一般的に書かせていただいております、こちら、「の」というのはやはり入れたほうがよろしいかどうか、後で御確認をお願いできればと思います。

事務局よりということで、こちらの絶対重量増加あるいは病理組織学的所見を伴わない肝比重量増加が毒性所見ととらないとすると、275 ppm 投与群の雌における肝比重量増加は毒性所見ととらないことになり、無毒性量が 275 となるので、御検討いただきたい旨御連絡しております、三枝先生から支持、川合先生から、肝影響の理由が問われるということで、保留ということでもいただいております。また、高木先生からは、新しい抄録ですと 128 ページになるのですけれども、雄の 1,600 ppm 投与群の進行性糸球体腎症が増加しているようなので、統計処理をして再考察すべきという御意見をいただいております。

2 年間慢性毒性／発がん性の併合試験、ラットの試験、こちら 2 行目からになります。

こちらにつきまして、高木先生から、本試験で 1,600 ppm 群なのですけれども、用量を下げた理由についてわかるでしょうかというのと、抄録の対照群の雌の死亡率が高過ぎるようなので、確認してくださいという御意見をいただいております。

これについては回答が来ておまして、1,600 ppm 投与群の動物には、3 カ月のみの混餌投与後、21 カ月基礎資料を与えて、本剤投与に伴う毒性が長期間にわたってどのように変化するか調べたとされていて、本試験の投与量設定根拠となった 3 カ月間の試験の結果では、最高用量の投与群で雌雄ともに体重増加抑制などが認められて、24 カ月の試験でも、3 カ月の混餌投与後発現すると考えられるこれらの所見が、投与中止後、どのように変化するか確認する意味があったと解釈されるという説明があります。

死亡率につきましては、申しわけありません、報告を確認したところ、記載ミスだったということで、97 ではなくて 67 だったという回答でした。申しわけありませんでした。

津田先生からは、最高用量について、すっかりしませんという御意見をいただいております。

40 ページの表 24 になりますが、620 ppm 投与群、肝比重量増加につきましては、相対重量の増加を伴っていませんでしたので、こちらは影響ととらないことで大丈夫かどうか御確認いただければと思います。

また、高木先生から御意見いただいております、雌の試験終了時の 24 カ月の検査で、275 と 620 ppm 投与群で血糖の増加が見られていて、抄録では、最高用量で認められないので、毒性学的に意味がないとしているけれども、最高用量は休薬しているので比較にならない。また、膵臓の組織検査を行っていないようなので、膵臓への影響を確認できないのも問題であるという御意見をいただいております。こちらについてまだ要求事項を出し

ておりませんので、回答も出てきていない状況です。

先ほどの肝比重量増加につきましては、三枝先生から、了解しました。あと、川合先生から、体重変動による比率の要因であるとの見解ならば削除してもよいですが、確認してくださいという御意見をいただいております。

続きまして、5行目から、2年間のラットの併合試験です。

こちら、三枝先生と高木先生から、2年間のこの併合試験1と2は、同じプロトコールで同一時期に同一会社で実施されていて、その理由について質問がございました。回答としましては、イーライ・リリー社が開発した殺菌剤で、イーライ・リリーとしてはこのように2回にわたって試験を実施するようなことがあるようですという回答が得られているところです。

こちらにつきましては、41ページ、表26、事務局よりからですが、620 ppm 投与群の雌雄で認められている肝臓と精巣、脾臓の重量変化が比重量のみの変化でしたので、病理組織学的所見も伴っていないので、削除について御確認させていただきました。三枝先生から了解、川合先生から、体重変動による比率の要因であるとの見解ならば削除してもよいですが、御確認くださいというコメントをいただいております。

マウスの2年間の試験です。

こちらにつきましては、三枝先生から、表28のこの血液の変化について、12カ月時のみの結果であることを明記するようにという御意見をいただいております、表中に追記させていただきます。

GLP について事務局から御質問させていただいておりますが、これはまた追加要求もするということですので、また追って御検討いただければと思います。

こちらの発がん性試験につきましては、250 ppm 以上投与群の雌雄で、小葉周辺性肝細胞脂肪化などが認められて、無毒性量が雌雄とも75 ppm で、発がん性は認められなかったという結論になっております。

長期、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、順番にやっていきたいと思っておりますけれども、まず最初に、36ページの11の、これは評価対象としなかったということなのではございますけれども、高木先生は、評価対象としないのだから書かなくてもいいんじゃないかということで、川合先生は、やっぱりこういう理由で評価対象としなかったと書いたほうが良いという御意見なのではございますけれども、川合先生、どうでしょうか。

○ 川合専門委員

率直に言って、よくわかりません。やっぱりこのデータの出どころあたり、それからどんなような活用のされ方をしているかによって決まるだろうと思っております。我々、決めるのは簡単ですけれども、実際の現実にこのデータがどんなような経緯をとっているか、これ

をちょっとニュース入れて、判断したらどうでしょうか。全くどこでも使っていないよということであつたら、あっさりしていますからいいですけどもね。社会的なある程度役割を果たすような足跡があれば、ちょっと困るかなと思ったのが私の心配です。

○ 横山専門官

先生、よろしいでしょうか。例えば、脚注のほうに記載するなど、別の場所に移させていただくということでもよろしいでしょうか。

○ 川合専門委員

それだったらね。

○ 三枝座長

じゃあ、先生の御了解を得ましたので、脚注に述べるということで対応したいと思いません。

それから、イヌの試験ですけども、川合先生から p450 のことでコメントをいただいていますけれども、今日は……。

○ 川合専門委員

専門家の方がおられない。

○ 三枝座長

永田先生……。

○ 堀部課長補佐

永田先生がいらっしゃらないので、永田先生にもこの点、再度御確認をいただいて、先生方の中でやりとりをさせていただくというのが……。

○ 三枝座長

それでよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

ということに。永田先生に 1 度御見解を伺ってみて、また先生方に御報告をさせていただきたいと思えます。

○ 川合専門委員

結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

(2) の 1 年間の慢性毒性試験で、先ほどもありましたけれども、「の」を入れるか入れないかと。今までは「の」は入れてなかったようなのですけれども、川合先生、いかがですか。

○ 川合専門委員

私はこれは読者の立場から「の」があつたほうがわかりやすいかなと思ったわけですから、作文論だけのことでございます。特に真意はございません。

○ 三枝座長

高木先生、この「の」はいかがでしょうか。

○ 高木専門委員

特に意見はないので、従来の書き方でもよいかなとは思いますが。

○ 三枝座長

川合先生、従来は「の」がなかったようなのですけれども、よろしいですか。

○ 川合専門委員

そうですか。はい。

○ 三枝座長

じゃあ、従来の書き方ということで統一していただきたいと思います。

それで、この無毒性量を 275 ppm にするかどうかということで、川合先生のほうから、これは反応性として肝臓がということですね。数値としてはどうでしょう。私は事務局の案でいいように思うのですけれども。

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

事務局案で結構です。

○ 三枝座長

それと、高木先生から御指摘いただいた進行性糸球体腎症のことは、これは申請者に問い合わせるということをお願いします。

それから、(3) にいきまして、ラットの 2 年間の慢性毒性／発がん性試験ですけれども、これは高木先生からの御指摘、私も実は同じようなことを考えたのですけれども、なぜそんなことをしたのかという意図がわからなかったので、これも申請者のほうに……。この回答では納得できないというか、意味がよくわからないのですけれども、この点、高木先生はいかがでしょうか。

○ 高木専門委員

最初から回復試験群を設けるとするのはちょっと腑に落ちない点がありますので、確認していただければと思います。

○ 三枝座長

普通の試験ですと、1 年間なりずっとやってみて、それで数カ月の回復試験というのは今までであったと思うのですけれども、このように比較的短期間で投与をやめてしまってそれで回復というのは、納得がいかないということで、申請者にもう一度問い合わせていただけますか。

どうぞ。

○ 納屋副座長

(3) のこの 2 年間の試験、発がん性の併合試験の表 23 で、1,600 ppm というのをつけ加えてありますが、これは果たして適切でしょうか。3 カ月しか投与していないのに、あたかも 2 年の試験のように……。これ、見る人に誤解与えますよね。だから、もしこ

れ、申請者に問いかけるにしても、試験としては 620 を最高にしてやったということしか評価ができておりませんので、ここにこの 1,600 を入れるというのは余り好ましくないのだと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。先生の御指摘のとおりだと思いますけれども。

毒性関係の先生方はそれでよろしいですか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 三枝座長

じゃ、この 1,600 は表から削除するという方向でお願いします。

それから、津田先生のコメントもありますけれども、最高用量を 1,600 ppm、すっきりしない。先ほどの一応影響があるからということだったのですけれども、回答を見た上で津田先生はこのコメントを下されたのですか。

○ 横山専門官

すみません。回答をごらんになった上でいただいたコメントです。

○ 三枝座長

そうしたら、説明が納得いかないの、もう一度問い合わせるということでお願いします。

○ 堀部課長補佐

多分、三枝先生、先ほどの 3 カ月で投与をやめると、納屋先生が最高用量は 620 だとおっしゃっていることを考えると、1,600 でもなくて、なぜ 620 なのかというようなこともございますよね。途中でとめたのがなぜかということと関連して聞くという形で聞かせていただきます。

○ 三枝座長

それから、次の 40 ページの高木先生のこの質問は、本当にもっともというか、私も同様で、問い合わせしてないというのであれなのですけれども、これは必ず問い合わせしてほしいと思います。

ですから、3 行目のこのボックスの中も、これは比重量だけということで、これはいいと思います。

それから、(4) の同じ試験を同時にやったという、これはこういうふうに行っているという答えで、説明にはなっていないと思うのですけれども、習慣的にやっているという答えで、何のためにやっているかという答えではないと思いますので、その辺も改めて聞いていただきたいと思います。

それから、41 ページのこれも肝臓の場合、この表の中にもありますけれども、体重増加抑制があるので、これは相対的に増加したというふうな理解でいいと思うのですけれども、川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

そうですね。

○ 三枝座長

高木先生、よろしいですか。

それと、(5)の2年間の発がん性試験も、これは一過性のものだということで私が入れさせていただきましたけれども、これについて川合先生、何かコメントございますか。

○ 川合専門委員

いや、特にありません。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

ありません。

○ 三枝座長

では、これはこのままということをお願いします。

それでは、以上の申請者に対する問い合わせをしていただくということで、ここまでは済ませたいと思います。

はいどうぞ。

○ 八田専門委員

すみません、専門じゃないところなのですが、1,600の投与群が表25と23ですか、2回出てくるのですが、削除ということでもいいのかなと思うのですが、平均の摂取量が106とか160、これは計算が間違っているのではないかなという気がするのですけれどもね。

○ 三枝座長

多分、3カ月だけの話で。

○ 八田専門委員

ですよ。平均ではないじゃないですか。1/8しか期間として与えてないのですよね。

それと、表25のタイトルが、2年間の、漫画の「漫」になっていまして、これちょっと間違いかなと思いまして。すみません、余計なことを言いまして。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

じゃ、これは修正をお願いします。

基本的に、表23と25は1,600を削除するというのでよろしくをお願いします。

では、次に生殖発生毒性試験に進みたいと思います。よろしくをお願いします。

○ 横山専門官

42ページの15行目から、生殖発生毒性試験です。

まず、ラットに混餌投与して実施された発生毒性試験は、投与方法が混餌投与であることから、評価対象としなかったというふうに御説明させていただいていまして、これは抄

録でいうと 179 ページの 1977 年の試験のことと考えられまして、こちらは古い試験で、申請者も参考としてきていた試験についてこのような御説明をつけさせていただいているものかと考えるのですけれども、高木先生のほうから、混餌投与試験の情報はヒトの食品からの農薬の摂取形態に近いと考えられますので、それだけで評価対象から外すというのはいかがかという御意見をいただいているところです。

それと、43 ページの 1 行目からのウサギについても記載がございまして、ウサギに混餌投与して実施された発生毒性試験は、投与方法がやはり混餌であることから、評価対象としなかったという説明があります。

4 行目からのラットの 2 世代繁殖試験です。こちらは先生のほうから御修文などをいただいているところです。

結果は表 30 にお示しさせていただいているとおりになりますが、親動物では 400 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制など、児動物で 400 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で雌雄とも 100 ppm、繁殖能に対する影響は認められなかったと整理させていただいております。

44 ページ、事務局からということで、無毒性量について、抄録では、各期間の検体摂取量を比較して最も低い値をとっていますが、これまで各期間の検体摂取量が別に出されている場合には生育期の検体摂取量を用いていましたので、本評価書では生育期の検体摂取量に基づいて無毒性量をお示ししています。ということで、納屋先生から了解の旨のコメントをいただいています。

5 行目から、3 世代のラットの試験になります。

45 ページのほうになります。事務局から、本試験は 1977 年の非 GLP の試験で、抄録の記載も、例えば 169 ページに表にあるのですが、死亡例の内訳が雌雄別に示されていないですとか、検体摂取量が幅のある表記になっているなど、評価書に記載するのであれば、何点か確認が必要な点があると思われまして、本試験について記載すべきかどうかということをお聞きさせていただきました。

納屋先生から、投与量が 2 用量で、高用量で毒性所見が発現していないこと、非 GLP 試験であることなどを考えて、参考資料でよいという御意見をいただいています。八田先生からも、その御意見でよいという意見をいただいています。

結果といたしましては、親動物と児動物に検体投与の影響は認められなかったという整理になっております。

45 ページの 3 行目から、ラットの発生毒性試験です。納屋先生から、死亡例について追記をいただいています。

事務局から、こちら、母動物 1 例が死亡していて、こちらの死因、確認させていただきました。報告書には、「本個体の肉眼的検査において、脾臓小型化、泡沫状含有物を伴う肺退縮不全、及び黒色含有物を伴う重度胃拡張が認められ、これらの所見から最も可能性の高い死因は窒息であることが示唆される」とあり、さらに、「重度胃拡張により横隔

膜が圧迫されて自由な呼吸が非常に困難になったと考えられる。このことは肺の泡沫状含有物により明らかであり、また、本所見により呼吸はさらに困難になるとあります。なお、本社の毒性担当者のほうでは、誤投与の可能性があるというふうに考察している」という回答でございました。

すみません、こちらの 45 ページの試験ですけれども、胎児で 50 mg/kg で低体重及び小型胎児の増加、過剰肋骨などの骨格変異の増加、20 mg/kg 以上で鼻骨、頭頂間骨等の骨化遅延の増加が認められて、無毒性量は母動物と胎児で 5 mg/kg と考えられたという整理をさせていただいております。

46 ページのウサギの発生毒性です。こちら、八田先生のほうから、「以上」という文言を削除させていただいております。結果といたしましては、母動物と児動物で体重増加抑制などが認められ、無毒性量は 25 mg/kg と考えられ、催奇形性は認められなかったというふうに整理させていただいております。

生殖毒性は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、高木先生の質問も含めて、納屋先生、コメントをお願いします。

○ 納屋副座長

参考資料をどういうふうに扱うかということをもとをまず頭を整理しなきゃいけないことがありますね。この評価書の中に載せた上で、かつ横に参考資料とする場合と、ここには載せてないけれども、これ以外に参考資料もあったよというふうに記載するのがあるのですよね。その仕分けというのは何かルールとかはあるのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

参考資料として評価書に掲載する場合というのは、例えば参考になるような情報は記載されているのだけれども、ADI の根拠とするにはちょっと十分でないような場合には、データとしては収載するけれども ADI の設定根拠の対象からは外すというものは、参考資料としています。一方で、本当に試験が余りにもひどいとか、それから観察項目が本当に足りていないので、そもそも評価するに値しないと専門調査会で御判断をいただいたような試験成績については、農薬抄録には掲載をされているものの、評価書には掲載しない。要するに、そもそも評価の対象から外してしまったというものとを区別して、評価書への掲載、不掲載を整理させていただいております。

この記載に一部ちょっと誤記があるのですけれども、ウサギの試験に関しては、投与形態は経口投与ということになっていて、混餌の投与の試験ではなさそうなものですから、恐らく抄録の 196 ページの試験だと思うのですが、こちらのほうは経口投与の試験というふうになっております。それから、ラットの試験は、たしかラットは 188 ページですが、こちらは混餌と書いてあるのですが、観察項目等に関してはほぼテストガイドラインを満たしているようには見えるので、今、納屋先生の御質問との関係でいくと、もしかし

たら参考として掲載しなければならないのではないかという気もいたします。先生方の御判断をお願いいたします。

○ 納屋副座長

もう堀部さんが結論をおっしゃったようなので、書いていただくのがよろしいかと思えます。その上で参考資料としたと。なぜ参考資料としたかということその文中に記載すればいいですね。ですから、ラットのほうの混餌の発生毒性試験については 2 用量しかやっていないと。それから、最高用量では親動物に対する毒性が出ていないということで、評価対象とはできなかったということを書けばいいと思います。

それから、ウサギに関しましては、今おっしゃるように、50 mg/kg 相当までやっている。これはもう一つの強制経口投与が 75 ですか。かなり近いし、あえてリジェクトする理由はないので、参考資料にしなくてもいいのかなと、評価資料にもなり得るのではないかなという気がいたしておりますので、改めて表をつくって整理をしていただいた上で、評価資料でもいいような気がいたしますけれども。

八田先生、ばらばらっとその抄録の 196 ページ、ごらんいただいて、あえて参考資料に落とさなくても、評価資料でも十分いけるのではないかなという気がするのですが、御判断いただけませんか。

○ 八田専門委員

難しいのですけれども。そもそも私ちょっと、高木先生が御指摘されて、私がここに参加させていただく前のものでして、どういうお話をされていたのかなと思って興味深く見ていたのですが、御指摘というか、これはメーカーが自分たちでリジェクトしていきっているということですね。その理由がまずよくわからないなと思ったのです。それを採用にするようにというような高木先生の御意見で。

そこでちょっと私が今日、実は教えていただきたいなと思って来たことが 1 つありまして、それが今、納屋先生がおっしゃっていた参考資料の取り扱いの基準といいますか。中に非 GLP というものも出てくるじゃないですか。そうすると、そのボーダーといいますか、非 GLP も評価するけれども、最終的な量の決定には使わないという、評価しないということと同じことになるのですかね。どういうふうに位置づけるのかをこの委員会で考えておられるかというのは、私は今回実はそういうことをお聞きするのは初めてなのですけれども。

○ 納屋副座長

お答えします。非 GLP の試験だから評価しないということではありません。

○ 八田専門委員

じゃないのですね。

○ 納屋副座長

ええ。非 GLP であっても評価しております。でない、既に過去、食品安全委員会が発足するまで、農薬登録法というのですか、何か取締法ですか、それに基づいて農薬登

録をされているものがあるのですね。古い試験で、古い基準に従ってやっている。その後、必要がないから新たな試験を追加しないで、ポジリス制度等でまた再度暫定基準を見直すということで、そのデータを見直すということがありますから、データは全く変わっていない。昔のデータですから非 GLP です。でも、それはそれなりにやっぱり尊重して評価資料として見ております。ですから、現状の GLP ではないかもしれないけれども、試験が評価できるということであれば、やり直しを求めないという形でこれまで進んできていると思いますので。

少し間違っているかもしれませんが、そのあたりのところをじゃあ事務局からちょっと補足していただいて。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

納屋先生の御説明どおりでございます。農薬の GLP 制度ができる前に毒性試験がやられているものというのは当然あります。そうすると、そのものに関してはそのときのデータでも、先ほどの信頼性の議論とかかわってくるのですけれども、試験の内容についてきちんと担保ができるということであれば、これまでも農薬専門調査会では評価の対象として御審議をいただいています。したがって、試験年度が古いからとか Non-GLP であるからという理由だけで参考データに落とすということはしていただいております。

先ほどちょっと参考資料に関して 1 つ舌足らずだったのですけれども、例えば所見としてはとれているとか、見るべき所見はきちんととれているのだけれども、何か例えば投与量が少し間違っているような感じがあるので——あんまりきちんとボーダーラインを引いて、ここでパシと分けているというようなものが何かクライテリアがあるかと言われると、なかなか御説明難しいのですけれども、特筆すべきとか見るべき所見はとれているというような場合には、評価書の中には事実として掲載をするという意味で参考資料としていただいているケースがあります。ここに書かないものというのは、ですから取るに足りないものでもすけれども、取るに足るものは載せた上で、それを ADI の設定根拠として使えるかどうかというところで、参考資料にするか本評価の資料にするかというところの線を引いていただいているというふうに、私だとか事務局は理解をしております。

○ 八田専門委員

わかりました。ありがとうございます。

それで、今のウサギの結果ですね。これは、そうであれば評価してもいいのじゃないのかなという気が私はいたしますが。匹数が少し少ないような気がするのですけれどもね。

○ 納屋副座長

今、八田先生、この短い間にチラッと見ただけで鋭いところを御指摘いただきました。例えば、今、抄録 197 ページの試験結果の表がありますが、十分な胎児の数、観察されていないような報告書になっております。その一件を見ると、確かに本当にこれで評価できるのかという八田先生の御懸念はごもっともです。

具体的に申し上げますね。対照群の胎児の観察のところ、75 匹の胎児についてずっ

と見たような結果があるのですが、頭骸骨の発育不全が 1 例あった。13 肋骨が 17 例あった。ところが、その下は、15 匹しか観察してなくて、3 匹の異常があったというような結果になっておりました、これじゃちょっとずさんよねと今、八田先生はお気づきになられたのです。そういう意味からすれば、表は残すけれども、やはり参考資料にせざるを得ないかなと。ただ、参考資料にしたら、なぜ参考にしたのかということを書かなきゃいけないですね。そうすると、胎児の観察が十分行われていないということを経由に、我々は参考資料にしたのだということにせざるを得ないかなと思います。

○ 堀部課長補佐

納屋先生、ほかの投与群に関しては、すべての動物で見ているようで、ここだけ 1 つだけ逆にぽつんと 15 という数字が出てくるのがむしろ奇異な気がするのですけれども、この点に関して、例えば申請者への照会は必要ないという理解でよろしいですか。

○ 納屋副座長

きちんと評価をしてあげるので、ここをもう一回整理し直してデータを提出し直しておいでと言えば、よろしいのじゃないでしょうか。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 納屋副座長

時間かかっても構わないのですね。2 年間とまっていますけれども、さらにとまることにはなりますが、よろしいですね。

○ 堀部課長補佐

そこは、メーカーというか申請者なりの判断の部分でもあると思いますので。要求すべきことがあるのであれば、要求すべきだというふうに考えますが。

○ 小泉委員長

ちょっとよろしいでしょうか。多分、御存じでおっしゃっていると思うのですが、この 15 は 75 の間違いではないかと思います。ちょっと確認してください。

○ 堀部課長補佐

確認したほうが良いと思います。

○ 三枝座長

単なるミスだと私も思いますので、その点を事務局のほうから確認していただければと思います。

○ 堀部課長補佐

その上で、正しく 75 であれば、評価対象として入れても問題がないと。15 だとすると、リジェクトの理由として採用ということではよろしいですね。

わかりました。ありがとうございます。

○ 三枝座長

高木先生、それでよろしいでしょうか。

○ 高木専門委員

結構です。

○ 三枝座長

あと、納屋先生に伺いたいのですが、この(2)の3世代試験のデータが不十分であるということであると、評価する上で全体のデータとして不足しているということにはならないのですか。

○ 納屋副座長

この試験は評価資料にはならないと考えております。(2)ですね。ページ44の(2)3世代繁殖試験は2用量しかやっていないので、しかも最高用量で明らかな毒性も出ていないということなので、これは評価資料にはなりませんという判断をいたしました。したがって、45ページの1~3行までに無毒性量に関する記述をするのは不適切だと考えて、削除させていただいております。

○ 三枝座長

この実験をやり直す必要があるかどうかを教えてください。

○ 納屋副座長

実は、43ページの(1)で2世代繁殖試験というのが2004年にGLPでやられておりますので、この3世代試験は全く必要ありません。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

そうすると、ADIを考えると、一応試験はガイドラインに従っているという判断でよろしいですか。

○ 納屋副座長

生殖発生毒性試験のパッケージとしてはこれで十分でございますので、ADIを決めることに全く支障はございません。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、遺伝毒性のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山専門官

46ページ、11行目からです。

結果といたしまして、チャイニーズハムスターを用いた染色体異常試験で陽性の結果、またマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験でも陽性の結果が得られています。この試験では染色体欠失に起因する変異コロニーも検出されるため、トリシクラゾールには*in vitro*では染色体異常発生があると考えられました。しかし、*in vivo*の小核試験では染色体異常誘発性は検出されず、UDS試験、SCE試験でDNA損傷性も検出されなかったことから、トリシクラゾールは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。

こちらが有効成分の原体についての試験成績になります。また、表 32 につきましては、増村先生から御追記をいただいています。

47 ページの下のほうから、結果は表 33 になるのですが、代謝物 D の結果が出ておまして、結果はすべて陰性となっております。こちらにつきましても、太田先生のほうから表の修正をいただいております。

遺伝毒性試験は以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

佐々木先生、よろしく願いいたします。

○ 佐々木専門委員

もう既に 2 年前に十分修正されておりますので、これで特に問題はないかと思えます。もう出る幕ないですね。

○ 三枝座長

増村先生、いかがでしょうか。

○ 増村専門委員

特に追加のコメントはありません。この案でいいと思えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、その他の試験に進みたいと思えます。よろしく願いします。

○ 横山専門官

48 ページ、8 行目からです。

川合先生から、以下の 2 試験から結論されることは何かということ、下段の適切な箇所に得られる知見についてまとめるべきという御意見をいただいています。申しわけありません、こちらのその他の試験ですが、解毒試験のほうも記載しているのですが、解毒試験、食品健康影響という観点では参照する意義というか、もっと使用時安全とかそちらのほうになるかという意見をいただいております、こちらは最近の評価書には記載しないという方向で整理しているところでございます。こちらのほうにつきましては、もし差し支えないようでしたら、評価書から削除ということで御検討いただければと思えます。

1 番に戻りまして、ChE 活性阻害作用につきましてマウスを使った試験が実施されまして、特段の検体の影響が認められなかったという結果になっております。

その他試験は以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

私個人としても何でこれがここにあるのかよくわからなかったのですが、川合先生、この取り扱いはいかがいたしましょうか。

○ 川合専門委員

結局はこれ、1 試験だけしか載せないことになるの、ファイナル。最終的には。そうしたら、ちょっと盛り込み方を少し考えないとね。何か唐突過ぎて、基本的に本当に必須かどうかもう一回最終的に事務局で御判断いただいて、さらりと載せていく。載せられたら、大上段に振りかざさず入れることを考えないと、意図がわからないのですね。大抵機序を説明するためにやるとか、やっぱり何らかの意図があってだから、そこはこの評価書を読まれる方があんまりびっくりしないように、少し言葉を添えていただけたらと思います。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 納屋副座長

川合先生にお尋ねしたいのですけれども、川合先生御自身のお考えとしては、この(1)の ChE 活性阻害作用については、得るべき有益な情報がないから削除したほうがいいのではないかというお考えでしょうか。

○ 川合専門委員

本音は実はそうなのですよ。これは毒性試験のほうに引用して使えないでしょう。だから、余計にここへ取り上げた意図がわからないなというのが本当のところですよ。

○ 三枝座長

意図はわかりますか。

○ 堀部課長補佐

ええ。逆にこの抄録の 237 ページというところのタイトルが、そもそも「解毒及び治療」というタイトルで、ChE 活性阻害を見た後、解毒剤を打ってという試験なので、一連の解毒に関する検討の一環として見るべき試験ですから、解毒試験の項目を落とすのであれば、セットになっている試験の半分だけを残すような格好になるので、先生方の御意見を踏まえれば、これは落とすというのも一つの手だと思いますので、先生方の御意見をいただければと思いますが。

○ 三枝座長

今、14 を削除するという御提案がありましたけれども、先生方はいかがでしょう。削除でよろしいですか。

では、皆さん削除でよろしいということなので、この 14、その他の試験は削除ということをお願いします。

それで、今まで御審議いただいてきましたけれども、トリシクラゾールで、いろいろ申請者に対する問い合わせをしなければいけませんけれども、今日の審議の結果といいますか審議を踏まえまして、ADI を設定することが可能かどうかということも議論したいと思いますけれども、川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

一応、可能だろうと思いますけれどもね、イヌの試験とかなんかの値の成績を持ってく

れば。ですから、それはどういう観点から考えるかによって決まるなと思います。

○ 三枝座長

GLP 云々の話は別としまして、今までやってきましたやり方からしますと、一応データを審議して、それなりに無毒性量は把握できたという前提がございます。それを考えますと、そのデータをもとに ADI を設定することは可能だと思いますけれども、その点はいかがでしょうか。

○ 川合専門委員

問題なのは、より明らかになることが重要でございまして、一部非 GLP のものがあつたりしても、本当に今の農薬のこういう調査の場合に、全部 GLP でなければならないとか、そういうふうな強い意図があればですが、そうでなければ、やっぱり評価できることを大事にしたいなと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、どうでしょうか。

○ 高木専門委員

川合先生と同じ意見です。

○ 三枝座長

それでは、ADI 設定は可能であるということで、総合評価のほうに進みたいと思いますので——どうぞ。

○ 納屋副座長

腰を折って恐縮です。42 ページのボックス、13、ここがまだ済んでなかったような気がするのですが、終わりましたか。マウスの 2 年間の試験を GLP としてもいいかという事務局からの提案について、川合先生から御判断、まだいただいてなかったような気がします。

○ 川合専門委員

一応、7 の 3 という向こうの回答書を見ていると、陳述書もどきのものがあるみたいだから、これ以上深入りしてもしょうがないかなと思ひまして、このところは静かにしていました。

○ 納屋副座長

逆に、まさに陳述書もどきでありまして、GLP ではないのです。GLP のような形で QAU が査察はやりましたが、どこにも GLP ですという証明書はありません。ですから、ここは非 GLP という形で我々が評価をした……。

○ 川合専門委員

そうですね。

○ 納屋副座長

それは事実ですよ。

○ 川合専門委員

はい。その上で。

○ 納屋副座長

これをわざわざ GLP としては、逆にまずいので。ここが僕ちょっと漏れていたと思ったので、確認させていただきました。

○ 川合専門委員

確かに、ステートメントと書いてあると、すぐ GLP だと思っちゃうのだけれども、よく中身を読まないといけないなという教訓ですね、これは。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

41 ページにマーカーでも示してありますけれども、これは非 GLP という扱いで評価をしたということをお願いします。

ほかにございますでしょうか。

それでは、総合評価のほうに進みたいと思います。よろしくをお願いします。

○ 横山専門官

50 ページの食品健康影響評価、お願いいたします。

こちらでは、本剤の吸収率は 93.9% と大変高く、吸収は速やかでした。168 時間後の体内では血液中の濃度が最も高く、組織残留性もないと考えられました。主要排泄経路は糞中でした。尿中で見られた主要代謝物は、動物代謝物としては C でした。

植物体内運命試験の結果、水稻における主要成分は親化合物で、ほかに代謝物 D が検出されております。

作物残留試験の結果、可食部における最高値は、水稻（玄米）の 1.88 mg/kg——これは親化合物の値ですね——、稲わらのほうは 14.6 mg/kg となっております。魚介類における最大推定残留値が 0.055 mg/kg でした。畜産物における最高値は、ウシに 14 日間混餌投与した試験の、投与開始後 14 日後における肝臓の 0.53 μg/g でした。乳汁中では定量限界未満という結果でした。

毒性試験の結果では、影響は主に体重変化、肝臓——これは重量増加など——が認められております。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められておりません。

飼料としての利用が想定される稲わら又はもみ殻で代謝物 D の残留量が多く、急性毒性が親化合物と比較して極めて低いとは判断できないため、食品中の暴露評価対象物質をトリシクラゾール及び代謝物 D と設定した、と整理させていただいております。

こちらなのですけれども、すみません、こちらは古い 2009 年につくられた文言で、22 行目の「食品中の暴露評価対象物質を」というところなのですが、最近では農産物中と畜産物中、あと魚介類というふうに分けて記載しておりまして、そうしますと、農産物と畜産物中ではトリシクラゾールと代謝物 D、魚介類中についてはトリシクラゾールというふう

になるかと考えますが、こちらについても御検討をお願いできればと思います。

臼井先生のほうから、毒性の点では不明ですが、作物残留試験の結果も踏まえると、上記でよろしいと思います。三枝先生から、急性慢性試験データしかありません。代謝物 D は、ラットでは主な糞・尿中排泄物なのですが、これが経口的に摂取されると原体と同質の毒性を有するとの判断でしょうかという御意見をいただいております。

続けてもよろしいですか。

○ 三枝座長

はい。

○ 横山専門官

それで、表 34、52 ページになりますが、各試験における無毒性量を比較したものですけれども、こちらの中で一番数字が低かったものとしたしまして、すみません、51 ページのほうで整理しております、案 1 といたしましては、発生毒性試験の無毒性量 5 mg/kg、案 2 といたしましては、慢性毒性イヌで 5 mg/kg、いずれも安全係数 100 ということで、2 案御提案させていただいているところです。

また、高木先生のほうから事前に御質問いただいております、トリシクラゾールに関して食品安全委員会ホームページの安全情報で、EU でデータの不足で ADI などの設定ができないという情報があったのだけれどもということで御質問をいただいております、こちらについては、EU のほうの評価書の DAR になりますけれども、メールで御送付させていただいたところで、こちら、データギャップなどが理由で最終的に ADI は提案できない状況になっているというふうに、その DAR 上、説明がございました。

ここまでお願いいたします。

○ 三枝座長

高木先生が御指摘の平成 8 年度の ADI は 0.03 だという、その根拠はどうでしょうか。

○ 横山専門官

根拠は、3 世代のラットの繁殖試験で無毒性量 3 mg、安全係数 100 というのが根拠になっております。

○ 三枝座長

今ちょっと重大な御指摘がありまして、本部会では評価の対象にしなかったものを根拠にしているということになってしまいますので。

○ 高木専門委員

でも、その平成 8 年当時はこの 2 世代繁殖試験、2004 年に GLP で実施した試験がなかったと考えると、それをわざと得なかったのかなと思います。

○ 三枝座長

今、高木先生が御指摘していただきましたけれども、先ほどの議論では、2004 年の試験があるから 2003 年はなくてもいいよという議論がございましたので、それを踏まえますと、0.03 の根拠というものは無視してもいいのじゃないかということにもなりますけ

れども、高木先生、そういう判断でよろしいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 三枝座長

では、高木先生の御了承を得られましたので、その 0.03 というのは考えないで議論を進めたいと思います。

まず最初に、代謝物 D の取り扱いですけれども——ちょっと時間が過ぎましたけれども、もうちょっとよろしく願います。D の取り扱いですけれども、先ほどからありますけれども、本体と同じくらいの毒性があるので無視できないのではないかと。臼井先生からも御指摘があって、トリシクラゾール原体と代謝物 D 一緒に対象としてはいかがかという、事務局からの提案もありますけれども、その点について先生方、いかがでしょうか。

石井先生、入れる方向でよろしいですか。

○ 石井専門委員

そうですね。やっぱり親と同レベルで残留していますので、急性毒性は若干弱いようですけれども、同じレベルだと考えてよろしいのではないのでしょうかね。

○ 三枝座長

臼井先生はここにコメントをいただいていますけれども、入れたほうがよろしいですか。

○ 臼井専門委員

はい。私もそのように思います。

○ 三枝座長

川合先生、いかがでしょうか。

高木先生はいかが。

納屋先生。

遺伝毒性の先生方もそれでよろしいですか。

それでは、この評価書案にありますように、対象物質はトリシクラゾールと代謝物 D ということで決めたいと思います。

それで、先ほどお話にありましたけれども、イヌの試験を根拠にして、これが 1 年間のイヌの試験で、無毒性量は  $5 \text{ mg/kg/日}$  であったことから、安全係数 100 で除した  $0.05 \text{ mg/kg/日}$  ということにしたいと思いますけれども、この点はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

すみません。今の点、ADI の根拠に関しては併記しているケースが、この試験のこれとこの試験のこれというケースもありますので。ちょっと古いまま ADI を提案させていただいているので、どっちとかいうような形になってしまっているのですけれども、両論併記でラットの発生とイヌの 1 年の慢毒で両方とも  $5 \text{ mg}$  なので、ADI は両方を根拠にし

て 0.05 だというのは出し方としてあるので、あえてチョイスをしていただく必要はないのかなと。すみません、こちらで意思の疎通不足になってしまったのが 1 点。

あと、それから 1 点確認をさせていただきたいのですが、45 ページの発生毒性試験のラットの試験で、催奇形性に関する結論が落ちております。母動物に毒性の出る段階での胎児への影響だというふうに見えますが、催奇形性の御判断がここに抜けていると食品健康影響評価の記載に影響しますので、御判断をいただければと思っております。

○ 三枝座長

納屋先生、いかがでしょうか。

○ 納屋副座長

今の御提案は、45 ページに何か追加の文章が欲しいということですよ。今までですと、「母動物に毒性が発現する用量での変化であり」という文章を入れておりましたので、これまでの例にならって追加をしていただければよろしいかと思っております。事務局にお任せいたします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。そうしますと、50 ページのほうで 20 行目の結論のところ、催奇形性が認められないという結論になっておりますが、ここにも少しその説明が必要になると思っておりますので、この点は、母動物に影響の見られるところでラットでは影響が出ていて、ウサギでは見られないということをはっきり書く必要があると思っておりますので、修正をさせていただきます。

それと、すみません、もう一つ代謝物の話なのですが、三枝先生からの御指摘で、動物でも D が出ているという事実がございます。そうしますと、D を取り立てて見なければならぬのかという点が、お決めいただいた後で蒸し返して恐縮なのですが、動物でも植物でも共通の代謝物であるとすれば、動物で代謝されるものならば、毒性試験の中で親化合物を投与すれば一緒に見ているという形になるので、あえて暴露評価のターゲットとして D を入れなければならぬのかという点が、ちょっとすみません、動物代謝のほうで D が出ていることを私も見落としておまして、D の取り扱いは少し違ってくるのかなという気がするのですが。

○ 三枝座長

それは、石井先生から御説明いただいたほうがいいかもしれないのですが、口に入るのがトリシクラゾールと D だということで、それで動物の代謝云々ではなくて、D も口に入ってくるのだよという観点だと思いますけれども。

石井先生、それでよろしいでしょうか。

○ 石井専門委員

そうですね。口に入るのはそれぞれ独立したものが入ってくるので。たまたま親からは D もできるのですが、両方が存在して、それで毒性を出していますので、今、三枝先生がおっしゃったとおりでよろしいかと思っております。だから、それは両方足したもので

基準というか規制をするべきであるというふうに思います。

○ 三枝座長

堀部さん、よろしいですか。

○ 石井専門委員

今まで皆、代謝物の決め方はそうなっていますよ、すべて。というのは、動物と植物が全く違うならば、これは別の規制をしなきゃいけないのです。同じだから親化合物の中に入れて規制をするというのが——OECD のガイドラインはそうなっているでしょう。

○ 堀部課長補佐

いえ、そうになってない……。

○ 三枝座長

あと、この剤の場合は、動物の場合はトリシクラゾールを食べたときに、体内の代謝では D ではなくて C ができたと思うのですけれども。

○ 石井専門委員

メーンのやつですね。

○ 三枝座長

はい。

○ 堀部課長補佐

すみません。ちょっとガイドライン整理して、上路先生のワーキングでは動物と植物の共通代謝物は今、暴露評価対象物質にフォーカスしなくてもいいというような御結論をいただいているものですから、それが OECD のガイドラインを勉強した結果として記載されているので、ちょっと今それでひっかかっただけの話なので、少しもう一度ガイドラインを確認した上で御相談申し上げたいと思います。そのような形でよろしいでしょうか。ちょっと上路先生のところの審議の結果で私の頭の中に入っているものと異なる御見解のように思いますので。申しわけございません。

先生、それでよろしいですか。

○ 三枝座長

それで結構ですけれども。ただ、今日の審議のときには、動物と植物では代謝産物は異なると思うのですけれども。

○ 堀部課長補佐

ごめんなさい。三枝先生は 23 行目のところで、ボックスに代謝物 D だとおっしゃっていたので、三枝先生のコメントで D というふうにごらんいただいたのかなと思ったので、あえて伺ったのですが。すみません。

○ 三枝座長

動物では D はできないので、これは除外していいですよという確認を石井先生にしたつもりなのですけれども。

○ 堀部課長補佐

動物でできないということであれば、D を含めることには問題がないと思うのですけれども、動物でできるという御指摘のように読めてしまったので。すみません、蒸し返して申しわけありませんでした。

○ 熊谷委員

13 ページの上から 6 行目、D が尿中に出て——わずかですけれども、植物では親化合物と同じぐらいの比率で出ているのですね。量的な部分をどう考えるかということになるかと思います。

○ 三枝座長

私の意見を言っていていいですかね。動物の場合は主な代謝物は C であって、少量が D として尿中に出てくるわけですけれども、D の毒性を考えた場合に、D を与えた場合にはトリシクラゾールと同じような毒性を示すけれどもということで、D が口から入ったときにはやっぱり影響があるのではないかと。それから、トリシクラゾールだけが入った場合には、それはマイナーな代謝物として排除されるのではないかというふうな理解なのですけれども、いかがでしょうか。

○ 熊谷委員

そのとおりだと思います。

○ 石井専門委員

今、事務局がおっしゃったように、動物と植物の代謝物が同じで、植物の中に——少なければいいのですよ。問題にならない。たくさん残っていた場合でも、動物の評価の対象物にしないという判断をされたとしたら、それはもうちょっと OECD のガイドラインを見直していただいて、ちょっと違うのではないかと私は思いますよ。というのは、EPA とか EU の評価をごらんになったらわかるのですけれども、大体そういう代謝物は、多いと全部規制対象に含めています。

○ 堀部課長補佐

すみません、規制対象とリスクアセスメントのときの対象が若干違うのだと思います。いずれにしても、もう一度事務局で整理をさせていただきますので、その点は、すみませんが、私が混ぜ返してはいけないところで混ぜ返してしまって、申しわけございません。

それと先生、もう一点だけ、悪あがきのように恐縮なのですが、ジクロベニルのほうで 1 点だけコメントの検討忘れがございますので、確認だけいただければと思います。

評価書、よろしいでしょうか。すみません、ジクロベニルに戻っていただきまして、34 ページの 2 行目、3 行目のところにジクロベニルの臓器残留性の話が、ここは併合の毒性試験なのに、ここに臓器残留性の記載がございます。これに関しまして、36 ページのボックスの中に廣瀬先生からのコメントをいただいていたのを、前回のときも未審議で飛ばしてしまっておりまして、この部分に関しては動物体内の運命試験に 2 行を移行さ

せてはどうかという御提案をいただいていたのですけれども、この部分に関して結論を得ないままに今日も最後まで行ってしまいました。動物体内のほうがじっくり来ると思いますので、併合試験の結果からも臓器に蓄積性はないと認められたというようなことを動物のどこかのパーツにはめ込むという形にさせていただければと思うのですけれども、それでよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

私は全然問題ないと思いますが、先生方はいかがでしょう。

じゃ、問題ないようですから、事務局のほうで適当な場所に入れていただければと思います。よろしくをお願いします。

一応、本日の審議はこれで、ADI も決まりましたので、終了したいと思いますけれども、今後の進め方について事務局からお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、ジクロベニルのほうは ADI をお決めいただきましたので、抄録修正要求事項を出せていただきまして、回答が来ましたら先生方にメールで御確認をお願いしたいと思います。

それから、トリシクラゾールのほうに関しましても ADI を出していただきましたので、こちらのほうも再度確認をする点をきちんと確認をし、こちらメールベースということでもよろしいですね。

それでは、メールでまず御確認をさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

それで、審議に関してはここまでございます。事務局の勉強不足な点で先生方に無用な混乱を生じさせまして、申しわけございませんでした。

次回開催日程のみお知らせをさせていただきます。

本部会、年内は本日で最後でございます。1年間どうもありがとうございました。次回でございますが、1月18日水曜日の開催を予定しております。年明けすぐの部会でございますので、評価書につきましてははなるだけ早く御送付できるように準備を進めておりますので、よろしくお願いたします。

また、幹事会でございますが、年明けの幹事会は1月13日金曜日の開催を予定しておりますので、どうぞよろしくお願いたします。

事務局からは以上でございます。申しわけございませんでした。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

座長の不手際で15分ほど遅れまして、申しわけございませんでした。

1年間、いろいろ先生方には御審議いただきまして、本当にありがとうございます。来年もまたよろしくお願いたします。

どうもありがとうございました。

