

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第一部会 第29回会合議事録

1. 日時 平成21年12月9日(水) 16:03~17:08

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(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)

納屋座長、石井専門委員、白井専門委員、太田専門委員、川合専門委員、
三枝専門委員、津田(洋)専門委員、永田専門委員、細川専門委員

(他部会からの出席専門委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、
山下評価専門官、高橋評価専門官、高畑係長

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 トリシクラゾール農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ ○○

少し時間を過ぎてしまいましたので、おそろいにはなっておりませんが、始めたいと思います。

第29回の部会となります。本日の議題は「(1)農薬(トリシクラゾール)の食品健康影響評価について」です。

本日御出席の鈴木先生と親委員の先生方におかれましても審議に御参加いただき、それ

ぞれの御専門のお立場から御意見をいただきたいと思ひます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議については非公開となっておりますので、どうぞよろしくお願ひいたします。

事務局より資料の確認をお願ひします。

○ ○○

29 回目の方の資料をお願ひいたします。上から順に議事次第、座席表、専門委員の名簿。

資料 1 が審議状況の一覧のリストです。

資料 2 が本日御審議いただきますトリシクラゾールの農薬評価書（案）です。

そのほかに机上配付資料といたしまして、先生方から抄録について質問がございましたので、それを取りまとめた 2 枚紙を配っております。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございます。それでは「(1) 農薬（トリシクラゾール）の食品健康影響評価について」を始めます。経緯も含めて事務局より御説明をお願ひいたします。

○ ○○

資料 2 の 3 ページでございます。本剤は非常に古い剤でございますして、1981 年が初回登録となっております。今般 10 月でございますが、ポジティブリスト関係の暫定基準、魚介類、畜産物の基準値設定ということで、厚生労働省から健康影響評価の要請がございました。

剤の概要でございます。7 ページを御覧ください。

○ ○○

割り込んで申し訳ございません。この剤は資料を御覧いただきますと、いろいろと不備がございます。残り時間の関係からも速やかにやりたいので申し上げておりますが、植物代謝、動物代謝等でいろいろと問題点があるようでございますので、今日の審議では十分には終わらないということをご予定しております。

不備なところにつきましては、どんどん遠慮なくデータの追加をしたいと思っております。毒性試験につきましても不備なところ、よくわからないところがあれば、回答を求められることができますので、御承知の上で事務局の説明を聞いていただければと思ひます。どうぞよろしくお願ひいたします。

○ ○○

それでは「7. 開発の経緯」でございます。本剤はいもち病の殺菌剤でございます。メラニン生合成を阻害する作用でございます。○○から、フランスや EU でのリスク評価に必要なエンドポイントが設定できないといったことから、Annex から落とされたというような表記がございます。それに関して早めに質問をいただいていたので、メーカーの方に問い合わせをして回答が出てまいりました。その関係が机上配付資料ということでお手元に 2 枚紙を配らせていただいております。

ポツの2つ目、抄録2ページが海外でのデータギャップのコメントの関係でございます。それぞれコメントが出て、フランスがラポーター国でそこで対応していたようなんですが、その詳細が別紙の方に出ております。

「4. 主なデータギャップ」でございます。ここがEUの方から求められた試験だそうです。一部抄録等に盛り込んであるものがございますということなので、それを簡単に御説明いたします。

まずラットの新代謝試験ということで新しい年次のものでございます。これが資料の73と74ということで、これは既に評価書にも盛り込んである資料でございます。

胆汁中排泄試験でございますが、これは特段、胆汁中排泄試験としてEUから求められたそうではないですが、試験実施は未実施ということでございます。

ウサギの皮膚刺激性につきましては、日本の法人は特にデータが今、手元にないという状況だそうです。皮膚感作性試験は既に抄録には入っておりますので、評価書にも反映してございます。

現在の規格での遺伝毒性試験でございますが、これは抄録の資料番号で言いますと68～72ということで、評価書の方にも盛り込んだ試験でございます。ただ、これは現在の規格が具体的にどういうものかがメーカーの方は把握できていないという状況でございました。

不純物の変異原性試験は日本法人はデータを持っていないということでございます。マウスの発がん性試験につきましては、これ資料番号が31番に該当するものですが、GLP陳述書が修正するといった手続で、この資料をEUが受けとっているということでございます。

ウサギの催奇形性試験ですが、資料番号73ということで既に抄録にも入っております、評価書の方にも反映している資料でございます。

一番後ろのページで残留と環境の関係の資料ですが、こちらは今日の時点でメーカー側の詳細が確認できないということでしたので、次回以降に情報を入手するということになると思います。

以上のような追加データ等の情報を見ていただきながら、必要なコメント等をしていただければと思います。

資料は9ページから御説明いたします。本剤は今ヨーロッパで評価が進行中ではあります、今回のところは農薬抄録のみで、版数としましては2009年に改訂しているものでございます。中身的にはやや古い試験が多いという抄録がございます。

各種運命試験につきましては、2つの標識体を用いて実施しました。

「1. 動物体内運命試験」の「(1) 吸収」でございます。

「①血中放射能推移」につきましては、表1に示しているとおりでございます。〇〇、〇〇の方からコメントをいただきまして、 T_{max} 、 C_{max} については追記をさせていただきます。 $T_{1/2}$ につきましては計算ということがあれなので、現在のところはまだ盛り込んでいないのですが、コメントをいただければと思います。

「②吸収率」でございます。こちらにつきましては〇〇の方から、求めたのがAUCから

求めているということで、この吸収率という言葉を使っていいのかというコメントをいただいているところがございます。その値としましては 93.6% くらいが体内に入ることとございました。

「(2) 分布」でございます。こちらはいずれの投与群でも血液中が最も高い分布を示しておりましたが、TAR にしまして 1~2% 弱ということとございました。そのほか、カーカス、消化管からの残留が認められております。

〇〇の方から表ということでコメントをいただいておりますが、具体的には抄録の 273 ページの表 3 でよろしいでしょうか。こちらはポジティブリストの剤で抄録評価ということで、従前は割と分布については簡単な記載をしてきているところとございますが、必要であれば盛り込む等を御検討いただければと考えております。

「(3) 代謝」でございます。11 ページから記載がございます。代謝物の分析をしております、最も多い代謝物としまして、C というものが尿中の 31.4% を占めておりました。親化合物が 4.6%、そのほかに代謝物 A、B、D といったものが認められております。

2 つの試験を併せて書いた関係からわかりにくい表現になって、一部修正をしているんですけれども、そのほか糞尿中に代謝物 D のみが認められたという試験もございました。その辺りは先生方からコメントをいただいているんですが、今、申し上げましたように 2 つの試験をまとめた形で書いておまして、修正をさせていただいたんですが、また不足があるようでしたら、更に修正をさせていただきたいと思っております。

「(4) 排泄」でございます。168 時間でほとんどのものが排泄されております。主要排泄経路としましては糞中とございました。〇〇の方から腸肝循環があるということで胆汁中排泄試験の追加を求められております。

動物は以上でございます。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。ここまでの部分で〇〇と〇〇からそれぞれコメントをいただきたいと思っております。どうぞよろしくお願いいたします。

〇 〇〇

この吸収率ですが、これはバイオアベイラビリティとしたのも間違いで、これは代謝物を含めて測っているので、バイオアベイラビリティという表現もまたおかしいです。すみません。この AUC の比で吸収率が完全に本当に求めるのかなという疑問があつて、尿中排泄と糞中排泄を見ると、胆汁中排泄がわからないので、どのくらい吸収されているかをこれで推定して本当にいいのかという疑問があります。

AUC は基本的にバイオアベイラビリティを測るときに使う式で、吸収率は胆汁中排泄量と尿中排泄量から求めないといけないので、これで求めていいのかなということと、これは二相性なので α 、 β があるんですが、普通ですと $T_{1/2}$ は多分経口でも静注でも本当は一致すると思うんですが、計算しようかなと思ったら時間がなくて計算を忘れたのですが、見た感じだと $T_{1/2}$ が経口と静注で大幅にずれるような気がします。

それだけずれたものを使って、AUCの比から単純に吸収率を求めていいかというところ、これは薬物動態学的に間違いだと思いますので、吸収率が求められないと思うので、申請者の方に吸収率を求めた根拠と実際に $T_{1/2}$ をちゃんと計算しろということと、クリアランスまでちゃんと計算して、この経口と静注がちゃんと合っているのかどうかを見てもらいたいと思っています。

○ ○○

クリアランスに関しては○○のお話にもありましたけれども、今のお話で1つ解決する手法として、腸肝循環があると。それで本当は $T_{1/2}$ を求めた方がいいと思っていますが、腸肝循環があるからぼこっと途中で出てくるんだろうと。それでできないだろうというのわかりますけれども、その辺も含めて先ほどの私のコメントとして、やはり胆汁中排泄があるのであれば、胆汁中へのどのくらいは排泄があるかを測れば、その辺の問題は解決すると思いますので、併せてデータを要求した方がいいかとは思っています。

全体的にそれが関わってくるんですが、比較的抱合体で代謝される部分が多い。文章がわかりづらいといいますが、参考資料の方もわかりづらいところがありますので、その辺も含めて代謝産物の量が全体的な量に反映が十分していない。

要するに私のコメントに書いてありますように、排泄物の50%以上がわかっていないところがあります。測れなかったら、測れないと書けばいいのかもしれない。そういうことも記載してありますので、併せて尿中、糞中の代謝物と腸肝循環があるのであれば、胆汁中の排泄量をきちんとデータとして出していただいた方がいいのではないかと思います。以上です

○ ○○

どうもありがとうございます。事務局の方で今のコメントを整理して、メーカーさんに要求していただけますようお願いいたします。ここの部分でほかの先生方から特にございませんか。

○ ○○

大体お二方の話とほとんど一致するんですけども、血中濃度推移のところなどはグラフで見ると、いわゆるハンプがつかまれている様子が見えませんが、これもおかしいでしょう。確かに胆汁中排泄の話はやれば絶対に出るけれども、血中のデータにしても本当はやり直した方がいいのではないかと思います。

○ ○○

そのとおりです。

○ ○○

分布のところにしても、とっている臓器が非常に少なく、これでは何もわからないという思いが1つ。代謝のところでも多分グルクロナイドが出ているんですね。そういう書き方になっていない。化学式としては書いてあるけれども、その辺のところでも腸肝循環との関係だと、どうしてもそれを見ないといけないので、もうちょっとわかりやすく書いてく

れないかなと思っていました。先生方のところでデータ要求なり抄録の修正なりで、こうしろというのを言っただけだとありがたいです。

○ ○○

今のお話はグルクロナイドだろうという話ですけれども、私のコメントの 11 ページの真ん中の大きな括弧の下の記事中に「トリシクラゾールは尿中で抱合体を生成する」と書いてあります。これがわからないです。その辺も含めて文章が全体的に何を言おうとしているかわからないところが実はこちらの方にもありますので、それも含めて訂正をお願いしたいと思います。

○ ○○

どうもありがとうございました。動物代謝のデータは非常に不十分で、これだけでは ADI の議論にはまずならないという印象を受けております。そういうことで、ここの部分はこれでよければ、次の植物代謝をよろしいですか。

○ ○○

試験としては胆汁中排泄試験だけの再実施でよろしいですか。

○ ○○

○○がすべての動物代謝の実験をやり直せとおっしゃっています。

○ ○○

まず血中濃度推移のやり直しと、場合によっては血中の代謝物まで測ってもらえるとうれしいんですけども、そこまでは無理でしょうか。親化合物だけでも測ってもらえるとわかりやすいと思います。あと胆汁中排泄試験の追加です。

○ ○○

分布のところもやり直さないといけませんね。いろいろな臓器でどういう時間的な推移をするか。毒性を見る上で不足です。代謝のところの書きぶりは○○からもあったけれども、もう少しわかりやすく直せということですね。

○ ○○

事務局の方で整理できましたでしょうか。それでは、植物体内運命の説明をお願いいたします。

○ ○○

12 ページ「2. 植物体内運命試験」でございます。

「(1) 水稻①」が実施されております。○○から試験の時期などがわからないというコメントをいただいております。この水稻①の試験は、いろいろな時期に早期処理、後期処理ということをしているので、処理時期、散布量、試料採取時期等を表 3 にまとめております。

○○から、イタリアの標準処理量が日本に対してどのくらいかということですが、幾つか計算しますと最大で 1,200 g ai/ha なので、ほぼ同じくらいの量ではないかと計算では求めているところでございます。

水稻中の試料中濃度を表 4 に示してございます。後期処理後の 82 日後辺りで玄米、もみ殻、稲わらから放射能が認められております。最も多い代謝物としましては親化合物でございます。代謝物としまして D が認められました。もみ殻ではリグニンに存在するというところで、その値が 20% TAR 以上ということでございました。代謝経路としましては、代謝物 D の生成、生体成分への取り込みであると考えられました。

14 ページにも〇〇からコメントをいただいております。暴露評価対象化合物をどのように扱うかといったコメントでございます。

「(2) 水稻②」でございます。こちらは〇〇から修文をいただきました。そのコメントを受けまして、表 6 を修正しております。この内容で〇〇に確認をいただいております。OK であれば、こちらに置き換えたいと考えております。

結果としましては、表 6 の修正した部分の方に示してございますとおりで、親化合物が玄米中 15% 程度、代謝物 4 が 4%、いずれも TAR でございます。もみ殻中の方が量が大幅に出ておまして、親化合物が 22.1% TRR、代謝物 D につきましても 31.5% 出ているという結果でございます。

15 ページに〇〇からコメントをいただいております。これは代謝物 D に関するコメントでございます。抄録 280 ページの試験の記載がないというコメントがございますが、当初は海外の作残と判断して書いていなかったんですが、植物体内運命試験として必要な情報ということでございましたら、また追記等をさせていただきたいと思っております。

15 ページ「3. 土壌中運命試験」でございます。試験の記載順でございます。〇〇の方から時系列でよいのではないかとコメントをいただいております。今回は GLP 試験を先に書いたということですが、また見やすさ等を含めて御助言いただければと思っております。

「(1) 好氣的土壌中運命試験」でございます。こちらは海外の土壌を用いて実施されておりますが、終了時に土壌抽出性の放射能としまして、最大で 96.5% 検出されております。そのうち親化合物が最大で 88.7% 存在しておりました。同定された分解物はございませんでした。各種半減期は表 7 に示したとおり、かなり長い半減期となっております。

「(2) 好氣的湛水土壌中運命試験」でございます。こちらにつきましても分解物としまして、代謝物 D が最大で 7.1% 検出されております。具体的に細かな放射能分布を表 8 に示してございますが、水槽中では親化合物は経過とともに減ってまいります。土壌中ではあまり減らないという結果だと思います。シルト質壤土と砂壤土で減衰にも若干差が認められております。表のまとめ方について、〇〇の方からコメントをいただいております。

「(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験」でございます。こちらにつきましては、試験終了時に親化合物が 70% TAR 存在しておりました。分解物は複数認められているんですが、合計として 1.4% TAR でございました。嫌氣的湛水土壌中運命試験の半減期としましては、288 日ということが計算で出されております。

「(4) 湛水土壌中運命試験」でございます。〇〇の方から一部修文をいただきました。抽出放射能の最大 99% が親化合物ということで、分解物が検出されないという結果ござ

いました。

「(5) 土壌吸着試験」でございます。有機炭素含有率で補正した値としまして、718～2,520 という結果でございます。

「4. 水中運命試験」の「(1) 加水分解試験」でございます。28 行目でございますとおり、51℃での試験条件では、終了時に 98%以上親化合物が残っていて、加水分解に安定であるという結果でございます。100℃でわずかに分解されたという結果でございます。

「(2) 水中光分解試験」でございます。こちらにつきましても 18 ページの 1 行目でございますとおり、光分解に対して安定であるという結果でございます。

「5. 土壌残留試験」でございます。表 9 に結果が示してございますが、圃場試験の方は短いものと 10 日、長いものと 150 日といった半減期でございました。

「6. 作物等残留試験」の「(1) 作物残留試験」でございます。全体の表は別紙 3 に示してございますが、トリシクラゾールと代謝物 D を一部分析したという結果でございます。トリシクラゾールにつきましては、最大値が玄米では 1.88 mg/kg、稲わらでは 14.6 mg/kg ということでございました。代謝物 D につきましてはすべてで測られているわけではないんですけれども、玄米中では親と同じから半分くらいの残留量、わらでは一部、親より多いというような残留の状況でございました。

「(2) 後作残留試験」でございます。後作につきましては、いずれの作物でも定量限界未満という結果でございました。

「(3) 魚介類における最大推定残留値」でございます。水産 PEC2.7 μ g/L、BCF はブルーギルの実測値から 4.1 で推定した残留値としまして、0.055 mg/kg という値でございます。

「(4) 畜産物残留試験」でございます。こちらもとりまとめた表が別紙 4 の方に示してございます。同じくトリシクラゾールと D を分析対象として試験が実施されております。畜産物の残留は今回初めてでございましたので、最高値の書き方は肝臓だけ書いていいのかわからないんですけれども、最大の値としましては肝臓の 0.53 μ g/g が最大の値でございました。

代謝物 D につきましては、肉の方では親と同じくらいの残留。親が検出されていない場合は検出されていない。わずかに認められている場合はわずかに出ているというような結果でございました。卵の方につきましては、代謝物 D は親より少ないという結果でございます。

ここまで以上でございます。

○ ○○

どうもありがとうございます。ここまでの部分につきまして、○○と○○からコメントをいただいております。それぞれ補足説明等をお願いできましたら幸いです。よろしくお願いたします。

○ ○○

順番に行きます。12 ページで、「報告書の日付はよく書いてあるんですが」というコメントですが、なぜかという、見ていたら日本の稲の栽培と時間的なずれが随分あるなどと思って、いつやったんだろうなど疑問に思ったものですから、抄録を見たらあまり書いていないんです。何年何月からスタートしましたというようなことはあまり書いていなくて、報告書の作成年月日だけが書いてありますけれども、これはずれることが多いので、わかれば書いてくださいということで書きました。

処理量はいいです。大体同じだとは思っていたんですが、そういう表記は「イタリアの何倍」というような書き方をしていたものからです。

14 ページで代謝物 D の話が出てくるんですが、これは確かにこのデータだけ見ますと 10%未満ですから、通常は対象にしなくてもよかったんですけども、どうも初期の残留データを通常の圃場でやった試験を見ますと、これを踏まえて試験をやったからデータがないんですね。数年経ってから、どういうわけだか代謝物 D を測っています。

そうすると親化合物と大体同レベルで出てきているということは、この時点で何でほうっておいたのかという問題が生じます。それはそれで済んだことではありますけれども、これは今回かなり見直しが必要だろうなどと思っております。

15 ページで 280 ページの話が書いてありますが、これは海外のデータということもあります、海外のデータの方がもっと高い値が出ています。

16 ページの土の話は、実はこれはパーセントで書いてあるからわからないんですけども、多分検出した濃度か何かで書いてくれれば、中の様子がわかるんですが、水の層と土の層で分布を見るなら、これだけでいいんですけども、トータルがどうなっているのかがこれではわからないので、容器の中の試験とはいえ、やはり試験系として全体がどう変化しているかを見るには、両方たしたものがどうなったかがわかる。もともと試験データそのものにこういう表がなかったのかもしれないんですけども、わかれば、そういうふうにまとめてもらった方が系の変化がわかるということです。

私がコメントをしましたのは、それくらいです。今回は魚と畜産物という話だったので、畜産物の方はわらのデータがありますので、畜産物に対するデータがあるのかないのかですが、魚の方は懸念しています。魚の方で親だけで計算してしまっているのかなど。畜産物の方の餌のデータを見ても、あるいはラットか何かの対象のデータを見ても、あるいはラットか何かの代謝のデータを見ても、この D は出てきていますので、魚でほうっておいてもいいかなという懸念があります。ただ、OHが入っていますので、BCF そのものはあまり大きなものには、多分ならないだろうとは思いますが。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございます。今のお話を伺いますと、抄録を整理し直していただくことが必要なのと、新たにデータあるいは試験を追加してやっていただく必要があるのではないかと思ったのですが、その辺りはいかがでしょうか。

○ ○○

これはデータは、むしろアイソトープの試験というよりは、作物残留試験を全面的にやり直さないと多分だめでしょう。このDをどうするかによります。Dを相手にしないならば今までどおりです。Dを相手にするならば、全面的にやり直しです。

○ ○○

動物の代謝のデータでもDが出たり出なかったりとかいう問題があって、動物の代謝試験をもう一度きっちりやらなければいけない。代謝物を同定しなければいけないというお話もありますし、植物代謝からもDが問題になっているということです。今おっしゃったようにデータをしっかりと直していただく必要があるのではないかとということになりそうですね。

○○、補足をお願いできますでしょうか。

○ ○○

最初に私が補足させていただいた方を述べさせていただきますと、水稻代謝の②は①と比べて時期的に早くて古いデータのようなので、重要度が低いとは思いますが、一応どのくらい抽出されたかということもあった方がよろしいかなということで記載させていただきました。表の方がわかりやすいと思いますので、表で結構です。もしかしたら私が指摘した数値が一部間違っているところがあったかもしれません。この表の方が正しいと思います。

土性については、抄録に書いてあります粘土とシルトと砂のパーセントからすると、堆積土に相当すると思います。

先ほど○○が言われました代謝物Dにつきましては、やはり説明にもありましたように、かなり高い量がありますので、それを規制するかどうか。あるいは作物残留試験をやり直すということは、○○のお考えでよろしいように思います。

代謝物Dは○○もおっしゃいましたが、水溶性が多分高まっていると思います。ただ、毒性の方ではどういうふうにとられておられるかにもよるのではないかと思います。以上です。

○ ○○

どうもありがとうございました。お二人の先生のお考えをお伺いしても、やはりデータは不足しているという御指摘でございますので、どうぞよろしく願いいたします。ここまでのところで、ほかの先生方から御意見はございませんでしょうか。

それでは、次に進みたいと思いますので、どうぞよろしく願いいたします。一般薬理からです。

○ ○○

19 ページ「7. 一般薬理試験」でございます。結果は表 10 でございます。いろいろやられておまして、ほとんど何らかの作用が認められております。血液系のみ特段影響はないという結果でございます。表中に○○から修文をいただいております。

21 ページは原体の急性毒性試験の結果でございます。一番上の値からしましても、本剤は劇物指定を受けているところでございますが、LD₅₀は223 mg/kg 体重といったような値でございます。

23 ページ、代謝物、原体混在物の試験の結果でございます。代謝物 D はこれと変異原性試験の一部のみが提出されている毒性試験でございますが、代謝物 D につきましてはここに示しましたとおり、655 ないしは 730 mg/kg 体重といったような LD₅₀ の値となっております。

混在物の方でございます。混在物は具体的にどういったものかというのは、抄録 14 ページを御覧いただくと構造等が書いてございます。原体中最大で原体混在物①というのが 1.4% 程度、②というものが最大で 0.17% 程度含まれているものですから、いずれも毒性は低いという結果でございました。

この急毒の関係ですが、〇〇、〇〇から表中の修正をいただいております。これはメーカーに確認中ではございました。先ほどの机上配付の中に回答が入っているんですけども、代謝物 D でございますが、それぞれ一番下の用量で死亡が認められておりますので、具体的な何々以上というのが追加できると思いますので、残した上で数字を加えたいと考えております。

「9. 眼・皮膚における刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。眼に対して軽度の刺激性、皮膚に対して刺激性はなかった。皮膚感作性も認められないという結果でございました。

一般薬理試験は以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。ここまでのところでそれぞれの専門の先生から御指摘と修正をいただいております。追加のコメント等がございましたら、どうぞよろしくお願いたします。

〇〇、いかがでしょうか。よろしいですか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

〇〇、何かございませんでしょうか。

〇 〇〇

特にありません。

〇 〇〇

19 ページの表 10 ですけれども、ペントバルビタール睡眠時間の最大無作用と最小作用量ですが、これは 15 と 50 となっていますが、投与量が 0、150、500 mg/kg 体重的なので、多分どちらか 0 が多いか少ないのかと思うのですが、確認いただけますか。

○ ○○

どうもありがとうございます。ほかにはございませんでしょうか。死亡に関してはもうちょっとデータが追加されるということですので、それを御覧いただければと思います。

それ以外にないようでしたら、亜急性毒性試験の方に移りたいと思います。

○ ○○

24 ページでございます。最初の 2 行目以降でございますが、抄録中で食べこぼしが多かった等の理由から、参照資料となっていたものを評価対象としない旨を何らかの評価書に残した方がいいかなということでここに書いたのですが、書き方を含めて若干御議論をいただければと思います。

事前に座長と打ち合わせをさせていただいた関係では、検体摂取量だけの理由であれば、計算値も用いることもできるのでといった話もございましたので、中を見ていただいて、評価に用いる、もしくは参考程度に入れておく情報があれば、また追加等を御検討いただければと思います。具体的には抄録の 107～109 ページの辺りに書かれている試験でございます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。結果は表 13 に記載してございます。腎臓、肝臓といったところに影響が認められております。表中と本文中に重複して書いているんですけれども、例えば 1,640 ppm の雄の一番下でございますが、ニトロアニソール代謝亢進ということで一応毒性所見ということで入れていますが、入れることの妥当性と 9 行目以降の書きぶりと併せて御検討いただければと考えております。この試験につきましては、抄録に従いますと無毒性量はとれないという結果でございました。

次のページに事務局からも書かせていただいているんですが、282 ppm の所見が臓器の比重量または絶対重量のみ、いずれか一方の変動ということでございますので、両方動いたときという評価を勘案しますと、25 ページの表 13 の形で 282 ppm で毒性所見なしというような形になるかと思えます。この判断について御検討をいただければと思います。その点につきましては、○○、○○、○○からコメントをいただいております。

この○○からいただいたコメントですけれども、101 ページの表は絶対重量がないということですが、これは恐らく有意差のあったものだけを書いているということからしますと、絶対重量につきましては有意差がなかったもので、ここに記載がないということだと思います。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。結果は表 14 に記載してございます。LOAEL の所見としましては、肝臓への影響が認められております。無毒性量としましては、雄で 200 ppm、雌で 40 ppm という結果でございました。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。○○から横並びで直していた

だいたかと思うのですが、イヌについては従前からビーグル犬と書いていた経緯はございます。

結果でございますが、27ページの表15に示したとおり、LOAELの所見としまして、乳酸脱水素酵素と肝比重量増加を現在とった形で7.5 mg/kgを無毒性量としているんですけども、LDHの減少については(4)で〇〇から減少の意義はあるのかというコメントをいただいておりますので、併せた形で無毒性量の議論を含めて、イヌの方の値も含めて御議論いただければと考えております。

「(4) 28日間亜急性経皮試験(ラット)」でございます。1,000 ppmで肝臓の重量の増加がございました。ビリルビンの増加と今後議論をいただくLDHの減少といった所見が認められております。一般毒性の無毒性量としましては、300 mg/kg体重/日でございました。

亜急性までは以上でございます。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。ここまでに御専門の先生方からコメントをいただいております。〇〇からの御提案はいろいろなところに関わってきますので、最初に皆さんで討議していただきたいと思っております。

これはここに書かなくていいという御提案だと思っておりますが、こういうデータがあるけれども、これは評価には使えないよということを記載しておく。こういうことを情報として提供することも必要ではないかという、これは〇〇の御見解ですね。私としては、こういうデータはあるけれども、これは使えないよというふうに紹介することの方が重要ではないかと思うんですけども、いかがでしょうか。

〇 〇〇

今、座長が言われましたとおりでございます。確かに議事録にあるからいいではないか、議事録も公開されるからいいではないかということがありますがけれども、やはり行った試験に関しては、どんな試験が行われて、どんな採用がされたか、されていないかの理由を簡単でもいいから書いておくべきではなかろうかと思っております。

〇 〇〇

ほかの先生方もそれでよろしゅうございますか。そうすると事務局が最初に提案してきているような形で残しておくということでよろしゅうございますか。ありがとうございます。

〇〇が25ページに御指摘いただいておりますので、絶対重量の提示がない。何かを100として、それに対してのパーセンテージで絶対重量と相対重量を出しているんですけども、これは正確な数字をいただきましょうか。このラットの90日間の試験につきましては、きちんとしたデータを寄こせということを要求してください。その上で無毒性量がこれで正しいかどうかということをもた判断させていただくということにさせていただきます。

表13の薬物代謝酵素のことが毒性所見の項目として入っておりますので、これはこの試験の本文の中にこういうものを測った結果、どうだったということを書いた上で、その後

に毒性所見は下だよと切り分けた方がいい。これは昨日の幹事会でも CYP のことが出ていて、同じ取扱いをするということをされましたので、そのようにさせていただければと思います。

表 15 の LDH の減少、肝比重量の増加。これを毒性ととらなければ無毒性量も上がるねという議論がございますので、どうしましょうか。ついでだから、ここも詳細なデータを寄こせと。そこも併せて我々で無毒性量が正しいのかを判断しようということでもよろしゅうございますか。どうぞよろしく願いいたします。

○ ○○

イヌとラットの経皮はどうしましょうか。これも生データがあった方がいいですか。LDH の減少等を検討するに当たって、イヌの方は今とるということですが、その下の (4) 28 日間亜急性です。

○ ○○

これも毒性所見ではないという判断ということでもよろしゅうございますね。そうすると経皮では 1,000 mg/kg 体重/日では LDH を削除することになります、それでよろしゅうございますね。

○ ○○

(1) のラットの試験で、そのほかのものもそうですけれども、1978 年に行われた non-GLP の試験です。どのくらいデータが信頼できるのかなという感じがあって、特に病理の先生方に伺いたいんですが、抄録のところで 102 ページにわずかに肝臓と腎臓の変化しか書いていなくて、最高用量のところで体重増加抑制があるとはなっているんですけれども、これで本当にハザード・アイデンティフィケーションができているのかなとか、不安になるところがあるんですが、その辺のところでは皆さんはどういうふうに感じておられるのかをお聞きしたいと思っています。

○ ○○

28 ページに私は書いたんですけれども、どうもこれは 1985 年くらいでもまだ非 GLP で行っているから、このラボは実際にいわゆる GLP に対する取組みの仕方、あるいはデータの信頼性に関して、どんな姿勢があるのかというのは、どうもほうっておくわけにはいかないと思います。何らかの陳述を求めるとか、再試験をしろと言う勇氣はないんですけれども、少なくともデータのコメントをとっておかないと、我々としては責任を果たすことにならないのではないかと思います。そういうことも含めて、皆さんからの御意見をちょうだいできればと思います。

○ ○○

実は○○から慢性毒性試験のところで GLP が施行されていた時期以降にもかかわらず、非 GLP でやっている試験があるではないかという御指摘をいただいております、こちらの議論をすれば当然、今のところにも振り返ってくるのかなと思いました。

例えばイヌの 1 年間の試験は 1986 年に非 GLP でやっています。あるいはマウスの 2 年間

の発がん性試験も 1985 年に非 GLP でやっています。こういうデータを今、我々が受け取っていいのかどうかという話です。それと 90 日間の試験ですとか、28 日間の試験も随分昔なので、やり直そうと思えば十分に時間があつた。GLP 試験でやり直すことは十分できたはずなのにやっけていなくて、それをそのまま出してきていて、それを是とするのかというお話になろうかと思ひます。

〇〇は、そういう意味でデータの信頼性がとれるのかという御指摘をなさったんだと思ひます。したがひまして、GLP で行えたのに行わなかつたデータを出してきていて、それが信頼できるという保証をメーカーに求める方がいいと思ひます。メーカーに保証させなければならぬと思ひます。保証できなければ実験をやり直すしかないと思ひます。そういう聞き方をするのではないのではないかと思ひます。ここまで言ってしまうと、毒性のデータは今これから見てもしょうがないという話になります。今日の議論はここで終わるような気がします。それが改めて出てから、もう一回見ようではないかという話になろうかと思ひます。

〇 〇〇

安全性評価、毒性評価の中心になる亜急性毒性は全部非 GLP です。慢性毒性に至つても、ほんのわずかしが対象にされていぬということになりますと、がん原性の辺りを考えてみると、本当に時代の趨勢に合つた評価がされているかという姿勢を何らかの形で申請者の方に投げ返しておかないと、我々としては責任を果たすことにならぬと思ひます。

〇 〇〇

歴史的な経緯があります。これは私は当時、日本の農薬の GLP 制度を導入する担当者でした。1986 年に報告書がまとまっていますね。ということはその前にやっけているわけですね。1986 年ということには昭和 61 年で、日本が GLP 制度を導入しましたのがちょうどそのころです。農薬につきましては、試験がスタートしたときには日本の GLP 制度は多分なかつた。米国ではあつたと思ひます。

ただ、この剤は米国では登録が多分ないでしょう。今、先生方の議論を聞いていて、日本向けにつくつたデータだと私は推定しています。当時としてメーカーはできたけれども、やらなかつたというのは確かだと思ひますけれども、それを言つたときに日本の GLP 制度との問題があるので、アメリカだけを見ていると片手落ちになるかもしれません。

〇 〇〇

さっきの剤のときにお話があつたように、EPA はガイドラインと GLP を尊重するということになると、アメリカが将来この会社をアプライするときには、大変困つたことになりますよ。だからこそ、そういう信頼性に関する担保姿勢が必要ではないかと思ひます。

〇 〇〇

それはまた問題があつて、これは稲の抗いもち剤です。ですから、基本的には稲作のところしか使っていない。アメリカは登録をとつていません。今日、机上配付されたところも結局ヨーロッパの話でしょう。ヨーロッパは今とれていぬところがスペイン、イタリア、

ポルトガル、ギリシャといったところでとっているだけで、これが仮に売れなくなったとしても、会社としてはあまり痛くないんです。それもあって、今、〇〇が言われたように、日本向けの話でずっと来てしまったのではないかとはいっています。ただ、それはそれとして、本当に評価できるのかという問題はあると思います。

○ ○○

これで今日は終わりですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

慢性毒性などイヌのところと言おうかなと思ったのですが、終わりということですので、コメントとして付け加えたいと思います。ここに P450 の代謝で P-ニトロアニソール-O-メチラーゼというのは、これは脱メチラーゼでデメチラーゼです。評価書はそう書いてありますので、どうも評価書も含めてもう一回検討してもらった方がいいのではないかと思います。

○ ○○

それはいっぱいあって、例えば脂肪変性などのときに「死亡」と書いてあったり、どうにもならないのがいっぱいあるんですけども、それはそれだと思います。

私がもう一つ、さっき言ったハザード・アイデンティフィケーションは本当にこれいいのかという話は、どの実験を見てもトップドーズが 1,600 とか比較的低いです。マウスの垂急性で 5,000 までやったのがあるんですけども、長期の話でどうも 90 日でやったときの成績を元にやってみたら、トップドーズでそんなに変化が出ていないぞという話があって、それで本当にがん原性とかそんなものが評価できるのかという思いも一方あります。

ですから、その辺のところをもし何かあれば、先ほどのデータ、信頼性が保証できるという話の陳述書をもらうときに加えていただければと思っていました。

○ ○○

先ほどの代謝物の D ですけども、〇〇の方が詳しいのではないかと思います。測定するのに作物残留の場合は硫酸で環流して抽出したり、代謝の場合もメタノール、酢エチで抽出しているのもあるんですけども、その後は塩酸で抽出したりして D を取り出して測定しているようです。

ですから、その辺も例えば抱合体も一緒に測定していないか、その点ももし申請者に聞ければ、聞いていただけるとよろしいのではないかと思います。

○ ○○

どうもありがとうございます。それぞれの御専門の先生方からいろいろと不備なところを指摘されておりますので、現状ではこれ以上の評価を続けることはできないという結論に至ると思います。本日はこれ以上の議論はしないことにいたしますので、申請者に抄録

の整備をするとともにデータを追加していただくようお願いいたします。

○ ○○

具体的にどの部分がおかしいとか、どういうことを知りたいかを指摘してあげないといけないかなと思いましたが、今の感じで大丈夫ですか。

○ ○○

事務局の方でメモをされていらっしゃると思いますので、それぞれ御発言いただいた先生方に直接メールで確認して、こういう文章でいいかという確認をとった上で、全部一回まとめて、それから○○に見ていただくということにしたいと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○ ○○

そのときに目安として、例えば GLP でまだ行われていないような古い試験については、今の話は全部入れるか。○○が言われたように、GLP の話は多少微妙ではあるけれども、GLP が検討されているような時期に、なおかつやっていないような話だけにとどめるのか。

○ ○○

抄録を拝見しました。○○がおっしゃったように、報告の時期は 1986 年ではありますが、試験は 4 年くらい前に行われている。1 年くらいかけた実験をやって、その後に標本作成をして、それでレポートアップになっているので、結果として 1986 年にイヌの試験が上がった。これは米国のリリーの毒性研究所でやっておりますので、GLP ということは知った上で確信犯でやっています。農薬は GLP になっていない。

ただし、リリーは医薬の GLP をやっていますので、1977～1978 年くらいから米国では医薬の GLP が始まっておりますので、GLP の経験があるんだけれども、これは医薬だからやらなくていい。しかも日本だからやらなくていいという非常になめたことをやっているわけです。これは議事録に残していただいて結構です。確信犯でもあると思うんです。

ですから、GLP でやらなかった理由を書けというのは、あながち不当ではないですし、GLP の精神に則った試験をやっているのであれば、この試験の質を全部保証しろと。古いものも本当に質が正しいか保証しろということは不当な指示ではないと思います。

○ ○○

もう一つ、今日配られた資料の中の 2 枚目の別添でダウからの陳述書みたいなものの一
番下から 4 行目、「マウス発がん性試験」資料 31 というのが抄録の 141 ページからあって、これは実は 1985 年に残留農薬研究所でやられた実験です。これを EU に出すときに、GLP の陳述書付きで出して認めてもらったんでしょう。受理されたという話になっている部分があります。そこら辺も非常に微妙ですけれども、それならば同じような措置をしても悪くないです。そういう話が全部について言えるというわけですね。それを全部見ると。

○ ○○

基本的には長い試験をやり直せというのは酷なので、長い試験については上手に自分た

ちで善後策を考えてほしい。ただし、短い試験は再試験をやるだけの時間はありますね。それを出すこともできますね。しかも〇〇がおっしゃったように、もっと高用量までやって毒性プロファイルをはっきりさせておいて、それをもって2年間の発がん性試験の予備試験だという位置づけをして、2年間の試験を保証するというやり方もあろうかと思いません。やり方はいろいろあるかと思うんですが、それは申請者がちゃんと知恵を働かせて考えれば問題解決はできるのではないかと思います。

〇 〇〇

もう一つは、恐らくダウの親会社が未提出データに相当するのようなものを持っているのではないと思われる部分があります。その辺のところは全部提出しろと言ってもいいのではないかと思いますけれども、これは事務局は法的に大丈夫ですか。

〇 〇〇

日本法人が未入手という言葉がここにもありますので、親会社に対して、そういったデータがないかどうかの確認をしてくださいと。

〇 〇〇

やわらかく言って、あれば出せということですね。

〇 〇〇

EUでデータギャップがあると言われて要求されているわけですから、多分それをやり直していると思います。

〇 〇〇

恐らくいろいろと、これもありました、あれもありましたとデータが出てくるのではないかと。ですから、我々の要求のデータが意外に早く出てくる可能性は十分にあるのではないかと思います。ほかにございませんでしょうか。

それでは、本日の剤の審議はこれで終了とさせていただきます。事務局から何かありましたら、よろしく願いいたします。

〇 〇〇

トリシクラゾールにつきましては、今日の御議論を踏まえまして、申請者の方に要求すべき事項を整理しまして、皆様の方にメールで御確認を依頼することになりますので、よろしく願いいたします。

先ほど38回で審議したラクトフェンにつきましても評価書の修文箇所が幾つかございますので、その部分も文章案をつくりまして、先生方に御確認をお願いすることになりますので、よろしく願いいたします。

最後になりますが、今後の日程を簡単にお知らせいたします。当部会は今日で今年の会議は終わりでございます。農薬専門調査会の幹事会やほかの部会も実はもう既に終わっておりまして、本当に今年最後の会議になります。どうもありがとうございました。

当部会につきましては、来年は2月9日、3月3日を予定しております。幹事会は来年1月20日を予定しております。以上でございます。

○ ○○

ほかに何かございませんでしょうか。○○、よろしゅうございますか。

ございませんようですので、本日の会議を終了させていただきます。どうも1年間お世話様になりました。ありがとうございました。