食品安全委員会農薬専門調査会

幹事会 第 12 回 会合 議事録

1 . 日時 平成 19 年 3 月 7 日 (水) 14:00 ~ 14:36

2 . 場所 食品安全委員会大会議室

3 . 議事

(1) 農薬 (ジクロトホス、シニドンエチル及びピフェントリン) 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)

鈴木座長、上路専門委員、柳井専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

長尾委員

(事務局)

國枝評価課長、中山評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官

5 . 配布資料

資料 1 第 12 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 ジクロトホス農薬評価書 (案)

資料 3 シニドンエチル農薬評価書 (案)

資料 4 ピフェントリン農薬評価書 (案)

6 . 議事内容

都築課長補佐

それでは、定刻になりましたので、ただいまから、第 12 回「農薬専門調査会幹事会」

を開催いたします。

本日は、4名の専門委員に御出席いただいています。

食品安全委員会から、長尾委員が出席されております。

鈴木座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日のこの会議につきましては公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

まず事務局より、資料の確認をお願いいたします。

都築課長補佐

お手元の資料を御確認ください。

議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿。

資料1として「第12回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要」。

資料2として「ジクロトホス農薬評価書(案)」。

資料3として「シニドンエチル農薬評価書(案)」。

資料4として「ピフェントリン農薬評価書(案)」を配付しております。

この審議農薬の概要につきましては、今後、剤が多くなると混乱するのではないかと、ということで、サマリーをまとめて作ってくれと鈴木座長から御指示がございましたので、つくりました。

以上です。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

資料1の概要書ができたので、全体的に審議しなければならないものがさっと見られるようになって、私としてはわかりやすくなったのではないかと思っているんですけども、それはそれとして、早速審議に入りたいと思います。

今日は、ジクロトホス、シニドンエチル、ピフェントリンということで、この概要を見ますと2剤がポジティブリスト関係で国内登録なし、3剤目のところが国内登録の剤となっていたと思います。

それでは、最初のジクロトホスを事務局の方から説明をしていただきたいと思います。

都築課長補佐

それでは、まず資料2に基づきまして、説明をさせていただきます。併せて、資料1も御覧くださいませ。

ジクロトホス。用途は殺虫剤でございます。名前からおわかりいただけるとおり、有

機リン系の農薬でございます。

ジクロトホスの審議の経過を御説明いたしますと、2ページを御覧いただけますでしょうか。第2回農薬専門調査会確認評価第三部会において審議をされました。評価に用いた資料はアメリカEPA、オランダのリスク評価書でございます。暫定基準値が綿実について設定されている農薬でございます。

資料4ページを御覧ください。1964年に初めて開発された殺虫剤でございます。構造中にCCの二重結合を持っておりまして、立体異性体が存在するんですが、有効成分、殺虫活性を有するのはE体でございます。日本では農薬として登録されていません。

毒性なんですけれども、11ページを御覧いただきますと、行われました各試験の無毒性量の比較が書いてあります。幾つかの試験でNOAELが設定できなかったという結果が出ておりまして、最も小さいLOAELが0.02mg/kg体重/日でした。

これで10ページのところを御覧いただきたいんですけども、アメリカのEPAではLOAELからADIを設定するというを理由に、安全係数として300を採用していたんですが、農薬専門調査会で審議をした結果、この専門調査会としても安全係数300を用いることを妥当なものと判断いたしました。

結果といたしましては、最小毒性量0.02mg/kg体重/日を300で除した0.000066mg/kg体重/日をADIとするということにいたしました。

その下に四角囲みで専門委員から、刺激性、感作性については総合評価で触れなくていいだろうかという御指摘をいただいたんですけども、以前もこの幹事会の場で確認評価部会の評価書の書きぶりというのを規定させていただいたんですが、なるべくこの総合評価の部分につきましては、ADIに関係するところを簡潔に記載をしたいということで、従来から刺激性感作性については触れておりませんでした。

遺伝毒性のところを言い忘れましてので少し戻ります。8~9ページのところに表1といたしまして、遺伝毒性試験の結果が記述されています。一部の試験で陽性という反応が出ているんですけども、このことについて農薬専門調査会で審議をした結果、10ページの「III.総合評価」に書かせていただいたんですが、in vitroの変異原性試験で一部陽性という報告があるんですけども、発がん性/催奇形性がなかったということで、生体にとって特段問題とすべき遺伝毒性はないものと考えられましたというような書きぶりになっています。

ジクロトホスについては、以上です。

鈴木座長

ありがとうございました。

今の刺激性、感作性については簡便な書きぶりをという線からしていきましようという話で、これは私も審議に出られなかったのですが、構造から見るとこれはオクソン体になっているんですね。そのために急性毒性が非常に強いということもあるんだけど、国内登録の剤ではないので原体に触れる恐れはないから、ここらについても一応評価書に書いてあればまとめのところに書かなくてもよいという形でよいのだと私も思うんですけども、その辺を含めて御意見をいただければと思います。

吉田さん、どうぞ。

吉田専門委員

作業者が触れる可能性があるのかなと思ったものですから、感作性のことは思ったのですけれども、そういうことであれば削除していただいて結構です。

鈴木座長

上路先生もその辺はよろしいですか。

上路専門委員

結構です。

鈴木座長

もう一つ、9ページのところに「10. その他の試験」で培養腎上皮細胞を用いた *in vitro* の試験が腎毒性の解明ということで行われているのですが、*in vivo* でどの実験で腎毒性が見られたのかという話がよく見えないのだけれどもというコメントが付いているのですが、これについては事務局の方から何かございますか。

都築課長補佐

もともとの評価書を執筆するに当たりまして、アメリカ EPA の評価書を参考にしたのですけれども、アメリカ EPA の評価書の記載が最小毒性量のときに見られた毒性所見についてのみ述べられていて、高用量側で出たような毒性について、詳しい記述がございませんでした。

そのせいかと思うのですけれども、腎毒性が *in vivo* で、この試験でこの用量で確認されましたというようなのは、どこからも見ることはできませんでした。

鈴木座長

わかりました。要するに、オリジナルデータにさかのぼることができなかったので確認はできないけれども、何らかのそういう不安な部分があったので、こういう実験をやったんだろうということで、とりあえず書いてあるものを消すわけにもいかないしとい

う流れなんでしょうか。

それでもしよろしければということなのですが、柳井さんは何か御意見はありますか。

柳井専門委員

事務局のおっしゃるとおりでよろしいかと思えます。

鈴木座長

そのほかのところでも特に気になる話というのはどうでしょうか。安全係数を 300 倍にしたという点についても、LOAEL に基づいて決めているという EPA の話で、それに対してこちらが特に異を唱えるようなこともないだろうし、とりあえず妥当だろうという判断をしたという書きぶりなのですが、これでよろしゅうございましょうか。

(「異議なし」と声あり)

鈴木座長

どうもありがとうございました。

そうしますと、ここに出されている 2 年慢毒発がん試験、ラットの 2 年間の混餌投与の試験なのですが、LOAEL が 0.02 ということで、安全係数を 300 として ADI を 0.000066mg/kg 体重/日と定めるとして、委員会の方に送りたいと思えます。

それでは、次の剤に移っていただきたいと思えます。

都築課長補佐

それでは、シニドンエチルについて、御説明いたします。

資料 3 と併せまして、資料 1 を御覧くださいませ。

シニドンエチルは日本国内での農薬登録はございません。除草剤でございます。いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されておりまして、平成 18 年 12 月 18 日に厚生労働省より意見聴取されています。

第 3 回確認評価第一部会において ADI が決定いたしました。今年の 2 月 16 日に開催した会議でございます。

中身に移りますと 4 ページを御覧いただけますでしょうか。この剤は構造中に CC のダブルボンドを持っておりまして、幾何異性体が存在するんですけども、有効成分というか活性を持つのは Z 体でございます。

中身の話としては 8 ページに発がんのメカニズム試験として書いていた部分で、専門委員から、私どもは当初、血管周囲領域で細胞増殖が起きたという書き方をしていたんですけども、これは肝臓の小葉中心のことを指すのかという御指摘をいただきまして、もう一度原文に立ち返ってみましたところ、血管ではなく静脈であったというこ

とで、それを踏まえると小葉中心とした方が的確ではないかと思えます。

最後「III. 総合評価」のところと表2を併せて御覧いただきたいんですけども、見ていくと主に毒性といたしましては、腎臓、肝臓といったところに影響が表れています。最も小さいNOAELがイヌの1年間慢性毒性試験でございまして、ここで1mg/kg体重/日において影響が出たということですので、これを根拠といたしまして、安全係数100で除した0.01mg/kg体重/日をADIといたしました。

以上です。

鈴木座長

ありがとうございました。

今の事務局からの説明で、異性体があってE体、Z体だというんだけど、この剤自体がZ体だけですね。

都築課長補佐

はい。

鈴木座長

一応お話の中でそれがあったということでよいのだと思います。

次に最後のところで、主な影響が肝臓、腎臓などに見られるという話のところ。その前にprevenous areaというお話があって、これは小葉中心性だろうということだったんですが、この点については、お二人の病理の先生方はどのように考えられるか、解説か何かも交えてしてもらおうとありがたいです。

吉田専門委員

この事務局が直していただいた書きの方がより正確で、私はよろしいかと思えました。

鈴木座長

一応、中心静脈と門脈と肝動脈の話があって、それらの分布から見た場合にprevenousという話になると、別の書き方で言うと小葉中心性と考えて間違いはないということですね。

吉田専門委員

ただ、ここで拝見するのはGST-Pの陽性細胞巢なので、それがどういう意味にあるかと申しますと、この文章だけではわかりませんが、位置を規定していくことというのは非常に大切です。

鈴木座長

周辺性ではなくて中心性のところで GST - P がありますよという意味であれば、それなりの意味があるということになるわけですね。

吉田専門委員

はい。

鈴木座長

何かよくわからないけれども、結構、肝臓の細胞というのは血管から離れているところによって酸素分圧に対する適応とか、いろんなものが変わってくるところがあるのでというような話は聞くんだけど、そういうところから見て意味があるし、この書き方の方がよいというのでいいんですね。

次のところが主な影響が肝臓、腎臓などということで、9ページの書きぶりとしては「肝、腎及び上皮小体に認められた」という話の書きぶりになっているんですが、この剤は実は後ろの13ページの参照のところの3番目の文献のところを見てもらいますとわかるんですが、プロトックス阻害があるということで、よくあるプロトポルフィン代謝を阻害する除草剤だということになっています。

ただし、それがはっきりしているわけでもないし、EUの評価のときにもそこまでは踏み込んでいないように見受けられたのでどうしようかなと思っているんですけども、7ページの亜急性毒性試験げっ歯類のところでは標的臓器としての話には肝臓、腎臓及び赤血球というような書き方もしてあって、これもまたプロトックス阻害であれば、ヘム環の合成のところには影響が出ますから、赤血球というようなところを書いても勿論悪くはないわけですが、8ページの慢性毒性のところでは肝臓、腎臓はよしとして、その次に2次的な上皮小体の変化であったという書き方がしてあるんですが、こうなると恐らくは骨の方にも相当大きな影響が及んでいるはずのことになるので、どうだろうねと思うんですけども、外国の話ではこういったようなところと標的臓器を書き込んでいる例も多く見られるんですが、オリジナルデータにまでさかのぼれるわけでもないし、何か特別にそのターゲットに関して改めて試験がしてあるとかというようなことで、ターゲットが明らかになっているようなものならばともかく割とその辺が確認しがたいので、あまりここまで踏み込んで確認評価部会の評価に関しては書かなくても、ADIに関して中心に記載すればいいのではないのかなと思うんですけども、その辺のところでは御意見を伺いたいと思います。

病理の先生方、どうぞ。

吉田専門委員

私はできればターゲット臓器だけでも、総合評価なり最初の要約に一言書いてあるとそこを読むだけで、読んだ方は、この毒性はこんなところにあるんだなということがわかるかなと思いましたが、いつもそれを書いていただけです。中身を見ればある程度わかるのですが、やはりぱっと見ただけではいろんな方にはわからないようになってるので、1行そこに入れておかれるのはいいかなと思ったのと、その後に催奇形性のそれぞれには書いてあって、その後に「肝及び副甲状腺腫瘍の」となるのは唐突な感じがしたのですが、1行程度ターゲット臓器を書いておいた方がいいかなと考えました。

鈴木座長

柳井さん。

柳井専門委員

わかっている情報については、毒性についてキャラクターをはっきりさせることも必要かなと思いますので、標的臓器についてもはっきり情報にあるものについては、ある程度書いていただきたいというふうに希望します。

鈴木座長

どこまで書くか、どこまでがはっきりしているかということだとは思いますが、今回の評価書の中で除草剤でありとしか書いていなくて、これはプロトックス阻害のというような話について、恐らくこれは委員の方が文献を探してきてくれて、こういう話になったんでしょう。

都築課長補佐

はい。

鈴木座長

このEUの評価のところではそういった話がないということも含めて考えると、それとの対応であれば肝臓、腎臓、赤血球辺りのところははっきりするんですけども、その2次性の上皮小体の変化という話になると、なかなかはっきりもしない部分が、この剤の一般的な毒性からは言いにくいなと思うようなところもあるので、特にこの確認評価部会でやる剤についてはあまりそこまで言わなくても、一応本文中の記載にはあるので、それでよいのではないかと感じていたんですが、事務局は何か最初からの方針とか、そういうのはありましたか。

都築課長補佐

最初の方針はなるべく簡潔にだったんですけども、先生にお任せいたします。

鈴木座長

任されても困るな。一応、総合評価の話の部分は、1つはオリジナルデータにさかのぼることができる。我々が不思議だねと思うところについて、コメントを出してメカニスティックな試験も要求することができる。

そのような意味でかなり確信を持ってターゲットというものが認識できるわけですが、この場合はあくまで外国の実験でしかないし、実際上は試験が2年の慢性毒性とイヌの試験で、実は亜急性毒性の話のところとか、その辺りがどういうふうにとらえなければならなかったのか。このところでは9ページの表2のところについては、亜急性の話は入れていないんですね。これは何かわけがあったんですか。

都築課長補佐

亜急性はたしかイヌの90日のものは入れてあります。

鈴木座長

ラットの28日、経皮毒性だから入れないということだったんですね。ということはイヌの亜急性と慢毒、発がん、それだけですか。

都築課長補佐

そうです。

鈴木座長

発生毒性のが一番あるのか。

都築課長補佐

発生毒性はございます。ただ、もう一つ、亜急性毒性試験、げっ歯類で影響が見られたというのがあるんですけども、詳しい記載があまりございませんでしたので、この一覧表には載せることができませんでした。7ページです。

鈴木座長

8の亜急性のところの1行目ですね。それからすると、わかったものというような話のところであったとしても、9ページの書き方、主な影響はという形であって、標的臓器というふうには必ずしも書いていないから、その程度の書き方だったら許したという話になるのかなとも思うんです。

吉田専門委員

私はどんなところに毒性があったよという情報だけでも提供しておくのはどうかなと思いました。今、座長がおっしゃったような作用機序がどうのとか、そこまではこれだけのデータしかないわけですから、わからないことも多いので、ただ、こんなところに影響が見られましたということのをせいぜい1行程度にしかならないと思いましたので、

加えたらどうかと思っただけです。

都築課長補佐

総合評価のところは標的臓器はここだという書き方ではないんですね。事実関係だけです。

吉田専門委員

標的臓器については、これだけのデータではそこまではわからないので、こんなところに毒性が見られましたよということだけを申し上げたいと、私の言い方が言葉足らずでしたが、思っていただけだと思います。

鈴木座長

はっきりした部分として、肝臓、腎臓、上皮小体ということで、亜急性のげっ歯類の試験の赤血球になるというのは、これはもう到底入れることができない。見られたのはそれだけだからという意味で、標的臓器として書いているわけではないよということですね。

吉田専門委員

はい。

鈴木座長

それであれば、全体的な原則みたいなところに私が話した部分とも抵触しないような気がしますので、この書き方にすることにしたいと思います。

そのほかのところでは何か御意見はございますでしょうか。特に今、話題になっているように、実験自体は非常に少ないのですけれども、EUでこの形でADIを決めていますよということで、それについて異議を唱えても仕方がない部分もあるし、国内で登録されている剤でもないということからして、このADIでよろしいかなとは思っています。

(「はい」と声あり)

鈴木座長

了解が得られたようですので、これについてもイヌの1年間の混餌投与によるNOAELですね。1mg/kg体重/日を根拠として安全係数100でADIが0.01mg/kg体重/日としたいと思います。その結果を委員会の方に報告したいと思います。どうもありがとうございました。

それでは、3つ目のピフェントリンについてです。

都築課長補佐

それでは、ピフェントリンについて、説明させていただきます。

資料 4 と併せて資料 1 を御覧くださいませ。

ピフェントリンは合成ピレスロイド系の殺虫剤でございます。日本国内で 1992 年に初回の登録がされています。その後、適用拡大の申請がございました。

それを踏まえまして、2005 年の 9 月 21 日に農薬専門調査会で 1 度議論をされているんですけども、厚生労働省から、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う追加での意見聴取がございましたので、更に 2007 年 2 月に総合評価第一部会で審議を行いました。て、ADI の結論をいただいたところでございます。

得られた症状といたしましては、様々な試験の中で神経症状が見られています。

資料 4 の 6 ページに構造式がございます。ここも CC ダブルボンドがございまして、これは 2 体が有効成分でございます。

シクロプロパン環がありまして、そのせいで立体異性体が存在しております。ここに載っているものが有効成分でございます。

飛んで、表 40 が 35 ページでございます。専門委員の先生の御指示で各試験の無毒性量と神経症状に関する無毒性量を一覧にしてくださいということで、このような表をつくっています。

その結果、すべての試験について無毒性量と神経毒性に関する無作用量をとらえることができている。幾つかの試験では全体の毒性の無毒性量がそのまま神経毒性に関する無作用量になっているということでございます。

最終的に ADI 設定根拠になりましたのは 36 ページのラット発生毒性試験、母動物で見られた 1.0mg/kg 体重/日でございます。これを取るか、下の方にありますイヌの 1 年間慢性毒性試験 1.5mg/kg 体重/日のどちらを取るかということで、部会の中で若干御議論をいただいたんですけども、最終的には一番低い用量のところ NOAEL を取るうではないかということに落ち着きました。最終的に ADI は 0.01mg/kg 体重/日になっていきます。

以上です。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

動物代謝、植物代謝の方は飛ばして、中心になっているこのピレスロイド系の神経毒性、つまりナトリウムチャンネルの抑制によって生ずるものなんですけど、それについて中心的な説明をいただきました。

表 40 のところでは、要するに神経毒性に関わる無毒性量が全体の毒性試験の中の無毒

性量になっているものがほとんどだよと。表 40 で見ますと、これは 90 日間のマウスの亜急性毒性試験だけが全体の無毒性量が神経毒性よりも低いところ。

つまり逆に言うと、全体の無毒性量よりも高いところで初めて神経毒性が出るという結果になっていまして、全体としては神経毒性が無毒性量の設定根拠になっているようだという形で考えて差し支えないんだと、まず第一に思います。

この点について、特に御意見のある委員はございますでしょうか。ここはよろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

鈴木座長

その次に一番大きい問題としては、議論があったということですが、発生毒性という非常に限られた生理的なフェーズのところの問題とごく普通のフェーズのときの問題で、イヌとラットについての種を超えた問題のところなんです。

これは投与期間も短いんですけども、ここでは催奇形性実験をやったラットの母動物の NOAEL が 1.0。それについて、イヌの方で見ると 1 年間の慢性毒性で、これが 1.5 ということで、ともにこれは強制経口投与だったと思います。

ですから、投与群等については似たような試験で、動物種による感受性の問題と生物学的な生理相による感受性の違いとうのを反映しているものなんですけど、従来、種差に関しては感受性の高いものところを選んでいけばよいということだったんですけど、生物相、繁殖のフェーズなのか、雌の性周期を描いているところなのか、子どものところなのかということ。あるいは慢毒のように非常に老齢のものところに行くのかということでも、最も感受性の高いところを見ていけばという議論になっていたとは思いますが、恐らくは投与期間が発生毒性の場合、非常に短いということもあるので、いろいろな議論になったんだと思います。

一応、最も感受性の高いフェーズのところ、最も低い NOAEL が得られたという部分を ADI 設定根拠のための NOAEL にするというところに委員会としては落ち着いたようなんですけど、この点について、何か御意見はございませんでしょうか。それでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

鈴木座長

合理的であるということで、この形で ADI を決めてよいんだと思います。上路先生、植物代謝とか土壌代謝については特にありませんか。

上路専門委員

ここは別に問題なかったと思います。

鈴木座長

ありがとうございました。

そうしますと、委員会の決定どおり、ADIとしてはラットの10日間の強制経口投与による発生毒性試験、NOAELが1.0mg/kg体重/日で安全係数を100として、ADI 0.01mg/kg体重/日に決めたいと思います。この結果についても委員会の方に上げたいと思っております。どうもありがとうございました。

事務局から、その他のことについて、何かありますか。

都築課長補佐

特にございませんので、今後のスケジュールだけ御連絡させていただきます。

本日この後すぐに、第9回総合表第一部会を中会議室で予定しております。

3月14日に、第3回確認評価第三部会。

3月26日に、第5回確認評価第一部会。

3月28日に、第9回総合評価第二部会を予定しております。

次回の幹事会につきましては、3月14日を予定しております。

以上です。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、本日の第12回幹事会をこれにて閉会にさせていただきます。

どうもありがとうございました。