

食品安全委員会農薬専門調査会 幹事会 第 17 回会合議事録

1. 日時 平成 19 年 5 月 16 日（水） 14:00～14:21

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

- (1) 農薬（ピリプロキシフェン）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

（委員）

見上委員長、長尾委員、野村委員、廣瀬委員

（事務局）

日野事務局次長、都築課長補佐、宇木評価専門官、渡邊評価専門官

5. 配布資料

資料 1 第 17 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 ピリプロキシフェン農薬評価書（案）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから、第 17 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

本日は、10 名のうち 4 人の先生に御出席いただく予定だったんですけれども、林専門委員から急遽連絡がございまして、本日は体調不良のため、御出欠ということです。したがって、3 名の専門委員に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、4 名の委員に出席いただいております。

本日は御欠席されているんですけれども、3 月 31 日に廣瀬委員が農薬専門調査会を退任されたので、その後任として、4 月 25 日付けで、国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験センター病理部長の西川秋佳先生が着任されましたことを御報告させていただきます。

4月25日段階で御連絡申し上げたんですけれども、もう既に本日は先の予定が入っていたということで、残念ながら欠席となってしまいました。

○ 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。

3名しか出席していないということで、本日御出席の親委員会の先生方にも、是非、審議に参加していただきたいと存じます。

事務局の方から、資料の確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

お手元に議事次第、農薬専門調査会専門委員名簿。

資料1として、審議農薬の概要。

資料2として、ピリプロキシフェン農薬評価書（案）を配付しておりますので、御確認願います。

○ 鈴木座長

お手元に資料はございますね。後ほどわかりますが、これはあまり見るべき毒性もないので、資料1というのは、今日は1剤だけですし、あまり役に立たないかもしれませんが、御容赦いただきたいと思います。

まず議題1「農薬（ピリプロキシフェン）の食品健康影響評価について」です。

事務局より御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、まず資料2に基づきまして、ピリプロキシフェンについて、御説明をさせていただきます。併せて、資料1の審議農薬の概要も御覧ください。

審議の経緯を御説明申し上げます。資料2の3ページを開いてください。

「審議の経緯」のところに「清涼飲料水関係」と「適用拡大申請関連及びポジティブリスト制度関連」ということで書かせていただきました。

これで見ると、清涼飲料水関係で何回か審議をしているんですけれども、ここでは実質的なピリプロキシフェンの中身の毒性等についての審議は行われておりません。実質的に審議が行われたのは、2005年11月8日、適用拡大申請に伴う評価依頼が来てからということになります。

農薬専門調査会では、2006年7月19日の総合評価第一部会第2回会合では、動物代謝だけやりました。その後、8月2日と今年の4月11日に審議をいたしまして、ADIの評価をいただいたところでございます。

6ページに「7. 開発の経緯」等が書いてあります。ピリプロキシフェンは評価書に記載される構造をしているんですけれども、1981年に開発された、コナジラミですとかアブラムシ、アザミウマ類等に作用する幼若ホルモンとしての作用を持つ殺虫剤でございます。

総合評価の部分を中心に、中身の御説明をさせていただきたいと思います。32 ページにピリプロキシフェンの総合評価がございます。

ピリプロキシフェンの動物代謝試験を行いました結果、 T_{max} は投与 4～8 時間、高用量投与群でも 8 時間、半減期は低用量投与群で 10～14 時間、高用量投与群で 12 時間でございます。

主要臓器の残留濃度は、 T_{max} 付近では肝臓が高くて、その後、排泄は速やかであって、尿及び糞から排泄されるんですけれども、体内への残留性蓄積性はないという結果が出ております。

植物代謝試験の結果でございます。主な代謝経路の結果でございますけれども、主な代謝結合はエーテル結合の開裂等でありまして、主要な代謝物は 4'-OH-Pyr、5''-OH-Pyr 等でございます。

土壌中運命試験でございます。好氣的な条件下で比較的速やかに減衰が進みまして、半減期は 6.3 日。主な分解経路はピリプロキシフェンのフェニル基の水酸化による 4'-OH-Pyr の生成等でございます。

光分解試験でございます。土壌表面での半減期は 11～13 週間でございました。土壌吸着試験を行いました結果、土壌吸着係数は有機炭素で補正したもので、13,000～58,000 と高い数字を示しまして、溶脱性試験では水にほとんど溶脱しないで、土にくっ付いたままというデータが得られました。

水中運命試験でございます。様々な pH の緩衝液中で半減期を見たんですけれども、加水分解に対しては安定であるということが明らかになりました。

太陽光線への暴露によりまして分解が促進されて、半減期は 17.5～21 日という数字でございました。

土壌残留試験が実施されました。容器内では半減期は 21～26 日、圃場内では 4～6 日ということで、速やかに土壌中で半減していくという様子が伺われます。

作物残留試験では、いろいろな作物をやったんですけれども、最高値はピーマンの散布後 1 日における 1.42mg/kg でした。

急性経口投与による毒性試験ですけれども、いずれも最高用量を超えるところに LD_{50} がございまして、急性毒性は低いといっているデータが出ております。

眼刺激性、皮膚刺激性でございますが、ウサギを用いて試験しましたところ、非常に軽い眼刺激性が認められましたが、皮膚刺激性は認められませんでした。また、モルモットを用いた試験では、皮膚感作性は認められませんでした。

毒性試験でございます。検体投与による影響は主に肝臓、イヌでは腎臓に認められました。

亜急性毒性試験で認められました無毒性量は、マウスで 28.2、ラットで 23.5、イヌで 100mg/kg 体重/日でした。

慢性毒性試験で得られました無毒性量は、イヌで 10mg/kg 体重/日でした。

ラットの慢性毒性／発がん性併合試験、マウスの発がん性試験で得られました無毒性量は、それぞれ 27.3、16.4 という数字でありました。発がん性は認められませんでした。

2 世代繁殖試験で得られました無毒性量は、ラットの親動物で 15.5、児動物で 76.4mg/kg 体重/日でした。繁殖能に対する影響は認められませんでした。

この 2 世代繁殖試験のところだけ見ていただきたいと思いますけれども、26 ページで、ここだけ部会で審議したときの資料と一部、記述を改めさせていただいております。改めた後に繁殖関係の先生に御覧をいただいて、この書きぶりで御了解をいただいているんですが、中ほどにアンダーラインを引いたところがございます。親動物の雌雄の投与量を分けて記載したということが前と違うところでございます。後ほど、先生の方から補足説明がいただければ幸いです。

33 ページの総合評価の方にまた戻っていただきまして、発生毒性試験の結果でございます。ラットの親動物で 100mg/kg 体重/日未満、胎児及び出生児で 100mg、ウサギの母動物で 100mg、胎児で 300mg という結果でございました。

催奇形性は、認められませんでした。

遺伝毒性試験として、様々な試験が行われたんですが、試験結果はすべて陰性で、ピリプロキシフェンに遺伝毒性はないと考えられました。

試験結果から、農産物中の暴露評価対象化合物をピリプロキシフェン親化合物のみというふうに設定しております。各試験における無毒性量、最小毒性量は表 29 にお示ししております。

このうち NOAEL の数字として最小のものは、イヌの 1 年間慢性毒性試験のこれは 2 セット行われたうちの 1 つなんですけれども、10mg/kg 体重/日でしたので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.1mg/kg 体重/日を ADI と設定していただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

お聞きのように、比較的環境中でも早く壊れてしまうし、これは毒性という点でもあまり見るべきものがない。急性毒性も非常に低いし、その他の特殊な毒性というのもあまりありません。発がん性についても催奇形性についてもございませぬし、変異原性もないということになっております。

ただ、先ほどあったように、26 ページの繁殖試験のところが、審議いたしましたときは、表 24 のところの毒性所見で F₁ の世代のところが、雄と雌というのをなぜか上手く分けた形にならなくて、NOAEL には影響はないのですけれども、従来の評価書の書きぶりとはちょっと違うということで、形式を統一しましょうという話が審議後、事務局の方から出てきまして、それできちんと雄、雌を分けてみると、そこの表にあるような形になりましたということになっております。私も含めて、繁殖の先生方は、これの方がよいだろうという同意を得られております。

宇木専門官、何かその点で追加の説明はありますか。

○ 宇木評価専門官 特に追加の説明はないんですけれども、部会の先生であります長尾先生からも御了解をいただいておりますし、もともと雌雄で 200 と書いていたところがこれまでの調査会の整理で行くと、雌雄は分けた方がいいだろうということで、そのように御相談させていただいた次第です。

○ 鈴木座長

低い方の 200 というのを雄、雌を分けずに書いてしまっていたということですね。

○ 宇木評価専門官

そうです。

○ 鈴木座長

ということだそうでございます。委員の方々、何か御意見はございますか。

上路先生はありますか。

○ 上路専門委員

ありません。

○ 鈴木座長

廣瀬先生は何かございますか。

○ 廣瀬委員

この試験では発生毒性試験が 3 種類行われております。ページで言うと、27～29 ページですか。このような 3 種類を行われておりますけれども、これは何らかのガイドラインに準拠して行われたものでしょうか。

それから、ラット①の発生毒性試験では、ラットの妊娠 7～17 日目、つまり 11 日間の投与が行われておりますが、農水省のガイドラインでは妊娠の 6～19 日の 14 日間投与をするのが正式らしいんですが、この投与期間はこれでよろしいのかどうか。

最近、別の剤で妊娠の 7～16 日の 10 日間投与をした実験がありまして、その場合にはガイドラインに合っていないということで、妊娠 6～19 日の 14 日間投与した実験を追加しているというものがあります。そういうことで、ガイドラインに準拠しているかどうかをお聞きしたいと思います。

○ 鈴木座長

それでは、事務局から。

○ 都築課長補佐

農林水産省が出しておりますテストガイドラインでの投与期間に関する記述なんですけれども、被験物質の投与期間は少なくとも着床から分娩予定日の前々日までの期間とし、連日投与とするという書かれ方がしています。着床から分娩予定日の前々日までの期間です。

○ 鈴木座長

ラットの場合、着床は大体 4 日というのが定説になっているんですね。4 日のところと

いうのは逆に言うと、そのところで影響が出てしまった場合に、いわゆる器官形成期投与で奇形が出るか否かというのを調べるのがかえって難しくなってしまう。全部死んでしまうかどうかというような話になります。

後ろの方で、分娩の前、通常これは 21 日ないし 22 日なんです。ですから、20 日ないしは 22 日までという書き方にはなっているんですけども、これもなかなか難しい部分があります。

考え方としては、外国の場合は着床からではなくて、排卵後といいますか、交尾して、その翌日から分娩するまで投与をしてみれば、さまざまなフェーズのところで起きる影響が全部見れるのではないか。スクリーニングとしてはそれの方がよいというような意見が昔からありまして、やっていたんですが、効率から考えて、プラクティカルに見ると、やはり問題になるのは奇形の問題であろうということで、日本では器官形成期投与というのが、農薬の場合は繁殖試験のほかにやる場合のと通常概念になっています。

その辺のところと日齢のところですが、廣瀬先生が言われるように、6 ないし 19 というのもありますし、7～14 というような話のところもありますし、その辺のところというのは多少の幅がございます。

今回の場合のは、実際は医薬品のところのガイドラインの 3 セグメントの試験ということになっておりまして、それを流用されたと考えていただくとよいかと思います。

その意味で投与期間がそれぞれ妊娠前期と後期、最初の器官形成期となっておりまして、トータルで妊娠全期間をカバーしているということになっていますので、悪影響がもしあるとすれば、それで捕まえらるだろうという考え方で、今回のものは認めようという話になったものでございます。

それでよろしゅうございましょうか。

○ 廣瀬委員

わかりました。

○ 鈴木座長

長尾先生、何かございますか。

○ 長尾委員

特にありません。

○ 鈴木座長

それでは、御意見がなければ、一番低い NOAEL、イヌの 1 年間強制経口投与で 10mg/kg 体重/日を用いまして、安全性係数 100 で除した 0.1mg/kg 体重/日を ADI と定めて、親委員会の方にお送りしたいと思います。よろしゅうございましょうか。

(「はい」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「その他」のところに移ります。事務局の方から。

○ 都築課長補佐

今後の開催予定だけ御紹介させていただきます。

本日この後、隣の中会議室において、第 11 回総合評価第一部会。

5 月 18 日に、第 11 回総合評価第二部会。併せまして、幹事会。

5 月 28 日に、第 4 回確認評価第三部会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。他に何かございましょうか。

なければ、今日の幹事会はこれで終わらせていただきます。どうもありがとうございました。