

食品安全委員会農薬専門調査会

幹事会 第 18 回 会合 議事録

1 . 日時 平成 19 年 5 月 18 日 (金) 14:00 ~ 14:25

2 . 場所 食品安全委員会大会議室

3 . 議事

(1) 農薬 (ペノキススラム) 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、大澤専門委員、小澤専門委員、柳井専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、野村委員、廣瀬委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、國枝評価課長、都築課長補佐、猿田評価調整官

宇木評価専門官、渡邊評価専門官

5 . 配布資料

資料 1 第 18 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 ペノキススラム農薬評価書 (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 18 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。本日は 5 名の専門委員に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から 4 名の委員に出席いただくこととなっております。

鈴木座長

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。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思っております。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

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として「審議農薬の概要」、資料2として「ペノキススラム農薬評価書」を配布しておりますので御確認願います。

鈴木座長

資料はございますね。それでは、まず議題1の「農薬（ペノキススラム）の食品健康影響評価について」ですが、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、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。

まず、ペノキススラムの審議の経緯でございますが、資料2の3ページを開いていただけますでしょうか。上の方に「審議の経緯」が書いてあります。

ペノキススラムは、新規農薬登録申請がされている剤でございます。平成17年2月14日に厚生労働省より意見聴取されまして、第10回農薬専門調査会総合評価第一部会においてADIが決定いたしました。

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値も設定されておりまして、平成18年7月18日に厚生労働省より意見聴取をされています。

同じ資料の6ページを開いていただけますでしょうか。ペノキススラムは除草剤でございます。構造は6.に書いてあるような構造をしております。1997年に発見されたトリアゾロピリミジン環を有する除草剤です。作用メカニズムといたしましては、分枝鎖アミノ酸の生合成系の阻害でございます。

それでは、主に22ページの総合評価に基づきまして、御説明をさせていただきます。

まず動物体内運命試験でございますけれども、単回経口投与後の血漿中濃度では、低用量では0.5時間後に、高用量では投与2時間後に最高に達しています。組織内では T_{max} 付近では主に肝臓、胃、腸管、血液、腎で比較的高濃度に認められました。主な排泄経路は糞、尿で、雄では糞中、雌では尿中が主でありました。

代謝物なんですけれども、糞、尿、胆汁、肝、腎、血漿中では多数の放射性ピークが認められましたけれども、大部分を占めたのはペノキスラムでした。

代謝経路といたしましては、水酸化、O-脱アルキル化、それからグルクロン酸、硫酸、グルタチオンによる抱合が進んでいくというふうに考えられました。

それから、植物体内での運命試験ですけれども、穀粒中の残留放射量はわずかで、穀粒中から主にペノキスラム、代謝物としては、代謝物 [2] が認められました。

それで、水稻を用いた作物残留試験の記述が中ほどにあるんですけれども、22 ページの「水稻を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており」という記述があるんですが、ちょっと事務局の間違いでございまして、水稻が分析対象化合物であるはずがないのでありまして、これを「水稻を用いてペノキスラムを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており」と、正しくはこういう記述になるかと思えます。すみません。お詫びして訂正させていただきます。

結果といたしましては、玄米中におけるペノキスラムは、全ての時期で検出限界以下でございました。

それから毒性試験でございますけれども、急性経口毒性試験の LD₅₀ はラットの雌雄で 5000mg/kg 超というように、急性毒性は非常に低い毒性であると言っていいかと思えます。

それから、亜急性毒性以降の傾向なんでございますけれども、毒性の所見の表を御覧いただきながらの方がよろしいかと思えますので、15 ページを開いていただけますでしょうか。

ラットの 90 日間亜急性毒性試験を御覧いただきますと、高用量側で、雄で小葉中心性の肝細胞肥大ですとか、赤血球の減少等の血液毒性が見られております。

それから、16 ページ、マウスの 90 日間亜急性毒性試験を御覧いただきますと、高用量側で肝比重量の増加ですとか、アルカリフォスファターゼの増加といった肝臓に影響が見られていると思われる所見が観察されております。

それから、慢性毒性試験につきましては、17 ページ以降に記述がございしますが、まず表の 18、ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験では、高用量側で体重減少、それから肝臓や腎臓、血液への影響等が見られております。

それから、この試験で、18 ページの中ほど「LGL 白血病の発生頻度」というのが書いてありまして、雄で有意に発生数の増加が認められるという結果が出ております。これについては後ほど少し御説明させていただきます。

それから、マウスの 18 か月間発がん性試験では、やはり肝臓に影響が出ているという

ような結果になっております。

先ほどの LGL 白血病の件なんですけれども、22 ページの下の方を御覧いただきますと、この LGL 白血病の発生する原因というのは不明なんですけれども、下から 5 行目のところの記述にありますけれども、「本腫瘍は同系統ラットのみ好発すること、後述するように本剤では遺伝毒性は認められないことから、同腫瘍の増加は遺伝毒性によるものではないと考えられた。また、ヒトではこの LGL 白血病細胞と同じ細胞由来の白血病は存在しない」ということで、この腫瘍の増加はヒトへの外挿性も極めて低いものと結論したというふうに結論付けております。

最終的に ADI の設定なんですけれども、表 25 に各試験で得られました無毒性量を一覽でお示ししております。これでまいりますと、ラットの 1 年間の慢性毒性試験、それから、2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験のところ、ほぼ同じ数字がございますので、この 5.0 及び 5.1 mg/kg 体重/日、これらを根拠といたしまして、最小値である 5.0 を 100 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量とするということで結論をいただきました。

以上です。

鈴木座長

どうもありがとうございました。大変に要領のよい説明だったのでわかりやすかったと思います。

それぞれのところで御意見等ございますか。まず、動物代謝と植物代謝のところですが。

小澤専門委員

細かいことで恐縮なんですけれども、22 ページの総合評価の 7 行目のところを「オルト脱アルキル化」と読んでいただいたと思いますが、これは「オー」ですので、議事録に残ると困りますので、ちょっと訂正させていただきます。それだけです。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

植物の方は。

大澤専門委員

植物の方は特にございません。先ほど文言の訂正がございますけれども、ほかはございません。

鈴木座長

どちらも代謝は比較的早いようで、したがって、作物残留の分析対象化合物としては、原体のペノキスラムでよいということによろしゅうございますね。ありがとうございます。

した。

毒性の方に移りたいと思います。ここで問題になるのは、LGL 白血病のことかなと思うんですが、病理の先生が 2 人おられますので、その辺のところについて、もし、御意見があれば。よろしいですか。

廣瀬先生、何か。

廣瀬委員

LGL 発病については特に問題はないと思います。別のところで 1 つあるんですが、15 ページの表の 12 の雌の 50mg/kg 以上のところと、それから、18 ページの上の表のやはり 50mg/kg 以上の右側の欄ですから雌です。それとあと 19 ページの(4)の 1 年間慢性神経毒性試験のところ、会陰部の尿による被毛の汚れというのが、毒性に入っていますが、いずれも腎臓、膀胱の病変はありませんし、また、尿変化もありませんので、どうしてこれが毒性に入ったのかがよく理解できないので、理由を教えてくださいと思います。

鈴木座長

この点についてどなたか御記憶にある方はおられますか。

吉田専門委員

確かに、これは症状観察で出てきた変化だと記憶しておりますけれども、でも、やはり今回、本剤の特徴は肝臓及び長期投与になりますと腎臓への影響がありますので、形態的なり機能的には認められてはいないのですが、一貫して各試験で認められているということから、これらがすべて全く偶発的なものであって、影響ではないと言い切ることができないから恐らく残ったということではないかと記憶しております。

鈴木座長

私もその程度だったと思いますね。特に厳密に何か機序とか、そういったようなことについては調べていないんですけども、症状観察の中で確かにこれは出てきていて、対照と比べると明らかに違うという話で、これは残ったということになっていると思います。

廣瀬先生、それでよろしゅうございますか。

廣瀬委員

特に神経毒性の試験というのは、他の毒性をほとんど見ていないのにもかかわらず、会陰部の被毛の汚れが毒性になっているので、ちょっと違和感を感じました。ただ、全体の流れを見ると確かに尿の変化、膀胱、腎臓に変化があるので、理解はできるんですけども。

鈴木座長

ある意味で言えば根拠がないので、取り下げるといような意味合いにもなるのですけれども、ここでは、ちょっとコンサーバティブに考えて、安全の側に立ってこれを取りあえず残したと。

廣瀬委員

ちょっと説明していただいたということだけで、取り下げると言う訳ではありません。

それから、あと細かいことですがけれども、19 ページ、表 21 の肝臓のところ、「肝小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大」と「肝」が2つ入ってくると非常にくどい気がするんです。15 ページの表 12 や、16 ページの表 14 では、やはり小葉中心性の肝細胞肥大がありますけれども、最初に肝臓は入っていないですね。ですから、私は初めの「肝」を外した方がいいと思うんです。

鈴木座長

ありがとうございます。その件に関しては、実は、今日、第二部会の方で審議する剂のところで、西川先生の方から同じような指摘がございまして、従来、「肝小葉中心性」、あるいは「中間帯」といったような表現を使っていたんですが、その後に「肝細胞肥大」と来るので、これは前の方の「肝」は省いた方がよかろう、それで、我々もちょっと事前に議論をしたんですが、centrilobular hypertrophy というふうに英語ではなるとすると、前の方に肝臓のというのは付かないから、なくてもよかろうというようなところに落ちていて、この評価書を見ておりますと、今、廣瀬先生御指摘のように、例えば、表 14 のところでは、既に「肝小葉」の「肝」は取ってあるので、その意味で、19 ページのところも修正をして、最初の「肝」を取ったらよかろうと思います。今後そのような形で行くと、1 字とは言え、大分スペース的には楽になるのかなと、合理的に行くとそういうことになりそうです。よろしゅうございましょうか。

そのほか。

吉田専門委員

特に、追加ということではないのですが、先ほど都築補佐が、血液毒性とおっしゃったのですが、この貧血は上の方の分だけで、そう強いものではないので、血液毒性というほどのものではないかなというふうに思いますので、そこを付け加えさせていただきたいのですが。

鈴木座長

若干、実際は化学構造の中にトリアゾール環の入る部分が一部ありまして、高濃度で血

液毒性が出て不思議ではない部分があります。ですから、hazard identificationの話として、そういうのは高濃度ではあるよという認識はしておいても悪くはありません。

吉田専門委員

毒性と言いますが、血液への影響はあると私も思うのですけれども、血液毒性となると、私はちょっと強いかなと思います。

鈴木座長

ちょっと強い表現になりすぎるという意味合いですね。どうしますか。柳井先生、その辺は。

柳井専門委員

吉田先生のおっしゃるとおりだと思います。

鈴木座長

影響としては認めるけれども、今回のについては毒性とまでは行かないのではないかと。

柳井専門委員

はい。

廣瀬委員

影響と毒性の違いはどうなるんですか。貧血の場合。

吉田専門委員

貧血はあるのですけれども、よくこのような体重増加抑制がある場合は、やはり肝臓に変化があった場合に、軽度な貧血が認められることは非常に多いのですが、やはり血液毒性という、私個人のニュアンスとしては、血液に対する血球細胞に対する直接骨髄への影響というように考えますので、それについてはそう明らかなものというのは今回認められていないのではないかとこのように思うのですが。

廣瀬委員

検査値からは明らかに、例えば、私が今言っているのはラットの90日の亜急性毒性試験ですけれども、500 mg/kg では、赤血球が減少して、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC全部減っていますよね。

鈴木座長

だから影響があるというのは明らかだという。

どこから悪影響なのか、毒性なのか。

廣瀬委員

これは貧血ですよ。

鈴木座長

今のお話を聞いていると、非常に強い血液毒性といったような場合に、そのほかの例えば網状赤血球が増加してくるだとか、あるいはこの話はあまりありませんが、アニリン系のものが出てくるような場合には、ハイツ小体が出てくるだとか、そういういわゆる中毒と関連があるという所見が今回はないので、そこまでは行ってないんだろう。恐らく、貧血があったりいろいろする点では、影響が出ているのは出ている。これは基準が極めて設けづらいというところがあるので、どうしますかねとは思っているんですが、一応、先ほど申し上げたのは hazard identification というような話をすると、化学構造からしても血液毒性があっても不思議はないよという意味合いのところでした、今回見られている話がどの程度の強い毒性なのかという点についてはなかなか決めがたいし、また、そこについてきっちりした議論もしてきませんでしたので、恐らくはハザードとしてはあるかもしれない。ただ、リスクの問題として考えると、毒性とまで言わなくてもよいのではないかという認識で問題はないのかもしれないというふうに思っています。あまり厳密な議論ではないのですが、廣瀬先生、その辺のところでは納得が行かないようであれば、何か御提案いただけますか。

廣瀬委員

毒性を否定されると、ちょっと問題を感じるんです。

都築課長補佐

多分、吉田先生は毒性を否定されたわけではなくて、私が安易に血液毒性はありますねと言ってしまったのが、誤解を与えるのではないかという御懸念を持たれたのだと思いますけれども、確かにこれは毒性影響としてこういう所見が出ているという記述まで変えるということではないんですね。

吉田専門委員

そうです。

鈴木座長

多分、そういうことで、都築補佐の説明の中で、血液毒性という話が非常に強い血液毒性があるように誤解されるといけないという意味の指摘だったのではないかと。

廣瀬委員

それなら別に問題はないです。

鈴木座長

よろしいですか。そうしますと、ほかに何かまだ問題があれば。

なければ、ADI の話のところに移りたいと思いますけれども、1 年、2 年のラットの慢性神経毒性あるいは慢性発がん毒性のところ、5.0 ないし 5.1 というような極めて類似した NOAEL が得られておりまして、これら 2 つを ADI 設定の根拠とする。ただし、最低値の方の 5.0 を 100 で割った 0.05 を一日摂取許容量、ADI とするということで、実際上は、これでいいですね。これが一番正確な話になると思うんですが、2 つ近いものを設定根拠として数値的には低い方を使う。先日のロッシさんのお話の中にもありましたけれども、こういう ADI を決めるような話というのは、必ずしも数値の話ではないという指摘があって、まさしくそうだろうと思っているんですが、その点からもこの形でよいのではないかと思います。何か御意見があれば、よろしゅうございますか。特に問題がないようですので、ここで 0.05mg/kg 体重/日を一日摂取許容量、ADI とするということで、上の委員会の方に送ることにしたいと思います。

どうもありがとうございました。

それでは、そのほかのところ、議事(2)の「その他」でございますが、事務局より何かございますでしょうか。

都築課長補佐

今後の予定だけ御報告させていただきます。今後の農薬専門調査会の開催予定でございますけれども、本日、この後、隣の中会議室において第 11 回総合評価第二部会を、5 月 28 日に、第 4 回確認評価第三部会を、6 月 4 日に第 5 回確認評価第二部会を、6 月 6 日に第 12 回総合評価第一部会を予定しております。

次の幹事会については、6 月 6 日の総合評価第一部会と併せて開催する予定であります。以上です。

鈴木座長

ほかにございませんでしたら、本日の会議をこれで終わりたいと思います。ないですね。どうもありがとうございました。