

食品安全委員会農薬専門調査会

幹事会 第 20 回会合議事録

1. 日時 平成 19 年 6 月 20 日（水） 10:00～10:30

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１）農薬（クミルロン及びシメコナゾール）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）

鈴木座長、上路専門委員、三枝専門委員、林専門委員、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

（事務局）

齊藤事務局長、國枝評価課長、猿田評価調整官、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 20 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 クミルロン農薬評価書（案）

資料 3 シメコナゾール農薬評価書（案）

参考資料 第 193 回食品安全委員会 資料 1－2

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 20 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

本日は農薬専門調査会幹事会 10 名のうち 6 名の専門委員に御出席いただいています。

また、食品安全委員会から見上委員長が出席されることになっています。

○ 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。本日御出席予定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います。

まず、事務局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、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「第 20 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要」。

資料 2「クミルロン農薬評価書（案）」。

資料 3「シメコナゾール農薬評価書（案）」。

参考資料として、第 193 回食品安全委員会 資料 1-2 「『クミルロン』及び『シメコナゾール』の食品安全基本法第 24 条第 1 項に基づく食品健康影響評価について」という紙を配布しております。

○ 鈴木座長

資料は皆様お手元におそろいですね。

それでは、議題 1 の「農薬（クミルロン及びシメコナゾール）の食品健康影響評価について」、事務局から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、「クミルロン」の御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。

資料 2 の 3 ページに「審議の経緯」が書いてあります。「クミルロン」は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た農薬でございまして、平成 19 年 2 月 5 日に暫定基準に係る意見聴取をされています。

その後 5 月 28 日に開催いたしました第 4 回確認評価第三部会において ADI が決定されました。

その後 6 月 5 日に本日参考資料でお付けしたものですけれども、魚介類に関する残留農薬基準設定に関する追加の意見聴取がなされました。お付けしております参考資料「『クミルロン』及び『シメコナゾール』の食品安全基本法第 24 条第 1 項に基づく食品健康影響評価について」という紙を御覧いただけますでしょうか。こちらに経緯が書いてありますけれども、「クミルロン」及び「シメコナゾール」については、魚介類に関する基準値設定の要請があった旨、平成 19 年 6 月 1 日付けで農林水産省から連絡があった。これについて食品安全基本法第 24 条第 1 項に基づいて食品安全委員会に食品健康影響評価をお願いしますという内容でございます。

要するに、魚介類について残留基準値を設定したいということで新たに追加の諮問がなされました。

それで、この幹事会においては魚介類に関する基準値の設定というのを念頭に置きつつ、もう一度評価書を見直しをさせていただきたいと思います。

農薬評価書の 6 ページの 6 番に「構造式」が書いてありまして、いわゆる尿素系の除草

剤というものでございます。雑草の根から吸収されて、細胞分裂とか細胞伸長を阻害することによって、雑草を枯らすというものでございます。

部会の中で特に議論があったところを中心に御説明をさせていただきたいんですけれども、11 ページ、12 ページを開いてください。

作物残留試験が表 2 に載ってございます。クミルロンは御覧のように、玄米中にはほとんど検出されないという剤でございます。

12 ページの上の方に表の欄外に幾つか注書きがございまして、その注書きの一番下のところに、「・これらの作物の他、今後、魚介類に対する残留値について報告される予定である」。報告がなされましたらこの評価書を修正して、魚介類についての残留に関する情報をここに書き足したいと思っております。

15 ページの垂急性毒性試験でございまして、まず、マウスの 90 日間垂急性毒性試験で認められた毒性所見において、軽度の肝細胞変性というのが雌の最高用量群、それから雄の 6400ppm 以上投与群で見られております。この軽度の肝細胞変性というのは、どのような所見だろうかというのが部会の先生から出されておりました。

それから、同じページの表 8 に「胆嚢膨満」ということで書かせていただきましたが、部会の議論の中では当時「胆嚢鬱滞」という言葉が書いてありまして、胆嚢が鬱滞するというのは用語が不適切ではないかということで、病理所見をもう一度見ていただいて、より適切な用語ということで胆嚢に胆汁がたまってふくらんでいるという状態でしたので、「胆嚢膨満」という表現にさせていただきました。

それから、16 ページの 11. の「(1)1 年間慢性毒性試験（イヌ）」について、アンダーラインを引いている部分について部会の先生からは、これは毒性所見として有意な差がないということなので、削除してもいいのではないかと指摘がございました。これは実は肝の絶対重量、比重量について、実は雄では明らかに有意差があって、雌の方も有意差は付いていないんですけれども、肝の絶対重量、比重量が増加するという傾向が見られましたので、記述を入れてもいいのかなという思いで事務局としては書かせていただきました。

21 ページに試験に用いた大腸菌のバラエティーの書き方なんですけれども、*E.coli* WP 2 株について、*uvrA* と *uvrA*⁻ の表記が存在している。多分違う株を使っているということはないだろう。確認した上で訂正してくださいと言われてまして、メーカーに確認をしましたところ、正しくはすべて WP 2 *uvrA*⁻ ということでしたので、そのように記述を改めさせていただきました。

最終的な ADI の部分なんですけれども、25 ページの表 15 に、各種試験の無毒性量が書いてあるんですけれども、このうち最小のものはイヌの 1 年間慢性毒性試験で得られました雌雄ともに 1mg/kg 体重/日というものでしたので、これを受けて安全係数 100 で除した 0.01mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定いたしました。

なお、暴露量につきましては、先ほど申し上げた魚介類のことも含めまして、我々の評

価結果を踏まえて、暫定基準値の見直しを行う際に確認することとしたいと思います。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうも説明ありがとうございました。念のために伺いますが、魚介類というのは、この剤が水田除草剤であることから考えると、水系を介して魚介に影響すると、そういう意味合いですか。

○ 都築課長補佐

さようでございます。今回は具体的に他の作物のように、作物中にどれくらい残留農薬があるのかという具体的なモニタリングデータが出されていないんですけれども、この点については、現在、厚生労働省において魚介類における基準設定の考え方というのを検討しているということでございます。今週金曜日にも会合が開かれるということですので、我々が最終的に暴露量の見直しをする際には、そういった情報も含めて提出いただけるものと考えております。

○ 鈴木座長

わかりました。そうすると、見直しをする際には評価書の 12 ページの作物残留試験のところに魚介についての MRL に相当するんですか、実際の残留量が出てきて、ADI との比較をすればよいということになるわけですね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。そういうことだそうでございます。

15 ページ、16 ページのところで、一部部会の方で審議されて、必ずしも訂正されていない部分もあるのかもしれませんが、この辺について特に病理の先生方で御議論いただいて、お認めいただけるものであれば、この形で評価書を出したいと思いますが、いかがですか。

○ 吉田専門委員

私は多分、抄録にそのまま書かれていたことを記載されたと思うので、おそらく表 7 の肝細胞変性におきましては、肝細胞肥大の可能性が現在においては高いかなと思いますけれども、それが明らかに記載されていない以上、それでも特に問題はないと思っております。

表 8 のイヌの所見ですけれども、胆嚢の膨満でも胆汁の鬱滞でもどちらでもよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

もう一つ、16 ページのところのイヌの雌の肝臓の絶対重量、比重量のところは。

○ 吉田専門委員

こちらは入れておいていただいた方がよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

柳井先生いかがですか。

○ 柳井専門委員

同じ意見です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。そうすると、ここの部分は評価書の表記でよいということでございます。

○ 三枝専門委員

ちょっと私、見落としていたかもしれないんですけども、90日間亜急性毒性試験（ラット）のところで、上から5行目のところに「脾及び副腎の空胞化が認められた」というのは、表現としては「脾及び副腎で細胞の空胞化」と補わないと、意味が不明になってしまうので、書き直した方がいいかもしれません。

○ 鈴木座長

脾の色素沈着の後ろ「脾及び副腎」のところなんですけど、「細胞の」というのを加えると。その方が確かに脾とか副腎全体で空胞化が見られるわけではないのでということだと思いますが、いかがいたしましょうか。よろしゅうございますか。

（「はい」と声あり）

○ 鈴木座長

ありがとうございました。それでは、事務局の方で更に修正をしておいてください。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 鈴木座長

よろしければ、21ページのところと *E.coli* のところですが、林先生、説明していただけますか。

○ 林専門委員

E.coli のところ、これは何が正式かというのは、非常に難しいんですけども、慣用的に使われているのはマイナスを付けない表記、それで *uvrA* をイタリックにするというのが一番一般的だと思いますので、今までもずっとその表記をこの調査会でも使ってきていたと思いますので、それを踏襲しておくのがいいんじゃないかと思います。

もう一つ、内容的には変わらないんですけども、専門委員の皆さんにはコピーをお配りしましたが、遺伝毒性のところの書き方について、昨日の調査会のときにも申し上げましたが、ある程度の書き方のルールというのは今までつくっていましたので、それに合わせたような書き方にしておく方が将来的にも見やすくなるんじゃないかというふうに考えて、一応修正案をつくってまいりました。

○ 鈴木座長

これは専門委員の手元、あるいは事務局には回っていると思いますが、実は昨日も林先生は同じことを主張されまして、それに沿った形、最初は *in vitro* の細菌を用いる DNA

修復試験から始まって、やがて *in vivo* の話につながっていくような手順で書くというのを正式化した方がよいという意味でしたね。それは私もその方がわかりがよいと思いますので、修正された部分、特に専門委員の方々に御異存がなければ、そういうふうに修正したいと思います。よろしゅうございましょうか。

○ 林専門委員

読みましょうか。では、読ませていただきます。

「クミルロンを用いた試験では、細菌を用いる DNA 修復試験、復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」、この辺の名前は医薬品等のガイドラインでも正式な名称として使われているものを一応用いました。

「及びげっ歯類を用いる小核試験が行われている。細菌を用いる復帰突然変異試験、及び哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験において、弱い陽性結果が得られているが、その他の試験においてはすべて陰性であった。復帰変異試験において、代謝活性化系非存在下での *S.typhimurium* TA1535 株にのみ弱い遺伝子突然変異性が認められている。チャイニーズハムスター線維芽細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下では染色体異常誘発作用が認められたが、同じ指標である染色体異常誘発性を *in vivo* で評価する小核試験において、限界用量まで試験された結果、陰性であった点も考慮すると、生体にとって特段の問題のある遺伝毒性はないものと考えられた」というふうにはしているかがかということです。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますね。

○ 國枝評価課長

真ん中辺りですけども、「TA1535 株にのみ弱い遺伝子突然変異性が認められているが」になっていますね。

○ 林専門委員

「いる」で切ってください。

○ 鈴木座長

それでは、遺伝毒性試験に関して、大腸菌の株の表記、それから実際上の試験評価について、このような形に直した上で、話を進めていきたいと思います。最終的に 23 ページ以降で ADI の設定のところがございます。先ほど説明のあったように、25 ページの表全体を見ますと、イヌの 1 年間の強制経口の話でしょうか。反復投与のイヌの試験、慢性毒性とともに、1 mg/kg 体重/日の話のところが一番低い NOAEL のようでございますから、これで安全係数 100 として、発がん性も認められない。催奇形性も認められないので、安全係数を 100 として 0.01mg/kg 体重/日を ADI としたいということで了承したいと思いますが、よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

ありがとうございました。それでは、そういうことでこの件については、上の委員会の方に回すことにしたいと思います。

続きまして、「シメコナゾール」について、事務局の方から説明いただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 3 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。

「シメコナゾール」の評価書 3 ページを開いていただけますでしょうか。こちらに「審議の経緯」が書いてあります。「シメコナゾール」も先ほどの「クミルロン」と同じように、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴いまして、暫定基準値が設定された農薬でございます。2 月 5 日に厚生労働省より意見聴取をされました。5 月 28 日に第 4 回確認評価第三部会において ADI が決定いたしました後、先ほどの「クミルロン」と同じように 6 月 5 日に魚介類に関する残留農薬基準設定に関する追加の意見聴取がまいりました。

6 ページの 6 番に構造式が載っております。いわゆるトリアゾール系の殺菌剤でございます。

構造中に不斉炭素を持ちますけれども、光学異性体、R 体、S 体の存在比率はおおむね 1 対 1 であるということでございます。

それでは、28 ページの「総合評価」に基づいて中身をごく簡単に御説明させていただきます。

「シメコナゾール」は、動物体内運命試験では速やかに吸収、排泄がなされまして、主な排泄経路は胆汁でございました。体への蓄積性は認められませんでした。

植物体内運命試験では主要な代謝物は代謝物 III の糖抱合体でございました。これを受けまして、シメコナゾール、代謝物 III、代謝物 V を分析対象化合物といたしまして、作物残留試験が行われております。シメコナゾールの最高値は、ももの果皮を除きますと、最終散布 7 日後に収穫した茶の 8.3mg/kg でした。

この表は別紙 3、33 ページ以降に書いてありまして、ざっと数字があるんですけども、一番最後の 37 ページを開いていただきますと、37 ページに 2004 年に行われました荒茶で 8.3mg/kg という数字がございました。これが最高でした。

このページの一番最後の行、欄外の注書きに「これらの作物のほか、今後、魚介類に対する残留値について報告される予定である」ということで、これについても、厚生労働省からしかるべき情報が得られましたら、評価書を書き替えたいと思っております。

28 ページに戻っていただきまして、毒性試験についての情報でございますけれども、各種の毒性試験から「シメコナゾール」の投与によりまして、主に肝臓に影響が認められました。発がん性試験において雄のラットと雌雄のマウスで肝細胞腺腫の発生頻度の増加が見られましたけれども、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たって閾値を設定することは可能であると考えられました。

また、催奇形性試験においては、2世代繁殖試験において、ラット児動物で腎盂拡張が認められましたが、追加で実施された試験の結果、これはレニン/アンギオテンシン系に対する循環調節阻害によるものであって、閾値が存在すると考えられましたので、安全係数は100が妥当であると判断されました。

各種試験の結果から、農産物の暴露評価対象化合物をシメコナゾール（親化合物のみ）と設定いたしました。

各種試験の無毒性量の一覧表が29ページ、30ページに書いてあるんですが、このうち最小のものがラットを用いました2年間慢性毒性/発がん性試験の数字0.85でございましたので、これを安全係数100で除した0.0085をADIとするということで結論をいただいております。

暴露量につきまして、魚介類の結果も踏まえまして、暫定基準値の設定、見直しを行う際にこちらで確認を行うこととなっております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。大筋あまり大きな問題はないように思いますが、28ページの「総合評価」に基づいて確認すべき点だけ確認しようかなと思います。動物、植物代謝並びに残留のところについて、上路先生、この書きぶりでもよろしゅうございましょうか。

○ 上路専門委員

結構です。それほど残留量が大きいというわけでもないですし、荒茶の方も確かに8.3という数字がありますけれども、経過日数に伴って減っていていますから、それほど問題はないと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。その次のところでは、毒性の方の問題で、主として肝臓に影響が認められるということで、一部癌が出てくるところなんですけど、毒性の先生方、その辺のところについては、後の遺伝毒性の話と合わせた場合に、どうやら遺伝毒性にはよるものではない。閾値が求められるという話になっているようですが、その点についてはいかがでしょうか。三枝先生からお願いします。

○ 三枝専門委員

私はこれで結構だと思います。

○ 鈴木座長

柳井先生どうですか。

○ 柳井専門委員

幾つかのrodentsにおける肝腫瘍の発生に関するフォローアップの試験も加えられていますので、この結論で問題ないと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。吉田先生どうですか。

○ 吉田専門委員

私も特に肝臓については問題はないと思います。

○ 鈴木座長

林先生、遺伝毒性との関連で今のような結論でよろしゅうございますか。

○ 林専門委員

特に遺伝毒性の方は何も出ていませんので、これでいいと思います。

1 つ、これも書き方の話なんですけれども、22 ページの「13. 遺伝毒性試験」のところ、各種遺伝毒性試験が実施されており、とあるんですけれども、標準的な試験が組み込まれていますので、標準的な試験が実施されておりというふうにしておいた方がいいんじゃないかと思います。それだけです。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。標準的な遺伝毒性試験が、ということがよろしいと。実際上はもう一つ、催奇形性と言いましょうか、繁殖試験のみ実は催奇形性と言いますか、遅延性の催奇形性というのが認められておりまして、この部分については機序の解明試験が行われておりまして、レニンアンギオテンシン系の抑制が発生機序であるということが証明されていることに加えて、この系には閾値が明瞭に認められるということで、これも非常に珍しいところではあるんですが、メーカー側の努力が非常に実った部分だと考えていいと思います。

そういうところを、もしお認めいただければこれは安全係数を 100 としてよいかなと思うんですが、その点についての御異存はございませんね。大丈夫ですね。

（「はい」と声あり）

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

そうすると、ラット 2 年間慢性毒性/発がん性の併合試験において、一番低い NOAEL が 0.85mg/kg として認められるようでございますから、安全係数 100 で割りますと、0.0085mg/kg 体重/日という ADI が求められると思います。お認めいただければ上の方の委員会に送りたいと思います。

一応、本日予定しておりました剤については、この 2 剤なんですけど、事務局の方からこの後の予定等についてお願いします。

○ 柳井専門委員

資料 1 の表現に関して、審議の経緯のところで「クミルロン」と「シメコナゾール」とも、「第 4 回確認評価第三部会において ADI が決定した」というのは、むしろ「決定された」とした方が読みやすいかなと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。主語と述語のかかり方からすると、「決定した」というより

は「決定された」が正しいであろうということでございます。ありがとうございます。

特に問題なければ、こちらの方は。

○ 吉田専門委員

語句で大変恐縮なのですが、「シメコナゾール」の 19 ページの「(2)2 年間慢性毒性/発がん性試験（ラット）」のところで、精巣のところ非常によく書かれていて、問題はないのですけれども、第 3 段落の精巣間細胞過形成だけが増えたところで、「1600ppm の投与群ではむしろ少なく、検体投与による精巣への増殖性病変の誘発を示すもの」というように、「精巣への」というのをに入れていただければと思います。おそらく体重増加抑制があるので、むしろ間細胞過形成にとどまって、間細胞腫に至らなかったというように推察されるのですけれども、「精巣への」というのを入れるというのはいかがでしょうか。次に肝臓ということですから書きされているのですけれども。

○ 鈴木座長

これは事務局の方で対応していただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 鈴木座長

今後の予定等々について、事務局の方から何かあればお願いします。

○ 都築課長補佐

今後の調査会の開催予定を御紹介いたします。

本日この後、この場所で第 21 回幹事会を非公開にて開催いたします。

その後、来週の 6 月 25 日、第 7 回確認評価第一部会を開催。

7 月 4 日に第 2 回幹事会を開催し、同日第 13 回総合評価第一部会を開催します。

7 月 9 日に第 6 回確認評価第二部会を予定しております。

次の幹事会は今日この後なんですけれども、その次の幹事会は 7 月 4 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。ほかに議題もなければ、これで第 20 回の幹事会を終わりにしたいと思います。

どうもありがとうございました。