食品安全委員会農薬専門調査会

幹事会 第 24 回 会合 議事録

1 . 日時 平成 19 年 8 月 1 日 (水) 14:00 ~ 14:29

2 . 場所 食品安全委員会大会議室

3 . 議事

(1) 農薬 (ペンチオピラド) 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、西川専門委員、林専門委員、山手専門委員

(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)

日野事務局次長、北條評価課長、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 24 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 ペンチオピラド農薬評価書 (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 24 回「食品安全委員会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 5 名の専門委員に御出席いただく予定です。大澤専門委員におかれ

ましては、若干遅れて到着していただけるものと思います。また、食品安全委員会から 4 名の委員が出席しております。

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、是非審議に参加いただきたいと存じます。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

それでは、資料の確認をさせていただきます。

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 24 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要」

資料 2 として「ペンチオピラド農薬評価書（案）」を配布しておりますので、御確認願います。

鈴木座長

皆様、資料はおそろいですね。

それでは、まず議題（1）「農薬（ペンチオピラド）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、資料 2 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。審議の経緯が書いてあります。ペンチオピラドにつきましては、農薬取締法に基づく新規の登録申請がされておりました。平成 19 年 5 月 22 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されました。第 13 回農薬専門調査会総合評価第一部会において、ADI が決定しております。

それでは、資料 2 の 5 ページを開いていただけますでしょうか。ペンチオピラドは、6 番のところに構造が書いてありますが、このような形の殺菌剤でございます。

作用メカニズムといたしましては、ミトコンドリア電子伝達系複合体 II の阻害作用によって、呼吸エネルギー代謝を妨げて、ATP 合成を阻害するというところでございます。

6 ページを御覧いただけますでしょうか。「1.動物体内運命試験(ラット)」について、御説明いたします。表 1 を御覧いただきますと、ペンチオピラドのチオフェン環を標識したものと、ピラゾール環を標識したものと、それぞれについて、血漿中の放射能濃度の推移

が書いてありますが、低用量と高用量の濃度比がおおむね 10 倍程度であるということ。
そ

れから、 C_{max} を御覧いただきますと、雄よりは雌の方が若干高いというようなことが見てとれるかと思えます。血漿中の濃度は、100 mg/kg 体重までの範囲で線形を示しているということが、見てとれるかと思えます。

もう一つ、これを御覧いただきますと、経口投与したペンチオピラドは比較的速やかに血漿中の濃度が最高に達して、排泄も早いということが言えるかと思えます。

「(2) 排泄」でございます。主な排泄経路は糞でございます。7 割～8 割程度が糞を経由して排泄されていきます。尿中の排泄は 1 割～2 割程度ということですよ。

「(3) 胆汁排泄」でございますが、胆管カニューレションしたラットを使って、胆汁排泄を見ましたところ、おおむね 7 割程度が胆汁を経由して排泄されているということで、吸収されたものは胆汁を経由して糞に出ていくということが見てとれたと思えます。

「(4) 体内分布」でございます。表 4 に分布が示されていますが、 T_{max} 付近では、消化管内に若干高い濃度が見られるのですが、72 時間後になりますと、血球ですとか肝臓を除いて、あまり高濃度のものはないという状況がわかるかと思えます。

9 ページにまいりまして「(5) 代謝物同定・定量」でございます。非常にたくさんものを定量、定性していただきまして、いろんなものができるというのはわかったんですが、尿中では親化合物がほとんど検出されなかったということです。そういうことで、代謝経路といたしましては、ペンチオピラドのチオフエン環の酸化、アミド結合の加水分解、チオフエン環に付いている側鎖アルキル基の酸化、ピラゾール環に付いているメチル基の脱離、それらに続く抱合化というものが起きていると考えられました。

続いて 11 ページ「2. 植物体内運命試験」の内容です。ブドウ、トマト、キャベツを用いて試験が行われております。ブドウ果実における主な成分として、親化合物が検出されました。果汁中の代謝物を分析しましたところ、ペンチオピラドが含まれなかったということから、恐らくブドウの果皮を透過しないか、もしくは植物体内に入ると代謝が速やかで、蓄積しないのではないかと推定されています。主な代謝物としては、A-11 の抱合体、A-3 といったようなものが検出されております。

それから、トマトでございます。トマトにつきましても、果実中の主要な代謝物は親化合物でございます。主な代謝物としては、A-3、A-5 等が検出されています。

13 ページにまいりまして、キャベツでございます。キャベツにつきましても、主要な代謝物は親化合物でございます。主要な代謝経路といたしましては、動物と同様でござい

まして、ペンチオピラドの側鎖のアルキル基の酸化、それに続く抱合化、ピラゾール環メチル基の脱離、チオフェン環の酸化、アミド結合の加水分解等が考えられました。

「3. 土壤中運命試験」でございます。「(1) 好氣的土壤中運命試験」が行われたのですが、好氣的畑土壤条件下では、推定半減期は 130～139 日でございます。

「(2) 土壤吸着試験」は、有機炭素含有率によって補正した吸着係数 K_{oc} が 371～522 ということでございました。

「4. 水中運命試験」でございます。「(1) 加水分解試験」では、ほとんど分解されません。「(2) 水中光分解試験」でも、分解性が認められませんでした。

「5. 土壤残留試験」でございます。畑土壤の条件下で、容器内と圃場で試験が行われております。推定半減期は、ペンチオピラドといたしましては 6 日～85 日、ペンチオピラドに分解物を足したもので半減期を計算しますと、6 日～190 日という結果でございます。15 ページにまいりまして「6. 作物残留試験」でございます。ペンチオピラド親化合物と代謝物 A-3、A-5、A-11 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ました。結果は 37 ページ以降に、別紙 3 ということで書かせていただいております。

こちらを御覧いただきますと、最高濃度は 37 ページの一番下にある、ももの果皮から検出されました散布 3 日後の 12.4 mg/kg というのが最高だったんですけれども、これを除きますと、38 ページの一番下、ブドウの果実から検出されました 3.77 というのが最高になるかと思えます。代謝物 A-3、A-5、A-11 を御覧いただきますと、概ね親化合物の残留濃度に比べまして、10 分の 1 以下ということで、検出限界未満の数値も多く、あまり問題としなくていいのではないかという結論かと思えます。

15 ページに戻っていただきまして、先ほどの作物残留試験成績に基づいて、ペンチオピラドを暴露評価対象化合物とした推定摂取量を試算いたしまして、結果を表 10 に示しました。この結果、後ほど御説明いたします ADI の案と比較しまして、非常に推定摂取量が低いという結果が見てとれます。

「7. 一般薬理試験」でございます。表 11 に一般薬理試験の結果が出ておりますが、非常に高用量で幾つかの影響が出ているんですが、それ以外はあまり大きい影響も出ていないということが言えるかと思えます。

16 ページの「8. 急性毒性試験」でございます。十分高用量でも死亡例はないということで、表 12 を御覧いただきますと、急性毒性は低いということが言えるかと思えます。それから、代謝物、原体混在物の急性毒性試験でございますが、表 13 を御覧いただきますと、代謝物 A-3 で一部死亡例が出ております。それから、原体混在物 Me-753 という

ころでも死亡が出ております。

「9. 眼・皮膚に対す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は認められましたが、皮膚に対する刺激性はありませんでした。皮膚感作性も陰性でした。

「10. 亜急性毒性試験」でございます。こちらに総合評価部会の先生から、一部表現を評価書に記載しなくてもいいのではないかとということで、一部削除という案が示されていたんですが、座長と相談した結果、これは過去の経緯と比較して残しておいてもいいのではないかと。過去の評価書との整合性を考えると残していいだろうということで、残してあります。

一例を申しますと、17 ページの下から 5 行目にございます「死亡した雄には死亡発見前に非協調運動、努力性呼吸、被毛粗剛及び状態不良が認められた。」ということで、死亡した個体に関する特徴が書いてあって、これはあえて書かなくてもいいのではないかとということで、削除の指示をいただいたんですが残してあります。

18 ページにまいりまして、表 15 の「雌の最高用量群で網赤血球蛍光率の低値への移動」というところ、これは西川先生から毒性所見としてとらなくてもいいのではないかとということで、削除の指示をいただきました。それから、中間用量で出ておりますトータルビリルビンの減少、これも毒性的には意義がないだろうということで、削除の指示をいただいております。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験(マウス)」でございます。こちらは、高用量側で、甲状腺ですとか赤血球への影響が見られております。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)」でございます。こちらは、体重増加抑制ですとか肝臓、副腎といったようなところに影響が出ております。

それから、11 番。「(1) 1 年間慢性毒性試験(ラット)」でございます。こちら 20 ページの下から 4 行目のところ。これらの差は生物学的には重要ではないと考えられたと書いてあったんですが、西川先生から生物学的な意義ではなくて、毒性学的な意義で記述をしましょうということで、このような記載の変更の指示をいただいております。

21 ページにまいりまして、こちらも表 21 に書いてあります病理所見の名前の変更指示を、西川先生からいただいております。最高用量群で「肝門脈周囲性脂肪空胞化」と書いてあったんですが、「門脈周囲性肝細胞脂肪空胞化」ということで記述を改めさせていただきました。それから中間用量で、トータルビリルビンの減少、これも削除をいたしました。

「(2)1年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。こちらも体重増加抑制、血液への影響、肝臓、胆嚢等に影響が出ております。

「(3)2年間発がん性試験(ラット)」でございます。こちら、23ページを御覧いただきますと、表26と表27のところ、全動物のところでは甲状腺濾胞細胞腺腫のところ、いずれも統計学的な有意差は付いていないんですが、最終計画殺動物、表26のところで見ますと、最高用量の雄で濾胞細胞腺腫が出ているということで、この点について22ページの下の方に、これは廣瀬先生に丁寧な修文の指示をいただきました。元の案に比べまして、非常に正確で、かつわかりやすい表現に改めていただきました。22ページの下の方の「腫瘍性病変として」から始まる文章で「甲状腺濾胞細胞腺腫の増加は、UDPGTが誘導され、甲状腺ホルモンが低下したことに対するネガティブフィードバックによる二次的な影響と考えられた」と記載をしていただきました。

23ページ「(4)18カ月間発がん性試験(マウス)」でございます。こちら、所見で肝臓の暗調化というのがあったんですが、こちらについても削除の指示をいただきました。こちら、マウスの試験では、肝細胞腺腫が統計的な有意差をもって認められております。

25ページ「12.生殖発生毒性試験」でございます。「(1)2世代繁殖試験(ラット)」では、肝臓ですとか甲状腺、副腎、こういったところに影響が見られております。繁殖能に対する影響は認められておりません。

「(2)発生毒性試験(ラット)」では、催奇形性は認められておりません。

「(3)発生毒性試験(ウサギ)」も催奇形性は認められておりません。

「13.遺伝毒性試験」でございますが、表34を御覧いただきますと、染色体異常試験で陽性が出ているんですが、これは最高用量群で強い細胞毒性が見られる濃度でのみ見られた影響ということ。それから、それ以外の *in vivo* の試験、小核試験ですとか、不定期のDNA合成試験。これはいずれも陰性であるということで、生体において問題となるような遺伝毒性はないと考えられたという結論をいただいております。

それから、表35に代謝物と原体混在物の遺伝毒性試験を行っていますが、いずれも陰性でございます。

「14.その他の試験」ということで「(1)肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験」ということで、ペンチオピラドの標的臓器が肝臓であるということが推測されたので、肝臓における薬物代謝酵素誘導能と細胞増殖能を検討する目的で、試験が実施されております。その結果、肝臓ではフェーズ1の薬物代謝酵素が誘導されているということ。それから、10000 ppm 投与群の投与7日後にPCNA標識率が増加したということで、細胞増殖

が確認されております。

以上を踏まえまして、31 ページ「III. 総合評価」の一番下の方なんですけれども、ペンチオピラドには、ラット及びマウスにおいて発がん性が認められたんですが、追加試験の結果から本剤はフェノバルビタールに類似した肝薬物代謝酵素誘導能を有すること。それから、肝細胞の増殖活性を亢進することが示唆され、これらの作用には閾値が存在することが確認されました。また、細菌を用いた DNA 修復試験、ラットの肝細胞を用いた UDS 試験の結果は陰性であって、DNA に対する直接作用はないものと考えられた。

したがって、発がん性試験で見られた腺腫の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難いことから、本剤の評価に当たり、閾値を設定することは可能であると考えられたといたしまして、最終的には、表 36 に掲げられております各種試験の一番低い NOAEL の値であるイヌの 1 年間慢性毒性試験の雌のデータ 8.10 というのを ADI の設定根拠といたしまして、安全係数は 100 でいいだろうということで、33 ページのとおり、ADI として 0.08 1 mg/kg 体重/日を部会の結論とさせていただきます。

以上です。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

今、事務局から説明いただいたところですが、何か御意見、御質問がある委員の方おられるでしょうか。

西川先生、幾つか言われていたところなんですけど、今、事務局の方から修文してもらったんですけれども、そのようなところでよろしゅうございますか。

西川専門委員

今の御説明どおりで結構でございます。

鈴木座長

廣瀬先生。

廣瀬委員

18 ページのマウスの 90 日間亜急性毒性試験の下の 4、5 行ですけれども、血液学的な検査において 1000 mg/kg の雄で赤血球、雌で赤血球及びヘモグロビンの有意な減少が見られ、この貧血所見は検体投与に起因する変化と考えられた。その後、「しかし、その減少の程度は僅かであり、造血組織に変化がないので、この検体は造血組織に直接作用するものではない」、ということが書いてありますけれども、これはあまり意味がないと思いますので、削除したらいかがなものでしょうか。

鈴木座長

しかし以降のところですね。確かに少しわかりにくい。

廣瀬委員

貧血があったということだけで十分だと思います。

鈴木座長

貧血所見は検体投与に起因する変化であると書いてあるので、それ以上のところは書く必要はないだろうということですが、西川先生あるいは山手先生。

西川専門委員

全く同感です。

鈴木座長

山手先生。

山手専門委員

結構です。

鈴木座長

ということで、「しかし」以降の部分は削除しましょう。

そのほかには、ございませんでしょうか。

どうぞ。

西川専門委員

17 ページに、先ほどの御説明の中で、90 日のラットの試験で 1 匹の死亡例があったということについて、死亡発見前の状態が記載してあるのはいいとして、問題はこの死亡例を毒性と判断したかどうか記載がないので、そうであれば記載すべきかなと思います。

鈴木座長

たしかこれは判断つかなかったんだね。判断していたのかな。

都築課長補佐

表 15 に雄の最高用量群で死亡 1 例と書いてありますので、一応、これは毒性所見としてとっているということかと思うんです。

鈴木座長

急性毒性の値からすると、なかなか起こりにくいような気もするんだけど、なぜか死んでしまっている。しかも、これは混餌ですね。一応、死んだということで表 15 には入れてあるということから、やはりとりあえず毒性だと見ているんでしょうね。

西川専門委員

わかりました。それで、死亡した日が 91 日なのですが、これは一体いつ剖検したのか。ちょっと元の資料が何もないのでわからなかったのですが、できれば確認したいのですが。

鈴木座長

90 日と言っているながら、実は殺したのは 91 日、発見されたのは 91 日であったということで、多分 13 週で 91 というのが、ちょうど 90 日ぐらいのところのあれにはなるんですけども、ちょうどその日に死んでいる。しかも、その場合に事前に運動、その他のところで影響があったというのが観察されているということのようなんです。一応、確認していただいて、特に問題はないですね。

西川専門委員

特に大きな問題ではないです。

鈴木座長

そのほかに何かございますでしょうか。林先生、発がん遺伝毒性に関連しては、この形の書き方でよろしゅうございますね。

林専門委員

はい。これは特に問題ございません。

ちょっとエディトリアルなことなんですけれども、5 ページ目だけに行番号が残っていますけれども、これは消しておかれた方がいいだろうと思います。

鈴木座長

大澤先生、植物代謝、土壌、その他のところで、最終的には親化合物だけの話でいこうという話なんですけど、よろしゅうございましょうか。

大澤専門委員

はい。

鈴木座長

ありがとうございます。

大澤専門委員

親化合物が全体として主たる主要生成物ですね。あとのものは、それほど多くないと思いますので、結構だと思います。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

それから、廣瀬先生には 2 年間のラットの発がんのところ、丁寧な修文をいただきまして、どうもありがとうございます。この件について、ほかに廣瀬先生、特に御意見ござ

いますか。

もうよろしいですね。ありがとうございました。

そうしますと、先ほど提案がありましたように、イヌの1年間慢性毒性のNOAELに基づいて、安全係数を100としてADIを0.081 mg/kg 体重/日と定めたいと思います。これを食品安全委員会の方に報告したいと思います。以上でよろしゅうございましょうか。事務局の方は、何かほかにございますでしょうか。

都築課長補佐

今後の開催予定を御紹介させていただきます。

本日、この後、隣の中会議室で第14回総合評価第一部会を開催。

その後、8月の予定といたしましては、8月24日に第25回幹事会及び第14回総合評価第二部会を開催。

8月28日に第8回確認評価第一部会を開催。

9月以降でございますが、9月5日に第26回幹事会及び第15回総合評価第一部会を予定しております。

次回の幹事会につきましては、8月24日を予定しておりますので、よろしく願います。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

ほかには何もございせんね。では、本日の会議をこれで終了させていただきます。どうもありがとうございました。