

食品安全委員会農薬専門調査会

幹事会 第 29 回 会合 議事録

1. 日時 平成 19 年 10 月 19 日（金） 14:00～14:35

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

（１）農薬（イソプロチオラン、カルプロパミド及びチオベンカルブ）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、小澤専門委員、西川専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

齊藤事務局長、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 29 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 イソプロチオラン農薬評価書（案）

資料 3 カルプロパミド農薬評価書（案）

資料 4 チオベンカルブ農薬評価書（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 29 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。

更に食品安全委員会から、3 名の委員に出席いただいています。

○ 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。

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「第 29 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要」。

資料 2 として「イソプロチオラン農薬評価書（案）」。

資料 3 として「カルプロパミド農薬評価書（案）」。

資料 4 として「チオベンカルブ農薬評価書（案）」を配布しておりますので、御確認願います。

○ 鈴木座長

まず議題 1 の農薬イソプロチオランの食品健康影響評価についてですが、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、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 の審議農薬の概要も御覧ください。

イソプロチオラン評価書の 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。

イソプロチオランにつきましては、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ております。魚介類に対する残留基準設定に関する意見聴取と併せまして、平成 19 年 8 月 21 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。第 7 回確認評価第二部会において、ADI が決定いたしました。

審議の中で若干問題になりましたのは、この剤は古い剤で、毒性試験が古い時代に行われたものがございました。併せて、最近になって、GLP に適合した形で追加の試験が行わ

れておりまして、古い試験の扱いをどうしようかというところが、若干問題になりました。

5 ページを開いていただけますでしょうか。「7. 開発の経緯」が書いてあります。

6 に載っているような構造をしている農薬でございまして、殺菌剤として稲のいもち病にも効果があって、更にウンカ・ヨコバイといった稲の害虫に対して殺虫活性もあって、また動物薬として、肝臓の治療薬としても使われている薬品でございます。

要点だけ御説明させていただきますと、12 ページに「6. 作物等残留試験」がございします。適用作物である稲に散布いたしますと、玄米中で 1.81 mg/kg という濃度で残留している。

魚介類については（2）に書いてあるんですけれども、公共用水域中の予測濃度が 9.7 ppb、生物濃縮係数が 52 ということで、魚介類における最大残留値は 2.52 ppm と予測されます。

16 ページまで飛ばさせていただいて「11. 亜急性毒性試験」です。

（1）と（2）に「参考資料」ということで、ラットを用いた亜急性毒性試験の結果が書かれております。こちらの 2 つは、古い時代に行われた試験で、GLP にも対応していないんですけれども、検査項目は十分に網羅されていて、内容的には評価し得るものであろう。ただ、一方で（3）に新しい時代に行われた GLP 適合試験があるということで、評価としては（3）を用いるべきであろうということで、（1）と（2）は参考資料という位置づけにさせていただきました。

参考資料の意味としては、ADI の設定根拠とはしないとお考えいただければよろしいかと思います。

17 ページの「（4）16 週間亜急性毒性試験（マウス）」でございします。こちらは雌の 900 ppm の投与群において、卵巣の絶対重量の減少が認められまして、これを毒性ととるかからないかというのが議論になりました。これにつきましては、相対重量をもう一度丁寧に見ましたところ、絶対重量が出ている群で、相対重量については対照群に対して有意差がなかったということで、毒性所見としないでいいたろうという結論になりました。

したがいまして、マウスの無毒性量については、雌雄ともに 900 ppm という結論になっております。

最終的な結論でございしますが、24 ページに表 13 がございまして、ここで各試験の無毒性量をまとめさせていただいております。単純に数字が一番低いのは、90 日間亜急性毒性試験の 3.4 mg/kg という数字なんですけれども、より長期の 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験において、10.9 mg/kg という数字がございしますので、より長期の 10.9 をラットの

動物としての NOAEL ととります。

その上で 25 ページを御覧いただきますと、イヌの 1 年間慢性毒性試験の NOAEL の 10 が一番低いということで、これを ADI の設定根拠とする。

安全係数につきましては、100 でいいだろうと御結論いただいております。

イソプロチオランにつきましては、以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

結構ややこしい部分がいろいろあるんですけども、部会の審議では一応クリアーしている部分でございます。

御質問、御意見等があれば、ここで審議したいと思うんですが、どうでしょうか。代謝関係は飛ばしてしまったんですけども、小澤先生何かございますか。

○ 小澤専門委員

問題ないと思います。

○ 鈴木座長

病理の方は、吉田先生、西川先生、御覧になっていかがですか。

○ 吉田専門委員

1 点質問させていただきたいのですが、ラットの発がん性試験で、雄で皮膚角化棘細胞腫が増えたとあるんですが、これは特に経口で投与していて皮膚ですから、恐らく関連性としても低いと思うのですが、特異性などはなかったと考えてよろしいんですね。

○ 鈴木座長

これは特には議論にならなかったんですが、記憶ではケラチンの分子の中に取り込まれるということがたしか書いてあった剤ではないかなと思います。

この担当は、渡邊さんでしたかね。

○ 渡邊評価専門官

当時、説明させていただいたのは私です。7 ページの「(3) 体内分布」の文章で、下から 2 行目に「皮膚及び毛においては雌雄共にケラチンに取り込まれていることが確認された」ということで、これに関連しているのではないかと考えていたんですけども、その辺に関して、細かい議論はたしか出ていなかったと記憶しております。

○ 鈴木座長

ケラチンは分子に取り込まれるから非常に細かいですねという議論は、たしか廣瀬先生から出されたんですが、病変そのものについては、あまり議論はなかったと思います。ど

ういうふうに考えたらいいかというアイデアがあれば、お願いします。

○ 小澤専門委員

先生 1 点いいですか。ケラチンに取り込まれているという書き方をすると、例えば原体の構造式から見て、硫黄がありますけれども、分解産物がアミノ酸ないし生体構成成分に取り込まれるということは想定されているんですか。

○ 鈴木座長

私は想定されると思うんですけども、明確な代謝の経路までは書いてなかったように思います。勿論ケラチンということで、実際はソフトケラチンからハードケラチンにいく部分のところは、分子種が非常にたくさんありますから、ややこしいと言えばややこしいんですけども、このところは、かなり角化細胞になっていくようなところでの問題になっているんだと思います。

○ 小澤専門委員

いずれにしても、この評価書からそこまでは読めないので何とも言い難いところがありますけれども、あまりよけいなことは書かない方がいいのではないかという気はします。

○ 鈴木座長

例えばどういうことですか。

○ 小澤専門委員

つまり「雌雄共にケラチンに取り込まれていることが確認された」以上に、毒性とどうのこうのというようなことは特に触れる必要はないし、触れない方がいいのではないかと思います。そういう意味です。

○ 鈴木座長

わからないからね。

○ 小澤専門委員

わからないわけでありますからね。

○ 鈴木座長

独立した問題として、今、吉田先生から質問のあった 18 ページの皮膚の角化棘細胞腫の増加といったようなところをどう見るか。雄だけの話で、3000 ppm で有意な増加があるけれども、これをもうちょっと深く話すると、発がん性があると見るのかという意味ですか。

○ 吉田専門委員

これは経口摂取ですから、なかなかそういうふうに見えないのですが、ここに書いてあ

るので、例えば原因は不明であるとか、でも、遺伝毒性がどういうことなのかなと思って質問いたしました。

○ 鈴木座長

一応 19 ページに「表 10 皮膚角化棘細胞腫の発生頻度」ということで、3000 ppm で同時並行対照の問題あるいは文章中に背景等の比較があって、3000 ppm の雄では有意な増加があるという形の部分がありまして、発がん性ありとしたのかどうかのところは覚えていますか。

○ 都築課長補佐

特段の議論はなかったと記憶しております。

○ 鈴木座長

廣瀬先生、この辺りで何かアドバイスをいただけますか。

○ 廣瀬委員

皮膚の角化棘細胞腫が将来的にずっと良性腫瘍のままでいるものであれば、発がんの可能性は低いと思いますけれども、将来的にがんになるポテンシャルがあるものでしたら、弱いながら発がん性はあると考えるといけないと思います。

一般的に皮膚の乳頭腫になると、発がんに行く可能性があると思うんですが、この書き方が非常に微妙なところなんです。だから、もしこれが一般的に言う皮膚の乳頭腫になれば、弱いけれども発がん性はあると解釈していいと思います。

○ 鈴木座長

とりあえずはすべて良性腫瘍であるという表現のところで、御理解いただけないかという話になるのかなと思いますが、西川先生、今のような議論でいかがでしょうか。

○ 西川専門委員

これは 2 年間のラットの発がん性試験で、まだ良性腫瘍のままであるということは、要するに、発がん性は非常に低いと思いますが、可能性はゼロではないということだと思います。

○ 廣瀬委員

ないというのは、ちょっと言い過ぎではないかと思います。

○ 鈴木座長

この時点では、悪性という形の究極的な診断はちょっと難しいという話で、この時点の評価という形にとどめますか。特にこの場の問題としては、がん原性について言及しないという形にしたいと思います。

御賛同いただければ ADI の設定のところですが、25 ページの表を見ていただきますと、全部の試験の NOAEL の表がございます。事務局から説明があったように、ラットの 90 日の毒性試験で最も低い NOAEL の値があるんですが、2 年の慢毒／発がんの試験で、より高い用量のところは、ほぼ共通している部分があるんですが、更に高いところでの NOAEL が確定されて 10.9 mg/kg になるということで、これをラットの NOAEL とする。イヌの方が、1 年の慢性毒性試験の NOAEL が低いので、これを全体の ADI を決めるための NOAEL にしたいということなんですが、この点については、御異議ございませんか。よろしゅうございますね。

（「異議なし」と声あり）

○ 鈴木座長

そうであれば、23 ページにあるように、イヌの 1 年間強制経口投与による慢性毒性試験で得られた無毒性量 10 mg/kg 体重/日を ADI 設定根拠といたしまして、安全係数 100 で除して、ADI を 0.1 mg/kg 体重/日として、親委員会に送りたいと思います。

どうもありがとうございました。

それでは、引き続きまして、次の剤のカルプロパミドについてお願いします。

○ 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。

資料 3 の 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」が書いてございまして、清涼飲料水とポジティブリスト制度関連ということでございます。カルプロパミドは、清涼飲料水関係で諮問がされていたんですが、実質的に審議を始めたのはポジティブリスト制度関連の審議が初めてでございます。

平成 19 年 5 月 22 日に厚生労働省より意見聴取がなされまして、第 6 回確認評価第一部会において、ADI を決定いたしました。

その後、魚介類に対する残留基準設定に関しまして、平成 19 年 8 月 28 日に追加の意見聴取を受けました。

この剤の特徴なんですけれども、7 ページを開いていただきますと、構造式が書いてあります。構造中に 3 つの不斉炭素を持っておりまして、光学異性体、シクロプロパン環がございますので、立体異性もございます。このうち、ベンジル位の炭素が R 体のものに活性があるということで、こちらの比率が 95% 以上が有効成分になっております。

水稻用のいもち病の防除剤ということで、殺菌剤でございます。

主に議論があったのは、この剤の毒性的な特徴なんですけれども、あらゆる動物種で肝臓に色素の沈着、プロトポルフィリンの沈着が観察されております。

マウスにおいて、T3、T4 といった甲状腺のホルモンの低下が見られているということで、これらの特徴を確認するために、メカニズム試験が 26 ページ以降で行われております。

「16. その他の試験」ということで、まずイヌにおけるポルフィリン合成阻害の作用の試験を行っておりまして、試験の結果、この剤がポルフィリン環の合成に関与しているフェロケラターゼという酵素を阻害することが明らかになりました。

「(2) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」で、T3 と T4 の減少を確認しておりまして、T3、T4 の減少は雌より雄で明確だったんですけれども、まず 1 つ目は甲状腺に病理組織学的な変化がないということ。TSH、ACTH には投与に起因した異常が見られないということ。T3 と T4 が減少した個体では、体重が減っているということもございましたので、T3、T4 の減少は体重、摂餌量の減少、肝機能の異常に関連した二次的な影響だろうということが明らかになりました。

そういうことで、毒性の出方をはっきり確認してあることが特徴かと思います。

ADI の設定根拠なんですけれども、30 ページに表 18 がございます。これを御覧いただくと、31 ページのイヌの 1 年間慢性毒性試験①の 1.43 mg/kg が一番低い NOAEL であろうということで、これを設定根拠として、安全係数 100 で除した 0.014 mg/kg 体重/日を ADI として設定いただきました。

カルプロパミドにつきましては、以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

代謝の関連のところとか毒性試験、一般の話は大分省略していただきましたけれども、従来この手のポルフィリンがたまってくる剤は、それなりに我々もいろんな意味で経験がありまして、プロトックス阻害というのが一番多い話だったんですけれども、これはどうも違うようであるという話でした。

27 ページのイヌのポルフィリン合成系のところで、 δ -アミノレブリン酸デヒドラターゼ、プロトポルフィノーゲンオキシダーゼがプロトックスです。フェロケラターゼとヘムオキシゲナーゼという 4 種類のポルフィリン代謝に関連する部分の律速酵素のところを測って、フェロケラターゼに抑制的な影響があると決めたということがありますので、従来のプロトックス阻害とは違っているという話がございます。最終的にたまるものはたまっ

ていくわけです。

補足いたしましたけれども、そういう状況のところなんですが、御意見を伺いたいと思います。

小澤先生、まず代謝の方からお願いします。

○ 小澤専門委員

代謝のデータそのものは結構かと思いますが、28 ページの(3)の2パラのところで「薬物代謝酵素誘導が示唆された」と書いてあります。先ほどの甲状腺の件では、恐らく薬物代謝酵素のUDP-グルクロン酸抱合酵素の遺伝子の発現上昇によるものではないだろうということなので、ここにさりげなく薬物代謝酵素誘導と書かれていますが、これはT3やT4の酵素とは違う酵素が誘導されたという理解でいいですか。

○ 鈴木座長

まさしくそのとおりでして、ここのポルフィリンの代謝に関わる場所の薬物代謝酵素誘導というのは非常に複雑でして、中には自殺基質になるようなものもあるので、実は見かけ上、薬物代謝酵素は誘導されずに減少しているのではないかと見えるような現象もあります。一部そういうデータも含まれておりまして、それらのことをまとめると、薬物代謝酵素誘導がという表現になっているんだと思いますが、甲状腺ホルモンのところで通常起こるような代謝酵素とは違うものが誘導されているという意味でよろしいかと思います。

よろしゅうございましょうか。

○ 小澤専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

病理の方から、何かございますか。西川先生いかがですか。

○ 西川専門委員

特にありません。

○ 鈴木座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

幾つか用語がわからないところではありますが、それはまた事務局に改めてお知らせしようと思います。

29 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」の中ほどに、主な影響は肝臓と書かれているんですが、これだけしっかりプロトポルフィリンについて測定等をされているわけですから、プ

ロトポリフィリンの代謝があり、その中でも、特に今回の原因はいわゆるプロトックスではないので、毒性の知見としても非常に興味のあることが調べられておりますので、きちんとそれをフェロケラターゼ阻害というふうにお書きになったらいかがでしょうか。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

そうさせていただきたいと思います。肝臓のほかに、主たる影響のところに、分子的な部分のところまで含めて書き足すことにしたいと思います。

細かい用語の修正等は、後ほど事務局と対応させていただきたいと思います。

ADI の設定でございますが、全体をながめたところ、イヌの慢毒の 1 年間混餌投与で一番低い NOAEL が得られておりますので、これを根拠として ADI を定めたいと思います。発がん等々もございませんので、安全係数は 100 として、1.43 の NOAEL を 100 で除した 0.014 mg/kg 体重/日を ADI にして、親委員会に報告したいと思います。よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、引き続き、チオベンカルブに進みます。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 4 に基づきまして、説明させていただきます。併せて、資料 1 も御覧ください。

資料 4、チオベンカルブ評価書の 3 ページを開いていただけますでしょうか。

この剤は、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ております。

魚介類に対する残留農薬基準設定に関する意見聴取と併せて、平成 19 年 8 月 6 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされまして、第 7 回確認評価第三部会において ADI が決定いたしました。

5 ページを開いていただきますと、こちらに構造式が載っておりますが、いわゆるチオカーバメート系の除草剤でございます。

この剤の特徴としては、チオカーバメート系の剤ですので、13 ページの「7. 一般薬理試験」を御覧いただきますと、高用量で投与時に、中枢神経系の抑制といった薬理作用が見られます。

ただ、一般的な毒性試験では、それよりも低い用量で腎臓等に影響が見られております

ので、NOAEL の設定根拠は神経毒性ではないところで規定されることになっております。

23 ページを御覧いただきたいんですけども、この剤の 2 世代繁殖試験のところ、部会での審議の中で農薬抄録 197 ページから 199 ページに病理組織学的検査の表が掲載されていて、ただ、これをやり直して、農薬抄録の 206 ページから 209 ページに再評価を行ったということで、同じデータを基に評価をやり直した結果があったんですが、部会の審議の中で、若干、混乱がございまして、古いデータを見て NOAEL がとれていないような誤解をしてしまったんですけども、やり直した結果では、親動物の無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg になるということで結論をいただいております。

それから、遺伝毒性に非常に大きい特徴がございます。25 ページを開いていただけますでしょうか。

in vivo の小核試験において陽性が出ておりまして、これをどのように評価するかというところで、遺伝毒性の先生方に非常に丁寧な議論をしていただきました。小核試験の陽性なんですけれども、非常に高濃度で LD₅₀ に近いところに出た弱い陽性であること。その下にございます、不定期 DNA 合成試験において、ネガティブな結果が出ているということで、DNA に直接傷をつけるような毒性の出方ではないんだろう。恐らく DNA 以外のマクロモレキュールに作用している可能性があるんだろうということで、そうであれば、閾値が設定できるという結論をいただきました。

併せて、優性致死試験も陰性であるということ。

その他の毒性試験の中で、発がん性や催奇形性が見られていないといったことも併せて、安全係数は 100 にして構わないんだろうということを最終的に結論いただきました。

ADI は 28 ページの表 18 にございます。無毒性量の一覧表の中で、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で得られました 0.9 mg/kg という数字が一番低い数字でございます。これを根拠にいたしまして、安全係数 100 で除しました 0.009 mg/kg 体重/日というのを ADI としてお決めいただきました。

摂餌量の計算の仕方などで、若干数字は違うんですけども、アメリカの結論と内容的には同じと考えております。

チオベンカルブにつきましては、以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

今の説明ですべてでございます。一応、神経質に神経毒性も調べてはいるんですが、一般毒性で見えていきますと、そういうものよりは、別の臓器の毒性の方が強いということで、

閾値が設定できそうでございます。

問題になった小核試験ですが、染色体異常が *in vitro* で陽性として出て困ったなと思っています。普通は小核試験でネガティブな結果が得られることが多いので、生体にとって特段の問題にはならないという話なんです。これは小核試験の *in vivo* で影響が出てしまったということで、非常に神経質に議論いたしました。

この辺のところについて、もし御議論、御意見がございましたら、追加していただきたいと思います。小澤先生、何かございますか。

○ 小澤専門委員

LD₅₀に近いところでもありますし、恐らく DNA 障害性ではなくて、ノンスペシフィックなエフェクトを見たということでよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

病理の先生、何か御意見ございますか。発がん性との関連になります。

今の部会の説明でよろしゅうございますね。*in vivo* で発がん性はない。催奇形性もない。変異原性のところで、優性致死の突然変異も検出されていないことからすると、小核試験がポジティブというのは、小澤先生が言われるように恐らく DNA 直接ではなくて、他の何らかのタンパクと考えられます。

例えばスピンドルに付随するようなタンパクであるというようなところ。あるいは別の酵素で影響がある可能性があって、そのために全体で見た場合、閾値を設定してもよいだろうという議論だったんですが、これは御了解いただけますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、部会の意見を支持するということで、ADI の設定ができることになると思います。

先ほど補佐から説明がありましたけれども、ラットの 2 年間慢毒／発がん雄で 0.9 mg/kg、雌で 1.0 mg/kg、これは日本の場合ですと、一応、摂餌量をとって雄雌で分けて計算をする形になっているんですが、アメリカの場合は若干この辺りがラフに計算される部分がありまして、雄と雌を一緒にして 1 mg/kg となっております。その点で日本の場合は、0.9 という低い値が ADI 設定の根拠となる NOAEL になるんですが、これについても問題はないかと思います。

もし御了解いただけるのであれば、これをもって親委員会に報告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

どうもありがとうございました。

それでは、3 剤についての審議は終わったということです。

その他のことがあればお願いします。

○ 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 16 回総合評価第二部会を開催。

10 月 26 日に第 10 回確認評価第一部会を開催。

10 月 29 日に第 8 回確認評価第二部会を開催。

11 月 7 日に第 17 回総合評価第一部会を開催。

11 月 9 日に第 17 回総合評価第二部会を予定しております。

なお、次回の幹事会につきましては、総合評価第一部会の開催と併せまして、11 月 7 日の開催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、第 29 回の「農薬専門調査会幹事会」を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。