

食品安全委員会農薬専門調査会 幹事会 第 31 回会合議事録

1．日時 平成 19 年 11 月 9 日（金） 14:00～14:56

2．場所 食品安全委員会大会議室

3．議事

（１）農薬（インダノファン、オキシリニック酸、ジチオピル及びプロモブチド）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、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）

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 31 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 インダノファン農薬評価書（案）

資料 3 オキシリニック酸農薬評価書（案）

資料 4 ジチオピル農薬評価書（案）

資料 5 プロモブチド農薬評価書（案）

資料 6 ポジティブリスト制度関連農薬等の評価資料について

6．議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻になりましたので、ただいまから、第 31 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

本日は 4 名の先生に御出席いただいています。

更に食品安全委員会から、廣瀬委員に御出席いただいています。

○ 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にも、是非審議に参加いただきたいと思います。

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。

資料 1 として、審議農薬の概要。

資料 2「インダノファン農薬評価書（案）」。

資料 3「オキシリニック酸農薬評価書（案）」。

資料 4「ジチオピル農薬評価書（案）」。

資料 5「プロモブチド農薬評価書（案）」。

資料 6「ポジティブリスト制度関連農薬等の評価資料について」を配布しておりますので、御確認願います。

○ 鈴木座長

お手元に資料は整っておりますね。

では、議題 1 の農薬インダノファ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、資料 2 に基づきまして、インダノファンの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 ページを開いていただけますでしょうか。インダノファンにつきましては、魚介類に対する残留農薬基準設定に関する意見聴取がなされておりました、平成 19 年 9 月 13 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されております。第 16 回総合評価第一部会において ADI が決定いたしました。

5 ページを開いていただけますでしょうか。インダノファンは 6 番に書いてあるような構造を持っている剤でございます、特徴といたしましては、エポキシ環の 3 員環を持っておりまして、主な代謝経路は、この 3 員環が加水分解して開くというようなものでございます。

6 ページ以降、代謝について御説明をさせていただきます。ラットを用いた動物体内運命試験でございます、表 1 に書いてあるように、 T_{max} はおおむね 4 時間から 8 時間ということで、比較的速やかな吸収と排泄が行われている。減衰については二相性を示しまして、主な排泄経路は糞でございました。

主な代謝物なんですけれども、先ほど申し上げましたエポキシ環が加水分解して代謝物 2 というものができます。後ほど申し上げますけれども、この代謝物 2 というのは親化合物に比べて若干毒性が強いということがわかります。

ラットと併せまして、マウスにおける動物体内運命試験が 10 ページ以降に行われております。結果としては、マウスはラットよりも排泄が非常に速やかである。 T_{max} が 30 分程度、 $T_{1/2}$ は 10 時間ぐらいということで、ラットに比べて排泄が早いという特徴がございます。

植物体内運命試験が水稻を用いて行われております。水稻における主要な代謝物は 8 及び 2 でございました。動物体内運命試験では 8 という化合物は確認されていなかったんですが、後ほど追加の試験を行って胆汁中から代謝物 8 というのを確認しておりまして、動物体内でも 8 ができるという可能性が示唆されました。

環境中運命でございますが、土壌中では推定半減期ですけれども、おおむね 10 日程度、主要な分解物は 2 及び 4 ということでございました。土壌吸着試験では有機炭素含有率によって補正いたしました吸着係数が 307 から 1,290 ということで、やや土壌に付きやすい性質なのかなと思います。

水中の加水分解試験では、酸性側でやや分解が早いという傾向が示されております。

水中光分解試験につきましては、東京春の太陽光換算では、おおむね 2 週間程度で分解していくということがわかっております。

表 12 に土壌残留試験の結果が書いてありますが、圃場試験では早くても 1 日、長くても 4 5 日で半減していくという結果が示されております。

作物残留試験の結果ですが、稲で行われた結果が表 13 に示されております。玄米、稲わらともに定量限界未満であったということです。

魚介類における最大推定残留値が計算されております。BCF はコイの実測値を使っております。最大推定残留値は 0.033 ppm でございました。

以上を踏まえまして、推定摂取量の試算を行いました、十分に低いものということが言えると思います。

一般薬理試験でございます。目立った所見というのは観察されておられません。

急性毒性でございます。20 ページに表 16、代謝物の毒性試験の結果が表 17 に示されております。親化合物は大体 500 ~ 600 mg/kg ぐらいのところの LD_{50} が出ているんですけども、代謝物 2 が雄で 72、雌で 51 ということで、親化合物に比べて若干毒性が強いという結果が出ております。

眼刺激性、皮膚刺激性、皮膚感作性試験でございます。Maximization 法で皮膚感作性は陽性ということで出たんですが、Buehler 法では陰性という結果でございました。また、眼に対して軽度な刺激性が認められております。

亜急性毒性試験以降なんですけれども、非常に特徴的な所見といたしまして、出血が起きる。トロンボプラスチン時間が延長するということで、血液凝固系に影響するというのがすべての試験で特徴的に共通して見られております。

これは後ほどメカニズム試験がございますので、そこで御説明したいと思います。それ以外については発がん性、催奇形性等は認められておりません。

遺伝毒性試験にまいます。28 ページの表 34、代謝物の試験が表 35 に示されております。親化合物については、すべての試験で陰性でございます。代謝物 2 について一部、*in vitro* で陽性が出ておりますが、*in vivo* では陰性でございます。トータルとして生体内での特に影響のあるような遺伝毒性はないだろうという結論をいただいております。

30 ページ以降、その他の試験ということでメカニズム試験が行われているんですが、要約いたします。32 ページの(5)の試験です。血液凝固阻害試験が行われていて、ビタミン K を投与すると軽減するということで、ビタミン K との拮抗作用による血液凝固阻害作用というのが起きているんだろうということが示されております。

また、代謝物を用いた試験等を行いますと、代謝物 2 でインダノファンに比べて非常に強い血液凝固阻害作用が観察されるということで、どうやら毒性の本体はこの代謝物 2 にあるのではないかとということが観察されております。

総合考察にまいます。表 42 を御覧いただきますと、ややマウスに比べてラットの方で NOAEL が低いという結果が出ております。これは代謝とも関係するのかもしれないのですが、もっとも低い NOAEL がラットの 2 年間慢性毒性 / 発がん性併合試験で得られました 0.356 でございましたので、安全係数 100 を考慮いたしまして、ADI を 0.0035 mg/kg 体重/日ということで設定いただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。全体として質問、その他がございましたらと思うんですが、まず最初の代謝から残留までの辺りで、小澤先生、特に御意見はございますでしょうか。

○ 小澤専門委員

この主要代謝物 2 がちょっと気になりますが、排泄もかなり効率よく行われているようですし、特にそれが確かめられたので、よろしいと思います。

○ 鈴木座長

ラットとマウスで代謝が行われておりまして、マウスの方が非常に速やかに代謝されるということがございまして、毒性の方でラットの方が強く出ると相関しているのかなとは思いますが。

ほかに何かなければ毒性の方に移ります。吉田先生、柳井先生、何か御感想、御意見がございましたら。

○ 吉田専門委員

どの種にも共通した毒性が認められていて、それがビタミン K で拮抗というメカニズム試験もなされているようでして、ほとんど認められる変化がこの出血ということに関連している毒性と考えられますので、特にございません。発がんに結び付くことも、どうもないように思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。柳井先生。

○ 柳井専門委員

吉田先生と同意見です。特にありません。

○ 鈴木座長

ハザードの点で種を超えて出血というところが確認されていて、しかもそれがビタミン K 依存性の凝固因子に対しての作用であるというのは、メカニズム試験でも明らかにされておりますので、その点では割とすっきりした話かなと思います。

もしそのほかで問題がなければ、発がん性もない、変異原性についても特段問題はない、繁殖試験、催奇形性にも影響はなかったと考えられますので、安全係数は 100 でいいのかなと思うんですが、もしそうであれば、一番低い NOAEL のところ、ラットの 0.356、2 年間の慢毒発がん試験のデータを用いて、ADI を 0.0035 mg/kg 体重/日に定めたいと思います。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。それでは、この値を親委員会の方に報告させていただきたいと思います。

では、次の剤に移りたいと思います。次の剤はオキシリニック酸でございます。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 3 に基づきまして、オキシリニック酸の説明をさせていただきます。併せて資料 1 も御覧くださいませ。

資料 3 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。オキシリニック酸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して、平成 18 年 9 月 4 日に優先評価物質として、厚生労働大臣より意見聴取がなされました。

この優先評価物質に指定されました理由というのが、この剤は合成抗菌剤なんですけれども、微生物学的な影響についてのデータがなかったということで、ADI は設定できないというふうに過去 JECFA において結論が出されておりまして、それがために優先評価物質に指定されておりました。

農薬専門調査会におきましては、第 15 回総合評価第二部会において ADI を決定していただきました。なお、本剤は動物薬としての用途もございまして、今回の幹事会で御了承が得られましたら、動物用医薬品専門調査会において審議させていただくことになると思います。

6 ページ以降を御説明させていただきたいと思います。オキシリニック酸は先ほども申し上げましたけれども、殺菌剤でございまして、メカニズムといたしましては、細菌の DNA gyrase のサブユニット A と結合して不活性化させるということがわかっております。

動物体内運命ですけれども、血中の放射能推移が 7 ページの表 1 に書いてあります。投与 2 時間程度でピークに達するということがわかるかと思います。また、その後の排泄も

比較的スムーズであるということが言えるかと思います。

主な排泄経路は約 6 割程度が糞中から排泄されるということがわかっておりまして、臓器内での分布といたしましては、腎臓、肝臓、血液、骨といったところに比較的多く分布するということがわかっております。

代謝物といたしましては、B、C といったようなものが観察されております。10 ページのところで主な代謝経路が書いてありますけれども、主な代謝経路はメチレンジオキシ基の酸化及びそれに続く *o*-メチル化による B、C の生成であり、その後それが抱合化されていく過程であると考えられております。

植物体内運命試験が水稻とハクサイ、だいこんで行われております。いずれの試験も結果といたしましては、植物体内での分解はほとんど行われませんで、残留放射能のほとんどは親化合物でした。

後作物試験が行われているんですけれども、すべての作物においてオキシロニック酸は定量限界未満でした。

環境中での運命なんですけど、土壌中、水中においてです。まず土壌中において、オキシロニック酸はほとんど分解をいたしませんで、推定半減期は 1 年以上と考えられました。水中の運命なんですけれども、加水分解試験の結果、オキシロニック酸の推定半減期は 16 ページの中ほどにありますけど、pH5 で 309 日、pH9 で 1,940 日、pH7 における半減期はデータがばらつきが多くて計算できなかったということで、いずれにせよ水中でもほとんど分解がないということがわかります。

水中光分解なんですけど、pH5、7、9 で行われておりまして、それぞれ 13.2 日、3.86 日、2.31 日と算出されまして、水中光分解は比較的速やかに進むということがわかると思います。

土壌残留試験が行われております。土壌残留試験を圃場で見ますと、最低でも 39 日から長いところで 250 日ということで、比較的長く残留するという傾向がわかります。

オキシロニック酸の推定摂取量でございます。作物残留試験の結果を基にやりますと、後ほどお示しいただいた ADI の値に比べて、十分に低いということが言えるかと思います。

乳汁移行試験は、いずれの試料においても定量限界未満であったということがわかっております。一般薬理試験でございますが、Irwin 法でさまざまな所見、運動性の上昇等が見られておりまして、ドーパミン作動性の神経症状を思わせるというような症状が出ております。

急性毒性試験でございますが、SD ラットで雄で 630 mg/kg、雌で 570 mg/kg ということで、普通物相当ということが言えるかと思います。

眼、皮膚に対する刺激性でございますが、眼、皮膚に対する刺激性、皮膚感作性、いずれも陰性でございました。

亜急性毒性試験以降でございますが、この剤の毒性の特徴的なところといたしましては、

ドーパミンを介して見られる神経症状が幾つか見られたというところ。慢性毒性のところ
で 27 ページにございますけれども、2 年間慢性毒性 / 発がん性併合試験で精巣間細胞に腫
瘍が発生するということが見られております。それから、本剤はキノロン系の抗菌剤に相
当するんですけれども、これらの試験を通じて関節への影響というのが確認できなかった
ということになっております。

一方、EU において近年作成されました評価書を見ますと、関節軟骨への影響というの
が無毒性量 50 mg/kg 体重/日と設定されておりますので、これを参考に今回のイヌの試験
で得られました亜急性毒性試験及び慢性毒性試験の無毒性量と比較しますと、この関節軟
骨への無毒性量 50 mg/kg 体重/日というのが十分高いところにあるということで、慢性毒
性の無毒性量において本剤が関節炎の影響を与えていた可能性はほとんどないという結論
をいただいております。

生殖発生毒性試験でございますけれども、こちらは体重増加抑制等の影響が見られてお
りますが、繁殖能、催奇形性への影響は認められておりません。

31 ページ以降、遺伝毒性試験が行われておりまして、*in vitro* のバクテリアを使った試
験では陽性が観察されておりますが、真核生物の細胞を用いました *in vivo* の小核試験等
では陰性が見られております。

本剤は DNA gyrase の阻害に起因した影響というのが出てくるのがわかっておりますの
で、ヒトへの外挿性というのを考えますと、問題となるような遺伝毒性はないだろうと結
論をいただいております。

33 ページ以降、その他の試験ということで、精巣間細胞腫のメカニズムを明らかにする
ような試験が行われております。要約いたしますと、本剤オキシリニック酸がドーパミン
の分泌を亢進して、LHRH の上昇を促し、それが LH の上昇を促して、精巣に慢性的な刺
激を出し続けることによって、がんが起きたのではないかなというような考察がなされてお
ります。

以上を踏まえまして、食品健康影響評価でございますが、41～42 ページにまいります。
表 33 を御覧いただきますと、あらゆる試験で最も低い NOAEL を示したのは、2 世代繁殖
試験の追加試験でございます。これで雄の親で見られました 2.18 mg/kg 体重/日に安全係
数 100 を考慮いたしまして、ADI を 0.021 mg/kg 体重/日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。なかなか普通の毒性試験に比べますと、メカニズム試
験などでたくさんのご報告をありがとうございます。若干議論をしなければいけないところが残
っているかもしれません。これは総合評価第二部会なので、小澤先生の部会で決められた
話になっていると思います。

代謝、残留までのところでは、小澤先生、特に問題はございませんね。

○ 小澤専門委員

代謝、残留は問題ありません。カテコールになるところも素早くメチル化が起きたり抱合が起きたりするということで、特に問題はなかろうと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。その辺のところでは、多分あまり問題はないんですが、補佐の説明のところで後作残留試験を飛ばしてしまったんですが、土壌残留が若干長いということもありまして、後作残留試験も行われておりますという話のことで、これは確認されていることなので問題ないですね。

薬理試験から一般毒性試験に至るところで、1つ典型的な問題として、神経症状としてドーパミンergicな影響が見られている。つまりこれは自咬症というんですが。これはドーパミンergicな症状として典型的なものであると考えていいわけですね。

その辺のところと、実は慢性毒性試験の精巣の間細胞腫の発生のところが関係するということで、吉田先生、その辺りを若干解説していただけますか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。本剤は先ほど鈴木座長がおっしゃったように、ドーパミンergicな作用があるということで、急性毒性あるいは薬理試験で神経症状が出ております。これに伴いまして、精巣間細胞 LH が慢性的に少しずつですが持続的に増加した結果、そのターゲットであります精巣の間細胞を慢性的に刺激し、その結果、間細胞腫が増えたというのが一言で言う間細胞腫の増加の作用機序だと思います。

その作用機序に至る試験が非常にたくさん行われておりまして、33 ページの 16 から 7 ページに渡って行われております。これを順番に読みますと非常によく整理されておりまして、脑中のマイクロダイアリースまで行っていて、そこで投与群では対照群よりもドーパミン含量が多いということまで確認されていますので、この作用機序については、ほぼ確かではないかと思います。

また、今回の抄録等ではわからなかったのですが、やはりオールドキノロンで関節への作用ということも EMEA のサマリーレポートからわかりましたので、毒性はほぼ全般にわたって網羅して、ディスカッションできたのではないかと考えております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。柳井先生、御追加で何かあれば。

○ 柳井専門委員

追加することはないんですが、やはり間細胞腫の問題と関節の問題につきまして、非常に気にかかっていたんですが、その辺のフォローアップの実験がかなり充実しているということと、最善の実験がされているということと、関節についても EU のデータによりますと無毒性量は非常に高いということで、特に農薬としての関節毒性ということはないのではないかとということが想像されますので、このデータで非常に十分ではないかと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。若干ヒトの問題も考察されているところから、治療用量が 30 mg/kg と非常に高いところで使われているんですが、ヒトでは自咬症といったような話はないので、得られた NOAEL の問題からすると、問題はなかろうということも評価されているところからでございます。

一応ドーパミンというのは視床下部に効いて GHRH を欲するというような話になっておりますから、非常にすっきりした作用機序が提唱されているのではないかと思います。

全体としては変異原性試験のところ、この剤が gyrase 阻害というところから、細菌の方の試験ではポジティブに出るんだけど、真核細胞を使った試験では陰性であったというようなことからすると、精巢の間細胞腫に関しては閾値がある反応と考えてよさそうだということになると思います。

そう考えて問題はございませんね。廣瀬先生、その点は大丈夫ですね。

○ 廣瀬委員

私はその辺のメカニズムは知りませんが、説明でそういうことが書いてあればいいと思います。

○ 鈴木座長

一応、変異原性のところの試験でそういう考察をしておりますし、精巢の間細胞腫の発生についても閾値があるというのも実験的にも確かめられておりますので、問題はないかと思います。

もし御同意いただければ、この中の一番低い NOAEL に基づいて ADI を設定することになります。ラットの 2 世代の試験で得られている 2.18 mg/kg 体重/日で安全係数 100 を用いまして、0.021 mg/kg 体重/日に決まるかと思いますが、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。一応決まった上でということなんですが、今日いただいた評価書の 22 ページのところの下線部があって「尿の変化を伴っており、BUN 増加」云々とあるところは、多分消し忘れですね。

○ 都築課長補佐

これは御説明を忘れてしまいました。西川先生から、こういう御指摘をいただいております。すみません。

○ 鈴木座長

議論をしないとけないわけですね。これは 90 日亜急性毒性のラットの試験で、300 ppm 以上の雌と 3,000 ppm の雄で BUN の増加が認められた。病理組織学的検査では腎障

害を示唆する変化がないので、重篤なものとは考えなかったということなのですが、これについてはどういたしましょうか。

小澤先生、西川先生からは尿の変化を伴っていて、BUNの増加を毒性としなかった理由を明記すべきだと言われているんです。

○ 小澤専門委員

これは尿の変化という書き方ではあいまいなのですが、その中身はpHが変わっているのかとか量がどうかとか、ちょっと確かめてみた方がいいのではないですか。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 鈴木座長

BUNだけではなくて、クレアチンの問題とかいろいろなところで、腎機能不全と思われるような症状があったのかどうかですね。一応病理的には重篤な変化はなかったようですから、このBUNも変化の度合いにもよりますけれども、一応部会の審査のときには影響と取らないという話になっていたので、多分問題はないと思うんですけれども、もしここが問題だということになりますと、若干NOAELが変わってくる可能性がありますか。

○ 都築課長補佐

NOAELは変わりません。

○ 鈴木座長

書き方だけです。そうすると、そう大きな問題ではないですね。後で確認をして、修正すべきものであれば修正するという形で対応できると思います。そこら辺が済んだ上で親委員会の方に御報告いたしますが、これについては最初のお話があったんですが、もう一度お願いしたいと思います。

○ 都築課長補佐

この後、動物用医薬品専門調査会で審議がなされた後、食品安全委員会に報告がなされるという予定でございます。

○ 鈴木座長

私が、説明を間違えたんですね。動物用医薬品の話のところ、審査が終わってから後で上に上がる。恐らく動物用医薬品のところでは最初の説明にあったように、微生物学的ADIとの関係などが論じられることになるわけですね。どうもありがとうございました。

引き続きまして、ジチオピルに移りたいと思います。説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料4に基づきまして、ジチオピルの説明をさせていただきます。併せて資料1も御覧くださいませ。

3ページを開いていただけますでしょうか。ジチオピル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して、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まして、今年の9月13日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされ

ました。

第 9 回農薬専門調査会確認評価第一部会で ADI を決定していただいております。

5 ページを開いていただけますでしょうか。ジチオピルはこのようにピリジン環を構造に持ちます除草剤でございます。

特徴といたしましては、6 ページのところで動物体内運命試験が行われておりますが、減衰が二相性を示しまして、 $T_{1/2\beta}$ が 100 時間を超えるということで、やや長いというのが特徴でございます。

胆汁排泄試験なども行われているんですが、この結果、腸肝循環を示すということがわかっております。排泄経路といたしましては、尿と糞が半々ぐらい、投与量で雌雄によって若干の違いが出ております。主要な代謝物は B、C、D というものが見られております。

蓄積なんですけれども、脂肪にやや分布する傾向があるということがわかっております。植物体内運命試験が水稻を用いて行われておりまして、その結果、主要な成分は親化合物だったんですが、代謝物 B、C、D も微量に存在いたしました。

ジチオピルを用いまして、土壌処理したにんじん、きゅうり、小麦への移行というのを調べたんですけれども、ジチオピルの植物体への移行はごく少量であるということがわかっております。環境中の運命なんですけれども、土壌中運命試験では分解性が遅いということがわかっております。

12 ページの「(3) 土壌吸着試験」では、有機炭素含有率により補正した吸着係数が 614 ~ 1,460 ということで、中程度からやや高い吸着性を示すことが示唆されています。

加水分解試験では分解いたしません。水中光分解試験で 13 ページの上の方にありますが、東京の春の太陽光に換算いたしますと、36.8 日という半減期でございました。

土壌残留試験が圃場と容器内で行われておりまして、圃場では比較的早く半減していくということがわかっております。

作物等残留試験でございますが、14 ページの表 6 を御覧いただきますと、玄米ではすべて定量限界未満、わらで若干残っているということがわかります。

魚介類における最大推定残留値でございますが、BCF はコイを用いた実測値で 1,100 倍というのがわかっておりまして、魚介類における最大推定残留値は 0.094 ppm ということになっております。

毒性試験でございますが、15 ページの表 8 を御覧いただきますと、急性毒性は非常に弱いことがわかります。亜急性毒性試験以降も目立った毒性、強い毒性は認められておりませんで、肝臓がはれるですとか腎臓の重量が増えるといったような傾向が見られております。これは 2 世代繁殖試験についても似たような毒性が出ているということでございます。発がん性、催奇形性、繁殖能に対する影響等は認められておりません。

21 ページ、遺伝毒性試験でございますが、すべての試験で陰性でございました。

以上を踏まえまして、食品健康影響評価でございますけれども、各試験における無毒性量を御覧いただきますと、最も低いのはラットを用いました 2 年間の慢性毒性/発がん性併

合試験で得られました 0.362 という数字でございますので、安全係数 100 を考慮いたしまして、0.0036 mg/kg 体重/日を ADI として設定いただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。毒性学的には比較的大きな影響は見られないというような内容でございました。物性として薬物動態の中で $T_{1/2}$ β が若干長いというので、蓄積性が気になるころではあります。

脂肪で若干蓄積があるという話なんです、DDT などのように、ある蓄積を超えると神経症状が出るというような話が危惧されたんですが、この剤は全くそういうこともございません。これは毒性の機序が違うからだと考えられると思います。

そのほかのところについても、いろいろあるかもしれませんが、代謝のことに関しては小澤先生、何かお気づきの点があれば。

○ 小澤専門委員

今、鈴木座長から御説明いただいたように、脂肪に放射能分布が高いということと、腸肝循環ですね。胆汁へかなり行っていることが試験で明らかにされているので、この 2 つが相まって β 相の半減期が非常に長いということになったのだらうと思います。

ただし、それと毒性との関連ということでは、あまりこれというものは認められないということで、特に代謝の方から代謝物その他に関連したことをコメントすることはありません。問題ないと思います。

○ 鈴木座長

毒性の関連のところでは、血液、肝臓、腎臓等に影響は見られているのですけれども、いずれも閾値がきちんと実験的に得られているというようなこと。それから、発がん性もない、繁殖、催奇形性についても特になし、変異原性も認められていないということなんです、何か問題になるような点、お気づきの点がございましたら、吉田先生、柳井先生、一言ずつお願いいたします。

○ 吉田専門委員

特に主な変化は肝臓、それと若干腎臓にあるということで、肝臓につきましては肝細胞と胆道系にも若干あるようだなと思いますが、今、拝見しているところでは、その程度の毒性ではないかと思っています。

○ 鈴木座長

柳井先生。

○ 柳井専門委員

確認ということで、特に結論とは関係ないと思いますが、17 ページの表 11 のところで、90 日間亜急性毒性試験の 5,000 ppm 雌の所見で、一番下のところに「副腎リポフスチン沈着」という所見があるんですけれども、リポフスチンというのは消耗色素で、特に老齢性の動物に多いんですけれども、90 日間の投与で出てきたというのは、ちょっと興味を引か

れる所見なので、その辺を御確認していただきたい。本当にリボフスチンなのか。

○ 鈴木座長

血液毒性の点から考えると、リボフスチンよりは何か別のヘモジデリン系のものの方が可能性は高いかなと思うんですけども、一応確認させていただいて。

○ 柳井専門委員

結論とは関係ないんですけども、確認ということです。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

○ 吉田専門委員

その点につきましては、その表の一番上に「消瘦、体型小型化」と書いてあることとは、あまり関係はしないでしょうか。

○ 鈴木座長

それはわからないけれども、いずれにしても 5,000 ppm という高用量のところのことですから、体重の増加抑制が著しくて、更に消瘦しているという話で 90 日間ですからね。もっと長期間になれば、いわゆるストレスとの関係の話などいろいろと出るかもしれませんが、ちょっと短いかなという気はします。

もし問題がなければ、ラットの 2 年間の混餌で 0.362 mg/kg というのが最も低い NOAEL となっております。催奇形性等、発がん性等も認められませんので、安全係数を 100 として 0.0036 mg/kg 体重/日というのを ADI に設定したいと思います。

この剤については、暴露量の話のところは確認評価部会での審議ですので、一応もう一度、厚生労働省から返ってきたときに確認することにさせていただきたいと思います。

もしよろしければ、親委員会の方に御報告したいと思っていますが、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、最後の剤、プロモブチドの説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 5 に基づきまして、プロモブチドの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。

時間がございませんので、かいつまんで御説明させていただきます。プロモブチド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して、魚介類に関する残留農薬基準値の設定と併せて、9 月 13 日に厚生労働大臣より意見聴取がなされております。

第 9 回確認評価第一部会において 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、6 番の構造を持つ除草剤でございまして、主な代謝は動物も植物もこの構造式の

中のプロムのところが脱離するといったような代謝を受けます。

体内での吸収分布なんですけれども、目立ったことといたしましては、投与 8 時間後に盲腸でやや残留が認められるということでございました。

毒性所見といたしましても、肝臓と盲腸に所見が認められておりまして、調べますとメカニズム試験の結果では、盲腸内容物の浸透圧が低下して、水分含量の増加が起こって、盲腸が大きくなるということが観察されております。

しかしながら、盲腸自体に病理組織学的な変化が見られない、長期間投与しても重篤化することがないということ。それから、ヒトへの外挿性も考慮いたしまして、ここでは毒性影響とは取りませんでした。

各種試験の結果から、食品中の暴露評価対象物質はプロモブチド親化合物と代謝物 B ということで設定いただきました。

25 ページの表 17 を御覧いただきますと、各種試験の中で最も低い NOAEL がラットの 2 世代繁殖試験で得られました 4.0 mg/kg でございましたので、安全係数 100 を考慮いたしまして、ADI を 0.04 mg/kg 体重/日ということで設定いただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。非常に超特急で説明をいただきました。いずれにいたしましても、あまり問題がない。ハザードの問題としては大きな問題がないようでございます。

代謝と毒性の方の関係から、問題になっているのは盲腸での所見でございます。これは浸透圧性の変化などがあって、盲腸の内容物が増えることによって腸壁が菲薄化したり、いろいろとそのような変化があるんだけど、毒性とは考えられませんということと、ヒトに外挿する際に、人間の場合、げっ歯類のような盲腸を持っておりませんので、その辺もあまり大きな問題にはならないだろうということでございます。

発がん性あるいは催奇形性といったような問題についても問題はないという話だったんですが、皆さんから何か一言ずつ御意見をいただきたいと思います。小澤先生。

○ 小澤専門委員

特にございません。この剤は結構だと思います。

○ 鈴木座長

柳井先生、よろしゅうございますか。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

吉田先生、よろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうしますと、ここで提案があったように、2世代の混餌で得られている NOAEL が最も低くて、4.0 mg/kg 体重/日ということでございますから、安全性係数 100 で除して、0.04 mg/kg 体重/日を ADI として報告をしたいと思います。どうもありがとうございました。

これで食品健康影響評価については終わるんですが、議題がもう一つ残っております。事務局の方から御説明をいただければと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、その他の議題といたしまして、ポジティブリスト制度関連農薬等の評価資料についてということで、資料 6 を御用意させていただきましたので、御覧ください。

今般、厚生労働省から照会がございまして、照会文書を別添として付けさせていただきましたので、併せて御覧くださいませ。

照会の内容は、ポジティブリスト制度に基づく評価の際に我々が使わせていただいている海外の評価書の扱いについてでございます。

資料 6 の「2. 照会内容」を御覧いただきますと、海外の基準を基に暫定基準を設定するときに、その基準を参照した相手の国から評価書をいただいて、それを参考にしながら我々の ADI を決めているんですが、その基準を参照している相手の国において、基準値が削除されてしまって、登録が失効してしまっているというような事態がぽつぽつと表れ始めている。

海外に行って評価書をくださいと言ったら、その国ではオリジナルの評価書がなくて、JMPR のレポートを基に ADI をその国として決めておりましたというようなことがあって、オリジナルのレポートがない、こういうようなことがだんだん明らかになってきて、海外の評価書の入手が困難な場合が出てまいりました。こういうときに提出を省略することができかどうかというのが照会内容でございます。

我々としてしましては、これまで同様、厚生労働省には海外の評価書の入手には御尽力いただきたいと思っているんですが、海外の評価書の入手が困難な場合、今回お示ししましたような場合にはケース・バイ・ケースで、どうしても困難な場合にあっては、必ずしも海外評価書すべてが必要ではないというようなことで、お認めいただきたいと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

今、事務局から説明があったように、必ずしもすべて海外評価書がそろうわけではないという事態があるようでございます。そういったような場合、少なくとも海外評価書と同等あるいはそれ以上の内容を持つような、つまり抄録みたいなものがあるというときには、海外評価書を用いなくてもいいのではないかと。また実際にはないよというようなところで無理やり出せとって、それは出てこないでしょうから、しょうがないかなと思っているんです。

これについても御意見を伺いたいと思います。小澤先生。

○ 小澤専門委員

これは今、御紹介いただいたとおりで仕方がない。抄録が最低条件ということでいいのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

柳井先生。

○ 柳井専門委員

そういう意味では、小澤先生のおっしゃるとおりだと思います。特に別の意見はありません。

○ 鈴木座長

吉田先生。

○ 吉田専門委員

1点確認させていただいたのですが、海外の評価書はないけれども、日本の抄録は。

○ 都築課長補佐

これは日本の抄録もない、海外の抄録もないというと、どこにも使っている国がないということですので、そういう剤は存在しないという前提でお伺いしています。

○ 鈴木座長

日本の抄録はあるけれども、ここに書いてあるような事情以外にも、状況によると海外の評価書が入手がなかなか困難である。そういったような場合にはどうしますか。状況によるというような話で、やはり国内の資料として抄録というのがあれば、その時々状況によってケース・バイ・ケースでということをしてもいいんですか。

最初のときの約束が、海外のものがあれば、権威のあるところの評価書があればという話でいろいろしていたんですけれども、これは今後の話にしましょうか。

○ 都築課長補佐

これは場合によっては日本の農薬抄録がなくて、アメリカはあるけれどもニュージーランドがないといった場合もございますので、必ずしも農薬抄録が絶対にあるということではございません。

○ 鈴木座長

今のような状況にもあるということなのですが、御意見は何かありますか。結構複雑ですね。海外の評価書を見せていただく場合、サマリー的なものにとどまっている場合があると、これは困るなと思うんです。その問題をどうするかということに尽きるのではないのでしょうか。

○ 都築課長補佐

サマリーしかなくて評価が難しい場合には、当該国にお願いして、より詳しい資料をいただくというような形で対応したいと思います。

○ 鈴木座長

それは内閣府の方でそういうふうにするのではなくて、とりあえず農林水産省なり厚生

労働省の方を通じてということですね。

○ 都築課長補佐

基本的にはそうです。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。状況が非常に複雑なようで、とりあえず今回、向こうから来ている話は、基準参照国の基準値がなくなっているとか、あるいは実はその国で独自の評価書がなく、JMPR などの評価書を使っていたというときには、これはなくてもしょうがないです。これは認めてよろしいかと思います。

御同意いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。一応今後のところも基本的にはケース・バイ・ケースで考えて、評価に足りるような書類があれば、海外評価書は必ずしもなくても審議できるという形で対応していきたいと思います。

それでは、事務局の方から何かありますか。

○ 都築課長補佐

今後の調査会の開催予定を御紹介させていただきたいと思います。

本日この後、隣の中会議室で、第 17 回総合評価第二部会。

11 月 12 日月曜日に、第 9 回確認評価第三部会。

11 月 26 日に、第 9 回確認評価第二部会。

11 月 30 日に、第 11 回確認評価第一部会。

12 月 5 日に、第 18 回総合評価第一部会の開催を予定しております。

なお、次回の幹事会につきましては、12 月 5 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。

それでは、本日の第 31 回「農薬専門調査会幹事会」を終了させていただきます。