

食品安全委員会農薬専門調査会 幹事会 第 33 回 会合 議事録

1. 日時 平成 19 年 12 月 19 日（水） 14:00～14:33

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

- (1) 農薬（カフェンストロール及びメフェナセット）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、林専門委員、柳井専門委員

（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）

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 33 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 カフェンストロール農薬評価書（案）

資料 3 メフェナセット農薬評価書（案）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ただいまから第 33 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

本日は 3 名の専門委員に御出席いただいております。

更に食品安全委員会から 3 名の委員に御出席いただいております。

○ 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「第 33 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要」、

資料 2 として「カフェンストロール農薬評価書（案）」、

資料 3 として「メフェナセット農薬評価書（案）」を配付しておりますので、御確認願います。

○ 鈴木座長

資料はお手元におそろいでしょうか。

それでは、議題 1 の「（農薬カフェンストロール及びメフェナセット）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、資料 2 に基づきまして、「カフェンストロール」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。

まず 3 ページに「審議の経緯」が書いてあります。清涼飲料水関連と魚介類の残留基準設定関連ということで分けて書かせていただいております。

「カフェンストロール」につきましては、平成 15 年 7 月 1 日に清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価に関する意見聴取がなされております。

併せて、平成 19 年 8 月 6 日付けで厚生労働大臣より魚介類に対する残留農薬基準に関する意見聴取がなされておりました。審議を行いました結果、第 15 回総合評価第二部会において、ADI が決定いたしました。

6 ページ「カフェンストロール」は「6. 構造式」に書いてあるような構造を持っております除草剤でございます。トリアゾール環を有しております。それから、ジエチルカルバモイル基を有しております。こういった特徴から、後ほどコリンエステラーゼの阻害とか、

トリアゾールに由来すると思われる血液系への影響が見て取れます。

7 ページには表 1 がございまして、「血漿中の放射能濃度推移」なのですが、 $T_{1/2}$ の時間、 α 相と β 相があって二相性の減衰を示しているのですが、 $T_{1/2\beta}$ にしても非常に短いということで、排泄が非常に速やかであるということが、こちらからもおわかりいただけるかと思えます。

「主要組織における残留放射能濃度」が表 2 に書いてありまして、主に消化管、血漿、血液、肝臓といったようなところに分布するという傾向が見て取れます。

9 ページに「胎児移行性（ラット）」というところも調べられているのですが、胎児への移行は低いと考えられております。

それから、イヌについても動物代謝の試験が行われております。こちらはラットと若干違ひまして、排泄経路は、糞がメインであったということが書いてあります。

以上、動物代謝なのですが、動物体内での主要代謝経路はジエチルカルバモイル基が取れる。そして B という代謝物が生成する。こういったものがメインの代謝経路でございました。

10 ページ以降、水稻を用いた植物体内運命試験が行われております。

(1) はポットで栽培した水稻でございまして、11 ページの (2) の方が水耕液で栽培したものでございます。

いずれも吸収されました「カフェンストロール」はほとんど根に局在しておりまして、穂、それから玄米の方には余り移動しないということがわかります。

それから、親化合物がメインなのですが、11 ページの (2) で中ほどを御覧いただくと、代謝物 B というのも親化合物の何%か、非常に低い割合なのですが、生成するというところで、メインの代謝経路は植物についても、親化合物からジエチルカルバモイル基が取れて B というものが生成するというのがメインの代謝経路になっております。

3 以降は環境中での運命試験がございまして。土壌中、水中ともに比較的早く分解が進んでいくということがわかります。ただ、13 ページの下を御覧いただきますと、水中運命試験、加水分解試験なのですが、アルカリ側では比較的早く分解が進むのですが、中性の条件では半減期が非常に長い。13 ページの下から 2 行目、中性だと 679 日という長い半減期になっております。

15 ページの土壌残留試験は、畑地土壌と湛水土壌で行われております。こちらはいずれもカフェンストロール自体は半減期は非常に短いのですが、代謝物 B を加えますと若干長くなるということが見て取れます。

15 ページの下「6. 作物等残留試験」で、「(2) 魚介類における最大推定残留値」というのがございます。これはもともと親化合物だけに注目していたんですが、部会での審議を終えた以降に、カフェンストロールと代謝物 B を含めました魚介類における濃縮試験の結果のデータが手に入りまして、そちらを見ますと、植物体内では代謝物 B というのは最終的な玄米からほとんど検出されないのので、考慮してなかったんですが、魚介類中からは 1 割程度代謝物 B が検出されるというデータがございましたので、こちらの魚介類における暴露の推定に当たりましては、代謝物 B も含めた試算を行っております。

16 ページの上から 4 行目を御覧いただきますと、カフェンストロール及び代謝物 B の水産 PEC は 0.18 ppb、BCF、生物濃縮係数は 148 という数字を使って試算をいたしましたところ、最大推定残留値は 0.13 ppm となりました。

これについて幹事会の先生、それから総合評価第二部会の先生方にお伺いたしましたところ、多くの先生からこの書きぶりで構わないというお答えをいただいております。

それから、表 6 にカフェンストロール及び代謝物 B の推定摂取量が計算してあります。これは後ほどお示しいただいた ADI と比較して十分に低い値であるということが言えます。

それから「7. 一般薬理試験」、コリンエステラーゼ活性阻害があるかどうかなんですが、中枢神経系の Irwin 法で若干影響が出ております。それ以外は睡眠時間の延長等は見られるんですが、余り大きい影響は出ておりません。

「表 8. 急性毒性試験」なんですが、数字が十分大きいということで急性毒性は問題ないだろうというふうに言えると思います。

代謝物の急性毒性が 18 ページの表 9 に載っております。代謝物 B の急性毒性を御覧いただきますと、親化合物に比べて LD₅₀ の値が小さいということで、親に比べて若干毒性が強いということが言えるかと思えます。しかしながら、普通物相当の毒性ですので、それほどひどい毒性ということではないかと思えます。

「(2) 急性遅発性神経毒性試験」が行われておりますが、急性遅発性神経毒性は認められませんでした。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」なんですが、眼に対してごく軽度の刺激性が認められた以外影響はございませんでした。

「10. 亜急性毒性試験」が行われております。

ラット、マウス、イヌで行われているんですが、特徴的なのは赤血球のコリンエステラーゼ活性の低下が見られたということ。

それから、トリアゾール環があるからか、赤血球の減少等が幾つか見られております。ラットの雌、イヌの雄については、最も低い用量で影響が出ておりますので、NOAELが取れなかったという結果になっております。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

まずイヌですが、肝臓への影響、それから雌については赤血球への影響等が見られております。

それから、ラットの慢性毒性／発がん性併合試験ですが、体重増加抑制等が見られましたが、発がん性は認められませんでした。

「(3) 18ヶ月間発がん性試験(マウス)」ですが、赤血球のコリンエステラーゼ活性の低下は認められましたが、発がん性は認められませんでした。

「12. 生殖発生毒性試験」にまいります。

表20を御覧いただきますと、特徴的な影響といたしまして、空腸粘膜乳白色化等と併せて、生殖器への影響が見られております。すなわち雄で肛門生殖器間距離短縮。雌では生殖結節・膣口間距離短縮といったようなことです。

これについて専門の先生に御検討いただいたんですが、明瞭な閾値が存在するだろうということで、最終的にNOAELは取れているというふうに御判断をいただいております。

繁殖への影響というのは、4日間生存率が低下しているもので、繁殖能への影響については、NOAELがあるということです。

24ページ「(2) 発生毒性試験」はラットとウサギで行われておりまして、いずれも催奇形性は認められませんでした。ラットについては母動物で影響が見られております。

それから、ウサギに関しましては、母動物で流産、死亡等が認められました。

「13. 遺伝毒性試験」では、親化合物、代謝物、原体混在物、ともに遺伝毒性は問題ないということになっております。

「14. その他の毒性試験」で、コリンエステラーゼ活性阻害の検討が行われているんですが、やはりコリンエステラーゼ活性の阻害が見られる。しかしながら、既存のコリンエステラーゼ活性阻害を有する剤と比較したところ、非常に弱いというまとめになります。

以上を踏まえまして、食品健康影響評価でございますが、29ページに一覧表がございます。御覧いただいてわかるとおり、ラットの90日間亜急性毒性試験、雌でNOAELが取れておりませんが、より長期の試験で非常に低いところでNOAELが取れております。

それから、イヌについても、90日間の亜急性毒性試験は雄でNOAELが取れてないん

ですが、1年間の慢性毒性試験ではしっかり NOAEL が取れているということで、全体を網羅する毒性はそろっているんだらうという御判断をいただいております。

この中で最も低い NOAEL がイヌを用いました1年間慢性毒性試験の 0.3 mg/kg 体重/日でしたので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.003 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量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。

一応部会の審議の後、今日の会議にかかるまでの段階で、実は代謝物 B を暴露評価対象化合物にするかどうかということで、データも得られたし、部会の先生方と幹事会の先生方にお渡しした上で、これは加えた方がいいだらうという結論になってきたので、評価書の方をそう書き換えましたという説明があったんですが、この点についてはいかがでしょうか。林専門委員から何かありますか。

○ 林専門委員

評価に十分耐え得るデータが出てきましたので、これを使うというのは当然かと思えます。したがって、このままでいいと思います。

○ 鈴木座長

柳井専門委員どうですか。

○ 柳井専門委員

林専門委員と同意見です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

そうすると、ここの点で水産物の方に特にカフェンストロールの親化合物と代謝物 B を暴露評価対象化合物にするという形で上の方に上げていきたいと思えます。

る説明がございましたように、急性毒性のところもやってありますし、特に毒性との関連で見たときに問題が生ずるようなことはなさそうでございます。

○ 都築課長補佐

確認なんですけど、代謝物 B を加えるのは、水産物に関してということで、農産物に関しては、B も親化合物も全然検出されておられませんので、農産物については、カフェンストロールを親化合物のみで、魚介類については代謝物 B もそれに加えてという形がいいかと思うんです。

○ 鈴木座長

今、事務局の方よりありましたように、農産物の方ではもともと非常に低い検出限界以下の話のことでありますし、結論も農作物については、親化合物のみという話になっておりますので、代謝物 B がつけ加えられるのは魚介類についてのみということでございます。よろしゅうございますね。

その他の点では、幾つかあるんですが、一応部会の方で確認されている話が踏襲されているので、問題はないかと思えます。

一応念のためにということで、ラットの 2 世代繁殖で認められてきた毒性試験の結果、高用量のところでは雄・雌ともに生殖器と肛門、もしくは膣の間が短縮するという話。それから、雌に珍しく尿道下裂が出るという話がありまして、ちょっと議論になったんですが、基本的にはこれらについてはよくわからない。雄でこういう変化が出てくる場合には割にメカニズムは知られているがという話になりまして、どうするかという話はあったんですが、データを見るに非常に明白な閾値があるということで、この形で ADI を設定してよいのではないかということになったんですが、その点に関してもし御意見があれば、林専門委員何かございますか。

○ 林専門委員

特にありません。

○ 鈴木座長

今のお話でよろしいですか。柳井専門委員、よろしゅうございますか。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

それからコリンエステラーゼに関しても、カルバモイル基があるところから、一般毒性試験のところでも若干下がるということはあるんですが、有機リン系とカーバメイト系のものを対象として計ってみますと、さほど大きな変化ではないということも確認されているようでございます。

したがって、発がん性もないということから、安全係数を 100 として、最も低い NOAEL に基づいて決めればよいかということになったんですが、今、事務局から説明があったように、例えばラットとかイヌなどで短期間の毒性について、NOAEL が求められていないものがある。しかし、それらはより長期間の毒性のところを見ていきますと、より低

用量のところでは安全性が担保されているということから、問題はなかろうとなっております。

この点についても、問題はございませんね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。

そうしますと、ここでは部会の結論を採用しまして、イヌの1年間のカプセル経口による慢性毒性試験の0.3 mg/kg 体重/日をADI設定の根拠のNOAELとしまして、安全係数100で除して0.003 mg/kg 体重/日にして、親委員会の方へ送ろうと思います。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

○ 柳井専門委員

24ページの「13. 遺伝毒性」の上から2行目の「チャイニーズハムスター肺由来の繊維細胞」の「織」を直した方がいいかと思います。

○ 鈴木座長

ラインの方の「線」ですね。事務局の方でその辺は最終的によろしく願います。

ほかにもございますか。言葉の他、その他のところではありませんか。

特にないようでございますので、これで「カフェンストロール」の審議については終わりたいと思います。

引き続き「メフェナセット」の方に移りたいと思います。事務局の方から説明をお願いいたします。

○ 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及び参考資料も御覧ください。

「メフェナセット」については、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている剤でございます。

3ページを開いていただきますと、先ほどの「カフェンストロール」と同様に、清涼飲料水関連と魚介類の残留基準設定関連で分けて書かせていただいております。

第16回総合評価第二部会においてADIを設定いただきました。

6 ページ「メフェナセット」は「6. 構造式」に書かれてあるような構造式を持つ酸アミド系の除草剤でございます。

これも先ほどの「カフェンストロール」と同様に、超長鎖脂肪酸の生合成阻害というメカニズムを有しております。

7 ページに「(1) 薬物動態」が書いてあります。特徴的なのが表 1 にございますように、赤血球各群における半減期、 β 相が非常に長いということで、赤血球に結合しているということを示唆するようなデータが出ております。

排泄は尿中排泄がほとんどであるということで、体内分布も 8 ページの表 2 に書いてありますように、腎臓、肺、肝臓といった形で血が多く含まれるような臓器で高くなっております。

9 ページに「2. 植物体内運命試験」がございます。水稻を用いて行われております。玄米中への移行は比較的低いというデータが出ております。主要な代謝物経路はアミド結合の加水分解が起きております。

環境中の運命でございます。好氣的、あるいは湛水土壤中での運命試験が行われております。

推定半減期が 13 ページに行きまして、上の方に書いてあります。

推定半減期は好氣的的条件下で約 18 日、嫌氣的条件下で約 9 日。いずれにいたしましても、土壤中ですぐに分解が進んでいくということがわかるかと思えます。

それから、水中運命試験でございます。

こちらは pH が低いところでは比較的短時間で分解が進みますが、中性付近では半減期が非常に長いということがデータとして出ております。

また、pH が高くなると、時間が短くなるということでございます。

それから、土壌残留試験が 15 ページの表 3 にございます。

圃場試験のデータでは比較的短期間で消失していくということがデータとして示されておきます。

それから、作物残留試験が行われております。水稻を用いた試験では、メフェナセット、代謝物ともに定量限界未満でございました。

それから魚介類における推定半減期ですが、水産 PEC が 1.3 ppb、BCF は計算値で 116 という数字でございます。

魚介類における最大推定残留値は 0.75 ppm ということでございました。

食品中より摂取されるメフェナセットの推定摂取量が表 5 に示されておまして、これ

も ADI に比較して十分に低い値であるということがわかります。

それから「7. 後作物残留試験」を行っております。だいこん、なす、トマト等を使って行われているんですが、いずれも可食部において放射能は検出されませんでした。

それから、一般薬理試験が 17 ページ表 6 に示されておまして、多くの試験で影響なしということでした。

急性毒性試験が表 7 にございまして、これも十分に大きい値が並んでいるので、急性毒性は問題ないと言えるかと思えます。

19 ページ表 8 に代謝物の急性毒性も示されておりますが、こちらも問題ないということが言えるかと思えます。

11 番以降に亜急性毒性試験が示されております。

こちらは先ほど代謝のところで見られました赤血球への結合を示唆するということがございまして、この影響から、血液系の影響がさまざまな動物で共通して見られております。

全部で 7 種類ありまして、24 ページまで亜急性毒性試験が続いておりますが、いずれも血液系の影響ということで共通していると言えるかと思えます。

ここで部会の方で若干議論がございましたのが、メトヘモグロビンが比較的低用量から増加しているということで、どこから毒性と取るべきかというところで若干議論がございました。

22 ページの表 15 と表 16 の間に文章で書かせていただいているんですが、200 ppm 投与群雌雄で観察された脾暗赤色化及び同群雌で認められたメトヘモグロビン増加は、投与に関連する影響と考えられたんですが、血液学的な検査とか、臓器重量、それから病理組織学的検査では、これらに関連する変化が認められなかったということで、悪影響とは考えなかったということでまとめを書かしていただいております。

それから、24 ページ以降、慢性毒性及び発がん性試験を御説明いたします。

まず 25 ページの表 21 を御覧いただきますと、やはり血液系の影響が出ております。それから、6 か月間のマウスの試験も血液系の影響ということが言えるかと思えます。

それから、イヌの慢性毒性試験でも、高用量で赤血球の減少等が見られております。

いずれも血液系の影響は見られたんですが、発がん性等は認められておりません。

28 ページ「13. 生殖発生毒性試験」でございます。

29 ページの表 31 を御覧いただきますと、体重増加抑制等が認められております。繁殖能に対する影響は認められませんでした。

それから、発生毒性試験がラットとウサギで行われておまして、いずれも催奇形性は

認められておりません。

遺伝毒性試験でございます。親化合物、代謝物ともにすべて陰性ということでございました。

31 ページ以降、血液学的所見に関するメカニズム試験が行われております。

以上を踏まえまして、33 ページ、34 ページでございます無毒性量、最小毒性量の一覧表を御覧いただきますと、この中の NOAEL で最も低かったのは、ラットの 2 世代繁殖試験で得られました 0.7 mg/kg 体重/日でございますので、安全係数 100 で除した 0.007 mg/kg 体重/日を ADI 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。

全体としてながめますに、血球に対してなぜか非常によくくっ付いてしまって、そのことが長期間に及ぶと血液系のところ、赤血球系のところでいろいろな悪影響が出てくる。メトヘモグロビンについても、これは後ほどそれぞれの比較試験などをやって、そんなにもものすごく強いものではないといったようなことが出されているんですが、特徴はそういうことのように、比較的わかりやすいのかなとは思いますが。

今、事務局の方から一応経過の御説明があったんですが、委員、専門委員の方々に御質問その他ございましたら、出していただきたいと思っております。

林専門委員どうですか。

○ 林専門委員

特にコメントはありません。ただ、先ほど柳井専門委員がおっしゃったように、30 ページの遺伝毒性試験の 2 行目の「繊維細胞」の「織」の字を先ほどと同じように修正しておいていただければと思います。表 32 の中にも同じように「織」が使われていますので、お願いします。

○ 鈴木座長

柳井専門委員、何かありますか。

○ 柳井専門委員

28 ページの表 29 のところの用語の件なんですが「メサングウム」というのは糸球体の領域でメサングウム細胞、あるいはメサングウム領域と言うんですが、どちらかがわからないという点。

あと、「肥厚」というよりも、増加というか、メサングウム細胞でしたら増殖という方

がいいのかなと思います。肥厚の場合は基底膜の場合に使うんですが、その辺の用語を整理していただきたいということです。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。これも修正していただきたいと思います。増加もしくは増殖、どちらでもいいですか。

○ 柳井専門委員

メサングウム細胞ですと増殖です。メサングウム領域ですと増加です。原本がどういう形で出ているのか。細胞なのか領域なのか、どちらかわからないものですから。

○ 鈴木座長

事務局の方で確認をしていただいて、どちらか読み取れる部分があると思います。その辺で病理の担当の方とも相談をして、適切な方に修正してください。

そのほかのところ、特に問題になるようなところはない。この部会のところでもきちんと論議をされて得た結論だと思うので、ADIの設定に移りたいと思いますが、よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

そうしますと、これも先ほど事務局から説明があったとおりなんですが、ラットの2世代の混餌のところ得られている0.7が一番低いNOAELになりますので、これも問題ないと思いますが、安全係数100で除しまして、0.007 mg/kg 体重/日というのがADIになるかと思っています。このように設定した上で親委員会の方に送ろうと思いますが、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、今の数値をもって親委員会の方に送ることにしたいと思います。

事務局の方から、そのほかについて何かございましたら、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させていただきます。

本日この後、隣の中会議室で第10回確認評価第三部会を、1月18日に第18回総合評価第二部会、1月25日に第11回確認評価第一部会を予定しております。

次回の本幹事会につきましては、1月18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。

本年はどうやらこの後行われる確認評価第三部会をもちまして終わりということだと思
います。どうも本当にありがとうございました。

ほかにないようでしたら、本日のこの会議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。