

# 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

## 第 35 回会合議事録

1. 日時 平成 20 年 2 月 15 日（金） 14:00～14:29

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) 農薬（インドキサカルブ、エチプロール、クロチアニジン及びチアメトキサム）  
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、林専門委員、西川専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(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、渡邊評価専門官

5. 配布資料

資料 1 第 35 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 インドキサカルブ農薬評価書（案）

資料 3 エチプロール農薬評価書（案）

資料 4 クロチアニジン農薬評価書（案）

資料 5 チアメトキサム農薬評価書（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 35 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 4 名の委員が出席されています。

○ 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をお願いいたします。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 35 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要」。

資料 2 として「インドキサカルブ農薬評価書（案）」。

資料 3 として「エチプロール農薬評価書（案）」。

資料 4 として「クロチアニジン農薬評価書（案）」。

資料 5 として「チアメトキサム農薬評価書（案）」を配付しておりますので、御確認願います。

また、先生方のお手元に「食品による薬物中毒事案について（第 15 報 08/02/14）」ということで、今般、中国産冷凍ギョウザを食べて有機リン系の中毒事故が起きておりますので、最近の経緯までをとりまとめた資料をお配りしておりますので、後ほど御覧ください。

この件に関連いたしまして、ギョウザからも検出されているメタミドホスの食品健康影響評価が厚生労働省から依頼されておまして、昨日、食品安全委員会で諮問に関する説明がありました。準備が整い次第、農薬専門調査会での審議をお願いしたいと考えております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

早速、議題に入らせていただきます。

議題（1）は農薬インドキサカルブ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、御説明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。これまでの「審議の経緯」が書かれております。

インドキサカルブにつきましては、2001 年 4 月に、ラセミ体という 2 つの光学異性体が等量混合されたもので初回の農薬登録がされております。

今般、このうちの *S* 体の比率を高めた原体について、農薬取締法に基づく新規農薬登録申請がされておまして、平成 17 年 11 月 8 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。

また、本剤につきましては、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まして、この点につきましても、平成 18 年 7 月 18 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。

審議いただきまして、第 18 回総合評価第二部会において ADI が決定いたしました。

それでは、6 ページを開いていただけますでしょうか。

インドキサカルブというものをここの評価書の中でどう読んでいくかですけれども、インドキサカルブとただ呼ぶ場合には、異性体比率 *S* 体のものが 75、*R* 体の 25、今回新規で申請が上がっているものを指すこととさせていただきます。

この評価書中でインドキサカルブ MP 書いてあるものは、ラセミ体を指すとお考えください。

本剤は殺虫剤でございます。ナトリウムイオンチャンネルに作用いたしまして、神経を麻痺させるというものでございます。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。この剤の血中動態は 8 ページの表 2 に書いてあるとおりでございます。約 8 時間で  $T_{max}$  に達して、 $T_{1/2}$  は比較的長いということが言えるかと思えます。

主に分布する臓器は、脂肪、肝臓、副腎といったようなところでございます。

代謝物といたしましては、代謝物 II、III といったところが多いです。代謝物としてオキシダント化合物が出まして、最終的にオキシダント化合物、代謝物 17 というものが血液毒性を引き起こすと言われております。

「2. 植物体内運命試験」は、ワタとレタスとブドウ、トマトを用いて行われているんですけれども、大部分は植物体の表面にとどまって、内部には移行しないということがわ

かっております。

また、植物体では検出されるものはほとんどが親化合物です。土壌中では比較的速やかに分解が進んでいきます。

水中では、pHに依存して分解性が変わります、酸性ではほとんど分解しないのですが、アルカリでは速やかに分解いたします。

水中光分解では、水中で光を当てますと、比較的速やかに分解することがわかっております。

18 ページの表 6 に「土壌残留試験成績（推定半減期）」があるんですけども、土壌中では比較的速やかに分解していく、残留しないということが言えると思います。

「7. 一般薬理試験」は、高用量投与いたしますと、睡眠時間の延長ですとか体重減少等の影響が出るんですけども、骨格筋等への影響はほとんどございません。

「(1) 急性毒性試験」は、ラットを用いた試験では、急性毒性は弱いということが言えると思います。

「(2) 急性神経毒性試験（ラット）」もかなり高用量を投与しないと神経毒性が現れないということがわかっております。

「10. 亜急性毒性試験」のところから、血液系への影響が出てまいります。比較的低い用量で赤血球の減少等が観察されております。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」もイヌ、ラット等で血液系への影響、高用量側で体重増加抑制等が観察されます。

マウスで心筋の壊死が観察されるんですが、病因は不明なんですけれども、交感神経の過剰反応で心筋にカテコールアミンが放出された結果、同様の所見が生ずることが報告されております。

繁殖能への影響、発生毒性というものは観察されておられません。

以上を踏まえまして、33～34 ページを御覧いただきたいんですけども、このうち一番低いのは、ラットの 90 日間亜急性神経毒性試験で得られました 0.569 なんですけれども、より長期の 1.04 というのがラットの NOAEL に近い値であろうと考察いただきました。

一方、イヌについては、1.1 というのがより長期で得られた値ですので、イヌについてはこちらの 1.1 が NOAEL に近いだろう。ラットの 1.04 とイヌの 1.1 を比べまして、ラットの 1.04 の方を ADI の設定根拠の NOAEL とさせていただきます。

先生方に御議論いただいたんですけども、この長期の試験がインドキサカルブ MP を用いて行われているんですが、インドキサカルブとインドキサカルブ MP の毒性の同等性

が完全に証明されていないという判断から、安全係数を 200 としていただきました。

結果として、ADI は 0.0052 mg/kg 体重/日ということで設定いただいております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

今、説明いただいたような状況なんですけれども、どなたか御異論のある方、あるいは追加発言等ございましたら、お願いします。

これは小澤先生のところの部会ですね。

○ 小澤専門委員

そうです。今の御説明で特に問題はないと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

林先生、西川先生、いかがですか。

○ 林専門委員

特に追加のコメントはありません。

○ 西川専門委員

1つだけ。安全係数 200 ということですが、今後もこういう方針で安全係数を決めていくのでしょうか。つまり、被験物質が本来の剤ではない、類似物質を使用した試験を参考にして決める場合には。

もう一つ、安全係数 200 を適用した剤というのは今までにあったのでしょうか。

○ 鈴木座長

まずどうして 200 になっていったかの話のところ、これは今後もという話のところなんですけれども、これは同等性の試験というものが最初に出されてきていまして、それについて結構長い時間を費やしました。

正直に言いますと、最初に提出されたデータが非常に混乱を招くような話だったので、もう一度ちゃんと整理をしてもらって、なるほどというところまでくるにはきたんです。ただ、非常にややこしい剤でして、短期間の毒性のところと、亜急性ぐらいからなんですけれども長期間の毒性のところ、毒性に関わっているものは若干違っているらしい。

先ほども補佐から説明がありましたけれども、長期間の方はどうもオキシダントが形成されるような話から毒性の問題になるだろうということで、提出された同等性の試験はそれなりに根拠があるように見えたんですけれども、実は長期間の毒性のところはインドキ

サカルブそのものでやってあるわけではないので、若干疑問だとする意見が出されました。

今回に限っては、いわゆるデータギャップ的なものを考えて2倍の安全係数ではなくて、不確定係数的な考え方をよしとした。第二部会ではそういう議論だったように思います。

○ 小澤専門委員

そのとおりでございます。もう一つ、試験を行ったときの溶媒の問題がありました。

その2つを総合して考えまして、異性対比75対25に対してMPが50対50ということ、2倍のマージンをとっておきましょうという議論になったということです。

○ 鈴木座長 一般論として、いつもというわけではなくて、ケース・バイ・ケースで考えるべき性格のものだろうと思いますが、それでよろしいですか。

○ 西川専門委員

いいと思います。

あと、こういう事例は今までにあったのでしょうか。

○ 鈴木座長

この委員会になってからはまだなかったように思うんですけども、事務局どうでしたか。

○ 都築課長補佐

なかったと記憶しています。

○ 鈴木座長

ほかに御意見がなければ、安全係数200としてADIを定めるという形で、上の委員会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。

引き続き、エチプロールをお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料3に基づきまして、エチプロールの御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。

まず3ページを開いていただけますでしょうか。

エチプロールにつきましては、過去に一度農薬専門調査会で御審議をいただいております。平成16年7月22日に厚生労働大臣あて食品健康影響評価結果を通知しております。

その後、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まして、また

魚介類に対する残留農薬基準設定の依頼がなされまして、平成 19 年 12 月 4 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされました。

御審議いただきまして、2007 年 12 月 14 日の第 12 回確認評価第一部会において ADI が決定いたしました。

通常、単なる適用拡大のものは幹事会だけで御審議いただくんですが、今回の剤につきましては、水稻の代謝試験データ、乳汁への移行試験データが提出されましたので、部会で先生方に御覧いただいたという経緯がございます。

15 ページを御覧いただけますでしょうか。今回、追加されておりますのが、りんご、茶、大豆、えだまめでございます。併せて (2) のところで魚介類についての最大推定値が計算されておりまして、エチプロールの PEC は  $1.7 \mu\text{g/L}$ 、BCF は 10.2、魚介類における最大推定残留値は  $0.087 \text{ mg/kg}$  でした。

これを用いまして、推定摂取量を試算した結果が 16 ページの表 4 でございます。この結果は、ADI に比べて十分低いということが言えるかと思えます。

以上です。

○ 鈴木座長

したがって、ADI 自体は変更なしということですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

以上のような経緯でございます。

御意見等々ございますでしょうか。小澤先生からお願いします。

○ 小澤専門委員

これはこれで結構だと思います。

○ 鈴木座長

林先生お願いします。

○ 林専門委員

結構でございます。

○ 鈴木座長

西川先生お願いします。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

ADIは従前どおりということで、上の委員会に上げることにさせていただきます。

どうもありがとうございました。

それでは、次はクロチアニジンをお願いします。

○ 都築課長補佐

できましたら、クロチアニジンとチアメトキサムを合わせて、同時に御説明させていただきたいと思います。

資料4と5、資料1を併せて御覧いただくとありがたいんですけども、今回、まずチアメトキサムのADIというのが、農薬専門調査会で4回の審議を経てようやく決定いたしました。

このチアメトキサムの作物登録というのが申請されたことに伴いまして、実はこのチアメトキサムが分解されると、クロチアニジンが結構な量できてまいります。ですので、チアメトキサムが国内で、今後新たに使われることになると、それに併せてクロチアニジンの基準値も一部修正しなくてはならないということで、チアメトキサムのADI設定に伴って、クロチアニジンについて、追加で基準修正の依頼がきております。

ということで、クロチアニジンの評価書の中身自体は変えておりません。これまで何回か農薬専門調査会で御審議いただいておりますので、その部分は変えておりませんが、チアメトキサムが評価されたことに伴って、基準値の修正があるので依頼があったとお考えください。

それでは、チアメトキサムの中身を中心に簡単に御説明させていただきます。

資料5の3ページを開いていただけますでしょうか。

チアメトキサムは、農薬取締法に基づく適用拡大申請がございまして、平成16年8月3日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされました。また、この剤につきましては、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ございまして、この点についても平成18年7月18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。

4回の審議を経まして、第15回総合評価第一部会でADIが決定しております。

6ページを開いていただけますでしょうか。

この剤はいわゆるネオニコチノイド系の殺虫剤でございまして、アセチルコリン受容体に対するアゴニスト作用があるということでございます。

「1. 動物体内運命試験（吸収・排泄・分布及び代謝）」でございましてけれども、経口

投与されましたチアメトキサムは、比較的速やかに体外に排泄されていくことがわかっておりまして、主な排泄経路は尿でございます。

尿試料から未変化体が 7~8 割程度検出されるんですが、併せて代謝物 B というのが 5~13% 程度検出されております。この代謝物 B というのがメジャーな代謝物なんですけれども、これがクロチアニジンに相当いたします。

8 ページを御覧いただきますと「2. 植物体内運命試験」がとうもろこし、水稻、なしを用いて行われております。いずれも、施用されましたチアメトキサムのオキサジアジン環が開裂して、いわゆるクロチアニジンが生成することが明らかになっております。

また、この剤の特徴といたしまして、浸透移行性がございます。作物中に吸収されて、一部にかかると全体的に殺虫成分が回っていくと言えるかと思えます。

10 ページの下の方に「3. 土壌中運命試験」がございます。

土壌中での半減期は、湛水土壌中では比較的短いんですが、畑土壌中では半減期が長いということがわかります。

12 ページの上の方に「(4) 土壌吸着試験」がございますけれども、土壌吸着性は低いと言えらると思えます。

「4. 水中運命試験」でございますが「(1) 加水分解試験」を御覧いただきますと、pH5 ではほとんど分解いたしません。pH7 で約 1,000 日、pH9 で 7~15 日ということで、アルカリでのみ分解が進むことがわかります。

また水中光分解は比較的短くて、数時間で分解していきます。ですので、水中では光が当たることによって、速やかに分解すると言えらると思えます。

「5. 土壌残留試験」でございますが、結果が表 3 に書かれておりますが、比較的土壌中での半減期は短いといつてよろしいかと思えます。

「6. 作物残留試験」が各種作物を用いて行われております。このうち、最大のものは荒茶の 9.78 でした。今回、申請された作物すべてに適用されたと仮定いたしまして、推定摂取量を試算した結果が表 4 でございます。これは後ほど決めていただいた ADI と比較して十分低いと言えらると思えます。

「8. 急性毒性試験」が表 6 にございます。経口投与いたしました SD ラットで LD<sub>50</sub> が 1,560 でございます。表 7 に代謝物 B すなわちクロチアニジンの LD<sub>50</sub> があって、親化合物より急性毒性が低いということが言えらると思えます。

「(2) 急性神経毒性」ですけれども、高用量になりますと、神経毒性が観察されております。

17 ページ以降「10. 亜急性毒性試験」が行われております。高用量側で血液系への影響等が観察されております。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」ですが、体重増加抑制、マウスでは顕著な肝細胞肥大、肝細胞へのさまざまな影響が観察されております。

またこれに伴ってかどうかわかりませんが、23 ページの表 21 を御覧いただきますと、肝細胞癌が高用量側で雌雄ともに観察されております。

12 以降、繁殖能、発生毒性が観察されておりました。結果として繁殖能への影響、催奇形性は認められておりません。

25 ページ、表 23 のところで「13. 遺伝毒性試験」が行われております。親化合物、代謝物 B ともに行われた試験の結果は陰性でございました。

「14. その他の試験」として、肝細胞の酵素誘導等の試験が行われておりました。薬物代謝酵素の誘導が観察されております。

また 26 ページの②のところで、BrdU の標識率の増加が認められております。

肝アポトーシスについても、高用量側で認められております。

酸化ストレスの影響に関する変化は見られませんでした。

一部、二世世代繁殖試験で精子の運動性の低下が観察されましたので、それに関する追加試験が 27 ページで行われているんですが、高用量側でも精子に対する影響は認められませんでした。

胸腺の影響も併せて調べられているんですが、影響は認められませんでした。

以上を踏まえまして、30 ページの表 26 を御覧いただきますと、この中で一番低い NOAEL はラットの 2 世代試験で得られました 1.84 mg/kg 体重/日でしたので、安全係数を 100 といたしまして、0.018 mg/kg 体重/日を ADI として設定いただきました。

なお、この規制対象化合物はチアメトキサムのみということになっているんですが、もしここでもしここでクロチアニジンの農薬登録がなければ、チアメトキサム及びクロチアニジン、代謝物 B を規制対象とするんですけれども、代謝物 B については別に規制値が定められてこちらでコントロールされますので、代謝物 B については規制対象とするということを書いておりません。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

基本的にはクロチアニジンの説明も終わったと考えさせていただきたいと思いますが、

どなたか御質問はありますか。

小澤先生からいきましょうか。

○ 小澤専門委員

細かいことなんですけれども、毒性的にはチアメトキサムの方が若干クロチアニジンに比べると強いということなんです。所見もチアメトキサムの方が幾つか出ていて、アポトーシスその他、肝毒性について検討されている。大体こういう理解でよろしいですか。

○ 鈴木座長

後ろの方は、特にマウスに関しての話です。そういうことでよいかと思います。

○ 小澤専門委員

ありがとうございました。

○ 鈴木座長

特に問題はないですね。

○ 小澤専門委員

問題はないです。

○ 鈴木座長

林先生、どうですか。

○ 林専門委員

内容的には特に問題ないと思います。

ただ、1つ、クロチアニジンの方で、今、御説明はなかったんですけども、遺伝毒性のところの書き方が今この時点で修正できるのであれば、しておいた方がいい。特に内容的にどうこうというわけではないんですけども、*in vitro*で染色体異常が多少見られているということなので、そのエンドポイントに対応する*in vivo*での試験である小核試験をまず持ってきて、十分考慮された試験で陰性であったということを書いて、プラス $\alpha$ としてDNAの損傷性もなかったということを書くという順序の方が、後で見返すときにもストーリー性としていいのではないかと思う。

内容的には特に問題ございません。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。その辺のところは変えられますね。

○ 都築課長補佐

対応させていただきます。

○ 鈴木座長

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

特にはないです。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

そうしますと、チアメトキサムでの ADI、関連して代謝物 B、すなわちクロチアニジンに関しての問題。これはいずれもここで御承認いただきましたので、2つ併せて上の方に送りたいと思います。

どうもありがとうございました。

そうしますと、この後は「(2) その他」です。

○ 都築課長補佐

今後の開催予定だけ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 19 回総合評価第二部会を開催。

来週に移りまして、2月19日に第11回確認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、今のところ3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。

ほかにはないようでしたら、これで本日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。