

食品安全委員会農薬専門調査会

幹事会 第 37 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 3 月 5 日（水） 14:00～14:34

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

（１）農薬（オリサストロビン、ジメトモルフ、ベンチアバリカルブイソプロピル及び
ベンフレセート）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、上路専門委員、林専門委員

（食品安全委員会委員）

長尾委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

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 37 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 オリサストロビン農薬評価書（案）

資料 3 ジメトモルフ農薬評価書（案）

資料 4 ベンチアバリカルブイソプロピル農薬評価書（案）

資料 5 ベンフレセート農薬評価書（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 37 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。

また食品安全委員会から、3 名の委員に出席いただいております。

○ 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、農薬専門調査会幹事会専門委員名簿。

資料 1 として「第 37 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要」。

資料 2 として「オリサストロビン農薬評価書（第 2 版）（案）」。

資料 3 として「ジメトモルフ農薬評価書（第 2 版）（案）」。

資料 4 として「ベンチアバリカルブイソプロピル農薬評価書（第 2 版）（案）」。

資料 5 として「ベンフレセート農薬評価書（案）」を配付しておりますので、御確認願います。

○ 鈴木座長

お手元に資料が滞りなく渡っておりますか。

まず、議題（1）の農薬オリサストロビ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、オリサストロビンについて御説明させていただきます。資料 2 と併せて、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きますと「審議の経緯」がございます。

オリサストロビンは、このたび魚介類に対する残留農薬基準設定に関して要請がございまして、2008 年 1 月 11 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされています。過去に一度農薬専門調査会で御審議いただいております、2005 年 12 月 8 日に食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価結果を通知しております。

それでは、内容について御説明させていただきます。

7 ページを開いていただきますと「6. 構造式」がございます。

一番下に「7. 開発の経緯」が書いてあって、アンダーラインを引かせていただきました。「今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されている」。

これを踏まえて記述を改めましたのは、13 ページでございます。

中ほどに「(2) 魚介類における最大推定残留値」の記述を加えています。オリサストロビンと代謝物 F001 の水産 PEC は $1.1 \mu\text{g/L}$ 、BCF は計算値で 20 と推定いたしまして、魚介類における最大推定残留値を 0.11 mg/kg としております。

これを踏まえまして、14 ページの上の表 4 に食品中から摂取されるオリサストロビンの推定摂取量を計算いたしました。いずれも ADI を十分下回る低い数字であることがわかっております。

変更点については以上なんですけれども、内容について、本日御欠席の西川先生からコメントをいただいております。オリサストロビンはラットとマウスの発がん性試験で、十二指腸に腫瘍が見られております。この点に関連して 2 点御指摘がございまして、1 つは十二指腸のがんということで、若干、珍しい腫瘍なので、考察を慎重に行っていただきたいということ。

それから、十二指腸の粘膜が肥厚しているという書き方があるんですけれども、上皮の過形成なのか、それも粘膜固有層全体が拡大しているのかがわかるように、もう少し丁寧に記載していただきたいという 2 点を御指摘いただいております。

ADI については、従来と変更しておりませんで、32 ページを御覧いただきますと、 0.052 mg/kg 体重/日を ADI と設定したということで書かせて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。

大筋においては、魚介類の話で問題があって提出されて、ADI の変更はないという形でいきそうなんです、西川先生からのコメントがございまして。十二指腸の腫瘍に関する問題なんですけれども、これは思い起こしてみるに、旧安評の時代からのコメントで数年かかってクリアーしてきた経過がありまして、最終的には十二指腸上皮の鉄吸収に関わる担体が抑制されるところにやっ行き着いて、更に当時マウスの担体のノックアウトで類似のがんができるということから、増殖系でどういう遺伝子が働いているとか、そこまではいかなかったんですけども、担体に影響があることで説明がつくという形で、この委員会では了承されたものであります。

非常にたくさんの回り道とも思われるような実験がたくさんあって、そこまでいったという形なので、表現をもう少し変えなければいけないと思うんですけども、そう大きな問題はないかと思います。

特に十二指腸粘膜壁肥厚という表現をどうするかということについては、もう一度メーカーなりに問い合わせをしていけばよいか、あるいはこのままでもいいのか。その辺のところをちょっとだけ議論していけばいいと思っているのですけれども、林先生、上路先生、その辺のところで御意見があればお願いします。

○ 林専門委員

この辺のところは専門ではないので、廣瀬先生などに聞くのがいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

上路先生、いかがですか。

○ 上路専門委員

私もこのところは素人ですので、御判断はお任せします。

○ 鈴木座長

廣瀬先生、何かありますか。

○ 廣瀬委員

この辺りはわかりにくいということで、以前、検討した覚えもあるんですけども、確かにこのままですと、粘膜上皮が過形成で肥厚しているのか、あるいは粘膜下層あるいは筋層が何らかの原因で厚くなっているかわかりにくいということもありますので、このところは粘膜に過形成があるのか、あるいは壁の肥厚かということがわかるように書いておいた方がいいと思います。

○ 鈴木座長

一応これは農薬学会誌のところに英文で投稿してくれて、そこに写真が載っていますので、その辺のところも参照しながら、先生にもお力添えをいただいて、もう一度修正したいと思います。

○ 廣瀬委員

過形成だったのではないかと思います。

○ 鈴木座長

写真を見れば、その辺りの判断はつくと思いますから、よろしく願いいたします。

もしそれ以上の話がなければ、この形で従来どおりの ADI でよろしいかと思います。設

定根拠はラット 2 年間の慢毒／発がん併合試験でして、NOAEL が 5.2 mg/kg 体重/日、安全係数 100 として、0.052 が ADI になるものでございます。

御了承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。

それでは、次にジメトモルフに移りたいと思います。事務局、よろしくお願いいたします。

○ 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 も御覧ください。

資料 3 の 3 ページを開いていただきますと、これまでの「審議の経緯」がございます。今回は第 2 版関係ということで、新たにみかんへの適用拡大申請がなされております。

それを踏まえて、中身で変更した点なんですけど、7 ページを開いていただきますと、上の方に「今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（みかん）がなされている」ということです。

これを踏まえて、12 ページですけれども「6. 作物残留試験」がございます。後で御覧いただきたいんですが、別紙 3 にみかんが書き加わっております。これを踏まえて推定摂取量が計算されております。

13 ページの上に行きますと、推定摂取量がございます。これは ADI を十分下回る数字であるということで、問題ないだろうと思われまして。ADI については、今回、特段毒性関係の資料は提出されておきませんので、前回と変更してありません。

以上です

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

みかんの適用拡大ということで、作残のデータが付いているだけであるということで、毒性はあまり関係ない。

このまま認めてよろしいかと思うんですが、林先生よろしいですか。

○ 林専門委員

特にコメントはありません。

○ 鈴木座長

上路先生はいかがでしょう。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

特段のコメントはないようでございますから、変更がないので、このままの形で認める形にしようと思います。

念のため 21 ページを見ますと、ラット 2 年間の発がん試験、混餌で得られた NOAEL 1.3 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を用いて、ADI としては 0.011 mg/kg 体重/日になります。

どうもありがとうございました。

引き続きまして、ベンチアバリカルブイソプロピルについてお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、御説明させていただきます。資料 4 と併せて、資料 1 も御覧ください。

資料 4 の 3 ページを開いていただきますと、これまでの「審議の経緯」が書かれています。この剤は 2003 年から始まって、2006 年末ごろにようやく ADI が決まったものがございます。

今回は、なす、キャベツ等への適用拡大申請がなされておまして、それを踏まえて書き直しております。

6 ページを開いていただきたいと思います。ベンチアバリカルブイソプロピルは殺菌剤なんですけれども、なす、キャベツ等に適用拡大申請が新たになされております。

これを踏まえまして、中身で変えたところがございます。14 ページを開いていただきますと「6. 作物残留試験」ということで、結果は別紙 3 を後で御覧いただきたいんですが、作物残留試験成績が新たに追記されておまして、今回、申請のあった、なす、キャベツ、ねぎ、ミニトマト、大豆、メロンを含むすべての作物に適用され、加工・調理による残留農薬の増減がないという仮定を下に推定摂取量を試算いたしますと、ADI を十分下回るといった結果になるかと思います。

この点については問題ないと思うんですけれども、西川先生からこの剤についても発がん性に関して御指摘をいただいております。ベンチアバリカルブイソプロピルは肝臓と甲状腺と子宮に腫瘍性の病変が出るんですけれども、そういった複数の臓器に発がん性があること、特に子宮発がんのメカニズムが不明であること、最小の NOAEL としたラットの

繁殖試験で LOAEL としてとっている所見が、恐らく肝発がんに関連すると思われる肝細胞肥大である。

以上 3 点から、不確実係数をもっと大きくしてもいいのではないかという御指摘をいただいております。その点を御議論いただいた上で、ADI を確認していただければと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

まず適用拡大に関してはデータも付いてきているし、その結果、ADI は変わらない。占有率も問題はないようなので、それはよいとします。

西川先生の論点の話を若干議論したいと思います。どこにがんが出るか云々の話のところは、20 ページ以降のところで、ラット、マウス話が出てきております。これについては、非常にたくさんのメカニズム試験が行われております。

肝臓に関する問題については、ラットでは 2 段階発がんイニシエーション試験、2 段階発がんプロモーション試験が行われておりますし、マウスでは薬物代謝酵素誘導能と肝細胞増殖確認試験が行われております。ラットでも同様に代謝酵素誘導の話がございます。これは 27 ページ以降にずっと出てきております。

更に増殖活性も調べられて、28 ページの⑥のところにあるように、肝脂質の過酸化の定量の話も行われております。

ラット、マウスの肝臓について、ほかに肝細胞の増殖試験というのは PCNA で確認されている。

甲状腺に関しては、UDP-GT の活性、TSH、T3、T4 などホルモンの測定が行われておりまして、これはラットについても同様のことが行われております。基本的には肝臓の UDP-GT の誘導のために甲状腺ホルモンの代謝が亢進して、その結果、下垂体から TSH が出て増殖に至るという話が出ております。

子宮の腫瘍についても 2 つほど行われておりまして、基本的にはホルモン作用によるものではないという形の話になっておりますが、その辺のところまでの実験が行われております。

更に遺伝毒性に関して見ますと、少しややこしい部分があつて、これは林先生に若干後で触れていただきたいんですが、総じて見れば、生体にとって影響を及ぼすような大きな遺伝毒性はないという形でくくられている。in vitro から in vivo までの非常にたくさん

の実験が行われておりまして、それらを基にして、これを審査した部会では閾値が設定できる。したがって、ADIが設定できるという結論に至ったものであります。

今のようなことで、西川先生の話をもう一度復習しますと、彼の論点としては、複数の臓器で発がん性があること。それから、子宮癌の発がんのメカニズムが不明のままになっていることが、がんに関連しては2つの問題点だと指摘されているんですが、一応部会の方では、大局的な観点から大丈夫だとなったものです。

この辺のところで、林先生から御意見をいただきたいと思います。

○ 林専門委員

今、遺伝毒性のところでは難しいような発言があったんですけども、別にこれは難しくなくて非常に明快でして、*in vitro*では遺伝毒性は認められたけれども、*in vivo*ではその発現は全く認められていないということで、こういう結論になっていたんだと思います。したがって、遺伝毒性に関しては、**gene mutation**、**chromosomal aberration**ともに、特に問題にするほどのものではないと考えます。

西川先生のコメントですけれども、確かにメカニズムがきちっとわかって、その上で評価するのが最良の方法だと思うんですけども、実際にそれを毎回というか、各剤についてどこまで追求しないといけないかというのは、問題の残るところかと思います。

あと、これは各部会のときにもよく議論になったりすると思うんですけども、発がん性がきちっと認められている。特に今回の場合は、複数の臓器での発がん性が認められているのに、今までの流れからして、遺伝毒性がなければ特に**SF**に加算はしていない。だから、100できているわけですけれども、種差10、個体差10という100だけで本当にいいのかどうかというのは、もう少し全体の考え方として議論は続けていかないといけないと思います。

○ 鈴木座長

同様にメカニズムをどこまで追求するかという点についても、個別の薬剤によって異なるんでしょうけれども、やはりできる限り追求して、継続的に見る方がいいということを入れておいた方がいいのかもしれないですね。

○ 林専門委員

今の場合も一応メカニズム試験として、子宮に関しても2つ報告が収載されているわけですけれども、確かに結論めいたことは得られなかった。要するに、これでも不足なのかどうかというところだろうと思います。

○ 鈴木座長

恐らく子宮について言うと、ホルモン関連の増殖以外の話になると、今、直ちにどういうメカニズム試験をやったらよいかということについては、思い浮かばない状況があるんだと思います。ですから、その意味でメカニズムは完全に解明されていないのだけれどもというのは、やるところまではやっておりますということだと承知しています。

上路先生いかがですか。

○ 上路専門委員

今、御説明がありましたように、どういう条件だと不確実係数を 100 よりも大きくしなければいけないのかというところの議論にも入ってくるんだと思います。今、鈴木先生が御説明されましたけれども、メカニズムを明らかにするような方法がわかっているならば、それを追求して、それに対するデータをいただかなければいけないんでしょうけれども、このところがまだあやふやな状態であるならば、これ以上不確実係数を高くしていくことは無理な話ではないかと思います。

そういうことで、毒性の先生方がそういう御判断をされれば、不確実係数は 100 でい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。

もう一つ、繁殖試験のところで肝臓の肥大があつて、それを使っているからというのが西川先生の主張なんですけれども、これは全く試験としては別のものですし、特にこういう問題で不確実係数、安全係数を追加でかけなければならないということは、今までもしたことがありませんでしたから、これは却下してよいと思って、異議はありませんでした。

念のため、今の議論について、廣瀬先生からコメントがございましたら、お願いいたします。

○ 廣瀬委員

この文章は、西川先生が書いたままですか。それとも大分略したのですか。

○ 都築課長補佐

廣瀬先生には、西川先生が打たれたメールの文章をそのままお渡ししてあります。

○ 廣瀬委員

一番低い用量で前がん変化が出るとか、腫瘍が出るということがあれば、また別かもしれないんですが、今まで肝細胞肥大のときに新たな不確実係数をかけるということはやっていませんし、きれいに NOAEL がとれるわけですから、問題ないと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

一応これまでの安全係数との関連については、データギャップがあるような場合には考えなければいけないということにはなっているんですけども、新規の農薬登録などの場合には、基本的に追加の実験をしてもらうことが可能ですから、そういう意味でデータギャップをなくして、できる限り追加の安全係数をかけない。なるべく 100 でいく方向で、これまで審議を進めてまいりましたので、その点については、今後とも似たような方向で審議していきたいと思っております。よろしゅうございましょうか。

よければ、ADI は従来のままという形で決めさせていただきたいと思います。34 ページにあるように、2 世代繁殖試験で混餌の 6.9 mg/kg 体重/日を NOAEL といたしまして、安全係数は 100 であって、0.069 mg/kg 体重/日が ADI になります。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、ベンフレセートについてお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、ベンフレセートについて御説明させていただきます。資料 5 と併せて、資料 1 も御覧ください。

ベンフレセートにつきましては、2007 年 10 月 1 日に厚生労働省より魚介類についての基準設定依頼がございまして、それを受けて、審議をしたものでございます。

内容について御説明させていただきます。

5 ページを開いていただきますと「6. 構造式」がございます。

「1. 用途」は、除草剤でございます。

作用機構の詳細は解明されていないんですけども、脂肪酸の合成阻害と考えられております。

それでは、6 ページ以降「1. 動物体内運命試験」について御説明させていただきます。

「① 血中濃度推移」は、表 1 にございますように、速やかに T_{max} に達して、速やかに排泄されていくということでございます。

「② 排泄」でございますが、7 ページの表 2 を御覧いただきますと、尿からの排泄がメインであることがわかりいただけるかと思います。

「③ 体内分布」がございます。表 3 を御覧いただきますと、消化管、腎、肝、腎周囲

の脂肪といったところに多く分布していることがわかります。投与 144 時間後でも消化管に残っておりますので、これは消化管の中にあるというよりは、消化管自体に分布していると言えるかと思います。

「④ 代謝物同定・定量」でございます。代謝経路ですけれども、フラン環のところに水酸基が入って、それがケトンになってラクトンになった後、ラクトン環が開裂するという流れで、ラクトン環が開裂してカルボン酸になったものが遊離酸 D なんですけれども、この D がメインの代謝物でございます。表 4 を御覧いただきますと、D が非常に多く検出されていることがおわかりいただけます。

「(2) 動物体内運命試験 (ラット)」が行われておりますが、傾向はラットと同じでございました。

9 ページの下から「2. 植物体内運命試験」がございます。お米を使って行われているんですけれども、茎葉部から玄米への移行は少なかったという傾向が出ております。玄米中の主な代謝物は、ケトンの状態の代謝物 C が抱合体になった状態で存在しているものが多いということです。

11 ページ「3. 土壌中運命試験」でございますが、嫌氣的土壌中では分解が遅いんですけれども、好氣的な土壌中では早く分解が進んでいくことがわかっております。

12 ページ「(5) 土壌吸着試験」がございまして、有機炭素含有率によって補正した吸着係数は 120~490 ということでございます。

13 ページは「4. 水中運命試験」でございますが、加水分解に対しては安定でした。

水中光分解試験の結果、光が当たるとやや分解が進むことがわかります。

13 ページの下に「5. 土壌残留試験」がございます。容器内試験では若干半減期が長いようなところもあるんですが、ほ場試験ではいずれも速やかに分解が進んでおります。

「6. 作物残留試験」でございますが、表 9 にございますように、ベンフレセートは玄米には残留しないということがわかります。代謝物 C がごく微量検出されるところがあるんですが、ほとんど検出限界未満でした。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」でございます。15 ページの上にいきまして、BCF は計算値で 26 と求まっております。以上を踏まえて、魚介類における最大推定残留値は 0.068 mg/kg でした。推定摂取量は、表 10 に示されているとおりでございます。

「7. 一般薬理試験」「8. 急性毒性試験」ですけれども、この剤は非常に高用量で投与したときに神経への影響として、流涎、振戦といった症状が見られる特徴がございます。代謝物の毒性は、表 13 にあるとおりでございます。

「10. 亜急性毒性試験」がラット、マウス、イヌで行われておりまして、症状といたしましては、腎臓への影響、特に腎乳頭壊死が観察されております。

19 ページ以降ですけれども「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」がイヌ、マウス、ラットを用いて行われております。

イヌについては、高用量側で神経症状を思わせるような影響が出ております。

ラット、マウスですけれども、腎臓への影響、体重が若干減るというような影響が見られております。

「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)」は、親動物について慢性毒性で見られたものと同じような影響が出ております。児動物については、低体重ですとか同腹児数の減少が見られております。

「(2) 発生毒性試験 (ラット)」は、高用量群で流産のような影響が見られておりますが、催奇形性はございません。

ウサギも催奇形性はありません。

「13. 遺伝毒性試験」は、いずれも陰性でございました。

以上を踏まえまして、25 ページ、26 ページを開いていただきますと、各種試験の中で一番低い数字がラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で得られました 2.63 mg/kg 体重/日でございます。暴露評価対象化合物をベンフレセートのみといたしまして、ADI を 0.026 mg/kg 体重/日ということで定めていただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。急いで説明していただいたので、わかりにくいところがあるかもしれません。

幾つか議論をしておかないといけないと思うんですが、まず植物代謝の代謝物 C ですけれども、これは玄米で見ると多くても 6.8%ということですから、あまり問題にしなくてもよいだろうという話があります。一応、代謝物のところの急性毒性では、C はやっていないようです。

ただ、恐らく C から D への変換というようなことは、動物の体の中でも起こるだろうと考えますと、D、E、G でやってあって、それらは非常に毒性が低い。17 ページの表からすると、これで問題ないと思うんですが、上路先生いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

もともこの剤は玄米への放射能移行が少ないわけですから、その中で、確かに C とか E などが微量であったとしても、それほど問題になる量ではないと判断します。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

そうすると、第二部会の論議でよかったという形になるかと思います。

毒性の方でちょっとぎょっとしたのは、腎乳頭壊死でして、これについては高用量で種を越えてどれでも見られるんですが、幾つか NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）との関係等々でという議論もございましたけれども、基本的には閾値が見られるということで、NOAEL が設定できることになりました。

慢毒／発がんのところでは、いずれも発がん性が認められていない。

それを裏づけているのが遺伝毒性でして、いずれも陰性だったということで、特に問題がないだろうと思っています。

今の毒性のところについて、林先生、何かございますか。

○ 林専門委員

これは特にコメントありません。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

そうしますと、最終的に 25 ページにありますように、暴露評価対象物質とベンフレセートとして、一番 NOAEL の低かったラットの 2 年間の慢毒／発がんを用いて ADI を設定する。安全係数は 100 であるという形でよろしゅうございましょうか。念のためにラット 2 年慢毒では、2.63 mg/kg 体重/日が LOAEL でして、したがって、ADI は 0.026 mg/kg 体重/日になります。

もしよろしければ、これで上に報告したいと思いますが、よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

一応審議は終わりましたけれども、事務局から何かございますか。

○ 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 20 回総合評価第一部会を開催。

明後日、3 月 7 日に第 12 回確認評価第二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、3月31日を予定しております。年度末のお忙しいところとは思いますが、よろしくお願いします。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、これで閉会いたします。