

食 品 安 全 委 員 会 第 317 回 会 合 議 事 録 (抜 粋)

1. 日 時 平成 22 年 1 月 21 日 (木) 14:00 ～ 15:06

2. 場 所 委員会大会議室

3. 議 事

(2) 農薬専門調査会における審議結果について

- ・「イソキサフルトール」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集
について

4. 出 席 者

(委員)

小泉委員長、長尾委員、野村委員、畑江委員、廣瀬委員、見上委員、村田委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、西村総務課長、北條評価課長、小野勧告広報課長、
酒井情報・緊急時対応課長、新本リスクコミュニケーション官、前田評価調整官

5. 配 布 資 料

資料 2 農薬専門調査会における審議結果について〈イソキサフルトール〉

6. 議 事 内 容 (中 略)

◆小泉委員長 それでは、次の議事に移ります。

「(2) 農薬専門調査会における審議結果について」です。本件につきましては、専門調査会から意見・情報の募集のための評価書(案)が提出されております。まず担当委員の廣瀬さんから説明をお願いいたします。

◆廣瀬委員 「イソキサフルトール」は、以前に審議いたしましたメソトリオンと同様に、イソキサゾール構造を持つ除草剤でありまして、プラストキノン生合成に関与する 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ、略して 4-HPPD と称します。これを阻害す

ることによってカロチノイドの合成が阻害され、植物に白化現象を来して枯れ死させるということが知られております。

各種毒性試験の結果、イソキサフルトールの投与による影響は、メソトリオンと非常に類似しておりまして、短中期試験ではラット、マウス、イヌで肝細胞の空胞化、肥大、壊死といったような肝臓への影響。ラットでは 4-HPPD 阻害によってチロシンが蓄積して起こる角膜の混濁等、眼に対する影響。ラット、イヌで貧血というような血液に対する影響。同じくラット、イヌで甲状腺ろ胞上皮の肥大、過形成など甲状腺に対する影響が認められておりまして、長期の発がん性試験では、ラットとマウスで肝細胞腺腫及びがん。ラットで甲状腺のろ胞細胞腺腫の増加が見られておりますが、遺伝毒性試験では陰性であること。さらに、肝臓でフェノバルビタールと類似の薬物代謝酵素が誘導されるということなど、発生機序は非遺伝毒性メカニズムと考えられ、閾値を設定することが可能と考えられました。

繁殖能に対する影響、催奇形性は認められませんでした。

各試験で得られました無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 0.5 mg/kg 体重／日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で割った 0.005 mg/kg 体重／日を一日摂取許容量と設定いたしました。

詳細は事務局から説明をお願いします。

◆北條評価課長 それでは、「資料 2」に基づいて補足の説明をさせていただきます。この農薬につきましては、国内登録はございません。評価書（案）の 4 ページ、「審議の経緯」に記載がございますように、2005 年 11 月のポジティブリスト制度導入に伴いまして、暫定の残留基準値が設定されております。

今回の評価の要請につきましては、2007 年 4 月、基本法 24 条 2 項に基づいて厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請があったものでございます。

「安全性に係る試験の概要」でございますが、8 ページ以降に記載がされております。今回の評価は米国、オーストラリア、カナダの評価書によります、いわゆる評価書評価を行ったものでございます。

まずは、「動物体内運命試験」でございますが、ラットを用いた検討の結果、「表 1」に記載がございますように、Tmax は 0.5 から 1 時間と極めて速やかに吸収をされます。一方で半減期の方は 60 時間ということで、長い時間が掛かっているということでございます。吸収率でございますが、低用量の投与の場合ですと、70 から 75% 程度が吸収をされる

ということでございます。吸収されますと肝臓、腎臓での分布が高いという結果でございました。

代謝でございますが、ラットにおけます主要代謝経路は、親化合物が加水分解をいたしまして、イソキサゾール環の開裂を起こしました B が主要な代謝物でございまして、B は、更に C へと代謝をされるということが分かっております。

排泄でございますが、主要排泄経路は尿中ということでございまして、60 から 70% 程度が排泄をされ、その他は糞中に排泄をされるという結果となっております。

11 ページにまいりまして、「植物体内運命試験」ですが、とうもろこし、さとうきび、小麦を用いまして、検討をされております。植物の場合ですと、主要な代謝物は C ということで、植物に関わらず、この C というものが主要代謝物ということでございます。

「毒性試験」の結果につきましては、17 ページ以降に記載がございまして、廣瀬委員から御紹介がございましたように、この農薬の毒性の特徴といたしましては、ラットの場合ですと角膜に毒性の所見が認められます。例えば、19 ページの「表 12」でございすけれども、比較的低用量で角膜実質血管新生など、角膜への毒性の所見が認められております。また、高用量になりますと、肝臓への影響も認められているところでございます。

20 ページにまいりまして、マウスを用いた試験結果が「表 13」にまとめられております。マウスの方で申し上げますと、肝臓への毒性が特徴ということになっております。

イヌを用いた試験でございまして、23 ページの「表 16」に記載がございまして、イヌの場合でも肝臓への毒性の所見が認められておりますが、その他、甲状腺ろ胞上皮肥大という甲状腺への影響も認められているところでございます。

「発がん性試験」が実施されまして、ラットの試験結果につきましては、24 ページの「表 17 及び 18」にまとめられております。高用量におきまして、肝臓への腫瘍、あるいは甲状腺ろ胞細胞腺腫という腫瘍性の病変が認められております。

25 ページのマウスの試験結果におきましても、高用量の投与群で肝臓への腫瘍性の病変が認められているところでございます。この腫瘍の発生につきましては、後ろの方になりますが、「その他の試験」でそのメカニズムの検討が行われております。

31 ページの「(8) 肝薬物代謝酵素に対する影響(ラット)」以下にまとめられておまして、この農薬につきましては、フェノバルビタールと類似した酵素誘導作用を有するということが示唆されるという結果が得られております。また、甲状腺に対する影響につきましても肝酵素誘導というものによりまして、血中の T₄ の消失が促進をされる結果といたしまして、TSH の産生が誘導され、それが持続的に産生されることによりまして、甲

状態の過形成を起こすという考察がされているところでございます。

戻りまして、「生殖発生毒性試験」につきましては、26 ページ以降にまとめられておりまして、この結果では、繁殖能に対する影響、催奇形性は認められないであろうという考察となっております。一部、ウサギにおきまして、発生毒性試験で胎児におきまして骨格変異が認められるという結果は得られているところでございます。

「遺伝毒性」につきましては、「表 22」と「表 23」に親化合物と代謝物の結果がまとめられておりますけれども、すべて陰性という結果でございました。

以上のような試験結果を基に、「食品健康影響評価」につきましては 34 ページ以降にまとめられておりまして、廣瀬委員から御説明のありましたように、ADI といたしまして 0.005 mg/kg 体重/日と設定するという結果となっております。

評価書（案）につきましては、本日の委員会終了後、2 月 19 日までの 30 日間、パブリック・コメントの要請をしているところでございます。

説明は以上でございます。

◆小泉委員長 それでは、ただ今の説明の内容あるいは記載事項につきまして、何か御意見・御質問がありましたら、お願いいたします。どうぞ。

◆廣瀬委員 この剤の神経毒性について、1 つコメントをさせていただきたいと思えます。実は、「要約」（6 ページ）の 9 行目、神経毒性は認められなかったという記載がありまして、34 ページの食品健康影響評価でも同じように神経毒性は認められなかったと記載されております。

確かにラットの急性神経毒性、亜急性神経毒性は認められなかったのですが、24 ページの「表 17」の 2 年間慢性毒性・発がん性併合試験の結果を見ていただくと、表の一番上の欄に歩行異常、後肢運動制限、これは雄雌共にです。下の方に行きますと、坐骨神経の軸索及びミエリン変性、コレステロール肉芽腫。これは神経においても認められます。こういう神経毒性と考えられるような変化が出ておりますので、神経毒性の有無を確認する必要があるのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

◆小泉委員長 委員の方々、いかがでしょうか。何か御意見はございますか。どうぞ。

◆見上委員 確認することは結構なことだと思うんですが、これはもともと評価書

評価ということで、確認できるかどうかということがあるし、ドーズの量の問題を考慮しなくて、ADIの値がこれだけ少なくても、例えば、表17だったら500mgという高用量で出てくる。それをいわゆる神経毒性という定義の仕方のような気がするんです。

多分、こういうものは、評価書評価をしている場合、どんどん出てくると思います。それをちゃんと考慮しながらチェックすることは結構なことだと思いますけれども、評価書評価の非常に難しいところではないでしょうか。

◆小泉委員長 外の委員の方々、いかがですか。どうぞ。

◆村田委員 評価書評価ということですが、10年くらい前のデータですが、欧米で実際に使われて、何か新たな知見みたいなものがあるのでしょうか。

◆見上委員 それは分からない。多分ないと思います。

◆北條評価課長 新たな知見というか、それも含めての評価になっておりますので、ここに書かれている以上のものはないだろうと思います。それから、確か、この問題でございますけれども、1つは、18ページの「(3) 急性神経毒性試験(ラット)」で神経毒性は認められなかったという結果が出ております。

20ページの「(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」でございますが、ここでも神経毒性は認められなかったということでございますし、当然、病理組織学的な検査でも、そういうものは認められなかったという結果でございます。

一方で、24ページの「表17」の高用量のところ、今、廣瀬委員が御指摘いただいた、そういうものを疑わせる所見があるということでございまして、そういった結果を踏まえて、結論として神経毒性がなかったということを表示していいのかなのかということもあると思います。いずれにしても、これは専門家の御意見を伺わざるを得ないと思いますので、専門調査会にこの内容について確認をさせていただきたいと思っております。

◆小泉委員長 私はやはり専門的な領域だし、廣瀬委員が言われたように、20mgレベルでも起こっているの、農薬専門調査会で一度確認していただいてから、再度パブコメに出すかどうか検討した方がいいのではないかと思います、いかがでしょうか。

よろしいですか。

（「はい」と声あり）

◆小泉委員長 では、専門調査会でもう一度議論していただくという形にいたしたいと思
います。

それでは、次の議事に移ります。

（以下、略）