

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第 6 回 会 合 議 事 録

1．日時 平成 18 年 11 月 1 日（水） 14:00～14:30

2．場所 食品安全委員会大会議室

3．議事

（１）農薬（アゾキシストロビン）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、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）

長尾委員、野村委員、見上委員

（事務局）

齋藤事務局長、日野事務局次長、中山評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官

5．配布資料

資料 1 アゾキシストロビン評価書（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 6 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。本日は 5 名の専門委員に御出席いただく予定でございます。柳井専門委員からただいま連絡が入りまして、若干遅れるということでございます。

また「食品安全委員会」から 3 名の委員が出席しております。

では、お願いします。

○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。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、農薬専門調査会専門委員名簿、座席表のほか、資料1として「アゾキシストロビン農薬評価書（案）」、以上を配布しておりますので、御確認願います。

○鈴木座長 資料は皆さんございますね。

それでは、審議に入ります。

まず議題1「農薬（アゾキシストロビン）の食品健康影響評価について」ですが、事務局から御説明いただきたいと思います。

○都築課長補佐 それでは、資料1に基づきまして、説明をさせていただきます。

3ページを開いていただきたいんですけども、「審議の経過」といたしまして、2003年に本剤につきまして、農薬の登録の申請がございまして、2003年7月1日に清涼飲料水についての諮問がされております。

今まで合計4回審議した形になっているんですが、その前半の方は清涼飲料水についての審議でございまして、本剤については実質2回専門調査会で審議をしたということかと思えます。

本剤につきましては、そういうことですので、適用拡大申請と清涼飲料水についての諮問がなされておまして、加えて2006年7月18日に、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴います暫定基準が設定されておまして、その暫定基準についての、追加での意見聴取がされております。

本剤について審議をいたしましたところ、10月16日の総合評価第二部会でA D Iの決定ができるということで、本日幹事会の方に御報告をいただいたという形になっております。

5ページに「要約」が書いてあります。幾つか試験をやった中でN O A E Lとしては、ラットを用いた2年間の慢性毒性／発がん性試験の結果が、A D Iの設定根拠として適当だろうという結論に達しております。

6ページの下段の方に「開発の経緯」がございます。

アゾキシストロビンは1992年に英国のゼネカという会社により開発されましたストロビルリン系殺菌剤でございます。構造中に炭素の二重結合を持ちますので、立体異性体が存在するんですけども、本品の有効成分はE体のみでございます。

約50か国で既に登録がなされております。我が国では1998年に初めて登録されまして、

製剤としては年間 308 トン生産されております。

今般、シンジェンタジャパン株式会社から農薬取締法に基づく適用拡大申請がなされまして、大根、ピーマン等について申請がなされたことを踏まえて、評価を行っております。

以下、順を追って説明させていただきたいと思います。

7 ページ、動物運命試験が行われております。アゾキシストロピンをラットに経口投与いたしまして、動物体内運命試験を行っているんですが、低用量と高用量で投与を行っております、単回投与の血中濃度は、低用量群で投与 1 時間から 8 時間後に最高濃度に達しまして、高用量群では 2 時間から 12 時間後に最高に達しております。

組織内では最高濃度に達した時間の付近で小腸、大腸、肝臓、腎臓、こういったところに比較的高濃度に検出されております。

動物からの排泄経路は主として糞中からの排泄でありました。

尿中からはアゾキシストロピンは認められませんが、主として代謝物 Y、M が認められております。

糞中からはアゾキシストロピンと代謝物 M が検出されております。

また、胆汁中からアゾキシストロピンは認められませんが、代謝物 Y が認められております。

以上を踏まえまして、動物体内での主要な代謝経路は 2 つあるだろうという結論に達しております。

1 つは、アゾキシストロピン中のメチルエステルの加水分解とこれに続くグルクロン酸抱合。シアノフェニル環のグルタチオン抱合と、これに続くメルカプツール酸の生成と考えられております。

続きまして、植物体内運命試験が 9 ページ以降行われております。稲、小麦、ぶどう、落花生の 4 種類の植物で行われております。この植物体内運命試験の結果、主な代謝物といたしましては、動物では余り検出されませんでした B、D という代謝物、それから M という代謝物、これは動物でも認められております。こういったものが検出されました。

「土壌中運命試験」が 11 ページ以降行われております。

「好氣的湛水土壌中運命試験」、あるいは嫌氣的湛水土壌中試験、好氣的土壌中運命試験等々行われております。

土壌中の半減期は好氣的条件下におきましては、54 日から 164 日、嫌氣的な条件下ではおおむね 50 日程度でした。土壌中での主要な分解物は B というものが検出されております。13 ページ、「水中運命試験」というのが行われております。こちらでは加水分解

試験、水中光分解試験が行われております。

加水分解試験ではアゾキシストロピンの半減期はpH 9.50 の条件下で 290 時間でした。主要な分解物として、分解物 B 及び H が認められております。

水中光分解試験ではアゾキシストロピンの半減期は滅菌蒸留水、及び自然水で、それぞれ春の東京の太陽光に換算した時間で 35.3 日、8.3 日でした。

主要分解物としては、分解物 D 及び M が認められております。

14 ページ「土壌残留試験」が行われております。

畑地及び水田土壌における火山灰埴壌土、及び沖積埴壌土を用いて実験が行われております。

アゾキシストロピンの親化合物と分解物 B、M、N、こういったものを対象といたしまして実験した結果、推定半減期はアゾキシストロピンでは 1 日以内から 180 日間、アゾキシストロピンと分解物 B、M、N の含量としては、1 日以内から 240 日という幅の広いものでありました。

15 ページ「作物残留試験」が行われております。

作物残留試験は水稻、果実、野菜、茶などを用いて、アゾキシストロピンとその代謝物 B、D、F、L 及び M を分析対象として実験が行われております。結果は別紙 3 に書いてあります。

ほとんどアゾキシストロピンの親化合物が検出される程度でございます。代謝物 B、F、L、M というのが一部の作物、ネギ等で検出されていますが、いずれも親化合物に比べて非常に低い濃度であったということがわかります。

これらの作物残留試験成績を踏まえまして、35 ページの別紙 4 で推定摂取量の試算を行っております。それぞれ国内で登録のある作物に、作物残留試験で検出されました最大の濃度が残留したという仮定の下、また、人の口に入るまでの間、加工、調理の過程で残留農薬の増減が全くないという過程の下にこの試算を行いました結果、人の推定摂取量は 15 ページの表 4 にまとめてあるとおりとなっております。これは後ほど御説明いたします A D I の候補の数字と比べて十分に低い値になっております。

15 ページ「8 . 一般薬理試験」が行われております。

一般薬理試験は高濃度のところで若干の反応性の軽度の低下といったような症状が見られておりますが、余り目立った大きい症状は出ておりません。

急性毒性試験の結果は、急性経口 LD₅₀ は ラット及びマウスの雌雄で 5000mg/kg 体重超、経皮の LD₅₀ はラットの雌雄で 2000mg/kg 体重超、吸入 LC₅₀ はラットの雄で 962

μg/L、雌で 698 μg/L でした。

代謝物についても、併せて急性毒性試験が行われておりまして、代謝物 D の急性経口 LD₅₀ はマウスの雌雄で 5000mg/kg 体重超でした。

18 ページ以降は亜急性毒性試験が行われております。

ラットの亜急性毒性試験で得られました無毒性量は 20.4mg/kg 体重/日、イヌでは 10 mg/kg 体重/日でした。

20 ページ以降は、慢性毒性及び発がん性試験が行われております。

慢性毒性及び発がん性試験で得られました無毒性量はイヌで 25mg/kg 体重/日、ラットで 18.2mg/kg 体重/日、マウスで 37.5mg/kg 体重/日でした。発がん性は認められておりません。

21 ページ以降、2 世代繁殖試験が行われております。

ラットの 2 世代繁殖試験で得られました無毒性量は、31.7mg/kg 体重/日でした。繁殖に対する影響は認められておりません。

発生毒性試験で得られました無毒性量はラットの母動物及び胎児で 25mg/kg 体重/日。ウサギの母動物で 25mg/kg 体重/日、胎児で 500mg/kg 体重/日でした。いずれも催奇形性は認められておりません。

遺伝毒性試験が行われております。24 ページ表 14 を御覧いただくとわかると思うんですが、マウスのリンパ腫由来の培養細胞を用いました試験、ヒトの末梢血リンパ球を用いて行われました染色体異常試験において陽性が見られております。

しかしながら、これらは *in vivo* ではこういった遺伝毒性が陰性であったということで、生体にとって特段の問題となるような遺伝毒性はないというふうに判断がなされました。以上の結果を踏まえまして、食品中の暴露評価対象物質をアゾキシストロピンの親化合物のみと設定をいたしまして、それぞれの試験で得られました NOAEL と LOAEL を表 16、26 ページ以降にまとめさせていただいております。

これをばっと見ていただきますと、この中で NOAEL の一番小さいものはイヌの 90 日間亜急性毒性試験で得られました 10mg なんですけれども、イヌの毒性といたしましては、より長期の試験で別の NOAEL が取られております。この結果について、専門調査会で議論いたしましたところ、この違いというのは、用量設定によるものであって、90 日間の亜急性毒性試験で LOAEL が 50mg/kg 体重/日であること、より長期の試験であります 1 年間のイヌの慢性毒性試験で NOAEL が 25mg/kg 体重/日であることから、イヌの NOAEL としては、25mg/kg 体重/日の方を採用するのが妥当であろうという結論

に達しました。

これを踏まえまして、各動物の最も低いNOAELを探していきますと、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18.2mg/kg 体重/日をADIの設定根拠とすることとしたいと思います。

27ページの中ほどに、食品安全委員会の農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値が18.2mg/kg 体重/日と書いてしまったんですが、これは間違いでございまして、経緯については、先ほど申し上げたとおりでございまして。

いずれにいたしましても、これを根拠としてADIを設定することが妥当であろうという結論に達したところでございます。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。最後のところは、若干の修文をするとして、恐らく一番最初5ページの最後の行と同じ言葉になると思うんですが、「食品安全委員会農薬専門調査会は」、次の「各試験の」から「最小値は」までを省いて、「ラットを用いた2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験で無毒性量が18.2mg/Kg 体重/日」、「であったので、これ」を削除すると、意味合いとしては、さっきの説明のところで矛盾しないと思います。

若干はしりましたので、よけいなことですが、こちらからお話ししておきますと、7ページの代謝のところ、「この剤は非常に代謝が早い」ということが書かれておりまして、しかも代謝産物も非常に多岐にわたるということがあって、他のアゾキシストロピンと異なる部分、代謝プロファイルが異なっているところというのが重要な点だと議論されたので、その辺のところを説明に加えておいた方がよい。

土壌残留の問題で、事務局の方からは、圃場試験と容器内試験をごっちゃにしまして、例えば1日以内から180日という説明があったのですが、長い方の残留の試験はいずれも容器内試験のことでございます。これを全体の圃場の問題としてとらえる必要はないので、その意味で後作の試験はやってありませんということで、特に問題はないですねという話だと思います。

ちょっと補足しましたが、今の説明について、各専門委員の方で何か御意見のある方がいたら伺いたいと思います。

○日野事務局次長 非常に細かいことですが、6ページの化学名がアクリラートになっていますが、アクリレートですよね。

○上路専門委員 これはどうなんでしょうね。カーバメートなども、カルバマートと言う

こともあるでしょう。

○日野事務局次長 いや、ほかのところは全部レートになっていたのも、何か決まっているはずですよ。

○鈴木座長 とりあえずは従来のところでアクリレートにすると。ありがとうございます。そのほかには何かございますでしょうか。

○小澤専門委員 これも細かいことで恐縮なんですけど、36ページの「別紙4：推定摂取量」の合計なんですけど、合計の値が4つ並んでおります。それに対して15ページの表4「食品中より摂取されるアゾキシストロピンの推定摂取量」なんですけど、数字がまるめてあるやり方が統一的でないんで、131という最初の国民平均は131.8の0.8切られていますけど、高齢者の方は134で四捨五入になっていますけど、これはどちらかに統一してください。

○鈴木座長 これは従来どっちだったんでしょう。

○都築課長補佐 四捨五入でやっております。

○鈴木座長 そうすると、国民平均全体というのは132になるということですね。

○都築課長補佐 はい。

○小澤専門委員 よろしくをお願いします。

○鈴木座長 そのほかにもございせんか。25ページの総合評価のところ等々で、土壌中の運命試験のところには外国の土壌、例えばHyde Farm土壌とか18Acres土壌というのがあって、前の方にも一応そういうようなところであって、抄録と合わせれば恐らくわかるのでしょけれども、この辺どうしますかということもあるんですけども、何か上路先生その辺り、よい知恵はございせんか。何のことやらわからないじゃないですか。

○上路専門委員 先生がおっしゃるのは、11ページの好氣的湛水土壌、あるいは嫌氣的嫌域的湛水土壌ですね。そこのところの土壌条件をきちんと出しておいた方がいいんじゃないかという御指摘ですね。

○鈴木座長 外国でやったところで。

○上路専門委員 例えば11ページだったらアメリカの土壌で、あるいは英国土壌で砂壤土とか、今までもそういう特性が出てきたと思うんです。抄録にはもっと細かいものがありますけれども。

○鈴木座長 その辺も必ずしもそうでもないときもある。

○上路専門委員 評価書についてはこの程度でいいんじゃないかと思います。

○鈴木座長 12ページの上から3行目のところに、もっと細かい話で「Hyde Farm土壌及び18Acres土壌」という書き方がしてあって、今、先生が言われるように米国、もしくは

は英国のとか、もうちょっと土地を特定して、土質を書くかという話にした方がいいのかなと思うんです。

○上路専門委員 これだったらアメリカ、あるいはイギリスの砂質土壌とか砂壤土とかいう形で出した方が一般的です。わかりやすいです。それはすぐ出せますね。

○都築課長補佐 上路専門委員から御指摘いただきましたので、どこの、どんな土かがわかるように簡潔にもう少しこの記述を書き加えたいと思います。

○上路専門委員 抄録の方をみて修正願います。

○鈴木座長 その件は事務局と私の方で確認させていただくということでよろしいかと思いますが、よろしゅうございますね。

そのほかに吉田専門委員、柳井専門委員、何か御意見があればどうぞ。

そうしますと、一部修正という話にはなりますけれども、本日の審議を踏まえまして、アゾキシストロピンの1日摂取許容量については、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量の18.2mg/kg 体重/日をとって、安全係数100分の1をかけると0.18mg/kg 体重/日で設定するというので、「食品安全委員会」の方に報告したいと思います。よろしゅうございましょうか。どうもありがとうございました。

それでは、議事の「その他」ですが、事務局の方から御説明いただきたいと思います。

○都築課長補佐 先日の第5回幹事会の審議を踏まえまして、事務局で現在評価書の見直しを行っている2つの剤があるんですけれども、ジメトモルフとフェンブコナゾールという確認評価部会で御審議いただいた剤なんです、こちら2つの剤について、内容について確認評価部会の委員に御了解を得られましたら再び幹事会に上げるということにしていたんですが、その後、オーストラリア政府から非常に詳細な毒性資料に関する評価書が提出されまして、内容を見ましたところ、もう一度その内容も加味した上で確認評価部会の先生方に御審議をいただいた方がいいだろうと考えております。特にフェンブコナゾールについては、日本と異なるADIを採用していたということもございしますので、できましたら、もう一度確認評価部会の方で御審議をさせていただきたいと思うんですが、いかがでしょうか。

○鈴木座長 仕方がないですね。もう一度審議してもらえないと思います。若干遅れますけれども、恐らくこの次の審議はそんなに時間もかからないと思いますから、一度慎重に審議していただくということで、よろしゅうございましょうか。

それでは、御了解いただいたということで、議題の「その他」については以上でございます。

事務局から今後の予定について御説明いただきたいと思います。

○都築課長補佐 今後の農薬専門調査会の開催予定を御紹介いたします。

本日この後第6回「総合評価第一部会」を14時半から隣の中会議室で予定しております。また、第1回「確認評価第三部会」を11月13日に、第6回「総合評価第二部会」を11月20日に、第1回「確認評価第二部会」を11月27日に予定しております。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。幹事会を言われなかったんですが、どのみち審議状況でA D Iが出されれば、その分については幹事会で審議しなくちゃいけないので、説明いただいた会議のときには、幹事会が併せて開かれる可能性があるということですね。どうもありがとうございました。

それでは、本日の会議を終了させていただきます。