

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第 7 回 会 合 議 事 録

1．日時 平成 18 年 11 月 20 日（月） 14:00～14:32

2．場所 食品安全委員会大会議室

3．議事

（１）農薬（クロルピリホス）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、三枝専門委員、柳井専門委員、山手専門委員、
吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

長尾委員、野村委員、本間委員、見上委員

（事務局）

日野事務局次長、國枝評価課長、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 クロルピリホス評価書（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 7 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。本日は 10 名のうち 6 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 4 名の委員が出席する予定になっております。

○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、よろしくお願いいたします。

事務局より資料の確認をお願いします。

○都築課長補佐 お手元に農薬専門調査会専門委員名簿、座席表のほか、資料として「クロルピリホス農薬評価書（案）」を配付しておりますので、御確認願います。

○鈴木座長 皆さんお持ちですね。それでは、審議に入ります。

まず、議題 1 の「農薬（クロルピリホス）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 1 に従いまして、御説明をさせていただきます。

まず 3 ページを開いていただけますでしょうか。審議の経緯が書かれております。もとこのクロルピリホスにつきましては、2003 年 7 月 1 日に清涼飲料水の規格・基準の改正に係る要請ということで、厚生労働省から評価依頼を受けております。

その後、2003 年 10 月 27 日、2004 年 1 月 28 日、これは清涼飲料水全般に関する審議が行われております。

この剤に特化した審議といたしましては、2004 年 12 月 15 日に審議が行われております。その際提出されているデータが古いデータが多いということで、新しいデータの再提出を求めまして、そのデータがそろったのを受けて、2006 年 11 月 1 日に実質的に 2 回目の審議を行いまして、最終的に ADI が決定されております。

6 ページ「7.開発の経緯」でございます。

クロルピリホスは 1962 年にダウ・ケミカル・カンパニーによって開発された有機リン系化合物の殺虫剤であります。作用機構は昆虫中枢神経系のアセチルコリンエステラーゼの阻害作用ということで、14 農薬年度には原体として 31.8 トン輸入されております。多くの国で登録がされておまして、使用されている剤です。

評価の方にまいります。まず 7 ページ「1.動物体内運命試験」ということで、(1) はペーパークロマトグラフィーを使って行われた代謝物の同定でございます。代謝物 D が検出されているんですが、これはこの試験のみで検出されております。

排泄経路としては尿中が 9 割、糞中が 1 割、主要な代謝物は B と D ということになっております。

9 ページに 1987 年に行われた試験なんですけれども、表 2 を御覧いただきますと、やはり尿の方から約 9 割、糞中で約 1 割の排泄がなされております。

主な代謝物としては、10 ページの上の方にあるんですけれども、代謝物 B が生成する

と書いてありまして、D は検出されておられません。この試験は HPLC と質量分析機器で行われた定量・定性試験ですので、恐らく代謝物 D というのは、ペーパークロマトグラフィーの試験のみで見られたアーティファクトなんじゃないかと考えられると思います。

それから「植物体内運命試験」に移ります。

11 ページでございます。本日になりまして、上路専門委員からだいずにおける植物体内運命試験について、一部修正をいただいております。ちょっと読みにくいんですが、だいずにおける食物体内運命試験の 2 パラグラフ目の下の方、「アルカリ加水分解により結合型代謝物 B」と書いてあるんですが、文章のつながりが明らかに悪くて、上路先生から「アルカリ加水分解により」の後、「得られる」という 4 文字を追加するようと言われております。

「アルカリ加水分解により得られる結合型代謝物 B は 18.1% TRR (0.92mg/kg) を占めた」ということです。

それから、植物体内運命試験にこのりんご、だいず、てんさいに加えて、部会で審議したときには、シロインゲンマメのデータが付いていたんですが、この植物体内運命試験のシロインゲンのデータについては、資料が古くて元データを確認できないんですけれども、若干物質収支に不明な点があって、要するに投与した量と分析で検出された量との収支が合わずに、投与した量以上が検出されてしまうということがあって、原因も不明なので、できたら削除していただきたいということで、これについては採用しないことといたしました。

12 ページ「3. 土壌中運命試験」、これも上路専門委員から本日になって御指摘いただいたんですけれども、7 種類の土壌で試験を行っているんですが、これの由来が明らかになるように記述をしておいてほしいということで、これは土壌中運命試験の一番最初の行「供試土壌に対して 6.7mg/kg の用量で」の後、「米国及びドイツから採取した」という言葉を「7 種の」前に挿入したいと思います。

「水中運命試験」と「土壌残留試験」については、説明を割愛させていただきます。

作物残留試験でございますけれども、これは国内で適用のある作物のみを対象といたしまして、推定摂取量の試算をしております。後ほど ADI の候補と比べますと、国内の適用作物については、ADI の 80% の範囲内に収まっているということが確認できます。

「一般薬理試験」が、こちらに書いておりますように、神経症状を思わせるようなデータが幾つか出ております。この投与はすべて強制経口投与で行われているというのが表 8 の一番下に書いてあります。

毒性試験に移りますが、この毒性試験を話し合う前に部会では、こういったところをエンドポイントに置くかというのを中心に話し合いをいたしまして、農薬専門調査会の総合評価第一部会として血漿中のブチリルコリンエステラーゼについては、ADI 設定に当たって採用しないということ、それから毒性の本体は脳の中のアセチルコリンエステラーゼであるということ。ヒトについては、脳のアセチルコリンエステラーゼ阻害が測定できないので、赤血球中のアセチルコリンエステラーゼをその場合には採用するということが話し合われております。

以上を踏まえまして、それぞれについて赤血球中のアセチルコリンエステラーゼをほとんどのところで採用しております。

22 ページ「(6)90 日間亜急性毒性試験（イヌ）」に若干修正がございます。ここで 0.002mg/kg 体重/日のデータで赤血球、コリンエステラーゼ活性低下というのかあって、これは日本語の翻訳された文章ですと、有意差ありともなしとも書いてなかったの、先生からこれは有意差がないのであれば、削除してしまいたいというのがあったんですが、元の英文の文献の方を見ましたら、有意に低下していたという記述がございましたので、これについては削除せずに 0.22mg/kg 体重/日を LOAEL ということで書かせていただいております。

23 ページ、サルの試験がございます。これで NOAEL が 0.08mg/kg 体重/日というのが出ているんですけども、こちらは部会での審議で匹数が 1 匹という群もあって、匹数が少ないので、ADI 設定には用いないこととしましょうという合意がなされました。

あと主な論点として、ヒトのデータを採用するのかもしれないかというのが話し合われました。それについては 32 ページに記述をしております。

「(2) ヒト志願者における投与試験」は「参考データ」にしましょうということで合意がなされました。これにつきましては、まず血漿中のブチリルコリンエステラーゼにつきましては、JMPR において、血漿ブチリルコリンエステラーゼの抑制については悪影響の証拠がないので、ADI を設定する目的において重要ではないとされているということを追記しております。

それから、最高用量群 0.1mg/kg 体重/日投与群の 1 人に風邪に類似した症状が見られたが、投与中止後に回復したという記述がございまして、これについては、本当に風邪だったのか、あるいは投与の影響で風邪に似た症状が出たのか、今日では確認のしようもないんですけども、これについては、そういうことがあったということを記述しておくということになりました。

それから、最終的に ADI 設定にこのヒトのデータを採用しないこととした理由について、 、 、 という 3 つの理由を書いております。

まず が、ヒトのデータでは脳のアセチルコリンエステラーゼを測定することができないこと。

それから、このデータが男性のみによる試験であって、例数が 1 群 4 人と少ないということ。

で投与 9 日目で最高用量群については投与を中止しているんですけども、この時点で血漿中のブチリルコリンエステラーゼ活性が低下傾向を示しているところがあった。したがって、投与を継続した場合に最高用量群において、赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性が阻害される可能性は否定できないんじゃないかという議論がございました。

以上を総合的に勘案して、このヒトのデータについては、採用するのをやめましょうという結論に部会として至っております。

以上を踏まえまして、総合評価の 34 ページ以降に書いてあるんですけども、35 ページの中ほどに「イヌの亜急性毒性試験の無毒性量が 0.01mg/kg 体重/日であるものの」という記述があるんですけども、全体を見回しますと、この数字が NOAEL としては一番小さいんですが、当該試験の LOAEL が 0.22mg/kg 体重/日であること。併せてより長期の 1 年間及び 2 年間の慢性毒性試験で NOAEL が 0.1mg/kg 体重/日であることから、クロルピリホスのイヌにおける無毒性量を 0.1mg/kg 体重/日というふうに考えております。

また、ここの部分においても、ヒトの最高用量群において風邪に類似した症状が見られたこと。サル及びヒトの試験結果は、ADI の設定根拠に含めないこととしたという記述をしております。

表 24 に毒性試験結果の一覧をお示ししております。

ここで 37 ページの一番最後のところで、サルとヒトのデータを記述していたんですが、ADI 設定根拠にしないのであれば、この表からも抜いてしまった方がいいんじゃないかという意見が出ておりまして、ここでは取り消し線を書いております。

以上を踏まえまして、農薬専門調査会といたしましては、ラットの慢性毒性/発がん性試験、それからマウスの発生毒性試験、イヌの慢性毒性試験の NOAEL である 0.1mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した値、0.001mg/kg 体重/日を ADI としたということで結論を出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。それでも、幾つか説明をしておかなければ

いけないことがあるのかもしれませんが。クロルピリホスについては、基本的にもともとのデータに基づいて審議ができるということでございましたので、通常総合評価部会の審議の方式にのっとって審議をいたしました。世界的に非常にたくさん使われていることもあって、基準というのがいろんなところで話題になるような話というのは結構あります。実際上、多分国内においてもヒトのデータ等々を用いて安全係数 10 として、今回つくった基準よりも一けた高い値が今までは使われていたんだと思います。それについては、一応オリジナルのデータに基づいて審議できるということ。

それから、最初に都築課長補佐が説明しておられましたが、有機リン剤の中毒に関するプレゼントステータスと言いますか、ポジション・ペーパーというのが提出されて、それに基づいてエンドポイントを定めるということも含めて、最終的には評価書のヒトの評価のところに掲げているような、主に 3 つの理由からヒトのデータを取らないで、どうしても限界があるわけで、ヒトの脳のコリンエステラーゼは測定できないので、それだったら動物のデータに基づいて審査の方が正当だろうというところで、今回こういう結果になったんですけれども、一応そういったところを補えば話ができるのかなと思います。

最初のポジション・ペーパーの話については、引用文献のところだと、47 ページの FAO/WHO の 84 番の文献がそれに近いんですけれども、どうしようかと思っているんですが、申請者から提出されたものは、これらも含めてもう少し全体的に議論するという形で出ていたのがあったんですが、それは載っていないんですね。載せた方がいいんですかね。どうしましょかね。評価書、あるいは農薬抄録の中には含まれていないので、今回はこの FAO/WHO の話でよいとしますか。

○都築課長補佐　そこは先生の御判断を尊重いたしますけれども、FAO/WHO のものについては、ブチリルコリンエステラーゼ活性を採用しないというのが中心に書いてある文章ですね。ですので、もう少し踏み込んで、ヒトについては脳のコリンエステラーゼが採用できないので、そこについては赤血球中のアセチルコリンエステラーゼを見てほしいとか、動物については脳が測れるのであれば、脳のところを取ってほしいとかいうようなのが申請者の主張だったので、そのところを入れるということであれば、そちらも含めた文献をこちらに載せるというのはあると思います。

○鈴木座長　今日の第二部会の方で審議になるカズサホスの話との整合性もあって、血漿中のブチリルコリンエステラーゼが中毒の指標、特に神経症状との関係で指標にならないという点では一応コンセンサスを得ているんですが、脳のコリンエステラーゼ、赤血球中

のコリンエステラーゼについては、必ずしもコンセンサスが得られているわけじゃなくて、赤血球中のものは、アセチルコリンを分解できる真性のコリンエステラーゼである。だから、従来はこれを指標にしますというスタイルでうちの調査会は審査してきていたわけです。それが今回のクロルピリホスのところでは、継続をしたというふうにその点では考えられる。

だけれども、現状では脳のアセチルコリンエステラーゼの低下と、赤血球のアセチルコリンエステラーゼの低下というのを比べると、赤血球のコリンエステラーゼの方がよほど感受性が高いのだけれども、行動上の所見とか、神経症状とかの関係ということになると、赤血球のものはあまり関係がないと、確かに提出された書類では明瞭に述べている部分があったので、それをどうしましょうかねということなんです。

これは専門委員に聞いてみましょう。

○三枝専門委員 事前にいただいた書類を見せていただいて、一番感じたのは、血漿コリンエステラーゼ活性の低下が認められたという表現が結構あったんで、数えてみたら 23 か所あったんです。こういうユビキタスな変化をどうして毒性変化と考えなかったかという根拠を示した方が、冒頭、都築課長補佐からお話があったような、こういう経緯があるとか、データでこれは信頼性がないという記述をどこかに入れておかないと、誤解を招くのではないかという心配を持ちました。その辺を御審議いただきたいと思います。

○鈴木座長 有機リンの中毒という点については、アセチルコリンエステラーゼ阻害というのは古くから非常に有名な指標になっておりますので、多少知っておる方について見れば、さほど問題にはならない。特に血漿中のアセチルコリンエステラーゼの阻害は関係ないよという点に絞ればですね。

問題は、赤血球中のものとか、脳のものについて、ここでは割とややこしい判断をしているので、その辺のところとの関係で少し説明が要るのかどうか。

カズサホスのところで、ここの調査会でコンセンサスを得ていた点です。血漿中のものは影響は影響だけれども NOAEL、あるいは ADI の根拠のためのものとしては使わない。一応記載はします。赤血球のものについてエンドポイントにしますという経過のところを、この評価書に文章として残すのか、残さないのかというところとか、いろいろややこしいなと思っているんですけども、三枝先生は何らかの形で文章をこの評価書に入れた方がいいということですか。

○三枝専門委員 はい。私はそう思います。と言いますのは、1 つの評価書で、それしか読まない方も多分いらっしゃると思うんです。ですから、この評価書で完結するようなも

のにしておいた方が誤解を招かないと思いますので、説明を是非入れてほしいと思います。

○鈴木座長 ありがとうございます。ほかに今の件で、いや、必要ないという方はおられますか。ちょっと判断が難しいところですが、小澤先生どうですか。

○小澤専門委員 ここで血漿、赤血球、脳内ということで改めて整理をしておくことはいいのではないかと考えております。

○鈴木座長 吉田先生どうですか。

○吉田専門委員 農薬の評価をする上で有機リンというのでコリンエステラーゼのことは、ある意味では専門家の間ではわかっていることだと思うのですが、やはり三枝先生がおっしゃったように、この評価書は皆さんが御覧になるので、書いておくというのは、説明をするという意味ではよいかと思っています。

○鈴木座長 山手先生どうですか。

○山手専門委員 この審議、最初の辺りは私は参加していないと思うのですが、幹事会の委員になりましたので、今、お聞きしたところ、評価書ですから、あくまでもどう評価したという過程は残しておいた方がいいんじゃないかなという気はしますので、三枝先生が言われたことに賛成いたします。

○鈴木座長 柳井先生どうですか。

○柳井専門委員 私も三枝先生の御意見に同意いたしますので、よろしくお願いします。

○鈴木座長 わかりました。皆さんがそういった経緯をということですので、どこかに今のような経緯を足すということで、事務局と私の方でやりとりをして、また、皆さんにお諮りをするという形の手続をとりたいと思いますが、それでお認めいただけますでしょうか。

○三枝専門委員 よろしく申し上げます。

○鈴木座長 多分、何らかの文献をお示しして、こういうことであったというのと、カズサホスとの関係のところの経過を加えること。

加えて、そのほかの指標として議論になったパラオキシネースというパラオキシソンの分解酵素の問題とか、ブチリルコリンエステラーゼが血漿中ではあるんだけど、そのほかに脳の一部で遺伝子発現があるといったようなこともあって、今後の検討課題もあるというような認識をした上で、当面ここでは赤血球中のアセチルコリンエステラーゼによって ADI を定めたという話に至る経過を簡単にまとめておこうと思っています。

○吉田専門委員 1 つ確認したいんですが、その場合、コリンエステラーゼ阻害薬として一応この調査会では、こう考えるというようにコメントなされるんですか。

○鈴木座長 一応コリンエステラーゼの阻害のところが入点になるのは、有機リンとカーバメイト系の薬がありますね。その両方を含めるのかということになるんだけど、多分含めて考えていいんだと思います。一応有機リンのところを当面の問題として考えています。

よろしゅうございますか。

○吉田専門委員 はい。

○鈴木座長 それで、経過はそういう形にしましょうということなんですが、そのほかの点で例えばイヌの亜急性毒性試験のところで 0.01mg/kg という非常に低い NOAEL が認められたという点なんですが、LOAEL がけたが大分高くて 0.22 であるということ。

慢性毒性では 0.1 というのは NOAEL になるということから考えると、この 0.01 を取る必要はない。全体で ADI を設定する際にはそういうことなんですが、これについては特段御意見はございませんね。

ありがとうございました。

サルの問題についてはいかがでしょうか。これは例数があまりにも低過ぎて再現性が担保できないということできたんですが、これもよろしゅうございますね。

議論になるのはヒトのことかなと思うんですが、この辺のところも今回割と評価書では要領よく 32 ページのところに書かれて、3 つほど理由が挙げてあるんですが、このクロルピリホスの実験で行われたヒトのデータについてはという意味合いにお取りいただいた方がよいと思います。ヒトの実験をやみくもに全部否定しているわけではないと思うんですけれども、もし御意見があればいただきたいと思います。よろしゅうございますか。

小澤先生。

○小澤専門委員 それで結構です。

○鈴木座長 ということであれば、大筋のところで問題がないようでございますから、これで決めていけばいいんですが、最後に 37 ページのところのサルとヒトの NOAEL、LOAEL が表の中に入っているんですけれども、これは確かに今 ADI 算出のためには使わないということだったのですけれども、表には載せなくていいんじゃないかという話なんです。これ本文中を見ますと、この試験自体は載っているものですから、逆に表ではこれは載せてあって、一応審査しましたという形のことを示しておいて、本文中では理由を付けて、これを ADI 根拠のためには使わないというふうにしているんですが、この表の脚注が何かに使わないということにして、このデータは一応生かす方が審査したよということがわかる話にはなるんじゃないか。多分、最初にこれを取りなさいと言っていたのは、

こういうデータがあった場合に、なぜ使わなかったんだということがややこしくなるから、抜いていいんじゃないかという議論だったと思うんですが、付けておいても悪くない。その代わり脚注でこれは使わないという話にすれば、その方がいいのかなとも思うんですが、どちらに決めましょうか。吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員 今、座長がおっしゃった後の方の御意見でよろしいかと思います。

○小澤専門委員 これは脚注でよろしいと思います。

○鈴木座長 ほかにございませんか。

○柳井専門委員 脚注で結構だと思います。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。そうしますと、脚注に付けるという形で ADI を決めていくという話になりまして、従来の ADI と変わるのですけれども、これに従ってリスクマネジメントの方はやっていただくということになると思います。当面のところでは、国内での作残に関して計算をざらっとしたところでは、ADI を越えるようなことはないということですので大丈夫ではないかと思います。

もし、御意見がなければその慢性毒性/発がんのラット、発生毒性のマウス、慢性毒性のイヌで、いずれも NOAEL が 0.1mg/kg ですし、動物の実験であること、それから発がん性、その他、特に問題になるような毒性がないことから安全係数を 100 として、ADI を 0.001mg/kg 体重/日に定めたいと思います。

もしこれが認められれば、親委員会の方に報告をするという形にしたいと思いますが、よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○鈴木座長 どうもありがとうございました。

一応経緯のところを付け加えるということで少し作業が残っておりますけれども、ADI が決まりました。一応これで幹事会の方は終わりなんですが、事務局から何か追加の予定その他ございましたらどうぞ。

○都築課長補佐 それでは、今後の予定について御説明申し上げます。

本日この後、第 6 回総合評価第二部会を隣の中会議室で予定しております。

また、第 1 回確認評価第二部会を 11 月 27 日、来週の月曜日。

第 7 回総合評価第一部会を 12 月 6 日に予定しております。

以上です。

○鈴木座長 ほかに委員から何かございますか。ないようであれば、本日の会議を終わらせていただきたいと思います。

どうもありがとうございました。