

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

## 第66回会合議事録

1. 日時 平成29年7月28日（金） 14:00～15:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

(1) 農薬（シアゾファミド、ピフルブミド、メタラキシル及びメフェノキサム）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)

三枝座長、小野座長代理、納屋座長代理、腰岡専門委員、杉原専門委員、高木専門委員、中島（美）専門委員、中島（裕）専門委員、中山専門委員、根岸専門委員、福井専門委員、美谷島専門委員、義澤専門委員

(専門参考人)

永田専門参考人

(食品安全委員会)

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

(事務局)

川島事務局長、吉田評価第一課長、吉岡評価第二課長、横山課長補佐、濱砂課長補佐、岩船係長、諧係長、高嶺専門職、星川専門職、山本専門職、海上技術参与、進藤技術参与、吉田技術参与

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 シアゾファミド農薬評価書（案）（非公表）

資料3 ピフルブミド農薬評価書（案）（非公表）

資料4 メタラキシル及びメフェノキサム農薬評価書（案）（非公表）

資料5 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 シアゾファミド参考資料（非公表）

## 6. 議事内容

### ○横山課長補佐

ただいまから第66回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は評価第二部会の専門委員の先生方13名、専門参考人として永田先生に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

最初に、事務局で人事異動がございましたので、御報告申し上げます。評価第一課につきまして、課長であった関野が7月11日に異動いたしまして、後任として吉田が着任しております。

### ○吉田評価第一課長

吉田でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

### ○横山課長補佐

また、評価第二課のほうで課長であった鋤柄が異動いたしまして、後任として吉岡が7月10日に着任しております。

### ○吉岡評価第二課長

よろしくお願いいたします。

### ○横山課長補佐

よろしくお願いいたします。

本日は三枝座長の御都合により、以後の進行を小野座長代理にお願いしたいと思っております。よろしくお願いいたします。

### ○小野座長代理

御指名ですので、今回も私が進行をさせていただきます。

本日の議題は、「農薬（シアゾファミド、ピフルブミド、メタラキシル及びメフェノキサム）の食品健康影響評価について」です。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

初めに、事務局より資料の確認をお願いいたします。

### ○横山課長補佐

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 農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2 シアゾファミド農薬評価書（案）（非公表）、

資料3 ピフルブミド農薬評価書（案）（非公表）、

資料4 メタラキシル及びメフェノキサム農薬評価書（案）（非公表）、  
資料5 論点整理ペーパー（非公表）。

また、机上配布資料が2点ございます。机上配布資料1といたしまして、シアゾファミドの回答書、机上配布資料2がピフルブミドについての参考資料となります。

資料については以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけいただければと思います。

○小野座長代理

ありがとうございました。

先生方、資料がお手元にありますでしょうか。

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査、審議方法等について、平成15年10月2日食品安全委員会決定に基づき、必要となる専門委員の調査、審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員等の調査、審議等への参加に関する事項について、御報告申し上げます。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございました。

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

それでは、農薬シアゾファミドの食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、資料2をお願いいたします。シアゾファミド、第10版の御審議をお願いするものでございます。

表紙に【事務局より】としてボックスを1つ作成してございます。本剤は2月の本部会におきまして、ADI及びARfDまで御設定いただいております。前回の審議のときに、JMPRの評価書をもとに評価書案に記載しておりましたラットの亜急性神経毒性試験及びマウスの免疫毒性試験につきまして、申請者のほうに所有の有無などを聞きましたところ、その回答とともに今回試験成績が提出されました。

机上配布資料1をお願いいたします。ラットを用いました急性神経毒性試験、マウスを用いました免疫毒性試験につきまして、所有の有無と所有している場合は、試験を実施した理由及びJMPRに提出し当方に提出しない理由について説明することとして回答を求めていたものでございます。

まず、2試験でございますが、所有権は申請者にあるということでございました。

試験を実施した理由でございますが、米国での適用拡大の際にこの2つの試験の不足を指摘されまして、実施したということでございます。JMPRの評価の際には有効な全試験を提出したということで、そのデータパッケージの中にこの2試験は含まれているということでございます。

欧州からは米国への提出状況に基づき、追加データ要求を受けて提出したということでございます。

日本に提出しなかった理由につきましては、机上配布資料1と書いてある紙の裏を御覧ください。2段落目でございますが、米国に提出した後、さらにはJMPR事務局に提出した後に、これらの試験につきまして提出すべきデータとしての取り扱いをすべきであったということですが、各国への提出資料と日本への提出資料の比較におきまして、適切なりストを用いなかったということで、手続を行っていなかったということで、今回追加で提出されたものでございます。

今回提出されました試験報告書に従いまして、本文の記載を一部修正してございます。その内容について御確認をお願いいたします。

7ページの2行目から第10版関係としまして、今回の御審議に係る審議の経緯でございます。2016年12月13日に厚生労働大臣から食品健康影響評価についての要請があったものでございます。2017年2月20日の第61回本部会で一度御審議をいただいております。

13ページの28行目から6.構造式を示してございます。この剤はシアノイミダゾール系の殺菌剤でございますが、ミトコンドリア内電子伝達系コンプレックスⅢのQiサイト阻害によりまして、藻菌類に対して種特異的に作用するものと考えられております。

15ページからの1.動物体内運命試験でございますが、先生方からコメントはありませんといただいております。

23ページからの植物環境関係でございますが、こちらも先生方から特に意見はありませんといただいております。

31ページからの毒性全体の分野でございますけれども、先生方、三枝先生、小野先生、義澤先生、高木先生からコメントはありませんといただいております。

36ページの11行目から今回提出されましたラットの(4)90日間亜急性神経毒性試験でございます。前回の御審議の際、JMPRの評価書をもとに記載してございましたが、JMPRでは20,000 ppm投与群の雄の体重増加抑制のみを毒性所見としていたものでございます。

今回報告書を確認しましたところ、同じ投与群の雄の摂餌量減少、雌の体重増加抑制を毒性としておりましたので、その2つに関しまして本文に追加しております。あわせまして無毒性量が変わりまして、雌雄とも2,000 ppmであると考えられたとしております。

36ページの33行目、下のボックスから【事務局より】として、前回はJMPRの記載に基づき御審議いただきましたということを書かせていただいております。

37ページ、JMPRの報告書でございますが、20,000 ppm投与群の雌の体重増加抑制につ

きましては、投与の70～77日におけます体重増加抑制が対照群と比較して僅かに少ない程度であり、摂餌量に変化はなく一過性の変化であるということから、検体投与の影響ではないとしておりました。

この点につきまして、松本先生、美谷島先生から雌の体重増加抑制につきましては、毒性としなくてもよいのではないかという御意見をいただいております。

その下の【事務局より】でございますが、20,000 ppm投与群の雌の体重増加量につきまして、検体投与の影響とされました週とその前後の週の値を表に示しております。真ん中の70～77日という欄が、報告書で影響とされた週でございます。

36ページにお戻りください。松本先生と美谷島先生のコメントに基づきまして、27行目から雌の体重抑制に影響としない場合の修正案を記載しております。この場合は雄の20,000 ppm投与群で摂餌量減少が加わるということになりまして、無毒性量が雄で2,000 ppm、雌で20,000 ppmという結果になるということでございます。

続きまして、39ページの7行目からの12. 生殖発生毒性試験でございますが、先生方から特にコメントはありませんといただいております。

40ページの21行目からの13. 遺伝毒性試験につきましても、先生方からコメントございませんといただいております。

42ページの4行目からマウスの28日間免疫毒性試験でございます。こちらは報告書を確認いたしましたところ、JMPRと結果は同じでございましたので、特に大きな変更はございません。

12行目から14行目にかけて、先月の第二部会におきまして、免疫毒性試験というのは試験の目的が免疫毒性の有無を確認することであるので、免疫毒性に対する無毒性量のみ記載してはどうかとの御意見をいただいたことによりまして、記載整備をしたものでございます。御確認をいただければと思います。

43ページから食品健康影響評価でございます。

44ページにADIとARfDの記載がございますが、今回提出された2試験の結果がこちらに影響するということはありません。

シアゾファミドについては以上でございます。よろしくお願いたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

追加された試験報告書をもとに、記載整理というかちょっと記載を変えていただきました。

最初に36ページの(4)90日間亜急性神経毒性試験について、抄録等では雌雄とも体重増加抑制とされていたものについて、JMPRではもともと20,000 ppmの雌の体重増加抑制は毒性としていませんでしたが、この点を美谷島先生、あえて毒性として取り上げなくてもよいというコメントをいただいておりますが、説明をお願いします。

○美谷島専門委員

事務局の方に後からまとめていただいたとおりなのですが、前後の数値の推移と実際体重増加量だけの推移で、体重値あるいは摂餌量に影響が出ていないというところからすると、毒性学的な意義は低いのではないかということで、こういったコメントをいたしました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

あえてとらなくてもいい程度ではあるのですが、どうでしょう。

三枝先生、コメントをいただくとありがたいです。

○三枝座長

とらなくていいと思います。

○小野座長代理

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

とらなくていいと思います。

○小野座長代理

義澤先生はいかがですか。

○義澤専門委員

とらなくていいと思います。

○小野座長代理

先生方全員同意ですので、ここは事務局案の2番目のパターン、松本先生、美谷島先生のコメントに基づく修正案のほうでお願いします。

それから42ページの(1)28日間免疫毒性試験については、前回のコメントをもとに修正いただいたということで、これでよろしいかと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。

食品健康影響評価については前回審議済みということで今回変更はございませんので、シアゾファミドに関しましては、ADIは前回決定済みの0.17 mg/kg体重/日、ARfDについては設定の必要なしという形で、これで最終化ということにしたいと思います。よろしいでしょうか。

続きまして、農薬ピフルブミドの食品健康影響評価について始めたいと思います。こちらは経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料3をお願いいたします。

経緯でございますが、3ページをお願いいたします。

今回は第2版の御審議をいただいております。先月6月23日の本部会で1回目の審議をいただきまして、急性参照用量の設定を中心に御審議いただいたのですが、急性参照用量に関しまして一部考察を求めてから再度審議することとされたものです。今回考

察が出てきておりますのでそちらと、そのほかの代謝の部分でコメントをいただいている部分がございますので、その点を中心に御説明させていただきます。

7ページ、8ページですが、構造式は8ページの一番上にあるもので、ミトコンドリア電子伝達系複合体IIを阻害することにより殺ダニ効果を示すものがございます。

動物代謝ですが審議済みではありますが、記載整備いただきましたので御説明します。

10ページの12行目を記載整備いただきまして、「認められた。特異的に」というところを「認められたが、」ということで、文章がつながるようによりわかりやすくしていただきました。

12ページ、14行目の主要な代謝経路についてですけれども、「さらにこれらの組み合わせ又はグルクロン酸抱合体化」の「化」を削除いただきました。こちらなのですけれども、「化」だけ削除ですとちょっと文意がつながりませんので、「体」も削除で「グルクロン酸抱合等の代謝を受け」と修正させていただきたいと思います。御確認をお願いいたします。

また、同じ12ページの11行目ですが、山添先生から御意見いただきまして、最初の「主として、イソブチリル基の加水分解（脱アシル化）」という記載なのですけれども、抄録ですとc-10ページを御覧いただければと思うのですが、親化合物の構造と代謝物一覧なのですけれども、イソブチリル基が抜けているような代謝反応がそもそもないのではないかという御指摘をいただきまして、恐れ入りますが御確認のほどお願いいたします。

山添先生からいただいた御意見では、イソブチリル基ではなくて、イソブタノイル基又はイソブチロイル基ではないかということで御意見いただいています。より適切な記載を御指示いただければと思います。

まず、ここまでお願いします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

10ページと12ページの文章自体の修文案は事務局案で先生方、よろしいでしょうか。

今、山添先生からコメントがあったイソブチリル基の加水分解物はないということなのですが、この辺はどうでしょう。

永田先生、確認いただけると。

○永田専門参考人

私としては返答にちょっと困りますので、考えさせてください。

○小野座長代理

中島先生はいかがでしょう。

○中島（美）専門委員

イソブチルにCOまでついたところがイソブチリルなので、イソブチリルを使うとすればイソブチリル基の脱離になると思うのですけれども、加水分解と言うためにはCOとアミドにしないといけないので、NとCOのところが切れるという言い方をするとすれば、イソブ

チリルアミドの加水分解か、今、名前が正しいかどうかわからないので、確認したいところなのです。

○小野座長代理

どうぞ。

○山添委員

理由は英語の表記に直して、「Isobutyryl」でChemDrawなんかに入れますと、実はイソブチルしか出てこないのです。「o」が1個入るだけなのですが「Isobutyroyl」で入れると、ちゃんとカルボン酸のCOが入ったものが出てくるのです。だから、多分どこかで表記がずれたのではないかと思います。イソブチロイルだったら説明はつくのですけれども、それがもとの表題のところから全て変わってしまっているのです。どこかで確認をしていたらと思います。

○中島（美）専門委員

ロイルでもアミドのところまで入らないですよ。

○山添委員

日本語の表記は中島先生がおっしゃったように、イソブチロイルだけでもだめで、イソブチロイル基の脱離にすれば日本語として成り立つと思います。

もともとはそこで気がついたのですけれども、後で「リル」を入れると実は英語で出てこなかったのです。何だと思ったのです。

○小野座長代理

そうであれば、イソブチロイルのほうがいいのですか。リルのままでいいのですか。

○山添委員

イソブチロイル基の脱離という形にすれば間違いありません。

○小野座長代理

では、事務局はイソブチロイル基の脱離という形に修文をお願いいたします。

○横山課長補佐

加水分解については脱離と修正します。

あとイソブチロイルにつきましては、このものの化学構造が全部イソブチリル基で整理されていますので、念のため事務局で確認させていただきます。そのとおりでしたらそのまま進めさせていただきます。

○小野座長代理

そのようにお願いします。

それでは、先の説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

そうしましたら、毒性のほうで論点になる部分を御説明します。

30ページの下の方からイヌの90日の試験がありまして、おめくりいただきまして表33の中を御覧いただきますと、最高用量で雌雄とも頻脈、心拍数増加、QTの変化がありまし

て、頻脈では投与6日から認められております。

33ページ、表37の中の最高用量にやはり頻脈がございまして、投与4日から認められるという影響でございまして、こちらについて前回の御審議で単回投与の影響として急性参照用量のエンドポイントとするかどうかというところを御議論いただいた部分でございませう。

43ページ、44ページ、このものの投与で児動物の肺胞に肺胞拡張ですとか肺胞内出血が出るのですけれども、43ページを御覧いただいて表49のとおり、児動物の生後4～5、6～7というように2日ずつの投与をした実験がありまして、4～5若しくは6～7といった初期の2日間の投与で肺胞拡張が出るというようなデータが出ておりまして、50 mgで出て10は無毒性量という結果が得られております。この結果、そのほかにも発生時期について検討した試験があるのでありますけれども、これらを総合的に御覧いただきまして、急性参照用量の設定根拠にすべきという御議論をいただいたところでございませう。

さらに確認事項といたしまして、44ページを御覧いただければと思うのですけれども、肺胞の異常の発生メカニズムとイヌでもございまして、循環器への影響が単回で起きるものかどうかという点について、確認をして回答が出ております。

回答の要旨ですけれども、ラットの児動物で認められた肺病変の発生メカニズムについてですが、ラットでは生後4～13日に出るもので、二次肺胞中隔の形成阻害ではないかと考えられるという説明です。

ヒトでは肺の発達が妊娠中、妊娠36週ごろから生後も継続して8歳前後に終了するものであるということで、ヒトでも生じる可能性は否定できないという説明がなされました。

また、循環器影響が単回投与で生じるかどうかという点につきましては、本剤による循環器への影響は単回投与で生じる可能性があるという説明がなされております。

ただ、ラット、マウスでは頻脈は発生していないという状況でございませう。

中島先生からコメントをいただいておりますまして、44ページの下の方のボックスなのでありますけれども、病理所見を踏まえた心臓重量増加の原因についての考察がないという点。あと8歳児は幼児ではないという点のコメントです。

その次、げっ歯類で頻脈は観察されなかったと説明されているのですけれども、データがあるのか確認してくださいというもの。

単回の静脈内投与で心拍数が上昇して、血液が低下したという試験結果があるのでありますけれども、原因についての考察がないという御指摘がありまして、これについては机上配布資料2を御覧ください。

今の御指摘につきまして回答が提出されておりますまして、1つ目、病理所見を踏まえた心臓重量増加の原因についての考察がないという点につきましては、心臓重量増加は血圧低下に対応する反射性頻脈で心臓負荷が増大したことに対する代償性反応として心筋肥大が生じたことによると考えられているというものでした。

また、げっ歯類の頻脈のデータがあるのかという点につきましては、確認事項②のとこ

ろを御覧いただければと思うのですけれども、**FOB**の検査あるいは触診観察において、記録されるほどの頻脈はなかったという意味であるという説明がなされました。

また、確認事項③のところ、静脈内投与で心拍数が上昇し、血圧が低下した原因についての考察となりますが、この原因につきましては回答の一番下の行を御覧いただければと思うのですが、拡張期血圧の低下はピフルブミドと代謝物の血管弛緩作用に起因して、その代償性変化として心拍数の増加が生じたのではないかという説明がなされました。

これに対して、さらに中島先生から四角の囲み内のコメントをいただきました。1つ目が心筋線維化等の病理所見は心筋障害が原因の可能性はありませんかというもので、回答といたしましては、心筋障害を示す実験結果はなく、心筋線維化等が心筋障害に起因するとは考えにくいというもの。

2番目、②のところですが、大動脈の張力低下があったことは理解したが、心筋の収縮障害はいかがですかという御質問で、心筋の収縮については調べていないという回答です。

もう一点、心拍数に関してモニターではないという点は御理解いただいたという点、コメントいただいております。

これらの回答を受けまして急性参照用量ですが、49ページをお願いいたします。まず、ラットの肺胞の病変につきましては、単回投与の影響として無毒性量10でエンドポイントと考えました。

また、イヌにつきましても回答を受けまして、単回投与で出る可能性があるというものでしたので、こちらに入れております。

また、90日と1年の無毒性量を御覧いただきますと、1年では7.96という数字が出ておりますが、無毒性量90日のほうで9.06若しくは9.54で無毒性量がとれているということもございまして、イヌの無毒性量としては、亜急性のほうの数字で9.06、9.54というものでまとめました。

したがって、急性参照用量として最小の無毒性量9.06を根拠に御提案させていただきました。

46ページの4行目から下の記載で、安全係数100で除して0.09という数字で御提案申し上げておきまして、先生方から事務局案どおりで結構ですというコメント、義澤先生から9.06 mg/kg体重/日でも頻脈がでないかと推察しますとコメントいただいているところでございます。

また、45ページの食品健康影響評価につきまして、まず急性参照用量につきましては35行目以降の文章で記載しております。

記載につきまして、16行目から18行目の主な毒性所見につきまして、親委員の先生から御意見いただきまして、主に血液（貧血）という所見から始まっているのですけれども、どうも貧血は軽い症状のようなので、こちらに書くべき所見をもう一度御確認をお願いできればと思います。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

前回申請者へ質問をしまして、ラットの兎動物に認められた肺病変のメカニズム及びイヌで認められた頻脈、いずれも回答から単回投与で起こり得ると判断されたということで、今回事務局案ではより用量の低いほうであったイヌの頻脈を急性参照用量の設定根拠とする案が出されています。

始めに、中島裕司先生が幾つか質問を追加しておりますが、コメントをいただけたらと思います。

○中島（裕）専門委員

やはり私はあまりこの答えに納得していない部分もあるのですけれども、自分としてはこの剤によって心筋障害が起こっていたのではないかと考えています。それを反映しているものとして、病理で肉眼的に白色化があったり、線維化があったりということが起こっている。ここでは拡張と書いてありますけれども、静脈内投与では収縮期血圧も下がっていますので、それによって収縮期血圧も下がったのだらうと考えています。

○小野座長代理

ありがとうございます。

恐らく、今あるデータだけでは結論ができない部分があると思うので、これ以上質問をしても堂々めぐりになってしまうと思います。今の時点ではこの回答でよろしいですか。

○中島（裕）専門委員

はい。

○小野座長代理

ということで御同意いただきましたので、この部分については現時点では特に評価書の記載は変更しないということにしたいと思います。

急性参照用量の設定に関してですが、先生方はいずれも事務局案で同意ということですが、よろしいでしょうか。

高木先生もよろしいですか。

今、事務局からコメントがありましたように、45ページの16行目からの主な毒性の記載、親委員の先生方から血液（貧血）から始まっていますが、血液の影響はそんなに大したことではないのではないかと。実際見てみるとそうなのです。記載の仕方を考えてほしいということでしたが、ここは特に強い順に書くとかそういうルールではないですね。

私が思ったのは、ほかの評価書に比べてたくさん所見を書き過ぎというか、ほかの評価書だと2、3個の主な所見に絞り込んで書いてあった気がするのですけれども、もう少し絞ってもいいのかなと思ったのです。ということで、先生方、血液は消してしまうというのはどうですか。よろしいでしょうか。

ということで「血液（貧血）」は消して、ちょっと数が多いですけれどもほかの所見は

一応認められていますので、そういう形にしてはどうかと思います。よろしいでしょうか。追加のコメント等ありますか。

それでは、本剤に関しましては、ADIは前回設定済みです。ラットの発がん性試験の結果をもとに0.0073 mg/kg体重/日。急性参照用量に関しましては、イヌの亜急性毒性試験及び慢性毒性試験の総合評価の結果、無毒性量9.06 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.09 mg/kg体重ということにしたいと思います。

よろしいでしょうか。

どうぞ。

○腰岡専門委員

さっきの代謝のところなのですけれども、植物のほうにも同じような表記がありますので、動物を直されたときは植物のほうも直してください。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、ピフルブミドについては終了いたしましたので、次の剤、農薬メタラキシル及びメフェノキサムの食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○諧係長

資料4をお願いいたします。メタラキシル及びメフェノキサムの第4版の審議でございます。

表紙の【事務局より】というところで、前回の6月の審議でございますけれども、ADIの設定根拠とされておりました2年間の慢性毒性/発がん性併合試験で認められた肝細胞脂肪化について、毒性所見とはしないということになりまして、次に小さい無毒性量が90日間の亜急性毒性試験、ラットのメタラキシル(i)の試験ですけれども、こちらが50 ppm、3.5 mgでございますして、LOAELの250 ppmで認められた所見が肝細胞肥大であることから、ほかの試験もあわせて肝肥大ガイダンスに沿った見直しを今回行いました。

審議済みの試験については表題の後ろに審議済のマークをつけてございます。

5ページ、審議の経緯でございますして、真ん中あたりが第4版関係でございます。今年の3月15日に厚生労働大臣から食品健康影響評価についての要請がございまして、6月に1回目の審議をしていただきまして、今回が第2回目の審議でございます。

同じページの3行目の注でございますけれども、メフェノキサムはメタラキシルMの別名でございます。本評価書中においては、ISO名に従いましてメタラキシルMで統一してございます。

13ページの10行目、6.構造式でございますして、メタラキシルがD体とL体のラセミ体、メタラキシルMがその下のD体のみとなっております。

こちらはアシルアラニン誘導体の殺菌剤でございますして、作用機構は菌体内におけるウリジンのRNAへの取り込み又はRNA、DNA及び脂質の合成阻害による病原菌の菌糸伸長

並びに孢子形成の阻害と考えられてございます。

14ページからⅡ．安全性に係る試験の概要でございますけれども、こちらは審議済みの部分も多うございますので、食品健康影響評価の前まで御説明させていただいてよろしいでしょうか。

○小野座長代理

結構です。

○諧係長

ありがとうございます。

そうしましたら、14ページの9行目からの1．動物体内運命試験でございますけれども、こちらは中島美紀先生、永田先生、杉原先生からコメントございませんといただいております。

22ページの9行目からの2．植物体内運命試験につきまして、腰岡先生、中山先生から意見はありませんといただいております。

飛びまして48ページ、16行目から10．亜急性毒性試験でございますけれども、こちらは三枝先生、高木先生から全体的にコメントはありません、事務局に同意しますということでコメントをいただいております。

その下の【事務局より】というボックスでございますして、肝肥大のガイダンスにつきまして、以下の5試験について見直しを行いました。修正文につきましては見え消しで記載をしております、御確認をいただければと思っております。

17行目から(1)28日間亜急性毒性試験(ラット、メタラキシルMとメタラキシルの比較試験)でございます。こちらは肝肥大ガイダンスに基づいて見直しを行っております。

49ページの1行目から4行目、こちらは適応性変化である旨の記載をございまして、3行目に「血液生化学的パラメータの変化及び他の病理組織学的変化」という記載でございますけれども、この「他の」というところを削除してはどうかと親委員の先生からコメントをいただいております。肝毒性を示唆する病理組織学的変化とつながる部分でございますので、「他の」という部分を削除してよいかどうか御確認をお願いいたします。もしよいということであれば、こちらの文章はその後もし繰り返して使っておりますので、ほかの部分もまとめて修正をさせていただければと思っております。

その下の8行目、Ureの減少のところでございますけれども、松本先生のほうからUreにつきまして、82ページの表のところでございますが、尿素窒素ということでコメントをいただいております、82ページの略語のところは修正させていただいております。

表28でございますけれども、肝細胞肥大化につきまして、肝毒性の指標が一緒に認められていないようなところを削除させていただいております。

また、メタラキシルの投与の雄と雌に認められております飲水量の増加でございますけれども、雄のところですとUreの減少と一緒に認められていて、飲水量の増加は毒性所見としてこのままでよいかどうかというところを、再度御確認をいただければと考えてござ

います。

続きまして、49ページの16行目から(2)90日間亜急性毒性(ラット)の試験でございます。その下のメタラキシルMの試験でございますけれども、こちらも肝肥大ガイダンスに伴いまして見直しを行ってございます。

50ページのところを修正してございまして、こちらは雌で見られた肝肥大につきまして適応性変化であるということで記載をさせていただきます、雌の無毒性量が上がっております。

その下の【事務局より】というところをございまして、625 ppm以上の投与群の雄で肝細胞内封入体及び小葉周辺性肝細胞肥大、雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められています。雄では肝細胞肥大に加えて、肝細胞内封入体も認められていますので毒性所見のままとし、雌の肝細胞肥大については適応性変化とする案としました。御検討くださいとお問いがけをさせていただきます。

松本先生からは了解しましたとコメントをいただいております。

義澤先生からは、事務局の御提案に賛成です。雄の肝細胞肥大、肝細胞内封入体は毒性所見、雌の肝細胞肥大は適応性変化と考えますとコメントをいただいております。

美谷島先生からは、了解しました。雄の肝細胞肥大及び肝細胞内封入体は毒性所見として取り扱う、雌の肝細胞肥大は適応性変化の範疇とすることに同意しますとコメントいただいております。

また、小野先生から上の網かけ部分のところをございまして、雄で認められた肝細胞内封入体も回復期間後は認められていません。現在の文章では、雌の肝細胞肥大以外には回復性がなかったようにも受け取れますとコメントをいただいております。5行目から9行目の波線部を修正させていただきます。このような記載でよろしいか御確認をお願いいたします。

50ページの18行目から②メタラキシル(i)の試験でございます。こちらも肝肥大ガイダンスに基づきまして見直しを行ってございます。

250 ppmの雌で認められている肝細胞肥大につきまして適応性変化としていたしまして、無毒性量が上がっております。

52ページの2行目から④メタラキシル(iii)の試験でございます。こちらも肝肥大ガイダンスに基づきまして見直しを行ってございます。こちらは1,250 ppmの雌雄で肝比重量増加が認められておりますけれども、こちらを適応性変化といたしまして、雄につきましては無毒性量が上がるといった結果になってございます。

53ページの30行目の(5)28日間亜急性経皮毒性試験(ラット、メタラキシルM)の試験でございますけれども、54ページの4行目、5行目、こちらは見直しではございませんけれども、記載の整備をさせていただきました。

10行目の(6)28日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物C1)の試験でございます。こちらも肝肥大ガイダンスに基づきまして見直しを行ってございまして、21行目から24行目の記載を修

正させていただきます。

56ページの3行目の(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット、メタラキシル)の試験でございますけれども、11行目から14行目に事務局のほうで適応性変化である旨を追記させていただきますまして、11行目に「250 ppm以上投与群の雄及び」というところを先生から御追記をいただいております。

19行目から【事務局より】というところで、前回審議において、雌で認められた肝細胞脂肪化及び肝比重量増加は毒性所見としないとされましたので、修正の上反映し、肝比重量については適応性変化と判断された旨を追記しました。御検討くださいとお問いがけをさせていただきますまして、松本先生、美谷島先生から了解しましたとコメントをいただいております。

57ページの23行目の12. 生殖発生毒性試験でございますけれども、納屋先生、八田先生、福井先生、中島(裕)先生からコメントはありませんとコメントをいただいております。

次は60ページ、30行目の13. 遺伝毒性試験でございますけれども、本間先生、根岸先生からコメントはございませんといただいております。

食品健康影響評価の前までは以上でございます。よろしく願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

この剤につきましては、ADIの設定根拠となり得る所見が肝臓の肥大でありまして、肝肥大ガイドランスに相当する見直しが必要ということになったものであります。順番にいきたいと思います。

まず、49ページです。文章ですが3行目、最初の案では「他の病理組織学的変化」でしたが、「他の」を外したいということです。これは特に問題ないです。よろしいですね。これは外すということで。これ以降も同じように外してください。

小葉中心性肝細胞肥大だとか肝臓の重量変化をとると、メタラキシルMは自発運動低下が150で認められているので、そちらが無毒性量の根拠ですね。

メタラキシルのほうは雌雄で飲水量の増加というのが、これは毒性とするべきなのかというのが事務局から質問がありましたが、どう考えますか。

義澤先生、コメントをいただけましたらお願いします。

○義澤専門委員

実際の数値を確認したいのです。どこにありますか。

○小野座長代理

抄録はたしか書いていないのです。

事務局、データは出ますか。

○諧係長

今、iPadの通知をしてございまして、左上のほうにタブがございますでしょうか。そこを押していただければと思います。

○小野座長代理

数字的にはもちろん大きいですがけれども、途中の用量とか何も用量依存性もない。

○義澤専門委員

とらなくていい。

○小野座長代理

そうですね。これは影響とは言えないですね。先生方、どうでしょうか。

高木先生。

○高木専門委員

とらなくていいと思います。

○小野座長代理

ということで、飲水量の増加はとらなくていいと思います。削除でよろしいかと思いません。

それからUreの減少というのがメタラキシルもメタラキシルMもとっているのですけれども、そもそもUreの減少は毒性ではないと思うのですが、先生方、どうでしょうか。こちらでも削除でよろしいですか。

Ureの減少をMのほうもメタラキシルのほうも両方とも削除をお願いします。

メタラキシルMの飲水量減少は無毒性量にはかかわらない部分ですけれども、もしかしたらこちらでも要らない気がするのです。

○三枝座長

これはデータが出ますか。

○諧係長

今、データを出させていただきました。こちらで飲水量のデータを示してございます。

○小野座長代理

こちらでも影響でないと思います。ということで、削除をお願いします。

○横山課長補佐

すみません。1点、今の修正をいただきますと、メタラキシルの雄のほうは最高用量まで影響なしということで、全体的にこの剤、メタラキシルMとメタラキシルは毒性学的なプロファイルは同等ということで評価いただいているのですけれども、この剤の本文の49ページの10行目から11行目に、また同様であるという記載があるので、念のためこの考えに変更しなくてよいかという点、御意見いただければと思います。

○小野座長代理

とりあえず、メタラキシルの雄は最高用量まで毒性所見はなしということになると思います。今、事務局より本文で「同様の毒性プロファイルを示した」という部分が今の状況で同様と言っていいかどうかという質問がありました。一応TPとかGlobの増加は出ている用量は多少違いますけれども、肝臓への影響は同様に出ていると思うのですが、先生方、どうでしょうか。同様ではないと思われたら。

今の文章のままでよろしいでしょうか。

御同意いただけるようなので、文章の変更はなしでよろしいと思います。メタラキシルの雄に関しては、最高用量まで影響なしという形でよろしいかと思ひます。

○吉田委員

私もそう思うのですが、ここで見えるのはあまり強い毒性が出ていないですよということも先生方に見ていただけるとありがたいです。

○小野座長代理

先生方、おわかりいただけると思ひます。

それでは、先に進みたいと思ひます。50ページに行きまして、こちらは私からコメントを出させていただいたのですけれども、もともとの事務局案ですと回復期間終了後に認められなかったという文章が小葉中心性肝細胞肥大のほうだけにかかっていたのですが、実際には肝細胞封入体にも回復期間終了後が認められていなかったもので、それがわかるように記載を整備していただきたいと出して、この内容でよろしいかと思ひます。

肝細胞肥大は適応性変化の範疇、それから封入体のほうは毒性として扱うということに関しては、いずれの先生方も同意いただいていますので、今回の事務局案でよろしいと思ひます。

さらに先に進みまして、51ページの部分についても肝細胞肥大については適応性変化であるという形で、こちらは先生方から特にコメントをいただけていないのですけれども、これでよろしいかと思ひます。よろしいでしょうか。

それから52ページに進みまして、こちらは肝重量の増加について1,250 ppmの所見は毒性ではなくて、適応性変化だという形で修正されていますが、これでよろしいですね。

さらに進みまして54ページ、同様の修正ですが本文の修文をされています。こちら基本事務局案でよろしいですね。何かコメントがありますか。

さらに進めさせていただきます。56ページに行きまして、ここも私が追記させていただきましたが、250 ppm以上の雄でも一応肝比重量の増加が認められていましたので、いずれにしろ適応性変化であるという形ですので、追記だけさせていただきました。よろしいでしょうか。

ここまでのところはいずれの先生方も御同意いただきました。

生殖発生の部分に関しましては、今回修正はなくて先生方からはコメントはありませんということです。

遺伝毒性の部分についても追加のコメントはありませんということです。

最後の食品健康影響評価に進みたいと思ひます。こちらはまだ説明していないですね。説明をお願いします。

○譜係長

68ページの食品健康影響評価のところでございます。68ページのところは前回御確認いただきましたので、おめくりをいただきまして、69ページをお願いいたします。

69ページでございまして、まず1行目の「肝臓（重量増加等）」でございすけれども、こちらは各種毒性試験の結果から主に認められる用量を記載するところでございますが、今回肝肥大ガイダンスに基づきまして、最小毒性量での肝比重量増加等は削除されておりますけれども、高用量のところは肝比重量増加等がまだ残ってございまして、このような記載のままでよろしいかどうかということを確認いただければと思います。

その下の19行目から22行目でございすけれども、こちらは前回御審議をいただきまして、メタラキシルとメタラキシルMについて毒性プロファイルが同等と考えられたことから、それぞれで用いられた各試験で得られた無毒性量のうち最小量をADIとARfDの設定根拠とすることが適当であると判断したということで追記をさせていただいております。

23行目から29行目でございすけれども、こちらがADIの記載のところでございます。前回、第3版まではラットを用いた2年間の慢性毒性/発がん性併合試験の2.2でございましたけれども、今回の見直しを行いまして、イヌを用いた90日間の試験と6か月の慢性毒性試験と2年間の慢性毒性試験を総合的に勘案いたしまして、用量設定の違いからイヌにおける無毒性量を8.0 mg/kg体重/日をADIの根拠といたしまして、安全係数100で除した0.08 mg/kg体重/日をADIとするという案に修正をさせていただいております。

メタラキシル及びメフェノキサムにつきまして、説明は以上でございす。よろしくお願いたします。

○小野座長代理

ありがとうございました。

肝肥大ガイダンスに基づく見直しの結果、見直しはしましたが主な毒性としては肝臓の変化であるということで、高木先生、よろしいでしょうか。

見直した結果、ADIの設定根拠として最も毒性が強く出ていたのが、イヌの試験ということで、イヌの試験が90日間、6か月、2年の3試験されておりました、用量的に近いものですので総合評価という形に事務局案はなっていますが、先生方、この案でよろしいでしょうか。

高木先生はいかがですか。

急性参照用量に関しましては、前回審議済みということでよろしいかと思います。

御同意いただけましたので、本日の審議を踏まえて、メタラキシル及びメフェノキサムの一日摂取許容量につきましては、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験、6か月間慢性毒性試験及び2年間慢性毒性試験の総合評価において得られた無毒性量である8.0 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.08 mg/kg体重/日と決定します。

急性参照用量につきましては、前回審議済みですが、ラットを用いた28日間亜急性毒性試験及びマウスを用いた一般薬理試験の無毒性量である50 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.5 mg/kg体重とします。

以上で終了という形にしたいと思います。

○横山課長補佐

その前に評価書案なのですけれども、事務局で整えて幹事会のほうに進めるということ  
でよろしいでしょうか。

○小野座長代理

そのようにお願いします。

○横山課長補佐

2剤目の剤だけ化学名の確認がありましたので、もし何かございましたら個別に先生方  
に御相談するというので、基本的には幹事会に進めるということで整理させていただきます。  
ありがとうございます。

日程ですが、今回は9月1日金曜日。幹事会につきましては来週ですが、8月2日水曜  
日。9月1日の前に8月24日木曜日。2日と24日の2回ございますので、よろしくお願  
いします。

以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

○横山課長補佐

連絡事項を1点よろしいですか。

資料の送付についてなのですけれども、次回の部会用の資料を8月7日のお盆前の週に  
お送りしたいと思っています。よろしくお願ひしたいと思っておりますが、お盆前とい  
うこともあって特に大学の事務局が閉まってしまうというお話も伺いますので、もし御都合  
が悪い先生がいらっしゃいまして、別の場所とかそういう御要望がございましたら、今日  
か若しくは後日メールで8月7日の週の前までに御連絡いただければと思います。

以上になります。

○小野座長代理

ということですので、資料の受け渡しに関しては、もし何かありましたら事務局と個人  
的にやりとりをしていただきたいと思います。

ほかに何かございますでしょうか。

特にないようでしたら、本日の会議は終了させていただきます。本日は非常に御協力あ  
りありがとうございました。

以上