

# 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

## 第152回会合議事録

1. 日時 平成29年8月24日（木） 14:00～16:01

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、シアノホス（CYAP）、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）

西川座長、納屋座長代理、浅野専門委員、代田専門委員、清家専門委員、  
長野専門委員、林専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

上路専門参考人、松本専門参考人

（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、小平事務局次長、吉田評価第一課長、橘評価調整官、濱砂課長補佐、  
横山課長補佐、岩船係長、諧係長、小林専門職、高嶺専門職、星川専門職、  
山本専門職、海上技術参与、薩摩技術参与、進藤技術参与、吉田技術参与

5. 配布資料

資料1 シアゾファミド農薬評価書（案）

資料2 シアノホス（CYAP）農薬評価書（案）

資料3 ピフルブミド農薬評価書（案）

資料4 メタラキシル及びメフェノキサム農薬評価書（案）

資料5 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成28年4月農薬専門調査会決定）

資料6 食品安全委員会での審議等の状況

## 6. 議事内容

### ○瀨砂課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第152回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。先生方には、お忙しい中、御出席くださいますことありがとうございます。

なお、内閣府において5月1日よりクールビズを実施しております。引き続き御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、農薬専門調査会幹事会に御所属の専門委員の先生方8名、また、専門参考人の先生方2名に御出席いただきありがとうございます。

食品安全委員会からは、3名の委員が出席でございます。

それでは、以降の進行を西川座長にお願いしたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

### ○西川座長

それでは、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。

最初に事務局より資料確認をお願いいたします。

### ○瀨砂課長補佐

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のほか、

資料1、シアゾファミド農薬評価書（案）（第10版）。

資料2、シアノホス（CYAP）農薬評価書（案）、こちらは初版でございます。

資料3、ピフルブミド農薬評価書（案）（第2版）。

資料4、メタラキシル及びメフェノキサム農薬評価書（案）（第4版）。

資料5、論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成28年4月農薬専門調査会決定）。

資料6、食品安全委員会での審議等の状況、こちらの資料は傍聴の方、別に差しかえ版として配付したものがございますので、そちらを御覧いただければと思います。

これらの資料につきましては、近日中にホームページに記載される予定でございます。

配付資料の不足等ございましたら事務局までお申し出いただければと思います。

また、本日は抄録等につきましてはタブレットで御覧いただけますので、御活用いただければと思います。

以上です。

### ○西川座長

続きまして、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、事務局から報告を行ってください。

### ○瀨砂課長補佐

それでは、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いたします。

本日の議事について、先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、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先生はいらっしゃいませんでした。

○西川座長

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。ありがとうございます。

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、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料1をお願いいたします。シアゾファミドでございます。

経緯でございますが、7ページをお願いいたします。今回、第10版の関係で御審議いただくものです。2015年から2016年の適用拡大に関するもの、あと2016年にインポートトレランスの設定の要請がありまして、2016年12月に厚生労働大臣から残留基準値設定に係る食品健康影響評価について要請のあったものでございます。評価第二部会で御審議いただきました。

13ページ、このものの構造は28行目にあるとおりでございまして、シアノイミダゾール系の殺菌剤でございます。今回は追加データといたしまして作物残留試験、代謝物の染色体異常試験、90日間亜急性神経毒性試験、28日間免疫毒性試験が追加されました。これらの追加データと急性参照用量の設定を中心に部会では御審議いただきましたので、その点を中心に御説明させていただきたいと思っております。

まず30ページをお願いいたします。19行目からの作物残留試験でございますが、今回、日本なしですとか、すももといたった作物残留試験が追加されております。ただ、最大残留値には変更はございませんで、特段、評価書本文中の修正等はございませんでした。

31ページ5行目からの推定摂取量も、新たなデータも含めて再計算されております。

31ページ15行目から毒性でございまして、まず一般薬理試験がございまして、経口投与の試験では5,000 mg/kg体重でも影響なしといった結果が出ております。

32ページの表13を御覧いただきますと、やはりLD<sub>50</sub>は5,000超という弱い毒性の結果が得られております。

下の表14を御覧いただきますと、代謝物Bは植物でも検出される代謝物なのですが、親化合物に比べてLD<sub>50</sub>が小さいというような結果も得られております。

34ページ、(2)に急性神経毒性試験がございまして、急性毒性が弱いことについては先ほど御説明させていただきましたが、この試験でも最高用量の2,000 mg/kg体重でも影響がなかったというものでございます。

35ページの20行目から記載があります(4)90日間亜急性神経毒性試験は、今回追加

されたものでございます。亜急性神経毒性は認められなかったという内容でございます。

39ページから40ページに遺伝毒性試験で代謝物についての表23がございますが、代謝物Bの染色体異常試験が追加されまして、陰性という結果です。

40ページの4行目、28日間免疫毒性試験も追加されまして、本試験条件下において免疫毒性は認められなかったという内容でございます。

41ページ、まずコメントをいただいております、23～24行目の文章、植物体内運命試験で認められた代謝物について記載がありまして、10%TRRを超えたものがBのみということで、ほかの代謝物G、Kについては特段に何か特徴のあるようなものでもないということで削除してはどうですかということで、清家先生から御意見をいただいております。

暴露評価対象物質ですが、41ページの35行目からありますように、代謝物Bが10%TRRを超えていまして、毒性も親化合物より強いということで、部会のほうでも再度御確認いただきましたが、ラットにおいても認められるということで、農産物中の暴露評価対象物質を親化合物のみと設定していただいたものです。代謝物Bについては残留量についても親化合物について低いようです。

42ページにありますとおり、急性参照用量は設定の必要なしと御判断いただいたものでございます。

説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

ほとんどコメントをいただいております、1つだけですね。41ページの食品健康影響評価のところですが、24行目、清家先生から代謝物G、Kは10%TRRを超えていないので記載不要ではないかということで、その部分を削除してあります。これはこれまでどおりの書きぶりと比較して、こういう書き方でよかったですか。

○横山課長補佐

そうですね。最近には主に10%TRRを超える代謝物を中心に記載しております、ほかに特段に何か気をつけるべき代謝物などがあつたときには、その旨も書いておりますので、そこはケース・バイ・ケースの部分もありますが、そういったものでございます。

○西川座長

この場合は削除で問題ないということですね。清家先生、ありがとうございました。そのようにしたいと思います。

そのほか特にはコメントをいただいておりますが、何か全体を通してお気づきの点等ありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、本日の審議を踏まえまして、シアゾファミドの一日摂取許容量（ADI）につきましては、以前の結論と同じラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である17.1 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.17 mg/kg体重/日とし、急性参

照用量（ARfD）につきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、設定は必要なしとすることで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思っております。

今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書のほうを整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきます。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくお願いいたします。

次は農薬シアノホス（CYAP）の食品健康影響評価についてです。事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料2をお願いいたします。

経緯でございますが、4ページをお願いいたします。適用拡大に関連いたしまして、2017年3月に厚生労働大臣から評価の要請があったものでございます。評価第三部会で御審議いただいた初版のものでございます。

7ページ、構造については24行目にあるとおりのもので、有機リン系の殺虫剤です。アセチルコリンエステラーゼを阻害することにより作用すると考えられているものでございます。初版ですので各剤、簡単に中身を御説明させていただきます。

8ページ、動物体内運命試験でございまして、ラットの代謝でございます。全血中薬物動態学的パラメーターは表1のとおりでございます。分布ですけれども、腎臓で比較的高濃度の分布が認められております。

9ページ、代謝でございますが、代謝物としましてC、D、E、F、Gなどが認められております。

10ページ、ラット②でございまして、こちらでは吸収率が求められておりまして、7行目からのパラグラフでございますが、低用量投与群で少なくとも94.5%といった結果でございます。

11ページ16行目から排泄の結果がございまして、主に尿中に排泄されたという結果でございます。

12ページ3行目からの試験は標識位置が違うもので、これはシアノ基を標識した結果でございます。先ほど御説明したのがフェニル基を標識したのものでございました。先ほどの結果と同様の結果が得られておりまして、分布では腎臓などに高い分布が認められ、代謝物はその下の表8に示されているとおりでございます。

13ページ17行目から植物体内運命試験の結果がございまして、りんご、きゅうり、はくさいで試験が実施されております。代謝物といたしましてオキソン体のBのほか、C、E、M、N、Pが10%TRRを超えて認められております。

24行目の記載ですけれども、Pという代謝物が代謝物Eのグルコース抱合体であることを記載したほうがわかりやすいということで追記いただいております。後ほどこのPが代謝物Eのグルコース抱合体であるということを食品健康影響評価でも触れられておりました、よりわかりやすくなるかと思えます。

18ページ15行目から作物残留試験がございまして、シアノホスと代謝物はB、C、E、N、Mが分析対象とされております。シアノホスの最大残留値は6.35 mg/kg体重で、代謝物はCで最大値が出てございまして0.11 mg/kg体重というものでございます。

19ページから毒性でございまして、まず一般薬理試験がございまして、自発運動低下などが症状として認められております。

21ページ、急性毒性試験がございまして、LD<sub>50</sub>は580からマウスも含めると1,000ぐらいまでといった結果でございまして。

23ページ、表17が下のほうにあります、代謝物BですとLD<sub>50</sub>が50から300の間、Jですと1,000超という結果も出ております。

24ページに急性神経毒性試験の結果がございまして。無毒性量は4 mg/kg体重という結果でございまして。この試験では脳ですとか赤血球ChE測定がされていないというものでございまして。

25ページから反復の結果がございまして。いずれも主な毒性影響といたしまして、ChEの活性阻害といったものがみられております。

26ページの中ほど12行目に浅野先生からのコメントがございまして、この剤の試験で繊維束性攣縮とみられている所見があるほかに、ほかの試験では筋の攣縮という所見もありまして、これはどのように区別されたのですかという御質問をいただきまして、こちらは報告書、言語が日本語で出ているのですけれども、報告書の記載に沿って「繊維（性）攣縮」については「繊維束性攣縮」、「筋（の）攣縮」については「筋（の）攣縮」というふうに整理をされたものでございまして。

29ページ、長期の結果がございまして、26行目からの（2）ラットの併合試験がADIの設定根拠とされた試験でございまして。

30ページの表30-1を御覧いただきまして、こちらの表の中でALPが180 ppmと30 ppmの両方に出てきまして、確認しまして、30 ppm以上でございましたので180 ppmを修正させていただいております。ラットの試験と、おめくりいただいてマウスの試験がございまして、いずれも発がん性は認められなかったという結果でございまして。

32ページ、生殖発生毒性試験でございまして、2世代繁殖試験がございまして、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果でございまして。

おめくりいただいて、ラットの発生毒性試験がございまして。

34ページにはウサギの試験がございまして、いずれも催奇形性は認められなかったという結果でございまして。

遺伝毒性が34ページの26行目からになります。

おめぐりいただいて、原体についての結果が表37、37ページの表38に代謝物の結果が  
ございます。原体も代謝物もAmes試験ほか、一部の結果で陽性の結果が得られておりま  
して、このため42ページを御覧いただければと思うのですけれども、21行目からござい  
ますとおり、食品健康影響評価で遺伝毒性について詳しくおまとめいただきまして、遺  
伝毒性についてはシアノホス及び代謝物Bにおいて、一部試験で陽性反応が認められ、  
遺伝毒性の試験だけではという意味なのですが、変異原性を完全には否定できないと考  
えられた。しかしながら、代謝物Bはラットでも認められており、シアノホスのラット  
及びマウスを用いた発がん性試験で陰性の結果が得られていることから、シアノホス及  
び代謝物Bには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたというふう  
におまとめいただきました。

35ページにお戻りいただいて、この点について本間先生から、食品健康影響評価に遺  
伝毒性評価についての記載があるが、本文中には試験結果の記載のみで評価の記載がな  
いですが、これでよろしいでしょうかという問いかけをいただきまして、事務局から遺  
伝毒性試験からだけでは結論を出すことが難しいと判断されまして、食品健康影響評価  
に総合評価が記載された次第ですということを御説明させていただきました。

これに対してさらにお返事をいただいた内容が記載してございまして、最終的な結論  
については異議はないということなのですけれども、遺伝毒性試験からだけでは結論を  
出すことは難しいということに至った判断のプロセスがわかりにくいということで、こ  
の遺伝毒性の項目に、遺伝毒性試験だけでは結論が得られなかった旨の追記をしてはど  
うでしょうかというふうに御意見をいただいたものでございます。ただ、今回、林先生  
の御意見を伺ってくださいということで、それと書きぶりについては今後の課題でもあ  
りますね、ということといただいているところでございます。御検討いただければと思  
います。

また、表37の中身につきまして、特に単位のところにつきまして林先生から御指摘を  
いただきまして、修正しております。それと宿主経由の試験のところですが、網  
かけの部分、G46株を使った結果を別々書いていまして、これが意味がわかりにくいと  
御指摘をいただきまして、確認しましたところ、37ページにお答えを書いているので  
すが、マウスから回収された菌体とは別に試験が実施されていまして、わかりにくいかと  
思いましたので、36ページの表中の上から3つ目の行のところ、復帰突然変異試験と  
して記載し直させていただいております。御確認いただければと思います。

36ページの表の脚注で4行目のところの①、②、③の単位なのですが、表の中だけ修  
正して、脚注の修正がされておりましたので、後ほど事務局のほうで修正させて  
いただきます。

コメントをもう一つ、38ページにいただいておりまして、2行目、3行目の網かけの  
ところの記載について、TA100株とWP2uvrA株でそれぞれ4.7倍、5.4倍と書いておりま  
して、これはTA100株で4.7倍、WP2で5.7倍という結果なのですけれども、ふだん書い

ていなくてあまり意味がないように思いますというコメントをいただきました。これについては35ページの親化合物の記載の中で、5行目のところで陰性対象値の2.6倍の弱い反応という説明があったことを受けて、こちらにも書いたものということなのですけれども、扱いについて御検討いただければと思います。

38ページのその他の試験ですけれども、18行目からの(2)にChE活性阻害、単回で実施された試験がございまして、こちら無毒性量1 mg/kg体重というのが得られておりまして、こちらが急性参照用量の設定根拠と御判断いただいたものでございます。

42ページ、食品健康影響評価でございまして、まず暴露評価対象物質に関しましては、農産物中の暴露評価対象物質をシアノホスと御判断いただきました。

43ページにADIと急性参照用量の記載がそれぞれございまして、ADIについては2年間の併合試験、急性参照用量についてはラットのChE活性阻害試験、単回のを根拠にさせていただいております。

説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

まず13ページです。植物体内運命試験、りんごの試験で24行目、主要代謝物Pのところに説明を括弧書きでつけるということで、代謝物Eのグルコース抱合体である。これは事務局から説明がありましたように、後の食品健康影響評価にも出てくるところですが、多分最初に出てくる場所なので説明があったほうがよいという上路先生のお考えだと思うのですが、上路先生、それでよろしいですか。

○上路専門参考人

14ページのはくさいの一番下のMとNのところに、10%を超えたものに対して抱合体と書いてあるものですから、それにならって書き込みました。

○西川座長

ありがとうございました。それと同じような形でということですね。

次は26ページに飛びます。ラットの90日間試験についてですが、12行目のボックスに浅野先生から、この試験では「繊維束性攣縮」と書いてあるのですが、他の試験では単に「筋(の)攣縮」と記載があるので、両方の所見を区別して使っているのかどうかという確認でした。

事務局からは、報告書のとおりその旨を記載しているということですが、浅野先生、よろしいですか。

○浅野専門委員

どちらも同じ意味で使われているということでしたので、よろしいです。

○西川座長

そうだと思います。ありがとうございます。

次は30ページ、表30-1は松本先生から30 ppm以上のところに既にALPの増加があるの



で、その上の180 ppmの同じ所見は削除したほうが良いということです。松本先生、どうもありがとうございました。

次は35ページ、遺伝毒性試験ですけれども、9行目のボックス、本日御欠席の本間先生から、この遺伝毒性試験のところには最終的な遺伝毒性の評価が記載されていないことについてコメントが出ておりました。これは実は結構時間をかけて議論をして、食品健康影響評価にその旨を記載して、遺伝毒性試験の部分では発がん性がないからヒトに対する影響はないだろうという記載はあえて書かないことにしたわけです。したがって、本間先生からはこのような場合、記載ぶりをできれば統一したほうがよいのではないかと御意見が出ておりますけれども、まず林先生、このあたり御意見いただけますか。

○林専門委員

これは本間専門委員ときっちり詰めたわけではないのですけれども、この意見はこれまでも彼が主張してきているところであって、あとは全体のこれまでの評価書のスタイルからしても、遺伝毒性のところには遺伝毒性に関する評価を書いているというのが現状なので、私も何か入れるのがいいのではないかと思います。

1つの案ですけれども、食品健康影響評価の中の文章と同じ文章でもいいのではないかと。42ページの21～25行目の文章を全体の評価として、この場合は代謝物Bが絡んできますので、親物質の後ろというよりか代謝物も評価した遺伝毒性の一番最後のところ、要するにその他試験の直前のところにそれを入れるというのは、1つの考え方ではないかと思います。これであれば本間専門委員も特に問題はないだろうと考えます。

○西川座長

議論の中で問題になったのは、発がん性がないから生体において懸念すべき有害な遺伝毒性の影響はないという結論をすると、全く別の試験の結果を持ってきて、結果としてヒトに対する影響はないだろうということになってしまいますので、議論の結論としては遺伝毒性のところに書くとしたら、実施した遺伝毒性試験では、変異原性を否定することは結論できなかったということしか書けないと思うのです。それを書くかどうか。

○林専門委員

そこは彼が昔からこだわっているところで、要するに変異原性を否定できないもの、そのようなものを問題なしとして通してしまっているのか。

○西川座長

違うのです。変異原性を否定できないけれども、発がん性と総合的に考えると、遺伝毒性についても影響がないという持っていく方をしたほうがよいという部会での結論だったのです。

○林専門委員

では本間専門委員のおられるところで、これは結論を出されたほうが良いと思います。私には荷が重過ぎます。

○西川座長

本間専門委員もそこまで言っていないわけです。彼の提案は、遺伝毒性試験だけでは結論は得られなかった。その旨を追記してはどうかと言っているのです。したがって、それを書くかどうかであって、発がん性がないことにまで言及することは私はやめたほうがいいと思っています。

○林専門委員

だから私は結論を出せません。

○西川座長

結論が出ないというのはどういうことですか。部会の結論を尊重することではなかったのですか。

○林専門委員

わかりました。では部会の結論を尊重していただいて結構です。そうしたら、この幹事会は一体、何をするとところなのですか。

○西川座長

そういう一般論を議論してもしょうがなく、今のポイントです。遺伝毒性試験で変異原性が否定できなかった。だけれども、発がん性試験がいずれも陰性なので、ヒトに対する影響はないだろうということを最後の食品健康影響評価で示しているわけです。

今、問題になっているのは、遺伝毒性試験のところ発がん性試験がなかったから大丈夫だよなんてことは書かないほうがいいと私は思っているのです。でも林先生は書いたほうがいいという御意見ですね。

○林専門委員

本間君もそうだと思いますし、私もそうです。

○西川座長

彼の意見は、35ページのボックスを見る限り、そこまでは言っていないのです。発がん性については一切、何も書いていないのです。

○林専門委員

前回、非常に議論になったときに彼が主張していたことを今、代弁しているだけなので、これもあくまでも代弁になるので、本間専門委員から直接議論してもらったほうが。

○西川座長

本間専門委員には確認するとして、今日の結論としてはそのように取り扱わざるを得ないと私は判断します。

これは前にも同じようなケースがあって、結局はこれと同じような取扱いをしたのです。それはよく覚えています。どの剤だったかは今、出てこないのですけれども、したがって、前例に従うということになれば同じような取扱いをすべきだと思います。

もし事務局でそれがわかれば教えていただきたいのですが、これは私が座長をしていましたし、間違いありません。同じ取扱いをしているはずですよ。

○横山課長補佐

今回、本間先生は御欠席ということで事前に私のほうで御連絡を差し上げまして、本間先生の御意見自体は前と変わらないのですけれども、今回は随分部会で御議論をいただいたということであるとか、事務局もどうしたらいいか随分考えさせてもらって、まずは部会の結論としては食品健康影響評価に書いた。その内容とか結論に本間先生はまずは異論を持つものでもないし、食品健康影響評価の記載についてもアグリーだと。ただ、トランスジェニックマウスを用いた試験とかそういうものがあるわけでもなくて、この試験だけでは結論に至らなかったというところがどうしてもわからないから、そこだけは何か書けないかなという御意見だったので、私が伺ったイメージでは、遺伝毒性の部分に結論には至らなかったというところだけは書いてほしいという御意見であったと思います。

なので今、西川先生がおっしゃった本間先生の御意見のところにある、これらの提出された遺伝毒性試験の結果からは結論は得られなかったというような文章を一文、入れてはどうかと今、伺って考えていたのですけれども、いかがでしょうか。ただ、こういった遺伝毒性の部分にそういった書きぶりをするのは今回初めてということなので、今後どうしていくかということももちろん。

○西川座長

だから本間専門委員は、今後、書きぶりについて検討してほしいと最後に言っているわけです。したがって、この剤についてそれをまたひっくり返してという話ではないような気がしますけれども、林先生いかがですか。

○林専門委員

これを前提としないという条件でしかるべくやってください。

○西川座長

全体を通してどうしたらいいか議論をいずれできればと思っておりますけれども。

○吉田委員

事務局に確認したいのですが、今、本間先生が御提案の文言を書き込むのは初めてなわけなのですね。今までの農薬専門調査会を通して初めて書き込むということになるわけですね。

○西川座長

私の記憶ではあったような気がするのです。

○吉田委員

でも事務局はそう言っているのです。

○西川座長

だから多分私の記憶違いだと思うのです。できれば確認していただきたいと思っています。

○横山課長補佐

一度、随分議論していただきまして、一旦書くならこういう文章ではないかというこ

とで御議論いただいたのですけれども、結局、いい文案には至らず、そういった決着ではない決着になったというのが事実です。そのときは要請が出ている試験をもう少し見直すことで、結局その試験の中で判断が出たのです。なのでそういった決着をしなかったという前例です。

○西川座長

念のため確認していただければと思います。

○横山課長補佐

わかりました。

○西川座長

ということで、いずれにしても今後の検討課題ということで、今回はこの書きぶりで御了承いただきたいと思います。

あとは表37について林先生から用量の記載です。なんであまり見ない記載ぶりをしてきたのか私もわからなかったのですが、この部会では3人の専門家がいます。色々な事情があったと思うのですけれども、とにかく林先生、御修正ありがとうございました。

36ページの宿主経由試験について、実は復帰突然変異試験として成立するものであることなので、別の試験としてその上に追記したということです。移動をさせたということです。

38ページの上から2～3行目、表38、代謝物の遺伝毒性試験の脚注ですけれども、そこに4.7倍とか5.4倍という数字が書いてある。これはあまりこれまで書いてこなかったのではないかと林先生の御指摘ですが、これも意味がなければ削除したほうがよいということなのでしょうか。林先生、お願いします。

○林専門委員

遺伝毒性の部分は慎重に審議されたとおっしゃる割には、非常にお粗末なテーブルで、宿主経由試験にしても、これは何か全く意味のわからないテーブルになっています。

あと、この倍率ですけれども、35ページの5行目にある2.6倍という、これはAmes試験においては2倍ルールというものがあまして、2倍を超えると陽性というコールをする。この場合、2.6倍というのは非常に2倍に近い値だったので、このような書き方をして、それほど強く出たものではないということを強調したのだと思うのですけれども、4.7倍だとか5.4倍というのは明らかなクリアポジティブになりますので、こういう場合にはこれまで倍率については書いてこなかったと記憶しております。したがって、この何倍というのはこれまでの書き方を踏襲する上では必要ないものと考えます。

○西川座長

ありがとうございました。これまでどおりの書きぶりとしたいと思いますので、網かけ部分は削除ということにしたいと思います。ありがとうございました。

そのほかは特にコメントをいただいていたかと思いますが、全体を通して何か

ございますか。納屋先生、どうぞ。

○納屋座長代理

事務局に確認です。36ページの表37、宿主経由のところのICRマウスとG46が並列で書いてあるところのG46は、2つ上に新たに項目をつくるという説明でしたね。今いただいている原稿はG46に斜線がついていないけれども、消すのですよね。その確認だけ。

○林専門委員

いや、これは消しません。宿主経由試験というのは、この場合だったらマウスに検体と菌体と両方投与するのです。それで、その菌体を回収してきて、それをアッセイする。この試験の場合は、そのほかにG46株だけを使った試験がされていたみたいなので、それを事務局のほうで独立させて上に書きましたというのが説明です。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。よくわかりました。

○西川座長

ありがとうございました。

そのほかよろしいでしょうか。ないようでしたら、本日の審議を踏まえまして、シアノホスのADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である0.101 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.001 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましてはラットを用いたChE活性阻害試験の無毒性量である1 mg/kg体重を安全係数100で除した0.01 mg/kg体重と設定することで、農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思えます。

今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

先ほどの前例の確認のところを御報告してよろしいですか。やはり先ほど御説明したとおり、過去1剤で随分議論していただきました。今回のような食品健康影響評価に書いたようなものを遺伝毒性の項に書いてはどうかということで本間先生は強く御意見をくださったのですけれども、結論は陽性が出ている試験、具体的には小核試験だったのですが、その中身をもう一度見直して、遺伝毒性の項目だけで問題ないと判断いただいたので、そのケースがイレギュラーな記載をした前例ではありません。

○西川座長

なるほど、今回のケースとは少し違うということですね。したがって、前例にならうだけではなくて、少しまた別途考えてもよいということですね。そのあたりまた横に並べて、必要に応じて検討する機会を設けたいと思えます。ありがとうございました。

ということで次の剤です。農薬ピフルブミドの食品健康影響評価について、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。ピフルブミドでございます。

経緯でございますが、3ページをお願いいたします。今回、第2版関係で御審議いただくものでございます。2017年3月に適用拡大に関連いたしまして、厚生労働大臣から評価の要請があったものでございます。

要約のところコメントをいただいておりますが、後ほど食品健康影響評価で御確認いただければと思っております。

9ページ、構造式につきまして一番上に書いてあるとおりのもので、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、殺ダニ効果を示すと考えられているものでございます。今回、作物残留試験、代謝物の急性毒性試験、代謝物の遺伝毒性試験、肺病変の発生に関する検討試験のうち、児動物に対する2日間の投与を行った試験が追加で提出されました。これらの追加提出試験と急性参照用量の設定を中心に御審議いただきましたので、今日はその点を中心に御説明させていただきます。

まず26ページをお願いいたします。作物残留試験でございますが、今回、みょうがの結果が追加されますが、こちらの本文中の記載の修正はございませんでした。最大残留値はお茶でございます。

26ページの下の方に毒性がございます。一般薬理試験でございますが、2,000 mg/kg体重投与でも影響なしというものでございます。

27ページ1行目の表の脚注でございますが、CMC-Naの記載です。全体をそろえて修正しております。

27ページの下の方、表25でございますが、LD<sub>50</sub>は2,000超というものでございます。

28ページに代謝物HとLのデータがございまして、こちらのHとLのデータは今回追加されたものでございます。表26のとおり2,000超という結果でございます。

28ページ19行目から反復投与の結果がございまして、主な毒性といたしまして肝臓ですとか甲状腺、心臓の心筋の線維化などが認められております。

30ページ、下の方17行目からイヌの亜急性の試験がございまして、この試験が急性参照用量の設定根拠の1つとされました。

31ページ、表33を御覧いただきますと頻脈ですとか心拍数増加、血圧の低下などが認められております。

33ページ、1年間のイヌの試験がございまして、こちらの試験でも投与初期に頻脈がございまして、この農薬の薬理効果でこのような頻脈ですとか血圧低下、薬理作用が出ると考えられるというふうに御議論いただきまして、これらの投与初期にみられた影響が単回でも出る可能性があるかと御判断いただき、急性参照用量の設定根拠とされたものでございます。

36ページ、2世代繁殖試験がございまして、表44の親のF<sub>1</sub>世代を御覧いただきますと、肺出血、肺泡拡張などが認められております。

おめくりいただいて表の児動物のところですけれども、児動物では肺泡拡張が認めら

れまして、これらの変化は一般毒性では認められず、兎動物で認められるものでございます。

37ページ3行目から発生毒性試験でございます。代田先生からコメントをいただいております。まず①ですが、CMC-Naの記載の修正。こちらは修正しております。

②の胎盤重量の増加についてですけれども、9行目の胎盤重量増加というところ、あと、ウサギのほうでも38ページの11行目に同じような所見がございまして、こちらを毒性影響とした理由は何ですかというコメントをいただきました。事務局よりのところを御覧いただければと思うのですけれども、特段の議論はなかったのですが、これまで胎盤重量を毒性所見とした評価書もございまして、有意差のある増加ということで毒性所見とされたものでございます。

③を御覧いただきまして、胎児体重につきまして帝王切開したときにのみ1点で測定しているのです。体重増加というのは適切ではないという御意見かと思っております。体重の高値とか低値とかいう言葉を使うかと思うのですけれども、体重の高値とかいうような表現でよろしいかどうか、御意見をいただければと思っております。

38ページの上のほうにまいりまして、④のコメントです。割合についてというところでございますが、該当部分が37ページの12行目になりまして、腹ごとの内臓変異を有した胎児の数が増加したという文章につきまして、腹ごとに総胎児数が異なるので割合の増加ではないですかという御指摘をいただきまして、確認の上、割合でありましたので修正しております。

あと、文章の本文の書き方ですけれども、統計学的に有意な例えば摂餌量減少があったというような記載をしているのですが、有意差があったときにわざわざ記載する必要はないのではないですかという御指摘で修正がされております。

38ページのウサギの試験ですけれども、こちらは代田先生からコメントで、生存胎児を有する母動物数の減少は、評価可能な胎児の腹数の減少を意味するのということで、38ページの本文の7行目から8行目の「生存胎児の得られた母動物の減少が有意差をもって認められたほか」を削除いただいております。流産については記載場所を修正いただいております。

38ページの20行目から遺伝毒性でございます。

39ページを御覧いただいて、表46につきましてコメントをいただいております。代謝物の遺伝毒性試験、今回、追加された試験でございます。HとLいずれも陰性でございますが、表のまとめ方、条件などのところが1つにまとめてあったのですけれども、2試験、別々の試験ですし、HとL別の物質でもありますので、2行に分けて記載整備しております。御確認いただければと思っております。

その他の試験でございますが、今回43ページの(7)検討試験③というのが追加されました。これは肺病変なのですけれども、兎動物にみられたということで、どのような時期に認められるかということが検討されております。肺病変に関する試験は、こちら

は重版なのですけれども、そのほかに41ページ、42ページに既に審議済みの試験がございまして、41ページから始まります①の試験では、乳児期暴露によって引き起こされることが検討されておりました、42ページ(6)②の試験では、27行目に少し溶媒の追記をしておりますが、この試験では43ページの表48にありますとおり、親化合物のほか代謝物ですとBとDの50 mg/kg体重の投与でも出るというようなことが確認された試験で、さらに今回、提出された43ページの③の試験では、出生後の2日間の投与でも出ることが確認されたものでございます。

結果が表49にあります、4～5日の投与又は6～7日の投与でも50 mg/kg体重/日では出るけれども、10 mg/kg体重/日は無毒性量というような結果が得られているものでございます。

45ページ、食品健康影響評価でございまして、一番上のボックスの中ですけれども、肺病変に関する検討試験の成績があるということで、代田先生から、その成績の内容がここに記載されていないということで、各種毒性試験の結果について述べている箇所に肺胞拡張、出血は出生後の親動物への暴露を介して発生したということ。代謝物BあるいはDの暴露によっても、同様の病変が発生することを記載してはどうですかというコメントをいただきました。

今日、第二部会の座長の三枝先生と小野先生は御欠席だったので、あらかじめ御意見を伺っております、文案といたしましてボックスの中の事務局よりの追記案のところがございます内容でいかがかというふうに御確認いただきまして、三枝先生からその他の試験の末尾に記載してはどうかということと、小野先生からは、書く場所について特にこだわりはないということで、仮に食品健康影響評価に記載するのであれば、ラットの繁殖試験について記載している46ページの9行目、10行目のパラに続けて記載してはどうかという御意見をいただいております。

また、BとDについては、小野先生からあえて記載しなくてもよいというふうにいただいております、植物で10%TRRを代謝物のところまでは記載しなくてもというふうにいただいているところでございます。

45ページの19行目のところ、主な所見で肺胞拡張がラットの児動物で認められるという記載のところにF<sub>1</sub>雌雄、親動物が認められる旨を明記するというのと、出血のところ、こちら代田先生に修文いただいております。

46ページの11行目からありますとおり、代謝物Bにつきましてはラットでも認められるということで、暴露評価対象物質は親化合物のみと設定していただいております。

急性参照用量につきましては50ページを御覧いただければと思いますが、表51のとおり単回投与により生ずると考えられる影響といたしまして、肺胞拡張とイヌの頰脈などの影響が単回で認められると判断いただきまして、このうちイヌの2試験の用量設定の差を考慮して総合評価いただいた、無毒性量9.06を根拠にするというふうに御議論いただきました。



47ページのとおり、こちらの値を100で除したもので設定いただいたものでございます。御確認いただければと思います。

以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

まず27ページの1行目、脚注のところですが、代田先生からCMC-Naの記載についてコメントをいただきまして、これはそれ以降、同様に修正されております。ありがとうございました。

少し飛んで37ページ、ラットの発生毒性試験について代田先生から幾つかコメントをいただいております。1つ目は先ほど申し上げましたように、CMC-Naの記載方法です。

2つ目が胎盤重量の増加を毒性影響とする理由があるかということですが、代田先生、まず追加説明をお願いできますか。

○代田専門委員

胎盤重量につきましては、農薬のテストガイドラインに評価項目として挙がっていなかったものですから、このようなコメントをさせていただきましたが、部会のほうでそのように統計学的な有意差があったということで毒性所見にしようという御判断であったのであれば、消してしまいましたけれども、復帰をしていただいてもよろしいのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございました。一応これまでもそのような取り扱いをした評価書もあるということですので、代田先生から御納得いただいたことから、この部分は復活することにしたと思います。

3つ目が胎児体重、これは妊娠20日のみに測定しているので増加は変ではないかということで、事務局からは例えば体重高値とかいう修正をしてはどうかという説明があったのですが、代田先生いかがでしょうか。

○代田専門委員

体重高値でよろしいのではないかと思います。逆の場合ですと低体重とかそんな記載になっていましたので、その逆の表現になっていればよろしいかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。では、そのように修正したいと思います。

もう一つが4つ目です。内臓変異について総胎児数が異なるので、割合の増加としてはどうかという御意見です。これも代田先生、追加説明をお願いします。

○代田専門委員

1腹ごとに胎児の数が違ってきますので、トータルの数が多い少ないというよりは、大体1腹に対するどのぐらいの割合という評価をするのが一般的ですので、恐らくそういうことではないかと思ひましたところ、そのとおりでしたので、これで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

有意差の有無をあえて書いてこないこともあったので、必要でないところではその部分を削除してはどうかということで、これは37ページの7～8行目に関することだと思うのですが、これはよろしいでしょうか。納屋先生いかがですか。

○納屋座長代理

その前に事務局に確認させてください。これは重版物なのですね。新たなデータが追加された箇所ではないです。これまでそういうものは前版を尊重するという立場で、記載方法についてはほとんど手を入れてこなかったのですけれども、今回このように代田先生がいろいろと修文なさいました。今後はそういう方向でいいのですね。それであれば私も特に異存はありません。いかがですか。

○横山課長補佐

基本的には重版の場合は、判断自体は初版の判断に沿ってやってもらうということと、あえて追加データが出ていないところについて全て確認していただくことは部会ではやっていませんので、記載については初版のままとなる場合が基本的です。ただ、どうしても今の評価書案のまとめ方から見ると、合っていないというものですとか、事実誤認がありましたら、それについては必要に応じて修正いただくということでやっていただいていますので、今回のものがどうしても直さないと事実誤認を生むかどうかという点で御議論をいただければと思うのですけれども。

○西川座長

ありがとうございます。修正しないと事実誤認が起こる可能性があるかどうかについてですが、これは代田先生、いかがでしょうか。

○代田専門委員

先ほどの割合の件と体重の件は、直していただいたほうがよろしいのではないかと思います。

統計学的な有意差の有無についてですが、間違っただけが書かれているわけではないので、それでよいということ尊重するという御意見には賛同しますけれども、ただ、第2版ということですので、版を重ねられているものでしたら確かに全くそのとおりのことでもよろしいかもしれませんが、2版あたりですので何か最近の形に近いものにしてもよろしいのではないかと思います。このようなことをさせていただきました。間違っているわけではないので、このままでもよろしいと思いますが、あえて書くことのほかのところ、ほかの部分があまりそういうことを統計学的に有意なことがある部分を統計学的に有意だという書きぶりはありません。この箇所だけそんなふうに見えたものですから、手を入れてみました。

○西川座長

林先生、どうぞ。

○林専門委員

たしかこれは一度この辺の書き方についても幹事会でも、大分前だと思うのですけれども、議論したことがあるように思いまして、テーブルの中に書かれているものは原則として統計学的な有意差のあるもの。テキストのほうに書くのは、それは両方ある。要するに何か書き加えておいたほうが間違いが少ないというときには、テキストのほうには自由に書いたり書かなかったりというのがコンセンサスだったように思います。

その例外的なものがイヌのような非常に例数の少ないもので、統計的な有意差だけで判断できないような場合には、できるだけ脚注を使ってその辺の情報をつけ加えるというのがコンセンサスだったように記憶しています。

○西川座長

ありがとうございます。

したがって、大きな事実誤認がなければ、とりあえずこの記載をそのまま維持するのがよいかと思いますが、代田先生、それでよいですか。

○代田専門委員

それで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

次が38ページ18行目からのボックスに代田先生から、生存胎児を有する母動物の減少は評価可能な胎児の腹数の減少を意味することから、これはそのページの7行目から8行目にかけてなのですが、追加説明をお願いできますか。

○代田専門委員

恐らくコメントとして書いたので、意味が最後まで完結していない文になってしましまして申しわけございません。

このところだけを読む範囲では、早産、流産が発生したために生存胎児が得られた母動物の減少がみられたのではないかと思ったので、「及び」となっているところがどうも文脈としてはつながらないなと思ったものですから、このように書かせていただきました。ただ、事実誤認ではないので並列されている結果として減少ということであって、並列ではないかなと思いましたが、事実を誤認しているわけではないので、このままでもよいかなと思います。

その後の胎盤重量の増加のところも同様で、今までもとっている例があるということですので、初版のお考えに従ってこれを入れてもよろしいかと思えます。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、間違いではないということですので、しかもとりあえずは重出版物であるということを踏まえすと、新たな修正はしない方向で進めたいと思います。ありがとうございました。

39ページ、表46に林先生から、これは被験物質が違うので1つにまとめてあったところを2つに分けて記載すべきということで、修正してそのように直っているかと思えます。ありがとうございます。

あとは45ページのところですが、5行目からのボックスに代田先生から肺病変に関する検討試験の成績が、ここというのは食品健康影響評価のところですが、記載されていない。要するに胎児における肺胞拡張、出血の御指摘ですけれども、それを1つはどこかに記載。要するにそういう病変が親動物への暴露を介して発生していることについて記載してはどうかということで、その点について事務局から、どこかに追記することを前提に肺胞拡張及び出血は肺病変に関する検討試験の結果、ラットにおいては出生後の乳汁を介した暴露により惹起されると考えられた。このような追記案の提案があります。これをどこに書くかについて、今日御欠席の三枝先生は、その他の試験、44ページの最後の部分に記載してはどうかという御意見です。

もう一人、同じように御欠席の小野先生からは、特にこだわりはないけれども、例えば46ページの10行目の後を書いてはどうかという御意見が出ておりますが、小野先生については特にこだわりがないということですので、皆さんの反対意見がなければ三枝先生の御提案のとおりにしたいと思えますが、まずこの点について御意見をお願いいたします。

代田先生、今の点はよろしいですか。

○代田専門委員

追加していただければよろしいかと思えます。

○西川座長

もう一つ、代謝物BあるいはDについても同様な病変が発生していることについて、小野先生は、その話はあえて記載しなくてもよいという御意見なのですが、その点はいかがですか。

○代田専門委員

代謝物BとDの意味がそれほど大きくなければ必要ないと思えます。

○西川座長

ということで、代謝物については記載しないということにしたいと思えます。

46ページの3行目のボックス、三枝先生からは一番下の行についてですが、出血を追加することには異議はない。小野先生からも追加に同意するということですので、19行目「肺（肺胞拡張及び出血）」としたいと思えます。

さらに今の行の後のほうに「ラット（F<sub>1</sub>雌雄親動物）」とあるのですが、これも代田先生の御修正ですが、この点について追加説明をお願いできますか。

○代田専門委員

もともとの表44になるかと思えますけれども、ここで親動物のところに肺出血と書かれておりますので、入れたほうがよろしいのではないかと思え追記させていただきまし

た。

○西川座長

今、確認したかったのはF<sub>1</sub>雌雄親動物というのは、あまりF<sub>1</sub>とかそういうことについて書いてこなかった記憶がありますので確認したのですが、その点について納屋先生、いかがですか。

○納屋座長代理

代田先生の御判断のほうが大事で、私は必要がないと思って部会ではそのような記載をしていなかったわけです。幹事会でこのような新たな提案をされたのですから、代田先生が説明されるべきだと思います。

○西川座長

したがって、代田先生にはここまで書く必要があるかどうかについて、もう一度御意見をお願いします。

○代田専門委員

児動物に認められたというのが、そのまま成長した動物が親動物になっている。つまり継続して認められているということの意味するものだと私はこの表44を見て理解をいたしました。ということで一過性のものなのか、継続のものなのかというところまで踏み込んだ記載になってしまうので、そこまで必要がないという部会の御判断でしたら、F<sub>1</sub>というのは児動物だけでもよいのかもしれませんが。結局、同じ動物です。

○西川座長

そういうことですよ。発生メカニズムが乳汁を介するものであると考えると、児動物に影響があるのが当然であって、動物が大きくなったときの所見が残っているということですね。

○代田専門委員

そうだと思います。

○西川座長

したがって、食品健康影響評価のところではあまり細かいところまで書いてこなかったこともありますので、最初の事務局案どおり児動物だけとしたいと思いますが、よろしいですね。ありがとうございます。

あとは49ページの表について、代田先生からウサギの試験の流産ではなくて早産ですか。有意差の認められた所見を記載するほうがよいのではないかとということで、これももう少し追加で説明をお願いしますか。

○代田専門委員

先ほどの有意差がある有意差がないというところの反映しているもので、流産の割合は有意差がないと書かれていたので、有意差があったというほうの早産を入れました。私のあれが間違っていなければ、そういう判断でございます。

○西川座長

これについては事務局から細かい説明がなかったように思うのですが、事務局いかがですか。

○横山課長補佐

代田先生の御指摘の内容がここに記載されておりますが、部会では流産を選んで書いてもらったということになります。

○西川座長

要するに普通はどういう書きぶりをしているのでしょうか。つまり部会がこれまでどおりの記載ぶりをそのまま踏襲しているのか、あるいは代田先生のお考えのほうがより正しいのか、そのあたりどうなっていますか。

○濱砂課長補佐

基本的にはテーブルとかがある場合は、本文に代表所見なので挙げますけれども、こちらの試験は全部文章ですので、その中で代表的な所見と考えられるものを中心に挙げていただいているものが基本になります。初版の場合は体重増加抑制とか、後ろですと流産等ということで代表的なものの1つとして書かれているという整理でございます。

○西川座長

そうすると、これまでどおりの記載を踏襲するとしたら、流産等のほうがよいということなのですか。ちょっと今、理解できなかったのですが。

○濱砂課長補佐

初版の際に流産等ということで流産でよいのではないかということで、最終的には御判断いただいているものと理解しています。

○西川座長

したがって、代田先生が御指摘の早産等に直すのは、これまでやってこなかったことになりますか。

○濱砂課長補佐

代田先生から統計学的有意差があったほうがいいのではないかということなのですが、部会の際には統計学的有意差までは考慮せずに、所見の内容として判断されたもの、流産でしたら流産のほうがよいということで御判断いただいたと理解しています。

○代田専門委員

部会の御判断に従っていただいて結構だと思います。「等」がついていますので。

○西川座長

ありがとうございます。

以上で本剤の審議すべきところはひと通り終わったかなと思いますが、全体を通して何かありましたらお願いします。

ないようでしたら、本日の審議を踏まえまして、ピフルブミドのADIにつきましては、以前の結論と同じラットを用いた2年間発がん性試験の無毒性量である0.735 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.0073 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましてはイヌを用

いた90日間亜急性毒性試験及び1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9.06 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.09 mg/kg体重と設定することで、農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思います。

今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書案を整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきます。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくお願いいたします。

次に、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説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料4をお願いいたします。

5ページ、今回、第4版の関係で御審議いただくものでございます。適用拡大とインポートトレランス設定の要請に関連いたしまして、2017年3月に厚生労働大臣から評価の依頼があったものでございます。評価第二部会で御審議いただいたものでございます。

同じ5ページの3行目にありますとおり、表紙のほう「メタラキシル及びメフェノキサム」とありますが、メフェノキサムというのはメタラキシルMの別名で、評価書中はメタラキシルMで統一しております。

具体的には13ページを御覧ください。10行目からの構造のところを御覧いただきたいのですが、メタラキシルというのがDとLが1対1のラセミ体になりまして、メタラキシルMがそのうちのD体のみを用いたものとなりまして、この評価書の中ではメタラキシルとメタラキシルMという表記をしております。このものですが、アシルアラニン誘導体の殺菌剤でございます。今回、このものにつきまして動態の試験ですとか急毒の試験が多数追加されましたので、そちらの内容と急性参照用量の設定について部会では主に御審議いただいたものでございます。

18ページ(3)の4行目からのラットのメタラキシルMの動態の試験は、今回追加された試験で、Wistar Hannoverラットを用いた試験です。既に提出されていた試験と同様の結果が得られております。

18ページ17行目、ヤギの試験も今回提出されたものでございまして、19ページを御覧いただきますと、代謝物といたしましてHの脂肪酸の抱合体ですとかDといったものが認められております。

20ページのニワトリの試験も今回追加されまして、代謝物としてC1、Dなどが認められております。

代謝物といたしましては21ページにも続きがございまして、Pの異性体なども認められております。

22ページ5行目から上路先生と與語先生からコメントをいただきまして、代謝物又は分解物として検出されているC1とC2について御意見をいただいております。

上路先生から、C1はメタラキシルを用いた試験のみ、C2はメタラキシルMの試験のみで確認された代謝物若しくは分解物とされています。評価書中のC1、C2の記載を見直していただいたものです。気になる部分に波線をつけていただいております。ほかの部分も含めて確認くださいというコメントをいただいております。

與語先生からもコメントをいただきまして、C1が何であるかということを目に記載したほうがわかりやすいのではないかとコメントをいただいております。

23ページ以降に植物ですとC1とかC2が出てくるのですけれども、もともとの親化合物が、メタラキシルがラセミ体で、MがD体ということで、それに合わせてC1とC2が出てくるのですけれども、どうも各試験確認しましたところ、C1というのがD体とL体の比には関係なく、分離せずにどちらも含めてはかり込んだものをC1と言って、D体だけを分析したのがC2で、試験によってどういう分析、何を対象にしたかというのが異なるので試験ごとにC1だけが出てきたり、C1とC2が出てきたりというようなことになっておりまして、評価書中の確認をしましたが、それについては記載は全部合っていました。

その上で與語先生の御指摘を受けて、23ページの32行目に代謝物C1の鏡像異性体比に変化が認められたという記載ですので、ここで言っているC1はラセミ体でもよいかと思いましたが、ここはラセミ体にしましたが、全部がラセミ体というふうにはかり込まれているわけではないので、場所を選んで記載していますので、ここでよいか御確認ください。

24ページが一番上の表なのですけれども、代謝物C1は分析対象はC2ではないかと與語先生から御指摘いただいていたので修正したのですが、よくよく確認しましたらD体とL体の比が出ていますけれども、L体も出ていますので、ここはC1に戻したほうがいいかなと思いましたが、C1に戻させてください。すみませんでした。

24ページの7行目の代謝物C1のところ、ここはメタラキシルMの試験もございまして、この試験では異性体の確認もされておりますので、ここは括弧して上路先生にC2と記載いただいておりますのでそのままにして、C1が何かわかるようにここで説明を入れるというような工夫をしてみました。御確認いただければと思います。

同様の観点から27ページの1行目、ここはメタラキシルとメタラキシルMの代謝経路の記載の部分なので、上路先生からC1 (C2) という御追記をいただいております。

28ページは、もう少し前の部分でC2とC1の説明を入れておりますので、ここからは削除しております。

28ページの28行目も同様の修正になります。

29ページの12行目の修正も同様の理由です。御確認いただければと思います。

34ページ14行目に畜産物残留試験がございまして、こちらの牛と鶏の試験が今回追加されました。メタラキシルと2,6-ジメチルアニリン基を有する代謝物を分析対象として



試験が実施されておりました、結果が34～35ページに記載されております。36ページの推定摂取量についても再度、計算しております。

36ページから毒性になりまして、37ページ、38ページはメタラキシルMとメタラキシルの比較ができるような試験の表になっておりました、39ページにはメタラキシルの試験がそのほかにもありまして、記載されております。一般薬理試験を見ますと200 mg/kg体重で自発運動量の減少がありまして、無毒性量、最大無作用量50という結果でございます。

41ページを御覧いただきますと、表23の2つ目の試験が今回、追加されておりますが、LD<sub>50</sub>が375～1,700という結果でございます。これがメタラキシルMです。42ページにはメタラキシル原体、おめくりいただいて600台から1,000台ぐらいのLD<sub>50</sub>の値が出ております。

45ページ5行目、(2)急性神経毒性試験、メタラキシルMの試験ですけれども、今回追加されました。無毒性量が雄では250 mg/kg体重ですが、雌では87.5 mg/kg体重未満ということで、設定された一番下の用量でも自発運動量の減少ですとか、立ち上がり回数の減少というような所見が認められております。

47ページ6行目からの28日間亜急性毒性試験で表28を御覧いただきますと、150 mg/kg体重で投与1日から自発運動の低下がありまして、急性参照用量の1つとして設定いただきました。

53ページ、54ページを御覧ください。19行目からラットの2年間の併合試験がございます。こちらの試験が第3版までのADIの設定根拠とされていた試験でございます。今回、所見の見直しをいただきました。250 ppm以上の雌で肝細胞脂肪化が認められたという評価になっておりました。全体的にこの剤は肝臓の肥大などもあることありまして、各試験の肝臓の所見、肝肥大のガイダンスをお定めいただきましたので、丁寧に部会で御確認いただきました。54ページの併合試験につきましては、肝細胞脂肪化なのですけれども、発生数の集計の仕方があまり適切ではなくて、きちんと集計したものが提出されまして、それに沿って見直しをいただきました結果、有意差もなく用量相関もあまりないということで、毒性所見としないということで判断いただきまして、無毒性量が2.2から55.1で影響なしと変更されたものでございます。

ほかの試験については、この試験も含めて肝臓の肥大で適応性変化と判断されるものについては、例えば54ページのこの試験ですと1～3行目にありますとおり、きちんとその判断の理由を明記していただいた上で、適応性変化と判断されるものについては、そのように判断をしてもらったという議論をしていただいております。

55ページ、発生毒性試験でございますが、メタラキシルMの試験、12行目からでございます。代田先生から御意見をいただいております、まず18行目の検体投与に関連した所見は認められなかったというところは、このパラグラフの結論となりますので、23行目のところにまず移していただいております。これはわかりやすくなるようにという

記載整備です。さらに23行目の一番後ろのほう、網かけの部分からなのですが、検体が特異的な奇形を誘発することを示すものではないと考えられたという文章なのですが、これは未骨化という変異に分類される変化についての奇形と関連づけた考察なのですが、これは不要と考えますということで削除いただいたものでございます。

57ページ、58ページは遺伝毒性試験でございます。コメントを59ページにいただいたものを記載しています。林先生からで、まず(1)なのですが、試験欄に①、②というふうに番号づけがされているのと、処理濃度の欄にも①、②と書いてあって、意味合いがはっきりしないということと、両方に同じような番号があつてわかりにくいということと理解したのですが、そういったものがあるということで御指摘いただきまして、まずは試験についている①、②というものについては、ほかの評価書でも特にそのような区別はしておりませんで、①、②、③という数字自体に意味もないので、試験のまず①、②は削除させていただきました。

59ページの林先生の(2)のコメントですが、復帰突然変異試験は重要な試験のみを記載することでよいのではないかとということと、①と③は同じ試験ではないかとということ。②の試験は非常に高用量で実施されている試験なのですが、現行のガイドラインから考えてほぼ不要と考えますという御意見です。

①と③につきましては、試験条件なども全く同じなのですが、①よりも③のほうが新しい別の機関でやった試験ということで、違う試験であるということは確認いたしました。

(3)ですけれども、*Tk*遺伝子座若しくは*Hprt*遺伝子座という記載があるのですが、この座というのは遺伝子の位置なので違和感があるということで御意見をいただいております。本間先生に確認をお願いしますというふうにいただきましたので、本間先生にも伺ったところ、ほかの評価書でも確か両方あったねという御指摘で、どちらでも構いませんというふうにいただいたのですが、今後どうしたらよろしいか御意見をいただければと思います。御確認をお願いします。

63ページの18行目(5)の試験ですけれども、こちら追加されまして、本試験条件下において免疫毒性は認められなかったという内容でございました。

64ページの21行目、こちら後ろのほう、C1(C2)としていただいております。

65ページ、暴露評価対象物質に関する記載の部分で、8行目からの畜産動物を用いた部分でございます。今回、追加データがありましたので、追加で御議論いただいた部分でございますけれども、與語先生からのコメントで、10行目のH、J、P、Q、Rはラットで認められなかったというふうにまず記載してしまして、その後の暴露評価対象物質の文章でHとJは取り上げているのですが、ほかの代謝物に言及していないということで確認いただきました。さらに代謝物P、Q、Rの構造が確認できないということで、別紙1について御指摘いただきまして、まず別紙1についてP、Q、Rを77ページですけれども、追記いたしました。申しわけございませんでした。御確認いただければと思います。

また、これらの代謝物なのですけれども、畜産物残留試験のところでも御覧いただきましたが、分析の対象が2,6-ジメチルアニリン基を有する代謝物ということで一括して分析されておりまして、この中に入るのかなということで整理されているものでございます。

66ページ、ADIにつきましては今回、変更になりました、前版まではラットの試験と無毒性量2.2を根拠に100で除した0.022というものだったのですけれども、今回、イヌの試験が3本ございまして、これらの所見ですとか用量設定の差を考慮して、イヌとしての総合評価、それらの試験の総合評価をしていただいて、無毒性量8.0を100で除した値と設定いただきました。

急性参照用量につきましては、75ページ、76ページにありますけれども、メタラキシルMの急性神経毒性試験で87.5が無毒性量が得られていないということで、28日間亜急性毒性と一般毒性試験の無毒性量の50を設定根拠として今回、急性参照用量を設定いただいたものでございます。

説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

まず22ページ5行目からのボックスに、上路先生と與語先生から代謝物（分解物）Cについての確認がございました。それを踏まえて幾つかの箇所に追記等がなされておりますけれども、まずこの修正でよいかどうかについて上路先生に。

○上路専門参考人

すみません、第4版なのに今まで気がつかなかったということで、率直に修正を。よくよく見てみましたらC1がラセミ体でC2がD体ということで、ここはきちんと見直しなければいけないということで直させていただきました。これは一応、事務局で確認してくださいということでお願いしましたが、これでいいと思います。どうもすみませんでした。

○西川座長

ありがとうございます。数か所、修正箇所がありましたけれども、いずれも。

○上路専門参考人

今まで非常に混乱していたのです。

○西川座長

與語先生、いかがですか。

○與語専門委員

上路先生のコメントどおりで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、24ページ表9で與語先生から代謝物C1ではなくてC2ということだったので

すが、やはり確認したらC1が正しいということだったので、それでよろしいですか。

○與語専門委員

これも結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

ずっと飛びまして、53ページの2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、メタラキシル）の試験について事務局から説明がありましたように、肝重量の比重量の増加がみられていますけれども、それと同時に肝細胞の脂肪化があったことから、この試験に基づいてADIが設定されていたのですが、脂肪化についてデータをよくよく見てみますと、結論的に差がなかったということから無毒性量の見直しがあったということです。これについては特に部会でしっかり見ていただいていると思いますので、よろしいかと思えます。

55ページ、ラットの発生毒性試験、メタラキシルMについての試験で、28行目からのボックスに代田先生から、18行目の記載ですが、検体投与に関連した所見は認められなかった。これは胎児における結論部分ですので、これは最後に持っていくこと。それから、ボックスの中のコメントですが、未骨化は変異であって奇形ではないので、23行目から24行目の「検体の特異的な奇形を誘発することを示すものではないと考えられた」は不要ではないかということでした。これについて代田先生から追加説明をお願いしますか。

○代田専門委員

変異がやがて高用量になると奇形になるということもございますけれども、ここでみられているのはどちらかというと骨化が遅れている、骨化遅延というような所見ですので、ここまで考察しなくても済むのではないかと感じたものですから、このような書き方は消してみましたが、部会で書いたほうが良いという御判断をされていたのであれば、そのまま温存していただいてもよいかなと思います。

ただ、最初にないと書いてあるのに、ディスカッションでそこにあるような話を持ってくるのはおかしいと思いましたので、冒頭のところは消させていただきました。

○西川座長

23～24行目のところですが、これは最終的に28行目、催奇形性は認められなかったということと重複するのではないですか。

○代田専門委員

そのように理解できますが、納屋先生の御意見も伺っていただくのがよろしいかと思えます。

○西川座長

恐縮ですが、納屋先生、御意見を申し上げます。

○納屋座長代理

御指摘のとおりです。削除したほうが良いというところは骨化に関する所見なので、ここは骨格変異あるいは骨化進行度に関する所見でして、催奇形性の指標ではないのです。それがあたかも催奇形性の指標であるかのような誤解を生じるような記載になっていましたので、御指摘はごもっともですし、御指摘ありがとうございました。お礼申し上げます。こちらの修文のほうがよろしいかと思えます。

○西川座長

ありがとうございました。では、そのように23~24行目は削除としたいと思います。

○納屋座長代理

ただ、重版物で新たなデータが追加されているところではなかったのも、あまり熟を入れて見ていなかったという言いわけをさせてください。

○西川座長

続きまして、遺伝毒性試験です。59ページ2行目からのボックス、林先生のコメントが出ておりまして3点あります。

1点目が表42の処理濃度欄に①、②とか書いてあるのですけれども、意味がわからないということで、事務局では結論的に①、②を削除したということです。

2点目、復帰突然変異試験について①、②、③の試験があるのですが、①と③は同じ試験ではないか。②については現行のガイドラインから考えて、高用量過ぎるので不要ではないかという御意見でした。

それに対して、まず①と②については条件は全く同じですけれども、別々の試験機関で実施されていたということですので、これは重複ではないということです。

②について非常に高用量の試験をどうするかについて、林先生、御意見をお願いします。

○林専門委員

私も今回、ついつい筆が進み過ぎまして、いろいろコメントを出したのですけれども、これは第4版ということでもありますし、内容的に何か問題があるということではありません。したがって、ここのコメントは将来に向けてのつづやきというふうに解釈していただいて結構です。ただ、これまでにあまり見なれないようなテーブルでしたので、そのコスメティックなところをお聞きしたというようなところでした。

3番目に書きました遺伝子座というのは、遺伝学的にいろいろあるのですけれども、これまでは遺伝子というのはいちいち書いていなかったのです。例えばこのマウスリンパ腫細胞(L5178Y  $Tk^{+}$ )というようなことがあるのですけれども、本日、最初に議論したシアゾファミドにも同じ試験がありまして、39ページに表22というのがあるのですが、そこにはL5178Y  $Tk^{+}$ でとまってしまっているのです。だからこれまでは大体そのような書き方をしてきたと思っています。そして何か特別な遺伝子をターゲットにした場合にのみ、その遺伝子の名前を入れたと記憶していますので、この辺については事務局で、今回は別にこれでもいいので、今後の話としてどのように書くのか単純なほうが

いいと思うのですけれども、それらの御検討をいただければと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

では記載ぶりにつきましては事務局で検討していただくとして、ただいまのことについては本間先生からはどちらでも構わない。それまで両方使ってきたのではないかという御意見をいただいておりますので、この場では一応この記載をそのまま残すということにしたいと思います。ありがとうございました。

あとは食品健康影響評価のところですが、65ページ8行目から11行目にかけて、代謝物に関する確認ですけれども、與語先生からいただいております、要するに代謝物P、Q、Rについては別紙1に追記したということです。その他、これらを記載してこなかった点については事務局から説明があったところですが、與語先生、いかがでしょうか。

○與語専門委員

別紙1に追記していただいたことと、今の説明で分析のところでのどのように分析したからこうなったという説明がありました。それで了解しました。

○西川座長

ありがとうございます。

ということで議論すべきところは終了したかなと思いますが、何か全体を通してお気づきの点があればお願いいたします。

ないようでしたら、本日の審議を踏まえましてメタラキシル及びメフェノキサムのADI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/日とし、ARfDにつきましてはラットを用いた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体重と設定することで、農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思います。

今後の進め方について、事務局よりお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書案を整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきます。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくお願いいたします。

それでは、次の議事に入ります。調査審議を行う評価部会の視点について、事務局より説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

資料5をお願いいたします。

審議予定の剤の部会の振り分けにつきましては、幹事会での審議の効率化を図るため、

事務局で作成した振り分けの案について事前に幹事に御所属の先生方に御相談させていただきまして、その結果について幹事で報告することを原則としてございます。

今回の振り分け剤、2剤につきまして調整が終了しておりますので御報告申し上げます。

資料5の1ページを御覧ください。クロルピクリンでございます。こちら試験成績の概要ですけれども、特に5です。遺伝毒性の幾つかの試験で陽性のものがみられるといったものでございます。

また、2ページのクロロタロニルにつきましては、こちら剤の特徴としまして代謝物Iが出てくるのですが、こちらはどうやら親化合物よりも毒性が強くなるような剤でございます。

これら2剤につきまして、クロルピクリンにつきましては評価第一部会、クロロタロニルにつきましては評価第三部会で御審議いただくことで調整がついております。

以上です。

続けて資料6をお願いいたします。食品安全委員会での審議等の状況でございます。

今日時点におきまして1. 国民からの意見・情報の募集については、御覧の2剤、2. リスク管理機関への通知につきましては、御覧の4剤でそれぞれ行っております。

続いて日程でございます。次の幹事の開催予定ですが、少し空きますが、10月12日木曜日の開催を予定しております。

また、各評価部会につきまして、評価第一部会につきましては8月30日の水曜日、9月27日の水曜日。

評価第二部会につきましては、9月1日の金曜日、9月25日の月曜日。

評価第三部会につきましては、9月8日の金曜日、10月6日の金曜日にそれぞれ開催を予定しております。

以上です。

○西川座長

ただいまの説明につきまして、何かございますでしょうか。

ないようでしたら、これで本日の議事は終了いたしました。

以上をもちまして第152回農薬専門調査会幹事を閉会いたします。どうもありがとうございました。

以上