

# 食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第三部会 第28回会合議事録

1. 日時 平成25年8月27日（火） 14：00～16：40

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

## 3. 議事

- (1) 農薬（フルアジナム）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（ピフルブミド）の食品健康影響評価について
- (3) その他

## 4. 出席者

(専門委員)

三枝座長、納屋副座長、浅野専門委員、小野専門委員、佐々木専門委員、  
田村専門委員、永田専門委員、増村専門委員

(専門参考人)

高木専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員、山添委員、三森委員

(事務局)

姫田局長、磯部課長、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、  
進藤技術参与、南係長、丸野専門職、木村専門職、大田係員

## 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 | フルアジナム農薬評価書（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 | 論点整理ペーパー（非公開）       |

## 6. 議事内容

### ○ 横山課長補佐

それでは定刻となりましたので、ただ今から第28回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

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。

本日は評価第三部会の専門委員の先生方 8 名に御出席いただいております。また、専門参考人として高木先生にも御出席いただいております。また、食品安全委員会から 3 名の委員が出席されております。

初めに、人事について御報告させていただきます。8 月 1 日付で評価調整官でした前田が上席評価調整官となりましたので、御挨拶させていただきます。

○ 前田上席評価調整官

引き続きよろしくお願いいたします。

○ 横山課長補佐

それでは、以後の進行を三枝座長にお願いしたいと思います。

○ 三枝座長

それでは、議事に入りたいと思います。

本日は、フルアジナム、ピフルブミドの食品健康影響評価について議論したいと思えます。開催通知でも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。また、親委員会の先生方にも、積極的に議論に参加していただきたく、よろしくお願いいたします。

それでは、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 として、農薬専門調査会での審議状況一覧、資料 2 として、フルアジナムの農薬評価書（案）、資料 3 として、ピフルブミドの農薬評価書（案）、資料 4 として、論点整理ペーパーとなります。

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。

○ 三枝座長

先生方、よろしいでしょうか。

それでは、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」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

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、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でした。

○ 三枝座長

先生方、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、まずフルアジナムの審議に入りたいと思えますけれども、事務局のほうから

経緯を含めて御説明お願いいたします。

○ 横山課長補佐

この剤の経緯につきましては、資料 2 の評価書（案）になりますが、こちらの 3 ページに経緯を記載させていただいております。本剤につきましては第 23 回の評価第三部会、今年の 1 月に御審議いただいて ADI を設定いただきました。7 月に幹事会にて審議いただきましたところ、食品健康影響評価における神経毒性に関する記載について、第三部会で再度確認することとされまして、今回、審議をお願いするものでございます。

少し内容を御説明させていただきます。資料 2 の評価書（案）の 45 ページをお願いいたします。このフルアジナムなのですけれども、イヌ、マウスで中枢神経系の白質空胞化が認められている剤でございます。この評価書のこの食品健康影響評価のまとめ方について、45 ページの 27 行目になりますけれども、神経毒性は認められなかったというような記載ぶりを残したままにしていたところ、中枢神経系の白質空胞化が認められていて、この本剤の特徴ともいべき毒性所見について、どのように考えるのかという確認が幹事会でなされました。確かに中枢神経系の白質空胞化が認められているのですけれども、各種のメカニズム試験を見ると原体混在物 5 の影響であることが考えられるということもあり、どういった書きぶりにするのが適切かという議論になりました。本剤固有の毒性ということもございますので、もう一度部会で確認をしてくださいということで、今日御審議いただくことになりました。

早速、先生方から御意見いただいておりまして、今、申し上げた 45 ページの 27 行目の神経毒性というのは削除いただいて、38 行目からの記載になりますが、原体混在物 5 の作用であると考えられるというところについて、修文をいただいているところでございます。小野先生修文案というふうになっている部分については、事務局のほうで少し幹事会での議論があった内容ということで、御紹介させていただいていたところを入れていただいているのですけれども、中枢神経系の白質空胞化が認められたが、原体混在物 5 の作用によるものであり、フルアジナム原体の有効成分には神経毒性は認められなかったというような文章を入れた案として、1 ついただいております。

また、46 ページの 3 行目からになりますが、高木先生の御修文案としては、「フルアジナムそのものではなく、」というような内容にさせていただいて、あとは記載整備をいただいているところでございます。

また、47 ページのほうにもコメントを記載させていただいております。高木先生からいただいているコメントになりますが、少し原体、純品などの使い方が混同しているということで、整理が必要というコメントと、このボックスの下のほうになりますが、フルアジナム純品、混在物が混じっていない純品としての神経毒性の有無を調べたのは、単回急性経口投与マウスの 48 時間後に調べた試験のみで、中長期暴露での影響を調べていないので、この所見だけから、フルアジナム純品に神経毒性はないと断定するのは、表現として少し強過ぎるというような御意見をいただいております。コメントいただいている試験

は、41 ページの 18 行目からの①の試験になります。原体及び純品（分析標品）の中枢神経毒性確認試験ということで実施されたもので、分析標品または原体を用いて試験を実施して、30 行目に結論がございますが、純品投与群では異常所見が認められなかったというような結論が出ています。この続きを少し見ていただきますと、原体混在物 5 の影響であったのではないかとというような確認試験はほかにも実施されているのですけれども、いわゆる純品だけで試験をやったら出ないのではないかとという確認についてはこの試験でしかやっていないので、少し純品では出なかったというのは言い過ぎではないかという御意見をいただいているところでございます。

また、幹事会のほうでも同様に、この今御説明した①の試験だけで純品では出なかったと言い切ってしまうのはどうかというような御意見もいただいていたところでございます。

これらの状況を踏まえていただきまして、この食品健康影響評価の記載ぶりをどのようにしたらよろしいか、御議論いただければと思います。お願いいたします。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

今、御説明がありましたけれども、当部会ではフルアジナムというよりは混在物 5 の影響ではないかということが議論されまして、それは皆さん、御記憶かと思うのですけれども、幹事会のときに指摘されましたのは、今、横山さんから御説明ありましたけれども、テクニカルグレードのフルアジナムを扱った場合に、混在物があるのだから神経毒性がないというのはおかしいのではないかという、これはもっともな御指摘だと思います。

それで最初に皆さんにお諮りしたいのは、45 ページの 27 行目にありますように、小野先生に修文していただきましたように、「神経毒性」という言葉を削除ということで、まず、皆さんの御同意が得られるかどうかなののですけれども、それでよろしいでしょうか。

それで、そのときに補足的な説明として、フルアジナムと混在物 5 の話をしなければならぬのですけれども、小野先生と高木先生から修文いただいた 2 つの案があります。それと、先ほど横山さんから御説明ありましたけれども、高木先生が御指摘のように、フルアジナム純品の神経毒性試験というのは、急性期の話だけであって、慢性的な影響はないとは言いきれないということもありますので、それも踏まえて修正文を小野先生の表現と高木先生の表現、あるいはそれをもうちょっと変えたようなものにしたいと思うのですけれども。

まず、高木先生、いかがでしょうか。先生にこういうふうに修文していただいていますけれども、例えば 46 ページの 5 行目の「フルアジナムそのものではなく」というのは、これはちょっと強過ぎるかなという。先生、御指摘のように、完全に否定されたわけではないということもありますので、このへん、コメントいただけますでしょうか。

○ 高木専門参考人

そうなののですけれども、ちょっと同じ文章の後に、「考えられた」と少し婉曲的に書いてあるので、そっちのほうを見ていただければと思います。

○ 三枝座長

小野先生、何か表現方法でいい御案がございますでしょうか。

○ 小野専門委員

ちょっと難しいですね。僕が案として出したのは、先ほど事務局から説明があったとおり、事務局案のところに案と書いてあったので、それをちょっと写しただけだったりするのですけれども。今の説明を聞いた限りでは、事務局案だと「フルアジナム（原体）」と書いてあって、それをそのまま写しましたけれども、41 ページの試験だと、原体と純品という区分けで、原体のほうで白質空胞化が認められたとなっているので、ちょっとこれはあまりよくないなというのが今の感じです。

記載ぶりをどうするかと言われると、そういう意味から高木先生の案のほうがいいのかなというぐらいしか。ちょっとなかなかいい説明が思い浮かばないのですけれども。

○ 三枝座長

高木先生、先生の修正のところで、「フルアジナム（純品）」と入れたほうがよろしいですかね。

○ 高木専門参考人

純品を入れたほうがはっきりすると思います。

○ 堀部課長補佐

先生方の御議論と、今までいただいている御意見から、今、この剤に関して先生方がどういう印象をお持ちなのかということを整理させていただきたいと思うのですけれども。

まず、混在物も入ったフルアジナム、いわゆる原体と称されるものですね。こちらには中枢神経の白質空胞化を引き起こさせるという事実があると。その中で区分けをしていったときに、いわゆる分析標品、純品と称しているフルアジナムには、単回で投与して 48 時間の段階では何もなかったであろうことは、はっきりしていると。ただし、高木先生御懸念のように、長期に投与したときにこれに何もなければこのデータからははっきりしないというふうに考えればいいということですね。

むしろこの白質空胞化に大きく影響しているのは、今の実験事実からいくと、原体混在物 5 のほうが原因物質としては可能性が大きいであろうとは言えるけれども、フルアジナムの純品で絶対に何も起きないとは言い切れていないよということで、表現ぶりが困るということですよ。

多分、そこまでの先生方のコンセンサスがあって、ではそれをどうやって文章に落とし込んでいくかということが論点になるのかなと思ったので、そこまでがまず間違っていなければ、そういうことですよということをまず幹事会には報告できるのかなと思ひまして。そこまでは大丈夫ですか。

○ 三枝座長

私はそれでいいと思いますけれども、先生方、いかがでしょうか。

はい、そのとおりです。

○ 堀部課長補佐

そうしますと、むしろ先生方としてこの原案をどういうふうにまとめるか、まずまとめていただいております、幹事会での議論も踏まえて、こういうふうなことは整理されて、今のところこういう気持ちでこういう文章をまとめたというふうにさせていただいて、幹事会にそれを報告すれば、甘い言い方かもしれませんが、そこは幹事会でほかの剤も御覧になっている先生方が横並びで読んでまとめていただくというのも、一つの手かなと思います。

例えば高木先生に修文していただいたところを消すかどうか、あるいは「純品」という言葉を入れると。実は事務局が何を懸念したかと言いますと、この食品健康影響評価の中には標品とか原体とかという言葉が今まで基本的に出てこない。今回、小野先生に加筆していただいたところで初めて原体という言葉が出てきているので、高木先生にコメントいただいたように、純品と原体という使い方をどこかできちんと整理しないといけなくなって、さらに食品健康影響評価がややこしくなるかなという気持ちもしまして、（純品）と入れてしまうと、かえって混乱するかなということを少し懸念いたしました。例えば、先ほど高木先生おっしゃったように、その「考えられた」というところに、フルアジナムよりもむしろ原体混在物 5 だよという気持ちは部会としては込めてある、とか、そのへんを報告してというのも一つなのかなと思ったので。

どこまでが言えて、どこからが言えないのかという観点で整理をしていただければ、非常にありがたいのですけれども。

○ 三枝座長

考え方は皆さん一緒だと思うのですけれども、表現の方法で基本的に私の印象では、高木先生のこの修文がよいと思われまます。ただ、「そのものでなく」というふうにそこまで言い切っていないかというところが、それは高木先生御自身の御懸念とも関係するのですけれども。

○ 堀部課長補佐

例えばですけれども、高木先生の修文を生かさせていただきながら、「フルアジナムそのものよりもむしろ原体混在物 5」とか。何かそういう表現のほうがよりいいのか、あるいはこれは非科学的な表現だというのは百も承知しておりますので、それはだめだよという御意見もあるかと思いますが、何かそういうのもありかなと思ったのですけれども。

○ 三枝座長

なかなか上手だなと。

高木先生、今、御提案ありましたけれども、「フルアジナムそのものよりもむしろ原体混在物 5 の作用によるものと考えられた」というのでいかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

私は結構です。

○ 三枝座長

先生の御賛同が得られましたので、事務局の提案を採用したいと思います。先生方、よろしいですか。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

純品もわからないけれども、それよりも 5 のほうが強いことは明白だよということを表現しましたということですよ。そのへん、議事録に残しておいていただければ。

○ 三枝座長

お願いいたします。

○ 山添委員

フルアジナムそのものではなくとか、そういうのを書くと、ではどの程度という話が必ず出てしまうので、その文章をなしにしてしまって、例えばこういうのはだめですか。高木先生のやつをそのままちょっといただいてですが、「イヌを用いた慢性毒性試験及びマウスを用いた発がん性試験で、中枢神経系白質空胞化が認められた。原体と高純度標品を用いた試験から、空胞化への原体混合物 5 の関与が強く示唆された。さらにメカニズム……」で、要するに「フルアジナムそのものでなくて」をなしにしてしまうという。

要するに原体 5 の関与が強く示唆されたというのは間違いはないんだと思うので、それは事実でいいんだと思うので、原体と高純度標品を用いた試験から空胞化への原体 5 の関与が強く示唆されたと言ったほうが、試験の結果を逸脱していないのかなと思いますが。

○ 三枝座長

繰り返しますと、「イヌを用いた慢性毒性試験及びマウスを用いた発がん性試験で、中枢神経系白質空胞化が認められた。原体と高純度標品を用いた試験から、原体混合物 5 の作用によるものと考えられた。」ということですか。

○ 堀部課長補佐

先ほど山添先生おっしゃった「原体混在物 5 の関与が強く示唆され」のほうが、多分、「考えられ」だと、そっちだけとなってしまうので、比較だとこちらの関与が強く示唆のほうが少し通りはいいかもしれないです。

○ 三森委員

「その空胞化には」という主語がついたほうがよいのではないですか。

○ 山添委員

そうですね。試験から空胞化への原体 5 への関与が示唆されたと。

○ 三枝座長

文章としましては、原体と高純度標品を用いた試験から空胞化への原体混在物 5 の関与が示唆された。

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

ちゃんと試験の内容は事実も組み込んであって、それでいて言い回しも適切ではないかと考えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。ほかの先生方、いかがですか。

では、このように修文したいと思いますので、よろしく願いいたします。

○ 横山課長補佐

すみません、今のところで、6行目のところ、「さらにメカニズム試験の」と続く文案になっていますが、「また、メカニズム試験の結果」というふうにしたほうが流れがよろしいかと思うのですが、よろしいですか。

○ 三枝座長

はい。

○ 横山課長補佐

それでは、こちらの記載についてはまとめさせていただきます。あと、幹事会から議論をするようにということでおりにきたものではないのですが、少し評価書の記載整備について、御確認いただきたい点がございまして、よろしいでしょうか。

評価書の初めのほうから説明させていただきます。まず、要約につきましては今いただいた御意見を踏まえて、食品健康影響評価と同様に修正させていただきます。続きまして14ページをお願いいたします。動物体内運命試験の部分になりますが、14ページの35行目、「主要排泄経路は糞中であつた」というところなのですが、最近、別の部会で少し御指摘をいただきまして、「主要排泄経路は糞中」という文章がちょっと日本語として適切ではないという御意見をいただきまして、少し修正することにさせていただきました。今、出している文案が、「主に糞中に排泄された」とさせていただいているのですが、今後、今までずっとこの糞中であつたというのを使っておりましたが、今後、ずっと直していきたいということもありまして、より簡単に「主要排泄経路は糞であつた」というような記載でもよろしいという御意見もいただきまして、事務局としてはできれば余り大幅な変更のない「主要排泄経路は糞であつた」というふうに変更させていただければと考えているところなのですが、よろしいでしょうか。

○ 三枝座長

永田先生に伺いたいのですが、こういう慣用句というのはあるのでしょうか。

○ 永田専門委員

ないですね。ただ、先ほど指摘されたように、「主要排泄経路が糞中であつた」というのはやっぱり言葉としてはちょっとずれている気はするのですよね。だから「経路は糞であつた」というよりも、むしろ「主に糞中に排泄された」のほうが、素直に入ってくると思うので、今までそういうふうに、糞中というふうにされていましてけれども、こちらのほうがやはりいいかなと思います。

○ 横山課長補佐

はい。それでは今後、「主に糞中に排泄された」と。

○ 永田専門委員

ついでなのですけれども、16 ページのヤギのところも同じ、17 行目のところに、「主要排泄経路は糞中であつた」というのがあります。ちょっと気がついたものですから。

○ 三枝座長

だから、「中」だけをとれるのだったら楽だとは思つただけけれども。

○ 横山課長補佐

あと、15 ページの 10 行目から 11 行目も同様に、「主に糞中に排泄された」に修正させていただきます。

続きまして、31 ページお願いいたします。31 ページの表 21 の雌雄とも 1,000 ppm が出ている所見なのですが、好酸性肝細胞「巢」というのを追記した形で今修正させていただいているのですが、これが肝細胞という記載になっておりまして「巢」の要否について確認を行いました。こちら報告書の記載を確認しましたところ、Foci and areas という言葉があつたということで、「巢」をつけた形で修正させていただきたいと考えております。

また、33 ページの表 25、1,000 ppm の雄につきましても、好塩基性及び好酸性幹細胞増加というものを、肝細胞巢増加に修正したいと思つています。原文のほうは、やはり Foci/areas というふうな記載がございましたので、そのように修正させていただければと思うのですが、そのように修正してよろしいか御確認いただければと思つています。

○ 三枝座長

これは問題ないと思つていますけれども、先生いかがですか。ちなみに、表 28 の 35 ページには、肝細胞巢と入つていて、多分、幹事会で指摘されたときに皆さん気にしなかつたけれども、「巢」というのを頭の中に入つていて議論にならなかつたのではないかということで。今回、area とか foci という言葉が確認されましたので、これでいいと思つています。先生方、よろしいですか。

ありがとうございます。

○ 横山課長補佐

あと 45 ページの 11 行目から 14 行目になります。これは幹事会上げるときに事務局が記載漏れがあることに気づきまして、申しわけございません。畜産動物の結果についてここに記載すべきものがこぼれておりまして、追記させていただいたものでございます。御確認お願いできればと思つています。

○ 三枝座長

ありがとうございます。これについては、永田先生、よろしいですか。

一応、幹事会で指摘された事項については、先生方の御納得を得られたと思つています。

ADI そのものは変わらないので、これでフルアジナムの審議は終わりたいと思つています。

それでは、ピフルブミドについて審議を始めたいと思つています。よろしくお願ひします。

○ 南係長

それでは、資料 3 をお願いいたします。ピフルブミドの評価書（案）でございます。

まず 3 ページ、お願いいたします。審議の経緯でございますけれども、本剤は 2013 年 6 月に厚生労働大臣から評価要請事項説明がございまして、今回、初めて審議するものでございます。

5 ページ、要約がございましてけれども、こちらは食品健康影響評価にあわせて、後ほど修正させていただきます。6 ページに評価対象農薬の概要を記載しておりますが、用途のところ、申しわけございませんが、事務局、殺虫剤としておりましたが、ダニに用いる剤でございますので、殺ダニ剤とさせていただきます。構造式は 6 に示しておるような構造でございまして、7 ページお願いいたします。こちらに開発の経緯を記載しております。作用機序としましては、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おります。今回は農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請がなされております。海外での登録はございません。

それでは、8 ページ、安全性に係る試験の概要を説明させていただきます。9 行目から動物体内運命試験でございます。まずラットの 1 本目、12 行目から血中濃度推移でございますが、パラメータは表 1 に示されております。18 行目からですが、いずれの標識体投与群においても、顕著な雌雄差は認められておりません。C<sub>max</sub> 及び AUC の比較から、ピフルブミドの吸収率は、高用量群で低用量群に比較し、わずかに低下していると考えられております。

25 行目から吸収率でございます。胆汁中排泄試験で得られた胆汁、尿及びカーカス中の残留放射能から、9 ページに行っていただきまして吸収率は少なくとも 51.9% であると算出されております。3 行目から分布でございます。残留放射能濃度は表 2 に示されておりますが、投与後初期には肝臓、腎臓、脂肪、副腎及び消化管に高い放射能分布が認められております。特異的に放射能の貯留する臓器・組織が認められないことから、ピフルブミドの蓄積性は低いものと考えられております。

10 ページ、3 行目から代謝でございます。結果は次のページの表 3、また 12 ページの表 4 に記載されておりますので、11 ページ、12 ページをお願いいたします。尿におきましてはピフルブミドは 0.02% TAR 以下ということで、ほとんど検出されてございません。尿中ですが、F という代謝物が最大で 1.66% TAR 検出されております。その他、尿中では、Q、S、R といったものが検出されております。糞には親化合物、未変化のピフルブミドが最大で 42.6% TAR 検出されてございまして、ほかに代謝物 B、O、F 等が検出されております。胆汁におきまして、ピフルブミドは検出されてございません。ほか Q が最大で 7.74% TAR、あとはグルクロン酸抱合体等が検出されております。

表 4 でございましてけれども、血漿中には F という代謝物が 0.060 µg/g 検出されておりますが、ピフルブミドは検出されてございません。消化管内容物にはピフルブミドが 0.371 µg/g 検出されてございまして、糞中と異なる代謝物として L というものが検出されております。

12 ページ、7 行目から、排泄の試験でございます。まず、尿及び糞中排泄でござい

すが、14 行目、雌雄及び投与量による顕著な差は認められなかったということでございます。こちら「主要な排泄経路は糞中であり」と記載しておりますけれども、先ほどの御議論を踏まえまして、「主に糞中に排泄され、呼気中への放射能の排泄は認められなかった」とさせていただければと思います。尿及び糞中排泄の結果は 13 ページの表 5 でございますけれども、主に糞中ということで、糞に約 90%TAR 排泄されております。

5 行目から胆汁中排泄試験でございます。結果ですけれども、胆汁中に 43.2%TAR 検出されておまして、9 行目、こちらに記載につきましては、「主に胆汁中に排泄された」と修正させていただければと思います。

15 行目から、ラットの 2 本目の試験でございます。14 ページに関連するコメントとして、永田先生から 20 行目のボックスでコメントをいただいております。こちらは非 GLP で個体数が不明であります、乳汁への移行の高いことが示されておりますので、記載したほうが良いということと、あと血中及び乳汁中のパラメータは記載したほうが良いということで、表 7 を追記させていただいております。また、個体数につきましては報告書に 4 匹と記載されておりましたので、こちら追記させていただいております。

結果ですけれども、乳汁中には未変化のピフルブミド、また代謝物の F、B、R、G、D、C、O、P といったものが認められております。乳汁中の代謝物は U を除けばラットを用いた動物体内運命試験におけるラットの血漿中に認められた代謝物であり、ピフルブミド及び代謝物は乳汁へ移行すると考えられております。

動物体内運命試験、説明は以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。永田先生、よろしく願いいたします。

○ 永田専門委員

ほとんど問題ないと思うのです。データも非常に雄雌で大きく変化していないという。例えば表のパラメータを見ていただいておりますけれども、非常にデータはちゃんとしているなという印象を受けました。ほかの代謝産物等も余り大きな影響はないかというふうに思っております。14 ページにこのラットの乳汁の試験について、非 GLP であるのですが、乳汁への蓄積がやはりかなり高いところを考えますと、これは残してちゃんとしたデータは示したほうが良いというふうに思います。

その際に、実はこのパラメータを残してくれと言いましたのは、このパラメータの値が先ほどの表 1 とほとんど変わらないのですよね。非常にほとんど同じような値を示しております。このデータの信ぴょう性をとるためには、このデータは残したほうが良いのではないかというふうな私の考えで、こういうコメントをさせていただきました。

ほかは大きく問題になるところはないと思います。以上です。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。表 7 の表現は、このような感じでよろしいですか。

ありがとうございます。それでは、特に問題はないようですから、植物体内運命試験に

進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 南係長

14 ページ、22 行目から、植物体内運命試験でございます。まず、23 行目、ナスの試験ですが、結果、15 ページをお願いいたします。表番号を修正しておりますけれども、こちら事務局のミスですので申しわけございませんでした。5 行目からでございますが、果実及び葉において 85.6%から 99%TRR が表面洗浄画分に回収されております。また、根部からは最大 0.03 mg/kg のみ検出され、放射能の植物体表面からの浸透性及び下方移行性は限定的であると考えられております。

果実における主要成分は未変化のピフルブミドで、ほかに代謝物 B、D、H、L が認められておりますが、いずれも 1.2%TRR 以下でございました。

葉における主要成分も、未変化のピフルブミドであり、ほかに代謝物 B、D、E、H、L が認められておりますが、いずれも 1.3%TRR 以下でございます。14 行目、事務局よりということで、代謝経路が植物ではほぼ共通しておると考えられましたので、最後にまとめとして記載していることについて、田村先生から了解しましたというコメントをいただいております。

16 ページ、8 行目からハウレンソウの試験でございます。結果、17 ページをお願いいたします。こちらでも残留放射能の大部分は、表面洗浄液画分に認められております。ピフルブミド及び代謝物の植物体内移行性は限定的であると考えられたということでございます。ハウレンソウにおける主要成分は、未変化のピフルブミド、ほかに代謝物 B 及び H が最大で 3.2%TRR 及び 0.8%TRR 認められておりますけれども、10%TRR を超える代謝物は認められておりません。

18 ページの一番上のボックス、田村先生からコメントいただいております。日数の経過とともに総残留放射能が減少している原因を考察してください、なお、先ほどのナスの葉でも同様に総残留放射能が減少していますので、葉への特異的影響でしょうかということで、ハウレンソウの葉は可食部のためということでコメントをいただいております。

事務局よりですけれども、ナス、ハウレンソウの報告書には関係すると思われる記載はございませんでしたが、リンゴの報告書の中でやや関連すると思われる記載がございまして、下に抜粋しております。あと、この理由なのですけれども、成長による影響等が考えられますけれども、報告書にはこれ以上のデータがないということで、考察を求めたほうがよろしいかどうか、後ほど御確認のほどよろしくをお願いいたします。

18 ページ、2 行目からリンゴの試験でございます。7 行目、事務局よりで、処理量につきまして報告書にあわせた記載とされていることについて、田村先生から了解しましたというふうにコメントいただいております。19 行目ですけれども、果実における主要成分は、未変化のピフルブミドで、また代謝物として B が最大で 16.3 から 17.6%TRR、以下、田村先生から御修正いただいておりますけれども、高極性未同定代謝物 (A-1) が 4.4%TRR (0.01 mg/kg 未満) 認められたということでございます。田村先生からは可食

部に検出されたためということで御追記いただいております。

19 ページ、2 行目から続けますが、葉における主要成分は、未変化のピフルブミドで、代謝物としては B が最大で 14.4~14.7%TRR、また未同定代謝物 (A-1 及び A-2) が最大で 7.4%TRR (0.38 mg/kg 未満) 認められております。こちらは先ほどの可食部との整合性のためということで、田村先生から御追記いただいております。

20 ページ、6 行目のボックスでございますが、田村先生からのコメントとして、こちらも日数の経過とともに減少している原因を考察してくださいということで、事務局よりということで、(1)としましては、報告書の記載を抜粋しております。また、田村先生のコメントの(2)でございますけれども、代謝物 B に含まれる未同定代謝物は代謝物 B と区別して分析可能なかどうか。可能であれば、その他の未同定代謝物類に含めてはどうかということでございますが、報告書を確認しましたところ、二次元の TLC によって B が定量されているということが、葉だけでございますが、わかりましたので、表 11、修正後は表 13 でございますけれども、そちらの葉の欄に、B の右肩に小文字の b ということを付させていただきまして、TLC より測定された B の濃度を記載しております。こちらの記載でよろしいかどうか、御確認お願いいたします。

また、その他の未同定代謝物に含めるかどうかということにつきましては、こちら分析法が異なるということと、葉だけのデータがあるということで、評価書にはどのように記載したらよろしいか、現状の記載でよろしいかどうか、御確認お願いいたします。

21 ページ、1 行目から、土壌中運命試験でございます。まず、好氣的土壌中運命試験ですが、12 行目から、非滅菌土壌において、主要分解物は B で 112 日後に最大 82.0%TAR 認められております。また、滅菌土壌におきましては分解物 B が最大 60.4%TAR 認められましたが、非滅菌土壌に比べて少なく、B の生成には微生物による分解が関与すると考えられております。ピフルブミドの土壌中における推定半減期は、37.2 日と考えられております。

22 ページに 2 行目から田村先生のコメントとしまして、抄録の中でのバイオマスの炭素量が試験開始前後で約半減していることにつきまして、評価剤の作用、機構上、土壌中の微生物に影響を与えているのでしょうかというコメントをいただいております。

報告書には、これらバイオマスの炭素に関する記載はございませんでしたということ、事務局より記載させていただいております。

4 行目から、土壌吸脱着試験でございます。吸脱着係数は表 15 に示されております。ピフルブミドの土壌中における移行性はないと考えられております。こちら 15 行目の事務局よりのボックスは、報告書のとおり記載とすることについて、田村先生から了解しましたとコメントいただいております。

17 行目から、水中運命試験でございます。まず加水分解試験ですが、結果は次のページに示されております。ピフルブミドは塩基性条件下で速やかに減衰することが認められております。

23 ページ、1 行目ですけれども、分解物として B が最大 80.7%TAR、L が最大で 25.1%TAR、H が最大で 14.8%TAR 認められております。田村先生から、遮光下の実験ですということで御指摘いただきまして、表 14 のタイトルから「光」というものを削除させていただいております。

10 行目から、水中光分解試験、緩衝液を用いた試験でございます。24 ページに行ってくださいまして、ピフルブミドは速やかに分解されて、光照射による主な分解物は、H、L、B でございます。ほかに K というものも認められております。また、遮光区におきましては、ピフルブミドの分解は緩やかで、未変化のピフルブミドは 30 日後においても、67.8 及び 42.6%TAR でございます。分解物としては、B、L、H が認められております。ピフルブミド及び分解物 B の半減期は、東京春の換算値で 5.2～7.0 日及び 24～36 日と算出されております。

25 ページ、1 行目から、水中光分解試験、自然水を用いた試験でございます。河川水の pH につきましては、報告書から記載したことについて、田村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。結果ですけれども、ピフルブミドは速やかに分解され、光照射による主な分解物は、H、L 及び B で、それぞれ最大 54.0、47.8、35.1%TAR でございます。ほかに K が最大 11.4%TAR 認められております。

遮光区におきましては、ピフルブミドの分解は緩徐で、分解物としては B、L、H というものが認められております。ピフルブミド及び分解物 B の半減期は、東京春の換算値で 5.1～6.0 日及び 44～76 日でございます。

26 ページ、4 行目の事務局よりのボックスは、こちら半減期につきまして、報告書の記載を記載したということについて、田村先生から了解いただいております。

5 行目からのボックスですけれども、田村先生から、①としまして、加水分解試験、遮光の pH7、45.4%、先ほどの緩衝液を用いた試験かと思えますけれども、こちらと本実験、自然水を用いた遮光の実験で、ピラゾール標識化合物、恐らくこちらフェニル環のものかと思われるのですけれども、こちらの TAR5.0%というものと、先ほどの試験で得られた数値の差がございますので、その原因は何でしょうかというコメントをいただいております。数値のほうは報告書を再確認しましたがけれども、間違いはないということで、実験条件、例えば河川水と緩衝液というふうなことが考えられるのですけれども、このあたり、どのように考えたらよろしいか、後ほどコメントいただければと思います。

②としましては、親化合物は、光存在下でその濃度が速やかに減少します。魚毒性試験や、藻類への影響試験では、親化合物の濃度を測定しているのでしょうかというコメントをいただいておりますが、抄録にそのようなピフルブミドの実測値が記載された試験もございまして。その記載された試験があるのですけれども、そのあたり、それを踏まえてどのように考えたらよろしいか、コメントをいただければと思います。

7 行目から、土壌残留試験でございます。ピフルブミド及び分解物 B、L、H 及び K を分析対象化合物とした土壌残留試験の結果、推定半減期が得られておりまして、結果は表

22 に記載しております。

27 ページ、1 行目から作物残留試験でございます。5 行目からでございますが、ピフルブミド及び代謝物 B の最大残留値は、それぞれ最終散布 7 日後に収穫された茶（荒茶）の 26.3 及び 13.8 mg/kg でございました。

9 行目から、推定摂取量の算出でございます。作物残留試験の分析値を用いて、ピフルブミドを暴露評価対象化合物として食品中から摂取される推定摂取量を算出しました。結果を表 23、また詳細は別紙 4 に記載しております。

植物、環境、説明は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

かなりボリュームがありますけれども、最初から進めていきたいと思えます。

15 ページの事務局からのこのボックスに対しては、田村先生、これはよろしいですか。

○ 田村専門委員

結構です。

○ 三枝座長

それで、18 ページのボックスの中で、田村先生のほうから特異的影響でしょうかという御懸念があつて、事務局からこういう回答が出ていますけれども、これに対してはいかがでしょうか。

○ 田村専門委員

事務局からの御提案のとおりで結構です。ただ、20 ページにも関係するのですが、実はナスの果実では、そんなに顕著に減少していません。それで、作物が大きくなったために、kg 当たりで検出するので、少し減るのだろうなと思ったのですが、今、申し上げましたように、ナスの果実ではそんなに減っていない。しかし、特にハウレンソウの葉と、リンゴの果実でも少し減少しているのですが、その原因が何だろうかということでした。事務局から御報告いただいているとおりで結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。次のボックスで、一応先生から了解しましたということですが、これも、これはメーカーに確認する必要はございますか。

○ 田村専門委員

いや、もう結構です。

○ 堀部課長補佐

このリンゴのボックスは、メーカーに御確認くださいということだと思っておりますけれども、こちらはメーカーから提出された報告書を確認した結果を記載しております。

○ 田村専門委員

はい。結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

あと、18 ページから 19 ページに追記していただきましたけれども、これはこれでよろしいですか。ほかにコメントはございますか。

○ 田村専門委員

特にございません。適正に修正していただいております。

○ 三枝座長

ありがとうございます。あとは、20 ページの表 13 の中にデータが追加されていますけれども、これは書きぶりなどはよろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

はい。このような記載をしていただいて結構です。ありがとうございました。

○ 三枝座長

あとは、22 ページは先生御了解いただきましたので。

○ 田村専門委員

22 ページのボックスの微生物のバイオマスの件なんですが、これは微生物による分解が関与するというふうにメーカーの方は考察なさっているのですが、実際見ると、バイオマスの炭素量が半減しているの、微生物の活性は大きく低下しているのだらうと、私は推測しました。そういう中でこの土壌中での分解が、微生物の影響であると考察なさっているのであれば、この化合物は何らかの微生物の影響を受けているのではないかと思います。そこはメーカーの方はどのように考えているのだらうかと。微生物の活性低下であれば、半減期に影響するというように考えますので、コメントさせていただきました。

○ 三枝座長

これはメーカーに回答をしていただきますか。

○ 田村専門委員

減っているのですが、微生物はいるのですね。

○ 堀部課長補佐

微生物は生きていたのですよね。

○ 田村専門委員

生きてはいたのですが……バイオマスの量が半減しているのです。

○ 堀部課長補佐

生きていたから、半減しているの、微生物、その土壌の中に、土壌はとってきてしまいますから、多分その中の炭素を微生物が栄養分として使ったから、結果的に減ったのではないかと思ったのですが。

○ 田村専門委員

いや、そこを考えてもらいたいと思ってコメントしたのです。我々実験するときも、今度は有機物を食べると微生物が増えてくるので、そうすると実際にはまたバイオマスの量としては増えてきたりするのですね。だから、それが微生物の量が増えたかどうかという

ところなのですが、この作用機構の関係から推測すると、複合体 2 の作用を阻害するという事ですので、これは対象が糸状菌ですけれども、もしかしたらバクテリアにも同じように影響するのであれば、バイオマスの量が半減してもおかしくないなど。そうであれば半減期にも影響するのかなと考えたのです。

でも、ADI とかには関係ないので。

○ 堀部課長補佐

試験の趣旨が微生物のことというよりは、このものが土壌でどこに行くかということに主眼が置かれているので、微生物のその量というのは恐らく測られていないのではないかとまず考えます。

○ 田村専門委員

恐らく、二酸化炭素の量とかは測定しているのではないかと思うのですね。微生物の活性を、土壌中の微生物の活性とかをネットで見るときに、そういう測定はしているのではないか。

○ 堀部課長補佐

報告書で今確認できますので、測定しているかどうかはここで確認します。メーカーからの情報は全てここに来ておりますので、考察を求める以外の情報は全部ここにあるはずなので、あるかないかはここで確認します。

○ 三枝座長

では、確認している間に先に進みたいと思います。あと、23 ページは遮光下の実験なので、「光」というのを削除しました。

そのほかのボックスでは、先生から 26 ページの上までは了解しましたとありますけれども、26 ページの 5 行目からのボックスをこの回答でいかがでしょうか。

○ 田村専門委員

そうですね。結構ですが、これはここでの本質的な議論ではないのですけれども、②のところは実は随分と分解しているのですね。実測値自身も。実際に測定されてその数字は載っていますけれども、かなり分解していますので、持続性試験とか、藻類も含めて、本当にこの化合物の影響をこの pH で評価できたのかなという、ただ単なる懸念だけです。知っているのになぜこんな実験するのかなという疑問はあるのですけれども。

○ 三枝座長

ではこれはよろしいですか。

○ 田村専門委員

はい、結構です。

○ 三枝座長

それでは、事務局、見つかりましたか。

○ 堀部課長補佐

もう少しお時間ください。

○ 南係長

すみません、少し時間がかかるかもしれませんので、もし差し支えなければ後で御報告させていただくということで進めさせていただければ。

○ 三枝座長

では、事務局でもう少し時間が必要なようですので、先に進めさせていただきます。

それでは、一般薬理以降をお願いいたします。

○ 南係長

それでは、27 ページ、19 行目から一般薬理試験でございます。投与による影響なしの試験が多いのでございますけれども、腎機能につきましては尿量でありますとか、ナトリウム、カリウムの排泄量の減少等が認められております。

28 ページ、4 行目から、急性毒性試験でございます。ラットを用いた経口急性毒性試験では、LD<sub>50</sub>が雌で 2,000 以上という結果が得られております。

29 ページに行ってくださいまして、2 行目から、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。ウサギの眼粘膜及び皮膚に対する刺激性は認められておりません。また、マウス局所リンパ節増殖試験法を用いた試験の結果、皮膚感作性は陰性でございました。

急性に関しては以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

特に先生方からコメントいただいておりますけれども、特にございませんか。よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、亜急性毒性試験をお願いいたします。

○ 南係長

それでは、29 ページ、9 行目から亜急性毒性試験でございます。まずラットの 90 日間亜急性毒性試験でございますが、本文の 20 行目から 22 行目につきましては、三枝先生から御修正いただいております。

また、30 ページの表 27 でございますけれども、こちら小野先生、高木先生、浅野先生から修正いただいております。雌で認められました骨髓有核細胞数、赤芽球系細胞増加につきまして、現在 200 ppm に記載しておるのですけれども、それを、小野先生、高木先生からは 1,200 ppm に修正いただいております。浅野先生も同様の修正をいただいております。浅野先生からは 200 ppm 以上の骨髓のリンパ球の増加というものも 1,200 ppm でいいのではないかというコメントをいただいております。こちら実際のデータは抄録の b-23 を御覧いただければと思います。抄録の b-23、その中の表の T-9 の 7 でございますけれども、こちらに実際のデータがございまして、雌の一番下、リンパ球がございまして、200 ppm から有意差はついて、127 という数値が得られております。ただ、その他の項目につきましては、いずれも 1,200 からということで。

○ 浅野専門委員

すみません、その部分なのですけれども、修正の際にリンパ球も混ぜて修正してしまいましたので、皆さんと同じ意見で構いません。

○ 南係長

失礼いたしました。それでは、こちら骨髓のリンパ球増加というのは 200 ppm に残すということで修正させていただければと思います。

30 ページの 6 行目から、事務局よりのボックスでございますが、1,200 ppm 投与群の雄の脾の比重量増加につきまして、有意差はないのですけれども、回復期でも認められていることから、毒性としていることについて先生方に問い合わせさせていただきましたところ、小野先生、高木先生、三枝先生、浅野先生から、了解いたしましたということで毒性としております。

31 ページにボックスの続きがございますけれども、②としまして血液学的並びに血液生化学的所見の変動幅が非常に小さく、PT、APTT 及び好中球を除けば、ほぼ対照群の 10%内に入る変化であると。ただ、報告書においては検体投与の影響とされていますので、たたき台としましては毒性所見としております。この点につきまして先生方から、小野先生からは貧血はこの剤の主な影響ですので、事務局案で結構だと思います。高木先生、三枝先生からも御了解いただいております、浅野先生からも回復群においても脾臓での赤血球破壊亢進の所見が認められていることも含めて、貧血のパラメータは毒性所見として記述してよいとコメントいただいております。

③につきましては、TP、Alb、Glob、A/G 比につきましては、投与の影響と考えられるものの、毒性学的意義はないということから表中には記載していないことについては、小野先生、高木先生、三枝先生、浅野先生から了解ということでコメントいただいております。

では、31 ページ、2 行目からマウスの 90 日間亜急性毒性試験でございます。まず、32 ページの事務局よりのボックスを御覧いただければと思います。こちらで 400 ppm 以上投与群の雄で、MCV の減少、MCHC の増加、また 4,000 ppm 投与群の雄で、RDW 及び HDW の増加が認められておりましたが、Hb また Ht に変化がないので、検体投与の影響ではないとしていることにつきまして、先生方からコメントをいただいております。小野先生、高木先生、三枝先生、浅野先生からいずれも毒性所見としなくてよいというコメントをいただいております。浅野先生からは Hb、Ht の有意な変化とセットで毒性所見とすることで了解というコメントをいただいております。

33 ページ、イヌの 90 日間亜急性毒性試験でございます。12 行目、三枝先生からのコメントとしまして、臨床及び血液の毒性所見は、暴露開始後の時期によって異なるので、発現時期を明記したほうがよいと考えるということで、34 ページの表につきまして、所見の後、括弧として、発現時期を記載いただいております。

34 ページの 5 行目、事務局よりのボックスなのですけれども、2,500 ppm 投与群で認

められております心電図の影響につきまして、どのようにしたらよろしいか先生方に問い合わせさせていただきました。その結果、35 ページのボックスに先生方からのコメントを記載しております。小野先生、高木先生、浅野先生からは、いずれも二次的な変化等考えられるものの、QT の間隔短縮と QTc の延長というのは記載していいのではないかと。ただ、QRS の間隔短縮というのは、影響とは考えられないことから削除というコメントをいただいております。三枝先生からは、心拍数の増加は毒性表現なので、それを反映する心電図変化も検体投与に関連すると考えます。ただし、表中に心拍数増加が記載されていることから、心電図の変化は表中になくてもいいのではないかとコメントをいただいております。

本試験については、以上でございます。亜急性性について、説明は以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。本剤は現れている貧血にしても、かなり程度は軽いというか、これは多分、事務局のほうでも大分御苦労なさったと思うのですけれども、事務局の問いに対してほとんど先生方が同じような答えということで、(2)のマウスの試験までよろしいでしょうか。では、(3)のイヌの試験なのですけれども、これは私が書かせていただいたのですけれども、症状が時期によってかなり異なるので、その症状の出ている時期を記載してはどうかということで、御提案なのですけれども、小野先生いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

そうですね、以前からその 2 年の試験での 1 年の所見をどうするかとか、たまに議論になっていますけれども、やっぱり一定の時期だけ出やすい症状というのはあると思うので、そういう時期、特異的な変化を書面というか、記録に残すという意味で、時期を記載するのはいいことだと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。高木先生いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

私もいいことだと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。浅野先生いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

私も基本的には賛成です。例えば心拍数増加なんていうのは、初期の段階に出やすいので、これはこう書かれていると非常に明らかにわかりますし、ちょっと一方で煩雑になる感じはあるのですね。ですから、最終週まで認められるものに関しては期間を除くというような、そういう配慮で記載するとわかりやすくなるのではないかと考えます。

○ 三枝座長

あと、先生、なかなか説得力のある表現だと思うのですけれども、いつから始まったかというのを書く必要はないでしょうか。

○ 浅野専門委員

特に慢性の所見、最後に出てくるところで、病理変化につながるようなところだと、症状はだんだん重くなるというところがいつか出るというものもあると思いますので、それを考えると、投与期間を通じて全部出るものは除いて、あとは期間を記載するというところでよろしいかと考えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それとこの心電図の所見なのですが、これは多くの先生方が残したほうが良いという。項目にもよるのですが、ここについて少し議論したいと思うのですが、小野先生、最初にとっかかりをお願いできますか。

○ 小野専門委員

心電図は通常、QT の延長のほうが心毒性のとき所見としてとりますけれども、今回認められている QT の短縮は、僕書いたように、頻脈を反映した変化だと思うので、そういう意味では三枝先生が書いているように二次的なもので、同じことを 2 回書いているみたいな状態になりますので、削除でもいいかなという気はします。あと、QRS の短縮は毒性学的に意味がないので、削除で構わないと思います。

○ 三枝座長

あと、浅野先生御指摘の、QTc はこれはいかがいたしましょうか。

○ 浅野専門委員

ちょっと確実によくわかっているところではないのですが、この剤のところでの影響として、カルシウムとカリウムは血中の濃度が下がっています。ですから、毒性学的な意義としてこれを削除するものではないと考えてつけておきました。それから先ほどの QT の間隔、短縮なのですが、私はどちらかというとき、せつかく心電図とっているの、心拍数の増加というのと、パラレルなものとして残してもいいのかなというふうには感じておりました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

私も QT の短縮は、心拍数の増加を反映したものだと思いますけれども、せつかく測つてあるのだから残してもいいかなと思います。QTc の延長は先ほど浅野先生の言われたとおり、血中のカリウム、カルシウムを反映した可能性がありますので、残すべきだと思います。

○ 三枝座長

それでは、小野先生、残す方向でよろしいですかね。

では、心電図の所見は残すということで、私のは忘れてください。

今までのところで先生方、ほかに何かございますでしょうか。

○ 三森委員

先ほど田村先生から御指摘があった件ですが、光で分解するのではないかとということで、この亜急性毒性試験も、餌に混ぜて検体を投与しています。しかし、農薬抄録には飼料中の安定性が記載されていないのです。それで GLP 試験ですので、必ず餌中の安定性試験、濃度分析は実施していると思うのですが、これだけ毒性が出ているので問題はないのですが、念のため報告書を見て安定性に問題がなかったか確認されておいたほうがよろしいのではないかと思います。

○ 三枝座長

事務局、報告書でこれはわかりますか。

○ 横山課長補佐

今、確認してみます。

○ 三森委員

それと、イヌの心臓の変化です。心拍数の増加と器質的な障害が起こっているのですが、これは別問題だと思うのです。心拍数が頻脈になるメカニズムと、右心房に出てくるこの水腫性の変化は全然違うものなので、メカニズムとしては違うということをやっぱり認識しておいたほうがよいと思うのです。学問的には非常に面白いと思うのですが、高用量だけで起こっている変化ですので、コメント出すほどのものではないのかもしれませんが。

○ 三枝座長

私もちょっと書かせていただいたのですが、その器質的な変化というのは、90日の後の剖検の所見であって、こういう早期のときにこういう頻脈が起きたとかということと必ずしも一致するとは思われないので、一言ちょっと書かせてもらったのですが、

それでは、事務局が調べている間に先に進みたいと思います。慢性毒性のほうをよろしくお願いいたします。

○ 南係長

申しわけございません。イヌの90日で1点漏らしておりました。34ページの表32の中、雌の2,500 ppmの真ん中ぐらいなのですが、心の比重量増加につきまして、三枝先生から削除のコメントをいただいておりますが、後ほども同様なケースが出てくるのですが、一応病理所見が認められておまして、この比重量だけの場合でも、病理がある場合はとるということもございますので、後ほどとあわせてでも結構ですので、この比重量について削除したほうがよろしいかどうか、御確認お願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。積み残しがありましたけれども、この心臓の比重量の増加について、所見として私は先の議論になるかもしれないのですが、病理的な変化が記載されていれば、比重量だけだったらいらないのではないかと思ったのですが、その点、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

絶対重量とあわせてという考えですか。これ 1 年間のときのもやっぱり同じようにこちらのは絶対重量のほうが増加しているのですよね。基本的に病理の変化があった場合には、どちらか有意差があればとるというほうが、決まりとしては今後そういう方向へとっていくという形でよろしいのかと考えましたけれども。

○ 三枝座長

今、浅野先生のほうから、病理所見がある場合は数値的に有意差があれば、それは表現として残しておいたほうがよろしいのではないかという御意見がありましたけれども、小野先生どうでしょう。

○ 小野専門委員

私もそれで結構だと思います。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

私も同意見です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、比重量は残すということでよろしくお願いします。

○ 南係長

それでは、慢性毒性/発がん性試験、説明させていただきます。35 ページ、2 行目からでございます。まず、ラットの 1 年間慢性毒性試験でございます。まず、36 ページの表 34 を御覧いただければと思います。こちらの表につきまして、小野先生、三枝先生、浅野先生から、まず 120 ppm 以上投与群、雄に記載しておりましたヘモグロビン及び MCH の減少というのを 600 ppm に上げていただいております。また、腎臓の尿円柱及び尿細管のところにつきましては、「上皮細胞」というのを追記いただいております。

5 行目から事務局よりのボックスですけれども、こちら 600 ppm 投与群の雌雄で、甲状腺の重量、また雄では腎重量というのが絶対重量のみ統計学的に有意でございますけれども、病理所見が認められておりますので毒性所見としていることにつきまして、浅野先生から了解ということ、また雄につきましては甲状腺比重量の増加というのもございますが、こちらについてもどのようにしたらよろしいかということで、問い合わせさせていただいております。その結果、小野先生、高木先生から事務局案で結構ですと、三枝先生からは先ほどと同様、病理があれば記載がなくてもいいのではないかというものがございましたけれども、先ほどの整理に従いますと、こちらは記載ということになるかと思っております。

37 ページ、浅野先生からは有意差があるものだけを所見とすればよいと考えますというふうにコメントをいただいております。

1 点、先ほどの表 34、修正させていただきたいのですけれども、600 ppm 投与群の雄の所見、下から 5 つ目、甲状腺び慢性上皮細胞過形成とあるのですけれども、こちら「ろ胞」というのが抜けておまして、正確には「甲状腺び慢性ろ胞上皮細胞過形成」と

修正させていただければと思います。

また、600 ppm の雌につきましては、浅野先生から脾と卵巣につきましては病理所見がないというコメントをいただいております。

37 ページ、2 行目から、イヌの 1 年間慢性毒性試験でございます。12 行目、浅野先生からは GLP、心電図の検査はないというコメントをいただいております。三枝先生からは、先ほどの 90 日と同様、発現時期を明記したほうが良いと考えるということで、38 ページの表 36 に御追記いただいております。

38 ページの表 36 でございますけれども、雌の 2,000 ppm 投与群、その中のボックスで、三枝先生から心臓の病理につきまして同一個体に見られるとの理解でいいですかというコメントをいただいております。報告書を確認しましたところ、このうち、右心房の所見につきましては 1 個体で、左心室の所見につきましては、別の 1 個体で認められております。そのようなことを踏まえまして、括弧で、右心房につきましては（いずれも 1/4 例）、左心室につきましては、その後に（1/4 例）というふうに追記させていただいておりますが、このような記載でよろしいかどうか、御確認お願いいたします。

38 ページ、5 行目から、2 年間発がん性試験（ラット）でございます。39 ページ、お願いいたします。4 行目から 7 行目の文章につきましては、浅野先生から削除をいただいております。また、16 行目からの事務局よりボックスの中で、まず①としまして、600 ppm 投与群の雌の体重増加抑制、こちら現在、毒性所見として表中に記載しておりますけれども、どのようにしたらよいか、先生方からのコメントをお願いしたところ、小野先生からは週齢的にも体重が伸びなくなってくる時期ですので、体重増加抑制があったと判断するのは難しいのではないかと。三枝先生からは、総合的には体重増加抑制はないのではないかと。あえて記載するのであれば、暴露後期に体重増加抑制傾向、浅野先生からも成長が停止している時期であり、程度もわずかであるため、毒性所見とする必要はないと考えるということで、いずれの先生からも削除できるのではないかとというコメントをいただいております。

40 ページのボックス、続きですけれども、②としまして、600 ppm 投与群の雄で、眼球の混濁、120 及び 600 ppm 投与群の雌で、皮膚の腫瘍の発生頻度の有意な増加が認められましたが、病理組織学的検査において、対応する所見が認められないことから、偶発的な変化として現在毒性としていないことにつきましては、三枝先生、浅野先生から了解というコメントをいただいております。

③ですけれども、こちらも重量に関しまして 600 ppm 投与群の雌雄では、腎の絶対重量のみ、同投与群の雌では副腎の絶対重量のみ、120 ppm 投与群の雄では、肝の絶対重量のみが有意に増加しておりますけれども、病理が認められておりますので、毒性所見としております。このことにつきましては、小野先生、三枝先生、浅野先生から、いずれも毒性所見とすると。浅野先生からは病理と有意差のある所見ということで、今回につきましてはいずれも記載するというふうになると思います。

こちら、発がん性試験でございますけれども、腫瘍性病変、認められておりませんので、発がん性なしと記載させていただいております。

39 ページの 8 行目から、本試験の結果、記載しておりますけれども、本試験では 120 ppm 投与群の雌雄で、心絶対及び比重量の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm、雄で 0.735 mg/kg 体重/日、雌で 0.940 mg/kg 体重/日であると考えられたとしております。現在のたたき台においては、この 0.735 というのを ADI の設定根拠としております。

40 ページ、2 行目から、マウスの発がん性試験でございます。結果は 41 ページ、42 ページに記載しておりますが、まず先に腫瘍性病変からですけれども、腫瘍性病変は肝腫瘍につきまして、1,600 ppm 投与群の雄において肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められております。

41 ページの 12 行目からの事務局よりのボックスでございますが、こちらも重量につきまして、お問い合わせさせていただいております。400 ppm 以上投与群の雌で、脾臓の絶対重量のこちらは統計学的に有意な増加、また比重量につきましては有意差はございませんけれども増加傾向が認められておりますので、こちら毒性所見としております。ただ、本試験においてはその 400 ppm 投与群の雌におきまして病理所見は認められておりません。これらのことをあわせまして、この比重量、400 ppm 以上投与群の雌の脾の重量につきまして、御検討くださいというお問い合わせをさせていただきました。その結果、三枝先生からは毒性所見としてよいと考えます。浅野先生からは、病理所見が挙げられていないので、全ての試験結果において削除してよいと思いますとコメントいただいております。

また、41 ページの下の方に、浅野先生のコメントとしまして、事務局がボックスの中に記載させていただきました重量の網かけ部分につきまして、1.6 倍と大きな値となっているが、病理所見はないのであろうか。雄では重量に有意差はないが、増加傾向で、髄外造血亢進が認められているというコメントをいただいております。

関連して、42 ページの上に事務局より記載させていただいておりますけれども、最終と殺、また全動物において、雌では有意差をもった脾の髄外造血亢進というのは認められていないということでございます。このようなところを踏まえまして、脾の重量につきましては、毒性としたほうがよいか、削除してよいかの御検討をお願いいたします。

慢性毒性、発がん性試験は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、35 ページのラットの 1 年間慢性毒性試験ですけれども、これは先ほどもありましたように、病理所見と有意な重量増加は入れるということでお願いします。

それから、(2)の 1 年間慢性毒性試験で、このイヌで、浅野先生から心電図の検査がないということなのですが、これは記録がないわけですね。報告書に入っていなかったわけ

ですね。

○ 南係長

はい。入ってございませんので、恐らく計測はされていないのだと思います。

○ 三枝座長

あと、発症時期とか入れていただいたのですけれども、私の素朴な疑問で、同一個体に見られたかどうかということなのですけれども、いつでも4分の1というよりは、この所見が同一個体に見られたとか、この左心室の線維化はほかの1例だったかとかというほうがいいような気がするのですけれども、その点に関して、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

そうですね。

○ 三枝座長

いつでも4分の1というと、それぞれ別の個体で発症したと言われかねないので、同一個体でこれらの所見が見られたという、そういう表現に書いていただいたらと思うのですけれども、小野先生いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

今、事務局からの回答を見ると、別の個体ということではないのですかね。

○ 三枝座長

左心室の乳頭筋線維化がこの4102EAで上の所見が4101EAらしいのですよ。だから、いずれも4分の1というと、別の個体と……。

○ 小野専門委員

そうですね。意味わかりました。右心室の所見は、幾つか書いてあるのが全て同一個体の所見であるということですよ。そうしたら、それが同一個体だとわかるように記載していただいたほうがいいと思います。

○ 三枝座長

では、そのようにお願いします。それと(3)の2年間発がん性試験ですけれども、ラットのこの試験で、浅野先生から4から6行にかけて削除していただいたのですけれども、これはいらないと思うのですけれども、ほかの先生方、いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

削除で結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、この修文を反映していただきたいと思います。それと体重増加抑制については、先生方いらないだろうということで一致していますので、削除ということでお願いします。

あと、(4)ですけれども、これは事務局からのお問い合わせで、脾の絶対重量及び比重量増加、雌の場合なのですけれども、浅野先生のコメントにもありますけれども、病理所

見が本当になのかというの、これは抄録にはないのですけれども、一連の実験からして、髄外造血というのが想像されるのですけれども。あともう一点は 400 のところで雌の脾臓が体重比で 170%と、これ統計的に有意差はないということは、多分、個体のばらつきがたくさんあったせいだと思うのですけれども、結構高い数字なので、私はとってもいいのではないかと思いました。浅野先生は病理所見がないので必要ないという御意見で。

○ 浅野専門委員

一貫したルールで行くとそうなのですけれども、あまりにも数字が大きかったので、ちょっと懸念材料として挙げさせていただきました。これ髄外造血、この事務局よりというのが後から見ていただいたところですよ。そうすると、髄外造血に関しては有意差はないですよ、結局。対照群とあまり変わりませんし。だから、組織としてその病理的变化がなくても、全体として大きくなっているからそんなような感じなのかというふうに推察しますけれども、ちょっと程度が大きいの、今ちょっと悩んでいるところです。だから、毒性所見としてこれを、有意差もありますし、挙げてもいいのかなとは今感じているところです。

○ 三森委員

座長、よろしいですか。これ、ICR マウスですので、悪性リンパ腫が発生しやすいです。脾臓が標的になって、脾臓が大きくなることが多いので、髄外造血はないかもしれませんが、悪性リンパ腫が脾臓のこの個体があれば、Standard Deviation は大きくなると思うのです。報告書に Appendix がありますので、それで調べると可能性が否定できるか、あるいは投与によるものかがわかるのではないかと思います。

○ 三枝座長

三森先生、御指摘ありがとうございます。それは私もちょっと考えたのですけれども、白血病があつたらテキストに何か書いてあるかなと思って、それがなかったので、ちょっとわからなかったのですけれども。

○ 堀部課長補佐

抄録の b-118 ページを御覧いただきたいのですけれども、例えば b-118 ページの全身性腫瘍というところに、悪性リンパ腫というのが出てくるのですけれども、数字上余り明確な増加傾向はなさそうなので、抄録見ながらどうしたものかと思っていました。

○ 三森委員

発生頻度と大きさは違うと思いますので、これだけではわかりませんね。

○ 三枝座長

浅野先生御指摘のように、基本ルールにのっとれば、病理所見がなくて、それで絶対重量、比重量、どっちかという場合は、毒性ととらないというのが今までの方針でしたので、これはなくてもいいと思うのですけれども、高木先生、何かございますか。

○ 高木専門参考人

いや、私としてはどちらかということに関しては三枝先生のほうに賛成して、組織学的な変化が伴っていないということですが、臓器重量を測ったのは、選択された 10 匹ということなので、もしかしたら必ずしも組織の変化と一対一対応しているわけではない可能性がある。全体的にはほかの試験を見ると、やっぱり貧血とか、脾臓は標的臓器なので、ここは私としては毒性としてとっておいたほうがよいのではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

小野先生いかがですか。

○ 小野専門委員

私、ちょっとコメントし忘れましたが、ここは所見としてとるということではよろしいのではないかと考えています。

○ 三枝座長

ありがとうございます。浅野先生、よろしいですか。

ありがとうございます。それでは、事務局の御提案どおり、この雌の 400 は毒性として残すということをお願いします。

あと、この試験で雄の肝細胞腺腫が増えているということで、これはよろしいですか。所見としてはっきりしているのですが、問題ないと思いますけれども、浅野先生、何かコメントありますか。

○ 浅野専門委員

ないです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。毒性のほうで今までのところで、先生方、追加等ございましたら。よろしいですか、ありがとうございます。

どうぞ。

○ 横山課長補佐

すみません、先ほど三森委員から御質問のありました飼料中の被験物質の安定性についてなのですが、ちょっと今の時間で全ての試験、確認することはできなかったのですが、1 年のラットの慢性毒性試験でどのようにしているか確認しました。飼料調整直後と、半月後には、使用後というふうに書いてありまして、使用後の分析ということで、2 回分析がされていまして、使用後においても 92%以上は残って、有効成分はあるという結果が出ておりますので、何らかの形で確認はしているというふうに読んでよろしいのかと思ったのですが、ほかに確認する事項とかございましたら、御指示いただければと思います。

○ 三森委員

1 つの試験でよいと思います。問題は太陽光線に当たった試験が、先ほどの田村先生が

御指摘になったものであって、これは室内でやっているわけです。蛍光灯の量ぐらいですから、光分解物生成能はそれほどないと思われまます。ですから、52 週のデータだけで十分と思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

あと、もう一つ積み残しの分はわかりましたか。

それでは、それはもうしばらくお待ちいただいて、生殖発生毒性試験のほうに進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 南係長

それでは、42 ページ、5 行目から、生殖発生毒性試験、説明させていただきます。

6 行目、2 世代繁殖試験（ラット）でございます。まず、43 ページお願いできますでしょうか。43 ページ、44 ページにわたってコメントをいただいております。43 ページの 3 行目、事務局よりのボックスですが、こちらにも臓器重量について①ということで、P 世代の 500 ppm 投与群の雌、F<sub>1</sub> 世代の 500 ppm 投与群雌において、甲状腺の絶対重量の有意な増加が認められ、病理の所見としまして、コロイド減少が認められております。ですので、たたき台では影響として表中に記載しておりますけれども、この点につきまして、納屋先生から、予備試験の 1,000 ppm 投与群の雌雄では、甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大、過形成並びにコロイド減少というのが認められています。一方、本試験の 500 ppm では、甲状腺ろ胞上皮細胞に関する所見が認められていないと。本試験においても予備試験と同様に、甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大、過形成が生じていると判断できるのであれば、毒性所見となります。このような考え方でよいか、当日に毒性の先生方のお考えを伺いたいと思いますとコメントいただいております。

参考情報としまして、事務局よりで記載させていただいておりますけれども、本試験の報告書の病理組織学的所見におきましては、甲状腺のろ胞上皮細胞の肥大であるとか、過形成というものは記載されておりました。八田先生からはこの甲状腺の臓器重量の増加は、毒性とするという事務局の判断でよいとコメントいただいております。こちら後ほど毒性の先生方も含め、この甲状腺の絶対重量増加についてとるべきかどうか、御検討お願いいたします。

44 ページ、ボックスの続き、②でございますけれども、こちらは F<sub>1</sub> 世代の 100 ppm 投与群の雌の卵巣、心臓、肝臓におきまして、絶対及び比重量の増加が認められているのですけれども、こちらは有意差が認められておりません。ただ、P 世代で認められていること、また 90 日の亜急性毒性試験でも認められた変化であることから、現在毒性としております。このことにつきましては、八田先生から事務局の判断に同意しますと。納屋先生からは、抄録の表からは、F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> の 100 ppm 雌雄で心重量増加がありますと。卵巣、肝重量につきましては変化ないように思いますが、抄録中の本文で申請者が変化ありとしているので、事務局の判断を支持しますというコメントをいただいております。

また事務局より、ボックスの中の表のタイトルですけれども、申し訳ございませんが、修正させていただきました。

ボックスの続き、表の下、③でございますけれども、こちらはF<sub>1</sub>世代の500 ppm 投与群の雌雄で認められた心肥大について、お問い合わせさせていただいております。こちら心肥大は肉眼所見で、病理組織学的所見はありませんが、心臓重量の増加が認められているので、毒性所見としていることについて、納屋先生、八田先生から、事務局の判断を支持しますというコメントをいただいております。

42 ページに戻っていただきまして、本文中の記載でございますけれども、14 行目後半でございます。こちら 100 ppm 投与群の児動物で、肺胞拡張等が認められております。この肺胞拡張については、後ほどご説明しますメカニズム試験が実施されております。18 行目に行っていただきまして、本試験においては 500 ppm 投与群の P 世代で妊娠期間の延長、同投与群 F<sub>1</sub> で死産児数増加が認められておりますので、繁殖能に対する無毒性量を設定させていただいております。こちら 100 ppm とさせていただきます。

45 ページ、お願いいたします。1 行目から発生毒性試験（ラット）でございます。試験の結果、母動物において 200 mg/kg 体重/日投与群で、統計学的に有意ではないが体重増加抑制が認められたほか、統計学的に有意な摂餌量減少及び胎盤重量増加が認められております。胎児においては、200 mg/kg 体重/日投与群で、体重増加及び腹ごとの内臓変異（胸腺頸部残留、腎盂拡張及び左臍動脈）を有した胎児数の増加が統計学的有意差をもって認められております。催奇形性は認められておりません。

15 行目、発生毒性試験（ウサギ）でございます。19 行目から結果を記載しておりますけれども、納屋先生から、投与量につきまして御追記いただきまして、母動物においては 80 mg/kg 体重/日投与群で早産 4 例及び生存胎児の得られた母動物数の減少が有意差をもって認められたほか、統計学的に有意ではないが流産 3 例が認められております。また、80 mg/kg 体重/日投与群で、統計学的に有意ではないが体重増加抑制が認められたほか、統計学的に有意な摂餌量減少及び胎盤重量増加が認められております。胎児においては検体投与の影響は認められておりません。催奇形性は認められなかったとさせていただきます。

生殖発生毒性試験、説明は以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、納屋先生、よろしく願いいたします。

○ 納屋副座長

まず、2 世代繁殖試験で、甲状腺の重量増加を毒性としたいという御提案があつて、一般毒性試験関係等の整合性がとれていればいいですよということで申し上げたのです。もう既に 90 日のラットの試験とかでも、この所見、毒性としてとっていただいておりますので、私としては事務局の御判断は適切ではないかと考えております。毒性所見としてよ

いと思います。

それ以外のところには、特に補足をする必要はないかなと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。八田先生からも同様のコメントをいただいていますので、事務局案でよろしいかと思います。どうもありがとうございます。

それでは、遺伝毒性に入りたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 南係長

45 ページ、29 行目から遺伝毒性試験でございます。ピフルブミド（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた *in vitro* の染色体異常試験、及びマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* の小核試験が実施されております。結果は 46 ページの表 44 に記載しておりますが、全て陰性であったことから、ピフルブミドに遺伝毒性はないものと考えられております。

遺伝毒性は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。毎度、何もなくて申しわけないのですけれども、佐々木先生、よろしくお願いいたします。

○ 佐々木専門委員

確かに毎度、何もないほうがいいのでしょうけれども。とにかくきれいに全部ネガティブですので、遺伝毒性があるとはとても思えないです。ということで、事務局原案のとおりで私はよろしいかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。増村先生、いかがでしょうか。

○ 増村専門委員

全て陰性で、問題ないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それではその他の試験に入りたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 南係長

46 ページ、4 行目からその他の試験でございます。

まず、ラットを用いた甲状腺ホルモン合成に対するピフルブミド投与の影響検討試験ということで、90 日の亜急性毒性試験で、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、または過形成というのが認められておりましたので、この原因を解明するために血中の甲状腺ホルモン、TSH 濃度並びに甲状腺ペルオキシダーゼの活性に対する影響が検討されております。

結果につきましては、600 ppm 以上の投与群におきまして、T<sub>3</sub> の減少、また T<sub>4</sub> の減少等が認められております。また、TSH については増加傾向が認められておまして、

120 ppm 以下につきましては影響は認められておりません。また、1,200 ppm 投与群においては、投与 7 日及び 28 日後には甲状腺の腫大が認められ、投与 3 日後には有意な甲状腺の絶対及び比重量の減少が認められております。ただ、7 日後には 600 ppm 以上投与群で甲状腺の重量の有意な増加が認められるという結果でございます。

TPO 活性につきましては、1,200 ppm 投与群において投与 3 日後から明らかな TPO 活性の低下が認められております。投与 7 日後の TPO 活性の低下は、120 ppm 以上投与群で認められ、600 ppm 以上投与群で顕著であったということでございます。こちら小野先生から、120 ppm に係る記載を追記いただいております。

以上の結果から、24 行目でございますが、ピフルブミドによる甲状腺ろ胞上皮細胞肥大/過形成（ラット、マウス、イヌ）においては、TPO 活性の低下によって甲状腺ホルモンの合成が抑制され、その結果、甲状腺ホルモン濃度が低下することに対応したフィードバック機構により、下垂体における TSH 産生が亢進し、甲状腺のろ胞上皮細胞が持続的な刺激を受けた影響であると考えられております。

47 ページ、5 行目から、ラット TPO に対する *in vitro* の阻害活性検討試験でございます。ピフルブミド投与による TPO 活性低下が、TPO の直接阻害によるか否かを解明するために、*in vitro* での試験が実施されております。10 行目でございますが、TPO 活性は代謝物 U の添加により 37%、D の添加により 64%に低下しております。また、代謝物 U は、用量相関的に TPO 活性を阻害し、IC<sub>50</sub>はグアヤコールを用いた場合は 0.34 μM、チログロブリンを用いた場合は 0.10 μM でございました。D の IC<sub>50</sub>は 10 μM 超でございました。

以上のことから、ピフルブミド投与によるラット TPO 活性の低下は、主として代謝物 U による TPO 阻害に基づくと考えられております。

21 行目から、今度は麻酔ラットを用いたピフルブミドの心拍数及び血圧に対する作用検討試験でございます。90 日の亜急性毒性試験において認められた心重量の増加、心拍数の増加、拡張期及び平均血圧の低下並びに心臓の病理組織学的変化に対する作用を解明するために、麻酔ラットの心拍数及び血圧に対するピフルブミドの影響が検討されております。こちら静脈内投与の試験でございます。

結果ですけれども、投与 2 時間後以降に経時的に心拍数が対照群を上回って増加し、収縮期及び拡張期血圧の有意な低下、または低下傾向が認められ、血圧の低下は拡張期血圧で顕著でございました。

以上から、ピフルブミド投与により心臓の負荷が増大し、結果的に心臓重量の増加、心肥大がもたらされていると考えられております。

35 行目、ラットの摘出右心房及び血管を用いた薬理的試験でございます。ピフルブミドの循環器系への影響が、心重量の増加の一因であると考えられたことから、循環器系に対する作用機序を解明するために、右心房の自律拍動及び血管の張力に与える作用というのがこちらそれぞれを摘出して試験が実施されております。

48 ページ、7 行目から結果でございますけれども、ピフルブミド及び代謝物は、右心房の自律拍動の頻度を増加させることはなく、ピフルブミド及び代謝物が心臓に直接作用して、心拍数を増加させることはないと考えられたということでございます。ピフルブミド及び代謝物は、いずれも 10  $\mu\text{M}$  の濃度で胸部大動脈、失礼いたしました、こちら「脈」を 1 つ削除させていただきます。大動脈の張力を減少させ、代謝物 D に最も強い弛緩作用が認められております。

用量相関性につきまして検討されたところ、代謝物 D というのが最も顕著に張力を減少させ、 $\text{IC}_{50}$  は 0.9  $\mu\text{M}$  でございました。

以上のことから、ピフルブミドによる心拍数の増加は、心臓に対する直接作用ではなく、ピフルブミド及び代謝物 D を初めとする代謝物の血管拡張作用によってもたらされた二次的な心拍数増加、反射性の頻脈と考えられました。

血管拡張作用に起因する血圧低下、反射性頻脈といった反応が相まって心臓負荷を増大させ、心重量の増加をもたらせたと考えられております。

23 行目から、肺病変を発生する暴露時期検討試験でございます。ラットの 2 世代繁殖試験の児動物における肺胞拡張等が胎生期または生後のいずれの暴露によるものであるかを解明するために、表 45 に示しましたような試験群を設定し、試験が実施されました。結果は 49 ページに記載させていただいております。母動物に対する影響は認められなかったということでございます。児動物につきましては、胎生/乳児期暴露群及び乳児期暴露群におきまして、肺胞拡張及び肺出血が有意に増加しているという結果でございました。

以上のことから、ラットの 2 世代繁殖試験で認められた肺病変は、胎生期の暴露によって引き起こされたものではなく、出生後の暴露によるものと考えられております。ラットの肺は乳児期に二次肺胞中壁の形成による肺胞分割が進行するとされており、ピフルブミドによる肺胞中壁形成の阻害によって肺胞拡張が誘発され、出血と肺胞拡張は関連している可能性が考えられたということでございます。この中の 8 行目、9 行目に、「肺胞中壁」という言葉がございますけれども、こちら事前に三森先生からこちらは「肺胞中隔」のことではないかというコメントをいただきまして、確認しましたところ、引用した文献では、「肺胞中隔」となっておりましたので、こちらは「中壁」ではなく、「中隔」に修正させていただければと思います。

13 行目から、ラット乳児へのピフルブミドの反復経口投与による肺病変の検討試験でございます。投与による肺病変の発生が乳汁中のピフルブミドまたは代謝物の暴露により生じることを確認するために、生後 4 日から 13 日までピフルブミドまたは代謝物を強制経口投与して、肺病変の発生につきまして検討されております。ピフルブミドの 10 mg/kg 体重/日以上投与群、並びに代謝物 B 及び D の 50 mg/kg 体重/日投与群で、肺胞拡張の有意な増加が認められました。また、いずれの投与群においても、肺胞出血の発生頻度に有意な変化は認められませんでした。

これらの結果と、ピフルブミド、代謝物 B 及び D が乳汁中に検出されるということか

ら、2 世代繁殖試験で認められた肺胞拡張は、生後の乳汁を介したピフルブミド及び代謝物の暴露による影響であると考えられております。

32 行目、高木先生から肺胞拡張の重篤性や可逆性はどうなのでしょうかというコメントをいただいております。報告書を確認しましたところ、重篤度につきましては記載がございましたので、50 ページに表としてまとめさせていただいております。可逆性については記載がございませんでした。

その他試験の説明は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

その他の試験で、(1)で、小野先生、修文いただいておりますけれども、このままでよろしいですか。

○ 小野専門委員

あと 1 点、いいですか。(1)の試験の 11 行目です。20、200 及び 600 と書いてありますけれども、これ 20、120 及び 600 の間違いだと思しますので、修正してください。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

(2)から(4)の間は特にないようですけれども、(5)の肺病変のこの。どうぞ。

○ 山添委員

(4)の 48 ページの 17 行目のところに、代謝物 D を初めとする代謝物の血管拡張作用と書いてあるのですが、これ、血管拡張作用というふうにしていいのかどうかというところはどうなのでしょう。というのは、全体的にこの薬物を見ると、多分、電解質バランスとかが狂って結構細胞外壁と血管との浸透圧の影響があって、実際には血流量が増えて、ピーナスリターン、心臓に戻ってくるところの負担が大きくなって、右心房のところですごく圧がかかって、長期間持続的にかかってきて、何らかの影響が出てきている可能性が大きいと思うのですね。だから、実際には血流がそれだけ多くて負担があって、腎臓にも出ているしというようなことがあるというふうに考えたほうが、むしろ自然な気が私はするのですけれども、だから血管拡張作用というふうにはちょっと断定できないのではないかなという気もするのですけれども。

○ 三枝座長

多分、抄録にこういうふう書いてあったので、事務局はこれを反映したと思うのですけれども。今、山添先生からの御指摘に答える材料を持ち合わせていないので、貴重な御意見だと思うのですけれども、この場ではちょっと議論できないと思います。

○ 山添委員

というか、僕は逆に言うと、血管拡張作用という記述を残しておくのか、ここをなしでも代謝物によりもたらされたとしておけば、問題はないのだと思うのですけれども。

○ 三枝座長

事務局に伺いたいのですけれども、抄録には血管拡張作用という言葉はあるのですよね。

○ 堀部課長補佐

あります。抄録 b-174 ページの下から 4 行目に書いてあります。あとは先生方にお任せします。

○ 納屋副座長

この抄録の 172 ページから 174 ページの間には、血管が拡張したということを示す証拠はないのですよね。ですから、山添先生がおっしゃったように、血管拡張作用というふうに申請者は考えたかもしれないけれども、我々は考えなくてもいいということだろうと思うのです。それで、本体そのもの、原体そのものは、2,000 mg/kg までの経口投与をやってあって、血圧だとか心拍数に影響がないと言っているのです、代謝物にそういう作用がもしかしたらあるのかもしれませんが、あるのであれば、申請者が血管拡張作用を自ら示すべきですね。血圧が下がるとかいうデータを示すべきなのですが、これ代謝物でそれをしていないので、そこを追認しなくてもいいのかなと個人的には思います。

だから、血管の拡張作用というのは証拠がないので、削除してしまえという山添先生の御意見は、至極科学的で妥当ではないかなと思いました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今、山添先生と納屋先生のほうから御提案がありましたけれども、それでは、この 16 行から 17 行にかけて。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。事務局の不勉強かつ素朴な疑問ですすみません。この試験で血管の張力が測ってあって、血管の張力が低下していますが、そのことと血管拡張のような所見とは無関係ということですか。直接的な証拠でないのは百もわかっているのですが、一応、張力が低下しているということは、何らかのファクターで広がる可能性があるかと素人は思うのですけれども、そのあたりをどう捉えればいいのでしょうか。

○ 山添委員

先ほども申し上げましたように、電解質バランスがあって血流量が増えれば、実際的には血管の拡張作用ではなくて、結果的に物質の量が、血液量が増えているわけですね、液量が。そのことによって伸びているわけですから、結果として見ていることの作用はいいのだけれども、メカニズムとしては血管拡張作用ではないというふうに考えたほうがいいのではないのでしょうか。

○ 佐藤委員

ちょっとよろしいですか。血圧の低下とかなんかは主に多分、末梢の動脈の拡張でもたらされるので、大動脈の弛緩とは直接関係ないのだろうというふうに考えられます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

それでは、先ほど御提案のあったように、17行目のところを、「ピフルブミド及び代謝物 D を初めとする代謝物によってもたらされた」、「の」から「用」までを消すと、それで血管拡張作用ということを断定せず、ただ代謝物なり、親化合物が何らかの影響をさせているということは残るので、そういう修文でよろしいですか。

○ 三枝座長

はい、それでよろしいかと思えます。先生方、それでよろしいでしょうか。

ではそのようにお願いいたします。

○ 小野専門委員

1点だけいいですか。今の修文に関してはそれで結構です。1点だけ、10行目です。ピフルブミド及び……ときて、「胸部大動脈脈」となっているので、「脈」を1つとってください。

○ 堀部課長補佐

1個、先ほどの体循環の増加によるということとの関連で、少しだけ。これ議事録に残す目的で伺いますが、そうするとこの循環量の増加というものの結果としてなのか、その前の段階なのかかわからないですけれども、例えば尿中のイオンのバランスが崩れていたりとか、腎臓に障害が出ていたりとか、そういう循環器系、あるいは排泄系にも何らかの影響が出ていて、その回るものが増えれば、例えば処理能力にオーバーフローを来したりとか。何らかの影響があって、イオンバランスなんかも崩れているといったようなことが全部相関しているのだというふうに捉えて、この剤の特徴としてはそういうことだと捉えていいでしょうか。幹事会のときに、よくこういうところを聞かれるので、議事録に残す意味で。

○ 三枝座長

どなたかコメントいただけますか。小野先生、お願いします。

○ 小野専門委員

全て関連する影響と捉えていいと思います。どこが一番最初の原因かというのは、今、手持ちの資料ではちょっとわからないというのは事実ですけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。山添先生、お願いします。

○ 山添委員

多分、僕もスペキュレーションなので言わなかったのですがけれども、副腎もかなりきていますし、そういうことを見るとか、要するにステロイド系のところの、例えばアルドステロンが動くとか、そういうようなことが背景に何らかの状況は想像はされます。だけれども、あくまでも想像なので、あまりそういうことは言わないほうがいいと思うのですが、恐らくそういうようなホルモンバランスの影響ではないかと思えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。事務局、それでよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

はい、ありがとうございます。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 納屋副座長

48 ページの 19 行から 20 行の記載は残すのでしょうか。これも全部消えますか。その確認をさせていただければと思います。

○ 三枝座長

今、納屋先生から御提案ありましたけれども、血管拡張作用という言葉を否定していますので、それはもっともな御指摘だと思うのですが、これに関して、浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

これはもう血管拡張作用というのが不明な以上は、残すべきではないと思いますので、ここをざっくり削るか、心重量の増加に関して上の文章に加えるかして、修文すべきと考えます。

○ 三枝座長

あるいは原因を血管拡張に起因するという特定の原因にこだわらないで、頻脈はあったりしますので、起因するまでを削除するという手もあると思うのですが、いかがでしょうか。

○ 納屋副座長

血圧低下をどこかで証明していればいいのですが、少なくとも一般薬理試験では血圧に対する影響はないと言い切っていますので、そこもちょっと私、引っかかっています。

あくまでも代謝物 D については血圧低下があるのだということで、どこかで押し通すのであれば、その証拠も出していただかないと、なかなか難しいのかなと思います。

○ 堀部課長補佐

代謝物 D だけでなく、親化合物、この文章というのが親化合物と代謝物のいずれかということになっていて、親化合物に関しては例えば 47 ページの(3)の試験、その他試験の(3)の試験でも、血圧の低下というのが認められておりますし、90 日の毒性試験でも、イヌの試験ですけれども、投与初期には拡張期血圧の低下などが認められているので、少なくとも親化合物投与による血圧低下というのは、実験的に証明されていることだと思うのです。なので、48 ページのほうが、代謝物 D だけのことを話しているのであれば、確かに納屋先生のおっしゃるとおり、D に関しての血圧の低下というのは、相関性を持ったものは記載ありませんけれども、親化合物と代謝物も含めてこういうことと言っているところなので、血圧の低下は少なくとも親化合物にはあると思うのですが、いかがでしょうか。

○ 納屋副座長

28 ページを御覧ください。28 ページの表 24、ここの循環器系で 2,000 mg/kg まで経口投与、単回ですが、投与して、血圧、心拍数に影響なしとっております。今、おっしゃったのは麻酔下の実験ですよ。麻酔による影響があるというふうないちやもんついたら、いちやもんはつくのです。

○ 堀部課長補佐

先生、そうしたら 90 の亜急性のイヌはどう見たらいいですか。34 ページですけれども、表 32 の上のほうで、投与 1 週のみとはいえ、拡張期血圧や平均血圧の低下、イヌなので、動物種違うといういちやもんがつくのは承知の上で申し上げておりますが、血圧の低下が全く見えないわけではないと思うのですが、動物が違うからこんなもの当てにならないというのは言われるかもしれないことはわかっていて申し上げます。

○ 納屋副座長

だから、イヌだったら測って下がっているということはいいのですけれども、あくまでもこれラットのメカニズム解明で言っていて、血管拡張だとか、血圧低下だとか言い張っているわけですよ。だからそこをわざわざイヌのデータがあるからというので、そこまで深読みしてあげなくてもいいのではないのでしょうか。だから、僕はここの 19 行から 20 行全部ばっさり切るのが一番簡単でいいかなと思うのです。これ以上、我々が汗かく必要はないかなと思いますけれども、いかがでしょう。

○ 山添委員

今、先生おっしゃったとおりでと思うのですが、イヌの実験、34 ページの実験のときは、恐らくこれ尿量がすごく増加しているのですよね。そのために血圧が下がったと考えても無理はないと思うので、血管の拡張作用とかそういうものでなくてもいいのだと思いますが。

○ 三枝座長

今、山添先生から御指摘ありましたけれども、尿量と血圧の発症の時期がちょっと違うので、それは相関がないかと思えます。それで先ほどの話に戻りますけれども、あくまでもスペキュレーションですから、この際、納屋先生から御提案あったように、19 行から 20 行、これを削除というふうにしたらいかがかと思うのですけれども、先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

事務局何かありますか。

○ 堀部課長補佐

心臓の重量増加に関して、ここをざっくり切ってしまうと、頻脈に関しては説明がつくことになるのですが、心重量の増加に関し、そこまでここが汗をかくべきでないという御意見があったのは承知の上で申し上げると、心重量の増加って何でだったのだろうということに関して、何かここで言えること、言葉は選びますけれども、言えることがないのかなというところがやや。心重量の増加というのに関してのメカニズムとしても、この試験が少し使われているように思われるので、どうなのかなというのが少し気になったというこ

とだけです。これも循環量の増加によって結果的に負荷がかかったからだということで、全て説明ができるということであれば、そのことが議事録に残っていればいいのかもしいたが、そのあたりはいかがでしょうか。特に右、心臓の重さが増えているというのは、ちょっと大きな所見なので、そのへんどうかなと思ひまして。

○ 小野専門委員

ここの試験の最終的な結論として重要なのは、要するにその心拍数増加、頻脈と心重量の増加が心臓への直接作用でないと。メカニズムはちょっとわからないけれども、直接作用ではないのだという話なのだと思うのですよね。だから、16行目から18行目までの文章と、19から21の文章を合体して、ピフルブミドによる心拍数の増加及び心重量の増加は、心臓に対する直接作用ではなく、ピフルブミド及び代謝物 D を初めとする代謝物による二次的な作用と考えられたとでもしたらどうでしょうか。

○ 三枝座長

非常にクリアに説明していただきましたけれども、先生方、それでよろしいですか。事務局はよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 三枝座長

小野先生、どうもありがとうございます。

○ 永田専門委員

ちょっと戻って、(2)のこのラット TPO に対する阻害活性が代謝産物で調べられていませうけれども、10行目に、37と64、阻害があったと書いてありますけれども、濃度が書いていないのですよね。それで、8行目のところに代謝産物を10 μM の濃度で添加したと、これを加えてもらえばいいかと思ひますので、よろしくお願ひします。

○ 三枝座長

事務局よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 三枝座長

では、添加した量を明記してください。

今までのところで先生方、ほかにございますか。

それでは、(5)の肺病変について、高木先生からコメントをいただいていますし、5、6ですけれども、高木先生、この事務局が追加してくれたこの表を御覧になって、何かございますでしょうか。

○ 高木専門参考人

組織の所見の表をありがとうございます。肺胞拡張、それ自身の毒性学的な意義というか、重篤性について、ちょっとまだはっきりわかっていないところがありまして、そこ

を確認したいということで、例えば死亡はないにしても、肺胞が拡張するために、例えば肺炎を起こしやすくなったり、呼吸が苦しくなったりするのか。可逆性が一過性のもので、すぐに年齢が上がると治っていくのか、それとももう一生涯、その肺胞が拡張したまま引きずっていくのかという、そこらへんの情報が知りたいと思ってコメントをいたしました。

○ 納屋副座長

高木先生の御質問に 100%お答えできるかどうか自信はありませんけれども、農薬抄録の b-135 ページを御覧いただければと思います。ここの上のほうに、生存率というのがあります。哺育 0 日から哺育 21 日まで、最高用量まで非常に哺育率がいい。生まれてきたときには多少死んでおりますが、生まれた後は動物死なない。それが 2 世代目で見ても、多少落ちていきますけれども、やっぱり 99.3%ということですので、死んだとしても 1 匹か 2 匹ですね。というぐらいの状況です。ですから、肺胞中隔に異常があったとしても、子どもの生存性には全く影響はないということがここまではわかります。それから、離乳してその後どうなるかということなのですから、それからの発育も大変いいです。生存性に問題はないし、生後の発達にも影響ないし、性成熟や繁殖能力にも影響ないということは確認できておりますので、その程度の所見であろうと私は思っているのですが、一方で病理の所見表でグレード 3 とかというのが結構あるので、本当かと。むしろそっちのほうがおかしいのではないのというのが私の率直な印象です。以上です。

○ 堀部課長補佐

追加で、今、高木先生から大人になったときに残ってしまうのかどうかということなのですが、私病理の専門家ではないので、一般的な知識を持ち合わせているわけではないのですが、今、納屋先生から御紹介いただいた 2 世代繁殖試験において、P 世代の親には肺胞拡張は見られていないのですね。ただ、F<sub>1</sub> を親にしたときには親世代になっても肺胞拡張が出ているということですので、これは恐らく子どもときの肺胞拡張は親になっても引きずっていると捉えるべきなのだろうなということで、その可逆性、あるいは加齢に伴ってどうなるかということに対し、ここで実験事実としてわかるのは年をとっても出てきたものは治っていないだろうとは言えるのかなと思いました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 納屋副座長

残っていてもその程度だと。それがグレード 3 でいいのかなという思いはあります。

○ 三枝座長

高木先生、今の御説明でいかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

それほど重篤な所見ではないということは理解いたしました。ただ、リカバリーしにくいというところが、重篤でないからいいという考え方もあるのですけれども、そこらへんがまだちょっと私としてはちょっとわからないところなのですけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございました。よく病理の関係者は、こういうふうに軽いとか中程度だ、重篤だとやりますけれども、そのクライテリアがその人によって異なる場合があるので、今、堀部さんから説明ありましたけれども、成長してもほとんど影響のないようなということで御理解いただければと思います。

ほかに、今までのところでございますでしょうか。

それでは、積み残した宿題はどうになりましたでしょうか。

○ 堀部課長補佐

1つずつ行きます。1つ目は、田村先生からいただいていた土壌の試験のところで、バイオマス炭素が減っているというところなのですけれども、抄録にも私も見落とししていたのですが、二酸化炭素の量を測ってございました。経時的にわずかではございますけれども、二酸化炭素の量は増えているということでございます。

○ 田村専門委員

でも、それは放射性物質ですよ。

○ 堀部課長補佐

もちろんです。

○ 田村専門委員

だから、親化合物由来の二酸化炭素であって、私がお話ししているバイオマスというのは、土壌中の微生物という。

○ 堀部課長補佐

それで、土壌中の微生物の量は、本試験においては測られてはおりません。

○ 田村専門委員

だから、そういうのをバイオマスと呼ぶのではないのですか。

そういう定義していませんか。腐植とかの含量は別途測っていますので、有機物含量ではないのです。有機物含量はグラム単位でちゃんと測定しますから。

土壌中の微生物含量というような表現でバイオマス量というふうに表現しているのではないのでしょうか。私はそうとったのですが。それが半減しているの、土壌中でこの化合物の微生物分解に影響を及ぼすのかなと考えただけです。それでメーカーさんへの確認をお願いしました。

○ 堀部課長補佐

先生、微生物叢の量が変わるということですか。

○ 田村専門委員

そうです。微生物の量が半減しているのではないかということですか。

○ 堀部課長補佐

そこは実験上、測っていないのでわかりません。微生物の量は測っていませんというのが、今……。

○ 田村専門委員

それをバイオマス量としてここで表現しているのではないかというのが私の質問です。それが半減していますよね。

○ 堀部課長補佐

バイオマス炭素の定量法は、報告書上はクロロホルム燻蒸抽出法って、これは単に定量法を言っているだけだから、何を定義しているか。要するにバイオマス炭素というのが何を定義しているのかということですね。

○ 田村専門委員

そうですね。

○ 堀部課長補佐

もう一度そちらを確認します。それからもう一つ、今度は病理のほうなのですが、先ほどの脾臓の髄外造血がないのにという、ICR マウスの関係なのですが、報告書を当たったのですが、脾臓の悪性リンパ腫は対照群から発生していて、発生頻度に有意差はつかない。用量相関性がないので、先ほど三森先生と御相談していたときには、いわゆる ICR 特有の脾臓の何か異常が出ているわけではないので、ここで見られている脾臓の所見というのは、検体投与の影響としてとらないのではないかと御意見をいただいたところ。こちらは、ですので、ICR の影響ではなくて、検体投与特有のものであるということだろうと思いますので、そこを踏まえて先ほどのマウスのところは、もう一度御確認いただく必要があるかなと思います。

バイオマス炭素の定義については、至急確認します。

○ 三枝座長

先ほどの議論の中では、先生方から脾臓が大きくなっているものは毒性ととるという結論は得られていると思うので、それは問題ないわけですね。

○ 田村専門委員

バイオマス炭素、ADI に関係ありますか。先にお進めいただいて結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。田村先生の御理解得られましたので。

○ 堀部課長補佐

そうするとマウスの脾臓の重量変化等に関しては、このまま残すということで、毒性ととるということでよろしいですか。

○ 三枝座長

はい。先ほどの議論の中でそういうことになりましたので。

○ 堀部課長補佐

そうですね、わかりました。それでは、そのようにさせていただきます。ありがとうございます。

○ 三枝座長

それでは、田村先生の御理解もありましたので、宿題は宿題として先に進めさせていただきます。ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価について進みたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 南係長

それでは、51 ページ、食品健康影響評価でございます。上から順番に説明させていただきます。ピフルブミドの体内吸収率は、少なくとも 51.9%、投与後 3 から 12 時間後に最高濃度に達しました。投与後 72 時間で 88.7%TRR 以上が排泄され、次の記載につきましては、「主に糞中に排泄された」と修正させていただければと思います。糞中の主要成分はピフルブミドであり、代謝物として B、F、Q 等が認められております。

植物体内運命試験の結果、残留放射能の大部分は表面洗浄液画分から検出されました。ナス、ホウレンソウ及びリンゴにおける主要成分はピフルブミドで、主要代謝物として B が 10%TRR 以上認められております。作物残留試験の結果は、ピフルブミド及び代謝物 B の最大残留値は茶（荒茶）の 26.3 及び 13.8 mg/kg でございました。ピフルブミド投与による影響は、主に血液（貧血）、甲状腺（ろ胞上皮過形成等）、肝臓（肝細胞肥大等）、肺（肺胞拡張：ラット（兎動物））及び心臓、こちらは小野先生から、「心筋線維化等」ということで修正いただいております、に認められております。催奇形性及び遺伝毒性は認められておりません。

19 行目からでございますが、マウスの発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められましたが、遺伝毒性試験において遺伝毒性が認められなかったことから、腫瘍発生の機序は遺伝毒性によるとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたとさせていただきます。ラットを用いた繁殖試験において、P 世代で妊娠期間の延長、及び死産児数の増加が認められました。

25 行目から、暴露評価対象物質に関する記載でございますが、植物体内運命試験において、10%TRR を超える代謝物として、B が認められておりますが、代謝物 B はラットにおいても認められておりますので、農産物中の暴露評価対象物質はピフルブミド（親化合物のみ）と設定しております。

各試験で得られた無毒性量につきまして議論の結果、修正はございませんでしたので、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はラットを用いた 2 年間発がん性試験の 0.735 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 で除した 0.0073 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量として設定しております。

説明は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。各種試験の中で、この一番小さい NOAEL はラットの 2 年間発がん性試験の 0.735 mg/kg 体重/日であったことから、それを安全係数 100 で除した 0.0073 mg/kg 体重/日を ADI と設定することで、先生方よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、ADI が決定しましたので、今後の進め方を事務局

のほうからお願いします。

○ 堀部課長補佐

先生、その前に、15 行目からの主な所見はこれで問題ないでしょうか。幾つか確認をさせていただきたいと思います。主な所見として、議論を聞いている限りにおいてはこれで大丈夫かなと思うのですけれども、ほかに取り上げるべき臓器がないかですとか、その他、あるいは書き漏らし、書き損じ等ございませんでしょうかというのが 1 点。御確認いただいた上のことと思いますので、だめ押しで確認しております。

○ 三枝座長

私はいいと思いますけれども、先生方、不足はありませんか。大丈夫ですか。

○ 堀部課長補佐

先ほどの循環器系という話がありましたが、腎臓とかそういうところは取り上げなくても大丈夫ですか。あまり目立った所見がないので取りづらいのもわかっていて伺っているので、何ともならないと、何をお前言っているのだと言われそうなのはわかっているのですけれども、例えば慢性腎症なんかも出ておりますが、そのあたり大丈夫でしょうか。ちょっと気になっただけなのですけれども。

○ 三枝座長

私個人としては特につけ加えるものはないと思いますけれども、小野先生、何かありますか。

○ 小野専門委員

腎臓を取り上げるのであれば、副腎のほうこそ見として広範に出ていまして、先ほどのコメントなどもありましたように、もしかしたら副腎は本剤のターゲットであるかもしれないという気もするので、と言い出すと、あれもこれもという話になりかねないので、これぐらいでいいかなと。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それが 1 点と、もう一点ですけれども、暴露評価対象物質はこれでいいでしょうか。

○ 三枝座長

特に代謝物 B というのはラットでも出てくるということですし、植物代謝のほうでも特に多いものはないように思いますけれども。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

田村先生、何かコメントありますか。

○ 田村専門委員

いや、三枝先生のおっしゃるとおりです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

お尋ねは以上です。

○ 小野専門委員

あと一点最後に、今までどうしていたかわからないのですが、この動物代謝のところで、non-GLP の試験だということでしたけれども、この物質は非常に乳汁移行していますね。もし可能であれば、その情報を動物体内運命試験のところに。記載の仕方はちょっと永田先生とかに考えてもらえるといいと思うのですが、いただけたらなという気がします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

8 行目の最後あたりに、例えばですけれども、ピフルブミド及び代謝物は、乳汁へも移行すると考えられたみたいなことを 1 文入れるぐらいでしょうか。何か。今、申し上げた文章は 14 ページの 15 行目からそのまま引っ張ろうかなと思っただけなのですが、そのあたり、それとも何かもっとポイントとして書くべきことがあるのか、永田先生がきっと御検討いただいているのかもしれない。すみません。

○ 三枝座長

永田先生、急で申しわけないですが。

○ 永田専門委員

先ほどのパラメータを挙げてもらいましたので、これで私は十分だと思いますね。

○ 堀部課長補佐

食品健康影響評価には。

○ 永田専門委員

ごめんなさい。これは入れてもらったほうがいいですね。勘違いしました。

○ 堀部課長補佐

そうしたらそこに 14 ページの 15 行目から後ろからなのですが、ピフルブミド及び代謝物は、乳汁へも移行すると考えられた。乳汁へと書いてしまうと、ここは乳汁試験ですが、後ろです、乳汁へも移行したと考えられたぐらいの文章を入れましょうか。それとももう少し詳しく書いたほうがいいですか。どの程度の情報を入れるかだけだと思うのですが。

○ 永田専門委員

乳汁への移行が高かったというぐらいでいいと思うのですが。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、その「乳汁への移行が高かった」という文を挿入させていただきます。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

先生方、ほかにございますでしょうか。ないようですので、田村先生、宿題はどういたしましょうか。

○ 堀部課長補佐

1 点だけ田村先生にコメントをいただいておりますけれども、先ほど先生の御発言の中で、土壌中の微生物が半分になってはいないですかというお尋ねをいただいたと思うのですね。微生物叢が減少しているのではないかというふうに。

○ 田村専門委員

私の理解ではバイオマスというのは土壌中の微生物とか、そういう生き物も評価するという認識ですので。

○ 堀部課長補佐

恐らくそうすると、ここの部分になってくると、まず 1 つは環境中への影響の話なので、食品健康影響評価の範疇からややずれた論点になってきてしまうということ、まず先生も最初からおっしゃっているのも、それはそれとして、先生、最初からコメントとしていただいていた中で、評価剤の半減期、土壌中での半減期に影響するおそれがありますよねというコメントをいただいていた。

○ 田村専門委員

ただ、これは短いのです。

○ 堀部課長補佐

短いのですよね。仮に土壌中の微生物が半分に減っているものが、もし半分まで減っていなかったという場合、土壌中の微生物が影響を受けていないとすると、さらに短くなる可能性があるということであって、この半減期よりもさらに長くなる可能性ということはないということですよ。ですので、結論として食品との関連を考えるならば、土壌の中にこの 1 か月ちょっと、37.何日という数字が評価書中出てきますけれども、これ以上に蓄積したままになる、要するに土壌蓄積性が高まる方向の評価になることはないということですよ。

○ 田村専門委員

親化合物もですね。

○ 堀部課長補佐

そうです。はい。なので、そうすると、例えば土壌中から、食品ということを考える場合には、土壌中から作物に移行するという影響を考えないといけないのですけれども、長く土壌に残ってしまうと、それだけ作物に影響を及ぼす可能性が高まってしまっておそれがあるということなのだと思いますけれども、逆に短くなるということであれば、作物への影響、食品安全委員会として評価をしている作物にどれぐらい残留するかということ

考える上においては、今回の土壌残留というのが今の評価以上に問題になるということは考えにくいという理解をしてもいいのでしょうか。仮定論に仮定論を重ねているのは百も承知でお伺いしているのですけれども。

○ 田村専門委員

そうですね。ちょっとすみません。Bがたまってくるのですよね、たしかこれね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 田村専門委員

Bがたまって、ちょっと数字を覚えていないのですけれども。

○ 堀部課長補佐

作残の試験ですと、27ページ……。

○ 田村専門委員

これはBがたまってくるのですよね。

○ 堀部課長補佐

そうですね。

○ 田村専門委員

私のこれはあくまでも憶測ですけれども、もしかしたら、アニライド系の化合物というのは、これまでの農業用の殺菌剤で、コンプレックスのⅡを阻害するのです。紋枯病の殺菌剤というのがたくさんあります。同じように、このアニライド系の化合物で、複合体Ⅱの阻害剤、ただ、このアシル化、イソプロピルで抑えていて、Bは活性中心かなと私は実は思っているのですが。

○ 堀部課長補佐

剤のですね。

○ 田村専門委員

これはあくまでも推測です。だから、親は減りますとお話ししたのですが、Bがたまってくるということは、もしこれが活性中心であれば、よりバイオマスの量は減っていきまますから、これから先の分解というのは、環境中にはこのBがたまってきて、もしかしたらこれが余計に影響を及ぼすかもしれない。これはあくまでも憶測ですから、今、堀部さんがおっしゃったスペキュレーションに、そうですというのは、このBの生物活性がわかりませんので、軽々には言えません。

○ 堀部課長補佐

はい、わかりました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

本日、いろいろコメントをいただいておりますし、いろいろ修文がありますけれども、それを反映して、最終的な案をつくっていただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

今、議論を拝聴していた限りにおいて宿題はないと思いますので、これで評価書をきれいにさせていただいて、先生方には評価書の内容を御確認いただきたいと思います。先生方の御確認終わりましたら幹事会に進めるべく準備を進めさせていただきますので、御協力お願いいたします。

田村先生からの御質問に関しては、どこまでの回答が得られるかわかりませんが、後ほどでも御報告させていただければと思っておりますので。

○ 田村専門委員

先生方皆さんに対してメールで御連絡いただければ結構です。

○ 堀部課長補佐

わかりました。よろしくお願いいたします。先生方、シェアはさせていただくようにいたします。ありがとうございます。

剤に関しては以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、今後の進め方についてよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

あとは日程の確認のみでございます。よろしいでしょうか。

次回の開催日程をお知らせしたいと思います。本部会次回は9月27日金曜日でございます。また、追って御連絡は差し上げたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それから幹事会でございますけれども、この間終わったばかりなのにと悲鳴が聞こえてきそうで非常に恐縮なのですが、幹事会は再来週、9月11日水曜日でございます。座長に怒られそうですが、よろしくお願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。先生方からほかにございませんでしょうか。

ないようです。

では、本日はこれで終わりたいと思います。どうもありがとうございました。