

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第50回会合議事録

1. 日時 平成28年2月15日（月） 14：00～16：44

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（ピカルブトラゾクス）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

松本座長代理、川口専門委員、桑形専門委員、腰岡専門委員、佐藤専門委員、
杉原専門委員、根岸専門委員、細川専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
濱砂専門官、吉田技術参与、賀登係長、齋藤係長、小牟田専門職、山原専門職、
小田嶋係員、楠井係員

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 ピカルブトラゾクス農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第50回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は、評価第二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。

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、以後の進行を松本座長代理にお願いしたいと思います。

○松本座長代理

それでは、議事を進めます。本日の議題は、農薬ピカルブトラゾクス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。

事務局より資料確認をよろしくお願いいたします。

○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 ピカルブトラゾクス農薬評価書（案）、

資料3 論点整理ペーパー。

また、今日は机上配付資料といたしまして、細川先生からいただいたコメントを資料に入れる時間がなくて、机上配付で御用意させていただいております。

資料につきまし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付けいただければと思います。

○松本座長代理

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

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。

以上です。

○松本座長代理

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。

（「はい」と声あり）

○松本座長代理

よろしいようですので、それでは、農薬（ピカルブトラゾクス）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め事務局より説明いただけますでしょうか。

○濱砂専門官

それでは、お手元に資料2の御準備をお願いいたします。

3ページ、1行目から審議の経緯です。ピカルブトラゾクスにつきましては、本年1月

に厚生労働大臣から農薬登録の残留基準設定、こちら新規で稲、だいこん等になりますが、そちらの設定に係る食品健康影響評価について要請を受けているものです。

6 ページ、28行目に構造式を示しております。御覧のようにピカルブトラゾクスはテトラゾール誘導体の殺菌剤でございまして、べと病、ピシウム病害等に有効とされています。本剤は、海外での登録はございません。

7 ページ、安全性に係る試験の概要です。

15行目から動物体内運命試験です。

16行目からラットを用いた試験でして、こちらSDラットにフェニル基もしくはピリジン環を標識体としたピカルブトラゾクスを1 mg/kg又はフェニル基を標識体としたピカルブトラゾクスを100 mg/kgで単回経口投与して、動物体内運命試験が実施されております。

22行目から血中濃度推移です。

26行目、表 1 にございますとおり、薬物動態学的パラメータが示されております。

8 ページ、2 行目から吸収率です。こちら胆汁中の排泄試験で得られた胆汁、尿、ケージ洗浄液、肝臓及びカーカスの放射能合計から吸収率を算出してしております。低用量では投与後24時間で少なくとも雄で91.6%、雌で86.3%、高用量では投与後48時間で少なくとも雄で24.7%、雌で14.7%と算出されております。

杉原先生よりコメントとして、抄録の低用量での総吸収率が90.63、雌85.90となっていました。修正された値を少し修正しましたとのコメントをいただいております。5 行目のところで雌の吸収率が86.2%という修文をいただいております。

こちら本試験におきまして13ページの14行目を御覧ください。表 7 で示しています投与後24又は48時間の尿、糞及び胆汁中排泄から本評価書において吸収率を求めておきまして、こちらの表 7 の数字を足し合わせると、雌の低用量投与群ですと86.3という値になります。評価書の中の抄録の数字で足し合わせると86.2なのですが、評価書内の数字で統一することによって86.3にさせていただきたいと思うのですけれども、御確認をお願いいたします。

8 ページの10行目から分布です。主要臓器及び組織における残留放射能濃度は24行目の表 2 に示されております。大部分の臓器及び組織における放射能濃度は、それぞれ投与2時間後、6 時間後に最高濃度に達しました。また、雌雄とも肝臓で最も高い放射能濃度が認められ、経時的に減少しているという結果になっております。また、低用量におきまして投与96時間後におきまして、肝臓で0.016～0.035 µg/gであったほかは、いずれの組織においても0.01 µg/g未満であったという結果になっております。

9 ページの6 行目から代謝です。こちらにつきまして尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 3、血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の主要代謝物は表 4 にそれぞれ示されております。

10ページ、19行目の表 3 のタイトル、「投与後48時間の」という部分で杉原先生より追記いただいております。また、11ページの3 行目で、こちら血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の主要代謝物の表のタイトルを「投与後2時間の」というように杉原先生より追記いただいております。こちらについて表 4 で「投与後2時間の」と追記いただいたのですけれど

ども、血漿と肝臓と腎臓と脂肪は投与してちょうど2時間の値を測っていますので、これまでの評価書と同様に投与2時間後というように修文できればと思っておりますので、御確認いただければと思います。

本文に戻っていただきまして9ページの13行目からです。低用量投与群の尿中では、未変化のピカルブトラゾクスは検出されず、代謝物としてH、J、P、S及びZが認められたという結果になっております。

杉原先生から、抱合体はほとんど検出されなかったという追記の修文をいただいております。こちらは14行目の文章の前半の部分で代謝物Jがあるのですが、こちら抱合体ですので14行目のその後の部分をJ以外の抱合体はと追記してはどうかと思っておりますが、御検討のほうお願いいたします。

10ページの1行目から、糞中では未変化のピカルブトラゾクスのほかに、代謝物として高用量投与群でF、O、P、R/D及びSが認められた。また、低用量投与群ではこれらの代謝物のほかにZが認められたという結果になりました。

4行目のほうで杉原先生より、記載整備の修文をいただいております。ありがとうございます。

5行目から、胆汁中には未変化のピカルブトラゾクスは検出されず、代謝物としてF、P、Pのグルクロン酸抱合体及びR/Dが認められたという結果になっております。

また、血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中では、未変化のピカルブトラゾクスのほか、代謝物C、C/S、F、O、P、R、R/D及びSが認められたという結果になっております。

10行目からがピカルブトラゾクスのラットにおける主要代謝経路です。こちら机上配付資料1をお願いいたします。主要代謝経路の説明の④の水酸基のエステル転移とエステル基の脱離による代謝物R及びFの生成となっておりまして、こちら抄録の代謝物の38ページを御覧ください。こちら細川先生より「水酸基のエステル転移とエステル基の脱離による代謝物R及びFの生成」の部分ですが、本抄録の代謝経路のTZ-8-3から、その下のTZ-2-3のことだと思っておりますが、どの水酸基にエステルが転移したのでしょうか。図にはエステルの転移がありません。また、RからFへの代謝はアミドの加水分解ではないでしょうかとのコメントをいただいておりますので、御確認のほうお願いいたします。

資料2にお戻りください。8行目の下のボックスですが、表4は血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中の代謝物の表ですが、こちら%TRRで記載をしております。これについて小澤先生より了解しましたとのコメントをいただいております。

10行目から排泄の試験です。まず11行目から①としてフェニル基を標識体とした試験が行われていまして、こちら投与後96時間の脳及び糞中の排泄率が表5に示されております。雌雄とも排泄は速やかで、投与後48時間で90%TAR以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄されたという結果になっております。

11行目からは、ピリジン基を標識体としたピカルブトラゾクスを用いた尿及び糞中の排泄試験が実施されておりまして、こちらの結果は表6に示されております。こちらにおい

でも雌雄とも排泄は速やかで、投与後48時間において92.0～93.6%TARが尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄されたという結果になっております。

21行目から胆汁中排泄の試験が行われております。

13ページの2行目を御覧ください。投与後24時間又は投与後48時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表7に示されております。こちらにつきましても排泄は速やかで、低用量投与群における投与後24時間、また、高用量投与群における投与後48時間の尿、糞及び胆汁中排泄率94.2～95.4%TARであったという結果になっております。

7行目から、投与放射能の胆汁中排泄率は、低用量投与群では雄で80.1%TAR、雌で76.9%TARでありました。また、高用量投与群では雄で22.7%TAR、雌で13.8%TARであり、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられたという結果になっております。

小澤先生より、尿中という記載を糞中に修正いただいております。ありがとうございます。

動物体内運命試験については以上です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

今回のピカルブトラゾクスは新規の剤で、しかも海外では登録がないようです。そういうことも含めて新しいものなので、よろしくお願いします。

今、事務局から御説明いただきましたが、順に修正などをいただいたところから進めていきたいと思います。

まずは8ページの5行目に杉原先生から数字の修正をいただきましたけれども、評価書内のものに一致させたということで、元に戻すということではよろしいでしょうか。

○杉原専門委員

はい、結構です。下2桁目が四捨五入になるかどうかのところで大した大きな違いはありません。

○松本座長代理

次が9ページの一番下の14行からなのですが、これも今、事務局から御説明がありましたけれども、H、J、P、Sの中のJは抱合体なので、J以外の抱合体はというように修正する。これもよろしいですか。

○杉原専門委員

はい、結構です。

○松本座長代理

10ページの4行目の代謝物Zを削除する。ここもこれで特段問題はないですか。

○杉原専門委員

はい。言葉の並びが代謝物、代謝物となっていたので消しただけです。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それでは、10行目に行く前に先にタイトルだけ済ませておこうと思いますけれども、表3の「投与後48時間の」というところと、表4の「投与後2時間の」という修文についてですが、ここもよろしいでしょうか。

○杉原専門委員

表4ですね。投与2時間後で結構でございます。

○松本座長代理

ありがとうございます。

10ページの10行目からのところなのですが、事務局から御説明いただいた机上配布資料1で細川先生からコメントをいただいているのですが、ここで御追加がありましたら。

○細川専門委員

その前に、その上のほうで11行目のベンゼン環はフェニル基でいいのではないかと思います。ベンゼン環の水酸化というものがありますけれども、これはフェニル基でいいのですよね。

それから、後半のエステル基の脱離というよりはアミド結合の加水分解のほうがいいと思うので、その前の転位反応が分子内転位みたいな感じになるのですかね。イメージとして違いますか。

○山添委員

全然想像がつかないです。

○細川専門委員

想像つかないですよ。これはアーチファクトになったということではないですね。RとDが分離できないので、分析の前に例えばエステル化したときにくっついてしまったとか、そのようなことは。

○腰岡専門委員

tert-ブチルのところのOが水酸化されて、こちら側にカルボキシルの水酸基がある。それが外れてくると入れかわるとこの形になるかな。

○山添委員

この書き方は合っていますか。

○腰岡専門委員

おかしいなと思っているのですけれども、どう書いたらいいのかなと。

○山添委員

腰岡先生はおかしいなと思っているから聞かれたのだなと思って言ったのですけれども、この代謝経路の図表は間違っているのではないかと思います。

要は代謝の48をあけていただけますか。48でもいいし38でもいいです。このもとの化合物から最初にtert-ブチル基のところの水酸化されます。-CH₂OHになります。それから、いずれの表でもTZ-8、左側に行ってOHがいきなり入っていますね。こんなことは実際は

あり得ないのです。

実際の反応はどういうことかという、48のほうを見ていただいたらわかるのですけれども、最初にアルコールができて、次にカルボン酸ができます。TZ-9です。そこで脱炭酸します。それでTZ-8ができます。そして、そこに水酸基が入ってTZ-8-3ができます。こういう代謝経路だと思うのです。だからこの代謝経路は完全に間違えていると思うのです。それで非常にややこしいことになっていて、いずれにしろこの反応をここまで受けるということは、エステルは切れないということです。そういうことですね。残っているからこのような反応が起きるわけで、だからここに至るまで切れないので、ここでエステル交換をしているかどうかというのはよくわかりません。

ただし、後で毒性の絡みで気になる記述は、生化学検査でコレステロールがすごく血中で増えてくるのに、TGが減るのです。一致しないのです。そのときに1つの可能性は酸が特異的にエステル交換をして、カルボン酸部分がコレステロールをエステル化している可能性はあります。だからそのことがわかっていた上でエステル化と言っているのなら代謝としてわかるのですけれども、けれども、そのデータは一切ここには出てこないのも、これはあくまで想像するよりしようがないと思います。

○松本座長代理

ということは、ここの書きぶりはどうでしょうか。

○山添委員

ここでは情報がないので、細川先生がおっしゃったとおりです。

○細川専門委員

ここはこのマップに従ってやっているのですけれども、証拠がない以上は言いようがないので、このようなこうなってこうなったということが書けない。だから山添先生の説に従ったような書き方もありますけれども、それも書きにくいですね。

○山添委員

ただ、脱炭酸する経路以外でイソプロピル基が生成する反応は今まで知られていないので、通常はあまり起きにくい反応なのですが、起きることは起きるのです。それに再度水酸化が入るという極めて珍しい反応だと思うのです。

○松本座長代理

これは確認するのでしょうか。確認しなくていいのですか。

○細川専門委員

しなくていいと思います。

○山添委員

後で事務局から言っていただければいいのではないですか。

○横山課長補佐

困りました。TZ-8-3などができることはわかっていて、その経路がわからないということで、多分、申請者の考えだとしても推定に過ぎないので、あまり聞いてもきっとこれ以

上はわからないのだと思うのです。なのでそこは評価書上どう書くかというところを御議論いただいて。

この御議論は議事録に残りますので、そのようにお願いできないかと思うのですけれども。

○松本座長代理

そうすると、この書き方はもう一度考え直す。

○山添委員

10ページ9行目からのところを細川先生と杉原先生に見てもらって、すみませんが、つじつまが合うような経路に直していただければ。

○杉原専門委員

表3で代謝物RとDはいつも一緒になって測定されているので、RとDを分けて経路として出す必要はないかと思いますので、そのへんは細川先生と御相談させていただければと思います。

○松本座長代理

よろしくお願いします。そこは考えていただくということで、次に進ませていただきます。

13ページの9行目に尿中を糞中に直すという修正をいただきました。これはこれでよろしいですね。

○杉原専門委員

はい、よろしいです。

○松本座長代理

ありがとうございます。

そうすると、御意見をいただいたところの確認が終わりましたということと、私なりにこの剤は肝臓とか副腎、甲状腺あたり、腎臓を含めて比較的残留する、分布するという剤と見受けました。

それでは、よろしければ植物のほうに移りたいと思います。よろしくお願いします。

○濱砂専門官

13ページ、19行目から植物体内運命試験です。

まず20行目、水稻を用いた植物体内運命試験が実施されておりまして、各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表8に示されております。

こちら未変化のピカルブトラゾクスの残留量が最大で処理104日後の茎葉の3.0%TRRでございました。また、代謝物としてMが処理20日後の幼苗で75.7%TRR、処理143日後の稲わら及びもみ殻で28.7%TRR及び54.5%TRRが認められたという結果になっております。

14ページ13行目から、きゅうりを用いた植物体内運命試験が実施されております。本試験における各試料中の代謝物は、15ページ8行目の表9に示されております。こちら成熟果実及び未成熟果実において、果実への移行性が認められたという結果になっております。

また、成熟果実及び未成熟果実におきましては、未変化のピカルブトラゾクスのほかに主要代謝物としてNが最大で18.3%TRR認められたという結果になっております。ほかに代謝物B及びMが認められましたが、いずれも10%TRR未満でございました。

また、葉においては未変化のピカルブトラゾクスのほかに代謝物としてB、M及びNが認められましたが、いずれも10%TRR未満であったという結果になってございます。

16ページ、6行目からきゅうりを用いたピリジン環を標識体としたピカルブトラゾクスを用いた植物体内運命試験が実施されております。各試料中の代謝物は表10に示されております。

本試験結果について、17行目の下のボックスですが、腰岡先生から、吉田先生からも御指摘のあったきゅうり②の箇所について、通常薬量区と高薬量区とが入り混ぜになっているためにわかりづらくなっていますというコメントをいただいております。17ページの1行目から全処理区の果実の結果につきまして、腰岡先生より修文をいただいております。ありがとうございます。また、吉田先生より、腰岡先生の御意見に賛成いたしますとのコメントをいただいております。

12～13行目にかけて、こちら全処理区の葉における放射能の大部分が表面洗浄液に分布していたという結果について、その中のTRRの値について吉田先生より86.5%TRRを82.1%TRRではないかというコメントがございまして、腰岡先生からは、こちらの値は部分処理区を含んだ値と理解しましたというコメントをさらにいただきまして、吉田先生から、部分処理区の86.5%TRRの値を抄録で確認いたしました。ここは86.5%TRRでよいと思いますとのコメントをいただいております。

12行目の書き出しのところで、こちら全処理区の葉においてはとなっておりますので、こちらのほうを全処理区及び部分処理区という形で修文するのが1つの案かなと思いますが、御確認のほうお願いいたします。

15行目からの全処理区の果実における結果ですが、こちら20行目から吉田先生の修文案、また、25行目から腰岡先生の修文案をそれぞれいただいております。

腰岡先生の修文案に対して、吉田先生から腰岡先生の御意見に賛成いたしますとコメントをいただいております。

また、追記いただいた中で通常薬量区、高薬量区という言葉が出てきていますので、お戻りいただいて16ページの8～9行目にかけて、こちら以下それぞれ通常薬量区、高薬量区という文章を事務局のほうで追記しております。御確認お願いいたします。

18ページ2行目から、こちら代謝物としてUが認められております。また、ほかに代謝物B及びEが検出されていますが、いずれも10%TRR未満であったという結果です。

また、全処理区の葉においては、未変化のピカルブトラゾクスのほかに主要代謝物として代謝物Bが最大で13.5%TRR、ほかに代謝物E、T、Uが検出されていますが、いずれも10%TRR未満であったという結果になっております。

部分処理区の果実においては、未変化のピカルブトラゾクス、代謝物B及びUが40%TRR

を超えて認められていますが、いずれも0.001 mg/kg以下であったという結果になっております。

19ページ、5行目からしょうがを用いた植物体内運命試験が実施されております。根部の代謝物は表11に示されております。こちら未変化のピカルブトラゾクスのほかに、主要代謝物としてGが最大で15.4%TRR認められております。ほかに代謝物M及びNが検出されておりますが、いずれも10%TRR未満であったという結果でした。また、土壌におきましては、未変化のピカルブトラゾクスのほかに分解物Eが認められております。

20ページの5行目から、代謝物Gの生成経路に関する検討の試験が行われております。こちらしょうがで代謝物Gが認められておりますので、水耕栽培した水稻及びきゅうりの根部に分解物Eを処理して、代謝物Gが生成されるか検討されております。結果は表12に示されております。こちら各試料中には未変化の分解物Eのほかに代謝物G及びMが認められたという結果になっております。こちらについて吉田先生より修文をいただいております。ありがとうございます。

また、21行目で代謝物Gは、植物体内で分解物Eから生成する可能性があると考えられたと腰岡先生より修文いただいております。吉田先生、腰岡先生の各修文に対して、腰岡先生、吉田先生からそれぞれ適切と思います、賛成いたしますとのコメントをいただいております。

20ページの30行目から、ピカルブトラゾクスの植物体における主要代謝経路を記載しております。

21ページの2行目で、こちら「植物体での」というところを「植物体内での代謝による」というように吉田先生より修文いただいております。また、腰岡先生から、吉田先生の訂正が適切だと思いますとのコメントをいただいております。

21ページの6行目から土壌中運命試験です。

まず7行目から好氣的湛水土壌中運命試験①です。こちらフェニル基を標識体としたピカルブトラゾクスを用いて実施されております。結果は表13に記載されております。また、ピカルブトラゾクス及び分解物の推定半減期が表14に示されております。こちらはピカルブトラゾクスのほか、分解物B、E、K、Mが認められております。また、非滅菌系においてピカルブトラゾクスの水層における推定半減期は1日未満、土壌層における推定半減期は15日と算出されております。

22ページの9行目から、こちらはピリジン環を標識体としたピカルブトラゾクスを用いた好氣的湛水土壌中運命試験が実施されております。結果は表15に示されております。こちらはピカルブトラゾクスのほかに分解物E、T、Uが認められました。また、非滅菌系及び滅菌系におけるピカルブトラゾクスの土壌中の推定半減期は、それぞれ12.9日及び50.2日と算出されております。

24ページ1行目からは、好氣的湛水土壌におけるピカルブトラゾクスの主要分解経路が記載されております。

24ページの7行目から、好氣的土壤中運命試験の結果が記載されております。

まず1つ目に、フェニル基を標識体としたピカルブトラゾクスを用いた好氣的土壤中運命試験です。結果は表16に示されております。こちらピカルブトラゾクスのほかに分解物Eが認められております。また、非滅菌土壤中のピカルブトラゾクスの推定半減期は81日と算出されております。

25ページの5行目から、こちらピリジン環を標識体としたピカルブトラゾクスを用いた好氣的土壤中運命試験が実施されており、結果は表17に示されております。こちらについても分解物Eが認められており、非滅菌土壤中のピカルブトラゾクス及び分解物Eの推定半減期は、64日及び120日とそれぞれ算出されております。

26ページ、5行目からは好氣的土壤におけるピカルブトラゾクスの主要分解経路が記載されております。

9行目から、こちら分解物Mを用いた好氣的土壤中運命試験です。こちらの結果は表18で示されております。こちら分解物Kが認められ、好氣的条件下における分解物Mの非滅菌及び滅菌土壤中並びに分解物Kの非滅菌土壤中の推定半減期は、それぞれ7.1日、468日及び107日と算出されております。

26行目からは、好氣的土壤における分解物Mの主要分解経路を記載しております。

27ページの3行目から、こちら分解物Eを用いました嫌氣的土壤中運命試験が実施されております。結果は表19及び表20となっております。こちら分解物K、M及びUがそれぞれ認められておりまして、嫌氣的条件下における分解物Eの非滅菌系での水層、土壤層及び系全体の推定半減期は6.1～7.7日、25.1～27.8日、20.2～22.6日、また、滅菌系土壤層では108～261日と算出されております。

19行目からは、嫌氣的土壤における分解物Eの主要分解経路が示してあります。

28ページの6行目から土壤吸脱着試験が実施されておりまして、こちらの結果は表21に示されております。また、分解物Eを用いました土壤吸着試験が29ページの4行目からですが、実施されておりまして、結果が表22に示されております。

29ページの15行目から水中運命試験です。こちらまず16行目、加水分解試験が実施されておりまして、こちらの結果は表23に示されております。いずれの条件下でもピカルブトラゾクスの加水分解が認められ、主要分解物としてEが検出されております。

26行目、ピカルブトラゾクスの主要加水分解経路が記載されております。

30ページの4行目から、こちら水中光分解試験が実施されており、こちらの結果は表24に示されております。主要分解物としましては蒸留水中ではB、I、Lが主に認められ、ほかに分解物E、H、Kが認められたという結果になっており、また、自然水中では分解物B及びKが主に認められたほか、分解物E、I及びLが認められたという結果になっております。

31ページの15行目から、こちらはピリジン環を標識体としたピカルブトラゾクスを用いた水中光分解試験が実施されておりまして、こちら主要分解物として蒸留水中ではB、V、

W、Y及びAAのほか分解物E、T及びXが認められております。自然水中では分解物B、V、X及びYのほか、分解物T、W及びAAが認められたという結果になっております。

32ページの6行目からは、テトラゾール環を標識体としたピカルブトラゾクスを用いた水中光分解試験が実施されておりまして、こちらの結果は表26に示されております。こちら主要分解物として蒸留水中では分解物B、L、AB及びACがそれぞれ認められております。また、そのほか分解物E、H、I及びKが認められております。自然水中ですと分解物B、K、AB及びACが認められ、分解物E、I及びLも認められたという結果になっております。

33ページの4行目から、ピカルブトラゾクスを用いた水中光分解経路の主な経路が記載されております。

33ページ12行目から土壌残留試験です。こちらの結果は表27に示されております。

33ページ28行目から作物残留試験です。まずピカルブトラゾクス並びに代謝物B、G、M、N及びUを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、結果は別紙3に示されております。

ピカルブトラゾクスの最大残留値は、最終散布3日後に収穫したみょうがにおける7.46 mg/kgという結果でございました。また、代謝物G、B、M及びNの最大残留値は、それぞれ最終散布7日後に収穫したほうれんそうの6.10 mg/kg、最終散布56日後に収穫したしょうがの0.078 mg/kg、最終散布1及び3日後に収穫したほうれんそうの0.16 mg/kg並びに最終散布7日後に収穫したきゅうりの0.0090 mg/kgという結果でした。代謝物Uについては、いずれの試料においても定量限界未満であったという結果でした。

34ページの8行目から推定摂取量です。こちらは作物残留試験成績に基づいてピカルブトラゾクス及び代謝物Bを暴露評価対象物質とした際に、食品中から摂取される推定摂取量を示しております。それが表28で示されております。

97ページの別紙4を御覧ください。こちら推定摂取量の表ですが、吉田先生より15行目から20行目にかけて注釈の部分の修文をいただいております。腰岡先生から、吉田先生の指摘は適切であると思いますとのコメントをいただいております。

植物関係については以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

13ページから植物体内運命試験ということになります。今、御説明いただいたとおりでして、まず御指摘いただいたところを確認させていただきますと、17ページに先に行かせていただいて、腰岡先生から17ページの前半ですけれども、御修文いただきまして、吉田先生からそれで結構ですというお話です。ここは特段何かございますか。

○腰岡専門委員

特にございません。

○松本座長代理

次に19行目からですけれども、吉田先生から御修文いただいていたのですけれども、腰

岡先生の文案でよろしいですということで、文案をここに書いていただきましたが、これもこれでよろしいでしょうか。

○腰岡専門委員

今まで高濃度処理区と通常処理区るとき、合わせた書き方をどうやっていたのか覚えていないのですけれども、普通にこうやって見ると例えば17行目、81.7～83%で、後ろに薬量を書いてあるのですけれども、0.019というのはどちらかというと83%のほうの値を示しているのです。要するに高濃度処理区と通常処理区だからパーセントと中身が一致していないもので、だから切り離して書いたほうがいいのではないかと思った次第です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

今の御説明にありましたように、16ページに戻ることになるのですけれども、16ページの8～9行目に通常薬量区と高薬量区にまず分けて記載するという点が1つ事務局から御説明がありました。もう一つは17ページの12行目に全処理区という言葉の後に及び部分処理区というように分けて表現を修正するという御提案がありました。ということでよろしいでしょうか。

○腰岡専門委員

結構です。

○松本座長代理

では、そこは済んだということにさせていただきます。

御意見いただいたのは、次が20ページの17行目から2点ありまして、吉田先生から未変化の分解物Eのほかにとという修文と、その下の代謝物Gはというところの腰岡先生の御修文が2つありまして、両方ともお互いの先生から適切だと思いますということで、ここはこれでよろしいでしょうか。

○腰岡専門委員

代謝のところ「植物体で」というのと「植物体内で」と2つの言葉が出てくるので、それが適切かどうかかわからないのですけれども、今まで通常、植物体で代謝される場合は「植物体で」と言っていたのですけれども、このEというのは一旦環境中に出て作られたものが、もう一回植物に取り込まれて分解物になるという話なもので、そこをどうしたらいいのかなと迷ってこのような形にしたところです。

○松本座長代理

事務局よろしいですね。そういうことでお願いします。

次が21ページの2行目ですけれども、吉田先生から修文をいただいて、これでいいということです。これもこれでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、特にその後、修文などなかったのですけれども、最後の33ページの作物残留の推定摂取量のところですが、先ほど事務局からも御説明がありましたように97ページに吉田先生から若干の脚注の修正をいただいていた、まず推定摂取量の算定に当たっては、

ピカルブトラゾクス本体と代謝物Bにするという御説明がありました。水中とか土壌などでほかにもいろいろな分解物、分解物が出てくるのですけれども、代謝物Bを入れて推定摂取量とするという御説明がありました。このへんは特段よろしいですか。

○腰岡専門委員

はっきり言って、よくわかりません。要するに環境中に出たものを取り込まれて、もしそれがいたずらする可能性があるのであれば、ちゃんと検証しておかないといけないし、そこをちょっとどうしたらいいかわからない。Eの代謝物がたくさん植物体で出てきたかな。いっぱい出てきているのですけれども、量的にはそれほど多くはない。Eは一旦環境中に出て、そこで加水分解されて、結局、加水分解されたものをまた植物が吸ってしまっているのです。水耕栽培であれば多分そのような状況は結構出てくると思うのです。土壌中でそういうものがしょっちゅう出てくるか、今わからないのですけれども、量的に出てきた場合どう考えるのかというのは。

○松本座長代理

これまで植物の代謝物を主にまとめてきたという考え方でいいのでしょうか。

○横山課長補佐

御質問の内容に沿ってお答えができるか自信がないのですけれども、植物体内運命試験なのですが、登録が予定されている使用方法に沿って、例えば水稲ですと土壌混和处理もやってみたりとか、そのような方法も想定して試験がやってあるので、そういった内容から実際の使用方法によって植物体内に生じ得る代謝物を把握していると考えていたのですけれども、さらに御懸念となる点など具体的に御教示いただければと思うのですが。

○腰岡専門委員

分解物を処理したというのは、どこにありましたか。これか。これは水耕栽培、でも稲だったら水耕栽培ですね。

○横山課長補佐

多分、箱育苗を稲でやるのですけれども、今、13ページの植物体内運命試験を見ますと、どうも土壌処理しているようですので。

○腰岡専門委員

多分、土壌処理では私は大丈夫だと思うのです。土壌の中でも分解されるのですけれども、Gの生成経路に関する検討というのは水耕栽培したものでやっているのです、普通とは条件が違うから、どうしたらいいのでしょうかね。

○横山課長補佐

先生は水を御懸念されていると思うのですけれども、それは植物体内運命試験で土壌に処理した後、普通の通常の水田の栽培になるように模式の水田に移して栽培しているので、基本的には実際の栽培方法を反映しているのかなと思っていたのですけれども、いかがですか。

○腰岡専門委員

わざわざ分解物の代謝を見ているところは20ページなのですが、20ページは水耕栽培です。例えば20ページの12行目、水耕栽培の水稻及びきゅうりを浸けて2時間後とか5時間後に採取して、代謝物の動態を行ったと書いてあるから。

○横山課長補佐

頭が悪くてすみません、先生の御懸念は、主な代謝経路のところに水耕栽培で得られた知見を書く必要があるのかどうかという問題ですか。

○腰岡専門委員

そうです。

○横山課長補佐

わかりました、すみません。

○腰岡専門委員

何か変なものが出て、それが再吸収されていたずらをするのであれば、非常に問題なのだけれども、そういう状況が常に起こるか考えると、あまり起こらない。

○横山課長補佐

すみません、誤解をしていました。そうしましたら、これはあくまでもメカニズムの解明のために実施された試験ですので、21ページの③は削除した上で、植物における主な代謝経路ということで、(5)の前に移すようにしてはいかがでしょうか。いわゆる普通の栽培状態で実施された試験をもって、このような経路も確認されたというように記載して、(5)はその他確認みたいな形で試験が実施された。

○腰岡専門委員

それでいいと思います。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○松本座長代理

よろしいでしょうか。今の事務局の修正でよろしく願いいたします。

ほかによろしいでしょうか。

○腰岡専門委員

環境のところは特に問題は。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それでは、今のように直していただくということで、一般薬理試験をお願いします。

○濱砂専門官

34ページ、19行目から一般薬理試験です。こちらピカルブトラゾクスのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施されており、結果は表29に示されております。いずれにおきましても、最大作用量は最大投与量であります2,000 mg/kg体重となりました。また、それぞれ結果の概要ですが、影響なしとなっております。

35ページの2行目から、急性毒性試験です。

まず3行目からですが、こちらラットを用いたピカルブトラゾクス原体を用いた急性毒性試験が実施されておりまして、結果は表30に記載されております。こちら経口の試験ですとLD₅₀の値がいずれも2,000超となり、症状及び死亡例は観察されております。

また、13行目から代謝物、分解物並びに原体混在物を用いた急性毒性試験です。こちらについて表31に結果が示されてございます。こちら代謝物E、原体混在物2及び分解物M、代謝物Uを用いた試験におきまして、2,000 mg/kgで死亡例がそれぞれ認められております。ほかのものにつきましては2,000 mg/kgで死亡例が認められたものはないという結果でございました。

37ページの5行目から、こちらラットを用いた急性神経毒性試験が実施されておりまして、こちらいずれの投与群においても検体投与の影響は認められませんでした。その結果、本試験における無毒性量は雌雄とも2,000 mg/kg体重であるという結果になっております。また、急性神経毒性は認められなかったと記載されております。

14行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験です。こちら日本白色種ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施されていまして、その結果、ウサギの眼に対してごく軽度の刺激性が認められましたが、48時間後には全て消失したという結果になっております。また、皮膚に対する刺激性は認められなかったという結果です。Hartleyモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、結果は陰性であったということになっています。

以上です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

今、御説明があったとおりで、急性毒性は2,000mg/kg以上で非常に毒性は弱いという結果と、代謝物MとUあたりで死亡例が見られているのですけれども、メジャーな代謝物ではないということ。それと37ページの急性神経毒性試験で無毒性量が雌雄とも2,000 mg/kg体重であった。それから、ウサギの眼に対する刺激でごく軽度の刺激性があった。そのようなことでございます。

ここは特に問題ないと思うので、次に行かせていただきます。お願いします。

○濱砂専門官

37ページ22行目から亜急性毒性試験です。

まず23行目からラットを用いた28日間の亜急性毒性試験です。本試験で認められた毒性所見は表33に示されてあります。本試験においては2,000 ppm以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも200 ppmであるという結果になりました。

38ページの5行目の下のボックスを御覧ください。本試験は90日間の亜急性毒性試験のラットを用いた試験の設定根拠の試験となっておりましたが、OECDのTG407に基づきGLPで実施された試験であることから記載していますが、扱いについて御検討くださいと

ということでお願いしておりまして、佐藤先生より記載することに同意いたします。松本先生からはn=5ですが、問題ないですかとのコメントをいただいております。また、川口先生から資料の所在がわかりませんでしたので、事務局より回答できませんでしたといただいております。

ちなみに補足として松本先生からコメントのあったn=5ですが、問題ないですかということなのですが、OECDのTG407を確認しますと、28日間亜急性毒性試験については雌雄ともn=5以上と記載がございました。

また、38ページの一番上のボックスですが、こちら事務局よりということで、本試験においては報告書、タブレットのほうにしか入っていませんが、こちらの毒A7_90日間反復経口投与毒性試験というフォルダの中に記載がされておりますので、御確認のほどお願いいたします。

38ページの下側の事務局よりの②のボックスですが、こちら2,000 ppm投与群雄の肝絶対重量について、統計学的有意差は認められませんでした。小葉中心性肝細胞肥大が全例で認められたので、毒性影響としたということにつきまして、佐藤先生から了解いたしました。毒性影響としていいと思います。松本先生より、肝臓への影響は雄が雌よりも小さいようなので、特に毒性としなくてもよいのでは。また、川口先生からは、回答ができませんでしたというコメントをいただいております。山本先生より、こちら表33の雌の20,000 ppm投与群のところで体重増加抑制の記載を御追記いただいております。こちら雌は明らかに体重増加抑制が認められていまして、報告書の日本語部分では雄の体重増加抑制に有意差はついていませんが、データをまとめたTable 4には有意差がついていましてコメントをいただいております。

こちら補足として今の部分、表33の雌のほうですが、2,000 ppm以上投与群のところに体重抑制を入れていますので、こちらのどちらがいいかという部分で御確認をお願いいたします。

また、体重増加抑制及び摂餌量減少について、こちら所見の発生時期を投与1日というものを追記しております。具体的なデータのほうですが、先ほど申し上げましたタブレット毒A7_90日間の予備試験のところの56ページを御覧ください。下の数字を言いますと57/271です。こちらに実際の各投与群での各日における体重が記載されていまして、さらに次の58/271は体重の変化のデータ。さらに次のページに摂餌量のデータがそれぞれ記載されております。

これらについて、それぞれ投与1日で見られた所見でもありますので、ARfDのエンドポイントとすべきかどうか御議論いただけますと幸いです。

先に次に行きます。39ページの2行目からラットの90日間亜急性毒性試験が実施されております。結果につきましては表35-1及び表35-2にそれぞれ記載されております。本試験において500 ppm以上投与群の雌雄で甲状腺（上皮小体含む）絶対及び比重量増加等が認められますので、無毒性量は雌雄とも150 ppmであると考えられたという記載になってお

ります。

こちらまず表35-1につきまして、松本先生より雌の1,000 ppm投与群の一番上の所見、リンパ球数、好酸球数及び大型非染色球数の増加について削除のコメントをいただいております。

また、表35-2につきましては、雄の1,000 ppm投与群でAPTT延長の部分で松本先生より削除のコメントをいただいております。

また、雌の1,000 ppm投与群のA/G比の低下についても削除をいただいております。それに関しまして松本先生より40ページ7行目のボックスの下ですが、A/Gの統計学的有意差ですが、そもそもA/Gは計算値であり毒性指標とはならないと考えています。ほかの評価書との関連も考えて、TP又はAlb (Glob) の変化のあるものだけ記載することにしてはどうでしょうかとのコメントをいただいております。

また、本試験におきまして8行目から下のボックスですが、事務局から13週間の1,000 ppm投与群の雌で見られた尿中タンパクについて、こちら腎臓の重量及び病理組織学的検査において影響が認められておらず、毒性学的意義が低いと抄録に記載されていましたが、対照群に比べて2,082%の値となっていましたので、この扱いについて御検討をお願いしております。山本先生より、いいと思います。佐藤先生より、4週でも有意な増加が見られているので、薬物により誘発された変化として捉えていいと思います。なお、その毒性・生物学的な意義は不明です。松本先生から、2匹がコントロールの数十倍の値を示している、尿中にタンパクが異常に漏れている状態ですので、この2匹については腎機能低下を示唆していると考えていますとのコメントをいただいております。

また、川口先生からは、生化学値、病理組織に異常は見られませんが、電解質に異常が見られるため、腎臓の再吸収障害の観点からの考察が必要かもしれません。当日審議でお願いしますとのコメントをいただいております。

次に、13週間の500 ppm投与群の雌及び4週間1,000 ppm投与群の雌の甲状腺の重量について、絶対重量に統計学的有意差は認められませんでした。病理組織学的所見が認められることから、毒性影響とすることについて山本先生、佐藤先生、松本先生、川口先生から了解ですとのコメントをいただいております。

3つ目としまして、13週間の1,000 ppm投与群の雄の肝絶対重量について、こちら統計学的有意差が認められていませんが、病理組織学的所見が認められることから毒性影響とすることについて、山本先生は、よいと思います。松本先生、川口先生は了解です、同意しますとコメントをいただいております。佐藤先生から比重量の増加だけでよいと思います。1,000 ppm雄の肉眼的大型化は1/10例、組織変化は5/10例、絶対重量も120%未満というコメントをいただいております。こちら表35-1で佐藤先生からそれに関連した修正をいただいておりますので、こちらをどう扱えばいいか御検討のほうお願いいたします。

41ページの2行目からは、こちらラットを用いた90日間亜急性毒性試験が2目に行われておりまして、こちら各投与群に認められた毒性所見は表37に示されております。本試

験において雄ではいずれの投与群でも検体投与による影響は認められず、1,000 ppm投与群雌では肝及び甲状腺の絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められましたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量の200 ppm、雌で200 ppmであると考えられたという結果になっております。

42ページ14行目からの事務局よりのボックスですが、20 ppm以上投与群雄のGPTの統計学的有意な増加が認められましたが、用量相関性が明確でなかったことから毒性影響としないことについて佐藤先生、松本先生、川口先生より、同意しますとのコメントをいただいております。

また、2つ目としまして雌の1,000 ppm投与群における副腎で見られた所見で、こちら絶対重量で有意差があったものの、左側のみの増加で比重量では有意差がなかった。一方、有意差はないのですが、皮質の脂肪化が4例認められて、200 ppm以下の投与群では0例であったことから、病理所見について毒性影響としたということにすることについて、山本先生からは報告書を拝見したところ、副腎皮質の脂肪化という組織像は、機能亢進状態の像と思われます。コルチコステロンの原料である脂肪滴が蓄積されているためと思います。投薬のストレスで下垂体と副腎皮質が反応したのではないかと類推されますとのコメントをいただいております。

佐藤先生からは、了解いたしました。また、下垂体の好塩基細胞性肥大は通常見られない変化なので、統計学的には有意ではないが、重要な所見だと思いますので追加を提案しますということで、表のほうに追記の修正をいただいております。

松本先生からは、副腎は1つのターゲットでもあり、毒性としてはどうでしょうとのコメントをいただいております。

川口先生からは、重量変化と組織変化両方をとるか、いずれもとらないほうがよいと思います。本試験では、重量変化と組織変化両方とるほうがよいと思いますとのコメントをいただいておりますので、ここをどうするか御検討のほうお願いいたします。

43ページの2行目からは、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験についてです。こちら各投与群に認められた毒性所見は表39に示されております。本試験において4,000 ppm以上投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも400 ppmであると考えられたという記載になっております。

44ページの3行目の下のボックスですが、まず下のボックスを御覧ください。こちら4,000 ppm投与群の雌のび慢性肝細胞肥大について、統計学的有意差は認められませんが、3/4例に発現していることから毒性影響とすることについて佐藤先生、松本先生、川口先生から了解しますとのコメントをいただいております。

上の①ですが、もう一つ雌雄の40,000 ppm投与群における肝重量の増加について、こちら絶対重量では有意差が認められていませんが、同投与群でび慢性肝細胞肥大が認められていたことから毒性影響としましたとすることについて、佐藤先生からは、n=4でいずれも120%以上の増加なのでいいと思います。松本先生からは、先ほどの内容を毒性とするの

であれば、雌4,000 ppmの肝重量も増加としたほうがよいことにならないでしょうか。あるいは程度が弱いと判断することもできます。微妙ですねとのコメントをいただいております。川口先生からは、雌の方で訂正ということで表39に修正のコメントをいただいております。

また、抄録の毒A-37ページを御覧ください。臓器重量の表が記載されていますが、先ほど親委員の先生より、雄の4,000 ppm投与群で、胆嚢の重量について比重量では有意差がついているのですが、絶対重量では有意差はついていないものの、値が高いということで、こちらのほうを毒性所見として見るかどうか御指摘がございましたので、申しわけありません、御検討のほうお願いいたします。

戻りまして44ページの5行目から、こちら代謝物Bを用いた90日間亜急性毒性試験、こちらラットを用いた試験です。こちらで認められた毒性所見は表41で示されております。本試験において500 ppm以上投与群の雄でトータルコレステロールの増加が、1,000 ppm投与群雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたという結果になっております。

こちら表41の1,000 ppm投与群の雄で認められた血漿中のカリウムの増加につきまして、松本先生より20%の変動は気になりますが、低下ではないこと、雄のみの変化であることから、特に毒性としなくてもよいと思いますのコメントをいただいております。

亜急性毒性については以上です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それでは、37ページからになります。まず事務局から28日試験の取り扱いについて質問がありまして、私はn=5というのは大丈夫かなと思ったのですが、調べていただいて雌雄5匹で問題ないということで、GLP試験なのでまずこれを記載することはないかと思ったのですが、佐藤先生と川口先生どうでしょうか。

○佐藤専門委員

いいと思います。

○川口専門委員

いいと思います。

○松本座長代理

ありがとうございます。

次に、この中身なのですが、表33を見ていただいたらいいと思うのですが、1日目に体重増加抑制が見られるということがありますが、急性参照用量のこともあるので、このへんの御意見を聞かせていただければと思うのですが、佐藤先生よろしいですか。川口先生、先にどうですか。

○川口専門委員

資料は見つけられなかったのですが、今日見てチェックしました。体重の実重量を見ると、さほど変化はないのですが、増加率、パーセントのほうを見ると有意差がつい

てしまっているというところで、雄では20,000 ppm、雌では2,000 ppmから有意差をもって増加抑制が見られているようです。先ほどありましたけれども、絶対重量というか体重そのものの数値を見るとほんのちょっとしか減っていないので、どうしたものかと迷ったのですが、有意差がついている以上はとったほうがいい。それプラス摂餌量も有意差をもって減っているので、このところはとっておいたほうがいいと思います。

○松本座長代理

急性参照用量、後にしましょうか。

○川口専門委員

急性参照用量は摂餌量が減っているので、違うものだと思っています。

○佐藤専門委員

私も川口先生に同意です。

○松本座長代理

すみません、2日目、3日目にかなり戻るのですね。1日目に特異的に減るのですけれども、それが若干の摂餌量減少を伴っているということで、急性参照用量ということを考えると考慮しなくてもいいのではないかと考えているのですけれども、それを含めてよろしいですか。

○佐藤専門委員

多分おいしくなかったので食べなくて体重が減ったのかと思うのですけれども、後で慣れてきたら体重に影響しない。毒性学的にいうと毒性ではなくて嗜好性に関与した体重増加抑制であったということだと思います。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それと1つ、山本先生から雌の20,000 ppmのところに体重増加抑制及びというように追記の指示があったのですけれども、実は雌は2,000 ppmでも体重増加抑制があるので、重ねて上には書かないということになると思うのですが、そこはよろしいでしょうか。

もう一つは、事務局よりの②の2,000 ppm投与群の肝重量についてなののですけれども、ここについて佐藤先生、川口先生、コメントをいただければと思います。

○川口専門委員

これも今日タブレットで確認したのですが、まず肝臓の所見が雌雄とも2,000 ppmから小葉中心性肝細胞肥大ということがとられているので、これは重要かと思っています。重量のほうなのですが、雄の2,000 ppmだけ肝臓の絶対重量に有意差がついていないのですけれども、所見がきっちりとれているということもあるので、有意差はないということをも明記しながら記載していたほうがいいかと思っています。

○松本座長代理

ありがとうございます。

川口先生、何か御追加はありますか。

○川口専門委員

追加はありません。

○松本座長代理

ありがとうございます。

重量の変化としては弱いのかなと思ったのですが、今の御説明がありましたように、組織学的な病理所見がありますので、これは毒性とするということにしていればと思います。

それと表33の雄の20,000 ppmなのですが、私からTGの減少というのを書かせていただきました。これはどうもコレステロールの増加と何らかの関係があるのではないかと、思ってこういうものを書いたので、有意差があったので書いたのですが、これはこれでよろしいでしょうか。

特になければ次に行きます。

○吉田委員

よろしいでしょうか。先生方はこの報告書を御覧になっていると思うのですが、この試験はすごくよくやられていて、病理の写真も全部ついています。

非常にびっくりしたのが20,000 ppmで、その後にも出てくる肝細胞の封入体が雄で5例中3例に出ています。電顕写真が先ほどの後半に出てくるのです。その電顕写真を見ると、非常におもしろいと言ったら恐縮なのですが、264/271、これは後半にも出てくるのでぜひ先生方に見ておいていただきたいのですが、H-3028あたりで4004ですから多分20,000 ppmだと思うのですが、よろしいでしょうか。263ページのほうが少し低倍になるので。この図で見ますと左上のほうにものすごい層板状の構造があります。この拡大が次のページに出ているのですが、小胞体、粗面についていないと思うのですが、これ違っていたら佐藤先生、川口先生修正してください。これがものすごい渦巻きになっていて、クリアな丸が脂肪滴ですね。だから脂肪化というのは脂肪滴であることは電顕で確認しました。

層板状というのが次のページを見ると、きれいにラメラを作っていて、266ページに進んでいただきますと、脂肪滴を幾つか含むような感じでぐるぐる渦巻きができていて、その次にその高倍もあるので、これが封入体の正体だということです。これは普通では起きない。

でも、そのほかの部位を見ると、あまり高倍がないのですが、全体にものすごく、普通だと肝臓はグリコーゲンとかすかすかな電顕像なのですが、これはびっちりとスムーズのERが増えている。フェノバルなんかだとこのような像が見られるのですが、

これは小葉中心部らしいのですが、多分ものすごくスムーズのERが増えている状態が起きている。だからこの実験における小葉中心性肝細胞肥大の本体は、このスムーズのERが増えていること。何の部分かというのは別として、スムーズのERがものすごく増えている。そして恐らくぐるぐる、バームクーヘンのような部分が封入体である。

実を申し上げますと、さらに病理所見で確認していただきたいのが、下垂体の好塩基性の細胞肥大。この後、山本先生がストレスではないですかと言われているのですが、これはちゃんとアルデヒドフクシンで特殊染色をしてくれています。ちゃんとアルデヒドフクシンまでするなんてすごいなと思って拝見していたのですが、そのページが同じ報告書の前のほうの105/271ページになります。左側がコントロールです。どのホルモンを出すかによって染色態度が違うのですけれども、その左側のものが高用量群20,000 ppmなのですが、**lagercell hypertrophy**と書いてありますけれども、大きく空胞化しているような青い細胞が、恐らく甲状腺ホルモンを刺激する役目のホルモンだろう。だからこれは山本先生が御懸念のようなストレスではなくて、甲状腺のTSHをいっぱい作っている、あるいは空胞化を起こしているものを頑張って作り過ぎて空胞が形成してしまったのかもしれないけれども、そのような状態が起きている。

先ほど電頭で見た肝臓の渦巻きにつきましては、きれいなHEが載っています。これが102/271ページ。これが最高用量群の肝臓の雄なのですが、右側が高用量なのですが、右側の端のほうに小葉周辺性の胆管があるのですけれども、真ん中あたりで見ると空胞化がころっとありますね。これが先ほどのバームクーヘン状のものだと思います。こんなきれいな報告書をつけてくれてうれしい。なので、多分この変化がずっとラットもマウスも出てくる変化だろうというように思います。

ですので私が申し上げたかったのは、表33の雄の20,000 ppmに肝臓の封入体の増加を加えてくださいというのが私のお願いです。

以上です。もし可能であれば後で病理の先生に、これはこのような変化であるというのを脚注で書いていただくのは、私は非常にその後、評価書を読む方が助かるのではないかと。同じように封入体と言ってもいろいろな種類があるので、電頭まで見ているものはそう多くないと思うので。もし佐藤先生や川口先生に御賛同いただけるならと思うのです。

以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

肝細胞肥大と甲状腺の詳しい御解説ありがとうございました。最後に御指摘があったように、脚注かどこかに電頭像のことを1行、封入体のことを加えるという。

○佐藤専門委員

電頭的にERの層板状構造があったと。

○松本座長代理

その文章を考えていただいて入れるということによろしいでしょうか。ありがとうございました。よくわかりました。

○川口専門委員

封入体は記載するのですね。

○松本座長代理

はい。

①の亜急性試験は以上でよろしいでしょうか。

次がラットの90日の亜急性試験、39ページからということになります。この試験はなかなか複雑で、短いと1か月と3か月の両方が一緒に入っているようなところがあるのですけれども、まず39ページの表35-1ですが、リンパ球とEosとLUCが増加というのはもちろん有意差があるのですけれども、あまりはっきりした変化ではないし、特に表に掲載する必要がないと私は判断しました。

それとこれは佐藤先生からでしょうか。肝絶対重量の部分を削除するということは、これはよろしいですか。

○佐藤専門委員

ここは議論が必要なのかもしれません。

○横山課長補佐

毒のA-28ページに臓器重量のデータがございます。

○川口専門委員

相対重量だけ入れてしまうということで、絶対重量は。

○松本座長代理

そうですね。ちょっと微妙ですね。

○佐藤専門委員

私は120%というのを自分の中の指標に置いたのですけれども、あとは全例が病理所見に出ていればとってもいいのかなと思ったのですが、半数ですし、120%未満の重量変動なので、比重量で増えている程度の肥大ですよというのでいいと思いました。

○松本座長代理

わかりました。川口先生、よろしいですね。病理の所見もないしということで、佐藤先生の御指摘のように肝の「絶対及び」を削除するということにしたいと思います。

次が35-2なのですけれども、1つは常々気になっていることがあって、A/G比というのがよく統計学的に差ができて表の中に出てくるのですけれども、グロブリンはほとんど測っていないですね。計算値なのでちょっとしたことで動いて有意差がつくので、少なくともTPかAlbか何かに変化のあるものだけを拾えばいいのではないかと思います。あまりシビアな指摘でもないのですが、これはこれで御納得いただけるのではないかと思います。

それとAPTT延長は有意差があるし、この剤の特徴でもあるのですけれども、非常に軽微だという気がして、これは50 ppmから見ていただいたらいいのですが、10%ぐらいげたを履いているような、コントロールが低いというか、そういうことで恐らく大した変化ではない気がして、削除してはどうでしょうかという御提案をさせていただきました。私からはそれだけです。後で一緒に御意見いただきたいと思います。

もう一つが尿タンパクをはかっていて、この取り扱いをどうしましょうかということなのですけれども、これも私が意見を述べたので、5匹中と書きましたけれども、これは間

違いで10匹中の2匹がということになります。

それと数値的にはここに書いた数十倍に実はなっているのですけれども、先生方御承知のようにラットはタンパクが日常的にといいますか、普通に出ます。ただ、ここに出ている2匹の値というのは、通常見られる色がぱっと変わってしまう量の3倍か4倍ぐらい出ているのです。ですからそこが気になって書いたのですけれども、ただ、組織所見が全然ないので、そのへんの取り扱いをどうしましょうかということなのですが、なしということではよろしいですか。

予備試験でも出ているという資料もあるようなので、あと、ほかの8匹が全く普通の正常値となるので、これはこういうものだったということでおさめましょうか。これはそういう数値は出たけれども、毒性学的な意味はないということにさせていただこうと思います。

それと事務局からの指摘で41ページの②ですけれども、甲状腺の重量について、全員影響でいいと思いますということなのですが、これでよろしいでしょうか。特段御追加ございますか。よろしいですか。

そうしましたら、事務局より③の雄の肝絶対重量についてということで、終わりましたか。これで亜急性の話はよろしいでしょうか。特段何か御意見ありますか。またあれば後でお願いします。

亜急性の3番ですけれども、42ページに表の雌の下垂体の件ですが、佐藤先生、御追加ください。

○佐藤専門委員

先ほど吉田先生も御指摘した所見がこちらの所見にも出ていましたので、それを重要な所見なので足してくださいということです。

○松本座長代理

ありがとうございます。そういうことでよろしいと思います。

それから、42ページの下の方に事務局より①ですけれども、ALTの取り扱いについてですが、これは毒性としないということではよろしいでしょうか。

②の副腎の重量のとり方ですけれども、山本先生から御指摘いただきましたが、これも先ほどの御解説のとおりで、特にストレスのことは考えなくてもいいのではないかと思います。

あと毒性とするしないという点についてですけれども、川口先生、重量変化との関係のことを御意見いただいています。ここはどうでしょうか。これはとるということではいいですね。理解を間違えました。組織変化もあるので毒性とするということですね。ということです。

次がイヌの試験になりますけれども、40,000 ppmの肝重量についてということなのですが、これはどうでしょうか。私は変な書き方をしたのですけれども、次に40,000と4,000 ppmの肝細胞肥大の話が出てくるのですが、4,000 ppm以上の肝細胞肥大を毒性影響とす

るというのであれば、①に戻ると影響としていいのではないかと思いますのですが、このへんを整理する意味で川口先生、よろしいですか。

○川口専門委員

もう一度お願いします。今、どこを言っているのかわかりませんでした。

○松本座長代理

44ページの事務局よりのコラムがあって、40,000 ppmの肝重量の話が①にあって、②に4,000 ppmの肝細胞肥大の話がある。順を逆に説明したのですけれども、私は4,000の肝細胞肥大のことを毒性とするということで皆さんが一致するのであれば、40,000 ppmの肝重量の増加も非常に程度は弱いかもしれないけれども、増加としてはどうかということを2つまとめてお話してしまったのです。

○川口専門委員

重量のほうは40,000 ppm雌雄とも有意差はついていませんけれども、とっておいたほうがいいと思います。

○松本座長代理

4,000のほうは影響とするということでよろしいですね。

先ほど事務局からも御指摘をいただいたのですけれども、40,000 ppmの雄の胆嚢の絶対重量、比重量があって、A-37ページにその結果があるのですが、胆嚢の取り扱いをどうしましょうかということです。

つまりは40,000 ppmの胆嚢は比重量、実重量ともに増加しているのですけれども、4,000のほうは比重量だけ有意に増加したという結果になっていて、これはどうしましょうか。

○佐藤専門委員

これを見ますと重量も139%ということですからかなりでかくなっているのです、4,000からとっていいのではないかと思います。実重量も体重比も。

○松本座長代理

そういうことでよろしいですか。400がちょっと高いのが気になっているのですけれども、ということは胆嚢の重量については雄の4,000 ppmからというようにしましょうか。雄だけですけれども。それでは、そのようにさせていただこうかと思います。それでイヌはよろしいでしょうか。

5番のラットですけれども、これは特段先生方から44～45ページですけれども、意見がなかったのですが、何か私は個人的にカリウムの増加というものがすごく気になって、これはなぜだろうというのがわからなかったので削除してもいいのかなと思って指摘したのですけれども、カリウムの低下というのは非常に大変なことになるのですが、非常にカリウムが増えるというのと溶血したのではないかと考えてしまう。

○濱砂専門官

B-16です。

○川口専門委員

なくしてもいいのではないですか。

○松本座長代理

よろしいですか。よろしければ削除ということでお願いします。

以上で亜急性は終わりましたけれども。

○横山課長補佐

すみません、少し戻っていただいて42ページから43ページの試験、ラット②の亜急性なのですけれども、43ページの一番上のボックスの一番下の川口先生の御意見で、重量と組織両方とるというように先ほど御指示いただいたのですが、副腎です。川口先生のコメントのところで両方とるかどちらかということで、先ほど両方とるというように御指示いただいたのですけれども、42ページにお戻りいただいて、今、副腎の重量が所見として入っておりません。先ほどの御指示ですと重量も入れるということなののですけれども、副腎絶対重量で左側だけ有意差があるのです。これは絶対重量で入れてよろしいか念のため。データは毒A-17ページになります。表中の下から2番目の部分に副腎左とあります。

○川口専門委員

片側だけなので、これは書かなくていいのではないのでしょうか。そのように訂正してください。

○松本座長代理

左だけということですね。では、それでよろしいですか。お願いします。

それでは、慢性の御説明をお願いします。

○濱砂専門官

45ページ8行目から慢性毒性試験及び発がん性試験です。

まず9行目からイヌの1年間慢性毒性試験が実施されまして、各投与群で認められた毒性所見は表43で示されております。本試験において1,500 ppm以上投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも200 ppmであると考えられたという結果になっております。

46ページの2行目の下のボックスを御覧ください。まず雌の10,000 ppm投与群において、対照群に比べて統計的に有意でないものの、体重増加量の差が投与1～8週で比較的多いことから毒性影響とすることについて、佐藤先生から、初めから低体重のイヌが配分されていて、試験開始前の対対照%体重と変化ありません。増加抑制はあると思いますが、その点で言えば雄のほうが顕著です。体重変化は記載しないか、記載するのであれば雌雄双方がいいと思います。

松本先生からは、軽微な変動の範囲だと思います。毒性としなくてはいいいのでは。

川口先生からは、抄録では10,000 ppm雌雄とも体重増加抑制としています。当日審議でお願いしますというコメントをいただいております。ここの扱いについて御検討よろしくをお願いします。

また、②としまして1,500 ppm投与群の雌雄におけるび慢性肝細胞肥大を毒性影響とすることについて、佐藤先生、松本先生、川口先生から了解しましたとのコメントをいただいております。

46ページの4行目から、こちらラットを用いた併合試験です。こちらが評価書（案）では現時点でのADIの設定根拠となっている試験です。こちらにおける結果につきましては表45-1及び表45-2、これらは非腫瘍性病変です。また、甲状腺腫瘍の発生頻度は表46に示されております。

660 ppm投与群の雌雄で、甲状腺のろ胞細胞腺腫の発生頻度が有意に増加したとの結果が得られております。6行目からですが、本試験において200 ppm以上投与群の雄で甲状腺絶対及び比重量増加が、雌で小葉周辺性肝細胞空胞化等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも60 ppmであると考えられたという記載になっております。

表45-1で雌の投与群においてA/G比の低下のところ、200 ppm以上から660 ppmへ上げるといように松本先生から修正のコメントをいただいております。また、雌の660 ppmの体重増加抑制について、こちら試験後半の変化であり、60 ppmと同程度の変化であることから、毒性としなくてもよいのではないかというコメントを松本先生よりいただいております。

また、表45-2に関しましても、こちらA/G比の低下が200 ppm以上投与群の雌から660 ppmのほうに上げていいのではないかというコメントを松本先生よりいただいております。

48ページの7行目から、マウスの発がん性試験です。こちらの毒性所見については、表48に示されております。本試験において検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められませんでした。また、本試験において180 ppm以上投与群の雄で門脈周囲性及び慢性肝細胞肥大等が、1,000 ppm投与群の雌で門脈周囲性肝細胞空胞化及び肥大等が認められましたので、無毒性量は雄で30 ppm、雌で180 ppmであるという結果になっております。発がん性は認められなかったという記載になっております。

49ページの2行目の下のボックスですが、こちらは雄の180 ppm投与群以上におけるび慢性肝細胞肥大及び肝細胞質内封入体について、こちら有意差が認められた180 ppm以上を毒性所見とすることについて、佐藤先生より毒性所見として捉えていいと思います。松本先生から、弱い変化ですが、重量変化と一致しています。川口先生から、毒性所見でいいというコメントをいただいております。

また、こちら上の表の注釈のところで肝細胞質内封入体のところにaという注釈が入ってしまして、こちら小胞体増殖の指標として細胞内に蓄積するたんぱく質物質という記載になっているのですが、抄録の毒A-96ページを御覧ください。先ほどこちらの部分について親委員の先生より御指摘をいただいております。こちら実際に毒A-96で記載してありますとおり、電子顕微鏡による観察がされておまして、そちらの5～6行目、細胞質内封入体の物質は電子密度が低く、顆粒状を呈したという記載があります。こちらについて注釈の部分は事実関係のみでよいのではないかという指摘をいただいておりますので、御

検討をお願いします。

また、事務局からのボックスの2つ目としまして、1,000 ppm投与群の雌で見られた子宮重量の減少について、こちら検体投与の影響でないと抄録に記載されておりまして、評価書案でも記載していないことについて御検討いただきまして、佐藤先生から薬物影響から除外していいと思います。松本先生より、影響としないでもいいと思います。川口先生から、同意しますとのコメントをいただいております。

慢性毒性試験、発がん性試験については以上です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それでは、45ページのイヌの慢性試験から進めたいと思います。事務局よりのところですけれども、雄の10,000 ppmの体重についてですが、佐藤先生、何か御意見をお願いいたします。

○佐藤専門委員

これは書かなくていいのかなと思っています。

○松本座長代理

ありがとうございました。

川口先生どうでしょうか。私も軽微な変化かなと思ったのですけれども。

○川口専門委員

いいと思います。

○松本座長代理

よろしいでしょうか。それでは、軽微な変化なので影響としないということでよろしいでしょうか。

次に、1,500 ppmの雌雄で肝細胞肥大が見られた点についてですけれども、これは毒性影響とすることで問題ないかなと思います。よろしいですね。

○川口専門委員

いいです。

○松本座長代理

それでは、次にラットの試験に進みます。この試験がADIに関係する可能性がありますので、よろしくお願いします。

今、事務局から御説明いただいたとおりなのですが、1つは先ほど御説明しましたA/G比についてですが、同じ理由で1段上げる。雌のA/G比低下を1段上げるということでもいいのではないかとこのように意見を述べさせていただきました。これはよろしいでしょうか。

もう一点、雌の660 ppmなのですが、体重増加抑制があまりはっきりしないように私は思ったので、このような意見を述べたのですが、このへんは佐藤先生、川口先生あたりから。

○濱砂専門官

抄録ですと毒A-56です。

○川口専門委員

松本先生の取らなくていいという案に賛成します。というのも、今A-56を見て気づいたのですけれども、雌の60の増加量と、後半40～103週までの増加量と、660とほとんど変わらないので、取らなくてもいいのではないかと確認しました。

○松本座長代理

佐藤先生、よろしいですか。

○佐藤専門委員

はい、同じです。

○松本座長代理

では、それはそのようにお願いします。

あとは甲状腺の腫瘍がここで見られるのですけれども、後で機序試験といいますか、試験の結果が出てきて酵素誘導によるラット特異的なものであるというものが出てくるので、これは後にさせていただいていいでしょうか。

そうしますと、特にラットの慢性発がん性ではそれ以上のコメントはありませんでしたので、マウスの18か月発がん性試験に進みます。まず事務局よりですけれども、①の肝細胞肥大と封入体の件ですが、これは毒性所見とするということで川口先生、佐藤先生ともにお認めいただいていますので、よろしいでしょうか。

○川口専門委員

はい。

○松本座長代理

それから、②の1,000 ppmの雌で見られた子宮重量の件ですけれども、これは影響としないということでよろしいでしょうか。

○川口専門委員

はい。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それと、事務局から先ほど御指摘があったのですけれども、表48の脚注の話なのですが、ページとしては49ページの上のほうになりますけれども、電顕の所見をどうしましょうかという話がありまして、追加するかどうかということなのですが。

○吉田委員

今日は電顕ばかりのことを言っていて申しわけありません。マウスの報告書、今度はラメラの構造がなくなっているのですが、御覧になりましたよね。皆さんにも見ていただきたくて、1458/1509ページを御覧ください。

○濱砂専門官

毒A-12のファイル名です。

○吉田委員

先生方の目ならしのために、これは対照群の肝臓ですけれども、このようにグリコーゲンとか抜けているので肝臓がすかすかのように電顕で見られます。次に、先ほどの電顕の写真のほうはずっときれいで、申しわけないですけれども、この電顕の写真はあまりできがいいと申し上げられない。汚いですし、ピントもよくないし、私が撮ったみたい。なので皆さんにまず見ていただきたいのが、タブレットの1492番です。コントラストの悪い試験なのですけれども、ここにびっちり増えているのがスムーズのERですから、細胞全体に小胞体が増えているといった状況は変わりません。なのですが、先ほどの封入体に戻ります。封入体と恐らく言っているのがその少し前に戻っていただいて、タブレットの1489のところの上のほうに肝細胞の核がありまして、下に大きなころっとした丸、核よりも大きな丸の構造が幾つかあるのですけれども、これが封入体として捉えているもので、ここから見ると中に入っているのはERかもしれないですけれども、先ほどと全く構造が別なので、脚注の言い方は私はあまりにも推測が来ているかなというように思ったので、単にこのまま抄録に書いてあるような所見のほうが、先ほどのものとは大分形が違っているので、正直にこの所見を書くべきかなと思いました。

これが何なのかはわかりません。これが先ほどのなれの果てとおっしゃりたいのかもしれないのですけれども、私にはそうは見えない。だからラットの90日で見られた核内の細胞質の封入体と、マウスの18か月で診られた細胞質内の封入体は、どうも形態像がかなり違うもののようには思えるということを見ていただきたかったということです。病理の先生方にもコメントをいただければありがたいです。

以上です。

○松本座長代理

御解説ありがとうございました。

これはそうしましたらどうでしょうか。

○佐藤専門委員

先ほどのラメラ構造とは全然違うので、この抄録の毒A-96、先ほど御説明があったように、この文章の中では電子密度が低い顆粒状物質と書いてあるので、そのままの所見のほうで誤解がないのかもしれないです。

○松本座長代理

脚注をそうするということですか。

川口先生、それでよろしいですか。

○川口専門委員

はい。

○松本座長代理

今、御指摘いただいたように直すということで、よろしくお願いします。ありがとうございます。

ざいます。

以上で慢性が終わるのですけれども、次に行ってよろしいですか。お願いします。

○瀧砂専門官

49ページ4行目から生殖発生毒性試験です。

5行目からまずラットの2世代繁殖試験が実施されておりまして、各投与群で認められた毒性所見は表50に示されています。本試験におきまして、親動物では200 ppm以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、甲状腺ろ胞状細胞肥大等が、児動物では200 ppm投与群のF₂世代、雌で肝絶対重量増加が認められましたので、無毒性量は親動物及び児動物とも50 ppmであると考えられました。また、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果になっております。

50ページ13行目のボックスですが、まず本試験においてF₁世代の50 ppm投与群でのみ受胎率及び妊娠動物/同居動物の値が低くなっておりまして、評価いただくに当たり問題ないか御確認のほうをお願いしておりました。桑形先生から、用量相関性の変化ではないか。予備試験にも同様の変化が出ていないことから、投与による影響ではないと考えられます。800 ppmまでの投与により受胎率及び妊娠動物、同居動物には影響なしと判断しましたとコメントをいただいております。

また、表50の中でP世代児動物の雄の800ppm投与群での肝絶対重量増加、また、F₁世代児動物の雌の200ppm以上投与群の肝絶対重量増加、さらに雌の800ppm投与群で認められた脾臓の絶対重量減少について、いずれも比重量は測定されていませんが、毒性影響とすることについて川口先生から当日審議希望、桑形先生から、ほかの毒性試験プロファイルから毒性としてよいと考えますとのコメントをいただいております。

また、3つ目としましてP世代の雌において、全ての検体投与群で用量反応性がない甲状腺の重量減少が認められておりまして、こちら対照群の値と比較して高値であったことに起因した変化であると抄録には記載されておりまして、評価書案においても毒性影響としないことについて、山本先生から雌の対照群はn=26であり、投与群もnは27か28です。背景値が引き合いに出されていますが、これだけのn数があるのですからいかがでしょうか。雌のT₄濃度が200 ppm以上の投与群では減少していることから、薬剤の投与が雌の甲状腺に負に影響していることは明らかであると思いますが、皆様の御意見に従いますとのコメントをいただいております。川口先生から、了解しましたとのコメントをいただいております。桑形先生からは、甲状腺重量の減少を毒性影響としない判断でいいと考えます。対照群の値が高過ぎます（一方でP世代雌はこの剤の甲状腺への影響の有無が判断できなくなりました）とコメントをいただいております。

桑形先生のコメントに関連しまして、表50の中の親動物のP世代の雌の200 ppm以上のところでT₄の減少でありますとか、甲状腺のろ胞上皮細胞肥大の所見が入っておりますので、ここの扱いについても御検討いただけますでしょうか。よろしく申し上げます。

51ページの2行目から、こちらラットの発生毒性試験でして、こちらの結果としまして

は母動物では1,000 mg/kg投与群で摂餌量減少並びに肝絶対及び比重量増加が認められ、胎児においては検体投与の影響が認められませんでしたので、無毒性量は母動物で100 mg/kg、胎児で本試験の最高用量である1,000 mg/kgであると考えられたという結果になっております。催奇形性は認められなかったという結果になっております。

13行目から、ウサギの発生毒性試験でして、こちらにつきましては1,000 mg/kgの母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少並びに少量便が、胎児で胸骨数及び肋骨数の増加、また、腰椎数の減少が認められましたので、無毒性量は母動物、胎児とも500 mg/kgであると考えられた。催奇形性は認められなかったという結果になっております。

本試験におきまして9行目からのボックスですが、母動物の1,000 mg/kgの妊娠6～9日以降に認められた体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントにしないことについて川口先生、桑形先生から同意しますとのコメントをいただいております。

また、胎児で認められた胸骨数及び肋骨数の増加、腰椎数の減少について、こちらもARfDのエンドポイントにしないことについて、川口先生から当日審議希望、桑形先生からはエンドポイントとしない判断でいいですとのコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験については以上です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それでは、49ページからですが、まず事務局よりの御指摘のF₁世代の50 ppmの受胎率と妊娠動物同居のパーセントが低くなっていますという点ですが、ここにお答えいただいているのですけれども、桑形先生、御追加等ありましたら。

○桑形専門委員

これは予備試験が同じドーズで行われているのですが、同じようなことが起こっていないのと、用量相関生がないので、これは毒性としないという判断でいいと思いました。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それでは、これは毒性としないということで進めます。

2番目に、P世代とかF₁世代の脾絶対重量減少とか臓器重量の話なのですけれども、この点について桑形先生よりコメントがございましたらお願いします。

○桑形専門委員

私はこのコメントを書いたときに母動物と勘違いしていたのですが、事務局は児動物、それぞれのP₁世代の児動物についての变化、問い合わせでした。結果はこのとおり毒性にしていきたいと思います。抄録の毒A-122ページに結果が出ているのですけれども、下から3つ目ぐらいのところの臓器重量のところに肝臓と脾臓が出ています。P世代のF₁の800ではコントロールに比べて120%の増加、肝臓では雄だけが増加している。また、子供の次のカラムでは肝臓は200 ppm以上、122%あるいは120%の増加、脾臓は雌で800 ppmで75%減少ということなので、これは毒性としていいと考えました。

○松本座長代理

ありがとうございます。

臓器重量の話なので、佐藤先生と川口先生、何か御意見があれば。

○佐藤専門委員

ありません。

○松本座長代理

よろしいようですので、次に進めさせていただきます。脾重量の減少と肝重量の増加は毒性とするということですね。

3 番目ですけれども、用量相関性のない甲状腺重量の変化ということですが、これも山本先生が御欠席なので、桑形先生から御意見をいただければと思います。

○桑形専門委員

これは甲状腺の重量、私は印刷してきてしまったのですけれども、タブレットだと繁殖のTable34で180/2027ページだとメモがあるのですが、出なくてもいいです。これは対照群が非常に高く、Appendixを見てもほかの群よりもあり得ないぐらい高い値を示した集団に対して、用量相関性に甲状腺の影響が出ていました。その結果、このP世代だけほかの毒性のプロファイルと違う結果が出てしまっていると私は判断しました。本来であればこのドーズも親世代で甲状腺の重量が増加するはずなのではないかとほかのパラメータから思ったのですけれども、この重量に関しては何でかわかりませんが、コントロールの母集団が二十何匹、割と高目に出てしまったという結果なので、本当はここは美しいデータであれば、母動物も甲状腺の重量が増加というように言いたかったところだと思うのですけれども、それが書けない。反対にそれ以外のT₄減少とか病理の所見については特に消去する必要はなく、繁殖試験においてもこのドーズで母動物の甲状腺への影響はありと判断していいかと考えています。

○松本座長代理

ということは、50ページの表50にT₄減少とか甲状腺の話が若干あるのですけれども、これはこのままということでよろしいですか。そうすると、山本先生の御意見は気にはなるけれども、皆さんの意見に従いますということなので、今のとおり表のT₄減少と甲状腺の件はそのまま残すということで、重量の減少は毒性影響としないということでよろしいですか。

○桑形専門委員

山本先生がおっしゃるとおり、この1本の試験だけ見れば確かに重量がおかしいということは山本先生の意見に賛同しますけれども、ほかの試験のプロファイルから、これはちょっと異常というか、あり得ない変化かなと判断したほうがいいと思います。

○松本座長代理

ありがとうございました。

それで一応問題のあるところは整理がついて、発生毒性のラットは特段ないので、ウサ

ギで事務局から母動物の体重増加抑制と急性参照用量の件なのですけれども、ここは桑形先生、よろしいでしょうか。

○桑形専門委員

①の母動物の体重ですけれども、これは毎日測定していないのと、-60とか書かれると少しびっくりしますが、ウサギの体重3.何kgのうちの-60とか+50で誤差範囲と判断しますので、エンドポイントとしなくていいと思います。

②は母動物で毒性が出ている用量なので、これもARfDのエンドポイントとする必要はないと思います。

○松本座長代理

ありがとうございました。①と②と両方やっていただきました。

川口先生、今の御説明でどうでしょうか。

○川口専門委員

はい、同意します。

○松本座長代理

ありがとうございます。

佐藤先生、よろしいですか。

○佐藤専門委員

はい。

○松本座長代理

そうしましたら、①、②ともにエンドポイントに関係するのですけれども、急性参照用量のエンドポイントにはしないということになります。

次に、遺伝毒性に移りたいと思います。お願いします。

○濱砂専門官

52ページ11行目から遺伝毒性試験です。

まず上に記載しておりますが、遺伝毒性部分に関しまして、本間先生より特にコメントはありません。根岸先生より、特段の修正点はありませんとのコメントをいただいております。

12行目からですが、こちらピカルブトラゾクス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線維芽細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施されておまして、結果は表51に示されています。全て陰性であったことから、ピカルブトラゾクスに遺伝毒性はないものと考えられたという記載になっております。

53ページの4行目からですが、こちら代謝物、分解物等を用いました細菌を用いた復帰突然変異試験及び分解物Kのマウスを用いた小核試験が実施されておまして、試験結果は表52に示されております。分解物Kの細菌を用いた復帰突然変異試験で陽性反応が認められたが、マウスを用いた*in vivo*小核試験の結果は陰性であったという結果になっております。また、その他の代謝物、分解物等における結果は、全て陰性であったという結果に

なっております。

遺伝毒性試験については以上です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

事前に本間先生、根岸先生から特段のコメントはないということなのですが、何か御追加等がありましたらお願いします。

○根岸専門委員

原体に関しましては全て陰性なので、遺伝毒性なしとするで構わないと思います。代謝物あるいは混在物がたくさん試験してありまして、ここに書かれているように陽性のものが1つ出ているのですが、このKという代謝物は*in vitro*の試験、Amesテストで1株だけ確かに用量全てで陽性になっています。そのために*in vivo*の小核試験をされたと思いますが、これが陰性であることと、ほかの菌株では全然陽性になっておりませんので、この部分は一応陽性と書いてありますが、遺伝毒性として特段問題にならないという判断でいいと思います。

もう一つ、次の55ページのABという代謝物が陰性で注がつけてあるのですが、これはその下の脚注でhのところを見ていただいたらよろしいのですが、これも書いてある株それぞれで、1つは高濃度のところ2点、7というのがバックグラウンドですが、16というぎりぎりの値のところ、それから、TA1535もバックグラウンドが6のところは13という、それも1点、1つ上がって次は陽性ではないという判断なので、ここに書かれているように陰性ということで、遺伝毒性なしと判断していいのではないかと考えます。

○松本座長代理

御解説ありがとうございました。

Kの陽性というのも1株だけというコメントがございましたし、Kというものは植物では出ないものだそうです。そういうことも含めて特段遺伝毒性で懸念になるところはないという御説明ありがとうございました。

それでは、その他試験をお願いします。

○濱砂専門官

55ページ12行目からその他試験です。

13行目から肝薬物代謝酵素誘導試験、こちらはラットを用いた試験です。本試験はラットの併合試験の660 mg/kg投与群の雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたことから実施されたものです。

各投与期間で認められた所見につきましては表54、血清中遊離トリヨードサイロニン、総サイロキシン及び甲状腺刺激ホルモン濃度は表55、また、肝臓中薬物代謝酵素のmRNAの解析結果は表56にそれぞれ示されております。

本試験におきまして、60 ppm以上投与群のUGT1A1に統計学的有意な発現増加が認められましたが、いずれの投与群にもUGT1A6に変化は認められず、60 ppm投与群ではUGT

活性上昇も認められないことから、同投与群における毒性学的意義は低いと考えられたという記載になっております。

また、13行目からですが、本試験において7日間及び14日間投与群の660 ppm又は2,000 ppm投与量においてUGT活性上昇、総サイロキシン減少、甲状腺刺激ホルモンの増加、甲状腺重量増加、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたという結果になっております。したがって、甲状腺に対する影響は肝薬物代謝酵素の誘導による二次的な変化であると考えられると記載しております。

また、本試験においては回復期間を設けることによって軽減することが確認されております。

以上です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

先ほど触れませんでしたけれども、48ページの表46にラットの発がん性の試験で、甲状腺ろ胞細胞腺腫とろ胞細胞がんが増加するという所見があったのですが、今、御説明いただきましたように *UTG1A1* の遺伝子発現量の増加とUGT活性の上昇が認められる。つまり肝の薬物代謝酵素の誘導による二次的な変化として甲状腺への影響があらわれたのではないかと。そういう機序試験で先ほどの腫瘍の発生はラット特異的なものであるという説明になるかと思います。

この点、何か御追加等ございますか。よろしいですか。

○吉田委員

1点確認をお願いしたいのですが、今、松本先生が2年間のラットで増えたのは腺腫と腺癌両方が増えたのか、それとも腺腫だけなのか、どちらかというのを先生方にお決めいただいておいたほうがいいのかと思っています。

○松本座長代理

腺腫だけですか。

○佐藤専門委員

腺腫だけです。

○松本座長代理

プラス癌というものを読んでしまったのですが、腺腫についてということでしょうか。

○吉田委員

それは先生方に。

○横山課長補佐

47ページの5行目の本文の記載なのですが、現在、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が有意に増加したと記載しているのですが、これでよろしいということで。

○松本座長代理

よろしいでしょうか。

○吉田委員

もう一つ。表54なのですが、実を言うと肝臓で腫れているのは中心性ではなくて1週間だと周辺性という形になっているということもあるのですが、56ページの16行目のところなのですが、甲状腺に対する影響は肝薬物代謝の誘導とさらっと書いてあるのですが、甲状腺に対する影響というのは何を指しているのか。肝薬物代謝というのは何を指しているのか。もう少しここをせっかく代謝の先生もいらっしゃるし、病理の方もいらっしゃっている。というのは、これはUDPを測っているのですが、一相は全然さわっていただいていなくて、そここのところがわからないのは非常に残念感が満載なのでございますけれども、でもこれが恐らくUDPがグルクロン酸抱合が上がってT₄が下がってTSHが上がって、その慢性刺激によって甲状腺腫瘍が増えたのだらうということをもう少し明確に書いていただいたほうがいいのかなと思ったのです。というのは甲状腺に対する影響って何。腫瘍なの、それとも甲状腺のろ胞上皮の肥大のことを指すのかということがここでは明らかになっていませんし、薬物代謝酵素の誘導って何ということがあるので、ぜひここはもう読んだ方が読んでわかるようにというように私は思うのですが、ぜひ先生方にこここのところを御追記いただきたいと思います。

○松本座長代理

それは宿題。

○細川専門委員

これはUGT1A1が増えて1A6が増えていないということから、1A6はAHRに関係していて、1A1はCARに関係しているので、要するにフェノバルビタールと同様のタイプというのがこれから推測されるのです。ほかにB4ぐらい測ってくれたらもっとわかりやすいのですが、ちょうど1A1と1A6を測っているので、そこが推測されるので、フェノバルビタールとまでは言えないけれども、CARを介している可能性があるぐらいは言ってもいいのかもしれないと思うのです。当然UGT活性が上がっているのでT₄の代謝が促進されて、T₄の減少が起こっている。それに対してTSHが増加するという、いつもよくあるパターンだと思います。

○松本座長代理

事務局に何かあるのですか。今までの。

○細川専門委員

たくさんありますよ。何回か同じような文章を見たことがある。

○横山課長補佐

今いただいた内容をつなぎ合わせて書いてみたものをお送りします。

気になったのが今、吉田委員から測っていない部分もあるので残念感満載とあったのですが、その残念感満載の部分抜きでうまく理論が成立するのかどうかというところだけ、今、細川先生がおっしゃっていただいたことを書く分にはスペキュレーションにな

らないということであれば作文してみますけれども、よろしいでしょうか。

○松本座長代理

ということでもよろしいですね。

○杉原専門委員

今、吉田先生の言われたのは、56ページの16行目の文章の甲状腺に対する影響というものをもう少し詳しく書く。それは毒性の先生方をお願いして、その次の薬物代謝酵素の誘導という箇所、ここで試験しているのはUGTの誘導によってT₄の代謝が高まり、そのせいで甲状腺ホルモンが低下したためにTSHが分泌されて、その刺激によって二次的な変化を受けたというように、もう少し細かく説明したほうがいいという御指摘だったと思います。

○吉田委員

杉原先生がおっしゃるとおりで、甲状腺に対する影響というのは、90日以来の試験でラット、げっ歯類の試験で認められたび慢性のろ胞上皮細胞の肥大及び2年間のラットの発がん性試験で認められたろ胞上皮細胞の腫瘍は、それが甲状腺に対する影響ですね。書いていただいて、それで今、細川先生、杉原先生がおっしゃったようなことと結びつけると、よりクリアかなと思いました。回復性というのは、腫瘍は回復いたしませんので、今、言ったように、酵素誘導は回復するということを記載していただけるとありがたいなと思ったのです。

○松本座長代理

頭は甲状腺ろ胞細胞腺腫に対する影響はとか、そういうことでもよろしいですか。それで酵素誘導の話を書いていただいて、回復性があるということで締める。よろしいですか。

では、今の御指摘いただいた点について、56ページの16行目の部分の追加分をここに挿入することにさせていただきます。よろしいでしょうか。

それでは、ここまで一応全部見てきましたけれども、まず書き方について何か言い残しの部分とか。

○細川専門委員

10ページのところで出ているデータと推定されるものをいろいろ考えた上で、出ているデータのみである程度すっきりさせたほうがいいかなということで、代謝物Cも見つかってはいないのですが、Dとそれ以降がみんなわかっているの、ほかの部分はそのまま残して、④だけ変えて単純にアミノ基の開裂によるFの生成というところにしかないかなと。推定経路はいっぱいできるので、これしかなくて、Rという化合物がそもそも存在するかどうかはわからない。というのは実は申請者の代謝の32ページにRとDは要するに分子内、エステル転移反応を起こす、分子間か分子内かわからないのですが、エステル転移反応を起こすので、両方をまとめて1つの値としたと書いてあるのですが、そうするとやっている最中に自然に変化してくるのを申請者が観察していたかなというところがあるので、そもそもRという代謝物がないかもしれない。RがなくてDから

側鎖が変わるかもしれませんが、Fに行くことだけは確かだろうということで、RもDも文章中には入れない。Dはもう入っているのでRは入れないでいったほうがいいのではないかと考えております。

○松本座長代理

ありがとうございました。

アミノ基の開裂によるFの生成というように書くということです。それでよろしいでしょうか。

そうすると、先ほどの宿題が終わりましたので、ほかに何か御意見ありますか。

○横山課長補佐

もう一個ありまして、38ページの表33のラットの28日でも肝細胞質内の封入体が認められておりまして、先ほど吉田先生から、こちらも何か説明をということであったと思うのです。

報告書の記載によりますと、電子顕微鏡の観察結果なのですが、肝小胞体の同心円状の集積物が認められたという記載がありまして、御確認をいただければと思うのですが、何回も確認いただいている毒A-7というファイルなのですが、予備試験のほうです。90日の試験の毒A-7ラット予備試験と書いてあるファイルです。PDFの245/271ページから次のページに電顕の結果というのがありまして、246/271ページに肝細胞において小胞体の同心円状集積物の蓄積が軽度にも認められたという記載があるので、ここらへんから適切なお言葉をいただければと思うのです。

○佐藤専門委員

それでは注釈に電子顕微鏡学的な観察として、小胞体の同心円状集積物の蓄積としていただければいいと思います。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○佐藤専門委員

川口先生、どうでしょうか。

○川口専門委員

小胞体の同心円状の蓄積ですか。はい。

○佐藤専門委員

小胞体の同心円状集積物の蓄積。

○松本座長代理

よろしいですか。

○川口専門委員

電子顕微鏡検査という冠をつけていいですね。

○松本座長代理

245ページの1番上。

○横山課長補佐

電子顕微鏡による検査により、肝小胞の同心円状集積物の蓄積であることが確認された
でいいですか。それで脚注とさせていただく。それで書いてみます。

○松本座長代理

まとまったということですね。ありがとうございます。

ほかに何かありますか。

○川口専門委員

それと同じようなことで、もう一か所、電顕と書かないといけないところがありますね。
49ページではなかったですか。

○横山課長補佐

探したのですけれども、電顕が。

○川口専門委員

ここは電顕の写真がラットとは異なるということで文言を決めないといけないですか。

○佐藤専門委員

上のほうですよ。電子顕微鏡的な観察から、電子密度が低い顆粒状物の蓄積が認めら
れたということですね。

○横山課長補佐

もう一つ、50ページの表50の中にF1の雄で肝細胞質内封入体とありまして、これは私の
ほうで報告書を見る限りでは電顕の観察をしていないので、こちらはどうしたらいいもの
かと今、困っていたのですけれども、やはり一つ一つ見ないと。

○佐藤専門委員

多分やられていないのだと思います。なので電子顕微鏡的な観察はしていないという脚
注があればいいと思います。性質がそれぞれ違っていたので、どちらなのだろうと疑問に
思われると困るので。

○松本座長代理

ないと言ってしまっているのですか。

○佐藤専門委員

多分やらないですよ。あつたりして。

○松本座長代理

データがないということでよろしいですか。

○横山課長補佐

念のため事務局でもう一度見ておきます。

○松本座長代理

確認をお願いします。

ほかに何かありますか。言い残した点はありませんか。

そうしましたら、資料の確認をみんなしましたので、食品健康影響評価をお願いします。

○濱砂専門官

58ページから食品健康影響評価です。

4行目につきましては、動物体内運命試験の結果のほうの吸収率を記載しております。

8行目からは、排泄に関する記載を行っております。

11～12行目にかけまして心臓となっているのですか、こちらは腎臓の誤りでした。大変申しわけございません。

13行目からは、こちらは植物体内運命試験の結果を記載しております。

16行目から、作物残留試験の結果を記載しております。

21行目からは、各種毒性試験の結果からピカルブトラゾクス投与による影響は主に肝臓、肝細胞肥大等及び甲状腺、こちらろ胞上皮細胞肥大等、ラットに認められたという記載になっております。また、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったという記載になっております。

24行目からは、こちらラットを用いた併合試験において雌雄とも甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が有意に増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考えがたく、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いう記載になっております。

28行目からは、暴露評価対象物質についてです。こちらにつきまして植物体内運命試験の結果、可食部又は家畜用の飼料として利用される部位において、代謝物B、G、M、N及びUが10%TRRを超えて認められ、いずれもラットにおいて検出されませんでした。代謝物Gの急性毒性はLD₅₀で2,000 mg/kg体重超と弱く、遺伝毒性は陰性であり、代謝物M、N及びUは残留量が低かった。また、代謝物Bの毒性はピカルブトラゾクスと同等又は高い残留量が認められていることから、農産物中の暴露評価対象物質をピカルブトラゾクス及び代謝物Bと設定としたという記載にしております。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は、60ページの表57を御覧ください。こちらにつきまして先ほどの議論の中でラットの28日間亜急性毒性試験を評価資料として採用するということでしたので、表57の一番初めのほうに追記をしたいと思っております。

58ページの37行目からですが、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年間慢性毒性/発がん性併合試験の2.34 mg/kg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0.023 mg/kg体重/日を一日摂取許容量と設定した。また、59ページの2行目からですが、ピカルブトラゾクスの単回経口投与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ため、急性参照用量は設定する必要はないと判断したという記載になっております。御確認のほうよろしく申し上げます。

○松本座長代理

ありがとうございました。

今、御説明がありましたように、まず1つは健康影響評価の11行目の一番最後、心臓となっていますけれども、これは腎臓ですという指摘。それから、腫瘍は認められたけれど

も、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムではないので閾値を設定することは可能ということ。それと代謝物Bを暴露評価対象物質に加えるということ。

まずADIですけれども、60ページの表で、これも今、御説明がありましたけれども、ラットの28日試験というものを資料とすることにしましたので、一番上にその結果を入れていただくということ。それで入れてみますと2世代繁殖あたりが割合近いところにありますけれども、一番低いのは2.34 mg/kg体重/日のNOAELであったということ。それと、ARfDですが、該当する所見がなかったということです。設定する必要があると判断したということになりますけれども、健康影響評価で何か御意見ありますでしょうか。よろしいですか。

そうしましたら、特に御意見ないようですし、若干文章の宿題が残っていますけれども、それはまた事務局から直して送っていただいて確認するというところでよろしいですか。

事務局から何かありますか。よろしいですか。

それでは、ありがとうございました。本日の審議を踏まえ、ピカルブトラゾクスの一日許容摂取量（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2.34 mg/kg体重/日を安全係数100で除しまして、ADIを0.023 mg/kg体重/日、また、急性参照用量（ARfD）につきましては、単回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ため、ARfDは設定する必要があるとしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○松本座長代理

ありがとうございます。

今後の進め方について、事務局より御説明をお願いします。

○横山課長補佐

先ほど座長からお話がありましたとおり、評価書（案）を修正いたしまして、もう一度送付させていただきますので、御確認のほどどうぞよろしくお願いいたします。

続きまして日程よろしいでしょうか。次回は3月7日月曜日になります。どうぞよろしくお願いいたします。

幹事会は3月24日木曜日となります。どうぞよろしくお願いいたします。

○松本座長代理

ほかに何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上