

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第60回会合議事録

1. 日時 平成28年12月14日（水） 13:58～16:37

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（2,4-D、ピラジフルミド）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

西川座長、長野座長代理、與語座長代理、石井専門委員、太田専門委員、
加藤専門委員、川口専門委員、久野専門委員、代田専門委員、高橋専門委員、
塚原専門委員、中塚専門委員、増村専門委員

（専門参考人）

玉井専門参考人、山手専門参考人

（食品安全委員会）

山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、橘評価調整官、濱砂課長補佐、横山課長補佐、
小牟田専門職、高嶺専門職、岩船係長、諧係長、小田嶋係員、
海上技術参与、鈴木技術参与

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 2,4-D農薬評価書（案）（非公表）

資料3 ピラジフルミド農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 ピラジフルミド机上配布資料1（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第60回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は評価第三部会の専門委員の先生方13名、専門参考人の先生方2名に御出席いただく予定です。中塚先生は少し遅れていらっしゃると思っております。

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、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

○西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬2,4-D、ピラジフルミドの食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡しましたように、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 2,4-D農薬評価書（案）。こちらは先月この部会で御審議いただいたものですが、本部会で少し確認していただきたい事項がございますので、評価書案を御用意させていただきます。

資料3 ピラジフルミド農薬評価書（案）、

資料4 論点整理ペーパー、

机上配布資料は2点ございまして、1つ目がミエロイド小体に関する確認内容に関連する資料でございます。

机上配布資料2に関しましては、その他の試験に関しまして、表などを追記して記載を修正したものを御用意いたしました。審議の中で御確認をいただければと考えております。

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

○西川座長

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

○横山課長補佐

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

以上です。

○西川座長

御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)

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、農薬2,4-Dの食品健康影響評価について、経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

それでは、資料2をお願いいたします。先ほど説明を申し上げましたが、本剤につきましては、今年の10月と11月に御審議いただいたものでございます。今回はその中でADIの設定根拠の試験でありますとか、設定根拠となる無毒性量につきまして、御確認をいただくために再度御審議をお願いするものでございます。

ページが飛びますが、77ページをお願いいたします。表78の各試験における無毒性量等の表を御覧ください。2,4-DのADIにつきまして、前回御議論をいただいた際に、まず80ページが一番下からございますマウスにつきまして、マウスの無毒性量について御議論をいただきました。その際に、90日間亜急性毒性試験①では、無毒性量はとれておらず、LOAELで5程度の値がとられております。

81ページの90日間の②の試験では、5 mg/kgでは影響が出ておらず、NOAELとして15程度がとれている。さらに発がん性試験①では、雄のほうで無毒性量が0.98となっておりまして、LOAELは14.9、雌の場合はNOAELで14.9がとれている。その下の発がん性試験②の試験ですと、こちらはNOAELとして5.01、さらに82ページの③の発がん性試験でも雄で5.0というNOAELがとれているといったところから、マウスの長期にわたる試験での無毒性量については5近傍であると御議論をいただきました。その後に、ほかの試験等を御覧いただいた上で海外の評価書等も参考にしながら、無毒性量を1とするのがよいのではないかと御議論をいただいたものでございます。

その際に確認がとれていなかったのですけれども、77ページにお戻りください。次にラットを見たときに、77ページが一番上の90日間亜急性毒性試験で雌雄とも1がとれているのですが、下から2つ目の併合試験①で雌雄ともに0.99というNOAELがございました。こちらにつきましては、LOAELが4.95でございまして、さらに併合試験②の試験では雄ですと4.77、雌ですと4.89のNOAELとなっているものでございます。2年間の併合試験①でとれている0.99を無毒性量の設定根拠とするかどうかについて御議論のほうをお願いしたいと思います。

73ページをお願いいたします。事務局からの案としましては、2つ御用意してございます。まず、案2のほうを申し上げます。5～9行目にかけましては、先ほど申し上げまし

たマウスの無毒性量を5 mg/kg体重/日近傍であるという記載になってございまして、その上で案2としましては、残った試験の中で最も低いのがラットを用いた併合試験①の0.99であったことから、それを根拠としている案。

また、11行目からの案1といたしましては、マウスと同様にラットの併合試験①での無毒性量、最小毒性量の値と、さらに併合試験②の試験でも①のLOAEL程度で無毒性量が得られていることから、ラットにおける無毒性量を5近傍と考え、残った試験でさらにイヌですと90日でも1年でもNOAELが1でとれていますので、それを根拠としている案になってございます。

なお、ラットの併合試験で見られました所見につきましては、52ページをお願いいたします。52ページの14行目から併合試験ですけれども、53ページの表55-1を御覧いただきますと、①の試験で認められました所見につきましては、5 mg/kg体重/日以上で腎尿細管褐色色素沈着等がみられてございます。②の試験では表58-1を御覧いただきますと、5 mg/kgでは何も認められず、その上の75 mg/kgで腎近位尿細管変性等の所見がみられてございます。これらの所見も踏まえまして、どのような試験を設定根拠として、無毒性量もどのような値を設定根拠とすればよいか、御議論のほうをお願いしたいと思います。

以上です。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ADIの設定について、最終的な結論を出したいというところです。73ページにありますように、5～9行目のマウスの発がん性試験におけるNOAELの数値そのものは0.98で最も小さくなるのですが、90日の試験等を総合的に勘案すると5 mg/kg体重/日近傍にあるということが判断できます。次にNOAELの小さいのがラットの2年間の併合試験における0.99であるので、まず案2からいきますと、これを根拠としてADIを設定してはどうかということです。

もう一つは案1に戻りますが、ラットにおいてもマウスと同様に総合評価をした上で、その次に小さいイヌの試験における1 mg/kg体重/日を根拠にしてはどうかというところでございます。

まず、案1と案2について、これはどちらかを選択したいと思いますが、これについて御意見をいただきたいと思います。

長野先生、お願いいたします。

○長野座長代理

私は、案1、案2は両方とも可能性はあると思うのですが、案2のほうが素直かなと思いました。というのは、案1のほうはラットの発がん性試験の①と②を比較していて、①では5 mg近くまで毒性所見が出ている。しかしながら、②のほうは5 mg/kgまで出ていないので、その5 mgを毒性がない量に決めたというような論理になってしまうかなと。それでしたら、そこのところはラットの発がん性試験の①と②の比較がまだ完全に議論していないので、ラットと①と②とイヌの試験の3つともあわせた状態で考えた場合には、

今までの食品安全委員会の方式である一番下の用量を使うという0.99という流れが一番素直かなと思いました。

○西川座長

ありがとうございます。

要するにラットの場合はマウスと同様の総合評価は難しいのではないかという御意見だったと思います。77ページの表78を見ますと、ラットの90日試験の①におけるNOAELが1となっていますので、総合評価として必ずしもNOAELが5近傍であるということは、マウスと同じようには言えないと思います。したがって、結論としては案2を採用したいと思いますが、いかがでしょうか。

山手先生、どうぞ。

○山手専門参考人

ラットの試験を並べてみますと、やはり案2のほうが妥当性が高いなという気がいたします。5近傍と言っても併合試験①では4.95でLOAELになっていますので、それを含めて、イヌの1年間の①が安全性はどうかと言うと、確かにNOAELになっていますけれども、若干不安が残る。僅かな違いですけれども、ラットという動物で見れば、案2の0.99をとるのが妥当ではないかなという気がいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

ほかはよろしいでしょうか。ないようですので、結論として、案2を採用したいと思います。

それでは、本日の審議を踏まえまして、2,4-Dの一日摂取許容量(ADI)につきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性試験①の無毒性量である0.99 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.0099 mg/kg体重/日とし、急性参照用量(ARfD)については既に結論が出ておりますけれども、前回の結論と同様に、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である15 mg/kg体重を根拠として安全係数100で除した0.15 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局よりお願いいたします。

○濱砂課長補佐

評価書案を整えまして、農薬専門調査会幹事会に報告いたします。ありがとうございました。

○西川座長

よろしく願いいたします。

それでは、次に農薬ピラジフルミドの食品健康影響評価について、経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、資料3をお願いします。農薬ピラジフルミドでございます。

3 ページ、審議の経緯でございます。本年10月11日に厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価についての要請がございました。今回は初回の御審議をいただくものでございます。

6 ページの28行目、6. 構造式に構造式を示してございます。

7 ページ、この剤でございますが、ピラジンビフェニル型カルボキサミド系殺菌剤でございます。病原糸状菌のミトコンドリア電子伝達系複合体Ⅱ活性を阻害することにより、胞子発芽、菌糸伸長及び胞子形成を抑制して殺菌効果を示すものと考えられております。

今回、あずき、はくさい等につきまして、農薬取締法に基づく農薬登録申請がなされております。

8 ページ、Ⅱ. 安全性に係る試験の概要、11行目から、1. 動物体内運命試験でございます。

12行目から(1) ラットの試験でございます。14行目からのa. 血中濃度推移でございますが、結果といたしましては、いずれの投与群におきましても、血漿より血液中で $T_{1/2}$ の延長が認められております。また、ジフルオロフェニル環の ^{14}C ピラジフルミド投与群で、雄より雌で T_{max} の延長及びAUCの増加が認められたということでございます。

9 ページの4行目からb. 吸収率でございます。5行目に篠原先生から御修文をいただいております。「低用量」とより正確な記載をしていただいております。ありがとうございます。吸収率でございますが、少なくとも90.6%と算出されたということでございます。

9 ページの10行目から②分布でございます。いずれの投与群におきましても、白色脂肪、消化管、肝臓及び副腎で放射能濃度が高いということでございました。各臓器及び組織からの消失は速やかでありました。

10ページの4行目のボックスでございますが、玉井先生より、投与168時間後の記載内容について、低い濃度であっても血漿中濃度を加えたほうが良いと思います。組織蓄積性の判断の一つとして、血漿中濃度との比較（比：どれだけ組織中濃度に移行しているか）で考えますとお言葉をいただいております。表2に血漿中濃度を先生のコメントに基づきまして加えさせていただいておりますが、血漿ともともと書いておりました臓器の濃度の間に幾つか臓器がございましたので、それらについてもあわせて記載をいたしました。

10ページの6行目から、③代謝でございます。

11ページの4行目から、主な代謝物でございます。尿中で代謝物B及びBのグルクロン酸抱合体、糞中でB及びC、胆汁中でBのグルクロン酸抱合体及びCのグルクロン酸抱合体、血漿でB及びK、肝臓でB及びFが認められております。

12ページの7行目から、ラットにおける代謝のまとめでございます。こちらの記載につきまして、玉井先生から、まず①といたしまして、7～8行目にかけまして、アニリン環3位は代謝物C、アニリン環4位は代謝物Bなので、BとCの順序を入れ替えるとコメントをいただいております。8行目はそのように修文をさせていただきます。

②といたしまして、網かけ部分が11行目にございますが、『ピラジン環の開裂に次ぐ無機化』とありますが、それは具体的な情報がありましたか。『ピラジン環の開裂など多様な代謝を受けるものと考えられた』程度でいいように思います」とコメントをいただいております。

お手元にお配りしております概要及び考察の5-42ページをご覧くださいなのですが、こちらにラットにおける推定代謝経路の記載がございます。一番下にCO₂になるという記載がございましたので、評価書案といたしましては、この反応を無機化と記載していたものですが、玉井先生の御指摘どおりに修文いたしました。

また、加藤先生からもコメントをいただいております。13ページをお願いいたします。先ほどのアニリン環の水酸化のところでございますが、『アニリン環の水酸化による代謝物B、C、Eの生成』で良いと思います。FやJと同様、位置を特定するのであれば、玉井先生のご指摘どおり、『アニリン環の4位又は3位の水酸化による代謝物B又はCの生成と、さらなる3位又は4位の水酸化による代謝物Eの生成』と書くほうが良いのではないでしようか。

②といたしまして、先ほどの無機化の部分でございますが、こちらにつきましても、「有機物が無機化になる反応を指しております。この場合、ピラジン環が開裂して代謝物Kが生成される際に、そのピラジン環の窒素を含む部位がどうなったか分かりません。アンモニアや窒素酸化物にまで分解されていれば無機化だと思いますが、頂いた情報だけでは不明です。従って、玉井先生がご修正された文章のほうが良いかと思います。」と御意見をいただいております。

13ページの3行目からa.尿、糞及び呼気中排泄でございます。7行目でございますが、いずれの投与群におきましても、主に糞中への排泄が認められております。7行目の網かけ部分でございますが、こちらは同じ数字を表4にも網かけで修正をいただいております。加藤先生からの御指摘でございますが、「こちらの数字は96.7でしょうか。概要のほうの値では確かに96.6ですが、表4の値からすると96.65になりまして、四捨五入をして96.7です。」ということで、このような場合は評価書中の値を記載しておりますので、加藤先生の御意見どおり修正いたしました。どうもありがとうございました。

14ページの2行目から、b.胆汁中排泄でございます。投与後72時間でございますが、83.2% TAR～85.3% TARが胆汁中へ排泄されております。ピラジフルミドは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ことでございます。

14ページの15行目から、(2)肝ミクロソームによる代謝(*in vitro*)の試験が行われております。こちらはラット、マウス、ウサギ、イヌ、ヤギ、ヒトと6種類の動物で行われ

た試験でございます。表が切れていて申しわけございませんが、表は15ページにかけて記載されております。ヒトを含めましたいずれの動物種の肝ミクロソームにおきましても、ピラジフルミドの代謝物に質的な差は認められておりません。ラットにおける代謝と同様の経路で代謝されると考えられたとなっております。

動物体内運命試験は以上でございます。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

最初が9ページの5行目に本日御欠席の篠原先生から低用量を追記するというコメントが出ておりまして、そのようになっているかと思えます。

その下の表2については、10ページの4行目からのボックスに玉井先生から低い濃度であっても血漿中濃度を加えたほうがよいというコメントをいただきまして、血漿を含めて低い用量の濃度であっても、臓器の濃度も追記しているというところでございますね。玉井先生の御指摘どおりに直っているかと思えますけれども、玉井先生、よろしいですか。

○玉井専門参考人

これで結構です。

○西川座長

ありがとうございます

12ページの7～8行目にアニリン環3位又は4位の水酸化、それに対応する代謝物がB又はCではなくて、C又はBであるということで、玉井先生から御指摘をいただいております。この点については13ページの一番上にありますように、代謝物の順番はそのままにして、アニリン環の3位と4位を入れかえてもよいのではないかという加藤先生の御意見が出ておりますが、これは特に決まったルールとはないと思うのですが、とりあえずお二人の御意見を伺いたいと思います。玉井先生はいかがでしょう。

○玉井専門参考人

どこまで正確に書くかということだと思うのですが、結局どちらでもいいと思います。

○西川座長

どちらでもいいと思いますけれども、これは他の評価書との整合性を考えると、どのような書きぶりがよろしいのでしょうか。これは事務局にお任せしてもいいと思うのですが。

○横山課長補佐

特に優劣がないときはA、B、C順なのですから、どこの部位にどれが対応するかということでしたら、玉井先生の御指摘どおり修正させていただきたいと思っておりました。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

○玉井専門参考人

わかりました。それで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

12ページの11行目、当初の文章は、「ピラジン環の開裂に次ぐ無機化」と記載されていたのですが、どうも情報が正確ではないということなので、開裂と多様な代謝を受けるものという修正案を玉井先生からいただいております。加藤先生もそれでよいという御意見ですので、そのように修正させていただきたいと思います。ありがとうございました。

13ページの7行目、これは数字の四捨五入の仕方だと思うのですが、14ページの冒頭に実際の数値は96.65ということで、これは加藤先生のコメントですけれども、これを四捨五入すると96.7になるということですので、13ページの7行目はそのように修正したいと思います。加藤先生、ありがとうございました。

以上ですね。それでは、次に植物体内運命試験から一般薬理試験の前までお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、15ページの7行目から、2. 植物体内運命試験でございます。

(1) 水稻でございますが、9行目に與語先生から御修文をいただいております。「ポットで土耕」というところと、16ページの14行目の下にボックスがございますが、①で「播種から約16週間（出穂期）とある。出穂から乳熟までさらに時間がかかる。」ということで、15ページの9行目の網かけの部分は「出穂期（播種約16週間後）～乳熟期」と御修正をいただいております。また、10行目、14行目に與語先生から御修文をいただいております。

この水稻の試験でございますが、いずれの試料におきましても残留放射能の主な成分は未変化のピラジフルミドであり、代謝物Bのグルコース抱合体が稲わら中に最大11.7%TRR認められております。この表7でございますが、網かけ部分でございます。こちらは定量限界値の値を積算した数値を、事務局案としておりましたが、與語先生の御指摘で積算しないほうがよいと判断しますということで、こちらの網かけの部分は先生に御修正をいただきまして、残りの部分を事務局で修正しております。

脚注に、「定量限界未満の値が含まれる場合には、定量限界値が測定されたとして各残留放射能値を算出した」と書いておりますが、與語先生の御修正で、これは含まないこととさせていただきたいので、こちらの文章を削除させていただきたいと思います。

17ページ、(2) レタスの試験でございます。10行目の真ん中の波線部分で網かけがかかっていない「の表面洗浄液」という部分でございますが、こちらは吉田先生から、次のミニトマトの試験と同じことなので、書き方も同じにしたほうがよいと御意見をいただきまして、そのとおりに修正をいたしました。

この網かけの部分、9～11行目にかけてでございますが、このレタスの外葉は結球の外側に広がっている葉のことでございます。結球部分は中に幾重もの葉がありますので、

重さ当たりの残留放射能が低くなるということで、10～11行目の記載を削除してはいかがでしょうかという與語先生からの御意見です。

もしもこの記載を残すのであれば、次のような表現がよいでしょうということで、18ページの4行目の下のボックスの①のかぎ括弧でございますが、「残留放射能の大部分は結球及び概要の表面洗浄液で認められ、処理後日数が経過しても、その割合が減少しなかったことから、処理されたピラジフルミドの植物体内への浸透移行性は低いと考えられた」ということで、10～11行目を削除するか、こちらのかぎ括弧の文章に置きかえるかということについて御検討をお願いいたします。

17ページの14～15行目の二重下線部でございますが、浸透移行性又は土壌からの吸収、外葉に処理されたものが移行等、記述された内容が要因とは必ずしも言えませんということで削除いただいております。

17ページの表8でございますが、網かけ部につきましては、先ほどの水稻と同様、定量限界未満の数値については入れないという方向で與語先生に御修正をいただいております。

18ページの6行目から(3)ミニトマトの試験でございます。14～15行目にかけまして、與語先生に御修文をいただいております。残留放射能の主な成分は果実、葉ともに未変化のピラジフルミドでありまして、ほかに代謝物Bとそのグルコース抱合体が認められております。

先ほどのレタスの試験ですけれども、レタスにつきましては残留放射能の主な成分は未変化のピラジフルミドでございました。申しわけございません。大変失礼いたしました。

19ページに表9といたしまして、ミニトマト中の残留放射能の分布と代謝物が記載されておりますが、こちらの網かけ部分につきましても、先ほどの水稻、トマトと同じように與語先生に御修正をいただいたものでございます。それに合わせまして、脚注のほうも削除させていただいております。

19ページの9行目から植物体内運命試験のまとめでございます。ピラジフルミドは植物体内におきまして、そのほとんどが未変化体のまま植物体に残存するが、一部はアニリン環4位の水酸化による代謝物B及びそのグルコース抱合体を生成すると考えられたということでございます。

20ページの4行目から3. 土壌中運命試験でございます。

5行目からは(1)好氣的土壌中運命試験でございます。この試験の結果でございますが、処理185日後におきまして、90% TAR以上が未変化のピラジフルミドでありまして、分解物として、F、G及びHが検出されております。

22行目から(2)土壌吸脱着試験でございます。結果につきましては、表11に示されているとおりでございます。

21ページの4行目から4. 水中運命試験、5行目から(1)加水分解試験でございます。ピラジフルミドの分解はほとんど認められておらず、推定半減期は算出されなかったとなっております。

14行目から（2）水中光分解試験（緩衝液）でございます。17行目に網かけをしております、「290 nm以下をフィルターでカット」という部分でございます。28行目の下のボックスで、與語先生から、「英文の報告書にはこのように書かれていましたが、抄録（300～400 nm）と条件が違います。この場合、原本の情報を採用することでよいでしょうか。」とコメントをいただいております。概要及び考察につきましては、記載内容について農水省のチェックを受けておりませんので、申請者に任せた内容となっております。この評価書案を作成する際には報告書の記載を優先しております、報告書の記載とさせていただきます。

結果でございますが、光照射区ではピラジフルミドは緩やかに分解しております、分解物としてI又はCO₂が認められております。暗所対照区ではピラジフルミドの分解は認められておりません。

21ページの30行目から（3）水中光分解試験（自然水）でございます。22ページの2行目の網かけの部分は、先ほどの緩衝液の試験と同様に與語先生から御質問をいただいております。

結果でございますが、光照射区ではピラジフルミドは緩やかに分解して、分解物としてIとCO₂が認められております。暗所対照区ではピラジフルミドの分解は認められなかったということでございます。

22ページの15行目から5．土壌残留試験でございます。結果は表12に示されているとおりで、推定半減期は46～81日となっております。

22ページの25行目から6．作物残留試験、26行目から（1）作物残留試験でございますが、ピラジフルミドと代謝物B、こちらはグルコース抱合体を含むものでございますが、これら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ます。結果でございますが、ピラジフルミドの最大残留値は最終散布1日後に収穫しましたリーフレタスの茎葉で14.2 mg/kg、グルコース抱合体を含みます代謝物Bの最大残留値につきましては、最終散布7日後に収穫しましたはくさい（茎葉）の0.10 mg/kgでございました。

23ページの5行目から（2）推定摂取量でございます。作物残留試験の分析値を用いまして、ピラジフルミドの暴露評価対象物質とした場合の推定摂取量を計算いたしまして、表13にお示ししてございます。

植物、環境、作物残留試験まで以上でございます。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、15ページからです。9～14行目にかけて、與語先生からのコメントを受けて修正がなされております。その内容については16ページの下ボックスに記載のあるとおりで、事務局から説明していただいたとおりなのですが、與語先生、何か追加はありますか。

○與語座長代理

特に追加のコメントはございません。

○西川座長

ありがとうございます。

16ページの表7に数値の修正がなされています。これも與語先生の御指摘を受けて、定量限界未満の値を積算しない数値として記載し、したがって、脚注からその旨を削除することです。

17ページはレタスの試験で、まず9～11行目の網かけの部分について、與語先生からは後半部分の一部削除の御提案が出ております。あるいはこれを残すのであれば、別の記載にしたほうがよいということです。これについて、與語先生から追加説明をお願いします。

○與語座長代理

これに對しましては、四角の中に書いてあるとおりなのですが、イメージを描いてもらった方がいいのですが、外葉は本当に手のひらが開いたような形で上を向いています。1枚の葉っぱにぼんと農薬がかかるのです。それに対して結球というのは丸い玉の上の表面だけにかかるということで、そこでの濃度差はかなり大きなものになっていて、そこがそのまま表れているのが現実です。

それに対して経時的に変化を見ていくと、ずっとそれが表面洗浄に残っていて、抽出画分に行かないということから言ったら、確かに浸透移行性は低いかもしれませんが、今回この作物残留というところで考えたら、そこまで書かなくても、シンプルに書いたほうがいいというのが私の考えているところです。

○西川座長

ありがとうございます。

この部分で、本日御欠席の吉田専門委員から波線の部分を加えてはどうかという御提案が出ておりますが、與語先生、これについてはいかがですか。

○與語座長代理

それはそのまま残しておいていいかなとは思いますが。

○西川座長

そうしますと、ここに記載のある修正案でよろしいということでしょうか。

○與語座長代理

そのとおりです。

○西川座長

ありがとうございます。

17ページの14～15行目の二重下線部ですが、これについては與語先生と吉田先生から削除の御提案が出ておまして、追加説明をいただけますか。

○與語座長代理

これも葉っぱの構造から考えるといろいろなことが考えられて、申請者のほうは自分たちの経験から考えて書いてはいるのですが、かなり推定に基づくものが多いので、あえて

ここで書く必要はないのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、この二重下線の部分は削除ということにしたいと思います。

表8についても先ほどと同様に定量限界未満の値を含めない値に直して、脚注は削除したいと思います。

18ページの14～15行目に與語先生から、これはむしろ加筆の御提案があります。これは説明をお願いしますか。

○與語座長代理

これも次のページの表面洗浄と抽出部分との関係を見ると、ずっと抽出画分のほうまであまり行っていないのが見えてくるので、そこをきっちり書いておいてはどうかということで、ここで追記しました。

○西川座長

より正確な記載にしたということですね。ありがとうございます。

19ページの表についても、先ほどと同様の取扱いをするということになります。

あとは環境のほうですが、21ページの17行目に網かけ部分があって、28行目からのボックスに、これについては原本の情報とは違っているのですがというコメントが出ていました。事務局の説明では、原則は報告書に基づいて記載しているということですので、與語先生、よろしいですか。

○與語座長代理

これで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

同様のところが22ページの2行目にもありますけれども、これも同様のことになるかと思っています。

それでは、次に一般薬理試験から亜急性毒性試験を含めて説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、23ページの15行目から7. 一般薬理試験でございます。

結果は表14にお示ししてございますが、中枢神経系、呼吸器系、循環器系、消化器系、いずれの試験におきましても最大無作用量が2,000 mg/kg体重でございまして、投与による影響は認められてございません。

23ページの24行目から8. 急性毒性試験でございます。結果は次のページの表15にお示ししてございますが、こちらにつきましてもLD₅₀は経口、経皮で2,000 mg/kg体重を超えておりまして、吸入におきましてもLC₅₀が2.1 mg/Lを超えております。いずれにおきましても症状及び死亡例は認められておりません。

9行目から9. 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。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、皮膚感作性試験におきましても結果は陰性でございました。

一般薬理試験、急性毒性試験、刺激性、感作性については以上でございます。よろしく願いいたします。

○西川座長

コメントはいただいていないので、亜急性毒性試験も説明してください。

○高嶺専門職

それでは、24ページの17行目から90日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。

26ページの6行目の下に山手先生から、表17の網かけ部分の肝細胞ミエロイド像という所見につきまして、この組織像と病的意義が不明です。リン脂質を含んだミエロイド小体のようなものでしょうかとコメントをいただいております。長野先生からも同じ所見につきまして、報告書の考察に使用している参考文献の該当箇所のコピーを申請者から入手していただくと助かりますとコメントをいただいております。

こちらにつきましては、机上配布資料1をご覧くださいませでしょうか。一番上のページに回答が来ております。まず、肝細胞ミエロイド像という所見の組織像につきましては、肝酵素誘導の回復時に認められる組織像でございまして、自食作用胞が増加した滑面小胞体を取り込み、ライソゾームが消化する回復過程を示す。この組織像は、ピラジフルミドの5,000 ppm投与により惹起された肝細胞肥大が、投与量低減、こちらは一般状態が著しく悪化したため、投与の9週から2,000 ppmに投与量が変更されております。こちらの投与量低減による回復過程を示すと考えられるという回答が来ております。

この肝細胞ミエロイド像の毒性学的意義でございますが、ミエロイド像は光学顕微鏡下では小さく密な粒子として見え、電子顕微鏡では平滑な電子密度の高い網状の膜構造物を入れた水解小体で、一般的にリン脂質症の肝臓や肺で観察されて、肝酵素誘導の回復過程において、肝臓に観察されることが知られているということでございます。

一番下のまとめでございますが、申請者の考察といたしまして、ピラジフルミド投与によります肝細胞のミエロイド像につきましては、肝酵素誘導の回復を反映した変化でありまして、毒性学的意義に乏しい変化と考えるという回答となっております。

長野先生のコメントの参考文献でございますが、後ろにカラーでとじております。1というものが2011年版で第4版でございます。2というものが同じ本ですけれども、2007年版の第3版で、1つ前の版になっております。あと2つ、3と4の資料をつけておりますが、こちらは回答を作成する際に使用した文献ということでございます。

評価書の26ページにお戻りいただきまして、6行目のボックスでございます。線を引いた下のボックスで、西川先生から表17の褐色色素につきまして、特殊染色で確認済みなので、リポフスチン沈着だけで良い気もしますという御意見をいただいております。表17の中で褐色色素という記載を削除いたしました。以降、特殊染色で確認した褐色色素につきましては、同様に修正いたしました。

高橋先生から、5,000又は2,000 ppm投与群の雄で認められていますHt、TGの減少でございますが、こちらは記載する必要はございませんかとコメントをいただいております。これらの所見につきましては、500 ppm以上投与群から認められておりまして、500 ppm以上投与群の欄のほうに記載をしてございます。御確認をいただけたらと思います。

こちらの試験でございますが、25ページの3行目から結果でございます。本試験におきまして、500 ppm以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも100 ppmであると考えられたとしております。

26ページの8行目から（2）90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。

27ページの13行目の下のボックスでございます。川口先生から、1,000 ppm雌のALP上昇は、検体の影響と思いますが、概要5-86頁では否定していますとコメントをいただいております。【事務局より】ですが、10,000 ppm投与群の雌では投与5、9、13週で統計学的有意差が認められていますが、こちらは検体投与による影響としていまして、1,000 ppm投与群でございますが、データをご覧ください。今、左上のほうにタブが1つ出ていると思いますけれども、そちらのタブを押していただきますと、雌のALPについて、ご覧いただけます。

○横山課長補佐

画面の左上のほうにタブが出てくるので、そこを押していただくと切り替わると思います。

○高嶺専門職

今、雌のデータをご覧ください。1,000 ppm投与群の雌では1例のみ増加が認められておりまして、平均では投与2、5、9と13週のいずれでも有意差がなく、背景データの範囲でもあったということで、事務局案といたしましては、検体投与による影響としないという案といたしました。こちらの扱いについて御検討をお願いいたします。

結果でございます。2行目からですが、10,000又は5,000 ppm投与群の雄及び10,000 ppm投与群の雌で肝細胞単細胞壊死等が認められたので、無毒性量は雌雄とも1,000 ppmであると考えられたとなっております。

亜急性毒性試験までは以上でございます。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

一般薬理試験と急性毒性試験では非常に毒性が弱いということが明らかです。亜急性毒性試験のラットについて、まとめの表が25ページの表17にあります。ここに幾つかのコメントが出ております。

まず、26ページの6行目からのボックスに山手先生と長野先生から、肝細胞ミエロイド像について確認のコメントが出ておりまして、先ほどの机上配布資料1に申請者からの回答が出ております。これを御確認していただいた上で、このままこの所見を残すか、あるいは申請者の結論としても毒性学的意義に乏しい変化であると結論しているのですが、そ

うすると削除という選択肢もあるかと思いますが、これについて、まず山手先生から御意見をお願いいたします。

○山手専門参考人

わかりました。病理組織学的にミエロイド像と言え、申請者も書いていますけれども、リン脂質を含んだライソゾーム、今で言えば、オートファジー、オートファゴソームみたいなものだと思います。そうするとリン脂質症を誘発するような薬剤かなと疑わざるを得ないので質問したということです。確かに記載されている申請者からの回答と文献等を勘案しますと、記載されているような解釈でいいのかなと。投与量を下げたことによる自己消化体、そういうものが細胞内小器官を含んで、HE染色のレベルでミエロイドに見えたという理解でいいのかなと思います。そういう意味では、この回答は一応受け入れるということで進めていただいていいと思います。

所見ですけれども、出現した所見ですので残しておいたほうがいいと思います。ただ、これがオープンになったときに違和感を覚える組織所見だなという印象はあります。ただ、今回こうやって議事録に残していただければ、議論していただいたということになれば、残しておいてもいいのかなと思います。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、長野先生、お願いいたします。

○長野座長代理

私はミエロイドと書いてあったので、骨髓かどうか、よくわからない言葉であるということで質問をしました。文献を送ってもらいまして、見ると、文献1の2枚目の右下に書いてある“myelin figures”という用語があって、これのことだなということで、今、山手先生がおっしゃったようにミエリン構造であるということがわかったので、日本語にするのでしたら、「肝細胞のミエリン様像」というようなことかなと思いました。多分これは顕微鏡を見た方は電子顕微鏡で見ていないので、ミエリン像とは書きづらいので、ミエリン様ということに対してミエロイドと使ったように思いました。

これを表に入れるかどうかについては、考察の中にも肝細胞の肥大に付属した所見として見られるということが書いてありまして、特に2例ということからして、わざわざ書かなくてもいいように私は思いました。

○西川座長

認められた例数が2例ということもあって、あえて記載しなくてもよいのではないかと御意見かと思いますが、ただいまの点について、ほかの専門委員の方、御意見を申し上げます。高橋先生はいかがですか。この表を所見に残すかどうかについて。

○高橋専門委員

今の意見を伺いまして、残さなくてもいいのではないのでしょうか。

○西川座長

削除してもよいということですか。

○高橋専門委員

はい。

○山手専門参考人

すみません。私が残すと言ったもので、議論が深まりそうなので、とってもいいと思います。言われたように、ミエロイドという言葉が残ると確かにこの表を見たときに違和感がありますし、今、言われたような肝細胞腫大に伴う回復の像だとするならば、例数も少ないことですので、削除してもいいと私も同意します。

○西川座長

ありがとうございます。

2例だけということもあって、残すとすれば、用語を正確に記載しないといけないということですので、ミエロイドと言うと骨髄をイメージする人もいるかと思いますので、例数が少ないという点から、この所見について当然有意差はないわけですので、削除ということにしたいと思いますが、よろしいですね。ありがとうございます。

26ページの6行目からのボックスで、これは私からですけれども、色素について特殊染色で確認済みであるものについてはそのまま記載したらどうかという意見を出したのですが、よろしいですか。ありがとうございます。これについては、以下の表についても同様にしたいと思います。

27ページ、これはイヌの90日試験について、13行目からのボックスに川口先生から、雌における1,000 ppm群のALP上昇は検体投与の影響と思われるので議論してほしいということだったのですが、事務局から先ほど表について説明をしていただきました。これについて、まず川口先生、追加説明をお願いします。

○川口専門委員

データを見間違えていたようで、雌は10,000 ppmからで、事務局の説明のとおりで問題ないと思います。すみませんでした。

○西川座長

特に議論の必要はないということですね。ありがとうございます。

それでは、続きまして、慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、27ページの16行目から（1）1年間慢性毒性試験（イヌ）でございます。

29ページを先に御説明させていただきます。前のページの表をご覧いただきながら御検討をお願いしたいのですが、5,000又は2,000 ppm投与群の雌雄で認められた自発運動低下につきまして、投与1週には雌の1例にしか認められなかったことから、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたということについて御検討をお願いしておりました。

山手先生、久野先生、長野先生、高橋先生から御同意をいただいております。川口先生からは、CD-R (T-33024)を確認しましたが、生データがよくわかりませんでした。投与1週前のデータが不明なので、ARfDとはしませんでしたとコメントをいただいております。こちらにつきましても、データをご覧いただきたいと思います。

こちら先ほどと同様、左上にタブが1つ出てきていると思いますが、そちらを押していただけますでしょうか。

申しわけございません。もう一度、通知をさせていただきます。もう一度、左上を押していただけますでしょうか。104ページと出ているものでございます。

○濱砂課長補佐

Table 6-7です。

○高嶺専門職

こちらの表でございますが、BTと書かれているのが投与前の結果となっております。5,000又は2,000の投与群で、これらの投与前には4例ともスコアはゼロ、こちらはノーマルでございますが、投与1週には雌1でスコア1となっております。こちらの表を御確認いただければと思います。よろしくお願いいたします。

川口先生から、28ページの表21で「線維化」という字が間違っているということで御指摘をいただきました。長野先生からも同じところを御指摘いただいております。ありがとうございました。

長野先生からは28ページの表21につきまして、雄の所見でございますが、「卵円形細胞過形成」という所見が2つ書いてあるということで、1つ削除と御指摘をいただきまして、そのように削除いたしました。

西川先生から、表21の雌で認められております網かけのところでございます。一番下のほうにございますが、毛細胆管内の褐色色素、こちらの「褐色色素」を先ほどと同様に削除しております。

こちらの胆汁でございますが、管腔内ですので、貯留（すなわち胆汁栓）の方が適切ではと御意見をいただいております。29ページの2行目、表の脚注に当たるところでございますが、bです。筋線維との鑑別がポイントなので、ここでは膠原線維とすべきではと御意見をいただきまして、そのように訂正をいたしました。

30ページの2行目から（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。こちらの試験が事務局案のADIの設定根拠の試験となっております。

申しわけございません。1つ前にお戻りいただきまして、イヌの1年間慢性毒性試験でございますが、結果を御説明するのを失念しておりました。28ページの7行目から本試験の結果でございます。5,000又は2,000 ppm投与群の雌雄で肝細胞単細胞壊死等が認められたので、無毒性量は雌雄とも1,000 ppmであると考えられたとなっております。大変失礼いたしました。

改めまして、30ページをお願いいたします。（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラ

ット)でございます。先に結果を申し上げますと、腫瘍性病変といたしまして、1,000 ppm投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及びろ胞細胞癌、同投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度がそれぞれ増加しております。本試験におきましては、100 ppm以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化等が、雌におきましては腎皮質尿細管上皮細胞色素沈着、肝細胞色素沈着等が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも50 ppmであると考えられたとなっております。

31ページの13行目の下に長野先生からコメントをいただいております。表が23-1と23-2と2つございます。

①、表23-1でございますが、31ページの上のほうに記載がございます。「300 ppm以上投与群の雌の欄に『甲状腺比重量増加』を追記と思います。」ということで、御追記いただいております。

②といたしまして、表23-2は31ページの7行目からの表でございます。「300 ppm投与群の雄の肝細胞色素沈着と甲状腺ろ胞上皮細胞肥大は『300 ppm投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。』と脚注に記載と思います。」ということで、これらについて脚注に記載とさせていただきます。

ボックス内の③といたしまして、同じく表23-2につきまして、雌の肝細胞単細胞壊死と肝細胞色素沈着につきましても同様に脚注に記載する必要があるとコメントをいただいております。

32ページに行きまして、④、同じく表23-2でございますが、こちらも300 ppm以上投与群の雌に表23-1と同様、「甲状腺比重量増加」を追記と思いますとコメントをいただいております。

32ページの14行目から(3)78週間発がん性試験(マウス)でございます。

32ページの23行目から、8,000 ppm投与群の雄で細気管支肺胞腺腫及び細気管支肺胞腺癌の合計、こちらは西川先生に御修文をいただいております。合計発生頻度が増加しておりますが、その発生頻度は背景データの範囲内でありまして、細気管支肺胞腺癌及び前癌病変とされます肺胞上皮過形成の発生頻度の増加が認められなかったということから、検体投与による影響とは考えられなかったとしております。

本試験でございますが、2,000 ppm以上投与群の雌雄で慢性肝細胞肥大、こちらの記載でございますが、34ページのボックスの真ん中に長野先生から①といたしまして、本文の網かけ部ですが、表34に合わせて「慢性肝細胞肥大及び脂肪化等」としたほうが良いと思いますと御意見をいただきまして、そのように修文をさせていただきます。慢性肝細胞肥大及び肝細胞脂肪化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも200 ppmであると考えられたとしております。発がん性は認められておりません。

33ページの22行目の下のボックスから【事務局より】といたしまして、表28の記載でございますが、最初、先生方に評価書案をお送りしたときには、雄の200 ppm、2,000 ppm投与群と雌の全群につきまして、細気管支肺胞腺腫、細気管支肺胞腺癌のところを空欄と

させていただいております、雄の200 ppmと2,000 ppm投与群につきましては、事務局で計算した値を入れていたのですけれども、これらを申請者に確認いたしました、雄の200 ppmと2,000 ppm投与群、雌の全群につきましては、数値を入れた形といたしました。

それに伴いまして、雌の背景データにつきましては、脚注に追記をいたしました。長野先生から、もともと記載をしてありました背景データにつきましては、雄のものでありますので、雄と追記したほうがよいという御意見をいただきまして、御意見どおり追記をいたしました。

慢性毒性試験、発がん性試験については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

27ページのイヌの慢性毒性試験からです。28ページに表21としてまとめられていますが、それについて幾つかのコメントをいただいております。

29ページの6行目からのボックスに【事務局より】ということで、5,000/2,000 ppm投与群の雌雄で認められた自発運動低下をARfDのエンドポイントとしないことについて、5名の専門委員から、それでよいという御意見が出ております。川口先生については生データがよくわからないということだったのですが、先ほど事務局から説明していただいて、御納得いただけましたでしょうか。

○川口専門委員

確認しました。ありがとうございました。

○西川座長

次は細かい指摘が幾つかあって、29ページの下の方のボックスについて、字の間違ひではないのですが、より適切な字への訂正で「線維化」という新しい漢字を使うことが最近は普通ですので、そのように直したということです。これについては長野先生、川口先生から御意見をいただいております。

もう一つは、卵円形細胞過形成が重複していたので、一方を削除したということです。これは長野先生の御指摘です。

あとは毛細胆管内の褐色色素沈着と当初はあったのですが、普通、管腔内の場合は貯留という用語のほうが適切かと思ってコメントをしたのですが、これについてはいかがですか。山手先生、どうですか。

○山手専門参考人

指摘されているポイントはこれが適切だと思いますけれども、胆汁栓、胆栓になると思います。

○西川座長

ありがとうございます。

もう一つ、脚注のところで、Masson's trichrome染色によって線維が何であることを確認したということですが、この染色というのは要するに筋線維か膠原線維かを鑑別する染色

ですので、単に線維であることを確認したということでは少し不十分かと思い、膠原線維の「膠原」を追加しましたが、長野先生はいかがですか。

○長野座長代理

賛成です。

○西川座長

では、脚注を膠原線維に直したいと思います。

30ページ以降のラットの併合試験について、31ページの13行目からのボックスに長野先生から幾つかコメントをいただいております。表23-1と23-2と2つあるのですが、その両方に雌の300 ppm以上投与群に「甲状腺比重量増加」を追記する。これは組織変化、甲状腺のろ胞上皮の肥大を伴っているので、関連する有意な所見として追記するという御意見かと思います。長野先生、何か追加はございますか。

○長野座長代理

全くそうです。

○西川座長

表23-2における300 ppm以上投与群の雄における肝細胞色素沈着と甲状腺ろ胞上皮細胞肥大は統計学的有意差がないので、その旨を脚注に記載するということですね。同様に300 ppm以上の雌における肝細胞単細胞壊死と肝細胞色素沈着も統計学的有意差がないので、その旨を雄雌とも同じ脚注として追記するということです。ありがとうございました。

32ページ以降のマウスの発がん性試験について、32ページの23行目に、この試験では細気管支肺胞腺腫と細気管支肺胞腺癌の合計の頻度が有意に増加しているのですが、したがって、その合計の発生頻度が増加したということをはっきりすべきと思い、合計を追記しました。これは通常こういうような記載をしていると思います。

33ページの4～5行目にかけて、長野先生から、無毒性量の根拠として、び慢性肝細胞肥大だけではなくて、「及び脂肪化等」と加えたほうがよいという御意見です。これは長野先生、追加説明をお願いします。

○長野座長代理

最後の表34では、脂肪化が入ってございましたし、特に肝細胞肥大の場合ですと適応性変化かどうかという問題もありますので、脂肪化を入れたほうがよいと思いました。

○西川座長

ありがとうございます。

肝細胞肥大だけではなくて、脂肪化も見られたということを明確に示したほうがよいという御意見です。ごもっともかと思います。

表28について一部数値が漏れていたところがありますけれども、事務局で確認していただいて、背景データを含めて追記がなされたということです。

特にそれ以外はないですね。ほかになれば、続けて、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

34ページの2行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。

3行目から(1) 2世代繁殖試験(ラット)でございます。35ページの3行目から本試験の結果でございますが、親動物及び児動物ともに300 ppm投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも100 ppmであると考えられ、繁殖能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。

こちらにつきまして、中塚先生からコメントをいただいております。35ページの13行目の下のボックスでございます。3～6行目にかけての下線部分でございますが、300 ppm投与群での小葉中心性肝細胞肥大に関しては、適応性変化と判断する(毒性とはしない)のでは。個人的には、毒性としてもよいと思うのですが、11月の部会で紹介された資料(肝肥大の取扱いについて)とは判断基準が異なっているように思います。肝細胞壊死など明らかな毒性がみられない用量での肝細胞肥大の取扱いについて再確認させていただきとコメントをいただいております。

②につきまして、表30の1,000 ppmの親動物、親:F₁、児:F₂の雌のところに網かけをしております。こちらは「甲状腺絶対及び比」で改行をして書いていたのですが、こちらの改行はいらないということで御修正いただいております。ありがとうございます。

中塚先生からの御質問の①でございますが、この試験につきましては、血液生化学的検査が実施されておらず、血液パラメータがどうなっているかがわからなかったもので、どうしたらいいのだろうと思ひまして、25ページにお戻りいただきまして、ラットの90日試験というものがございます。500 ppm以上の投与群でトリグリセリドの減少が認められておりまして、同じ投与群以上から肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大が認められております。その下の用量100 ppmでは毒性所見がないということになっております。用量も考えたのですけれども、どのように扱えばいいか、事務局では迷ってしまいましたので、とりあえず毒性所見とする案を作成して表のほうに記載をさせていただきましたが、この扱いについて先生方に御教示いただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

36ページのラットの発生毒性試験でございます。こちらの試験の結果は6行目からになります。母動物では500 mg/kg体重/日投与群で脱毛が、100 mg/kg体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が妊娠6～9日以降に認められておりまして、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められておりません。そのことから、無毒性量は母動物で20 mg/kg体重/日、胎児で本試験の最高用量の500 mg/kg体重/日であると考えられたとしております。催奇形性は認められなかったとしております。

13行目の下のボックスでございます。【事務局より】といたしまして、①母動物の100 mg/kg体重/日以上投与群で体重増加抑制がみられております。こちらは妊娠の6日から3日ごとに体重が測定されておりまして、妊娠6～9日の変化量について有意差が認められておりましたが、妊娠9日の測定値には有意差がなかったということで、摂餌量減少が認

められたのですけれども、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたという点について御検討をお願いしておりました。

②といたしまして、500 mg/kg体重/日投与群の母動物で脱毛がみられているのですけれども、こちらは個体別の発生時期が妊娠9日から3例、11日から1例、12日から2例、18日から2例ということでしたのでエンドポイントとしませんでした。こちらの御検討もお願いしておりました。

②に関しましては、中塚先生、塚原先生、代田先生、川口先生からエンドポイントとしないことに同意しますと御意見をいただいております。

①でございますが、中塚先生からは、妊娠6～9日における体重増加抑制のほうがその後の体重増加抑制より影響が強く出ているということで、単回投与の影響は否定できないのですけれども、3日ごとの測定なので、ARfDのエンドポイントとしないことに同意しますと御意見をいただいております。

塚原先生からも、単回投与の影響は否定できませんが、データは投与3日後の結果なので、エンドポイントとしないことに同意しますといただいております。

川口先生からは、基本的には同意しますとコメントいただいております。しかし、妊娠6～9日の変化量の、対照群と100 mg/kg体重/日投与群の差が妊娠初期の体重変化として単回投与の影響となるかは専門家の先生方のコメントを参考に当日審議したいですとコメントをいただいております。

代田先生からは、個別の体重変化でございますが、100 mg/kg体重/日以上投与群では10g以上低下している動物がいるということで、3日間の変化ですけれども、投与初期に顕著な低下が見られるのでエンドポイントとしてもよいのではないかと御意見をいただいております。

37ページの2行目から(3)発生毒性試験(ウサギ)でございます。こちらの結果でございますが、母動物では100 mg/kg体重/日投与群で流産が認められております。また、体重増加抑制、摂餌量減少が認められました。胎児では、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められませんでしたので、無毒性量は母動物で30 mg/kg体重/日、胎児で100 mg/kg体重/日であると考えられ、催奇形性は認められなかったということでございます。

14行目からの【事務局より】というボックスで、母動物の100 mg/kg体重/日投与群で認められました体重増加抑制につきまして、こちらは妊娠6～9日には有意な変化はなかったため、ARfDのエンドポイントとはしない案を作成いたしました。この試験は予備試験が行われておりまして、1群8匹で本試験よりも高い用量も実施されておりますが、300 mg/kg体重/日以上投与群で妊娠6～9日以降に体重減少が認められております。妊娠18日以降になりますと死亡も認められておりますが、投与初期には有意差がなく、反復投与による影響と考えられたことから、特に考慮しませんでしたということで御検討をお願いしておりました。

中塚先生、塚原先生、川口先生、代田先生からエンドポイントとしないことに同意しますと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ございます。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、34ページからです。ラットの2世代繁殖試験のまとめの表が、表30として35ページに記載されています。13行目からのボックスに中塚先生から小葉中心性肝細胞肥大の取扱いについて議論をしてほしいというコメントが出ておりまして、まずこれをどうするかですが、事務局から説明いただいたように、繁殖試験でもあり、血液生化学的な検査はしていないということもあって、肝細胞肥大単独の変化とは言い切れないので、毒性を否定できないという観点から、この表に加えてあるということです。中塚先生、お願いいたします。

○中塚専門委員

私も生化学検査をしていないのは知っていたので、確かにほかの毒性があったかどうかというのは否定できないですね。私も個人的には肝細胞肥大、特に兎動物の300 ppmの変化、脂肪化とか起こっていないので、ここを毒性ととるかかどうかで、11月の部会に出ていなかったら、文句なしに毒性ととっていたのですけれども、11月に紹介のあった資料からいくと肝細胞肥大しか見られていないので、判断基準が違うということだけを指摘させていただきただけで、これを毒性とするということに対しては反対はしません。

○西川座長

要するに念のための確認ということですね。ありがとうございました。したがって、これについては事務局から説明のあったような対応をさせていただきたいと思います。

○横山課長補佐

座長、すみません。念のためですけれども、別の部会でこのようなケースのときに、ほかの試験も見て総合的に判断していただいたような場合に、この試験だけをご覧いただくと肝細胞肥大だけ残っていると思われる読者の方がいらっしゃるということで、本試験では生化学的検査は実施されていないので、他のラットを用いた試験で認められる用量を考慮して検体投与の影響と判断したというように、所見に脚注をつけているような例がありまして、このケースでどうしたらよろしいか御検討をいただいてもよろしいですか。

○西川座長

そのほうがより丁寧かと思いますので、特に反対意見がなければ、そのように進めたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいですね。では、脚注にその旨を記載することにしたと思います。

35ページの中塚先生からのボックスで、これは甲状腺の比重量増加の文字が分かれていたので、改行は必要ないということですね。ありがとうございました。

36ページ、ラットの発生毒性試験について、ここで事務局から2つのお伺いが出ており

ます。②から行きますと、500 mg/kgの母動物における脱毛については4名の専門委員からARfDのエンドポイントとしないことについて同意するという御意見が出ておりますので、そのようにしたいと思います。

もう一方、①について、母動物の100 mg/kg以上における体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしなくてよいかという事務局からの確認について、3名の専門委員からはそれでよいと。つまり、ARfDのエンドポイントとしなくてもよいという御意見が出ております。代田先生だけはエンドポイントとなり得るのではないかと御意見が出ております。代田先生、追加説明をお願いします。

○代田専門委員

個別のデータを出していただけますか。

○横山課長補佐

通知しましたので、画面の左上に出てくるタブを押していただくと、今、出ている画面が6～9日、6～12日の変化量です。

○代田専門委員

平均値ではなく、個体別データをお願いします。

○濱砂課長補佐

すみません、また左上のタップをお願いいたします。Appendixの11が出ていますでしょうか。

○代田専門委員

これが100 mgの個体別の6～9日の一番左のカラムを見ていただくと－12ですとか、あとは次のAppendix 12を御覧いただきますと－10ですとか、たくさんはいないのですけれども、かなり一気に減少している動物が含まれていたということで、急性変化ではないかということで、とってはいかがでしょうかという御提案をいたしました。

3日間ですので、先生方の御判断と同様、これが本当に初日の強い影響なのかどうかというのを判断するのは難しいところではあるのですが、生殖発生毒性試験の場合は毎日体重を測定するということは、通常のプロトコルではございませんので、こういった3日間の変化というところで、体重に関しては推測するしかないというのが実際だと思います。そういう場合に少し個別の体重変化を見てみて、その程度について、川口先生から、この程度はどうでしょうかという御質問がありましたので、やはり－10というのは動物としてはかなり大きな変化ではないかと私は思います。ということで、入れてはいかがかという意見を出しました。

○西川座長

毒性試験の冒頭で申し上げましたように、この剤については一般薬理試験、急性毒性試験でも非常に毒性が弱いということも考慮して、総合的に判断すべきかと思います。今の点について、御意見をお願いいたします。中塚先生はいかがですか。

○中塚専門委員

基本的にARfDは代田先生にお任せしようかなと思っているのですが、個人的には、この単回投与の影響は、本当はすごくあるのではないかと思います。ただ、今までのほかの剤でも、やはりデイリーに体重を測っていないので、3日後の変化なので、あえてARfDのエンドポイントとはしなかった剤が多かったと思います。

この剤については、代田先生の御意見に従って、ARfDにしてもいいかなというようなデータではあると思うのですが、今までの経緯がありますので、これだけを認めると今まで何をやってたのだという話になってしまいますので、代田先生に反対するようだけれども、これはとらないほうがいいかなと。とるとしても、下の用量の100 mgで-12gと1匹だけ一番落ちているのですね。そうするとARfDの無毒性量も変わってきてしまいますし、とらないほうがいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

この所見自体は一般毒性に属するものですので、長野先生はいかがですか。

○長野座長代理

全体的に見ますと、急性毒性あるいは薬理も一番高い用量の2,000 mg/kgまで投与しても死亡もないし、毒性症状もないということを考えると、全体的に見て、そこまで、急性毒性は低いという評価でいいと思います。

○西川座長

ということで、あえて急性参照用量のエンドポイントとしなくてもよいのではないかと御意見のほうが多いかと思えますけれども、代田先生、よろしいですか。

○代田専門委員

先生方の御意見を伺いまして、冒頭の毒性そのものが低い剤だということで、急性参照用量を設定するほどのものかどうかという議論から始まるのかなということがわかりましたので、先生方の御意見に同意いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

次が37ページのウサギの発生毒性試験について、14行目からの【事務局より】というボックスに、母動物の100 mg/kgの投与群で認められた体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしなくてもよいかということについて、これについては4名の専門委員から同意するという意見が出ておりますので、そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

それでは、続いて、遺伝毒性について説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、37ページの16行目から13. 遺伝毒性試験でございます。

38ページに行きまして、結果でございます。結果は表31にお示ししてございますが、染色体異常試験におきまして、染色体の数的異常が認められております。構造異常は認められておりません。また、*in vivo*で実施されました小核試験を含むその他の試験の結果はい

ずれも陰性でありましたことから、ピラジフルミドは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとしております。

11行目からは原体混在物1の結果でございます。原体混在物1につきましては、細菌を用いました復帰突然変異試験とマウスを用いた小核試験が実施されております。結果は表32に示されておりますが、復帰突然変異試験におきまして、代謝活性化系存在下で陽性が認められております。*in vivo*の小核試験においては陰性でありました。

14～15行目の網かけの部分ですが、最初の案ではこの2つをつなげた文としておりましたが、増村先生から、これは別の文章にしたほうがいいということで御修正をいただいております。

39ページの5行目からのボックスでございます。増村先生から①といたしまして、原体混在物1は労働安全衛生法におけます「強い変異原性が認められた化学物質」とされており、発がん性は不明ですと御紹介をいただいております。「強い変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」については、原体混在物1の含有量から、原体は同指針には非該当ですと御紹介をいただいております。

②といたしまして、原体混在物1で認められましたAmes陽性（遺伝子突然変異）は、小核試験（染色体異常）の陰性の結果では否定できませんと御意見をいただきました。原体のAmes試験は陰性であり、主要な代謝物でもない場合、微量の混在物に対しては特段の対応を求めているなかったと思います。過去の同様な例での対応を教えてくださいとコメントいただいております。

原体混在物1につきましては、今回陽性が認められておりますが、38ページの表31の一番上の復帰突然変異試験、こちらは原体の試験でございますが、こちらの結果は陰性となっております。原体混在物1を含んだ原体を用いた試験の結果が陰性ということで、このような場合、これまでの同様な例では、原体混在物について、特に問題としていないということでございます。

39ページにお戻りいただきまして、ボックスの中の③でございます。表32の脚注でございますが、同じページの2行目と3行目に記載がございます。こちらの脚注aの菌株の生育阻害等について、通常は詳細な記載はしていませんということで削除していただいております。

石井先生から、先ほどの38ページの本文の網かけの文章でございますが、増村先生の指摘にもありましたが、*in vivo*の小核試験が陰性であっても、*in vivo*における突然変異誘発性は否定できませんので、それぞれの結果として記載するべきですと御意見をいただいております。

この原体混在物1でございますが、混在している量などの情報はあるのでしょうかと御質問をいただいております。この量につきましては、増村先生からいただいたコメントの①の最後の部分に記載をいただいております。

遺伝毒性試験については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

38ページの14～15行目です。これは39ページの増村先生、石井先生の指摘を踏まえて、復帰突然変異試験と*in vivo*での小核試験は見ているポイントが違うので、文章を2つに分けたほうが良いという御意見が出ましたので、そのようになっていると思います。増村先生、補足説明はありますか。

○増村専門委員

今の箇所については、この修文どおりで結構だと思います。つまり、試験の結果をそのまま書くということでよいかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

石井先生からも同じ御意見が出ております。

この原体混在物については、主要な代謝物でもない場合については特段の対応をこれまで求めてこなかったことから、特段の注意は必要ないのではないかという増村先生の御意見です。これについて、増村先生から追加説明をお願いします。

○増村専門委員

原体混在物は試験結果が強い陽性になるのですね。先ほど事務局からも説明があったのですが、もう一回繰り返しますと、コメントのところに書いてある指針というものは変異原性物質の含量が重量の1%以下の場合はこの指針に該当しないということなので、暴露の防御ですとか低減とかについては、該当しないということであって、混在物1についてはそのものが強い陽性だということです。

②のコメントの下に書いたことは、この物質が例えば、体内の代謝物として出てくるようだと懸念があるのですが、先ほどまでの議論でありましたとおり、代謝のほうでもこの物質は出てきておりませんので、単純に初めに混ざっているものが問題だということになります。その混ざっている含量が資料で出ておりますので、このような場合について、どのような対応をしたらいいかということなのですが、正直に申しまして、できるだけ少なくしてください、あるいはなくしてくださいと言いたいところですが、通常の例ですと、原体混在物に対しては個別の対応は求めてきていないということだと思います。

また、先ほど事務局からありましたように、原体は、Ames試験は結果が陰性となっておりまして、*in vivo*の試験はラット肝臓のコメント試験が行われていて、陰性になっております。原体混在物の陽性は+S9条件下で出ますので、そういう意味では肝臓をターゲットにしたコメント試験の陰性は意味があると思いますが、Ames試験のほうはラット肝のS9ですから、そのまま置きかえられるかどうかは微妙だと思います。

また、非常に微量ですので、原体の中にこの量しか入っていないものは、恐らくこれらの試験で検出されないだろうと思いますので、それでネガティブが担保できるかという

私は疑問には思いますので、減らしてくださいというのが正直なところですよ。

○西川座長

非常にわかりやすく詳細に説明していただきました。ありがとうございます。

太田先生、石井先生、今の御説明について何かございますか。

○太田専門委員

強いということなのですから、濃度が比較的低いところに出ているので、計算上は強いというカテゴリーになるのですが、データを見ますと2倍をちょっと超す程度です。その濃度を上げていっても頭打ちになって、それ以上は行かない。つまり、代謝がほとんど進んでいないということで、混在物の代謝物が僅かにできるということなので、あまり問題にすることはしないのではないかと考えております。

小核試験はもちろんこの試験を否定することにはならないのですけれども、この意義は原体のほうで、*in vitro*で染色体異常は陽性になっております。そのこともあって混在物に、もしもそういうことがあってはいけないだろうということで行ったのではないかと理解をしておりますので、その結果が陰性だったということはよかったのではないかと考えております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

石井先生はよろしいですか。

○石井専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、39ページの表の脚注について、増村先生のコメント③に従って、通常はこのような詳細な記載はしていないということで削除をされております。ありがとうございます。

それでは、その他の試験について、説明をお願いいたします。

○吉田委員

西川先生、よろしいですか。今の先生方の御判断は今までもそうしてきたと思うのですね。農薬というのは、今回、推定摂取量が薬理試験の前に出ておりますけれども、ヒトでは5~6 $\mu\text{g/kg}$ という、食品を介して摂取されるのは非常に微量だということをぜひ先生方には考えていただきたくて、そういう意味では、工業用の物質とは大分考え方が異なるということです。そのように今回は先生方に御判断をいただいて、大変ありがたいと思っております。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、その他の試験について、説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

その他の試験につきましては、机上配布資料2に基づきまして、御説明をさせていただきます。机上配布資料2をお願いいたします。

1 ページの3行目から(1) 肝臓における発がんメカニズム試験(ラット)が行われております。こちらの試験の結果でございますが、主としてPROD(CYP2B)の誘導が認められたことから、肝肥大及び肝細胞腺腫の発生に核内受容体CARの活性化が関与していることが考えられたが、CAR活性化を介して引き起こされる細胞増殖の亢進は不明であったという結果でございます。

最初にお送りいたしました評価書案ではここで終わっておりますが、親委員の先生から具体的な数値があったほうがわかりやすいという御意見をいただきまして、肝薬物代謝酵素活性について表を追記してございます。本文の記載については変わったところはございません。

1 ページの29行目から(2) 甲状腺における発がんメカニズム試験(ラット)でございます。

2 ページにつきましても同様に表35、表36といたしまして、表35では血中の甲状腺刺激ホルモン、T₃、T₄濃度、表36で肝薬物代謝酵素活性について、表を追記してございます。こちらの試験の結果でございますが、血中T₃及びT₄、肝T₃-UDP-GT活性には検体投与による影響は認められておりません。

本試験におきまして、血中の甲状腺刺激ホルモン及び肝臓でのT₄-UDP-GT活性の増加が認められたことから、肝臓での甲状腺ホルモンの代謝及び排泄亢進により、甲状腺刺激ホルモンの分泌が増加し、この刺激により甲状腺の重量増加、ろ胞上皮細胞肥大及びコロイド変性が引き起こされて、その刺激が持続することによりまして、甲状腺にろ胞上皮細胞の過形成及び腫瘍が誘発されると考えられたという結果になっております。

その他の試験については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

肝臓と甲状腺における発がんのメカニズムに関して試験がなされたのですが、委員からの御指摘に従って、より詳細なデータがあったほうがわかりやすいので、表34と表35、表36が追加されているということです。より詳細な記載であるのは望ましいと思いますので、このような修正でいきたいと思いますが、その他の試験について何かございますか。

○吉田委員

これは特に議論ということではないのですが、今回のBrdUで、できれば1週くらいで上がって、あとは上がらないという結果が欲しかったのですが、BrdUを7日間も前から投与するというのはあまりないような思うのですが、これは普通にPCNAくらいだったほうが上がった可能性はあるのでしょうか。これは議事録に残って、恐らく申請者

の方が見ると思いますので、7日間もBrdUを打ち続けて、細胞増殖活性というのはあまりないのではないかと。例えば、西川先生あるいは山手先生、もし御経験があれば、今後のためにも教えていただければと思います。

○西川座長

事前に反復投与をすると、その反応がむしろ減弱するという報告もありますので、それに似たような現象かと思いますが、それ以上のことはわかりません。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、最後ですね。食品健康影響評価について、説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、資料3にお戻りいただけますでしょうか。41ページからⅢ．食品健康影響評価でございます。

ラットを用いました動物体内運命試験の結果でございますが、吸収率は少なくとも90.6%と算出されております。主に胆汁を介して糞中に排泄されておまして、主な成分としましては、未変化のピラジフルミド、代謝物B、Bの抱合体、C、Cの抱合体というのが認められております。

植物体内運命試験の結果でございますが、主な成分といたしましては未変化のピラジフルミドでございましたが、10%TRRを超えた代謝物としまして、稲わらにおけるBのグルコース抱合体が認められました。こちらは12～13行目にかけまして、吉田先生から御修文をいただいております。

14行目からですが、ピラジフルミドとグルコース抱合体を含む代謝物Bを分析対象化合物としました作物残留試験の結果、ピラジフルミドの最大残留値はリーフレタスの14.2 mg/kg、グルコース抱合体を含む代謝物Bにつきましては、はくさい（茎葉）の0.10 mg/kgでございました。

各種毒性試験の結果から、ピラジフルミド投与による影響は主に肝臓（肝細胞単細胞壊死等）、甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大等）に認められております。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められておりません。

ラットを用いました2年間慢性毒性/発がん性併合試験におきまして、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び甲状腺ろ胞細胞癌、雌で肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められましたが、腫瘍の発生機序はいずれも遺伝毒性によるものとは考え難く、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ました。

植物体内運命試験の結果でございますが、10%TRRを超える代謝物といたしまして、Bのグルコース抱合体が認められております。代謝物Bにつきましてはラットにおいても認められることから、農産物中の暴露評価対象物質をピラジフルミド（親化合物のみ）と設定したとしております。

各試験における無毒性量につきましては、表34にお示ししてございます。43ページを御覧いただけますでしょうか。表34でございますが、44ページの4行目の下のボックスでご

ざいます。

中塚先生から①といたしまして、43ページのラットの2世代繁殖試験につきまして、肝細胞肥大の取扱いについての確認が必要だとコメントをいただいております。先ほどラットの繁殖試験の結果から、こちらは残しておいてもいいのかなと考えております。

②の波線部の結果でございます。そのすぐ下の発生毒性試験でございますが、検体投与の影響として脱毛後に見られているということで、体重増加抑制及び摂餌量減少ではなく、最後に「等」というものをつけたほうがいいと思いますと御意見をいただいております。

この備考欄でございますが、こちらは最小毒性量で認められました主な毒性所見を記載しておりまして、脱毛は最高用量の500 mg/kg体重投与群で認められた所見でありますので、最小毒性量で認められました体重増加抑制及び摂餌量減少を記載する案としております。御確認をいただければと思います。

また、表34の最後でございますが、ADIの設定根拠資料といたしまして、試験の動物名を長野先生に御追記いただいております。ADIの設定根拠資料はラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。

41ページにお戻りいただけますでしょうか。ADIでございますが、各試験で得られました無毒性量の最小値はラットを用いました2年間慢性毒性/発がん性併合試験の2.15 mg/kg体重/日でありましたことから、これを根拠といたしまして、安全係数100で除した0.021 mg/kg体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定したとしております。

ピラジフルミドの単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響については認められなかったということで、ARfDについては設定する必要がないと判断したとしております。

食品健康影響評価については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、41ページの12～13行目に本日御欠席の吉田専門委員から記載整備の御提案があつて、そのとおりになっているかと思います。

あとは特に44ページの4行目からのボックスに中塚先生から、①は先ほど片づいた肝細胞肥大の取扱いについての確認。②について、波線部の脱毛も見られるので、体重増加抑制及び摂餌量減少等にしたほうがよいのではないかと御意見だったのですが、先ほど事務局から説明がありましたように、脱毛が見られた用量は最高用量の500 ppm投与群であるので、この表では無毒性量に関連する所見に限定した記載をしておりますので、「等」は含めない記載のままでいきたいということでしたが、中塚先生、いかがでしょうか。

○中塚専門委員

了解です。確認したいのですけれども、例えば、これは胎児に奇形が出たと。催奇形性ありと判断された場合でも、②は、その用量では奇形が出ていなくても、最小毒性量での変化を書くわけですね。

○横山課長補佐

はい。ここのNOAELのところはそのような書き方で、括弧内で胎児に何々が認められたという書き方をします。

○西川座長

ありがとうございます。

44ページの表の一番下、ADIの設定根拠資料として、2年間の慢性毒性/発がん性併合試験ですが、場合によってはマウスで行う場合もありますので、ここはラットを明記するという長野先生の御指摘を踏まえて修正されております。

あとは特にコメントをいただいておりますが、結論にいきますので、それ以外に何か御意見、コメント等がございましたらお願いいたします。

吉田先生、どうぞ。

○吉田委員

1点だけ、先生方に御確認いただきたいと思ひまして、今回のターゲットですけれども、肝臓及び甲状腺は確かにそうなのですが、ラットとイヌでかなり毒性が違うということがあるという認識でよろしいですか。イヌだと胆汁栓などが出て、むしろ肝炎に近いような形が出ているということで、議事録に残りますので、それもあわせて肝細胞壊死という文言を先生方はお選びいただいたということでもよろしいですね。

○西川座長

そのように理解しております。今の点について、何か御意見はございますか。山手先生はいかがですか。

○山手専門参考人

ラット、イヌに程度の違いはあるにせよ、肝臓に対して毒性があるという理解を私もしています。イヌに関してはかなり障害が出てきて、慢性化すると線維化が起きているなどという理解です。

○西川座長

どうぞ。

○山添委員

今ので私も賛成ですが、このプロファイルは、肝臓の代謝能としては*in vitro*試験がここにも出ていますが、ラットのほうがノーマルのときは低いです。イヌとかウサギとかのほうが高く、パラアミノフェノールの誘導体ができてしまう。それが肝臓の中にリポフスチンとかできている理由だと思います。

ただ、ラットの場合には酵素誘導がすごくかかるために、できたアミノフェノール体がグルクロン酸抱合になって、胆汁を介して非常に速やかに排泄されるためにどんどん処理をされていく。そのためにトリグリセリドが若干下がっていたのは、リン脂質になって、結局、ホスホリピッドが供給のために使われているので、あれだけが変わって、ラットの場合はほとんどそういう生化学的パラメータも変化がない。それに対して、イヌの場合にはビリルビンも上がるし、ALPも若干出てきたりするというパターンで、代謝能が比較的

ラットの場合は低くて、誘導がかかって、グルクロン酸で肝臓がすぐに処理をされるので全身に行かないし、トランジットの時間が短いということが特徴ではないかと思います。

○西川座長

ラットとイヌでの毒性の発現の違いが代謝の面から十分に説明できるということで、ありがとうございました。よくわかりました。

そのほかにはよろしいでしょうか。それでは、結論に行きます。

本日の審議を踏まえまして、ピラジフルミドの一日摂取許容量 (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2.15 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.021 mg/kg体重/日とし、急性参照用量 (ARfD) につきましては、単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響は認められなかったため、設定する必要はないとしたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書案を事務局のほうで修正させていただきます。先生方にもう一度お送りする必要があるような大きな修正はないと思うのですが。

○西川座長

私もそうと思いますが、それでよろしいでしょうか。

それでは、事務局にお任せしたいと思います。

○横山課長補佐

それでは、もし何かございましたら、座長に相談させていただきます。ありがとうございます。

日程でございます。本部会につきましては、次回は1月30日月曜日、幹事会につきましては12月21日水曜日の開催を予定しております。本部会については、本年は最後の部会でした。先生方、ありがとうございました。

○西川座長 ありがとうございます。これをもちまして、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