

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第一部会 第 7 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 19 年 6 月 25 日（月） 14:00～16:55

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（チアジニル及びピリフタリド）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）

三枝座長、玉井専門委員、臼井専門委員、大谷専門委員、佐々木専門委員、
松本専門委員

（他部会からの専門委員）

上路専門委員、鈴木調査会座長

（食品安全委員）

見上委員長、長尾委員、野村委員、廣瀬委員

（事務局）

齊藤事務局長、國枝評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官、
渡邊評価専門官

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 チアジニル農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 ピリフタリド農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第7回「食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第一部会の専門委員6名に御出席いただいております。

また、親委員会から見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、野村委員に、総合評価部会より鈴木座長、上路専門委員が出席されています。

○ 三枝座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は、農薬チアジニルとピリフタリドの2剤でございます。

それと、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。

それでは、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

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（H19年6月22日現在）」。

資料2として、チアジニル農薬評価書（案）。

資料3として、ピリフタリド農薬評価書（案）を配布しておりますので、御確認願います。

○ 三枝座長

皆様、資料はよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 三枝座長

それでは、審議に入りたいと思います。本日は総合評価部会から鈴木座長及び上路先生にいらしていただいております。また、審議に当たりまして、親委員会の委員の先生方にも是非ともいろいろ御意見を賜りたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、チアジニルについて事務局より経緯並びにその他を含めて御説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、説明させていただきます。

チアジニルは、平成17年11月29日に厚生労働省より、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が告示されまして、平成18年5月29日に施行されました。

施行に伴いまして、平成 19 年 3 月 5 日に厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

本日は、テーブルに農薬評価書の他、参考といたしまして農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

それでは、お手元の資料 2 のチアジニル評価書（案）を用いまして説明させていただきます。

まず、6 ページを御覧になってください。「I. 評価対象農薬の概要」でございます。

チアジニルは殺菌剤でございます、その構造は 6 番に示されております。

「7. 開発の経緯」でございますが、本剤は、日本農薬株式会社により開発されたチアジアゾールカルボキサミド系の新規骨格を有する浸透性の殺菌剤でございます。作用機序は、植物病原菌に対する抵抗性の誘導でありまして、主として稲のいもち病に防除効果を示します。我が国では 2003 年 4 月に初回の農薬登録がなされておりました、諸外国におきましては韓国において水稻に農薬登録がされております。ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されております。

続きまして、7 ページでございます。「II. 毒性等に関する科学的知見」でございますが、農薬抄録（2007 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理いたしました。

各種運命試験は、チアジニルのチアジアゾール環の 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの、フェニル環部分の炭素を ^{14}C で標識したもの及び分解物 D のチアジアゾール環の 4 位の炭素を ^{14}C で標識したものをそれぞれ用いて実施されております。

「1. 動物体内運命試験（ラット）」でございます。

まず「（1）薬物動態」でございます。試験といたしまして、SD ラットにチアジアゾールラベル体とフェニルラベル体を 2mg/kg 体重（低用量）と 200mg/kg 体重（高用量）の用量で単回経口投与して、試験が行われております。

経口投与されたチアジニルの吸収は非常に速やかでありました。最高濃度到達時間（ T_{max} ）は低用量投与群で 1 時間、高用量投与群で 3～9 時間で行われました。また、最高濃度（ C_{max} ）は低用量投与群で $0.176\sim 0.402\ \mu\text{g/g}$ 、高用量投与群におきましては $11.6\sim 19.7\ \mu\text{g/g}$ で行われました。その後の放射能の減衰も速やかでありまして、半減期（ $T_{1/2}$ ）は低用量投与群で 4.4～6.9 時間、高用量投与群で 3.8～5.4 時間と算出されております。

「（2）排泄」でございます。試験として、SD ラットにチアジアゾールラベル体とフェニルラベル体を 2mg/kg 体重と 200mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、糞、尿及

び呼気中の放射能が測定されております。

いずれの投与群におきましても排泄は速やかでございまして、投与 24 時間後に総投与放射能（TAR）の大部分が糞と尿中に排泄されております。

いずれの投与群においても胆汁中への排泄は速やかでございまして、投与 6 時間後に 50% TAR 以上が胆汁中に排泄されております。投与後 48 時間に胆汁中に 67～70% TAR、尿中に 22% TAR が排泄されてございまして、糞中にはほとんど排泄されてございません。

「（3）体内分布」でございまして。試験といたしましては、SD ラットにチアジアゾールラベル体とフェニルラベル体を 2mg/kg 体重と 200mg/kg 体重の用量で同じく単回経口投与して、Tmax の相当時間、投与 24 時間後及び 168 時間後に組織と臓器中放射能濃度が測定されております。

結果でございまして、いずれの投与群においても、投与後初期には吸収部位である消化管において放射能濃度は最も高い結果になりました。次いで放射能濃度が高かったのは、低用量投与群の投与 1 時間後の肝臓及び腎臓、高用量投与群におきましては 3 時間後の肝臓と腎臓、脂肪及び副腎でございました。また、チアジニルと代謝物に蓄積性がないことも示唆されております。

「（4）代謝物同定・定量」でございまして。試験といたしましては、チアジアゾールラベル体とフェニルラベル体の投与による排泄試験に用いたラットの尿、糞及び胆汁を試料として、試験が実施されております。

尿と糞のいずれにおいても、主要代謝物は C でございました。また、幾つかの代謝物も、微量ではございますが、検出されております。

一方、胆汁中においても主要な代謝物は同じく C でございまして、30% TAR 以上が検出されております。

チアジニルの主要代謝経路は、フェニル環 4 位のメチル基の酸化によるヒドロキシメチル化体（代謝物 B）、更にはカルボン酸（代謝物 C）の生成及びアミド結合の加水分解（代謝物 D 及び J の生成）であると推定されております。

以上でございまして。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

玉井先生、今のところでよろしく申し上げます。

○ 玉井専門委員

私、連絡が遅れてすみませんでした。別添えの 1 枚の紙があると思うんですけども、

それにしては非常によくまとめられていると思いました。

1 か所だけ、ここに書いてあるんですけれども、8 ページの「(4) 代謝物同定・定量」という中で、代謝物等が C とか、D とか、H とだけ書いてあるんですけれども、こういう表現でよければいいんですけれども、あまりにも記号的過ぎて中身がわからないので、抄録 218 ページに代謝マップがあるんですけれども、こういうのは必要ありませんかというコメントです。

○ 渡邊評価専門官

先生が、このコメントの中でおっしゃりたいというのは、いわゆる代謝マップをこの評価書に入れた方がよいのではないかとといった御意見でしょうか。

○ 玉井専門委員

例えば、今の「(4) 代謝物同定・定量」の一番下の方の 3 行の中には、B とか C について、一応、こういう形で代謝物の要素が書いてあるんですけれども、例えばこういう表現があるとわかりやすいかなと私は思うんです。

だから、私、どうしたかははっきり覚えていないんですけれども、単に記号だけだと何もわからないということだけです。だから、代謝物のこういうヒドロキシメチル化体とか、例えばこんなふうに入っていると想像つくんですけれどもということで、どちらの方がいいかは私ははっきり言えませんがね。

○ 渡邊評価専門官

恐らく、例えば、この動物体内においては、メインで出てくるのが B、C、ほかに、D、J 等があるので、できれば、例えばカルボン酸だとかヒドロキシメチル化された代謝物 B だといった表記で、書ける範囲では書こうかなと思っております。

○ 鈴木調査会座長

多分、玉井先生の御指摘は、あまりにも簡略化して、代謝物 A、B、C というような記号だけだとわからないのという意味だと思うんですが、評価書の 24 ページを御覧いただけますでしょうか。

とりあえず、代謝物、分解物の略称等を含めて、化学名はこういうふうにして書くならわしになっておりまして、前に、私もこれでも問題だというような話をしたことがありまして、それは農薬抄録の中に別の記号で書いてあるものを、この評価書をつくる段階で A、B、C というふう置き換えてしまった場合があつて、その辺は行き過ぎだからというような話をして、抄録との整合性を保つようにという話をした覚えがあります。

もし、このことでお許しいただけるのであれば、これが従来、続いてきた形式でして、

渡邊専門官の方から言われている代謝マップまで付けるということになると形式を大幅に変えなければならないので、どうかなと思っています。

○ 玉井専門委員

大体、習慣に従う方がいいと思うんですけども、ただ、記号だけしか気がつかなかったもので、すみませんでした。

ほかにはないんですけども、もう一点はお願いなんです。これは次の薬物もそうなんですけれども、非常にきれいにまとめてあるんですけども、これは私、見る時に非常に大変なんです。というのは、例えば「(1) 薬物動態」の中で、低投与群では幾つあったとか、いろんな数字が並んでいるんです。この数値を読み取るのに実はすごく時間がかかるんです。これはどこから来ているかが非常にわからなくて、例えばよくよく見ると、表の一番高いところと一番低いところをきれいに読み取ってあるんです。ところが、これを読み取るのに実はめちゃくちゃ時間がかかっているんです。だから、もし可能だったら、これは私が評価するときに、これが出てきている表がどこかとかをもう少し具体的に示すようなデータを附属でもらえませんかというお願いなんです。

実は、もう一個の方は探せなかったものが幾つかあるんです。数値がどこから由来しているかがわからなくて、できればそういうお願いをしたいんですけども、大変過ぎますか。でも、これを読み取るときは、どの数値がどこから来ているかという作業をされているわけですね。だから、どの評価だけでもわかるとね。

実は、そこにほとんどエネルギーを使っているのが事実なんです。これはすごくたくさん数値があって、本当にわからなくなることがあるんです。たまには、これが四捨五入されて繰り上げられたりしていますので、実際、どこからというのを考えるときに、そこだけで疲れることがよくありますので、できればお願いしたいんですけども、難しいでしょうか。

○ 三枝座長

その点、事務局、工夫していただけますか。

○ 都築課長補佐

そうですね。工夫させていただきます。すみませんでした。

○ 三枝座長

それと、A、B、C、Dとありますけれども、中にはSV-15とかということで、24ページにあります記号と略称が混在しているようなので、これもできればどちらかに統一ということでいかがでしょうか。

この剤で、例えば記号で L、M、N、O とかと付ければ、SV-15 とは M になるとかという事なんです。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

それと、動物と、後ほど説明します植物の方で幾つか代謝マップが出てくるんですけども、この 24 ページの別紙 1 の略称のところ、記号と略称を評価書の方では併記させていただいているんですけども、代謝マップの方を見ていただきますと、略称のみしか書いていない部分と、記号と略称を併記して書いてある部分とが混在しているので、この辺も抄録の方を統一するような方向で訂正の方を申請したいと思います。

それと一緒に、この SV-14 と SV-15、B-1、チオール体というものに対しても同じく記号を新しく付けて、本文の方にも何か所か出てくるので、そちらも一緒に訂正したいと思います。

○ 三枝座長

よろしく願いいたします。

玉井先生、ほかにはよろしいですか。

○ 玉井専門委員

はい。

○ 三枝座長

それでは、次に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「2. 植物体内運命試験」でございます。この試験におきましては、水面処理と水耕液処理をした水稻を用いて試験が実施されております。

試験といたしましては、チアジアゾールラベル体とフェニルラベル体を、1800g ai/ha の用量でポット栽培水稻に水面処理いたしまして、試験が実施されております。

チアジアゾールラベル体で処理した区におきましては、放射能は主としてわらから回収されております。わら中の残留放射能は 73.4% TAR でございました。フェニルラベル体の方では、放射能は主として根と土壌から回収されております。

玄米中の残留放射能濃度は、0.027～0.121mg/kg と非常に低いものでございました。田面水に処理されたチアジニルは、主としてアミド結合が田面水中で容易に開裂いたしまして、対応するチアジアゾール骨格とアニリン骨格に分かれて、それぞれ別々に稲植物体内に取り込まれるものと推察されております。

チアジアゾールラベル体の処理区におきましては、玄米中の主要代謝物として D と E が確認されております。もみ殻とわらの中の主要代謝物も同じく D と E でございました。一方で、根では親化合物及び代謝物 D が少量検出されております。

水稻におけるチアジニルの主要な代謝経路といたしまして、アミド結合の加水分解による代謝物 D の生成、更には代謝物 D のメチル基の水酸化による代謝物 E の生成でございました。また、これらの代謝物を含めまして、チアジニル代謝物の一部が水稻成分に強く結合しているものと推定されております。

(2) でございます。

結果でございますが、チアジアゾールの標識体は、主として茎葉部に分布しております。一方でフェニル標識体は主に根に分布しております。チアジニルは主として水稻の根でアミド結合が開裂して、生じた代謝物 D は茎葉部に移行分布いたしまして、一部は水耕液とともにさらに蒸散したものと推察されております。

チアジアゾール標識体処理では、主要代謝物は D 及び E でございました。また、根では主要代謝物として D が検出されております。

水稻におけるチアジニルの主要代謝経路は、アミド結合の加水分解による代謝物 D の生成、D のメチル基の酸化による代謝物 E 及び SV-14 の生成でございました。さらに加水分解後のもう一方の代謝物 F のメチル基が酸化を受けて代謝物 J に相当しますカルボン酸と、アミノ基がアセチル化されて、代謝物 G と K が生成する経路も見出されております。

「3. 土壌中運命試験」でございます。

まず最初に「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験 (原体)」でございます。こちらでは 2 種類の土壌、砂質埴壌土と埴壌土を用いて試験が実施されております。

チアジニルは、いずれの土壌においても速やかに減衰いたしまして、推定半減期は 3 ～ 5 日と短い結果となっております。

チアジアゾールの標識体処理では、分解物のほとんどを D が占めております。

一方で、フェニル標識体の方では、主要分解物は F でございました。

「(2) 好氣的土壌中運命試験 (分解物 D)」でございます。試験に用いた土壌といたしましては、砂質埴壌土と埴壌土の 2 種類です。

結果でございますが、好氣的畑地条件下の土壌における分解物 D の推定半減期は、大阪土壌で 27 日、熊本土壌で 189 日でございました。

「(3) 土壌吸着試験 (原体)」でございます。本試験は 4 種類の土壌を用いて実施

されております。

チアジニルの土壌における Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 9.6～28.4、有機炭素含有率によって補正いたしました吸着係数は 998～1260 でございました。

「(4) 土壌吸着試験 (分解物 D)」につきましても、同じように試験が行われております。

結果は、Freundlich の吸着係数が 0.045～0.987、有機炭素含有率で補正した吸着係数は 3.65～40.3 でございました。

「4. 水中運命試験」でございます。

まず「(1) 加水分解試験 (原体)」でございます。4 つの pH で調整いたしました緩衝液を使って試験が実施されております。

結果でございますが、チアジニルは pH4.0 の緩衝液中では安定でありました。また、pH7.0、9.0 の緩衝液中では穏やかに加水分解をされまして、推定半減期はそれぞれ 866 日と 286 日でございました。また、主要分解物として D 及び F が認められております。

「(2) 加水分解試験 (分解物 D)」でございます。試験条件は pH4.0 と 7.0 と 9.0 の 3 種類の緩衝液を使って実施されております。

いずれの緩衝液中でも分解物 D は安定でありました。また、推定半減期は 1 年以上であるといった結果になっております。

「(3) 水中光分解試験 (原体)」でございます。

チアジニルは速やかに分解いたしまして、25℃における推定半減期が、滅菌蒸留水におきまして 36.4～39.6 時間、自然水で 33.6～41.7 時間と算出されております。いずれの条件下におきましても 10% TAR を超える分解物は認められておりません。

「(4) 水中光分解試験 (分解物 D)」でございます。

滅菌蒸留水におきまして、分解物 D の推定半減期は 67.4 時間でありまして、9 種類の未同定分解物が検出されております。自然水では分解物 D の推定半減期は 62.8 時間でございました。主要分解物は滅菌蒸留水と同一でございました。

本試験に用いた水中光分解反応液を試料として、主要な分解物の分析を行った結果、チアジニル環の開裂された化合物であることが示唆されております。

「5. 土壌残留試験」でございます。

4 種類の土壌を用いて、チアジニル、分解物 D 及び F を分析対象化合物とした試験が実施されておきまして、その算出された推定半減期は表 1 にまとめられております。

チアジニルの推定半減期は 0.8～2.7 日で、分解物を足した半減期は 2.4～385 日とな

っております。

「6. 作物残留試験」でございます。

チアジニル、代謝物 D 及び E を分析対象化合物として水稻における作物残留試験が実施されております。結果は別紙 3 に示されております。チアジニルの最高値は、最終散布 30 日後に収穫した水稻（稲わら）の 3.72mg/kg でございました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

臼井先生、何かありますでしょうか。

○ 臼井専門委員

上路先生よりもコメントの追加がございますので、その点につきましては後で御説明いただけたと思います。私の方では、この化合物が比較的分解されやすく、代謝物 D と F が主となるところに特徴がありまして、それと、8 ページと 9 ページにも書いてございますけれども、代謝物 D は玄米の方、それから、E はわらの方に比較的高い濃度で存在するということに特徴があると思います。

それで、これは後の加水分解などを見ますと、主に根で酵素的に分解されて、このように存在するのではないかと感じられました。

その後、9 ページの（2）は水耕液を使って、比較的、短時間、それから、8 ページの（1）の方は土耕で比較的長期間、100 日後というふうなことで試験されておまして、基本的には同じ代謝ですが、長期間すると、非抽出性成分の方に多く存在するといえますか、多く移行すると思われる。そういうふうなことが言えるのではないかと思います。

後で残留の方でも、あるいは土壌吸着、好氣的土壌中運命試験でも分解物 D が試験されておりますけれども、比較的安定であって、加水分解等が遅いというふうな特徴があるかと思えます。

あと、もう一つ、土壌吸着は普通といいますか、比較的強くて、分解物 D は極性が高いもので、吸着が少ない。そういうふうなことが言えるかと思えます。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

上路先生、追加で何かございますか。

○ 上路専門委員

私の方から指摘させていただいたところはかなり直していただきましたので、それは結構です。

それで、幾つか気になるところがありまして、10 ページの一番上のところに「・抄録 p225 の」というところで、そのところは修正していただいたのですが、その部分は評価書（案）たたき台の 9 ページの「（2）水稻②（水耕液処理）」の 16 行目のところに「 ^{14}C -チアジニルを含まない水耕液で栽培して」ということが抄録に書いてありましたので、それを入れていただいたのはいいんですけども、その結果というものが、こちらの抄録のデータを見ますと、本当にそういう実験をしたのかどうかというのが疑わしくて、ここを確認させていただいたんです。

抄録の方の 226 ページを見ますと、私の読み方が悪いのかもわからないんですけども、放射能分布は、水稻を 3 日間処理して、その後、7 日、14 日後の水耕液の濃度も測定しているんです。 ^{14}C を全然含まない水耕液で栽培したならばそういうデータを求める必要がないと思うのに、ここの 226 ページの表は、水耕液で 3 日目、7 日目、14 日目でいわゆる ^{14}C の値が出てきているんです。ということは、本当に 3 日間やって、その後に ^{14}C を含まない水耕液で栽培したのかどうかというのが疑問になったので、直さないで、あえてこういう質問を出させていただいたんです。

ここのところは、どうなのでしょう。

○ 三枝座長

困りましたね。

○ 上路専門委員

抄録 226 ページです。それで、3 日、7 日、14 日で、アイソトープが入っているんです。それで、ここの実験系の中も、確かに 3 日が終わった後には ^{14}C を含まない水耕液で栽培したと書いてあるんです。ということは、この 7 日目も、14 日目も、これは何もでないはずですね。

○ 鈴木調査会座長

そのデータの読み方なんですけれども、その上の茎葉部、根部のところの放射能を見ていきますと、3 日、7 日、14 日と減衰していっていますね。ということは、もし水耕液に放射能が含まれたままでやっていって、経時的に見ていった場合、減ることはないと思うので、ですから、液は変えてあると思うんです。

○ 上路専門委員

ということは、根部に付いたものと、茎葉部に付いたものが、水耕液に移行しているんですか。

○ 鈴木調査会座長

移行しているというか、何かをしてきているか。

○ 上路専門委員

そうしたならば、ここがゼロですから、茎葉部と根部の値がどうなったんですか。

○ 鈴木調査会座長

そこら辺は聞いてみないといけないんですけれども、ただ、少なくとも、植物体の方での放射エネルギーは減衰していますから、もともとの水耕液でラベル体が含まれていたものとは違うものを使っていますという印象なんです。

だから、変えた液のところのどのようにして放射能が移行しているのか。それから、その量がものすごく多い量なのかどうなのか。

○ 上路専門委員

合計が 84、80.41、80.28 ですね。ということは、この水耕液の濃度がそのまま残っていないと、この合計にはならない。これは全くアイソトープが外れれば、もっと少なくなっていると思います。この実験系はわかりません。

○ 都築課長補佐

これは、事実関係を申請者に確認しておきたいと思います。

○ 上路専門委員

お願いします。それが 1 つです。それは確認してください。

あとは、10 ページ、12 ページと修正をお願いしたところは直っています。

もう 1 つ「6. 作物残留試験」の結果の出し方なんですけれども、親化合物と代謝物 D、E という分析対象化合物にして残留試験が行われたんですけれども、結局、結果としては親化合物だけのデータが出てきているわけです。

それで、別紙というのが 26 ページにありまして、その 26 ページの作物残留試験を見ますと、稲わらの中に、例えばですけれども、一番下の「水稻（稲わら）2002 年度」というものにはチアジニルに加えて代謝物 D、E というのがものすごく量が多くて、結構、長期間残っているんです。稲わらで親化合物だけの最高値で示していいものかどうか。代謝物 D、E という、全部こういう書き方をすると入れなくてはいけないのではないかと思います。どうすべきなのか。

水稻での残留試験ですから、これも申請者がこの稲わらを使うかということにもよる

んですけれども、稲わらに代謝物が長期に残留することになりますと、代謝物の毒性にも関係するんでしょうが、稲わらを利用した乳汁への試験とかそういうものも要求されるべきものではないかと思いましたので、コメントさせていただきました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

渡邊専門官、何かございますか。

○ 渡邊評価専門官

代謝物 D と E については、本文中にその残留結果が記載されていないので、ここは追記しておこうかなと思っています。

それで、実際、抄録の 27 ページを御覧いただきますと、乳汁残留の移行試験が出ています。評価書の方には、その記載をしていないので、この乳汁移行試験については項目を別に設けまして、結果を載せたいと思います。

○ 上路専門委員

すみません、ありがとうございます。そこまで見ていませんでした。

○ 渡邊評価専門官

結果を見ていただきますと、稲わら中で高い濃度で残留していた代謝物 D と E は、乳汁移行性がほとんどなくて、どの結果も定量限界未満になっていますので、特段、問題はないと思いますが、乳汁の移行試験については項目を設けて対応します。

○ 上路専門委員

そうしてください。お願いします。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、乳汁移行試験をここに追記するという形で示していただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、次の「7. 一般薬理試験」に移りたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「7. 一般薬理試験」でございます。

結果の概要は、13 ページの表 2 に示されております。

検体投与の影響による所見が、中枢神経系と消化器で認められておりますが、その他のところでは影響はございませんでした。

「8. 急性毒性試験」でございます。

こちらでは、チアジニル本体と代謝物 D 及び E を用いてそれぞれ試験が実施されてお

ります。結果は表 3 に示されております。

原体を用いました経口の試験で若干の症状が見られておりますほかは、いずれの試験におきまして中毒症状は見られておりません。代謝物 D 及び E についても同様の結果となっております。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」の結果でございます。

ウサギを用いた眼刺激性試験と皮膚刺激性試験につきましては陰性でございました。また、**Maximization** 法による皮膚感作性試験におきましては、軽度ではありますが、陽性を示しております。また、**Buehler** 法では陰性でございました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

中澤先生がいらしていないので、一般薬理の方はコメントいただけないんですけども、かなり高い濃度のところで症状が出ているということで、それほどこれは問題ないと思うんです。

急性毒性と刺激性・感作性について、松本先生、何かございますか。

○ 松本専門委員

大したところではないんですけども、実は表 3 の急性毒性の概要なんです。実験系としては 2000mg/kg 体重までをやったという実験と、1 つだけ高用量の 6000mg/kg 体重までやったという実験があります。

それで、今、御説明があったように、6000mg/kg 体重のたくさん与えた方でこういう症状があったというふうに書いてあるんですけども、1 点、この中に、高用量、6000mg/kg 体重投与した方の実験なんですけれども、2 群で各 1 匹ずつ死亡例があったと思うんです。この LD₅₀ 自体は、ここの表のとおりで全く変わりませんけれども、急性毒性として致死が見られたというのはなかなか大きな所見だと思うので、死亡があったということだけ一言追加しておいていただいた方がいいかと思いました。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

○ 三枝座長

よろしく願いいたします。

あと、1 つだけ 6000mg/kg 体重/日以上というのは何か奇異に思うんですけども、記載どおりなので、すみません、余談です。

それでは「10. 亜急性毒性試験」以下をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「10. 亜急性毒性試験」でございます。

まず「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」でございます。試験はSDラットを用いた混餌投与による方法で試験が実施されております。

毒性所見は表4にまとめられております。

結果でございますが、2000ppm以上投与群の雌において肝臓の比重量の増加等が、400ppm以上投与群の雌におきまして肝の絶対及び比重量増加が認められましたので、無毒性量といたしまして、雄で400ppm、雌で80ppmと考えられております。

「(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)」でございます。試験はビーグル犬を用いたカプセル経口投与による試験が実施されておまして、主な毒性所見は表5に示されております。

結果でございますが、100mg/kg体重/日以上投与群の雄雌に小葉中心性肝細胞肥大等が認められましたので、無毒性量として雌雄とも20mg/kg体重/日と考えられました。

「(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」でございます。試験はSDラットを用いた混餌投与による方法が取られております。

結果でございますが、5000ppm投与群の雌雄に体重増加抑制、摂餌量の減少、食餌効率の低下が認められたので、無毒性量といたしまして雌雄とも2000ppmと考えられております。なお、神経毒性は認められませんでした。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

亜急性と慢性で、松本先生いかがですか。

○ 松本専門委員

今、御説明があったとおりで、私は結構だと思います。特にございません。

○ 三枝座長

特段、問題はないと思いますので、次をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

続きまして「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

まず「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。試験はビーグル犬を用いたカプセル経口投与による試験が実施されております。

毒性所見は表 6 にまとめられております。

結果でございますが、20mg/kg 体重/日の投与群の雌雄に体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量といたしましては雌雄とも 4mg/kg 体重/日と考えられました。

「(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。試験は F344 ラットを用いた混餌投与による方法が取られております。

結果でございますが、2000ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 400ppm と考えられております。なお、発がん性は認められておりません。

「(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」でございます。試験といたしまして、ICR マウスを用いた混餌投与による試験が実施されております。

結果でございますが、7000ppm 投与群の雄雌におきまして肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められております。7000ppm 投与群における肝細胞腺腫の発生頻度は、最終屠殺動物では雄で 30.0%、雌で 15.6%と背景データの範囲を上回っており、軽度の催腫瘍性が認められております。

本試験におきまして、7000ppm 投与群で雌雄に肝細胞腺腫の増加等が認められましたので、無毒性量といたしまして雌雄とも 1000ppm と考えられております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

ただいまの発がん試験に関して、松本先生いかがですか。

○ 松本専門委員

私は、個人的には今の御報告でよろしいかと思うんですけれども、もし、指摘があるとする、11 番の「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」というところで、一般状態といえますか、一般症状を基に一番低いところの 4mg/kg 体重/日に無毒性量を決めたというところがどうなのかという気はちょっとしますけれども、ただ、抄録の方をよく見ますと、粘液便が頻繁にあったとか、あるいは慢性毒性試験の後半とか末期にもまだ散発的にそういう症状が認められて、検体の影響と考えられたという文言があるので、それはやはり妥当で、このままでよろしいかなと思いました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。私も、これは妥当だと思うんです。

廣瀬先生、どうぞ。

○ 廣瀬委員

1つだけ、17ページの「(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)」の12~14行目ですが、7000ppm投与群で細胞腺腫の発生頻度が上がっているわけですが、この比較の対象がコントロールではなくて、いきなり背景データの範囲を上回っているということになっておりまして、何で背景データと比べるのかという疑問があります。これはコントロールと比べれば有意差はないということでこういう表現にしたのでしょうか。

背景データと比べる場合は、まずコントロールと比較する、用量相関を見る、あるいは関連所見を見てもなお被験物質の影響かどうかはまだわからないようなときに、最終的にこういう背景データを使うわけで、このようにいきなり背景データと比べると問題があると思います。

○ 鈴木調査会座長

抄録の128ページのところに、今の最終屠殺動物のところのデータで、肝細胞腺腫、これは良性のものです、7000ppmで雄雌ともに有意差があるということになっております。それで有意差があって、その上で背景データと比較すると、それも上回っていたという表現になるのかと思います。

○ 廣瀬委員

もし、コントロールと比較して有意差があるのであれば、別に背景データをそれほど比較する必要はないのかなと思うんです。

○ 鈴木調査会座長

多分、全動物で比較した場合のデータが129ページにありまして、雄の方は消えて、雌の方が若干、まだ有意差があるという話になるからややこしくて、そういう話をしているんだろうと思いますけれども、マウスですから、こういうことも間々あるんです。

○ 都築課長補佐

すみません、これは廣瀬先生のおっしゃることもごもっともですので、評価書の書きぶりを、いきなり背景データを出すのではなくて、鈴木先生からも御指摘いただいたようなことも含めた形で書き直して、最終屠殺動物でのコントロールとの比較と全動物でのコントロールの比較を書いた上で、もう少し丁寧に記述をさせていただきたいと思います。

○ 三枝座長

よろしくお願いします。

データを見ますと、確かに有意差は出ているのでいいんですけども、それに加えて、鈴木先生の御指摘のあったようなこともありますので、その辺を丁寧に書いていただくとともにわかりやすいかもしれません。

廣瀬先生、そのような感じでよろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

それでは「12. 生殖発生毒性試験」の方をよろしく願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

まず「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」でございます。試験はSDラットを用いた混餌投与による試験で実施されております。

毒性所見は表7に示されております。

結果でございますが、5000ppm投与群で親動物及び児動物に体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は親動物及び児動物に対して600ppmと考えられております。なお、繁殖能に対する影響は認められておりません。

「(2) 発生毒性試験(ラット)」でございます。こちらはSDラットの妊娠6～19日に強制経口投与して試験が実施されております。

結果でございますが、750mg/kg体重/日投与群の母動物に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められました。また、胎児にはいずれの投与群でも投与の影響は認められておりません。無毒性量は母動物で150mg/kg体重/日、胎児で750mg/kg体重/日と考えられております。催奇形性は認められておりません。

「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」でございますが、こちらは日本白色種ウサギの妊娠6～27日に強制経口投与して試験が実施されております。

本試験におきまして、600mg/kg体重/日投与群の母動物に体重増加抑制と妊娠子宮重量の低下が認められました。また、胎児にはいずれの投与群でも投与による影響は認められておりません。無毒性量といたしましては母動物で150mg/kg体重/日、胎児で600mg/kg体重/日と考えられております。催奇形性は認められておりません。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

大谷先生、何かありますでしょうか。

○ 大谷専門委員

基本的には、特にございません。無毒性量の判断については、この評価書（案）たたき台のとおりで結構ではないかと思います。

あえてコメントをさせていただくとすれば、17 ページの 32 行目以下に、胸腺の絶対及び比重量が F₂ 離乳児において有意に低下しているという点について、免疫系への影響を疑って、幾つか病理組織学的検査の他、細胞の増殖ですとか、細胞死ですとか、あるいは皮髄の比ですとかを見ておられます。特にそれらの検査では有意な違いがなかったので、この現象は免疫系への影響に依存するものではないだろうという結論なんです、これはあくまで、この離乳児を殺して見た時点での細胞増殖とか細胞死とか比率がそうであったというだけで、また、細胞腫とか増殖というのはすべての細胞種について一様に見ているものであって、免疫系の細胞に特異的に見たわけでも、あるいは免疫系の細胞の割合といいますか、種を分別して見たわけでもありませんので、これをもって免疫系への影響に依存するものではないとは言い切れないだろうとは思いました。どこまで言うか。

そういう、中身を詳しく見たり、あるいは時期的に、この時点で差があるということは、それよりも前に何らかの原因が、絶対及び比重量で有意差があるのであれば何かが起こっているんだろうと思うんですけれども、そこら辺がちょっと不完全だとは思いつつ、結局、無毒性量の判定には特に影響はございませんので、このとおりでいいかなというところです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

この「推察された」というところで勘弁していただけないですか。

○ 大谷専門委員

わかりました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、次に「13. 遺伝毒性試験」の方をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「13. 遺伝毒性試験」でございます。

チアジニル原体と、代謝物 D 及び E の各種遺伝毒性試験が実施されておりまして、結果の概要は表 8 に示されております。

まず、原体でございますが、こちらでは染色体異常試験において陽性反応が見られておりますが、*in vivo*におけるマウスの小核試験では陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられております。また、代謝物 D 及び E についてはそれぞれ陰性でございました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

佐々木先生、何かコメントはございますか。

○ 佐々木専門委員

今の御報告のとおりでよろしいかと思えます。確かに原体の方で、染色体異常試験で一部に陽性が出ておりますけれども、いわゆるトップドーズだけの陽性ですので、特に問題はないかと思えます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは「14. その他の試験」についてお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「14. その他の試験」でございます。まず「(1) マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験」の結果でございます。

本試験は、マウスの発がん性試験で肝細胞腺腫の発生頻度が増加したため、そのメカニズムを考察する目的で実施されております。試験は ICR マウスに、原体を 0、1000、7000、30000ppm の用量で 14 日間混餌投与して、それぞれの試験が実施されております。

結果でございますが、20 ページの 9 行目でございます。検体はフェノバルビタールに類似した肝薬物代謝酵素誘導剤でございまして、細胞分裂促進作用のある既知の非変異原性肝発がん物質と同様の細胞増殖能を有すると考えられております。したがって、本作用がマウスの発がん性において雌雄に肝細胞腺腫の発生頻度を増加させたメカニズムの一つと考えられております。活性酸素産生能の亢進を示唆する所見は認められておりません。

本試験における無毒性量は、雌雄ともに 1000ppm と考えられておりまして、検体の

肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖作用には閾値があることが確認されております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

松本先生、何かコメントはございますか。

○ 松本専門委員

特にございません。

○ 三枝座長

ほかの委員の方で、何かございますか。

ないようです。それでは「III. 総合評価」の方をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、21 ページの「III. 総合評価」でございます。

参照に挙げた資料を用いまして、農薬チアジニルの食品健康影響評価を実施いたしました。

ラットの動物体内におきまして、チアジニルは速やかに吸収及び排泄されております。主な排泄経路は胆汁中で、投与後 24 時間に大部分が糞尿中に排泄されました。組織及び器官への蓄積性は認められておりません。主要代謝物は C でありまして、主要代謝経路はフェニル環 4 位のメチル基の酸化によるヒドロキシメチル化体（代謝物 B）、更にはカルボン酸（代謝物 C）の生成及びアミド結合の加水分解（代謝物 D 及び J の生成）であると推定されております。

水稻の植物体内における主要代謝物は D と E でございました。主要代謝経路はアミド結合の加水分解による代謝物 D の生成、さらには代謝物 D のメチル基の水酸化による代謝物 E の生成でございました。

チアジニル、代謝物 D 及び E を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、チアジニルの最高値は、最終散布 30 日後に収穫した水稻（稲わら）の 3.72mg/kg でございました。

各種毒性試験結果から、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ませんでした。発がん性試験におきまして、マウスで肝細胞腺腫の発生頻度の増加が見られましたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の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ております。

各種試験結果から、農産物の暴露評価対象物質をチアジニル（親化合物のみ）と設定

いたしました。

評価に用いました各試験の無毒性量等は、表 9 に示されております。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値が、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 4mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.04mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定しました。

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することといたします。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

ただいま御説明がありましたように、チアジニルの一日摂取許容量はイヌの 1 年間慢性毒性試験の結果を踏まえまして、これで無毒性量は 4mg/kg 体重/日であることから、ADI は、それを 100 で割りまして、0.04mg/kg 体重/日としたいと思いますけれども、委員の皆様、よろしいでしょうか。

御異議がないようですから、これで当委員会の ADI の設定としたいと思います。ありがとうございました。

上路先生、どうぞ。

○ 上路専門委員

「III. 総合評価」の中に、植物体内での運命試験が書いてあるんですけども、土壌中と水中の運命試験の結果が出ていないんです。それでここは、私の方からコメントとして、「また、土壌及び水中でも速やかに分解し、代謝分解物質は D であった」というような一行を加えていただければいいと思います。お願いします。

○ 三枝座長

それでは、そのように事務局の方で訂正をお願いいたしたいと思います。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

○ 三枝座長

玉井先生、どうぞ。

○ 玉井専門委員

マイナーなことなんですけれども、14 ページの漢字の問題なんですけれども、表 3 の一番上の「観察された症状」の中の一番右のところの「分泌物」の「秘」が違っている

んです。さっき気がつきました。

○ 三枝座長

それでは、その訂正もお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

鈴木先生、何かございますか。

○ 鈴木調査会座長

最近の評価書の総合評価のところでは、主に毒性影響が見られた臓器などを書くことになっているような気がするので「主な毒性影響は肝臓と腎臓に見られた」という一文を入れた方がいいのではないかと思います。

○ 三枝座長

ターゲットオルガンを明示するということですね。わかりました。

それでは、その点も書き加えるようにお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

そのほかに、御意見はございませんでしょうか。

ないようですので、それでは ADI は 0.04mg/kg 体重/日ということでよろしく願いいたします。

それでは、今後の進め方について、事務局の方から御説明をお願い申し上げます。

○ 渡邊評価専門官

本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果案として、農薬専門調査会幹事会及び食品安全委員会に報告いたしまして、その後、国民から意見・情報の募集を行う予定です。農薬評価書（案）につきましては、本日御指摘があった事項を踏まえて、修正をさせていただきます。

○ 三枝座長

それでは、そのようにお願いいたします。ありがとうございました。

ここで 5 分くらい休憩いたしますか。それでは、10 分にしますか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 三枝座長

それでは、3時15分から次の審議を始めたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

(休憩)

○ 三枝座長

それでは、時間になりましたので、次のピリフタリドの審議に入りたいと思います。

それでは、宇木専門官よろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。

ピリフタリドは、いわゆるポジティブリスト導入に伴う暫定基準が設定された剤でございます。平成18年5月29日に告示が施行されております。

施行に伴い、平成19年3月5日に厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

本日は、テーブルに農薬評価書のほか、農薬抄録と農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただいております。

それでは、資料3を用いましてピリフタリドの農薬評価について説明いたします。

まず、6ページを御覧ください。こちらに化学名、分子式、構造式等を記しております。

構造式は6番に示したとおりでございます。この剤は、1989年にチバガイギー社、これは現在のシンジェンタ社に当たりますけれども、この会社によって開発されましたイソベンゾフラン環を持つ除草剤でございます。イネ科雑草に対する防除効果を有しております。作用機構は、植物のアセトラクテート合成酵素の働きを阻害し、タンパク質代謝に異常を来すと考えられております。

日本では、2002年に農薬登録されておまして、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値も設定されております。

7ページに移りますが、こちらに「II. 毒性等に関する科学的知見」を農薬抄録を用いて整理しております。

各種運命試験ですけれども、ピリフタリドのフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したもの、また、ピリミジン環の炭素を ^{14}C で標識したものをを用いて実施しております。

それでは「1. 動物体内運命試験」について説明いたします。

まず「(1) 薬物動態」ですけれども、Wistarラットを用いてフェニルラベル、ピリ

ミジンラベルの標識体を用いて、低用量及び高用量の単回経口投与で試験が実施されております。

全血中放射能濃度推移は表 1 に示しているとおりでございまして、最高濃度到達時間、Tmax はいずれも 0.5 時間前後でして、低用量群では投与 0.5～1 時間、また、高用量では投与 0.25～0.5 時間という数値になっております。

「(2) 排泄・分布 (単回経口)」について説明いたします。こちらは Wistar ラットを用いて 2 つの標識体、また、低用量、高用量で試験が実施されております。

低用量群では、投与後 96 時間以内に 84.5～100% TAR が排泄されておりまして、主要排泄経路は尿中であり、168 時間までに雄では 62.3～70.5% TAR、雌では 71.2～76.5% TAR が排泄されております。また、高用量群では低用量群とは異なりまして、糞中の方が主要排泄経路ということで、168 時間までに 59.9～72.2% TAR が排泄されております。

組織内残留ですけれども、比較的、高用量、低用量ともに肝、腎、全血、血漿で高いという結果でした。

「(3) 排泄・分布 (反復経口)」についてですけれども、こちらでは主要排泄経路は尿中でありまして、168 時間に雄では 54.2% TAR、雌では 71.4% TAR が排泄されております。

「(4) 胆汁排泄」ですけれども、胆管カニュレーション処理した Wistar ラットを用いて、2 つの標識体で低用量及び高用量単回経口投与により、胆汁排泄試験が行われております。

低用量群では投与後 48 時間に胆汁中に 17.1～29.7% TAR、尿中に 54.9～56.5% TAR が排泄されております。高用量群では投与後 48 時間に胆汁、尿中、糞中、合計して 42.3% TAR、消化管内には 47.1% TAR が残存しております。

胆管カニュレーション処理したラットと非処理したラットを比較した結果、腸肝循環は主要経路ではないと考えられております。

「(5) 体内分布」ですけれども、Wistar ラットを用いてフェニルラベル、ピリミジンラベルの標識体を用いて低用量、また、高用量単回経口で試験が行われております。

いずれの試験も、組織残留はあまり高くなく、比較的、肝、腎、全血、血漿で高いという結果でした。

9 ページに移ります。「(6) 代謝物同定・定量」についてです。2 つの標識体を用いて、低用量、高用量の単回経口投与、また、ピリミジンラベルの標識体を用いまして低

用量の反復経口投与での Wistar ラットを用いた代謝物の同定・定量試験が行われております。

糞中に認められました主要成分は親化合物でして、高用量群ですと 38.2～56.9% TAR が認められております。

尿中からは多数の代謝物の存在が認められておりますが、親化合物では低用量群で 7.6～19.9% TAR、高用量群で 3.1～9.3% TAR が認められました。親化合物以外に 10% TAR 以上認められた主要代謝物は B でした。

そのほか、胆汁中からは、主要代謝物として D と W、L が認められております。

ラットにおける主要代謝経路ですけれども、こちらは 22 行目以降に書いておりますが、第 1 段階としてピリミジン部位での脱メチル化、ベンゾフラン環の 3 位及び 3-メチル基のヒドロキシル化、ジメトキシピリミジン部分の 5 位のヒドロキシル化、硫黄接合部位の酸化、開裂及び S-酸化、また、第 2 段階として S-メチル化、グルクロン酸抱合体形成、硫酸抱合体形成、グルタチオン経路が考えられました。

こちらの動物体内運命試験についてですけれども、玉井先生から別紙 2 のとおりコメントをいただいておりますが、一部、御説明いたしますが、まず第 2 パラグラフのところで、84.5～100% TAR の数値について「数値の由来がわかりません」という御指摘をいただいております。

確かに、この抄録からは直接数値が拾いにくい形になっておりまして、単純に数値だけですと 85～100% TAR という数値は書いてありはするんですが、例えば抄録の 315 ページを見ていただきたいんですが、ラットにおける放射能の総排泄率及び総回収率という表があります。84.5% TAR という数値の出所なんですが、これは B1 単回と書いてある雌の方の数値で、0～96 時間の数値を尿、糞、それぞれ足し上げたものを更に合計した数値になっております。

表を見ますと、0～6 時間、6～12 時間、12～24 時間というふうに時間をそれぞれ区切って書いてあるんですけれども、尿でありましたら 0～96 時間の数値を足し上げた 65.9 という数値と、糞中も同様に足し上げた 18.58 というものを足し上げて、84.48 となるんですけれども、その数値から 84.5 となります。

実は、85 という数値が 305 ページに書いてあるんですけれども、実際には事務局の方も分析して書いたというような形になります。

100%の方は、314 ページの B2 単回の雄の方の数値を同様に足し上げた数値になります。

実は、そのほかの数値も似たような感じなんですけど、もしよろしければ、後ほどお伝えできればと思います。

1 か所、修文が必要かと思われる箇所があるんですが、別紙 2 の第 3 パラグラフの冒頭に「低用量群に比べて吸収の遅延がみられたが」と書いてあるんですが、確かにこれは抄録から引用した文章なんですけれども、玉井先生の御指摘のとおり、**Tmax** は変わらず「吸収の遅延がみられた」というふうに書いていいのかどうかは確かに悩ましいと思われま。

胆汁排泄だとか、その他の排泄試験を見ますと、恐らく高用量群の方では吸収の飽和といえますか、そのまま吸収されずに糞中に出ているというようなことが伺われますので、吸収の遅延には当たらないのかなと考えますと、ここの部分は削除しても特に問題ないのかなと考えています。

「1. 動物体内運命試験」につきましては以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

玉井先生、今の御説明で納得いきましたでしょうか。

○ 玉井専門委員

先ほど、数値の由来が欲しいと言ったのは、実はここで私、かなりの計算をして、結局わからなくなってしまうというのが本当のところ、さっきの点、こういうややこしいときは特によろしく願いいたしたいと思うんです。

特に、なぜ、こういう表現になったかわからないんですけれども、抄録の方の 305 ページの排泄のところ、これが表 3 に示すと書いてありながら、表 3 が次のページにあるんですけれども、ここでは 96 時間という記載がないんです。これでまず私は戸惑ってしまって、そして、表 7 の方に戻っていろいろ計算したんですけれども、結局、あまりにも数値が多くてよくわからなくなりましたということで、こういう計算がいいのかどうかかわからないんですけれども、とりあえず間違っていないということなんですけれども、できればこういうときに数値の由来を書いていただきたいと思ったということで、さっきの点は実はここに由来していますので、よろしくお願いします。

そして、もう一つ、今の **Tmax** の点ですけれども、やはり、これは吸収されていないとはっきり書いてありますので、評価書の方にも吸収率が低下している。だから、これはもし、胆汁排泄量から言えば、あるいは速度から言えば吸収が遅れていると判断するのは間違いだと思いますので、これはむしろ薬物動態の (1) で **Tmax** のところは高用

量の方が早かったんですね。0.5～1時間が0.25～0.5時間になったぐらいですので、どこから、この「遅延がみられた」という表現が来るのかわからないんですけども、これはそうかもしれないんですけども、データからはそういうのがうかがえるところがないということだと私は判断しました。

○ 三枝座長

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

確かに言われるとおりで、最初の方の話は厄介だというのはそうで、2つ目のところ「遅延」という言葉がおかしいんですね。だから、時間的な面で遅れているという話ではないので、濃度で見ると、確かに吸収のところはサチュレーションか何かをしているので、表現を変えないといけないんです。吸収の飽和なりなんなり、そういったような表現だろうと思うんです。

○ 玉井専門委員

それについては、最初に「高用量群では吸収率が25.0～35.5%と著しく低下し」というのがありますから、これは暗にそれを含んでいるかなと思ったんです。

○ 三枝座長

この「遅延」という表現は、削除の方がよろしいですか。

○ 玉井専門委員

私は削除の方がいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

ただ、実際上は、最終的に吸収された量が100%になるような話であれば、遅れているという話があるのかもしれないけれども、どうも、そうは見えないですね。腸管経路でそのまま素通りというのがあるみたいですから、削除しても悪くないです。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 玉井専門委員

少なくとも、遅延しているというデータは見当たりません。

○ 宇木評価専門官

事実としてはございませんので、削除させていただこうと思います。

○ 三枝座長

それでよろしく願いいたします。

どうぞ。

○ 玉井専門委員

別紙 2 の方の「(3) 排泄・分布 (反復経口)」のところなんですけれども「168 時間までに」というのを加えたらどうですかというコメントをしました。というのは、このデータ自身は 168 時間まで使っているのに、その前のところは「96 時間」という表現もありますので、勘違いする可能性があるのではっきり書いたらどうでしょうかというコメントです。

○ 宇木評価専門官

ほかの箇所も確認しましたら、時間が不明確な記述が何か所かありましたので、ほかのところも含めて修正したいと思います。

○ 三枝座長

よろしくお願いいたします。

よろしいですか。

どうぞ。

○ 玉井専門委員

もう一つ、別紙 2 の裏の方に、数値がややわからないという意味ですけれども「(6) 代謝物同定・定量」というところに「投与量を記載する」というコメントをしたんですけれども、全体をながめてみると、最初の方に投与量が記載してあるだけで、あとは低投与量とか高投与量となっていますので、特にこのコメントは、今、ここでのなしということではよろしくお願いします。

○ 三枝座長

それでは、(6) の方のコメントはなしということではよろしいですね。ありがとうございました。

それでは、今、御指摘のあったところを変えていただくようにお願いします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

それでは、次に「2. 植物体内運命試験」の方をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、9 ページの「2. 植物体内運命試験」について説明いたします。

稲を用いまして、2 つの標識体を播種 3 週間後に茎葉散布し、水稻における植物体内

運命試験が実施されております。

処理後の各部における総残留放射能は表 2 に示されているとおりでございます。

フェニルラベルの標識体を用いた試験ですと、散布 105 日後に主要代謝物として H が認められております。玄米中ですと 15.3%TRR を占めております。

ピリミジンラベルの標識体を用いた試験ですと、散布 105 日後に主要代謝物として K が認められております。玄米中ですと 0.2%TRR を占めております。そのほかにも、D 及び B などの代謝物が認められております。

水稻におけるピリフタリドの代謝は速やかであり、主要代謝経路は、硫黄の酸化による E の生成またはベンゾフラン環 3 位の酸化による D の生成とその後の脱メチルによる K の生成、ピリミジン部分の脱メチル化による B の生成とその後のベンゾフラン環 3 位の酸化による K の生成、硫黄架橋の開裂、メチル化、酸化による H、J 及び I の生成、さらに結合残留物の生成であると考えられました。

続きまして「3. 土壌中運命試験」についても説明いたします。

「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」が実施されております。条件ですが、2 つの標識体を用いて沖積埴壌土及び壤土、また、30℃、湛水条件下における好氣的土壌条件となっております。

結果ですけれども、親化合物は速やかに分解し、推定半減期はフェニルラベル及びピリミジンラベルの標識体でそれぞれ 5.4 日及び 6.8 日でした。主要分解物としては、B、また、フェニルラベルの標識体を用いた場合ですと F が認められております。B の最高値は、フェニルラベルの標識体では 59.4% TAR、また、ピリミジンラベルの標識体ですと 53.7% TAR が認められております。

主要分解経路ですけれども、脱メチル化による B の生成、並びにピリミジン環の部分のメチル基置換による F の生成、もしくは酸化によるスルホキシド体である H を経由し、結合残留物を生成するとともに、最終的に CO₂ に分解されることが考えられました。

「(2) 土壌吸着試験」ですけれども、4 種類の国内土壌を用いて試験が実施されております。

吸着係数は 14.8～230、有機炭素含有率による補正した吸着係数は 694～16000 でした。

「4. 水中運命試験」です。

まず「(1) 加水分解試験（緩衝液）」が行われております。pH は 4、5、7、9 の条件で行われております。

pH4、5、7の緩衝液中では安定でしたが、pH9では分解が認められておりまして、推定半減期は25℃、50℃、60℃でそれぞれ4.73日、0.26日、0.10日でした。主要分解物はAaでした。

続きまして、水中光分解試験が3つ行われておりまして、まず(2)の方ですけれども、こちらは非標識体を用いて滅菌精製水及び自然水を用いて行われております。自然水は日本の埼玉県河川水です。

結果ですけれども、推定半減期は、精製水で5.2時間、自然水では4.7時間でした。暗所対照区では、分解は認められておりません。

(3)の方ですけれども、こちらはフェニルラベルの標識体を用いて、自然水、スイスの河川水を用いて試験が行われております。

推定半減期は19.0時間でした。

主要分解経路ですけれども、ピリミジン環の開裂及びスルフィン酸の酸化が考えられました。

(4)ですけれども、こちらはフェニルラベルとピリミジンラベルの標識体を用いまして、pH7の滅菌緩衝液で試験が行われております。

推定半減期ですけれども、フェニルラベル及びピリミジンラベルの標識体でそれぞれ27.4時間及び28時間でした。

主要分解物としては、フェニルラベルの方ではI、ピリミジンラベルの方ではZが認められております。

主要分解経路は、硫黄架橋の開裂とそれに続く酸化であると考えられました。

「5. 土壌残留試験」について説明いたします。

火山灰埴壌土と洪積埴壌土を用いて、ピリフタリドと分解物B、F、I、Zを分析対象化合物とした水田状態における試験が行われております。推定半減期は表3に示しているとおりでございまして、ピリフタリドとしては1～2日、また、分解物を含めると1～6日という結果でした。

「6. 作物残留試験」です。

こちらは、水稻を用いてピリフタリド及び代謝物Hを分析対象化合物として実施されております。

結果は、表4に示されているとおりでございまして、すべて検出限界未満となっております。

「6. 作物残留試験」までは以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

白井先生、何かコメントはございますでしょうか。

○ 白井専門委員

私の方から少し追加をさせていただいたところがございます。一応、この水稻の植物体内運命試験は、プラスチックコンテナを用いて通常の土耕で行われていますけれども、播種 3 週間後に茎葉散布したというふうなことを追加させていただきました。

それから、代謝物の濃度が mg/kg で書いてございましたけれども、一応、親化合物についても、例えば 9 ページ目の下から 3~4 行目辺りに濃度があつた方がよろしいのではないかと考えて付け足させていただきました。

あと、10 ページ目の上から 5 行目以下、代謝経路が書いてございますけれども、そこにも少し下線部分を追加させていただきました。多分、代謝は速やかといいますか、あとで土壌中の試験とか水中運命試験とかがございますけれども、代謝物 D というのが出ているわけですが、それが水中、土壌中では主要ではないかと思っておりますけれども、水稻では主要でないというのは長時間後の結果であるからではないかと思えます。

通常、この薬剤の選択作用性、水稻では B が生じるピリミジン環の脱メチル反応が主要な選択性の要因、稲でその活性が高いというふうなことがほかの似た薬剤では示されておりますので、多分、この反応は植物体内ではかなり早くて、長時間後ではあまり出てこないんですが、途中では出ているのではないかと思います。

あと、フェニル環をラベルした方で、例えば抄録の 342 ページに代謝経路が載っていて、H がかなり高濃度で残留するというふうに書いてあると思うんですが、そうしますと、ピリミジン環の方が切れて、両方存在するのではないかと思いますけれども、349 ページのピリミジン環標識の代謝想定図の方では、その結合が切れたピリミジン環のことがないんです。ですから、これはピリミジンで生体成分に似ているものですから分解が早いのか、あるいは「結合残留物」と書いてございますけれども、そちらの方に入っているのではないかと思います。そんなふうな印象を受けました。

あとのことについては、よろしいのではないかと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

御指摘いただいた分は、全部、修文されていますでしょうか。

○ 白井専門委員

はい。修文されていると思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

上路先生、何かございますでしょうか。

○ 上路専門委員

1つだけ、これは直していただけるかなと思うんですけども、10ページのところに指摘しておいたんですけども、抄録342ページの代謝マップの稲体の代謝のところに「F」というのが入っています。この「F」というのは、データを見ますと、えらく細かいので見にくいんですけども、340ページの横になっている表の上の方の右側に「F」というのが入っていますけれども、これは土壌だけの生成物で、土壌中の代謝で出てくる物質ということになりますので、水稻の代謝経路の中からは、この「F」は外していただいた方がいいのではないかと思います。

それだけです。

○ 白井専門委員

もう一つ、コメントをさせていただきますと、酸化代謝物がかなりたくさんできているということなんですけれども、従来、水稻はかなり酸化代謝活性が高いというふうなことも知られているので、その結果ではないかと思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

それは、稲というファクターで酸化代謝物を置いているということですか。

○ 白井専門委員

はい。酸化代謝活性が高いというようなことです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

11ページに初めて出てくるんですけども、23行目に「Aa」という記載があって、これは今の抄録の342ページの表にも出てくるんですけども、これがおしまいの略記のところにAとかAaというの入っていなかったんです。それは入れた方がいいのかどうなのかというようなところを御議論いただきたいと思います。これはよくわからな

かったので、説明をしてもらいたいんです。

○ 三枝座長

この代謝物の一覧表の中に入った方がいいということですか。

○ 鈴木調査会座長

多分、入れておかないと、A というのが多分ピリフタリドそのものなんですけれども、それは、この評価書の中で A という記号を本文中では使っていないんです。それでいきなり Aa が出るものだからわけがわからなくて、それもピリフタリドの名前は何かというんでしょうというのがよくわからなくて、多分、水酸化されてチオールになっているんですけれども、アルコール体なんですけれども、何と言え方がいいのか、私はわかりません。

○ 三枝座長

具体的には、評価書（案）たたき台の 26 ページの「別紙 1：代謝物／分解物略称」の中にこれを加えればよろしいということですね。

○ 鈴木調査会座長

そう思います。

○ 三枝座長

玉井先生、そんな表現でよろしいですか。

○ 玉井専門委員

はい。

○ 三枝座長

それでは、26 ページの「別紙 1：代謝物／分解物略称」の中に Aa が何かということも含んでいただけますか。

○ 宇木評価専門官

抄録の方に、この Aa の解説がなかったものですから書いていなかっただけだと思います。ただ、評価書の本文中に書いております以上、やはり書いておいた方がいいと思いますので、織り込むようにします。

○ 三枝座長

A がピリフタリドであるということを 26 ページに明記していただければと思います。よろしく願いいたします。

それでは「7. 一般薬理試験」の方をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、13 ページの「7. 一般薬理試験」について説明いたします。

ラット、マウス及びモルモットを用いて各試験が実施されております。結果は表 5 に示しているとおりです。ほとんどの試験で影響なしという結果でした。

一部、摘出回腸を用いた試験、自律神経系の試験ですけれども、こちらで直接作用及びバリウムによる収縮反応の抑制が認められております。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

中澤先生がいらないんですけれども、試験結果から見て、特段、問題になるようなことはないと思いますので「8. 急性毒性試験」の方に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「8. 急性毒性試験」について説明いたします。

ピリフタリド、代謝物 H、I 及び Z を用いて試験が実施されております。結果は表 6 及び表 7 に示しております。

原体を用いました試験ですと、例えば経口投与では、LD₅₀ は雄雌ともに 5000mg/kg 体重超でした。

吸入毒性試験のところで、メーカー側に確認が必要になると思われるんですけれども、今、こちらには LC₅₀ が 5540mg/L 超と書いておるんですけれども、通常、mg/L の単位を用います場合はけたがあまりにも懸け離れておりますので、抄録の確認をメーカー側をお願いしようと思っております。恐らく、これは 5540mg/L 超ではなくて 5.54mg/L 超になるのではないかと思います。

代謝物の方の急性毒性試験ですけれども、H につきましてはいろいろ症状が認められておりますが、LD₅₀ としましては、雄で 1895mg/kg 体重超、雌で 2364mg/kg 体重超でした。

I と Z につきましては、雌雄とも 2000mg/kg 体重超となっております。

続けて「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」についても説明いたします。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験、また、ヒマラヤンモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されております。結果はすべて陰性となっております。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

松本先生、何かございますでしょうか。

○ 松本専門委員

特にございませんけれども、この急性毒性の書き方が「実施された」「表 6 及び 7 に示されている」しかないので、1 行ぐらい何か書いていただいた方が、これは以前もあったような気がするんですけども、LD₅₀ 値は何 mg/kg 以上で、特に症状はなかったとか、1 行ぐらい書いた方がわかりやすいのではないかとただ思っただけなんです。

○ 三枝座長

あまりにも簡潔過ぎました。

影響がないということがはっきりしているので、表現が難しいと思うんですけども、もうちょっと色気のある方がよろしいということなので、よろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

それと、LC₅₀の方は御指摘のとおり、こんなむちゃくちゃな数字という印象もありますので、確認のほどをよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

それでは「10. 亜急性毒性試験」の方をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

15 ページからの「10. 亜急性毒性試験」について説明いたします。

まず(1)ですけれども、Wistar ラットを用いて混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施されております。

結果ですけれども、3000ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対・比重量増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 300ppm と考えられました。

(2)ですけれども、ビーグル犬を用いた混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施されております。

本試験において、30000ppm 投与群の雌雄で肝絶対・比重量増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 1000ppm と考えられました。

こちらに、事務局より注書きしておりますが、抄録では、1000ppm 投与群の雄で認められたトリグリセリド増加及び肝絶対・比重量増加はともに有意差がありますけれども、軽度な変化であり、30000ppm 投与群においても病理組織学的変化が認められません。また、イヌの1年間反復投与試験でも特に変化は認められておりませんので、毒性とは取っておりません。ただ、有意差があるということで毒性と取りますと、雄の最小毒性量が1000ppm となりまして、無毒性量は50ppm となります。この点につきましては、この専門調査会で御議論いただければと思います。

続けて、(3)の方も説明いたしますと、Wistar ラットを用いた混餌投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施されております。

結論ですが、雄では毒性所見は認められず、雌では15000ppm 投与群で体重増加抑制等が認められましたので、一般毒性に対する無毒性量は雄で15000ppm、雌で3000ppm と考えられました。神経毒性は認められておりません。

「10. 亜急性毒性試験」につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今、御説明にありましたように、このイヌの90日間亜急性毒性試験で、肝絶対・比重量の増加を取るか取らないかということで御議論いただきたいんですけども、松本先生からは取った方がいいのではないかと御意見が出されております。

それで、事務局から御指摘がありましたように、30000ppm で病理組織的变化がないことと、次に出てきますイヌの1年間の試験でも出てこないということで、これはそれをベースにして試験した方では取らなくてもいいのではないかとあります。それで、有意差があれば原則取るのかなという気もしますが、廣瀬先生、何か御意見を賜ればと思います。

○ 廣瀬委員

この表で見る限り、トリグリセリドが1000ppm でも増加で、肝臓の絶対・比重量も増加している。同じ所見は30000ppm でも見られておりますし、また、1年間の慢性毒性試験でも、用量は高いですけども、見られている。ラットでも同じような変化が見られているということを考えましても、やはり1000ppm での影響は毒性影響と取るべきではないだろうかと思います。

ただ、1000ppm の下が50ppm になっていますので、その間の差がかなり大きいということもあって、またADIを設定するときに、この辺のことを考えればいいのではない

かと思います。ですから、とりあえず、この実験の NOAEL としては、私は 50ppm にすべきではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

松本先生、50ppm で、やはり同じようなあれですか。

○ 松本専門委員

今、廣瀬先生が全てお話しになったとおりですけれども、イヌはこの物質に対して反応するといいますか、感度が比較的高い動物だということが 1 つ。

それと、肝重量と、トリグリセリドといいますか、脂質系の変化というのは、この物質で見られる変化であるということ。

それと、肝重量の変化が少ないとはいうものの、20% 増えているというところも気になりますし、やはり実験というのは一つひとつが完結しているものだというふうに私は思いました。

ですから、もし 1000ppm を取る取らないということを御議論するのでしたら、最後といいますか、まとめのところで議論される話で、一つは、ここは亜急性の結果としては、まず 1000ppm で変化があったという書き方がまず一番妥当ではないかと思いました。

○ 三枝座長

実験事実としての成績ですね。ありがとうございました。

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

ここで見られている肝臓の重量変化というか、あるいは TG（トリグリセリド）、リン脂質関係の上昇といったような変化というのは、この薬物の投与に起因することは私も認めますけれども、これが果たしてどの程度、悪影響なのか。本当に毒性影響なのかということになると私は自信がなくて、形態的な変化であるとか、その後の長期的なところの変化とか、それらと合わせた場合、これを本当に取る必要があるのかどうかというのは極めて微妙なところだろうと思っています。

最終的な段階で長期のものと比較をしてみて、これが仮に悪影響だとしても、その次の NOAEL はどこに行くのかというところで議論が出る可能性もあるので、私は、これは必ずしも悪影響と取る必要はないのではないかとということだけ話しておきます。

○ 三枝座長

先ほどの議論にもありましたけれども、総合的に考えるのと、ここはイヌの成績として、亜急性の成績として、申請者が出しているような無毒性量を 1000ppm とするか、それとも個別の実験の成績として、例えば、この肝臓の比重量とかが有意に 20% も上がっているので、事実としてここで認めるかどうかなんです。

○ 鈴木調査会座長

事実としては認めていると申し上げたつもりだったんです。

○ 三枝座長

そうなりますと書きぶりが、16 ページの「無毒性量は雌雄とも 1000ppm」というところをこのままにするかどうかです。

○ 鈴木調査会座長

そのところが、悪影響として認めるのか、そうではなくて適応的变化として認めるのか。言い過ぎかもしれませんが、そういうようなところで見た場合にはちょっとニュアンスが違います。

この変化が薬物の投与によって引き起こされたことは間違いないと思っていますけれども、悪影響とまでは私は言えないのではないかという意味なので、客観的に見た場合、有意差があったという話はするんだけど、結論が引き出せないですね。決着がつかないです。

○ 廣瀬委員

比重量と絶対重量が同時に増加している場合は、幾ら病理学的な変化がなくても、今まで毒性に取ってきているんです。それだけ重量が増加しているというのは、私自身は適応とは思わないです。適応であれば、それほど重量も増加しないですし、肝臓の、例えば細胞の大きさでもそんなに増加しないです。それだけ増加しているというのは、やはり適応以上に細胞が反応しているので大きくなっているんだろうと私は思っていますので、肝臓の比重量、それから、絶対重量、この場合にはそれに加えてトリグリセリドも増えているわけですから、当然、毒性影響として取っていいと思っています。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

意見が分かれるところですね。

○ 鈴木調査会座長

総合的に無毒性量を考えるべきだと思いますが。

○ 三枝座長

総合的な判断とは別に、ここの実験結果をどういうふうに表示するかというところで審議頂ければと思います。

○ 鈴木調査会座長

非常に難しいです。

○ 三枝座長

申請者は 1000ppm ということを出していますけれども、その表現でいいかどうかなんです。

○ 鈴木調査会座長

ここの評価書（案）では、とりあえず申請者が言っている論理をよしとして書いていたんだけど、今のところ、2 対 1 で、この変化というのは毒性だというふうにするということで、申請者の論理が否定されたという形にならざるを得ないのかなとは思っているんです。

ですから、あとは三枝先生がどういうふうに判断されるかの問題です。

○ 三枝座長

わかりました。

私としては、実験事実としては、やはり松本先生、廣瀬先生がおっしゃったように、この実験としては、やはり肝臓に対して影響があるというふうに考えた方がいいと思いますので、この実験に関しては無毒性量は雌でやはり 50ppm とした方がいいように思います。

後での総合的な ADI とはまた別の問題ですから、その点はあらかじめ申し上げておきます。

ほかの先生方で、御意見はございませんか。

それでは、この点は後ほどまた議論したいと思いますので、よろしくお願いいたします。

次の「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の御説明をよろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について説明いたします。

(1) ですが、ビーグル犬を用いた混餌投与による 1 年間慢性毒性試験が実施されております。

結果ですが、6000ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺と肝に絶対・比重量増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 1000ppm と考えられました。

「（２）２年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」ですけれども、この試験は Wistar ラットを用いて混餌投与により行われております。

結果ですが、1000ppm 以上投与群の雄及び 100ppm 以上投与群の雌で坐骨神経の脱髓等が認められましたので、無毒性量は雄で 100ppm、雌で 10ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

この試験につきましては、ADI の根拠と考えられる試験なのですが、一部、議論をお願いしたいと思います。

100ppm 投与群の雌では坐骨神経の脱髓等が認められているとなっておりますが「事務局より」の方で説明いたしますと、100ppm 以上投与群の雌では坐骨神経の脱髓が有意の増加とはなっておりませんが、申請者の方は、雌の 100ppm 群の発現頻度が背景データを幾分上回っていることと、また、程度の増強が認められているということから投与に関連したものと考えております。しかしながら、有意差がないということから、雌の 100ppm の影響を毒性と取らなければ、雌の無毒性量は 100ppm となります。この 100ppm 投与群の雌の坐骨神経の脱髓を毒性と取るかどうかについて、御議論をお願いしたいと思います。

続きまして「（３）１８ヶ月間発がん試験（マウス）」について説明いたします。

結果ですが、2500ppm 以上の投与群雌雄で肝絶対・比重量増加及び肝の単細胞壊死等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 150ppm と考えられました。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」につきましては以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今、事務局から御指摘がありましたように「（２）２年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」の脱髓をどういうふうにするかというところが一つの論点かと思います。それから、先ほどの議論等も踏まえまして、イヌの１年間の慢性毒性ですけれども、この場合に 1000ppm で、先ほどの亜急性で見られたような肝臓への影響が認められていないということも含めて御議論いただきたいと思います。

私が言い出しっぺなので、申し上げますと、ラットの２年間の試験で、抄録の 125 ページにありますけれども、これで脱髓は有意には増えていないんですけれども、今、御説明があったように、程度が強いとかということを考慮すると取った方がいいのではないかという申請者の話と、ここの委員会で前から、原則として有意差のないものは取らないということがありますので、その辺を含めて御議論いただきたいと思います。

松本先生、何かございますか。

○ 松本専門委員

私は、この文章のままでいいと思いました。実は、変化は **dose dependent** になっているということが1つ。

それと、申請者自身が雌の 100ppm の有意差のない 19 例の変化をグレード分けして、それでグレードの中等度というものが結構多いということから、平均グレードが 1.7 というふうに高くなった。その 5 つの試験の背景データを基に、1.2 が平均グレードだから、有意差はないものの、毒性影響として見ていいのではないかという考え方だと思うんですけども、私も、申請者がここまで書いたものをひっくり返すだけの根拠がない。

それと、この脱髄という現象を、廣瀬先生に御説明いただいたらいいんだと思うんですけども、どの程度の毒性指標としての意味があるか。その辺のところかなと思いました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

すみません、廣瀬先生に振って申し訳ないんですけども、御意見をお願いいたします。

○ 廣瀬委員

表 11 を見ますと、確かに脱髄の変化が用量相関性にきれいに増えている。それから、グレードについても雌雄とも用量相関性に増えている。

これは、本当に有意ではないのでしょうか。例えば、雄の軽微なものは 3 例から 12 例になっています。有意差からすると、雄がコントロールで 5 例が、100ppm で 14 例になって、雌では 9 例が 19 例になって、これはどういう有意差検定を行っているのかわからないんですけども、例えばもっと別の検定をすれば出てくるのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

これは、統計検定はグレードを含めてということではなくて、脱髄の例数のところで絡めて、一度、傾向検定とですね。

○ 廣瀬委員

これは傾向検定というものをやっているんですか。

○ 鈴木調査会座長

傾向検定とフィッシャーの直接確率、両方でやっているんです。

ただ、グレードのところは内訳として示しているだけだと思います。

○ 廣瀬委員

でも、常識的に考えて、どうしても明らかに増えていますから、これはやはり影響と取らざるを得ないのではないかという気はします。

それから、脱髓のことについては、あまり私は神経のことはわからないんですけれども、可逆的な変化であって、それで症状がないというような場合には特にあまり問題にならないかと思うんですが、この場合ですと、評価書（案）たたき台の 17 ページの下から 2 行目のところを見ますと「神経学的異常を示唆する一般状態が観察されていないこと」と書いてありますが、次のページの上から 3～4 行目の辺りになると骨格筋の変性があるというようなことが書いてあります。骨格筋の変性は、特に脱髓に関係した変化であるということを書かれておりますので、ここでは変性となっていますけれども、これは萎縮ではないかと思います。

もし、骨格筋が変性するようなことであつたら、また原因は別のものであつて、やはり一般的に、この脱髓があつて神経が萎縮してくれば、筋肉が神経を介した萎縮をしてきますので、この変性というのは萎縮のことではないか。もし、骨格筋に萎縮があれば筋力低下のような症状が出てきても不思議ではありませんので、この辺りの所見についてはもう一度確認した方がいいかなと思います。

いかがでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

逆に、実は私はなぜ雄を取らないんだろうと思ったんです。雄は頻度が 3 倍になっていますけれども、雌だけ取り上げて、なぜ雄を取らないのか。実はそちらの方が疑問で、あえてこんな書き方をしたんです。雌をこれで取るんだつたらば、頻度が 3 倍になっている雄を取ってもいいのではないかというのが、実は正直なところなんです。

○ 鈴木調査会座長

私はよくわからないので、数値からだけの解釈をすると、雄の 100ppm と雌の 100ppm を比較してみます。そうしますと、雄の 100ppm が全体として脱髓が 14 例に見られて、雌の方は 19 例に見られている。それで程度の分類を見ていくと、グレード 1 の軽微というのがともに 12 例、11 例ぐらいの話なんです。軽度、中程度という話が雌の場合は 3 例と 5 例増えているんだけど、雄の場合は 1 例と 1 例である。そのことで雄の

方は影響ないというふうに言ったんでしょうけれども、それでは、ここの雄の 100ppm を影響だというふうに仮に取ってしまうと、今度は雌の方で 10ppm のところの変化がどうなのかという話になるわけです。

○ 松本専門委員

抄録の 125 ページの一番下の背景データを御覧になったらいいんですけども、そこに出現頻度の幅が書いてありまして、雄は 9～12 例、雌は 10～15 例。それで、先ほど 3 倍だという話がありましたけれども、12 例というところからすると、ちょっと多いだけ、上限をちょっと超えただけ。それに対して雄は、倍とは言いませんけれども、何割か高い。その辺から恐らく、グレードといいますか、強さのところでは話を持っていったんだと思います。

○ 鈴木調査会座長

私もそうだと思います。平均グレードの話のところを背景データと比べると、やはり、この雌の 100ppm というのは超えているねという意味で否定できなかったんだろうというふうには推測しています。

厳密に考えると、この辺はどこまで本当かというのはわからない状況なんです。それはそれで、先ほどのところも絡むところではあるんですけども、申請者の側でこういう話をする、あるいはもうちょっと言うと、SD といいますか、サイエンティフィック・ディレクター辺りが、この変化はどうも、今までの自分の経験からとかいろんなものを含めて考えたときに、薬物による影響だというような場合というのはかなり重みがあるというような表現をされる場合があります。今回のものはその範囲内のことかなというふうには感じていたんです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、一応、このラットの方の 2 年間の慢性毒性はもともとの表現どおりで、無毒性量は雄で 100ppm、雌で 10ppm ということでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 三枝座長

それでは、このままでいきたいと思いますので、よろしくお願いします。

それと、もう一つ、イヌの 1 年間の試験で、これも実験事実としてはこれなので、このままの表現でよろしいでしょうか。

○ 松本専門委員

よく見ましたら、同じ会社の人が3か月ほど前に90日をして、終わってすぐに長期の実験をやって、そういう状況の中でこういう、多分、報告書を一緒に書かれたんでしょうね。そういう意味では、私は先ほど完結するとは言ったものの、多分、今のお話の、それこそSDの方が一緒に実験されていて、同じ条件で、同じ動物種で1年やったけれども、そういうものはなかったという、鈴木座長の意見は理解しているつもりなんです。

○ 三枝座長

そうすると、さかのぼりまして、90日間のイヌの表現はこれでよろしいですか。

今、松本先生がおっしゃられたように、次の試験のことを考慮に入れると、1000ppmは取らなくていいのではないかというのが、多分、SDの判断だと思うんです。

○ 廣瀬委員

ですから、その辺はADIを設定するときに両方のデータを比べて考えれば特に問題ないと思います。

○ 三枝座長

わかりました。

○ 鈴木調査会座長

客観的に見て、90日のところでは肝臓の肥大、TGが上がったというのは1000ppmで見られているわけですね。それで1年経ったところで見ると、肝臓の重量には影響がない。それから、TGのところも影響がなくて、なおかつ、慢性毒性の結果で言うと、13週齢、つまり90日のところではTGの変化がないことになっているんです。そうすると、亜急性毒性のときの変化というのをどうとらえるかというのは、問題にしておかないといけないのではないのでしょうか。

90日亜急性毒性試験の変化をどうとらえるかに関して再現性がなかったという理由を加えることは、1年慢性毒性試験のところでは影響がなかったということですが、こうデータを並べてみると、さて、どうとらえますかということだとは思いますが。

○ 三枝座長

事務局に伺いたいんですけども、16ページの(2)の8行目のところで「無毒性量は雌雄とも1000ppm」というのは、農薬抄録に書かれたそのままの表現ですか。

○ 宇木評価専門官

そうです。

○ 三枝座長

それを要するかどうかなんですけども、表現は、一つの手としては事務局のコメント

トみたいな形で、あるいは委員会のコメントとして、データを見ると有意差があるので、雌の無毒性量は 50ppm の方が適切であると考えられるとか、そういう表現を別に加えるのも手だと思うんです。

○ 鈴木調査会座長

その辺のところが、先ほど、3 対 1 で無毒性量が 50ppm という話が出ていたので、あまり強くは言いませんけれども、この 90 日の試験で見る限り、1000ppm のところが影響であることは否定できないと思います。ただ、それを悪影響とするか、単純に機能的な影響の延長ぐらいとするか、その辺りが、これは決着がつけられない。

ですから、最終的には事務局が書いているような話のことで書くとして、もし、この委員会として 3 対 1 で、90 日の試験で 1000ppm のところが悪影響ということであれば、50ppm が無影響量である。その方がふさわしいかもしれない。あるいは何か修文が必要としても、ここはそういう書き方にしておくというのは悪くはないです。

○ 三枝座長

議論した結果として、今、鈴木先生がおっしゃられたような意見を加えたいと思うんですけれども、いかがでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 三枝座長

それでは、事務局の方でそういうふう書き直していただけますか。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

それと、繰り返しになりますけれども、18 ページの (2) の表現はこのままということをお願いいたします。といいますか、私のコメントは削除していただいて結構です。

○ 鈴木調査会座長

脱髓ですね。

○ 三枝座長

はい。

それでは、次の「12. 生殖発生毒性試験」の方に進みたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 宇木評価専門官

19 ページの「12. 生殖発生毒性試験」について説明いたします。

まず（１）ですけれども、Wistar ラットを用いた混餌投与による 2 世代繁殖試験が実施されております。

結果ですが、本試験におきましては、親動物では 5000ppm 以上投与群の雌雄に肝細胞肥大及び甲状腺濾胞上皮細胞肥大等が認められております。また、児動物では 5000ppm 以上投与群の雌雄に肝細胞肥大等が認められております。そのことから、無毒性量は親動物、児動物、雌雄とも 100ppm と考えられました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

続きまして、21 ページの方に移りますが、（２）で、SD ラットを用いた発生毒性試験が実施されております。

本試験におきましては、母動物、胎児とも、検体投与による毒性所見は認められておりませんので、無毒性量は母動物及び胎児とも 1000mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

（３）で、Russian ウサギを用いた発生毒性試験が実施されております。

本試験におきましても、母動物及び胎児ともに、検体投与による毒性所見は認められておりませんので、無毒性量は母動物及び胎児とも 1000mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められておりません。

「12. 生殖発生毒性試験」につきましては以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

大谷先生、よろしくお願いします。

○ 大谷専門委員

この評価書（案）のとおりで、特にコメントはございません。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、次に「13. 遺伝毒性試験」に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

「13. 遺伝毒性試験」について説明いたします。

ピリフタリド及び代謝物を用いた各種遺伝毒性試験が実施されております。

結果は、表 14 及び 15 に示しておりますが、すべて陰性という結果でした。ですので、特に問題となる遺伝毒性はないものと考えられます。

「13. 遺伝毒性試験」は以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

すべて陰性ということですが、佐々木先生、何かございますか。

○ 佐々木専門委員

事務局の報告にありますように、すべて陰性です。はっきり言ってきれいなネガなんですけれども、何でここで UDS をやっているのかが分かりません。UDS もネガだからいいんですけれども、なぜ、これをやる必要があったのでしょうか。

特に、vivo の方ではラットの肝の小核をやっているんです。これはめったにやらない試験なんですけれども、何でこんなものを行ったのでしょうか。

○ 三枝座長

何か情報はございますか。

○ 鈴木調査会座長

19 ページの「(3) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)」で、2500ppm 以上投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度が増加したという話が、統計的な有意差はないんだけどもというところですね。

○ 廣瀬委員

これは書き方が、陽性なのか、陰性なのか、よくわかりません。

表 12 を見ると、雌の 2500ppm 以上の一番下の欄に肝細胞腺腫というものが入っていますし、それから、その後に薬物代謝酵素の誘導試験だとか、BrdU、PCNA を用いた肝細胞増殖試験等がやっていますので、これは当然、肝細胞腺腫が増加しているので、これは弱いながら発がん性があると判断していると思います。

○ 佐々木専門委員

そういうことであれば、これは多分、大丈夫だと思いますけれども、ラットの肝を用いた in vivo 小核試験、抄録の 215 ページです。表は 217 ページになります。これは試験 2 の方を見ますとわかりますけれども、検体投与群で結構星が付いているんです。最終的には陰性というふうに判断していますけれども、何となくひっかかる場所があるんです。

ただ、肝を用いる小核試験というのは、それほど当てにならないのですけれどもね。

○ 鈴木調査会座長

もともとマウスですからね。

○ 鈴木調査会座長

これは、なかなか難しいところがあるのかもしれない。

ただ、in vivo のマウスの肝細胞腺腫の場合のところ、この評価書の 19 ページの表 12 で 2500ppm 以上の雌で「肝細胞腺腫」と書いてあるのは抜いた方がいいのではないですか。

○ 廣瀬委員

それに、24 ページの「III. 総合評価」を見ますと、15～17 行目に「発がん性試験において、雌マウスに肝細胞腺腫の軽度な増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられ」と、いかにも、この剤で肝細胞腺腫が発生したようなことを言っているわけですからね。

○ 鈴木調査会座長

抄録の 159 ページでしょうか、今のマウスの 18 か月の腫瘍性病変のところの記載を見ると、その部分から評価書の 19 ページの 5～7 行目のところを書いている部分があるんですが、これで見ると、肝細胞腺腫の発現頻度は基本的には統計学的に有意差がない、若干増えているように見えるけれどもという程度のことでして、これを書き方をどうするか。

○ 佐々木専門委員

もしマウスの肝細胞腺腫が怪しいというのであってこれをやったのであれば、何でラットでやったんですか。これは本当にわからないんです。

○ 鈴木調査会座長

小核の方は、上の方の骨髄の話とあれしたので、そうなんでしょうか。

○ 廣瀬委員

ラットの試験を、まずやっていたんですね。薬物代謝酵素誘導能だとか。

○ 佐々木専門委員

これは vitro もそうなんです。vitro もやはり、評価書を見ると、ラットの肝細胞です。これは種差を無視していいんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

決していいことはなくて、やはり論理がつながっていないと思います。

○ 佐々木専門委員

なぜラットの肝細胞の試験をやったのか。陰性だからいいかという気もしますけれども、何ででしょうか。本当にわからないんです。

○ 鈴木調査会座長

データ自体はネガティブだったという部分はあるんですけども、それでは、どう評価するかの問題だろうと思います。

○ 三枝座長

廣瀬先生、抄録の 173 ページの肝細胞腺腫の出方はそれほど問題になるのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今、**malignant**（悪性）と **benign**（良性）、両方を加えてみて、これは雄も雌もあまり意味のある変化をしているようには見えません。

○ 廣瀬委員

それほど変わらないです。1、2、6、7 ですからね。

○ 三枝座長

強いて言えば、雌では量依存性がありそうなのとも言えますけれどもね。

○ 鈴木調査会座長

それは背景データ等の考察がしてありますから、それからすると、ちょっときついです。

○ 佐々木専門委員

ラットで何か変な情報があつたのでしょうか。

○ 廣瀬委員

これは、評価書（案）たたき台の 23 ページの（3）（4）でマウスを用いた **BrdU**、**PCNA** の肝細胞増殖能検討試験をやっていて、これは最高用量で有意に増加しているんです。

○ 鈴木調査会座長

結果として、確かに肝細胞が大きくなったりするような傾向は種を超えて見られているように思うので、それはやっていただいて悪くはなかったとは思っています。

○ 廣瀬委員

これについては、剤の登録保有者はどういうふうな判断をしているんですか。

○ 三枝座長

「14. その他の試験」の説明を受ける前に、そちらの方に話が先に飛んでしまったんですけども、今まで御議論があつたように、肝細胞に対する増殖性の影響があるんだろうということがベースになっていると思うんです。

ちょっと順番が逆になりましたけれども、それでは「14. その他の試験」の説明をしていただけますか。

○ 宇木評価専門官

それでは、22 ページの「14. その他の試験」について説明いたします。

(1) ですが、ラットを用いた肝薬物代謝能及び甲状腺機能検討試験が実施されております。

まず、肝への影響ですが、結果ですが、CYP2B と CYP1A2 に誘導が認められております。また、そのほか、GST、mEH 及び UDPGTs の誘導も認められております。

甲状腺機能につきましては、対照群と投与群との間に特に差は認められておりません。

23 ページに移ります。(2) で、マウスを用いた肝薬物代謝能検討試験が実施されております。

結論ですが、クマリン 7-ヒドロキシラーゼと CYP2B に誘導が認められております。なお、肝への影響は、回復期間中に可逆性を示しております。

(3) で、BrdU 標識率を用いた肝細胞増殖能検討試験が実施されております。

結果ですが、投与初期に BrdU 標識率が増加し、一過性の肝細胞増殖能が認められております。

(4) で、PCNA 染色を用いた肝細胞増殖能検討試験が実施されております。

7000ppm 投与群の雄で PCNA 陽性細胞指数の有意な増加が認められております。

7000ppm 投与した雌のマウスでは肝細胞増殖能に亢進が認められております。

「14. その他の試験」につきましては以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。前後が逆になってしまったんですが、そういうことで、肝細胞に対する増殖性の作用が高濃度ではあるのではないかというようなデータが示されておりますけれども、これに関して何かコメントはございますでしょうか。

○ 廣瀬委員

何でやったのかはわかるんですが、マウスの試験は、どうしてこういう試験を行ったかという理由は何か書いてありますか。

○ 鈴木調査会座長

抄録 242 ページの試験目的というところに書いてあって、マウスの 90 日間反復投与用量設定試験において、病理的な組織所見は観察されなかったものの、肝の実重量、体重比の増加が雌雄で認められたということで、これらのことからマウスにおける肝薬物代謝酵素活性について検討したとなっております。

申請者からは、18 か月発がん試験で 2500、7000ppm で肝重量の増加、組織学的変化

として、同群で肝変異細胞巢の発生頻度増加があったというようなことも理由に加えられるようでございます。

○ 廣瀬委員

そうすると、この（３）（４）でポジティブに出たというこの結果は、申請者はどういうふうに判断したんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

どこまで認めるかは別として、248 ページのところに結論らしき部分が書かれています。

○ 三枝座長

これは判断ではないですね。実験結果だけが書いてあるわけです。

○ 鈴木調査会座長

だから、関係というのはどうかというのはないです。要するに、結果として肝酵素の誘導とか重量の増加だけでも、病理組織学的変化についてはなかなかややこしくて、實際上、これらの影響は回復期間中に可逆性であった。要するに、元に戻ったとしか言っていないです。

だから、一過性というような表現で、ここの評価書（案）の 23 ページのところ、これは別の試験のところなんですけど「一過性の肝細胞増殖能が認められた」というようなことに連なる変化になるのかなというふうには思います。

○ 廣瀬委員

これは、申請者に 1 回聞くというわけにもいかないんですか。これについてどう解釈するか。

○ 鈴木調査会座長

ここで解釈するのがよいんだと思います。基本的に、*in vivo* の試験で明確な発がん性が認められたわけではない。

○ 廣瀬委員

都築補佐、やはり、これはここで解釈すべき問題ですか。

○ 都築課長補佐

いえ、先生、違うんです。抄録には解釈は載せないのが通常でございまして、トータルでの解釈は、安全性に関する考察という一番最後に付いている部分で書いてあるのが普通なんですけれども、これを見ると、解釈していないです。

要するに、もう少し明確に肝細胞がんなりが出ていれば、それについての考察という

のは当然書かれたんでしょうけれども、これについてはそういうことがなかったために、明確に、この安全性に関する考察のところで否定するというような行為も行われておりません。

○ 廣瀬委員

ないのなら、この(3)(4)はあえて載せる必要は全くないので、ここでポジティブに出ているから、また話がややこしくなってくるわけです。

○ 都築課長補佐

そうですね。

それから、ついでに申し上げますと、先ほどのマウスの遺伝毒性で肝の小核試験をやられているのは、肝細胞腺腫が増えたのを受けてのことなのかどうかということなんですけれども、試験が行われている時点が、マウスの試験が終わったのは1999年10月でございまして、レポートは2000年に書かれています。

一方、このマウスの小核試験は1999年にレポートが出ていますので、終わった瞬間に気がついて試験を行ったということであれば間に合うかもしれませんが、恐らくそういうことではなくて、全く独立して行われたと考えるのが自然かと思います。

○ 佐々木専門委員

もし、マウスの肝細胞の小核試験であれば論理は成り立つんですが、これはラットなんです。だから、論理が成り立っていないんです。よくわかりません。

○ 鈴木調査会座長

あまり深読みしない方がいいみたいで、多分、肝細胞の肥大とか、あるいは増殖性らしき変化が種を超えて認められているところから、念のためにというような乗りでやった試験だろうというふうに、都築課長補佐の言葉を借りれば、独立的に行われたという表現になるんでしょう。

○ 廣瀬委員

念のためにでもいいですけども、こちらのBrdUとかPCNAは念のためにやって、発がんを示唆されるようなポジティブな結果が出ているわけですから、何とかこれはディスカッションをしないと、これだけの試験がポジティブにあるということは、これを読んでいて、非常に納得できません。

○ 三枝座長

これは、試験したところにどう判断するかという問い合わせはできるんですか。この抄録を見る限りにおいては、判断はしていないんです。事実だけを挙げているような

です。

○ 都築課長補佐

そうですね。解釈を出させることはできます。

ただ、先生どうでしょうか。その場合に、ADIは今回決めていただくことはできますか。

○ 廣瀬委員

それはできると思います。

佐々木先生の方はどうですか。

○ 佐々木専門委員

仮に、発がん性がやばいということになったとしても、これは恐らくプロモーション作用だと思います。イニシエーションではないと思いますから、いいのではないのでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今の御意見で、ADIは設定できるということで判断していいと思います。

○ 都築課長補佐

そういうことであれば、幹事会までに若干、資料の整理をする必要もございますし、それと併せて、申請者に解釈を伺って、それも含めて、幹事会でもう一度、先生方に御議論いただくということができると思います。

○ 三枝座長

そのようにしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは「III. 総合評価」の方に行きたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

24 ページの「III. 総合評価」について説明いたします。

まず、ラットにおける動物体内運命試験では、ピリフタリドは速やかに吸収、排泄されております。主要排泄経路は、低用量投与では尿中、高用量投与では糞中でありました。組織内残留は肝及び腎で高かったという結果でした。主要成分は、糞中では親化合物、尿中では親化合物及び代謝物 B でした。主要代謝経路ですけれども、ピリミジン部位の脱メチル化であると考えられました。

水稻における植物体内運命試験ですけれども、主要代謝経路は硫黄の酸化またはベンゾフラン環 3 位の酸化。また、玉井先生から追加修文をいただいておりますけれども、

硫黄架橋の開裂というものも加えるということになっております。主要成分は親化合物、代謝物 H 及び K でした。また、土壌及び水中における主要分解物は、土壌では B 及び F、水中では I 及び Z でした。

ピリフタリド及び代謝物 H 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して、結果はすべて検出限界未満でした。

各種毒性試験結果から、ピリフタリド投与による影響は主に肝及び腎に認められました。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められておりません。

これ以降の記述は、申請者からの判断によって、また修文等を加えようと思います。ちなみに、現在書いておりますのは「発がん性試験において、雌マウスに肝細胞腺腫の軽度な増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられ、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた」。

各種試験結果から、農作物中の暴露評価対象物質をピリフタリド（親化合物）のみと設定しました。

各試験の無毒性量等は 25 ページに示しているとおりでございます。

一部、イヌの 90 日間亜急性毒性試験の無毒性量が雄の 1000ppm であったところが 50ppm に変わるかと思います。しかしながら、全体で見ますと、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で得られました 0.56mg/kg 体重/日というものが無毒性量の最小値でございましたので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0056mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と考えました。

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することといたします。

「III. 総合評価」につきましては以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

先ほど来のいろいろな議論もございましたけれども、イヌのものを 50ppm にするとしても 1.76mg/kg 体重/日で、このラットの試験の 0.56mg/kg 体重/日というものが最低ですから、これを目安にいたしまして、それを 100 で割りました 0.0056mg/kg 体重/日をピリフタリドの ADI としたいと思いますが、御意見はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 三枝座長

それでは、本日の審議を踏まえまして、このピリフタリドの一日摂取許容量（ADI）は 0.0056mg/kg 体重/日といたしたいと思います。どうも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は事務局より御説明をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果案といたしまして、農薬専門調査会幹事会及び食品安全委員会に報告し、その後、国民から意見・情報の募集を行う予定です。

しかしながら、若干、抄録の修正だとか、申請者への確認事項がありましたので、それを確認の上、先生方に修正した評価書（案）の確認をお願いしたいと思います。

以上です。

○ 三枝座長

そのようをお願いいたします。

これで今日の審議予定の剤は終わりましたけれども、今後のことについて事務局の方からお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、今後のスケジュールだけ御紹介させていただきます。

今後は、来週 7 月 4 日に第 22 回幹事会、第 13 回総合評価第一部会。

7 月 9 日に第 6 回確認評価第二部会。

7 月 23 日に第 6 回確認評価第三部会。

7 月 27 日に第 23 回幹事会、第 13 回総合評価第二部会を予定しております。

次回の本部会につきましては、7 月の開催を見送りまして、8 月 28 日に開催する予定でございます。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。委員の方々から何かございますでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議を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。