

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第81回会合議事録

1. 日時 平成31年4月12日（金） 14:00～15:25

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（ピリプロキシフェン）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)

浅野座長、堀本座長代理、赤池専門委員、石井専門委員、篠原専門委員、
清家専門委員、豊田専門委員、中塚専門委員、藤本専門委員、森田専門委員
(食品安全委員会)

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

(事務局)

中山評価第一課長、入江評価調整官、永川課長補佐、横山課長補佐、宮崎係長、
塩澤係長、福地専門官、瀬島専門職、藤井専門職、柳澤技術参与

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 ピリプロキシフェン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料 2019年度食品安全委員会運営計画

机上配布資料 ピリプロキシフェン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第81回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方10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。

まず、事務局の人事異動について御報告申し上げます。

3月31日付で評価調整官の橘が異動いたしまして、後任として入江が着任しております。
また、4月1日付で課長補佐の濱砂、係長の岩船、専門職の一ノ瀬、山本、星川が異動いたしまして、後任として永川、福地、塩澤、瀬島が着任しております。

一言挨拶させていただきます。

○入江評価調整官 入江です。厚生労働省より参りました。よろしくお願いいたします。

○永川課長補佐 濱砂の後任で参りました永川です。農林水産省より参りました。よろしくお願いいたします。

○福地専門官

福地と申します。農林水産省より参りました。よろしくお願いいたします。

○塩澤係長

塩澤と申します。FAMICより参りました。よろしくお願いいたします。

○瀬島専門職

瀬島と申します。農林水産省より参りました。どうぞよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

よろしくお願いいたします。

それでは、議事を進めます。

本日の議事は農薬（ピリプロキシフェン）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お願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか

資料1として、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、ピリプロキシフェン農薬評価書（案）、

資料3として、論点整理ペーパー、

参考資料として、2019年度食品安全委員会運営計画、こちらは後ほど課長の中山のほうから内容の御説明をさせていただきます。

また、机上配布資料としてピリプロキシフェン参考資料、動物体内運命試験についての資料を御用意しております。

資料については以上でございます。

不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

○浅野座長

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

本日の議事に関す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御報告申し上げます。

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。

○浅野座長

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)

○浅野座長

次に、事務局から運営計画についての説明があると聞いております。

説明をお願いします。

○中山評価第一課長

それでは、説明させていただきたいと思います。

お手元の資料の一番最後についているかと思いますが、右肩に参考資料とついたものを御準備ください。2019年度食品安全委員会運営計画というものでございます。

1枚めくっていただきまして、下に1ページと書いてあるところですが、審議の経緯がございます。本年2月の企画等専門調査会で審議を行い、食品安全委員会に報告を行って、さらに国民からの意見募集という手続を踏みました。最終的には、3月26日の食品安全委員会本運営計画が取りまとまったということになっております。

中身でございますけれども、2ページをお開きください。第1といたしまして、2019年度における委員会の運営の重点事項がございます。その(2)に具体的な重点事項が挙げられておりまして、1つ目といたしましては、食品健康影響評価の着実な実施ということで、2019年度においては特にaからcという形で3つの重点的な取り組みを挙げているということであります。

aといたしましては、これは法改正、制度改正に対応するという内容になっておりますけれども、1つ目が昨年6月の食品衛生法改正によりまして、食品用器具・容器包装についてポジティブリスト制度というものが導入されたということで、これに伴いまして、器具・容器包装から食品へ移行する物質につきまして、評価ガイドラインを作成する必要があるということで、現在、検討を進めておりますが、これを取りまとめるということがまず一つ、今年度中に行なわなければならないことということです。

さらに、既存のものでございますけれども、リスク評価の依頼がかなり多くの物質で来

ることになっていまして、そのリスク評価を順次行っていくということとしています。

2つ目としては、これが農薬の関係ですけれども、これも法改正対応ということで、昨年6月の農薬取締法の改正に伴いまして、農薬の再評価制度が導入されることとなっております。

したがって、この再評価における評価の方法や手順、さらには再評価制度の導入に伴って、いわゆるデータコンサルと呼んでいますけれども、事前相談に対応するということが現在、実際にやっているところではありますが、そういったところの対応をしっかりと進めていくのだということを挙げているということです。

bといたしましては、農薬についてということを書いてありますけれども、評価ガイドラインというものをきちんとまとめていこうということでもあります。添加物についても改訂を検討するということがしていますが、農薬につきましては現在、この評価ガイドラインの検討を進めております。夏ごろまでをめぐりに取りまとめを行うという方向で進めたいと考えているところでもあります。

3つ目のcは新しい評価方法ということで、ベンチマークドーズ法についてのガイドラインの作成や、*in silico*評価手法の推進を進めていくということをしているということでもあります。

2つ目、重点事項の②がリスクコミュニケーションの戦略的な実施ということで、後ほどもう少し詳しく説明させていただきますが、リスクコミュニケーションの戦略的な実施ということも重点事項として挙げさせていただいているということでもあります。

さらに、3つ目としましては、研究・調査事業の活用ということで、今回は、次の4ページが一番上にありますけれども、いわゆるロードマップと呼んでおりますが、今後5年間に、研究や調査事業で進むべき方向性をロードマップとしてまとめるということとしています。

それは、これまでの過去の5年間で振り返り、評価を行った上で、今後の5年間の方向性を定めることとしている年でありまして、そこをきちんとまとめるということが今年度の一つの大事なことでもあります。

そういったことを重点事項として挙げている。

あと、海外への情報発信、国際会議への参画など、連携強化といった点を挙げさせていただいているということです。

第2といたしましては、委員会の運営全般ということで、御存じのとおりですけれども、食品安全委員会は原則として毎週1回火曜日に実施しているということです。さらに、(3)にありますとおり、専門調査会の開催ということで、今回の農薬専門調査会の皆様方にも、こういったところで御協力をお願いしているということでありまして、引き続き御協力をお願いしたいと考えているところでございます。

次の4ページを開いていただきまして、第3の食品健康影響評価の実施というところで、これは先ほどの重点事項のところでも詳しく述べさせていただきました。まず1としては、

リスク管理機関からの評価要請があったものを着実に評価していくということ。2番の評価ガイドラインの策定といったこと。3つ目ですけれども、リスク管理機関からの評価要請だけではなくて、「自ら評価」という形で行なうものをしっかり検討を行って、必要な場合には実施するというところを進めていくということを挙げているということでありませう。

5ページに行っていただきまして、第4は飛ばします。第5は調査研究の話でありまして、先ほどロードマップについてのお話を触れさせていただきました。

6ページで、具体的に食品健康影響評価技術研究の推進というところでありまして、各課題を1年計画から3年計画ぐらいで実施しているという状況でありまして、本年度につきましては、現在、農薬の使用により生成される代謝物の評価方法に関する研究というものについての公募を実施している。4月23日までですけれども、今、そんな状況にあるということはお知らせさせていただきたいと思ひます。

次に7ページですけれども、リスクコミュニケーションの促進ということで、先ほどの重点事項で項目だけ触れさせていただきましたが、少し中身について触れさせていただきます。2019年度の重点テーマにつきましては「リスクアナリシス、食品安全の基本的な考え方」及び「食中毒」とし、戦略的なリスクコミュニケーションを実施するということとされています。

さまざまな手段を通じた情報の発信ということで、情報発信に当たりまして、フェースブックなどを活用しているという状況ですけれども、新たな媒体の活用についても検討していくこととされています。

(1)のホームページですけれども、情報提供を行っておりますが、特に小学校高学年が成人と一緒に食品安全について学べるキッズボックスについて掲載記事を充実させるということをして盛り込んでいます。

次の8ページをごらんいただきますが、真ん中あたりの2番に「食品安全」に関する科学的な知識の普及啓発といった点も挙げられています。意見交換会、講師派遣などを行うということですが、その後の2段落目に「特に」というところがありますが、特に学校教育関係者に対してや、加えてフードチェーンの一部をなす流通に携わる事業者に対してということで、情報提供の推進を図っていこう、さらに強化していこうということをして盛り込んでいるということでありませう。

8ページの下の方に、関係機関・団体との連携体制の構築ということをして挙げさせていただいておりまして、9ページの上に(2)として、地方公共団体との連携ということをして挙げさせていただいています。これにつきましても、学校教育関係者に対して効果的に科学的な知識の普及啓発ができるよう、連携強化を進めるといったこと。

さらには、リスクコミュニケーションの成功事例の情報共有などによりまして、リスクコミュニケーションを効果的に実施できるように、地方公共団体との連絡会議を開催するということをして盛り込んでいるということでありませう。

10ページに行っていただきますけれども、第9として国際協調の推進という点も挙げさせていただきます。

国際会議等への委員や事務局職員の派遣といったことで、現在、計画されているような会議が挙げられています。

さらに、海外の研究者等の招へいあるいは海外の食品安全機関等との連携強化といったことを進めていくということを、運営計画の中に盛り込んでいるということでもあります。

説明は以上です。

○浅野座長

今の御説明に対して、何か質問等はございますでしょうか。

大丈夫ですか。

ありがとうございました。

それでは、議事を進めていきたいと思えます。農薬（ピリプロキシフェン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思えます。

経緯も含めまして、事務局より説明していただけますでしょうか。

○宮崎係長

資料2を御覧ください。農薬評価書（案）ピリプロキシフェン（第4版）です。

まず、3ページを御覧ください。これまでの経緯でございます。4ページに、今回の第4版関係の記載がございまして、2019年1月に適用拡大に関して評価要請があったものでございます。

9ページをお願いいたします。本剤の概要です。2行目に用途が記載されておまして、本剤は殺虫剤として使用されています。構造式は24行目に記載のとおりです。

26行目から開発の経緯です。本剤は、幼若ホルモンとして作用し、蛹化・成虫化の変態阻害作用等により殺虫効果を示すと考えられています。

今回、みつば及びびかんきつの適用拡大申請並びにコーヒー豆のインポートトレランス設定の要請がなされています。

10ページをお願いします。1行目以降が安全性に係る試験の概要です。

11行目から、動物体内運命試験が記載されております。今回新たに提出されたデータはございませんが、最近の評価書のまとめ方に従い、一部修正しております。

12行目からラットの試験です。21行目の表1につきまして、篠原先生から、AUCの雌雄の値について修正をいただいております。

11ページの13行目から14行目にかけて、こちらも篠原先生から雌雄の値を修正いただいております。

13ページをお願いいたします。7行目から、胆汁中代謝物についての記載でございます。

12行目にボックスを設けていますが、平塚先生から、①ピリジル標識ピリプロキシフェン投与ラットの糞中代謝物として、代謝物Bの硫酸並びにグルクロン酸抱合体の生成が確認されていますが、フェニル標識ピリプロキシフェン投与では、代謝物Bの硫酸抱合体が

糞中でほぼ同程度の量が検出されているにもかかわらず、グルクロン酸抱合体の生成が確認されていませんという点と、②フェニル標識ピリプロキシフェン投与ラットにおける代謝物Bの硫酸抱合体は、胆汁並びに糞中で検出されています。しかしながら、代謝物Bのグルクロン酸抱合体は糞中でのみ検出され、胆汁中では検出されていなかったのでしょうかとのコメントをいただいています。

また、篠原先生から、ピリジル標識ピリプロキシフェン投与群の糞中に、Bのグルクロン酸抱合体が検出されたが、フェニル標識体投与群では検出されない。胆汁中の代謝物にBのグルクロン酸抱合体が検出されないとのコメントをいただいております。

Bのグルクロン酸抱合体がピリジル標識ピリプロキシフェンでのみ同定された理由につきまして、初版審議時の回答を机上配付資料としてお配りさせていただいております。ボックスの【事務局より】に記載しているところですが、ピリジル標識体での代謝試験では、HPLCを用いて代謝物を定量・分析しており、TLCで分析していたフェニル標識体での試験よりも、高精度に分析が行なわれておりますとの回答が初版審議時になされ、了承されております。

また、②としまして、ピリジル標識ピリプロキシフェンでは、胆汁の分析は行なわれておらず、また、フェニル標識ピリプロキシフェンでは、①と同様の理由で、胆汁中におけるBのグルクロン酸抱合体は同定されなかったものと考えられます。

この点につきまして、平塚先生に事前に御確認をいただきまして、回答を了承する旨のコメントをいただいております。

動物体内運命試験につきまして、事務局からは以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、10ページに戻っていただきます。10ページの表1の中の数字です。これは雌雄のAUCが入れかわっていた。第4版ですけれども、細かいところを見ていただいて、篠原先生ありがとうございます。

ここは、この数値を採用させていただいて、同じように11ページの数値も適切なものに直していただいています。

12ページも修正しています。

13ページのボックスで、平塚先生、篠原先生から御質問、御指摘をいただいておりますけれども、初版審議時に出された回答につきましては、篠原先生いかがでしょうか。

○篠原専門委員

これで了解いたしました。

○浅野座長

ありがとうございます。

平塚先生も御了解いただいておりますので、事務局案どおりに進めていきたいと思っております。御指摘があったのは以上なのですけれども、篠原先生、追加でありますでしょうか。

○篠原専門委員

ほかにはございません。

○浅野座長

ほかの先生方もいかがでしょうか。大丈夫でしょうか。

そうしましたら、次に植物体内運命試験の御説明をお願いします。

○宮崎係長

15ページの16行目から、植物体内運命試験です。

今回新たに追加されたデータはありませんが、最近の評価書のまとめ方に従い、一部記載を修正しております。

また、主要代謝経路は2ポツの(4)オレンジの後ろ、具体的なページですと19ページの16行目でございますが、こちらに植物全体のまとめとして記載をしております。

19ページの20行目から、土壌中運命試験です。こちらにつきましても、今回新たに追加されたデータはございませんが、最近の評価書のまとめ方に従い、一部記載を修正しております。

20ページの37行目からの土壌吸脱着試験をお願いいたします。この試験につきまして、清家先生から、21ページ4行目の土壌吸着性は土壌脱着性ではないかとの御指摘をいただいております、修正しております。

21ページの18行目から、水中運命試験です。今回新たに追加されたデータはございません。最近の評価書のまとめ方に従い、一部記載を修正しております。

22ページの23行目から、土壌残留試験でございます。こちらも今回新たに追加されたデータはございません。

23ページの1行目から、作物残留試験です。今回、みつば等の作物残留試験が提出されましたので、別紙3、別紙4及び別紙5に追記し、24行目からの推定摂取量について、再計算をしております。

65ページの別紙4をお願いいたします。代謝物の作物残留試験の成績でございますが、それぞれの表につきまして、清家先生から、剤形の追記についてコメントをいただき、乳剤、マイクロカプセル剤をそれぞれの表の脚注に追記しております。

ページをおめくりいただいて、68ページは海外の作物残留試験成績でございますが、こちらについても同様のコメントをいただきまして、剤形を追記しております。

ページをお戻りいただきまして、23ページをお願いいたします。6行目に記載しておりますが、ピリプロキシフェンの最大残留値は、今回追加されましたみつばの試験で、最終散布1日後に収穫されたみつば(茎葉)の11.3mg/kgであったという結果となっております。

また、代謝物の最大残留値についても追記をしております。

植物体内運命試験等につきまして、以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、15ページ、16ページに戻っていただきまして、16ページの部分は記載整備とされています。17、18ページも同様です。19ページも同様の記載整備がなされています。この辺は御指摘がなかったところですね。

21ページ目に、清家先生から御指摘をいただいています。

清家先生、ここにコメントをいただけますでしょうか。

○清家専門委員

Koc、土壌吸着係数という数字があるのですけれども、それが万の位、数万という桁まで行くと、我々の感覚の中では土壌に吸着しやすいというイメージがありまして、再度、抄録などを見直しまして、あと、この試験以外にもカラムリーチング試験という要は水を流して下方移動させる試験などもやられているケースもあって、地下水への移行は少ないみたいな考察も書かれている。

そういうことも含めて、多分これは吸着性というよりも、脱着という視点をよく申請者は見ていたのだなという気もして、今回、脱着性は小さいという感じでコメントさせていただきました。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら、脱着性ということで、評価書を整備していただきます。

それから、22ページから23ページにかけましても、今回一部追加された試験も含めまして、記載方法を整備していただいています。

こちらの部分では、特にこの評価書案に関しては、ほかにコメントはなかったのですが、清家先生、追加で何かありますでしょうか。

○清家専門委員

特段ございません。

○浅野座長

ほかの先生方もよろしいですか。

ありがとうございます。

そうしましたら、毒性の部分を進めてください。

○宮崎係長

24ページの2行目から、一般薬理試験です。

その上にボックスを設けておりますが、今回、ARfDを設定いただくに当たり、毒性所見の発生時期、用量等を追記しております。

また、本剤においては、ADI設定根拠であるイヌを用いた1年間慢性毒性試験①のLOAEL所見は肝絶対重量増加ですが、総コレステロール増加を伴っていることから、肝肥大ガイドランスに沿った見直しは行なわれませんでした。

26ページの1行目から、急性毒性試験です。27ページの12行目から、今回追加されまし

たラットを用いた急性神経毒性試験について記載しております。

28ページの9行目にボックスを設けておりますが、①として、雄で認められた総運動量及び移動運動量減少について、1,000 mg/kg体重/日投与群では、いずれの測定ポイントでも有意差がありませんでしたが、減少の程度が2,000 mg/kg/体重/日投与群と同程度と考えられたため、毒性所見としましたという点について、いずれの先生方からも毒性所見としない旨のコメントをいただいております、本文及び表16の記載を修正しております。

また、②として、雌で認められた移動運動量減少につきまして、1,000 mg/kg体重/日以上投与群で有意差が認められますが、0～10分のみであり、用量相関性も明確でないため、毒性所見としませんでしたという点について、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

したがいまして、本試験において、2,000 mg/kg体重/日の雌雄で粗毛が認められたので、無毒性量は雌雄とも1,000 mg/kg体重/日であると考えられたという結果の記載に修正がなされております。

29ページの2行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験について記載されております。

急性神経毒性試験等につきましては以上でございます。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら、24ページの一般薬理試験は特に問題点は指摘されていません。

26ページからの急性毒性試験の部分にも、症状が発現した時間が追記されていますけれども、かなり高い用量で認められていることになります。

今回追加されたのが27ページの急性神経毒性試験のところですが、28ページのボックスにありますように、最初に②番のほうです。雌で認められた移動運動量減少は1,000 mg以上で有意差が認められたということが述べられていますけれども、用量相関性が明確でないということ、それから、短い時間での変化ということで、いずれの毒性の先生方からも毒性所見としない、事務局案に賛同するというコメントが寄せられています。

①の方では1,000 mgの雄です。総運動量減少、移動運動量減少というのが、有意差はないけれども、2,000の所見等を踏まえて載せたほうがいいのではという事務局案でしたが、いずれの先生方からも、有意差がある2,000 mgでしっかりと所見をとるということでした。この点につきましていかがですか。

藤本先生、どうぞ。

○藤本専門委員

数値が同じだったら有意差がないところまでとるという論理を推していくと、はっきりそれが毒性所見として重要であるとか、そういうことがある場合にはもう少しほかも含めて考える必要があると思うのですけれども、この場合、非常に変化自体がはっきりしないというか、軽度なレベルの変化なので、そうすると、とり方としては有意差というところ

で割り切るのがよいかと考えます。

○浅野座長

ありがとうございます。

1,000で認められたこれらの所見の重篤度も含めて、赤池先生、コメントをお願いします。

○赤池専門委員

私も藤本先生と全く同じ意見です。まず、変化がそれほど大きくないということですので、所見としてとる必要はないですけれども、2,000も有意差がありますから、そちらを一応とるという考え方です。

○浅野座長

ありがとうございます。

豊田先生も同じような意見でいらっしゃいますか。

○豊田専門委員

はい。

○浅野座長

それでは、この部分に関しましては、修正案にありますように、1,000 mgでは毒性所見なし。この急性神経毒性試験につきましては、雌雄とも1,000 mg/kg体重が無毒性量と判断したいと思えます。

そのほかの試験に関しましてはコメントは特にはないですけれども、追加でコメントはありますでしょうか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。そうしましたら、亜急性毒性試験の説明をお願いします。

○宮崎係長

29ページの10行目から亜急性毒性試験です。

30ページの2行目からラットを用いた6か月間亜急性毒性試験です。

豊田先生から、5行目の慢性と記載していたところを、亜急性に修文いただいております。ありがとうございます。

30ページの16行目からボックスを設けておりますが、10,000 ppm投与群の雌雄で脱毛、軟便及び便の黄白色化が投与1週から認められておりますが、投与何日目からの発現かは不明であり、ラットを用いた急性神経毒性試験が単回で実施されているため、ARfDのエンドポイントとしませんでしたという点につきまして、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

31ページの2行目から、マウスを用いた90日間亜急性毒性試験です。

32ページの5行目にボックスを設けておりますが、抄録に死亡動物の一般症状として、消瘦、円背位及び糞便少量またはなしと記載されておりますが、報告書を確認しましたところ、死亡動物のみの症状ではなく、5,000 ppm以上投与群の雌雄で認められたことから、表22に追記しておりますという点につきまして、いずれの先生方からも御同意をいただ

ます。

これについてコメントはありますか。大丈夫ですか。

ほかに亜急性毒性試験に関しまして、追加のコメントは毒性の先生方からありますでしょうか。大丈夫でしょうか。

ほかの先生方からも大丈夫でしょうか。

それでは、慢性毒性試験の説明をお願いします。

○宮崎係長

34ページの2行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。この部分につきましては、先生方からのコメントはいただいております。

続けて生殖発生に移ってもよろしいでしょうか。

○浅野座長

お願いします。

○宮崎係長

生殖発生毒性試験、37ページの2行目からでございます。

37ページの3行目からそれぞれの試験に入りますが、38ページの2行目をお願いいたします。ここからラットを用いた発生毒性試験①でございます。

39ページの2行目にボックスを設けております。①として、1,000 mg/kg体重/日投与群の母動物において、投与初期から体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたため、ARfDのエンドポイントとしましたという点について、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

②として、1,000 mg/kg体重/日投与群の母動物において、投与初期に軟便、下痢が認められていますが、妊娠7日に1例認められ、ほかの母動物では妊娠8日以降の変化であったことから、ARfDのエンドポイントとせませんでしたという点につきまして、中塚先生からの御意見で、1例のみですが、明らかに検体投与によると考えられる毒性所見が妊娠7日の投与群に認められ、妊娠8日にほぼ全例に認められたことから、ARfDのエンドポイントになり得ると思えますとの御意見をいただきました。

堀本先生からは、ほかのラット②及び③の試験結果から、初回投与後に出る所見だと思われる。しかし、この所見は強制経口投与の試験で見られるものであり、この剤の毒性プロファイルを勘案した場合、このような所見をARfDのエンドポイントとすることが適切なのかについて確認したいと思えますとの御意見をいただいております。

続いて、③としまして、300 mg/kg体重/日以上投与群の胎児に、第7頸椎横突孔の開存が認められていますが、母動物に毒性影響が認められる用量における骨格変異であるため、ARfDのエンドポイントとせませんでしたという点について、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

39ページの4行目からラットを用いた発生毒性試験②としているものでございます。

41ページの1行目にボックスを設けており、①として、表34の網かけ部分についてコメ

ントをいただいております。軟便、下痢便についての記載でございます。

報告書本文の記載を見ると、500 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄親動物において、初回投与日あるいはその翌日に軟便、下痢便が観察されています。これらの所見はARfDのエンドポイントになり得ると思います。

一方、300 mg/kg体重/日投与群の雌親動物に観察された軟便、下痢便については、報告書の文章とAppendixの数値から判断すると「投与1～5日」ではなく、投与期間中に最大5回観察されたのだと思います。したがって、この軟便、下痢便をARfDのエンドポイントとするのは難しいと思いますとの御意見をいただいております。

また、堀本先生からも、300 mg/kg体重/日投与群雌の軟便ないし下痢便は1ないし5日間発現との記載があるだけですのでコメントをいただいております。表の網かけ部分について、時期不明と修正させていただいております。

②としまして、親動物雌雄の300 mg/kg体重/日以上投与群で認められた体重増加抑制について、減少が認められた1,000 mg/kg体重/日をARfDのエンドポイントとしましたという点について、中塚先生から、発生毒性試験①とは異なり、投与開始翌日の親動物の体重が測定されていません。個人的には事務局の意見に同意しますが、投与開始翌日のデータがない場合はARfDのエンドポイントとはしないという約束ではないでしょうかというコメントをいただいております。

堀本先生からは、投与翌日のデータはありませんが、3日後のデータで明らかな体重減少が見られているので、事務局案でよいかと思いますとのコメントをいただいております。

また、堀本先生から、この試験につきまして、その他の試験ではなく、発生毒性試験②として分類されていることに引っかかりましたが、これまでどのように対応していたのか教えてくださいとのコメントもいただいております。

この試験につきましては、投与時期が妊娠前から妊娠初期に強制経口で投与するというものでございまして、可能であれば、発生毒性試験というふうに銘打つのではなく、妊娠前及び妊娠初期投与試験などとタイトルを変えることによる対応を御検討いただくことをお願いできればと思っております。

続きまして、41ページの3行目から、ラットを用いた発生毒性試験の③でございます。こちら堀本先生から同様の御意見をいただいております。この試験は妊娠17日から分娩後20日まで強制経口で投与しているものでございます。こちらにつきましても、タイトルを周産期及び授乳期投与試験などへの変更を御検討いただければと思います。

42ページの3行目にこの試験についてボックスを設けております。500 mg/kg体重/日投与群の児動物で膈開口の遅延が認められておりますが、体重増加抑制も認められておりました。発育の遅延に関連するものと考えられたため、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたという点につきまして、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

また、中塚先生からは300 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で観察された軟便、下痢便はARfDのエンドポイントになり得ると思いま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、事務局からは以上でございます。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そうしましたら、最初の37ページ、2世代繁殖試験は特にコメントをいただいております。

38ページの発生毒性試験の①という、通常の投与期間での発生毒性試験のほうですけれども、39ページにボックスがあります。ボックスの①のほうは、体重増加抑制と摂餌量減少が1,000 mg/kgで認められているということで、これについてARfDのエンドポイントとすることに関しましては、中塚先生、堀本先生からの御同意いただいております。

次の1,000 mg/kgの母動物で、投与初期に下痢、軟便、妊娠7日に1例認められたということで、これに関しては検体投与の影響と考えてよろしいかということで御同意いただいております。

3番目は堀本先生からコメントがあるのですけれども、ほかにも下痢、軟便というところで問題になるところがありますので、ちょっと進めたいと思います。

①番、③番については、両先生から同意をいただいております。

②の下痢、軟便の発生に関して、もうちょっとほかのドーズも見てから話を進めたいと思います。

次に40ページの表34です。中塚先生に御指摘いただいた、あとは堀本先生に御指摘いただいた表中の親動物雌のほうで300 mg/kg体重。下痢、軟便が投与1～5ではなくて時期不明ということで、これについて41ページの中塚先生の①のコメントにありますように、300 mg/kg体重の雌の親動物に観察された下痢、軟便については、ARfDのエンドポイントとしなくてよろしいのではないかというコメントをいただいております。これは堀本先生からも同様の内容のお話をいただいております。

もう一個、次のものです。42ページの表35なのですけれども、300 mg/kg体重/日以上で下痢、軟便が認められるのですが、発生の時期が、300ですと初日ではなくて投与2日以降ですね。

先ほどの中塚先生の、1個前の試験の御指摘のように、時期不明の300 mgはARfDのエンドポイントとしなくてよいということで御同意いただけているものですが、こちらのほうも300 mg/kg体重以上のところで、毒性所見としては認められるのですけれども、単回で認められるかということに関しまして言うと、500 mg/kg体重で下痢、軟便が出てくるということになるのではないかと思います。この辺のところは、42ページの中塚先生の御指摘ですと、300 mg/kg体重も下痢、軟便、ARfDのエンドポイントになるのではないかということだったので、先ほどの1個前の試験と総合して、中塚先生、コメントをいただけますでしょうか。

○中塚専門委員

書いたとおりで、話は軟便、下痢便ですね。軟便、下痢便は対照群に全く出ていない。

ほかの薬理試験とか急性神経毒性試験、本剤の大量投与、強制経口投与では出る変化であるのははっきりしているの、その報告書を見ると、出現時期が投与日の投与後にも出ているとか、あるいは、翌日には全例出ているとかという形なので、これはARfDの根拠にはなり得る所見かと思えます。1例でもという形です。

○浅野座長

投与用量で、300では1日目に出ていないのです。

○中塚専門委員

300が實際上、投与期間中に1日から5日間という形で、翌日見られたとか、投与日に見られたとかいう記載がないので、今までのやり方からいくと断定できないので、そういう場合はARfDのエンドポイントとはしないという取り扱いではなかったかと思っているのです。

○浅野座長

42ページの先生のコメントの中に、発生毒性試験③では300をエンドポイントとしてとるというコメントがあったもので伺ったのですけれども、これも正確に言えば、300はとらなくてよろしいと。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

用量の問題なのです。

○中塚専門委員

ただ、投与時期も違うし、③のほうは300で出ているのではないかという感じがするのですけれども、ただ、このレポートは古いレポートで、書き方を見ると、投与日が1日計算なのか、0日計算なのかわかりにくい記載になっていて、本文を読むと、③の試験の300 mgの投与群で見られた軟便、下痢便は投与翌日に見られているような文章に読めたのです。そうすると、投与翌日に見られているのであれば、③番については、ARfDの根拠となり得るのではないかと思えます。

○浅野座長

総合的に考えてみたいと思うのですけれども、下痢、軟便というのをARfDの根拠とすること自体が剤のプロファイルとして適切かどうかというのを考えました上で、今、先生がおっしゃったように、300になり得るのではないかという推測は確かにあると思うのですけれども、それは時期が不明なのです。その前の試験も不明ということで、しっかりと単回で見られる所見と断定できないということで、300は外したいというふうに個人的には考えるのですけれども、そういった御意見でよろしいでしょうか。

下痢、軟便というのは影響が出てきますけれども、単回で300というドーズで決め得るものではないのではないかと考えるのです。

○中塚専門委員

ラットの②の試験は私も、それが見られた時期が不明なので、ARfDの根拠としては難しいのではないかと思いますのですけれども、③番はレポートを読む限りでは投与翌日に見られて、500 mgもそうです。

○堀本座長代理

報告書を見ると、はっきり書いているのは、300では軟便ないし下痢便の排出数は3例に投与2日から5日の間の1ないし3日間発現したと書いてあるので、2日という形に断定しないと仕方がいなと思います。

○中塚専門委員

その投与2日というのが、本文を読むと投与1日、2日というのは翌日なのです。本当は投与前、投与後というのが大事なのですが、投与後であればいいのですが、投与前の可能性が全然否定できなくて、投与翌日みたいな。

○堀本座長代理

それは断定できればいいけれども、断定できない、推定でしかないと仕方がないのではないか。

○中塚専門委員

断定しろと言われるとちょっと難しいので、あくまで可能性としては、③番はとっていいのではないか。

○堀本座長代理

可能性でARfDは決められないでしょう。

○中塚専門委員

わかりました。結構です。300はなし。500以上ですね。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、また戻りますけれども、今度は生殖発生毒性試験の毒性所見につきましてです。

後から堀本先生の御指摘のところで議論しますけれども、発生毒性試験の①～③番までに関しまして、300というドーズはARfDの設定根拠にならない。500以上で認められたということで、NOAELは300にしたいと思います。

39ページに戻っていただいて、①番と③番はよろしいと思います。

41ページの同意されているところは、発生毒性試験の①、②、③を通じて、堀本先生、何か追加のコメントはありますでしょうか。

○堀本座長代理

多分、中塚先生のところの、翌日のデータがない41ページの②のところは一応、私としてはデータがなくても3日間の極端な減少が起こっているもので、それが3日目で突然起こるということが明らかな場合というのは、ARfDの根拠にしているという形では認識していましたということです。

○中塚専門委員

私も個人的には絶対思っています。ただ、今までの部会で、翌日の体重値がない限りは、それこそ可能性なので、断定できないという話を聞いていたので、その点だけ確認したかっただけで、個人的には絶対思います。

○浅野座長

その点につきましても、こういう試験ですとイヌの試験などでも、体重は1週間後にはかるとか、そういうのも結構ありまして、単回でも1週間後に出たデータというのが起こり得るかどうかという推測をして、ディスカッションをして、ARfDの根拠になるかどうかということをしていますので、必ず当日または翌日のデータがないとARfDの根拠にしないということはないと思います。

事務局のほうはそれでよろしいですね。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。今、浅野先生がまとめてくださったのですけれども、どういう剤のプロファイルか、毒性に種差があるのか、性差があるのか、投与方法あるいは投与期間によって毒性の出方が違っているのか。

今回も第4版だし、今回先生方に御審議いただくのはARfDということなので、あえて申し上げませんでした。もしこれが再評価される場合、非常にこの剤は不可思議なのです。まずイヌなのですけれども、最高投与量まであまり大きな変化がないのに、1年になったら同じ用量で削瘦みたいな変化が出てくる。そして、投与方法についても、強制経口だとどうも下痢が明らかだけれども、90日だと肝臓が腫れる程度のことしかあまりない。長期でも混餌だとそうです。

あとは種差ということについても、マウスでは腎臓に影響が出るのに、ラットでは出ない等、いろいろ詰めていかなければいけないこともありますし、血中を見ると、どうも1,000ぐらいでは“internal exposure”のほうはかなりピークになっていて、ところが、間が2と1,000、500もあいているような動態のデータですから、推測のしようがない。ですから、先ほど言った急性神経毒性も、1,000と2,000の間がどのぐらい血中濃度では差があるのだろうかということの思ったりしていたのですけれども、ただ、ないデータの中から決めていかななくてはいけなくて、この親そのものには今回刺激性は、軽度にはあるけれども、強くはなさそうということもあるので、下痢、軟便でとるというのは、今後ちゃんと検討しなければいけないところはあるのでしようけれども、今回は仕方がない、これしか選択肢がないということなのかというように私は拝見しておりました。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかによろしいですか。中塚先生、追加の御意見は大丈夫ですか。

毒性の先生もいかがでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、所見等、または毒性の判断等に関しましてはよろしいですね。

あとは問題なのは、堀本先生からいただいています発生毒性試験というくりなのですから、①はよろしいですね。

先生、お願いします。

○堀本座長代理

先ほど提案していただいたタイトルのほうは、広い意味では12番の中の生殖発生毒性試験の一部なので、ガイドラインが農薬のものと違うのでということで、むしろ発生毒性というくりよりは、それぞれの先ほど提案していただいた試験タイトルで、そのままがいいと思います。

中の文章を変えていただかないと、発生毒性試験を実施したなどを書いてあるので、そこを修正していただければいいかと思います。

○浅野座長

それでは、この辺の修正は事務局で大丈夫ですか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

お願いいたします。

○中塚専門委員

今の問題にちょっと関連して、41ページの3行目の(4)の括弧の中のラット③で、妊娠～分娩期です。これは審議済みということで全然コメントしなかったのですが、私はこの言葉自体が、妊娠末期から分娩期を経て授乳期まで投与しているので、妊娠から分娩期投与というのはおかしいです。

○堀本座長代理

これは修正案を出しました。周産期及び授乳期と。

○中塚専門委員

括弧内に修正するわけですか。前のを消すのですか。

すみません。勘違いしました。無視してください。

○浅野座長

そのほか、御意見はよろしいでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、続いて遺伝毒性のほうの御説明をお願いいたします。

○宮崎係長

43ページの15行目から遺伝毒性試験です。石井先生から遺伝毒性につきまして、追加のコメント等はありませんとのコメントをいただいております。

結果は表36及び37に記載のとおりです。表36の脚注につきまして、森田先生から、波下線部ですが、強い細胞毒性とするのがいいと思います。抄録及び原報告においては、確かにその表記どおりであることを確認しましたが、“marked”とより強い表現の“sever”

の定義が不明であり、細胞死に加えての表記となっているためわかりにくくなっています。「強い細胞毒性」で、細胞致死や指標測定不可が十分表現されますとのコメントをいただいております、修正させていただいております。

遺伝毒性試験につきましては以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

遺伝毒性試験につきましては今、説明していただいた森田先生の御指摘のところなのですけれども、44ページですね。これは伺いたいのですが、“marked”と“sever”というのは、この遺伝毒性では通常使わない言葉なのですか。

○森田専門委員

“sever”は割と使うのですが、“marked”はそれほどではありません。この原報告書を見ると、“marked”という表現と、それよりも強い表現として“sever”を使っていたのですけれども、その定義に対する記述が全くありません。ここの翻訳では重度と高度とにしているのですけれども、日本語の感覚としてはどちらが強いのがよくわからないところです。結局どちらにしても細胞毒性によって評価ができないということなので、ざっくりとまとめたほうがいいと感じましたので、「強い細胞毒性」とさせていただきます。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

石井先生、これでよろしいでしょうか。

森田先生と石井先生、追加のコメント等はございますでしょうか。大丈夫ですか。ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性は森田先生の修正案どおりにしたいと思います。

続いて、その他の試験についてお願いします。

○宮崎係長

45ページの3行目からその他の試験です。

4行目から、今回追加されたマウスを用いた4週間免疫毒性試験です。本試験条件下において免疫毒性は認められなかったという結果となっております。

森田先生から、45ページの10行目の記載について、本試験について記載した表39がありません。表を追記するか、この文章を削除、変更する必要がありますとのコメントをいただいております、当該部分を削除させていただきました。

46ページの5行目から、今回追加された内分泌かく乱物質スクリーニング試験です。結果は表39に記載のとおりでございます。

49ページの6行目にボックスを設けておりました、藤本先生から表39で「発達期影響スクリーニング試験甲状腺機能に対する影響検討試験」として、2つの試験をあわせて記載していただいておりますが、投与期間が異なり、雌雄で性成熟のエンドポイントも異なりますので、分けて記載いただいたほうがいいと思いますとのコメントをいただいております、分

ける記載へと修正させていただいております。

また、テストステロン及び甲状腺機能に対する影響検討試験の結果につきまして、抗アンドロゲン作用及び甲状腺機能への直接的影響なしとの記載は削除いただいております。

その他の試験につきまして、事務局からは以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございました。

最初の45ページの免疫毒性試験です。表39がないので、これは削除で。

先生方、ありがとうございました。

46ページの内分泌かく乱物質スクリーニング試験は、それぞれの試験について結論が書かれているのです。そして、藤本先生からコメントいただいておりますが、藤本先生、一言お願いいたします。

○藤本専門委員

これは書きぶりの変更というだけで、前のほうを見ていただくと、同じタイトルの試験なのでまとめていただいたということだと思いますけれども、例えば生後、投与開始に雄、雌を一緒にしてしまうと、23日から53日とか、逆にわかりにくくなっている感がありましたので、別に記載したほうがすっきりするのではないかという程度のことです。

○浅野座長

ありがとうございます。

所見についても問題ないですか。

○藤本専門委員

あまりこだわるほどのこともないのですけれども、結果のところ、所見の後にまとめとして、例えば48ページの新しく書き直していただいたほうの表の上の2つの欄です。まとめのところ、アンドロゲン作用及び抗アンドロゲン作用並びに性成熟または甲状腺機能への直接的影響なしとまとめていただいているのですけれども、実際に試験を見ると、その他の試験で、これまでの毒性試験で、性成熟というか性ホルモンへの影響や甲状腺機能への影響というのが見られてきたので、それを確認するということで行われた試験だと思ふのです。直接影響なしというのは、考察で確かにそう書かれているのですが、本当はそこは何も試験をしていなくて、48ページの最後の欄です。テストステロン及び甲状腺機能に対する影響試験では初めて肝の薬物代謝酵素誘導への影響を見ていただいて、二次的な影響と考えられるというふうに結論はある程度出ると思ふのですが、この2つは書く必要があるのかというところがちょっと気になったところではあります。

○吉田（緑）委員

本剤は生殖器への影響はみられていますか。精巣毒性はありますか。ございませんね。

これは恐らくEPAが、ある一定の条件のものには全て課している試験であって、これはメカニズム試験ではないのです。そういう位置づけなので、御提案なのですが、今までもこういう形で表にまとめていただいておりますが、4ページはあまりに長いですね。

もともとの目的が、こういった内分泌への影響だとしたら、もっと一覧でぱたっとわかるような、例えばハーシュバーガーだったら影響があったのか、なかったのかという程度でよろしいなら、もう少しコンパクトになるでしょうし、もしそのほかの、例えば肝肥大とかBUNとかいう影響が必要ならば、それは別のカラムにすべきですね。本来の目的ではないですね。

事務局は大変苦勞されて、抽出していただいたようですねけれども、いかがでしょうか。読み手に見やすい表にする目的なので、私はこれを見て、結果にずらずら書いてあるのですねけれども、一体何が言いたかったのかということが、確かに藤本先生がおっしゃるやうにわからないので、まず、今回追加された試験なので、ここは修正してもいいのであれば、以上のことからこう考えたとき、2行程度にまとめていただくのと、表についても今回提出されたので、もう少しコンパクトになるほうが、読み手には読みやすいのではないかと思います。

多分3ページ程度になってしまうので、いかがでしょうか。先生方が全部情報が得られるのだからいいとおっしゃるのだったら、別に私はそれ以上申し上げません。

○浅野座長

いかがですか。

○藤本専門委員

ありがとうございます。

実際の試験というのは非常に小さい試験なのです。私も、それでこんなに書くのはどうかと正直思ったのですが、事務局にまとめていただいているということもあって、所見をきちんと書いてあるのだったら、このままかというところはあったのですねけれども、おっしゃるとおり、本当はもう少し精査して、コンパクトにまとめるというのがよろしいかと思えます。

もう一つ、それをどうするかと言われると、また逆に難しくなってしまったので、そのままにしておいたということもございます。

ありがとうございます。

○浅野座長

例えば、46ページの表39の結果というところをかなり限定して、性ホルモンに対する影響といったものにして、一般症状を抜くとか、(2)の追加された試験の目的というのは、一般症状のBUNの増加とか、そういうところを見る目的ではないと思いますので、卵巣の重量増減というのは関係あるのですかね。

そういった、結果のところ限定するようないい言葉はないですか。

○藤本専門委員

それはちょっと逆に難しくなってしまったので。

○浅野座長

それから、この内分泌かく乱物質スクリーニング試験の総まとめのコメントです。つま

り、内分泌かく乱作用は認められなかったというのは必要ありますね。その前の免疫毒性は認められなかったというのと同じように、そういう結論はこの試験で言えますね。

2点提案なのですけれども、まとめとしてこれだけたくさんの試験をやった全ての結果の考察として、本剤において内分泌かく乱物質様の作用は認められなかったという結論をまずつけていただくと、その結果のところは今の先生方の御議論からすると、何に対する影響なのですか。ホルモンですか。

○藤本専門委員

タイトルがそのようになっているので、そこだけに合わせた結論というのは一つのやり方かと思います。

○浅野座長

具体的な結論で、先生、ぜひお願いします。

○藤本専門委員

これは1つずつ見ていかないと、なかなか難しいと思います。また少し提案なりさせていただくということで、お願いします。

○浅野座長

事務局、どうですか。そういうまとめ方でよろしいですか。

○横山課長補佐

藤本先生、よろしく願いいたします。

○中塚専門委員

最初にいただいた原稿には、各試験ごとに結果が書いていましたね。そうではなかったですか。

私も読んだのですが、特にネガティブデータなので、変な感じは受けなかったのですけれども、今回は薬理試験みたいで、表を見ろというのは確かに不親切ですね。

コメントです。

○浅野座長

ほかはよろしいですか。

何か事務局からありますでしょうか。大丈夫ですか。

またスリムにして、この試験の目的にターゲットを絞った結果の書き方として、表題も含めて藤本先生に見ていただいて、事務局とすり合わせていくという形でよろしいでしょうか。

ほかにその他の試験に関して、コメント等ございますでしょうか。よろしいですか。

そうしましたら、食品健康影響評価のところの説明をお願いいたします。

○宮崎係長

50ページから食品健康影響評価です。

まず、6行目から動物体内運命試験について記載されておりますが、11行目について、平塚先生、篠原先生から、Eの硫酸抱合体並びに代謝物Bのグルクロン酸抱合体と記載を修

正していただいています。

24行目にボックスを設けておりますが、清家先生から、波下線部につきまして、前の文章で代謝物の濃度を記載しているの、海外におけるピリプロキシフェンの最大残留値というように、ピリプロキシフェンを追記したほうがわかりやすいのではないかとのコメントをいただいております、追記しております。

また、28行目にボックスを設けておりますが、浅野先生からこちらの波下線部の赤血球系指標の減少というところにつきまして、通常は貧血としていないでしょうかというコメントをいただいております。

続いて、29行目から暴露評価対象物質についての記載でございます。植物体内運命試験の結果、10%TRRを超えた代謝物としてB、H、Mが認められておまして、代謝物B及びHはラットで認められており、代謝物Mはラットで認められておりませんが、代謝物Mが酸化された代謝物Fが動物体内運命試験において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リプロキシフェン親化合物のみと設定する案となっております。

51ページの10行目から、ARfDに関する記載でございます。急性神経毒性試験における御議論を踏まえまして、ピリプロキシフェンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち、最小値はラットを用いた発生毒性試験①の300 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した3 mg/kg体重を急性参照用量と設定する案となっております。

17行目のARfDに関する記載につきましては、浅野先生に御修正をいただいているところでございます。

また、この単回投与経口等により惹起されると考えられる毒性影響等につきましては、57ページの表41にお示ししておまして、この表の急性神経毒性試験の無毒性量についても、浅野先生から御修正をいただいております。

食品健康影響については以上でございます。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

50ページの代謝の部分です。平塚先生、篠原先生から修文いただいたものは、これでよろしいですか。

24行目の部分は清家先生にコメントをいただいたもので、事務局が修文されています。これでよろしいでしょうか。

毒性所見のところなのですけれども、25行目から26行目にかけて、赤血球系指標の減少というのは一般的に毒性所見というよりも貧血といったほうが、それはまとめてあると思うのですけれども、毒性の先生方、いかがでしょうか。貧血にしてよろしいでしょうか。

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

私も読んでいて、最初に同じことを思ったのですけれども、これが4版であったという

ことと、もしかして、あえてこういう表現にとどめた理由があったのかなと考えてしまったものですから、特に触れずにはいたのですが、そういうことがないようでしたら、貧血で問題ないと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

これはもう貧血に直してよろしいですね。より適切な所見、毒性所見に変えたいと思います。

あとは、最後の51ページ、急性毒性試験の1,000 mgというのが無毒性量になりましたので、これは発生毒性試験①の300 mg/kg体重/日を根拠としてということになりましたけれども、57ページの表を見ていただいて、今、ちょっと気づいたのですけれども、②のほうは名前が変わると思いますが、発生毒性試験①は300の次が1,000ですね。それに対して発生毒性試験②のほうは、500がとれているのです。こういう場合は、1,000は①のほうでは最小影響量、②のほうでは1,000はやはり体重増加抑制があって、500は無毒性量がとれているという場合には、より大きなほうをとって、500にしていまませんでしたか。

○横山課長補佐

御検討いただくポイントになるかと思うのですけれども、全く同じ試験でしたら、そのようにするのですが、これら①、②、③の試験は投与時期が違いましたので、いかがしたらよろしいかどうか、御議論いただければと思います。

○浅野座長

いかがでしょうか。

ただ、亜急性毒性試験でも慢性試験毒性試験でも投与期間は違いますから、それでも毒性のプロファイルを見て、亜急性毒性試験でより高用量がとれたものがARfDの設定の根拠になった場合もありますね。だから、この内容をちょっと確認したいと思います。

発生毒性試験、今の順で①、②とさせていただきますが、500と300、投与時期とは違うと思うのですが、無毒性量として、トータルで500と考えられるかどうかというところを生殖発生学の先生、それから毒性の先生に考えて、御意見をいただきたいと思うのですが、いかがでしょうか。

○吉田（緑）委員

これは発生毒性のいわゆる①と②ですから、器官形成期と妊娠前と妊娠初期で、③はとらないということですね。③は入らないのですね。

○浅野座長

入っていない。

○吉田（緑）委員

③の500はとりませんでしたか。

○横山課長補佐

③は500の下痢をとっていますので、無毒性量300というのが入ります。下痢で300とい

うのが入ります。

もう一度、この表をおさらいさせていただきますと、ラットの発生毒性試験①は、今、無毒性量が300になっています。所見が母動物の体重増加抑制、接餌量減少と下痢になります。

発生毒性試験②は、妊娠前から妊娠初期投与試験となると思うのですがけれども、こちらはそのまま、無毒性量500で体重増加抑制。

もう一つ追加がありまして、ラットの発生毒性試験③は、投与時期が周産期及び授乳期になります。こちらの500の下痢がエンドポイントにされましたので、下痢で無毒性量300というのが入ります。

今、浅野座長からお話がありましたのは、体重増加抑制と下痢に関して、①と②の試験を見比べると、1,000では出ていて、①の試験はその下の用量は300、②の試験はその下の用量が500なので、300は問題ないと判断していいかというお問い合わせだったと思います。

これに対して、投与初期の影響を判断しているのですがけれども、①は既に妊娠してから1回目の投与がされていまして、②は妊娠前に1回目の投与がされているという違いがあるかと思しますので、その点も含めて、座長がおっしゃったような総合評価ができるかどうかというところを御議論いただくものかと思います。

よろしく願いいたします。

○浅野座長

もう一度確認すると、表41に発生毒性試験③が入りますね。その場合には、500というのが下痢、軟便、自発運動減少も含めて、これが無毒性量300になるのですね。500は影響があるのですね。だから、表が追加されると300でいいということになると思いますので、その表を追加していただいて、事務局提案のARfD値にしたいと思いますが、よろしいでしょうか。大丈夫でしょうか。

○中塚専門委員

300ですよ。

○浅野座長

300がARfD設定根拠の最大無毒性量NOAELになります。よろしいですか。

そのほかの部分でコメント等がありますでしょうか。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。

ただ、本当にこれがローカルエフェクトでないかというのは、いつまでもおさまりが悪いですね。500で死亡数が見えていますけれども、胃底腺部の潰瘍ですから、ひよっとしたら何があったかなみたいなこともありますので、やはりもう少しクリアに単回投与の影響が出るようなことを次回は考えないといけないのかもしれないなど、私は先生方の御議論を聞いていて思いました。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかにコメント等はありませんでしょうか。大丈夫ですか。

それでは、まとめさせていただきます。

本日の審議を踏まえて、ピリプロキシフェンの1日摂取許容量、ADIにつきましては、以前の結論と同じ、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である10 mg/kg体重/日を安全係数100で除したADI、0.1 mg/kg体重/日、また、急性参照用量、ARfDにつきましては、名前は変わりますけれども、ラットを用いた発生毒性試験、これは①、③の無毒性量である300 mg/kg体重/日を安全係数100で除したARfD 3 mg/kg体重/日としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、今後の進め方につきまして、事務局より説明をお願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、急性参照用量のエンドポイントも追加になったりですとか、藤本先生と御相談させていただくスクリーニング試験のところの記載ぶりもありますので、もう一度、先生方に評価書をお送りさせていただきますので、御確認のほどお願いいたします。

○浅野座長

了解いたしました。

それでは、そのように、先生方もよろしくお願いいたします。

以上でよろしいでしょうか。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程でございます。

本部会につきましては、次回は6月7日金曜日、幹事会が4月25日木曜日でございます。

このような予定でございますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○浅野座長

ほかに何かございますでしょうか。

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。

どうもありがとうございました。

以上