

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

## 第83回会合議事録

1. 日時 令和元年5月23日（木） 13:59～15:37

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（ピロキサスルホン）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）

小野座長、納屋座長代理、美谷島座長代理、太田専門委員、腰岡専門委員、  
高木専門委員、藤井専門委員、安井専門委員

（食品安全委員会）

川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

川島事務局長、永川課長補佐、横山課長補佐、福地専門官、塩澤係長、  
宮崎係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、河野技術参与

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 ピロキサスルホン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、おそろいいただきましたので、ただいまから第83回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は評価第三部会の専門員の先生方8名に御出席いただいております。食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を小野座長にお願いしたいと思います。

○小野座長

それでは議事を進めたいと思います。

本日の議題は、農薬（ピロキサスルホン）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します。

まず始めに、事務局より資料の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、ピロキサスルホン農薬評価書（案）。

資料３として、論点整理ペーパーを御用意しております。

不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○小野座長

先生方、資料はございましたでしょうか。

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等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。

以上です。

○小野座長

先生方、御提出いただいた確認書に相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

それでは、農薬（ピロキサスルホン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○藤井専門職

資料２を御覧ください。農薬評価書案ピロキサスルホンでございます。

４ページに審議の経緯を記載しておりますが、前回４月に一度御審議をいただきまして、その際、その他の試験の前まで御審議いただきました。今回引き続き御審議をお願いする

ところでございます。

7 ページ、8 ページに本剤の概要についてまとめております。除草剤となります。

9 ページから、安全性に係る試験の概要でございます。

まず、12行目から動物体内運命試験について記載をしております。こちらは前回審議済みでございまして、永田先生から特にコメントはありませんとコメントいただいております。

11ページをお願いいたします。分布の単回投与の試験でございますが、16、17行目の部分です。杉原先生から、膀胱での残留放射能濃度が雌に比べて雄で高かったということに関しまして、記載の御修文をいただいております。

そのほか家畜も含めまして、動物代謝のところで追加のコメント、御修正等はいただいております。

お願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

本日、永田先生も杉原先生も御欠席ということですが、永田先生は特にコメントはないということで、杉原先生の修文もこれで結構だと思います。

先の説明をお願いいたします。

○藤井専門職

27ページの1行目から、植物体内運命試験でございます。こちら審議済みでございます。

ページをお戻りいただいて、26ページの1番下のボックスですが、中山先生、腰岡先生から、植物にかかわる部分について、特に追加の意見等はない旨、コメントをいただいております。

34ページをお願いいたします。主要代謝経路に関しまして、中山先生、腰岡先生からコメントいただいておりますので御紹介をいたします。抄録の221ページに、ピロキサスルホンの動物、植物含めた主要代謝経路についてまとめの図が記載されております。そちらに関しまして、まず中山先生から、M15にシステインが結合してM26になった後にM16やM29等に代謝されるものと考えたと、M15からM41を介してM26が生成するという経路は誤りではないでしょうかとコメントいただいております。

腰岡先生から、その点に関しまして、まず①ですが、M15からM41を介したM26の代謝経路につきまして、中山先生が指摘するように、システインが結合した後にグルタミン酸、ほかのものが結合すると考えるほうが妥当と思われるというコメントをいただきました。

また、その後に②としまして、中山先生と再度検討しましたということで、M15のグルタチオン部からグリシン残基が外れた場合にはM41が生成され、さらにそこからグルタミン残基が外れるとM26となるため、この抄録記載の代謝経路の可能性は捨て切れず、結果として、代謝経路としては両方あるのではないかというコメントを頂戴しております。

植物代謝、またその後の環境、残留まで、追加のコメント、修正等はありません。  
お願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

本日、中山先生は御欠席ということですが、評価書案自体については特に追加のコメントはないということです。

34ページに、抄録の記載について中山先生と腰岡先生の御意見が記載されていますが、腰岡先生、追加で何か説明いただけたらと思います。

○腰岡専門委員

その前に訂正なのですが、私の②の3行目に「グルタミン残基が外れると」とありますが、これは「グルタミン酸残基が外れると」です。

中山さんと、両方の経路が考えられるのではないかとということで相談してみたのですが、植物体内の中でも結構グルタチオン抱合が起こって、それからアミノ酸残基が外れていくというものが幾つか見られていますので、このもともとの代謝経路は多分間違えではないでしょうと。

それともう一個、ばらばらになった後にまたシステイン残基にいろいろなものがついていっているから、それを考えると、植物の中では最初からシステインでほかのものがついていったと十分考えられるということで、どちらかわからないということで、特にこれは代謝実験ではないので、いいでしょうということにしました。

○小野座長

ありがとうございました。

両方の経路はあり得るということですね。推定ということですので、よろしいかと思います。

残留試験等にはコメントいただいておりますので、その先の一般毒性の説明をお願いいたします。

○藤井専門職

43ページの9行目から毒性の部分でございます。

まず一般薬理試験、その次に44ページ5行目からの急性毒性試験を含めまして、亜急性の前まで追加のコメント、修正等はいただいております。

亜急性も続けてでよろしいでしょうか。

○小野座長

はい。

○藤井専門職

46ページの15行目から、亜急性毒性試験でございます。

ラットにつきましては①、②ともに審議済みで、追加のコメント等はいただいております。

50ページの9行目から、マウスを用いた90日間亜急性毒性試験②でございます。こちらの試験ですが、前回審議の際には参考資料とする案としておりましたが、試験実施後、腎臓についてピアレビューが実施されているということも考慮しまして、参考資料扱いでよいという御議論をいただきまして、その点も踏まえまして本文中に修文を行っております。

また、前回御議論いただいた際に、試験実施時とピアレビューにおける慢性進行性腎症及び逆行性腎症の発生頻度につきして、表49として評価書案に追記するという、また、そのピアレビュー結果も踏まえまして、慢性進行性腎症及び逆行性腎症いずれについても検体投与による影響ではないと判断するというに係る記載の修文を行っております。

その点につきまして佐藤先生、高木先生、美谷島先生から、事務局案に同意しますと。美谷島先生からは、ピアレビューの結果も鑑み、「影響ではない」という判断でよいと思いますというコメントをいただいております。

そのほか、亜急性の部分につきまして追加のコメント、修正等はございません。

よろしく申し上げます。

○小野座長

ありがとうございます。

50ページのマウスの試験について、前回の審議の結果を踏まえて、事務局のほうで修文、表の追加をしていただきました。各先生方同意ということで、私はコメントを送り損ねてしまいましたけれども、同意です。

美谷島先生、何か追加のコメントなどありましたらお願いします。

○美谷島座長代理

前回、ピアレビューの経緯を盛り込むことということで修正いただいて、その経緯がわかるようになっていきますので、この内容でよろしいかと思いました。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生は、何か追加のコメントがありましたらお願いいたします。

○高木専門委員

この内容で結構です。

○小野座長

ありがとうございました。

それでは、その他亜急性のところは審議済みで特にコメントいただいておりますので、慢性毒性の部分の説明をお願いいたします。

○藤井専門職

54ページの4行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず、ラットの1年間慢性毒性試験については審議済み、その次のイヌの1年間慢性毒性試験についても審議済みでして、追加のコメント等はいただいております。また、55ページ13行目からのラットの2年間発がん性試験も審議済みで、追加のコメント等はいた

だいておりません。

57ページの13行目から、マウスの発がん性試験でございます。まず60ページの4行目からの【事務局より】を御覧いただきたいのですが、こちらの試験についても前回審議を踏まえまして、腎尿細管上皮過形成につきまして、前がん病変ではなく、また腎尿細管腺腫は自然発生性であり検体投与の影響ではないとのピアレビュー結果を支持するということにつきまして、本文、表の注釈等の修正を行っております。

また、先ほどの亜急性の試験と同様に、試験実施時と2回のピアレビューの結果、腎臓の所見につきましては表60の中に情報の追加等を行っているところでございます。その点につきまして佐藤先生、高木先生、美谷島先生いずれも事務局案に同意しますという旨のコメントをいただいております。

ページは戻りますが、59ページの表59-2ですけれども、小野先生から、2,000 ppm投与群の雌雄の逆行性腎症に係る記載のところ、進行性という言葉が残っておりまして、削除の御修正をいただいております。

また、その下の表60でございますが、10行目からの表の注釈のところに、美谷島先生から「尿細管弛緩」は「尿細管拡張」、「核の集合」は「核の凝集」ではないでしょうかというコメントいただきまして、事務局で念のため原語も確認した上で修正を行っております。

58ページの本文中ですが、まず10行目のところ、今回事務局で加筆をして下線が入っておりますが、「単純な肥厚性の内膜を有する」と記載をしましてしておりますけれども、こちらは内膜というよりは上皮という言葉を用いたほうが適切ではないかと思ひまして、もしよろしければ「上皮」と修正をさせていただければと思っております。

10行目から12行目の部分なのですが、「腎尿細管上皮過形成は」から始まるところで、前がん病変ではないと考えられたということを記載しておりますが、「単純な肥厚性の上皮を有する近位尿細管の拡張を特徴としており」とつなげてしまっておりまして、過形成と尿細管の拡張というところで、所見としては明確に区別されるようなものでございまして、このままでは誤解を生じるおそれがあると思っております。こちらもしよろしければなのですが、修文をさせていただければと思っております。修文案としては、この試験実施時に腎尿細管上皮過形成として報告された所見は、単純な肥厚性の上皮を有する近位尿細管の拡張を特徴としていたことから前がん病変ではないと考えられたというような、試験実施時の判断とピアレビューの判断が明確にわかるような記載ぶりとしてはどうかと考えております。扱いについて御検討いただければと思っております。

12行目から13行目の二重下線部について小野先生から、この後出てきますが、メカニズム試験を引用してはどうでしょうかという御意見をいただいております。

具体的には77ページの4行目から、マウスでの腎尿細管腺腫の発生機序検討試験のまとめとして、今、記載案をしております。発がん性試験の本文のところとメカニズム試験のまとめのところの記載がかなり重複するようなところもございまして、こういった記載ぶ

りにまとめることがよろしいかというところも含めて、後ほどメカニズム試験のところは改めて御説明をいたしますので、御確認、御検討いただければと思っております。

また、あわせてなのですけれども、腎尿細管腺腫を検体投与による影響ではないと結論することに関しまして、今、58ページの12行目で「自然発生性であり」という言葉を書いているのですけれども、ふだんこういった表現はなかなか用いることが少ないと思ひまして、こちらについてもよろしければ「自然発生性であり」というところは削除してしまって、単純に「尿細管腺腫は検体投与による影響ではないと結論された」という記載ぶりとさせていただければと思ひているところです。こちらについても記載ぶり等、御確認をいただければと思ひます。

慢性毒性発がん性試験については以上となります。よろしくお願ひします。

○小野座長

ありがとうございます。

ラットの試験に関しては、特にコメントいただいております。

マウスの試験は前回議論になった部分ですが、前回の議論にあわせて表の追記等を行っていただきました。表59-2に「進行性」という言葉が残っていたので私が削除させていただきました。それから、表60の脚注の部分、美谷島先生からのコメントで用語の訂正が入っています。こちらはいずれもよろしいかと思ひますので、それでお願ひします。

今、事務局から説明がありましたように、58ページの10行目からの文章ですが、本試験で認められた腎尿細管という文章について、ピアレビューの結果と最初の試験での病理所見とが明確化できるようにという修文をしたいということですが、その辺、問題ないと思ひますけれども、美谷島先生どうでしょうか。

○美谷島座長代理

今、御説明のあったとおりで、当初の所見はあって、かつ最終的には単純な肥厚性の上皮の変化になったという経緯がわかったほうがいいと思うので、今、御提示いただいた内容でよろしいかと思ひました。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

それで結構です。

○小野座長

それでは、その10行目からの文章は先ほどの案のとおりピアレビュー結果と最初の所見との違いがわかるように修正をお願いします。内膜という部分は、上皮のほうが適切だと思います。

それから、12行目です。「自然発生性であり」という一文がありますが、これも通常は記載していないということで削除したいということですが、美谷島先生、いかがでしょう

か。

○美谷島座長代理

結局、これは自然発生性と判断したから検体投与の影響ではないのですけれども、それはあえて触れなくてもいいかなということで、よろしいかと思います。

○小野座長

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

それで結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、ここは単純に、腎尿細管腺腫は検体投与による影響ではないと結論されたという形をお願いします。

それから、私がコメントした部分で、76ページから始まっている試験、腎尿細管腺腫の発生機序検討試験のまとめという部分で同じような記載がありまして、こちらは後で説明いただくということですが、こちら「自然発生性であり」というのがありますので、そこは削除していただきたいと思います。

腎尿細管腺腫の検体投与の影響でないという結論に関しては、メカニズムの試験も含めて総合的に判断されたものであると考えたので、発がん性試験のほうにも、メカニズムの試験の結果も含めて最終的な判断をしたという記載にしたほうがいいのかと思ってコメントさせていただいたのですけれども、美谷島先生、どうですか。

○美谷島座長代理

本来であれば各論の実験があつて、その後にメカニズム実験があつて、総合的に検体投与の影響ではないですよというインフォメーションが来ると思ったのですが、ここであえて結論づけるのであれば、後述するメカニズム試験を含めて総合的に判断したみたいなのにおわせる部分は少し追記してもいいのかなとは思いました。

○小野座長

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

美谷島先生と同じで、後述のメカニズム試験を引用してもいいのではないかと思います。以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、やり方としては、こちらには結論を書かないで、メカニズム試験のほうで最終結論というのがあるのだと思うのだけれども、それだと多分わかりにくくなってしまう気がしたので、こちらには、後述のメカニズム試験の結果も含めてというのをどこかに入れていただけたらと思います。よろしくお願いします。

この試験に関しては、これぐらいでよろしかったでしょうか。

先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

マイナーな点なのですが、58ページの7行目、尿管下部から拡がったというのは、尿路下部から上行性に拡がったのですね。その下にも逆行性腎症とあるので、しつこいかもしれないのですが、あまり一般的な名称ではないので「上行性に」と入れたほうがいかがでしょうかというのを先生方に御確認いただきたいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

入れるという意見に私は賛成ですが、美谷島先生どうでしょうか。

○美谷島座長代理

私もおっしゃるとおりだと思います。

方向性として、逆行性腎症という意味では、説明がしっかりできるかなと思います。

○小野座長

高木先生。

○高木専門委員

私も賛成します。

○小野座長

今の吉田先生からのコメントのとおり、尿管下部から上行性に拡がったという形で修文をお願いします。

それでは、その先の部分、生殖発生毒性試験の部分、特にコメントはございませんと先生方からはコメントをいただいておりますが、説明はしますか。

○藤井専門職

御説明します。

60ページの6行目から、生殖発生毒性試験ですが、こちら審議済みでございまして、今回、納屋先生、八田先生、藤井先生から、追加のコメント等はいただいております。

以上です。

○小野座長

そういうことですが、納屋先生、コメントは。

○納屋座長代理

事前に申し上げたとおり、コメントはございません。

○小野座長

藤井先生はよろしいですか。

○藤井専門委員

はい。大丈夫です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性の部分もコメントはございませんとコメントいただいておりますが、説明をお願いします。

○藤井専門職

63ページの23行目から、遺伝毒性試験です。

こちらについても前回審議済みでして、安井先生から、審議済みのため追加のコメント等はありませんといただいております。

後ほどメカニズム試験のところで、ラット、マウスを用いたコメット試験や*Pig-a*試験につきましては、改めて御説明をさせていただきたいと思っております。

○小野座長

ありがとうございます。

安井先生、コメントはございませんということですが、コメントを。

○安井専門委員

はい。

○小野座長

ありがとうございます。

太田先生は大丈夫ですか。ありがとうございます。

それでは、特にコメントはないということですので、その他の試験の部分の説明をお願いいたします。

○藤井専門職

66ページの3行目から、その他の試験でございます。

まず、(1)としまして、ラットでの膀胱腫瘍発現機序に関する試験が行われております。

こちらについては、ラットの亜急性また慢性毒性試験、発がん性試験で粘膜上皮過形成や移行上皮細胞乳頭腫の発生頻度増加が認められたことから、その機序解明のために行われたものでございます。

まず、10行目から①としまして、膀胱における細胞増殖活性及び酸化ストレス検討試験が行われております。各試験群で認められた影響等は表66のとおりでございます。ピロキサスルホンは膀胱移行上皮細胞に対して増殖促進作用を有すると考えられたという結論でございます。

また、脂質酸化ストレスマーカーであるマロンジアルデヒド濃度につきましては、検体投与の影響は認められなかったという記載案としております。

67ページをお願いいたします。3行目から②としまして、走査型電子顕微鏡を用いた膀胱への影響検討試験でございます。

まず、aとしまして、14日間の混餌投与試験が行われております。各投与群における膀胱移行上皮細胞の状態につきましては、表68にまとめているとおりでございます。

結論としましては、2,000 ppm以上投与群で膀胱移行上皮細胞の過形成が生じていると考えられたというものでございます。

また、同じく2,000 ppm以上投与群で膀胱移行上皮表面に巣状のくぼみが認められており、検体投与による細胞毒性を示す所見であると考えられたというものでございます。

この試験におきまして、膀胱移行上皮表面に微小結晶等は認められておらず、尿検査項目に検体投与の影響は認められていないということから、微小結晶等の長期的物理的刺激による細胞傷害が膀胱移行上皮細胞過形成の主因であるかどうかは明らかとならなかったというものでございます。

表68なのですが、注釈のところに分類グレードにつきまして記載をしております。表68につきましては、オリジナルの分類法を改変してクラスを3つに分けたものなのですが、その後、その次の7日間の混餌投与試験についても同じと記載をしてしまっているのですが、改めて確認をしまして、ちょっと飛びますが、表69の7日間の試験ではクラスが5つに分かれていまして、こちらがもともとのオリジナルの分類法でございましたので、表68の注釈の括弧書きのところについては削除する修正とさせていただければと思っております。

68ページの3行目から、7日間の混餌投与試験でございます。

こちらは、先ほどの14日間の試験で細胞毒性、また過形成が認められたことから、より短期の検体投与による壊死等の細胞毒性発現の有無を確認したというものでございます。

膀胱移行上皮細胞に及ぼす影響につきまして、光学顕微鏡及び走査型電子顕微鏡を用いて検討がされております。

また、エネルギー分散型X線分光器による成分分析及びBrdU標識率を指標とした細胞増殖活性の検討、またカスパーゼ3標識数を指標としたアポトーシスの確認が行われております。膀胱移行上皮細胞の状態、またBrdU標識率については、表69と表70のとおりでございます。

結果としましては、1,000 ppm以上投与群で単純過形成が認められております。また、同じく1,000 ppm投与群で出血を伴う潰瘍が認められております。

68ページの20行目の部分ですが、佐藤先生から、出血のところに当初「急性的」という言葉を入れておりましたが、削除する御修文をいただいております。

また、68ページの22行目から、走査型電子顕微鏡検査の結果について記載をしておりますが、こちらも佐藤先生から、22行目のところを「投与1及び3日」としておりましたが、投与1日のみ対照群との顕著な差が認められなかったという結論ではないでしょうかというコメントをいただきました。

改めて確認しまして、投与3日でございますと、50 ppm以上投与群でクラス4に分類される個体が各1例認められておまして、対照群との顕著な差は認められなかったというところではそごが生じますので、佐藤先生のコメントに基づきまして、投与1日のみ、対照群との顕著な差が認められなかったという修文にしております。

また、この試験の結果としましては、68ページの27行目から記載をしておりますが、1,000 ppm投与群、2,000 ppm投与群で、対照群に比べて多数のくぼみを有する膀胱移行上皮細胞が認められております。

2,000 ppm投与群では、投与7日でBrdU標識率の増加が認められております。

また、結晶の類似性につきまして検討された結果ですが、膀胱表面には炭素及び酸素を示すピークを有する丸い結晶が認められたという結果でございます。

本試験におきまして、膀胱上皮表面に微小結晶が認められたということから、膀胱上皮のクレーター状くぼみ及び潰瘍は微小結晶により生じたと考えられたという記載案としております。

表69の注釈、具体的には70ページの3行目なのですが、bとしまして、こちらについても急性的出血という記載にしておりますけれども、先ほどの佐藤先生からのコメントに基づきまして、こちらの「急性的」も削除させていただければと思っております。

また、70ページの10行目からのボックスですが、事務局から1点、御確認をお願いしております。

この試験での膀胱上皮の変化につきまして、走査型電子顕微鏡による病理検査の結果、1,000 ppm以上投与群で投与1日に2例がクラス3に分類されておりますが、対照群との顕著な差が認められていないことから検体投与による影響ではないと考え、ARfDのエンドポイントとはしない案としております。

この点につきまして、佐藤先生、美谷島先生いずれも、エンドポイントとしないでよいという旨のコメントをいただいております。

続きまして、71ページをお願いいたします。2行目から膀胱内結晶の探索としまして、以下、①、②、③と3本の試験が続いております。

まず、①の試験につきまして、こちらでも走査型電子顕微鏡を用いて膀胱及び尿の観察結果が表71に示されているとおりでございます。いずれに投与群においても、尿中で微小結晶、膀胱で細胞毒性及び移行上皮過形成が認められたという結果でございます。

また、結晶の構成成分につきまして、11行目、12行目に記載をしておりますが、結果としては投与群で認められた微小結晶と対照群で認められた多角形結晶とで構成成分が異なるというものでございます。

今、評価書案には、単純に異なるという記載ぶりだけとなっているのですが、報告書を確認いたしまして、具体的には、投与群ではカルシウムや塩素、ナトリウムのピークが認められておりますけれども、それらが対照群の結晶では認められなかったということから、投与群と対照群とで認められた結晶の構成成分が異なると考えられたというものでございます。

今の記載ぶりではどのように異なるのかわからないというところもございまして、よろしければ、今具体的に申し上げました、認められたカルシウムであるとかのピークに関する情報を追記させていただければと思っております。

①の試験におきましては、尿の採取時間の経過に伴いまして、微小結晶が減少傾向を示し、所見につきましては、細胞毒性から過形成へと移行していることから、検体投与に起因して、尿及び膀胱中に生じた微小結晶が細胞毒性を誘発した後に、修復が行われていると考えられたという記載案としております。

71ページの23行目から②の試験です。こちらは、先ほどの①の試験の確認を目的として、同じ用量で行われております。また、試料の採取時間も同じようなものでございます。こちら結果は表72にまとめられているとおりでございます。

この試験では、膀胱内で結晶は認められなかったというものでございます。また、この試験につきましても、8行目から10行目に結晶の構成成分に関しまして先ほどと同様の記載をしておりましたが、この試験でも、投与群では微小結晶中にカルシウムのピークが認められていますけれども、対照群ではそのピークが認められなかったという結果ですので、こちらも先ほどと同様に、記載ぶりも少し詳細に修文させていただければと思っております。

また、②の試験では、Ki-67標識率の増加が認められて、細胞増殖活性の亢進が確認されております。

72ページの21行目から③の試験です。こちらの試験は、②の試験で膀胱内に結晶が認められなかったということから、サンプリング時間をより早い時点で設定して試験を行ったというものです。

光学顕微鏡による検査では、10例中5例で膀胱移行上皮細胞肥大または過形成が認められて、また、クレーター状のくぼみが細胞表面に認められたというものです。

成分分析を行った結果、投与群の尿中にカルシウム及びリンを含む沈殿が認められ、赤外光分析によって、有機物の存在が認められたというものでございます。

73ページをお願いいたします。続きまして、③としまして、膀胱を用いたコメット試験が行われております。

まず、aとして、膀胱及び肝臓を用いた*in vivo*コメット試験①でございます。結果については表73のとおりでございます。膀胱では1,000 mg/kg 体重/日以上投与群、肝臓では2,000 mg/kg体重/日投与群でコメット像蛍光強度の増加が認められております。

病理検査の結果、500 mg/kg体重/日以上投与群で膀胱及び肝臓にアポトーシスが認められ、また、肝臓では有糸分裂像の増加傾向が認められたというものでございます。

20行目からは、今のコメット試験につきまして、細胞毒性を原因とする偽陽性である可能性が考えられたことから、2回経口投与後の膀胱上皮につきまして、走査型電子顕微鏡を用いた検査が行われております。

結果としましては、投与群では投与3時間以降に、膀胱移行上皮細胞にクレーター状のくぼみ及び隆起が認められており、検体投与による細胞毒性が認められておりまして、先ほどのコメット像蛍光強度の増加はこの細胞毒性によるものと考えられたというものでございます。

また、74ページの10行目からは*Pig-a*試験について記載しております。

結果につきましては、いずれの投与群においてもCD59陰性赤血球及びCD59陰性網状赤血球の出現頻度に検体投与の影響は認められなかったというものでございます。

その下、23行目からコメット試験の②となります。こちらの試験では、複数の細胞調製法を用いてコメット試験が行われております。具体的な細胞調製法は74ページの30行目から記載のとおりで、①、②、③、④と記載をしておりますが、それぞれ4種類の方法によって膀胱の細胞調製が行われております。

結果は表74のとおりでして、いずれの臓器及び調製法においてもコメット像蛍光強度の増加は認められなかったところでございます。

以上から、膀胱移行上皮細胞乳頭腫の発生機序検討試験のまとめを75ページの12行目から記載しております。ラットにおいて認められた膀胱移行上皮細胞乳頭腫の発生機序について、ピロキサスルホン投与により尿中に生じたカルシウム及びリンを含む微小結晶の機会的摩擦及び化学的毒性により、膀胱粘膜の部位特異的に細胞毒性の発現が誘導され、その後、移行上皮細胞壊死、再生性増殖及び過形成を経て乳頭腫が生じるものと考えられたという記載案としております。

また、コメット試験につきましては、陽性の結果が一部得られておりますが、2年間発がん性試験における最高用量を大幅に超えた投与量で認められた結果であり、初期DNA損傷に起因するものではなく、細胞毒性及び細胞調製時の物理的ストレスに起因した偽陽性であると考えられたという記載案としております。

こちらのまとめの記載に関して、16行目の「再生性増殖」の「性」の字が間違っておりましたので、「成」ではなく性別の「性」に修正をさせていただきたいと思っております。

また、17行目、18行目のところ、酸化ストレス及びアポトーシス性変異に起因した変化ではないと考えられたと書いておりますが、この部分は特に記載がなくとも、乳頭腫が生じるメカニズムについてはそれまでのところで記載をしておりますので、このまま記載をしてよいかどうか、御確認をいただければと思っております。

ラットについては以上となります。

続きまして、75ページの25行目から、マウスの腎臓腫瘍発現機序に関する試験でございます。

30行目から①としまして細胞増殖活性及び酸化ストレスの検討試験が行われております。この試験については、マウスのこれまでの90日や発がん性試験と同様に、腎臓につきまして試験実施後にピアレビューが行われたというものです。

結果としましては、いずれの投与群でも腎臓でKi-67陽性細胞率増加は認められず、脂質酸化ストレスマーカーであるマロンジアルデヒド濃度に検体投与の影響は認められなかったというものです。

また、ピアレビューにおきましては、腎臓における尿細管変性／壊死、また尿細管細胞の再生を示唆する有糸分裂像の増加は認められなかったという結果です。

続きまして、18行目から②として、マウスでも腎臓と肝臓を用いたコメット試験が行われております。

結果は表76のとおりでして、腎臓では1,000 mg/kg体重/日以上投与群、肝臓では500 mg/kg体重/日以上投与群でコメット像蛍光強度の増加が認められたというものです。

以上の試験を含めまして、77ページの4行目から、マウスでの腎尿細管腺腫のメカニズム試験のまとめという記載を入れております。

こちらにつきまして、まず、小野先生から8行目のマウスを用いた発がん性試験におけるというところの御修文をいただいておりますが、先ほどの発がん性試験のところ、このメカニズム試験のことを踏まえてという御修文案をいただきましたので、この部分につきましては、メカニズム試験の結果をコンパクトに記載するような修文としたほうがよいのではないかと考えております。

ここにつきましても、7行目の「再生性」の「性」の字が間違っておりましたので、修正をさせていただきたいと考えております。

また、10行目の後半なのですが、最大耐量を超えたと記載してしまっておりますが、ふだん最大耐量について評価書の中で言及することはなかなかなくて、仮にこの部分をなくしてしまっても、試験期間中に投与量を低減させる必要が生じた高用量群で認められたというように言葉としてはつながりますので、もしよろしければ、ここの記載は削除させていただければと考えております。扱いについて御検討をお願いしたいと思います。

77ページの15行目から、ラットの心臓への影響検討試験について記載をしております。ラットの90日の亜急性試験①、②、また、記載が漏れていますが1年間慢性毒性試験、2年間の発がん性試験でも心筋への影響が認められておりまして、メカニズム試験が行われたというものでございます。

各投与群で認められた影響については表78、衛星群での心臓の病理所見につきましては表79に記載のとおりでございます。

この試験につきまして、事前に【事務局より】で2点、先生方に御確認をお願いしておりました。79ページの一番上を御確認をお願いします。

まず、①なのですが、投与量との相関性が認められております雄のAST増加傾向、またCK-mbの増加傾向につきまして、報告書を参照していずれも20,000 ppm投与群の所見とすること。

②としまして、雌のAST増加につきましては、今、評価書案では主群の試験結果に基づいて20,000 ppm投与群の所見としておりますが、衛星群では投与15及び22日に5,000 ppm以上投与群で増加傾向が認められていることから、扱いについて御確認をお願いしておりました。

まず小野先生から、①に関しましては、CK-mbについて事務局案に同意しますとコメントいただいております。

また、②ASTの増加につきまして、小野先生から、主群でも29日目には雌雄とも5,000

ppm投与群で増加傾向が認められるので、5,000 ppmから毒性としてよいと思いますとコメントいただいております。

同じく佐藤先生からも、ASTの増加について5,000 ppmからの所見としてよいと思いますといただいております。

高木先生、美谷島先生からも、ASTにつきまして5,000 ppmからの影響としてよいというコメントをいただいております。

今、御紹介した先生方からのコメントを踏まえまして、表78につきましては、ASTの増加、増加傾向について、雌雄とも5,000 ppm以上とする修正案としております。

表78と表79に関しまして、表78では1,000 ppm以上投与群の所見として、心筋変性／壊死という所見名を雌雄ともに入れております。こちらは主群で認められたということからこのような記載としているのですけれども、一方、表79を見ますと、衛星群の結果なのですが、1,000 ppm投与群では心筋変性／壊死というのが出ておりませんで、このままでは、ぱっと見たときによくわからない、誤解を生じるような記載となっておりますので、よろしければ、表78の注釈のdなのですけれども、心筋変性／壊死という、1,000 ppm投与群については主群でのみ認められたという記載を追記してはどうかと思っております。こちらも扱いについて御確認をお願いできればと思っております。

続きまして、79ページに参りまして、2行目からラットの免疫毒性試験、16行目からマウスの同じく28日間免疫毒性試験が行われております。

結果として、ラット、マウスともに免疫毒性は認められなかったというものでございます。メカニズム試験は以上となります。よろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、コメント及び修正等があった部分を中心に議論していきたいと思っております。

初めに、67ページからの14日間の混餌投与、膀胱への影響検討、ラットの試験ですが、68ページの表68の脚注部分「Cohenらによる分類法を改変したもの」の後ろの括弧内、この次の混餌投与試験では、こちらの分類法がCohenらの分類法そのものということでしょうか。

○藤井専門職

表68のほうが改変したものです。

○小野座長

表69はCohenらの分類法ということですね。なので、ちょっと違うので括弧内は削除ということで、表69の脚注には「Cohenらによる分類法」と記載を入れるということでしょうか。

○藤井専門職

そうです。

○小野座長

それはそのようにお願いいたします。

先生方、特にコメントはないですね。

68ページの7日間の混餌投与の試験です。佐藤先生から、20行目の急性的出血となっていたところの「急性的」の削除、22行目、走査電顕の結果、事務局案で当初「1及び3日では」と「7日では」となっていたのを、69ページの表69を見ると、50 ppmの3日のところでクラス4というのは1例あるということで、1日目には特に差はなかったが、3日、7日では広範囲な膀胱移行上皮細胞死を有する個体が認められたという形のほうがよろしいのではないかと思います。これはこの修文でよろしいかと思いますが、美谷島先生、どうでしょうか。

○美谷島座長代理

テーブル等を見る限り、この修正でよろしいかと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生。

○高木専門委員

それで結構です。

○小野座長

ありがとうございました。

それでは、これは佐藤先生の修文のとおりでお願いします。

この試験について、走査電顕の病理検査の結果、ARfDのエンドポイントとしませんでしたという事務局からのコメントについて、佐藤先生、美谷島先生からは、それに同意ということで、コメントし忘れましたが私も同意です。

高木先生はいかがでしょう。

○高木専門委員

エンドポイントとしないで結構です。

○小野座長

ありがとうございました。

それでは、これはARfDのエンドポイントとしなくてよいということをお願いします。

71ページの膀胱内結晶の探索①、72ページの②の試験について、先生方からコメントはいただいていないですが、今、事務局から、71ページの11行目、12行目のところ、投与群に共通して認められた微小結晶の構成成分は対照群で認められた多角形結晶と異なるものであったという記載について、構成成分についてもう少し詳しく記載をしたいということです。詳しく記載する分にはよろしいかと思うので、ぜひお願いいたします。72ページの②の試験も同様に記載をお願いします。

その先の部分、コメント試験等については特にコメントいただいておりますが、75ページの17行目、18行目の部分です。酸化ストレス及びアポトーシス性変化に起因した変化

ではないと考えられたという記載をこのまま残していいか、削除でもいいのかどうかの部分も含めて、美谷島先生、コメントをいただけたらと思います。

○美谷島座長代理

これは書いたとおりなのですが、要はこれまでの追加メカニズム試験から、酸化ストレスもアポトーシスの活性化というか増加もなかったということを言っているわけです。それは別に、書けば書いたでいいし、なくてもいいかなとはもちろん思います。どちらでもいいかと思います。

○小野座長

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

私もどちらでもいいかと。一応そういうことをやったということで、残してもいいかなとは思いますが。

○小野座長

私もどちらでもいいと思うのですが、これは事務局としては削除したいのですか。

○吉田（緑）委員

事務局というよりも、73ページの膀胱のところで、表73を御覧いただいて、この程度のことアポトーシスは別にちゃんと見ているわけでもなく、TUNELか何かで見て、もともと肝臓のように非常にターンオーバーが多い臓器も、膀胱も0、1、1、3で、73ページだと膀胱及び肝臓ともに500 mg以上でアポトーシスが認められたと書いてあるのに、これとこのメカニズムの表現で少し乖離がありますね。ですので、まずここについて、このようなことで言っているのかどうかということ。

あと、よく酸化ストレスだと結構丁寧に調べられたりしますね。そういうこともなくて、言っているのかなと。

さらに、これは21日間隔でたった2回なのです。それで病理も見ているというのと、もう一つのほうのエンドポイントの候補はどうかななどと今、私も改めて見ながら思っていたのです。

まず一点は、表73の結果から、12行目から13行目のようなことが言えるかどうかということ。もう一つは、ARfDのエンドポイントとなり得るかどうか。

○小野座長

わかりました。

今、表73を見ると、例数的にはどうかなという気がします。アポトーシスが一応認められているということで、まとめの記載がこのままだと乖離しているように見えるということで、美谷島先生、どうでしょうか。

○美谷島座長代理

確かに乖離ですかね。このぐらいの例数あってもおかしくないし、結論のところ、あまりこの結果をもってあり、なしは強く言えないような感じはいたします。

ただ、メカニズムでそれを見るためにやった試験ということからすると、そういうふう  
に解釈したのかなということで、このまま読んでしまったのですが、そういう意味では乖  
離しているということは否めないかと思います。

○小野座長

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

確かにアポトーシスが増加しているように見られますけれども、確証というか絶対とい  
うわけでもないので、75ページのところの酸化ストレス及びアポトーシス変化に起因した  
変化ではないと考えられたと言い切ってしまうのも強いかなという感じなので、そうす  
ると削除でもいいかなと今は考えています。

○小野座長

そういうことで、ここに説明を書きようもないような気がちょっとしたので、17行目の  
酸化ストレスからの文章は削除という形にしたいと思いますけれども、美谷島先生、どう  
ですか。

○美谷島座長代理

そこはあえて、わざわざ触れなくてもいいかなということは同意いたします。

やはり膀胱や肝臓のアポトーシスが認められたと結論づけているのは、このメカニズム  
試験の中で、申請者としてはこの実験を概要としてサマライズしているので、それはそれ  
で載せたけれども、全体的には結論としてあえて触れるほどのエビデンスではないのかな  
という捉え方かと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

そういうことで、とりあえず75ページの17行目の酸化ストレス及びの文章は削除で願  
いします。

それから、今、吉田先生が言ったように、これが2回投与ということで、ARfDのエン  
ドポイント、アポトーシスの増加、どうですかという話ですが、美谷島先生、どうですか。

○美谷島座長代理

私はエンドポイントとしてとるのは難しいかなと思うのです。そもそもこのぐらいの所  
見は出てきてもおかしくないなので、そこを無理に取り上げる必要は、私はないと思います。

○小野座長

高木先生、どうでしょうか。

○高木専門委員

私も無理にとる必要はないと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

私もアポトーシスの増加でARfDをとる勇気がないので、とらないほうがよろしいかな

と思います。

よろしいでしょうか。

○吉田（緑）委員

一応、議論の俎上に上げておくということは必要だと思ったので申し上げたのです。

7日間で細胞の変化が出るというのは、ラットは膀胱の上皮に対する影響はヒトに比べて非常にセンシティブだということはよく知られていますけれども、変化が出たということに対して、複数回投与しているからいいよというよりも、これは起き得るのかどうかということは、大変恐縮ですけれども丁寧に見ていただけるとありがたい。これはメーンがコメントだとしても、どういう試験からでもエンドポイントというのはあり得るということで、一応、御確認をお願いしたかっただけです。ありがとうございます。

○小野座長

ありがとうございます。

太田先生、コメント像はARfDのエンドポイントにとるのですか。

○太田専門委員

それは要らないと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

そういうことで、ARfDのエンドポイントにしないということで、よろしく願いします。

お願いします。

○納屋座長代理

73ページの③のコメント試験の14行目の文章を読むと、500 mg/kg体重/日から肝臓の有糸分裂像の増加傾向が認められたと書いていますけれども、3例あるのに500から増加傾向と言っているのですかというのが私の質問です。

○小野座長

ありがとうございます。

見落としていました。明らかに言ってよくないと思います。

500 mg/kg体重/日以上のところは多分記載としてはアポトーシスだけですね。有糸分裂像の増加については、記載するとしたら2,000 mg/kg体重/日で増加が認められたという感じですかね。そのように記載をお願いします。

それでは、先に進みたいと思います。

次に、76ページからの②、今度は腎臓に関してです。*in vivo*のコメント試験自体ではなくて、その後にある77ページの腎尿細管腺腫の発生機序検討試験のまとめの部分ですが、ここで発がん性試験で認められた腫瘍発生は、最終的に検体投与の影響でないという結論になると思うのですけれども、事務局はもう少しコンパクトにしたらという意見だったということ。

あと、MTDという言葉が使われていますが、これは通常あまり使われない言葉であるということで、削除したいということでした。

よろしいかと思えますけれども、美谷島先生、どうでしょうか。

○美谷島座長代理

あえて書く必要はないと思います。

○小野座長

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

それで結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

腎臓のところもコメット試験でコメット像の強度の増加が認められておりますが、膀胱のほうのまとめでは、コメット試験のことについてちょっと触れていますけれども、同じように触れる必要はないですか。

○太田専門委員

ラットのほうは、試験を繰り返して、複数の試験方法でやっております。結果は陰性で再現性は得られなかったのではっきりしたことはわからなかったのですが、再試験はやっています。

マウスのほうは再試験をやっていませんので、これ以上何も書けない。そもそも*in vitro*遺伝毒性試験が全て陰性であるのに、こんな*in vivo*試験はやる必然性はなかったのに、やってみたら陽性に出てしまった。何か理由を考察しなければいけないということになって、テクニカルな問題が原因で、アーティファクトな陽性ではないかという仮説でラットでは再試験をやっているのですけれども、陽性結果が再現されず結論は出なかったのです。

DNA損傷を指標にした*in vivo*コメット試験では、はっきりしたことがわからないので、指標を変えて遺伝子突然変異を*in vivo*で見る試験をやっておりますね。この*Pig-a*試験の陰性結果でもって判断すればいいかと思っております。

○小野座長

ありがとうございます。

あえてここで触れなくてよいということで、安井先生もそれでよろしいでしょうか。

○安井専門委員

はい。

○小野座長

ありがとうございます。

それはあえて触れなくてよいということですので、ここの修文案はどうでしょうか。

○横山課長補佐

今の話を伺いますと、メカニズム試験として知見として得られているのが76ページの上

のほうにある酸化ストレスと細胞増殖活性に関する知見になるのかなと思いますので、77ページのところは、酸化ストレスと細胞増殖活性は認められなかったという部分を残して、場所は、コメントについては何か裏づけとなるようなことはないということでしたので、76ページの17行目の部分に移して、この試験の結果のまとめとして記載する。

それと、77ページのまとめなのですが、前がん病変が認められないであるとか、細胞再生が見られないということについては、試験の本文のところに記載があって、本文のピアレビューのところでも得られている知見でもありますので、そこは58ページの発がん性試験の本文の記載を生かして、その下の非常に高用量で認められたということは、発がん性を否定する材料ではないと思いますので、ここも書く、書かないでいじった上で申しわけないのですが、ここも腫瘍性の病変が検体投与でないと否定するために必要な内容ではないのかなと思うので、削除としていただく。

今、私が申し上げたことのまとめとしては、酸化ストレスと細胞増殖活性増加についてのみ、76ページの試験のまとめとして記載して、58ページの本文には、先ほど先生方に御示唆いただいたとおり、13行目のところに食品安全委員会農薬専門調査会はメカニズム試験の結果も含め、この結論は妥当であると判断したぐらいの記載かと思いましたが、いかがでしょうか。

○小野座長

要するに、検体投与の影響でないということについては変わらないと思うのですが、メインの記載は発がん性試験のほうにして、こちらはこのメカニズム試験の結果のみということでしょうか。

それでよろしいかと思いますが、美谷島先生、いかがでしょうか。

○美谷島座長代理

そのほうが重複もなく、いいかと思いました。

○小野座長

高木先生もそれでよろしいですか。

○高木専門委員

それで結構です。

○小野座長

そのような形でまとめ直してください。

次の試験、77ページの15行目からの（3）心臓への影響検討試験、ラットによるものですが、78ページの表中の記載、ASTの増加傾向は5,000からでよいのではないかと、これは、先生方のいずれも同意ですので、今の5,000からということでしょうか。

表78の1,000 ppmのところに書いてある心筋変性／壊死が、表79のほうでは衛星群の結果で5,000 ppmからしか出ていないのですが、主群のほうでは1,000 ppmから出ていて、表78では1,000 ppm以上になっているというのがわかりにくいのではないかと、

脚注のdに1,000 ppm群では主群でのみ認められたと追記をしたいということですが、それはそうしていただいたほうがわかりやすいと思いますので、そのように修正をお願いいたします。

この試験はこのぐらいですね。

免疫毒性試験については、特に影響は認められていない。コメントもいただいておりますので、特によろしいかと思います。

○吉田（緑）委員

急性参照用量について、心臓の変化も8日間の投与では認められていますけれども、これも単回では起き得ないという先生方の御解釈でよろしいですね。

というのは、心臓の毒性というのは、毒性の中では非常に強い毒性でございますので、御確認をお願いします。

○小野座長

今、吉田先生から、心筋変性を含めた心臓への影響が単回で起きる可能性はないかということですが、それを確認する意味で、今、表79の衛星群のほうで投与8日からしかデータがないですけれども、8日、15日、22日と所見の変化をまとめていただいておりますが、こう見ると、8日だと軽微なものしかないのが、だんだん強くなっていくのかなと見えます。1日で起きるかどうかは、確認のしようはないですけれども、起きないのであろうと私は思いますが、美谷島先生はどう考えますか。

○美谷島座長代理

とられているグレードが、まず軽微ということでとられているのですけれども、基本的に、心臓の変化は細かく出たら、なかなか検出するのは難しいと思うのですが、少なくとも明らかな心毒性物質といったものとは違うのではなかろうかという印象を私は持ちまして、8日目に出てくる軽微な変化からじわじわと程度が増していくのかなという変化でありますので、あえて1日目からということとを、そこまで心配しなくてもいいのかなと私は考えました。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

美谷島先生と同じ意見です。

○小野座長

ありがとうございます。

そうということで、先生方、これは1日目から出ることはないだろうということで、急性参照用量のエンドポイントとはしなくてよろしいということにしたいと思います。

それでは、81ページの食品健康影響評価の部分の説明をお願いいたします。

○藤井専門職

81ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

まず、4行目からラットの動物体内運命試験の結果について記載をしております。

6行目ですが、永田先生から、残留放射能濃度が比較的高く認められた臓器、組織名につきまして御修文をいただいております。こちらは前回御審議の際に、赤血球など、御修文案のとおり修正したほうがよいという御議論もいただいているところでございます。

また、11行目から13行目につきましては、マウス及びイヌを用いた動物体内運命試験の結果について記載をしております。

14行目から、畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた体内運命試験の結果について記載をしております。後ほど御説明しますが、今回、畜産物につきましても、暴露評価対象物質を設定する案としております。そのことに関連しまして、主要成分として認められた代謝物の記載について、事務局のほうで10%TRRを超えているものを確認の上、M12及びM13が10%TRRを超えて認められたという修文としております。

また、17行目から植物体内運命試験の結果について記載をしております。

21行目からは、国内における作物残留試験の結果、23行目からは海外における作物残留試験の結果につきまして、それぞれ記載をしております。

28行目からは、ウシを用いた畜産物残留試験の結果について記載をしております。

31行目から、各種毒性試験結果として、ピロキサスルホン投与による影響は、主に中枢及び末梢神経（軸索／髄鞘変性等）、心臓、心筋変性／壊死等、こちらはラット及びマウスとしております。骨格筋として炎症及び変性／壊死、こちらはラット、イヌで認められております。腎臓として重量減少、尿細管上皮過形成等としてマウスの所見、また膀胱として粘膜上皮過形成等、こちらはラットの所見が認められたという記載案としております。

繁殖能に関する影響、催奇形性、発達神経毒性、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかったという記載案としております。

37行目からですが、ラットを用いた2年間発がん性試験において、雄で膀胱移行上皮細胞乳頭腫、雌で副腎褐色細胞腫が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたという記載案としております。

82ページに行っていただいて、1行目から、暴露評価対象物質に関する記載でございます。結果としましては、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をピロキサスルホン（親化合物のみ）と設定する案としております。10%TRRを超える代謝物として、植物ではM1、M3等、2行目、3行目に記載のとおりのもが認められております。また、畜産動物の可食部ではM12及びM13が認められております。

代謝物M1、M3、M9、M12、M13及びM25はラットで認められております。代謝物M28、M29、M42、M43。M43については異性体を含むものです。またM44はラットで認められていないものでございます。

この代謝物M29、M42、M43、M44につきまして、植物中でのみ10%TRRを超えて認め

られており、ラットでは認められておりませんが、農産物中の暴露評価対象物質に含めない案としております。

そのことについて、82ページの12行目からの【事務局より】に記載をしております。いずれの代謝物につきましても、極性が高い物質であると考えられております。植物の可食部では、M42、M43がばれいしょの塊茎で10%TRRを超えておりますが、残留量は僅かと考えられております。

このようなところから、事務局案として、親化合物のみを農産物中の暴露評価対象物質とする案としておりますが、中山先生からは、代謝物M29、M42、M43、M44に関して、可食部では微量であること、また構造から極性が高い物質であると考えられることについて了解しましたと。腰岡先生からは、申請のあったとうもろこし及びだいずの可食部において、残留量が低いこと、極性物質と考えられることから、事務局案に異議はありませんとコメントをいただいております。

また、その下の【事務局より】ですが、今回、評価書案を御確認いただく中で追記したところです。今回、家禽を用いた畜産物残留試験が実施されておりますが、国内及び海外における作物残留試験の結果、家禽の飼料となり得る作物における残留値はいずれも定量限界未満であり、家禽を用いた体内運命試験での投与量が作物残留試験の結果に基づく予想飼料最大負荷量より著しく高いと考えられること。また、予想飼料最大負荷量での家禽での残留は僅かと考えられることから、畜産物中の暴露評価対象物質を設定する案としております。

暴露評価対象物質としては、親化合物のみと設定する案としておりますが、杉原先生から了解しましたと。腰岡先生からも、畜産物中暴露評価対象物質の設定について、飼料中残留値が定量限界未満であることから、親化合物のみとする事務局案に異議はありませんとコメントをいただいております。

ページをおめくりいただきまして、ADI、ARfDに関しましてです。

まず、各試験における無毒性量等は、表82にまとめているとおりでございます。

ADIにつきましては、各試験で得られた無毒性量または最小毒性量のうち最小値は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験①及び②の総合評価並びに1年間慢性毒性試験の2 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.02 mg/kg体重/日をADIと設定する案としております。

また、ARfDにつきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、設定する必要がないとする案としております。

このADI、ARfDにつきまして、先生方からコメント等はいただいているところなのですけれども、1点、事務局から御確認をお願いしたいところがございます。

ADIの設定根拠としているイヌの亜急性、慢性毒性試験の所見なのですが、具体的には評価書で言いますと51ページ、52ページが90日亜急性毒性試験、55ページに1年間慢性毒性試験の結果がございまして、NOAELの所見が、イヌでのいずれの試験において

も骨格筋や坐骨神経、脊髄等への影響が認められているところでございます、そのNOAELの所見の程度も念のためもう一度御確認いただいて、今のままの安全係数100とするADIの案でよろしいかどうか、御確認をいただければと思っております。

食品健康影響評価につきまして、以上となります。

○小野座長

ありがとうございます。

81ページの6行目の残留放射能濃度の臓器の記載は、前回議論した部分ですので、これでよろしいかと思います。

16行目の10%TRRを超えて認められた代謝物の記載、それから82ページの暴露評価対象物質の記載について、腰岡先生から特に異議はないというコメントをいただいておりますが、何か追加のコメント等がありましたらお願いします。

○腰岡専門委員

特にありません。

○小野座長

私から、82ページの6行目です。M28の急性経口毒性は弱くの後ろに、括弧してLD<sub>50</sub>が2,000超という記載がありますが、いつもこれは書いていましたか。単に急性毒性は弱くしか書いていなかったような気がするのです。

○横山課長補佐

データがあれば記載しています。

○小野座長

わかりました。それでは、私の思い違いです。

そうということで、この辺の記載については今の事務局案のとおりでよろしいかと思います。

それから、83ページのほうに行きまして、本剤は急性参照用量のエンドポイントとなるような所見は認められないということで、急性参照用量の設定は必要なしということでよろしいかと思いますが、ADIの設定根拠になっていますイヌの亜急性慢性毒性試験のNOAELの根拠となっている所見が坐骨神経の変性であったり、骨格筋の壊死だとか、それに伴うような運動機能への影響、振戦、けいれんなどが認められるということで、事務局からの意見としては、通常的安全係数100そのままですらよろしいかということを確認していただきたいということなのです。

多分、病理所見の程度だとかによると思うので、先生方にできればデータを確認いただいてと思うのですけれども、ページ数を指定したい。

○藤井専門職

90日のほうの試験が抄録の78ページになります。また、1年の試験は103ページにあります。

○小野座長

どうでしょうか。イヌの試験なので、そもそも4匹しかいないという問題がありますけれども、いずれも軽微な所見かなとも読めますが、美谷島先生。

○美谷島座長代理

両試験とも所見は共通してしまして、出ている所見の中で、主なものは特に筋肉の変性、壊死は軽微ということで、あえてそこまで係数を掛けるほどの変化ではないかなという印象を私は持ちます。

ただ、もう一つの坐骨神経のほうも見てみると共通して出ているのですが、これも軽微ないし軽度ということであるので、それ以上の変化ではないという印象を持ちます。

そういうことからすると、あまり無理に係数の議論も難しいかなという印象を持ちました。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

美谷島先生と同じく、10 mgで出ている所見は軽微あるいは軽度ということと、2 mgのところでは出ていないということを勘案すると、追加の係数は要らないのではないかと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

所見自体は再現性もあるので、これも明らかに影響として見られるのでしょうけれども、1年間の試験でも10 mgでしか出ていませんし、軽微なものですので、係数の追加までは要らないのではないかなというのが先生方の意見の一致した部分だと思います。

もともと、今の議論は残ると思いますけれども、評価書を見る人はその辺がわからないかもしれないという部分もあると思いますので、今の評価書の55ページの表54の脚注あたりに、いずれの所見も軽微であったみたいな追記をしてはどうかと思いますけれども、美谷島先生、どうですか。

○美谷島座長代理

そのほうがわかりやすくなると思います。

○小野座長

高木先生はどうですか。

○高木専門委員

そのほうがいいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

○吉田（緑）委員

この変化というのは、ほぼ90日でも同じように出ているので、90日のほうにも追加をし

ていただいたほうがいいです。

○小野座長

そうですね。90日のほうの表にも同じように記載をしていただければと思います。

○吉田（緑）委員

恐らくこの表だけを見たら、皆さんぎょっとしますよね。

○小野座長

そういうことで、よろしいでしょうか。

それでは、全ての部分について議論が終了したかと思います。

よろしくお願いします。

○納屋座長代理

守備範囲外なので発言を控えていたのですが、発がん性のところでちょっと気になりまして、皆様に確認の質問をさせていただきます。

81ページの38行目がちょっと気になりました。膀胱や腎臓についてはその他の試験等で、発がん性とは関係しないよねという検討がいろいろとなされているのですが、副腎の褐色細胞腫については何らの検討がされていないのです。ところが、遺伝毒性メカニズムではないといきなり言ってきているので、本当にこれで大丈夫かなという気がしました。

それと、ここは太田先生にお尋ねしたいのですが、*Pig-a*試験で陰性だったら、褐色脂肪腫も遺伝毒性メカニズムではないと説明可能なのでしょうか。

○太田専門委員

そういう論法での評価ではないのですが、*in vitro*の細菌を用いた遺伝子突然変異試験、それから、培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、培養細胞を用いた染色体異常試験の3つの*in vitro*試験で完璧にネガティブですので、それで遺伝毒性は関係ないと言えます。たまたまメカニズム試験の方でコメット試験をやってみて、コメット試験というのはDNA一本鎖切断を検出する試験系なのですから、一本鎖切断は容易に修復されるということもあって、仮にそういった細胞があったとしても直されるという可能性があるということと、もう一点、今回のデータを見てみると、そもそもコメット試験が陽性と出したデータ自体が怪しいかもしれない、アーティファクトな面もあるということです。

遺伝毒性については、コメット試験の結果についてあまりとらわれないほうがいい。総合的評価で遺伝毒性は陰性だから、その上で腫瘍のことを考えてくださいということです。どこの腫瘍であろうが遺伝毒性は関係ないと考えております。

○小野座長

よろしいでしょうか。

○納屋座長代理

はい。

○小野座長

そもそも*in vitro*の段階で陰性なのに、なぜコメットをやったのかと感じたということ

す。ありがとうございました。

追加で特にコメントはございませんでしょうか。

それでは、本日の審議を踏まえ、ピロキサスルホンの一日摂取許容量につきましては、イヌを用いた90日亜急性毒性試験①、②の総合評価及び1年間慢性毒性試験における無毒性量である2 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI、0.02 mg/kg体重/日、また急性参照用量につきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められないということで、設定は必要なしとするということにしたいと思います。

(「はい」と声あり)

今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

評価書の修正部分を修正したものを、もう一度メールでお送りして、御確認をお願いできればと思います。

よろしくお願いいたします。

○小野座長

先生方、それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

それでは、以上でよろしいでしょうか。

お願いします。

○高木専門委員

一つだけ、先ほどの副腎の褐色細胞腫に絡むのですけれども、81ページの下のところでは、副腎の細胞腫が認められたということで、一応、発生しているということを書いて、56ページの本文では、背景データの範囲内であって、検体投与による影響ではないと考えられたとしているので、そこはどうかのでしょうか。

○吉田（緑）委員

それは皮質ですね。こちらは褐色細胞腫ですね。だから“pheochromocytoma”と“cortical adenoma”ではないですか。

○高木専門委員

そうですね。失礼しました。

○小野座長

56ページの3～4行目に副腎の褐色細胞腫の発生頻度増加が認められたという感じで

書いてあります。高木先生が今、言った部分は、別の部分ですね。

よろしいでしょうか。

○高木専門委員

結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

○納屋座長代理

今、高木先生が御指摘されたところには、文章を1回どこかで切ったほうがいいような、誤解を受けるような表現がありませんか。おっしゃるとおりだと思うのです。あのよう誤解をされると思うので、ここはどこかで一旦文章を切って、自然発生頻度内のものはこれとこれで、そうでないものはこうだということがわかるような文章にしておかないと、今のような誤解を受けると思います。

○横山課長補佐

再度御確認いたします。

○小野座長

事務局のほうで誤解を受けないような感じで文章の書きかえを考えてみていただけますでしょうか。

○横山課長補佐

確認します。

○小野座長

ありがとうございます。

○吉田（緑）委員

今のことで戻って恐縮なのですが、病理をしている者にとっては、ラットの副腎の褐色細胞腫は結構コモンな病気なので、ただ、56ページの記載のところには、背景病変は褐色細胞腫については入っていないですね。ここだけ確認してもらったほうがいいですね。本当に有意差がついているので、投与の影響とされるという結論はいいのかもしれないのですが、ほかのものに背景病変が書いてあって、このものに入っていないというのは、少し違うようにも思うので、ちょっと戻って恐縮ですが、先生いかがでしょうか。

○小野座長

そうですね。事務局に背景病変自体がデータとしてあるかどうかも含めて確認いただいて、その確認した結果をもとに少し修文を考えていただくのがよいのかなと思います。

先生方、いいですか。

（「はい」と声あり）

○小野座長

もともと評価書自体、もう一度、送っていただくことになっていますので、必要に応じて、先生方にメールで修文案を送っていただくことにしたいと思います。

事務局はそれでよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長

そのようお願いします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、日程をお知らせいたします。

本部会につきましては、次回は8月1日木曜日の開催を予定しております。幹事会につきましては、その間に3回ございまして、5月30日木曜日、6月20日木曜日、7月12日金曜日を予定してございます。

○小野座長

そういうことですので、よろしくお願いいたします。

先生方、ほかに何かございますでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議はこれで終了させていただきます。ありがとうございました。

以上