

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

## 第43回会合議事録

1. 日時 平成27年3月18日（水） 14:00～15:28

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 農薬（ピロキロン）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)

三枝座長、納屋副座長、小野専門委員、高木専門委員、田村専門委員、中島専門委員、永田専門委員、中山専門委員、八田専門委員、増村専門委員、義澤専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員、山添委員、三森委員

(事務局)

姫田事務局長、関野評価第一課長、堀部課長補佐、横山課長補佐、丸野専門官、鈴木技術参与、賀登係長、齊藤係長、木村専門職、小牟田専門職

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 ピロキロン農薬評価書（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、定刻となりましたので、ただいまから第43回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方11名に御出席いただく予定です。中山先生ですが、少し遅れられているようで、状況を今、確認しているところでございます。

また、食品安全委員会からは3名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を三枝座長にお願いしたいと思います。

○三枝座長

それでは、議事に入りたいと思います。

本日は農薬（ピロキロン）の食品健康影響評価についてです。開催通知でも御連絡いたしましたけれども、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしく申し上げます。

それでは、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、

資料1として農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2としてピロキロン農薬評価書（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。

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

○三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、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」に基づき必要となる、専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○三枝座長

先生方、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、ピロキロンの食品健康影響評価について審議を始めたいと思います。経緯を含めて、事務局から説明をお願いいたします。

○丸野専門官

それでは、資料2をお願いいたします。ピロキロン評価書たたき台でございます。

3ページ、こちらに審議の経緯が整理されております。この剤につきましては、2007年12月、2009年3月に確認評価第一部会において御審議いただいたものでございます。2009年の部会までの審議を踏まえて、追加資料の提出等がございましたので、今回改めて御審議いただくものでございます。

9ページの24行目、6. 構造式が示されておりますが、31行目、ピロキロンにつきましては、キノリン系の浸透移行性殺菌剤でありまして、いもち病に対して防除効果を有するというので、作用機構はメラニン合成を阻害することにより病原菌の稲体への侵入を阻害するものということでございます。

我が国では、1985年に初回農薬登録をされておりまして、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されております。今回、魚介類への残留基準値の設定の要請がなされております。

10ページから、安全性に係る試験の概要でございます。

9行目の【事務局より】に記載してございますが、この剤につきましては先ほど申し上げましたけれども、前回審議を受けて追加の試験成績が提出されておりますので、新たに提出された試験につきましては、表題の後ろに「今回追記」と記載しております。また、これまでに確認いただいた試験につきましても、最近の評価書の記載ぶりに合わせて記載整備等をしているところでございます。

11行目1. 動物体内運命試験でございます。

(1) ラット①でございますが、12ページをお願いいたします。この試験につきまして、要求事項1～3まででございます。この試験を確認いただいた上で、前回の部会におきまして、要求事項1ですと、この試験は $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、半減期等のデータが推定で書かれている。要求事項2でございますが、分布につきましては投与144時間後における残留放射能濃度が測定されておりまして、投与24時間以内の濃度測定も必要である。要求事項3につきましては、代謝試験、未同定の代謝物が多過ぎるということで、試験を新たに実施することを求められたものでございます。この要求事項に基づきまして、新たに試験が提出されておりまして、そちらが整理されております。

また、11ページのラット①の試験でございますが、中島先生から7行目以降、23行目以降にコメントとともに修文をいただいております。抄録等を確認しまして、先生の御指摘のとおりでございましたので、このとおりにさせていただければと思うところでございます。

13ページ、(2) ラット②が今回追記された試験でございます。

①吸収につきましては、9行目、高用量投与群、雌では $T_{max}$ が0.5時間、その他の群では0.25時間ということでございまして、表3のとおり、パラメータが整理されております。

18行目、吸収率でございます。こちらの中島先生から数字を御確認いただきまして、修

正をいただいたところでございます。体内吸収率は少なくとも雄で63.4%、雌で69.9%でございます。

24行目からは②分布でございます。

14ページの表4に主要臓器及び組織における残留放射能濃度が整理されております。こちらは試験の結果につきましては3行目でございますけれども、投与0.5時間後、雄では包皮腺及び腎臓で、雌では腎臓で比較的高濃度の放射能が認められたということ。投与96時間後では、包皮腺において全血より高いというところ、永田先生から修文をいただいたところでございますけれども、甲状腺（雌雄）におきまして、高い残留放射能が認められたという形で修文をいただいております。

11行目からが③代謝でございます。尿及び糞中代謝物は15ページの表5に示されております。こちらは尿中では未変化のピロキロンが僅かに認められておりまして、主要代謝物としましては、P及びQということで、主に抱合体の形で検出されたということでございます。

中島先生から、7行目のところを修文いただいております。

18行目から④排泄でございます。

22行目、尿及び糞中排泄率は80%TAR以上であり、投与放射能は主に尿中に排泄されたということでございます。

動物体内運命試験は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

まず、永田先生に伺いたいのですが、前回の要求事項に従って追記された実験がありますけれども、このところは大体妥当な内容としてよろしいでしょうか。

○永田専門委員

前回、完全には覚えていませんけれども、非常に不十分な内容であったということで、細川先生と話しまして、要求事項3つを求めまして、それに伴い前のほうの1982年は中島先生も指摘されているところを含め、非常に不明なところが多過ぎたということですが、今回出されてきた実験の中では要求対応は非常によく示されて、クリアになっていると思えました。

○三枝座長

ありがとうございます。

中島先生、修文をいただいておりますけれども、事務局の修文でよろしいでしょうか。

○中島専門委員

結構だと思います。

○三枝座長

中島先生、全体で何かコメントはございますか。

○中島専門委員

1982年と1985年のデータで代謝物のB、C、KだったかHだったか覚えていないのですが、その生成具合の再現性がない感じでしたので、そこもデータの信頼性が低いところでした。新たに追加されたほうで代謝物Pが主要代謝物として出てきていて、1985年のほうでもPが出てきていますので、その1982年のデータは信頼性が低かったのだと思います。

○三枝座長

どうもありがとうございます。今回の追加で御納得いただけたようですので、動物体内運命試験はこれでよろしいかと思えます。

それでは、植物体内運命試験のほうに進んでいただけますか。

○丸野専門官

すみません、中山先生がまだいらっしゃっていないので、植物と環境は後回しでよろしいでしょうか。

○三枝座長

田村先生、それでよろしいですか。

○田村専門委員

はい。

○三枝座長

田村先生の御了承を得られましたので、植物のほうは後に回したいと思えます。

○丸野専門官

それでは、こちらは後回しという形にさせていただきまして、後で御確認いただければと思います。

では、23ページの20行目から7. 一般薬理試験でございます。こちらは薬理試験の横のところにARfDエンドポイント検討という形で示しておりますけれども、表14に薬理試験の成績が整理されております。一般状態、マウスとラットのところで、投与30分から1時間後で自発運動低下等が認められております。

このことにつきまして、25ページの6行目から【事務局より】でございますが、一般状態の試験において認められた自発運動低下とARfDのエンドポイントとして選定したことについて御確認をお願いしたところでございます。義澤先生、高木先生、小野先生、三枝先生から了承という形でコメントをいただいております。

その下のボックス、小野先生からのコメントでございます。ウサギの腹腔内投与試験が抄録で見つからなかったということで、抄録がわかりにくいところにあつたのかもしれないですけれども、抄録に記載しているところで試験を整理しているところでございます。

お戻りいただければと思いますが、23ページの表14でございます。結果の概要、一般状態で、事務局修正としているところがございますが、当初の文案は、こちらは文章上の話で恐縮ですけれども、体姿勢、探索行動、体温の低下等が示されておまして、受動態の低下という形で意味をとられかねないということで、後ろに持ってきたところでございます。

薬理につきましては以上になります。

25ページの9行目から8. 急性毒性試験でございます。

26ページの2行目から表15、原体の急性毒性試験の結果が整理されております。LD<sub>50</sub>が経口だとラット、マウスともに低めの値で得られているということになっております。また、694 mg/kg体重以上で死亡例も認められているという試験成績になっておりまして、急性毒性がやや強めなのかなというところでございます。表16のほうで代謝物HとKで急性毒性試験がされたものでございますが、代謝物の試験ではLD<sub>50</sub>は2,000以上ということになっております。

10行目から9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。眼粘膜、皮膚については軽度の刺激性、皮膚感作性は陰性であったということでございます。

薬理試験、急性毒性試験は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

事務局から薬理の成績をARfDのエンドポイントに選定してよいかというお問い合わせに対しては、毒性の先生方全てがよろしいということですので、問題はないと思います。

1点、私が個人的にわからなかったもので、小野先生に伺いたいのですけれども、ここで受動態とあるのはどういう状況か、お教えいただけますか。

○小野専門委員

私も受動態は書いてあるままだと思ったので、特にどんなものなのかは。

○丸野専門官

抄録でも報告書でも日本語のところは、まさに受動態と書かれているのですけれども、報告書を確認しましたところ、英語でpassivityという形で記載されておりました。例えばマウスだと180のところ、passivityが30分で1/5例認められているという形になっております。このpassivityをどう訳すかというところで御確認をいただければと思う次第です。

○三枝座長

どんな状態ですか。

○山添委員

みんなでさっき話をしたのですけれども、薬理の試験を見ると、いろいろなパターンを見ると、ちょうど抗鬱薬を投与したときに出てくる症状と大体似ています。体温低下も出ているし、コリナジックな作用も出ているし、セロトニン系も少し出ているかなという感じですね。構造から見てもインドールを持っている。これは一種の受動能が低下していて、要する動かない、触っても余り動かないというような状態を意味しているのではないかなと想像はしていたのですけれども、私もよくわかりません。

○三枝座長

今の山添先生のお話だと、うずくまり状態みたいな感じですか。

○山添委員

多分そんな感じで、自分からはもう動かない状態で、体温も低下していますし、集まって、じっとしているような感じだと思います。

○三枝座長

こういう言葉はよく使うのですか。

○小野専門委員

余り見たことはないし、私も使ったことはないです。状態として、今、山添先生が言ったような、自発運動が低下していますから、触ってもちゃんと反応しないということをごここで受動態と捉えているのだと思いますけれども、余り一般的ではないと思います。ただ、ほかの言葉があるかと言われると、ちょっと。

○三枝座長

では、このままでよろしいですか。

○小野専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、事務局、どうしましょうか。中山先生がいらしたので、植物のほうに戻って説明していただけますか。

○丸野専門官

それでは、16ページの6行目からが2. 植物体内運命試験になっております。

16ページの7行目から、要求事項4という形で、前回の審議において御審議いただいたところがございます。前回御確認いただいた試験につきましては、試験デザインで問題があるという形で専門委員から指摘があったところで、登録上の使用方法に沿っていないような形で試験が実施されていたということで、登録上の使用方法に沿って再度試験をすること。また、作物残留試験の分析対象化合物の選定の妥当性についても考察することとコメントをいただいたところがございます。作物残留試験では親化合物と代謝物HとKが測定対象とされているものがございます。

その下に回答がございます。新たに試験が実施されたということで、回答の3行目からですが、玄米における主要代謝物は代謝物Kと代謝物H、これが特に代謝物Kは10%TRRを超えて認められたということで、他の代謝物についてはいずれも10%TRR未満ということです。K、Hともにラットの代謝試験で認められていることや、毒性試験において原体よりも毒性が低く、変異原性がなかったということで、作物残留試験の分析対象化合物の選定は親化合物のみで妥当と考えるが、K、Hについては参考として測定したということでございました。

17ページ、ボックスの続きでございますが、田村先生から了解しますという形でコメントをいただいております。指摘事項を充足している、登録上の方法に沿って試験が実施されているということでコメントをいただいているところがございます。

17ページの2行目から「今回追記」とございますけれども、水稻①が新たに実施された試験でございます。表7に水稻試料の放射能分布が示されておりますが、本文の12行目、玄米では未変化のピロキロンは認められず、代謝物Kが10%TRRを超えて認められたということでございます。

18ページの5行目からは前回御確認いただきました水稻②でございます。こちらは表8と9で結果が整理されておまして、14行目にも記載がございますが、J及びその配糖体で50%TRRを占めたということで、こちらは表9の脚注にございますように、Jは正確に定量されたものではなく、推定で求められたものでございますので、参考資料という形で整理いたしまして、代謝物同定の詳細が不明ということで参考資料という形にしたいということで御確認をいただいていたところでございます。

19ページ、これにつきまして、田村先生からいただいたコメントでございます。この代謝物Jにつきましては、水稻②の試験は10%TRR未滿と記載するのは無理があるということで、事実に基づいた記載でよいと思うということ。

2)の申請者の回答では、申請者注2では、LC-MSで構造決定して、1.6%TRRであり、速やかにKに変換すると回答しているところ。また、表のほうでは2成分の1つをGC-MSで構造推定するとKであったということで、抄録と中身を確認してみたのですが、その下の【事務局より】で記載しておりますが、前者のLC-MSで1.6%TRRと同定されたものにつきましては新たに実施された(1)水稻①の試験で、GC-MSで構造を推定するところは(2)の古いほうの試験ではないかと思うところでございます。

中山先生からのコメントがその下にございますが、Jの扱いにつきまして、(2)の参考試験のJでございますけれども、申請者回答でJが速やかにKに変換されるという形で考察しているところですが、こちらは硫酸溶液中130℃の過酷な条件下での反応ということで、生体内での条件ではどうなのか、Jがより穏やかな条件でKに変換されるというデータがあるのかとコメントをいただいております。

確認したところでございますが、報告書、抄録、申請者回答以上の情報はないところでございますが、この試験はJの定量法が明確ではなくて、そもそも推測値ということでありまして、申請者もこのJのフラクションはほかの代謝物Kも含めてですけれども、いろいろ含むものであるということで、そういう考察をした上で、そういうところから新たに水稻①の試験としてLC-MSで同定した結果を提出したということでございます。

このJにつきましては、17ページの表7にもございますように新しいほうの試験では、18ページの一番上の行になりますが、玄米では1.6%TRRという形で同定されたということですので、御確認をいただければと思うところでございます。

19ページの7行目から3. 土壌中運命試験でございます。

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験でございます。

14行目、土壌中では放射能の大部分は未変化のピロキロンということで、主要分解物としてEが認められたということでございます。

20ページの4行目、ピロキロンの推定半減期は、水相中で1.1日、土壌中では819日、水相及び土壌中を合わせた系全体では664日ということでございます。

11行目からが(2)好氣的土壌中運命試験でございます。

16行目、土壌抽出液から分解物としてEが同定されたということで、24行目、推定半減期は25.4日でございます。

21ページの(3)土壌吸着試験につきましては、8行目以降、Freundlichの吸着係数はこのとおり得られております。

12行目から4.水中運命試験でございます。

13行目(1)加水分解試験①です。この結果につきましては、pH 1、5、7、9では僅かであったが、pH 13では分解が認められ、推定半減期は127日でございます。

22行目(2)加水分解試験②です。この試験ではpH 4、7、9で試験がされまして、いずれの条件でも試験期間を通じて5% TAR以上の分解は認められず、安定であったということでございます。

30行目(3)水中光分解試験①です。結果は22ページの1行目、推定半減期は滅菌蒸留水、非滅菌自然水中ではそれぞれ280日及び51日でございます。

6行目(4)水中光分解試験②です。15行目、この試験においては推定半減期は、滅菌緩衝液及び滅菌自然水中でそれぞれ10.4日及び8.7日でございます。

19行目5.土壌残留試験でございます。推定半減期は表13に示されているとおりでございます。

28行目6.作物等残留試験。

29行目(1)作物残留試験でございます。水稻を用いて作物残留試験が実施されております。

32行目、修辭上の修文を事務局のほうでしておりますけれども、ピロキロンの最大残留値は散布30日後の稲わらで1.30 mg/kg、代謝物H及びKの最大残留値は、いずれも散布49日後に収穫した稲わらで認められ、それぞれ0.7及び3.4 mg/kgでございます。

23ページの5行目から(2)乳汁移行試験でございます。

9行目、試料中のピロキロンは全て定量限界未満であったということでございます。

13行目(3)魚介類における最大推定残留値でございます。

17行目、ピロキロンの水産PECは3.9 µg/L、BCFは6、魚介類における最大推定残留値は0.12 mg/kgであったということでございます。

植物、環境は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、事務局から御説明がありましたけれども、植物体内運命試験については、前の委員でられました石井先生からのコメントがあります。それについて、今回は(1)の試験が追加されています。田村先生からは、この試験でよろしいだろうというコメントをいた

だいていますが、田村先生、コメントをいただけますか。

○田村専門委員

御説明があったとおりで、石井先生の指摘事項を充足しているので、私はこれで結構だと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

(2)の試験は前回も指摘されていますように、代謝物の同定が不十分であったり、推測にすぎなかったりということで、そのために今回の試験が追加されていますけれども、中山先生、19ページの5行目からいただいたコメントに対して、今回の試験は十分答えていると考えてよろしいでしょうか。

○中山専門委員

このJはどうしたらいいのだろうというのが私はわからないところで、このままKに変換するというのであれば、いいのですけれども、本当にKにちゃんと変換されているのか、されるにしても、どういう条件でされるのかがわからないと不安を感じます。

○三枝座長

事務局から先ほど説明がありましたけれども、これはそういうプロセスもはっきりしないので、水稻②の試験は参考資料にしたいということで、その意味で①の試験で十分説明がつくようになったのではないかと考えますけれども、その点はいかがでしょうか。

○中山専門委員

参考ということでしたら、わかりました。

○三枝座長

参考資料なので細かい必要はないのですけれども、田村先生のコメントの2)のほうで、先ほども事務局から説明がありましたが、別の試験のことということです。

○田村専門委員

私もそうだと思いますが、これが回答のほうに入っていたのですね。だから、何だろうなど、ただそれだけです。

○三枝座長

ありがとうございます。それでは、事務局の説明でよろしいですか。

○田村専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。あとは植物のほうで特にございませんでしょうか。

○田村専門委員

特にございません。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、先ほど途中で終わりましたけれども、毒性のほうに入りたいと思います。先ほどは感作性試験まで行きましたので、亜急性毒性からお願いします。

○丸野専門官

それでは、27ページの3行目から10. 亜急性毒性試験でございます。

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。この試験につきましては、27ページの18行目から要求事項5ということで、12,000 ppm投与群の雄で尿中白血球増加及び腎顆粒状物質の蓄積が認められているということで、これらが化膿性腎炎に起因するか否かを考察すること。また、腎顆粒状物質とは具体的にどのようなものかということで要求事項が出されたところでございます。

28ページの回答の1つ目のポツでございます。顆粒状物質の蓄積及び硝子円柱につきましては、好酸性物質/硝子円柱と訂正したということで、義澤先生、三枝先生からは了承という形でコメントをいただいております。

その下のポツは、尿中白血球増加や好酸性物質/硝子円柱のところは化膿性腎炎に起因するものではないということで、小野先生、義澤先生、高木先生、三枝先生から了解といただいております。

表18はこの回答に基づきまして、12,000 ppmの雄のところに事務局修正という形で入れておりますが、三枝先生から尿細管腔内という形で網かけの部分でございまして、修正をいただいたところでございます。

28ページの1行目、小野先生のコメントのボックスでございます。12,000 ppm投与群雌の体重増加抑制及び摂餌量減少(投与4日以降)という形で整理しているところにつきましては、初めて測定したのが4日目なのは、ということで、投与4日目から測定が開始されている旨を確認しております。

義澤先生からいただいたコメントでございます。肝臓の雄12,000 ppmの脂肪変性につきましては、表18の12,000 ppm投与群雄の一番下のポツに記載してございまして、御確認をいただければと思う次第でございます。

28ページの4行目から(2) 35日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。

29ページの4行目からボックスがございまして。要求事項6ですけれども、この試験は試験動物が1群雌雄各2匹であることや試験期間35日で亜急性影響を評価する上で不十分であるということで、新たに試験を実施することと要求事項をいただいたところでございます。

その下の回答であります。新たに試験を実施したので、試験成績が提出されておりますので、(3)として追記しております。

(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)が提出されまして、(2)、(3)と整理しておりますが、(2)につきましては、このとおりに(3)が提出されたということで、(2)の試験を事務局案でこのとおりに評価資料として整理しておりますけれども、参考としたほうがよいかどうか御確認をいただければと思います。もし仮に参考にするという御判断でござ

ございましたら、無毒性量のところは削除した上で、脚注の理由としましては、例えば検査動物数が不足しているため参考資料とした、というような形になるかと思えますけれども、扱いを御確認いただければと思います。

6行目の(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)、今回追記されたものでございます。

30ページにボックスがございます。1行目の【事務局より】の①、Chol.及びリン脂質増加について、試験期間を通して増加が見られた10,000 ppmを毒性影響の認められた用量としたことにつきまして、小野先生、義澤先生、高木先生、三枝先生から同意とコメントをいただいております。

②でございますが、10,000 ppm投与群の雌の体重につきまして、投与1日で9.0 kgに対して、8日及び15日で8.8 kgということで、測定間隔が1週間で僅かな変化のためARfDのエンドポイントとしなかったことにつきまして、小野先生、高木先生、三枝先生から同意といただいております。

その下のボックスで、義澤先生のコメントでございます。イヌの毒性試験においては0.2 kgの減少は影響と考えなくてよい程度ということですが、個体別で見ると顕著に減少している個体がないことが前提ですとコメントをいただいております。義澤先生に報告書を御確認いただきまして、No. 29とされている個体につきましては体重が減少していると判断できる形でしたが、事務局のほうでも報告書を改めて確認したのですけれども、この番号の動物は8日目で8.2 kg、15日目で7.8 kgであったところでございます。

その下のポツにつきましては、肝臓の重量増加について報告書を御確認いただきまして、事務局案でよいという形でコメントをいただいております。

4行目から(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)でございます。

結果につきましては、31ページをお願いいたします。表23に所見が整理されております。亜急性神経毒性は認められなかったということでございます。

亜急性は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

順番に行きたいと思えます。90日のラットの試験では、前回、山手先生と私のほうから質問を出して、それに対しては適切に回答されていると思えます。

義澤先生、この脂肪変性はよろしいですか。

○義澤専門委員

局在性という言葉よりは巣状性のほうがよく使うと思えます。この場合だったら肝脂肪変性(巣状性)がよいと思えます。

○三枝座長

フォーカルは局所性なのか巣状なのかというので、絵を見たときに判断が分かれると思うのですけれども、これは小野先生、どうですか。

○小野専門委員

これは局在性と書いてあっても間違いではない気もします。

○義澤専門委員

どちらでも構いません。巢状性のほうが一般に使うと思います。

○三枝座長

高木先生はよろしいですか。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

それから、イヌの試験につきましては、前回、匹数が少ない、日数が35日ということで追加試験を要求しまして、追加試験が出されまして、今、御説明のあったとおりで、先生方は結果については御異存はないようですけれども、(2)のイヌの試験を参考資料にするか。あるいは評価の対象の資料にするかということですが、それについては小野先生、いかがでしょうか。

○小野専門委員

見られている所見は肝重量の増加ということで、90日の試験と所見的には一致します。最終的な評価になくとも影響はないと思うので、参考で構わないのではないかと思います。

○三枝座長

高木先生はいかがでしょうか。

○高木専門委員

小野先生の御意見と同じで、GLPでやられているので、35日は参考でよいかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生はいかがでしょうか。

○義澤専門委員

同じです。

○三枝座長

ありがとうございます。

先生方は皆さん、(2)の35日の試験は参考でよいということなので、先ほど丸野さんから御説明がありましたように脚注か何かで、これは匹数が足りなくて、日数はどうでしょうか。35日は短いですか。

○小野専門委員

短いです。

○三枝座長

両方を記載していただいて、匹数が少ないのと期間が短いので参考資料にしたとしていただければと思います。

亜急性のところ、先生方からほかにございますでしょうか。どうぞ。

○小野専門委員

飛ばされてしまいましたけれども、ラットの90日の試験で、私の質問の意図は投与4日以降と表の中に書いてあったので、こう書かれると4日目までは影響がなかったように見えないかなというつもりで、測定したのは週2回なので、4日目までは測定はしていません。書かなくていいのではないかというのが私の意図でした。

○三枝座長

そうですね。私も書かなくていいと思うのですけれども、高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

書かなくていいと思います。

○三枝座長

義澤先生もよろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

では、括弧内の投与4日以降を削除していただきたいと思います。

ほかに先生方からございますか。

それでは、慢性試験のほうに進んでください。

○丸野専門官

それでは、31ページの15行目11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。

32ページの1行目から【事務局より】ボックスがございます。5,000 ppm投与群の体重につきまして、投与7日に体重増加量が雄で対照群1.6%に対して-6.4%、雌で対照群0.713%に対して-8.7%と減少が認められましたが、測定間隔が1週間であること、90日の試験でより高用量で僅かな減少であったことから、ARfDのエンドポイントとしなかったことにつきましては、小野先生、義澤先生、高木先生、三枝先生から了解とコメントをいただいております。

3行目から(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。毒性所見は表26に整理されておまして、発がん性は認められなかったということでございます。

表26でございますが、先ほど事前に親委員の先生に御説明をしていたときに、雌3,000 ppmの分葉好中球比増加につきましては、分葉核好中球比増加のほうがいいのではないかとということでコメントをいただいておりますので、御確認いただければと思います。

33ページ、ボックスがございますが、表26-2、1年間慢性毒性試験群の毒性所見については、小野先生、義澤先生、三枝先生からは必要ないとコメントをいただいております。

33ページの5行目から(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)でございます。所見は表28に整理されておまして、34ページの6行目から要求事項7でございます。こ

の試験につきまして、GLP適合の確認のために報告書の原文を提出すること。また、死亡率について背景データを確認するとともに、感染症の有無について考察すること。

回答につきましては、報告書を提出するとともに、死亡率は背景データの範囲内でありまして、ガイドラインの要求事項を充足しているということ。肺炎の発生率は背景データ範囲内ということで、ほかに感染症を示す所見は認められないことを確認したということをごさいます、小野先生、義澤先生、高木先生、三枝先生から了承というコメントをいただいております。

このボックスの続きですが、要求事項8、35ページをお願いいたします。要求事項8では、3,000 ppm投与群の雄で肝細胞核内封入体が認められているが、それを解説すること。

回答としましては、細胞質の核内陥入（核内偽封入体）ということをごさいました。小野先生、高木先生、三枝先生からは了承といただいております。

義澤先生からは細胞質の核内陥入と表の脚注に入れてはどうかとコメントをいただいております、34ページの表28-1のすぐ下でございまして、脚注を入れております。

35ページのボックスの続きに行かせていただきます。小野先生からのコメントが2つ目のボックスにあります。33ページの15～18行目の網かけ部分で、これは本文に記載しているところをごさいますけれども、尿中に排泄された代謝物による着色ということで記載はなくてもよいのではないかとということで、三枝先生からも同様のコメントをいただいております。ごさいます、本文の33ページのところは削除ということで整理しております。

小野先生の2つ目のポツは、表28-2、1年間慢性毒性試験の表は削除でいいということで、こちら義澤先生、三枝先生から同様のコメントをいただいております。ごさいます。

その下のボックスは義澤先生のコメントでございまして。2つ目のポツ、単純な疑問ということで、この試験は病理の評価のところ、本試験の後に同じ標本を用いて再検査されておまして、両方の病理の成績について抄録に記載されております。同じ標本を使っているはずなのに母数が違うのはなぜかということでコメントをいただいております。

報告書を確認したところをごさいますけれども、その下の【事務局より】で、中間と殺の52週、最終と殺では検査動物数と再評価された病理の標本数は同じでございまして、途中死亡と切迫と殺では先生の御指摘のとおり、標本数が検査動物数より少し少なくなっているということで、その理由は報告書を確認したのですが、特に記載がございまして、報告書以上のことはわからなかったというところをごさいます。

先生がもう一つ御指摘の中間と殺の52週についても数字が違うのではないかとということについては、報告書のほうでは再検査の標本数と一緒にございまして、こちらは抄録の転記ミスなのかなと思った次第でございまして。

以上、先生からいただいたコメントのボックスでございまして、34ページの表を御確認いただければと思います。表28-1で整理されている所見で、網かけ部分で回答を踏まえて事務局修正されているところや肉眼所見のため削除したところ、小野先生から雌の3,000

ppmで指摘をいただいているところがございます。

高木先生から追記いただいたところで、雌の300 ppmで腎、卵巣、副腎アミロイド沈着、雌の3,000 ppmで甲状腺アミロイド沈着といただいております。高木先生の御指摘に基づきまして、この資料におきましては、雌の無毒性量が一段下がることから本文を修正しておりますけれども、アミロイド沈着ということで加齢性病変と考えられることから、検体投与の影響による毒性所見と考えられるかどうか、念のためもう一度御確認をいただければと思います。

なお、この試験は仮に雌のNOAELを一段下げることになりまして、30 ppmを雌のNOAELとしたとしても、ADIには特に影響はないというところがございます。この試験においては、発がん性が認められなかったという結果が得られております。

慢性毒性は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

この試験については前回は確認済みではありますが、1点、表26-1のところでは好中球ですけれども、これは分葉核と入ったほうがよろしいですね。先生方、よろしいですね。「核」を入れていただきます。

表26-2は1年間の成績ですけれども、全体と同じような成績なので不要ということで、先生方の意見は一致していると思います。高木先生、それでよろしいですか。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

順番に行きまして、マウスの2年間の慢性/発がん性併合試験です。網かけの部分は小野先生と私の意見では、これは着色ということで毒性とは関係ないので要らないのではないかと考えましたけれども、義澤先生はいかがでしょう。

○義澤専門委員

先生方の意見に同意します。

○三枝座長

高木先生はよろしいですか。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。では、この4行は削除ということでお願いします。

もう一点は、高木先生からアミロイド沈着を加えたらどうかという御意見ですけれども、高木先生、このことについて御説明をいただけますか。

○高木専門委員

加齢に伴って増えてくる所見ではあるのですが、明らかに有意に増えているということで、私はこれを毒性ととったほうがいいのではないかとということで加えました。申請者のほうもT-75のところではアミロイド沈着を毒性ととっているようなので、同じ考えかなと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生、この点についてはいかがでしょうか。

○義澤専門委員

アミロイドを毒性ととるか、とらないかというところですが、今までもあったと思いますが、毒性所見ととりあげていないことが多いような気がします。ストレス性に増加することもよく知られている変化なので、どうすべきなのでしょう。

○三枝座長

小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

私は老化の一部だと思って、とらない方向で考えたのですが、ほかでもとっていなかったような気もするのですが、どうですか。覚えていないです。

○三枝座長

三森先生、お願いします。

○三森委員

ほかの専門調査会で、これはバックグラウンドの変化ですが、発生頻度で明らかに有意に増えているということは何らかの影響があったということで、投与に関連する変化で毒性ととっている調査会がありますので、横並びでいくと、とらざるを得ないと思います。何かのアクセレーション（病変の増悪化）があったと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。今、三森先生から御解説いただきましたけれども、すみません、私は細かくデータを見ていなかったもので、アクセレーションの程度がどの程度かというところで分かれると思いますが、これは何ページですか。

○丸野専門官

T-103の真ん中より上くらいのところに腎臓の所見がありまして、有意差はこのとおり認められております。T-106ページの上から4行目程度に、卵巣のアミロイド沈着は300以上で有意差がついているところで、このとおりに認められております。T-107ページの上から5行目くらいに、甲状腺が3,000 ppmの最高用量で有意差、いずれもFischerですが、有意差が認められているということです。真ん中よりちょっと上に副腎がありまして、こちらは300以上でございます。

腎臓の30で有意差があるところにつきましては、T-73ページ、申請者の考察等です。申請者注2の「また」ですが、30 ppmで有意差が認められておりますけれども、ほかの臓器

で同様の変化が認められなかったことから、これは投与の影響ではないと考えるという形で抄録に記載されております。

以上になります。

○三枝座長

お願いします。

○三森委員

T-73ページの申請者注のところですが、ほかの臓器で同様の変化が見られなかったから投与の影響ではないという説明は納得できないです。むしろ背景データの発生頻度があると思いますので、それとほとんど変わらないということであれば、納得できるのですが、T-103ページを見ると、雌で0 ppmが1例、30 ppmが8例で有意差がついてしまっているのですが、これはわからないですね。0 ppmの雌で腎臓のアミロイド沈着がどのくらいあるのか。私の経験からでは、1は少ないと思いますが、ICRマウスですから、当然加齢でアミロイド沈着が生じてきますから、もっと発生してよいと思います。

○横山課長補佐

雌のほうの背景データが示されていないのですけれども、雌雄の差はあるのですが、隣の欄をごらんいただくと雄でコントロールでも11例出ていて、例数がばらついていて、もしかしたら御参考になるかなと少し思っていたのですけれども、いかがでしょうか。

○三枝座長

実は私もそれが気になりまして、データを見てみると、雄で有意に下がっているところがあったりして、これはやはりバックグラウンドのばらつきの範囲ではないかと私は思いますけれども、いかがでしょうか。

高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

ばらつきの範囲の可能性はあると思います。ですので、背景データを示してもらうのが一番かと思います。

○義澤専門委員

CD-1マウスで60例中10例ちょっとですので、ヒストリカルコントロールデータ範囲内の頻度と思っています。たまたまコントロール群の頻度が低かったような気がしているので、背景データを示してもらったら、よりはっきりすると思います。

○三枝座長

ただ、先ほど事務局から説明がありましたが、全体のADIを考えるとときには、これはそれほど重要なデータではないので、背景データを聞くのはあれですけれども、それは今日の審議では余り重要ではないと思うので、もし背景データが手に入るのでしたら、後でお知らせいただくということよろしいですか。

ありがとうございます。事務局、何か言いたそうですけれども。

○堀部課長補佐

もう既に審議の経緯をお話していると思うのですけれども、この部分はもう既に前回決着済みだったのではないかと思っております。もちろん、いい評価をするために見直すことは必要だと思うのですが、要求事項がまだ出るのかなというのは、事務局の感覚としては、ほかの人から非難を浴びるのは覚悟の上で、事務局の中でも騒乱になる可能性があるのは覚悟の上で申し上げるならば、今ですかというのは、やや疑問ではございますが、ただ、それがないと判断できないということですので、しようがないかなと思っております。

○義澤専門委員

前回は何か議論はありましたか。何もなかったですか。

○三枝座長

私も高木先生もかかわっていたのは間違いないのですけれども、多分、今と同じような議論だったのではないかと思います。この系統の特質としてあるので、ということだったという記憶も定かではないのですが、高木先生、何か覚えておられますか。

○高木専門委員

すみません、覚えていません。

○三枝座長

高木先生の御提案ですけれども、今回はこれはもうスルーしたということで、今回はいかがでしょうか。

○小野専門委員

報告書のほうには、このアミロイド沈着に関して、何か考察なりがされていたりしないのですか。

○横山課長補佐

今、確認しております。

○三枝座長

それでは、確認している間に生殖のほうに入りたいと思いますので、よろしくお願ひします。

○丸野専門官

この部分はこちらで確認した上で、先生方に御確認いただければと思います。

36ページ、12. 生殖発生毒性試験でございます。

(1) 2世代繁殖試験(ラット)でございます。

37ページの表30に所見が整理されておまして、その下にボックスがございます。【事務局より】の①、この試験は繁殖試験でございますけれども、古い1982年の試験でございますが、母動物の一部が帝王切開しまして、胎児の催奇形性検査が実施されているということでございます。前回の部会におきまして、用量設定が低いこと等から、この試験だけで催奇の評価は難しいという形でコメントをいただいております。ですので、この繁殖試験につきましては胎児検査の部分を一部参考資料という形で、この評価書におきましては整理しております。

②、③の部分は、F<sub>2</sub>（育成動物）の臓器重量、検体摂取量と報告書を踏まえて確認したというところをございまして、八田先生から同意という形でコメントをいただいております。

36ページの本文に戻らせていただきます。この試験で繁殖能に対する影響は認められなかったということをございまして、一部参考資料としております。脚注5でございまして、本文と表現を合わせるという観点で事務局修正という形でさせていただきます。

繁殖試験につきましては以上になります。

続きまして、38ページ（2）発生毒性試験（ラット）でございまして。

11行目にボックスがございまして、この試験につきまして、前回の審議で繁殖試験であり催奇の判断は難しいということであったことから、申請者から参考資料として試験報告書が出されたものをございまして、前回の審議におきまして、この試験も踏まえるならば、ラットについては催奇形性の判断は可能ではないかということコメントをいただいていたところをございまして。

その下の①でございまして、報告書では、体重と摂餌量につきましては測定値が示されておりませんでして、グラフでしか結果が示されておりませんでした。この評価書におきましては、75 mg/kg体重/日投与群で僅かな体重増加抑制、摂餌量減少が認められたといたしました。これにつきまして、納屋先生から確認しましたということ、摂餌量については75 mg/kg群のみを減少としてよいと考えるとコメントをいただいております。

その下の②でございまして、12.5 mg/kg体重/日投与群の1例で下顎形成不全、1例で肺の形成不全が認められておりますが、用量相関がないことから偶発的なものということで、検体投与の影響とされておりません。この評価書におきまして検体投与の影響とせずに、胎児ではいずれの投与群でも毒性所見が認められなかったとしたことにつきましては、納屋先生から了承というコメントをいただいております。この試験につきましては、催奇形性は認められなかったということをございまして。

12行目から2つ目のボックスがございまして。要求事項9、ウサギの催奇形性試験につきまして、こちらは39ページの14行目から（4）で整理されているものをございまして。最高用量においても母動物、胎児ともに毒性所見が認められていないということ、催奇形性の評価に使用することが困難であることから、20 mg/kg体重/日を最高用量として設定することの妥当性を示すこと。また、最高用量として妥当でなければ、試験を新たに実施することとコメントをいただいていたところをございまして、39ページの（3）は新たに提出された資料でございまして。

2行目からの（3）新たに提出されたウサギの試験におきましては、最高用量50 mg/kg体重/日投与群で母動物に所見が認められております。胎児ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったということ、催奇形性は認められなかったということをございまして。

14行目の（4）につきましては、前回御確認いただいたものをございましてけれども、い

ずれの投与群においても毒性所見は認められなかったので、参考資料ということで整理しております。

生殖発生毒性試験は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

(1) 2世代繁殖試験(ラット)で事務局からの説明に対して、八田先生から了解ということですが、コメントをいただけますか。

○八田専門委員

結局これは用量の設定で、胎児に影響が出てくる量の設定ができていなかったということだと思います。それに対応して後ろの試験がそれを補足するような形で出てきておりますので、参考資料にして、胎児のところだけですね。それが表のどこかに何か書いてあったほうがいいのかないかなという気がしたのですけれども、たたき台の中には書いていないですね。それがいいなと私は思ったのですけれども、どこかにわかるように参考資料と書かれたほうがいいのかと思います。

○横山課長補佐

表30の胎児のところ脚注をつけるようにすると、1つ教えていただければよろしいですか。親動物のF<sub>1</sub>世代の雌に着床所見があるのですが、これは通常の2世代繁殖試験で見られなかったかなと思ったのですが、これは胎児所見とあわせて見たものとして、これも参考にしてよろしいですか。

○八田専門委員

着床は、ここではいつも親のほうの影響で見えていますね。

○納屋副座長

繁殖試験ではお腹を開きませんから、着床は見られないです。

○八田専門委員

だから、多分入れないほうがいいです。この表からとってしまったほうがいいのかという気がします。個人的には着床の状態は胎児の影響だと考えたほうがいいのかと思うのですけれども、試験の目的がありますので、ここからはとったほうがいいのかという気がします。

○三枝座長

一番上のカラムの右から3行目の着床所見を削除するということですか。

○八田専門委員

それでいいのではないかと思います。

○三枝座長

納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋副座長

36ページの6～7行の記載ですね。また、各世代の2産目の母度物の一部(各群9～11

匹)を妊娠20日に帝王切開して胎児の奇形学的検査が行われたというところは使わないよということなので、ここも丸つきりなくしてしまうのがすつきりするのかなと感じました。脚注に、奇形学的検査についてはガイドラインを充足しないことから参考資料としたとしてあるだけで、すつきりいくのかなという感じがいたしました。

表30につきましては、胎児のところに片括弧をつけるのではなくて、胎児のところを全部削除してしまう。そうすると参考資料のデータをそこに載せなくて済むので、すつきりするのかなと感じました。

○三枝座長

ありがとうございます。事務局、よろしいですか。

○横山課長補佐

それでは、脚注の書き方ですけれども、参考資料ともしていないので、評価に用いなかったという書きぶりにしたいのと、上の6～7行目を削除してしまうと突飛になるので、奇形学的検査が実施されたがガイドラインを充足していないことから評価に用いなかった、ということによろしいですか。

○納屋副座長

それで結構です。

○三枝座長

それでは、(2)発生毒性試験(ラット)が今回追記されて、これについては先生方から特にコメントはございませんけれども、納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋副座長

事務局が資料を随分と悩まれて、最高用量の変化は、摂餌量については低下と見ていいでしょうというコメントを差し上げました。奇形がないというのは確認ができたので、まさに2世代繁殖試験で中途半端なことをしなくてよかったねということですね。

ウサギの試験は最初の資料が、最高用量が低過ぎて評価ができないから予備試験をやり直してよと言ったら、予備試験をやり直してくれて、彼らも投与量の設定が間違っているということを気がついて、きちんと試験をやり直してくれて、その結果、ウサギにおいても催奇形性はないということが今回確認できました。

○三枝座長

ありがとうございます。(3)の試験で確認できたということによろしいですね。

八田先生、発生毒性のほうはよろしいですか。

○八田専門委員

結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性に進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○丸野専門官

39ページの22行目から13. 遺伝毒性試験でございます。表31に原体遺伝毒性試験概要、表32に代謝物の遺伝毒性試験成績が整理されておりました、いずれの試験においても全て陰性であったということでございます。

41ページ、こちらは増村先生からのコメントでございますが、遺伝毒性試験は全て陰性で問題ないとコメントをいただいております。

遺伝毒性試験は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

問題ないというコメントをいただいておりますけれども、増村先生、一言お願いします。

○増村専門委員

問題ないです。

○三枝座長

これはセルラインの名前を入れていただいたという理解でよろしいですか。

○増村専門委員

セルラインの名前だけが抜けていて、これは抄録の記載どおりに書かせていただきましたけれども、私も今回調べて初めて知ったのですが、よく使われるCHO-K1という名前に今は変わっているようです。目新しい名前かなと思ったら、昔の名前ということでした。

○三枝座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

たまに、昔はこういう名前だったのだけれども、最近はこう言うというときに、最近のを書いてもいいよとよく伺うのですけれども、Ames試験などで使う何でしたか。

○増村専門委員

WP2 her。

○横山課長補佐

それは新しい名前を書いてくださいとよく言われるのですけれども、今、伺ったお話で、CHO-K1に直してしまったほうがもしよろしければ、そのようにいたしますが、どうしたらよろしいですか。

○増村専門委員

それについては特に指示とかは受けていないというか、統一見解があるわけではないと判断しているので、私は個人的には抄録に書いてある名前をそのまま使う、古い名前はそのままという形で今までやってきていますので、変えるのだったら教えてください。

○横山課長補佐

すみません、ありがとうございました。もとのままで。

○三枝座長

増村先生に伺いたいのですけれども、試験をやった年代の呼び方がベースと考えてよろ

しいですか。

○増村専門委員

そう思います。今、事務局からも言われたのですけれども、Ames試験で現在定番になっているWP2 *urA*という株は、昔はWP2 *hcr*という名前と呼ばれていて、物としては同じですから、個人的にはやられたときの報告書に書いてある記載をそのままにしておけば、読み手がわかっているならば、これは読み変えられますけれども、評価書のほうで新しいのに統一してしまうと、報告書に戻ったときに名前が違うという一瞬の混乱が生まれるので、原典に忠実でいいのではないかと個人的には思っています。

○三枝座長

ありがとうございます。

先ほどのアミロイドに戻りますけれども、何か情報は得られましたでしょうか。

○丸野専門官

報告書を見ていまして、特に背景データは見つからなかったところですが、申請者の見解としましては、このようなアミロイドにつきましては、“not consider to be of any toxicological significance”と書いてありまして、特に毒性学的意義は大きくないのではないかとこの形で書かれているところです。

○三枝座長

そのように申請者は言っているようですが、高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

多分、アミロイド沈着は免疫グロブリンだと思いますけれども、免疫グロブリンが沈着するようなものというのと、例えばヒトで言うと自己免疫疾患の一つである膠原病のようなものを思い出すのですが、それと直接関係があるかどうかはわからないですけれども、そういった毒性学的リスクが存在し得るのではないかと、私としては考えております。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生のスペキュレーションをいただきましたけれども、根拠がないので、今回は高木先生から、こういう御発言があったということを議事録に残して、このアミロイドは除外したいと思っておりますので、よろしくお願ひします。

それでは、食品健康影響評価のほうに入っていただけますか。

○丸野専門官

それでは、42ページⅢ．食品健康影響評価でございます。

3行目、動物体内運命試験の結果、経口投与されたピロキロンの体内吸収率は、中島先生からのコメントを踏まえて修文しておりますが、投与後96時間で少なくとも雄で63.4%、雌で69.9%ということ、排泄は速やかでありまして、投与後24時間で80%以上が尿及び糞中に排泄されたということで、主に尿中に排泄されたということでございます。雄では包皮腺及び腎臓、雌では腎臓に比較的高い分布が認められ、尿中における未変化のピロ

キロンは僅かでありまして、主要代謝物はP及びQ、主に抱合体として検出されております。そのほか、代謝物B、C、D、F、G、H、K、L、N、O、W、Xが少量認められたということで、糞中では未変化のピロキロンは検出されず、代謝物C、D、E、F、H、N、O、P、Qが少量認められたということでございます。

12行目、植物体内運命試験の結果、玄米では未変化のピロキロンは認められず、代謝物Kが10%TRRを超えて認められたということでございます。

14行目、ピロキロン並びに代謝物H、Kを分析対象とした作物残留試験の結果では、最大残留値はいずれも稲わらにおける1.30 mg/kg（ピロキロン）、代謝物Hは0.7、代謝物Kは3.4ということで、玄米における化合物の最大残留値はピロキロンで0.032、Hで0.19、Kで0.29ということです。

19行目、乳汁移行試験では、試料中のピロキロンは全て定量限界未満。

21行目、魚介類においては、最大推定残留値は0.12 mg/kgでございます。

22行目、各種毒性試験結果から本剤ピロキシロンの投与による影響は主に体重（増加抑制）及び肝臓（重量増加等）に認められたということで、神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められなかったということでございます。

25行目から、暴露評価対象物質でございます。植物体内運命試験の結果、可食部において代謝物Kが10%TRRを超えて検出されましたが、ラットにおいても検出される代謝物であったことから、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をピロキロン（親化合物のみ）と設定したということでございます。

ADIにつきましては表33ということで、30行目ですけれども、各試験の無毒性量の最小値が2世代繁殖試験の1.9 mg/kg体重/日ということで、これを根拠として安全係数100で除した0.019 mg/kg体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定したということでございます。

ARfDにつきましては、47ページをお開きいただければと思います。表34に単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響を整理しております。本剤ピロキシロンの特徴としましては、急性毒性試験からLD<sub>50</sub>等を考えるに急性毒性が強めだということで、またはこの試験は急性神経毒性試験のような単回投与毒性試験は実施されておらず、反復投与試験でも適切なエンドポイントのピックアップは難しいというところがございます。ということで、表34のとおり、ラットとマウスの急性毒性試験から考えられるエンドポイントを選定しております。

薬理でマウスの雄の20、この表で一番低いところになりますが、この20をベースにしますと、その下のARfD案のところですが、安全係数100だと0.2ということになりますが、急毒のほうでラット、マウスの毒性量が得られていないというところですが、579がこの表だと一番低い用量で最小毒性量となると思いますが、無毒性量が得られていないのですが、仮に安全係数を最大に見積もって1,000としても579を1,000で割って0.57で、これがNOAELの薬理の20に基づいた0.2より大きい値ですので、カバーできているのではないかとということで、事務局案としては薬理を選定した次第です。

42ページの34行目、今回ARfDの検討のところでは判断が難しくなるところなのかなとは思いますが、事務局案としましては解説も加えまして、34行目以降、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最小値は、マウスの薬理試験の20 mg/kg体重であったということです。

この試験は薬理試験ということで、雄5匹で実施された試験の結果ではございますが、急性経口毒性試験において最小投与量579 mg/kg体重で無毒性量が得られていないこと。両試験で認められた所見等も考慮して、より低用量で試験が実施された本試験の無毒性量を急性参照用量の設定根拠とすることは妥当であると考えられたということでございまして、食品安全委員会農薬専門調査会は、マウスを用いた一般薬理試験の無毒性量20 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.2 mg/kg体重を急性参照用量と設定したという形で整理をしております。

以上、食品健康影響評価になります。御確認をいただければと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

まず、ADIのほうから議論したいと思いますが、今回の一連の試験の中から、無毒性量の最小値はラットの2世代繁殖試験の1.9 mg/kg体重/日ということで、これについてはどうでしょうか。御異論はないと思いますが、いかがですか。

義澤先生、よろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

高木先生はいかがでしょう。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。このADIについてはいろいろな試験から一番小さい1.9 mgということで結構だと思います。

今、事務局のほうから御説明がありましたけれども、ARfDについては急性毒性試験では無毒性量が得られていないというか、これは試験の性質からしようがないのですが、薬理試験のほうで20 mg/kgで、マウスの雄5匹とはいえ、はっきりと出ているということで、これをARfDの根拠にしたいという話でしたが、これについては小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

薬理試験のラットでも近いドーズで自発運動の低下、同じような所見の結果が出ていますので、そういう意味で再現性と言っていいのかどうかはわかりませんが、信頼できるものであると。これは急性影響として捉えていいと思いますので、これを急性参照用量の根拠とするということは妥当だと私は思っています。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生はいかがでしょう。

○高木専門委員

小野先生と同じで、妥当だと考えています。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生はいかがですか。

○義澤専門委員

同じです。

○三枝座長

ありがとうございます。

ほかに先生方で御意見はございますでしょうか。ないようですので、この薬理の試験をベースにして御提案どおりの20 mg/kg体重を根拠にしまして、ARfDは安全係数100で除した0.2 mg/kg体重としたいと思います。

以上をまとめますと、ADIのほうにはラットの繁殖試験をベースにして、無毒性量の1.9 mg/kg体重/日を根拠にしまして、安全係数100で除した0.019 mg/kg体重/日をADIとし、ARfDにつきましては一般薬理試験のマウスの試験での無影響量である20 mg/kg体重を根拠にしまして、安全係数100で除した0.2 mg/kg体重としたいと思います。先生方、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。事務局から何かございますか。

○丸野専門官

特にございません。本日、先生方からいろいろと御指摘をいただきまして、評価書を適宜修正させていただければと思いますが、これ以降の進め方ですけれども、特に先生方に確認送付のような形で御確認いただいたほうがよろしいか。それとも、今日指摘いただいたところをそのまま反映するというのであれば、特に確認送付等はなしで幹事会に行ってよろしいか、御検討をいただければと思います。

○三枝座長

今日は特に大きな問題はなかったように思いますが、今、事務局から御提案がありましたように、審議をベースにして修文をした上で幹事会に上げたいというお話でしたけれども、それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。それでは、修文していただいて、幹事会のほうに上げていただきたいと思います。

今日の審議はとんとん拍子で進んで、これで終わりですけれども、何か事務局からお知らせがあるようです。

○横山課長補佐

開催日程について、お知らせいたします。本部会につきましては、今日が本年度最後の部会でした。ありがとうございました。次回は4月27日月曜日の開催を予定しております。幹事会は4月10日金曜日の開催を予定しております。

以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、今日の審議は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。