

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第三部会 第26回会合議事録

1. 日時 平成25年6月20日（木） 14：00～16：05

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（プロシミドン）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、浅野専門委員、小野専門委員、佐々木専門委員、
田村専門委員、永田専門委員、増村専門委員

(食品安全委員会委員)

三森委員

(事務局)

磯部課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、鈴木技術参与、南係長、
丸野専門職、齊藤係長、木村専門職、大田係員

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 プロシミドン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 プロシミドン論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻よりやや早いのですが、先生方、皆様お揃いでございますので、ただいまから第25回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

梅雨どきで非常に蒸し暑い時期になってまいりました。内閣府は5月1日からクールビズを実施中でございます。御理解、御協力のほど、よろしく願いいたします。

本日は部会の先生方8名に御出席いただいております。また、食品安全委員会からは三森委員が御出席でございます。申しわけありません、今日は隣で別な会議とバッティングしておりまして、親委員の先生方も両方に分担して御出席という状況でございます。

このところ部会冒頭、人事異動の話しかしていませんので、本日もまた人事異

動の話をしていただければと思います。6月10日付で事務局、また人を増やしていただきました。新たに後ろにおります丸野専門職でございます。御紹介いたします。

○ 丸野専門職

評価専門職を拝命いたしました丸野でございます。どうぞよろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

これで春の事務局体制増強キャンペーンは終了だと思います。これからより一層努力してまいりたいと思いますので、どうぞよろしく願いいたします。

それでは、以後の進行を三枝先生、どうぞよろしく願いいたします。

○ 三枝座長

それでは、本日の議事に入りたいと思います。

本日は、農薬プロシミドンの食品健康影響評価について審議したいと思います。開催通知でも御連絡しましたが、本日の会はクローズドで開催しますので、よろしく願いします。

それでは、事務局より資料の確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

お手元の資料確認をお願いいたします。

本日の議事次第、座席表、専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料1は、今日現在の農薬専門調査会での審議状況の一覧。資料2は、本日御審議いただきます農薬（プロシミドン）の評価書（案）たたき台。資料3は、振り分けの際に用いました論点整理ペーパーでございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

○ 三枝座長

先生方、よろしいでしょうか。

資料はよろしいようです。

それでは、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」に基づく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。

○ 堀部課長補佐

本日の議事に関します先生方の調査・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。

本日の議事につきまして、先生方から御提出いただいております確認書を確認させていただきましたが、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」に該当する先生はいらっしゃいませんでした。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。先生方、相違はないですね。

それでは、議事に入りたいと思います。では、横山さんのほうから御説明をお願いいた

します。

○ 横山課長補佐

それでは、資料 2 に基づき説明させていただきます。

まず、4 ページをお願いいたします。

この剤につきましては、2011 年 10 月に御審議いただいたものでございます。前回御審議の際には、一般毒性の部分と一般毒性に関係する精巢間細胞関係のメカニズムの部分を除いて御審議いただいております。

一般毒性については御審議いただいていたのですが、一般毒性も含めて、全体的に確認が必要な事項について要求事項を出しまして、回答が出てまいりました。ですので、今日は審議済の部分につきましては、要求事項の回答が出てきた部分を中心に説明させていただきます。あと一般毒性につきましては、審議が初めてということもありますので、試験のポイントなども含めて説明させていただきます。

それと、JMPR の評価書の中に記載のあった情報で、評価書に入れていなかったもの、本来は前回から得られていた情報であったのですが、少しございましたので、それも追記させていただいている部分があります。事前に評価書をお送りした際に、これが追記部分ですと、マーカーをつけさせていただいている部分ですが、そこについても簡単に御説明させていただいて、進めさせていただければと考えております。

まず、動物体内運命試験ですが、12 ページをお願いいたします。追加資料要求事項を求めておりまして、回答といたしまして、まず、薬物動態学的パラメータが抄録に記載されましたので、評価書案の 13 ページに情報を追記させていただきました。

また、要求事項 2 つ目としましては、組織分布ですとか代謝物の分析のデータ、こちらについても、確認したところ抄録に記載されましたので、それに基づきまして 14 ページの分布の試験、15 ページをおめくりいただきまして、表 2、こちら新たに評価書案に記載させていただきました。

内容といたしましては、雄では脂肪、心臓、腎臓、肺、脾臓、雌では脂肪、坐骨神経、下垂体、副腎などに比較的高濃度の放射能が分布したという結果となっております。

また、16 ページに参りまして、表 3、代謝物の分析につきまして、雄の情報が追記されましたので、こちら表に載せさせていただきました。表 4 についても同様に、雄の情報を追記させていただきました。基本的に雌雄で大きな差はないというような結果になっているかと思えます。

12 ページにお戻りいただきまして、③の要求事項になりますが、試験の標識の位置ですとか、試験によって代謝物 D の量の差が見られるということで確認いたしました。これにつきましては、代謝物 D の量の差は類縁代謝物である代謝物 J と K との平衡関係の影響によるものということで、この平衡関係が pH に依存するというもので、資料から抽出の操作によって変動が出るというような回答が出てきているところでございます。こちらはほかの試験でも同様な傾向が認められているところでございます。

続きまして、18 ページをお願いできればと思いますが、こちらも追加資料要求事項といたしまして、3 点要求しております。薬物動態学的パラメータにつきましては、先ほど説明させていただきました (1) の試験で血中濃度を測定しているということで、(2) の試験のほうでは、血液又は血漿の経時的変化を見ていないので、パラメータの算出はできなかつたという答えが出てきております。

また、代謝物 J と K について、両者を合わせた量として抄録に結果が記載されていることの理由なのですけれども、抽出、分析の過程で異性化するというので、合量で示しているという回答が出てまいりました。

あと 3 つ目の代謝物 D については、pH によって変わるという先ほどの回答と同様のものが、この試験でも起きているという説明がございました。

評価書の修正点としましては、20 ページの表 7 の脚注に J と K を合量で記載している理由を追記させていただきました。

続きまして 22 ページ、追加資料要求事項 3 となります。こちらで代謝物 D についての説明が同様にされているところでございます。

23 ページをお願いできればと思いますが、代謝物 L の体内運命試験というのが JMPR の評価書にございましたので、追記させていただきました。投与後 24 時間で雄では 87%TAR、雌では 84%TAR が、尿及び糞中に排泄されております。

同定された代謝物としては、未変化の代謝物 L だけであったという結果になっております。

動物体内運命試験については以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

永田先生、要求事項も含めて解説をお願いいたします。

○ 永田専門委員

2 年前ですか、資料で要求したところが、さっきの解説にありましたように、雌雄どちらか抜けていた、それから重要な薬物動態パラメータが抜けていたということで、あればできるだけ出してほしいという要求だったのですけれども、要求すれば出てくるものだなと思われました。

それで、何であるのだったら最初から入れなかったかというふうに疑いは持つのですが、内容的には私の要求を全て満たしておりますので、問題ないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

永田先生に納得していただいたようですので、動物代謝のほうはこれでよろしいですね。

○ 永田専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

植物体内運命試験に対しては審議済みということなのですが、田村先生から若干コメントをいただいていますので、その部分だけでも。

○ 横山課長補佐

植物体内運命試験につきましては、各試験に推定代謝経路を書いていたのですが、できるだけ同じような代謝経路と考えられる場合にはまとめて書くようにという御指示をいただいているところで、全体的に 27 ページにまとめて記載させていただきました。

この記載内容につきまして、田村先生から記載の修正を、「メチル基又はフェニル基 4 位の」というふうに記載修正をいただいているところでございます。

環境中の運命につきましては、特段に御意見いただいております。ただ、すみません、99 ページをお願いいたします。気になった点ということで、本部会には無関係ですがということでした御意見ですが、御紹介させていただきますと、アルカリ性で易分解性にもかかわらず、藻類の生長阻害試験が pH 7.8 ですか、ミジンコの急性毒性試験もアルカリ性で評価している点が気になったというふうに、コメントとしていただいているところでございます。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

田村先生、コメントも含めて全体で何かございますでしょうか。

○ 田村専門委員

審議済みですので、特にございません。それと、コメントに関しては本部会とは関係のないことですので。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

修文のほうは田村先生にいただいたとおりにさせていただくということで。

○ 堀部課長補佐

先生、再度確認ですが、植物のほうで特に気になる代謝物というものなかったということよろしいですか。幾つか代謝物が出ていますけれども、絶対量が極めて少ないものだと思いますが、それでよろしいですか。

○ 田村専門委員

そうですね。御指摘のとおりです。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは。

○ 堀部課長補佐

どうでしょうか、先ほど納屋先生から生殖が先でもいいのではないかと御提案が

ありましたが、慣例に従っていつもの順番で行くのか、どちらにするかは先生方の御指示で。

○ 三枝座長

いつもどおりでお願いします。

○ 横山課長補佐

それではいつもどおり、34 ページをお願いいたします。

一般薬理試験ですけれども、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、末梢神経系で試験が実施されておりまして、結果について表 22 のとおりとなっております。35 ページのほうの記載ですね、動物種のところの記載ぶりですとか、結果のところを少し御修正いただいております。内容についてのコメントは特段いただいております。

36 ページが、原体の急性毒性試験の結果になっております。数字としては大きな数字が出ているところでございます。

おめくりいただいて 37 ページになりますけれども、後先してしまってすみません、ラットの経口試験の LD₅₀ なのですけれども、少し雌雄で LD₅₀ の数字ですとか、すみません、ラットとマウスですね、死亡が見られた用量が異なるということで、37 ページの追加資料要求事項 4 が出されました。

回答といたしましては、LD₅₀ で認められた違いなのですけれども、各投与群で死亡した例数の差によるもので、特段に雌雄差というものではないというような説明と、あと代謝に関しても、T_{max} について雌雄で数時間の差が認められるけれども、代謝に性差というほどのものではなくて、排泄量にも雌雄差は認められなかったというような回答が出てきているところでございます。

あと、37 ページの本文の記載ぶりについては、少し修正させていただいております。

38 ページが原体混在物と代謝物の結果になっております。G と L について JMPR の評価書の情報をマウスについて追記させていただきました。

続きまして、38 ページの下のほうになりますが、刺激性・感作性です。目、皮膚に対して刺激性は認められず、皮膚感作性についても陰性という結果が出ております。

急性について以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

不等号の方向が違っていたりということがあったり、ついていなかったりということで、前回は、川合先生のほうから雌雄差があるのではないかということがあったのですが、急性毒性では、この程度では雌雄差はないと私は判断するのですけれども、小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

川合先生のコメントもありましたので見てみましたが、特に雌雄差があるというふうには判断しませんでした。ということで、申請者からの回答で承認です。

○ 三枝座長

浅野先生、それでよろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい、私もそれで結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

あと、小野先生から修文していただきましたけれども、38 ページのこれは 80 年じゃなくて 91 年ということで、よろしくをお願いします。

それでは、亜急性のほうに進んでください。

○ 横山課長補佐

39 ページをお願いいたします。

ラットの 6 カ月の試験です。この試験では回復群を設けて回復性についても確認されております。39 ページの 15 行目から 16 行目にある肝臓の所見について、肝細胞の膨化という所見名が記載されていたのですけれども、確認いたしましたところ、空砲（脂肪）変性というふうに修正されましたので、評価書案についても修正しております。

回復群のほうでは、体重、肝臓における変化、精巣重量に回復性が認められたというような結果も出ております。無毒性量は雌雄とも 500 ppm とまとめさせていただいております。

40 ページ、(2) の 90 日の試験になります。この試験では、40 ページの後半になりますが、追加資料要求事項 6 といたしまして、小葉中心性肝細胞肥大なのですが、この枠の中のテーブルのとおり、500 ppm の雄で 3 例、150 は 1 例、雌でも 500 ppm で 1 例というような所見が得られておまして、こちらについて毒性学的な意義を確認したところでございます。軽度に認められたのと、この例数の出方、あとほかに肝臓重量ですとか血液生化学的パラメータの変動もないということで、毒性学的意義はないというような回答が出てきているところでございます。

三枝先生にいただいた御意見に沿って、評価書案の 7 行目から 8 行目の記載を修正させていただきます。

40 ページの一番上の表題ですけれども、「90 日月間」となっておりますが、90 日間の亜急性で試験が実施されております。申しわけございませんでした。

続きまして、41 ページのマウスの②の試験となりますが、こちらも JMPR の評価書から拾った試験になります。この試験でも肝臓に影響が出ておまして、例えば 500 ppm 以上の投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大ですとか、肝実質凝固壊死などが認められております。無毒性量は、雄で 100 ppm、雌で 500 ppm というふうな結果になっております。

41 ページの下のほうになります。6 か月間の亜急性毒性試験（マウス）①の試験になります。こちらにつきましては、追加資料要求事項 7 といたしまして、クレアチニンの増加、腎臓重量の減少、あとコリンエステラーゼ活性の減少について、毒性学的意義が

確認されております。これにつきましては再考察の結果、いずれも毒性学的意義のない変化というふうな回答が出てきておりまして、それを反映した評価書案の修正をさせていただいております。

反映した結果となりますが、無毒性量につきましては、雄で 150 ppm、雌では最高用量の 500 ppm という結果になります。

42 ページの 10 行目から、マウスの 6 か月の試験で②となります。この試験は、精巣と精巣状態についてのみ病理組織学的検査を行ったもので、精巣萎縮に関する無毒性量を検索することを目的として実施された試験になります。おめくりいただきまして、43 ページになりますが、精巣に対するいずれの投与群、最高用量 300 ppm ですけれども、毒性所見が認められなかったということで、精巣に対する無毒性量は、最高用量の 300 ppm というふうな結果となっております。

43 ページの 6 行目、イヌの 6 か月の亜急性の試験になります。この試験では、最高用量の 500 mg/kg 体重/日投与群で、嘔吐ですとか ALP の増加が認められておりまして、無毒性量につきましては、雌雄とも 100 mg/kg 体重/日と考えられております。

43 ページの 15 行目から、28 日間のラットの亜急性の経皮の試験になります。この試験では毒性所見は認められず、無毒性量は最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日と考えられております。

亜急性については以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、幾つかの質問事項に対して回答がありますけれども、それも含めて全体で浅野先生、何かございますでしょうか。

○ 浅野専門委員

前回しっかりと追加資料要求を出されていまして、内容としてはかなりしっかりとクリアになっているのではないかと思います。

肝臓の変化なのですけれども、この項目の中で膨化とありましたね。これは多分、swelling というふうにとりや書かれたと思うのですけれども、これが腫大とするか、次のところで肥大もありますので、そういったところを変えればいいのかなど思ったのですけれども、空胞変性がしっかりとありますので、その部分だけでよろしいかと思いませんので、特に今の御説明のあった件に関しましては、コメントはございません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

私も申請者からの回答をもとに修正された内容で、特に追加のコメントはございません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

1点、(3)の今回追記された試験で、凝固壊死の程度がちょっとわからなかったのですけれども、これは JMPR のレポートに、記載があったということなのだろうと思えますけれども、事務局で何か情報をお持ちでしょうか。

○ 堀部課長補佐

こういう事象があったという記載のみでして、程度に関する詳細な記述はないので、ちょっと程度に関しては、ここでは判断しかねます。

具体的には JMPR の評価書の、具体の記載はピンクのファイルの 6 番というタブの 363 ページ、364 ページに記載されている試験でございます。ピンクのファイルタブ 6 で始まるのが JMPR の evaluation でございますが、こちらの 363 ページの真ん中にちょうど 1 行、行あきがありますけれども、その下、「Groups of 12 male and 12 female」で始まるところの下の方に肝臓の変化に関する実際の所見表があるのと、それから、病理の変化に関しましては 364 ページ、一番上の行から「Histopathology revealed changes」というパラグラフに具体的な記載があるものでございます。

結論としては、程度はわかりませんということでございます。すみません。

○ 三枝座長

これは細かいことはわからないのですけれども、こういうものがあったということで、これに対して、浅野先生何かありますでしょうか。

○ 浅野専門委員

swelling とあわせて、退行性病変が 364 ページのところ、凝固壊死と両方あわせて、用量依存的にというか、高い用量で認められていますので、記述を毒性所見として加えるというのがよいと思います。

○ 三枝座長

小野先生、そういう扱いでよろしいですか。

○ 小野専門委員

結構です。

○ 堀部課長補佐

すみません、私、先ほど肝臓の具体的な所見を 363 ページの表だと申し上げたのですが、表を間違えて、364 ページの表の誤りです。申しわけありません。

○ 三枝座長

ここはこういう事実があったということで表現していただいて、このままで結構だと思います。

それでは、慢性毒性のほうに進んでいただけますか。

○ 横山課長補佐

43 ページをお願いいたします。

まず、24 行目からイヌの 1 年の試験になります。この試験は最高用量 500 で試験が実

施されまして、最高用量でも毒性所見は認められておりませんで、無毒性量が 500 mg/kg 体重/日と考えられております。

32 行目からイヌの 2 年の試験になります。こちら最高用量 500 ppm まで実施されておりまして、毒性所見が認められておりません。無毒性量は 500 ppm と考えられております。

44 ページの 8 行目、ラットの併合試験になります。

おめくりいただきまして、45 ページに、まず 33-1 といたしまして、この併合試験全体で認められた毒性所見がこの表 33-1 になります。肝絶対及び比重量増加につきまして、雄の 1,000 ppm 以上を記載していたのですが、ここは 26 週で実重量が 115% 程度の変化でして、有意差は 26 週のみで、54 週、104 週の部分については若干増加しているのだけれども、有意差がないというような変化ということで、小野先生から、1,000 で影響ありとするのは難しいのではという御意見をいただきまして、2,000 ppm のところに修正させていただいております。

表 33-2 というのが、52 週と殺群で認められた毒性所見でして、幹事会のほうで 2 枚書くようにということで、最近いつもの併合全体での所見ということで、1 枚目の表と、1 年だけを書き出した、表 33-2 を書かせていただいているところでございます。

今回につきましては、52 週で特段に全体と異なる傾向が出ているわけではないということで、小野先生からは、この 2 枚目の表は必要ではないというような御意見をいただいているところですが、この部会としてどのように扱ったらよろしいか、御意見をいただければと思います。

また、この試験では 46 ページの上のほうの表 34 になりますけれども、精巣間細胞腫が出ておりまして、過形成の発生頻度とともに表にさせていただいております。1,000 ppm 以上で間細胞腫に有意差がありまして、間細胞過形成については 2,000 で有意差がついているというような結果が出ております。

したがって、44 ページに戻っていただければと思いますが、腫瘍性病変としては 1,000 ppm 以上投与群の雄で、精巣における間細胞腫の発生頻度が認められたという記載ぶりをさせていただいております。

無毒性量については、雌雄とも 300 ppm とまとめさせていただいております。

46 ページの 4 行目から 2 年間の発がん性試験になります。ラットの試験です。

この試験の非腫瘍性病変が表 36 のとおりになっております。小野先生から雌の 1,000 ppm の所見、肝細胞の壊死を追記いただいているところでございます。

腫瘍性病変については表 37 のとおりで、こちらでは 2,000 ppm で間細胞腫、間細胞過形成とも有意差があるという結果が出ております。本文の記載ぶりとしましては、13 行目になりますが、「2,000 ppm 投与群の雄で精巣における間細胞腫の発生頻度増加が認められた。」とさせていただいております。無毒性量は雄で 1,000 ppm、雌で 300 ppm とまとめさせていただいております。

おめくりいただきまして、津田先生から前回審議のときにいただいていたコメントですが、この試験、Leydig cell tumor が出ているということで、どこで無作用量とするか確認が必要というような御意見をいただいていたところでございます。

また、本試験につきましては 1 年間の中間と殺群が設定されていない試験でしたので、発がん性試験というふうにまとめさせていただいております。

47 ページの 4 行目からですが、マウスの併合試験になります。非腫瘍性病変については表 39-1、39-2 と、やはり 2 枚作成させていただいております。こちらも表については 2 枚必要かどうか御確認いただければと思います。すみません、事前に御意見を伺っておりませんでした。ラットと同様に、この試験についても 2 枚必要かどうか。この試験では、やはり特段に 52 週だけで認められた影響というのはないように思いますので、その点も含めて御意見をいただければと思います。

あと、この試験では、まず非腫瘍性病変についてですけれども、48 ページの下のほうになりますが、追加資料要求事項 9 といたしまして、所見についての確認がなされております。雄の 1,000 ppm で認められているこの二重下線の所見ですけれども、多発性限局性肝細胞過形成というふうな記載にさせていただきました。

これが非腫瘍性病変についてです。腫瘍性病変に関しまして、この追加資料要求事項 9 の②で確認しております。

肝腫瘍なのですけれども、48 ページの上のほうになりますが、表 40 のとおり、雌の 1,000 ppm で肝細胞腺腫が有意に増加しております。雌では、この肝細胞腺腫は傾向検定でも有意差がついていると。シャープ 2 つが傾向検定の結果ですね。有意差がついているという結果になっております。

また、雌の 1,000 ppm では、腺腫と癌の合計についても有意差がついております。傾向検定でも有意差のあるという結果になっております。一方雄ですけれども、肝芽細胞腫につきまして、群間での Fisher では有意差がつかないのですけれども、傾向検定で有意差があるというような結果になっております。

要求事項 9 の②ですけれども、肝腫瘍の発生頻度について背景データを提示するようというものでございまして、結果といたしましては、おめくりいただいて 49 ページに数字など出ておりますけれども、肝細胞腺腫と癌の合計の発生率については、上記の背景データの範囲に含まれたというような回答が出てきてございまして、47 ページの本文中の記載についても、背景データの範囲内で、投与とは関連しないというような内容で記載させていただいているところでございます。

あと、先ほど御説明させていただきました雄の肝芽細胞腫については、群間では有意差がなかったということなのですけれども、こちらも傾向検定では有意差がついていて、例数といたしましても、1,000 ppm ですと 49 分の 5 例出ているということ。あと、この剤は肝臓に毒性が出るということもありまして、この肝芽細胞腫を検体投与の影響と考えるべきかどうかという点について、御審議いただければと思います。

マウスについては以上で、続きまして、49 ページをお願いいたします。

マウスの 18 カ月発がん性試験になります。

この試験では、要求事項といたしまして、おめくりいただきまして 51 ページになりますが、要求事項 8 になりますが、肝臓ですとか精巣のアミロイド沈着の毒性学的意義について説明がなされまして、加齢性の病変が促進されたものという回答が出てまいりました。

また、②といたしまして精巣萎縮、肝卵円形細胞増殖につきまして写真が提出されております。また、アミロイド病変の出現頻度・重篤度と用量との関連についても説明が出ておりまして、やはり用量との関係も検討した結果、投与に伴う程度の増強傾向という回答となっております。

三枝先生から事前にいただきました御意見に従いまして、50 ページの本文中の記載を修正させていただきました。「ICR マウスに自然発生するアミロイド症の発生頻度の増加が認められた。このうち、100 ppm 以上投与群の雄の精巣及び 300 ppm 以上投与群の雄の肝臓では、その頻度及び程度が投与により増悪したものと考えられた。」というような記載をさせていただいております。

そして、表 42 につきましては、回答を受けて、小野先生から肝臓と精巣のアミロイド沈着について、増悪という追記をいただいております。また、肝卵円形細胞増殖についてもこの所見の表に、高木先生に御追記をいただいているところでございます。

長期につきましては以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、まずラットの 2 年間、イヌのほうは特に問題ないと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

(3) の 2 年間のラットの試験ですけれども、これは小野先生のほうから肝の絶対重量、比重量の増加というのは、1,000 ppm よりも 2,000 のほうが良いという御意見ですけれども、これはそのとおりでよろしいと思うのですが、先生、何か追加はございますか。

○ 小野専門委員

1,000 ppm で既に病理所見があるので、比重量のみの増加でも所見としてとってもいいのかなとは思ったのですけれども、ただ、一応ルール上と言ったら変ですけれども、ここは程度からしてもそんなにはまだ増えていない段階ですので、重量としてとるのは 2,000 ppm からかなというふうに思いました。

○ 三枝座長

浅野先生、それでよろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

あと、この表 33-2、52 週なのですけれども、これは小野先生から必要ないという御意見をいただいていますけれども、33-1 のほうに内容が入っているので、これは要らないと私も思うのですけれども、浅野先生、よろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

先走っちゃいますけれども、表 39-2 も同様の考え方でよろしいと思うのですけれども、これも要らないですね。ありがとうございます。

それと、2 年間のラットの試験で、表の中に肝細胞壊死を雌のほうで小野先生から追記していただきましたけれども、これはやはりあったほうが良いと思うのですけれども、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

確認できなかったのですけれども、抄録の何ページを見ればよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

149 ページです。全動物の結果ですけれども、149 ページの肝臓のちょうど真ん中ぐらいです。

○ 浅野専門委員

わかりました。確認できました。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

微妙なのは、壊死の発生が 100 と 300 で 7、7 で 1,000 になって、8 で有意差がつくのです。有意差がつくところからとすれば 8 からということなのですけれども、そこだけ少し御覧いただければと思うのですが。

○ 三枝座長

小野先生、いかがいたしましょうか。

○ 小野専門委員

単純に有意差がつくところからとったというのがあるのですけれども、通常、全動物で評価しますけれども、生存動物だけで見ると、300 より下は雌はゼロ、雄は 300 より下で 1 例ずつあるのですけれども、という感じですので、1,000 より上をとっておくのがいいのかなというふうに判断します。

○ 堀部課長補佐

ちなみに最終と殺動物のデータは 146 ページにございます。こちらですと、雌は 0、0、0、2、5 という数字になっているので、小野先生がおっしゃったとおり、1,000 と 300 の間に何か少し切れ目があるような感じかなということですよ。

○ 三枝座長

では、修文いただいたとおりでお願いいたします。

あと、津田先生のコメントについては、多分、これは表 37 で、300 と 1,000 の間で線を引くのか、1,000 と 2,000 の間で線を引くのかということじゃないかと思うのですが、これについては、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

すみません、これは前回の審議でどういう流れになったのでしょうか。

○ 三枝座長

多分、内分泌かく乱的作用があるので、単に腫瘍が増えたというところだけを見るのではなくて、過形成も影響として見たほうがいいのではないかという考え方があると思うのです。それで、津田先生のほうのコメントとしては、線をどこで引くかということで、要するに 47 分の 3 も影響があるのではないかと考えるのか、hyperplasia のほうなのですか、有意差がある 2,000 の 48 分の 5 からとるかということで、小野先生、何かこの点について御意見ございますか。

○ 浅野専門委員

よろしいですか。

私は、これはやはり 1,000 で線を入れるとなると、先ほどの議論もそうですけれども、しっかりと有意差がついたところ、それから変化の程度というのをいちいち見ると、またきりがないと思うのです。先ほど 7 例、8 例で 8 例からとったと。それは先ほど先生が言われたような生存例とか、そのへんも含めたコメントはできるのですけれども、先ほどの件に関しましても、最終的なデータに関して、用量相関性があって増加してくるものの中で有意差があつて、きちつと毒性がとられるというふうな考え方にしたほうがいいのではないかと思いますので、私は 2,000 でとれたほうがいいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

私もこの件に関しては 2,000 でよろしいのではないかと思います。

○ 三枝座長

ではこの部会としては、津田先生のコメントに答える形になりますけれども、2,000 以上を毒性ととるというふうにしたいと思います。

それから、次に 2 年間のマウスの試験ですけれども、この言葉は、回答を見ますと、やはり川合先生が直してくれた肝の多発性限局性過形成ということでよろしいと思うのですけれども、小野先生、それでよろしいですか。

○ 小野専門委員

はい。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

あともう一点は、事務局から御説明ありましたが、肝芽細胞腫という、これが傾向検定で、雄で 1,000 ppm で有意差があるということなのですから、これについて若干御意見を伺いたいと思います。

浅野先生、これはいかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

肝芽細胞腫に関して 1,000 でというのは無視できないと思うのです。検定方法は変わりますけれども、有意差はありますし、やはりこの部分で上がっているというのと、やっぱり背景としてもこれは報告として捉えられていないですよ。肝芽細胞腫というとなんにも多いとは思わないのですけれども、これはやっぱり影響として見ておいたほうがいいのではないかとこのように考えます。

○ 三枝座長

小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

私も、この剤自体、肝臓がターゲットですので、ここは影響としてとらざるを得ないのではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

こういう場合は、特にテキストの中で言わなくてもよろしいのですか。

○ 堀部課長補佐

テキストには、腫瘍性病変が増えたときには触れないといけないので、まず、今 13 行目からのところは、肝細胞腺腫と癌を打ち消すところだけが記載してあるのですけれども、この後ろか前に肝芽細胞腫の増加について触れるというのが 1 点と、腫瘍性病変が増えていますので、そうしますと 19 行目、20 行目の「発がん性は認められなかった。」という記載は削除という形になるかと思います。2 か所修正が必要です。

○ 三枝座長

先生方、そういう表現でよろしいですか。

あと、浅野先生から御指摘がありましたけれども、あまり見ない腫瘍なのですから、三森先生、何かコメントいただけますか。

○ 三森委員

肝芽細胞腫は本当に珍しい腫瘍です。よく見かけるのは、肝細胞癌の中に発生してくるというパターンが多いです。ですから、肝細胞腫瘍は、有意な増加でもないし、上がっていないのですが、前癌病変が増加しているのです。過形成、結節性の過形成が。よって、やはり肝臓を標的ととらざるを得ないので、メカニズムはわかりませんが、5 例というのは意味がある数字だと思います。無視はできないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、先ほども出ましたけれども、この肝芽細胞腫が出たということをテキストの中に入れていただいて、発がん性はなかったというのは削除ということでお願いします。

あと、肝細胞腺腫と肝細胞癌というのは背景データの中ということで、これはよろしいと思うのですけれども、先生方、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それから、次に(6)のマウスの試験ですけれども、これはアミロイドが増悪されたということで、事務局のほうで修正していただきましたけれども、この表現で先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。ありがとうございます。

ですから、それを反映する形で小野先生に修正していただきましたけれども、表の中は増悪という言葉をはっきりと入れさせていただきます。

あと、高木先生のほうからの卵円形細胞増殖ということで、これは卵円形ということで、あまりキャラクターがはっきりしませんけれども、先ほどの腫瘍性の病変と関連したという判断でよろしいでしょうか。浅野先生、何かございますか。

○ 浅野専門委員

写真はあったのか。

○ 堀部課長補佐

今度はブルーのファイルの、タブが見にくいのですけれども、回答資料8の(2)というところの別紙というのが、ちょうど厚さのど真ん中ぐらいになるのですけれども、ここに写真がございまして。8の(2)の別紙という紙の後ろです。

○ 三森委員

座長、よろしいですか。

できたら、この写真は、雌の高用量群で増えた卵円形細胞増殖の写真を見たかったです。アミロイド沈着が入っているのでわかりにくいですが、これはオーバルセル(卵円形細胞)ですね。ですから肝細胞のリザーブセルということで、通常肝障害に対しては、肝細胞は再生できますので、それに対応できるのですが、それができないような状態になると、このオーバルセルが出てくるということです。非常に障害が重度な状態のときに出てくるというものなのです。ですから、肝障害はあったと思うのですが、アミロイド沈着でさらにアクセレートしているため、このような形で見えていると思うのです。

できれば雄のほうではなくて、雌の1,000 ppmがあるともう少し、先ほどの肝芽細胞腫との関連性も出てくるのではないかと思うのですが、これだけだとアミロイドの沈着がかなり重篤で、それに伴ったような感じに見えます。でも、これは否定できないですね。

発生頻度が 206 ページのところに載っているのですが、抄録の表 1 の非腫瘍性病変の全動物のところに載っています。統計学的に有意な増加というと、100 ppm から上は雄も雌も出ており、本当は雌のほうでもアミロイド症がかかっているのです。しかし、有意に増えていないので、205 ページのところに肝臓のアミロイド沈着が載っていますが、有意に発生頻度でアミロイド沈着が増えているのは雄のほうだけなのです。したがって、説明はつかないのですが、いずれにしても、この肝臓は危機的な状態にあるのだろうという感じがいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、高木先生の追記をそのまま生かして、こういうものがあつたということは明記したいと思いますので、よろしくお願いします。

あと、慢性毒性で先生方、ほかに何かございますでしょうか。よろしいですか、ありがとうございます。

それでは生殖毒性のほうに入りたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、精巣間細胞腫の発生に関連してメカニズム試験が行われていまして、そこだけが今、未審議の状態が残っておりますので、そこを先に少し見ていただいた上で、あとのところをおさらいでいかがでしょうか。

○ 三枝座長

それでは、そのようにしてください。

○ 横山課長補佐

それでは、62 ページをお願いいたします。

その他の試験といたしまして、11 行目からになりますが、精巣間細胞腫の発生頻度が認められたためということで、機序検討試験が実施されております。

まず、ラットにおける血清中ホルモンの変動について検討がなされておりました、プロシミドンの投与により、雄ラットの血清中テストステロン及び黄体形成ホルモン濃度が上昇して、生殖器臓器に軽微な増加が認められております。病理組織学的変化は認められなかったという結果が得られております。

おめくりいただいて、表 50 が結果になっております。小野先生からプロシミドン投与群のところ、精巣重量と精巣上体の重量の変化につきまして、その期間について追記をいただいているところでございます。

63 ページの 10 行目からは、ラットとマウスの精巣機能に及ぼす影響ということで試験が実施されておりました、ラットのほうでは 6,000 ppm 投与群で血清及び精巣中のテストステロン濃度、下垂体、黄体形成ホルモンの濃度の上昇が持続して認められていたという結果が出ております。

また、hCG の刺激による結果といたしましては、精巣テストステロンの基礎産生の上

昇が認められております。また、hCG の刺激に対する精巣の反応性の上昇も認められたとされております。

あと、hCG の総結合能と結合親和性に投与に関連した変化が認められなかったということです。マウスのほうでは、精巣における hCG 結合親和性の低下が示されたというような結果が示されております。

続いて 65 ページの 10 行目からの試験になりまして、アンドロゲン受容体に対する親和性ということで試験が実施されております。

ラット及びマウスの前立腺サイトゾール中のアンドロゲン受容体に対して、親和性を示したという結果になっております。フルタミドと同等の程度という説明がされております。

66 ページの 6 行目で、サルを用いた 13 週間の反復経口投与毒性試験が実施されておりました、雄を使って実施されておりました、主に精子形成に及ぼす影響について検討されております。全ての投与群で体重の僅かな減少が認められておりますが、精巣検査ですとか、血清中テストステロン、黄体形成ホルモン、精巣上皮、前立腺、精嚢、精巣の重量などに変化は認められないという結果です。病理学的検査についても影響は認められなかったという結果が示されております。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

マウスラットでは内分泌かく乱作用があるけれども、サルではなかったようなのですが、小野先生、全体を見て何かコメントをいただけますか。

○ 小野専門委員

一応、精巣間細胞腫が出たのがラットのみで、マウスでは、テストステロン産生能のあたりの結果がラットと違うので出ないのだろうという話なのだというふうに思うのですが、サルではそういったホルモンの変化がないという話なのですが、最終的にはヒトで出るかどうか重要なので、本当はできれば AR の結合とか、*in vitro* でできる試験のほうは、ヒトのサンプルとか使えればそういうのも入れてほしいなどは、個人的には思います。

一応結果に関しましては、これで完全に証明できているかと言われると難しい部分もありますが、マウスの反応、テストステロンの産生能の部分を見ますと、ラットでは、hCG 刺激による産生能の増大が、投与 2 週、4 週と期間が延びても継続しているのに対して、マウスではそういった反応がないということで、甲状腺の維持のシステムがラットとマウスで多少違ったせいで、マウスのほうでは出なかったのだろうというのはちょっと見えますので、よろしいのではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

浅野先生、何かございますか。

○ 浅野専門委員

メカニズムを考察する上では、一応考えられる項目については結果が出ているのではないかと考えますけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

納屋先生、一言、何かございますか。

○ 納屋副座長

いえ、特にございません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

これはこういう試験で、こういう結果が出たということで、それにとどめるだけでもいいと思うのですけれども、先生方、それでよろしいですか、ありがとうございます。

それでは戻りまして、生殖発生毒性試験のほうに入りたいと思います。

よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

51 ページからになります。

まず、2 世代繁殖試験ですけれども、この試験では 750 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ の雄の親動物において、外生殖器の異常、尿道下裂などが観察されていて、また、F₁ 雄の繁殖率が低下というような結果も出ております。

児動物では、750 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 雄で肛門外尿道口間距離の短縮が認められております。F₂ 雄では、親動物と同様の外生殖器の異常など認められたという結果になっております。

この試験に関連いたしまして、追加資料要求事項といたしまして、54 ページになりますが、検体摂取量について、同じ試験の 50 ppm がこの試験の NOAEL になるのですけれども、EU のほうと JMPR でとっている検体摂取量が違うということもあり、確認がなされました。この数字、5.12 という数字については、摂餌量と体重データを用いて算出したというような説明がなされました。

EU のほうでは、3 行目の納屋先生のコメントに入っていますが、EU では 2 世代繁殖試験の 50 ppm を 2.5 としていて、EU の評価書から具体的な算定根拠は明記されていなかったのですが、コンバージョンテーブルの Older ラットの値を使うとこの数字になりますので、そのコンバージョンテーブルを使ったのではないかと考えられるかと思えます。

55 ページに参りまして、1 世代繁殖試験になります。

この試験では、F₁ の雄の児動物で体重増加抑制、精巣絶対及び比重量増加、副生殖腺絶対及び比重量減少が認められ、低頻度であるが尿道下裂が発現したというような結果となっております。

55 ページの 13 行目から、この試験につきましては、ラットの系統が不明ということで

確認されましたが、Charles River の白色のラットということ以外の情報が追加では得られておりませんので、納屋先生から参考資料のままということで御意見をいただいております。この試験については、前回の御審議の際に既に供試動物数が少ないということを理由に、参考資料とされた試験となっております。結果といたしましては、児動物で出産児数の減少ですとか、死産児率上昇、出生率低下などが認められたというような結果が得られております。

56 ページの 5 行目、ラットの発生毒性試験になります。

この試験は最高用量が 300 mg/kg 体重/日で、最高用量でも母動物、胎児に毒性が出ていないので、用量設定根拠が示されました。この試験に先立って実施された予備試験の結果、1,000 mg/kg 体重/日の母動物で死亡例が見られたというようなこと、また、300 ppm でも、一般状態として弓なり姿勢ですとか呼吸困難、昏睡などが認められたということ根拠に、300 ppm を最高用量にして試験が実施されたという回答が得られております。

57 ページになりますが、要求事項の 13 といたしまして、繁殖毒性試験では Wister ラットが使われておりまして、催奇形性試験では SD ラットが使われていまして、この理由が確認されました。これにつきましては、回答資料のほうに試験で使われたラットの動物と結果の一覧表が示されているところなのですけれども、理由といたしましては、それぞれの試験機関で通常使用している系統を選択したということで、あとは、感受性に関しては同程度と考えるというような説明が出てきているところでございます。

事前に御確認いただいた際に、納屋先生から、代謝に関しては永田先生に御確認をお願いしますといただいております、永田先生にも御確認いただいているところでございますが、ここに記載が漏れておりましてすみませんでした。御確認はいただいております。

57 ページの 3 行目からの試験です。ラット②の試験です。

この試験では、投与期間を延長しまして、生後観察を含めて次世代の発生に対する影響を調べる目的で実施がされておりました、自然分娩もさせて児動物の観察を行ったというようなデザインで試験が実施されております。

結果といたしましては、表 47 とおりになります。今の案ですと、この試験の NOAEL の 3.5、胎児の 3.5 が ADI の設定根拠になる試験となっております。胎児の根拠となる影響なのですけれども、胎児の 12.5 mg/kg 体重/日で肛門外尿道口間短縮というのが出ております。出生児のほうでも観察がなされておりました、出生児では、この用量 12.5 では出ておらず、上の用量で観察されております。抄録のほうでは、出生後の児動物においては、この影響が同じ用量では認められていないので、回復性のあるものではないかというような考察がされておりました、前回の御審議の折に胎児のこの所見の扱いについて、納屋先生から既に御意見をいただいております、これはとるということでよろしいという御意見はいただいていたのですけれども、ADI の設定根拠になりそうということもありまして、念のため御紹介させていただいたものでございます。御確認いただければ

と思います。

この試験につきましては、追加資料要求事項 14 といたしまして、59 ページにございまして、壊死性生殖細胞について説明がございました。剥離した精子形成細胞及びそれら壊死細胞の残渣というような説明が出てきております。

続きまして、59 ページの (6) ウサギの試験になります。

こちら最高用量が 100 mg/kg 体重/日で毒性が出ていないということで、用量設定根拠を確認されました。回答といたしましては、胎児体重が 100 mg/kg 体重/日で僅かに低値を示したということで、この用量を最高にして実施されたということで、事前に納屋先生からは承服できないということと、参考資料のままということで御意見をいただいております。この試験は参考資料とした理由としまして、脚注に、最高用量で母動物及び胎児に毒性が認められないため、参考資料としたという記載をさせていただいているところでございます。

続きまして、59 ページの下の方からになります。ウサギの②の試験です。

この試験につきましては、骨格検査の背景データを提示することということで求められました。①ですね。こちらにつきましては、第 5 胸骨分節未骨化と第 6 胸骨分節未骨化の背景データが示されまして、本文の 3 行目から 5 行目になりますが、背景データの範囲内であるというような説明がなされておまして、評価書の記載もそのように記載させていただいているところでございます。

②の要求事項といたしましては、標的臓器、精巣ですとか外生殖器の病理組織学的検査について確認されたのですけれども、その検査を実施してねというような回答で、コメントをいただいた八田先生からは、回答は確認いただいているところでございます。

この試験は、先ほど御説明させていただきまして、胸骨の分節未骨化については背景データの範囲内ということで、催奇形性は認められなかったという結論を、前回審議まででそのような記載とさせていただいているところでございます。

以上になります。よろしく願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

納屋先生に回答も含めて全体を解説していただきたいと思います。よろしく願いします。

○ 納屋副座長

抗アンドロゲン作用に基づいた所見が出ていまして、基本的にはラットではそれが顕著に出ていると。ウサギではどうもなさそうだと。それから、ここでは触れていませんけれども、別にサルで確認していて、サルでも出ていないと。その薬理作用については種差があるのだろうということを申請者は述べておまして、それは妥当かなと。サルまで丁寧やっておりますので、これでよろしいのではないかなと思います。

ただ、56 ページの (4) の発生毒性試験 (ラット) ①は、予備試験の結果を軽く書いて

いただいて、最高用量はこれでやむを得ないのだということがわかるようにしておいたほうが良いと思いますので、追記をお願いいたします。それでないと、(6)のウサギの試験を参考資料にした理由との不整合が生じてしまいますので、よろしくお願いいたします。

コメントはしようがないのですよね。やっていませんという回答なので、やれと今さら言うわけにもいきませんので、あれば見せてくださいとお願いしただけですから、これはやむを得ないと思います。

以上です。

○ 三枝座長

あと先生に伺いたいのは、最後の ADI にも関係するのですけれども、58 ページの肛門外尿道口間の距離の短縮、これでよろしいですか。

○ 納屋副座長

胎児のほうは 12.5 mg/kg 体重/日では出ていると。ところが産ませると出ないから消えるよというふうな強弁をしておりますが、これは評価書に載せてはいけません。結果として、出生児で見たときには、出生児は 12.5 mg/kg 体重/日ではなかったという事実だけで、これは恐らくは可逆的な変化ではないと思います。なので、申請者の見解をそのまま鵜呑みにすることはできません。

ただし、この試験が ADI の根拠となりますが、3.5 mg/kg 体重/日であれば、とりあえず 12.5 mg/kg 体重/日のせいぜい 3 倍から 4 倍程度あるので、追加の係数を掛ける必要もないのではないかなというふうに考えております。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

先生、今の点に関連して 1 点だけなのですけれども、本文中なのですが、57 ページ、15 行目のところに、自然分娩のときには同様の変化は見られなかったと、ここは事実としては書いているのですが、この記載をどう処理すればよろしいか、御助言いただければと思います。

○ 納屋副座長

私個人的には、14 行までにおいて「雄胎児において短縮が認められた」にして、「自然分娩における」以降は削除するほうが良いと思います。それで、もう一つ、せっかくお尋ねいただいたのでお答えしなければならなくなりましたが、58 ページの 8 行、「無毒性量は母動物及び出生児で」というふうに書いてあるところで、母動物は 12.5、胎児で 3.5 というふうにさせていただいて、出生児のところは何も触れなくていいのではないかなと思います。

○ 堀部課長補佐

そうすると関連で、6 行目から 7 行目の出生児に関する所見も削除でいいですか。その

ちょうど直前なのですけれども、出生児では 125 で尿道下裂があったのでということに記載したのですけれども、ここもなくいい。あくまでも発生毒性試験として、母動物と胎児に関しての無毒性量を書くということですね。

○ 三枝座長

この 6 行の最後から 7 行の「出生児では尿道下裂等が認められた」というのを削除ですか。

○ 納屋副座長

はい。認められたのは、胎児のところの文章がそのまま続くようにしていただければ、それでオーケーだと思います。

○ 三枝座長

距離の短縮が認められたと。

○ 納屋副座長

はい。

○ 堀部課長補佐

先生、くどいようすみません。2 行目から 4 行目はどうでしょうか。ここ、離乳後の雄性児動物について書いているのですけれども。

○ 納屋副座長

ここは事実として書いていただければいいと思います。無毒性量の根拠のときには、一切考慮しないよという形でいいのではないのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

試験としては出生児に関しても観察が行われて、その事実としては尿道下裂などが認められていると。ただし、発生毒性試験としては母動物と胎児についての無毒性量をつけましたということよろしいですか。

○ 納屋副座長

丁寧に説明するとすれば、出生児の観察についても十分な匹数と十分なパラメータで遅くまで見ていただいて、全部を見れば評価ができるだろうと。ところが、この尿道下裂のポイントだけしか言っていないので、これは胎児だけで評価しますよということです。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○ 三枝座長

それでは、遺伝毒性に移りたいと思うのですけれども。

○ 堀部課長補佐

先に、これもまた生殖関係のメカニズムがあるので、そちらに行くとちょうどよろしいかと思うので。

○ 三枝座長

では、それをお願いします。

○ 横山課長補佐

66 ページをお願いいたします。

前回一通り御覧いただいておりますので、今回は要求事項の回答のところに絞って御説明申し上げることでよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

はい。

○ 横山課長補佐

まず、68 ページです。

67 ページからのサルの試験なのですけれども、JMPR の評価書に少し用量設定試験についての情報がございまして、血漿中薬物動態学的パラメータの情報もございましたので、網かけ部分の追記をさせていただきました。

続いて、68 ページからの抗アンドロゲン受容体作用についての試験なのですが、おめくりいただきまして、表 59 にありますとおり、AR の結合アッセイでラットがやっておりますけれども、ヒトがなかったのも、あればということの確認がされたのですけれども、ヒトの AR を用いた試験は実施していないという回答でした。

ただし、このレポーター遺伝子アッセイのほうでラットとヒトで転写活性の IC₅₀ 値に差がないことが確認されているので、これは考察ですけれども、抗アンドロゲン活性にラットとヒトで種差はないという考えというような回答も出てきております。高木先生には御確認いただいております。

続きまして、73 ページをお願いいたします。

こちらはラットの動態の情報なのですけれども、AUC の 24 時間までの値が抄録に追記されましたので、この表にも追記させていただいております。

75 ページからのサルの動態の試験についてなのですけれども、これは代謝物の表記に関するもので、J と K、H と I について Rf 値に基づいて TLC 上で分離が可能であったものについては、異性体を区別した情報に修正されましたので、わかった範囲で表のほう、評価書ですね、表 70 以降の表について情報が示されたものについて修正させていただいております。

続きまして、80 ページからの胎盤透過性試験なのですけれども、d-1 という試験がやっております。おめくりいただきまして、81 ページになるのですけれども、d-2 の試験も実施されております。この 2 本の試験なのですけれども、繰り返しのようには試験を実施した理由が確認されました。

回答としては 83 ページになりますけれども、本試験、2 本目の試験については、「組織中の pH の違いによる代謝物の割合を検証するために実施された。」というような説明で、「母獣血漿については、酸性条件下での抽出分析も実施し代謝物を分析した。」とのことでした。これらの説明ですとか、結果のほうを少し抄録のほうを修正がなされましたので、81 ページから 82 ページのところ、少し目的もわかるような形、あと結果のところ

も修正させていただいております。

続きまして、85 ページになります。ウサギの試験なのですが、表 84 のところで、24 時間後の結果がデータなしとなっている理由を確認しました。組織抽出物の濃縮液が油状で再溶解も困難だったので、TLC による分離ができなかったということで、その旨、理由を脚注にも追記させていただきました。

次のページのサルの試験についても同様の確認で、表 85 の斜線のところについても理由を確認いたしまして、こちらについては 87 ページの要求事項 22 の回答になりますが、これは羊水のほうで結果が出ていないのですけれども、放射能濃度が低くて分離が悪かったためというような説明がございましたので、脚注にその旨、説明を追記してございます。

続きまして、95 ページです。

94 ページからのキメラマウスにおける胆汁中排泄試験というのが実施されておりました、問題となる抱合体の胆汁への排泄率で、キメラマウスと対照マウスで程度の差があるというような結果なのですけれども、供試動物のキメラマウスについて、ヒト肝への変換率が示されました。

93 ページからの c の排泄試験のほうでは 72.5 から 91.5%、94 ページの胆汁中排泄試験のほうでは 70.4 から 77.8%の置換率であったというような回答が出てきております。

回答については以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

先生方には事前に回答を御覧になっていただいて、ほとんど確認しましたということですが、永田先生、何かコメントありますか。

○ 永田専門委員

内容的には問題ないのですけれども、ちょっとコメントを言い忘れていたのですが、今キメラのところの変換率については、これはやっぱりデータとしてどこかに、表の欄外とか明記して残したほうがいいと思いますので、それをお願いしたいと思います。

それから、今、気がついたのですが、この表 100、これは何でカーカスがこれだけ値が多いのだろうかと思ったのですが、48 時間ですよ。ほかのラット、あるいはほかのも見ると、ここまでは値は高くないのですけれども、ここの値だけ非常に高くて、何か問題があったのかと、今ふと思っただけなのです。

以上です。

○ 三枝座長

納屋先生、回答に対していかがでしょうか。

○ 納屋副座長

もうこれ以上は特にございません。やれるだけのことをやっただけなので、これ以上求める必要もないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

今の永田先生の御質問に対して、直接の回答にはならないかもしれませんが、抄録の 487 ページに、代謝という項目の 2 つ目のパラグラフのところで、この試験では、胆嚢にカニューレションしたので供試動物に負荷がかかったために、ほかの試験と比較してもカーカス中に ^{14}C の残留が多いというようなことだけは言及されていたので、参考になるかどうかわかりませんが、申し述べます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

あと、小野先生に伺いたいのですけれども、先ほどもありましたけれども、ヒトの AR をなぜ使わなかったか。

○ 小野専門委員

ここのデータを見ていませんでした、ヒトのやつもありました。しっかりとやられておりました。

レポーターアッセイの結果だけ見ると、AR に対しての作用はヒトとラットでは差がないということによろしいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは戻りまして、遺伝毒性のこの追加の資料について御説明願いたいと思います。よろしくをお願いします。

○ 横山課長補佐

遺伝毒性については 60 ページからになりますが、まず、原体については、前回御審議をいただきまして、全て陰性の結果ということでまとめられております。

また、62 ページになりますが、表 49 ですが、代謝物 L、動物、植物、土壌の由来で、特に光分解での主要代謝物になっている代謝物なのですが、こちらの情報が JMPR の資料にありましたので、Ames と小核について追記させていただきました。陰性という結果が載っておりました。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

いずれも陰性なのですけれども、佐々木先生、何かございますか。

○ 佐々木専門委員

資料 2 は、一言ネガティブと書いてあるだけなので、コメントのしようもないのですけれども、これを信用すれば問題ないかと思えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

増村先生、いかがでしょうか。

○ 増村専門委員

こちら、評価書からの引用の記載ですので、これをそのまま踏襲すれば陰性という結果で結構と思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

あとは、積み残しはないですか。

それでは、97 ページの食品健康影響評価についてお願いいたします。

○ 横山課長補佐

97 ページの食品健康影響評価をお願いいたします。

まず、ラットの動物体内運命試験の結果ですけれども、吸収率は低用量で、少なくとも 80.9%、高用量では少なくとも 62.9%と推定されております。主要排泄経路は尿中で、尿中主要代謝物はカルボン酸体となっております。

一方、ウサギ、サル、ヒト、肝細胞キメラマウスにおいては、水酸化体、C 及び H/I のグルクロン抱合体が尿中主要代謝物であったという点も記載させていただいております。

12 行目からになります。植物体内運命試験の結果ですが、10%TRR を超える代謝物は認められておりませんでした。作物残留結果として、最大残留値は 17.6 mg/kg 体重/日という結果が得られております。

各種毒性試験の結果からですが、プロシミドン投与による影響ですが、主に肝臓で小葉中心性肝細胞肥大……肝細胞肥大等にしてもよろしいですか、精巣、間細胞過形成としておりますが、間細胞過形成と記載させていただいております、に認められたと記載させていただいておりますが、ほかに重要な所見などございましたら御指示ください。

あと、遺伝毒性は認められなかったとさせていただいております。

発がん性についてですけれども、ラットで精巣間細胞腫の発生頻度の増加が認められておまして、発生機序検討の結果、プロシミドンは AR への結合性を有し、血中ホルモンの不均衡を惹起することが明らかにされ、LH の持続的な刺激により精巣間細胞腫が発現したと考えられたという、メカニズム試験などの結果に沿って記載させていただきました。

したがって、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたとさせていただいております。

先ほどマウスの試験で、肝臓に肝芽細胞腫が最高用量ですが認められておりましたので、マウスの試験で、肝芽細胞腫の発生頻度が増加したという点についても追記させていただきます。

繁殖試験と発生毒性試験において、ラット雄児動物に抗アンドロゲン作用に基づくと考えられる外生殖器の異常、肛門外尿道口間距離の短縮、尿道下裂等が認められ、雄の繁殖率が低下したという記載にしています。

しかし、ラットの胎児に尿道下裂が発現する 125 mg/kg 体重/日をウサギ及びサルの器

官形成期に経口投与した場合、ウサギ及びサルの子胎児に類似の所見は見られなかった。

種差検討試験の結果、ラットでは腸肝循環により主要代謝物である水酸化体の血漿中濃度が高く維持されることが種差の主たる要因であることが示唆されたというような記載をさせていただいております。御確認をお願いします。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をプロシミドン（親化合物のみ）と提案させていただいております。

ADI についてですけれども、各試験結果につきまして 100 ページからまとめさせていただいておりますが、このまとめの中で、先ほど御確認いただきました 102 ページのラットの発生毒性試験②の子胎児の 3.5 が最小の値となっております。JMPR のほうでは、1 つ上の 12.5 を採用しているという試験となっております。

各国の状況なのですけれども、98 ページから情報を記載させていただいております、JMPR ではラットの繁殖性試験、2 本試験がありまして、2 本の試験をオーバーオールで評価いたしまして、NOAEL 12.5 として、ADI は 0.1 としております。

一方、EU のほうは、ラットの 2 世代繁殖試験の NOAEL 2.5 として、0.025 を ADI としております。

少し新しく情報が得られまして、7 行目のフランスなのですけれども、2.5 が LOAEL で、安全係数を 900 として、ADI を 0.0028 という値なのですが、説明を少し 99 ページに記載させていただきましたが、EU の評価の補遺としてフランスによって作成された部分になります。この内容について、EU によるピアレビューはまだしていないというような説明があったものなのですけれども、JMPR の ADI のほうが大きくなるので、EU から JMPR の評価結果に対してコンサーンが出された経緯もあったというような情報が海外評価書にございましたので、追記させていただきました。

この 2.5 の LOAEL の根拠といたしましては、重量の変化が認められたというふうな記載がされております。

なお、JMPR で EU の判断についてのコメントもございまして、フランスの評価結果について検討しているのですが、やはり繁殖の 2 試験を総合的に JMPR では判断していて、無毒性量 12.5 の判断に変更はないというような記載もございましたので、紹介させていただきます。

ADI といたしましては、98 ページに案を記載させていただきましたが、発生毒性試験の 3.5 無毒性量を根拠といたしまして、安全係数 100 で除して 0.035 というものを提案させていただいております。御確認をお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今御説明にもありましたけれども、フランスの値が飛び抜けて小さいというか、その 900 の根拠もあまりよくわからないということで、これの取り扱いを少し議論したいと思います。

まず、これを考慮すべきか無視していいかということで、先生方の御意見を伺えますでしょうか。

納屋先生、いかがですか。

○ 納屋副座長

EU の 2006 年と EU (フランス) 2007 年とが、年代が非常に近いのだけれども、1 オーダー違いますよね。こういうのを出すと、EU は現在どっちでやっているのというのがやっぱり気になるのですが、そのへんのところはおわかりになりますか。

○ 堀部課長補佐

今のところは、フランスが出したアデンダムに関してはピアレビューがなされていないので、恐らく高いほうの値が生きているものと思いますが、今、データベースで再度確認してまいります。

○ 納屋副座長

2007 年にこれが提案されて、いまだにピアレビューがなされていないということは、ここに載せる必要もないのではないかなとも思うのですが、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

少なくともこの評価書の 98 ページの各国の記載というのは、審議が終わりますと消えていきますので、少なくともフランスのデータに関して無用の混乱は引き起こさないことにはなると思います。恐らく 2007 年にフランスが検討したというのは、JMPR の評価年との関係を考えてときに、Codex に Concern Form を出すために、要するに JMPR で評価が行われたので、それに対して Codex での EU のスタンスを決めるために再度検討した結果として、フランスが新たな数字を提案したので、EU として Concern を出したというのが、経緯なのかなと思っていて、ここからはスペキュレーションですので聞き流していただければと思うのですが、もしも JMPR が何かやっぱりシビアだよということ、EU の言い分に合意したら、EFSA はピアレビューするつもりだったのかもしれないのですが、JMPR がすごく強固に否定していて、EU が言ったことにはエビデンスがないからだめだというようなことまでかなり強く書いてあるので、それで EU としてはとるに足らないと思って、これ以上の検討をあきらめたのかなと私は読みました。

ただ、EU の公開されているデータベースですぐに ADI を確認できるので、そこだけは念のために確認してまいります。

○ 納屋副座長

私の個人的な見解としては、安全係数 900 というのも根拠もよくわからないし、なぜこういうふうな形でここに 900 が出てきたかということも、想像もつかないのです。恐らく、通常こういうリスク評価をなさっていらっしゃる方々、皆さん同じように不可解なお思いになるのではないかなと思うのです。なので、まさに無用な混乱を起こさないためには、これは最初から載せないほうが良いような気がいたします。いかがでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

お願いします。

○ 三森委員

もう皆さん読んでいると思うのですが、赤い冊子の 8 番目、タグがついているのですが、その 7 ページに EU position という 2.2.1 があります。その次の 8 ページのところに SF の 900 を掛けた根拠が載っていますね。LOAEL から NOAEL に持っていくために 3 倍、それと interspecies variability で 3 倍。で、10 倍ですか。それと最後に病変の severity を考慮して 900 ということで、その次のパラグラフに「It was agreed with Member States」と agree されているのですが、ちょっと理解に苦しみます。この Member States というのは、EU の Member States がこれをアグリーして、0.025 をリプレースすると書いていますね、0.0028 という理解でよいのでしょうか。2006 年の EU の決定は、これはリプレースされて 0.0028 というように読めるのですが、違いますか。

○ 三枝座長

これでは読めますね。

○ 三森委員

読めますね。でも法外なセーフティー・ファクターですね。

○ 三枝座長

それに対して、JMPR とかが反発していないところがちょっと。

○ 三森委員

JMPR は、これは無視したのでしょうか。

○ 三枝座長

無視ですか。

○ 三森委員

無視ですね。

○ 納屋副座長

国内の ADI を決めるのは、それぞれのレギュラトリー・オーソリティーの裁量に任されていますので、フランスがこういう ADI で国内でコントロールをなさるという方針を、EU 全体でお認めになったのかもしれませんが。

○ 三森委員

これは EFSA なのですか。フランスだけでやっている。Member State がアグリーしたというのは、EFSA もアグリーしたという意味なのですか。

○ 横山課長補佐

この文章だけですと、Member State ですと EFSA のように。EFSA のドキュメントですね。ただ、堀部のほうが EFSA のデータベースに幾つの数字がアップされているか、今確認していますので、それが参考になるかと思います。

あと、JMPR の見解は、その後ろのタブの 9 のところにございまして、23 ページから 24 ページというところで、NOAEL のほうは 12.5 で安全係数 100 に変更はないというような記載は、24 ページの一番上のパラグラフにございます。

○ 三枝座長

ただ、三森先生御指摘のこれが、フットノートみたいなところに、EFSA Journal で 2010 年に公表された内容ですから、これからすると、EFSA は認めているということじゃないかと思います。

堀部さん、いかがでしたか。

○ 堀部課長補佐

今データベースを引いてきた限りにおいては、なぜか経緯はよくわからないのですが、というのは、根拠になった資料はドラフト・アセスメント・レポートだと書いてあるので、アセスメント・レポートがコンクリートになった形跡がないにもかかわらず、ADI はこの小さい数字がアップされていました。

ちなみに、このフランスのアクションに関して、実はこの剤が評価にかかるのがわかって、ADI に違いがあるということがわかったので、私のほうからフランスの当局の方にクラリフィケーションを求めるメールを送ったのですが、お返事をいただけておりませんで、私の英語があまりにもひどかったためではないかと思うのですが、EU で何が起こったのかが、トライはしてみたのですが、わからない状況です。

ですので、数字に関しては、今データベースを見る限りでは、小さいほうの数字が掲載されていたので、リプレースされたというのは正しい情報ではないかと思います。なので、JMPR にはコンサーンは却下されたけれども、EU は独自の道を行くということなのだろうと思います。

○ 三枝座長

ということはフランスという意味じゃなくて、EU ですね。

こういう情報がありますけれども、この委員会では、今まで先生方に御審議していただいた結果をベースにして ADI を決めるということによろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生、先ほど EU のこの新しい数字を却下するに当たって、念押しだけなのですが、先ほど同じ試験、ラットの繁殖試験に関しては、全ての試験に関してデータを見ていただいて、全てを今このエキスパートとしてエンドポイントは決めていただいたということなので、そこからベースにして決めるということですよ。

○ 三枝座長

そうです。

先ほど事務局からの説明もありましたけれども、先生方に審議していただいた中で、一番低い NOAEL がここにもありますけれども、ラットの発生毒性試験での胎児の 3.5 mg/kg 体重/日、これが一番低い値なので、これを根拠として本剤の ADI を決めたいと思

いますけれども、それでよろしいでしょうか。

では、先生方の御同意が得られましたので、この委員会としましては、ラットの発生毒性試験、胎児の無毒性量 3.5 mg/kg 体重/日を根拠にしまして、安全係数 100 で除した 0.035 mg/kg 体重/日を ADI にしたいと思います。それで、先生方、よろしいでしょうか。

では、そのようにしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○ 納屋副座長

すみません、さまつなことになるのですが、よろしいでしょうか。

97 ページで 1 か所、ちょっと皆様方に検討していただきたいところがありまして、申し上げたいと思います。

29 行から 30 行のところの記載なのですが、「種差検討試験の結果、ラットでは腸肝循環により主要代謝物」というふうが続いているのですけれども、ここを「腸肝循環により」という言葉を「血中濃度が腸肝循環により高く維持される」というふうに持っていたほうがいいのかなと思ったのですが、永田先生、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

実は、私もさっきからそのところが気になっていて、本当に腸肝循環があるのかと一生懸命見たのですが、そんなに大きくはないのですが、やっぱり考えられるかなど。文章としては、先生の今おっしゃったほうがよりわかりやすいと思いますので、それは同意いたします。

○ 三枝座長

永田先生の同意が得られましたので、納屋先生が指摘していただいたように、ラットでは血中濃度が腸肝循環により……。

○ 堀部課長補佐

「ラットでは主要代謝物である水酸化体の血漿中濃度が腸肝循環により高く維持される」ですよね。

○ 三枝座長

そうですね。

そのほかに先生方、ございませんか。

○ 浅野専門委員

食品健康影響評価のところの発がん性試験の結果の書き方なのですが、今日、マウスのほうで肝芽細胞腫が加えられたと思うのですが、これは……。

○ 三枝座長

先ほども言ってくれたのですが、それは加筆するという事です。

○ 浅野専門委員

加筆しますね。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

ただ、マウスの肝芽細胞腫に関してはメカニズムがわかっているわけではないので、ラ

ットの精巣間細胞腫に関してはメカニズムが詳しく書かれていますが、マウスについては事実として肝芽細胞腫が増えたけれども、遺伝毒性がネガティブなのでというところだけに単純につなげる形になろうかと思います。

あと、すみません、事務局から 1 点なのですけれども、先ほどちょっと調べますと申し上げた腫瘍の所見のところですね、18 行目の精巣の間細胞過形成以外に、アミロイド沈着の増加と精巣にほかの所見がありますので、ここも「等」を 1 つ入れさせていただければと思いますが、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

ただアミロイドはマウスだけなので。

○ 小野専門委員

用いたマウスの系統にちょっと特異な所見で、被検物質の影響としてはとりましたけれども、あまり一般化できる所見がないと思います。

○ 納屋副座長

堀部さんが言いたかったのは、アミロイドもあるから、ただアミロイドを書くのではなくて「等」を入れたいということだけなのですよ。

○ 小野専門委員

それであれば同意です。

○ 堀部課長補佐

いつもの役人的な面倒くさい話で申しわけございません。御理解いただければと思います。

○ 三枝座長

ほかに先生方、ございませんでしょうか。

○ 小野専門委員

1 点、いいでしょうか。評価書案に関しまして、今のお話でいいのですけれども、今後の参考として、EU の先ほど問題になったフランスの提案の安全係数の中で、影響の程度で 10 というのを付けてありますけれども、これは何をもってその 10 をつけたのかというのが、もし情報として入手可能であれば教えていただけるとありがたいなと思います。それは単なる参考ですけれども。

○ 堀部課長補佐

メールでやっても冷たく無視されるようですので、今度、フィジカルで会った機会に少し。EU に聞くほうがいいのか、フランスの方に聞くほうがいいのかというのかもしれないので、少し情報収集をしてみたいです。

○ 小野専門委員

ちょっと気になったのは、ヨーロッパは日本とちょっと違って、内分泌かく乱関係は非常に重きを置いていたりする場合があります。もしかして、今回メカニズム的にもう完全に内分泌かく乱なので、それでセーフティー・ファクターを 10 つけたとかという可能

性もあるのかなとちょっと思ったものですから、もしそういうことだとすると、今後 EU でそういう化合物についてどんどん 10 をつけてきたら、それはどうかなと思う部分もあって、そのへん、もし情報を仕入れられたらお願いします。

○ 堀部課長補佐

国際的な整合性の観点からも、こういうエキストラなものに関しては、考え方をきちんと把握しておくことは重要だと思いますので、把握したいと思います。ただ、先生おっしゃるように、EU は内分泌かく乱物質に関しては非常に規制が厳しいのですけれども、恐らくなのですが、EU が本当に農薬として認めたくないようなものだとすると、カットオフで、いきなり Annex 1 への掲載自体をやめるというアクションがあるので、追加の安全係数ということよりは、むしろ除外してしまうということのほうが。それは同じことが発がん性に関してもカット・オフ・クライテリアを持っていますので、農薬がかなりの数、アネックスから落ちたという経緯がございます。

ですので、この剤に関して ADI をつけているということは、もしも内分泌かく乱を気にしたとしても、重篤度合いとしてはそこまで気にしていないのかなというの、今までの私が得てきている情報からいくと考えられるのかなというのは、少し考えました。あとは情報収集してまいります。

○ 三枝座長

今と関連するのですけれども、先ほど三森先生が示してくれたのですけれども、**severity of the effects** という、これの定義というか、その範疇もあわせて調べていただければと思います。

○ 堀部課長補佐

私の英語力でどこまでいけるかはわかりませんが、なるだけ努力してまいります。

○ 納屋副座長

ついていきましょうか。

○ 三枝座長

強い味方もできたようですので、よろしく願いいたします。

時間は早いのですけれども、これで本日の審議は終わりたいと思いますけれども、何かございますでしょうか。

○ 前田評価調整官

先ほどの 97 ページの食品健康影響評価の 27 行目のところで、「ラットの胎児に尿道下裂が発現する 125 mg/kg 体重/日」という記述があるのですが、先ほど胎児の所見と正常分娩児の所見のことで、割と尿道下裂に関する記載が前段のほうで削られてございますが、ここはこのままで結構ということでしょうか、確認させていただければと思います。

○ 納屋副座長

28 行の記載ですか。

○ 前田評価調整官

27 行目から 28 行目の「ラットの胎児に尿道下裂が発現する 125 mg/kg 体重/日」というところですが、そこはこのままで。

○ 納屋副座長

これは、この用量でウサギやサルに打ったけれどもという枕詞ですので、このままで残って構わないと思います。

○ 堀部課長補佐

胎児で尿道下裂が所見として出て……。

○ 納屋副座長

12.5 から出ているのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

いや、それは AGD であって、尿道下裂という所見は 58 ページの表を御覧いただくと、胎児には出てきません。さっきから問題になっていた自然分娩させた児動物のほうでは出てくるのですが、尿道下裂の所見がないのでどうしようかなと、ちょっと私も今、前田が申し上げたことと同じことを確認したところ、そんなことが起こってありました。

例えばですけれども、この尿道下裂という言葉は AGD に変えてしまう、明確に AGD が発現して 125 という枕詞とするのであれば、文章としては通ると。要するに雄の生殖器に異常が出るということを書ければいいのであれば、AGD と置きかえれば、12.5 から出ているので、125 で AGD が出るのは明らかなので、そのような変更でよろしいですか。

○ 納屋副座長

私は、堀部さんの御提案のとおりでよろしいと思います。ほかの先生方、御異存がなければ、そうさせていただければと思います。

○ 三枝座長

ほかの先生方、よろしいでしょうか。ではそのようにしていただきたいと思います。

ほかにございますか。

それでは、今後の進め方をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

今日は評価書案の修正が少しございますので、修正させていただきまして、先生方にメールで送らせていただきますので、確認のほうをお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

すみません、前言撤回させていただきます。尿道下裂ですけれども、申しわけございません、メカニズム試験のほうで、88 ページの試験では 125 で尿道下裂があるということですので、88 ページの表 86 を、すみません、前言撤回させていただきます。88 ページの表 86 ですと、125 mg/kg 体重/日投与群で、プロシミドン投与群でも尿道下裂の発現が出ていますので、すみません、AGD ではなく尿道下裂の原文にままたまにさせていただきます。すみませんでした。納屋先生、お怒りかと思いますが、御容赦いただければ。

○ 三枝座長

納屋先生、よろしいでしょうか。

○ 納屋副座長

コメントはありません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

事務局から剤の関係は先ほどのもので、メールでということまででございますが、先に進んでもよろしければ。

○ 三枝座長

どうぞ、お願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、次回日程のお知らせをさせていただきます。

農薬専門調査会は、このところちょっと頑張り気味にございまして、本部会、次回でございますが、7月18日の木曜日でございます。先ほど剤が決まりましたので、評価書はなるべく早く送付できるようにしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

それから、幹事会でございますけれども、幹事会はもったきつくて、来週27日の木曜日でございます。座長、副座長、先生、どうぞよろしく願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、本日はこれで終了したいと思います。どうもありがとうございました。