

# 食品安全委員会農薬第三専門調査会

## 第30回会合議事録

1. 日時 令和6年8月21日（水） 14:00～16:57

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- (1) 農薬（プレチラクロール、プロパモカルブ）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）

平林座長、山手座長代理、久野専門委員、小嶋専門委員、佐能専門委員、  
中島専門委員、渡邊専門委員、渡辺専門委員

（専門参考人）

小澤専門参考人、栗形専門参考人、杉山専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、祖父江委員、頭金委員

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、  
柴田室長補佐、糸井専門官、鈴木専門官、中井専門官、駒林係長、鈴木係長、  
山守係長、貞廣専門職、藤原専門職、柳澤技術参与、山口技術参与

5. 配布資料

- 資料1 プレチラクロール農薬評価書（案）（非公表）
  - 資料2 プロパモカルブ農薬評価書（案）（非公表）
  - 資料3 公表文献リスト [プレチラクロール（疫学以外）]
  - 資料4 公表文献リスト [プレチラクロール（疫学）]
  - 資料5 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 プレチラクロール参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから第30回農薬第三専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中御出席いただき、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを併用として、登庁又はWebにて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第三専門調査会の専門委員8名、専門参考人3名に御出席いただいております。

なお、本日御審議いただく農薬について疫学の公表文献が提出されておりました、事前に座長に御相談させていただき、本日欠席ではございますが、〇〇に専門参考人として御意見をいただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

皆さん、こんにちは。

議事を進めたいと思います。

本日の議題は農薬（プレチラクロール、プロパモカルブ）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、よろしく申し上げます。

事務局より資料確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま〇〇から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、座席表、農薬第三専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、プレチラクロール農薬評価書（案）。

資料2として、プロパモカルブ農薬評価書（案）。

資料3として、公表文献リスト〔プレチラクロール（疫学以外）〕。

資料4として、公表文献リスト〔プレチラクロール（疫学）〕。

資料5として、論点整理ペーパー。

また、机上配布資料として大きく分けて4点ございます。

いずれもプレチラクロールの参考資料となっておりますが、1点目が急性神経毒性試験における体重、摂餌量等をまとめた資料です。

2点目、2-1～5となっておりますが、こちらは確認事項に対する回答書でございます。

3点目がエストラジオール及びテストステロン産生試験ということで、評価書案にも記載してございますが、そちらの修正案となっております。

それから、4点目が今の3点目の試験のOECDテストガイドラインにおける判定基準等をまとめた資料になってございます。

以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項についてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしく願いいたします。

○ ○○

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。

○ ○○

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

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。

○ ○○

先生方、御提出いただきました確認書につきまして、相違ございませんでしょうか。ありがとうございます。

それでは、農薬（プレチラクロール）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

それでは、説明させていただきます。

お手元に資料1、プレチラクロール第2版の評価書案をお願いいたします。

表紙に記載させていただいておりますとおり、前回、第29回の調査会では神経毒性試験まで御審議いただきました。引き続き、今回御審議をお願いいたします。

2点目としまして、2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）及び生殖発生毒性試験について、確認事項の回答は未提出ですと記載しておりますけれども、事前の確認の際にはリスク管理機関から提出されておりましたが、その後提出されまして、こちらについては机上配布資料2-1～2-5で準備させていただいております。

3点目といたしまして、審議済みのところで改めて御確認いただきたい箇所に【事務局より】を記載しているほか、記載の整備も一部させていただいておりますので、御説明をさせていただければと思います。

それでは、おめくりいただきまして、まず11ページからでございます。

11ページ、環境動態、残留ですけれども、○○より、追加のコメント等はありませんということですのでお願いいたします。

次に、16ページから動物体内動態試験でございます。こちらについて全体を通してですけれども、〇〇より、特にコメントありませんといただいております、〇〇より、特段修正等をお願いする点はありません。プレチラクロールの動物体内動態試験におけるAUCの算出時間に係る【事務局より】ボックスの確認事項も確認しましたといただいております。

この点についてなのですけれども、評価書案の21ページをお願いいたします。審議済みのところでございますけれども、表14の全血のAUCに関しまして、今回脚注を追加する修正をさせていただきます。こちらについては〇〇により、確認しましたといただいております。

そのほか記載整備ですけれども、21ページの11行目と12行目のところで「少なくとも」という記載を削除させていただきます。

次に24ページをお願いいたします。こちらについても記載整備ですけれども、2行目の「プレチラクロールの」の後に「ラットにおける」という文言を追加させていただきます。

次に毒性試験でございます。25ページから急性毒性試験等でございますけれども、毒性全体を通して、〇〇より、追加のコメントはございません。〇〇からも、特に追加のコメントはありませんといただいております。

一部、記載整備について記載させていただきます。28ページをお願いいたします。26ページから28ページにかけて、表20で一般薬理試験の概要を記載させていただきますけれども、こちらについて斜線に関する注釈を「該当なし」として追記させていただきます。これについて、〇〇より、承知しましたといただいております。

次に28ページの6行目からの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)については、一部、次回以降も審議するということになっておりました。これについて29ページの2行目以下の【事務局より】ボックスですけれども、3,000 ppmの投与群の雌において、投与1週目から体重増加抑制が認められていまして、これについて事務局案としましては、差が僅かであることやほかの2年間慢性毒性/発がん性併合試験での結果ですとか、急性神経毒性試験の結果から、ARfDのエンドポイントとしませんでしたとしておりました。

前回の審議におきましては、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、事務局案に同意する旨の回答をいただいております、〇〇より、本90日間試験・慢性毒性試験・急性神経毒性試験の3試験は用いたラットの系統及び実施施設が全て異なり、単純に比較することは難しいと思います。ARfDのエンドポイントと判断したほうが良いように思いますといただいております。

30ページですけれども、【事務局より】を追記させていただきます。前回の審議において、ほかの試験も見直して次回判断することとされております。このため慢性毒性試験及び発がん性試験、あと神経毒性試験の体重増加抑制に係る【事務局より】は審議

済みですけれども、参考までに記載を残しております。また、机上配布資料1としまして、急性神経毒性試験の体重及び摂餌量についても表を作成しておりますので、参考にしていただければと思います。

また、〇〇より、追加のコメントをいただいております。系統差とするには神経毒性試験の無毒性量との差が大きいためめらわれますが、摂餌忌避のない10%を超える体重増加抑制が確認されますので、ARfDのエンドポイントと考えることは可能と思われますといただいております。

次に(2)6か月亜急性毒性試験(イヌ)でございます。こちらについて回復群の所見を12行目~14行目にかけて記載させていただいております。こちらについては31ページに記載しておりますけれども、〇〇、〇〇、〇〇より、確認しました、同意しますといったコメントをいただいております。

次に、少し飛びまして33ページの3行目から2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)でございます。こちらについて34ページの12行目~13行目にかけての波線部のところで、肝細胞腺腫の背景データとの比較のために、この試験における発生頻度を算出しておりますけれども、本試験、全動物が70匹なのですが80匹で計算された結果がここに記載されておりましたので、正しい動物数で算出し、統計検定を再実施の上、背景データと比較することということで確認事項の要求がされておりました。これについて、机上配布資料2-1~机上配布資料2-4まででリスク管理機関より回答の提出がございましたので、御確認をいただければと思います。

数字ですけれども、机上配布資料2-1をお願いします。背景データは今回2つ提出されておまして、3ページ目に表2と表3が掲載されております。表2のほうがもともと提出されていたものでございまして、こちらが同じ施設における1982年~1983年までの背景データをまとめたものでして、範囲としては、雄では22~49%、雌では6~24%として報告されております。

次に表3のところ今回新たに提出されたものが、1988年~1992年にかけてのデータでございます。背景データ2のほうですと、肝細胞腺腫については、雄ですと最小が28.9%から最大が75.6%、雌ですと最小が9.3%から最大で42.9%ということで今回提出されております。

70匹で計算した際の発生頻度の計算結果についても説明させていただきます。計算結果については表1のほうに記載されておまして、雄の1,000 ppm投与群での計算結果が41.3%であったものが47.1%、雌の3,000 ppm投与群でもともと22.5%と記載されていたものが25.7%になります。

生殖発生毒性試験の前までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

では、お戻りいただきまして、まず安全性に係る試験の概要の土壌中動態、水中動態等々

については、〇〇から特段コメントがないということでしたが、よろしかったでしょうか。

ありがとうございます。

それから、代謝についても、〇〇、〇〇から特段ないということではございましたが、21ページのAUCについて、〇〇、御確認いただいたところではございますが、追加のコメントはございませんでしょうか。

〇 〇〇

いえ、特にありません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もよろしかったでしょうか。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

その次が飛びます。29ページ、30ページの辺り、ARfDにするかしないかというところで、前回少し先送りにしたというところでもございました。幾つかの複数の試験がありまして、単回投与の神経毒性試験についてはARfDにしなくてもよさそうだというようなところもございましたが、ほかの試験も併せるといやいやというような〇〇の御意見等もございまして、もう一度データを見直すということになっていたかと思えます。

まず、お考えを変えた〇〇、少しコメントいただけますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

ほかの2試験がARfDのエンドポイントにしないという結論だったので、これも同じようにしないでいいかなと思ったのですけれども、確認してみると10%を僅かに超える体重増加抑制があると思われます。そういったしますと摂餌忌避もないことですし、ARfDのエンドポイントになり得るのではないかと考えた次第です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ARfDの考え方としては、まず急性毒性試験ということを前提に判断することになっておりまして、それに適当な試験の結果がない場合に、反復投与の中でも単回投与で起こり得る所見かどうかを判断するというようになっていたかと思えます。そこからしますと急性神経毒性試験が適切かどうかというところをまず御判断いただいて、その上で、そこでいやいやこれでは足りないということになると、90日間試験あるいは慢性毒性試験といったことを考慮に入れるという手順になろうかと思えますが、そこからしますと、急性毒性

試験については、〇〇も神経毒性試験については入れなくてよいというお考えかと思いますが、そこは大丈夫でしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

そうですね。エンドポイントとしなくていいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしますと食品安全委員会の考え方からするとしなくていいという判断になるかとは思いますが、ほかの毒性の先生方、御意見いただけますでしょうか。

お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

まず、〇〇が提案されたラットの系統及び施設が違うという点での違いをどうするかというのは、確かに施設間のデータの違いというのは時に出ることはあると思いますけれども、やはり同じラットという品種においては横並びで見たほうがいいかなと思います。〇〇が言われた急性神経毒性試験の1,500 mg/kg体重は、該当する3,000 ppmですから、雌ですから251 mg/kg体重になるのですかね。この投与量はかなりの差があります。そういう意味では、この1,500 mg/kg体重の雌において体重増加抑制が確認されていないというのは、ラットという品種では大きな意義があるのではないかなと。そういう意味で私はARfDで取らないほうがいいのではないかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

この試験、摂餌量に変化がないし、摂餌忌避はないということは確かで、体重のほうも投与1週からずっと続けて出ているので、被験物質の影響ということは確かだとは思っています。でも、〇〇がおっしゃったように急性毒性試験のほうでみて足りなければ90日間ということを見ると、高用量で急性毒性試験をやってはいるので、これをARfDで使うということはしなくてもいいのではないかと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

肝心の〇〇がお休みなのでなかなかあれなのですけれども、一応皆様方の御意見としては、これはARfDとして取らなくてよいというような御意見かと思しますので、この調査会

では、これは取らないという決定にさせていただければと思います。よろしゅうございますでしょうか。

お願いします。

○ ○○

○○です。

もう一点考えないといけないのは、急性毒性試験は強制経口投与であるということ。それと、この90日間の試験は混餌投与であるということですので、強制経口投与のほうのより高用量で出ていないというほうが科学的に評価できるのではないかなと思います。この点、付け加えるのを忘れていました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

よろしゅうございますでしょうか。

では、そのようにさせていただきたいと思います。

その次、記載整備が幾つかございましたが、30ページの記載整備については、○○、○ ○、○○、了解ということでございました。

34ページの腫瘍のところに移ろうと思います。トータルが70匹であったにもかかわらず80匹で計算されていたというようなことで、机上配布資料のほうに計算し直したデータが載っております。

○○、計算し直したデータで背景データとも比較して、雌はやはりプラスでいいということではよかったですか。

○ ○○

私は、申請者から提出されたこの説明を了承してもいいかなと思います。

私の経験でもB6C3F1というのは、肝臓の腫瘍というのは良性、悪性も含めて結構な率で出る、場合によっては50%前後出るという経験をしていますので、その背景データも含めて説明されているということで、申請者の影響はないということを受け入れてもいいかなと思います。

以上です。

○ ○○

事務局からの説明で明確でなかった点がありまして、念のため補足させていただきます。

今回、分母を70にして計算をし直したところ、雌の3,000 ppmの発生率が25.7%になったということで、評価書案で言うと34ページの13行目の一番最後の数字が25.7%になります。

背景データなのですが、15行目に括弧内に記載がありまして、雌ですと6.0～24.0%、1982年の試験なのですが、試験実施機関の1982年～1983年の試験における背景データの範囲が24%ということで、今回の計算によって若干範囲から外れるというこ

とになりまして、回答書のほうでは、より新しい実施年の1988年～1992年のデータを出して、これには入っているという説明している形になっています。

かなりマウスで好発の所見なのでということで〇〇から御意見をいただいたところですが、まず数字の細かいところを御確認いただくとともに、背景データの扱い、15行目の「背景データの範囲内」と今、書いているのですが、そこは間違いですので、どういった内容にしたらよろしいか、恐れ入りますが御教示いただければと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

私の説明が足りなかったです。すみません。まず、背景データがこの試験にequivalentな表2のデータと、それから背景データの範囲に入っているということを言いたいがために表3の範囲が非常に広がっているより新しい背景データを申請者側が出してきたところでございます。

一方で、80匹で計算されていた頻度が70匹で計算され直しているのも、もともとの評価書に書かれている数字が低めになっていまして、若干ですが実際には高くなっている。22.5%が25.7%になるというようなことになってございますので、もともとのequivalentな背景データからすると24%を少し超えているというようなことを踏まえてどのような判断をしたらいいかというところを改めて御検討いただければと思うのですが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

どちらにせよ私は申請者のこの回答を受け入れるという考えです。

ただ、34ページの14～15行の文章をどうするかというところにおいては、この背景データというものは、新しいデータを入れてもいいと思うのです。この表3も含めた背景データという形でも、要するに検定に影響はなかったという書きぶりをしてもいいと思います。書きぶりについてはほかの先生の御意見もあると思いますので、御検討ください。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

すごく難しいと思うのですが、年代をそろえるというのが前提条件のような気もするのですが、出されたデータを無視するわけにもいかないような気がします。前例があるかどうかを一つ参考にしたいと思うのですが、いかがでしょうか。事務局に聞いてみたいです。

以上です。

〇 〇〇

1982年の試験に対して、1988年～1992年の背景データを適用するというのもちょっと乱暴かなという気がしなくはないのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

最終的にはエキスパートジャッジということになるというのがこれまでの考えかと思うのですが、考え方をガイダンスでおまとめいただいています、お手元にお送りしていると思うのですが、白い印刷物の残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方、386ページからの記載を御覧いただけますでしょうか。お手元に冊子がない場合はホームページでも御覧いただけるのですが、まずは読み上げます。

391ページに背景データの利用についての基本的な考え方というのがありまして、390ページから書いてあるのですが、391ページの(1)の続きの一番上の行からなのですが、試験施設の背景データとしての利用が好ましいのは、当該試験の実施施設において当該試験の前後2年以内に行われた試験であり、同一系統の動物種を用いて同じ投与経路で実施された試験における対照群から得られた値、ばらつき及び発生頻度である。ただし、検査項目により試験施設の背景データの利用に適するデータは当該試験の前後2年以内のものに限定されるものではなく、対象とするエンドポイントやデータの特性（動物数等）を考慮して、それを利用するか否か判断するとなっていて、あるデータを有効にエキスパートジャッジで使っていただくというような内容にはなっているところがございます。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

ではいいかという感じです。整合性が見出せばいいと思いますので、どう判断していくかは我々で決めるしかないと思います。僕も○○の意見に賛成で、使っているのはいかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

悩ましいですね。表2の1982、1983年で200例はいるということで、これがもっと少なければ、ちょっと年数は違うけれども、追加するというのは考えやすいのですが、4試験もそろっているのに追加する必要があるのか、という気持ちです。しかし2年間だけの背景データは期間が短いので、足りない分を1988～1992年、本当はその間があればいいのですが、ないということならば仕方がないかという感じで、追加することも仕方がな

かったという判断です。

○ ○○

御議論ありがとうございます。

悩ましい。年数の違いでというのもすごく理解できるのですがけれども、先ほど○○が最初におっしゃったように、本当に好発する腫瘍であるということ。それから、背景データを無理やりこの試験を行っている時期から外れてというのも違和感があるような気がしますので、好発する腫瘍であること、それからこの実施時期の背景データからそれほど離れていないということ、そのような書きぶりでまとめてみるのが一番いいのかという感じがしました。年数が離れているものを入れても違和感が出るような気がしますので、基本的にエキスパートジャッジで、○○がおっしゃったように、この腫瘍は好発する腫瘍であって、この数字を見てもそれほど影響がある、発がん性ありと判断するには至らないのではないかというエキスパートジャッジで、それに合わせた書きぶりがよろしいかと思imasuので、よろしくお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

そのようにまとめたほうが私も据わりがいいかなと思っておりまして、自然発生腫瘍が好発するところで、投与群での腫瘍発生が若干高いだけのことになりますので、無理やり新しいほうの背景データを適用して範囲の中に入っているというよりは、同じぐらいの時代に4つぐらい試験を走らせて出た値からそんなに外れていないというようなまとめ方を、○○がおっしゃったとおりさせていただければと思いますけれども、よろしゅうございませうでしょうか。

○○。

○ ○○

それで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、○○もいかがですか。

○ ○○

○○です。

それがいいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、そのようにさせていただくとして、これの修文は事務局のほうでしていただけますか。

○ ○○

今の御意見を踏まえますと、この発生頻度に用量依存性は認められず、雌については背景データの範囲を僅かに超えるが、本腫瘍はこのマウスに好発の腫瘍であり、肝細胞がんの発生頻度は対照群と有意差がなかったこと、並びに変異肝細胞巢の発生が認められなかったことからというような内容になるようにおまとめすればよろしいでしょうか。

○ ○○

それでいいと思います。よろしく申し上げます。

ありがとうございました。

ここが終わったので、次の説明に移っていただいていいのかな。お願いします。

○ ○○

では、38ページから生殖発生毒性試験でございます。

まず37ページの1行目の下のところで【事務局より】を記載させていただいております。こちらは前回審議時から記載させていただいているものですが、生殖発生毒性試験については今回新たに追加された試験成績はございません。

2点目として、今回提出されたプレチラクロールのドシエには、ラットを用いた3世代繁殖試験が記載されておりましたが、この試験はIBTL、1970年代にデータの捏造が発覚した試験施設で実施されており、前版の審議において評価書には記載しないこととされたことを踏まえて、今回も記載しませんでしたとしておりました。これについて○○より、前回審議時に、評価書に記載しない案に同意しますといただいております。また、こちらは今回、全体を通してのコメントですが、○○、○○より、追加のコメントはございませんといただいております。

生殖発生毒性試験ですが、3つ掲載させていただいております。1つ目が2世代繁殖試験のラット、2つ目が発生毒性試験のラット、3つ目が発生毒性試験のウサギでございます。いずれの試験についても、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察が提出されておまして、それらについて簡単に説明させていただきますと、まず1点目の2世代繁殖試験のラットについては、精子パラメータ等の未測定ですとか、一部臓器重量の未測定などがございました。こちらについて考察もされておりますが、○○より、前回審議時に、追加の考察を求めたほうがよいのではないかというような御意見を踏まえまして、今回、リスク管理機関のほうに確認事項を要求してございました。

発生毒性試験のラットにつきましては、OECDテストガイドラインとの逸脱については、投与期間の不足ですとか、子宮重量の未測定ですとかがございます。こちらについても考察がございましたけれども、○○より、再考察を求めたほうがよいのではないかというようなコメントがございまして、こちら確認事項3として、確認事項を要求しておりました。

3つ目の試験の発生毒性試験のウサギも投与期間の不足などがございまして、こちら○○より、追加の考察を求めたほうがよいのではないかということで、確認事項4として、考察を求めておりました。

OECDテストガイドラインからの逸脱については、〇〇からは、特段問題ない旨の回答をいただいております。

この回答につきましては、事前確認の際には得られていなかったのですが、今回提出がございまして、机上配布資料2-1、机上配布資料2-5で準備させていただいております。こちらについても御確認をいただいて、食品健康影響評価に用いてもよい試験かどうかを御確認いただければと思います。

個別の試験の内容についても説明させていただこうと思います。

38ページから(1) 2世代繁殖試験のラットでございますけれども、事前に【事務局より】で3点記載させていただいております。

1点目、40ページにある①親動物のP雄・F<sub>2</sub>雌雄の3,000 ppm投与群、F<sub>1</sub>雌の300 ppm以上投与群ですとか、児動物でのF<sub>1</sub>雄の3,000 ppm投与群、F<sub>1</sub>雌・F<sub>2</sub>雌雄の300 ppm以上投与群で肝比重量の増加が認められておりまして、この所見について病理組織学的検査が限定的な実施であったことや、血液生化学的検査は実施されていないという状況でございました。

90日間亜急性毒性試験ですとか、2年間慢性毒性/発がん性併合試験のほうで、T.CholですとかGGTの増加が認められることから、肝比重量増加を毒性所見として残す案としましたとしておりまして、こちらについては〇〇、〇〇より、事務局案で問題ない旨の回答をいただいております。

次に2点目としまして、41ページで記載させていただいております。親動物(P雌雄)の3,000 ppm投与群で認められた体重増加抑制について、投与初期については、統計学的検定が実施されたかどうか定かではありませんでした。ただ、P雄の投与初期では対照群との差が僅かであったため、ARfDのエンドポイントとしませんでした。P雌の投与初期についても対照群との差は僅かであると考え、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたとしておりまして、こちらについても〇〇、〇〇から、同意する旨の回答をいただいております。

3点目については御紹介ですが、38ページの22行目～26行目にかけての記載についての御紹介で、初版の審議の際に、こういった記載にある議論を踏まえて記載されたものですということを御紹介するものでございます。こちらについても問題ない旨の回答をいずれの先生からもいただいております。

次に、43ページの2行目から(2) 発生毒性試験(ラット)でございます。本試験については1点、事務局よりお伺いさせていただいております。

内容については44ページの中段の【事務局より】ボックスですが、母動物の300 ppm投与群で認められた肝臓の比重量の増加について、90日間亜急性毒性試験の結果ですとか、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の結果等を踏まえて、毒性所見として残す案としましたとさせていただいております。〇〇、〇〇より、事務局案で問題ない旨の回答をいただいております。

次に、44ページの2行目から(3)発生毒性試験(ウサギ)でございます。こちらについては2点お伺いしております、【事務局より】は45ページのところで記載させていただいております。

1点目、300 mg/kg体重/日投与群の母動物について、妊娠6～19日に統計学的に有意な摂餌量減少が認められておりますけれども、体重には統計学的有意差が認められていないことからARfDのエンドポイントとしませんでしたとしておりまして、こちらについては〇〇、〇〇より、事務局案で問題ない旨の回答をいただいております。

次に2点目としまして、75 mg/kg体重/日以上投与群において、1腹当たりの生存胎児数及び同腹児重量の有意な減少が認められておりますけれども、1腹当たりの生存胎児数については用量相関性が明確ではないこと、胎児の平均体重については背景データの範囲内と考察されております。前版に引き続き毒性所見としないことよろしいでしょうか、念のため御確認をお願いしているものがございます。こちらについても〇〇、〇〇より、事務局案で問題ない旨の回答をいただいております。

生殖発生毒性試験については以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

では、38ページにお戻りいただきまして、生殖発生毒性試験、(1)2世代繁殖試験(ラット)です。

まず、確認事項2で〇〇、机上配布資料2-1の確認事項2ですが、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

机上配布資料を拝見しましたが、これ以上書きようがないのかなと思いますので、これよろしいのではないかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、それを踏まえて、それから事務局から3点御質問がございましたが、〇〇も〇〇も異論はございませんということでございましたが、追加のコメントはございますか。

〇〇、首を振っている。

〇 〇〇

ありません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、このラットはこれでよいということですね。

その次が(2)発生毒性試験(ラット)で、これについては確認事項3ですが、〇〇、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

確認事項3を拝見しましたが、できればもうちょっと書いてほしいのですが、本剤の生殖発生毒性はそんなに強くないので、この回答で評価可能と考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、毒性所見として残す案という事務局の案については御同意いただいているので、多少の修文はありますが、この試験についてもこのままということにさせていただきます。

(3) 発生毒性試験(ウサギ)についてです。まず、確認事項4ですが、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

確認事項4を拝見しました。こちらもこれ以上書けないかと考え、評価可能と考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、事務局ボックスの話は、①、②とも事務局案で結構という御回答をいただいておりますが、追加のコメントとかはございませんでしょうか。

○ ○○

○○です。

ありません。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと発生毒性試験はこのままということにさせていただきます。ありがとうございました。

では、遺伝毒性の説明をお願いします。

○ ○○

では、遺伝毒性試験の説明をさせていただきます。

46ページの1行目の下に【事務局より】ボックスを作成しております。遺伝毒性試験については、復帰突然変異試験③、染色体異常試験②、遺伝子突然変異試験(チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞(V79))、小核試験③、コメット試験、遺伝子突然変異試験(*in vivo*) ①と②が追加されております。

先にOECDテストガイドラインとの相違点について御説明させていただきます。49ページから記載させていただいております。各試験について幾つかございますけれども、これ

らについて〇〇、〇〇より、評価可能という回答をいただいております。

次に、51ページの中段辺りから【事務局より】ボックスでございます。

コメント試験のうち、肝臓及び小腸については、いずれも用量依存的にDNA損傷が認められたものの、肝臓では細胞毒性による間接的なDNA損傷の可能性があること、小腸では同一動物における標本間の結果にばらつきが大きく、信頼できるデータが得られなかったことが報告されてございます。このため、当該結果については表中に括弧で疑陽性として記載しつつ、表外に補足する案としました。御検討くださいと、確認をお願いしておりました。前回の審議時において、〇〇より、記載の体裁に異論はありませんといただいております。〇〇からは、報告のとおりと存じますが、「疑陽性」という表現を評価書で用いることについて調査会で確認できれば幸いですといただいております。

その回答といたしまして、【事務局より】ですけれども、答申済みの評価書において、疑陽性とされた例を確認しましたが、コメント試験で疑陽性とされた例は確認できませんでしたけれども、遺伝子突然変異試験ですとか染色体異常試験では疑陽性とされた例がございました。これらについて疑陽性と表記された上で、表の脚注ですとか本文中にその判断の理由を説明した記載がありましたということで説明をさせていただいております。これを踏まえて、〇〇より、試験概要の記載についての追加の意見はありませんといただいております。

また、これに関するものとして、また追加で【事務局より】（今回追記）とさせていただきましてけれども、コメント試験の結果について本文に記載できておりませんでしたので、それを追加しております。場所については47ページの3行目～6行目にかけて記載させていただいているところでございます。

これについて〇〇より、追加でコメントがございまして、場所としては47ページの10行目以下にボックスがありますけれども、真ん中より下のところで、トランスジェニック動物に関する記述ですが、原体混在物の評価において、トランスジェニックマウスを用いた試験のみが原体を用いており、これを原体評価の根拠にしているため、ここではラットからマウス及びラット（又はラット及びマウス）にしたほうがいいのではと考えましたといただいております。

これを踏まえて、5行目のところで太い下線にしておりますけれども、「トランスジェニックラット及びトランスジェニックマウスを用いた」という形で修正をさせていただいております。

また、試験の結果について、〇〇より、前回審議時に意見をいただいております。47ページの10行目より下のボックスで記載しております。1点目として、結果について異論はありませんが、以下の点について確認してくださいということで、参照74番の試験の代謝活性化系存在下では陰性の文章は不要ではないでしょうかといただいております。

これについて確認したところ、〇〇の御指摘のとおりでしたので、表33、48ページの中段辺りの染色体異常試験の脚注を削除し、表の外の説明も削除させていただいております。

また、本文についても、47ページの2行目からの「代謝活性化系非存在下で」を削除させていただいております。

また、2点目として、「細菌を用いたDNA修復試験及び」を削除でいいと考えますといただいております。これを踏まえまして47ページの4行目の当該記載を削除させていただきます。

遺伝毒性試験については以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

では、お戻りいただきまして46ページ、遺伝毒性試験についてですが、47ページの記載が修正されています。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

私のほうから御提案しておりました47ページの本文中の特出しの「細菌を用いたDNA修復試験及び」というところの削除の提案なのですが、こちらの試験は、私が記憶にある限りですが、食品安全委員会の評価書において特出ししている記載は少ないのではないかとということで提案を申し上げます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

○○、いかがですか。

○ ○○

私の文章は日本語が少しおかしかったかもしれないのですが、結局、原体として純品ではなくて不純物も混ざっている試験はマウスのほうでしたので、当初の文章で、ラットだけを書くよりは両方書いたほうが良いという点でした。結構なのですが、単純に日本語表記の問題ですけれども、46ページの最後は「トランスジェニックラット及びマウス」と書いてあって、47ページ5行目の修正いただいた文章は「トランスジェニックラット及びトランスジェニックマウス」というように、もう一回「トランスジェニック」と入ってくるのですが、ここまで二度書く必要はあるのかなと。もう日本語の問題です。

○ ○○

これはトランスジェニックを省いてもトランスジェニックマウスにかかりますよね。中点を入れるとか何かあるかもしれないので、その辺りを修正していただくことにいたします。

それ以外、事務局ボックスからのドシエの違い等々については評価可能だし、特段問題がないということです。

それから、○○から、疑陽性の表現について御質問がございましたが、この事務局から

の説明でよろしかったでしょうか。

○ ○○

結構です。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、この修文以外については特段変更はないというところで、ほかに追加のコメントはよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

では、次の説明をお願いします。

○ ○○

では、52ページから経皮投与、吸入ばく露等試験でございます。

まず、経皮投与、吸入ばく露等試験につきましては、急性毒性試験の経皮投与と急性毒性試験の吸入、眼及び皮膚刺激性試験（ウサギ）、皮膚感作性試験（LLNA法）が追加されております。

（1）急性毒性試験（経皮投与、腹腔内投与、皮下投与及び吸入ばく露）について、まずOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察については、54ページの1行目以下のところで記載させていただいておまして、幾つか相違点はございますけれども、○○、○○、○○、○○、○○より、考察は受入れで評価可能といただいております。

内容についてですけれども、53ページの3行目以下のところで、【事務局より】で1点お伺いしております。前版に記載されていた急性毒性試験（吸入ばく露、SDラット）は試験成績報告書が提出されておられません。2011年に実施された試験の内容から急性吸入毒性に関する情報が得られると考え、削除する案としましたとしておまして、○○、○○、○○、○○、○○より、同意する旨の回答をいただいております。

また、1点、○○より、表記についてコメントがございました。52ページから続く表34で、53ページの一番下のところで、吸入の試験で削除した試験ですが、報告年度は1976年、非GLPと記載しておりましたが、これについて削除でいいのではないかとというようなコメントをいただいております。

これについて、試験の後に記載されている実施年とGLPの情報については、審議の際の参考情報として記載しているものでございまして、最終的な評価書からは削除させていただくものでございます。御指摘の吸入による急性毒性試験については、1つ上の段の吸入による急性毒性試験との比較のために記載させていただいておりましたと御説明させていただきます。

次に、55ページから眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察については、56ページに記載させていただいております。各試験について幾つかございますけれども、いずれについても○○、○○、○○、○○、○○より、考察は受入れ可能といただいております。

試験の内容につきましては、55ページで1点、【事務局より】でお伺いしております。前版に記載されていたロシア種ウサギを用いた眼及び皮膚一次性刺激試験については、今回、試験成績報告書が提出されておらず、2010年及び2011年に実施されたNZWウサギを用いた試験の内容から眼及び皮膚刺激性に関する情報が得られると考え、削除する案としましたとしておりました。これについて〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、その後追加でいただいておりますけれども、〇〇からも事務局案に同意いたしますということでコメントをいただいております。

次に、その他の試験も説明させていただこうと思います。58ページからその他の試験でございます。その他の試験については、子宮肥大試験、Hershberger試験、エストロゲン受容体 $\alpha$ 転写活性化試験、エストラジオール及びテストステロン産生試験、アンドロゲン受容体転写活性化試験、アロマターゼ阻害試験が追加されてございます。

まず、57ページで2点、【事務局より】でお伺いしております。

1点目につきましては、記載を一つにまとめましたということで、伺っているものでございます。

2点目につきまして、赤血球との相互作用を検討する試験として、クロロアセトアミド構造を持つ2つの農薬の赤血球結合試験が提出されておりました。ジメテナミドの結合試験とメトラクロールの結合試験でございます。

ジメテナミドの試験については前版の審議でも提出されていましたが、評価書には記載されておらずでした。

また、ジメテナミドはチオフェン環、メトラクロールはフェニル環を構造として持っておりまして、プレチラクロールはフェニル環を持つ化合物であることから、構造の近いメトラクロールの試験のみ記載する案としておりました、これについて〇〇、〇〇、また追加で〇〇からも同意する旨の回答をいただいております。

試験の内容につきまして、59ページの21行目の下のところで〇〇より1点コメントをいただいております。ラットヘモグロビンに対する結合性に関する種特異性の考察を了承します。一方、表35には、ヒト血漿への放射活性の%TARが高い値になっています。これはヒト血漿アルブミンとの高い結合性を示すデータと解釈するのでしょうかということでコメントをいただいております。

次に、59ページの23行目から(2)ラット及びヒト肝ミクロソームにおける代謝比較試験 (*in vitro*) でございます。これについて1点、事務局からお伺いしております。60ページの7行目～10行目にかけての、認められた代謝物に関する内容について、61ページの【事務局より】ボックスでお伺いしております。内容としましては、もともとの【事務局より】の記載が誤っておりまして、〇〇より御指摘を受けてございますので、そちらも含めて御紹介させていただこうと思います。

報告書を基に、いずれかの試料で1%以上認められた代謝物画分について表を作成しました。ヒトで比較的多く認められた代謝物K、K1、S及びZは、ラットでも認められたこと

から、「量的な違いがあるものの、いずれもヒトに特異的な代謝物ではなかった」と記載してよいかを検討してくださいとしておりました。こちらは前回の審議時の記載ですけれども、前回審議の際に、〇〇、〇〇より、記載については問題ない旨の回答をいただいております。

一方で、〇〇からは、「ヒトで比較的多く認められた」の比較的多くとは、どのレベルでしょうかとコメントをいただいております。【事務局より】の記載が誤っておりましたので、そちらを修正させていただきます。修正した内容が61ページの【事務局より】ボックスの記載の修正部分になっておりました。正しくは、改めて説明させていただきますけれども、試験成績報告書において主要成分とされた代謝物のうちヒトで認められた代謝物K、K1、S及びZということで、そちらについて確認をいただければと思っております。

こちら、追加で〇〇からコメントをいただいております。61ページの一番下の行ですけれども、点線部の「主な代謝物」の「主な」とは何%以上のものを定義しているのでしょうかということです。60ページの7行目の一番最後の「主な代謝物として認められ」という部分についてのコメントでございます。

こちらの記載については、試験成績報告書で「主な代謝物 (Major components)」と記載されたものをそのまま記載しておりましたけれども、報告書においてその定義については確認できませんでした。また、OECDテストガイドラインでは主要代謝物が定義されている試験もございますけれども、本試験はOECDテストガイドラインに従った試験ではございませんということでお伝えさせていただきます。

そのほか記載について2点ほど伺っております。

まず、62ページの【事務局より】ボックスの〇〇からの2点目でございます。二重下線部のところで、NADPH生成系も加えていることを記載ください。P450の反応を進ませていることを示すためということをお願いしております。このコメントを踏まえまして、59ページの27行目に「NADPH生成系存在下」ということを追記させていただきます。

また、〇〇からも1点御指摘がございまして、61ページの【事務局より】ボックスの1つ目の〇〇のコメントの②番でございます。波線部のところで「該当なし」の意味が分かりにくいと考えますということです。

こちらについては61ページの表の脚注の4行目でございます。 「報告されず」と記載を修正させていただきました。こちらで問題ないか御確認をお願いいたします。

(3) 子宮肥大試験、(4) Hershberger試験については、特段コメントをいただいております。次に63ページの12行目から(5) エストロゲン受容体 $\alpha$ 転写活性化試験 (*in vitro*) でございますけれども、陽性と陰性の記載が誤っておりましたので、〇〇より修文をいただいております。

次に、63ページの24行目から(6) エストラジオール及びテストステロン産生試験 (*in*

*vitro*)でございます。こちらについて特段意見はございませんでしたけれども、生殖発生毒性試験のOECDテストガイドラインとの相違点に係る考察について、再考察を求めていた回答として、机上配布資料2-5が提出されております。2-5ですけれども、今、御説明させていただいておりますエストラジオール及びテストステロン産生試験の評価結果をOECDテストガイドラインが改定されたことを踏まえて、評価結果が変わりましたというような内容のステートメントでございます。

簡単に御説明させていただきますと、机上配布資料2-5の5ページ目から、**Results Summary**として表の記載がありますけれども、この表の6ページのところに最終的な結果が書いてありまして、左側がエストラジオールに対する結果が**Weak Positive**、右側がテストステロンに対する結果で**Negative**という結果になってございます。なので、この結果を踏まえた修正を机上配布資料3として取り急ぎ御準備させていただいております。最終的な結果を記載した案で作成させていただいております。こちらが机上配布資料3でございます。

一方で、OECDテストガイドラインの456に基づいて行われた試験なのですが、改めて試験結果の判定について事務局で内容を確認しましたので、こちらについても御紹介をさせていただければと思います。机上配布資料4にございまして、まず2ページ目を御確認いただければと思いますけれども、表7にございまして測定1、測定2、測定3となっております。少なくとも2回、場合によっては3回試験を実施しまして、その3回の結果を踏まえて、最終判断として陰性であるとか陽性であるとか弱陽性ということを判断する試験になっています。

各試験1、試験2、試験3の結果の判定については、机上配布資料4の1ページ目に記載しております図3にありますとおり、有意な増加もしくは減少が認められたこととか、最大変化量が溶媒対照の1.5倍であるとかという結果を踏まえて、陽性であるとか陰性を判断していくものでございます。

2011年のOECDテストガイドラインですと、変化量が1.5倍という差は特に関係なくて、単純に有意な差があったということと、隣接する2濃度以上で変化があったということ踏まえて陽性、陰性の判断をしていくのですけれども、今回、2022年度のOECDテストガイドラインの改定に伴って1.5倍が条件に加えられたため、今回、最終的な結果も変わってくるというものでございます。

その結果について机上配布資料4にまとめていますけれども、エストラジオールの相対変化については、試験1で1濃度だけでの変化なので**Equivocal**、試験2でも1濃度だけなので**Equivocal**、試験3では有意差がないので**Negative**となっています。テストステロンについては、いずれの試験についても、減少なので0.67倍に満たない変化なので、いずれも**Negative**となって陰性という結果になっております。

1点御説明させていただきたいのが、エストラジオールの相対変化については、**Equivocal**、**Equivocal**、**Negative**という結果をもって最終的に**Weak Positive**という結果

になっているのですけれども、最終的な全体としての陰性、陽性の判定については、先ほどお伝えしましたとおり2ページに記載してある表7に基づいて判断されるものでございます。

一方で、不確定、不確定、陰性というパターンが表7にない状況でございまして、こういった場合についてはその下、7.2.全体的なデータ解釈手順で下線を引いてありますとおり、3回の独立した試験で得られたデータが、表7に示す判定基準を満たさない場合、解釈不能というようなことがOECDテストガイドラインには記載されているという状況でございまして。

こういったことを踏まえまして、評価書案の記載をどうするべきか、単純に結果だけを記載するべきなのか、最終的に提出されたステートメントに基づき弱陽性、陰性とするべきなのか、又は解釈不能とまで記載するべきなのかを御確認いただければと思います。よろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。

では、その他試験に戻りまして、58ページです。

59ページの○○のコメントは、もう少し御説明いただけますか。

○ ○○

これについては、ラットの血漿の放射活性が4.81%TAR、それに対してヒトの場合は72.2%TARだったので、随分数値に差があるなと思って、あれと思ったのです。

1つ考えられるとすれば、アルブミンというのは、動物種差というのはあまり真剣に考えたことはないのですけれども、ヒトに関しては結構多様だということを聞いたことがあって、実際どうだったのだろうと思って書いてみたのですけれども、特に本剤の安全性評価に深く関係するものではないので、何か事務局のほうで知見がおありでしたらと思って書いてしまったのですが、何もなければそのまま素通りで構いません。いかがですか。特にないですね。素通りで構いません。

○ ○○

○○あるいは○○、何かコメントはございますか。

○ ○○

血漿タンパクの何に結合するかは、剤の酸性とかアルカリ性とかでアルブミンなのか、 $\alpha$ 1-酸性糖タンパク質とかあるのですけれども、どれに結合するかはちょっと分からないので、コメントされたというところでしょうか。

以上です。

○ ○○

○○。

○ ○○

血漿に結合する量が多いということは、非結合型のものが少ないということなので、同

じ血中濃度で評価したときの何かとの作用点は非結合型濃度に依存すると考えると、ヒトのほうがちょっと高いというのは、種差というところで何か出てくる可能性もあるのかもしれないのですが、全部トータルの血中濃度で議論されてきていますし、私も気にはなったのですけれども、コメントレベルでいいのかもしれない。

○ ○○

ありがとうございます。

ここはそのまま素通りでよろしゅうございますか。

○ ○○

それで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

その次が60ページ、○○から修正いただいています、何か追加のコメントはありますか。

○ ○○

大丈夫です。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

その次が事務局ボックスで、これについてまず○○、コメントをいただけますか。

○ ○○

ありがとうございます。

比較的という表現と、あと主な代謝物というところについては、事務局からの御説明で理解できましたので、私もこの形によろしいかと思えます。

コメントとして書かせてもらったところで、改めて御確認させてもらいたいのがありまして、①でグルタチオンを非添加、添加したときのマイクロソームの代謝物を表36で書いてあるのですけれども、例えばM23のようなものであった場合、ヒトのマイクロソームにグルタチオンを入れたときに検出されている代謝物ですけれども、ラットではどうかということと斜線が引かれていて、この斜線がどういう意味なのだろうということ、斜線の意味も含めて質問させてもらったところ、報告されずということだったのです。報告されずというのは、検出されずではないということは理解できたのですけれども、評価されていないということなのか、評価する必要がないと考えたのか、私はその辺のバックグラウンドが分からなくて、1.7%というヒトで出てきているこのデータで、もしラットのところがNDでしたらM23はヒト特異的代謝物となるのではないかと考えたのでコメントさせていただきました。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、いかがですか。

○ ○○

こちらの試験ですけれども、報告書では1%以上認められた代謝物が報告されている形でございまして、たしか1%未満のものについては報告されていなくて、データとしては持っているけれどもみたいな形で記載があったかと記憶しております。なので、M23がラットにおいて確認されたかどうかというところは報告書には記載がないので、このとおり斜線ということで記載させていただいておりました。

○ ○○

でも、そうするとM37とかの1%以下となっているものと斜線との違いはどこにあるのですか。

○ ○○

報告書の記載なのですけれども、例えば今のM23ですと、ラットの表にはM23の欄そのものがないという状況になってございまして、報告書からは何も読み取れないという状況だったのですけれども、本文の記載で1%以上のものを書いたとあったので、恐らく1%未満だろうとは思われたのですが、○○がおっしゃったように、表の中に1%未満という数字もあるので、どこで線を引いているのかというところまでは明確には分からなかったという状況でございます。

○ ○○

という状況だそうなのですが、○○、いかがいたしましょう。

○ ○○

私もこれまでの背景が分からないところがあって、変な質問をしてしまうかもしれないのですが、例えばM23はラットの*in vivo*では出てきていないから線を引かれたということなのですか。そうであれば理解できます。

○ ○○

事務局、いかがですか。

○ ○○

M23は代謝物が同定されていませんので、動物体内動態試験で出てきたかどうかというのは分からないというのが答えになるかと思います。

○ ○○

そうすると○○がおっしゃったようにヒト特異的の可能性も出てきてしまうということになりますか。

○ ○○

ラットがNDでヒトで1以上あれば、ヒト特異的代謝物というクライテリアがあるのであれば、私はこれは結構グレーな気がするのですが、例えば1%ではなくて10%ぐらいヒトで出てきていて、ラットではNDということで、1%は少ないのでという話であれば特異的代謝物という判断にはならないのかもしれないのですが、私はこれまでの背景も分からなくて質問させてもらったところもあります。

○ ○○

○○。

○ ○○

私も今、明確な答えを持ち合わせていないのですけれども、この表は肝ミクロソームにグルタチオンを入れた、入れないとの間で比較をしていて、*in vitro*試験なのです。だから、肝臓における代謝物として可能性のあるものを全て拾っているみたいな試験系だと思うのですけれども、それをどう捉えるかなのですがM23に関して言えば、ラットの斜線がどういう意味なのかということところがちょっと気になるかなと思います。

○ ○○

ヒトに特異的な画分があったということについては、これが評価全体にどういう影響を及ぼすかという観点でまずお考えいただいたときに、重大な影響があるのかどうかをまずお考えいただきたくて、その上で評価書の記載をどうするかというふうに御判断いただきたいのですけれども、現状では、表36は事実ベースで記載していて、斜線の日本語的な表記がそれでいいかというのは、報告書を再度確認して精査いたしますけれども、どうも情報が得られないものであるということで、あと今の評価書案の本文の記載としましては、7行目～10行目までにM23のことは特に述べていなくて、同定されている代謝物が中心になるのですけれども、M6は画分なのですけれども、こういったものが主なものとして認められていて、多いものの中でM6だけはラットの肝ミクロソームだけで認められましたというような記載をしているのですけれども、そこら辺、総合的にどのようにM23について触れたらよろしいかというところで御検討いただけないかと思います。

○ ○○

ラットの場合は、NDと斜線というのは気になることは気になるのですけれども、1%以上認められなかったという解釈にここではなってしまうのかなと思いますが、ヒトで1.7%、これはパーセンテージだから、いいことはいいのです。グルタチオン依存的に出てくる代謝物ということになるわけです。M23がどういう代謝物なのかということが一つと、あとは量的にK1みたいな代謝物と比較したら、量としては非常に少ないということもあるので、その辺りの兼ね合いをどう考えるかということになるかと思いますが、今日、動物代謝の先生方はほかに2人御出席いただいているので、先生方からもそれぞれ御意見をいただきたいなと思います。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

M23に関しては、グルタチオンなしでは検出されず、グルタチオンありでだけ出ていることを見ると、抱合された、どちらかという毒性のない側になるので、これはあまり気にしなくてもよいと思い、1%以下というのも、いずれかの試料で1%以上があれば、そこは数字を書くけれども、ほかは1%以下だったら1%以下と書かれているので、表現として

も齟齬はなく、このままで私は気にならないと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、お二人の御意見を踏まえていかがでしょうか。

○ ○○

○○がおっしゃったように、グルタチオン抱合体は多くは安全な代謝物ということで無視されているのと、この試験はあえてグルタチオンを入れた評価なのかなというところもあって、一般的にはグルタチオンを入れない評価で判断するものが多い中で、グルタチオンを入れたがためにこういう数字が出てきたというところもあるのかなとも考えると、○○の意見も踏まえまして、特にこれは安全性が懸念されるヒト特異的な代謝物としては考えなくていいのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると斜線と1%未満の記載についても、○○はこのままでというような御意見をいただいたかと思いますが、その辺りはいかがでしょうか。

お願いします。

○ ○○

この形でいいと思います。大丈夫です。

○ ○○

○○。

○ ○○

○○です。

議論していただきまして、ありがとうございます。

この部分は代謝試験だけですので、これ自体で毒性云々という評価にはならないと思いますので、毒性試験の結果等を見ていただきながら、ラットとヒトとの違いというのが何かもし影響がありそうだったら、このデータもきちんともう一度見直していただくことが必要なデータかと感じながらお聞きしておりました。

それから、○○の解釈を聞いてそういうことかと私も納得したのですがけれども、一応オリジナルのほうを確認していただいて、そういう解釈で間違いはないかということは事務局のほうでチェックしてもらえればと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしたことを踏まえて確認ができれば、このままの記載で構わないということでもよろしかったでしょうか。

○ ○○

○○の解釈で矛盾がないということであれば、私はそれで結構です。

○ ○○

あえて記載する必要がありますか。

○ ○○

それは先生方の御判断です。分かりにくい表現であれば、また分かりやすい表現を考へることも必要かも知れませんが、これだけ見たら○○がおっしゃったように斜線と1%以下は何だろうと私も実は見ながら思っていたのですが、文献のほうにはそれ以上のことは書いていない。なので、そういう解釈で矛盾がないかどうかだけ確認してもらえればと思うのです。

○ ○○

原著のほうですけれども、ラットとヒトで結果の表が別々になっておりまして、例えばM23ですとラットの表には欄そのものがないというような形になっておりまして、ヒトのほうはM23の欄があって、1.70%、NDというのが書いてあるという状況になってございます。

欄がある場合には、1.00%未満ということですか、NDということが書いてある場合があるのですけれども、欄が丸ごとないというときがどういうことを示すのかを明確に読み取ることができなかったという状況でございます。ただ、恐らくとても少ない又は検出されないといったことを示しているのだろうと推測はされるという状況でした。

○ ○○

つまり、ヒトとラットを一つの表にまとめたので表36の表現になってしまったということなのですね。

○ ○○

そうですね。報告書では別々の表になってございました。

○ ○○

そういうことであれば○○の解釈が適切と私は思います。

○ ○○

原著を大分見ていただいていることではあるので、これ以上新たなことは出てこないだろうとも思いますので、報告されずという表現をどうしましょうか。記載なしがいいのではありませんか。報告されずというと、ちょっとどうだろうと思われるのではないかと思います。いかがでしょうか。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

よいと思います。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇もいかがでしょうか。

〇 〇〇

大丈夫です。ありがとうございます。

〇 〇〇

そのところをそのように直していただくということで、そこだけ直していただくということにさせていただければと思います。

ありがとうございます。

〇 〇〇

1個いいですか。この議論からなのですが、今後、ヒト特異的な代謝物があるかないかという評価については、安全性に関わるか関わらないかということ踏まえて、特異的な代謝物としてあるかないかということ判断するということなのですか。こういう表記がヒト特異的な代謝物がなかったとかあったとか。

〇 〇〇

つまり、60ページの10行目の文章ですね。本当にこれで言い切っているのかと。〇〇がグルタチオンに抱合されているから毒性ではないとはいうものの、このデータからするとヒト特異的ではないかと思われるものについて、それにもかかわらずないと書いていいかどうか。

〇 〇〇

そういうことです。安全性が懸念されるヒト特異的代謝物はなかったという表記をするのか、しないのか。

〇 〇〇

事務局、今までどうでしたか。

〇 〇〇

先ほども御説明しましたけれども、60ページの10行目については、この表全体的なものに対して特異的な代謝物がなかったと書いているわけではなくて、主な代謝物を7行目でピックアップしてまして、この中の量が多いようなものの中にはヒトに特異的なものはなかったという結論になってまして、今、御議論いただいたようなM23ですとか、61ページにも同様のM69といったものもあるのですが、そういったものについてはそもそも評価書の7行目では触れていなかったのですが、そこをかなり細かく、この表の中身をどう解釈するかというのを書いていくかどうかというところです。

そこが〇〇からも御意見があったかと思うのですが、毒性評価にどのような影響を及ぼすかというのを勘案していただきながら書いていくのかなとは思っていたのですが、例えばヒトへの外挿性が懸念されるような毒性所見があるのかといったところも兼ね合わせた御議論ではないかと思って伺ってはいたのですが、その点も含めて御議論いただければと思います。

また、60ページの10行目に、あえて特異的な代謝物があるかないか書くかどうかと

いうことであれば、この記載ぶりについて別途見直すということもあるかと思って伺って  
おりました。

○ ○○

ありがとうございます。

まず、この文章のそもそものものが、主な代謝物についてというところがかかっている  
ということでした。○○の御質問は、そうするとここには当たらないということになるう  
かと思うのです。

○ ○○

この表記をあえて書く必要がないのであれば、私の意見としては、特に書く必要もない  
のかなとも思いました。特異的な代謝物があるかないかということ。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

今までの話からすると、さっき○○がおっしゃった安全性が懸念されるようなヒト特異  
的な代謝物と入れておいたほうが一番落ち着くと思いました。

○ ○○

ただ、事務局の説明によれば、主な代謝物として**K**、**K1**、**M6**、**S**、**Z**について特出しして  
あって、それらについては特異的な代謝物ではなかったというふうに文章を作っている。  
つまり、**M23**はもともとこの文章の中には入っていなかったのですが、そのところが誤解  
を生じるということであれば、最後の文章を削るほうがよいですか。

○ ○○

**K**とか**K1**とかがラットよりヒトで多いので、量的な違いがあるもののと書かれていると  
思うのです。そこを切ってしまうと、どう締めくくることが難しくなる。

○ ○○

ただ、今のお話だと、量的な違いはあるものの、どちらにしても、**K1**、**S**、**Z**についてヒ  
トに懸念されるようなものではなかったということを一言入れるにしても、この文章はこ  
の代謝物4つについての話になるのですが、それでもあったほうがいいですか。まず、削  
らないほうがいいですよ。

○ ○○

削ると、何と締めくくりましょうか。

○ ○○

削らないほうがよくて、このままにするか、毒性の懸念されるようなものではなかった  
と修文するかということかと思うのです。

○ ○○

この文章は、「いずれも」というのが4つの代謝物を指しているということなのですね。

○ ○○

この文章はそうなのです。

○ ○○

ただ、特異的という言葉はどうなのですか。こういうときに使いますか。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

医薬品の場合だとヒト特異的な代謝物の定義がはっきりしているので、○○は引っかかっておられるのかなとも思います。量的な違いがあるものの、ラット及びヒトの両方で代謝物が検出されたということではないのでしょうか。ラットでもヒトでも、多少量的な違いはあるけれども、両方とも産生はされているということかと思います。○○、○○、いかがでしょうか。○○も何か御意見ありましたら。

○ ○○

○○です。

今までこの調査会の中で議論はさせていただいたので、文章のほうはこのまま残すとしたら、調査会の中でほかの代謝物について議論させていただいたので、今、紛れを生じた代謝物をこの表から削除してしまう。要するに本文で書かれているM6、K、K1、S、Zだけを表にしておいていただくとかということも考えられると思うのですけれども、いかがでしょうか。なければないで、議論もちゃんとしましたし、消してしまうという考え方もあると思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

どうでしょうか。○○、いかがですか。

○ ○○

今、議論してきたことは議事録に残るので、何も変えずこのままでどうですか。

○ ○○

表を取り上げたものだけにしまっていて、それ以外のものを表のほうを消してしまう。表のKとK1とM6とSとZだけを残して、そうすると斜線もなくなるということを○○は御提案になっていらっしゃるのです。

○ ○○

せっかくデータがあるならば、出しておいてもいい気もしますが、○○、どうでしょうか。

○ ○○

表を消してしまうと、足し算したら100%になるはずですので、合計したら100%にならない数字が出てしまう。

○ ○○

やはりそれは気持ちが悪いのではないですか。

○ ○○

〇〇、どうですか。それが気になります。

すみません、私がややこしいことを言ったので、文章のここの部分をどうするかだけなのかなと思って聞きました。「いずれの」というところが4つの代謝物を指しているということであれば、そういう読み取り方もできるので、このままと。

〇 〇〇

「特異的」に〇〇が非常に引っかかっていることはよく分かりましたので、申し訳ないのですが、代謝の先生方でここのところをどう修文すると落ち着くかというところを御検討いただければと思うのですが、いかがでしょうか。宿題です。

〇 〇〇

考えさせていただきます。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

よろしく申し上げます。

〇 〇〇

そうすると代謝の専門委員同士でメール会議とかそういうことを設定してくださいということですか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

分かりました。

あと、やってみないと、何とも印象なのですから、確かにせつかく数字があるのだからという考えもあると思いますし、私はどうしてもこの文章のK、K1、M6、S、Zにこだわりますが、それは書いていただいて、その他の代謝物としてまとめてしまったら一体何%ぐらいになってしまうのかなとか、そういうことも色々やってみて検討すればいいのかなと思っています。

以上です。

〇 〇〇

よろしく申し上げます。

〇 〇〇

表のまとめ方について申しますと、表36の表題を主な代謝物とすれば、必ずしも100%にならなくても、そういった例はありますので、それも御考慮いただければと思います。

〇 〇〇

ということで、宿題です。お願いします。

〇 〇〇

承知しました。

〇 〇〇

続きまして、子宮肥大試験、アンドロゲン、抗アンドロゲンときて、(6) エストラジ

オール及びテストステロン産生試験についてです。OECDテストガイドラインが変わって評価法が変わったからデータが変わりましたというようなことで、新しく結果が出されてきたのが机上配布資料2-5でございまして、テストステロンについてはNegativeというところで問題がないのですが、エストラジオールについて、申請者はWeak Positiveという評価でやってきましたけれども、実際に判定基準を見直してみると、どうも判定不能となりそうだとこのところで、先生方の御意見をいただければということになってございます。

まず、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

こちら辺の部分、私はよく読み込めていなくて。

〇 〇〇

そもそも何でWeak Positiveと判断してきたのかというのがとても不思議ですね。不確実、不確実、陰性だったのですよね。

机上配布資料2-5の6ページに最終結果が出ているのですけれども、その前のページのResults Summaryのところを御覧いただくと、エストラジオールのほうがEquivocal、Equivocal、Negativeになっているにもかかわらず、最終判定がWeak Positiveになっているというところで、それが該当する決定マトリクスには該当しないというところで、そもそもEquivocal、Equivocalと来たら陽性か不確実でないとは判定ができない。Weak Positiveにするには、少なくとも第3試験が陽性か不確実にならないといけないにもかかわらず、陰性だったので、判定不能と本来判定するべきところだったはずなのですが、申請者はなぜかWeak Positiveと言ってきたというところで、それをどう判断するかということかと思えますけれども、判定が違うではないかといってまた申請者に戻すということはあるのですか。ないですね。分かりました。なので、このシナリオに基づいて、申請者がどう言おうと、ここで判定できなかったというふうに決めるならば決めるで構わないということだろうと思えますけれども、先生方、いかがでしょうか。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

正直私もこういう経験をしたことがないので、どう解釈していいのかわかりませんが、頂いた机上配布資料からすれば、判定不能になるのでしょうか。それしかお答えしようがないのです。申請者がなぜそう考えたかというのをもう一度問いただすことができればいいのでしょうかけれども、恐らく解釈のほうでいいのかなと思います。そこら辺を議論したということも含めて、専門調査会で判断したということに進めていただければと思います。

以上です。

〇 〇〇

お願いします。

○ ○○

○○です。

机上配布資料4の解釈の仕方、表7ですけれども、測定1、2、3というのは順番に意味があるのですか。

○ ○○

意味がございます。私もそれを質問したのですけれども、最初の試験をやって、それに基づいて用量を変えてまた試験をしてというようなステップを踏むので、3つの試験2つと1個でどうのこうのといったことではないらしいのです。私もそれだったら判定できるのではないかと思ったのですけれども、そうではないということですので、この順番に判定していかなければならないということでした。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

僕も経験がないので分からないのですけれども、不確定、不確定と来て陰性なのですね。

○ ○○

それを陰性と判断してきたのだったら、それは違うのではないかと言いやすいのですけれども、しかも弱い陽性と判断してきたというのが、いま一つよく分からない。

○ ○○

皆さんと同じで、よく分からない。すみません。

○ ○○

もしかすると、かなり不確定に近い陰性だったのですかね。でも、陰性だったら弱い陽性にしないと思うのだけれどもな。不思議ですよ。

○○、改めていかがですか。

○ ○○

何をどう判断したかは想像つかないのですけれども、OECDテストガイドラインに従って判断するというしかないというか、それが正しいことなので、ここでシナリオに従った結果に修正してしまうしかないのかと思いました。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと毒性の先生方の御意見は、OECDテストガイドラインに従って判定しましょうということとございまして、エストラジオール産生に対する影響は判定できなかったということになるかと思っておりますけれども、それでよろしゅうございましてでしょうか。

ありがとうございます。では、そのように修文をしていただきたいと思います。

公表文献まではこれで終わったかしら。

○ ○○

52ページからの経皮投与、吸入ばく露等試験のところは御審議いただけていないかなと思います。その他の試験から御確認をいただいたかと思います。52ページからの経皮投与、吸入ばく露等試験についても説明をさしあげたのですけれども、そこについては特段何かございますか。

○ ○○

そこは皆さん御了解いただいていたと思うのでよかったかと思うのですが、○○の御質問についても事務局から説明が前回審議時についていますので、これでもよろしかったのではないかと考えていますが、よいですか。

○ ○○

失礼しました。ありがとうございます。

○ ○○

先生方、何か御追加はございませんか。大丈夫ですか。

よければ次に行きます。

○ ○○

ありがとうございます。

次に、公表文献に関して御説明さしあげたいと思います。

64ページのところで、【事務局より】で幾つか記載させていただいております。こちらについて、まとめて御説明させていただければと思います。

まず1点目、今回、第二段階で適合性ありとされたものが2報ございまして、そのうち1報については症例報告でございまして、67ページの2行目からの中毒事例として記載させていただいております。

こちらについては、65ページの14行目以下のボックスのところ、○○、○○より、中毒症例について記載することについて同意するとコメントをいただいております。また、記載の内容について、67ページの表38のところ、今回御参加いただいております○○から修文をいただいているところでございます。

次に、第二段階で適合性ありとされたもののもう一報なのですが、こちらについては疫学以外ということで、資料3のほうに概要をまとめてございます。

こちらについて、事務局案としましては、評価に使用しない文献として記載させていただいております。分類の判断理由もそちらにございますとおり、作用機序に関する文献の定性的なものであって、また、アンドロゲン受容体活性化試験が評価書案のII. 13. (7)のところで記載があるということも踏まえて、評価に使用しない文献として分類させていただいております。こちらについて問題ないかを御確認いただければと思います。

もう一点、第二段階で適合性なしとされたものが今回1報ございました。これが疫学に

関する文献でしたので、あらかじめ座長とも御相談させていただいて、〇〇に御確認をいただいております。

この疫学文献については、資料4のNo.2の文献でございます。こちらについて〇〇からは、評価に使用する可能性のある文献ということで御意見をいただいております。分類の判断理由についてもそちらに追記いただいております。また、おめくりいただきまして、資料4の2ページ目のところで、〇〇から修正もいただいております。こちらについて評価に使用する可能性のある文献といただいておりますので、評価書案の65ページの16行目から、疫学研究ということで記載を追記させていただいております。あらかじめ記載案についても御確認をいただいております。66ページのところで修正を何点かいただいております。

〇〇からの御意見について御紹介させていただきます。まず、【事務局より】ですけれども、18行目～19行目にかけての記載について、**Material and methods**の項に解析方法の詳細が示されておらず、プレチラクロール濃度と子宮内膜の厚さ等との間に負の関連が認められたと判断された明確な根拠を見つけられなかったため、このことについて記載する案としましたとしておりました。

これについて、〇〇よりコメントを2点いただいております。まず記載についてですけれども、1点目が66ページの3行目～5行目にかけての対象者に関する記載について、波線部で削除の意見をいただいているのですが、ここの部分は残してもいいですといったコメントをいただいております。

2点目について、先ほど御紹介した18行目～19行目にかけての記載について、測定に関してはこちらでしょうかということで、ABO El-Mali and Wahmanの2015年の文献を御紹介いただいております。

また、解析方法は、テーブル3のタイトルに”**Multiple linear regression correlation**”とあり、エクセルでできるのかどうかは定かではありませんが、一応その結果とみてとれます。そのため、この記述は削除可でいいと思われます。あわせて、公表文献リストの研究結果の評価は評価に使用する可能性のある文献としていいと思われますといただいております。

追加のコメントとしまして、結果の記述と表の数値に矛盾があることについては、評価書中に示したほうがいいと思ひ、修正しましたということで、66ページの13行目～14行目、そして16行目～17行目にかけて、追加で修正をいただいております。

〇〇より、私のこの場合の評価に含めるか含めないかの対応については、この調査会での経験が薄く判断できませんが、見解としては、値を優先して、記述はあるものの、評価に値する文献（評価に含める文献）としては残してもよいと思ひました。いずれにせよ、結果自体はケースのみの値の相関のみを示して、決定打につながる重要な文献というよりはエビデンスレベルが低いが無視できないのでリストにする程度のもので認識していただきます。当日は出席できませんが、他の委員の御判断に従いますとされています。

この点線部分について簡単に補足させていただきますけれども、アブストラクトのほうでは、プレチラクロールの濃度と子宮内膜の厚さや採卵数などに負の相関がみられたと記載があったのですけれども、文献のテーブルの中では、負の相関があるにもかかわらず、表の中でマイナスの符号がついていなかったというような一部矛盾がありましたので、この追記をいただいているところでございます。

公表文献については以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

まず、公表文献で使用するというものについて2つあったわけですが、一つについては中毒情報でしたので、既に記載していただいているところでございます。

もう一つが資料3でございまして、これは機序に関するものであって、評価に使用しない文献と整理されてございますが、この点、それでよかったかどうかの御判断をいただいていたかと思うので、先生方の御意見を頂戴できればと思います。

○○、いかがですか。

○ ○○

これは内容的には採用しなくてもいいと判断したものです。ここに書いてある分類の理由からすると、採用しなくてもいいかと私は思いました。そういう回答でいいでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

これは使用しないということでいいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

特段コメントありません。評価に使用しない文献で問題ないと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

御確認いただいたということで、これは評価に使用しないというところでのよいということとです。

資料4の子宮内膜に関するところでございます。これはもう既に○○のほうから修文もいただいておりますが、ここに関して特段の追加コメント等はございますでしょうか。

○○。

○ ○○

〇〇のコメントでおおむね異論はないのですけれども、追加のコメントのところにある結果の記述と表の数値の矛盾に関してなのですが、私は結果の記述、アブストラクトに **Negative**と書いてあるし、それから物質名も書いてあるので、こちらのほうを採用して、表のほうはプラスマイナスの記号がひょっとしたら落ちているのかもしれない。その間違いの可能性もあるので、本文の評価書の記述は、「正の相関」と修正されていますけれども、「負の相関」のほうを主たる記述として、表中に「正の相関」と記述されていると、こういうふうにしたほうがよくないかと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

これはプラスマイナスの記載が表で落ちていたというだけで、もしかしてそこが間違っているだけのことという可能性はありますでしょうか。

〇 〇〇

そのほうが大きいかなということです。ただ、こういういいかげんなものはもともと記載するなとかいうような意見もないではないと思うのですけれども、そこは〇〇も、こういうレベルのものも捨うのだということで、私もそれで同意です。

〇 〇〇

そうしますとむしろ表のほうではなくて、アブストラクトの記載のほうを優先して、「負の関連」のほうを残し、表中では「正の相関」と記述されていると記載したほうがいいですか。

〇 〇〇

そうですね。

〇 〇〇

あと、表の値と論文中の結果の記述に矛盾点が認められているという文章は残しますね。

〇 〇〇

それでいいと思います。

〇 〇〇

先生方、いかがでしょうか。そういった形でよろしゅうございますか。

〇〇。

〇 〇〇

これは論文の信用性ということですね。

〇 〇〇

そういうことになりますね。

〇 〇〇

これこそリスク管理機関のほうで、出版社を通じて何か著者に聞くという。この論文を中途半端な状態で採用するのも不安になってきますけれども、〇〇の提案でとどめておく。議論としては今言ったようにちょっとどうなのという意見も出ていますので、最終的に残

すのであれば〇〇のアブストラクトのほうを表に出して、表のほうに括弧をつけるか何かという形で残すという形ですかね。これは審議のしようがないというか、そのところは分かりません。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがですか。

○ 〇〇

〇〇です。

そういった文献を載せるのかどうかというそもそものところがありますけれども、〇〇にしっかり読んでいただいたということで、そういうコメントもつけた形で、全部拾っていますよということを表すことで、入れるということでもいいのではないのでしょうか。

○ 〇〇

ありがとうございます。

確かにそれはヒトのデータでもございますし、無視できないという御意見はごもつともと思います。ただ、ちゃんとこちらは読んで、内容として矛盾もあるよということに記載しておくということで、〇〇の御提案どおり、むしろアブストラクトのほうの記載を表に出すというところで、「負の関連」のほうを出して、あとの記載はこのままというような形でまとめさせていただければと思います。

○ 〇〇

「関連」か「相関」かは、「相関」のほうがいいと思います。

○ 〇〇

分かりました。お願いします。

○ 〇〇

1点だけ補足させていただければと思います。

疫学研究の項目なのですけれども、通常、疫学研究の項目のまとめとして、全体の内容を記載させていただいております。今回ですと（1）の疫学研究の①の下の部分に、これらのことから、子宮内膜の厚さ減少等とプレチラクロールばく露との因果関係に関する証拠は不十分であると判断したといった旨の記載をさせていただければと思います。

よろしくお願いします。

○ 〇〇

特に御異論ございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、次に行ってください。

○ 〇〇

では、原体混在物の安全性に係る試験について説明させていただこうと思います。68ページからでございます。

原体混在物に関しては、復帰突然変異試験、*in vitro*染色体異常試験、*in vivo*小核試験が

追加されてございます。

結果について68ページから記載させていただいておりました、もともと結果については、原体混在物2及び11について、復帰突然変異試験で陽性、原体混在物2、5～7、9、11、13については、*in vivo*小核試験で陽性でございました。こちらについて生体において問題となる遺伝毒性はないと締めくくっておったのですけれども、その理由として、もともとの原案ですと、*in vivo*小核試験では陰性であったことからとまとめておりました。こちらについて〇〇より前回審議時に、原体混在物2、11については、復帰突然変異試験で陽性であり、*in vivo*小核試験の陰性結果のみでは遺伝毒性を否定することにはならないかと存じます。しかし、高用量で僅かに上昇する程度であることと、原体においてトランスジェニックマウスとラットを用いた2つの遺伝子突然変異試験で陰性であることから、本結果をもって全体の評価を変更する必要はないのではと考えますといただいております。

また、〇〇より、1点目として、追加試験の結果については、特段のコメント等はありません。2点目として、*in vivo*小核試験を根拠とするのではなく、原体トランスジェニック試験の陰性結果に重きを置いての最終結論（陰性判断）が科学的には妥当と考えますといただいております。

【事務局より】ですけれども、御指摘を踏まえまして、高用量で僅かに上昇する程度である旨と、トランスジェニック試験で陰性である旨を追記する修文を行っております。トランスジェニック試験のうち、トランスジェニックマウスについては、検体として原体混在物2及び11を含む原体を用いていたのですけれども、トランスジェニックラットの試験については、プレチラクロール純品を使っておりますので、トランスジェニックマウスのみを記載した修正をさせていただいております。

これについて、〇〇より、特に追加のコメントはございませんといただいております。

〇〇より、追加で意見をいただいております、68ページの11行目からの記載内容で変異原性を否定できていると思われることから、このセンテンスについては、本文中に記載せずとも文意は通じられると思われま。Ames試験のOECDテストガイドライン471で規定されている最高用量5,000 µg/plate内での判定であれば、基本的には陽性は陽性との判断になりますといただいております。変異原性を否定する根拠の記載について、御確認をいただければと思います。

以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。

68ページの修文についてでございますが、まず〇〇、いかがでしょうか。

○ ○○

先ほど事務局の方から御説明いただいたとおりでして、本文全体のことにつきましては、最終的に遺伝毒性はないという結論にはなるのですけれども、その根拠としましては、*in vivo*小核試験ではなく、エンドポイントがAmes試験と同じであるトランスジェニックを使

った原体の試験にはなりますけれども、こちらで否定するというこの修文で問題ないと考えます。

あと、私のほうで追加で申し上げたのは、Ames試験の陽性結果が「高用量で僅かに」という本文中での説明について、「高用量で僅かに」というのは削除でもいいのではないかと申し上げているところです。こちらにつきましては、これまでの食品安全委員会の評価書でこのような表記がなされているということであれば、削除ということ強く申し上げるところではないのですけれども、一般論として、Ames試験、遺伝毒性は基本そうなのですが、今のところは定性評価ということでもありますので、高用量だから問題ないというところは遺伝毒性のこれまでの考え方からすると少しそぐわないような印象を与えるという意味で御提案いたしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○の御意見に同意いたします。

以上です。

○ ○○

では、この「高用量で僅かに上昇する程度であったこと及び」という記載については削除ということで、ほかのところは事務局案どおりということにさせていただきます。ありがとうございます。

食品健康影響評価をお願いします。

○ ○○

では、76ページから食品健康影響評価でございます。

まず、6行目の下のところで2点、【事務局より】でお伺いしておりました。

1点目ですけれども、過去のテストガイドラインに基づき実施された試験があったことに関しては、御審議の結果を踏まえて記載いたしますとさせていただいております。

2点目について、評価に用いた試験成績について、本剤に係る急性遅発性神経毒性試験、28日間反復投与遅発性神経毒性試験、発達神経毒性試験については提出されておらずで、考察が提出されているという状況でございました。これについて、○○、○○、○○より、考察を受け入れてもよいと回答をいただいております。

次に、76ページの11行目のところで、ばく露評価対象物質の検討に当たって、今回、10%TRRを超える代謝物として代謝物Mが水稻の茎葉部で認められておりました。こちらについてばく露評価対象物質の検討に当たって考慮する必要があると考えておまして、これについては77ページの32行目のところで、ジカルボン酸であり高極性の物質であると考えられることから、ばく露評価対象物質とはせずに、農産物及び魚介類中のばく露評価

対象物質をプレチラクロール（親化合物のみ）と設定しております。

また、〇〇より1点コメントをいただいております。77ページの6行目の下のところでございまして、腸肝循環しているということについて、胆管カニューレをしたラットで尿中排泄が2%まで顕著に減少したこと（吸収が減少したことを示唆）が、腸肝循環したと考えることができる理由になると思っておりますといただいております。

次に、78ページの14行目の下のところで、【事務局より】で2点お伺いしております。

1点目ですけれども、ARfDについて、マウスを用いた急性毒性試験で最小毒性量700 mg/kg体重で下痢が認められております。これについて無毒性量が得られていないという状況でございます。一方で、マウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験では、3,000 ppm投与群においても下痢は認められていないことから、無毒性量はカットオフ値とする案としておりました。こちらについて問題ないかというのを御確認いただいているところで、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、同意しますといったコメントをいただいております。

2点目として、マウスを用いた一般薬理試験の一般症状において、1,000 mg/kg体重以上の投与群で自発運動低下が認められておりました。こちらについてもその試験では無毒性量が得られていないという状況でしたが、一般薬理試験の自発運動量の測定において、1,000 mg/kg体重で影響が認められなかったとされていることや、マウスを用いた急性毒性試験で自発運動低下が910 mg/kg体重投与群で認められ、700 mg/kg体重投与では認められていないということから、自発運動低下の無毒性量は700 mg/kg体重と考えてよろしいでしょうかということでご伺いしておりました。こちらについても〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、問題ない旨の回答をいただいております。

評価といたしましては、最終的にはADIは、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量1.84 mg/kg体重/日を根拠としまして0.018 mg/kg体重/日、ARfDは設定の必要なしという案にさせていただきます。

よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

まず食品健康影響評価、76ページにお戻りいただきまして、過去のOECDテストガイドラインに基づいて実施された試験があったことに関してはよいとして、その次、評価に用いた試験成績に関して、神経毒性試験及び発達神経毒性試験が実施されていない。ただ、考察されているということで、試験が実施されていないことの妥当性について御検討いただいたところではございますが、それについては先生方に御同意いただいたというところでございまして、何か追加の御意見はございますか。よろしゅうございますか。

それから、ばく露評価対象物質についても特に問題はなく、腸管循環について〇〇からコメントを頂戴していますが、〇〇、追加のコメントはございますか。

〇 〇〇

細かいところすみません。

評価書の20ページの10行目に書かれているような表現で、尿中排泄のコメントも含めて書かれたほうが良いと思いました。20ページの10行目、尿中排泄率が2%TRRに減少したと書かれていて、その後に腸肝循環しているものと考えられたという表記があると思うのですけれども、そのような表現のほうがよろしいかと思いました。

○ ○○

事務局、それでよろしゅうございますか。

○ ○○

胆汁中排泄の試験が2つありまして、24ページにもう一つの試験がございます。こちらの数字も重ねるような形で記載するのがよろしいでしょうか。24ページのほうにも今回追加された試験として、胆汁中排泄試験がございます。

○ ○○

2つあるのですね。77ページで書かれている胆汁排泄の話は、どちらのデータなのか。

○ ○○

72時間だから。

○ ○○

48時間と72時間ということで、それぞれを併記してございます。

○ ○○

48時間のデータと72時間のデータを併記している。では、尿もそういう感じですか。ただ、少なくとも胆汁排泄率だけを書いて腸肝循環しているというのは少し違和感があります。

○ ○○

宿題その2です。そういうことでいかがでしょうか。よろしく申し上げます。

○ ○○

また先生方、よろしく申し上げます。

○ ○○

よろしく申し上げます。

○ ○○

そこはそういうことにさせていただくことにして、一番大きなところはARfDの決定についてでございます。下痢の発生、それから一般毒性による自発運動低下について、それぞれの試験で無毒性量が取れていなかったりするのですけれども、ほかの試験から見てどう考えてもカットオフ値よりは大きいところにあるだろうというようなところから、ARfDを設定しなくてもよいだろうというような結論にさせていただいているところでございまして、両方の判断について、それぞれ先生方からは御同意いただいているところでございますが、追加の御意見はございますでしょうか。

特段ございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、ARfDは事務局案どおり、設定の必要なしということにさせていただきます。  
全体を通じて何か言い忘れたことはございますか。よろしゅうございますでしょうか。

○ ○○

事務局でございます。

食品健康影響評価の記載について2つお伺いしたいことがございまして、念のためになるのですけれども、76ページの6行目のところでOECDテストガイドラインの点を御確認していただきましたが、これまでの再評価において定型文のような形で入れさせていただいておりますが、評価に用いた試験成績において、過去のOECDテストガイドラインに基づき実施されている試験も確認されたが、プレチラクロールの代謝毒性プロファイルは適切に把握できることから評価は可能と判断したということをこちらに追加をさせていただきたいというのが1点ございます。

もう一点、77ページの29行目になります。毒性試験結果のまとめの最後のところに疫学の部分の記載を追記させていただきたいと思っております。こちらはヒトにおける知見について、プレチラクロールの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す所見はなかったという形で、過去にあったような記載をさせていただきたいと思っております。こちらについても御確認をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

今の2点について、これまでどおりということではございますが、御意見でございますでしょうか。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。では、そのようをお願いいたします。

本日の審議を踏まえて、プレチラクロールの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前と同じラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である1.84 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI、0.018 mg/kg体重/日、また、急性参照用量（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に対する無毒性量は、カットオフ値500 mg/kg体重以上であったことから、ARfDの設定は必要なしとするをしたいと思いますと思っておりますが、よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございました。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○ ○○

本日の審議結果を踏まえまして、評価書案を修正いたしたいと思っております。

動態の部分につきましては、すみませんが動態の先生方、どのような記載にしたらよろしいか御提案をいただければと考えております。

マウスの発がん性試験の背景データの部分につきましては、事務局案を修正したいと思います。

まとめている段階で御相談したいことがございましたら、先生方に御相談に乗っていた

だけたらと考えております。

その後、評価書案を食品安全委員会に報告する予定でございます。

○ ○○

では、そのようにお願いいたします。

宿題のあった先生方におかれましては、どうぞよろしくお願いいたします。

5分休憩で、35分再開ということにさせていただきます。

(休 憩)

○ ○○

それでは、農薬(プロパモカルブ)の食品健康影響評価についてに移りたいと思います。

経緯も含めまして、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○ ○○

かしこまりました。

事務局でございます。

皆様、お手元に資料2と書いてあるプロパモカルブ評価書案を御用意いただければと思います。

表紙に記載の【事務局より】を御覧ください。今回は農薬取締法に基づく再評価に関して第3版の評価をお願いするものでございます。今回は、事前に評価書案をお送りしまして、毒性の動物体内動態試験の前までにつきましては、評価書案の内容についても、以降につきましては、テストガイドラインからの逸脱を中心に御検討いただいております。

評価書案全体に関して、標準的な記載項目及び記載順序に基づく修正を行っております。そのほか、記載様式につきましては記載整備を行って、反映しております。

本剤のこれまでの審議なのですけれども、ADIは設定されておりますが、今回、全ての試験が再度提出されてございます。ARfDにつきましては未設定でございます。今回追加された試験は、下のほうに記載してございます。

ページをおめくりいただきまして、審議の経緯を御覧ください。5ページとなります。

今回の第3版の審議につきましては、6ページに記載してございます。2024年2月に評価要請を受けまして、本日、農薬第三専門調査会で御審議をいただくものとなります。

おめくりいただきまして、10ページをお願いいたします。評価対象農薬の概要についてでございます。

化学名につきましては、ドシエに記載のものとは異なるISO Webサイトのものに修正した記載をしてございます。その点に関しまして、○○より、了解しましたといただいております。

続きまして、11ページを御覧ください。物理的・化学的性状について追記をしてございます。

今回、2社から申請資料が出されてございまして、それぞれ試験が提出されてございます。農薬テストガイドラインにおきましては、被験物質は有効成分等の純品(原則、純度

98%以上) となるように求められてございまして、これを満たし、かつGLP試験である結果の方を記載してございます。〇〇、〇〇より、御了解をいただいております。

開発の経緯のところを御覧ください。12ページ2行目のところでございます。

本剤はプロピルカルバマート骨格を有する殺菌剤で、病原菌の菌糸細胞膜に作用し、細胞内容物の漏出を引き起こすと考えられているものでございます。

1989年に初回農薬登録、海外でも登録がなされております。

基準値はプロパモカルブとして設定されていますが、今回、各種試験につきましてはプロパモカルブ塩酸塩を用いて実施されてございます。

13ページからが安全性に係る各試験を記載してございますが、本日、残りの時間も少なくなっておりまして、先生方から確認が必要といったようなコメントをお寄せいただいている部分がありますので、次回の審議に向けてそちらを御紹介いたしまして、必要があれば次回の調査会までにリスク管理機関を通じて必要事項について問い合わせたいと考えてございます。よろしいでしょうか。

〇 〇〇

よろしく申し上げます。

〇 〇〇

では、御紹介してまいります。

ページが飛びまして、58ページを御覧いただければと思います。亜急性毒性試験につきまして、OECDテストガイドラインからの逸脱が各試験で認められてございます。

そちらに関しまして、58ページ8行目下の【事務局より】のボックスを御覧ください。②90日間亜急性毒性試験、ラットを用いた試験では、血中の甲状腺ホルモン測定が要求されているところでございますが、この試験につきましては測定なし、甲状腺に関しては病理組織学的検査も実施していないということでございました。申請者の考察として、ほかの試験成績からも、本被験物質の甲状腺に対する影響は認められていないと考察が出されております。

こちらに関しまして〇〇よりコメントを頂戴してございまして、ほかの試験成績とはどの試験のことか具体的に示していただきたいと思っておりますと頂戴してございます。

次の90日間亜急性毒性試験(ラット)③でも同様の逸脱があり、同様のコメントをいただいております。59ページの【事務局より】のボックスを御覧ください。甲状腺の検査が求められているラットの試験につきまして、評価書案に載せている各試験の甲状腺検査の実施状況を表にまとめてございます。こちら御参考にしていただきまして、甲状腺に関して申請者の考察で足りるかどうかが、御検討いただきたいと考えております。

こちらは90日間の亜急性毒性試験のほか、長期毒性試験、それから生殖発生毒性試験につきましても一つの表にまとめてございます。×と書いてあるところが求められているが実施していないところ、斜線のところが検査を求められていないところ、○と書いてあるところが実施しているところとなっております。

繁殖試験のほうは、病理組織学的検査は、肉眼検査で異常があれば病理も実施するというふうに求められているところがございますけれども、実際の実施状況に合わせて記載をしております。御参考にしていただければと思います。

続きまして、ページが飛びまして76ページをお願いいたします。マウスを用いた2年間発がん性試験でございます。OECDテストガイドラインからの逸脱が77ページの【事務局より】に記載してございまして、幾つかの臓器について病理組織学的検査が実施されていなかったと記載されています。この点につきまして〇〇より、幾つかの臓器を明示していただきかったと思います。本試験を評価に用いることは可能と考えますといただいております。評価に用いることは可能といただいているのですけれども、事務局にて病理組織学的検査が行われていない臓器を確認し、追記してございます。御確認いただければと思います。

続きまして、79ページをお願いいたします。90日間亜急性神経毒性試験に関しまして、OECDテストガイドラインからの逸脱を記載してございます。この逸脱には直接関係しないかと思うのですが、〇〇よりコメントを頂戴してございます。79ページの【事務局より】ボックスの一番下を御覧ください。この剤は脈絡叢上皮の空胞化を含め上皮系細胞に変性（空胞化）を引き起こすようです。空胞の形成は浸透圧等の不均衡が生じ、後ろのその他の試験に記載のある1年間慢性毒性試験（イヌ）の病理組織学的検査追加試験と記載されていますが、特に脈絡叢上皮の空胞化は、脳脊髄液の流れに影響がないのかを含め、神経毒性の観点で議論が必要な気がしますといただいております。

現状、ドシエ及び報告書で、こちらの上皮系細胞空胞化に関して申請者から考察が出されている部分がございます。御紹介いたしますと、まずアリスタ社の考察につきましては、ドシエの毒性の154ページからに記載がございます。アリスタ社の病理組織学的検査追加試験の内容は、評価書案のII.13.(3)にも記載してございます。

それから、バイエル社のほうの空胞化に関する考察につきましては、別の試験でなされておまして、バイエル社のドシエの毒性の129ページ以降に2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の補遺として、報告書とともにドシエに記載がございます。こちら、御確認いただければと思います。

続きまして、2世代繁殖試験に参ります。82ページからを御覧ください。

82ページから、2世代繁殖試験（ラット）②のところ、今回追加された試験なのですが、テストガイドラインからの逸脱がございまして、83ページに記載してございます。こちらの試験の逸脱は、甲状腺重量が検査されていない点でございます。申請者の考察としては、病理組織学的検査が実施されていることから、プロパモカルブ塩酸塩の毒性評価に影響を与えないものと考えているという記載がありますが、〇〇より、甲状腺機能は病理組織学や重量だけでは全てを評価できないものですが、(1)の2世代繁殖試験、神経毒性の有無など、本剤の他ポテンシャルから、甲状腺機能変化の有無及びそれに伴った次世代への影響についての考察が本来は必要ではないかと考えます。しかしながら、本剤は神経毒

性がないことや繁殖毒性が弱いことから評価可能と考えますといただいております。

考察では病理組織学的検査を実施していますと記載されているのですが、確認したところ、肉眼検査は実施していますが、病理組織学的検査は実施していないという状況でございます。

続きまして、85～86ページを御覧ください。発生毒性試験（ラット）につきましても同様に、甲状腺に関して〇〇よりコメントをいただいております。86ページの【事務局より】ボックスの中ほどを御覧いただければと思います。〇〇より、②と③に関して、甲状腺に関しては、なぜテストガイドラインに本項目が追加されたかを考慮してDNTに関する考察が必要です。一方で、本剤は毒性も弱いことから、最終的には座長判断に従います。（5）の試験にて申請者が「甲状腺が標的臓器ではない」と言及していますので、これによいのかもしれませんといただいております。

それから、もう一点、発生毒性試験（ラット）①の所見で小型胎児数の所見が出てくるのですが、この定義について要確認とコメントをいただいております。事務局で報告書を確認しまして、その抜粋を記載してございます。小型胎児数の言語としては”small fetuses”とあり、報告書の該当部分の結果、抜粋を記載してございますが、小型胎児数の増加と併せて低体重もみられたというような内容が記載されてございました。御確認いただければと思います。

88ページに参りまして、発生毒性試験（ラット）②に関しましても〇〇より、甲状腺に関してコメントをお寄せいただいております。88ページ上の【事務局より】ボックスのところですが、申請者が「本剤は甲状腺が標的臓器ではない」と言及していることから評価可能と考えます。確認事項として、表67中の母動物高用量群にみられた痙攣性歩調は神経毒性ではなく、生体の状態の悪化による反応と判断しました。毒性担当の先生方の御意見を賜りたいというふうに頂戴してございます。

続きまして、89ページに参ります。ウサギの発生毒性試験につきましても、甲状腺の重量測定は行われておりませんので、〇〇より、同様のコメントをいただいております。

続きまして、発生毒性試験（ウサギ）②に関しましては、〇〇よりコメントを頂戴してございます。90ページの上のところになります。本試験で評価は可能と考えますが、本試験は投与期間がかなり短いのでガイドラインからの軽微な差異とは言い難く、丁寧な考察があったほうが良いと思いました。特に投与期間が短い点については、妊娠の後半で影響を受ける可能性について考察すること、投与方法が異なりますが（6）ウサギの試験成績も参考にして、評価の妥当性を説明していただくとよいのではないのでしょうかといただいております。

〇〇から、こちらでも甲状腺に関して逸脱がございますので、同様のコメントを頂戴してございます。

確認が必要というようなコメントをいただいた点につきましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

時間も迫っていることから、今後、リスク管理機関を通して確認を依頼するかどうかという観点で御議論いただければと思います。

まず、戻っていただいて59ページあるいは生殖毒性のほうもそうなのですが、甲状腺についてでございます。表に事務局から実施状況をおまとめいただいております。これを御覧いただきまして、さらに考察なり追加のコメントなりを頂戴する必要があるかどうかという観点でコメントいただければと思いますが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

表を作ってください、ありがとうございました。

ほかの試験というだけでは、どれなのか分かりませんでした。このように表にしていたので、2年間発がん性試験などで組織までみられたということが確認できたので、これでよいかと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、各試験に色々コメントいただいています。標的ではないから評価はできるけれどもというようなコメントであったかと思いますが、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

今回は、申請者のほうが甲状腺が標的ではないと言及しているの、それを基に試験の評価は可能だと思います。ただ、90ページの〇〇が言われている投与期間については、できれば申請者に考察を願いたいという希望はございます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

投与期間が非常に短かったということについては、一応再考察を求めますということにさせていただきます。

その次が77ページで、病理組織学的検査が行われなかった臓器について、〇〇から、明示していただきたかったというようなコメントを頂戴していて、事務局からどんなものかということを書いていただきました。私はこれでいいかなと思うのですが、毒性の先生方、いかがですか。あえてこれでコメントを求める必要はないかなと思いますが、特によろしゅうございますでしょうか。

よいようなので、よいことにしましょう。

80ページの空胞化については、ドシエの記載部位とか、それから評価書にも少し書かれている記載内容とございますが、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

ここに書いてありますように、この剤は、一部リンパ系の細胞もありますけれども、主に上皮系の細胞が多いので、その本体についてどうなのかなというのが一つあります。確かに電子顕微鏡で調べられて、結果としては水のようなものが流れ込んだ浸透圧の不均衡ということは書いてあるのですけれども、そうなった場合、特に脳の脈絡叢の上皮細胞は髄液を調節する細胞でありますので、そういう意味で浸透圧の不均衡が生じた場合に、この辺りは本当に影響ないのかというのは申請者にもうちちょっと考察してもらったほうがいいという気がいたします。

私は以上の意見です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしますと再考察をお願いすることになりますか。

〇 〇〇

神経毒性との関連で再度考察ということで、かしこまりました。

〇 〇〇

では、それはよろしくお願いします。

それから、〇〇、86ページですが、小型胎児数の定義について、これでよろしかったでしょうか。

〇 〇〇

矮小児と特に分けていれば考察を考えたほうがいいのかなと思ったのですけれども、"small fetuses"ということで総合的に評価できると思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

続きまして、88ページの母動物の高用量群にみられた痙攣性歩調は神経毒性ではないだろうというような御発言でしたが、これはリスク管理機関に何か確認する必要がございますか。

〇 〇〇

〇〇です。

特に必要はないと思います。

〇 〇〇

では、実際に評価のときに毒性の先生方にも御意見を頂戴したいと思います。

コメントで御質問があったのはそこまででしょうか。

ありがとうございました。

そうしますと幾つかリスク管理機関に確認をしていただくということになるかと思えます。

事務局、先の進め方について御説明をお願いします。

○ ○○

御議論ありがとうございました。

次回以降、本調査会にて、本日の続きから御審議いただく予定でございます。

先ほどいただいた2点、発生毒性試験（ウサギ）のところと脈絡叢上皮の空胞化については、リスク管理機関のほうに追加の考察を求めたいと思います。回答が参りましたら、併せて御審議をお願いしたいと思います。

○ ○○

そのほか事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

次回の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、9月12日木曜日、午後の開催を予定してございます。

次回日程が詰まっておりますので、本日のプロパモカルブのほうの資料についてはお手元に置いていただいて、引き続き御審議いただければと考えております。よろしく願いいたします。

○ ○○

以上でよろしゅうございますでしょうか。

そのほか事務局から何かございますか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

それでは、本日の会議を終了させていただきます。

先生方、本当にどうもありがとうございました。

以上