

# 食品安全委員会農薬第三専門調査会

## 第32回会合議事録

1. 日時 令和6年10月10日（木） 14：00～17：02

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、渡辺専門委員

（専門参考人）

小澤専門参考人、金田専門参考人、栗形専門参考人、杉山専門参考人、  
豊田専門参考人

（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、中井専門官、駒林係長、鈴木係長、山守係長、  
藤原専門職、貞廣専門職、牧野専門職、柳澤技術参与

5. 配布資料

- 資料1 プロパモカルブ農薬評価書（案）（非公表）
- 資料2 公表文献リスト [プロパモカルブ（疫学以外）]
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 プロパモカルブ参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、ただいまから第32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7名、専門参考人5名に御出席いただいております。

なお、今回、神経毒性に関する議論が想定されたことから、事前に座長に御相談させていただき、神経毒性が専門の〇〇に専門参考人として御参加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。

続きまして、事務局の人事異動について御報告いたします。

9月17日付けで専門官の〇〇が異動しまして、専門職の〇〇が着任しております。どうぞよろしくお願いたします。

それでは、今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。

議事を進めます。

本日の議題は、農薬（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、よろしくお願いたします。

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、プロパモカルブ農薬評価書（案）。

資料2として、公表文献リスト〔プロパモカルブ（疫学以外）〕。

資料3として、論点整理ペーパー。

机上配布資料として4点ございます。1つ目が確認事項に対する回答書、2つ目が提出された公表文献報告書において適合性なしと分類された文献のリスト、それから、昨日電子ファイルで2点追加で送付させていただいておりますが、その1つ目が先ほどのリストの補足資料、もう一つが評価書案の遺伝毒性の部分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。

〇 〇〇

ありがとうございます。

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。

○ ○○

提出いただいた確認書につきまして、相違は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(プロパモカルブ)の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めまして、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

事務局でございます。どうぞよろしくお願いたします。

それでは、お手元に資料1と右肩にある評価書案の御用意をお願いいたします。

前回の農薬第三専門調査会におきまして、慢性毒性試験及び発がん性試験まで御審議をいただいております。今回は神経毒性試験から引き続き御審議をお願いいたします。

また、前回御審議いただいた内容について、記載の修正を行っている箇所がございます。こちらにつきましても併せて御確認いただければと思います。

ページをおめくりいただきまして、3ページからお願いいたします。

審議の経緯でございます。このものは第3版でございます、4ページに今回の御審議について記載させていただいております。

さらにページをおめくりいただきまして、9ページからが評価対象農薬の概要でございます。用途は殺菌剤、構造式は記載のとおりでございます、10ページに参りまして、作用機構は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と記載してございます。

では、11ページから、前回の御審議を受けまして記載整備等をさせていただいた箇所を御紹介してまいります。

まず11ページ、今回、○○より評価書案について意見等はございませんといただいております。

続きまして、16ページに参りまして水中光分解試験の②、それから、17ページの土壤残留試験②につきまして記載整備を行わせていただいております。

続きまして、23ページからが動物体内動態試験でございます。先生方から特段の意見はありません、コメント等はありませんといただいておりますが、事務局のほうで記載整備をさせていただいております、まず23ページから25ページにかけて、前回の審議で

血液のデータを追記したところでございますが、この血液の記載につきまして、血漿と対比して全血のほうがよろしいかと思ひまして、差し替えを行ってございます。

それから、28ページに参りまして、ラット②の血中濃度推移の試験でございます。こちら前回の審議におきまして血液のデータを表27に追加いたしました。本文のほうに反映できておりませんでしたので、本文に全血のデータ追記等をしてございます。

30ページも血液と記載しているところを全血という表記に差し替えを行わせていただいています。

毒性試験の前までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、お戻りいただきまして、11ページの1ポツの土壤中動態試験から4ポツの植物、家畜等における代謝及び残留試験までは、○○から特に御意見はございませんといただいておりますけれども、よろしゅうございましたでしょうか。

なので、そこは終わりです、それから、23ページの5ポツ、動物体内動態試験でございます。ここも先生方からは特にコメントはございませんと言われましたが、記載整備等をされておりますけれども、改めてよろしゅうございますでしょうか。

(「異議なし」の意思表示あり)

○ ○○

ありがとうございます。

では、説明を続けてください。

○ ○○

ありがとうございます。

では、引き続き毒性試験をお願いいたします。

36ページからが急性毒性試験で、37ページに記載整備をさせていただいております。以前は雌雄と雌で記載を分けていたところ、雄と雌で記載を整えてございます。

続きまして、43ページからのイヌの亜急性毒性試験についてお願いいたします。

44ページに【事務局より】を記載させていただいておりますが、前回御審議いただいた内容を踏まえまして本文と表を修正してございます。具体的には、①としまして、胃底部空胞変化という所見を単独で記載してございましたが、上皮空胞化の所見にまとめたということ。②につきましては、耳下腺の上皮空胞化が軽微1例で毒性所見とされていたところがございますが、そちらは毒性所見のままではよろしいか御確認をお願いしていた点。それから、それに合わせて、本文に記載している毒性所見につきましても、耳下腺ではなく雌雄ともにみられている気管及び気管支粘膜下腺を記載した点をお伺いしてございました。

胃底部空胞変化の記載につきましては、先生方より確認しましたといった内容でコメントを頂戴してございます。

それから、②の耳下腺の空胞変化につきましても、毒性所見としない、本文の表記につ

いても差し替えてよいという趣旨でコメントを頂戴してございます。

追加で〇〇と〇〇よりコメントを頂戴してございます。

まず、〇〇からのコメントを御紹介いたします。45ページの③として記載してございます。こちらはタペタムの脚注の記載につきましてコメントいただいたものでございます。イヌ特有の器官と記載してございますが、その器官という部分に関して、身体において、独自の構造と特定の機能を果たす数種類の組織からなり、例えば心臓、肺、肝臓などが器官とされます。脈絡膜が特殊化した組織がタペタムですので、器官よりも「構造体」の表現がいい気がします。調査会で検討願いますといただいています。

同じ部分に関しまして、〇〇よりコメントを頂戴してございます。〇〇にこのタペタムの変化の脚注について御確認いただければと存じます。タペタムはイヌ等に特有の器官であるが、脈絡膜に由来するものであることから毒性所見と判断したということだったと理解しておりましたといただきました。

タペタムの脚注につきまして、御検討をお願いできればと考えております。

続きまして、同じくイヌの試験ですが、46ページ、1年間イヌ慢性毒性試験について御覧ください。

事務局よりお伺いしていた点が3点ございまして、47ページに記載してございます。

まず、前回審議でいただいた御意見を踏まえ、表49に修正を行っております。

タペタムの件につきましては、先ほどイヌの90日間試験で御意見を御紹介させていただきました。同じような御意見をいただいていますので、割愛させていただきます。

それから、②です。雌の精巣上体管の所見を記載していたのですが、雌ですので所見を削除しました。これにつきまして、先生方より確認しましたといった趣旨でコメントをいただいております。

③として、上皮空胞化の所見について、軽度以上の所見を毒性所見とする整理で表49を修正しました。その結果、【事務局より】の中の表の所見につきまして御確認をお願いしておりました。これに関して、〇〇、〇〇、〇〇からコメントを頂戴いたしましたので、御紹介いたします。

まず、49ページに記載してございますが、〇〇より、確認しました。上皮空胞化についてはこれでよいと思います。皆様の御同意がいただけるようでしたら、本文の修正が必要です。一方、副腎皮質脂肪変性については、用量依存性もはっきりせず、毒性所見として取る必要はないように思いますといただいています。

〇〇からのコメントを御紹介いたします。いずれも事務局案に同意いたしますが、その場合、無毒性量は1,000 ppm未満になるかと思えます。上記の表、病理組織学的検査、二重下線部の肝外胆管は高用量群の1～2例しか検索できていないため、評価には含めないほうがよいと思いますといただいています。

肝外胆管の所見は48ページの表の中の下3分の1ぐらいにある所見でございまして、確認したところ、まず胆管について、病理組織学的検査を実施する対象ではございませんで

したが、この試験では全動物に対し肉眼的異常部位を病理組織学的検査でも検査することになっています。結果を見たところ、肉眼的病理検査では投与に関連した所見は認められなかったとされているのですが、病理組織学的検査の結果を確認しましたところ、十二指腸でブルナー腺と胆管膨大部に所見がみられたと報告書に記載がございまして、その表を見ると胆管も載っていたというような状況でございます。こちら、御確認いただければと思います。

あわせて、47ページの表49の中です。〇〇から幾つか修正をいただいております。まず、先ほど胆管のお話がございましたことを受けまして、胆管粘膜と書いてあった所見を胆のうに差し替えていただいております。それから、2,500 ppm投与群の雌で子宮頸腺と今まで所見を記載していたところ、子宮頸部に差し替えていただいております。先ほども御紹介いたしましたが、1,000 ppm投与群で〇〇より副腎皮質脂肪変性は毒性所見としない、取る必要がないように思いますといただいておりますので、削除しています。1,000 ppm投与群で毒性がみられていますので、無毒性量は1,000 ppm未満という趣旨で本文のほうを修正してございます。御確認ください。

続きまして、イヌの2年間慢性毒性試験が49ページからになります。

事務局からお伺いしていた点は50ページの18行目下に記載してございます。

まず①としまして、50ページの10行目、本文でタペタムの反射性減少が最小毒性量の所見として取られていたのですが、こちらは腎糸球体硬化症に差し替えを行いました。先生方より同意します、了解いたしましたといったコメントを頂戴してございます。

続きまして、②としまして、タペタムの変化について脚注追記というところで、イヌ90日間と同様のコメントを頂戴してございます。

追加で〇〇よりコメントを頂戴してございまして、タペタムの反射性減少という所見があるのですけれども、これはタペタムの低屈折性と統一する必要はないでしょうか。調査会で検討願いますといただきました。

51ページに参りまして、こちらのタペタムの反射性減少と記載しているところ、報告書で原語を確認したところ、90日間のイヌの試験、1年間のイヌの慢性毒性試験と同様に“Hyporeflexibility”と記載してございましたので、評価書内で所見名を同じにする修正を行っております。御確認いただければと思います。

続きまして、52ページからが2年間慢性毒性／発がん性併合試験になります。前回審議でいただいた御意見を踏まえまして、試験の扱いを変更の上、本文を修正してございます。

まず、新しく併合試験①としたところは、参考資料を評価資料にしましたので、無毒性量の追記をしてございます。先生方から確認しました、了解しましたといったコメントを頂戴してございます。

続きまして、53ページの【事務局より】に記載してございますが、表54につきましては、本試験で毒性所見とされていない所見に関する表となっています。過去の審議の経緯と次のラットの②の試験の記載を踏まえ、そのまま残すことについて、先生方から同意します、

承知しましたといったコメントを頂戴してございます。

続きまして、53ページの6行目から2つ目の併合試験でございまして、こちらは前は評価資料となっていました。今回、脚注を追記の上、検査項目が不足していること、より実施年が新しい試験により評価可能と考えられたことから参考資料としたと追記し扱いを変更しまして、無毒性量の記載を削除してございます。先生方から確認しました、同意しますといただいています。

55ページから発がん性試験でございまして、こちらは6行目から7行目にかけて記載整備、それから、56ページからマウスの発がん性試験でございまして、57ページになりますけれども、②のほうにつきまして〇〇から追加で修正をいただいています。5行目の840 ppmと書いてあるところの後ろに「以上」と追記いただいております。ありがとうございます。

慢性毒性試験までは以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、お戻りいただきまして、43ページ、90日間亜急性毒性試験のイヌ①でございまして。まず、空胞変化については、それをまとめた形で上皮空胞化として、部位を()内に記載していただくという記載整備をいただいて、先生方からは了承いただいております。また、軽微であった耳下腺における上皮空胞化は軽度から取ると決めましたので、これは毒性と取らないというところで、これも先生方から御了承いただいたところかと思えます。

③のタペタムの変化についてでございますが、この器官と書かれているのが〇〇のコメントから構造体に直すといいのではないかという御意見でしたけれども、〇〇、お願いできますか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、ありがとうございます。

器官というのは、そこに書いてあるように、臓器とも言いますけれども、心臓とか肺とか肝臓というのを通常言いますので、今回のタペタムは脈絡膜の一部が特殊化していますので、構造体というような表現を使うのがいいかなという意見です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それを踏まえますと、この記載は流れが少しよくないので、そこをならすためにタペタムはイヌ等に特有の構造体ではありますが、脈絡膜に由来するものであることから、毒性所見と判断したというふうに記載を変えさせていただこうかと思えますが、〇〇、よろしゅうございますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、〇〇のほうから提案されたこの文章のほうが適切だと思います。私

のほうはこれで結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方もよろしゅうございますでしょうか。

(「異議なし」の意思表示あり)

○ ○○

ありがとうございます。

では、次にいきます。次が表49だから、(2)の1年間の慢性毒性試験(イヌ)、2003年の試験でございます。これは3つ事務局ボックスがありますけれども、①はタペタムのことですので、先ほどと同様にいたします。

それから、②雌に精巣上体というのは確かに要らないので、削除ということです。

それから、上皮空胞化の所見についてまた記載整備をしていただいたというところがございますが、そこにコメントをいただいています、○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

まず、胆のうを追加したのは、48ページの表で胆のうは胆管とは別にもともと捉えていたものですので、それを追記したという形になります。

胆管に関しましては、御説明いただきましたけれども、私、最初はたまたま標本に載っていた肝外胆管を評価したのかなと思ったのですが、今のお話で肉眼所見として捉えていたということで、そちらについては納得しました。ただ、対照群をみていないということもあるので、また、上皮空胞化は胆のうを含めほかの臓器でも評価できているので、あえて高用量群だけでみられた肝外胆管については載せなくてもいいのかなとは思っているのですけれども、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

高用量群だけしかみていないということではありますが、高用量群はほかの組織でも空胞化がみられたというところで、記載をあえて消すかどうかというところかと思えますけれども、先生方、いかがでしょうか。

お願いします。

○ ○○

○○ですけれども、今の○○の御説明に私も同意します。胆のう、胆管というのは連続した一つの組織ですので、胆のうの上皮の空胞化で十分理解できるのではないかなと思います。実際に胆管は対照群も調べられていないので、記載しなくても胆のうの変化で理解できると思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

先生方のお話を聞いて、もっともだと思いました。胆管については最高ドーズだけしかみていなくて、コントロールもみていませんが、上皮空胞化は胆のうでも出ていますので、被験物質の影響だとは思いますが、あえて胆管というのを入れる必要はないかと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

肉眼所見ではコントロールはなかったから組織をみなかったという体裁にはなっているところではございますが、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

1つエクスキューズさせていただきたいのが、今回違うファイルを送ってしまったみたいで、私の意見が全然載っていないのですけれども、大変申し訳ありませんでした。おおむね事務局案に賛成ですので、それをまず言い訳させていただいて、今の話ですけれども、先生方の意見に賛成です。胆管をあえて載せる必要性はないということで、いいと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、これは胆のうに差し替えるという形にさせていただきます。

あともう一点ですが、子宮頸腺を子宮頸部と直すようにと○○からいただいているのですが、○○、これはどういった意図でしょうか。

○ ○○

○○です。

すみません。先ほど漏れていました。こちらは子宮頸腺となっていたのですけれども、恐らく子宮頸部の上皮の空胞化のことを言っているのかなと思いましたので、上皮にまとめて子宮頸部という形に変えさせていただきましたが、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

ただ、ほかは全部「腺」になっているのですよね。意味が変わってしまいますか。

○ ○○

○○です。

ただ、報告書を自分で確認したかどうか記憶が定かではないのですけれども、子宮頸腺、“gland”でしたか。子宮上皮だったように見えたのですけれども。

○ ○○

どうかな。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

これは子宮頸部の上皮ではなくて、子宮頸部の粘膜から下にある腺のことを指していたのかなと僕は思ったのですけれども、要するに上皮ではなくて子宮腺とか子宮頸部にあるいわゆる腺ですね。そういう理解をしていたのですけれども、○○の御意見は子宮頸部の上皮という意味で御理解されたということなのですか。

○ ○○

○○です。

そのように理解したのですけれども、もし“gland”という記載があったということであれば、そちらが正しいと思うので。

○ ○○

いえ、確認していないのですけれども。

○ ○○

ありがとうございます。

報告書を確認したところ、“gland”という記載があるというような情報提供が今事務局のほうから。

○ ○○

失礼いたしました。それでしたら、元の記載のほうが正確ですので、戻していただけますでしょうか。

○ ○○

よろしゅうございますか。

では、頸腺というまめにさせていただきます。

最後、私が書いたものですが、副腎皮質脂肪変性なのですが、これは48ページの下の方の表を見ていただくと、ドーズにしたがって逆に減っているというような所見でもございますので、これはいかななものかと思ひまして、お諮りしたいと思ひました。先生方の御意見をいただければと思ひます。

○ ○○

○○です。

私もこれは脂肪変性とここだけ捉えているので、恐らく申請者としても別の所見と考え

ているように思います。用量依存性も確かにはないので、これについては削除でいいかなと私も同意いたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○。

○ ○○

○○です。

私も同じ意見で、私もざっと見て、ここの皮質脂肪変性は空胞化と間違えていましたので、ちょっと異質な所見になりますし、○○が言われているように用量相関性はうかがえませんので、削除でいいかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

先生方の御意見に賛成です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もいかがですか。

○ ○○

私も先生方の御意見に賛同いたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、これは記載削除というところでお願いします。

事務局、よろしゅうございますか。ありがとうございます。

そうしますと、その次が49ページの2年間慢性毒性試験（イヌ）の非GLPのものです。ここがまた2つありまして、最小毒性量でみられた所見をタペタムの反射性減少から腎糸球体硬化症に差し替えられています。本文10行目、11行目です。ここは先生方から御同意をいただいたところかと思えます。

それから、タペタムの脚注については既に御審議済みということで、さらに反射性減少と書かれている表51の記載でございますが、○○、コメントをお願いします。

○ ○○

〇〇です。

事務局で調べていただいて、同じ表現の“Hyporeflexibility”になっていますので、低屈折性のほうがいいかなと思います。

以上です。ありがとうございました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、これに統一するということにさせていただきます。

よろしゅうございますか。

そうしますと、あとは御意見の相違はなかったかと思いますが、2年間慢性毒性／発がん性併合試験ラットの①に変更になった52ページのものですが、試験の扱いを変更の上、本文を修正しましたというところで、先生方から御確認いただきました。ありがとうございます。

特に何かお気づきの点はございませんか。よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

その次が表54の扱いでございますが、これは毒性所見になっていないけれども、ほかの試験の関係でここに載せておくということについて、先生方からいずれも御同意をいただいております。

その次が53ページの(5)の2年間慢性毒性／発がん性併合試験で、これを参考資料に変更いたしまして、したがって無毒性量の記載を削除したというところでございますが、これにつきましても先生方から御同意を頂戴したところでございます。

ということで来て、最後に57ページ、本文5行目のところで影響のみられた投与量が840 ppm以上というところを〇〇に修文していただきました。これはこれでよかったですよね。

ありがとうございます。

そうしますと、何か聞き忘れたことはないですか。

〇 〇〇

事務局から御紹介した、急性毒性試験の記載整備が1か所だけかと思います。

〇 〇〇

記載整備がございましたが、先生方、御確認いただいたということでよろしゅうございますでしょうか。

(「異議なし」の意思表示あり)

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、神経毒性の前まで終わりました。説明をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、引き続き神経毒性をお願いいたします。57ページからになります。

急性神経毒性試験①につきましては、前回、58ページ、200 mg/kg体重以上の雄で自発運動量減少が認められたことから、無毒性量が雄で20、ARfDのエンドポイントとしても取っていただいたというところがございます。神経毒性試験が続きますので、前回の審議と重複しますが御紹介いたします。

【事務局より】の③を御覧ください。EPAでは、神経毒性試験を含めた複数の毒性試験において自発運動低下、脈絡叢空胞化が認められ、神経毒性あり（しかし、その影響は明確なNOAEL/LOAELによって特徴づけられており、選択されたエンドポイントによって保護されることから懸念は低い）との評価をしています。本剤の神経毒性について念のため御確認くださいとさせていただいておりました。

それから、ARfDのエンドポイントにつきましては、200 mg/kg体重の雄で取ると御審議いただきましたが、その詳細について58ページの表にまとめてございます。自発運動量測定のところでは総移動距離、移動回数、平均移動速度いずれも雄では200 mg/kg体重から、雌では2,000 mg/kg体重で有意差がついているというような状況でございます。御確認ください。

続きまして59ページ、(2)の急性神経毒性試験の②でございまして、こちらは60ページに結果の記載がございまして、神経病理学的検査において検体投与による影響は認められなかった。本試験において、2,000 mg/kg体重の雌雄において被毛の汚れが認められたことから、無毒性量は雌雄ともに200 mg/kg体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかったとしてございます。被毛の汚れが認められたこと、それから、単回投与試験であることから、こちらもARfDのエンドポイントとして後ろの124ページに記載をしてございます。

続きまして、60ページに戻っていただきまして、90日間亜急性神経毒性試験のラット①でございます。こちらは以前から出されていた試験でございますけれども、16行目から23行目にかけて、神経病理組織学的検査において認められた所見を追記してございます。

その下、60ページの29行目下のところで、〇〇から、この剤につきまして、脈絡叢の上皮空胞化を含め、上皮細胞系に変性を引き起こすようです。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ので、確認事項を出しております。

61ページの真ん中から下の【確認事項】とあるボックス御覧ください。脳脈絡叢における上皮空胞化が認められているので、この認められた試験を上げた上で、脳脊髄液の流れに影響がないのかを含め、本所見と神経毒性の関連について考察することとしてございまして、リスク管理機関より2つ回答が出されています。

まず1社目の回答では、脳脊髄液は脳脈絡叢で産生され、循環障害が起きると水頭症を引き起こすが、この剤の試験では幾つかの試験での脳の脈絡叢の空胞化が認められているものの、いずれも歩行障害又は認知障害を示す所見は認められず、脳脈絡叢における上皮

空胞化によって脳脊髄液の循環に影響が及んでいるとは考え難く、本剤において脳脈絡叢における上皮空胞化と神経毒性に関連はないものと考えられると回答がありました。

続きまして、2社目の回答を御紹介いたします。詳細が机上配布資料1の2ページからなるのですが、御紹介いたしますと、まず脳の脈絡叢の上皮空胞化がみられたのは2年間慢性毒性/発がん性併合試験のみでございまして、そのところで考察がされているのですが、作用機作としては脳脊髄液の分泌、流れ、循環すなわち脳脊髄液の甲状腺に対する限局性の直接作用と推察している。ただ、90日間亜急性神経毒性試験の結果をみると、脳組織への影響はなく、神経行動学的検査での影響も観察されず、神経毒性は認められていないという回答でございました。

〇〇より今回コメントを頂戴しております。6,000 ppm投与群で脈絡叢上皮細胞での空胞化の増大が顕著であるものの、機能検査の結果からは影響は認められないため、神経毒性の定義（有害影響）に該当しないと思われまます。リスク管理機関からの回答にもあるように、空胞化に続き脳脊髄液の循環障害が生じていれば（空胞化により脳脊髄液が貯留するかどうかは分かりませんが）、脳組織や認知行動に影響が出ると思われまますが、そのような所見は認められていないため、亜急性神経毒性は認められなかったという結論は妥当かと思ひます。

御参考としてペグセタコプラシドという剤について御紹介をいただひてひます。構造中に長鎖ポリエチレングリコール構造を含む薬剤も同様に脈絡叢上皮細胞空胞化を誘導するようですが（その程度が本剤とどの程度異なるのかは不明）、神経行動学的機能障害が認められず、非有害所見とみなされているようですとコメントいただきました。

事務局からこの試験につきましてこのほかに4点お伺ひしてございました。

1点目は平均検体摂取量の計算について詳細を御紹介したものにひなります。

2点目が先ほど御紹介した本文に神経病理組織学的検査の結果を追記したとひった部分でござひます。いずれも先生方に御確認をいただきました。

③でござひますけれども、6,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制が毒性所見とされてひますが、雌では有意差があるのですが、雄では有意差の認められた時期がないとひことひで、雄で毒性所見のままひよろしいかどうか御検討をお願いしてひました。雌のみ毒性とするというコメントを頂戴した先生が〇〇、〇〇、〇〇でござひまして、雌雄ともに毒性所見とするといひいただいたのが〇〇でござひます。

続きまして、④です。摂餌量減少につきましても雌雄で毒性所見とされてひますが、雌では有意差が認められ、対照群に比べて10%以上の減少が認められる時期があるのですが、雄では9%の有意な減少が認められている時期が投与81~88日にあるのみとひところで、この雄につきまして毒性所見のままひよろしいかどうか御確認をいただひてひました。雌のみ毒性所見とするというコメントをいただひているのが〇〇、〇〇、〇〇でござひます。

〇〇からは、雄の摂餌量減少は偶発の可能性があるといひことひいただひてひます。

〇〇からは、体重増加抑制がみられていないことから、雄は毒性所見とせずにするという  
ことでよいといただいています。

〇〇からは雌雄ともに毒性所見とする为您提供してございまして、体重についてはやや  
低下傾向があり、用量相関性もうかがえることから毒性とする。摂餌量減少について有意  
差はありませんが、体重の低下傾向が最も顕著で、摂餌量の低下と関連しているようです  
ので、毒性所見のままよいと思ひますと提供してございまして。こちらの扱いについて  
御検討いただければと思ひます。

63ページの2行目からが90日亜急性神経毒性試験のラット②でございまして、こちらは  
神経病理組織学的検査で検体投与の影響はなく、コリンエステラーゼ活性への影響も認め  
られず、体重増加抑制が認められるのみとなつてございまして。亜急性神経毒性は認められ  
なかつたという記載になつてございまして。

事務局からこの体重増加抑制についてARfDのエンドポイントとするかどうかお伺いし  
てございまして、対照群との差が大きいと思ひまして、雌雄ともにARfDのエンドポイント  
としました。なお、摂餌量に関しては、雌雄ともに毒性所見とされていませぬが、2,000  
ppm以上投与群の雌で投与7日に有意な減少が認められているといったところで御検討を  
お願いしてございまして。雄のみ体重増加抑制をエンドポイントとするというコメントを  
頂戴したのが〇〇、〇〇です。

〇〇からは、雌のほうは摂餌忌避の可能性があるのでエンドポイントとは考えませぬと  
いただきました。

同様のコメントで、〇〇からも、雌では同時期に有意な摂餌量減少を伴っているので毒  
性所見と考へます。これに伴いARfDのエンドポイントとするのは雄のみとなりますと  
いただいています。

続きまして、雌雄ともにARfDのエンドポイントとするというコメントを頂戴したのが  
〇〇になります。

〇〇からは当日御議論いただければ幸いですと提供してございまして。御確認をお願いでき  
ればと思ひます。

65ページに参りまして、亜急性神経毒性試験の予備試験の扱いについてお伺いしてござ  
いまして。供試動物数が少なく、機能検査及び神経病理組織学的検査が実施されていない  
ことから評価書に記載しない案としまして、先生方より御同意をいただいています。

それから、2行目下ですが、発達神経毒性試験の省略理由について報告書より記載を抜  
粋してまいりまして、先生方に御確認をお願いしてございまして。〇〇、〇〇からは省略  
理由は受入れ可能と提供してございまして。〇〇からは、EPAで神経毒性ありとされている  
点を踏まえて判断する必要があると思ひますと提供してございまして。

神経毒性試験につきましては以上でございまして。

〇 〇〇

ありがとうございました。

では、57ページ、審議済みの急性神経毒性試験から改めて見直していきたいと思います。

まず、ここでは前回の御審議の結果、200 mg/kg体重で認められた雄の所見と2,000 mg/kg体重で認められた雌の所見をそれぞれ毒性所見とする。それから、ARfDのエンドポイントもこの試験結果を元にすることを決めていただいたところでございます。

改めて、この急性毒性の結果について、できれば〇〇に御意見を頂戴できればと思うのですが、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

急性神経毒性ですよ。神経毒性は、これも空胞化が出ているという話でしたけれども、対照群と同じぐらいしか出ていないということでしたので、そのところは組織学的なところで影響がないのではないかなと考えました。

あと、自発運動量の減少とかがありますけれども、それが急性の神経毒性かどうかというところは分からないというか、一般的な毒性でもみられるところだと思いますので、急性神経毒性には該当しないのではないかなという判断をしています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

もう一つお伺いしたかったのが、総移動距離ですとか移動回数、雄の場合にドーズレスポンスをもって減って行って有意差がみえたのが200 mg/kg体重ということではございますが、とはいえ91%、81%で最高用量で60%とがくんと下がるというようなところからすると、この200の有意差はあるものの変化がさほどでもないといったところについて、先生、これを毒性と取るか取らないかというようなところに御意見がもし何かおありになれば、教えていただければと思うのですが。

〇 〇〇

〇〇です。

毒性はあるのではないかと思います。神経毒性かと言われると、そうとは言えないのではないかなという答えになるかと思います。よろしいでしょうか。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、前回の御審議から多分先生方の御意見とも相違がなく、ここは神経毒性とは取らないが、毒性として取ってこの用量ということで変更はなかるうかとは思いますが、何かこの点で御意見はございますでしょうか。

お願いします。

〇 〇〇

〇〇ですけども、〇〇、どうも御意見ありがとうございます。私も基本的には急性も亜急性も神経系に器質的な変化がないので神経毒性はないと思うのですけれども、58ペ

一ジのところなのですが、EPAが所見の中でやはり自発運動の低下を取り上げて、神経毒性がこれはあるのではないかと。ただ、ある程度は心配する必要はないと。かなり高用量であるというのはそういうような意味合いのことが書いてあると思うのですが、このEPAの評価に対するお考えはどうでしょうか。非常に微妙なところで、私もこの記載を読んで悩んだところなのですが、ただ、基本的には神経毒性はないし、器質的な変化がないので、“concern is low”と書いてありますので心配は要らないと思うのですが、先生の御意見があればお聞きしたいなと思ったところです。

○ ○○

難しい御質問をありがとうございます。

空胞化のことを中心にみつつ考えていたのですが、急性神経毒性でみられたものというのがもし亜急性でもみられていたら、やはりそこは考えないといけないのではないかなと思ったのですが、亜急性のほうではあまりみられていないということですので、これを取り立てて急性毒性であるからといって注意しなければいけないかなと言われると、そこまではないのではないかなという印象で考えていました。お答えになっていますでしょうか。

○ ○○

分かりました。幾つかの試験を並べてみて御判断されたと理解させていただいたのですが、あともう一つ、申請者のほうから来ているコメントもあるのですが、もし空胞化で脳脊髄液の流れがおかしくなるのだったら、それが増えることによって水頭症のようなものになるだろうということが書いてあるのですが、その一方、逆に今回空胞化が起きて、電子顕微鏡で見たら細胞の中に水が入っている。これは逆の言い方をすれば、脳脊髄液が減少しているという捉え方ができるかなと。そうすると、いわゆる脳脊髄液減少症というのがヒトのほうでありますけれども、その場合は頭痛とか倦怠感とかが出ると書いてあるのですが、そういう観点で自発運動が減ったというような評価というか、どう考えたらいいのかなと。そのところをもう一つお聞きしようかなと思っていました。いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。ありがとうございます。

それは次の亜急性のところでも少しコメントさせていただいていたのですが、私もそれを懸念したのです。むしろ増えるよりは脳脊髄液が減少するのではないかなと思ったのですが、それに由来するような症状もみえていないということで、どういうわけか空胞ができて脳脊髄液は正常に産生されていて、その循環も恐らく異常が出るほどのものではないのだなということを亜急性のほうから判断しました。

ですから、先生がおっしゃったように、僕もそれは思ったのですが、多分急性よりももっと回数が多く何回も投与されているものでそれがみられていないということから考えると、理由は分かりませんが、脳脊髄液の分泌、流れといったものというのは

正常が保たれているのではないかなとみています。よろしいでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

私も色々悩んだところ、御意見をいただいて分かりました。基本的には器質的な変化がないというのが大きなポイントかなと思っています。神経毒性はないという方向で評価してもいいかなと思います。

私のほうは以上です。どうも貴重な御意見をありがとうございました。

○ ○○

ありがとうございました。

そうしますと、急性神経毒性試験はよくて、その次の亜急性神経毒性試験のほうに話を進めたいと思いますが、今、大分お話がそこに入っていたかと思いますので、そうしますと、神経毒性がなかったというリスク管理機関からの追加のコメントに対しても、先生方は受入れ可能という御意見も多かったですし、○○からのコメントにつきましては、今、○○のほうから御説明いただいたところでよいということで、○○も御納得いただいたところでございますので、この剤については、神経毒性はないとこの会議では評価したいと思います。

そうしますと、次は62ページ、【事務局より】の①、②、③、④です。①と②については特段皆さんから御意見はなかったかと思います。③と④です。雄には有意差がないのだけれども、これを毒性としたままにしておくかどうかといったところでございまして、○は雄の所見も取ったほうが良いという御意見でしたが、コメントをいただけますか。

○ ○○

○○です。

これは、ほかの先生方は雄については毒性所見としなくてもよいと。私もそれに大きく反論するわけではないのですけれども、元のデータをみると、投与の81～88日のところの体重が雄では対照群に比べて74%まで低下しているということと、その前後をみると86、74、90というように低下傾向がうかがえるということ、あと、摂餌量をみると、この81～88日は摂餌量が対照群に比べて91と10%ぐらい減っている。ここは有意差がついているのですよね。これを考えると、雄も毒性としておいたほうが良いかなという意見ですけれども、それを含めてほかの先生方もそういう見方というか、この程度ならば毒性と取らなくていいですよという御意見でしたら、そちらの御意見に従おうかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

シンプルに有意差を取ってということ、途中で減少しているということですが、かなり限られた期間ではあるので、あえて取る必要性はないかなと考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

コメントのところはよく分からなかったのですが、体重増加量に有意な差がついているほうだけ、雌だけ取るのでもいいのではないかなという気持ちです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

私も印象としては○○、○○と同じく、確かに部分的に見ると6,000 ppmで低い部分もあるのですが、全体の傾向をみるとはっきり抑制があるとも言い切れなかったのかなと思ったので、私もこれについては雌のみ取るという方向がいいのかなと思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

改めて○○、いかがでしょうか。

○ ○○

全体の試験期間を見て、ポイントが非常に限られたところの変化なので、毒性と取らなくてもいいでしょうという御意見ですので、了解しました。雄のほうは取らないということに進めていただいて結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしましたら、63ページ、(4)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)②の試験に行きます。これについては体重増加抑制をARfDのエンドポイントとするかどうかというところでございまして、雌では有意な摂餌量減少も伴っているからARfDのポイントにしながらもいい、あるいは記載の点から、一方でARfDのエンドポイントにするといったところで御意見が分かれています。

まず○○、いかがでしょうか。

○ ○○

〇〇です。

雌は摂餌量が減っていますので、忌避の可能性を考えて雄のみをエンドポイントとすることを考えました。

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。

雄の体重抑制はARfDと取って、投与7日で雌は摂餌量低下を示しているもので、忌避のことも考えられるので、ARfDのポイントとしては考えづらいということですかね。

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。

すみません。コメントが分かりづらい書き方になっていたのですが、雌のほうでは摂餌の忌避と思われる低下がありますので、ARfDのエンドポイントとはしなくて、ただ、雄のほうだけはARfDのエンドポイントとするということです。

毒性所見と考えますと書いたのは、雌の摂餌量減少を体重増加抑制と併せて、これは毒性所見ではあるけれども、ARfDのエンドポイントに雌はしなくていいのではないかという意見でした。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、先生は雌雄ともARfDのエンドポイントとするというところでしたが、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

確かに摂餌量のことを踏まえると、摂餌忌避の可能性があるので、ほかの先生が言われたように雄のみARfDのポイントとするということのほうがいいかなと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、毒性としては雌雄とも体重は2,000 ppmを毒性とする。一方で、ARfDのエンドポイントにするのは雄の所見のみと整理させていただきます。よろしゅうございます

でしょうか。

○ ○○

すみません。確認させていただいてよろしいですか。

毒性所見の確認なのですが、まず体重に関して20,000 ppmの雄と雌を両方とも毒性と取る。摂餌量に関しては、雄は毒性と取らない。雌は毒性と取る。その用量が20,000 ppmということよろしいですか。

○ ○○

○○、それでよかったでしょうか。

○ ○○

○○です。

今おっしゃっていただいたのでいいと思います。雌の2,000でも摂餌量減少はありますけれども、体重増加抑制を伴っていないので、その場合は今までも取っていなかったと思いますので、20,000 ppmの雌のみ摂餌量減少を取るという形でよいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。確認できました。

○ ○○

では、そこまでよろしゅうございますか。

それから、その次がラットを用いた90日間亜急性神経毒性試験の予備試験は記載しない扱いにしていますけれどもというところで、先生方から御同意をいただいております。

それから、発達神経毒性試験の省略の理由が提出されておまして、それについて○○からコメントをいただいていますね。○○、お願いします。

○ ○○

これは結局神経毒性との兼ね合いで、そこをしっかりと評価した上で生殖発生毒性試験を評価すべきではないかなという意見ですので、先ほどの○○の御意見も踏まえて、神経毒性はないということで議論が終わりましたので、進めていただければいいかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、御意見がなかった○○、それでよかったですか。

○ ○○

○○です。

結構です。

○ ○○

○○もよろしゅうございますか。

(○○より「異議なし」の意思表示あり)

○ ○○

ありがとうございます。

では、生殖発生試験の前までここで終わりました。よろしゅうございますか。

では、続けてください。

○ ○○

では、引き続き生殖発生毒性試験についてお願いいたします。66ページからになります。

2世代繁殖試験の①でございまして、認められた所見を表63に記載してございます。試験の扱いについては評価可能といただいているのですけれども、この表の中身について事務局からお伺いしてございます。68ページになります。

まず、前版の評価書において摂餌量減少が毒性所見とされていますが、同用量で体重増加抑制が認められていないため、毒性所見のままでよろしいかお伺いしました。○○、○から毒性所見のままでよいと頂戴してございます。

続きまして②でございまして、前版の評価書において流涎、口の周囲の赤色物質につきまして投与前の所見で毒性としている箇所がございましたので、御確認をお願いしてございました。○○より、投与後にはいずれも観察されなかったということであれば、毒性所見と取るべきではないと思います。○○からは、観察されていないので毒性所見に含める必要はないと思いますといただいています。

追加で、67ページの表63の一番右上のカラムになりますが、不安定歩行とあるところはよろめき歩行ではないかということでコメントをいただいているのと、“Pre-dose salivation”について中枢神経系への影響による流涎かどうかの判断が必要、多くの場合、投与による保定によって反射的に流涎するといただいています。

いただいたコメントを踏まえまして、71ページの【事務局より】ボックスの下のほうに表63の修正案として記載しました。流涎と口の周囲の赤色物質につきまして、改めて所見を見直しまして、おおむね1用量上に毒性所見を移動させております。それから、不安定歩行と記載していたところは、よろめき歩行に修正をしてございます。報告書の原語は70ページの【事務局より】の②に記載しているのですが、このような記載となっています。サマリードシエでは歩行失調と記載がございました。

続きまして③でございまして、69ページで事務局からお伺いしてございました。今の表63では精子数減少のみが毒性所見として親動物に記載されているのですけれども、精子数のほかに精子濃度、精子運動性、精子形態に統計学的に有意な低値が認められてございまして、前版同様、これらの有意差がある所見について毒性所見としないままでよろしいか、念のため御確認くださいとしてございました。

○○からは、有意差が出た所見については毒性所見としてよい。○○からは、前版審議の議事録まで確認できていませんが、なぜ毒性所見としなかったのか確認できていませんが、明らかに精子運動率の減少、正常精子率の減少が観察されていますので、有意差がついた項目についても毒性としてよいと考えますといただきました。

初版審議時にどのような議論があったかを70ページの【事務局より】の③のところに記載してございます。この精子数減少以外につきましては、特段の議論はございませんでした。精子数減少については、今、毒性所見としているところの1段階下の用量について議論がありまして、具体的には67ページの親動物のP世代のところ、精子数減少は1,000 mg/kg体重で毒性と取っているのですけれども、この1つ下の用量の200 mg/kg体重で精子数減少がみられているのではないかとということでリスク管理機関へ確認事項が出されておりました、回答としては有意差がないので認められていない。さらに追加でF<sub>1</sub>親動物の雄の200 mg/kg体重の精子数濃度の低下と精子数減少は有意な毒性ではないと考えますといった回答が出ています。ただ、今般の提出されたドシエを確認しましたら、毒性と取っているという状況でございます。こちら、御確認いただければと思います。

69ページの④に移りまして、腎比重量増加、それから、脾絶対及び比重量減少が認められていますが、肉眼病変がなく病理組織学的検査も行われていませので、毒性所見のままでもよろしいか御確認くださいとしましたところ、先生方より毒性所見のままでもよいといただいています。

続きまして⑤です。脳の脈絡叢上皮空胞性変化が検体投与の影響として200 mg/kg体重以上で認められてございますので、毒性所見としないままでもよろしいか御確認をいただきまして、〇〇からは、数だけ見ると200と1,000の間で用量相関性をはっきりしないので、前版では毒性所見としなかったのでしょうか。200で軽微プラス軽度中心だったものが、1,000では認められた所見のほとんどが中等度の症状に変わりますので、毒性としたほうがよいと思いましたがといただいています。

先生方にお送りした際には69ページから70ページにかけて病理所見の表を記載してございまして、検査動物数の記載が漏れておりましたので用量相関性が見にくかったかと思うのですけれども、200では雌で28匹調べているのに対して、1,000では22匹に減っていますので、所見の数全体としては減っているというのは検査動物が減っているからということなども影響しているかなと考えます。

〇〇からは、一般毒では軽度から所見にしましたので、それに準ずると200 mg/kg体重以上は毒性となります。毒性の先生方にも御確認いただきたくお願いしますといただいています。御確認をお願いいたします。

続きまして、72ページの2行目から新しく追加された2世代繁殖試験でございまして、試験の扱いにつきましては特段追加の点はなく、内容についても事務局からお伺いしている点はございません。先生方から追加でいただいた御意見も特になく、検体摂取量の修正につきましても〇〇に御確認いただいています。

続きまして、73ページの16行目下から予備試験につきまして扱いをお伺いしてございました。先ほどの本試験のほうでは体重増加抑制のみ影響として記載しているのですが、そのほかにも影響が認められていまして、ただ、繁殖に関する検査項目に影響は認められなかったという内容でございます。

〇〇からは、最初、高用量投与における影響に関する参考資料とした上で記載してもよいと思いましたがといただいています、その後、〇〇の御意見に同意しますといただいています。

〇〇からの御意見は、本試験の高用量群においても毒性が検出されていることから、予備試験の記載は不要と考えますといただいています。

続きまして、75ページが3世代繁殖試験でございます。こちらは前版まで記載されていた試験なのですが、新しい試験が提出されたことと、この試験は精子パラメータ、出生時の性成熟の評価が行われていないことから、扱いについて御検討をお願いしませんでした。〇〇からは記載しなくてよい、〇〇からは追記は不要といただきましたので、削除してございます。

75ページの16行目からが発生毒性試験でございます、ラットの①でございます。前版から記載されていた試験で、所見の発現時期の追記、記載整備、あと、骨化遅延の部位の追記を行ってございます。

77ページに事務局からお伺いしていた点が2点ございまして、まず1点目が骨化遅延の部位の追記につきましてお伺いしてございます。なお、この骨化遅延につきましては、低体重に関連した骨化遅延の可能性を考えてARfDのエンドポイントとしないということで案を作成してございました。

〇〇からは、表の骨化遅延をARfDのエンドポイントとしないという判断に同意しますといただいています。

〇〇からは部位の追記についてコメントをいただきまして、本文の注釈中の頸椎、尾椎体は、尾椎ではなく尾椎体とするのであれば、各椎骨所見はどの部位なのか識別する必要があります。なお、尾椎体ではなく尾椎弓ではないでしょうかといただきました。記載は頸椎、尾椎の骨化遅延でよいと思っておりますといただいています。

事務局からお送りした表が一部抜けておりまして、誤解を与える記載となっております。申し訳ございません。77ページから78ページにかけて検体投与の影響とみられる所見を抜粋しているのですが、78ページの尾椎体数のところ、二重下線部が追記した部分になりまして、尾椎体は用量が上がるにつれて骨化している骨の数が減る方向にあるというような状況でございます。

それから、頸椎のところ、【事務局より】の中と76ページの本文の漢字で違うものを使っているのですが、こちらは統一する目的で本文のほうに合わせさせていただければと考えています。細かい点で恐縮ですが、御確認をお願いできればと思います。

2点目に事務局からお伺いしていた点としまして、ARfDのエンドポイントについてお伺いしてございました。摂餌量減少が認められているのですが、体重増加抑制がないため、毒性学的意義は不明と考え、ARfDのエンドポイントとしない、親動物のエンドポイントとしないという案で作成しまして、先生方から御同意をいただいています。

なお、先ほど御紹介が漏れましたが、尾椎弓に関する検査結果の抜粋は79ページに記載

してございます。こちらは検体投与の影響とされていないといったところでございます。

続きまして、79ページの2行目からがラットの発生毒性試験の②でございまして、事務局からまず80ページです。試験のテストガイドラインからの相違点について記載しているところ、先生方からは評価可能といただいているのですけれども、〇〇から確認事項として1点いただいております、表67の中で痙攣性歩調というのが母動物に認められているのですが、これ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ただいております。

事務局からお伺いしていた点が81ページになりまして、今まで80ページの7行目から文章で毒性所見が記載されていたのですが、表にしましたということにつきまして、先生方に御了解いただいております。

②としまして、母動物の死亡及び切迫と殺の所見が毒性所見とされている件について、2例が非妊娠動物であったために妊娠動物のみの記載にしましたとしましたところ、〇〇から御意見をいただいております、82ページに記載してございます。高用量群での死亡ですので、5例（そのうち2例は不妊）と追記して、この用量の動物が死亡する用量であることを明確にしてもよいと思いますが、これまでの慣例に従いますといただきました。

事務局で確認しまして、この79ページの表67の2,040 mg/kg体重/日の母動物の死亡のところ、もともと毒性所見とされておりましたので、不妊動物を元のとおり追記してございます。

不妊の詳細について報告書で確認したところ、妊娠の確認はされているとメソッドには書いてあり、これらの動物に検体投与も行われておりました。ただ、死亡したものを解剖したら妊娠していなかったということが分かって、それで分類されているというような状況でございました。こちらは所見の修正をしていますので、御確認をいただければと思います。

それから、81ページの【事務局より】に戻っていただきまして、③で死亡胎児数増加が認められており、報告書で有意差はないものの胎児への僅かな影響を示しているとおりましたので、毒性所見としなくてよろしいか御確認をお願いしてございました。

〇〇からは、胎児への僅かな影響というのは漠然としていて客観的な所見として採用すべきではないと思いますので、前版同様に毒性所見としなくてよいといただきました。

〇〇からは、報告書の生データを確認しました。集計表では有意差はついていますが、各腹における死亡胚胎児数（吸収胚も加味）の分布から、個別表を見ると680 mg/kg体重/日群での4胎児の死亡は毒性所見としないと考えます。前版と同様ですといただいております。

続きまして、④として胎児で14肋骨を有する胎児数の増加が毒性所見とされておりました。こちらは母動物に影響が認められない用量において認められることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDのエンドポイントとしましたが、報告書では毒性所見とされておらず、14肋骨については毒性学的な意義が低いとの御意見もあるとこ

ろ、扱いについて御検討くださいとしてございました。

所見はその下に表で抜粋してございます。変異のところ、14肋骨を胎児単位と母動物単位で記載してございまして、胎児単位は有意差がついていて、母動物単位は有意差がついていないといった状況でございます。

これに関しましては、〇〇から、82ページのところにコメントを記載していますが、〇〇がコメントされた14肋骨の発生頻度に関するリッターベースでの比較では顕著な差はないことを見落としていました。〇〇が御提案された14肋骨の発現頻度増加をARfDのエンドポイントとしないという御提案に同意しますといただいています。

〇〇からの御意見を御紹介いたします。〇〇は14肋骨の毒性学的意義は低いと考えています。個体差があり、動物のロットによっても自然発生率は異なりますが、モデル動物の研究では、単回投与にて14肋骨は発現し得る形態変化です。医薬品の新薬開発過程においても、ラットにて14肋骨発現率が用量依存的に増えることはあるようです。用量依存的であれば投与による影響とは考えられますが、それが健康影響評価にて問題となる変化（毒性）であるかと言えば、ケース・バイ・ケースになるように理解しています。このような背景から、本形態変化の評価は腹ごとによる評価（母動物単位）が適切と考えています。本剤は母動物単位では対照群と比較して顕著な増加はみられません。よって、本剤のプロファイルとして14肋骨が増加するのかもしれませんが、発現頻度から毒性と判断することは難しいと考えています。

一方で、母動物に影響が認められない用量において認められていますので、悩ましくもあります。申請者及び前版審議を尊重し、今回は表67には記載を残し、脚注に母動物単位では対照群と比較して変化なしと追記。ただし、ARfDのエンドポイントとはしないを提案いたしますといただきました。

いただいたコメントを受けまして、80ページのところに、脚注3として、母動物単位では、対照群と比較して有意な増加は認められなかったと追記いたしました。その上で、ARfDのエンドポイントとはしないということで、126ページのエンドポイントの一覧から削除しています。御確認いただければと思います。

続きまして、82ページの2行目からウサギの発生毒性試験の①でございまして、こちらは記載整備を行っていますのと所見の発現時期の追記を行っています。

事務局からお伺いしていた点が2点ございまして、まず1点目が投与期間の記載は報告書のとおりにしましたということと、②として、体重減少/増加抑制及び摂餌量減少が母動物で認められていますが、こちらは混餌投与の試験でございまして、摂餌忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしませんでしたとしてございまして、先生方からいずれにつきましても同意します、確認しましたといった趣旨でコメントをいただいています。

84ページがウサギの発生毒性試験の②でございまして、7行目から8行目、着床後胚死亡率の上昇を胎児の所見に変更してございまして、こちらの点につきまして〇〇からコメントを頂戴しました。いただいたコメントは87ページに記載してございまして、胚・胎児

死亡率は母動物及び胎児側の双方の影響であることを理解していただいた上で、今回は表もなく、文章上のことだと思いますので事務局案で結構ですといただいています。

事務局からの記載は84ページから記載しているのですがけれども、試験の扱いにつきましては、〇〇より、評価は可能ですが、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、丁寧な考察が必要。妊娠の後半で影響を受ける可能性について臓器を挙げて考察していただくとよいのではないのでしょうかといただきましたので、85ページの下の方の【事務局より】ボックスに【確認事項】を記載してございます。

リスク管理機関から回答が提出されています。提出された回答は机上配布資料1の5ページに全文が載っていますが、御紹介いたしますと、器官形成期以降も機能的発達を続ける臓器として脳と生殖器を挙げまして、脳については併合試験で空胞化が認められているが、そのほかの急性神経毒性試験においては高用量でも脳組織への影響はなく、神経行動学的検査での影響も観察されず、神経毒性は認められていない。2世代繁殖試験においても脳組織に影響は認められていない。生殖器につきましては、2世代繁殖試験で生殖器への影響がなく、また、精子検査、性成熟の観察、繁殖能及び出生時のデータにも影響が認められていない。加えて、そのほかの亜急性毒性試験などから、生殖器系はプロパモカルブ塩酸塩の標的臓器ではないと考えられる。以上を総合的に判断し、器官形成期以降の投与により影響を受ける可能性は極めて低いと考えると考察されています。

これにつきまして、〇〇より申請者の考察を受け入れます、〇〇から評価可能と判断しましたといただきました。

これに加えまして、85ページにお戻りいただきまして、〇〇から追加でコメントいただいています。一般毒の試験において、テストガイドラインに記載がある甲状腺への直接影響を示唆する血液生化学的検査3項目に変化がないこと及び甲状腺への間接影響を示唆する肝臓重量の増加が一般毒、生殖関連試験において認められないことも考慮に入れ、評価可能と考えますといただきました。

甲状腺の検査につきまして要確認というコメントをいただきましたので、事務局で確認した結果を記載してございまして、この剤では甲状腺刺激ホルモン及び甲状腺ホルモンはいずれの試験においても測定されていませんと記載してございます。御確認ください。

事務局からこの試験につきまして4点お伺いしてございました。86ページからになります。まず1点目が予備試験は本試験以上の情報がないことから記載しませんでしたということにつきまして、先生方から承知しましたといただいています。

それから、②着床後胚死亡率増加を胎児の所見とした点につきまして記載してございまして、無毒性量も変更していますということで、先ほど御紹介した〇〇からコメントがあったほか、〇〇からは承知しましたといただいています。

次は③ですが、母動物で体重増加抑制が認められている点につきまして、ARfDのエンドポイントとしないという案で記載してございます。測定間隔が長いのですが、変化の程度が僅かと考えたというところで、先生方から同意しますといただいています。

④で母動物で流産、胎児で着床後胚死亡率上昇が認められている件につきまして、体重増加抑制の程度が僅かと考えた点を踏まえまして、ARfDのエンドポイントとするという案で作成しました。先生方から同意です、結構ですといただいています。こちらは母動物でも影響がみられていますので、妊婦向けではなく一般向けのARfDのエンドポイントに変更させていただければと考えています。

生殖発生毒性試験につきましては以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

では、66ページの10ポツ、生殖発生毒性試験からです。

まず、2世代繁殖試験（ラット）①の試験です。少し逸脱があったということについては評価可能ということでございまして、それから、前版の評価に対して毒性所見のままにしておいてよいかといったことを伺っているわけですけれども、1つ目が、体重増加抑制が認められていないけれども摂餌量減少が毒性所見とされているというところですが、これは毒性所見のままでよいということでございました。

それから、前版の評価書において、親動物に流涎だとか口の周りに赤色物質が付着していたといったことが書かれているのですが、流涎については投与後は認められていないというようなこともありまして、それを伺ったところ、投与後に観察されていないということであれば、毒性所見とすることはないということです。追加で中枢神経系への影響による流涎かどうかを判断することが必要であるということをお伺いいただいています、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

今までの審議で本剤に神経毒性はないということなので、これは神経異常による流涎ではないと判断できたと考えています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、それは毒性としなくてよいということですよ。

それから、精子の数が減っているのだけれども、それ以外に運動率だとか正常精子率の減少といったものが観察されているけれども、それは毒性とはしていなかったものの、有意差がついているところについてはどうしますかという御質問で、これについては有意差がついているところは毒性としてよいというところで、前版よりは少し毒性所見が増えるということになるかと思いますが、それよろしゅうございますか。

○○、いいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

それから、③が終わって、④は腎の比重量増加に対して脾絶対重量、比重量減少が認められている。肉眼所見が認められていないから病理組織学的検査は行われていないというような状況で、毒性所見にしてあるのだけれども、念のため御確認くださいというところで、これに対しても毒性所見のままよいということでした。

それから、⑤です。ドシエと報告書によると、200 mg/kg体重/日以上投与群のP親の雌雄で脈絡叢上皮空胞変性が影響とされている。前版同様、毒性所見としないままでよいかということを確認いただいています。これについては、少なくとも毒性のほうでは軽度から所見にするとうたいましたが、その点については、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

○○のコメントにもありますけれども、一般毒で軽度から所見にする判断したと考え、それに準じて生殖試験でも200 mg/kg体重/日以上は毒性としてよいと○○は考えています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も基本的には同じ線上かと思しますので、○○の今の御意見で所見を、これは表を直すことになりませんか。

○ ○○

表を直すのですけれども、直す表が71ページの【事務局より】ボックスの中の修正案として点線で示した部分が追記する予定の部分で、今、脳の脈絡叢上皮空胞化は72ページの200 mg/kg体重/日の左側の2カラムになります。

○ ○○

○○、フォローできましたか。では、それをお願いします。

あと、よろめき歩行はよかったの。よろめき歩行、不安定性歩行、どちらもあったけれども、たしかよろめき歩行にしましたよということでしたよね。○○、それでよかったのですよね。

○ ○○

不安定歩行、よろめき歩行はもう一つどこかに書いてあったのですけれども、一般的にはよろめき歩行をよく使うかなと思ってコメントいたしました。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、仕上がった表というのが表63、71ページから始まるところで、赤の点線になっているところが修正版となります。ありがとうございます。

その次が2世代繁殖試験(ラット)②の試験です。投与量については有効成分換算値のみ記載することにしましたということで、承知していただいているところです。

それから、甲状腺重量が検査されていないというところについては、評価は可能と〇〇はいただいでいて、〇〇もコメントはいただきましたが評価可能と考えるというところですけれども、〇〇、追加のコメントはありますか。

○ 〇〇

いえ、特にございませぬ。

○ 〇〇

ありがとうございます。

その次は、これも予備試験の話でしたか。たしか予備試験は入れませぬよということでしたよね。

そうすると、3世代も消えて、次は76ページで、ガイドラインからの逸脱がざっと書かれています。取りあえず〇〇からもコメントはあるけれども評価可能、〇〇はオーケーということでしたので、これはこれでよい。

それから、小型胎児数の定義を確認というところで事務局よりコメントが書かれています、〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

〇〇です。

私も報告書を確認しましたがけれども、特に矮小児として注目すべき所見のように記載がなかった、*“small fetuses”*ということに理解いたしました。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

では、変更なしというところですね。

その次が骨化遅延についてです。骨化遅延について、部位を追記したということとARfDのエンドポイントにはしなかったということが書かれていまして、尾椎体の「体」を消すということだったかと思えますけれども、〇〇、それ以外には特に異論はないということによかったですか。

そうすると、その次は6,000 ppmの投与群の親動物で認められた妊娠6～9日の摂餌量減少についてですが、有意な体重増加抑制が認められていないというところから、毒性学的意義が不明と考へ、ARfDのエンドポイントにしなかったということについても同意されていますので、特によいですか。

それで、〇〇、ここについては何か追加のコメントはありますか。

○ 〇〇

ありません。

○ 〇〇

ありがとうございます。

その次、(5)の発生毒性試験(ラット)②です。表67の2例不妊といったところの不

妊というのが、一応事務局からの説明がございましたが、妊娠は確認されていて、投与もされていて、解剖して妊娠の痕跡がなかったということだったそうです。

〇〇、これはこのままの記載でいいですね。

まず、逸脱については特に問題はないのだけれども、それから、痙攣性歩調があったけれども、神経毒性ではないかどうかというのを一応確認したいということではありましたが、神経毒性はないとしましたので、〇〇、これはよいですか。

〇 〇〇

はい。神経毒性ではないということで、状態が悪かったのだらうと判断します。

〇 〇〇

ありがとうございます。

表に所見をまとめていただきました。それについては確認していただいた。

それから、前版において母動物で死亡及び切迫と殺が毒性所見とされているということではありましたが、非妊娠動物2例のうち1例には肺の浮腫が認められた。ほかの1例には異常所見がなかったというところで、妊娠動物のみ表に記載していますけれども、それについても〇〇は承知しましたといただいでいて、でも、〇〇のコメントに従ってさっきの不妊2例は毒性所見として追記していただいたということでしたね。ありがとうございます。

③ドシエによると、母動物の剖検で認められた4胎児の死亡は、有意差はないけれども、胎児への僅かな影響を示しているとされている。これを毒性所見としなくてよいかというところについては、先生方からしないと御判断いただいています。

それから、14肋骨についても、毒性学的意義が低いという御意見もあるところから、ARfDのエンドポイントにはしたけれども、扱いについてどうしましょうということでしたが、〇〇は最初ARfDのエンドポイントにすることに同意で、〇〇は毒性学的意義が低いというところでもございました。コメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

82ページのボックスの中の④に色々書いてございますが、本剤については、特に生殖毒性あるいは催奇形性、胎児毒性が非常に強いという感じではなかったもので、私は毒性学的意義が低いのではないかと考え、ARfDのエンドポイントにはしないと提案いたしました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それを踏まえて、〇〇からARfDのエンドポイントとしないという御提案に同意しますということでもございまして、今版ではARfDのエンドポイントとしないと決めましたので、それを維持しようと思います。

そうすると、次はウサギの試験①で、逸脱はオーケーで、それから、2つ質問が来てい

ますが、一つが投与期間の記載について、もう一つが体重増加抑制と摂餌量減少が認められているというところですが、摂餌忌避の可能性も考えてARfDのエンドポイントとしていないというところで、先生方はいずれも御承知というところでございます。

それから、発生毒性試験（ウサギ）②の試験でございます。逸脱については、〇〇からも一応評価は可能ということをお願いしていますので、よいということです。それから、確認事項がありますが、相違については、妊娠期間、投与期間が大幅に短いというところで、後半での投与の影響を受ける可能性について考察してほしいという内容に対して、考察の結果が出ていました。それについても先生方からこれで評価可能と御判断いただいたところでございます。

その次がウサギを用いた発生毒性試験の予備試験ですが、予備試験ですので評価書に記載しないということにしました。

そうすると③の体重増加抑制をARfDのポイントにしなかったという点について、いずれも、先生方から御了承をいただいて、④の流産及び着床後胚死亡率上昇を、最終的には母動物及び胎児で認められた所見であるために、一般集団に対するARfDに変更した。両方にみられたからということですが、〇〇、これでよかったですか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

ありがとうございます。

生殖発生毒性試験で何か追加でおっしゃることありますか。

〇 〇〇

いえ、ございません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、遺伝毒性の前まで終わりました。

〇 〇〇

では、事務局でございます。

引き続き遺伝毒性をお願いいたします。

申し訳ございません。お送りしておりました評価書案の遺伝毒性部分で削除履歴がなくなってしまうというトラブルがございまして、昨日、机上配布資料3としてお送りしたものをお手元に御用意いただければと思います。御不便をおかけして申し訳ございませんが、こちらのほうが削除履歴もきちんと残っている資料になります。全部で5ページでございますが、遺伝毒性試験部分が全てこちらに載っております。

では、いただいた御意見とともに御紹介してまいります。

今回、復帰突然変異試験とマウスリンフォーマTK試験が新たに提出されましたので、追記をさせていただきます。試験の内容や評価書案の表の中身について特にコメントは頂戴して

ございません。

3ページおめくりいただきまして、テストガイドラインからの相違点とドシエでの考察について幾つか記載がございますけれども、〇〇、〇〇より評価可能ですといただいています。

事務局からお伺いしていた点が2点ございまして、1点目、事務局のほうで確認しまして、各試験について、予備試験を除きまして行われた試験ごとの記載に修正してございます。

2点目、表69の中でドシエ参照ページという項目がございまして、スラッシュになっている部分は前版で記載されていたのですが、今回、試験報告書が提出されておらず、ドシエにも記載がないというところで、2ページのDNA修復試験、それから、3ページに記載がございます酵母を用いた遺伝子変換試験復帰突然変異試験については、農薬のガイドラインでは提出が求められていないことから記載を削除、2ページの一番上の行と1ページの一番下の行になりますが、復帰突然変異試験は新たな試験が追加で提出されていることから削除してよろしいか、御検討くださいとしてございました。〇〇からは追加のコメントはございません、〇〇からも追加のコメントはございませんといただいています。

さらに追加で、〇〇からは、試験の削除に合わせて脚注の削除についてもコメントを頂戴しました。ありがとうございます。対応しまして、3ページの3行目を削除してございます。

〇〇からは、評価書案及び公表文献リストにつきまして、私から追加のコメント等はございませんといただいています。

遺伝毒性試験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。

記載整備あるいは今回提出されなかったものについての削除等がございますが、いずれも先生方からは御同意をいただいているところではございますが、何か追加のコメントはございますでしょうか。

〇〇。

〇 〇〇

特にございません。大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇。

〇 〇〇

〇〇です。

事務局さんから丁寧に御説明いただきましたので、特に追加はないのですが、1点見落としで確認なのですが、1ページ目です。11ポツ、遺伝毒性試験というところで、

この中の2行目から3行目でしょうか。復帰突然変異試験及びDNA修復試験と書かれているのですけれども、この「及びDNA修復試験」は削除という形になるという理解でよろしいでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

一応確認で、よろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。削除させていただきます。

ほかによろしゅうございますか。ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性はここまでということで、続けてください。

○ ○○

ありがとうございます。

では、引き続きお願いいたします。

資料1の評価書案に戻っていただきまして、92ページから経皮投与、吸入ばく露等試験でございます。

まず急性毒性試験でございますが、今回追加された試験は経皮が1つ、吸入が2つ提出されてございます。ガイドラインからの逸脱につきましては94ページの2行目下から記載がございまして、幾つかございまして、評価資料としてよい、考察は受入れ可能といったコメントを頂戴してございます。

事務局からお伺いしていた点は2点ございまして、まず1点目、93ページの一番下の行、吸入試験で今まで症状及び死亡例なしと書かれていた試験があったのですけれども、こちらはドシエの記載に基づきまして修正してございます。

それから、②としまして、こちらでも表70のドシエ参照ページがスラッシュになっている試験は今回提出されてございません。新しい試験も提出されていないのですけれども、経皮又は腹腔内投与で実施された試験のため、記載を削除することでよろしいかお伺いしてございました。

94ページに参りまして、吸入試験も1つ提出されておらず、こちらは新しい試験が提出されましたので、削除することでよろしいかお伺いしてございました。いずれにつきましても先生方に承知しました、了解しましたといただいております。今、削除の記載はしていないのですけれども、いただいた御意見に基づきまして、今回提出されていない試験は削除させていただければと考えております。

96ページに参りまして、眼、皮膚の刺激性、皮膚感作性の試験でございます。こちらでも追加された試験、削除された試験が幾つかございまして、それを反映してございます。逸脱につきましては96ページ14行目下に記載してございますが、いずれも評価資料としてよい、考察は受入れ可能といただいております。

97ページの【事務局より】ボックスの2つ目のところですが、事務局からお伺いしていた点が2点ございまして、新たに提出された結果につきまして、皮膚刺激性試験、眼刺激性試験につきましてはいずれも陰性、皮膚感作性試験につきましては陽性という結果だったと記載してございます。

②としまして、今回提出されていない試験はいずれも眼又は皮膚への投与で実施された試験のため、記載を削除しています。96ページの6行目に眼の刺激性試験で粘膜に軽度の刺激性変化が認められた試験が過去提出されていたのが今回提出されなかったというところだったのですけれども、こちらは製剤を用いた試験でございましたので、削除するという案で作成してございます。先生方からいずれも了解しました、承知しましたといただいています。

98ページからが亜急性毒性試験になります。2行目は28日間の経皮の毒性試験でございまして、逸脱につきましては先生方から評価可能、考察は受入れ可能といただきまして、99ページに事務局からお伺いしていた点がございました。これまでは全身毒性の影響しか記載されていなかったのですが、皮膚への影響であるとか脳の脈絡叢の空胞化などが認められていたため、最近では亜急性経皮毒性試験においても局所刺激に対する無毒性量についても評価書に記載するケースがあるので、追記することでいかがでしょうかということでお伺いしてございまして、先生方から事務局案に同意します、記載案は必要と思いますといただいております。

いただいた御意見を受けまして、98ページの10行目下に点線で局所刺激の毒性影響も加えた文案を追記してございます。一部記載整備を追加していますが、こちらでよろしいか御確認をいただければと考えています。

続きまして、101ページが21日間の亜急性経皮毒性試験で、こちらは今回追加された試験でございます。逸脱につきましては先生方から評価可能、受入れ可能といただいています。

内容については特段コメントを頂戴していませんが、事務局から追加で1点修正をお願いできればと思います。7行目のところ、急性皮膚炎、表皮過形成、痂皮形成とあるのですが、脚注を8、6、6とつけているのですが、これはいずれも8、8、8の脚注でお願いいたします。

それから、8の脚注が同じページの一番下に記載されているのですが、単位のところにも誤記がございましたので、こちらにも修正させていただければと思います。ドットではなくスラッシュにさせていただければと思います。

101ページの14行目からが亜急性吸入毒性試験でございます。逸脱はございまして、内容についても特に御意見はいただきませんでした。予備試験が提出されてございまして、本試験以上の情報がないと考え、評価書案に記載しない案としたところ、先生方から御同意をいただいています。

経皮、吸入の毒性試験につきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

そうしますと、92ページにお戻りいただきまして、経皮、吸入ばく露試験です。

まず急性毒性試験ですが、表のところに少し記載整備があります。

それから、ガイドラインとの逸脱等につきましては、先生方からこれで評価可能といただいています。

それから、記載ぶりについても幾つか事務局から御提案をいただいています。いずれも先生方から御同意を頂戴しているところでございます。

それから、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が、これについても、逸脱については先生方からこれで評価可能といただきました。

それから、事務局からのお話では、それぞれ確認をして修正を行ったり、あるいは提出されていないので記載を削除するというようなことがあったかと思いますが、それについても先生方、皆さん御同意ということでございます。

それから、28日間亜急性経皮毒性試験につきましても、逸脱については受入れ可能というところで、【事務局より】で記載案を提示していただいています。この記述でよいということで、経皮毒性についても今までは書いていなかったけれどもきちんと書こうというところで、事務局の御提案どおり記載するというところで先生方に御同意いただいているところでございます。

それから、21日間亜急性経皮毒性試験（ラット）でございますが、これについては、特段コメントはないのですけれども、事務局から記載の修正の御提案がございました。御確認いただけたと思います。

それから、28日間亜急性吸入毒性試験ですが、これについては、予備試験は記載しなかったということで、特に異論はなかったところでございますが、先生方、ここまでのところで何かコメントはございますか。よろしゅうございますでしょうか。

それでは、ここまでおしまいということで、その他の試験に行ってください。

○ ○○

ありがとうございます。

では、引き続きその他の試験をお願いいたします。

102ページの5行目下になります。その他の試験につきましては、1年間慢性毒性試験（イヌ）の病理組織学的検査の追加試験、免疫毒性試験、QSARによる毒性評価、公表文献による研究結果が提出されたので追記してございます。

6行目からが前版で記載されていた試験のコリンエステラーゼ活性に対する影響試験ですが、いずれも記載整備の情報を追記してございます。

1点だけ、103ページの14行目に濃度の記載があったのですが、こちらは報告書に基づきまして修正をしてございまして、○○より事務局案に同意します、○○より承知しましたといただいています。

103ページの25行目からイヌの試験の病理組織学的検査の追加試験につきまして記載がございまして、こちらは今回追記しているのですが、特に修正などはいただいております。

それから、11行目からが免疫毒性試験で、こちらも今回追記しているのですが、特にコメントは頂戴していません。

27行目からQSARによる毒性評価を記載していたのですが、こちらは原体混在物中心の内容でしたので、後ろの項目に移動させていただいております。

105ページに参りまして、公表文献における研究結果になるのですが、お手元に資料2と記載のあるA3の紙を御用意ください。それから、机上配布資料2-2も御準備いただければと思います。

まず評価書案のほうで全体の概要を御紹介いたしますと、105ページの5行目からになるのですが、プロパモカルブについて、表72のとおり、2004年から2022年にかけて、幾つかのデータベースを用いて公表文献検索が実施されております。その結果、ヒトに対する毒性の分野に該当するとして収集された文献がデータベース間の重複を含んで27報ヒットしまして、そのうちの9報が選択されています。その選択された9報を資料2に記載してございます。タイトルや概要などを確認して選択されたといったところでございます。

一方、27報あったうちの9報が選択されたのですが、選択されなかった論文につきましては机上配布資料2にまとめてございます。一括でリストにしているのではなく、報告書からの抜粋という形で分野に分けて記載しているのですが、このような形になります。

また、海外評価機関が作成した評価書中に引用されている文献のうち、ヒトに対する毒性分野に該当するとして収集された文献1報のうち、選択された文献はなかったとございます。具体的には机上配布資料2の一番最後のページに載っている1報でございます。こちらはプロパモカルブの中毒事象として報告されている文献ですが、1事象が報告されているのみで、そのほかの詳細な情報が報告されていないので、リスク評価の点でデータ不足であり、利用できないと公表文献報告書に記載があったものでございます。

現時点で評価書案のほうでは使用する公表文献につきまして、なかったと記載しているのですが、こちらについて御検討いただきたいと思います。

資料2を御覧ください。

こちらが公表文献報告書で選択された文献9報でございます。

上から参りまして、1つ目です。薬物動態データに関連する文献が提出されてございまして、分類の判断理由のところを御覧いただければと思うのですが、簡便なTK予測方法の開発のため、プロパモカルブを含む多数の物質のTK予測を行い、既存のTKデータと比較解析した文献がございまして、試験の目的と評価の目的が異なるとして評価に使用しない文献ということで記載してございます。

それから、2番目が急性毒性試験に関する文献でございまして、急性毒性試験の方法を比較して、より動物数の少ない方法を検証するものでございまして、試験の目的が評価の目的と異なる。中国語で記載された文献でございまして、それを理由に評価に使用しない文献と分類してございます。

3番から6番につきましては、マウスを用いて飲水投与で反復投与している試験になります。こちらにつきまして、評価に使用する可能性のある文献若しくは評価に使用しない文献ということで御検討いただきたいと考えております。

3番は飲水投与してマウスの代謝、腸内細菌叢関連経路への影響が検討されたもので、摂取量が不明というところはあるのですが、結果として胆汁酸の増加、肝臓と回腸における胆汁酸合成及び輸送関連遺伝子の転写の変化に伴う胆汁酸組成の大きな変化、盲腸内容物と糞便における腸内細菌叢の異常などが認められたという記載でございまして。

4番の文献につきましても同様の文献でございまして、こちらは投与量が明らかとなっております。高用量50 mg/kg体重/日のばく露がマウスの盲腸内容物、糞便中の細菌叢などの代謝を乱す可能性が示唆されたといった試験でございまして。

それから、5番につきましてもコレステロールなどへの影響をみている試験でございまして、普通食、高脂肪食などを与えて、併せてプロパモカルブも与えまして影響をみているものでございまして。こちらは検体摂取量は不明という試験でございまして。

それから、6番は神経毒性への影響を検討した試験でございまして、マウスを用いて飲水投与して、セロトニンやドーパミンなどの濃度を調べるとともに、自発運動テストなどの試験も行っているという試験でございまして。こちらにつきまして、検体摂取量が不明ということで評価に使用しない文献という案で記載してございまして。

それから、7番の試験でございまして、こちらは遺伝毒性試験でございまして。マウスを用いた*in vivo*小核試験及び染色体異常試験を行いまして、その結果、いずれも陰性というものでございまして。こちらはOECDテストガイドラインに準拠した遺伝毒性に関する一連の試験がGLP試験で既に提出されてございまして。評価に使用しない文献という案で記載してございまして。

それから、8番でございまして、機能相同性を有するヒト、マウス、ラットのカチオントランスポーターについて*in vitro*活性阻害試験を行ったものでございまして。こちらは評価に使用しない文献としてございまして、試験系の評価、検証を主としたものと記載してございまして。

それから、最後9番目の試験でございまして。こちらは評価に使用する可能性のある、若しくは使用しない文献という分類にしてございましてけれども、〇〇から修正案をいただきましたので、そちらを御紹介させていただきます。分類の判断理由としては、プロパモカルブを含む代表的な4つの農薬について、主な薬物トランスポーター活性への影響を安定発現細胞を用いて*in vitro*で検討したもので、プロパモカルブは5~50 μmol/Lの濃度範囲でトランスポーターの活性を阻害し、MATE2-K活性を亢進させたが、*in vitro-in vivo*の外

挿により、ヒト *in vivo* ではこれらのトランスポーター活性に影響しないものと予測されたと修正いただきました。こちらについても御確認いただきまして、扱いについて御検討いただければと思います。

なお、別々になって恐縮ですが、評価書案のほうにお戻りいただきまして、先生方から幾つかコメントいただいているものを御紹介いたします。106ページになります。

〇〇からは、動態について回答しますが、資料2のNo.9も、さっき御紹介した文献です。評価に使用しないでよいと思います。分類の判断理由の修正をいただきました。

〇〇からは特に意見はありません。〇〇からは、一覧を見る限りでは評価に使用する可能性のある文献についても、適合性の観点からすると使用しなくてよいと思います。私のほうからは求める文献はありませんといただいています。

それから、先ほど御紹介いたしました、〇〇のほうからも、公表文献リストにつきまして、私からは追加のコメント等はありませんといただいています。

こちら、公表文献につきまして御検討いただければと思います。

また、評価に使用しない文献になるかと思いますが、机上配布資料2としてまとめてございますし、もし評価の目的との適合性に関する基準を満たす可能性があると考えられる文献がございましたら、追加でお知らせいただければと考えております。

その他の試験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。

102ページにお戻りいただきまして、まずコリンエステラーゼ活性に対する影響試験からでございますが、これについては、ラットについてもラット及びイヌの試験についても特段御意見はなかったということです。濃度の換算とかを事務局のほうで整備していただいたということになります。

それから、1年間慢性毒性試験（イヌ）の試験です。これについても特にコメントはなかったかと思いますが。

（4）の28日間免疫毒性試験についてもございません。

（5）のQSARについては場所を移しましたということなので、後ほどということです。

それで、公表文献における研究結果について、これを御審議いただくわけですが、資料2を御覧いただきまして、ちょっと見にくいのですけれどもナンバーが一番端っこに振ってあって、1番と2番については既に評価に使用しない文献と分類されています。これは試験法開発のために使われているもので、目的として違うだろうというところがございますが、これについては、先生方皆さん御同意でよろしゅうございますでしょうか。

（「異議なし」の意思表示あり）

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、3番からですけれども、3番と次のページの5番、6番については、飲水投

与ですけれども、3番と5番については評価に使用する可能性があるかないかというところになっていますが、摂取量が不明というところからは、評価に使用しなくてもいいのかなと思いますが、何か御意見はございませんでしょうか。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

特に追加の意見はございません。こちらの結論どおりでよいかと思います。

以上です。

〇 〇〇

つまり、3と6も評価に使用しないと変えていいということですね。

〇 〇〇

そうです。摂取量が分かりませんので、リスク評価には使い難いかと思います。

以上です。

〇 〇〇

では、そこはしないと。

ほかの先生方もよろしゅうございますか。

(「異議なし」の意思表示あり)

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、その次に一応摂取量がはっきりしているところの4の扱いについてでございますが、毒性試験も行われているというところで、この文献を入れるかどうかというところですけども、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

量が分かっているのはいいのですけれども、目的が評価のエンドポイントにするにはかけ離れた感じがしますので、これは使えないなという印象です。

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。

4番ですよ。

〇 〇〇

そうです。

〇 〇〇

この内容だと評価に使用というのは難しい気がします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、御異論ある先生方はいらっしゃいますか。

(「異議なし」の意思表示あり)

○ ○○

ありがとうございます。では、これも評価に使用しないというところですか。

5番は評価しないということになったし、それから、6番も摂取量が不明だから評価に使用しないともともなっていましたし、7番については、○○、評価に使用しないでいいですか。

○ ○○

そもそも評価書の本体のほうに同様の試験があるというところは使用しないというところの判断理由にお書きになられていると思うので、そのとおりだと思いますし、さらに用量のところ赤字で腹腔内投与と書かれていますけれども、この腹腔内というところがやはりエビデンスにしにくくなると思いますので、使用しないという判断で問題ないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしゅうございますか。

○ ○○

同じです。同じように理由が書かれておりまして、使用しないという判断で同意です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、8番と9番でございます。○○には9番に修文をいただいて、その上で評価に使用しない文献だと御判断いただいたところでございますが、○○、いかがですか。

○ ○○

それに同意します。

以上です。

○ ○○

お戻りいただいて、8番については評価しないということになってはいますが、それでよろしかったでしょうか。

○○。

○ ○○

○○です。

大丈夫だと思います。

○ ○○

○○もよいですか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、評価に使うものが一つもなくなりましたね。

それ以外に、机上配布資料2を御覧いただいて、もともと評価に使用しないということにしてあったものですが、この中でこれはピックアップしたほうがいいのかというようなことにお気づきの先生はいらっしゃいますでしょうか。

特段なさそうですか。用量がはっきりしないとかデータが不足しているというようなことが色々書かれていたかと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。あと、中毒についても情報がはっきりしないというところに入れないという御判断だったと思いますが、先生方、よろしゅうございますか。

(「異議なし」の意思表示あり)

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、文献も終わりました。そこまでですかね。

では、続けてください。

○ ○○

ありがとうございます。

では、引き続き評価書案、資料1にお戻りいただきまして、107ページからお願いいたします。

安全性に係る試験の概要で、原体混在物に関する試験でございます。【事務局より】に記載してございますが、急性毒性試験で追加された試験がございますので、追記してございます。○○より承知しましたといただいています。

追加された試験は、ページをおめくりいただきまして108ページの原体混在物3とあるところでございます。内容について特に追加でコメントは頂戴してございません。逸脱につきましても幾つかの試験で相違点が特定され、ドシエでの考察がなされていますが、先生方から評価資料としてよい、考察は受入れ可能といただいています。

それから、109ページの1行目下の遺伝毒性試験につきましても今回1つ試験が提出されてございまして、110ページの原体混在物3と記載のあるところが追加された試験でございます。○○から追記をいただいております。そのほかにつきましても特段コメントは頂戴してございません。

それから、3行目から構造活性相関による毒性評価を今回追記してございます。冒頭に

英語でQが入っているので、「定量的」を追記させていただきました。結果としましては、原体混在物についてQSAR予測が実施されたが、いずれの原体混在物についても、食品健康影響評価の観点において、プロバモカルブと比べて特段の懸念を示す可能性は低いと考えられたというまとめにさせていただきます。こちらにつきましても特段コメントは頂戴していません。

原体混在物の試験につきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

では、107ページにお戻りいただきまして、表73でございますが、よちよちが動揺性歩行となっていますけれども、先ほどはたしかよろめきにしたのではなかったかなと思うのですが、これは何か違いましたか。確認してください。お願いします。

それ以外に、逸脱については受入れ可能ということで特段御意見は頂戴していなかったかと思いますが、毒性の先生方、よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

その次が、遺伝毒性試験についても原体混在物の試験が一部追加されています。これについても特段御意見を頂戴していません。○○から一部修正をさせていただいているところでございますが、○○、ほかに何かコメントはございますか。

○ ○○

特に追加はございません。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしゅうございますか。

○ ○○

はい。ございません。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、QSARについては先ほどのところからここに移動したというところで、原体混在物を中心とした結果であったからという理由でして、それから、Qがついているので、日本語で「定量的」というのを追記したということでございます。内容については特にコメントは頂戴していませんが、○○、○○、よろしかったでしょうか。

○ ○○

私のほうは特に追加はございません。

○ ○○

ございません。

○ ○○

ありがとうございます。

というところで、ここまでおしまいです。

○ ○○

ありがとうございます。

では、最後、食品健康影響評価をお願いいたします。112ページからになります。

まず、2行目から7行目にかけては今回再評価要請がなされて、これらの試験が新たに提出されましたということを記載してございます。

今回、各試験でテストガイドラインからの逸脱が幾つかございましたが、全て御確認いただきまして、評価可能なものについて御審議いただきましたので、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つきましては、審議の結果を踏まえて、後ほど記載させていただければと考えてございます。

それから、10行目から植物代謝の試験の結果を記載してございまして、御確認いただきまして、10%TRRを超える代謝物は認められませんでしたので、その旨を明記してございます。

13行目からは作物残留試験の結果につきまして記載してございまして、内容を更新してございます。

16行目からは動物体内動態試験の結果を記載してございまして、吸収率は情報を更新しまして数字を変え、消化管につきまして分布が認められたと今まで記載があったのですが、今回確認しまして、内容物は除く方向で記載してございますので、削除してございます。

それから、今まで代謝経路が記載されていたのですが、代謝物の情報を追記したいと考えまして、ラット①、②全ての試験を踏まえて追記してございます。

24行目から毒性試験の結果を記載してございまして、これまでは多数の臓器における上皮空胞化が書いてあったのですが、今回、最小毒性量に体重増加抑制や摂餌量減少といった所見がある試験が幾つかございますことを踏まえまして、追記してございます。

それから、イヌでのタペタムの所見は、御議論を踏まえまして削除してございます。これにつきまして、○○、○○、○○、○○、○○から承知しました、了解しましたといったコメントを頂戴してございます。免疫毒性については認められなかったと追記してございます。

113ページに参りまして、2行目からばく露評価対象物質について記載してございまして、植物代謝試験の結果を踏まえまして、従来の記載どおりとしてございます。

6行目から各試験における無毒性量及び単回経口投与により生じる可能性のある毒性影響について表にまとめましたという記載にしてございます。

119ページから各試験における無毒性量、めくっていただきまして124ページから125ページにかけては単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響をまとめてございます。

今回事前に先生方にお送りした案としましては、ADIの設定に関しては案1と2をお送

りしてございました。いただいたコメントを115ページにかけまして記載してございますが、案1としましては、前版まで無毒性量は29 mg/kg体重/日という値を取っていたのですが、用量設定の違いなどを踏まえて記載してございました。今回その記載を踏襲しまして、一番小さい無毒性量、それから、一番小さい最小毒性量などの記載を追記した案になってございます。無毒性量が変わらない案で案1を作成してございます。

案2としましては、今回追加された試験も含めまして、一番小さい無毒性量の試験をADIの設定根拠とする案で記載してございます。具体的に御確認いただく際には、119ページからの表を御覧いただければと思います。

動物種ごとに確認させていただければと思うのですが、まず、ラットで一番小さい無毒性量となる試験は119ページの90日間亜急性毒性試験の③になります。影響としては飼料効率低下及び体重増加抑制になります。

これの次に小さい無毒性量になるのが、ページをおめくりいただきまして120ページの急性神経毒性試験①になりまして、雄の20 mg/kg体重、認められた影響は自発運動量減少になります。

これの次に小さい試験が、お戻りいただきまして119ページの1年間慢性毒性試験の雌の29 mg/kg体重/日になります。こちらは上皮空胞化の所見で取っております。今、案1ではこの29がADIの設定根拠になっています。

なお、121ページに参りまして、ラットの2世代繁殖試験①で雌で無毒性量が取れない試験がございました。50 mg/kg体重/日未満といったところでございます。こちらは体重増加抑制の所見でございます。

マウスにつきましては122ページから記載してございまして、一番小さい無毒性量が今回新たに提出された18か月間発がん性試験の②でございまして、雌の12 mg/kg体重/日でございまして、こちらは体重増加抑制で所見を取っています。

ウサギは比較的値が大きいので割愛させていただきまして、続きましてイヌでございまして、イヌで今回の御審議で1年間慢性毒性試験の毒性所見を見直していただきました。その結果、無毒性量が取れない、39 mg/kg体重/日未満といった値になっています。所見は上皮空胞化でございます。

以上を踏まえまして、ADIの設定根拠試験をどのように取るか御検討いただければと思います。

それから、ARfDに参りますけれども、同じく表で御確認いただければと思います。124ページを御覧ください。

現在、ARfDのエンドポイントをとっている試験は急性毒性試験、急性神経毒性試験とラットの亜急性神経毒性試験、ウサギの発生毒性試験になります。先ほどの御審議でラットの亜急性神経毒性試験は雄のみARfDのエンドポイントとすると御審議いただいたかと思っておりますので、雌は設定なし、雄が体重増加抑制で設定ありとなります。一番小さい値は急性神経毒性試験の①の20 mg/kg体重、その次に小さい値が90日間亜急性神経毒性試験の②

になります。

以上を踏まえまして、ADI及びARfDについて御検討いただければと考えています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、まず112ページにお戻りいただきます。

まず○○に植物代謝についてはこの記載でよろしかったか、御確認いただくということですかね。

それから、○○、代謝物の記載についてはこれでよかったですか。

○ ○○

これで大丈夫だと思います。

○ ○○

○○もよろしゅうございますか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、本日のメインイベントに参加しますが、まずADIの設定でございます。今、事務局から説明がございましたとおりで、119ページからの表を御覧いただきまして、単純に低いところというところで行きますと、90日間亜急性毒性試験ラットの③の雌の16 mg/kg体重/日で、影響としては飼料効率低下と体重増加抑制というところが一番少ないかなというところだったかと思えます。もうちょっと低いのが、マウスの18か月発がん性試験の雌の12 mg/kg体重/日で、影響としては体重増加抑制というのがあります。そんなところですかね。もう一つイヌの39 mg/kg体重/日未満というのもありますけれども、一応12 mg/kg体重/日だったらいいのかなというところでございますが、先生方、いかがでしょうか。

○○。

○ ○○

考察を絡めて考えると、今までの例を考え合わせますと、案1が適切ではないかと思っただけですけれども、ARfDが決まっていますので、そうするとまた逆戻りになってしまいます。そう考えますと、一番適切なのは案2を採択するという事になってしまうのではないかなと思えます。

以上です。

○ ○○

確かにARfDを決めてしまわないと、ADIはそれに従ってそれより少なくしなければならぬという縛りがございますので、そういうことになるかと思えますが、そうしますと、

まずARfDのほうから決めたほうがいいですかね。

では、方針を変えます。124ページ、ARfDで御確認いただきたいのが、ここにARfDのエンドポイントとしたという試験が並んでいまして、一番小さいのがどこかということになりますと、急性神経毒性試験①の20です。

これは、神経毒性はなかったけれども、一般毒性としてここを無毒性量としたということになるかと思いますが、先生方、まずここは御同意いただけますでしょうか。

(「異議なし」の意思表示あり)

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、ここを踏まえて、これよりもADIは低く設定しなければならないという縛りが出てきましたので、○○の御説明にもありましたとおり、事務局が提示して下さった案2になろうかなというところになります、ほかの毒性の先生方、いかがでしょうか。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

私は2がいいのではないですかと書いたのですけれども、改めて表で数値を並べたものを拝見して、確かに一番少ないのがマウスの雌の12 mg/kgなのですが、その上が95なので、12というのがここは公比が大きいので、用量の取り方でこうなってしまうのですねというのは分かりますので、やはり事務局の案1がいいのかなという気持ちになっております。

○ ○○

○○。

○ ○○

○○です。

多分今までの例だと、一番低いのがあったとしても、もしその上の無毒性量が高い場合にはその間は無毒性量をほかの試験と比較して取れないかというところを丁寧に見てきたと思うのです。なので、今までの考えからするとやはり案1なのですけれども、ただ、今回は私も見たことがないぐらい複雑になったというか、すごく色々な試験の動物種での比較が必要になってきて、さらに得られた29という数字もARfDとの比較でまた下げることになるので、そう考えると、案2もかなりすっきりしていて魅力的かなとは思っています。

案2を少し推すというか、案としては114ページの13行目からの追記していただいたところなのですけれども、イヌでの最小毒性量が39ということで、そこでみられた毒性というのは軽微だから、ラットの29と比較して29で担保できるだろうという考察なのですけれども、ただ、突っ込みを入れるとしたら、39と29を比較してそんなに、例えば追加のUFを掛けるときに3倍とかを掛けたときの範囲にも入っていないですし、半分にもなっていない

いところは少し懸念点として残るかなという意味で、案2を積極的に採用する一つの理由にはなるのかなと思いましたが、どうでしょうか。〇〇の御意見等も伺えたらと思います。

〇 〇〇

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

事前に意見を書いていなかったのですが、案1に関しては、投与量も含めて、各試験の意味合いも含めて、ちゃんと科学的に説明できる問題のないADIになるかなと思います。ただ、私はマウスの18か月の発がん性試験が使えるということが分かって、基本的には許容一日摂取量、この頭には「生涯」という言葉がつかますので、より長期の試験でマウスに18か月間与えた値である案2のほうが最終的な説明としては説明しやすいのではないかなと思います。先ほどから出ていますARfDとの関連も含めて私は2のほうがいいのかなと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、〇〇は案2とおっしゃっていたし、〇〇は案2と書いたけれども、案1もよかったのでどうしようというところで揺れているということかなと思います。〇〇は、案2になっても反対はしないけれどもというところだったかなと思います。どうでしょうか。

迷っている〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

案1は考察が複雑になっていますけれども、1つずつ丁寧に考察を積み上げてきたので、問題はないと思います。確かに先生方のお話を聞いていて、安全性とかということを考えて、より長期のマウスで出してきた値を出すというのはよりすっきりはしますよね。でも、ここの用量の取り方がやはり気になって、12の上が95と出たのですよね。すっきりさせるためにというのもありなのですかね。すみません。やはり揺れてしまいます。

〇 〇〇

一方で、そういった形でこれまで評価されてきた値ではあるし、リーズナブルだと考えていたわけですが、とはいえ、ARfDの値を見たときにこの20は動かし難いというところで、公比10がどうかというところではありますけれども、20の上が200というのが、ではこれを動かすことができるかという、なかなかそれも難しいかなというところかと思うのですが、その辺を踏まえて、改めてARfDは一度これで決定といただいたところではございますが、それでも、〇〇、どうしようというところでは。

少なくともADIはこれよりは小さくしないといけないというところなのですが、もちろん同じでもいいのです。むしろマウスの18か月が引っかかるというのであれば、この急性

神経毒性試験の20を取るというところになるのですが、それよりは18か月の長期の試験の結果のほうを取ろうというようなことがほかの毒性の先生方の、渋々かどうかはともかくとして、一応そんなところに落ち着きつつあるかなというところでございますが、〇〇、改めていかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

ARfDのこととかも加味して考えると、マウスの12でADIを取るとよろしいですね。

以上です。

〇 〇〇

何だか強要してしまったようで申し訳ないけれども、そうしますと、基本的には事務局が提案して下さった案2でいこうというところでございますが、先生方、よろしゅうございますか。何かここにもう少し説明を加えたほうがいいのか、そういった御提案はございますでしょうか。特段ございませんでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、これで決まりました。もうこれで決を採って宣言していいのですか。

〇 〇〇

事務局でございます。

御審議いただきありがとうございます。

お戻りいただいて大変申し訳ないのですけれども、冒頭にイヌの1年間の試験について御審議いただきました。47ページのところで、子宮頸腺につきまして事務局から報告書は「腺」と記載されていると申し上げたのですが、誤りでございまして、上皮細胞と記載されてございました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

47ページの子宮頸腺のところ、“gland”と申し上げましたが、確認したところ、子宮頸部の上皮が正しいということが分かりました。

〇〇、これは頸部でやめますか。それとも頸部上皮にしますか。

〇 〇〇

〇〇です。

確認いただいてありがとうございます。上皮だった場合は、その前に上皮細胞空胞化と書いてありますので、子宮頸部でいいと思います。

〇 〇〇

では、そういうことで。ありがとうございます。

〇 〇〇

あともう一点です。107ページの急性毒性試験の所見で、動揺性歩行について、その前の議論であったよろめき歩行と同じではという御指摘ですけれども、原語は違いまして、必

ずしも同じにしなくてもよろしいのかと。

○ ○○

承知しました。これは神経毒性の特別な用語でもないですね。

○ ○○

107ページのほうの言語が、“waddling gait”で、70ページのほうは“wobbly gait”ということで、いずれも揺れながら歩くみたいな形なのかとは思いますが。

○ ○○

こんなことを聞いていいのかしら。○○、両者は違うものでしょうか。

○ ○○

すみません。分かりません。

○ ○○

ありがとうございます。

原語が違うということは違うのだろうという整理で、わざわざ合わせる必要はないというところで、動揺性歩行のままで結構です。ありがとうございます。御確認いただきました。

ほかに何かありますか。大丈夫ですか。

そうしますと、本日の審議を踏まえまして、案2、プロパモカルブの許容一日摂取量(ADI)につきましては、マウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量である12 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI 0.12 mg/kg体重/日、また、急性参照用量につきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験①の無毒性量である20 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除したARfD 0.2 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

ありがとうございました。

では、今後の進め方について事務局より説明をお願いします。

○ ○○

御審議ありがとうございました。

本日の御審議では修正点を具体的にお示しいただきまして、ADIのところもかなりシンプルな形になりましたので、評価書案を修正しまして食品安全委員会に報告する予定でございます。修正の過程で何か相談したいことがございましたら乗っていただければと考えてございます。

○ ○○

それでは、そのようにお願いいたします。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後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、次回は11月21日木曜日、午後の開催を予定してございます。

○ ○○

以上でよろしゅうございますか。

そのほか、事務局から何かございませんか。

なければ、本日の会議を終了させていただきます。先生方、ありがとうございました。

以上