

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第29回会合議事録

1. 日時 令和6年7月18日（木） 14：00～17：04
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（プロスルホカルブ、プレチラクロール）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、
八田専門委員、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、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、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、山口技術参与
5. 配布資料
 - 資料1 プロスルホカルブ農薬評価書（案）（非公表）
 - 資料2 プレチラクロール農薬評価書（案）（非公表）
 - 資料3 公表文献リスト [プレチラクロール（疫学）]
 - 資料4 公表文献リスト [プレチラクロール（疫学以外）]
 - 資料5 論点整理ペーパー（非公表）
 - 参考資料 プロスルホカルブ体重への影響一覧表（非公表）
 - 机上配布資料 プロスルホカルブ参考資料（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29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4名に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。7月1日付で4名の委員が新たに就任されました。また、本日欠席でございますが、委員長に○○が再任されました。委員長代理には○○、○○、○○が着任されております。

委員に再任されました○○でございます。

○ ○○

皆さん、こんにちは。○○です。引き続き農薬を担当させていただきます。今後もこれまで以上によりしくお願いいたします。

○ ○○

続きまして、新任の○○でございます。

○ ○○

7月1日より常勤の委員に就任させていただいております○○です。よろしくお願い致します。

○ ○○

続きまして、新任の○○でございます。

○ ○○

7月1日より委員に就任いたしました○○と申します。よろしくお願い致します。これまで主に添加物専門調査会を中心に食品安全委員会には参加していましたが、農薬につきましては7月から勉強を始めたところですが、先生方の議論にしっかりついていきたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願い致します。活発な御議論をよろしくお願い致します。

○ ○○

また、このほか、本日は欠席でございますが、○○が再任されており、新たに○○、○○が就任されております。

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。

評価第一課長であった○○が異動しまして、7月1日付で後任として○○が着任しております。

○ ○○

7月1日付で拝命いたしました〇〇でございます。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

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。どうぞよろしくお願いいたします。

議事を進めます。

本日の議題は、農薬（プロスルホカルブ、プレチラクロール）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料の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、プロスルホカルブ農薬評価書（案）。

資料2として、プレチラクロール農薬評価書（案）。

資料3として、公表文献リスト〔プレチラクロール（疫学）〕。

資料4として、同じく（疫学以外）。

資料5として、論点整理ペーパー。

参考資料として、プロスルホカルブ体重への影響一覧表。

ほかに机上配布資料が5点ございます。

1点目がプロスルホカルブの公表文献報告書の抜粋でございます。

2点目から5点目はプレチラクロールのものでございまして、2つ目が動物体内動態試験の報告書の抜粋、3から5は前版の審議においてマウスの発がん性試験に関して追加提出されていた資料でございます。

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、よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

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。

〇 〇〇

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、御提出いただい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（プロスルホカルブ）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

そうしましたら、資料1の農薬評価書プロスルホカルブを御用意お願いいたします。

本剤は除草剤で、ばれいしょ、たまねぎ等に使用します。今回再評価の対象とされております。

資料1の表紙でございますが、前回、6月の御審議においては遺伝毒性試験まで御審議いただいております。引き続き御審議をお願いいたします。

10ページをお願いいたします。評価対象農薬の概要でございます。用途は除草剤となっております。分子式等につきましては記載のとおりでございます。

12ページから安全性に係る試験の概要でございます。前回審議済みの環境中動態に関するところにつきまして、担当の○○より、追加のコメントはありませんという旨いただいております。

次に、15ページからの植物、家畜等における代謝及び残留試験につきましても審議済みで、追加のコメントはない旨いただいております。

19ページからは動物体内動態試験でございますが、こちらについても、いずれの先生からも追加のコメントはありませんといただいております。

毒性のパートでございますが、最初に28ページをお願いいたします。亜急性毒性試験の(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。こちらの試験につきましては、6月の調査会で最小毒性量につきまして見直しの御審議をいただいております。それを踏まえた記載の整備を行っております。具体的には28ページの16行目から19行目にかけての記載を削除することとされまして、140 ppm投与群の雌雄で認められた体重増加抑制及び摂餌量減少につきましては、投与初期の1週目、2週目に摂餌量減少が認められないということを確認いただき、この体重増加抑制については毒性と取ると御議論いただきました。それを踏まえて表25の記載を修正しております。

29ページ、1行目から【事務局より】を作成しておりますが、前回の御審議では140 ppm以上投与群の雌雄で認められた体重増加抑制及び摂餌量減少を毒性所見とすることとされましたので、修正しましたということです。

〇〇より、了解しましたといただいております。

また、同様に修正したところ、31ページの14行目の(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。こちらについても、32ページの13行目下に【事務局より】を作成しております。修正は表29、45 ppmの雌のともと毒性所見なしとされていたところに体重増加抑制と摂餌量減少を記載しております。こちらは投与何週以降に認められるのかということについて、【事務局より】の表の中の数値を基に御確認をお願いいたします。

〇〇より、この記載について了解しましたといただいております。

続いて、33ページの(3) 18か月間発がん性試験(マウス)でございます。こちらは前回御審議いただき、34ページの1行目の記載、本試験において、2,400 ppm投与群の雌雄でもともと低体重と書いておりました。そこについて【事務局より】ボックスを作成しておりますが、この低体重について毒性所見のまま残すことと前回御審議いただきました。所見名の修正及び発現時期について御確認いただいていたため、改めて御確認をお願いします。また、混餌投与による試験ですが、摂餌量減少は認められないことから、投与初期に認められた体重増加抑制をARfDのエンドポイントとする案としました。御検討くださいと事前に伺っておりました。

こちらについて、35ページの上のほうにボックスを作成しておりますが、いずれの先生からも、この体重増加抑制についてARfDのエンドポイントにする案で了承しますという旨の御連絡をいただいております。

続いて、36ページからは生殖発生毒性試験でございます、審議済みのところでございます。

担当の〇〇、〇〇からは、追加のコメントはない旨、連絡いただいております。

生殖発生毒性試験の2世代繁殖試験(ラット)につきましては、36ページの18行目、19行目でございますが、こちらは摂餌量減少が初期に認められていることから、嗜好性低下による摂餌量減少に伴う二次的変化だということで、前版のままという御議論を前回いただいております。

続いて、遺伝毒性試験が38ページからございまして、こちらも審議済みで、原体の試験につきましては追加のコメントはない旨いただいているところでございます。

審議済みの箇所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。

ただいまの審議済みのところでコメントは特段先生方からいただいていたのですが、1点、33ページから始まる18か月発がん性試験(マウス)で低体重のところ、体重増加抑制という所見名でいいかということと、投与1週以降ということで一応御確認をいただきたいということでございましたが、先生方、よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

それから、この点はARfDのポイントとするというところでも御了承いただいているかと思いますが、異論のある先生方はいらっしゃいませんか。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。

そうしますと、今までのところで特段御意見がなかったのですが、改めて思いついたとか、そういうことはございませんか。よろしゅうございましたら次に行っていただこうと思いますけれども、よろしゅうございますでしょうか。

では、次をお願いします。

○ ○○

続きまして、40ページから12. の経皮投与、吸入ばく露等試験でございます。こちらは未審議でございます、今回新たに追加されたデータはございません。

(1) 急性毒性試験に関しましては、表35にまとめているとおりでございます。

この試験につきまして、10行目の下にボックスを作成しておりますが、OECDテストガイドラインとの相違点及び考察について記載しております。こちらについて確認いただき、いずれの先生からもこの試験で評価可能と考えますといただいております。

41ページをお願いいたします。2行目から(2) 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。この剤では軽度の刺激性や皮膚感作性が認められたという結果でございます。こちら11行目下にボックスを作成しております、テストガイドラインとの相違点と考察について記載しております。いずれの先生からも評価可能という連絡をいただいております。

42ページ、13. その他の試験でございます、まず(1) は今回追加された試験でございます。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。

この試験につきまして、結果は表36にまとめておりますが、ラットの雌雄とヒトについて、肝ミクロソームで認められた主な代謝物を表にして比較しているものでございます。

43ページの3行目からボックスを作成しております。【事務局より】でございますが、報告書を基にいずれかの試料で1%TAR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1%TAR以上認められた代謝物画分はM12、M13、M23、M25、M28、M29及びM32であり、M12を除いていずれもラットにおいて認められたことから、ヒトに特異的な代謝物は産生されないと考えられたとの記載としてよいか御検討ください。M12については、報告書のFigure 3のクロマトグラムにおいて、ラットではこの領域付近に顕著なピークが認められ、検出できなかった可能性があるとしてされており、この内容を脚注に追記しました。扱いについて御検討くださいと事前に伺っております。脚注については42ページの欄外に書いてあるものでございます。

○○より、脚注に少し加筆いたしましたといただいでいて、領域付近にM13由来のピークが認められたことを記載いただきました。

また、○○より、ヒトに特異的な代謝物の産生は認められないと記載してよいと考えま

す。また、クロマトグラム上の問題によりM12の検出ができなかったことも書いておいて差し支えないと思います。

〇〇より、ラットのM12保持時間付近に出る代謝物ピークM13であることを明記すべきと考えますといただいております、42ページの〇〇に修文いただいた脚注の記載について、これでよいかというところを御確認お願いいたします。

続いて、43ページの5行目から(2)(3)(4)と嗜好性に関する試験が続きます。前回ここだけ先に御審議いただいたところでございます。

こちらは44ページの9行目から14行目にかけての記載について、〇〇よりコメントいただいております。この部分の記載は主に申請者の主張であり、前回審議の結論とは異なるため、削除したほうがよいと思いますといただいております、90日亜急性毒性試験、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の2つにつきましては、前回の御審議で体重増加抑制を毒性と取るというふうにいただいておりますので、この二重下線のところを削除することでよいか御確認をお願いいたします。

また、あわせて(3)(4)につきましても審議済みと記載させていただきましたが、記載の修正等必要ないかというところも御確認をお願いいたします。

続いて、45ページの17行目、(5)回復期間を含む14日間毒性試験(ラット)でございます。こちらは14日間の強制経口投与をして、14日間の回復期間を設けたものでございます。こちらの体重増加に影響が出ておりますが、33行目下にボックスを作成して2点お伺いしております。1点目、最高用量の400/200 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた体重への影響について、投与初期に体重減少が認められることから、所見を追加し、ARfDのエンドポイントとしました。御検討くださいとしておりました。

こちらの1点目につきましては、いずれの先生も事務局同意ということで、ARfDのエンドポイントにするということで御確認いただいております。

2点目、46ページでございますが、400/200 mg/kg体重/日投与群の雌雄で摂餌量減少が認められたとされていますが、摂餌量減少は雄の1週目のみであること、1週目の途中で用量が変更されましたが、摂餌量は週単位の測定しかされておらず、雌雄いずれも2週目には増加しています。念のため扱いについて御検討くださいとしておりました。

こちらについて、前回審議時にいただいたコメントも含みますが、雄は投与1週で認められたということでよいというようなコメントをいただいております。45ページの26行目から28行目の記載でございますが、第2版の記載では、雌雄で摂餌量減少が認められたとだけ書かれていたところでございます、雄は投与1週というところを御確認いただいて、それでよいかというところと、あと雌は摂餌量減少が出ていないという記載、雄のみの所見であるという記載でよいのかというところを御確認お願いいたします。

次に、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が20%以上出ているというのが45ページの29行目、30行目にありまして、〇〇より、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害について、20%以上ではなくて、最大21%ではというコメントをいただいております。【事務局より】で

ございますが、400/200 mg/kg体重/日投与群の雌の赤血球コリンエステラーゼ活性は、投与8日後の79%が最も低い値ではありますが、コリンエステラーゼ活性阻害に関する農薬専門調査会決定文書において、原則として毒性影響としているのが20%以上ということでしたので、前版までの記載ではそれを基に20%以上と書いていると考えられますということで【事務局より】を作成しております。この記載のままでよいか、具体的に書くほうがよいかというところがございます。

続いて、47ページの2行目（6）ラット脳由来及びヒト組換えアセチルコリンエステラーゼを用いた*in vitro*活性測定試験でございます。こちらについては、48ページの9行目から11行目にかけて結論が書かれておまして、ラット脳由来のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害作用は有さないが、ヒト組換えアセチルコリンエステラーゼ活性の阻害作用は有することが認められた。いずれもIC₅₀値は0.1 mmol/L超であったという結果でございます。

13行目下に【事務局より】を作成しております。評価書において、プロスルホカルブはラット脳由来のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害作用は有さないが、ヒト組換えアセチルコリンエステラーゼ活性への阻害作用を有することが認められたとの結果ですが、報告書では以下の考察がされております。評価書案に追記すべき内容がないか、念のため御確認くださいとしておりました。

〇〇より、報告書の波線部を評価書に記載してはいかがでしょうかとコメントいただきましたので、【事務局より】で脚注案を作成しております。「プロスルホカルブは、体内において急速かつ広範囲に代謝されることから、200 mg/kg体重/日の用量で14日間反復経口投与を行った場合に、関連する組織中濃度が0.1 mmol/Lに達するとは考え難く、ヒト組換えアセチルコリンエステラーゼで認められた活性阻害が*in vivo*での所見として認められる可能性は低いと考えられた」といったことを記載してはどうかというところですので、内容について御確認をお願いいたします。

続いて、49ページ、公表文献における研究結果でございます。再評価ということで、農林水産省のガイドラインに基づいて公表文献の報告書が提出されております。この剤につきましては、表37にまとめておりますが、公表文献を検索した結果、合わせて91報ピックアップされまして、そこからガイドラインに沿って選択したところ、残った公表文献はなかったという結果でございます。

表37の1行目にあるSTNというデータベースのものがEFSAでの評価に出すためにつくられたものでございまして、この74報が残ってきたのですけれども、サマリーを確認して落としたものが70報あって、第2段階に進んだものは4報ありました。その4報については、全文について詳細に確認されて、いずれも評価に用いるべきものではないと判断されております。

EFSAに出されたもの以外では、今回の再評価に出すものとして補完するためのEFSAで出した以降の期間に関するものがWeb of Scienceで検索されていたり、日本語の文献を

検索するためにJ-STAGEが検索期間を通して実施されているというものでございます。

第2段階まで進んだ4報については、机上配布資料1を御確認お願いいたします。1ページ目には“Results”とありまして、46+28で74報検索されましたというのが書かれていて、残った4報につきましては、2ページ目から3ページ目にかけてのTable 9.6-4でございます。この4つのタイトルを御確認いただくのと、一番右の列に”Reason(s) for not including the study in the dossier”とありますが、選択しなかった理由でございます。こちらにつきましては、プロスルホカルブを単独で検査したようなものではなくて、新しい知見は得られなかったということでございます。

この文献の原著の提出が必要かどうかという点、あと、この公表文献報告書のほかに御提供いただけるようなプロスルホカルブに関する文献がございましたら、お知らせいただくと幸いです。

続いて、安全性に係る試験の概要（代謝物、原体混在物）まで御説明させていただきます。50ページでございます。代謝物、原体混在物については、遺伝毒性、復帰突然変異試験と染色体異常試験が追加されております。急性毒性試験については追加はございません。

追加されたところは表39に結果をまとめております。まず、表39の1行目、代謝物Yの復帰突然変異試験は陰性の結果でございました。

51ページに行っていたいただいて、原体混在物②の試験3つにつきましても今回追加された試験でございます。2つは陰性でございますが、真ん中のもの、もともと事務局案で染色体異常試験としていたものにつきましては陽性の結果でございました。

この遺伝毒性に関しましていただいているコメントの御紹介でございますが、〇〇からは、コメントはありませんといただいております。

〇〇より、結果に異論はありませんが、追加された試験について、以下の点について確認くださいとコメントいただきました。参照80、WP2、WP2 $uvrA$ 株についてはそれぞれpKM101を追記したほうが正確かと思えますというのを参照81についてもいただいております。この点につきましては、いずれもpKM101を導入したものであるということを確認しまして、追加しております。

続いて、参照82、染色体異常試験ではなくて小核試験ではないでしょうかといただいて、注釈も小核を誘発したではないでしょうかといただいております。こちらは【事務局より】で確認のことを書いておりますが、参照82はOECD487に基づく試験であり、小核の誘発が認められていることを確認しましたとしていまして、表を修正しております。

あと、50ページに戻っていただいて、本文中の記載も修正すべきだったのですが、それが漏れていましたので、染色体異常試験としているところ、原体混在物②の試験につきましては小核試験に修正させていただきます。

食品健康影響評価の前までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、40ページにお戻りいただきまして、経皮投与、吸入ばく露等試験についてからになります。

この(1)と(2)については、先生方から事務局案で評価可能ということをお願いしていますが、何か追加のコメントはありますか。よろしゅうございますか。

よろしければ、13. その他の試験です。ラット及びヒト肝ミクロソームにおける代謝比較試験につきましては、〇〇から直していただいているところですが、先生はお休みなので、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇に直していただいたとおりでよろしいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇も、多分、コメントは〇〇の修文でよろしいかとは思いますが、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇に直していただいたとおりで大丈夫だと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしますと、〇〇の修文をこのままフィックスするというにさせていただきます。

その次が(2)の体重増加抑制と摂餌量との関係について、(2)(3)(4)はいずれも前回審議済みではございますが、記載のところで前回の結論と合わないところがあって、〇〇から削除がよいのではないかという御提案をいただいております。

まず、〇〇からお願いできますか。

〇 〇〇

〇〇です。

こちらは記載したとおりで、前版までは申請者の考察に基づいて体重増加抑制を取らないというふうにしていたと思うのですけれども、前回の議論で毒性と取ることになりましたので、その結果と矛盾してしまうので、この下線を引いた部分は削除してはどうかと考えています。

以上です。

〇 〇〇

(2)は分かりましたけれども、(3)と(4)についての修文は必要ないですか。

〇 〇〇

〇〇です。

(3)と(4)に関しては、その試験の中での結果に基づいた話なので、このままでもいいかなと思っていました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、毒性の先生方、いかがでしょうか。少なくとも（２）の二重下線のところは削除ということで、（３）（４）の記載についてはこのままということにさせていただこうかと思いますが、御意見ある方はいらっしゃいませんか。

○○、よろしゅうございますか。

○ ○○

前回の審議で嗜好性というところを議論して、体重増加抑制傾向は毒性としましようということになりましたので、（２）の二重のアンダーラインのところは削除してもいいかなと思いますが、一方で、申請者の意見を載せておくという手もあるのかなとちょっと思いました。

ただ、ほかの毒性関係の先生方の御意見もあると思いますけれども、基本的には○○の御意見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。

僕も○○の意見でいいかと思います。（２）のほうはこの文章があるとちょっと矛盾するなというところがありますので、削除でいいと思います。

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。

○ ○○

○○です。

前回議論したことの結果と（２）の記載は矛盾して、ちょっと読むのが難しくなってしまうと思うので、削除することでいいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、事務局、よろしゅうございますか。（２）のところの二重下線だけ削除で、（３）と（４）の記載はこのままというふうに御確認いただきました。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

○○が手を挙げています。○○、どうぞ。

○ ○○

○○です。

前回の議論を思い出しながら、確かに（２）のところはこれでよろしいかと思うのですが、（２）のタイトルが「（餌に対する忌避性）の検討」ということで、（２）に対してはこの二重下線を消すことで忌避性はないと我々は前回判断したというふうになります。一方で、36ページの2世代繁殖は、私と○○はこれは一種の忌避だということで、二次的变化というふうに18行目、19行目で記載はそのままになっていますので、ずっと読んでいくと、毒性では影響と取って、生殖では取らなかったんだとなります。後に来て、その他の試験で忌避性のところは、あれっとなるのかなと若干、消すとどうい影響があるのか。（３）（４）をずっと読んでいかないと分からないかなと思ったのですけれども、一応懸念があったので発言しておきます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

この試験では食餌効率を検討しているところなので、そもそも忌避性の評価ができるのかというところは問題だだと思います。なので、分かりやすくするのであれば、タイトルから「（餌に対する忌避性）」の部分を除いたほうが実際に近いというか、現在の記述とも合うのかなと思いました。

以上です。

○ ○○

この点については、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

実験の目的は今言われたとおりだと思うので、括弧の部分を除くという意見に賛成したいと思います。

以上です。

○ ○○

○○はいかがですか。

○ ○○

○○です。

そうですね。表題のところの餌に対する忌避性というのを抜けば、実際に比較したかったことの実事がそれだけ書かれているということで、よろしいのではないのでしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

前回の議論では、確かにちょっとねじれが生じてしまったというのは私も正直な感想です。そういう意味では、43ページ（2）の忌避性というところ、先ほどちょっと言いかけたのですけれども、申請者の意見としてとどめておくという手もあるのかなというのも思っています。ただ、多くの御意見はもう削除しましょうということですので、そういう方向をちょっと意識しつつ、結局最終的に食品健康影響評価にも関わってきますので、そこでの考え方を含めてペンディングにしておいていただいて、食品健康影響評価のところと含めて、もし残すならば、ちょっと文章を短くして残すか、あるいはもう全部この二重アンダーラインのところは削除しましょうとか、ちょっとそこを含めて最後に検討してもらったほうがいいかなという気がいたします。

以上です。

○ ○○

分かりました。

では、事務局、お願いします。

○ ○○

今の○○の御意見に加えて、44ページの（3）の嗜好性試験以降の試験で45とか140 ppmという用量を具体的に述べて、用量が高くなると嗜好性が低下するという記載が出てくるのですけれども、一方、前回の御審議で、反復投与の28ページ以降の試験で、140 ppmは例えば投与1週に摂餌量の減少がなかったので摂餌忌避はなかった、嗜好性の低下がなかったというような判断が個々の試験でなされていたりしまして、若干この評価書の中の関連性が分かりにくくなっている部分がございますので、さっき○○がおっしゃいましたとおり、全体を御覧いただいた後で、各試験のところはどういう判断がなされたか。例えば投与1週で摂餌量が減っていないからというような最後の結論を踏まえた注釈みたいなものを少し入れていく必要があるかなと思ってお伺いしておりました。こういった点も御留意いただければと思います。

○ ○○

分かりました。

では、そのことを念頭に、この後の食品健康影響評価のほうにいきたいと思います。なので、このところは餌に対する忌避性も含めて全部削除するか、あるいはどういった形で残すかというところをペンディングとさせていただきます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇が挙手されていますが、先に申し上げますと、タイトルを消すだけでもいいのかなというのと、あとは事務局がおっしゃったこと、〇〇の総合的に考えるということは、今ペンディングのままいくというのに同意いたします。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、ごめんなさい。お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

一旦ペンディングにすることに異論はないのですけれども、嗜好性という言葉に関して私の考えが間違っていたら申し訳ないのですが、嗜好性と言っているのはこの場合、どちらの餌を好むかというものだと思います。嗜好性試験において混餌投与、140 ppmまたは45 ppm混ぜた餌と何もない餌を比較したときには明らかに何もない餌のほうを選ぶという、嗜好性があるのは間違いないと。なので、2番目の試験に関しては、嗜好性があるかないかであれば、嗜好性があるということははっきり確かめられたということです。一方で、実際の個々の試験で見るべきポイントとはまた違って、試験で投与した用量で実際に忌避があったかどうかというところが一番重要な点だと思っていますので、ちょっとそこだけ補足させていただきます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

色々な角度から申請者も試験をして、あるいは報告を上げてきているので、それぞれの試験に対して正しく評価をして、追記するなら追記するというようなことで最終的にまとめたいと思いますので、取りあえずここはペンディングということにさせていただきたいと思います。よろしゅうございますでしょうか。

そうしますと、その次が、(5)の回復期間を含む14日間毒性試験が未審議になっていますね。ここは色々追記をいただいているかと思いますが、まず、ここも〇〇ですかね。お願いします。

〇 〇〇

この試験に関しましては、どちらも事務局が御提案いただいたとおりでよいかなと思っていたのですけれども、雄に関しては1週目の摂餌量の減少を毒性と取るということではいかと思っています。

以上です。

〇 〇〇

〇〇も修文いただいたみたいだけれども、これでよろしゅうございますか。

〇 〇〇

同じ意見です。1週だけ影響があるのだったら、それだけ書いておきましょうということです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、〇〇からのコメントのコリンエステラーゼ活性阻害なのですけれども、数値的には21%になろうかとは思いますが、阻害の有意性があるのは20%以上というふうに決めたので、有意であるよということを示すために20%以上と記載されていて、これが以前から踏襲されている書き方だということなのだそうですね。それをあえて21%と書いたほうがいいのかどうか。どなたか御意見ありますか。これは別に毒性に限らないけれども、でも、毒性ですかね。20%以上で私はよいかと思うのですが、あえて21と書きたい人はいらっしゃいますでしょうか。

いらっしゃらないようですね。では、このままの記載ということにさせていただきたいと思います。よろしくお願ひします。

そうすると、その次は(6)ラット脳由来及びヒト組換えアセチルコリンエステラーゼを用いた*in vitro*活性測定試験でございます。ここのところは〇〇から、ここの追記をしたらどうかという御提案をいただいておりますけれども、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

これは追記してさしあげれば私も親切だと思います。いい御指摘ではないでしょうか。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

私もこのような追記をされたほうがいいと思いました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

事務局、これは追記ということでお願ひします。

そうすると、(7)公表文献における研究結果です。まず、EFSAに提出するために2004年から2016年までの検索をした結果が74報、それ以降の検索結果が14報、3報となって、その91報のうちで、1段階目で通過したのがというような形で、最終的に4報残ったというのが机上配布資料1にございます。

それで、残ったのが4報で、これはいずれも適合しないという判断だったということでございますが、先生方、タイトルだけなのですけれども、改めて御覧になって、あるいは

採用しないとされた理由を御覧になって、いやいや、これは採用したほうがよからうというようなことはございますでしょうか。いずれも毒性を表現するようなペーパーとしては採用しなくてよからうというような内容かとは思いますが、いやいや、ちょっとこれだけは見ておきたいとかいうことはありませんか。よろしゅうございますでしょうか。

先生方からも特段これをとというような御意見はなさそうなので、これはそういう結論でよろしいということにさせていただきます。

そうしますと、その次が、安全性に係る試験の概要の代謝物、原体混在物です。

急性毒性試験については、記載整備がされていますが、特段問題はなさそうということで、遺伝毒性試験については、〇〇から修文をいただいたりしていますが、何か追加のコメントはございますか、〇〇。

〇 〇〇

〇〇です。

こちらは先ほど事務局から御説明いただいたとおりで、私のほうから追加の説明はございません。全て基本的には瑣末とは言わないですけれども、記載整備の話でございまして、内容には影響しないということになります。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もよろしゅうございますでしょうか。

〇 〇〇

結構です。正しい形に直していただいてありがとうございますということになります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしますと、これで食品健康影響評価の前まで終わったと思いますので、説明をお願いします。

〇 〇〇

53ページからお願いいたします。食品健康影響評価でございまして、まず1つ目のボックス、6行目の下でございます。過去のテストガイドラインに基づき実施された試験につきまして、御審議の結果を踏まえて記載しますとしておりましたが、テストガイドラインとの相違点について御確認いただいて、いずれも試験採用可能ということでございましたので、これまでの再評価剤で記載していた内容をここに入れたいと思います。過去の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、プロスルホカルブの代謝、毒性プロファイルを適切に把握できることから評価は可能と判断したといった文章でございます。

そのほか7行目から12行目にかけて植物代謝試験でございまして、今回、にんじんの植物代謝試験が追加されておりましたので、その内容を含めた記載にしております。代謝物

Yが10%TRRを超えていたところがございます。

あとは、13行目から19行目にかけては記載の整備をしております。

続いて、21行目から26行目にかけては、動物体内動態試験については本文の記載を修正している点が吸収の点でございます、そこに合わせて食品健康影響評価のほうも修正しているということと、あと、尿中で認められた代謝物を具体的に書くということで、B、C、D、E等が認められたと記載しております。

各種毒性試験結果からというところ、27行目に関しましては、前回の審議を踏まえて「体重（増加抑制）」というのを追加しております。

33行目から植物代謝試験の結果でございますが、10%TRRを超える代謝物として、代謝物KとYが認められたことを記載しております。いずれもラットにおいて検出されなかったものでございます。

Kに関しましては、可食部又は家畜等の飼料として利用される部位での残留値は僅かと考えられたということを記載しています。Yにつきましては、にんじんのみで認められ、ほかの植物中には認められず、また、復帰突然変異試験の結果が陰性であったということを記載しております、農産物及び魚介類中のばく露評価対象物質は前版のままプロスルホカルブ（親化合物のみ）と設定したという記載にしております。

この点について、4行目の下の【事務局より】でございます。代謝物Yについて、にんじんの植物代謝試験のみで認められ、ほかの代謝試験では検出されていないことから、ばく露評価対象物質に含めない案としましたが、ラットで認められないことから、扱いについて御検討くださいとしておりました。

〇〇から、代謝物Yはカルボキシル基と水酸基を有しており、親化合物に比べて水溶性が高くなっていること、さらに、にんじん中では同定されていないが、水酸基を介して糖との抱合の可能性も高いと考えられます。最終的には植物構成成分に取り込まれると推定され、取り立てて代謝物Yをばく露評価対象物質に含める必要はないと考えられますとコメントいただいております。

また、7行目から16行目にかけては、ADIの記載でございます。

9行目にある無毒性量1.9 mg/kg体重/日につきまして、前回審議時に〇〇よりコメントいただいております。体重増加抑制の判断によっては0.5 mg/kg体重/日となり、2世代繁殖試験の結果をそのまま採用する可能性がありますといただいております。

【事務局より】で2点御確認のお願いをしておりました。1点目でございますが、前回審議では、ラットにおいて認められた体重増加抑制及び摂餌量減少について、90日間亜急性毒性試験の140 ppm投与群の雌雄及び2年間慢性毒性/発がん性併合試験の45 ppm投与群の雌について、投与初期に摂餌量減少が認められておらず、摂餌忌避の影響とは言えないことから、いずれも毒性所見とする御審議をいただきました。体重への影響の無毒性量について、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量0.5 mg/kg体重/日とするか御検討ください。なお、投与方法（混餌又は強制経口投与）の異なる複数の試験が実施されてい

ることから、体重への影響について参考資料1にまとめております。

参考資料1につきましては、A3の1枚紙のエクセルで作成した表でございますが、お手元に御用意をお願いいたします。参考資料につきましては、ラットの体重について各試験の結果を見比べられるようにしております。黄色のセルが体重増加抑制を毒性とした最小投与群でございます。今のところ2年間慢性毒性/発がん性併合試験の雌の結果が一番下の用量で体重増加抑制が認められているということでございます。

右側に行ってください、2世代繁殖試験につきましては、有意差があるところもありますが、嗜好性低下による影響ということから体重増加抑制は毒性と取っていないところでございます。また、発生毒性試験につきましては、黄色のセルにつきまして有意差マークがないという結果でございますが、ちょっとこの表では見にくいのですけれども、体重増加量のほうでは有意差が出ていたという結果でございます。こちらの表も参考に、この体重への影響について御検討をお願いいたします。

2点目につきまして、評価書案のほうに戻っていただいて、前版までの御審議では、2世代繁殖試験の親動物の雄の100 ppm以上投与群、括弧の中の数値につきましては間違っておりまして、〇〇に修正いただきました。

以上、投与群で認められた遠位尿管過形成に基づく無毒性量0.48 mg/kg体重/日について、本試験の最小毒性量が4.9 mg/kg体重/日であり、同種のより長期の2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量1.9 mg/kg体重/日で安全性が担保されると御審議いただいております。この判断について念のため御検討くださいと事前に伺っておりました。

〇〇より、雌の無毒性量は用量設定との関係で0.5 mg/kg体重/日以上、2.3 mg/kg体重/日未満となります。雄の無毒性量1.9 mg/kg体重/日はその間の値となりますので、ADIは雄の無毒性量1.9 mg/kg体重/日を根拠とする案を維持することが可能ではないかと考えますといただきました。

〇〇より、より長い2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量0.5 mg/kg体重/日がよいかと思います。当日、議論願いますといただきました。

〇〇より、①について、用量設定の問題もあり悩みますが、長期の安全性が確認されている0.5 mg/kg体重/日が望ましいのではないかと思います。②2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量0.5 mg/kg体重/日を採用することでよいと思います。

〇〇より、①について事務局案に同意いたします。②は2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量は0.5 mg/kg体重/日で置き換えることでよいと思います。

〇〇より、2世代繁殖試験の0.48をそのままADI設定根拠とする。又は、前回と同様の議論で0.48と0.50を比較し、0.50をADI設定根拠とする。以上のどちらかになると思います。ほぼ同じ数値であることを考えると、個人的には前者でよいように思いますという旨のコメントをいただいております。

また、ARFDにつきましては、今回新たに設定するというところでございまして、55ページの1行目から4行目に追記しております。ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量が10

mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg体重を急性参照用量と設定したという案でございます。よろしくお願いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、まず、ばく露評価対象物質についてですが、○○、事務局のこの修文でよろしゅうございますでしょうか。

○ ○○

○○です。

私の意見については、事務局のほうから説明していただいたとおりでございまして、基本的にはばく露評価対象物質に関しては親化合物のみでいいのではないかと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、ここのところが終わって、54ページの最終的にはADIをどうするかというところでございます。参考資料1も御覧いただきながら、最終的にどうしましょうかというところでございますが、まずは○○、御意見を願いたします。

○ ○○

○○です。

参考資料でおまとめいただきありがとうございます。分かりやすくなっていると思うのですが、90日間と2年間の試験では、9とか10とか17、2.3といった辺りの用量から体重増加抑制が起きてきているということで、繁殖試験のほうも毒性と取るかどうかというのは、最初の体重がもともと低かったり、週齢が違ったりということで、御担当の先生方に御判断いただきましたけれども、投与開始後、試験の途中から体重増加抑制の傾向が現れてくるという、おおむね亜急性や慢性毒性試験と同じような傾向になっているのではないかというふうに見てとれました。一番右下の14日間の試験なのですが、雄の40 mg/kg群も毒性影響と取っていただかずですので、この場合、40では出ていて、その下の4では出ていなかったという結果であったと思います。なので、多少のばらつきは試験ごとにあるにしても、やはり大体同じような傾向で体重増加抑制が見えているのではないかと思います。前回確認しましたとおり、これらの用量では摂餌忌避が特に投与初期で起きていませんので、やはり前回の結論どおりの判断でよいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○。

○ ○○

一般毒はそうだなと思いながら、でも、生殖は忌避と判断しちゃったなと今、思ってい

ました。

○ ○○

だから、改めて見直していかがでしょうか。

○ ○○

また前回のようにになってしまうのですけれども、生殖試験に関しては、特に判断を変える予定はございません。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○と同じ意見ですけれども、どうなのでしょうかね。

○ ○○

そうすると、○○ですかね。

○ ○○

ごめんなさい。○○の御意見が聞こえなかったのですけれども。

○ ○○

○○と同じということだったと思います。それでよろしかったですよ、○○。

○ ○○

はい。あえて変える根拠がはっきりしないといえますか、なので、これはこれで受け入れるしかないのかなと私は思いました。

○ ○○

私の立場での意見ですね。大変悩ましいところで、一般毒性と発生毒性のほうで、やはりこれは私たちの考え方において歪みが生じているのは確かなのです。そういう意味では、53ページの27行目にあります「体重（増加抑制）」というのを、これは○○の御意見を踏まえて入れる必要があるというのを私のほうで提案した記憶があるのですけれども、まずこれが1つ引っかかってきますね。生殖発生毒性試験の先生方は忌避として取られて、実際に体重が落ちていきますので、その判断が双方で違うというので、ちょっとこれも一つ気になるところです。

あとは、ADIの設定という意味では、○○が提案された御意見、これが今回の投与量の色々な設定段階がありますけれども、これを含めると、○○が言われた1.9を根拠にしてもいいのではないかなという気がします。

私以外の方の御意見も踏まえて検討していただければと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

どうしましょう。○○。

○ ○○

○○です。

用量設定の問題が今焦点になっているのですよね。

○ ○○

摂餌忌避の問題と体重減少の問題については前回審議をしまして、少なくとも摂餌量が最初の頃に下がっていないところからすると、後から下がったのは毒性と取ろうというふうに決めて、それについては今さら蒸し返さないほうがいいと思っています。ただ、その点が生殖発生毒性と少し齟齬というか、試験によって多少の判断が違うというようなことはあるにしても、一応そういうことを前提に、最終的にADIをどこにしましょうかということだと思えるのですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

すみません。ありがとうございます。

それぞれの立場がありますし、エキスパートジャッジですので、もちろん生殖の先生方の御意見は尊重したいと思います。

その上で、我々一般毒性の者としては、大体結論は固まりつつあると思うのですけれども、摂餌忌避ではないので、さっき○○が詳しくお話しいただいたように、大体0.5から1.9の間でADIを設定する根拠になるのではないかといいと思います。

どこに設定するかという話ですけれども、長期で確認されている0.5を取るのがいいかなと思ってはいたのですけれども、確かに幅があって、0.5から1.9の間に設定根拠があると思って、そう言われてみればそうだなと気づいた次第で、○○が言われたみたいに最大値である1.9を取るというのでいいかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょう。

○ ○○

○○です。

私も今、先生がおっしゃったのと同じで、長期で確認できていた2年間の慢性毒性/発がん性試験の雌から0.5なのかなとは思っていたのですけれども、○○のコメントを読んで、全体を見るとその辺りで着地するのもありなんだなというのは気付かされた次第です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょう。

○ ○○

ありがとうございます。○○です。

同じ試験の中で雄と雌でNOAELを比較して、0.5と1.9で比較して1.9を取るということですよ。そういったやり方が今までにあったということであれば、同じエンドポイント

で比較しているので、前例があるならいいと思うのですが、ただ、雌雄差とかその辺で大丈夫なのかなという懸念がちょっとありました。私はてっきり発生毒性の0.48と0.5のほうで比較する話になるのかなと思っていたので、1つの試験の中で雌雄で比較してというのは以前にもあることなののでしょうか。もしそれがあるといふことであれば、それでよろしいと思います。

以上です。

○ ○○

事務局、いかがですか。ここまで近いのはあまりないかもしれない。もう少し用量設定に幅があったときにはそういうことをした記憶がなくはないのですが、確かにかなり接近はしていますが。

○ ○○

すみません。手元に全てがあるわけではないですが、そういった事例はないです。

○ ○○

ないですね。そりゃそうだよね。

困ったときの○○、お願いします。

○ ○○

御議論ありがとうございます。

非常に難しい判断で、もともと判断される材料として、初版のときは摂餌忌避があるぞという前提で始まったわけですね。○○の御指摘で詳しく見ていただいたら、試験によっては摂餌量が動く前に体重が減少しているというところで前回の御審議をいただいた内容になると思います。ただ、その部分も非常に微妙だということを背景に考えると、例えば申請者が、先ほど来また新たな議論になっています43ページ、44ページの辺りの忌避とか嗜好性の問題ですね。これは投与の仕方が混餌ですと、やはり臭いとかが濃くなると影響が出てくると思うのです。そういう背景はあると思います。そんな中でしっかりみていただいた前回の試験では、摂餌量が動く前に体重が減少したというところはきっちりと毒性としましようという判断をしました。ただし、今までに同じ試験の中で雄と雌で大体低いほうを取っていますので、この2年間発がん性試験の場合には0.5というのが無毒性量になるのかなという判断になるというのも、ベースがこの辺は難しいところがあると思います。

それから、生殖発生の方では、摂餌量も下がっているというところで、忌避とか嗜好性も考えた上でのNOAELの設定だったと思います。ですから、ここの部分は非常に微妙なところがあって、高濃度になるとやはり嗜好性の問題が出てくるという事実はありながら、そういったところを背景に考えていただいて、1.9を選ぶのか、0.5を選ぶのかということになるのかなというふうに御意見を伺って考えておりました。

ちょっと難しかったのですが、その辺のところはいかがですか。○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

○○、ありがとうございました。私の考えとしては○○と同じで、同じ試験の中で雄雌で比較して高いほうを採用するというのは、今まで自分の記憶にもないし、雌雄の感受性の差を考えると少し難しいのかなと思ひまして、0.48と0.5の比較で、長期でもあるし、より高い0.5のほうを採用するという形ではいかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかに。

そうすると、そこのところを前版と変えるわけですので、丁寧に記載をする必要があるということでしたよね、事務局。

○ ○○

よろしくお願いします。

○ ○○

そうすると、評価としては、ADIは0.5を基準に考えるというところで決めて、前回の1.9から0.5に変えるということなので、そこについてはどこから書かなければいけないですかね。

○ ○○

事務局でございます。

54ページの記載につきましては、今1.9と書いているところを0.5に変更させていただくという結論かと思うのですが、28ページや32ページにおいて、前回までは毒性と取っていなかった用量を毒性と取るということで、その脚注をどういうふうを書くかという点を御確認いただければと思います。28ページでいくと26行目に、今、食餌効率、嗜好性等の検討に関しては13.を参照というふうにしていますが、これは削除でいいのか、残した上でここに脚注をつけて、本試験については摂餌忌避が認められたことを書くとかという点なのかなと思ひましたが、いかがでしょうか。

○ ○○

そうすると、こここのところの記載は、○○が先ほどペンディングにされたところと密接に関係してくると思うのですが、○○、最終的に0.5でまずよろしかったでしょうかということと、それを踏まえて、記載はどうでしょうか。

○ ○○

○○ですけれども、今の流れでは0.5のほうの流れになるようですけれども、これの基の審議を踏まえて考えるならば、僕は1.9でもよかったのかなと思ひています。それが0.5という形で進んでいますので、その0.5を踏まえてどうするかということになります。

ただ、この0.5を踏まえて考えたときに、やはり生殖発生毒性試験の先生方の嗜好性の

云々というのが残りますので、僕は、先ほど〇〇が言われた44ページの二重のアンダーラインのところですけども、これはあくまでも申請者の意見ということで、ちょっと文章をうまく表現して、申請者の結論としてはこうであったとか、そういう形で残しておくほうがいいのではないかなという気がします。ただ、これも私個人の意見ですので、もっといいアイデアがあればいただければ思うということと、これに関連して、もし削除するならば、(3)(4)の文章表現も一部検討しないといけなくなると思っています。

0.5で進めてくださいということと、44ページの二重アンダーラインは、申請者の意見として残したらどうでしょうかと。もちろん表現は上手にちょっと考えないといけないことがありますけれども、以上が私の意見です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

さて、どうしましょうか。そうすると、〇〇、今の〇〇の御意見を踏まえていかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

44ページの記載については、申請者の意見であるということが分かるように書いていただければ、残していただいて構わないと思います。削除を提案したのは、このまま書いてしまうと読む人にはこれが調査会での結論のように読めてしまいますので、そうすると矛盾が生じるということで削除を提案したのですけれども、あくまで申請者はそういうふうに判断しているということが明らかになるのであれば、残しても構わないと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ここは、だから、申請者はそう考えたけれども、私たちはそう考えなかったというところまで書き込まないといけないのではないかなと思うのですけれども、そういうことですよ、〇〇。

〇 〇〇

はい。なので、私は削除したほうが簡単だというふうに思っていましたけれども、もし可能であればということです。

〇 〇〇

〇〇。

〇 〇〇

残すという方向でいった場合、申請者はこうであったけれども、この専門調査会ではこうであったという書き方ではなくて、私たち専門調査会の場合は議事録として残りますので、そこまでは書かなくていいのではないかなと。あくまでも申請者はこうこうこうであったとどめておいて、議論の上で、90日間試験ではこうなったという形で、生殖発生毒

性試験ではこうであったと。議事録でとどめておけばいいような気がしますけれども、この辺は事務局がこれをパブリックコメントに出す場合に色々難しい面もあれば考えないといけないかなとは思いますが、いかがでしょうか。

○ ○○

事務局でございます。

○○のお考えはよく分かるのですが、農薬専門調査会のほうで評価書をまとめていただくときの主語は農薬専門調査会です。例はほとんどないのですが、先生がおっしゃるように、試験報告書の結論はこうされていたけれどもというところをどうしても残されるということであれば、であるけれども、調査会はこう判断したというのを評価書にしっかり書いていただかないと、公表されて動いていく資料は基本的に評価書になりますので、判断については基本的に評価書に記載をお願いしたいところです。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

選択肢としましては、試験結果の事実ベースについては各試験のところに書いていって、総合考察みたいな形で調査会の考えということで、本剤による嗜好性についてといった項を起こしていただいて、調査会の考えを書いていただくというようなことも選択肢としてはあると思うのですが、今回の(2)の残そうとされているところは考察のところなので、かなり工夫が必要なのかなと思って伺っておりました。

○ ○○

○○ですけれども、今の事務局の御意見は分かりました。やはり専門調査会としてはこのをどこかに残さないといけないということで、私のほうで44ページの二重アンダーラインは申請者の意見でということを行いましたけれども、これを逆に全部削除するという方向に行った場合、生殖発生毒性試験の先生方の御判断をどこに反映させるかということで、生殖発生毒性試験の先生方の御意見をお聞きしたほうがいいかなという気がいたします。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。ありがとうございます。

生殖発生毒性は、この剤が多分体重に影響があるというのは、それは生殖のほうもそのとおりで、ただ、結果から、試験報告書から餌の減少と体重の減少がリンクしていたので、投与初期に忌避が若干と判断したということです。それを、今の議論を前回の議論から伺っていて、では、生殖もこれはネグるかということ、やはりネグらないほうがいいと私は思っていました。やはりここで今回ネグってしまうと、前回も言いましたけれども、私の判断する軸がその剤によってぶれるので、これはぶらしてはいけないなと思って、生殖につ

いては初期は忌避があったのではないかと判断します。ただ、濃度が上がれば、この剤にとっては体重増加抑制もあるし、若干ほかの一般毒性も、クリアではないけれども、ネズミはあまり好まない臭いだか味だかがするのだろうということは事実だと思うので、具体的にどう対応するかは、43ページの餌に対する忌避性の括弧をなくせば一般毒性と生殖の判断の違いがあまり気にならなくなるということと、先ほど事務局が御提案いただいた各試験でこれは忌避に取らなかったとか、これは忌避に取ったとかいうことを書いておくというのは、評価書を読んでいて、この剤は何かあるんだな、でも、確かにこういう理由でここは忌避に取らないけれども、この試験では忌避に取ったのかなと分かるようにするのはありかなと思いました。

あと、ADIなのですけれども、初版のときにどうして1.9に収めたのかということ私を追っていません。0.5に落とすのはいいのですけれども、何で前は1.9にわざわざ収めたのかなというのは若干気になりました。

○ ○○

ちょっと私も御議論をお聞きしてまして、結局、2世代繁殖試験のところに出てくる体重の変化が忌避性によるものではないというふうに我々は判断しているという形になっているのですよね、○○。だから、剤が入ってきたのと体重の変化というのはリンクしているもので、そういう結果が得られているというふうに私のほうは今この状況で判断していて、それが例えば忌避性であるとか、食べたいとか食べたくないとか、そのようなところに影響しているものではないという判断で我々は評価をしたということだと思っております。行動には影響していないとか、餌を好んで食べなくなったということは除外して評価ができるデータであるというふうに判断しているということですよ。違いますかね。

忌避性という問題に入ってくると、それが評価できなくなる試験がちょこちょこ出てきているというようなことで混乱が生じているという解釈で間違っていないでしょうか。僕はそんなふうに理解をしていたのですけれども。

○ ○○

○○、どうですか。○○は、餌を食べなくなったことによって体重増加抑制が生じているということだから、体重増加抑制を毒性と取らないというふうな御判断だったと私は理解していたのですが。

○ ○○

○○です。

36ページの18行から19行に書いてあるとおりそのもので、体重は落ちていると。でも、同時に摂餌量の減少もあるから、これは後半の忌避性の試験も考えると、若干餌を食べないことによる二次的变化ではないかということだったような記憶なのですけれども、また違うことを言っていますか。

○ ○○

すみません。ちょっと僕の説明がおかしかったかもしれないです。要は摂餌量の減少と、

それから体重増加抑制、増えなかったということがきれいにリンクしているのが2世代繁殖試験の結果で、そういうケースの場合は、我々は、餌の量が入っていないから体重の増加抑制が起きていないと。それを毒性の影響とは取らないと、食べていないからであるというふうに判断するというのが我々の評価の判断の基準です。なので、結局、胎児毒性のことを考えますので、毒性によって体重が増えなかったというわけではないということが言いたいのですね、発生毒性の立場からいうと。そこに忌避性が入っているか、入っていないかということ認めるか認めないかということに多分なると思うのです。今の2世代繁殖試験のところできれいにリンクした形で、食べる量が減っていることと体重が増えないことというのがきれいにリンクして、それは忌避性ということで、多分、〇〇がおっしゃりたかったこともそうだと思うのですけれども、初期のところでは食べなくなってしまっているという、これが恐らく原因であって、体重の増加を抑制させるような毒性が出ているわけではないと、大体いつもそういうふうに判断しているのですね。その判断というか、いつもの判断の考え方にのっとって結果を見ると、この体重増加抑制というのは、忌避性の影響があったのではないかなと言わざるを得ない。

ちょっと僕もしゃべっていて頭が混乱してきたのですけれども、基本的には摂餌量が増えるどころか減ってくるような場合、体重増加抑制が当然起こるだろうということで、それは剤が持っている毒性で起こる変化ではないというふうに判断して、この結果をもって、胎児毒性は恐らくそこでは議論すべきものではないというふうな判断をするわけです。

そうすると、この体重増加抑制をもって、例えばADIや何かの量を決定するパラメータに使うべきではないというような判断をして、それが毒性の影響ではないという結論に大体いつも結びつけていると思うのです。

何かさらに僕、変なことを言っていないですか。大丈夫ですかね。頭が混乱してきましたけれども。

〇 〇〇

大丈夫です。体重増加抑制について生殖発生毒性のほうでは摂餌量の減少と体重抑制のタイミングがずれていないので、ここは毒性と取らなかったということは維持されるのですけれども、一方で、それとは別に雄で線維化を伴う遠位曲尿細管の異常があつてということで無毒性量が親動物で10 ppmと評価されていますので、それで〇〇は先ほどから0.48ということをおっしゃっていて、それと摂餌量の減少を伴わない体重増加抑制が認められた0.5と非常に近いので、長期で見た0.5にするか、あるいはやはり数字が小さい0.48にするかどちらかだと思ふという御意見だった。そういうことでしたよね、〇〇。

〇 〇〇

〇〇です。

私の意見としてはそうなります。

〇 〇〇

なので、生殖発生毒性の忌避をどう取るかというところは、確かに一般毒性のほうと少

し判断が変わってはきますけれども、ここでの評価値ということの毒性の判断は、少なくとも生殖発生毒性においては忌避ではなくて、別の毒性所見で評価されている値ですというところだと思うのですけれども。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

○○、それで大丈夫ですか。

○ ○○

○○です。

すみません。○○のおっしゃるとおりです。

○ ○○

なので、0.48という値はあるものの、慢性毒性試験、2年間やった試験で、前回は雄が400 ppm、雌も400 ppmが毒性だったので、NOAELは雄が1.9、雌が2.3だったから、雄の低いほうの値で1.9を取ったという判断だったと思うのです。それでいいですか、○○。

今回、雄はそのままのデータですけれども、雌は400ではなくて45まで毒性と取りましたので、そこからすると一段下がった0.5をNOAELにすることになって、そうすると、また蒸し返しになりますけれども、0.48と0.5が非常に近いのでどっちにしますかというところで、前回使った2年間の試験のほうがより信頼性が高いだろうということで0.5を取りますという御判断になるかと思うのですが、そこまでよろしゅうございますでしょうか。

○ ○○

私はそれで結構です。

○ ○○

0.5にするということで、あえて0.48まで、落とすというほどでもないのですけれども、0.48を取るかというところについては、0.5でよかろうということかと思うのですけれども、ほかの先生方はいかがですか。よろしゅうございますか。

そうしますと、それぞれの試験についてどう判断したという摂餌量の話についてはきちんと書き込むとして、44ページの二重下線のところは削除。それから、タイトルの餌に対する忌避性というのも削除することでいかがかと思うのですけれども、○○、いかがですか。

○ ○○

各試験ごとにそれぞれ判断したという方向で今回審議していますので、それぞれ各試験ごとに理由づけをして、最小影響量、無影響量はこうであったという記載で私はいいかなと思います。

それで、あとは削除するという44ページのところに関連して、先ほどちょっと事務局で言われたように（3）と（4）のところの記載ぶりは、私も今すぐいい案は出ませんけれども、この辺りをもう一度見直して、文章を上手に検討する必要があるかなとちょっと思

います。申し訳ないですけれども、その辺りは〇〇と〇〇と事務局にお任せしてもいいかなと思うのですけれども。

私は以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ただ、嗜好性については〇〇が先ほど補足説明していただいたとおりで、あくまでも嗜好性でございまして、忌避性とは関係がないというところですので、これはこのままの記載で私はいいのではないかなと思いました。

〇 〇〇

分かりました。

〇 〇〇

そうすると、事務局、それぞれの試験についてきちんと判断を書き込むという方針でいきたいと思うのですが、ほかにどこか直したほうがいいとか、何かございますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、いいでしょうか。

おそらくそれに関連して、食品健康影響評価の1.9を0.5にするという後の文章も若干考えないといけないのかなと思いますけれども、それも御検討いただければと思います。先ほど少し事務局のほうでも言われていましたので。

それと、もう一点、53ページの27行目に「体重（増加抑制）」というのがありますけれども、ここもどうでしょう。生殖発生毒性試験の方はこのままでいいのでしょうか。あるいは体重の増加抑制、もし書くとしたら亜急性毒性試験とかをむしろ入れたほうがいいのか。このまま「体重（増加抑制）」を残すのは、90日と生殖発生毒性試験でねじれがあるので、ちょっと気になるところです。そこだけ議論しておいていただければ、座長が言われた方向で結構です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ただ、2年間慢性毒性試験の評価値は体重増加抑制で決めたのではなかったでしたか。

〇〇、0.5にするときの毒性は何でしたっけ。

〇 〇〇

0.5は体重増加抑制なので、ADI設定根拠になっていると思います。なので、この53ページの27、28行目のところというのはいつも大体お任せしているのですけれども、ただ、必ずしもここに挙げた所見が全部の試験で共通して見られているわけでもなかったと思いますので、今回設定根拠になっているということもあるので、このまま残していただいてもいいのかなと思いました。

以上です。

○ ○○

○○、32ページを確認していただけますか。体重増加抑制が投与5週以降、摂餌量減少が投与3週以降になっていきますけれども、これだと摂餌量減少のほうが先になるのですが。

○ ○○

ちよつとごめんなさい。詳細なデータを確認していませんけれども、ただ、忌避があるかどうかというのは、基本的には初期にあったかどうかというところでみていたと思いますので、必ずしも体重増加抑制のほうが先行しなければいけないというわけではないと思います。

○ ○○

では、そういうことでいいですね。

そうすると、ADIの設定根拠ということになっているので、食品健康影響評価のそのところは、体重増加抑制については、これはADIの設定根拠になっているので外せないということだと思います。それでよかったですか。全部の試験でみられたということではなくてもいいと思うので、生殖発生毒性試験でないと判断したからといって、ここに齟齬があるということではないかなと思うのですが、今までもそうだったと思うのですが、いかがでしょうか。

○○。

○ ○○

○○ですけれども、生殖については、○○の御懸念はあるかと存じますが、36ページの本文中に、18、19行目に一応説明があるので、あれっと思っても、ここに戻れば各試験のところで、ああ、この試験はそういうふうに判断したんだとなるかと思しますので、先ほどの53ページの27行目の体重の増加抑制について、生殖関係は影響がありますかという御懸念については、文章中にあるので大丈夫かなと判断しております。

以上です。

○ ○○

○○です。

今の御説明でよく分かりました。残しておいていただいて結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、各試験にきちんと摂餌量の関係の文章を書き足す。食品健康影響評価としては最小のNOAELであるところの0.5と、それから、今1.9となっているところを0.5に直した上で、判断基準として0.48ではなく0.5を取ったというような書きぶりでも、これはこのまま筋は通るように思うのですがけれども、事務局、いかがですか。

○ ○○

用量設定の差について、より長期のものを採用したというのはよくある判断かと思いま

すので、ここについては前例もありますし、問題ないかと思えます。

○ ○○

そうすると、評価値が0.005ということになるかと思えますけれども、ほかに何か御懸念はありますか。大丈夫ですか。

○ ○○

恐れ入ります。事務局ですけれども、よろしいですか。

先ほど来御議論いただきました摂餌忌避に関しまして、試験ごとに脚注等で判断をどのようにしたか記載していくことに加えて、食品健康影響評価のどこかかと思っていたのですが、嗜好性についての試験結果もあって、摂餌忌避についても示唆されているところでもありますので、各試験について摂餌量減少の発現時期と体重増加抑制の発現時期、その程度を精査して、毒性影響かどうかを判断したというような一文をどこかに入れるようなイメージはいかがでしょうか。

○ ○○

よいと思えます。よろしくお願ひします。

最終的にそれを入れていただいた評価書を皆さんに御確認いただくというような形でしょうか。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

そうすると、もうADIは0.5でいいですか。

本日の審議を踏まえて、プロスルホカルブの許容一日摂取量（ADI）につきましては、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0.5 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.005 mg/kg体重/日としたいと思えますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

また、プロスルホカルブの急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である10 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg体重としたいと思えます。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。

では、今後の進め方について、事務局から説明をお願いします。

○ ○○

ありがとうございました。

本日の審議結果を踏まえまして、評価書の修正、また、体重増加抑制の毒性と取るか取らないかの判断理由のところの案を作成いたしまして、先生方にはメールで御確認をお願いしたいと思います。その後、御確認いただいて問題なければ、食品安全委員会に報告する予定でございます。

○ ○○

それでは、そのようにお願いいたします。ありがとうございました。

さて、休みますか。何時に再開にしましょうか。では、16時から再開というところで、先生方、次もお願いします。取りあえずお休みです。

(休 憩)

○ ○○

よろしくをお願いします。

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に移りたいと思います。経緯も含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

では、事務局より説明させていただきます。

プレチラクロールは除草剤で水稻に使用します。今回、再評価の対象とされております。

資料2に沿って説明させていただこうと思いますので、資料2を御準備ください。表紙の【事務局より】の3点目にございますとおり、今回のプレチラクロールはADI設定済みですけれども、ARfDは未設定でございます。今回、ARfDの設定について御検討をお願いいたします。今回追加された試験又は一部追加された試験は記載のとおりでございまして、各試験項目のところで御説明させていただきます。

それでは、ページをおめくりいただいて、4ページをお願いいたします。1行目から審議の経緯を記載しております。今回は6行目からの第2版関係でございまして、本年2月に農林水産大臣から農薬の再評価に係る食品健康影響評価についての要請がございまして、今回審議をいただくものでございます。

おめくりいただいて、9ページから評価対象農薬の概要を記載しております。

9行目からが化学名でございまして、○○より、16行目の和名の2か所のNをイタリック体ではないかというコメントをいただいております。コメントに基づき修正をさせていただきます。

次に10ページでございます。7で物理的・化学的性状を今回追記させていただきます。

5行目から開発の経緯でございます。本剤の作用機構を記載しております。植物の脂質生合成系の中でC₂₀以上の超長鎖脂肪酸生合成系酵素阻害であり、雑草に対して主に幼芽部の伸長を抑制し増殖を抑え枯死させるというものでございます。日本では1984年に初回農薬登録されておりました。海外ではバングラデシュ、中国等で農薬登録されております。

おめくりいただきまして、11ページをお願いいたします。11ページから安全性に係る試験の概要となっております。

12行目から土壌中動態試験でございます。12行目上の【事務局より】に記載させていただいておりますけれども、土壌中動態試験については、好氣的湛水土壌中動態試験①が追加されております。また、農薬テストガイドラインの資料提出の要件に該当せず、今回提出されなかった試験は削除する案としておりました。削除する各試験のところでまた御説

明させていただきます。また、新しい評価書の標準的記載順序に基づき、記載を修正しております。

〇〇より、確認しましたとコメントをいただいております。

13行目から(1)好氣的湛水土壌中動態試験①でございます。こちらは今回追加された試験でございます、結果ですけれども、認められた分解物としてF、G、M、N、Qと二酸化炭素が分解物として認められており、推定半減期は40日と算出されております。

次に、21行目から(2)好氣的湛水土壌中動態試験②でございます。こちらは記載整備をさせていただきます。

次に、12ページの16行目から好氣的土壌中運命試験を削除させていただきます。こちらについては14行目下の【事務局より】で記載させていただきますけれども、好氣的土壌中運命試験については、本剤が水田においてのみ使用される剤であり、好氣的湛水土壌中における有効成分等の半減期が100日を超えないことから、前版に記載されていた試験成績報告書が今回提出されておられません。このため、削除する案としております。

〇〇より、了解しましたといただいております。

おめぐりいただきまして、13ページの3行目から嫌氣的土壌中運命試験でございます。こちらにも削除をさせていただきます。

その上に【事務局より】で記載させていただきますけれども、本剤が水田においてのみ使用される剤であることから、前版に記載されていた試験成績報告書が提出されておられません。このため削除する案としました。としておりまして、〇〇より、了解しましたといただいております。

次に、21行目から土壌吸着試験でございます。こちらの結果は表3ということで記載させていただきます。

次に、14ページの7行目から水中動態試験でございます。

その上に【事務局より】に記載させていただきます。水中動態試験については、今回新たに加水分解試験が追加されております。新たなデータが提出されたこと等から、今回提出されなかった加水分解試験①②及び水中光分解試験(滅菌蒸留水及び自然水)を削除する案としております。そのほか標準的記載順序に基づく修正等をしております。

〇〇より、確認しましたといただいております。

8行目から加水分解試験が記載されておまして、今回追加された試験でございます。結果としましては、表4に記載しておりますとおり、認められた分解物は該当なしでございます。推定半減期は20℃で1年以上となっております。

15ページの4行目から加水分解試験①と15行目から加水分解試験②を削除する案とさせていただきます。

こちらについては、1ページ戻っていただいて14ページの8行目、上の【事務局より】の2ポツ目に記載しておりますけれども、前版に記載されていた加水分解試験①②は、今回、試験成績報告書が提出されておられません。先ほど紹介させていただきました2000年に

実施された（１）の加水分解試験の内容から加水分解に関する情報が得られると考えたことから削除する案としまして、〇〇より、了解しましたといただいております。

次に、16ページから水中光分解試験でございます。（２）の水中光分解試験（緩衝液及び自然水）については、結果を表5のほうで記載させていただいております。

次に、17ページの8行目から水中光分解試験（滅菌蒸留水及び自然水）について削除させていただいております。こちらについては、少し戻りますけれども、15ページの一番下の【事務局より】のボックスで記載しておりますが、前版に記載されていた水中光分解試験（滅菌蒸留水及び自然水）は、今回、試験成績報告書が提出されておられません。先ほど御紹介しました1997年と2003年に実施された試験の内容から水中光分解に関する情報が得られると考えたことから、削除する案としまして、〇〇より、了解しましたといただいております。

次に、17ページにお戻りいただきまして、18行目から土壌残留試験でございます。その1つ上のところで【事務局より】のボックスを記載させていただいております。土壌残留試験については、今回新たに追加された試験成績はございません。新しい評価書の標準的記載順序に基づき、記載を修正しております。

内容なのですけれども、3ポツ目です。前版に記載されていた洪積・火山灰・埴土の容器内試験は、試験成績が提出されておらず、ドシエにも記載がないことから、修正後の表に記載していません。

また、4ポツ目、沖積・埴壤土（群馬）及び河川沖積・埴壤土（佐賀）のほ場試験では、本剤が2回施用されております。試験成績報告書を確認したところ、推定半減期は2回施用区の減衰曲線から算出されていることから、前版では1回施用区の記載もございまして、1回施用区の記載を削除する案としまして、〇〇より、了解しましたといただいております。

18ページをお願いいたします。13行目から植物、家畜等における代謝及び残留試験でございます。植物、家畜等における残留試験については、（２）のところで作物残留試験が出てくるのですけれども、作物残留試験の水稲が今回一部追加されております。

14行目から植物代謝試験でございまして、植物代謝試験は水稲－1と水稲－2がございまして、まず、15行目からの水稲－1（田面水処理）から御説明させていただきます。

【事務局より】で1点伺っております、19ページの30行目の下のボックスで収穫期における茎葉部及び根部中の残留放射能について、前版では、非抽出残渣、代謝物Mのほか、10種類の代謝物が同定された旨の記載がされておりました。19ページの22行目の真ん中辺りからの記載ですけれども、こちらはもともと10種類となっていたところ、8種類に修正させていただいております。ドシエの表を確認して8種類であったことから本文中の記載を修正しましたとしまして、〇〇より、了解しましたといただいております。

また、本試験において、19ページの18行目からですけれども、残留放射能について、収

穫期における茎葉部及び根部中には未変化のプレチラクロールは検出されず、非抽出性残渣が茎葉部で35%TRR、根部で51%TRRと最も多く、次いで代謝物Mが茎葉部で15.4%TRR、根部で18.5%TRR認められたとしております。代謝物Mについては10%TRRを超えますので、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ございますので、後ほど食品健康影響評価のパートで出てくるものでございます。

次に、20ページの水稲-2（茎葉処理）についてですけれども、こちらも記載について【事務局より】で1点お伺いしております。

内容については、22ページ一番上のところからですけれども、その記載の箇所については、20ページの8行目から11行目に係る記載についてお伺いしているものでございます。

【事務局より】のボックスに戻りまして、波線部について、前版では、同定用代謝物を得るための出穂期の茎葉散布処理（過剰薬量試験）及び出穂初期の茎部注入（茎部注入試験）の試験条件が記載されておりました。過剰薬量試験については、試験成績報告書において「通常薬量と類似していた」と記載されており、それ以上の考察がないこと、また、茎部注入試験については、試験成績報告書において「通常薬量のTLCパターンと異なっており、それ以上の試験はなされなかった」旨の記載があることから、試験結果として追記すべき情報がないと考え、試験条件の記載を削除する案としました。御検討くださいとしておりました。

〇〇より、代謝物の解析を目的とした2つの試験の扱いは事務局案に同意しますといただいております。

22ページの2行目から作物残留試験でございます。10行目の下の【事務局より】で記載しておりますけれども、作物残留試験については、前版に記載された試験成績の一部が提出されておらず、ドシエにも記載されておられません。これらの試験成績は、提出された試験成績よりもPHIが長く、プレチラクロールの残留値は提出された試験成績と同じく定量限界未満であり、提出された試験以上の情報は得られないことから、削除する案としましたとしております。

〇〇より、了解しましたといただいております。

結果については、103ページの別紙3にまとめてございます。103ページの別紙3の2行目以降で修正前の表がありますけれども、今回提出されていない内容については、103ページの5行目から104ページにかけての表で削除しており、新しく追加されたものは追記するというような対応をさせていただいております。結果としましては、いずれの試料においてもプレチラクロールは定量限界未満でございました。

次に、22ページの12行目から（3）魚介類における最大推定残留値でございます。推定残留値については、【事務局より】で1点お伺いしております。前版の審議では、総残留放射濃度に基づくBCF 281を用いて最大推定残留値が算出されておりました。今回のドシエでは、プレチラクロール濃度に基づくBCF 45を用いて最大推定残留値が算出されておりましたので、本文を修正しました。御確認くださいとしておりまして、〇〇より、確

認しましたといただいております。

その下のボックスでございますけれども、推定摂取量の記載については削除させていただいております。評価後にリスク管理機関から当評価結果を踏まえた推定摂取量報告を受けることとするため、削除しましたとしておりまして、〇〇より、了解しましたといただいております。

動物体内動態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す。

そうしますと、冒頭にお戻りいただくのですけれども、ただ、ずっと特段御意見はなかったかと思いますが、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

事務局のほうから説明していただいた内容で結構かと思えます。私のほうから修正することはございません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしますと、追加の確認も特にはなかったかと思えますので、では、続いて、動物体内動態試験の説明をお願いします。

〇 〇〇

では、動物体内動態試験の説明をさせていただきます。

23ページの14行目の下のボックスに記載させていただいておりますとおり、記載順を吸収、分布、代謝、排泄の順に並び替えております。動物体内動態試験については、ラット①の吸収率を追記したほか、ラット②の吸収、分布、代謝、排泄を新たに追加しています。肝ミクロソーム代謝比較試験（ラット、ヒト）については、その他の試験のほうに記載させていただいております。

24ページの（1）のラット①ですけれども、OECD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、23ページから24ページにかけて記載させていただいておりますが、〇〇、〇〇、〇〇より、いずれも評価可能といただいております。

24ページの2行目から①吸収の血中濃度推移ですけれども、記載について、〇〇よりコメントをいただいております。内容につきましては、25ページの16行目下のボックスに記載させていただいております。

25ページの5行目から7行目にかけての二重下線部ですけれども、血中濃度は $T_{1/2}$ に達しなかったは分かりにくい文章に思えます。例えば、投与後120時間後でも半減しなかったという文章はいかがでしょうかといただいております、〇〇のコメントに基づき、事務局修正をしております。

次に、吸収率については、今回追記させていただきます。

また、【事務局より】で1点お伺いしております、25ページの23行目の一番下のボックスですけれども、血中濃度推移の本文中で前版に記載されていたクロロアセトアミド構造に係る考察については、Ⅱの13の(1)の結果も踏まえた内容と考えられますので、同様の考察がⅡの13の(1)にも記載されていることから、本項目の本文からは削除する案としましたとしておりまして、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。

次に、26ページの2行目から分布でございます。分布については特段大きな修正はございません。この剤の特徴としましては、24時間後では肝臓、脾臓、肺等の血液で満たされている臓器及び組織において放射能濃度が高いといった特徴がございます。

次に、27ページの14行目から代謝でございます。代謝については1点お伺いしております、お伺いしている内容は28ページの3行目の下のボックスでございます。27ページの25行目から29行目にかけての記載なのですけれども、本試験の結果を踏まえて想定される主要代謝経路について、本文中の最終パラグラフに記載されておりましたが、ラット②の代謝物同定・定量試験の結果も踏まえた考察を、ラット②の代謝物同定・定量試験の項目に記載する案としましたとしておりまして、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。

次に、5行目から排泄の試験でございます。【事務局より】で2点お伺いしております、29ページの7行目の下のボックスでございますけれども、1点目が記載方法について、最近の記載例を参考に修正しましたというところでございまして、記載の具体的な場所については、28ページの一番最初の部分がそれに該当します。

2点目としまして、28ページの一番下の行から29ページの1行目にかけて、100 mg/kg体重以外の投与群の排泄率に係る記載がございまして、この記載について、最終試料採取時間が試験ごとに異なっているため、排泄率の幅を記載する必要はないと考え、削除する案としましたとしておりまして、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。

29ページの9行目から胆汁中排泄でございます。

〇〇からコメントを頂戴しております、〇〇のコメントが30ページの15行目下のボックスの一番下のところでございますけれども、29ページの10行目の真ん中辺りですが、こちらはもともとの案が「(雄4匹及び雌5匹)」としておりましたけれども、次の行に匹数の情報が入っているので、ここは削除でいいかもしれませんということで、「(雄)」とだけしまして、その後には4匹と5匹を書いているという状況でございます。

ここに関連しまして、15行目の【事務局より】のボックスのところ記載しておりますけれども、前版においては雄4匹及び雌5匹となっておりますが、試験成績報告書を改めて確認しましたところ、いずれも雄でございましたので、そのような修正もさせていただいているところでございます。

そのほか〇〇より修文をいただいております。30ページの5行目のところでございます。

次に、30ページの17行目からラット②の動物体内動態試験でございます。こちらは今回追加された試験でございます。

18行目から吸収でございます、これについてOECDガイドラインとの相違点及びドシエでの考察を31ページの16行目から記載させていただいております。相違点及び考察については、評価可能と考えますというのをいずれの先生からもいただいております。

また、このほか〇〇より、表14の斜線の記載について、未実施ということでしょうかといただいております、未実施である旨を脚注に追加させていただいております。

また、32ページの2行目から吸収率を記載させていただいております、72時間後の吸収率は、低用量投与群の雌雄で少なくとも85.4%から86.8%、高用量投与群の雌雄では90.7%から91.7%と算出されております。

次に、9行目から分布でございます。こちらについては特段コメントはいただいております。

次に、20行目から代謝でございます。こちらについては、33ページの12行目のところで〇〇から修文をいただいているのが1点ございますのと、あと、34ページの8行目も〇〇より修正をいただいております。

そのほか33ページの16行目から17行目にかけての記載について、〇〇よりコメントをいただいております。こちらは34ページの10行目の下のボックスに記載させていただいております。確かに参照69に73.6%AUCから90%AUCとあります。未同定代謝物の体内動態からAUCを算出したところ、総AUCに対する割合が示された数値になったという意味でしょうかといただいております、こちらについて【事務局より】で記載させていただいておりますけれども、%AUCの算出方法については試験成績報告書に記載されております。また、試験成績報告書の該当ページにありますとおり、投与0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、30、48、72、96、120、144、168、192時間後に採取した血漿を、採取間隔に応じた比で混合したものが代謝物分析の試料になっております。

該当するページを試験成績報告書から抜粋したものを机上配布資料2として御準備させていただきましたので、御確認をいただければと存じます。

次に、34ページの12行目から排泄でございます。排泄については、特段コメントはいただいております。168時間の排泄率が尿中で23%TARから31%TAR、糞中では66%TARから75%TARで、主に糞中に排泄されたとなっております。

また、9行目からは胆汁中排泄の試験がございまして、こちらは72時間の排泄率が胆汁中で77%TARから86%TAR、尿中で3.0%TARから7.8%TAR、糞中で8.8%TARから11%TARであり、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられたとしております。

動物体内動態試験については以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、23ページにお戻りいただきまして、まず、(1)ラット①の吸収試験のところ、

〇〇、この修文でよろしかったでしょうか。

〇 〇〇

問題ないと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

吸収率については先生方、御同意ということでして、代謝、それから排泄についても特段コメントはいただいていたなくて、胆汁排泄もよくて、血中濃度もよくて、分布。

そうすると、34ページというか、33ページのところについては、〇〇、この事務局の説明でよろしゅうございますでしょうか。

〇 〇〇

机上配布資料も用いてということですね。今拝見していましたが、この説明でよく分かりました。すみません。ありがとうございました。

〇 〇〇

同じところのちょっと上で〇〇から修文されていますけれども、これはてにをはだからいいですね。

そうすると、ここまでのところで何か思いつかれたこと、気がつかれたことは大丈夫でしょうか。よろしゅうございますでしょうか。

よろしければ急性毒性の説明に入ってください。お願いします。

〇 〇〇

では、急性毒性試験の説明をさせていただきます。

35ページの22行目から急性毒性試験ですけれども、【事務局より】で3点記載させていただいております。先ほども申しあげましたけれども、ADIは設定済み、ARfDは未設定ですので、ARfDの検討に当たり、毒性所見の発現用量及び発現時期を記載しております。

2点目として、急性毒性試験については、Wistarラット①②の試験が追加されました。

3点目としまして、ICRマウスを用いた試験成績報告書が2報提出されております。前版ではこれらの2報の試験を1行にまとめて「ICRマウスの試験」として記載されておりましたが、試験ごとに認められた所見を記載したほうがよいと考えまして、ICRマウスの①と②に分ける修正を行っております。

〇〇、〇〇、〇〇より、了解しましたといただいております。

36ページの1行目から急性毒性試験（経口投与）でございます。試験結果概要については表19に記載させていただいております。高用量では死亡例が認められるほか、嘔吐や立毛ですとか体重増加抑制等も認められております。

ICRマウス②の試験ですけれども、こちらは700 mg/kg体重以上で雌雄に下痢が認められております。こちらについては無毒性量が確認できておりませんので、ARfDの検討に当たって扱いをどうするかというものを食品健康影響評価のパートで確認させていただいております。後ほど説明させていただきます。

あと、OECDガイドラインとの相違点及びドシエでの考察について、4行目の下のボックスで記載させていただいておりますけれども、いずれの相違点についても受け入れ可能、評価可能というようなコメントをいただいております。

次に、39ページの2行目から一般薬理試験でございます。こちらについては特段コメントはいただいております。

表20に一般薬理試験の概要を記載しております。一番上の行でございます中枢神経系の一般状態（Irwin法）ですけれども、こちらは自発運動低下が認められますが、こちらも先ほどと同様に無毒性量が得られておりませんので、食品健康影響評価のところでもまた扱いについて確認をさせていただきたいと思っております。

次に、41ページから亜急性毒性試験でございます。

1ページ前の40ページの4行目からの【事務局より】ボックスで2点お伺いしております。1点目が、亜急性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、6か月間慢性毒性試験（イヌ）は前版において慢性毒性試験及び発がん性試験として記載されておりましたが、OECDテストガイドライン452番において、慢性毒性試験は通常、投与期間が1年以上の試験とされておりますので、本試験を亜急性毒性試験として記載しましたとしておまして、〇〇、〇〇、〇〇より、了解しましたといただいております。

41ページの2行目から（1）90日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。OECDガイドラインとの相違点及びドシエでの考察について、41ページの21行目の下から記載させていただいております。いずれの先生からも、評価可能といただいております。

試験の内容に関しまして、【事務局より】で3点ほどお伺いしております。42ページの下の方のボックスですけれども、1点目は、3,000 ppm投与群の雌雄で認められた肝重量の増加（雌では比重量の増加のみ）について、前版においては毒性所見とされておりました。雌については、関連する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化と考え、毒性所見としない案としております。雄については、同群において統計学的に有意なトータルコレステロールの増加が認められたことから、毒性所見のままとする案としております。

これについて、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、すみません、記載が漏れておりますけれども、〇〇からも、いずれの先生からも事務局案に同意する旨の回答をいただいております。

次に、2点目でございます。43ページの中段辺りでございますけれども、雄について、1,000 ppm以上投与群で水腎症が、3,000 ppm投与群で間質性腎炎が少数例認められております。こちらの所見については、前版の審議においても議論となっております。その下に当時の議事録の抜粋を記載させていただいております。前版の審議においては、議論を踏まえまして、リスク管理機関に対して水腎症及び間質性腎炎を検体の影響としない理由について、背景データを踏まえた説明を要求しておまして、その回答書を踏まえて最

最終的に水腎症等については毒性所見とされませんでした。引き続き、毒性所見としないことによいか、回答書も踏まえて念のため御確認くださいとしておりました。

こちらは当時の回答については机上配布資料3として御準備しております。こちらについての先生方の見解ですけれども、〇〇からは、2年間慢性毒性試験（ラット）でも腎毒性が示唆されていますので、本試験でも3,000 ppm投与群は毒性の可能性を否定できないと思われまます。

また、〇〇からは、水腎症は偶発所見として起こり得るため悩ましいところですが、3,000 ppm投与群では背景値（最大8.3%）を超えており、腎重量の増加もみられています。少なくとも3,000 ppm投与群は毒性所見であることを否定できないように思いますが、いかがでしょうかといただいております。

そのほか〇〇、〇〇、〇〇からは毒性所見としないことによいというような御意見をいただいております。

次に、3点目でございます。3点目は44ページの上のほうから記載しておりますけれども、3,000 ppm投与群の雌において、体重増加抑制が投与1週から認められましたが、対照群では0から1週の増加量が39.2 gであるのに対して、3,000 ppm投与群の雌では35.2 gと差が僅かと考えまして、また、2年間慢性毒性/発がん性併合試験での投与初期の体重増加抑制及び摂餌量減少の状況や、急性神経毒性試験（ラット）では、1,500 mg/kg体重投与群の雌においても体重増加抑制が確認されていないことから、ARfDのエンドポイントとせませんでしたとしておりました。

〇〇、〇〇、〇〇からは、事務局案に同意する旨の回答をいただいております。一方で、〇〇からは、本90日試験、慢性毒性試験、急性神経毒性試験の3試験は、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っております。ARfDのエンドポイントと判断したほうがいいように思っておりますといただいております。御確認をいただければと思っております。

次に、45ページの2行目から6か月間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。こちらについては、OECDガイドラインとの相違点及びドシエでの考察について、45ページの19行目から伺っておりますけれども、いずれも評価可能というようなコメントをいただいております。

また、47ページから慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

46ページの1行目の下のボックスのところで記載させていただいておりますけれども、慢性毒性試験及び発がん性試験については、今回新たに追加された試験成績はございません。また、今回提出されたドシエにラットを用いた2か年慢性経口毒性試験が記載されておりますが、当該試験はIBTLという1970年代にデータの捏造が発覚した試験施設で実施されたものでございまして、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、今回も評価書に記載しておりません。御検討くださいとしております。

〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、了解しましたといただいております。

47ページの2行目から1年間慢性毒性試験（イヌ）でございますけれども、OECDガイドラインとの相違点については、16行目の下から記載しておりまして、いずれの先生からも評価可能といただいております。

次に、48ページの2行目から2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。こちらについては、OECDガイドラインとの相違点及びドシエとの考察について、49ページの3行目の下のボックスで記載させていただいております、いずれについても評価可能といただいております。

1点、〇〇よりコメントをいただいております、表27の300 ppm以上の雄で認められております腎表面細顆粒状についてですけれども、こちらは肉眼所見である旨のコメントをいただいております。肉眼所見であることを確認しまして、削除させていただいております。

また、本試験について、【事務局より】としまして2点ほど伺っております。内容につきましては、50ページの【事務局より】のボックスで記載させていただいております。1点目は、300 ppm投与群の雄で認められた肝臓の比重量の増加について、前版では毒性所見とされておりましたけれども、関連する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性所見としない案としまして、いずれの先生からも、同意しますといただいております。

2点目ですけれども、3,000 ppm投与群の雄において、体重増加抑制が1週から認められましたが、投与1週の摂餌量から摂餌忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしましては、これについても、いずれの先生からも同意しますといただいております。

また、本試験についての最小毒性量、無毒性量ですけれども、48ページの19行目から記載させていただいておりますとおり、300 ppm以上の投与群の雄で脾臓の比重量増加、慢性腎症等、雌でグルコースの増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも30 ppm、雄で1.86 mg/kg体重/日、雌で1.84 mg/kg体重/日であると考えられたとしております。こちらはADIの設定の根拠とする試験となっておりますので、後ほど食品健康影響評価のところでも出てまいります。

次に、51ページの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、まず、OECDガイドラインとの相違点及びドシエでの考察に関しましては、52ページの5行目の下のボックスで記載させていただいております。

〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、考察は受け入れ可能、評価可能といただいております。

〇〇からは、別種との比較が適切とは思えず、考察としては受け入れ難いです。ただし、本試験でもほかの生殖器系への影響はみられないこと、通常は毒性標的となりにくい臓器が多いことから、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。

また、その下の【事務局より】で1点お伺いしております、3,000 ppmの投与群の雄において、体重増加抑制が投与1週から認められましたが、0から1週の平均体重増加量

は対照群が2.5 gであるのに対して3,000 ppm投与群の雄では1.4 gと差が僅かと考え、また、投与1週の摂餌量は対照群が27.7 gに対して3,000 ppm投与群の雄で24.6 gと摂餌忌避の可能性も考えまして、ARfDのエンドポイントとしませんでした。御検討くださいとしております。

いずれの先生方からも、同意する旨の回答をいただいております。

また、本試験に関して、〇〇より1点コメントをいただいております。内容としましては、51ページの28行目から下のボックスでございます。51ページの15行目から17行目にかけて、中間と殺群を含めても一群70匹のはずですが、この部分では80匹で計算しているのはなぜでしょうか。70匹で計算すると雌3,000 ppm投与群は背景値を超えますといただいております。

こちらは初版審議の際に申請者が発生率の算出ですとか統計検定、背景データとの比較等を実施した追加資料が提出されておりました、当時の資料では80匹で計算されておりました。こちらについては机上配布資料4と5で準備させていただいております。今回提出されている報告書及びドシエにおいては、一群70匹にして、病理組織学的検査結果についての統計検定は実施されておりました。この試験、記載の取扱いについて、机上配布資料4や5も踏まえながら、取扱いをどうするかというのを御確認いただければと思います。

次に、神経毒性試験でございます。神経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。

1点これに関してお伺いしておりますけれども、急性神経毒性試験（ラット）の予備試験として、SDラット（一群雌雄各3匹）を用いた単回強制経口投与による用量設定試験が実施されております。一部の動物で運動量減少等が認められていますが、匹数が少ない非GLP試験であることから、評価書に記載しない案としました。御検討くださいとしまして、いずれの先生方からも、同意しますといただいております。

54ページの2行目から急性神経毒性試験（ラット）でございますが、こちらについては特段コメントはいただいております。

次に、12行目から90日間亜急性神経毒性試験でございますけれども、こちらについて、OECDガイドラインとの相違点及びドシエでの考察について記載しておりますが、いずれの先生方からも評価可能といただいております。

また、本試験について【事務局より】で1点お伺いしております。5,000 ppm投与群の雄において、体重増加抑制が投与1週から認められております。こちらについて、0から1週の平均体重増加量は対照群が45.9 gであるのに対して、5,000 ppm投与群の雄では25.3 gですが、投与1週の摂餌量は対照群が32.0 gに対して、5,000 ppm投与群の雄で28.4 gであり、摂餌忌避の可能性を考えて、ARfDのエンドポイントとしませんでしたとしまして、いずれの先生方からも、ARfDのエンドポイントとしないことで同意する旨の回答をいただいております。

生殖発生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。

時間との関係で、まず、神経毒性試験については、先生方、特に御意見がないというところでおしまいにさせていただきたいのですけれども、遡って、51ページ（3）2年間慢性毒性/発がん性併合試験のマウスのところの匹数の関係でございます。ここは計算値を新たに出していただく必要があるかどうかというところを、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

ここは単純に私の勘違いかどうかというところだったのですけれども、もしそうでなくて申請者が回答時に間違えていたということであれば、申請者に確認をした上で、違っているならその回答をもう一度出してもらうのがいいのではないのかなと思います。前版の審議で正式に回答が出されていて、それを基に審議されていますので、根拠となった数値がもし誤っていたということであれば、また出し直していただくべきなのではないかなと考えていました。

あともう一つ、肝細胞腺腫だけで今評価していますけれども、通常、肝臓で腫瘍があった場合、肝細胞腺腫と腺がんを合わせた数を統計学的な評価の対象にしていたような記憶がありますので、そちらの統計処理の結果もお出しいただけるとありがたいと思いますが、いかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、いかがでしょうか。

○ ○○

かしこまりました。では、統計検定と、背景データとの考察についても改めて要求いたしますか。計算すると超えてしまうということ。

○ ○○

そこが変わってしまいますので、記載を変えないといけないので、そこも必要があるかと思えます。

○ ○○

かしこまりました。

○ ○○

そこはちょっと時間もかかるかと思いましたので、先に審議をしていただこうと思いました。

では、あと6分だから、できるところまで行きましょうかね。

それ以外に何か、次回までに宿題にしなければならないところで、検討しなければならない事項はありませんでしたか。大丈夫でしたか。

○ ○○

ありがとうございます。

もう一つ、生殖発生毒性のほうで追加の考察を求めているというコメントをいただいております。できれば次回の審議までに要求の必要があればしておきたいということを考えているところでございますが、御検討いただけますでしょうか。

○ ○○

説明なしなのだけれども、いいですか。○○、いかがです。

○ ○○

○○です。

いつも厳しいことを申し上げますが、ぜひ申請者には要求していただきたいというふうに一貫して求めます。私の意見です。

以上です。

○ ○○

○○もいいですか。

入っていらっしゃるかな。お返事がないようです。

では、今の○○の御意見のところと、○○のところについては、申請者のほうに一度確認をいただくということにさせていただきたいと思います。

ほかは今日宿題として検討しなければならないところは大丈夫ですか。

もしよければ、せっかく説明していただいたので、ざっといきたいと思うのですけれども、よいですか、事務局。

○ ○○

では、お願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、35ページ、急性毒性試験等に戻っていただきまして、ここについては特段御意見はなく、それから受け入れ可能と来ていて、(2)の一般薬理試験についても特段なくて、亜急性毒性試験についても受け入れは可能というところですよ。

このところで、まず、3,000 ppm投与群の雌雄で認められた肝重量の増加については、コレステロールの増加は毒性と取るということで、事務局案に皆さん同意というところだったと思いますけれども、②の雄についての1,000 ppm以上投与群で水腎症、3,000 ppm投与群で間質性腎炎が少数例認められている。これらの所見については、前版の審議においても議論となりましたということで、色々データも取り寄せた上で、水腎症については毒性所見としないということが結論として書かれていたわけですがけれども、この回答を維持するかどうかということが質問になっていました。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

微妙なところだと思いますけれども、可能性を否定はできないという書き方をしましたが、この場所で毒性の可能性を推定しなくてもいいとも思います。ですから、色々議論された後でありますし、毒性としないということで意見書もいただきましたから、いいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

ここはやはり非常に悩ましいところで、すごく気になる発現の仕方をしているのですが、私はちょっと背景値との比較が気になってこういうふうには書いてはいるのです。ただ、腎重量の増加はあるにせよ、水腎症だけが所見として出てくるというのも少し不思議な感じはしていますので、非常に悩んでいるところです。なので、腎臓のことということもあり、○○の御意見を伺えたらと思っていたのですけれども。

○ ○○

では、○○、お願いします。

○ ○○

○○ですけれども、毒性病変としてどういうことによって水腎症が起こるかと考えたときに、やはり尿道系の閉塞ということになれば、この被験物質が結晶化したりとか、あるいは尿管上皮が過形成を起こして尿が流れなくなるとか、そういうことが想像できるのですけれども、この剤を見る限りではそういう毒性、結晶をつくるというような毒性はないような気がいたします。それと、やはりラット、マウスも含めてロットによって結構水腎症が自然発生で出ますので、水腎症に関しては偶発病変と私は理解したいと思います。

あと、間質性腎炎も含めて、これは1例ですので、たまたま高用量群で出たという理解で、これも偶発病変ではないかなと思います。もちろんこの間質病変があちこち多発するようでしたら考えないといけないのでしょうけれども、恐らく1か所か2か所ぐらいの病変を所見として取られたのではないかと思いますけれども、ということで、私はどちらも偶発病変ということでみています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

ありがとうございます。

毒性所見としないという判断に私も同意いたします。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、その次が③のARfDのエンドポイントとするかしないかで、○○はしたほうがいいという御意見だったと思いますけれども、いかがですか。

○ ○○

○○です。

ほかの試験で確かに摂餌忌避が結構見られているのですけれども、ここに書いたとおり、挙げていただいた3試験は用いたラット系統がFischerとSDとWistarと見事にばらばらで、試験施設も全部違うということで、単純に比較してもいいのかどうかというのが私は悩んだところです。そうなってくると、この試験だけで判断するということに立ち返ると、摂餌忌避が4週まで起きていないということが明らかですので、それでいて1週目に5.6gぐらいの抑制が起きているということで、私は決してこれは1週目の数値として差が僅かとは思いませんので、ここはエンドポイントとして取ったほうがいいのかなど考えていました。

以上です。

○ ○○

ほかの先生方、いかがですか。

○○。

○ ○○

○○です。

差は僅かではないと言われたらそうなのかもしれませんが、このときはそれほどないかなと考えました。

すみません。あまり明確な答えではないですけれども、今のところはエンドポイントとしないという方向で考えています。

○ ○○

ありがとうございます。

○○。検討中。

○ ○○

○○、よろしいですか。

先生方お悩みいただいているかと思うのと、あと、これをエンドポイントにするかどうかで急性参照用量を設定するかどうか変わってくる大事な御判断でもありますので、よろしければ。

○ ○○

次回送りにしましょうか。

○ ○○

そうですね。次回、別の試験の内容も御確認いただきながらじっくり御検討いただいて

はいかがかと思いました。

○ ○○

ありがとうございます。

説明をいただいたこれ以降の試験については、特段、先生方、御意見なかったかと思えますので、ARfDをどうするかというところを検討するのにほかの試験も改めて見直して、そして、最終的に次回これを判断いただくことにさせていただきたいと思いますが、先生方、それでよろしゅうございますか。

ありがとうございます。ちょっと最後まで行かなくてすみませんでした。

では、今日はここまでということにさせていただきたいと思います。

事務局、お願いします。

○ ○○

ありがとうございました。

今回の追加要求事項なのですけれども、担当の先生方と座長、座長代理の先生方に案を御確認いただいた後に、追加資料を要求するという形でよろしいでしょうか。

○ ○○

はい。お願いします。

○ ○○

では、その回答については、次回の調査会に間に合うように準備できればと考えております。

今回いただいた修正については、評価書案を修正いたしまして、次回に御用意いたします。

次回ですけれども、8月21日水曜日午後の開催を予定してございます。引き続きよろしくお願いいたします。

○ ○○

先生方、本当にどうもありがとうございました。

では、今日はここまでとさせていただきます。失礼します。

以上