

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 二 部 会 第 12 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成23年12月2日（金） 14：00～16：57

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（1）農薬（クレソキシムメチル、テブフロキン及びトリフルミゾール）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）

小澤座長、吉田副座長、泉専門委員、桑形専門委員、小林専門委員、
長尾専門委員、根岸専門委員、本間専門委員、松本専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
横山評価専門官、鈴木技術参与、進藤技術参与、高畑技術参与、工藤係長、南係長

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 クレソキシムメチル農薬評価書（案）（非公表）

資料3 テブフロキン農薬評価書（案）（非公表）

資料4 トリフルミゾール農薬評価書（案）（非公表）

資料5 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただいまから第12回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は部会の先生方、9名に御出席をいただいております。なお、食品安全委員会からも4名の委員が出席をされております。

冒頭でございますけれども、人事異動について若干御報告をさせていただきます。短い

間でしたが、高橋専門官が昨年、異動になりまして、11月1日付で私の隣に座っておりますが、横山専門官が着任しておりますので、御紹介を申し上げます。

○ 横山評価専門官

横山と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行を小澤先生、よろしくお願いいたします。

○ 小澤座長

よろしくお願いいたします。

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（クレソキシムメチル、テブフロキン及びトリフルミゾール）の食品健康影響評価についてでございます。

評価部会で審議する農薬は、あらかじめ幹事会でその特徴などを踏まえまして、審議をお願いする評価部会を決めています。今回、審議予定の3剤につきましては幹事会専門委員において事前に調整した結果、この評価第二部会で審議を行うこととされました。また、評価部会では1回に1剤の審議を原則としておりますが、今回、審議する剤のクレソキシムメチルは本年2月の評価第二部会で1回目の審議がなされたものの継続審議、テブフロキンは本年1月の評価第二部会で1回目の審議がなされたものの継続審議、トリフルミゾールは本年10月の評価第二部会で1回目の審議がなされたものの継続審議となっております。一度、審議が終わった部分もありますので、本日は3剤の審議をお願いしたいと考えております。どうぞよろしくお願いいたします。

また、本日、御出席の親委員の先生方におかれても審議に御参加いただきまして、それぞれ御専門のお立場から御意見を賜りたいと思っております。また、開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議は非公開で行います。よろしくお願いいたします。

それでは、まず、事務局より資料の確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料確認をお願いいたします。お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、評価第二部会の専門委員の先生方の名簿、それぞれ1枚紙に続きまして、昨日現在での農薬専門調査会での審議状況一覧が資料1として、資料2から4が本日御審議いただきます各剤の評価書のたたき台でございますが、まず、資料2といたしましてクレソキシムメチルの評価書（案）のたたき台、資料3としてはテブフロキンの評価書（案）たたき台、資料4としてトリフルミゾール評価書（案）のたたき台でございます。それから、資料5でございますけれども、論点整理ペーパーでございます。クレソキシムメチルとテブフロキンにつきましては、前回、御審議いただいたときの概要を簡単にまとめさせていただいております。

本日の配布資料は以上でございますが、不足等がございましたら事務局にお知らせください。また、本日、抄録等がかなりの資料がございまして、お手元がいっぱいになってい

るかと思います。資料整理等、不都合がございましたら、後ろにいすを用意するなど対応させていただきますので、途中でも結構でございます、事務局までお申しつけください。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。先生方、資料は大丈夫でしょうか。

それでは、農薬（クレソキシムメチル）の食品健康影響評価について、始めさせていただきます。まず、経緯を含めまして事務局より御説明をよろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 2 に基づきまして御説明をさせていただきます。

4 ページをお願いいたします。先ほど小澤先生からも御紹介がございましたけれども、本剤につきましては昨年、農林水産省から厚労省に対して適用拡大申請があり、また、魚介類の基準値設定依頼があったことを受けまして、昨年、食品安全委員会に諮問がなされ、本年 2 月に本部会において第 1 回目の審議が行われたものでございます。その際に 2 点の追加資料要求が出されまして、本年 10 月に追加資料が提出されましたことから、本日、第 2 回目の審議をお願いするものでございます。

ですので、多くの部分につきましては審議が終了しておりますけれども、若干、本日、食品健康影響評価の御審議をいただくことになろうかと思いますので、おさらいの意味を兼ねましてざっと御説明をしながら、まず、作残のところまで前半を御説明して、そこで一たん切りたいと思っております。

評価書 7 ページをお願いいたします。本剤は殺菌剤でございまして、構造式は 6 番、24 行目に記載しているようなストロビルリン系の殺菌剤でございます。今回、適用拡大申請としてはズッキーニ等に、それから、魚介類の残留基準値設定が行われているものでございます。

9 ページにまいりまして、安全性に係る試験の概要でございます。動物体内運命試験につきましては、既にすべて御審議済みとなっておりますけれども、簡単にかいつまんで御説明をいたしますと、ラットの吸収におきましては、吸収率は低用量では 63%、高用量では 23~27%ということでございまして、血中濃度推移のところでは全血の放射能濃度というのが血漿中よりも低いということから、放射能の大部分は血漿中にとどまっていて、血球に結合していないということが考えられております。

それから、10 ページのほうに分布をまとめさせていただいておりますが、 T_{max} 付近で放射能濃度が高かったのは、胃、腸管、肝臓、腎臓、副腎、卵巣/子宮、血漿といったようなところでございますが、経時的に減少するというところでございました。生体内への蓄積はございませんでした。

表 2 のところで事務局修正というふうに書いておりまして、具体的な修正箇所は 11 ページの表の一番上の雌の胃内容物のところの数字でございます。最近、有効数字を 3 けたで整理をするというふうにしておりますので、数字を若干、変更させていただきました。

11 ページ、3 行目から代謝をまとめておりますけれども、主要な代謝物といたしましては、M9、M2、M1 といったようなものが出てきておりました。

14 ページに飛びまして排泄でございます。単回経口投与後の排泄は、低用量、高用量ともに速やかで、そのほとんどが投与後 48 時間以内に尿・糞中に排泄をされておりました。主要排泄経路としましては糞中という結果でございました。また、胆汁中排泄の試験が行われておりまして、投与後 48 時間における胆汁中排泄率は、低用量群の雄で 43.1% TAR、雌で 35.2% TAR、高用量群の雄で 14.7% TAR、雌で 14.0% TAR という結果でございました。

それから、14 ページの 26 行目からオートラジオグラフィーの結果が示されておりますけれども、結果としては 15 ページにまとめておりますが、クレソキシムメチルの吸収は少なく、最も高濃度の放射能は腸管内の内容物に認められたということで、分布試験の結果をフォローするような格好になっておりました。

それから、本剤につきましては畜産動物に関する結果が提出されておまして、15 ページ、9 行目からヤギとニワトリの試験結果をまとめております。

まず、10 行目からヤギでございますけれども、ヤギの場合には投与放射能のうちの 6 割程度が尿中に、2 割程度が糞中に排泄をされております。乳汁とか可食部への移行は少ないということでございました。代謝物としては高用量群で同定された主要代謝物はラットと同じ M9、M1、M2 といったようなものでございました。

27 行目からニワトリの試験結果でございます。ニワトリにおきましては、回収放射能の 71～82.6%が排泄をされておりました。代謝物については多く見られておりますけれども、主要な残留成分としては M9 という結果でございました。親化合物は卵等でも若干検出されておりますけれども、微量という結果でございました。

16 ページにまいりまして、植物体内運命試験でございます。こちらはまず、コメントの中身とその回答について簡単に説明をした後、概要を見ていただいたほうがいいと思うのですが、追加資料の要求事項は 17 ページと 18 ページのほうに記載をさせていただきました。両方とも数字が果芯、それから果皮の残留放射能と果実中の分布割合の数字が合わないとか、それから 18 ページのほうでも表中の数字が合わないということで、基本的には申請者側に対して表の数字の確認をさせたものでございます。

申請者からの回答の概要としては、記載されている表の数字には誤りはなかったものの、例えばりんごの早期処理のところなどでは、そもそも予備試験的なもので分析サンプルが少なかったことから、数字を引いたところが若干、不適切なところがあったので、その部分について抄録を修正しますというようなお答え、あるいは 18 ページのほうの代謝物の同定定量試験におきまして、数字の意味が明確でなかったので誤解を招く部分があったかもしれないということで、その部分の適正化というような処理をするという回答が出されて、小林先生のほうから、これらの回答については了承いただいております。

16 ページから試験の概要でございますけれども、まずは 16 ページ、4 行目からりんご

の試験でございますが、りんごの葉面処理の場合につきましては、多くの放射能が葉とか果皮といったような外側に残っておりまして、果肉や果芯への移行というのは極めて少ないというような状況にございました。

それから、16 ページ、16 行目からはりんごでの早期処理、これは処理のタイミングとか処理部位が違った試験が幾つか出されているのですが、こちらでの放射能分布につきましても葉で多くて、果肉や果芯への移行は少ないというような結果でございました。

17 ページにまいりまして、3 行目から高濃度果実処理の結果でございます。こちらは果実に処理をした結果、果皮に多く残っているのですが、果皮から果肉や果芯への移行というのは、小さいということが示されております。

16 行目から、りんごにおける代謝物の同定・定量の試験が行われておりますけれども、代謝物として同定されたのは、M1、M2 の抱合体、M9 の抱合体でございますが、いずれも 4%TRR 未満という結果でございました。

19 ページにまいりまして、小麦での植物体内運命試験でございます。小麦の結果は表 10 のほうに示しておりますけれども、収穫時において残留放射能濃度は子実中において最も低くて麦わらの 0.5%ということで、ほとんど子実には残っていないという結果でございます。16 行目から高濃度処理の結果でございますが、こちらでも子実への残留というのは非常に低いという結果でございました。

20 ページの 2 行目にまいりまして、代謝物の同定・定量の試験が行われております。主要代謝物としては M9 の抱合体なのですが、検出された部位は麦わらがメインでございました。微量代謝物としては、そのほかに、M0、M1、M2 の抱合体、M17 というようなものが同定はされております。

21 ページにまいりまして、ぶどうの試験でございます。こちらでは 2 種類の標識体を使って、標識体間での残留放射能の抽出性等が試験されておりますけれども、残留放射能の抽出性には、差は認められなかったという結果でございます。果実中の残留放射能の主要成分は親化合物でございまして、主要代謝物としては、M2、M9、M54 の抱合体であったという結果が出ております。

21 ページ、18 行目からねぎでの結果でございます。こちらでは洗浄液中の放射性成分のほとんどが親化合物であって、それから緑色部における主要代謝物が同定されておりますけれども、M9、ただし、ごく微量という結果でございました。

22 ページ、11 行目にまいりまして、てんさいの試験結果でございます。こちらでも根の部分とか葉の部分での残留放射能というのは経時的に減少していて、吸収移行がほとんどないということが確認されております。葉の部分での抽出放射能の大部分は親化合物でございまして、微量ではございますが、M1 と M2 のグルコース抱合体が検出されたという結果でございました。

23 ページでございますけれども、表 16 のところに事務局修整というのが入っておるのですが、事務局修正をかけたのは表 17 のほうでございます。失礼いたしました。

それで、かけた部分というのは表 17 の 2 回目処理の 28 日後のところで、有効数字を 3 けたに直したのですけれども、2 回目処理直後のところが 4 けたのまま残っております。これは適切な数字に修整をさせていただきます。

この後、環境中運命の試験でございますけれども、24 ページの水中運命試験のところで小林先生から 1 カ所、言葉の使い方を修正していただいたということでございました。全体として土壌中では極めて速く減衰するということがわかっておりまして、それから pH に依存して、pH が高くなるほど水中では分解時間が速くなるというような結果でございました。土壌残留試験でございますけれども、結果は 26 ページ、表 19 にまとめさせていただいております。

作物残留試験の結果でございますが、26 ページ、6 行目から示させていただいておりますが、クレソキシムメチルの最大残留値は、散布 45 日後に収穫した食用かえで認められた 45.2 mg/kg ということでございました。これ以外に代謝物の M2 と M9 がはかられておりますけれども、M2 の場合にはぶどうの果実で、それから M9 のほうではものの果皮で最大残留値を示しておりますが、M9 の可食部ではやはりぶどうの果実で最大残留値を示したという結果でございました。魚介類での推定残留値は 0.021 mg/kg という結果でございます

前半部分は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

動物体内運命試験から御説明をいただきまして、特に私から動物体内運命試験に関してつけ加えることはありません。代謝物に関しては、M1、M2、M9、それぞれ加水分解、酸化、酸化と、そういった代謝物になっているかと思えます。それが植物の体内でも生成しているということのようです。

植物体内運命試験及び土壌に関して、小林先生から幾つか御指摘、修正いただいておりますのでございますけれども、いかがでしょうか、何かご意見があれば。

○ 小林専門委員

加水分解のところだけは親をやっているのです、M1 のことは分解物なので、そこだけ修正させていただきまして、あとのコメントというか、回答ですか、会社からの、それは了承しました。

もう一つ、事務局のほうから表中の数値の丸め方、ここがすごく気になるのですけれども、確かに有効数は私も 3 けたでよろしいと思うのですね。ですけれども、%TRR にしたときに抄録で書かれている値にならなくなってしまうのですよね、表中で計算すると。それで、質問もさせていただいたのですけれども。丸め方は、有効数字 3 けたで基本的にいいと思うのですけれども、メーカーの提出が、きっちりと抄録をそのようにしておいてくればいけれども。数値をこちらのほうで、評価書の表を中心にして計算し直すと抄録と異なってくるから、この方法がいいのか、悪いのか、データをいじるみたいでちょ

っと気になるのです。

それと、例えば表 12 のところはコンマ 4 けたまでおさめているから、%TRR が出ているのですね。だから、そういう矛盾があるので、その辺は私の一存というよりは、何か取り決めしていただいたほうがいいかなと思います。数値自体ではそれほど大きな問題ではないですけども、1%ぐらい変わってきたときに、例えば 10%よりも上だからとか、そういうふうなときになったときにはちょっと問題が生じてきている。片方が 9.0 と出て、片方が 10.ちょっと出ているとかいうのがあると思うのですね。その辺が微妙に違うので抄録というか、基本的にはその報告書を添付するのが一番だと思うのですけれども。ただ、丸めた数字のところは余り長く書いて、ほかの表とちょっとつり合わないとかになるといけないので、もしかしたら脚注にここは有効数字を 3 けたにしましたとかと記載するのも一例かなと思います。事務局のほうも含めて相談していただいたほうがいいかなと思っているのですけれども、私としては。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうですね。確かにおっしゃられるように 10%の微妙なところですね。

○ 小林専門委員

そこだけです。

○ 小澤座長

そこだけですわね。そこでは、抄録上の数値で明らかな間違いがあったというのはもちろん別ですけども、そうでなければ……。

○ 小林専門委員

抄録のを添付するというので。

○ 小澤座長

というような形ですかね。基本的には有効数字 3 けたでよろしいということですので、その原則に従って行って、10%どうのこうののでちょっと問題になりそうなときに検討するというか、脚注に書かせていただくというか。

○ 小林専門委員

検討するというか、そうですね。

○ 小澤座長

そうですね。脚注に書いて、これは 10%を超えないとか、暴露対象物質の問題があるから、そのようにしてはいかがですか。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 小澤座長

大丈夫。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 小澤座長

どうも、小林先生、ありがとうございました。

そうしますと、ほかにはよろしいでしょうか、先生方。よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、先へ進めていただければと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、一般薬理試験から簡単に御説明をさせていただきます。

26 ページ、24 行目から一般薬理試験でございますが、結果としましては表 20 のほうに記載をさせていただきました。

28 ページにまいりまして、4 行目から急性毒性試験の結果でございます。

まず、表 21 のほうに原体での急性毒性試験の結果が記載されておりますけれども、御覧いただきますように LD₅₀ が極めて高い値を示しているということでございました。29 ページの表 22 には原体混在物、代謝物、分解物に関する急性毒性試験の結果概要が示されておりますが、こちら M1 で若干 LD₅₀ が低い値を示している以外は、急性毒性としては極めて弱いというようなことが伺えるということでございました。

29 ページの 4 行目で急性神経毒性試験が実施されておりますけれども、こちらのほうでは神経毒性に関連するような変化というのが認められておりませんので、最高用量でも神経毒性は認められなかったという結論でございました。

それから、眼・皮膚に対する刺激性、皮膚感作性試験でございますけれども、ウサギにおいてごく軽微な眼刺激性が認められ、皮膚刺激性は認められておりません。モルモットでの皮膚感作性試験の結果でございますが、Maximization 法の結果、陰性という結果でございました。

ふだんですとここで切るのですけれども、指摘事項がある手前までいこうと思いますので、亜急性毒性試験に関してざっとおさらいの御説明をさせていただきます。

29 ページの 20 行目から亜急性毒性試験の結果でございます。ここで 22 行目のところに、Wistar 系ラットの記載方法を少し細か目の系統まで記載させていただいております。本剤を審議しましたときに、Wistar 系ラットの中で特定の種を使ったような場合に、どういうふうな記載をしたらいいかということで、幹事会に検討を依頼した件でございます。結論のほうは簡単には、すみません、ページが飛んで恐縮なのですが、51 ページのほうにこの件についての検討結果を簡略にまとめさせていただいております。

ふだんですと、Wistar ラットあるいは Fischer ラットというような形で書いていたのですけれども、特定の系統差を見るとき、それから特定の系を使ったことを明確にしたほうがよいような場合にはそのことを明確に書くと、要するには、できるだけ意図がはっきりするように忠実に書いていこうということでございますして、今回の例えば亜急性毒性試験のところにも、Wistar 系 (Chbb:THOM) ラットというように、系統がはっきりわ

かるような形での記載ぶりということになっております。この件に関しましては幹事会でも御了解が得られておりますので、他部会でも同様の取り扱いとなるということでございます。

ちょっとあちこちしますが、戻っていただいて 29 ページから 90 日間のラットの試験の結果でございます。毒性は余り見られておりませんで、かなり高いところで体重増加抑制ですとか、若干、GGT の増加が雄で見られております。メスのほうでは結果的には何も毒性所見がとれないということでございまして、本試験においての無毒性量は雄で 2,000 ppm、雌で最高用量である 16,000 ppm という結果でございました。ALP とか ALT の低下というのが見られておるのですけれども、これについては後ほどメカニズム試験が実施されております。

30 ページの 15 行目にまいりまして、マウスでの亜急性毒性試験でございます。いずれの投与群でも異常は認められず、無毒性量としては最高用量である 8,000 ppm であるというふうに考えられました。

それから、23 行目にいきましてイヌでの 90 日間亜急性毒性試験の結果でございます。25,000 ppm 投与群の雌雄で軽度の体重増加抑制ですとか、投与初期の嘔吐、下痢、それから一時的な現象ですが、アルブミンとか、総たんぱくの減少というのが認められておりまして、無毒性量は雌雄ともに 5,000 ppm という結論でございました。

それから、32 行目からは 21 日間の経皮の試験が行われておりますが、検体投与に関連した影響は認められなかったということでございます。

31 ページ、7 行目にまいりまして、ラットでの 90 日間亜急性神経毒性試験が行われました。最高用量の投与群で体重増加抑制とか、摂餌量の減少が認められておりまして、一般毒性として無毒性量は雌雄とも 4,000 ppm という結果でございまして、神経毒性は認められなかったということでございます。

この先、少し議論がございますので、一たん、ここで御説明を切らせていただきます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

今、御説明いただいたところまで、先生方、何か御追加あるいは御疑問等はよろしいでしょうか。

では、慢性毒性に。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、31 ページ、16 行目から慢性毒性、発がん性試験の結果でございます。

まず、17 行目でございますが、イヌの 1 年間慢性毒性試験の結果が記載されております。本試験においては 25,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、それから食餌効率の低下というのが認められておりまして、雌ではいずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったということで、無毒性量は雄で 5,000 ppm、それから雌では最高用量 25,000 ppm であるというふうに考えられております。

26 行目にまいりまして、ラットでの 2 年間慢性毒性試験が行われております。ここに
関しましては、吉田先生のほうから記載の場所とか、それから中身の適正化を図るという
意味で、31 ページの後段、それから 32 ページのほうで御修文等をいただいております。
修文の中身は多分、33 ページにまで至っておりますけれども、これは表の前のところに
本文を全部入れていただくというようなことをしていただいたものと思っております。

今回の御審議の前に、吉田先生のほうから 32 ページ、21 行目にあるボックスの中です
けれども、**Pathology working group** で再診断が行われておりますが、この再診断の対象
が病変だけだったのか、全例の肝臓だったのかを御確認くださいということでございまし
た。申請者に問い合わせましたところ、全例の肝臓だったということが確認されていま
すので、御報告を申し上げます。

結果としては、表 24 のほうに非腫瘍性病変、それから表 25 には肝細胞と胆管腫瘍の
発生頻度が、それから表 26 といたしまして、先ほど御紹介しました **Pathology working
group** による再診断の結果が示されております。非腫瘍性病変といたしましては、肝臓に
かなりいろんな特に雄ですけれども、肝臓に所見が見られるということでございました。
雌では 8,000 ppm のところで体重増加抑制と、それから最高用量群での肝細胞肥大とい
うようなことが見られたということでございました。非腫瘍性病変でございますけれども、
再診断の結果からなのですけれども、最高投与量の投与群において、雌雄ともに肝細胞腺
腫と肝細胞がんの合計が有意に増加しているという結果でございました。それから 8,000
ppm 投与群の雌においても増加傾向が認められるということでございました。

吉田先生の御修文の内容としては 11 行目にありますが、農薬専門調査会はこの再診断
の結果を適切と判断し、この結果をもとに再評価を行ったということを記載を追記してい
ただいております。13 行目から、再評価の結果より、16,000 ppm 群の雌雄で観察された
肝腫瘍の増加は、投与による影響であると考えられた、また、8,000 ppm 群雌では再評
価においても増加傾向が認められたことから、投与との関係が示唆されたというふうに記
載をいただきました。結果でございますけれども、8,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重
増加抑制等が認められておりまして、無毒性量は雌雄で 800 ppm であるというふうに考
えられております。

33 ページ、23 行目にいきまして、ラットの 2 年間発がん性試験の 1 本目の結果でござ
います。こちらのほうの毒性所見、非腫瘍性の病変については表 27 に、それから肝腫瘍
の発生頻度については表 28、それから、こちらのほうも先ほどと同様の **Pathology
working group** による再診断が行われておりまして、再診断の結果を表 29 にまとめさせ
ていただいております。こちらでも再診断の結果から、8,000 ppm 以上投与群の雌で観
察された肝腫瘍の増加というのは投与の影響であろうと、それから雄についても 8,000
ppm 群以上で増加傾向が認められ、投与との関連が示唆されたということになっており
ます。非腫瘍性病変としては、やはり肝臓とか胆管にいろいろな所見が見られているとい
うところでございました。結論としては、8,000 ppm 以上の投与群の雌雄で体重増加抑

制が認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 800 ppm という結論でございます。

35 ページの 23 行目にまいりまして、今、御説明した 2 年間の慢性毒性試験、31 ページの (2) の試験と、それから 33 ページの (3) の試験というのが 2 年間の発がん試験でございますが、これらについて申請者側で両方の結果を併合した形で、それも Pathology working group の再診断の結果を併合した形で、最終的に用量相関性に関する解析というのが行われておりました。この点につきまして違う試験にもかかわらず、結果を併合したのはなぜかということについて、36 ページ、10 行目の追加資料要求事項 1 番としてまとめておりますけれども、統計処理のプロトコルを示すとともに、併合して評価することの妥当性についての再考察をすることという追加要求が出ておりました。

申請者側からの回答をかいつまんでお話ししますと、両方の試験が実施施設、実施時期、ラットの系統、用量がすべて同じであったことから、両試験をそれぞれ別々に評価もしているのですけれども、それと同時に母数をふやすことによる統計学的信頼性を高める観点から、併合した形での評価も加えたものであると。統計学的手法としてはフィッシャーの検定法と、それから用量相関性を検出する目的のコ克蘭・アミテージの傾向検定というのが用いられております。有意水準は 1%以下を判断基準としておりまして、結果としては表 30 のほうに併合の結果が示されているのですけれども、対照群、用量群ともに母数が増えたことによって、発がん用量が明確になったということでございました。全体として、申請者としても 8,000 ppm 以上の投与群では、ラットの肝細胞腫瘍（腺腫と肝細胞がん）が誘発されるということが示唆されている一方で、800 ppm 以下の用量群では背景データの範囲内であったということでございました。

全体としてそのような説明を受けて、37 ページのところに吉田先生からのコメントが書いてありますけれども、回答内容を了承しますという答えをいただいております。評価書としましては 35 ページの 26 行目から、農薬専門調査会は、両者の試験が同時期に同施設で同系統ラットを用いて実施されていること、慢性毒性試験の実施期間が 2 年間であることから、これらを合計して評価することは可能であると考えられた、その結果、8,000 ppm 以上投与群の雌雄では、肝腫瘍の発生頻度増加が認められ、検体投与に起因する変化と判断されたというふうに結論をつけていただいております。

37 ページにまいりまして、ラットの発がん性試験の 2 本目でございます。こちらは系統間での肝腫瘍の感受性比較のための試験として行われたものでございまして、先ほどの発がん性試験が Chbb:THOM という Wistar の系統のラットであったのに対して、こちらは CrlGl×BrlHan:WI、違う系統のラットを用いての発がん性試験が行われたものでございます。こちらの非腫瘍性病変については、表 29 のほうにまとめさせていただいております。それから、肝腫瘍の発生頻度につきましては、表 30 のほうにまとめさせていただいております。系統間の比較としては、2 本目の試験で使ったほうの Wistar の系統の感受性というのは、雄では同等であったものの、雌での感受性は 2 本目の試験のほうが低いというふうに考えられたという結論でございました。

それから、38 ページの 5 行目にまいりまして、マウスでの発がん性試験の結果でございます。毒性所見については表 31 のほうにまとめられておりますけれども、結論としては 8,000 ppm 投与群の雄、それから 2,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められておりまして、無毒性量としては雄で 2,000 ppm、雌で 400 ppm であると考えられ、発がん性は認められなかったという結果でございました。

ここまででとめたいと思います。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

ちょっと議論に進む前に、全くの私の勘違いだったら申しわけないのですが、37 ページ、38 ページ、表 29、30、31 とありますよね。その前のページの 35 ページ、36 ページ、表 29、30、これは単純な間違いかな、ですね、単純な間違い。

○ 堀部課長補佐

すみません、きちんと整理をさせてください。同じものではございません。

○ 小澤座長

よろしくお願いします。同じものではないですよ。わかりました。

それでは、そのようにしていただくとして、それでは、慢性毒性試験及び発がん性試験のことに、まずは吉田先生から、すみません、お願いします。

○ 吉田副座長

まず、事務局から御説明いただいた内容で私はよろしいかと思います。まず、ラットの 1 個目の 2 年間慢性毒性試験と 1 つ目の発がん性試験でございますけれども、31 ページから御覧ください。この試験でなぜ再評価をしたかとか、あるいはなぜ 2 つを足したかということなのですが、再評価につきましては 1 つ目の試験は 1994 年に行われているのですが、肝臓腫瘍の表現の方法というのが、1980 年ぐらいからめまぐるしくげっ歯類においては評価が変わってきたということもあるのかもしれませんが、表 25 で御覧になりますように、普通ですと肝細胞腺腫ができてから肝細胞がんという形になるのに、そういうのがないということから再診断が行われました。

こちらについては、この農薬専門調査会のは評価書とつくので評価でもいいのですが、その紛らわしさを除くために、全部、再診断というように直させていただきました、読む方が紛らわしいかと思ひまして。その結果、適切でないから再診断をしましたというのが表 26 及び表 29 の結果になります。どんな方が再診断したかといいますと、スタディパソロジストを含め、一応、肝臓では肝臓のトキシコロジックパソロジーのエキスパートとして学会等でも活躍されている人なので、これについては問題ないと思います。

では、この専門調査会でどちらをとるかということなのですが、より信頼性の高いということであるならば表 25 ではなくて、我々は表 26 あるいは表 29 から診断しようということで、そのことを評価書に書き込みました。ただ、表 26 を拝見しますと 16,000 ppm

で増えていることはいいのですが、どうも 8,000 がはっきりしないなというような結果でした。

次の 2 年間発がん性試験、これは n が 50 ですが、この再診断結果がページ 35、表 29 に記載されております。フィッシャーの結果から 16,000 では出るということで、2 年間の慢性毒性試験の結果がコンファームされたのですが、かつ 8,000 の雌もフィッシャーで有意差を持って増えたので、8,000 の雌もどうも投与によって増えたようだということがわかったのですが、どうも 8,000 の雄についてはまだふえているようだけれども、どうも統計的にはっきりしないということで表 30 では足しています。むやみやたらと足すことについては、私に異議がありましたので御質問をしました。しかし、よく見ますと、同じ施設で全く同じ時期、同じ系統で行われている試験なので、これを合計するということは全く問題がないというように私は考えまして、足したもので評価は可能と考えたので、そのことについても評価書に書き込みました。

その結果が表 30 の結果です。表 30 の結果からは、8,000 以上の雌雄でフィッシャーの直接確率検定法でもやはり上がっているということなので、肝腫瘍は 8,000 ppm 以上の雌雄で上がっているということが明らかになったということで、すっきりしたというように思っています。しかし、これはどうも系統差があるようで、37 ページに記載されております別の系統ですと出てはくるのですけれども、頻度が下がる、かつは性差があるというような結果になるので、それはそういうものなのかなと、これは結果は結果ですから、そういうように記載するだけかなというように思っております。

追加要求事項のことも含めまして、私からの御説明は以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

たしか、これは継続審議にする際の本部会で、今、御説明いただいた再診断結果を合わせるということに関して少し議論があって、それで追加資料要求事項 1 のところに、私の名前も入れていただいたような記憶があります。ということですが、今、吉田先生から御説明いただいたように、非常に明快になったのではないかと思いますので、特に毒性の先生方、親委員の先生方、いかがでしょうか、よろしいでしょうか、これで。どうもありがとうございます。

それから、系統差のことにしても御説明いただきまして、それになるほどなと思いました。そうしますとマウスの試験のこともよろしいですか。特に問題はありませんか。ありがとうございます。

そうすると、これで、大体、この項はほかには問題ないでしょうか。発生毒性試験に進ませていただいてよろしいですか。では、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、38 ページ、18 行目から生殖発生毒性試験の結果でございます。生殖発生毒性試験につきましては、前回御審議のときに全部、御覧をいただきまして特段のコメント

はついておりません。

まず、19 行目からラットでの 2 世代繁殖試験の結果でございます。毒性所見につきましては 39 ページ、7 行目、今、表 32 となっておりますけれども、以降、全部ずれておりますので、後ほど修正をさせていただきます。4,000 ppm 以上投与群の雌雄の親動物と児動物で体重増加抑制等が認められておりまして、無毒性量としては親動物・児動物ともに 1,000 ppm であると考えられております。また、繁殖能に対する影響は認められなかったということでございました。

39 ページ、9 行目からラットでの発生毒性試験の結果でございます。検体投与に関連した毒性影響は認められておりませんので、無毒性量としては母動物・胎児とも、本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられ、催奇形性は認められておりません。

19 行目からウサギでの発生毒性試験の結果でございますが、こちらでも検体投与に関連した毒性所見というのは認められておりません。無毒性量としては母動物・胎児とも 1,000 mg/kg 体重/日で、催奇形性は認められなかったということでございます。

ここは特段、コメントもいただいておりません。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

長尾先生、桑形先生、いかがでしょうか、特に問題は。

○ 長尾専門委員

私は結構です。

○ 小澤座長

よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、その次の……どうぞ。

○ 吉田副座長

39 ページの表 32 なのですが、親：F₁ と児：F₂ の表ですが、腎絶対重量減少とあるのですが、これは毒性でしょうか。恐らく抄録の 200 ページだと思うのですが、削除してよいならば、これは削除させていただければと思います。

○ 小澤座長

94%で下がっているところですか。一般毒性として特に毒性学的意義はないですね。

○ 長尾専門委員

どうして残してしまったか。結構です。

○ 小澤座長

よろしいですね。では、そのようにお願いします。

それでは、続けてください。

○ 堀部課長補佐

それでは、40 ページにまいりまして遺伝毒性試験の結果でございます。まず、親化合物についてですけれども、DNA リペアの試験、Ames、UDS、染色体異常の試験、*in vivo* の小核試験、*ex vivo* の UDS 試験というようなものが行われました。結果は表 33 のほうに示させていただいておりますが、CHL 細胞を用いた染色体異常試験において、+S9 で結晶析出濃度において陽性であったものの、ヒトリンパ球を用いた試験では陰性であったということ、それから、その他の試験がすべて陰性であったことから、結論としては、クレソキシムメチルには生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとしております。表 33 について根岸先生から修正をいただきました。

41 ページのほうに、原体混在物-1 と、動植物で出てきておりました代謝物 M1、M2、M9 の Ames 試験が実施されまして、すべて陰性という結果でございました。

ここまで、以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

遺伝毒性試験、根岸先生、本間先生、特段の問題はありませんでしょうか。よろしいでしょうか。

○ 根岸専門委員

はい。

○ 小澤座長

本間先生はいかがですか。

○ 本間専門委員

この陽性ですけれども、根岸先生がおっしゃるように、多分、沈殿の影響があると思います。でも、なぜ-S9 で沈殿が出ないのというのはちょっと不思議なところなのですけれども、恐らく S9 のタンパクと結合したと予想されますので、毒性を見てもかなり強いところで陽性ですので、特段、これを特異的な遺伝毒性と考える必要はないかと思えますけれども、あと、ついでですけれども、ヒトリンパ球の試験も+/-S9 とつけてください。

以上です。

○ 小澤座長

すみません、ヒトリンパ球の試験のところに+/-S9。

○ 本間専門委員

同じような数字のところの後ろに、そうつけていただきたい。

○ 小澤座長

なるほど。では、それはよろしく願います。

ほかに特段の問題はよろしいでしょうか。

そうしましたら、その他の試験でしょうか。願います。

○ 堀部課長補佐

42 ページにまいりまして、その他の試験でございます。

1 目としては、ラットの亜急性・慢性繁殖試験で、血清の ALT とか ALP 活性の低下が認められておりますので、低下要因についての検討がなされております。

まず、42 ページ、7 行目から ALP の変動の結果でございますけれども、まず、ALP の変動については、肝臓とか骨の ALP の低下というのがほとんど認められなかったということでございました。17 行目からは、脂肪や炭水化物添加の影響も検討されておりますけれども、いずれも ALP 低下に関与する明らかな結果というのは得られておりません。それから、検体投与した動物と無投与動物の血清の混合による変動というのが検討されておりますけれども、検体投与によって血清中に何らかの抑制物質が生成している可能性は、認められなかったということでございます。また、腸の ALP 濃度への影響も見られておりますが、低下は認められなかったということでございました。

43 ページにいきまして、今度は ALT 活性の低下に関する検討が行われております。2 行目から補酵素の再活性化阻害に関する検討が行われておりますが、検体またはその代謝物が補酵素による再活性化を阻害することはなかったということでございます。また、こちらでも、脂肪、炭水化物添加の影響が見られておりますけれども、これについては検体を投与した場合には、ALT がわずかに増加するというような傾向が見られたということでございました。

それから、43 ページ、19 行目にまいりまして、血清中のグルコース、コレステロール及びトリグリセリド濃度に対する影響が見られておりますが、検体投与群ではショ糖の添加の有無にかかわらず、グルコースの低下が、それからオリーブオイルの添加の有無にかかわらず、トリグリセリドの低下が見られたということでございました。

44 ページ、1 行目にここまでの試験のまとめが記載されておりますが、ALP 及び ALT は飼料摂取の有無により顕著に変動することが確認された、絶食動物による両酵素の低下は、検体投与による低下に比して極めて大きかった、ALP の低下は腸 ALP の低下によるものであり、肝臓、骨の ALP 低下はほとんど認められなかった。これらのことから混餌投与毒性試験において観察されたラットの ALP 及び ALT の低下は、動物の飼料摂取・吸収のわずかな差によるものと推定され、このわずかな差は、体重、体重増加量、摂餌量に大きな影響を与えていないことから、両酵素の活性低下は検体の有害作用によるものとは考えられなかった、さらに、ALP 及び ALT の低下を引き起こすような病理学的所見も認められなかったという結論でございました。

それから、44 ページ、12 行目から反復経口投与後の尿中への酵素排泄が検討されております。酵素の低下というものは、結論としては検体投与に起因する腎毒性または腎機能への影響によるものではないというふうに考えられております。

それから、44 ページ、23 行目にいまして、肝酵素活性に及ぼす影響が検討されております。高用量 16,000 ppm 投与群では雄でシトクロム P450 含量の有意な増加、それから PROD 活性の亢進が見られておまして、フェノバルビタール誘導型の P450 アイソザイム 2B1 の活性の亢進が示唆されたということでございました。

45 ページにいきまして、変異肝細胞巢イニシエーション活性試験が行われております。結論としては検体に肝腫瘍イニシエーション作用はないというふうに考えられました。

それから、プロモーション活性試験が行われておりまして、そちらのほうで 45 ページの 25 行目からまとめられております。この検体というのは、肝発がんプロモーション作用を有するということが示唆されております。

46 ページの 10 行目からは、今度は若齢ラットにおける BrdU の取り込み試験が行われておりまして、結果として 16,000 ppm 投与群で細胞増殖性の統計学的に有意な増加が肝小葉内、特に門脈周囲帯で観察されたということでございました。

それから、20 行目にまいりまして、16 カ月齢ラットで同様の検討がなされておりますが、若齢ラットと同じような変化が見えておりまして、結果としては検体による肝細胞増殖性作用には、齢による作用というのは認められなかったということでございます。

47 ページにいて、今度は投与期間を変えて取り込み試験が行われておりますが、結果のほうは、表 39、表 40 にまとめさせていただいております。13 週間の混餌投与によって細胞増殖が促進されるが、投与 1 週間後で最も高く、この変化は可逆性であると考えられ、この細胞増殖は門脈周囲帯に最も活性が高いと考えられております。

それから、さらに 64 日齢ラットでの取り込み試験というのが行われておりますけれども、こちらでも小葉内の特に門脈領域での増殖性が顕著であったということでございました。

これらの試験、肝の発がんメカニズムに関する試験、それからラットの発がん性試験の結果からの全体のまとめが 48 ページの 13 行目に記載されておりますけれども、ラットにおいて 8,000 ppm 以上のクレソキシムメチル投与群で増加した肝腫瘍のメカニズムは、発がんプロモーション作用であり、幹細胞の持続的な細胞増殖が発がん過程に関与していると考えられた、また、この後、吉田先生から追記をいただいております。クレソキシムメチル投与により肝臓中の P450 アイソザイム CYP2B 誘導及び肝重量の増加が認められたことから、肝腫瘍発生にはフェノバルビタールと同様の機序が関与している可能性が示唆された、これらのラットの肝臓発がん性には閾値が認められたということでございました。

48 ページ、10 行目からはハムスターの胚細胞を用いた *in vitro* での細胞形質転換試験が行われておりますが、この試験とそれから 31 行目からの代謝物 M1 に関しても、同じ細胞形質転換試験でございしますが、48 ページ、脚注に記載をしておりますように、試験方法としての評価が定まっていない試験で方法であったために、参考資料とさせていただいております。

メカニズム試験関係は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

42 ページから、その他の試験が載せられております。ALP、ALT の両酵素の活性低下

は検体の有害作用によるものではないと、それから尿中の酵素排泄というのは腎機能への影響ではない、腎毒性でももちろんないと、あとは肝臓で、プロモーション作用に関する試験の結果を書いているということで、48 ページに吉田先生が御修文くださったところですかね、16 行目から 19 行目、クレソキシムメチル投与により肝臓中の P450 アイソザイム CYP2B 誘導及び肝重量の増加が認められ、肝腫瘍発生にはフェノバルビタールと同様の機序が関与している可能性が示唆されたと、さらにまた、閾値が認められたということですね。こういうことでわかりやすいまとまりになったかなと思うのですが、何か先生方から御追加等はよろしいでしょうか。

ちょっと 1 点だけ、本当に細かいことで恐縮なのですが、44 ページの 31 行目のところに、フェノバルビタール誘導型の P450 アイソザイム 2B1 と書いてあって、実は確かに抄録にも 256 ページにアイソザイム 2B1 とは書いてあるのですが、やっていることがペントキシシルゾルフィンなのですよ。だから、2B1 かどうかわからないので、2B でいいのではないですか。吉田先生に書いていただいたところは 2B になっていて、合わせていただければいいのかなと思いました。それだけです。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 小澤座長

よろしいですか。すみません、ありがとうございます。どうぞ。

○ 廣瀬委員

すみません、一つ、少し戻るのですが、36 ページの発がん性試験の表 30 ですが、この中で 800 ppm 投与群で肝細胞腺腫、それから腺腫とがんを合計したのが増えていますが、これは p を 0.05 にした場合も、有意差はないと判断してよろしいのでしょうか。

○ 小澤座長

吉田先生、何か書いてありましたか。

○ 廣瀬委員

70 匹あるので……。

○ 吉田副座長

抄録を見ていただければと思うのですが、どんな統計学的処理をしたかで、普通は 1 だけではなくて 5% もとりますよね。

○ 前田評価調整官

抄録ですと 172 ページになりますが、0.01 だけで統計処理されています。

○ 吉田副座長

ではなくて、材料と方法のところに統計はどうとったかが書いてあるかということですが、1% だけなのですか。恐らく通常は 1% で切るということは、これは結構新しい試験ですし、余りしないと思うのですが、コ克蘭・アミテージはいいのですが、フィ

ッシャーであえて 1%で切ったのか、それとも 5%も含めたけれども、たまたま、普通だと 1%だと米印を 2 つにするけれども、5%がなかったから 1%か、御確認いただいて、各国の評価もここでは影響としていないので、恐らく違うと思うのですが。

○ 廣瀬委員

800 ppm で影響があるかどうかというのが非常に微妙な感じがするのですね、数値が。それで、それに関連して 45 ページから 46 ページの肝臓の発がんプロモーション試験を見ると、8,000 ppm では GST-P 陽性細胞巣が増加したけれども、800 では肝臓の重量が増加したけれども、GST-P 陽性細胞巣の増加はないということで、これだけを見ると 800 では影響がないのかなと思って、その下の BrdU の取り込み試験を見ると、200 ppm の次が 16,000 になって、800 と 8,000 はやっていないのですよね。その下の (7) についても 800 と 8,000 の試験をやっていないで、それで、49 ページの (9) になると 800 ppm の用量で試験が行われていて、それで、ここでは 800 で影響はないというような結果が出ているのですけれども、何か、この辺がちょっと恣意的なところがあるのではないかなという雰囲気が非常にするのですよね。

○ 吉田副座長

重量増加につきましては、むしろ肝切除のものではなくて、90 日でも出てくると思うのですが、肝比重量の増加は 90 日では 16,000 ppm 以上ですね、1 個目、そして、慢性毒性試験では肝重量が上がっているのは 8,000 ppm 以上、800 では上がっていない。長期になるとわかりにくいというのがありますけれども、90 日でも 16,000 でしか上がっていないということなので、それがメカニズム試験のものと同様に考えられるかということですが、一応、臓器重量の上がりというのは、結構、上の用量であるのだらうなというように思います。

○ 廣瀬委員

ですから、まず、先ほどの 36 ページの表 30 のデータで、p が 0.05 以下にした場合に有意差がつくのかどうかということ、それを確認……。

○ 吉田副座長

フィッシャーだけだったら、その辺にあるエクセルですぐできるのではないですか。もし、どなたか、統計のソフトを持っていたら。

○ 松本専門委員

すみません、全く統計のことは素人でおぼつかないのですけれども、実は回答の中にリファレンスがついていまして、その一つを見ますと、統計処理で例えば無処置コントロールは、発生率が 0 とか 1 例というような 1~2%以下の発生率のものを統計処理したときに、かなりオーバーエスティメートする可能性があるというような論文があつて、それをもとにこの例も雌はコントロールが 1 例なのですから、そういう場合なので、1%を採用したということを彼らは主張しているのかなというふうに私は思ったのですけれども。

○ 吉田副座長

それで思い出しました。この回答書にはちゃんとバックグラウンドも出ていますよね。思い出しました。それで、バックグラウンドが……。

○ 堀部課長補佐

表 2 の 2 です、先生。

○ 吉田副座長

表 2 の 2 にバックグラウンドが出ておりまして、結構、バックグラウンドはばらつきはありますが、さっき松本先生がおっしゃったように、今回は対照群が非常に低いということを引きずっている可能性があるようにも思いますけれども、雌につきましては。そういうことであれば、私はやっぱり 800 のものはとらなくていいのではないかなというように思います。

○ 廣瀬委員

だから、有意差がつかなければ別にそれでいいと思うのですが、ついてしまった場合にもう少しディスカッションが要るかなという気がただけです。

○ 吉田副座長

そうした場合は、例えば確認していただくとしても、この値がもし上がっていた場合はバックグラウンドの発生頻度内ということを加えることによって、あとはこの用量で肝肥大は起きていないですよ、一般毒性試験で。となると、なかなか説明がつきにくい、むしろ、これはバックグラウンドの範疇内と考えるのが考えやすいかなというように私は思います。

○ 廣瀬委員

雌はもともと自然発生が少ないですよ。だから、もしついてしまった場合には、それを否定する場合には、それなりの理由をつけないといけないと思います。先ほど言われたように肝臓の重量の増加がないとか、それから、メカニズム試験で細胞増殖がないだとか、ただ、800 のところが欠けているので、そのところは何とも言えないのですが、発がんプロモーション試験では 800 で出ていないので、それも一つの理由になるかもしれないのですが、46 ページの (6) (7) は 800 ppm をやっていないのですかね。

○ 吉田副座長

やっていないと思います。

○ 廣瀬委員

やっていて隠しているということはないでしょうね。

○ 吉田副座長

それはあり得ないと思います。

○ 廣瀬委員

このあたりのことは議事録に入れておいてもらえれば、それだけでもいいのですが。

○ 堀部課長補佐

多分、46 ページのメカニズム試験に関しては、抄録の中でも用量設定根拠としては慢

性毒性試験の結果をもとにして、最高用量と最低用量で用量設定を設定していますということがはっきり書いてあるので、真ん中をやって隠したのではないというふうには確認はできますが。

○ 廣瀬委員

わかりました。

○ 小澤座長

それと、False-positive の確率を排除できるという理屈づけが書かれていますよね。どうぞ。

○ 吉田副座長

もし、廣瀬委員の御懸念もあることですから、例えば今回に関する回答書の最後の部分ですけれども、800 ppm の用量群では背景内の範囲内であり、例えば肝重量の増加も認められなかったこと、また、高用量群で見られた腫瘍の多発化もなかったことから、800 ppm 以下では催腫瘍性はないものと考えたという一文を加えるということは、大変丁寧かなとも思いますけれども。

○ 廣瀬委員

そういう説明があったほうがいいかなと思いますけれども。

○ 吉田副座長

あと、肝重量と増殖発生、この2つをここに加えていただいて、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

それと、もう一つなのですけれども、無毒性量が 800 ppm で、これが ADI の根拠になっているのですね。そうすると、その上の用量で発がん性があるということになると、まだ、ADI の話になっていないですけれども、ADI を決定する際に安全係数を通常の 100 でいいのかどうかということも、若干、問題になってくるかもしれないですね。ほかの部会の剤でも一つ、やはり無毒性量の上の用量でやっぱり発がん性が出ていて、安全係数をどうするかということが若干、問題になっているところもありますので、その辺も後で御議論いただければと思っています。

○ 吉田副座長

すみません、そちらの点については懸念はないと思っています。というのは、本剤は非常に急性毒性も低く、すべての剤が比較的高用量で試験をされているということを思いますと、マージンは十分にとれているし、何しろメカニズムがこれはプロモーション作用であって、恐らくここからスペキュレーションですけれども、CAR メディエートなものであって、ヒトには外挿されないというパターンに入りますので、それについても安全係数を掛けるかといいますと、非常に、それは本当に先ほど松本先生が言ったオーバーエスティメーションになる可能性があるので、あえて本剤については適用できないのではないかなというのが私の意見です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

先生方から御異論があればとは思いますが、よろしいでしょうか。

擬陽性の確率を排除できるということもありますし、先ほど廣瀬先生から御提示があったところは、800 ppm での再診断結果、特に雌ですが、そこは背景データの範囲内であり、肥大もないと。それから、メカニズム試験に関しては、最低用量、最高用量という投与量の設定根拠も出ていますと、そういったことから廣瀬先生が御指摘されたように、800 ppm の雌では背景データの範囲内であり、肝肥大の所見も認められないと、そういったことを一文、書いておいたらよろしいのではないかと。確かにセーフティマージンにさらに掛け算をするというのは、ちょっと根拠はこれだけからは難しいのではないかと思われるので、今回はそれでいいのではないかなと思うんですけども、廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

私自身も心の中ではそう思っているのですが、ただ、そういうことがあるのでちょっと言っておいただけのことです。

○ 小澤座長

わかりました。どうもありがとうございます。どうぞ。

○ 吉田副座長

廣瀬先生、今のようなことを加えるとすると、慢性毒性の合計したところでよろしいですね、36 ページの。

○ 廣瀬委員

はい、それでいいです。

○ 吉田副座長

ありがとうございます。

○ 小澤座長

ただ、36 ページのところは 8,000 ppm 以上の投与群の雌雄では、検体投与に起因する変化と判断されたと書いてしまっていますから、ここが 34 ページの 22 行目のように、無毒性量とはというような書き方ですと、800 ppm のことを書いてもいいのかなという気がするのですが、書きぶりを何か考えておく必要な気がしますけれども、いかがでしょうか。

○ 吉田副座長

もし、でも、よろしければその 3 行目に続けて、しかし、と続けるのもいいのかもしれないですね。

○ 小澤座長

そうですね。しかし、800 ppm 投与群では、というような書きぶりをすれば問題はないかなと思いますが、ここは吉田先生を中心に書きぶりを最終的に追加していただければ、それでよろしいのではないかなと思いますが、いかがでしょうか。ありがとうございます。

ます。

ただ、廣瀬先生から御注意の喚起がありましたように、他部会では用量が一段階上で催腫瘍性が認められたということで、無毒性量、NOAEL の判定に若干の注意を要するということを議事録に残すということにさせていただきたいと思います。

そうしますと、事務局、食品健康影響評価をよろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、50 ページにまいります。食品健康影響評価でございます。

先ほどまでもおさらいで説明を大分させていただきましたので、省略をさせていただきますが、毒性試験の結果から、投与による影響というのは主に肝臓に認められたということで、繁殖能、催奇形性に対する影響や生体にとって問題となる遺伝毒性は認められておりません。それから、今も御議論いただいたところですが、発がん性試験においては雌雄のラットで肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められておりますけれども、遺伝毒性はないことから、評価に当たっての閾値を設定することは可能であると考えられております。暴露対象物質としては、農産物、畜産物、魚介、すべて親化合物のみと設定させていただきました。無毒性量については、52 ページ以降にまとめさせていただいたとおりでございます。

結論でございますけれども、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値は、今、御議論をいただいていた、2 年間慢性毒性試験における 36 という数字が一番小さいということになりますので、今の御議論からいくと、安全係数は 100 のままでよいということだと思いますので、100 で除した 0.36 mg/kg 体重/日を ADI と設定したということにしております。

51 ページのところに、5 行目、ボックスで若干、書いておりますけれども、暴露評価対象物質に関してなのですけれども、M2 とか M9 とかの取り扱いというようなことがあります。この部分に関しては、基本的には親だけでいいのではないかということですが、最終的には幹事会上がったときに、暴露評価ワーキングのほうの結果も踏まえつつ、御検討いただくことになると思いますが、今、おまとめいただいている暴露評価ワーキンググループの方向性としては、恐らく動物と植物の共通代謝物であろうということ、それから毒性が極めて低いということを考えると、親化合物だけで大丈夫なのではないかという御結論になるのではないかというふうに想定をいたします。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

最初に、今、御説明いただいた暴露評価対象物質からいきますけれども、小林先生、今の御説明でよろしいでしょうか、手続としては。

○ 小林専門委員

私もすごく気になっていたのですね、この部分に関しましては。対象としてもし入れる

としたならば、M9 かなとも思ったのですけれども、M9 は遺伝毒性もないようですし、だから、やっぱり親だけでいいのかなと思っています。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。

そうしますと、御説明どおり、暴露評価ワーキング、上路先生を中心としたグループで御議論いただければということになるかと思います。

よろしければ、御説明もいただきましたけれども、ADI の設定の作業に進ませていただきたいと思います。

○ 廣瀬委員

すみません、細かいところですけども、50 ページの 30 行目、発がん性試験で雌雄のラットで肝細胞腺腫の発生頻度増加となっていますけれども、これは肝細胞腺腫だけではなくてがんもふえていますので、腺腫及びがんか、あるいは肝細胞腫瘍か、どちらかにしたほうがいいと思いますが。

○ 吉田副座長

腫瘍ですね。

○ 小澤座長

肝細胞腫瘍。では、その点はよろしくお願いします。いいですか、50 ページの……。

○ 堀部課長補佐

先生、評価書の本文中のほうはすべて肝腫瘍という言葉になっているのですけれども、細胞という言葉があったほうがいいのなら全部に入れますし。

○ 吉田副座長

いいえ、肝腫瘍で。

○ 堀部課長補佐

肝腫瘍でよろしいですか。それでは、肝細胞腺腫のかわりに肝腫瘍という言葉にリプレースさせていただきます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

以上の本日の審議を踏まえますと、クレソキシムメチルにつきまして、一日摂取許容量 (ADI) はラットを用いた慢性毒性試験の無毒性量 36 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 100、種差 10、個体差 10 の掛け算で除しまして、0.36 mg/kg 体重/日と設定することを農薬専門調査会の審議結果と、その案としたいと思います。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

では、そのようにさせていただきます。

特に抄録で修正を要求するところはないですね、微修正はね。どうもありがとうございました。

そうしますと、引き続きということになりますでしょうか。テブフロキンですね。

○ 堀部課長補佐

それでは、そのまま続けさせていただいてよろしいですか。

○ 小澤座長

よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、次は資料 3 にまいりまして、農薬テブフロキンの評価書について御覧いただきたいと思います。

こちら、評価書、資料 3 の 3 ページ以降をお願いいたします。テブフロキンでございますけれども、本剤につきましては昨年、食品安全委員会に要請事項の説明があったものでございます。新規の剤でございます、適用は水稻ということでございます。本年 1 月 14 日に評価第二部会での御審議をいただきまして、追加資料要求がかなりたくさん、この剤は出ておりました。10 月 25 日に追加資料が提出をされましたので、本日、2 回目の御審議をお願いするものでございます。

対象農薬の概要は、いつものように 6 ページ以降にまとめさせていただいております。ミトコンドリア電子伝達系を阻害する殺菌剤というふうに考えられておりまして、構造式は、6 ページ、25 行目に記載されております。

7 ページにまいりまして、安全性に係る試験の概要でございます。

まず、こちらはまず、7 ページ、8 行目から動物体内運命試験でございます。

吸収に関しては 9 行目からまとめております。血中濃度推移のところ、14 行目にありますように、今、見え消しで消しておりますけれども、2 相性の減衰ということが書かれておりましたが、薬物動態学的パラメータから見て、そのような事実は確認できなかったことから、7 ページ、22 行目に要求事項の 1 つ目といたしまして、2 相性と判断した根拠を示してくださいという要求を出しておりました。申請者からの回答でございますが、Composite という言葉に複合性の減衰というような和訳をとったということなのですが、実際には混合物の意味であったために、和訳を直して 2 相性という記載を消しましたというようなことでございました。

ですので、2 番目の要求事項として、 α 相と β 相のそれぞれの $T_{1/2}$ を出ささいと言っていたのですが、そもそも 2 相性でないことから、そのような計算はできませんということでございました。2 相性に関して記載が変更されましたので、14 行目のところを見え消しで削除させていただきました。細川先生からは、これで問題が解決したのでよいと思いますとのコメントをいただいております。

その後、8 ページ、3 行目から吸収率、これは審議済みでございます。48 時間で 73.5 ～92.4%でございました。

分布についても審議は済んでおりますけれども、こちらでは、消化管、骨格筋、血液、肝臓、カーカス、脂肪、それから骨に 1% TAR 以上の分布が認められた、高用量群でもほぼ同じような傾向でございました。

代謝物については 9 ページの 4 行目からまとめさせていただいております。代謝物としては、まず、テブフロキンの加水物で M1 が生成されて、その後、多様な代謝物になっていき、一部は抱合化を受けていくというふうに考えられております。

10 ページの 3 行目から排泄でございます。尿・糞中への排泄につきましては、投与後 96 時間で 90%以上が体外に排泄をされております。尿・糞中への排泄の傾向につきましては、ほぼ同じような傾向でございます。若干、尿中排泄のほうが高い群もあるというような結果でございました。11 ページにまいりまして胆汁中排泄試験ですけれども、48 時間後の排泄率は 72.8~93.9%という結果でございました。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

もう 2 相性のことは特に問題ではないと思いますので、これで結構かと思います。結構です。

○ 堀部課長補佐

それでは、11 ページの 14 行目から植物体内運命試験でございます。こちらもすべて審議済みということになっております。主要な代謝物としては、水稻では M1 でございました。それから、トマトの試験では M4 とか M8 というようなものが検出をされたという傾向にございました。それから、ほうれんそうの試験におきましては、M2 と M4 というようなものが出てきたということでございます。

13 ページ、25 行目にまいりまして土壤中運命試験でございます。こちらもすべて審議済みということで、先生方に御確認をいただいたところでございます。親化合物の推定半減期は、0.12 日と非常に速く減衰するというふうに考えられております。一方で、M1 の推定半減期は非常に長いというような状況にございました。

それから、水中運命試験の結果を 16 ページ以降にまとめさせていただいております。ここも審議済みのところではございますが、小林先生のほうから、試験条件の明確化という意味合いだというふうに拝察をいたしました。条件を明確化していただいたのと、それから数字を一部、修正をいただいたところでございます。推定半減期につきましては、pH の動きともなかなかフィットしていなくて、酸性側、それからアルカリ性側で半減期が速くて、中性付近で少し長いような結果なのかなというふうに見ておりました。

土壤残留に関しても審議済みとなっておりますが、17 ページ、25 行目以降にまとめさせていただきました。

18 ページのほうには作物等残留試験をまとめておりますけれども、まず、作物に関しては、テブフロキンはすべて定量限界未満ということでございました。代謝物については、M1、M2、M3、M4、M8 というのが分析対象になっておりますが、合算値でございますけれども、玄米に 0.25 mg/kg が認められたということでございました。それから、乳汁移行試験が提出されておりますけれども、乳汁への移行は認められなかったということで

ございます。

それから、18 ページ、24 行目以降に推定摂取量の記載がございます。前回、御審議いただいたときには、この推定摂取量は記載していなかったのですが、本来、初回評価で、しかも評価書がない評価でございますので、これまでのルールにのっとりすると、この段階で推定摂取量の試算を行っていなければならなかったものなので、加筆をさせていただいたということだけでございます。特段の他意はございません。

ここまで、以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

植物体内運命試験に関しては、小林先生から文章を直していただいたり、事務局に修正をしていただいたりということですが、ここはいかがでしょうか、小林先生。

○ 小林専門委員

事務局の御説明のとおりで、それで私の追加した部分も入れていただきましたので、それで結構です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

推定摂取量に関しては、新規剤ということで追加をいただいた。

それでは、よろしければ先に進めていただければと。

○ 堀部課長補佐

それでは、19 ページにまいりまして、6 行目から一般薬理の試験結果でございます。こちら全部、御覧をいただいて審議が済んでおるところでございます。

20 ページの 4 行目から急性毒性試験でございます。急性毒性試験結果についても既に審議済みとなっておりますが、経口試験での LD₅₀ は 300 より大きくて、2,000 以下というような結果でございました。21 ページには、検体混在物と代謝物の M1、M14 についての急性毒性試験の結果が記載されておりますけれども、M1 の急性経口毒性試験の結果は親化合物、同じレンジが記載されているという状況にございました。

21 ページ、13 行目にまいりまして、ウサギでの眼粘膜には軽度の刺激性、それから皮膚に対する刺激性は認められなかったということでございます。モルモットでの皮膚感作性試験の結果は、陽性であったという結果でございました。

ここまですべて審議済みとなっておりますのでございます。

以上です。

○ 小澤座長

特に疑義があるということがなければお願いします。

○ 堀部課長補佐

22 ページの 5 行目から、亜急性毒性試験結果でございます。

まず、6 行目から 90 日間のラットでの試験の結果が記載されております。毒性所見に

つきましては表 21 のほうに記載をしております。表 21 の中身についても、吉田先生のほうから修正をいただいております。また、事務局のほうで、最近の傾向に従いまして重量変化について比重量だけの増加のもの、増加低下といったようなもの、それから肉眼の所見と病理が一致しているものについての肉眼所見を削除するという処理をしたのですが、先ほど吉田先生のほうから、24 ページの雄の 1,000 ppm 以上のところの肝の比重量の増加については肝病理があるのだから、これは比重量増加だけでも残さなければいけないのではないのかというような御指摘をいただきました。後ほどコメントをいただいて、統一的な処理を進めていければというふうに考えておりますので、よろしくお願いいたします。

本文のほうにつきましても、吉田先生のほうから既に所見の表に書いてあるようなことの重複を削除していただいたのと、それから、前・後肢握力低下に関してなのですが、これは前回審議のときにも御議論いただきまして、神経毒性というよりはむしろ体重低下などの全身状態の衰弱が起因しているものだろうということがございましたので、その点を修文いただいたのが 22 ページの 18 行目から 20 行目あたりの記載ぶりでございます。

それから、23 ページのところに、ここで追加要求が一つ出ておりまして、膀胱粘膜過形成について所見の具体的な個体数と、それから膀胱粘膜上皮過形成の再考察というのが出ておりました。数字がまとめられたのと、それから再考察が行われておりまして、全体が少し長い文章でしたので特にまとめてはおりませんけれども、結論としては膀胱粘膜に損傷が起きていたので、膀胱粘膜の過形成というのは基本的にその修復像であろうということが回答のメインでございました。その部分については 30 行目から 31 行目のところ、申請者の回答書から記載されたところとしては、22 ページの 30 行目、31 行目のところに記載をさせていただいたところでございます。なお、申請者からの回答につきましては、吉田先生、それから浅野先生から了承という御回答をいただきました。

23 ページの 2 行目に本試験の結論をまとめさせていただいておりますけれども、300 ppm 投与群の雄でヘマトクリット、ヘモグロビンの減少、それから 1,000 ppm 投与群の雌でもヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球の減少等が認められまして、無毒性量は雄で 100 ppm、雌で 300 ppm というふうに考えられておるところでございます。

それから、24 ページ、2 行目には握力低下に関する吉田先生からのコメントを追記させていただいております。

それから、24 ページの 4 行目からマウスでの 90 日間亜急性毒性試験の結果でございます。こちらについては既に御覧をいただいておりますけれども、一部、ここもやはり重量変化について修正をかけましたけれども、後ほど先生方のほうから御指示をいただければと思います。先ほどの座長、副座長レクの中では、表 23 のうちで肝臓の比重量増加は、肝臓に病理が出ているから残したほうがいいのではないのかということがございました。一方で、雄の脾の比重量の増加というのは、影響ないのではないだろうか

ということ、それから雌の脾の絶対重量、比重量の増加というので、絶対重量と比重量がふえているにもかかわらず、ここを消しているのですけれども、この部分に関しての取り扱いも後ほど御指示をいただければと思います。

結論といたしましては、2,000 ppm 投与群の雄、300 ppm 投与群の雌において、膀胱粘膜固有層単核細胞集簇等が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm、雌で 50 ppm であるというふうに考えられております。

マウスに関しては、心臓弁膜の炎症に関しての要求事項があるのですけれども、いろいろな試験にまたがっておりますので、長期の試験のところにもまとめさせていただきました。後ほど御説明をさせていただきます。

それから、25 ページ、10 行目からはイヌの 90 日間試験の結果でございます。ここは審議済みになっているのですけれども、イヌの長期の試験で胆のうの毒性所見のメカニズムを問うたのですけれども、それに対して申請者側からその発生機序がよくわかりませんという答えがありましたので、26 ページの 1 行目のところに浅野先生から、発生機序も不明であった事実を記載したほうがいいという趣旨での修文をいただいております。

それから、26 ページの 11 行目のところで吉田先生のほうから、この表の脚注のところに統計学的有意差はないが、毒性所見と考えられたというふうに、検体投与の影響というのを毒性所見というふうに修正をいただいております。全体として、今、まだ、この箇所だけ、先生にお直しいただいたところだけ表現を変えているのですけれども、ほかもそのほうがいいということであれば、全体を全部、一括して変換させていただきますので、後ほど、ここだけ何か特段の意味があったのかどうかということをお教えいただければと思います。

亜急性試験は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、22 ページからでございますが、まず、(1) ラットの 90 日間亜急性毒性試験ということでございます。これは追加資料要求事項に対して申請者回答があり、それを各先生に見ていただいているということであります。吉田先生、浅野先生からコメントをいただいて、まとめていただいております。今日は浅野先生がいらっしゃらないから、吉田先生、何か御意見があればと思いますが、いかがでしょうか。

○ 吉田副座長

特にはありませんが、前回、抄録が新しく差しかわっていますよね、その部分。それとも前回と同じ抄録ですか。最初からちゃんと膀胱の粘膜のことは抄録に記載されていなかったか。もし、それであれば私たちがここをあえて、ちゃんと抄録には膀胱の有意差はないけれども、膀胱の炎症とか書いたのに、何で消えてしまったのだろうというのがあるので、すけれども、大きなところではないですが、余計な手間をとらせてしまったなというのが一つ私の反省としてございます。

前肢、後肢の握力ですけれども、一応、抄録でも投与による影響と書いてありますので、前回のここでの審議から表外に神経毒性でないことを書き込むということが決まりましたので、それを 22 ページ目の 14 行目から 19 行目に記載をしました。でも、投与のプライマリーでないとしてもセカンダリーの影響だとすれば、それは今まで全部、表中には書いてきたので 21 の表に入れたというのが私の趣旨です。

あと、重量の変化ですけれども、例えば個々にそれぞれに申し上げますが、表 21 の例えばこの場合の肝重量の増加は雄ですけれども、やはりビリルビン等が上がっていますので、肝障害は明らかな量については入れていただかないと困りますし、これはマウスの表 23 も同様です。ここでは肝臓に組織学的変化も一緒に見られていますので、ここは残してください。ただ、脾臓につきましては、ラットで見られるような造血亢進がないのでいいのかもしれませんが。雌につきましては、一応、両方が上がっているので食安委ルールということで残すということです。あと、雄で私がコメントしたところは、たまたま、ここで有意ではないがというのが多かったので思ったのですが、検体投与の影響と毒性というのはアドバースかエフェクトかということで、この表にはアドバースを入れるということなので、これからは毒性のほうがいいのかなと私は思ってしまいました。ですから、それはほかの表も同じように考えます。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

すみません、無知をさらけ出すようで、24 ページの表 21 の一番下、ですから、ここもアドバースなのですから、ここは毒性と判断したりするということですね。

○ 吉田副座長

そうですね、毒性所見と表に……。

○ 小澤座長

毒性所見ですものね、ここね。ありがとうございます。

今、吉田先生から御説明をいただきましたけれども、幾つかの問題がありましたが、例えば肝比重量増加、今の 24 ページの表 21 のところですけれども、これはビリルビンの増加があるということで肝障害が示されているので、ここは生きといったことであります。それから、25 ページの表 23 の肝及び脾のというところですが、ここも肝小葉中心性肝細胞肥大がありますので、あとは肉芽腫ですか、ここは肝は生きと、脾臓は消しでもいいかもしれない。雌については食安委ルールで肝絶対と比が両方とも増加していますから生きにするということで整理をしていただく。ただ、毒性の先生方中心に、脾臓に関しては消しで本当にいいのかということで、御意見を賜りたいということではありますが、いかがでしょうか。泉先生、どうぞ。

○ 泉専門委員

網状赤血球増加というのは関係ないですかね。

○ 松本専門委員

これは溶血性貧血で脾臓が黒くなった、暗調化した、そういうことではないのでしょうか。

○ 吉田副座長

それは認められていません。そうしたら、あえて消すことはないのかもしれませんが、組織学的にはむしろマウスの脾臓は、非常に大きさがばらつくというのを毒性試験をしている者はよく思うのですが、それでも重量が上がっているのは、あえて消すほどのものではないかなとも思いますけれども、特に組織では認められていないという事実もあります。あえて最高用量で消す必要もないかなというのでいかがでしょうか。

○ 小澤座長

では、残しておく。泉先生、よろしいですか、あえて残す。

○ 泉専門委員

結構です。

○ 小澤座長

よろしいですか。

松本先生は何か御意見がおありですか。どうぞ。

○ 松本専門委員

結構です。勘違いしていたので、これだけから見ると MCV の減少ということなので、ですよね。

○ 小澤座長

雌ですか。

○ 松本専門委員

ええ。ということは、私は勘違いしてしゃべってしまいましたけれども、溶血性の貧血ではないということで、脾臓云々というのは血液の影響からは修飾しないというふうには思います。

○ 小澤座長

どうでしょうか。どうぞ。

○ 吉田副座長

でも、やはり泉先生がおっしゃったように、網赤血球が増加ということで何らかの貧血は雄にもあるということであれば、それが形態ではとらえられなかったけれども、というのであれば、私は絶対にこれは何もないところにぽつとあるような所見ではないので、入れておくこともいいのではないかなと思います。それ以上のことは今はわからないわけですから、というので、残すという方向に変更したいと。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 小澤座長

では、そのようにさせていただきます。ありがとうございます。

そのほかに残したことはないでしょうか。今のところはいいいとして、それから握力の低下に関しても御説明いただきまして、それから膀胱粘膜の損傷に関しては浅野先生から、修復像と推察されるよというコメントをいただいている、それを反映していただいているわけですかね。そうしますと、何かほかにも先生方から御指摘いただくような問題はありますでしょうか。よろしいですか。

そうしますと、(2) マウスの試験も今やりましたね。(3) のイヌの試験ですが、これは浅野先生からの御修文で、発生機序は結果的によくわからないということになっているようで、その発生機序も不明であるが、というのを入れてはどうかということであります。ここはよろしいですか、先生方。ありがとうございます。

それから、一つだけ言い忘れましたが、(2) のマウスの試験に戻って私は申し上げるのを忘れましたが、心臓弁膜の炎症に関する回答は、18 カ月の発がん性試験の中にまとめて入れていただいたということで、後で御説明をいただく。どうぞ。

○ 吉田副座長

すみません、ちょっと見逃していたのですが、24 ページ、マウスの 90 日ですが、11 行目からですが、この記載は必要でしょうか。これは表に書かれていることとは違うので書いたのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

前回のときにも特段の議論がなされておらず、当初提案から含まれていたのをそのまま残している形になっておりますが、評価書の毒性所見の表のほうに記載がされていることについては、別に切ってしまうのもいいと思うのですけれども。なので、11 行目から 13 行目の網赤血球の増加に関しては、すみません、雄では有意差があるので表に入っているのですけれども、雌で有意差がないので雌のほうは表には入っておりません。例えばここをとって、雌でも毒性ととるのであれば、雌のほうにも入れて有意差はないけれども、毒性影響と考えられたという注釈をつけて表に入れたほうがいいのであれば、そういう整理をさせていただきたいと思います。

それから、雄の ALT の増加とか、雌の AST の増加に関しては有意差がないので、今、毒性所見の表には入っていないで、あえて特出しをしているのだと思うのですけれども、ここも評価書の表中で注釈をつけて有意差はないけれども、影響だというふうに書くという整理の方法もあるので、表に入れてしまえば、この部分の文章は必要ないとは思うのですけれども、表に書かれていないことが記載されているので、そのまま記載として残っているものだというふうに思ったので、そこは先生方の御判断で修正をかけられればと思うのですが。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

という御説明ですけれども、どうぞ。

○ 吉田副座長

そういたしましたらば、一部は有意差がないのに表中に書き込み、一部は有意差がないが、外に出すと統一がとれないので、これはたしか入れてもよかったのですよね。

○ 堀部課長補佐

そこは御判断で。

○ 吉田副座長

そうしたらば、入れていただいたほうが雌雄の比較も表を一つ見ればできますし、入れていただく。ということは、ALT 等も入れていただくということになります。確かにむしろ有意差はないですけれども、値としては大きくなっているところもあるので、入れていただく……。

○ 堀部課長補佐

先生方に具体的に抄録のページでデータを御確認いただければと思うのですけれども。まず、網赤血球のデータにつきましては抄録の 88 ページの表でございます。最高用量群なのですけれども、雄では 117 で有意差がついているのに対し、雌では実はパーセントとして 120 なのですけれども、統計学的有意差はついていないということで、今、吉田先生がおっしゃったように、高い値というところになるのかなと思っております。

それから、血液生化学のほうですけれども、ALT、AST に関しましては 89 ページの表のほうになります。ここに関しては、ALT、AST ともに上のほうですけれども、有意差はついていないのですけれども、数字としてはかなり高い値がついているということなので、表の示し方をどのようにすればよいかということについて、御指示をいただければと思いますが。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ちょっと時間をとっていただいてもいいのかなと思いますけれども、松本先生、すみません、血液の御専門ということで。

○ 松本専門委員

有意差はないが、増加というか、毒性としたという表現は使えますよね。そうしましたら、それでどうなのでしょう。すっきり表に入れてそうしてしまえばと思いましたが。

○ 小澤座長

なるほど。では、24 ページの現在 11 行目から 14 行目まででしょうかね、14 行目は肝ですけれども。

○ 松本専門委員

削除して表に入れると。

○ 小澤座長

削除して表に入れていただくということで。どうもありがとうございます。

そうすると、文章はいいのでしょうかね。各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されているということで、その後の 4 行の記述がマークつきで表に掲載されると。15 行目のところから、本試験において、2,000 ppm 投与群の雄及び 300 ppm 投与群の雌において膀胱粘膜固有層単核細胞集簇等が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm、雌で 50 ppm であると考えられた。文章は問題ないですね。先生方、よろしいでしょうか、それで。ありがとうございます。どうぞ。

○ 堀部課長補佐

先生、1 点だけ御確認なのですけれども、今の AST、ALT の関係なのですけれども、文章中だと雄は既に AST に関して有意差がついていて表に入っていて、文章中に ALT の増加に関しての記載があります。雌のほうは、実は AST に関して文章中に記載があるのですが、ALT に関しての記載がなくて、ただ、有意差はないのですけれども、高い値を示しているという意味では 89 ページの表を御覧いただきますと、AST も ALT もよく似ているのですけれども、雌の ALT の取り扱いについては、どのようにさせていただければよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

どうでしょうか。これはもう……。

○ 吉田副座長

これも ALT 増加を入れて、こういう印をつけられたら、よろしいのではないかと思います。

○ 小澤座長

そうですね。ありがとうございます。どうぞ。

○ 前田評価調整官

その際、表 23 の下の脚注ですけれども、表 23 の場合は有意差はないが、検体投与の影響と考えられたと書かれています。表 24 のほうでは吉田先生が毒性所見というふうに直されているのですが、みんな、毒性所見で統一したほうがよろしいですか。検体投与の影響と毒性所見と、いろいろと不釣り合いのところがあるのですけれども。

○ 吉田副座長

むしろ皆様に伺いたいと思うのですが、検体投与のほうニュアンスはやわらかというので、それでもいいと思うのです。表に入っているので、プライマリーか、セカンダリーか、わからないけれども、毒性だよねというので、わたしはそういうふうに毒性でいいではないと思ったのですけれども、今回、特に胆管の変化が強かったものですから、ただ、そう思うと検体投与というものの言い方に戻してもいいのかなというようにも思います。ただ、毒性所見という表には入っているの、そこで我々の意思は表示されているかもしれません。それはどちらでも特にあえてという意味ではないのですけれども。

○ 小澤座長

先生、どっちかにしてください。

○ 吉田副座長

それは、皆様の……。

○ 小澤座長

では、先生方のエキスパートの御意見をぜひいただいて、えいやとどちらかに。松本先生、いかがですか。

○ 松本専門委員

病理所見でしたら毒性と書いたらいいと思うのですけれども、測定の値というのは影響という表現のほうが丸いかなという気がするのですけれども。

○ 小澤座長

泉先生、いかがですか。

○ 泉専門委員

気持ちの上では投与の影響のほうがいいような、いろんなことが実は起こっていますので、というのと、もう一つは今までの表現になかったのでなれないというのがありますが、もう、吉田先生、決めてください。

○ 吉田副座長

お二人の先生がそうおっしゃるのなら撤回します。

○ 小澤座長

では、表 23 は検体投与の影響と考えられたと。

○ 吉田副座長

ですから、24 もです。

○ 小澤座長

24 も検体投与の影響と考えられた。

ありがとうございます。もう御審議いただいてこういうふうに決めたのですから、これでいいのではないかと思います。

それでは、(3) に関しては先ほど御説明したかな、よろしいかと思いますけれども、特に先生方から御追加がなければ慢性をお願いします。

○ 堀部課長補佐

26 ページ、13 行目から慢性毒性、発がん性試験でございます。

まず、14 行目からラットでの 1 年間慢性毒性試験が行われております。まず、毒性所見については表 26 のほうに示させていただいているのですけれども、その中で先ほどと同じように、肝の比重量増加を事務局修正をかけさせていただいたところがございますが、今の御議論を伺っていると、肝臓の病理の変化があることから、これらは残すのかなというふうに、ビリルビンの増加が出ておりますので、毒性ととるのかなというふうに理解をいたしました。理解が間違っていれば御指摘をいただければと思います。

それで、表 26 の 150 ppm の雄のところなののですけれども、血小板の増加について御

議論がございまして、28 ページの 1 行目、ボックスに追加資料要求事項が出ております。これについて、実は 1 年の試験の中の投与後 26 週というワンポイントなのですが、有意な上昇が認められているので、背景データを確認して、所見について再考察をなさということで、背景データの確認については、かなり細かい条件までお示しをいただいた形で資料要求を行いました。

申請者の回答については、その真下のところに書いてありますけれども、26 週の雄の 150 ppm 以上投与群の血小板数において、統計学的に有意な増加が認められ、その上の用量では血小板以外の血液学的検査項目、脾臓のうっ血、髄外造血亢進及び骨髓造血亢進を伴っていたけれども、150 ppm ではそれらの血小板数以外の変化は伴ってなくて、それから一過性の変化で、かつ背景データの範囲内であったことから、偶発所見であるというふうに判断されたということが回答として提出をされました。そのコメント確認時、それから、その後などの各先生方からのコメントは、その後にもまとめさせていただきました。後ほど先生方から御説明をいただいたほうがいいかと思います。

それで、吉田先生のほうから本文中の修正をいただいております、やはり握力の低下に関する記載ぶりについて修正をいただいたのが、26 ページの 24 行目から 27 ページの 3 行目あたりのところでございます。

それから、血小板に関しては今は申請者の回答を受け入れる形で、投与による変化ではないというふうに記載をしておりますけれども、ここは若干、先生方の御議論が完全には毒性ととらないということで、合意形成ができたのかどうかというところがちょっと自信がなかったので、ここは後ほど御議論をいただければと思います。なお、この血小板の増加を毒性影響とすると、ここが無毒性量に後々、響いてくるという形になりますので、御審議のほどをよろしくお願いいたします。

それから、29 ページにまいりましてイヌの 1 年間慢性毒性試験の結果でございます。毒性所見のほうは表 27 にまとめさせて、すみません、先ほどのラットの試験の結論を申し上げるのを忘れておりました。今の結論ですけれども、27 ページ、8 行目から記載しておりますが、500 ppm 投与群の雌雄で、ヘマトクリットとトリグリセリドの減少等が認められておまして、今のところ、無毒性量は雌雄ともに 150 ppm であるというふうに考えられております。雄の血小板の取り扱い次第でございます。

すみません、戻ります。29 ページ、4 行目からイヌの試験でございます。毒性所見については表 27 にまとめておりますけれども、この胆のうの所見についてコメントがついております。30 ページ、4 行目のボックスにまとめさせていただいておりますけれども、胆のうの毒性所見がイヌだけに出現する理由について、炎症性反応があったかどうかを確認して、発生機序を踏まえて再考察することということでございました。

まず、イヌ以外の動物種の胆のうの毒性所見についてですが、ラットには胆のうがありませんという答え、それから、マウスの胆のうでは異常は認められず、ラット及びマウスの肝外胆管については、異常は認められなかったということでございました。また、犬の

胆のうに炎症性変化は確認できていないということで、胆のう粘膜上皮過形成は胆石またはコレステリン沈着症等を伴うことが知られているけれども、胆石、脂質の沈着はなく、粘膜が全体にわたり、厚さを増した単純な増殖形態であることから、コレステリン沈着症とは区別がされたということでございます。

イヌにおいては、HMG-CoA リダクターゼ阻害剤の投与によって胆のう粘膜過形成が、経口避妊薬または黄体ホルモン物質の長期投与により、胆のうに粘液のう胞性粘膜上皮過形成が発生することが知られているが、マウスでは発生しないこと、ヒトの治療薬としての使用においても問題がないことから、イヌ特有の変化とされている、したがって、本変化はイヌ特有の変化である可能性が考えられるが、明らかな炎症性変化は高用量で、かつ一部の動物の肝臓に確認されたのみであり、炎症との関連性を含め、その発生機序を明確にできなかったという回答が出ております。

吉田先生から回答を了承ということ、それから、浅野先生からも回答は了承いたしますが、26 ページに若干加筆したというところが、先ほどのイヌの 90 日のところで発生機序不明という加筆をいただいた浅野先生のものでございます。今の回答を踏まえて、30 ページの 2 行目のところの脚注のところですけども、炎症性変化はなくてというようなことを吉田先生から追記をいただいたということでございます。

結論でございますけれども、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で胆のう粘膜上皮過形成等が認められておりますので、無毒性量は雌雄ともに 10 mg/kg 体重/日であると考えられたということございました。

それから、30 ページ、6 行目にいきましてラット 2 年間発がん性試験でございます。こちらは審議済みとなっておりますけれども、表 29 の中で、ここも重量の変化のところを事務局で修正をかけさせていただいております。それから、肉眼所見についても修正をかけさせていただいておりますが、ここも恐らく雌雄の肝比重量増加は変異肝細胞巣が見えているので残す、それから、脾の比重量の増加についても脾臓のうっ血がありますので、恐らく残すことになるのかなと思いますけれども、後ほど御指示をいただければと思っております。腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められておりません。

500 ppm 以上投与群の雄で膀胱粘膜上皮過形成、雌では体重増加抑制等が認められておりますので、無毒性量は雌雄ともに 150 ppm、発がん性は認められなかったということでございます。

31 ページの 19 行目から、マウスの 18 カ月間発がん性試験の結果でございます。非腫瘍性病変の結果については、表 31 のほうにまとめさせていただいておりますけれども、ここで大動脈炎というようなものが見られております。これに関連してなのですけども、32 ページ、12 行目で追加資料要求事項として、先ほど後ほどと申し上げた 24 ページのマウスの亜急性試験においては、25 ページの表 23 にありますように、心臓弁膜の炎症というのが認められております。それから、一方で 18 カ月の試験では大動脈炎というのが認められておりまして、発生メカニズム、それから、両所見の関連性を再考察せよという

こと、それから、90 日のほうの心臓弁膜の炎症については血栓の形成が認められているかどうか、動脈炎については心臓の所見か、大動脈の所見かを確認することという要求事項が出ておりました。

申請者の回答は少し長くなりますので割愛させていただきますが、その下、ボックスに書いてあるとおりでございます。最終的にはテブフロキンによる心臓病変の発生機序は、マウスの自然発生性の大動脈炎と共通する機序で大動脈起始部に炎症を誘発させ、一部弁膜基部より弁膜の先端に向かって病変を拡大させた可能性が考えられ、大動脈起始部に限局した局所の炎症性変化と結論することが妥当と考えられたということでございました。吉田先生、浅野先生からは了承という回答をいただいております。それから、先ほど来、紹介は割愛しておりましたけれども、事前にコメントを出された先生方にも御覧いただいております、御了承いただいているところでございます。

この試験の結果ですけれども、1,250 ppm 投与群の雌雄ともに体重増加抑制等が認められておりまして、無毒性量として雌雄とも 250 ppm、発がん性は認められなかったという結果でございました。

長期試験は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、26 ページにお戻りいただきたいと思いますが、まず、(1) のラットの 1 年間慢性毒性試験の結果で、これは吉田先生に御追加をいただいておりますが、握力低下でございますね。ここは、これで。

○ 吉田副座長

90 日と同じ表現で。

○ 小澤座長

よろしいですね、そういうことですね。

それから、少し御議論が必要かなと思うのですが、血小板数の増加ということでございます。その前に、すみません、27 ページの表 26、真ん中辺、雌の肝比重量増加、これに関してはビリルビンの増加があるので、これは残すということで先ほどと同様でよろしいかと思いますが、よろしいですね、先生方。では、ここは……。

○ 堀部課長補佐

雌雄ともですね。雄も 500、その一段下のところに同じものがありますけれども、これも同じですね。

○ 小澤座長

これも同じですね。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 小澤座長

すみません、ありがとうございます。

それでは、そこはよろしくて、血小板のことに關しまして、これは追加資料要求として出していただいて回答が来ております。先生方から、それぞれ回答を了承しますと、少しやはり御議論が必要なところかなと思うのですけれども、どうしましょうか。まず、松本先生から血小板に関して。

○ 松本専門委員

すべて、前回、説明させていただいたので、特段、ないのですけれども、追加要求のときに私はよく見ていなくて申しわけなかったのですけれども、14 週と書けばよかったのに 13 週と書いたものですから、うまく相手に逃げられてしまってデータが入らなくて、実はそこを見たかった理由は、まとめて買ったときのロットで、その動物が血小板がもし低いロットであるとぐあいが悪いかなとか思ったのですけれども、そこがうまく返事をもらえなかったのですけれども、ただ、結論的には私は前回、お話ししたのと変わっていません。

○ 小澤座長

よろしいですか。では、泉先生。

○ 泉専門委員

僕も前回にお話ししたのと変わっていませんのですけれども、ヒトの血小板が増えるというのは結構重要な病態だと思うのですが、それで脾腫を起こしていきますよね。そういうことが高濃度では起こっていて、低濃度では起こっていないということ、でも、低濃度でも影響はあるのではないかと。でも、明らかにドーズレスポンスがありますよと、26 週という限られた期間かもしれませんが、ドーズレスポンスがありますよということであれば、あえて除く必要もないのではないかなというふうに思っただけです。脾腫以外にも血液疾患というか、骨髓に対する影響もありそうなので、血小板が 150 で増加しているというのも省く必要はないのかなという、それだけです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

これは、どうぞ。

○ 吉田副座長

血液に対する影響なのか、例えば肝毒性があるものは結構、血液の変化が出るときとかもあって、あと、松本先生からかなりばらつくということなのですが、申請者からの回答を見る限り、9 ページですけれども、どうもこの施設での 26 週での対照群の値が 790 ± 80 ということで、コントロールが低いのですね、736。比較的低く、ということがひっかかっているということはないのでしょうか。平均が 790 で、この 150、下がったところが 802 なのですね。平均が 790 ± 80 というと、ひょっとしたら、結構、コントロールが低いということに引きずられなかったかなというのが気にはなっておりますけれども。

○ 泉専門委員

ドーズ数が結構多かったですよ、何ぼだったですかね。

○ 吉田副座長

慢性毒性ですから 10 ですね。

○ 泉専門委員

10 ですか。

○ 吉田副座長

でも、これは解剖しているのではなくて、定期的に採取しているものですよ。

○ 泉専門委員

最終の結果でない、どうしてもとらなければならないということもでもないように
思いますが。

○ 小澤座長

抄録の 111 から 112 のあたりですよ。

○ 吉田副座長

あと、それから、回答のこれが一番。

○ 小澤座長

追加資料があって、それが一番いいのかな。今、吉田先生が御紹介くださった 790 ± 80
というのは、それに出ているところですよ。

○ 堀部課長補佐

追加資料要求事項回答書、テブフロキンという青い紙のファイルの回答資料 3 という
ところの右下にページ 9 と打ってあるところが、今、吉田先生から御紹介いただいたも
のでございます。それから、抄録は小澤先生から御紹介いただいたように 111 から 112
ですけれども、血小板の話は 112 ページのほうに数字が入っております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ということなのですが、ここは泉先生にも御覧いただいて、どうですか。9 ページです
かね。これは追加ですよ。どうぞ。

○ 泉専門委員

ですから、そんなにこだわるつもりもないのですけれども、こういうことが次々と出て
くるかなというふうには思いました。

○ 小澤座長

とすると、どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

確かに血小板自体は若干、この剤で上がる傾向はあると思うのですが、90 日はどのあ
たりから上がっているのでしょうか。余り上がって。

○ 松本専門委員

多分、1,000 ppm ぐらいだったと。

○ 吉田副座長

1,000 ppm ぐらいから上がっている。ということは、500 は上がってもいいかもしれない。150 とは大分あいていますね。300 では見られなかったですね。血液の若干の貧血はあったけれども、というようですね。結構、今まで血小板の増加が見られているのは、そのほかの血液学的検査項目も何となく動いているというようで、血小板だけというのはこの試験だけなので、この動きはどうなのかなというのと、回答を見たらコントロールが比較的低かったのが引きずられてしまったかなというのが私の印象です。持続して出ていないですね。

○ 小澤座長

今、おっしゃられたことは申請者回答そのものですよね。1 検査時期 26 週のみで背景データの範囲内であってということなのですか。

○ 吉田副座長

ラットは 1 年あたりだとほとんど組織変化も出てこないような状態ですから、そう思うと、もし、これが 1 回でなくて、どんどん蓄積するような変化であれば、52 週にも出てもよかったのではないかなというようにも思いますけれども。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

52 週は最高用量ですね、という状況ではありますが、松本先生としては 26 週の 150 の 109%というのは。

○ 松本専門委員

難しいのですが、今、みんな、御意見が出たとおりで、1 時期のみということと 1 項目のみで、ほかの病理も含めて明確な所見はないし、軽度だと思うのですが、一つだけ追加させていただくと、こういう数値を扱う項目のときも、ある程度の診断をしていいのではないかなという気が、診断というか、そういう見方をして、有意差はもちろんないですけども、毒性学的に有意かというか、そういう見方も大事なかなという気がして、そういう意味ではやっぱり 10%ぐらいのところの一つの基準にしても私はいいのかな、血小板はかなり動きますので、そういう気が個人的にはしていますけれども。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

という御議論を踏まえて、先生、どうでしょうか。ここは一過性で。

ありがとうございます。そうしましたら、27 ページの表 26 の 150 ppm 以下、雄の PLT 増加は毒性所見なしでまとめていただくということで。ありがとうございます。

そうしますと、(1) のラットの項はそれでいいのかな。(2) 1 年間のイヌですが、ここは胆のうに関しての炎症性反応、これに関してコメントを出していただいて、回答が来ているということでもあります。明らかな炎症性変化はなく、胆のう粘膜上皮過形成は胆石またはコレステリン沈着も認められないという脚注をつけるということでもありますけれども

も、ここに関してはいかがでしょうか。吉田先生は了承ということではいただいておりますけれども、ここは廣瀬先生からも追加資料の要求ということで、お名前をいただいておりますが、先生、いかがですか。

○ 廣瀬委員

結局、胆のうでそういう過形成がくるというのはやはり炎症があるのか、あるいは石があるか、それくらいしか考えられないのですけれども、どうも回答だとそういう所見がないということで、結論的にわからないということで仕方がないのではないかと。でも、個人的にはどうして起こったのかというのは非常に興味があるのですけれども、その辺が解明されると非常におもしろいと思うのですけれども、仕方がないと。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田副座長

医薬品ではそういうことが起きるということが、この剤がこういった還元酵素の阻害剤かどうかということは別として起きるというのは、このあたりはきっとこれがメカニズムなので、炎症がなくても起きるということは、イヌでは起きるのだというように私は理解しておりましたけれども。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ここは、これ以上のことはちょっと申し上げられないかなと思いますが、そうしますと、よろしければ(3)2年間のラットの発がん性試験、これに関しては表の修正ですね、先ほどと同様の病理所見と付随してということで、どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

表29に関しましては、雄の1,500の脾臓調化と腫大以外は、全部、もとに戻していただくということでお願いいたします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、雌の1,500の脾臓調化も消してよろしいですか。

○ 吉田副座長

これは肉眼所見だから消していいです。肉眼所見は消す。

○ 堀部課長補佐

ですから、雄の脾臓調化及び腫大と雌の脾臓調化を消す。それ以外は戻すということで。

○ 吉田副座長

よろしくお願いします。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

この項目に関して、先生方から何か御議論があればと思いますが、よろしいですか。

あとは(4) 18 カ月マウスの発がん性試験ですけれども、これに関しては大動脈炎、ここが問題になって追加資料要求をいただいております。回答が来ておりまして、33 ページ、吉田先生からは回答了承ということで、浅野先生も了承いたしますと、若干の注釈とかをつけていただいております。

ここは、まず、泉先生、追加要求をいただいているので、この回答でよろしいでしょうか。

○ 泉専門委員

申しわけないけれども、ここは検討していないので、ほかの人をお願いします。

○ 小澤座長

いいですか。では、ちょっとお時間をとっていただいて、これは廣瀬先生からも要求事項ということでいただいておりますが、どうぞ。

○ 廣瀬委員

原則的には了解していますけれども、ただ、マウスの自然発生性の大動脈炎というのがよく知らなかったもので、この病変がそれと同じようなことでしたら、それでもいいのか、これは、吉田先生、よく御存じですか。

○ 吉田副座長

私もそうマウスを多く見ていないのですが、マウスは大分ラットと病態が違うので、でも、このエンドカーディアル・ミクソメイタスチェンジというのは **Toxicologic Pathology** 2002 年に出ているので、これが終わってからちゃんと見ようかと思っています。でも、これは受け入れざるを得ないのかなというふうに思っています。

○ 廣瀬委員

炎症があるといっても弁膜に変形があったり、弁に血栓がついたり、あるいは心臓に肥大が起こったりとか、そういう変化ありませんので、毒性学的意義としてはそれほどの強いものでもないのではないかなというふうに思っていました。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

今の廣瀬先生のお言葉でよろしいかと思いますが、どうぞ、泉先生。

○ 泉専門委員

結構です。

○ 小澤座長

よろしいですか。すみません、どうもありがとうございました。

どうぞ、吉田先生。

○ 吉田副座長

そうしましたらば、例えばこういう剤で動脈炎が誘発されたということは、非常にそれに対するちゃんとした今はフィブリノド変性や血栓はないということを動脈炎の下に、

先ほどイヌの変化は普通は見られない変化なので、例えばコレステリンの結石はないということを書きましたが、つける必要があるかどうか、いかがでしょうか。もし、これが自然発生するというならば、それに文献的にも発表されているというならば、このままで私はいいいと思うのですけれども、もし、先生方の御了解が得られればと思いますが。

○ 小澤座長

いかがでしょうか。廣瀬先生。

○ 廣瀬委員

自然発生であって、二次的な大きな重篤な病変が起こらないということであれば、別に解説する必要もないのかと思うのですけれども、その辺、一度、確かめておいてください。

○ 吉田副座長

そうですね。一回、元文献に当たります。

○ 小澤座長

ありがとうございます。では、吉田先生、大変ですが、よろしくお願いします。

そうしますと、生殖発生毒性試験をよろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

33 ページの 2 行目から生殖発生毒性試験でございます。

3 行目からラットの 2 世代繁殖試験の結果でございます。ここにつきましては、内容は既に御覧をいただいているところでございますが、ここについても表 33 の中で比重量の増加・減少について削除をしておりますけれども、脾比重量に関しては、脾のうっ血とか、髄外造血亢進とかがあるので、恐らく本剤の判断としては戻すということになるのだと思います。児動 F₁ の肝暗調化は肉眼所見なのですけれども、対応する肝臓の所見がないのですが、どうしようというのが 1 点、御質問です。それから、同じように親 F₁、児 F₂ の雌の副腎比重量減少についての取り扱いの御判断をお願いできればと思っております。

内容は既に御覧をいただいておりますけれども、結論でございますが、33 ページ、15 行目で、親動物では 200 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量の増加、それから、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められ、児動物では 1,000 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められておりますので、無毒性量としては親動物の雄と児動物で 200 ppm、雌で 50 ppm で、繁殖能に対する影響は認められなかったということでございます。

それから、34 ページの発生毒性試験についてでございますが、こちらについては表 34 のほうに毒性所見をまとめさせていただいております。この中で胎児の 80 mg/kg 体重/日投与群の骨格変異（過剰肋骨、仙椎前椎骨数 27）というものについて追加資料要求事項が出ておまして、35 ページ、8 行目にまとめさせていただいております。一つは過剰肋骨・椎骨数増加の毒性学的意義について説明をすること、また、両所見の関連性についても触れることということ、それから、これらの頻度について統計のやり直しをなさということでございました。

申請者の回答はボックス内に記載させていただいたとおりでございます。長尾先生のほうからはいずれも了承できると思いますという回答をいただいております。

本文でございますけれども、長尾先生、桑形先生のほうから修文をいただきまして、その上で、事務局のほうで通例の評価書の記載ぶりに合わせるような格好での順番の入れかえ等をさせていただいておりますが、このような書き方で問題がないかどうかについて御意見を賜ればと思っております。

結論でございますが、まずは 9 行目からのところ、桑形先生、長尾先生の修文のところですが、骨格変異である過剰肋骨、椎骨数増加などの中軸骨格の発生に対する影響が高用量投与群においてのみ見られたが、中軸骨格系を含む骨格奇形、内臓奇形はいずれの投与群においても、その発生頻度は対照群と同程度であり、外表奇形はいずれの投与群にも観察されなかった、母動物では 20 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児では 80 mg/kg 体重/日投与群で胎児体重の低下、骨格変異の増加が認められたことから、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられたということにしております。

36 ページにまいりまして、ウサギでの発生毒性試験ですが、結論として母動物では 25 mg/kg 体重/日以上で体重増加抑制、それから、胎児では 150 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められておりまして、無毒性量は母動物では 5 mg/kg 体重/日、胎児での無毒性量は 25 mg/kg 体重/日であると考えられ、催奇形性は認められなかったということでございます。

生殖発生毒性は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

33 ページに戻っていただきまして、(1) 2 世代繁殖試験（ラット）でございますが、ここに関しては 34 ページの表 33 に関して修正がかかっております。ここは一般毒性的な修正でありますけれども、これは吉田先生に御説明いただいたほうがいいかな、願います。

○ 吉田副座長

33 につきましては、先ほど補佐がおっしゃったとおりです。脾臓については同じです。ただ、肝臓については特に動きがないので消してよろしいのかと思います。ただ、副腎については P の世代でも雌に認められておりますので、体重増加等のストレスもかかっているところなので、ひょっとしたら副腎が疲弊化している可能性もゼロではありませんので、あえて、副腎の重量の減少は削除しなくてもいいのかなというように思いますので、私は副腎については残しでよいのかなというように思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

これは、ぜひ、長尾先生、桑形先生にお尋ねしたいところですが、いかがでしょうか、副腎について。どうぞ。

○ 長尾専門委員

全体に私は今の吉田先生がおっしゃったとおりで結構だと思います。副腎に関しても最高用量ということもあるので、そのままでもいいのかなというふうには感じています。

それから、ちょっとずれてしまうのですが、33 ページの 13 行目の P 世代雌の脾臓の暗調化（3 例）というのが抄録の該当する部分で見つからなかったのですが、P 世代雌の脾臓の暗調化（3 例）、私の見落としであれば、このまま本文中にあっても構わないのですが、抄録の 187 あたりだと思うのですが、確認がとれなかったのです。

○ 小澤座長

桑形先生、お気づきのところはありませんか、今の長尾先生のおっしゃられたところですが。

○ 桑形専門委員

脾臓の暗調化についても私は今、確認し切れていないのですけれども、吉田先生がおっしゃられたことは全面的に賛成いたします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 堀部課長補佐

長尾先生、根拠は 181 ページの本文のみなのですね。有意差がないので恐らく表には入ってこなかったのだろうとは思いますが、あとは、この剤が脾臓に影響が全体として出ている剤なので毒性ととるかとか、有意差はないのですけれども、先ほどと同じようにマークをつけて表にとることはできるので、あとはどうしようかという御相談になるかと思いますが、よろしく願いいたします。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田副座長

脾臓は病理組織学的に見ているのですよね。それで、脾臓のうっ血という組織所見が残っていて、そこには特に髄外造血とか、ヘモジデリンの沈着とかがないわけですから、むしろ、長尾先生の御指摘された 13、14 は削除してしまってもよろしいのではないかと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

長尾先生、よろしいですね。

○ 長尾専門委員

はい、結構です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そのほかにこの項に関しては、先生方、よろしいでしょうか、ほかには。

そうしたら、(2) ラットの発生毒性試験、2008 年、GLP ということですが、ここはまず修文もいただいておりますし、長尾先生から追加資料要求ということで、過剰肋骨及び椎骨数の増加の毒性学的意義ということでございます。回答が出て、御了承いただいておりますけれども、修文も含めて何か御追加等は。

○ 長尾専門委員

回答書には、17、18 ですが、かなり詳細に考察をして、その内容についてももしっかりできているなということで、それで結構なのですね。その結果を踏まえて、私は評価書案 34 ページの 9 から 12 まで追記したのですが、これは催奇形性試験にかかわることというか、表現の仕方なのですが、やはり、それぞれの発生毒性試験、特に催奇形性試験で、このままだとラットにおいて催奇形効果が及んだのかどうかということに関しては何も触れていないということなので、38 ページの食品健康影響評価のところでそういう記述はあるのですが、やはり、それぞれの試験で催奇形性があったのか、なかったのかという評価はしたほうがいいなということで、34 ページの 12 行目、いずれの投与群にも観察されなかったことから催奇形性はなかったという、そこまで触れたほうがいいなと、一応、評価したほうがいいなということです。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

桑形先生、いかがでしょうか。

○ 桑形専門委員

長尾先生と基本的に同じなのですが、最初的评价書案ですと結果的に椎骨数が増えた、それをどう結論づけるのかというのが記載されていなかったの、ただ、そのときに椎骨数が増えた、だから、無毒性量とは記載するよりも、長尾先生が追記してくださったように外表奇形がないのだ、あるいは椎骨数はふえているけれども、中軸骨格系に異常はないのだ、そういうことで総合的に評価して、催奇形性はなかったというふうに判断すべきではないかというふうに私も思いました。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。非常に明快地先生方にまとめていただいたと思います。

そうしますと、(2) の項目はよろしいでしょうか。

そうしますと、(3) の発生毒性（ウサギ）ですけれども、ここは、この書きぶりも含めて、これで特段の問題はないということでよろしいですか。ありがとうございました。

そうしますと、これで生殖発生毒性試験の項が終了で、遺伝毒性をよろしくお願いま

す。

○ 堀部課長補佐

36 ページ、15 行目、遺伝毒性試験でございます。こちらも前回、御覧いただいたものでございます。まず、親化合物でございますけれども、すべての試験で陰性ということで、デブフロキンに遺伝毒性はないものと考えられております。表 36 の中で 37 ページの *in vivo* の試験のところなのですけれども、小核試験、これは雄だけしか使っていないので、各 5 匹の各という字を、一群というのと各というのが重複しておりますので、根岸先生から削除をいただいたところでございます。それから、代謝物/代謝物分解物の M1、M14、それから原体混在物 2 種類について Ames 試験が行われておりまして、すべて陰性という結果でございました。遺伝毒性は特段、問題はないのかなというふうに拝見しております。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

根岸先生、本間先生、ここはいかがでしょうか。何か特段の、よろしいですか。

ありがとうございます。代謝物も含めて、特段、問題となる遺伝毒性はないということでまとめていただきました。

そうしますと、ここで一通り終了ですが、食品健康影響評価ですか、お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

38 ページの食品健康影響評価をお願いいたします。

既に御説明をしておりますので、前半部分は特に割愛をさせていただきます。

代謝物として問題になりそうなのは、M1、M2、それから、M4、M8 というようなものかというふうに考えられます。作残の試験の結果ですけれども、デブフロキンは親化合物が出てこなくて、代謝物だけが出てくるという状況でございます。主な毒性ですけれども、造血系として溶血性貧血、脾臓うっ血、髄外造血亢進等、それから、肝臓ではラットでの変異細胞巢等、それから、胆道（イヌでの粘膜上皮過形成）、それから、先ほど御議論いただいた動脈の炎症が出ておりましたので、動脈を加筆いただいております。それから、膀胱の粘膜上皮過形成等に認められたということでございます。

それから、29 行目から先ほど桑形先生、長尾先生からも言及をいただいておりますけれども、ラットを用いた発生毒性試験においては、母動物に毒性影響が見られる用量で、骨格変異の発生頻度増加が認められておりますが、奇形は認められず、ウサギでは骨格奇形及び変異は認められておりませんので、デブフロキンに催奇形性はないと考えられたということでございます。

それから、33 行目以降にイヌの胆のう上皮過形成、マウスの心臓病変に関する記載があったのですけれども、このところは、当初、事務局からは追記で御提案していたのですけれども、吉田先生からは要らないのではないかとということで、削除の御提案がありま

した。

39 ページにいきまして、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかったということでございます。2 行目でございますが、植物体内運命試験における主要代謝物はすべて動物体内で生成される化合物であったが、M1 は水稻で 10%TRR を超えて検出され、急性経口毒性試験においてテブフロキンの毒性と同程度であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をテブフロキン及び代謝物 M1 と設定したとしております。

ふだんですと、このような場合には親化合物だけでいいのかもしれませんが、この剤で特徴的なのは、作残で親が全く出ないということもあって、ふだんとは少し考え方の違う提案をさせていただいております。したがいまして、7 行目のところに事務局から、代謝物 M1 の取り扱いについて御検討くださいというふうに記載をさせていただきました。

各試験における無毒性量、最小毒性量は 40 ページ、表 38 のほうにまとめさせていただいております。

結論でございますが、41 ページ、4 行目にまいりまして、各試験で得られた無毒性量の最小値はラットを用いた 2 世代繁殖試験の 4.13 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 0.041 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定したということでまとめさせていただいております。

42 ページの代謝物/分解物については、中身をきちんと整理したまでのことでございます。特段、大きな変更をかけたわけではございません。また、原体混在物に関しての化合物名称がこの段階では入っておりますが、幹事会オープンの場合は、これは CBI にかかわるところでございますので、原体混在物の化学名については、幹事会に上げるときには削除させていただきます。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

食品健康影響評価に関して御説明をいただきました。植物体内運命試験の結果から暴露評価対象物質に関して、ちょっと御議論いただきたいところではありますが、毒性所見のまとめ、38 ページの 26 行目以下ですけれども、動脈（マウス大動脈炎）というのを入れていただいたと。それから、先ほども発生毒性試験において確認をいただいたところですが、29 行目から 32 行目、催奇形性はないものと考えられたというところを各試験の所見というか、結論として改めて記したということでもあります。それから、イヌの胆のうの件とマウスの心臓病変の件に関しては、削除でよいのではないかという御意見をいただいて、削除という案をつくっていただいております。

まず、この毒性所見のまとめのことにに関して、先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。どうぞ。

○ 長尾専門委員

小さなことなのですが、38 ページの 29 行目から 32 行目のところですが、特に 30 行目、ウサギでは骨格奇形及び変異は見られなかったことからという、その表現なのですが、これだとラットに何かあったのだけれども、ウサギではなかったから催奇形性はないというふうにとれるというか、そういう危険性もありますので、ラットのほうはまず中軸骨格系を含む奇形は認められなかった、また、ウサギにおいても奇形の増加は見られなかった、これらのことから本剤に催奇形性はないと考えられたというふうに、一度、切ったほうが誤解はないかなと。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

事務局、フォローできましたか、大丈夫ですか。わかりました。では、そのように誤解の生じないような修文をしていただくということで、どうもありがとうございました。

ほかに毒性に関してはよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしますと、農産物中の暴露評価対象物質なのですけれども、御説明がありましたように作物残留ですかね、親化合物がなくて M1 しか出てこない。M1 は水稻で 10%TRR を超えているということで、このような書き方、つまり、農産物中の暴露評価対象物質をテブフロキン及び代謝物 M1 と設定したという案を提示しておりますが、小林先生、ここはどう考えればよろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

私もこの事務局の案に賛成です。というのは、代謝に関しましても M1 はほとんど玄米にもトマトにも出てくるのですね。ただ、ほうれんそうでは M4 と M2 が出る。それと、土壌では M1 がメインなのです、それと、水中加水分解でもメイン。ただ、光では M14 というのが出るのですね。それは、ただ、番号だけではわかりづらいと思いますので、抄録の 377 ページのところで、AF02 というのが親化合物です。M1 というのは、そこからアセチルのところがとれているのですけれども、それと、光でできる M14 というのは、フッ素がついているところが OH になっている。それと、M1 から M4 というのは土壌でもいくのですけれども、*tert*-ブチルのところのメチル基 1 個が酸化されて CH₂OH になっている。それと、もう一つ、メインが M2 というのですけれども、それは右側のほうについているメチル基の酸化により CH₂OH になっている。

それらができるのですけれども、基本的には光分解による M14 というのがすごく 12% から 42% ぐらい出るのですね。すごく気になったのですけれども、毒性のほうで急性毒性とそれから遺伝毒性を M14 でやられているのですけれども、いずれも、遺伝毒性は特にマイナス、それで、急性毒性もそんな高くはないようです。M1 のほうが親と同じぐらいの毒性がありますと書いてありましたし、ですから、結論的には M1 でいいのかしらと思っております。それと、もう一つ、土壌残留でも M14 というのはやっているのですけれども、親と同じように定量限界以下という結果が出ていますので、結論としては親と M1 でよろしいのではないかと考えております。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

ということで、本部会では暴露評価対象物質に関しては以上のような議論をいただいたということで、これもまた暴露評価対象物質ワーキングで御議論いただくということになるかと思います。

それで、全般的に先生方、特に御追加、ちょっと審議が足りないということは。どうぞ。

○ 吉田副座長

2点あるのですが、まず、1点が90日のイヌです。25ページですが、16行目から22行目まで既に表中に入っているのであれば、これは削除でもよろしいのではないかと思います。23行目からは、なぜ、これを入れたかというような機序も不明であるがということですが、16行目から22行目は当部会が毒性として判断したもののなので、二重に書いてあるような気がするのですが、前々回あたりの幹事会でも、うちの部会からのが繰り返し書かれていたのをほかの先生から御指摘いただいたところがあったので、というのが1点ですが、まず。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうですね。ほかはみんな省いていますものね、今日の審議ではね。

よろしいですか。格段の御異論もないようなので、ここは省くということで重複を避けると。

○ 吉田副座長

投与の影響としたところは、ここの部分がきちっと表24に組み込まれていることを御確認いただいたほうがいいのかと思います……。

○ 堀部課長補佐

今、私もそういう目で見えていたのですけれども、この表の中で含まれていないのは恐らく19行目にある肉眼の所見の部分だけではないかと思いましたので、肉眼だからいいということであれば、16行目から22行目までごっそり削除でもいいのかもしれません。ただ、20行目の後ろからの単一細胞性肝細胞壊死とか炎症性肝細胞浸潤というのが抜けているので、これは表に追記をさせていただいて、ごっそり削除するという形で。わかりました。ありがとうございます。

○ 小澤座長

もう一つ。

○ 吉田副座長

あと、もう一つですけれども、今回、34ページの表33ですけれども、F₁とF₂で200ppmの肝臓重量が今回のADIの設定の根拠となるということでよろしいですね。組織学的変化も何もありませんけれども、一応、90日ではこのあたりの量は、ほとんど肝臓には影響の出ていない量なのですけれども、これは繁殖に使った、F₂は繁殖させていない

ですね、ですけれども、一応、これは影響ということにとるということで、この部会のコンセンサスということですね。

○ 小澤座長

先生方から御異論がなければ。どうぞ。

○ 長尾専門委員

繁殖には使っていませんが、今、吉田先生がおっしゃったように、次の世代の F_1 の親なので、やはり、通常の一般毒性で考える当世代の変化ではないということで、186 ページのこの表を見る限り、仕方がないかなというふうには思いますが。

○ 小澤座長

いかがですか。吉田先生、よろしいですか。

○ 吉田副座長

これは、これからの議論というところもありますけれども、一応、この剤が酵素誘導剤だというようなことは、今回、出てきておりませんので、むしろ、ほかの障害で GGT 等もラットでは上がっていたということを見ると、酵素誘導のような試験がすべてスペシャルスタディであればいいですけれども、それもないので、私も今回については明らかなエビデンスがないのでとらざるを得ないかなという、ちょっと厳し目の判断をしたいと思います。

○ 小澤座長

わかりました。どうもありがとうございます。

ほかにはよろしいでしょうか。

そうしますと、表 38、40 ページですか、各試験における無毒性量、最小毒性量を見ていただきまして、御説明がありましたとおり、ADI の根拠になる無毒性量の最小値はラットを用いた 2 世代繁殖試験の 4.13 mg/kg 体重/日でございますので、これを根拠として安全係数は 100 としまして、それで除した 0.041 mg/kg 体重/日、これを設定することを審議結果としたいと思います。よろしいでしょうか。どうぞ。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、表 38 の 2 世代繁殖のところなのですが、 F_1 雌の最小毒性量が一段上のものがとられていますので、85.7 ではなく 16.9 が正しいと思うので訂正をさせていただきます。

○ 小澤座長

ちょっと待ってください。

○ 堀部課長補佐

F_1 の最小毒性量です、2 世代繁殖の。

○ 小澤座長

最小毒性量。

○ 堀部課長補佐

最小毒性量のところなのですけれども、えらくここだけ無毒性量と最小毒性量の幅が飛んでいるなと思って数字を確認したのですが、85.7 はその下にもう一個、16.9 という数字があって、無毒性量から余りにもかけ離れていたのも、すみません、ここは数字を修正させていただきます。

○ 小澤座長

16.9 ね。

○ 堀部課長補佐

16.9。投与量のところを御覧いただくと 4.13 の上は 16.9 なので、85.7 ではないので、すみません、修正をいたします。

○ 小澤座長

ADI に関しては、先生方、よろしいですか。どうもありがとうございました。

ADI、0.041 mg/kg 体重/日を本部会の審議結果とさせていただきます。ありがとうございました。

それで、事務局、この後、どうするか。どうぞ。

○ 堀部課長補佐

本剤についてですよね。本 2 剤につきましては、幾つか修正がございますので、先生方にも確認をいただきつつ、特に加筆をしなければいけないところとかございますので、御相談をしつつ、幹事会に向けた準備をさせていただきたいというふうに思います。ありがとうございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

それで、本日は予定ではあと 1 剤、残っておりますけれども、4 時 50 分と非常に微妙な時間ですけれども、どうしましょうか。吉田先生、どうしましょうか。休憩なしで突入するのも何かと思うのですけれども、休憩すれば 5 時になってしまいますね。

○ 吉田副座長

振られたのでお答えしますが、今日はよろしいのではないかと。小泉先生もうなずいてくださったので。

○ 小澤座長

そうですね。ありがとうございます。

では、今日は次の審議剤には進まないということで、事務局から最後の連絡などをいただければと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

やはり、事務局は欲張り過ぎたがありまして 2 剤でございました。ありがとうございました。なので、次回はよほど何かコメント返しの剤がこない限りにおいてはトリフルミゾールの残りといっても、実は残っているのは 1 年慢毒以降のところ、しかも、前半のところ、既に追加資料要求が出るような格好になると思うので、ADI の設定には至ら

ないのかなというふうに見ておりました。ですが、いけてしまうかもしれませんが、1 年慢毒から始めさせていただきますが、いつものことなのですから、それでは植物やほかのジャンルの先生方に来ていただいても、何も出番がないということもあり、時間が許せば、また、新しい剤の御審議をお願いする、少しずつこの部会はずだれになっていて恐縮なのですから、そのようなことで評価書を準備させていただければと思います。

どうでしょうか。もうトリフルミゾールは 2 回、御覧いただいて、随分、コメントをいただいているのですけれども、また、次の部会の前にまた御覧くださいというのもお手間かなと思うのですが、もうよろしければ別の剤を 1 剤だけ御覧いただく格好にしてもよろしいかと思うので、そこだけ御判断いただけますか。今回もそうなのですから、継続審議だったのですが、もう一回、送り直して、先生方に再度、御覧をいただいたということをしていたのですが、そこまでの必要はもう 2 回も十分、御覧いただいたからいいということであれば、この段階でのコメントで次回、御審議をいただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

つまり、改めて抄録を送ったりしないという意味ですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 小澤座長

先生方、よろしいですか、それで。いいですか。

先生方はうなずいてくださっているようなので、では、そのようにしていただければと思います。

○ 堀部課長補佐

それでは、今回はこの剤の審議からまいりますけれども、この剤に関する特段の御連絡は差し上げませんので、よろしくお願いいたします。

まず、審議に関してはここまででございますが、それでよろしいですか。次のスケジュール等に入れば、いかせていただきますが。

○ 小澤座長

先生方、よろしければ、では、スケジュールに。

○ 堀部課長補佐

年内はこの部会は本日で最後でございます。1 年間、どうもありがとうございました。

本部会の次回なのですから、座長、副座長が 1 月はかなりお忙しいこともございまして、その他、先生方のスケジュールもなかなかそろわなかったもので、次回が実は 2 月 27 日とほぼ 3 カ月、あいてしまう形になります。ちょっと事務局の不手際で申しわけございません。

それから、次回幹事会でございますけれども、12 月幹事会についてはさきに御連絡したとおり、中止とさせていただきますので、次回幹事会は年明け 1 月 13 日、金曜日、午

後に開催を予定しておりますので、幹事会メンバーの先生方、どうぞよろしくお願いいたします。

1年間、どうもありがとうございました。よいお年をお迎えくださいませ。

事務局から以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、よろしければ、本日の会議はこれで終了させていただきます。

どうも1年間、ありがとうございました。