

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第四部会 第14回会合議事録

1. 日時 平成24年1月23日（月） 14：00～16：37

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（フィプロニル）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)

西川座長、與語副座長、太田専門委員、川口専門委員、玉井専門委員、根本専門委員、
山手専門委員

(評価第一部会専門委員)

赤池専門委員

(専門参考人)

長野専門参考人（元中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター副所長）

(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、本郷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
横山評価専門官、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 フィプロニル農薬評価書（案）（非公表）

資料3 フィプロニル論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただ今から第14回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

本年初めての部会となります。本年もどうぞよろしくお願いいたします。

本日は、評価第四部会の先生方7名に御出席いただいております。

それから、他の部会からですが、神経毒性が見られる剤でございましたので、赤池先生にもお越しいただいております。

それから、長野先生にも本日も専門参考人として御参加いただいております。よろしくお願いいたします。

食品安全委員会からは4名の委員が出席されております。

議事に先立ちまして、人事異動の御報告だけさせていただきます。

1月16日付でございますけれども、事務局次長が中島から本郷に交代いたしましたので、御紹介いたします。

○本郷事務局次長

本郷でございます。よろしくお願いいたします。

○堀部課長補佐

それでは、以降の進行を西川先生、よろしくお願いいたします。

○西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（フィプロニル）の食品健康影響評価についてです。

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つつ、審議をお願いする評価部会を決めています。本剤は、幹事会専門委員において事前に調整した結果、この評価第四部会での審議を依頼されました。

本日御出席の親委員の先生方におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思っております。よろしくお願いいたします。

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。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○堀部課長補佐

それでは、お手元の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、それから本日の座席表、専門委員の名簿に加えまして、資料1といたしまして、農薬専門調査会での審議状況の一覧、資料2といたしまして、本日御審議いただきますフィプロニルの評価書のたたき台、資料3でございますが、振り分けのときに用いたフィプロニルの論点整理ペーパーでございます。

本日の配布資料、以上でございますが、不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

○西川座長

よろしいでしょうか。

それでは、農薬（フィプロニル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思っております。

経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 横山評価専門官

それでは、よろしくお願いいたします。

まず資料 2 の評価書（案）をお願いいたします。

まず、4 ページ、審議の経緯でございます。

国内では 1996 年に登録されております。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準、飼料中の暫定基準が設定されており、今回、試料中の残留基準の設定要請に伴い、2011 年 2 月に厚生労働大臣及び農林水産大臣から意見聴取されたものです。

それでは、内容について御確認いただきます。

評価書の 7 ページをお願いいたします。

フィプロニルの構造式は、29 行目「6.構造式」に示すような構造になっております。こちらはフェニルピラゾール系の殺虫剤で、本剤は昆虫において抑制性神経伝達物質とされる GABA における塩素イオンチャネルコントロールを阻害し、神経興奮抑制を阻害することにより殺虫作用を発現すると考えられております。

9 ページをお願いいたします。

まず動物体内運命試験です。

まずラットの試験です。17 行目から吸収の結果でございます。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 のとおり求められております。

続きまして、分布といたしましては、28 行目からになります。高用量、低用量ともに脂肪に多く放射能が認められている結果になっております。詳しくは表 2 に記載がございます。

次の試験もラットの試験です。11 行目から吸収です。

血漿中薬物動態学パラメータは次のページの表 3 に求められております。

吸収ですが、7 行目からになります。フィプロニルの吸収率は、低用量群で 51%以上、高用量群で 27%以上と算出されております。

分布についてですが、腹部脂肪中に極めて高く、ほかには副腎、脾臓、皮膚などに多く認められております。

続きまして、12 ページ、代謝でございます。

尿中の代謝物としましては、親化合物、代謝物 D 及び E が同定されており、糞中では親化合物及び代謝物 B が主要成分という結果になっております。

また、13 ページの記載になります。1 行目、脂肪、肝臓、腎臓、筋肉及び子宮においては同定された代謝物は B のみという結果になっております。

排泄につきまして主要排泄経路は糞中でした。

11 行目から、これもラットの試験です。

吸収についてですが、こちら、玉井先生から御指摘いただいております。吸収率の算出に当たって、消化管内容物も含めて吸収率として計算してしまっていたのですが、そう

しますと高く見積もり過ぎるといふことで、消化管内容物を除いて再計算させていただきました。

また、再計算に用いた数字は、14 ページから 15 ページの表 9 になるのですが、こちらでも消化管内容物の量を明示いたしまして、この数字に基づきまして計算させていただきます。

続きまして、分布です。

残留放射能濃度は表 7 に示されたとおりという結果になっております。

14 ページ 9 行目から、代謝です。

胆汁の代謝物同定・定量試験が実施されておまして、同定された代謝物としては H、B、D でございます。

排泄につきまして、72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率について、表 9 のとおり求められております。

15 ページ 3 行目から、こちらもラットの試験です。

この試験は、群 1 の動物から胆汁を採取し、群 2 の動物に胆管カニューレ経由で 24 時間連続注入して試験が実施されております。

まず吸収は、投与後 72 時間の吸収率は平均 66% でした。胆汁注入投与による吸収率は 72% となっております。

分布につきまして、投与 72 時間後でも内容物を含む胃腸管に約 7% TAR の残留があり、この放射能の多くは循環胆汁に由来していると考えられております。

排泄につきましては、この結果から、腸管肝環が起きていることが示唆されております。

16 ページ 4 行目から、マウスの試験でございます。

マウスの脳及び血液にはフィプロニルは認められず、代謝物 B のみが 12.4 µg/g 検出されております。

続きまして、14 行目から、またマウスの試験です。

この試験では、親化合物はいずれの試料にも認められず、代謝物 B のみが検出されるという結果になっております。

同じく 16 ページの 26 行目から、ラット、マウス、ウサギの試験です。

17 行目に結果がございまして、すべての動物種において各組織中に代謝物 B が認められ、その他の代謝物はわずかでございます。

表 12 についてですが、玉井先生から御指摘いただきまして、表の脚注に検出限界について数値を記載させていただきました。

結果の続きですが、表 13 に代謝物 B の消失半減期についても求められております。

18 ページ 11 行目から、またラット、マウス、ウサギの試験でございます。

血中濃度推移につきましては、血中濃度の消失半減期は長く、排泄は緩慢であると考えられております。

19 ページですが、玉井先生からこの数字の出所について御確認がございまして、こち

らは抄録 319 ページの表 5 につきまして、動物種などの記載の順番を入れかえて記載したため、ちょっとわかりにくくなっていたものと思います。御確認いただければと思います。

同じ 19 ページの 4 行目から、吸収率です。

吸収率はラットで 19%以上、マウスで 13%以上、ウサギで 6%以上と算出されております。

分布につきましては、3 動物とも脂肪の放射能が最高で、このほか、甲状腺、肝臓及び腎臓の濃度が比較的高いという結果になっております。

22 行目から代謝です。

尿中の代謝物は同定できておりませんが、糞中の主要代謝物はラット及びマウスでは B、ウサギでは C が同定されております。

20 ページ 6 行目から、排泄につきまして、尿と糞中の排泄率は表 17 にお示しております。

呼吸中への排泄は検出されてございません。

12 行目から、ラット、マウス、ウサギの試験です。

吸収は速やかで、放射能濃度は、褐色脂肪、脂肪及びハーダー腺に最も高く認められておりました。

21 ページ、ラット及びウサギの *in vitro* の試験です。

ラットとウサギから肝細胞を採取して、代謝の種差が検討されました。

ラット及びウサギでは B が主要代謝物ということが確認されております。

17 行目から、イヌの試験です。

まず吸収ですが、血漿中薬物動態学的パラメータは表 19 にお示しするとおり求められております。

吸収率は、22 ページの表 21 の結果から計算しますと、イヌで 2.4%以上と算出されました。

代謝につきまして、こちらは根本先生に御修文いただいておりますが、血漿及び糞中の主要代謝物は B 及び複数の未同定極性代謝物でした。尿中には極性代謝物のみが認められております。

15 行目から排泄です。

7 日後までに約 50%が尿及び糞から排泄され、主要排泄経路は糞中でした。

22 行目からイヌの試験で、血漿中薬物動態学パラメータは次のページの表 22 に示されております。

23 ページ 4 行目から吸収率です。

イヌで 1.4%以上と算出されております。

8 行目から分布です。

組織内濃度は、各部位の脂肪で最も高いという結果になっております。

17 行目から、主要排泄経路は糞中で、腸肝循環の可能性が示唆されております。

26 行目からイヌの試験です。

24 ページ、吸収で、血漿中薬物動態学的パラメータは表 25 のとおり求められております。

また、9 行目からの吸収率についてなのですが、申しわけありません、この試験、静脈内投与で吸収率は 100%というところなのですが、ほかの経口投与の試験と同じように尿中などの排泄率から吸収率ということで数字を出しておりましたので、間違えておりましたので削除させていただきました。申しわけありませんでした。

続きまして、排泄ですが、7 日後までの総排泄率は約 49%で、尿中の排泄は 3%未満という結果になっております。

21 行目からイヌの試験で、こちらも単回静脈内投与の試験です。胆汁、血液、尿及び糞が採取されて試験が実施されております。

吸収ですが、胆管カニューレ未挿入イヌを用いた試験との 72 時間までの AUC の比は 1.30 で、腸肝循環するフィプロニルは少ないと考えられております。こちらも吸収率について算出は不適切でしたので、削除させていただいております。

13 行目から、代謝につきまして、胆汁中に排泄された代謝物は親化合物及び代謝物 B の抱合体であると考えられております。

排泄につきまして、胆管カニューレ未挿入イヌを用いた試験の結果、フィプロニルの主要排泄経路は胆汁であると考えられております。

26 ページ、ヤギの試験です。

吸収率はそれぞれ 0.1、4、20 の投与群でそれぞれ 19、33 及び 15%以上と算出されております。

分布につきましては、組織内濃度は、各脂肪組織で最も高いという結果になっております。

23 行目から代謝ですが、排泄物及び組織中の主要代謝物は、親化合物のほかに B、C、E が認められております。

また、この表 30 は TAR ということでたたきを作成しておりましたが、TRR が正しいということが確認できましたので、修正させていただいております。

27 ページ 5 行目です。

こちらは排泄の試験ということでまとめさせていただいていたのですが、乳汁についても結果がございまして、これを取りまとめて排泄というのは、試験の内容として不適切かと考えまして、事務局で記載ぶりを修正させていただきました。このような記載で大丈夫か御確認いただければと思います。

同じ 27 ページの 14 行目から、ニワトリの試験です。

28 ページの表 32 に分布の結果についてお示しさせていただいております。脂肪での濃度が高いという結果になっております。

次の試験ですが、卵、組織及び排泄物中の主要代謝物は B という結果になっております。

こちらにも、卵を排泄物にまとめたような記載になっておりまして、不適切と考えましたので文言の修正をさせていただいております。

続きまして、29 ページ、こちらにも表題のほうを少し修正させていただいております、卵への移行及び排泄が確認されておりまして、結果は表 34 に示しておりますが、多くの放射能は排泄物及び卵黄に存在し、卵白には少ないという結果になっております。

12 行目から代謝物 F の試験です。

全血中の薬物動態学的パラメータは表 35、30 ページにお示ししたとおり求められております。

吸収率につきまして、こちらにつきましても消化管内の放射能についてもあわせて算出しておりまして、こちらの試験につきましても、消化管内の放射能だけの数字を取り出すことができませんでしたので、この 28%以上という結果について、算出された数値よりも低い可能性がある旨、脚注で御説明をつけ加えさせていただきました。御確認いただければと思います。

8 行目から、分布の結果です。

組織中放射能濃度が比較的高かったのは脂肪という結果になっております。

31 ページ、代謝につきまして、代謝物 F はそのまま糞中に、あるいは各種抱合体として尿及び糞中に排泄されると考えられました。

20 行目から、排泄につきましては速やかで、主要排泄経路は尿中というふうに考えられております。

また、表 38 の 1 mg/kg 雄の尿の数値なのですが、事務局の数字が間違えておりまして御修正いただいたのですが、抄録を確認いたしまして、6.06 が正しい数字ではないかと思っておりますので、御確認いただければと思います。

続きまして、6 行目から、代謝物 F のヤギの試験です。

分布につきましては、残留が高い組織は脂肪と肝臓という結果になっております。

20 行目から、代謝につきまして、糞、腎臓周囲脂肪及び乳汁中ですとか、肝臓、筋肉、腎臓において未変化の代謝物 F が認められております。

また、肝臓では J 及び M のアミノ基が外れて開環した誘導体ですとか、開環した代謝物である N の存在が示唆されております。

また、尿中では F のほか、F のアミノ硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体、あと N-システイン抱合体、N-オキサイドなどが同定されております。

こちらの代謝物の、32 ページのアミノ基が外れて開環した誘導体というところですが、根本先生から御指摘いただきまして、資料のほう確認いたしまして修正させていただきました。

続きまして、33 ページ 13 行目から、こちらにも乳汁への移行及び排泄の試験です。

代謝物 F の乳汁移行率及び尿糞中排泄率は表 40 に示したとおり求められております。乳汁への移行も認められております。

22 行目から、代謝物 F、こちらは産卵鶏の試験です。

結果は 34 ページ、まず 1 行目から分布の結果で、卵黄ですとか、脂肪、皮膚などに残留が認められております。

12 行目から代謝です。

組織中では、F が主要代謝物で、排泄物における F 以外の成分としては、アミノ硫酸抱合体ですとか、グルクロン酸抱合体 L、F の誘導體、M のアミノ基が外れて開環した代謝物などが同定されております。

24 行目から、卵への移行及び排泄で、こちらの残留放射能については 35 ページの表 42 にお示したとおりです。

続きまして、35 ページの 8 行目から、代謝物 F の経皮吸収率を求める試験です。

代謝物 F は、24 時間後にそれぞれ 2.6 及び 0.35% TAR が全身に吸収され、塗布部位に保持されている放射能を含めると 9.3 及び 1.7% が吸収されております。

動物代謝についての御説明は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、動物体内運命試験については、玉井先生と根本先生から修正案が出ておりまして、その修正案どおりに修正がされているというふうに理解しております。

それから、さらに事務局からも修正が出ておりますので、全体を含めてコメントがあればお願いしたいと思います。

玉井先生、補足ありますでしょうか。

○ 玉井専門委員

たくさんあったのですが、僕も幾つかコメントを写し間違えたところがあって、19 ページの表 14 のパラメータについてわからないと書いたのですが、これは間違いで、下の D の吸収率の値がどこから来たのかわからないというのがコメントでした。これはちょっと後で確認できればと思います。

そして、もう一つ、24 ページの「①」のところ、静注しているから吸収はないというところなのですが、ここはやはりタイトルが「吸収」というのがちょっと、これはただ単に「血中濃度推移」ぐらいでもいいような気がするのですが、これやはり静注していますので、もう 1 カ所どこかにありましたけれども、同じように「①血中濃度推移」ぐらいでどうでしょうかと思います。

そして、もう一個、失礼しました、32 ページの 6.96 というところですが、これも写し間違えて、メモは 6.06 となっていますので、これで結構です。

それだけです。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、19 ページの 4 行目からの吸収率について確認が必要だということでしょうか。

○ 玉井専門委員

このデータがどこから出ているかちょっとわからなかったのです。

○ 横山評価専門官

19 ページの吸収率につきましては、20 ページの表 17 から、尿とカーカスの値を足したもので計算させていただいております。

○ 玉井専門委員

了解しました。

○ 西川座長

よろしいでしょうか。

それでは、根本先生、補足ございますか。

○ 根本専門委員

私のほうからはありません。

○ 堀部課長補佐

先生、ちょっと動物のところよろしいですか。

○ 西川座長

どうぞ。

○ 堀部課長補佐

一つは、冒頭のところで根本先生のお名前に 1 カ所打ち間違いがございまして、お名前のところなので大変失礼いたしました。

それから、血液の動態学的パラメータの表の中の記載なのですが、これは先生方に教えていただければと思うのですが、 $T_{1/2}$ に関して、デイで計算されているところと、アワーで計算されているところが両方混在しているようなデータがありまして、例えばさっき御覧いただいた表 14 の $T_{1/2}$ は日になっていて、ほかのところで、一般的には評価書はアワーで記載することが多いのですが、これは混在しているのは、申請者側が書いてきた単位でそのまま引用したのですが、あえて例えば 24 をかけてアワーに直さなくても、もうそんなことはしなくてもいいのでしょうかという、単に統一性の問題なのかもしれませんが、もし何か決めごとになりがあるのであれば、不勉強で申しわけないのですが、教えていただければと思うのですけれども。

○ 西川座長

玉井先生、いかがですか。

○ 玉井専門委員

特にないと思います。このほうがわかりやすいので、これでいいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

○ 與語副座長

1点だけよろしいでしょうか。

確認なのですが、32 ページの 1 行目、一番上の文章なのですが、「主要排泄経路は尿中」とあって、下の数値を見るとそうは読めないのですが、いかがでしょうか。

○ 横山評価専門官

申しわけありません。「糞中」と修正させていただければと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、ほかにないようでしたら次に進みたいと思います。

植物体内運命試験から一般薬理試験の前まで説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

それでは、35 ページから植物体内運命試験でございます。

まず水稻の試験で、土壌表面に処理して試験が行われております。

結果は 36 ページ、収穫時の玄米及び白米中の主要成分は、親化合物及び E、稲体のその他の部位においては、親化合物 C、F が最も多く検出されております。

36 ページの 18 行目に、與語先生から御質問いただいております、TRR の合計値が 55~143%とばらついていることの原因についてなのですが、こちら、抄録などの記載からはこれ以上ちょっとわかりませんでしたので、後ほど御意見いただければと思います。

37 ページの 3 行目から、とうもろこしの試験です。

これも土壌処理の試験です。穀粒への残留は少量という結果になっております。

17 行目から、これもとうもろこしの試験で、これも土壌に滴下処理した試験になっております。

こちらの処理量の算出方法について與語先生から御指摘いただきまして、計算に誤りがございましたので修正させていただいております。

結果といたしまして、38 ページ 3 行目から、10%TRR を超える代謝物として E、B 及び H が認められております。

また、6 行目のニトリル基、シアノ基につきまして、試験によって記載が異なっておりましたので、ニトリル基に統一させていただきました。

14 行目からてんさいの試験です。

土壌処理で試験が実施されております、根部の主要代謝物としては B、葉部は主要代謝物 B と I でした。

39 ページ 6 行目からキャベツの試験です。

これは葉面処理の試験です。

主要残留成分は親化合物で、ほかに 10%TRR を超える代謝物として E、F、G が認められております。

また、與語先生の御指摘で、14 行目「及び C」という、C の検出が認められておりませんでしたので修正させていただきました。

また、キャベツの「球」という記載があったのですが、抄録が「結球部」に修正されましたので、こちらをあわせて評価書も修正させていただいております。

40 ページ 5 行目からひまわりの試験です。

こちら土壤処理の試験で、茎葉の吸収率は 1.5% TAR 以下、種子では残留が少ないという結果になっております。

茎葉中の主要成分は親化合物で、主要代謝物は B でした。

種子では、多種の代謝物が検出されましたがいずれも微量で、0.01 mg/kg を超えるものはないという結果です。

40 ページの 22 行目から、検体処理量についての情報が追記されておりますので、たたき台の本文にも追記させていただいております。

41 ページ、土壤中運命試験です。

まず好氣的土壤中運命試験で、推定半減期は砂壤土で 128 日、砂土で 308 日、主要代謝物は E と B という結果になっております。

こちらについても、処理濃度についての情報が抄録に追記されましたので、本文にも加筆させていただいております。

14 行目から、嫌氣的土壤中運命試験です。

推定半減期は、HPLC 分析ですと 116 日、TLC ですと 130 日、平均 123 日という結果です。

主要分解物は還元体である C 及び E という結果になっております。

こちら、與語先生から、「(1)」も「(2)」も TLC と HPLC 推定半減期のほうを算出しているのですが、「(2)」のほうで HPLC の結果のみで判断しているということで、こちらの記載について修正を御指摘いただいております。両方とも HPLC の結果を記載するなどの修正でよろしいかどうか、御確認いただければと思います。

続きまして、42 ページ 3 行目から、好氣的湛水土壤中運命試験です。

こちら、與語先生から御修正いただきました 12 行目、「消失または減衰がほとんど見られなかった」というところですが、消失と減衰、意味がダブっているところもございまして、「消失または」というのを削除させていただいて、「減衰」という記載でよろしいか御確認いただければと思います。

また、推定半減期については 87 日と算出されております。

23 行目から土壤吸着試験で、5 種類の土壤を用いて試験が実施されております。

土壤吸着パラメータは表 49、脱着パラメータは表 50 にお示ししたとおりです。

43 ページの 5 行目からも土壤吸着試験で、4 種類の土壤を用いた試験です。こちらパラメータについては表にお示しさせていただいております。

與語先生のほうから、 K_{FOC} だけではなくて、係数のほう、 K_{ads} も通常記載があるので

はないかと御指摘いただきまして申しわけありませんでした。追記させていただきました。

同じく 43 ページの 17 行目から、水中運命試験です。

pH5 と pH7 では分解がなく安定な結果になっておりますが、pH9 では半減期が約 28 日と算出されております。

主要代謝物は E という結果になっております。

8 行目から、水中光分解試験です。

F と G が生成されておりました、推定半減期は東京春換算で 17.7 時間と算出されております。

水中光分解試験ですが、主要代謝物として F が 56.0%TAR 認められております。ほかに G ですか B、D が認められております。

半減期は、東京春換算で 0.89 日という結果になっております。

32 行目から、土壌残留試験です。

結果は 45 ページ、表 52 です。

圃場、容器内でそれぞれ水田と畑地の試験が行われておりました、半減期は 60 日以下という結果になっております。

6 行目から、作物残留試験の結果です。

フィプロニル、代謝物の B、C、E 及び F の最高値は、いずれも最終散布 141 日後に収穫した水稻の稲わらで認められ、それぞれ 0.04、0.03、0.19、0.01 及び 0.01 mg/kg という結果でした。

可食では、最終散布 21 日後のはくさいの茎葉で認められ、0.02 mg/kg、また代謝物については B が 0.001 mg/kg 検出されておりますが、C、E、F については定量限界未満という結果になっております。

こちら、代謝物について 14 行目から 16 行目の記載がございましたので、追記させていただきました。

與語先生のほうから記載ぶりについて御意見いただいております、こちら御確認いただければと思います。

46 ページから、畜産物残留試験です。

ホルスタインの試験で主な代謝物は B で、親化合物及び代謝物 C とも定量限界未満という結果になっております。

こちら、46 ページ、與語先生から御指摘いただきまして文言のほうを修正させていただきました。

47 ページ 2 行目から、畜産物残留試験です。

與語先生から、使用動物数について 2 頭ではないかという御指摘をいただきまして、こちら、乳房炎のため除外された動物がありましたので、その旨追記させていただきました。

結果につきまして、乳汁試料中ではほとんどが代謝物 B として存在し、親化合物及び

代謝物 C は定量限界未満という結果になっております。

48 ページ 3 行目から、畜産物残留試験の産卵鶏の試験です。

卵中ではほとんどが代謝物 B として存在し、親化合物はごく微量、代謝物 C は検出されておりました。

21 行目から、これは代謝物 F についての牛の試験です。

畜産物試料中の残留濃度は、次のページの表 55 にお示ししたとおりの結果になっております。大変残留については低い値となっております。

49 ページの 8 行目から、代謝物 F についての畜産物残留試験、こちらは産卵鶏の試験です。

残留濃度の割合については表 56 にお示ししたとおりでございます。

ここまででよろしいでしょうか。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、この部分については與語先生から幾つか修正案が出されていますけれども、おおむねそのとおりに反映されているというふうに理解しております。

事務局から幾つかの追記の修正案も出ておりますので、與語先生、まとめて御意見をいただければと思います。

○ 與語副座長

わかりました。

まず 36 ページの 18 行目の私のコメントに対する事務局からの回答なのですが、これ、通常はほぼ足し算すると 100% ぐらいになるのですが、余りにもばらつきが多いというのがございますので、可能であれば少し確認していただければというふうに思います。それが 1 点です。

それから、次ですが、41 ページ、土壤中運命試験の先ほど御説明がありました HPLC と TLC の分析、平均をとっているというのがあったのですが、これに関しては先ほども事務局のほうから御説明がありましたが、私たちは HPLC の結果だけで書いてよいのではないかというふうに思っております。それでお願いしたいと思います。

その次ですが、43 ページの 2 行目の表 50 の供試土壌のところの「K」の後なのですが、これは脱着なので「ads」ではなく多分「des」。

それと、14 行目のところに関しては、私も幾つか見てみましたが、必ずしも評価書ですべて統一ということではないので、一つの評価書を読んで統一がとれていればいいと思いますので、そこはこれで結構です。

それからあったのが、45 ページになります。事務局の修正した代謝物に関する表現はこれで結構です。

その後の 18 行目の括弧のところですが、これはもう少し理解したいので説明をいただきたいのですけれども。

○ 横山評価専門官

すみません、最後に作残の結果ということで別紙 3 をつけさせていただいているのですが、それは適用の範囲内でないものにつきましては印をつけて脚注にわかるようにさせていただいたおりました、こちらの評価書の本文のほうは適用の範囲内のほうの数字について記載させていただくという整理をさせていただいております。

○ 與語副座長

見るとそうなっているのですね。僕が見たのが間違っていなければ、抄録の中の作物残留で、いわゆる適用薬量よりもはるかに高薬量のものとはここでは除外しているのですよね。ですから、大体適用薬量のところで、それでちょっと超えたものに関しては印をつけて超えているよということを記載しているというのでよろしいですか。

○ 横山評価専門官

そうです。

○ 與語副座長

であればいいです。わかりました。

私からコメントできるのは以上かと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、36 ページの一番下の%TRR のばらつきについて申請者にその原因を確認するというにしたいと思います。

そのほかは一応適切に修正されているという御意見です。

ほかに御意見……。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、ちょっと修正、今になって何度も申しわけないのですが、土壤中運命試験の 41 ページのところ、土壌の書き方が「(1)」と「(2)」だけでももう既に不整合になってしまっていて、ふだんの書き方ですと「(2)」のような、土壌の性質を書いて、括弧でどこ、しかもそれは国だけなので、「英国 Manningtree」という英語のところは削除になったりとか、少しルールとそぐわない書き方がございました。そのあたりは事務局のほうで適切に修文させていただきたいと思います。どうもすみませんでした。

○ 西川座長

では、そのようにお願いいたします。

続きまして、一般薬理試験から亜急性毒性試験の前まで説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

一般薬理試験については、50 ページの表 57 に示すとおり試験が実施されております。

急性毒性試験は 51 ページの表 58 のとおり試験が実施されております。

52 ページには、代謝物の結果もございます。

代謝物の表 59 の試験につきまして、観察された症状、C の試験ですが、少し細かい情

報が抄録に記載されましたので修正させていただいております。

代謝物につきまして、B、C が若干親と同等程度、もしくは少し弱い程度の毒性で、F につきましては親よりも小さい数字という結果が出ております。

53 ページ、急性神経毒性試験、ラットの試験です。

こちら、毒性所見のとり方について事前に確認させていただいております、こちらでよろしいという御意見をいただいております。

結果は、5 mg/kg 体重投与群の雌雄で後肢開脚幅縮小などが認められております。

続きまして、54 ページ 2 行目から、急性神経毒性、ラットの試験です。

こちら着地開脚幅の縮小ですとか、体重増加抑制が認められております。

16 行目からは、代謝物 F の急性神経毒性試験です。

こちらでも後肢開脚幅の縮小などが認められております。

55 ページ 3 行目から、事務局からお問い合わせさせていただいておりますが、軸索変性の認められた動物数が対照群より多い結果となっております、これにつきまして、川口先生から、組織写真判定が必要、山手先生から病変のグレード評価を依頼することは可能でしょうかという御意見をいただいております。

続きまして、5 行目から、眼・皮膚に対する刺激性、皮膚感作性の試験です。

ウサギを使った皮膚刺激性試験、眼刺激性試験は陰性の結果です。

また、皮膚感作性につきましては、Burhler 法と Maximisation 法が実施されて、軽度の皮膚感作性が認められております。

こちらまででございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず「(1)」の急性毒性試験については、代謝物 C についての症状観察の項目を追加したということで、山手先生、補足ありますか。

○ 山手専門委員

すみません、指摘し忘れていたのですが、今の 52 ページにあります経口投与の検体 F のところの所見なのですが、「肝小葉像肥大」という所見があるのですが、これがちょっと所見としてイメージできないものだなという気がします。多分肝臓の一つ一つの小葉が明瞭になっているのではないかと思うのですが、確認してもらう必要がありますけれども、「肝小葉像明瞭」のほうがいいような気がいたします。ちょっと御検討ください。

○ 西川座長

そう思います。恐らくそうだと思うのですが、一応念のため確認をお願いします。

53 ページの「(2)」の急性神経毒性試験について、このエンドポイントを「後肢開脚幅縮小」として判定しているのですが、それでいいのかということで、意見をいただいた方はすべてそれでよいということですが、赤池先生、御意見いただけますか。

○ 赤池専門委員

少し厳しいかなという気はしますけれども、ただ、はっきりと行動上の変化として記載されていますので、毒性所見としてとったほうがよいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから、55 ページの表 62、これは事務局よりということ、軸索変性が投与群において対照群より多い結果となっていることについて幾つかコメントをいただいているのですが、毒性をとる必要がないという御意見が多いのですが、山手先生から、できれば病変のグレードを評価して、その結果判断したいということだと思っております。

○ 山手専門委員

すみません、ちょっとこれは私勘違いしてしまっていて、本当にひどい例は老齢ラットで出てくるような神経根神経症のようなひどい病変があるというイメージでとらえていたのですが、これはよく見ると、やはり病変の軽度あるいは軽微という形でグレード分けで評価し、さらにその上で統計処理して統計学的異常がなかったという記載になっていますので、このまま毒性所見でないという形で結構です。すみませんでした。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、皆さんの御意見が一致したということで、軸索変性については毒性とは判定しないということにしたいと思います。

ほかに御意見ないようでしたら、続きまして、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

55 ページの 14 行目から亜急性毒性試験で、まずラットの 90 日試験です。

この結果につきましては表 64 に所見をまとめさせていただいております。

56 ページの 8 行目から、事務局よりということ、まず 1 つ目、雄の BUN の増加について御確認いただいております。

こちらにつきましては、長野先生から、毒性所見としないほうがよいと考えますという御意見をいただいております。

理由としまして、用量相関性が不明瞭であることと、腎臓に重量変化や組織学的変化が認められないということ、背景データとの比較は有用ということで御意見をいただいております。

56 ページに戻りまして、2 番目の雌ヘモグロビンにつきましては御意見をいただいております、これは 1 ppm から有意に低下していたのですが、こちらについては特に記載の必要はないということで削除でよいということで御意見をいただいております。

すみません、削除というのは雄の 300 ppm のヘモグロビンの低下についてです。こちらは既に削除ということで御意見をいただいております。

また、3 番目の総タンパクとグロブリンについて、A/G 比が有意に低下している 300

ppm を投与の影響としてたたきで記載していることについて御意見をいただきまして、こちらについては問題ない旨の御意見をいただいているところです。

また、4 番目といたしまして、こちら、1 ppm で BUN の増加というのをたたきで入れさせていただきましたことに関連して、JMPR での海外での評価について記載させていただいております。

JMPR では、最大無毒性量を 5 ppm として、その根拠といたしまして 30 ppm 以上で主に雌で血液学的パラメータの比較的軽微などが認められていること、Glu 及び尿比重の変化が認められこと、雌雄いずれかまたは両方で肝臓及び甲状腺重量の絶対及び比重量の増加が見られることなどを挙げているということで御紹介させていただいております。

長野先生からは、無毒性量は雄は肝臓と甲状腺と重量増加をエンドポイントとして 30 ppm、雌は肝臓の重量増加をエンドポイントとして 5 ppm でよいという御意見をいただいております。

続きまして、57 ページの 3 行目から、90 日のイヌの試験です。

本試験では、最高用量の 10 mg/kg の雄 1 匹、雌 3 匹が投与第 1~2 週に食欲不振、体重減少などを示して切迫と殺され、同群の生存動物についてはその食欲不振を改善するために飼料の追加、変更などを行って投与試験を継続しております。実験条件が他群と一致しないので、この群の投与第 3 週以降のデータにつきましては、脚注にありますとおり印をつけさせていただいて参考資料という扱いにしてはどうかということで御意見をいただいております。

こちらにつきましては、長野先生から、3 週以降のデータについても採用したほうがよいと思いますという御意見をいただいております。

引き続き、58 ページの 5 行目から、90 日のラットの神経毒性試験です。

この試験では、体重増加抑制ですとか、摂餌量減少が認められておりますが、神経症状などが認められておりませんので、神経毒性は認められなかったという結論を記載させていただいております。御確認いただければと思います。

59 ページの 2 行目から、イヌの 13 日間亜急性神経毒性試験です。

神経機能検査では、瞬き反応、踏み直り反応など、障害回避検査では、投与中止後 4~9 日の間に一時的な視覚障害が疑われる例があり、聴覚検査では試験期間中明確な影響は認められなかったが、対象動物より一般的に反応が遅いという結果が得られております。

また、観察期間終了時の病理学的検査では、病理学的及び組織学的変化は認められておりません。

こちらの試験ですが、投与中止による回復性を見る試験と考えられましたので、位置づけとしては参考資料とさせていただいております。この取り扱いにつきましてはこれで問題ないという御意見をいただいております。

24 行目から、21 日間のウサギの経皮試験です。

自発運動亢進などが認められております。

結果については表 68 に所見を記載させていただいております。

60 ページ 4 行目から、代謝物の試験で、90 日間ラットの亜急性毒性試験です。

18 行目から、総タンパク、グロブリン、A/G 比について、抄録においては 10 ppm と 25 ppm の変化について、雄のみの変化で用量相関性がないことから、投与による影響としておりませんが、有意差があるので、このたたき台では投与の影響として記載させていただいたことについて御検討いただいております。

こちらについては、この判断でよいという御意見を事前にいただいているところです。

61 ページ 3 行目から、代謝物 C の 4 週間亜急性毒性試験です。

雄 5 mg/kg 体重以上の ALP 増加には有意差がありませんでしたが、雌雄各 2 匹の試験で 15 mg/kg 体重の雌雄全例及び 5 mg/kg の雄全例、雌 1 例で投与前値に比べて増加しているため、たたき台では投与の影響とさせていただいております。この点について御意見をいただき、長野先生から背景データと比較して判断したほうがよいという御意見をいただいております。

15 行目から、代謝物 E の 4 週間亜急性毒性試験、ラットの試験です。

所見につきましては 62 ページの表 73 にまとめさせていただいております。

13 行目から事務局よりで、50 ppm 投与群雄で見られた副腎索状帯の微細/粗大空胞化について、統計学的検定が行われていませんが、用量増加に伴って発生頻度が高くなっていると考えられましたので、たたき台では 50 のほうに投与の影響として記載いただいていることにつきまして御意見をいただいております。

山手先生から、この病変の意義については検討する必要があると思います、対照群には全くない変化なので、毒性と考えるほうがよい気がしますという御意見をいただいております。

63 ページの 3 行目から、ラットの試験で、代謝物 F の 90 日間亜急性毒性試験です。

10 ppm 投与群雌雄で接触興奮性の亢進などが認められております。

22 行目から、代謝物 F のマウス 90 日間亜急性毒性試験です。

こちらは、10 ppm 投与群雄で小葉中心性肝細胞肥大、雌で ALP 増加などが認められております。

14 行目から、長野先生から御意見をいただいております。「肝細胞分裂像」は不要だと思いますという御意見です。理由は、発生例数が 1 例で、通常見られる所見ということでいただいております。

17 行目から、代謝物 F のイヌ亜急性毒性試験です。

事務局からということで 2 点ございまして、35 ppm 投与群の雌 1 匹で流涎ですとか疲弊、振戦、ぜん息、呼吸困難などが示されたので切迫と殺されておりますが、剖検で著明な急性壁内冠状動脈炎を伴う中程度の急性多巣性心筋壊死が認められたことで、たたき台においても投与の影響としていないということについてですが、こちらは山手先生から、1 例でも異常な所見があれば十分に検証すべきで、この冠状動脈炎というのはイヌで生じ

にくいということで、再度の考察をメーカーに依頼することは可能でしょうかという御意見をいただいております。

また、事務局からの 2 番目につきましては、雄の尿の pH 上昇、35 ppm、こちらについてなのですが、尿の pH は変動しやすいので影響としなくてもよいかもしれませんという御意見を津田先生からいただいております。

65 ページの 9 行目から、代謝物 G のラットの 4 週間亜急性毒性試験です。

こちらにつきまして、66 ページの 16 行目から、事務局よりで、T₄と TSH の取り扱いについて御意見をいただいております。

また、尿の pH につきましても御意見を伺っておりまして、こちらにつきましては川口先生、長野先生から影響としないということで御意見をいただいております。

亜急性につきましてはここまでになります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず 55 ページの「(1)」ラットの 90 日間亜急性毒性試験についてから始めたいと思います。

幾つか事務局よりというコメントが出ていましたけれども、それに関して唯一残ったのが BUN の増加についてであります。

これが雄では 1 ppm 以上から見られていて、これを毒性とするかどうかということが重要なことになります。

それで、56 ページの「④」にありますように、JMPR ではこの BUN の増加を毒性とはとっていないということを含めて御意見をいただきたいと思います。

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

確かに抄録の 109 ページを見ますと雄のほうだけに BUN の上昇が見られていまして、雌を伴っていないので毒性としなくてもいいのかなと今になって思いはしているところですが、ちょっとよくわかりません。

○ 西川座長

雄だけの変化であるということと、それから、他に腎臓に対する毒性を疑う所見がないということがポイントになると思います。

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

指摘されたように非常に判断の難しいパラメータだと思います。とらないという御意見のほうでは、そのほかの腎臓のパラメータが動いていない、雌で動いていない、さらに組織変化がないと、そういうことで大きな毒性、パラメータではないという御意見だったと思うのですが、その一方で、1 ppm で BUN が増加したと。これを何とか否定しようという形で無理やり影響がなかったという考察に持っていつているようなイメージを受けるよ

うな変動かなと思います。

例えば組織学的な貧血がなくても、ヘモグロビンとかヘマトクリットの低下というのは血液データで動くことがありますし、それはとることがあります。腎臓でも組織学的異常がなくても少しでも BUN、クレアチニンが動けば何か影響があったのかなととることもあります。そこら辺の判断をどうするのかというのがこの BUN の増加だと思えます。

私自身、BUN だけの動きを見ると、やはり 1~300 で、明瞭な用量相関はないですが、有意差をもって上がっているということを考えれば、明確な毒性でないということがいえる根拠がちょっと説明しにくいのではないかという気がしましたので、とったほうがいいのかということですが。

○ 西川座長

ありがとうございます。

長野先生、いかがですか。

○ 長野専門参考人

やはり用量相関性が少な過ぎると思うのです。やはりこの BUN 自体によってこの試験の NOAEL が決まるわけなので、そういう意味ではやはり背景データと比べて、それよりも大きな変動かどうかの確認をしたほうが良いと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、山手先生が完全に毒性は否定できないので毒性として判断してはどうかという御意見だったのですが、雄だけの変化であるということ、それから、腎臓に対して他の毒性を疑う所見がないということ、それからクレアチニンも動いていないというようなことがありますので、やはりこれは毒性ととるのはとり過ぎなような気がしますが、山手先生、それでよろしいですか。

○ 山手専門委員

もちろんそのような御意見も十分毒性所見を考える上では必要なことなので、必ずしもそう強く主張するわけではありませんけれども、長野先生が言われたように、もし背景データも含めた形での考察が明確にあるのであれば、よりこの判断基準になるのかなという気がいたしますけれども、座長の御意見で結構です。

○ 西川座長

背景データを尋ねることにしたいと思います。それに基づいて結論を出したいと思います。

続きまして、「(2)」のイヌの 90 日間の試験です。

これについては、飼料の追加、変更等を行っている試験であるので、参考資料扱いとするという意見が多かったわけです。長野先生はそれとは少し違う意見のようですが、御意見をお願いします。

○ 長野専門参考人

やはりこのデータはほかの試験でも神経症状が出ておりますので、これが飼料を調整したりということによって出た影響とは考えにくいなと思います。そういう意味で採用してもいいのかなと思っています。

○ 西川座長

ごもっともな御意見だと思うのですが、飼料の追加、変更を行っているので、無毒性量の設定にはやはり適切ではないというふうに思いますので、そういう意味で参考データにしたいと思います。

○ 長野専門参考人

承知しました。

○ 西川座長

ありがとうございます。

あとは 58 ページの「(3)」のラットの亜急性神経毒性試験の最後の部分に「神経毒性は認められなかった。」という一文を追記したということです。

それから、「(4)」のイヌの試験についても参考資料扱いとするということで皆さん意見が一致していると思います。

それから、60 ページの「(6)」代謝物 C のラットの 90 日間亜急性毒性試験についてですが、これもまた一番低い用量で総タンパク及びグロブリンの増加、A/G 比の低下という所見が出ておまして、これについて既に御意見をいただいているところですが、それを踏まえてディスカッションしたいと思います。

いただいた御意見では、皆さんそれを毒性としてよいという……、津田先生はちょっと違いますね。

まず川口先生から総タンパク等の変化について毒性とするかどうか御意見をいただければと思います。

○ 川口専門委員

まず他の試験でも同様に見られている所見であるということと、別冊の 93 ページで明らかに統計学的にも有意差がついておりますので、とっておいたほうがいいかと思いました。

○ 西川座長

有意差があるということはいいと思うのですが、毒性の中身といいますか、所見そのものを毒性と考えるべきかどうかを含めて御意見いただければと思うのですが。例えば、有意差があるにしても、投与の影響を否定はできないけれども、毒性とはいえないという、そういうとらえ方もできると思うのですが。

○ 川口専門委員

今言われて、ちょっと付け焼き刃ですが、TP が上昇するというのは余り毒性学的意義がないような気がするのですが。

○ 西川座長

それでは、山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

まず統計学的にという意味では、有意差がありますので、何らかの影響ということはとることができると思います。

その一方で、本当はこういうトータルプロテイン、グロブリン、A/G なので、この 10 ppm 以上のところにも肝臓の何らかの変化があればそれとの相関がとれるのかなと思いますけれども、血液データだけしか動いていない、組織変化は 300 ppm のところで肝臓なんかあるのかなという印象がありますけれども、そういう意味では投与の影響という範囲内のものかなと思います。

○ 西川座長

長野先生、よろしくお願ひします。

○ 長野専門参考人

今の御意見と同じで、やはり投与の影響であるけれども、毒性としてはとりづらいなと思います。多分肝臓の重量が上がっているの、この薬物代謝酵素の誘導による変化かもしれないけれども、しかし、毒性としてはとてもとれないなというふうに思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そうすると、皆さんこれらの変化は明らかな毒性とは判定しがたいというようなことで一致したように理解しております。

そうしますと、これはすべての群でこの所見は毒性とみなさないということによろしいでしょうか。

では、皆さんの意見が一致しましたので、この毒性所見については削除ということにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

そうすると、先生、雌のほうの 50 のところにも総タンパクとグロブリンが出てくるのですが、雄で削除、雌も同じ扱いで削除でよろしいですか。

○ 西川座長

と私は理解しますけれども、皆さんよろしいですか。

ではそのようにしたいと思います。

それから、「(7)」のイヌの試験については皆さん同様に参考データでよいということですが、長野先生は背景データと比較して判断したほうが良いということですが、御意見を願ひします。

○ 長野専門参考人

2 例の試験なので、統計処理も当然無理ですし、そういう意味では判断の基準としては背景データと比較しないといえないのかなというふうに思いました。

○ 西川座長

この試験を参考資料とするという判断に背景データの比較が必要ということなのでしょうか。

○ 長野専門参考人

違います。参考資料でいいと思います。

○ 西川座長

オーケーということですね。

○ 長野専門参考人

はい。

○ 西川座長

わかりました。

そうしたら、そもそも参考資料ですので、背景データの比較を要求するまでもないような気がしますけれども、いかがですか。

○ 長野専門参考人

そう思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから「(8)」のラットの試験で、63 ページに副腎索状帯の空胞化について、川口先生、山手先生から、毒性と考えるほうがよいというコメントが出ていますけれども、これは動物体内運命試験で副腎にも結構分布した率が多かったように思いますので、これはやはり組織変化ですし、毒性としてよいと思いますけれども、御意見がありましたらお願いいたします。

○ 山手専門委員

別冊 113 ページに記載されていますように、副腎の索状帯の空胞変性、微細な空胞化というのは本当に投与群しかありませんし、対照群には全く出ていない変化ですので、毒性ととるほうが私もいいと思いますけれども、ただ、これは毒性学的にどういう意義があるのかなと考えたときに、ちょっと私自身説明するものを持っていないので、もしどなたか御存じでしたら、こういう検体でこういう作用が考えられるのではないかということがわかれば、より科学的な説明になるのかなと思ひましてコメントしたのですが、もしどなたかおわかりになればと思います。

○ 西川座長

ここで適切なコメントは多分難しいと思いますので、どうでしょうか、これは申請者に確認したほうがよろしいですか。

○ 山手専門委員

もしまだ聞くことができましたら、毒性としてとることには今同意していただいたので、病理学的な発生機序について、申請者自身が何かお考えがあるのでしたら聞いていただければ大変いいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

ほかにもありますので、それらとあわせて確認したいと思います。

それから、64 ページ、「(10)」のマウスの試験について、表 77 の中で不適切な所見が書かれているということで、「肝細胞分裂像」、これは削除でよろしいと思いますけれども、いいですね。

それから、「(11)」のイヌの試験ですが、まず雌の 1 匹に見られた急性壁内冠状動脈炎を伴う急性多巣性心筋壊死、これの扱いについてですが、事務局の案では毒性とはしないという御意見ですが、山手先生は、通常対照群、コントロール群では起こり得ないということで、背景データ等を含めてメーカーに確認したほうがよいということですが、山手先生、補足はありますか。

○ 山手専門委員

一番気になったのは、イヌの心臓の冠状動脈、ここに炎症が起きることなのですが、ちょっと私の書き方がよくなかったのですが、ビーグル犬では、実験動物のビーグル犬としては 1%以下に冠状動脈炎が生じるというのが自然発生病変としてあるということによく知られています。

この結果として、私が一番気になったのは、それが心筋梗塞を起こしたということ、それと、それからさらに波及していろいろな臨床症状があらわれたということ、これが結びつかないというのをちょっとメーカーのほうに聞いていただければと思っているわけです。

といいますのは、イヌの場合はヒトと違って心筋梗塞というのはほとんど起こらないのです。というのは、非常に動脈が細分化されていて、シャワー血栓という形で微小な梗塞はできるのですが、ヒトのように塊状の死に至るような心筋梗塞は起こらないということが言われていますので、たとえ冠状動脈にこういう炎症があっても、それが心筋梗塞を起こしたということはちょっと考えにくいというのが私の一つの意見です。

実際、冠状動脈炎に関する論文というのは私幾つか過去読んだことがあるのですが、それによって心筋梗塞が起きたという報告、臨床症状が出たという報告はないと思います。そこら辺を含めると、ちょっとメーカーのほうで過剰に考察し過ぎているのではないかという気がいたします。

そういう意味では、冠状動脈炎が 1 例あったというのはいいのですが、それに伴う例えば振戦、喘鳴、そこら辺はひよっとすると必ずしも関係しないのではないかという気がしたもので、もし可能でしたらこの部分の考察をもう一度論文を当たってメーカーのほうで行ってほしいというのが私の希望です。

○ 西川座長

それでは、この心臓の病変についてはメーカーに確認するということにしたいと思います。

次は「(12)」のラットの試験です。

表 81 にあります甲状腺ホルモン T_4 の低下と尿の pH についてですが、尿の pH については山手先生は採用してもよいということで、今の 2 つについて、山手先生、御意見をよろしくお願いします。

○ 山手専門委員

pH のほうですか。

○ 西川座長

T_4 と尿の pH と両方お願いします。

○ 山手専門委員

西川先生、もう一度。66 ページですか。

○ 西川座長

66 ページの表 81 について、その下に事務局よりというボックスがありますね。

○ 山手専門委員

これは、私のコメントは T_4 、pH について、 T_4 はわずかですが、とったほうが良いということを書いているわけですね、これは。

○ 西川座長

事務局案でよいということですか。

○ 山手専門委員

ええ、最初のほうは事務局案でいいのではないかとということです。

②のほうは、pH については、その前の代謝物 F のところでたしか採用されているので、35 ppm の代謝物 F で pH の上昇があるので、それでとったほうがいいのではないかという意見です。

○ 西川座長

わかりました。

川口先生、御意見をお願いします。

○ 川口専門委員

別冊の 126 ページに尿の pH の値の表がありまして、その下に考察もあったと思うのですが、わずかに pH が高かった、中性範囲内のわずかなものであることから毒性学的意義はないと申請者は否定しているのですが、このとおりでいいのではないかと私は思いました。

○ 西川座長

長野先生、御意見をお願いします。

○ 長野専門参考人

私も pH のほうは用量相関しておりませんので、投与による影響でないと考えております。

T_4 のほうは、今の事務局案と同じで、影響とするということだと思います、雌雄ともに。

○ 西川座長

そうしますと、まず甲状腺ホルモンの関連からいきますと、そもそも一般の反復投与毒性試験では T_4 とか TSH をはからないですね。

○ 長野専門参考人

一般的にはわかりません。ただ、今回はやはり甲状腺への影響がわかっているということではかっていると思います。

○ 西川座長

T_4 あるいは TSH の変動のみをもって毒性としていいかどうかについてはいかがですか。特に雌の場合は T_4 だけ。雄の場合は甲状腺の重量増の変動がありますのでいいかもしれませんが。

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

T_4 は通常計らないと思いますが、この剤、原体、親の剤が甲状腺への影響があるというのがわかっているという意味で、多分あえて計ったのだと思いますけれども、それを勘案すると、代謝物 G ですが、評価に加えたほうがいいという意見です。

○ 西川座長

後の試験でも T_4 が無毒性量の判定に深くかかわってくるという試験もありますので、これはきちんと評価したいと思いますけれども、川口先生、御意見ありますか。

○ 川口専門委員

今以上に思いつく案がちょっと出てこないです。

○ 西川座長

仮に T_4 だけの变化をエンドポイントとして無毒性量を設定する場合も想定しないといけないと思うのですが、それでもよいということなのですか。

○ 山手専門委員

そうですね。最終的にこの剤の毒性を見ている試験がありますけれども、やはり肝臓でのサイログロブリンのクリアランスが増加する酵素が上がっているということを含めると、やはり毒性の延長線としてとらえられると私は思いますけれども、どうでしょうか。

○ 長野専門参考人

こういう代謝酵素の誘導による二次的な甲状腺への影響、これがヒトへ外挿できるかという面を考えた場合には、実際的には躊躇するものがあるとは思いますが。

しかし、このデータ自体を見てどう判断するかというときに、安全サイドから見たときにはエンドポイントとしては甲状腺のホルモンの変化はとるべきというふうには今は思っております。

○ 西川座長

そうしますと、 T_4 の低下は毒性とすべきという意見が多いように理解しております。

○ 廣瀬委員

すみません、ちょっと確認したいのですが、今ディスカッションしているのは表 81 の T_4 の低下の雄のほうですか、雌のほうですか。

○ 西川座長

雌です。

○ 廣瀬委員

雌のほうですね。雌のほうで T_4 だけが低下していて、TSH は動かないと。それで甲状腺の重量も動かないし、病理組織学的な所見もないというような、こういう場合のことですね。

○ 西川座長

そういうことです。

○ 廣瀬委員

これは最終的には調査会の意見を尊重したいのですが、甲状腺ではないのですが、例えば肝臓で肝毒性がある物質で、一番低い用量で例えば肝臓の酵素だけが誘導されたけれども、肝臓の重量の変化もないし、それから肝細胞肥大もないと。こういう場合には酵素の誘導だけが上がっている場合は毒性ととっていないのですよね。

ですから、この場合も、 T_4 だけが低下して、あと TSH も何も動いていないということになると、本当にこれを毒性ととっていいのかどうかということは非常に疑問であることは疑問なのです。影響であることは間違いないのですけれども。

○ 西川座長

まさしくそこを今議論しているのですが、川口先生、どうぞ。

○ 川口専門委員

すみません、僕は雄の話とてつきり勘違いしてしまっていて、雌であれば僕も疑問に思っています、これは毒性ではないのではないかと思っています。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そうすると、意見が少し T_4 のみの低下は毒性ととらなくてもよいのではないかという方向に傾きかけているのですが、いかがですか。

○ 長野専門参考人

やはり最終的に一番最後の試験のときにそれが問題になってきてしまうわけです。それで、甲状腺への影響で一番いいメルクマールは何かというと、重量増加かなというふうに思っています、そういう意味ではホルモンだけの影響というのは確かに考えづらいです。実際に甲状腺への影響となる物質で、 T_3 とか T_4 あるいは TSH をはかってみると、案外変動が大きくてうまく出ないケースが多いです。あるいは本当にそのデータが正しいのかといつも疑問に思います。そういう意味では確かにホルモンだけで判断すると間違いが起きる可能性は確かにあります。

○ 西川座長

一つの提案としては、通常検査しない T_4 とか TSH というのは、事実だけを本文中に記載するとして、明らかな毒性所見のみを表の中を書くということのほうがすっきりするかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 長野専門参考人

賛成します。

○ 西川座長

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

要するに今の議論は T_4 の 10,000 ppm、これは有意差がないけれども、入れるかということと、メスの 5,000 ppm のところで T_4 の低下、これは有意差があって書いてあるのですが、これをこの表の中に入れること自身がどうかというポイントなのですね。

○ 西川座長

いや、ここに書いてしまうとだれが見ても毒性といえる所見であるというふうにとらえる人もいますので、そういう意味では別な……。

○ 山手専門委員

別の形で書いたほうがいいのではないかということですか。

○ 西川座長

ということが僕の提案です。

○ 山手専門委員

わかりました。

ただ、そういう話になっていきますと、必ずしも肝臓の重量云々でなくても 5,000 ppm の雌のところはアルカリフォスファターゼ、トータルグロブリンも増加していますので、この 2 つのポイントも形態学的な器質的な変化がなくても動いているという話になって、より複雑な議論になるような気がするのですが、ただ、通常計らないものを計っているということで、それをエンドポイントとして毒性として書く上では誤解を招く可能性があるということを含めれば、別な形で記載して、表には入れないということには賛同します。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そうしたら、一応そのような取り扱いにしたいと思います。

○ 廣瀬委員

すみません、尿の pH の上昇は毒性ととらないということですね。

○ 西川座長

これは前の表 79 の試験で尿の pH のみでとっていますので、それにとらざるを得ないだろうというのが山手先生の御意見なので……。

○ 廣瀬委員

そうすると、表 79 で何で尿の pH の増加だけの所見を毒性所見にしたのかということがまた問題になってくるのですけれども。

○ 西川座長

次にそれを議論しようかなと今思っていたところなのです。

ちょっとまたもとに戻ってしまって恐縮なのですが、では尿の pH の上昇のみの、これを毒性ととっていいかどうかということにも関連してきますので、その辺についての御意見がもしありましたらお願いいたします。

長野先生、どうぞ。

○ 長野専門参考人

尿の pH は別冊の 126 ページにありますように一番 pH が高いのは 5,000 ppm で、10,000 になるとまた戻ってきてしまうのです。そういう意味で、やはり用量相関性がなくて、これは影響としてとれないのではないかと思います。

○ 西川座長

明確な用量相関性がないのですね。なので、先ほど御意見いただいているのですね、毒性ととるという事務局案に同意します、了解しましたという意見が多かったのですが、やはり毒性だというふうに……。

○ 山手専門委員

もしそういう方向でいくのでしたら、表 79 のイヌの 35 ppm の尿の pH の上昇、私はこれも採用されているということでこの表 81 の尿の pH もそうなるのでしたら加えるべきだという考えですので、腎臓の器質的な変化というのは、この試験全体を見てもあらわれていないのですべて採用しないという、この委員会では科学的に評価できないので採用しないという方向でいくのでしたら、それで構いません。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、表 79 の試験における尿の pH 上昇も明確な用量相関性がないということで削除するということにしたいと思います。

したがって、表 81 の雄の 500 ppm に認められたような pH 上昇も、そういう意味で削除ということになるかと思います。よろしいですね。

したがって、無毒性量がそれぞれ違ってきますので、それにあわせて修正をお願いします。

続きまして、慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

67 ページをお願いいたします。

3 行目から慢性毒性試験及び発がん性試験で、まずイヌの 1 年間の試験です。

15 行目から、事務局よりということで、一般状態観察項目、獣医学的検査及び神経機能学的検査につきまして、統計検定も行われていませんので、この扱いについて御確認いた

だいていたところですが、これについては同意しますという旨の御意見をいただいております。

68 ページの 3 行目から、イヌの 1 年の慢毒試験、2 本目でございます。

こちらにつきましては痙攣などが認められております。

18 行目から、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性の併合試験です。

まず 69 ページの 2 行目から、事務局よりということで、生存率が 25% になった雄 89 週、雌 91 週で試験が終了されておりました、予定の 104 週まで実施されていません。最終と殺の時点で、老化指標の一つとされる下垂体腫瘍及び乳腺線維腫の発生が自然発生率に近く、投与がほぼ生涯にわたっていたことが示唆されたこと、本剤のラットに対する標的臓器である甲状腺に最高用量でろ胞細胞腺腫の発生が認められることなどから、申請者のほうの説明が抄録にございましたので、たたきといたしましては評価資料とさせていただいております。この点については、リスク管理機関に確認いたしましたところ、やはり同様の理由をもってこのデータで評価できると判断している旨の回答が来ております。

生存率が 25% に達していなかったのは、雄の 300 ppm 投与群でございます。こちらについて御意見いただければと思います。

また、こちらの試験の認められた毒性所見については表 85 にまとめさせていただいております。

70 ページに事務局よりということで、0.5 ppm で認められておりますものにつきまして、こちら、NOAEL がとれないということからあらかじめ御意見を伺っております。

まず 1 つ目は、一般状態の攻撃的行動が 0.5 ppm 以上投与群の雄、1.5 ppm 以上投与群雌で認められているということです。用量相関性がないのですが、たたき台では、症状が認められているということで記載させていただいております、こちらにつきましては長野先生からは雌の 300 ppm だけを影響とすべきという御意見をいただいております。

2 つ目ですが、発がん性群の 77 週の 0.5 ppm 以上投与群雄でアルブミンの低下と α_1 -グロブリンの増加、A/G 比の低下が認められておりました、たたき台では投与の影響としておりますが、抄録では 89 週、91 週等ほかの検査地点で有意差が認められていないので影響とされておられません。

また、ほかの項目、血液生化学的検査も含めてそうなのですが、⑤として事務局から記載させていただいております JMPR 等海外資料を確認いたしますと、本試験の NOAEL、無毒性量を 0.5 ppm と設定しております、血液生化学的検査値に係る変動ですとか、 T_4 の影響については 1.5 ppm 以上を影響としているということもあり、この点について事前に御確認させていただいている次第です。

3 番目に戻りまして、 T_4 についてなのですが、雄で 5 週目と 25 週目、雌で 5 週目と 13 週目、こちらについては異なる検定の方法でも有意差検定しております、それによりますと雄で 5 週目、雌では 13 週目で低下していて、散発的かつ可逆的で、対照群の変動が大きかったために生じた変動と説明されておりますので、この扱いについて御意見を

お願いしたところでございます。

また、4 番目、雌のクレアチニンの増加について、慢性毒性群の 51 週ではふえていますが、発がん性群の 89、91 週では 300 ppm で 140%を示すということで、いずれも有意差が認められているということで、たたき台では投与の影響としていますが、0.5 ppm 投与群では 81 週、91 週のところで有意差が認められておりませんでしたので、この点について御確認をお願いしたところでございます。これにつきましてはまた御検討いただければと思います。

71 週につきまして、表 86 には甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生頻度についてまとめさせていただいております。

続きまして、71 ページの 5 行目から、こちらは表題が「2 年間」となっておりますが、「78 週間」の間違いでございました。申しわけありません。

また、抄録を確認いたしましたところ、慢性毒性群ですが、通常試験が実施されます血液生化学的検査と尿検査が実施されていないことがわかったのですが、それ以外検査されている項目については影響としてこちらの評価書では記載させていただいております。

こちらは、体重増加抑制ですとか、摂餌量減少、肝細胞周囲性微小空胞などが認められております。

72 ページの 7 行目から、代謝物 F の 2 年間ラットの併合試験です。

73 ページの表 90 に所見などをまとめさせていただいております。

3 行目から事務局からということで、10 ppm の最高投与群ですが、肝海綿状変性について、また 2 番目といたしまして下垂体前葉腺腫の発生率が年齢調整解析で 10 ppm 投与群雄のみで有意だったのですが、傾向検定で有意差がないことから投与の影響としてたたき台で載せていないということについて御意見をいただいているところです。

まず 1 つ目の肝海綿状変性につきましては、山手先生から議論の必要があるという御意見をいただいております。

長野先生からも、背景データとの比較が必要という御意見です。

また、2 番目の下垂体前葉腺腫につきましては、山手先生から、フェノバルと類似作用とされているので、下垂体腫瘍の発生がないことを示す文献的考察をメーカーに依頼する必要がないか、代謝物 F ともとの剤の作用機序の相違点など討議が必要という御意見をいただいております。

慢性毒性試験、以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず「(1)」のイヌの 1 年間の試験ですが、統計検定が行われていないが、用量的に増加した症状については毒性としたということで、これは皆さんの御意見が一致したと思います。

次に、イヌの 1 年間の試験の「②」ですが、これは修正案が何もないということとし

た。

それから、「(3)」のラットの2年間の併合試験ですが、雄の300 ppm、最高用量群で生存率が25%になった時点で試験をすべて終了しているということです。まずこの扱いについて、妥当であるかどうかを御議論いただきたいと思います。

少なくとも無毒性量が判定できて、発がん性のありなしを判定するのに適切であるかどうかについて御意見をいただきたいと思います。

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

もちろん25%以上の死亡率がない状態で104週間やるのが望ましいのでしょうけれども、ここに書いてありますように、一応生涯飼育に近い自然発生腫瘍があったということ、これは結果論かもしれませんが、薬物による甲状腺ろ胞細胞腺腫、これも予想どおりというか、そのあたりが出ているということで、試験としては成立していると理解していいのかなというのが私の意見です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

ほかに御意見ございますか。長野先生、いかがですか。

○ 長野専門参考人

25%あるいは50%という下限の値がよく書いてありますが、それは多くの場合陰性のデータを証明するときの記載ですから、今回のように甲状腺の腫瘍が出た場合には、少なくとも甲状腺の腫瘍が出たという現象自体は許容できると思います。

○ 西川座長

腫瘍が全然出ていなければ試験期間が短いという、そういう問題が生じますけれども、今回は甲状腺の腫瘍が出ておりますので、そういう意味では試験期間というか投与期間は十分であろうという推測ができると思います。

したがって、この試験はこれをADI設定の根拠としても問題ないということになるかと思えます。

次が、70 ページに表 85 の終わりのほうの部分が書いてあるのですが、問題は、0.5 ppm、一番低い用量での所見をどう考えるかについてです。

それで、まず先ほどの亜急性毒性試験で出てきた項目についてディスカッションしたいと思うのですが、結局亜急性毒性試験と同じような取り扱いにするとすれば、アルブミンの減少、A/G 比の低下、それからグロブリンの増加、これは投与の影響かもしれないけれども、明確な毒性ではないという判断、同じように判断していいかどうかですが、川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

いいかと思えます。

○ 西川座長

よろしいですね。

そうしますと、あと T₄ の減少については先ほどと同様の扱いにするとしたら、事実を本文中に記載すると。恐らくなお書きのような形にすべきかと思いますが。

あと残ったのが、雄の攻撃的行動と雌のクレアチニンの増加ですが、まず雌のクレアチニンの増加は余りはっきりした用量相関性がないように思えたのですが、いかがでしょうか。というか、むしろ一番高い用量では有意ではないですよ。

○ 堀部課長補佐

156 ページの表を御覧いただきたいと思うのですが、156 ページのちょうど真ん中に 51 週というカラムがあって、その上から 5 段目がクレアチニンのデータになっています。

右のほうをたぐっていただくと、雌の 0.5~30 までは 120、120、120 で上向きの矢印がついていて、最高用量群 300 は空欄ということは有意差がとれていないということですよ。

ちなみに、発がん群のほうでは、クレアチニンの変化、雌のほうは 300 のみで上昇がとられていて、次のページにデータはあるのですが、その下は全く有意差がとれていないということです。

○ 西川座長

これは当然雌雄で変化とかが違いますので、原則として 1 年後の結果、この場合は 51 週の成績をより重視すべきだと思います。

そうしますと、一番高い用量で有意差がないので、用量依存性はないという結論になるかと思いますが。

したがって、このクレアチニンの増加はとらなくてもいいような気がしますが、いかがですか。

○ 長野専門参考人

少なくとも 51 週は、これは用量相関はありませんからとらないと。

○ 西川座長

発がん性といっても、要するに死亡例が多くて予定していた期間よりも前倒しで一斉にあれしたと。そのデータで一番高いところで上がっていたと。それをどのようにとらえるかですが、一番高い用量だけ残してもいいという考えもあるのですが、これは意味がないのかなと思いますけれども、どうですか。

○ 長野専門参考人

どうでしょう。わざわざ切ることもないのかなと思いますけれども。

○ 西川座長

では、とりあえず一番高い用量群のクレアチニンの増加は残すという御意見ですか。

○ 長野専門参考人

そうですね。雌だけがという。

○ 西川座長

大勢に影響はないし、もしそれで御異論なければそのようなことにしたいと思います。
よろしいですね。

あと残っているのは雄の 0.5 ppm で認められた攻撃的行動ですが、これは何ページを見ればいいですか。

○ 堀部課長補佐

抄録 151 ページでございます。

151 ページの真ん中の表の下の方、発がん性群の下から 3 段目でございますけれども、ここの雄ですとドーズごとに対照群がゼロに対して 3、2、1、4 という数字、それから雌は 0、0、4、2、9 ということで、恐らく長野先生の御意見としては、雌の 9 というのだけをとって、雌の 300 だけにあるのではないかという御判断をいただいたものと思います。

○ 西川座長

長野先生、補足がありましたらお願いいたします。

○ 長野専門参考人

とるとしたらそのぐらいだなということですね。

○ 西川座長

全くとらなくてもいいという可能性もあるということですね。

○ 長野専門参考人

そうですね。攻撃的行動の内容自体がわからないのですが、多分気が荒いとか、そういうようなことなのかなというふうに思います。

○ 西川座長

いかがでしょうか。今の攻撃的行動についての御意見をお願いしたいと思います。

赤池先生、いかがですか。

○ 赤池専門委員

これは動物は 15 分のということですよ。よろしいですね。

○ 赤池専門委員

発がんは 50 分のです。

○ 赤池専門委員

そうすると、50 分の 3 ということですか、これは。

○ 堀部課長補佐

そうです。

○ 赤池専門委員

それでしたら、極めて数が少ないということで、採用しなくていいのではないかと思います。

○ 西川座長

そうすると、雌では発がん群で 50 例中の 9 例ありますが、これはどうでしょうか。

○ 赤池専門委員

50 例中 9 例というのも採用しなくてもいいように思いますけれども、今ちょっと御指摘ありましたけれども、攻撃的行動というのは主観的なところもあると思います。恐らく実験者が手を差し伸べたりしたときにかみついてくるとか、そういった行動を指しているのだらうと思いますが、実際に実験に使った動物の過半数で見られるとかなり多い場合には毒性ととったほうがいいと思いますが、今のですと 50 分の 9 ということになりますから、2 割にも満たないという数になりますので、その場合には、いろいろな判断は可能だと思いますけれども、少なくとも私はとらなくても差し支えないというふうに考えます。

○ 西川座長

そうしますと、一番の問題は、雄の群のことでしたが、それについても積極的に毒性をとるまでもないという御意見でしたので、ほかに御異論なければそのようにしたいと思います。ありがとうございました。

○ 川口専門委員

今のところで気づいたのですが、雄の 1.5 ppm では痙攣というのを統計学的検定で影響はないけれども判断したと書いてありますが、雌の痙攣については一切入っていないのですね。これでよろしいのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

雌の痙攣は 30 ppm、69 ページの一番下、すみません、表が途中で切れてしまっておりまして、30 ppm のところで痙攣が雌のほうは記載しておりますが、これでよろしいですか。

○ 川口専門委員

一応今、赤池先生に御判断いただいたほうがいいと思うのですが、50 例中 2 例ですが、それでいいのですか。

○ 赤池専門委員

通常痙攣というのは起きない行動ですので、これがはっきりと観察されれば、数が少ないとしてもやはり毒性ととったほうがよろしいのではないかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、この部分の議論は終了したいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、そうしますと、ここの無毒性量がとれて、両方とも 0.5 で無毒性量という結論になったということでもよろしいですね。

○ 西川座長

そうですね。そうすると、JMPR と同じ判定になるということですね。

○ 堀部課長補佐

そうですね。後にもかかわってきますので。すみません、議事録に残す必要があると思
って確認いたしました。

○ 西川座長

そうなるかと思えます。

それであれば 73 ページの代謝物 F の 2 年間のラット併合試験についてですが、肝臓の
海綿状変性についてですが、事務局案では、自然発生があり得るので投与の影響とはしな
いということですが、山手先生からは肝発がん性物質投与で増加するという報告のあると
いうことで議論すべきと。

長野先生からは、背景データとの比較によって判断したほうが良いという御意見が出て
います。

まず山手先生からお願いします。

○ 山手専門委員

私も基本的にはそれほど毒性として記載するほどではないと思うのですが、この委員会
としては一応議論しておいてほしいなということで書いたのですが、御存じのように、こ
れは肝の海綿状のう胞とか海綿状変性と言われる **Spongiosis hepatitis** のことをあらわし
ていると思えます。

御存じのように、これはジエチルニトロソアミンとか、幾つかの発がん物質で上がると
いう報告がありますので、そういう意味では、長野先生から御提案されたように、もし背
景データがあるのでしたらそれとの関連でもう一度きちんとメーカーのほうで議論して
おいていただきたいなという、そういう所見です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

長野先生、いかがですか。

○ 長野専門参考人

今回の場合、トップドーズで 62 分の 7 ということで、対照群は 60 分の 2、やや多い
ということで、やはり背景データとの比較での判断だと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

この病変は誘発して出てくるというケースも私自身経験がありますので、そういう意味
で背景データと比較した上で最終的に判断すべきだと、やはりそういうふうに思います。
ありがとうございました。

それからもう一つは、下垂体前葉の腺腫についてですが、これについてはやはり山手先
生と長野先生から御意見が出ておまして、山手先生、お願いします。

○ 山手専門委員

下垂体前葉由来の腫瘍というのはラットでは加齢に伴ってよく出るということは確かに
知られていると。そこら辺を根拠に申請者は投与の影響ではないという形で持ってきたの

だと思うのですが、この原体といいますか、もとの剤がやはり甲状腺上皮、ろ胞上皮の過形成とか腺腫をつくりますので、そういう流れからすると下垂体にあります甲状腺刺激ホルモン、これが過剰に分泌されているということも勘案すると、何らかの影響があるのではないかと。

それで、私が 1 つお聞きしたかったのは、代謝の先生方のほうでこの代謝物 F ともとの剤とのそういう作用機序の類似性とかというのは化学構造からうかがい得るのかというのが 1 点と、あとは本当にこれも長野先生が書かれていますように、背景データとの関連をきちんともう一度考察してほしいなという、そういうコメントです。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、これも背景データを含めて発生機序について明解に確認するということにしたいと思います。

あと、代謝物と親化合物との関係で何か言えるかということですが、御意見ございましたら、代謝の専門の先生にお願いしたいと思います。

では、それを含めて明解に確認するということにしたいと思います。ありがとうございました。

もう少しですので、続けていきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、その前に 1 点だけミスがありましたので確認をお願いいたします。

評価書 59 ページなのですが、24 行目からのウサギの経皮の試験なのですが、29 行目のところに「30 mg/kg 体重/日投与群雌雄で」とあるのですが、この試験の最高用量は 10 でした、30 でないので、数字をここは「10」に置きえかさせていただきますという確認だけです。すみません。

○ 西川座長

ありがとうございます。

では、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

それでは、73 ページをお願いいたします。

5 行目から生殖発生毒性試験で、まず 2 世代繁殖試験、ラットの試験です。

認められた所見などについては 74 ページの表 92 に取りまとめさせていただいております。こちらにつきまして、代田先生から事前に御意見いただいております、体重増加抑制の親動物の親の P 世代の雌の 30 ppm 投与群にたたき台で影響としておりました体重増加抑制ですが、300 ppm でよいという御意見、また、脳下垂体の絶対重量減少を追記いただきました。

親 F₁ 世代では死亡の 2 例を御追記いただいたのと、卵巣絶対重量減少を追記いただいております。

また、児動物につきましては、こちらの所見につきまして字句の修正をいただいております。

75 ページですが、事務局から 1 番と 2 番で御意見を伺っておりまして、1 番につきましては先ほど御説明したとおり代田先生から修正いただいております、2 番の膣の発情後期像の有意な増加については事務局の判断で特に問題ないという御意見をいただいております。

そのほか、このボックスの中の一箱下なのですが、下から 3 行目からですが、抄録 206 の表で 300 ppm 投与群 F₁ 世代における同居 1~4 日の交尾率のほうが、交配期間全体の交尾率よりも値が低くなっているのはなぜか、F₁ 交尾率の低下に関して背景データ以外の考察も必要ではないかと思っておりますという御意見をいただいております。

こちら、抄録では背景データとの比較の考察がなされておりますので、それ以外の考察も必要かという御意見かと思っております。

続きまして、75 ページの 5 行目から、発達神経毒性試験で、ラットの試験です。

こちらにつきまして、76 ページに所見などをまとめさせていただいておりますが、表 94 でこちら児動物の 200 ppm で聴覚驚愕反応低下ですとか、遊泳発達遅延が認められておりまして、これにつきまして代田先生から、たたき台では「発達神経毒性は認められなかった。」というまとめになっておりますが、200 ppm 投与群で身体的発達だけでなく、運動や反応にも影響が認められています。母毒性に起因した発育支援を反映した変化と思われるかもしれませんが、発達神経毒性とも考えられます。成育後の検査では異常は認められなくなることを記載して、発達神経毒性を記述することも考えられます。調査会で御議論をお願いいたしますという御意見をいただいております。

このボックスの下にこの遊泳発達遅延などの所見について記載させていただいた場合の案について記載させていただいておりますので、御検討いただければと思います。

また、76 ページの 13 行目からラットの発生毒性試験です。

母動物で体重増加抑制が認められておりまして、催奇形性は認められないという結果になっております。

77 ページ 4 行目から、ウサギの発生毒性試験で、こちら母動物で体重増加抑制などが認められておりまして、催奇形性は認められておりません。

17 行目から、ラットの代謝物の F の発生毒性試験です。

代田先生から、24 行目、「痂皮形成を伴う脱毛並びに」というところを御追記いただいております。

あと、摂餌量減少などが母動物において認められておりまして、催奇形性は認められないという結果になっております。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず 75 ページのボックスですが、事務局よりということに対して、代田先生からは 2 つともオーケーであると。ただし、交尾率について背景データだけでは説明が難しいので、それ以外の考察も必要であるというコメントが出ております。

これが 300 ppm のことですので、最終的な評価には影響を及ぼさないというふうに判断します。

代田先生がこのように書かれていますので、この点については確認したいと思います。

それから、「(2)」のラットの発達神経毒性試験について、児動物で聴覚驚愕反応の低下とか遊泳発達遅延があるので、これを神経発達毒性ととらえるかどうかというコメントが代田先生から出ております。

それで、案が 2 つ出ておまして、神経発達毒性は認められなかったとするか、あるいはこのような所見が認められたが神経病理組織学的検査では異常はなかった、いずれかにしたいという事務局の説明だったと思います。

これについては赤池先生、御意見ををお願いします。

○ 赤池専門委員

私は第 2 案のほうにしたらいいのではないかと思います。これは極端な言い方をすると事実をそのまま書いたということでございます。代田先生の御指摘はそのとおりだと思いますし、恐らく母体の影響が何らかの形で体重抑制、そういったことが発達遅延につながっている可能性はあると思います。

ただ、発達神経毒性を否定するというのも難しいと思いますので、この書きぶりで書いておけば誤解もないですし、適切だろうというふうに判断いたします。

○ 西川座長

それでは、76 ページについては 5 行目から 7 行目の文にしたいと思います。ありがとうございます。

それから、あとは 77 ページに追記のコメントが出ておりますけれども、特に問題ないと思いますので、ほかに御意見ないようでしたら生殖発生毒性については以上で終わりたいと思います。

続きまして、遺伝毒性試験について説明をお願いします。

○ 横山評価専門官

78 ページをお願いいたします。

こちら、試験結果につきましては表 97 にお示しさせていただいております。

太田先生から、本文並びに表中の記載につきまして修正をいただいております。

in vitro 試験では、染色体異常所見のチャイニーズハムスター胚由来の試験で陽性が認められておりますが、小核試験のほうは陰性となっております。

また、表 98 には代謝物の試験をまとめさせていただいております、こちらについても太田先生から御修正いただいております。

代謝物 E につきまして、染色体異常試験で培養ヒト末梢リンパ球の試験が陽性の結果

がございますが、この E の試験、80 ページの下から 2 段目になりますが、小核試験では陰性という結果が得られております。

遺伝毒性試験については以上でございます。

○ 西川座長

それでは、この部分については太田先生から幾つか修正案が出ておりまして、そのとおりに反映されているというふうに理解しております。

太田先生、補足がありましたらお願いいたします。

○ 太田専門委員

本文で修正を加えておりますけれども、チャイニーズハムスターの培養細胞で陽性と出ておりますけれども、この染色体異常が生体において問題ないと判断する根拠として、細菌を用いた突然変異を持ってくるのは余り適切ではありませんので、同じ染色体異常を指標にしているヒトリンパ球の試験で陰性であるということと、染色体異常を指標にした *in vivo* 試験の小核試験が陰性であったということを理由にしたほうが良いということでそのように修正しております。

あと、表中の濃度につきましては、処理がいろいろたくさんやってあるのですが、特に染色体異常は評価を解析したところが濃度が少ないので、実際に評価を行った濃度だけを書いてあります。そういった修正になっております。

代謝物につきましても同じように代謝物 E が *in vivo* の染色体異常試験で陽性でありませけれども、*in vivo* の小核試験で陰性であるということで特に問題はないと判断しております。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

一部 *in vivo* の染色体異常試験で陽性が出ておりますけれども、*vivo* の小核試験等では陰性の結果であることから生体にとって問題となる遺伝毒性はないという結論でございます。

ほかに御意見ないようでしたら、続きまして、その他試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

80 ページの 8 行目から、まず甲状腺ホルモンの血中クリアランスへの影響の試験です。フェノバルビタールの効果と比較して、T₄ の血中クリアランスに及ぼす影響が検討されております。

T₄ の血中動態パラメータは次のページの表 99 に示されております。

本剤は、全血中の T₄ の消失を促進する作用があり、作用の発現はフェノバルビタールより遅かったが、効果はフェノバルビタール以上という結果になっております。

81 ページ 6 行目から甲状腺ホルモンの胆汁排泄への影響です。

1日または14日間投与した後、標識の T_4 を投与して胆汁、血液及び肝臓を採取し、フェノバルビタールの効果と比較して胆汁及び肝臓への影響が検討されました。

用量依存性に T_4 の胆汁クリアランスが促進され、胆汁中の T_4 抱合体量が増加しております。

T_4 胆汁クリアランスの増加で血中 T_4 濃度が低下することにより下垂体が刺激され、TSH分泌量が増加し、TSHによる甲状腺ろ胞細胞の刺激により、 T_4 産生量増加、ろ胞細胞の肥大及び過形成などが発現すると考えられております。

この16行目、17行目の波線部分についてですが、根本先生と長野先生から御修正案をいただいているところです。

また、山手先生からは、 T_4 の肝でのクリアランスの促進とするならば、肝酵素のUDP-GTを調べさせておく必要はないでしょうかという御意見をいただいております。

81ページの22行目から、甲状腺機能への直接的作用です。

過塩素酸負荷試験を行って、甲状腺でのヨウ素、有機化阻害作用への影響が検討されております。

フィプロニルは、甲状腺へのヨウ素取り込み及び要素の有機化反応を阻害しないことが示唆されております。

17行目から、4週間連続投与による甲状腺ホルモン濃度への影響です。

4週間投与したときの T_3 、 T_4 及びTSHへの影響を検討する試験です。

血中からの T_4 クリアランスが促進され、フィードバックによるTSH分泌が増加して、甲状腺ろ胞細胞を刺激するものと考えられております。

結果につきましては、表101、102にまとめさせていただいております。

83ページの9行目から、神経化学的影響です。

視床下部、海馬及び線条体におけるセロトニン及び代謝物の濃度は、対照群に比べて26～45%低下したという結果になっております。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございました。

議論すべきところを中心に取り扱いたいと思います。

まず「(2)」の甲状腺ホルモンの胆汁排泄への影響について、16行目から17行目に波線の部分が追記という形で入っております。根本先生と長野先生からのコメントを踏まえてのことということですが、補足がありましたらお願いいたします。根本先生、いかがですか。

○ 根本専門委員

同じことを言っているわけで、どちらがいいかというのを皆さんに判断していただきたいのですが、フェノバルビタールを前のほうに持ってくるか、後のほうに持ってくるかですが、この農薬のほうを先に持ってくるということで、長野先生の文章でよろしいのでは

ないかと思えます。

○ 西川座長

これは波線部分は長野先生の御意見を踏まえているということですね。

長野先生、いかがですか。

○ 長野専門参考人

僕はどちらでもいいと思えます。

○ 西川座長

ということでしたら、この波線のような形にしたいと思えますけれども、よろしいですか。

○ 根本専門委員

これは波線が原文ですので、これをどう変えるか、修文するかということですので。

○ 西川座長

すみません、失礼しました。

では、長野先生のこの修正案をそのまま取り入れてよろしいでしょうか。ありがとうございます。

あとは、山手先生から T_4 の肝臓でのクリアランスの促進というメカニズムであるならば、UDPGT の活性を調べさせておく必要があるのではないかということですが、通常、そこまでは要求しないのですが、山手先生、御意見をお願いします。

○ 山手専門委員

むしろなぜ調べなかったのかなという、そんなに難しいことはなかったもので、これがあればより確実に T_4 の抱合が排出が促進されているというのがわかったのではないかなと、裏返せばそういうことです。

○ 西川座長

わかりました。では、そういうことが予想されるので、もしデータがあれば訂正してくださいみたいな形で申請者に伝えていただければと思います。

あとは細かい修文のみですので、この部分は終了したいと思います。

○ 玉井専門委員

すみません、あらかじめ言っていなかったのですが、これを見て気がついたのですが、80 ページの「14.(1)」ですが、この試験はちょっと、まず 13 行目、ここに 125 標識体を用いたというようなことがわかるように記述してほしいということです。

そして、81 ページの表ですが、これは抄録の 260 ページに対応していると思うのですが、この対照、コントロールというか、その値がないとよく評価できないと。

それから、これはフィプロニルとフェノバルしか書いていないですが、対照のデータを加えたらどうかということです。

もう一つなのですが、ちょっと細かいのですが、対照と比較すると、80 ページの 16 行目に書いてある「本剤は全血中の T_4 の消失を促進する作用があり」と書いてあるのです

が、実はこれは分布容量が増えているのです。だから、実際には次のページの表 99 の分布容量というところを見ますと、これはかなり増えています。T_{1/2} も短くなって、いわゆる排泄も早くなっているのですが、これは分布容量も実は上がっているのです。だから、組織移行性が上がっていて、排泄の促進と分布容量の増大でクリアランスは大きく変化しているのです。だから、クリアランスの変化は実はこの 2 つに依存しているところのデータは読めるのです。

だから、そういうのをまじめにとらえれば、今言った 80 ページの 16 行目の、本剤は全血中の T₄ の消失を促進すると同時に、組織分布性というか、分布容量を上げているというのも事実なので、それも書き加えられたと思います。

○ 西川座長

事務局、いいですか。3 点修正がありました。よろしくお願いします。

○ 玉井専門委員

あと、言葉の問題でもう 1 点よろしいですか。

クリアランスのところの話なのですが、81 ページに書いてあるところですが、11 行目とか 2 行目に書いてある「胆汁クリアランス」という表現は余り使わないですね。「胆汁中排泄クリアランス」もっとシンプルに言えば「肝クリアランス」というのですが、だから「胆汁中排泄クリアランス」という形にしていただければと思います。

○ 西川座長

そのように修正をお願いします。

ほかにございますでしょうか。

ないようですので、それでは、最後の部分、食品健康影響評価について、説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

84 ページをお願いいたします。

まず、動物体内運命試験の結果吸収率は 72 時間で 56~89%と算出されております。排泄は遅く、主要排泄経路は胆汁排泄を含む糞中でした。親化合物は動物体内で速やかに酸化されて、主に代謝物 B に変換されました。

植物体内運命試験の結果、各試料中の主要残留成分は、親化合物と代謝物 B、C、E、F、G 及び I が 10%TRR 以上検出されております。

作物残留試験では、水稻の稲わらで最高値が認められており、親は 0.03 mg/kg、代謝物はそれぞれ 0.03、0.19、0.01、0.01 という結果でした。可食部においてははくさいで親が 0.02 認められておりますが、代謝物は B が 0.001 mg/kg、C、E、F は定量限界未満という結果になっております。

畜産物残留試験の結果、フィプロニルの最高値は牛の 35 日間投与の試験の脂肪の 0.033 mg/kg、代謝物 B は牛の 20 日間投与の試験の乳脂肪の 0.51 mg/kg、代謝物 C はいずれの試験でも 0.01 mg/kg 未満という結果になっております。

與語先生から、代替の記載案、また簡略化した場合の記載案ということでいただいております。こちらについて後ほど御意見いただければと思います。

また、27 行目から各種毒性試験の結果から、フィプロニル投与による影響は、主に中枢神経系、痙攣、肝臓、小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺、重量増加等が認められております。

また、ラットの併合試験では、300 ppm の投与群雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫発生の有意な増加が認められております。この変化は、本剤が T₄ 胆汁中排泄クリアランスを促進し、血中 T₄ 濃度が低下し、下垂体の TSH 分泌が促進されて甲状腺ろ胞細胞を刺激するためと考えられております。

催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。ラットを用いた繁殖試験において、着床後生存率低下などが認められた。

この後の波線部分につきましては太田先生から修文案、また與語先生から全般に修文が必要という御意見をいただいております。

また、13 行目、各種試験結果から農産物及び畜産物の暴露評価対象物質をフィプロニル、代謝物 B、C、F と設定したというまとめをさせていただきます。

また、15 行目からフィプロニルの ADI の設定についてなのですが、こちらのたたきの段階では、ラットの 2 年の併合試験で NOAEL がとれていないというたたきで作成いたしましたので、最低用量の 0.019 に、19 を安全係数 300 で除したという案にさせていただきます。今日御審議いただいた結果では、NOAEL のほうは特に影響なしということでこの NOAEL がとれるということなので 100 になるかと考えます。

事務局からということで、暴露評価対象物質につきまして、たたきを作成した段階で JMPR の結果について考慮いたしまして代謝物 B、C、F も含めるという御提案をさせていただいているのですが、こちら、少なくとも農産物のほうでは代謝物 B、C、F については検出されなかったという結果が出ておまして、そちらも御考慮いただいた上で御検討いただければと思います。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず 84 ページの波線部について、與語先生からコメントが出ております。説明をお願いいたします。

○ 與語副座長

これに関しましては、本文のところで修文したのと同じことを多分書いているのだと思うのですが、それで先ほど御了解いただけるのであったら、そのとおり修文していただければと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから、85 ページの 1 行目から 2 行目にわたって、これは削除の御提案ですね。確かにくだいと思いますし、余り適切ではないと思いますので、根本先生の修正文案でよいと思いますけれども、根本先生、補足ありますでしょうか。

○ 根本専門委員

「二次的な非遺伝的機序」というのは、遺伝毒性は示さなかったわけですね。そういうようなことで引っかかりがありますので、別にこの言葉がなくてもよろしいかと思いついて、削除ということで提案しました。

○ 西川座長

ありがとうございます。

僕も大賛成です。

次に、6 行目から 12 行目までの波線部について、太田先生から。

○ 太田専門委員

これは何か正しい表記でないので、これをやると全部いろいろな代謝物について発がん性もやったというふうにとれてしまうので、実際に沿った記載にしてほしいということです。

○ 西川座長

今の御意見に沿ってその部分を修正したいと思います。太田先生、修正案がありますか。

○ 太田専門委員

私ちょっと遺伝毒性のところだけ直したのですが、あとの急性とかそういうところほどの物質についてやっているかいろいろあると思いますので、與語先生が書いているように全般に修文が必要というのはそういう意味だと思いますので。

○ 西川座長

ではとりあえず案を事務局でつくっていただいて、皆さんでもう少し練るということにしたいと思います。

それから、13 行目と 14 行目で、これは暴露評価対象物質についてのことで、これはぜひ與語先生に御意見をいただきたいと思います。お願いします。

○ 與語副座長

これに関しましてはいろいろな視点があるので、まず暴露の関係からいうと、今代謝物 B を考えると、B に関しては動物と共通の代謝があります。それとあとは作物残留は本当にごくわずかししか出ていないということがあります。それから、C に関しても同じく動物と共通であって、今度は作物残留も出ていないですね。検出限界以下ですね。

そういうことを考えると、暴露から考えたら B と C を挙げるべきかどうかというのは疑問かなというふうに思います。

それから、F のことを考えますと、実をいうとこれ、植物で検出されているのですが、説明を読むとどうも植物由来ではなく、光分解由来のようなことが書いてあります。それであえて動物とか植物でないとしているのですが、これは実は作物残留の試験もやって

いて、検出限界以下だと思うので、暴露からするとわらでは出ていても可食部で出ていないということもありますので、農作物を考えれば F を対象とする必要はないというふうに考えます。

ただ、わらで出て（残留して）いるということがありまして、作物残留の値では出ていないのですよね。代謝試験で出ているのですが、作物残留で出ていないぐらいの残留があって、それが家畜を通して食べる危険性があるというふうに判断すれば F は入れるべきですが、そこをどうするかというのがちょっと気になるところです。

代謝ではそういうことがあって、ただ、F で 1 点だけ気になるのは、毒性がやはりかなり強いというのがあるので、これに関しては要はリスク評価ですから、暴露の部分と毒性を考える。毒性はこの程度強い場合見るべきだという強い主張が毒性の先生方からあれば、それはちょっと考慮するに値するのかなというふうに思っています。

ちょっと自分が書いたのと若干違うコメントで申しわけないですが、よろしく申し上げます。

○ 西川座長

そうすると、與語先生自体は一つには決められないみたいな、そういうことですね。

そうすると、オプションとして、並列して暴露評価対象物質については幹事会というか、ワーキンググループにげたを預けるといようなことになるのでしょうか。

○ 與語副座長

かなりある意味リスク評価をやるにはいい材料といえいい材料で、きっちりとやるという意味では、幹事会なりワーキンググループなりに御判断いただくのがよいのではないかと思いますけれども。

○ 西川座長

そのような形でオプションを 2 つでいいですか。

○ 與語副座長

今考えられるものとしては、先ほどずっと今日の委員会の経緯を考えると、農作物と畜産物と分けて、農作物に関してはほとんど残らないので親化合物だけにして、畜産物に関しては見ていくと、もしかしたら F を加えるのかなというぐらいのところは今私の考えです。だから、そこも全部親化合物だけというまでいえるかというところは私も判断できないところですが。

○ 西川座長

では、今 2 つに分けて対象物質をこのように考えたいという、それを出していただければと思います。

ほかに御意見はございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、ADI の数字自体を最終的に御確認いただけませんかでしょうか。

○ 西川座長

本日の審議を踏まえ、フィプロニル一日摂取許容量、ADI につきましては、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量である 0.019 mg/kg を安全係数として 100 で除しまして、0.00019 mg/kg と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

御異論ないようですので、了承いただいたものと判断させていただきます。ありがとうございました。

ADI は決定いたしました。本日の審議を踏まえ、幾つか抄録修正要求事項を出したいと思います。内容については事務局で整理してもらっていますので確認したいと思います。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

今日いただきました御審議の結果を踏まえまして、評価書を修正させていただきます。メールで御確認をお願いしたいと思います。

また、要求事項につきましても今日いただきましたので、その内容について先生方に御確認いただきたいと思います。

○ 西川座長

それでは、そのようをお願いいたします。

○ 根本専門委員

1 つよろしいですか。96 ページに L、M、N、代謝物の追加が書かれているのですが、英語であって、前のものは、どちらか統一したほうがよろしいかと思えます。

○ 西川座長

96 ページの略称について修正をお願いいたします。

ありがとうございました。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

その前に、すみません、1 つだけ確認でございます。

今、抄録修正の幾つか先生方から確認事項が出ていますが、その確認のやり方についてなのですが、メールでござんていただいて特段例えばフィジカルな会議の御要請があればフィジカルな会合をというふうに、まずはメールで御覧いただいて、集まって御審議いただく必要があるかどうかについてその場で御確認いただくという形によろしいでしょうか。

○ 西川座長

それで結構だと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それでは、そのような形で、まずは照会事項等に関して先生方に御確認いただいた上で申請者に確認し、答えが出てきました段階で先生方にメールでまた御確認

をお願いするという形で進めさせていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 西川座長

そのようにお願いします。

○ 堀部課長補佐

あとは日程の確認ですが、よろしいでしょうか。

それでは、今後の開催日程でございます。

次回本部会でございますが、2月20日月曜日の予定でございますので、よろしくお願いいたします。

また、幹事会は2月10日金曜日に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。

事務局からは以上でございます。

○ 西川座長

ほかにございませんようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

どうもありがとうございました。