

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 二 部 会 第 19 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成24年11月9日（金） 13：59～17：08

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （1）農薬（プロパクロール、フルキサピロキサド）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）

吉田座長、松本副座長、泉専門委員、桑形専門委員、腰岡専門委員、
藤本専門委員、本間専門委員

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、三森委員

（事務局）

姫田事務局長、磯部課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
横山評価専門官、磯技術参与、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 プロパクロール農薬評価書（案）（非公表）

資料3 フルキサピロキサド農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

資料5 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について

机上配布資料1 甲状腺パークロレート放出試験（抜粋）（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻より若干早いのですが、先生方おそろいでございますので、ただ今から第19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、先生方 7 名に御出席をいただいております。また、食品安全委員会からは 2 名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を吉田先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 吉田座長

先生方、お忙しいところ御参集いただきありがとうございます。

それでは、議事を進めます。本日の議題は、農薬のプロパクロール及びフルキサピロキサドの食品影響評価についてです。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

本日の配布資料でございますが、議事次第、座席表、評価第二部会の先生方の名簿に続きまして、資料 1 は農薬専門調査会での審議状況の一覧、資料 2 は農薬プロパクロールの評価書（案）たたき台、資料 3 は農薬フルキサピロキサドの評価書（案）たたき台、資料 4 は振り分けの際に用いました論点整理ペーパー、それから資料 5 でございますが、前回幹事会の際に、部会にフィードバックをするようにということで御指示があった、幹事会で検討された結果のまとめでございます。

それから、机上配布資料 1 でございますが、これはフルキサピロキサドに係ります甲状腺パークロレート放出試験の報告書の抜粋、それから、机上配布資料 2 でございますが、泉先生から昨夜コメントをいただきましたので配付させていただきました。

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

○ 吉田座長

ありがとうございます。不足はございませんか。

そういたしましたら、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき必要となる、専門委員への調査審議等の参加に関する事項について御報告をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

本日の議事に関します先生方の調査審議等への参加に関する事項について御報告をいたします。本日の議事につきまして、先生方から御提出いただきました確認書を事務局で確認させていただきましたが、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生はいらっしゃいませんでした。

以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。先生方修正等ございませんか。

それでは、農薬プロパクロールの食品影響評価について始めたいと思います。経緯も含め、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

資料 2 に基づきまして、御説明させていただきます。この剤につきましては、前回も

御審議いただいたものでございます。今回の御審議では、まず発がん性のところの評価書の書きぶりにつきまして、EHC の評価書ですね。今日机上に配布させていただいていますクリーム色のファイルのほうのタブ 2 に入れさせていただいております評価書の記載を確認して、何か情報があればそれも踏まえて確認しましょうということで前回そこまで御審議いただいております。

あと、繁殖・催奇で、2 世代繁殖のところのこちらは試験が 2 本ございまして、そちらをあわせて評価するということまで前回御審議いただきまして、あわせて評価することについて評価書の記載ぶりですね、そちらを今日御確認いただくということになっておりました。

まず、発がん性についてですけれども、発がん性につきましては、評価書ですと 16 ページをお願いできればと思うのですけれども、EHC の評価書には、16 ページの (3) のラットの併合試験の②というものについて情報がありました。現在の記載ぶりにつきましては、EPA の評価書に基づいた記載ぶりとなっておりますが、EHC のタブ 2 のこの評価書ですと 70 ページに該当の記載があるのですけれども、こちらの記載ですと、甲状腺の C 細胞腺腫が出ているけれども、背景データの範囲内であるという記載、あと、莢膜の顆粒膜細胞腫につきましては、コントロール群で 60 分の 0 例の発生に対して、最高用量で 60 分の 4 例の発生で、背景データが 80 分の 0 例から 96 分の 4 例ということで、この高用量の雌での発生は背景データよりも多い発生率となっております、こちらについては影響をとっているような書きぶりとなっております。

続きまして、おめくりいただきまして 18 ページ、(5) のマウスの 18 か月発がん性試験、この参考資料となっている資料がございまして、こちらについて EHC の 71 ページに記載がございまして、さっきのラットの試験の下に試験がございまして、この EHC の記載では脂溶性に関する記載はないという状況となっております。

まずは発がん性について以上になりますけれども、お願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。まず、評価書たたき台案の 16 ページの 17 行目ですけれども、甲状腺の腫瘍じゃなくて、これは C cell tumors なのですね。では、C 細胞腫瘍と記載して直していただいたほうがよろしいかと思います。事務局のほうからの EHC の御報告をまとめますと、この参考資料と EPA の用量設定が恐らく低かったと思うのですけれども、適切でないとした試験ですけれども、甲状腺腫瘍と卵巣の莢膜顆粒膜細胞腫が増えたけれども、まず、甲状腺の C 細胞腫瘍については背景データ内とし、卵巣については増えているのですけれども、ただ、より高い用量で実施した (2) では増えていないのですよね。ということは、EPA はそのように判断はしていますけれども、恐らく何らかの偶発的な理由ではないかというように私は考えるのですけれども、また、この卵巣の granulosa/theca のラットの卵巣腫瘍といったら恐らく一番メジャーな腫瘍ですから、特に変わった腫瘍が増えているわけではないし、これに関連するような変化も出ていないの

で、私はむしろこれは、EPA は関係がないと言っておりますけれども、何らかの形で NOAEL は設定しないけれども、この腫瘍については恐らくインシデンシャルだということを私は評価書に書き込んでおいたほうがいいのかなと思います。

一つの理由といたしましては、もしこの 500 が影響量だとすると、その下が 50 ということになってしまいますので。ただ、もう一つの発がん性試験では出ていないので、ここはむしろしっかり否定をしておくべきかなというように私は思いますが、泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

今の説明でよくわかりました。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがですか。

○ 藤本専門委員

評価書の書きぶりということであれば、そういうふうに明確に否定するのか、もうここを書かないかということだと思うのですが、私としてはそこまではっきり言わないでも、この「軽度が増加したが」という表現を省いて、それでというぐらいでどうかというふうに思いますけれども、そういう判断を最終的にしたのであればということですから。

○ 吉田座長

もちろんこのたたき台のままというのは、事実 EPA をそのまま訳してくださっているのですけれども、この出た 500 という — 恐らく私は投与による影響ではないと思うのですけれども — 値が若干 ADI に引っかかってくるということもございますので、あとは腫瘍ということもあるので、明確には否定できないけれども、可能性としては極めて低いというような書きぶりを当専門調査会としてはしたということを記載しておいたほうが、ではこれは確かに参考資料だけれども、腫瘍が出たものをあえて参考資料としたのだというのはなぜということと言われたいためにも、NOAEL は書かないけれども、否定をしておいたほうが後で読む方のためには親切かなというのが私の意見なのですが、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

了解いたしました。

○ 吉田座長

すみません、三森先生、そのような考え方はいかがでしょうか。granulosa/theca は結構ラットでは出るのですけれども、恐らくより高用量でやった試験では出ていないので、若干背景は超えているようなのですが、偶発的な可能性が極めて高いと思うので、書き込むということに関していかがでしょうか。

○ 三森委員

71 ページのところを見ますと、60 例中 4 例ですね。たまたまコントロールが 0 だった

ということで、統計的には有意になりませんね、これは。ですから、その辺のことを書いておけば良いと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、事務局で今のようなことを踏まえて文案がもしありましたら、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

確認なのですが、卵巣の莢膜顆粒膜細胞腫は易発生のもの。甲状腺の C cell tumor はどうでしょうか。

○ 吉田座長

これも大変一般的……。

○ 堀部課長補佐

一般的なものだとすれば、両方とも比較的一般的であるということを理由にして、両方否定してしまっても問題ありませんか。それであれば、そういう文案を今考えようかと思ったのですが。

○ 吉田座長

私は、今事務局の御提案の方向がよろしいかと思いますが、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

そうしますと、書きぶりについては後ほどまた文字では御覧いただければと思っておりますが、例えば考えられることとして、評価書の今、16 ページの 17 行目からになります。今の状態ですと、「甲状腺及び」というふうに 17 ページの途中で始まっていますけれども、ここを最初から「EPA では」というふうに、EPA がこう判断したというふうに書いて、先ほど座長から御指摘ありましたように、甲状腺は C cell だということをはっきり書きましょうということでしたので、「EPA では、甲状腺 C 細胞腫瘍及び卵巣の莢膜顆粒膜細胞腫の発生が軽度増加した以外、検体投与の影響は認められなかったとされている」と後ろにつけて、その後今御判断の部分ですけれども、老齢ラットにおいて一般的に認められる——一般的という言葉で適切かどうかは少しお考えいただいたほうがいいかもしれません——一般的に認められる甲状腺 C 細胞腫瘍及び卵巣の莢膜顆粒膜細胞腫については、まずは 2 番の試験との関係ですけれども、本試験の用量を含み、より高い用量まで実施された 2 年間慢性毒性発がん性併合試験①、評価書の 11 の (2) になりますけれども、これにおいて認められていないことからということで 2 つの理由、老齢で一般的に認められることと別な試験で認められていないという 2 つをあわせて、食品安全委員会農薬専門調査会は検体投与の影響である可能性は、先ほど座長がないとは言えないけれども、極めて低いという御発言があったので、例えば極めて低いと判断したというような。最終的な文言はまた文字で御確認いただいたほうがよろしいかと思いますが、今のような方向性でよろしければ文字に落とさせていただきますが、いかがでしょうか。

○ 吉田座長

先生方、いかがでしょうか。今の事務局御提案の。一般的で私はよろしいのではないかと思いますので、今、事務局御提案の文章を起こしていただいてよろしく願いいたします。

あともう一つ、19 ページのマウスにつきましては、今御報告いただきましたが、記載はございませんので、特にもうこのままということになります、よろしいでしょうか。

そういたしますと、いよいよ前回もこのところがまた ADI にもかかわってまいります、ラットの Fischer で行った 2 世代繁殖試験と、あと、それから SD で行ったものをどう考えるかということになります。事務局からの問い合わせに対して、桑形先生より 20 ページになりますが、お答えをいただいておりますので、桑形先生、この点についてよろしく願いいたします。

○ 桑形専門委員

2 世代繁殖試験が 18 ページの SD ラットを使った試験と、(2) の Fischer ラットを使った試験があって、普通に NOAEL を考えていきますと、(2) の Fischer で行った 2 世代繁殖試験が無毒性量になってくるのですけれども、一度に両方考えてみますと、実施年数あるいは用量の設定の仕方から考えると、(1) の 1995 年の SD ラットを用いて行った繁殖試験のほうのデータを信頼するというか、そちらのほうにより重点を置いて NOAEL を決めたほうがいいのかというふうに考えられました。

その理由づけとして、案 1 を書いたのですけれども、今、直前の発がん性の試験でも同じようなことが言えると思うのですけれども、(2) は公比が 10 とすごく広いこと、(1) はより近年であり、また高い用量まで行っていることということを入れていただくと、なぜ総合的に判断して、かつ (1) の SD ラットを用いて行った繁殖試験の結果から NOAEL を決めたかということがより明確になるのかなというふうに思いました。

案 2 は、もう最初から Fischer ラットの繁殖試験を参考データにするということも考えたのですが、古い試験のみで、判断しなければいけないことも多いので、この剤については参考データとしたと簡単にできてしまっているのかなというふうに思いました。私としては、案 1 で 2 つの試験を考えて、理由としては実施年代とより高い用量までやっていること、また 2 つの試験で得られている毒性が肝臓とで、得られている毒性は共通して同じプロファイリングができていないかと判断したということで、長くなりましたが、この 2 世代繁殖試験の無毒性量は事務局案のように、雌雄ともに 100 ppm に落ちつくのがよろしいんじゃないかと思いました。

以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。まず、それでは、20 ページの桑形先生の案 1 と案 2 ですが、桑形先生としては少し追加の文章を加えて案 1 でということですが、先生方、いかがでしょうか。(2) は桑形先生の御提案のように、(2) を全部否定するのではなく、合わ

せ技で、たまたま公比が非常に大きかったために、その間に入るものという御提案ですけれども、特に御異論ございませんか。

御異論がなければ案 1 で、1 と 2 と合わせ技でとるということになりますと、合わせ技でとった場合の無毒性量は 100 ppm、つまり (1) での 2 世代繁殖試験の用量が無毒性量となるということですね。どのような文章を加えるかということについては、また桑形先生からできれば何かちょっとメモ書きで書いていただくと。

○ 堀部課長補佐

ポイントになるのは、公比が (2) の試験では大きいということと、認められている所見が 2 つの試験ともに肝細胞肥大で共通しているということと。この繁殖試験の場合により高い用量までやってあるということは強調すべきポイントになるでしょうか。それとも、もうこの一番下のレベルだけの処理をすればいいのであれば、今の 2 点でいけるかと思ったのですが。

○ 桑形専門委員

試験の信頼性から考えると、高い用量まで実施した中での総合評価ということにより信頼性が増すと思うので、用量を入れていただいたほうがいいと思います。

○ 吉田座長

桑形先生、1 点お尋ねしたいのですが、先生の案 1 の中の 2 行目ですが、2 つの 2 世代試験の高用量群というものの、これは LOAEL での変化が同じということ、LOAEL でのエンドポイントが肝臓であるということですね。そういたしましたら、むしろ高用量というよりも LOAEL にて認められたということでございますね。

○ 堀部課長補佐

今、先生からポイントをいただきましたので、これで文面を検討できると思いますので、まとめてみます。ありがとうございました。

○ 吉田座長

桑形先生、ありがとうございました。そういたしますと、2 つ、発がん性試験のところと繁殖試験のことが終わりました、20 ページ、発生毒性試験は既に審議済みでございます。

次が 21 ページ、遺伝毒性が審議中となっております、また、今日御欠席の根岸先生から 1 文修文が入っておりますが、本間先生、すみません、この 21 ページの「よる代謝活性化」を加えてもいいものかどうかをコメントいただきたいのですが。

○ 本間専門委員

余り一般的なマテリアルじゃないので、特にここの部分の陽性は気にしなくてもよろしいんじゃないかと思いましたが、ちょっと文章のつながりがよくないですね。陽性となることで、「陽性であるが」というほうがいいんじゃないかと思いましたが、でもね。

○ 吉田座長

本間先生、1 つ教えていただきたいのですが、ある何らかの植物抽出物を入れると、原

体が代謝活性化されて陽性になるということなのだと思いますのですけれども、例えば今、先生から伺ったところも、普通の植物体内ではこういうことは起きないのであれば、その後の続く生体にとって云々につながると思うのですけれども、そういうことは起きないということは、何かこれをさらっと読んだ方が植物体内ではこういうもので陽性になってしまうのだということの懸念がないような形の文章のほうがいいのかなと思ったりするのですが、そういうようには書けないのでしょうか。

○ 本間専門委員

ここではあくまでも植物体内でどうなることよりも、これは、もともと遺伝毒性試験は人の生体影響を見る試験ですから、植物体内でどうなるかというのは別に我々は関与していないわけですので、試験そのものがそういった目的に合っていない試験ということになります。

○ 吉田座長

では、「なるが」とここで否定してのほうが。

○ 本間専門委員

ええ。前回もこの試験は特に OECD でもそんなに今使われなくなった試験ですので、削除してもいいんじゃないかという意見を私がしたのですけれども、事務局のほうでせっかく文章に起こしてくれたので、この試験自体は今言ったようなトウモロコシ抽出物を使うというガイドラインにもないような非常に特殊なもので、もしかすると、植物体内の影響を見ているという観点があったのかもしれないけれども、それは本来の人の健康影響を見るということとはまた違いますので、ここではやっぱり「陽性があったが」という形でよろしいんじゃないかと思えますけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたらば、この 11 行目は「陽性となること」ではなく「陽性であったが」に修文をしたいと思いますので、事務局、よろしくお願いします。本間先生、ありがとうございました。

○ 堀部課長補佐

1 点すみません、今のところの直前なのですけれども、その 11 行目の頭のところで代謝活性化で陽性という記載がありますが、普通の S9+だと代謝活性化系存在下というような記載になると思うのですけれども、そこは書き分けておいてもいいですか。原文のままでいいか、それともほかのものと同じように代謝活性化系存在下と書いて平仄を合わせるべきかどうか。

○ 本間専門委員

確かにそのとおりで、別に抽出物が代謝活性化に関与しているかどうかというのはわからないですよね。だから、これは植物抽出物存在下にだけでいいと思います。活性化は確かに不明ですので。

○ 堀部課長補佐

そうしたら「植物抽出物存在下で陽性であったが」、わかりました。

○ 吉田座長

本間先生、ありがとうございます。そういたしますと、これを直していただくことによって遺伝毒性のところも生体にとって問題になる遺伝毒性はないということで進めたいと思います。

そういたしますと、あとすべての毒性試験の評価がこれで終わったのですが、振り返りまして特にコメントというのは、事務局、何かありますか。

○ 横山評価専門官

すみませんでした。評価書 8 ページの最初の安全性に係る試験の概要のところ、各種運命試験の最初の断り書きのところですね。9 行目から 10 行目のところ、比放射能という追記と値をいつものように mg/kg または μg/g で表記したという全体の説明に係る部分を御修文いただいております。

○ 吉田座長

腰岡先生、この部分については特にもうオーケーですか。

○ 堀部課長補佐

それで、今朝親委員の先生方とちょっとディスカッションしていたときに、比放射能という言葉で妥当なのかどうかというところについてやや意見が付きまして、比放射性活性という言葉のほうが正しいのではないのでしょうかという御指摘を受けたのですが、そこはどのように理解したらいいのでしょうか。

○ 腰岡専門委員

昔はよく活性、活性と言っていたのですが、最近は正確に言えば比放射能、別に活性をつけてもいいのですが、そのほうがいいんじゃないかなと。それと、また今日の試料に出てくるのですが、植物のところは mg/kg と動物のところは μg/g と両方出てくるので、単位だけの問題ですが統一したらどうか。

○ 堀部課長補佐

これは幹事会で議論がなされて、動物のほうはやはりグラムをベースにして考えたほうがいいだろうというのに対して、植物はもともとのバッチがキログラム単位で考えられるので、そこはきちんと区別したほうがいいということで、逆に幹事会で動物のほうは分母がグラム、植物はキログラムということで整理をいただいたところまでございまして。これは動物の臓器に関して単位がキログラムとなると、例えば動物の肝臓をキログラム単位であらわすのは変だという議論から来ているので、ここはできればこのままにさせていただければありがたいと思っております。

○ 腰岡専門委員

わかりました。

○ 吉田座長

腰岡先生、ありがとうございます。そのほかはよろしいでしょうか。

そういたしますと、食品健康影響評価に移りたいと思います。23 ページを御覧ください。

それでは、事務局、お願いいたします。

○ 横山評価専門官

動物体内運命試験におきまして、投与語 56 時間で投与量の 91%が排泄されまして、主要排泄経路は尿中、腸肝循環があると考えられております。植物体内運命試験では、主要代謝物は B でありました。検出された代謝物はすべて N-イソプロピルアニリン部分を含む化合物であったということです。各種毒性試験結果からプロパクロール投与による影響は主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大、単核細胞浸潤等）に認められております。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められなかったとまとめさせていただいております。

こちら、すみません、遺伝毒性の部分、前回の御審議でプロパクロールに生体にとって問題となるような遺伝毒性があると判断できなかったと御結論いただいております、ここは 23 ページの 10 行目はいつもどおりの書きぶりなのですが、こちらを本文に合わせたほうがよろしいかどうか御意見をお願いできればと思います。

11 行目に戻らせていただきまして、発がん性についてですけれども、ラットでは雄の最高用量群の 1 例で腺胃腺癌が、マウスでは雄で肝細胞腫瘍の増加が認められたが、腫瘍発生メカニズムは遺伝毒性によるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えたとまとめさせていただいております。

農産物と畜産物中の暴露評価対象物質はプロパクロール——親化合物ですね——と N-イソプロピルアニリン部分を含む化合物と御提案させていただいております。各評価機関の無毒性量などは 25 ページ以降の表 15 にお示しさせていただいております。先ほど 2 世代繁殖試験の部分、総合評価で評価するということで御審議いただきましたので、この無毒性量のうち一番小さいものにつきましては、2 年間慢性発がん性の併合試験の 5.4 となりますので、案 2 のほうの記載で大丈夫かと思うのですが、こちらのほうで設定といたしまして、ADI の案としましては、24 ページ、ラットの併合試験の無毒性量 5.4 を根拠といたしまして、安全係数 100 で、ADI の案としましては 0.054 mg/kg 体重/日というふうに御提案をさせていただいております。よろしくをお願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、まず、23 ページの ADI 設定に行く前まで、2 行目から 16 行目までをまず審議したいと思います。事務局から御質問のあった 10 行目の遺伝毒性の書きぶりですが、本間先生、いかがいたしましょうか。

○ 本間専門委員

ここの食品健康影響評価の部分の書きぶりはこれでいいかと思います。ただ、むしろさっきちょっと言わなかった遺伝毒性の部分の最後の遺伝毒性があるとは判断できなかったという書きぶりは、これまで余りこういった書き方はなかったんじゃないかと思いますの

で、ここを遺伝毒性はないものと考えられたと書いてください。そっちのほうは、評価のほうは変えないと。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、21 ページの遺伝毒性試験の 12 行目から 13 行目の部分を修文するということにして、食品健康影響評価と合わせるということで。ありがとうございます。

この剤につきましては、暴露評価対象物質は親化合物と N-イソプロピルアニリン部分を含む化合物ということになります。よろしいでしょうか。この 2 行目から 16 行目まで何かほかにございせんか。

では、引き続き ADI の設定に移りたいと思います。先生方、ページ 25 と 26 の表 15 を御覧ください。今回繁殖試験を合わせ技で NOAEL をとったということから、ADI の最も設定の根拠となるのは、最も低い NOAEL がとれたラットの 2 年間慢性毒性発がん性併合試験となります。この 2 世代繁殖試験の①と②で、特に②のところで雌で 3.0 という数字が出てきますけれども、ここに何か脚注をつけますか。どういたしますか。今まで何かこういった場合に事務局のほうで御提案があれば。

○ 堀部課長補佐

今の表 15 の 2 世代繁殖の 1 と 2 の下に繁殖試験のまとめの欄をつけて、繁殖試験全体の NOAEL はということで 7.18 と 8.2 というような数字を 3 段目に入れて、それが総合の判断ですよということがわかるようにして。2 の脚注ではなくて、新しくその後に 1 段追記をさせていただくケースはたしかほかにもあったと思いますので、先例にならいたいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、23 ページにお戻りください。今回の ADI の設定根拠試験といたしましては、慢性毒性/発がん性併合試験での NOAEL5.4 を ADI の設定根拠にとりたいと思います。安全係数は 100 です。これについて御異論ございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。そういたしますと、プロパクロールの ADI は 0.054 mg/kg 体重、なぜか「パー日」を入れたいと思います。どうもありがとうございました。

それでは、これについては一応お返しします。

○ 堀部課長補佐

今いただきまして、少し追記をしたところに関して先生方に文面、最終的には御確認をいただければと思っておりますけれども、早めに御確認をいただいて、できるだけ早く幹事会に報告できるように準備を進めてまいりたいと思います。ありがとうございました。

○ 吉田座長

それでは、もう一度事務局から修文、最終的な案が送られてきたときは先生方もう一度……。

○ 堀部課長補佐

もしお手間であれば、今日まだ時間、これから次の剤の審議をしている間に 2 か所だけだと思いますので、修文案を御用意して、この場で御確認いただいたらすぐに進むということであれば二度手間にならずには済みますが、いかがいたしましょうか。

○ 吉田座長

そちらのほうがつつといいと思います。よろしく願いいたします。

では、まだ 37 分しかたっていないので、引き続き次の剤にさっと移りたいと思います。

本日 2 剤目の剤は、フルキサピロキサドについてです。事務局から経緯を含めてよろしく願いいたします。

○ 横山評価専門官

資料 3 に基づき御説明させていただきます。

フルキサピロキサドですけれども、2012 年 8 月にインポートトレランス設定の要請に関して厚生労働大臣より意見聴取がなされたものでございます。

本剤の構造ですけれども、7 ページ、6. のようなものとなっております。カルボキシアミド系の殺菌剤で、ミトコンドリア内呼吸鎖複合体Ⅱに作用し、殺菌効果を示すと考えられているものでございます。

ちょっと前後しますけれども、6 ページ、要約につきましては、最後の食品健康影響評価の記載とあわせて整えさせていただきたいと思っておりますが、山添先生が今日御欠席ということで事前に御意見をいただいております、不明な点もあるけれどもということですが、ピラゾール環上のフッ素のある構造をしております、このフッ素がアミド脱離後、フッ素イオンとして遊離している可能性があつて、それが毒性で出ている所見に影響しているのではないかとということで御意見をいただいているところでございます。このような御意見についても念頭に置いて御審議いただければと思います。

動物体内運命試験の御説明をさせていただきます。評価書 9 ページでございます。

まず、9 ページの 10 行目から 11 行目につきましては、先ほどの剤と同様に腰岡先生から御修文いただいております。

まず、ラットの吸収の試験になります。17 行目からになりますけれども、まず、血中濃度推移につきましては、表 1 にお示ししたとおりでございます。こちらですけれども、 C_{max} と AUC の大小が雌雄で合っていないということで、21 行目から 22 行目、問題のなさそうな用量である 500 mg の記載にとどめてはどうかという御趣旨かと思いますが、細川先生から御修文いただいております。また、山添先生からは、これは吸収の遅延によるものではないですかというような御意見をいただいているところでございます。

あと、この表 1 の中で C_{max} と AUC の単位ですけれども、細川先生から、 $\mu\text{gEq/g}$ ではないですかという御意見をいただいているのですけれども、こちらは先ほども議論になりましたけれども、放射能濃度というこちらの記載なのですけれども、9 ページの先ほど腰岡先生に御修文いただいた部分で、比放射能から換算した値で mg/g または $\mu\text{g/g}$ というふ

うに通常記載させていただいております、この部分でお断りさせていただいておりますので、この表中の記載については、いつもどおり **Eq** は書かないで $\mu\text{g/g}$ の記載にさせていただければと思います。御確認いただければと思います。

10 ページの吸収率になりますが、こちらは少なくとも **72%** と算出されております。

分布につきましては、消化管以外では胃、副腎、肝臓、甲状腺などで高い放射能分布が認められております。

17 行目から 18 行目はわかりやすくという御修文をいただいております。投与 48、72、80 時間後で約 **90%TAR** 以上が排泄されており、この場合は組織中放射能濃度は多くの組織で血漿中よりも低値を示しております。

11 ページをおめくりいただきまして、代謝につきましては、こちらについても 12 行目から 15 行目、記載の整理をいただいております。代謝物の組成に投与量と雌雄間で量的変動があったという点でございます。あと、この剤につきまして主要な代謝経路としては、ビフェニル環の水酸化、ビフェニル環のフッ素原子の消失、ピラゾール環の N-脱メチル化、水酸基のグルクロン酸、グルタチオン誘導体または硫酸との抱合が考えられております。

14 ページをおめくりいただきまして、排泄につきましては、投与後 72 時間で **87.3** から **108%TAR**、反復投与では **93%TAR** 以上が排泄されております、主要排泄経路は糞中とされております。

また、胆汁中排泄の試験も実施されております、15 ページになりますが、**50%** 以上が胆汁に排泄されております。

15 ページの 14 行目からになりますが、畜産物についても試験が実施されております。ラットと同様の代謝経路であると考えられておまして、ピラゾール環の脱メチル化などで代謝すると考えられております。標識化合物になる代謝物の差もほとんど認められておりません。

17 ページになりますが、小澤先生から御意見をいただいております、**TAR** と **TRR** が混在していますという点でございます。この点につきましては、小澤先生がこうですねとおっしゃっているとおり事務局としては理解しているのですが、すみません、少しお戻りいただきまして、例えば 15 ページ 24 行目に **TAR** の記載がございますが、尿ですとか糞中へそれぞれの程度排泄されたかという点につきましては、投与量に対して何%が尿に行ったか、糞に行ったかということで **TAR** でまとめさせていただいております、16 ページの表 7 の記載で、例えば尿ですと、この尿に行った放射能の量のうち親化合物はどれだけで、代謝物はどれだけかという尿中の放射能に対する割合として **TRR** でまとめさせていただいているところでございます。このような考えでまとめさせていただいているところでございまして、御確認いただければと思います。

続きまして、18 ページになりますが、表 8 についても先ほどの **TRR** と **TAR** の関係での御質問かと思うのですけれども、総残留放射能に対する割合で代謝物ですとか親化合物

などの濃度のパーセントを書き出しているのであれば、全部足せば 100%になるのではないかという御質問ですけれども、こちらはいろんな各部位の中から同定された代謝物と親化合物の濃度を特にピックアップしておりまして、同定代謝物ですとか代謝物が出てこなかった部位などについて省略して記載させていただいておりまして、そういった観点で足しても 100%にはならないというような表になっているところでございます。

動物については以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。残念なことに本日、動物代謝の先生がお二人ともお休みのため、コメントをいただくことができないのですが、まず、お戻りいただきまして、9 ページにつきましては、 μgEq ではなくて $\mu\text{g/kg}$ と、これはもうこの事務局の案に従いたいと思います。細川先生からコメントをいただいたところにつきましては、もう一回今日直したところで細川先生、小澤先生に御確認いただいてと思っておりますので、そのような方向でよろしいでしょうか。

あと、山添先生からのコメントにつきましては、1 点目は、この剤は 7 ページの構造式を見ていただければわかるように、ピラゾール環のところにフッ素がついておりまして、毒性試験でも若干影響が出ているということで、フッ素が果たして毒性かどうか非常に難しい議論ではございますけれども、影響は少なくとも出ているのではないかということは確かのようなので、そのことを先生方は少しどこかにとめていただいて御審議いただければと思います。

動物代謝のところは先生方がいらっしゃらないので、なかなか議論にならないと思いますので、特にこのところはこのほかにということは何か腰岡先生、ありますか。この動物代謝のところ。なければ植物代謝に進みたいと思いますが。

そういたしましたら、植物のほうにお願いいたします。

○ 横山評価専門官

それでは、18 ページをお願いいたします。まず、5 行目からになりますが、腰岡先生から抄録の代 7 ページからページで、代謝分解物一覧表という表があるのですけれども、その代謝物の由来の記載についてもう少しきちんと書く必要があるのではないかという御意見をいただいております。

18 ページの 7 行目からまずトマトの試験です。葉面処理で試験が実施されております。この試験では、10%TRR を超えて認められた代謝物は存在しなかったという結果です。

19 ページにまいりまして、腰岡先生から御意見をいただいております。残留放射能濃度と残留放射能という用語が混じっているということに対する御質問と、あと、 μg と mg/kg につきまして御意見をいただいております。②の単位につきましては、先ほど堀部から御説明させていただいたとおりでございます。この残留放射能濃度と残留放射能の記載ぶりにつきましては、事務局よりのところに御説明させていただいたのですけれども、TAR での評価をしている表なのか、TRR のものかで記載を書き分けているところでござ

います。御確認いただければと思います。

19 ページの 5 行目からですが、大豆の試験です。こちらでは、代謝物といたしまして F04 が 19.9%TRR、F002 が 33.4%TRR 認められております。20 ページの表のところですが、**hay** につきまして藁、**straw** を茎葉というふうに整理させていただいているのですけれども、より適切な記載がございましたら御教示いただければと思います。お願いいたします。

20 ページの 4 行目から小麦の試験です。すみません、大麦を春小麦に御修正いただいております。すみませんでした。この試験ですけれども、茎葉に噴霧処理で試験が実施されております。10%TRR を超える代謝物は認められておりません。あと、13 行目ですけれども、F02、F24、F005、非常に微量の検出について記載がございまして、特に毒性上問題のある代謝物でなければ削除でよろしいという御意見をいただいております。特にこれらの 3 つの代謝物について毒性の情報などは今のところございません。

22 ページの 3 行目から、こちらも春小麦の試験です。この試験でも 10%TRR を超える代謝物は認められておりません。

23 ページになりますが、植物での代謝経路のまとめといたしまして、ピラゾール環の脱メチル化、カルボキサミド結合の加水分解による開裂、ビフェニル分子の水酸化、ピラゾール環メタル基の水酸化、ピラゾール分子の N-グルコシル化により代謝されて抱合体を形成するというふうに考えられております。

続きまして、8 行目から土壌中運命試験です。腰岡先生から御意見をいただいております。土性が明らかにわかっている場合に、産地で区別する必要はないのではないかという御意見をいただいております。評価書上は国内の土壌は県名、海外の土壌は国名というふうに今まで記載してございまして、そのとおり記載させていただいている次第でございます。

まず、10 行目からの好氣的土壌中運命試験になります。こちらでは分解物といたしましては、001、002、008 が認められております。また、吸着係数も求められておりまして、311 から 1,330 という結果です。

24 ページの 8 行目ですが、好氣的土壌中運命試験で、こちらでは推定半減期は 144 日、主要成分は未変化のフルキサピロキサドというふうな結果になっております。

19 行目からの好氣的土壌中運命試験ですが、推定半減期につきましては、次のページにお示しさせていただいております。主要成分は未変化のフルキサピロキサド、分解物は F001、F002 が認められております。吸着係数も求められておりまして、410 から 2,280 という結果になっております。

25 ページ、こちらも特に採取地を記載する必要はないということで腰岡先生から御修正案をお示しいただいたところですが、やはりこの辺、採取地まで記載しております。その点、御確認いただければと思います。

24 ページの 6 行目からになりますが、嫌氣的土壌中運命試験です。推定半減期は 224

日から 301 日、主要成分は未変化のフルキサピロキサドとされております。分解物としてはやはり F001、F002 が認められております。

続きまして、土壌吸着試験ですけれども、吸着係数が 320 から 1,100、脱着係数が 486 から 6,330 と算出されております。

26 ページの 5 行目から水中運命試験です。まず、加水分解試験では、分解物は検出されておらず、半減期は 1 年以上と推定されております。

続きまして、水中光分解試験で、緩衝液の試験です。同定された分解物はなく、光の有無にかかわらず安定という結果です。

27 行目から自然水の光分解試験で、やはり若干分解があり、分解物としては F001、F007 が認められております。一方、暗所対照区では安定に存在しておりまして、この点、同様な結果が得られたという文章につきまして、分解物が分析されていないということで、暗所対照区では安定に存在したという旨の文章に御修文いただいております。

27 ページにまいりまして、作物残留試験ですが、フルキサピロキサドの最高値は稲の 1.96 mg/kg、フルキサピロキサドと代謝物の合計値では稲の 1.97 mg/kg が最高値という結果になっております。

畜産物残留試験も実施されておりまして、フルキサピロキサドと M008 の最高値が肝臓で 0.0379、腎臓で 0.0105、脂肪で 0.0193 µg/g というような結果です。M002 は臓器及び組織において定量限界未満という結果でした。

28 ページ、ニワトリの試験ですが、飼料中濃度相当量とまたは飼料中濃度 3 倍相当量までですと、いずれの臓器でも定量限界未満という結果になっております。10 倍相当量の場合は検出がありましたけれども、休薬後は 0.001 µg/g 未満という結果でした。腰岡先生から本文中の修文をいただいております。

御説明は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、18 ページからですけれども、今回はフルセットの報告書があるということで先生方御覧いただいたと思いますけれども、まず、腰岡先生、御訂正いただいた例えば大麦を春小麦といった訂正は的確に直されてもらっていると思うのですが、まず、19 ページの腰岡先生からのコメントで、残留放射濃度と放射能のところですが、これらの事務局からの回答についてはいかがでしょうか。

○ 腰岡専門委員

例えば表 9 のタイトルを見てもらうと、タイトル中に 18 ページですね、最終処理 3 日後の飼料中の総残留放射能及び代謝物になっていますよね。16 ページの表 7 を見てもらうと、残留濃度になっているのですけれども、中身はほとんど一緒なのですね。動物と植物で違うだけで、何でタイトルに濃度があったりなかったりするのかなというのが気になったのですけれども。TAR、TRR はよくわかるのですけれども、タイトルがそもそもおかしいんじゃないかなと思って、何か理由があるのかというのを。

○ 吉田座長

そういたしましたら、このあたりは事務局で少し御検討いただいて、どうも事務局が最初に御説明いただいた **TAR** と **TRR** のところだけではなさそうですので、このタイトルのところはほかの評価書との兼ね合いもあると思うので、御検討いただけますでしょうか。

そういたしますと、そちらは事務局に。19 ページの部分は御検討いただいたということで、次の表 10 のところはいかがでしょう。

○ 腰岡専門委員

藁と茎、**hay** と **straw**、僕の解釈が間違っているのかもわかりませんが、**hay** というのは藁になるのかな。**straw** のほうが藁に近いんじゃないかなと思うのですが、茎の部分ですね。そこがちょっとわからなかったもので、どうなのかなと。普通 **straw** といえば茎を……。

○ 姫田事務局長

干草ですね。

○ 堀部課長補佐

大豆の茎でしょうか。

○ 姫田事務局長

要するに藁の英訳は **straw** でしかないので、**hay** を藁と訳すのは多分違うと思います。

○ 腰岡専門委員

大豆に藁があるのか、そもそも。

○ 姫田事務局長

だから、通常 **hay** は、ルーサンでも **hay** と言うと思いますので、そういう意味では…。

○ 腰岡専門委員

大豆が乾燥したら葉っぱは落ちちゃうんじゃないかなと思って、僕は落葉というものにして、**straw** は多分茎かなと思ったのですが……。

○ 吉田座長

このあたりは用語が決まっているのですか。

○ 堀部課長補佐

その時々によって結局訳を当てていくという作業をしているだけなので、植物によっても同じ用語に対して違う訳が当たったりもしているケースがあるので、基本的にはできるだけわかるようにということだけでやっているのですが、特にこの英語に対してこれを書かなきゃいけないというルールでまとめたものではないのですが。

○ 吉田座長

確かに腰岡先生がおっしゃるように、素人が見た場合に、この表 10 の大豆で藁みたいなのが確かに思うので、何か適切なものがあれば、そこを当てていただくあるいはそのまま……。

○ 腰岡専門委員

この 3 回目処理というのが藁、茎、種皮、子実とそれが一体なものであるとしたら、乾燥した葉っぱと茎、種皮、子実に分けられるんじゃないかなと思うのだけれども、3 回目処理の藁というのが 22、34 日後と書いてあるから、その次の茎、種皮、子実とはまた違うものかなと。そこをもうちょっと確認してもらって。

○ 姫田事務局長

では確認させていただきます。

○ 吉田座長

すみません、私としては確認していただくしかないので、よろしくお願いいたします。

○ 腰岡専門委員

あとは、僕はまだ回数が少ないものですから、例えば土壌は名前を示すというのがちゃんと認識していなかったものですから、わかりました。ただ、25 ページの 8 種類の土壌がありますよね。25 ページの 23 行目、土壌としては 8 点あるのですけれども、5 種なのですよね、土性で言うと。だから、そこもちょっと修文を。

○ 堀部課長補佐

これは先生、2 行目のところのちょっとボックスの位置がずれておりますけれども、2 行目のボックスの中で先生から御指摘いただいているような 5 種類の土壌で 8 サンプルというほうが正しいと思うので、25 ページの 23 行目の 8 種類の土壌は 5 種類の土壌 8 点というふうに記載を直させてください。すみません。

○ 吉田座長

これは確かに 8 種類というと、種類がということになりますので、腰岡先生、ありがとうございます。

○ 腰岡専門委員

今気がついたのですけれども、最後 28 ページの 16 行目、この 0.001 $\mu\text{g/g}$ 未満であったと、これも 0.01 $\mu\text{g/g}$ じゃないですかね。ちょっと確認をしてください。

○ 吉田座長

では、28 ページの 16 行目ですね。こちらについても確認をお願いします。ありがとうございます、詳細に。

○ 腰岡専門委員

以上です。

○ 吉田座長

そういたしますと、作物残留が 27 ページでございますけれども、代謝物の 002、008、048 というようなものが出てくるわけですね。植物の部分につきまして、特に事務局から追加はないですか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 吉田座長

ありがとうございます。毒性へ移りたいと思いますが、よろしいでしょうか。

そういたしましたら、事務局から、28 ページから御説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

まず、一般薬理です。実施された試験について表 15 のとおりになります。一般状態で軟便、下痢などが認められております。

29 ページの 4 行目から急性毒性試験で、まず、原体の急性毒性試験、表 16 のとおりです。急性毒性自体は非常に高い値となっております。吸入試験の観察された症状で、事務局からお伺いさせていただいているものですが、御意見として腹式呼吸または腹式様呼吸でどうかという御意見をいただいているところです。こちら、お願いいたします。

30 ページの表 17 につきましては、代謝物 001、002 が動物、植物共通の代謝物で、F048 は植物固有の代謝物になりますが、試験が実施されております。reduced feces は糞量という記載が原文にないということで、吉田先生から量は要らなくて糞減少というふうに御意見をいただいているところです。

30 ページの 7 行目から急性神経毒性試験ですが、こちらでは吉田先生から御修文いただいておりますが、着地開脚幅増加ですとか自発運動量低下、立ち上がり回数の減少などが認められております。病理の検査では、遠位脛骨神経の軸索変性が認められておりますが、こちらは検体投与の影響ではないと考えられております。急性神経毒性に関する無毒性量として雌雄で 125 mg/kg というふうにまとめさせていただいております。

31 ページになりますが、目と皮膚の刺激については軽度の刺激、皮膚感作性は Maximization 法で陰性という結果です。

御説明は以上になります。

○ 吉田座長

御説明ありがとうございます。28 ページの薬理試験から入ります。薬理試験、今回は非常に急性毒性は弱いといいますが、高い用量まで行いまして薬理試験ではほとんど影響は出ておりません。Irwin 法は、大体はマウスですけれども、今回はラットでも行われておりまして、若干最高用量の 2,000 で症状が出ておりますけれども、その程度のことです。

続きまして 29 ページ、急性毒性試験に移りたいと思います。こちら、abdominal respiration という訳につきまして、腹式呼吸ということで事務局から御質問が来ておりますが、症状に詳しいということで松本先生、こちらについてコメントをお願いいたします。

○ 松本副座長

ラットの生理的な呼吸数を考えると、1 分間に 90 回ぐらいで、人の数倍のスピードで呼吸しているので、通常観察してもおなか動くというのはなかなか観察しづらいのですね。腹式呼吸というのはどういうときに見られるかというと、一般には吸入麻酔をして低

酸素の状態になったときにおなかを大きく動かして呼吸する、つまりそれは意味的には呼吸困難ということを示していると思うのですけれども、ただ、観察されるのは腹式呼吸として認められるので、腹式呼吸という言葉で、事務局の案でよろしいんじゃないでしょうかと思いました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、もうそのまま腹式呼吸で、私があれば、ラットはどちらの呼吸だったのかしらと思って、確かに普通、おなかで息をしているラットというのは麻酔のときぐらいとかほとんど瀕死期しか見ないということですので、松本先生のものをとらせていただきまして、事務局御提案のように腹式呼吸という用語を使いたいと思います。急性毒性でも経口、経皮ではほとんど変化が認められておりません。

あとは代謝物ですけれども、F001 と 002 は土壌、動物でも出ていた。あと 048 は植物だけで出る代謝物ですけれども、これらにつきまして急性毒性試験が行われております。いずれも 2,000 以上ということで急性毒性は、代謝物はいずれも弱いということになります。

あと、ここにつきましては、たまたま英語だと **reduced feces** というような言い方だったので量は要らないかなと思っただけです。大きなコメントではございません。

続きまして、急性神経毒性試験、30 ページに移りたいと思います。

私がここでは若干修文をさせていただきました。修文をしたところのポイントというのは、これは急性神経毒性なので、できれば投与後いつ起きた変化かということを書き添えたいと思っています。直後に起きたのか最終だったのか。なので、10 行目、「投与日の検査において」を加えました。

あとは、見られた変化が神経毒性にかかわるものなのか、そうでないものかということとは本来書き込めればいいのですけれども、これだけの検査ですので、そうは書き込めないのですが、ではこれを投与の影響じゃないとした場合はしっかり否定をしていくことが必要であると思って、その点、この 2 点におきまして修文をいたしました。

11 行目は、多分こちらは書き漏れだと思いますけれども、変化がありましたので、EPA もこれを採用しておりますが、自発運動のところを加えました。あともう一つは、14 行目ですけれども、やはりいきなり探索行動の低下としてもなかなか意味がわからないかなと思って、ここも加えました。しかし、これは否定をしておりますので、用量相関性がないので毒性ではないという否定したことが 1 点と、もう一例、最高用量の 1 例ですけれども、遠位脛骨の神経で軸索変性が見られました。そのほかには全く見られないということを書いて、だから毒性ではないのだとしないと、この試験では数例ですけれども、たしか病理組織学的検査を行っておりますので、そういうこともきちっと記載しておいたほうがいいのではないかと思います。

若干追加ですけれども、こういうことを記載することによって、今後行われていくよう

な例えば急性影響を見るような場合はやはりこういう書き方をしていくことが必要かなというように――これは補足で追加ですけれども――思っております。

急性毒性試験としましては、最高用量では自発運動の低下等明らかな神経毒性ではないのかもしれないのですけれども、何らかそういった症状に、神経毒性の可能性も否定し切れないような影響が出ているということから、これをエンドポイントといたしまして NOAEL は 500 ということになります。急性神経毒性につきまして……。

○ 堀部課長補佐

今の神経毒性、NOAEL は 125 ではないでしょうか。

○ 吉田座長

ごめんなさい、125 で。

○ 堀部課長補佐

ミットドーズまで神経で出て。

○ 吉田座長

そうですね。出ているのですね。それで 125 ですね。

急性神経毒性試験につきまして、特にございませんか。

そういたしましたらば、31 ページ、刺激性と感作性に移りたいと思います。刺激性につきましては非常に軽度ですけれども、発赤等が見られて、たしか 2 日目ぐらいではもう消えておりますけれども、あったということなので、恐らくこの委員会ではどの程度であれば 1 とか 2 というような基準を決めていないので、非常に軽度というのは範囲が広いのですけれども、できればどこかのところで例えば急毒が弱いというのは幾つなのか、刺激性がないというのはどういうことをどの程度からなら言うかというそういう判断基準をつくっていただけるといいかなというようには思っております。感作性はございません。

刺激性、感作性については特に問題ないと思います。引き続きまして、亜急性毒性に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

一応刺激性、感作性の判断基準は、OECD のガイドラインにこういう場合は 1 をつける、2 をつけるという標準が決まっているので、試験実施者の方は恐らくこれを参考にされていると思います。補足です。

○ 吉田座長

今回の申請者の方は海外のメーカーなので、そこを視野に入れた書き方を抄録でも何でもしているのですけれども、ここでの基準は、では OECD のそれに準じますよというならば、もうそれで書かれればいいのですけれども。

○ 堀部課長補佐

基本的に日本のテストガイドラインというのは、OECD のテストガイドラインに準拠してつくられているというふうに認識をしておりますので、その判断基準は、基本的には一緒だと思っております。厳密にどこまでということになると若干議論は残るかもしれ

ませんが、おおむね準拠して判断をされているというふうに聞いておりますので、また御疑念がありましたら整理をさせていただければと思います。すみません、補足でした。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、亜急性毒性試験へ進みたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

31 ページをお願いいたします。まず、ラットの 90 日の試験です。

こちら、本文中及び表 19 の所見について御修文をいただいているところです。それと御意見といたしまして、吉田先生から軽度なカルシウム増加、500 ppm 以上投与群の雄で入れているものですが、毒性でしょうかという点、それと泉先生から昨日の夜遅く御意見をいただきまして、すみません、資料としましては机上配布資料 2 で配布させていただきました。この試験の雌の最高用量でヘモグロビンの減少が 97%に落ちているということで、これを入れる必要があるのではないかという御意見です。

あと、1 ページおめくりいただいて、事務局からお伺いさせていただいていた点につきましては、最高用量群の雌のヘモグロビンと MCHC の減少を影響ととらないというまとめとさせていただいております。藤本先生、松本先生から影響としなくてよいと御意見をいただいております。

それと、すみません、1 ページ戻りまして、32 ページの表 19 に戻っていただきまして、雄の 100 ppm 投与群、T₃の増加というのを今入れさせていただいておりますが、こちら、形態学的異常など伴っておりませんで、こういった場合の T₃の増加、有意差自体は一番下の用量からついているのですけれども、どのように扱ったらよろしいか御審議いただければと思います。ラットについてはその点について御確認をお願いいたします。

33 ページの 2 行目からマウスの試験です。所見につきましては、34 ページにまとめさせていただいております。400 ppm で認められた影響につきまして 6,000 ppm に移していただくもしくは削除していただくという御修正をいただいております。あと、肝臓のび慢性脂肪化というふうに所見名を御修正もいただいております。

あと、事務局よりとして御確認させていただいた事項ですけれども、雌の体重増加抑制については影響としないで、摂餌量低下も影響としていないという点ですが、泉先生から雌の最高用量の摂餌量低下はとったほうがよろしいという御意見をいただいております。また、2 つ目、②といたしまして、雌の 2,000 ppm 以上投与群で認められました総タンパクとアルブミンの減少ですが、わずかな変化だったので現在入っていないのですけれども、この点についても泉先生からは除外する理由がないというふうな御意見をいただいております。この点につきまして御確認をお願いできればと思います。

34 ページの 7 行目からイヌの試験です。こちらは表 23、無機リン酸の削除の御修正をいただいているのと、雄の 1,500 ppm 以上の尿素ですね。こちらは 6 週のみの変化ということで意義がないのではないかという御意見をいただいております。

36 ページにまいりまして、亜急性神経毒性試験になります。こちらやはり吉田先生からきちんと記載すべき点というものにつきまして御修文いただいております。

所見につきましては、表 25 になります。この試験では、切歯の白色化が認められておりまして、雌雄いずれも最高用量の 5,000 ppm で認められておりますが、抄録では病理組織学的変化がないということで、影響ではないということなのですが、そもそもこの試験では病理組織学的検査が行われていないというものでした。この病理組織学的検査ですけれども、この試験では実施されていないのですけれども、2 世代繁殖試験の F0 投与群で病理検査が実施されておりまして、吉田先生からその点について、病理組織学的検査を実施していないが、2 世代繁殖試験での結果よりエナメル芽細胞及びエナメル層外層中の鉄含有色素の減少であると考えられたという補足の説明が必要ではないかという御意見をいただいております。これは脚注に記載のものかと思うのですけれども、いただいております。松本先生からも御意見をいただいているところでございます。この扱いについて御意見をいただければと思います。

また、37 ページの 4 行目以降になりますが、代謝物と 001 と 002 につきまして、抄録に収載のなかった試験なのですけれども、EPA に情報がございましたので、ちょっとわからない部分もあるのですけれども、わかる範囲で記載させていただきました。いずれも最高用量 1,000 mg/kg 近くまで実施しておりまして、投与による影響は認められなかったという結果になっております。

亜急性につきましては、以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。若干亜急性試験の評価を始める前に、今回の採血方法が通常とは異なるということを先ほど松本先生から御指摘いただきましたので、ちょっと松本先生、このあたりを御説明いただけますか。

○ 松本副座長

この剤の試験は比較的新しいのですね。2008 年とか 2009 年に報告されている剤なのですけれども、マウスとラットの試験については血球系の検査はまず麻酔下で眼窩静脈から採血して、それに続いて断頭で採血しているのですね。ですから、データ上もかなり溶血とかいろんなファクターがかかってばらつきが生じるというようなことをちょっと念頭に置いて判断されたほうがいいんじゃないかな、そういうふうに思います。

○ 吉田座長

恐らく亜急性毒性試験のラットで甲状腺のホルモンをはかったので、そのために断頭したのだと思うのですけれども、断頭しますと、どうしてもかなりの量の組織液が入ること、あとは溶血もかなり起きますので、ある意味では、通常の血液生化学的検査と値が違うような動きをしているところがあるのかもしれないかもしれません。また一方で、山添先生からコメントがあったように、今回は「フッ素が」という部分もありますので、なかなか判断が難しいところもあると思いますが、ラットの亜急性毒性試験から始めたいと思います。今回は新

しい試験ということで、亜急性毒性試験でも FOB の観察をしております。FOB はどうしてもすごく観察項目が多いので、何らか動いてしまうときが多いのですね。ですが、やはり高用量群で増えてしまったときは、やっぱりかなりきちんと否定をしていくということがやや面倒でも評価書には必要なのかなと思って、31 ページから 32 ページは加えました。FOB をいつ実施したかということは、ある意味では急性影響を見るときも重要となつてまいりますので、書き込んだつもりです。

今回認められました開脚幅の減少につきましては、普通神経毒性があると開脚幅は増加いたしますので、減少であるということと、あとは何セッションか行っているのですが、最初の 1 セッションだけの異常だったので、恐らくこれは投与の影響ではないということとで否定するという修文にいたしました。

あともう一つの 32 ページ、表 19 ですけれども、私が訂正いたしましたのは、脂肪変性と抄録にも書かれているのですが、英文ですと **fatty change** となっておりますので、現在ですと脂肪化としたほうが適切だろうというように思いまして、そこは直しました。凝固壊死等のところもそうです。この試験では断頭しておりますので、ホルモンをはかつております。ただ、ホルモンの絶対値というのは抄録には出ていなくて、コントロールと比較した値ということだけです。ホルモンの値ははかられたことのある藤本先生も御存じのように、検量線によって値がそのたびにかなり振れてしまうということもあるのですが、この 100 mg で増えたこの T_3 のほうが T_4 に比べて活性の高い甲状腺ホルモンですけれども、これをどう考えるかということがこの 90 日のラットでは 1 点問題になってくると思います。

まず、藤本先生、この点についてはいかがでしょうか。まず、甲状腺のホルモンを。

○ 藤本専門委員

コメントにも書かせていただいたとおりなのですけれども、ちょっとデータを見ていただいたほうがいいのかな。抄録のほうでは毒 27 になるのですかね。まず最初に、ちょっと念頭に置いていただかなきゃいけないのがこの薬剤の作用、甲状腺にかかわる作用ということでは、全体のトーンというか全体の論理としては一般的によく言われるように代謝が活性化されて、甲状腺ホルモンが低下するので、その結果として TSH が上がって、それでその作用で甲状腺の細胞が刺激されたと、そういうしばしば出会うような毒性影響という形でとらえているのですけれども、現実にはこれがまた今までにもあったのですけれども、甲状腺ホルモン値 T_3 、 T_4 値どちらで見ても明確に薬剤影響として下がったというデータは出てこないですよ。なので、そこでむしろ上がったというところが少しあったりして、その意義というのは実はよくわからない。わからないなりにどうとらえるかということだと思います。

その点を踏まえて考えたときに、今回は表 7 に出ているデータですよ。そうすると、上がり方が T_3 においては 6,000 で上昇していて、このあたりを毒性というか、毒性影響としてとったとすると、100 をとらない理由がなかなか出てこないという一言で言えばそ

れに尽きますね。それにかかわる論理が今のように、背景の論理がなかなか上がることがそもそも余り全体の論理としては理解しづらいところなので、それをどうとらえるかがわからないので、ここのデータを見て恐らく、100 ppm で既にサチュレートした作用として上昇が見えているのだろうというふうに一応とらざるを得ないかなというふうに思いました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。1 点気になりますのは、恐らく最高用量でも上がっているのが 40% ですよ。抄録の表 27、確かに個体別の表を見ますと、比較的コントロールはそろっているのですが、高用量になりますとナノモルではやっぱり 1 を越してくるのが増えてくるということで上がっているように見えるのですが、そもそもこの後メカニズム試験もありますけれども、肝臓の UDPGT が上がるということは、既にそのところで通常だと T_3 、 T_4 が下がってくれないと次の TSH が上がるという理論にいかないの、そういうところもあってなぜだろうというのは私も思います。

ただ一方で、多分これは RI ではかっていましたか。そこは抄録、私ちょっと報告書で何と書いてあったかを失念してしまったのですが、どうしても RI ではかりますと、やっぱりそのときのホットがどうだったかとか抗体がどうだったかでかなりばらつくことがあるので、本当にこの増加が毒性学的にこの 40% 程度は血液の例えばアルブミンとか、あとはビリルビンとかそういうことと同じように考えてもいいのかなというのはホルモンをはかるときにいつも思うのですが、思っております。ただ、もう有意で上がってしまっていることは仕方がないので、私は形態的には言ったのですが、活性の高い T_3 のほうが上がっているの、藤本先生がおっしゃったように、もう事実は事実として残しておくということで、この表 19 の 100 のところはそのままにしておかざるを得ないのではないかなと思うのですが、松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

今、吉田先生も触れられたのですが、この生データを見ますと、 T_3 のコントロールが 0.73 で、それが 100 になると 0.92、その次が 0.96、1.01、1.04 というように確かにパーセントで言うと 40% までいくのですが、この 0.92 というような数字は意義のある数字なのではないでしょうか。私、ちょっとはかったことがないので、雄を見ると 500 ppm でも 1.05 なのですね。その辺の雌雄差もあるのかもしれませんが、 T_4 は量が非常に多いのですが、 T_3 は非常に少ないものが動いた、それが 3 割であっても、ナノモルで言うと 0.2 しか動いていないその辺を毒性と判断するのでしょうか。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

そもそもこれぐらい上がったということ自体がどういうふうに見るかというのは、そもそも上がったということで、でも TSH が動いたとか、TSH はあるところでは下がって

たりして非常にわからないのですが、もちろん甲状腺ホルモン活性としては T_3 と T_4 の差というのは 50 倍から 100 倍違いますから、絶対値としては、それはそれでいいかとは思いますが、上がって確かに生体影響が出なかったとき、そうすると、そもそも一番高用量の 40% 上がったというのもそんなに何も、でも、そのときは TSH が別の実験では下がって、いや、わからないということになるのですね。それで、やむを得ずこれは、毒性という言葉を使うと難しくなっちゃうのですけれども、影響であることは、これは確かというか、影響としてとらざるを得ないということは確かではないかというふうに思います。ですが、一般論として確かに T_3 の 40% 増加を毒性としてとっていいかというのはちょっと逆にわからなくなってきましたですね。

○ 吉田座長

そうすると、ある意味では投与の影響であるかどうかということがわからないのであれば、ただ起きたことは事実なので、例えば欄外に書き込む、欄外に TSH と T_3 、 T_4 の値は書き込んでいくという方向もあるかと思うのですが。でも、必ずしも例えばこの時点ではメカニズム試験を後からやりますと、確かにいつものパターンだということがわかっていますが、この時点だとわからないわけです。わからなかった場合にこの表だけを見てどうかということを御判断いただければいいのかなと思うのです。後のことだけではなくて、この表を見て。

○ 藤本専門委員

ですから、本当に毒性学的に見て T_3 の増加というのが 40% 増加ですよ、最大。ここをそれ単独で、では毒性というふうに判断できるかというのは少し難しいところがあるのですけれども、同じことになっちゃうのかな。この試験の中で判断、試験の数字のを見ると、やはりこれは、甲状腺ホルモンは比較的成長にとって非常に基本的なホルモンが動いて有意に上がっているということで、やはり毒性ととらざるを得ないのかなというふうに考えます。

○ 吉田座長

泉先生、このあたりはいかがでしょうか。

○ 泉専門委員

何も意見はありません。

○ 吉田座長

ある意味では、事実は事実のままで、もう表には残しておいてということもあるのですが、今、藤本先生がおっしゃったように、毒性かと言われますと、今までは、あとはホルモンをはかの生化学のエンドポイントと同じように考えていいかということもあると思うのですね。多分背景データを出せといっても、なかなかホルモンなので検量線のこともありますし、出てきづらいと思うのですが、では何%なら毒性でなく、何%から毒性になるかということ非常に難しいことになるので、どちらかだと思うのです。この T_3 、 T_4 についてはすべて何%か動いたけれども、これについては毒性影響とはしなかったと書き込むか、

もうこのままかの 2 つで、どこのラインから切るかというのは、このすぐ上で実際にもう甲状腺ろ胞上皮の過形成が雌では見られてまいりますので、難しいところなのかなというようには思いますけれども。

○ 藤本専門委員

今まで評価書でどういうふうにとったかということを思い出しますと、やはり同様に TSH は最終的に上がってくるのだけれども、 T_3 の値は変わらないかむしろ上昇するというのは、ちょっと何か薬剤を思い出せないのですけれども、比較的最近あった。そのときは一応とったのですよね。それが余り問題にならなかったのは、多分ドーズ的に問題ないところだったということだと思うのですけれども、ですから、その論理からすると、とるということにもなろうかと思います。

○ 吉田座長

私としては、一応ここはそのまま残しておくという方向にいきたいというように思います。ただ、そのような動きで非常にわずかな動きだったということを念頭に置いて残したいと思います。よろしいでしょうか。

続きまして、血液のことですが、まず、泉先生からはラットの表 19 にヘモグロビンの減少を追加してくださいということがございますけれども、これは追加ということによろしいでしょうか。

○ 泉専門委員

皆さんの意見を見たら、全部要らないと書いてあるので、単純に $n=10$ で十分な実験だし、新しい実験であるということですね。それから、体重増加抑制があって、摂餌量も減少が起これば貧血ぐらい起こるよなという評価をして、たとえ 97%でも基本的に私、有意差があれば全部とるという方針で来たので、あってもいいのかなと。あってもいいのかなという表現はおかしいですけれども、入れました。そういう意味です。どちらでも。

○ 吉田座長

松本先生、この試験における血液の動きも含めてコメントをお願いします。

○ 松本副座長

次というか、幾つか出てくるのですけれども、その中で高用量を見ても余り貧血をはっきり示唆するようなものがないのと、先ほどちょっと申し上げましたけれども、断頭をすると 3%ぐらいの差というのはなかなか担保できないのではないかなというふうにとちょっと考えていて、これはとらなくていいのではないかなというふうに考えます。

○ 吉田座長

そういたしますと、今、泉先生の御意見はそうだけれども、どちらでもと言っていたので、こちらにつきましては、藤本先生と松本先生の御意見を参考として御修文いただいた内容で進めたいと思います。

あともう一つ、19 の下、カルシウムについてですけれども、3%だったので確かに山添先生の今回のコメントとしてはあるのですけれども、3%、先ほどのヘモグロビンも 3%

の下がりでしたし、そのあたりの解釈としては松本先生、どのように考えたらよろしいのでしょうか。

○ 横山評価専門官

6の27にデータがあります。

○ 松本副座長

すみません。有意差が500からあるのですけれども、2%、4%というところはともかくとして、残すなら5%ぐらいのところから残すかなという気はしますけれども、7%というのは、最高用量の7%、8%というのはちょっとカルシウムがそこまで動くかなという気は個人的にするのですけれどもね。

○ 吉田座長

松本先生としては、このカルシウムはむしろ1段上げるということになるのですか。

○ 松本副座長

そうですね。削除してしまうにはちょっと心もとないかなという気がしました。

○ 吉田座長

そういたしましたら、私は単に消しちゃっただけなのですが、カルシウムについては1つ上げて、その上で無機リンも一緒にあわせて増加をしておりますので、カルシウム増加を1段上げたいと思います。

○ 堀部課長補佐

吉田先生、今、松本先生から104もどうかなという御発言があったのですけれども、雌の2,000というところなのか、これも1段上の6,000で無機リンが変化しておりますが、雌のほうはどこでとれば……。今は多分雄の話だと思ったのですが。

○ 吉田座長

松本先生、では雌の104は。

○ 松本副座長

これも、6,000にしてはどうでしょうか。

○ 吉田座長

そういたしますと、雌については1つ上げて6,000、雄は2,000で、EPAを見ますと、EPAは500がNOAELですから、どの項目をとというのは甲状腺だけをとっていますね。この委員会としては1段上げて数%、5%以下なのでそのカルシウムについては、今回は1段上げたいというように思います。よろしいでしょうか。

そういたしますと、次にマウスに移りたいと思います。マウスにつきましては、33ページから表21に毒性所見が記されています。こちらにつきましては、私は文言の変更と、あとは表を見まして非常に有意じゃないところからたしかとられたのではないかと思うのですけれども、マウスにつきましては、泉先生からもコメントをいただいておりますので、まず泉先生のコメントからお願いできますでしょうか。

○ 泉専門委員

私は体重と摂餌量は平行しないことがあるので、6,000 ppm 雌に摂餌量低下を入れておいたほうが良いと。実験していると、体重が増えているのに摂餌量は減っているというようなことはありますし、毒 34 ページだと最終的には雌が 82%に摂餌量の減少があるということで、むしろ入れるなら雄より雌のほうに入れておいたらどうかというふうに思いました。

それから、トータルプロテイン、アルブミン減少、これも有意差があるのでというふうにしたのだらうと思います。

以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。まず、餌につきましては抄録の毒 34 ページを御覧ください。表 2 です。摂餌量ですが、確かに泉先生がおっしゃるように、雄は 2 ポイントしか減っていませんけれども、雌はということなので、体重は減っていないのですけれども、忌避のようなものがあつたということでしょうか。

○ 堀部課長補佐

今までの普通の剤だと、一般的には体重と摂餌量がセットで動いているところで毒性というふうにとってきたというがあるので、摂餌量だけとるということを事務局は否定するものではないのですけれども、この剤の場合に摂餌量だけで忌避かどうかという情報がない中、どういうふうにとらえればいいのかということは御議論いただいております。よろしいかと思います。

○ 吉田座長

神経毒性があつて忌避がある場合は神経毒性にかかわるものと考えることがありますが、今回はそういった明らかな神経毒性がありませんので、忌避というのは毒性では餌を食べにくいような状況が起きているというだけによるとかいうことで、ですから、やはり私としては体重増加抑制を伴った場合のみ入れたほうがいいのかという、今までもそうしてきたし、そのように判断をすべきなのではないかなと思っております。御理解いただけますでしょうか。

○ 泉専門委員

普通はそうなのだろうというふうに思うのですが、要するにわからないので入れたというので、わかっておれば入れないと。

○ 吉田座長

そういたしましたら、今回は体重増加抑制を伴っていないので、毒性とはしないというように、入れないという方向でいきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

すみません、今のところに関連して、先ほど泉先生はむしろそうしたら雄の摂餌量減少は 2 ポイントでしか落ちていないのだけれども、これを入れるのかという御指摘があつたのですが、体重増加抑制は単独でもとることがあるので、この雄の摂餌量減少を逆にど

う扱いましょうかという点を御確認いただければと思います。

○ 吉田座長

私は泉先生の、もしこの案だったらもうとらなくてもいいのかなと。2 ポイントですから、これが雌のパターンが雄だったら入れますけれども、2 ポイントなので入れなくてもいいのかなと私は思っています。これ、混餌ですから、特にマウスは食べこぼしが多い動物ですので、削りたいと思いますが、泉先生、雌を削るなら雄も削る……。

○ 泉専門委員

最終的に 91 日で変化がないということであれば要らないのかなと。

○ 吉田座長

ありがとうございます。削りたいと思います。

続きまして、肝臓の変化を私が上に上げたということにつきましては、毒 37 を御確認いただきたいと思います。まず、雄ですが、対照群 100 には何ら変化はないのですが、非常に軽微ですけれども、多発性巣状壊死という変化が 400 から出ているということで所見に入れていただいたのですが、軽微であること、あとは 2,000 で 1 回下がっているのですね。こういう用量相関性のない変化につきましては、明らかに程度も強くなっている 6,000 のみとただけです。び漫性の脂肪化についても同様です。明らかに増加しているのは 2,000 だろうということです。ただ、統計学的な検定がかけられていないので、この表からの判断ですけれども、御理解いただけますと、この表をそのように訂正したいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そういたしますと、次、90 日のイヌに進みたいと思います。付記ですけれども、先ほどの 90 日……。

○ 藤本専門委員

すみません、ちょっと私がコメントしているところなのですが、先ほどの……。

○ 松本副座長

34 ページの 21 じゃないですか。

○ 藤本専門委員

そうですね。TP とアルブミンの減少は、雄でもだからもうとらないということではよろしいですか。その減少の程度は同程度ですので。とっていないのか、最初から。とっていますよね、TP、アルブミン減少。

○ 吉田座長

TP、アルブミン減少、6,000 ppm ですね。

○ 藤本専門委員

そうですね。これ、先ほどの表を見ていただくと、雌ではとらないという判断になったと思うのですが、雄でも全く同じ程度の変化ですので、というか全く同じ数字なので。

○ 吉田座長

松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

これはもう何か非常に説明しづらいし、難しいと思います。それで、先ほど最初に申し上げたとおりで、多分 5%前後のところはボーダーラインになってとるのだろうと。これを見ていきますと、先生方おっしゃるように同じ数字なのですね。それで、先ほどばらつくから毒性を判断するときにはいろいろ注意する点があるということで濁したのですが、やっぱり生化学とか血液のデータを見るときに、例えば臓器重量が動いているかとか、あるいは病理の所見があるかとか、そういうやっぱりほかの所見を大事にして見たら良いのじゃないかなというも思っているのですが、そういうふうにしてボーダーラインなので、何か変化はないかというところ、6,000 ppm だけ肝臓の重量増加が割合はつきりした 130 数%というところがあるのですね。だから、それだけだと雌も入れたらいいじゃないかということになると思います。

それで、ただ、雄のほうには肝臓の組織所見が実はあるので、その辺を加味すると、事務局がつくっていただいた案でいいのかなというのが私の判断です。ですから、藤本先生が臓器重量も増えているのだから、それをメルクマールにしてというお話だったら、6,000 のほうにも入れたほうがいい、そういうところですよ。

○ 吉田座長

よろしいでしょうか。この剤は確かにラットでは薬物代謝酵素誘導が起きるようなのですが、どうもマウスで見られるのは脂肪化だけで、中心性の肝細胞肥大はどうもないようです。ちょっと不思議な気がいたしますけれども。

引き続きまして、そういたしましたらばイヌに移りたいと思います。イヌにつきましては、松本先生からの御修文だけで、特にコメントなく進んでおりますが。

○ 堀部課長補佐

先生御指摘いただいた尿素の所見が。イヌは、1,500 ppm の尿素です。

○ 吉田座長

そうですね。自分で言っていて、すみません。35 ページですが、これもイヌは頻繁に尿検査、血液検査をいたしますが、6 週のみで、かつイヌでは腎臓への影響というのは見られていないので、こちらについてとらなくてもいいのではないかなというように思っておりますが、これは削除でよろしいですか。これはほかより大分簡単かなと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

減少なので、今の御意見でもよろしいかなと思いますけれども。

○ 吉田座長

今、先生から減少という御意見があったのですが、本剤はコレステロールがかなりいつも下がってくる。コレステロールの減少あるいはビリルビンの減少を毒性とするかどうかというのはいつも悩むのですね。ただ、肝臓が肥大するような場合、結構コレステロール

が減少するような剤が多くて、必ずしもこのあたりはいつも同じようにコレステロールは減少したほうがいいのだから、減少は毒性でないと同じように評価するのは、ちょっと私は行き過ぎではないかなというように思っておりますので、剤ごとに判断していきたいと思います。今回の尿素につきましては削除したいと思います。

あと、続きまして亜急性神経毒性ですが、こちらにつきましても、わずかに見られた変化なのですが、それを否定するために文章を修文させていただきました。ただ、36 ページの 10 行目、私がミスタイプをしております。今回はすべて試験実施機関の「キカン」がピリオドじゃなくて、これはラボラトリーですね。すみません。今回は生データを拝見しますと、かなりきっちりと何年から何年まで何試験でこのようなヒストリカルコントロールデータがあるということを記載してきていますので、こちらを見る限り問題はないということで、トータルビリルビン等については否定していききました。あとはたまたま対照群のほうが高いという例もございました。

ただ、神経毒性につきましては、やはり 2 例で軸策変性があったと書いてあるのですけれども、雌では対照群に 1 例同様の所見が認められておりますので、これは何らかの神経毒性を示唆するものではなく、偶発的ということで否定するという方向で修文をいたしました。よろしいでしょうか。

あと 1 点、36 ページの表 25 を御覧ください。ラットの亜急性神経毒性で非常に注目すべきは下顎切歯の白変という変化がなぜか 90 日の 5,000 で出ております。ほぼ同用量の 90 日のラットでは、同様の変化の臨床所見は出てきておりません。ちょっと不思議な気はいたします。こちらの系統としては Wistar、前の 90 日も同じ Wistar でございます。こちらにつきましては、病理標本も神経毒性試験ということもあり恣意的ではないと思いますけれども、つくっていない。ただ、この所見は、今回はフッ素が遊離されるというフルオロアパタイトのこともございますので。あと、繁殖試験だけでなぜか歯を切っている。このエナメル芽細胞の変化を見る歯の切り方というのは、通常横断面では出てこなくて、切歯に沿ってきれいに切る必要があります。そういったことをしているのが繁殖試験だけなのですが、そこであったということは恐らくこの白斑というのは、肉眼所見だからとらないというよりも、やはり何らかの投与の影響だろうということなので、脚注に私、37 ページに書きましたが、このようなところを記載したらどうかなと思ひまして御提案いたしました。いかがでしょうか。

あと、松本先生からこの変化をどうするかということについてコメントをいただいているのですが、松本先生、このコメントをお願いいたします。

○ 松本副座長

確実なことは、この剤の影響ということで言えないのですけれども、実はここに書きましたように、エナメル質の形成不全で生じるというラットの報告があって、それは SD ラットなのですが、それで突然変異のラットができたという報告があるのですね。それから、もう一つ一般的なエナメル質の石灰化が減弱すると白くなる。この剤をずっと眺

めていきますと、カルシウムとかリンとかそういうものが変動しているので、決定的なこととは言えませんが、やはりこの切歯の白変というのは剤によるものと考えるのが適切ではないかというふうに思います。

ただ、その辺のメカニズムがはっきりしないので、「なお」以下に書いたのですが、ボックスの中に入れないで、本文中に何とか ppm で切歯の白斑が認められたというふうに所見だけを書くのもいいのかなと。その辺、先生方がどうお考えになるかなと、そう考えて意見させていただきました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。この所見を残すということは御賛同いただいたのですが、毒性和すべきかどうかということについては、ただ、エナメル上皮の壊死とかいうのは認められていないのですよね。通常幾つかの化合物でこのような切歯の白斑というのは認められていると思う、既に報告されておりますが、よくありますのが一緒にエナメル芽細胞の変性壊死を伴ってきて、壊死しているために沈着できなくて白くなる。歯にはもともと沈着していて、だからラットの歯は黄色っぽいのですよね。それがバーコードのように白くなるというようなところだと思うのですが、今回はそういった所見の記載はないようです。こちらにつきましては、また表に残すかどうかということで藤本先生、コメントをお願いします。

○ 藤本専門委員

私は本当にわかりません。今、先生がおっしゃったとおりで、僕も一般論としてそういったいろんな毒性試験で時々これが見られて、実際切ってみるとエナメル芽細胞の何らかの変化が起こっていることも多いというふうに書いてあるので、それを調べていないなら一応とおきましようかという程度の論理で教えていただきたいぐらいです。

○ 吉田座長

泉先生はいかがでしょう。

○ 泉専門委員

高濃度ではっきり出ていますので、むしろとらない理由がないというのが私の考えです。

○ 吉田座長

そういたしましたら、やはりこの後出てくる骨の色素沈着については若干別だと思うのですが、私もここは入れておいたほうがいいかなというふうに思います。本当に上皮細胞の壊死がなかったかどうかということについては、なかったということをはっきり、所見としてはないというだけなので、私はそれに繁殖試験で見たのも全例でたしかなかったと思いますので、ここは残したいと思います。よろしいでしょうか。脚注でなく表中に。

代謝物につきましては、詳細な報告はいただいたデータ及び抄録にはございませんけれども、EPA の報告にあったということで、事務局で記載していただきました。これについては特に問題ないと思いますが、よろしいですか。

続けて長期の試験に移りたいと思います。事務局、御説明をよろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

38 ページをお願いいたします。まず、イヌの試験になります。

所見につきましては、表 27 のとおりです。嘔吐を御追加いただきましたのと、摂餌量低下も御追記いただいています。あと、GGT の追加、あと肝臓の所見ですね。こちらの多巣性線維化というのも所見名を御修正いただいた上で用量のほうも変えていただいております。

39 ページになりますが、同じ表の中で赤脾髄萎縮という御修正をいただいています。泉先生からも嘔吐は所見とする必要があるという御意見をいただいております。それと事務局からお伺いした前立腺のび慢性萎縮ですけれども、こちらは藤本先生から影響とするのでよいという御意見ですけれども、所見名、前立腺のび慢性萎縮とこのまま書いておいてよろしいかという点についても御確認いただければと思います。

39 ページの下の方からラットの併合の試験になります。まず、非腫瘍性病変は表 29 のとおりになります。こちらも御修正をいただいております、切歯の白変も用量下からということになっていただいております。あとクロールの減少の削除、あと肝臓の変異細胞巢の用量も書いていただいております。ビリルビンの注意書きにつきましては誤記がありまして申しわけございませんでした。

腫瘍性病変につきましては、41 ページから 42 ページの表にございます。背景データについても今回、表 31 でお示しさせていただいております。これにつきまして吉田先生から本文の記載について御修正いただいております、40 ページの 8 行目から 15 行目になります。

まず、肝臓腫瘍につきましては 8 行目からになりまして、肝細胞腺腫につきましては、9 行目からの記載で、250 ppm 投与群以上の雄で 250 ppm には有意差がないのですが、そこからということで記載いただいております。あと、記載ぶりについてなのですが、8 行目からの記載ですけれども、肝臓腫瘍の腺腫、癌あるいはその合計というもので、1,500 ppm 以上投与群の雄につきましては、腺腫と癌とその両方の合計いずれも有意差があるのですが、雌につきましては、腺腫とあと合計の数字には有意差があるのですが、癌には有意差がございませんので、ここが区別できるような記載に修正させていただければと思います。

42 ページに事務局からお問い合わせさせていただいていた部分ですけれども、切歯の点と、あと大腿骨の PPB 染色陽性につきましては、鉄沈着亢進とさせていただいております、こちらは用語の修正もいただいておりますが、吉田先生から鉄沈着を毒性とするかどうかは当日議論したいと思いますという御意見をいただいております。

肝の所見で、肝海綿状変性というふうに記載させていただいていること、あと、甲状腺のろ胞細胞腺腫につきましては、腺腫と癌の合計に有意差があつて、そこは背景データの範囲内というふうに示されております。一方、その雄のろ胞細胞癌の 3,000 ppm ですけれども、3 例の発現なのですが、6%というのが背景データの範囲から外れており

ますので、どのように扱ってよろしいか御意見を伺わせていただいたものでございます。
ラットについては以上になります。

続きまして、43 ページ、マウスの 18 か月の発がん性試験です。

こちらの試験では、発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められておりません。表 33 に
つきましては、所見の脂肪化というところを御修正いただいております。

長期につきましては、以上になります。お願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。まず、そういたしましたら、ラット、39 ページから始めたい
と思います。まず、私が 40 ページのところの発がんの飼料について文言を加えた意味を
御説明したいと思います。と申しますのは、毒性所見は表 29 で毒性所見と書いてあるの
で、すべて表の中は毒性所見なのですが、表 30 はインシデンスが書いてあるだけで、ど
こから投与の影響ととったかということが一切書いていないので、それについてしっかり
書き込む必要があると思って 40 ページの 8 行目から 16 行目までを入れたという意味で
す。こちらをどう考えるかはまた、非腫瘍性病変のほうが終わった後で議論したいと思い
ます。

まず、表 29 を御覧ください。こちらにつきましては、先生方から御修文をいただいて
おりますが、まず、松本先生、この御修文の内容についてお願いいたします。

○ 松本副座長

GGT を追加させていただいたのですけれども、これは 1 か所だけの有意差ですけれど
も、個別データを見ますと、AST、ALT を伴って 2 匹の動物が非常に強く反応している
ものがあるので、これは追加したほうが良いと思いました。

○ 堀部課長補佐

吉田先生、議論を確認させてください。今、松本先生の御発言は多分 1 年のイヌの話
だと思うのですけれども、先生は今、2 年の発がん、ラットの試験とおっしゃったので議
論がかみ合っていないように思われます。

○ 吉田座長

私がイヌをすっ飛ばしたというわけですね。すみません、ごめんなさい。では、38 ペ
ージのイヌですね。そういたしますと、まず、松本先生のこの GGT を入れるというこ
とで表 27 は入れたいと思います。

次に嘔吐ですが、こちらは泉先生からも入れたほうが良いと言っていたのですが、
1,500 からでしたか。

○ 堀部課長補佐

先生に入れていただいたのと泉先生の御提案のドーズが違うのですね。抄録の毒 58 ペ
ージ、この表をどう読み解くかということになるろうかと思います。よろしくお願いします。

○ 吉田座長

泉先生は 1,500 から出ているということですが、イヌというのは非常に嘔吐しやすい

ということもあるのと、観察数の例も少なく、雌を見ますと 300 でも、コントロールでも雌だと 1 例出ておりますし、あと発現日というのが投与してから 1 か月以上たったあたりなので、それで 2 匹というのは 300 でも出ておりますし、コントロールでも 1 匹出ているということなので、私はいいのかなと思ったのですが、泉先生は若干増えているというように……。対照群でも 1 例雌ではあってということですが、イヌをされたことのあるということで、松本先生、振ってばかりで恐縮ですが。

○ 松本副座長

これ、有意差というか検定をしていないこともあるのですが、4 回でいいのかなと思うのですが、1 年間で 4 回観察したということですよ。大丈夫のように私は思うのですが。

○ 吉田座長

泉先生、いかがでしょうか。1 年で 4 回の。

○ 泉専門委員

単純に 0、0、2、5 とドーズレスポンスはあるやないかというだけです。5 のほうは 5 匹中 5 匹なのでいいだろうと。疑わしきは取るという意味では、その下のドーズでも出ているのだったらというだけです。

○ 吉田座長

イヌというのは非常に嘔吐しやすいですね。しますよね。これはカプセルじゃないと思うのですが、一番気にするのは、嘔吐と一緒に、カプセルも一緒に出してしまうので、実際飲ませても用量が減ってしまうということがイヌでは結構ありますので、ただ、今回は 4 回なので、私はいいのかなというように思っております。私も泉先生と同様に、最高用量をとりますのは投与直後に見られていますので、やっぱりこれは投与の影響なのかな、特に急性影響なのかなという気がいたしました。

それでは、12,000 と 9,000 をとりたいというように思います。

あとは病理用語の訂正ですので、私は、萎縮というのは大体もうび慢性に起きるものしか多分萎縮と。過形成の場合はフォーカルかび慢性かということは重要なのですが、余りだから、ただ、もとデータを見るとディヒューズと書いてあるのでそのまま入れたのですが、本来は前立腺の萎縮、赤脾髄の萎縮でいいのかなと思いました。このあたりは一応書いてあるのでそこを、赤脾髄も私は消してしまったのですが、前立腺に残っているのでどちらでもこれは生きでもいいです。

三森先生、ディヒューズのアトロフィは余り……。

○ 三森委員

いいんじゃないですか、萎縮だけで。び慢性は要らないですね。

○ 吉田座長

び慢性は両方削除です。これは次、ラットでした。あとは文言のところなので、座りがいいようにしたということと、あと一点、多巣性の線維症と抄録で訳されているのです

けれども、線維症という言葉が使われると、何だか全身に起きているようなイメージがあるのですが、もとの英語を見ますとファイブローシスなので、線維化のほうがフォーカルな病変としては適切だと思って線維化といたしました。

これでイヌについては以上ですが、ほかにイヌについてありますか。

なければラットにいきたいと思います。すみません、ちょっと先走りました。ラットについては表 29 を御覧ください。いろいろ変化が出ております。ラットでは、これは切歯が出て、切歯は 1,500 から長期になると雌雄とも出ております。さらに一段低い 250 ppm で大腿骨の鉄沈着という所見が出てきております。恐らくこれは、この剤がフッ素がということが考えざるを得ないという所見になっておりますが、この鉄沈着を毒性とするかどうかということについて先生方の御意見をいただきたいと思います。藤本先生、いかがでしょう。

○ 藤本専門委員

一応これは試験の期間の中で何らかの赤血球の壊死がここで起こった結果だというふうには考えられるので、毒性というふうにとるべきではないかと思います。

○ 吉田座長

泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

毒性だと僕も思いましたが。ただ、背景病変が実際どうなのかというのを知らないものですから、それは大丈夫かなと。

○ 吉田座長

骨のどのあたりに沈着してくるのかというのがちょっとわからないのですけれども、この剤だったのですかね。骨の造成があったのがありましたよね。

○ 三森委員

抄録の毒 80 に書いてあります。大腿骨のところに。PPB 染色陽性反応は主に骨皮質、緻密骨、表面及び骨幹の網状骨に見られたと書いてあります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。ただ、確かにこの時点ではそのほかの例えば骨の壊死とか骨細胞のリモデリングがということが書いていないのですが、果たして本当にリモデリングのところまで影響なかったということを、これだけの普通の病理組織検査ではわからないところもありますので、私としてはきつ目なのかもしれないのですけれども、とりあえず所見に残しておいたほうがいいのかと思います。投与の影響であることは明らかなので。松本先生、いかがでしょう。

○ 松本副座長

わからないのですけれども、骨の石灰化とかそういうものもやはりどこかに関係している可能性はあるのかなと思いながら聞いていたのですけれども。ちょっとよくわかりません。

○ 吉田座長

三森先生。このあたりは、私は表に残しておいたほうがいいかなと思っているのですけれども。

○ 三森委員

恐らく骨のリモデリングがあると思うのです。ですから、そこに破骨細胞がマクロファージと同じなので、やはり貪食していると思うのです。それが鉄沈着という形で残っているのではないかと思います。過去にそういうことがあったのではないかということを考えますので、入れざるを得ないでしょう。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、この所見は残すということにしたいと思います。

非腫瘍性については……。

○ 堀部課長補佐

1 点だけ確認させてください。切歯の白変についてなのですが、例えば雄、41 ページを見ていただくと、吉田先生は 1,500 からのところに記載をいただいている、もともと 1 段上のドーズに切歯の白変記載があるのですね。松本先生はその上顎、下顎、左右という部位を特定せずに切歯の病変だけにして上のドーズに入れていただいている、吉田先生は部位も明確にして下のドーズに入れていただいているので、今、所見がダブっている状態、これ雌雄ともに同じことが起こっている、どちらでどういう表現にしたらいいかだけ詰めていただきたいのですが。

○ 吉田座長

私はただ、このすべてをコピーして下におろしただけなので、私も切歯の白変だけでもいいと思います。ただ、これを私が 1 段下げたのは、その下の行でも出てきていませんでしたでしょうか。

○ 堀部課長補佐

抄録の毒 69 ページを御覧いただくと、上顎のほうの歯の白変は雄の最高用量だけで出ているのですね。下顎のほうを見ると、雌雄ともに 1,500 から見えていまして、これをどうとらえるかということだと思いますが。

○ 三森委員

すみません。それに関連して、毒 80 ページを見ていただけますか。その下のところに切歯の白変と書いていますね。それを読むと肉眼的に切歯の白変が 250 ppm 群で 1 ないし 2 例認められたという記載があります。こういう変化は特異的な変化になるので、統計的に有意差がなくても 250 でも発現しているのとらざるを得ないと思います。その辺を皆さんで御議論いただけますか。

○ 吉田座長

貴重な情報、ありがとうございます。切歯の白変は恐らくかなり特異的な肉眼所見じゃ

なかったかと私は記憶しているのですけれども、でも、フッ素が変化しないとフルオルアパタイトのところですよ。ないので 1 ないし 2 というのは随分、肉眼的にこれはちょっともしそれがあってもかかわらずこの表 1 に入っていないというのは不思議なのですけれども。

○ 三森委員

矛盾があります。

○ 吉田座長

ですよ。ちょっと生データのほうを見ると多分出てくるのではないかと、ちょっと御確認いただきまして、もしこれがあるなら、どういう状況で例えばものすごい異常の動物だったらず少考慮しなければいけませんけれども……。

○ 堀部課長補佐

先生、今、三森先生が御指摘いただいたデータなのですけれども、毒 76 ページを御覧いただけますでしょうか。表 8 というのが真ん中にあるのですけれども、ここの 76 ページ、表 8 の確かに発がん性試験群というところだと下からいくと顎ということで切歯が見えてくるのですけれども、250 で 2 とか 1 とかあって、1,500 だと 30 とかボリューム、発生頻度が増えているようなものが見えます。確かにそうすると、69 ページに出てこないで、やや変かなという気はしますが、この所見表を御覧いただければ、これでとらえていただくのがいいかなというふうに思います。

○ 吉田座長

先生方、毒 78 を御覧ください。ただ 1 点懸念は、病理組織学的検査をしていないので、本当にこの白く見えたものは、鉄沈着が減少しているかどうかというのは非常に難しい、特に雌は 1 例なので、50 匹も 2 年間飼っていくといろんな変化が出てまいりますので、ある意味では確かに鉄沈着は 250 例も出ているので、もし書くとすると表外にこれこれが出ており、この可能性はあるが病理組織学的検査をしていないことから、この詳細は不明であると思うのです。これが病理組織学的検査をしていればそこに書き込みたい所見なのですが、本当に同じような切歯の変化だったかどうかというのは、これだけを見る限りはちょっとわからないというのは非常に疑問ですが、えいと入れてしまうかどうかにつきまして、藤本先生、いかがですか。

○ 藤本専門委員

そこが非常にシリアスでなければ明確に言う必要があるところから入れるということではないんじゃないかと思います。

○ 吉田座長

泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

三森先生が言ったとおり、私なら入れます。

○ 吉田座長

そういたしますと、この表には入れて、そこには注釈をして 1 例で病理組織学的検査を行っていないと記載したらどうでしょうか。ここには大腿骨の鉄沈着もありますので、何らかの鉄の代謝がおかしくなっている状態というのは、このドーズでは起きているというふうに考えるということではいかがでしょうか。ただ、病理組織検査はしていない。

○ 堀部課長補佐

そうすると、さっきの 90 日と同じような記載になりますか。確認させていただきますが、ドーズとしては 250 から毒性として扱って、病理をやっていないのは上のドーズまで全部一緒なので、そこに先ほどの 90 日と同じ記載ぶりをすると。その際には所見名としては、もう切歯の白変だけでいいですか。

○ 吉田座長

はい、そうですね。ただ、それだけだと 250 からわっと増えているようにも思えるので、250 で見えられた変化は本当に数例だったということは、2 例及び 1 例だけだったということを記載していただいたほうがいいと思います。

○ 堀部課長補佐

それも脚注でよろしいですか。

○ 吉田座長

脚注で。よろしいでしょうか。

そういたしますと、腫瘍にいきたいと思います。腫瘍につきましては、まず 1,500 と 3,000 につきましては、雄では 1,500 以上、雌では 3,000 は有意差をもって肝臓の腫瘍が増えておりますので、合計を合わせて投与による影響だということは先生方お認めいただけたと思うのですが、今回たまたまだと思うのですが、コントロールが両方とも 0 です。なので、250 で出た雄の 4、1,500 の雌の 4、いずれも肝細胞腺腫ですけれども、この取り扱いをどうするかということで御議論いただきたいと思います。藤本先生、いかがでしょうか。甲状腺も。

○ 藤本専門委員

確かに今回たまたまコントロールが 0 だったからというお話だと何かまた考えてしまうのですが、一応これはディペンデントな現象としてきちんと見えていますので、有意差のあるところからとるということでいいんじゃないかと思います。甲状腺についても同様です。

○ 吉田座長

泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

同じことです。

○ 吉田座長

有意差のあるところからとる。

○ 泉専門委員

はい、そうです。

○ 吉田座長

では、4 はヒストリカルコントロールデータを超えているけれども、とらない。

○ 泉専門委員

マウスはどうしても肝腫瘍が起りやすい動物なので、有意差のほうを優先したほうがいいように思います。

○ 吉田座長

すみません、今回はちょっと私のほうがきつ目なのかもしれないのですが、この 250 というのは肥大が起きていて、肥大と腫瘍が関連するかというのは別なのですが、少なくとも肝臓に対して何らかのそういった影響が起き出している量ではあるので、私はこの 4 例をとったほうがいいかなというように思っています。また、コントロールデータの最大が 6% なのですね。それを超しているので、私はとったほうがいいのではないかなというように思ってこの文を書きました。

○ 三森委員

よろしいですか。私も泉先生の意見に賛成です。やはり Wistar ラットですので、今回たまたまコントロールでゼロ%だったということで起こっても不思議ではない肝細胞腺腫です。ですから、やはり評価書案の 42 ページの一番上に併合のインシデンスがありますね。癌と腺腫の両方足した上での統計学的に有意であるところからとったらいかがでしょうか。

○ 吉田座長

ヒストリカルコントロールデータを超えていても。そういたしましたら、ここの 40 ページの記載ぶりを変えないといけないということにはなります。有意に増加したという 9 行目まで書いて、そういたしましたら、もうこの 4 例、雄の 250、雌の 1,500 については何らかに記載する必要はありますか。それとももう有意差がついたところだけと判断してということにして、何も記載しないか。ちょっと私は、わざわざヒストリカルコントロールデータまで載せているので、何らかに記載をしておいたほうが後でわかりやすいかなというように思うのですけれども、例えば今回は背景データを超えているが、有意差がないこと、対照群が 0 だったことから、この増加は投与による影響ではなく偶発的なものと判断した。

○ 三森委員

了解です。よろしいと思います。

○ 吉田座長

いかがでしょうか、事務局から。

○ 堀部課長補佐

かえって誤解を招くかなというところを心配したのですけれども、いかがでしょうか。何か背景データを超えていたのだけれどもという、何か農薬専門調査会が無理やり背景

データを超えているものを否定したようにとられかねないかなと思って。読み手のことを考えていささか心配したのですけれども、そういう書き方のほうがよいということであればとは思いますが、では、背景データは超えていたけれども、有意差がつかなかったから否定しましたということを、少し言葉がよくないのは承知の上で申し上げれば、わざわざ言いわけがましく書くかどうかというところだと思います。

○ 吉田座長

でも、そうしないと例えば表 31 もデリートしないと。でも、表 31 は報告書に記載があるので、むしろと申しますのは、恐らくヒストリカルコントロールデータを超えたので、これを記載してきたのだと思うのですね、申請者の人は。そうなりますと、これを削ってしまった場合、ではこれは若干増えているように見えるけれども、これはとらなかったのねという記載がどこに残りますか。

○ 堀部課長補佐

そこは、8 行目、9 行目で先生に御加筆いただいた有意に増加したというところで、ここを毒性と認めましたということは明確になっているので、その下は農薬専門調査会としては認めていないというふうに。むしろ、今までの書き方だとそういうふうに整理をしてきたというふうに理解をしていたのですけれども。先生方の御判断にお任せいたしますが、今までだと、有意に増加したというところで、このドーズで癌が増えましたよということを明確にしているというふうな整理をしてきたものと思っておりました。

○ 吉田座長

ではこの原文にあるような、雄では 1,500 以上、雌では 3,000 で増加した。ただ、もう一点懸念としては、EPA はこの 4 例の肝臓の腫瘍性病変をとっています。恐らく EPA は発がんに対するディスカッションはエンドクリンと一緒に別枠としていて、それでフォーサイが増えてもポテンシャルというような言い方で EPA は書き込んできています。ただ、この専門調査会ではアルタードフォーサイの増加は今までとしてはきませんでした。先生方もよろしいでしょうか。一応有意差がないならばということで、私は何らか書き込んだほうがやっぱりいいのかなという、これを判断したという部分がすごい大事ではないかと思うのですけれども、例えば前のところだと、胃のデータ 1 例の癌を判断しています。これはたまたま高用量群だから何ら影響はないのかもしれませんが、何で 1 例だけでも判断したかということも必要ですし、どう考えたかということの評価書に記載するということが非常に私は重要であると思うのですけれども、そういうふうに記載することによって恐らくこの表 31 の背景データも生きてくるとと思いますが、先生方のコメントをお願いいたします。

○ 三森委員

当然書いてよろしいと思います。本専門調査会としては、これこれ、こういう理由で 250 は落としたと書いておいたほうが良いと思います。明らかに背景頻度を超えているということがあるわけです。しかし、統計学的有意性がないということで、さきほどのもの

は胃の腺癌でしたね。あれは本当に珍しいものなので、当然 1 例でもとりますけれども、ちょっと意味合いが違うと思います。やはり書いておいた方が良いのではないのでしょうか。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、今回は記載してみたいと思いますので、ちょっと事務局、御修文をいただくこと……。

○ 堀部課長補佐

先生方、明快な文案をください。ちょっとこのままでは有意差があるなしと背景データの関係性を明確に書き切れるかどうかやや不安ですので、何か文案をいただければありがたいです。よろしくお願いします。

○ 吉田座長

わかりました。では、文案をつくりまして先生方に一回サーキュレートしまして、先生方、コメントをいただきたいと思います。

そういたしましたら、引き続きまして、あとはですから、ラットにつきましては、腫瘍と……。

○ 堀部課長補佐

甲状腺はどう判断しましょうか。

○ 吉田座長

甲状腺につきましては、藤本先生からコメントをいただいたように、有意差のあるところだけですね。となりますと、私、1,500 云々としたのですけれども、むしろこれは要らないかもしれない。つまり 13 行目の 1,500 ppm から 15 行目についてはむしろ要らないかもしれないなと思っています。ちょっとこれは余計なことを書いているかなと自分で見ていて思いましたので、3,000 で増えた、3,000 の雄だけですね。というふうにしたいと。

○ 堀部課長補佐

こちらは明快だということですね。

○ 吉田座長

はい。発生頻度のコントロールデータの中だけでも、すごく振れも大きいですね、甲状腺につきましては。恐らくこのあたりが ADI にかかわってくると思いますけれども、ラットの 2 年間では 50 ppm では影響がなかった、250 ppm から毒性所見が出ている。発がんは、雄は上の 2 ドーズ、雌は上の 1 ドーズだけに見られているということになります。よろしいでしょうか。

引き続きまして、43 ページの 18 か月のマウスの発がんにいきたいと思います。こちらにつきましても、文言だけです。脂肪化なのですが、大滴性というマクロ何とかというような表現で、ほかの脂肪化とは分けて報告書では書いてあるので、それを加えただけです。マウスの発がん性については特に。マウスでは今回、腫瘍は出ておりません。非常に不思議ですね。普通ラットが出るとマウスが出ることも多いのですが、だからマウスはわから

ないと言いつつも、肥大も起きていないので、そういうことで肝臓への影響がどうもラットとは違うパターンなのかもしれません。ということで、マウスの NOAEL は事務局の御提案のとおり 150 が雌雄とも NOAEL となります。発がん性はありません。

引き続きまして、あと 20 分ですが、生殖発生毒性に進みたいと思います。

○ 横山評価専門官

44 ページをお願いいたします。まず、ラットの 2 世代繁殖試験です。

44 ページの本文中になりますけれども、妊娠期間の短縮が認められましたけれども、背景データの範囲内であったということ、あと、分娩等の繁殖指数に変化は認められなかったことというふうに御修正いただきまして、毒性的意義のある差とは考えられなかったという御意見をいただいております。この試験では繁殖能に対する影響は認められなかったという結論となっております。

あと、一般毒性に関しまして、吉田先生から御意見いただいております。小葉中心性肝細胞肥大と肝の重量ですね、こちら軽微な変化ということで扱いについて御意見いただいております。また、コロイドの変性というふうに記載させていただいている点につきまして、コロイド減少かもしくは萎縮ということで御意見いただいておりますが、こちらをどのように表記したらよろしいかお願いいたします。

それと、切歯の白変についてなのですが、この試験では病理を全例ではございませんけれども、見ているということもあり、先ほど三森先生から亜急性のところの脚注で吉田先生に御記載いただいたようなエナメル芽細胞及びエナメル層外層中の鉄含有色素の減少であると考えられたというような文章でしょうか。そういったものを本文中に入れてはどうかという御意見をいただいているところでございます。この点についても御検討いただければと思います。

46 ページの 6 行目からラットの発生毒性試験になります。こちらは口蓋皺壁の不整というものが認められまして、この扱いについて伺わせていただいております。こちらはこの系統で低率に見られるものということで、影響と判断しなくてもよろしいということで、結論といたしまして、催奇形性なしでよろしいという御意見をいただいております。桑形先生からも御意見いただいております。御解説いただければと思います。

ウサギの試験になりますが、こちらにも重度の奇形頭蓋骨、腰椎弓、腰椎欠損など認められておりますが、こちらにつきましても、特に催奇形性というふうに判断しなくてもよいという御意見、また、重度奇形頭蓋骨、腰椎弓、腰椎欠損につきましては、こちらは所見自体、この表から削除してもよろしいという御意見をいただいているところでございます。

また、49 ページからになりますが、代謝物 001、002、あと植物固有代謝物の 048 につきましても試験が実施されております。結論といたしましては、催奇形性はなかったというようなものになっております。よろしくをお願いいたします。

○ 吉田座長

桑形先生、お待たせいたしました。解説をお願いいたします。

○ 桑形専門委員

まず、2 世代繁殖試験 (1) ですけれども、妊娠期間の短縮、コントロールで 22.5 日が 22.1 日となり統計学的に有意差がついたのですけれども、これは長尾先生のコメントにあるように、コントロールで何例かは 23 日に分娩終了が確認されたことだけによる数字的なトリックなのかなというふうに考えられますし、分娩所見、例えば死産児数が増えたとか分娩異常、お母さんが分娩をした後に状態が悪くなったという所見がないので、妊娠期間については長尾先生の修文のとおり短縮が見られたのですけれども、毒性学的意味はないというふうに判断していいと思います。

それから、45 ページの表 35 ですけれども、私も見落とししましたが、吉田先生から修文を追加いただいていますように、肝臓重量の所見は病理組織観察時でも出ておりますので、入れたほうがより明確になると思います。

あと、切歯の白変についても、これは反復毒性のほうでも同様の所見が出ておりますので、有意差がなくても表中に入れるのと、事務局から説明がございましたように、脚注も追加したほうがより明確になると思います。

あと、コロイド変性ですけれども、コロイド減少とかコロイド萎縮がいいかと思ったのですが、さらに御専門の先生に意見をいただければと思います。2 世代繁殖についての追加発言は以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。肝臓は本当に 5%なのですけれども、本当に影響なのかなと。また、病理の人がすごくよく見て 5%の重量なのに、大体この間毒性病理学会誌に米国、欧州、日本の毒性病理学会誌のポジションペーパーとして肝肥大はどうかが出ていたのですが、大体 20%ぐらい上がらないと病理学者は目で見える判断だねというようなことがたしか何か書いてあったような気がするのですが、でも、あるということで、重量のところも加えたらという程度のことです。

あと、歯については脚注じゃなくて本文ですか。

○ 堀部課長補佐

ここで病理の検索がなされているので、本文で明確に書いたほうがいいのではないかと考えたのですけれども。

○ 吉田座長

私もそう思います。脚注でなく本文でよろしいです。

あと、コロイドにつきましては、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

すみません。わかりません。

○ 吉田座長

私は、この変性は例えば液の色が変わったり、液が普通は均一にぺたっとピンクなのですけれども、それがちょっと不均一になったりすることがあるのですね。だから、これは

減少でもなく萎縮でもなく、コロイドの状態が変化しているのではないかととったのですが。

○ 桑形専門委員

原文がバソフィリックステイニングの量が多くと書いてあったので、普通先生がおっしゃるとおりにエオジノフィリックなのにどうしてバソフィリックなのかしらと思っていたので、適切に修文していただければと思います。

○ 吉田座長

もしそれがバソフィリックだったら好塩基化だとか、今回ちょっとほかの試験も共通してそうなのですが、余り日本語の訳のできがよくない、申しわけないですけれども。でも、今回はラッキーなことに原著に当たれるので、適切な表現にしていってもいいのかなというようには思いますけれども。

そういったしましたら、このコロイド変性はそのままで。どうしましょう。でも、ちょっと桑形先生に英文を見ていただいて、英文のところで。

○ 堀部課長補佐

ちょっと報告書を確認して、英語を申し上げたほうがいいですね。その間にできれば先に進んでいただけるとありがたいです。

○ 吉田座長

では、これらの結果から……。

○ 堀部課長補佐

ごめんなさい、書いてあります。すみません。評価書 46 ページのところに **reduced amount of more basophilic staining colloid**。

○ 吉田座長

altered colloid と書いてあるのですね。ある意味では、それでも **secretary depletion** とも書いてあるのですか。

○ 桑形専門委員

ただ、どうしてバソフィリックなのかなというのがちょっと違和感があったのですけれども。

○ 吉田座長

何らかのコロイドの濃度の変化によって色はあつという間に変わりますので、そのあたりだとは思うのですけれども。

○ 三森委員

そこに **secretary depletion** と書いてあるので、コロイド分泌の枯渇というそれだけで良いのではないのでしょうか。そうすると、このような色に変わっていくという、要するにコロイドの量が変わっていくわけでしょう、好塩基性に。サイロキシンがだんだん少なくなっているという意味合いだと思うので、この **secretary depletion** のところを日本語にしたら良いのではないですか。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、ここは分泌の枯渇という用語で統一したいと思います。ありがとうございます、三森先生。

そういたしますと、今回、親動物では LOAEL になりますかね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 吉田座長

LOAEL になってまいります。ただ、児動物では 10 ppm で毒性は出ておりませんので、そこで児動物については NOAEL がとれるということになります。繁殖に対する影響はないという判断になります。

引き続きまして、発生毒性、お願いいたします。

○ 桑形専門委員

発生毒性試験、ラットとウサギが実施されていますが、まず、(2) のラットの発生毒性試験ですけれども、46 ページの下の方ですけれども、高用量群 1,000 mg/kg で 1 腹の 1 例にだけ口蓋の襞の不整が見られているという報告があります。長尾先生も私もこれは 1 例だということと、口蓋襞の不整はふだん私たちもルーチンで余りシビアにっていない変異であるということ。もし被験物質の影響で口蓋襞が見られるような剤の場合は、その用量を上げると口蓋のところの異常も併発してきますので、ただ、それが見られていないからこれは自然発生ではないかというふうに判断して、影響ではないというふうに考えました。ですから、NOAEL が 1 ドーズ上がります。

以上がラットの発生毒性試験の追加コメントです。

引き続きウサギですけれども、60 ミリの最高用量で、またこれも 1 腹 1 例の胎児でまず重度奇形頭蓋骨/sprayed 腰椎弓、腰椎欠損が見られたのですけれども、1 例であるということと、それ以外の中軸系の骨格検査から何ら異常が見られていませので、これも被験物質の影響ととるのはやや根拠が少ないのではないかというふうに長尾先生も私も考えました。ですから、ここは削除しました。

ただ、肢過屈曲、これは外表検査で胎児の足がいつもよりか曲がって見える状態なのですけれども、これが増加しているのですが、やはり骨格検査で四肢骨の短小とか湾曲とか四肢に影響するようなことが認められていません。ただ、見られたということで、外表所見としては残してもいいのかなというふうに考えています。

腰椎欠損ですけれども、長尾先生のコメントにもありますが、軟骨があるかないかというのは普通のルーチンにある骨格検査ですと、単染色なのでわかりにくいところがあります。本当に軟骨の低形成がある場合は二重染色をして、骨と軟骨が両方染まる二重染色をするのですけれども、それが今回なされていないので、あと、1 例だということで、この被験物質の影響だと判断するのはやや難しいということで削除しました。したがって、催奇形性はなしという結論になります。

ウサギについての追加コメントは以上です。

評価書 49 ページの以降の (4)、(5)、(6) の代謝物に対する発生毒性試験ですが、これについては特にコメントはございません。

以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。ラットについてもウサギについても 1 例認められた奇形については自然発生なり投与の影響ではないということで、表中から削除していただいています。長尾先生の御意見に対して、桑形先生も御賛同。ただ、ウサギですが、最高用量で見られた後ろ足がきゅっと曲がっているものですね、見えるのは増加しているので、それについては残したということで、ラット、ウサギともに催奇形性はなしということで御判断いただきました。

長尾先生も御同意いただけているということで、特に私としては問題ないと思いますが、よろしいですか。

あと 5 分になってしまったのですが……

○ 松本副座長

ちょっとすみません。間違いがあります。44 ページの表 34 なのですが、投与群の 10 ppm という餌で 9.5 mg/kg には絶対ならないです。それで、これは 50% ぐらいの餌をつくって 10 mg/kg 投与にしようと思って投与したら、実際にはこういう量だったということで、この本文の ppm は全部間違っていると思います。

○ 吉田座長

これ、ppm じゃなくて mg。

○ 松本副座長

mg です。この毒 105 ページを見ていただいたら、これの哺乳期間あたりのところを見ていただいたらいいのですけれども、混餌濃度を 50% ぐらいにしてということなので。

○ 堀部課長補佐

mg/kg 体重で、それをターゲットにして投与量を決めていっているという。すみません。

○ 吉田座長

とても先生、非常に貴重な意見をありがとうございます。

あと 5 分になってしまったのですが、せっかく今日は本間先生に来ていらっしゃるのなので、そこだけ、遺伝毒性までだけ終わりたいと思います。すみません、では事務局、お願いいたします。

○ 横山評価専門官

49 ページからで、原体につきましては表 38 を御覧いただければと思います。51 ページの染色体異常試験、チャイニーズハムスターの肺由来細胞を使った試験で一部陽性の結果が出ておりますが、*in vivo* では陰性の結果となっております。また、51 ページからの

記載がございますが、代謝物についての試験です。52 ページにまとめさせていただいておりますが、001 と 002 は動物、植物、土壌由来、048 は植物由来の代謝物になります。こちらにつきまして、代謝物につきまして抄録に記載されていない試験で、EPA で情報があつたものがありまして、処理濃度など不明な点もございましたが、記載させていただきました。F048 なのですが、EPA の評価書に記載のあつた試験で、S9 の存在下で陽性という結果がございましたが、こちらも *in vivo* で陰性という結果になっております。根岸先生からは記載の修正の御意見をいただいております。

以上になります。お願いいたします。

○ 吉田座長

すみません、お待たせいたしました。本間先生、よろしくお願いします。

○ 本間専門委員

今説明がありましたけれども、一部 *in vitro* の染色体異常試験で陽性の結果が出ていますけれども、フォローアップとして *in vivo* の複数の試験ですべて陰性の結果が出ていますので、遺伝毒性に関しては特に生体にとって問題になるような影響はないと考えます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、その染色体異常試験で出た S9 存在下でのものは *in vivo* の複数の試験で否定をされているということですね。

代謝物についてはいかがでしょうか。

○ 本間専門委員

代謝物としても同様です。ちょっと中身は不明ですけれども、確かに S9+ で出ていますけれども、これは UDS 試験、肝臓の試験で否定されていますので、やっぱり *in vivo* では特に意味のないというか、*in vivo* では特に影響のない遺伝毒性と考えています。

○ 吉田座長

出ているのは F048 ですね。植物から出る。ありがとうございます。ということで、では本剤は、文言としては……。

○ 本間専門委員

50 ページの 6 行目からですね。

○ 吉田座長

生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められなかったということを最終的に導いていただいております。ちょっと駆け足で大変恐縮ですが、今日はこの剤について恐らくまだメカニズム試験もありますので、ここでストップをいたしまして、先にこちらにいったほうがよろしいですね。いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

それでは、フルキサピロキサドは次回冒頭で、継続で御覧いただくと。特に要求事項もないようですので、そのまま継続という形にさせていただくということでよろしいでしょうか。

それでは、すみません。今配布させていただきましたプロパクロールの評価書案を御覧ください。先ほど御指摘をいただいたもので、急ごしらえでまとめましたので、忌憚のない御意見をいただければと思います。まず 1 つ目はラットの②のところの先ほどの甲状腺と卵巣の腫瘍に関して否定するところですが、こちらは先ほど私が口頭で御説明したようなことを文言に落としたという形でございます。御確認をいただければと思います。

それから、繁殖試験のほうは、総合的に NOAEL を決めるということで、2 番の試験の NOAEL よりも 1 段上げるための作業をいたしました。こちらは今初めてですので、かいつまんで御説明しますと、2 つ目の試験での親動物の雌の無毒性量が 3.0 だったけれども、2 世代繁殖 1 本目の試験では 7.1 と 8.2 のところに無毒性量がありますと。2 本目の試験というものの用量設定の公比という言葉がわかりづらいかと思ったので、幅という言葉を使ってしまいましたが、妥当かどうか御検討ください。大きかったことによるということと、それから、両方の試験の最小毒性量で認められた所見が小葉中心性肝細胞肥大等の肝臓の変化であったということ、それから、もう一つは「1 番の試験のほうがより高用量まで試験が実施されているということの 3 つのポイントを総合的に勘案し」と、ここは総合的という言葉を入れさせていただきましたが、ここも妥当性を御検討ください。そこを総合的に勘案して、2 世代繁殖試験、ラットの試験の一般毒性に対する無毒性量は親動物、児動物ともに、これは 1 番の試験が親動物、児動物ともここにありますので、雄で 7.1、雌で 8.2、繁殖能に対する無毒性量は雄で 69.6、雌で 80.1 というふうに判断したというふうな記載ぶりでまとめさせていただきました。御検討をお願いします。

○ 吉田座長

忙しい中、ありがとうございます。まず、最初の部分につきましては、先生方、ラットの発がん性試験ですが、コメントとしてあります。ほとんど先ほど堀部さんがおっしゃったこととそのままだと思いますが、いかがでしょうか。

○ 三森委員

よろしいでしょうか。アンダーラインが引いてある 3 行目のところで、2 年間慢性毒性、発がん性併合試験①において認められていないという表現は適切ではないですね。自然発生でこれは出ていますので、「併合試験①において同様の発生頻度の増加は認められていないことから」と。それを追記したほうが良いと思います。

○ 吉田座長

確かにそうですね。発がん性試験だと色々な腫瘍が出てまいりますので、ありがとうございます。そういたしましたら、今、三森先生の御指摘の部分、「認められていないことから」は削除して、同様の……。

○ 三森委員

「同様の発生頻度の増加は認められていないことから」でもいいですよ。

○ 吉田座長

すみません。では、「同様の発生頻度の増加」を加えてください。「同様の発生頻度の増加は」です。ありがとうございます、三森先生。

続きまして、繁殖試験、桑形先生、御覧いただきいかがでしょうか。

○ 桑形専門委員

これをお願いします。

○ 吉田座長

先生方、今までもこのような文言は何回か使われてきたと思いますし。繁殖試験では初めてぐらいですかね。

○ 堀部課長補佐

いえ、総合的な判断をしたのは前にもあります。

○ 吉田座長

用量設定の幅ですけれども、公比でなくて幅でよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

そこの何か知恵をください。

○ 桑形専門委員

わかりにくいとおっしゃったので、公比は使えないのかなと思ったのですけれども。

○ 堀部課長補佐

公比でもよければ、それはそれで。

○ 桑形専門委員

毒性試験では公比のほうがイメージしやすい。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 吉田座長

私も桑形先生の意見に賛成です。公比、使いますよね。公比でいいです。

○ 堀部課長補佐

幅のかわりに公比で。

○ 吉田座長

そこだけでしょうか。では、この文言に修正をしていただき、プロパクロールはすべて第二部会では審議終了ということになります。よろしいですか。

では、事務局にお返しします。

○ 堀部課長補佐

ちょっと引っかかったのは、こだわるつもりはないのですけれども、発がんのほうの先ほど修文をいただいたところなのですから、これ、評価書評価なので、頻度の増加が認められていないかどうか確認がとれないので、どういうふうに挿入するか悩ましいなと思ったのですが。

○ 吉田座長

よろしいですか。これは、私は同様の増加でもいいのですけれども、とにかく発がん性試験だと物すごくあちこち腫瘍がいっぱい出てくるわけですから、認められていないことからとなると、腫瘍が出ないという意味ですので、私も三森先生の……。

○ 堀部課長補佐

はい、わかりました。

それでは、プロパクロールのほうはこれでお認めいただいたということで、ほかのところは特に積み残しの問題はないというふうに理解しておりますので、この修文を入れて幹事会に進めさせていただきます。先生方に特段の確認をお願いはいたしません。

それから、フルキサピロキサドのほうですけれども、今日御審議いただきました遺伝毒性までの部分については、もう評価書を修正部分、今日の議論を踏まえて反映をさせていただいて、次回はメカニズム試験を御覧いただいた上、恐らくもう何も指摘事項がないということから食品健康影響評価に進んでいただけるものというふうに思っておりますので、よろしくお願いします。

それから、時間が押している中で恐縮ですが、今日は、実はもう一つ資料が用意されていまして、資料 5 というものなのですけれども、幹事会から各部会に審議結果を戻してくださいということで資料を御用意しております。かいつまんで、本当に簡略の御説明をしますと、1 つは催奇形性の有無に関してなののですけれども、お母さんに影響のある量で何か催奇形性が出たときに評価書内にどのような記載をするかということなののですけれども、催奇形性の有無を判断していくことは重要だけれども、例えば特にお母さんに影響が出るドーズで胎児が死んでいるような場合に、催奇形性がなかったと書くのはやや書き過ぎではないかというのが問題提起としてありました。

それで、そういうような場合には催奇形性の有無を明確に書くのではなくて、むしろお母さんに影響のあったドーズで、これこれ、こういう所見が認められましたということをはっきり書いておきましょうという整理がなされたものでございます。ここは事務局のほうで評価書作成の際に留意をしていきたいというふうに思っております。

それから、2 つ目なののですけれども、すごく古い試験で、例えば 90 日のラットの試験が 2 本あって、同じ動物の系統を使っているにもかかわらず、出てきた所見がばらばらの場合に、それをどうやって解釈するのだということに関しての問題提起でした。当然その 2 つがばらばらだから、もう一つ試験をしるなんていうことはなかなか言えないということを考えれば、長期の試験とかで認められたような所見と総合的に判断をして、ケース・バイ・ケースでジャッジをしていくしかないのではないかというのが、幹事会で、だからどういうふうにとっていくかクライテリアを決めるとかいうのは無理なので、ケース・バイ・ケースでジャッジをしてくださいねというフィードバックがなされたということでございます。

ただし、例えば 90 日が ADI の設定根拠になって、本当に確固とした所見がないと困るというような場合には、当然その再試験というのもあり得ますけれども、何でもかんでも

再試験をやらせるとかいうことには慎重であるべきであって、むしろ全体の所見を総合的に判断して、何が所見としてとらえ得るべきかということ来判断してくださいねということが幹事会の御結論でございました。御審議の際に御検討いただければと思います。長くなっておりますので、御説明はここで終わらせていただきます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。ぜひこの資料 5 は御覧いただき、2 つ目はケース・バイ・ケースというのが結論になりますので、ですけれども、催奇形性のところは桑形先生には非常に深くかかわっているところなので、ぜひ長尾先生にもこちらはよろしくお願いします。

あとは日程ですね。

○ 堀部課長補佐

よろしいでしょうか。

○ 吉田座長

日程の御確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

次回開催日程でございますが、本部会、次回は 12 月 5 日水曜日でございます。それから、幹事会は 11 月 20 日の火曜日でございます。いずれも午後 2 時からで予定しておりますので、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。

○ 吉田座長

ありがとうございます。ほかに何かありますでしょうか。

なければこれにて、ちょっと 10 分ほど最後は走ってしまいましたけれども、次回も続きますので、また次回もよろしくお願いします。

本日はありがとうございました。