

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 四 部 会 第 30 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成25年9月17日（火） 14：00～16：50

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１）農薬（プロピザミド）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）

西川座長、長野副座長、川口専門委員、玉井専門委員、根本専門委員、
森田専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

太田専門参考人、中塚専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、山添委員、三森委員

（事務局）

姫田事務局長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、
横山課長補佐、進藤技術参与、丸野専門職、木村専門職、齊藤係長

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 プロピザミド農薬評価書（案）（非公表）
- 資料 3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただ今から第 30 回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

内閣府は 5 月 1 日からクールビズの期間でございます。御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、部会の専門委員の先生方 7 名に出席いただいております。また、専門参考人

として、太田先生、中塚先生にも御出席いただいております。食品安全委員会からは 3 名の委員が出席でございます。

それでは以後の進行を、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（プロピザミド）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては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、確認をお願いいたします。お手元でございますが、議事次第、本日の座席表、専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 として農薬専門調査会での審議状況一覧、資料 2 は本日御審議をいただきます農薬（プロピザミド）の評価書（案）のたたき台、資料 3 は論点整理ペーパーとなっております。

不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

○ 西川座長

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の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○ 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、委員会決定に規定する、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員の先生はいらっしゃいませんでした。

以上でございます。

○ 西川座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、農薬（プロピザミド）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 横山課長補佐

資料 2 に基づき説明させていただきます。経緯につきましては資料 2 の 4 ページに記載させていただいておりますが、前回、2011 年に 1 回目の御審議をいただきまして、追加資料の要求が出され、その回答が提出されましたので、今日 2 回目の御審議をいただくものでございます。

10 ページ、よろしくお願いいたします。このものはアミド系の除草剤で、マイクロチューブリ

ン重合阻害による細胞分裂阻害により、除草効果を示すと考えられているものでございます。

12 ページ、お願いいたします。動物体内運命試験につきましては、審議済の部分ではございますが、評価書（案）の修正などの御意見をいただいておりますので、御説明させていただきます。まず、12 ページ表 1 なのですけれども、玉井先生からパラメータの数字、不等号ですね、これをつける点、また、数字を修正いただきました。

13 ページ 4 行目、こちらは根本先生から単位について御修正いただいております。吸収率は 40%から 50%ぐらいというような値となっております。

少し飛ばしまして、15 ページをお願いいたします。表中の反復投与のところになりますが、雄の尿中の代謝物、重複して記載が残っておりまして、修正いただいております。また、15 ページの下の方、表 4 ですけれども、「尿分離洗浄液」とありまして、尿分離器の「器」の字が抜けておりまして、御修正いただきました。

また、16 ページ 10 行目、11 行目ですけれども、この試験、経皮、静脈内投与、経口投与で試験が実施されておりまして、経口投与の吸収率、書いてございまして、玉井先生に追記のコメントをいただいたところでございます。また、14 行目は単位を御修正いただいております。また、この(5)の試験ですけれども、タイトルを「経皮吸収試験」としてありますが、目的は経皮吸収について知ることであったかと思うのですけれども、静脈内の投与ですとか、経口についてもやっておりますので、経皮と限定するのではなく、例えば「吸収試験」というふうに、少し幅を持たせて記載させていただいてはいかがかとは思っておりますけれども、御確認いただければと思います。

また、16 ページの 28 行目からラットとウシの試験、参考資料にしているものがございます。おめくりいただいて 17 ページになりますが、17 ページの 5 行目から 6 行目、未同定代謝物についての記載についてのコメントをいただきました。これはその上にあるラットの糞中のほうではそのような記載がありまして、合わせた記載ということかと思えます。

続きまして、植物体内運命試験になります。こちらも審議済となっておりますが、少し修文などいただいております。1 つ目は 17 ページのアルファルファの①の試験です。表番号を修正いただいております。

18 ページ、②、このアルファルファの試験は、1971 年に実施された文献に基づく記載でございまして、試験条件等が不明確なため、参考資料としております。後ほど食品健康影響評価のほうで少しコメントをいただいていることもありますので、少し御紹介させていただきます。これについても、表番号について修正をいただいております。

また、18 ページの下の方からレタスの試験になります。おめくりいただきまして、19 ページ、こちらも 7 行目から 8 行目、記載の修正をいただいております。

20 ページから土壌中運命試験になりますが、審議済となっておりますが、コメント等はいいただいております。

23 ページからの水中運命試験についても、コメント等、いただいております。

土壌残留試験、作物残留試験につきましても、審議済となっております、特段のコメントはいただいていないといった状況になります。

一旦、ここまででお願いいたします。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず動物体内運命試験について、玉井先生、根本先生からいくつかの記載整備と細かい修正が指摘されております。玉井先生、根本先生、補足ございましたらお願いいたします。

○ 根本専門委員

別段ございません。

○ 西川座長

玉井先生、いいですか。

○ 玉井専門委員

御指摘のあった 16 ページの(5)のタイトルの訂正ですか。これは目的は経皮吸収だと思うのですが、データとしてたくさんあるので、それはもう御判断お任せして、「吸収試験」のほうがフィットすれば、それでいいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

16 ページの(5)のタイトルですけれども、経皮以外にも試験が実施されていますので、経皮をとって、「吸収試験（ラット）」としたいと思います。どうもありがとうございます。

それから、植物体内運命試験については、與語先生からいくつかの記載整備が指摘されております。與語先生、補足ございましたらお願いします。

○ 與語専門委員

事務局の修正どおりで結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、次に亜急性毒性試験まで説明をお願いします。

○ 横山課長補佐

それでは、24 ページの一般薬理試験からお願いいたします。まず、一般薬理試験、表 10 になりますが、1 つ目の試験のマウスの一般状態、Irwin 法でやった試験ですけれども、結果のところ、一番右の列を御覧いただきますと、自律神経異常という所見があるんですけれども、具体的な自律神経異常の内容がわからなかったため、確認のための要求事項が出されておりました。内容が提示されました。眼裂の低下、流涙、尿失禁、体温低下、皮膚色の異常、呼吸数の減少、下痢などが認められておりました。

中塚先生からこの眼裂の低下について質問をいただきまして、報告書の記載を確認しました。26 ページになりますが、報告書の記載は眼裂で英語の記載は、**palpebral opening** というふうに、「眼裂の低下」というふうに記載があったということで確認されたのですけれども、少し眼裂の低下という言葉、あまり耳慣れない言葉ということで、先ほど佐藤先生のほうから、眼裂狭小というような文言ではどうかというような御意見もいただいたところでございます。御確認のほど、お願いいたします。

続きまして 26 ページ、急性毒性試験ですけれども、表 11、こちら上から 2 つ目のラットの経口の試験です。こちらも観察された症状の中の「踏み立ち反射の抑制」というのがあったのですけれども、これについて確認されまして、**placement reflex** という言語ということで、「踏み直り反射」というふうに修正させていただいているところでございます。長野先生、川口先生からは、了解というコメントをいただいております。

また、コメントについては 27 ページ、森田先生からもいただいております。遺伝毒性のほうの *in vivo* の試験、マウスでは 5,000 mg/kg の経口投与が問題なく行われている一方で、こちらの急性経口の試験、26 ページなのですけれども、こちらはマウスの試験、IVCS マウスというのを使っております。1,010 という LD₅₀ 値、また 887 mg/kg から死亡例が出ているということで、少し結果が違うということで、種差などの情報については御確認をいただいたところでございます。今のところこの遺伝毒で使っている試験は B6C3F1 マウスなどを使って実施されているのですけれども、このマウスとこちらの急毒の試験で使われているマウスの種差についての情報が得られていないところでございます。御確認をお願いします。

27 ページ、刺激性と感作につきましては、特段のコメント等ございません。

亜急性につきましては、27 ページからお願いします。ラットの試験ですけれども、追加資料要求事項 3 ということで、要求事項が出されておまして、肝臓、胆管内の色素沈着という抄録に記載がありまして、確認されました。これについては原文は **pigment, bile ducts** という原文であったということで、説明としては胆管内の色素沈着が適切ではないかという説明が出されております。この色素ですけれども、色素の染色を実施して確認したのですけれども、その結果ではビリルビンではないというような結果が出ているのですけれども、もう一度、総合的に考察して、ビリルビンではないかというような考察が出てきているところでございます。

山手先生からは染色方法に少し疑問を感じるという御意見、ほかの色素との鑑別が不十分という御意見もいただいておりますが、基本的には申請者の回答を受け入れるという旨のコメントをいただいているところでございます。長野先生からは胆管内色素沈着としておくのがよいという御意見、川口先生からは色素の特定は難しいので、これ以上の検索は困難ではないか。西川先生から、胆管内の色素沈着ですけれども、胆管上皮の細胞内なのか、胆管腔内なのか、確認をするようにというコメントをいただきまして、マクロファージ内に色素が認められたというふうな記載が報告書にあるということで、確認しております。

す。あと、少なくとも上皮細胞内の色素ではないという記載は、報告書にはなかったという点だけ確認ができております。適切な表記について御審議いただければと思います。

それと、所見につきましては 29 ページの表 13 になりまして、今、御確認をお願いしたいのが、4,000 ppm の雄の胆管内色素沈着の所見となっております。また、先ほど三森先生から、この色素沈着の上の雄の所見なのですが、「ザイモジェン顆粒数増加」と書いてあるのですけれども、「チモーゲン顆粒数増加」ではないかというふうなコメントをいただいております、御確認をお願いできればと思います。

ラットの 1 本目の試験については説明は以上になります。ちなみにこの①の試験は、1989 年に実施された試験になります。

続きまして、29 ページの 4 行目からのラット②の試験、御覧いただきたいと思います。こちらは 1971 年に実施された試験になります。追加資料要求がございまして、31 ページになりますが、病理の用語についてまず確認されました。尿細管上皮退行は腎盂尿細管上皮の石灰化及び尿細管上部上皮の萎縮、肝グリソン鞘異常は、肝グリソン鞘の偽胆管増生、肝細胞異常は肝細胞の混濁腫脹及び空胞変性というふうに修正がなされました。

また、肝と腎と脾臓の病理の発生頻度について、統計処理が実施されましたので、この内容を踏まえて表 15 の所見については全面的に書き直しをさせていただきました。ただ、無毒性量 100 ppm というところ、雄については特に変更はございません。

それと、ちょっと戻りますが、30 ページの表 15、先ほど三森先生から御指摘いただいた点で、雌の 10,000 ppm の一番下の所見、子宮筋層及び粘膜下織萎縮なののですけれども、粘膜ではなくて、内膜ではないかと御指摘いただきまして、これは報告書が回答書に添付されておりましたので確認しましたが、やはり報告書でも粘膜という記載がございまして、これ以上のことが今わかりませんが、御確認いただければと思います。すみません。

回答については以上になりますが、少しコメントをいただいております。31 ページの下の方のボックスです。まず、「事務局より」で御説明させていただいたのが、まず表を再作成したということ、あと、前回の御審議の際に、この資料、申請者のほうで参考資料というふうに扱っておりました。ところが、後ほどまた御説明させていただきますが、33 ページにマウスの 90 日の試験がございまして、この試験が 1971 年で全く同じ試験実施機関で実施された試験であるにもかかわらず、マウスのほうは評価資料というふうに申請者が扱っていたということもあり、なぜそのような扱いになったか確認がされまして、回答としましては、マウスのほうはこの試験しかなくて、評価資料として出したのだけれども、ラットのほうはさらに新しい試験もあって、参考資料というふうな扱いにしたというような説明がなされております。「事務局より」で記載させていただいています 31 ページの中ほどなののですけれども、現時点では評価資料ということで記載させていただきましたということなのですが、これについて御意見をいただいております。

まず、山手先生からはこの扱いについて了解という御意見をいただいております。また、長野先生から、用語の修正については OK ということなのですが、この報告書の病

理組織検査の文章ですとか、表、写真を御確認いただきまして、検査対象動物標本の質、病理組織診断の質にやや問題があって、病理組織検査の信頼性が低いというようなコメントをいただいております。また、検査対象動物なのですが、検査動物が使用動物の約半数で、その対象動物の選択の方法が記載されていないということについても、御指摘いただいております。これらがあることから、参考資料とすることを検討したほうがよいというコメントをいただいております。また、川口先生から、病理組織検査が全群そろっているのが肝臓と腎臓しかないので、ほかの臓器は全体的に評価できない。このような病理検査で評価資料としてよいのかという疑問のコメントもいただいているところでございます。

あと、表の記載についてにもかかわりますが、31 ページの 8 行目、長野先生からコメントいただいております。雌雄の最高用量で死亡がありましたので、それを追記したほうがよいというコメント、あと②のほうの心臓ですとか、副腎、胃、腸管、脾臓、卵巣、子宮は、対照群の検査例数が不明で記載がございませんで、これらの臓器の所見は評価には用いないほうがよいという御意見をいただいております。

32 ページの(3)のラット③の試験になります。これにつきましては、血液生化学的検査が実施されていないということもあり、参考資料と整理されているところでございます。参考資料の場合、無毒性量を通例記載いたしませんので、11 行目から 13 行目の無毒性量に係る記載を今回削除させていただいております。

所見についてはおめくりいただいて、33 ページの表 17 にございます。また、33 ページ 3 行目からマウスの試験になります。マウスの亜急性の試験はこれ 1 本だけになります。1971 年の試験になります。要求事項といたしましては、35 ページ、まず要求事項の内容から説明させていただきますと、35 ページの 8 行目になりますが、先ほどのラットの②の試験と、この試験、2 本の亜急性試験ですけれども、同時期に同施設で実施されていて、マウスの資料は参考資料としないで評価資料としていて、ラットは参考資料としていたことについて確認をしたという、先ほど少し御説明した件になります。やはりマウスの試験はこれしかないのだというような説明がなされていたところです。

事務局のほうで内容を確認しまして、検査動物数なのですが、病理など 6 匹から 7 匹と、現行のガイドラインに比べて少ないのですけれども、試験項目自体は全部実施されておりましたので、評価資料ではどうかというふうな案でこれをつくらせていただいておりますが、先ほどのラットの扱いとかも含めて、この試験の扱いについて御審議いただければと思います。

御意見としては、山手先生からは評価資料で了解ですという御意見をいただいております。また、長野先生からはやはり病理組織検査動物が使用動物の約半数で、選択の方法が記載されていないところについて、御指摘をいただいております。ただ、病理診断についてはラットに比べて不正確とは言えないというような御意見をいただいている、評価資料として採用してもよいという御意見はいただいております。川口先生からは、やはり病理組織検査が全群そろっているのが肝臓と腎臓しかないので、ほかの臓器は全体的に評価で

きないという御意見です。評価資料としてよいのかというコメントをいただいております。

また、36 ページになりますが、追加資料、要求事項 6 になります。こちらでも病理の用語の確認でして、腎尿細管上皮退行、肝グリソン鞘及びまたは肝細胞異常について、先ほどと同様に確認がありまして、回答概要のところのとおり、修正の回答がなされました。また、統計処理の実施について確認がされまして、こちらでも肝臓と腎臓の病変の発生頻度については、統計処理が実施されました。これらを踏まえまして、所見の表ですね、元は 15 番という表でしたが、19 番として修正させていただいております。

山手先生、長野先生からは、用語の修正については確認をしたというコメントをいただいております。ただ、長野先生から 36 ページの下の方のボックスになりますが、やはりこの試験でも脾臓、副腎、心臓、胃、膵臓、精巣、卵巣は、対照群の検査例数が不明なので、これらの臓器の所見は評価に用いないほうがよいという御意見をいただいております。また、川口先生からいただいているのは、今回の回答ですとか、統計検定の実施にあわせて表をつくったという御説明に対して、不可というふうにコメントをいただいていたところでございます。

あとは 36 ページの「事務局から」の②になりますが、所見の扱いについて事前に御意見を伺っているところでございます。500 ppm 投与群の雌で認められました肝細胞質混濁腫脹、空胞変性、核濃縮の統計学的な有意差がないのですけれども、その発生頻度から検体投与の影響というふうに整理させていただいて、表 19 に入れさせていただいたということについてです。これについては山手先生、長野先生からは、事務局の案どおりでよいという御意見、川口先生からは 500 ppm 投与群の雌では検体投与の影響ではないというふうに御意見をいただいているところでございます。

また、37 ページの③についても、所見の扱いについて伺っているところで、今度は雌の腎尿細管枝部上皮空胞変性などなのですけれども、500 ppm 投与群の扱いについて、伺わせていただいております。これについてもこの 500 ppm 投与群で 5/7 例認められていて、それ以下の用量では全く認められていないので、毒性所見としましたということで、扱いについて伺っております。山手先生、長野先生からは、採用してもよいという御意見で、川口先生からは最高用量のみ毒性という御意見をいただいております。また、川口先生から、臓器重量について申請者の考察がなく、比重量の統計処理もないので、評価できないということ、また病理組織学的検査について、肝臓と腎臓について有意差がないのに検体の影響としている根拠の考察がないこと、あと先ほどもいただいておりますが、肝、腎以外については、所見、検査結果が全群揃っていないので、何を根拠に検体の影響としているか説明がないため、評価できないというような御意見で、全体的に承認できないという御意見をいただいております。

また、34 ページに少しお戻りいただいて、表 19 になりますが、雌の最高用量、10,000 ppm で、卵巣、卵胞萎縮（強度）、あと 5,000 ppm 雌で卵巣間質萎縮（強度）というふうに、今回、抄録どおり記載してしまったのですけれども、最高用量のほうの雌の

所見につきましては、卵巣、卵胞萎縮（高度）というふうに、前回の御審議では御修正をいただいております。その下の 5,000 ppm のほうは、強度のままで、高度という御指摘はいただいいてなくて、ちょっと齟齬が出てしまうのですけれども、この扱いについても御確認いただければと思います。

マウスについては以上になります。

37 ページ、イヌの試験になります。イヌの試験、(5)の試験ですが、亜急性の試験はこれ 1 本だけになりますが、1 匹で実施された試験のため、参考資料と御判断いただいているところがございます。参考資料ですので、14 行目から 16 行目になりますが、無毒性量の記載は削除させていただいております。あと、所見について、要求事項で確認がされましたが、1,350 ppm で毒性所見は認められなかったということで、現状の評価書の記載で問題ないというような回答が得られております。

亜急性については以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、24 ページの一般薬理試験から見ていきます。まず最初に、一般薬理試験の所見として、「眼裂の低下」という修正案が出たのですが、先ほど事務局から説明がありましたように、眼裂ですので、「眼裂の狭小」という言葉が適切かと思えますけれども、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

目があまり開いていないという状況だと思うのですが、最初の案の「低下」よりは「狭小」のほうがわかりやすいと思います。

○ 西川座長

したがいまして、「眼裂の狭小」というふうに修正したいと思います。

それから一般薬理試験については、当初、自律神経異常と漠然とした記載しかなかったのですが、具体的に眼裂の狭小を含めて、いくつかの所見が追加されています。それから急性毒性試験について、26 ページですが、「踏み立ち反射」というのを、「踏み直り反射」という適切な用語に修正したということで、長野先生、川口先生から、同意するという回答が得られています。

それから 27 ページにマウスの試験について、森田先生から染色体異常試験での試験と、この急性毒性試験とのその用量によって毒性が出る開きが大きいのではないかというコメントがあったのですが、1 つは系統差があるということなのですが、何か補足ございますか。

○ 森田専門委員

海外の資料も見たのですけれども、マウスのデータは用いておらず、ラットしか海外の資料は書いていないようです。日本だけこの知見を用いているわけですが、このマウスの知見は、IVCS という系統のようで、私はちょっとその系統について存じあげない

のですけれども、それについての LD₅₀ 試験では、1,010 という数字が求められているわけですね。一方、遺伝毒性試験で用いた 2 つの試験ですね。染色体異常試験と宿主系試験では、5 g/kg まで特に問題なく行われている。一方、亜急性試験においてもマウスにおいて、10,000 ppm でこれは 1,100 mg/kg ぐらいなのですから、死亡例は雄で 1 例あっただけで、急性毒性で求められている LD₅₀ とは大きくかい離していると。そういった状況からは、種差とか系統差があるとは思われるのですけれども、それについて何も記載もない状況の中で、この値をマウスの LD₅₀ の代表として挙げることはどんなものだろうかなというのが私のコメントです。

○ 西川座長

あまり使われることの多くない IVCS マウスを用いたことをどこかに記載すればよろしいですか。

○ 森田専門委員

このような数値というものは、例えば GHS のようなハザードクラシフィケーションには大きな影響を与えるわけなのですね。ラットの値は 5,000 を超えているわけですね。一方、マウスでは 1,000 ぐらいで、ハザード分類においては大きなかい離ととらえられます。マウスよりもラットのほうが優先されるので、ハザード分類においても問題はないとは思われるのですが、ちょっと気になったもので。今までそういったケースにおいて食品安全委員会はどうな対応をとっていたか、そのようなことがわかれば、それを参考に対応していただければと思った次第です。

○ 西川座長

事実は事実ですので、このまま記載するしかないと思うのですけれども、事務局何かありますか。

○ 堀部課長補佐

今、座長おっしゃったとおりで、得られたデータとして基本的には評価書に載せて、よほど変なデータだと判断されなければ評価書に載せているというのが現状でございます。ちなみになのですから、この IVCS、これすみません、アイブイと読めるようなのですけれども、実は時計数字の 4 でして、IVCS マウスというのに関して、先ほどちょっとネットで情報を調べてみたのですけれども、オリジンは ddN 系のようです。ブリーディングの目的は、安定して 4 日性周期を描けるように育種されたもののようでして、ブリーダーは日本の方です。すみません、私は ddN という系統が何なのか、そもそもわかっていないので、ddN 由来ですと申し上げても何の意味もないのですけれども、dd とつくので、ddY というのはよく聞くよねと思っていたのですが、同じような性質だとすると、ものすごく特別なマウスの系統だとは読んでいても思えない。代謝なんかの簡単なデータというのはそのホームページでも拾えたのですけれども、そんなに特殊なものではないのかなと思っていまして、そういうことを考慮していただいた上で、このデータがあまり変だから評価書から落とすということであれば、それはもうエキスパートジャッジですし、

そうでなければ座長おっしゃったように、あるデータとしてそのまま評価書に掲載するということも一つの手かなと思います。

御検討お願いいたします。

○ 西川座長

ありがとうございます。長野先生、何かありますか。

○ 長野副座長

やはり数字が 1 桁ぐらい違うということで、ちょっとおかしいなと思いますけれども、今、申請者から出てきた 1 ページの表、文章を見まして、その中からそうあやしいところは見つからないのです。そういう意味で、今、消すだけの勇気がないというふうに私は思います。

○ 西川座長

そういうことで、これは残さざるを得ないと思うのですが、森田先生いかがですか。

○ 森田専門委員

別に残すこと自体には異存はありません。というのも、一方でラットの知見も同じ機関で同じ時期にやられているものを採用していますから、マウスだけを削除する気はもちろんありません。状況は認識いたしましたので、このまま進んでください。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから続きまして、亜急性毒性試験、最初が 27 ページのラットの①の試験です。ここで問題となったのは、いくつかの用語の修正等がありまして、その中で当初、肝臓、胆管内の色素沈着という用語が使われていたのですが、どうもしっくりこないのを確認したということです。回答は胆管内の色素沈着ということで、英語でも **pigment, bile ducts** とありますので、それでよろしいかと思うのですが、沈着という言葉は組織に沈着するのであって、管腔内にあるものについてあまり使わないと思ったのでちょっと確認したのですが、原文どおりの用語に修正するという回答ですので、それは了承したいと思います。

それから 29 ページの表 13、これは先ほど三森先生からの指摘で、膵腺房のチモーゲン顆粒が、これどうも英語読みに訳したのでしょうか、サイモジェンになっていたのも、通常使う「チモーゲン顆粒」というふうに修正したいと思います。よろしいですか。

それから 29 ページのラット②の試験で、ここでもいくつか不適切な用語等が使われていたので、それを確認、修正したということと、もっと大事なことは、この試験は当初、参考資料として扱うことになっていたのですが、同時期同施設で行われたマウスの試験について、それを採用するという方法の回答があったので、それではラットの試験も参考ではない、資料として扱うという、そういう方向になってきたわけです。ただし、ここで問題となるのは用語の問題はともかく、川口先生が指摘しているようにそもそも動物の数、数はいいいですね、組織検査として肝臓と腎臓しか見ていないという、こういう非常に不十分

な試験であるので、やはりこれについては参考資料とすべきでないかと思いますが、川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

私もそのように思います。あと、長野先生から意見があったかと思いますが、肝臓、腎臓、脾臓以外の、例えば心臓、副腎、胃、こういった臓器は用いないほうがいいと思いますけれども、この形にして評価書としていいのであれば、まだいいとは思いますが、それでも病理組織が不十分と思うので、それでも評価書としていいという前例があるのであればいいかと思うのですが、ないのであれば参考資料にすべきだと思います。

○ 西川座長

ありがとうございました。

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

提出された抄録の 33 ページに、ラットの表が入っています。この表を見ますと左が雄、右が雌ですけれども、まず動物の数が 10,000 ppm で 2 例なのですね。それで十数匹使っておりまして、半分ぐらい死んでいて、そのうちの 2 匹の検査をしている。それからその後の 5,000 ppm でどういうわけか 2 匹しか検査していない。その後は 6 匹か 7 匹で約半数の動物です。それから雌のほうはどの群も 7 匹検査していますが、実際の動物の半分ぐらい。さらに 10,000 ppm は約半数の動物が死んでいるのですが、この動物が生きた動物を検査したのか、死んだ動物を検査したのかわからないという状態であります。

それからあと、ずっと下のほうに行きますと、心臓、副腎、胃、腸管、脾臓が記載されていますが、対照群で検査した動物の数が書いていないのですね。したがって、どうも肝臓、腎臓、脾臓以外の臓器については、どういう検査をしたかよくわからないというふうに思いました。

さらに、組織の写真がついてきているのですが、肝臓、腎臓の変化が、例えばグリソンの周りの偽胆管増生とか、肝細胞の変性等あるいは腎臓では糸球体の萎縮とか書いてあるのですが、どうも僕が見た限りではそうした所見があるようには思えません。したがって、この病理検査の手法自体が、動物の数についてもおかしいし、信頼についてもあまり信用できないということで、私は参考資料としたほうが適切というふうに判断しました。

○ 西川座長

ありがとうございます。

今、川口先生、長野先生から御説明いただきましたように、この試験については検査臓器、検査した動物の数、それから病理組織所見についてもいくつかの問題があるというふうなことです。やはりこれについては当初の取扱いのとおり、参考データとしたいと思います。何か御意見ございますか。

では、そのようにしたいと思います。したがって、この試験についての無毒性量に関す

る記載は削除ということにしたいと思います。いくつか統計をしていただいたとか、いろいろなその脚注に追加がありますけれども、一応それはそのまま事務局案のとおり残したいと思います。1点、30ページの表15に雌の10,000 ppmの群で「子宮筋層及び内膜下組織萎縮」という言葉、本当は「粘膜」ではなくて「内膜」であろうという御指摘があったのですが、これはそもそもの原文が粘膜なのですよね。したがって内膜も粘膜の一つでありますので、原文に従ってこのままとしたいのですが、三森先生、いかがですか。

○ 三森委員

原文が粘膜になっているのでしたら。子宮内膜と思うのですが。

○ 西川座長

そのほうがより適切だと思うのですが、ここは原文に従って「粘膜」という言葉を使いたいと思います。

それから次が32ページのラット③の試験です。これも参考資料で、したがって無毒性量の記載は削除したということです。

それから33ページのマウスの90日試験について、これを申請者の回答では参考としてでなく、正規に扱ってほしいということだったのですが、これについていろいろ用語の修正等が出ました。これを参考にするかどうかを議論していただきたいのですが、まず、長野先生いかがですか。

○ 長野副座長

病理の検査なのですが、評価書の28ページに表が出ておりまして、先ほどのラットと同じように、肝臓、腎臓、脾臓等について、雄雌ともに約半数の動物しか検査しておりません。それからあと、脾臓、副腎、心臓、肺、胃、膵臓、精巣、卵巣については、コントロールの動物の数が書いておりません。そういう意味で、動物の検査対象がよくわからないという問題があります。これも参考かなと思ったのですが、ただし、回答書に出てきました写真を見ますと、一応肝臓に関しましては、グリソン周囲の胆管の増生等の所見はある。それからあと、腎臓に関しても主部の尿細管の変性壊死はあるというような写真がありましたので、少なくとも肝臓と腎臓の10,000 ppmの一番高い用量での変化は、報告書どおりにあるというふうに判断しました。ただ、下のほうの用量がどの程度までその診断が正しいかよくわかりませんが、そのへんは違っているという証拠がありませんので、病理検査だけはある程度は信用できるという意味で参考資料とするというまでの回答はできませんので、一応使ったらどうかというふうに思いました。

○ 西川座長

そうですね。先ほどのラットの②の試験と同時期同施設で行われた試験であって、よく似た内容の形で試験が実施されています。すなわち肝臓、腎臓しか組織検査をしていないとか、それから多臓器についての検査例数が不明であるとか。一つラットよりもましと思われるのが、組織検査については提示された写真についてはおおむね適切な所見であるということです。長野先生もいろいろ迷われていると思うのですが、採用してもいいのでは

ないかという御意見です。

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

私はラットと同様に参考資料にすべきだと思います。

○ 西川座長

組織所見が少しましとはいえ、肝臓、腎臓しか見ていないというところ、それから検査動物数が不明、あるいは非常に少ないというようなところから、やはりこれも同様に参考資料とすべきかなと思いますが、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

そう思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

○ 横山課長補佐

今、座長から御説明いただいた内容を少しだけ補足させてください。このマウスの試験なのですけれども、病理組織学的検査の結果ですが、抄録ですとⅧ-28 ページにございまして、肝臓と腎臓以外についても、一応病理組織学的検査は実施されております。ただ、例数が半分ぐらいしか使っていないということで、全部ではなくて、その選び出した基準がわからないということを長野先生が御指摘くださっています。あと、実施されている組織においても、何例切って出なかったかということが明確になっていない点があるので、十分に評価できないのではないかとというのが長野先生の御指摘かと思いました。すみません。

○ 西川座長

ありがとうございます。よくわかりました。要するに検査の母数がわからないということですね、いくつかの群で。やはりこれは不適切な検査ではないかと思います。したがって、やはり参考資料にすべきかと思います。よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

その際の脚注の理由なのですけれども、検査例数が少ないか若しくは不明であるためという理由でよろしいですか。と申しますのは、非常に古い試験なので、当時のガイドラインと照らし合わせていたのですけれども、ガイドライン自体が漠然としていて、実は検査には評価ができる動物数を使うとしか書いていないのですね。なので、仮に例えばこの 7 例とか 6 例で評価できるのだということになってしまうと、その評価に使えないというのが成立しなくなってしまうので、動物数がわからないのと、それから 6 とか 7 とか少ない数字だからしょうがないよねというぐらいの脚注をつければいいですか。

○ 西川座長

それでいいと思いますけれども、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

そうですね。動物数が少ない、それからやはり本来は僕は信頼性が少ないということが理由だと思うのですけれども、やはり今、6匹とか5匹ですと、その意味ではどうなのですか。しばしば90日間試験ですとその程度の数もありますよね。そのへんでうまく論理的に合うかどうか教えてください。

○ 堀部課長補佐

今のガイドラインですら、すらと言うのがいいのか、今のガイドラインは、と言うほうがいいのか、90日試験、げっ歯類の場合にはnは10なのですよね。40年前だというシチュエーションを考えたときに、nが5、6だから少な過ぎると言い切るにはもしかしたら無理があるのかなというのが。経験上、私も学生のときにnがこのぐらいで大丈夫と言われていたのが、その後必要とされるnがどんどん増えていったという経験を持っているので、そのへんはあるのかなというのはやや思うのですけれども。

ただ評価は今の目で見えていただいているので、最大限譲歩しても、このぐらいはないというのが先生方の感覚としてあるのかなと思ったので。ガイドライン上は今御紹介したように、評価に耐え得るだけの数としか書いてありませんので、40年前だとそれがどれくらいなんだろうかと思ひまして。

○ 西川座長

そもそもの当初の動物数が少ないということに加えて、検査したかどうかわからない例も結構ありますよね。したがってそれを合わせて参考資料にしたということにすればいいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○ 川口専門委員

ちょっと取扱いを忘れてしまったので教えていただきたいのですけれども、血漿コリンエステラーゼ、これの所見がラットとマウスで両方出てきているのですけれども、ラットは表15、30ページのほうにはとり上げていまして、マウスのほうは血漿コリンエステラーゼはとり上げていない。血漿コリンエステラーゼはもうもともと関係ないとしてとらないのではなかったですかね。ちょっと御確認を。

○ 西川座長

血漿コリンエステラーゼの変動というのは、肝臓に影響がある場合には採用していいと思うのですよ。神経の場合は血漿のコリンエステラーゼは考慮しないということなのです。

○ 川口専門委員

マウスはとるべきだということになるのですかね。

○ 西川座長

マウスはコリンエステラーゼの増加ですか、減少でしたかね。

○ 川口専門委員

VIII-26 ページですか。資料のほうの。血漿コリンエステラーゼが雄のほうで5,000、雌

のほうで 10,000 から上昇しています。

○ 西川座長

ラットに合わせて表に加えてもよいかと思います。そのようにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。この際のドーズですけれども、雄は 5,000 ppm 以上で、雌の 10,000 もとり上げてよろしいですか。抄録 26 ページです。

○ 西川座長

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

有意差がついているので、とり上げたほうが良いと思います。

○ 西川座長

ではそのようにしたいと思います。

あと、細かいというか、いくつかの修正がありますが、基本的に参考資料ですので、あまり深くは追究しなくてもいいかなと思います。このマウスの試験についても、無毒性量の記載は削除したいと思います。

○ 根本専門委員

先生、よろしいですか。このコリンエステラーゼ等の統計なのですが、 t 検定で p が 0.1 とかそれぐらいの値で有意差とがついているのですけれども。

○ 西川座長

本当ですね。ありがとうございます。これは 1%ですから、これは有意としてはいけないですね。0.01 なんだと思うのですけれども。ありがとうございます。では、コリンエステラーゼは、これはラットも削除となりますか。

○ 根本専門委員

そうですね。

○ 西川座長

そうですか。ではラットについても削除ということにしたいと思います。すみません。

○ 川口専門委員

1%なのだから有意なのではないのですか。 p 値ではなくてパーセントですよ。要するに p 値なら 0.01 ですが、実際、1 は同じということですよ。単にこれパーセントを書き間違えているだけだと思うのですけれども。

○ 西川座長

そうですね。さもないとこれ全部削除になってしまいますから。ちょっと何回も行ったり来たりして申しわけないですけれども、やはりこれは 1%は 0.1%のことだと思いますので。

○ 三森委員

書いていますね。危険率、1%と 0.1%、こちらの資料に載っていますね。

○ 西川座長

そうですか。

○ 三森委員

資料ナンバー7の110ページのところを見るとp値でとっていますね。

○ 西川座長

p値のことですね。

すみません、行ったり来たりして。その数字は1%、0.1%のことですので、やはりコリンエステラーゼについては追記するということにしたいと思います。どうもありがとうございます。

それでは37ページのイヌの試験、これも参考資料です。これについても無毒性量の記載は削除ということにしたいと思います。

ここまで何か御意見ございましたらお願いいたします。

○ 横山課長補佐

すみません、ラットの90日とマウスの90日、共通なのですけれども、長野先生から最高用量で死亡例が出ていまして、それを追記することということでいただいておりますので、追記してもよろしいでしょうか。

○ 西川座長

いいと思います。お願いします。あと、そうするとマウスの90日試験がなくなるのですが、より長期の発がん性試験がやってあるので、あつたに越したことはないけれども、なくても評価可能ということですね。よろしいですか。

○ 横山課長補佐

はい。その点について、御審議いただければと思うのですが。本試験を参考資料にしても、一応どういった所見が出ているかというのはこの試験で御覧いただく、主要臓器について御覧いただくことができると思うのですけれども、これと長期の試験の結果を見比べたときに、長期の試験があればこの剤の評価としては過不足ないというような御判断をいただけるようでしたら、大丈夫かなと思うのですけれども。

○ 西川座長

わかりました。それでは次の慢性毒性/発がん性試験のところで、それを議論したいと思います。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

1点だけ。先ほどのラット90日の②の試験、これも参考資料なのでというお話はあつたのですけれども、ごめんなさい、マウスの90日の試験ですね。先ほど御紹介した卵巣卵胞萎縮の後ろに括弧、高度、強度という卵巣の卵胞萎縮と間質の萎縮に関して、程度がここに書いてあるのですけれども、この点、どういうふうにすればよいかだけ、すみませんが御確認いただけますか。

○ 西川座長

参考資料ですので、強度とか高度なんて削除すればいいと思うのですよね。そのようにしたいと思います。

それでは、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。

○ 横山課長補佐

38 ページからお願いいたします。まず、イヌの試験になりますが、こちらは審議済で、特段今回コメント等はいただいております。やはり肝臓と腎臓が主な所見が出ている臓器になっております。

39 ページ(2)の試験で、ラットの 2 年間の併合試験になります。この剤につきましては、まず 39 ページの 11 行目、平均検体摂取量についてなのですが、慢性毒性群と発がん性試験群の両群について検体摂取量が認められておりまして、低いほうの発がん性試験群のこの表の中に入れ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。山手先生、川口先生からは、了解の旨のコメントをいただいております。

また、要求事項がございまして、41 ページ、要求事項 8、これは事務局から確認したものです。所見のところに統計処理の実施の有無が記載がなかったので、確認いたしました。実施の有無について確認できましたので、それに基づいて表の修正など行っております。あと、42 ページ、7 行目、追加資料要求事項 9 になります。これは腫瘍性病変のところの脚注の部分なのですが、限局性湿潤性腫瘍というふうな脚注がついている所見名があったのですが、その脚注の記載、湿潤を浸潤に修正することということで修正がなされております。また、統計検定について実施されていなかったものについて、実施したという説明がされております。非腫瘍性病変につきましては、40 ページの表 18 がございましたが、統計処理の実施の有無などわかりましたので、それに基づいて表を再度修正させていただきまして、表 24 となります。24-1 が 2 年間の試験結果で、24-2 が 1 年の試験の結果となって、現時点では 2 枚作成するということとなっております。2 枚作成させていただきました。1 年の所見は全て 2 年の所見に入っておりますが、24-2 を残しておいてよろしいか、御確認いただければと思います。

また、腫瘍性病変につきましては、表 25 のとおりになります。まず、卵巣セルトリ様細胞管状過形成につきましては、非腫瘍性病変のほうにも入っておりますので、削除という御意見をいただいております。また、この表を御覧いただきますと、雄の肝細胞腺腫＋癌のところなのですが、Cochran-Armitage の傾向検定ですと、有意差がついて、Fisher の直接確率検定ですと、有意差がつかないという結果になっております。このことについて、39 ページの腫瘍性病変についての記載部分はあるのですが、肝細胞の腫瘍について全く触れていませんので、ここに記載をしたほうがいいのかというのが 40 ページの 2 行目からの長野先生のコメントになります。こちら腫瘍性病変ありと判断すべきなのか、それとも Fisher で出ていないので腫瘍性病変はないと判断してもよいものなのか、御審議いただければと思います。また、その結果にあわせてこの 15 行目から 16 行目に追記などする必要があるかどうか、御指示いただければと思います。

この併合の試験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 カ月の発がん性試験です。これにつきましては追加資料要求事項 10 が出されております。マクロファージ中の胆汁色素という記載について確認されました。これについてはマクロファージへの色素沈着というふうに修正がなされました。また、マウスで腎症があるというような記載がありまして、腎症、あまり見られない所見ということで、病変についての説明がなされました。回答としましては、皮質尿細管細胞質が軽度に塩基性を呈したこと及び核が密集していることから、腎症については初期の段階と考えられ、これらの尿細管の基底膜の厚さはさまざまであったというような説明がされております。

回答につきまして、まずマクロファージの色素沈着という説明につきましては、緑色を呈するので胆汁と推定というような記載もありまして、それについては緑色だけでは胆汁とは言い切れないと思いますというようなコメントを山手先生からいただいていたところではありますが、基本的には回答は受け入れていただけるというようなコメントをいただいております。また、長野先生から、肝マクロファージ色素沈着については、評価書の記載について同意しますというコメントをいただいております。

腎症については 45 ページになりますが、山手先生から進行性の腎症ではなくて、尿細管上皮の変性と考えられますが、どのような所見かの説明がなされているので、この腎症という表現で受け入れますというコメントをいただいています。また、所見の表に入っておりませんでしたので、43 ページから 44 ページの表 26 の雄の 50 mg/kg のところに腎症増加ということで追記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。また、長野先生からは腎症とした所見の組織像について、承知しましたという御意見をいただいているところでございます。

この試験については以上になります。

マウスについてはあと 2 本試験がございまして、45 ページから 46 ページに記載がございします。今、説明させていただいた 1 本目の試験が、2004 年に実施された 18 か月の試験になります。45 ページ、5 行目からの試験が、1974 年に実施された試験で、B6C3F1 交雑系が使われております。すみません、1 本目の試験は ICR マウスを使った試験です。45 ページの 5 行目からのこの試験につきましては、被験物質の投与用量が 2 用量ということで、参考資料というふうに前回御審議いただいているところでございます。46 ページになりますが、参考資料の場合、無毒性量の記載をいたしませんので、10 行目の記載は削除させていただきました。また、46 ページの 13 行目からの試験になりますが、表題ですけれども、併合試験となっておりますが、この試験の内容を見ますと 6 週間、15 週間、18 週間、24 週間に途中のと殺と検査は実施されているのですけれども、併合ということではなくて、発がん性試験かと考えられましたので、発がん性試験というふうに修正させていただいております。この試験も B6C3F1 交雑系のマウスを使用して実施されております。投与用量は表 29 のとおりで、雄のみで実施されております。

所見についておめくりいただいて、47 ページになります。表 30 が非腫瘍性病変の表になります。この表について、まず 2,260 ppm にある「胆汁（うっ滞？）」だったのですけれども、これについて要求事項がありまして、原語の確認がされまして、コレスタシスで、「胆汁うっ滞」が正しい訳という回答がございまして、うっ滞に修正させていただいております。

あと、要求事項ですけれども、47 ページ、1 つ目が今の胆汁うっ滞ですが、2 つ目、13 ppm において、すみません 69.5 ppm、表 31 になりますが、腫瘍性病変に有意差がついているのですが、表 30 の非腫瘍性病変では何もないこともあり、前腫瘍性病変の有無について確認がなされました。こちらについては抄録ですとⅧ-90 ページに、前腫瘍性病変が記載されております。少し分母の数が検査時期と対照群と投与群で異なってきますので、見にくいのですけれども、肝細胞肥大で 13 ppm と最高用量で有意差がついていますが、用量相関性がうまく見られないような感じになっております。これ以外については有意差がつくような変化はなかったというような説明がございまして、また、この肝細胞肥大についても投与の影響ではないというような説明がされているところでございまして。

また、長野先生からこの 320 ppm の表 30 の非腫瘍性病変の網かけのところですね。肝結節・腫瘍及び肝肥大というのがありますが、これは米国で NOAEL としている所見なのですが、肉眼所見と思われるので検討するようにというコメントをいただいているところでございまして。

47 ページの 5 行目から、「事務局より」で御意見を伺っているものですが、本試験ですが、雄のみで実施された試験のため、評価資料としてよいかどうか、御意見を伺ったところでございまして。

山手先生から、雄の発がん性試験として評価してもよいという御意見、長野先生からも評価資料としたほうがよいという御意見、理由としましては肝臓腫瘍について用量反応関係を示す結果が得られていること、EU も ADI の根拠に使用しているということを理由として挙げていただいております。川口先生からも評価資料としてよいという御意見をいただいております。ちなみにこの試験、69.5 ppm で肝細胞腫瘍が認められておりまして、NOAEL が 13 ppm になりまして、この用量が全ての試験の中で一番小さい NOAEL となり、ADI の設定根拠となる可能性があります。また、マウスの試験は、2004 年にも実施されておりまして、2004 年の試験の腫瘍性病変の表は、45 ページの表 27 に結果がございまして、この試験ですと系統が違うということもあるかと思うのですけれども、50 ppm では有意差はつかないというような結果が出ておりますので、説明させていただきました。マウスの試験については以上になります。

また、48 ページ、ラットの 2 年間の慢性毒性試験です。これは血液生化学的検討が実施されていないので、参考資料としたというふうに追記させていただいているのですけれども、最高用量の設定濃度が低く、十分な毒性情報が得られていないためということを追記したほうがよいというコメントを長野先生からいただいております。また、参考資料の

ため、11 行目、12 行目、無毒性量については削除させていただいております。

49 ページのイヌの試験です。2 年間の慢性毒性試験で、イヌについてはもう一本先ほど説明させていただきました長期の試験がございます。1991 年に 1 年の試験が実施されておりまして、この試験の最高用量は 300 ppm で、ほとんど検体投与による影響も認められていないということで、参考資料とした理由として、最高用量の設定濃度が低いことを脚注に追記させていただきました。御確認いただければと思います。また、無毒性量の記載、9 行目から 11 行目についても削除させていただいております。

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。

まず、38 ページのイヌの 1 年間試験については、特に修正はなくて、無毒性量が雌雄それぞれ出ております。それから 39 ページのラットの 2 年間併合試験について、ここについては一つ大きなのが、まず卵巣のセルトリ様細胞管状過形成が表 24-1 に既に記載されているので、表 25 からはこの部分を削除するということです。それからもう一つが、肝臓における肝細胞腫瘍をどのように取り扱えばよいかということです。表 25 にありますように、肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生頻度は、用量に相関した形で増加しております。ただし、高い用量の群であっても、Fisher の検定では有意ではないということです。このあたり、長野先生、御意見お願いします。

○ 長野副座長

私、コメントとして 40 ページの上のボックスのところに、投与による影響でないというのを前提にして記載していました。結果としては表 25 にありますように、肝細胞腺腫が中間用量で 2/60、高用量で 2/60、それから肝細胞癌が対照で 1/60 に対して、低用量で 3/60、中間用量で 2/60 で、高用量で 4/60、したがってその肝細胞腺腫と癌を合わせると、対照群が 1/6 に対して、高用量群では 6/60、Cochran-Armitage 検定では増加傾向という有意差が出てまいります。しかしながら対照群と高用量群の間では Fisher 検定では有意差はないということで、それを理由にして投与による影響ではないというような記載を提案しました。EU のほうでは、投与による影響ではないというような扱いをしておりますのでこういう書き方をしたのですが、問題点としては非腫瘍性病変のほうを見ますと、好酸性細胞小増殖巣があるというようなこと、それからマウスのほうでは雄雌ともに肝臓の腫瘍が増えているということ、それから、やはりこの肝細胞癌が 4/60 というのは、やはり注意すべき数かというふうに思いました。そういう意味で、今、どちらに判断していかよくわからないというのが私の気持ちです。

○ 西川座長

ありがとうございます。Fisher 検定で有意でないから何も書かないというのが 1 つ、それから用量相関性あって、傾向検定では有意である。しかも前腫瘍性病変と考えられる変異肝細胞巣が増えているというようなことから、その旨をどこかに記載したほうがよ

いかと。どちらかになると思いますけれども。どうでしょう、この好酸性の細胞増殖巣というのは、雄雌とあるのですが、用量相関性に触れているのは雄だけなので、あまりそれは決め手にはならないと思うのですが。どうでしょう、やはり長野先生の意見を尊重したいと思うのですけれども、この肝細胞腫瘍について何らかの記載をしたほうがいいのかどうかということについて、コメントをお願いします。

40 ページの長野先生のコメントでは、一応提案がありまして、発生頻度が増加傾向を示したが、統計学的有意差は認められず、検体投与の影響とは考えられなかった、とは当初のコメントで、現在は少し違うということでしたよね。

○ 長野副座長

そうです。

○ 西川座長

どのような書きぶりにしたほうがよろしいですか。

○ 長野副座長

ちょっとそのへんのことで、ほかの方の意見もお聞きしたいなというように思います。

○ 西川座長

川口先生いかがですか。

○ 川口専門委員

一応、後でマウスのほうでも明らかに肝臓の病変が出ていますので、ラットは長期試験がこれしかないのですか、評価資料。一応、記載は残しておいたほうが。長野先生の案に賛成します。

○ 西川座長

長野先生の当初の案ですか。現在の案ですか。

○ 川口専門委員

この四角に書いてあるやつ。

○ 西川座長

これは当初の案ですね。ただ、最後に投与の影響とは考えられなかったとまで言っていないかどうかというのは、ちょっと気にはなりますけれども。それを含めて御意見をお願いします。

○ 三森委員

座長、よろしいですか。SD 系のラットを使っていますので、もともと肝腫瘍は出にくい系ですね。ですから、コントロールに 1 例ありますけれども、やはり肝細胞癌が 4 例増えているというのは意味のある数字だと思うのです。傾向検定で有意差がついていきますので、何らかの投与との関連を考えていたほうがよいのではないかと思います。マウスは明らかに出ていますので、否定する根拠が Fisher 検定で有意差がつかないからということでは十分ではないと思います。

○ 西川座長

そうしますと、ちょっと長野先生の当初のコメントを修正しますと、雄の肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生頻度が増加傾向を示し、高用量投与群でも対照群との間に統計学的有意差は認められなかったが、検体投与の影響が示唆された、でよろしいですか。

○ 長野副座長

今、三森先生おっしゃったように、やはり 4/60 出たということ自体、やはりそこを重く見て、投与による影響を否定できないという意見だと思います。

○ 西川座長

だから、そういう意味で申し上げたのですけれども。肝細胞腫瘍については本文で触れるということで、ちょっと記載ぶりについては長野先生と事務局で決めてください。記載するという方向にしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

そうするとそのときにはポイントになるのは、アデノーマではなくて、カルチノーマですか。

○ 西川座長

いや、両方ですね。腺腫と癌を合わせたもの。

○ 堀部課長補佐

先ほど三森先生の御説明だと、カルチノーマの 4 例を重視するのだという御発言にとれたのですけれども、そのポイントが絞れば、多分、事務局何とか作文ができると思うのですが。

○ 西川座長

三森先生、いかがですか。

○ 三森委員

傾向検定で有意差がついているということもつけておけばよろしいのではないかと思います。

○ 西川座長

そうしますと、肝細胞癌の高用量群の 4 例と腺腫を合わせた腫瘍で、傾向検定で有意であったというようなことからということですね。では、そういうことで記載すると。

○ 堀部課長補佐

それでは、例えばですけれども、文章としてはこれからこなれたものにしますが、肝細胞腺腫＋癌の発生頻度が用量相関的に増加傾向を示したと。Cochran-Armitage でするので、用量相関的に増加傾向を示したと書かないといけないと思うのですね。また、肝細胞癌については、直接確率法では有意差は認められていないものの、対照群に比べ高用量群で増加していることから、検体投与による影響が示唆されたとか、何かそんな形ですか。

○ 西川座長

そういうイメージだと思います。よろしくお願いします。

次に行きます。次が 43 ページのマウスの発がん性試験①で、ここも用語の問題がいく

つかあって、1 つはマクロファージ中の胆汁色素とかということについて、これを肝マクロファージ色素沈着という言葉に変えたということです。これについては皆さん同意いただいております。それからもう一つは腎症で、マウスで腎症はあまり見られない所見であるので、この腎症という用語を使っていいかということですが、回答でいろいろ説明があって、文献上も腎症を用いているものもあるので、このままで行きたいという回答です。

それに対して、山手先生からは了承しますという回答が得られております。長野先生からも同じように同意しますということです。何か、長野先生、補足がありましたらお願いします。

○ 長野副座長

質問としては、マウスで腎症という言い方があるのかなということで質問をしました。私、今回、所見を回答で見ますと、好塩基性を呈する細胞質の部分があって、核が密集するというような記載があります。本来ならこうしたものは好塩基性尿細管というような診断にするのだと思うのですけれども。ただし教科書にはやはり腎症というような表現を使っているものもありますので、OK というふうに思いました。

○ 西川座長

ありがとうございます。

次が 45 ページのマウスの発がん性試験②についてです。これについては参考資料ですので、無毒性量についての記載は削除ということです。それから 46 ページのマウスの 2 年間発がん性試験について、これについて一番低い無毒性量になるということで、そういう意味では重要な試験なのですが、一つは雄のみの試験であるということについて議論をいただいているところです。それについては皆さんから、これ 47 ページの 5 行目以下のボックスにありますように、3 名の方々からこの試験を評価に用いてもよいという御意見が出ておりますので、そのように取り扱いたいと思います。

それから 2 つ目は、表 30 の 329 ppm 以上のところで、肝臓の所見があります。長野先生からこれらの結節腫瘍肥大というのは、マクロ所見ではないかということでコメントをいただいております。長野先生、補足をお願いします。

○ 長野副座長

結節腫瘍及び肝肥大ということで、肉眼所見のようなことで、採用しないほうがいいのではないかというふうに当初は思いました。ただし、米国の評価ではこの所見が使われております。それでまたどうしようかなと思っていたのですが、先ほど事務局のほうに聞きましたら、この赤いほうの表紙の海外資料の 10 ページ。

○ 堀部課長補佐

タブ 6 の 10 ページです。

○ 長野副座長

下から 4 行目のところに、病理組織所見としてこのような腫瘍とか結節等が書いてありましたので、一見、肉眼所見的な書き方だけれども、病理組織所見であるという認識を

得ました。

○ 西川座長

つまり、これは単なるマクロ所見ではなくて、組織所見を踏まえた上での所見であるということですか。したがって、残さざるを得ないかと思います。これと表 31 とは本来リンクして考えるべきなのですが、それとも整合させる意味からも、これは残したほうがよいかと思います。

あと細かい点で、表 30 のところで、胆汁（うっ滞？）というのがあったのですが、これも、これは胆汁うっ滞であることが確認されたということです。

それからもう一つは 48 ページの上段のボックスの②のところで、前腫瘍性病変について 13 ppm の投与群はこれとは必要はないかどうかということですが、重量増加を伴わないとの理由で 13 ppm は毒性とはとらないということについて、山手先生、長野先生から了承を得ております。したがって 13 はとらないにしても、69.5 ppm については表 31 のところですが、肝細胞腺腫及び癌を合わせた頻度が増加している。肝細胞癌だけでも増加しておりますけれども。これは、異論のないところかと思います。

それから 48 ページのラットの 2 年間慢性毒性試験について、これも参考資料としておりますので、無毒性量の記載は削除ということになります。

それから 49 ページのイヌの 2 年間試験、これについても最高用量の設定濃度が低くて、十分な毒性情報が得られないという理由で参考資料としております。したがって無毒性量の記載は削除となります。

以上、慢性毒性/発がん性試験について議論をしてきましたが、何かありましたらお願いします。

○ 三森委員

よろしいですか。46 ページ 13 行目からの(5)のマウスの発がん性試験です。文言ですが、25 行目のところから、69.5 ppm 以上投与群で肝細胞癌、そしてその後に 2,260 ppm 投与群で肝細胞癌と書いていますが、これは肝細胞腺腫の間違いではないでしょうか。腺腫が増えているのは 2,260 ppm だけです。

○ 西川座長

ありがとうございます。そのとおりかと思います。事務局で修正をお願いします。

○ 三森委員

それともう一点よろしいですか。41 ページの表 24-1 です。先ほど前癌病変のことで、雄雌ともに高用量群のところでの好酸性細胞小増殖巣と書いていますが、肝臓を入れておいたほうがよいですね。どこの臓器かがわからないので。

○ 西川座長

そうですね、好酸性肝細胞小増殖巣ですね。

○ 三森委員

はい。雄雌ともにそのようにし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。では、そのように修正したいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、1 点だけすみません。43 ページのマウスの試験なのですが、雌の 250 mg/kg 体重/日の下から 2 つ目に、心房血栓または斑点化というのがあります。見るとどうも肉眼所見っぽくて、抄録を確認したのですが、この心房血栓または斑点化というのは肉眼所見としてありまして、一方で心房血栓については病理でも有意差がこのドーズでついているので、「または斑点化」という記載を消させていただきます。

○ 西川座長

ありがとうございます。そのようにお願いします。

それでは、次に進みたいと思います。どうぞ。

○ 横山課長補佐

不手際で申しわけございません。39 ページの 15 行目になりますが、「精巣間質腺腫」と記載してしまっておりますが、42 ページの腫瘍性病変の表では、「精巣間細胞腫」と記載がございまして、この「精巣間細胞腫」に合わせて修正させていただいてもよろしいでしょうか。

○ 西川座長

はい。どちらも使えますけれども、統一したほうがいいと思いますので、「精巣間細胞腫」にしてください。

よろしいですね。それでは、生殖発生毒性試験について説明をお願いします。

○ 横山課長補佐

49 ページ、お願いいたします。まず、2 世代繁殖試験になります。追加資料要求事項は 50 ページのボックスになります。

病理の結果なのですが、甲状腺ろ胞上皮細胞腫大という記載についてなのですが、発現頻度について統計学的有意差を確認することというものがありません。もう一つ、病理の所見の書き方なのですが、②のほうになりますけれども、雌雄別用量別の所見というふうに明確に記載することというものがございまして、回答が出されました。統計検定の結果が出されまして、この表の中の所見に変更はございませんでした。個別の所見として説明が出てまいりましたが、所見自体の出し入れはしておりません。

また、中塚先生からコメントをいただきまして、この表 34 の「個々の」という「下垂体前葉の個々の細胞肥大」の「個々の」はいらないのではないかというコメント、あと、下垂体の変化についてなのですが、検体投与による発生頻度の増加ありとあるので、統計検定の実施の有無が不明な状態でした。統計検定は実施されていないのですが、その頻度から見て検体投与の影響と考えたというような確認ができましたので、統計検定が実施されていない旨のマークを表 34 の中の所見につけて、そのまま所見として残してございます。御確認いただければと思います。

代田先生からは、統計処理結果は確認しましたということで、了承のコメント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を前回御審議のときにいただいているところでございます。

また、51 ページ 2 行目からの 3 世代の試験です。これは前回、参考資料というふうに整理いただいていたのですけれども、理由がございませんでしたので脚注に追記させていただきました。最高用量で親動物及び児動物に毒性が認められないため、参考資料としたという理由を入れております。確認をお願いできればと思います。

また、参考資料ということですので、まず 12 行目から 13 行目の無毒性量の記載は通常しておりませんので、削除させていただきました。また、最高用量で親動物と児動物に毒性が認められないということとして、このような状況の中で繁殖能に対する影響について判断可能かどうかということについて、事前に御確認の御意見を伺わせていただいております。

中塚先生から、まず無毒性量に関する記述を削除することに同意ということ、あと繁殖能に対する影響は認められなかったのは事実なので、繁殖能に対する影響は認められなかったという記述は残しておいてもよいのではないかとということ、また、それよりは個人的にはというところのコメントですが、9 行目からの網かけの部分です。ここを削除して、検体投与の影響は認められなかったくらいの結論だけ残してはどうかというコメントをいただいております。代田先生からは参考資料とした理由が書かれているので、記載する必要はないということで、必要なしという御意見をいただいているところでございます。この試験、書きぶりについて、御確認いただければと思います。

52 ページ、ラット発生毒性試験の 1 本目の試験になります。これについて用語の確認がなされました。まず、13 肋骨発育不全については、13 肋骨無発生という説明がなされて、奇形に分類したとされております。それと、実施された体重検査の手法がテストガイドラインに要求されている手法と整合性がとれているか確認することというものがございまして、これについても説明がございまして、テストガイドラインに合致していると考えられたというような説明がされているところでございます。

中塚先生から 13 肋骨の所見についてなのですけれども、原語を見ると、確かに無発生ですが、厳密には無発生なのか、発生の途中で消失したのか不明ということで、評価書としては第 13 肋骨欠損にしたほうがよいという御意見をいただいております。②の検査方法については、回答としてはこのまま受け入れてもよいという御意見ですけれども、アリザリンレッド S について誤記があったということで御指摘いただいたところでございます。申請者のほうには伝えておきたいと思います。

あと代田先生からは、回答を確認しました。修文は事務局案で結構ですという御意見をいただいておりますので、13 肋骨のところの記載ぶりですね。52 ページの 9 行目、どのようにしたらよろしいか、御指示いただければと思います。いずれにしてもこの無発生、13 肋骨についての奇形ですけれども、8 行目から 11 行目に前回記載をいただいているの

ですけれども、奇形が 24 腹中の 1 腹のみに見られたこと、対照群でも 1 腹に見られているので、検体投与に関連した影響とは考えられなかったと、前回、御審議いただいているところでございますが、このような判断で催奇形性は認められなかったとしてよろしいかどうか確認いただければと思います。

53 ページ、ラットの 2 本目の試験です。これも前回、参考資料としていただいている資料になります。2 用量で実施されているということで、参考資料という脚注をつけさせていただきました。また、本文の 53 ページの 7 行目に、頭骨の骨化不全等が認められたが、いずれも背景データにおける変化と一致しており、という記載があるのですけれども、背景データの記載がございませんでしたので、確認がなされました。回答の概要にありますとおり、背景データを含めた報告書を提出、入手ができなかったということで、回答がなされているところで、6 行目から 8 行目まで、どのように記載してよろしいか、御意見を伺ったところでございます。中塚先生からこのパラグラフごと削除してはいかがかという御意見をいただいております。

代田先生からこの部分について、削除してはどうですかという御意見をいただいております。また、中塚先生から……すみません、最後 10 行目から無毒性量の記載ございますが、これは不要という御意見をいただいております、削除させていただきたいと思えます。

54 ページ、ウサギの発生毒性試験になります。こちらも追加資料要求事項がございまして、こちら先ほどのラットの試験でもありましたとおり、胎児の検査ですが、テストガイドラインで要求されている項目を満たしているかどうかという点、あと、後期吸収について、表中に結果が示されていないので、発現数などについて説明することというものの、あと③ですけれども、母動物の死亡数について、2 例か 1 例か不整合があるので確認することというものが出されました。回答の概要が 55 ページになりますが、まず、胎児の検査についてはテストガイドラインに合致していると考えられたという回答がございました。また、後期吸収に関しましては説明がいろいろありまして、抄録には流産した 5 例の母動物の流産胎児において、回収された吸収物は主として後期吸収（16 例対早期 2 例）であり、胚ではなく胎児が死亡してその後に妊娠の終了が起こったことが示唆されたというような記載がございました。

③の死亡数については 2 例死亡があっただけけれども、1 例は引っかけ傷が裂傷となって殺処分したということがあるという説明がございました。この 2 例ですけれども、1 例は引っかけ傷ということですので、投与による死亡としては 1 例ということで今の評価書（案）、表 36 のままとさせていただいております。

代田先生からは回答を了承という旨の御意見をいただいているところです。中塚先生から①、③は了解なのだけれども、②について回答になっていませんというコメントをいただいております。抄録の記載は先ほど御説明させていただいたとおりで、すみません、扱いについて御指示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。

まず、49 ページのラットの 2 世代繁殖試験について、まず表 34、50 ページの表 34 の中で、下垂体前葉個々の細胞肥大の「個々の」というのが余分ではないかということで、中塚先生から削除の御意見が出ております。中塚先生、補足をお願いします。

○ 中塚専門参考人

これ多分英語の訳し間違いでしょう。cellular hypertrophy なので、「個々」は意味もないし。

○ 西川座長

もともと個々のという部分はないのですか。

○ 中塚専門参考人

ええ。何で入っているのかわからない。

○ 西川座長

では、確認の上。

○ 堀部課長補佐

抄録Ⅷ-107 ページです。107 の一番下に「個々の」って書いてあるのですけれども。

○ 中塚専門参考人

いやいや、この申請者が間違っているの。「個々の」というのは意味不明でしょう。

○ 堀部課長補佐

意味はわかりません。すみません。

○ 西川座長

削除しても問題なければ、削除していただくことにしたいと思います。事務局で確認してください。

それから表 34 の脚注に、統計解析が実施されていないけれども、投与の影響と考えられたということを明記したということです。

それから 51 ページの(2)ラットの 3 世代繁殖試験について、これは参考資料ですが、繁殖能に対する影響は認められなかったについて、削除するかどうか、事務局から質問が投げかけられています。それで、代田先生からは記載する必要はないということです。中塚先生からはまず無毒性量に関する記述は削除するということです。繁殖能に対する影響については、この網かけの部分をむしろ削除したほうがよいのではないかと思います。ちょっと補足をお願いできますか。

○ 中塚専門参考人

すみません、網かけの部分だけではなくて、その上の 8 行目からの、低い値を示した、これもいらない。これを残す残さないは別にしまして、繁殖能に対する影響が認められなかったという文章をとってしまうと、無毒性量もとるので、結論として何を言いたい文章

かというのがなくなりますよね。ですから、繁殖能に対する影響は認められなかったと残すか、あるいはちょっと書きぶりは悪かったですけれども、親動物、児動物とも検体投与の影響は認められなかったという文章を一言追加したほうが。評価していますよね。

○ 西川座長

参考資料ですし、あまり詳しく追究しても仕方がないことですので、中塚先生とできれば代田先生にも加わっていただいて、修文を考えていただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

中塚先生御提案の、本試験においては親動物、児動物とも検体投与の影響は認められなかったということで、8行目以降をそのまま置き換えるのが恐らく一番合理的かと思います。繁殖能に対する影響は低用量過ぎて上のほうで何も起こらないかどうかは判断できないので、この13行目の書きぶりを残すのは評価書として適切ではないと思いますので、この試験においては何も出なかったという一言にしておくのが一番いいのではないかと思います。

○ 中塚専門参考人

ええ、僕はそれを言っているのですけれども。

○ 西川座長

では、そのように修正をお願いします。

それから52ページの(3)ラットの発生毒性試験について、これは第13肋骨の *agenesis* の訳ですが、これを無発生としたことについて、代田先生は修正案でいいと言っていますが、中塚先生、補足をお願いしますか。

○ 中塚専門参考人

代田先生、こう書かれているので、用語集、2つぐらい見たのですけれども、無発生というのはだめです。欠損。

○ 西川座長

専門外ですけれども、欠損は *defect* ではないですか。

○ 中塚専門参考人

まあ、欠損をそのまま英語にすると *defect* なのですけれども、*agenesis* を用語集で、国立衛試のもそうなのですから、どう訳しているかというと、欠損です。

○ 西川座長

欠損。

○ 中塚専門参考人

いや、肋骨のほうですよ。肋骨の *agenesis* は、欠損でやっていますので。

○ 西川座長

ちょっと専門外なので、あまり強くは申し上げられないのですけれども、*agenesis* を欠損と訳すのはちょっと不適切な気がしますけれども、皆さん、いかがですか。

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

わからないですね。

○ 西川座長

長野先生いかがですか。

○ 長野副座長

多分、欠損でいいんだと思います。

○ 西川座長

欠損ですか。では、ほかはよろしいですね。

それでは、無発生ではなくて欠損にしたいと思います。代田先生は無発生を了承していますので、代田先生にも確認の上、修正をしてください。

あとは細かい誤植の訂正等があっただけですね。

それから 53 ページの(4)ラットの発生毒性試験について、1 つは 7 行目にある背景データに関することですけれども、追加資料を要求したのですが、そのデータを出せないということです。代田先生からの資料要求だったのですが、もしそうであれば、この部分を削除してはどうかという御意見です。中塚先生、コメントをお願いします。

○ 中塚専門参考人

代田先生も僕もデータがなければ削除したほうがよいと。ただ、参考資料ですので、大きなコメントではないですけれども。

○ 西川座長

だから同じですね。この網かけの部分は削除ということで。よろしいですか。

○ 中塚専門参考人

網かけというよりも、要するに前の実験もそうだったのですけれども、検体投与の影響と考えられないものについてくどくど説明するのは、どちらかというと評価をあいまいにしているような気がします。

○ 西川座長

そうすると文章はどうなりますか。

○ 中塚専門参考人

6 行目から 8 行目まで、3 行削除。

○ 西川座長

全部削除ですね。

○ 中塚専門参考人

ええ。

○ 西川座長

わかりました。では、そのように修正したいと思います。

あとは 54 ページのウサギの発生毒性試験、(5)の試験で、これについては 13 行目以下のボックスに代田先生からガイドラインに要求されている項目を満たしているかどうか

ついて、それから後期吸収の発現数などについて説明し、必要であれば表を修正すること。その他、死亡例について整合性をとるということを資料要求したのですが、結論として、代田先生はいずれの回答も了承することです。

中塚先生は回答の②がよくないということですから、ちょっと説明をお願いします。

○ 中塚専門参考人

僕の理解が悪いのか、要するに代田先生は後期吸収胚の数字を示してくれと言っているのに、何か死亡動物だけを取り立てて、何が言いたいのかさっぱりわからなくて、要するにラットの試験とか、このウサギの試験もそうなのですから、吸収胚を後期と初期に分けたと方法論で書いてあって、ラットにはその数字があるのですけれども、ウサギにはないので、多分、その数字、示してくださいという質問だと理解したのですよね。ですから、単純に数字を挙げてくれればいいので、説明はいらない。ただし、この数字があってもなくても、吸収胚は増えていないので、このまま。ただし、この回答を受け入れていないということだけを残しておきたかっただけです。

○ 西川座長

資料要求をした代田先生は、いずれも了承することですので、議事録には今の中塚先生の発言は残りますので、それでよろしいですか。

○ 中塚専門参考人

はい。

○ 西川座長

では、とりあえず回答を了承して修正はなし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。

ほかによろしいですか。どうぞ。

○ 横山課長補佐

説明を忘れてしまいました。54 ページの表 36 の所見について、すみません。80 mg/kg の母動物の中ほどにある斑点肝、肝暗調化が肉眼所見でして、必要かどうか、すみません、再度御確認をお願いしたいのと、その下の「肝斑点状肝細胞、空胞化」というのがあるのですけれども、これは「斑点状の肝細胞空胞化」ではないかと思われまして。なぜかという、三森先生から、肝斑点状肝細胞って何かよくわからないという御指摘をいただいて、今日ちょっと報告書の原典に戻ることができていないので、これ以上の情報はないのですけれども、抄録で見ますと、斑点状の肝細胞と空胞化が別の行に書いてあるので、ここを点で切っているのですけれども、もしかしたらつなげれば少しは意味がわかるのかなと思ひまして、御確認をお願いできればと思います。

○ 西川座長

まず、一般毒性試験で、マクロ所見は原則としてとらないのですが、発生毒性試験では、マクロ所見の扱いは、ちょっと教えていただきたいのですけれども、中塚先生。

○ 中塚専門参考人

ケース・バイ・ケースではないですか。重要な所見であれば肉眼所見でもとるべきだと思いますけれども。

○ 西川座長

多分、マクロ所見に対応する所見が、その下の組織所見として明確に記載されているので、これは一般毒性と同じように、あえてマクロ所見までを記載する必要はないというふうに思います。したがって、この斑状肝、肝暗調化というのは、これは削除でいいと思います。それから、肝の斑点状肝細胞ってこれは何ですかね。ティグロイドなのかよくわかりませんが。

○ 堀部課長補佐

抄録の 118 ページ、御覧いただくと、今、御説明したとおりなのですが、168 ページの真ん中に肝臓の病理の所見表があるのですが、80 ppm のところ、ちょっと欄が小さくて、これが肝細胞で改行されているのか、肝細胞空胞化までつながっているのかが判断がつかないのです。なぜそう思ったかという、例えば下のほうでクッパー細胞及び肝細胞という、ここも切れがいいところで改行を勝手にしてしまっている、それを考えると、切れがいいところで勝手に改行したとするならば、肝細胞の空胞化という所見が 1 つのワードなのかなというふうにも読めまして、御説明したとおり、原典に当たっていないので、何ともならないのですが、肝細胞空胞化であれば、ほかの一般毒性のほうでも出てくるような所見と整合性もとれるので、それでジャッジしていただけるのかどうか、御判断いただければと思ったのですが。

○ 西川座長

ありがとうございます。この表をそのまま読みますと「空胞化」とやっぱり「斑点状」は別の所見かなというふうに思います。したがってどのように書くかですが。

○ 堀部課長補佐

そうしたら報告書を確認して、適切な用語、つながっているのかも含めて最終的に確認して、整合性をとるということでしょうか。

○ 長野副座長

いいですか。VIII-121 ページの母動物の毒性のところを見ますと、病理組織学的所見として、肝細胞空胞化、肝細胞腫脹と書いてありますので、ここには斑状がないので、斑状さえ消せばいいのではないのでしょうか。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうすると、肝の斑点状肝細胞というのは削除して、肝細胞の空胞化、以下ですね、というような修正にしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。続きまして遺伝毒性試験について、これは審議済なのですが、

若干の修正がありますので、その部分を説明していただければと思います。

○ 横山課長補佐

56 ページの表 37 の宿主経路試験につきまして、酵母を使った試験のほうは遺伝子組換え試験なのということで、森田先生に御追記をいただいているところでございます。これは御追記でよろしいですか。

○ 西川座長

森田先生、お願いします。

○ 森田専門委員

宿主経路試験の後の項目は、復帰突然変異試験と 1 つの試験名でまとめられていたのですが、*Saccharomyces* を使った試験は復帰変異、いわゆる reverse mutation ではないので、用語を遺伝子組換え試験と抄録に書いてあった言葉を一応持ってきたのですが、恐らくこれは、mitotic recombination、つまり体細胞分裂期組換え試験という用語のほうがより正確なのですが、どのような用語を今までこの手の試験について当てはめていたか、なのですが。

使っていなかったですか。そうですか。今の例えば遺伝子組換え作物とかで使っているような遺伝子組換えというのとは、微妙に違うのですよね。遺伝子そのものを組換えしているわけではないので、正しくは体細胞分裂期組換え試験になるかと思うのですが、抄録が遺伝子組換え試験となっているので、一応それを持ってきたのですが。

○ 西川座長

ありがとうございます。この 56 ページの宿主経路試験の次のカラムを、復帰突然変異試験ではなくて、遺伝子組換え試験に変えるということですか。

○ 森田専門委員

いや、*Salmonella* を使ったその右側にある対照としている *Salmonella* の復帰突然変異試験ですので、それはそのまま結構なのですが、もう一つ……

○ 西川座長

その下に、遺伝子組換え試験を追記すると。

○ 森田専門委員

はい。これはこれで結構なのですが、その言葉を遺伝子組換え試験とするか、体細胞分裂期組換え試験とするかということです。

○ 西川座長

太田先生、コメントをお願いします。

○ 太田専門参考人

古い試験ですので、確認します。

○ 西川座長

ではこれは森田先生と太田先生で確認していただいて、事務局に修正をお願いしたいと思います。必要に応じてですね。

遺伝毒性試験はいずれも陰性ということで、問題はないというふうに思います。

続きまして、その他の試験について、説明をお願いします。

○ 横山課長補佐

57 ページからお願いします。14(1)の試験ですが、追加資料要求事項がございまして、要求事項、58 ページにございますが、要求事項 16 です。検体投与により胆汁クリアランスは増加しているのですけれども、グルクロン酸抱合体の割合は増加していないということで、事実在即した再考察をということが 1 つ目、あと 2 つ目として、繁殖試験において雌ラットにろ胞上皮細胞腫大が顕著に認められているということで、性差に関する検討が行われたかを説明することというものが出されました。1 つ目についてはグルクロン酸抱合体排泄の増加はなかったということで、排泄の結果生じたものというふうに、少し抄録の文章が修正されまして、それに合わせて 57 ページの 31 から 32 行目の記載を修正させていただきました。また、性差につきましては、58 ページのボックスの一番下になりますけれども、繁殖試験において雌ラットは児動物の離乳直後にと殺され、摂餌量、検体摂取量が生育期の 2 倍程度に増加するので、雄ラットに比べて顕著に影響が見られたのではないかというような考察がされております。

また、クリアランス率、57 ページの 33 行目、マーカーつけてございますが、ここについて玉井先生からコメントをいただいております、数値の単位から考えて「率」を削除したほうがよいというコメントをいただいております。該当箇所は 57 ページの 33 行目と、59 ページの表 38、39 の表題に「クリアランス率」というものが出てきます。削除でよろしいか御確認いただければと思います。

少し飛びまして、60 ページからの精巣における内分泌調節に及ぼす影響試験のところ、61 ページに追加資料要求事項 17 ということで出していただいておりますが、抄録の結論で「プロピザミドは下垂体の性腺刺激ホルモン産生細胞の肥大及び空胞化の増加を含む変化を惹起させ」という記載があったのですけれども、どのようなメカニズムなのか考察することというものと、②については記載整備の要求事項でした。①に関しまして説明が出されまして、LH、FSH の増加ですけれども、精巣の間細胞を過剰に刺激して精巣肥大、精巣間細胞過形成が生じて、さらに精巣間細胞腫瘍の増加に至ったというような説明がなされたところでございます。②の記載整備についてはされております。

その他試験については、以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

その他の試験がいくつかあって、いくつかは既に審議済になっています。まず最初、57 ページの(1)甲状腺に関する試験ですが、1 つは 32 行目のところで、「T₄-グルクロン酸抱合体の排泄の増加である」というところを、「排泄の結果生じたと考えられた」に修正したということです。

それからもう一つは、33 行目の「クリアランス率」ですが、これについては玉井先生

からもコメントが出ておりますので、補足をお願いします。

○ 玉井専門委員

「クリアランス率」という言葉はありませんので、「クリアランス」でお願いいたします。

○ 西川座長

33 行目のクリアランスの「率」を削除する。それから表の 38、39 も同様に「率」を消すということです。

それで、あと雌雄差に関して代田先生から資料要求が出ているのですが、この回答を代田先生は了承されているのですか。

ありがとうございます。それでは問題ないので、次に(2)は飛ばして、(3)のラットの精巣に関する試験です。どうぞ。

○ 山添委員

今の(2)のところなのですけれども、60 ページの 2 行目のところで、「テストステロンの代謝が亢進し」と書いてあるのですけれども、今、話が行く(3)のところで、テストステロンの代謝は実際は亢進していないのですよね。だから、この記載は残したらいいかどうかは(3)の議論を終えた上でちょっと判断をしていただきたいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは先に(3)の試験について議論して、それを踏まえて 60 ページの 2 行目について、これが妥当かどうかを検討したいと思います。(3)については、やはり代田先生から 2 つの資料要求が出ておまして、1 つは「下垂体の性腺刺激ホルモン産生細胞の肥大及び空胞化の増加を含む変化を惹起させ」と記載されているけれども、どのようなメカニズムか説明してくれということ、それからもう一つはこれは記載の整合性をとってくれということで、これについても代田先生のは了承は得られているのですね。

ということで、特に資料要求は出したけれども、修正はないということです。

そうしますと、60 ページの 2 行目について、山添先生から「テストステロンの代謝は亢進し」というのは、(3)の結果とは合わないのではないかと、そういう御指摘だと思うのですが。

○ 山添委員

61 ページの 4 行目のところに、テストステロンの胆汁排泄試験というのが実際行われていて、実際には増加していないと書かれています。

○ 西川座長

そうしますと、どのように修正したらよろしいでしょうか。

○ 山添委員

1 行目のところの「精巣ホルモンの調節の変化が示唆された」で、切ってしまったらどうかと思うのですが。

○ 西川座長

ありがとうございます。精巣のホルモン調節……。

○ 山添委員

ホルモン調節の変化が示唆されたと。

○ 西川座長

変化が示唆されたですね。その後の最後までを削除ということです。ありがとうございます。

この点について、何か御意見ございますか。よろしいですね。では、そのように修正したいと思います。

最後、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

65 ページをお願いいたします。まず、ラットを用いた動物体内運命試験の結果ですけれども、単回経口投与 8 時間以内に T_{max} に達して、 $T_{1/2}$ は低用量投与群では二相性で、高用量投与群では一相性という結果になっております。吸収率は低用量投与群で少なくとも 49.4%、高用量投与群で少なくとも 40.9%とされております。高用量投与群では低用量投与群よりも糞中へやや多く排泄されていますが、放射能は尿及び糞中に均等に排泄されたとされております。

13 行目からになりますが、尿中の代謝物は 10 が 12.7 から 18.9%TRR で、ほかには 10%TRR を超える代謝物は認められなかったとされております。16 行目から植物体内運命試験の結果ですけれども、10%TRR を超える代謝物は認められず、主要残留成分はセイヨウアブラナの種子を除き、いずれも未変化のプロピザミドであり、アルファルファ茎葉で 50.0 から 84.0%TRR、レタス茎葉で 42.5 から 96.4%TRR 認められたと修文させていただいております。ここに関しましては、與語先生からアルファルファの試験、1 つ参考資料としておりまして、網かけのところのものと文章で、代謝物[7]が 27.4%TRR 認められたほかという代謝物のところは、この参考資料に基づく記載ですので、削除して再度まとめさせていただきます。

植物代謝のポイントとしてコメントをいただいております。主要代謝物は親化合物で、代謝物のほとんどが 10%TRR 未満ということですか、動物と共通の代謝物であるというようなことを踏まえて、暴露評価対象物質としては親化合物のみでよいという御意見をいただいております。

続きまして 66 ページから毒性試験で認められた主な所見ですけれども、体重増加抑制、肝臓で重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等、甲状腺で重量増加、ろ胞上皮細胞肥大等に認められたとまとめさせていただきます。繁殖能に関する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められなかったとまとめさせていただきます。

また、ラットを用いた慢性毒性試験/発がん性試験で、甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫、精巣間細胞腫ですね。「精巣間細胞腫の発生頻度が」とございます。先ほどラットの試験で、肝臓の肝細胞腺腫と癌で増加傾向というところで、影響ととると御判断いただきましたの

で、6 行目のところです。肝臓の肝細胞腺腫及び癌を合わせた発生頻度ですか、こちらも増加傾向が認められたことを追記させていただきたいと思います。

また、66 ページの 6 行目、マウスのところ、続きです。マウスを用いた発がん性試験において、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度の増加が認められたとされております。これらの発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたとまとめております。暴露評価対象物質は親化合物と提案させていただいております。

各試験で認められた無毒性量につきましては、68 ページからの表 41 になります。最小の無毒性量は、70 ページのマウスの 2 年間発がん性試験の雄の 1.95 というのが最小の無毒性量になります。これを根拠といたしまして、無毒性量がとれていますので、案としましては 100 で除した 0.019 というのを提案させていただいているところでございます。この数字は 67 ページになりますが、EU と同じ設定根拠で同じ安全係数ということで提案させていただいております。

この安全係数に関しまして、最小毒性量が腫瘍であったという点で、西川先生から安全係数の追加が必要ではというまずコメントをいただいております。山手先生から、過去に審議した同様の剤があったらということなのですが、最小毒性量が腫瘍性病変だったということで、安全係数を掛けた農薬というのは、今のところ過去に同じような例はございませんでした。御意見としましては、B6C3F1 マウスはもともと自然発生の肝腫瘍の発生率が高い系統であるということとを考慮する必要があるということ、あと ICR のマウスでも試験が実施されていて、最高用量で有意に増加していることとすとか、その他の無毒性の発生状況から見て、遺伝毒性はないものの、肝腫瘍の発生に何らかの本剤が影響を与えているということは間違いないのではないかとということで、安全係数追加で、安全係数 1,000 というのもあるかと思いますがというふうにコメントをいただいているところでございます。

説明は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。最後のところは無毒性量のエンドポイントが腫瘍であるので、議論する必要がないですかという意味で提案したので、安全係数 1,000 とは決して申し上げておりませんので、ちょっとそのへんは説明させていただきます。

それでこの部分について、玉井先生から 2 カ所ほどの修正がありますけれども、これは適切に直っておりますでしょうか。ありがとうございます。

それから與語先生からのコメントがいくつかあって、結果的には了承されるということなのですが、ちょっと補足説明をお願いできますか。

○ 與語専門委員

先ほど事務局のほうで説明があったとおりで結構です。特に私からは補足説明はございません。

○ 西川座長

與語先生の御指摘のとおりに修正されているということですね。ありがとうございます。

あとは暴露評価対象物質を親化合物のみと設定するというのと、それから ADI の設定なのですが、ちょっとその前に 1 つ飛ばしたのが、13 週のマウスの試験を参考資料にしたけれども、長期のマウスの試験でカバーされるかどうかについて、毒性のプロフィールを見ていただいて判断をしていただきたいと思うのですが、ざっと見、肝臓と腎臓に主な毒性の標的があると思いますけれども、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

カバーできていると思います。

○ 西川座長

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

カバーできていると思います。

○ 西川座長

そうしますと、13 週のマウスの試験は適切な試験が実施されていないけれども、発がん性試験の毒性プロファイルからおおむねカバーできるというようなことを食品健康影響評価のどこかに簡単に結構ですから追記するということにしたいと思います。

それとあとは ADI ですが、マウスの発がん性試験における無毒性量 1.95。

○ 堀部課長補佐

すみません、同じ議論をイヌも。90 日の亜急性がなくて、参考資料で 1 年、37 ページ、38 ページなのですからイヌも御確認いただけますか。

○ 西川座長

ありがとうございます。

イヌの試験、ちょうど 37 ページと 38 ページにあって、用量は似かよっています。それで、当然 90 日ですから所見は 90 日のほうが少ないのですが、これは主に肝臓に標的があって、1 年の試験ではいくつかの所見が出ていますけれども、両方比較して長期の試験で 13 週のイヌの試験をカバーできているかどうかについて、長野先生、御意見を願います。

○ 長野副座長

主な変化は肝臓の変化なので、1 年の試験でカバーできていると思います。

○ 西川座長

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

カバーできていると思います。

○ 西川座長

イヌについてもマウスと同じような記載をお願いしたいと思います。

それで最後に ADI ですが、マウスの発がん性試験における無毒性量 1.95 を、安全係数いくつを適用して ADI を求めるかということですが、先ほど事務局からの説明にもありましたように、マウスの 46 ページの(5)の試験が ADI 設定の根拠となる試験ですが、45 ページのこれもマウスの 18 カ月の試験ですけれども、雄だけを比較すると 50 mg/kg 体重/日のところでは有意な肝腫瘍の増加がないということから考えますと、この(5)の試験における 69.5 というのは最小毒性量になるのですが、非常に無毒性量に近いという判断もできると思います。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。今の表 27 は、50 mg/kg 体重/日で、今、根拠にしようとしている 69.5 は単位が ppm なので、検体摂取量に換算すると 10.4 で腫瘍性病変が出ています。ですので、逆に言うと 50 で出ていなくて 10.4 で出ているという妙な結果になっているとも言えるかと思います。

○ 西川座長

ちょっと単位を迷ったのですけれども、やはりそうでしたね。ですので、より高用量の試験をしても、50 では出ていないということから考えると、私としては安全係数は 100 でもいいのかなという気もしますけれども、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

よくわかりません。やはり以前の剤で、こういうようなケースはなかったのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

残念ながらありません。1 剤だけ LOAEL が腫瘍性の病変というのがあって、その場合には安全係数を掛けていただいた、この部会だったと思うのですけれども、空腸の未分化肉腫が出たからというので、LOAEL というのはあるのですけれども、発がん性試験で一番下に腫瘍性の病変が出て NOAEL というケースは今までには記憶にないのですが。すみません、説明になりません。

○ 西川座長

100 にするか、恐らくせいぜい 200 ぐらいにするかだと思うのですよね。川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

やはり前例がないとなると、あまり 200 とか 1,000 とか、ちょっとオーバーではないかと思います。

○ 西川座長

あと、各評価機関を参考にする必要もあるかと思いますが、そういうことから考えると 100 でもよい、100 以外使っていないですよね、他の評価機関は。いかがですか。ほかに何か御意見があれば、ぜひお願いします。

○ 三森委員

一つよろしいですか。先ほどの有意差がついてしまった B6C3F1 の試験、47 ページで

す。背景データとの比較を考えたほうがよかったのかなと思ったのです。もともと B6C3F1 は C57 ブラックと C3H のハイブリッドですので、C3H が肝臓腫瘍の好発系です。出やすいということが 1 つありますので、表 31 を見ると、肝細胞癌が 5/63 例ということで、背景データがもう少し上であれば、座長おっしゃるような形で安全係数 100 で十分だと思います。事務局、まだ背景データはいただいていないのですね。

○ 横山課長補佐

抄録のⅧ-91 なのですけれども、対照群における肝臓腫瘍の発生頻度、これは対照群なのですけれども、7 から 58 ページの範囲で平均が約 32%という対照動物の蓄積データと比較すると、幾分低かったという記載がございまして、抄録上は対照群の発生頻度と背景データを比較しているのですけれども、背景データの平均は 32%で、範囲が 7 から 58%というふうに説明されております。これが文献による数字で、5 施設のデータでそれぞれデータが出ていて、その一番低いところから一番高いところまでとったのが 7 から 58%、平均が 32%となっております。

一方、今、三森先生から御指摘いただいた 47 ページの表 31、これの雄の 69.5 ppm の 19/63 例というのが 30.2%ぐらいとなります。というような状況となっておりますので、御説明させていただきます。

○ 西川座長

ということですので、この試験においてもコントロール群でそれなりの発生率があるということと、背景データのとり方もあるのですけれども、範囲に入るのが上から 2 つ目、3 つ目も入ってしまうのですかね。

○ 堀部課長補佐

69.5 でも腺腫+癌でも入ってしまうので、平均 32 に対しては入ってしまいます。そうすると 329 ppm も癌単独の発生頻度は背景データの範囲内ですが、26/63 だと恐らくやや超えているのではないのでしょうか。

○ 西川座長

背景データというのは、平均で比べるのか範囲で比べるかですよね。ですから、一番大きなところと比べると最高用量だけではない。

○ 堀部課長補佐

そうですね。

○ 西川座長

だからそういうことを考えると、あまり強目にとるのはかえって適切ではないような気がしますので、そういうことから考えると安全係数は 100 でいいような気もしますが。よろしいですか。だからそのあたりは記載すべきなのか、あるいはあえて書く必要もないのかですよね。

○ 堀部課長補佐

議事録に残っているので、イレギュラーな安全係数を適用するわけではないことを考え

ると、もし調査会として書いたほうが良いという御提案がなければ、目立たせる形で書く必要もないかなというのが事務局の感覚です。あとは先生方にお任せで。

○ 西川座長

そのほうが多分、スムーズに流れるのではないかと思いますので、そのようにしたいと思います。よろしいですね。

○ 堀部課長補佐

先生、一点だけ確認なのですが、今、ADI の根拠にさせていただこうとしている試験は、先ほどから議論に出ています、雄のみの試験です。雌のデータがありませんが、ここから決めるのは大丈夫ですよということについて、念のために御確認をいただければと思います。

○ 西川座長

雄だけの試験であっても、より低い無毒性量が出ているので、それで他のマウスの試験を見ると、雌よりも雄のほうが肝腫瘍の発生の出方が強いというようなことから考えると、これを無視すべきではないと思います。

○ 横山課長補佐

しつこくてすみません。このがんが出やすいほうの雄だけでやった試験は、雄でしかやっていないのですが、比較的がんが出やすい種ということで、仮にこれで雌もやったときに、もっと NOAEL が下がってしまわないかという懸念が仮にはないという。

○ 三森委員

ありません。雌は感受性が低いので、雄は特異的に出ます。

○ 西川座長

ということです。

それで一応結論に行きたいと思いますが、その前に何かありましたらお願いします。

それでは本日の審議を踏まえ、プロピザミドの 1 日摂取許容量 ADI につきましては、マウスを用いた 2 年間発がん性試験における最小の無毒性量である 1.95 mg/kg 体重/日を安全係数として 100 で除し、0.0019 mg/kg 体重/日と設定することを農薬専門調査会の審議結果、案と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した。

○ 森田専門委員

すみません、つまらないことを申し上げますけれども、数字自体はもちろん構わないのですが、100 で割ると 0.0195 となって、それを切り捨てなのですか。確認だけ。

○ 西川座長

事務局から説明して。

○ 堀部課長補佐

ADI については、有効数字 2 桁、切り捨てでやっております。

○ 森田専門委員

そうですか。

○ 西川座長

そうなっていますので、よろしくお願いします。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○ 横山課長補佐

評価書（案）の修正が多数出ておりますので、修正した上で先生方にメールでお送りさせていただいて、御確認お願いしたいと思いますので、お願いいたします。その後、幹事会に進めさせていただければと考えております。よろしくお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、そのようにお願いいたします。

以上でよろしいでしょうか。そのほか事務局。

○ 玉井専門委員

一点よろしいですか。修文ですけれども、佐藤委員からちょっと御指摘受けたのですけれども、61 ページの 6 行目ですか、ここも「クリアランス比」となっていますので、これも「クリアランス」にしてください。

○ 西川座長

「比」をとるということですか。

○ 玉井専門委員

「比」をとる。

○ 西川座長

そうですね。「クリアランス」だけにすることですね。61 ページの 6 行目です。

○ 玉井専門委員

お願いします。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それではその他、事務局から何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

今後の開催日程について、お知らせしたいと思います。本部会、次回でございますが、10 月 29 日火曜日でございます。また幹事会でございますが、10 月 16 日水曜日でございます。いずれもよろしくお願いします。

あと、ここまでの議事の中身は終わるのですけれども、皆様方に一点だけ御紹介がございます。実は農薬専門調査会の専門委員の先生方は通例改選時期が 4 月でございますが、実は西川先生だけ、改選時期が 9 月でございます。今回、9 月いっぱいをもって一旦、専門委員から御退任をいただくことになりました。実は農薬専門調査会の規定上、座長職は専門委員から選ぶということになっていまして、専門委員を退かれると、西川先生がとりあえず座長職をお続けいただけないということなので、とりあえず今回が西川先生、座

長職として最後の回ということになりました。座長としての西川先生のこれまで御尽力に対して、事務局を代表いたしまして、改めて御礼を申し上げたいと思います。どうもありがとうございました。

今後なのですけれども、次回、先ほど御案内しました 10 月 16 日の農薬専門調査会幹事会におきまして、幹事会の座長である納屋先生のほうから、座長を御指名いただき、またその座長から副座長の御指名をいただく予定になっております。事務局からの御紹介以上でございます。どうもありがとうございます。

○ 西川座長

何か言ったほうがいいのですか。

○ 堀部課長補佐

お願いします。

○ 西川座長

座長を少し休むというか、ここで一旦退くこともなりました。いろいろ特に専門委員の皆さんにはちょっと納得のいかないところもいくつかあったかもしれませんが、ちょっと強引さと寛容さでやってきましたので、どうもありがとうございました。

後の座長については、皆さん協力して助けてあげていただきたいと思います。

どうもありがとうございました。

ということで、本日の農薬専門調査会を終了いたします。どうもありがとうございました。