

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第47回会合議事録

1. 日時 平成27年8月31日（月） 14:00～16:10

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 農薬（フルエンズルホン）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、井上専門委員、加藤専門委員、佐々木専門委員、
玉井専門委員、本多専門委員、森田専門委員、與語専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
山崎技術参与、山原専門職、齊藤係長、賀登係長、小田嶋係員

5. 配布資料

- | | |
|-----|------------------------------------|
| 資料1 | 農薬専門調査会での審議状況一覧 |
| 資料2 | フルエンズルホン農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料3 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 資料4 | 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方について |

6. 議事内容

○横山課長補佐

お待たせして申しわけございません。ただいまから、第47回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

なお、内閣府におきまして5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、

御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方9名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名が出席でございます。

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

○西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬フルエンズルホンの食品健康影響評価についてです。

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

事務局より、資料確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として 農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2として フルエンズルホン農薬評価書（案）。

資料3として 論点整理ペーパー。

資料4として 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方について。

こちらは、このガイダンスにつきまして、先日の幹事会で御議論いただいて、一部改訂がございましたので、そちらの御報告をさせていただきます。

また、机上配付資料1といたしまして、生殖発生毒性のラットの発生毒性の部分、確認したものについて、代田先生、中塚先生からコメントをいただいた部分です。そちらを御用意させていただいております。

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。

○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。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、御報告します。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○西川座長

先生方、御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。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、農薬フルエンズルホン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、事務局より説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

それでは、フルエンズルホンについて説明を始めさせていただきたいと思います。

まず、評価書(案)の4ページをお願いします。

本剤につきましては、新規登録申請及びインポートトレランス申請に基づき、食品健康影響評価について、要請があったものでございます。

次に、7ページ、本剤の構造は、6に示してあります構造式のとおりでございます。

次、8ページ、開発の経緯でございます。

フルエンズルホンは、フルオロアルキルチオエーテル基を有する殺線虫剤であり、作用機序は不明ですが、ネコブセンチュウに直接接触することにより、殺線虫効果を示すと考えられています。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請(新規：きゅうり、トマト等)及びインポートトレランス設定(だいこん類、オクラ等)の要請がなされています。

インポートトレランス設定のオクラについてですが、奥語先生より御指摘をいただきまして、作物残留試験のリストにありませんでしたということでしたが、オクラの結果は提出されておられませんけれども、オクラは米国の食品分類で果菜類(ウリ科を除く)として[Group8]に分類されておりまして、[Group8]の代表作物でありますトマトやピーマンの作物残留試験の結果で読み替えが可能ですので、こちらで問題はございません。

次に9ページ、本多先生より、フルエンズルホンのチアゾール環を標識したのものにつきまして、標識位置について御修正をいただきました。ありがとうございます。

9ページ15行目から、動物体内運命試験です。

まずラットにおける吸収で、血中濃度推移についてですが、表1に示されているとおりで、半減期は血漿に比べて全血において長く、特にチアゾールフルエンズルホン投与群において顕著という結果になっておりました。

なお、表1については玉井先生と加藤先生より、数字の誤記について修正をいただきおられます。ありがとうございました。

次に、10ページ17行目から吸収率でございます。

吸収率は雄で82.2~86.4%、雌で81.1~89.5%と算出されております。

次に23行目から分布でございますが、主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表2に示されているとおりです。

チアゾールフルエンズルホン投与群において、1/10C_{max}付近で全血及び血球で高い残留

が認められておりますが、これはヘモグロビン中のチオール基との結合に起因することが考えられました。こちらの文章は玉井先生の御指摘に基づき追記しております。

また、血球結合性の検討については、その他試験の項目で特にまとめてございますので、後ほど説明させていただきます。

なお、表2につきましては、加藤先生より数値の御修正をいただいております。

次に12ページ、代謝の試験ですが、尿及び糞中の主要代謝物については、次の13ページの表3に示されているとおりです。

いずれの試料においても未変化のフルエンシルホンはごく僅かであるか、認められないという結果になりました。

尿中の代謝物としては、[B] [C] [F] [BSA] [TSA] というものが認められております。

12ページ16行目なのですが、フルエンシルホンのラット体内における主な代謝経路として、最初の段階でグルタチオンとの反応によりシルホニル基が開裂し代謝物[A]及び[F]が生成とありますが、この16行目のシルホニル基の開裂というのは、チアゾール環とシルホン酸の間で切断されるということではないかと、山添先生より御意見をいただいております。

修正案といたしましては「①グルタチオンとの反応によりチアゾール環とシルホン酸の間で切断され、代謝物[A]及び代謝物[F]が生成」ということでございます。

次、13ページ6行目、④の排泄です。

尿及び糞中の排泄率は表4に示されているとおりですが、いずれの投与群でも主に尿中に排泄をされています。

次に、14ページ10行目からヤギの試験です。

尿及び糞と乳汁について試験をしております。結果は表5に示されているとおりです。主に尿中に排泄されていますが、未変化のフルエンシルホンはいずれの試料においても認められませんでした。尿中の代謝物としては[MS]が24.7%TRR、[F]が65.6%TRR認められております。

次、15ページの18行目からニワトリの試験結果です。

表6に示されておりますが、残留放射能は大半が排泄物に行っておりまして、卵と臓器及び組織中に僅かに残留していたという結果でした。

代謝物については、代謝物[TSA]が肝臓で10.2%TRR、[MS]が卵及び肝臓で2.8及び2.0%TRR認められ、そのほか、糖類あるいはタンパク質の結合成分として認められております。

○西川座長

一旦、そこで切りましょう。

まず8ページ、開発の経緯で、與語先生からオクラの作物残留試験のデータがないということでしたが、事務局から米国の食品分類では[Group8]として読み替えが可能である

ということでした。

與語先生、いかがでしょうか。

○與語専門委員

了解しました。

○西川座長

ありがとうございます。

9 ページ、安全性に係る試験の概要の 2 行目に本多先生から御修正いただいております。ありがとうございました。

9 ページのラットの試験、表 1 に玉井先生、加藤先生から数値の修正をいただいております。ありがとうございました。

10 ページ、分布のところ、33 行目から若干の追記がございます。玉井先生からですが、玉井先生、補足をお願いできますか。

○玉井専門委員

これは最後の評価のところ、ヘモグロビンとの結合あるいは血球との結合が強いという言葉が書いてあったのですけれども、この動物試験の中にそれがなかったので、ここに書いておいたらどうでしょうかということです。

実際には 40 行目にありますように、その他の試験のところにあったのですけれども、余り離れているので気がつかない可能性がありますので、一言書いていただければわかりやすいかということです。

○西川座長

より丁寧に追記したということです。ありがとうございます。特に問題ないかと思えます。

次に、11 ページの表 2 に数値の修正を加藤先生からいただいております。

12 ページ、代謝のところですが、16 行目にスルホニル基の開裂について山添先生からコメントをいただいていると思えますけれども、山添先生、補足をお願いできますか。

○山添委員

要は言葉だけの問題で、抄録で見ていただくと一番わかりやすいのですが、IX-131 ページを御覧いただければいいと思うのですけれども、そのところで一番上にフルエンシルホンがありまして、動物で下に来たときに、グルタチオンが入っているものと、右側のほうに [F] があります。もともとあったフルエンシルホンの硫黄は、右側のフッ素の入った化合物側に入ります。グルタチオンが五員環のつけ根のところにアタックをして、結果的にプロダクトができるので、形式的には五員環とスルホンとの間のところが切れるということで、開裂ではないので、表現を少し訂正していただければということです。

○西川座長

わかりました。

そうしますと、文言としましては、先ほど事務局から説明がありましたように、チアゾ

ール環とスルホン基の間で開裂が起こった。

○山添委員

そのところでの切断です。切断によってグルタチオンの抱合体ができたと書いていただければいいと思います。

○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。ありがとうございました。

それから、あとは13ページに表3、加藤先生から、a)、b)の脚注の文字が逆になっていたということですね。ありがとうございます。

15ページ表5、これはヤギの試験で、玉井先生から数値の修正をいただいております。

そのほかは特にはなかったかと思いますが、よろしいでしょうか。

ないようですので、植物体内運命試験と環境を含めて説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

16ページの24行目から、植物体内運命試験に進みます。

まず、トマトの試験ですが、本文中に與語先生、本多先生に記載整備をいただきましたほか、代謝物の記載の順番について、事務局としてはアルファベット順に記載をしていきたいと思うのですが、この本文中はまだ修正が反映されておりませんので、後ほど何も御意見がなければこの順番で統一させていただきたいと思います。

次に17行目から(2)ばれいしょですが、ばれいしょ塊茎における放射能分布及び主要代謝物は表8に示されているとおりです。

未変化のフルエンスルホンは未成熟塊茎では認められず、成熟塊茎で1.1~3.1%TRR認められました。代謝物として[BSA]と[TSA]がいずれも10%TRRを超えて認められる結果になっています。

次に18ページ、レタスの結果です。結果は表9に示されているとおりですが、未変化のフルエンスルホンは未成熟茎葉では0.2~0.4%TRR認められ、成熟茎葉では認められませんでした。代謝物として[BSA]と[TSA]がいずれも10%TRRを超えて認められています。

また、22行目、23行目の主要代謝経路について、スルホニル結合の開裂によるというのは、先ほどと同様に修正をしたいと思います。

なお、本多先生より[TSA]と[BSA]の塩についてですが、[TSA]と[BSA]にそれぞれまとめて含量値で記載をするということで、與語先生からもオーケーをいただいておりますので、表を修正しております。

次に、19ページ10行目から土壌中運命試験ですが、まず好氣的土壌中運命試験につきまして、結果は表10に、推定半減期は表11に示されています。

この試験ではフルエンスルホンは速やかに分解され、分解物[BSA]、[MS]及び[TSA]が認められています。なお、本多先生より記載整備をいただきました。

與語先生より、抄録と土壌のpFの値が違うのではないかという御指摘ですが、報告書を確認しまして、pF2.0～2.5で合っていると思われまます。

次に21ページの15行目から、好氣的／嫌氣的土壌中運命試験ですが、結果は表12に示されているとおりです。

フルエンズルホンは好氣的条件下においては経時的に減少しておりましたが、嫌氣条件下では分解が緩慢になると考えられました。

また、好氣的条件下においては、分解物として [BSA] と [TSA] が認められています。ほかに [MS] も認められていますが、これは土壌で分解したのではなく、分解物の [TSA] が分析操作中に変化した可能性も考えられました。この点について、本多先生より修正をいただいております。與語先生も同意いただいております。

嫌氣的条件に変換後は、新たに分解物の生成はありませんでした。

次に、22ページ14行目から、好氣的土壌中運命試験（分解物 [TSA]）に関する運命試験ですが、[TSA] の半減期は228日から560日という結果になっております。

次に、25行目から土壌表面光分解試験の結果ですが、推定半減期は表13に示されているとおりです。なお、與語先生より誤記について指摘をいただいております。修正いたしました。ありがとうございます。

次に、23ページの20行目から、土壌吸脱着試験の結果です。

結果は表14に示されているとおりです。與語先生から記載整備をいただいております。

次に24ページの4行目から土壌吸脱着試験についてですが、これは與語先生からの御指摘で、脱着試験は実施していないのではないかということで確認いたしまして、削除いたしました。いずれの土壌においても分解物 [TSA] と [BSA] の土壌吸着率は低く、吸着係数は算出できないという結果になっています。

続きまして、24ページ17行目から水中運命試験ですが、まず、加水分解試験の結果加水分解はほとんどないと考えられました。

27行目から水中光分解試験ですが、フルエンズルホンは光照射により速やかに分解されて、多数の分解物が認められ、主要成分は極性の高い低分子量の酸性物質またはポリマーであると考えられました。こちらについて、與語先生より数値の誤記の御指摘をいただいております。

次に、25ページの17行目から土壌残留試験ですが、フルエンズルホンと分解物 [TSA]、[MS] 及び [BSA] を分析対象化合物とした土壌残留試験でございまして、結果は表16に示されているとおりです。

次、同じく25ページの27行目から作物残留試験ですが、国内における結果は、フルエンズルホンはいずれの試料においても定量限界未満で、代謝物 [BSA] 及び [TSA] の最大残留値は、いずれも処理88日後に収穫したかんしょの塊茎における1.84 mg/kg及び4.64 mg/kgでありました。

海外における試験では、最大残留値は、フルエンズルホンでは処理99日後に収穫したセ

ルリー（茎葉）の0.551 mg/kg、代謝物 [BSA] では、処理47日後に収穫したはつかだいこん（葉部）の22.5 mg/kg、代謝物 [TSA] では処理26日後に収穫したピーマン（果実）の1.88 mg/kg、代謝物 [MS] では46日後に収穫したきゅうり（果実）の0.117 mg/kgとなっています。

なお、代謝物 [BSA] についてですが、はつかだいこん（葉部）の処理47日後の試験結果が抜けていると本多先生より御指摘をいただきまして、この値が最大残留値でございましたので、本文も修正いたしました。申しわけありませんでした。

○西川座長

ありがとうございます。

まず最初が16ページ、トマトの試験で、與語先生から記載整備のコメントが出ております。ありがとうございました。

17ページ、7行目からのボックスに本多先生から、代謝物についてはアルファベット順の記載がよいのではないかと御意見が出ておまして、事務局の説明では最終的にはそうするけれども、現段階ではまだそうになっていない部分もあるということです。ありがとうございました。

18ページですが、誤記の修正とともに、表9について、本多先生、與語先生から、塩についてもまとめて、例えば [TSA] [BSA] としたほうがよいという御意見がありましたので、そのように修正したということです。

本多先生、よろしいですか。

○本多専門委員

これでいいのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

19ページ、ここから環境ですが、本多先生、與語先生から幾つかの修正案が出ておまして、おおむねそのようになっていると思うのですが、一つ、36行目からのボックス、與語先生のコメントで、pFについて、抄録と報告書が異なっているのではないかとということだったのですが、事務局では報告書及び抄録の記載を参照して記載したということですが、與語先生、補足をお願いいたします。

○與語専門委員

抄録を見ますと、表中のpFと文章中のpFとが違っていて、文章中のものを事務局は取り上げているということで、それで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは細かいところで、例えば21ページの一番上の表に空欄があるのですが、実は前のページの斜線が抜けていたということで、それを追加するという事です。

21ページ、好氣的/嫌氣的土壤中運命試験について、28行目に本多先生から修正案が出

ております。

本多先生、補足をお願いできますか。

○本多専門委員

最初はたしか分解されて生成したという表現になっていまして、分解して生成されたというよりは変化したと書いたほうが、スルホン酸がスルホン酸メチルみたいなものに変化することがあるのかどうかもよくわからないのですけれども、そういう結果だったので、こういう表現のほうがいいのかと思ってコメントさせていただいたわけです。

○西川座長

分解されて生成したというのは、必ずしも正しくないという御意見ですか。

○本多専門委員

正しくないというか、その構造変化からすると分解されてという表現でいいのかなと思っただけで、コメントしたのです。

○西川座長

御提案は変化したということですね。

○本多専門委員

はい。

○西川座長

與語先生、よろしいですか。

○與語専門委員

それで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

ほかにも與語先生から誤記の修正や数値の訂正などのコメントが出ておまして、本多先生からも26ページに数値の訂正が出ております。事務局で確認して、そのように修正されていると思いますが、本多先生、與語先生、よろしいでしょうか。

○與語専門委員

事務局の修正どおりで結構です。

○本多専門委員

大丈夫です。

○西川座長

ありがとうございます。

続けたいと思います。

次に、毒性に入りますけれども、刺激性、皮膚感作性の終わりまで説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

26ページの20行目、一般薬理試験に進みたいと思います。

ラットを用いた一般薬理試験の結果は、表17に示されているとおりです。なお、呼吸及び循環器系の試験に用いられた溶媒について、抄録ではPEG300またはCMCナトリウム水溶液とされておりますが、報告書を確認したところ、試験結果に使用されている動物の溶媒は全てCMCナトリウム水溶液であったため、そのように整理しております。

次に、27ページの18行目から、急性毒性試験ですが、まずラットを用いた急性毒性試験の結果は表18に示されているとおりです。西川先生より表18に修正をいただいております。

次に28ページの8行目から、代謝物を用いた急性経口毒性試験ですが、結果は表19に示されているとおりです。

次にラットの急性神経毒性試験ですが、28ページ16行目からですが、毒性所見は表20に示されているとおりです。

本試験において、100 mg/kg体重投与群の雌雄で活動低下等が認められましたので、一般毒性及び急性神経毒性に対する無毒性量は、雌雄とも100 mg/kg体重未満であると考えられました。

こちらについて【事務局より】といたしまして、29ページ11行目から、一般状態観察で活動低下は400 mg/kg体重以上投与群の雌雄で認められておりますが、FOBでは100 mg/kg投与群の雄で3例、雌で1例認められたことから100 mg/kg体重以上投与群を毒性としております。先生方からは御同意いただいております。

次に、29ページの26行目から、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験ということで、ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験の結果、皮膚に関しては、検体投与1～72時間後に紅斑・痂皮が認められましたが、7日後には消失しました。眼に対する刺激性は認められませんでした。

モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果、皮膚感作性は陽性という結果になっております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

まずは、26ページからの一般薬理試験で、27ページの5行目から【事務局より】とありますように、呼吸器及び循環器系の試験に用いられた溶媒について、CMCナトリウム水溶液であるということを確認したので、そのように整理したということで、長野先生、井上先生から同意するという御意見が出ております。

27ページ、急性毒性試験ですが、「閉眼」について、28ページ表19の右側の真ん中あたりに「眼瞼閉鎖」とありますので、正式な医学用語としては「眼瞼閉鎖」のほうが正しいと思いますので、同じ一つの評価書ですから、「閉眼」を「眼瞼閉鎖」に直してはどうかというコメントをしました。問題なければ、そのようにしたいと思います。

次が28ページの急性神経毒性試験、これが急性参照用量の設定のエンドポイントとなった試験ですけれども、一つはこのFOBにおいて観察された所見、これを毒性と判断したと

いうことについて、長野先生、山手先生、井上先生からもそれでよいという回答が出ておりますので、そのようにしたいと思います。

何か追加でございますか。長野先生、いかがですか。

○長野副座長

特にありません。

○西川座長

よろしいですね。

井上先生からもう一つ、死亡例は雄ではなくて雌であるということで、確認の上、修正をしていただいております。ありがとうございます。

それでは、亜急性毒性試験について、説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

30ページ、まず、ラットの90日間亜急性毒性試験でございます。

毒性所見は表22に示されているとおりでありますが、本試験において500 ppm以上投与群の雌雄で前胃基底細胞過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも120 ppmであると考えられました。

西川先生より14行目、15行目の網かけ部について記載が必要かどうか議論をしていただきたいということ、 α_{2u} マイクログロブリンというのは α_{2u} グロブリンである、なおかつ2という数字は下つきであるということ、修正させていただきます。

山手先生より、腎皮質尿細管硬化症について、この所見がわかりにくいということで、【事務局より】として原語を記載しておりますが、この原語が「sclerotic cortical tubes」となっていますが、これは「tubules」ということで、誤記でございます。申しわけございません。

本文の修正についても山手先生よりいただいております、反映しております。

表22につきまして【事務局より】といたしまして、肝細胞肥大の部位について、原語を出しておりますが、小葉中心性又はび慢性とされております。

また、2,000 ppm投与群の雄で切歯の退色が認められ、病理組織学的検査結果では関連所見がありませんでしたが、フッ素含量の増加が認められているため毒性所見としましたということについて、長野先生、井上先生は、毒性所見としなくてもよいということで、井上先生からは、切歯の退色は「投与の影響であるが毒性ではない」と御意見をいただいております。山手先生は所見とすることに同意されておりますので、後ほど御議論いただければと思います。

次に、32ページにお進みいただきまして、マウスの90日間亜急性毒性試験ですが、結果は表24に示されているとおりでです。

本試験において、300 ppm以上投与群の雌雄で、ビリルビンの増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも60 ppmであると考えられました。なお、長野先生と井上先生より、肝細胞肥大は雌雄とも「び慢性」であるということをお指摘いただきまして、確認し

て修正をいたしました。

次に33ページの16行目から、イヌの90日間亜急性毒性試験でございます。

毒性所見は表26に示されているとおりで、本試験において、500 ppm投与群の雌雄でMCHC減少及びRet増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも50 ppmであると考えられました。なお、誤記について、井上先生と西川先生より修正をいただいております。

次に、34ページの5行目から、ラットの90日間亜急性神経毒性試験ですが、本試験において2,500 ppm投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、雌では検体投与による影響は認められませんでしたので、無毒性量は雄で500 ppm、雌で本試験の最高用量の2,500 ppmであると考えられました。なお、亜急性神経毒性は認められませんでした。

次に、34ページの19行目から、90日間亜急性吸入毒性試験の結果ですが、毒性所見は表28に示されているとおりで、本試験において、0.04 mg/L以上投与群の雌雄で喉頭蓋の扁平上皮化生等が認められたので、無毒性量は雌雄とも0.04 mg/L未満であると考えられました。

なお、これについては長野先生より御指摘がありまして、原語から考えると扁平上皮過形成よりも「扁平」を削除して上皮過形成のほうが間違いないのではないかとということで修正をいただいております。

次に、35ページの9行目から、ラットの28日間亜急性経皮毒性試験ですが、全ての投与群の雄及び400 mg/kg体重/日以上投与群の雌において、切歯及び大腿骨においてフッ素含量の増加が認められています。本試験において雄ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められず、2,000 mg/kg体重/日投与群の雌でMCHC減少及びRetの増加が認められましたので、無毒性量は雄では本試験の最高用量の2,000 mg/kg体重/日、雌では400mg/kg 体重/日であると考えられました。

次に35ページの21行目から、代謝物 [TSA] を用いたラットの28日間亜急性毒性試験ですが、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められませんでした。

次に36ページの7行目から、代謝物 [TSA] を用いたラットの90日間亜急性毒性試験の結果ですが、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量12,000 ppmであると考えられました。

次に、19行目からは代謝物 [BSA] を用いたラットの28日間亜急性毒性試験の結果ですが、こちらもいずれの投与群においても、検体投与の影響は認められませんでした。

37ページ、代謝物 [BSA] を用いたラットの90日間亜急性毒性試験の結果ですが、こちらもいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量の11,000 ppmであると考えられました。

以上です。

○西川座長

まず、30ページのラットの90日試験についてです。14行目から15行目にこの血清のALT減少について毒性学的意義が低いものと考えられたと書いてあるのですが、これまでの他

の剤の評価でも、ALTの減少は毒性学的意義は低いという判断のもとに評価してきたという経緯から、これは本当に必要かどうかというのは疑問に思っコメントしたのですが、その他の試験でそのメカニズムに関する試験が追加されていますので、そういう意味でいえば残してもいいかなとは思いますが、この点について御意見をいただきたいと思ます。

長野先生、いかがですか。

○長野副座長

その他の試験で書いてありますので、残したほうがいいと思ます。ただし、いろいろなところへ出てくるので、ちょっとうっとうしいという印象ですね。

○西川座長

うっとうしいので、どこかにまとめるということですか。

○長野副座長

そういう手もあるかと思ます。

○西川座長

井上先生、いかがですか。

○井上専門委員

西川先生のおっしゃるとおり、低下なので毒性学的に意義はないと思ますが、後に記載されていることを考えると、このまま残しておいたほうがいいのかと思っています。

○西川座長

残すとしても、各試験のところにそのたびに残すのか、あるいはその他の試験のどこかにまとめて書くかという選択肢があると思なのですが、とりあえずはこの事務局案に従って、そのまま残すということにしたいと思ます。またいずれお考えが出てきましたら、お願いしたいと思ます。

16行目に、これは腎臓の変化で、腎皮質尿細管硬化症という余り聞いたことのないような所見で、31ページの1行目からのボックス【事務局より】というところで、英文は「sclerotic cortical tubes」、これは「tubes」ではなくて「tubules」の間違いだということですが、これを訳したものと思ます。

通常、余り聞きなれない診断名である場合は、その後に括弧書きで英文を併記するというをやっていましたが、それでよろしいですか。

長野先生、御意見いかがですか。

○長野副座長

そう思ます。ただし、近位尿細管の硝子滴に絡んだ病変として表に入れずにここの文章にしてあると思なのですが、 α_2u グロブリン腎症と腎皮質尿細管硬化あるいは硬化症とはかわりがないので、表のほうに戻したほうがいいのではないかと思ます。

○西川座長

今の御意見は、硝子滴は α_2u グロブリンに関連する病変と考えられるのですが、この硬化

症については必ずしもそうとは言えないので、表22に戻したほうがよいという御意見ですね。確かにそうだと思います。

井上先生、いかがですか。

○井上専門委員

私も長野先生の御意見に同意です。表にリポフスチンのことが書いてありますので、それと一緒に並べて書いたらいかがでしょうか。

○西川座長

そうですね。リポフスチンの沈着と並列したような形で追記するということにしたいと思います。

18行目から20行目にかけて、免疫組織学において α_{2u} グロブリンの沈着が確認されたということで、これは雄ラット特有の沈着物であるという旨を追記すべきという山手先生のコメントもごもっともかと思しますので、そのように修正していきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

これで腎臓の変化は終わって、次に31ページ、表22の2,000 ppm雄群の中に切歯の退色という所見があって、これを毒性とするかどうかについて、3名の方、今日御出席の長野先生、井上先生は必ずしも毒性としなくてもよいという御意見です。一方、山手先生は、事務局案どおり毒性所見としてもよいという御意見です。

これも考え方の問題で、切歯の退色というのは当然フッ素の蓄積と関連しているわけで、他のフッ素症を疑うような病理所見がなければ、必ずしも毒性としなくてもよいと私も思いますが、山手先生はそうではないという御意見だったのですが、よろしいですね。

吉田委員、どうぞ。

○吉田委員

本件につきましては、私もフッ素が上がっただけでは、退色の肉眼と組織なのですが、これは歯を縦に切らないと絶対認められない病変なので、この試験で歯を縦断していない限り、組織では捕まえられないのです。

それで、恐らくヘモジデリン等の沈着が起きていないという変化なので、私は骨にフッ素が沈着するというものと歯の退色というものは、ほかの医薬品でも比較的フッ化化合物等について認められるので、残すというのも一案なのかと。

病理組織所見はひょっとしたら標本作成の方法が悪くて見つからなかったというように考えたら、私としては残してもいいかなと。ヘモジデリンで沈着していないという所見をあらわしているのだと思うのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

切歯の切り方によって、病変が捕らえられない場合もあるということですね。

○吉田委員

普通は輪切りにしてしまうのです。

○西川座長

長野先生、いかがですか。

○長野副座長

これは鼻腔を見ている場合には、横に切っても切歯自体は出てくるのですけれども、根本は。

○吉田委員

これは出てこない。

○長野副座長

私は切歯の退色はよく標本で見たことはなくて、根本には出てこないのですか。

○吉田委員

こないのです。先のほうでないと出ないのです。

○長野副座長

わかりました。

○西川座長

井上先生、いかがですか。

○井上専門委員

歯の切り方というところは、情報がないので何とも言えないのですが、持っている情報だけで判断したときの答えが退色は毒性ととらないということなので、このままでいいのかなとも思いますが、いかがでしょうか。

○長野副座長

今、退色自体、例えば色の変化です。これを毒性所見とするかどうかということについては、吉田先生、いかがなのですか。

○吉田委員

ふだんだったら、私は肉眼所見はもちろんとりません。でも、今回そういうことがあるとしたら、またこれがフッ素が3つも続いたような化合物であるということ、あと、一般的にだんだんヘモジデリンが沈着したようなところが見られないのであれば、非常にこれはコンサバティブかもしれないけれども、今回に限って、そういう可能性があるのとるという判断はいかがでしょうかということ。

○西川座長

どうしましょう。ほかの試験でもありますね。ルーチンの切り方では捕らえられない可能性があるというので、少しコンサバティブに所見として残すということですか。確かに一理あると思うのですけれどもね。

○長野副座長

22行目にフッ素含有量増加というものがございますね。私は、同じレベルでここに退色を入れておいたほうがいいのではないかと思っておりました。

○西川座長

フッ素含量増加と退色というのはほぼ連動しているので、併記すればいいという御意見です。困りましたね。

○吉田委員

先生、ひょっとしたら見ていないとは限らないとすれば、退色は肉眼であったけれども、ミクロではわからないという可能性も。現在はわからないというので、それは先生方の御判断ではないかとも思いますが、切歯の退色、今回に限った取扱いだけを、考えていただければいいのかと思うのです。

○西川座長

ただ、30ページの22行目は120 ppm以上の群のところであって、これは非常に低い用量でのフッ素含有量の増加は毒性としない。今、議論しているのは一番高い用量の切歯の退色ということですね。単純なやり方としては、一番高い用量の変化であるので残すみたいなことでもいいのかという気はします。

これは理屈で解決できる問題ではないので、とりあえずそのような取り扱いをしたいと思います。

31ページの【事務局より】というところで、もう一つのポイントが肝細胞肥大の部位について、これは小葉中心性あるいはび漫性で間違いないということで3名の専門委員から回答が出ておりますので、そのようにしたいと思います。

32ページ、マウスの90日試験、これについて長野先生から確認いただいた上で、肝細胞肥大が門脈周辺性ではなくて、び漫性であるということで、訂正をしたいと思います。

変性については、どのタイプか情報がないということでしたが、これはタイプが書いていなくて、ただ単に「degeneration」という記載であったので、そのままよいということですね。そのようにしたいと思います。

33ページのイヌの90日試験ですが、これは30行目に無毒性量は、雌雄ともと書いてあるので、その所見についても雌を追加したということです。

表26については、34ページの2行目にありますように、井上先生から、MCHは減少であるということで、訂正をしたということです。

34ページは、先ほどのALTの記載ですが、これはとりあえず残す方向でいきたいと思います。

35ページ、表28について、これは喉頭蓋の扁平上皮過形成とあるのですが、長野先生にお調べいただいたところ、報告書には単に「epithelial hyperplasia」とあって扁平という「squamous」という言葉がついていないので、表中の扁平を取って、上皮過形成としたほうがより正確であるという御意見です。私もそのように思います。

井上先生、よろしいですか。

○井上専門委員

大丈夫です。

○西川座長

35ページ、ラットの28日の経皮試験について、これは長野先生から13行目と16行目に単位の間違いを指摘いただいております。

あとは積み残しはないと思いますが、よろしいでしょうか。ALTの記載をどうするかについては、また後でまとめて議論していただきたいと思います。

では、慢性毒性、発がん性試験について説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

37ページ14行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験についてです。

まず、イヌの1年間慢性毒性試験ですが、毒性所見は表34に示されています。

本試験において、500 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも100 ppmであると考えられました。

38ページ【事務局より】ということで、500 ppm投与群雄の腎重量及び同投与群の雌の肝重量については、絶対重量に有意差は認められませんでしたでしたが、イヌ4頭の試験でやっているため、投与の影響としております。

また、投与1日後の体重測定の数値について、報告書では雌雄とも変化がなかったため、ARfDのエンドポイントとはしていません。これらの提案について、いずれも先生方からは御了承いただいております。

38ページ31行目からの2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験ですが、結果については表36に示されているとおりでございます。本試験において、200 ppm以上投与群の雄及び1,200 ppm投与群の雌で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雄で30 ppm、雌で200 ppmであると考えられました。なお、発がん性は認められませんでした。

39ページの9行目ですが、血中のLDHの増加については、西川先生より御指摘をいただきまして、表中に示しております。また、脚注について、長野先生の御指摘を踏まえて修正をしております。

表36-1に「LUC」という項目がありますけれども、これは大型非染色球数で、こちらも増加していましたので、記載しております。

次に表36-2ですが、こちらについて【事務局より】で、食道過角化症について、たたき台では、有意差のある用量に影響としておりまして、こちらについては先生方より同意いただいております。

次に、41ページ、マウスの78週間発がん性試験の結果です。毒性所見は表38、肺において認められた腫瘍性病変及び発生頻度は表39に示されております。

本試験において、200 ppm以上の投与群の雌雄で肺細気管支化などが認められましたので、無毒性量は雌雄とも30 ppmであると考えられました。表については井上先生と長野先生より修正をいただいております。

42ページ【事務局より】といたしまして、体重増加抑制が投与4時間以降に認められておりますが、こちらの体重増加量は極めて軽微な変化でありましたため、ARfDの設定根拠にはいたしませんでした。こちらについて、先生方より御同意いただいております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、最初が37ページからのイヌの慢性毒性試験について、表34には長野先生、井上先生から修正の御意見が出ておりました、そのようになっているかと思えます。

8行目からの【事務局より】のボックスで、腎臓及び肝臓の重量について、有意差はないけれども、イヌの試験、n数が4であることから影響としたということについて、4名の専門委員からそれでよいという御意見が出ておりますので、そのようにしたいと思えます。

もう一つは投与1日後の体重の値、データについては、急性参照用量のエンドポイントにしなかったという事務局案に対して、いずれも同意するという御意見が出ておりますので、そのような取り扱いにしたいと思えます。

38ページからラットの慢性毒性/発がん性併合試験で、39ページ9行目に、これはLDHが本文中だけに記載されているので、これを表中に入れればよいと思ったわけです。同時に、LUCという増加があって、これは略語の表の中になかったのも、これはLDHと取り間違っているのかということで、当初削除というコメントを出したのですが、実はこのLUCも増加しているのは間違いないということなので、これはそのまま残すということになるかと思えます。

表36-1について、脚注のaのところですが。当初の文章は文字がくっついてしまって、少なくとも3カ所ぐらいカンマを入れないと意味が通らないということでコメントしたのですが、長野先生から文章を2つに切ってよりわかりやすい修正案が出ておりますので、これでよいかと思えます。

次に、40ページの16行目からの【事務局より】のボックスで、食道過角化症について、EPAでは毒性としていないが、JMPRでは影響としていないことについて、4名の専門委員から毒性とするという事務局案でよいという回答が出ております。したがって、そのようにしたいと思えます。

マウスの試験についても、これは表38の42ページの5行目からのボックスにありますように、井上先生から52週の変化であることを明記したほうがよいということで、表の中に52週というところが3カ所追加されております。これはよろしいですね。

長野先生、いかがですか。

○長野副座長

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

追加で、42ページの13行目から、これは体重増加抑制について、急性参照用量の設定根拠にしないという事務局案について、これも4名がそろってそれでよいという御意見です

ので、そのように取り扱いたいと思います。

特には積み残しはないと思いますが、もしないようでしたら、続いて生殖発生毒性試験について、説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

42ページ33行目から、生殖発生毒性試験です。

まず、ラットの2世代繁殖試験ですが、本試験において親動物では1,800 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少等、児動物では雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも250 ppmであると考えられました。繁殖能に対する影響は認められませんでした。

まず【事務局より】として44ページの6行目から、F₁及びF₂児動物において0～4日の死亡胎児数が有意に増加しておりますが、腹当たりでの有意差が認められていないことから、本評価書では毒性としませませんでしたという提案をさせていただいたところ、中塚先生と代田先生より腹当たりでは有意差が認められていないというのが生データから読み取れないので、申請者に確認をしてくださいと御意見をいただきました。

申請者に確認をいたしました。47ページの8行目から【申請者への確認事項】といたしまして、問題の1～4日の死亡について、申請者に腹当たりの統計検定をお願いしましたところ、次の48ページになりますが、いずれの投与群においても統計学的有意差は認められなかったということで、代田先生と中塚先生には御了承いただいております。

44ページの10行目から、1,800 ppm投与群の雄で認められた腎硝子滴について、本試験においてはα_{2u}グロブリンの検討が行われていないため、毒性として表中に記載しましたが、亜急性毒性試験では免疫染色が実施され、α_{2u}グロブリンによるものであることが判明しています。本所見の扱いについて御検討くださいということで、代田先生からは亜急性毒性で認められているのと同じ物質であると思いますが、病理の先生の御判断を仰ぎたいと思います、中塚先生からは、これを表中に記載しないということであれば、小葉中心性の肝細胞肥大や甲状腺ろ胞細胞肥大についても同じような議論が必要かと思っております。一般毒性及び病理の先生方の御判断にお任せしますということで、あとは長野先生より、α_{2u}グロブリンを毒性所見として表に記載しないという方針であるなら、この表でも腎硝子滴を記載しないという御意見をいただいております。

次に、43ページの7行目から8行目に網かけの部分がございしますが、切歯及び大腿骨におけるフッ素症の徴候は認められなかったため、毒性影響ではないと考えられたという記載につきまして、45ページの11行目から、この網かけ部分について、代田先生より、エナメル質を継続的に形成できるげっ歯類の所見がヒトに外挿できるか疑問である。また、影響なしとした判断基準が正確さを欠いている。また、大腿骨や切歯へのフッ素の蓄積量が小児の永久歯や骨に影響を及ぼす量なのかを考察してくださいという御意見をいただいております。

また、中塚先生からは、27行目からですが、ラットにおいてフッ素症の判断基準はない

のではないかと。また、ラットでフッ素症が発現しないとしても、それをヒトに外挿するには無理があるのではないかと御意見をいただいております、この考察部分を削除すべきであるという御意見です。

それを踏まえて、申請者への確認事項を出してございまして、同じく45ページの39行目から、骨のフッ素症の判断基準を示すこと、またげっ歯類の切歯の所見をヒトに外挿することの妥当性について説明すること、大腿骨や切歯への蓄積量が小児の永久歯や骨に影響を及ぼす量のなのか説明することということで、申請者から回答が参りまして、46ページですが、まず(1)については、判断基準とした文献を示しております。(2)については、げっ歯類以外でもイヌなどの結果でも歯には影響がないので、その結果をもとにヒトへの影響を評価することは可能ではないか。(3)については、ラットの2世代繁殖試験でも対照群に比べて高いフッ化物含量を示したにもかかわらず、大腿骨または切歯に変色やほかの異常が認められなかったなどということ根拠とするという回答がありまして、中塚先生からはいろいろ御疑問も出されておりますが、産児死亡率に検体投与の影響がなく、また、反復投与毒性試験では毒性とはしないということであれば、その意見に従います、追加質問は不要ですとのご意見をいただきました。

次に、48ページ、ラットの発生毒性試験です。

本試験において、300 mg/kg体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児では50 mg/kg体重/日以上投与群で骨化亢進、300 mg/kg体重/日投与群で低体重及び骨格変異が認められたので、無毒性量は、母動物で50 mg/kg体重/日、胎児で8 mg/kg体重/日であると考えられました。このくだりについては、中塚先生から訂正をいただいております。代田先生からも訂正をいただいております。催奇形性は認められませんでした。

こちらの結果につきましては、代田先生と中塚先生より、50 mg/kg体重/日以上投与群で観察された各部位の骨化亢進につきまして、検体投与の影響なのではないかということで、申請者へ確認をいたしました。

胎児において骨化亢進が認められていることについて、骨のフッ化物含量の増加との関連を説明することということで、まず、申請者からは本剤が胎児骨格の発達に影響を及ぼす可能性は低いと考えられると回答が来たのですけれども、これについて代田先生からは、胎児の体重範囲が示されていないのではないかとということ、中塚先生からは、骨化亢進の背景データとの比較をするようにというコメントがありまして、また、背景データを逸脱していると思われる項目の鱗状縫合拡大と痕跡過剰肋骨の増加について、腹単位での検定を行うようにというコメントがありました。

評価書のたたき台にはここまでしか記載をできなかったのですけれども、その結果について、別紙の机上配付資料1で申請者より回答がございました。

机上配付資料1を御覧いただきまして、腹当たりの発現率を算出した有意差検定を実施した結果、背景データを逸脱していた痕跡過剰肋骨の発現頻度と鱗状縫合拡大の発現頻度について有意差検定を行って、腹当たりの発現率の用量相関性はなく、統計学的有意差は

認められなかったという回答が得られました。

これについて、代田先生からは、胎児体重に基づく背景データとの比較、中塚先生からは胎児体重を加味した共分散分析の実施が本来は必要との御指摘をそれぞれいただいておりますが、中塚先生からは、統計学的有意差がないので、検体投与の影響ではないという判断でよいのではないかと。また、代田先生からもそれについて同意いただいております。

中塚先生から、本試験において、300 mg/kg体重/日投与群の母動物で体重増加抑制（妊娠10日以降）及び摂餌量減少（妊娠6～8日以降）、胎児で低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも50 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったと修正案をいただいております。

なお、この試験の結果については、ADIの設定にはラットの併合試験での1.4 mg/kg体重/日というものより値が大分高いので、ADIの設定には係らないということと、ARfDの設定の根拠にもしないという点で、お二人の先生からは同意をいただいております。

発生毒性については以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

生殖発生の御専門のお二人が欠席なので非常にやりにくいのですが、事務局の説明がありましたように、最終的には二人とも特に解消されない問題点はないということだと思いますので、どうしましょう。

今、事務局から説明があったように、もうお二人とも事務局案に同意されているというのであれば、そのまま進めてしまおうかと思うのですが、どうしましょう。

○堀部課長補佐

少し事務局で先生方のコメントを確認していて、ここでも御議論をいただけるかもしれない点だけ、幾つかだけ確認させていただいてもいいですか。

○西川座長

では、とりあえず、私が理解している範囲で議論できそうなものを取り上げて、議論できるところを議論していくということでもいいですか。

○堀部課長補佐

お願いします。ありがとうございます。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

そうしますと、まず44ページの5行目からの【事務局より】というところで、これはラットの繁殖試験についてのことですが、2つ問いかけがありまして、1つは児動物における死亡胎児数の有意な増加について、当初は腹当たりで有意差が認められていないから毒性としなかったということについて、お二人の専門委員からは腹当たりの統計処理をしないと意味がないということで、結果的には腹当たりで統計をしても有意差がなかったということで、これは毒性としないということで同意されていると理解しております。

2つ目の点につきましては、これは腎の硝子滴についてですが、43ページの表41にありますように、雄、雌ともに高い用量で腎硝子滴が出ております。先ほどの90日試験だったかと思うのですが、そこで免疫組織化学をやったところ、 α_{2u} グロブリンが染色されているので、雄ラット特有の腎変化であろうということになっています。この試験についてはやっていないのですが、恐らくこの表を見ても明らかなように、雄だけに出ている腎の病変でもありますし、ほぼ間違いなくこれは α_{2u} グロブリン絡みの病変だと思います。

したがって、これについては、先ほどの亜急性毒性試験と同様に表から削除して、雄ラット特有の病変であるということを本文に記載すればよいと思います。よろしいですか。ありがとうございます。

もう一つが、45ページの31行目からありますように、代田先生、中塚先生の御意見を踏まえて、歯に関する確認を申請者にしております。39行目から42行目にかけて3つの確認をしております。それについて回答が44行目からありまして、判断基準の文献はあるとか、ヒトへの外挿性についての回答も出ておりまして、文章が長くてお二人がそれについてはどうのお考えなのかよくわからないのですけれども、御納得いただいていると理解しているのですが、よろしいですか。

○横山課長補佐

若干、申請者の説明については納得がいかない部分もあるけれども、フッ素の骨ですとか歯における増加は一般毒性試験でも認められていて、それと同様の扱いをしてもらえば構わないというように中塚先生から明確に御意見をいただいておりますので、その観点で御結論をいただければと思います。

○西川座長

完全には納得していないけれども、他の一般毒性試験と同じ取り扱いで構わないということですね。

そうすると、先ほどの切歯の退色ということが。

○吉田委員

先生、これは肉眼的に何かというのではなくて、含量が上がっただけなのですね。ですので、むしろ90日で表外に書かれていた記載と同じではないかと私は拝見していたのですが、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

具体的には43ページの7行目、8行目のグレーの網かけになっているところなのですが、この試験だけフッ素症の徴候は認められなかったためという理由を書き留めたのですが、ここに無理があるということで、一般毒性のところではその上のところ、5行目、6行目までフッ素含量増加がそれぞれ認められたという事実だけの記載でとどめていただいて、網かけ部分は削除でいかがでしょうか。

○西川座長

そうですね。こういう判断はしないほうがよいと思いますので、43ページの7行目から

8行目、これは代田先生の修正案ですが、これは削除するということにしたいと思います。ありがとうございます。

あとは、48ページのラットの発生毒性試験についてです。

○吉田委員

先生、すみません。私が申し上げることではないのかもしれないのですが、44ページのところで、発生毒性試験ですが、F₁、F₂の0～4日の胎児死亡をほかの国でARfDの設定根拠としているのです。何かそれについての説明、今回はとらなかったということをたしか記載するような形になっていたと思うのですけれども、事務局、それはいいですか。

○横山課長補佐

仮にその理由を書くとすれば、アメリカでは影響ととっているけれども、腹当たりの統計検定の結果では有意差がなく、毒性所見と判断されなかったという説明を入れることになるかと思えますけれども、要否も含めて御議論いただければと思います。

○西川座長

今、御提案いただいた内容で特に修正する必要はないと思えますけれども、どこに書くかです。

○堀部課長補佐

4行目からもう既に組織、臓器の話になるので、その前が多分きれいかと思えますので、書くとすれば43ページの3行目と4行目の間ではないでしょうか。

○西川座長

それでよいと思えますが、何かそれ以外のところがよいという御意見がありましたらお願いします。

では、そのように横山さんが提案された内容を書いていただくということにしたいと思います。

あとは、48ページのラットの発生毒性試験で、50 mg/kg以上の骨化の亢進、これについていろいろな意見のやりとりがあったのですが、結局は机上配付資料にありますように、お二方ともこの骨化の亢進は投与の影響ではないと判断するというので、しかも急性参照用量の設定根拠にはならないという御意見ですので、そのように取り扱いたいと思います。

あとは、50ページのウサギの発生毒性試験で14行目、「骨格変異」を「骨化遅延」と修正してはという中塚先生の御意見ですが、代田先生はそれでよいということでしたでしょうか。

○横山課長補佐

すみません。事務局の勝手際で確認が出ておりませんので、事後に確認していただくようにいたします。

○西川座長

細かいことですが、代田先生には確認をお願いしたいと思います。

以上で、生殖発生毒性試験は終わったかと思いますが、何かお気づきの点がありましたらお願いいたします。よろしいですね。

それでは、遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

50ページ33行目から、遺伝毒性試験でございます。

結果については、表42に示されているとおりです。佐々木先生からは抄録を修正するよ
うにという指示がございました。

この試験結果では、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、強い細胞毒性が認められた濃度で陽性であったが、その他の試験においては陰性であったという結果になっておりますが、森田先生からは、この染色体異常試験を陰性と判断すれば、試験結果は全て陰性であったことから、フルエンズルホンに遺伝毒性はないものと考えられたという記載ができるのではないかとということで、それに対して佐々木先生より、陽性は強い毒性用量のみで認められたというように脚注として記載すればよいのではないかと御意見
いただいておりますので、こちらについて御議論いただければと思います。

次に、52ページの20行目から代謝物 [BSA]、[TSA]、[MS] についての試験で、結果は表43に示されているとおりですが、分解物 [MS] が復帰突然変異試験において、代謝活性化系非存在下で弱い陽性でしたが、その他の試験では陰性であったという結果になって
います。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、まず51ページの表42について、お二人の専門委員から多少違ったコメントが出ております。表42のヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、これは細胞毒性のある濃度で陽性であったということで、当初は結果として陽性と記載してあったところ、森田先生からはそもそも強い細胞毒性のあったところであるので、これは陽性ではなくて陰性と判断してしまうという考えもあるのではないかとということ、佐々木先生からは陽性は陽性としてその結果が強い細胞毒性のレベルで起こった非特異的なものであるということ
を考察として記載すればよいという御意見が出ております。

では、森田先生から補足をお願いします。

○森田専門委員

結果的に佐々木先生と私が言っていることは同じことだと思っております。私
がそのコメントをさせていただいたのは、このような結果が出た場合に、今までど
ういう書き方をしていたというのが余り明確ではなかったためです。加えてJM
PRでは、この知見をもって曖昧な結果とし、陰性とも陽性ともしなかつたとい
う評価もふまえ陽性と書いたのだらうと思
い、そちらを尊重したわけです。

このデータから見ると、かなり細胞毒性の強いところでのみ、要するに細胞の観察がほ

とんどできていないところでもって、ほんの僅かな陽性反応が出てきています。いわゆる最近よく言われるミスリーディングポジティブというものに該当する可能性があるもので、ここはこの試験結果を陽性と判断するよりも陰性と判断するけれども、細胞毒性が強いところでは陽性反応が見られた、私個人としては、この場合、陽性が見られたとするよりも陽性反応が見られたとするのが好みなのですが、言い方はこれまでの言い方に沿ったもので結構なのですが、そういったものが見られたとしたほうが後のサマリーのところで「生体にとって云々」という表現がなく、すんなりと陰性と評価を記載できるため、よりシンプルでいいのではないかと判断した次第です。

○西川座長

ありがとうございます。

佐々木先生、いかがですか。

○佐々木専門委員

私はこういう試験で最高用量だけで陽性が出た場合、それをもって全体的に陽性と判断することはまずしんどいと思うのです。全体評価としては、これはあくまで陰性だと思うのです。私はこのカラムは1ドーズだけで陽性が出たからそれを書くのではなくて、全体評価を書いているという理解をしているのです。そうすると陰性かと。

だけれども1ドーズでポジが出ていることも事実なので、そこで私は脚注の書き方が気に食わないというか、「でのみ陽性」ではなくて「でのみ染色体異常細胞が見られた」ぐらいにして、「陽性」という書き方はやめたほうがいいと思うのです。陽性ということではないと思うのです。「陽性」と書くと、この試験全体が陽性ととられかねないのです。

○西川座長

佐々木先生の御意見は、表42の今の試験については、陰性としてよいということですが、脚注*印のところですが、「強い細胞毒性のみられる濃度でのみ染色体異常がみられた」ということですね。

○佐々木専門委員

その程度でいいと思うのです。

○西川座長

結果として表42で「陰性」と言っておきながら、「陽性」という言葉が出てくるのは確かに変だと思えます。

○佐々木専門委員

私は、この試験全体として見れば、あくまで陰性だと思っていますので、「陽性」という言葉は使わない方が誤解を招かないと思えます。

○西川座長

ありがとうございます。

したがって、51ページが一番下の脚注のところは、今、申し上げたように修正したいと思えます。ありがとうございます。

○堀部課長補佐

先生、関連で、そうすると森田先生がおっしゃったように、50ページの最後から「生体において問題となる遺伝毒性は」と書いてあるのですけれども、全て陰性の御判断に変わりますので、「生体において問題となる」というところを削除させていただければと思いますが、いかがでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。

それでよろしいですね。

○佐々木専門委員

全て陰性で、かつ生体にとって問題となるものではないというのでも、別に問題はないと思うのですが。

○堀部課長補佐

全て陰性の場合はシンプルに「遺伝毒性はない」と書き切っているので、「生体において」という修飾語がないのが一般ですので、そうさせていただければと思います。

○佐々木専門委員

それで結構です。

○西川座長

森田先生もそれでよろしいですね。

○森田専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

では、そのようしたいと思います。

あと、細かい記載整備等が森田先生から出ておりまして、そのとおりに直されていると思います。ありがとうございました。

それでは、その他の試験について、説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

54ページの2行目から、その他の試験でございます。

まず、フルエンシルホンの血球結合性の検討ということで、グロビタンパクとの反応、及びグルタチオン又はβメルカプトエタノールとの反応という2つの試験を行いました。

その結果、27行目からですが、フルエンシルホンは、チアゾール環がヘモグロビンのグロビタンパクのチオール基と反応することにより、全血中に残留するものと考えられたという結論となりました。

次に8行目から、肺への影響に関する機序試験で、まずマウスの肺細胞増殖性（S期反応）に関する試験を行いました。その結果、フルエンシルホンは投与初期に一時的な細胞増殖活性を示すと考えられました。

ちなみに13行目については誤記があります。森田先生から修正をいただいております。ありがとうございます。

次に22行目から、肺ミクロソームにおける*in vitro*代謝試験（ヒト及びマウス）についてですが、こちらの試験の結果、マウスの肺においてマウス特異的なCYP2F2がフルエンズルホンの代謝に関与していると考えられました。

次に56ページの3行目から、ALT減少に関する作用機序解明試験が行われています。まず①のALT活性阻害試験及び発現量の検討では、フルエンズルホン及びその代謝物は直接的にALT活性を阻害しないと考えられました。

次に、フルエンズルホンによる肝臓中ALT活性阻害実験ですが、フルエンズルホン及びその代謝物はALT活性を阻害しないと考えられました。

次に56ページの26行目から、フルエンズルホン投与によるイヌにおけるALTに対する影響ですが、この結果はALT活性の減少は、ピリドキサル5'-リン酸の血漿中での低下又はALTタンパク質若しくはmRNAの低下によるものではないと考えられました。

次に58ページの2行目から、28日間免疫毒性試験（マウス）ですが、こちらの試験においては、2,500 ppm投与群で体重増加抑制、摂餌量減少及び飲水量減少が認められました。免疫学的検査では、フルエンズルホン投与に関連した影響は認められませんでした。また、免疫毒性は認められませんでした。

その他試験については以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

幾つかのその他の試験が実施されていまして、55ページの13行目に対照物質の誤りがあったので、森田先生から修正の御意見が出ております。ありがとうございます。

56ページに、ALT減少に関する作用機序解明試験とあって、やっていたので、それはそれでいいと思うのですが、通常ALTの減少は毒性としていないということからは、少し余分な試験であったのかなという気はします。

とはいえ、先ほどから申し上げているように、各試験でALTの減少については毒性学的意義が低いということが繰り返し出てきています。それでももちろん構わないと思うのですが、どこかにまとめたほうがよいという御意見がありましたけれども、全体はこれで試験を一通り見たわけですが、どのようにしたらよいか、最終的な御意見をいただきたいと思えます。

長野先生、いかがですか。

○長野副座長

私は56ページの（3）ALT減少に関する作用機序解明試験のすぐ下に入れておけば、もうちょっとすっきりするかと思います。

○西川座長

56ページですか。

○長野副座長

(3)の①との間がいいと思う。

○西川座長

井上先生はいかがですか。

○井上専門委員

私は先ほども申し上げたとおり、イヌに限らず見られていますので、どの試験で見られたかを示すのに、今のおりで各試験に書いておいたほうがいいと思います。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

ほかの剤のケースなのですけれども、例えばメトヘモグロビン基準の考え方とか、毒性試験の最初のところに、見られたが、これを影響としなかったと書くなり、長野先生がおっしゃっていたように56ページに書いたほうがいいのではないかと。

今まではどうだったかという下手な懸念を持たれないようにとは思ったのですが、いかがでしょうか。

過去にケースはございます。

○西川座長

どうぞ。

○長野副座長

どちらでもよくて、今までどのような形式で書いていたかというだけです。

○西川座長

各試験のところは濃度を書いた上で、そこで見られたALT減少については毒性学的意義が低いという記載ですよね。

○吉田委員

現在ですね。

○西川座長

したがって、用量を含めて記載するのであれば、井上先生のおっしゃられるように、各試験のところに書いたほうがすっきりするような気がしますけれどもね。

○吉田委員

私の意見としましては、今までALTの低下は、西川先生が何回もおっしゃられるように、とってこられなかったもので、今までもこの剤以外でも記載はしてこなかったし、これからはしないと思いますので、この試験に関しては何らかの理由で申請者がしてきたわけなので、ここで書くかどうかということもあるのかなと思いますので、できればあっさりという長野先生の案が、今後書くときに評価のお手間にならないのかなという気がしたのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

そうするとまとめて書くとして、56ページの3行目と4行目の間に挿入するという長野先生の御意見でよろしいですか。

○吉田委員

長野先生はそうですか。

○長野副座長

私はそう思っております。

○西川座長

大方の意見はそのようですので、そうしたいと思えますけれども、よろしいですね。

○井上専門委員

はい。

○西川座長

そのようにしたいと思えます。どちらでもいいと思えますので、よりコンパクトなほうがいいのかなという気はします。

それではⅢ．食品健康影響評価について、説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

59ページから「Ⅲ．食品健康影響評価」に進みたいと思えます。

まずラットを用いた動物体内運命試験の結果、吸収率は雄で82.2～86.4%、雌で81.1～89.5%と算出されました。投与放射能は主に尿中に排泄されています。臓器及び組織中残留放射能濃度は T_{max} 付近では消化管のほか甲状腺、肝臓及び腎臓で高く、ほかに血球成分（ヘモグロビン）への残留が認められました。

こちらのくだりについては、玉井先生と加藤先生より御意見をいただいて記載しております。

また、残留放射能の分布に性差は認められませんでした。尿及び糞中の代謝物として[B]、[C]、[F]、[BSA]及び[TSA]が認められています。

次に29行目から、畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、ニワトリ肝臓で代謝物[TSA]が10.2%TRR認められたほか、卵及び肝臓で代謝物[MS]が最大2.8%TRR認められました。ヤギにおいては尿中では代謝物[MS]及び[F]が認められましたが、乳汁、臓器及び組織中では代謝物は認められないという結果になりました。

次に34行目からの植物体内運命試験ですが、代謝物[BSA]及び[TSA]が10%TRRを超えて認められました。

作物残留試験の結果ですが、国内ではフルエンズルホンはいずれの試料においても定量限界未満であり、代謝物[BSA]及び[TSA]の最大残留値はかんしょにおける1.84 mg/kg及び4.64 mg/kgでありました。海外では、最大残留値はフルエンズルホンでセルリー（茎葉）の0.551 mg/kg、代謝物[BSA]ではつかだいこん（葉部）の22.5 mg/kg、代謝物[TSA]でピーマン（果実）の1.88 mg/kg、代謝物[MS]できゅうり（果実）の0.117 mg/kgでした。

こちらについては、與語先生よりはつかだいこんの [BSA] について修正をいただいております。

次に、60ページの2行目からの各種毒性試験結果ですが、フルエンズルホン投与による影響は主に体重（増加抑制）、血液（貧血等）、肝臓（肝細胞肥大等）、腎臓（重量増加等）及び肺（マウス：細気管支化）に認められています。

こちらの文章については、西川先生より御意見をいただいております。

繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められませんでした。

次に、マウスを用いた発がん性試験において、雌で肺胞/細気管支腺腫の発生頻度の増加が認められましたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズム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ました。

9行目から、動物体内運命試験において代謝物 [TSA] が、植物体内運命試験において代謝物 [BSA] 及び [TSA] が10%TRRを超えて認められましたが、これらはラットにおいても検出される代謝物であったことから、暴露評価対象物質はフルエンズルホンのみと設定しております。

【事務局より】といたしまして、畜産物中の暴露評価対象物質を設定するように提案させていただいておりますが、與語先生からは同意をいただいております。

次に27行目から、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.4 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.014 mg/kg体重/日を一日摂取許容量として設定しております。

また、フルエンズルホンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量または最小毒性量のうちの最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の最小毒性量100 mg/kg体重であったことから、これを根拠として、安全係数300で除した0.3 mg/kg体重をARfDとして設定しております。

なお、100 mg/kg体重を3で除しますと、有効数字2桁でとりますので0.33 mg/kg体重と本来はなるのですが、申しわけありません。

これに対しては長野先生から御意見がありまして、JMPRによるベンチマークドーズ法での計算値を参照して、追加係数を4とした上で、0.3 mg/kg体重をARfDと設定することはできないでしょうかということです。

また、62ページの一番下に井上先生からの御意見で、ARfDについては事務局案のとおりとし、JMPRによるBMD法で得た値はこれをサポートしていたという文章を追記してはどうかという御意見もいただいております。

Ⅲ. 食品健康影響評価については、以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

まず59ページの9行目に、玉井先生、加藤先生からのコメントを踏まえて、血球成分（ヘモグロビン）への残留が認められたという追記がしてあります。ありがとうございます。

59ページの36から37行目にかけて、代謝物 [MS] についても追記するというので、それに伴う修正がなされています。

60ページは3行目からが主な毒性影響ですが、肺について細気管支化はマウスのみで認められたので動物を明記したほうがよいのではないかという考えであったのですが、ラットにも肺の変化が実はありまして、慢性の間質性炎症でしたので、マウスをとって細気管支等ということで、結局もとに戻すことにしたいと思いますので、修正をお願いいたします。

5行目に、先ほど事務局から訂正いただいたように、遺伝毒性については生体において問題となるというところは必要なくなりましたので、削除したいと思います。

11行目の暴露評価対象物質の設定についてのところで、農産物に加えて畜産物も含めるということで、それについては奥語先生からそれでよいという御意見が出ています。したがって、そのようにしたいと思います。

ADIについては特段の問題はないのですが、ARfDについてラットの急性神経毒性試験でのエンドポイントが最小毒性量であったことから、そのために追加係数3を加えて、安全係数300で計算したということ。

したがって、現実には34行目の0.3 mg/kg体重であるところが0.33 mg/kg体重とすべきなのですが、それについて60ページの36行目で長野先生から、このようなJMPRの考え方を参照して0.3 mg/kg体重という数値でよいのではないかということと、62ページの6行目からのボックスで井上先生からは、JMPRにおけるベンチマークドーズ法で得られた値に非常に近いものであるとの、それを支持するものであるという文言を追記してはどうかという御意見が出ています。

とりあえず、長野先生と井上先生に御意見を聞きたいと思います。

お願いします。

○長野副座長

私がこのJMPRの評価書を読みましたら、ベンチマークドーズでやっております、いつも追加係数はえいやでやっているのですけれども、何か論理的に見える数字が出ていたので、ついそれに従って4がいいのではないのかという提案をしました。

○西川座長

井上先生、どうですか。

○井上専門委員

私は標準的な方法に従って、事務局案どおりでいいと思いました。何でJMPRの値がサポートしているという一言を加えてはどうかという提案をしたかと言うと、それは長野先生の御意見を先に見てから、先生がどういうお考えでこのようにしたかがわからなかったのですけれども、そういうサポートがあるということを一言書いておけば、長野先生の御意見に近づけるかなと思って提案しました。

○西川座長

その場合、ARfDの値は0.3 mg/kg 体重にするのか、0.33 mg/kg 体重にするのかについてはいかがですか。

○井上専門委員

私の考えは基本的には標準的なやり方ということなので、3で割って0.33 mg/kg体重でよろしいかと思えます。

○西川座長

0.33 mg/kg体重ということですね。

多分、追加係数は通常10で、その次によく使用するのは3が結構多いと思うのです。4を使ったことは余り見たことがないので、そういう意味からは追加係数3。したがって、全体として安全係数300を用いて計算してもよいのかなと思うのです。

○長野副座長

私も4と書いた後、井上先生のコメントを見まして、3でやっておいてその上でサポートデータとしてJMPRの数値等を出すほうが、今までの食品安全委員会の方向に合っていると今は考えております。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、60ページの34行目の後に、その旨を追記するということになるのでしょうか。

○吉田委員

先生、大変恐縮なのですが、こういうときにサポートは使わないです。

どうも誤解があるようなので申し上げたいと思えます。

JMPRで「サポートしている」というのは、JMPRで評価したエンドポイントに、比較的近いADIあるいはARfD値を導くNOAELがあるときは、これらについて、ADIの根拠となったNOAELを「サポートしている」という用語を使います。

ですから、詳細がわかった上で内容を比較してということではないので、確かに近い値ではありますけれども、私は今、西川先生が安全係数300でよろしいのではないですかとおっしゃった、ここでの議論であって、例えばたまたまADIの値がJMPRとは近いけれども、62ページの井上先生が御提案になったサポートの意味は、JMPRはそういう考えではこの用語を使わないということを申し上げたいと思えます。

○西川座長

そういう追記はしないということですね。

ただ、今の説明の中で、米国のARfDは全く違う試験、繁殖試験のエンドポイントを用いて設定しているのです。したがって、近いのはJMPRであるということをも分井上先生は言いたかったのかと思うのですが、私もあえてこのサポートしたとかいうようなことを書かなくてもいいのではないかという気はしているのです。

長野先生、井上先生、いかがですか。

○井上専門委員

サポートという言葉がJMPR的には不適切だったかもしれませんが、私の考え方は西川先生がおっしゃったとおり、値が近いからという意味で、長野先生のJMPRの数値をもし絡めるのであればという御提案だったので、特に必要ないということでしたら、62ページにも書いてありますように事務局案どおりでよろしいかと思えます。

○西川座長

長野先生、いかがですか。

○長野副座長

私も異存はありません。

○西川座長

では、一応皆さんの合意が得られたということですので、ARfDにつきましては0.33 mg/kg体重になるかと思えます。

それでは、結論に行きたいと思うのですが、その前に全体を通して何か御意見等、不明な点等がありましたらお願いいたします。

どうぞ。

○與語専門委員

一つだけよろしいですか。

最初のところになってしまうのですけれども、先ほど言っていたオクラの関係で、米国ではグループ8に分類されておりというのは、今、20グループあって、その中にまたさらにサブグループ的なものがあるのですが、そういうものはまとめて、例えば20グループのうち8というグループにはトマトのグループとそれ以外のグループとあるのですが、そのところをまとめてどこかに入っていればという理解でいいですか。

○西川座長

事務局、いかがですか。

○堀部課長補佐

アメリカのルールがどうかということは記憶にはないのですが、コーデックスの一般的なルールとしても同じグループ分けになっていて、上位グループでアプライできる場合には上位グループでも構わないということになっているので、もしかしたら細分化されているのかもしれないのですけれども、先生がおっしゃるとおり特段問題はないものと考えております。

また、インポートトレランスでございますので、先方が当てはめているものであればこちらでとやかく言っても仕方がないのかなというのが、事務局がこのままで問題ないと判断した本音です。

○與語専門委員

了解しました。ありがとうございます。

○西川座長

あと、忘れていたのですが、別紙の4あたりに大きな表があるのですが、これについて本多先生、興語先生に数値の修正の御意見をいただいておりますので、結構たくさんありますけれども、どうもありがとうございました。

それでは、ほかになければ結論に行きたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、フルエンシルホンのADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である1.4 mg/kg体重/日を安全係数100で除して0.014 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、ラットの急性神経毒性試験の最小毒性量100 mg/kg体重を根拠として、ここには最小毒性量を用いたことによる追加係数3を加味して安全係数300で除した0.33 mg/kg体重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。

(一同首肯)

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、ADI、ARfDは決定しましたが、今後の進め方について事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書(案)を整えたものをもう一度メールでお送りさせていただきますので、御確認のほどをよろしくお願いいたします。

○西川座長

事務局、続けてお願いできますか。

○堀部課長補佐

資料4をお願いいたします。

今月、幹事会におきまして暴露評価対象物質のガイダンスに一部改正がございましたので、内容を御紹介したいと思います。

本日の剤におきましても、既に事務局から投げさせていただいたのですが、畜産動物の動物体内運命試験において特に目立った代謝物が認められない場合に、家畜残留試験がなくても暴露評価対象物質を検討してはどうかということで、その点について幹事会で御議論いただきました。

主な改正点といたしましては、資料4の3ページの④でございますけれども、原則としては家畜体内運命試験2種、反すう動物と家きんで、一般的にはヤギ及びニワトリの試験があることが多いです。それから、畜産物残留試験2種、こちらも反すう動物と家きんで、この場合にはウシとニワトリの残留試験がある場合が多いのですが、こちらの4つの試験の結果がそろっている場合に、畜産物中の暴露評価対象物質を検討していただくのが原則です。

ただし、この後が追加されたところですが、家畜体内運命試験が2種類、反すう動物と家禽の試験がやられていて、10%TRRを超える代謝物が存在しないあるいは代謝物の残留濃度が低い場合には、それぞれ対応する動物種、反すう動物に対しては反すう動物、家きんに対しては家きんの畜産物残留試験が実施されていなくても、畜産物中の暴露評価対象物質の検討を行うことができるという規定が追加になっております。

具体的に申し上げますと、例えばヤギの試験で10%TRRを超える代謝物がなければ牛の残留試験はなくてもよい。ニワトリで10%TRRを超えるものがなければニワトリの残留試験はなくてもよい。ですので、ヤギにもニワトリにも10%を超えるものがなければ、どちらもなくても、畜産物中の暴露評価対象物質を検討できるということになっております。

この部分に関しましては、今回も評価書の中で【事務局より】でフラグを立てさせていただきましたように、この考え方に沿ってこのように処理してよろしいかということをお伺いするなどしていければと思っておりますが、以前と少し取り扱いが変わりましたということのみ、まず御紹介をさせていただきます。

詳細はまた、具体的に剤が出てきたときに御検討いただければと思いますので、よろしくお願いたします。

事務局からは以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、事務局から続けていただけますか。

○横山課長補佐

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本部会につきましては、次回は10月5日月曜日の開催を予定しております。

幹事会につきましては、9月11日金曜日を予定しております。

よろしくお願いたします。

今、ゆう活ということで早目に終了させていただいているのですが、9月からはもとに戻りまして2時から5時の3時間で部会をやらせていただきますので、どうぞよろしくお願いたします。

○西川座長

別に遅くまでやれということではないですよ。

○堀部課長補佐

そうではないです。

○西川座長

わかりました。

ほかに何かございますでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

ありがとうございました。