

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第66回会合議事録

1. 日時 平成29年7月19日（水） 14:00～17:26

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（シアノホス（CYAP））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、長野座長代理、與語座長代理、石井専門委員、加藤専門委員、川口専門委員、久野専門委員、代田専門委員、中塚専門委員、増村専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会）

山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、吉田評価第一課長、吉岡評価第二課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、諧係長、小林専門職、高嶺専門職、星川専門職、山本専門職、薩摩技術参与

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 シアノホス（CYAP）農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 シアノホス（CYAP）参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第66回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

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、よろしく願いいたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方11名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

最初に、事務局の人事異動について御報告申し上げます。

まず、評価第一課に関しまして、7月11日付で課長であった関野が異動になりまして、後任として吉田が着任しております。

○吉田評価第一課長

7月11日付で着任いたしました吉田でございます。

食の安全・安心の確保に向け、これから精いっぱい、事務局として汗をかいてまいりたいと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○横山課長補佐

また、評価第二課ですけれども、課長の鋤柄が異動いたしまして、後任として7月10日付で吉岡が着任しております。

○吉岡評価第二課長

吉岡です。よろしく願いいたします。

前職は農林水産省消費・安全局の食品安全政策課長をやっておりました。どうぞよろしく願いいたします。

○横山課長補佐

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（シアノホス（CYAP））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 農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2 シアノホス（CYAP）農薬評価書（案）、

資料3 論点整理ペーパー、

また、机上配布資料を2点御用意しておりまして、まず、机上配付資料1は、事前に申請者に確認した内容についての回答資料、机上配付資料2につきましては、後ほど御覧いただきますが、イヌの4週間の試験のChE活性の報告書の抜粋になります。

資料について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いただければと思います。

○西川座長

続きまして「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」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事務局から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を申し上げます。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（シアノホス（CYAP））の食品健康影響評価について、経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○諧係長

資料2をお願いいたします。初版のシアノホスでございます。

まず、4ページの審議の経緯でございますけれども、本年3月15日に厚生労働大臣から食品健康影響評価につきまして要請がございました。

7ページの24行目に構造式がございます。こちらは有機リン系の殺虫剤でございます、生体内でオキソン体に変換され、中枢神経系のコリン作動性シナプスに存在するアセチルChEを阻害することにより作用すると考えられてございます。

次の8ページからⅡ．安全性に係る試験の概要でございます。

9行目から1．動物体内運命試験でございます。

その下から（1）ラット①の試験でございます。血中濃度推移につきましては、表1に示されているとおりでございます。T_{max}につきましては15～30分の間、T_{1/2}につきましては4時間までの間ですと1～2時間、8時間以降ですと7～10時間となっております。いずれの投与群においても、顕著な性差は認められてございません。

18～20行目でございますけれども、玉井先生から、こちらの網かけ部分につきまして、この文章及び表1のデータ整理では、高用量時のみ二相性との印象になるとの印象を受ける。抄録396ページ、図1では、低用量でも二相性を示しているのので、表1も含めて、低用量いずれも二相性を示すというように整理し直す必要があると考えます。

また、図1の低用量では雌雄ともに8時間値がやや高めに来ています。これはダブルピ

一クの傾向になりますので、腸肝循環の可能性がります。胆汁中排泄を検討した試験はないのでしょうか。私の調べた範囲では見つかりませんでした、あればそれを含めて考察すべきと思いますとコメントをいただいています。

加藤先生から、二重下線部のところにつきまして、抄録396ページの図1からは、低用量投与群でも二相性だと考えられますとコメントをいただいています。

篠原先生から、二重下線部と波線部のところにおきまして、低投与群も二相性なので、この部分を抜いてはいかがでしょうかとコメントをいただいています。

これらの先生方のコメントを踏まえまして、18～20行目のところは、低用量でも高用量でも両方とも二相性を示すといった形で修文をさせていただいております。御確認をいただければと思います。

また、表1につきまして、加藤先生から、網かけ部分、 $T_{1/2}$ のところでございますけれども、同じ試験の別の群（C、D群、抄録392ページ、表7）でも、血液での半減期が算出されています。その値も含めて、半減期に幅を持たせた書き方をしたほうがよいのではないのでしょうかということで御修正をいただいています。

9ページの3行目から分布でございますけれども、結果は表2のとおりでございます、雌雄ともに T_{max} 付近におきまして、腎臓で比較的高濃度でございますけれども、48時間後にはほとんどの臓器及び組織で検出限界以下となっております。

10ページの3行目から代謝の試験でございます。結果は表3に示しているとおりでございまして、代謝物としてはC、D、E、F、Gが認められてございます。

こちらは、8～9行目にかけて玉井先生から御修文をいただいています。その下のコメントでございますけれども、代謝がCからFに進むので、高用量では代謝の飽和でしょうか。Cの残存が検出され、最終的にはFにほぼ変換されるということがわかるような表現にしたらいと考えるとコメントをいただいております、加藤先生のほうから、玉井先生の御指摘に同意しますということでコメントをいただいております。

11ページの3行目から（2）ラット②の動態試験でございます。

7行目から吸収率でございますけれども、結果としまして、低用量投与群では少なくとも雄で98.2%、雌で94.5%、高用量投与群で少なくとも雄で86.2%、雌で85.9%と算出されています。

また、13行目から分布でございますけれども、結果は表4のとおりでございます、皮膚、骨及び胃のみに、僅かに残留放射能が認められています。

24行目からが代謝の記載でございますけれども、尿と糞中の代謝物は表5に示されているとおりでございまして、未変化のシアノホスは糞にのみ僅かに認められておりまして、ほかに代謝物としましてF、G、D、C、Eが認められています。

12ページの11行目から排泄でございます。尿及び糞中排泄率は表6に示されているとおりでございまして、投与後48時間で96.3%TAR以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄をされています。

表6のところ、加藤先生から御修正をいただいております。網かけ部分につきまして、生データの値としては正しいのですが、合計はこの表の中で足し合わせた値にしていたかと思っております。ということでコメントをいただいております。修正をいただいております。

13ページの2行目から(3)ラット③でございます。

その下から分布でございますけれども、結果としましては表7に示しているとおりでございます。投与直後は副腎とか腎臓で高く、投与後48時間後までに速やかに減少しております。

17行目の代謝でございますけれども、肝臓と血漿中の代謝物の濃度は表8のとおりでございます。代謝物としましてはB、C、D、E、Fが認められてございます。

14ページでございますけれども、3～7行目にかけて、代謝経路のまとめの記載でございます。その下のボックスのところ、玉井先生から、網かけの部分ですけれども、(3)ラット③の試験では、グルクロン酸抱合体は検出されていないので、削除したらどうでしょうとコメントをいただいております。

篠原先生からも同様に、代謝物Gは認められていないので削除というコメントをいただいております。

加藤先生から、同じく網かけ部分につきまして、(3)ラット③の試験ではグルクロン酸抱合体に関する言及はありません。(3)ラット③の試験のみを考えるとすれば、「グルクロン酸抱合体」の文言は削除されるべきです。しかし、1993年実施の(1)ラット①と(2)ラット②では、ラットの系統は違いますがグルクロン酸抱合体も検出されています。確かに、量的には多くなく、代謝物Eからは主に代謝物Fが生成するのですが、シアノホスのラットにおける主な代謝経路として、グルクロン酸抱合体が書かれていても問題はないと思います。この文章をどこに入れるかによるのではないのでしょうか。(1)ラット①と(2)ラット②の試験を含めた書き方にすれば問題ないと思います。これまでこのような場合どうされてきましたかとコメントをいただいております。

【事務局より】といたしまして、これらの3つの試験をまとめた代謝経路を書かせていただければと思っております。御指摘いただいた点を踏まえまして、ラットを用いた3つの体内動態運命試験における代謝試験の結果がまとめてこちらに記載していることがわかるように修正をさせていただきます。

具体的には、同じページの3行目のところ、3つの試験の結果からというところで記載させていただきます。このような記載でよろしいかどうかを御確認いただければと思います。

10行目から排泄の試験でございます。結果としましては、尿中排泄率が投与後48時間で80%TAR～90%TAR認められております。

15ページの6行目からのボックスでございます。【事務局より】というところで、排泄について個別のデータは報告書中に記載はなく、グラフとおおよその数値の記載のみで

したので、抄録の373ページのグラフからおおよその数値を読み取りましたということでお問い合わせをさせていただいてございまして、玉井先生のほうから、表6の結果と比べて排泄は遅めですが、これは投与量が5 mgと2倍高いことによると考えられ、また、数値はグラフの結果を反映していますので、この記載でよろしいのではないかと判断しますとコメントをいただいております。

動物体内運命試験につきましては以上でございます。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、コメントをいただいたところを中心に見ていきたいと思っております。

まず、8ページの18～20行目に玉井先生、加藤先生、篠原先生からのコメントに基づいて修正がなされております。要するに、高用量だけではなくて、低用量群においても二相性があることがわかるような記載にしたという事務局の説明でした。

加藤先生、これでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それから、9ページの1行目からのボックスに、加藤先生からのコメントがあります。表1に関するのですが、半減期については幅を持たせた書き方をしたほうがよいのではないかというコメントを受けて、そのように修正されているかと思っております。ありがとうございました。

10ページの代謝のところですが、8～9行目は、11行目からのボックスに玉井先生と加藤先生からコメントをいただいた点を踏まえた修正です。要するに、最終的に代謝物Fにほぼ変換されることがわかる修正になっているかと思っております。加藤先生は、玉井先生の御意見に同意するという事です。ありがとうございました。

次が、12ページの表6について、これは13ページの冒頭のボックスにある加藤先生のコメントを踏まえた修正です。表の中の値は、通常足したものにしていたので、そのように修正したということです。ありがとうございました。

14ページは、8行目からのボックスに玉井先生、篠原先生、加藤先生からコメントをいただいております。14ページの6～7行目にかけてのところですが、玉井先生、篠原先生からは、グルクロン酸抱合体は検出されていないので、これは削除したらどうかという御意見が出ていたのですが、加藤先生からは、削除してもよいけれども、別の試験でグルクロン酸抱合化に関する記載があるので、残してもよいのではないかという御意見が出ておりました。

事務局としては、3つの試験をまとめた形で記載するという事で、14ページの3行目の冒頭に「代謝物同定・定量試験〔(1)③、(2)③及び(3)②〕の結果から」という追記をするという説明がありました。

加藤先生、これでよろしいでしょうか。

○加藤専門委員

これで結構です。

○西川座長

ありがとうございました。

山添先生、どうぞ。

○山添委員

先ほどの8ページのところで修正が入って、19行目で「二相性の消失を示した」という文章が入っていますね、加藤先生。これは放射能の消失が二相性を示したということですね。シアノホスが二相性の消失を示したことではないのですね。どうしたらいいかは私も困ってしまうのですが、これがちょっと紛らわしいのです。

というのは、10ページの11行目の囲みのところで、玉井先生からの質問で、代謝がCからFに進むので、高用量では代謝の飽和でしょうかと書いてあります。恐らくこれを反映していると思うのですが、抱合体になりにくいので、結果的に消失が遅れて、次の2つ目の山ができてしまっているのです。二相性を示している理由に、実際は代謝物のピークが恐らく上がっていると考えたほうが素直な気がするのです。それがわかった上で、これを「二相性に」と書いたほうがいいのかどうか。

この文章のままだと、未変化体が二相性を示すとも読み取れるので、そこが区別できれば、そのほうが望ましいかなと思ったので質問しました。

○西川座長

ありがとうございます。

加藤先生、何かよいアイデアはありますか。

○加藤専門委員

ただ、放射能はどうしても未変化体と代謝物の両者を検出してしまうので、はっきりとは書きようがないと思います。

確かに代謝が飽和しているのだろうという予測はできるのですが、それはあくまでスペキュレーションにすぎないと言われてしまえばそれまでなので、ここは結果をそのまま書くしかないと思うのです。

○横山課長補佐

18行目のところを「シアノホスは」という主語で記載してしまったのですが、この文章を「いずれの投与群においても血中放射能濃度は」というように主語を変えてもよろしいですか。すみませんでした。

○西川座長

ありがとうございます。では、そのようにお願いいたします。

次が15ページです。6行目からのボックスに、事務局から、排泄については個別データの記載が報告書の中にもないので、グラフとおおよその数値の記載を読み取って文章にしたということです。それについては、玉井先生からは、この記載でよろしいのではという御意見をいただいておりますので、これでいいかと思えます。

加藤先生、よろしいでしょうか。

○加藤専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、続けて植物から環境まで説明をお願いいたします。

○譜係長

15ページの8行目から2. 植物体内運命試験でございます。

まず、(1) りんごの試験でございます。結果としましては表9のとおりでございます。主要代謝物としてはC、E及びPが最大で20.4%TRR、15.4%TRR、13.9%TRR認められたほか、代謝物Bが最大2.7%TRR認められてございます。

次の16ページの1行目から(2) きゅうりの代謝の試験でございます。結果としましては表10のとおりでございます。7行目に吉田先生から御指摘がございまして、抄録の405ページのアセトニトリル抽出液のTRRの値をここに入れていますが、水抽出液の値も加えて96.8%TRRとするほうがよいのではないのでしょうかとコメントをいただいております。7行目を修正させていただいております。

表10の網かけ部分、果皮の総残留放射能は、與語先生から、抄録の¹⁴C分布、代謝物分布の総放射能の値が異なる場合、代謝物分布の値を使うことでよろしいでしょうかとコメントをいただいております。【事務局より】といたしまして、抄録の表1と表2自体は同一の試料を用いて分析しております。ただ、表1のほうがアセトニトリルの表面洗浄液の数値が抜けた値でございましたので、表2の値を採用させていただければと考えてございます。御確認をお願いいたします。

16ページの20行目が(3) はくさいの試験でございます。21、22行目のところで與語先生と吉田先生から御修文をいただいております。次の17ページの5行目から、與語先生からコメントがございまして、抄録には処理時期のみの記載があります。散布時期は報告書では、BBCH41とありますので、全体を修文しました。この修文を採用する場合には、別紙2にBBCHの説明をお願いしますというコメントをいただいております。事務局から、こちらを修正させていただきましたので、別紙2にBBCHの説明を追記させていただいております。

また、表11でございます。残留放射能の合計の5.22のところの網かけ部分ですけれども、きゅうりと同じ質問で、抄録における表2の値を使うのでしょうかというコメントをいただいております。【事務局より】ということで表1及び表2では同一試料を分析しております。こちらにつきましては同一の値が記載されてございましたので、5.22ということで記載をさせていただいております。

17ページの12～14行目、18ページの1～4行目は、植物体内の代謝経路のまとめでございますけれども、與語先生と吉田先生から御修文をいただいております。

また、網かけ部分の②のところでございますけれども、18ページの6行目から2つ御修

文案をいただいております、7行目に與語先生からの御修文案をいただいております。また、10行目に吉田先生からの御修文案をいただいております。どちらの御修文案でよいかを御検討いただければと思います。

18ページの13行目から3. 土壤中運命試験でございます。

その下が(1)好氣的土壤中運命試験でございます、結果といたしましては表12のとおりでございます、推定半減期としては5.3時間と算出されてございます。

おめぐりいただきまして、19ページの真ん中のボックスのところでございますけれども、玉井先生から、上の表の中の分解物Hの網かけ部分ですけれども、動物代謝ではみられないが、土壤中では高く検出されている。食品健康影響評価内でコメントする必要はないでしょうかということコメントをいただいております。

【事務局より】というところで、土壤中に発生したものを植物が取り込むかどうかという観点で、はくさいの植物体内運命試験において、分解物Hから分解物Jを経て生成される分解物Lのリンゴ酸抱合体である分解物Oが認められておりますけれども、分解物Hは植物で検出をされていないため、食品健康影響評価には記載しませんでしたとコメントさせていただきます。分解物Hの取り扱いについて、御検討いただければと思います。

その下に、與語先生から、この表12につきましてコメントをいただいております、まず二重下線部、上のCO₂のところでございますけれども、抄録の物質収支を見るためのNaOH直接抽出の値ですね、とコメントをいただいております。

また、その下の抽出残渣のところ、波線部分につきまして、この場合、有機溶媒抽出とNaOH直接抽出の両方の値を時間に応じて使っています。それは8時間後までは、物質収支を見るためのNaOH直接抽出の値がなかったためでしょうか。最大値をとるという考え方に立つと、15日目は36.6ですとコメントをいただいております。

こちらは【事務局より】といたしまして、より多くのCO₂が検出をされておりますことから、処理後20時間以降につきましては、NaOH直接抽出の値を採用してございましたけれども、御指摘を踏まえまして、抽出残渣も含めまして全て有機溶媒抽出の値に修正をさせていただきます。御確認をいただければと思います。

4～8行目にかけてまして、土壤中の主要分解経路につきまして與語先生、吉田先生から御修文をいただいております。

11行目から(2)土壤吸着試験でございます。結果としましては、表13に示されているとおりでございます。

次のページの6行目から4. 水中運命試験でございます。

次の行から(1)加水分解試験でございます、結果といたしましては、推定半減期はpH4.0、7.0、9.0で、それぞれ107、87.9及び65.4日と算出されています。

21行目から(2)水中光分解試験(純水)でございます。結果といたしましては、シアノホスについて半減期は35.9日と算出されています。また、28行目のBの網かけ部分につきまして、與語先生から、暗所対照区では検出されていませんとコメントをいただい

ざいまして、21ページの上のところから、吉田先生から、網かけ部分、5.3日では暗所対照区では検出されていませんが、その前の日までは検出されていますということでコメントをいただいております。

21ページの4行目から(3)水中光分解試験(フミン酸水溶液)でございます。結果としましては、推定半減期が40.9日と算出されてございます。

10行目のBのところは、同じコメントをいただいております。與語先生からは、暗所対照区では検出されていませんとコメントをいただいております。またその下に、吉田先生から、網かけ部分のBのところについては、5.3日では暗所対照区では検出されていませんが、その前の日までは検出されていますとコメントをいただいております。

また、もう一点コメントをいただいております。10行目のDのところは、暗所対照区でも1日目にのみ検出されていますということで、確認をいたしましてDが検出されてございましたので、10、11行目は修文をさせていただきました。御確認をいただければと思います。

21ページの19行目から5. 土壌残留試験でございます。結果としましては、表14に示すとおりでございまして、22ページの上の表の水田状態のところの網かけ部分ですけれども、與語先生から、抄録では参考データとなっていましたということでコメントをいただいております。こちらの試験の結果の取り扱いにつきまして御検討いただければと思っております。

22ページの4行目から6. 作物残留試験でございます。12～14行目、吉田先生から、最大残留値のところを御指摘いただきまして、修文に基づきまして文章を整えまして、事務局で修文させていただきます。御確認をいただければと思います。

作物残留試験までは以上でございます。よろしく願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

16ページからです。まず、7行目の(2)きゅうりの試験ですけれども、吉田先生から、水抽出液の値も加えた値にするのがよいのではないかというコメントが出ておりまして、それに基づいて修正がなされております。ありがとうございました。

それから、18行目、表10に関するところで、與語先生から確認のコメントが出ておりました。事務局の説明では、抄録の表2にある値を採用したということです。それに伴って修正がなされていますけれども、與語先生、よろしいでしょうか。

○與語座長代理

そのまま結構です。

○西川座長

ありがとうございました。

あとは21～22行目にかけて、與語先生、吉田先生のコメントを踏まえて記載整備のような修正がなされております。その点について、特に21行目ですけれども、17ページの5行

目からのボックスに、こういう記載をした際には、別紙2にその説明を追加したほうがよいという與語先生の御意見を踏まえまして、その説明を追記したということです。ありがとうございました。

17ページの10行目からのボックスは先ほどと同じようなコメントですが、この場合は表1、表2ともに同じ数値が記載されていたということです、よろしいですね。ありがとうございました。

17ページの12行目から18ページの4行目にかけて、與語先生と吉田先生からそれぞれ記載整備を中心としたコメントが出ております。その中で、18ページの7～11行目にかけて、與語先生、吉田先生の2つの修正案が出ております。これは17ページの13～14行目の網かけ部分についてです。どちらにしたらよいかは、お二人で御相談の上、決めていただければと思うのですが、ちなみに與語先生、いかがでしょうか。

○與語座長代理

18ページところは、吉田先生の案をとってもらったほうが良いと思います。それをしたほうが土壌中の運命試験とのバランスもとれますので、そのほうが良いと思います。

○西川座長

そういうことで、吉田先生の修正案を採用したいと思います。ありがとうございました。どうぞ。

○山添委員

この反応は、酸化的な代謝なのか加水分解なのか、どちらのメカニズムで行くのかよくわからないですね。従来から、わからないときには開裂というのを使ってきたという経緯があると思います。

○吉田専門委員

私は、これは加水分解かなと思ったのです。

○山添委員

両方でも起こるのです。

両方があるけれども記載がないので、実際の反応はどちらで言っているのかは区別がつかないのです。よく動物でも、そこの区別がつかないときに、反応の形態を示すためにこういう表現を使ってきた経緯があると思います。

○吉田専門委員

それでしたら開裂のほうでお願いします。

○西川座長

山添先生、ありがとうございました。

それでは、この部分についてはもとに戻すということによろしいですか。

○吉田専門委員

よいです。

○西川座長

ありがとうございました。

次が19ページです。まず、18ページからの表12については、與語先生のコメントに基づいて数値の変更がなされています。

まず、この部分からいきますと、事務局の説明では、抽出残渣を含めて全ての有機溶媒抽出の値に修正したということです。これは與語先生のコメントを踏まえてのことでしたが、與語先生、それでよろしいでしょうか。

○與語座長代理

この値は、違う抽出方法のデータをとるよりも一定のものでとったほうが良いと思いますので、これで結構だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

もう一つは、2行目からのボックスの玉井先生からのコメントで、表12を見ると、動物代謝ではみられなかった分解物Hが、土壤中で比較的高く検出されていると。これを食品健康影響評価内でコメントする必要はないかという御意見を踏まえて、事務局からは、植物で検出されていないことから、食品健康影響評価に記載しなかったという説明がありました。

これについて、與語先生、御意見をください。

○與語座長代理

事務局の回答どおりでよいと思います。

例えば土壌である分解物ができまして、それを植物が吸収して、それが口に入ってくるということまで考えると、玉井先生の指摘は重要なのですけれども、今回、植物で検出されておりませんので、これでよいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

その考え方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。では、そのようにしたいと思います。

19ページの6、7行目にも開裂の修正があるのですけれども、これはもとに戻してよろしいでしょうか。

○吉田専門委員

ここも開裂をお願いします。

○西川座長

ありがとうございました。

20ページの一番下のボックスは、20ページの28行目に関するのですが、分解物Bにつ

いて、暗所対照区では検出されていないのではという與語先生のコメントに対して、吉田先生からは、その前の日までは検出されているということです、20ページの28行目のBは残したいと思いますが、よろしいですか。

○與語座長代理

それで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、21ページは、吉田先生のコメントに基づいて修正がなされております。

まず、15行目からのボックスに、與語先生からは先ほどと同じようなコメントが出ておりましたが、吉田先生からは、その前の日までは検出されているということで、同様に11行目の網かけ部分のBは残すことにしたいと思います。

10行目のDについては、暗所対照区でも1日目のみ検出されていることから、11行目に記載することにしたいと思います。吉田先生、よろしいですね。

ありがとうございました。

次が21ページからの表14に関する事で、與語先生からは、水田状態というところは、抄録では参考データとなっていた。この取り扱いについて、どうしたらいいか議論してほしいということだと思うのですが、まず、與語先生、補足説明をお願いできますか。

○與語座長代理

この剤自体が、水田では使わないのではないかと思うのです。それでもしかしたら参考データとなっているかもしれませんが、抄録を見ますと、36ページのところに水田状態の容器内試験がある。ただ、もとのデータが今、手元がないのであれですけども、これを見る限りかなりきっちりとした試験をやっているようにも思いますので、データとしてはちゃんとしているのではないかと思いますので、結論を言ってしまうと、この水田状態はそのまま残しておいてもよいかなと思っています。

○西川座長

吉田先生、それでよろしいですか。

○吉田専門委員

もし気になるようでしたら、注をつけて参考データとしておいてもいいのかなと思うのですけれども、事務局としては、このようなときはどのようにしているのでしょうか。

○横山課長補佐

この土壌の試験については初めてのケースなのですけれども、事務局で考えましたのは、以前、植物代謝の試験につきまして、適用にない使用方法で実施されたものがありまして、そういったものについて参考資料にいただいたのですけれども、幹事会のほうで、適用拡大ですとかデータにそもそも限りがあることを考えると、適用に直接関係なくても、試験がちゃんとしていれば評価資料として扱ってもいいのではないかという御指摘を受けたことがありまして、それは土壌残留の試験ではなかったのですけれども、試験がちゃん

としているという御判断をいただけるのであれば、記載しておいてもよいのではないかと考えたのが今回の記載した理由になります。

○西川座長

そういうことで、これはこのまま残したいと思えますけれどもよろしいでしょうか。

ありがとうございました。

あとは、22ページの6. 作物残留試験ですが、12～13行目にかけて、吉田先生から、より適切な修正をいただいております。ありがとうございました。

続きまして、一般薬理試験から亜急性毒性試験の前まで説明をお願いします。

○諧係長

22ページの19行目から7. 一般薬理試験でございます。一般薬理試験の結果といたしましては、経口のマウスでは最小作用量が500以下という結果になってございます。

24ページの6行目から【事務局より】ということでボックスをつけさせていただいております。マウスを用いた一般状態の試験においては、1,000 mg/kg体重の投与群以外は死亡確認のみの実施をされておまして、一般状態の観察がされていないことから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたという点につきましては、長野先生、高橋先生、久野先生、川口先生から御同意をいただいております。

25ページの2行目から8. 急性毒性試験の結果でございます。結果は表16と17に示されてございまして、16のSDラットの1つ目の試験は、山手先生から、この網かけ部分につきまして「線維束性攣縮」では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、誤字修正、以下同様というところで修正をいただいております。

28ページに【事務局より】ということで、真ん中にボックスをつけさせていただいております。こちらは抄録283～286ページに原体を用いたSDラット及びddマウスを用いた急性毒性試験が記載されていますけれども、表に#で網かけをしている5つの試験につきまして、申請者は、記載が不十分であること、個別ではなく8匹をケージ飼っていること、試験設定が不適切であることから、評価が困難であるとして、5試験全てを参考資料としておりますけれども、個別飼育でないことによる検体投与の影響などは明らかではなく、得られた結果はほかの試験結果と大きく矛盾する内容でないと考えられたため、参考資料とはせず、評価資料として記載をいたしました。取り扱いについて御検討をお願いしますということで、これが1点目にお問いかけさせていただいている内容です。

2点目が、急性経口毒性試験（ddマウス）①については、1,000 mg/kg体重の投与群しか一般状態の観察がされていないことから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたというところで、2点お伺いさせていただいております。

こちらは長野先生、高橋先生、久野先生、川口先生から2点とも御同意いただいております。山手先生から、1点目につきまして、評価資料とすることには同意しますが、8匹/ケージ飼いのために、症状を示した個体識別がうまくいかなかったのでは。この点からの審議も部会において一応お願いしますとコメントをいただいております。2点目につ

きましては、了解ですということでコメントをいただいております。

その下の表17でございますけれども、川口先生から誤字修正ということでコメントをいただいております。29ページの上のところでございますけれども代謝物Jの腹臥位のところを修正いただいております。

その下が(2)急性神経毒性試験(ラット)でございます。結果としましては、表18に示しているとおりでございまして、神経病理組織学的検査では検体投与の影響は認められてございませんでした。

本試験では、20 mg/kg体重以上の投与群の雌雄で活動性低下、立毛等が認められておりましたので、無毒性量は雌雄ともに4 mg/kg体重であると考えられました。

30ページの1行目から(3)急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)でございます。結果としましては、初回投与後の全動物で運動失調、閉眼、開口呼吸及び肉冠の暗赤食変が認められていまして、投与後24時間に2例が死亡しております。2回目投与後も同様の症状が認められておまして、こちらは全例生存して、期間中の麻痺は認められず、病理組織学的検査においても、検体投与の影響は認められておりませんでした。本試験においては、急性遅発性神経毒性は認められておりません。

15行目につきまして9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。結果としましては、眼及び皮膚に対する刺激性は認められず、皮膚感作性も認められておりません。

亜急性の前までは以上でございます。よろしく申し上げます。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、22ページからです。

まず、24ページの6行目からのボックスに、この表の最初のほうにある試験ですけれども、一般薬理試験の中でマウスを用いた一般状態の試験については、1,000 mg/kg体重投与群以外は死亡確認のみであり、一般状態の観察がされていないことから、急性参照用量、ARFDのエンドポイントとしなかったがそれでよいかという質問が出ておまして、それに対して、4名の専門委員からは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。ありがとうございました。

28ページ、8. 急性毒性試験についてですが、まず、一番上のボックスに、山手先生と川口先生から、25ページの表16の一番上の症状のところですが、「線維性攣縮」ではなくて、正確には「線維束性攣縮」という言葉がよいということで修正がなされております。ありがとうございました。

28ページの2つ目のボックスに、事務局から2つの確認事項がありまして、1つは原体を用いたSDラット及びddマウスの急性毒性試験について、表16では#がついた試験ですけれども、記載が不十分であり、個別飼いではなくてケージ当たり8匹の飼育であるということから、申請者は、試験の条件が不適切であるから評価が難しい、したがって、参考資

料としていたところですが、事務局としては、他の試験と比べて大きく矛盾する内容ではないという点から、参考資料とはせずに評価資料として記載したということで、その取り扱いについて尋ねる質問が出ておりました。

それについて、4名の専門委員あるいは専門参考人からは同意するという答えが出ておりましたが、山手先生からは、念のため議論をしたほうがよいというお考えが出ておりましたので、まず、これについてどのように取り扱ったらよいか御意見をいただきたいと思えます。

まず、長野先生いかがですか。

○長野座長代理

かなり古い試験ということで、信頼性が低いかもしれませんが、ただし群飼いと理由からは、切るような理由にはならないかなと思えました。

したがって、評価資料としていいような気がします。

○西川座長

ありがとうございます。

あと、川口先生いかがですか。

○川口専門委員

長野先生の意見に賛成です。

○西川座長

久野先生、いかがですか。

○久野専門委員

同じです。賛成です。

○西川座長

ということは、特にそれをどこかに記載するまでもなく、そのまま評価資料としてよいということですか。

では、そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

それから、28ページの【事務局より】の2つ目の確認ですが、ddマウスにおける急性経口毒性試験について、1,000 mg/kg体重の投与群でしか一般状態が観察されていないので、ARfDのエンドポイントとしなかったがそれでよいかということについては、5名の先生方から、それでよいというお考えが出ておられますので、そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

29ページの表17ですが、川口先生から誤字の修正についてコメントが出ております。ありがとうございました。

よろしいですね。

それでは、続けて亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○譜係長

30ページの22行目から10. 亜急性毒性試験でございます。その下が(1) 30日間亜急性

毒性試験（ラット）でございまして、結果としましては表20に示しているとおりでございます。

おめくりいただきまして、31ページの下ボックスで、長野先生から、表20の網かけ部分につきまして、雌の体重増加抑制は農薬抄録に250 ppmと記載されていると思います。確認をお願いいたしますというコメントと、「（投与30日）」は削除だと思いますということでコメントをいただいております。

まず、1つ目の点につきまして確認をいたしまして、250 ppmのところでございますので、上のほうに修正をさせていただいております。

また、「（投与30日）」というのが雄のほうも含めてということでございますので、報告書のほうを御覧いただければと思います。

今、報告書のほうを通知させていただきました。6ページを御覧いただけますでしょうか。

○瀧砂課長補佐

タブレットの左上のタブを、タップをお願いいたします。

○横山課長補佐

左上に緑のタブがあると思います。

○諧係長

こちらは、報告書の本文のところの記載しかございませんでして、6ページの下のところ、体重に及ぼす影響というところで、雄のラットでは10及び20 ppmは比較して、体重増加に著明な変化を来さなかった。70及び250 ppm群では体重増加抑制傾向がみられ、実験終了時というところで「（投与30日）」という記載をさせていただきました。有意差を認め、250 ppmでは1%の危険率で有意であった。250 ppmの体重増加抑制傾向は、実験初期の1～2週において明らかであったが、以後の体重増加は、ほかの群と大差は認められなかった。また、それ以下が雌についての記載でございまして、雌については250 ppm群においてのみ認められており、実験開始後3週まで、その抑制が認められたというような記載になってございます。

こちらを踏まえまして、毒性の記載をさせていただきました。御確認をいただければと思います。

○瀧砂課長補佐

なので、表20の雌の250は、事務局の修正で1～2と書いているのですけれども、こちらは1～3までというように修正させていただければと思います。失礼しました。

○諧係長

31ページの真ん中の4行目からのボックスでございまして、【事務局より】ということで3点ほどお伺いをさせていただいております。

本試験は検査対象としている臓器が十分ではありませんが、脳ChE活性測定が行われており、得られた結果はほかの試験と矛盾する内容でないと考えられたため、参考資料とせ

ず、評価資料として記載しました。取り扱いについて御検討ください。

2点目が、本試験では一般状態観察は毎日行われており、250 ppm投与群の雌雄で認められた振戦及び立毛の発現は投与1週間後からであったため、ARfDのエンドポイントとしませんでしたという点。

3点目が、250 ppm投与群雌雄において認められた体重増加抑制について、混餌投与で摂餌量減少も伴っていることから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

この3点をお伺いさせていただいております。

山手先生、長野先生、高橋先生、久野先生、川口先生から御同意をいただいております。長野先生から、3点目につきまして、なお、農薬抄録に投与1～5日に体重を測定していると記載されていますが、CD版の報告書を見ましたが1～5日の体重のデータがないので体重からARfDを評価できないと思いますとコメントをいただいております。

続きまして、32ページの2行目から(2)90日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。結果としましては表22のとおりでございます。表22につきまして、川口先生と山手先生からコメントをいただいております。160 ppmのところ、線維束性攣縮の部分を修正いただいております。

また、その下の【事務局より】というところで2点ほどお伺いさせていただいております。1点目が160 ppm投与群雌雄で認められた線維束性攣縮、振戦及び立毛については、投与開始3日以降から認められたものであり、反復投与の影響が考えられたため、ARfDのエンドポイントとしませんでしたという点。

2点目が、160 ppm投与群雌雄で投与1～10日に認められた体重増加抑制については摂餌量減少も認められていることから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

この2点につきまして山手先生、長野先生、久野先生、川口先生については両方、高橋先生については1点目のみ御同意をいただいております。長野先生から、2点目につきまして、なお、体重のグラフでは投与1日目から体重の増加抑制があるようにみえますが、CD版の報告書に体重のデータがないので体重からARfDを評価できないと思いましたがコメントをいただいております。

33ページの2行目から(3)24週間亜急性毒性試験(ラット)でございます。結果としましては、表24のとおりでございます。34ページの上のところに【事務局より】ということでボックスをつけさせていただいております。2点ほどお伺いさせていただいております。1点目は、本試験では投与11週ごろから肺炎で死亡する個体が認められていますが、投与終了時の死亡数は以下のとおりで、各群10匹以上の個体が生存していることから、評価資料としましたが、本試験の取り扱いについて御検討くださいという点。

2点目が、180 ppm投与群雌雄において認められた過敏反応、筋の攣縮等の所見について、投与約7日以降の発現であり、反復投与の影響と考えられるため、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

これらの点につきまして、長野先生、久野先生、川口先生、高橋先生から御同意をいた

だいています。高橋先生については、2点目についてのみ御同意いただいています。

山手先生から、1点目の生存個体の件につきまして、その当時の飼育環境が悪いことによる肺炎だと思いますが、部会で一応この点を御議論願います。なお、肺炎で死亡したこと、死亡個体数のこと、10匹以上の数が確保されていることで評価可能、これらを記載しておく必要があると思いますが、部会で検討願いますというコメントをいただいております。どのように取り扱うかということをお検討いただければと思います。

34ページの2行目から(4)4週間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。結果としましては表25のとおりでございます。35ページの下のところ【事務局より】ということで、3点ほどお伺いをさせていただいております。

1点目が、本試験では血液学的検査、病理組織学的検査等の検査項目には問題がないと考えられますが、動物数が一群2例の試験のため、過去の例を参考に、無毒性量は設定しない案としましたということをお問い合わせさせていただいておりましたけれども、①と、②、③が少し矛盾している内容となっております。大変申しわけございませんでした。

2点目と3点目で、ARfDのエンドポイントとしてお伺いをさせていただいております。3 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた赤血球ChE阻害について、投与1及び2日には測定されておらず、投与3日後の測定で赤血球ChEが約50%阻害されていることからARfDエンドポイントとしましたというのが2点目です。

3点目が、30 mg/kg体重/日投与群の雌雄において認められている体重減少について、投与開始以降の体重の減少が認められる旨、記載がありますが、同時期に摂餌量減少も認められていることから、ARfDのエンドポイントとせませんでしたというのが3点目でございます。

山手先生、長野先生、高橋先生、久野先生から、3点いずれにつきましても御同意をいただいております。川口先生から、1点目と3点目は了解しましたといただいております。2点目のところは、3日後のデータだと、反復投与の影響を考えないといけないのでは。当日審議をお願いしますということでコメントをいただいております。

この2点目につきまして、机上配付資料2を御覧いただければと思います。机上配付資料2が、この試験の報告書の抜粋でございます。今回、2点目でお問い合わせさせていただきましたのが右側のRBC-ChEの縦がII、横がDoseの3 mg/kgというところで、0.985と記載されているものでございます。こちらの対照群がすぐ上の1.995という値になりまして、これらを比較すると、約50%の阻害ということになっておりますけれども、0.985のすぐ左の値を御覧いただければと思います。1.005となっておりますけれども、こちらがBefore administrationということで、投与前の値となっております。数値としては投与前とほとんど動いていないところで、御検討していただく際にこちらを参考にいただければと思います。

戻りまして、36ページの【事務局より】というところで、非げっ歯類を用いた90日間亜急性毒性試験が実施されていませんが、本試験が実施されていること、1年間慢性毒性試

験では投与13週を含め、経時的に各種検査が実施されていることから、イヌ90日間亜急性毒性試験結果がなくとも評価可能とする案としました。扱いについて御検討くださいという点につきまして、山手先生、長野先生、高橋先生、久野先生、川口先生から、いずれも御同意をいただいております。

36ページの3行目から(5)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)でございます。結果としましては表27に示されているとおりでございます。37ページの9行目から【事務局より】ということでボックスをつけさせていただいております。100 ppm投与群雄において投与1週から体重増加抑制が認められていますが、摂餌量も投与1週から減少しているため、ARfDのエンドポイントとしませんでしたという点につきまして、山手先生、長野先生、高橋先生、久野先生、川口先生から御同意をいただいております。

37ページの11行目から(6)21日間亜急性急性吸入毒性試験(ラット)でございますけれども、結果としましては、0.2%暴露群雌雄で脳及び赤血球ChE活性阻害(20%以上)が認められましたので、無毒性量は雌雄ともに0.2%未満であると考えられたという記載をさせていただきます。

亜急性毒性試験は以上でございます。よろしくお願いたします。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、30ページからです。

まず、31ページの(1)30日間亜急性毒性試験(ラット)に関することです。4行目からのボックスがあるのですが、先に一番下の長野先生からのコメントについて議論したいと思います。これは表20に関することで、まず、雌の体重増加抑制は70 ppm以上ではなくて250 ppm群だけであるということです。先ほど、実際に確認したところです。

もう一つが、雄については体重増加抑制は70 ppm以上でよいということだったのですが、長野先生お願いたします。

○長野座長代理

農薬の抄録のほうを見ますと、108ページに体重の記載をしてあります。それを見ますと、一番上のところにグラフがありまして、雄が250 ppmと70 ppmが抑制されていて、雌は250だけということはわかります。

文章のほうを見ると、雄においては70 ppm以上、雌においては250 ppm群に体重増加抑制が認められたとなっております。その時期なのですけれども、次に体重増加抑制については、雄においては投与1~2週、雌においては投与3週まで抑制が明らかだったが、以後は大きな差は認められなかったとなっておりますので、30日というのは、時期の問題ではなくて、最後で検定したならば有意な差があったということだと思います。

ですから、実際的にはこれを見ると1~2週のように思います。

○西川座長

そうしたら、どういう記載をしたらよろしいでしょうか。

○長野座長代理

雄のほうの投与30日が1～2週、それに対して雌が、先ほど事務局が修正したように1～3週ということかと思えます。

○西川座長

雌の場合、250 ppm投与群で体重増加抑制（投与1～3週）、雄は70 ppm以上で体重増加抑制（投与1～2週）という記載になるかと思えます。よろしいですね。

事務局、大丈夫ですか。では、そのようにお願いいたします。

それから、31ページのボックスの前のほう【事務局より】というところで3点、確認事項が出ております。

まず、1つはこの試験自体が脳ChE活性が測定されていないとかいう問題点はあるのですが、参考資料とせず、評価資料として記載したことについて、それでよいかということだったのですが、5名の専門委員あるいは参考人から、それでよいという回答が出ておりました。ありがとうございます。

2つ目が、一般状態観察における250 ppm投与群雌雄における振戦及び立毛の発現は1週間以後であったことから、ARfDのエンドポイントとしない。これについて、それでよいかということについても、5名の方からそれでよいという回答が出ております。

もう一つが、先ほど確認したところですが、250 ppm投与群雌雄における体重増加抑制は、混餌投与で摂餌量減少も伴っていることから、ARfDのエンドポイントとしなかったことについて、それでよいかという問いかけだったのですが、5名の方からはそれでよいというお考えが出ておりますので、そのようにしたいと思えます。ありがとうございます。

次が、32ページの（2）90日間亜急性毒性試験（ラット）ですが、表22に語句の細かい修正がなされております。先ほどと同じように、線維束性攣縮というより適切な用語に修正したということです。これは川口先生の御指摘を踏まえてのことです。

18行目からのボックスに、【事務局より】ということで2点、確認事項があります。

1つ目は、ラットの試験の160 ppm投与群雌雄で認められた線維束性攣縮等について、反復投与の影響が考えられることから、ARfDのエンドポイントとしなくてよいかということ。

2点目は、同じ投与群で1～10日に認められた体重増加抑制は、摂餌量減少を伴っていることから、同様にARfDのエンドポイントとしなかったことについて、それでよいかという確認がありました。

5名の方からは、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えます。

ただ、長野先生からは、CD版で体重のデータの記載がないので、ARfDの評価には向かないというコメントが出ております。ありがとうございました。

次が、34ページの（3）24週間亜急性毒性試験（ラット）ですが、【事務局より】とい

うことで、2つ確認事項が出ております。

1つ目は、この試験について死亡例が多くて、その取り扱いについてですが、各群10匹以上の個体が生存していることから評価資料としたが、それでよいかということについて、4名の専門委員からは、それでよいという答えが出ております。

ただし、山手先生からは、一応それでよいけれども、肺炎で死亡したこと、死亡個体数が10匹以上であること等を記載しておく必要があるのではないかというコメントが出ております。

これについて、御意見をお願いいたします。長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

山手先生の意見に賛成です。

○西川座長

この試験を評価資料とした根拠をどこかに書いておくということですね。

どこに書いたらいいですか。

○長野座長代理

脚注はいかがでしょう。

○西川座長

表の脚注ですか。

○長野座長代理

表ではなくて、文章の脚注はどうでしょうか。例えば、33ページの下にでも書けないでしょうか。

○西川座長

33ページの(3)24週間亜急性毒性試験(ラット)のところにマーキングして、脚注を付すと。

○長野座長代理

それがいいと思います。

○西川座長

よろしいですか。川口先生、いいですか。

では、そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

34ページの【事務局より】の2点目ですが、180 ppm投与群雌雄における筋の攣縮等について、反復投与の影響と考えられるから、ARfDのエンドポイントとしないことについては、5名の方から、それで了解するということがありますので、そのようにしたいと思います。

次が、35ページの(4)4週間亜急性毒性試験(イヌ)についてです。35ページの3行目からのボックスに3点、事務局から確認事項が出ております。

1点目は、イヌの試験でやむを得ない点はあるのですが、動物数が各群2匹であるということ。したがって、無毒性量の設定には用いないということではないかということ。

先ほど、事務局から説明があったように、これに続く2点目、3点目は、1点目と少し矛盾するような気がするのです。

2点目については、3 mg/kg体重/日、一番低い用量の雌で認められた赤血球ChE阻害については、投与1及び2日目は測定されていないけれども、投与3日後の値が50%の阻害であったということで、ARfDのエンドポイントとしたということ。それでよいかということ。

3点目が、30 mg/kg体重/日、真ん中の用量の雌雄における体重減少について、摂餌量の減少も伴っていることから、ARfDのエンドポイントとしなかった。

この3点についての確認がありました。

5名の専門委員あるいは専門参考人から回答が出ておまして、概ね3点ともそれでよいという回答であります。ただし、川口先生からは、2点目について、3日後のデータであると、反復投与の影響を考えなくてはいけないのではないかという御意見が出ております。

まず、川口先生から、これについて補足説明をお願いいたします。

○川口専門委員

3日目のデータということなので、24時間の直接のことを反映しているデータとはちょっと思えないというのが1つ目と、今日新たに机上配付資料2を準備していただいて、これを見て、こちらのほうが重要かなと思ったのですが、Before administrationが1.005で、3日後が0.985です。この群のところだけを見ると、ほとんど動いていない。なので、こちらを重要視しても、影響としないとしたほうがいいのではないかと思います。

○西川座長

そうですね。机上配付資料2を見る限り、投与前とほとんど差がないということですので、これは投与の影響とは考えにくいということだと思います。

したがって、その点からも赤血球ChE阻害については、急性参照用量のエンドポイントにはなり得ないということだと思います。よろしいですね。

○横山課長補佐

そうしましたら、この表の雌の3 mg/kg体重/日以上のところの括弧内の赤血球の投与3日以降を投与14日以降に修正させていただきます。

前値と比べると、14日以降に80%以上減っているみたいですので、14日以降に変更して、これを見れば投与所見の変更ではないということは一目瞭然ですので、まずはそのように修正させていただきたいと思います。

○西川座長

よろしく申し上げます。

あとは、皆さん御了承いただいているのですが、2匹の試験で無毒性量を設定しないことについては、いいですね。それはそれで矛盾しないですね。

次は、36ページの(4)4週間亜急性毒性試験(イヌ)について、実は90日の亜急性毒

性試験が実施されていないのですが、1年間の慢性毒性試験と4週間の亜急性毒性試験を総合すれば評価可能と考えてよいかという確認が出ておりました、5名の方々から、それでよいというお答え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。ありがとうございました。

37ページは(5)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)ですが、9行目からのボックスに100 ppm、一番高い用量の雌雄における体重増加抑制は、摂餌量の減少を伴っていることから、ARfDのエンドポイントとしなかったことについて、5名の方々から、それでよいというお答え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。

それでは、続けて慢性毒性試験及び発がん性試験について、説明をお願いいたします。

○譜係長

38ページの7行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

8行目から(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます、結果としましては表28に示しているとおりでございます。

20行目から【事務局より】という点で、2点ほどお伺いをさせていただいております。

1点目が、0.3 mg/kg体重/日投与群雄の投与13週において23%の赤血球ChE活性阻害が認められておりますけれども、以降の検査においては認められていないことから、毒性所見としませませんでした。なお、投与開始前の測定値に対する阻害の程度は以下の表のとおりです。

2点目が、雌雄において認められた嘔吐、軟便、脱毛(雄のみ)について、以下の表のとおり散発的な発症であったため、毒性所見としませませんでした。御検討くださいという2点でございます。

この2点につきましては、山手先生、長野先生、高橋先生、久野先生、川口先生いずれからも御同意をいただいております、2点目につきましては、長野先生から、なお、雌の嘔吐の発症が多いようですが、散発的な所見であり、毒性所見としなくてよいと考えましたとコメントをいただいております。

39ページの2行目から(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。結果としましては、表30でございます、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、発がん性は認められなかったという記載をさせていただいております。

42ページの2個目のボックスは、表30-1の最初の網かけ部分でございます、川口先生のほうから、過去の表記で尿を書きいなければ不要というところで、「潜血陽性」と書かせていただいておりますけれども、こちらは「尿潜血陽性」ということで御修正をいただいております。

西川先生から同様のコメントをいただいております、「潜血陽性」ではなく「尿潜血陽性」であるというコメントをいただいております、40ページの尿潜血陽性のところを修正させていただいております。

また、その尿潜血陽性の2つ下の縮腫でございますけれども、その下の30 ppm以上のと

ころに縮瞳があり、かぶっておりましたので、事務局のほうで上の縮瞳を削除させていただきました。御確認をいただければと思います。

41ページでございます。【事務局より】というところで、4点確認をお願いしてございます。

1点目が、現在のガイドラインでは発がん群は50匹以上とされていますが、試験当時のガイドラインを考慮し、また最高用量の180 ppm投与群雌で若干死亡率が増加している以外は、ほぼ対照群と同程度であり、生存率が良好であることから評価資料としましたという点。

2点目が、10 ppm投与群雄の26週に有意な25%の赤血球ChE阻害が認められましたが、52週以降は20%以上の阻害が認められなかったため、当該用量では毒性所見としませんでしたというのが2点目。

3点目が、10 ppm以上投与群雄の前胃上皮過形成について、申請者はびらん・潰瘍病変に続く一連の病変としてこれらを合計して統計処理した上に、用量相関性のないこと及びラット前胃に相当するイヌの食道で変化が認められなかったことから、ヒトへの影響を考えるに当たっては毒性的意義がないとして、検体投与の影響としていません。しかし、前胃上皮過形成の発生数は用量相関性が明確でないものの、有意に増加しているため、毒性所見としましたという点が3点目です。

4点目が、180 ppm投与群雌雄で被毛の光沢消失、立毛、下腹部の汚れ、糞の小型化が認められていますが、投与1週以降の所見であることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたという点が4点目でございます。

高橋先生のほうから、1、2と4点目は同意しますといただいています。3点目も同意をいただいております。コメントとしまして、眼刺激性及び皮膚刺激性試験により刺激性が認められていないため、びらん・潰瘍の機序は不明ですが、10 ppmで前胃上皮過形成は有意に増加しているため毒性と考えます。イヌの食道に変化は認められませんが、検体の滞留時間は食道と前胃では異なるので、比較はできないと考えますとコメントをいただいています。

42ページの上のところでございますけれども、久野先生からは、4点につきまして御同意をいただいております。

川口先生からも4点につきまして御同意をいただいております。3点目につきまして、前胃上皮過形成は化学物質を初めとするさまざまな刺激に対する反応性変化として生じる場合もあるため、びらん・潰瘍病変に続く一連の病変と断定することは困難である。もし一連の病変であれば、上皮過形成を伴うびらん・潰瘍と診断すべきであろうということでコメントをいただいております。

山手先生からは、1点目が評価資料扱いで了解です。ただ、生存率から判断し評価可能と判断したという点を記載しておく必要はないでしょうか。部会で検討願いますとコメントをいただいております。

2点目は、同意しますといただいております。

3点目が、前胃上皮過形成は、びらん・潰瘍に続く所見との申請者の解釈をある程度は支持しますが、別々の所見として記載されている限りは、異常角化亢進・病的角化による扁平上皮の過形成の可能性もあり、毒性所見として残しておくほうが無難な気がしますということでコメントをいただいております。

4点目につきましても、御了解をいただいております。

最後、長野先生からは、1点目、2点目、4点目に御同意をいただいております、3点目につきまして、毒性所見としないほうがよいと思います。理由は、10 ppm群から180 ppm群まで前胃上皮過形成の発生数にほとんど差がないこと、また前胃上皮過形成の程度は30 ppm群が最も高いことから、用量相関性がない所見と考えたほうがよいと思いますとコメントをいただいております、前胃上皮過形成について毒性所見とするかどうかという点につきまして、御検討いただければと思います。

42ページの2行目、(3)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)でございまして、結果は表32に示されてございます。こちら腫瘍性病変は認められておりませんでして、発がん性は認められなかったという記載をさせていただいております。

15行目から【事務局より】ということで、5点ほどお伺いをさせていただいております。

1点目が100 ppm投与群雌雄において投与期間中ほぼ全期間、統計学的に有意な体重の増加が認められましたが、ほかの試験では体重増加は認められていないこと、投与8週ではほとんど差がなく、全期間を通して10 g程度の体重増加であること及び血液生化学的検査においても異常が認められていないことから、毒性所見としませんでしたという点。

2点目が、10 ppm投与群雌雄及び1 ppm投与群雌において投与期間中、統計学的に有意な体重の増加抑制が認められましたが、100 ppm投与群では雌雄ともに増加傾向にあり、変化に一貫性がなく、用量相関性も認められないことから、毒性所見としませんでしたという点。

3点目が、1 ppm以上投与群雌の投与26週において、統計学的に有意なALTの増加が認められましたが、投与52週以降の血液生化学的検査では認められないこと及び用量相関性が認められなかったことから、毒性所見としませんでした。これが3点目です。

4点目が、10 ppm以上投与群雄の投与52週において統計学的有意なALPの増加が認められましたが、用量相関性が明確でなく、他の検査時期では有意差は認められないことから、毒性所見としませんでした。これが4点目です。

5点目が、10 ppm投与群雄の26週に有意な21%の脳ChE活性阻害が認められましたが、その後の検査においては、20%以上の変化は認められていないことから、当該用量では毒性所見としませんでした。

この5点をお伺いさせていただいております、山手先生、長野先生、高橋先生、久野先生、川口先生からは、いずれの5点においても了解しましたとコメントをいただいております。

ざいます。

慢性毒性試験及び発がん性試験につきましては以上でございます。よろしく申し上げます。

○西川座長

ありがとうございました。

まず、38ページの(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)からです。

38ページの20行目からのボックスに、事務局より2点の確認事項があります。

まず、1点目が、0.3 mg/kg体重/日投与群雄における投与13週の時点での23%の赤血球ChE活性阻害は、その後の検査では認められていないので、毒性所見としなかったが、それでよいかということです。それについては、5名の方々から、それでよいという回答が出ております。

2点目、雌雄で認められた嘔吐、軟便、雄のみですが脱毛の所見は、散発的に認められたものであったことから、毒性所見としなかった。それでよいかということについて、5名の方々から、それでよいという回答が出ております。少し細かい補足が長野先生から出ておりますけれども、基本的には同じということです。

40ページは(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)ですが、表30-1について、潜血陽性とあったのですが、どこからの潜血かをはっきりさせるために、尿を追記した。それから、縮腫については、その下の30 ppm以上の群で既に記載があるので、180 ppm群における所見は削除したということでございます。

41ページは、このラットの併合試験において、【事務局より】ということで4点の確認事項がなされております。それにつきましては、5名の方々から概ねそれでよいということであります。

ただし、1つだけ意見が違うのが、3番目の10 ppm投与群雄における前胃の上皮過形成を、事務局としては、用量相関性は明確でないものの、統計学的に有意に増加していることから毒性所見としてよいかということについて、皆さんはそれでよいという回答だったのですが、長野先生からは、毒性所見としないほうがよいという回答が出ております。

したがって、まず長野先生から補足説明をお願いできますか。

○長野座長代理

抄録の183ページにデータが出ております。真ん中辺のところに前胃と書いてありまして、これは全動物ですから、死亡動物と104週の解剖例です。そうしますと、確かに0と3 ppmは発生がなくて、10 ppmから上だけに発生があります。そういう意味では、投与による影響のようなのですけれども、10 ppmが8匹、30 ppmが9匹、180 ppmが8匹と、ほとんど例数が変わらずに、かつ程度が一番高いのが30 ppmで、中等度が6例というデータです。用量が3倍、6倍で変わっているのですけれども、その割には差がないということで、私としては、簡単には投与による影響だとは言いがたいなと思いました。

○西川座長

確かに、用量相関性ははっきりしないですけれども、事務局はそれを承知の上で、コントロール群と一番低い用量で認められていないという点からも、毒性としてはどうかという考えだと思います。

これについて、川口先生いかがですか。

○川口専門委員

長野先生の意見も十分に理解はできるのですけれども、その前に、数字の誤植があるようで、評価書の183ページの数字と、この抄録の166ページで申請者らが、びらん・潰瘍とまとめた表をつくっているのも、ここでまた統計し直しているようなのですが、この数字が合っていないような気がするのです。

例えば、雄の10の前胃上皮過形成は、183ページが7と1で足すと8にしなかならないのですけれども、9になっている。この辺は、特に問題はないのですか。間違った数字で統計しているということですか。

○西川座長

この183ページを見る限り、検査動物数は38でそろっているのですね。ところが、166ページは70匹になっていますね。

○川口専門委員

183ページは全動物というところを見えていますね。その辺の数字がよくわからない。

もし数字を間違えていて、そもそも間違った数字で統計をしていたのであればということにならないですかと。

○西川座長

もともと38匹でスタートしているのですから、少なくとも166ページの検査動物数が70というのは間違いですね。

○濱砂課長補佐

166ページの試験なのですけれども、まず評価書の39ページの3行目の書き出しのところを御覧いただきますと、主群は38匹で、中間屠殺を行ったものが32匹ということです。抄録の中の166ページのもの、全てを合わせてみた場合の表になっておりまして、後ろの183ページのほうは全動物と書いているのですが、脚注aとついていまして、中間屠殺動物を除くということで、見ているものが違うといったものです。

○西川座長

ありがとうございます。

その違いですね。

○川口専門委員

その統計はいいということなのですか。

○西川座長

いいと思います。

○川口専門委員

これが正しいとなった場合に、有意差がついているのを見ると、これを完全に否定して外してしまうのはちょっと難しいのではないかなと思います。

○西川座長

用量相関性は明確ではないようですけれども、上のほうの3つの投与群でしか認められていない所見でもありますので、これは毒性と考えたいと思います。

○長野座長代理

わかりました。

○西川座長

ありがとうございました。

次が、42ページからの(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)で、43ページの15行目からのボックスに【事務局より】ということで5点、確認事項が出されています。

事務局から既に説明がありましたので、結論として、この5点について5名の専門委員あるいは専門参考人から、いずれも同意するという回答が出ておりますので、特に問題ないかと思えます。ありがとうございました。

どうぞ。

○川口専門委員

先ほどの42ページのボックスの山手先生のところから、「生存率から判断し評価可能と判断した」と記載しておく必要はないでしょうかということに関して。

○西川座長

ありがとうございます。

これを記載するかどうか。記載するとしたら、どこに記載したらよいかについて御意見をお願いいたします。

川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

先ほどの長野先生のスタイルで、脚注でいいかと思えます。

○西川座長

長野先生、よろしいですか。

それでは、脚注にその旨を記載することにしたいと思います。ありがとうございます。

よろしいですね。

では、次に生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○譜係長

44ページの2行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。

3行目から(1) 2世代繁殖試験(ラット)でございます、結果は表34に記載してあるとおりでございます。

45ページの上の7行目のところで、中塚先生から、44ページの下にございます網かけ部

分について、産児の生存率低下もあるようですので、「生存率低下、体重増加抑制等」のほうがよいと思います。統計学的有意差が認められない変化については、本文では記載しないというルールがあるのなら無視してくださいというコメントをいただいております。44ページの13行目を修正させていただきます。

45ページ、表34の脚注ですが、「統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した」という児動物のところにつけている点ですけれども、代田先生から、網かけ部分について、抄録ではF₁児に有意差のあることが示されていますが、腹単位での評価では、有意差がなかったということですかというコメントをいただいております。【事務局より】といたしまして、農薬抄録の236ページと239ページの表でございますけれども、検体投与の影響であるといった記載はございますけれども、有意差は認められてございませんということで記載させていただきます。

45ページの12行目は（2）発生毒性試験（ラット）①でございます。

結果としましては表35に記載のとおりでございます。46ページの6行目、中塚先生から、表35に対するコメントをいただいております。表35の波線部分、胎児の体重増加傾向と仙尾椎体骨化数増加のところでございますけれども、胎児体重に関し、統計学的有意差だけではなく、用量相関性もありません。また、仙尾椎体骨化数も、一見、用量相関性があるように見えますが、各検体投与群とも正常範囲内（8.0前後）の極めて僅かな変化であり、検体投与の影響とは思いませんということでコメントをいただいております。

また、この1つ目のコメントに伴いまして、2つ目が本文中の網かけ部分でございます。表35の胎児欄に記載した理由から、胎児に対する無毒性量については検討が必要だと思っておりますとコメントをいただいております。

その下のボックスの【事務局より】というところで、10 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた筋攣縮、体重増加抑制及び摂餌量減少については、妊娠9日以降から認められたものであり、反復投与の影響が考えられたため、ARfDのエンドポイントとしませんでした。御検討くださいとお問い合わせさせていただきます。

中塚先生、代田先生から御了解をいただいております。

9行目から（3）発生毒性試験（ラット）②でございます。こちらは参考資料とさせていただきます。

おめくりいただきまして、まず【事務局より】という点で、本試験は、妊娠9日からの投与で実施された公表文献の試験でガイドラインに従いGLP適合下で実施された試験、12.の（2）発生毒性試験（ラット）①が別途提出されているため参考資料としましたが、取り扱いについて御検討くださいというお問い合わせをさせていただきます。中塚先生からは、評価資料とするには、投与期間に問題があります。また、薬理試験の延長として非GLP下で実施されていることなどから、参考資料でよいと思っておりますとコメントをいただいております。

また、代田先生からは、参考資料で結構ですというコメントをいただいております。

その下に、中塚先生からコメントをいただいております。前のページの下、脚注2でございますけれども、結果は削除したほうがよいと思います。詳細が不明なのは、試験結果だけではありませんというコメントをいただいております。御修正をいただいております。

また、脚注3について、統計検定実施の有無は不明ですが、検体投与の影響であるとする事務局案に同意します。ただ、投与期間中の体重増加抑制ではないですかというコメントをいただいております。

また、46ページの下網かけ部分でございますけれども、この書き方だと、投与期間終了後に体重増加抑制があったと誤解されます。応用薬理525ページのTABLE 1を見ると投与期間中の体重増加抑制のようですので、「妊娠9～14日」と記載すべきではとコメントをいただいております。46ページの17行目と18行目を修正させていただきます。

47ページの7行目から(4)発生毒性試験(ウサギ)でございます。結果としては、表36に記載されているとおりでございます。16行目から、中塚先生からコメントをいただいております。

網かけ部分につきまして、妊娠日齢に関し、安全性考察15ページ及び試験報告書3ページでは人工授精翌日を妊娠0日としたと記載されています。通常というか各種ガイドラインで規定している起算方法(人工授精日=妊娠0日)と異なりますので、申請者による確認とどうして通常と異なる起算方法を採用したのか聞くのは可能でしょうか。それが正しい(人工授精翌日=妊娠0日)とすると、注釈を付すなどして、通常でいう妊娠7～19日に投与したことを明記すべきですとコメントをいただいております。机上配付資料の1を御覧いただければと思います。

机上配付資料1の1ページ目の真ん中の2.でございます。申請者のほうに確認をいたしまして、農薬テストガイドラインでは、ウサギで人工授精を行った場合は、投与期間を人工授精日を妊娠0日と起算するとされているが、本試験において、投与期間を人工授精の翌日を妊娠0日として起算した理由を説明することということで照会をしております。申請者の回答としまして、試験を実施した1987年当時の農薬テストガイドライン、EPAのテストガイドライン及びOECDのテストガイドラインにおいて、人工授精した翌日を妊娠0日とすることと定義されていたという回答が来てございます。

また、その下のところは、追加で中塚先生から御照会がございまして、申請者に問い合わせさせていただきます。同じウサギの催奇形性の試験でございますけれども、飼育室の温度設定が $24\pm 2^{\circ}\text{C}$ と、現行のOECDガイドライン(室温設定： $18\pm 3^{\circ}\text{C}$)と比較して高目に設定されている理由及び試験結果への影響を説明することということで申請者に照会をさせていただきます。

2ページ以降にその回答が来てございまして、本試験で準拠したガイドラインの温度範囲をまず示してございまして、本試験においては、ガイドラインを参考に当時の試験施設

の空調能力などから安定的に施設運営が可能な $24\pm 2^{\circ}\text{C}$ が設定されていた。また、湿度については現行ガイドラインの推奨範囲内で管理されていたという回答です。

また、その次に背景データを示しておきまして、ほかの試験施設の背景データと比べても同様のデータが得られている。以上の結果から、本試験において飼育室の温度設定に起因する変化は認められないと考えられたということで、申請者より回答が来てございます。

事前に、中塚先生から追加でコメントをいただいております。まず、1点目の投与期間についてですけれども、私の理解が正しければ、どうして当時でも一般的であった人工授精イコール妊娠0日としなかったのかを単純に知りたかっただけです。このような紋切り型の回答を危惧しておりました。申請者から、誠意ある回答をいただけるとは思いませんので、事務局から、申請者の回答が3つのガイドラインの条件を全て満足しているかどうかを当日に教えてくださいというコメントをいただいております。

また、2つ目の室温の点につきまして、検体投与による毒性を高温飼育条件下が増悪した可能性について聞きたかったので、回答になっていません。代田先生のコメントにあるように、これだけの母動物が死亡したのに、母動物、胎児ともにほかの毒性所見が全くみられないというのが一般的に考えられません。この回答については全く理解ができません。当時のガイドラインどおりなので問題ないという回答には、納得ができませんという回答をいただいております。

申請者の回答のガイドラインの適否につきまして、事務局で当時のガイドラインを調べましたところ、農水省のガイドラインでは投与期間のところ、もし交尾を確認した場合又は人工授精を行った場合には、当該日の翌日を妊娠0日として起算するという文言がございました。また、OECDとEPAのガイドラインは同じ文言がございまして、交尾とか人工授精のときには、1日を足して時間を調整するという記載がございましたので、いずれも当時のガイドラインには合致していたと考えております。

続きまして、本文のところですけれども、48ページの2～7行目に関して、中塚先生から御修文案をいただいております。同じページの9～14行目は、代田先生からの御修文案をいただいております。どちらの修文案がよろしいか御検討いただければと思います。

また、中塚先生から、波線部分につきまして、薬理作用に関連した運動失調、流涎に加え、より重篤な毒性（6例死亡）がみられたことを本文中にも記載してみましたコメントをいただいております。

48ページの19行目、表36の死亡数につきまして、代田先生から御修正をいただいております。

48ページの21行目、代田先生からコメントをいただいております。報告書のAppendixを調べますと、7.5 mg/kg体重/日投与群の妊娠動物13例のうち死亡したのは4例、事故により屠殺したのは1例です。これらが生存していた期間のデータが評価の対象から除外され、顕著な体重減少や摂餌量低下がデータに反映されていません。全胚吸収動物も

同様です。他の群も含めて、妊娠動物については少なくとも体重と摂餌量は評価の対象として統計解析を行うよう御依頼くださいといただいています。

同様に、全胚吸収動物の着床数、生存胎児数も除外されているようです。生存胎児数を0として評価するように御依頼くださいとコメントをいただいております。

まず、全胚吸収動物と生存胎児数につきましては、抄録のほうに、申請者が死亡した母動物も含めて再計算した結果の記載がございまして、今回、体重と摂餌量につきましては再計算した値が提出されておりましたので、申請者に確認をさせていただきました。

机上配付資料1の3、4ページでございます。3ページの表が平均体重の再計算した値でございます。4ページが平均摂餌量の再計算後の値になってございます。審議の際の御参考にしていただければと思います。

続きまして、49ページをお願いいたします。【事務局より】ということで、3点ほどお伺いさせていただきます。

1点目が、本試験において、7.5 mg/kg体重/日投与群において、17例中6例が妊娠16～18日に死亡していますが、生存胎児が得られた母動物は8例あることから当該用量についても評価は可能として評価書案を作成しましたという点。

2点目が、7.5 mg/kg体重/日投与群胎児において、骨格異変である腰肋の出現率が統計学的有意に増加しましたが、この出現率は同系統における背景データの範囲内であることから、検体投与の影響としませんでした。

3つ目が、7.5 mg/kg体重/日投与群の母動物において妊娠6日から認められた運動失調、流涎等の臨床症状について、ARfDのエンドポイントとしました。

この3点をお伺いさせていただきますと、中塚先生から、1点目につきまして、それでよいと思います。明らかな母動物毒性量まで投与して、発生毒性の有無を評価した試験責任者に敬意を表しますとコメントをいただいております。

2点目につきまして、試験実施施設での背景データでないという意味がないと思います。施設によって判断基準が異なる可能性がある変化について、他施設での背景データを用いるのは理解できません。しかし、ウサギでの腰肋ということで最終報告書及び事務局の判断に同意しますとコメントをいただいております。

3つ目につきまして、投与開始日に認められているので、それでよいと思いますとコメントをいただいております。

また、代田先生から、1点目につきまして、再統計解析の結果により判断させていただきますとコメントをいただいております。先ほど、申請者に照会しました事項につきまして再度お伺いさせていただいたところ、評価は可能ということで、再度コメントをいただいております。

2番目につきまして、観察腹数が少ない中での有意差なので、影響は否定できませんというコメントをいただいております。腰肋の出現率につきまして、検体投与の影響とすべきかどうか御検討いただければと思います。

3つ目につきましては、顕著な体重減少が認められた動物もいるので、エンドポイントとすることに賛成ですとコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験までは以上でございます。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、まず44ページの(1)2世代繁殖試験(ラット)からです。

まず、44ページの一番下、13行目のところに「生存率低下」を加えてはどうかという御意見を、45ページの7行目からのボックスで中塚先生からいただいております。これは有意差がないようなのですが、中塚先生、補足説明をお願いできますか。

○中塚専門委員

有意差はないのですけれども、データを見ると影響ととれる。試験責任者も影響ととっているわけですね。死亡率以外に、衰弱とか体躯矮小とか種々の変化が出ているので、これは統計学的に有意差がなくても意味のある変化なのです。個人的には、体重よりも死亡のほうが重い毒性だといつも考えているので、入れたらどうかなど。

○西川座長

今の点について、代田先生いかがですか。

○代田専門委員

私も同感です。

○西川座長

ありがとうございます。それでは、追記することにしたいと思います。

次が、45ページの10行目からのボックスに、代田先生から、腹単位での評価で有意差がなかったかどうかということで、事務局の説明では、抄録を見る限り有意差はなかったということになっていますが、代田先生いかがですか。

○代田専門委員

抄録の236ページを見てみますと、確かに哺育の0～4日のところは有意差がついていませんが、その下にある4～21日のところは、矢印の上向きがついているので有意差があったのではないのでしょうか。

これについて、腹単位で有意差があったのかということ伺ったものですが、いかがでしょうか。場所はわかりますでしょうか。

○横山課長補佐

わかりました。すみませんでした。

○西川座長

よろしいですか。

○横山課長補佐

有意差がないというマークを外させていただきます。

○西川座長

わかりました。その部分のマークを外すということですね。

○瀧砂課長補佐

はい。

○西川座長

どうもありがとうございました。

次です。46ページは(3)発生毒性試験(ラット)①です。表35に毒性所見のまとめの表があります。この表の中で、6行目からの中塚先生の御意見ですが、体重増加傾向と仙尾椎体骨化数増加は、用量相関性がないとか極めて僅かな変化であることから検体投与の影響とは思えないということだったのですが、それについて、まず中塚先生から補足説明をお願いできますか。

○中塚専門委員

まず、胎児体重は、文章には書かれていないのです。「等」があるから入れられたのかもわからないですけれども、表で体重増加傾向というものが、抄録の242ページの本当のデータを見ると、確かにハイドーズなのです。私が言っている用量相関はないではないかと言っても、ハイドーズなのでということで、それは認めてもいいですけれども、3.76に対してに対して3.82でしょう。統計学的有意差もないでしょう。これを増加傾向ととるのなら、今までの実験でもとるべきものはかなり出ていたと思う。私は、個人的にはとらない。

もう一つの仙尾椎数が、確かにこちらは次の243ページの7.9に対して8.0、8.0、8.2ですから、統計学的に増えているのですけれども、本当にこの実験をやって、仙尾椎数を数えたことのある人ならわかるのですけれども、これは7、8、9というのは全く正常なのです。ほとんど8個、骨化しているわけですね。7匹の数が多いのが対照群で、9個がちょっとあったというのがハイドーズという意味なのです。

ですから、胎児体重のように連続した数字ではなくて、7、8、9の割合だけでやっているんで、統計的にも有意差は出ているのですけれども、四捨五入すると8でしょう。ということは、8は私にしてみれば全く正常なのです。多分、レポートもそうですけれども、胎児体重が増加傾向にあるから仙尾椎数も増加していいのだ。だから、毒性だとしているわけでしょう。

書かなかったですけれども、よく一般毒性でいう、例えばハイドーズで血中のクレアチンが下がっても、それを毒性ととりますかという問題で、これは胎児体重がちょっと増えている、仙尾椎数がちょっと増えている。これは毒性ですかということなのです。

確かに、ある種の化合物というか、具体的に言えば成長ホルモンみたいなホルモン剤を投与すると、胎児が大きくなるということはあるのです。ただ、それは巨大児でしょう。このような程度の問題ではないのです。だから、積極的に毒性ととる意味では、これを本当に毒性としてとっていいのですけれども、後で言われたときに、この人たちは何を見ているのかと言われるのが嫌なので、意見として、これは毒性ではないという意見もあっ

たということだけ書いておいてくれればいいです。

○横山課長補佐

毒性学的な意義については、事務局では判断できませんので、あったものについて、一応おまとめして、先生方の御意見を頂戴したいと考えたものでございます。申しわけございませんでした。

○西川座長

詳細に説明していただきまして、ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員

今回の剤は有機リン剤なので、クリティカルなエンドポイントはChE阻害なのです。ただ、生殖発生ではそれらを測っておりませんので、コリナージックなクリティカルサインが出ているかどうかのようなことを見ていただくとともに、それ以外のChE阻害の延長線上ではないような毒性があるかということについて、生殖発生の先生には、特にこういった阻害剤では見ていただきたいと思っています。

そもそも、体重増加傾向は、普通は最初からとらないですね。低下の場合はとりますけれども、この剤のプロファイルから考えますと、今回はChEというものがどれにもはかかってありますけれども、生殖発生は測っていないのです。ただ、親動物の臨床症状を見ると、やはりコリナージックなものだろうなということを先生方に御確認いただいて、エキスパートジャッジをしていただければと思っております。

お願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

今の点について、代田先生、お願いします。

○代田専門委員

体重増加をするあるいは化骨の進行が亢進していることについて、毒性ととらないという考え方に私は同意はできないのです。

例えば、母動物の血糖値が高いような状況になりますと、胎児の成長が促進したりするということもありますので、必ずしもそれだから大丈夫と考えるのはどうかなと思います。今回の場合はそういった状況に陥るような要因が恐らくないのではないかと思いますし、中塚先生も書かれているように、極めて軽微な、ちょっとしたフレーム一つで変わってくるようなものになっておりますので、私は中塚先生のお考えで、これはとらなくてもよろしいのではないかと思います。

○西川座長

仙尾椎体の骨化数についても同様ですか。

○代田専門委員

はい。

○西川座長

わかりました。

では、二人の意見が一致していますので、胎児の所見は毒性とはとらないということにしたいと思います。

したがって、46ページの6行目の中塚先生の②のコメントにも関連するのですが、胎児に対する無毒性量が変わるということですね。一つ上に上がることになるかと思いません。

中塚先生、よろしいですね。無毒性量も、今の議論に関連して変わることになります。ありがとうございます。

それから、46ページの7行目からは、事務局から説明がありましたけれども、お二人の専門委員ともにそれでよいということですので、そのようにしてください。

46ページの(3)発生毒性試験(ラット)②で、47ページに、まず3行目からのボックス、事務局から、この試験については詳細が不明であるということ、それから別にGLP適合下で実施された試験もあることから、この試験については参考資料としてよいかということについて、中塚先生、代田先生からそれでよいというお答えが出ております。ありがとうございました。

47ページの4行目からのボックスですが、中塚先生から2つ御指摘いただいております、1つは脚注2についてです。これは結果だけではなくて、試験全般がよくわからないということで、結果を削除するということ。

それから、脚注3は46ページではなくて47ページに記載があるのですが、検体の影響であるとする事務局案に同意はするが、この投与期間中の体重増加抑制ではないですかあたりは、補足説明をお願いできますか。

○中塚専門委員

脚注3は消えていませんか。

○濱砂課長補佐

すみません、47ページのほうに。

○西川座長

今、説明しましたように、46ページではなくて47ページの下にあります。

○濱砂課長補佐

事務局のほうで、きれいにまとめられていなくてすみません。

○中塚専門委員

脚注3は振ってあるのですけれども、脚注3はどこに残っているのですか。

○濱砂課長補佐

46ページの17行目の体重増加抑制です。

○中塚専門委員

すみません。これは何の統計でしたか。投稿論文からでは、体重増加抑制は、本当に統

計しているかしていないかはわからないのではないですか。ちょっとろ覚えなのですけれども、そうではなかったかな。そこまで詳しく書いていないはずだったような気がしたのです。統計検定は実施されていないがというのは、事務局の想像ではないかな。

○横山課長補佐

確認の上、適切に修正いたします。申しわけございません。

○中塚専門委員

大した問題ではないです。確認してください。

○西川座長

念のため、確認をお願いします。

それから、47ページのボックスの最後に、投与期間中の増加抑制と考えられるので、妊娠9～14日は、その前の46ページの17～18行目にあるのですが、それ以降を削除したほうがよいという御指摘でした。そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

次が、47ページの16行目からのボックスに、中塚先生から、このウサギの試験は、人工授精翌日を妊娠0日としていることについて、通常では、人工授精日イコール妊娠0日としているはずだけれども、どうしてそういう起算方法をしたのかという御質問が出ておまして、詳細については事務局が説明したとおりですが、中塚先生いかがでしょうか。

○中塚専門委員

少なくとも、ぱっと見たのは人工授精翌日を妊娠0日と起算したと書いてあって、そうすると妊娠6～18日と事務局の書かれている投与期間というのは7～19日にすべきです。それをまず思ったのです。

私が文句を言っているのは6～18ではなくて、OECDとか農薬は別にしまして、今、現行のガイドラインは6～18です。農薬は、着床からという形なので、ウサギの着床を妊娠6日とするか7日とするかというのは議論のあるところで、それはいいのです。ですから、私は7～19日に投与したのが問題ではなくて、翌日という起算日を文句言っているわけです。

回答いただきましたけれども、書いていないでしょう。というのは、事務局がおっしゃられたように、ウサギで人工授精した場合は、投与期間6～18と書いてあるところを1日足しなさいというのがガイドラインでしょう。ただ、私が知っているのは、真ん中のEPAの昔のガイドラインだけなのです。当時の日本の農薬のガイドラインとかOECDの当時のガイドラインは私は持っていないので、知らない。調べていただいて、調べた結果、質問されたわけですから、事務局として調べて、私が言っていることが正しいと思って聞かれたわけですね。

それに対して、当時はこの3つのガイドラインは人工授精した翌日を妊娠0日と定義されていた。うそでしょう。ウサギであっても、人工授精日イコール妊娠0日という定義は絶対にはないですよ。ただし、先ほど代田先生とちょっと話したのですけれども、ウサギは交尾排卵なので、ラットの起算の方法と変える。それは、ややこしいから、起算の方法を

変えるのではなくて、投与期間を1日後ろにずらしなさいというのがガイドラインなのです。私の知っているガイドラインの一つはです。あとの2つは、それを確認していただいて、そうであれば、申請者の言っているあれはガイドラインの勝手な解釈で、うそですね。定義されていないでしょう。

申請者の言うことからいけば、例えば人工授精翌日を0日と定義するのであれば、人工授精をした日を妊娠マイナス1日にすべきでしょう。そうではなくて、ガイドラインで定義しているのは投与期間だけの話なのです。起算日は0日で、私の知っているガイドラインは、起算は0日です。あとの2つは私は知らないので、調べていただく。それを教えていただくという条件で今日は来たわけです。

ですから、解釈が違う。向こうは、例えば本当にガイドラインを提出して、ここにこう書いてあるように説明があるならわかるのです。それも、私の知っている限りは0日とはしていないのに、ちょっと誠意を感じない。

ただ、妊娠投与期間が違うということでも、私は文句を言わないので、聞いていただければなと思っただけなので、解釈には全然関係がないですし、催奇形性がないのも問題ないですし、何でガイドラインと違うのをやったのかなというだけです。

○西川座長

今の点について、代田先生いかがですか。

○代田専門委員

今の農薬のガイドラインがありまして、今の農薬のガイドラインでは精子が確認された日を妊娠0日と起算するとなっていますので、今のガイドラインに合わせた形で起算日ここに書くことで、こういうことは一番混乱を招かないのではないかなと思います。

ですから、この記載を、申請者が書かれている妊娠0日というものを、こちらのほうに合わせていただいて、この投与期間もそれに合わせた妊娠日にしていただければ、今までのここでやっている評価とも整合性がとれると思いますし、そのような処理ではいかがでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、これまで評価してきた経緯もありますから、それにあわせる形で記載を少し変更していただくことにしたいと思います。ありがとうございました。

次に、48ページ、この試験に関することですが、中塚先生と代田先生から、内容的にはほぼ同じなのですが、2つの修正案が出ております。中塚先生が少し長いのですが、代田先生、どちらをとったらいいか何か意見をください。

○代田専門委員

違いは、死亡例数が入るか入らないかだけの違いです。なので、どちらでもいいかなと。

死亡例数は表のほうにも入れていただくようにしますので、どちらでも情報が入ってくるかなとは思いますが。

○西川座長

中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

多分、代田先生が例数を削られたのは、色々な問題があって、一つは1例、非妊娠の死亡が入っているということですね。

○代田専門委員

そうです。

○中塚専門委員

多分、代田先生の気にされている投与ミスで死亡しているものは、この6例には入っていないみたいなので、そうすると、非妊娠の動物は胎児観察していないわけなので、それを母動物の死亡に入れるかという匹数の問題があるので、難しいのは難しいのですが、ただ、下に例数を書いているので、いずれにしても、表には例数は書かないといけないうわけですね。

上のほうは、代田先生の修正案で結構です。下をどうするか。

○代田専門委員

解釈として、発生毒性試験の場合は、非妊娠動物はもう試験から除外するという考え方が基本的ではないかと私は思っていたものですから、報告書を見せていただいて、“nonpregnant”と書いてあった死亡例は、いかなる状況があろうとも排除して計算すると、こういうことになるかなと思ったのです。ここの例数は、私の解釈で正しいかどうかは確認していただかなければいけないと思うのです。

○横山課長補佐

非妊娠の動物で死亡したのが2例で、事故例が1例で、死んで見つかったのが4例です。

○中塚専門委員

ですね。そうすると、書くとすれば5例かな。

○代田専門委員

5例のうち1例は事故で死亡しているので、これを死亡とは言いがたい。

○中塚専門委員

それは、6例には入れてないですね。

○代田専門委員

だから、5引く1で4かなと思っています。妊娠動物で死亡したのが5例です。そのうち1例が事故で死亡しているので、妊娠動物で検体投与の影響と考えられるのは4例ということで、ここは4例と書いた方がいいのではないかなと思ったので、このように書かせていただきました。

○中塚専門委員

難しいですね。普通なら、非妊娠動物を入れるべきではないのです。それはわかります。ただ、死亡というと毒性ですね。明らかな投与ミスでなければ、死亡の数としては何か入

れたほうがいいのではないかと私は思う。

そうしたら、妊娠、非妊娠と書きますか。

○西川座長

より細かく書くかは、やはりベースは書かないという手もあるかなと思います。

○代田専門委員

でも、発生毒性試験の目的から考えると、妊娠動物に対する影響を見るということで、あえて妊娠をさせた動物を用意して、そこでスタートしていますので、試験系の前提条件として合っていないものについては書かないほうが。

○中塚専門委員

わかりました。4例で行きましょう。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

私も西川先生や先生方の書かないというほうがすっきりしていると思うのですが、恐らく死んだのはかなりコリナージックな変化だろうなということを先生方、頭の片隅に置いてみていただくといいのかなと思っています。

以上です。

○西川座長

結論としては、4例ということにしたいと思います。そうすれば、表36とも整合性がとれるのかなと思います。ありがとうございます。

次が、49ページ、【事務局より】ということで、3点確認事項が出ておりまして、詳細は既に事務局から説明がありましたので割愛しますけれども、3点について、中塚先生は全て同意すると。

代田先生については、第1点目と第3点目については同意するけれども、2点目、腰肋について、観察腹数が少ない中での有意差であるので、影響を否定できませんとあるのですが、代田先生、補足説明をお願いできますか。

○代田専門委員

今の議論の延長になりますけれども、母親の数が少ないものですから、観察体実数が、ほか130ぐらいですと、この群はたしか80ぐらいだったかなと思います。そういうことで、かなり例数が少ない中で生まれ出てきた影響なので、影響として考慮してもいいかなと思ひましてこのようなコメントを書きましたけれども、確かに中塚先生がおっしゃるように、ウサギの腰肋骨。

ただ、私も先生と同じで、施設での背景データの範囲ではないということで否定するのは、ちょっと同意できないなど。データを見てみるとそういうことだったので、とってもいいのではないかとということで、この意見を書かせていただきました。

○西川座長

結論的には、影響としなくてもよいということによろしいでしょうか。

○代田専門委員

それで結構です。

○中塚専門委員

私の場合は、こういう意見があるということだけ残しておいてくれればいだけなのです。

数字を見ていただきますと、例えば他施設ですけれども63%、半分以上が持っているわけです。これが変異ですかと、私は個人的には思っているのです。

施設によれば、これについては見ていないところもあるのです。先月審議したマウスのがんのあれはそうですね。あまりこの最終報告書とかにある他施設のデータを持ってくると、何でも範囲内になってしまうということがあった。私はそれと同じことを言いたいのので、これは絶対にだめですと。だけれどもウサギなので、私は腰肋はオーケーかなと思いましたが、代田先生に従います。積極的にとりましょうということで、検体投与の影響と。

○西川座長

現時点では、代田先生も影響でない方向になっているかと思えます。

○代田専門委員

ウサギでの腰肋なのでというこのコメントを拝見して、そうかと。

○中塚専門委員

そうでしたか。聞いていなくてごめんなさい。

○西川座長

お二人が同じ意見になったと思えます。

○中塚専門委員

そうしたら、また代田先生に従います。

○西川座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

本文中に、他施設の背景データの範囲内なので毒性でないと書いてしまったのですけれども、そこは適切ではないということで、この2行を削除してもよろしいですか。

具体的には、47ページの13～15行目の記載ですけれども、影響としないということで、削除してしまって大丈夫ですか。

○西川座長

そうすると、これを毒性影響と判断しない根拠がなくなりますね。

ちょっとまずいかなと思います。

○中塚専門委員

これをとってしまうということです。胎児のは何もなかったということ。腰肋はとらな

いですよね。

○代田専門委員

有意差がついている。

○中塚専門委員

有意差があったのですでしたか。

○代田専門委員

あります。

○中塚専門委員

8例で有意差はありましたか。ちょっと待ってください。

41%ですね。

○横山課長補佐

腰肋のデータは、抄録の250ページで御覧ください。

○中塚専門委員

約束として、本文には、統計学的有意差が見られた所見については全て理由を書かないといけない形になっているのですか。

○横山課長補佐

胎児の変異となると、基本的には書いていただいています。

○中塚専門委員

骨格変異でもですか。

○横山課長補佐

はい。

今の御意見を伺うと、毒性学的意義がなかったのと書くしかないのかなと思って伺っておりました。

○中塚専門委員

書くとすれば、毒性学的意義がなかったのではなくて、意義はなかったと考えられたためぐらいで、ちょっと弱める。意義がないなどと言ったら失礼ですものね。

これは、28.6%という対照群の値が少な過ぎますよ。

○吉田委員

ここは、文言を生殖発生の方に考えていただいて、今回、大きな論点があるようですので、進めていただけたらいかがでしょうか。

西川先生がおっしゃるように、何らかの理由は書かないと、今までとの統一性はないですよね。

○西川座長

除外するのであれば何らかの理由を書くべきだし、あるいは、これは高い用量だけですから、毒性と考えてしまうという手は確かにあるかもしれないですね。どちらかですね。そのあたりはお二人に考えていただくことにして、次に進みたいと思います。

あと積み残しはなかったですね。

○中塚専門委員

すみません、質問は終わりですか。

ウサギの質問です。ここには関係ないのですけれども、代田先生も多分、異常に思われていると思うのです。このウサギの試験が、母動物がこれだけ死亡しているのですよ。ガイドラインで、こうあってはならないという以上の死亡をしていて、それについては、極めて高い投与量だったということは申請者も書いているわけですね。予備実験とも違う。

だから、私が気にしたのは、まずは妊娠の起算日が違う。それと室温が、今は18℃というところを、24℃ですよ。当時のガイドラインに準拠してやったはいいいけれども、当時のガイドラインでも最高で20℃ですよ。それに対して、24℃の室温にやっておいて、少数例のバックグラウンドあるいは文献に載っているバックグラウンドを出されて、胎児の発育には影響がなかったと締めているのですけれども、私が一番気にするのは、これだけ母動物毒性がある実験をやりながら、腰肋は別にしまして、母親の体重とかそれ以外の影響が全く出ていないのです。

普通、一番有名なのは、ウサギでこれだけ母動物毒性が高いものを投与すると、腰肋どころではなくて、胎児が死亡してもいいし奇形が出てもいい。それが何もなくて終わっているのは、何らかの影響があるのではないかということで、私は母動物毒性を気にしているわけです。

それに対して、当時の施設では維持可能な温度が24℃だったという回答でしょう。そうであれば、私はちょっと書きましたけれども、当時、イヌの飼育室はどうなのですか。ラットはどうなのですか。ラットは22℃で行っているわけでしょう。

○吉田委員

これはGLP試験なので、農水省のテストガイドラインには室温度の記載が当時はなかったわけです。なので、これは農薬のガイドラインには合致しても、GLPなので、そこをこの場において議論をしても、今のレベルから考えるとそれは不測だったかもしれないのですけれども、1988年の時点で運営管理者が認める、QAUもチェックしているような状態のものに対して、この試験を先生は認めないとおっしゃるのならば、それは一つだと思います。

○中塚専門委員

いえ、認めないと言っているわけではないのです。

○吉田委員

先生がおっしゃっているのは、そういうことだと思うのです。それが不十分だからというのならば、この試験は認めないということになります。

あと、これはリン剤ですので、リン剤は、いわゆるリプレースしますね。興奮したり何かをするのではないので、リン剤で明らかな催奇形性が出たということはほぼないと思うのです。

先ほども申しましたように、生殖発生の先生に見ていただきたいのは、リン剤以外の、例えば催奇形性とか胎児、あとは次世代への影響が出ているかどうかということはいっかり見ていただきたいということをエキスパートとしてお願いしたいと思っております。

それを判断できないような試験であれば、この試験は受け付けられないとして返すだけというように私は思っております。

よろしく願いいたします。

○中塚専門委員

コメントの文章で残っていますけれども、私は、この試験には敬意を表しているわけです。ただ、申請者の回答の仕方が、温度が高かったのであれば、気づいていませんでしたとか、妊娠0日にしても、正直に本当の理由を教えていただければいいのです。ガイドラインはこうだったで紋切り型で来るから、一番それを嫌がっていたのですけれども、それが出てきたのです。

ただ、それは部会で話し合う内容ではないので、後で事務局とだけ。

○横山課長補佐

ぜひとも。

○西川座長

そのようをお願いいたします。

当時の温度がどうのこうのというのは、多分、そのようなことを言ったら、ほかの試験も全部確認しないといけなくなります。そのためにGLPを問うているということで、御了解いただくしかないかなと思います。

そのほか生殖発生で何か積み残しはありますか。大丈夫ですね。

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。

○譜係長

49ページの3行目から13. 遺伝毒性試験でございます。

増村先生と太田先生から、49ページの11行目から50ページの3行目まで御修文案をいただいております。

増村先生からは、こちらの網かけ部分のところで、1976年の復帰突然変異試験は用量設定の間隔が広過ぎて適切でなく、また、+S9の条件は最高用量の1,000 µg/プレートでしか実施していませんとコメントをいただいております。

また、太田先生からは、*in vitro*の試験では弱い陽性結果が出ていますが、ラット、マウスの発がん性試験はいずれも陰性であるので、特に問題はないと思いますということでコメントをいただいております。

また、石井先生から別の御修文案をいただいております、そちらが50ページの7～14行目にいただいております。石井先生からコメントをいただいております、網かけ部分につきまして、より高用量の試験で陰性ではありますが、陽性となった試験では3回のアッセイで再現性がとれています。増村先生の修文案にあったように、発がん性がな

いことを追記し、生体影響を否定したほうがよいかもしれませんとコメントをいただいております。

その下の表37に結果を記載してございまして、石井先生、太田先生から御修文をいただいております。

51ページの真ん中、復帰突然試験の削除してあるところでございますけれども、こちらは増村先生から次の52ページの宿主経路試験の下の段と重複。宿主経路のほうを残してこちらは削除してくださいというコメントをいただいております、こちらの試験を削除させていただきます。

52ページの14行目から、増村先生からコメントをいただいております、*in vivo*のSDラット小核試験の処理濃度・投与量についてです。すぐ上の小核試験のラットの2と10と20 ppmの投与の試験ですけれども、こちらは混餌投与でChE活性阻害のみが認められる用量を小核試験の最高用量に設定しており、結果は陰性ですが、単独の遺伝毒性試験としては最高用量不足と考えますとコメントをいただいております。

また、太田先生からも、表中につきまして、まず、1976年のDNA修復試験の処理濃度・投与量についてですけれども、1~100%溶液をディスク当たり0.02 mL添加しているので、このように記載しましたとコメントをいただいております、50ページのDNA修復試験のところを修正をいただいております。

2点目が、1976年の復帰突然変異試験の処理濃度・投与量についてです。1976年の古い試験であり、用量のとり方に関するコンセンサスもないころのデータです。したがって、現行のガイドラインからは大きく外れていますので、100~10,000の表記ではなく、3用量、公比10であることがわかるような記載に変更しましたとコメントをいただいております。

また、その下ですけれども、1976年の復帰突然変異試験の対象について、石井先生から報告書が*hcr*との指摘ですが、現在では*uvrA*遺伝子と判明していますので、このままの記載でOKといただいております、こちらは51ページの上のところでございますけれども、対象のところ、案1としましては太田先生の修正で、*uvrA*株という案です。2つ目の案が、石井先生から御修文をいただいていたのですけれども、*hcr*株と。どちらを記載するかを御検討いただければと思います。

あとは、御指摘のとおり修正をさせていただきます。

53ページから、代謝物B、C、E、Jの遺伝毒性試験でございまして、まず、記載につきまして、増村先生、太田先生から7~10行目にかけて御修文案をいただいております、石井先生のほうからは13~15行目のところを御修文案をいただいております、どちらの修文案がよろしいか御検討いただければと思います。

その下、石井先生から、復帰突然変異試験と小核試験の結果は別に記載したほうがよいと思います。増村先生の御指摘どおり、小核試験は用量不足と思いますので、修文案に賛成しますとコメントをいただいております。

表38でございますけれども、太田先生から御修正をいただいております。

54ページの11行目、増村先生からコメントをいただいております。網かけ部分、Bの小核試験のところでございますけれども、混餌投与でChE活性阻害のみが認められる用量を小核試験の最高用量に設定しており、結果は陰性ですが、単独の遺伝毒性試験としては最高用量不足と考えるとコメントをいただいております。

遺伝毒性試験については以上でございます。よろしく申し上げます。

○西川座長

ありがとうございました。

まず、49ページの10行目から増村先生、太田先生から、結構、細かい修正のコメントが出ておまして、これが一つの案です。それから、50ページの6行目から石井先生の修正案が出ておまして、要は、この2つのどちらかということになりますが、石井先生の10行目からのコメントに、発がん性がないことを追記すればよいという御意見も出ておまして、既に増村先生、太田先生の修正案にそれが記載されていることから、これを採用することで、石井先生よろしいですか。

○石井専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは、4行目からのボックス、増村先生から、1976年の復帰突然変異試験は用量設定の間隔が広過ぎて適切でないというコメントが出ておまして、それを踏まえて49ページ、16行目の該当部分が削除されているということです。

これについて、増村先生、補足説明をお願いできますか。

○増村専門委員

ここに書いてあるとおり、原文だと「高用量において」などの記載だったのですけれども、実際、データを見るとそうでもないということで、削除した理由を書かせていただきました。

あと、追加なのですけれども、その次の17行目です。「一方で*in vitro*においては」という言葉があるのですけれども、この「*in vitro*においては」は間違いですから、ここだけ削除をお願いします。

○西川座長

「一方で」は残すということですね。

○増村専門委員

「一方で」で、そのまま後ろのラットに行ってしまう。

○西川座長

「*in vitro*においては」のみを削除するということですね。ありがとうございます。

それから、次の50ページからの表37、大きな表について、石井先生、太田先生からコメ

ントをいただいております、それを踏まえて修正がなされております。

増村先生からは、51ページの2つ目の試験は宿主経路試験と重複するというので、この部分から削除するという事。

もう一つ、52ページの14行目からのボックスに、増村先生から、ラットにおける小核試験は、投与量がChE活性阻害のみが認められる用量を最高用量に設定しているの、要するに、用量不足であるというコメントが出ている。これについて、増村先生、追加説明をお願いしますか。

○増村専門委員

当該部分の小核試験につきましては、脚注にもあるとおり、その後のその他の試験で出てくるChE活性阻害試験の動物のサンプルを使って行われたものであって、そちらの試験に合わせて用量設定がされていますので、独立した遺伝毒性試験としては最高用量設定根拠としては合わないの、用量が低い試験ということです。ただし、その用量までは陰性だったというデータは、それはそれでデータですので、表には残しておいてよいかと思えます。

○西川座長

特に、そのことをどこかに追記する必要はないですか。

○増村専門委員

一応、脚注のdに、ChE活性阻害試験において採取された試料を用いたということで書いてあります。

○西川座長

なるほど。これでおおよそ理解できるということですね。わかりました。

それから、52ページのボックスに、太田先生から幾つかのコメントが出ておまして、それを踏まえた表の修正がなされております。

大体のところ、事務局から説明があったのですが、太田先生はいないですね。そういうことで修正がなされております。

一つ、石井先生が*hcr*と指摘したところについては、この記載でよいという太田先生のお考えが記載してあるのですが、これについて、石井先生いかがですか。

○石井専門委員

*uvrA*でも構わないと思ったのですが、一応、報告書のままのほうがいいのかと思って、私は*hcr*と直させていただきました。

○西川座長

増村先生、いかがですか。

○増村専門委員

これは、どちらも考え方だと思うのですが、私も原則、報告書の記載をそのまま使ったほうがいいのか。読む側が、*hcr*が*uvrA*だとわかっている限りは、特に不都合は生じないかなと思っています。

○西川座長

では、石井先生の提案を採用することにしたいと思います。よろしいですね。

次が、53ページの代謝物に関する遺伝毒性試験についてですが、これも2つの修正案が記載されております。これについて、内容的にはほぼ同じで、増村先生、太田先生のほうが最高用量不足という点について少し詳しく記載があるということです。それについては、石井先生も賛成するということですね。したがって、これも前者、6行目からの修正案ということでよろしいですか。

○石井専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○吉田委員

私が聞き漏らしたのかもしれませんが、49ページの本体の遺伝毒性試験のところにも代謝物Bについて書かれているので、同じことが繰り返されているので、ここは削除ですか。削除していただいたほうがいいのかと思うのです。

○西川座長

49ページの19行目ですね。

○吉田委員

19～20行目に、代謝物Bのと書いてあるので、もう一回53ページにも書かれているので、重複は避けたほうがいいのかなど。もし、私の勘違いだったら御容赦ください。

○西川座長

多分、それはまとめて書いたほうがいいのかと思うのですが、49ページの19行目は代謝物Bですね。53ページのほうが代謝物C、E、Jなので、要するに、この49ページの19行目からの文章を53ページに移すということでしょうか。

○吉田委員

そうですね。同じことが書いてある。

○増村専門委員

その重複は確かに不自然なのですが、意図的につけ加えてしまったものです。代謝物のほうは本来53ページに書くことになっていて、53ページの8～9行目に1行ちょっと書いてあるのですが、それと同じことを49ページの19～20行目にも書いてしまっているのは、代謝物Bが、Ames試験が陽性だからです。今、そのフォローアップがない状態ですので、それについてどこかに書きたいなと思ったので、原体の結論の前に、代謝物でAmes陽性だった情報が入っていたほうがいいのかなどと思って、重複は承知で書いたということです。

ここら辺は、もしかしたら幾つかやり方があるかもしれないのですが、代謝物の情報は

代謝物のほうに、つまり次のページのほうに書いておいて、その後にもう一回、結論として何かまとめを書くとか、幾つかやり方はあると思うのです。

いい形にまとめれば、どちらもありだとは思いますが。

○西川座長

一部重複は承知の上で、こういう記載にしたということです。

○吉田委員

オキソン体だから、あえてそう書かれたのかもしれないのですけれども、これは動物でも出てくる代謝物なのですね。それを含めて発がん性試験等が行われているということで、今まで代謝物は代謝物で書かれて、あえてこのような重複はされていなかったと思うので、今までとあまり齟齬のあるような書き方はしていただかないほうがいいのかなと私は思うのですが、先生方の御判断をよろしくお願いします。

○西川座長

代謝物は代謝物でまとめたほうがよいということなのですが、これと関連づけて、ラット、マウスでの発がん性試験が陰性であったというつながりが必要だったということですね。そのあたり、発がん性についての記載をどこに書くかということになりますね。

○横山課長補佐

二通りあるかと思えます。

遺伝毒性のまとめとして、代謝物のさらに後ろのほうに代謝物のまとめとして、一つまとめたものを書くか、そのまとめの内容を食品健康影響評価に書くか、いずれかになるかと思うのですけれども、どちらがわかりやすいでしょうか。

内容としては、原体も代謝物Bも、遺伝毒性の試験からは遺伝毒性陽性の結果が得られたという事実だけ書いておいて、まとめの部分をどこかに書くということで、まとめの部分のイメージとしましては、いずれも陽性の結果が認められて、*in vitro*における変異原性を完全には否定できないけれども、ラット、マウスを用いた発がん性試験で陰性の結果が得られていること、代謝物Bはラットでも認められていること、これらを考えると、生体において問題となる遺伝毒性はないというようなイメージになるかと思うのですけれども、内容と置き場所を御検討いただければと思います。

○西川座長

今の点について、御意見をお願いします。

どうぞ。

○石井専門委員

少し長いと思うのですけれども、今のおっしゃった文章を最後の食品健康影響評価のところにもし入れられるのであれば、そのほうがいいのかと思ったのです。

実は、今の食品健康影響評価のところの文章を見ますと、59ページの19行目です。生体におい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記載になっていて、これは後から読んだときにあまり正しくないかなと思ったのです。

遺伝毒性は認められたけれども、生体への影響はないと判断したというのが正しいかなと思いますので、もし、今おっしゃった文章をここに入れられるのであれば、それでもいいのかなと私は思います。

○西川座長

ありがとうございます。

多分、遺伝毒性試験のところに発がん性試験のことをこれまであまり書いてこなかったと思うのです。したがって、遺伝毒性試験のことは遺伝毒性試験で完結して、それを発がん性と相互的に考える場合には、食品健康影響評価のところにそれを書いたほうがいいかなと思います。

石井先生の意見に、私は賛成です。

○横山課長補佐

事務局のほうで、終わるまでに記載案を準備いたしますので、先に進めていただいてよろしいですか。

○西川座長

よろしくをお願いします。

どうぞ。

○山添委員

今の53ページの9行目の文章なのですが、小核試験の結果は陰性であったが、混餌投与の試験であり、最高用量不足と考えられたという記載になっているのですが、実際には、検体が急性毒性を示すために投与可能な用量には限度があって、この範囲においては陰性であったということなのですね。

この文章をそのまま読んでしまうと、最高投与量までしていないかというようなニュアンスになってしまうのだけれども、*in vivo*では実際、可能ではないのですね。それなので、ちょっと文言を加えていただくといいのかなと思うのです。

○西川座長

今、山添先生がおっしゃった内容をコンパクトにして区別をつければいいかなと思います。

結論として、投与できる最大量まで投与したけれども、結果が陰性だった。その理由は、ChEの活性阻害であったと。

○山添委員

急性毒性を示すためにということです。

○増村専門委員

それなのですけれども、そこは、私は疑問に思っています。というのは、まず通常、小核試験は混餌ではやらないですね。高用量で投与する試験で、200とか300、600 mg/kgで打った試験が実際、原体については行われています。

こちらの混餌の試験というのは、先ほど言ったとおりChE阻害試験の用量設定なわけで

すけれども、混餌でされているほかの亜急性、発がん等のラットの試験を見ましても、原体で最高用量は100 ppmを超えているのです。そうすると、今回の混餌で実施された小核試験の用量設定の根拠は何だったのかというと、これはもともと小核試験のために行われた試験ではないですから、用量設定根拠は抄録を見ても書いていないのです。ChE阻害の影響が出る用量を細かく調べるためにデザインされた試験なので、確かにおっしゃられたような修文も可能なのですけれども、この試験が代謝物Bの単独の小核試験として最高用量の設定の根拠が十分だとは、ちょっと考えていないというのが私の正直な意見です。

○吉田委員

確かに、亜急性毒性試験などを見ますと、高い用量なのですけれども、今回の剤の特徴といたしまして、よく赤血球のが先に下がって、脳のほうが後からというのがありますけれども、脳も赤血球も同時に下がるような特徴のある剤なのです。

それで、脳へのChE阻害というのは非常に重篤な神経毒性です。症状が出るというのは、8割ということではなくて、かなり下がってコリナージックのサインが出るということから、脳のChEを測って、それが下がっているということは、明らかにリン剤としての毒性がある量であって、これは明らかな毒性量であるということは明らかです。ChEが下がっているというのは、リン剤において一番感受性の高い影響とさせていただきたいので、最高用量という言葉はまた少し事務局で修正してもらってもいいかもしれませんが、明らかな毒性量で、かつ反復を投与していますから、明らかにその臓器には到達しているだろうということなので、そのあたりを勘案したような感じで修文をするというのはいかがでしょうか。

これは、明らかに毒性量であるということです。

○西川座長

要するに、小核試験の用量設定ですけれども、恐らく最大耐量というような言葉を使っているような気がするのですけれども、増村先生いかがですか。

○増村専門委員

まず、小核試験のためにデザインされていないので、小核試験の最大耐量ではないです。

○西川座長

一般に、小核試験をする際の用量設定。

○増村専門委員

ガイドライン上はそういうことになっていますので、今のコメントも踏まえた上で、最初の山添先生の御意見に戻るかもしれないのですけれども、小核試験の記載、10行目の記載なのですけれども、例えば小核試験の結果はChEの阻害が出る用量で陰性であったとか、そういう事実として書くという形ではどうかと思います。

○西川座長

それがいいと思います。

○山添委員

追加して言いますと、これは24日間投与しているということは、骨髄には長期にゆっくりと暴露するというところを、一応は考えた上での試験だと思います。

○西川座長

では、増村先生の御提案のような修文にしたいと思います。ありがとうございました。

あとは、表38の修正が太田先生から出ております。ありがとうございます。

あと積み残しがなければ、その他の試験について説明をお願いいたします。

○譜係長

54ページの13行目から14. その他の試験でございます。

14行目から(1) *In vitro*ヒト組換えChE活性阻害試験(シアノホス及び代謝物)でございます。結果としましては、シアノホス及び代謝物Bでは用量依存のあるヒトChE活性阻害が認められ、IC₅₀はそれぞれ178及び53.5 μMと算出された。代謝物C、E及びJについてはヒトChE阻害活性は認められなかったということになってございます。

25行目から(2) ChE活性阻害試験(ラット)の単回の試験でございます。こちらは、今回、ARfDの設定根拠となっている試験でございます。結果としましては表39に示されてございます。ChE以外の症状については、一般症状観察においては検体投与の影響は認められてございません。

55ページの16行目から(3) ChE活性阻害試験(ラット、シアノホス及び代謝物B)①の反復の試験でございます。1つ目の試験でございます。結果としましては、表41、42にそれぞれ示されてございます。

56ページの20行目に【事務局より】ということで、ChE活性阻害について、雌雄別にn=4の試験のため、統計的有意差がないものについて20%以上の阻害のある場合に経時的な変化を考慮し、シアノホスについては雄で赤血球、脳とも20 ppm、雌で赤血球は10 ppm以上、脳は20 ppm、代謝物Bについて、雄で赤血球、脳ともに12 ppm、雌で赤血球は6 ppm以上、脳は12 ppmを検体投与の影響としましたという点についてお伺いをさせていただいてございます。

山手先生からは了解ですといただいております。

久野先生からは、統計的有意差がなくても、20%以上の阻害がある場合に経時的変化を加味し、検体投与の影響とすることに同意しますとコメントをいただいております。

長野先生から、事務局案に同意します。ただし、シアノホスの雄の赤血球は10 ppm以上だと思いとコメントをいただいております。現在の案ではシアノホスの雄の赤血球は20 ppm以上毒性ととってございますので、10 ppm以上の取り扱いについて御検討をお願いいたします。

57ページの2行目から(4) ChE活性阻害試験(ラット、シアノホス及び代謝物B)②でございます。結果につきましては表44に示されてございまして、12行目につきましては、長野先生から、10 ppm以上投与群と思いとということで御指摘をいただきまして、修文をさせていただいております。

その他の試験につきましては以上でございます。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

ChE活性阻害に関する幾つかの試験が実施されています。【事務局より】ということで56ページの20行目から、これはラットの28日間試験ですが、表41に基づいて。

○横山課長補佐

すみません、56ページの表41の10 ppmのところ、事務局案としましては、雄のほうの赤血球ChEは7週しか20%以上ではなくて、雌のほうは14週、28週で、28週はもう80なのですけれども、28週まで認められたということで、雌は影響にして、雄は影響にしなかったことについて、長野先生から、齟齬があるという御指摘です。

○西川座長

ありがとうございます。

そういうことで、まず長野先生から追加説明をお願いできますか。

○長野座長代理

今、事務局から説明があったとおりであります。

もしも雌のほうを10 ppmまでとるのならば、雄も10 ppmまでとったほうがいいでしょうし、もしも雄の10 ppmの62%をとらないのならば、雄雌ともに20だけにしたほうが整合性がとれそうな気がしました。

○西川座長

ただ、事務局の説明では、雄の場合、7日目だけで、それ以降は20%以上の抑制はないということですが、そのあたりはいかがですか。

○長野座長代理

ChEですから、それほど時期に差はなくてもいいような気はします。

期間が長くなったからといって、程度が強くななくてもいいような気はします。

○西川座長

普通、期間が長くなると阻害の率も大きくなる傾向があるということは言われていますね。

○長野座長代理

そうしますと、一時的ということで、切っても別に構わないと思います。

○西川座長

ですから、雄の10 ppmの群については、一過性の変化であるという事務局の考えどおりでいいかなと思います。ありがとうございます。

あとは、57ページは別の試験、ラットのChE活性阻害試験の②ですが、12行目に長野先生から、「10 ppm投与群」ではなくて、より正確に「10 ppm以上投与群」にしたほうがよいということで、そのように直っているかと思います。ありがとうございました。

○吉田委員

イヌの1年の試験なのですけれども、ChEの値しか書いていなくて、ほかの毒性がなかったということが記載されていないので、ChE以外に投与に関連した影響はなかったと書きませんか、あったかないかもわからないと思います。ページでいいますと38ページです。

○西川座長

38ページのイヌの慢性毒性試験ですね。

○吉田委員

イヌの試験で、ChEの表8があるのですけれども、そのほかに投与による影響は認められていないと思いますので、そのことを一言、文中で書き入れていただくのはいかがでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。

恐らくChEの活性阻害が一番鋭敏なので、そうだと思うのですけれども、念のため確認の上、その他の所見は検査されていないみたいなことを一文追加ということをお願いしたいと思います。ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

先ほどの遺伝毒性の部分で、後で食品健康影響評価にまとめるということで、事務局で案を用意しましたのでお配りしてもよろしいでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

1ページ目に2つパラがありますが、1ページ目の上のほうが原体についてのまとめで、下のほうが代謝物Bについての結果だけをまとめたものです。

おめくりいただきまして、2ページ目の20行目ぐらいから、遺伝毒性についてということで記載してみました。

○西川座長

これをあわせて検討したいと思います。

説明をお願いします。

○譜係長

Ⅲ. 食品健康影響評価でございますけれども、3～8行目に動物体内運命試験の結果を記載してございまして、5行目でございますけれども、投与後48時間で96.3%とございますけれども、先ほど御修正をいただきまして、96.2%と修正をさせていただければと思います。

7行目でございますけれども、今回、代謝物Bが重要なものになってまいりますので、尿中及び糞中というところを削除させていただきまして、Bを追加させていただければと考えてございます。

9～12行目が植物体内運命試験の結果です。

13～17行目が作物残留試験の結果でございますけれども、16行目に吉田先生から御修文をいただいております。

また、18行目からの毒性のところにつきましては、先ほどお送りをさせていただいたものでよろしいかどうか、御確認をいただければと思っております。

59ページの29～31行目はADIの記載になってございまして、ラットを用いた2年間慢性毒性発がん性併合試験の0.101 mg/kg体重/日が最小値でございましたので、これを根拠として安全係数100で除した0.001 mg/kg体重/日をADIと設定した。

また、その下がARfDの記載になってございまして、こちらはラットを用いたChE活性阻害試験において得られた1 mg/kg体重であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.01 mg/kg体重と設定するというので、今、記載をさせていただいております。

その下、【事務局より】ということで、代謝物Bについて、ラット急性毒性試験、ラットChE活性阻害試験の結果では、毒性が親化合物と同等かやや強いと考えられ、復帰突然変異試験において陽性の結果が得られていますが、ラットを用いた動物体内運命試験において血漿及び肝臓で認められていることから、暴露評価対象物質としませんでしたという点につきまして、山手先生からは、了解です。また、ADIとARfDの設定値は記載で了解しますといただいております。

川口先生からは、了解しましたといただいております。

次の61、62ページの無毒性量のところ、先生方から御指摘をいただいております、その旨、反映をさせていただいております。

63、64ページについても、同様に御指摘いただきまして、修正を反映させていただいております。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、食品健康影響評価についてですが、5行目と16行目に数値の訂正があります。

7行目に、主要代謝物としてBを加え、「尿及び糞中の」という語句を削除したということです。

あと、一番問題になるのが、先ほど配付していただいた20行目からの追加の文章です。もとの文章から「生体において問題となるような遺伝毒性」という部分を削除して、次の文章として、「遺伝毒性についてシアノホス及び代謝物Bにおいて一部試験で陽性反応が認められ、*in vitro*における変異原性を完全には否定できないと考えられた。しかしながら、代謝物Bはラットでも認められており、ラット及びマウスを用いた発がん性試験で陰性の結果が得られていることから、シアノホス及び代謝物Bには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた」という追記の提案が、事務局から出されております。

これについて、御意見をいただきたいと思います。

○石井専門委員

私はこれで結構です。

○西川座長

いいですか。

増村先生、いかがですか。

○増村専門委員

いいと思うのですが、21行目の後半にある「*in vitro*における」というのはカットできるのではないかと思ったのです。

○山添委員

先ほど、切ると言っていましたね。

○西川座長

「*in vitro*における」を削除ということですか。

○増村専門委員

はい。このパートに、そんなに細かい情報は必要ないと思います。

○西川座長

では、21行目の「*in vitro*における」を削除したいと思います。

そのほか、よろしいでしょうか。

○長野座長代理

23行目の「ラット及びマウスを用いた」というところの主語が代謝物Bのように見えるのですけれども、これはシアノホスですね。

○横山課長補佐

そうしましたら、「シアノホスのラット及びマウスを用いた」と。

○西川座長

ありがとうございました。

そのほか、よろしいでしょうか。

ほかに、特に御意見がないようですので、とりあえずこのような形でまとめたいと思います。

また後で皆さんに見ていただくことにしたいと思います。

あと、最後の部分ですが、59ページの一番下から、代謝物Bについて暴露評価対象物質にしなくてよいかという確認に対して、山手先生と川口先生からそれでよいという回答が出ております。

山手先生からは、さらにADIとARfDでよいという御意見がでておりますので、特に問題ないかと思いますが、ADI、ARfDの設定値についてこれでよいか。もし反対の御意見があればお願いいたします。

ないようですね。そうしますと、60ページに記載のあるADI及びARfDにしたいと思います。

す。ありがとうございました。

あとは、生殖発生毒性試験についてはまとまりましたでしょうか。

○横山課長補佐

案文をいただきましたので。

○代田専門委員

その件で、62ページの表45のところ、ラットの発生毒性試験①の胎児に対するところを変えていただくようお願いいたします。

○西川座長

よろしくをお願いします。

よろしいでしょうか。全体を通して、何か議論が不十分である点などありましたら、お願いいたします。

ないようですので、結論に移りたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、シアノホスの一日摂取許容量（ADI）につきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である0.101 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.001 mg/kg体重/日とし、急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いたChE活性阻害試験の無毒性量である1 mg/kg体重を安全係数100で除した0.01 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○西川座長

ありがとうございました。

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

評価書案を修正したものを、もう一度メールでお送りさせていただきます。御確認のほど、お願いいたします。

○西川座長

以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程です。本部会につきましては、次回8月10日木曜日、幹事会は8月2日水曜日を予定しております。

今日は時間を延長してしまい申しわけありませんでした。ありがとうございました。

○西川座長

それでは、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。

以上