

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第274回) 議事録

1. 日時 令和6年10月3日(木) 14:00~16:58

2. 場所 食品安全委員会 中会議室(Web会議システムを併用)

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(プラレトリン)に係る食品健康影響評価について
- (2) 農薬・動物用医薬品(ピペロニルブトキシド)に係る食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

石塚専門委員、伊吹専門委員、笛吹専門委員、大山専門委員、小川専門委員、
熊本専門委員、桑村専門委員、齋藤専門委員、島田専門委員、内木専門委員、
中西専門委員、平塚専門委員、山本専門委員

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員

(事務局)

中事務局長、及川事務局次長、古田評価第二課長、寺谷評価調整官、五島課長補佐、
久保評価専門官、木庭評価専門職、田村技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(令和6年10月3日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「プラレトリン」

資料3 (案)農薬・動物用医薬品評価書「ピペロニルブトキシド」

参考資料1 農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方(平成24年10月26日農薬専門調査会決定)

参考資料2 農薬の急性参照用量設定における基本的考え方(平成26年2月14日農薬専門調査会決定)

6. 議事内容

〇〇〇 時間になりましたので、ただいまより第274回「動物用医薬品専門調査会」を開催した

と思います。

本日、〇〇が御欠席で、13名の専門委員が御出席になっております。

本日の全体スケジュールについて、お手元に第274回動物用医薬品専門調査会議事次第が配付されているかと存じます。御覧ください。

それでは、早速ですが、議題に入ります前に、事務局より議事、資料などの確認をお願いいたします。

○事務局 本日の議事は「動物用医薬品（プラレトリン）に係る食品健康影響評価について」、「農薬・動物用医薬品（ピペロニルブトキシド）に係る食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本日の調査会ですが、ウェブ会議を併用しております。

また、資料が特定のメーカーから提供されたものを含みますため、審議内容によって当該企業の知的財産等が開示されるおそれがあることから、非公開での審議とさせていただいております。

次に、資料の確認をお願いします。資料1から3及び参考資料1と2は議事次第に記載されているとおりです。そのほか机上配布資料1から4がございます。これらの資料は事前にCD-ROM又はプライムドライブにてお手元に送付させていただきました。資料の不足などございましたら事務局にお知らせください。

また、会場の皆様に御連絡です。お手元にごございます紙資料については、原則、事務局にて回収させていただく予定です。本日の審議内容について調査会終了後も確認したいなどの御希望がある場合には、お持ち帰りいただくことは可能ですが、不要になりましたら、事前に送付したCD-ROMとともに御返送くださいますようお願いいたします。返信用封筒については、ウェブ参加の方を含め、皆様方に調査会後の議事録等の確認依頼の際にお送りしますので、よろしくをお願いいたします。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

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」に基づいて、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お願いします。

○事務局 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たところ、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）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。

〇〇〇 ありがとうございます。

先生方、提出いただいた確認書、相違ございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、早速ですが、議題（1）の「動物用医薬品（プラレトリン）に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思います。

前回からの続きということですので。事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

では、資料2の評価書案と机上配布資料1と追加でお送りしました机上配布資料3をお手元に御準備ください。

前回の調査会では、生殖発生毒性試験まで御審議をいただきました。まず、前回の調査会での御指摘を踏まえまして、修正や追記した箇所について説明をさせていただきます。

まず、資料2の7ページ、32行目からの薬物動態試験です。検出限界値について各テーブルに説明を追記しております。〇〇に御提案いただいた修文案をもとに修正をしております。

また、9ページですが、脚注に「検出限界値が参照に記載されていない場合は不明とした」との注釈を追加しておりますので、御確認をお願いします。

続きまして、20ページをお開きください。遺伝毒性試験の項目です。まず、染色体異常試験の結果の記載について、前回、〇〇と〇〇より御意見をいただいておりますので、修正をしております。問題ないか御確認をお願いいたします。

また、結論の文章については、前回の御審議をもとに陰性結果を先に示し、染色体異常試験はS9存在下でのみ陽性を示したことを記載してから総合的に判断して、遺伝毒性はないという流れで文案を作成しております。

一方、過去の評価書におきましては、陽性所見を先に述べてから陰性結果を述べて遺伝毒性を否定するという流れが多数となっておりますので、案2を事務局ボックス内に記載しております。本文に記載しております案1でよいか、御確認をお願いいたします。

先生方よりいただいたコメントは次のページ、21ページに記載をさせていただいておりますが、まず〇〇より、案1については文章化してみると、陽性の印象が強く残るため、案2がよいのではとの御意見をいただいております。

次に、〇〇より、案1に陽性の理由を追加した文章を御提案いただいております。

また、〇〇からも追加でコメントをいただいております、机上配布資料3にお示ししております。案1を一部修正いただいたものと、案2をもとに修正いただいた案となっております。

先生方からいただいたコメントは以上となっております。

また評価書案の21ページの事務局ボックス内に戻りますが、前回の調査会におきまして、遺伝毒性の結論に関しては、考察や御意見は議事録に残すということと、また、その内容に関してはデータで示されているものではないので、評価書へは記載せずに、総合的に判断してというような記載に通常しているとの審議がなされておりましたので、前回の審議を踏まえまして、文章について御検討いただければと考えております。

では、ここで一旦座長へお返しいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、前回の先生方に御指摘をいただいて修正を行ったところを中心にいきたいと思います。まず7ページ、薬物動態試験です。こちらは〇〇の御指摘を受けて、各テーブルの下に脚注として検出限界等々についての付記を加えております。

〇〇、こちらはいかがでしょう。

〇〇〇 検出限界値に関するコメントを付記するという方針のようですので、書いていただいたとおりでよろしいかと思えます。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかの先生方、この点は大丈夫でしょうか。

では、続きまして、20ページをお願いいたします。遺伝毒性試験です。方向性としては先生方、同じ方針になっているかと思えますが、表現について、印象の問題もあり、書き方に少し工夫を加えております。前回の御指摘のとおりですと、20ページの5行目からになるのですが、一方、これまでですと、先に陽性を示してから後半で陰性を示すというような書き方もありますので、それが事務局の20ページの24行目からの案2ということです。これを受けまして、先生方から幾つか御指摘をいただいております。

まず先に、御指摘をいただいている先生方からの御意見、御説明といたしますか、確認いただければと思えます。〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

書いていることと同じなのですが、事務局からいただいた資料で文章化しているものを改めて読みますと、何となく案1ですと、陽性だった一つのテストがクローズアップされてしまうような感じがしました。ですので、私は、これまで過去の書き方でも多いという案2の先に陽性のことを言っておいて、後でそれを否定するという言い方のほうが無難ではないかなと感じましたので、コメントさせていただきました。

〇〇〇 ありがとうございます。私も今までの踏襲した書き方のほうがよいのかなと個人的には考えております。

〇〇からの御指摘は、不純物のことを追記してはどうかという御意見をいただいております。この点なのですが、不純物のデータが出ているわけではないというところで、もしかすると少し追記が難しいのではないかという事務局の御意見もあるのですが、〇〇、この点いかがでしょうか。

〇〇〇 1つ、S9存在下のみ陽性を示したというのは、そこだけが陽性なので、私は文章的にそれが間に入るというのが少し気になりました。流れを考えたときに最後が良いかなと思って、そうするとその理由を何かしらつけなければいけないのかなというところでつけ足しました。なので、その後の〇〇から御意見もございましたが、先に陽性の所見を述べ、そのあと陰性の所見を並べて、食品安全委員会としてはこう判断したというのが何となく一番すっきりするのかなと、皆さんの御意見を伺って思いました。

〇〇〇 ありがとうございます。そうしますと、案2でいってよいのではないかという御意見になるうかと思えます。

それと、〇〇からも案2でよいのではないかと御意見をいただきました。そうしますと、やはり先生方の何となくと言ったら失礼ですが、恐らく最初に陽性を出して、陰性を出してという今までの流れでよいのではないかという御意見をいただいたと理解しております。

もしこれではなくて、ほかの御意見、御指摘がある場合には御発言いただければと思えます

が、いかがでしょうか。

もし特にならなければ、事務局の案2ということになろうかと思います。今20ページの5行目、案1の書き方になっておりますが、ここを案2に書き換えるということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、こちらは案2を採用するという方向で進めさせていただきます。ありがとうございます。

○事務局 事務局でございます。発言してもよろしいでしょうか。

案2をベースにということで先生方に合意いただけたのかなと思いますが、〇〇から机上配布資料3にございますとおり案2をベースにした修正案を御提案いただいておりますので、〇〇から事前にいただいている案2の修正版がよいか、もとの事務局案の案2とするかというところを御審議いただけますと幸いです。よろしく願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。追加で確認をさせていただこうと思っておりました。

それでは、机上配布資料3を御覧いただけますでしょうか。こちらの下にコメントと書かれてあるさらにその下に案2のがあるのですが、青字で消されているところが事務局の提案どおりの内容になっているかと思います。それで、赤字が〇〇が修正案として御提案いただいた内容です。どちらも流れとしては似ているといえれば似ているのですが、違うところは、S9存在下で陽性を示したが、しかし、この試験のS9非存在下の結果は陰性でありということが追加をされております。さらに*in vivo*の小核試験云々というところで、さらにというところで陰性の結果を強調している流れになっております。事務局案は今までのを少し踏襲したような流れなのですが、〇〇からは、S9存在下で陽性を示したが、非存在下で結果は陰性だったという陰性を少し強調したような書き方にさせていただいております。こちらは先生方から追加で御意見をいただければと思いますが、いかがでしょうか。

特にならぬでしょうか。もし特にならなければ、通常であれば、S9存在下で陽性を示したで止めた場合、S9非存在下は陰性だったというのは今まで言わずもがなみたいな形で進めてはいたのですが、今回、少し〇〇では、この結果も陰性であったということで、さらにその後も陰性、陰性、陰性ということで、総合的にかなり陰性でしたよというところで、読み手としては多分このほうが安心して読める内容かなと感じております。先生方、いかがでしょうか。〇〇の書きぶりで修正をさせていただいて。

ありがとうございます。何人かの先生にうなずいていただいておりますので、では、少し読み手のことを考えて、〇〇の御提案の内容で、赤字から最終的には食品安全委員会云々で遺伝毒性はないと考えたとつながるような修正にしたいと思います。ありがとうございます。

それでは、よろしいでしょうか。事務局、ほかに私、抜けているところはないですか。大丈夫ですね。

○事務局 はい。ありがとうございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、引き続き、御説明をお願いします。

○事務局 ありがとうございます。では、続けます。

次は、22ページの5行目からのラットを用いた3か月間亜急性毒性試験についてとなります。○○より肝臓所見について御意見をいただいております。該当箇所は23ページの本文の黄色マーカー部分と表18の赤字の部分となっております。

24ページの事務局ボックスにいただいた御意見を記載しておりますが、動物用医薬品専門調査会決定の肝肥大の取扱いに関するガイダンスをもとに、肝臓の重量変化のみの場合は毒性としない方針ではないかとの御指摘です。腎臓はほかの所見が出にくいので、重量変化のみでも毒性とせざるを得ないように思いますとのコメントをいただいております。

○○から言及いただいた動物用医薬品の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いにつきまして、1,000ppm投与群でみられた肝臓重量高値を毒性所見とすべきか、改めて御審議をお願いいたします。表中の赤字は○○の御指摘に沿って修正しております。この修正案に御同意いただいた場合は、本文の黄色マーカー部分は復活することになります。

続きまして、26ページ、19行目からのマウス80週間発がん性試験です。27ページ、9行目に追記をしておりますが、「本試験では血液生化学的検査は実施されていない」との文言を追記し、表23の注釈にも追加をしております。また、臓器重量について、原著では絶対、相対重量ともに記載がされておりましたが、絶対重量に関するデータは統計解析がされておられませんので、原著に合わせて表の記載を修正しております。○○より、事務局提案の記述を支持する旨、コメントをいただいております。

続きまして、29ページからのラットの106週間慢性毒性・発がん性併合試験となります。

30ページの4から5行目に400ppm投与群雄におけるMCH高値を毒性と取らない理由を追加しております。○○より同意のコメントをいただいております。

続きまして、31ページ、8行目からのイヌ52週間慢性毒性試験では、32ページの2から3行目に脾臓重量の低値、胸腺重量の高値を毒性と取らない理由を修正しております。○○より同意のコメントをいただいております。

前回までに審議済みの項目における修正は以上となっております。

では、一旦ここで説明を区切らせていただきます。

○○○ ありがとうございます。

では、先生方、23ページにお戻りいただければと思います。○○からの御指摘で、肝臓の重量変化のみでは適応変化ということで毒性と取らない、そういった方針が農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについてで出されております。動物用医薬品もそのような形で、肝臓のみの重量の変化を毒性として取るか取らないかということで、一般的には今、食品安全委員会はほかの調査会もそうだと思いますが、肝臓の例えば相対重量の変化のみで血液の変化がなかったりなど絶対重量の変化がない場合には、大抵毒性と取らないことが多いと理解しております。これについては、この方針でよいかどうか、先生方、改めて確認をさせていただきます。これは多分あまり異論が出ない話かと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そういたしますと、〇〇の御指摘、表18に戻っていただいて、1,000以上ですね。私も少しうっかりしていたのですが、こちらは肝臓相対重量高値のみになっておりますので、今の方針ですと、ここは消えるということになろうかと思えます。

〇〇、何か追加の補足の御意見などはございますか。

〇〇〇 特にここの試験については良いのかなと思っているのですが、後ろのほうなどでデータが必ずしも全部そろっていない試験についてはどうするのかなどの議論はあると思いますが、なるべく見落としがないようにということを考えながら、ある程度この方針に沿って評価するのが良いのかなと思っております。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

では、ここは血液生化学的な変化のデータも出されているということで、そうしますと表18の赤字の消されているところを消した上で、本文、23ページの7行、8行、9行の黄色のハイライトが復活ということになります。毒性変化ではないので、本文に書いているということになります。

この修正についてはいかがでしょうか。何か先生方からもし御異論があればお願いします。

では、特に御異論がないようですので、23ページについては、そのような修正にしたいと思います。

続きまして、26ページ、19行目です。慢性毒性・発がん性試験ですが、27ページの9行目を御覧ください。こちらは血液生化学的検査が実施されていないというところを追記していただいておりまして、表23、17行目からも同様に、18行目の脚注で血液生化学的検査は実施されていないということで御記載をいただいております。先ほどの試験は、そういったところも全部含めて肝臓の相対重量のみの変化のみだったので、毒性として取りませんでした。一方で、こちらは血液のデータがついていないということで、通常であれば相対重量を毒性として取らないのですが、安全側に立ったときに、血液生化学的検査がついていないということで、毒性として否定が必ずしもできないという形でここに残してあるという形になっております。

この辺は、個人的には少し微妙だなと思っております。削除してもよいのかなと思っておりますが、こちらは先ほど〇〇から、少しデータのそろい方を見てという御意見をいただいております。〇〇は、こちらは残すほうが良いという御意見でよろしかったですね。

〇〇〇 そうですね。本当だったらデータがあったら消えるところかもしれないのですが、雄に関しては体重の増加抑制データもありますし、残しても良いのかなと思っております。なかなか整合性が取りにくいところではあるのですが。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかに先生方から何か御意見ございますか。先生方も非常に微妙な顔をされている先生が多い気がするのですが、調査会としては、血液生化学的検査が実施されていないよというのを2か所にも書くという、少し気持ちを込めた修正で、残すという方向でいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

これは血液生化学的検査が入って変化がなかったら真っ先に落とされるものではあるのですが、調査会としては血液生化学を実施していないよということを少し強調しながら、あくまでも安全サイドに立った評価を行うということで、ここは残すという方向でいきたいと思います。この議事録も残っておりますので、今後も少なくとも否定できるものは否定していきたいと思います。

この方針で何か先生方から、いやいや、そうではなくということがあれば御発言いただきたいのですが、大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、続きまして、29ページにお移りください。106週間慢性毒性・発がん性併合試験です。実際には30ページの4行目から5行目です。「他のパラメーターにも変動がみられなかったことから毒性影響ではないと考えた」と追記をいただきました。これは恐らく先生方、御異論ないと思います。よろしいでしょうか。

続きまして、31ページの8行目の試験です。52週のイヌの試験ですが、実際の修正は32ページの2行目から3行目です。病理組織学的変化がみられず云々ということで、被験物質との関連は不明であったということをしり明快に追記していただいております。こちらもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、こちらのように修正をさせていただければと思います。

それでは、引き続き、事務局の説明をお願いできますでしょうか。

○事務局 承知しました。

では、今回新たに御審議いただく41ページ、2行目からの神経毒性試験を御説明いたします。

まず、ラットを用いた急性神経毒性試験となっております。雌雄各群12匹にコーンオイルに懸濁した*d*・*d*-T80-プラレトリンを単回強制経口投与し、投与15日後まで各種機能検査等が行われております。また、投与15日後に各群ランダムに選択した個体について中枢・末梢神経について病理組織学的検査が実施されております。毒性所見は表37にお示ししております。300mg/kg 体重投与群の雌で死亡及び振戦がみられ、雌雄において自発運動のパラメーターに変動がみられたことから、NOAELは100 mg/kg 体重としております。

コメントですが、〇〇より、NOAELは100 mg/kg 体重でよいと思いますとのコメントをいただいております。

〇〇からは、NOAELに異論ありませんとのコメントと、表38、現在の表37ですが、雌でみられた振戦2匹に死亡例であることの注釈を追加いただいております。この振戦を示した2匹ですが、1匹はその後死亡しておりまして、1匹はその後生存しているというような結果となっておりますので、*d*の注釈を死亡1例、生存1例とさせていただきたいと考えております。口頭の御提案となってしまう申し訳ないのですが、記載について御審議をお願いいたします。

説明を続けさせていただきます。

42ページの7行目よりラットを用いた13週間亜急性神経毒性試験となります。雌雄各群12匹に*d*・*d*-T80-プラレトリンを13週間混餌投与し、機能検査等が行われております。投与期間終了

時に各投与群からランダムに選択した雌雄各6匹について、脳、脊髄等の病理組織学的検査が実施されております。

毒性所見は42ページから43ページに続く表39にお示ししております。6,000ppm投与群で体重増加抑制と摂餌量低値がみられたことから、NOAELは雌雄ともに1,200ppmとしており、神経毒性の兆候はみられなかったと結論づけております。〇〇、〇〇より、事務局案に異論ない旨コメントをいただいております。

続きまして、43ページ、15行目からの一般薬理試験の結果は表40にお示ししたとおりとなっております。〇〇より、表中の記載を修正いただいております。青字の部分となります。

いただいたコメントは45ページに記載をしております。匹数については、1群何匹と記載がないものは同一個体に低用量から段階的に濃度を上げて投与しているという点と、心電図と摘出心房律動は呼吸・循環器系に分類されるとのコメントをいただいております。

続きまして、46ページの4行目よりその他の試験をまとめております。まず、ラットの28日間亜急性吸入毒性試験の毒性所見は表41のとおりとなっております。本試験については、参考資料としておりませんが、吸入による試験となりますので、原案の整理について問題ないか御審議をお願いいたします。なお、過去のシフェノトリンの審議におきましては、吸入投与であることを理由に評価書へ記載はされておりました。

コメントをいただいております。〇〇より、ヒトのばく露形態とは異なるので削除しても良いと思いますとのコメントをいただいております。

〇〇より、本剤は畜舎噴霧剤として使用されるため、吸入ばく露の試験結果も記載したほうがよいと思いますとのコメントをいただいております。

本試験を評価書へ記載すべきか御審議をお願いいたします。

説明を続けます。

47ページにウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験と、モルモットを用いた全身アナフィラキシー試験と皮膚アレルギー試験の結果を記載しております。ウサギの試験結果より、*d·d*-T80-プラレトリンは眼粘膜に対しては極軽度刺激性、皮膚に対しては無刺激性と判定されておまして、モルモットの試験結果より、全身性アナフィラキシー及び皮膚アレルギー性はなしとの結論としております。

それでは、ここで一旦座長へお返しいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、先生方、まず41ページにお戻りください。2行目から神経毒性試験が幾つか含まれております。まず、3行目の急性神経毒性試験なのですが、こちらは41ページの表37です。NOAELが100でよいかどうかという点についてなのですが、〇〇、〇〇から、100で大丈夫でしょうと、異論ありませんという御意見をいただいております。先生方もこちらはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

1点、表37の脚注dなのですが、死亡例が2匹出ているのですが、振戦で死んだ死亡が1匹

で、それが多分上の2匹に含まれるものの、振戦のもう一匹は生存ということになっております。その辺りを分かるように事務局で記載をしていただくということで、この点もよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、続きまして、42ページの7行目です。13週間亜急性神経毒性試験です。こちらは恐らく御異論ないかと思いますが、〇〇、〇〇から、事務局案に異論はないということと、あと「神経毒性の兆候はみられなかった」の標記でよいと御意見いただいております。こちらについては、先生方、何かもしも追加の御意見がございましたらお願いします。多分ここもすんなりいくところかなと思っています。

それでは、次に43ページ、15行目の一般薬理試験です。こちらの表40は〇〇からかなり細かいところを御指摘いただいて、修正をいただきました。〇〇、どうもありがとうございます。

それでは、こちら、修正されたものが青字で、〇〇、この修正は大丈夫ということによろしかったですか。

〇〇〇 はい。事務局でもダブルチェックはしていただきたいのですが、大丈夫だと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

私も見させていただいて、そのとおりといいますか、修正いただいたかと考えております。

先生方、ほかにもし追記がございましたらお願いいたします。よろしいですかね。

それでは、43ページが終わって、46ページを御覧ください。4行目のその他の試験というところでは、まず、基本的に食品安全委員会の調査といたしましては、動物用医薬品の場合には経口から入ってくるものについての試験を掲載するのが通常ではありました。今回、吸入毒性試験が掲載されております。この試験の扱いなのですが、〇〇からは削除してよいのではないかという御指摘をいただいております。〇〇からは、噴霧剤なので吸入ばく露を載せてもよいのではないかという御指摘をいただいております。恐らくこれはケース・バイ・ケースで今まで掲載したり、掲載しなかったり、もしくは参考文献として掲載をするというようないろいろな手法を取ってきたと理解しております。

こちらは〇〇と〇〇からは、46ページの27行目、30行目に御意見をいただいておりますが、何か追加、補足がもしあればお願いします。

〇〇〇 私で記載したほうが良いと思ったのは、食品としては参考データになるのですが、労働者ばく露のことを考え、噴霧する時(本剤の使用時)に労働者がばく露された場合、こういう毒性が出る可能性があるという視点です。参考資料という位置づけで載せたほうが良いのではないというのが私からの意見です。

〇〇〇 ありがとうございます。

掲載が、今までですとあたりなかつたりというところで、必ずしも必須ではなかったという点はあるのですが、ほかに先生方、いかがでしょうか。

もしもほかにないようでしたら、御提案なのですが、吸入毒性試験なのでその他というところでよいかかなと思っているのですが、その他に掲載をして、かつ参考文献として掲載をするの

はいかがでしょうか。

ありがとうございます。

では、ここはその他ということで、ここに参考文献という記載とともに、要は今回のADIの決定には直接的には関わってこないものなので、参考文献として、ただし毒性の参考にはなるということで掲載をする方向で進めたいと思います。ありがとうございます。

続きまして、47ページです。こちらは眼、それからアナフィラキシー、皮膚アレルギー試験ですが、ここはいかがでしょうか。先生方、もし御意見がございましたらお願いします。

〇〇〇 少しよろしいですか。眼の試験なのですが、ほかの2つ、その下の2つのアナフィラキシー試験とアレルギー試験に関しましては溶液の濃度が書いてあるのですが、これに関しては溶液の用量しかなくて、濃度に関する記述がなかったように思いますが、その点はどのように考えたらよろしいのでしょうか。

〇〇〇 少々お待ちください。これは資料の63ですね。

〇〇〇 63で、非常に簡単な記述の日本語の資料だったようなのですが、少し確認したところ、溶液の濃度に関する記載はなかったように思います。

〇〇〇 ガイドラインに従い実施したというところで、被験物質。そうですね。書いていない場合は原液なのかなと思いますよね。

〇〇〇 どれほどの投与量だったかが多分分からないと思いますので。

〇〇〇 恐らく濃度が書いていない場合は、眼刺激性ですと原液をそのまま点眼していると思います。今回は、0.1 mLという量は書いてあるので、原液量が記載されているのだと思われます。

〇〇〇 ありがとうございます。そうですね。原液とも書いていないので、評価書にはこのままの記載でよいのかなと思います。〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 原液であるならば別にそれで良いですが、ほかのものは濃度が書いてあるのに、これだけ原液とも何とも書いていないなど思ったのでお伺いさせていただきました。

〇〇〇 ありがとうございます。恐らく量のみ書いてあるので、通常であれば多分そのまま投与したのではないかとされます。ありがとうございます。この議事録も残っておりますので、それでは、記載はこのままということにさせていただければと思います。御指摘ありがとうございます。

ほかにごありますか。大丈夫でしょうか。

それでは、また事務局、引き続きお願いします。

○事務局 承知しました。

では、48ページの国際機関等における評価となります。まず1のAPVMAは1993年の評価となりますが、イヌの経口投与試験のNOAEL2.5に基づき、プラレトリンのADIを0.02 mg/kg 体重/日と設定しております。

2のEPAは食品取扱施設や住居での害虫駆除での使用を想定し、APVMAと同じくイヌの経口投与試験のNOAEL2.5をPODとし、これに不確実係数100を適用し、ARfDを0.025 mg/kg

体重/日と設定しております。

次に、WHOの2002年のプラレトリンの評価におきましては、哺乳類に対する毒性は低く、発がん性を認める証拠はないと判断がされております。

次に、ECHAは免疫毒性、発がん性、遺伝毒性、繁殖毒性はないと判断しておりまして、経口投与でみられた最も重要な影響は神経毒性症状であるとの見解を示しております。

以上が国際機関等における評価となっております。

49ページの食品健康影響評価について御説明いたします。

まず、プラレトリンには異性体が存在しますが、主要な2つの異性体を構成成分としたラセミ体である*d·d*-T80-プラレトリンを評価の対象とし、今回は*d·d*-T80-プラレトリンを牛、豚、鶏に噴霧投与する前提で評価を行った旨をまず2行目から6行目に記載しております。

7行目からはラットを用いた薬物動態試験についての記載となっております。標識した*d·d*-T80-プラレトリンのトランス体、シス体をラットに投与したところ、両異性体とも投与3時間後までに最高値を示した後、速やかに減少し、投与7日後までに尿及び糞中に排泄されたことを記載しております。また、主要代謝物は酸側菊酸のイソブテニル基の酸化、アルコール側プロピニル基の1位及び2位の酸化、エステル結合の開裂及びこれらの反応で生成したアルコール類とのグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体となっております。残留性は乏しく、投与経路による差及び顕著な性差もみられなかったとしております。

19行目からは、牛、豚、鶏に噴霧投与した場合の薬物動態と、また、*d·d*-T80-プラレトリンの酸側の薬物動態をほかのピレスロイド系成分の薬物動態試験の結果より考察した内容を記載しております。

まとめとしまして、*d·d*-T80-プラレトリンを牛、豚、鶏に噴霧投与した場合も、ラットやほかのピレスロイド系成分と同様の薬物動態を示すとともに、牛、豚、鶏で生成される代謝物はラットの体内でも同様に生成されると考えたとしております。

50ページの4行目よりまとめを記載しております。最も低い投与量でみられた毒性影響はイヌ52週間慢性毒性試験における神経症状及び腎臓尿管尿皮内褐色色素沈着でありまして、NOAELは2.5 mg/kg 体重/日となっております。そのため、このNOAELを安全係数100で除した0.025 mg/kg 体重/日を*d·d*-T80-プラレトリンのADIとして採用することが適当との結論としております。

説明は以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、まず、48ページの国際機関等における評価というところで、APVMA、EPA、WHO、ECHAの評価が掲載されております。こちらの掲載ぶりについては何か先生方から御指摘ございますか。

特に事実をそのまま淡々と記載しているところですので、それでは、こちらは問題ないということで、次に、49ページの食品健康影響評価なのですが、これまで先生方に審議をいただいた内容をこちらにまとめております。こちらはよろしいでしょうか。2行目から18行目、まず

よろしいでしょうか。

もし問題なければ、19行目から35行目までですね。こちらもよろしいでしょうか。特に問題はないと、先生方の審議どおりに記載をしていただいているかと思います。

36行目、37行目が遺伝性、それから、38行目からが毒性の内容になっています。これも本日、細かい修正点はありましたが、特に問題はないかと思います。

PODの根拠となるのが、50ページの4行目のイヌの52週間慢性毒性試験です。これをもちましてADIをNOAEL2.5 mg/kgで、これに通常どおりの安全係数の100で除した値がADIということで記載がございます。先生方、ここまでよろしいでしょうか。

大丈夫ですかね。先生方にうなずいていただいておりますので、それでは、これまでの審議をもとに、プラレトリンに関する評価をまとめたいと思います。

本日はほぼ全部解決はしているのですが、修正文案の入替えなど、何か所かありますが、今回の審議を行いましたプラレトリンに関わる食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、*d*・*d*-T80-プラレトリンのADIとして0.025 mg/kg 体重/日を採用することが適当と考えられるということで、こちらの資料2をもとに評価書案を取りまとめたいと思います。

各専門委員の先生方には、必要に応じて御意見等々伺いたいと思いますので、よろしく願いします。

では、事務局では、本日幾つか修文は入りましたが、作業をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

では、本日いただいた御意見の内容については、座長と御相談しながら事務局にて内容を修正し、後日先生方に確認していただきたいと思います。

本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局内で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会に諮りますので、よろしく願いいたします。

○○○ ありがとうございます。よろしく願いします。

続きまして、議題の2つ目ですね。「農薬・動物用医薬品（ピペロニルブトキシド）に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思います。

それでは、事務局から説明をお願いできますでしょうか。

○事務局 それでは、お手元に資料3を御準備ください。資料3「農薬・動物用医薬品評価書ピペロニルブトキシド」となっております。

ピペロニルブトキシドは、国内では農薬としての登録及び動物用医薬品としての承認はありませんが、農作物及び畜産物においてポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されたいわゆるポジ剤でございます。

また、それに加えて、動物用医薬品の製造販売承認に伴う評価要請が来ておりますクロチアニジン及び*d*・*d*-T80-プラレトリンを有効成分とする畜舎噴霧剤(ヌーベルショット、トリプルアクセル)に添加剤として含まれている成分でございます。したがって、ピペロニルブトキシド

なのですが、農薬と動物用医薬品両方の使用用途がある成分となっております。また、こちらの成分ですが、食品安全委員会で初めて評価する成分となっております。

主な用途としては、動物用医薬品ということで、今回は動物用医薬品専門調査会が先行して農薬専門調査会とのリレー審議を行います。すなわち先に動物用医薬品専門調査会において家畜などにおける薬物動態及び残留試験、また、動物体内動態試験、各種毒性試験やADIの設定に係る評価について一から評価書案を作成の上で調査審議をいただきまして、その後、リレーで農薬専門調査会に引き継ぎまして、農薬専門調査会において作残試験ですとか、また、急性参照用量 (ARfD) に係る評価などについて追記をいたしまして、最終的に一つの評価書を作成するというような流れです。

それなりにボリュームのある評価書案となる見込みでして、本日お手元にあります資料3においては、薬物動態、残留から急性毒性、亜急性毒性試験までの評価書案を準備しています。

リレー審議における留意点の御説明に入る前に、評価に使用する情報について先に説明させていただきます。

家畜の残留試験の結果には、企業が実施したものもあるのですが、ピペロニルブトキシドはいわゆるポジ剤であるという説明を先ほどさせていただきました。また、承認申請のあった製剤に添加剤として含まれているという背景もありまして、毒性評価に使えるデータとしては海外の評価書及び入手可能な公表論文となっております。したがって、いわゆる評価書評価になりまして、海外の評価書より抜粋した内容に加えまして、公表文献、引用文献を見ながら必要な情報を補ったり、多少の修正を行ったりいたしまして、評価書案を事務局で作成しております。

お手元の資料3の51ページ目を先に御覧いただけますでしょうか。表38なのですが、こちらを御覧いただきますと、海外でどの機関が評価を実施しているかが分かると思います。左からEPA、EMEAなど書いていますが、EPAは2005年と2017年、EMEAとJMPRは1999年、豪州のPACCは1986年、FAOは2011年、Health Canadaが2020年にそれぞれ評価を行っておりまして、これらの各評価書については参照資料に含めて送付しています。

また、海外評価書で根拠となっている一部の公表文献については入手可能か検討中でございまして、こういったものの試験結果については入手できてから御審議いただくこととしたいと考えております。

以上が今回使用できる情報の説明でございました。

長くなって恐縮ですが、続いて、動薬専門調査会が先行するリレー審議の留意事項について説明したいと思います。資料3の表紙にお戻りいただけますでしょうか。

表紙にお戻りいただきますと、リレー審議についての記載がございます。これから先生方にこの評価書案を御審議いただきまして、農薬専門調査会にもリレーして、双方の審議が終了しましたら、動物用医薬品・農薬専門調査会の両座長の連名で食品安全委員会に結果を報告することとなります。

リレー審議の剤についてなのですが、できる限り先議の評価書案の記載内容を尊重すること

になっておりますが、明らかなミスなどを除きまして、できるだけ前後の文脈を読めば誤解が生じないと判断される場合は先議での記載をそのまま維持することが推奨されているところでございます。

リレー後の農薬専門調査会で軽微な修正が生じましたら、座長預かりとして、必要に応じて専門委員の先生方に電子的媒体で御確認、調整をお願いすることになります。

また、リレーした後の農薬専門調査会から何か評価結果に影響するような重大な変更が提案された場合には、必要に応じて合同調査会等を開催して審議を行うことになります。

また、先ほど評価に使える情報の説明で触れたのですが、この成分については、海外の評価書を用いた評価となりますので、参考資料1として農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方も送付しております。こちらも踏まえまして、評価書案を事務局で作成しております。

また、前の説明でリレーで引き継いだ後の農薬専門調査会において急性参照用量（ARfD）に係る評価についても追記することになりますと申し上げました。ARfDについては、動物用医薬品専門調査会の審議対象ではありませんので、追記後に審議は動薬専門調査会ではしないという方針を念のため1ページ目から2ページ目にかけての①で記載しております。

また、リレー後に農薬専門調査会において、今回、参考資料2として農薬の急性参照用量設定における基本的な考え方をお配りしておりますが、こちらに基づいて農薬専門調査会でARfDを設定する観点で調査審議をすることになりますが、その際に毒性所見の発現時期に関する記載ですとか、投与初期にみられた所見についての判断が変更される可能性がございます。このような変更については、原則動物用医薬品専門調査会で再度審議しないという方針を書いておりますが、軽微な修正であれば座長預かり、また、必要に応じて専門委員の先生方に電子的媒体で確認するなどの対応としたいということをごちらに書いています。

長くなりましたが、今御説明した内容については、事前に先生方から特段のコメントはいただいております。ただ、こちらで座長に一度お返しいたしますので、動物用医薬品専門調査会が先行してのリレー審議の作業方針について、確認事項があるか、これでよろしいか、念のため御確認をお願いできればと思います。よろしく願いいたします。

〇〇〇 御説明ありがとうございます。

私も動薬の専門委員になってからリレー審議で動物用医薬品が先行するのは実は初めての経験ではあるのですが、今御説明がございましたとおり、リレー審議のルール自体はそのまま踏襲するというご様子でございます。先生方から何か進め方について御質問、御指摘はございますか。

もう一点、今回はポジ剤ということもありまして、いわゆる評価書評価です。ここで原著に当たれない、そういったようなデータを取り扱うことになりますので、その点も先生方、頭の片隅に置いていただければと思います。

何か御質問が特にないようでしたら、このまま進めさせていただきます。

それでは、引き続き、事務局で御説明をお願いします。

〇事務局 承知いたしました。

ここからは資料3の評価書案に加えまして、机上配布資料2と4もお手元に御準備をお願いいたします。

まず、資料3、評価書案の6ページを御覧ください。こちらに評価対象物質の概要として化学名ですとか構造式等を記載しております。

めくっていただきまして、7ページには物理化学的性状、使用目的及び使用状況について記載をしております。こちらは先ほどの御説明とも重複する部分がございますので、説明は割愛させていただきます。

その下、18行目から事務局のボックスがございますが、こちらにピペロニルブトキシドを共力剤として含む動物用医薬品（ヌーベルショット、トリプルアクセル）の用法用量、効能効果をお示ししております。

ページをおめくりいただきまして、9ページを御覧ください。IIの安全性に係る試験の概要でございます。最初に使用した資料について記載しておりますが、先ほど御説明したとおりでございます。

その下、表1と図1に薬物動態試験で使用されている標識体の標識位置等をお示ししております。

19行目から家畜等における薬物動態及び残留試験でございます。ここから机上配布資料4も併せて御確認いただければと思います。机上配布資料4は〇〇からの御意見で修正した箇所を赤字でお示ししております。

まず、21行目から山羊の試験でございます。これは[Ring-¹⁴C]標識体を5日間経口又は経皮投与した試験でございます。各組織と乳、糞尿中の放射能分布が調べられております。

結果は10ページの表2と表3にお示ししております。分布については、筋肉では低く、脂肪や肝臓では高いという結果になっております。排泄については、最終投与22時間後までには大部分が糞尿中に排泄されたとされております。

このページの一番下の脚注2でございますが、〇〇から赤字のとおり修正をいただいております。

続きまして、11ページにお進みください。11行目から②の鶏の試験でございます。こちらにも[Ring-¹⁴C]標識体を5日間経口又は経皮投与した試験でございます。各組織と卵、排泄物中の放射能分布が調べられております。

机上配布資料4を御覧ください。〇〇から御指摘をいただきまして、%TARは濃度ではないということで、放射能濃度について、放射エネルギーと修正をいただいております。この修正は、以降の試験も共通でございます。

この試験の結果を表4と表5にお示ししております。分布については山羊の試験と同様、筋肉では低く、脂肪や肝臓、腎臓で高いという結果になっております。

排泄については、経口投与では89%TAR以上、経皮投与では59%TAR以上が排泄されたとされております。

続いて、家畜等代謝試験でございます。12ページの3行目からでございます。まず①の山羊

でございます。これは先ほどの（１）①の薬物動態試験で得られた組織、乳、尿中の代謝物を分析したものでございます。結果は表 6 にお示ししております。筋肉、脂肪では主に未変化体、肝臓、腎臓、乳では未変化体とM7という代謝物が比較的多いという結果になっております。

13ページの2行目から②山羊の試験でございます。こちらは標識位置不明の¹⁴C標識体を5日間経口投与し、各組織、乳中の代謝物を分析した試験でございます。

机上配布資料4を御覧ください。1ページ目の真ん中辺りでございます。残留放射能濃度について、総放射性残留物濃度に修正をしたいと考えております。

評価書案に戻っていただきまして、表7を御覧ください。脂肪では90%TRR以上、筋肉では100%TRRが未変化体という結果になっております。肝臓、腎臓、乳から代謝物が検出されておりますが、構造や化学名等は示されておられません。

続いて、15行目から③鶏の試験でございます。こちらは（１）②の薬物動態試験で得られた組織、卵中の代謝物を分析した試験でございます。

行ったり来たりで恐縮ですが、机上配布資料4の1ページ目の下でございます。こちらは赤字のとおり、〇〇から文章を修正していただいております。

結果については表8を御覧ください。卵黄では未変化体とM7、卵白では未変化体のみがみられております。そして、肝臓や腎臓ではM7が主要で、筋肉でも少量のM7が検出されたとされております。

机上配布資料4の1ページ目の一番下を御覧ください。卵白についてですが、参照2の本文では未変化体とM7と記載されているのですが、Tableでは未変化体のみでありますので、表に従って記載しております。

机上配布資料4の2ページ目でございますが、〇〇から、Tableが正しいと思いますと御意見を頂戴しております。

ここまでが家畜等による薬物動態試験と代謝試験でございます。

57ページを御覧いただけますでしょうか。別紙1に山羊と鶏における推定代謝経路をお示ししております。

めくっていただきまして、59ページの別紙3に代謝物の略称と化学名をお示ししております。

別紙1を御覧いただきますと、左上の未変化体、右のM7という代謝物が鶏と山羊両方で検出されているという結果になっております。ここまで評価書案の記載と机上配布資料4の赤字の修正について、これでよいか御審議をお願いいたします。

〇〇〇 御説明いただきありがとうございますございました。

そういたしましたら、先生方、お手元に机上配布資料も開いていただいていると思います。まず、資料3の6ページ目からです。命名から化学名、分子式、構造式、それから、7ページからが物理化学的性状ですが、まずここまでは大丈夫でしょうか。よろしかったでしょうか。特にこちらは御指摘も事前にはいただいております。

それでは、7ページの3行目からの使用目的及び使用状況というところです。事務局からも追記で四角囲みで説明をいただいておりますが、こちらは先ほど評価が終わりました*d·d*-T80-

プラレトリンが用いられているヌーベルショットにも含まれております。恐らく先生方は御存じかと思いますが、シトクロムP450の阻害剤として使われているものです。ポジ剤である旨、最初に事務局から御説明をいただきました。7ページの使用目的等についてはよろしいでしょうか。

続きまして、9ページ、安全性に係る試験の概要というところで、1行目から御説明いただいております。先ほど事務局で一覧の説明をいただきました各国国際機関の説明です。JMPRからEMEA、EPA、FAO、Health Canadaも含めておのおの試験概要をいただいております、これに基づいて評価書評価ということになっております。9ページの17行目まではよろしいでしょうか。

続きまして、9ページの19行目、家畜等における薬物動態及び残留試験を御覧ください。こちらから具体的なデータをお示しすることになります。まず、9ページの終わりから10ページで山羊におけるピペロニルブトキシドの放射エネルギーですが、こちらはよろしいでしょうか。

11ページに〇〇から原著が取ればベストですがということで、原著が取れなかったので、値が高いほうを取りましたということを知りやすく書いたほうが良いのではないかという御指摘で、10ページ一番下の脚注です。参照7では234 µg/kgと記載されているが、ここでは値の高い参照2の0.324 mg/kgを採用したということを具体的に少し注意書きとして記載しております。こちらよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それともう一つ、11ページなのですが、%TARが濃度ではなくて量だということで、机上配布資料4を御覧いただきたいのですが、こちらは単位の問題なので特に補足はないかと思いますが、今後、評価書の%TARは先生の御指摘のとおり放射エネルギーと修正をすることになるかと思っております。〇〇、その修正でよろしかったですか。

〇〇〇 それで良いと思っておりますので、よろしく申し上げます。

〇〇〇 ありがとうございます。では、以降そのような修正ということですので、よろしく申し上げます。

それから、12ページの3行目から山羊における経口及び経皮投与による各ピペロニルブトキシドの量ですが、乳、肝臓、腎臓、脂肪が表6に掲載されております。事務局の説明にもありましたが、筋肉、脂肪は未変化体が多いということで、肝臓、やや腎臓もですが、こちらは未変化体とM7の代謝物が出てきております。こちら淡々と記載しているところですが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、続きまして、13ページ、2行目から山羊の経口投与です。シンチレーションカウンターとLC-MSでの分析ということです。

ここまでは山羊で、次の15行目から鶏ということです。こちらの鶏の記載に関しまして、〇〇から御意見をいただいております、机上配布資料4を御覧ください。③鶏が下にありますが、こちらは日本語の修文をいただいております。赤字が〇〇からの修正をいただいたとこ

ろで、日本語として正しく修正をしていただいているなと思いました。こちらの〇〇の修正で進めるということでもよろしかったでしょうか。

ありがとうございます。

それと、事務局から説明がございましたが、代謝物の推定経路については、57ページに記載があります。後ろに行ったり前に戻らなければいけないので少し大変だと思いますが、適宜御参照いただければと思います。

それから、代謝物の略称です。59ページに記載がございますので、そちらも、この後いっぱいM何とかが出てきますので、その辺りを確認しながら進めていただければと思います。

それでは、かなり資料が前後するので、先生方も見づらいつころがあるかもしれないのですが、もし分からないところ、あるいは少し早過ぎるところがあれば随時止めていただければと思います。

14ページの1行目まで、今、事務局の説明と先生方の確認が終わったということになります。が、ここまで、先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、事務局で続けて14ページの3行目、畜産物残留試験の説明をお願いいたします。○事務局 承知いたしました。残留試験でございますが、牛、豚、鶏で実施されております。全ての試験で分析対象化合物は未変化体のみとなっております。

まず、4行目から①牛（経口投与）の試験でございます。牛に30日間強制経口投与し、組織、乳中の残留濃度を測定した試験でございます。結果は表9と次のページの表10に記載しております。脂肪から最も高濃度が検出されたということでございます。

机上配布資料4の2ページを御覧ください。〇〇から御意見をいただいております。脂肪（会陰部）について、〇〇から、ガイドラインから考えると腎周囲の間違いではないかということでございました。こちらは評価書の記載を腎周囲に修正するか、あるいは脚注を追記するかなど、どう対応するか御検討いただければと思います。

続いて、15ページの8行目からでございます。こちらは農薬として使用されたピペロニルブトキシドが残留した飼料を牛が摂取した場合を想定した試験でございます。農薬専門調査会で審議しますので、概要のみ記載しております。乳中の残留濃度は全ての時点でLOQ未満だったということでございます。

続いて、21行目から②牛（経皮投与）の試験でございます。牛に30日間経皮投与し、組織、乳中の残留濃度を測定しております。

24行目の脂肪（会陰部）については、先ほどと同様でございます。

結果は16ページ、表11と12のとおりでございます。経口投与の場合と同様に、脂肪から最も高濃度を検出されております。

13行目からの事務局のボックスでございます。参照2と7の試験を同じ試験として記載してよいかとお伺いしておりましたが、〇〇と〇〇から、よいと思いますとコメントを頂戴しております。

続いて、28行目から③牛（噴霧投与①）の試験でございます。この試験から17ページの27行目の⑤牛（噴霧投与③）の試験までは、牛にヌーベルショットを用法用量に従った最大用量を噴霧した試験でございます。こちらはプラレトリン評価書に記載の試験と同じ試験でございます。ピペロニルブトキシドの結果を記載しているものでございます。

③と④の試験では、脂肪のみから検出されております。筋肉、肝臓、腎臓、小腸からは全ての時点でLOQ未満という結果となっております。

⑤の試験ですが、乳からは投与24時間後以降、血漿では投与30分後以降、LOQ未満となっております。

評価書案の18ページの6行目でございますが、LOQの値を〇〇から御指摘いただきまして、0.005に修正したいと考えております。

続いて、18行目から豚でございます。こちらにも農薬使用を想定した試験のため、概要のみ記載しております。筋肉、脂肪、肝臓中の残留濃度は全ての試料でLOD未満だったとされております。

続いて、19ページの8行目から⑥豚（噴霧投与①）から20ページの26行目⑨豚（噴霧投与④）の試験でございます。こちらにもヌーベルショットを噴霧投与した試験でございます。

⑥と⑦の試験では、牛での試験と同様に脂肪のみから検出されており、筋肉、肝臓、腎臓、小腸からは全ての時点でLOQ未満だったとされております。脂肪についても、投与3日後以降は全てLOQ未満だったとされております。

⑧と⑨の試験では、皮膚のみ分析されておまして、投与7日後又は10日後以降、LOQ未満だったとされております。

続いて、21ページ目の14行目を御覧ください。⑩鶏（経口投与）の試験でございます。こちらは海外評価書から記載をしている試験でございます。鶏に28から30日間経口投与し、各組織、卵中の残留濃度を測定しております。

結果は、表20と21のとおりでございます。牛や豚による試験と同様に、脂肪から高濃度検出されております。

続いて、22ページの7行目からと20行目からでございますが、こちらにも農薬使用を想定した試験のため、概要のみ記載をしております。筋肉、脂肪、肝臓、卵黄中の残留濃度は全ての試料でLOD未満であったとされております。

23ページを御覧ください。1行目から⑪鶏（噴霧投与①）の試験でございます。こちらにも海外評価書の試験でございます。鶏に28日間噴霧投与し、各組織、卵中の残留濃度を測定しております。結果は表22と23のとおりでございます。こちらの試験でも脂肪から高濃度検出されております。

続いて、17行目から⑫鶏（噴霧投与②）の試験から24ページ、20行目の⑭鶏（噴霧投与④）の試験でございます。こちらにもヌーベルショットを噴霧投与した試験でございます。⑫と⑬の試験では、主に脂肪と皮膚から検出されております。肝臓と小腸からも投与翌日の一部の試料で低濃度検出されておりますが、2日後以降はLOQ未満となっております。筋肉と腎臓では全

時点でLOQ未満となっております。

評価書案24ページの表25でございますが、こちらは机上配布資料4の3ページも御覧ください。投与1日後の肝臓の値ですが、平均の計算が間違っておりましたので、0.0575に修正したいと考えております。

その下、⑭の試験ですが、こちらでは卵白からは全時点でLOQ未満、卵黄からは投与20日後以降LOQ未満になったとされております。そして、血漿からは投与6時間後以降LOQ未満とされております。

ここまで評価書案の記載と机上配布資料4の赤字の修正について、これでよいか御審議をお願いいたします。

〇〇〇 御説明ありがとうございました。

それでは、先生方、14ページにお戻りください。14ページの3行目からです。ここからが残留試験になっております。まずは牛なのですが、4行目からの①の試験、経口投与になっております。ここでの御指摘は、8行目なのですが、脂肪が会陰部及び大網で、先生方も御存じのとおり、通常は腎周囲になるかと思えます。

この点、〇〇から御指摘をいただいております。机上配布資料4の2ページ目を御覧ください。P14、8行目、(3)①牛、経口という囲みを見ていただきたいのですが、これは微妙に原著が確認できなかった論文になるのですが、事務局の回答のOECDガイドラインでは「perirenal」になっているのですが、参照2に「perineal」になっていて、多分これの間違いなのかなという気もして。

違いますね。本文が腎周囲に修正をして、例えば脚注で、実際にはこう書いてありましたというような書き方でも良いのかなと思っております。

恐らく書き間違いなのではないかなと思っております。この点、多分〇〇も同じ御指摘なのかなと思いますが、〇〇、もし補足がありましたら。本当に少し単語が似ているので書き間違えたのかなと思いますが、〇〇、何か補足はありますか。

〇〇〇 御指摘のとおりで、私も誤記ではないかなと考えています。家畜残留試験、代謝試験を幾つか実施していますが、腎周囲を取ることはあっても、その他の脂肪を取ることはありませんので、このperinealという部分を取ることはありませんので、恐らく間違いではないかなと考えています。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしますと、御提案としましては、例えばなのですが、本文中には腎周囲と書いて、脚注で、原著ではこう書いてあったみたいなのところが良いかなと思いました。通常であれば、実は原著どおりに書いて、間違いを脚注に示すというほうが多いやり方かと思いますが、今回は余りにも明らかな間違いのように思いますので、本文はきちんと書いた上で、脚注で原著を。

ごめんなさい。原著ではないですね。このように書かれてあったみたいなのを書いたらどうかと思っております。本文は正しくしようという試みなのですが、いかがでしょうか。

ありがとうございます。

では、うなずいていただいている先生が多くおられますので、この部分は、本文はさすがに腎周囲という記載をして、どこか1か所、脚注で、こう書いてあったが、本文ではこう直していますということを明記していただければと思います。ありがとうございます。

お願いします

〇〇〇 少し良いですか。同じ8行目ですが、筋肉の記載で腿及び腰と書いてあるのです。こういう表現は余り見慣れないのですが、ほかの場所では筋肉の名前をきちんと書いていたりしていたので、もし書くとしたら、例えば大腿部と腰部かなと思ったのですが、どうなのでしょう。

〇〇〇 ありがとうございます。確かに通常はそうですね。大腿部、腰部というほうがなじみがあるというか、一般的な書き方かと思いますが、先生方、いかがでしょうか。ここはそのように書き換えてもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、腿及び腰というところは、大腿部及び腰部と修正をしたいと思います。ありがとうございます。

ほかに大丈夫でしょうか。

それでは、続きまして、15ページの21行目からです。

その前にLOQの御指摘があったのですね。ここも〇〇からです。

GC-MS/MSで測定、LOQで、ここは違うのか。ごめんなさい。LOQの話は次でした。混乱してしまって申し訳ありません。

先に16ページに移りたいと思います。16ページの28行目に行きたいと思います。③の牛の噴霧ですね。15ページも先生方、よろしいですよ。15ページの牛（経皮投与）から入ってしまってよろしいでしょうか。ごめんなさい。15ページの牛（経皮投与）の21行目からです。

〇事務局 事務局でございます。

少し今、事務局側の会場で音声は30秒程度止まってしまっていたので、何かその間に少し審議が進んでしまったところがありましたら、再度確認いただいてもよろしいでしょうか。申し訳ございません。

〇〇〇 承知しました。30秒程度私が迷っていたので多分大丈夫じゃないかと思いますが、まず少し整理をさせていただきます。

14ページ、4行目、①牛（経口投与）は、8行目ですね。筋肉の腿及び腰は大腿部及び腰部と直していただいて、同じく8行目、脂肪は会陰部が腎周囲になりまして、ここで脚注をつけて、こうなっていたが、正しくはOECDガイドラインの腎周囲と思われるという脚注をつけていただくということになりました。

その次が15ページの21行目、②牛（経皮投与）です。こちらは15ページから16ページまで、事務局も併せてあります。一応こちらは〇〇と〇〇からは、参照2と参照7がほぼ同様であったことから同じ試験としてまとめましたということで、問題ないのではないかという回答をいただいております。

先生方、こちらはいかがでしょうか。

大丈夫ですよね。ありがとうございます。内容も問題ないかと思えます。

それでは、続きまして、16ページの28行目からヌーベルショットの試験ということですが、噴霧投与です。こちらについて何か御指摘ございますか。

17ページの12行目の④、それから17ページの27行目の⑤、こちらまでがヌーベルショットの牛への噴霧投与ということですが。

この中で、18ページの6行目、LOQの数字が違うのではないのでしょうかという御指摘をいただいております。机上配布資料4の2ページの下を見ていただければと思いますが、〇〇から0.01ではなくて0.005というところで御指摘をいただいております。そちら、修正ということですが。

牛の投与についてはよろしいでしょうか。

では、特に御異論なければ、淡々と進めさせていただきます。

牛の次が豚です。まず、18ページの18行目からが経口投与になるのですが、農薬とのリレーになるので、少しここは一旦ペンディングということですが。

続きまして、19ページの8行目、⑥の豚、それから23行目、⑦の豚、あと2つ、20ページの7行目の⑧の豚、それから26行目の⑨の豚です。この4つが豚に対する噴霧投与の試験ということですが。まず、19ページ、⑥、⑦の豚の噴霧試験の内容はよろしかったでしょうか。

特にコメントがないようでしたら、続きまして、20ページ、7行目、それから26行目の豚の投与試験ですが、こちらはいかがでしょうか。

特に御指摘を事前にはいただいておりますが、よろしいですかね。少しデータが少ないというか、⑧、⑨は皮膚のみのデータになってしまっております。

特に御異論ないようでしたら、続きまして、21ページ、14行目から鶏が始まります。評価書評価になるのですが、こちらを見ていただきまして、22ページの2行目で組織中の平均残留濃度が出ているのですが、ほかの動物と同じく、圧倒的に脂肪に残留しているということが分かるかと思えます。

同じく22ページの7行目、それから20行目ですね。これも農薬の審議のときに追加されるので、ここでは概要のみということになっております。ここまでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

続きまして、まだ鶏が続きますが、23ページの1行目、噴霧投与です。同じく17行目も噴霧投与。ここから噴霧投与が始まるのですが、まず、23ページの⑩、⑪の鶏の噴霧投与試験についてはいかがでしょうか。

これもほかの試験系と同じく、やはり脂肪に蓄積するんだなということが分かるかと思えます。若干皮膚もこちらでは多く出されております。よろしいでしょうか。

続きまして、24ページです。4行目、同じく噴霧投与、それから20行目も噴霧投与ということですが。こちらは鶏の系統が若干違ってはおりますが、いかがでしょうか。

事務局に確認なのですが、こちらは例えば25ページ目の6行目から事務局の注意書きをいた

だいているのですが、本製剤は、本来は直接動物に使用するものではありませんが、噴霧時云々というところで、鶏体に直接噴霧して実施したみたいな、この注意書き自体はきっと評価書の本版には掲載しないのですよね。

○事務局 そのとおりでございます。

○○○ そうですよ。あっても良いのかなと少し思ったのですが、今までもたしか掲載はしていなかったと思いますが、一般の方が見たときに、実はあったほうが親切かなと少し今気がついたので、いかがでしょうか。あまり余計な情報を載せないほうが良いということであれば、このまま通常どおりいこうかと思います。

事務局で、今までそういう注意書きしてたことあるのですたっけ。私の記憶だとあまりないのですが。

○事務局 過去の評価書も確認して検討したいと思います。

○○○ 分かりました。ありがとうございます。

それでは、24ページの⑬、⑭の試験について、ほかにもし御意見がないようでしたら、ここまでといたしまして、本来であれば次は25ページの16行目に入るところではあるのですが、今、2時から開始して既に1時間半たっておりますので、ここで一旦休憩を入れたいかなと思いますが、事務局、いかがでしょう。

○事務局 よろしくをお願いします。

○○○ ありがとうございます。

それでは、10分程度休憩を取りたいと思います。15時50分から再開をしたいと思います。よろしくをお願いします。

(休 憩)

○○○ それでは、続いて、25ページの16行目、動物体内動態試験から再開したいと思います。

では、事務局、御説明をお願いします。

○事務局 承知いたしました。

机上配布資料4の4ページ目からも併せて御覧いただければと思います。

評価書案25ページの16行目からの動物体内動態試験でございますが、少し試験が多いですので、最初に概要を御説明させていただければと思います。

マウスやラットに投与した結果、呼気や糞尿中に排泄され、組織への分布は少ないという結果になっております。そして、分布する場合は肝臓、脂肪、消化管に比較的多く分布するとされております。先ほどの山羊や鶏の試験でも大部分が糞尿中に排泄され、脂肪や肝臓に多く分布し、筋肉への分布は低かったということです。同様の結果となっております。

実験動物の組織中の代謝物のデータはございませんが、糞尿中で未変化体、MG、M7が検出されたとされております。

58ページを御覧ください。別紙2でございます。こちらにラットにおける推定代謝経路をお

示しております。真ん中の上のPBO、未変化体から右下にMGと左下に進んでいったM7が検出されております。山羊や鶏の試験でも未変化体とM7がみられておりますので、人が食品から摂取する可能性があるのは未変化体とM7ということになるかと思いますが、M7は実験動物でも生成するということが確認されております。

それでは、評価書案の25ページにお戻りいただきまして、個別の試験について御説明をしていきたいと思います。

まず、17行目、(1) マウスの試験でございます。こちらはマウスに[Phe-¹⁴C]又は[Met-¹⁴C]の2種類の標識体を強制経口投与し、呼気や糞尿中の放射能量、尿中の代謝物が分析されております。

19行目ですが、投与量のmg/kg 体重/日という単位でございますが、単回投与ですので、最後の「/日」は削除したいと考えております。これは以降の試験も同様でございます。

続いて、26ページの1行目から①の排泄でございます。結果は表27にお示ししております。標識位置によりますが、呼気又は尿中に大部分が排泄されたとされております。組織やカーカス中の放射能分布は10%TAR未満とされております。

続いて、11行目から②の代謝でございます。尿中には、どちらの標識体においても十数種類の代謝物がみられたとされております。

ここで机上配布資料4を御覧ください。4ページの一番下からでございます。〇〇から、メチレンジオキシフェニル構造をメチレンジオキシ構造に修正いただいております。

続いて、評価書案に戻っていただきまして、26ページの18行目、(2) ラット(経口投与①)から27ページの1行目(5) ラット(経口投与④)の試験でございます。これらは海外評価書に概要しか記載がない試験で、ラットに[Met-¹⁴C]標識体を単回経口投与した試験でございます。(2)では投与後24時間で平均0.18%TARが二酸化炭素として排出されたとされております。

(3)では血漿中放射能濃度は投与3から12時間後にピークを示し、24時間以内にピーク値の半分程度に減少したとされております。

(4)では大部分は投与後12から24時間の糞尿中に排泄され、168時間後までに尿中に38%TAR、糞中に62%TARが排泄されたとされております。

続きまして、(5)の試験では、投与1から168時間後までのいずれの時点においても消化管及び消化管内容物において最高値を示し、肝臓、腎臓、脂肪等でも高値を示したとされております。投与から時間が経過するにつれ、回収される放射能は減少し、投与1時間後や6時間後では60%TAR以上回収されていたものが168時間後では1%TARまで減少しております。

10行目からのボックスでございます。参照18の動物数の記載が採取時点当たりの数と合計数で合わなかったため、脚注12を記載しておりました。こちらの脚注について〇〇からの御意見で赤字のとおり修正したいと考えております。

続いて、25行目、(6) ラット(経口投与⑤)でございます。こちらは非標識体を13日間経口投与後に[Met-¹⁴C]標識体を単回経口投与した試験でございます。大部分は投与後12から48時間後の糞尿中に排泄され、168時間後までに尿中に43%TAR、糞中に54%TARが排泄された

とされております。

続いて、32行目、(7)の試験でございます。ラットに標識位置不明の ^{14}C 標識体を単回経口投与又は非標識体を13日間経口投与後に ^{14}C 標識体を単回経口投与した試験でございます。

28ページの1行目から①の分布と排泄でございます。結果は表28にお示ししております。カーカスや組織への分布量は1.5%TAR未満と少ないですが、肝臓や消化管に比較的多く分布したとされております。最終投与7日後までに約3分の1が尿中、3分の2が糞中に排泄されたとされております。

29ページにお進みください。6行目から②の代謝でございます。結果は表29にお示ししております。11行目の黄色マーカー部分、MGというところでございますが、糞中の代謝物について、参照2の本文ではMHと記載されていますが、表にMHが存在しないことから、MG記載しておりました。

事務局ボックスでお聞きしていたところ、〇〇、〇〇、〇〇から、それでよいと御意見を頂戴いたしました。

このページの一番下の脚注13ですが、こちらは〇〇から赤字のとおり修正いただいております。

続いて、30ページの6行目を御覧ください。(8)の試験でございます。こちらはラットに[Ring- ^{14}C]標識体を単回経口投与した試験でございます。10行目からの①排泄でございますが、結果は表30にお示ししております。排泄は早く、投与した放射能のほとんどは投与48時間以内に主に糞中に排泄されたとされております。

18行目から②の代謝でございます。結果は31ページの37行目から32ページにかけての表31に記載しております。

机上配布資料4の6ページを御覧ください。こちらは〇〇からの御意見で、雄雌の記載が逆でしたので、上下段を入れ替えて修正したいと考えております。

評価書案の31ページ目、1行目の黄色マーカー部分でございます。10%TARを超えて検出された代謝物として参照2の本文ではM3となっておりますが、表にM3が存在せず、10%TARを超えているのがMGのみでしたので、MGと記載しておりました。

これについて御意見を伺ったところ、〇〇からは、表の番号順で本文のM3に合わせたほうがよいと御意見をいただきました。

そして、〇〇、〇〇、〇〇からは、MGでよいと御意見をいただきました。

32行目からの【事務局】というところに記載をしておりますが、M3は本文でしか出てこないのですが、MGは化学名ですとか推定代謝経路などほかのところにも何か所か出てきますので、どちらにそろえるか後ほど御審議いただければと思います。

続いて、32ページ目、5行目から(9)の試験でございます。こちらはラットに[Phe- ^{14}C]又は[Met- ^{14}C]の2種類の標識体を単回経口投与し、呼気の二酸化炭素及び尿中の放射エネルギーを測定した試験でございます。結果を表32にお示ししております。

同様の試験を(1)のマウスの試験で行われておりましたが、その結果と同様、呼気又は尿

中に排泄されたとされております。

続いて、32ページ、16行目、(10)の試験でございます。こちらは17行目に単にピペロニルブトキシドと記載しておりますが、標識位置不明の標識体が使用されておりますので、¹⁴C標識ピペロニルブトキシドと修正させていただきたいと思っております。

そして、19行目ですが、〇〇からの御意見で、糞便を糞に修正したいと考えております。この修正は次の試験も同様でございます。

この試験では、投与48時間後までに大部分が糞尿中にみられ、168時間後の組織中には1.5% TAR未滿しか検出されず、小腸や肝臓に高濃度みられたとされております。

次に、23行目から(11)の試験でございます。こちらは標識位置不明の¹⁴C標識体を単回強制経口投与した試験でございます。投与48時間後までに大部分が糞尿中にみられ、168時間後の組織中には0.5% TAR未滿しか検出されなかったとされております。そして、糞中ではメチレンジオキシ環が開環した代謝物が約20% TAR検出され、尿中では20種類の代謝物がみられたが、いずれも5% TAR未滿だったとされております。

次に、33ページにお進みください。1行目から(12)の試験でございます。こちらは原著を入手中ですので、次回以降御審議をお願いいたします。

13行目からの(13)の試験でございます。こちらはラットに非標識体を単回経口投与した試験でございます。こちら〇〇から御指摘をいただきまして、血液を血漿に、血中を血漿中に修正したいと考えております。この修正は次の試験も同様でございます。

結果ですが、血漿中濃度は5時間後に最高となり、24時間後にはごく僅かになったとされております。そして、主に脂肪中に分布したとされております。

その下、24行目から(14)の試験も原著入手中ですので、次回以降御審議をお願いいたします。

次に、34ページの3行目(15)イヌの試験でございます。経口投与後、詳細不明ですが、78又は88% TARが糞中に排泄され、0.1% TARが尿中に排泄されたとされております。

これで実験動物による体内動態試験の御説明は以上です。ここまで評価書案の記載と机上配布資料4の赤字の修正について、これでよいか御審議をお願いいたします。

〇〇〇 御説明ありがとうございました。

それでは、先生方、25ページにお戻りいただければと思います。25ページ、16行目から体内動態が始まりますが、まず、マウスの経口投与の試験結果です。26ページに行っていただきまして、排泄、それから代謝のデータが載っております。〇〇からの御指摘で、1つが代謝です。メチレンジオキシフェニルは、メチレンジオキシ部分が正しいのではないかとということで、このフェニルが削除ということです。まずこのマウスの試験はよろしいでしょうか。

続きまして、ラットの試験に移りたいと思います。26ページの(2)、(3)、(4)、(5)までお願いできればと思います。こちらはそれほど大きなところではないのですが、特によろしいでしょうか。

1点、27ページの(5)のラットです。経口投与④と書かれているところ、ラットCD系、雄、

5匹と書かれてあるのですが、ここについては数が合わないということで、下に脚注12を掲載しております。この脚注についてもよろしいかどうか御確認いただければと思います。

〇〇、〇〇から御意見いただいております、事務局に賛同ということで、それと〇〇から赤字の修正をいただいているところです。こちらはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、27ページの(6)のラット、経口投与⑤と⑥までです。ここも特に問題はないかと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

(7)は①で分布、排泄が入ってきまして、抜けていて申し訳ありませんでした。29ページの6行目に代謝というところが入ってきております。この代謝なのですが、11行目、MGと書かれてあるのが本文ではMHと記載されているのですが、これは多分どう考えてもMGでしょうということで、その旨、下に脚注としても記載をしております。

ここも〇〇、〇〇、〇〇から問題ないと御意見いただいております。

先生方、ほかもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、うなずいていただきましたので、次に、30ページの(8)はラット(経口投与⑦)になっております。排泄は恐らく問題ないかと思いますが。

代謝なのですが、31ページに記載を囲みでしていただいております。ここなのですが、まずこの試験で略称云々というところでどなたか御指摘いただいていたのですが、M3が確かに抜けているのですね。抜けているにもかかわらず、この部分の記載のみM3になっておりました。御確認いただければと思いますが、ここはM3のみが10%を超えて検出されたとJMPRの報告書には書かれてあるのですが、まず表にM3がないのですね。それで、そもそも最初の略称をつくる場所でもM3が抜けていたりなどして、10%を超えているのは恐らくMGだろうと思われるのですが、〇〇、〇〇からもMGでよいのではないかという御指摘をいただいております、それから、〇〇からもMGという記載でよいのではないかと御意見いただいております。〇〇は、M3の記載のままがよいのではないかと御指摘いただきました。〇〇から何か補足をいただいたほうがよいかなと思いますが、いかがでしょうか。

〇〇〇 記載がばらばらなので、どこをどう判断して良いか分からなかったのですが、別紙3の代謝物の略称に対する化学名のリストにM3が入っていないので、それを考えるとMGなのかなとも思っています。表の記載のルールがよく分からないのと、本文が合わないということで、非常に悩ましいですが、ただ、M3の化学名がないので、MGのままにする方が良いと全体を見て今は感じています。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

その別紙の表がまさに原著のJMPRにも書かれてあるのですが、M3が抜けているのと、あと10%を超えているのが実際に表を見るとMGしかないのですね。というところを見てもMGかなと思いますので、では、〇〇にも御賛同いただいたということで、ここはMGということで記載

をしたいと思います。ただし、〇〇の御懸念もございませし、原著ではM3と記載されていますので、31ページ一番下の脚注にもありますが、ここはその状況について記載をいただくということにしたいと思います。ありがとうございます。

〇〇〇

今の件、今少し私は参考2の633と間違えてしまって、613ページの下Table 2に加えまして、次の614ページの上Figure 3を見ましても、この代謝過程を見れば、PBOから最初にMGという過程を見て、恐らくシンプルにM3ではなくてMGかなと考えた次第です。少しすみません。シンプルな考えですが。

〇〇〇 ありがとうございます。先生がおっしゃるとおり、614ページのFigureにも、そもそもM3が見当たりませんし、おっしゃるとおりかと思います。ありがとうございます。

四角囲みの中は実際の評価書には残りませんので、それでは、本文はMGに変更して、脚注で少し説明をするということにしたいと思います。

あと、雄雌を取り違えている問題ですね。31ページから32ページにまたがっている表31ですが、こちらは確かに原著だと上がfemaleになっているので間違いかなと思います。上が雌で下が雄になっているかと思ひます。

ほかに(8)の試験について何か御指摘、修正事項はありますでしょうか。

では、続きまして、32ページの5行目です。(9)のラット(経口投与⑧)ですが、こちらと16行目、(10)ラット(経口投与⑨)、23行目、(11)ラット(経口投与⑩)です。こちらの3つの試験で何か御指摘事項はございますか。

それでは、大丈夫なようですので、33ページに行きたいと思ひます。33ページは試験が3つ並んでいますが、1行目、それから24行目、ラット(経口投与試験)の⑪と⑬については次回以降審議ということですので、少しスキップします。

13行目のラット(経口投与⑫)ですが、こちらの記載はよろしかったでしょうか。

ありがとうございます。うなずいていただきましたので、それでは、続きまして、34ページの3行目、(15)イヌ(経口投与)です。こちらは2行のみですが、よろしいでしょうか。

特に御意見ないということで、では、ここまで見ていただいたということで、事務局で続けるの御説明をお願いしてよろしいでしょうか。

〇事務局 承知いたしました。

では、34ページ、7行目、3の急性毒性試験から御説明をいたします。急性毒性試験は、マウス、ラット、ウサギ、イヌを用いて経口投与での試験をこちらに記載しております。その他の投与経路の試験は別の項目に記載しますので、次回以降御審議をお願いいたします。

〇〇からの御意見で、赤字のとおり文章を修正しております。

表33でございますが、LD₅₀はどの動物種、どの試験でもかなり高い値となっております。

36ページ目の5行目からのボックスを御覧ください。参照18でLD₅₀の単位が誤っていると思われたので、その上、2行目からの脚注bに記載しております。こちらは〇〇と〇〇からの御意見で、赤字のとおり修正しております。

続いて、36ページ、26行目から亜急性毒性試験でございます。

27行目からの事務局のボックスでございます。亜急性毒性試験としては20個の試験を記載しておりますが、詳細不明や動物数不足等の理由で参考資料としている試験も多くございます。余りに情報が少ない試験などは削除でもよいかと思っ、コメント照会で御意見を伺ったところですが、特に御意見は頂戴しておりません。

続いて、37ページを御覧ください。2行目からでございますが、試験の結論の記載方法についてでございます。結論の判断の主語と根拠を明確にするためにこのように整理したと記載しております。まず①ですが、海外評価書の原著を入手できた場合は調査会で十分な根拠を持ってNOAELを設定できると思われるため、調査会はNOAELを幾つと判断したと記載し、海外の評価機関の判断は評価書案の最後の表、本日の資料ですと51ページからの表に記載したいと考えております。

そして、②ですが、海外評価書の原著を入手できない場合は、調査会で十分な根拠をもってNOAELを設定することができないと思われ、海外の評価機関の判断に従うことになるかと思いますので、例えばJMPRはNOAELを幾つと設定した、動物用医薬品専門調査会はJMPRの結論を支持し、NOAELを幾つと判断したとの記載に整理したいと考えております。

参考資料とする案の試験については、単に海外の評価機関の判断を記載するのみとしております。

14行目から（1）の試験でございます。マウス2週間でございます。こちらはHCがSupplemental studyとしていることから参考資料として記載をしております。体重、摂餌量、肝臓への影響がみられたということでございます。

続いて、21行目、マウス20日間の試験でございます。〇〇からの御意見で、赤字のとおり修正をしております。

毒性所見は38ページの表34にお示ししております。

3行目からの事務局ボックスですが、2点御意見を伺ってございました。1点目がHCはこの試験の雄の459以上で投与初期にみられた体重及び摂餌量減少を根拠にARfDを設定しております。

机上配布資料2を御覧ください。こちらに原著からこれらの所見に関する記載を抜粋しております。HCは中用量を毒性としており、事務局案はこれに倣って記載をしております。このことについて、これでよいか御意見を伺っていたところ、〇〇からの御意見が38ページの14行目からでございますが、事務局案に異論はありませんというコメントを頂戴しております。

そして、〇〇からの御意見ですが、次のページに進んでいただきまして、最高用量のみ毒性影響と考えたほうがよいという御意見を頂戴しております。この所見の雄の中用量を毒性とするか御審議をお願いいたします。

2点目ですが、表34の一番下の段、現在の案では最低用量でA/G比低下、グロブリン増加がみられていることから、LOAELを最低用量とする案でございます。

このことについて、18行目から〇〇の御意見ですが、引用元ではこの所見は考慮されていな

いようですとコメントを頂戴いたしました。

39ページの10行目からを御覧ください。このA/G比とグロブリンについては、原著で数値のデータはなく、文章による説明のみでございます。10行目から原著の記載をお示ししておりますので、この所見を毒性所見とするか後ほど御審議をお願いいたします。

続いて、17行目、(3)マウスの6週間の試験でございます。こちらは原著入手中のため、次回以降御審議をお願いいたします。雄のみによる試験のため、いずれにせよ参考資料とする案でございます。

続いて、40ページにお進みください。1行目から(4)7週間マウス①の試験でございます。こちらも雄のみによる試験のため、参考資料とする案でございます。マウスに混餌投与し、探索行動の運動量測定や水迷路試験を実施しております。

〇〇と〇〇からの御意見で、投与量の換算や所見の和訳について修正をしております。

25行目から〇〇のコメントの1つ目でございますが、行動に対する影響を見る試験のため、亜急性毒性試験ではなく、薬理や行動の試験として別に記載したほうがよいかもしれませんと御意見を頂戴いたしました。

41ページを御覧ください。5行目からの事務局ですが、過去の評価書を確認したところ、このような試験は神経毒性試験として記載していることが多くございました。神経毒性試験という項目を本日の資料以降に作成いたしますので、そちらに移動してよいか御審議をお願いいたします。

続いて、41ページ、12行目、(5)の7週間マウス②から42ページの15行目、(9)3週間ラットの試験でございます。これらはいずれも詳細不明等の理由で参考資料とする案でございます。結果については、海外の評価機関の判断を記載しております。それぞれの試験で体重、摂餌量、肝臓への影響がみられたとされております。

少し中途半端ですが、試験が多いので、ここまで御審議をお願いいたします。

〇〇〇 御説明ありがとうございました。

それでは、先生方に少しお戻りいただきまして、34ページの7行目、急性毒性試験からです。まず、表33を御覧ください。こちらに急性毒性試験がまとめて掲載されております。少し赤字の修文をいただいております。こちらの赤字の修正については問題ないかと思いますが、よろしいでしょうか。

あと、参照18なのですが、恐らくmgではなくてgの間違いだろうということで、こちらも記載をいただいているところです。

まず、36ページの24行目までです。〇〇と〇〇からは事前に御意見いただいておりますが、何かもし追加の御意見等々ありましたらお願いします。大丈夫でしょうか。ほかの先生方も大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、ほとんどの記載が表33なのですが、こちら、赤字修正はそのまま修正いただくということで進めさせていただければと思います。

続きまして、36ページの26行目から亜急性毒性試験ですが、かなり匹数、性別不明とかいうような試験がありまして、なかなか資料として使うのは、PODの根拠にするのは難しいと思いますが、事務局でその辺りを整理して参考資料として1段階落としております。参考資料にしたということは、当然ADI等々の計算には関わってこない試験で、あくまでも毒性として参考にするという試験ですが、先生方から御意見いただかなかったということは、多分、先生方もそれはそうだろうと御納得いただいているのではないかと思います。

それともう一つ、今回、評価書評価ですので、事務局から御説明がありましたとおり、NOAELを調査会として判断できるところと、調査会が原著にアクセスできないために国際機関などの結論を支持して判断するという2段階に分けていただいております。まずこの記載についてはよろしいでしょうか。参考文献については、この後個別にもまた判断いただくこととなりますが、今までも評価書評価のときには大体このような形で記載をしていたと記憶しております。

では、特に御異論ないということで、早速、37ページの14行目、(1)2週間亜急性毒性試験(マウス)です。早速参考資料が出てきているのですが、これは事務局に確認なのですが、参考資料は参考資料で後でまとめるのですか。それとも今の順番で参考資料が入ったり、参考資料じゃなかったりというような形になるのでしょうか。

○事務局 まずマウス、ラット、ウサギ、イヌ等の順番で、それぞれの動物種について投与期間が短いものから順に記載しております。

○○○ そうすると、今のように参考資料が最初に出てきたりなど、要はPODの判断になるものを最初にまとめて、その後で参考資料をまとめる等ではないということですね。

○事務局 はい。以前からこのように記載しております。

○○○ 分かりました。ありがとうございます。

それでは、(1)の2週間亜急性毒性試験(マウス)は参考資料で良いかなと私も思いますが、先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、(2)20日間亜急性毒性試験です。こちらなのですが、ポイントといたしましては、中用量の体重、それから摂餌量の減少、これを毒性と取るか取らないのかということが1つ目のポイントになってきます。2つ目のポイントが、A/G比の低下、それからグロブリンの変化ですね。こちらを毒性と取るか取らないかがポイントになってくるところかと思えます。

38ページの囲みに事務局からの指摘と、それから、こちらは○○と○○にそれに対するコメントをいただいております。こちらはどうですかね。細かいところは良いと思いますが、特に中用量の体重についてですね。こちらはやはり御異論いただいた○○から補足をいただければと思いますが、いかがでしょうか。

○○○ 机上配布資料2に別紙で配付されているかと思いますが、原著のグラフを見ますと、毒性と捉えられている投与初期のパネルAがBody weight(体重)、その図中の★マークが0.3%(中用量)のデータで、パネルAの★マークは投与1日目に少し下がっていて、その後回復傾向にあります。体重はその後コントロールよりも重くなっており、投与初期の一瞬の低下ですので、

ここを毒性と捉えるのはどうかと思っています。Figure 2の摂餌量についても、0日から3日目は多少減少しているのですが、その後回復していますので、体重、摂餌量とも投与初期のみの変化だと思います。

3 ページ目のTable 1 の、摂餌量(総量)では、0.3%(中用量)はコントロールよりもむしろ増えており、高用量のみで減少がみられています。評価書では雄の0.3%(中用量)での体重抑制や摂餌量低下を根拠としてNOAELを最低用量の0.1%としています。特にARfDに関しては急性応答のようなものを指標にするという印象でいますので、一過的な体重や摂餌量の減少でARfDの設定根拠になるのも少しおかしいなという点でコメントさせてもらっています。

〇〇〇 ありがとうございます。

ごめんなさい。私が少し先生の御意見を勘違いしていたかもしれないのですが、先生は毒性として取らないほうが良いという御意見ですね。

〇〇〇 そうです。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇が、ここは毒性として取ったほうがよいのではないかという御意見です。すみません。

〇〇からもやはり補足をいただいてもよろしいでしょうか。

〇〇〇 すみません。私が勘違いをしております。A、Bが雄雌逆だと思っていたのと、△が中用量だと思っていたのです。Aは脚注もないのですが、文中では一応下がっていることにはなっていて、雌の初期は確かに体重が下がっていると思ったのです。しかし、用量相関性がありませんので、それは取れなくて、最高用量のみの有意な変化になってしまうということから、〇〇のおっしゃるとおりと思います。

ただ、この論文自体が本当に中用量、高用量の★と△が逆になっていないのかなというのは怪しいなと思って、正しいのであれば、これを根拠にARfDとするのも悪くはないのではないかなと思っているのですが、この論文をもとに中間用量を毒性と取るのはおかしいということで、〇〇の御意見に修正させていただきたいと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、まず体重というか、ARfDについての確認をもう一度させていただくのですが、少なくとも動薬調査会は、ARfDについては評価というか、審議しない方向と理解しております。農薬はARfDを審議することになりますので、例えばこの調査会で中用量、毒性としては取らないと判断した場合、農薬調査会で、例えば1週間程度なので、これは急性ということでARfDとして対象とするというので復活することもあり得るかなと思いますが、事務局に確認ですが、これはそういう理解でよろしいですか。

〇事務局 農薬専門調査会でまた審議は行いますので、その際に判断が変わるという可能性もあるかとは思っております。

〇〇〇 分かりました。

そうしますと、動薬の調査会では、決して体重減少の一時的なものを見逃したわけではなくて、これを用量相関性などいろいろ考えて、毒性として取るのはどうかかなというのは、恐らく

先生方の総論にもなっているのかなと思います。

〇〇、今手を挙げていただいていますか。

〇〇〇 一応論文的には初期に下がっているようなことが文章中には書いてあるのですが、それを取らなかった理由を少し詳しく書いておいたほうが、農薬にいったときに、なぜ取らなかったのかという議論がスムーズにいくかなと思いますので、最終的に判断されるのは農薬でということだと思いますが、脚注なり本文中なりどこかに残しておいていただければと思います。お願いします。

〇〇〇 分かりました。先生、それは議事録では駄目だということですね。やはり書いたほうが良いということですか。

〇〇〇 後で消していただいても良いとは思いますが、議事録を全部読むかということ、なかなか探しにくいのではないかなと思うので。

〇〇〇 なるほど。恐らくそこは事務局から事務局に。

〇〇〇 お任せします。

〇〇〇 承知しました。事務局から事務局に行くときに、恐らく引き継いでいただけるのではないかと思います。それでは、例えばなのですが、37ページの29行目辺りの高用量群において摂餌量減少傾向がみられたが云々の前に、極めて軽い一時的な体重の減少が中用量で認められたみたいなことを書くだけ書いて、でも、毒性とは取りませんよというのは表の毒性所見から中用量は外すというような形でいかがでしょうか。表に入れると毒性所見ということですので。

その後、ARfDで重要だということになれば、農薬調査会でもう一回復活させたり、本文中にいろいろ追加をしていただくかもしれないのですが、動薬の調査会としてはそういう判断になりましたということではいかがでしょうか。

お願いします。

〇〇〇 同意なのですが、一般毒性でARfDを取るときは、配付資料中にもありますが、メトヘモグロビン形成やコリンエステラーゼ活性の阻害、グルタミン合成阻害などを急性応答の中でも取るべき所見として挙げているため、初期に何らかの変化があるだけで毒性として取るのは個人的には違和感があります。もし別の審査会でこれらを毒性として取られた場合ですが、可能であれば、初期に起こった体重や摂餌量の初期の低下を、この調査会では毒性応答とは考えないという結論を、農薬調査会でもARfDを設定する根拠となる毒性症状を明確化する必要があると個人的に思いますので、申し添えていただくと助かります。

〇〇〇 なるほどですね。そうしますと、29行目、死亡はみられなかった。中用量群において体重が初期というか、減少をしたが、回復したことプラス、そのほかの、例えば血液生化学的なものとか、そういったところに変化は認められなかったというところまでを29行目に入れ込むということですね。

〇〇〇 測定したが変化がなかったのか、私はまだ検証できていませんが、一応そういう変化としてデータが上がってきていないということはできれば記載して欲しいです。測定していな

いか、もしくは変化していないかどうかだとは思いますが、データとして上がってきていないので、それもARfDの判断根拠にはなると思います。

〇〇〇 分かりました。それでは、中用量群において体重の減少は一時的に認められたものの、その他のパラメーターの変動は報告されていないみたいな、何かそのような書き方で。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 分かりました。

事務局さん、そこを追加していただくことは可能でしょうか。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 ありがとうございます。

一応、動薬調査会としては、それをもってこちらで毒性変化としては捉えなかったということで、表34については、中用量については外すということになります。

それから、ここはもう一点ありまして、雌雄の最低用量のA/G比の低下とグロブリンの増加について毒性と取りますかというところの確認をいただいております。

すみません。私がさまよってしまっているのですが。

〇事務局 事務局でございます。

A/G比の低下とグロブリン増加については、38ページの表の一番下に記載している所見でございます。このことについての参照資料の記載を抜き出しているのが39ページの10行目からでございます。

〇〇〇 すみません。さまよってしまって申し訳ありませんでした。

それでは、39ページの7行目からですが、記載がこれだけになってしまって、これが評価書評価のつらいところではあるのですが、毒性と取るか取らないかというところ。一応、アルブミン濃度は対照群と差がなかったが、0.9%の総タンパクのグロブリン濃度のタンパク質濃度の増加がグロブリンの増加によるものと考えられるだとか、アルブミン/グロブリン比ですね。男女とも全ての投与群で対照群より有意に低かったですね。

通常であれば、こういったようなパラメーター一つを取って毒性と取るケースはそうそうないと思いますが、ここをあえて毒性と取るべきという先生がもしもいらっしゃったらお願いします。という言い方をするとすみません、言いにくいですよ。率直な先生方の御意見をいただければと思いますが、いかがでしょうか。

〇〇、お願いします。

〇〇〇 一応、一貫して変化があるということですので、意味があるとは思っているのです。評価書評価なので、ほかのところの評価していないのでどうなのかなというところはあるのですが、この剤の標的として肝臓と腎臓に変化があるということですので、肝臓の機能低下や、腎臓からの排泄障害がある状況は、グロブリン増加の機序としてはあり得るのかなと。総タンパクの増加がグロブリンの増加によるかもしれないと言われると、それを否定もできないかなというところもあり、取っても良いかなと思っはいるのです。ただ、評価書評価でほかのところを取っていないものをわざわざ挙げるのかなというところでもありますので、皆さんの御

意見を伺いたいと思ったところでございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

先生方、いかがでしょうか。たしかこれをもし取ると、評価書案の51ページを御覧いただければと思いますが、ほかは全部LOAELとは取っていないということになるかと思えます。思うのですが、調査会は調査会として判断をしたいと思えますので、いかがでしょうか。ほかに御意見ございますか。

〇〇〇 恐らく現象としては数値的な変化が起こっていると思えますが、どの用量から毒性と取って良いかということを確認できるデータがないので、少し判断できないという感じです。毒性として最低用量から取るとなると、例えば何%程度の変化なのか、有意差はついているのか、用量依存性があるのかなどその辺りを確認できないと、最低用量から毒性として取るとは結構勇気が要ることだなと個人的には思っています。毒性応答としては起こってはいると思えますが、どの用量から取るかという判断ができない場合ですが、他の評価書でそのことに関する記述がないことから、恐らくですが、気にしなくて良い変化だという判断をされたのではないかと推察します。

〇〇〇 ありがとうございます。

評価書評価でどうしても細かいデータが見られないという苦しさはあるのですが、その分、例えばほかの機関がそれを毒性と取っていないときに、データを見ずにここのみ取るのは、〇〇がおっしゃるとおりなかなか勇気が要るかなとは思っております。

〇〇、いかがでしょうか。毒性として取る根拠もなかなか難しいのですが。

〇〇〇 多分、毒性の尻尾を見ているのだろうとは思いますが、恐らくグロブリンが実際に上がってはいるのでしょうが、単独の変化ということで、ほかのパラメータが、もう一つ上の用量になると肝臓の変化なども同時にあるので、そこのところ以上を毒性変化なのだろうと捉えれば良いとは思いますが。

〇〇〇 分かりました。

それでは、先生おっしゃるとおり、毒性の一端である可能性はあるかと思っております。程度の問題もあって、一端だが、それをもって判断するための毒性とまでいっているかどうかという、多分先生方も少し疑問があるかと思えますので、例えばなのですが、32ページのA/G比低下及びグロブリン増加がみられたということが報告されているので、そこはそのまま書くとして、動物用医薬品専門調査会としては、もしこの部分をLOAELとして取らない場合には、どういう書き方になるのかな。

それでは、増加がみられたが、ほかの肝臓の変化が認められたとは記載がなかったことをもって毒性として取らないとして、LOAELではなくてNOAELとして低用量を取るといような形でいくのはいかがかと思えますが、要は、A/G比とグロブリン増加について、本文では記載をするが、表からは外すと。LOAELではなくて、ここはNOAELに変更するということになりませんが、いかがでしょうか。

ありがとうございます。多くの先生がうなずいてくださっているので、方針としては多分賛

同いただいているのではないかと思います。

事務局に確認なのですが、今、37ページの32行目で、調査会としてこうやって判断しましたということでLOAELにさせていただいたのですが、A/G比とグロブリンの増加のみをもって毒性としてピックアップしてしまうのはなかなか厳しいだろうという先生方の御意見、御意向ですので、この部分は修文をお願いすることはできますか。

○事務局 承知いたしました。

○○○ 頼もしい回答をありがとうございます。では、こちらは事務局案から少し変更させていただいて、LOAELではなくて、雄151で低用量がNOAELとなりますので、ここは大きな変更ですが、修正をしたいと思います。ありがとうございます。

まず、この20日間亜急性毒性試験まではよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○○○ ○○、よろしいですか。食安委の○○です。

評価書評価でデータが少ない中、御議論いただきましてありがとうございます。非常に難しい判断のところ、今、先生方のお決めいただいた内容で私も同意しているのですが、もう一回確認のために判断材料としてお話ししますと、最初の摂餌量と体重減少がありましたね。これは投与形態が混餌ですので、しかも、高用量の場合、濃度の高い飼料を与えた場合は摂餌忌避もありますね。あと、農薬調査会で判断する場合には、摂餌量と体重が両方下がった場合、両方とも毒性をまず頭に入れますが、体重の減少がそれほど大きくない、つまり10%未満であるなど、今先生方に御議論いただいたようにすぐに回復している。用量依存性がなくて、体重もすぐに戻っていますよね。それから、先ほどの机上配布資料2のFig.2を見ますと、Fig.2はFood consumptionなのですが、高用量ではすごく摂餌量が減っていますね。これも多分混餌なので、忌避自体もあるのではないかという考えもあると思いますが、その上の中用量も減っていますし、それがすぐに戻っていますね。そういうことも含めると、やはり毒性と判断しなくてよろしいという先生方の御議論には私も賛成いたします。

それから、問題のA/G比低下、グロブリンの増加、御議論ありましたようにやはり腎機能で、投与量で下がっていますので、グロブリンが増加してくるのは、恐らく血液生化学検査では早くみられた所見なのだろうと思います。関連はしているでしょうが、これだけをもって毒性と判断するのは難しい。しかも、一個一個のデータを確認できないという状況での判断材料として、やはり肝臓又は腎臓の明らかな変化が出たところから毒性と判断しましたという調査会の御議論で非常に正しいと思いますので、補足ではありましたが、そのまま続けていただいて、また農薬調査会でも評価、議論していきたいと思います。どうもありがとうございます。

○○○ 補足いただきましてどうもありがとうございます。

今先生がおっしゃったのは、これは最高用量も毒性として取らないほうがよい。

○○○ 最高用量のみ取れば良いかなと思います。

○○○ 分かりました。安心しました。ありがとうございます。

○○○ 最高用量は取ってください。お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。少しすみません。びっくりしてしまって。承知しました。

それでは、今丁寧な補足の御説明をいただきました。非常に分かりやすい御説明をいただいたので、恐らく本文も、事務局で今の補足に従ってうまく修文をいただけるのではないかと思います。ありがとうございます。

〇事務局 事務局です。1点確認させていただいてもよろしいでしょうか。

A/G比の低下とグロブリンの増加は、中用量から毒性と取るということでもよろしかったでしょうか。

〇〇〇 中用量は肝臓の変化も入ってきておりますので、そこで入れるというようなことになりかと思えます。

〇事務局 承知いたしました。ありがとうございます。

〇〇〇 お願いします。

そのほか大丈夫でしょうか。20日間の亜急性毒性試験。

あと7分ほどなのですが、では、簡単に39ページの17行目なのですが、こちらは原著を入手中なのでペンディングということで、本日は議論をしなくてもよいかと思います。一応、〇〇から31行目からコメントをいただいておりますので、これに関しては次回以降、事務局から御回答いただけるのではないかと考えております。

それと、先ほどの20日間の亜急性毒性試験については、参考資料ではなくて当然、評価の対象にするということになりかと思えます。

今お話が出た39ページの(3)を参考資料にするかどうかは、原著を入手中ということで、その判断も次回以降にペンディングにしたいと思えます。

それから、40ページの(4)の7週間なのですが、こちらは5分では議論が終わらない気が個人的にはしておりますので、場所だけ決めたいと思えます。こちらは行動試験の結果が主ですので、恐らく亜急性毒性試験として通常の毒性試験結果がないのですね。そうすると、こちらはやはり行動に回すべきではないかと思います。そうすると、薬理の試験データとして見ることになるのかなと思えますが、場所についてはそのように変更してよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、(4)の7週間については、ここの場所ではなくて薬理に変更していただければと思います。恐らくこれは、一応亜急性云々と書いてありますが、神経毒性試験ですね。そういったような内容になるかと思えます。

あと、40ページの34行目から〇〇から御指摘をいただいているところについては、事務局で修正をいただいております。

では、ここまでで(4)の7週間の試験はよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

すみません。私の進め方がゆっくり過ぎて、少し時間切れになってしまったのですが、取りあえず時間が来てしまったのでここまでにしてよいかと思いつつ、あと3つですね。最後の、二分で、41ページの(5)、(6)、(7)なのですが、こちらについては詳細がほぼほ

ぼ分かっていないところです。まず、こちらは性別、匹数不明ということで、内容も詳しいところがないので、こちらは参考資料にしてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、ここまで参考資料ということで進めさせていただければと思います。

事務局、ここまででよろしいでしょうか。

○事務局 大丈夫でございます。ありがとうございます。

○○○ ありがとうございます。

本日、議論はここまでにしたいと思います。ありがとうございます。

では、議題「その他」に入りたいと思いますが、事務局から何かございますか。

○事務局 いいえ、ございません。

次回の調査会は、調整ができ次第、改めて御連絡さしあげますので、よろしく願いいたします。

○○○ ありがとうございます。

では、先生方、時間ぎりぎりまで使ってしまったって申し訳なかったのですが、これで第274回「動物用医薬品専門調査会」の議事は全て終了したということで、以上をもちまして閉会したいと思います。お忙しいところ御参加いただきまして、どうもありがとうございました。