

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第二部会 第23回会合議事録

1. 日時 平成20年8月1日（金） 14:00～16:51

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（ミルベメクチン、メプロニル及びレピメクチン）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

小澤座長、泉専門委員、小林専門委員、藤本専門委員、松本専門委員、
吉田専門委員、代田専門委員、根岸専門委員、若栗専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、高橋評価専門官、渡邊評価専門官

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 ミルベメクチン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 メプロニル農薬評価書（案）（非公表）

資料4 レピメクチン農薬評価書（案）（非公表）

資料5 フルジオキシニルを用いたイヌの慢性毒性試験における
体重増加抑制について

6. 議事内容

○都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第23回「農薬専門調査会総合評価第二部会」を開催いたします。

本日は、総合評価第二部会の委員全員に御出席をいただいております。また、確認評価第三部会より鈴木専門委員が出席されております。

また、親委員会から本間先生、見上先生、長尾先生、廣瀬先生に御出席をいただいております。

それでは、以後の進行を小澤座長にお願いしたいと思います。

○小澤座長

では議事を始めたいと思います。本日の議題は、農薬ミルベメクチン、メプロニル及びレピメクチンの食品健康影響評価についてでございます。

それに加えて、その他の議題として、前回継続審議となっておりましたフルジオキシニルについて審議をしたいと思います。本日、御出席の鈴木先生と親委員の先生におかれましても審議に御参加いただき、それぞれ御専門の立場から御意見をいただきたいと思っております。

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

まずは事務局より資料の確認をお願いいたします。

○都築課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2として「ミルベメクチン農薬評価書（案）（非公表）」。

資料3として「メプロニル農薬評価書（案）（非公表）」。

資料4として「レピメクチン農薬評価書」（案）（非公表）」。

資料5として「フルジオキシニルを用いたイヌの慢性毒性試験における体重増加抑制について」というのを配付しておりますので、御確認願います。

○小澤座長

ありがとうございます。

それでは、まず前回継続審議となっておりました「フルジオキシニル」から始めたいと思います。これは一番最後の資料5でございます。事務局より御説明をお願いいたします。

○都築課長補佐

資料5の一番上に付いているカバーシートが、吉田専門委員からお送りいただいたメモでございます。

1枚めくっていただきますと、こちらがフルジオキソニルの農薬評価書の該当試験部分の抜粋でございます。この表18を御覧いただきますと、雌の1,000 ppmのところ、体重増加抑制傾向、というのがありまして、これを毒性と取るのか取らないかというところが議論になっておりました。

1枚めくっていただきますと、英文の資料がございまして、これがフルジオキソニルのイヌ52週間反復経口投与試験、報告書の抜粋でございまして、中ほどに「Body weight」というのが書いてあります。

1枚めくっていただいたところにあるのが、体重増加傾向のグラフでございます。上段が雌、下段が雄でございます。

以下、個別のデータと、途中から個別別のデータが載っております。よろしければ吉田専門委員に解説をいただきたいと思っております。

○吉田専門委員

前回の調査会で、複数の国際機関での評価で、この用量で影響があるかもしれないということでしたので、影響とした方がいいのではないかと申し上げたのですが、生データを拝見することができまして、結果としては、先般のコメントを翻すことになるんですけども、それについて申し上げたいと思っております。

この報告書の雌の1例ですけれども、個別別を拝見いたしますと、イヌというのはかなり個別別にばらつきがある動物です。Fig1とか2で見ますと、いかにも下がっているように見えるのですが、これは1,000の雌の1例なのですが、これがかなり早くからBody weightがほかの個体のように上がりませんで、伸び悩んでしまっただけでずっと低いままの個体でございます。

病理検査の結果を見ましても、なぜ低かったかという回答はありませんでした。この個体が非常に低くて、その分が一番大きな個体と4.5kg違います。この値というのは、最高用量群よりも低い値になっております。コントロールは比較的体重が大きな個体がそろっておりまして、重たい個体は13kgというのが2頭おります。

こういうことから、1,000 ppmの雌の1例が、群全体の値を引き下げてしまったのだろうと思っております。

その上の用量では体重増加抑制が認められているのですけれども、その下の用量で更に最高用量よりも著しい体重増加抑制が認められるということはありませんし、それに関連

するような病理組織変化がないということは、なぜこの個体が、体重増加抑制が著しかったかという原因はわかりません。

しかしこの1頭の値をもって毒性とすることはできないのではないかと思います、私はこの1頭の体重増加抑制は偶発的なものと考え毒性ではないと考えたいと思います。

結論は以上です。

○小澤座長

どうもありがとうございました。これはカプセル投与ではなくて、混餌投与というところも問題を難しくしているのでしょうかね。

今の御説明で、ほかの先生方から、特段の御意見があればいただきたいと思えますけれども、よろしいでしょうか。

そうしましたら、今の雌の1,000 ppmの1匹だけが全体のデータを下に引っ張るような形になっていたということで、この1,000 ppmの雌は取らないということですね。

それでよろしいでしょうか。

そうしましたら幹事会でこの点については審議をするということで、よろしく願いいたします。

○都築課長補佐

それでは、評価書の該当部分を修正したものを用意して、幹事会での審議に臨みたいと思います。

○小澤座長

ありがとうございました。それでは、本日の審議剤の3剤に入りたいと思いますが、ミルベメクチン、レピメクチン、これはコメント対応でありますし、類縁体ということでもありますので、まずは先に、農薬「メプロニル」の食品健康影響評価について始めたいと思います。

まず経緯を含めて事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○高橋評価専門官

御説明いたします。資料番号が前後しているんですが、3番の資料になります。

6ページ、メプロニルは、1973年にクミアイ化学工業によって開発されたアミド系殺菌剤でございます。

構造は、ここの6に示すとおりであります。いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴い、2008年3月25日に厚生労働省より意見聴取されたものでございます。

更に魚介類に対する残留基準設定に関連し、2008年4月1日付けで、厚生労働大臣より

追加で意見聴取されているものでございます。

事前に資料をお送りいたしまして、いただいた意見を反映した評価書をお配りしてあります。

参考として農薬登録に係るガイドラインをテーブルの方に置かせていただいておりますので、適宜御活用ください。

それでは、動物体内運命試験の方から御説明いたします。

7 ページ、3 種類の標識体を用いて、代謝試験が実施されております。まず 1 番目動物体内運命試験でございます。血中濃度推移につきましては、本剤は非常に吸収が早く C_{max} は 0.25~0.5 時間、半減期は 0.83~1.17 時間となっております。

事務局より 1 つコメントがございます。本剤は抄録の方にも二相性があるという記載がありますが、 β 相の半減期が抄録の方には記載がございませんでした。

続きまして排泄試験になります。

結果は表 2 の方に示されております。大部分が投与後 24 時間で排泄されました。主要排泄経路は尿中でございます。

8 ページ、(3) 胆汁中排泄でございます。

表 3 に結果は示されていますが、胆汁へは 48 時間までに 52.8~69.9% が排泄され、胆汁中排泄が有意な経路であると考えられております。

続きまして体内分布でございます。

本剤は非常に吸収が早く、投与 15 分ないしは 1 時間後に、組織中の残留放射能は胃、腎臓、肝臓に高く分布してございました。小腸を除いて経時的に減少する傾向が認められております。

9 ページ「(5) 代謝物同定・定量」に移ります。

結果は表 5 の方に示してございます。尿中における主要代謝物は B で、親化合物は検出されてございません。

一方、糞中からは親化合物のほか、B、C、D 及び E といった代謝物が検出されておりますけれども、量的には多いものではございませんでした。

胆汁中では尿中と類似した代謝物が認められております。

D-メプロニルを投与した場合においても、アニリン環標識の場合と同じような代謝物が検出されております。

メプロニルのラット体内における代謝経路は、脱イソプロピル化、アニリン環の水酸化を経て分解されていきます。

本剤は腸肝循環が行われるということで、これらの代謝経路を何度か繰り返すことで代

謝されていくものと考えられました。

動物代謝は以上になります。

○小澤座長

どうもありがとうございました。非常に吸収・排泄が早いということと、胆汁中排泄の結果を見ると、経口投与後一旦は肝臓を経由して腸肝循環を繰り返して代謝されている。最初の方で二相性の減衰ということに関して、 β 相の記載がないということでしたけれども、雄の臓器分布のデータで時間推移が若干載っておりますが、これから β 相を引っ張り出すというのも難しいので、15分、1時間、3時間、6時間、24時間、48時間ということで、24時間でもほとんど検出限界ぎりぎりというところだと思うんですが、無理やり判断して3時間かそこらではないかと思うんですけども、吸収も早く排泄も早く残留性も認められないということが読めますので、このままでよろしいと思います。

ありがとうございました。

ほかの先生から何かありますでしょうか。よろしければ植物をお願いいたします。

○高橋評価専門官

続きまして「2. 植物体内運命試験」に入らせていただきます。

小林先生の方から、修文をいただいております、反映した形になっております。

まず、イネを用いた植物体内運命試験でございます。残留放射能濃度は表6に示してあります。

結果としましては、もみがらでは高く、玄米では低い値となっております。いずれの部位におきましても、親化合物が放射能の70~80%を占めた結果となっております。

続きまして、ぶどうです。

ぶどうにおきましても、果実の残留は低い傾向を示しております、代謝経路は、イネと、ほぼ同じような経路をたどっております。

11ページ、レタスにおける運命試験になります。

レタスにつきましては、残留放射能は、0.74~1.94というやや低い値となっております。しかしながら、代謝経路は、他の作物と同じでありました。

植物体内運命試験につきましては、以上でございます。

○小澤座長

ありがとうございます。小林先生にも、幾つか修文等をしていただいているようでございますけれども、これでよろしいでしょうか。

○小林専門委員

はい、結構です。ただ、ここにイネと書いてありますけれども、ほかの評価書は水稲と

なっている方が多いのではないのでしょうか。

○高橋評価専門官

確認して、そろえるようにさせていただきます。

○小澤座長

よろしく願いいたします。

ほかに何かございますでしょうか。

○小林専門委員

特にございませぬ。

○小澤座長

では、続けていただければと思います。

○高橋評価専門官

続きまして「3. 土壌中運命試験」になります。

こちらに関しましても、小林先生からの修文を反映した形にさせていただいております。

まず「(1) 好氣的土壌中運命試験」になります。標識体を用いまして暗所で、90日間インキュベートする試験を行っております。

分解物としましては、親化合物がもっとも多く検出されております。

推定半減期は、38.7～41日ということでございました。90日後には、いずれの標識体においても、結合型の残留物が主となりまして、それらはフミン分画に分布しているという結果になっております。

「(2) 好氣的湛水土壌中運命試験」になります。

湛水した軽埴土に処理をしまして、143日間インキュベートする試験を行っております。

推定半減期は48.8～50.6日で、こちらにつきましても、好氣的土壌中運命試験と同様の消長を示しております。

13ページ、(3) 土壌吸着試験でございます。

4種類の国内土壌を用いて試験を実施しております。有機炭素含有率により補正した吸着係数は371～891という結果になっております。

続きまして「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」でございますが、いずれの緩衝液においても、5日間で分解が10%以下ということでありましたので、推定半減期は1年以上と推定されております。

「(2) 水中光分解試験」につきましては、両標識体において6日後のメプロニルは蒸留水及び自然水で52.4～65.8%に減衰しております。これにより光によって分解が促進されているということが示されております。

14 ページ、東京における春の太陽光下に換算した推定半減期は、滅菌自然水で 59 及び 41 日、ベンゾイル環標識の方で、62 及び 42 日となっております。

光分解の経路としましては、トルイル酸部メチル基の酸化による中間体の生成、そのほかにベンズアニリドの開裂で分解していくと考えられます。

次に「5. 土壌残留試験」になります。

推定半減期は、表 9 に示されております。

容器内では比較的長いものもございますが、ほ場試験では、2～32 日と比較的短い結果となっております。

15 ページ「6. 作物等残留試験」でございます。

「(1) 作物残留試験」につきましては、水稻、小麦及びなし等を用いて、分析が行われております。結果は別紙 3 に示してございますが、最高値としましては灌注処理 25 日に収穫したふきで 3.75 mg/kg という結果でございました。

続きまして「(2) 魚介類における最大推定残留値」でございますが、水産 PEC と濃縮係数に基づいて算出された値としまして、最大推定残留値は 1.33 mg/kg という結果になってございます。

最後に「(7) 乳汁移行試験」でございますが、結果としましては、乳汁に移行し蓄積することはないということで結論されております。

以上でございます。

○小澤座長

どうもありがとうございました。今の御説明に関して小林先生から何か御追加等ございましたらよろしく願いいたします。

○小林専門委員

私の出したもので修文していただいておりますし、特にございませんけれども、植物の方の特徴としましては、抄録の 309 ページの分解経路のところを御覧いただきますと、ベンゾイルの方のメチル基がついているんですが、それが酸化されてアルコールになっているんです。それから、閉環が起きて G という左側のはす下に来ているんですが、それが主なもので、動物の方は右横に行く B というイソプロピルが取れた方がメインになっていると思うんです。

今回この植物の方で比較的グルコースの抱合体ができているというのが特色かと思えます。

光分解の方が、G ができているんですけれども、その後減っていくということで、作物残留それから、土壌残留とも親だけの分析をしているということだと思います。

○小澤座長

どうもありがとうございました。たしかに動物、植物間で随分代謝のされ方が異なっているようで、このHというアニリン誘導体というのが動物ではどうも出てこないということで、最初血液に対する影響というのが最初の方に書かれていたのであれと思ったんですが、これは動物体内では出てこないということで、あまり関係なさそうだということです。

ほかの先生方から、ごさいませんようでしたら、先に進んでいただきたいと思います。よろしく願いいたします。

○高橋評価専門官

15 ページ「8. 一般薬理試験」の結果になります。

表 10 に結果が示してございます。一般行動と摘出回腸に若干の影響が見られております。続きまして急性毒性試験になります。

原体、原体混在物、代謝物を用いて試験が行われております。いずれも非 GLP の試験になっております。結果としましては表 11 に示してあるんですけども、検体はいずれの投与経路でも、1,000 mg/kg 以上ということで弱い値になっております。

18 ページの方が混在物と代謝物で、若干、1,000、2,000 といった値があるんですが、特段強いものは、見られておりません。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」の結果ですけれども、刺激性は陰性、皮膚感作性も陰性という結果になっております。

松本先生の方からの方からボックスの中にコメントをいただいているんですけども、これは後段の試験すべてに関わってくる話なんですけど、非常に試験年次が古いということです。1990 年にスイスで登録を取得したということは抄録にもあるんですけど、このときのデータが入手可能かどうかということで先生の方から御質問を受けていまして、事前に確認しましたところ、スイスのときに、どういうパッケージで出したかというのはよくわからない、今は把握できていないということなんです。抄録に掲載されていない試験として、4 本の試験があるということが報告されました。

鶏の遅発性神経毒性試験、ラットの催奇形性試験、代謝物の急性経口と Ames 試験というものなんですけど、新しいものでも 1980 年代という古めの試験でございました。ラットの催奇形性につきましては、後ほど該当部分で説明をさせていただきたいと思います。

ここまでは以上でございます。

○小澤座長

ありがとうございました。毒性の先生を中心に何かございましたらどうぞ。よろしいですか。

では、次をお願いします。

○高橋評価専門官

亜急性毒性試験の方に参ります。まず最初がラットを用いた90日間、亜急性毒性試験でございます。こちらも non GLP の試験になっております。12,000 ppm 群の雌雄で、肝絶対及び比重量の増加、2,500 の雄の方で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雄で500 ppm、雌で2,500 ppm という結果でありました。

続きまして、イヌの90日間亜急性毒性試験でございます。

ビーグル犬を用いて、試験が行われておりまして、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で血液に影響が見られております。雌では特に投与に関連した毒性は認められておりません。

無毒性量は、雄で10 mg/kg 体重/日、雌で500 mg/kg 体重/日という結果でございます。

続きまして、28日間亜急性神経毒性試験をラットを用いて行っております。こちらは GLP 試験になります。

15,000 ppm で、雄の方で体重増加抑制、雌では特に所見は見られておりません。

無毒性量としましては、雄で5,000 ppm、雌で15,000 ppm であると考えられました。神経毒性は認められておりません。

続きまして、28日間亜急性経皮毒性試験をウサギを用いて実施しております。

この試験につきましては、最高用量におきましても、投与に関連した毒性所見は認められておりません。

無毒性量は2,500 mg/kg 体重/日という結果となっております。

以上です。

○小澤座長

ありがとうございました。先ほど松本先生のコメントをいただいていたのに飛ばしてしまったのですけれども、今御説明いただいた亜急性の件について何かございましたらどうぞ。

特に御追加はありませんでしょうか。先ほどいただいた松本先生のコメントに関わってくるのは、次の慢性毒性の試験のところかと思っておりますので、そこで併せて議論させていただきたいと思っております。

それでは、慢性毒性試験についてよろしく願いいたします。

○高橋評価専門官

引き続きまして、19 ページ「12. 慢性毒性及び発がん性試験」の方の説明をさせていただきます。

イヌを用いて2年間の慢性毒性試験が行われております。こちらも non GLP の試験でございます。

本試験の結果としましては、500 mg/kg 体重/日で雌雄で肝重量の増加、50 mg/kg 体重/日の雌で ALP の増加が認められております。

以上の結果から、無毒性量は雄で 50 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日と考えられました。

続きまして、2年間慢性毒性/発がん性併合試験のラットでございます。こちらも non GLP の試験でございます。

試験の結果、10,000 ppm 投与群で食餌効率低下、1,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が認められました。

以上の結果から、無毒性量は雄で 100 ppm、雌で 1,000 ppm と考えられました。

吉田先生よりコメントをボックスの中にいただいております。

発がん性につきましては、検査動物数が少ないこと等から、発がん性に関する表記に関して、発がん性を評価するには動物数が不足しているが、得られた結果から発がん性を示唆するような変化は得られなかったと、書くとするれば、こういう形ではないかという修文をいただいております。この辺は後ほど御議論をいただきたいと思っております。

続きまして、2年間の発がん性試験、マウスになります。こちらは GLP で実施された試験になります。

2,000 ppm 以上の雄で体重増加抑制、雌で下垂体前葉の過形成が認められております。

無毒性量は雌雄とも 100 ppm、発がん性は認められなかったと結論されております。

次のページに吉田先生から、確認事項をいただいております。

松本先生からは、表中の修文という形でいただいております。

ここまでは、以上でございます。

○小澤座長

どうもありがとうございました。今、御説明いただきましたように、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験と本来なところですが、発がん性試験の部分は、動物数が不足しているのではないかというコメントを吉田先生からいただいております。

また、この試験も重要な試験だろうと思っておりますが、non GLP1979年のものであるということで、2年間発がん性試験、マウスのものが辛うじて1992年のGLP対応ということで、全体的に松本先生からコメントいただきましたように、30年以上前のものが含まれているということですが、GLPかどうかを超えているという御指摘でございます。

特に発がん性試験の評価ができないという試験データが出ているようなデータセットで、

果たして評価をしていいものかどうかということも含めて、先生方から何か御意見をいただきたいと思いますが、どういたしましょうか。泉先生、何かございますでしょうか。

○泉専門委員

全体にデータが不足で、とにかく全体を通じてこれでいいのという感じは否めないと思います。腫瘍に関しては、同じように私も足りない、これで全部記載されているのかなと感じます。

○小澤座長

ありがとうございます。では順番で恐縮でございますが、藤本先生何かございましたらお願いいたします。

○藤本専門委員

こういうことに関して、非常にテクニカルにガイドラインに沿っていなかったら外すのかどうかというのは私の判断を超えたところですが、この剤について個別的に見れば、データが不足しているといっても、出てきている毒性というのが、吉田先生から修文いただいたような感じで、発がん性を示唆するような変化というのは、ほとんどなかったということです。3番目のマウスのGLPのデータもあるということで、全体としては、この剤に関しては評価してもいいのではないかと思います。

○小澤座長

ありがとうございます。それでは、松本先生、いかがでしょうか。

○松本専門委員

これを書かせていただいたのは、1979年に報告ということは、多分1975年とか76年に実験されたんだろうなと思うんです。そのころの状況が、実は私、眼に浮かぶものですか。

そういうことがあって実は委員の先生方で、考え方を共有するというか、確認しておいた方がいいのではないかと。そういう意味でほかの先生方は御意見どうでしょうかと最後に書いたつもりなんです。

今御意見ありましたけれども、古いからという意味ではなくて、使えるものは当然使えればよいと思っております。

○小澤座長

ありがとうございます。使えるものという御意見をいただきましたけれども、その辺りも含めて、吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田専門委員

私もほかの先生とほぼ同じ考えで、使えるものは使ってよろしいのではないかと思います。この剤の抄録を拝見する限り、非常に毒性が認められないということは共通していますので、2年の発がん性試験を行ったマウスでも、ほぼ毒性は認められておりません。したがって、それを裏づけるものだと思います。

この抄録を拝見する限り、その年代の割には、いろいろな項目についても行っていらしたんだなと思っておりますので、使えるものは使って評価していく。これは1977年に報告されたということを入れて評価していくということがよろしいのではないかと、個人的には考えます。

ただ、2年間のラットの試験ですが、この評価書のたたき台を拝見すると、10,000 ppmまで行っているのですが、10,000 ppmの動物というのは、20匹なんです。20匹というのは、発がん性を評価する例数としてはあまりにも少ないということで、実は報告書については発がん性ということは書いてありませんでして、2年間の慢性毒性試験というタイトルになっておまして、これならば受け入れられるものだと思います。

私が発がん性云々と申し上げたのは、例数がガイドラインからN=50という発がん性を評価する動物数を割ってしまいますので、2年で行っているものであれば、どんなN数でもいいのかということをおし上げておいた方がいいのではないかと、どこかにこのデータは古い、データも不足している、でも評価は可能だということをおし書には書いていただくということによろしいのではないかと思います。

ただ、体重のことについては、事務局からそのときの報告書をいただきました。体重のデータを今で言うANOVAではなくて、t検定で検定を行っております。

更に先生方に回覧したいと思うのですが、これを拝見する限り、ラットの雄の体重につきましては、t検定による有意差が100 ppm以上で散見されていて、10,000 ppmでは、最後辺りを除いて、有意な体重増加抑制になっておりますし、1,000 ppmでも91週まで付いておりますし、100 ppmにつきましても、ほぼコンスタントに、わずかですけれども、付いているという状況です。

雌の10,000 ppmでも、9週辺りから持続的にこの報告書を見る限り、有意差が付いています。でも、そういうことをこの抄録には書いていない。ということはどうも報告書と抄録が違うんです。t検定だったから検定をし直してこの抄録に載せたのかどうかは我々にはわかりませんので、大きな毒性はないけれども、そういうことが日常的にあるとなるとこの抄録の評価自体ができなくなってしまいますので、ちょっと困ったなと思っています。

血液の検査については報告書には書いてありませんから、恐らく抄録への記載ミスと思いたいのですが、体重については、もしこのデータを用いるということになって、この報

告書に戻ってということになりますと、かなり低いところまで用量が落ちてしまいますので、困ったなということをおもっています。

長くなりましたが、以上です。

○小澤座長

ありがとうございます。生殖や遺伝毒性についても、同様の問題があると思うので、代田先生いかがでしょうか。

○代田専門委員

生殖発生毒性試験の方でも、評価書（案）の 21 ページなのですが、3 世代繁殖／発生毒性併合試験ということで、ラットの催奇形性試験がこの中で行われたことになっております。今の御議論と同じように、この試験はあくまで繁殖試験の中で、帝王切開をして、一部の胎児を観察したという試験の計画になっておりまして、催奇形性を見るために計画されたものではないようです。

したがって、母動物の妊娠期間中の検体摂取量というのが明確になっておりませんので、どのくらい暴露を受けたかという判断ができない。

それから、N 数も、催奇形性を判断するには N 数が少ないものになっております。この抄録に書いてある結果だけを見ますと、特に奇形が起こるという問題はありませぬけれども、そういうことで、こちらの評価書に出ているラットの催奇形性の部分は、繁殖試験として取り扱った方がよろしいのではないかと考えます。

○小澤座長

ありがとうございます。先の話になってしまうのですが、遺伝毒性に関しては、若栗先生、評価可能かどうか。

○若栗専門委員

遺伝毒性につきましては、3 つの試験をやることになっていますが、染色体異常試験と小核試験は GLP で行われております。Ames 試験は、1977 年が 2 回と、1984 年が 1 回行われており、これはすべて non GLP です。ですが、3 回とも別々の機関で行われておりますし、結果を見ましてもきれいになっておりますので、この 3 つを合わせて評価すると、問題ないのではないかと考えております。

○小澤座長

ありがとうございました。根岸先生、何かございますでしょうか。

○根岸専門委員

評価できるかどうかに関しては、今、若栗先生が言われたのでよろしいと思います。

○小澤座長

ありがとうございました。そうすると、特段問題となる遺伝毒性はなさそうだということになりますでしょうか。

○根岸専門委員

はい。

○小澤座長

ありがとうございます。今までで、各分野のデータの評価が可能かどうかという観点から御意見をいただいておりますけれども、今、説明いただいた慢性毒性／発がん性の試験ですが、抄録を見ると試験機関が東邦大学医学部で1979年ということになってまいります。

特に発がん性を評価するに当たって、今ここに置いていただいているガイドラインを見させていただくと、N=50、それは全く満たしていない匹数になっている。

それから、体重については、評価方法もまずい。

○鈴木調査会座長

一群の匹数はたしかに20匹だけれども、それ以下のところは一応70からスタートして検査匹数は60匹近くになっているということで、問題は10,000ではなくて、その下の1,000というのが、トップドーズとして、これでよいのかというところを見ていく必要があるかと思います。ガイドライン上、最高用量は、腫瘍以外の原因で、対照群に比較して、有意に死亡率が増加せず、何らかの毒性影響が見られる用量とするという形の決まりになっているので、それに当てはまるかどうか。

それから、体重増加等々の関係で言うと、個別のデータまで含めて見たときに、再評価して、本当に影響が見られるのは何ppmからかということができるのか。その辺の作業が可能であるならばというような話のところ、non GLPであるけれども使えるのか使えないのかという議論をした方がいいのではないかと思います。

○小澤座長

ありがとうございます。

○吉田専門委員

私もそう思います。使えるものは使っていった方がいいと思いますし、ただ評価のどこかに、non GLPだし、準拠していないけれども評価したということをごどこかに書いておく必要がある。ほかのGLPで行ったフルセットのものとは違ったけれども、評価したということを書いておく必要があるということを申し上げただけです。

発がん性については、10,000 ppmは評価できないと思いますが、1,000 ppm以下は、Nが42になりますので、評価は可能だと思います。

一番気にしておりますのは体重のデータが、報告書では有意差が付いているのに抄録で

は何でつかなくなってしまったのかというところですか。もし申請者の方が評価し直して、この抄録を書かれたのであれば、それでいいのですけれども、報告書がないものについては確認のしようがないので、一応申請者の方に確認していただいてからでよろしいのではないかと思います。

○小澤座長

ありがとうございます。今の問題は体重増加抑制の 100 ppm のところからしても、既に雄では付いているということですね。

○吉田専門委員

雄では付いています。

○小澤座長

そうすると NOAEL も変わってしまうということになりますね。

○吉田専門委員

NOAEL は変わらないかもしれません。変わりますかね。

○小澤座長

NOAEL も変わってしまうので、ここも確認するという作業を、今後入れるかどうかという問題になってくると思います。

○吉田専門委員

毒性がほとんどないのに、何で体重だけというのが非常に不思議なので、むしろ抄録での書き方だとそうなのかなと思っていたんですが、報告書を見て、どうしてこんなふうになるのか。ただ、抑制の程度としては 10% 程度で、激しい体重増加抑制ではありません。グラフで見ても、本当に下がっているかどうかわからないようなレベルですので、申請者に確認していただいて、抄録の方が正しいのであれば、それで評価していけばよろしいのだと思うんです。

○小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、この 2 年間慢性毒性の試験の、今テンポラリーに出していただいている NOAEL が、一番低いところなんです。これが更になると、もう一段低いところになるということで、ここは申請者に確認するという作業をいずれにしても入れて、再度判断するということになってしまうのかなと思います。先ほどのフルジオキソニルみたいな作業と同様のことになるのではないかと思います。そういうことでよろしければ、全般的に出ている毒性が少ない。ただ体重増加抑制に関してだけはデータの評価の仕方を確認してもらおうということで先に進むということにいたしますか、鈴木先生何かありますか。

○鈴木調査会座長

今の意見と同じなんですけど、基本的に再計算して、もう一度抄録を訂正して欲しいというコメントを出した方が早いのではないのでしょうか。

○小澤座長

なるほど。吉田先生、どうですか。

○吉田専門委員

そうしていただくのがいいと思います。

○小澤座長

それが一番簡単ですから、そうしましょうか。

では、ここは追加資料要求ということで、ほかに先生方から御意見がなければ、生殖発生毒性試験は、先に御意見をいただいたようなものですが、ちょっと御説明をいただけますでしょうか。

○高橋評価専門官

21 ページ、生殖発生毒性の 3 世代繁殖／発生毒性併合試験ということで御説明させていただきます。

先ほど代田先生の方から御説明いただきましたとおり、繁殖試験として扱いたいと考えております。

この結果、投与に関連した毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は、母動物、胎児とも 10,000 ppm ということで結論されました。

続きまして、発生毒性試験のウサギになります。

こちらにつきましては、代田先生から、動物の匹数を妊娠動物ということで修正をいただいております。1,000 mg/kg 体重/日の群におきまして、胎児で着床後死亡率増加、母動物では、特に関連した毒性所見は認められておりません。無毒性量は、母動物で 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 500 mg/kg 体重/日という結論でありました。

先ほど抄録に掲載していない試験ということで、ラットの催奇形性試験を、今日の朝になってしまったので、代田先生には、先ほどお渡しした状況ですけれども、そちらを含めた形でこの生殖発生毒性試験のところを若干御議論いただければと思っております。

○小澤座長

ありがとうございます。今朝到着ということになりますと、代田先生に、今見ていただいているということもなかなか大変かと思っておりますけれども、その前に、先ほど吉田先生からいただいている 21 ページの上のところの、下垂体前葉過形成について議論が残っていると思いますが、びまん性だったのか、あるいは限局性だったのかということですが、こ

これは吉田先生から申請者への確認ですから、これも含めて確認してもらうことにしますか。

○吉田専門委員

もしあるならば、ということです。

○小澤座長

そうしますと、2年間慢性毒性／発がん性試験の件の体重増加抑制のデータの評価のしかたという追加資料要求に合わせて、本試験での、下垂体前葉過形成はびまん性だったのか。限局性だったのか、再評価してくださいという追加資料要求ということで出すということではいかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長

ありがとうございます。そうしましたら、代田先生には、新しい試験結果を見ていただくとして、先に遺伝毒性試験をやりませんか。それでよろしいですか。

○鈴木調査会座長

その前に、抄録に載っていなかった試験が出てきたのであれなんだけれども、現時点では繁殖試験のところの催奇形性を評価しないということになっていますから、ガイドラインとの問題でギャップが出てしまうんです。げっ歯類の催奇形性試験がないと、本当は評価できないという話になります。

それで一応、外国でやられた実験が出てきたので、救われるということにはなるんですけども、基本的にはこれを農薬抄録に入れてもらわないといけないわけです。今日は内容をざっと代田先生に見て紹介いただいて、手続としては、これを抄録に入れるという形のコメントを出さないといけないですね。

○小澤座長

ありがとうございます。催奇形性試験の内容も含んでいるということですね。

○都築課長補佐

追記してくれればということです。

○小澤座長

追記してくれればということですね。わかりました。追加資料要求を出すということです。

それでは、先に遺伝毒性を説明してもらいますか。

○都築課長補佐

遺伝毒性のことにに関して、実は若栗先生から事前に申し出がございまして、今回提出されている資料を作成した機関として食品薬品安全センターの名前が挙がっていて、若栗先

生が議論に参加できるかどうか申し出がございました。これに関しましては農薬専門調査会の規約上、評価資料を作成した者は、原則として審議に参加できないということになっております。ただ座長の求めがあった場合には、発言をすることができるということになっておりまして、最終的な議決権はございませんので、ADIを決めるところでは、こういうふうにすべきであるというような御発言はいただくことができないことになっております。座長に御判断いただきたいと思っております。

○小澤座長

御意見はいただくということにさせていただきたいと思っておりますけれども、それでよろしければよろしく願いいたします。ほかの先生方から特に御異議がなければ、それでよろしいかと思っております。ありがとうございました。

それでは、御説明の方をよろしく願いいたします。

○高橋評価専門官

22 ページ、遺伝毒性試験になります。結果の方は表 15 に記載してございます。先ほど既に先生の方から解説いただいた状態ですが、染色体異常試験で、S9-で陽性が出ておりますが、小核試験その他の試験では、陰性の結果となっておりますので、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えております。

続きまして表 16 に、原体混在物及び代謝物の結果が示してあります。

結果としてはいずれも陰性の結果となっております。

根岸先生の方からコメントをいただいております。表 16 の中、原体混在物 5 の試験なんですけれども、投与量が $\mu\text{L}/\text{disk}$ ということで量がわからないということなので、後ほど申請者の方に確認したいと思っております。

以上でございます。

○小澤座長

ありがとうございました。今の問題は、 $\mu\text{L}/\text{disk}$ ですか、ここは申請者に御確認をよろしく願いいたします。

それから、代謝物は、通常植物体内運命試験で出てきた代謝物に関してやられるということだと思いますけれども、B は動物でも植物でも出ているかと思いますが、F と I というのは、植物体内で出てくる代謝物でしょうか。動物では F、I はあまりなかったのではないかと思うのですけれども、小林先生、どうですか。

○小林専門委員

そうです。植物です。

○小澤座長

これは量的にもかなり多いものですか。

○小林専門委員

この剤に関しては、あまり多い代謝物はなかったです。

○小澤座長

わかりました。そういうことで植物体内で生成される代謝物を含めて、試験が実施されているということでございます。

今の御説明に関して、先生方何か御追加等がございましたらどうぞ。

○根岸専門委員

抄録の方を少し見直していただくとすると、2点ほど気がついたことがあるのでお願いしたいんです。

1つは182ページの、マウスを用いた小核試験ですが、最初に一群6匹と書いてあって、中を見ると各群5匹についてと書いてあるんです。1匹はどこかと探したんですが、見つからないので、確認をしていただきたいと思います。

○小澤座長

ありがとうございます。

○根岸専門委員

もう一つですが、189ページで、ポジティブコントロールとして使われているDMNAなんですが、これも濃度のところが μL という表記がしてあるんです。ジメチルニトロサミンは液体なんですけれども、 μL で書いていいのかというのが、やはりgで書くべきではないか。次の190ページもそうなんですけれども、その辺統一されていないようで、192ページの混在物が書いてあるところは、最初の濃度が μL /プレートなので、DMNAも30そのままなんですけれども、そういう書き方ではない方がいいのではないかと思いますので、確認してください。

○高橋評価専門官

確認させていただきます。

○小澤座長

よろしく願いいたします。抄録の189ページ以降の復帰突然変異試験、この濃度は μg /プレートと書かれています。ジメチルニトロサミンだけは30 μL と書いてあって不統一ですね。この辺りもちょっと見直していただくということになるかと思います。

○鈴木調査会座長

細かいことですが、192ページのところでは、一番上のところで濃度が μL /プレートになっていてちょっと不統一です。

○根岸専門委員

混在物の方は μL で書いてあって、それが疑問な点で、表の中ではDMNAも μL で与えているから、そのままなのだと思いますけれども、たしかにジメチルニトロサミンは液体なんです、そういう表記の仕方ではなく、普通のグラムで換算して書かれた方がいいのではないかと思うのです。

○小澤座長

ありがとうございます。それは全くそのとおりではないかと思しますので、よろしく願いいたします。

もしよろしければ代田先生、1985年の試験のことについて何か御説明いただける場所があればよろしく願いいたします。

○代田専門委員

御説明をする前に、先ほどの所属の件なんですけれども、私は分野が違うということでもよろしいでしょうか。

○小澤座長

これはどうでしょうか。

○都築課長補佐

所属機関が申請者から、有償で仕事を請け負っているということで、利害関係者に当たりますので、同じような扱いになってしまいます。

○小澤座長

御意見いただくことは大いにお願したいと私は思っておりますけれども、議決権というかADI設定のときには御参加いただけないということですね。

○都築課長補佐

そうなります。

○小澤座長

そういうことになります。よろしく願いいたします。

○代田専門委員

それでは、この追加でいただきました資料はざっと見たので、細かいところはまだ把握し切れておりませんが、これは、QAUの証明書が付いておりませんので、恐らく非GLPではないかと思うのですが、その辺はちょっとわかりかねます。

ただ、最高用量が3,200 mg/kgで強制経口投与をしております試験ですので、投与用量としては、十分になっております。

それから、動物の数ですけれども、こちら20匹以上の妊娠動物について検査をしてお

りますので、ガイドラインに即した試験が行われているので、こちらでしたら評価の対象として十分できると判断いたしました。

全体を見まして、よく把握し切れていないところもあるんですが、有意な奇形の増加のようなものは報告書されていないようです。これが催奇形性試験なんですが、先ほど言い忘れたのですが、抄録のところをお願いしてもよろしいでしょうか。抄録の160ページのところに、繁殖性試験の表があるのですが、上から5段目に死亡率というところがございます。その一番右端に、10,000 ppm 群の死亡率の分母が、ここだけ20になっていて、30の誤植ではないかと思うので、これは直していただくようお願いいたします。

もう一点なんですが、163ページのところに性的成熟に影響がないという評価が書かれているのですが、この試験では、試験項目の中に膺の開口ですとか包皮の分離時期とか、そういうものは調べられていないようなので、この評価が適切なかどうかもう一度確認をしていただけるとありがたいです。

以上です。

○小澤座長

ありがとうございます。以上の点の確認も併せて、よろしくお願ひしたいと思います。

また、今御説明いただきました1985年の試験、これも追加資料として出していただくということになりますけれども、これももしかしたら non GLP かもしれないということのようですが、その確認もしていただければと思います。

代田先生に見ていただいた限りでは、投与量は十分高いところまで行っていますし、20匹の妊娠動物ということも確保されているということで、評価可能であり、特段の催奇形性は認められないという結論になるかということでございますか。追加資料要求ということでよろしくお願ひいたします。

○代田専門委員

私、見落としておりましたが、この資料には QAU の資料は付いております。GLP かどうかはちゃんと確認していただいた方がいいと思います。

○小澤座長

ありがとうございました。よろしくお願ひいたします。

これで一通りのところは見させていただいておりますが、いずれにしてもこれは、追加資料要求事項が幾つかありますし、中には NOAEL が1段階下がるかもしれないというものも含まれております。要求する追加資料としては、まず、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験で見られた体重増加抑制に関して再評価してくださいということ。その上で NOAEL 等についても、再度考察をお願いしたいということでもあります。

もう一つが、吉田先生からいただいております、当該試験における下垂体前葉の過形成が、びまん性であったのか、限局性であったのかについて確認をいただきたいということ。

3つ目が、1985年のラットの生殖発生毒性試験に関する結果を抄録に再掲してくださいということです。その際 GLP 対応の試験なのか non GLP なのかということについても明確にしてくださいということになると思います。

遺伝毒性についても、例えば μL という単位の書き方については、 $\mu\text{g/disk}$ という書き方にしていただきたいということや、in vivo 小核試験でしょうか。供試動物の数が違っているのではないかとということも確認していただきたい。

ほかにも、繁殖試験のところでも、誤植の御指摘もいただいておりますし、事務局、フォローしていただいておりますでしょうか。よろしく願いいたします。皆さんに確認していただくとは思いますが、よろしく願いいたします。

○鈴木調査会座長

今の件で追加ですけれども、マウスの2年の発がんのところ、松本先生から指摘されている部分も、これもコメントの中に入れておいて、修正してもらった方がよいのだろうと思います。

○小澤座長

ありがとうございます。ここはどういうふうに入れますか。評価書たたき台 18 ページのボックスのコメントの件ですね。

○鈴木調査会座長

22 ページです。

○小澤座長

マウス発がんの雄の欄の白血球の減少をその他のところも齟齬があるので、この評価書たたき台に書かれていることと、全く同じような聞き方をすればいいわけですね。

○鈴木調査会座長

よくわからないんですけども、多分抄録の訂正をしてくださいということだと思っております。

○小澤座長

抄録の訂正も含めて、松本先生からいただいておりますので、そのようにしたいと思います。よろしく願いいたします。

以上のように、本剤は追加資料要求事項が出ましたので、今日は ADI の設定の作業には進まないということになります。何か先生方から御追加等があればどうぞ。

○根岸専門委員

追加させていただいてよろしいですか。

記載ミスだと思うんですけども、抄録の 174 ページに染色体異常試験の結果が表になっています。1 個以上の異常のある細胞数という項目が出てはいるんですが、その隣が異常のある細胞数ということで、ここは「2 個以上」ではないかと思うんですが、元が英語の資料ですので、申請者に確認していただけたらと思います。

○小澤座長

ありがとうございます。元は more than one なんですかね。確かにそうですね。よろしくをお願いします。

そうしてみますと、幾つもそごがあるような感じもして、大丈夫なのかなという気もしますがよろしくお願ひいたします。全体的にそんなに強い毒性が見られなさそうだとということもあるので、どこまでデータとして読めるかという問題も残るので、なかなか難しいところがあります。

泉先生、何か御意見ございますか。

○泉専門委員

特にありません。

○小澤座長

ではそのようなことで、この剤は継続審議ということでよろしくお願ひいたします。

次に、メクチンの付いている 2 剤があるのですが、5 分程度休憩を入れますか。3 時 15 分から続きをさせていただきたいと思います。よろしくお願ひいたします。

(休 憩)

○小澤座長

先生方おそろいでしょうか。それでは、次の農薬「ミルベメクチン」の食品健康影響評価について始めさせていただきます。まず経緯を含めて事務局より御説明をよろしくお願ひいたします。

○渡邊評価専門官

お手元の資料 2 の「ミルベメクチン」の評価書たたき台に基づきまして説明をさせていただきます。

ミルベメクチンでございますが、本剤は殺虫剤でございます、農薬取締法に基づく適用拡大申請に関連して、2005 年 11 月 8 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。いわゆる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ておりました。

て、2006年7月18日付けで厚生労働大臣より意見聴取されております。

本剤は2006年の6月開催の第1回総合評価第一部会の審議を踏まえて、本年の6月に追加資料が提出されております。今回が2回目の審議となります。追加資料等につきましては、事前に送付してございまして、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方から、さまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

また、予備の生データフルセットを横のテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたら、お申し付けください。

では、追加資料要求事項と、その回答について簡単に概略を説明させていただきます。全部で8つのコメントをいただいております。

それでは、評価書の方の13ページを御覧になってください。

ここに、平塚先生より提出されましたコメントに対して書かれてございます。コメントの内容でございますが、ラットの代謝物として検出されたエポキシ体の安定性並びに反応性について考察せよというコメントが出されております。このコメントに対して申請者の回答が出されてございまして、ラットの代謝試験が実施されてございまして、このエポキシ体の安定性と反応性について確認がなされております。

安定性の方でございますが、こちらは、M.A4と同様に、生体内で速やかに極性物質まで代謝されて、糞尿中に排泄されるという推察がなされております。

反応性の方でございますが、スチレンオキシド等の比較化合物に比べましても、求核的な反応に対しては安定なものであるという考察がなされてございまして、これらのことから、ミルベメクチンがエポキシ体を形成しても、動物体内で生体組織と共有結合することはないということと、代謝と排泄が速やかであるということで、ミルベメクチンの毒性発現にはほぼ関与しないであろうというコメント、回答が出されております。

○小澤座長

ありがとうございます。平塚先生からはOKということですか。

○渡邊評価専門官

すべての回答につきましては、出された先生方からは了解の返事をいただいております。

○小澤座長

ありがとうございます。私も回答書を見せていただきましたけれども、これは非常によくやってあると思います。了承いたします。

よろしければ、次をお願いいたします。

○渡邊評価専門官

続きまして 16 ページでございます。追加資料要求の 2 つ目でございます。

小澤座長より出されたコメントでございます。コメントの内容でございますが、大腿骨骨髄等雌ラットで高い残留放射能分布を示す組織が散見されますが、ラットの急性神経毒性試験で認められた死亡率が、500 mg/kg 投与群おきまして、雄では 0% であるのに対して、雌で 100% ございました。雌ラットで高い分布を示す組織と、急性神経毒性試験における雌ラットの高い死亡率との関連について考察せよというコメントが小澤座長の方から出されております。

申請者からの回答でございますが、この関連性を考察する上で、新たにラットを使った急性経口毒性試験が追加で行われております。

その結果、雌の方がミルベメクチンに対する感受性が高いという傾向が示唆されておりました。

しかしながら、これらの組織中の高い残留性と、雌ラットの死亡率が高いということとの関連性については、作用機序を含めて、明らかにすることはできなかったというコメントになっております。

以上です。

○小澤座長

ありがとうございます。これも非常に丁寧に対応してもらっていきまして、投与量は 0 を除いて、4 つでやってくれていきまして、LD₅₀ が雌雄とも 500 を超えるということで、今回は雌が 5 匹のうち 1 匹だけ死ぬ。雄では全然死亡例がないということで、私が最初に動機づけになった雄 0%、雌 100% という顕著な性差というのは、再現しなかったということでした。これはいいでしょう。了承いたします。

ほかの先生方、よろしければ、次をお願いいたします。

○渡邊評価専門官

それでは、18 ページ、19 ページでございます。

平塚先生より出されたコメントでございます。

肝臓組織分布試験、及び腎臓組織分布試験において、雌の肝臓を並びに腎臓の抽出残渣のプロテアーゼ処理によって遊離される放射線の極性成分とは何であるかということ。またこの結果が意味することを考察せよというコメントが出されております。

実際に抽出残渣をプロテアーゼ処理によって生成される放射性物質というのが、水酸化等で極性が更に高くなって抽出されにくくなった成分であるというような回答が得られております。

また、この結果が意味することということですが、同様の極性成分というのが、

糞尿中にも認められておりまして、その排泄も速やかであるということが考えられております。 したがってこれらの成分も、生体組織と共有結合するような物質とは考えにくいだらうという考察がなされております。

以上です。

○小澤座長

ありがとうございます。糞尿にも認められるということで、これ以上の解析は無理だろうということで了承いたします。ありがとうございました。

よろしければ次に進んでいただければと思います。

○渡邊評価専門官

続きまして、28 ページと 29 ページでございます。

高木先生、赤池先生よりいただいたコメントでございます。

中枢神経系での一般薬理試験及び各種毒性試験において、高用量投与群で神経毒性を示唆する種々の所見が見られておりますが、塩素イオンチャンネルへの影響も含め、その発現機序について考察しなさいというコメントが出されております。

申請者からの回答でございますが、このミルベメクチンの作用機序を確認するという目的で新たにメカニズム試験が実施されております。

下の行に書かれておりますとおり、イェバエを使った試験が行われておりまして、ミルベメクチンについては、GABA レセプター塩素イオンチャンネルではなくて、主にグルタミン酸塩素イオンチャンネルを介して作用することが明らかとなっております。

この抑制性のグルタミン酸レセプターは、哺乳動物の神経系には存在しないということで、ミルベメクチンの塩素イオンチャンネルに対する作用は昆虫において強く作用するものと推察されております。

また、文献から脊椎動物に対しての影響についても考察がなされておりまして、脊椎動物のグリシンレセプターにも、このミルベメクチンが作用するのではないかとということが示唆されているんですけども、このグリシンレセプターについては、グリシンレセプターの作用が、脊椎動物の神経毒性の発生にどの程度関与しているかということは、現段階ではまだ明らかになっておりません。

以上のことから、機序的に塩素イオンチャンネルへの影響は否定できませんが、各種毒性試験において認められた症状は、全身状態の悪化を反映するものでありまして、塩素イオンチャンネルへの影響を介した特異的な神経作用に起因するものではない可能性が高いと推察されております。

以上でございます。

○小澤座長

ありがとうございます。これに関しましては、吉田先生からコメントをいただいておりますけれども、御説明などよろしくお願いたします。

○吉田専門委員

昆虫と脊椎動物の作用の差ということを非常に明確に書いていただいたので、この内容については了承したいと思うのですが、今後、一番問題が出てくる神経症状様のことについて、これを神経毒性と考えるのかどうかということなので、それについては、今、まだ申し上げずにおきたいと思いますが、この回答内容については、大変よろしいのではないかと思います。

以上です。

○小澤座長

ありがとうございます。この追加資料要求は一般薬理試験に対するものですので、神経毒性の件は、まだほかにも出てくるかと思っておりますので、またそこのところで議論をさせていただきたいと思っております。

ほかの先生から特段なければ、次、お願いたします。

○渡邊評価専門官

続きまして、32ページでございます。

こちらは、鈴木先生より出されたコメントでございます。急性神経毒性試験ラットにおいて、ちょうど上にあります表に該当するところなのですが、20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められている自発運動量の低下の毒性学的意義を示すことというコメントが出されております。

この結果でございますが、ミルベメクチンを投与することによって、ラットの亜急性毒性試験やイヌの亜急性毒性試験またはイヌの亜急性毒性試験等で流涎だとか、飼料の嘔吐などが認められておまして、本剤には、消化管粘膜に対しての刺激性があるということが認められております。

この消化管粘膜に刺激が生じたことによって、一時的に活動性が低下した結果であるという考察がなされております。したがって、結論としては、20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められた自発運動量の低下というのは、毒性学的な意義は低いであろうという考察がなされております。

以上です。

○小澤座長

ありがとうございました。これは鈴木先生からなので、よろしくお願いたします。

○鈴木調査会座長

一応、刺激作用云々というところから、ここで言っていることがもっともかなと思って私自身は了承したんですけれども、この会議が始まる前に、小澤座長からメールをいただきました、これはちょっと納得できないという話だったんです。

實際上、先ほどの吉田先生の問題もあって、どこで線を引くかというのは大変難しいので、本当に神経毒性と言わなければいけないのか。全身性の悪影響なのかというところははっきりしないですが、もう一度考え直してみると、自発運動量低下というのは、機序はわからないにしても悪影響には違いないじゃないかと考えた方がいいのではないかと、実は今、考え直しております、小澤先生とも話をしたんですが、そういうことになるのかということになっています。若干、御議論いただきたいと思います。

もし、ここでそれが悪影響だという形になったとしても、より長期の毒性所見のところ、この用量のところ、もっと低いところで影響がないことが担保されておりますので、問題にはならないかと思っているのですが、よろしく願いいたします。

○小澤座長

どうもありがとうございます。実は私もちょっと過剰反応だったのかもしれませんがけれども、ラットは嘔吐しないので、胃粘膜の作用というのは、イヌの急性毒性試験を引き合いに出して申請者の回答が書かれているのです。そこで死亡例があったと言った上で、胃粘膜の赤色化及び偽膜様物付着が見られたということから、本剤の特色として、消化管粘膜に対する刺激性ということを行っている。

本試験のラットの急性神経毒性神経における自発運動量低下ということ、イヌの試験の結果を引き合いに出して、消化管粘膜刺激のせいだと言っているわけで、今、鈴木先生から御説明があったように、この原因が神経系の毒性に起因するのかどうかというところは、非常に線引きが難しいのですが、毒性的意義は低いと言って切り捨ててしまっているのかという気はしますので、その辺の言い回しは申請者に考え直してもらった方がいい。

それから、評価をする上では、先ほども御説明がありましたように、より長期の毒性で十分担保できると思われるので、ADIの設定、その他に関して困るということはないと思っております。

神経毒性に関しては、この後評価するレピメクチンでも出てくることでありますので、更にまだ議論をさせていただけたらと思っております。

ほかの先生方から何かございますか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、次の説明をお願いいたします。

○渡邊評価専門官

続いて、36 ページでございます。吉田先生、赤池先生より出されたコメントでございます。

亜急性神経毒性において、90 日間亜急性毒性試験でふらつきなどの症状が高用量で観察されたにもかかわらず、投与量を下げた試験が行われております。投与量を下げた試験を行った理由を示すとともに、高用量を投与した場合に、基質的变化が起こる可能性について考察せよという内容のコメントでございます。

実際に神経毒性試験で投与量を下げた理由というのが書かれておまして、過敏、沈静、ふらつき等の症状は、一般状態の悪化に起因する非特異的な所見と考えられたために、3,000 ppm は神経毒性の評価に適さない用量であるということを理由に投与量を下げた試験を行ったという考察がなされております。

また、高用量を投与した場合に生じる基質的な変化の可能性についての考察でございますが、こちらでは 3,000 ppm 投与群において、病理組織学的な検査で異常がないということで、3,000 ppm を投与しても神経毒性には、特異的な変化が起こる可能性は低いだろうというコメントがなされております。

以上です。

○小澤座長

ありがとうございます。この回答に関してはいろいろ御議論があるところかと思えますし、実際、吉田先生からいただいておりますが、いかがでしょうか。

○吉田専門委員

この試験が、神経症状様の変化が出た用量より、更に低い用量でやったということで、赤池先生と質問させていただきました。赤池先生からは何かコメントはございましたか。

○都築課長補佐

赤池先生は非常に簡単に、了承しますという一言だけいただいております。

○吉田専門委員

この試験で、これ以上再試験をなさいと申し上げるものではございませんが、病理を担当しておまして、神経毒性というのは非常に表れにくい。特にこういうような GABA とか、そういうようなものが関わるものは、まず病理で見つかるとは思えない。見つかったことも恐らくないと思います。

そうなので、基質的などということはないのですけれども、ではどういったときに、神経毒性を判断したらいいかということで、できれば 90 日間の亜急性神経毒性をする場合は、神経毒性があるかどうかということを検査する試験なので、何も出ないということが明らかにわかっているような用量を投与すると、なかなか毒性の本体が見つからないのではな

いかなというのは残念に思います。これ以上の回答を求めるものではありません。

以上です。

○鈴木調査会座長

非常に難しい問題で、ニコチン様のアセチルコリンレセプターで、あの作用機序のところで、最終的には GABA、あるいはグリシンの受容体が活性化される系と合体するというか、同じ形の話になっていくという研究が今、少し得られているところだと思うんです。その辺りのところをつらつら考えるのに、非常にややこしくて、今、言われたように、形態ではなかなか見つからない可能性もあるし、どこで線を引くのかというのは、今の科学の水準では、多分答えは出せないのではないかなと思っています。

しばらく研究の進展を見守るしかないのかなという感じがしておりますが、答えになっていないかもしれませんが、そういうところに今、ホットな研究テーマがあるということは、御承知おきいただいた方がいいと思います。

○小澤座長

ありがとうございます。回答を見ますと、事実病理組織学的検査において、神経組織に異常は認められないじゃないかと言わんばかりのトーンで回答してくれていますけれども、これは吉田先生が先ほどおっしゃってくださったとおりで、この種の毒性は神経組織に異常はそうは出ないだろう。神経細胞に対するダメージとしては、認められないものなのだろう。結局、可逆的ということにもなるのかもしれないと思いますし、あるいはレセプターなりに作用して、ある症状が出ている間だけレセプターの活動を抑える。あるいはレセプターリレーティッドな活動が抑えられるという結果になって、ふらつきなどの症状が出るというのは、こういう神経毒性の発現の実際のところかなと思うので、結局こういうものを本当に見ようと思ったら、メカニズム試験のようなものを作って、例えば先ほどの、グリシンレセプターだとか、GABA の受容体の *in vitro* での作用を見るとか、そういう試験系をつくらない限り、なかなか本当のところはわからないのではないかと思いますし、この申請者の回答の過敏、沈静、ふらつき等の症状はという、これはまさに神経に対する何らかの作用から一般状態の悪化という所見になっているということかもしれない。現在の科学ではそこはよくわからないので、非特異的と言うしかないというのが本当のところではないかと私も思います。

私としては、先ほどの鈴木先生の御意見に全く賛成いたします。ここではメカニズムを分子レベルで明らかにするということまではできないかと思いますが、事実として、ふらつきその他の症状があった。それをどう解釈するかというのは、今の時点ではできないわけです。NOAEL その他の設定、ひいては本委員会のミッションである ADI の設定ができ

れば、それでいいのかなと思います。ただし、考察だけはきちんとしてくださいよというスタンスでいけばいいのではないかと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長

ありがとうございます。

それでは、ほかに先生方から御意見がなければ、追加資料要求の5に進んでいただきたいと思います。

○渡邊評価専門官

38ページでございます。高木先生より出されたコメントでございます。

毛嚢拡張の基準について、神経系への影響も考えられることから、写真を添付して考察せよというコメントが出されております。

この病変についてでございますが、対照群との差がないということと、発生部位が限定されているということ。更には皮膚への放射能分布との関連性を、申請者の方が比較をして考察をしていますけれども、関連性は認められておりません。

更に中枢神経系への作用によるものと考えられたんですけれども、その作用も認められないということから、最終的には、毛嚢拡張の機序については、原因不明であるというコメントがなされております。

最終的に、この所見については、検体投与によるストレス等の二次的な影響の可能性が高いという考察がなされております。

以上です。

○小澤座長

ありがとうございます。吉田先生いかがでしょうか。

○吉田専門委員

毛嚢の拡張は写真でも拝見いたしました。この変化が投与に関連したということは、申請者の方も否定はしていないようなので、これ以上の回答はやはり無理なのかなと思いますが、ストレスだけで毛嚢が拡張しては大変かなと思いますので、ちょっとこれは言い過ぎではないかと個人的には考えます。

以上です。

○小澤座長

ありがとうございます。この辺りは委員会としての見解になると思うのですが、こういうレベルの話というのは、申請者に、委員からこういう意見が出ているということは、伝えていただけるものなのではないでしょうか。

○都築課長補佐

伝えることはできます。

○小澤座長

ありがとうございます。では、そういうことで、今後の開発に資すると考えるということではいいかなと思いますが、ありがとうございます。

よろしければ、5-2 をよろしくお願いいたします。

○渡邊評価専門官

それでは 5-2 でございます。鈴木先生より出されたコメントでございます。

150 ppm 投与群雄で見られた腎臓及び副腎の臓器重量増加を検体投与の影響としない理由を示しなさいというコメントがなされております。

腎臓の方でございますが、一時的に重量の増加は認められたのですが、投与期間との相関性がないこと。また、組織学的な変化がないということから、腎臓の重量変化については毒性としては考えておりません。

副腎につきましても、雌の 150 ppm 投与群については、比重量の有意な増加が認められたんですが、その他に特に変化は認められないというコメントが出されております。

したがって、150 ppm 投与群の雄で認められた腎臓、あるいは副腎の重量の増加というのは、用量あるいは投与期間との相関性はなく、組織学的所見も認められないということから、投与とは無関係な偶発所見として解釈しております。

以上です。

○小澤座長

ありがとうございます。鈴木先生、いかがでしょうか。

○鈴木調査会座長

150 ppm の変化がもし薬物に起因する悪影響だということになりますと、NOAEL が 1 つ下がりますから問題だと思って聞いたんですが、きちんと統計検定をやってみると、ここで説明されているような、技術的な問題も含めて多重検定をやると、150 ppm は薬物の影響とは考えなくてもいいだろうということで、了承いたします。

○小澤座長

ありがとうございました。

ほかの先生から特段の御意見がなければ。

○渡邊評価専門官

修正案が入っております。評価書案の 20 ページの植物代謝の方で、小林先生から修正案をいただいております。

○小澤座長

ありがとうございます。評価書の 20 ページ、16 行目ですね。代謝物としてというところですが、ここは直していただいているようですが、よろしいですか。ありがとうございました。

○渡邊評価専門官

24 ページ「(2) 光分解物の検索」という項目で、やはり小林先生から、御指摘をいただいております。

○小澤座長

ここは事務局から回答があるようですけれども、いかがでしょうか。

○小林専門委員

結構だと思います。

○小澤座長

これは直していただいているということですね。

○小林専門委員

そうです。

○小澤座長

ほかにはありますか。

○渡邊評価専門官

あとは 34 ページ、35 ページでございます。事務局よりとして書かせていただいておりますが、表 24 の雌の 4,000 ppm の一番上の「切歯の伸張」という所見を追加して書かせていただいております。吉田先生から記載してくれというコメントをいただいております。

○小澤座長

ありがとうございます。それで記載していただいたということですね。

○渡邊評価専門官

41 ページでございます。発生毒性試験ラットとウサギ、2 つの試験に対しまして、代田先生より、若干修正案をいただいております。

○小澤座長

ありがとうございます。何か所かございますが、代田先生、これはいかがでしょうか。

○代田専門委員

確認をして、このような文章の方がいいかと思ひまして直しました。これで結構かと思ひます。

○小澤座長

ありがとうございます。このほかにももう少しあるようですね。

○渡邊評価専門官

43 ページの方に、若栗先生から、原体混在物 D の化学名の誤りについて御指摘を受けておりましたので、これも御指摘どおり訂正しております。

評価書の 50 ページの、表に該当する部分でございます。

○小澤座長

原体混在物 D ですね。若栗先生、これはほかのところと合っていないということでしょうか。

○若栗専門委員

ほかのところというよりも、原体混在物 D というものの抄録中の名称と、評価書の名称が合っていなかったのが訂正しました。

○小澤座長

ありがとうございます。それで、合わせていただいたということですね。

○渡邊評価専門官

最後に 43 ページの下の方の「15. その他の試験-ラットの切歯の伸張に及ぼす影響試験」の下から 2 行目辺りに吉田先生より修文をいただいておりますので、これも御指摘どおり反映させていただいております。

○小澤座長

ありがとうございます。修文は以上でしょうか。

○渡邊評価専門官

はい。

○小澤座長

以上のように、追加資料要求事項の回答は幾つかメーカーに、本会の委員の考え方を理解していただきたいところも幾つかあるようですけれども、基本的には了承するというところでございます。

そうしますと、これは ADI の設定の作業に入ってもよろしいかと思いますが、その前に各先生方から何か御意見があればいただきたいと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

○吉田専門委員

しつこいようですが、総合評価のところ、この剤についての神経毒性の影響の懸念というのは、特に記載しないということでもよろしいのでしょうか。幾つか追加で試験をしてくださっていて、特に高木先生と赤池先生から御質問があった点については、その作用機序についての試験をされているようなのですが、それがこの評価書には反映しなくてもよ

ろしいのでしょうか。特にいいというのであればそれでいいのですが。

○小澤座長

確かにそうですね。一番後ろの要約のところには何か載った方がいいですかね。食品健康影響評価という項目のところへ何らか書いていただいた方がいいのではないかという気もしますが、いかがでしょうか。難しいところですか。

○吉田専門委員

私は薬理が専門ではないので、どうなのでしょう。

○都築課長補佐

では、その他の試験として、メカニズムを検討したという1項目を起こして書いてはいかがでしょうか。

○小澤座長

その方がよろしいかもしれませんね。吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

それが私もよろしいと思います。

○小澤座長

では、そのようにしていただいて、1項目追加いただく。ミルベメクチンの神経作用機序のような項目になるかと思えますけれども、よろしく願いいたします。

○泉専門委員

副腎に関しては要約のところでも、主な影響というのは、腎臓と副腎にと書かれていて、比重量の増加と束状帯細胞肥大というのがありますけれども、それはどのように評価しているのかという逆に質問なんですけれどもね。その程度の記載でいいのかどうか。例えばホルモンの状態などを知っておく必要があるのかどうかということ。もし何かコメントがありましたら、教えていただきたいと思います。

○小澤座長

ありがとうございます。追加資料要求のところでも出てきたでしょうか。ないですかね。

○渡邊評価専門官

それは多分重量だけの話です。

○小澤座長

そうですね。鈴木先生からいただいた5-2ですね。重量だけですね。しかも、組織学的所見も認められないということですね。

○泉専門委員

組織学的な所見というのは、ラットのところで細胞の肥大という所見は出ているんです。

○小澤座長

ここはどうでしょうか。

○吉田専門委員

私も生データを拝見していないのでわかりませんが、恐らくこれだけいろいろな毒性が出ているようなので、ひょっとしたらストレスとかがあるのかもわかりませんが、恐らく投与による悪影響と考えて、副腎と書かれたのかもしれないかもしれませんが、そう大きな毒性ではないので、ある意味では消してしまってもいいのか。個人的には、切歯の伸長とか、この剤で特徴的な毒性を書くとすると、そちらの方が特徴的なのかと思います。例えば、ふらつき歩行ということになって、また元に戻ってしまうんですけども、副腎は削除してもよろしいかもしれません。いかがでしょうか。

○小澤座長

泉先生の御意見としては、スペシフィックにある細胞がということですか。

○泉専門委員

次の剤にも同じようなことが出てきますので、ひょっとしたらと思っただけです。

○小澤座長

健康影響評価なので、切歯と副腎の細胞ということ、一言入れておくのも悪くはない気もしますが、どうでしょうか。

○吉田専門委員

副腎だけでいいと思います。今までもそういうふうに書いていました。

○小澤座長

そういう御意見ですが、よろしいですか。

○泉専門委員

はい。

○小澤座長

切歯はいかがいたしますか。特徴的ですから入れますか。

○吉田専門委員

質問をなさったのは鈴木先生なのですが、レピメクチンでもあったように思うんです。私は切歯の伸張は書いてもいいと思います。

○小澤座長

鈴木先生、いかがでしょうか。

○鈴木調査会座長

微妙ですね。種を超えてというか、ラット、マウスの種を超えて一応共通して見られる

ものの、出方がどの動物にも出るというものでもないというところもあって、これをどう取るかというのは非常に悩ましいところだと思います。

直接的にというのは、原因はわからないものの、研磨不足ということで、とにかく伸びたという話になっていると思うのですけれども、入れても悪くはないかもしれない。入れなければならないというものでもなさそうです。

腎臓、副腎の方は、高用量であれば結構出てきていますから、これは入れておいても悪くないなという気がします。難しいです。

○小澤座長

両剤ともに今、評価できるので、両剤ともに一貫して入れるということにしてはと思います。確かにレピメクチンの方にも、間違いなく切歯の伸張は出てきます。

ほかによろしければ、各試験の無毒性量、最小毒性量。

○若栗専門委員

ADIの設定とは関係ないですが、42ページの表34の中の染色体異常試験のところ、濃度がモル濃度になっております。これは2つの物質の混合だと思えます。しかも、分子量が違うはずなので、これはモル濃度をどうやって出したのかなというのがわからないのと、重量で書いていただく方がいいのかなと思えます。もしそのところ、生データの方まで戻れるなら、見ていただけるとありがたいと思えます。

○小澤座長

これはもっともな御指摘だと思いますけれども、それぞれの分子量まで考慮というのはどうやるんでしょうか。すぐにはびんとこないところがありますけれども、重量で書けば紛れがないような気がします。

○若栗専門委員

A3とA4の混合比が1対1ではないので、そこら辺も確認していただかないとわからないかなという気がします。

○小澤座長

その問題があるので、重量の方が紛らわしくないのではないかなという気もいたします。よろしいですね。

○渡邊評価専門官

わかりました。

○藤本専門委員

話を戻してしまうのですが、先ほどの切歯の伸長に関しては、前回の専門調査会の際にもこの話は大分出てきていたというのは読ませていただいたんですけれども、吉田先生

がおっしゃりたいのは、かなり全身症状があると必ずこの現象が起こるわけではなくて、この剤で起こっているというのは、何か神経症状がある程度示唆されるような現象ではないかというがあるので、出すというのはいいと思うんですけども、最後の項目が、食品健康影響評価という項目の中に、確かにげっ歯類の切歯の伸長というのは違和感があります。もう少し説明的に、「げっ歯類においては」とか、そういう表現があるといいかと思えます。

○小澤座長

「各種毒性試験からミルベメクチン投与による影響は、げっ歯類特有の」と入れますか。

○吉田専門委員

「切歯（げっ歯類）の」とかですね。

○小澤座長

なるほど。そういう工夫をしたらよろしいかと思えます。確かにこの項目は、ヒトへのハザード・アイデンティフィケーションということなので、確かに御指摘のとおり考えてしまうところがありますが、「（げっ歯類）」とするなどしてスペシファイするというところでいかがでしょうか。

コメント対応をやっていると往々にして無毒性量を見逃したりすることもあるので、先生方、確認の方をよろしくお願ひしたいと思うのですけれども、いかがでしょうか。最初の方から見ますか。90日間亜急性ですか。ラットの無毒性量 375 ppmということは、25と 27.8 mg/kg 体重/日ですね。それでよさそうですね。

次が、90日間亜急性神経毒性試験、無毒性量が 750 ppm ですから、59.4 と 72.4 mg/kg 体重/日、これがよろしいかと思えますが、2年間慢性毒性試験のラットですか。これが 150 ppm なので、6.81 と 8.77 mg/kg 体重/日ですか。2世代繁殖試験のラットで、無毒性量が親動物が 200 ppm ということは、P世代だから 13.4 と 14.8 mg/kg 体重/日。F1世代が 17.4 と 18.8 mg/kg 体重/日、よろしいでしょうか。

発生毒性試験が、母動物が 20 mg/kg 体重/日、胎児が 60 mg/kg 体重/日。

マウスの90日間亜急性毒性試験は、1,000 ppm 以下でないですから、113 と 138 mg/kg 体重/日。

2年間発がん性試験で、雄で 200 ppm ですので、18.9 と 19.6 mg/kg 体重/日ですね。

ウサギの発生毒性試験が、母動物では設定できない。胎児が 1,000 mg/kg 体重/日ということですか。②の試験というのがあって、母動物が 50 mg/kg 体重/日、胎児で 500 mg/kg 体重/日。

イヌの90日が、雌雄とも 3 mg/kg 体重/日。1年間が雌雄とも 3 mg/kg 体重/日というこ

とでございます。

NOAEL が変わったりするとかしないという議論はなかったでしょうか。本剤ではなくて、前の剤ですか。前の剤ですね。いろいろ混同してしまいまして、すみません。

LOAEL について今見ませんでしたけれども、NOAEL については、この記載でよろしいかと思えます。

先ほどの議論は、より長期の毒性が担保されるよという話だったと思いますが、この件は大丈夫でしょうか。

毒性の先生を中心に何かお気づきの点があれば、これでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。そうしますと、表 36 の無毒性量は間違いなく記載されているということでもあります。

各試験で得られました無毒性量の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 3 mg/kg 体重/日でございました。これを根拠として ADI を設定するという事で、特に問題はないかと思えますけれども、よろしいでしょうか。

また安全係数に関しても、100 以外のものを取るという理由はないと思えますので、3 mg/kg 体重/日を 100 で除しまして、0.03 mg/kg 体重/日を ADI と設定させていただくということでもよろしいかと思えますが、何か御意見、議論がございましたらどうぞ。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長

それでは、本農薬調査会では、0.03 mg/kg 体重/日を一日許容摂取量、ADI と設定させていただきたいと思えます。よろしく願いいたします。細かい点に関しては、事務局での整理をよろしく願いいたします。

ADI 設定の作業とともに、何かメーカーに修正していただくということもないですか。これはこれでよろしいですね。どうもありがとうございました。

よろしければ、「レピメクチン」に入らせていただきたいと思います。

農薬「レピメクチン」の食品健康影響評価について始めさせていただきます。まず、経緯を含めまして、事務局からの説明をよろしく願いいたします。

○都築課長補佐

それでは、御説明させていただきます。資料 4 のレピメクチン評価書の 3 ページを開いていただけますでしょうか。こちらに「審議の経緯」が書いてあります。レピメクチンにつきましては、農薬取締法に基づく新規の登録申請がなされております。2007 年 3 月 5 日付けで厚生労働大臣より意見聴取をされたものでございます。

登録申請されている作物は、かんきつ、いちご、なす等でございます。

2007年5月に行いました第11回農薬専門調査会総合評価第一部会におきまして、一度審議を行いまして、今年の6月に追加資料をいただきました。今回は2回目の審議となります。

それではコメント対応の部分を中心に御説明をさせていただきます。途中で細かいデータを御覧になりたいということであれば、予備の生データのフルセットをそちらのテーブルに並べておりますので、御指示ください。

コメント対応以外で、修文の指示をいただいているところ、まず、29ページに小林先生から、作物残留試験の表3のところ、代謝物の残留値の値が、抄録の値と異なるではないかということでございます。

事務局から、お答えをさせていただいておりますが、代謝物の値を親化合物に換算して記載をいたしましたということをお答えをさせていただいております。この点について、小林先生からお話をいただければと思います。

○小林専門委員

換算値ですか。通常親化合物に換算していますので結構です。ただ、抄録の方でそうならなかったもので、抄録も含めてその辺はどうなのかと思ったのです。どうもありがとうございました。

○都築課長補佐

御指示いただきましたので、抄録の方も親化合物換算の数字を、併せて追記していただくような形にしたいと思います。

○小林専門委員

その方がよろしいと思います。

○小澤座長

ほかに修文等をいただいたところはありますか。

○都築課長補佐

順番にいきたいと思います。

31ページ一般薬理試験のところ、追加資料要求事項がございます。ヘキソバルビタール誘発睡眠の値に用量相関的な傾向が見られる。ただ有意差が付いていないので、ほかの検定方法も試してくれということでございます。

これに対しましてメーカーの方でいろんな多重比較法等をやったのですが、有意な差は認められなかったということでございます。

これについて、高木先生から了承するとの回答をいただいております。

○小澤座長

これについてはよろしいでしょうか。では次、お願いします。

○都築課長補佐

35 ページ、各種毒性試験で好酸球減少を始め、血液細胞に影響が見られている。このメカニズムについて考察してくださいということでございます。

回答といたしましては、いろいろホルモンをはかったり、要因について考察したが原因を特定するには至らなかった。また、リンパ球の増加についても、リンパ組織の変化がないので、原因を特定できなかったという答えでございます。

これについて松本先生が、非常に詳細に検証していただいていますので、できましたら、松本先生からコメントをいただけたらと思います。

○松本専門委員

生データを事務局から送っていただきまして確認しました。細かく書いたんですけども、好酸球低下の有意差が付いているのは事実でございますけれども、36 ページの真ん中辺りに書いたように、ラットの通常の数 $10\sim 120/\mu\text{L}$ くらいの数なんです。有意差が付いているんですけども、その平均値を見ますと、その中に収まってしまっているんです。ただ、背景データの中にあるから、毒性がないというのは、私は言えないと思ったのは、幾つも実験して、2つか3つかで好酸球が減っているんです。

ここに書きたかったことは、好酸球の有意な低下ということは否定できないと思いますが、その減少の程度は非常に弱いものであった。そういう認識が正しいのではないかと思います。

以上でございます。

○小澤座長

ありがとうございます。大変明快地に御説明いただいたかと思いますが、ほかの先生方、よろしいでしょうか。

それではここは、好酸球減少は説明できない。原因は説明できないというのも致し方ないということでよろしいかと思います。

特段の御意見がなければ、次を御説明いただきたいと思います。

○都築課長補佐

続きまして、41 ページにまいりまして、追加資料要求事項の3つ目でございます。

各種毒性試験で見られた間接ビリルビン増加の機序について、溶血以外のメカニズムの可能性はないのか、考察してくださいということで、メーカーの方でいろいろと考察をしているんですけども、間接ビリルビンの増加は、溶血に起因して生じた可能性が高いと

いう推論に至っております。

今回この剤によって見られております溶血性貧血というのが、一般的な溶血性貧血を起こす溶血の定義からは外れていたということでございます。

以上のように、間接ビリルビンの増加は、溶血性変化に由来すると推察されたんですが、典型的な溶血性貧血とは異なって、その機序は不明であったということでございます。

これに対して高木先生から、了承するとの回答をいただいております。

○小澤座長

ありがとうございます。どうぞ。

○松本専門委員

ちょっと追加させていただきますと、あまりスペキュレーションがすぎるといけないので、メールで書かなかったのですが、溶血性貧血を起こすときに、小球化が起こると溶血性貧血が起こりやすくなるんです。

もう一つは、脾臓のうっ血といいますか、脾臓の腫大か何かがあるんだと思うんですけども、そういう変化があっても、溶血性貧血というのは起こりやすい。その2つがもとで起こったかと言われると、言い切れないので返事はしませんでした。その素地はあるという見方でよろしいのではないかと思います。

○小澤座長

ありがとうございます。ほかの先生から、何か御追加はありませんか。それでは、これは了承ということですが、背景的に何かあるのではないかとということだと思えます。

それでは、次の要求事項に移ります。

○都築課長補佐

43 ページ、ラットを用いた2年間発がん性試験について、以下の点について考察してください。

まず、1つ目が、本剤により下垂体、性腺の腫瘍も減少が見られているというところに、視床下部とか下垂体、性腺への影響、それから副腎を介する影響が出ている可能性はないかということでございます。

これについて申請者の方がいろいろと考察を行ったんですが、下垂体前葉腺腫、乳腺上皮過形成及び精巣間細胞腫の発生減少を結び付けるような共通の作用は見つかりませんでした。また、副腎を介する影響もないと考えたという回答をいただいております。

2つ目として、網膜萎縮の発生機序について、直接網膜に影響する作用だけではなくて、視神経を介して影響が出ている可能性はないか。

それから、ヒトに対するリスクについて、考察を求めています。

これに対しまして申請者の回答ですが、対照群及び低用量群で見られた網膜萎縮と、高用量で有意に増加したときに見られる網膜萎縮、これは組織形態学的には両者を区別することはできなかったということで、高用量群で見られた網膜萎縮の増加というのは、自然発生性の網膜萎縮が増強された可能性が高いと考察をしております。

それから、視神経を通じた影響の可能性なんですけれども、視神経に組織学的な変化が観察されているということから、視神経を通じた影響ではないだろうと考えております。

それから、ヒトへの影響についてなんですけど、このラットで見られた網膜萎縮が、マウスでは見られないです。ラットに長期間高用量で投与したときのみを観察されるということで、投与量についても明瞭な閾値が存在したということで、ヒトにおいても、高濃度で長期間暴露するという状況がなければ生ずる可能性は少ないと考察をしております。

以上です。

○小澤座長

今の説明に関して、何かございますか。よろしいですか。

ありがとうございます。ちょっと教えていただきたいのですが、1番に対する回答で、レピメクチンが有する何らかの共通する作用に基づいて、それらが連鎖して起こった可能性についてということが書いてありますが、質問はこういう意図だったんですかね。私は別に連鎖していなくてもいいのではないかと思ったのですが、その辺り、御記憶があれば教えていただきたいと思います。

○吉田専門委員

これも先ほどの神経への影響と関連いたしまして、今回は増加ではなくて、減少なんですけれども、減少だとしても、必ずしもそれが神経を介した場合は、むしろ経過ということに出ることもありますので、そういう可能性はないですねということを確認したかったので質問したのだと思います。それについては特にそういうことはないという考察をされていきますので、了承したいと思います。

○藤本専門委員

そういうふうに座長の方がおっしゃるので一言なんですけれども、確かにこれは論理が変だと思います。例えば下垂体腫瘍に関して、減少なのでどうしても力が入らなかったのかなと思うんですが、同時に性腺への影響が見られたということに関して、1番としてドーパミン作用があることを想定して議論しているんですけれども、御存じのとおり、ドーパミン作用を持てば視床下部下垂体系に関しては、プロラクチノーマの抑制に働くということがよく知られています。けれども、実験データも何も出さずに、考察だけで、そんなんだけれども、もし、この薬剤がドーパミン作用を持てば、性腺に対してはむしろ誘発的

に働くはずだ。しかし、そうはなっていないので、この薬剤がドーパミン作用を持っているわけではないという論理は、それはちょっと変な話で、視床下部下垂体系に関してはドーパミン作用があって、精巣に対してはこの薬剤の別の作用が影響を与えたと当然考えられるわけです。それをこの剤のある一つの作用が全体を説明できなかつたので、そうじゃないという論理は、本当は受け入れ難いと思うんです。

ですが、最初に申し上げましたように、実際に減少として見られているので、お茶を濁したのかなという感は否めないと思います。

この現象はかなり神経系に対する作用を示唆しているのではないかと思うんですけれども、そういう基礎的な検討があっても、短期のものをやってもよかったのではないかと思います。そういう印象です。

○鈴木調査会座長

発がんの抑制に関わる何らかの遺伝子の発現とか、そういうような形で考えたとき、夢のふくらむ部分はあるんですが、実際上は幾つか候補は心の中にはあるんです。それと視床下部当たりのホルモン動態、ここに挙げられているもの以外で、関連性があるものはないのかというところは、食い足りないなと思いながら読んでいますけれども、今の時点で言っても仕方がないのかなと思っています。かなり具体的なものとして自分の頭の中にはあります。

○小澤座長

ありがとうございました。藤本先生御指摘の神経系に対する作用があるのではないかというのは、非常に示唆に富むところではないかと思ひまして、共通してドーパミン作用、GABA レセプターを介する作用、副腎の作用というのはどうなのかなと思ったのでちょっと申し上げたんですが、非常に示唆に富む御意見が出てきてよかったかなと思います。ありがとうございました。

ほかに、よろしいでしょうか。この明瞭な閾値という言い方も何となく引っかかるころがありますが、そこはいいとして、よろしければ次へ進んでいただきたいと思います。

○都築課長補佐

45 ページ、マウスの 18 か月間発がん性試験に関連して、前回、吉田先生からコメントをいただいております。アミロイド腎症についてわずかな増加が挙げられること、同系統で自然発生する病変であることから、この所見が投与に本当に関連しているかどうか、全身性のアミロイド症の増加はなかったのでしょうかという御指摘をいただいております。

事務局からなんですけれども、全身性のアミロイド症については、本試験では見られなかったということ。それから、病理組織学的検査の所見として挙げられていませんが、ア

ミロイド腎症については報告書の中で「450 /300 ppm 投与群、雌でアミロイド腎症を示す腎臓には必ず肉眼的に腎の退色及び表面粗造が観察された」と書かれておりますので、肉眼所見との関連から投与に関連する病変としています。

前回の調査会でこのアミロイド腎症に関して結論が出ていなかったんですが、御確認をお願いしますということで、吉田先生から回答をいただいております。

○小澤座長

それでは、吉田先生よろしく申し上げます。

○吉田専門委員

アミロイド腎症は大体全身性に出ることが多く、例えば脾臓とか肝臓とかに出るので、全身性はどうだったのかなと思ったんですが、マウスで群飼をいたしますと好発するものですから、頻度もあまり高くないので、本当に投与の影響としなくてもいいのではないかと思ったんですが、投与の影響とされるということなので、それをあえて否定するものではありません。

ただ、44 ページの表 41 の腎の退色と表面粗造につきましては、アミロイド腎症と全く同じ頻度ではなく、むしろ腎退色の方が頻度が高いです。ということは、アミロイド腎症のものは腎が退色していたかもしれないけれども、そのほかの変化で腎が退色したものもあるということになりますので、この肉眼所見は別に取っても、アミロイド腎症が残りますから、よろしいのではないかと考えて、肉眼所見は削除いたしました。

○小澤座長

それでは、今の御説明で明確かと思いますが、ほかに御意見はよろしいでしょうか。

ありがとうございました。それでは次をお願いします。

○都築課長補佐

それでは、追加要求事項の 4 番でございます。抄録の書きぶりについてのお話でございます。

1 つ目、検査を実施しなかった項目について、0/0 ではなくて、「—」に修正しなさいということです。

2 つ目が、全動物について検査していないところがある。中間用量のところでは省いているところはどうかという説明を求めています。

3 つ目、最高用量群と対照群の比較で、有意差があるのに、中間用量を全部検査していないところがある。

4 つ目、肉眼的所見が見られた個体数と、組織学的所見も見られた個体数が一致しないものがある。乳腺肥大は本来組織学的所見であるのに、肉眼的所見とした理由を示してく

れということですが。

回答でございますが、まず1つ目、訂正をいたしましたということですが。

2つ目、これはGLPのガイドラインに沿って行いましたということですが。

3つ目、有意差を持ったものについて中間用量を全例検査しなかったものということなんですけれども、有意差を持って増加したものについては、全例計算いたしました。有意差を持って減少したものについては毒性学的意義がないので、追加検査をいたしませんでしたという答えです。

4つ目、肉眼的所見が観察された臓器において、組織学的所見が観察されないことがあるので数が違うことがあります。

それから、乳腺肥大に関してなんですけれども、肉眼的所見の乳腺肥大と組織学的所見である乳腺腫瘍（腺腫、繊維腺腫、腺がん）の発生頻度の合計値が一致しない主な理由は、肉眼所見である乳腺肥大は多くの場合、組織学的に非腫瘍性の病変に対応していること。組織所見である乳腺腫瘍は多くの場合、肉眼的に皮下腫瘤とされた異常部位の一部に観察されることに由来すると思われましてということでお答えをいただいております。

吉田先生から回答を了承するというお答えをいただいております。

○小澤座長

ありがとうございます。津田先生からの返事はなかったのかもしれませんが、吉田先生からいただいております。何かほかにございますか。ほかの先生からもよろしければ、これで了承ということですが。

○都築課長補佐

それでは、生殖発生毒性試験のところなんですけれども、47ページ、代田先生から修文をいただいております。副腎の変化とは具体的にどのようなものかという御質問もいただきましたので、15行目、16行目のところに括弧書きで書かせていただきました。

47ページ下の方、29～31行目にかけて、代田先生から、根拠が乏しいので削除ということで修文をいただいております。

以上です。

○小澤座長

ありがとうございました。一連の修文に関して、代田先生よろしいでしょうか。

○代田専門委員

結構です。繁殖試験で、副腎の所見を追加していただきましたのは、この試験の最高用量が100 ppmとあまり高くないのですが、親動物にも児動物にも影響が認められておりませんでしたので、それより前に行われた用量設定試験の成績を少し引用していただいた方

が、この剤の影響がわかるのではないかと思ひまして、このようにしていただきました。

発生毒性試験の方は、考察のところで用量を比較して特異性でないという論旨になっておりますが、こういうことだけでは結論としては、こういう考察は成り立たないのではないかと思ひまして、削除していただきました。このようにお願いいたします。

○小澤座長

どうもありがとうございました。用量設定試験というのはまた別にあるのですか。もっと高い用量でやられているのですか。

○代田専門委員

そうです。

○小澤座長

わかりました。先ほどの ADI の作業も踏まえてちらちらと見ていまして、あれっと思ったものですから、ありがとうございます。

それでは先にいっていただきます。

○都築課長補佐

48 ページ、遺伝毒性試験にまいります。

非常に丁寧に御覧いただき、若栗先生から、表に幾つか追記をいただいております。まず、in vitro の染色体異常試験、②のところを追加していただいております。

それから、被検物質として 49 ページ目の方にまいりまして、代謝物 L4-12 にというのを追加していただいております。

それから、混在物 10、混在物 11 について試験を追加していただいております。

混在物 12 について、ほかのものとは条件が違うということで、表の中で分けて記載をするということで修正をいただいております。

以上です。

○小澤座長

どうもありがとうございました。かなりの項目にわたりますので、この場で御確認をとるのも大変かと思ひますけれども、よろしゅうございましょうか。

○若栗専門委員

はい。

○小澤座長

根岸先生から何か御追加はございますか。

○根岸専門委員

特にございません。

○小澤座長

一貫してすべて陰性であったということで、遺伝毒性はないという結論でよろしいのかと思います。

それでは、次をお願いします。

○都築課長補佐

51 ページ、追加資料要求事項の最後でございます。レピメクチンとミルベメクチンが非常に構造が類似しているということで、毒性プロファイルを比較して、類似点と相違点を明らかにしてくださいということで、まず1つ目なんですけれども、ミルベメクチンとレピメクチンの神経に関する作用及びそのメカニズムについてということ。

2つ目が、レピメクチンの2年間発がん性試験で脱毛というのが見られますが、ミルベメクチンのラットで見られた粗毛との関連性について。

3つ目が、レピメクチンでは網膜萎縮の所見が見られますが、ミルベメクチンで同様の作用があったのか、なかったのかということで聞いております。

答えですけれども、作用機序は両者ともに昆虫特有の抑制性グルタミン酸レセプターの塩素イオンチャンネルに作用すると考えているということで、基本的には共通して、脊椎動物についても、GABA レセプターを介する作用を有する可能性が考えられるとしております。

一方で相違点ですが、脊椎動物の神経系に対して両者は共通の作用点を持つ可能性が考えられるものの、以下のような毒性プロファイルを有するというので、幾つかの試験の中で見られる毒性所見の中で違う点ですが、血中ビリルビン濃度の上昇を伴う小球性低色素性貧血、好中球及び好酸球減少とリンパ球の増加、GOT、GPTの上昇を伴う肝臓の病理組織学的変化、それから網膜萎縮の発生頻度、こういったものはミルベメクチンに認められず、レピメクチンが有する毒性と考えられるとしております。

それから、粗毛、脱毛の件ですけれども、ミルベメクチンで見られた粗毛というのは、毛嚢拡張を伴って80匹中37匹に見られ、明らかに投与の影響がある。

一方、レピメクチンの脱毛は50匹中5匹ということで、これについて、申請者は投与の影響ではないだろうと考えております。したがって、両者の粗毛、脱毛の関連性については否定をしております。

3つ目ですけれども、ミルベメクチンについて網膜萎縮があるのかどうか、もう一度検索したそうですが、ミルベメクチンの方では、投与の影響による網膜萎縮の増加は認められなかったというふうに答えております。

以上です。

○小澤座長

どうもありがとうございました。今の御説明に関して、何か御追加等ございませんでしょうか。共通点、相違点、きちんと書いてくれていて、両剤の特徴をしっかりと出してくれたと思います。特段御意見ありませんでしょうか。

それでは、追加資料要求事項に対する回答はこれくらいかと思いますが、修文その他はまだありますでしょうか。

○都築課長補佐

もうないです。

○小澤座長

食品健康影響評価の項に、吉田先生の修文で、神経症状、神経毒性が消えています。

○都築課長補佐

食品健康影響評価のところ、主な毒性というか、ターゲットオーガンのところで、吉田先生から、もともとの文章は、血液及び腎臓と書いてあったんですが、「神経症状（イヌ）に認められた」という修文をいただいております。

それと、先ほどのミルベメクチンのところでも御指摘がございましたので、これに加えて、切歯伸張（げっ歯類）というのもちらに加わるかと思えます。

○小澤座長

そうですね。切歯の件はここにも加えていただければと思います。ありがとうございます。

○吉田専門委員

神経症状につきましては、まだわかっていないところもあるというので、できれば引き下げて、ただ神経毒性はないというには、まだわからないので、そこは削除していただければと思います。今、ちょうど毒性のプロファイルを比較していただいた要求事項が出たので、レピメクチンに関しましては、これは肝臓への影響はあり得ないのではないのでしょうか。

そういたしますと、レピメクチンの毒性ということで、腎の後に肝をつけ加えていただいた方がいいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○小澤座長

ありがとうございます。重要な御指摘かと思えますけれども、ほかの先生から何かありますか。よろしいでしょうか。確かにそうではないかと思えますので、肝臓への影響というのを一言入れていただければと思います。

せっかくですから、ミルベメクチンとレピメクチンの動態、あるいは分布で何か差があ

るのかなと思って見ていましたが、なかなか簡単には見つからないようで、もう一度しっかり見直してみない限り何か出てこないと思いますけれども、作用機序の微妙な違いですので、動態からものを言うというのはなかなか難しいかと思いますが、以上で追加資料要求事項に対する回答はすべて了承ということで、ADI 設定の作業に進ませていただきたいと思いますのですが、いかがでしょうか。

○泉専門委員

腎臓ですけれども、この剤の場合はイヌだったか血尿がありますね。どうして血尿が起こったかというのがわからなかったものですから、アミロイドーシスではないだろうし、溶血とも関係ないだろうし、その辺はどう考えたらよろしいのでしょうか。

○小澤座長

いかがでしょうか。

○泉専門委員

糸球体等に対しては、何も書かれていなかったものですから、腎臓の組織像でも見れば、またわかるかもしれません。

○小澤座長

先生方で、御覧になられた方がいらっしゃれば、是非御発言をお願いします。

泉先生、今の点は抄録のどこに当たりますか。

○泉専門委員

抄録では見ていないんですが、評価書で言えば表 32 にあるはずです。

○都築課長補佐

抄録 115 ページです。ラットの 1 年間慢性毒性試験の最高用量群雄で潜血があります。

○小澤座長

なるほど。プラスになっているということですか。これはラットの 1 年間慢性毒性試験ですよ。そうすると、評価書にも反映されているんですかね。

○都築課長補佐

はい。40 ページです。

○小澤座長

「尿中潜血増加」ですね。

○泉専門委員

表 32 は雌のイヌですね。これも 700 ppm と相当な高濃度の場合ですね。

○小澤座長

そうですね。雌雄でありますね。

○吉田専門委員

詳細な尿検査ではなくて、恐らくラブスティクスか何かのものなので、特に泉先生がおっしゃるように基質的な変化は認められておりませんので、その原因はわかりませんが、重篤な腎障害を示唆している所見というふうにはとらえられないというように思います。

○小澤座長

これは食品健康影響評価の項にも、血液、腎臓、肝臓、神経症状ということで記載はされているということですが、血尿や潜血とまではなかなか書けないということですが、先生、よろしいでしょうか。

○泉専門委員

どう評価するかはお任せいたします。

○小澤座長

では、腎臓ということでまとめさせていただくということが妥当かと思えますけれども、よろしいですか。吉田先生、何かお気づきのところがありますか。よろしいですか。

それでは、ADI設定の作業に進みたいと思えますけれども、よろしゅうございますでしょうか。

○都築課長補佐

今回コメント回答をいただいたことによって、特にNOAELが動いたというところはございません。

○小澤座長

それでは、この表を見るということでよろしいですね。

○都築課長補佐

はい。

○小澤座長

ありがとうございます。それでは52ページ～53ページにかけまして、表を見せていただき、各試験で得られました無毒性量の最小値は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験における雄の1.37 mg/kg 体重/日であります。しかし、当該試験の最小毒性量は5.52、より長期のイヌの1年間慢性毒性試験で、無毒性量が2.51とございますので、これは用量設定の違いということで、イヌにおける無毒性量は2.51 mg/kg 体重/日と判断できるということとあります。

そうしますと、より小さいラットの2年間発がん性試験における無毒性量2.02 mg/kg 体重/日、これをADIの設定根拠とすることが妥当であろうという考察になりますが、これ

はこれでよろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長

特に御異論がなければ、このラットの2年間発がん性試験における無毒性量 2.02 mg/kg 体重/日を一日許容摂取量の根拠とさせていただきます。本農薬専門調査会は、ラットを用いた2年間発がん性試験の 2.02 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 を用いて除しまして、0.02 mg/kg 体重/日を ADI と設定したいと考えます。

よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、今後の進め方についてよろしくお願いたします。

○都築課長補佐

本日 ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果の案といたしまして、幹事会に報告したいと思えます。修正をいただいた事項については、事務局の方で一度きれいに直したものをもう一度先生方に見ていただこうと思えます。ありがとうございました。

○小澤座長

それでは、そのようによろしくお願いたします。どうもありがとうございました。

○代田専門委員

53 ページの今のところの、発生毒性の備考のところ、ラットの発生毒性なんですが、兎動物のところの「低体重」の後ろに「(等)」と入れていただきたいと思います。お願いたします。

○小澤座長

兎動物に「低体重(等)」ですね。よろしくお願いたします。

どうもありがとうございました。ほかになれば事務局から何かありますか。

○都築課長補佐

今後のスケジュールだけ御紹介させていただきます。

今月の専門調査会の開催予定ですけれども、来週 8 月 6 日に第 24 回総合評価第一部会を開催。

8 月 19 日に第 24 回幹事会を開催。

8 月 20 日に第 18 回確認評価第一部会を予定しております。

なお本部会につきましては、次回は 10 月 17 日、以降、11 月 28 日、12 月 22 日の開催を

予定しております。

また先生方には、スケジュールをメール等で御連絡させていただきます。ありがとうございました。

○小澤座長

御説明どうもありがとうございました。そういうことでございますので、今後ともよろしく願いいたします。

ほかにございませんようでしたら、本日の会議はこれで終了とさせていただきます。

どうもありがとうございました。