

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第四部会 第15回会合議事録

1. 日時 平成24年2月20日（月） 13：59～15：47

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（ピリオフェノン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

西川座長、與語副座長、太田専門委員、玉井専門委員、津田専門委員、根本専門委員

(専門参考人)

長野専門参考人（元中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター副所長）

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
横山評価専門官、高畑技術参与、工藤係長、南係長

5. 配布資料

- 資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧
- 資料2 ピリオフェノン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 ピリオフェノン論点整理ペーパー（非公表）
- 資料4 農薬の食品健康影響評価における代謝／分解物に関する考え方について

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻でございますので、ただいまから第15回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

本日は、評価第四部会の先生方は6名に御出席をいただいております。また、専門参考人として長野先生にもお越しをいただいております。食品安全委員会からは4名の委

員が出席をされております。

それでは、以後の進行を西川先生、よろしくお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。本日の議題は、農薬（ピリオフェノン）の食品健康影響評価についてです。評価部会で審議する農薬は、あらかじめ幹事会でその特徴などを踏まえつつ、審議をお願いする評価部会を決めています。本剤は、幹事会専門委員において事前に調整した結果、この評価第四部会での審議を依頼されました。本日御出席の親委員の先生方におかれましても審議に御参加いただき、それぞれの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。よろしくお願いいたします。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。

それでは、事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、すみません、お配りした資料でございますが、資料確認をお願いいたします。

いつもの 3 枚紙、本日の議事次第、それから座席表、並びに評価第四部会の先生方の名簿に加えまして、資料 1 でございますが、「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料 2 は、本日御審議をいただきます「ピリオフェノン農薬評価書（案）」のたたき台。資料 3 は、振り分けの際に用いました「論点整理ペーパー」で、1 枚片面でございます。

それから、資料 4 でございますが、「農薬の食品健康影響評価における代謝／分解物に関する考え方について」ということで、代謝物・分解物に関する考え方が先般 2 月 10 日に開催されました幹事会で、暴露評価対象物質ワーキンググループの座長、上路先生から御報告をいただきました。本件につきましては、各部会でこれから剤を御覧いただくときに代謝物等の取り扱いをこの考え方に沿って選んでみていただいて、問題が生じないかどうか、もし問題が生じる場合にはその点についてまた幹事会のほうにフィードバックをして、成案に向けて検討していこうという趣旨でまとめていただいたものでございます。したがって、今後、代謝物・分解物が問題になるような場合には、基本的にこの考え方に沿って御検討を進めていただくことを基本とし、この書きぶりについて問題がないかどうか御検討をいただくという格好になります。

内容につきましてですけれども、座長の御判断にお任せいたします。冒頭で概略を御説明するか、あるいは本日の剤の審議後に御説明をするか、どちらでも、時間との兼ね合いもございまして、御指示をいただければ対応いたしますが、いかがでしょうか。

○ 西川座長

今日は早目に終わる予定ですが、予定は未定ですので、先に説明していただけますか。

○ 堀部課長補佐

わかりました。本日の配布資料は資料 4 まででございます。不足等ございませんでし

ようか。

よろしければ、資料 4 のほう、概略のみ御説明をさせていただきます。資料 4 をお願いいたします。

先ほど経緯を申し上げましたように、従前、農薬の食品健康影響評価の場合には、親化合物についてどうかという議論をしておったわけでございますけれども、最近、代謝物・分解物というのが問題になってくるようになりまして、暴露評価対象物質ワーキンググループで、代謝物・分解物に関する考え方をおまとめいただいたものでございます。

検討の考え方は、1 ページの 3 番でございますけれども、代謝物・分解物を考える際には、全部の代謝物・分解物をすべてのターゲットに対してひっくるめて考えるというよりは、農産物、それから畜産物、魚介類によっては、代謝物・分解物の生成なりあるいは体内での反応なりということが異なっておりますので、これらを区分して考える必要があるだろうということが 1 つ原則的に挙げられております。

それから、4 番でございますが、留意すべき試験といたしましては、検討に当たっては当然、本来であれば親化合物と同等の試験成績によって評価することが望ましいものの、現段階ではまだ代謝物に関する試験成績というのは極めて限定的でございますので、限られた成績の中で使えるものを使って評価をしていきたいと思いますというのを原則として掲げていただきました。

1 ページの (1) 番にありますのは、代謝の観点からあるいは暴露の観点から検討するための試験成績で、1、2、3、4、2 ページに 5 番までありますけれども、動物、植物の体内運命試験、家畜体内運命試験、それから作物や畜産物での残留試験、乳汁移行試験といったようなものが挙げられております。

それから、2 ページの (2) 番では、毒性試験としてとりあえず出てきそうな試験をまず挙げていただいておりますけれども、急性経口毒性試験と遺伝毒性試験というのが基本的には上がってくるだろうということでございます。

5 番のフローシートにつきましては最後に御説明いたしますので、飛ばしまして 6 番にまいります。

まず、暴露量に関しての検討の側はどのようなことを見ていけばいいかということが 6 番でまとめられております。先ほど申し上げましたように、農産物、畜産物、魚介類で別々にまとめていただきました。

まず、農産物でございますが、1 つは、まず一番大きなポイントとしては、植物体内運命試験において、可食部の TRR が 10% を超えるもので、かつ作物残留試験でも相当量検出される代謝物というのが一つのクライテリアになります。作物残留試験で相当量、この相当量がどれぐらいかということに関してワーキンググループでもかなり御議論をいただきましたが、ケース・バイ・ケースで異なること、また何か 1 つの数字を示すということとはなかなか難しいということがございましたので、現段階では表現ぶりとして相当量ということでもまとめていただいております。

2 つ目、②でございますけれども、植物体内運命試験で 10%TRR を超えることは当然のことながら、それにプラスアルファとして、先ほどは可食部ということを強調しましたが、もう一つは、家畜等の飼料で利用されるような、例えば稲わら、麦わら、トウモロコシの茎葉といった部位でやはり相当量、ここも相当量の量的な概念は結論としては見出せておりませんが、相当量検出される代謝物であること。

それから、③でございますが、ラットの体内運命試験と植物体内運命試験での共通代謝物の取り扱いでございますが、これについては、毒性試験の際には親化合物を投与したら、ラットの体内では代謝されているということで、代謝物も一緒に毒性を見ているというふうにはなりませんけれども、例えばラットでの生成量が極めて少ないにもかかわらず植物ではかなり大量に生成するような場合というのは、共通代謝物であっても検討の対象から外し切れない場合があるということで、その場合には状況を見てきちんと範疇に含めるか否かを判断していく必要があるでしょうということをおまとめいただきました。

それから、(2) 番は畜産物でございます。こちらは、①番としては家畜体内運命試験で可食部、摂取する部位で 10%TRR を超えて、畜産物残留試験でも相当量検出される代謝物等ということで、これは農産物の①番と同じ概念でございます。

②番としましては、ラットと畜産物、家畜での共通代謝物の考え方ですけれども、基本的には、毒性試験において親化合物の総体として評価されるということで、検討の対象としなくていいものの、これもやはり家畜で特異的に、それから多量に生成するような場合には、検討の対象とする必要があることがありますということ。

それから、3 つ目として、畜産物の残留試験の試験設計との関連なんですけれども、畜産物残留試験というのは投与量として通常摂取される量掛ける 1 倍として、大体、掛ける 3 倍、掛ける 10 倍といったような投与量が設定されることがありますけれども、相当量残留というときの判断基準になるのは、掛ける 10 倍の投与量とか掛ける 3 倍ではなくて、実際に体内に摂取されるであろう量掛ける 1 倍の試験成績で相当量出てきたものというのを検討の対象にしましょうということがございます。

それから、(3) 番は魚介類でございます。魚介類に関しては、そもそも親化合物に関する残留値も推定値にすぎません。ましてや代謝物に関する情報は十分ではないということで、代謝物に関する情報が得られるのは現段階では極めて限定的という取りまとめになっております。

3 ページにまいりまして、今度は毒性の観点からの検討の仕方でございます。①番のところは、代謝物の毒性を考えるとときには親化合物の毒性との相対的な強さで評価すべきだという基本論を書いていただきました。

②番として、まず代謝物等が親化合物よりも毒性が強い場合、あるいは親化合物と代謝物の毒性の特徴が異なる場合には、当然ですけれども、親化合物とは別にこの代謝物について ADI を見ていく必要があると。ADI を設定するための検討をしていく必要があるということでございます。この場合には、先ほど申し上げたように、代謝物の毒性試験とい

うのは急性毒性試験と遺伝毒性試験が出てくるだけというのがせいぜいでございますけれども、このような物質の場合には代謝物に関してももしかしたら長期毒性の試験の成績等も求めざるを得ないケースもあり得るだろうということでございます。

それから、③番として、代謝物と親化合物の毒性が同等である場合であっても、親化合物の急毒が例えば LD₅₀ が 2,000 を超えるような非常に弱い毒性の物質である場合には、代謝物に関してはほとんど考えなくてもいい可能性がありますよということが書いてございます。

④番として、親化合物よりも代謝物の毒性が弱い場合には代謝物について検討する必要はないものの、例えば親化合物の LD₅₀ が 2 けたぐらいで、代謝物のほうが 3 けたの前半といったような、実は代謝物もその単体の毒性を見たときにかなり毒性が強いというようなことが懸念される場合には、検討の対象とせざるを得ない場合もあるという点をまとめていただきました。

3 ページ、8 番でございますが、一般論として 6 番、7 番で考え方をまとめてはいただきましたが、結局、8 番に書いてありますように、ケース・バイ・ケースでの検討が必要な場合も当然出てきますよということでございます。例えば、作物残留試験の結果なり植物の代謝試験の結果から、認められたのが特定の作物のみあるいは特定の部位のみといったような場合に、この代謝物についてどこまでシビアに考える必要があるかということは、その出方なり、その作物がどんな作物であるかといったようなことも考慮の範疇に加える必要があるということがございます。

それから、2 つ目は、残留値、数字の扱いですけれども、先ほどの相当量ということと関連してきますけれども、毒性の程度だとか、あるいは親と代謝物の残留の出方の割合がどっちがどうなのかとか、それから分析が難しいもの場合には、分析の途中で消えてしまうような、ある程度分解されてしまうような可能性があるというようなことも考慮する必要がある場合がございますということでございます。

それからもう一つは、先ほど毒性の観点から、親も代謝物も毒性が低いような場合であれば、ほとんど代謝物について取り扱いを考えなくてもいいと申し上げたんですけれども、例えば代謝物が親化合物に比べてどんと出る場合であって、それが活性中心になるような場合、よくあるのは遺伝子組み換えの場合に、その特定の代謝物を生成することによってある農薬に対する防御機構を発現するような場合というのは、これは検討の対象にせざるを得ない場合がありますということです。

それから、先ほどから体内運命試験の成績においては 10%TRR というのを一つのメルクマールにしましょうということをお願いしましたがけれども、これは非常に難しいことだとは思いますが、推定された代謝物の化学構造から見て、例えば毒性が親化合物よりも強く出る可能性があるのではないかと、それから構造から蓄積性がかなり高いのではないかとというような懸念がある場合には、検討が必要になる場合もありますということです。

それから、④番としては、海外での検討の結果も踏まえながら、検討の際には海外の結

果も見ていきたいと思いますということがあります。

4 ページにまいりまして、9 番です。食品健康影響評価への記載についてですけれども、今も暴露評価対象物質はこれにしましたということは記載していただいておりますが、それに加えて、なぜこの代謝物を選んできたのかということを書き加える必要はないかということをもとめていただきました。

ただし、10 番に飛びまして課題になりますが、今の評価書への記載との関連では、⑦ 番のところなのですけれども、食品健康影響評価全体としてどのように書きぶりを書いていくのかということは、暴露評価対象物質ワーキンググループのマンデートからは外れるということで、全体の書き方については、少しこの議論が煮詰まってきた段階で幹事会で検討しようということで、次に残された課題になっております。

そのほか、今後に残された課題としては、10 番の 1 から 6 まででまとめておりますけれども、現在、まだ代謝物に関しての試験といっても、そこが完全に確固としてまとめられたものがあるわけではほとんどないという状況でございます。したがって、代謝物の取り扱いについて科学的知見が蓄積されてきたような場合であれば、このペーパー自体の見直しとかあるいは追加修正というようなことも必要ですということも課題として残されました。

それから、先ほど毒性に関して、長期の毒性が必要になるかもしれませんということも申し上げましたが、その点が②番にまとめていただいております、ケース・バイ・ケースで追加データを求めることがあるということも課題としてはあるだろうということでございます。

3 つ目でございますが、これは現在の制度上はまだ畜産物に関して家畜代謝試験とか家畜残留試験というのは、国内の登録剤ではまだ義務づけられておりません。今後、この点が出てくる予定になっていると管理機関から聞いておりますのと、今後、畜産物への残留というのがポジティブリスト制度下では非常に重要になってくるということもありますので、その点も留意しておく必要があるだろうということも指摘いただきました。

4 番目は、魚介類の代謝物ですけれども、先ほども申し上げたように、非常によくわからない部分が多いということで、今後の知見の集積が待たれるところであることを指摘いただきました。

それから、5 番目ですけれども、代謝の過程で当然毒性を弱めるための作用として抱合体をつくるというケースがよくございますけれども、抱合体ができた場合にも、可能な限り酵素的あるいは化学的分解を行って、構造あるいは代謝経路というのを明らかにしていくことが重要でしょうと。特に、植物体内で生成される抱合体について、動物体内、ヒトでも脱抱合される可能性がある場合には特に注意する必要があるということも指摘いただいております。

それから、⑥番としては、こうやって労力をおかけいただいて選定をいただくわけですので、その選ばれたような代謝物に関しては、データベースとして何らかの形で集積をし

ていく必要があるでしょうということを御指摘いただきました。

以上、概略を御説明いたしました。代謝物の扱いについての流れがその裏側の別紙に記載されております。先ほど申し上げたように、決定に当たってはケース・バイ・ケースでございますので、これだけでは一筋縄にはいかないのですけれども、まず体内運命試験の成績がございまして、ここで1つは10%TRRを超えるかどうか。もしも超えるようなものが存在するとすると、下に行きまして、残留試験の結果を見て、相当量の残留が見られるかどうか。さらには、その相当量の残留が見られたような代謝物について毒性試験の結果を見て、代謝物等の毒性に懸念が生じるかどうかという点を検討し、ADIの設定に当たってその毒性に懸念があるようなものがあるということであれば、ADIの設定に当たっての対象に代謝物等を含める必要があるかもしれないと。

親化合物より強い毒性がある場合には、左下のほうにまいますけれども、例えば親化合物と代謝物それぞれについてADIを決める場合があるかもしれないし、代謝物のADIをもって親化合物も一緒にしてADIを決める場合もあるかもしれない。親化合物と同程度の毒性であるということであれば、今ほとんど取り扱いはこれになるかと思いますが、親化合物のNOAELをベースにして、親プラス代謝物のADIとして決めていただくと。どこかのところでノーというふうになれば、一番右側に行って、下に落ちていきますので、そういうメルクマールに一つもひっかからないような場合であれば、親化合物のみでADIを設定して、代謝物は考慮しないこともあり得るというような形で、これがざっとした選定の流れでございます。

今初めて先生方、御覧いただいたものでもございますので、これから御審議をいただく中で参考にしていただく部分を私のほうでも御説明をしながら検討をいただきつつ、何かこのガイダンス案に問題があるよということがあれば、その点を御指摘いただきながら、成案に向けて整理をしていくということになっております。

幹事会の御決定も含め、御報告は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、農薬ピリオフェノンの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明お願いいたします。

○ 横山評価専門官

よろしくをお願いいたします。資料2をお願いいたします。

まず、審議の経緯といたしまして、資料2の3ページ、お願いいたします。本剤につきましては、今回、小麦、ナスなどへの新規申請に伴いまして、2011年11月に厚生労働大臣から意見聴取されたものでございます。

評価書5ページ、お願いいたします。要約についても御意見いただいているところですが、こちらは全体的な御審議をいただきまして、食品健康影響評価の御審議とあわせて御確認いただければと思っております。

6 ページをお願いいたします。ピリオフェノンは 6 番の構造式にお示ししましたような構造のベンゾイルピリジン系化合物に属する殺菌剤でございます。

では、8 ページから「1. 動物体内運命試験」について御説明させていただきます。

まず、「ラット」の試験です。「(1) 吸収」ですけれども、8 ページの 13 行目から結果になります。血漿中濃度、時間のプロットは二重ピークの存在を示しまして、腸肝循環の可能性が示唆されるという結果になっております。血漿中及び全血中薬物動態学パラメータは表 1 にお示ししたとおりでございます。

9 ページ、吸収率につきましては、経口投与後の吸収率は低用量投与群で 76~89%、高用量投与群で 36~53%と算出されております。

10 行目から「(2) 分布」でございます。各組織中からの消失は速やかという結果になっております。しかし、血球では 48~120 時間後まで増加が続いているというデータになっております。こちらの評価書の記載ぶりなのですけれども、データ上、血球の減衰が 120 時間まで見られておりませんので、このような書き方にしてしまったのですけれども、ちょっと「各組織中からの消失は速やかで」という記載と齟齬が若干出ているように見られますので、こちら、例えば 16 行目、「各組織中からの消失は血球を除き速やかで」というような形で、少し記載整備させていただいてもよろしいかどうか、後で御意見いただければと思います。申しわけございませんでした。

10 ページから「(3) 代謝」の結果でございます。代謝物の同定・定量が実施されておまして、11 ページの表 3 に結果のほうをお示しさせていただいております。

根本先生から修正などいただいております。ありがとうございます。こちら、9 行目からになりますが、主要代謝経路は、ベンゼン環側鎖の 3 位及び 4 位のメトキシル基が酸化的に脱メチル化された C、B の生成、これらの代謝物及びこれらから生成する D が、グルクロン酸抱合体となる経路であると考えられました。

続きまして、13 ページ、「(4) 排泄」です。排泄は速やかで、主要排泄経路は糞中と考えられております。

胆汁排泄の試験です。15 行目からになりまして、胆汁中への放射能の排泄は、低用量投与群で 64.7~81.0%TAR、高用量投与群で 32.5~48.7%TAR という結果になっております。

14 ページ、腸肝再循環についてですが、腸管からの再吸収率が検討されておまして、再吸収率は 76.3%TAR で、かなりの量が腸肝循環することが示されております。

動物代謝試験は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、動物体内運命試験について、まず根本先生、補足ございますでしょうか。

○ 根本専門委員

11 ページの修文をしたのですけれども、これは解析過程を書いておりますので、評価

書ですから結果だけでいいだろうということで、修文して文章が短くなりましたので、これは新たな段落じゃなくて、前の段落の最後につけたほうがよろしいのじゃないかと思えます。

○ 西川座長

ありがとうございます。あと、玉井先生、補足ございますか。

○ 玉井専門委員

特にありません。最初言われた血球からの分配ですか、それについては、おっしゃったようにそれを除いてという形でよろしいのじゃないでしょうか。

○ 西川座長

ありがとうございます。

○ 玉井専門委員

あともう一点ちょっと、今気がついたのですけれども、14 ページの 2 の③、これ、腸肝再循環と書いてあるのですが、これは腸肝循環とは区別しているのでしたっけ。ちょっと、僕今気がついたのですけれども。

○ 西川座長

腸肝循環か腸肝再循環かという御質問ですけれども、事務局いかがでしょうか。

○ 玉井専門委員

抄録には腸肝再循環という言葉もあるみたいなのですけれども。

○ 堀部課長補佐

一般的に評価書ですと腸肝循環という言葉を使うことが多くて、逆に私どもとしては、再循環という言葉が使ってたので、何か特殊な意味があるのかなと思って、あえてタイトルとしてはそうさせていただいたのですが、試験成績を御覧いただいて、単なる 1 匹の動物からとった胆汁を次のカニキュレーションした動物に入れていくという試験ですので、再循環ではなくて、単に腸肝循環でも問題がないということであれば、通例どおりに直させていただければと思えますが。

○ 玉井専門委員

あと、8 ページの最初の血中濃度の推移のところの一番下の 20 行ですが、そこにも腸肝循環の可能性という腸肝循環の言葉を使っているし、腸肝循環でいいのじゃないですか。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、腸肝循環という言葉に統一したいと思います。

それから、9 ページの先ほどの 16 行目については、「各組織中からの消失は血球を除き速やかで」という修正にしたいと思います。どうもありがとうございました。

○ 堀部課長補佐

先生、あわせて 20 行目からは削除ということでもよろしいですね。

○ 西川座長

そうですね。お願いします。

それでは、続きまして「2. 植物体内運命試験」から「7. 一般薬理試験」の前まで説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

「2. 植物体内運命試験」、まず「(1) 小麦」の試験が14ページの20行目からになっております。

15ページおめくりいただきまして、4行目から御説明しますと、茎葉処理で試験が実施されておりまして、結果としまして、青刈り試料及び乾草では、親化合物が主な成分で、10%TRRを超えて認められる代謝物としてはBが認められているという結果になっております。

16ページ、「(2) ぶどう」の試験でございます。こちらも茎葉散布の試験が実施されておりまして、結果としましては同定された代謝物で10%TRRを超えるものはないという結果になっております。

続きまして、23行目から「(3) トマト」の試験で、こちらも植物全体に散布処理した試験です。代謝物としてDが認められましたが、ごく微量で、最大0.3%TRR認められるという結果になっております。

17ページの7行目から「(4) きゅうり」の試験です。まず、8行目ですが、8行目の標識化合物ですけれども、事務局の記載、フェニル基の炭素を標識したものという記載をしているのですけれども、こちらはカルボニル基の標識ということで、間違えているということで與語先生から御指摘いただきまして、これに伴いまして、ちょっと戻るのでございますけれども、評価書の8ページ、お願いします。こちらの8ページの2行目から使用した標識化合物についての説明があるのですけれども、こちらにカルボニル基の炭素を ^{14}C で標識したカルボニル ^{14}C という、ほかの標識と同じような記載を追加したいと思います。申しわけございませんでした。

17ページに戻らせていただきまして、きゅうりの試験で、こちらは水溶液に根の部分を浸漬して実験がなされております。約83%TARが幼植物体に吸収され、主に根部のほうに放射能が分布するという結果になっております。

21行目からは「3. 土壌中運命試験」の結果です。まず、「(1) 好氣的土壌中運命試験」ですが、pF2相当の水分含量で調整した土壌で試験が実施されております。

18ページ、結果になりまして、分解物としてB、C及びDが同定されたが、いずれも微量という結果です。ピリオフェノンの好氣的条件下での半減期は170日と算出されております。

18ページの15行目からです。結果といたしまして、半減期が20°Cで50~75日、10°Cでは135日と算出されております。分解物としてはB、C及びDが同定されておりましたが、いずれも微量という結果です。

好氣的土壌中運命試験のまとめといたしまして、ピリオフェノンの主要代謝分解経路は、C、B及びDを経て二酸化炭素及び結合残留物を生じる経路であると考えられております。

34 行目から「(3) 土壌吸着試験」の結果です。5 種類の土壌を用いて試験が実施されて、結果は 19 ページ、表 11 にお示ししたとおり、KOC は 623~3,400 という結果になっております。與語先生から土性について記載を修正いただいております。

19 ページの 9 行目からは「4. 水中運命試験」です。まず、「(1) 加水分解試験」の結果ですけれども、pH4~9 の範囲の 50℃の溶液においては安定であると考えられております。

21 行目から「(2) 水中光分解試験」の結果で、自然水中及び精製水中におけるピリオフェノンの半減期は 159 時間及び 261 時間で、東京春季太陽光の 33 日及び 54 日に相当したという結果になっております。また、少なくとも 4 種の微量成分と 10 種の極性成分が生成しており、いずれも 6.8% TAR 以下という結果になっております。

8 行目から「5. 土壌残留試験」で、推定半減期といたしましては 112~156 日という結果になっております。

19 行目から「(1) 作物残留試験」の結果で、ピリオフェノンを分析対象化合物とした試験が実施されておまして、最高値はいちごの果実の 0.97 mg/kg という結果になっております。

また、「(2) 後作物残留試験」も実施されておまして、いずれの作物においてもピリオフェノンの残留濃度は定量限界未満という結果になっております。

21 ページの 4 行目から「(3) 推定摂取量」が算出されておまして、表 13 のとおりになります。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、ただいまの部分については、與語先生、補足等がありましたらお願いいたします。

○ 與語副座長

まず、1 点目ですけれども、申しわけなかった、私のちょっとミスですね。15 ページ目の表 7 になるのですが、上のほうのフェニルピリオフェノンの麦わらのところなのですけれども、ピリオフェノンのデータを 0.61 を 0.71 に変えているのですけれども、これは私の計算間違いで、もう一回そこだけ戻していただいて。まずそれが 1 点目です。

それとあと、17 ページのところなのですけれども、これは情報までということ、24 行目の pF2 とあるのですけれども、これは大体のイメージですけれども、皆さんにわかりやすくするには、畑水分条件ぐらいだというイメージで思っただけであればいいです。

あとは、特にはございませんけれども、この化合物に関しましては基本的に動物とほとんど同じ代謝経路で、最後の抱合体の抱合する糖の部分の化合物が違うというぐらいで、私はそういう意味ではわかりやすい代謝だということだけ追加しておきます。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。確認ですけれども、15 ページの表 7 については、右から 2 つ目の列に 2 カ所修文があるのですけれども、これを 2 カ所とももとに戻すということですか。下のほうだけですか。

○ 與語副座長

下のほう、麦わらのほうだけです。

○ 西川座長

そうすると、上が 0.88 で、下が 0.61 ということですね。

○ 與語副座長

はい。

○ 西川座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、ほかに御意見なければ……。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、2 点ほど確認をさせてください。

1 点目なのですが、先ほど横山から御説明申し上げたきゅうりの代謝試験に関してだけ標識体が違うということで、カルボニル基の標識体ということなのですが、8 ページのところの記載ぶりなのですが、カルボニル標識と書くわけにいかず、どこそこを何とかしたものというようなことを明確に表記する必要があります。事務局、先ほど座長打ち合わせの際には、例えばカルボニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの、括弧、以下 ^{14}C ピリオフェノンという記載ぶりだと思ったのですが、抄録の 254 ページに標識位置が書いてあるのですが、標識体の位置を御覧いただいて、カルボニル基の炭素を ^{14}C でラベルという記載ぶりです。妥当かどうかという点についてまず御判断をいただきたいと思っています。

○ 西川座長

今の点について與語先生はいかがですか。

○ 與語副座長

私はそれでよいと思いますが。

○ 西川座長

よろしいですか。皆さんそれでいいということですので、そのようにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

それが 1 点ともう一点なのですが、今ちょっと評価書を改めて見てまして、18 ページ、好氣的土壤中運命試験のところなのですが、與語先生、9 行目に分解物について御追記をいただいたのですが、3 行目に全く同じ文章が出ておまして、「B、C、D が同定されたがいずれも微量であった」というものが 9 行目と 3 行目に同じことが記載されております。ここなのですが、好氣的条件下では代謝物が出るのですけれども、滅菌下では出ないということで、9 行目に書いてしまうと全体の総論のように見え

てしまうので、当初案どおりとさせていただければと思いますが、いかがでしょうか。

○ 與語副座長

それで結構です。

○ 西川座長

よろしいですか。ありがとうございます。

ほかになれば次に進みたいと思います。「10. 亜急性毒性試験」の前まで説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

評価書 21 ページ 14 行目から「7. 一般薬理試験」になります。実施された試験結果につきまして表 14 にお示しさせていただいております。

続きまして、22 ページ、「8. 急性毒性試験」の結果です。ピリオフェノンと代謝物 B について試験が実施されております。経口、経皮、吸入、いずれとも特段に強い影響が出ているというものではない結果になっております。

22 ページの 15 行目から「(2) 急性神経毒性試験 (ラット)」の結果です。投与 8 日後に着地時開脚幅の縮小ですとか、投与 4 時間後に立毛の増加が見られておりますが、これらの所見はいずれも神経毒性を示す所見ではないと考えられております。また、病理組織学的検査を含め、検体投与による影響は認められておりません。

結果といたしまして、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 2,000 mg/kg で、神経毒性は認められなかったという結果になっております。

23 ページ、「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」の結果です。眼粘膜刺激性と皮膚刺激性は認められておりません。また、Maximization 法で皮膚感作性は中等度の結果が得られております。また、LLNA 法では皮膚感作性は認められないという結果になっております。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。急性毒性は非常に弱いという結果が出ております。代謝物 B を含めて弱いということです。若干の追記と誤植の訂正がありますけれども、何かほかに関心がありましたらお願いいたします。よろしいですね。

それでは、「10. 亜急性毒性試験」について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

23 ページ 12 行目からになります。まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」の結果です。こちらに関しまして毒性所見について表 17 にお示ししたとおりでございます。

こちら、あらかじめ事務局から先生方に御意見を伺っている点といたしまして、APTT の延長が認められている一方で、雌では PT の短縮が、雄では PT が延長という結果が出ているということの考え方について伺っているのが 1 番。2 番としましては、血中ビリルビンなのですけれども、対照群に対しまして雄で 75~50% の値、雌で最大ゼロという値

になってしまっておりますので、この扱いについて。3番は、5,000 ppmの最高投与量なのですが、盲腸の膨満が観察されておりました、こちらの扱いについてお伺いしているところです。これに関しまして先生から御意見いただいているところです。

続きまして、「(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)」ですけれども、こちらは26ページの3行目から6行目まで、肝重量の増加について当初記載させていただいたのですが、こちらにつきまして絶対重量のデータが出てまいりまして、それによりますと絶対重量の増加が認められておりませんでしたので、臓器重量についての記載はすべて削除させていただきました。それに伴いましてNOAELの数字が変わりましたので、その点を踏まえまして、8行目から11行目、修正させていただいております。絶対重量のデータにつきましては、お手元の抄録のページ、72ページになりますが、届いたデータを差しかえさせていただいております。

続きまして、「(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)」の結果になります。こちらは、所見につきましては27ページの表20に記載させていただいております。APTTの短縮についてなのですが、先ほどのラットの試験では延長という結果になっておりまして、山手先生から検討が必要というふうな御意見をいただいているところです。

続きまして、27ページの7行目から「(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」の結果でございます。FOB、肉眼的病理検査、解剖学的大脳半球幅測定、病理組織学的検査において投与に起因する変化が認められず、神経毒性は認められないと考えられております。

亜急性につきましては以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。それではまず、23ページのラットの90日試験から始めたいと思います。24ページに、「事務局より」というボックスに3点のことが記載されております。1つ目はAPTTとPTの変化であります。それぞれ3名の先生方から御意見が出ておりますけれども、PTもAPTTも基本的に延長することに意味があって、短縮することは意味がないというふうに理解しておりますけれども、長野先生はいかがでしょう。

○ 長野専門参考人

やはり増えたり減ったりということで一貫性がないということと、それから長くなると毒性とは言えないという意味合いで、やはり所見としてとらないほうがいいと思います。

○ 西川座長

PTもAPTTもすべて削除というようなところでよろしいですか。

○ 長野専門参考人

そう思います。

○ 西川座長

私もそれでいいと思うのですが、御意見ございましたらお願いいたします。

よろしいですね。ですから、この表 17 にある PT 及び APTT に関する所見は削除ということにしたいと思います。PT と APTT で一貫性がないということ、雄雌でも変動が逆であるとかという、いろいろ一貫性がないということが削除の理由になると思います。

それから、24 ページの 2 つ目の点、血中ビリルビンの減少ですか、これも所見自体、毒性と取る必要はないと思うのですけれども、長野先生はいかがですか。

○ 長野専門参考人

やはり減少自体は毒性としてはとれないと思います。ただし、各試験で同じように下がっておりまして、何かその原因というのはあるのかなというのをちょっと関心としてはありますね。

○ 西川座長

どうしてそういう減少が起こったかということですね。

○ 長野専門参考人

はいそうです。

○ 西川座長

毒性ととらないという御意見ですが、ほかに御異論ございましたらお願いいたします。

じゃ、トータルビリルビンの減少についても削除ということにしたいと思います。

それから、3 点目の肉眼検査で盲腸の膨満が観察されたということですがけれども、これは私も毒性を否定できないと思いますけれども、長野先生、御意見をお願いします。

○ 長野専門参考人

多分、よく抗生物質等である変化と同じで、細菌叢への影響だと思うのですけれども、この委員会ではどうしているのかちょっとわかりませんので、その辺はほかの試験と合わせたらどうかと思います。

○ 西川座長

これについては津田先生、御意見ございますか。

○ 津田専門委員

こういったげっ歯類とかでは比較的出やすく、ヒトへの外挿が難しいということと、特別、病理組織学的な変化がない場合には毒性として認めなくていいのじゃないかというのが、例えば動物薬なんかではそのようにしているように理解しています。

○ 西川座長

両方の御意見が出たのですが、ここは安全サイドに立つというふうな方向でいきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

次が 25 ページのマウスの 90 日試験ですが、これは有意差検定の結果が出てまいりまして、したがってそれに伴って修文がなされたということです。無毒性量もそれに伴って少し大きくなったという結果であります。よろしいですね。

それから、26 ページのイヌの 90 日試験ですが、これも 27 ページに表 20 の中で APTT 短縮とありますので、短縮は意味がないというふうに考えられますので、ここは削

除ということにしたいと思います。よろしいですね。

あと、4番目のラットの90日亜急性神経毒性試験については御意見ございませんでしたので、この事務局案のとおりにしたいと思います。よろしいですね。

それでは、「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

28ページをお願いいたします。まず、「(1) 1年間慢性毒性試験(ラット)」です。まず、表23に所見をまとめさせていただいておりますが、長野先生から修正をいただきまして、雌の5,000 ppm投与群で赤血球血色素濃度分布幅縮小の血色素濃度のところを削除させていただいております、これは同様の記載が雄の5,000 ppmにもあるのですけれども、5,000 ppmのほうはこのままの記載で間違いのないことを確認させていただきました。申しわけございませんでした。

こちらにつきましても先ほどのラットの亜急性の試験と同様に、事前に先生方に、29ページになりますが、事務局からということ御意見を伺っております、1つ目は、PTの短縮と延長が起きているということとAPTTの延長が認められているということ、2つ目は、ビリルビンの値が対照群に対しまして雄ですと17%まで、雌ですと14%まで減少しているということ、3番目に、ALP、AST、ALTが対照群より低いという結果が出ているのですが、低いということでしたので、たたき台では毒性所見としておりません、これについて御意見をいただきたいということ、また4番目は、盲腸の膨満が見られているのですが、こちらは5,000 ppmの最高投与量で認められている所見ですが、こちらについて御意見を伺っているところです。先生からやはり御意見のほうをいただいております。

30ページの3行目から「(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」です。こちらにつきましても、所見につきましては表25にまとめさせていただいております、まず1つ、表25についてなのですが、雌の15,000 ppm投与群のGGTP増加という記載についてですけれども、この前のラットの90日間の亜急性試験では、 γ -GTPにつきましてGGTというふうに表記しております、こちらはGGTPと平仄が合っておりませんでした。GGTに統一させていただきたいと思います。申しわけありませんでした。

こちらの試験につきましては、31ページのとおり事務局からあらかじめ御意見を伺っていることがございまして、こちらについては嘔吐と軟便についてなのですが、投与群ごとの有症延べ個体数で考えまして、雄ですと25,000 ppm、雌ですと15,000 ppmを投与の影響というふうに記載させていただいているところです。こちらについても先生方から御意見いただいているところです。

31ページの下から「(3) 2年間発がん性試験(ラット)」になります。こちらにつきましては、表27の所見につきまして先生方から御意見をいただいております。山手先生から、まず雄の5,000 ppmで腎の表面粗造、慢性腎症について御追記いただいております。

長野先生からは、慢性腎症につきましては程度の増強ということ御意見いただい

ます。また、1,000 ppm の肝横隔膜結節については、所見ととらなくてよいということで御意見いただいております。また、長野先生からの御意見は、慢性腎症について、ラット特有の病変なので、無毒性量のエンドポイントにしないほうがよいという御意見をいただいているところです。

また、長野先生から 33 ページの 3 行目からの御意見になるのですが、雄の死亡数増加についてなのですが、増加の原因となった死因について記載したほうがよいと思いますという御意見をいただいております。こちらについて報告書のほうも確認したのですが、死亡の共通の原因が認められなかったというふうに記載がございまして、個々の原因についてはちょっと情報については入手できていない状況でございます。

また、33 ページの 6 行目から「(4) 78 週間発がん性試験 (マウス)」です。この試験に関しまして 34 ページの 1 行目から記載しておりますのが、腫瘍性病変として 5,400 ppm 投与群雄で肝細胞腺腫及びがんの合計が有意に増加したが、当該群の発生率が同一試験期間における同一ブリーダー由来 ICR 系 CD-1 マウスの背景データの範囲内という結果になっているという点、記載させていただいております。

事務局からあらかじめ御意見を伺っていた点としましては、雌の 3,000 ppm 投与群のマクロファージ内色素沈着の所見についてですが、まずこの点につきまして山手先生から、肝臓ならクッパー細胞であるかどうかの確認が必要という御意見をいただいております。報告書を確認した結果、このマクロファージ内色素沈着というのはクッパー細胞で生じているということで確認させていただきました。

長野先生からも御意見をいただいております。どのような所見か不明です。なお、肝クッパー細胞への色素沈着は別の所見として記載されていますというふうに御意見をいただいているところです。

また、表 30 につきましては、背景データとの比較がしやすいように%表記をという御意見をいただきまして、追記させていただいております。

長期の試験については以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。それではまず、28 ページのラットの 1 年間試験から始めたいと思います。ここでも、29 ページにありますように、事務局から 4 点についての確認が出ております。それで、まず 1 点目については、PT あるいは APTT の変化ですが、これも先ほどと同様に、皆さんから意見いただいているのですが、毒性ととる必要はないということですので、先ほどと同様にしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。ただ、PT と APTT なのですが、この試験では雄の 5,000 ppm 投与群では両方ともが延長ということで、同一方向に同じようなものが見えているのですが、ただ、雌のほうでは APTT は延長、PT は短縮ということで、これらを総合的に判断して、すべて消していかどうかだけ御判断いただけますか。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうですね。残すとしたら一番高い用量の変化ですが、それについて御意見をいただければと思います。長野先生、いかがですか。

○ 長野専門参考人

よくわからないのですけれども、やはりこれだけ残すというのも何かおかしいなというような気がします。本当のところはよくわかりませんね。一部合っているのかどうかというのは。あとは、データの測定法自体の精度の問題だと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。津田先生はいかがですか。

○ 津田専門委員

PT のほうはとらなくていいと思います。短縮するというのは、一般に短縮したとしても毒性学的意味というか証拠としてはないという、今まではあると思いますが、APTT の延長というのは、特別外因性とは別に内因性の、例えば 8、9、11、12 でしたっけ、ああいったものだけに特別に効いているとすればあり得るし、すべて用量依存性とか一貫性を持ってふえているので、あえてここで削ってしまう積極的な根拠はないのじゃないかと思っています。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしますと、安全サイドに立って、5,000 ppm、雄雌に見られた APTT の延長は残すということにしたいと思います。ありがとうございました。

それから、29 ページの②、ビリルビンについてですが、これも先ほどと同様に減少ですので、毒性学的意義はないというふうに判断したいと思います。

それから、3 番目の ALP、AST 及び ALT、これも低下ですので、毒性学的意義はないという判断でまとめたいと思います。

それから、4 点目、マクロ所見で盲腸の膨満があったと。先ほどと同様ですが、したがってその扱も先ほどと同様に、本当に毒性かどうかはわかりませんが、一応安全サイドに立って毒性というふうに判断したいと思います。よろしいですね、今の点について。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

それから、30 ページにイヌの 1 年間試験があります。これについてはまず APTT の短縮あるいは低下があるのですけれども、これは毒性学的意義がないので削除ということにしたいと思います。

それから、症状で見られた嘔吐あるいは軟便についてですが、両方毒性と見たほうがよいという意見が多いのですが、津田先生は、嘔吐は防御反応であって、毒性と取る必要もないという意見ですけれども、津田先生、補足がございましたらお願いします。

○ 津田専門委員

どうとるかというのは難しいのですけれども、一般に嘔吐というのは、イヌの場合でいえば、この 77 ページを見てもわかりますように、コントロール下も出てますし、比較的出やすいもので、あえてこれ、とらなくてもいいかなということと、やはりそういう判断で、この報告書を書いた人もそれは毒性とっていませんよね。ですから、そのあたりも見ている人のことも尊重としてというようなことで、僕はあえてとらなくていいかなと思っています。

○ 西川座長

ありがとうございます。長野先生はいかがですか。

○ 長野専門参考人

わかりました。承知しました、とらないということで。

○ 西川座長

そうすると、嘔吐はとらないと。そうすると、軟便だけということでもよろしいですか。ですね。じゃあ……。

○ 堀部課長補佐

すみません。申請者、最後のまとめのところでは嘔吐をとっているのですが。すみません、85 ページなのですけれども、「以上の結果から」という文章がありまして、影響として 25,000 ppm 投与群の雄にえさの嘔吐、軟便の増加、それから下のほうに行きまして、雌のほうでも 15,000 ppm 投与群の雌にえさの嘔吐、軟便の増加が認められたというようなくだりがございますが、どうでしょうか。

○ 津田専門委員

でしたら、撤回して、見た人の意見を尊重したいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、嘔吐と軟便を毒性と判断したいと思います。ありがとうございます。

次に、ラットの 2 年間の発がん性試験について、これはまず 32 ページの「事務局より」というボックスの中で、盲腸の膨満について、これは後の試験ですけれども出てまして、したがってこれもイヌの試験と同様に毒性ととったほうがよいという意見が多いのですが、ちょっと微妙なところもありますけれども、この場合、毒性と判断したいと思います。よろしいでしょうか。よろしいですね。

それから、33 ページの 2 つ目のボックスに肝横隔膜結節、これは生まれつきのヘルニア、横隔膜に肝臓の一部が飛び出したような一種の奇形ですので、これは投与と全く関係ないという判断でいいかと思います。

それから、慢性腎症について長野先生からコメントが出ていますけれども、長野先生、説明いただけますか。

○ 長野専門参考人

慢性試験で α_2u グロブリンの増加がありますし、それからやはり慢性腎症自体は一般的

に人に外挿していないと思うのですけれども、これもほかのケースと合わせていかがでしょうか

○ 西川座長

$\alpha 2u$ はもう確認されていたのですか。

○ 長野専門参考人

はい。たしかラットの慢性試験のところで、顆粒状変化ということで、組織検査はしておりませんが、病理組織の状態からは $2u$ というような考察をしております。

○ 西川座長

非常に $\alpha 2u$ グロブリン絡みの腎症であることが疑われるということですね。ので、あと、表の 27 を見ますと、雌でも慢性腎症が出ているのですよね。このあたりはいかがなのですか。

○ 長野専門参考人

それはよくわかりません。

○ 西川座長

$\alpha 2u$ の可能性が、雄の場合は非常に可能性が高いと思うのですけれども、それを免疫組織学で確認しているわけではないと思いますので、一応雌でも見られていることから考えて、とりあえずこれを毒性と……。ただ、除外することはちょっとどうかなと思いますけれども、どうですか。

○ 長野専門参考人

慢性腎症自体は一般的には評価のときに外すケースが多いと思うのですが、その辺も通常、安全サイドから見て腎への影響としているのでしょうか。

○ 西川座長

雄だけに見られた場合はケース・バイ・ケースになると思うのですけれども、これは雌でも見られていますよね。したがって、 $\alpha 2u$ であるからという理由では除外できないと思うのですよね。

○ 長野専門参考人

確かに、 $\alpha 2u$ 自体だけではないと思うのですけれども、現象としての慢性腎症という性格ですよね。特に、多分これは腎臓への影響はあると思うのです。それで、そうしたことで慢性腎症自体が促進されたという病変だと思うのですが、今回のように ADI のように量として判断するときは、ヒトに比べてかえってラットのほうが感受性が高いという可能性があるような気がします。

○ 西川座長

確かに、そうだとは思うのですけれども、本当にこれがラット、特異的かということ、雌で見られていることもあって、完全には否定できないところもあるので、この場合は安全サイドに立って毒性ととるということでいきたいと思います。

○ 長野専門参考人

わかりました。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから、33 ページの 3 行目からのボックスに雄の死亡数の増加についてとありますが、これも長野先生ですね。説明をお願いできますか。

○ 長野専門参考人

報告書を見ていたのですけれども、なかなか死因の表がなくて、データとしてもなかったもので、今回のように発がん性試験のときには、死亡数が変わったときにはその原因というのは記載するというのが普通だと思います。評価する上では死亡数の増加があったときには死因というものははっきり書いておくというのが評価として必要かと思いました。

○ 西川座長

これは申請者に確認する必要があるということでしょうか。

○ 長野専門参考人

できれば確認しておいたほうがいいと思います。

○ 西川座長

じゃあ、この点については申請者に確認……。

○ 堀部課長補佐

この剤に関しては報告書まで提出されておまして、報告書を先ほど申し上げたように確認して、死因の記載がないので、これ以上恐らく当たりようがないというのが現実だと思うのですけれども。

○ 長野専門参考人

承知しました。

○ 西川座長

よろしいですか。わかりました。じゃあ、ラットの 2 年間の発がん性試験については大体ほぼ意見が出尽くしたかと思います。

それで、確認ですけれども、表 27 で 5,000 ppm の雄で、慢性腎症とだけ書くのか、あるいは慢性腎症の程度の増強と書くのかということがあるので、これについてはいかがですか。

○ 長野専門参考人

発生数を見ますと、ほとんど変わっておりません。グレードだけが変わったというようなデータになっておりました。

○ 西川座長

わかりました。頻度的にはそれほど上がってないけれども、程度がひどくなっているということで、正確には程度の増強ということでもいいと思うのですが。ほかに御意見ないようでしたら、一応とりあえずそういう形にして、山手先生は慢性腎症でいいという修正案を提案していますので、一応山手先生にも確認するというにしたいと思います。

それから、やはり山手先生の修正案で、腎の表面粗造とありますが、これは恐らく慢性腎症のマクロ所見だと思います。したがって、これは必要ないと思いますので、あわせて山手先生に確認していただけますか。

それから、33 ページのマウスの 78 週間発がん性試験についてです。34 ページに表 29、雌の 3,000 ppm の群でマクロファージ内の色素沈着があったのが、これはクッパー細胞であるので、クッパー細胞内色素沈着という事務局の修正案が出ております。それでよくわかるのですが、長野先生からは、別にクッパー細胞への色素沈着があるので別所見ではないかということですが、長野先生、補足をお願いいたします。

○ 長野専門参考人

表のほうを見ますと、ピグメンテーション・イン・マクロファージと同時にピグメンテーション・イン・クッパーセルというのが別にとってあるんですね。だけれども、そちらのほうでは発生数の増加がありませんので、多分それとは違う所見と思います。

○ 西川座長

わかりました。そうすると、これはもとに戻したほうがよいということですか。

○ 長野専門参考人

そう思います。

○ 西川座長

ごもっともな御意見ですので、一応もとへ戻すということによろしいですか、事務局。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

あとは、表 29 で肝臓腫瘍という、これも肉眼所見があるのですが、これは恐らく腺腫とかがんが肝臓に見られていますので、そのマクロ所見を書いたものだと思います。したがって、あえて書く必要はないという気もしますが、長野先生はいかがですか。

○ 長野専門参考人

やはり肉眼所見は所見としないのが一般的だと思います。

○ 西川座長

じゃあ、これは削除ということにしたいと思います。よろしいですか。

ほかに御意見ないようでしたら——どうぞ。

○ 廣瀬委員

1 つあります。34 ページの一番上から 3 行目ぐらい、腫瘍性病変として肝細胞腺腫、がんの合計が有意に増加したが、これは背景データの範囲内であったと。ということは、これは発がん性がなかったのかなというようなニュアンスにとれるのですが、この一番最後に、もし発がん性がなければ発がん性は認められないと書くのですが、それが書いてない。ですから、この所見を発がん性があったと見ているのか、なかったと見ているのか、その辺が余りはっきりしませんので、どういうふう判断しているのかどうか。

○ 西川座長

これも先ほど事務局で議論したことですけれども、一つの解決策として、「肝細胞腺腫及びがんの合計が背景データの範囲内ではあるが、有意に増加した。」でおさめると、一応発がん性はあるだろうというニュアンスが伝わるのかなというふうに考えておりますけれども。書き方の問題だと思いますけれども、いかがですか。

○ 長野専門参考人

発がん性試験のときには、有意差が出て、そして、背景データの範囲内であったというときには、僕は今まではいわゆるエクイボーカル・エビデンス（不確実な証拠）というタイプにしています。結局エクイボーカルなわけです。したがって、僕は今回のこの文章を見て、これしか書きようがないのかなというふうに思いました。

○ 西川座長

ということで、最後に発がん性があったとかなかったとかというふうには書いてないのですが、はっきり書いたほうがいいのであれば、そのように修文が必要になるかもしれませんけれども。廣瀬先生、いかがですか、何かいい解決策は。

○ 廣瀬委員

これはやはり結論がわからないのですね、この書き方だと。

○ 西川座長

一番厳しい記載にすれば、がんが有意に増加したと。でとめてしまっって、そうすれば発がん性ありで遺伝毒性はないので、閾値ありの評価をしたと、そういう方向に持ってくれば一応……。

○ 廣瀬委員

そうですね。今まではそういう書き方が多かったと思うのですよね。有意だけでも非常にその増加の程度が少ないとか、何かそういうような……。それで、申請者もどうもこの発がん性については投与の影響だと見ているようなところがあるのですね。これは、後のほうでメカニズム試験が出てきますけれども、そこのところを見ると、どうも投与の影響としていますので、やはり投与の影響であるというニュアンスをやっぱり書いておいたほうがいいかなと思うのですけれどもね。

○ 西川座長

そうしますと、34 ページの 2 行目のところで、「増加した。」にして、それ以下は削除してしまったほうがすっきりいくような気がするのですよね。いいですか。一応——どうぞ、津田先生。

○ 津田専門委員

もしかしたら僕は間違っているかもしれません。逆向きにして、程度が低いだけでも増加したということで、切らなくて……。

○ 西川座長

だから、先ほど申し上げましたように、背景データの範囲内ではあるが、有意に増加し

たという表現ではどうかという提案をしたのですけれども。

○ 津田専門委員

それが一番いいと思うのですけれども。

○ 西川座長

いいですか。

○ 津田専門委員

だめですか。

○ 西川座長

だから、どちらかよくわからないみたいな、そういう意見があったので。僕は津田先生と同じような考え方をしている。廣瀬先生、どうですか、今の。

○ 廣瀬委員

お任せします。

○ 津田専門委員

やっぱり全部切ってしまうのもちょっと。

○ 西川座長

そうですね。せっかく背景データということも引き合いに出しているのです。じゃ、とりあえずというか、一応この部会では今の「背景データの範囲内ではあるが、有意に増加した。」にしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

確認ですけれども、そうすると、この部会としては、この剤は高用量とはいえ発がん性はあったということですね。

○ 西川座長

そういう判断であったというふうにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 西川座長

それでは、次に「12. 生殖発生毒性試験」について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

35 ページ 7 行目から「12. 生殖発生毒性試験」です。まず、「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。所見につきましては、36 ページの表 32 にまとめさせていただいております。事務局からはあらかじめ親世代の 150 ppm 以上の肝重量の増加について御意見を伺わせていただいております。これにつきましては、長野先生からは毒性ととるという御意見、また、今日御欠席されていますが、代田先生からは用量に依存した変化が乏しいように見受けられますと。P 世代肝臓重量増加は偶発的変化とみなしてもよいのではないかと考えられました。御議論をいただきますようお願いいたしますという御意見。また、肝臓はこの剤の毒性標的の一つと考えられ、親動物でも病理組織学的な影響が認められて

いることから、児動物の肝臓に対する影響の有無を考察する必要があるのではないかと思いますという御意見もいただいています。

また、3行目から「(2) 発生毒性試験 (ラット)」です。表 33 に所見をまとめさせていただいております。事務局からはあらかじめ胎児に認められた過剰肋骨と不連続肋軟骨の発生頻度の増加に関して御意見を伺っております。また、2 つ目に、母動物の摂餌量の減少についての扱いについて御意見を伺っております。

代田先生から、まず不連続肋軟骨につきましては、背景値の範囲内かどうかより用量反応性の有無や腹単位での発生頻度に有意差があるかどうかから判断する必要がある。比較的良好に観察される部位での発生なのかどうかも考慮して評価していただけないでしょうかという御意見。また、過剰肋骨については、腹単位での頻度に有意差が認められていないので、偶発的変化との判断も可能ですが、二次的影響かどうかの判断には文献など根拠を示して考察が必要という御意見をいただいています。また、摂餌量の減少につきましては、体重増加に影響が認められていないので、毒性としないとの判断でいいとの御意見をいただいています。

38 ページの 3 行目からは「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」で、こちらにつきましては、あらかじめ事務局から流産動物数の増加についての扱いと摂餌量の減少について御意見を伺っております。

代田先生から、まず流産動物数につきましては、予備試験で 1,000 mg/kg 投与により半数が流産または早産に至っているため、影響とした旨考察されていて、影響とすることに同意するというので、御修文を既にいただいております。本文中にはこの御修文を反映させていただいておりまして、したがって NOAEL のほうも修正させていただいております。また、摂餌量の減少を毒性としないということにつきましては、それでいいという御意見をいただいているところです。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。それではまず、35 ページのラットの 2 世代繁殖試験から始めたいと思います。36 ページに表 32 があります。この中で、親動物の特に雌で肝臓の絶対及び比重量が増加していることについて、これを毒性ととるかどうかについてコメントが出ております。それで、代田先生は一番高い 5,000 ppm はともかく、1,000、150 は明確な用量相関性がないので、毒性ととらなくてもいいのではないかと御意見です。長野先生は毒性でもいいということですのでけれども、長野先生、どうぞお願いいたします。

○ 長野専門参考人

データをよく見ますと、やはり 150 と 1,000 というのは用量相関性が余りありません。そういう意味では、代田先生がおっしゃるような 5,000 ppm だけの可能性が高いと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしますと、この肝臓の絶対及び比重量の増加は 5,000 ppm だけでよいということですか。

○ 長野専門参考人

はい。

○ 西川座長

ありがとうございます。それから、37 ページに代田先生から、児動物の肝臓に対する影響の有無を考察する必要があるのではないかとありますが、今の議論で、肝臓の重量増加については一番高い用量しか残らない。親ですけれども。児動物に対しては、肝臓に対する影響はこの表を見る限りはないのですが、今日の議論を踏まえて、やはり児動物の肝臓に対する影響を申請者に考察させる必要があるかどうかは、代田先生に改めてお伺いしていただけますか。

次に、37 ページのラットの発生毒性試験についてですが、これについては 37 ページの下のほうに、事務局から 2 つの点についての確認してほしいという項目があります。1 つは、過剰肋骨と不連続肋軟骨のデータですけれども、これは、代田先生が文献などを示して考察してほしいとおっしゃっていますので、これはそのように申請者に伝えていただければと思います。

それから、摂餌量についてはこれで結構ですということですね。

それから、38 ページ、ウサギの発生毒性試験についてですが、これについては代田先生の御意見のとおり、流・早産数の増加を毒性とすること、それから摂餌量の減少については毒性としないということ、そういう修文がなされております。よろしいですね。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。表 34 に関して、7 行目の本文を消していただいたのに、15 行目の表 34 そのものが消えておりませんので、削除させていただきます。

○ 西川座長

ああ、本当ですね。中身の無い表が。

○ 堀部課長補佐

すみません。

○ 西川座長

じゃあ、表 34 を削除ということにしたいと思います。ありがとうございます。

それでは、次に 39 ページの「13. 遺伝毒性試験」について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

39 ページの 3 行目から「13. 遺伝毒性試験」です。実施された試験につきましては、表 35 にまとめさせていただきました。代謝物については B について試験が実施されております。試験の条件などを太田先生から御修正いただいているところです。結果につきましてはすべて陰性の結果となっております。

遺伝毒性については以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、太田先生、補足等ありましたらお願いいたします。

○ 太田専門委員

特に追加はありません。

○ 西川座長

ありがとうございます。遺伝毒性はないという結論になります。

それでは、40 ページからの「14. その他の試験」について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

40 ページの 4 行目からです。まず、「(1) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット)」です。こちらにつきましては 41 ページに根本先生から御意見をいただいております。こちらの試験につきましては、あくまでも薬物代謝酵素の誘導についての試験で、この回復期の試験に関してなのですけれども、肝臓毒性のメカニズムを探る試験ではないということから、40 ページの表 36 は削除して、この投与群の結果だけを本文中に記載するようにという御意見をいただいております。

また、長野先生からは、回復群の 20,000 ppm 群の CYP1A2 と CYP2B1 に関しての解釈について御意見いただいているところでございます。

また、3 行目からは「(2) 肝薬物代謝酵素誘導試験」で、こちらはマウスの試験が実施されております。これは肝薬物代謝酵素誘導と細胞増殖誘導に関する試験で、肝組織標本の免疫染色により PCNA 陽性細胞数を検討したが、肝細胞の有意な増殖は認められておりません。また、5,000 ppm 以上投与群で P450 濃度と CYP1A2 の有意な増加が認められております。

また、42 ページの 5 行目からは「(3) 28 日間免疫毒性」の試験で、まず 5 行目からはラットの結果、17 行目からマウスの結果となっておりますが、いずれも免疫毒性は認められないという結果となっております。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。マウスで肝臓の腫瘍が増えたということから、メカニズム試験を実施してあるということです。幾つかコメントが出ておまして、一番大きいのは、根本先生から 41 ページに書かれているような修正案が出ております。根本先生、補足をお願いできますか。

○ 根本専門委員

これは回復期のデータを問題にしているわけでありましてけれども、一般的にある化合物の薬物代謝酵素の発現に対する効果、影響というのを見る場合、投与後 24 時間あるいはその後せいぜい数日間のことしか見ておりませんで、2 週間たってどうなったかというようなことは私もそこまで注意して見てはないのですけれども、記憶にはないのですね。でありますし、この場合、陽性対照としてフェノバルビタール、強力な CYP2B の誘導剤で

ありますけれども、フェノバルビタールについての回復群というのは設けてないのですね。だから、フェノバルビタールについてはどうなのかというのがわかりませんので、この回復期の CYP の変化というのをそのまま残しておく、一般毒性試験でもこういったプロトコルでやられてないということでもありますので、このデータを残してひとり歩きするとちょっと困りますので、そうだったら削除したほうがいいのじゃないかということですね。そうすると、この表 36 は投与群だけのことを言えばいいということでありまして、そうなったらわざわざ表をつくることもなく、文章にすればいいということです。

ちょっと私、間違えまして、修文のところ、肝の絶対及び比重量の「抑制」と書いちゃったのですけれども、これは「増加」のほうがですね。それは間違いです。訂正いたします。

それから、この試験はあくまでも肝臓の代謝酵素の誘導があるかどうかというのを見ているものでありまして、肝毒性のメカニズムということまではちょっと言い過ぎじゃないかと思うのですね。たまたまこれはフェノバルビタールを陽性対照として用いておりますので、肝臓の CYP2B の誘導とそれからフェノバルビタールは **tumor promoter** であるということから、そういうことを何かにおわせているようなことでありまして、結局、考察としては軽度のフェノバルビタール様作用というふうに言っているのです、そこまでは言わなくても、言えないのじゃないかということで、かなり削除ということで修文いたしました。御検討をお願いします。

○ 西川座長

ありがとうございます。全く根本先生のおっしゃるとおりだと思います。長野先生も回復群についての御意見が出ていますけれども、何かございますか。

○ 長野専門参考人

今、先生のおっしゃったとおりでございます。

○ 西川座長

そうしますと、やはりこの回復群というのはちょっといろいろ解釈の問題等ありますので、表 36 は削除して、根本先生御提案の文章に差しかえるということにしたいと思えます。ただ、根本先生がおっしゃったように、「肝絶対及び比重量——増加ですね——増加が観察される」という修正が入ります。ありがとうございます。

それから、その他については字句の修正等ですが、根本先生、よろしかったでしょうか。ありがとうございます。

ほかにないようでしたら、次に 43 ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

43 ページ、お願いいたします。まず、ラットを用いた動物体内運命試験の結果ですが、体内吸収率は低用量投与群で 76~89%、高用量投与群で 36~53%と算出されております。また、すみません、7 行目ですけれども、「血中」という記載をしてしまいました、デ

一夕につきましては血漿中のデータでございまして、「血漿中」と書きたかったのですが、「漿」が平仮名になってしまいまして、申しわけございません、漢字に直させていただきます。申しわけございませんでした。

続き、結果についてですが、胆汁中に排泄されたピリオフェノンの腸管からの再吸収率は 76.3%で、相当量の腸肝循環が認められております。主要排泄経路は糞中と考えられております。また、糞中放射能の主成分は親化合物で、主要代謝物は B と考えられております。こちらにつきましては動物代謝物についての記載がございませんでしたので、事務局で追記させていただきました。

また、植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分を親化合物で表わらで B が 10%TRR 以上認められたほかは、代謝物は少量という結果になっております。

また、ピリオフェノン分析対象化合物とした作物残留試験の結果からは、いちご（果実）の 0.97 mg/kg が最大値となっております。

各種毒性試験結果から、ピリオフェノン投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大、肝細胞壊死など）、また腎臓で慢性腎症の増加などが認められております。

発がん性につきましては、先ほどの御議論いただいた部分でして、こちらは、例えばですけれども、発がん性試験において雄マウスで肝細胞腫瘍の発生頻度増加が認められたが、遺伝毒性試験及びメカニズム試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考えにくく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたというような文章を使っているようなケースもございまして、このような記載でよろしいかどうか御意見いただければと思います。

また、繁殖能に対する影響、催奇形性、神経毒性、免疫毒性、遺伝毒性——すみません。遺伝毒性は上のほうに入れますと要らなくなりますが——、認められておりません。

以上の結果から、農産物中の暴露評価対象物質を親化合物のピリオフェノンと設定することで御提案させていただいております。

○ 堀部課長補佐

ADI でございますが、今までの経緯全体をまとめますと、ラットの 2 年間発がん性試験の雌の 9.13、先ほど御議論いただいた慢性腎症のところですが、9.13 というものが根拠になりまして、これを安全係数 100 で序した 0.091 というものを御提案したいと思っております。山手先生の御指摘の部分は、慢性腎症などの ADI の設定根拠の部分と、それから玉井先生の部分に関しましては、先ほど横山専門官から御説明しましたが、代謝物についての記載がなかったということで、43 ページの 12 行目以降に記載をさせていただきました。

この点の論点でございすけれども、幾つかございまして、1 つは表 37 の中に挙げております無毒性量、最小毒性量がかなり変わっております。このために、それぞれ備考の欄に書きます主要な毒性所見をどのようなものをとっていくべきかということについて 1 つずつピックアップをいただければと思うのと、それからもう一つは、マウスの 78 週間

発がん性試験におきまして雄の無毒性量がとれておりません。この部分についてどのような解釈をすべきか、また、無毒性量がとれておりませんので、ここがかなり重要できいてくるといことになる、安全係数に関しまして追加の係数の御議論が必要かと思しますので、その点、2点御議論いただければと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしますと、幾つかの試験で無毒性量に変更になった。つまり、少し高くなったということがありますので、表を整備しないといけないということですけれども、現段階では2年間のラットの発がん性試験における9.13が一番低い無毒性量であるので、それに基づいてADIを0.091とすると、そういう結論であります。

まず、それについていかどうかの御意見をいただければと思います。よろしいですか。長野先生、よろしいですか。

○ 長野専門参考人

9.13だと思います。

○ 西川座長

9.13ですね。結論はそれでよいということですが。

2つ目は、マウスの78週間発がん性試験で、この試験では無毒性量が雄についてですが得られていないということですが、非常に高い用量での試験であるので、改めてそれに触れる必要もないという考えもあるでしょうし、やはり丁寧にその旨を記載して、これが一番低い毒性量でないということにするかですが、いかがでしょうかね。例えば90日試験を見ますと、ものすごく高い無毒性量。マウスの場合ですけれども。ラットよりも値が大きいというふうに見てとれますし、そういう理由を書くという手もあるのですが、一番最初に言いましたように、書くまでもないという考えもあると思うのですが。長野先生はいかがですか。

○ 長野専門参考人

78週のマウスのほうですね。

○ 西川座長

そうです。

○ 長野専門参考人

やはり用量が高いということで、どうでしょう。10倍ほど違いますので。

○ 西川座長

それをこの評価書に書いたほうがいいかどうかという点ですけれども。

○ 長野専門参考人

今まではどうしているのでしょうか、こういう場合には。

○ 西川座長

今まではどうしていましたか。

○ 堀部課長補佐

今ちょっと事例検索をさせたのですけれども、判断基準として、なぜこの LOAEL をとらなかったのかということを書いておるようです。

○ 西川座長

書くとすれば、例えば 90 日間試験をラットと比べると、むしろ無毒性量が大きいとかということから考えると、発がん性試験そのものが高い用量で実施されているので、ラットの試験での無毒性量を下回ることはないだろうというような考察ができると思うのですけれども。ちょっと文章はともかく、内容的にはそんなようなところを追記するというようにしたいと思います。

あと、細かい点について幾つかの御意見が寄せられておりますけれども、特に御意見ございますでしょうか。

46 ページのところに玉井先生から動物代謝物——これは事務局が既に加筆してあるからということですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

わかりました。ということで、本剤についての審議はおおむね終了しましたけれども、何か特に御意見ございましたらお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、1 個だけ、ちょっと審議の際に與語先生に御質問するのを忘れていたところがございます。18 ページから 19 ページにかけての土壌の吸脱着試験のところ、與語先生から「火山灰土／微砂質壤土」というのを、19 ページ 6 行目のボックスですが、「微砂質壤土（火山灰土）」とするか「火山灰土／微砂質壤土」とするか、どちらかにということでしたが、どちらかといえばどちらがいいかという点だけ御指示ください。

○ 與語副座長

そうしたら、最初のほうの微砂質壤土（火山灰土）にしましょう。

○ 西川座長

ありがとうございます。一応そのような修正にしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

それから、くどいようすけれども、各所見のターゲットについては、肝臓とか腎臓を中心にして主な毒性所見についてはピックアップするという方向でよろしいですか。そのほかに何か、例えば各試験の特筆すべき毒性所見があって、これをとっておいたほうがいいというようなものがあれば、御指示をいただくと非常にありがたいと思っていて、評価書を御覧いただきながらこれというのがあれば、この場でもう御指導いただいたほうが事務局、評価の手間が省けてよいのですけれども。

○ 西川座長

肝臓、腎臓の所見が目立つのでこのようにしてあるのですが、特に追記すべき所見があ

ればというお話です。1 つ気がついたのは、5 ページの要約のところの 10 行目にある記載は、食品健康影響評価の所見に改めたほうがよいと思いますね。

○ 堀部課長補佐

合わせます。

○ 西川座長

よろしいですかね。ちょっと時間があるようですので、少し眺めていただいて、これは変えておいたほうが良いという所見がもしあるようでしたらお願いしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

特に、例えば 90 日のラットの亜急性に関してですけれども、雄のほうは肝臓の重量変化をとっておるのですけれども、雌が両方とも一番下のドーズ、毒性所見が消えまして、グロブリンの増加と盲腸の重量変化と 2 つのポイントになっております。こうなりますと、血液生化学よりも臓器重量の変化、これは盲腸の膨満が見えているので、こちらのかなと思ったりしながら、どちらをとるのかなとかですね。

それから、同じように 1 年の慢毒のラットの試験に関しても、雌のほうの所見が GGT と体重増加抑制が一番下の群に出ていますので、このあたりどのようなまとめ方をするかといったような、ちょっと細かい点で申しわけないのですけれども、何か御助言いただければと思いますが。

○ 西川座長

体重増加抑制は、これは削除はできないと思いますのでやむを得ないというふうに思いますが、ほかに違った意見があればお願いいたします。

よろしいですね。意見は出尽くしたと思いますので、最後まとめていいですか。

そうしますと、本日の審議を踏まえ、ピリオフェノン一日摂取許容量、ADI につきましてはラットを用いた 2 年間発がん性試験における無毒性量である 9.13 mg/kg を安全係数として 100 で除しまして、ADI イコール 0.091 mg/kg と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思いますのですが、よろしいでしょうか。

特に御異論ないようですので、どうもありがとうございました。

ADI は決定しましたが、本日の審議を踏まえ、幾つか——幾つかといっても本日は少ない抄録修正要求事項ですが、それを出したいと思います。内容については事務局で整理してもらっていますので、確認したいと思います。

○ 堀部課長補佐

代田先生からの要求事項だけだと思いますので、その点を整理させていただいて、代田先生に内容を確認いただいてということにしたいと思います。

○ 西川座長

代田先生が本日の審議の結果を踏まえて確認する必要がないという判断であれば、指摘はないということにしたいと思います。

そうしますと、今後の進め方について事務局より説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

本日いただきました御審議の結果を踏まえまして評価書を修正させていただいて、先生方には御確認をお願いしたいと思います。また、追加要求事項につきましては、今、堀部からも御説明させていただきましたが、代田先生に御確認いただいた上で取りまとめさせていただきたいと考えております。

以上になります。

○ 西川座長

それでは、そのようにお願いいたします。

既に代謝・分解物に関する説明は終わっておりますので、ほかにないですね。以上、よろしいでしょうか。

その他事務局から何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

剤の御審議についてはここまでとなりまして、あと日程の御紹介だけでございますが、そこまで行ってもよろしいですか。

○ 西川座長

はいどうぞ。

○ 堀部課長補佐

本部会の次の部会でございますけれども、次回、年度末最後まですみませんが、3月26日の月曜日でございます。よろしく願いいたします。

それから、幹事会、次回でございますけれども、来月は3月2日の金曜日でございます。幹事会の先生方、既にお知らせをしておりますように、開始時間がいつもよりも30分早く、3月2日は13時半です。3月26日の部会は14時でございます。よろしく願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

ほかに何かございますでしょうか。ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。