

食品安全委員会農薬第一専門調査会

第30回会合議事録

1. 日時 令和6年8月29日（木） 13:59～15:19

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) 農薬（チアメトキサム）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)

義澤座長、美谷島座長代理、池原専門委員、井上専門委員、佐藤専門委員、
中島専門委員、平林専門委員、堀本専門委員、與語専門委員、和田専門委員

(専門参考人)

小澤専門参考人、小野専門参考人、栗形専門参考人、杉山専門参考人、
清家専門参考人

(食品安全委員会)

浅野委員、祖父江委員、頭金委員、松永委員

(事務局)

中事務局長、及川事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、
柴田室長補佐、糸井専門官、鈴木専門官、中井専門官、駒林係長、鈴木係長、
山守係長、貞廣専門職、藤原専門職

5. 配布資料

資料1 チアメトキサム農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 チアメトキサム参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、ただいまから第30回農薬第一専門調査会を開催いたします。
先生方には、お忙しい中御出席いただきまして、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを併用として、登庁又はWebにて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第一専門調査会の専門委員10名、専門参考人5名に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から4名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事次第に沿って議事を進めます。

本日の議題は、農薬（チアメトキサム）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしく申し上げます。

事務局より資料の確認をお願いいたします。

〇 〇〇

ただいま〇〇から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産につきましては漏らすことのないようをお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、座席表、農薬第一専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として、チアメトキサム農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

それから、机上配布資料としまして、チアメトキサムの繁殖毒性の試験に関する資料が机上配布資料1としてございます。

以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

本日はハイブリット形式で行いますが、注意事項につきましてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしく申し上げます。

〇 〇〇

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（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行っていただきます。

〇 〇〇

それでは、本日の議事に関す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御報告いたします。

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

〇 〇〇

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

相違はございませんね。

それでは、農薬(チアメトキサム)の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。お願いします。

○ ○○

それでは、お手元に資料1の御準備をお願いいたします。

チアメトキサムの農薬評価書案になります。

まず、審議の経緯から御説明いたします。5ページ目をお願いいたします。

5ページ目の4行目から第4版関係について記載がございます。本剤は、2022年12月20日に要請事項説明を受けており、本日3回目の御審議をいただくものとなっております。

続いて、14ページ目をお願いいたします。

3行目から開発の経緯について記載がございます。チアメトキサムはネオニコチノイド系殺虫剤であり、昆虫中枢神経系のニコチン性アセチルコリン受容体に対して作用することにより活性を示すものとされております。また、代謝物の一つに同じネオニコチノイド系農薬であるクロチアニジンがあります。

続いて、安全性に係る試験の概要に入ります。

今回、土壤中動態試験から慢性毒性試験及び発がん性試験に関しては、特段のコメントはいただいております。

それでは、54ページ目をお願いいたします。

こちらに前のページから続く発達神経毒性の【事務局より】のボックスがございます。26行目の下の部分です。発達神経毒性については、前回調査会にて審議をしていただき、その際、児動物で認められた雄の包皮分離遅延及び脳の形態計測における低値について、こちらの判断について他の試験や公表文献の内容等も踏まえて再度御審議いただくこととなりました。なので、このボックスにはその関連の内容を続いて記載しております。

今回こちらの部分に関しては御議論いただかない予定ですが、今回新たにいただいたコメントについて紹介させていただきます。今回新しくいただいたコメントは56ページ目から記載をしております。

御紹介させていただきます。○○より、EPAの評価書に関して、EPAは明らかに発達神経毒性があると判断しているようです。また、生殖発生毒性の御専門の先生の御意見のとおり、EPAの判断を明らかに否定し得る材料がないように思います。形態計測において、背側皮質の厚さ及び視床の幅の低値については対照群の値が高かったためと思われそうですが、海馬の幅やその他の部位の低値については明らかな否定根拠がないように思います。低体重に関連した変化である可能性が疑われるが、神経発達期に与える影響の可能性を否定できないことから、厳しめに食品安全委員会でも発達神経毒性があると判断して、ARfDの根拠としてよいかと思います。

○○より、成体では、体重減少の際、脳重量は必ずしもパラレルに減少することはない

と存じます。生殖発生毒性の専門の先生方の御意見も踏まえ、議論させていただければと存じます。

〇〇より、アセタミプリドのEFSAのレビューを踏まえるとすると、DNT関連項目に影響（の可能性）が認められているので、少なくともこの試験のDNT評価の不確実性の有無を詳細に判断する必要があるかと考えます。具体的にはガイドラインで推奨されているDNT評価項目（初期行動発達、自発運動量、運動感覚機能、学習及び記憶検査、神経病理学的検査、脳重量）、その測定時期及び検査動物数に対する充足状況について確認することが必要かと思えます。可能ならば、アセタミプリド、イミダクロプリド、チアメトキサムの各試験の比較表があれば検討しやすいのではないかと考えます。さらに、これらのデータの妥当性の確認も必要かと思えます。

〇〇より、ARfDに関して、DNT試験において、児の低体重、脳モルフォメトリー変化、雄の性成熟遅延が観察されています。これらの変化をDNT陽性と取るか陰性と取るかは別として、ARfDの根拠にはなりにくい観察項目と考えています。単回投与というよりも複数回投与で起こる。もし単回投与で起こるならば、もっとほかの項目にも顕著な変化が出てよいのではと思うのです。

DNTに関して、初回審議ではDNTなしと判断し、EPA、Health Canadaは上記変化を影響として、さらにARfDの根拠にもしています。DNTありとするには、初回審議のとおり二次的变化でありDNTではないとも考えられます。一方、DNTなしと判断できるかと言えば、変化がみられた項目はDNT評価では重要な項目であることから、DNTなしと断定できないとも考えられます。さらに、得られた結果の信頼性は、DNT試験自体の感度や実施施設の背景データも絡んできます。DNTなしと断定するには、確固たる理由を追記する必要があります。ただ、ないので、評価書では試験結果の部分にはDNTの有無は記載せずに、食品健康影響評価の項に考察をすることはいかがでしょうか。DNT試験で観察された胎児の低体重と体重増加抑制並びに脳重量及びサイズの減少はDNT評価をする際に重要な項目であることから、投与による影響ではないと否定できないと結論づけた。一方、包皮分離完成日遅延、脳重量及びサイズの減少は児の低体重に起因した二次的变化でも起こり得る事象でもある。専門委員の先生方の御意見をお願いいたしますといただいております。御紹介させていただきました。

続いてその下、生殖発生毒性試験をお願いいたします。

まず、3行目からラットの2世代繁殖試験の1つ目のものを記載しております。こちらは前回調査会の際に御議論いただいた部分であり、【事務局より】のボックスを59ページ目のほうに記載しております。前回審議時において30 ppm以上投与群のF₁雄の精巢で認められた精細管萎縮を毒性所見とすることとされましたので、記載を修正しましたとしており、58ページ目の本文のほうの修正を行っております。

また、58ページ目の下から記載されている表59の投与群の親動物の30 ppmのところです。こちらは「以上」を補うようにということで〇〇からいただいております。

次に進みます。59ページ目をお願いいたします。

こちらの3行目からラットの2世代繁殖試験の2つ目のものを記載しております。

こちらにも先に【事務局より】のボックスのほうを御紹介させていただきます。60ページ目をお願いいたします。

一番下からボックスを記載しております。こちらにも前回審議において50 ppm以上投与群のF₁雄の精子数減少と精巣絶対重量減少について毒性所見とすることとされましたので、記載を修正しております。ただ、こちらは続きまして、次のページのほうに行きますが、前回御確認いただいたもののうちの精巣絶対重量について改めて報告書を確認したところ、減少が認められないように思われましたので、再度御確認をお願いいたしますとしておりました。その下に表として精巣重量の結果の抜粋を示しております。

なお、20、1,000及び2,500 ppm投与群で認められた精巣の絶対重量及び補正重量の有意な増加については、前回審議の際に背景データ等も踏まえ投与に関連した影響ではないと判断いただいております。

こちらに関してコメントをいただいております。

〇〇より、事務局が御指摘のように50 ppmにおいて重量減少は認められないと思います。

〇〇より、前回調査会の際の評価書案のHealth Canada評価抜粋では、精巣重量減少が観察された時期として“Only after in utero and postnatal exposure”と記載があり、毒性所見と判断しました。前回の評価書案に記載されている表とこちらの上に記載されている表の数字は同じで、これらの表からは増加しています。生データから探し切れず、Health Canadaの記載（“Testes affects observed only after in utero and postnatal exposure”）が確認し切れておりませんといただいております。

その下に【事務局より】として記載しておりますが、こちらの〇〇のコメントに登場した前回の調査会の資料で載せていたHealth Canadaの表について改めて確認したところ、こちらの表というのは今ここで議論いただいている試験ではなくて、もう一つの2世代繁殖試験の表を誤って掲載しておりました。正しい表を61ページ目の下から62ページ目にかけて記載しております。ただ、今回ここで御議論いただく精子数の減少や精巣の絶対重量減少がこの試験で認められているという結果になっていることには間違いはありません。

このようなこともありましたので、もともと【事務局より】で書いていた精巣絶対重量だけではなくて、精子数の減少のほうも併せて再度御確認いただければ幸いです。

また、〇〇のコメントで前回調査会での資料に関する内容が出てきましたので、参考としてその内容を記載しております。こちらは62ページ目から63ページ目にかけて記載しております。

また、本試験の精子数や精巣絶対重量の関連の記載、報告書の抜粋というのを机上配布資料1のほうに用意しておりますので、こちらの御準備をお願いいたします。

それぞれにどのような内容を記載しているかを簡単に御紹介いたします。

まず、1 ページ目から4 ページ目にかけて精子の関連のデータの背景データを記載しております。様々なデータを記載しております。

続いて、5 ページ目から7 ページ目にF₀の精巣重量のデータを記載しております。

続いて、8 ページ目から10ページ目にF₁の精巣重量を記載しております。こちらは特に御確認いただきたい部分となっております。もう少し詳細に御説明いたしますと、8 ページ目が精巣全体の結果、9 ページ目が左の精巣の結果、10ページ目が右の精巣の結果となっております。

続いて、11ページ目から14ページ目にF₀の精子関連のデータを記載しております。この中に精子数に関するデータも含まれております。

また、15ページ目から18ページ目にF₁の精子のデータを記載しております。この中に精子数に関する情報も記載されております。具体的に申し上げますと、16ページ目と18ページ目に精子数に関する情報が記載されております。

この16ページ目と18ページ目の違いなのですが、18ページ目のほうを御覧いただきたいのですが、こちらの表を確認すると、表の上のほうに“Excluding male 122”という記載があります。なので、雄のNo.122を除外したという記載があるのですが、こちらについて報告書の本文のほうを確認したのですが、この試験を行った際に精子の肉眼観察をしていて、そこでこの雄のNo.122というのは異常がみられたという記載がありまして、異常がみられたものを除外したものがこの18ページ目に記載されているものになります。

このNo.122というのは2,500 ppmを投与した動物なので、16ページ目と18ページ目を見比べていただくとお分かりになるのですが、比べると、18ページ目のほうでは2,500 ppmのn数が1減っているという状況になっております。

16ページ目と18ページ目はこのような違いがあります。こちらに記載されているデータを御確認いただきながら、再度御確認いただければと考えております。

続いて、また評価書案のほうに戻ります。

その後に記載されている発生毒性試験については、2 試験とも特段のコメントはいただいておりません。

また、その次から記載されている遺伝毒性試験や経皮投与、吸入ばく露等試験についても特段のコメントはいただいておりません。

その他の試験の前までは以上となります。

○ ○○

事務局、ありがとうございます。

では、1 つずつ確認させていただきます。

52ページまでの発達神経毒性試験以前の試験については、特段のコメントはないということなので、先生方、それでよろしいでしょうか。

では、続けて神経毒性試験のほうに入りたいと思います。継続審議が53ページの発達神経毒性試験（ラット）のところになります。

54ページに事務局からのコメントが記載されております。前回の審議で児動物で認められた雄の包皮分離遅延及び脳の形態計測における低値や低体重に起因するものはあるかどうか、それから、ARfDのエンドポイントとしないのかどうかということが議論に上りました。

それで、各々の先生から御意見をいただいている、〇〇、私、〇〇は根拠にしないでもいいのではないかなということだったのですけれども、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇からそれぞれの御意見をいただいております。

〇〇、御意見をお願いできますか。

〇 〇〇

〇〇です。

私としてはARfDのエンドポイントとしないという意見の先生方の根拠は何なのだろうと思っています。難しいのは、しなければいけないとか、しなくていいという明確なことを言えるデータというのではないのではないかなと思っています。だから、そういう意味では、今、EPAの判断に対して、どういう形で反論できるのかと言うと変だけれども、我々の独自の判断というのをどういう形で示せるのかなと考えています。モルフォメトリーの変化とか脳重量の変化というのは、はっきり言って発育との関連というのは否定できないと思うのですけれども、それだけでは多分片付けられないところもあるというのが私の考えです。

私のコメントに補足をしておきますけれども、アセタミプリドのEFSAのレビューでかなり詳細にDNTの評価がされていて、DNT試験の不確実性とか問題点みたいなものも挙げてあったので、それを踏まえた上でこのチアメトキサムのDNT試験のデータと評価項目を細かくみてみました。チアメトキサムのDNT試験の評価項目もOECDで求められているガイドラインの最低ラインの検査項目はクリアしているけれども、十分評価できるような検査項目を含めているかということ、不十分な部分もあるのかなと考えています。

具体的に言うと、学習記憶検査というのは、ほかの剤のDNT試験と比べると“Passive avoidance”も入っていないし、それから、“Morris maze”とか“Biel maze”とかもやっていないくて普通の“Y maze”という簡単な検査なのです。だから、難易度が低い検査をやっている問題ないというようなところがチアメトキサムに関してはあるので、それでDNT試験を細かくみると、検査項目自体が十分きちんと網羅されてやっているかということ、そも言い切れないというのが私の感想です。ただ、データ自体は、そんなにばらつきが大きいとか対照群の値がおかしいというようなことは私が見た感じでは特に気がつかなかったということです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。やはり専門の先生方の御意見が一番重要だと思っているのですね。

〇〇も基本的には〇〇と同じお考えということによろしいですか。〇〇、違うところがあれば。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇はARfDにしないでいいのではないのと記載しています。私の意見は、今、ARfDの対象になっているのが児の低体重と児のモルフォメトリーと性成熟、脳の重量の低値だと思うのですが、これは私が実際に胎児の脳とか新生児の脳を研究していたときの私の印象で、確かに神経線維の位置とか各部位の発生は薬剤をワンショットで変わるのです。だけれども、次の日にはまた分からなくなってしまういたり、あるいは本当に細胞死が起こるところも妊娠時期、新生児期で変わってくるので、色々なことが起こるのですけれども、それが次の日にはcompensateされてしまっていて、それをARfDにするかなというところが若干私の中でARfDの対象にならないのではないかなと思いました。

児の低体重もワンショットで起きるというよりも、私にはだらだらと蓄積の結果にみえたので、ARfDにする自信がないという私の印象です。ただ、〇〇がおっしゃるとおり、では反対にARfDにしない確固たるものはあるかと言うと、そこも自信がなくて今日に至っています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇のほうからは、やはり安全性を厳しめにみたほうがいいという御意見で、根拠としたほうがいいのではないかという御意見をいただいているのですが、〇〇、御意見をください。

〇 〇〇

〇〇です。

今、お話が色々出ていたと思うのですが、明らかに君は否定できるかと言われると、私はできないのですよね。

最近〇〇の論文などをかなり読んでいると、モルフォメトリーで差がなくても神経発達、海馬の辺りの免疫タンパクの発現とか、色々影響するような物質がたくさんあるということが分かっていて、そういうことも考えると、明らかにこれは低体重にも起因している可能性はあるのですが、海馬の発達とかが遅れていますので、毒性ありとして判断したほうがいいのではないかなと思っています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

先生方によってやはり御意見が分かれるところだと思うのですが、〇〇、ほかのアセタミプリドとイミダクロプリドとチアメトキサムの各試験の比較表があったほうがよ

り判断しやすいという御意見をいただいているのですが、この辺はいかがですか。

○ ○○

○○です。

こういうのがあればEFSAが判断した不確実だということの確認にはなるのかなと思ったので、こういうのもあればなと思ったのですけれども、なかなか拾い上げるのは容易ではないところがあるのかなと思います。たまたま文献で私がみていたのは、ネオニコチノイドのDNT試験の比較をしていたような文献があったので、その中には方法論的なことを書いてあったものがあって、**“water maze”**なんていうのはその辺のところを確認することができたのですけれども、今それほど比較をわざわざするという必要もないのかなと思います。

ただ、1点確認したいのは、専門外なので専門の先生に聞きたいのですけれども、EFSAが気にしているのは、やはりニコチン性アセチルコリンエステラーゼの受容体の結合性とかその辺のところには作用するというのがネオニコの発達神経毒性を懸念しているところかなと思うのですけれども、たしか今回追加された評価書のところに出てきた結合性というのは、評価書の78ページですか。チアメトキサムは非常に結合性が悪くてほとんどないというようなデータで、イミダクロプリドに比べると、またはニコチンに比べると、チアメトキサムはほかのネオニコチノイドの中でも横並びで見るとの懸念はないのかどうかというのをお聞きしたいなと思ったのですけれども。

以上です。

○ ○○

事務局、今、○○の問合せがあるのですけれども、これは専門の先生は誰になりますか。

○ ○○

神経の御専門として参画いただいているのは○○なのですけれども、本日、あいにく欠席されているという次第でございますので、次回以降、こういったお話がありましたということで○○にお伝えさせていただくことでよろしいでしょうか。

○ ○○

では、この点につきましては、今、結論をすぐ出さずに、○○の御意見を含めて、それとほかの各試験の比較表が用意できるならば用意していただいて、再度議論するということがよろしいですか。今すぐには結論は出ないと思うのです。先生方、いかがでしょうか。

事務局、どうですか。それでいいのですね。

では、そういう方向で次回持ち越しということにさせていただきます。

○ ○○

了解です。結構です。

○ ○○

よろしく願いいたします。

では、次に進めさせていただきます。

58ページに2世代繁殖試験の件で修正ですね。30 ppm以上の投与群でF₁雄の精巢で認められた精細管萎縮を毒性所見とすることということで、表並びに本文を修正させていただきます。

生殖毒性の先生方、これでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○ ○○

○○です。

58ページの修正したところなのですが、私はそこで「以上」と入れたのですが、書き方の問題なのですが、ほかのPとF₁のところの書き方からすると、精細管萎縮のところは30 ppm以上と入れたほうがいいのかしらと思ったのです。

○ ○○

記載ぶりの関係ですね。

○ ○○

これは事務局のほうで考えて、私の修正はまずかったかなと思ったので、ほかのところは全部各項目で以下とか以上とかになっているので、いいのかと思って、それだけ確認をしていただければいいかなと思います。

以上です。

○ ○○

事務局、いかがですか。書きぶりの問題です。

○ ○○

承知いたしました。確認いたします。

○ ○○

よろしく願いいたします。

では、この件は終わり、次に2世代繁殖試験（ラット）②のほうでも幾つか修正がされております。

1番のところは、事務局からのコメントで、60ページ以降について先生方に確認をしていただけていないということでございます。事務局は、前回の審議で50 ppm以上投与群F₁雄の精子数減少及び50 ppm投与群のF₁雄の精巢絶対重量減少を毒性所見とすることとされてきましたので、本文の記載並びに表の記載を修正しております。

それで、○○、○○からの御指摘があります。○○からは、50 ppmにおいて重量減少は認められないと思います。それから、○○からは毒性所見とは判断しませんでしたというコメントがございます。

これに対して、事務局からは、Health Canadaの表について前回審議では誤って結果を示しておりましたということで、本試験において50 ppm投与群のF₁雄の精子数減少や精巢絶対重量減少を毒性所見としていることには誤りはないということでございます。

机上配布資料1として、実際の報告書の抜粋をしていただいております。これをみてい

ただいて、特に生殖毒性試験の先生方、何かコメントはございますか。特に異論はございませんか。

まずデータを見ていただく必要があると思うのですけれども、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

私に変なコメントをしたがためにさらに私自身が混乱していますが、表が間違っていたけれども、実際に結果は間違っていなかったということで、生データも採し切れなかったのをここに出していただいたので、特に矛盾はないと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

結局、これは繁殖能には異常はないのですよね。

〇〇、そうですね。

〇 〇〇

これは多分ないですね。

〇 〇〇

ないですね。繁殖能にも異常はないと。

〇 〇〇

精子数自体のカウントの部分是非常に難しいところがあるので、あまり数字で厳密に言われてもという部分もあるので、判断は難しいのかなと思います。特に精子数の場合は希釈をかけるので、ミリオン単位になってくるという方法なので、どこで線を引くかというところになるのかなとは考えていますけれども。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、生データも確認していただいて、この提案で進めさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

では、続いていきます。次は67ページ以降のその他の試験です。

事務局、ここも説明しましたか。どこまで説明されましたか。

〇 〇〇

事務局です。

今は2世代繁殖試験の精子数のところを御確認いただいたかなと理解していますけれども、もう一つの精巣絶対重量のほうも御確認いただければと思います。こちらは机上配布資料1の8ページ目から10ページ目のほうにデータがありまして、特に精巣全体の結果は8ページ目のほうに記載がございます。こちらも御確認いただければと思います。

〇 〇〇

それで、精巣絶対重量の増加がどこから影響があるかという確認をすればいいですか。

○ ○○

前回の調査会では、50 ppmについて精巢絶対重量が減少しているということで、そこを所見とすると判断いただいたのですが、50 ppmについて減少しているかどうかを再度御確認いただければ幸いです。

○ ○○

ありがとうございます。

1,000 ppm、2,500 ppmは逆の反応ですよ。この50 ppmをどうするかという議論でよろしいですか。

○○、これはどう思いますか。

○ ○○

○○です。

補正の重量でいけば有意差は1,000からなので、取る場所は1,000からでいいのではないかなと思いますけれども。

○ ○○

もう一度御説明させていただきます。

8 ページ目を御確認いただくと、精巢の重量のところは20と1,000と2,500のところは有意差のマークがついていますが、こちらについては前回の調査会場で毒性でないかと御判断いただいているところです。なので、今回御確認いただきたいのは、50 ppmについて重量が減少していると。そこが御確認いただきたいところです。その経緯としましてはHealth Canadaでの評価になります。今、ここには特段のデータは書いていないですけれども、Health Canadaのほうの評価書を見ますと、この試験の50 ppmについて精巢の重量が減少していると判断していて、そこを所見と取っているという記載があったのです。そのことを前回の調査会場で御説明したところ、そこから所見とすべきだというコメントをいただきました。ただ、改めてデータを確認したところ、そのようなことは確認できないのではないかということがございましたので、今回再度御確認いただくというものになります。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、どう思いますか。毒性所見の判断です。

○ ○○

データを見る限りは変化はないと判断していいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はいかがですか。

○ ○○

○○です。

今、事務局の説明でやっともやもやしたものがクリアになったのですけれども、前回 Health Canadaが発達期のある一定の時期だけ50で減っていたというコメントがあったので、50で影響でいいのではないのですかというコメントを私がしました。だけれども、それは表が間違っていたという事務局の説明が今回あり、8ページの生データを見ると、確かに50 ppmで精巣重量は減少していないと私も判断しました。2,500をどうするかというのも微妙ですけれども、20 ppmから有意差がついているので、影響なしにしてよろしいのではないのでしょうかと私も思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、御意見をください。

○ ○○

これを振られるとは思いませんでしたが、経緯を伺っていて、この50が減っていないということは確認できましたので、ここを毒性とする必要は当然ないと考えます。

それから、2,500については、ベースラインから考えて、前回毒性としなかったという御議論だったと伺っていますし、それはそのままでもよろしいかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの毒性の先生方、いかがでしょう。

○○、この方法で進めてよろしいですか。

○ ○○

同意です。毒性としなくていいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

では、事務局、そのように修正をお願いできますか。よろしいでしょうか。

○ ○○

承知いたしました。

○ ○○

ほかに抜けているところはない。大丈夫ですね。

では、その他試験からの御説明ですかね。よろしくお願いします。

○ ○○

それでは、67ページ目をお願いいたします。

2行目からその他の試験について記載がございます。その上にボックスがございますが、

今回、その他の試験については、こちらに記載している3つの試験について追加されております。こちらについて、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇からは、確認した、又は特段コメントはない旨をいただいております。

内容について御説明いたします。

まず、3行目から肝腫瘍の発生机序検討試験について記載がございます。こちらは、マウスの発がん性試験において肝腫瘍の増加が認められたことを受けて実験されたものとなっております。

内容をかいつまんで御説明いたします。まず7行目から始まる部分ですが、こちらに肝酵素の誘導の試験やそういった肝細胞関連の試験の記載がございます。

こちらについて、まとめの記載が71ページ目のほうにございます。71ページ目の15行目からになりますが、チアメトキサムの投与により、細胞分裂促進作用による肝細胞腫瘍が誘発されたものと考えられるが、持続的な細胞増殖活性の亢進であり、単細胞壊死や炎症性細胞浸潤が高頻度に観察されているので、チアメトキサムは細胞障害作用も有すると考えられた。これらのことから、チアメトキサムの肝腫瘍の発生メカニズムは、細胞障害による二次的な細胞増殖の結果によるものと考えられたとしております。

また、その次から代謝物の関連の試験の記載がございます。こちらもかいつまんで御説明いたします。

73ページ目をお願いいたします。

73ページ目の14行目からマウス及びラットを用いた代謝物B、M及びDの肝臓への影響に関する種差検討試験について記載がございます。この試験の1つ前の試験に関する記載がまず初めにあるのですが、代謝物Bはネオニコチノイド系農薬であるクロチアニジンですが、こちらをマウスに20週投与しても肝臓に影響はみられなかったことから、マウスの腫瘍の発生に関しては、代謝物Bではなく、その他の代謝物が影響しているということが考えられました。そこで、尿及び血漿中の主要代謝物である代謝物DやMを用いた試験というのが実施されております。ここでは3つほど実験がされております。それぞれ簡単に御説明いたします。

まず、22行目をお願いいたします。こちらが代謝物Dを用いた試験となっております。結果が23行目のほうから記載されておりますが、結果としてコレステロールが投与量及び投与期間に依存して低下し、1,000 ppm投与群ではTP及びアルブミンの減少、BrdU標識率の増加、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞の単細胞壊死又はアポトーシスの発生頻度増加が認められたといった結果が得られております。

また、2つ目のものは74ページ目の4行目から記載がありますが、こちらはチアメトキサムと代謝物BとMを用いた試験となっております。結果は5行目から記載がありますが、チアメトキサムを投与した際はマウスにコレステロールの減少、ALTの増加、肝細胞肥大、肝細胞壊死及び炎症性細胞浸潤の発生頻度増加、細胞増殖能の亢進が認められました。一方、代謝物B、Mの投与では肝臓に影響は認められなかったといった結果となっております。

す。

3つ目のものは9行目から記載しております。こちらでも代謝物Dを用いた試験です。こちらはラットに対して投与したものであり、結果としては10行目から記載がありますが、コレステロールの軽度低下、ALT及びASTの有意な低下がみられたといった結果が得られております。

まとめの記載が13行目からございます。これらのことから、チアメトキサムのマウスを用いた発がん性試験で認められた肝腫瘍の増加に関しては、代謝物Dの関与が考えられたといった結果となっております。

続いて御説明させていただきます。76ページ目をお願いいたします。

76ページ目の26行目からマウスの肝毒性における一酸化窒素（NO）の役割に関する検討試験について記載されております。こちらについて御説明いたします。

28行目から文章がございますが、こちらは代謝物Mに関する記載となっております。この代謝物Mというのが既知のNO合成酵素を阻害する化合物と構造的に類似しているというところがあり、また、チアメトキサムの代謝経路内にアルギニンからシトルリンとNOへの変換に類似した反応があること、チアメトキサムの代謝物が誘導型NO合成酵素に対する基質として働く可能性が考えられること、チアメトキサム投与でみられたマウスの肝腫瘍の発生にNOが関与している可能性が考えられたことから、*in vitro*、*in vivo*の条件で試験がされたものです。

結果は36行目から記載がありますが、代謝物Mは誘導型NO合成酵素を*in vitro*で阻害し、生体内の基質であるアルギニンに対する拮抗的阻害剤として作用することが認められた。また、*in vivo*の試験では、マウスにおいて四塩化炭素の腹腔内投与で腫瘍壊死因子が増加し、また、NO産生マーカーとして測定した亜硝酸濃度も増加したといった結果が得られております。これらのことから、代謝物Mの投与後に四塩化炭素を単回投与した場合、四塩化炭素単独投与でみられた肝への影響が増加したといった結果が得られております。

これらのことを踏まえまして、まとめが77ページ目の7行目から記載がございますが、代謝物Mの誘導型NO合成酵素阻害により一酸化窒素の産生が抑制されることは、チアメトキサムがもたらした肝毒性を促進させる影響が示唆されたといった結果となっております。

また、続いて今回追加された試験についての記載がございますので、御紹介させていただきます。

77ページ目の12行目をお願いいたします。こちらにラット及びマウス肝細胞に対する細胞毒性検討試験について記載がございます。チアメトキサムによるラット及びマウスの培養肝細胞への細胞毒性についての情報を得るために試験が行われたものです。結果として、ラット及びマウスのいずれの処理区においても、培養肝細胞に形態学的変化、培地中へのLDHのリリースは認められず、また、チアメトキサムは5 mmol/Lまでの用量ではラット及びマウスの肝細胞に細胞毒性を示さなかったといった結果が得られております。

続いて、その下をお願いいたします。24行目からラット神経組織におけるニコチン性アセチルコリン受容体結合能の検討試験について記載がございます。こちらは先ほどの発達神経毒性の御議論でも登場した試験となっております。イミダクロプリドとチアメトキサムを用いた試験となっております。雄のWisterラットの前脳中枢神経組織から調製したニコチン性アセチルコリン受容体を含む細胞膜画分を用いて、ニコチン型アセチルコリン受容体に対する結合能が評価された試験となっております。

結果は表70のほうに記載があります。結果として、イミダクロプリドはニコチンと比較して、 $\alpha_4\beta_2$ 及び α_7 受容体に対する結合性が低かった。チアメトキサムは、ニコチン及び α_7 受容体の選択的競合物質であるMLAと比較して受容体に対する結合性が顕著に低く、本試験条件下では結合能は認められないと判断されたという結果となっております。

続いて、78ページ目の2行目をお願いいたします。こちらにマウスにおける単回投与による肝臓組織への影響の検討試験について記載がございます。マウスに対し、チアメトキサムを500 mg/kg体重の条件で単回強制経口投与した試験であり、投与6又は24時間後に肝臓を採取して病理組織学的検査が実施されたものとなっております。結果として、投与6時間後では、門脈周囲肝細胞において中等度の細胞質濃縮が認められたが、投与24時間後には軽度であった。形態学的所見から、当該所見は門脈周囲肝細胞の貯蔵グリコーゲンが減少したことによるものと考えられた。また、投与24時間後において、若齢動物で高いとされる肝細胞有糸分裂活性が抑制され、これについては検体投与による二次的影響と考えられた。ほかには所見は認められなかったという結果となっております。

続いてその下、15行目をお願いいたします。こちらにラットの精子に対する影響に関する検討試験について記載がございます。こちらは、ラットを用いた2世代繁殖試験の1つ目のものにおいて、10 ppm以上の投与群で精子の運動性の低下が観察されたことから試験されたものです。SDラットに対してチアメトキサムを10週間混餌投与したのようになっており、結果は21行目から記載しております。2,500 ppm投与群では体重増加抑制、摂餌量減少並びに精巣及び精巣上体尾部の比重量の増加が認められた。精子の運動性、形態及び数のいずれもラットにおける正常値の範囲内であった。2,500 ppmまで精子に対する影響は認められなかったという結果となっております。

続いて、その下をお願いいたします。27行目からラットの胸腺への影響に関する検討試験について記載がございます。こちらにも2世代繁殖試験の関連のものですが、2世代繁殖試験において、30 ppm以上投与群のF₁雌で胸腺の重量の低下が観察されたことから試験がされたものです。こちらは大きく分けて3つ試験が行われております。

まず、32行目をお願いいたします。こちらに①としてラットにおける免疫毒性試験について記載がございます。SDラットに対してチアメトキサムをPの雄に対しては4週間、Pの雌は12週間、F₁の雌雄については8週間にわたり混餌投与した試験となっております。

結果は79ページ目の5行目から記載しております。結果として、P及びF₁世代動物における一般状態の変化、体重及び摂餌量、P世代動物における繁殖能力、F₁世代雌雄動物の副

腎皮質ホルモンについて、検体投与による影響は認められなかった。2,500 ppm投与群のF₁世代雌動物において、膈開口遅延が認められた。また、胸腺重量、胸腺細胞数、抗ヒツジ赤血球抗体価、幼若胸腺細胞及び成熟胸腺細胞の解析、胸腺のTUNEL標識率には、いずれの用量群においても検体の影響は観察されず、F₁雌の胸腺に対する影響は認められなかったという結果となっております。

続いて、その下に【事務局より】のボックスがございます。今御説明した部分になりますが、報告書において胸腺への影響以外にも測定された項目の結果がありましたので、評価書案に記載しましたが、記載の要否について御検討くださいとしておりました。こちらは5行目から8行目の部分に関するものとなっております。

こちらについて専門委員の皆様からコメントいただいております、事務局案に同意の旨のコメントをいただいております。

続いてその下、15行目をお願いいたします。こちらにF₁世代雌のリンパ節及び脾臓の病理組織学的検査について記載しております。2世代繁殖試験の1つ目のものに関して、F₁世代の雌ラットにおいて胸腺重量への影響が認められたが、病理組織学的検査において検体投与による影響は認められなかったことに関連して、同試験個体におけるリンパ節及び脾臓について、組織標本を作製し、病理組織学的検査が実施されたものとなっております。

続いて結果が記載されておりますが、腋窩リンパ節、腸間膜リンパ節、膝窩リンパ節及び脾臓には、検体投与に関連した組織学的変化は認められなかった。特にT細胞領域について詳細に検査されたが、対照群及び投与群とも同様の形態であったといった結果が得られております。

続いてその下、80ページ目の5行目をお願いいたします。こちらに胎児の胸腺重量測定について記載がございます。こちらは出生前の胸腺の発育に関する情報を得るために、ラットの発生毒性試験の内臓検査に供した胎児の胸腺の重量が測定されたものとなっております。

結果としては、雌雄の胎児の胸腺の絶対重量には影響は認められなかった。比重量は高用量投与群の雌雄で有意な高値を示したが、これは同投与群の胎児の低体重によるものであったといった結果となっております。

続いて、その下をお願いいたします。14行目からマウスを用いた28日間の免疫毒性試験について記載されております。こちらはマウスに対してチアメトキサムを混餌投与した試験となっております。結果は表73に示したとおりとなっており、こちらの試験はAFCアッセイとNKCアッセイの2つが行われておりますが、それぞれのアッセイにおいて検体投与による抗体反応の低下及びNKC活性の低下は認められなかった。5,000 ppm投与群では脾臓及び胸腺の重量減少並びに脾臓細胞数の減少がみられたが、こちらについては体重増加抑制の二次的影響と考えられた。本試験条件下において免疫毒性は認められなかったといった結果となっております。

続いて、次のページをお願いいたします。

次のページの2行目から公表文献における研究結果について記載しております。いただいたコメントをその上に記載しており、御紹介させていただきます。

〇〇より、疫学に関しての記述がないのですが、イミダクロプリドの際に引用した下記の論文でチアメトキサムについても記述があるようです。イミダクロプリドに合わせて入れるほうがよいかと思いましたが、御確認、御検討をよろしく願いいたしますといただいております。

その下に御紹介いただいた論文を記載しております。こちらの文献はネオニコチノイド系農薬を用いたエコチル調査の論文となっており、先に御審議いただいたイミダクロプリドの際には評価に使用することとされた文献となっております。

その下に【事務局より】として返信がございますが、チアメトキサムに関しては公表文献が提出されております。こちらについては、この御紹介いただいた文献も含めて、公表文献に関しては次回以降御審議いただければと考えております。

続いて、次の83ページ目をお願いいたします。

こちらに代謝物を用いた試験について記載がございます。

まず、3行目から代謝物B及びCを用いた急性毒性試験について記載がございます。こちらは経口投与の試験となっております。

結果は表75に記載しております。代謝物Bを用いた試験においては、LD₅₀は雌雄ともに2,000を超えるといった結果となっており、代謝物Cについては雌雄ともに500から1,000といった結果となっております。

チアメトキサムを用いた経口投与による急性毒性試験については、前々回調査会において御審議いただいておりますが、そちらの結果ではLD₅₀は1,560という結果でしたので、毒性の強さとしては代謝物Cが一番強く、その次にチアメトキサム、その次に代謝物Bといった結果となっております。

続いてその下をお願いいたします。12行目から代謝物B及びCを用いた遺伝毒性試験について記載しております。こちらについて〇〇、〇〇からは特段コメントはない旨をいただいております。

結果は表76に示したとおりであり、いずれの物質を用いた試験においても結果は陰性が得られております。

また、こちらの項目に関して、〇〇よりコメントをいただいております。代謝物D、Mのデータは必要ないか、前版までの審議時に討議はありましたでしょうか（マウス急性毒性や遺伝毒性）といただいております。先ほどのその他の試験のところで登場した代謝物D、Mに関しての質問、コメントとなっております。

その下に【事務局より】として返答を記載しております。この代謝物DやMが登場する試験が追加提出された第2版以降の議事録を確認しましたが、代謝物D、Mを用いた毒性試験（急性毒性や遺伝毒性）を実施すべきとの議論やそのような委員コメントはございませんでした。また、併せて海外評価書も確認しましたが、両代謝物を用いた毒性試験に關す

る記載はございませんでした。

食品健康影響評価の前までは以上となります。

○ ○○

事務局、ありがとうございました。

それでは、67ページのその他の試験から行きたいと思います。先生方からは特段のコメントはいただいておりますが、一応確認をしましょう。

肝腫瘍の発生機序の検討試験が10試験行われています。いずれも肝細胞の酵素誘導試験、増殖能の試験、アポトーシスの発現、酸化ストレスの発現、その辺のメカニズムについての試験でございます。

その結果、総合的に判断して、71ページに書いていますけれども、チアメトキサムの投与により細胞分裂促進作用による肝細胞腫瘍発生が誘発されたものと考えられる。持続的な細胞増殖活性の亢進であり、単細胞壊死や炎症性細胞浸潤が高頻度に認められているので、チアメトキサムは細胞障害作用を有するものと考えられた。チアメトキサムの肝腫瘍の発生メカニズムは、細胞障害による二次的な細胞増殖の結果によるものと考えられたという結果を導いております。遺伝毒性についてもこの剤は陰性という判断だと思っておりますので、メカニズムに関してはこれが妥当かなと思いました。

毒性の先生方、いかがでしょうか。

○○。

○ ○○

今、○○が御説明されたとおりで結構だと思います。

それで、ちょっと気になったのが、内容ではなくて分類が、今、その他の試験が67ページからスタートしていて、(1)で肝腫瘍の発生機序検討試験で①からずっとあって、⑩のところまでまとめていますけれども、⑪以降というのは分類としては肝腫瘍の発生機序の知見に入っている扱いなのですか。これはずっと行って⑱まであって、78ページに(2)でラットの精子の試験が載ってくるのですよね。そうすると、例えば⑱のニコチン性アセチルコリン受容体結合能の試験も全部(1)の枠に入ってしまったっていて、ちょっと違和感があるなと今思ったのですけれども。

○ ○○

腫瘍発生に関するものは関するものでまとめたほうが誤解はないように思います。御指摘ありがとうございます。

あとは、肝腫瘍発生と肝臓に関する毒性のメカニズム試験と代謝物の毒性試験は分けたほうがいいですね。

○ ○○

分けたほうがいいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇、この辺、御意見はいかがですか。

〇 〇〇

ずっと肝臓の話が続くなと思っていましたが、よく見れば分けられるということですよ。そうだとしたら、うまく分けられるのであれば分けたほうが良いと思います。メカニズム的にはどちらにしても肝毒性があつての腫瘍性病変みたいな話なので、ごっちゃになっていると思って見ておりました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

事務局、これは内容によって分けましようか。可能だと思うのですが、いかがでしょう。

〇 〇〇

承知いたしました。整理いたします。

〇 〇〇

よろしくお願ひします。

⑩以降のお話をさせていただきますけれども、⑪は血漿中代謝濃度の比較試験、⑫が代謝物B及びMの肝臓に対する影響、⑬が代謝物B、M、Dの肝臓に対する種差の検討、⑭がマウスの離乳児及び成獣を用いたチアメトキサムの肝臓への影響の比較試験ということですね。それから、⑮が血漿中コレステロールへの影響についてです。コレステロールは別立てができるような気がします。⑯がマウスの肝毒性の一酸化窒素、⑰が肝細胞毒性試験で、⑱は別にしてほしいのですけれども、ラット神経組織のニコチン性アセチルコリン受容体結合能、これは発達神経毒性に関連するものですので、これは別立てにして、〇〇にぜひコメントをお願いしたいと思います。⑲もマウスの肝毒性ですね。ここまでで分けられるものは分けてください。

事務局、よろしいですか。

〇 〇〇

承知いたしました。

〇 〇〇

では、(2)はラットの精子に関する試験、これも別ですね。

(3)は免疫毒性の話です。胸腺に対する影響とかでございます。これをみていただくと、皆さん御理解いただけるとは思いますが、この剤は免疫毒性はないと最終的には判断できるとは思います。

毒性の先生方、いかがでしょうか。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

おっしゃるとおりで、影響は否定できるというか、補強実験のとおりかと思ひます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

特段の追加の意見はございません。よろしいと思います。お願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、免疫関係についてはこのようにまとめていただくということです。

それから、(5)の公表文献に関することなのですけれども、これは事務局の御提案のように、具体的な記載がここにされていないので、次回以降の討議ということにさせていただきたいと思います。それから、〇〇の御意見をいただいて、これも盛り込んで具体的な記載をしていただいて、次回に討議をさせていただこうと思います。

事務局、それでよろしいですか。

〇 〇〇

はい。問題ございません。

〇 〇〇

先生方もよろしいですね。そういう方向で進めさせていただきます。

次は代謝物の急性毒性試験です。これに関しては、急性の経口毒性試験が2種類行われています。それと、遺伝毒性が代謝物B及びCについて行われております。

代謝物の毒性試験について、〇〇、何か御意見はございますか。

〇 〇〇

特にはございません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

遺伝毒性に関してですけれども、〇〇、何か御意見があればお願いします。

〇 〇〇

いえ、特には。代謝物B、Cともに陰性ということで追加のコメントはございません。

以上です。

〇 〇〇

私から一つ質問をしました。代謝物DとMの遺伝毒性は必要ないのですか。発がん性に関連しているということが前のほうで書かれているので、ちょっと気になったのですけれども、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

先生、代謝物DとMのことを。

〇 〇〇

そうです。これまでも審議されていないということなので、何か意見は出ていなかったのかなとふと思ってコメントさせていただきました。

○ ○○

原体のほうがきれいなデータがあるというところも踏まえてだと思えるのですけれども、先生の御懸念というのは、72ページとかその辺りのデータを御覧になられてという意味ですか。

○ ○○

そうです。発がん性に関連するというのが73ページとか74ページです。vivoの話ですけれども。

○ ○○

肝臓ということですよ。

○ ○○

そうです。

○ ○○

構造がメチル化されたものがDだったかなと。N-脱メチル化と書いてありますね。恐らく構造的にそこまで原体との差もないのではないかという考察の上で今のところ求めているのかなと自身は推測しまして、特にコメントは入れなかったのですけれども。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、この辺はいかがですか。

○ ○○

DとかMとかと言われただけでは遺伝毒性というのは分からないのですけれども、○○が構造的に特に懸念がないということであれば、今の時点では求めなくていいのかなという気がします。

○ ○○

ありがとうございます。

代謝の先生から何か一言コメントをいただければ。

○ ○○

○○です。

確かにこのその他試験では色々な試験がやられていて、なかなか統一的に考えるのは難しいところがあるのですけれども、マウスの肝腫瘍に関しては、代謝物Dというのは、ほかの代謝物がネガティブであるということを、ほかの代謝物というのはBとかMとかと比較して、代謝物Dはマウスの肝腫瘍に関しては、疑わしいとまで言えるかどうか分かりませんが、マウスの肝腫瘍の発生に関係するのではないかとされています。

では、構造的にどうなのかというところはなかなか難しい。先ほど○○がおっしゃったように、代謝物DというのはN-脱メチル化体なのです。それと肝腫瘍の発生のメカニズムとを関連付けるのは非常に難しいです。肝酵素の誘導試験というのがせつかくその他試験にあるのですが、それを拝見しても、特段例えば核内受容体のCARの作用があるかどうか、

そういうことも言われてはおりません。このような状況では肝腫瘍のメカニズムまで踏み込むことができないので、申請者たちは細胞毒性が関係するのではないかとこのところまでしか考察ができていないのだと思います。結果として肝腫瘍の発生には代謝物Dが関連するのではないかとこのところまでしか分からないというのが正直なところかと思えます。

私からは以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

DとかMは追加試験の必要はないだろうという判断は私もそう思っているのですけれども、一応議事録に残していただければと思います。

この件はこれでいいですか。いいですね。

○○もいいですね。

では、代謝物の毒性試験までは終了しました。

続いて、食品健康影響評価についてなのですが、事務局、ここも入りますか。いかがでしょうか。

○ ○○

また次回以降でお願いできればと思います。

○ ○○

未解決のこともあるので、食品健康影響評価については次回以降ということによろしいですか。

では、チアメトキサムの今日の審議はこれで終了ということでもいいですか。

これらの意見を集約して、評価書案の修正を事務局にお願いしたいと思います。

今後の進め方について、事務局から御説明願えますでしょうか。

○ ○○

また次回以降、本調査会で本日の続きから審議させていただければと思います。評価書案のほうについても、本日の議論を踏まえまして修正させていただきます。

○ ○○

それでは、そのようにお願いします。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会につきましては、次回は10月4日金曜日午前の開催を予定しております。

○ ○○

午前ですね。承知しました。

ほかに何かございますでしょうか。

ないようでしたら、以上をもちまして第30回農薬第一専門調査会を閉会いたします。よろしいですね。どうもありがとうございました。

以上