

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第142回会合議事録

1. 日時 平成28年11月30日（水） 14:00～16:52

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- （1）農薬（DCIP、ピリベンカルブ、フェンキノトリオン、フロメトキン、マンジプロパミド、メピコートクロリド）の食品健康影響評価について
- （2）農薬（キャプタン、ホルペット）の食品健康影響評価について
- （3）農薬（アセフェート、ブプロフェジン、メタミドホス）の食品健康影響評価に関する審議結果（案）について意見・情報の募集結果について
- （4）その他

4. 出席者

（専門委員）

西川座長、納屋座長代理、浅野専門委員、三枝専門委員、清家専門委員、長野専門委員、林専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

永田専門参考人、松本専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、東條事務局次長、関野評価第一課長、橘評価調整官、濱砂課長補佐、横山課長補佐、小牟田専門職、高嶺専門職、岩船係長、諧係長、小田嶋係員、磯技術参与、河野技術参与、清水技術参与、鈴木技術参与、吉田技術参与

5. 配布資料

- 資料1 DCIP農薬評価書（案）
- 資料2 ピリベンカルブ農薬評価書（案）
- 資料3 フェンキノトリオン農薬評価書（案）
- 資料4 フロメトキン農薬評価書（案）
- 資料5 マンジプロパミド農薬評価書（案）

- 資料 6 メピコートクロリド農薬評価書（案）
- 資料 7 キャプタン農薬評価書（案）
- 資料 8 ホルペット農薬評価書（案）
- 資料 9－1 アセフェートの食品健康影響評価に関する審議結果（案）について
 の意見・情報の募集結果について（案）
- 資料 9－2 アセフェート農薬評価書（案）
- 資料10－1 ブプロフェジンの食品健康影響評価に関する審議結果（案）について
 の意見・情報の募集結果について（案）
- 資料10－2 ブプロフェジン農薬評価書（案）
- 資料11－1 メタミドホスの食品健康影響評価に関する審議結果（案）について
 の意見・情報の募集結果について（案）
- 資料11－2 メタミドホス農薬評価書（案）
- 資料12 農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて
- 資料13 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成28年4月農
 薬専門調査会決定）
- 資料14 食品安全委員会での審議等の状況

6. 議事内容

○濱砂課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第142回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。
先生方には、お忙しい中を御出席いただきまして、誠にありがとうございます。

本日は、農薬専門調査会幹事会に御所属の専門委員8名、専門参考人として2名の先生
方に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席です。

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。どうぞよろしくお願いい
たします。

○西川座長

それでは、議事を始めたいと思います。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公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

最初に、事務局より資料確認をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

大部となっておりますが、お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会幹事会の専門委
員名簿のほか、

資料1、DCIP農薬評価書（案）、こちらは初版のものでございます。

資料2、ピリベンカルブ農薬評価書（案）、こちらは第2版でございます。

資料3、フェンキノトリオン農薬評価書（案）、こちらは初版のものでございます。

資料4、フロメトキン農薬評価書（案）、こちらも初版でございます。

資料5、マンジプロパミド農薬評価書（案）、こちらは第4版でございます。

資料6、メピコートクロリド農薬評価書（案）、こちらは初版のものでございます。

資料7、キャプタン農薬評価書（案）、こちらも初版のものでございます。

資料8、ホルペット農薬評価書（案）、こちらも初版のものでございます。

資料9は2つございまして、資料9-1、アセフェートの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について（案）。

資料9-2、アセフェート農薬評価書（案）、こちらは第3版のものでございます。

資料10は2つございまして、資料10-1、ブプロフェジンの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について（案）。

資料10-2、ブプロフェジン農薬評価書（案）第3版。

資料11-1、メタミドホスの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について（案）。

資料11-2、メタミドホス農薬評価書（案）、第2版のものでございます。

資料12といたしまして、こちらは前回の幹事会において決定されました、農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて。

資料13、論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成28年4月農薬専門調査会決定）。

資料14、食品安全委員会での審議等の状況がございます。

さらに机上配布資料といたしまして、DCIPの遺伝毒性に関しまして、本間先生よりコメントをいただいておりますので、そちらを机上配布資料としてございます。

これらは机上配布資料等を除きまして、各資料については近日中にホームページに掲載されます。

配布資料の不足等がございましたら、事務局までお申し出いただければと思います。

また、本日は、抄録についてはタブレットで御覧いただければと考えてございます。キャプタン及びホルペットの抄録については紙媒体で机上にも配布してございます。

以上です。

○西川座長

続きまして、「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、事務局から報告を行ってください。

○濱砂課長補佐

本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。本日の議事につきまして、確認書を確認しましたところ、議事（2）であります農薬キャプタン及び農薬ホルペットに関連しまして、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に林専門委員が該当してございまして、林専門委員からは既に確認書が提出されてございます。また、それ以外について

は、本日の議事について、同委員会決定に規定する事項に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○西川座長

提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、同委員会決定2の(5)では、2の(1)に該当する専門委員は調査審議等に参加させないということになっております。公表した議事とは異なる順番となりますが、本日の審議は、キャプタン、ホルペット、DCIP、ピリベンカルブ、フェンキノトリオン、フロメトキン、マンジプロパミド、メピコートクロリド、アセフェート、メタミドホス、ブプロフェジンの順に行いたいと思います。

それでは、農薬キャプタンの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料7をお願いいたします。この剤の経緯ですけれども、4ページをお願いいたします。こちらは評価第三部会でも何度も御審議いただいた剤で、幹事会では先月、特に急性参照用量と遺伝毒性の判断について御審議いただいたところでございます。おおむね審議は終わっておりまして、今日は記載ぶりについて御確認をいただければと思います。

63ページの1行目から(12)といたしまして、マウスの十二指腸腫瘍ですね。この発生機序についての考察がございまして、こちらの内容は海外評価書の記載などを参考に部会のほうで整理いただいたものでございます。前回の審議の際に、こういった遺伝毒性ではないメカニズムで腫瘍が発生するという点がわかりやすくなるように、64ページの食品健康影響評価の27～36行目が網かけになっていきますけれども、ここの記載ぶりの中に少しメカニズムについて言及してはどうか。その際に63ページの記載を参考にして記載してはどうかという御議論をいただきましたので、64ページに追記した案をつくらせていただいたものでございます。

この点につきまして、まず64ページの記載ぶりについてですけれども、64ページの一番下からコメントがあります。おめくりいただきまして、少し冗長になってしまっているということと、スペキュレーションの範囲のものについて、こんなに詳しく書くのはいかがかというような御意見をいただいております。

これを受けて、西川先生から64ページの30行目の一番後ろの「また」から35行目の前半の部分まで削除いただいて、代わりに(12)の63ページの13行目のところに「農薬専門調

査会はこの考察を支持する」と記載をして、こういった関係性がわかるようにしてはどうかという御意見をいただいております。どのような記載にしたらよろしいか御確認をいただければと思います。

本剤につきまして、食品健康影響評価は前回まだ御覧いただけていませんでしたので、御確認をいただきたいと思います。64ページの14行目からの記載で、植物体内運命試験の結果がございます。こちらは事実を反映して、記載のなかった代謝物Fを追記して記載整備をしております。

暴露評価対象物質につきましては、65ページの5行目から記載がございますが、結論として、9行目からございますとおり、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をキャプタン（親化合物のみ）と設定したという案とさせていただきます。

ADIにつきましては、66ページのとおりのウサギの発生毒性試験の無毒性量10を根拠とした0.1。

急性参照用量につきましては、前回御審議いただいた内容で、一般の集団に対しては3。こちらは設定根拠のところが薬理試験ですので、最大無作用量と御修正をいただいております。また、急性参照用量の妊婦または妊娠している可能性のある女性につきましては、ウサギの発生毒性試験で認められました吸収胚ですとか着床胚の損失の増加と胎児の外表異常、内臓異常、骨格異常などが認められましたので、こちらを根拠に案とさせていただきます。

説明は以上になります。御確認をお願いします。

○西川座長

ありがとうございます。

前回ほぼ審議は終了しておりますが、未審議である食品健康影響評価を中心に見ていきたいと思っております。

まず、64ページの網かけの部分での削除は、実はこれは浅野先生が指摘されたことに乗った形で指摘をしたのですが、確かにスペキュレーションの入った考察ですので、あまり長く書く必要はなくて、63ページにありますEPAとEFSAにおける評価書の文章を引用して、「この考察を支持する」という形にしたらどうかという提案をいたしました。これでいいかどうかについて、浅野先生はいかがでしょう。

○浅野専門委員

64ページのほうの文章は、今、西川先生が御指摘のようにスペキュレーションも多いので、個々の内容においての記載は63ページのほうにありますので、そこで西川先生が「この考察を支持する」という内容を加えたところで、64ページをすっきりさせるという案でいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

事前に増村先生からも同様のコメントをいただいております、太田先生は幹事会での

決定にお任せしますということです。

長野先生から、当初の文章の一部は言い過ぎではないかということだったのですが、今、申し上げたような修正をすれば、ここもあまり問題にならないとは思いますが、長野先生はいかがですか。

○長野専門委員

結構です。先ほどEPAの文章を確認しましたら、ほぼこのような書き方をしておりましたので、了解しました。

○西川座長

ありがとうございます。

では、63ページ、64ページにつきましては、そのようにしたいと思います。あと、64ページにつきましては、15～17行目に植物体内運命試験に関して、より事実に基づいた記載に改めたということです。これについて、與語先生はいかがですか。

○與語専門委員

これで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは特になくて、66ページの4行目、マウスを用いた一般薬理試験の無毒性量と書いてあったのですが、これは薬理試験なので最大無作用量のほうがよいのかなと思って指摘をしたのですが、これは通常どういう記載をしていましたでしょうか。

○横山課長補佐

通常ですと最大無作用量をそのまま無毒性量と判断いただいた場合には、評価書の記載に沿って最大無作用量。最大無作用量で何か出ている所見について、これは軽微だから毒性とは判断しないということで用量を上げていただくことがあるのですが、そういうときには無毒性量というふうに使分けられたらいいのかなと思ひまして、先生の御指摘どおりに修正を今回はしております。過去の例でもそのようにしてございました。

○西川座長

ありがとうございます。

特に積み残しはないと思いますが、全体を通して何かありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

そうしますと、本日の審議を踏まえまして、キャプタンの一日摂取許容量（ADI）につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験②及び③の無毒性量である10 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.1 mg/kg体重/日とし、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験③の無毒性量である30 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.3 mg/kg体重とし、一般の集団に対する急性参照用量につきましては、マウスを用いた一般薬理試験の最大無作用量である300 mg/kg体重を根拠として安全係数100で除した3 mg/kg体重と設定するこ

とで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思います。

今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書案を整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきます。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくお願いいたします。

続きまして、農薬ホルペットの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料8をお願いいたします。経緯ですけれども、4ページをお願いいたします。この剤につきましても、評価第三部会で御審議いただきまして、幹事会では遺伝毒性の判断について御審議いただいたものです。前回の幹事会で御審議いただきました。

13ページをお願いいたします。このものですけれども、フタルイミド環を有する殺菌剤で、キャプタンと類似の構造を有しておりまして、前回の幹事会でもキャプタンとあわせて、評価書については御覧いただきまして、遺伝毒性につきましても本剤についても生体にとって問題となるものではないと御判断をいただきました。今日の御審議では、主に急性参照用量の設定と、そのほかの部分でコメントをいただいた部分を御審議いただきたいと思います。

まず、ラットの試験ですけれども、16ページの32行目、中島先生から字句の修正です。よりわかりやすい適切な用語にということで修正をいただいております。

21ページの34行目からの代謝経路につきましても、先ほど御覧いただいた部分、ラットの代謝の表記とあわせて修正いただいたものでございます。

24ページ、ぶどうの試験の表14の中で代謝物の取り違いがございまして、上路先生に御修正いただきました。ありがとうございました。

28ページの15行目は誤記について修正いただきました。ありがとうございました。

29ページの35行目は記載の修正です。ありがとうございました。

これらにつきましては、内容を確認して、修正させていただいております。

31ページをお願いいたします。急性参照用量の設定について御検討いただければと思います。まず、一般薬理試験、急性毒性試験がございしますが、ホルペットにつきましては、急性毒性は弱い結果が得られております。

34ページの17行目以降、イヌの試験の所見につきまして、雌雄500 mg/kg体重/日で認められました嘔吐ですとか退色便、歯肉からの赤色分泌物につきまして、急性参照用量のエンドポイントとすべきかということで事前に先生方に御意見を伺っております。

コメントにつきましては35ページにございまして、事務局のほうからは、散発的な発生だったのでエンドポイントとしないということについて御意見を伺っておりまして、先生

方から、しなくてよいという御意見をいただいております。

さらに長野先生からは、歯肉からの赤色分泌は刺激による可能性が高いですねというコメントと、所見の中にあった退色便については毒性ではないということで削除をいただいております。

40ページの表38につきまして、西川先生から、発がん性なしという結論なので表38は削除してもよいのではないかと御意見をいただきました。削除する場合には、39ページの29行目から40ページの3行目に該当の記載があるのですが、背景データの範囲のパーセントはあるのですが、この試験での発生頻度が書かれておりませんので、表を削除するのであれば、本文中にこの試験での発生頻度を記載してはどうかと考えますけれども、御確認をいただければと思います。

41ページ、マウスの発がん性の試験です。14行目、15行目の波線のところで、多臓器リンパ腫の増加傾向について偶発的との判断がございます。これについては42ページの6行目のとおり、西川先生から、こういった判断については根拠を示すべき。それが難しいのであれば、直上にある表41も含めて、影響でないと判断しているのであれば、削除してはどうかという御意見をいただいております。

そのほか、41ページの表40の中の病理の所見を御修正いただいておりますので、御確認をいただければと思います。

44ページの表46の中の所見で、「固有層」を削除いただいております。

45ページから生殖発生毒性試験になります。

47ページ、こちらは混餌の試験で体重増加抑制と摂餌量減少が認められているということで、急性参照用量のエンドポイントにしなかったということで御了解をいただいております。

47ページの4行目以降、発生毒性試験についてです。発生毒性試験は強制経口投与で実施されておまして、各試験の母動物で体重の増加抑制ですとか摂餌量の減少が認められております。これに関しましては、前回の幹事会でキャプタンの御審議をいただいた折に、このものは消化管への刺激が考えられる剤なのですから、局所の刺激による影響ではないかということで、キャプタンでは急性参照用量のエンドポイントにしなかったという経緯もございます。こういった背景がございますので、その点を御考慮いただいて御確認をいただければと思います。

47ページの(3)の試験の母動物は体重増加抑制が認められておりますけれども、こちらについてはエンドポイントとしないという案としております。

49ページ、結果については表53のとおりですけれども、母動物の体重増加抑制と摂餌量減少については影響としないという案にしております。これについて、納屋先生、代田先生から体重と摂餌量については御了解いただいております。

一方、2,000 mg/kg体重/日で認められております軟便、被毛の汚れ、肛門周囲の汚れがございまして、比較的投与初期から認められております。これにつきましても、やはり消

化管に刺激のある剤なのでと考えましたので、急性参照用量のエンドポイントにしない案を御提案していたのですが、これに対して、代田先生から御意見をいただいております。

49ページの下の方のボックスです。668 mg/kg投与で上部腸管内GSH濃度の上昇も認められているので、必ずしも刺激のみによる投与ではなくて、剤の影響によるものとも考えられますというような御意見をいただいております。

これは評価書の67ページを御覧いただければと思います。ちょうど668 mg/kgの投与後の影響が検討されている試験がありまして、代田先生のおっしゃるとおり、投与後6時間ですとか12時間たちますとGSH濃度が上がるのですが、67ページの1行目を御覧いただきますと、十二指腸などで投与直後は減少するというような情報もあります。これを踏まえまして、49ページにお戻りいただきまして、軟便などの症状をどのように扱ったらよろしいか御審議をいただければと思います。

50ページ、ラットの発生毒性試験の③になります。やはり体重と摂餌量はとらないという案にしております。

51ページの表54、上の方の表を御覧ください。ウサギの試験で、やはり体重についてはとらないという案です。摂餌量低下もとらないという案です。

一方、代田先生から160 mg/kgの母動物で着床後、胚損失率増加は急性参照用量のエンドポイントとしてはいかがかという御意見をいただいております。こちらの扱いについて御審議をいただければと思います。

51～52ページ、ウサギの発生毒性試験②をお願いいたします。これにつきまして、53ページに【事務局より】がございます。この試験は、20 mg/kg体重/日以上投与群の胎児で水頭症が見られております。20 mg/kgでは1例のみ認められているということで、どの用量から検体投与の影響としてよいか。また、検体投与にした場合、急性参照用量のエンドポイントとすべきかどうかという点について、先生方にお伺いしていました。

納屋先生からは、20 mg/kg以上に影響とすべきという御意見をいただいております。

代田先生からは、1例のみなので慎重に考えたいということで、腹当たりの統計検定をしてはどうかと御意見をいただきました。これにつきまして、腹当たりの統計検定を行いまして、結果は抄録にもあるのですが、水頭症、泉門不正について、腹当たりで統計学的有意差はない。1例ですので、胎児数でも有意差はないという結果になりました。

念のため、抄録の208ページを御覧いただいてもよろしいでしょうか。チューブファイルで御用意しています。208ページにありますとおり、大括弧になっているところが腹当たりの統計検定の結果になっております。外表奇形でドーム頭というのがありまして、これが20 mg/kgでは1例、60では2例。内臓奇形のところで側脳室拡張がありますが、これが20では1例、60で3例、胎児についての検定だと60で有意差がある。あと、泉門不正ですけれども、骨格異常ですが、20 mg/kgでは1例で、60では3例。これも60ですと胎児の有意差がある。泉門拡大ですけれども、これは20 mg/kgでは0例で、60で2例というよう

な結果になっておりまして、どの用量から影響にするかということをお伺いしたもので、腹当たりの統計検定については、いずれの用量でも有意差はないというような結果になりました。

これも踏まえまして、代田先生に再度御確認をいただいたところ、評価書案の52ページの4～7行目に記載のある背景データについて、胎児数がとても多いので、こういったデータですかとお問い合わせをいただいて確認しましたところ、こちらはブリーダーのほうで生まれた産児について認められた奇形についてまとめたものということがわかりましたので、その情報を含めて御検討いただきました。

代田先生からは、54ページが一番下に最終的な御意見をいただいております。背景データの使い方については評価書での書き方を少し確認してくださいということです。産児でのデータで胎児のデータではないので、背景データとして使うのは適切ではないと思うので確認してくださいということと、20 mg/kgでは1例なので偶発的な所見ということも考えられなくはないので所見としないという御意見をいただいているところでございます。ただ、御欠席ということで、幹事会での判断に委ねますと御意見をいただいているところでございますので、こちらの扱い、20 mg/kgで認められた胎児の所見について御検討をいただければと思います。

また、代田先生から52ページの9～18行目に案文をいただいているのですが、こちらは51ページの12行目から52ページの7行目までの文章を少しコンパクトにして記載をしたものということで御提示いただいております。記載ぶりについても御確認をいただければと思います。

54ページの(8)の試験ですが、55ページに内容がございます。55ページの13～21行目の文章について、西川先生から2つ目と3つ目の文章が現在形で、「計画されている」、「投与している」と記載があるのですけれども、過去形にする必要はありませんかという問いかけをいただいております。

それに対応して、代田先生から、55ページの24行目以降の修文案を作っていただいております。修文が必要かどうか御確認をいただければと思います。

56ページ、遺伝毒性で、生体にとって問題ないという判断をしてよいということについては前回の幹事会で御結論をいただきましたので、書きぶりについて御確認をいただければと思います。22～24行目の波線のところです。調査会での御判断をいただいたということで、22行目以降の「また、EFSAにおいても」というEFSAの判断をここに書いてあるのですけれども、記載を残すべきかどうか御確認をいただければと思います。

太田先生からは、削除してもよいのではないかというような御意見をいただいております。

67ページの16行目、(3)のメカニズムについての記載ぶりです。こちらキャプタンと同様に海外評価書の記載を参考にして記載をしているもので、やはり西川先生から、「この考察を支持する」と修正いただいております。

69ページ、食品健康影響評価です。69ページの20行目以降の網かけのところはキャプタンと同じで、作用機序について追記をしておりますが、削除いただいております。御確認ください。

69ページの11行目に戻っていただきまして、植物の代謝物の記載です。代謝物B、C、D（抱合体を含む）という記載をさせていただいたのですが、代謝物D単独で検出されている場合でも括弧内の記載が必要でしょうかということで、與語先生から御質問をいただきました。70ページの8行目の下線部分についてのコメントも同様です。これにつきましては、DもDの抱合体も10%を超えていたので、あわせてこのように記載したのですけれども、B、C、D、Dの抱合体と書くのがよいのか、御指示いただければと思います。

急性参照用量につきまして、評価書の83ページ、84ページをお願いいたします。案①、案②は、先生方の御意見が分かれた部分があったので、分けて作成させていただいております。失礼いたしました。こちらは各試験の御確認が終わりましたら、御覧いただければと思います。

説明は以上になります。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

要約のところにもコメントがありますけれども、これは最後にあわせて見ていきたいと思えます。

細かい記載整備、誤記の訂正等を中島先生、上路先生、與語先生からいただいております。そのとおりに直っているかと思います。ありがとうございました。

34ページのイヌの試験において、35ページのボックスですけれども、幾つかの所見をARfDのエンドポイントとしないことでよいかという事務局の質問に対して、4名の専門委員から、それでよいという回答が出ております。

ただ、長野先生からは、表中の退色便については毒性としなくてよいのではないかとという御意見が出ております。長野先生、追加説明をお願いします。

○長野専門委員

特にありませんが、軟便、退色でしたら、まず毒性としなくていい。口の中の変化については刺激性があるので、それによる変化と見たほうがいいという意見です。

○西川座長

退色便を削除ということですか。

○長野専門委員

そのほうがいいと思います。

○西川座長

よろしいでしょうか。ありがとうございます。では、そのようにしたいと思います。

39ページからのラットの発がん性試験について、39ページの一番最後から40ページの上段にありますように、乳腺の線維上皮性腫瘍及び甲状腺C細胞腺腫の発生に増加傾向があ

ったけれども、自然発生の頻度の範囲内であったということから、この腫瘍の発生は投与の影響でないという結論になったのですが、通常こういう場合、発生頻度を示した上で表には示さなかったかと思いましたが、コメントをしました。

事務局の説明にあったように、この本文に発生頻度を追記した上で、表38は削除ということにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。では、そのようにしたいと思います。

細かい点ですが、44ページのマウスの発がん性試験の表46です。十二指腸の粘膜固有層過形成とあるのですが、これはJMPRの評価書等を見ますと、“glandular hyperplasia”とあります。したがって、これは明らかに上皮性の過形成だと思いますので、一番簡単には「固有層」を削ってしまったほうがいいかなと思いました。よろしいですか。では、そのようにしたいと思います。

あとは生殖発生のところでは幾つかありましたが、48ページからのラットの発生毒性試験②についてです。代田先生、納屋先生で意見の一致したところはそのようにしたいと思います。意見が少し分かれたところについて見ていきたいと思います。

49ページにありますように、2,000 mg/kg体重/日投与群の母動物における軟便等の消化器の症状です。これをARfDのエンドポイントとしないことについて、納屋先生はそれで了承されていますが、代田先生は少し違って、先ほど事務局から説明がありましたように、上部腸管内におけるGSHの上昇があるので、ARfDのエンドポイントの可能性も否定できないという御意見かと思います。本日、代田先生は御欠席ですので、納屋先生に追加の説明をお願いできますか。

○納屋座長代理

大変困りました。グルタチオンに関連して、それが毒性かどうかということを懸念されています。本来ならばグルタチオンに一番詳しい山添先生に御判断いただくのがよろしいのではないかと思います。グルタチオンは投与直後には一旦低下して、それから時間経過とともに上昇しているというデータがありますが、だからと言って、それが毒性に結びつくかどうかは非常に難しいことだろうと私は思っております。

今回この2,000 mg/kgで起こった変化そのものを急性参照用量の根拠にするかしないかということなのですが、そもそもはカットオフ値以上の変化であるので、そう目くじらを立てる必要もないのではないかなというのが私の見解です。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

山添先生、何かございますか。もしあれば、お願いします。なしでいいですか。

○山添委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

では、納屋先生に御説明いただいたように、必ずしも毒性とは言えない所見でもありますので、ここではARfDのエンドポイントとしない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。

次が50ページからのウサギの試験①です。51ページにありますように、ここでもお二人の御意見が少し分かれております。事務局からの当初の質問については体重に関すること等でしたが、代田先生から、それ以外に着床後の胚損失率増加をむしろARfDのエンドポイントとすべきではないかという御意見です。納屋先生は少し違うお考えかもしれませんけれども、追加で説明をお願いできますか。

○納屋座長代理

体重の推移に関しては、代田先生も御異存はないと。エンドポイントにしなくてよいというお考え方で、代田先生としては、胎児死亡、胚死亡があるのを懸念されているということですね。この剤だけであれば、胚死亡ということをエンドポイントにしてもいいし、しなくてもいいのですが、前の剤との関連性を考えたほうがいいのですか。そういうことですよね。

前の剤で、これを急性参照用量の根拠にしておりますので、前をしておいて、こちらをしないというのは整合性を欠くということになると思われます。したがって、キャプタンと同じ取扱いをすればいいのだろーと思います。いかがでしょうか。

○西川座長

ただいまの納屋先生の御見解に対して、何かございますか。もしもないようでしたら、この所見については、代田先生のおっしゃるような形でARfDのエンドポイントとしたいと思いますが、よろしいですね。ありがとうございました。

それでは、続きまして、51ページのウサギの試験②についてです。ここにも幾つかの修正案が出ておまして、52ページの9～18行目に代田先生の修正案が記載されております。先ほど事務局から説明がありましたように、一番の問題は20 mg/kgの群で認められた胎児の水頭症、これは1例だけですけれども、これを毒性とするかどうかについてです。

これも基本的に代田先生と納屋先生のお考えが少し違うと思いますので、とりあえず納屋先生に追加説明をお願いしたいのですが、基本的に代田先生も最終判断は納屋先生に委ねたいとおっしゃっていますので、納屋先生に結論を出していただきたいと思います。よろしくをお願いします。

○納屋座長代理

20 mg/kgで見られた水頭症が自然発生によるものなのか、検体投与によるものなのかは非常に微妙なところですよ。1例だけです。2例いれば、はっきりとその検体の影響ですよということが言えると思うのですが、この1例をどう考えるかというところで非常に悩ましいです。60 mg/kgで水頭症が出ていなければ、全然問題はありませんでした。ところが、生存胎児2例、死亡胎児には1例、水頭症が見られていて、その下の用量である20 mgで

1 例出ているというところで、最初の部会で審議したのが私でしたので、そのときの判断をそのまま今回何年かたって、この幹事会にもう一回上がってきたときに同じ判断をしたのです。

その部会のときに根拠となったのが、背景データのことがありました。背景データは、原本のほうに何例中何例と書いてあった。今回は事務局でよくよく調べていただきましたら、これは試験を実施した毒性研究所の毒性試験の中の背景データではなくて、ウサギの生産場で生まれてきた産児に関する背景データであったということを確認していただきましたので、そこで考え方を変えなければならないかと思います。

ただし、申請書類の中では、20 mg/kgで見られた水頭症に関しては被験物質投与の影響であるということが書かれているのです。申請者の方が20 mg/kgで認められたのが検体投与の影響であると認めていらっしゃるのに対して、私どもがオーバージャッジをして、それは自然発生奇形であろうと判断を致すというのは非常に冒険的であり、さらに積極的な否定をする根拠もないのです。そういうことを考えますと、やはり部会で判断したときと同じように、20 mgで見られた水頭症というのは、申請者がおっしゃるように検体投与の影響であるとしたほうが一番整合性もとれるし、素直なのかなと思います。

以上です。

○西川座長

詳しく説明していただきまして、ありがとうございます。

それでは、20 mg/kgの群で認められた水頭症も検体投与の影響ということにしたいと思います。まず、表55において、水頭症が20 mg/kgのところに移動するということです。それから、51～52ページにかけての波線の部分ですが、これのかわりに52ページの9～18行目にある代田先生の修文案に置きかえるということにしたいと思います。ただし、16～18行目にあります背景データに関する情報はブリーダーにおけるデータであるということから、削除したいと思います。それでよろしいでしょうか。

○納屋座長代理

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

御審議が終わったところすみません。表55ですけれども、20 mg/kgの泉門不正と泉門拡大と記載がありまして、今、抄録を確認しましたところ、泉門拡大は60 mg/kgでだけ認められておりますので、20 mg/kgのカラムからは削除で、上に上げるということでお願いいたします。申しわけございませんでした。

○西川座長

そうでしたね。先ほど抄録を確認しましたところ、泉門拡大は60 mg/kgだけでしたね。そのように修正をお願いします。

54ページからのウサギの発生毒性試験、パルス投与です。この部分につきましても、55ページにありますように、当初の文章は13～21行目のところですが、一部は現在形に書いてあるところがあったので、過去形にしたほうがよいのではないかというコメントを出したところ、代田先生がそれに対して修文案を提案されました。それが23～30行目ですけれども、この波線を代田先生の修文案で置きかえたいと思いますが、よろしいでしょうか。

納屋先生、よろしいですか。

○納屋座長代理

最初の文の結論と全く変わっておりませんので、代田先生がお書きになられた修正案のほうですっきりしていて、わかりやすいと思います。これで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

56ページ、遺伝毒性試験です。ここについても22～24行目にEFSAの判断が書かれていますけれども、事務局の提案で、これを削除してはどうかという質問が出ていたところ、本間先生と太田先生から、それでよいということですので、この部分は削除したいと思います。よろしいですね。

○横山課長補佐

先生、すみません。食品健康影響評価に行っていただく前に、42ページのマウスの発がん性試験で、西川先生から御意見をいただいたところで、多臓器リンパ腫の御確認をお願いします。

○西川座長

41ページの14行目の「多臓器リンパ腫の増加傾向が認められたが偶発的であると考えられた」は、要するに偶発的であるという根拠が示されていないので、もし示すことができないのであれば、そもそも頻度において有意差のない腫瘍ですので、本文と表中からも削除したほうがよいのではないかという私のコメントですけれども、これはいかがでしょうか。

長野先生、いかがですか。

○長野専門委員

表からも本文からも削除でいいと思います。

○西川座長

よろしいでしょうか。特に反対意見がなければ、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価に移ります。69ページの11行目、70ページの8行目も同じですけれども、與語先生から代謝物D単独でも検出されている。こういう場合、括弧書きで抱合体を含むという記述が必要であるかどうかということです。與語先生、追加説明をお願いします。

○與語専門委員

評価書のところをいろいろと確認したのですが、結論から申し上げますと、代謝物B、C、D及びDの抱合体として、分けて書くのがいいと思います。理由は、代謝物DとDの抱合体は一緒になって出てくるわけではなくて、作物が違ふと違ふふうに出てくることがありますので、単独で書いたほうがいいのではないかと思います。

以上です。

○西川座長

そうしますと、69ページの11行目は代謝物B、C、D及びDの抱合体ということでよろしいでしょうか。では、そのような記載にしたいと思います。ありがとうございました。

69ページの23～27行目については、先ほどのキャプタンと同じような取扱いをしたいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございました。

あとは特になかったでしょうか。急性参照用量に2案があるということですか。

○横山課長補佐

御説明をさせていただきます。83ページ、84ページを御覧いただきまして、御審議の結果、83ページの案①をベースにお決めいただいたものとなると思います。案①のウサギの発生毒性試験②の無毒性量10と御判断いただきましたので、10でエンドポイントは水頭症。これに84ページの表74-2のウサギの発生毒性試験①の着床後胚損失率増加、こちらの行を①の表に挿入するということになります。

84ページの案②の表74-1の軟便等はとらないことになりましたので、この剤は、一般はエンドポイントなしということで設定不要というような御審議の内容であったと思います。御確認をお願いします。

食品健康影響評価のところでは、今回、71ページにございますとおり、イヌの慢性毒性試験、ラットとウサギの発生毒性試験を根拠に無毒性量10を100で除した0.1と記載してございます。御確認をいただければと思います。

○西川座長

それでは、今、説明していただいたとおり、急性参照用量につきましては、ウサギの発生毒性試験のNOAEL10 mg/kg体重/日を採用したいと思います。ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するもので、一般集団に対しては設定の必要はなしということになるかと思います。要するに案①をとるということですね。

それに伴って、83ページ、84ページにある表74が少し変更になるということです。表74-1の軟便等については単回投与の影響から削除して、ウサギの発生毒性試験①における着床後胚損失率増加を83ページの表74に移動させるということです。そういうような修正がなされますが、何かそのほかにお気づきの点があれば、お願いいたします。ないようでしたら、結論に行きたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、ホルペットのADIにつきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験②、ラットを用いた発生毒性試験①並びにウサギの発生毒性試験①及び②の無毒性量である10mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg体重/日とし、

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDにつきましては、ウサギを用いた発生毒性試験②の無毒性量である10 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.1 mg/kg体重とし、一般の集団に対するARfDにつきましては単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、設定の必要はないといたします。

今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

この評価書案を整えたものですが、もう一度、先生方に御覧いただいたほうがよろしいですか。それとも、事務局のほうで修正を行ってもよろしいでしょうか。いかがいたしましょう。

○西川座長

2回にわたって結構時間をかけて議論してきましたので、あとは事務局にお任せしてよろしいかと思います。

○横山課長補佐

それでは、何かございましたら、また御相談させてください。

○西川座長

そうですね。もし何かあった場合をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、評価書案を整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきます。ありがとうございました。

○西川座長

次に進んでよろしいでしょうか。

それでは、続きまして、農薬DCIPの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料1をお願いいたします。経緯でございますが、資料1の評価書案の3ページをお願いいたします。2010年に暫定基準の設定に関連いたしまして、厚生労働大臣から評価の要請があったものです。2013年と2016年に評価第四部会、評価第三部会で御審議いただいたものでございます。

8ページ、構造は23行目の記載のとおりで、有機塩素系の殺線虫剤となっております。

こちらは初版ですが、主に部会の審議で議論になった部分と、今回、特に大きなコメントをいただいた部分を中心に説明させていただきます。

10ページの15行目、永田先生から「ほとんど」を「主に」と修正していただいております。事務局で反映しております。

14ページ、植物体内運命試験でございます。はくさいの試験がございまして、14ページに①、15ページに②の試験がございまして、これらについて、上路先生から御意見をいただいております。こちらの①と②の試験は部会の審議では実際の使用方法と正確に一致して

いるわけではないので、参考資料にするということで御判断をされたものなのですからけれども、これに対して、作物の適用拡大や使用方法の変更もあるということと、作物全てについて試験が実施されているわけでもないので、作成された資料についてはできる限り多くの結果を採用しておく必要があるのではないですかと御意見をいただきました。

これに対しまして、15～16ページに與語先生のコメントをいただいております。もう一度、與語先生に御確認をいただきました結果、使用方法なども考慮していただいて、土耕栽培の試験については参考資料ではなくて、評価資料として扱ってよい。ただし、水耕栽培の試験結果はそのまま採用すべきではないということで御意見をいただいております。このように判断した場合に代謝物Ⅲですけれども、15ページに表10がございますが、この中で土耕栽培のデータがありまして、代謝物Ⅲが10%TRRを超過するものとなるということで御指摘をいただきました。

その代謝物Ⅲにつきまして、與語先生の御意見では、作物残留試験の最大値がはくさいの0.02 mg/kgということで、相当量と判断しなければ毒性評価も不要ですということで、與語先生としては、僅かな量と判断すると御意見をいただいております。したがって、暴露評価対象物質といたしましては、親化合物のみと御判断いただいているという御意見をいただいております。

15ページの20行目にお戻りいただきまして、生成する代謝物につきまして、「抱合体（代謝物Ⅲ）」とありまして、37ページの化合物の名前が適切ではないのではないかとということで、上路先生から御指摘をいただきまして、確認しましたところ、代謝物Ⅲは代謝物Ⅴの抱合体ということでした。化合物名を幹事会終了後にきちんと確認して記載をしたいと思いますが、事実関係といたしましては、代謝物Ⅲは代謝物Ⅴのβ-グルコシド抱合体であるということでございます。

20ページ、急性参照用量に関する議論がございまして、一般状態で100 mg/kgでも無反応、背弯姿勢という影響が認められました。これに関しまして、100の肩に星印がついていまして、説明が21ページの脚注にあるのですけれども、この用量で認められた所見が軽微であったので、急性参照用量の設定には用いなかったと御判断いただいたものでございます。

この剤につきましては、ADIは長期の試験、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量を根拠にしております。急性参照用量につきましては、ラットとイヌの28日の反復投与試験を根拠にいただいております。こちらで一般状態の変化が認められておりますので、根拠にいただきました。

30ページ、遺伝毒性につきまして、本間先生から御意見をいただきました。机上配布資料として、配布させていただいております。先生方のお手元には1ページのペーパーがあると思います。お手元に見当たらない先生はいらっしゃいますか。

机上配布資料の本間先生の御意見です。「DCIPの遺伝毒性に関して」ということで御意見をいただきました。まず、試験が古くて、Ames試験、+S9では1,000 µg/プレートまで

しか行われていないということもあり、この試験の結果のみから陰性と判断するのは難しいのではないかと御意見。また、NTPを始め、Ames試験は文献の情報がありまして、結果は陽性の結果もあり、概して陽性の報告が多いということ。この剤の構造はハロゲン化アルキルであるので、+S9で陽性という結果については蓋然性が高いのではないかと御意見をいただいております。

一方、評価書に載っている遺伝毒性試験と発がん性試験は、いずれも陰性の結果でもあるのですけれども、発がん性の結果が陰性なので、文献上はAmes陽性の結果などがあったとしても、結論として、生体にとって問題なしと結論づけることもできます。ただし、文献の情報、NTPの情報といたしまして、マウスの発がん性ありというような報告もされているので、この辺は懸念がありますというコメントをいただいたものでございます。

この点につきまして、部会でどのように御審議されたかという点ですけれども、まず1つ目の疑問のAmes試験の用量につきましては、評価書に記載されている試験が30ページの表32にございますけれども、確かに+S9の場合は1,000 µg/プレートまでしか実施されていないのですが、31ページの2行目から表の脚注がありますけれども、予備試験で2,500、5,000 µg/プレートの1プレートの試験ですが、こういったものが実施されていることも確認いただきまして、用量については妥当であるというような判断をいただきました。また、NTPなどで遺伝毒性あり、もしくは発がん性ありというような判断をされている情報は、部会の御審議の段階で専門委員の先生に確認をいただきました。

そのこともありまして、一旦、要求事項といたしまして、これについてはどのように考えるかと求められまして、回答が出てきました。それによりますと、NTPなどで扱われている試験ですけれども、被験物質ですが、DCIPの純度が高いものではなくて、70%程度で、30%程度は別のものが入っている混合物を使っているデータが扱われているということ。遺伝毒性につきましては、NTPなどの結果も御覧いただきまして、ハムスターのS9を使っているような場合に陽性の結果が認められているのではないかと御意見をいただきたしまして、遺伝毒性試験につきましては、農薬の原体を用いて標準的な方法で試験を実施した場合には陰性の結果が評価書に載っている試験として出ていますが、そういった場合には陰性の結果が得られるという判断で問題ないのではないかと御意見をいただいて、総合的に判断して問題ないと判断いただきたいものでございます。

一方、発がん性試験につきまして御指摘がありましたので、もう一度、評価書の試験を確認しましたところ、28ページの18行目からございます(4)の試験はNTPの結果を引用しておりまして、抄録にその結果が引用されておりましたので、評価の際に見ていただいたという経緯があるのですが、この(4)の試験はもとの資料を確認しましたら、やはりDCIPは70%程度の混合物を使ったものであったということで、この評価書上、このような扱いをしてよいものかどうかをまず御確認いただきたいと思います。

さらに、同じように混合物を使った試験として、NTPのほうで、マウスで発がんの結果が出ているものがありますので、仮にここにラットの試験をそのまま記載するのであれば、

マウスの試験はどのように扱ったらよいのか、あわせて御確認をいただければと思います。

本間先生が御欠席ということで、先生が気にされている論点をお電話で確認させていただきましたところ、このように海外の情報として遺伝毒性があって、発がん性があるというような情報があって、一方、農薬の登録に際して提出されているデータは、今までこの調査会で主にエビデンスの高いものとして評価をしてきていただいていたものですが、そちらの内容では全て陰性の結果が得られているような場合に、食品安全委員会としてはどこまでデータを見て、どのように評価すべきかという点について、幹事会のほうで確認していただければということでした。

なお、今回は部会の段階で、主に海外で報告されているような内容について、DCIPの純度の高いものではなくて、混合物を使っているというようなところを御確認いただいたので、評価資料としては採用していないとか、そういったような経緯もありますので、個別の判断にもなるかと思いますが、まずは部会での判断を御紹介させていただきました。遺伝毒性について、いただいている意見については以上です。

32ページの食品健康影響評価についても説明させていただきます。

8行目からの植物体内運命試験についてです。先ほど、はくさいの結果を評価資料としていただくという御意見がございましたので、10%TRRを超える代謝物としてⅢが認められたという記載になります。

17行目からは暴露評価対象物質に関するものですが、與語先生から、僅かなので問題ないというような御意見をいただいておりますのを受けて、こちらにつきましては、代謝物Ⅲが10%TRRを超えて認められたが、作物残留試験における残留量は僅かであったことから、暴露評価対象物質は親化合物のみというような文章にさせていただきました。この代謝物Ⅲですが、先ほど、代謝物Ⅴのβ-グルコシド抱合体であると御説明をさせていただきました。

31ページですが、代謝物Ⅲが抱合する前の代謝物Ⅴにつきましては、海外の情報として、Ames陽性の結果も得られているということもございいますので、この点も御確認いただきつつ、暴露評価対象物質をどのように判断したらよいかという点を御審議いただければと思います。

以上になります。よろしくお願いいたします。

○西川座長

それでは、コメントをいただいたところを中心に見ていきたいと思います。

14ページ、はくさい①の試験と15ページの②の試験について、これは部会では参考資料とすることにしましたが、14ページの21行目からのボックスにありますように、上路先生から、要するに、できる限り多くの試験結果を採用しておく必要があるのではないかと、御意見が出ておまして、参考資料を本資料にすることについて、與語先生もこれで御了解いただいたということでしょうか。與語先生、追加説明をお願いします。

○與語専門委員

今、西川先生がおっしゃったように、上路先生の意見を採用するというか、それでいいというのが私の結論になります。

○西川座長

そうしますと、特にはくさい②の試験ですけれども、代謝物Ⅲが10%TRRを超えるので、その点を留意しなくてはいけないのですが、16ページのボックスにありますように、與語先生からは量的には僅かな量であるので、暴露評価対象物質に含めなくてもよいのではないかという御判断が出ております。これについても與語先生はいかがですか。

○與語専門委員

我々が今いただいているガイダンスの304ページで、どういうステップで決めていくかというときに、最初は植物代謝の試験で10%TRRを超えるかどうか。これはイエスになっているのですが、その次には残留試験を見るというのが次のステップにあって、そのところで、私としては僅かな量と判断して、その後の毒性の試験を見るという段階になっています。毒性のことは後で御議論をいただくとして、その手前のところで考えたら、暴露評価対象物質としては親化合物だけでいいという判断です。

○西川座長

どうぞ。

○清家専門委員

私のほうからも補足させていただきます。作物残留試験の0.02 ppmという点ですが、実際には定量下限の0.02 ppmより下という、ぎりぎりのラインで測っている値とだけ見ていただけたらいいと思います。ぶれがある可能性もありますし、かなりぎりぎりの値、つまり、低濃度という感じで思っていたらいいと思います。

○西川座長

実際には、0.02よりも小さい可能性が高いということですね。ありがとうございます。

先ほどのスキームからいきますと、毒性の強弱を判断する以前に、暴露評価対象物質にしなくてもよいということになりますけれども、遺伝毒性について議論する必要がありますので、最終的には、それをあわせて評価したいと思います。ありがとうございます。

次は、21ページの一般薬理試験についてです。事務局の説明では20ページの表16の一番上にある中枢神経系に関する最大無作用量30 mg/kg体重ですね。これを急性参照用量の設定に用いなかったのは、所見そのものが軽微であったからということで、それでよいかという確認でしたが、これについては。

○横山課長補佐

論点の御紹介で、もう部会で御審議は終わっています。

○西川座長

データを見て、部会でそのように判断をしましたので、その情報の提供です。

28ページの発がん性試験についてです。これは先ほどの本間先生の事前コメントを踏まえて議論したほうがよいと思います。本間先生の御意見では、構造的にも遺伝毒性の疑わ

れる物質であるということ。それについては、先に遺伝毒性のところから見ていきますけれども、30～31ページにありますように、得られた抄録に記載のある試験データからは一部陽性はあるのですけれども、強く懸念されるような遺伝毒性はないという判断で、部会で遺伝毒性を担当した専門委員も結構気にして、それなりに詳しく見たという経緯があります。その結論として、生体において問題となる遺伝毒性はないという結論でした。

それについて、事務局から丁寧に説明いただいたのですが、遺伝毒性についてはどのように考えたらよいかについて、林先生、何か御意見はございますか。

○林専門委員

意見を言い出すと幾らでもあるのですけれども、本間先生も指摘しているように非常に古いデータで、今後これは申請者の方にもお願いしたいのですが、今の新しいデータを提出していただきたいというのは正直なところです。そのほうが審議も早くなると思います。

もう一つ、本間先生のこのコメントは非常にもっともなところもあって否定するものではないのですけれども、原則論を申しますと、これは部会から上がってきたもので、その部会の結論を尊重するというのが大前提です。それも部会で何も審議をしなかったのではなくて、最初は第四部会で審議がなされて、コメント要求までされて、コメントが出てきています。そのコメントを評価するときには第四部会がなくなっておりましたので、第三部会で評価しています。そのときに、別の新しい目でそのコメントを御覧になって、それで、なおかつ大丈夫だという結論を出されて、この幹事会のほうに上がってきたと理解しておりますので、これはもう十分に議論し尽くされたものと考えます。したがって、本間先生の懸念はあるのですけれども、私はもうこのまま進めていただくのが妥当ではないかと思います。

もう一つ、これは非常に大きな問題で、幹事会だけでなく、これは親委員で決めたいただきたいのですけれども、農薬というのはそもそもガイドラインにあるデータパッケージを出していただいて、それをもとに評価をするということが大原則になっています。添加物等では文献情報もそれなりに仕方なしにかもしれませんが、用いているのですけれども、我々は使われる農薬と同じ組成を持つような化学物質を用いて試験をされた結果をもとに評価するのが一番妥当だと考えます。したがって、将来的には、ここに書いてあるような構造活性相関ですとか文献情報だとか、そういうものも重要になってくる時代は来るかもしれないのですけれども、現時点においては、やはりこの提出されたデータに基づいて議論するのがよろしいのではないかと考えます。

○西川座長

ありがとうございます。

部会でも慎重に議論したという経緯がありますし、林先生のお考えでは、その部会の判断を尊重して進めるのがよいという御意見かと思いました。ただし、将来的にはQSARとか、そういう情報も踏まえて審議していくのが、より正確な評価につながるという御意見

かと思います。

○林専門委員

そういう時代が来るのかなということで、まだ今すぐに使えるようなQSARモデルとか、その辺はまだなかなか存在しないのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

あと最初におっしゃったのが、できれば新しい試験成績を出していただきたいということです。これも今後の課題として対応していただければと思います。よろしくお願いします。

次は発がん性についてです。前後して申しわけないのですが、28ページのラットの2年間発がん性試験。これは実はNTPの試験で混合物、DCIPが70%含まれている混合物として試験されたものです。同様にマウスの試験も同じように70%のDCIPを含む混合物で実施されているのですが、それについては部会で混合物であるがゆえに、この評価書に載せなかったという経緯があります。

したがって、このラットのNTPの試験は結果として陰性なのですが、取扱いとしてマウスと同じように、ここに記載しないほうがよいのではないかという事務局からの説明でしたが、どうしましょう。一番すっきりするのは、このラットの試験を単純に削除するというだけでもよいのかなと思いますが、この点について御意見をお願いします。長野先生はいかがですか。

○長野専門委員

従来ですと、試験があれば載せるというのが原則なので、載せて、ただし、70%ということを経由して参考資料というのが順当かなと思います。

○西川座長

そうしますと、マウスの同様のNTPの試験はどうしましょう。

○長野専門委員

覚えていないのですが、マウスの試験は結果がどうでしたか。

○西川座長

結果は肝臓及び肺に腫瘍の発生が認められています。

○長野専門委員

確かに扱いが難しいですけども、ラットだけが残るというのはおかしいです。今度は削除する理由が必要になってしまうということですね。西川先生、判断してください。

○西川座長

皆さんで決めていただきたいのですけれども、浅野先生。

○浅野専門委員

確認したいのですけれども、27ページの併合試験のほうは活用できるわけですね。

○西川座長

そうです。これは参考ではないです。

○浅野専門委員

そうしたら、やはり70%の製剤を使っていて、マウスの場合は記載していないということもありますので、これはラットも載せるべきではないと判断します。

○西川座長

恐らくそれが一番すっきりするというか、スマートなやり方だろうと思いますけれども、よろしいですか。

○吉田委員

私も、30%もほかのものが入っているというものに関して、発がん性を判断できないと思いますので、参考資料あるいは削除という先生方の御判断に従いますが、一つ御提案といたしまして、この剤はNTPの試験に書かれているように、今回、我々は食品を介して暴露するものに関して評価をしておりますけれども、工業用として使われるものなので、推計に出るというもののなのでNTPが試験をしているのです。

農薬としてしているわけではないのですけれども、その純度のことが重要だということはNTPの試験でも書いてありますので、今回しっかりとした純度は書けないのかもしれませんが、どこかの化学的性状のところで、今回の試験は非常に高純度である。かつ、このNTPの試験で含まれている30%台のものは含まれていないというような、NTPのことは書かなくてもいいですね。高純度のものであるということがもし書き込めれば、非常に試験の質といいますか、信頼性が増すのではないかと思うのですが、そのあたりは化学的性状かなと私は思っていて、部会で作っていただいたところに入れるのは何なのですから、そういった懸念があるという剤でもありますので、いかがでしょうか。

○西川座長

評価書に載っているラット、マウスの発がん性試験の純度はわかりますか。

○横山課長補佐

抄録で確認できると思います。

○西川座長

確認できますよね。でしたら、吉田先生がおっしゃったように、これは高純度の試験であるということを明記するためにも、記載を追記したほうがよいのではないかと思います。どうぞ。

○山添委員

念のために申し上げておきますが、NTPのデータについては、70%の純度でほかのいろいろなもののミクスチャーではなくて、要するにクロールの入った位置が違うアイソマーがほぼ30%です。残りのものが1~2%あるくらいで、物としてははっきりしています。明らかに工業用に使うもので、ラットとマウスの2つとも、ソースが違うものの試験です。70%で、ほかの色々なミクスチャーがいっぱいあるというわけではないということです。

○西川座長

それはわかりますけれども、この剤の評価としては不適切だと思います。

○吉田委員

西川先生、DCIP原体の成分組成というものがありますので、御確認いただきまして、高純度です。

○西川座長

高純度であるということを明記する。

どうぞ。

○林専門委員

純度の話もそうなのですが、そもそもこれはきちんとデータパッケージとして、原体が使われた試験が提出されているわけなので、それが無い場合には、また考えないといけないのかもしれないのですが、そういう試験のデータパッケージがある場合には、文献情報は今はもう載せないというのが原則ではないかと考えますので、これは削除でいいのではないかと思います。

○西川座長

そういう意味からも最終的には、この試験については削除ということにしたいと思います。よろしいでしょうか。前後してしまったのですが、とりあえずは議論すべきところは全て終わったのかなと思います。何か積み残しがあるようでしたら、お願いいたします。

○横山課長補佐

座長、先ほどの純度の記載のところなのですが、単純に本品で高純度品を使ったというだけでは何のために書いているかがわからなくなるので、少し事務局で預からせていただきたいのですが、例えば、海外で工業用の製品として本品が70%程度、ほかのものが30%含有するような製品が流通しているけれども、この評価書に載っている試験については本品の高純度品で実施したというようなことを開発の経緯のところに記載してはいかがでしょうか。そこまでは要らないですか。

○西川座長

どうぞ。

○林専門委員

一番簡単なのは、例えば、27ページの7行目のところに用いた混餌で、「原体：0、80」とありますけれども、原体の後ろにもう一つ括弧をつけて、何十何パーセントと記載し、括弧を閉じるだけでよろしいのではないのでしょうか。

○西川座長

純度を明記してよろしいですか。

○横山課長補佐

全ての試験に純度が書けるかどうか確認します。

○西川座長

では、事務局で御検討いただきたいと思います。

○横山課長補佐

はい。ありがとうございます。

○西川座長

よろしいでしょうか。

そのほかにないようでしたら、本日の審議を踏まえまして、DCIPのADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である2.70 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.027 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、ラットを用いた28日間亜急性神経毒性試験及びイヌを用いた28日間亜急性毒性試験の無毒性量である50 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.5 mg/kg体重と設定することで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思います。

その後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

このものについては純度の記載ぶりなどもありますので、念のため、事務局で確認した後、もう一度、先生方にメールでお送りさせていただきます。ありがとうございました。

○西川座長

そのようにお願いいたします。

続きまして、農薬ピリベンカルブの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料2をお願いいたします。ピリベンカルブです。本剤については、今回は第2版の御審議をいただくものです。

経緯ですけれども、3ページをお願いいたします。3ページの4行目、第2版のところを御覧いただければと思います。適用拡大に関連いたしまして、2016年7月に厚生労働大臣より評価の要請があり、11月に評価第一部会で審議いただいたものです。

本剤について、1点お知らせをさせていただかないといけないことがございまして、今、御確認いただいたとおり、本剤につきましては、適用拡大に関連いたしまして評価依頼を受けていたのですけれども、今回は稲の適用拡大ということで、実は魚介類の基準の設定が必要ということになります。この魚介類の基準の設定に関連いたしまして、厚生労働省のほうから評価依頼がされていなかったということで、近々評価依頼の修正がされるという連絡が入っております。

その魚介類の評価依頼がされた場合に評価書はどこが変わるかと申しますと、魚介類への最大残留量を計算したものを評価書に記載して、暴露評価対象物質を魚介類について何にするかというのをお決めいただくということで、ADIもしくは急性参照用量の毒性評価には特段に関連しないと考えられます。したがって、大変申しわけないのですが、今回は部会で審議を終えていただいています毒性評価の内容に関しましては、今回の幹事会

で御確認いただき、引き続き、次回の幹事会で魚介類の内容について御確認をいただくと
いうことでお願いしたいと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

それでは、内容について確認をさせていただきます。本剤は第2版で、追加データは1
ページ、2ページ目にお戻りいただきまして、今回追加された試験が24行目、25行目の水
稲の植物体内運命試験、32行目の好氣的湛水土壌中運命試験、2ページの土壌残留試験の
一部、作物残留試験の一部、これは主に水稻の適用拡大に関するものです。あとは後作物
残留試験、10行目の眼・皮膚に対する刺激性は原体のデータが追加されたというものでご
ざいます。今回は重版で急性参照用量の審議を主にお願ひしましたので、その点を中心に
説明をさせていただきます。

27ページ、一般薬理試験をお願いいたします。マウスの試験で113 mg/kgというのがあり
ますが、急性参照用量はこちらを無毒性量にして急性参照用量を設定いただきました。
先ほどの剤と同様なのですが、こちらの113 mg/kgで正向反射の低下というような影響が
出ておりますが、脚注にございますとおり、軽微な影響で急性参照用量の設定には用いな
かったということで、113 mg/kgが無毒性量と判断されたというものでございます。

急性毒性については28ページのと通りの300～2,000というような値が出ております。吸
入試験の所見については誤記がございまして、西川先生の御指摘を確認して修正しており
ます。

急性参照用量の設定の際の議論のポイントとなった点といたしまして、32ページをお願
ひいたします。23行目からイヌの90日の試験がありまして、30 mgという比較的低い用量
から嘔吐が出ております。この点について、単回投与の影響と考えるかどうかという点を
御議論いただきまして、こちらはカプセル経口投与ということで、局所的な刺激の可能性
が高いと、この剤の場合は判断いただきまして、急性参照用量のエンドポイントとはしな
いと御判断をいただいたものでございます。

主に部会で御議論をいただいた点は以上なのですが、若干記載整備もいただいております
ので、説明させていただきます。6ページにお戻りいただきまして、3行目「ベンジル
カーバメート」を「ベンジルカルバメート」。おめくりいただきまして、化学名のところで
すけれども、12行目、「カルバマート」を「カルバメート」と修正してはどうかと中島先
生から御意見をいただいております。同じ構造のところについては同じ書き方をしては
どうかとのコメントをいただきました。

まず化学名については英語からの字訳基準がありまして、こちらに従っているというこ
と。カーバメートの構造を持つというときに、カルバマートと言うよりはカーバメートと
いうほうが一般的なので、結果的にこういった剤のときに混在しているということで、ほ
かの剤でもこのようにしているので、元の文章どおり、構造についてはカーバメートにし
て、字訳のときはカルバマートのまま、元のままでお願いしたいと思います。

ほかに11ページの13行目、「抱合化」という網かけのところですが、グルクロン
酸抱合、硫酸抱合も両方あるので、ここは抱合化でまとめたということ。

20ページの試験名、湛水という条件がわかるように修正をいただいたという部分、御修正をいただいております。確認の上、修正してございます。

食品健康影響評価でございますが、46ページをお願いいたします。28行目、29行目にございますが、暴露評価対象物質につきましては農産物に関して議論をいただいております、前版までと同じ親化合物と代謝物Bと設定していただいております。

47ページのとおり、ADIは前版までと同じ結果。急性参照用量につきましては、一般薬理試験を根拠に1.1 mg/kg体重と設定いただいております。

説明は以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

細かい御修正のコメントが幾つか出ておりますが、この化学物質名については修正なしということになるかと思えます。それ以外は特に事務局から最初に説明があったように、魚介類についてのデータを議論していないので、次回にそれを踏まえて最終評価をするということになりますけれども、ADI、ARfDの設定については可能ですので、それをすることになるかと思えます。細かい記載整備等のコメント以外では大きな点はなかったかと思えますが、何か御意見等がございましたらお願いいたします。

ないようでしたら、本日の審議を踏まえまして、ピリベンカルブのADIにつきましては前版からの変更なしとし、ARfDにつきましてはマウスを用いた一般薬理試験、これは無毒性量ではなくて最大無作用量になりますか。

○濱砂課長補佐

こちら最大無作用量はとりませんでしたので、無毒性量になります。

○西川座長

無毒性量でいいのですね。一般薬理試験の無毒性量である113 mg/kg体重を根拠として安全係数100で除した1.1 mg/kg体重と設定することで農薬専門調査会幹事会の審議結果としたいと思えます。

それでは、今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

この剤については次回継続で審議いただくということで、次回の幹事会前にもう一度、追記したものを送らせていただきます。御覧いただく部分がわかるように明記して、魚の部分ということで送らせていただきます。どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

よろしくお願いいたします。

続きまして、農薬フェンキノトリオンの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料3をお願いいたします。フェンキノトリオンです。

3 ページ、経緯でございます。新規の農薬登録申請に関連いたしまして、2016年3月に厚生労働大臣から評価の要請がございまして、4月に評価第二部会で御審議、要求事項が出されまして、それを受けて、11月に再度御審議をいただいたものでございます。

7 ページ、構造は28行目のとおりになりまして、トリケトン系除草剤で、プラスチックノン生合成経路に関与する4-HPPDaseの阻害により除草効果を示すと考えられているものでございます。

本剤についても、主に部会で議論いただいた点を中心に説明させていただきます。記載整備ですけれども、14ページの13行目、誤記の修正をいただきました。16ページの表9ですが、これも申し訳ございません。誤記がございましたので、修正いただきました。誤記については以上になります。

19ページ、毒性に関連いたしまして、薬理の結果が一番上の表で、その下に急毒の表がございまして。急毒は概して弱いというような結果で、急性参照用量については設定の必要なしと判断いただいております。

20ページから反復投与の結果がございまして。本剤の主なターゲットですけれども、角膜等の眼の所見が認められております。HPPDase阻害薬に特徴的な毒性が見られているというものでございました。

反復投与試験は例えば、22ページのラットの試験などを御覧いただきますと、肝臓に影響が出ております。こちらは初版ということもございまして、肝肥大のガイダンスをおまとめいただきましたので、部会の審議の際に適応性変化となるかどうかという点については、ガイダンスに沿って御確認いただいた結果となっております。

26ページの22行目からございましてラットの発がん性試験についてですが、この剤は眼が主なターゲットと先ほど御説明いたしました、癌が見られまして、27ページの2行目から文章がございまして、200 ppm投与群の雄1例で扁平上皮癌が認められて、2,000 ppmでは認められていなかったのですけれども、ラットではまれな腫瘍であるということ、200 ppm以上投与群の雌雄において、角膜炎と角膜上皮過形成が認められているような発生状況を丁寧に御確認いただきまして、こちらの癌については検体投与の影響と判断されたものでございます。

網かけの「眼球」のところですが、西川先生から角膜ですかというコメントをいただいております。原語は【事務局より】のところをございまして、御確認をいただければと思います。

28ページの19行目、2世代繁殖試験がございまして、こちらがADIの設定根拠とされた試験でございます。所見については29ページの表36でございます。

食品健康影響評価でございます。35ページの23行目については「眼球」の網かけのところですが、先ほどの試験と同様の記載になっておりますので、御確認をいただければと思います。

28行目から暴露評価対象物質の記載がございまして、Cという代謝物が10%TRRを超え

て認められましたが、ラットにおいても検出される代謝物であったことから、農産物中の暴露評価対象物質は親化合物のみと設定していただいております。

ADIにつきましては、36ページを御覧いただきまして、繁殖試験を根拠にして0.0016 mg/kg体重/日、急性参照用量は設定の必要なしと御判断いただいております。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

ほとんどコメントをいただいていないのですが、27ページの2行目、それ以外にあるのですが、扁平上皮癌が認められて、これは眼ですけれども、眼球というよりは角膜以外から扁平上皮癌が出る可能性はほとんどないと思いますし、ヒトでも眼球の扁平上皮癌は角膜にしか認められていないということから、角膜としたほうがよいのではないかというコメントを私から出したのですが、事務局で調べていただいた原文にも角膜の慢性炎症に基づく二次的な発生が考えられておりますので、ここは角膜としたほうがよいのではないかと思うのですが、長野先生、いかがですか。

○長野専門委員

確かにこの原文を確認しますと、“cornea”と書いてありますから、角膜のほうがいいのではないのでしょうか。

○西川座長

そのほかはよろしいですか。三枝先生。

○三枝専門委員

角膜由来であることは全然問題ないのですけれども、眼球に見られたというので、こういう表現になったと思います。角膜としても全然問題ないと思います。

○西川座長

では、眼球を角膜に修正するということにしたいと思います。

あとは議論するところはほとんどなかったですね。何かお気づきの点があれば、お願いいたします。ないようですので、結論に行きたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、フェンキノトリオンのADIにつきましては、ラットを用いた2世代繁殖試験の無毒性量である0.166 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.0016 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する最小毒性量はラットの急性毒性試験で得られた2,000 mg/kg体重であり、カットオフ値500 mg/kg体重以上であったことから、ARfDの設定は必要なしとしたいと思います。農薬専門調査会幹事会の審議結果として食品安全委員会に報告したいと思います。

今後の進め方について、事務局よりお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書案を整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきます。ありがとうございます。

ました。

○西川座長

それでは、続きまして、農薬フロメトキンの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料4をお願いいたします。

3ページの経緯でございますが、こちらも新規の農薬登録申請に関連いたしまして、2015年1月に厚生労働大臣から評価について要請のあったものでございます。2015年2月に評価第四部会で御審議いただきまして、やはり追加データの要求がありまして、回答を受けて、第三部会で11月に御審議いただいたものでございます。

7ページの28行目のとおりの構造でございまして、キノリン骨格を有する殺虫剤で、ミトコンドリアの電子伝達系を阻害することにより殺虫作用を示すと考えられているものでございます。

主に部会で御審議いただいた点ですけれども、急性参照用量の設定についてですが、20ページをお願いいたします。一般状態です。ラットのFOBを御覧いただくと、50 mg/kg 体重で軟便とか下痢の影響があつて、無毒性量は5というような結果が得られております。

急性毒性は22ページになりますが、50～300という値で比較的弱くはないというような結果でございます。

23ページ以降、反復投与の試験になります。この剤は主に卵巣ですとか卵胞に影響が認められます。卵胞への影響が認められるということで、その影響がどの用量までかということを正確に把握するために1回目の部会の御審議の際に要求事項が出されまして、一般毒性の試験に関連いたしまして、連続切片の切り出しですとか、標本の再計測によって卵胞数の影響の無毒性量がそれぞれの試験について確認されたものでございます。その影響については各試験の表中に卵胞数の影響の用量を記載してございます。

28ページ、発がん性です。ラットにおきまして、卵巣腫瘍の発生頻度の増加がございました。メカニズムといたしましては、28ページの22行目からございますとおり、卵巣の萎縮によりネガティブフィードバック機構が働いて、性索間質が下垂体からの性腺刺激ホルモンの持続的な刺激を受けたことによる二次的影響とおまとめいただいております。

30ページを御覧いただきますと、マウスでは小腸腺癌の発生頻度の増加が認められております。

32ページを御覧ください。ADIの設定根拠ですが、13行目からのウサギの試験の母動物への影響がADIの設定根拠とされました。

38ページの食品健康影響評価をお願いいたします。23行目からございますが、植物体内運命試験におきまして、代謝物M1が10%TRRを超えて検出されておりますが、やはりラットにおいても検出されてございまして、農産物中の暴露評価対象物質を親化合物のみと設定いただいております。

39ページのとおり、ADIにつきましては、ウサギの発生毒性試験が根拠で0.008 mg/kg 体重/日です。

急性参照用量については42ページの表50にエンドポイント一覧が記載されております。卵胞への影響が本剤の投与によって認められておりまして、そのメカニズムは明らかにしななかったのですが、本剤の単回投与による影響を否定できないと御判断をいただきまして、こちらをエンドポイントとしていただいております。無毒性量につきましては、表50のとおり、いろいろな数字があるのですが、その試験の実施期間ですとか、こういった試験でこういったステージを見ているかという点を総合的に判断いただきまして、2世代繁殖試験の無毒性量4.45がとれておりまして、こちらを根拠にして急性参照用量をお決めいただいたというものでございます。

説明は以上です。お願いします。

○西川座長

ありがとうございました。

これは全くコメントがなかったので、特に御意見がなければ、このまま結論に行ってしまうことになります。この剤は私の部会で扱ったものですが、卵胞に対する影響が結構顕著に認められておりましたので、事務局から説明があったように、一体どのレベルからそういう変化があったかということの詳細を確認してもらいました。そうしましたら、より下の用量から認められていたという事実がありましたので、それに基づいてADIを設定したということでもあります。幾つか指摘をすることがあるのですが、このケースのように指摘した甲斐があったという剤でありました。余計なことかもしれませんが、つけ加えさせていただきます。

それでは、御意見がなければ、本日の審議を踏まえまして、フロメトキンのADIにつきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である0.8 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.008 mg/kg体重/日とし、ADIにつきましては、ラットを用いた2世代繁殖試験の無毒性量である4.45 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.044 mg/kg体重と設定することで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思います。

今後の進め方について、事務局よりお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書案を整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきます。ありがとうございました。

○西川座長

それでは、続きまして、農薬マンジプロパミドの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料5をお願いいたします。マンジプロパミドです。

経緯ですが、4ページをお願いいたします。今回は第4版の御審議をいただきました。適用拡大とインポートトレランス設定の要請に関連いたしまして、2016年7月に厚生労働大臣から評価について要請のあったものでございます。評価第三部会で御審議をいただきました。

少しお戻りいただきまして、目次の1ページ、2ページをお願いいたします。今回追加された試験ですけれども、1ページの24行目にあります、ばれいしょ②の試験。2ページの作物残留試験の一部。2ページの23行目にあります遺伝毒性試験の一部。植物由来の代謝物Sについての結果が提出されました。また、24行目からのその他の試験、肝酵素誘導等に関するものについての試験と免疫毒性試験が追加されました。

9ページ、構造は28行目のとおりです。本剤ですが、マンデリック酸アミド構造を有する殺菌剤でございます。

部会では、重版ということで急性参照用量の設定を中心に御審議いただきました。

25ページ、一般薬理試験です。最大無作用量は2,000というような結果です。

26ページのとおり、急性毒性試験もラットで5,000超という結果が得られております。

反復投与試験、一般毒性試験では、特に単回投与の影響と考えられるものはございませんでした。

34ページ、ウサギの発生毒性試験の胎児で骨化不全が認められまして、こちらを急性参照用量のエンドポイントとするかどうかという点について御審議いただきまして、母動物に影響の認められない用量における変化ですけれども、そこで歯突起骨化不全の発生率が上昇したのですが、単回投与により胎児の一部の骨化不全だけが生じるというのは考えにくいということで、単回投与による影響とは判断されなかったというものでございます。

コメントといたしましては1点、中島先生から、37ページの14行目の「調製」という文字が間違えていたので御修正いただきました。

38ページの上のほうにありますけれども、20ページ、22ページの「調整」ですが、こちらは土壤中運命試験の土壤水分量の調整でして、こちらは“adjust”ですので合っております。確認しましたので、修正しておりません。修正点は以上です。

40ページの食品健康影響評価をお願いいたします。29行目、30行目のとおり、暴露評価対象物質は親化合物のみと設定いただいております。

急性参照用量につきましては、37行目からございますけれども、単回投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する最小毒性量が、急性毒性試験の非常に高用量のもので、カットオフ値以上であったということで設定不要と御判断いただいております。諸外国の情報も参考としてございますが、諸外国でも設定不要と判断されているものでございます。

説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

この剤についてもほとんどコメントをいただいていないのですが、1つ、37ページに中

島先生から「調製」の漢字の修正がありまして、22～23行目に「前培養に用いた」を「プレインキュベーション」、これは同じ意味ですね。

○林専門委員

これはよくわからないのですが、プレインキュベーションと言うと、少なくとも遺伝毒性の分野では全く違う意味を持ちます。前培養とプレインキュベーションは分けて使っていますので、この場ではよくわかりませんが、もとのままのほうがいいのではないかと思います。

○西川座長

山添先生はいかがですか。

○山添委員

これはそういう意味ではなくて、先にミクロゾームと阻害物質とを混ぜてくっつけておいて、その後から基質を加えたという順序で、そのことを言っているのです。一般的に代謝では、前処置というのを使っています。

○永田専門参考人

培養と言ったら、普通の細胞を培養するイメージですね。

○西川座長

そうしますと、もとのを生かして22行目を「前処理に用いた」という形にしたいと思います。ありがとうございました。

そのほかは全くコメントをいただいておりますが、何かありましたらお願いいたします。ないようですので、結論に行きます。

本日の審議を踏まえまして、マンジプロパミドのADIにつきましては、前版から変更なしとし、ARfDにつきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する最小毒性量はラットの急性毒性試験で得られた5,000 mg/kg体重であり、カットオフ値以上であったことから、設定の必要なしといたします。以上を農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思います。

今後の進め方について、事務局よりお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書案を整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきます。ありがとうございました。

○西川座長

続きまして、農薬メピコートクロリドの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料6をお願いいたします。こちらは初版の審議をいただいたものです。

経緯は4ページをお願いいたします。2013年11月に暫定基準の設定に関連して厚生労働大臣から評価要請のあったもので、2016年に適用拡大に関連いたしまして、7月にさらに

評価の要請がありました。10月に評価第一部会で御審議いただきました。

9 ページ、構造は24行目のとおりで、ヘテロ系植物成長調整剤で、ジベレリンの生合成を阻害することにより成長を抑制すると考えられているものでございます。

記載整備を何点かいただいております、17ページの4行目、湛水条件がわかるようにという修正です。

19ページ、表10ですけれども、壤土と砂土が間違えておりました、確認の上、修正いたしました。

毒性ですけれども、20ページの表11のとおり、一般薬理試験で250 mg/kg投与のマウスですと、運動性低下等の影響が出るという結果が得られております。

21ページ、急性毒性も400～780というような値が出ております。

22ページの表14にございますとおり、この剤の主な所見の一つとして、神経毒性の特徴的な影響という判断ではないのですが、振戦や歩行障害というような影響が認められております。

反復投与試験でも26ページの表23にありますとおり、振戦ですとか、非常に高用量ですけれども、歩行の異常などが認められております。

30ページの11行目、こちらはコメントで、舌下腺腺胞萎縮の「腺」の追記をいただいております。

34ページの30行目から発達神経毒性試験がございます。こちらがADIと急性参照用量の設定根拠となった試験になります。こちらは妊娠6日～哺育10日の母動物と児動物の生後11～21日に強制経口投与して実施された試験ということです。児動物で60 mg/kgで死亡数増加があるという所見がございまして、こちらが急性参照用量のエンドポイントにされ、さらにADIの設定根拠になったのですけれども、急性参照用量のエンドポイントにすることにつきましては、児動物の影響ですので母乳からの暴露も考えられることから、単回投与による影響かどうか判断が難しいということで御議論はいただきました。しかしながら、強制経口投与を始めてから死亡数の増加が認められているということから、単回投与の影響と御判断をいただいたものでございます。

食品健康影響評価でございます。38ページの13行目から植物体内運命試験の結果ですけれども、10%TRRを超える代謝物は認められませんでした。したがって、暴露評価対象物質は22行目からございますとおり、親化合物のみと設定いただいております。

ADIと急性参照用量については発達神経毒性試験が根拠でございます。38ページと39ページを御覧ください。西川先生から網かけ部分について、本文との整合性ということで御指摘いただきまして、こちらについては、その試験での投与期間ということで記載していただいているのですけれども、どのようにしたらよいか御意見をいただければと思います。

説明は以上になります。お願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

これについてもあまりコメントはいただいておりますが、幾つかの細かい記載整備とか字句の修正がありました。その中で30ページのラットの発がん性試験②ですが、10行目と11行目、前立腺腺胞萎縮が正確な記載であって、前立腺胞萎縮というのはある意味、正確ではないので、正確に腺胞の「腺」をつけ加えるということです。11行目の舌下腺についても同じです。よろしいですか。

あとは特になくて、38ページのADIと急性参照用量について、この内容についてはいいのですが、専門でないのであまり細かいことは承知しておりますが、35ページの発達神経毒性試験の結論を見ますと、2行目からですが、無毒性量は母動物では最高用量が60、児動物では30と書いてあって、38ページと39ページを見ますと、これは母動物の情報が書いてあるのですが、特に問題がなければ、私はこれでいいと思うのですが、納屋先生、よろしいですか。児動物において、無毒性量がADIにしろ、ARfDにしろ、その根拠になっていると思いますけれども、こういう書き方でよろしいですか。

○納屋座長代理

実はこの投与方法というか、投与スケジュール、試験デザインがOECDの言っている発達神経毒性試験の試験デザインではないのです。標準的な試験スタイルは児動物に対して強制経口投与するというのが一般的でして、大体、生後4～5日あたりから生後21日くらいまで強制経口投与をするというのが一般的なのですが、この試験はちょっと変わっておりまして、妊娠期間中には親動物に強制経口投与して、子供が生まれても哺育10日まで投与するというものですから、この間は出生後0～10日までは乳汁を介した影響で薬剤の暴露を受けていて、その後は、今度は子供に強制経口投与するという非常に過酷、OECDの試験ガイドラインよりもはるかに過酷な条件で実験を行っていらっしゃるのです。そのことを正確に書いたら、事務局案のように母動物はこうだ、児動物はこうだとか書かざるを得なかったのだらうなと思います。でも、そのエンドポイントは児動物だから、児動物だけでもいいのではないかという考え方はあるかと思いますが、正確に書いたら、こうなったということだと思います。

○西川座長

ありがとうございます。詳しく説明していただきまして、よくわかりました。したがって、より正確にということですので、元のままにしたいと思います。ありがとうございました。

そのほかはよろしいでしょうか。ないようでしたら、結論に移りたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、メピコートクロリドのADIにつきましては、ラットを用いた発達神経毒性試験の無毒性量である30 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.3 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましても同じ値、0.3 mg/kg体重と設定することで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思います。

今後の進め方について、事務局よりお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書案を整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきます。ありがとうございました。

○西川座長

続きまして、農薬アセフェート、ブプロフェジン、メタミドホスの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について、事務局より説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

農薬専門調査会で御審議いただきました食品安全委員会に報告した評価書案につきまして、10月～11月の1か月間、国民からの意見・情報の募集を行っております。本日は座長から御紹介いただいた3剤、アセフェート、ブプロフェジン、メタミドホスに関しまして、寄せられた意見・情報への回答案について御審議をお願いするものです。

まず、アセフェートとメタミドホス、こちらは同じ有機リン系でございます。アセフェートの代謝物がメタミドホスでございますので、資料9-1、9-2、11-1、11-2に基づきまして御説明を申し上げます。

資料9-1をお願いいたします。アセフェートにつきましては意見が1通提出されてございます。意見としましては、1ページの（意見1）は、2010年の第2版のときのパブリックコメントにおいて、ADIについて高過ぎるということで反対した。その理由としましては、アメリカやカナダに比べて高いということが意見として出てございます。さらに理由としましては、複合影響について、当委員会で提出されております、有機リン系農薬と発達障害に関する疫学調査等の論文が紹介されていること。また、海外での値等が変わっていないのも理由として挙げられてございます。

こちらの回答につきましては、一部、林先生より記載の修正をいただいております。毒性所見として、こちらはコリンエステラーゼ活性阻害の剤でございますが、どこから毒性影響ととるかということで、海外においては、米国、カナダでは統計学的有意差があるものを毒性とするのに対して、本調査会では20%以上を減少したものを毒性影響として評価してきているということ。さらに、その判断基準に基づきますと、米国、カナダでの設定根拠となった試験の無毒性量について、当委員会では、それぞれ10 ppmと考えているということ。複合影響につきましては、安全係数100の中でそういったものも含めて考えられているということ。さらに最後の部分では、ADI、ARfDの設定に当たっては、個人差を考慮した安全係数が設定されるため、ADI及びARfDに基づく管理が適切に行われれば、経口摂取による安全性は担保され则认为するという案になってございます。

（意見2）といたしまして、ARfDをもっと低値にすべきであるという意見でございます。こちらの理由としましては、ヒトの試験を用いたときに安全係数を10とするものについて、もっと安全係数を大きくすべきではないか。さらにアメリカ、カナダではラットの単回経口毒性試験の無毒性量を根拠にARfDを設定しているということ。また、発達神経毒性試験において、一番下の0.5の用量での脳コリンエステラーゼ活性が認められたけれど

も、自発運動量の影響は認められていないとしているが、データが示されていないというものでございました。

こちらに対する回答としましては、同様にコリンエステラーゼ活性阻害の影響をどこからみるかというところの記載です。今回、ヒトの試験において、それぞれ無毒性量は男性で1.25、女性で1であると。また、米国、カナダと同様に、コリンエステラーゼ活性阻害試験においては無毒性量を0.5としているけれども、そちらの最小毒性量は2.5であること。こちらは25となっているのを2.5に修正したいと思います。2.5であり、さらに*in vitro*のコリンエステラーゼ活性阻害試験において、アセフェート存在下での酵素活性について種差が認められないということを総合しまして、アセフェートのARfDを設定しているということ。

また、安全係数については、先ほどと同様に、あらゆる状況を考慮して個体差10を持ってきて、ADIとARfDに基づく管理が適切に行われれば、経口摂取による安全性は担保され则认为られるという回答にさせていただきます。

さらに発達神経毒性につきましては、試験報告書をもとに審議を行いまして、自発運動量に検体投与の影響は認められなかったということを回答してございます。さらに脳コリンエステラーゼ活性については生後21日での結果でありましたので、反復強制経口投与の試験の結果であって、単回投与の影響はほかにあることから、こちらの試験については単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響としなかったという記載になってございます。

さらに（意見3）でございしますが、ラットの発がん性試験での腫瘍の発生でありますとか、繁殖毒性試験の結果などから、現行の残留基準を見直して、もっと下げるように厚労省に申し入れるべき。さらに、高い残留基準をもっと低値にするよう、こちらも厚労省に求めるべきというものでございます。

こちらにつきましては、先ほどと同様にADIとARfDに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保され则认为していますとの回答になってございます。

（意見4）、（意見5）につきましては、アセフェートの代謝物であるメタミドホスについても残留について注意を払う必要があるというものでございます。もしくはメタミドホス両者をあわせた食品健康影響評価をすべきであるというものでございました。

こちらの回答につきましては、あわせてですが、先ほど申し上げましたとおり、アセフェートの代謝物としてメタミドホスが認められてございまして、急性毒性試験の結果からメタミドホスの毒性はアセフェートよりも高いと考えられることから、暴露評価対象物質としまして、メタミドホスも入れるという案になってございます。また、メタミドホスにつきましては、メタミドホスの農薬評価書で食品健康影響評価を実施していますということで回答をしてございます。

複合影響に対する指摘については、（意見1について）で述べたとおりということで回答

の案となっております。

続きまして、メタミドホスについては意見が2通寄せられておりまして、資料11-1をお願いいたします。

【意見1】としまして、アセフェートと同様ですが、(意見1)としまして、やはりADIの値をもっと低値にすべきであるというもの。こちら海外の評価結果ではADIの値が農薬専門調査会よりも低値であるということ。先ほど申し上げましたとおり、こちらは有機リン系農薬と発達障害に関する疫学調査等の論文が紹介されているといったものでございます。

こちらの回答につきましては、先ほどと同様に、コリンエステラーゼ活性阻害の毒性所見はどこからとるかということについて回答をしていること。また、その場合に米国、欧州でのADIの設定根拠となった試験について、本調査会ではどのように無毒性量をとっているかというもの。また、以降の複合影響の話でありますとか、ADI、ARfDに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されと考えていますというところは、アセフェートと同様の回答案となっております。

(意見2)といたしまして、ARfDをもっと低値にすべきということで、アメリカではより低いARfDとなっていること。人体実験が挙げられているが、評価の対象とすべきではないといったようなもの。アセフェートとメタミドホスの複合毒性として評価すべきであるといったものでございます。

こちらの回答につきましても、コリンエステラーゼ活性阻害について、20%から判断するというので、それをもとに評価をしているということ。また、ヒトの試験につきましては、アセフェートとメタミドホスの混合物を用いた試験でしたので、評価資料ではなく参考資料として取り扱っているという回答案になってございます。

(意見3)といたしまして、アセフェートと同様、ラットを用いた2世代繁殖試験の結果でありますとか、それをもとに残留基準をもっと下げるよう厚労省に申し入れるべきである。また、高い残留基準についても、もっと低値にするよう厚労省に求めるべきというものがございます。

こちらについてはアセフェートと同様の回答案になってございます。短期摂取量についての指摘もございますので、こちら厚労省のほうで残留基準値の検討がなされる際にあわせて推定されるという回答案になってございます。

5ページで【意見2】、もう一通、意見が出ております。こちらにつきましては、安全係数についての御意見でございます。JMPRではARfDの安全係数を毒性影響がC_{max}に依存するために安全係数の種間差、個体差のそれぞれについて、半分の値を用いて25としているもので、日本でも個々の化合物の性質に基づき、不確実性を推定する方法を御検討いただけると光栄ですとの意見でございます。

こちらの回答案ですけれども、当調査会では、以下の理由により安全係数は100とすることが妥当であると考えますとの回答になっております。こちらにつきましては、部会並

びに幹事会でも同様の議論があったものでございます。コリンエステラーゼのメタミドホスに対する感受性につきましては、*in vitro*においてラット及びマウスの脳とヒトの赤血球で同様であるものの、ヒトの各種動物の赤血球コリンエステラーゼ活性阻害を*in vitro*で直接的に比較したデータが示されていない等、データが不足しているため、ヒトと動物の感受性の差を直接比較することは困難と考えます。

食品安全委員会農薬専門調査会は、これらの情報をもってメタミドホスの影響がAUCよりもC_{max}に依存すると結論することは難しく、現在のデータでは種差あるいは類似性について、安全係数を25とすることは困難と考えますという案になってございます。

これらの回答案につきまして、御審議をよろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

3つの剤についてのパブコメの回答案について、説明していただきました。何か御意見、御質問はございますか。どうぞ。

○吉田委員

御提案です。双方に関わるのですけれども、こちらの回答で例えば、アセフェートですと林先生が御修文をいただいたところなのですが、食品安全委員会ではJMPRとほぼ同じ評価基準だということなのですが、このコリンエステラーゼ活性阻害が20%以上という点について、このコリンエステラーゼ活性は脳及び赤血球なので、それを書く必要があるだろうと。EPAは血漿も入っているので、そこは先生方にもし御賛同いただければ、入れていただきたいです。

もう一つ、アセフェートの3ページの第1段落目の下から5行目です。これはヒト、サル、ラットの比較をした試験ですけれども、アセフェートの存在下で酵素活性について種差となると、コリンエステラーゼ活性の阻害に対して種差がないのですよね。ここには「阻害」を入れたほうがよろしいのではないかと、今、気づいたのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

まず、最初の点ですけれども、1ページの回答の2つ目の段落です。これは第1段落に神経あるいは赤血球と書いてあるのですが、さらに2段落目でも必要ということでしょうか。

○吉田委員

はい。と申しますのは、その上に米国、カナダは、RBCや脳だけではなくて、たしか血漿も入っていたと思いますので。

○西川座長

そうすると、第1段落を残したまま、さらに第2段落に追加ということになりますか。やはりいるということですか。

○吉田委員

そのほうが丁寧ではないかと思いますが、いかがでしょうか。

○西川座長

いかがでしょうか。林先生に修文をいただいていますので、林先生は何かありますか。

○林専門委員

特にこだわりはありません。つぶやきの修文です。

○西川座長

でしたら、第2段落にも神経あるいは赤血球を用いているということを追記することにしたと思います。よろしいですか。

それから、3ページの上から十数行目のところで、アセフェート存在下での酵素活性について種差が認められないということについて、酵素活性の阻害についてということですよ。その「阻害」を加えるということによろしいでしょうか。特にそれに問題はないようですので、そのようにお願いしたいと思います。

そのほかに何かございますか。それ以外に御意見はないようですので、回答案を了承したいと思います。ありがとうございました。

それでは、続けて、事務局からお願いいたします。

○濱砂課長補佐

資料10-1のブプロフェジンについて御説明いたします。資料10-1をお願いいたします。こちらについても意見が1通、提出されてございます。

（意見1）ですが、現行残留基準でTMDIの対ADI比は100%を超えており、基準の見直しを厚生労働省に申し入れるべきといったものでございます。その中で3といたしまして、評価書内の推定摂取量につきまして、残留試験から得た基準はより低い残留値を恣意的に採用して、摂取量が推定されたためか、対ADI比はTMDIの場合より低い数値であるというものでございます。

これらに対する回答です。食品安全委員会はリスク評価を行う機関でありまして、残留農薬基準値の設定は厚生労働省が行っているということ。2段落目は先ほどと同様でございます。

3段落目の別紙6の推定摂取量につきましては、国際的にも用いられている長期食事摂取量の計算方法のうち、推定一日摂取量の考え方に準拠して計算を行っているということで、こちらはほかの剤でも似たような指摘がありましたので、そちらに倣った回答になってございます。

裏面の（意見2）といたしまして、ARfDの値が高いので再考すべきということで、その理由といたしまして、動物の試験におきまして、自発運動低下や軽度歩行失調等が認められているのに、発達神経毒性試験が行われていないという理由でございました。

こちらに対する回答案でございますが、現段階で農林水産省が求めている試験成績の中に発達神経毒性試験は含まれていないということ。また、胎児、児動物への影響については、発生毒性試験、繁殖試験等が実施されており、適切に評価されていると考えますという回答案になってございます。

こちらについても御審議のほうをお願いいたします。

○西川座長

先ほど3剤をまとめて御説明いただいたと言ったのは間違いで、2剤でしたね。すみません。

それでは、この剤についてのパブコメ回答案については何かございますか。特にないようですので、この形で進めていただければと思います。ありがとうございました。

それでは、続けてください。

○濱砂課長補佐

資料12をお願いいたします。こちらは先月の幹事会において御決定いただきました「農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて」です。こちらは先月に御議論をお願いできればよかったのですが、今回の幹事会で上がった剤も含めまして、部会で初版のものも含めて、こちらのガイダンスを適用して御判断いただいているのですが、今後、重版ものについて御審議をお願いすることになるかと思っておりますので、その際にこちらのガイダンスをどこまで適用するかどうかについて御議論をお願いできればと思います。

なお、幹事会の進め方の中で、肝肥大の関係について、今後運営の中で検討するとなっているのですが、そちらは今後修正したいと思っておりますので、その際にほかの部分も含めてコメントをいただければと思っております。よろしくお願いいたします。

○西川座長

肝肥大についてのガイダンスができたことから、どこまで見直すかということですが、所見としましては非常に頻繁に出てくるものでもあって、多分全て見直していくというのは不可能に近いと思います。したがって、ADIに絡むような場合に限って見ていくということではいかがかと思うのですが、御意見をお願いしたいと思っております。よろしいですか。ADIに絡むような場合には、このガイダンスに従って評価していくということにしたいと思いますが、いいですね。

ありがとうございます。では、そのように進めたいと思っております。ありがとうございました。

では、事務局から。

○濱砂課長補佐

続きまして、資料13をお願いいたします。こちらは幹事会での審議の効率化を図るために振り分けです。事務局で作成した振り分け案につきましては、事前に幹事会に所属する専門委員に御相談させていただいておりますので、その結果について報告することを原則としてございます。今回は1剤が事前に調整が終了しておりますので、御報告いたします。

資料13の1ページをお願いいたします。ピラジフルミドでございます。こちらにつきまして、現段階の概要といたしまして、動物体内運命試験では吸収率が90%程度以上あるというもの。また、投与放射能は胆汁を介して糞中に排泄されるもの。成分としまして、尿中では代謝物Bの抱合体、糞中では親化合物のほかに代謝物B、C、胆汁では代謝物Bの抱

合体及びCの抱合体が認められているもの。

植物体内運命試験については、稲わらにおいて代謝物Bのグルコース抱合体が10%TRRを超えて認められているもの。

現段階のものですけれども、毒性試験での影響ですが、肝臓、甲状腺に認められており、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められていないと思われるもの。

併合試験において、甲状腺で腺腫でありますとか、ろ胞細胞癌、雌でも肝細胞腺腫の増加が認められているものですが、遺伝毒性によるものとは考えがたいものでございます。

こちらにつきましては、評価第三部会で御審議いただくということで、事前に調整が終了してございます。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

今後、評価する部会について、この剤については第三部会で評価するということになりますが、よろしいでしょうか。

特に反対意見はないようですので、そのように進めていただければと思います。

事務局から続けていただけますか。

○濱砂課長補佐

資料14をお願いいたします。食品安全委員会での審議等の状況についてです。

1. リスク管理機関からの意見聴取ですが、先週の親委員会におきまして、5剤及び1案件について、それぞれ意見を聴取してございます。

2. 国民からの意見・情報の募集ですが、現在は5剤について募集中でございます。

3. リスク管理機関への通知ですが、スピネトラム。また、1で申し上げました5剤及び1案件のうち、ヘキサコナゾールと環境省から聴取をしました飼料用農作物残留に係る農薬登録保留基準等の見直しにつきましては、いずれも食品安全基本法第11条第1項第2号に該当するものと通知してございます。

以上です。

○西川座長

よろしいでしょうか。特に御意見等がないようですので、続けていただけますか。

○濱砂課長補佐

今後の日程でございます。今後の幹事会の開催予定ですが、次回幹事会は本年最後となりますが、12月21日水曜日に開催することを予定してございます。

また、評価第一部会につきましては、今年はありませんで、来年1月20日金曜日。評価第二部会につきましては、12月5日月曜日。評価第三部会につきましては、12月14日水曜日にそれぞれ予定してございます。

日程については以上です。

○西川座長

何かほかにございますでしょうか。ないようでしたら、本日の議事は終了いたしました。

以上をもちまして、第142回農薬専門調査会幹事会を閉会いたします。どうもありがとうございました。