

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第34回会合議事録

1. 日時 令和6年6月17日（月） 10:00～12:34

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（フサライド、フルペンチオフェノックス）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）

佐藤座長、石井座長代理、駒田専門委員、高木専門委員、永田専門委員、
藤井専門委員、藤島専門委員、本多専門委員、安井専門委員

（専門参考人）

小野専門参考人、小林専門参考人、杉原専門参考人、中山専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

及川事務局次長、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、倉田技術参与、柳澤技術参与

5. 配布資料

- 資料1 フサライド農薬評価書（案）（非公表）
- 資料2 フルペンチオフェノックス農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 フサライド参考資料（非公表）
- 机上配布資料 フルペンチオフェノックス参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから第34回農薬第四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、農薬第四専門調査会の専門委員9名、専門参考人4名に御出席いただく予定です。〇〇におかれましては、少し遅れて参加されると聞いてございます。

食品安全委員会から2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、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（フサライド、フルペンチオフェノックス）の食品健康影響評価についてです。

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、よろしく願いいたします。

それでは、事務局より資料確認をお願いします。

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いては、漏らすことのないよう、お願いいたします。

お手元に議事次第、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1としてフサライド農薬評価書（案）。

資料2としてフルペンチオフェノックス農薬評価書（案）。

資料3として論点整理ペーパー。

それから、机上配布資料が5点ございます。1番、2番、5番がフサライドの関係の資料でございます、それぞれ確認事項への回答となっております。3と4がフルペンチオフェノックスとなっております、3のほうは〇〇から頂戴した動物体内動態試験に係る資料、4のほうは確認事項への回答となっております。

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。

本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項についてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしく願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは続きまして、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ください。

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でした。

○ ○○

先生方、御提出いただいた確認書に相違はございませんでしょうか。

大丈夫そうですね。ありがとうございます。

それでは、農薬（フサライド）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、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、お手元に資料1の御準備をお願いいたします。

フサライドの農薬評価書案となります。

では、まず4ページ目をお開きいただきますようお願いいたします。

4ページ目1行目から審議の経緯について記載がございます。本剤は2回要請事項説明を受けております。1回目は2012年8月27日に、こちらは暫定基準見直しの評価要請でございます。2回目が2023年3月28日、こちらが再評価での要請事項説明となります。

また、本剤については、昨年12月に1回目の審議をいただき、本日2回目の御審議をいただくものとなります。

それでは、ページをおめくりいただきまして、11ページ目をお願いいたします。

2行目から開発の経緯について記載がございます。フサライドはイソベンゾフラノン系殺菌剤であり、病原菌のメラニン生合成を阻害することで、宿主侵入を妨害することにより防除効果を発揮すると考えられております。

続いて、安全性に係る試験の概要の説明に入ります。

まず、環境系の試験、土壌中動態試験、水中動態試験、土壌残留試験、植物、家畜等における代謝及び残留試験については審議済みであり、特段コメント等はいただいております。

それでは、ページをおめくりいただきまして、21ページ目をお願いいたします。

21ページ目の19行目から動物体内動態試験について記載がございます。本項目につきましては、前回の審議の際にOECDテストガイドラインに沿った新しい試験を要求することとなりましたが、こちらの項目以外のところでも新しいデータを要求しなければならない可能性も考えられたことから、そのほかの試験の審議も終えてからまとめて資料、新しいデータを要求することとなりました。そのため、現時点では資料の要求は行っておりません。

今回、前回審議の際に審議いただいた試験について、新しく幾つかコメント等をいただいておりますので、御説明いたします。

まず、20行目の下の【事務局より】ボックスをお願いいたします。こちらが20行目から始まるラット単回投与試験のOECDテストガイドラインとの相違点及びそれに対する考察について記載した部分となります。こちらは前回の審議時に確認いただいたものですが、その際に、前回審議時にいただいた〇〇からのコメントとそれに対する事務局からの回答に対し、今回新たに〇〇からコメントを頂戴いたしました。

まず、前回審議時に〇〇よりいただいたコメントについて御紹介いたします。いただいたコメントは、次の22ページ目のほうに記載がございます。22ページ目の真ん中あたりとなりますが、【〇〇より】（前回審議時）の部分です。まずコメントを御紹介させていただきますと、①吸収率は56.6%となっておりますが、ここで20%とする理由はとコメントをいただいております。

こちらのコメントについて御紹介いたします。ここで20%とする理由は、20%というのは前のページのほうに記載があるのですが、リスク管理機関から提出されたOECDテストガイドラインとの相違点の考察に関する部分の中で、フサライドの約20%は体内に速やかに吸収されるといった部分がございます。こちらについて質問をされたというコメントとなっております。

それに対しての返答として、【〇〇より】（前回審議時）のコメントの下に【事務局より】として記載しておりますが、こちらについては、ドシエの中にフサライドを経口投与した際のラットにおける放射能排泄率について記載があり、最も早い段階での測定結果として、尿中に22.3%が排泄されているといった記載がございます。こちらの内容については、評価書案の23ページ目のほうにも記載がございます。

このような事務局よりの回答としていたのですが、この回答に対して〇〇から新しくコメントを頂戴いたしました。投与後6時間までに20%、さらに6時間（計12時間）で尿中に50%が排泄されたのは事実ですが、経口投与後6時間が経過しても、小腸内に薬物が残っているとは考えにくいので、6時間までに20%吸収されたというわけでもないかと思えます。ここでは20%ではなく、56.6%という数値を使用することのほうが適切かと思えます。「フサライドの約60%は体内に吸収され、そのほとんどが尿に排泄された。」でどうでしょうかとコメントを頂戴しております。

続いて、先に進めさせていただきます。24ページ目をお願いいたします。

4行目からラットの反復投与試験の1つ目のものの記載がございます。こちらも前回審議時に御議論、御審議いただいた試験ですが、新たに〇〇からコメントを頂戴しております。コメント自体は次のページに記載がございますが、この24ページ目の下のほうに記載している表15の腎臓に関する部分でコメントを頂戴しております。

いただいたコメントですが、最終投与から30日経過してもほとんど減少していません。表12、こちらは23ページ目に記載のラットの単回投与試験に登場する表ですが、そちらでの腎臓／肝臓比が3に対して、試験終了時には腎臓／肝臓比が14となっているのも、この化合物が腎臓に蓄積しやすい特性とも一致するのではないかと思います。表17、26

ページ目以降に登場する表ですが、それ以降のデータでは、低投与量の結果が示されているので、投与期間中の腎臓内濃度はそれなりですが、投与終了後7日後には検出限界以下となっているようですので、最高用量のみの方とさせていただきます。

続いてその下、3行目をお願いいたします。ラットの反復投与試験、2個目のものを記載しております。こちらも前回審議時に御確認いただいている試験ですが、今回、〇〇より新たに追加の修文をいただいております。修文いただいた箇所は11行目から始まる文となります。11行目の終わりのほうから始まる部分ですが、もともとの文章として「臓器中の未変化のフサライド濃度は脂肪、腎臓及び肺で高い傾向が認められた。」と記載していましたが、そちらに代謝物Nを追記するといった修文をいただいております。

続いて、27ページ目をお願いいたします。

27ページ目の3行目から、まとめの記載としてラットにおけるフサライドの主要代謝経路について記載しております。次のページにこの部分に関するボックスを記載しております。こちらも〇〇から、前回いただいたコメントに対する事務局よりの返答に対して新しくコメントをいただいております。

こちらの部分の記載ですが、先ほど申し上げたように、動物体内動態試験については新しい試験を要求することとなったことから、こちらの主要代謝経路の記載は現時点では前回議論、御確認いただいたままの記載としております。それに対して〇〇から承知しましたとコメントをいただいております。

続いて、その下、急性毒性試験等になりますが、こちらについては審議済みであり、特段コメント等は頂戴しておりません。

続いて、33ページ目をお願いいたします。

33ページ目の18行目から90日間亜急性毒性試験（イヌ）について記載をしております。こちらは前回の御議論の際に参考資料とされた試験となっております。そのため、参考資料である旨と参考資料とした理由について新たに追記を行っております。

また、次の34ページ目の1～2行目に新しく文章を追記しております。

34ページ目の6行目の下から【事務局より】のボックスがございますが、こちらはイヌの1年間試験とも関係する内容ですので、そちらでまとめて御紹介いたします。

続いて、35ページ目をお願いいたします。

2行目から慢性毒性試験及び発がん性試験について記載がございます。

その下から1年間慢性毒性試験（イヌ）について記載がございます。こちらの試験についても、前回審議時に参考資料とすることとされた試験でございます。そのため、参考資料である旨と参考資料とした理由について新たに追記を行っております。

続いて、21行目下のボックスの部分をお願いいたします。先ほど登場したイヌの90日間試験とこちらのイヌの1年間試験、先ほども御説明申し上げましたように、どちらも前回審議時において参考資料とすることとされました。そのため、本剤において提出されているイヌの試験が全て参考資料とすることとされておりますが、評価可能か御検討くださ

いと伺っておりました。

こちらの問いかけに対し、専門委員の皆様からコメントを頂戴しております。いただいたコメントは36ページ目に記載をしております。

まず〇〇から、病理検査がされた主要臓器については評価可能と思います。

〇〇から、主要臓器の組織観察がなされているので、限定的ではありますが、評価は可能と思います。

〇〇より、限定的な評価は可能と考えます。

〇〇より、病理検査未実施の臓器への影響を示唆する変化は他の試験を含め認められていないこと、イヌの感受性が他の動物種に比べて高いとは思われないことから、現在のADIで安全性は担保できると思いますといただいております。

このイヌの試験が全て参考資料とされていることについて、御議論いただければ幸いです。

続いて、37ページ目をお願いいたします。

2行目から3年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）について記載をしております。こちらにも前回審議時に御確認いただいた試験ですが、その際に確認事項を発出することとなりました。

確認事項自体は次の38ページ目に記載をしております。13行目の下から記載がございます。確認事項1ですが、報告書に飼料中の被験物質の安定性の確認結果が記載されていない。投与期間中の被験物質の安定性について説明することと問い合わせておりました。

この確認事項に関して回答が得られましたので、その下に記載をしております。また、こちらの回答については机上配布資料2としても用意しておりますが、内容自体はこちらの評価書案に記載しているものと同様となります。

回答ですが、飼料中の安定性について、室温下10日間保管後も濃度減少はほとんど認められず、高い安定性が確認されている。こちらにも前回審議時に御議論いただいたラットの90日間試験において確認されたものとなっております。当該試験、こちらの3年間の試験におけるNOAELは2,000 ppmであり、安定性が確認された濃度範囲内であること、並びに飼料調製頻度は1か月おきであるものの、上述のとおり高い安定性を示すことから、試験結果の解釈に影響を及ぼさないと考えられるといった回答がまいりました。

こちらの回答に対して、専門委員の皆様からコメントを頂戴しております。

まず、〇〇、〇〇、〇〇からは、回答を受け入れていい旨のコメントをいただいております。

〇〇からは、10日までの安定性は確保されているが、1か月のデータが示されていない。低い濃度でもいいので、より長期の安定性を見たデータはないのでしょうかといただいております。

また、専門委員のコメントは次のページに続きますが、〇〇より、分析された期間（調製後10日まで）しか保証されないと考えます。また、確認ですが、飼料中の均一性の分

析は実施されていますかといただいております。

このように、より長期のデータはないのかということと均一性が確認されているのかといったコメントをいただきましたので、こちらについて改めてリスク管理機関に問合せを行いました。評価書案のほうでは確認中と記載しておりますが、先日回答がまいりました。こちらの回答については机上配布資料5に記載しておりますので、御準備いただければ幸いです。また、この後に説明する試験についても幾つか問合せを行った部分がございますが、そちらの回答についてもこの机上配布資料5のほうに記載しております。

今御説明した部分の回答については、机上配布資料5の1ページ目に記載をしております。飼料中被験物質の安定性については、別試験において室温下10日間保管後も濃度減少はほとんど認められずに純度が99%前後のままに保たれていることから、実質的には分解はなく、高い安定性が確認されている。したがって、この安定性の確認された期間の3倍程度に当たる1か月後であっても、著しく分解が進むことはないと考えられる。また、この試験において飼料は任意の3か所から約10gずつ採取されて測定されたが、被験物質濃度に大きなばらつきはなく、飼料中の均一性にも問題はなかったと考えられるといった回答が来ております。

こちらの回答を踏まえまして、御議論いただければ幸いです。

それでは、評価書案のほうにお戻りいただきまして、39ページ目をお願いいたします。19行目から2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス2世代投与)について記載をしております。こちらについても確認事項を発出した試験となっております。

確認事項の内容は41ページ目に記載しております。

41ページ目の1行目の上の確認事項2の部分ですが、先ほどの3年間の試験と同様の内容についてこちらでも問合せを行ってございました。回答については、先ほど御説明した3年間の試験で御紹介したものと同一内容が届いております。また、専門委員の皆様からも同様のコメントをいただいております、それに対する回答についても先ほど御説明したとおりのものとなっております。

それでは、生殖発生毒性試験の前までは以上となります。

○ ○○

御説明ありがとうございました。

それでは、順番を追って確認していきたいと思っております。

まずは、土壌中動態、水中動態、それから、植物、家畜等における代謝及び残留試験等については特にコメントがないということですのでけれども、○○と○○、こちらでよろしかったでしょうか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、動物体内動態試験のほうですけれども、下ページ21ページをお願いします。

まず20行目からのボックスの中ですけれども、動物体内動態試験を要求することとされたということで、こちらの記載文について〇〇よりコメントをいただいております。概要は22ページのボックスの下のほうに書かれていますけれども、吸収率は56.6%で、尿中排泄が22.3%だったということで、こちらを吸収のほうに書かれていたのですが、正確ではないということで、概して「フサライドの約60%は体内に吸収されて、そのほとんどが尿に排泄された」という表現ではどうかということですが、本日、〇〇はお休みですよ。代謝の先生にコメントをいただきたいと思っておりますけれども、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

ここは前も申したのですけれども、動態の全体の知見がないので、断片的な実験結果から私の感じで言えば予測したという内容で書かれています。だから、〇〇がこうおっしゃっておりますから、確かにそうかもしれないのですけれども、正確なデータがないので、私としてははっきり申せないというのが私の答えとさせていただきます。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。正確なデータが出ていない以上、この表現は難しいのではないかと思います。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

私は23ページの表14のデータを見て、〇〇の56.6%でいいのかなと思っていたのですけれども、全体的な試験の再調査を依頼するというので、それでまたはっきりするのではないかと思います。

〇 〇〇

ありがとうございました。

こちらはOECDテストガイドラインにのっとり試験を再度要求するという事になっていきますので、そのデータを基にまた表現が変わってくるかもしれませんので、今のところはそのまま〇〇のコメントどおりに対応しておいて、データが出てきて矛盾が起こってくるようでしたら修文も考えるということでいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、そういった方向で進めさせていただきます。

次のコメントですけれども、24ページの表15に関して、こちら〇〇からコメントをいただいております。腎臓に蓄積しやすい性質であるということですね。高用量のときのみ特性かもしれませんが、腎臓に残りやすいというようなデータが読み取れるというコメントでしたけれども、特にこれは修文等を要するものではないと思います。

こちらについても代謝の先生から御意見をいただきたいのですけれども、〇〇、いかが

でしょうか。

○ ○○

おっしゃっているところはまさに私もそう思うのですけれども、それでこの13行目に修文といいますか付け加えて、代謝物Nが脂肪、腎臓、肺に高い傾向にあったという文章を入れていただければ、○○のコメントにも対応できるかなと思います。

実際は表17を見ていただければ、前回、私も見落としてまずかったと思ったのですが、フサライドと代謝物G、Nの各臓器の残留量が載っていますけれども、分かるように、一番右側のカラムの代謝物Nはむしろフサライドとほぼ同じぐらい残留している。そういうデータなのです。だから、ここはやはり代謝物Nをきちんと書き込むことが非常に重要かと理解しています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、お願いします。

○ ○○

私も大体お二人の先生の御意見に同意でお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、下ページ25ページの11～12行目のところで○○から修文をいただいていますけれども、フサライドの次に「及び代謝物Nの濃度は脂肪、腎臓及び肺で高い結果が認められた」という修文でここは対応するというのでいいかと思います。ありがとうございます。

続いてなのですが、下ページ27から28にかけての代謝物に関する表現ですが、ここで○○よりコメントをいただいていたのですけれども、これはOECDテストガイドラインに則した試験方法を要求していますので、その結果を見てまた見直すということではよろしかったでしょうか。

○○、大丈夫でしょうか。

○ ○○

それで結構です。

○ ○○

○○もよろしかったでしょうか。ありがとうございます。

それでは、次は毒性試験のほうに入ってきますけれども、下ページ33の90日間亜急性毒性試験（イヌ）です。それから、35ページから始まる1年間慢性毒性試験（イヌ）ですけれども、ほぼ同様のものです。こちらは組織検査が限定的だったのですね。主要臓器は肝、脾、腎、心、肺ぐらいしか観察されておりませんでしたけれども、問題はこれが評価に使えるかということです。先生方は皆さん参考資料として評価に使えるのではない

かというコメントをいただいておりますけれども、まず2つの試験を併せて、〇〇からコメントいただければと思います。

○ 〇〇

〇〇です。

どちらも参考資料ということですが、病理検査がされた主要臓器については評価できるというか、その結果から、〇〇のコメントにあるように、恐らくほかの動物種に比べてイヌが感受性が高いわけではないということはみられるのではないかと思いますので、よろしいかと思います。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

それでは、〇〇のほうからコメントいただけますでしょうか。

○ 〇〇

今おっしゃられた〇〇と同じ意見で、これで評価に使えらと思います。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

それでは、〇〇、よろしくお願いいたします。

○ 〇〇

今、先生方がおっしゃられたように、試験自体は病理検査がされていないので参考資料とせざるを得ないかもしれないのですが、みられている所見から、イヌが特段感受性が高いとか、イヌが特にほかの動物種と違う毒性プロファイルを示しているとか、そういう感じではないと思いますので、全体としての評価はできるのではないかなというのが僕の意見です。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

毒性担当の先生方は皆さん、試験は限定的であるけれども、これは評価に使ってよろしいだろうという判断だと思います。ですので、こちらは参考資料ではありますが、評価に使えらということによいかと思います。

○ 〇〇

恐れ入ります。1点よろしいでしょうか。これらのイヌの試験なのですが、参考資料のままだけでも試験に使えらということ御議論いただきましたが、参考資料ということで、亜急性の試験も長期の試験もいずれも無毒性量の記載はない記載としておりますが、これはこれでよろしいでしょうか。

さらになのですが、そのまま無毒性量を記載しないとしますと、これらの試験は限定的

な情報だけでも、イヌについての知見は得られると考えたといった点を食品健康影響評価がどこかに記載しておく必要があると思うのですが、その辺りの今後の方針というか、まとめ方について御指示いただけますと幸いです。

○ ○○

ありがとうございます。

まず、これは参考資料以外にはなり得ないので、参考資料としてNOAELは記載しないというのは従来どおりでよいと思います。ただ、イヌでの毒性プロファイルが取られていて、イヌでの評価は実施できているということはコンセンサスが得られておりますので、食品健康影響評価のところに、参考資料ではあるけれども、イヌの毒性評価は可能であったという一言を加えていただければと思いますけれども、毒性の先生方、その他の先生方、何か御意見がありましたらよろしくお願いします。

○○、いかがでしょうか。

御同意いただきました。ありがとうございます。

それでは、そういう対応でよろしく願いいたします。ありがとうございました。

続きまして、長期試験ですね。がん原性、慢性試験のほうに移っていくのですけれども、下ページ37ページ、3年間慢性毒性／発がん性併行試験（ラット）、それから、次のページの次のページ、39ページですね。2年間慢性／発がん性併合試験（マウス2世代投与）、ここで同様のコメントがついているのですけれども、被験物質の安定性の確認です。こちらは安定性とコメントがついていましたけれども、本試験に用いた濃度での安定性は、10日間の室温下での保管条件下で安定であったということが1,000 ppmから50,000 ppmの間で取られている。その濃度も98.8%から99.4%と高い純度で推移したということです。10日までは取れているのですけれども、1か月までは取れていないというのが現状です。

また、均一性についてもコメントをいただいていたけれども、これは3か所からそれぞれ取って90%以上の濃度が確保されているということなので、均一性は確保されているということだと思います。

この点、安定性を受け入れていいかどうかというところだと思うのですが、かなり安定だということは示されていると思いますが、データを受け入れるかどうかに関して、まず○○、コメントはいかがでしょう。

○ ○○

○○です。

コメントしたままなのですけれども、10日間の試験で1か月の安定性を担保するというのはちょっと無理はあるとは思いますが、ただ、室温で10日間置いていて安定性に問題はなかったという点から、比較的安定な物質であるということは想像できるだろうということで、そういう意味で、恐らくにはなりますけれども、1か月でもある程度の安定性は維持できているのではないかと想像しました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

私もあくまで想像ですけれども、10日間普通に安定ということからだと、1か月も恐らく安定ではないかということは推測できるということです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

恐らく物質的には安定なものなのかなと。構造式を見てもそんなふうに思うのですけれども、10日間のデータしかないので、恐らくとしか言えないというのは、そうかという気がします。本来であれば、やはり試験で使ったサンプルについて分析はされているべきなので、もしも代謝の試験を要求するなら1か月ぐらい安定性を見てもらってもいいかという気はしなくはないです。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。均一性も含めてコメントをいただければと思います。

○ ○○

○○です。

均一性の質問は、私が見逃していて申し訳ございませんでした。

あと、安定性については、動物へのばく露証明は必要と思いますので、後づけというか、動物試験はしなくていいので、分析だけ1か月ぐらい追加して実施してはどうでしょうかというのが私のコメントです。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、化学物質に強い先生方、これは安定だろうというようなことが考察されているのですけれども、先生方にコメントをいただければと思うのですけれども、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

ベンゼン環にこれだけ塩素があると、大体塩素があると安定性がものすごくあるのです。一番有名なPCBなどで、反対側にカルボキシルがついているので、ここはどうなるか分からないのですけれども、10日間比較的分解しないで安定であれば、恐らく長期においても安定であろうと私は推測します。ただ、やはりきちんとしたデータが必要であるとい

うことは言うまでもないことですが、一般的な知見で言えば、恐らく非常に安定性が高い化学物質ではないかと私は考えています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生でコメントはありますか。

構造式を見たら安定そうだといいことですが、リスク管理機関から提出されたコメントをそのまま受け入れていいかどうかというところだと思いますが、この辺について、○○、試験はあればあったほうがいいとは思いますが、多分安定でしょうということに向こうは語っているということですが、リスク管理機関から提出された考察は受け入れられるようなものなのでしょうか。

○ ○○

ここの回答の内容で、10日間室温下においてもほとんど減少していないということを書いてありますよね。濃度も恐らく高いので、恐らく書いてあるとおり、私も結果はこうなるだろうと思います。私としては受け入れることはできるという判断です。

以上です。

○ ○○

分かりました。

毒性の先生方はいかがでしょうか。受け入れられるようですが、取りあえずはリスク管理機関のほうには可能であれば実施も考慮してくださいということをつけ加えるけれども、必須ではないというスタンスでいいのですかね。どちらかに決めたほうがいいですね。

○○、コメントをよろしくお願いします。

○ ○○

要求してもいいのではないかと話をしましたけれども、○○がおっしゃられるとおり、構造式的には恐らくこれは分解しないのではないかなど。むしろ残留のほうに気になるような構造なので、そういう意味では、今回あえて要求しなくてもいいかというのは合意はできます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、この領域に強い先生方はこれで受け入れられるというような考え方だと思いますけれども、申請者側の考察を受け入れるということでもよろしいでしょうか。

同意ですね。ありがとうございます。それでは、物質の物性的な問題はないということですね。

あと、もう一つ確認なのですが、代謝のほうの試験はOECDテストガイドラインにのっとった試験のみ要求で、そのほかに何か追加で要求する試験はないということ

よろしいでしょうか。

○ ○○

それで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしいでしょうか。ありがとうございます。

では、ここまで審議は終わったということですね。

それでは、引き続き事務局のほうから御説明をお願いします。

○ ○○

それでは、評価書案の42ページ目をお願いいたします。

2行目から生殖発生毒性試験について記載がございます。

まず、上にボックスがございますが、こちらは3行目から始まる試験に関するものであります。先ほど御説明した2年間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス2世代投与）の試験ですね。こちらの用量設定試験が提出されていることを改めて確認いたしましたので、この生殖発生毒性試験の項目に改めて追記をいたしました。まず、この追記した試験について御説明いたします。

3行目をお願いいたします。1世代繁殖試験（マウス）として記載しております。こちらはOECDテストガイドラインの要求項目を著しく満たしていないことから、参考資料とする案としております。

試験の内容について説明いたします。マウスに対してフサライドを交配前4週間から妊娠・授乳期にわたって混餌投与した試験となっております。

結果は次のページのほうに記載しております。次のページの15行目から始まる表に結果を記載しております。雄においては毒性所見なし、雌においては副腎の重量増加や卵巣の重量減少等が確認されております。

こちらの試験について扱いを伺ってございました。専門委員の皆様からコメントを頂戴しております。いただいたコメントは42ページ目のほうに記載をしております。42ページ目の2行目の下のボックスの部分です。

○○より、適用可能だと考えます。親動物、児動物の腎臓、卵巣の所見がみられるところが懸念されます。組織の所見が気になりますが、繁殖能に影響がないことから不要と考えます。全体として未実施の項目が多過ぎるように思います。

○○より、臓器重量の変化については、病理組織学的検査が実施されておらず、判断ができないので、参考資料の扱いでよいと思います。

○○により、脚注18、これはこのページの下の方の脚注の部分ですが、そちらにも記載がありますよう実施項目の欠落が多く、参考資料扱いでよろしいと思います。

○○より、確認しましたと頂戴しております。

こちらの試験の取扱いについて御確認いただければ幸いです。

それでは、次の43ページ目をお願いいたします。

17行目から（1）として2世代繁殖／発生毒性併合試験（ラット）について記載しております。こちらは前回審議時に御確認いただいた試験ですが、その際に確認事項を発出することとなった試験であります。

確認事項の内容は、次の44ページ目から記載しております。13行目の下から始まるボックスの部分となります。確認事項3として、報告書に飼料中の試験物質濃度の分析について記載されていない。検体摂取量をどのように算出したのか示すこととしておりました。

回答をその下に記載しております。また、この回答については机上配布資料1としても用意してございますが、内容自体は評価書案に記載のものと同じでございます。

回答ですが、飼料中の被験物質濃度の分析は実施していない。また、検体摂取量は、こちらに記載の計算式に基づき算出したといった回答が来ております。

こちらの回答に対して、専門委員の皆様からコメントをいただいております。

〇〇より、確認しました。平均摂餌はどのように測定したのでしょうか。餌の減少量でしょうか。4日間周期の定量とのことですが、4日間餌の補充はなかったのでしょうか。

〇〇より、動物にばく露された被験物質濃度（濃度が正しいかどうか）は、調製記録等で確認できるのでしょうかと頂戴しております。

いただいたコメントについて、改めてリスク管理機関に問合せを行いました。

まず、〇〇からいただいたコメントの回答については、机上配布資料5の4ページ目の真ん中部分に記載しております。平均摂餌量の測定方法について、レポートには詳細に記載されていないが、給餌量から残餌量を差し引いた値を測定間隔で割ることで算出している。そのため、レポートに記載はないものの、その間の餌の補充はなかったと考えられるといった回答が来ております。

また、〇〇からいただいたコメントに対する回答については、机上配布資料5の3ページ目の上の部分に記載しております。こちらは先ほど長期の試験で紹介した内容と同一のものとなりますが、本被験物質の安定性については、10日間保管後も安定であったこと。また、飼料は任意の3か所から約10gずつ採取されて測定されたが、被験物質濃度に大きなばらつきはなかったこと。また、本試験では、飼料濃度の分析は行っていないものの、NOAELは50,000 ppmであり、安定性と均一性が確認された濃度の範囲内であること。飼料調製頻度は1週間おきであることから、試験結果の解釈に影響は及ぼさないと考えられるといった回答が来ております。

こちらの回答を踏まえまして、御確認いただければ幸いです。

それでは、説明を続けさせていただきます。評価書案のほうにお戻りいただき、44ページ目をお願いいたします。

44ページ目の下の部分、確認事項4の部分ですが、こちらについては、飼料中の被験物質の均一性及び安定性、先ほども御説明したものと同じですが、そちらの結果を示すとともに、本試験のOECDテストガイドラインからの相違点について再考察をすることと

ということについて問合せを行っておりました。

回答はその次の45ページ目から記載をしております。まず、均一性と安定性については、先ほど長期の試験で御説明したものと同様の回答が来ております。

〇〇、〇〇からは確認しましたと頂戴しており、〇〇からはこちらの項目についても均一性に関する回答も必要といただいております。

こちらの回答については、先ほど長期の試験で御説明したものと同様となります。

続いて、その下に進みます。本試験のOECDテストガイドラインからの相違点についてのものですが、45ページ目の真ん中あたり、2)の部分から記載しております。本試験は、繁殖毒性と発生毒性の併合試験ですので、それぞれの毒性についてOECDテストガイドラインの相違点について考察がされております。この再考察については長くなるので説明は割愛いたしますが、こちらの回答に対して専門委員の皆様からコメントを頂戴しております。いただいたコメントは次の46ページ目に記載しております。

まず、〇〇より、①こちらは2用量の実施であること、また、高用量群が限界用量に未達であることに関してですが、確認しました。表の値と一致するのか確認が必要かと思えます。こちらの記載ではばらつきが88.8~93.0 mg/kg体重/日と書かれていますが、表29では平均値が88.8 mg/kg体重/日となっています。平均値とばらつきの最低値が一致するのは疑問がありますといただいております。

この〇〇からいただいたコメントの88.8~93.0 mg/kg体重/日という値なのですが、こちらはリスク管理機関から提出された回答に記載されていた値となります。

こちらの内容についてですが、表29を御覧いただければ幸いです。ページとしては43ページ目になります。

先ほど紹介した88.8~93.0 mg/kg体重/日という値は平均検体摂取量に関する値なのですが、表29に本試験における平均検体摂取量を記載しております。こちらの表を御覧いただければ分かるのですが、P世代、F₁世代、F₂世代それぞれの平均検体摂取量を記載しております。例えばとして1,000 ppmの雄を御覧いただきたいのですが、1,000 ppmの雄について、P世代では88.8 mg/kg体重/日、F₁世代では90.5 mg/kg体重/日、F₂世代では93.0 mg/kg体重/日という値となっております。こちらの3つの値を範囲で示すと88.8~93.0 mg/kg体重/日という値になり、リスク管理機関から提示された回答については、このP世代、F₁世代、F₂世代の平均検体摂取量をそれぞれまとめて範囲として記載してきたものと思われま。

では、説明を続けさせていただきます。46ページ目をお願いいたします。

〇〇からいただいたコメントの続きですが、②P世代の第1回目交配前雄動物の剖検のタイミングが早いことについて、確認しました。こちらを適用するのであれば、それぞれの投与群の検査の時期が投与後何週に当たるのかを記載するとよいかと思えます。

また、④と⑤はAGDの未測定と性分化観察未実施に関してですが、少なかった、こちらはリスク管理機関から得られた回答に関するもので、回答として最終的に投与に関連す

る影響は少なかったものと考えられたといった回答が来ているのですが、その少なかったという表現が気になります。懸念があるのであれば、解析をするべきと考えます。

また、⑥哺育21日の母動物の臓器重量測定及び生殖器の病理の検査未実施について、実施されたのが交配前であることが気になります。影響が低いという報告であることから、交配後、妊娠を経た哺育期の生殖器の影響が懸念されます。

残りの部分については確認しましたといただいております。

また、〇〇より、④と⑤のAGDと性分化観察に関するものですが、性成熟の時期のデータは表示されていないと思います。

また、⑥哺育21日の母動物の臓器重量測定と生殖器の病理の検査未実施について、影響はないと推測されますが、実施されていない項目（F₁雌親動物の原始卵胞の定量的評価並びにP及びF₁雌親動物の性周期の定量的評価）に関する考察も必要と考えます。

また、残りの部分については、回答を受け入れていいと思いますと頂戴しております。

また、〇〇からは、④と⑤のAGDと性分化の観察未実施について、性成熟の時期に言及するのでしたら、雄ではペニス先端の形態変化、成熟精子の観察、雌では膺開口、発情周期、初回排卵の観察によるものと思いますといただいております。

〇〇からいただいたコメントについて、幾つか考察が必要などといったコメントをいただきましたので、こちらの内容について改めてリスク管理機関に問合せを行いました。評価書案のほうではリスク管理機関に確認中だと記載しておりますが、こちらについても先日回答がまいりました。

回答については、机上配布資料5の3ページ目から4ページ目にかけて記載があります。

まず、机上配布資料5の3ページ目の下の部分の「性成熟の時期について、」から始まる部分ですが、最新のOECDテストガイドラインではF₁児の性成熟の時期を確認することを推奨しているが、本試験では実施していない。本試験において性比、生殖器及び繁殖能への影響は認められておらず、その他一般毒性試験でも生殖器に影響は認められなかったことから、性成熟の時期に投与の影響はなかったものとする。

F₁雌親動物の原始卵胞の定量的評価について、最新OECDテストガイドラインではF₁雌親動物の原始卵胞を定量的に評価することとなっているが、本試験では実施していない。本試験において、F₁雌親動物は2産目まで行っており、繁殖性に影響はなく、その後の剖検においても卵巣に被験物質投与に起因する変化は認めないことから、F₁雌親動物の原始卵胞の定量的評価の未実施において試験結果に与える影響は小さいと考える。受胎率及び生存児数に投与に関連すると思われる影響は認められなかったことから、F₁雌親動物の原始卵胞の定量的評価未実施によって試験結果に与える影響は小さいと考える。

P及びF₁雌親動物の性周期の定量的評価について、最新OECDテストガイドラインでは性周期の長さ及び正常な発現の有無を評価することになっている。本試験において、繁殖期には雌の性周期を調べて2回以上規則正しく周期を描くことを確認した後、発情期の夕刻、雄と1対1で同居させたとされている。結果は示されていないものの、性周期の定量

的評価は実施されたと考えられたといった回答が来ております。

こちらの回答に関して、本試験が受入れ可能か御議論、御確認いただければ幸いです。

では、評価書案の説明を続けさせていただきます。評価書案のほうにお戻りいただきまして、46ページ目をお願いいたします。

46ページ目の一番下から、本試験の発生毒性に関する部分についてのOECDテストガイドラインとの相違点の再考察を記載しております。こちらでも説明すると長くなりますので、回答自体の説明は省略させていただきます。

こちらの回答についても、専門委員の皆様からコメントを頂戴しております。いただいたコメントは47ページ目の一番下から記載しております。

〇〇より、②本試験が混餌投与であることについてですが、確認しました。ただし、混餌投与の場合、摂取量に個体ごとでばらつきが生じること、摂取量が正確に定量できないことから、強制の経口投与を行うべきです。

また、⑥～⑧子宮重量と黄体数とAGDの未測定について、確認しました。性成熟の時期はどのように定量したのか説明が必要かと思えます。⑥、⑦、⑧が全て未実施であることが懸念されます。

また、⑨胚の吸収の程度の観察未実施ですが、確認しましたが、早期と後期の分類ができないのは検体数の影響ででしょうかといただいております。

また、〇〇より、①動物数が16匹未満であることについてですが、F_{1b}とF_{2b}の結果が同様の傾向であることから、両世代を合わせて評価してもよいと思えます。

また、④と⑤甲状腺関連の試験の検査未実施と重量測定と病理の検査未実施について、妊娠動物は生理的状态が異なるので、その点に関する考察が必要と考えます。

また、残りの部分については、回答を受け入れてよいと思えますと頂戴しております。

〇〇より、④と⑤甲状腺関連の試験項目についてですが、妊娠期という高感受性期における影響が、成熟個体に対する慢性ばく露の結果をそのまま適用できるかについては、慎重な判断を要すると思えます。

また、⑧AGDの未測定について、こちらは繁殖毒性部分でいただいたコメントと同様となりますが、性成熟の時期に言及するのでしたら、雄ではペニス先端の形態変化、成熟精子の観察、雌では膣開口、発情周期、初回排卵の観察によるものと思えますといただいております。

こちらの項目についても幾つか質問のコメントをいただいております。

〇〇からいただいた性成熟の時期の説明については、先ほど机上配布資料5の3ページ目で説明したものと同様の回答となります。

また、⑨胚の吸収の程度の観察未実施のところでもいただいたコメントについては、机上配布資料5の4ページ目に回答を記載しております。机上配布資料5の4ページ目の一番下になります。胚の吸収の程度の観察における早期あるいは後期の分類が行われなかった理由は、試験実施当時（1975年）には試験ガイドラインに胚の吸収の程度の観察がなか

ったからと思われる。しかしながら、生存胎児数や胚・胎児死亡率などに対照群との差は認められないことから、吸収の程度に投与の影響はなかったものと考えられるという回答が来ております。

また、〇〇と〇〇から甲状腺関連の試験の項目についてコメントをいただきましたが、そちらの回答についても机上配布資料5の4ページ目に記載しております。4ページ目の上の部分、「母動物の甲状腺への影響について、」から始まる部分ですが、母動物の甲状腺への影響について、最新OECDテストガイドラインでは妊娠動物の血液中T₄、T₃、TSHの測定及び甲状腺の重量及び病理組織学的検査が、最新OECDテストガイドライン416では親動物の甲状腺重量測定が規定されているが、本試験では実施していない。本試験において、F₁及びF₂世代の動物の発育、並びに甲状腺の重量及び組織への影響は認めていない。さらには、非妊娠動物ではあるものの、一般毒性試験で病理組織検査を中心に適切に評価されており、ラット90日間試験では本試験の高用量以上の12,000 ppmを投与したが、甲状腺影響は認められていない。したがって、試験結果に与える影響は小さいと考えるといった回答が来ております。

こちらの回答を踏まえまして、本試験が評価可能かどうかについて御確認いただければ幸いです。

では、説明を先に進めさせていただきます。評価書案のほうにお戻りいただきまして、51ページ目をお願いいたします。

51ページ目の2行目から発生毒性試験（ウサギ）について記載しております。こちらでも確認事項を発出した試験となります。

確認事項は9行目の下側のボックスに記載しております。確認事項5として、報告書に調製液の被験物質濃度の分析について記載されていない。どのように確認したのか示すことという問合せをしておりました。

回答はその下に記載しております。こちらの回答は机上配布資料1としても用意してございますが、内容自体はこちらの評価書案に記載しているものと同様となります。

本試験に先立ち実施した投与量決定試験において、100、300、600及び1,000 mg/kgの調製液を分析し、95%～104%という適切な濃度範囲で調製できたことから、当該試験では調製液の被験物質濃度分析は実施していない。なお、投与量決定試験と同じ方法及び濃度範囲で調製していることから、当該試験の調製液は適切な濃度で調製されたと考えるため、得られた試験結果の妥当性が損なわれることはないといった回答が来ております。

こちらの回答に対して、専門委員の皆様からコメントをいただいております。

〇〇、〇〇からは問題ない旨を頂戴しております。

〇〇からは、予備試験の引用で構わないので、レポートにその旨の追記をお願いします。また、調製液は懸濁液のようですが、均一性の分析は実施されていますかといただいております。

こちらの均一性の分析についてリスク管理機関に問合せを行い、回答が来ております。

こちらの回答は机上配布資料5の5ページ目に記載しております。

5ページ目の回答の部分です。前半部分は先ほど確認事項5で説明した内容と同じものとなりますが、本試験に先立ち実施した投与量決定試験において投与液を分析しているが、その際、1つの投与液について2回から4回のサンプリングを行って濃度を確認しており、極端な濃度値のばらつきは認められずに、95～104%という適切な濃度範囲で調製できていることから、投与液は十分な均一性のある状態であったと判断される。

当該試験では被験物質濃度分析を実施していないが、投与量設定試験と同じ方法及び濃度範囲で調製していることから、当該試験の投与液の均一性に問題はなく適切な濃度で調製されたと考えられ、得られた試験結果の妥当性が損なわれることはないと考えられるといった回答が来ております。

その下には、投与量設定試験、こちらも報告書として提出されていますが、そちらに記載されていた分析の結果について記載がされております。

この回答について御確認をお願いいたします。

それでは、説明を続けさせていただきます。評価書案のほうにお戻りいただきまして、51ページ目をお願いいたします。

51ページ目の一番下の部分です。確認事項6として、飼料中の被験物質の均一性及び安定性の確認結果が本試験報告書に示されていないこと。こちらについて示すとともに、最新のOECDテストガイドラインと比較して投与期間が短いことについて再考察することということについて問合せをしておりました。

こちらについて回答が来ております。回答は52ページ目のほうに記載しております。

まず1つ目について、当該試験は投与液で被験物質を強制経口投与しており、また、投与液は用時調製しているため、被験物質の均一性及び安定性確認は不要であるといった回答が来ております。

また、2つ目、投与期間が短いことの再考察について、ウサギの器官形成期において、胎児の外形、骨格及び内臓に、投与に関連すると思われる変化は認められなかったことから、器官形成期以降のばく露が胎児の発生に及ぼす影響は極めて低く、投与期間が不足していても発生毒性の評価は可能と考えられたといった回答が来ております。

こちらの回答について、専門委員の皆様からコメントを頂戴しております。

まず、〇〇より、1つ目について、ウサギの試験は強制経口投与でしょうか。試験ごとに投与経路が異なるのであれば、混乱を招きますので、記載に注意が必要ですよといったコメントをいただいております。

こちらのコメントについて、その下、【事務局より】の部分に返答を記載しております。こちらは評価書のほうにも記載しているのですが、このウサギの発生毒性試験については強制経口投与となります。また、そのほかの生殖発生毒性試験についても投与方法を記載しており、先ほど御説明した1世代繁殖試験（マウス）と2世代繁殖／発生毒性併合試験（ラット）については混餌投与となります。

また、〇〇からいただいた2つ目のコメントについて、器官形成期以降も身体の成長や神経機能の発達に影響する可能性があります。この根拠では器官形成期以降の投与が不要であることの根拠には不十分であると考えます。

また、〇〇より、1つ目のものについて、飼料ではなく調製液の誤植だと思いますといただいております。こちら、事務局から確認事項を発出した際に、調製液とすべきところを誤って飼料としておりました。大変失礼いたしました。

また、〇〇からいただいたコメントを続けさせていただきますが、確認事項5と重複しているので、コメントは確認事項5に対するものと同じです。確認事項5で出したコメントと同じですといただいております。

また、2つ目の再考察については、回答を受け入れてよいと思いますといただいております。

〇〇により、1つ目、用時調製で安定性は確保されているとしても、均一性の保証はありません。

また、2つ目について、投与期間が器官形成期を含んでおり、よろしいかと思っております。

〇〇から均一性に関するコメントをいただきましたが、こちらについては、先ほど机上配布資料5の5ページ目で御説明したとおりの回答が来ております。

また評価書案のほうにお戻りいただきまして、53ページ目をお願いいたします。

53ページ目の上のボックスの部分ですが、こちらは前のページから続くウサギの発生毒性試験の前回審議時に記載した【事務局より】ボックスとそれに対する専門委員からの回答を記載した部分となっております。

こちらについて、〇〇から、前回審議時に〇〇からいただいたコメントに対する追加のコメントをいただいております。いただいたコメントとしては、用語については前例に従いますといただいております。前回審議時にリスク管理機関から提出された回答の用語に関するコメントをいただいていたのですが、そちらに対する追加コメントとなっております。

生殖発生毒性試験についての説明は以上となり、リスク管理機関から得られた回答を踏まえて、生殖発生毒性に関する試験について評価可能か御確認いただければ幸いです。

また、その次から続く遺伝毒性試験、経皮投与、吸入ばく露等試験、その他の試験については、特段コメントはいただいております。

食品健康影響評価の前までは以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございました。

かなりボリュームがありますけれども、よろしく願いいたします。

まずは下ページの42ページ目ですけれども、生殖発生毒性試験のところにマウス2世代投与の用量設定試験を追加されております。具体的には3行目からです。1世代繁殖試

験（マウス）の混餌投与ですけれども、こちらはかなりOECDテストガイドラインから逸脱したような内容で検査項目が少ないという試験ですが、参考資料扱いにはできるだろうという先生方のコメントだと思います。

〇〇、こちらのほうのコメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

今、先生がおっしゃられましたとおり、参考資料の扱いであれば問題ないかと思います。以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もよろしいでしょうか。

〇 〇〇

同じく参考資料でよいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇のほうはいかがでしょうか。

〇 〇〇

実施項目が少ないため、参考資料と考えます。よろしくをお願いします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、参考資料として掲載するということです。

続きまして43ページ、（1）2世代繁殖／発生毒性併合試験（ラット）です。こちらは混餌でやられた試験ですけれども、この件について、まずは被験物質濃度の分析等について確認していただきたいということで、机上配布資料の1ですかね。こちらに回答があったということです。飼料中の被験物質の濃度の分析は実施していないのだけれども、検体摂取量はここに示したとおりで算出しておりますということですので、よいかと思うのですが、まずこの回答について、〇〇のほうからは4日間補充はなかったのでしょうかということで、机上配布資料5の4ページに4日間していないということで、こちらは大丈夫かと思えますね。ありがとうございます。

〇〇のほうから、動物にばく露された被験物質の濃度、正しいかどうかというのは調製記録等で確認できるのでしょうかということで、机上配布資料5の3ページで示されていましたが、〇〇、こちらでよろしかったでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

どこに示されているのでしょうか。

○ ○○

机上配布資料5の3ページです。

○ ○○

安定性と均一性は範囲内で大丈夫だと思うのですが、濃度分析がされていないということなので、動物に正しい濃度の飼料が投与されているのかがこれでは分からないので、調製記録で被験物質を何g測って何gの飼料と混ぜたという記録があれば大丈夫でしょう。分析があるのが一番いいことなのですが、これは古い試験なので分析は無理だと思うので、そういうことは調べたのでしょうか。そういうことというのは、調製記録等で確認できましたという回答が。

○ ○○

回答は得られていないですね。今回の場合は均一性と安定性について。

○ ○○

濃度については回答がないようです。

○ ○○

回答がなされているということですね。

事務局、こちらは調製記録等で確認されたかどうか云々という回答は来ていましたでしょうか。

○ ○○

特段ほかの回答は得られておりません。

○ ○○

得られていない。ということは回答はいただいていないということですね。なので、濃度をどの程度調製されたか、一番大事なところですが、このデータがないということですね。

ありがとうございます。○○に御指摘いただいた部分は回答が得られていないということで、投与で調製された濃度がしっかりとこの濃度で実施されたかどうかというのは分からないということだと思います。

では、次に進みたいと思いますけれども、確認事項の4です。これは均一性及びOECDテストガイドラインからの逸脱、相違点に関してですが、均一性、安定性は先ほどの回答で受け入れられるということだったと思うのですが、OECDテストガイドラインからの逸脱、相違点については多数あったということです。まずはこの辺をまとめて評価をいただいて、コメントをいただいて、それから、これは受け入れられるデータなのか、それともこれはまずくてやはりやり直したほうがいいのかなというコメントも含めてお願いしたいと思うのですが、まず、○○よりお願いしてもよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

1) については私の読み取り不足ですみません。了解いたしました。

そのほかの項目についてなのですが、特に気になるところが性成熟のところ、机上配布資料のほう、雌についての記載は十分あったかと思うのですが、雄のほうも不足というか、交配が可能であったということしか記載がなかったので、雌はいいかと思うのですが、雄のほうも懸念されます。なので、雄についての性成熟のほうの内容をもう少し考察いただければと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

雄の性成熟に関しては情報が少な過ぎるので、考察又は見解が何か必要だということだと思います。

それでは、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

今回の試験は非常に古くて、1975年でしたので、当時はガイドラインもなかったと思うのですが、その後、ガイドラインが2回ぐらい更新されていて、一番変化というか変更というか、検査が追加されているのが生殖発生毒性試験なのだと思うのです。それでこんなにたくさん不足の検査があるということになっているのですけれども、今回のこの剤、フサライドに関しては、ほかの生殖発生毒性試験も含めて毒性がとても低いということなので、足りない検査を追加しても、恐らく影響はないというこの申請者の結論どおりのことが予測されるのは私もそう思います。ただし、考察について、考察の持っていく方というか足りない部分、考察が不十分である部分が多々あると思います。新しくOECDテストガイドラインに追加された項目というのは、この何十年かの中に、特に生殖発生分野では内分泌かく乱という概念が出て、その影響を検出するために検討されて追加されていった項目だと思うのです。それで、申請者の回答にはそういった類いのものが一言も入っていないのと、特に催奇形性試験のOECDテストガイドライン414で妊娠動物の甲状腺ホルモンを測定するということなのですが、これは妊娠中の母の甲状腺ホルモンの低下が胎児の脳の発達に悪影響を及ぼすかもしれないという懸念があって追加された項目なので、考察にある長期毒性の結果は関係ないと思われます。もうちょっと慎重に、丁寧に考察してほしいと思います。結論というか、毒性は低いので、毒性はないかもしれませんが、そういう私の感想です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

内分泌かく乱物質としてみた場合の立場で考察していただく、あるいはTSH、甲状腺への影響は胎児に与える脳の発達に関する部分で考察をもう少ししてほしいということだ

と思いますけれども、試験自体は多分やっても何も出ないだろうけれども、そういったところの考察がもう少し欲しいということだったと思います。ありがとうございます。

それでは、〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

OECDテストガイドラインが近年できてきまして、それよりも大分前、以前やった試験に対して遡るにあたり厳しい部分もあるかもしれませんが、データそのものは受入れは可能とっております。ただ、考察の説明において雑なところが感じられますので、丁寧に言っていただきたく存じます。

〇〇も〇〇もおっしゃったことと重複することもあるかもしれませんが、例えば性成熟の時期がどうなのかというのは申請者側が述べていたことですので、それに関するデータは申請者から出ていないこともあるので、文言の正確な使い方をしていただきたいと思います。

甲状腺のことにしましては〇〇が十分おっしゃっていただきましたが、妊娠期というのはいわゆる高感受性の時期ということで、普通の生体の個体のヤングアダルトとか成熟期のいわゆる非妊娠期のときと生理的状态が非常に高感受になっておりますので、長期試験をやったからそれを妊娠期に当てはめられるとの説明は了承できないところがありますので、考察をもう少し丁寧にしてほしいとっております。

内容的には受入れは可能と思いますので、もう少し細かい考察をお願いしたいというところでは。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

確認させてください。データは受入れが可能である。だけれども、考察が不十分なので、考察をもう一回してくださいということで、その考察は何に使うのでしょうか。多分データは受け入れられるのであれば受け入れられるのだけれども、分からないところがあるので、もう少しこの辺は説明してくださいという感じでしょうか。

〇 〇〇

そういうことです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

先生方、試験は多分受け入れられるのだろうけれども、受け入れると返事するまでには考察ではもう少し足りないところがあるので、しっかりと専門家による考察を求めるということでしょうか。分かりました。

あと、同じく、次の発生毒性試験についても色々とOECDテストガイドラインから要求されている項目が測れていない部分があるのですけれども、こちらに関しても、下ペー

ジ47ページのほうからのボックスに先生方のコメントに対する回答がありますが、机上配布資料の5に載っているのでしょうか。

〇〇からこの発生毒性試験のほうに関してコメントをいただけますでしょうか。

〇 〇〇

47ページのほうでしょうか。先ほど先生方からいただいたコメントと同じなのですが、未実施の部分について仕方のないところはあるのですが、特にこちらですと甲状腺のところ、性成熟のところというのが関わってきていますけれども、考察を理解できないとか、丁寧にしてほしいというところがあります。やっていないのですけれども、ほかの試験の結果と併せて、例えば甲状腺のことであれば、新生児の体重に変化がないからとかというような、発生中のものと生まれた後のものと併せて考察していただけると、もう少しこちらでも理解できる、許容できるかと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

すみません。47ページは既に皆さんに回答いただいたものも含まれていましたけれども、この2世代繁殖/発生毒性併合試験（ラット）ですけれども、もう一度、専門家の方にちゃんとレビューいただいて考察をしてくださというコメントをしましょうか。受け入れる、受け入れないは、その考察をもらってからですね。多分受け入れられるということなのでしょうけれども、そういうことでよろしいでしょうか。生殖発生毒性試験の先生方、大丈夫でしょうか。

では、そういうことにしたいと思います。

〇 〇〇

〇〇、1点だけ今の試験で質問をさせてください。〇〇からの調製記録等での確認なのですが、こちらはかなり古い試験でして、報告書では基礎飼料に1%混入したものを大量群として、その下の用量はその10分の1にしたものという説明しかなかったようなのですが、仮に飼料調製記録などが出てこなかった場合は、この試験の扱いはどうなりますか。

〇 〇〇

どうぞ。

〇 〇〇

〇〇です。

レポート等の記載で確認ということであれば、古い試験だから致し方ない部分があるかと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

できるかできないか、よく分かりませんが、多分できないのでしょうか。

〇〇。

〇 〇〇

これは再評価だと思うのですが、この剤は再評価になっているので、試験が大変古いのだと思うのですが、低毒性なので追加試験をしないのであれば、それなりの努力を申請者の方にしていただきたいと思います。生データを確認して、なかったらしようがないですが、そういうところまできちんと調べていただきたいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

試験の根幹に関わる問題ですので、ここは真摯に対応していただくということで、申請者のほうにもう一回調べていただくということでいいかと思います。

事務局のほう、どうぞよろしく願いいたします。

それでは、下ページ51ページです。発生毒性試験（ウサギ）のほうに移りたいと思います。こちらは強制経口試験ですね。実施時期が1987年、GLPで実施されております。

確認事項6です。下ページ51ページの下のカラムですが、懸濁液の被験物質の均一性、安定性、それから、投与期間が短いことについて回答を得ていますが、これに関してコメントをいただきたいと思います。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

1) は問題ありません。

2) なのですが、回答のほうで器官形成期にばく露したもので影響がなかったのに、器官形成期以降もありませんというのが懸念されます。器官形成期の影響と器官形成期以降の影響というのは異なりますので、恐らく影響は出ないのだろうと思うのですが、ただ、根拠として器官形成期がないからというのは、それもいいのですが、もう少し違う考察も加えてほしいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

全般的に申請者の回答に不十分な部分があります。〇〇のおっしゃるとおり、ここでも論拠が成立していないと私も思いますので、もう少し丁寧に考察をしていただきたいと思います。

以上です。

○ ○○

それでは、○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

投与期間が器官形成期を含んでいるからよいと書きましたけれども、○○や○○がおっしゃるように、投与期間が不足しているということに関しての考察を追加していただきたいと思えます。

以上です。

○ ○○

分かりました。

このウサギの試験に関しても、やはり専門家にしっかりと回答が科学的に説明できているかどうか一回レビューいただくぐらいのスタンスでやってもらおうということでよろしいでしょうか。食品安全委員会としては、今回のこの考察はなかなか受け入れ難いということで、もう少し専門的な立場で考察を再度行ってほしいという希望を出すということにしたいと思えます。ありがとうございます。

それから、○○、前回審議事項で胚の吸収の程度というところで、胚の吸収の時期の表現については用語は前例に倣いますということですがけれども、こちらでよろしかったでしょうか。

○ ○○

結構です。用語については前例に倣ってください。よろしくお願いします。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、その後の遺伝毒性等と代謝物の試験に関してはコメントがないということで、次は食品健康影響評価のほうに入っていくのですけれども、申し訳ございません。私、急用ができて、ここで退席しなければならなくなりました。それで、以降の進行を○○にお願いしたいのですけれども、○○、大丈夫でしょうか。

○ ○○

かしこまりました。

○ ○○

大変申し訳ございません。退室させていただきます。

○ ○○

そうしましたら、議事のほうを進行していきたいと思えます。

そうすると、次は食品健康影響評価ですかね。事務局より説明をお願いします。

食品健康影響評価は今日はしないですか。

○ ○○

今回、ラットのデータは既に要求することが決まっていることと、本日、生殖発生毒性の部分で再考察を受けるまでデータを評価に使えるかどうか、という御意見がございまして、食品健康影響評価に行ってよろしいかどうか、御相談です。

○ ○○

データを待ってからにしたほうがよろしいですね。

○ ○○

1つだけ、今質問を申し上げるのがよろしいのか、私も迷ったところではあるのですが、ラットの代謝についてはないと全く評価できませんという御意見でしたので、いずれにしてもデータは要求するとしまして、生殖発生毒性の分野なのですから、多分評価はできるとは思うけれどもという前提つきでの御意見もあったかと思えます。この試験につきまして、例えばなのですから、安全係数を追加することで評価できるようなものであるかどうか、現段階で何うことすら難しいというようなものなのか、現状の先生方のお考えとして、試験自体は最近の試験項目に沿って十分やってあるものではないので、仮に説明が来た場合は、完全に受け入れられる可能性がある。もしくは、それであっても安全係数を付す可能性があるといった点も含めて、試験の扱いについてのお考えを、可能であれば少し御議論をお願いできればと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

そうしましたら、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

試験の結果を見ていきますと、生殖毒性のほうに懸念があるかということ、私としてはそうではないと考えておりますが、未実施の項目あるいは考察が必要な項目があるのだけでも、そこに対するものが不十分であるのでという状況ですので、安全性という観点に関してはいい、安全な物質なのではないのかなと考えております。

以上です。

○ ○○

特に安全係数を追加する必要があるかどうかという辺りは、何か御意見はありますか。

○ ○○

現在のデータからでは加える必要はないというか、現在のデータからでは加えることができないのではないかなと。追加の実験をするのであればいいと思うのですけれどもと考えます。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

先ほど申し上げたのですけれども、この生殖関連の試験のNOAELは限度用量のようなので、今書いてございます2年間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）のADIよりNOAELが低くなるというようなことはないと思いますので、考察がしっかりできていれば、追加の試験は必要ないかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、今日の段階でADIを設定することは可能だということによろしいですか。

○ ○○

考察をみてからでよろしいですか。

○ ○○

もう一度考察を求めて、回答をみてから判断したいと。

○ ○○

再度きちんと丁寧な考察をみさせていたいただきたいです。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

未実施の項目があるということはありますけれども、考察を専門家に付け加えていただけるということで納得できるようであれば、受け入れる方向には行くと思います。それを見ていない現段階では係数は必要ないかと思ってはいるのですが、詳細な議論を見た上ではっきりしたことが言えるのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

そうしますと、やはり考察は不十分ということで、現段階でADIの設定はしないほうがいいだろうと。考察をみてから最終判断をするべきだという意見でよろしいですか。

そうしたら、事務局、そのような形でよろしいですか。

○ ○○

ありがとうございます。

もう一点だけよろしいですか。これは動態の先生方への御質問になるかもしれないのですけれども、今残っている問題はラットの動物体内動態と生殖発生毒性の点で、生殖発生毒性についてはまず考察をみましようということで今日御意見をいただいたのですけれども、一方、ラットの動物体内動態につきましては、新しいデータをみるまで評価は完結しないのか、今後実施するという前提、そういったものがあるのかどうかなのですけれども、そういった前提であればADI等の設定は可能というようなものなのであるか、そこについ

でも可能であれば御議論をお願いしたいです。

○ ○○

そうしましたら、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

今までの話では、非常に毒性が低いというのは理解できます。毒性の観点から言えばADIは出してもいいかなと思いますけれども、結局OECDテストガイドラインに沿った内容が十分でないということが抜けているので、私としてはそれはやはり納得がいかない。だから、相対的にはできるかもしれないけれども、部分的なデータが抜けているというのが私の意見です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

この剤はすごく吸収がよくて、でも、排泄もいい。○○が指摘されているように腎臓にちょっと残るところがあるという剤で、排泄はいいというものもありますので、毒性試験のほうできちんとしたデータを審議されて、ADIの設定は可能なのではないかなとは思いますが。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、御意見が分かれているところではあると思いますけれども、○○の御意見としては、やはりデータが不十分なので、しっかりとしたデータを基に最終判断をすべきだということだと思いますけれども、事務局、どうしますか。

○ ○○

ありがとうございます。状況につきまして承知いたしました。まずは、今日いただいた御意見を踏まえまして、リスク管理機関のほうに確認を求めるということで進めさせていただければと思います。

○ ○○

そうしましたら、今日は食品健康影響評価はやらないということによろしいですか。

ありがとうございました。

そうしますと、前回の審議を踏まえまして、動物体内動態試験についてOECDテストガイドラインに則した試験成績を要求するという。そして、本日の審議を踏まえまして、生殖発生毒性試験についてより慎重な考察を行っていただくところを追加で、資料要求事項を出したいと思います。

内容につきましては後ほど事務局のほうに整理していただいて、確認したいと思います。それでは、今後の進め方について事務局より説明をお願いします。

○ ○○

御審議ありがとうございました。

先ほど○○からお話がありましたとおり、追加資料要求を出すということで進めさせていただきます。そして、回答が提出されましたら、再度本調査会にて御審議いただく予定です。また、農薬評価書案につきまして、本日御指摘があった点については修正させていただきます。

○ ○○

それでは、そのようをお願いします。

そうしましたら、次の議題です。農薬（フルペンチオフェノックス）の食品健康影響評価についてに移りたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

それでは、資料2と机上配布資料3と4をお手元に御用意ください。

評価書案は資料2のほうでして、まず表紙を御覧ください。

フルペンチオフェノックスは殺虫剤で、日本国内で農薬登録はありません。今回、ぶどう、いちご等への新規登録申請及び魚介類への基準値設定の申請がされています。第30回の農薬第四専門調査会からの継続となっております。

前回は3月に御審議いただいたのですが、その審議において2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）及び18か月間発がん性試験（マウス）で認められた神経系に関連する所見のメカニズムについての考察と、発生毒性試験（ラットとウサギ）の死亡例の死因についてリスク管理機関に確認することとされまして、今般、回答が提出されたので、それについて引き続き御審議をお願いいたします。

なお、確認事項への回答についてなのですが、事前にコメントいただくために送付したのですが、その後、差し替えが提出されておりまして、新しい回答というのは机上配布資料4となっております。お手数なのですが、今回こちらの机上配布資料4に基づいて御審議をお願いいたします。

まず審議の経緯、評価書、資料2の3ページをお願いいたします。

本剤の要請事項説明は2023年の11月に行われておりまして、前回の審議は先ほど御説明しましたとおり3月に行われて、今回2回目の御審議をいただくものです。

本剤の概要ですが、7ページをお願いいたします。

2行目に開発の経緯がございまして、本剤はエネルギー代謝のβ酸化を含む脂肪酸代謝経路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。

では、前回審議済みのところで今回新たにコメントいただいたところですか、前回の審議を踏まえた修正を行った部分についてまず御説明したいと思います。

まず、評価書の19ページをお願いいたします。

動物体内動態試験の代謝の部分でして、19ページの6行目からございます肝臓や腎臓等に主に認められた代謝物に関する記載のところで、〇〇から今回新たにコメントをいただいております。いただいたコメントは下のほうのボックスにございますけれども、主に肝臓でM36、白色脂肪でM15は反復投与により蓄積し、M1、M2、M31、M4と比較しても少なくない量ではあるので、コメントしてもよいかと思えます。白色脂肪におけるM4についても、標識部位により反復投与／単回投与の量比は異なりますが、反復投与時の蓄積について言及するか、代謝を専門とされる先生方の御意見を伺いたいです。Excelシートを添付しましたといただいております、いただいたシートというのが机上配布資料3です。こちらで反復と単回でどれくらい認められたかというのと、反復でどれくらい多く認められたかというのをまとめていただいております。

いただいたコメントを踏まえまして、M36（肝臓と腎臓）、M4とM15というのが白色脂肪で、反復投与のほうが単回よりも多く認められたということを追記する案としております。御検討をお願いいたします。

続いて、前回審議を踏まえた修正の部分ですけれども、28ページをお願いいたします。

90日間亜急性毒性試験（イヌ）のところでは、前回の審議の結果、雌雄で認められた胆管上皮細胞空胞化が40 ppm以上投与群での毒性所見とされたことを踏まえまして、そのとおりに修正する案としております。先生方からは確認しましたとコメントをいただきまして、追加の修正というのは特にいただいております。

続いて、37ページをお願いいたします。

遺伝毒性試験です。その次の38ページの表の中で〇〇から誤記の修正をいただいております、そのとおりに修正をさせていただく案としております。御確認いただければと思います。

さらにその次、39ページをお願いいたします。

こちらはイヌの先ほどの90日間試験で出てきた胆管上皮細胞空胞化ですけれども、同じく13週間40 ppmを投与してその回復性をみる試験というのが行われていまして、そこでみられたALP増加というのも毒性所見に入れるべきではないかという御意見を前回いただいております、それを踏まえた修正を行っております。こちらでも記載を確認しましたということで先生方からいただきまして、特に追加の修正等、コメントはございませんでした。

次に、46ページをお願いいたします。

こちらは食品健康影響評価の動物体内動態試験のまとめの記載ですけれども、前回の審議で、当時の〇〇からCO₂の排泄についても追記してはどうかという御意見をいただきまして、追記する案としました。〇〇から追記のとおりで結構です。〇〇から、加えていただき、ありがとうございますといただいております。

前回審議済みの部分についての御説明は以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、1つずつ最初から見てみたいと思います。

まず、19ページです。18行目の事務局ボックスで、〇〇から反復投与時の蓄積について言及するかどうかということで、代謝物M36、M4とM15の蓄積についての追記案を作成していただいています。これについて記載すべきかどうかというところ、先生方に御意見を伺いたいと思いますけれども、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

私は個人的にはそこまでそのときは見ていませんでしたが、全体の中で、今おっしゃったのは、私も確認したところ、特徴があるのは確かなのですね。代謝物が多いからなのかなというところもありますけれども、〇〇がそうおっしゃるのも分かりますので、私はこの修文そのままを加えて結構かなと思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

この剤はすごく代謝物が多い、結構数が出てきていますけれども、多く検出される分を記載するのでいいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしましたら、記載を追加する、事務局案でよろしいということかと思えます。本日、〇〇は御参加されていませんけれども、念のため、〇〇にも記載を確認していただくようお願いします。

そうしましたら、次が毒性試験です。評価書29ページの事務局ボックスです。試験は90日間亜急性毒性試験（イヌ）です。こちらは前回審議時に40 ppm以上で認められた胆管上皮細胞の空胞化を毒性として取るということで事務局のほうで修正いただいております。私、〇〇、〇〇、〇〇、いずれも特に問題ないということでコメントをいただきましたが、こちらはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

続いて、食品健康影響評価です。評価書46ページの22行目の事務局ボックスで、前回審議時に〇〇からCO₂の排泄について追記すべきという御意見をいただいて、事務局に修正いただいています。〇〇からも記載のとおりで結構です。〇〇からもありがとうございますということでコメントをいただきました。

〇〇、よろしいでしょうか。

〇 〇〇

はい。ありがとうございます。

○ ○○

御確認ありがとうございます。

これで以上ですかね。

そうでしたら、事務局から引き続き御説明をお願いします。

○ ○○

念のため、先ほど御説明した部分としましては、38ページ、39ページの遺伝毒性試験の修文と、あと、細かいことなのですけれども、その他の試験の胆管上皮細胞空胞化の回復試験（イヌ）のALP増加というのを追記しまして、そのまま御同意いただいているので問題なかったのですが、すみません。

○ ○○

すみません。飛ばしておりました。

38ページです。○○に修正いただいたところですよ。

○○、修正はこのような内容で問題ないでしょうか。

○ ○○

○○です。

問題ございません。よろしくをお願いします。

○ ○○

御確認いただきありがとうございます。

次は39ページです。こちらは胆管上皮細胞空胞化の回復試験（イヌ）というところで、先ほどの13週間の試験でALP増加を毒性と取ったということで、その部分を追記していただいています。こちら私も、○○、○○、○○、皆さん確認しましたというコメントをいただいていますけれども、特に問題ないでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

これで御説明いただいたところは以上ですかね。では、引き続き説明をお願いします。

○ ○○

では、今回確認事項の回答が得られた部分を御説明したいと思います。

評価書で言いますと34ページから37ページにかけてでございます。事前にお送りした回答としては36ページから37ページにかけて記載しております。

新しい回答は、机上配布資料4の7分の6ページをお願いいたします。

発生毒性試験でみられた死亡例の死因についてです。回答はこの机上配布資料4にありますとおりなのですが、まずラットのほうですが、ラットの発生毒性試験で認められた母体における毒性は最高投与量20、12 mg/kg群のみに観察された。この投与量20 mg/kgでは、4～6回の投与後に瀕死により12 mg/kgに用量を下げたが、その後も瀕死が続き、半数以上の死亡又は瀕死が認められることから、致死量相当である。

一方、雌ラットを用いた解毒方法又は救命処置方法の試験では、100 mg/kgの用量の

被験物質を投与した動物に投与後1時間から3日にかけて円背位、自発運動低下、鎮静、筋力低下などの症状が出現し、10匹中6匹が死亡したものの、これらの症状はブドウ糖反復投与処置により劇的に改善され、動物の死亡もブドウ糖の補給により完全に抑制されることが確認されたということから、この発生毒性試験における母動物の死亡についても、被験物質投与に起因する血糖値の低下が回復せず、一般状態が急激に悪化したためにもたらされた可能性が高いと推察するとされております。

また、ラット発生毒性試験における胎児では、生存胎児数、胚・胎児死亡率、胎児体重、胎盤重量及び性比に影響は認められず、生存胎児の奇形や変異の出現頻度、胚・胎児致死作用及び催奇形性はみられなかったとされています。

また、ウサギのほうですけれども、ウサギの発生毒性試験では、9 mg/kg投与群の4例のうち、妊娠27～28日に死亡した母動物については、体重増加抑制、摂餌量減少、自発運動の低下及び腹臥が死亡前に認められていた。また、妊娠21～24日に著しい体重減少により、妊娠25日に1例安楽殺されていまして、また、妊娠20日に軟便、緩徐呼吸、腹臥位が認められたために1例切迫殺している。さらに、妊娠21日で認められた流産動物の1例については、妊娠6～18日にかけて体重増加抑制が認められていた。これらの所見はいずれも投与期間の後期に認められていることから、母ウサギの死亡についても被験物質等に起因する低血糖が続いたことによる一般状態の悪化に伴うものと推察したということで、低血糖による一般状態の悪化といった回答が来ておりますので、御検討いただければと思います。

続いて、もう一点の確認事項ですが、42ページをお願いいたします。

こちら、前回審議時からボックスに書いているものですが、本剤ですが、神経毒性試験、発達神経毒性試験を実施しておりませんで、ドシエでの考察としては、神経毒性を示す所見が認められなかったことや、構造に既知神経毒性物質との類似性が認められないこと、コリンエステラーゼ阻害性を有しないと認められるので、そういう実験を実施しなかったということが記載されているのですが、ラットとマウスの長期間の試験で坐骨神経線維変性や脊髄神経根神経症、また、マウスでは大脳出血といった病理組織学的所見が認められていまして、一般状態の変化としては、マウスの雌のみですが、後肢引きずりというのが認められていまして、神経毒性試験を実施されていないことの妥当性について御検討くださいと前回からしておりました。

御議論の結果、43ページの下の方に確認事項①とありますとおり、神経系に関する所見が認められていて、そのメカニズムについて、なぜ長期間でみられるのかや種差ですか、児動物への影響の可能性についてという点を含めて考察するようにとしておりました。また、マウスが発がん性試験の予備試験で90日間の試験があったのですけれども、報告書が出ていなかったのも、そちらも併せて提出するようにということを確認事項としておりました。

確認事項の回答は机上配布資料4の1ページからですので、こちらを御用意ください。

また、評価書は27ページを御覧ください。

まず、評価書案27ページですけれども、報告書の提出を求めた90日間亜急性毒性試験（マウス）を記載しております。事前送付の際には書いていなかったのですけれども、上のほうのボックスにございますとおり、〇〇から、今回提出された報告書は、18か月間発がん性試験（マウス）と同様の神経系組織の病変がみられているので、参考資料として評価書に追加してはどうでしょうかといただいております。この試験は神経系への影響が確認できると考えられたことから、評価書に記載する案としました。今のところ、参考資料ではなくほかと同じ評価資料として追記する案としていますが、この試験の扱いですとか、ここに記載した記載案の内容について御検討をお願いいたします。

今書いている毒性所見としては、28ページの表の中にございますけれども、600 ppmから、有意差はないのですけれども、雌のほうで大脳や橋に出血ですとか大脳神経網空胞化というのがみられております。

ちなみに、机上配布資料4では、7分の3ページというところでこのマウスの90日間試験で認められた所見というのが表1の2個目の表で載っております。

そして、回答のほうに進めたいと思いますが、机上配布資料は7分の1ページにお戻りください。

どういう回答が出ていたかといいますと、まず長期間の投与で影響が認められる理由については、1ページから2ページにかけてございます。マウスの90日間の試験、発がん性試験、そして、ラットの2年間慢性毒性／発がん性併合試験において、中枢神経系に認められた病変については、被験物質の総摂取量に着目すると、8,000 mg/kg程度に達した後発現する傾向が示されたということで、これらの結果は本剤の投与に起因する神経病変の発現に被験物質総摂取量が関連することを示唆する。すなわち、マウス、ラットいずれにおいても8000 mg/kg程度を超えると中枢神経系に病理組織学的異常が発現するものと推察する。ただし、ラットの慢性毒性／発がん性併合試験の発がん性試験群、2年間のほうの試験群では、総摂取量が2,000～3,000 mg/kgであった80 ppmにおいても末梢神経の所見が認められているので、末梢神経組織では加齢性の変化が加わることによって被験物質投与の影響が生じやすくなる可能性があるものと考えるところです。

一方、ラットの28日間の試験では700 ppmの用量で死亡が発現し、90日間のほうの試験では400 ppmでも体重及び摂餌量低下、ヘモグロビン低値等が認められておるので、神経系の影響が期待されるほどに高い用量を設定して神経毒性発現のメカニズムを解析することは不可能であると判断したとされております。

続いて、種差についてですけれども、ラットでは体重抑制及び貧血を示唆する血液学的検査値の変化がマウスと比較してより低い用量から出現し始めることから、90日間の試験及び慢性毒性／発がん性併合試験のほうの1年間の試験群で設定が可能だった用量群では、被験物質総摂取量が閾値に到達しなかったために神経病変の発現には至らなかったものと推測する。また、先ほど御説明したとおり、被験物質総摂取量との関係があると思わ

れるので、中枢神経系に及ぼす影響に関してマウスとラットの間に明瞭な種差はないもの
と考えるとしています。

3点目、発達神経毒性を含む児動物への影響の可能性について、胎盤透過性や乳児構成
を含めた考察というのを求めておりました。こちらは7分の2ページの下のほうになりま
すけれども、ラットの2世代繁殖毒性試験では、F₁及びF₂児動物のいずれにも哺育期間
中における体重抑制が観察されていることから、児動物は胎盤又は乳児を介して被験物質
にばく露されているものと推察する。しかし、最高用量群でもF₁及びF₂世代の動物に神
経系への影響が疑われる所見は何も認められていない。また、ラットの90日間試験では、
体重及び摂餌量の低下、血液検査項目の変動等の影響が認められた。400 ppm群におい
ても神経系への影響は何も観察されていない。ラットの2世代繁殖試験で設定した150
ppmの用量はP世代の親動物に明らかな体重増加抑制を引き起こすほどの高用量であった
ことを考慮すると、発達神経毒性試験の投与期間内に神経系への影響が出現すると予想さ
れるほどの用量（先ほど出てきた8,000 mg/kg以上）をばく露することは不可能であると
考えることから、発達神経毒性に関する懸念は低いものと推察するとされております。

こちら、机上配布資料での確認となって恐縮ですが、御検討いただければと思います。

なお、事前にいただいていたコメントを参考に御紹介します。評価書案45ページをお
願いたします。

これは差し替え前の回答に対するものではあるのですが、まず〇〇から、加齢に
よる感受性増大による変化では考察として不十分だと思いますといただいています。

〇〇からは、大脳出血が加齢で発生するとの報告はないと思います。可能な限り試験の
実施を要請するスタンスでよいと思います。神経毒性を否定するデータが出るまでは、安
全係数を追加対応するのがいいと思います。

〇〇からは、神経系への影響は体重増加抑制が認められていない群でも明らかであると
いただいています。

また、〇〇からは、複数の試験でみられた神経系組織の病変は、被験物質投与による毒
性影響と考えます。メカニズムについては、β酸化を含む脂肪酸代謝経路が阻害され、神
経障害を引き起こすなどの科学的な考察が必要だと思います。なお、脊髄神経根神経症はラ
ット104週投与試験では対照群でも多数発生していますが、マウス72週投与試験では雌1
例しか発生していないようです。また、マウス発がん性試験では、体重変化の認められな
い150 ppm雌で神経系組織の病変が認められています。なお、ラット104週投与試験でも
体重変化の認められない80 ppm雌雄で神経線維変性がみられていますといただしていま
す。

また、胎盤透過性や乳児移行性についてですけれども、2世代繁殖試験で哺育児の低体
重がみられていることと、被験物質の物理的・化学的性状（分子量）を考慮すると、胎盤通
過や乳汁移行をしている可能性が考えられます。加えて、2世代繁殖試験は混餌投与なの
で、生後14日頃から離乳まで授乳と直接摂取の両方のばく露がされます。これらを踏ま

えて、既知の実験結果から発達神経毒性の可能性を考察してください。育成期に学習や行動の異常が発現する可能性については、用量設定、投与経路や投与期間等を考慮して考察してくださいといただいています。

また、〇〇からは、加齢による感受性増大が原因ということであれば、加齢動物では短期間で神経変性が発現するというようにも受け取れますといただいています。

また、〇〇からは、被験物質投与に関連した神経学的な変化が全く認められないことから、本剤に発達神経毒性はなく、発達神経毒性試験の実施は不要と判断したというのは、データから導かれる申請者の結論には飛躍があり、説明が不足していますといただいております。御検討をお願いいたします。

続いて、ADI、ARfDについてですけれども、47ページをお願いいたします。

21行目の下に【事務局より】ボックスがございますけれども、ADIについて、前回審議時、神経毒性に関する考察が得られた後に改めて議論することとされておりました。

なお、前回の審議において出されたADIに係る御意見として2点書いておりました、まず一点、ADIの検討に当たって用いるイヌの最小毒性量として、90日間の試験における1.29 mg/kg体重/日を用いるか、胆管上皮細胞空胞化の回復試験における1.25 mg/kg体重/日を用いるかについては、より低い値である1.25 mg/kg体重/日を用いてはどうかといった御意見をいただいています。

また、2点目として、90日間亜急性毒性試験（イヌ）において無毒性量が設定できなかったことと、本剤において重篤な神経系への影響が認められたことから安全係数を追加すべきではないかというコメントを前回審議時にいただいております。

それについて、先生方からはこのような前回審議と同様の考えでよいと思いますといったことをいただいております、御検討いただければと思います。

なお、安全係数のことについてなのですけれども、現在の事務局のADIの案は、48ページにありますとおり、2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）で認められた無毒性量の0.318 mg/kg体重/日というのを根拠にする案としているところなのですけれども、こちらは評価書案で言いますと、31ページをお願いいたします。

31ページの上のほうの表26-1を御覧ください。こちらですが、雄のほうで20 ppm以上で小葉周辺性肝細胞脂肪化というのが認められておまして、その下の8 ppmで毒性所見なしとなっているので、ここが無毒性量の最小値となって、この8 ppmの最小値が0.318 mg/kg体重/日となっているところがございます。神経系の所見が出てきたので追加係数をという話があったかと思いますが、神経系で最も低い用量が認められているものは、同じく表26-1の80 ppm以上のところとなっておまして、そこで坐骨神経線維変性などが認められています。

神経系の所見が認められた用量と現時点の無毒性量の最小値というのは10倍ぐらい差があるというところではありますけれども、神経系の所見についての追加係数というのは前回の審議時にコメントをいただいておりますので、こちらを踏まえて御検討いただけ

ればと思います。

また、イヌの無毒性量が取れなかったことに関する係数についてですけれども、イヌで認められた所見としては神経系の所見がありませんで、胆管上皮細胞空胞化というのが認められたというものです。その認められた用量というのが1.25 mg/kgでして、その認められた所見の重篤性とかというのを御検討いただくのと同時に、イヌは短期間の試験しか実施されていませんで、90日間の試験しかなくて長期の試験がないので、そういったところについてもまた追加係数の検討に当たっては御議論いただくポイントとなるのかなと思っておりますので、ADI、ARfDについて御検討をお願いします。

また、色々あちこち行きますけれども、48ページにありますとおり、ARfDの現時点の案としては、ウサギの発生毒性試験で認められた体重増加抑制を踏まえて、無毒性量は3 mg/kg体重/日でARfDは0.03 mg/kg体重という案となっているのですけれども、神経系の所見が仮に単回で出るというようなことになれば、またその辺も変わってくる可能性もあるかと思っておりますので、そちらを踏まえて御検討いただければと思います。

御説明は以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、また1つずつ見ていきたいと思えます。

まず、評価書の36ページです。9行目からの事務局ボックスの確認事項②のところですが、発生毒性試験（ラット）と発生毒性試験（ウサギ）で認められた死亡例の死因を示すことということで考察を求めました。その回答としまして、机上配布資料4の6ページに新たな回答が来ているということで、この内容だといずれも低血糖に起因する死亡だと考察されていて、もしかすると、これはβ酸化の阻害と関連しているのかなと見ておりましたけれども、○○、これについてコメントはいかがでしょうか。

○ ○○

今、○○が言われたように恐らくβ酸化阻害で、発生毒性試験は強制経口で投与していますから、急に低血糖が起こって昏睡とかそういう状態になって、そのままお亡くなりになってしまったのかみたい読みました。死因についてはこの剤の作用に基づくものということで理解しました。

○ ○○

ありがとうございます。

○○からも確認いたしましたとコメントをいただいていますけれども、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

○○、いかがですか。○○もよろしいでしょうか。

○ ○○

これで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしましたら、死因については申請者の回答の内容でよろしいということで、次に行きたいと思います。

そうしましたら、42ページからの食品健康影響評価の中の神経毒性の部分です。今回、神経毒性について、マウスにおける90日間亜急性毒性試験の結果を出すようにということで申請者側に依頼したところ、その結果が出てきておりました、それが評価書の27ページの6行目からの90日間亜急性毒性試験（マウス）、GLPで行われた試験ですけれども、記載いただいています。

この試験について、4行目の事務局ボックス、〇〇から、この試験についても神経系の組織の病変がみられているので、参考資料として評価書に追加してはどうでしょうかということで、事務局のほうで案を作成していただいています。

〇〇、これについてコメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。ありがとうございます。

GLP試験であって、レポートを読みましましたところ、試験が非常に精密に行われているので、参考ではなくて、普通の評価資料でいいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

今、〇〇がおっしゃられたようにGLPできちんとやられた試験ですので、参考でなくて評価資料として載せてよいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

御同意ということで、それでは、この試験は通常の試験結果としてこちらに記載するということで、記載内容についても特に問題ないでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

そうしましたら、次に神経毒性の機序の話になりますが、評価書の45ページです。最初に申請者側から出てきた回答に対しまして、先生方の御意見、いずれも考察不十分だというようなコメントをいただいていたと思います。今回新たに机上配布資料4のほうに考察が来ていると思います。長期で認められた原因としては、8,000 mg/kgという閾値が関連しているのではないかというような考察等が入っていたと思いますが、今回新たに出た回答も含めまして、この神経毒性について改めて先生方からコメントを伺いたいと思います。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

トータルの摂取量は発がんとかでよくやるやり方ですけれども、今回認められた神経毒性にそういう考え方が当てはまるのかどうかというのは疑問かなとは思いますが。恐らく神経系の組織的な変化に関しても、僕自身はβ酸化の阻害に伴って栄養が不足してみたいなメカニズムであって、申請者らはいわゆる神経毒性物質等の構造が近くないとかと書いていますけれども、それは当たり前で、アセチルコリンエステラーゼとかを阻害するとか、そういう系で来ているわけではないと思うのですよね。だから、それが短期で起きないのかと言われると、そこは本当に起きないのかというのが気になるといえば気になります。ある程度の量が一気に入ると、例えば発生毒性は強制経口だからという話をしましたがけれども、何ならLD₅₀より低い用量で死亡していますから、そういったことを考えると、本当に安全と言えるのかなというのはちょっと気になります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

私も8,000 mg/kgが閾値となっているという説明は、そうかもしれないし、そうでない可能性もあるのではないかなと考えています。

それから、加齢によって感受性が増大する可能性が否定されていないということはそのとおりかなと思います。

あと、短期で影響が出る可能性についてですけれども、やはり〇〇と同じで否定はできないのではないかなと。例えば急性毒性で50 mg/kgで鎮静とか円背位とか筋力低下とかがみられております。もしかしたら短期、単回でも神経毒性が発現する可能性はあり得るのではないかなと考えております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

私も同じように、長期の部分はある程度閾値の話がもしかすると成立するかもしれないと思いましたがけれども、短期で実際に出るか出ないかというところは、今のこのコメントでは断言できないのではないかと思います。

あとは児動物の影響への可能性というところで、〇〇、コメントをいただけますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

最初の申請者の回答書と差し替え後が全然違うので、最初の回答は神経毒性を否定したいのかという感じの内容だったのですけれども、これは神経毒性は否定できないと思いま

すので、差し替えのほうの回答は神経毒性ありということで考察しているのです、その点では受入れはできると思います。

発達神経毒性については、差し替えの回答にも一部あるのですけれども、児動物が得られないような用量は設定できないことと、投与期間も妊娠、哺育期間の6週間、あるいはもうちょっと長く離乳後まで投与を延長しても90日以下であり、ラットの一般毒性試験では90日間、13週間で神経毒性は出ていないので、恐らく発達神経毒性が出る可能性は低いと思います。しかし、やはり幼若動物の感受性が高いことを考えると、絶対に出ないということも言えないかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

45ページに書きましたように、神経学的な変化がないから神経毒性もないという書きぶりがありますが、考察をもう少し丁寧にしていただければという希望があります。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

机上配布資料のほうを拝見しておりましたら、胎盤とか乳汁を介して移行していることも推測されるけれどもという書きぶりによって変わっておりますので、その後のF₁世代、F₂世代の成獣のほうにも表現型がないということからの考察ということですので、発達毒性がないのではないかとすることは許容できるかと考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、児動物への影響というところは、ある程度今回申請者が出してきた回答で受け入れることはできるというような御意見かなと思います。一方で、やはり短期の影響がはっきりしないというところは皆さん共通した御意見かと思えます。○ ○○のコメントにもありますけれども、可能な限り神経毒性の試験を実施するほうがよいのではないかとというようなコメントも出ているのですけれども、その辺、いかがでしょうか。

○○、どう思われますか。いかがですか。

○ ○○

○○です。

〇〇が言われるように試験を実施していただくのが一番いいのですが、僕が以前書いたように、恐らく普通の神経毒性試験をしても、今回の作用機序のようなものと影響として捉えられないのではないかとは思っていて、ただ、影響は出ないということの確認のためにしてもらおうということが可能であれば、してもらったほうがクリアになるとは考えています。ただ、昨今の動物愛護とかそういうのもあるので、そういう状況で要求できないとかそういうことであれば、追加の安全係数を検討するという形でもよいのかと考えています。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

〇〇と同じ意見です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

あと、長期で神経毒性が出てくると、〇〇のコメントにもありましたけれども、やはりβ酸化、この剤の機序を踏まえた考察というのをもう少ししていただくほうがいいのかと。今回の回答でもあまりその辺は触れていなかったと思いますので、それをもう一回求めるのはどうかと思っているのですが、よろしいでしょうか。

そうしましたら、事務局のほうから、β酸化の機序を含んだ考察を再度求めるということと、あとは神経毒性試験の実施が可能かどうかということを確認していただくというのは可能でしょうか。

〇 〇〇

かしこまりました。

〇 〇〇

よろしくをお願いします。

そうしましたら、47ページです。ADIの設定のところになりますが、先ほど〇〇のほうから安全係数を加えることでADIの設定ができるのではないかといいところでしたけれども、そのような方向で進めるということでもよろしいですか。

前回審議時、ADIの設定についてということで、90日間亜急性毒性試験（イヌ）の1.29 mg/kg体重/日又は、胆管上皮細胞空胞化の回復試験（イヌ）における1.25 mg/kg体重/日で、より低い1.25 mg/kg体重/日を用いてはどうかということで、この試験において無毒性量が設定できなかったことと、本剤で重篤な神経系への影響が認められているということで安全係数10を追加すべきだろうということで議論になりましたけれども、この案について先生方から特に問題ないというような意見でした。

先ほど事務局のほうからお話がありましたけれども、今のところ、ADIはラットの試験を用いております。一方、イヌでは神経毒性がみられていないということで、どちらを使

ってADIを設定していくかというところになるかと思いますがけれども、毒性試験は神経毒性が認められているということで、ラットの現在の安全係数100にさらに神経毒性の懸念として安全係数をさらに加えるべきなのか、それとも、イヌの試験で認められている1.25 mg/kg体重/日に安全係数、種差、個体差プラス神経毒性、LOAELからの算出ということで安全係数1,000を掛けて算出するか、どちらにするかというところだと思います。

〇〇、御意見はございますでしょうか。

〇 〇〇

先ほど神経毒性に関してはβ酸化との関係でもう少し考察してもらおうというような話になったかと思うのですが、β酸化の阻害剤は医薬品などでもありますから、この剤の話だけではなくて、そういうβ酸化阻害と今回みられた神経系への影響がどういう関連があって、それは短期では出ないとか、そういうエビデンスをきちんと示してもらえれば、安全係数の追加をしなくてもいいように僕は思っているのです。それがちゃんと受入れ可能な考察であればですよ。

〇 〇〇

分かりました。そうしましたら、追加の考察をもってADIの設定をするという御意見かと思えます。

〇 〇〇

ということでよろしいかと思えます。イヌのほうは無毒性量は求められていないですが、1.25 mg/kg体重/日を採用したとして、これは10をかける必要はないと思うのです。だから、例えば1.25 mg/kg体重/日で3を掛けたとした場合、今の0.318 mg/kg体重/日より高い値になると思えますので、イヌのは無毒性量として求まっていないですけども、よろしいのではないかなと。追加の安全係数が3でいい根拠は何だと言われるとちょっと言えないんですけども、この程度でいいかなと考えています。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

〇〇の意見と同じ、賛成なのですけれども、ただ、イヌに関しては、神経毒性がもしかしたら長期で低用量に出る可能性も否定できないので、神経毒性の扱いについては、やはり考察を待ってからADIを設定したほうがいいかと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

そうしましたら、ADI、あとはARfDのところですね。安全係数を追加するべきかどうかというところを含めて、再度神経毒性に対する考察を確認して議論するということにしたいと思います。

事務局、よろしいでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

本日の議事録にも残るかと思しますので、1点だけ御意見をいただければと思うのですが、○○から今いただいた29ページの90日間亜急性毒性試験（イヌ）で無毒性量が取れていない件ですけれども、安全係数の数字、こちらも全体的な考察を見てから御判断いただくことになると思うのですが、今回イヌの試験は90日間のみで1年間の試験が実施されておりません。1年間の試験でこういった胆管上皮細胞空胞化の所見が増悪するというか、より低い用量で出る可能性があるかどうかというような点も次回の御審議で御議論いただくことになるかなと思ひまして、念のためお知らせさせていただきました。よろしくお願ひいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

イヌの試験は予備試験とかはなかったのでしょうか。

○ ○○

そうしましたら、次回また御議論いただくための予備試験などがないか、念のため確認しておきます。

○ ○○

よろしくお願ひします。

その他、御意見等はございますでしょうか。先生方、特によろしいですか。

そうしましたら、本日の審議を踏まえまして、先ほどの神経毒性の部分は再度考察をお願ひするということで、追加の要求事項を出したいと思ひます。内容については事務局のほうで整理していただきますよう、よろしくお願ひいたします。

今後の進め方について事務局より説明をお願ひします。

○ ○○

追加資料要求について承知いたしました。こちらにつきまして回答が提出されましたら、再度本調査会にて御審議いただく予定とさせていただきます。

評価書案につきましては、本日御指摘あった事項等を反映して修正版を作成してまいります。

○ ○○

それでは、そのようにお願ひします。

その他、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。

本調査会については、次回は7月22日月曜日午前の開催を予定しております。

○ ○○

ありがとうございます。

以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局から何かございませんでしょうか。

○ ○○

ございません。

○ ○○

そうしましたら、本日の会議は終了させていただきます。皆様、ありがとうございました。

以上