

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第52回会合議事録

1. 日時 令和8年6月22日（月） 13:58～17:33

2. 場所 食品安全委員会 第二会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

（1）農薬（トルクロホスメチル）の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

義澤座長、安彦座長代理、安部専門委員、金田専門委員、清家専門委員、
野村専門委員、藤本専門委員、松本専門委員、森田専門委員、山折専門委員

（専門参考人）

佐藤専門参考人

（食品安全委員会）

祖父江委員長、浅野委員、頭金委員

（事務局）

中事務局長、前間事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、
櫻井専門官、塩澤専門官、中井専門官、橋本係長、鈴木係長、山口係長、
藤原専門職、宗像専門職、太田技術参与

5. 配布資料

資料1 トルクロホスメチル農薬評価書（案）（非公表）

資料2 公表文献リスト〔トルクロホスメチル（疫学以外）〕

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 トルクロホスメチル参考資料（非公開）

6. 議事内容

○ ○○

恐れ入ります。そうしましたら、定刻より少しお時間は早いのですが、皆様おそ

ろいでいらっしゃると思いますので、ただいまから第52回農薬第二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、農薬第二専門調査会の専門委員10名、専門参考人1名に御参加いただいております。

また、食品安全委員会から3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存じます。

〇 〇〇

それでは、議事次第に沿って議事を進めます。

本日の議題は農薬（トルクロホスメチル）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料の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。

資料でございますが、お手元に議事次第、座席表、農薬第二専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としてトルクロホスメチル農薬評価書（案）、資料2として公表文献リスト〔トルクロホスメチル（疫学以外）〕、資料3として論点整理ペーパー。

また、机上配布資料でございますが、本日3点御用意させていただいております。机上配布資料1がChE活性阻害の一覧表、机上配布資料2が公表文献に関するものでございまして、第2段階で適合性なしとされた文献一覧、机上配布資料3がこちらも公表文献に係る研究結果にいただいた追加の御意見でございまして、机上配布資料3につきましては、事前に先生方にお送りした紙媒体の当日資料には含まれておりません。登庁にて御出席の先生方におかれましては、印刷したものを机上に準備させていただいております。Webにて御出席の先生方におかれましては、恐れ入りますが、事務局より追加資料送付に係るメールの御連絡をさしあげております。そちらのメールのリンクからシェアポイントにて御覧いただけますと幸いです。御不便をおかけいたしますが、どうぞよろしくお願いいたします。

資料は以上でございます。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、よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10

月2日食品安全委員会決定）に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○ ○○

それでは、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

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

○ ○○

先生方、提出して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。

ございませんね。

それでは、農薬（トルクロホスメチル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

トルクロホスメチルでございますが、殺菌剤でございます、ばれいしょ、レタス等に使用します。今回、再評価の対象とされているものでございます。

恐れ入りますが、お手元に資料1を御用意いただけますと幸いです。

資料1、農薬評価書（案）トルクロホスメチル（第2版）でございます。

表紙の【事務局より】を御覧ください。

今申し上げたとおり、今回、農薬取締法に基づく再評価に関して第2版の評価をお願いするものでございます。

第8回農薬第一専門調査会で審議された、評価書の標準的な記載項目及び記載順序に基づく修正を行ってございます。また、そのほかの前回評価以降、評価書の記載様式が変わった部分については、記載整備の上、反映しております。

現行のOECDテストガイドラインとの主な相違点及び、本剤はドシエ別紙回答書で考察がされておまして、そちらの考察を【事務局より】に記載いたしております。当該試験を評価書に記載するか、記載する場合、評価資料とするか参考資料とするか、また、注釈を付すかどうか等、試験の取扱いについて御検討をお願いいたします。

本剤のこれまでの審議状況でございますが、2019年の5月に初版の御評価をいただいております、ADI及びARfDは設定済みとなっております。

今回新たに追加された試験といたしましては、作物残留試験、急性吸入毒性試験、また、公表文献報告書、急性経口毒性試験（原体混在物）、定量的構造活性相関による毒性評価（原体混在物）が提出されてございます。

ページをおめくりいただきまして、4ページをお願いいたします。

審議の経緯でございます。今回の第2版に係る経緯は4行目以降に記載しております。

2025年10月22日付で内閣総理大臣及び農林水産大臣から農薬の再評価に係る食品健康影響評価について要請がなされ、2025年の10月28日の第1001回食品安全委員会において要請事項説明がなされております。そして、本日、第52回農薬第二専門調査会で御審議をいただくというものでございます。

恐れ入ります。またページを御移動いただきまして、11ページをお願いいたします。

1行目から評価対象農薬の概要でございます。用途といたしましては殺菌剤でございます。一般名はトルクロホスメチル、9行目からの化学名について、20行目下の【事務局より】に記載しておりますとおり、今回IUPAC名についてISOWebサイトに掲載の名称に修正をいたしております。

続いて、22行目から分子式、25行目から分子量、28行目から構造式、記載しているとおりでございます。

12ページの1行目から物理的・化学的性状でございますが、今回追記をしている箇所でございます。

4行目からの開発の経緯でございます。トルクロホスメチルは、住友化学株式会社によって開発された有機リン系化合物に属する殺菌剤でございます。細胞の運動機能や分裂制御機構に影響を与えて殺菌効果を示すと考えられているものでございます。国内では1984年に初回農薬登録がされております。海外でも欧州、米国、カナダ、豪州等30か国以上で登録がされているというものでございます。

ページをおめくりいただきまして、1行目から安全性に係る試験の概要でございます。

まず、10行目からの土壌中動態試験でございますが、こちらについては今回新たに追加された試験成績はございません。新しい評価書の標準的記載順序に基づき、修正後のとおり記載の修正を行っております。〇〇より、了解しましたとの御意見を頂戴しております。

各試験でございますが、13ページ11行目から（１）好氣的土壌中動態試験①、次のページ3行目から（２）好氣的土壌中動態試験②、ページをおめくりいただきまして、15ページ1行目から（３）土壌表面光分解試験、16ページの4行目から（４）土壌吸脱着試験が提出されておまして、それぞれ試験の概要及び結果を表にまとめております。

続けて、16ページ19行目から水中動態試験でございますが、こちらも今回新たに追加された試験成績はございませんので、新しい評価書の標準的記載順序に基づき、《修正後》のとおりで修正を行っております。

水中動態試験につきましても、〇〇より御了解いただける旨の御意見を頂戴しております。

各試験について簡単に御紹介いたしますと、16ページ20行目から（１）加水分解試験、ページをおめくりいただきまして、17ページの13行目から（２）水中光分解試験（蒸留水、アセトン水及び自然水）、18ページの16行目から（３）水中光分解試験（緩衝液）が提出されておまして、それぞれ試験の概要及び結果を表におまとめしてございます。

次の19ページの22行目から土壌残留試験でございます。こちら今回《修正後》のとおり、記載の修正を行っておりますけれども、11行目の【事務局より】に記載しておりますとおり、前版に記載されていた容器内試験の結果について、今回試験成績報告書が提出されておらず、ドシエにも記載がないため削除する案といたしまして、御検討をお願いしておりました。〇〇より、現在の制度の下では容器内試験結果は必須ではありませんので削除で構いません。〇〇より削除でよいと思いますと御意見を頂戴しております。御審議をお願いいたします。

続けて、植物、家畜等における代謝及び残留試験の御説明に移ります。

まず、植物代謝試験でございます。15行目から①てんさいの結果でございます。ページをおめくりいただきまして、結果を記載してございますが、可食部である地下部では未変化のトルクロホスメチル及び代謝物M6が認められたが、いずれも僅かであったという結果となっております。

21ページの24行目から②としてレタスの結果を記載しております。今回、各成分の%TRRの値に残留放射能濃度のmg/kgの値を追記する修正を行っております。可食部のレタスの葉における主要成分でございますが、未変化のトルクロホスメチルでございます、ほかに代謝物のM1の糖抱合体、M15の糖抱合体等が認められているという結果となっております。

22ページの3行目から、③としてばれいしょの1つ目の試験でございます。こちらの結果につきましても、8行目以降に記載しておりますとおりでございます。可食部である塊茎における代謝物としては、M8とM9が認められたという結果となっております。

22ページの23行目から④としてばれいしょの2つ目の試験について記載しております。こちらの試験でも可食部である塊茎における残留放射能の主な成分はM8とM9という結果となっております。

御説明が前後して恐縮ですけれども、23ページの1行目から結果を表にまとめてございます。

23ページの4行目から⑤としてわた及びらっかせいの試験を記載しております。

本試験でございますけれども、表10について御検討をお願いしている事項がございます、恐れ入りますが、25ページを御覧ください。

3行目下からの【事務局より】でございます。表10中に記載しております、らっかせいの葉のトルクロホスメチル及び代謝物の分析結果について、報告書では2連の%TRRの値がそれぞれ記載されておりました。ドシエにおいては、申請者がTRRから算出した各成分の残留濃度及び%TRRの値が記載されておまして、前版ではそれを参照して表を作成していると考えられたことから、今回ドシエを参照して記載する案といたしまして、〇〇より、事務局案に賛成いたします。〇〇より、了解しました。問題ないと思います。〇〇より、ドシエの表は切れていて確認できませんでしたがということではございますけれども、2連の平均値と考えられますのでよいと思いますと御意見をいただいております。御検討

をお願いできればと存じます。

5行目から植物におけるトルクロホスメチルの主要代謝経路の記載でございます。①としてアリールメチル基の酸化による代謝物M1の生成、②としてP=S基のP=O基への酸化的脱硫化による代謝物M4の生成、③としてP-Oアリール結合の開裂による代謝物M15の生成、今回④を追記しております。P-Oメチル結合の開裂による代謝物M7の生成とそれに続くアリールメチル結合の酸化による代謝物M8及びM9の生成としていた部分、〇〇よりアリールメチル基の酸化による代謝物M8及びM9の生成という記載に御修文いただいております。ありがとうございます。最後、⑤として生成した代謝物の糖との抱合化と考えられたとする案としております。御検討をお願いできればと存じます。

25ページの12行目から作物残留試験でございます。今回、てんさい、はくさい等追加された試験の結果を追記いたしまして、本文の記載を見直しております。結果は別紙3に示されているというところでございますが、別紙3は111ページから作物残留試験結果をまとめておりまして、一部、今回追加された試験の追記を行っております。

こちらの別紙3の記載について幾つか御検討をお願いしている点がございまして、26ページの2行目下からの【事務局より】に記載しております。

まず①といたしまして、再評価では食品安全委員会での審議結果を受けて農林水産省にて使用基準が検討されることから、別紙3の脚注として記載されていた登録された使用方法からの逸脱に関する記載は削除いたしております。

②といたしまして、別紙3中に記載されていた1996年の小麦の結果について、今回提出されたドシエに記載がなく、報告書も提出されていないことから削除する案といたしました。また、複数の作物について、報告書とドシエでトルクロホスメチルの平均値が異なっておりましてため、誤記と思われるだおうを除いて報告書の値に修正いたしております。

こちらについて、〇〇より①、②とも了解しましたとの御意見、〇〇よりいずれも事務局案に同意しますと御意見をいただいております。

26ページの4行目から家畜代謝試験でございます。

まず①のヤギでございまして、今回、乳汁、尿、糞及びケージ洗浄液中の残留放射能濃度を表11に追記いたしております。

また、ページをおめくりいただいて、27ページの11行目下からのボックスでございます。表12中の腎臓の残留放射能の値について、報告書とドシエの値に従って修正をいたしております。こちらについて〇〇より御了解いただける旨の御意見を頂戴しております。

御説明が行ったり来たりで恐縮ですけれども、肝臓及び腎臓において代謝物M17が10%TRRを超えて認められているという結果となっております。

28ページの2行目から②のニワトリの試験でございます。ニワトリについても今回、卵、排泄物及びケージ洗浄液の残留放射能の濃度を表13に追記いたしております。

また、ページをおめくりいただきまして、6行目下からの【事務局より】に記載しておりますとおり、表14中の肝臓における代謝物M17の%TRRの値について、報告書及びドシ

エの値に従い、修正をいたしております。〇〇より御了解いただける旨の御意見を頂戴しております。

ニワトリにおいても、肝臓、筋肉、皮膚において代謝物M17が10%TRRを超えて認められたという結果となっております。

8行目から13行目にかけて、今回、畜産動物（ヤギ及びニワトリ）の主要代謝経路を追記しております。この中の10行目から13行目にかけての記載でございます。代謝物M5とM6の生成経路について、ヤギ及びニワトリにおいて代謝物M4は認められておりませんが、M4を経由すると考えられることから、推計代謝物として記載する案として御検討をお願いしておりました。

こちらについて先生方から頂戴した御意見は、30ページの上のボックスに記載しております。

〇〇から、代謝物M5、M6については代謝物M4を経由しますので、推定代謝物として記載する案に賛成いたしますとの御意見、〇〇から、代謝物M5及びM6の生成経路については、理論的には代謝物M1を経由するものと代謝物M4を経由するものの2つが存在しますとの御意見をいただきました。ただし、ヤギ及びニワトリにおいて代謝物M1もM4も認められないことから、推定代謝物としてM1と、M4の両方を想定する必要があると考えます。その場合として、そのほかにアリールメチル基の酸化及びP=S基のP=O基への酸化的脱硫化による代謝物M5及びM6の生成となります。なお、ラット及びマウスの体内動態試験では、代謝物M1が表16の原点、表23の糞中で認められています。また、代謝物M1から生成する代謝物M2の存在も表20、21、23にて確認されています。もしラット及びマウスのデータを参考にするのであれば、代謝物M5及びM6はM1を経由して生成しているものと考えられますとの御意見を頂戴いたしました。

29ページ10～13行目にかけてのM5、M6の生成経路について、M1とM4の両方を想定する記載としていただくか、御審議をお願いできればと存じます。

最後、30ページの2行目から魚介類における最大推定残留値でございますが、今回追記を行っております、魚介類における最大推計残留値は0.4 mg/kgであったと記載する案としております。

長くなって恐れ入りますが、動物体内動態の前まで説明は以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

すごく長いのですが、最初から順番に進めていきたいと思えます。

トルクロホスメチルです。この剤は有機リン系の化合物の殺菌剤でございます。

まず、土壤中動態試験については、特段新たに追加された試験はございません。新しい評価書の記載ぶりに合わせて修正を色々なところで行っております。それに対しては、〇〇からは特に御意見はいただいておりません。これはこれでいきたいと思えます。

続いて16ページ、水中動態試験でございます。水中動態試験につきましても、新たに追

加された試験はございません。新しい評価書の標準的な記載順序に基づいて修正を事務局のほうで実施されております。それについても特に先生方から御意見はいただいております。

次は20ページです。20ページに事務局からのボックスがございます。前版に記載されていた容器内試験でございますが、今回、報告書も提出されておらず、ドシエにも記載がなかったことから、削除する案を提案されておられます。これについても、〇〇、〇〇よりも削除で構わないという御意見をいただいております。ありがとうございます。それで進めていただければと思います。

続いて20ページですけれども、植物、家畜等における代謝及び残留試験については、今回新たに以下の試験が提出されましたということで、作物残留試験（てんさい、はくさい、エンダイブ、ふき、ミニトマト、たまねぎ及びにんじん）でございます。これについても先生方から特にコメントはございません。

25ページに事務局からのボックスがございます。表10と24ページの表の中のらっかせいの葉のトルクロホスメチル及び代謝物の分析結果について、報告書とドシエの記載が違ふということでございます。事務局はドシエを参照して記載する案を提案されております。それに関しても、〇〇、〇〇、〇〇も御了解いただいていると思います。

〇〇、ドシエの表を僕は確認していないのですけれども、確認できませんでしたか。

〇 〇〇

〇〇です。

私のPCでアプリを使って開こうとすると、どうも横書きの表が切れてしまうみたいなのです。もう一個プレビューというところがあったので、プレビューというところを選んだら全部見られました。見られたので、それで確認して、僕は平均値かと推測してコメントしてしまったのですけれども、単純に平均値ではないみたいで、申請者は計算して求めて、それでまとめたものがドシエなのかと思います。ドシエのほうを参照して記載してあれば問題ないのかと思います。

もう一点関連して、表10の括弧に残留放射能濃度、mg/kgを今回の第2版で追記したと思うのですけれども、これに関して括弧内はmg/kgという説明がないので、脚注に追記しておいたほうがいいのかと思います。「－」は参照した資料に記載がなかったという追記はあるのですけれども、「－」が何を意味しているのか分かりませんので、表9と同様に脚注を書いたほうがいいのかと思います。

関連して、家畜代謝試験のほうも括弧内は何かというのは書いてなさそうですので、これもやはり括弧内はmg/kgという説明を入れたほうが正しいかと思います。

それともう一点、表10で、今、私が説明したのがドシエのほうを参照してこの数値、残留放射能濃度を書いているところですが、トルクロホスメチルのところの括弧の残留放射能濃度は書いていないのですけれども、これも追記しておいていいのかと思うのですよね。1点だけですが、残留放射能濃度が書かれているのは表10のらっかせいの

葉の表面、洗浄液ですね。これだけはドシエで詳しく数値が載っていますので、これに関してはトルクロホスメチルの数値も0.004と載っていましたので、それは書いてよいのでは。その上のらっかせいの殻に関しては「－」として表記すべきかと思います。親化合物もその情報はあってもいいのかと思いますので、私からの追加のコメントです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、今の○○のコメントについて対応は可能でしょうか。

○ ○○

報告書及びドシエを確認いたしまして、御指摘の点は追記、修正等させていただけたらと存じます。

○ ○○

ありがとうございます。そのように進めてください。

続けて、本文中の○○の修文がありますね。25ページでございます。25ページの8行目から10行目の修文に関しまして、○○から御説明いただけますか。

○ ○○

この植物体内における主要代謝経路の推定が書かれて、④は追記されていたのですが、アリアルメチル結合の酸化、間違いではないのですが、アリアルメチル基の酸化というほうが一般的かと思って修正をしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も○○もこの修文はオーケーですよ。問題はないですか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

では、事務局、このように修正をお願いいたします。事務局、いいですか。

○ ○○

承知いたしました。

○ ○○

(2)については事務局のほうの修正でございます。

それから、26ページに事務局からのボックスがございます。①は再評価の話で、別紙3の脚注として記載されていた登録された使用方法からの逸脱に関する記載を削除したということでございます。

それから、②は別紙3において小麦の結果はドシエに記載がなくて、報告書が提出されていないことから削除したということでございます。もう一つ、複数の作物について誤記

があったということで、それに対して対応しているということで、いずれのものに関しても〇〇、〇〇からは了承いただいていますので、そのように進めていただきたいと思います。

続けて家畜代謝試験です。家畜代謝試験のところは、事務局から色々修正をしていただいているのですが、【事務局より】が27ページにあります。表12中の腎臓の残留放射能の値について、報告書及びドシエに従って修正しているということで、〇〇に確認いただいでこれで了承ということですので、それで進めていただければと思います。

続いて、29ページです。29ページ6行目、事務局からのボックスがあります。表14中のです。肝臓における代謝物M17の%TRRの値について、報告書及びドシエの値に従って修正していただいています。これについても各先生からは特に御意見はないということでございます。

29ページ、畜産動物(ヤギ及びニワトリ)の主要代謝経路について追記しておられます。29ページの8行目から13行目です。ここで代謝物M5及びM6の生成経路について、ヤギ及びニワトリにおいて代謝物M4は認められていないが、代謝物M4を経由すると考えられることから、推定代謝物として記載する案として事務局から御提案をされて、これに対して〇〇からM5、M6は代謝物M4を経由するので推定代謝物として記載するのに賛成だということでした。

〇〇から幾つかコメントが出されております。〇〇、おられますか。御説明していただければと思います。

〇 〇〇

〇〇です。

ここに書いてあるとおりでもあるのですが、代謝物M5、M6の生成経路については、M1を経由するものとM4を経由するものが理論的にはありまして、M4については動物のほうでは全く検出されていないのですが、こちらを否定するものではないのですが、そのみしか書かれていなかったのもう一つのM1を経由する経路というのも追記してはどうかということで提案をさせていただきました。

以上です。

〇 〇〇

ということで、〇〇の御提案の文章というのは、推定代謝物として代謝物M1とM4の両方を想定する必要があると考えます。その場合は、「そのほかに、アリアルメチル基の酸化及びP=S基のP=O基への酸化的脱硫化による代謝物M5及びM6の生成」、これをどこかに追記すればよいですか。

〇 〇〇

「そのほかに、」というところがあったかと思うのですが。

〇 〇〇

10行目から11行目ですね。

○ ○○

はい。そこに続けていただければと思っています。

○ ○○

これは○○の文章でございますね。このように修正がされております。

○○、いかがですか。この修正でよろしいですか。

○ ○○

もう一度代謝の経路を確認しましたがけれども、○○のおっしゃるとおり、**M4**も経路する可能性もありますが、**M1**の経路も可能性があるので、オキソン体になるのが先かアリールメチル基酸化が先かというところでその経路が変わってくるかと思いますが、最終的に**M5**、**M6**になっていきますので、ここでは御提案の記載のほうが正しいかなと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○から何か御意見はございますか。

○ ○○

○○です。

私も特に追加のコメントはありません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

ということで、事務局、29ページの8～13行目まではこの修文で進めていただけますでしょうか。

○ ○○

承知いたしました。

○ ○○

ありがとうございます。

次に30ページでございます。動物体内試験です。続けてください。

○ ○○

そうしましたら、動物体内動態試験の御説明に移ります。

30ページの9行目下からの【事務局より】を御覧ください。動物体内動態試験につきまして、今回新たに追加された試験はございません。

動物体内動態試験でございますが、（１）から（３）まで今回３つの試験が提出されてございます。

まず、30ページの【事務局より】に記載しておりますのがラット①、５．（１）とラット②、５．（２）の試験について、OECDテストガイドラインとの相違点についてドシエ別紙回答書で考察がされておまして、御検討をお願いしております。

考察でございますけれども、本剤の動物代謝試験については、5. (1) のラット①を基本として、5. (2) のラット②の内容を加味することで評価可能であり、最新のTGの項目をほぼ満たしていると考えられるということで、以下、両試験を併せて最新のテストガイドラインとの相違点についてドシエ別紙回答書で考察がされております。

具体的に相違点といたしましては、4つの項目が挙げられております。

まず(1)の相違点といたしましては、供試動物数について。

(2)の相違点といたしましては、薬物動態学的パラメータの計算結果が記載されていないことについて。こちらについては、今回標識体5 mg/kg体重投与時の血漿中濃度推移から申請者が算出した結果が考察として提出されております。

ページをおめくりいただきまして、(3)の相違点が組織分布試験において高用量での投与の結果がないこと。

(4)の相違点といたしまして、反復投与群における尿中代謝物分析においてその他、未同定の画分でございますが、5%以上と記載されているけれども、同定対象の5%以上の未同定代謝物が存在しているのか、あるいは複数の同定不要の代謝物の合算なのかが不明瞭であるという点が挙げられております。

こちらはドシエ別紙回答書の考察について先生方に御検討いただきまして、頂戴した御意見を31ページの中ほどから記載しております。

〇〇より、試験成績5.1/03、評価書でいいますと5. (1) のラット①の試験でございますけれども、こちらの試験を主要とし、5.1/02、評価書でいいますと5. (2) のラット②の試験を補完とし、両試験を併せると最初のテストガイドラインの項目をほぼ満たしているので評価可能と考えましたといただいております。

〇〇より、本試験を用いて動物体内動態試験を評価することはおおむね問題ないと考えます。ただし、相違点の(4)については、どちらの表について述べているのか分かりませんでしたと御意見を頂戴いたしまして、その下に【事務局より】として確認の結果を記載しております。申請者が(4)として挙げた相違点につきましては、試験成績5.1/03、評価書の項目番号でいいますと5の(1)のラット①の試験、また、ドシエの該当ページといたしましては、5. 毒性27ページの表5中、低用量5 mg/kg体重/日の反復投与群において「その他」として雄6.5%**TAR**、雌6.4%**TAR**と5%**TAR**を超える未同定画分が認められていることについて考察がされているものと考えられます。御検討をお願いいたします。

そうしましたら、個別の試験の御説明に移ります。

31ページの2行目から(1)ラット①の試験でございます。

32ページの2行目から①吸収について記載しております。吸収率といたしましては、雄で85.7%~89.0%、雌で88.1%~91.2%と算出されたとしております。

32ページの7行目からの②の分布につきましては、表15に結果をおまとめしております。

32ページの18行目から③代謝でございます。結果はページをおめくりいただきまして32ページの9行目からの表16に記載しているとおりでございます。

34ページの1行目から④の排泄でございます。

17行目下の【事務局より】を御覧ください。今回、表17に関しまして2点修正を行い、表を整備いたしております。

1点目が、吸収率が尿及び組織の値を用いて算出されることから、もともと投与後2日間の表として値が記載されておりましたけれども、投与後7日の尿、糞及び組織の排泄率を追記いたしております。

また、2点目の変更といたしまして、低用量単回投与群の雌の糞中排泄率の値について、報告書とドシエに従って修正を行っております。

こちらについて、〇〇より、投与後7日の追記について賛成いたします。〇〇より、確認いたしました。指摘事項はありませんと御意見をいただいております。御確認をお願いいたします。

続いて、35ページの2行目から(2)ラット②の試験でございます。

こちらについて、12行目下の【事務局より】を御覧ください。血漿中薬物動態学的パラメータについて、先ほど相違点のところでお説明したとおり、OECDテストガイドラインとの相違点に係る考察として、申請者が算出した結果が今回提出されましたので、追記する案といたしております。あわせて、報告書に基づき、全血中の T_{max} 及び $T_{1/2}$ も追記をいたしまして御検討をお願いしておりました。

〇〇より、全血中の T_{max} 、 $T_{1/2}$ の記載について賛成いたします。〇〇より、確認しました。指摘事項はございませんといただいております。

以降、35ページの14行目から吸収率、36ページ4行目から②の分布でございます。

分布について表19に結果をお示ししているとおりでございますが、8行目の波線部について〇〇より御指摘を頂戴しております。10行目下のボックスを御覧ください。

波線部、8行目の記載でございますけれども、投与0.5時間後とありますが、正しくは2時間後でしょうか。表19には投与2時間後と72時間後の投与放射能濃度が記載されていきますので、御確認をお願いしますと御指摘を頂戴いたしております。

その下に【事務局より】で確認の結果を記載しております。体内分布試験でございますが、投与0.5、1、2、4、8、24、及び72時間後に試料が採取されており、前版では投与0.5時間後の臓器及び組織中の残留放射能濃度が確認され、ほぼ全ての臓器及び組織に分布していると記載されたと考えられます。一方で、〇〇に御指摘いただきましたとおり、表19には投与0.5時間後の残留放射能濃度は記載されていないため、8行目の記載、投与2時間後に修正することでよろしいか御検討をお願いできればと存じます。

続いて、36ページ15行目から③の代謝でございます。

まず、胆汁及び糞中に認められた成分は、ページをおめくりいただいて表20に記載のとおりでございます。

続いて、血液、肝臓、腎臓中に認められた成分でございますけれども、表21にお示しのとおりでございます。

38ページの6行目から④の排泄についてでございます。こちらは10行目の波線部分、〇〇より御指摘を頂戴しております。16行目下のボックスを御覧ください。雌では主に糞中に排泄と記載しておりました部分について、正しくは尿中でしょうか。

表22には尿中に56.2%～59.4%、糞中に21.2%～23.7%と記載されていますので、御確認をお願いしますと御指摘をいただきまして、糞中と記載しておりました部分を尿中に修正させていただきます。御確認をお願いできればと存じます。

続いてが39ページの2行目から(3)ラット及びマウスの試験でございます。こちらの試験につきましても吸収、分布、代謝、それぞれ結果をまとめております。

24行目からの③の代謝の結果について、先ほど家畜でいただいたのと同様に主要代謝経路について御指摘を頂戴しておりますので、40ページを御覧ください。ラット及びマウスにおける主要代謝経路の記載について、今回、植物代謝試験及び家畜代謝試験の主要代謝経路の記載と合わせるように修正をいたしました。家畜と同様に前版で主要代謝経路として記載されていた代謝物M4について、M6の生成過程でM4を経由していると考えられたことから、推定代謝物として記載する案といたしております。

こちら、〇〇より、代謝物M4について推定代謝物の記載について事務局案に賛成いたしますとの御意見、〇〇より先ほどの家畜と同様の御指摘を頂戴しております。代謝物M6の生成経路については、理論的には代謝物M1を経由するものと代謝物M4を経由するものが存在します。代謝物M4は事務局の御指摘のとおり、ラット及びマウスの各試験で認められていませんが、一方で、M1はラットの試験で認められているというところで御指摘を頂戴いたしました。また、M1から生成するM2の存在もラット及びマウスの試験で認められているというところでございます。これらのデータに基づけば、代謝物M6はM1とM5を経由して生成されているものと考えられます。その場合、40ページの10行目から12行目にかけての①の記載については、アリアルメチル基の酸化(代謝物M1の生成)及びP=S基のP=O基への酸化的脱硫化(代謝物M5の生成)に続くアリアルメチル基の酸化による代謝物M6の生成となります。ただし、M4を経由する生成経路も否定はできませんと御指摘をいただきまして、40ページ10行目からのラット及びマウスにおける代謝経路の記載について、特に①でございますけれども、記載をいかがしていただくか御検討をお願いできればと存じます。

ページが行ったり来たりで恐縮ですけれども、41ページの2行目から④排泄でございます。結果は表24の記載のとおりでございます。

最後となってしまつて恐縮なのですが、41ページの12行目の下に【事務局より】で(3)のラット及びマウスの試験について、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエ別紙回答書での考察について伺いをしております。申請者の考察として、こちらの試験はOECDテストガイドライン制定前に実施した試験であり、大きく相違があるということで、具体的な相違点の抽出はできないと考察がされております。ただ、申請者の考察としては、本剤の動物体内動態、5.(1)と5.(2)の内容を加味することで評価

可能というところまでございまして、この試験の取扱いの御検討をお願いしておりました。

〇〇より、マウスの結果もあることから参考情報として扱うのがよいと考えますとの御意見をいただいております。

こちらの（３）の試験、評価資料としていただくか、参考資料としていただくか、恐れ入りますが、扱いについて御検討いただけますと幸いです。

動物体内動態試験について御説明は以上でございます。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。

30ページからの動物体内動態試験からでございます。

まず、最初に30ページの【事務局より】はOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエ別紙回答書での考察について記載されておられます。30ページ、31ページについて記載されておられます。〇〇、〇〇ともにおおむね問題はないだろうということを言われております。評価可能ということだろうと思います。

それから、事務局から最後に相違点（４）について記載があつて、低用量（5 mg/kg体重/日）反復投与群について、「その他」として、雄の6.5% TAR及び雌6.4%の未同定画分が認められていることについての考察と考えられますということが投げかけられているのですけれども、これについては特に先生方から御意見はございませんね。

〇〇。

〇 〇〇

〇〇です。

私がコメントしたことに対しての補足の説明だと思いますが、これで確認できましたので問題ないと思います。

以上です。

〇 〇〇

大丈夫ですね。

〇〇も特に問題ございませんね。

〇 〇〇

問題ありません。

〇 〇〇

では、このとおりに進めてください。

次に31ページからの動物体内動態試験でございます。ここは記載ぶりの修正がございました。一番大きいのは34ページです。34ページから35ページにかけてでございます。

【事務局より】の中を見てみますと、投与後7日の尿、糞及び組織の排泄率を追記したということが記載されております。これについて先生方にコメントをいただいております。〇〇からは7日の追記については賛成です。〇〇も確認しました。指摘事項はありませんということで、これはこのままでよろしいのですね。オーケーですね。特にコメント

はございません。

次に35ページです。ラットの吸収です。【事務局より】が記載されております。ここは申請者が算出した結果が提出されてきましたので、それを追記したということです。それから、全血の $T_{\max}$ と $T_{1/2}$ も記載しているということでございます。これについては、〇〇、〇〇とも特にコメントはないと。事務局の御提案どおりでいいだろうということだと思います。それで構いませんね。

分かりました。ありがとうございます。

続いて36ページ、これは分布について表19についてのコメントだったと思うのですが、〇〇から投与後0.5時間と記載されていますけれども、正しくは2時間ではないですかという指摘をいただいています。事務局からは、〇〇の御指摘のとおり、投与後2時間に修正するということですのでよろしいでしょうかという御意見をいただいております。

〇〇、何かコメントはございますか。

〇 〇〇

〇〇です。

本文は0.5時間について述べられているみたいなので、そこらはそのままで問題ないかと思います。表19の $T_{\max}$ 付近については、表18のほうで $T_{\max}$ が2時間になっているので、その付近のことを言われているのだろうと理解をしました。こちらの事務局案のほうで問題ありません。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、事務局のほうはそうに進めてください。表については2時間後ということですね。

〇〇、何か御意見はございますか。

〇 〇〇

御提案どおりで大丈夫だと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、事務局、それで進めてください。

続いて、36ページ、37ページは特にコメントはございません。

それから、38ページの排泄については〇〇から修正のコメントをいただいています。ちょっと御説明いただけますか。

〇 〇〇

〇〇です。

表22のほうのデータですと尿中が56%、5割を超えていまして、糞中のほうが2割ぐらいになっているのですが、本文中では糞中に主に排泄されていたと記載がありましたので、

こちらは尿中が主な排泄経路であろうということでコメントさせていただきました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もそれでよろしいですね。

○ ○○

はい。問題ありません。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、38ページの修文はこれで行っていただくということで、事務局、よろしいですか。

○ ○○

承知いたしました。ありがとうございます。

○ ○○

続けて39ページはオーケー、それから、40ページです。40ページに【事務局より】がご
ざいます。ラット及びマウスにおける主要代謝経路の記載について、植物代謝、家畜代謝
の主要代謝経路の記載に合わせるように修文をしていただいております。前版では主要代
謝経路として記載されていた代謝物M4について、代謝物M6の生成過程でM4を経由してい
ると考えるものの、M4はラット及びマウスの各試験で認められていないため、推定代謝物
として記載する案としましたということで、それに基づいて記載していただきました。○
もオーケーですね。

○○、コメントをいただけますか。

○ ○○

○○です。

これは先ほどの議論のところと同じものなのですが、先ほどと違うのは、提案し
た文章がこれだとM4を経由する文言を削ってしまったので、代謝物M4を経由する生成経
路のことも残しておいたほうがいいのかと思いますので、どうしましょう。事務局のほうで
M1とM4を経由する表現を考えていただけたらうれしいです。

○ ○○

事務局、できますか。

○ ○○

すみません。案文は先生からいただければと思います。後ほどで結構です。

○ ○○

では、考えます。

○ ○○

そのほうがいいですね。では、○○、お手数ですが考えていただいて、事務局

に相談してください。それを最終的には提案していただくということでよろしいですか。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

すみませんが、よろしくお願いいたします。

次は、【事務局より】が41ページにあります。OECDテストガイドラインとの相違点についてのお話が記載されておりまして、ここで大きなところはラット、マウスにおける代謝のお話なのですが、○○からはマウスの結果もあることから参考情報として取り扱うのがいいでしょうということですのですけれども、○○、これは御説明いただけますか。

○ ○○

5. (1)と5. (2)のところで十分最新のテストガイドラインに合わせた評価ができるということは議論済みの上で、マウスの試験をどうするかというところなのですが、先ほどの代謝物の表23も入っていることから、私としては評価というよりは参考情報として扱うという形でいいのではないかと考えております。

以上です。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

問題ないと思います。

○ ○○

では、参考試験として扱っていただくということで、事務局、よろしいでしょうか。

○ ○○

参考資料としていただく場合、いつも脚注でその理由を追記いただいてございまして、本試験はどのような理由を記載いただくかというところについて御検討をお願いできればと思うのですけれども。

○ ○○

分かりました。参考試験として扱う理由を脚注に記載する必要があるということで、○

○、文案を考えてください。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

事務局、それでよいですか。

○ ○○

こういったところが相違点として挙げられるという項目のみでも御意見を賜ればと存じ

ますので、後ほどでも結構でございますので、御検討をお願いいたします。

○ ○○

○○、お手数ですけれども、よろしく御協力をお願いいたします。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

続いて、42ページの【事務局より】からお願いします。

○ ○○

急性毒性試験等以降の御説明に移らせていただきます。

まず、42ページ1行目下からの【事務局より】でございます。

①として、原体を用いた経口投与による急性毒性試験等、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験並びに神経毒性試験については、今回新たに追加された試験はございません。②として記載しております新しい評価書の標準的記載順序に基づき、代謝物及び原体混在物についてⅢ. の項目に別にまとめてございます。

また、3点目、反復経口投与試験の投与初期に認められる体重増加抑制について、混餌投与で同時期に摂餌量減少が認められている場合には、摂餌忌避の可能性が考えられるためARfDのエンドポイントとしない案として御検討をお願いしておりました。

○○より、①、②、③了解、同意しますと御意見を頂戴しております。また、○○より、事務局の御提案に賛成ですと御意見を頂戴しております。

そうしましたら、42ページ3行目から（1）急性毒性試験（経口投与）でございます。結果は表25にお示しのとおりでございますして、ラット及びマウスを用いた急性毒性試験が提出されてございます。

ページをおめくりいただきまして、43ページの2行目下からの【事務局より】を御覧ください。

まず、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエ別紙回答書での考察でございます。ラット及びマウスにおける急性毒性試験（参照170）につきまして、相違点として体重測定及び投与液の分析を行っていないことについて考察がされております。こちらについて、○○より、評価可能ということによいと思います。○○より、評価可能と判断します。○○より、症状の発現用量不明という点も少し違和感を覚えるが、LD₅₀は取れているので、急性毒性評価に入れて構わないと思いますと御意見を頂戴しております。

続いて、その下の【事務局より】でお伺いをしておりますのが2点ございます。

まず①といたしまして、前版から記載されているイヌの急性経口毒性試験につきまして、今回報告書が提出されておらず、ドシエにも記載がありません。詳細不明であることから削除する案といたしまして、先生方より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

2点目が、SDラット及びddマウスを用いた急性経口毒性試験で認められた毒性所見について、発現用量、発現例数等の詳細が不明であることから、前版と同様にARfDのエンド

ポイントとしない案といたしまして、こちらについても先生方より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

44ページの2行目から(2)一般薬理試験でございます。結果は表26にお示しのとおりでございます。

ページを御移動いただきまして、恐れ入りますが、47ページを御覧ください。

6行目下からの【事務局より】でございます。まず、本試験の扱いについて御検討をお願いしております。OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエ別紙回答書での考察でございますが、一般薬理試験は該当する最新テストガイドラインがないため、相違点の確認はできないということで、農薬登録においても要求されていない試験であると考察がされてございます。

先生方に御確認いただいた結果といたしましては、〇〇より、特筆すべき薬理作用があるようにもみえませんが、このままでよいかと思いますとの御意見、〇〇より受入れ可能と判断しますとの御意見、〇〇より評価の対象として構わないと思いますと御意見を頂戴しております。

また、48ページに【事務局より】としてお伺いの事項を記載させていただいております。自発脳波の試験において、前版では代謝物M4の最大無作用量が0.25 mg/kg体重とされておりましたが、最小の投与量は0.5 mg/kg体重であり、同用量において影響が認められることから、最小無作用量の欄を0.25から「－」に修正させていただきまして、脚注に最大無作用量が設定できない旨を追記いたしております。こちらについて先生方から御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

また、〇〇より御指摘を頂戴しております。該当箇所が46ページの下の自律神経系の試験の結果の概要の部分でございます。バリウム収縮と記載されていた部分について、ほかとそろえるなら「バリウムによる収縮反応」でしょうかと御指摘を頂戴いたしまして、御指摘に基づき修正をさせていただいております。御確認をお願いできればと存じます。

少し短いですが、亜急性毒性試験の前まで御説明は以上でございます。

○ ○○

どうもありがとうございます。

では、42ページからです。

42ページの真ん中のところに事務局のボックスがございます。ここで確認しておきたいことというのは、反復投与毒性試験において投与初期に認められる体重増加抑制については、混餌投与で同時期に摂餌量減少が認められている場合には、摂餌忌避の可能性が考えられるため、ARfDのエンドポイントにはしませんでしたということでございます。これについては、〇〇、私に続いてほかの先生も多分同意していただけると思うのです。これは基本的な考え方だと思います。

続いて、43ページでございます。43ページは急性毒性試験に関するOECDテストガイドラインとの相違点について記載されております。それについても、各先生方、一応受入れ

可能、同意しますということをしていただいております。古い試験の場合は色々あるのですけれども、仕方がないと思うので、これは受入れしなければいけないと思います。

それから、これはいいですね。①も②もいいと思います。

それから、一般薬理試験、2人の先生がコメントを入れていただいております。これについてはこのままでいいと思っております。

47ページにOECDテストガイドラインとの相違点について回答書で考察がされております。これについても一応先生方はオーケーという御判断をしていただいております。

1つ【事務局より】が48ページにあるのですけれども、自発脳波試験において前版では代謝物M4の最大無作用量が0.25 mg/kg体重とされていましたが、最小投与量は0.5 mg/kg体重であり、同用量において影響が認められることから「一」に修正し、脚注に最大無作用量が設定できない旨を追記しましたということでございます。この件については各先生方から同意をいただいております。ありがとうございます。

それと、〇〇から表26の摘出回腸のところですね。ここがバリウムによる収縮反応ではないですかというコメントをいただいて、そのように事務局に修正していただきました。これで問題はないと思います。それで進めてください。

事務局から何かございますか。大丈夫ですか。

○ ○○

承知いたしました。

○ ○○

続いて、亜急性毒性試験の説明をお願いします。

○ ○○

48ページの2行目から亜急性毒性試験でございます。

まず1つ目、(1) 5週間亜急性毒性試験(ラット)について説明いたします。7行目から8行目にかけて記載しております。以降の反復投与毒性試験も同様でございますが、本試験、赤血球及び脳のChE活性が測定されている試験となっております。

各投与群で認められた毒性所見につきましては、次のページの表28にお示しのとおりでございます。

本試験につきましても、OECDテストガイドラインとの相違点について考察がなされておりまして、49ページ7行目下の【事務局より】を御覧ください。申請者のドシエ別紙回答書での考察といたしましては、本試験はOECDテストガイドライン制定前に実施した試験であり、最新のテストガイドラインと大きく相違している点があること等から具体的な相違点の抽出はできないとされておりまして、事務局にてOECDテストガイドライン407(28日間反復経口投与毒性試験)との相違点を確認させていただきました。詳細な症状観察の未実施ですとか、一部の血液学的検査項目、血液生化学的検査項目、臓器重量の測定未実施、一部の臓器の病理組織学的検査の未実施等が挙げられるというところでございます。本試験の取扱いについて御検討をお願いしておりました。〇〇、〇〇、〇〇より評

評価可能である旨の御意見をいただいております。

また、〇〇より、ほかの試験についてもそうですが、本文中又は脚注で最新のテストガイドラインに沿っていない旨を明示的に記すのでしょうかと御意見をいただいております。過去のテストガイドラインに基づき実施された試験があったことに関しては、御審議の結果を踏まえて食品健康影響評価に記載するよう考えておりまして、現時点では食品健康影響評価、98ページの5行目下に【事務局より】を記載させていただいております。各試験を御検討いただきまして、御審議の結果を踏まえて、例のような記載をさせていただくことを考えてございます。御検討をお願いできればと存じます。

また、本試験の所見の扱いについて2点お伺いをしております。50ページの【事務局より】を御覧ください。

まず①といたしまして、20,000 ppm投与群の雄で認められた有意な肝補正重量増加について、絶対重量に統計学的有意差はなく、前版では毒性所見とされておりますが、T.Chol増加が認められることから、び慢性肝細胞肥大とともに毒性所見とする案といたしまして、表28に今回追記を行っております。

②のお伺いといたしまして、5,000 ppm投与群の雌で認められた有意な肝補正重量増加について、ALT、ALP、T.Chol等の血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められないことから適応性変化とする案といたしましたが、本試験ではAST、GGT、胆汁酸、Bil、TGが測定されていないことから、扱いについて御検討をお願いしております。①、②いずれも先生方から御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

50ページの2行目から(2)13週間亜急性毒性試験(ラット)でございます。結果は表30にお示しのとおりでございます。

本試験のOECDテストガイドラインとの相違点及び考察につきましては、5行目下からの【事務局より】に記載しております。相違点として、詳細な臨床観察及びFOBが未実施であることが挙げられております。また、2点目の相違点として、精巣上体及び子宮の臓器重量が測定されていないこと、大腸パイエル板の病理組織学的検査が実施されていないことが挙げられておりまして、それぞれ考察がされてございます。先生方より問題ない、評価可能といった御意見を頂戴してございます。御検討をお願いいたします。

52ページ2行目から(3)6か月間亜急性毒性試験(ラット)でございます。各投与群で認められた毒性所見は表32にお示しのとおりでございます。

【事務局より】がページをまたいでおり恐縮ですが、53ページを御覧ください。

本試験のOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエ別紙回答書での考察は下に記載のとおりでございます。考察といたしましては、テストガイドライン制定前に実施した試験であり、大きく相違している点があること等から具体的な相違点の抽出はできないとされておりまして、事務局にてOECDテストガイドライン408(90日間反復経口投与毒性試験)との相違点を確認いたしました。詳細な症状観察が実施されていないことであったり、一部の血液学的検査項目、血液生化学的検査項目、甲状腺ホルモンの測定等が実施さ

れていないであったり、一部の臓器重量の測定未実施、病理組織学的検査の未実施が挙げられるというところでございます。

こちらについて先生方に御検討いただいた結果といたしましては、〇〇より、限られた検査項目による試験結果として記載しておくのでいいと考えます。〇〇より、いずれも評価可能と判断します。〇〇より、未実施はあるものの、評価可能であると考えましたと御意見をいただいております。本試験、評価資料としていただくことでよろしいか、試験の扱いについて御検討をお願いできればと存じます。

また、所見の扱いを①と②で2点お伺いをしております。10,000 ppm投与群の雄で認められた有意な肝比重量増加について、TP、Alb、ALT、AST、ALP、Bil等の血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められないことから、適応性変化とする案といたしましたが、本試験はT.Chol、HDL、LDL、GGT及びTGが測定されていないことから、扱いについて御検討をお願いしておりました。

こちらについて、〇〇より、限られた検査項目による試験結果からの判断として、適応性変化とするということによいと考えますと御意見を頂戴しております。〇〇より評価可能、〇〇よりTP、Alb、ALT、AST、ALP、Bilに変化がないので、このままでも評価できると考えましたといただいております。

2点目のお伺いが雌で認められた肝絶対及び比重量増加について、10,000 ppm投与群の絶対重量に有意差が認められないことから、表32の§2の注、52ページの28行目の記載でございますけれども、こちらの記載を修正いたしまして、先生方からいずれも御了解いただける旨の御意見を頂戴しております。

続いて、54ページの2行目から(4)9か月間亜急性毒性試験(マウス)でございます。本試験においても赤血球及び脳ChE活性が測定されております。各投与群で認められた毒性所見は表34にお示しのとおりでございます。

表34にありますとおり、本試験の3,000 ppm投与群の雌で投与2週に認められた赤血球ChE活性阻害がARfDのエンドポイントとされておりまして、無毒性量は13.8 mg/kg体重/日を根拠にARfDが設定されているというところでございます。後ほどまたこちらの扱いについて御検討をお願いしておりますので、御紹介をさせていただきます。

本試験のテストガイドラインとの相違点及びドシエ別紙回答書の考察でございますけれども、9行目下からの【事務局より】に記載しております。考察といたしましては、本試験はマウス発がん性試験の予備試験であり、相違点は確認できないとの記載がされておりましたが、〇〇、〇〇、〇〇より記載しておくのでよい、評価可能、評価対象として問題ないと思いますと御意見を頂戴しております。

55ページの【事務局より】で所見の扱いについて御検討をお願いしていた事項が2点ございます。

①のお伺いでございます。JMPR評価書では、3,000 ppm投与群で認められた赤血球及び脳のChE活性阻害と体重への影響を根拠にNOAELを100 ppmと設定しています。雄の赤

血球ChE活性阻害については、投与40週で20%の有意な低下が認められていることから、前版に引き続き100 ppm以上投与群の毒性所見とする案として御検討をお願いしております。

【事務局より】が長くて恐縮ですけれども、先生方より頂戴した御意見は58ページから59ページにかけて記載させていただいております。①のお伺いについて、先生方より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

2点目のお伺いが、ページをお戻りいただきまして56ページの中ほどから②として記載させていただいている内容でございます。3,000 ppm投与群の雌で投与2週に認められた赤血球ChE活性阻害（20%以上）について、56ページの中ほどから58ページにかけて御参考に前版審議時の議事録を記載させていただいておりますが、前版審議時にARfDのエンドポイントとすべきか御議論いただきまして、混餌の反復投与による結果ではあるものの、ChE活性阻害は本剤投与による最も鋭敏な毒性指標であると考えられること、マウスはほかの動物種に比べて本剤に対する感受性が高いと考えられること及びほかに適切なエンドポイントがないことから、ARfDのエンドポイントとすることとされました。今回も引き続きARfDのエンドポイントとすることでよいか、念のため御確認くださいと御検討をお願いしております、先生方よりいただいた御意見は58ページを御覧ください。

〇〇より、投与2週に認められた変化ということですが、前版審議時の議論に沿って、ARfDのエンドポイントとするのでよいと考えます。〇〇より、ARfDのエンドポイントとすることでよいと思います。〇〇より同意しますといただいております。

恐れ入りますが、反復投与の各試験で認められたChE活性阻害率について、並べて御覧いただけるように今回机上配布資料1を準備いたしました。今回のマウスの試験が、机上配布資料1のページ下の番号で2/3ページに記載してございます。中ほどにございます9か月間亜急性毒性試験の3,000 ppm投与群の赤血球の雌の部分です。投与2週に75%となっておりまして、こちらをARfDのエンドポイントとしていただいているというところがございます。各試験を並べて御覧いただけるように準備をさせていただきましたので、よろしければ御検討の際に御活用いただけますと幸いです。

そうしましたら、59ページをお願いいたします。

2行目から（5）6か月間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。認められた毒性所見は表36にお示しのとおりでございます。OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエ別紙回答書の考察でございますが、相違点として血液検査、血液生化学的検査、尿検査の一部の項目が未実施であること、また、病理組織、器官重量において未実施の項目があるという考察がされております。こちらについて先生方より頂戴した御意見といたしまして、〇〇より問題ないと思います、〇〇よりいずれも評価可能と思います、〇〇より評価の対象としてよいと思いますと御確認をいただいております。

60ページの中ほどからの【事務局より】でお伺いしている事項といたしまして、今回、90日間亜急性毒性試験（イヌ）が提出されておりますが、1年間慢性毒性試験（イヌ）

が提出されており、本試験と1年間慢性毒性試験いずれも血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査等の検査が投与3か月時点に実施されていることから、90日間亜急性毒性試験がなくても評価可能か御検討をお願いしておりました。

先生方より頂戴した御意見といたしまして、〇〇より、問題ないと思います。90日間亜急性毒性試験がなくても評価可能という点も評価書で明示的に記載するという点ですかと御意見をいただきました。〇〇、〇〇よりも御同意、評価可能という御意見をいただいております。

〇〇から御指摘いただいた点につきましては、他剤の同様のケースでは評価可能と御判断いただきましたことを特段評価書等には記載はいただいていないところでございます、本試験も同様に記載なしとすることによろしいか、御確認をお願いできればと存じます。

亜急性毒性試験につきまして御説明は以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

48ページの亜急性毒性試験からです。

まずは5週間亜急性毒性試験(ラット)でございます。ここに幾つか修文がございます。OECDのテストガイドラインとの相違点とドシエ別紙回答書の考察について、49ページから50ページに記載されております。いずれの先生も評価可能だということで判断されております。

50ページのほうに事務局からのボックスで20,000 ppm投与群の雄で認められた有意な肝補正重量増加について、絶対重量に統計学的な有意差はなく、前版では毒性所見とされておりました。T.Cholの増加が認められることから、び慢性肝細胞肥大とともに毒性所見とする案としました。これについては各先生方から御同意をいただいております。

②5,000 ppm投与群の雌で認められた有意な肝補正重量増加について、ALT、ALP、T.Chol等の血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められないことから適応性変化とする案とされておりましたが、本試験ではAST、GGT、胆汁酸、Bil及びTGが測定されていないことからどういうふうにすればよいのでしょうかという問いかけがありました。いずれの先生も、これはデータがないのですから適応性変化と判断せざるを得ないということだと思います。

事務局、それで進めてください。よろしいですね。

よいですね。反対意見はありませんね。

それから、【事務局より】があるのが51ページでございます。これも90日間の試験ですけども、OECDテストガイドラインとの相違点とドシエの別紙の回答書についての議論でございます。いずれの先生も事務局の御提案で賛成ということです。それで進めてください。よろしくお願いいたします。

52ページから53ページでございます。52ページは(3)の6か月亜急性毒性試験(ラット)でございます。1978年、随分古い試験ですけども、OECDテストガイドラインとの

相違点のドシエ別紙回答書での考察ですけれども、いずれの先生も、未実施の項目は多いのですけれども、これで評価せざるを得ないということで評価可能と判断されておりますので、これで進めてください。

それから、53ページに【事務局より】がございます。これは10,000 ppm投与群の雄でみられた肝比重量増加について、各種血液生化学的パラメータの変化、病理組織学的変化が認められていないということから、適応性変化にするという案でした。ただし、T.CholとかHDL、LDL、GGT、TGなどは測定されていないけれども、本当に適応性変化でよいのですかという問合せでした。各先生方は適応性変化と判断せざるを得ないと判断されておりますので、それで進めてください。

②雌で認められた肝絶対重量及び比重量増加についても当然同じようなことでございます。適応性変化として進めていただければと思います。特に毒性の先生方はコメントはないと思いますので、事務局、それでよいですか。

○ ○○

恐れ入ります。本試験、○○から限られた検査項目による試験結果として記載しておくのでいいのではといただいております、評価資料としていただくことでよろしいか、御検討をお願いいたします。

○ ○○

通常、OECDテストガイドラインとの相違点というのはまとめて書いていますよね。だから、この場合も同じように一応評価資料として扱うということでまとめて、OECDテストガイドラインとの相違があるけれども評価は可能だということで記載する方向でいいと思うのですが、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

文章が分かりにくくなってしまってすみません。単に限られたデータしかないけれども評価可能ということと言いたかっただけです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、これまでのやり方と同じように対応していただければと思います。事務局、よろしく願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

では、続けて54ページに参ります。

54ページは下のほうに【事務局より】がございます。OECDのテストガイドラインとの相違点及びドシエ別紙回答書の考察について記載がございます。これに関してですけれど

も、いずれの毒性の先生も評価可能であると判断されております。

それからもう一つ、55ページの【事務局より】で、ここは3,000 ppm投与群で認められた赤血球及び脳のChE活性阻害と体重への影響を根拠に、NOAELをJMPRでは100 ppmと設定しています。雄の赤血球ChE活性阻害については、投与40週で20%の有意な低下が認められていることから、前版に引き続き100 ppm以上投与群の毒性所見として、私たちのほうも9か月マウス試験ではそれで判断しましたという御提案でございます。

これについては、前版の農薬専門調査会評価第一部会でも色々議論があったそうなのですけれども、今回のメンバーからは、58ページに〇〇、私、〇〇から御意見がありまして、前回と同じ毒性判断でいいだろうということでございます。

〇〇、何か御意見はございますか。

〇 〇〇

〇〇です。

①についてはそのままなので、それで結構かと思います。

以上です。

〇 〇〇

よろしいですね。ありがとうございます。

〇〇も前回と同じ判断でよろしいですね。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、②について行きます。②は56ページの中頃に記載されております。3,000 ppm投与群の雌で投与2週に認められた赤血球ChE活性阻害（20%以上）について、前版審議時にARfDのエンドポイントとすべきかどうか議論されました。混餌の反復投与による結果であるものの、ChE活性阻害は本剤投与等による最も鋭敏な毒性所見と考えられます。それから、マウスはほかの動物種と比べて本剤に対する感受性が高いと考えられること及びほかに適切なエンドポイントがないことから、ARfDのエンドポイントとするということとされました。今回、私たちの判断でこれをそのままARfDのエンドポイントとするかどうかというのは事務局から問合せが来ております。

これに対して、〇〇は投与2週に認められた変化ということで、前版審議時の議論に沿ってARfDのエンドポイントとすることでよいのではないかというお考えでございます。私も〇〇も同じ意見でございます。

いかがでしょう。〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

この肝は今回56ページに引用いただいている〇〇のそのときのコメントで、その懸念

というか、それについてどう考えるかということかと思いますが、ほかにデータがない以上、やはりここは2週間のデータではあるけれども、可能性が十分あるということで取るべきかと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

ここに事務局が記載していただいています前回審議の熱い内容を読ませていただいて、このとおりで問題ないかと判断しました。

○ ○○

ありがとうございます。

私もやはりこの前回の議論を見ていてそう思いましたので、ARfDのエンドポイントとして進めていただければと思います。

事務局、よろしいでしょうか。

○ ○○

はい。ありがとうございます。

○ ○○

よろしいですね。

では、(5)の6か月間亜急性毒性試験(イヌ)です。1979年、非GLPでございます。これもOECDのテストガイドラインとの相違点とドシエ別紙回答書が提出されております。これについても全員の先生も評価上は問題なくて、評価の対象とできるということでございます。

事務局のコメントで、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験がなくても評価可能ではないかという記載がございます。1年間慢性毒性試験があるので、そういうふうにも考えられるのですけれども、○○、御意見はいかがですか。

○ ○○

○○です。

私もどちらも特に問題ないというコメントなのですけれども、どこについてですか。

○ ○○

イヌの6か月試験、これをそのまま採用するかしないかと。

○ ○○

これは問題ないと思います。90日間亜急性毒性試験がなくても評価可能ということはもちろん受入れるのですけれども、私が伺ったのは、それをどこかに明示的に書くのかという点です。先ほど事務局からの御説明で、最終的な評価書内ではそれを明示的には書かないということでしたので、そのように理解できました。ありがとうございます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

この試験で3か月だから約90日ですね。途中経過としての検査が行われているので、90日間のイヌの試験がなくても評価可能と考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験が実施されていないことは記載しないということで進めてください。

事務局、次は慢性毒性試験及び発がん性試験からですか。よろしくお願いします。

○ ○○

そうしましたら、60ページの2行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。各投与群で認められた毒性所見は表38にお示しのとおりでございます。

また、本試験のOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエ別紙回答書の考察につきまして、16行目下からの【事務局より】でお伺いを記載しております。相違点として、大腿骨関節、網膜等の病理組織学的検査が実施されていないことが挙げられておりまして、考察がされております。先生方より頂戴した御意見を62ページの上のほうに記載させていただいております。いずれの先生からも問題ないと思います、評価可能、評価対象としてよいと考えますと御意見を頂戴してございます。御確認をお願いできればと存じます。

また、本試験、【事務局より】でお伺いをしている事項がございます。2,000 ppm投与群の雌で認められた摂餌量減少(投与1～52週の累積)について、報告書及びドシエを確認したところ、統計学的有意差ありとされていたため、表38中の§マークを削除する案といたしました。また、同投与群雌雄で認められた尿中還元物質増加については、統計検定が実施されていなかったことから、その旨、注を§2として追加させていただいております。○○、○○、○○より、御了解いただける旨の御意見を頂戴しております。

また、○○から御指摘を頂戴しております。表38の波線部、2,000 ppm投与群の雄で認められた摂餌量減少についてでございます。61ページの12行目下の表に波線を追加させていただいております。こちらに注(§)が付されていますが、必要でしょうか。御確認をお願いしますと御指摘を頂戴いたしました。

事務局にて確認いたしましたところ、2,000 ppm投与群の雄の摂餌量減少につきまして、統計学的有意差は認められないというところでございます。本来であれば§を§1に今回修正すべきであったのですけれども、修正が漏れておりましたことから§に1を追

記する修正を行っております。御確認をお願いできればと存じます。

続いて、62ページの2行目から(2)28/30か月間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。こちらの結果でございますが、63ページに記載しております。検体投与により発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量1,000 ppmであると考えられたとする案としております。

また、12行目に追記を行っておりますのは、本試験、5行目、6行目に記載しておりますけれども、脳ChE活性の測定で脳の採取が適切に実施されなかったこと等の理由から、別途ChE活性の測定の試験が実施されておまして、その他の試験として記載しております。そちらを参照するよう追記させていただいております。

本試験のOECDテストガイドラインとの相違点とドシエ別紙回答書の考察でございますが、子宮の重量測定、上皮小体、盲腸等の病理組織学的検査の未実施について考察がされておまして、先生方より問題ない、評価可能といった御意見を頂戴しております。

63ページの16行目から(3)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)でございます。本試験の結果は表41にお示しのとおりでございます。検体投与により発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかったとする案としております。

ページをおめくりいただきまして、65ページの4行目からまず本試験のOECDテストガイドラインとの相違点とドシエ別紙回答書の考察でございます。精巣上体等で臓器重量の測定が実施されていないこと、病理組織学的検査について、気管、空腸、直腸等の採取部位不明などが挙げられておまして、考察がされております。これらの相違点につきましては、先生方より問題ないと考えます、評価可能だと思いますと御意見を頂戴しております。

また、本試験の所見の扱いで御検討をお願いしている事項が3点ございます。

まず①といたしまして、1,000 ppm投与群の雄で投与1～16週に体重増加抑制が認められ、摂餌量減少は認められませんが、投与1週における対照群との差は大きくないと考えられることから、前版と同様にARfDのエンドポイントとしない案といたしました。また、同投与群の雌で投与1週以降に認められた体重増加抑制については、同時期に摂餌量減少が認められたため、摂餌忌避の可能性を考えARfDのエンドポイントとしない案として御検討をお願いしておまして、先生方より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

②のお伺いでございます。65ページの【事務局より】の②として記載しております。250 ppm以上投与群雌の脳ChE活性阻害は、投与終了時には、93%でしたが、投与28週では20%以上の阻害が認められ、用量相関性もみられるため、前版と同様に毒性所見とする案といたしました。同じく250 ppm以上投与群雌雄の赤血球ChE活性阻害も同様に毒性所見とする案として御検討をお願いしております。こちらの点についても、先生方よりいずれも御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

3点目のお伺いが250 ppm以上投与群の雌雄でみられた腎臓の重量増加について、前版では毒性所見とされていません。尿検査結果、血液生化学的パラメータ及び病理組織学的検査結果に関連した変化が認められないことから、引き続き毒性所見としない案といたしましたが、JMPRの評価においては、250 ppm投与群の腎比重量増加を毒性所見とし、赤血球及び脳ChE活性阻害とともにADIの設定根拠とされていることから、御検討をお願いしておりました。

こちらについて、先生方から頂戴した御意見は66ページの下に記載しているとおりでございます。〇〇より、前版どおり毒性所見としない案でよいと思います。〇〇より、事務局の提案に賛成です。〇〇より、短い投与期間の試験であれば、腎臓に毒性影響がある場合に重量増加があっても組織学的に捉えられないことはあるが、がん原性などの場合は投与期間も長いこと、一群の匹数も多いこと、背景にCPN（慢性進行性腎症）も持っているし、組織学的変化として現れてもおかしくない。それが出ていないのであれば、重量増加は毒性としないという判断でよいと思いますと御意見を頂戴してございます。御確認、御審議をお願いできればと存じます。

最後となりますが、こちらの2年間慢性毒性/発がん性併合試験のマウスの無毒性量が本剤のADIの設定根拠となっている試験でございます。

慢性毒性試験及び発がん性試験につきまして説明は以上でございます。

○ ○○

では、60ページから行きます。慢性毒性試験及び発がん性試験のところでは。

内容が濃いのですが、61ページ、1年間慢性毒性試験（イヌ）についてお話をさせていただきます。これのOECDテストガイドラインとの相違点とドシエ別紙回答書についての問いでございます。色々ところが病理検査されていないのですが、いずれの毒性の先生もこれを用いて評価せざるを得ないので評価可能という判断をされると思います。これについては特に問題はないと思います。

それから、62ページの【事務局より】で2,000 ppm投与群の雌で認められた摂餌量減少についてのコメントがございまして、ドシエを確認したところ、統計学的有意差ありとされておりました。また、同投与群の雌雄で認められた尿中還元物質の増加については、統計検定が実施されていないことから脚注に追記しているということでございます。いずれの毒性の先生も事務局の対応でオーケーだろうということでございます。

それから、2,000 ppm投与群の雄の摂餌量減少について、統計学的有意差は認められなかったことから脚注の記載を変更させていただいています。これについても特にコメントはございません。

次に63ページでございます。これは28/30か月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。この結果はいずれも腫瘍性病変は認められなかった。それから、いずれの投与群についても毒性影響は認められなかったという判断になっています。ただし、OECDのテストガイドラインとの相違点が幾つかあって、ドシエで回答書が得られております。

それについてもいずれの毒性の先生も問題はないだろう、評価できるだろうという判断をされています。

続いて、63ページから2年間の慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）でございます。これについてのコメントは65ページから67ページまで続きます。順番に行きます。

OECDテストガイドラインとの相違点は当然あります。これも試験が古いのですね。1983年ですから、当然あると思います。テストガイドラインとの相違点とドシエ別紙回答書についてでございます。これについては、この試験は受入れ可能という判断を毒性の先生方はされておりますので、オーケーだと思います。

それと、幾つか事務局からの問合せがございます。

65ページの①1,000 ppm投与群の雄で投与1～16週に体重増加抑制が認められました。摂餌量減少は認められていないですけれども、投与1週における対照群との差は大きくないと考えられていることから、前版と同様にARfDのエンドポイントしない案としましたということです。これについてもいずれの先生も同意をいただいております。

②250 ppm以上の投与群の雌の脳ChE活性阻害、投与終了時には20%未満ですけれども、投与28週で20%以上の阻害が認められております。用量相関性もみられることから、前版同様に毒性所見とする案と提案されております。また、250 ppm以上の投与群の雌雄の赤血球ChE活性阻害も同様に毒性所見とする案として提案されております。これに関しても、いずれの毒性の先生も事務局の提案に賛成しておられます。

③250 ppm以上投与群の雌雄で認められた腎臓の重量増加についてです。これは尿検査の結果、それから、血液生化学的検査、病理検査に関連した変化が認められていないから、毒性試験としない案とされておりました。これは前版もそういう判断をしているのですけれども、ただし、JMPRでは250 ppm投与群の腎比重量増加を毒性所見とし、赤血球及び脳ChE活性阻害ともにADIの設定根拠とされています。これを私たちの判断でどうするかということが問われているところでございます。事務局の御提案は、これは毒性所見としないということで、〇〇と私は毒性所見としないという判断にしております。〇〇が毒性所見としないという判断の詳細な説明をされていますので、〇〇からコメントをお願いできますか。

〇 〇〇

私も判断自体、腎臓重量増加だけを毒性所見とするということはしなくてよいと考えていますが、腎臓は何らかの腎毒性があったときに、組織変化に出なくても重量だけが上がっているということはたまにあります。というのは、腎臓は再生能力の高い組織ですので、やられるよりも再生のほう为上回っている場合は、組織学的検査で何も見当たらないけれども、どんどん再生していますので重量だけ上がるということはないことはないです。ですが、このように長期とかがん原性試験のような場合は、何かしらの弱い障害がずっと続いているような場合には、マウスだからCPNというのはちょっとおかしいですけれども、長期にわたるとそれなりの障害として組織に当然出てくると思いますし、また、がん原性

なので一群の匹数も多いので、何らかの組織障害としてみられる動物も出てきていいのではないかと思います。それがみられていないということであるので、重量増加だけをもって毒性とするのはちょっと無理があるのかと考えております。

以上です。

○ ○○

○○、ありがとうございます。非常に分かりやすい御説明だったと思います。

○○、何か御意見はありますか。

○ ○○

私は単に病理変化がなくてということだけで、今の深い御説明を伺ってよりそうだなと思ったのですが、○○にお伺いしたいのですけれども、JMPRではそういう判断したのはなぜかというのは気になったりするのですが、どうお考えでしょうか。

以上です。

○ ○○

私は分かりません。どうして判断したのかは、やはり最初に私が述べたように、組織が出なくても重量増加だけということもないことはないという意見ではないでしょうか。

以上です。

○ ○○

よろしいですね。では、これは毒性所見ではないという判断で進めてください。

事務局、ここまではいいですか。

○ ○○

ありがとうございます。承知いたしました。

○ ○○

では、続けて神経毒性からお願いします。

○ ○○

そうしましたら、神経毒性試験の御説明に移ります。

まず、67ページ1行目下の【事務局より】を御覧ください。本剤の神経毒性試験につきましては、68ページ以降に提出された試験を記載しているのですけれども、本剤に係る急性神経毒性試験、反復投与遅発性神経毒性及び発達神経毒性試験は実施されておりませんで、ドシエ及び補足資料ということで提出された資料において下に記載のとおり考察がされております。

まず、急性神経毒性につきましては、ドシエにおいて急性経口投与試験及び亜急性神経毒性試験で特異的な神経毒性を示唆する所見は認められていないことから、急性神経毒性試験は実施しなかったとされており、その下に記載している補足資料「トルクロホスメチル原体の急性神経毒性試験について」という資料中で各試験について認められた所見等の記載がされております。

まず、ラットの急性経口毒性試験については、一般症状の観察において、致死量を下回

る用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

2 目、ラットの反復経口投与神経毒性試験において、一般状態では本剤に関連する所見は認められていない。体重では10,000 ppm群の雌雄で対照群に比べて低値が認められた。詳細な状態の観察及び機能検査において神経毒性を示唆する所見は認められず、眼科学的検査、脳重量及び神経病理組織学的検査においても本剤に関連すると考えられる所見は認められていない。また、投与2、5、9 及び14週に実施された赤血球及び脳のアセチルChE活性の測定においても毒性学的意義のある変化は認められていない。

最後、考察・結論として、ラットの急性経口毒性試験及びラットの反復経口投与神経毒性試験で致死量を下回る用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はないことから、本剤には特異的な神経毒性作用はないものと判断される。このことから、トルクロホスメチル原体の急性神経毒性試験実施の必要性はないものと考えられると考察がされております。

続いて、28日間反復投与遅発性神経毒性につきましては、急性遅発性神経毒性試験の結果から、明らかに遅発性神経毒性がないと認められるため、28日間反復投与遅発性神経毒性試験は実施しなかったとされております。

最後、発達神経毒性につきましては、神経毒性や繁殖毒性等のほかの毒性試験の結果から、成熟動物又は発達段階の動物に投与に関連する神経学的影響（臨床神経毒性症状、機能/行動影響、脳重量変化、神経系の奇形、神経組織病理学的所見等）が認められず、発達の神経毒性を確認する必要があるため、発達神経毒性試験は実施しなかったとされてございます。

こちらについて先生方より頂戴した御意見でございます。〇〇より、考察から試験が実施されていないことには妥当性があると思いますとの御意見、〇〇より、いずれも評価可能と判断しますと御意見をいただいております。試験が実施されていないことの妥当性について御検討をお願いできればと存じます。

そうしましたら、各試験の御説明に移ります。

68ページの2 行目から（1）急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）でございます。

こちらの試験、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエ別紙回答書の考察を14 行目下からのボックスで記載しております。相違点といたしまして、NTE（神経障害標的エステラーゼ）活性測定が実施されていないことについて考察がされておりました、〇〇、〇〇より妥当だと思います、評価可能と判断しましたとの御意見を頂戴しております。

また、〇〇より頂戴した御指摘がございまして、その下に記載をさせていただいております。今回、本文の9 行目、10行目の波線部、事務局にて陽性対照群で認められた影響について追記をさせていただいたところでございますが、こちらについて、この追記は必要でないように感じます。神経組織という表現が曖昧で、少なくとも大脳・小脳には出ていない変化のようなのでと御意見をいただきました。

こちらの追記なのですが、急性遅発性神経毒性試験が提出されている他剤の状況を確認いたしまして、陽性対照群の所見の記載がされているかどうかは、記載されてい

い剤も多くございまして、御指摘のとおり削除させていただくことでよろしいか、御検討をお願いできればと存じます。

続いて、68ページの16行目から（２）13週間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。

ページをおめくりいただきまして、11行目下からの【事務局より】で所見の扱いについて4点御検討をお願いしております。

まず、①が本試験の用量設定試験の扱いでございます。本試験の用量設定試験として、Wistarラットに28日間混餌投与して実施された試験が提出されておりますが、非GLP試験であること、本試験とおおむね同様の所見が認められたことから、評価書に記載しない案として御検討をお願いしております。〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

2点目が10,000 ppm投与群の雌で認められた体重増加抑制の発現時期について、前版では投与2週のみとされていましたが、報告書を確認したところ、投与2週以降にも有意差が認められている時点がございましたので、発現時期を投与2週以降とする案といたしました。こちらについても、先生方より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

3点目は、10,000 ppm投与群の雄において投与5週に20%以上の赤血球ChE活性阻害が認められましたが、前版では毒性所見とされていません。投与9週及び14週のChE活性阻害は20%未満であり、一過性の変化であると考え、前版と同様に毒性所見としない案として御検討をお願いしておりました。〇〇より事務局案に御同意いただける旨、〇〇より一過性の変化ということで前版の判断でよいと思いますとの御意見、〇〇、〇〇より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

70ページの中ほどから④と記載しておりますお伺いでございます。10,000 ppm投与群雄において投与14週に有意な自発運動量の減少が認められましたが、こちらも前版では毒性所見とされておられません。報告書及びドシエにおいて対照群の雄の運動量が増加したためであり、減少の程度は対照群の変動の範囲内と考えられること、一般状態及び総合機能観察においても関連する変化は認められていないとし、投与に関連する変化ではないと考察がされております。前版と同様にこちらは毒性所見としない案として御検討をお願いしております。〇〇、〇〇、〇〇より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。御検討をお願いできればと存じます。

神経毒性試験について御説明は以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

67ページから神経毒性試験のところに行きます。

まず、67ページのボックスでございます。急性神経毒性、遅発性神経毒性、発達神経毒性についての記載でございます。

まず、急性神経毒性のところの記載を見ていきます。67ページのところでございます。

ドシエに記載がされているのは、急性経口投与毒性試験及び亜急性神経毒性試験で特異的な神経毒性を示唆する所見は認められていないことから、急性神経毒性試験は実施しなかったという記載でございます。これについて幾つか記載がされているのですが、最終的にはラットの急性経口投与毒性試験及びラットの反復経口投与神経毒性試験で致死量を下回る用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はないことから、本剤には特異的な神経毒性作用はないものと判断される。このことから、本原体は急性神経毒性試験の実施が必要なものと考えられるというのが申請者の考えでございます。これに対して各先生方は受入れ可能だろうという御判断をされていると思います。

続いて、28日間反復投与遅発性神経毒性についても同様、それから、発達神経毒性についても企業側の考察を受入れ可能と判断されております。

〇〇、何かコメントはございますか。

〇 〇〇

〇〇です。

今、見直しをしていて、コメントに書いてもよかったかと思ったことがあるのですが、急性神経毒性はそのとおりなのですが、28日間反復投与の遅発性神経毒性試験を急性遅発性神経毒性がないからやらなかっただけでは考察としては弱いのではないかと少し感じました。ただ一方で、ラットの反復経口投与神経毒性試験をやって、そちらで神経毒性が出ていないということですので、その理由も加えると、28日間の遅発性神経毒性試験をやらなくてもいいのではないかと考えました。

ちょっと分かりにくいかもしれませんが、以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。〇〇のこの御意見は議事録に残りますので、そういう判断から、結果的に私たちも実施の必要はないだろうという今のところの判断ということでよろしいですね。

〇〇、よろしいですね。

〇 〇〇

議事録に残るのがよろしいという意味でしょうか。

〇 〇〇

いえ、実施する必要はない、その理由も私たちの判断として議事録に残ると。

〇 〇〇

それはそういうふうには考えましたので、それを残していただければと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。議事録に残ることが一番重要だと思います。

発達神経毒性についても同様でよろしいですね。

〇〇、よろしいですね。

○ ○○

○○です。

大丈夫です。

以上です

○ ○○

ほかの毒性の先生方から御意見はございますか。

特に御意見はないということで、実施の必要性はないだろうということでございます。

では、続いて個々をみていきましょう。68ページです。事務局のボックスからになります。OECDテストガイドラインとの相違点と考察ですね。急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）についてでございますけれども、これはドシエ別紙回答書の考察を受入れ可能だろうということでございます。

○○、追記は必要ないということですね。68ページです。

○ ○○

陽性対照についてというところですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

そもそも最初は神経組織の軸索変性という表現に引っかかって、元を見たのですけれども、陽性対照は陽性対照なので、症状とかが出て組織学的変化とか出るものを陽性対照に持っていつているので、それを書く必要があるのかということで、必要ないのではないかと書いてここに書かせていただきました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

陽性対照だったら、多分この変化は出ているべきなのですよ。出ていないということをおわざわざ書く必要はないと私も思いますので、ここは削除していただいたほうがいいと思います。

○○、それでいいですね。

○ ○○

それでよろしいと思います。

○ ○○

○○、それでよろしいですか。

○ ○○

○○です。

削除はいいのですけれども、今、○○が言われたのは、少し違うのではないかと思います。陽性症状が出ているということを書かなくていいということですよ。陽性対照で

症状が出ていないということを書かなくてもいいとおっしゃったので、そうではなくて、陽性対照で症状が出ているのは当たり前だから削除でいいということではよろしいかと思います。

○ ○○

そうです。出てきて当たり前だと思いますので。

ということで、事務局、ここのところは削除してください。よろしくお願いいたします。

続けて69ページでございます。ここは13週間亜急性神経毒性試験のところなのですが、用量設定試験のところの記載でございます。①用量設定試験に関して体重増加抑制とかが認められているのですが、特に評価書に記載する必要はないだろうというのが事務局の御提案です。いずれの毒性の先生も事務局の御提案に賛同されています。

②10,000 ppm投与群の雌で認められた体重増加抑制の発現時期についてです。これについても、発現時期を投与2週以降にする案として事務局は提案されております。これについてもいずれの毒性の先生も同意されております。

③10,000 ppm投与群の雄において投与5週で20%以上の赤血球ChE活性阻害が認められていました。前回は毒性所見とされておりません。今回も9週から14週までの一過性の変化と考えて、前版同様に毒性所見とはしなかったということで、いずれの先生も事務局の御提案に賛同されておられます。

④10,000 ppm投与群の雄の投与14週に有意な自発運動量の減少が認められたということです。これについての判断ですが、投与に関連する毒性変化ではないと判断して、前版同様に毒性所見としないという判断、これについてもいずれの先生も了承されておられますので、事務局の御提案どおりに進めてください。

70ページです。生殖発生毒性はまだですね。お願いします。

○ ○○

そうしましたら、続いて生殖発生毒性試験の御説明に移させていただきます。

70ページ1行目下からの【事務局より】を御覧ください。

まず、①として記載しておりますとおり、生殖発生毒性試験について今回追加された試験はございません。

②として御検討をお願いしている事項がございます。Fischerラットの妊娠6～15日に強制経口投与して実施された発生毒性試験が今回提出されておりますが、前版審議時に、Fischerラットを用いて低用量で実施された試験であり、母動物及び胎児でいずれの投与群においても毒性影響は認められないこと、発生毒性試験（ラット）、評価書の項目番号でいいますと10.（3）の試験が提出されていることから、評価資料としないと御審議をいただいております。今版でも評価資料としない案として先生方に御検討をお願いしておりました。

ページをおめくりいただきまして、先生方より頂戴した御意見を71ページ中ほどから記載させていただいております。

〇〇より、Fischerラット試験を本評価書でも評価資料としない案に異論ありません。

〇〇より、評価資料としない案に同意いたします。なお、生殖発生毒性試験については、過去のテストガイドラインに基づき実施されている試験を含めた考察に基づく総合評価の面が強いことから、食品健康影響評価に「評価は可能と判断した」旨の付記を加えてもよいと考えますと御指摘を頂戴しております。こちらにつきましては、過去のテストガイドに基づき実施された試験があったこと、御審議の結果を踏まえて、食品健康影響評価に記載させていただけたらと考えております。

また、〇〇より事務局の提案に賛成ですといただいております。御確認、御検討をお願いできればと存じます。

そうしましたら、71ページ2行目から（１）3世代繁殖試験（ラット）でございます。結果は72ページの6行目以降に記載させていただいており、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったとされております。

12行目下からの【事務局より】でOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエ別紙回答書の考察を記載しております。項目としてちょっと長いのですが、（１）から（６）まで考察がされております。

（１）の相違点といたしましては、妊娠期間における体重及び摂餌量測定の高度が少ないこと。

ページをおめくりいただきまして、73ページに（２）の相違点が記載されてございますが、膈開口及び包皮分離の日齢、性周期・性成熟及び精子パラメータの観察が実施されていないこと。

（３）の相違点といたしましては、74ページの中ほどに記載がございます。着床痕の有無及び数の未確認。

（４）の相違点といたしましては、親動物の器官重量測定が現行基準を満たさないこと。

（５）の相違点が、児動物の器官重量測定についても現行基準を満たさないこと。

最後、75ページに（６）と記載がされている相違点でございますが、生殖器官の病理組織学的検査のタイミングや項目、実施例数が現行基準を満たさないという点が挙げられておりまして、それぞれ考察がされております。

考察のまとめとしては、器官重量測定及び病理組織学的検査においてタイミングや項目、実施例数が現行基準を満たさないものの、試験結果の妥当性は損なわれることはないと考えられたとされておりまして、先生方に御検討をお願いしておりました。

75ページの下の方に、先生方より頂戴した御意見を記載させていただいております。

〇〇より、（１）妊娠期間中体重及び摂餌量の測定高度の相違点について、試験結果の妥当性が損なわれることがないとの判断に異論ありません。

（２）膈開口及び包皮分離日数等の観察が実施されていなかったことの相違点について、判断に異論はありません。

（３）、着床痕の有無及び数の未確認の相違点について、判断に異論ありませんと御意

見を頂戴しております。

また、本試験の取扱いについて、他試験において現行テストガイドラインの不足部分は充足され、かつ評価されていると判断されることから、試験結果の妥当性が損なわれることはないという結論に異論ありませんと御意見をいただいております。

また、〇〇より、相違点の（１）から（６）についての考察と補遺を踏まえ、本試験は評価に使用可能と判断しますと御意見を頂戴しております。

〇〇からも評価可能と判断しますと御意見をいただいております。

続いて、76ページの2行目から（１）1世代繁殖試験（ラット）、こちらは前版審議に参考資料と御審議をいただいた試験でございます。

76ページ下からの【事務局より】にてOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエ別紙回答書の考察について記載がされております。考察としては、該当する最新テストガイドラインがないため、相違点の確認はできないとされておまして、ただ、繁殖毒性試験については10.（１）を基本として本試験の内容を加味することで評価可能であると考えするという考察がされてございまして、〇〇より、最新テストガイドラインとの相違点との確認は不要との判断に異論ありません。〇〇より、考察のとおり、10.（１）と本試験の結果を併せて用いることで評価可能と考えますと御意見をいただいております。御検討をお願いいたします。

続いて、76ページの18行目から（３）発生毒性試験（ラット）でございます。こちらにも相違点と考察が長くて恐縮でございますが、77ページの8行目下からの【事務局より】に記載しております。

（１）から（３）まで3つの項目が挙げられております。まず（１）の相違点といたしまして、投与期間が着床から妊娠15日であり、短いこと。こちらは補遺中の波下線部、77ページの中ほどから下に2か所波線を引かせていただいております。〇〇より御修文、また、御追記をいただきました。ありがとうございます。

（２）の相違点が母動物の甲状腺の重量測定及び病理組織学的検査、甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモンの測定がされていないこと。

また、（３）といたしまして、79ページの上から記載されております。胎児の肛門・生殖結節間距離測定が実施されていないことについて挙げられております。

こちらについて、先生方から頂戴した御意見を79ページ、80ページにかけて記載させていただきます。

〇〇より、（１）の相違点について、毒性評価の妥当性に影響を与える懸念はないとする判断に異論はありません。（２）の相違点について、懸念はないとの判断に異論ありません。（３）の相違点について、毒性評価の妥当性に影響を与える懸念はないとの判断に異論はありません。また、試験の取扱いについて御提案に異論ありませんと御意見を頂戴しております。

〇〇より、相違点（１）～（３）についての考察と補遺を踏まえ、本試験は評価に使用

可能と考えますと御意見を頂戴しております。

本試験について事務局より検討をお願いしている点が2点ございまして、80ページの上から記載しております。

まず、本試験の用量設定試験についてでございまして、SDラットの妊娠6～15日に強制経口投与して実施された発生毒性試験の報告書が提出されていますが、一群7匹で実施された非GLP試験であり、本試験以上の情報が得られないことから評価書に記載しない案として御検討をお願いしております、〇〇、〇〇より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

また、②のお伺いが1,000 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた第5及び第6胸骨核の未化骨の発現頻度増加について、ドシエ及び報告書において投与の影響とされていますが、前版審議時に腹当たりの発現頻度に関する統計解析結果及び試験実施施設における試験実施当時の背景データが示され、毒性所見ではないと判断がされております。念のため御確認をお願いしておりました。

こちらについて、〇〇より、毒性所見ではないという判断に異論はありません。〇〇より、1,000 mg/kg体重/日群で頻度が上昇傾向にもみえますが、対照群の発生頻度、背景データ、所見としての重篤度から、毒性所見としない前版審議時の判断に同意しますと御意見を頂戴しております。

80ページの2行目から(4)発生毒性試験(ウサギ)でございまして。

こちらページをおめくりいただいて、6行目下からOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエ別紙回答書の考察が記載されております。(1)から(4)まで4つの項目が挙げられております。まず(1)の相違点が投与期間が妊娠6～18日と短いこと、(2)の相違点が内臓及び骨格の観察例数が少ないこと、80ページに御移動いただきまして、(3)の相違点が黄体数が未測定であること、(4)の相違点が妊娠子宮重量が未測定であることとございまして、それぞれ考察がされております。

先生方に頂戴した御指摘は82ページから83ページにかけて記載させていただいております。

まず、〇〇より頂戴した御意見を御紹介させていただきます。(2)の相違点ということで、内臓及び骨格の観察例数が少ないことについて異論はありませんといただいております。また、(3)の黄体数の未測定について、器官形成期投与試験で計数される妊娠黄体数は投薬前に生じる排卵数によって決まるものであること、子宮内所見に影響はないことから、試験結果の妥当性(器官形成期投与の評価)を損なうことはないと考えますと御意見をいただいております。また、(4)の妊娠子宮重量未測定について、異論はありませんといただいております。試験の取扱いについても異論はありませんといただいております。

〇〇より、相違点(1)～(4)についての考察と補遺を踏まえ、本試験は評価に使用可能と考えますと御意見を頂戴しております。御検討をお願いできればと存じます。

生殖発生毒性試験について御説明は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

生殖発生毒性試験です。70ページからだと思います。

70ページの【事務局より】で、Fischerラットの妊娠6～15日に強制経口投与で実施された発生毒性試験が提出されていますけれども、前版時にFischerラットを用いて低用量で実施された試験であり、母動物と胎児でいずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、発生毒性試験（ラット）の試験がGLPで提出されていることから、評価資料としない判断がされておられます。本評価書でも評価資料としないという考えで提出されており、いずれの先生も了承されておられます。まずはこれが一つ。

それと72ページ、【事務局より】で3世代繁殖試験（ラット）についてでございます。OECDのテストガイドラインとの相違点、ドシエ別紙の回答書についての記載がございます。

相違点については72ページから続くのですが、75ページまでございます。（1）～（6）までがございます。一応いずれの先生も受入れ可能だろう、特に異論はないというような御判断でございます。

○○、それでよろしいですか。

○ ○○

補足させてください。大変申し訳ないのですが、一つ一つの項目について問題ないということを書こうとしていて、（1）、（2）、（3）だけ書いて（4）、（5）、（6）が恐らく漏れているのだと思います。特に問題ございません。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も特に問題ございませんね。

○ ○○

問題ございません。

○ ○○

分かりました。

では、75ページまではこれで行くということで、次は76ページです。76ページは1世代繁殖試験（ラット）でございます。これもガイドラインとの相違点、それから、ドシエ別紙回答書での考察でございます。○○、○○とも特に異論はない、評価可能であるという御判断をされております。

続いて（3）の発生毒性試験（ラット）でございます。【事務局より】が77ページから80ページまでありますね。OECDのテストガイドラインとの相違点とドシエ別紙回答書の考察が記載されております。個々については特にお話をしませんが、○○、○○、両方とも（1）～（3）までの記載については特に異論はない、評価可能であると判断さ

れております。

〇〇、よろしいですね。

〇 〇〇

はい。問題ありません。

〇 〇〇

〇〇、よろしいですね。

〇 〇〇

はい。問題ありません。

総合的に評価ということで、10.（2）の試験を参照する箇所がかなり多いと思うのです。（2）の試験が参考資料ということになっているのですけれども、これは特に重篤な所見はみられないということで、この判断でよろしいかと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

続けて【事務局より】で80ページです。これは用量設定試験の話でございます。事務局からの提案では評価書に記載しない案ということでございます。

それと、②1,000 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた第5及び第6胸骨核の未化骨の発現頻度増加についての判断でございますけれども、これは毒性所見としないという御判断でございます。

いずれについても、〇〇、〇〇も事務局の御提案どおりでいいということでございますので、このとおりに進めてください。

次は80ページの発生毒性試験（ウサギ）でございます。これの【事務局より】が81ページから83ページにわたっております。OECDテストガイドラインとの相違点とドシエ別紙回答書の記載がされております。（1）～（4）までの相違点が記載されておって、これに対しての考察がされております。

〇〇の御意見は、（1）は何も書いていないけれども、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

これも大変失礼しました。1つずつ答えを書こうと思っていて、結局書いていなかったものと思われます。内容的には問題ありません。賛同いたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

（1）から（3）についてもコメントはありませんけれども、最終的には試験の結果の妥当性を行うことはないということで、評価可能ということですね。

〇 〇〇

その理解で問題ありません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、（１）から（４）まで評価可能という御判断でよろしいですね。

〇 〇〇

問題ありません。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

以上で生殖発生毒性試験のところは終わりました。

〇 〇〇

〇〇、事務局からお願いなのですが、本日よりあと15分、17時までの開催となっておりますが、あと、遺伝毒性と、本日可能であれば公表文献を評価に使うかどうかの御審議をお願いしたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

〇 〇〇

よいですよ。

〇 〇〇

お願いいたします。

〇 〇〇

では、遺伝毒性をよろしくお願いいたします。

〇 〇〇

そうしましたら、評価書案の83ページ1行目から遺伝毒性試験でございます。結果は表45に記載のとおり、各試験が提出されております。

表45中、DNA修復試験（参照189）の対象の欄を〇〇に御修正いただいております。

また、83ページから84ページにかけて、参照190の*in vitro*染色体異常試験の処理濃度、投与量欄につきましても、〇〇より御修正をいただいております。ありがとうございます。

各試験、OECDテストガイドラインとの相違点についてドシエ別紙回答書で考察がされておまして、84ページから87ページにかけて記載されております。

各試験、考察がされておまして、〇〇、〇〇から御同意の旨をいただいている試験もございますが、先生方から特段コメントを頂戴している試験について御紹介をさせていただきます。

85ページの中ほどから参照189のS-3349の細菌を用いた変異原性試験報告の相違点につきまして、〇〇より、申請者が示す上記相違点以外に一群当たりプレート2枚で推奨3枚に足りないことがあると御指摘をいただいております。〇〇よりこれは許容されるというところでコメントを頂戴しております。

一方、TA1538株で陰性対照の2倍を超えるコロニー数が認められるが、陽性の定義あるいは反応に対する考察が記載されていないことは制約事項と言える。しかしながら、1979年データでは増加が認められていないこと、TA1538株は必須菌株ではなく、より感度が高

いとされるTA98株で陰性であることから、評価に影響はないと御指摘を頂戴しております。

また、その下の参照190のチャイニーズハムスター卵巢由来細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験について御指摘を頂戴しております。相違点として代謝活性化系非存在下での短時間処理による実験実施がされていないという点が挙げられておりまして、85ページの下に記載されているとおり、考察がされております。

こちらについて、86ページに先生方より頂戴した御意見を記載しております。

〇〇より、結果は陰性であると思うが、非代謝活性化系短時間処理条件での実験は実施の必要性があるのではとの御指摘。

〇〇より、こちらの申請者の考察で、下線部において非代謝活性化系長時間処理条件においては、いずれの濃度においても生物学的意義のある染色体異常を有する細胞数の増加は全く認められておらず、用量依存性も認められていないとされておりまして、こちらの考察は適切とは言えない。-S9での短時間処理はより高濃度でのばく露を可能とし、さらに回復培養を設けることによる細胞回転を期待してのものであり、長時間処理が陰性であるという理由のみで短時間処理はなくても問題ないとする事の保証とはならない。しかしながら、*in vivo*小核陰性により問題ないとする論旨は問題ないと御指摘を頂戴しております。

こちらは〇〇、〇〇から御指摘を頂戴してございまして、-S9短時間処理が実施されていないことについて、本試験を評価資料としていただくことでよろしいか、扱いについて御検討をお願いできればと存じます。

以降の各試験について、OECDテストガイドラインとの相違点、それぞれ考察はされておりますが、先生方より受入れ可能である旨の御意見を頂戴しております。

遺伝毒性について御説明は以上でございます。

〇 〇〇

では、遺伝毒性に行きます。83ページからです。

【事務局より】が84ページにございます。OECDテストガイドラインとの相違点とドシエ別紙回答書での考察が記載されております。相違点については（１）～（３）までございます。〇〇、〇〇、いずれの先生もオーケーだということでございます。

それから、【事務局より】が85ページです。これはS-3349の細菌を用いた変異原性試験報告についての記載でございます。これは（１）と（２）がでございます。

（１）については、種々のことがあるのですけれども、〇〇、〇〇とも一応オーケーという御判断をされております。

それから、85ページから86ページ、*in vitro*のCAの試験ですけれども。これについての考察がございます。（１）と（２）がでございます。〇〇は、結果は陰性なのだと思うのだけれども、非代謝活性化系の短時間での処理条件での実施は必要があるのではないかといいことですね。

〇〇、御説明いただけますか。

○ ○○

○○です。

テストガイドラインどおり行くと・S9での短時間処理というのは必要とはなるのですが、この後、*in vivo*の試験がGLPと非GLPでやられていて、非GLPは*in vivo*の染色体異常試験、GLPでは*in vivo*の小核試験が実施されていて、どちらも陰性ですし、投与量も適切なものですから、あえてこういう状況で追加の試験をする必要はないと判断いたしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

結果的には*in vivo*の小核試験でマイナスなので、生体に影響するような遺伝毒性はないという判断になるのですよね。○○、そういう判断でよろしいですか。

○ ○○

そうです。

○ ○○

ありがとうございます。

続けて、86ページのマウス骨髄細胞を用いたS-3349の*in vivo*染色体異常試験でございます。これについても両先生とも陰性という判断で問題はございません。

その次の試験も問題はないという御判断をされておられます。

事務局、遺伝毒性については以上でございます。

○ ○○

そうしましたら、この後、経皮投与、吸入ばく露等に行く前に、本日は公表文献について御審議をお願いできればと存じますので、恐れ入りますが、お手元に資料2を御準備いただくようお願いいたします。

資料2、A4の3枚の資料でございます。

1 ページ目の一番上の【事務局より】を御覧ください。本剤トルクロホスメチルにつきましては、リスク管理機関から公表文献7報が提出されております。

下に各文献の概要を記載させていただいておりますが、No.から備考欄につきましては基本的にリスク管理機関から提出された資料のままの記載としておりまして、誤記と考えられた部分のみ赤字で修正をしているというところでございます。

今回御検討をお願いした部分といたしましては、各文献の研究結果の分類（「評価に使用する可能性のある文献」/「評価に使用しない文献」）、また、文献の判断理由に記載する内容について御検討をお願いしておりました。

そうしましたら、簡単に文献の概要を一報一報御説明させていただきます。

まず、通しNo. 1 の文献でございます。一番右の列の文献の判断理由の欄に記載しております論文の概要等を御覧ください。

本文献につきましては、トルクロホスメチルを含む4種類の農薬について、MVLN細胞とMCF-7BUS細胞を用いたレポータージーンアッセイにより、エストロゲン受容体(ER)転写活性を確認したというものでございます。結果は、トルクロホスメチルを単独で処理した結果、E2の最大応答に対してMVLN細胞で45%、MCF-7BUS細胞で26%の活性が確認された。ただし、E2と共ばく露してもE2誘導応答を増強することはなかったとされております。こちらはJMPRの評価書にも記載されている文献となっております。

続いて、通しNo.2の文献でございます。こちらにつきましては、トルクロホスメチルを含む9種類の農薬について、MCF-7BUS細胞を用いてhER α 及び β のmRNA定常状態レベルへの影響を検討したとする試験でございます。トルクロホスメチルを処理した結果、E2との共ばく露によりhER α のmRNAレベルの低下を有意に抑制し、hER β mRNAレベルは有意に増加したという結果となっております。こちらもJMPRの評価書に記載がされている文献でございます。

ページをおめくりいただきまして、通しNo.3の文献の御説明に移ります。2ページ一番上の文献でございます。トルクロホスメチルを含む32種類の農薬について、BG1Luc4E2細胞を用いてエストロゲン活性を確認し、トルクロホスメチルで処理した結果、エストロゲン活性を示した。さらにダイアジノンとトルクロホスメチルの混合物についてのエストロゲン活性も評価され、混合物の活性はトルクロホスメチル単独の場合より最大1.2倍増加したとする結果でございます。こちらもJMPRの評価書に記載がされている文献でございます。

通しNo.4の文献は、トルクロホスメチルを含む200種類の農薬について、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いて、*in vitro*レポーター遺伝子解析によるエストロゲン及びアンドロゲン作用が確認された試験でございます。結果は、トルクロホスメチル単独で処理した結果、ER α 及びER β を介したエストロゲン作用が示された。また、アンドロゲン受容体については抗アンドロゲン活性が示されたという文献でございます。こちらはEFSAのRARに記載されていた文献でございます。

2ページ目の一番下が通しNo.5の文献でございます。こちらは通しNo.4の論文で扱った200種類の農薬について、ヒト及びマウスのプレグナンX受容体に対するアゴニスト活性をCOS-7サル腎細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイにより検証したとする実験でございます。トルクロホスメチルを処理した結果、ヒトプレグナンX受容体でのみアゴニスト活性を示したという結果でございます。こちらもJMPRで引用されている文献でございます。

ページをおめくりいただきまして、通しNo.6の文献は動物体内動態試験に関する文献でございます。ラット及びマウスの雌雄に ^{14}C -標識したトルクロホスメチルを5 mg/kg単回投与したところ、投与7日以内に約87%~91%が尿及び糞中に排泄された。組織分析の結果、組織中の ^{14}C 残留量は非常に低かったが、体毛にはやや高い量が検出された。排泄物から14種類以上の代謝物が検出され、13種類の代謝物はラット及びマウスで共通して検出

され、雌雄差はなかった。トルクロホスメチルは主にP=S基のP=O基への酸化的脱硫化、4-メチル基の酸化及びP-Oアリアル結合とP-Oメチル結合の開裂によって代謝されたという文献でございまして、こちらは評価書案Ⅱ. 5. (3)として本日参考資料と御審議いただいた試験でございますが、既に評価書に記載済みの試験となっております。

最後、通しNo. 7の文献がトルクロホスメチルを含む4種類の有機リン系化合物について、ヒトER α を安定的に発現するHeLa-9903細胞を用いてERアゴニスト作用を評価した文献でございます。また、3T3-L1細胞を用いて、農薬が脂肪細胞形成に与える影響とERアンタゴニストとの共ばく露によるER経路との関連を評価したという文献でございます。トルクロホスメチルは弱いERアゴニスト作用を示した。また、T3-L1細胞において脂質滴蓄積を増加させ、蓄積はERアンタゴニストとの共ばく露により抑制されたことから、ERとの相互作用を介して脂質細胞生成を誘導する可能性を示したとされております文献でございます。

駆け足になってしまいましたが、各文献は以上のような概要でございまして、それぞれ評価に使用する可能性のある文献か、評価に使用しない文献か、御審議をお願いできればと存じます。

現時点で先生方から頂戴した御意見を御紹介させていただきます。

資料2の1ページ目の【事務局より】の中に〇〇より頂戴した御意見を記載しております。通しNo. 1～5は*in vitro*で各種受容体を介した転写活性化をみている論文ですが、毒性試験結果との関連性がなく、評価に使用しない文献ということになるのかと思いますといただいております。

また、〇〇により頂戴した御意見を机上配布資料3として御準備させていただいております。Webにて御参加の先生方におかれましては、シェアポイントのリンクから御確認をお願いできればと存じます。

トルクロホスメチルについて各種*in vitro*試験での内分泌かく乱作用に対する論文、ヒトERを発現する細胞系を用いた試験において、本剤はER α やER β を介したごく弱いアゴニスト活性を示す。E2との共ばく露においてER関連遺伝子の変動がある。JMPRでも記載がある。しかし、本剤の内分泌への作用はごくごく弱いものであり(E2の2,400万分の1)、リスク評価には影響しない位置づけで参考として評価書内に記載をしておいてはいかがでしょうかといただいております。

また、御紹介が最後になってしまいましたが、〇〇より御確認をいただいた旨の御意見を頂戴してございます。

恐れ入りますが、御検討をお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

公表文献の評価についてでございます。今、事務局から通しNo. 1～7の文献、それから、机上配布資料3についての御説明がございました。これを評価書案に記載するかどうかと

いうこととございます。色々な考え方があるのですけれども、毒性所見に直接結びつくような文献かどうかということと、メカニズムですね。メカニズム研究については*in vitro*を使ったものが非常に多いと思うのですけれども、そこをどう考えるかということだと思えます。

あともう一つ考えなくてはいけないのが、日本以外の当局でそれが評価に使われているかということも加味しなければいけないということがございます。

1 つずつ先生方の御意見を聞いていきましょうか。

まず、通しNo. 1 の文献です。これは2005年の文献で、エンドスルファン、プロクロラズなどの幾つかの化合物について、レポーター遺伝子を一過性に組み込んだMCF-7BUS細胞及び安定形質転株であるMVLN細胞を用いて、エストロゲンレセプターの転写活性化を調べたという論文でございます。これは内分泌かく乱物質に関する論文としてJMPRで採用されているということとございます。

これについて、先生方、御意見をお聞かせ願えますでしょうか。

〇〇、何か御意見はございますか。

〇 〇〇

〇〇です。

今、通しNo. 1 ということだったのですけれども、これはつまりどういうふうに扱うのか。今、先生のお話を伺って、まず*in vivo*のデータと直接のメカニズムの関連ではあまり必然性はない試験だと思います。ほかも含めてですね。しかし一方で、これまでも内分泌かく乱作用ということについてはその他の試験という形で、あまり*in vivo*とのメカニズムとは関係なく記載してきた例も評価書の中でかなりあるように思っています。なぜやったのかというと、多分それは時代的な背景とか、そのときに要求があって試験をして、その結果が抄録等に出てきたということなのかと思うのですが、そこをどう扱うかは評価書のまとめ方次第なのかと思えます。

ですから、例えば今回ここで通しNo. 1 について言えば、弱いエストロゲン作用が*in vitro*の転写活性試験では現れたということは事実ですけれども、毒性評価という意味では*in vivo*と関連がないように明らかに思えます。しかし、ケミカルの内分泌かく乱作用ということについても記載をどこかにしておくというのもひとつ意味があるということがあるのであれば、まとめて内分泌かく乱作用というようなその他の試験の中のどこかにあってもいいのかと。どういうふうにこの評価書を書いていくのかということについて、どう考えるかということかと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

内分泌かく乱作用について、これまでの記載で*in vitro*を使ったこういう試験の結果を評価書に盛り込んだことがあるかどうかということなのではすけれども、どうなのですかね。

私はみたことがないのですけれども、事務局、いかがですか。教えてください。

○ ○○

他剤の例を確認してみまして、1例参考になりうる剤がございましたので、今から画面共有をさせていただきます。

先生方、御覧いただいておりますでしょうか。

○ ○○

見えています。

○ ○○

恐れ入ります。

こちらは昨年に農薬第五専門調査会で御審議いただいたイソプロチオランという農薬の評価書でございます。今、画面中央に記載がございます(2)エストロゲン受容体及びアンドロゲン受容体に対する影響(*in vitro*)として項目が立てられておりまして、こちらは再評価で公表文献について御検討いただいた品目でございます。御検討の結果、「今回文献情報として、」と記載がされておりますけれども、OhらとKojimaら、Nishiharaらということで3報評価に使用する可能性のある文献として評価書に記載いただいた文献でございます。3報まとめた結果として、イソプロチオランは100 $\mu\text{mol/L}$ の濃度までER及びARに対する作用をほとんど示さないか又は示さなかったとおまとめいただいているケースになってございます。

本剤と同様に*in vitro*の内分泌の関係の文献を御審議いただいた品目でございます。御検討の御参考にしていただけたらと存じます。

○ ○○

どうもありがとうございます。

これまでの剤でも同じように*in vitro*のデータがあるということなので、本剤でも採用できるものは採用したほうがいいだろうということになると思うのですが、○○、どう思われますか。

○ ○○

多分ここでも今例に挙げていただいたイソプロチオランですか。これも多分*in vivo*での作用との関連があつてというわけでもなく、そもそもこれは結果としてはネガティブですけれども、今回はポジティブですから、どうなのでしょう。つまり、*in vivo*の試験から必然的にこういう文献調査が必要でしたというわけでもないようなデータですよ。だけれども、書くのかと。でも、そういうデータが存在している限り、きちんとまとめていこうということであれば少し整理していく必要があるのかと思いました。

以上です。

○ ○○

そうですね。

このイソプロチオランというのは*in vivo*でそういう疑いがあったのですか。多分なかつ

たのですよね。

○ ○○

特になかったとは思うのですけれども、たしか、JMPR評価書に記載されているものについて、情報があったということで書くこととなったように記憶していますけれども、各調査会で必ずこういうふうに拾っているわけではなくて、やはり○○がおっしゃるとおり、*in vivo*の試験からこういった情報を評価書に書いておくことが必要かどうかということで、基本的にはエキスパートジャッジしていただいているというものでございます。

○ ○○

ありがとうございます。

今回の剤については、*in vivo*の結果からこういうふうな内分泌かく乱の可能性は示唆されないという判断になると思うのですよね。そういう考えから言えば記載しておく必要はないのですけれども、JMPRとかで採用されているというところがやはり少し気になる場所だと思います。

そういうことを考えたら、このイソプロチオランと同じようにその辺も加味しながら一応採用していくというのがいいかと思うのですけれども、○○、御意見を頂戴できますか。

○ ○○

私は*in vitro*は専門ではないので、詳しくは分かりませんが、読んだ感じ、エストロゲンというかエストロゲン作用若しくはエストロゲンレセプターの発現に作用する。若しくは抗アンドロゲン作用があるようなことが何らか*in vitro*の試験で一貫してあるなという印象を受けました。でも、書いてあるとおり、JMPRとかの記載では普通のヒトのE2との活性の差が通しNo. 1の文献では72,000倍以上とか、通しNo. 3の文献では2,400万倍、万倍とはどういうことだろうと思ったのだけれども、非常にごく弱い作用ということが示されているのではないかと思います。

なので、*in vivo*の毒性試験にも内分泌かく乱をおおすような毒性所見は出ておりませんし、用量的にはADIと評価に影響を与えるような内容では全然なくて、もっと高い濃度の話であろうとは思うのですけれども、JMPRで言及されているものを無視するのは不自然かという気がしたもので、こういう報告はあるけれども、*in vitro*の結果であって、*in vivo*では内部かく乱は示されていないし、この内分泌かく乱作用がヒトの健康に影響を及ぼす可能性は極めて低いとまとめたらどうかという提案をさせていただいた次第です。でも、*in vitro*は専門ではないので。

○ ○○

ありがとうございます。

結果にはほとんど影響ないという判断は皆さん共通だと思うのですけれども、JMPRとか他の当局が一応採用しているものを無視するわけにはいかない。こういうデータはあるけれども、生体にはほぼ影響はないだろうという判断を私たちはするというのを明記できればいいと私もそう思います。

ということで、一応これは採用するということによろしいですか。JMPRに載っている通しNo. 1、通しNo. 2、通しNo. 3、通しNo. 4の文献はEFSAですか。それから、通しNo. 5の文献もそうなるのですけれども、先生方、ほかに御意見をください。

〇〇、この辺は得意でしょう。

〇 〇〇

〇〇です。

同意しますなんていうコメントになっていないことを書いてしまって恐縮です。これまでに先生方が申されたことに私も同意といいますか、*in vitro*の結果ということで、何かここから実際のリスク評価に活用可能な具体的な*in vivo*の作用に換算できるような数字が出てくるわけではないと思います。ですので、これを評価に使うということで記載するのは無理があるような気がしております。

ただ一方で、海外では評価書に言及があるということで、参考という扱いになるのかどうか分かりませんが、この前例にあるような形で記録はしておくという記載がもし可能なのであれば、そういった意味での採用は考えてよいのではないかと思います。

すみません。意見になっておりませんが、以上です。

〇 〇〇

参考情報として上げておくということだと思うのですけれども、ほかの先生方、御意見をいただければ。

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、よろしいですか。

私はこの論文は不要だと思います。なぜかという、*in vitro*の、何十とか何百とかとやった農薬の中の一つの物質としてこの物質がたまたま入っていたというだけで、この物質そのものの影響を調べようとしているわけではないというのが一つ。結果的にほとんど影響がないということが1つ。なぜJMPRはこの文献を使ったかは分かりませんけれども、引っかけた文献は全て検討するというスタンスなのかもしれません。そういう観点から行くと、色々な文献が引っかかるわけです。そういう意味から、引っかけた文献を全て、我々はJMPRで扱った文献をその質なり内容の重みを考慮して評価に使用すべきであって、この論文は使う価値が全くないと私は判断いたしました。この論文について議論をして、やはり不要だねということを議事録に記載しただけで私はいいかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

JMPRがなぜこれを採用しているかというのは、恐らく担当者がこれを選ぶのですよね。選んで一応記載してまとめて、それで討議したのだらうと思うのです。JMPRのやり方としては、文献は各個人でピックアップしますので、多分そうだと思うのです。各担当者が

ピックアップして、それでまとめていったのだらうと思うのです。それで討議されたのだらうと思うのですけれども、事務局、そういうやり方ですね。各個人に文献のピックアップは任されていますよね。それは変わっていないと思うのですけれども、違いましたか。

○ ○○

基本はスポンサーが提出するか、若しくは専門家が持ち込むかのいずれかで議論されると思われます。

○ ○○

多分そうだと思います。

ほかに先生方、御意見をください。

難しい判断なのですから、特に御意見はありませんか。

事務局、これは今日決めなくてはいけないのですか。

○ ○○

時間が超過しそうな中でお願いした理由は、仮に採用するという御判断の場合は案文を作成して、次回御確認いただこうと思ったためなのですからけれども、結論が出ないということであれば引き続きということになろうかと思います。

なお、普段、内分泌かく乱関係の試験はその他の項に記載していますけれども、基本的にハーシュバーガー等のテストガイドラインがあるような試験のパッケージが出てきているところです。今回の文献の質についてはいかがでしょうか。

○ ○○

いえ、匹敵するような論文ではないと僕は思いますよ。きちんとハーシュバーガーとかその辺の評価系が一番重要だと私は個人的には思っています。そういうことを考えると、僕はこれは採用する必要がないような感じがしていますけれども、これは私の個人的な意見です。

○ ○○

○○ですけれども、いいですか。

意見を言わせてもらおうと、私はこの文献の*in vitro*の試験の報告書の質については分かりません。はっきり言ってその解析能力はないです。

以上です。

○ ○○

私もそうなのです。どこまで*in vitro*のデータを信頼できるかというのは本当に自信がないです。

○○、何か御意見はありますか。

○ ○○

御議論ありがとうございます。

公表文献の考え方としては、ひとつ一番重要なのはGLP試験で何か毒性兆候が出て、それと対応するようなメカニズムなり、又はPODに影響するような結果が出ている。*in vivo*

の試験で出ているようなものを今まで慎重に考慮してきました。

今回は、皆さん御議論されているとおり、まず、我々が評価してきた*in vivo*の試験の中で内分泌かく乱を示唆するようなことというのはないわけですね。そういった結論は出ていないわけですね。さらに、この*in vitro*の試験というのがE2とかのポジティブなものに比べて物すごく低い用量で反応が出た、出ないの話で、それが毒性につながるとは到底考えられていないわけです。

そうすると、今まで御議論されたように、こういう文献はあったけれども、それは毒性に影響しなかったよという書き方もあると思いますし、又はそもそも先ほど〇〇がおっしゃったように、私は個人的には〇〇の御意見に賛同なのですが、全く俎上に上げなくてもいいのではないかと。そういったレベルのものとこれは考えてもいいのではないかと思うのです。ですから、個人的な見解を言うと、これは文献として取り上げる必要もない部類のものかと考えています。

*in vitro*の試験というのは一個一個がしっかりバリデートされているかどうか、テストガイドラインになっているものだったら別ですけれども、それぞれの研究者の技量で実施されるものなので、それはそれで尊重しなくてはいけないと思うのですけれども、何せ影響が少な過ぎるので、それと*in vivo*の試験でも示唆されるものがないので、私はこれは上げなくてもいいのではないかという考えです。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございました。

*in vivo*の毒性試験とは全く関連がないので、そういう意味から考えたら、やはり上げる必要はないかと思っています。

ということで、基本的には採用しないという方向で進めていきたいのですけれども、よろしいですか。

〇〇、そういう考えで進めていくということによろしいですか。

○ ○○

〇〇です。

今、〇〇がおっしゃったのが非常に的を射たポイントで、全部をきちんとみていないですけれども、結構100剤とかそういうスクリーニング試験の中でぽんと1個出ているというわけで、この剤についてきちんと*in vivo*の試験をしたというわけでもないわけですね。そうすると、今のような*in vivo*との関連云々以前に、このデータにどれぐらい重さがあるかということも考えると、二重の意味で採用する必要はないと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇もその考えでよろしいですか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

分かりました。

では、そういう考えでこの部会では進めていこうと思います。

通しNo. 1、これも採用しないということによろしいですか。よろしいですね。

通しNo. 2、これも *in vitro* のデータと内分泌かく乱作用についてのお話で、これも採用していかない。

通しNo. 3、これも内分泌かく乱に関するものです。これも採用しない。

通しNo. 4、これはEFSAのほうですけれども、200種類の農薬を使っているのですが、これも採用しない。

通しNo. 5、これも内分泌かく乱物質のお話です。これも採用しない。

通しNo. 6 は薬物代謝に関する論文か。毒性とは全然関係ないお話でございます。これも採用しない。

通しNo. 7 は作用機序です。ERのアゴニスト作用を評価していますけれども、これも毒性とは直接関係ないお話ですね。これも採用しないということで、通しNo. 1 から通しNo. 7 まで全て採用しないという判断でよろしいですか。

○○、どうぞ。

○ ○○

○○です。

通しNo. 6 は代謝に関連するようなもので、既に評価書案に記載されていると書かれています。

○ ○○

ごめんなさい。評価書案に記載されているのですね。では、これだけですね。

○ ○○

そうだと思います。

あと、先ほどの私のコメントについて、論文そのものが問題という意味よりも、規制に使うのに対しては適切ではないという意味で発言しました。

以上です。

○ ○○

では、通しNo. 6 だけ採用ということで、そのほかの論文については採用しないという判断で進めたいと思います。

○ ○○

恐れ入ります。時間のないところ申し訳ないのですけれども、通しNo. 6 については既に評価書案に書いてあるのですけれども、その内容について文献にまとめ直して公表されたというもので、ここに追加の情報等がなければ特段追記等はできないかと思うので、事務

局のほうで内容を再確認いたしまして、同じ内容かどうかという点を次回までに確認しておきたいと思います。それでよろしいでしょうか。

○ ○○

それをお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

一応公表文献についてはこれでいいのですかね。

ということで、次回の話に行っていていいですか。次回はどこからになりますか。この公表文献の残り代謝物のところですか。

○ ○○

87ページからの経皮投与、吸入ばく露等試験以降について次回御審議をお願いできればと存じます。

○ ○○

では、次回はそこから審議するということにいたします。

事務局、今後の進め方について御連絡いただけますか。

○ ○○

大変長時間にわたって時間も超過して御審議をお願いいたしまして申し訳ございませんでした。

次回でございますけれども、本日頂戴した御指摘を反映して、引き続きの御審議をお願いできればと考えております。

○ ○○

ありがとうございます。

そのほか、事務局から何かございますか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会につきまして、次回は7月23日木曜日午後の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○ ○○

7月23日ですね。午後ですね。分かりました。

では、先生方、御予定をお願いいたします。

以上でよろしいですか。

ほかにございませんでしたら、以上をもちまして第52回農薬第二専門調査会を閉会したいと思います。

遅くまで申し訳ございませんでした。以上でございます。どうもありがとうございました。