

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第30回会合議事録

1. 日時 令和6年3月25日（月） 14:00～17:06（Web会議システムを併用）

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

(1) 農薬（カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミル）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)

堀本座長、平塚座長代理、稲見専門委員、金田専門委員、佐藤専門委員、
篠原専門委員、清家専門委員、田中専門委員、中塚専門委員、野村専門委員、
藤本専門委員、森田専門委員

(食品安全委員会)

浅野委員、脇委員

(事務局)

中事務局長、及川事務局次長、紀平評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、
柴田室長補佐、糸井専門官、落合専門官、鈴木専門官、原田係長、駒林係長、
山守係長、藤原専門職、海上技術参与

5. 配布資料

資料1 カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミルの評価の進め方（案）（非公表）

資料2 ベノミル農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配付資料 ベノミル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

では、定刻となりましたので、ただいまから第30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、当庁又は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12名に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から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（カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミル）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、よろしく申し上げます。

事務局より資料確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま、座長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、農薬第二専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として、カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミルの評価の進め方（案）。

資料2として、ベノミル農薬評価書（案）。

資料3として、論点整理ペーパー。

それから、机上配付資料が1点ございます。〇〇より御提供いただいたEFSAの異数性についてのガイダンス文書でございます。

以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

本日はハイブリッ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、よろしくようお願いいたします。

〇 〇〇

続きまして、事務局より、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、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

それでは、「農薬（カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミル）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、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

これら3剤についてはいずれも殺菌剤で、チオファネートメチルはみかん、りんご等、ベノミルはもも、キャベツ等に使用します。カルベンダジムは日本国内で農薬登録はありません。ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準が設定されており、飼料中の残留基準値設定の要請もされております。今回、チオファネートメチルに及びベノミルについて適用拡大申請がされているというような状況です。

また、今日は評価の進め方について御確認いただき、次にベノミル評価書案について説明させていただきます。

最初に資料1を御覧ください。

評価の進め方（案）でございます。

最初のところに【事務局より】を作成していますが、カルベンダジム等3剤の概要、海外評価機関での評価状況のほか、評価資料の整理を行いました。評価の進め方について御検討をお願いいたしますとしています。

○○よりコメントをいただきまして、ベノミルがMBCへ変換、残留しやすい傾向を確認しましたので、事務局案で問題ないと思いますといただきました。

3行目から評価対象農薬の概要でございます。いずれもベンゾイミダゾール系の殺菌剤であり、主に代謝分解物のカルベンダジム、以下「MBC」と書いておりますが、チューブリンに結合し、有糸分裂を阻害することによって殺菌作用を示すと考えられているというものです。

下に表を作成していますが、チオファネートメチル、ベノミルにつきまして、代謝又は分解されてカルベンダジムになるという関係性でございます。チオファネートメチルとベノミルは環境中の動態や植物、家畜などの代謝試験においていずれもMBCが生成されてくるというようなものでございます。

10行目から評価依頼の経緯でございまして、チオファネートメチル及びベノミルについて適用拡大申請がされているということを記載しております。

後ろのページをめくっていただきまして、2行目のところ、ポジティブリスト制度導入時に設定した基準値（食品と飼料）がありまして、その見直しという評価依頼もされております。

その下、3行目からは厚生労働省が定めている暫定基準値についての説明を書いておりますが、もともと暫定基準としましては、これら3剤のほかにチオファネートというものも含まれて基準値を設定されていましたが、今回はチオファネートはもう海外や国内で使っていないということから、3剤の総和として基準値を設定するという説明を受けております。

12行目から海外評価機関における評価状況でございます。

13行目、カルベンダジムについては、JMPRで2023年に再評価されまして、十分な資料が提出されなかったことから、ADI等を削除という情報があります。現時点はサマリーレポートとして確認できるのみとなっております。

チオファネートメチルにつきましては、JMPRは2017年、EPAは2020年、EFSAは2021年にADI等を設定しております。EPAとEFSAにつきましては、その評価書の中で代謝分解物であるMBCについてのADIも設定しております。

ベノミルにつきましては、JMPRは1995年にADIを設定、EPAではベノミルのADI等は評価していませんが、EPAの評価書中に一部ベノミルの試験も書かれていたというところでございます。

今回、23行目から農薬第二専門調査会で御確認いただく評価資料及び進め方の案でございますが、まずカルベンダジムについては、リスク管理機関から海外評価書のみが提出されておまして、調査会決定に基づく評価書評価を基本としますが、最新のJMPRがADI等を削除しているということから、どのように評価するのかということも御検討いただければと思います。

JMPRの評価書につきましては、まだサマリーしか公表されていませんので、モノグラフが公表され次第、また御連絡させていただきます。

チオファネートメチルは国内登録申請時の提出資料一式と海外評価書を用いた評価。31行目から追加の毒性試験等がありと書いておりますが、現在は追加資料を受けておりましてというところでございます。

ベノミルは国内登録申請時の提出資料一式、飼料に係る農林水産省提出資料、海外評価書を用いた評価というものでございます。

リスク管理機関から3剤のグループとしての評価が依頼されていることから、各剤をそれぞれ評価した上で総合的な評価をお願いするという形にはどうかと考えております。なお、カルベンダジムはJMPR評価書の公表待ち、チオファネートメチルは追加資料が今月提出されているというところですので、ベノミルの御審議を最初をお願いしたいと考えております。

進め方案につきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、最初に進め方についてですね。今、事務局のほうから説明がありましたけれども、まずは3剤をグループとして総合評価をする。それに当たって、まずは最初に資料がそろっているベノミルからという事務局の提案につきまして、特に何かコメントはございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、事務局の提案どおり、ベノミルから評価を始めるということにしたいと思います。続きまして、お願いします。

○ ○○

そうしましたら、次に資料2、ベノミル農薬評価書を御覧ください。

こちらは初版の審議となります。

経緯につきましては先ほどの資料で見ていただいたとおりでございます。6ページ、評価対象農薬の概要をお願いします。用途は殺菌剤でございます。CAS名の和名について、〇〇より「メチル」の誤植だと思いますとコメントをいただいております。修正しております。分子式、分子量、構造式については記載のとおりでございます。

めくっていただいて7ページ、開発の経緯でございますが、ベノミルの作用機序につきまして、病原菌の微小管構成タンパク質であるチューブリンに結合し、胞子発芽及び菌糸の形成、伸長を阻害して殺菌作用を示すと考えられているというものです。国内では1971年に初回農薬登録されております。

1点追加をしたい事務局の修正があるのですが、現在、住友化学株式会社によって承継されているという文言を入れたいと考えております。

8ページ以降、安全性に係る試験の概要でございます。

7行目から8行目にかけての記載についてですが、〇〇より、二重下線部の「放射能」は適語でしょうか。「放射活性」では。以下、同様の箇所ありとコメントをいただいております。

「比放射能」としているところですが、当該用語については、平成24年11月の農薬専門調査会幹事会において記載の統一が検討され、比放射能（質量放射能）から農薬名の濃度に換算した値と記載することとされております。

土壌中の動態試験でございますが、好氣的土壌中動態試験が実施されていまして、認められた分解物等は表1のとおりでございます。推定半減期は、ベノミルは19時間と比較的早く半減して、MBCは320日と安定しているということでございます。

19行目から好氣的湛水土壌中動態試験でございます。認められた分解物等は表2のとおり、半減期は先ほどの表1のものと大体似たような傾向がございました。

9ページ、好氣的湛水土壌中動態試験、こちらはベノミルと分解物MBCを両方用いた試験でございます。結果は表3にまとめておりますが、まず試験のタイトルにつきまして【事務局より】を作成しております。農薬抄録では嫌氣的土壌中動態試験として記載されておりますが、窒素ガス通気や脱酸素等の記載はなく、試験内容から好氣的湛水土壌中動態試験として記載しましたと事前に伺ってございまして、いずれの先生も確認しました、同意しますとこれで問題ないという御意見をいただいております。

また、〇〇より表3の記載について修正をいただいております。表3の分解物を分けて書いたほうが良いように思いますということで、ベノミルの結果とMBCの結果を分ける修正をいただいております。

15行目から（4）土壌吸着試験でございます。土壌吸脱着試験の概要及び結果は表4のとおりで、注釈について〇〇よりコメントをいただいております。10ページの一番上のボックスですが、注釈に「吸脱着試験及び分析中に生成するMBCをベノミルとして評価した」としたほうがよいと思いますといただいております。9ページの22行目のところにその内容を追記しております。

10ページ3行目から水中動態試験でございます。まずは加水分解試験があります。結果は

表5のとおり、認められた分解物はMBC、M6というところです。

11行目は加水分解試験の分解物MBCを用いた試験でございまして、結果は表6にまとめております。

表6の下の注釈、17行目のところの文章、pH 5とpH 7の緩衝液中では半減期が算出されなかったことについて、〇〇よりコメントをいただいております。M2が検出されているので、分解しなかったということではないといただいております。当初の事務局案が間違いであったというところで、半量になるまで分解しなかったことから、推定半減期は算出されなかったといただいております。

(3) 水中光分解試験(緩衝液)、こちらはベノミルを用いた試験でございまして、結果は、ページがまたがりますが、表7にまとめております。

次に水中光分解試験、自然水中での試験でございまして、結果は表8にまとめております。

水中光分解試験は、分解物MBCを用いた試験がございまして、そちらは表9のほうに記載してございまして、表8と表9で見比べていただきますと、ベノミルを用いた試験の推定半減期は短くて、MBCを用いた推定半減期は長いというような結果でございまして。

次に、21行目から土壌残留試験でございまして、結果は表10にまとめてありますが、〇〇よりコメントをいただいております。12ページの5行目下のボックスでございまして、注釈に「試料を抽出後M2まで分解し、得られたM2濃度をベノミル濃度に換算した」といった旨を記載したほうがよいかもかもしれませんといただきまして、表10の注釈に追記及び本文の分析対象化合物の記載を事務局で修正しています。

まず、11ページに戻っていただき、22行目からの分析対象化合物はベノミルとしていたしましたが、括弧して分解物MBC及びM2を含むとしました。

12ページの1行目の注釈の記載は、試料抽出後という後に「アルカリ加水分解により」と入れてはどうかという事務局の案にしております。M2まで分解し、得られたM2を測っているという試験でございまして。

続いて、7行目から植物、家畜等における代謝及び残留試験でございまして。

植物代謝試験①は水稻でございまして、水稻の試験は9行目のところ、1986年の試験と1994年の試験の2つがありまして、一緒に記載してありますが、試験1のほうは、17行目からの記載でございまして、試験1の代謝物同定において、有機溶媒抽出過程では未変化のベノミルは代謝物MBCに変換され、未変化のベノミル及び代謝物MBCの含量としてMBC量で測定されたという試験でございまして。そのため、水酸化ナトリウムを用いて未変化のベノミルを代謝物M6及びM8に、代謝物MBCをM2に変換させてから抽出する方法が併用され、試料中に含まれる未変化のベノミル及び代謝物MBCのそれぞれの残留放射能濃度が算出されたという試験でございまして。M2については、ベノミルがMBCに変換される等の記載はありませんでした。

結果については表11にまとめております。表11のところ、抽出画分を見ますと、MBCが53.5%TRRや46.6%TRR出ているような記載でございまして、注釈aをつけてございまして、13行目、抽出前のイネに存在したベノミルを含む値としております。

15行目に【事務局より】を作成しています。試験2について、農薬抄録では分析過程で代謝物MBCになるとの記載はないことから、ベノミルを含まない代謝物MBCの値として記載しました。以下、4.(1)において同様ですとしております。

〇〇より、了解しました。〇〇より、溶媒抽出だけでベノミルはMBCに変換するのであれば、試験2でも同様かと思いますが、試験1とは抽出溶媒が異なるため確証はありません。そのため、この提案に同意します。といただきました。

水稻の結果については13ページの1行目からまとめていまして、これについては、有機溶媒抽出とアルカリ抽出の結果を合わせて算出した結果、未変化のベノミルが20.5%TRR、代謝物MBCについても認められているような結果でございます。

13ページの②でございます。こちらについても、代謝物同定については有機溶媒抽出で未変化のベノミルは代謝物MBCに変換されるという旨を記載しております。

結果は表12にまとめております。M2、MBCが10%TRRを超えて確認されたというような結果でございます。

③てんさいについては、こちらも水稻と同じく試験1と試験2がありまして、試験1のほうは代謝物同定において有機溶媒抽出過程でMBCに変換されるという旨の説明を書いております。

結果は15ページ表13のほうにまとめていまして、試験1の結果、MBCが主たる代謝物として認められているところ、試験2につきましてはMBCが検出されているところですが、〇〇より22行目のところの下にコメントをいただいております。試験2について、試験1と同様な溶媒抽出と分配を行っているので、MBCはベノミル含む値と思うが、試験2ではそれを確認する分析は行っていないのでaの注釈はなしのままでよいと思いますといただきました。

④ももの試験でございます。ももについては、結果は表14のほうにまとめております。こちらも表の中に注釈aを打っておりますが、ベノミルを含む値でございます。

18行目からベノミルの植物における主要代謝経路をまとめていまして、n-ブチルカルバモイル基の脱離による代謝物MBCの生成と、それに続くメトキシカルボニル基の脱離による代謝物M2の生成であると考えられたとまとめております。

(2) 作物残留試験でございます。まず23行目に、穀類、野菜等を用いてベノミル(代謝物MBCを含む。)又はベノミル(代謝物MBC及びM2を含む。)を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されたとまとめております。分析結果は別紙3に示されておまして、残留値は全て代謝物MBCとして示されております。

分析対象につきましては、事務局案としては、ベノミルを中心に何を含むかというのを書いていて、脚注のほうに用いた分析法においてベノミルは代謝物MBCに変換され、ベノミル及び代謝物MBCを合わせて代謝物MBCとして測定された。脚注2のほうはM2として測定していたことを記載しております。

17ページに分析対象化合物についての記載の【事務局より】をつけていまして、①のところ、ベノミル及び代謝物MBCをまとめて代謝物MBCとして測定している試験の分析対象化合物に

については「ベノミル（代謝物MBCを含む。）」としました。1980年以前の蛍光光度法による分析については、参照した農薬抄録に詳細は記載されていませんが、ベノミルを代謝物M2に変換して測定されており、代謝物MBCも同様にM2に変換されると考えられることから、「ベノミル（代謝物MBC及びM2を含む。）」としました。

この点のコメントを事前にいただいております、〇〇より、①脚注1と2に定義されているので、過去の記載例に準じていけばオーケーだと思います。

〇〇より、①分析対象化合物なので、代謝物MBC（ベノミル）を含む又は代謝物M2（ベノミル及び代謝物MBCを含む）と書くほうが正しいように思います。ベノミルを測定していないのに「ベノミル（代謝物MBCを含む。）の最大残留値は、」というのもおかしい。修正するならばということ記載案をいただいております。

もう一つ、②のほうでございますが、農薬抄録において一部ベノミルとして算出しているというような記載があった点について、残留値はMBCと示されていると記載しましたということをお伺いしております。

〇〇より、②抄録の作残試験結果表にも「MBC表示」とあるので、問題ないと思います。〇〇より同意しますといただいております。

ここまででよろしいでしょうか。植物についてよろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、たくさんあるので、最初に戻りたいと思います。

8ページのところから戻りますけれども、放射能のところの記載に関しましては、従来こういう形の記載の統一がされたということで事務局より説明がありました。

〇〇、これでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

大丈夫です。ありがとうございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、続いて土壌中の動態試験のところ、9ページの〇〇よりコメントをいただいているところですが、分解物のところに関しましては、ベノミルとMBCの分解物をそれぞれ分けて記載したほうがいいのではないかというコメントです。

これにつきまして、まずは〇〇、よろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

文章の中にMBCはベノミルと同様の結果が得られたと書いてあって、代謝物が正確には違いますので、正しく書いたほうがいいのではないかということでコメントしました。そのとおり修正されていますので、これでいいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、よろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

この修正で問題ないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、続いて、抄録では嫌氣的土中動態試験と記載されているけれども、試験内容からは好氣的の土壌中試験という形で書きましたということで、特にこれはどちらも問題ないということですので、よろしくお願いいたします。

続いて、9ページの下のところなのですが、さっき気がついたので、土壌吸着試験と書いてあるのですが、表は土壌吸脱着試験という形になっているのですが、これは統一はされるのですか。

○ ○○

表のほうに脱着の結果がございませんので。

○ ○○

統一します。

○ ○○

表4のタイトルのところ、お願いします。

あと、この後の表4の脚注のところ、○○よりいただいたコメントで注釈に記載ということで、事務局も修正されていますけれども、○○、これでよろしいですか。

○ ○○

問題ないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、引き続き次は10ページ、○○より表6の注釈の修正ということで、これは事務局のほうの間違っていたということで、○○の修正のとおりになっていますけれども、○○、よろしいですね。

○ ○○

はい。問題ありません。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

1点事務局よりいいですか。

MBCは分解しなかったというのは間違いだったのですけれども、半量になるまでという記載について、pH 5と7だと大体30日間のインキュベートで10%ぐらいしか減らないというところで、pH 9だと30日間で3分の2ぐらいになるので、半減期は50日というところで、半量になるまでという点ではpH 9も一緒になるので、ほかに書き方が、どういうふうに書けばいいのかなというところ、御意見をいただければと思います。

○ ○○

今の事務局の質問ですが、pH 9.0のところの書き方と理解したほうがいいのかしら。

○ ○○

30日間でpH 9も半量にはなっていないということから、pH 5と7だと安定であるため、算出されなかったというような記載のほうがいいのかと事務局の確認で思った次第です。

○ ○○

○○、今の事務局のほうの確認事項は。

○ ○○

であるならば、半減期を算出できるほど分解されなかったとか、そのような形でどうですか。算出できなかったという表記の仕方ではなく、算出できるほど分解されなかった。分解しなかったわけではないのですよね。pH 5と7は算出できないほどの分解量だったということですよ。

○ ○○

○○はどうでしょうか。

○ ○○

例えば脚注の部分、いずれの濃度でもMBCは推定半減期は算出されなかったとか、端折ってもいいのかなというような気はします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

要するに、pH 9は算出できたけれども、5と7はできていないので、そこの差の書き方ということですよ。今の引っかかっているのは、要するにこれだと半量になるまで分解しなかったから算出されなかったとなると、試算もされていないのにというところで、同じということで引っかかっているということですよ。ですから、先ほど○○が言われたコメントで事務局のほうは理解できましたか。どうでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。算出できるほどではなかったということで分かりましたので、文案は考えます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、続いて11ページの土壤残留試験のところ、〇〇よりコメントで修正されているということで、22行目のベノミルを（分解物MBC及びM2を含む。）という追記をされているということで、〇〇、これでよろしいですか。

〇 〇〇

これで問題ないと思います。

以上です。

〇 〇〇

表10の脚注の記載の修正について、これは事務局案のほうで修正されているのですが、〇〇、これについてコメントをお願いいたします。

〇 〇〇

私のほうのコメントとしては、抽出後M2まで分解し、とさらっと書いているのですが、アルカリ分解を行った旨が書かれているので、それはそれで条件を詳しく書いていただいているということからすると、そこは問題ないと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、問題ないということで、この事務局案でいいということでよろしいですね。

続いては、植物代謝試験のところ、13ページの【事務局より】ということで、ベノミルを含まない代謝物MBCの値として記載しましたということについて、これは〇〇、〇〇両先生とも了解しましたということで、いいということでよろしいですね。

次が15ページですね。表13の下のところの22行目、試験2のところですね。ここは〇〇、少し説明をしていただければ。

〇 〇〇

〇〇です。

特に修正ではないのですが、事務局の案に同意します、それでいいということコメントした文章ですので、特に修正ではありません。

修正箇所が1点、13ページの6行目、玄米50%TRRというこの間に「玄米で」とか「玄米から」とか入れたほうがいいのかないかなというところ、修正の追加ですが、

〇 〇〇

失礼しました。抜けていました。そこまでの成分は代謝物MBCでと最初に書いているので、「玄米に」とかという感じでしょうか。

〇 〇〇

4つ並んでいるので、わら、もみ及び玄米から50%TRRから72%TRR、「から」か「で」がいいのかなと思います。

〇 〇〇

分かりました。

すみません。今、もみ殻の「殻」も抜けていました。

○ ○○

そうですね。「もみ、もみ」になっていますね。

○ ○○

「玄米中から」とかという形で修文したいと思います。

○ ○○

いいかと思えます。

さっきのはコメントだったので、特にありません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、事務局のほうは修正をお願いします。

その次が16ページから17ページにかけての作物残留試験のところ、事務局のほうの①のコメントですね。17ページの最初のところですが、最大残留値の記載の仕方のところですかね。事務局としてはベノミル中心の記載の方法にしたというところで、○○のほうからはベノミルを測定していないので正確な書き方をしたほうがいいのではないかということだと思えるのですが、○○、これについてコメントをお願いします。

○ ○○

○○です。

書き方だと思うのですが、原体としてベノミルを前に書く必要というか、決められた様式があるのであれば、異存はありません。あと、このあと動物代謝試験でも出てくると思うのですが、その表記と合わせることも必要なかなというところで事務局案がこの案になっているのだと思うのですが、注釈にもあるので間違いではないのですが、実際に分析しているのはMBCかM2なので、分析対象化合物としてベノミルが主要なような書き方に違和感があるというのが私のコメントです。

植物代謝実験の結果でも、MBCが主要な代謝物であって、未変化のベノミルが検出されない試験もありますので、そのような試験から、作物残留試験においても残留値の多くは代謝物のMBCであると推測されると思います。さらに、作物残留試験においては未変化のベノミル自体を検出はしていないので、残留しているというデータ自体もないのですよね。なので、このようなコメントになりました。

さらに、MBC、カルベンダジムの評価が今後入ってくると思うのですが、ベノミルに関してもMBC、カルベンダジムの評価が活性本体ですので、MBCを主要な書き方に、もしかしたらこの後評価3剤が入ってくると、また総合評価のところ書き方を変えたほうがいいのではないかという議論になるかもしれませんので、必要になればそのとき議論すればいいかなと思います。この後動物代謝試験等の表記の仕方も入ってくると思いますので、私からのコメントと

いう形でこの時点では考えて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。

今の○○のコメントを受けた形で、○○、お願いいたします。

○ ○○

論文なり学会要旨とかそういう文章であるならば、対象にしていけないのに何で書くのというように話にどうしてもなってくるので、○○が言うような表記が間違いなく正しいと思うのです。ただ、評価書ということ考えたときに、私のコメントとしては過去の表記に合わせるという表現をさせてもらったのですが、親化合物を外すわけにもいかぬというしきたりというか、ルールというか、暗黙の了解というものがあるのかもしれないのですけれども、いずれにしても、この書きぶりについては過去の記載例という表現をさせてもらいましたが、多分何らかのルールがあるのでしょうか、基本的には事務局案でいいのかなとは思っているところです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今を受けて、事務局、何かあれば。

○ ○○

事務局でございます。

あまり過去の同じような例がないというところで、事務局案は作物中の何を測っているかというのを中心に、まずは親化合物というか有効成分のものを書いたのですが、○○からの御指摘のとおり、植物中には主としてはMBCとして残っているというような代謝試験の結果で、MBCが主なのでMBCを中心に書いているというのもよいかと考えております。

○ ○○

では、○○の修文に近い形の修正案を考えるという理解でよろしいですね。分かりました。ありがとうございます。

どうぞ。

○ ○○

恐れ入ります。先ほどの加水分解試験、評価書ですと10ページの(2)の加水分解試験の推定半減期が算出されなかった件の脚注の記載なのですけれども、確認しましたところ、算出できなかったという事実のみが報告書と抄録のほうに記載されていまして、分解の程度については触れていません。

ですので、記載としましては、pH 5と7については推定半減期は算出されなかったという事実と、あと、要すればなのですけれども、30日時点での親化合物の残存率が約90%というようなデータかと思っておりますので、その情報も必要であれば記載しておくことで、あまり分解してなくて、あえて半減期を計算しなかったということが分かるのかなと思うのですが、いかがで

しょうか。

○ ○○

今の事務局の提案というか案ですけれども、これにつきまして、○○、どうでしょうか。

○ ○○

単に算出されなかったと書けば、評価書を見て、算出されなかったということはそれほど分解されないものだと分かると思いますので、細かく書かなくてもいいのかもしれないですね。なので、算出されなかっただけで注釈に書けばいいように思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はよろしいですか。

○ ○○

それで大丈夫だと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、事実だけということ、半減されなかったという事実を明確に書くだけということ、よろしいですね。ありがとうございます。

あと、次の17ページに戻って、②の残留値はMBCとして示されていると記載しましたということに関しては、両先生とも問題ないということで、了承ということです。

以上ですけれども、事務局のほうは追加で何かありますか。

では、次の家畜代謝試験のほうに入ってください。

○ ○○

そうしましたら、17ページの下半分に家畜代謝試験のコメントを書いております。【事務局より】で3つありまして、①農薬抄録の乳牛における代謝試験について、乳牛での残留試験と試験条件、結果等が同一の試験であること、代謝試験としての情報が限られることから、代謝試験としては記載せず、残留試験4の(4)の①としてのみ記載しましたとしています。

②同じように鶏についても産卵鶏での残留試験と試験条件、結果等が同一の試験がありまして、残留試験としてのみ記載しましたとしています。

③農薬抄録の75-17ページから24ページにあります非泌乳ヤギにおける代謝試験については、報告書では補足試験とされておりまして、ヤギの肝臓中成分の特徴づけ及び定量を検討した内容で、明確な同定はされていないことから記載しませんでした。試験の取扱いについて御検討くださいとしていまして、○○及び○○より賛同しますといただいております。

そうしましたら、18ページ、まずは①ウシでございます。ウシについて代謝試験の結果でございますが、17行目のところ、臓器及び組織中の残留放射能は肝臓で最も高く、次いで腎臓であったという結果。また、20行目の後半部分から肝臓及び腎臓中に未変化のベノミル及び代謝

物MBCは認められなかったという結果でございます。ちょっと飛ばしましたが、20行目のところに代謝物M4、M3が認められたという結果でございます。また、21行目の後半部分のところ、肝臓及び腎臓をラネーニッケル処理した結果、非処理では認められなかった代謝物MBCが肝臓及び腎臓で認められた。そういった結果から、代謝物M11等の含硫抱合体が代謝試験で出ていると考えられたというような結果でございます。

26行目下のボックスですが、〇〇より、代謝物M11のグルタチオン抱合体の化学名を確認・修正してくださいといただいております。

事務局で確認した内容を書いておりますが、4.(3)①の報告書REM-0053の40ページ及び4.(3)⑤の報告書REM-0054の40ページにおいて、代謝物M11は化学名どおり4位炭素に抱合体が結合している構造式が記載されていることを確認しましたとしています。抄録中の化学式の記載が誤っているのではないかとことを確認しております。

19ページ、②と③がヤギの試験でございます。

ヤギー1の試験については、8行目のところ、臓器及び組織中の残留放射能は膀胱で最も高く、次いで肝臓だったというような結果でございます。

③のヤギー2の結果でございますが、こちらも26行目のところ、臓器及び組織中では肝臓で最も高いような結果でございます。また、代謝物は28行目のところ、M4及びM3が認められた。29行目に記載していますが、未変化のベノミルは認められなかったという結果でございます。

33行目から④のニワトリの試験でございます。結果については20ページのほうにまとめておりまして、9行目のところ、臓器及び組織中では肝臓の量、腎臓の量を記載しております。M4が認められたというような結果でございます。

20ページの27行目から家畜中の主要代謝経路のまとめを記載しておりますが、①加水分解による代謝物MBCの生成、②代謝物MBCから、こちらは御指摘いただいております。4,5-エポキシド中間体を經由すると考えられるC5位の水酸化による代謝物M4の生成、又は代謝物MBCの水和反応による代謝物M9の生成及び含硫成分との共有結合による抱合化により代謝物M11又は類似含硫抱合体の生成であると考えられたというところです。

〇〇よりコメントをいただいております。農薬抄録362ページ、図1のラット並びに376ページ、図1のウサギにおける推定代謝経路では、代謝物MBCから5,6位のエポキシ化が起こるとされ、それに対して産卵鶏では4,5位のエポキシ化が起こるとされています。このエポキシ化の位置の違いは種差に起因するものでしょうか、エポキシ中間体の構造推定の根拠とともに御教示くださいとコメントをいただいております。

21ページからについては代謝物MBCを用いた家畜代謝試験でございまして、ウシ、ヤギ、ニワトリと続きますが、結果についてはベノミルを用いた試験と大きくは変わりません。⑤のウシの試験について、肝臓で多いということなどを記載しております。出てくる代謝物についても、ヤギやニワトリについてはM4が出ているというようなところでございます。

23ページの畜産物等残留試験に行かせていただきます。

23ページの5行目、①ウシの試験でございます。泌乳牛を用いた試験で、混餌投与して、8

行目のところ、ベノミル（代謝物MBCを含む。）と代謝物M3及びM4を分析対象化合物とした試験でございます。

試験結果は別紙4にまとめていますが、乳汁中ではベノミル（代謝物MBCを含む。）はいずれも定量限界未満であった。検出しているものとしてはM3、M4であったというような結果でございます。

19行目、肝臓、腎臓、筋肉及び皮下脂肪についても、臓器等についてはベノミル、M3及びM4は全て定量限界未満であったという結果でございます。

②乳汁移行試験でございます。こちらはベノミル（代謝物MBCを含む。）を測定しておりまして、31行目のところ、残留値は全て定量限界未満であったということでございます。

③ニワトリの試験でございます。こちらは37行目、ベノミル（代謝物MBCを含む。）、代謝物M3及びM4を分析対象化合物としております。

結果は別紙5にまとめておりますが、24ページの5行目から、ベノミル（代謝物MBCを含む。）及び代謝物M3はいずれも定量限界未満、代謝物M4は卵で最大0.06 µg/g、肝臓で最大0.09 µg/g認められたというような結果でございます。

11行目、④ブタ、ブロイラー及び産卵鶏での試験でございます。15行目にありますが、ベノミル（代謝物MBCを含む。）を分析対象化合物としております。こちらの試験の結果は20行目から書いておりますが、いずれの飼料においても検出限界未満であった。高濃度に入れて食べさせているものについては、豚とブロイラーは検出限界未満で、産卵鶏については0.04及び0.07 µg/gという結果がございました。

⑤ウシは代謝物MBCを投与している試験でございます。29行目、代謝物MBC、M3及びM4を分析対象化合物としたものでございます。結果は別紙6にまとめておりますが、24ページの37行目から、乳汁、クリーム及び脱脂乳においては、MBCは定量限界未満、M3とM4は認められているというような結果でございます。

25ページの3行目、臓器及び組織における代謝物MBC及びM3は定量限界未満で、M4は認められているというところでございます。

ここで、事務局案について〇〇よりコメントをいただいております。臓器及び組織中の代謝物M3について、農薬抄録の表を参照すると「腎臓脂肪で」を追記。ただし、再分析値は0.05未満なので、代謝物M3は最大0.09 µg/gを削除したほうがよいと考えるいただきました。

事務局で確認したところ、代謝物M3について報告書の記載を確認したところ、腎臓脂肪で検出した2例はmay be due to chromatographic interferencesとされており、再分析した結果、定量限界未満とされていたことから削除する案としております。

⑥ニワトリ（代謝物MBC）ですが、こちらは13行目に代謝物MBC、M3及びM4を分析対象化合物としております。結果については26行目、臓器及び組織では未変化の代謝物MBC、M3及びM4はいずれも定量限界未満であったというような結果でございます。

家畜については以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、家畜の実験から代謝試験、17ページの事務局の案のコメントのところから確認したいと思います。

17ページの①、②は代謝試験として記載せず、残留試験としてのみ記載しましたということに関しまして、〇〇、〇〇両先生も賛同されているということです。

③につきましても、非泌乳ヤギにおける代謝試験については記載しませんでしたという事務局からのコメントに対しても、両先生は同意しているということですが、この3点につきましては、〇〇、コメントはよろしいですね。

〇 〇〇

特にありません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もよろしいですね。

〇 〇〇

それで結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、続いて18ページのところですけれども、〇〇よりのコメントとして化学名の確認というところで、これは事務局としては抄録の記載が誤りで、報告書のほうの確認をしたというところですか。

〇 〇〇

はい。報告書を見ると、抄録に書いてあった構造式が間違えていたというところですか。

〇 〇〇

これは、特に申請者側に確認はしないという理解でよろしいですか。分かりました。

では、今のところ、これが誤りだろうということで、〇〇、よろしいですね。

〇 〇〇

事務局のほうから御説明いただいて確認していただいた内容で結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

20ページの下の方の推定代謝経路のところ、ラットとウサギの推定代謝経路と産卵鶏でエポキシ化の位置が違うというところで、これについてのコメントをいただいておりますけれども、〇〇、これは少し補足説明をしていただければありがたいです。お願いします。

〇 〇〇

これは農薬抄録の推定代謝経路を御覧いただきながら見ていただくと分かりやすいと思うのですが、農薬抄録の362ページの図1のラットを見ていただいたらいいと思うのですが、ベノミルのラットにおける推定代謝経路でMBCから右斜め上にエポキシ化、アレンオキシ

ドができているのですが、この様に5,6位のエポキシ化がラットでは推定されています。そのほか、ウサギにおける推定代謝経路もありますが、376ページの同じく図1なのですけれども、これも括弧書きで書いてあるMBC-5,6 epoxideの生成が推定代謝物経路として記載されています。それに対しまして、産卵鶏の場合、これは75-56というところを御覧いただきたいのですが、図2、ペノミルの産卵鶏における推定代謝経路、この場合にはエポキシ化が4位と5位に起きている。

家畜の場合には、牛の場合もそうなのですが、4,5位にエポキシ化が起きるというMBCからの酸化経路、主酸化経路なのですが、先ほど申し上げたラットだとかウサギについては5,6位ということで、エポキシ化の位置選択性があるという点について、種差が認められるかどうかというのが質問の主旨になります。

エポキシドのつけ根にヌクレオファイルであるグルタチオンが結合しているのですが、前の推定構造式を見ると、5位あるいは6位にそれぞれグルタチオンが結合している構造式が抄録の中に記載されているものでして、エポキシの位置が今の4,5位、5,6位ですとちょうど5位に起きると4位にグルタチオンが結合するので説明がつかず。ですから、エポキシドの位置がきちんと確認されている中でグルタチオン抱合体の結合位置が確認されているかどうかというのが非常に曖昧に思いましたので、先ほどの4位にグルタチオンが結合しているという命名法と抄録の中に記載されているグルタチオン結合位置の齟齬について、エポキシ化の種差とともに伺いたかったという主旨でこの20ページの括弧内の質問をさせていただきました。

複雑で分かりづらかったと思いますけれども、以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

では、今の背景を踏まえた上で、事務局、申請者側のほうに確認事項をお願いいたします。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

20ページの下の28行目の代謝物MBCから4,5-エポキシド中間体、これは記載誤りという形で修正という形でよろしいですね。

○ ○○

そうです。

○ ○○

ありがとうございます。

25ページのところの記載で、牛に代謝物MBCを投与した試験で、代謝物M3の値が再測定をしたら検出限界以下だったということで、5行目のところの記載を削除するというので、この○○のコメントに基づいて修文という形になります。

○○、よろしいですか。

○ ○○

結構です。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

次をお願いします。

○ ○○

そうしましたら、5ポツの動物体内動態試験は25ページ、26ページからでございまして、最初に、25ページの一番下から【事務局より】でございまして。報告書I-5及びI-6では、ラット、ウサギ及びイヌのほかに、サルの薬物動態学的パラメータの記載があり、5ポツ(9)として記載しましたが、農薬抄録にサルの試験は記載されていないこと、薬物動態パラメータの解析結果のみで元の報告書が提出されていないことから、記載の要否について御検討くださいと事前に伺っておりました。いずれの先生からも削除でよいと思いますといただいております。

26ページの2行目からラット①の試験でございまして。

まず4行目、血中濃度推移でございまして、経口の試験、静脈内投与、経皮投与などの試験が行われておりました、結果は表15にまとめております。

26ページの11行目でございまして、血漿中 T_{max} は投与量の増加に伴って遅延する傾向が見られたというような結果でございまして。

27ページ6行目から代謝物の血漿中濃度推移試験でございまして。こちらは表16にまとめておりますが、検討した代謝物については代謝物MBC、M2、M3、M4、M6及びM8でございまして。

次に、28ページ5行目から吸収率でございまして。

7行目のところ、経口投与後72時間の吸収率は36.4%~47.5%と算出されたという結果でございまして。

10行目、②代謝試験でございまして。こちらは14行目にありますが、血漿では代謝物MBC、M2、M3、M4、M6及びM8が分析対象化合物として測定されております。結果は表17と18にまとめておりますが、28ページの17行目のところ、尿及び糞中では未変化のベノミルは認められなかったという結果でございまして。

23行目からベノミルのラット体内における主要代謝経路をまとめておりました、①加水分解による代謝物MBCの生成、②については○○に修文いただいております。代謝物MBCから生成する5,6-エポキシド中間体の非酵素転位に伴うC5位の水酸化による代謝物M4の生成、それに続くC6位の二水酸化及びカテコールO-メチル化による代謝物M5の生成、③代謝物M4及びM5のグルクロン酸又は硫酸抱合体の生成、④ベノミルの閉環による代謝物M6の生成、それに続くN-ブチル基炭素の水酸化による代謝物M7の生成であると考えられたという結果でございまして。

○○より、○○の文章修正に賛成しますといただいております。

表17と表18の記載について、30ページの4行目の下に【事務局より】を作成しております。尿及び糞中のベノミルについて、農薬抄録では分析過程で代謝物MBCになるとの記載はなく、

ベノミルは尿中、糞中ともに検出されなかったとされていることから、表17ではベノミルをNDとして記載しています。一方で、血漿中については、ベノミルの言及はなく、代謝物MBCからM8を分析したとされていることから、表18ではベノミルをNA（分析されず）として記載しています。以下、5ポツの動物体内動態試験について同様です（ベノミルを代謝物MBCに変換して測定したとされた試験は「ベノミル（代謝物MBCを含む。）」と記載しています）と事前に連絡していきまして、両先生からは了解しましたといただいております。

③排泄でございます。11行目、12行目の記載でございますが、尿中に排泄している量について〇〇及び〇〇に修文いただいております。尿中は47.5%TAR、糞中は28.8%TAR排泄されたという結果でございます。

31ページ、（2）ラット②の試験でございます。こちらは経口投与、単回混餌投与、反復経口投与などの試験が行われていきまして、7行目でございますが、血液及び精巣における体内残留試験が実施されたというように行われております。ベノミル（代謝物MBCを含む。）、代謝物M3及びM4を分析対象化合物として測定しております。

17行目のところ、単回経口投与群の血液及び精巣中の代謝物は、ベノミル（代謝物MBCを含む。）が投与1時間後の4.3～8.1 µg/gというような結果でございます。20行目、代謝物M3は認められなかったという結果でございます。

続いて、（3）ラット③の試験でございます。こちらは、35行目のところ、経口投与後72時間の吸収率は少なくとも86.8%と算出されたという結果でございます。

32ページに行きまして、尿中の代謝物を4行目から6行目に書いていますが、M4のグルクロン酸及び／又は硫酸抱合体が認められていて、全放射能の80%を占めた。未変化のベノミル及び代謝物MBCは認められなかったという結果でございます。

9行目から（4）妊娠ラットの試験でございます。ラットの妊娠7～12日に投与していきまして、途中、胎児を摘出していきまして、血液及び胎児におけるベノミル及び代謝物濃度が測定されたという混餌投与群の試験と強制経口投与して同じように血液と胎児の試験をしたというものでございます。

20行目がまず混餌投与群における結果でございます。22行目、胎児ではいずれの時点もベノミル（代謝物MBCを含む。）は検出されなかったというように結果でございます。

また、強制経口投与群の結果を29行目から記載しています。胎児の結果については、31行目のところ、ベノミル（代謝物MBCを含む。）の消失は速やかだったというように結果でございます。

33ページに行ってください、5行目から（5）マウスの試験でございます。

マウスの結果は9行目のところ、ベノミル投与後24時間での尿中に64%TAR、糞中に11.7%TARが排泄された。成分としましては12行目、13行目のところ、代謝物M4のメチル体が尿中で、糞中では未変化のベノミルが認められた。

16行目からウサギの試験でございます。血中濃度推移が測定されております。こちら、結果は表20のほうにまとめております。

34ページの吸収率につきましては、8行目のところでございますが、投与後72時間の吸収率は少なくとも80.3%と算出されたという結果でございます。

35ページに行っていただいて、4行目から②代謝でございます。こちらは尿及び糞中の代謝物は表21にまとめております。尿及び糞中に未変化のベノミルは認められなかったという結果でございます。ベノミルのウサギ体内における主な代謝経路はラットと同様であると考えられたということでございました。

ウサギの排泄につきまして、26行目からでございます。結果は表22にまとめております。

36ページの10行目からイヌの試験①でございますが、イヌの代謝物の血中濃度推移の試験が行われておりまして、代謝物MBC、M2、M3、M4、M6及びM8について血中濃度推移試験が実施されています。表23のとおりでございます。

25行目から代謝でございますが、結果は37ページのほうでございます。表24に投与後72時間の尿及び糞中の代謝物を記載していますが、尿及び糞中に変化のベノミルは認められなかったという結果でございます。

イヌ体内における主要代謝経路を、37ページの4行目から記載しています。MBCの生成とM4の生成、代謝物M4の硫酸又はグルクロン酸抱合体の生成であると考えられたというところでございます。

排泄については16行目以降に記載してございまして、表25のとおりでございます。

28行目、(8)イヌの②の試験でございますが、こちらについては結果は38ページのほうにまとめてありますが、6行目のところですかね。48時間に排泄された糞を用いて代謝物を同定した結果、抽出放射能の約82%がベノミル(代謝物MBCを含む。)であり、12%が代謝物M4であったというような結果でございます。

11行目からサルについて記載してございましたが、こちらは削除という御意見をいただいております。いずれも削除しております。

28行目からラット及びイヌにおける体内残留という試験でございますが、ラット及びイヌに2年間混餌投与した試験でございます。

39ページが一番上、ベノミル(代謝物MBCを含む。)、代謝物M3、M4を分析対象化合物としております。

3行目ですが、主要臓器及び組織における代謝物の最大値は、ラットではいずれも雄の腎臓で認められたというところ。また、イヌの結果は5行目で、イヌではいずれも雄の脂肪で認められたというような結果でございます。

動物体内動態試験につきましては以上でございます。

○ ○ ○

ありがとうございます。

それでは、26ページから確認していきますけれども、25から26ページの【事務局より】というところで、サルの薬物動態学的なデータの記載があったけれども、調査報告書が提出されていないということで、サルの試験は記載していませんということなのですが、これについて○

○、○○両先生からは削除でよいと考えますといただいています。これが先ほどの38ページの記載の削除というところになると思いますけれども、これにつきまして、○○、何かコメントはありますか。これは削除していますけれども、値的には何か大きな特徴みたいなものはあるのですか。

○ ○○

傾向的には同じような傾向だと思います。削除でよろしいのかなと考えました。理由は先ほど記載されていた内容で。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

○○も削除でよろしいですね。

○ ○○

削除で結構だと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、続いて、28ページから29ページにかけての修文につきましては、○○のほうの修文で○○にも同意していただいたという形で、この修文に従って直されているということですね。

続きまして、30ページの【事務局より】というところの記載の方法ですね。ですから、ベノミルはNDという形にしていますし、表18はNAという形になっていますということですね。代謝物MBCに変換して測定された試験ではベノミル（代謝物MBCを含む。）と記載するということに関しまして両先生から了解という形で、以下そういうふうに記載しているということです。

続いて30ページ、尿中の排泄が47.1が47.5%TARと修文されているということで、これで特に問題ないということでもよろしいですね。

あと、引き続き修文されているのが、35ページの表21の静脈内投与のM7の数値が5.07から5.06に修正されているということです。これも問題ないということですね。

これで39ページの体内残留のところまで行きましたけれども、○○、○○、このほか何か追加コメント等がありますでしょうか。

○ ○○

大変申し訳ないのですが、○○からも御賛同いただいたのですけれども、文章の修正のところについて再修正をさせていただきたいと思います。

28ページの下から2行目の「ベノミルの」というところからの修文案について、再修正をさせていただければと思います。○○には大変申し訳ないのですけれども、内容につきましては、お手元の農薬抄録の先ほど御紹介した362ページと、海外評価資料のJMPRのタグ番号49番目の3ページ目のFigure1の両方を御覧いただいて、修文を少しさせていただきたいと考えます。

農薬抄録の362ページの図1、タグ番号49番目の19分の3ページのFigure1です。小さくて

見づらいのですけれども、これがラットの推定代謝経路ということで報告されている内容になります。それに従って、先ほど評価書のほうに記載されている変更点のところについて強調して説明をさせていただきます。

まず、28ページの下から2行目、読みますけれども、ここは修正なしなのですが、ベノミルのラット体内における代謝の経路を見ていただきながらでよろしいかと思うのですが、主要代謝経路は、①加水分解による代謝物MBCの生成、②代謝物MBCから生成する5,6-エポキシド中間体の非酵素転位に伴うになっていますが、「による」という、非酵素転位によるC5位の水酸化による代謝物M4の生成、「を経由した」というところを消していただいて、によるC5位の水酸化、「による」を消していただいて、代謝物M4の生成。ここから追加がされます。それに続くC6位の水酸化というのを消していただいて、ここから追記になります。又は5,6エポキシド中間体の加水分解による5,6-ジヒドロジオールの生成、それに続くC5位及びC6位の脱水素によるカテコールの生成、これを挿入していただいて、それ以降は及びカテコールO-メチル化による代謝物M5の生成、③、④と続きます。

この内容が先ほど御紹介いたしました海外評価資料と農薬抄録の代謝経路を総合した内容になります。かなり大きな修正になってしまってますみません。

事務局のほうはよろしいですか。大丈夫ですか。

○ ○○

事務局。

○ ○○

申し訳ないです。29ページの1行目の「伴う」と書いていただいたところを「よる」に変えるのと、M4の生成の後ろのところ、「それに続く」というのではなくて、又はエポキシド中間体の加水分解による5,6-ジヒドロジオールの生成、すみません。それ以降をいいですか。

○ ○○

それに続くC5位及びC6位の脱水素によるカテコールの生成、そして、及びカテコールO-メチル化による代謝物M5の生成と続きます。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

恐縮です。よろしく申し上げます。申し訳ありませんでした。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、事務局、そのように修正していただけますか。

○○は何か追加のコメントはよろしいですか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

動物代謝までは終了ということですので、取りあえずここで休憩を入れましょう。今、3時25分ですので、10分ほど休憩して、35分から再開ということにさせていただきたいと思います。

(休 憩)

○ ○○

それでは、時間となりましたので、審議を再開いたしたいと思います。

では、事務局の説明からお願いいたします。

○ ○○

39ページから急性毒性試験について御説明いたします。

まず急性毒性試験、経口投与の試験でございますが、表27のほうに結果をまとめております。一部自発運動低下が認められておりますが、一過性であったというような結果をまとめておりました、LD₅₀は10,000を超えるという結果でございます。

20行目から一般薬理試験でございます。ラット及びマウスにおける試験が実施されておりました、表28のほうに試験の概要をまとめております。

続いて、亜急性毒性試験でございますが、40ページの一番下のところにボックスを作成しております。混餌で行われた反復経口投与試験における投与初期に認められた体重増加抑制について、同時期に摂餌量減少が認められる場合には毒性所見として追記しました。また、摂餌忌避の可能性が考えられることから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。いずれの先生も同意しますといただいております。

41ページでございます、2行目から3か月間亜急性毒性試験（ラット）でございます。こちらの試験について、10行目から12行目にかけて肝臓で認められた絶対重量増加について適応性変化であるという旨を事務局案で記載しております。

16行目のところにボックスを作成しておりますが、2,500 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた肝絶対重量増加について、肝毒性を示唆する変化が認められないため、適応性変化とする案としまして、いづれの先生も同意しますといただいております。

○○より、血液生化学検査ではALPとALTの2項目しか測定していないようですが、限られたデータの中ではこの判断になると思いますといただいております。

ラットの試験の結果については、13行目、いずれの投与群でも毒性影響は認められなかったとまとめております。

続いて18行目、(2) 3か月間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。

42ページの9行目から結果をまとめておりますが、本試験において2,500 ppm投与群の雌雄でA/G比の低下並びにALT及びALPの増加が認められたという結果でございます。無毒性量は雌雄とも500 ppmであると考えられたとまとめております。

続いて、15行目からは慢性毒性試験及び発がん性試験でございます、(1) 2年間慢性毒性試験（イヌ）でございます。

イヌの毒性所見については表32にまとめております。43ページの一番上のところです。最高用量の2,500 ppmで体重への影響や肝臓への影響が認められているというところがございます。

4行目の下に【事務局より】を作成していますが、2,500 ppm投与群の雄で認められた体重減少及び摂餌量減少について、統計学的検定が実施されていませんが、報告書の個別別表から投与3週以降を毒性所見とする案としておりますということで、体重の変化と摂餌量の変化をボックスの中に表でまとめております。

この点、3週目から毒性とするということについて、〇〇より同意します。

45ページのところですが、〇〇より、①摂餌量減少は投与1週目から起きているようですが、体重の推移と併せて投与3週目以降を毒性所見とする案に同意いたします。

〇〇からは、摂餌量減少は投与1週目からではといただいております。

次に事務局の2点目、44ページの下半分にあるところですが、500 ppm以上投与の雄の精巣で認められた慢性精巣変性、精子過小症等の所見について、農薬抄録では同時期、同施設内で実施された慢性毒性試験の無処置ビーグル犬で認められる細菌に関連した影響であり、検体投与による影響ではないと考察されており、報告書の14ページにおいてもストック犬で時折認められる所見と記載されており、毒性所見としませんでした。御検討くださいと事前に伺っております。

〇〇より、*Brucella canis*は報告書の書かれた1970年頃にイヌの集団発生が報告されており、雄では精巣上体炎などを引き起こすことが知られています。恐らく報告書に書かれている通りの文面で理解すると、この施設内で*Brucella canis*の集団感染があったことがうかがえます。なので、慢性精巣炎や精巣上体炎は感染性のものとして、びまん性・限局性の精巣変性や精子過少症が*Brucella*と関連しているのかは個体を照らし合わせないと分かりません。Summary tableを見たところ、精巣上体炎の発現傾向と精巣変性が一致しないので感染の影響と断言するのは疑わしいところではあります。マウスのがん原性試験でも精巣萎縮が影響として出ているといただいております。

〇〇より、②ラット、マウスに対する精巣毒性が明らかで、ウサギでも同様の影響が示唆されています。古い試験なので*Brucella canis*の蔓延もあり得る話かもしれませんが、対照群では軽度の精巣上体炎が認められたのみで、精巣（精子形成）に関連する所見はありません。500 ppm以上投与群における精巣・精巣上体の所見は毒性影響とみなすべきと考えます。

〇〇より、ラット、マウスでは精巣への影響が見られています。用量応答がはっきりしますが、本試験の対照群では慢性精巣変性、精子過小症等の所見はないので影響とすべきかと思っておりますといただいております。②についてはいずれの先生方からも毒性影響とすべきといただいております。

【事務局より】精巣及び精巣上体についてどの所見を毒性影響とするか御検討くださいとして、所見と認められた動物を記載しておりますので、御検討をお願いいたします。

続いて、45ページの2行目からは2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）でございます。こちらの試験については、46ページに結果を記載しておりますが、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。4行目、いずれの投与群でも毒性が認められなかったというような結果でございました。発がん性は認められなかったとまとめております。

【事務局より】を8行目に作成していきまして、農薬抄録では2年間慢性毒性試験という名前で記載されていきまして、供試動物数が1群32匹と少ないですが、病理組織学的検査において非腫瘍性病変と腫瘍性病変を分けてそれぞれ観察されていることから、2年間慢性毒性／発がん性併合試験として評価書案を作っております。御検討ください。いずれの先生も異論ありません、同意しますといただいております。

10行目、(3)2年間発がん性試験(マウス)でございます。こちらは19行目に記載していますが、本試験において500 ppm以上投与群の雌雄で肝腫瘍の発生頻度増加又は増加傾向が認められたという結果でございます。

所見については47ページに非腫瘍性病変を表35でまとめていきまして、精巣への影響や肝臓への影響が出ているというところ、500 ppmでは毒性所見なしということでございます。

こちら、〇〇に表の中の文言を修正いただいております。

また、後で生殖発生毒性試験のところいただいたコメントから派生して、二重下線部、〇〇のコメントに基づいた事務局修正もしております。それは、高用量群の雄で認められている精巣精細管という記載は精細管という記載に修正しております。

続いて、表36に腫瘍性病変の発生頻度をまとめていきますが、表の一番下の行が、肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計数となっております、500 ppmの雄で有意差が認められているというところ です。

48ページに【事務局より】を作成しています。

①摂餌量減少については、報告書では毒性所見とはされていません。統計学的検定は実施されておらず、有意差は不明ですが、農薬抄録では7,500/5,000 ppm投与群で低下傾向が認められたとされており、7,500/5,000 ppm投与群を毒性所見としましたとしていきまして、〇〇より、よいと思います。後半は摂餌量は持ち直したものの、前半はかなり低い傾向があったと思いますので、毒性所見とすることに同意します。〇〇、〇〇にも同意しますといただきました。

【事務局より】の②500 ppm投与群以上の雄で認められた胸腺の絶対及び比重量減少について有意差が認められますが、7,500/5,000 ppm投与群の胸腺萎縮を除き、病理学的検査において異常が認められないこと、農薬抄録では最終と殺時のみで認められ、加齢による退縮の可能性が考えられるとされており、いずれも毒性所見とはしませんでしたとしていきまして、〇〇より、重量の減少に用量相関性が見られませんので、毒性所見ではないと考えますといただきました。〇〇、〇〇は同意しますといただいております。

また、〇〇より、表35の7,500/5,000 ppm投与群の雄の所見、当初事務局案が精巣間細胞過形成精巣萎縮としていたところについて、続けたままだとおかしいのでスラッシュを入れてはどうか。現在の見解では間細胞過形成は精細管萎縮に伴う見た目上のもので、実際の数は増えていないとする見方が有力ですといただきました。

こちら、【事務局より】に書いていますが、所見名については、〇〇より改行してはどうか

という修正提案をいただいておりますので、改行した形に47ページは修正しております。

また、〇〇よりもう一点が表35の中の高用量群の雄の精巣への影響でございます。こちらについて、農薬抄録、最終と殺では統計学的検定が実施されていますが、全動物ではやっていないという意味ですか。精巣萎縮のため、精巣上体に精子がない二次的な変化です。影響であることに変わりはありませんといただいでいて、ここについている注釈が間違いでしたということです。【事務局より】に記載していますが、正しくは統計学的有意差はないが検体投与による影響と考えられたという意味でしたので、修正しております。

続いて、神経毒性試験でございます。

急性神経毒性試験（ラット）が実施されております。49ページですが、毒性所見は表37にまとめておりまして、体重への影響等が出ております。500 mg/kg体重/日では毒性所見なしというところですが、神経病理組織学的検査においては、検体等による影響は認められておりません。急性神経毒性は認められなかったとまとめております。

11行目の下にボックスを作成していただきまして、体重減少について、500 mg/kg体重投与群の雌でも投与当日～1日後に体重減少がみられていますが、有意差がなく、変化は僅かと考えて毒性影響とはしませんでした。また、摂餌量減少について、500 mg/kg体重投与群の雄でも投与当日から1日後に減少が見られていますが、体重への影響と併せて毒性とはしませんでしたとしていただきまして、体重変化と摂餌量については【事務局より】ボックスの中に記載しています。

500を毒性にしなかったということについて、いずれの先生も同意しますといただいております。

続いて50ページ、（2）3か月間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。

こちらはまず9行目、神経病理組織学的検査において検体投与による影響は認められなかったという結果でございます。

10行目から体重への影響や摂餌量減少について記載しております。また、自発運動量増加も認められておりまして、この点、【事務局より】に記載していますが、最初の測定時点である投与4週から自発運動量増加が認められていますが、ラットの急性神経毒性、この1個前の9の（1）、単回投与における試験では1,000 mg/kg体重投与群では認められていないことから、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたとしていただきまして、いずれの先生も同意しますといただいております。

また、〇〇より、自発運動量増加、11行目の記載について、括弧の中、投与4週以降としていますが、雄は8週以降ですが4週以降に含まれるため、まとめてこの表現ということでしょうかといただきました。

【事務局より】に記載していますが、7,500 ppm投与群の雄における自発運動量について、投与4週では総運動回数及び総運動時間のいずれも統計学的有意差が認められていませんが、対照群及び投与開始前に比べて増加傾向があり、検体投与による影響と考えましたとしていて、51ページに総運動回数と総運動時間について表を作成しています。雄の7,500 ppmについて、有意差があるのは8週と13週の総運動回数でございますが、4週から投与開始前や対照群と比

較して影響が出ていると考えて事務局案を作成しているということです。その点、御検討をお願いします。

神経毒性までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、戻って確認していきたいと思います。

急性毒性試験については特にコメントなしですね。

次は、40ページの混餌で行われた反復経口投与試験の投与初期に見られた体重増加抑制についてはARfDのエンドポイントとしませんでしたという事務局からの案に対して、○○、○○両先生からは同意しますということで、ARfDのエンドポイントとはしないということによる。

○○、これはよろしいですか。

○ ○○

○○です。

結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしいですね。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

続いて、41ページのラットの3か月亜急性毒性試験の2,500 mg/kg群の雌の肝臓の絶対重量の増加について、肝毒性を示唆する変化が認められないため適応性変化としましたということですけれども、これについてはいずれの先生方も同意しますとなっていますが、○○は今日欠席なのですけれども、血液生化学検査でALPとALTの2項目しか測定していないので、限定されたデータの中での判断になるということなのですが、試験自体が1960年代の試験なので非常に検査項目等が限られるのかもしれないのですけれども、この剤の総合的なプロファイルも考えた上で適応性変化と判断してよろしいのですかね。

○○、どうでしょうか。

○ ○○

この後、後ろのほうを読んでいくと適応性の代謝亢進とかという記述もありましたので、適応性変化ということで大丈夫だと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はいかがですか。

○ ○○

おっしゃるとおりなのですけれども、今、○○から御指摘があったように、他の試験でもそういうことが指摘されておりますので、よろしいかと思えます。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、どうぞ。

○ ○○

○○よりいただいたコメントで、ALPとALTの2項目しか測定していないという御意見でしたが、その旨を評価書中に何かしら記載したほうがよろしいでしょうか。御検討ください。

○ ○○

今の事務局からの提案ですけれども、○○、その辺はどうですか。

○ ○○

私はこのままでいいのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

○○、どうですか。

○ ○○

今もちょっとお話があったように、全体のプロファイルを見た上での判断ということもありますので、特にそれを書く必要はないかと思えます。

以上です。

○ ○○

恐れ入ります。事務局が質問させていただきましたのは、適応性変化と判断するかどうかというところの判断基準に影響するからという意味ではなくて、この試験として血液生化学的検査が2項目しか測っていないのですけれども、それについてもほかの試験も見てプロファイルが把握できるから問題ないと把握していただいたということでもよろしいでしょうか。ということでしたら、むしろそういった内容を、この試験ではこういった限界があるけれども評価可能と判断したというようなことを書いていただければいかがかということでお伺いさせていただいたのですが、いかがですか。

○ ○○

今のガイドラインに比べると、60年の試験なので非常に限定的なところが明確になるようにということでの脚注だと思うのですけれども、どうですか。書いておいても問題にはならないかと思うのですけれども、○○、○○、いかがですか。

○ ○○

もちろん書いておいて問題にはならない。もうこれ以上の考察のしようがないというところではあると思うのです。重量が増えているわけですから、何らかのことが起こっているであろうということが考えられるのですけれども、こういう逸脱酵素的な数値は動いていないということは、肝障害的なものによる重量の増加ではないだろうと示唆されます。そうなると、消去

法的に適応性変化ではないかということにつながっていくのではないかということですよね。なので、考察するしかないのではないかと私は思います。

ALPとかALTについては書いても書かなくてもと思うところはありますけれども、書いたほうがより丁寧分かりやすいというか、この考察の苦しみが分かるのであれば、書いてもいいかもしれません。

以上です。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

御議論どうもありがとうございます。

今、○○がおっしゃったことは全くそのとおりでよろしいのですが、この評価書の中で使っている試験全体を見ますと、1960年代と古いものばかりなのです。その中で、今回の肝臓に対する考察というのは全くそのとおりで結構なのですが、評価書としての原文の報告書が古いもので、肝臓以外のいろいろな血液パラメータが測れていないというのも、病理を見てその状況は影響がないだろうという推測はできると思います。しかし、検証されたデータをもとにこの農薬に関する評価書を作る上で、この後再評価に入って行くわけですので、これだけで全くオーケーなのかというよりも、やはり問題提起をするという意味で、今、限定的な評価項目であるけれども判断できるということで結論を出したというような書き方をしたほうがよろしいかなということ事務局から提案していただいたと思います。そこをよろしく願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

背景というか、そういう状況だということを書いておくという方向でいいのではないかなと思うのですが、それでよろしいですか。

では、同意していただきましたので。

○○、よろしいですか。ありがとうございます。

では、両先生とも記載するという事で進めたいと思います。

あと、41ページ下の脚注のところは、70%水和物を50%水和物に修正されているというところですね。

それから、次が43ページの2年間の慢性毒性試験のイヌの所見で、①の2,500 ppm投与群の雄で見られた体重減少と摂餌量減少については投与3週以降とするという案に対しまして、各先生方は同意ということですが、○○は摂餌量減少は1週からではないかというところだと思うのですが、まずは○○、コメントをお願いします。

○ ○○

○○です。

表を見て単純にそうコメントしたのですが、もともとの前提として、初期の摂餌量減

少というのは忌避等の可能性があるということをおっしゃったので、それを考えると、やはり〇〇が書かれたように体重の推移と併せてと考えて投与3週目で取るというのが正解かと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、投与3週目からという事務局案どおりということにしたいと思います。

それから、②につきまして、500 ppm以上の雄の精巣で見られたび慢性の精巣変性、精子過小症等の所見についてというところで、農薬抄録では投与による影響ではないと記載していませんけれども、各先生方はいずれもこれは毒性所見ではないかということでコメントされています。それについて、事務局よりさらにどの所見を毒性影響とするかというところの検討をお願いしますということですが、それを踏まえた上で、それぞれの先生にコメントしていただきたいと思います。まずは〇〇のほうからお願いします。

〇 〇〇

ここに書いたとおりなのですが、どうもこの1970年当時、*Brucella canis*がいろいろな施設内でイヌのほうで流行していたという記述がありましたので、多分この施設でもそうなのだろうと推測されます。今から考えると、こんな感染のある動物を実験に使うなんて信じられない時代ではあるのですが、びっくりはしているのですが、この*Brucella canis*に感染した場合は、精巣炎又は精巣上体炎が起こることが知られています。精巣の炎症が主ですね。炎症が起こるので、もちろん二次的変化として精細管への影響はあるかもしれないのですが、事務局がつけてくれた表を見ていただきたいのですが、精巣上体についてはコントロール群から順次3、3、4、1と発生が認められているわけなのです。なのに精巣のび慢性精巣変性というところがコントロール若しくは100 ppmでは認められていない。そして、500以上になってからび慢性精巣変性が出てくるという辺りが、精巣上体炎と精巣変性の発現率がリンクしていないので、どうも怪しいというか、*Brucella canis*だけの感染に全て持っていくことは難しいのではないかと。実際に顕微鏡で見たわけではないので断言はできませんけれども、この表を見る限りは感染のせいですねとは言えない結果ではないかと思えます。

また、事務局がどの所見が影響なのということになると思うのですが、私としましては、このび慢性精巣変性というのは、2年間ですから、2歳ちょっと、2歳半ぐらいのイヌですよ。そんなに自然発生であるものではないので、この病変と、精細管が変性することに伴う精子過小症という書き方をされていますけれども、精子過小症、それから、精巣上体の無精子症、精子が少ないというのは全て精巣変性に伴う二次的なものですので、これらのセットが影響になるのではないかと考えています。

以上です。

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、非常に細かい考察をありがとうございます。

私は単純に他のラット、マウスの実験等のプロファイルから見て怪しむべきではないかという程度のことなのですけれども、どうしても引っかかるのは、500ではかなり出ているのですけれども、2,500では落ちているというのが何でかなというところはありますけれども、コントロールでゼロということもありますし、今言った他のげっ歯類のデータということも考えると、やはり影響と取らざるを得ないのかなと思いました。どの所見を取るかということについては、〇〇の御意見に従います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、500 ppmの投与群では精巢上体に毒性所見が見られたということで、無毒性量がその下の100 ppmになる。この試験では無毒性量が変わるということによろしいですね。

その次が46ページの2年間慢性毒性試験で、抄録ではそのように書かれているけれども、一応2年間慢性毒性／発がん性併合試験としましたということについて、これも動物数が少ないということですが、特にいずれの先生方も異論ありませんということですが、これにつきましても確認だけしたいと思います。〇〇、先ほど〇〇のほうからあったように、試験のガイドラインが50匹というところで、32匹というような背景も踏まえた上でのところが事務局から出ていると思いますけれども、この辺、いかがでしょうか。

〇 〇〇

異論はございません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

結構だと思います。ただ、32匹というのをどう捉えるか私には分からなかったもので、試験の名称としてはこれにして問題ないと思います。

以上です。

〇 〇〇

そうすると、32匹もガイドラインを満たしていないけれども、十分それでも評価は可能だと判断したと理解してよろしいということですね。

〇 〇〇

そういうことになります。

以上です。

○ ○○

事務局、お願いします。

○ ○○

最高用量で毒性所見が出ていないという点については、何かコメントをいただければと思います。お願いします。

○ ○○

事務局の今の点ですけれども、その辺のところ、何かコメントはありますか。今のガイドラインから考えると、用量が低過ぎるのではないかというような懸念だと思いますが、その辺の部分に関しても十分評価されているとしていいのか、それとも不十分だと考えるのかということだと思いますので、その辺、どうですか。

○○。

○ ○○

先ほどから出ているように、古い試験でこうやってみたらこうだったということかと思うのですが、それ以上コメントしようがないです。ただ、こういうデータが出て、ある程度試験全体としては古い試験ながらもデータとして意味があるとは判断したということで出しましょうということかと思います。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

2年間のがん原性試験、発がん性試験というのがこれしか毒性用量が出ない用量だったかもしれないけれども、これしかないということであれば、載せておく意義はあると思います。

以上です。

○ ○○

これは設定根拠とかに関わってくるのかなと思うのですが、その辺、心配しているのは、我々としてはこのデータで十分評価をしましたよということに関して、ひょっとしたらまだ低いのではないかというようなことも含めた上で、要するに今のスタンスで評価したときにこれでいいですよと言うのか、それともその辺のところの不十分ですという懸念があるのか、もしあるのであれば、申請者のほうにその辺のところの考えを正すというか確認をするというようなことも必要であればしてもいいのかなとは考えます。データがこれしかないからというよりも、今のスタンスで見ていただいて、十分これで評価に耐え得るとエキスパートジャッジできるかどうかということだと思います。

○ ○○

2年間発がん性試験はげっ歯類では一応マウスの試験がありますよね。ラットもマウスも両方やらないといけないということはないと思いますので、マウスでしっかりやっていて、また、毒性も出ていますので、どうしてもラットでそろえないということはないと思います。

以上です。

○ ○○

ということは、マウスで評価されているので、ラットでは特にこれで何も出ていないけれどもいいだろうという判断だという理解でよろしいですか。

○ ○○

そうですね。先ほども言いましたけれども、ラットもマウスも両方やらないといけないという事は絶対ないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はいかがですか。

○ ○○

○○がおっしゃるとおりで、あまり厳しくそう言われると、論理的にきちんと答えられるか自信がないのですけれども、マウスの試験ではもう少し毒性があるところも見ているということでもいいのかなど。その程度のことしか言えないような気がしますけれども、では、全くなくていいのかと言われると、その判断をどうすればいいのかということは難しいのですが、○○がおっしゃる論理で一応出しておく意義はあると思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、よろしいですか。

では、次は47ページのところですかね。マウスの2年間の発がん性試験で、48ページの①摂餌量減少については、7,500/5,000 ppmの投与群では毒性所見としましたということに対して、それぞれの先生方は同意するという事になっていますので、これは毒性所見とする。

それから、②の胸腺の絶対及び比重量減少については、最高用量の7,500/5,000 ppmは毒性所見とするけれども、1,500と500の雄で認められた胸腺の絶対及び比重量は加齢による退縮の可能性を考えるとということで、毒性所見としないということにつきまして、いずれの先生方も同意ということで、②については毒性所見としないということでもいいかと思います。

次が○○から出ている精巣間細胞過形成・精巣萎縮というところに関して、事務局案としては、改行することによって精巣間細胞過形成・精巣萎縮という形でそれぞれポツで分けるという修正案になっていますけれども、○○、これでよろしいですか。

○ ○○

2つの所見が繋がっていたのでおかしいなと思って指摘させていただいただけですので、大丈夫です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、〇〇から出ている40ページの一番下のところに関してのコメントについては、事務局は誤りだということで修正しましたということですが、〇〇、これについてもよろしいですか。

〇 〇〇

大丈夫です。単に書いている文言が納得いかなかったもので、この注釈であれば大丈夫です。以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、次は神経毒性試験ですけれども、49ページの【事務局より】というところで、体重減少のところに関しては毒性とはしませんでしたということですが、これについても〇〇、〇〇、〇〇各先生方より事務局案に同意しますということで、毒性所見としないと。〇〇も含めて4名の先生方から同意されているということで、よろしいと思います。

それから、50ページの自発運動量の増加に関しまして、投与4週から自発運動量増加ということで、これについては急性神経毒性のほうでは見られていないので、ARfDのエンドポイントとはしないということにつきましては、各先生方から同意していただいているので、ARfDのエンドポイントとしないということでもいいと思います。

それで、〇〇のほうから、自発運動量は雄の8週以降のところは4週以降に含まれるためまとめてという表現については、有意差はないけれどもということで、事務局の51ページの表から4週以降という形で、雄も雌も4週以降という形で記載しましたということがコメントされていますけれども、〇〇、これについてコメントをお願いします。

〇 〇〇

表をありがとうございます。表を見たらよく理解できましたので、これで大丈夫かと思えます。ただ、1群11匹使っていて583から813になっていると、ちょっとぐらい有意差はあってもいいのかなと思うのですけれども、具体的なP値は分からないですね。0.1を切っていたら傾向というところで積極的に言えるかなと思いましたがけれども、今あるデータの範囲で読み取れるところではその方向で大丈夫かなと思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、事務局案どおりで、雌雄投与4週以降のまま行くということですが。

以上、神経毒性まで行きましたけれども、この毒性の試験のところ、ほかの先生方、もし何か追加等のコメントがありましたらお願いします。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

専門外で変な質問なのですからけれども、50ページの3か月間亜急性神経毒性試験で、最高用量ですけれども、自発運動量増加が認められているわけですよね。これに対して、事務局の質問でARfDのエンドポイントとはしませんでしたというのは分かるのです。ただ、その根拠とされているその前の49ページの急性神経毒性試験では2,000 mgで自発運動量は減少しているわけですよね。用量は高くて減少。それで、急性神経毒性試験は強制経口投与で大量投与しているので、一般状態が悪くなって、自発運動量が減少するというのは何となく分かるような気はするのですけれども、亜急性神経毒性試験は自発運動量は反対でしょう。増加でしょう。というと、一般状態が悪くなって運動量が増加したとは考えにくいので、要するに病理組織学的変化が認められなかったから、亜急性神経毒性は認められなかったという結論になっていると思うのですけれども、僕は神経毒性は専門ではないので、質問なのですからけれども、自発運動量の増加が認められているのに神経毒性はないと断言してしまっているのかというのが質問です。

以上です。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

このところ、○○、もしコメントをいただければ助かります。

○ ○○

なかなかそれは難しいのですけれども、そう言われるとそうかなという気もするのですが、この事務局に作っていただいたデータを見ますと、投与期間が長くなるとコントロール群が自発運動量はどんどん減っていつているのですよね。それに対して減っていないというところで有意に増加しているというところで、私が先ほどコメントしたのは農薬抄録のほうの140%とか150%の簡単にまとめた表だけだったので、生データを見ていなかったで分らなかったのですけれども、それを考えると、動物は同じ試験をするとだんだん慣れてきて運動量は減っていくことが多いので、それに慣れていくというところに対してこの動物たちはちょっと慣れないというところが見えているのかなと思いながらデータを眺めていたのですけれども、それにしても、今、○○がおっしゃったように、このところが同じように下がらずに上がっていると見たときに、確かに何か影響があるのかなという気はするのですけれども、これは7,500のMAXのものを投与したときの話で大丈夫なのかなと思ってしまったのですが、2,500だったら大丈夫という見方をしてしまったのかなと思いました。

あまり答えになっていないのですけれども、そういう解釈です。

○ ○○

そうすると、質問なのですからけれども、この7,500の自発運動量の増加という所見は亜急性神経毒性の所見だということなのかどうかというのを確認したいというのが多分今の質問だったのですが、ここは神経毒性所見とみなしてよろしいのですかというのを確認したいのですけれども、○○、いかがですか。

○ ○○

無毒性量は雌雄とも2,500 ppmと書いてあったので、2,500よりも高い濃度は毒性を発揮しているという解釈になるのではないかと思いましたが、事務局としてはそういう意図ではないですか。そういう考えで見えていました。

以上です。

○ ○○

事務局、どうぞ。

○ ○○

恐れ入ります。事務局の御説明と事前の御検討の依頼があまりよくなかったのかと思うのですが、○○からの今の御指摘は、一般状態が悪くなった場合は自発運動量が減少するのは分かるけれども、増加するのは何らか神経毒性の影響ではないか。であるなら、50ページの13行目の後ろのほうから書いてある亜急性神経毒性は認められなかったという判断は妥当なのかどうかという疑問を投げかけていただいています、その点について御意見を頂戴したいというところなのですけれども。

○ ○○

私が質問されているのですか。

○ ○○

○○、よろしいですか。

○ ○○

○○がおっしゃることはそういうふうにとることができると思いますという回答になるでしょうか。

○ ○○

ということは、○○、この記載は削除したほうが良いという理解でよろしいですか。

○ ○○

本文というか、あそこですよ。

○ ○○

13行目から14行目にかけての記載ということです。

○ ○○

そうすると、そうなるかと思えます。

○ ○○

事務局、よろしいですか。何かありますか。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

それで、僕は専門ではないので、JMPRを今見たのですけれども、確かに急性神経毒性試験におけるMotor Activityの減少は神経毒性とは書いていないのです。ただ、亜急性のほうのMotor Activityの増加についてはコメントせずに、それだけであって、神経毒性は認められな

かったという文章がないのですよ。ですから、同じように、僕も本当にこれぐらいの変化が神経毒性かという自信はないのですけれども、やはり自発運動量の増加というのはちょっと気にしないとイケない変化ではないかな。多動とかという意味ですよ。発達神経毒性のほうではやはり気にする変化なので、これは亜急性神経毒性は認められなかったという結論が僕にはちょっとかちんと来たので、この文章を除いて、ちょっとごまかしになりますけれども、やはり書かないとイケないか。結論を僕は出せないですけれども、最後の亜急性神経毒性は認められなかったというのだけはちょっと考えていただいたほうがいいのではないかなという考えです。

以上です。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

どうも御意見ありがとうございます。

一般的に自分で経験したのは、神経毒性という病理変化も伴ったり伴わなかったりしながら、どちらかという行動を抑制されるほうの経験が多かったのですけれども、今、○○に御指摘いただいて、こういった自発運動量が増加するということが何らかの神経を興奮させるような器質的な変化は起きないまでも、そういったところに作用して起こり得るという可能性も否定できないという考え方もすれば、亜急性神経毒性だと厳密に断定できなくても、この文章はそこは分からないところですので、最後の一文を除くという設定もできるのではないかなと思うのですけれども、いずれにしても神経毒性として興奮のほうを考えるのか、抑制を考えるのかというのは、○○にその辺のところの御見解をいただければと思うのですが、よろしくお願いします。

○ ○○

先ほど先生方がおっしゃったように、発達障害のときに運動量が多くなるですとか、動物モデルで例えば覚醒剤とかそういったことをすると、やはり神経が過剰になって運動量が多くなるということはよく知られていますし、それを神経毒性だと言うのであれば、運動量が上がるといっても、何らかの脳の変化が起こっていてそれで起こっていると考えられると思いますので、下がるだけということではないのではないかなと思います。上がるというところ、多動症とかそういったものも神経毒性の結果として起こるということはそんなに間違った解釈ではない。神経科学とか神経薬理学の分野でも間違った解釈ではないと思いますので、これをもってして神経毒性が出ている可能性があるということはそんなに間違っていることではないのではないかなと私は考えます。

以上です。

○ ○○

○○、コメントをお願いします。

○ ○○

どうもありがとうございました。

そうすると、先ほど来御提案いただいておりますように、50ページの13行目の最後の部分、所見は認められているので、そこの認められない無毒性量は取れて、亜急性神経毒性を認めなかったというはっきりとした結論は言えないということで、これを削るという方向のほうがよろしいでしょうか。その辺の御意見をお願いします。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

私も先ほどからお話があったように、器質的な影響が出なくて毒性ということが今までの評価書を見させていただいてなかったように思うので、どういうふうに判断するのか分からないのですけれども、そもそもこの自発運動量のデータで病理学的変化はなくて、自発運動量のデータだけを見たときに、削除というのは一番、書かなくていいならそれが一番解決策としてはいいのですけれども、毒性影響としてこの一点をもって取るという判断はしなくていいのでしょうか。そこを教えていただければと思います。

以上です。

○ ○○

今の○○の質問は、○○にという確認でよろしいですか。

○ ○○

そうです。よろしくお願いします。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

運動量が多いだけで神経毒性だというのはなかなか難しいと思います。先程来、器質的な変化はなくてということがありますけれども、それはざっくり見たときには分からないけれども詳しく調べたら見えてくるというのは多分どこかにあって、例えばそれは脳の中の脳が担っているとか、そういうのは病理組織を見てもなかなか分からないですよね。フィジオロジカルな検討をしないと分からないです。ですから、器質的な変化というところとか、あるいはそういう生理学的なデータとかと併せてこの運動量の増加というのを説明できるものがあると、積極的にそういうふうに言うことができると思うのですけれども、運動量増加だけで神経毒性があると結論づけるのはちょっと難しいといえますか、危ないのではないかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今の○○のコメントからすると、断定はできないけれども否定もできない部分もあるということで、先程来、○○のほうから提案されているように、13～14行目の亜急性神経毒性は認め

られなかったということに関しては記載を削除してはいかがかということで、特に神経毒性があったとかなかったとかということは記載しない。あくまでも事実で無毒性量が2,500だったという記載にとどめると理解していますけれども、それでほかに何かコメント、異論等は。同意でよろしいですか。

ほかの先生方、よろしいですか。

どうぞ。

○ ○○

○○ですが、ちょっとだけ。一応これは亜急性神経毒性とは言えないけれども、毒性影響とは判断したという論理ですよね。そうすると、それは書かなくていいのですか。そこは書かないほうがいいのですか。

以上です。

○ ○○

今の○○の質問を確認しますけれども、そうすると、自発運動量の増加という所見自体は認められたけれども、それは要するに亜急性神経毒性の所見だと書かなくていいのかという質問でよろしいですか。

○ ○○

そうではなくて、何らかの毒性影響という判断はしたということですよ。7,500は毒性であって、2,500は無毒性量という判断をしたわけで、だから、それは毒性なのだけれども、亜急性神経毒性は認められなかったということですよ。そうすると、今までの書き方からするとどうなのでしょう。そこは明示的に書かなくていいのですか。7,500 ppmでは毒性が認められたという書き方はする必要はないのでしょうか。

以上です。

○ ○○

事務局です。

評価書の記載ぶりにつきましては、多少柔軟に考えていただければよろしいかと思えます。例えば明らかな神経毒性は認められなかったみたいを書いてもらった例もありますし、今回のものから神経毒性がないとは判断できなかったというようなイメージでしたら、そのような書き方でもよろしいかと思えます。

ちなみになのですけれども、念のための補足ですが、先ほど○○からJMPRの19分の11ページには神経毒性についての判断は書いていないというような御指摘だったのですけれども、こちらをもう一回見ますと、**It was concluded that Benomyl is not a specific neurotoxicant since the change in motor activity occurred at the same level as a general toxicity changes**と書いてありますので、何かスペシフィックな特異的な神経毒性を出すわけではないというようなことは判断されているようです。これは単なる補足でございます。

評価書の記載に戻りますと、先生方のお考えにつきましては議事録には残るのですけれども、何らかこういった懸念があるよとか、懸念はないよといったことを評価書に書き込むことは可

能です。また、この試験一本だけ見てもなかなか判断できないということでしたら、今日のいただいた御意見についてはこのままいただいた御意見としておいて、全体を見てこのものの神経毒性があるかないかというのをもう一度御議論いただくことも可能かなと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

今、事務局のほうからの提案は、いろいろなオプションがあるということだと思っておりますけれども、私の理解としては、この所見だけでは断定できないというところではないかなと思うのですが、それでどこまで書くかというところは、先ほど言ったように全体を通して、今のところは削除するという方向で、追記をする必要があると判断するのであれば、追記をするということで、次回以降ということになると思うのですがけれども、今のところは13～14行目のところは削除したという形だけで置いておくようにしたいと思うのですが、いかがでしょうか。

ありがとうございます。では、先生方に了承いただきましたので、現時点では取りあえず削除だけにすることで進めたいと思います。

では、51ページはまで終了ということで、生殖を続けてお願いします。

○ ○○

続きまして、51ページの生殖発生毒性試験でございます。

3行目から2世代繁殖試験（ラット）でございまして、結果は表40にまとめております。親動物では雌雄で体重への影響などが見られていて、雄では精巣への影響が見られております。

○○よりコメントをいただいております。波線部、精巣精細管に関して、精細管は精巣にしか存在しないので、精巣精細管という用語は奇異に感じます。上の精子数に関しては、精巣だけでなく、精巣上体尾部や精液でもカウントできるので、精巣精子数でよいと思います。

②二重下線部は、児動物の中の右側の削除しているところの生後4日生存児数減少でございます。確かに生後4日の生存児数も減少していますが、生後4日までの産児死亡率には検体投与の影響は認められていません。生下時の産児数の減少がそのまま生後4日にも観察されているにすぎません。産児の生後発育に対する毒性ではないので、誤解を生みやすい「生後4日生存産児数減少」は削除したほうがよいと思いますといただいております。

【事務局より】ですが、①については評価書中のほかの箇所も精細管のみに修正しております。

②F₂児動物の産児数、生存児数及び生存率については表にまとめておりますが、表40につきまして御指摘のあった箇所は削除しております。

53ページ2行目から3世代繁殖試験（ラット）で、参考資料としております。こちらについては、11行目、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いう結果でございます。

13行目下に【事務局より】を作成してございまして、農薬抄録ではほかに農林水産省ガイドライ

ンに沿った試験があるとして、本試験は参考資料として記載されています。本試験は、供試動物数が不足していること及び摂餌量が測定されておらず、検体摂取量が算出値であることから参考資料としました。取扱いについて御検討くださいといたしました。

〇〇より、参考資料とすることに同意いたしますといただいています。

〇〇より、GLP施行前に実施された古い試験で、しかも上記の2世代繁殖試験より低用量を用いた結果、毒性影響が全く認められていません。参考資料とする事務局案に同意します。ただ、この試験は3か月間亜急性毒性試験（ラット）7（1）の一部の動物を用いて実施されています。ラット3か月間亜急性毒性試験は評価対象とされているので、摂餌量が測定されておらず、検体摂取量が算出値であることは参考資料とする理由にならないと思います。

〇〇より、上記の理由に加えて、当該試験が50年以上も前のものであり、信頼性に乏しいと判断して評価書から削除してもよいかと考えますといただいています、【事務局より】ですが、参考資料とする場合の脚注内容、53ページの脚注12番について内容を修正しています。当該試験の削除も含めて、御検討をお願いいたします。

54ページの2行目、発生毒性試験（ラット）①でございます。こちらについては、6行目、母動物ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったという結果、胎児では125 mg/kg体重/日投与群で水頭、側脳室拡張及び肋骨癒合が、62.5 mg/kg体重/日以上投与群で小眼球が認められたというような結果でございます。

54ページの21行目下に【事務局より】を作成していますが、母動物で検体投与による毒性影響が認められない62.5 mg/kg体重/日以上投与群の胎児に小眼球の有意な発生頻度増加が認められたことから、ARfDのエンドポイントとする案にしました。御検討くださいといただいています、いずれの先生もARfDのエンドポイントにする案に同意しますといただいています。

〇〇よりコメントをいただいています、二重下線部、54ページの10行目でございますが、胸骨分節配列異常は骨格変異であり、小眼球や水頭と同列には扱わないほうがよいと思います。骨格変異については、下の椎体二分を含めて「胸骨分節配列異常等」としてまとめるか、無毒性量に関する文章なので、いっそのこと骨格変異については削除してもよいと思います。椎体二分も骨格変異に分類されているので、胎児低体重に伴う骨化遅延である「椎体二分骨化」のことだと思います。椎体二分だけ記載して、同じく個別には統計学的有意差がある半胸骨分節は農薬抄録で検体投与の影響ではないと判断されているためか記載されていません。個人的には、用量相関性のある有意な変化であるので、検体投与の影響と思います。表ではなく文章で記載されていますので、観察された骨格変異を全て記載する必要はないと思います。〇〇等でまとめたほうがよいと思います。また、胎児で見られた変化全てを投与群ごとにまとめようとされていますが、個人的には胚・胎児死亡率や胎児の低体重と胎児の形態異常とは区別して記載するのが一般的で読みやすいと思います。

10 mg/kg体重/日投与群の2例の胎児に観察された小眼球が完全に無視されています。胎児に対する無毒性量が30 mg/kg体重/日であるというのは、下記の追加試験の結果を併せての総合判断であって、本試験結果に基づくものではないと思います。下記のというのは55ページの2

行目の発生毒性試験（ラット）②でございます。

〇〇からは、半胸骨分節の増加は検体投与による影響とみなすのがよいと考えます。また、報告書では変異に分類されていますが、異常用語集では「異常」に分類されていますので、こちらを記載するほうがよいと思いますといただいでいて、〇〇には、54ページについて修文をいただいでしております。

55ページに戻っていただきまして、【事務局より】でございますが、形態異常に係る記載の段落を分けること及び小眼球が10 mg/kg体重/日投与群でも認められたとの記載案を作成しました。そして、ボックス内に書いてありますが、異常を分けるのであれば段落を分けて、「胎児外表及び内蔵観察において」という形で書いて、水頭、側脳室拡張及び肋骨癒合とかと書いてはどうかというところです。また、小眼球については脚注をつけて、62.5 mg/kg体重/日以上投与群で統計学的に有意な発生頻度増加が認められた。30 mg/kg体重投与群では認められなかったが、10 mg/kg体重投与群では2例認められたと書いてはどうかというたたき台を作成しています。

続いて、（4）発生毒性試験（ラット）②でございますが、この試験については10の（3）ラット発生毒性試験①の結果を踏まえて実施された試験でございますが、その試験の実施目的についてコメントをいただいでしています。

56ページの12行目下の【〇〇より】からですが、実体顕微鏡下での観察は、基本的に先の試験と同じです。追加試験では、対照群胎児の眼球の大きさを基準に小眼球の判定を行っているようですが、母動物数と各腹あたりの胎児観察数、すなわちサンプルサイズを増やしていること、胎児の形態観察を頭部のみ限定したこと、明らかな無毒性量である6.25 mg/kg体重/日と問題の30 mg/kg体重/日の間に2用量を設けていることの3点が先の試験との主な相違点だと思います。ラット発生毒性試験①において胎児で水頭、小眼球が認められたことから、これらの異常を指標に胎児における無毒性量を確認することを目的として実施されたと書いてはどうかといただきました。先のラット発生毒性試験①において既に無毒性量は求められていますというよりも、そういう記載になっています。確認することのほうがよいと思いますとコメントをいただいでしております。

あと、〇〇に修文をいただいでしております。

【事務局より】でございますが、〇〇の御指摘を踏まえて、発生毒性試験ラット①及び②の総合評価として書く場合のたたき台をボックス内に記載してしております。こちらも御確認をお願いいたします。

続いて、（5）発生毒性試験（ラット）③でございますが、こちらについては57ページに結果をまとめておりますが、母動物及び胎児のいずれにおいても検体投与による影響は認められなかったという試験でございます。

8行目からの【事務局より】ですが、先ほどと同じですが、ほかに農林水産省ガイドラインに沿った試験があるとして本試験は参考資料として収載されています。本試験では最高用量でも影響が認められず、原体を用いたより新しい試験が実施されていることから、試験の取扱い

について御検討くださいとしていました。

〇〇より、参考資料とすることでよいと思います。

〇〇より、Non-GLP試験で結果もネガティブなので、参考資料とされてよいと思います。強制経口投与では62.5 mg/kg体重/日の用量で水頭や小眼球を誘発するのに対し、混餌投与ではより高用量を投与しても胎児形態異常は誘発しないという情報は有用です。この試験は混餌です。

〇〇より、原体を用いた新しい試験があり、かつ当該試験が混餌投与で試験の実施時期も50年以上も前であり、試験の信頼性は乏しいと判断して、評価書から削除してもよいのではないかと考えます。催奇形作用の有無が必ずしも投与ルートの違いだと考えられるほどの信頼性はないと考えます。

【事務局より】ですが、参考資料としまして脚注の追記等の修正をしています。56ページの脚注15でございます。こちらは参考資料とする場合の案でございます。試験の扱いについて御検討ください。

また、〇〇より、参考資料とするなら、本来は無毒性量や催奇形性の有無に関する結論は記載しないという約束があったと思いますが、【事務局より】の質問にコメントしたように、本試験については参考資料といえども、無毒性量や催奇形性の有無について記載しておいたほうがよいと思いますといただきました。

(6) 発生毒性試験（マウス）でございます。こちらは参考資料ですが、JMPRの評価書に記載されている試験でございます。

58ページのボックスですが、試験の詳細が不明であることから、参考資料としました。扱いについて御検討くださいとされていて、いずれの先生も参考資料とする案に同意いただいております。

〇〇より、所見名についてこちらのボックスに書いてあるコメントをいただいております。

〇〇からは、本文中に修文をいただいております。

〇〇のコメントですが、高用量群に見られた所見を最初に記載するのはよいとして、最初に骨化遅延、次に外形異常、内臓異常、骨格異常、最後に骨格変異の順序になっています。間違いではないのですが、ラットの場合と同様に用量群ごとにまとめるのではなく、変化の重篤度に従って記載したほうがよいと思います。それと、胎児死亡率の上昇や胎児低体重について記載されていません。骨化遅延より意味のある所見だと思いますので、ラットの項で述べたように、胎児死亡率や胎児の低体重と胎児の形態異常は区別して記載するのが一般的で読みやすいと思います。

〇〇より、外脳、水頭の所見を先に記載というコメントをいただいで、修文をいただいております。

【事務局より】ですが、胎児の死亡率等の所見を追記しましたとして、JMPR評価書の原文をボックス内に貼りつけております。

(7) 発生毒性試験（ウサギ）①でございます。

こちらについては12行目からボックスを作成していきまして、①180 mg/kg体重の母動物で腹当たりの平均早期吸収胚数が有意に増加していますが、試験実施施設の背景データ範囲内であることから毒性影響としませんでしたとしていて、〇〇からコメントをいただいています。検体投与に関連した流産や尾の汚れが認められた用量ですので、早期吸収胚の増加があってもおかしくないと思います。しかし、試験責任者の判断を尊重して、毒性影響ではないとする意見に同意しますといただいています。ほかの先生についても同意しますといただきました。

②180 mg/kg体重/日投与群で有意に認められた尾の汚れは、妊娠8日及び20日以降、妊娠21日以降、妊娠24日以降、妊娠26日以降、妊娠27日以降で投与開始直後に見られた個体が1例であったため、ARfDのエンドポイントとしませんでした。この点も〇〇、〇〇は同意いただいています、〇〇は尾の汚れの発現頻度以外の詳細が不明なのと、1例ですが、対照群でも観察されています。ARfDのエンドポイントとしないという事務局案に同意します。

③180 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた小腎乳頭の発生頻度増加について、母動物で毒性影響の認められた用量での所見であることからARfDのエンドポイントにしませんでしたとしていて、〇〇からは、③2例の発現なので、どうして統計学的有意差がつくのかよくわかりませんが、形態異常というより胎児発育遅延とみなしたほうがよい所見であると思います。体重には影響の見られない程度の発育遅延が130分の2例と考えると、特段意味のある変化とは思いません。ARfDのエンドポイントとしないという事務局案に同意します。ほかの先生も同意しますといただいています。

発生毒性試験（ウサギ）②でございまして、こちらも検体投与による影響は認められなかったというもので【事務局より】を作成していきまして、この試験の取扱いについて御検討くださいとしています。

〇〇と〇〇からは、参考資料でよいと思います。

〇〇は、参考資料とするなら最後の文言は記載しないのですよねといただいています。

〇〇には、当該試験が混餌投与で試験の実施時期も古く、試験結果に対する信頼性は乏しいと判断して評価書から削除してもよいのではないかと考えますといただきました。

【事務局より】は、参考資料とする場合の脚注を記載しましたとしています。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

生殖試験のところまで説明していただきましたけれども、今日は時間になってしまいましたので、こここのところについての議論は次回の会議にしたいと思いますけれども、特によろしいですか。

生殖のところに関しては全体を通して見て、分かれているところは参考資料にするのか、参考資料にもしないとするのかというところだと思うのですが、これについては次回以降という形にしたいと思いますけれども、特に今日何か言っておきたいということがあれば。各担当の先生方、よろしいですか。

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

〇〇です。

最後の〇〇のおっしゃられた点だけコメントさせてください。

基本的に参考資料とするというのは皆さん同意されていて、〇〇のほうから削除してはどうかという意見があったのですよね。僕は削除してもいいのですけれども、1つだけ、ラットの混餌投与試験でネガティブのデータで、それは摂餌量から計算すると強制経口投与よりも高い用量を投与してネガティブということで、〇〇はそれが50年以上の前のデータなので投与経路による違いをそんなに強く言わなくてもいいのではないかとか、そんなことは言えないではないかというコメントで、それに対して一言だけ、確かに50年以上前の試験なのですけれども、それを言うと、発がん性試験とか亜急性試験、ラットでしょう。イヌもそうですけれども、みんな1968年とか7年とか、もっと古いデータもあるので、50年前でも例えば発がん性の病理所見でがんをがんと認めないとかということも絶対ないはずですし、同じことが、催奇形性試験の胎児の観察方法は50年前からそれほど変わっていないので、やはりネガティブデータであっても、この試験だけは、ウサギは結構なのですけれども、ラットについては残しておくほうが、混餌投与では認められなかったというところまでは書けないのですけれども、その試験成績を淡々と残しておくほうが、試験内容に応じて取捨選択するというのはよくないと思うので、載せるなら全部載せる。載せないなら発がん性試験も参考資料にするとか、同じ基準でやらないと、取捨選択に意思が入り過ぎているような気がするというのが一つです。

以上です。気持ちとしてそれだけお伝えしておきます。

〇 〇〇

私は古いという部分もあるのですけれども、新しいガイドラインで試験がやられていて信頼のあるデータが出ているため、これまでは参考資料として載せるというのは本資料の試験の評価では得られていない有用なデータが得られている場合に参考資料として残すという考えで理解していたので、そういう意味では、この低用量でやられているものに関しては必要ないかなというところなんです。ないというのは、要するにGLPの施行を考えると、データの信頼性というのはそういう意味ではずっと以前の試験ですからねというところが背景にあったので、そういうコメントをさせていただきました。

ということで、今日は時間になるので、次回以降の検討という形になると思いますけれども、事務局のほうに確認したいのですけれども、専門参考人という形で〇〇の出席というのは、多分言い足りないだろうから、可能ですかというのだけ確認させてください。

〇 〇〇

審議をお願いしたいと座長が御判断される場合は、座長の御判断でお呼びいただくことは可能です。

〇 〇〇

分かりました。

ということで、まだ次回以降という形で、時間がしばらく空くので分からないのですけれども、それを踏まえた上で考えていきたいと思います。

その節は、〇〇、よろしくお願いします。

ということで、今日は時間になりましたので、議論はここまでにしたいと思いますけれども、その他、事務局から何かありますでしょうか。

〇 〇〇

今日の御審議にて確認事項を出すようにということをしていただきましたので、代謝経路のお話ですね。ラット、ウサギと産卵鶏におけるエポキシ化の位置の違いについてということで、〇〇よりいただいた部分について追加資料要求をしたいと考えます。その記載文については、また先生方に御確認をいただきたいと考えております。

そして、その追加資料要求事項について回答が提出され次第、また、今回の調査会で御審議いただいた農薬評価書案の修正もしまして、次回以降に御審議いただきたいと思います。

生殖発生は途中でございますので、回答が出れば回答とともにということで、回答が出なかった場合には生殖発生の続きをお願いしたいと思います。

〇 〇〇

よろしいですね。では、そのように進めていきたいと思います。

では、その他、事務局、お願いします。

〇 〇〇

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5月13日月曜日、午後の開催を予定しております。

〇 〇〇

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すでしょうか。

〇 〇〇

特にございません。

〇 〇〇

では、ないようですので、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上