

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第32回会合議事録

1. 日時 令和6年5月13日（月） 14:36～16:41

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

(1) 農薬（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、義澤座長代理、安部専門委員、金田専門委員、佐藤専門委員、田中専門委員、安彦専門委員、山折専門委員

(専門参考人)

篠原専門参考人、清家専門参考人、中塚専門参考人、平塚専門参考人、森田専門参考人

(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、鈴木専門官、駒林係長、鈴木係長、山守係長、藤原専門職、貞廣専門職、柳澤技術参与

5. 配布資料

資料1 ベノミル農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料 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（非公表）

机上配布資料 ベノミル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、ただいまから第32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、農薬第二専門調査会の専門委員8名、専門参考人5名に御出席いただいております。

なお、今回、生殖発生毒性に関する議論が想定されたことから、事前に座長に御相談させていただき、生殖発生毒性が御専門の○○に専門参考人として御参加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○○にお願いしたいと思います。

○ ○○

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。

○ ○○

ただいま、○○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等名簿のほか、資料1として、ベノミル農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

参考資料として、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。

また、机上配布資料が5点ございます。

1点目、○○から頂きましたベノミルの異数性誘発に関する資料でございます。

2点目、3点目がヨウ化メチル関係でございまして、2点目が評価書の案、3点目がリスク管理機関からの回答でございます。

また、4点目、○○から頂いた評価書の修文案でございます。

5点目、関連する参考ということで、動物用医薬品（アルベンダゾール）の評価書の抜粋となっております。

以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項についてはWeb会議形式の際と同様と

なりますので、よろしくお願ひいたします。

○ ○○

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。

ないということで、ありがとうございます。

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。

○ ○○

事務局です。よろしくお願ひいたします。

この3剤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います。

今回、チオファネートメチルについてうめ、ぶどう等への適用拡大申請、ベノミルについて麦類、かぶ等への適用拡大申請がされております。

そうしましたら、まず参考資料という一枚紙から御説明させていただきます。

「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」というタイトルのもので、3月の農薬第二専門調査会で御確認いただいた資料となります。

1. 評価対象農薬の概要でございますが、いずれもベンゾイミダゾール系殺菌剤というものでございます。

表がありますが、今回御評価いただくのはベノミル、一番右でございます。

また、チオファネートメチルも日本国内で登録されております。

そして、一番左のカルベンダジムが、右2つの代謝物でございます。評価書内では代謝物MBCと表記しております。表を見ていただくと、ベノミル、チオファネートメチルはいずれも環境中や植物中でMBCに代謝されるという関係でございます。

評価依頼の経緯としましては、基準値設定依頼が2ポツのとおりされている状況でござ

います。

後ろをめぐっていただいて、「3. 主な海外評価機関における評価状況」でございますが、カルベンダジムは日本における登録はありませんで、JMPRでは2023年に再評価されていまして、十分な資料が提出されなかったということからADIが削除されているという状況でございます。

チオファネートメチルは、JMPR、EPA、EFSAでADI等が設定されております。

ベノミルはJMPRが1995年にADIを設定していて、EPAではベノミルのADIとは評価していませんが、MBCの評価において一部ベノミルの試験も評価しているという状況でございました。

4ポツにあるとおり、進め方の案とさせていただいて、各剤の状況をお伝えしておりますが、32行目のところ、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評価を実施して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の提出待ち、資料準備の整いましたベノミル評価書から御審議をお願いしますとしておりました。

そうしましたら、資料1のベノミルの評価書に入らせていただきます。

資料1の表紙のところでございます。前回、3月の第30回農薬第二専門調査会では、生殖発生毒性試験に係る事務局からの説明まで終了しております。引き続き御審議をお願いします。

家畜代謝試験、IIの4ポツの(3)については、確認事項の回答は現時点で未提出でございます。

食品健康影響評価について、毒性に係る記載を追記しました。ばく露評価対象物質の設定並びにADI及びARfDについては、現時点での御参考として記載しましたが、カルベンダジム及びチオファネートメチルに係る代謝残留及び毒性試験の御審議後にそれらの結果も踏まえて御検討いただいておりますというところではどうかと考えていますというところです。

4ページをお願いいたします。

審議の経緯でございます。先ほどの参考資料でも示しました基準値設定依頼等がなされておまして、今回、3月に続いての第32回農薬第二専門調査会で御審議いただくというところです。

続いて、6ページから要約でございます。

要約について〇〇から幾つかコメントをいただいております。食品健康影響評価と重複するところについては、食品健康影響評価のほうで御紹介させていただきます。7ページにある6、7行目の文章は要約にはふさわしくないと思っておりますとコメントいただいた点は、削除するというようにしております。よろしくをお願いいたします。

8ページから評価対象農薬の概要でございます。殺菌剤でございます。構造等は記載のとおりとなっております。

9 ページに開発の経緯を記載しておりますが、4、5 行目に書いている作用機作について、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作用するという点は後ほどの遺伝毒性のところでも出てきますので、御紹介させていただきます。

10 ページから安全性に係る試験の概要でございまして、環境中の試験につきましては、今回追加のコメントは特にないということですのでいただいております。

続いて、13 ページから植物、家畜等における代謝及び残留試験でございまして、植物代謝試験については特段追加コメントはいただいております。

続いて17 ページ、作物残留試験でございまして、21 行目からでございます。

こちらは、前回の御審議を踏まえて、22 行目からのところを修正しております。ボックスを作成しているところでございますが、分析対象物質の記載についてはベノミル以外の2 剤の評価書と併せて検討することと前回されましたという御紹介で、〇〇からは、承知しました。畜産物等残留試験における分析対象化合物についても、実際に検出しているのはMBC のようですので、そちらの記載も併せて検討が必要になると思います。

〇〇より、事務局の修正案で問題ないと思います。ベノミル以外の2 剤の検討結果を踏まえ、分析対象物質の記載を決めるということについて了解しましたといただきました。

続いて家畜代謝試験でございまして、20 ページをお願いいたします。

28 行目から家畜中の主要代謝経路について記載いただいているところでございます、それに関して、ボックス内でございます。〇〇から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なのかということを確認事項として出しているところでございます。これについては、今回の調査会には回答が間に合わなかったというところです。

特段ほかにコメントはいただいております。

26 ページから動物体内動態試験でございまして、こちらにも追加のコメントはいただいております。

動態まで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、先ほど前回から追加と新たなコメントはないということですが、今回から参加されている先生方もおられますので、少し確認も含めてもう一度確認したいと思います。17 ページのところの記載に関することですが、今日は〇〇はおられないので、〇〇、これで了解ということでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

修正案で問題ないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それと、20ページのほうの○○からのコメントに対してはまだ回答待ちということで、これも回答が出ましたら、○○、確認をお願いいたします。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

そのほか、動態までのところで何か追加で新たに気がついたこととかコメント等がありましたら、よろしくをお願いいたします。

よろしいですか。

では、事務局、先に進めてください。

○ ○○

続きまして、38ページからは急性毒性試験等でございます。

急性毒性についても特段追加のコメントはいただいております。

続いて39ページ、亜急性毒性試験でございますが、こちらはボックスを作成しております。【事務局より】で、前回審議時に3か月間亜急性毒性試験（ラット）について、限定的な評価項目であることを記載しておくこととされたことから、脚注を追記しました。OECDテストガイドライン408との相違点として、血液生化学的検査の項目のほかに臓器重量の測定項目の不足、甲状腺ホルモン未測定等があったことから、脚注の記載は血液生化学検査項目がALP及びALTのみであること等としました。御検討ください。

○○より、事務局の記載でオーケーだと思いますといただいております。39ページの脚注の8番でございます。

亜急性毒性については、ほかにコメントはいただいております。

続いて、41ページから慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

42ページの（3）2年間発がん性試験（マウス）につきまして、【事務局より】を追加しておりますので御確認をお願いします。42ページの27行目からこの試験の無毒性量について記載していきまして、そのことに関する御確認でして、43ページにボックスを作成しました。腫瘍性病変の発生頻度について、500 ppm以上投与群の雌雄で肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計）の発生頻度増加又は増加傾向が認められたとの案にしていますが、表36に示すとおり、500 ppm投与群で発生頻度増加に有意差が認められているのは雄のみで、雌は1,500 ppm以上投与群です。農薬抄録では、雌の500 ppm投与群において肝腫瘍の増加傾向が認められたとして、無毒性量が雌雄ともに500 ppmを下回るとされていることを基に案を記載していきまして。報告書では、雌について500 ppm及び7,500から5,000 ppm投与群の肝細胞癌の発生頻度増加、1,500 ppm以上投与群で肝腫瘍合計の発生頻度増加が認められたとされています。現在の案の扱いでよろしいか、念のため御確認をお願い

しますとしていました。

〇〇より、統計学的に有意差はついていないようですが、疑わしきは罰するのであれば雌雄ともに500 ppm以上で増加としてもよいと思います。雄の最高用量群で腫瘍の発現頻度が増加していないのが不思議ですが、多分高用量群では肝細胞変性が起こってしまい、増殖活性が上がらなかったということと推測します（風船様変性、細胞融解の発現頻度から）といただいています。

〇〇より、この記載でよいと思います。前回審議の中で、試験実施機関の背景データ（雌）は確認が取れていますかと御質問いただきました。この点は、【事務局より】ですが、肝臓の腫瘍性病変の背景データについては提出資料中に記載がなく、確認が取れませんでしたという状況です。

続いて、神経毒性試験でございますが、こちらは全体を確認後に審議とされていまして、45ページにある3か月間亜急性神経毒性試験（ラット）についてでございます。

16行目のボックスでございますが、自発運動量増加は一般状態の悪化によるものとは考えにくいことから、神経毒性によるものかどうか議論され、この試験のみでは亜急性神経毒性が認められなかったとは判断できないことから、「亜急性神経毒性は認められなかった」の記載は削除することと前回されました。試験成績全体を確認後にベノミルの神経毒性の有無についてもう一度議論し、どのように記載するか判断することとされております。

〇〇より、神経毒性について全体を確認後に審議のこと、承知いたしました。その他の箇所についてコメント等はありませんといただいております。

生殖の手前までよろしく願います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、確認していきたいと思います。

39ページの下脚注の追加ですが、前回審議時では検査項目は非常に限定的だということで、現行のガイドラインとの相違点として不足しているということが分かるように脚注に記載してはということでした。事務局に記載案を作成していただきましたが、これについて、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

前回の審議のとおりの内容だと思うので、異論はありません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もこれでオーケーということでよろしいですね。

〇 〇〇

これでオーケーだと思います。

〇 〇〇

マウスのがん原性試験の肝臓における腫瘍性病変の発生頻度に関してのところ、雌の500 ppm群が有意差はないけれども、これについてどのように判断するかということだと思のですが、これについて、〇〇、現在の案について御意見をお願いいたします。

〇 〇〇

記載のとおりなのですが、統計学的な有意差はついてはいないのですが、傾向としてはあるというのが感じられますし、疑わしいということには間違いありませんので、500 ppm以上で増加でいいのではないかと思います。

その後書いてあることは単なる私の感想というかコメントなのですが、なぜ雄に関しては最高用量の方でそんなに増加していないのかと思って、その理由を自分なりにこじつけた内容を書いてみた次第です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ここに関しては、〇〇のほうからは背景データの確認ということですが、このことについて、〇〇、コメントをお願いします。

〇 〇〇

雌の500 ppmはどうするかという話で、レポートに背景データを織り込んでディスカッションするのが常だと思うのですが、レポートを見たけれども何もなかったの、仕方がないと思って、雌の500 ppmと1,500 ppmは肝細胞癌の発生頻度が同じなのです。だから、これは〇〇のお考えと同じように疑わしいと思いますので、雌の500 ppmから影響と判断した方がいいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、このところは雌雄とも毒性所見だと判断するということができます。

続いて、神経毒性についてですが、ここに関しては自発運動量の増加が認められているということで、ここに関しては亜急性神経毒性所見とするかどうかというところに関しては、ほかを含めて全体を見てから審議するということなので、〇〇、このところは全体を見た後、審議をよろしくお願いいたします。

〇 〇〇

承知いたしました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、事務局、続いて生殖のほうをお願いいたします。

〇 〇〇

45ページ、生殖発生毒性試験でございます。

まず、(1) 2世代繁殖試験(ラット)でございます。こちらについては、認められた毒性所見につきましては表40にまとめていただいております。雄では精巣への影響などがみられております。

47ページにボックスを作成してございまして、コメントは前回の調査会で御紹介させていただいたところでございますが、①については、「精巣精細管」という用語は奇異に感じますというコメントを〇〇よりいただいておりますので、この所見名について御確認をお願いいたします。〇〇からは、精巣を消すという修正を表に直接いただいております。

あとは、②のほうは、生後4日の生存産児数減少について、生下時の産児数の減少がそのまま生後4日に観察されているにすぎないので、誤解を生むから削除したほうがよいと思うという〇〇からのコメントでございます。

【事務局より】は、①についてはほかの箇所についても精細管のみに修正しましたということと、②はF₂児動物の産児数、生存児数及び生存率についてまとめた表を記載してございまして、①については〇〇より修正後の事務局案に同意いたしますといただいております。

48ページ9行目から【事務局より】のボックスを作成してございまして、この試験については、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いうことで、本試験は参考資料として収載されておりました。供試動物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ということから、参考資料としましたという事務局案にいたしました。

〇〇からは、前回審議時の御意見を修正して、削除しても構わないと思っておりますので、参考資料に同意から削除に意見を変更させていただきますといただいております。

〇〇からは、この試験は3か月間亜急性毒性試験(ラット)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が参考資料とする理由にならないと思っておりますといただいております。

参考資料とする場合の脚注案については47ページでございますが、この〇〇のコメントに基づいて修正をしているところです。

また、〇〇からは前回審議時のコメントを修正するというご意見をいただいております。農水省ガイドラインに沿った試験が実施されていること、当該試験では供試動物が不足していることや混餌投与にもかかわらず摂餌量が測定されていないなどの試験方法に不備があること、さらに参考とすべき情報が乏しいことを考慮して評価書から削除してもよいかと考えますといただきました。

〇〇からは、参考資料とすること及び修正後の事務局案に同意いたしますといただいております。

続いて、(3) 発生毒性試験(ラット) ①でございます。こちらの試験では21行目からボックスを作成しております。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としていて、いずれの専門委員等の先生方からもARfDのエンドポイントとすることに賛成という旨のコメントをいただいております。

また、50ページの〇〇のコメントにつきましては前回紹介させていただいたところですが、胸骨分節配列異常等の所見名の語句について削除してはどうかという点などのコメントをいただいております。修文については、49ページの本文には〇〇からも修文をいただいているところがございます。

〇〇のコメントで1つ、【事務局より】ボックスの真ん中ぐらいでございますが、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といただいている点は、この試験の無毒性量を幾つにするかというところ、御確認をお願いいたします。

(4) 発生毒性試験（ラット）②でございます。この試験につきましては、試験の目的についてどのように書くかというところでコメント及び修文をいただいているところで、コメントについては前回調査会で御紹介させていただきました。

〇〇からは、修正後の事務局案に同意いたしますといただいております。

また、先ほどの小眼球に関して、(3) 発生毒性試験（ラット）①と総合評価として書く場合の案を【事務局より】ボックスの中に作成しております。ここは(3)の試験の無毒性量をどう書くかというところと合わせて御議論いただければと考えております。

52ページ、(5) 発生毒性試験（ラット）③でございますが、10行目からの【事務局より】ボックスでございますが、こちら参考資料とするかどうかというところで試験の取扱いについて御検討くださいとしておりました。

〇〇からコメントを修正するという事でいただいている、3世代繁殖試験と同様に削除しても構わないと思いますので、参考資料に同意から削除に意見を変更させていただきますといただきました。

〇〇のコメントについて一部修正を行いましたということで、原体を用いた経口投与による新しい試験があり、かつ当該試験が混餌投与の試験で検体摂取量に対する信頼性が低く、参考とすべき情報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といただいております。

続いて53ページ、(6) 発生毒性試験（マウス）でございます。こちらについては海外評価書を基にした記載でございますが、参考資料としているものでございます。参考資料とする点については、いずれの先生もその扱いでよいと思いますといただいております。

また、54ページから〇〇からコメントをいただいているところでございますが、こちらについては所見名について御確認をお願いいたします。

続いて、(7) 発生毒性試験（ウサギ）①でございます。こちらは55ページにボックス

を作成していきまして、①は180 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る点を、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なかったとしております。いずれの先生方からも毒性影響ではないということまでいただいております。

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日以降に1例、妊娠21日以降に2例、妊娠24日以降に1例、26日以降1例というような形で、投与開始直後にみられた個体が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としていて、いずれの先生方もARfDのエンドポイントとしないということでコメントをいただいております。

また、同じ用量の胎児で認められた小腎乳頭の発生頻度増加については、母動物で毒性影響が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、この点についても、いずれの先生もARfDのエンドポイントにしないという事務局案に同意といただいております。

続いて、(8)発生毒性試験(ウサギ)②の試験でございます。こちらも参考資料という形で、試験の取扱いについて御検討くださいとしておりました。

〇〇は意見を修正するというのでいただいております、これも同様に削除しても構わないと思っておりますので、参考資料に同意から削除に意見を変更させていただきますといただきました。

あと、〇〇から一部意見修正を行いましたとしまして、農水省ガイドラインに沿った原体を用いた経口投与による新しい試験があること、当該試験は投与期間が短く、混餌投与で検体摂取量に対する信頼性は低く、参考となる情報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。

〇〇より、古い非GLP試験であり、用量も低いことから、削除してもよいように思いますといただいております。

生殖発生毒性試験につきまして以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは戻って確認していきたいと思っております。

47ページになります。精巣精細管に関しては、精細管という記載に修正ということ、それから、F₂の10,000 ppm群の生後4日生存児数減少を削除するというのも、実質的には生後4日までの間で生存児が減少しているわけではないだろうという判断で、この所見を入れると誤解を生じやすいということで削除ということですが、これにつきましては皆さん合意ということで、特にコメント等はないと思っておりますが、何かありますか。よろしいですか。

よろしいですね。

では、続きまして(2)の1968年の3世代繁殖試験(ラット)に関しまして、参考資料

とするか、削除ということで多分意見は分かれていると思いますけれども、まずは参考資料として残すというところの〇〇からコメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

これは、僕は参考資料として残してという話ではなくて、前回、事務局からの質問が参考資料としましたということなので、それでオーケーですという形なのです。ですから、削除については、最初の審議時には全然考えていなかったのですけれども、ほかの先生方が削除しろと言うのであれば僕も、例数は6匹ですよ。まして、48ページにある表41の数字を見ると、全く同じ数字ばかり並んでいて、少なくともこの表は載せない方がいいと思うのですけれども、削除で全然構わないのですけれども、ほかの試験についてはまたコメントさせていただきますけれども、この試験については削除しても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。

あと、〇〇も参考資料という形でコメントされていますので、その辺、コメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

私も参考資料で残すということに賛成と書かせていただいたのですけれども、改めて表41等を見ますと、情報として非常に乏しいと思いますので、意見を修正させていただいて、これは削除でいいのではないかという意見とさせ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。

では、削除という方向でよろしいですね。

〇〇も削除でよろしいですね。

分かりました。では、この試験は削除ということにしたいと思います。

続いて、(3)発生毒性試験(ラット)①についての記載はARfDのエンドポイントとするということについては、いずれの先生方も同意されているということによろしいですね。

あとは、記載の方法、所見の内容については修正案という形になっていますが、ここで問題なのが、〇〇が言われている、10 mg/kg体重/日で小眼球がみられているけれども、それについては特に無視されているのではないかとされていますが、私の記憶では、抄録で一応上の用量で出ていないので検体投与によるものではないという形で、申請者の考察で入っていたような記憶があるのですけれども、〇〇、何か記憶はありますか。

〇 〇〇

〇〇です。

確かに抄録はそういう書き方をしているのですけれども、ファイナルレポートですよ。試験報告書ですか。読むと、やはりこれは否定できないという形で書いているので、この2例ですよ。ここの背景データは抄録には書いていなかったのですけれども、背景データを見ても、試験責任者は検体投与の影響を否定できないという形で結論づけていましたので、僕はやはりここの試験で10 mg/kg体重/日について、検体投与の関係を否定するというのはやめておいたほうがいいのではないかと。あくまでこれはその次の試験をした結果、総合的に30 mg/kg体重/日が無毒性量だという形に持っていつていますので、下の試験の意味合いを考えますと、ここではやはり抄録にある無毒性量は30 mg/kg体重/日だとは、この試験だけでは僕は言えないと思います。

以上です。

○ ○○

でも、結局、最終的にはないとしようとしているのでしょうか。

○ ○○

総合的には。

○ ○○

それにここはわざわざこだわる必要はない。ただ、灰色が残るのであれば、この時点で残しておく必要があるのかもしれない。総合評価でも十分できなかったというのであれば、今のようなことは非常に重要になってくるのかと思うのですけれども、結局、確認された結果、申請者の判断のほうが正しいという形で最終的には評価するということになるわけですよ。

○ ○○

そのとおりなのですよ。

○ ○○

そういう意味では、あえてここでそういうグレーだからということを残す必要はないのではないかという気がします。あくまでも次の試験でも確認されているということにいけば、申請者側の考察に関しては間違った考察ではなかったということは言えるのではないかと思うのですけれども。

○ ○○

○○です。

今いただいている評価書案で、事務局が14行目から16行目に追加されていますよね。これが前回なかったもので、何も書かずに無毒性量が30 mg/kg体重/日だと言うと、僕はちょっと無理があるという感じがしていたので、この3行が追加されているということで、全然総合評価的にとかというのは要らないような気がします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、49ページの14行目から16行目にかけてのところで一応統計学的有意差はないと追記されたということで、特に総合評価は必要ないのではないかとという形でという意見ですね。

〇〇、〇〇、これに関しまして何か意見はよろしいでしょうか。これで今言われたような形になりますけれども、よろしいですか。

〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

追記いただいたこの14行目から16行目が入ったということで、この形で私は賛成させていただきます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、総合評価はしないで、それぞれの試験ごとの無毒性量にしたいと思います。

それから、続きましては（４）発生毒性試験（ラット）②のところはいいですね。

次は、（５）発生毒性試験（ラット）③の参考資料にするかしないかというところに関しまして、〇〇、先ほど言われた意見がありましたね。お願いします。

〇 〇〇

無毒性量や催奇形性の有無について残すというのは確かにちょっとやり過ぎみたいな気はしますけれども、この試験自体は僕は削除は避けていただきたい。というのは、〇〇とか〇〇のほうからちょっと言い過ぎ、そこまで言えないという御意見はいただいてよく分かるのですけれども、この（５）発生毒性試験（ラット）③の試験というのは、例えば（３）発生毒性試験（ラット）①、（４）発生毒性試験（ラット）②と同じ試験施設でやられているわけですね。観察方法も同じ、評価者も同じで、ただ、混餌投与か強制経口投与の違いなのです。若干の違いはありますけれども、例数は一緒です。要するに、混餌投与か強制経口投与かの違いで、混餌にすると催奇形性がみられなくなりますよというのまでは僕も言っていないわけです。だから、本試験における催奇形性は認められなかったというのは削除した方がいいと思うのですけれども、試験そのものの重要性は、僕は前に書きましたようにあると思うのですよ。有用なデータである。もし混餌投与が駄目で、強制経口投与のデータを採用して、混餌投与については削除するというのであれば、ラットの慢性毒性とか亜急性は全て混餌ですよ。ですから、混餌で催奇形性の評価はできないというのは僕は違うと思います。同じ試験機関で同じ観察方法。

〇 〇〇

発生毒性試験で混餌でというのが引っかかっているのは、要するに非常に投与期間が短いわけですね。たかだか10日間。ほかの亜急性とかでは1か月とか3か月とか長期の混餌試験です。それから、発生毒性試験ではばく露のタイミングが1日違えば奇形の所見が変わる場合があります、ばく露量を測っているとか、要するにばく露のデータがきちんとあれ

ば、混餌試験でも問題ないと思うのですけれども、1970年の試験当時のばく露というところに関しては、多分そういう概念はなかった時代の混餌試験という意味では、非常に信頼性が乏しいのではないかと考えます。あえて参考資料として残すということは、催奇形性がないというこの試験の結果は非常に重要で信頼があるということはこの調査会で認めたというか、専門家として認めたという位置づけになると思うのです。私としては、それほどの信頼性はないのではないかなという意味では、きちんとした経口投与の試験があるので、この試験は削除したほうがいいのではないかとこの考えです。

以上です。

○ ○○

○○です。

混餌対強制経口投与の違いを催奇形性に関して比較するというのは、いろいろな物質でやられているわけですね。ある種の物質はC_{max} dependentで異常が出る。ある物質はAUC dependentで催奇形性が出るというのは知られていますし、もし僕がこの試験を担当していたらTKを含めてやりたいぐらいなのですが、信頼性がないということは僕は全くないと思うのです。

○ ○○

1970年の試験という環境を考えると。

○ ○○

それを言うと、亜急性もがん原性もみんな1970年ですよ。

○ ○○

これは混餌の試験のばく露の状態で考えると、あえて今言われるほどの結果は、本当に催奇形性がないという所見を胸を張って言えるかということ。

○ ○○

ですから、催奇形性の有無については僕は書かなくて、ただ単に淡々と結果だけを述べてという形で、僕はこれを削除するというのはすごく意図が感じられて、例数も不足していないですよという形なので、意図的にこれを削除するというのは。

○ ○○

ただ、この調査会で参考資料として残すということは簡単ではなくて、きちんとした結果を参考になる情報だという形で、要するに認めて載せる、残すという判断が必要だということは理解していただきたいと思いますけれどもね。

○ ○○

削除する理由が僕は分からないのです。短期間で混餌だから駄目という理論みたいですが、混餌自体は、先ほど言いましたように発生毒性は同じ時期に同じ試験施設でやられているわけですね。例数については、こちらが各群26~28匹あるのに対して、亜急性毒性はトータルで16匹で、そのうちの6匹を繁殖毒性のほうに持ってきているので、例えば本当に毒性を評価しているのは各群10匹なのですよ。その一群10匹の試験を評価対

象としてやっているのに比べて、同じというか、僕は全然程度としてというか、项目的に。

○ ○○

催奇形性が出ている精度が悪いということ。こちらの試験は催奇形性が出ているわけでしょう。

○ ○○

ええ。経口投与はね。強制経口投与。

○ ○○

それで、混餌にしたら、要するに異常は出ていなかったという所見ということは、当然、これを参考資料として残すということは、ルート of 混餌と経口の違いでこういう所見が出てくる可能性があるということを要するに否定はしないということで、参考資料として残すという判断だと思ふのです。参考資料として残すということの重要性は、この所見ですよ。だから、そこの部分をどう判断するかが、要するに参考資料として残すか、削除するかという分かれ目だという理解をして判断をしたいと思ふのですけれども、そこはよろしいですよ。

○ ○○

参考資料として残すことにどこに問題があるのかという気がするのです。確かに投与方法を変えると催奇形性はなくなりますというまでは書かないほうがいいと思ふのですけれども、この資料は僕はかなり有用なデータではないかと。削除するほうが、何らか後でやったときに、どうしてこれを削除したのだという形にならないのかと心配しているのです。

○ ○○

分かりました。

では、結論は出ないのですけれども、これはペンディングして先に進んで、ほかの試験も含めた形で戻りたいと思いますが、その次の(6)発生毒性試験(マウス)に関しては参考資料、これは強制経口投与で、なおかつマウスの種類というのがないということで、これもラットと同様の異常が出ているということで、この試験結果は有用だと判断して参考資料にするということだと思ふのですけれども、これについてはいずれの先生方も同意されているということで、問題ないということでよろしいですね。

それから、これの所見に関しても、重要度の高い所見を優先的に記載するというので、記載を修正しているということです。

マウスについては特によろしいですか。よろしいですね。

では、次は(7)発生毒性試験(ウサギ)①に関しましても事務局より3点確認事項が出ておりますが、平均早期吸収胚数の有意な増加に関しては毒性影響としない。それから、尾の汚れに関しても、投与開始直後にみられた個体は1例ということで、ARfDのエンドポイントはしないということ。それから、3点目の小腎乳頭の発生頻度増加の所見についても、母動物で毒性の認められた用量での所見であることから、ARfDのエンドポイントとしないということについて、この3点につきましても、いずれの先生方も同意ということに

なっています。これについてもよろしいですね。何か追加のコメント等はありませんでしょうか。

〇〇、よろしいですか。

(〇〇より同意の意思表示あり)

〇 〇〇

ありがとうございます。同意していただきました。

続いては、ウサギの②の試験です。これも先ほどと同じように、削除に同意というところに関しまして意見がありますか。〇〇、ここもコメントがあればお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、(8) 発生毒性試験 (ウサギ) ②ですよね。

〇 〇〇

そうです。

〇 〇〇

削除で結構です。用量も低いですし、これは予備試験的なものですよ。ですから、全然non-GLP、もちろん1968年ですし、これは削除で僕は全然問題ないと思います。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。ありがとうございます。

ほかの先生方も、〇〇もよろしいですか。

〇 〇〇

コメントさせていただいたとおり、削除で同意いたします。

〇 〇〇

それでは、〇〇が今、席を外されていますので、先ほどのラットの混餌の試験等についての議論は後回しにして、先に進めていきたいと思います。

遺伝毒性からお願いいたします。

〇 〇〇

56ページをお願いいたします。

遺伝毒性について、〇〇、〇〇より、調査会前に追加の意見はありませんといただいております。

前回の調査会時にいただいたコメントは59ページにつけておりますが、まず、遺伝毒性試験の中身について、表42でございますが、ベノミルについては57ページの一番下のところ、*in vitro*の染色体異常試験で陽性の結果が出ています。また、58ページに*in vivo*で小核試験が2つ書かれておりますが、上のほうが通常行われる小核試験で陽性の結果になっていて、次に小核試験の(小核の分類)ということで、〇〇に追記いただいたとおりなのですが、抗キネトコア抗体染色というのが実施されていまして、これで陽性になっておりますが、注釈はdとなっていて、dは次の59ページの3行目からでございますが、2,500

mg/kg体重投与群以上の多染性赤血球において、主としてキネトコアを有する小核の誘発が認められた。キネトコア（動原体）は、動原体微小管が付着する染色体上の部位で、染色体のセントロメアにある。したがって、キネトコアを有する小核の存在は、染色体断片由来（構造異常）ではなく染色体そのものの由来（異数性）を意味するという注釈案を〇〇からいただいております。

また、ほかのところにつきましても、表中に修正の意見をいただいております。

59ページの9行目のボックス内でございますが、【事務局より】で、BDF₁マウスを用いた小核試験で陽性の結果となっておりますが、農薬抄録ではB6D2F₁マウスを用いた小核分類試験の結果から、ベノミル投与によって誘発された小核は、染色体の構造異常によるものではなく、異数性誘発によるものと考えられたとされています。本剤の遺伝毒性について御検討くださいとしておりました。

〇〇より、ベノミルは*in vitro*及び*in vivo*における異数性誘発のモデル物質の一つとして認識されています。したがって、本物質は明らかに遺伝毒性物質です。しかしながら、標的分子はDNAではないことから、閾値があるとみなされています。一例として、EFSAのGuidance on aneugenicity assessment, 2021を参照くださいといただいて、リンクを御紹介いただいております。追記した二重下線部は必要な情報と思いますが、本文テキストでなくても、欄外脚注などへの記載でも問題ありませんといただいております。

先ほど御紹介いただいたリンクにつきましては、机上配布資料1として配布させていただいておりますが、EFSAの異数性誘発物質に関する評価のガイダンスでございまして、この中にベノミルはモデル物質として書かれているところでございます。

また、〇〇からのコメントでほかにいただいているのが表中の修正で、*in vitro*染色体異常試験について、24/48時間処理後に24/48時間培養したのではありませんということで修正いただいているのと、*in vitro*の遺伝子突然変異試験について、全ての処理で陰性なこともあり、実施した試験の濃度範囲を全て記載する必要はありませんとコメントをいただいでいて、表中の記載を修正していただいております。

あと、57ページの14行目からまとめの文章としまして、ベノミルの作用機序は、微小管構成タンパク質のチューブリンに結合し、その重合を阻害することによる。その結果、紡錘体の形成が妨げられ、細胞分裂が阻害される。作用濃度が紡錘体形成を完全に阻害する濃度よりも低いと、不完全な紡錘体が形成され、染色体の分離異常が生じ、異数性細胞となる。したがって、ベノミルによる小核の誘発は、直接的なDNAに対する作用ではないことから、閾値の設定が可能であると考えられたという案をいただいております。

事務局からは以上でございます。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、遺伝毒性のところに関しましては、〇〇の方から非常に細かく説明の追記等、御修文をいただいておりますので、ここに関しまして〇〇のほうから説明をお願いいたし

ます。

○ ○○

○○です。ありがとうございます。

ベノミルは古典的に有名な異数性誘発物質として認知されています。EFSAのガイダンスドキュメントにもその旨が記載されており、遺伝毒性物質であることは間違いありません。*in vitro*、*in vivo*ともに小核を誘発することが認められています。

しかしながら、ここにも記載されていますように、タンパク質に対する作用ということですので、閾値の存在が考えられますし、発がん性のメカニズムはDNAに対する直接的な遺伝毒性によるものではないことが推察されます。

ここに書いてある様々なメカニズムに関する記載は、「開発の経緯」にある記載よりも詳細に遺伝毒性の項では記載する必要があると考えています。

今日の評価書案をいただいたときに、追加のコメントはないと申し上げたのですが、若干の修正が必要と感じているところがあります。記載整備です。表42で、57ページの一番下に染色体異常試験があつて、①と②という試験があります。その下に同じ内容で24時間及び48時間処理し、48時間後採取と書いてあるのが2つ続いてしまっています。また、その下、+S9のところでも6時間処理し、12又は18時間後採取となっていて、この3つの表現は重複していることからまとめていただいて、-S9では24時間云々で、+S9では6時間処理し云々というように、58ページの2つ目の行、遺伝子突然変異試験に書かれてあるような書き方としていただければ、よりすっきりすると感じましたので、修正をお願いしたく思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今のところは、事務局のほう、大丈夫ですか。

○ ○○

①のほうを-S9でまとめて、②を+S9でまとめて、遺伝子突然変異試験のような記載にしたほうがよいというコメントだったのでしょうか。

○ ○○

①の試験では-S9でだけ試験されていて、②の試験は-S9と+S9で試験されているということですね。その処理の具体的な内容については一緒なので、一緒というのは、①の試験の-S9も②の試験の-S9も一緒なので、①と②の区別というのではなくて、-S9ではこういう処理、+S9ではこういう処理とまとめていただければ、重複がなくなると感じた次第です。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、この記載に関しては、57ページの本文の修正案のところになりますけれども、これで閾値の設定が可能と判断したということで、ここで明記をするということですよ。これに関しては、異数性の誘発物質だということで、特にそれ以上のことは記載しないということによろしいですね。

これは遺伝毒性陽性物質だと理解してよろしいのですか。

○ ○○

はい。そのとおりです。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、よろしいですか。事務局、続いて12. 経皮投与、吸入ばく露等試験のところからお願いします。

○ ○○

59ページ11行目からは、12. 経皮投与、吸入ばく露等試験でございます。こちらの結果は表43にまとめております。表中の記載整備の意見はいただいておりますが、それ以外にはいただいております。

61ページ、(2) 3週間亜急性経皮毒性試験でございます。こちらはJMPRの評価書を基に記載したものでございます。

15行目に【事務局より】を作成していますが、被験物質の詳細が不明であること及び病理組織学的検査が実施されていないことから、参考資料としました。試験の取扱いについて御検討くださいとしていまして、いずれの先生方も参考資料とするということで問題ないという事前のコメントをいただいております。

次に(3) 3週間亜急性経皮毒性試験でございます。ここは、記載においては精巢の精細管と事務局案でしていたところは、○○からいただいたコメントに沿って精細管に変更しているという点と、○○からいただいているのが、61ページの24行目、25行目にかけてのところを前回調査会の前に修文の御意見をいただいております。

ここについても、62ページにボックスを作成していますが、これもJMPRの評価書に記載された試験として、製剤を用いた1用量の試験であることから、参考資料としましたということで、試験の取扱いについて御検討くださいとしていまして、いずれの先生方も参考資料とする案に同意といただいております。

○○からは、異論はありませんということと、若干の皮膚刺激性と精巢への影響がありということは分かりますといただきました。

以降は3週間亜急性吸入毒性試験や3か月間亜急性吸入毒性試験がありますが、特段のコメントはいただいなくて、続いて、62ページの最後からが眼・皮膚に対する刺激性試験及び皮膚感作性試験でございます。こちらはめくっていただいて63ページに【事務局より】を作成しています。眼・皮膚刺激性試験は、原体では実施されておらず、製剤で

実施された試験を記載しました。皮膚感作性試験は製剤でも実施されていますが、原体で実施された試験のみを評価書案に記載しましたとしていまして、いずれの先生も了解しましたといただいております。

続いて13. その他の試験でございまして、まず(1)が肝腫瘍発生機序に関する試験(マウス)でございます。この剤については、マウスで発がん性がみられたということで、この試験が実施されているところでございます。表45に認められた影響をまとめております。

64ページの6行目からボックスを作成していますが、7,500 ppm投与群の投与0~4日に体重減少(有意な体重増加抑制)が認められましたが、投与期間を通じた体重への影響は認められないことから、投与による影響とはしませんでしたとしていまして、この点は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8行目から、もともと事務局案はHershberger試験としていたところでございますが、〇〇から修文いただいでいて、アンドロゲンレセプターを介した*in vivo*評価試験という試験名になっております。

11行目のボックスでございますが、Hershberger試験はアンドロゲン応答性臓器重量を主な指標とした単純な試験のみを指します。③b.の試験(網羅的遺伝子解析)はこれには当たりませんので、抄録のとおり「アンドロゲンレセプターを介した*in vivo*評価試験(ラット)」とするほうがよいかと思いますといただいております。

続いて、65ページ2行目から雄ラットを用いた用量設定試験ということで、一連の試験の前に用量設定試験が実施されているということから、その内容を記載しております。

19行目から【事務局より】ボックスでございます。精巣、前立腺、精嚢及び陰茎亀頭で認められた絶対重量の減少について、比重量に有意差のある影響は認められておらず、毒性影響とはしませんでしたとしていました。

〇〇から前回審議時にいただいたコメントで、絶対重量が減少して体重が増加抑制しているのであれば、1,000 mg/kg体重については比重量が対照群と差がないことも当然あると思います。精巣は体重の変化にあまり影響を受けない臓器と言われておりますので、多分本当に小さくなったからそのような結果になったのでしょう。詳細な数値が分からないので断言はできませんが、少なくとも病理検査で精巣萎縮があるのだから、重量に影響が出ていて当然だと思います。

〇〇より、前回の御意見としましては、同意します。比重量で差がないところとして選んだと思いますといただきました。

また、今回の調査会の前にいただいたコメントで、〇〇より、〇〇がおっしゃるとおり、病理学的影響はあったので、毒性影響がなかったという判断にはならないと思います。ただ、この試験で毒性影響の判断が必要なかどうか、本文の「重篤な毒性影響が認められなかった」ので「試験の最高用量は1,000 mg/kg体重/日とされた」という点はそれで問題ないかと思っておりますといただいております。

〇〇より、事務局の御提案で了解ですといただきました。

また、66ページから②の試験がありますが、タイトルについて〇〇から修文いただいております。

そして、67ページ20行目のbの試験、前立腺腹葉での網羅的遺伝子発現解析というところでは、〇〇に「発現」と入れるように修文いただいております。

また、この試験につきましては、〇〇からいただいているコメントがありまして、68ページの22行目からのボックスでございます。網羅的遺伝子発現解析は前立腺腹葉について行われていますので、記載が必要かと思っておりますということで、「前立腺腹葉における」と追記していただいております。

また、〇〇よりもう一点、「変動」と書いていたところについて、「発現変動」又は「発現変化」とすべきで、修文しましたといただいております、修正していただいております。

あと、68ページは(3) 子宮肥大試験が行われています。

また、69ページ、(4) アンドロゲンレセプター及びエストロゲンレセプターを用いたレポータージーンアッセイが実施されております。こちらについては特段の意見はいただいております。

20行目から(5) 精巣及び精巣輸出管における精子形成又は精巣上体に及ぼす影響という試験でございます。事務局案は輸精管としていたところ、精巣輸出管への修文を〇〇にいただきました。こちらはラットを用いた単回投与の試験でございます。

22行目から26行目にかけても、「輸精管」としているところを「精巣輸出管」と修文いただいております。

また、27行目からの3行につきましては、各先生から異なる修文をいただいているというのと、〇〇から記載についてコメントいただいております、70ページのボックス内に①から③で記載しております。

①輸精管については、JMPRでは"efferent duct"ですので、輸精管というよりも精巣輸出管のほうがよいと思います。解剖学的位置が違います。

②二重下線部は、「生殖細胞の早期放出が認められた」と事務局が書いたところ、精巣の浮腫や精巣輸出細管における精子停留が本来の所見ではないか。

③事務局が生殖器官数増加と書いているところは、生殖器官だと何を指しているのかわかりません。直訳ではありませんが、精巣導管のほうがよいと思いますといただいております。

先ほどの「生殖細胞の早期放出」と書いたところについては、〇〇からは「生殖細胞の脱落」としてはどうかと、いただいております。

また、事務局が生殖器官数増加と書いていたところについては、〇〇からは「閉塞した精巣輸出管を含む生殖器官の増加が認められた」としてはどうか、〇〇からは「精巣輸出管閉塞の増加が認められた」と書いてはどうかといただいております。

この試験につきましては、JMPRの評価書を基に書いているもので、ボックス内にJMPR評価書の記載をご紹介しますという点と、1つ修正がありまして、参照をJMPRと

していたのですけれども、EPAのカルベンダジムの評価書中にもこの試験がありましたので、参照にはEPAの評価書も追加させていただきたいと思えます。

なお、EPA評価書での記載場所につきましては、海外評価書というファイルをお配りしているのですけれども、こちらの50番のほうの150ページと151ページにあります。Open scientific literatureというところで見逃しておりましたが、公表文献を基にした評価をEPAのほうでもしているというところで、NOAELは150と151ページに書いてありますというところと、EPAの判断ではノンガイドラインの試験だけを受け入れられるということと、定性的に用いるというようなことが書かれておりましたという御紹介でございます。

最後、代謝物の試験は71ページ以降にあります。その紹介まで行かせていただきますと、71ページ7行目からボックスを作成しています。代謝物M4の試験、亜急性毒性試験でございます。JMPR評価書に記載された試験ですが、試験の詳細が不明であることから参考資料としております。試験の取扱いについて御検討くださいといたしました。いずれの先生も参考資料とすることでよいといただいております。

遺伝毒性試験につきましては、代謝物M2で実施されておりました。結果については表46のとおりで、陰性でございます。特段この点は御意見をいただいております。

事務局からの説明は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、59ページの12の経皮投与、吸入ばく露等試験のところに戻りますけれども、61ページの(2) 3週間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)①に関しては参考資料としますということに関しましては、各先生方から同意ということ。

それから、(3) 3週間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)②の試験についても、製剤を用いた1用量の試験であることから参考資料としますということにつきましては、同意ということになっていますけれども、異論はないということですね。

それから、62ページの(6) 眼・皮膚に対する刺激性試験及び皮膚感作性試験に関しましては、原体で実施された試験のみを評価書案に記載するということに関しまして、○○、○○は了解ということになっていますが、○○、これはよろしいですね。

○ ○○

同意します。

○ ○○

ありがとうございます。

次がその他の試験。

○ ○○

すみません。1点あります。

59ページの脚注の22なのですけれども、「以下同じ」というのがよく分からないのですが、これはなくていいのではないのでしょうか。

○ ○○

59ページの脚注の記載だと思うのですがけれども、こちらは製剤を用いた試験ということで、製剤を用いた理由が資料にございまして、それを記載させていただいたのですが、これ以降、製剤を用いた試験がほかにもありましたので、以下同じとしたのですが、分かりにくかったということだと思いますので、少し工夫させていただければと思います。

○ ○○

そういう意味合いでしたら、少なくとも12. (1) の中でまとめられた試験はかなりのものが製剤で実施されているということから書いたという理解ですか。

○ ○○

製剤で実施された試験についてはdという脚注をつけておりまして、分かるようにしています。50%の製剤が使われております。

○ ○○

事務局にお任せしますので、適宜必要に応じて対応ください。

○ ○○

では、今の件は事務局のほうもそれでよろしいですね。

それでは、63ページのその他の試験のところですが、肝腫瘍発生機序に関する試験で、7,500 ppm投与群の投与0～4日の体重減少は投与による影響とはしませんということに関しましては、いずれの先生方も同意ということになっていますので、これはこのとおりにする。

それから、アンドロゲンレセプターを介した*in vivo*評価試験という修文案をいただいていますけれども、この修文案で行くということですね。今日は○○がおられないので、これで行くということ。分かりました。

それから、雄ラットを用いた用量設定試験、65ページの【事務局より】というところに関しましては、絶対重量の減少で、比重量に有意差がないということで毒性影響とはしませんでしたということになっていますけれども、○○は病理組織検査で精巣萎縮があるので重量変化が出て当然だということで、○○に確認したいのですが、この重量減少は毒性影響と考えているという理解でよろしいですか。

○ ○○

私は、絶対重量だけしか有意差がついていないということなのですが、体重も増加抑制があるし、病理組織学的にも精巣に変化があるので、病理で変化があつて重量が減らないことはありませんので、影響ではないのかなと。影響とはしませんでしたと【事務局より】で書かれていたので、いや、影響ではないですかと答えさせていただきました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇、今のコメントを受けてどうですか。

〇 〇〇

アグリーします。

ただ、〇〇、前立腺性の陰茎亀頭の絶対重量の減少というのはどうなのですか。

〇 〇〇

そういう関係で言うと、その他、球海綿体とかの減少についても影響としているので、生殖器、副生殖器関連のものというのは大体精巣からのテストステロン等の影響を受けての動きになりますので、影響を受けたのかなと考えておりました。

以上です。

〇 〇〇

陰茎亀頭の重量でよく測定するのですか。教えてほしいのですけれども、肛門挙筋と球海綿体というのはアンドロゲンとかテストステロンの影響で動くので、これは測定するのですが、〇〇、経験はありますか。

〇 〇〇

ないです。これは一般毒性試験ではないということで、特別に目的を持ってアンドロゲン依存性の効果というか作用、毒性を調べるために特別にやったと思いますので、一般毒性のときには測ることはないです。なので、詳しいことは言えないです。

〇 〇〇

分かりました。

私は肛門挙筋とかは影響のみられるもので一般毒性でやっていましたけれどもね。

〇 〇〇

どうでしたか。精巣の影響にも反映されますか。

〇 〇〇

やはり精巣と前立腺が一番センシティブティーは高いです。肛門挙筋はさほど変化はなかったというのを記憶しています。私が肛門挙筋担当だったので。

〇 〇〇

それでは、ここのところはどうしますか。記載をする。

〇 〇〇

記載をしておいても。

〇 〇〇

記載をするということでよろしいですね。では、事務局のほう、対応をお願いいたします。

67ページのbの試験です。「前立腺腹葉での」というのと「発現」というのを加えるということで、〇〇から修文いただいております。これも特に問題ないと思います。

あとは、69ページの精巣及び精巣輸出管における精子形成又は精巣上体に及ぼす影響という試験になりますけれども、こここのところで、EPAの評価書に記載があるということで

すが、ということは、この試験結果は信頼性があると理解したほうがいいのか、原文を当てる必要があるのかということですのでけれども、〇〇、どうですか。

〇 〇〇

まず用語の話からいいですか。

これは、EPAのほうを見ていたら、”sloughing of germ cell”と書いていますので、生殖細胞の早期放出よりは脱落のほうが病理像として頭に浮かぶのです。脱落して行って、それが精巣輸出管に詰まって見えるという一連の病理像が浮かぶのですけれども、多分それだと思のですが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

英語がそうなのですよ。直訳すると早期放出となるのですけれども、全然こういう用語は使われないとか思い当たらないので、この括弧づけの”sloughing”であれば、上皮が脱落していく病変は”sloughing”という単語を用いますので、脱落でいいのではないかと思います。

それから、続けて言わせていただくなれば、その後の閉塞したダクトが何なのかというのがこの英文だけではつかみにくくて、どこのダクトが詰まっているのか。精巣輸出管にはどうも詰まっているらしいのですけれども、もう一つのダクトが、直訳では精巣輸出管を含む生殖器官数の増加と事務局の原稿のほうではなっていたのですけれども、英文を直訳するとそのとおりののですが、多分〇〇が言われたように閉塞しているダクトがいろいろなところに見られたのではないかと思いますので、一つは精巣輸出管には閉塞がある。そして、もう一つは、想像するに精巣上体管のダクトの中ではないかなと思ったのですけれども、そこが少し解釈が〇〇が詰まっているだろうということとは違うみたいなので、御意見をお伺いしたいかなと思います。

〇 〇〇

事務局からよろしいでしょうか。

御議論ありがとうございます。この試験なのですけれども、JMPRの記載から転記しているのですが、かなり御議論いただいていることもありまして、もう一度JMPRの評価書を確認しましたところ、元の資料が文献であることが分かりまして、入手を試みたのですけれども、今回間に合わなかったという次第でございます。もし詳細に御検討いただくでしたら、原著を御覧いただいた方がよろしいのかなと思ひまして、大変申し訳ございませんが、また原著が入手できてから御議論を深めていただくということでいかがでしょうか。

〇 〇〇

事務局、ありがとうございます。

今の事務局からの提案で、原著に当たってみようということで、その提案に従いたいと思いますが、先生方、よろしいですか。

〇〇、よろしいですか。

○ ○○

大丈夫です。同意します。

○ ○○

ありがとうございます。

続きまして、71ページの安全性に係る試験の概要、代謝物のところですが、これに関しても、参考資料とするということにつきまして各先生方から了承をいただいているということ、72ページまでのところで何か先生方で追加とか新たに気がついたということ等がありましたら、挙手をお願いいたします。

よろしいですね。

では、ここまでのところで、次をお願いします。

○ ○○

最後、73ページから食品健康影響評価でございます。

73ページの32行目から【事務局より】ボックスを作成しております。以下の33行目からの記載については、前回の御審議及び前回いただいたコメントに基づき追記しております。神経毒性については、試験成績全体を確認後にどのように記載するか御検討をお願いいたします。ばく露評価対象物質の設定並びにADI及びARfDについては、現時点での御参考として記載しましたが、カルベンダジム及びチオファネートメチルに係る代謝、残留及び毒性試験の御審議後に、それらの結果も踏まえて御検討いただいております。

74ページのまず8行目、9行目の繁殖試験に関する点について、○○よりコメントをいただいております。事務局案で小型動物発生頻度増加と書いているところについて、「低体重」にするか、最後に「等」があるので要約としての記載は削除してもよいと思っております。

また、11行目からの発生毒性試験に関する記載で、こちらは事務局案で書いていた「一腹当たりの異常胎児出現頻度に有意な増加」や「半胸骨分節」という部分は削除したほうがよいと思っております。それと、「胚・胎児死亡率増加」と「半胸骨分節」を並べて記載されていますが、所見をchronologicalに記載したほうがよいと思っておりますとコメントいただいて、本文中の修文もいただいております。

次に、75ページの7行目から○○よりコメントをいただいておりますが、ラット2世代繁殖試験で観察された精巣毒性（精巣重量減少等）に関して、先ほど御議論いただいた13.

(5) 精巣及び精巣輸出管における精子形成又は精巣上体に及ぼす影響試験において、100 mg/kg体重以上の単回経口投与で精巣輸出小管の閉塞や生殖細胞の脱落が投与翌日に観察されています。単回投与70日後には、精巣重量の減少や精細管の萎縮などが高用量群で観察されています。無毒性量は50 mg/kg体重ですが、2世代繁殖試験で実施された精子数カウントは実施されていません。このことから、ラット2世代繁殖試験で観察された精巣毒性が単回経口投与でも生じる可能性が高いと考えられます。ラット2世代繁殖試験の雄動

物に対する無毒性量は28.2 mg/kg体重ですといただいております。

ADI及びARfDについては現時点の案として記載しておりますが、ARfDについて〇〇からコメントをいただいているという状況です。

戻っていただきますと、46ページの表40に2世代繁殖試験がございますが、この親動物の3,000 ppm以上投与群で認められた雄の精巢の毒性については、こちらが単回投与でも起こるのではないかという点について御確認、御検討をお願いいたします。

あと、〇〇から80ページと81ページについてコメントをいただいでいて、80ページは先ほどのARfDの検討というところで、81ページは表中の記載について、発生毒性試験①のところは「半胸骨分節等の増加」より「水頭」を記載すべきと思いますというのと、発生毒性試験②は「片側性」という記載はここまでの詳細は不要と考えますということから、小眼球及び水頭でいいのではないかということといただいております。

よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

事務局に確認ですが、このところはほかの剤も含めた形で進めるのか、単独で終わらせるのか、確認したいのですけれども。

〇 〇〇

恐らくMBCの毒性試験とかを見ていただいてから、ADI、ARfDの設定とかばく露評価対象物質は決めていただいたほうがいいと考えておりますが、このベノミルの試験で今のうちに2世代繁殖で出ている精巢への影響とかは単回で出るのかどうかとかという点についても、可能な範囲で今回御審議いただければと。

〇 〇〇

ただ、この精巢のところに関しては、先ほどの文献の確認というのが多分入ってくるので、その辺をきちんと確認されたことも踏まえた上での最終時点で確認したほうがいいのかなと思いますけれども、それでよろしいですか。

よろしいですか。では、そういうふうに進めたいと思います。

ほかの先生方もよろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、73ページからのところを確認しますけれども、記載のところを確認できるところだけをしますと、代謝物のM2、M3、M8を追記したということと、それから、〇〇のほうから出ている小型動物発生頻度の増加というのを削除するという点に関しても、これでいいと思いますし、あと、胚・胎児死亡率増加というのを加えるということに関しても特に問題ないと考えますが、その他のところで現時点でのという形になりますけれども、何かコメント等がありましたらお願いします。

よろしいですね。では、ここまでは取りあえず終了という形にしたいと思います。

〇〇、お願いいたします。

○ ○○

神経毒性の結論については、どういうふうと考えて。

○ ○○

神経毒性については、ほかの剤も含めてという形も考えてはいますけれども、○○、どのようにお考えでしょうか。

○ ○○

○○です。

議論の途中から最後のところに神経毒性に関係するところはほとんど出てきませんでしたので、それを踏まえても前回からあまり変わらないかと思うのですけれども、今、結論を出すということであれば、少し考えたことはありますが、そちらの方向で決めるのでしょうか。それとも今、○○が言われたように、ほかのものも含めてということでしょうか。

○ ○○

お考えがあれば今言っていて、現時点ではそういう形で押さえておいて、また通して、もし戻る必要があれば、その時に確認するという形で行きたいと思いますので、先生、お考えがあればよろしいをお願いします。

○ ○○

前回、結局、無毒性量が2,500 mg/kg体重/日と書いてあるのに亜急性神経毒性がないというのはおかしいのではないかとすることをたしか○○がおっしゃられて、それはそうだなということになったのではないかなと思うのですけれども、全体をもう一回読み返してみたのですけれども、この亜急性神経毒性、ここで言っているのはいわゆる運動量の増加なのですが、この運動量の増加を示したものは、この抄録によると、一般症状で何か症状が出たものにだけみられたのでというようなことが書かれていたと思うのですよね。そうすると、必ずしも亜急性神経毒性とは考えなくてもいいのではないかなとそれを見返して今考えています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、○○、ここでは45ページの3か月の亜急性神経毒性試験の最後の「亜急性神経毒性は認められなかった」という記載を入れても問題ないという考えでよろしいということですか。

○ ○○

入れていいと思うのですけれども、この文章の流れだと不自然なので、説明をつけた上でなかったとするのであればいいのではないかなと思いました。

以上です。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

そうすると、その辺のところについての修文を作って、少し〇〇のほうにも考えていただいて、事務局と話し合いをして、次回までにまた提案していただくということで、〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

分かりました。

〇 〇〇

では、お願いいたします。

事務局、お願いします。

〇 〇〇

もう一点漏れておりました。

机上配布資料4と5というのを本日お配りしております。本日メールのほうもさせていただいておりましたが、遺伝毒性についてのまとめの箇所、机上配布資料4でございます。

〇〇から修文いただいでいて、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったというのを削除して、遺伝毒性試験では異数性に起因する小核の誘発が見られたという事実を書くのでどうかということと、発がん性のところについては7行目ですが、DNAに対する遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたとする案をいただいでおりました。

遺伝毒性のまとめについて、「生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった」というところを削除することで、まとめとして評価書の読み手がどう思うかなというところもあるのかと思ひまして、ほかの案を探してみたところ、農薬では特段前例がなかったのですが、動物用医薬品であった前例を机上配布資料5としてお配りさせていただいております。

このアルベンダゾールという剤での書き方は、同じようにチューブリンに結合する剤で異数性誘発というものが考えられたと。ただ、適切に使用される限りは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられたというようなまとめ方もありましたので、遺伝毒性のまとめ方について御検討いただければと思います。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今、事務局から説明がありましたところですが、〇〇の修文に関してのところですが、〇〇、今の事務局の説明に対してコメントをお願いします。

〇 〇〇

原案では「生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった」と書かれてあるのですが、さすがに*in vivo* genotoxinですから、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったと単純に言うことはできません。そのことは、机上配布資料5に書かれているように、動物用医薬品として適切に使用される限りにおいて、生体にとって問題となる遺伝毒性は示されないと考えたということと関連するものです。

そして、机上配布資料4の7行目です。「遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く」となっていますが、遺伝毒性メカニズムによって小核は誘発されています。ただし、DNAがターゲットではなくチューブリタンパク質であるということから、DNAに対するものではないということを書かせていただいています。ただし、総合的にどう書くのがいいかというのは、机上配布資料5に書いてあるような書き方でももちろん構わないと思いますので、その際は遺伝毒性のところを厚く書いて、発がんの機序のところを単純に書くというような形でいいと考えております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、今の説明でよろしいですか。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしましたら、事務局のほうで修正案を考えたいと思いますので、また御確認をお願いしたいと思います。

不勉強で申し訳ないので、御教示いただきたいのですが、肝腫瘍の発生については、メカニズムは分かっていないのですが、少なくともDNAに対する作用ということではないので、遺伝毒性メカニズムではないと思ったということで、そこはよろしいでしょうか。

○ ○○

遺伝毒性は陽性です。それが発がんのメカニズムに絡んでいるかどうかとなると、不明である。ただし、遺伝毒性を示すメカニズムがタンパク質に対するものなので、DNAに対するものではないということをここでは記載しています。

○ ○○

遺伝毒性がDNAに対するものではないということと、発がん性のメカニズムが遺伝毒性でないということは明確ではないということでもよろしいですか。切り分けて書けばよろしいですか。発がん性は認められたけれども、仮に遺伝毒性メカニズムであっても閾値があるとか、そこまでではないということなのか。

時間がかかりそうなので、事務局と○○で少し相談させていただくことでよろしいでしょうか。失礼いたしました。

○ ○○

私はそれで結構です。相談しましょう。

○ ○○

では、○○、よろしく申し上げます。

そのほか、よろしいですか。

それでは、ベノミルの評価書に関する検討事項はここまでとしたいと思いますけれども、

よろしいですか。

では、その他という項目に行きたいと思います。

○ ○○

まず、今後のベノミルの進め方でございますけれども、次回以降、先ほどの文献の原著などを含めまして、本調査会にて本日の続き及びチオファネートメチルの農薬評価書案について御審議いただく予定でございます。

農薬評価書案につきましては、本日御指摘があった事項等を踏まえ、修正させていただきます。

○ ○○

事務局、ありがとうございます。

それでは、3のその他のところの農薬ヨウ化メチル評価書案における確認事項の回答についてです。

事務局より説明をお願いします。

○ ○○

1月31日の第29回農薬第二専門調査会で御審議いただきましたヨウ化メチルにつきまして、リスク管理機関から確認事項の回答が提出されましたので、本日御確認をお願いしたいと思います。

リスク管理機関から出ている回答は机上配布資料3で、ヨウ化メチル評価書は机上配布資料2としております。

表紙でございますが、前回ヨウ化メチルのADI及びARfDについて御設定いただいております。また、リスク管理機関への確認事項として、ヨウ化メチルを使用した場合に、それらの作物を経由したヨウ素の摂取量はどの程度か求めることとされました。机上配布資料3のとおり回答が出ていますということと、ヨウ素の摂取量について、要約及び食品健康影響評価にリスク管理機関への申し伝え事項を追記する案を作成しましたので、御検討くださいというものでございます。

審議の経緯につきまして3ページ、4ページに記載しておりますが、3ページの6行目、第3版関係ですが、適用拡大申請はブロッコリー、アスパラガスなどに出ております。

4ページのところで、2022年からこの農薬第二専門調査会で御議論いただいている、今回ということでございます。

10ページをお願いいたします。

評価対象農薬の概要でございますが、殺虫剤でくん蒸剤でございます。構造式はヨウ素とメチルだけの簡単なものでございます。

11ページ、開発の経緯のところでございますが、4行目に脂肪族ハロゲン化物系くん蒸剤であり害虫、線虫又は病原菌細胞の構成成分である塩基性求核中心との化学反応により、防除対象生物のピルビン酸脱水素酵素やコハク酸脱水素酵素等の必須酵素を阻害する。それにより防除対象生物（対象害虫、線虫、病原菌、雑草種子等）を不活化すると考えられ

ているという剤でございます。

机上配布資料3を御確認ください。

確認内容は1ページ目に記載していますが、今回適用拡大申請がなされている作物について、ヨウ素の残留濃度の分析が実施されていないが、くりのヨウ化物イオンの作物残留試験結果から、ヨウ化メチルと比較し高濃度のヨウ素の残留の可能性が考えられましたというところで、それらについてリスク管理機関としてどのように考えるのかということをお願いしていたところです。

回答は、まず「別添の農林水産省提供資料のとおり」と回答されていますが、別添というのは2ページ目以降に書いております。農林水産省が作成した回答資料で、統計資料を基にヨウ化メチルがどれぐらい使われるようになるかということ推定されたものでございます。

1ページ目に戻っていただいて、本剤は適用拡大の後には輸入時における植物検疫でも使用されることになる。輸入検査にて害虫が発見され、不合格となった場合という極めて使用機会が限定されるものであり、本剤の処理で防除が可能な害虫に対して、現在使用されている検疫くん蒸を行う薬剤が本剤に全て置き換わったとしても、国内に流通する農作物に占める割合は、多く見積もっても、全流通量のブロッコリーでいうと0.3%、アスパラだと6.3%、かぼちゃであれば6.6%程度と推定されております。

このように、適用拡大されても、一般的な農薬とは異なり、摂取機会も当該農薬以外の農薬のように増大せず、摂取量の変動に与える影響は限定的と考えられる。

これまでに得られたデータからは、本剤を使用したアスパラガス、かぼちゃ、ブロッコリーからのヨウ素の厳密な摂取量を推定することは困難であるが、本剤で想定される限定的な使用場面等を踏まえると、通常、想定される一般的な食生活において、本剤の使用がヨウ素の慢性的な過剰摂取に繋がるとは現時点では考えていないというようなことございました。

今回、食品健康影響評価の評価書案としましては、要約の9ページでございます。食品健康影響評価にも同じことを記載しますが、ADIとARfDの設定の後にただし書きとして追記しています。3行目からです。ただし、ヨウ化メチルの使用により、食品に残留するヨウ素の摂取量が増加し、ヨウ素の過剰摂取とならないように、リスク管理機関において、引き続き関連情報の収集に努めるべきと考えるということリスク管理機関に伝えて、それで管理してもらおうということ評価書中を書くという案について、御確認をお願いいたします。

修正点につきましては、この文章の追加のみとなっております。よろしく申し上げます。

○ ○○

リスク管理機関からの回答を踏まえた上で、評価書案には、先ほど説明がありましたように、9ページで「ただし、ヨウ化メチルの使用により、」というところの3行を追記す

るという事務局からの提案がありました。先生方、これに対して何かコメント等がございましたらお願いいたします。

特にコメント、御意見等もないようですので、この事務局案のとおりで了承したいと思います。では、そのように進めてください。

では、今後の進め方について事務局より説明をお願いします。

○ ○○

本日の内容で評価書を修正いたしまして、その後、評価書案を食品安全委員会に報告する予定です。

○ ○○

それでは、そのようにお願いします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

来月6月についてはお休みとさせていただきます。7月に次回ということで引き続き御審議をお願いしたいと思います。日程につきましては、決定次第また追って御連絡いたします。

○ ○○

以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局から何かございませんでしょうか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、最後に○○より専門の先生方に1つお願いがございまして、今期から新たに専門委員になられた先生方をはじめ、前期からの先生方もおられるのですが、まだ一度も直接お会いしたことがない先生もおられますので、それぞれの先生方の御事情もあるとは思いますが、各先生方、直接意見交換、フェイス・トゥ・フェイスの議論もしたいと思っておりますので、可能な限り登庁していただいて、本会議に出席していただきたいと思っております。○○からのお願いということで最後に述べさせていただきました。

それでは、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。

○○、どうぞ。

○ ○○

○○です。

途中で聞き逃したのかな。ラットの発生毒性の3番目のものは、参考資料とするか、削除するかという結論は出てたのでしょうか。

○ ○○

次回以降にやると。〇〇が席を外されていたので、最終的な結論はできなかったのですが、次回以降にさせていただきたいと思えますけれども、それでよろしいですか。

〇 〇〇

そうすると、次回も出ないといけないということですか。

〇 〇〇

いえ、言いたいことは大体聞きましたので。

〇 〇〇

それで、さっき言っていないことでどうしても伝えたいことがあって、ラットの3番目の試験は研究施設も全く同じところでやって、片一方はポジティブ、片一方はネガティブですよね。先生方が削除すべきというのは、混餌投与の信頼性を言われているのですけれども、僕、今、もう一回JMPRを見ていたのですけれども、抄録に載っている以外に、〇〇も御存じだと思えるのですけれども、Kavlockさんという有名なteratologistがいて、その方がToxicology and Applied Pharmacologyにこの剤の生殖発生毒性、特に催奇形性について論文を出されているのですけれども、それはJMPRの19ページにあるのですけれども、その8ページ目と10ページ目にこれとは違う試験で同じ施設で比較しているのですよね。そこでの結論は、やはり投与ルートによって催奇形性が違うとしているので、それもトキシコロジーをやられている先生は御存じだと思えるのですけれども、Toxicology and Applied Pharmacologyですから、査読されている立派な論文だと思うので、そこでもやはり評価資料として使っているわけです。同じように、強制経口投与だと低い用量でも催奇形性がある、この3番の投与量よりももっと高い用例を混餌投与して、そこでもないという形ですので、これを信頼性に欠けるということから削除するというのは、僕としてはやはり反対ということなんです。ですから、次回のときにそのEPAの投稿論文を見ていただいて、それでもやはり信頼に足るデータではないかどうかというのを判断していただければいいかなと思っています。

以上です。

〇 〇〇

事務局、今のはもし確認の必要があれば。

〇 〇〇

〇〇、すみません。JMPRの評価書の8ページから9ページにかけて書いている試験でしょうか。

〇 〇〇

論文は16ページに書かれているのですけれども、16ページの下から3つ目の論文です。

Kavlock、1982年。ここでタイトルを見たら分かると思うのですけれども、"with emphasis"ですよ。それで、"on route of administration"と書かれているので、投与経路によって催奇形性が違う。そういうのは、先ほど僕は言ったように、催奇形性物質はこういうのがかなり多いのですよね。これを無視して削除するというのは、催奇形性がこちら

ではなかったというのは書くべきではないかも分からないですけれども、削除自体は僕は個人的にはよくないような気がします。

以上です。

○ ○○

分かりました。ありがとうございました。

それを参考に次回以降検討したいと思います。

では、これで終わりたいと思いますが、よろしいですね。

事務局もよろしいですね。

○ ○○

今の論文は取り寄せて精査していただくということによろしいですか。

○ ○○

それをお願いします。

以上