

食品安全委員会 農薬専門調査会

総合評価第一部会 第37回会合議事録

1. 日時 平成22年2月22日（金） 14:00～17:04

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（カルボフラン）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）

上路座長、赤池専門委員、佐々木専門委員、田村専門委員、長尾専門委員、
西川専門委員、堀本専門委員、山崎専門委員、義澤専門委員

（他部会からの出席委員）

鈴木調査会座長、林専門委員

（委員）

廣瀬委員、見上委員、村田委員

（事務局）

大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、山下評価専門官、
高橋評価専門官、高畑係長

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 カルボフラン農薬評価書（案）（非公表）

参考資料1 カルボフランの欧米における状況等

参考資料2 海外評価機関の評価を基に作成する評価書の記載について

6. 議事内容

○ ○○

それでは、定刻になりましたので、ただいまから第37回「農薬専門調査会総合評価第一部会」を開催いたします。

本日は総合評価第一部会の先生方9名に出席いただいております。確認評価第三部会よ

り、鈴木先生、林先生が出席されております。食品安全委員会からは2名の先生方に出席いただいております。

では、以後の進行を〇〇によろしくお願いいたします。

〇 〇〇

久しぶりの総合評価第一部会になります。それでは、議事を始めたいと思います。本日の議題は「農薬（カルボフラン）の食品健康影響評価について」でございます。

本日御出席いただきます、鈴木先生、林先生、親委員の先生にもよろしくお願ひしたいと思ひます。

開催通知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、よろしくお願ひいたします。

事務局から資料の確認をお願いいたします。

〇 〇〇

それでは、机の上の資料をお願いいたします。上から順に議事次第です。

続いて、座席表、専門委員の名簿になります。

資料1「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2「カルボフラン農薬評価書（案）（非公表）」。

参考資料1、参考資料2と続きます。

以上です。

〇 〇〇

過不足等はありませんでしょうか。それでは、カルボフランについての議事を始めたいと思ひますけれども、いろいろと難しい問題がありますので、事務局の方から説明をお願いしたいと思ひます。

〇 〇〇

それでは、評価書の下に付いています参考資料1をお願いいたします。この資料は事前に先生方にお送りしています整理ペーパーです。カルボフランはいわゆるポジティブリスト制度に基づく評価でして、海外の状況はどうなっているかということでまとめました。

まず最初にEUです。EUは2006年7月にピアレビューが行われました。それに基づきまして、リスク管理措置を決定するEU委員会で、地下水汚染のリスク評価ができなかったことと、子どものような影響を受けやすい弱者に対する急性暴露の懸念が生じたということをもって、カルボフランを含む殺虫剤の使用許可廃止を決定しております。

その後、申請者が追加のデータを提出いたしまして、再申請を行っております。それに基づいたリスク評価が2009年6月16日に公表されています。ADIと急性参照用量はそこに書いてありますように決められております。

ただ、その評価書には下の3行にございますように、イギリスの子どもでADIを超えたため、更にリスク評価が必要だということ、一方、急性暴露について、後作物で急性参照用量を大幅に超えたということが記載されております。

続きまして、米国です。2006年8月にプレスリリースがありましたが、それを見ますと食品と飲料水経由でのリスク、作業者へのリスク、野鳥へのリスクを基にいたしまして、マイナー作物を除いて、ほとんどの作物への使用を段階的に廃止することを決めております。

それを受けまして、申請者が22種類の登録を自主的に取り下げております。残った登録を維持するために新しいデータを提出してはありますが、EPAは再度評価を行いまして、飲料水経由でのリスクがあるので、安全と結論はできないと判断しております。

昨年2009年5月にEPAの方で基準値をすべてなくしてしまうという決定をしております。パブリックコメントを実施しました。そのパブリックコメントに対しまして、2009年11月に申請者と生産者団体3つが基準値を廃止することへの反対意見を提出し、公聴会を開催してくださいと要望したところ、EPAはすべて却下しております。カルボフランの基準値廃止につきましては、平成21年11月18日をもって廃止の規則が施行されております。

めくっていただいて、今までの海外の状況でございます。カルボフランそのものをいろいろと調べていきますと、幾つか問題点があることがわかりました。

まず2ページ一番最初です。カルボフランとベンフラカルブは国内で登録のある別の農薬2つです。フラチオカルブは過去に登録がありましたが失効した農薬です。この3剤につきましては、構造式があるんですけども、カルボフランそのものが代謝物として生成することが既に知られております。ただ、厚生労働省の方からこの3剤は諮問が来ておりませんので、詳しい資料は手元ございません。

そのために1番の①、②にまとめておりますような問題点が2つ出てくるのではないかとということがあります。

更に2番で、急性参照用量の必要性があるのではないかと。評価書(案)を作成しているときに急性毒性が非常に低いこと、一けたのオーダーのものもラットでございました。EUで急性参照用量を設定しております。カルボフランについてもこの部会で急性参照用量が必要かどうかを検討する必要があるのではないかとという問題点があるということです。

2~3ページにカルボスルファン、ベンフラカルブ、フラチオカルブの構造式等、それぞれ厚生労働省の方で残留基準値が決定しておりますが、その設定の方法を変えてございます。非常にややこしいのですが、カルボスルファン、ベンフラカルブ、フラチオカルブは親化合物とカルボフランが同時に見つかった場合は、親化合物の方の基準値を適用するという扱いになっております。

3ページ一番最後に代謝物B、カルボフランの代謝物で一番重要と思われるものの構造式を掲載しております。

参考資料1について、概要を説明いたしました。以上です。

○ ○ ○

ありがとうございました。日本では、今日審議するカルボフランにつきましては、急性毒性が非常に高いために農薬の登録はされておられません。その代わりに、カーバメートの構

造を変換しまして、それがベンフラカルブだったり、あるいはカルボスルファンだったり、急性毒性を弱めたものとして登録が取れているということになります。

カルボスルファンあるいはベンフラカルブというものが昆虫の体内に入って、カルボフランに変換して、それが活性を引き起こすということで、農薬の殺虫剤効果を発言しているわけです。

今、御説明がありましたように、カルボフランについてはEPAなりEUでもう既に登録がなくなったし、基準値も設けないということですが、なぜか厚生労働省の方はカルボスルファンやベンフラカルブの情報を全く提供してくださらないのに、カルボフランだけを評価せよということで来たのだと思います。

では、今回カルボフランについて、どのような取扱いをするのかということが皆さん方のこれからの審議の中で出てくるのだと思いますけれども、日本の国内でベンフラカルブあるいはカルボスルファンが使われておりまして、環境水の中でもカルボフランが検出されてくるのも見ておりますので、カルボフランを全く評価しないでおくというわけにもいいかないのかなと思います。

評価書は海外のデータですけれども、それで評価していただいて、ADIを決めるのか。あるいはADIだけではなくて、ARfDの方もとるのかどうかということも含めて、今日検討していただくのかなと思います。

今、御説明がありましたけれども、何か御質問等がありましたら。あるいは〇〇、追加の御説明がありましたら。

〇 〇〇

大体今のお二方の説明でよいかと思っているんですけども、結構ややこしいのはややこしいです。いずれにしても、カルボスルファンとか日本で使われているカルボフラン系の農薬の共通の代謝物として、カルボフランが出てくることも確かなようですし、先ほど水という話がありましたけれども、土壌吸着等があまり強くはないので、当然、水の方に流れていくのは予想されます。そうなってくると、また水中でのさまざまな生き物に影響が出てくるということになってきて、参考資料にあるように、例えばカルボスルファンなどについては、カルボフランと親化合物が検出された場合に、カルボフランのADIを用いて規制しましょうという話になっているんですけども、全部見つかってしまった場合とか、カルボスルファンだけしか見つからなかった場合とか、いろいろな状況が出てくるかとは思いますが、データがないので、その辺をどうしようか。

〇〇からの話を非常に拡張してくると、とりあえずカルボフランについてはリスク・アセスメントのADIをつくるどころくらいまではやっておいて、後は細かい日本で使われている剤での状況とか、そういったのを見た上で、もう一度審議し直すような形。つまり厚生労働省に資料要求をした上で、最終的には結論を出そう。今日はどこまでやるという話になるのかなということを感じながらいたんですけども、勘違いでしょうか。

〇 〇〇

ありがとうございます。いずれにしても、ほかにカルボスルファンやベンフラカルブだったら、国内の企業がデータを持っていると思います。カルボフランについては古い剤ですから、学術的なデータを探せば、ないわけではないと思うんです。

だけれども、リスク評価をするという立場からのデータは、これ以上はあまり出てこないような気がします。食品安全委員会として粛々と ADI を決めていくという意味で、会合を持てばいいのかなと思っているんです。ほかの先生方で御質問あるいは御意見があれば、いただきたいと思います。

〇〇、何かありますか。

〇 〇〇

〇〇の御意見のとおりでいいと思いますが、1つ確認したいのは、1ページの EU のところです。ADI の数値があって、「(胎児の神経毒性の無毒性量)」と書いてありますが、これは最小毒性量の間違いではないですか。

〇 〇〇

失礼いたしました。

〇 〇〇

〇〇、農薬の立場から。この剤は教科書によく出てくるので、何か情報はありますか。

〇 〇〇

特にございません。

〇 〇〇

よろしいでしょうか。それでは、いろいろと難しいことがあるということを前提といたしまして、評価書の説明に入っていきたいと思います。〇〇、よろしくお願いします。

〇 〇〇

資料 2 の 3 ページ「審議の経緯」でございます。まずこの剤は 2003 年 7 月に清涼飲料水の関係で評価の要請がございました。その後、こちらは個別の剤のときに評価という形になっておりますので、その関係での評価要請が 2009 年 2 月、1 年くらい前に暫定基準の評価の要請ということで来ております。その間に先ほど御説明のありました EPA での基準値廃止等の処置がございまして、厚生労働省の方からある程度審議を急いでほしいという要請があったものでございます。

7 ページ。剤の概要でございます。構造式は 6 に示したとおり、カーバメート系の殺虫剤で、神経系のアセチルコリンエステラーゼを阻害することで殺虫作用を示す剤でございます。先ほど御説明したとおり、この剤自体は国内での登録はございません。

8 ページ。「II. 安全性に係る試験の概要」の御説明にまいります。こちらは JMPR、米国の資料、豪州の資料、EU の資料を基にした評価書評価でございます。標識体としましては 3 種類のものを用いて試験が実施されております。

まず「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) ラット」でございます。糞尿中の排泄率は 9 ページの表 1 に示したとおりでござ

います。排泄は速やかでございました。カルボニル基の標識体のものでは、半分くらいがCO₂として排泄されたということがわかります。そこからカルボフランの45%が加水分解されたと推定されました。主要排泄経路としては尿中でした。

尿中の代謝物としましては、H、E、Dといったものが認められております。量の多いものとしましては、E、D、Bといったものになります。

別の試験でございますが、投与後8時間までに全組織中の残留放射能は0.8 μg/g未満ということでございました。

代謝経路としましては、29行目以降に書いてございますとおり、3位の炭素の酸化による代謝物Bの生成、Bの酸化でCができる、Bの加水分解でDができるといった、その他の経路でございます。

「(2) ヤギ」の試験でございます。結果は表2に記載してございますとおりで、乳汁中に親化合物のカルボフランのほかに代謝物B、D、F、Eといったものも認められております。いずれにしましても、カルボフランは広範に代謝され、速やかに排泄されたという結果でございました。

「(3) ニワトリ」の結果でございます。結果としましては、10ページの表3に記載してございますが、ニワトリの場合は卵黄中に代謝物がいろいろと出てきているようでございます。親化合物はニワトリの方では検出されないという結果でございました。

動物代謝は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。○○の方で何かございますか。

○ ○○

特にありません。非常に排泄が早いという特徴が出ています。ただ、形はいろいろと議論があるかもしれませんが、総放射能の排泄は非常に早いということだと思います。

○ ○○

ほかの先生方、よろしいでしょうか。

それでは、植物の方をお願いします。

○ ○○

10ページから「2. 植物体内運命試験」でございます。○○、○○から修文をいただいております。ありがとうございます。

最初は「(1) ばれいしょ」でございます。結果は11ページの表4に示してございますが、塊茎中では親化合物は検出されておられません。代謝物としましては、塊茎中には代謝物B、Dといったものが検出されております。茎葉の方にはこちらに示したとおり、BからJまでの代謝物、カルボフランそのものも検出されているという状況でございました。

「(2) だいず」でございます。前半の部分の修文を○○、○○からそれぞれいただきまして、施用の方法ですとか栽培方法のところを少し違った表現で修文をいただいているところでございます。

結果としましては、未抽出の残渣が処理 139 日後に 43%に達したということから、最終的には代謝されたものが生体成分に取り込まれると考えられました。結果は 12 ページの表 5 に示してもらいました。数字の関係で〇〇、〇〇の方からコメントをいただいております。

「(3) とうもろこし」でございます。こちら結果は 13 ページの表 6 に示してございます。穀粒、穂軸の残留放射能は全体として少量でございました。処理 47 日後の植物体内の主要代謝物としましては、親化合物と代謝物 B、サイレージ中では主要成分は代謝物 B ということでございました。

それ以降の結論の部分に代謝のまとめとして、〇〇、〇〇から修文をいただいております。代謝経路の関係でございます。

13 ページの下のボックスでございますが、〇〇から、表 6 の数字の出典の問い合わせをいただいております。事務局の方からお示したページの数字を記載させていただいております。

餌、飼料の関係としまして、〇〇からの参考として、部位とか時期等でのこういった区分があるという情報をいただいております。

14 ページ「(4) 後作物①」の関係の試験でございます。カルボフランを土壌処理した後に小麦、だいち、てんさいを播種して栽培し、放射能分析をしております。主要代謝物としましては、フェノール代謝物 D、E、F といったものと、カーバメート(カルボフラン、代謝物 B と C) が少量見られております。ただ、10%を超える成分は存在しないという結果でございました。

「(5) 後作物②」でございます。同じようにカルボフランを土壌処理した後に、こちらはソルガムのほか、ここに示したような作物を植えて、試験がされております。ソルガム、だいち(子実)、てんさい等、ここの作物では残留放射能は検出限界未満ということでございました。キャベツで少量の残留が認められたという結果でございます。

土壌の方ですけれども、15 ページの 3 行目にありますとおり、処理 10 か月後に少量のカルボフランの残留が認められたという結果でございました。

(6) と (7) もそうですが、カルボスルファンとカルボフランを比較した試験が実施されております。それぞれ全体の文章につきまして、〇〇、〇〇から修文をいただいております。

結果としましては、カルボフラン処理区、カルボスルファン処理区はいずれとも代謝物 D とフェノール代謝物が少量出てくるという結果でございました。

代謝経路としましては、どちらの処理区では、いずれも同じであると考えられたということでございます。

29 行目から〇〇のコメントでございます。カルボスルファン、ほかの剤ということで、不要ではないかというコメントをいただいております。

16 ページ「(7) てんさい(カルボスルファンの代謝)」です。こちらはカルボスルフ

ァンのみ代謝を見た試験でございます。代謝物としましては、代謝物 B、E、F といったものがそれぞれここに示したようなパーセントで出てきております。

カルボスルファンを処理したものでもカルボフランが認められまして、3%未満ということでございます。

ここにつきましても、同じ〇〇から、別の薬剤なので不要ではないかというコメントをいただいております。

〇 〇〇

ありがとうございます。まず最初に〇〇と私の方からの意見で、15 ページと 16 ページのほかの剤に関する情報の扱いをどうしましょうということ。私もあえて入れる必要があるかなと思いつながら、そのまま残したんですけれども、カルボスルファンとほかの剤が関係してくるということになると、カルボフランの ADI を決めるときはそれほどでもないけれども、実際にカルボスルファンを評価するときにカルボフランのところに書いてあった方がいいねという感じがあって、残しましょうかと先ほど打ち合わせをしたんですけれども、いかがでしょうか。

〇〇〇

それは結構かと思いますが、アセフェートとメタミドホスのときに、アセフェートとして評価をしましょうと。あれはメタミドホスに変わってくるわけですが、そこはアセフェートの分解物としてメタミドホスをとらえるというような、この場での審議の仕方だったと思います。同じように考えて、今回は逆ですが、まずカルボフランについての ADI をしっかり決めるということだろうと思っておりましたので、ほかの薬剤に対する記述は必要ないのではなかろうかと思ってお提案させていただきました。

〇 〇〇

わかりました。ありがとうございます。そういう考え方もありますね。〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

先ほどお話ししたとおりのところがあって、日本でまだ登録が残っているカルボフラン系の剤が 2 剤ほどある。その共通の代謝物であるということもあって、ちょうどアセフェート、メタミドホスのところとは逆の関係になっています。先に日本で使われている農薬の話があれば、そのときにという話になるんだけれども、カルボフランはメタミドホスと同じように日本では使われていないというややこしいところがあります。

実際は資料が来てから、再度もう一回考えればいいことではあるんですけれども、このところに、そういう国外で使われている事情もあるのではという話が見えるようにしておいて審議した方がわかりやすいのかなとは思っています。

残っていても特に問題はないと思うので、我々の認識を統一するというか、コンセンサスを得るためにかなりの意味で残しておいたらいかがかなと思っておりました。

〇 〇〇

よろしいでしょうか。

○ ○○

はい。

○ ○○

ほかのところでは幾つか、表の数値がどこから取ってきたかわかりにくいということもあったんですけども、そのことも含めて、私の方は直していただいているので、○○の方から何かございますか。

○ ○○

私はもう事務局の御提案のとおりで結構です。先生がおっしゃったように、非常にいろいろなところから多分取ってこられていると思います。御苦労なされたのだと思います。御提案のとおりで結構です。

○ ○○

では、そういうことで植物代謝の方は了解したということにしたいと思います。

それでは、続いて環境の方をお願いします。

○ ○○

先生、すみません。○○と○○から2種類の修文をいただいているので、どちらを採用すればよろしいですか。

○ ○○

同じことを言っているもので、どちらでもいいです。乳汁に関しては、私は乳汁の試験は残留した作物を食べさせて、それで乳汁試験だと思っていました。ここに出ている乳汁は薬そのものを強制投与して、それで乳汁に対しての試験だと理解しているんです。ですから、後の方に出てくる本来の乳汁の試験だったら、稲わらに幾ら残っていてとか何かの作物に残っていて、それを食べさせたときに出てくる試験を乳汁試験として書いてきたのではないかと思うのですが、いかがですか。

○ ○○

海外の試験は必ずしもそうではないんですけども、日本では乳汁試験はコールドでやっているものが多いかと思います。結局、飼料の残留相当量をカプセルで入れるので、入れ方としては同じだと思います。

○ ○○

ただ、今度、畜産物の残留試験をやるときには稲わらに残しておいて、それが実際にどれくらい動物体内に移るかという試験をするのがこれからの試験ではないかと思ったんですけども、違いますか。今のガイドラインではなくて、今度新しくできるガイドイラン。

○ ○○

外国の表記を読んでいると非常にややこしくて、例えば 25 ppm 混餌相当量、1日1回という形でヤギの泌乳期の話が書いてあるんです。これは評価書を見ると 25 mg/kg。その前に「equivalent 25 mg/kg in the field」と書いてあります。ですから、その形は先生が

言われた、まさしくその方法で標識体をカプセルに投与して測ったよという意味になっていると思います。

実際上は、今、〇〇が言っていたように、残留レベルを実際に測ることになると、必ずしもホットの化合物を使うわけではなくて、コールドのもので実際にどれだけ残ったのかを調べるという話が多いのだと思います。

ただ、この equivalent というのがすごく曲者で、今回の書き方は「equivalent to 25 mg/kg」となっているからまだいいんだけど、equivalent が「25 mg/kg equivalent to the diet」と書いてあるのであって、これは一体何者かというのが今もめているんです。そこら辺が本当はどうなのかというのは、いま一つはっきりしないです。

今回ののは、今、先生が言われた解釈で問題はないと思います。ただ、本当はこれは何のためにやるのかがよくわからなくて、作物と同じような意味での残留レベルをきちんと見たいという話であるのか。ヤギというような特殊な、あるいはこれは牛の代わりに使っているだけだと思うんですけども、そういう動物での生体内の代謝パターンを見るためにやっているのか。代謝パターンを見るのだとしたら、何のためというのがよくわからないんです。要するにその辺のところは、本当はだれかに1回解説をしてほしいなど。

〇 〇〇

正確な数字ではないですけども、作物に残っていた場合、それを家畜に食べさせた場合に乳にどれくらい出てくるかをチェックしなさいというために乳汁試験をやっていると思っていたんです。

〇 〇〇

そうですね。作物のときの残留レベルと同じようなことをなるべく現実に即した形で調べてください、暴露レベルがどれだけかをちゃんと見てくださいと。だから、ミルクだけではなくて肉もあるし、ニワトリであれば卵についても当然同じような考え方でやるということですね。

〇 〇〇

そう思っているんですけども、間違っているかもしれません。〇〇、このところはどうしましょうか。ヤギの代謝試験の中にこれが残っていますから、それはそれでいいんですね。あえて後ろの方に乳汁試験をするかしないかだけです。それに前の試験のデータをそのまま移す必要があるかないかという御質問だと思います。

〇 〇〇

ヤギでの代謝と移行ということで評価書の中に入っている。具体的には同じデータをここに載せることになるのではないかと思いますけれども、特に毒性が親化合物と同じような代謝物 B が親化合物よりもたくさん残るといような記載をここでしておいてもいいのかなと思っただけですが、今、御議論をいただいているように、代謝のところきちんと表現されているということであれば、あえて記載する必要はないのかもしれません。

〇 〇〇

わかりました。今の質問のところは OK されたと。ほかに植物代謝全体を通して、何かございますか。いいですか。

それでは、16 ページ以降の環境のところをお願いします。

○ ○○

「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的土壌運命試験①」の結果としましては 17 行目以降にございますとおり、酸性土壌ですと主要代謝物が B でございます。アルカリ土壌ですと CO₂ のほかには 10% を超える分解物は存在しないという結果でございました。

それぞれカルボフランの残留量としましては、酸性土壌で 43.6%、アルカリ土壌で 21% が試験終了時に残っているということで、それぞれ半減期としましては酸性土壌で 321 日、アルカリ土壌で 149 日という結果でございました。

結果は 17 ページの表 8 の方にもまとめてございます。代謝物としましては、ここにあるような B、C、D、E といったものがそれぞれ認められております。

「(2) 好氣的土壌中運命試験②」でございます。こちらの試験では試験終了時に 10% を超える代謝物は存在しなかったという結果でございました。重複する部分は省略してもよいのではというようなコメントをいただきました。

10 行目から 10℃ の試験が実施されておまして、分解物 C ができているという結果でございます。

「(3) 嫌氣的土壌中運命試験」でございます。こちらでは主要分解物 D でございました。28 日後に最大 62.9% という量が認められました。CO₂ が試験終了時に 6.1%、土壌結合放射能として 62.7% が認められました。

18 ページ「(4) 好氣的堪水土壌中運命試験①」でございます。それぞれの放射能分布は表 9 に示してございます。試験終了時には底質層の方に放射能が分布しました。CO₂ としての発生も認められております。

主要分解物としましては、容器の 2 の方では分解物 D が認められております。容器 1 の方では D はそれほど多くはないということでございます。

半減期としましては、この系全体として 41 日と算出されております。

「(5) 好氣的堪水土壌中運命試験②」でございます。こちらでも水相中の主要成分は D でございました。底質の方では親化合物以外に量の多い代謝物は認められておりません。半減期としましては表 10 の方で、一部 pH 等を追記いただいているんですけども、ここに示したとおり、カルボフランで 10 日前後、分解物の方が 2 日弱ということでございます。

「(6) 嫌氣的堪水土壌中運命試験」でございます。一部修文をいただきました。主要分解物は E というものが試験終了時に 53.7%、親化合物カルボフランの半減期としましては 189 日という結果でございました。

「(7) 土壌表面光分解試験①」でございます。最後の行にありますとおり、終了時に親

化合物は 77%まで減っております。光分解による半減期としましては、カルボフランで 78 日という結果でございました。

「(8) 土壌表面光分解試験②」でございます。こちらの試験ではカルボフランが光に対して安定であるというような結果が得られております。

「(9) 土壌吸着試験」でございます。有機炭素で補正した吸着係数としましては、20.5~28.9 ということで、比較的吸着しにくい、移動しやすい。脱着係数としましては、20.3 という結果でございました。

「(10) 土壌吸着試験」でございます。こちらは親化合物のほかに代謝物 B、C、D といったものを試験しております。B は親よりは少し高いんですけども、比較的吸着係数は小さいものでございました。C、D になりますと吸着係数が大きくなっております。

事務局の方から吸着係数の表記のことでコメントをさせていただきました。異存はありませんということでコメントをいただいているところでございます。

「(11) 土壌溶脱試験」でございます。結果としましては、それぞれの土壌でのカルボフランの半減期、砂壤土で最大で 99.9 日、埴壤土で 53 日、壤土で 21.9 日という結果でございました。

〇〇の方からコメントをいただきまして、カラムリーチング試験のことをコメントいただきました。土壌残留試験ということで 23 ページに記載をさせていただきましたが、記載場所等を御検討いただければと思います。

22 ページ「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験①」です。アルカリに行くに従って、半減期が短くなっているという結果でございます。

「(2) 加水分解試験②」につきましても、同じくアルカリ側で分解が早いという結果でございました。主要分解物としましては、E、D といったものが認められております。

「(3) 水中光分解試験①」でございます。代謝物 D ができているんですけども、こちらは暗所でも出てくるということで、光分解以外の経路で生じたと考察されております。

23 ページ「(4) 水中光分解試験②」でございます。推定半減期は 33 日。こちらでは分解物が検出されないという結果でございました。

「5. 土壌残留試験」でございます。まず表 12 がカルボフラン親化合物の土壌残留試験の結果でございます。圃場ですと 13~43 日程度の半減期でございました。

24 ページの表 13 で代謝物の B、C、D の容器内試験になりますが、半減期を示してございます。C は長いのですが、比較的短い結果でございました。

「6. 作物残留試験」につきましては、国内では実施されておられません。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。〇〇、何か御意見はございますか。

〇 〇〇

もう結構です。

○ ○○

ほかに環境のところでお気づきの点がありましたら。○○。

○ ○○

素人なんですけれども、19ページの(6)の本文中と表11の記載が違うようなので、本文中には15行目に「主要分解物はEであり、53.7% TARに達した」とありますが、表11の方ではそれがDの値になっていますね。それは上が違うだけですか。

○ ○○

主要分解物Dですね。

○ ○○

本文の方がDです。

○ ○○

上の表10も表中のEがDになっています。ここはDですね。本文が間違えています。すみません。ありがとうございます。ほかにお気づきの点はございますか。

それでは、ここまで終わったことにしまして、25ページ以降の毒性の方に移ってください。お願いします。

○ ○○

25ページからでございます。「7. 一般薬理試験」は参照した資料に記載がございませんでした。

「8. 急性毒性試験」でございます。まず原体を用いた急性毒性試験の結果が表14にまとめてございます。ここにありますとおり、一番小さいものとLD₅₀で5 mg/kg程度で、猫とかはもっと小さいものがあるようですが、そういった結果でございます。これにつきまして、記載が多いので整理できるかということをお聞きさせていただいたんですけれども、○○から、特に選ぶ根拠がなかなか難しいのではないかとということで、すべて記載した方がいいというコメントをいただいております。

28ページ「(2) 急性毒性試験(代謝物)」の結果が示してございます。表15でございますが、代謝物Bは親と同じくらい強い結果でございます。Cが比較的弱いのですが、まだある程度強い。それ以外のD、E、Fになりますと、比較的弱いという結果になっております。

○○から、値を四捨五入することに対して御質問をいただいておりますが、従前から4けたの大きな数字については上の3けたで表記をしている通例というか、そういう形で記載させていただいているところでございます。

「(3) 急性神経毒性試験(ラット)①」でございます。○○から修文をいただいておりますけれども、こちらは幼若ラットと成熟ラットの両方を用いて行った強制経口投与による試験でございます。0.3 mg/kg 体重以上の群で臨床症状、脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。JMPRから記載した資料の結果でございますと、無毒性量と

しましては、幼若、成熟ラットとも 0.03 mg/kg 体重であると結論されております。

一方、EFSA の評価書からの抜粋でございますが、こちらですと 0.03 mg/kg 体重で幼若ラットの脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められたということで、幼若ラットの無毒性量が 0.03 mg/kg 体重未満ということで記載されております。

こちらは〇〇の方から、新しい評価を無視すべきではないのではないかというコメントをいただいております。これは後ほど〇〇の方から併せていただいております ADI 根拠にこの急性神経毒性を用いるか否かという議論も絡んでくると思いますので、後ほど議論の方をよろしく願いいたします。

「(4) 急性神経毒性試験 (ラット) ②」でございます。こちらも幼若ラットと成熟ラットを用いた試験が実施されておまして、こちらでも幼若ラットは 0.1 mg/kg 体重、最低用量で、脳のコリンエステラーゼ活性阻害、赤血球の方でも阻害が認められております。成熟ラットでは、0.3 mg/kg 体重でそれぞれのコリンエステラーゼ活性阻害が認められておりますので、無毒性量としましては、幼若ラットで 0.1 mg/kg 体重未満、成熟ラットで 0.1 mg/kg 体重となっております。①の結果と併せて、幼若ラットの結果を 0.03 mg/kg 体重ということで記載しております。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。眼、皮膚に対しては刺激性は示さなかったという結果でございます。ただ、眼の投与によって死亡動物が認められております。皮膚感作性につきましても陰性の結果でございます。

急性関係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、25 ページの急性毒性については〇〇から、すべての結果を載せた方がいいのではないかという御意見がありましたので、このままでいいということでもよろしいですね。その次の数字の問題もよろしいですね。

28 ページの神経毒性から ADI に絡んでくるものですから御議論いただきたいと思いますが、〇〇、未満の扱いをどうするかということで、ここは非常に難しいところだと思いますが、御意見を願います。

〇 〇〇

EFSA の資料ですけれども、当該ファイルの一番最後に出ています。21 ページを見ますと、ニューロトキシシティーの項目があつて、最後の段落の真ん中辺りに 20% の活性阻害、しかも統計学的有意であると幼若ラットについては書いてあります。これまでのこの部会での評価では、これは取らざるを得ないのでないかと思えます。したがって、幼若ラットについては、EFSA の評価どおりに 0.03 mg/kg 体重未満という評価の方がいいのではないかと思いますが、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇、神経毒性のところではいかがでしょうか。

〇 〇〇

私も〇〇と同じ意見でございます。こういうふうに書かれている以上、それを無視することは当然できませんので、未満とせざるを得ない。

〇 〇〇

この急性神経毒性試験の結果を ADI に反映させるかどうかですけれども、覚えている限りでは、塩酸ホルメタネートのときに同様の試験を ADI 設定の根拠の試験としたと思いますので、その辺りも考慮して、議論をしていただいた方がいいかもしれません。

〇 〇〇

カーバメートですから、ADI といえども、亜急性毒性で取ってもおかしくないという結論になったと思います。〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

今ので大体尽きていると思います。確かにカーバメート系で代謝も非常に早いし、コリンエステラーゼの阻害の問題も長期間続くわけではない。したがって、1 回投与のところで得られている毒性の所見は回復して、また次のところで同じレベルで起きているという話ですから、短期間のところで LOAEL もしくは NOAEL で一番低いところが出てくれば、それを急性の場合と慢性の場合を参照量の設定に使ってよいだろうという話になると思います。

ちなみにニューロトキシシティーのデータで、LOAEL が 0.03 mg/kg 体重/日、NOAEL を換算するときのファクターに 2 を使っているという話になります。つまり何倍の追加のファクターをかけるかというのは議論になるんだけれども、最も小さいファクターでいいたろうという合意が EFSA ではなされたと考えていいのだらうと思います。

以上です。

〇 〇〇

最後の ADI のところで、当然セーフティーファクターをかけるときに幾らかけるかに関わってくることを考えていいですね。結局これが最後まで行きそうなので、ほかの先生方はよろしいでしょうか。〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

それでは、29 ページまでで何か御意見等はございませんか。〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

ありがとうございます。それでは、30 ページの亜急性毒性試験をお願いします。

〇 〇〇

30 ページ「10. 亜急性毒性試験」でございます。以下の試験の資料のまとめ方でございますが、基本的に情報量の多かった JMPR の①、参照番号で言いますと 10 番を中心にまと

めております。それ以外、JMPR にない試験で本評価書を記載しないといったような試験も一部ございます。そういった形でまとめさせていただきました。

まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。こちらは最高用量を途中で脚注を入れましたとおり、開始 6 日後に変更しております。この際高用量群では神経系の臨床症状が認められております。

この分では摂餌量とか体重も減っているんですが、投与量を減らした後は回復したということでもございました。コリンエステラーゼ活性阻害が JMPR 以上で赤血球 20% 以上阻害が認められておりますので、無毒性量はこちらでは 10 ppm 未満という結果でもございました。

〇〇から EFSA の資料 18 ページですと、雄のみで統計学的有意、雄のみで統計学的有意差はなしというような記載があるということで、コメントをいただきました。

「(2) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。こちらはさきの試験で無毒性量が設定できなかったということで、0 と 5 ppm を投与して 28 日間の試験で、それも修文をいただいているのですが、雄のみの試験でございます。こちらでは特段検体の影響は認められなかったということで、無毒性量が 5 ppm というでもございました。

このイヌの無毒性量をどのように書くかということで、事務局から質問させていただいております。こちらにつきましては、〇〇、〇〇からコメントをいただいております。

「(3) 90 日間亜急性神経毒性 (ラット)」でございます。一部修文をいただいておりますが、1,000 ppm で摂餌量の低下ですとか自発運動量の低下、500 ppm でもいろいろと神経症状が認められております。ただ、1,000 ppm 投与群でも末梢神経系に病理組織学的所見は認められなかったということでございます。

この試験ではコリンエステラーゼ活性阻害は測定されておられません。神経毒性の無毒性量としましては 50 ppm、全投与群の雌雄で体重増加抑制があったということで、一般毒性の無毒性量としましては 50 ppm 未満という結果でもございました。

ここの体重に関する記載につきまして、32 ページでまず事務局から、体重増加抑制が雌の方は統計学的に有意差が内ということで、取扱いについて御質問をさせていただいております。各先生方からコメントをいただいております。分けた書き方をすると、31 ページの 21 行目からの形で、雄と雌で書き分けた形を提案させていただいております。

「(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験」でございます。こちらは一応 1,000 mg/kg 体重で雄の脳のコリンエステラーゼ阻害が 26% 阻害ということで認められました。その下の用量でも 21% の阻害がありましたが、いずれも統計学的有意差がないということでございました。無毒性量としましては、雄で 10 mg/kg 体重、雌で 1,000 mg/kg 体重という結論でもございました。

〇〇の方から、この阻害率の割に有意差が付いていないということ。匹数、性別が不明であることから、参考データとすることも検討したらいかがでしょうかというコメントをいただいております。

亜急性は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。最初に 30 ページの「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」ですけれども、○○の方から。

○ ○○

10 ppm 投与群で赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が 20%以上あったということについてですが、先ほどの EFSA の資料の 18 ページです。一番最初の段落の下から 3 行目に、赤血球、コリンエステラーゼ活性阻害についての記載があります。これを見ますと 20%を超えたのが雄のみで、しかも統計学的有意差はないという記載です。この用量での赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害は雄雌とも統計学的有意差はないとも読めるのですが、もしそれが事実だとすれば、無毒性量は 10 ppm で、「未満」は取ってもいいかなと思います。

○ ○○

ありがとうございます。○○、このところで何かございますか。

○ ○○

20%以上は変化があるのですが、有意差がないことは、変化としては非常に微々たるものだという判断になると思います。○○の御意見はごもっともだと、思います。

○ ○○

そうすると 15 行以下の「本試験において」の書き直しですね。

○ ○○

その方がいいのではないかと思います。

○ ○○

私もよく読めないのですけれども、13 行に 10 ppm 投与群でも、それぞれ 32%が必ずしも有意差があるとは読めないということですね。

○ ○○

記載の解釈は難しいので、皆さんで考えていただきたいと思ったんです。この評価書では最終的には NOAEL は 10 ppm 未満となっていますけれども、ただ評価の仕方が違う可能性があるということだと思います。

○ ○○

私が勘違いしていなければいいんですが、コリンエステラーゼ活性に対する阻害作用については○○の御指摘のとおりだろうと思うんですけれども、行動上の神経症状が 10 ppm で見られていますので、そちらを取ると 10 ppm 未満とせざるを得なくなるのではないのでしょうか。恐らくこちらの報告書もそれを根拠に最終的な結論を出しているように読めるんです。

○ ○○

流涎を根拠の一つにしているので、ここでも根拠を赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害ではなくて、そういうような症状に変更した方がいいかと思います。

○ ○○

〇〇、9行目で10 ppm以上投与群というのは、毒性所見として取れるんですか。

〇 〇〇

これは毒性所見です。急性毒性になると思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

今の意見でよいと思います。要するに行動上の流涎などの影響を毒性と取って、15行目に書いてある10 ppm投与群で赤血球を根拠にしている話を変える形にすれば、10 ppm未満という話になります。

〇 〇〇

事務局、よろしいですか。(1)はそれでよろしいでしょうか。

それでは、「(2)28日間亜急性毒性試験(イヌ)」です。これは雄だけですか。

〇 〇〇

原文を読むと「male」と書かれていましたので、雄だけの試験と判断をしました。

〇 〇〇

〇〇の「不要と思われます」というコメントは、結局どういうことですか。

〇 〇〇

これは(1)と(2)の結果を併せて、イヌの亜急性毒性試験の無毒性量を10 ppm付近という記載があったのですが、これは考察ですし、この部分では必要ないと思いました。

〇 〇〇

ありがとうございます。そうすると事務局からのコメントは、足す必要はないということですね。

〇 〇〇

そうです。

〇 〇〇

事務局、納得は行きましたか。

〇 〇〇

ここの点でよろしいでしょうか。イヌに関しては(2)の試験が雄だけの試験でしたら、雌の方は無毒性量は求まっていないということになると思います。その点をどこかに書くべきかと思いました。〇〇と同じように、(1)と(2)はまとめて記載するのは必要ないと思います。

〇 〇〇

別々に書いていいということですね。なおかつ下は雄だけの試験ということにする。無毒性量は雄だけの試験だから、雄だけのデータですね。

〇 〇〇

そうです。

○ ○○

その次の「(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」は、いろいろなことが書いてありますけれども、結局最終的に一番最後の20行目、○○からの修文はこれでまとめられているのかと思うんですけれども、○○、いかがですか。

○ ○○

○○の方でいいと思います。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

いいと思います。

○ ○○

もう一つ、32ページの「(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)」です。○○から、匹数とか性別とかが不明だから参考データとすることも検討してはどうでしょうかという御提案をいただいています。ここについて、もしそれで問題がなければそうしようかと思うんですけれども、有意差が認められていないということで、32ページの下です。○○、いかがですか。

○ ○○

試験系がはっきり記載されていないということで、○○の御提案のとおり参考データがいいかと思います。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

結構微妙で、統計学的有意差があるかないかというのは、試験の信頼性とは関係がないと思います。問題は匹数及び性別が不明ということになりますけれども、ほかの試験でも例えば28ページの急性神経毒性試験は匹数、性別が不明、系統も不明というのがあります。ですから、非常に悩ましいです。

○ ○○

でも、データの信頼性から、統計学的有意差が認められないというところは問題ですね。

○ ○○

それはそうとも言い切れないと思います。

○ ○○

このデータを残していても、何も問題はないわけですね。○○、どうぞ。

○ ○○

経皮的な投与ですし、ADI設定に直接関係しないので、確かに今、言われるような不明瞭なところは幾つかありますから、参考データにしても全然問題はないと思います。ただ、作用機序がアセチルコリンエステラーゼの阻害だというのは明瞭に出ていますから、もし

残しておいて意味があるとするれば、その分だけです。

○ ○○

そのときもやはり参考データにしないでそのままにしておいても、いずれの投与群でも統計学的有意差が認められなかったというのは残しておいてもいいですか。

○ ○○

事実ですから、残しておいても別に構わないと思います。

○ ○○

わかりました。それでは、ここはそのまま残してくださいということでもいいですか。

○ ○○

参考と記載しなくていいですね。

○ ○○

そのままです。

○ ○○

ただ、今の点ですけれども、ちょっとこだわるようですが、この委員会では統計学的に有意差があるものでコリンエステラーゼ阻害に関してで、なおかつ 20%以上という基準で決めていて、それとこれはぶつかりますね。今後の取扱いも考えて、そういう意味では私は参考にした方がよろしいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

そういう約束があるんですね。

○ ○○

参考データにされたらいかがですか。それで問題はありません。

○ ○○

○○、これは参考データにします。ありがとうございました。ここまでで何か御質問等、御意見はございませんか。

それでは、33 ページをお願いします。

○ ○○

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」を用いた試験でございます。こちらでは 500 ppm で体重増加抑制とか神経系の症状のほかに貧血の症状も認められました。この用量では赤血球、脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。

12行目でございますが、20 ppm 投与群の雄で精細管ですとか精子の関係の症状が認められております。これが雄の LOAEL の根拠となっているんですけれども、○○の方から後ほど御紹介をするコメントをいただいております。

これらの結果から無毒性量は、現在のところは雄の精細管の関係を取りまして 10 ppm、雌がその 1つ上の 20 ppm という無毒性量でございます。

EPAの方は、こちらの 20 ppm の所見は取っていないようでございまして、無毒性量は 2

0 ppm という結論でございます。

ただ、オーストラリアの方は肺の所見も 20 ppm から取っております。雄の精細管の所見を取っております、無毒性量は雌雄とも 10 ppm というのがオーストラリアの結論でございます。

〇〇から「精巣の病理学的所見について」ということでコメントをいただいています。詳細な情報が欲しいということはいいただいています、これ以上の情報はないということでございます。これにつきましては、自然発生か否かということで、その辺を御検討くださいというようなコメントでございます。

「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」でございます。〇〇からいただきました「正確には」という四角囲みの中は「CDラット」でございます。申し訳ございません。

このラット、下のマウスもそうですが、特段の系統による差がないような場合には、このCDとか細かく書き分けをせずに、ラットですと「SDラット」、CD-1マウスであっても「ICRマウス」という形で記載をしております。

(2)の併合試験でございますが、結果の方は100 ppmの雌雄で体重増加抑制が認められました。赤血球、脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。無毒性量としましては20 ppm、発がん性は認められなかったという結果でございます。

「(3) 2年間発がん性試験(マウス)」でございます。こちらは500 ppmの雌雄、125 ppmの雄で体重増加抑制が認められております。125 ppm以上の雌雄で脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められましたので、無毒性量としましては雌雄とも20 ppm、発がん性は認められないという結果でございます。

長期毒性は以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。33ページの下に〇〇から「精巣の病理組織学的所見について」というコメントをいただいております。ここに関して、精巣毒性に関する記述が自然発生かどうか。自然発生であるならば、その部分は削除してもいいのではないかという御提案だと思います。

〇 〇〇

イヌの1年間の試験くらいでしたら、自然発生の変化はたまに認められますが、この場合、病変の程度、頻度、局在等でもデータが明らかではありませんので、自然発生かどうかの判断はしかねると思います。高用量で出ているということと、その下の用量にも出ているということから、これはオリジナルのとおり薬剤性と判断せざるを得ないと思います。

〇 〇〇

ありがとうございました。〇〇、何かございますか。

〇 〇〇

同じです。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

EFSA の資料 13 の 18 ページに若干詳しい記載があります。EPCO 33 experts' meeting で評価がされているという記載があります。その結果、20 ppm で 2/6、500 ppm で 4/5 のイヌで精巣のディジェネレーション (degeneration) があるという形になっていまして、それを基に NOAEL が設定されていることがあります。ですから、やはりこれは薬物の影響ととった方がいいということだと思います。

○ ○○

失礼しました。薬剤性ですね。

○ ○○

そうしますと○○からのコメントをいただきましたけれども、これは自然発生ではないという判断で、このまま残すことにしていただきたいと思います。

その次に (2) と (3) も含めて、○○からはいいですか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

全体を通しまして、慢性毒性/発がん性試験のところでお気づきの点。

○ ○○

1つ、34 ページの 6~7 行目に修文をお願いしました。8 行目に 19% という数値が非常に気になったので、有意かどうかに関して確認しましたら、JMPR の 3 番の資料に統計学的に有意であるという記載が明記されていまして、これはそのまま書いた方がいいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。修文を入れください。

○ ○○

先ほどの 33 ページのイヌの 1 年慢毒の件について、先ほどの精巣影響について、この評価書だけ見た方だと、先ほどと同じような御疑問を呈する方がおられると思いますので、EFSA が引っ張っているセカンドスタディーの内容も、その他の試験ですとか参考試験という形で評価書に記載した方が誤解がなくてよろしいかと思うのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

EFSA のどこのところですか。

○ ○○

先ほど○○が御提示された 18 ページの真ん中辺りです。

○ ○○

具体的には、ここの数字を入れておいた方がいいということですか。

○ ○○

こういった追加の試験が行われて、その精巣影響があったことが証明されたということ
をデータとして残しておいた方がよろしいかと思うのですが。

○ ○○

その方が事実としてわかると。わかりました。でも、参考文献は後から全部消えてしま
うんですね。結果だけ残せば。

○ ○○

参照番号としては残るので、後ろを照らせば、どのものというのはわかるんですけれど
も、どの資料の何ページは幹事会のときに削除になってしまいます。

○ ○○

よろしいでしょうか。それでは、35 ページの生殖発生をお願いします。

○ ○○

35 ページ「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

「(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。こちらでは親動物の 100 ppm 投与群
で体重増加抑制、摂餌量減少が認められました。胎児の方では同じ 100 ppm で 4 日生存率
の低下が認められております。無毒性量としましては、親動物、児動物の雌雄とも 20 ppm
で繁殖に対する影響は認められなかったという結果でございます。

○○の方から、検体摂取量をどの資料から取るべきかというお問い合わせをいただき
ております。原則的には一番詳細なデータがあるものという形で取って行って、今回は JMPR
の方に雌雄別で用量ごとの検体摂取量が記載されていたということで、そちらを採用させ
ていただきました。

「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。こちらで母動物では 1 mg/kg 体重/日
で死亡、神経症状が認められております。21 行目の後半からあります 0.1 mg/kg 体重以上
の一過性の臨床症状、こちらは「かみつきの行動」と訳したのですが、この「Chewing moti
ons」というのは、後ほどコメントもいただいておりますが、こちらの取り方と訳し方等をま
た御議論いただければと思います。胎児では検体の影響は認められなかったという結果で
ございます。

無毒性量としましては、母動物で先ほどの Chewing motions を取りますと 0.1 mg/kg 体
重/日未満、胎児では最高用量の 1 mg/kg 体重/日であると考えられました。胎児の無毒性
量の取扱いについては、○○、○○からコメントをいただいております。

この試験に関しましては、最後の食品健康影響評価の後に付けている表の方で、母動物
の未満という記載が間違っておりまして、ADI 根拠につきましてもいろいろと御迷惑をお
かけしたんですけれども、後ほど先ほどの急性神経毒性の件も含めて、ADI の方は改めて
御議論をいただければと考えております。

○○から 3 つ目のパラグラフで溶媒のことでコメントをいただいているんですけれども、

こちらはそれぞれの資料の記載が異なるというか、こういう形で記載されていて、これ以上はわからない状況でございます。

先ほどの一過性の臨床症状に詳しくコメントをいただいております。後ろの方までずっとコメントをいただいているところでございます。

37 ページ「(3) 発生毒性試験 (ラット) ②」でございます。こちらにつきましては、母動物、胎児とも検体投与の影響は認められなかったという結果でございます。

「(4) 発生毒性試験 (ラット) ③」は、先生の方から修文をいただいているんですけども、母動物の半数を帝王切開、半分は分娩させて、保育 21 日まで観察をしております。母動物の方では脱毛、胎児増加抑制といったような所見が認められております。

出生児の方の観察結果でございますが、こちらは体重増加抑制が認められたということでございます。無毒性量としましては、母動物で 20 ppm、出生児の無毒性量としましては 60 ppm でございます。この催奇形性のあるなしに関しては、38 ページの方に〇〇、〇〇からコメントをいただいております。記載に関するコメントをいただいております。

37 ページで〇〇から、JMPR と EPA の記載で少し違いがあるということで、丁寧なコメントをいただいております。

38 ページの「(5) 発生毒性試験 (ラット) ④」でございます。こちらにつきましても保育をしております。母動物の所見としましては、75 ppm 以上で妊娠期間の体重増加抑制が認められております。こちらも出生児の結果でございますが、75 ppm 以上で体重増加抑制等が認められております。その他発育遅延がありました。無毒性量としましては、母動物、出生児とも 20 ppm、出生児に形態異常は観察されなかったということで修文をいただきました。

この分娩をさせたということで、〇〇の方からコメントをいただきました。

〇〇から、言葉で胎児は出生児、分娩したということに関する修文、切歯の関係の用語のコメントをいただきました。最後の結論のところの修文をいただいております。

「(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ①」でございます。こちらでは母動物 2 mg/kg 体重/日で死亡がありました。神経症状とかみつき行動といった症状が認められております。胎児の方では検体投与の影響は認められておりませんでした。無毒性量としましては、母動物で 0.6 mg/kg 体重/日、胎児で 2 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められておりません。

同じく溶媒に関する関係とかみつき行動の関係で、〇〇からコメントをいただきました。

「(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ②」でございます。こちらの試験では、母動物の 2 mg/kg 体重/日で死亡、体重増加抑制等が認められました。胎児は同じ用量で骨格変異の軽度な増加が認められたという結果でございます。無毒性量としましては、母動物、胎児とも 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられました。

40 ページ。〇〇から先ほど修文をいただいた骨格変異のコメントをボックスの方にも入れております。

「(8) 発生毒性試験(ラット及びマウス)」でございます。ラットの方は1 mg/kg 体重/日以上で母動物の死亡率の増加が認められております。形態の変化は認められなかったという結果でございます。マウスの方では10 mg/kg 体重で母動物の死亡がありました。同じ群で胎児の肋骨の変異、ここは修文をいただいておりますが、14肋骨の増加が認められたという結果でございます。

いずれにしても、ラット、マウスとも催奇形性は認められなかったという結論でございます。この関係は〇〇から修文をいただいたものでございます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。それでは、35ページに戻っていただきまして、「(1) 3世代繁殖試験(ラット)」ですけれども、これは資料によってどのデータを取るのかということですが、事務局から説明がありました。〇〇、これでよろしいですか。

〇 〇〇

これはほかの試験も全部 JMPR の値を採用して統一しているという認識でいいですか。

〇 〇〇

今回はそうです。

〇 〇〇

一番詳細なデータがそろっているということですね。

〇 〇〇

今回の資料はそういう形で取っております。

〇 〇〇

こだわったのは、結局この換算値が NOAEL の基になるわけですね。混餌試験の場合がもし NOAEL の ADI に関わるのであればね。そのところでそういうルールがきちんとしてあるのかなと思って、今回は資料によって値が違うので、そうすると ADI も代わってくるのかなという感じの疑問を持ったんです。その辺の取り方がどういうふうになっているのかというところで、確認の意味で出しました。

〇 〇〇

ありがとうございます。それはそれでよろしいですね。

次の(2)ですけれども、かみつき行動という訳を付けてありますが、Chewing motions を何と称したらいいか。

〇 〇〇

なかなかいい訳は難しいかもしれませんが、「かみつき」よりは「咀嚼」の方がまだいいかなと思います。要するにけいれんを起こしかけているときに、口の周りが動くような行動を指すのだらうと思いますので、かみつきという表現をしてしまうと誤解が出るかなという気がします。

〇 〇〇

薬物投与によって、すごく攻撃的な対応をするということですか。

○ ○○

Chewing motions はそういうことではなくて、攻撃的に出るというよりは、必ずしもそうではないかもしれませんが、けいれん行動が起きかけているときに、顔面が同様に少し動いていて、そこがいかにも咀嚼しているというか、口をもぐもぐ動かしているような不随意的行動が出ているというものを一般的に Chewing motions と言いますので、少なくとも何か物を攻撃的にかみに行く行動ではないと思います。

○ ○○

何かたくさん御異論があるみたいなんですけれども。

○ ○○

異論ではないんですけれども、「咀嚼様行動」とかようないう言葉にしたらどうでしょうか。実際の咀嚼ではないけれども、そういうふうに見えるという意味です。

○ ○○

それは大変すばらしいと思います。

○ ○○

ほかに何かございますか。

○ ○○

参考までに教えていただきたいのですが、Chewing motions というのは中枢への作用の結果、起きると考えてよろしいですか。

○ ○○

主に中枢ですけれども、末梢で起こる場合もあります。

○ ○○

この場合はどちらですか。

○ ○○

これはコリンエステラーゼの阻害薬ですので、両方が入ってきている可能性があります。

○ ○○

ありがとうございました。

○ ○○

やはりこれは毒物の影響ということですか。

○ ○○

はい。神経症状の一つです。いわゆる、けいれん毒でもこういった行動はよく観察されます。

○ ○○

この Chewing motions でほかにこういう訳語がというのはございますか。

○ ○○

「咀嚼様行動」は非常によい訳語だろうと思います。これはがちがちとやっていて、ひ

げなども一緒に触れて動くような行動だと思うんでけれども、自然発生的にも起こることがないわけではない。特に睡眠している、要するにじっととどまって意識が下がっているときにそういう行動が見える場合があって、脳波などを取りますと小発作と言われるようなスパイクが見える場合があります。

ただ、これは本当にそうかという話になるとなかなか難しく、恐らく抗菌の放電を拾っているだけかもしれないという論争があって、はっきりしない部分があります。今回の投与群に限って表れていますから、その意味では薬物の影響の可能性が大きいのではないかと考えています。

○ ○○

人間で言うと、歯ぎしりみたいなものですか。

○ ○○

歯ぎしりとは違います。

○ ○○

そういう意味では、はっきりとかむ形が出ますから、歯ぎしりではないですね。口は明らかに動きます。

○ ○○

では、Chewing motions は咀嚼様行動ということでもいいですね。

その次に胎児の無毒性量の記載について、○○と○○からコメントが入っています。

○ ○○

これは私自身が間違ったコメントをしてしまったと思いますので、事務局の提案どおりでいいと思います。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

私はここに書いたように、結構です。

○ ○○

わかりました。

○ ○○

これは発生毒性試験の母動物で見られた変化ですが、この変化がほかの一般毒性試験でなぜ見られないかは、非常によくわからないところです。その辺りはどうでしょうか。

JMPR の当該資料③の 11 ページを見ますと、一過性の Chewing motions が用量相関性で見られたとあるんですけども、それに続いて明らかな毒性のサインはそれ以外のところにあったとも書いてあります。ですから、これは恐らく明らかな毒性とは JMPR は判断しなかったのではないという気がするんです。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

私のコメントが書いてあるところは、そこどころが引っかかっている、急性神経毒性なところで観察されるのであればいいんでしょうけれども、試験のタイミングからこういう症状が出るという前提で観察をしているから、どうしてもこういうふうにするのかなど。恐らくブラインドでしたときには、多分ここまで所見として取れないのかなという感じで、今、○○が言われたようなところで、毒性のラインは上のところの 0.3 でいいのかなと考えて、こういうコメントを出したんです。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

大体意見は○○と同じですけれども、一般毒性試験で見られていないということで、どこが一番違うかということ、やはり妊娠しているか、していないかです。違いはそこですけれども、それが影響しているかを考察することは何もできない。

この Chewing motions ですが、先ほど咀嚼様と提案がありましたけれども、果たしてそれが正しいかどうかはわからないということで、非常にあいまいな要素があって、その中で決めなければいけないということですが、APVMA 資料の 12 ページでは 0.3 mg/kg 体重/日群で母体毒性が見られたと解釈していること。それから、EFSA の 20 ページでは Maternal NOAEL は 0.1 mg/kg 体重/日だということなので、この咀嚼様の行動は確かに影響かもしれないですが、アドバースな影響ではないという行き方ではないかということで、私も非常に一番低いところはセーフではないかという解釈でいいのかなど。

とにかく、もともとがどんなものかがはっきりと、用量反応関係があるとは言っても、これは程度に用量反応関係があるのか、あるいは頻度に用量反応関係があるのかもわからないので、とにかく何とも言えないという非常にあいまいな要素が合って、それで評価するのは難しいような気がしますけれども、そういうふうに感じました。

○ ○○

ありがとうございます。今の先生方の判断からすると、0.1 mg/kg 体重/日の症状は必ずしも毒性として取っていないのではなかろうかということなんでしょか。○○、先ほどの咀嚼様行動にまた戻ってしまうんですけども。

○ ○○

明らかな行動上の変化ではありますけれども、確かにそれをアドバースな効果と見るかどうかは、今どちらかに決めると言われても判断が非常に難しいです。ただ、もしそうしますと、その上の粗毛及び傾眠もはっきりとした毒性と取ってよろしいのでしょうか。そこも疑問になります。極端なことを言うと、これも非常にはっきりと定量化できるものではないように思います。

○ ○○

○○、どうぞ。

○ ○○

今、○○が言われたように、非常に定性の所見にはなるんでしょうけれども、○○が言われたように、恐らくほかの資料との整合も考えて、毒性のラインというのはこの0.1 mg/kg 体重/日で、かなり症状が出ているかなという判断で考えました。定量性は非常に難しい部分がある。私は0.3 mg/kg 体重/日のラインでいいのではないかと考えています。

○ ○○

ただ、その症状として、今、○○がおっしゃったようなのが本当にいいのかどうか。

○○○

はっきりわからない。そういう細かいデータもないですし、この資料に関しては、ここに出てきている文言しか判断していないので、そういう意味では判断の限界が非常にあると思います。

○ ○○

えいやとやるしかないんですね。

○ ○○

えいやとやるとしたら、もともとの判断に従うことでしょうかないかと思います。そうすると0.3 mg/kg 体重/日ということになるんでしょうか。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

先ほど申し上げたとおり、その辺りがいいのではないかと思います。粗毛は嗜眠に関してはJMPRの11ページにも、母動物のオバートサイン (overt signs) としてその2つを挙げていますから、先ほどの咀嚼様行動とは別に扱ってもいいかなとは思っています。

○ ○○

○○、落としどころはそこら辺でいかがですか。

○ ○○

いいと思います。

○ ○○

○○、それでいいですか。

○ ○○

非常に判断が難しく、やはり権威あるところで評価した話に従っておくしかないだろうと。最初にかみつき行動と訳したときは、いわゆるバイティング、本当にかみつくことを感じてしまったので、それだとこれは特に強制経口投与なので投与者の手技が悪いと、翌日とか投与したすぐ後で凶暴になることもあるから、そういうことでも言っているのかなと思ったんだけど、Chewing motionsということになると違うかなという話で大体来ていた話です。

非常に面白いのは幾つか試験が行われていて、ウサギでもあるんですけども、強制経

口投与に限ってある。ラットに関して言うと、共生経口投与のもう一つの実験では、同じような用量でやりながら出ていない。その辺が何となく臭いぞという話で、大体いいところに落ち着いたかなど。理由はわかりませんが、権威のあるところで NOAEL を決めているという話に従うしかないかなとは思いますが。

○ ○○

ありがとうございます。そうしますと、0.3 mg/kg 体重/日で決着ということにしたいと思えます。

36 ページのボックスですけれども、○○から溶媒のことについて御質問がありました。確認することはできませんということですので。

○ ○○

これはどちらを採用するか。信頼ある方を採用するのかということになるんでしょうけれども。

○ ○○

でも、これは確認のしようがないでしょう。

○ ○○

はい。

○ ○○

ウサギの方は書いていないですね。ウサギの方もどういうふうにするか。JMPR の資料になっていますけれども、APVMA の方は methylcellulose とはつきり書いてあるということで、どういうふうに扱うかになってくるかと思えます。

○ ○○

今まで JMPR の方で来ているから、JMPR の方で書くしかないと思えます。

○ ○○

溶媒はどちらも使われる溶媒です。

○ ○○

今、○○とも話していたんですけれども、○○が言われるように、あまりこだわってもしようがない部分ではあるんですけども、気になれば併記をする。そこまでこだわりますか。

○ ○○

そこはわからなければわからないでも、JMPR の資料のとおりで使っていただくことにします。

その次の無毒性量はもういいですね。さっきのかみつき行動もいいですね。事務局から胎児に関して「検体投与の影響は認めらなかった」と記載してよいのでしょうかということですが、これは○○から「不要」ということでよろしいですね。○○からも見られないということで、そのままいいですね。

(4) です。ここも○○からでして、これもどの資料を取ったのかということが中心です

ね。

38 ページのボックスの中に入っていますけれども、ここは何かございますか。

総意のところは JMPR のデータに基づいてつくるという認識でいいですね。

それと催奇形性については、〇〇からも同じ指摘がありました。

38 ページの私のコメントの 2 つ目は、EPA の資料を確認したので削除してください。

「催奇形性は認められない」を削除ですか。

そうではなくて、私のコメント自体が確認できていませんでしたので、EPA の資料に妊娠 20 日に胎児観察をしているという一文がありましたので、催奇形性ありという 37 ページの 19 行目の表現で結構です。

わかりました。ついでながら、〇〇、(5) の方の催奇形性はこのままでいいですか。

このままで結構です。コメントは生きています。

わかりました。(4) だけはそのまま残す。それでは、(4) と (5) を通して、〇〇と〇〇から、ほかにごございますか。

(4) のラットの試験の EPA の資料は参照 10、11 だと思います。

ありがとうございます。確認してください。それだけでよろしいですか。

私も結構です。

ありがとうございました。それと (6) の溶媒についても先ほどと同じです。かみつき行動も同じですね。

(7) で〇〇から修文案をいただいています。

問題ないと思います。

わかりました。その次に〇〇から (8) で、13 肋骨を削除するというのもいいですね。

はい。

○ ○○

ありがとうございます。生殖毒性について、全体を通して何かお気づきの点がありましたら。○○、よろしいですか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございました。それでは、40 ページの「13. 遺伝毒性試験」をお願いします。

○ ○○

「13. 遺伝毒性試験」でございます。まず原体の結果が表 16 にまとめてございます。1 番の陽性の結果が出ているんですけども、42 ページにございます *in vivo* の試験ではいずれも陰性の結果でございましたので、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたと結論をしております。

42 ページの一番下の行からでございますが、代謝物 B を用いた復帰突然変異試験が一部の株で陽性の結果。それから、マウスのリンパ腫細胞を用いた細胞変異試験において陽性の結果が得られた。詳細は不明ですが、EFSA の資料の中にこういう記載がございまして、これ以上考察ができかねている状況でございます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。○○、全体を通してお願いします。

○ ○○

非常に定型的なデータしかないので、あまりコメントのしようもないんですけども、親化合物に関しては、今、事務局の方で言われたように、ほとんどが陰性で、一部陽性がありますけれども、*in vivo* の試験で陰性になっていますので、親化合物としては問題はないと思います。

事務局からということ、これを正面切って聞かれると非常に困ります。この S9 がすべて代謝を反映しているわけではないというのが周知のとおりなので、カルボフランの場合は絶対にこれが代謝されていますかと言われるとデータがないので、これを正面切って言われると非常に答えに窮します。

けれども、えいやということ、やるしかないと思います。この代謝経路を見ても、ここに上がっているのは、少なくとも抱合反応はフェーズ 3 ではないので、恐らくフェーズ 1 であろうということであれば、S9 を信じるしかないと思います。

ですから、正面から聞かれると非常に困るのですが、もし仮に代謝物で大きな問題があるとすれば、S9 存在下でこれほどきれいなデータは出ないと思いますし、本当は問題になっている代謝物 B で *in vivo* のデータがあればいいんですけども、ないのでどうしようもない。

それと、この EFSA のデータにもう一つ代謝物があります。81 ページのボックスの一番下に 7-フェノールカルボフランというのがあります。これが Negative Ames test なので陰性です。7-フェノールカルボフランは後ろのあれから見ますと、代謝物 D だと思いますけれども、どうでしょうか。81 ページのボックスの一番下です。ここの文章に、代謝物 D は細菌を用いた復帰突然変異試験において陰性であるということを入れもいいのかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。代謝物 B と並べてということですね。

○ ○○

一応書いてありますので、D のデータと思います。

○ ○○

ネガティブですね。

○ ○○

ネガティブデータなので、入れておいた方がいいと思います。

○ ○○

○○、遺伝毒性試験で何かございますか。

○ ○○

これも要するに評価書評価なので、これ以上のデータが無い上でこれ以上ディスカッションをするのは難しいと思います。この代謝物 B につきましても、動物の体内でも認められているものなので、親化合物の方で *in vivo* のデータがあつて、それがネガティブということですので、それを信じるより仕方がないかと思います。

細かいところですけども、40 ページの 26 行目の「Salmonella.」の後のピリオドは不要です。

○ ○○

ありがとうございます。それでは、遺伝毒性までまいりました。

○ ○○

確認をよろしいでしょうか。42 ページの下の注の中で「代謝活性化系存在下で陰性、非存在下で陽性」というのがありますが、表を見ますと 2) の注が付いていて、同じページでは陽性と記載されているんですけども、前のページでは陰性と記載されているケースがありますが、注が付いているものは陽性の場合に注が付いているケースが多いですが、これは評価書を見られた方に誤解を生むことはないかどうかをお尋ねしたいと思います。同じ注なのに陰性と書いているケースと陽性と書いているケースということでございます。

○ ○○

この辺は事務局の方で確認していただくより仕方ないと思います。

○ ○○

これは評価書評価ですから、そのまま採用したものだと思います。

それでは、43 ページ「14. その他の試験」を2つやっています。そこをお願いします。

○ ○○

「14. その他の試験」です。

「(1) ChE 活性阻害試験」。最大値の時間を求めるために行った試験でございます。ラットの新生児、授乳若齢個体。この生体も成熟個体なりに直した方がよろしければ、後ほど御指示ください。これらを用いた試験でございます。

結果は15行目以降、カルボフランの投与後、赤血球はいずれも投与1時間後に活性阻害が最大となった。脳については離乳若齢個体と生体では1時間後、新生児では投与4時間後に阻害が最大となったという結果でございます。いずれも24時間後には完全に回復した。

カルボフランのコリンエステラーゼ活性阻害作用に関する感受性は年齢によって異なるものではないと考えられたという結論でございます。

「(2) カルボフランの代謝及び ChE 活性阻害」の関係を調べた試験でございます。いずれの投与群も投与8時間で半数以上が二酸化炭素として呼気中に排泄された。その半数程度が尿中に排泄されております。糞中排泄は1% TAR 未満でございました。

各組織の代謝物 B を分析しているんですけども、こちらは速やかに生成されて、腸管循環に入ると考えられております。代謝物 B の組織からの半減期は64分、カルボフランについては29分という結果でございます。

最後の考察としましては、赤血球コリンエステラーゼ活性はカルボフランによって阻害されるものの速やかに回復するのは、カルボフランが速やかに代謝されることと相関が高いと考えられたという考察をしております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。それでは、○○、コリンエステラーゼ活性の阻害試験で何かコメントはありますか。

○ ○○

特にありません。

○ ○○

ありがとうございます。○○、動物代謝のところがございますけれども、何か。

○ ○○

特にありません。

○ ○○

ありがとうございます。それでは、このデータはその他の試験として残しておいてください。

次に食品健康影響評価になりますけれども、一休みしますか。今日やらなくてはいけないことは、ここまで行ってADIに加えてARfDを決めるのかどうかということと、もう一つ、

評価書評価についての事務局（案）が出てくるということですね。

15分までお休みさせていただきます。よろしいでしょうか。私の時計であと7分ほどあります。

（休 憩）

○ ○○

それでは、再開させていただきます。食品健康影響評価のところを御説明願います。

○ ○○

すみません。その前に1点、○○から御指摘のあった関係ですが、EFSAの資料、参照13の81ページに神経毒性の関係の表がありますが、一番下に遅発性神経毒性の記載がございまして、今、本文の方をまだ追い切れていなくて、これ以上詳しい情報があるかわからないんですけれども、急性神経毒性試験にない記載があります。本文21ページのインバートで、この辺りの評価書への盛り込みはいかがいたしましょうか。

21ページの上4行ほどであまり情報はないんですけれども、盛り込んで、案を見ていただくような形で、また書いた上で御検討をいただいてもよろしいでしょうか。特に結果はないということなので、大丈夫かと思えます。

○ ○○

そこを追加していただくということで、説明をお願いします。

○ ○○

44ページ「Ⅲ．食品健康影響評価」でございまして、まずラットの代謝のことを書かせていただいております。代謝経路をここに示したような形で、代謝物B、C、D、Fといったものがラット体内で生成されております。

植物体内運命試験の結果でございまして、主要代謝経路はこちらも示したとおりでございまして、B、Cといったもの、I、E、Fといったものは生成があるということで、一部修文をいただきました。

毒性試験の結果でございまして、11行目以降でございまして、主な影響としましては、体重増加抑制とコリンエステラーゼ活性阻害。発がん性、繁殖能に対する影響は催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかったということでございまして。

次に暴露評価対象化合物の記載でございまして、こちらではBの毒性が強かったこと。遺伝毒性等があったという結果を受けて、カルボフラン、親化合物と代謝物Bということで記載をしております。D、Fで多いものがあったんですけれども、そちらの方は毒性が比較的弱いということで含めませんでした。

ここから完全に落ちてしまっている代謝物Cの取扱いについて、どうするのか議論を含めていただければと思います。無毒性量の方は表17に示してあるとおりでございまして。

ラットの発生毒性は0.1 mg/kg 体重/日で書いていて間違えということでバーにしてい

るんですが、48 ページは先ほどの結論ですと 0.1 mg/kg 体重/日に復活ということによろしいでしょうか。

これらを受けまして、一部、無毒性量が設定できなかった試験について、22 行目以降、書いております。先ほど議論をいただきましたイヌの雌の無毒性量が追加試験を含めて設定できなかったのも、その記載をどうするかを御検討いただければと思います。ADI の議論は先ほどの急性神経毒性を含めての議論ということなので、ここは案も全部消させていただいているんですが、御検討をいただければと考えております。

ちなみに各国の評価状況でございますが、45 ページから JMPR でございます。こちらもラットの急性神経毒性を基に、これはクロニックの方でございますが 0.03 mg/kg 体重/日で、不確実係数は、これは多分トキシコキネティクスとかそういう形で取って、100 より小さくするという ADI の採用によって 25 になっているかと思われま。

EPA の方はイヌの結果から設定されております。豪州もイヌの結果から ADI が算出されております。EFSA につきましては、先ほどの急性神経毒性の結果、こちらは無毒性量が取れなかった最小毒性量ということで、安全係数 200 ということになっております。

ちなみに JMPR と EFSA は急性参照用量が明確に評価書に記載がありまして、JMPR の方は急性参照用量はクロニックと全く同じ値です。EFSA の方につきましてもクロニックと同じ値で急性参照用量が設定されています。EPA はそこまで詳しい記載がございませんでした。

以上です。

○ ○○

よろしいですか。幾つか決めなくてはいけないんでしょうけれども、まず最初の上の方から来て、代謝物 C を入れる必要があるかないかというところですね。主要代謝物で B しか入れていないんですけども、急性経口毒性的に見た場合に主要代謝物 C も劇物相当ですから、入れておいた方がいいかなと思っています。遺伝毒性試験をされていないんですけども、量的にも多く生成されていますし、急性的にかなり高い毒性を持っていますので、それも加えておくのがいいのかなと思いますけれども、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

急性毒性試験では劇物相当ですので、入れておいてもいいと思います。ただ、10%は超えていないです。

○ ○○

確かに超えていないですね。量的には少ないです。B は絶対的に多いけれども、C はあまりない。どうでしょうか。もっと多いかと思ったんですけども、量的に多くないから、あえて入れる必要はないです。親よりも毒性的に強くないです。○○、ここら辺の判断はよろしいですか。

○ ○○

10% TRR を超えていないという話がちゃんとしていけば、相対的な毒性からすると親よりはだいぶ弱いので、本当に 10%は大丈夫ですか。

○ ○○

確かに超えていないです。

○ ○○

そうであれば、入れる必要はないと思います。

○ ○○

最高で 5.3% くらいですから、大丈夫ですね。

○ ○○

代謝物に関連してよろしいですか。44 ページの 4 行目の後半に D が出てくるところの記載が間違っていましたので、ここで今、気が付いたことを訂正させてください。D は直接できますので、44 ページの 4 行目の B から加水分解で D になるという記載の「B の」という 2 文字の削除をお願いいたします。

○ ○○

これはカルボフランからの直接ですね。

○ ○○

直接です。同じく間違った記載が 8 ページの動物にもありますが、13 ページの植物は正しくなっていますので、2 文字の削除をお願いしたいのは、44 ページの 4 行目と 8 ページの 30 行目の記載から「B の」2 文字の削除をお願いいたします。

○ ○○

植物の方に合わせれば。

○ ○○

植物は 13 ページに、直接親からできるという記載が入りましたので、そちらは正しいと思います。

○ ○○

わかりました。直してくださいね。

○ ○○

動物の方の代謝物で見ますと、先ほど議論がありました C はとどまらずに、更に E に行きますので、C のままとどまっているということは少ないと考えられますから、外していいのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。それでは、暴露評価対象物質は親プラス B ということになると思います。

その次のことですが、急性参照用量を設定するかしないかの前に、まず最初に ADI をどの結果で持つていくのかということをしてしたいと思います。今までの話で行くと、28 ページの EFSA の試験ですが、急性神経毒性試験の 0.03 mg/kg 体重/日が一番低いのではないかと思います。46 ページの EFSA の ADI の設定になるかと思いますが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

最も小さい無毒性量、または最小毒性量から見ますと、幾つかの評価機関の結果が書いてありますが、この部会に評価のやり方が一番よく似ていて、しかも一番新しい評価である EFSA の評価が一番ぴったりするのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。ほかの先生方、いかがですか。ADI に慢性の試験ではなくて、前もカーバメートのときに持ってきていましたけれども、急性神経毒性を使ったということも含めて御判断をいただきたいと思います。

○ ○○

ただ、問題は安全係数を幾つにするかという非常に悩ましい問題が残っていると思いますので、その点を議論した方がいいと思います。

○ ○○

安全係数につきましては、先ほど○○が2をかけるんだよというお話をされましたね。

○ ○○

説明しますと、同じ試験を JMPR と EFSA で共に ADI の設定の根拠にしているんです。JMPR は安全係数を 100 ではなくて 25 にしているんですね。EFSA の方はわかりやすく、これが LOAEL だということから NOAEL の推定をするので、追加の安全係数 2 をかけたんです。どちらが我々にとってなじみがあるのか。

あるいは合理的に感じられるのかというところの議論になるかと思うんですけども、どうも JMPR で最近言っているトキシコキネティクスあるいはトキシコダイナミックスに安全係数を割り振ってするという話が果たして、どの程度科学的な根拠があるのか。

特にここの試験で代謝のデータなどからして、25 に下げていいという根拠はどういうふうに考えられるのか、私は自信がないんです。それからすると、逆に LOAEL から NOAEL を推定するに当たって 10 倍もかける必要はないだろうという感覚から、最も小さい値の 2 を選んだのは非常に実用上、割とよいセンスかなと思っていました。カーバメートですから、急性毒性の所見をもって慢性の指標をつくるのは問題ないと思います。

○ ○○

○○、ADI の決め方でいかがですか。

○ ○○

今、先生に御説明していただきまして、勉強になりました。ありがとうございます。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

私も今のでもいいと思うんですけども、1 つ気になるのは、やはり EPA の最近の動きで、こういうふうに基準値を廃止してしまったという事実があるわけですね。これは評価書に

はそういうことは書かれていないわけですがけれども、そういうことがあったということをごまかして書いておいた方がいいんだらうなという気はいたします。

それをもって、少なくとも今ここで挙がっている一番小さな値を我々は採用したというようになるのかなと思っております。

○ ○○

先生のあれから言いますと「食品安全委員会農薬専門調査会は何を採用し」という、そのときになおかつ不確実係数を 200 にした意味づけを付けておく方がいいという判断ですね。

○ ○○

それは我々のポジションとして書いておいた方がいいのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。先生方、ほかによろしいでしょうか。それでは、ADI については EFSA と同じ 0.03 mg/kg 体重/日を使って、安全係数 200 をかけるということで ADI の設定をさせていただきたいと思います。

もう一つ、急性参照用量は今まで、メタミドホスとアセタミプリドというネオニコチノイド系の殺虫剤の 2 つについて決めてきた経緯がありますが、この剤について非常に急性に毒性が強いものですから、それも ARfD を決めた方がいいのではないかという判断もされるわけです。

ここについて ARfD を設定しておいた方がいいと判断するんですけども、いかがでしょうか。○○。

○ ○○

まずその ARfD を設定すべき要件は何でしょうか。

○ ○○

要件的な整理はまだされていなくて、過去に ARfD を設定したものとしては、メタミドホスは事故があったということ。アセタミプリドも健康被害が起きている。そういう事実があったということで、参考に設定したという事例がございます。

○ ○○

多少追加します。世界的に見ると ARfD は基本的に決めることになっています。これは決めなくてもいいよという形になっているはずだと思います。いずれにしても、○○が説明したように、日本ではどういう場合に ARfD を決めよう、あるいは原則としてどうなんだという議論が確実には行われていませんで、こういう個別の事例で設定を選考していくしかないと思います。

今回の話は ADI の設定で急性神経毒性を使ってしまったということですから、このデータを基に仮に急性の参照量を置くと、ADI と全く同じ数値になるんです。ということは急性のところでのリスクと慢性のところのリスクを考えたときに、やはり急性のリスクに対する基準をつくっておかないとまずいのではないかという判断になるのかなと思います。

○ ○○

ありがとうございます。○○、いかがですか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ほかの先生方、いかがでしょうか。なぜかこの部会ばかりで ARfD を決めているみたいで、本当にいいのかなと思いつつやっています。

○ ○○

それはある意味でしょうがなく、こここのところで神経毒性に関わる農薬を使っていますから、急性参照量のときに問題になるような毒性は神経毒性が多いので、これはやむを得ないのかなと思います。

○ ○○

○○、よろしいですか。

○ ○○

やむを得ないというのは了解しました。

○ ○○

事務局、いいですか。そうすると今、○○がおっしゃりましたけれども、ADI と ARfD は同じ根拠で、同じ数値になるということになります。○○、何かございますか。

○ ○○

ネオニコチノイド系の剤はかなり全体的に ARfD と CRfD が近いですが、今までの剤についても ARfD を設定した方がいいということになりますか。

○ ○○

剤によって特徴だと思うんですが、非常に急性毒性が高いということが1つではないでしょうか。それとアセタミプリドの場合には揮発性が高かったんですか。航空散布か何かで使われていて、揮発性が高くて、そういうために ARfD を設定しておいた方がいいというような要請があったかのように覚えているんですけれども、間違っていないでしょうか。

○ ○○

アセタミプリドの場合は揮発性というよりは、今、言った空散の散布のときに近隣の人たちで過敏症的な反応をする人たちが多くいるという話になっておりまして、それが多少問題視されていたんです。そのときにどうもそういう症状だとすると、もし本当に起こるのであれば、慢性の参照量 ADI と比較をして論じるのは問題だろうと。急性参照量があって、それと比較をすればどのくらい安全なのか。また逆に危険なのかがわかるだろうという論理で、急性参照量を決めた経緯があります。

○ ○○

確認ですが、この場合には ARfD を設定するということですね。

○ ○○

そうです。この外国でこれが禁止された経緯の中に、環境水の中で小児の ARfD を超えてしまったために禁止になっていたという経緯が書かれている部分があります。ですから、その辺と関連がある話として、この剤に限っては急性参照量を決めておいた方がいいのではないかと考えている次第です。

○ ○○

日本でもそういう懸念があるということであれば、ARfD を設定してもいいかと。

○ ○○

それは後で言おうと思っていたんですけども、この剤そのものは日本では使われていないんですが、最初に佐藤補佐が説明をしたように、生きている農薬で代謝物としてカルボフランが出てくるものがございます。○○の方から紹介があったと思うんですが、日本でも水系にカルボフランが検出される事態があるので、それからするとリスクとしては考えておかないといけないことになると思います。

○ ○○

ですから、そういう場合にはどういう理由で ARfD をこの剤について設定したかということを書いてもらえばありがたいと思います。

○ ○○

もう一つ、最後に言うておかなければいけないのは、今、生きている剤がありましてという話をしたんですけども、その辺の資料が来てから、もう一回この ADI あるいは ARfD が本当に適切かどうかをきちんと見なくてはいけない。だから、今日決めた話はあくまで仮に決めた話であるという話になるのではないのでしょうか。

○ ○○

今、○○から御説明がありましたけれども、今日の最初のときにあったように、ベンフラカルブとカルボスルファンという剤についてのいろいろな毒性データ、あるいは残留データが出てきて、それが評価にかかったときに、このカルボフランについてももう一回最終決定をするということにしたいと思います。

ですから、あくまでも今回の ADI あるいは急性参照用量の決定は暫定であるというつもりでおります。ほかに先生方、よろしいでしょうか。

○ ○○

質問ですけども、暫定というのであれば、それで別に構わないんですけども、これはこの後のプロセスとして、幹事会を経て、親委員会を通過して厚労省の方に答申になるんですか。それは暫定として返されるのか。現時点で一応 ADI を決めましたという形で返すのか。一度その ADI として返してしまうと、次にそれを変更する方が難しい気がして、質問をさせていただきました。

○ ○○

最終決定ということはありません。だから、幹事会まで行かないではないでしょうか。事務局はどのように考えていますか。

○ ○○

このカルボスルファンとベンフラカルブが暫定基準の今年度の送付リストに入っている剤ですので、それほど時間を有さずに抄録が出てくるのではないかという理解をしておりますので、場合によっては資料もあれして、そんなに遠くないうちに審議をしていただいて、併せてそのときにこちらも確定して、幹事会に挙げるのがいいのかなと思っています。

○ ○○

形式的な話として、厚生労働省から諮問が来るわけでしょう。今回のもカルボフランで諮問がわけですね。その諮問が来たことに対してどうしますという話はどこかで返さなければいけない。今回はそのままにしておいて、次の2剤の諮問が来るのを待つてやるわけですか。

○ ○○

ちょっと思っていたのは、追加資料要求で、これに当たってカルボスルファンとベンフラカルブの評価も急いでやる必要があるから出せというのはあるかと思います。

○ ○○

もしそうであれば、この部会の総意として、そのデータが不足なので、これはADIもしくは急性参照用量は確定できなかったと。したがって、確定に必要なデータの早急な整理及び提出をお願いしますというような形になるんですか。

○ ○○

多分そうだと思います。

○ ○○

どういう判断をしたらいいでしょうか。

○ ○○

何かその辺のことをある程度きちんとしておいた方がいいのかなと思うんです。そうしないといきなり厚生労働省の方でひとり歩きしてしまって、これが確定してしまうと後で面倒なことになりかねないと思います。

○ ○○

いろいろな経緯もあるようで、基本的には多分カルボスルファンとベンフラカルブとセットで評価をすべきだろうと思いましたが、先ほども厚生労働省と話をしていたんですが、早いうちに残り2つのものを諮問と資料をすること、それが出てきた上で3つまとめて議論をしていただくのが一番いいと考えています。

○ ○○

ありがとうございます。そうしますと今までの議論は一体何だったんだろうと思うんですけども、頭の中に急性神経毒性試験を基にして、ADIとARfDを暫定的に決めたと。だけれども、最終的にはほかの2剤が来てから正式に決定しますということで皆さんの合意が図れば、それでいいのかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

〇〇の今日の議論は何だったということですが、残りの2剤を評価する上で、今日の議論は非常に良かったと思っております。むしろパッケージで議論をしていただいた方が本来は良かったのですが、今日の議論は非常に有益だったと思っています。

〇 〇〇

今度の剤は簡単に済むということですね。ありがとうございました。最後にがたがたしてしまいまして、すみません。

食品健康影響評価はあくまでも暫定ですけれども、今、指摘がありましたけれども、なぜ急性神経毒性試験を採用して、安全係数を200にしたのかということですね。それともう一つ、急性参照用量 ARfD を設定する意味。それをペーパーとして残しておかないと後から困るので、それはちゃんと食品健康影響評価のところにメモ書きにでも入れていただいて、次の議論に使えればと思います。

〇 〇〇

私はこの急性参照用量は非常に重要だと思います。先生方もみんなそう思われていると思いますが、実はおもちの事故で、ある有機リン系の化合物がおもちに混入するという事故が一昨年にありましたけれども、そのときに計算すると ADI で出したのと急性参照用量で出したのとで、おもちをどれだけ食べたら危ないかというのは、おもちの量が全然違ってきます。

したがって、消費者の方はどちらが一番嫌かということ、ADI で計算した方が少なく出ていて、急性参照用量だとたくさん食べないとその量に至らないということにな。実際に1個食べていたって大丈夫だというのが ARfD の計算で出ていたとしても、ADI で計算すると4分の1個だったとなると、4分の1くらい食べた方は非常に不安になるわけです。

安全性という視点からすれば、むしろこういう神経系のものはここで御議論をされたように、すぐに出てくるわけですから、なおさら急性参照用量にのっとった指針が非常に重要ではないかと思います。

できれば防疫用として、この会議で実際に使われているかどうかという情報も我々がいただければ、例えば作業者の安全性とか、今、〇〇がおっしゃっていたように、急性参照用量を決めなければいけないかどうかという判断をするときに、防疫用として市場にどのくらい出回っていて、それが混入する可能性があるとか、残留という視点からだけではなく、毒性評価として幅が広い議論ができるのかなと思います。

〇 〇〇

ありがとうございました。メタミドホスも同じですね。ADI でいったら問題ないけれどもというのを計算しましたが、あれと同じだと思います。〇〇、何か。

〇 〇〇

今のことに加えて、もう一つの問題点が、一律基準の問題というのがあって、日本の場合は一律基準が食品衛生法上の安全基準みたいな格好になってしまっているんです。どう考えてもあれは安全基準ではないんです。ヨーロッパではグッドアグリカルチャー・プラ

クティスからの逸脱を見るための話ということになっています。

そのときにどのみち慢性的にそういう逸脱したものを食べるわけではないので、ほんのわずかな期間だけ体に入る可能性があるとする、急性参照量的なものが比較の対象になっていれば非常にわかりがよくなる。

ですから、それがきっちりすると、無駄に一律基準を超えて、0.02 ppm だったから廃棄というような話が避けられるのではないか。そういう意味で急性参照量はすべてのものについて決めないといけないですという話があるのだと思います。

まだこれは法律的な問題とか、いろいろな扱いの問題がありますから、なかなか簡単には行かないんですけれども、今の有機リンでの中毒の話に加えて、もう一つそういう側面がございます。

○ ○○

ありがとうございました。それでは、このカルボフランに関してはペンディングのところがありますけれども、一応これで終わりにしたいと思います。

事務局、いいですか。評価書評価についての記載で、参考資料 2 について御説明をいただきたいと思います。

○ ○○

参考資料 2 になります。この資料は先般行われました幹事会で整理するために事務局が用意した整理ペーパーです。このペーパーをつくった趣旨ですが、評価書評価、いわゆる海外の評価機関がつくった評価書を基に評価をする際に、細かいデータが見られないのにどうしてこういう判断になったのかというフラストレーションがたまるような状況に陥っております。今日のカルボフランにつきましても細かいデータがあればという場面が幾つかあったかと思えます。

○○の方から提案がございまして、だれが判断したのか主体をはっきり書き込もうということで、評価書の方が大分整理できるのではないかという趣旨でございます。農薬の特質ごとにどういった考察が必要なのかはケース・バイ・ケースで議論をしていく必要があります。

例といたしまして、1~7 のようなものが書いてございます。この間行われたほかの部会では、遺伝毒性試験の投与濃度の最高が低いということがあって、その判断が難しいという農薬がございました。1~7 まではあくまで例ですので、こういった議論が必要、考察が必要な場合は適宜議論をして、評価書の方にだれが考察をしたかということ盛り込んでいくことになるかと思えます。

それ以外に定型的に書ける部分があるのではないかということで、3 ページ以降にまとめてございます。グレーの部分は評価書評価を行ったことがわかるように、定型として事務局が評価書をつくる際に書き込んでいこうかという部分でございます。

例えば要約のところでは、評価書評価を行った、基になった資料は米国、豪州などがあるわけですが、そこでは何々であったことから、逆に何々であったが、農薬専門調査会で

は評価は可能であると判断したというような文言を入れたいと思っております。

「・・・」の部分に書き込む例は、例えばデータが足りない、試験の数が不足しているといったこともありますし、匹数や系統、動物の詳しい情報がなかった場合でも、例えばアメリカであればテストガイドラインに基づいて、試験そのものを評価しているといったことがわかれば、そういったことを書き込んでいこうかと思えます。

20～22行目、四角で囲ってある部分です。これは既にほかの部会での審議で議論になったものでして、こういう書きぶりで米国の考察を盛り込んでいる例です。

4ページ「Ⅱ．安全性に係る試験の概要」になります。一番最初に「米国及び豪州が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した」ということで、評価書評価であることがわかるような記載にしたいと思っております。

4ページの27～29行目。これは既に幹事会を通った剤ですが、代謝物の毒性について米国の判断基準を記載した例がございます。

6～7ページの四角で囲った部分がございますが、ほかの農薬で既に審議中のものがございますが、アメリカの考察を掲載している例がございます。

8ページ「14．その他の試験」でも代謝物を用いた毒性試験がありましたが、非常に判断が難しかったので、四角で囲った部分が2か所ございますが、基になった米国の評価を掲載している部分がございます。

9ページが食品健康影響評価でございます。要約とほとんど同じですが、最初のグレー部分は定型的に4行入れたいと思っております。

24～27行目、発生毒性試験は非常に考察が難しかった農薬で、こういった米国の考察を記載している例がございます。

35～38行目で豪州の考察を入れている例がございます。

10ページの4～6行目までも豪州の考察で、判断基準となった基を記載している例がございます。

11ページが無毒性量を比較した表です。タイトルに各評価機関における評価結果という文言を入れて、評価書評価が行われていることを明確にしたいと思っております。

定型に書ける部分につきましては、さかのぼって評価書をすべて直すのは非常に大変なことでありますので、適宜、評価書評価を行う場合に事務局の方で順次取り入れていきたいと思っております。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。突如御提示いただいたということですので、もう一回ゆっくり御覧になって、お気づきの点があればということですのでけれども、何かここで気が付いた点がありましたら。

○ ○○

今回そのデータが不一致している場合、どちらを採用して判断したかということは、こ

ここに反映させるということになるのでしょうか。

○ ○○

その辺は先ほどもここで話ししていたんですけれども、併記というのが一つのやり方ではないかと思えます。EPAはこう判断しているけれども、EFSAではこういう判断をしているというような、お互いに違った評価も我々が利用し得る一つの情報ということで、そういう書き方しか仕方がないのかなと思っております。

○ ○○

併記する場合に、特に食品安全委員会農薬専門調査会ではという文言が入っていますが、その入る場合と入らない場合があるということですか。

○ ○○

可能な限り、ここではそのどちらを支持したかというところまで書き込むことができればと思えます。

○ ○○

ほかに何か御質問等はございませんか。これからということなんでしょうけれども、評価書評価をする上でだんだんこういう形にしていきたいと思います。これに準じて行きましょうということですのでよろしいですね。

○ ○○

どこが事実とはっきりしていることと、分かれているところが明確になるような形の書き方を考えていただかないと、文章の中に入っていると読まない、ここまでは事実で、ここからはこういうふうでという非常にわかりにくいと思うんです。

○ ○○

確かにそれができれば一番いいと思うんですけれども、要するに評価書評価なので、何が事実かもわからない場合があると思えます。それは JMPR なら JMPR の専門家たちが事実を見て判断したという、その判断したところだけしかわからないので、それは彼らは本当の事実を見て判断したんだということを我々は信用するよりないのかなと思えます。

○ ○○

そういう意味ではなくて、例で挙げてあるように、米国ではこう考えられているというのが文章中に入っていますね。その前の部分は米国とは関係ないのかと。要するにそこが共通で書かれている部分と、意見が分かれている部分がフォーマット上、できる限り明確にしないと。

○ ○○

主として、判断に関わる部分を EPA ではとか、JMPR では評価しているという形にとりあえずはなっていると思えます。ですから、その前のところでデータとして使っている部分については比較的 EPA ではこういうデータを使っているとは書いていなくて、資料によればこうなっているという話だけになっていると思えます。大体その辺のところを使い分けをしているんですけれども、データ自体がわからないことがあるんです。その辺のところ

は評価書評価の限界かなというところがあります。

○ ○○

そういう意味ではなくて、判断しているところの部分とそうでない部分がフォーマット上ですけれども、この文章を見たときに明確に読みやすいようにという意味だけのリクエストです。

○ ○○

最終的には、我々の専門調査会が判断が割れているような話でどちらを採用したという形の結論になるように、わかりやすくしようとは思っています。それでよろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

よく読んでいって、いろいろなときにぶつかると、これでいいのかなと思うことがあるかもしれませんが、一つの記載の方法が提示されたということだと思います。当然のことながら変更もあり得ると理解しております。

ほかにございませんでしょうか。なければ佐藤さんの方から、これからの予定等。

○ ○○

今後の会議の予定です。当部会の次回は3月26日を予定しております。以上です。カルボフランの海外評価書をつづつてあるドッジファイルは必要な方は郵送もできますので、わかりように置いておいてください。

○ ○○

まだ使うんですね。ありがとうございました。

それでは、本日はこれで終わりにしたいと思います。御協力をありがとうございました。