

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第四部会 第29回会合議事録

1. 日時 平成25年8月7日（水） 14：00～17：25

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（カルバリル）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)

西川座長、長野副座長、川口専門委員、玉井専門委員、根本専門委員、森田専門委員、山手専門委員、與語専門委員

(専門参考人)

太田専門参考人、中塚専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員、山添委員、三森委員

(事務局)

姫田事務局長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、磯技術参与、南係長、丸野専門職、木村専門職、齊藤係長、大田係員

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 カルバリル農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 児動物の脳形態学的測定結果（群平均・個体別）

6. 議事内容

○ 横山課長補佐

定刻となりましたので、ただ今から第29回農薬専門調査会評価第四部会を開催させていただきます。

なお、内閣府において5月1日からクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方8名に出席いただいております。また、専

門参考人として、太田先生、中塚先生にも御出席いただいております。食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

まず初めに、人事について御報告させていただきます。

春先から何回か異動について御報告させていただいたのですが、今回は8月1日付で前田が調整官から上席評価調整官となつてございます。引き続き農薬の評価を担当いたしますが、一言お願いします。

○ 前田上席評価調整官

引き続きよろしく申し上げます。

○ 横山課長補佐

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（カルバリル）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、よろしく願いいたします。

事務局より、資料確認をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほかに資料1として農薬専門調査会での審議状況一覧、資料2としてカルバリル農薬評価書（案）、資料3として論点整理ペーパー、また机上配布資料といたしまして今日は発達神経毒性の御審議の際に御利用いただく資料といたしまして、児動物の脳形態学的測定結果を配布させていただいております。

不足等ございましたら事務局までお申しつけいただきますよう、お願いいたします。

○ 西川座長

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。

○ 横山課長補佐

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

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、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の先生はいらっしゃいません。

○ 西川座長

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。

ありがとうございます。

それでは、農薬（カルバリル）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、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 丸野専門職

それでは、本日御審議いただきますカルバリルでございます。

本剤ですけれども、カーバメート系の殺虫剤ということで、神経系のアセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することで殺虫作用を示すものと考えられるものでございます。

2012年9月にポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に関して厚生労働大臣より、また飼料中の残留基準値設定に関して農林水産大臣より意見書を示されております。

○ 西川座長

すみません、説明の際にページを先に言っていただけると。

○ 丸野専門職

すみません、経緯のところでございます、4ページをお願いいたします。

このとおり、経緯として厚生労働大臣及び農林水産大臣から意見聴取がなされているものでございます。

農薬評価書のたたき台につきましては、専門委員の皆様方から御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

それでは、内容について御説明させていただきます。

11ページをお願いいたします。安全性に係る試験の概要でございます。

まずは動物体内運命試験でございますけれども、(1)ラットのところで……。

○ 西川座長

すみません、開発の経緯等をお願いします。

○ 丸野専門職

失礼しました。9ページ、開発の経緯をお願いします。

カルバリルは、ユニオン・カーバイト社によって開発されたカーバメート系殺虫剤ということで、神経系のアセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することで殺虫作用を示すということで、1960年に初回登録が取得されておまして、りんご、きゃべつ等に登録されております。また、ポジティブリスト導入に伴う暫定基準が設定されておまして、飼料への暫定基準値の設定が依頼されております。

根本先生のコメントですけれども、「アセチルコリンエステラーゼ」の略称「AChE」につきましてですが、ここでしか出てこないのを略さないほうがいいのではないかと思います。

また、與語先生からISOの日本語表記を確認してくださいということで、「カルバメート」かもしれませんということでコメントいただいておりますけれども、ここについては、評価書作成上の整理として「カーバメート」としてやっているところが多いでございますので、それに倣って「カーバメート」でできればと思っているところなのです。

続きまして、11ページ以降説明させていただいてよろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生すみません。1点、先ほどのアセチルコリンエステラーゼの関連で、ちょっと飛んで恐縮なのですが、評価書の84ページの別紙2なのですが、上から4行目に脳コリンエステラーゼという BChE というのがございますが、こちらも出てまいりませんので、「コリンエステラーゼ」を「ChE」と略語をすることで全て代用できておりますので、恐縮ですが、この「脳コリンエステラーゼ」の略称を表から落とさせていただければと思いますので、よろしく願いいたします。

○ 西川座長

わかりました。

○ 丸野専門職

それでは、11ページの動物体内運命試験でございます。

(1) ラットの①ということで、吸収率のところでは玉井先生からボックスのとおりコメントいただいております。排泄率を算出する段階で、ケージ洗浄液を吸収分として加えるかによって、数値が変わりますということで、先に13ページでございますけれども、こちらの排泄のところを見ていただければと思うのですが、まず根本先生から排泄率の計算に当たって「ケージ洗浄液」分を加えて、「カーカス」分を引くということで修正いただいているところでございます。

その下の玉井先生のコメントでございますけれども、吸収分ということでケージ洗液を外したままでよいかということで、入れるべきではないのかということでコメントいただいております。御検討をお願いいたします。

1ページ戻りまして、続き御説明させていただきます。

12ページに②分布が示されておりますが、「臓器・組織中の残留放射能濃度は低く」ということになっております。

③代謝でございますが、「尿中に認められた未変化のカルバリルは僅か」ということです。また、根本先生から修正いただいているところなのですが、「抱合体及び高極性代謝物を含む多数の代謝物が認められた」ということと、「遊離代謝物として代謝物 W、F、U 等が、抱合体を酵素又は酸加水分解後に」ということなのですが、下のボックスにあります抱合体としてグルクロン酸、硫酸あるいはグルタチオンが考えられるので、当初は「アグリコン」としていたところなのですが、用語として適切でないということで「抱合体」として表1を修正しております。

続きまして、先ほどの排泄のところなのですが、こちら根本先生から本文のところでは数字の修正、先ほど御説明したところなのですが、いただいております。また本剤の主要排泄経路は尿中ということで、投与後24時間で大部分が排泄されるものということです。

(2) ラット②なのですが、こちらは①吸収のところでは玉井先生からいただきました御修正なのですが、「血中濃度」は、全血中、血漿中など複数の意味に解釈されるので、ここでは「全血中濃度」とすべきではないかというコメントをいただいております。

②分布のところですが、当初「主要組織」というふうにしていたのですが、こちらから根本先生から、「血液及び低用量の脳、高用量の脳、肝臓、脂肪」ということで具体的に修正いただいております。

あわせて 15 ページの表 5 のほうもタイトルを修正いただいております。また、内容につきまして根本先生から御修正いただいております。

③代謝のところですが、こちらから根本先生からの修正いただいているところですが、こちらも「血漿中に経口投与群では未変化のカルバリルは認められず」というところがございます。

続きまして (3)、これは参考資料という扱いにしておりますけれども、こちらから根本先生からの御修正を本文中にいただいております。

表 6 につきましても先ほどと同じものなのですが、「アグリコン」と当初されていたところ、「抱合体」ということで修正いただいております。また、下のボックスにもございますけれども、表に当初は「原点/抽出残渣」と入れていたのですが、抽出方法や分析方法で原点放射能、抽出残渣の値や意味するところが異なってきますので、本表においては、この項は要らないのではないかとというふうにコメントいただいております。

続きまして②排泄なのですが、根本先生からの御修正で、当初「24 時間で大部分の」とされていたところなのですが、「投与後 24 時間内に」というように御修正いただいております。こちらなのですが、用語の整理上のところなのですが、御修正いただいた「内に」についてのところなのですが、用語の整理上の問題として、これまで「内に」ではなくて「で」というふうにしておりまして、ここは大変恐縮なのですが、用語の整理ということで原案のままにできればと思っているところなのですが、よろしいでしょうか。

○ 横山課長補佐

もう少し補足させてください。

評価書の書き方として、「投与後 24 時間」と書かせていただいているときは、投与から 24 時間までの間の尿を集積してずっととっているという意味で、例えば、投与 24 時間ワンポイントだけのときは、「投与 24 時間後」というわかりやすい——わかりにくくて申しわけないので、一応書き分けておりまして、今回のケースですと「投与後 24 時間」と書かせていただいておりますので、投与から 24 時間以内という意味を含めた形で整理させていただいておりますので、ですので、通常の整理どおり「投与後 24 時間で」のままにさせていただければと考えているところなのですが、御確認いただければと思います。

○ 丸野専門職

続きに行かせていただきます。

17 ページですが、(4) イヌのところですが、これも参考資料という扱いにさせて

いただいておりますが、本文中で根本先生、玉井先生から御修正いただいているところなのですけれども、「投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率」というところで、「単回経口投与群で 70.4～87.3% TAR」ということで数字の修正いただいております。

また、「尿中放射能の大部分は抱合体及び未同定の高極性代謝物」というところ、「酵素又は酸加水分解処理」ということで修正いただいております。

その他、本文中修正いただいております。

あわせて表 9 ですけれども、根本先生からこちらに示しておりますとお修正いただいております。

(5) イヌ②のほうですが、こちらも参考資料という扱いですけれども、本文中修正いただいております。

(6) イヌとラット、こちらも参考資料とさせていただきます。

(7) 畜産動物なのですけれども、こちら①ウシでございますが、根本先生からの修正をいただいているところなのですけれども、あと下のところで玉井先生からのコメントで表 11、最終投与 18 時間後の主要臓器・組織における残留放射能濃度ですけれども、これに対応するコメントがないと指摘をいただいておりますので、網かけ部分ですけれども、「主要臓器・組織における残留放射能濃度は、最高で腎臓に 1.00 µg/g 認められ、投与量に相関して増加した」という文章を事務局修文として入れております。

②ニワトリ、こちらも参考資料とさせていただきます。

続けてよろしいでしょうか。

○ 西川座長

ここで一旦切りたいと思います。

9 ページに根本先生のコメントがありまして、「AChE」という略語はここでしか使われていないので、そのまま「アセチルコリンエステラーゼ」にしてはどうかという御意見です。先ほど事務局からありましたように、これに伴って 84 ページの「脳コリンエステラーゼ」の略称も削除ということですので、特に問題はないかと思います。

それから、與語先生から「カーバメート」と「カルバメート」、両方の表記の方法があるのですが、通常「カーバメート」ということで……。

○ 横山課長補佐

一般的に言われている用語として、「カーバメート」と言ったほうがわかりやすいかなと思いますので、そのようにさせていただきます。

○ 西川座長

與語先生、よろしいですか。

○ 與語専門委員

それでいいと思います。今調べたら、農薬工業会も「カーバメート」を使っているのです。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから、次が 11 ページからの動物体内運命試験についてで、ここでは根本先生、玉井先生から幾つかの本文と表の修正、あるいは記載整備のコメントが出ておまして、おおむね御指摘のと通りの修正がなされているというふうに理解しておりますけれども、何か補足がございましたら、根本先生、玉井先生、よろしくお願いします。

○ 根本専門委員

1 つだけなのですけれども、16 ページの 18 行目、先ほど「24 時間で」ということで、それは了承しましたが、その後の「大部分の」というのは残すのでしょうか。

○ 横山課長補佐

先生の御指示どおり削除させていただければと思います。

○ 根本専門委員

では、結構です。

○ 西川座長

玉井先生、いかがですか。

○ 玉井専門委員

11 ページの 20 行目の「82%」はどう変えるのですか。結局、13 ページの……。

○ 横山課長補佐

13 ページの表 2 にケージ洗浄液の数字がございまして、ケージ洗浄液の扱いなのですけれども、糞と尿がまじっているようなこともあるかと思うのですけれども、基本的には抄録のほうで、例えばケージ洗浄液も含めて吸収率の計算がしてあるようなときは含めたり、ほとんど尿中に代謝物が行って糞に未変化のものが出るような量は、そんな大したことがないというようなときはケージ洗浄液も足し上げても吸収率として問題ないかなというように足したりとか、ケース・バイ・ケースでその剤に応じてやらせていただいているところございまして、今回この剤の排泄パターンなど御覧いただいて、足したほうがよろしいと御指示をいただければと思うのですけれども、足すとしますと、ここの 11 ページの「82%」、雌で 91.8、雄で 92.2 となりますので、「91.8%以上」というような表記をさせていただければと思うのですが、御指示いただければと思います。

○ 西川座長

玉井先生、どちらがよろしいですか。

○ 玉井専門委員

習慣的にこれは吸収分とすると思っていたのですけれども、これを見る限り、尿に非常に多いので、多分尿というふうにとったほうが。

○ 横山課長補佐

では、足したもので書かせていただきます。ありがとうございます。

○ 西川座長

そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

ほかはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

後の評価にかかわってくるので1つ補足させてください。

畜産動物のウシのほうで代謝物 H というのが 27.2%TRR ということで、先般御説明した暴露評価対象物質の対象に入ってくるような数字が出てくるのですけれども、16 ページを御覧いただきますと、この代謝物 H というものはラットでも出てくる代謝物でございますので、暴露評価対象物質選定のスキーム上はここで動物と家畜の共通代謝物ということで、選定の対象から外れていくということだけ御確認いただければと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、続きまして植物体内運命試験について説明をお願いいたします。

○ 丸野専門職

それでは、20 ページの植物体内運命試験でございますけれども、(1) なのですが、当初「ラディッシュ」としていたところなのではございますけれども、與語先生からのコメントでございまして、「だいこん」ではだめなのかということで、品種を確認しましたところ、こちらはだいこんということですので、タイトルを修正しております。

こちらにつきましては、葉全体に散布ということで、根部への移行は 3.6%TAR で洗浄後の葉及び根部の抽出画分中の主要成分は未変化のカルバリルということでございました。

20 ページのほうで、與語先生から表 13 の数値についてコメントいただいております。

数値の根拠がわからなかったということで、「8.3%TAR」ではなかったのかということで、そのとおり修正しております。

その他、「追記」というところではございますけれども、表の整理のほうで書かせていただいておりますけれども、表中の表 13 の総残留放射能濃度の「%TAR」というところなのですが、抄録を確認したところ、「%TRR」の間違いだということです。この点については、カラムを残留放射能の成分分析で葉又は根の%TRR で整理されているので、ここで残すとわかりにくくなることから、1列削除してよろしいでしょうかということです。

続きましていんげんでございますけれども、(2)、(3)として、いんげん①、②というふうにありますけれども、これはカルバリルの処理方法が違うものなのではございますけれども、①のほうでは浸漬処理です。

処理直後の莢の表面洗浄液から 95.4%TAR が回収されたということです。処理 16 日後は有機層画分に 2.0%TAR、水層画分に 27.2%TAR 抽出されたということです。

処理量について浸漬に用いた ¹⁴C-カルバリル溶液の単位及び処理量について確認中ということだったのでございますけれども、網かけしているところなのですが確認したところ、処理量が不明だったということです。

その他、與語先生からコメントいただいているところで、「処理直後の莢の表面洗浄液

から 95.4%TAR が回収された」の部分ですけれども、意図が理解できないとコメントいただいております。処理後の降雨を想定するならば記述は意味があるけれども、処理 16 日後では大部分のカルバリルが内部に吸収されたとの記載があり、吸収性が高いことを示しているということです。また、二重下線、「代謝物 B、C 及び H」のところは、莖と子実両方であれば、H の場合、原点における割合は不明であるけれどもということ、それでも TRR が 10%を超えていると言えるかとコメントいただいております。

(3) いんげん②ですけれども、こちらは葉全体に滴下処理したものですけれども、こちらにも網かけに書いておられますとおりで、カルバリルの単位及び処理量については、確認したところ処理量は不明だったということです。また、與語先生からの指摘に従って修正しております。また、波線の部分ですけれども、(2) と同様の理由で理解できないということです。

続いて (4) の小麦ですけれども、こちらも葉面処理及び注入群でそれぞれカルバリルの動態をみているものなのですけれども、葉面処理では葉の有機層画分からは未変化のカルバリルが 2.31~3.91%TRR、代謝物 F がまた検出されたということで、水層画分からは酵素及び加水分解処理によって、検出されたアグリコンとしてカルバリルや代謝物がみられているということで、與語先生からのコメントをいただいて修正しております。

また、注入群からは、葉の抽出画分からは未変化のカルバリルが 5.12~11.2%TRR、代謝物 F が 0.75~0.82%TRR 検出されたということです。

(5) りんごのところにつきましても、與語先生からのコメントをいただいておまして、当初は「果皮中の放射能は経時的に果肉へ移行する」と原案として書いていたところなのですけれども、時間的経過が書かれていない状況では「速やかに」というふうに修正したほうがよいのではないのかとコメントをいただいております。

あとは「事務局より」ボックスで表の整理について御意見伺っていたところなのですけれども、與語先生からは了解しましたということで御了承いただいております。

土壌中運命試験、次へ行かせていただきます。

(1) 好氣的及び嫌氣的湛水土壌中運命試験でございますけれども、こちらも與語先生から本文中に修正の指摘をいただいております。試験の結果としましては、カルバリルは好氣的条件では速やかに分解ということで、嫌氣的条件では比較的穏やかに分解されるということですけれども、いずれにせよ、CO₂ まで分解されると考えられたということです。

(2) につきましても與語先生から修正いただいております。土壌吸着試験でございますけれども、先生からの指摘を反映しております。

4 番の水中運命試験でございます。

こちらにつきましても、カルバリルの加水分解試験でございますけれども、酸性条件では未変化のカルバリルのみが検出されたということなのですが、塩基性条件で急速に分解されて 48 時間後に代謝物 B までなるということです。

また、抄録の該当のページにつきまして先生から修正をいただいております。

(2) 水中光分解試験ですけれども、こちらについては放射能の回収率は 94.5%であり、未変化のカルバリルが 33.4%TAR 認められたと。あと (1) 同様に、分解物 B が 62.4%TAR 検出されたということです。

(3) 水中光分解試験ですが、こちらは未変化のカルバリルに加えて、分解物がその他検出されたということです。

5 番の土壌残留試験につきまして、当初原案として参照した資料に記載がなかったというふうにさせていただいたのですけれども、與語先生からの御指摘で抄録中にあるだろうということで、このとおり追記させていただいております。失礼しました。

続いて、6 番の作物等残留試験で (1) 作物残留試験でございますけれども、これについて可食部におけるカルバリルの最大残留値ということで、温州みかん（果皮）の 12.0 mg/kg が最大残留値であったということです。

與語先生からこちらも指摘いただいたところで、ももというのが 87 ページに作物残留試験の結果があるのですけれども、数字として、もものほうが大きく出ているのではないかとということで御指摘いただいていたのですが、これは果皮の値でございます、それで可食部にというところで、こちらは温州みかんの果皮を記載させていただいているところです。

(2) 畜産物残留試験では、カルバリル及び代謝物 H 及び AA なのですが、乳牛使った試験ですけれども、「腎臓で最も高い濃度で検出され」ということで、こちらも與語先生から数字の修正いただいておりますけれども、「最大残留値が 2.3 µg/g (カルバリル)」、あと代謝物等です。

○ 西川座長

ありがとうございました。

植物体内運命試験から土壌中運命試験、作物等残留試験について説明していただきました。

與語先生から幾つかコメントが出ておまして、それを踏まえて主に本文及び表の修正、あるいは記載整備がなされております。

與語先生、補足お願いします。

○ 與語専門委員

まず、21 ページの 9 行目のところ、事務局からの質問で、この部分の波線を削除ということですか。そういうことではないですか。

○ 西川座長

何ページ。

○ 與語専門委員

21 ページの 9 行目。

○ 西川座長

波線がありますね。

○ 與語専門委員

質問は、これを削除ということですか。

○ 横山課長補佐

すみません、先生から意図が理解できないというコメントをいただいています、扱いをどうしたらよろしいか苦慮しているところなのですけれども。

○ 與語専門委員

そういうことですね。わかりました。このカラムを 1 列削除してよろしいですかという質問、それと関係するということですか。また違うことですか。

○ 堀部課長補佐

前のページのだいこんで表 13 の総残留放射能の網かけで「%TRR」と修正させていただいた下、全部数字を見え消しさせていただいていると思うのですけれども、実はこの%TRR の出し方というのが全体のサンプルの中で葉の表面洗浄液にどれだけというふうな形になってしまっていて、右のほうは葉の総残留放射能に対するカルバリルや代謝物の数字を持っているものですから、この%TRR と右のほうの代謝物の%TRR が分母が違って同じ表現では誤解を招くのではないかと思って、総残留放射能のほうの%TRR というのはあまり意味のある数字にはなり得ないので、ここをまず削除させていただければと考えているところなのですが、いいですか。

○ 與語専門委員

わかりました。それは結構です。関係があるのかと誤解していました。

それはオーケーで、先ほどの 9 行目のところですが、1 つの方法としては全部削除してしまうか。ではなければ、これ文章続くとややこしいので、完全に分けて、単純に処理量を確認できたみたいなどころだけなので、削除がよいと思います。

それが同じようにいくと、22 ページの 7 行目のところも削除でもよいと思います。

○ 西川座長

波線の部分を削除ですね。では、そのようにしたいと思います。

○ 與語専門委員

それから、また戻って申しわけないですが、先ほど根本先生の御指摘があった「アグリコン」という表現なのですが、もしも同じ考え方でいくと、このアグリコンもあまり適切な表現ではないのかもしれないのですが、ここら辺はいかがですか。

○ 根本専門委員

動物代謝と植物代謝は違うと思うので。植物の場合、抱合体としては糖以外に何かありますか。

○ 與語専門委員

糖以外は、あまりないです。

○ 根本専門委員

では、アグリコンでもいいのではないですか。

○ 與語専門委員

大丈夫ですか。わかりました。では、この表現は残しておいていいということで、よろしいかと。

あと 22 ページの上のところのカラムの中の一番最後の私が聞いている TRR が 10%超えるという、H が超えるというのですけれども、これは事務局としては原点も含んで超えているというので、それはよいという判断なのですか。抄録でいうと、代謝の 38 ページの表 2 になるのですが。

○ 横山課長補佐

すみませんでした。今代謝の 38 の抄録の表 2 の記載を確認しますと、子実のほうは H と原点物質合わせて 28.3%という記載になっておりまして、そうしますと、評価書 21 ページの 14 行目の記載は事実と違いますので、この評価書案の 14 行目の「H」を削除するということがよろしいですか。

○ 與語専門委員

はい、それでよいと思います。

○ 西川座長

そうすると、代謝物 B 及び C ということでですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

ほかによろしいですか。

○ 與語専門委員

ほかは、特に大丈夫だと思います。

○ 西川座長

27 ページに最大残留量についての、ももはどうかというコメントがたしかあったと思うのですが、そのへんはいかがですか。

○ 與語専門委員

それもさっき説明で、ももの場合は果皮の値でそれは含めないということでしたので、それで了解しました。

○ 西川座長

可食部ではないからということですね。

○ 與語専門委員

可食部ではないと。

○ 西川座長

では、事務局案のとおりにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

すみません、補足なのですけれども、抄録上、この剤のももへの使い方は発芽前に使うと書いてあって、作残のサンプリングがももの果実の収穫前 14 日にとっているのですけれども、それは発芽前という使用時期ともう既にそもそも合っていないので、ももの最大残留値は実際の使用現場にも即していない状況での作残の試験だったことを説明不足ですみません。加えて皮ですので。

ただ、皮の場合に、例えばりんごの皮とかの場合ですと、もし分けて分析してあった場合に、餌になる可能性があれば、それは藁の場合に時々最大残留値を書くことがあるのはそういう意味で、可食部でなくても書きますが、基本的には可食部でおまとめいただくのと、それから使用の適用の範囲内で書くという両方のファクターがありますので、今回の場合には両方のファクターともに外れているというふうに御理解いただければと思います。よろしくお願いたします。

○ 與語専門委員

了解しました。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、続きまして急性毒性試験から亜急性毒性試験の前まで説明をお願いします。

○ 丸野専門職

それでは、7 番の一般薬理から行かせていただきます。

27 ページの 7 番、一般薬理試験でございますけれども、こちらとしましてはラットを使ったもので 7 か月間の混餌投与では 700 ppm 投与群で VMA 排泄の増加、単回経口及び 3 日間連続投与で尿中 VMA 及び MHPG の排泄に増加が認められたということでございます。

続いて 8 番の急性毒性試験です。

(1) 急性毒性試験ということで、カルバリルの亜急性毒性試験の結果が表 17 に示されております。LD₅₀ がこのとおりの値で出てきているところですのですけれども、表中で川口先生、長野先生、山手先生から所見について修正いただいております、そのとおり反映しております。

また、山手先生からのコメントで 29 ページの表の真下にかけているところなのですけれども、マウス、ネコでみられた小腸の黄変について所見の意義が不明ということで、表中に 28 ページの例えば経口、マウスのところで「小腸の黄変」とございますけれども、これは残したほうがいいのかどうかというコメントをいただいておりますので、先生方から御指示いただければと思います。

あと代謝物を使って急性毒性試験がされた結果が表 18 に示されてございます。

(2) 1 週間毒性試験ということで参考資料にさせていただいているものでございますけれども、ラットを用いたものですが、500 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、50 mg/kg 体重/日以上投与群で赤血球の ChE 活性阻害ということでございます。

(3) のほうで 1 週間毒性試験。代謝物を用いたものですが、これも参考資料とさせていただきます。

ちょっと飛びますけれども、次の 31 ページのところで参考資料とすることについて先生方から了解しますというふうにコメントいただいております。

代謝物 B と C、D 及び F、G を用いたものでございまして、体重増加抑制が認められたほかには検体投与による影響は認められなかったという結果になっております。

31 ページの (4) でございますけれども、急性神経毒性試験（ラット①）でございますけれども、結果としては、FOB で認められた所見は雌の立ち上がり回数低下を除いて、投与直後に全て認められたということ、15 日後に採取した組織の神経病理学的検査では検体投与による影響は認められなかったということです。

50 mg/kg 体重以上投与群で振戦等が認められておりますので、急性神経毒性に対する無毒性量を雌雄ともに 10 mg/kg 体重としております。

(5) のほうが急性神経毒性試験、これはラット②のほうですが、同じように急性神経毒性試験されているもので、結果としては 10 mg/kg 体重以上投与群のほうで雌雄で脳と赤血球の ChE 活性阻害が認められたということで、最低用量の 10 mg で出ておりますので、急性神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重未満というふうにしております。

(6) のほうですが、ラット③ということで、表 20 に所見が示されておりますけれども、無毒性量としましては 10 mg/kg 体重以上の投与群で脳と赤血球の ChE 活性阻害が認められたということで、それ未満ということです。

表 20 の所見につきまして、長野先生と川口先生から修正のコメントをいただいております、それを反映しております。

(7) の急性神経毒性試験（ラット④）ですが、これは参考資料という扱いにしているのですが、長野先生からのコメントで参考資料にした理由につきまして、試験内容の記載が (5)、(6) と同じ程度なので、「動物数が少ないため」というふうにしたほうがよいということで、下の脚注の 11 のところなのですが、修正しております。

結果としましては、投与後 24 時間に 1,000 mg/kg 体重の全ての動物及び 500 mg/kg 体重投与群の雄 1 例並びに雌 2 例が死亡したということで、神経症状が示されています。

(8)、こちらも参考資料でございますけれども、ラットを用いたもので 15.0 mg/kg の体重投与群での赤血球 ChE 活性阻害等及び 3.0 mg/kg 体重以上投与群での脳 ChE 活性阻害ということです。

(9) の急性神経につきまして、こちらも参考資料ということで脳と赤血球の ChE 活性阻害について記載されております。

(10)、こちらイヌですが、これも参考資料ということで 25 mg/kg 体重/日投与群で、これも血漿と赤血球の ChE 活性阻害ということです。

(11) でございますけれども、ニトロソ体を使った単回投与毒性試験がカナダの評価

書に示されておりまして、参考資料というふうにさせていただいておりますけれども、そのボックスにあるとおりで山手先生、川口先生からは参考資料とすることについて了解いただいたということです。

これについては、酸性条件下でカルバリルがニトロソ化されると考えられるところから、このような試験がされたというところですが、扱いについて、先生方の御意見を伺えればと思います。

9 番のほうは眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験ということで、ウサギを用いた試験では、眼に対するごく軽度の刺激性が認められましたが、皮膚に対しては刺激性は認められなかったということ。

また、モルモットを用いた皮膚感作性試験で Buehler 法及び Maximization 法が実施されということで、結果は陰性であったということですが、下のボックスですが、抄録では毒-183~187 という、こちらのほうが参考資料扱いとされていたのですが、毒-15~19 と合わせて評価書案では参考資料扱いとはしていないということでまとめております。先生方からこれで了承ということでいただいております。なお、長野先生から参考資料とするに同意しますとされているのですが、先ほど長野先生から、これは参考資料としないことに対して同意いただけたということで伺っております。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、順番にいきますと、薬理試験についてはコメントがない。急性毒性試験については、幾つかの用語の修正案が出ております。おおむねコメントのとおり修正されていると思うのですが、1 つ、山手先生から小腸の黄変についての意義がわからないということですが、山手先生、補足お願いします。

○ 山手専門委員

黄色くなっているということなので、経口投与で被験物質そのものの色が着染しているのか、あるいは急性黄疸でもあるということなのか。その理解は難しいなということで。

ただ、こういう表現になっていますので、意義はわからなくても、このまま残すしかないかなと思います。

○ 西川座長

あと同様に、28 ページの表 17 の 2 つ目の試験に「消化管の赤から黄色化」というようなところもあって、これも恐らく同じように——特に黄色化については機序はわからないということだと思いますので、これも一応そのまま残すことになるかと思います。

○ 山手専門委員

結構です。

○ 西川座長

それから、29 ページの表の一番下のところに、これは山手先生と川口先生から、これは 2 つの案があって、どちらかにということですか。

○ 山手専門委員

そうですね。僕ちょっと間違えていまして、「肺膿腫」ではなくて「肺膿瘍」のつもりで書いたのですけれども、これは結局「化膿性の肺炎」だと思えますけれども、「肺膿瘍」で統一しておけばいいのではないかと思いますけれども、川口先生、どうでしょうか。

○ 川口専門委員

それでいいと思います。

○ 西川座長

「肺膿瘍」だけにして、「化膿性肺炎」は削除ですか。

○ 山手専門委員

はい。

○ 西川座長

これ多分「又は」という言葉は不適切だと思います。ただし、「膿瘍」と「化膿性肺炎」がどちらかある場合もあるので、「/」でつなげてはどうかと思いますが、いかがですか。

○ 山手専門委員

それでも結構です。

○ 西川座長

よろしいですか。

○ 川口専門委員

はい。

○ 西川座長

それでは、「肺膿瘍/化膿性肺炎」にしたいと思います。

○ 横山課長補佐

先生、29 ページの表 17 の中にカナダの評価書からもってきた言葉で「liquid filled stomach」というのがありまして、適切な訳がわからなくてそのままにしていたのですけれども、28 ページに「胃内の検体様物質の貯留」という言葉がありまして、同様にこのように修正させていただいてもよろしいでしょうか。

○ 西川座長

英語表記のままよりは同様の所見と考えられる今説明のあった表記に変えていただければと思います。

それから、しばらくコメントがなくて、32 ページの表 20 に若干の修正があります。これは誤植の訂正と記載の整備ですので、特に議論の余地はないと思います。

それから、33 ページの (7) ラット④の急性神経毒性試験について、それを参考資料としたのが詳細不明というよりは動物数が少ないということを理由にするということで、これもよろしいかと思います。

それから、もう一つ問題として事務局から指摘があったのは、34 ページの (11) *N*-ニ

トロソカルバリの単回投与による、これは発がん性試験と言っではいけないと思うのですけれども、この記載をどうするかということで、詳細が不明であるので参考資料にするということです。

これについて、少し御意見をいただきたいと思います。山手先生、川口先生からその事務局案でよいというコメントが出ております。

長野先生いかがですか。

○ 長野副座長

確かにカナダの評価書にはニトロソ化合物の評価の文章が出ているのです。ただ、どういふ評価上の意味があるかをどこかに記載しておいたほうがよいと思います。

○ 西川座長

どこかに何を記載するのですか。

○ 長野副座長

評価上どういう意味があるかということです。

○ 西川座長

その記載はこの部分がよいのか、あるいはもっと後に——例えば、46 ページに *N*-ニトロソカルバリの発がん性試験に関する部分があるのですが、そのあたりにしたほうがよいのか。どちらでしょうか。

○ 長野副座長

発がん性の部分の一番最後に書いたらどうでしょうか。

○ 西川座長

では、一応ここでは、この事務局案のとおりとして、後で別途この試験について簡単に追記するというにしたいと思います。

ほかにございますか。

○ 堀部課長補佐

関連で、先ほど座長、副座長と打ち合わせをさせていただいていたときに 11 番の試験、34 ページの 11 行目から 12 行目のところなのですが、死亡例と腫瘍性病変のところを「及び」でつないでしまうと、これがどの動物、内訳を示しているのか、何を示しているのかわからないのではないかとということで、原文を確認しましたところ、ここは死亡例は 14/16 だったということと、腫瘍性変化がこういうふうに認められたということが単純に併記されておりました。「及び」でつないでしまうとわかりにくいということでしたので、例えばですけれども、12 行目のところ、「死亡例が認められたほか」とか「認められ、また」とか何かうまくつないで、両方を併記するような形で、すみませんが、文章をもう少し工夫させていただきたいというのが 1 点です。

もう一点なのですけれども、すみません、33 ページの 17 行目のところで、「15.0 mg/kg 体重投与群」とあるのですが、これは「以上の投与群で認められた」ということが評価書上出てまいりますので、「体重以上投与群」というふうに「以上」という言葉を

挿入させていただきます。

○ 西川座長

ありがとうございます。単回皮下投与による試験で死亡例があつて、多型細胞肉腫、紡錘細胞癌、恐らくこれは軟部組織の腫瘍性病変だと思うのですが、明確な発生頻度については書いていないということなのですよ。そういう腫瘍が投与局所に認められたということだけなので、参考資料扱いでもありますので、そのような記載にとどめたいと思います。

それでは、続きまして亜急性毒性試験について説明をお願いします。

○ 丸野専門職

35 ページ、お願いいたします。

10 番、亜急性毒性試験でございます。

(1) のところで 90 日間亜急性毒性試験（ラット）でございますけれども、こちらにおきましては、250 ppm、これが最低用量ですけれども、投与群で甲状腺のろ胞上皮細胞肥大が認められたということで、無毒性量が 250 ppm 未満としております。また、1,500 ppm とか 7,500 ppm でもいろいろ所見がみられておまして、腎臓の移行上皮過形成等がみられております。

長野先生からのコメントですけれども、表 22 の下ですが、病理組織検査の結果は統計検定を実施していないと考えますということをお願いしておまして、それを受けて網かけ部分ですけれども、表 22 の下のところで「統計検定を実施されたか不明であるが、影響と判断した」と入れております。

続いて (2) イヌを用いた 5 週間の亜急性毒性試験ですけれども、結果としては次の 36 ページに行きますが、表の下に書いておりますけれども、検体投与による影響は認められなかったということで、本試験における無毒性量は雌雄とも最高用量の 125 ppm としております。

「事務局より」というところで海外評価機関の NOAEL ということを入れておりますけれども、長野先生から豪州のところで「LOAEL」ではなく「LOEL」というふうに修正いただいております。

(3) のほうは、90 日間の亜急性神経毒性試験、ラットを用いたものですけれども、毒性所見が表 24 にありますとおり流涎、振戦等神経所見が認められております。

神経病理学的検査においては検体投与による病変は認められなかったということなので、無毒性量としては 12 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で赤血球と脳の ChE 活性阻害等が認められたということで、雌雄とも 1 mg/kg 体重/日としております。

次のページですが、表の下に 2 行目のところですが、事務局より」ということでボックスを入れております。雄の 1 mg/kg 体重/日の投与群で認められておりました前肢握力低下について用量相関性が明らかでなかったため、当初案として影響としませんでした。こちらについて先生方の御意見を伺ったところなので、山手先生から

はこれでよいと御意見いただいております。

また、長野先生と川口先生から、後肢の握力低下のほうも影響としないほうがいいのではないかということで、こちら雄のほうの 10 mg/kg 体重/日に入っていたものなのですからけれども、これも用量相関性が明らかでないということから削除というふうに御指示いただいております。

「事務局より」ボックスのところで、先ほどと同じように豪州のところ、「LOEL」と修正いただいております。

続いて(4) 90日間亜急性毒性試験につきましては参考資料としたところなのですが、その理由につきまして雄のみを用いて1用量で実施された試験ということで、先生方から了解しましたとコメントをいただいております。

なお、検体投与による影響は認められなかったというのが試験結果です。

続きまして38ページへ行きますが、(5)番の4週間の亜急性経皮毒性試験、これも参考資料ということなのですが、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球のChE活性阻害ということと、同群の雌雄で体重増加抑制が認められたということです。

そのボックスに書いているのですが、カナダのほうでは、ベンチマークドーズを使って、脳ChE活性が10%阻害される用量を出しているのですが、農薬専門調査会ではBMD法は使用していないということで、こちら参考資料にしたということにしております。このことについて、先生方から同意するというふうにコメントをいただいております。

(6)につきましては、11行目のところですが、ニトロソ体を使った「10又は20週間の亜急性毒性試験」ということとさせていただきます。こちら参考資料というふうにさせていただきます。

○ 西川座長

ありがとうございました。

それでは、まず35ページの(1)ラットの90日試験について、これは長野先生のコメントを踏まえて、「統計検定を実施されたか不明であるが、影響と判断した」という脚注に変えたということです。

長野先生、補足ありますか。

○ 長野副座長

これで結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから、36ページの(3)ラットの90日間亜急性神経毒性試験について、問題になったのが握力の低下について、当初は事務局から前肢の握力低下についての意見を求めたわけですが、山手先生、長野先生、川口先生の御意見を総合しますと、前肢、後肢とも握力への影響はないと判断したほうがよいというふうに理解されます。

川口先生、これについて何か補足ございますか。

○ 川口専門委員

農薬抄録の毒-34 の中ほどに前肢握力、後肢握力のデータが載って有意差マークがついているのですが、前肢については 1、10、30 と一見有意差がついているのですが、あまり用量依存がみられるような数値の変化はなく、後肢の握力については 10 のみしか有意差はついていないので、どちらも用量依存性はないのではないかと判断されました。

○ 西川座長

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

そうですね。前肢のほうを中心にみていましたけれども、後肢も確かに用量相関性があるとは言えないのかなと思いますので、これで結構です。

○ 西川座長

長野先生いかがですか。

○ 長野副座長

川口先生の意見に賛成です。

○ 西川座長

したがいまして、前肢、後肢とも握力への影響はないというふうに評価したいと思いません。

あと亜急性毒性試験について何かコメント、御意見ございましたら、お願いいたします。ないようですので、続きまして慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○ 丸野専門職

それでは、39 ページお願いいたします。

11 番の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、イヌを用いたものですが、こちらは本文中ですけれども山手先生から修文いただいております。

本試験において、400 ppm 以上の投与群の雄及び 125 ppm 以上投与群の雌で脳 ChE 活性阻害が認められたということで、無毒性量は雄で 125 ppm、雌は 125 ppm 未満というふうに考えられたということです。

その表 26 の下に 10 行目のところから「事務局より」ボックスということで、脳 ChE 活性阻害について、雄は有意差はなかったのですが、32%阻害の認められた 400 ppm を影響としたことについて先生方に御意見伺ったところですが、先生方からは了解しますというふうにコメントいただいております。

続きまして、同じ試験なのですが、「事務局より」ということで、海外評価機関の NOAEL の値を示しておりますが、長野先生から豪州における値について、12 ページ、52 ページとも「3.8 mg/kg 体重/日未満」としているということでコメントいただいております。

ります。

山手先生から、海外評価書の NOAEL の 3.1 が表 37 と異なる理由はと御質問いただいておりますけれども、その下のところでございますが、混餌濃度が一緒でございます、これはコンバージョンテーブルを使用した換算によるものというふうに考えられるとしております。

(2) のほうですが、40 ページの 2 行目、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験、ラットを用いたものですが、こちらはいろいろ所見がみられているのですが、12 行目のところですが、7,500 ppm 投与群の雄で白内障の頻度が僅かに増加したとあります。ただ、こちらは病理組織学的検査で関連する所見は認められず、偶発的な変化であるとしております。

膀胱では 7,500 ppm、これは最高用量ですが、投与群の雌雄で移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の有意な増加、腎臓でも 7,500 ppm 投与群のもの、雄の 1 例でということなのですが、移行上皮癌が認められたということです。この腎臓の 1 例の扱いについて、先生方から御指示いただければと思います。

甲状腺では 7,500 ppm 投与群の雄でろ胞細胞腺腫の有意な増加、肝臓でも同じように 7,500 ppm で肝細胞腺腫の軽度増加が認められたということです。

無毒性量につきましては 18 行目以降なのですが、本試験において、7,500 ppm 投与群の雄及び 1,500 ppm 以上投与群の雌で赤血球 ChE 活性阻害等が認められたことから、雄で 1,500 ppm、雌で 250 ppm であると考えられたとしております。

表 28-1 と表 28-2 で所見を、2 年間と 1 年間で示しております。この表についてはこれでよろしいか、先生方から御指示いただければと思います。

また、表の所見について長野先生から修正の指示をいただいております。

表 29 のところで投与により増加した増殖性変化及び腫瘍性病変の発生頻度を示しております。

その下の「事務局より（追記）」というところなのですが、毒-59 の腫瘍性病変の検査数が 0 及び 7,500 ppm 投与群の雄の膀胱で 71 になっていることについて確認したということで、マーカー部、上の a のところに入れておりますけれども、このことについて先生方から御意見をいただければと思っております。

また、その下のボックス、4 行目の 2 つ目のボックスのところですが、1,500 ppm の投与群の雄の赤血球 ChE 活性阻害、こちらのほうは試験期間を通して 20%以上の阻害が認められていないため、影響とはしていないということで、先生方から同意するというふうに意見をいただいております。

3 つ目のボックスのところの海外評価機関の NOAEL でございますが、こちらは長野先生からいただいたコメントでございますけれども、JMPR のところですが、原案では「腎臓」とか入れていたところなのですが、JMPR では膀胱、肝臓及び甲状腺の腫瘍だけを記載しているという御指摘をいただきました。

43 ページの 2 行目、(3) 2 年間発がん性試験、マウスを用いたものですが、こちら本たたき台の ADI 案の設定根拠になるものなのでございますけれども、所見等が示されております。

11 行目に血管腫瘍が主に肝臓及び脾臓で認められたということで、雄では 100 ppm——これは最低投与量なのですけれども、100 ppm 以上の投与群で血管肉腫が増加ということ、1,000 ppm 以上の投与群で血管腫及び血管肉腫の合計が増加したということです。雌では 8,000 ppm 投与群で血管肉腫並びに血管腫及び血管肉腫の合計が増加したということです。

続いて、山手先生から修文いただいているところですが、**「腎臓では 8,000 ppm 投与群の雄で尿細管細胞癌の増加が、肝臓で 8,000 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の増加が認められた」**ということです。

無毒性量としましては、100 ppm 以上の投与群の雄で血管肉腫が認められておまして、雌につきましては 1,000 ppm 以上の投与群で膀胱の移行上皮細胞質内タンパク様滴が認められていることから、雄では 100 ppm 未満、雌で 100 ppm であると考えられたということです。

表 31-1 と表 31-2 におきまして毒性所見を示しております。こちら長野先生から修正の御指示をいただいております。

表 32 につきましてですが、こちらは検査数のところに削除のマークをつけているのですけれども、こちら抄録のほうに検査数の記載がなく不明なためということで——すみません、45 ページの一番上の網かけの「事務局より」ボックスのところ「事務局より（追記）」というところなのですけれども、検査数が不明なためということで、今後確認して記載できるところは記載したいと思っております。

表 33 のほうにつきましても、検査数が「80」になっておりますけれども、毒-76 の腎臓及び肝臓の検査数は、53 週の間と殺動物（各群 10）及び 105 週の最終と殺動物（各群 70）を合わせた数字となっていることを確認したということにさせていただいておりますけれども、これもこれでいいのかどうかということで 70 ということで検討すべきではないかということについて、先生から御指摘いただければと思っております。

あとその下のところですが、100 ppm の血管腫瘍の増加については長野先生からは投与による影響と考えるのが妥当と御意見をいただいております。高用量群で投与による発生増加がある場合には、当該試験の対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められれば、背景データの範囲内だとしても投与による増加と考えるのが妥当ということです。

川口先生からも同じように血管腫瘍について事務局案に同意ということでいただいております。

川口先生からのコメントですが、46 ページのボックスのところですが、「腎臓及び肝臓腫瘍」というところで「増加傾向」という表記にとどめるか、あるいは削除する

か、討議が必要というふうにコメントをいただいております。

また、2 つ目のボックスで「事務局より」のところで「NOAEL」ですけれども、長野先生から豪州のところは「LOEL」というふうに修正いただいております。

(4) のニトロソ体を用いた発がん性試験ですけれども、こちらも参考資料としておりますが、長野先生から修文をいただいております。これはカナダの評価書にニトロソ体を用いた試験が記載されていたということで、参考資料としたことについて山手先生と川口先生から了解しますといただいておりますけれども、これは先ほどの議論もあったところで、その考え方について整理してここに記載すべきなのかなというふうに考えております。

先生、以上でよろしいでしょうか。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず 39 ページのイヌの 1 年間試験についてディスカッションしたいと思います。

ここでは、雄において 400 ppm 群で 32%の阻害があったけれども、統計学的有意性はなかったということで、それを毒性とするかどうかについて皆さんからそれに同意するという回答が出ておりますので、これはこれでよろしいかと思えます。

それでもう一つは、40 ページの一番上の四角囲みの一番下で山手先生から海外評価書の NOAEL の数値がこの評価書と違っている理由について、海外では、特に JMPR では換算表を使った値なので、そこで違いが出てきたということです。

山手先生よろしいですか。

○ 山手専門委員

多分そうだと思っていたのですけれども、その一方で、この評価委員会ではコンバージョンテーブルは用いないと。実際摂取した摂餌量で出すということですね。

○ 西川座長

摂取量がわかっていますので、それに基づいて計算するのがより正確だと思いますので、そのようにしたいと思います。

それから、40 ページからラットの 2 年間の併合試験がありまして——どうぞ。

○ 森田専門委員

ちょっとエディトリアルなコメントなのですけれども、39 ページ、表 26 の雌のところのアルブミンの減少、「ALb」——「L」小文字ですね。

○ 堀部課長補佐

すみません。

○ 西川座長

どういうふうに直すのですか。

○ 堀部課長補佐

真ん中の「L」が小文字です。

○ 西川座長

いつもの表記のとおりに直してください。ありがとうございます。

それから、40 ページの併合試験についてですが、この 17 行目に「肝細胞腺腫の軽度増加」とあるのですけれども、この「軽度増加」というのは不適切な感じがしますので、「増加傾向」であれば「増加傾向」にさせていただければと思います。

表 28-1 及び 2 について記載整備等の修正が幾つか出ておりまして、それでよろしいかと思います。

問題は、表 29 の腫瘍性病変の発生頻度ですが、検査数がコントロール群と高用量群で 71 とあって、その 1 匹の追加が本来慢性毒性試験のための動物が採血時に事故死したので、それを追加してある。通常こういうことはしないのですよね。ですから、通常どおり、これらの部分について動物数を 70 にした場合に、全体の腫瘍の数値が動くかどうか含めて申請者にそれを確認のため依頼したいと思います。

1 匹ずつの増加であるので、評価における大きな違いはないというふうに思いますけれども、念のため、そのような取り扱いでお願いしたいということを伝えていただきたいと思います。

あとこの試験については特によろしいですか。問題は、腎臓の移行上皮癌が雄の高用量群で 1 匹、これを特記すべきかどうかということです。これ有意差もないので余り意味がないと思うのですが、ただ、腎盂上皮の過形成の増加と連動しているとみえますので、どうしますか。今申し上げているのは 40 ページの 15 行目に腎臓で雄の 1 例で移行上皮癌が認められた。これを特出するというか、特記したほうがよいかどうかについて御意見をいただきたいと思います。

長野先生いかがですか。

○ 長野副座長

移行上皮の過形成があって、かつマウスの腎盂の腫瘍というのは稀と思うのです。そういう意味で、事務局が 40 ページの 15 行目で書いているように、「腎臓では 7,500 ppm 投与群の雄の 1 例で移行上皮癌が認められた」という、この文章でいいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。ほかはよろしいですか。

山手先生、ないですか。

○ 山手専門委員

膀胱の移行上皮癌も有意に増えていますし、腎臓も泌尿器系で同じような組織構造を持っています。1 例といえども載せておくほうがいいかなと思います。

○ 西川座長

川口先生、よろしいですか。

○ 川口専門委員

はい、よろしいです。

○ 西川座長

ありがとうございます。

では、一応腎臓の移行上皮癌については 15 行目にある記載のとおりとしたいと思います。

その他はよかったですか。あとはほとんどコメントがなかったと思いますので。

あと表 28-1 と表 28-2 について、これは両方必要かという、そういうことですね。今までと同じだと思いますので、特に御意見があれば承りますけれども、よろしいですね。

ですから、もう少し引き続きこのような形でお願いしたいということになりますと思います。

それから、次が 43 ページのマウスの 2 年間の発がん性試験について、これについても一番大きな問題は、44 ページの表 32、これは血管腫瘍だけのまとめの表ですが、検査動物数はどうもよくわからないところがあって、恐らく 70 であろうと。試験のデザインから考えて思うのですが、45 ページの肝臓及び腎臓の腫瘍性病変の発生頻度を見ますと、これは 80 匹になっていて、そうすると 70 か 80 かどちらかになるということになりますし、80 というのは慢性毒性群を加えた数と考えられるわけで、これも本来適切な解析とは考えにくいので、これらについて申請者に数値が実際どうであったかということと、それを検査動物の対象とした理由のようなことについて確認をお願いしたいと思います。

70 であろうと 80 であろうと、とりあえず評価には大きな影響はないと思いますので、一応現在ある表を使って評価を進めたいと思います。

それで、まず表 32 を見ますと、これは血管性腫瘍の発生動物数のまとめですが、雄で見ますと血管肉腫の合計が——あまり明確な用量相関というか、一応用量相関性に増えておりまして、しかも低用量群から増えているということ。有意に増えているということ。ので、これが行く行くは ADI 設定に大きく影響してくるところです。

まず御意見いただきたいのは、この血管肉腫についてどこから有意な増加と考えるべきかについて御意見をいただきたいと思います。

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

今回のデータを見ますと、血管肉腫の発生は雄、雌とも最高用量の 8,000 ppm では増加しているということです。そうしますと、雄、雌ともに増えるというのは偶然とは考えづらいということで、まず血管肉腫自体はこの投与によって増えたと考えてよいと思います。その場合には、雌のほうには有意差は 8,000 ppm だけですけれども、雄のほうは 100 ppm まで増えていますので、有意な増加があれば投与による影響というふう考えたほうがよいと思います。

○ 西川座長

例えば、試験実施施設の背景データと比較してとかという、そういうことについてはいかがですか。

○ 長野副座長

背景データというものの自体が——上限値というのは、例えば試験の数が増えれば増えるほどどんどん上に上がっていってしまう数字です。そうしますと、本来発がん性がプラスであっても否定されるケースが多くなってしまいますのです。そういう意味では、ヒストリカルデータを使う場合には、投与による影響が試験全体としてあったかないかというときに使うべきであって、増加があった場合には有意差が、つまり、その試験における対照群との有意差が重要だと私は思っております。

○ 西川座長

実際背景データの範囲内であったかどうかについては、どうですか。

○ 長野副座長

背景データについては評価書の毒-67 ページに出ておまして、下の表です。血管腫瘍に関する背景データとの比較というところを見ますと、この本試験の 100 ppm の雄の発生数が出ているのですが、肝臓が 4/70 で 5.7%、背景対照データが 0~8.3%ですから、それ以内。それから、脾臓も 100 ppm の雄は 2.9%ですが、背景対照データが 0~4.2%ということで、この施設での範囲の中には入っている。いわゆる上限を超えてはいないということです。

○ 西川座長

超えていないですね。ただ、試験ごとの評価として対照群と比較すると有意な増加であったと、そういうことですね。

○ 長野副座長

そうです。

○ 西川座長

血管肉腫の評価が非常に重要ですがけれども、山手先生いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

ICR マウスということですので、ほかのハイブリッドですか、B6 とか BDF₁ とか、そういうハイブリッドでは割と血管系の腫瘍が多いなという印象、ICR に比べて多いなと。

今回、この ICR を使っているという意味では、僕の印象では多目に出ているかなという気はしました。投与用量に沿って多く出ているかなという印象を受けました。

そういう腫瘍なのですからけれども、マウスでは比較的多いといってもいい腫瘍の範疇に入るかなと思います。

それと、単発するか多発するかという観点も評価の上では重要で、それもきちんと評価がされていると。

それで、血管系の腫瘍なので、これが良性か悪性かというのもなかなか形態だけでも判断しにくい面があって、むしろ、トータルでこの腫瘍を評価すべきかなと私は思っています。そういう意味では、表 32 なのですからけれども、この剤によって、この血管腫瘍はこの試験では増えたというのは言わざるを得ないなという気はいたします。

それで、今座長が言われましたように、では、どこで区切るかということになると、雌

は 8,000 で雄が非常に悩ましいところなのですけれども、1,000 以上とみてもいいかなと私個人は思っています。

その一方で背景データとの絡みもあるので、背景データということも含めて、100 のところは影響ととらなくてもいいかなという、そういう印象です。ただ、発生はこの剤によって増えているということは言えるかなと思います。

○ 西川座長

山手先生の御意見をまとめますと、血管性腫瘍というのは肉腫及び良性の血管腫を含めて評価するほうがより適切ではないかということですよ。それを含めて総合的に判断すると、血管腫瘍の有意な発生がみられたのは 1,000 ppm 以上と評価する考え方もあるという、そういうコメントだったと思います。

川口先生いかがですか。

○ 川口専門委員

非常に悩ましいですけれども、毒-67 ページのところにも申請者が背景データをもとに否定しているという一文もあるので、当初の 100 もとったほうがいいと思っていたのですけれども、1,000 からでもいいかなと思直しているところです。

○ 西川座長

ありがとうございます。とはいえ、ほかの評価機関、JMPR 含めて EU とか豪州とかでは血管性腫瘍の発生を低用量からというふうに判断して最終的に安全係数を 2,000 としているわけです。ので、ほかの評価機関の評価も当然無視はできないと思うのですが、そのへんを含めて御意見をいただければと思います。

長野先生いかがですか。山手先生の御意見を。

○ 長野副座長

最後は、その試験における対照群との統計検定、これが第一選択肢だと思います。そういう意味で、今 100 ppm 群で有意差が出ていけば、これは否定してはいけないというふうに私は思います。

○ 西川座長

確かに意見が分かれるところだと思うのですが、そういう場合には安全サイドに立てというのは、そういうスタンスで評価していくことが通常ですので、とりあえず、この評価書案のとおりに進めたいと思います。

ただし、この試験については検査動物数がまだ明確になっていませんので、それを明確にした上でできれば再度議論したいと思うのですが、山手先生いかがですか。

○ 山手専門委員

非常に難しいところで、今言われております検査匹数がきちんと固まらなると統計的なことも議論できないと思うのですけれども、確かに長野先生から言われた点も非常に重要で、対照群との比較ということ。それと雄ですけれども、1,000、8,000 で上がっていると。その発生の流れを見ていくと、先ほど腎臓の移行上皮癌 1 例でも記載したとい

う観点からすると、この表 32 の血管腫瘍合計では有意差がないのですけれども血管肉腫ではあるというところで影響があるとみることも私も否定できないなという気がいたします。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、一応この事務局案のとおりに話を進めるとして、検査動物数の結果が出て、それに整合するかどうかをまた判断したいと思います。

あと 46 ページの上のほうに川口先生から腎臓及び肝臓腫瘍は「増加傾向」という表記にとどめるか、あるいは削除してはどうかというコメントが出ておりますけれども、これも「増加」ではなくて「増加傾向」にしたほうがよいと思いますが、いかがでしょうか。長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

先ほどのマウスも「増加傾向」ですので、こちらも「増加傾向」だと思います。

○ 西川座長

したがって、43 ページの 14 行目と 15 行目のところは、「増加」の後に「傾向」を加えていただきたいと思います。

どうぞ。

○ 三森委員

表 33 ですが、確かに増加傾向があるのは良性腫瘍の腎臓の場合です。こういう場合はオリジンが同じですので、尿細管の良性腫瘍と悪性を全部足していったほうが明確な増加がみられるのではないかと思います。同様に肝臓も肝細胞腺腫、肝細胞癌、それと肝芽腫、オリジンは同じですので、雌の 8,000 ppm では足していくとかなりの例数になります。ですから、トータルで見た方がよいと思うのです。

そうすると、43 ページの 14 行目、15 行目のところは、「尿細管細胞腫瘍」として、15 行目の肝細胞のほうも「肝細胞腫瘍」、あるいは「腺腫」、「腺癌」というような形でもよいのかもしれませんが、御検討いただけませんか。

○ 西川座長

例えば、腎臓の尿細管細胞腫瘍を合算したような解析というのはあったのですか。肝臓、肝細胞性腫瘍についても同様ですけれども。

○ 堀部課長補佐

今の段階では抄録には記載されていないので、合算したものの数字——単純に足し上げることは可能ですけれども、抄録上は今のところ出てきていませんので、もし必要であれば、数字、動物の数を聞くときに、あわせてそこも確認してもらって、合算したものについて必要があれば有意差検定をかけていただければ、一番すっきりはするのかなとは。聞くことがあるところですので、そういう処理はあり得るかと思っております。

○ 西川座長

では、検査動物数を聞くときに、あわせて今の点も……。

○ 三森委員

すみません、抄録の毒-68 ページを見るとピアレビューをやる前はこうなっているのです。ですから、今回のデータはピアレビューから持ってきているわけでしょう。それが有意差検定していないということですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 三森委員

オリジナルを見ると、合算していますね。68 ページを見ると。

○ 西川座長

なるほど、そうですね。それで、有意差マークはついているということですね。肝臓も腎臓も。なるほど。一応ピアレビューした後の評価、用量の評価に基づいて評価書をつくっていますので、一応あわせて確認するということにしたいと思います。

○ 横山課長補佐

すみません、先生 1 つ確認させてください。

表 33 の動物数の確認の際に、先ほど 12 か月の中間——計画殺群と最終と殺群合わせるの一般的なではないという御指摘をいただいたかと思うのですが、今回確認するときに、各腫瘍の発生をあわせて検定する際に、母数を 70 で処理し直してしまってもよろしいものか。それとも、まずはなぜ 80 にしているか、その妥当性を確認してからがよろしいか、御指示いただいてもよろしいでしょうか。

○ 西川座長

まず妥当性を確認した上で——例えば、40 ページのラットの試験は発がん性試験群 70 匹でやっていて慢性毒性群 10 匹でやっています。これと全く同じで、腫瘍については表 29 は原則 70 ですよね。ところが、80 を使うというのは、その試験の間の整合性もとれないので非常にまずいと思いますので、80 を使った妥当性について聞いた上で、70 を適用した場合に表がどのように変わるかを確認していただくということにしたいと思います。

それでは、46 ページのニトロソ体についての試験は詳細がよくわからないので、参考資料とすることにしたと思うのですが、ここに先ほどの 34 ページの単回投与によるニトロソ体の試験結果を、これも参考資料ですけれども、あわせてニトロソ体における発がん性のまとめというか、というお話があったと思うのですが、長野先生、どのような追記をすればよろしいでしょうか。

○ 長野副座長

事務局へお願いしたいのですが、カナダのほうで書いてある記載をこちらに簡単に書いたらいかがでしょうか。

○ 西川座長

カナダの評価書の文章を借用して追記するということですか。

では、ここは事務局に文案を考えていただくということにしたいと思います。よろしいですね。

○ 横山課長補佐

はい。

○ 西川座長

ほか慢性毒性、発がん性試験で何か積み残しはなかったですね。いいですね。

○ 横山課長補佐

1個だけ確認させてください。

先ほど承りましたと申し上げたのですけれども、このニトロソカルバリルのところの結論のところの記載ぶりなのですけれども、カナダの評価書のほうで「酸性だと非常に不安定でヒトの場合はそんなに多量には存在しなくて大丈夫だと思う」というような記載があるのですけれども、その部分を書き出すということでもよろしいですか。

○ 長野副座長

はい、そうです。

○ 西川座長

そうですね。要するにニトロソ体はそんなにできないということですよ。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

それでは、続きまして生殖発生毒性について説明をお願いいたします。

○ 丸野専門職

それでは、47ページお願いいたします。

12番の生殖発生毒性試験でございます。

まず1個目の2世代繁殖試験でございます。こちらは、見にくいのですが、47ページ、26行目から見え消しで書いているところなのですけれども、当初案のほうで親動物の1,500 ppm 投与群の雄の体重増加抑制や摂餌量低下、雌での肝絶対及び比重量増加、児動物でまた生存率低下が認められたということで、無毒性量は300 ppmとしていたのですけれども、飛びますけれども、48ページの代田先生のコメントを御紹介したいと思いますが、300 ppm 投与群の雄における体重増加量の有意な低下を毒性影響としたほうがいだろうと。

また2番のところでも、雌で1,500 ppmで摂餌量低下及び増加抑制がみられているということで、こちら反映したのが表35に代田先生の修正をいただいたものになります。ということで、代田先生よりNOAELを1段階下げて設定したほうがいだろうとコメントいただいております。

また、49ページをお願いしたいのですけれども、中塚先生からもコメントいただいております。こちらでは表35が2つに分かれているのですが、上が中塚先生からいただい

た、これは所見名とかを修正でいただいたものだと思うのですけれども、更に、NOAELの設定に対する考え方について、49 ページの一番下のボックスに書いてありますが、抄録あるいは海外評価資料の無毒性量 75 ppm に同意するというので、この御意見を踏まえて事務局のほうで修正させていただいたのが表 35 の 2 つ目の表です。

ただ、代田先生と中塚先生で所見のとり用量が違っておまして、47 ページに一旦戻っていただきたいのですけれども、本文中なのですが、代田先生の修文、11 行目からですけれども、こちらで 300 ppm で体重に有意差は認められなかったけれども、雄の体重増加量の有意な低下をとる根拠としています。児動物のほうでは 300 ppm で生存児数の減少ということです。

また、19 行目から中塚先生のコメントなのですが、こちらは 300 ppm、雌雄でということ雌も入っているということなのですが、体重増加抑制とされております。児動物では同じように死亡数増加ということで、御検討いただければと思うところでございます。

続きまして、(2) のほうは 3 世代繁殖試験ということで、こちらは参考資料ということになってはいますが、そこに「事務局より」ということで参考資料にした理由について述べております。中塚先生と代田先生から参考資料で可ということでコメントいただいております。

また、脚注の 25 番のところ、中塚先生からのコメントですが、25 の脚注は不要だというふうになっております。

次のページ、51 ページでございますけれども、(3) の発生毒性試験（ラット①）でございます。

こちらは、試験の結果として母動物で 30 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等、胎児で 30 mg/kg 体重投与群で低体重等が認められたということで、無毒性量は母動物、胎児ともに 4 mg/kg 体重/日ということです。また、催奇形性は認められなかったということです。

表のほうで中塚先生と代田先生から修正をいただいております。

当初の案では、頸椎未骨化について個別に記載していたのですが、先生方からこれはまとめたほうがいだろうというふうにコメントいただいております。中塚先生からは全てまとめて骨化遅延ということ、代田先生からは頸椎について部位を書かずにまとめて頸椎未骨化ということでいただいております。

ここについてもどのようにしたらよろしいか、御指示をいただければと思っております。

(4) のほうですが、発生毒性試験（ラット②）、これも参考資料という扱いでございますけれども、代田先生からのコメントでは、通常より若い胎齢での検索で、表に胎児体重のデータがありませんということです。胎齢 18 日のラットは出生まで日数があるので、発生毒性評価としては不十分ではないかと考えるということで、取り上げるかどうかにつ

いて議論いただければとコメントいただいております。

(5) のほう、9 行目でございますけれども、発生毒性試験（ラット③）ということで、こちら参考資料ということでございます。

次のページに飛ばさせていただきますして 53 ページのところ、中塚先生のコメントを御紹介したいと思いますけれども、胎児より先に「児動物」という用語が出てくるので括弧書きを加えていただいたということです。先ほどの 52 ページの本文中ですが、11 行目、発生毒性試験（生後観察を含む）ということです。また、ご修文をいただいております。

53 ページをお願いいたします。今度は代田先生のコメントを御紹介したいと思うのですが、抄録の記載に疑問があるということで、下の疑問点というところですが、帝王切開日は妊娠 19～20 日と記載されていますけれども、妊娠 0～20 日投与群の中に投与日数が異なる動物が含まれているのか。全妊娠期間投与群は哺育期間中も投与したとあるけれども、妊娠 20 日から分娩日まで投与しているのかというふうにいただいております。この試験について取り上げるかどうか議論をお願いしますということです。

続きまして、(6)、7 行目でございますけれども、発生毒性試験、こちら参考資料ということで、中塚先生からは参考資料扱いに同意するというふうにいただいております。

また、本文中の修正でございますけれども、「母動物では」というところで、当初案では「104 mg/kg 体重/日投与群で子宮重量減少」と書いていたところなのですが、中塚先生からの御指摘でございますけれども、子宮重量は母動物毒性というよりは、胎児毒性の指標と考えられるので、削除すべきというふうに指示をいただいております。

(7) のマウスの発生毒性試験でございますけれども、こちら参考資料ということでございますが、表 37 のところで所見が示されております。こちら中塚先生から所見について修正の指示をいただいております。

また、7 行目のところの e ということで脚注をつけているところについては、その真下のボックスのところ、中塚先生からのコメントということで妊娠 12 日投与のほう骨化に及ぼす影響が強く発現したことを強調したいのかもしれないけれども、ここまで記載する必要はないといただいております。

中塚先生から作表についてコメントいただいているのですが、こちらのほうは 2 つ目のボックスです。54 ページに「事務局より」ということで書かせていただいているのですが、毒性所見の表について、変化のあらわれる最低の用量がわかるように記載しているということで、当初の案のとおりできればと思います。また、「アルビノ」は農薬評価書では記載しないようにということで、全体で記載を整えているというところでございます。

表 37 のほうは代田先生の修正をいただいているのですが、こちら中塚先生からいただいた指示と代田先生からいただいた指示で違うところがございますので、そこも検討いただければと思います。

55 ページのほうで「事務局より」ボックスということで記載しておりますけれども、

こちら参考資料に整理したということで、あと 1 点、カナダ評価書の点でミスプリントと解釈したところがありまして、その点につきましては中塚先生、代田先生から同意ということでいただいております。

(8) の発生毒性試験でございますけれども、こちらも参考資料扱いということにさせていただきます。また、中塚先生からコメントをいただいて、修正いただいております。

そのコメントのところなのですけれども、14 行目、「胎児では、混餌投与の 1,170 mg/kg 体重/日投与群における低体重及び頭殿長の短縮を除き」ということでもうございます。その下の「事務局より」のところを見ていただきたいのですが、農薬評価書の標準的な記載にそろえるということで、最後の部分ですけれども「胎児では、混餌投与の 1,170 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び頭殿長の短縮が認められた」というふうに表記させていただければということで、御検討いただければと思います。

②ウサギのところなのですけれども、こちらも参考資料という扱いなのですが、56 ページに所見が記載されておりますけれども、胎児では 200 mg/kg 体重/日で臍帯ヘルニア等ということです。

(9) ですが、発生毒性試験（ウサギ①）でございます。56 ページの 6 行目でございます。

こちらのほうは 150 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び赤血球 ChE 活性阻害、胎児では低体重が認められたので、無毒性量は母動物、胎児ともに 50.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、催奇形性は認められなかったということです。

中塚先生からのコメントで、血漿の ChE 活性阻害についてコメントいただいておりますけれども、50 mg/kg 体重/日投与群で ChE 活性阻害が認められているということです。

「事務局から」のところに記載させていただいておりますけれども、こちらは農薬専門調査会の評価ガイドラインということで、脳又は末梢神経の ChE 阻害につきましては、代用測定項目として、剤ごとに赤血球 ChE 又は脳 ChE のデータを考慮することとして、統計学的な有意差があることを前提に、20%以上の阻害を毒性影響ということを原則としております。

続きまして 19 行目、(10) 発生毒性試験（ウサギ②）でございます。こちらも参考資料ということでございます。また結果については母動物、胎児ともに検体投与の影響は認められなかったということです。

57 ページをお願いします。

(11)の発生毒性試験（ウサギ③）、こちらも参考資料ということでございます。「事務局より」参考資料として記載した理由について書いておりますが、中塚先生、代田先生から参考資料でよいということをお願いしております。

また、代田先生から臍帯ヘルニア、二分脊椎及び内反足について、評価書では影響とし

てみなしていないので、記載は不要ですということです。

「事務局より（追記）」というところで 7 行目の網かけのところですが、豪州の評価書のほうで体重増加抑制には有意差がなくて、傾向検定で傾向ありというふうになっております。ですので、この網かけのところの修正なのですけれども、「体重増加抑制傾向」ということにしております。

同ページの胎児体重には統計学的な有意差は検出されていないのですけれども、「顕著」としてよいでしょうかということで、先生の御意見をいただければと思います。

続きまして、15 行目の (12) 発生毒性試験（イヌ①）、こちらも参考資料ということです。

また、中塚先生から修正の指示をいただいています。母動物では 3.1 mg/kg 体重/日以上投与群で異常分娩が認められたということ、胎児では 6.3 mg/kg 体重/日以上投与群で腸管の形成不全等が認められています。

また、3.1 mg/kg 体重/日以上投与群で産児の生存率低下が認められています。

こちらは 58 ページのところ参考資料としたところについて、「事務局より」ボックスで書いておりますが、カナダの評価書で 3.1 mg/kg 体重/日以上で影響していたのですけれども、豪州では検体投与による影響はないと判断しております。たたき台上は、本案としてはカナダの評価書をもとにつくっておりますが、中塚先生からは参考資料とすることに同意ということで、最後の文章、こちら本文上では中塚先生修文ということで削除しているのですけれども、最後の文章は削除すべきだということ。

また、代田先生から詳細が確認できないということで、カナダ側の安全側に立った評価ということにならざるを得ないといういただいております。

(13) のほうですけれども、発生毒性試験（イヌ②）、こちらも参考資料ということでございます。イヌを使った試験ですけれども、母動物では各投与群で死亡 1 例、2 mg/kg 体重/日以上投与群で難産が認められたということです。胎児では 12.5 mg/kg 体重/日投与群で出生児の体重減少、5 mg/kg 体重/日以上投与群で死産、臍帯ヘルニア等認められたということです。

代田先生からのコメントとしては、詳細が不明なだけでなく、器官形成期を超えて投与が続けられているので参考資料との判断が妥当だというふうにコメントいただいております。

続きまして、16 行目の (14) 番ですけれども、発達神経毒性試験ですけれども、こちらたたき台では母動物のほうで 10 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められるということ、児動物では検体投与による影響は認められなかったということで、無毒性量は母動物で 1.0 mg/kg 体重/日、児動物で最高用量の 10 mg/kg 体重/日としております。発達神経毒性は認められなかったとしているところです。

59 ページの中ほどの「事務局より」のボックスを見ていただきたいのですが、JMPR では 1.0 及び 10 mg/kg 体重/日で児動物の脳の形態学的変化に影響としているということ

で、JMPR 以外では影響にされていないということです。特に例えば豪州のほうでは脳のサイズの変化には一貫した傾向がないとされております。

このことについて、追加で資料を用意しておりますので、机上配布資料①ということで御覧いただきたいのですが、こちらに児動物の脳形態学的測定結果ということでデータを用意しております。これをもとに御意見をいただければと思っております。

続けさせていただきます。

(15) のほうですけれども、発達神経毒性試験（ラット②）ということで、これは参考資料ということです。参考資料の扱いについて中塚先生、代田先生から御同意いただいております。

中塚先生にいただいた修正を御紹介しますと、「ラットの妊娠 14 日～分娩後 7 日」以降は削除して「に強制経口投与して、発達神経毒性試験が実施された」ということで、「産児についても、同用量を生後 21 日（離乳）又は生後 41 日まで強制経口投与した」ということで修正いただいております。

代田先生からいただいた修正ですけれども、「妊娠 14 日～分娩後 7 日及びその出生児には」というところを入れていただいております。「若しくは」は削除で「生後 21 又は 42 日まで」ということにされております。この点についても御検討いただければと思います。

○ 西川座長

机上配布資料の説明はないのですか。

○ 堀部課長補佐

机上配布資料なのですけれども、1 枚目の表裏というのが群のものでございます。雌雄のコントロールと 10 mg 投与群のデータ、群別にまとめたものをお示ししたものでございます。LINE A から裏側までわたりまして LINE G まで。脳の右側、左側と切るところ等を区別して、一つ一つの切ったところの長さを示しているものでございます。

幾つかのところ、増えたり減ったりしていますが、ここから何が言えるのかということとはよくわからないところございまして、ここから形態学的な変化があったと結論づけられるほどのデータにはどうも私には読めないのですけれども、そこは専門の先生方に御議論いただかないと、私が読んだだけでは話にならないので、データをつけさせていただいた次第でございます。よろしく願いいたします。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、それはそのときにまた議論するとして、47 ページのラットの 2 世代繁殖試験から行きたいと思えます。

それで、48 ページに代田先生の修正案があって、49 ページの上の表 35 に中塚先生の修正案、これは当初の修正案ですね。

それで、最終的に 49 ページの下の方が事務局修正案ということになります。

正直言って、どこがどう違うのかというのはなかなか難しいのですが、1 つは親動物 300 ppm 群でみられた体重増加抑制について、これは雌でもそれに該当するかどうかということですよ。

○ 堀部課長補佐

そうですね、はい。

○ 西川座長

これについて、中塚案では、それも毒性ということになっているのですが、何か抄録で確認できますか。

○ 中塚専門参考人

代田先生の案でオーケーです。ただ、14 行目、「児動物では 300 ppm 投与群で」とありますけれども、ここは「以上」ですよ。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 中塚専門参考人

それを直していただければ、代田専門委員修案でオーケーです。僕が聞いたかったのは、事務局がどういう考えで 300 を無毒性量にされたのが全然読めないのです。単なる間違いですか。

○ 堀部課長補佐

抄録の例えば毒-90 ページを御覧いただければと思うのですがけれども、私ども事務局としては 300 ppm の親動物の体重増加量が落ちているとは数字からいって、どう読めるのか。数字上、若干減っているかもしれないのですがけれども、有意差もつかない減少量であったこともあって、このデータから見る限りにおいて、体重増加抑制を 300 でとるということがどうしてもわからなかったので、データから見て、ここもう一段上ではないかと判断しました。

○ 中塚専門参考人

ここは有意差はとられているのだなと思ったのです。

○ 堀部課長補佐

有意差マークがついているところととっているのが、0~10 週までのところの例えば増加量を見ても 300 のところには有意差がみえなかったのが、ここを記載しませんでした。抄録の本文中では、そこから毒性だと申請者が言っているのは理解はしていたのですがけれども、データの変遷を見たときに、この程度の減少量を本当に体重増加抑制とするかということに関して、事務局としてはいささか躊躇がございましたので、そうしなかったというだけです。

抄録に書いてあることと事務局書くことが違うケースというのはままありまして、今のデータの数字を拝見して、今までのほかの剤の評価ともあわせ持つと例えば有意差がついているとか、有意差はつかないのだけれども、変化の傾向を見て、ここはというのであ

ればとることもあるのですけれども、この数字を見た限りにおいてどこからとるかというのがわからなかったものですから、有意差のついたところをとると、御提案させていただいたような表になったという次第。単純にそれだけの話です。

○ 中塚専門参考人

子供のほうは。今のは僕も理解したのです。有意差の問題なら。子供のほうがそれでは説明つかないので。

○ 横山課長補佐

すみません、子供のほうは腹当たりの4日生存……。

○ 中塚専門参考人

94 ページ。

○ 横山課長補佐

94 ページですよ。F₁ と F₂ で同じ傾向ではなかったのです。

○ 中塚専門参考人

要するに、4日生存率、ここ有意差がないのをとられていますよね、88.9。これをとるなら、どうして92.0をとらないのか。これがわからなかったのです。ですから、親のほうは有意差で判断したのならまだわかるのですけれども、子供のほうは両方有意差がついていないのに、片一方はとって片一方はとっていないというのが理解できなくて、300にされたという考え方が全然わからなかった。一定の根拠がない。

代田先生が言われているのは、上のほうの300でも1,500でも有意差がついているので、300もとるべきだというお考え。

ですから、親のほうは有意差でみて、子供のほうは有意差関係なしに数字で判断されているので、その判断基準がはっきりしないので、僕にはわからない。

○ 堀部課長補佐

それは、ケース・バイ・ケースで両方あるので、先生方がそれではおかしいということであれば、私どもそれに対して何か申し上げるつもりはないので、先生方の御判断で300からというふうに御指示いただければ。事務局はあくまでもたたき台を御用意するだけなので、御判断いただければありがたい。すみません。

○ 中塚専門参考人

すみません、無毒性量75でお願いします。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 横山課長補佐

それから、すみません。今代田先生の案でというふうにおっしゃっていただいたのですが、表のほうも。

○ 中塚専門参考人

36も代田先生案で結構です。

○ 横山課長補佐

48 ページの表 35 でよろしいですか。

○ 中塚専門参考人

ええ、これで結構です。

○ 横山課長補佐

すみません、事務局のミスで児動物の 300 ppm 以下の「腹当たりの 4 日生存率低下」という記載がございますが、代田先生からは「4 日生存児数減少」というお言葉をいただいております、こちらはどうしたらよろしいか。

○ 中塚専門参考人

これ僕、個人的には「率」で評価すべきだと思います。というのは、産児数でいくと、着床が少なくて子供が少ないのか、これはそのデータなのですよ、死亡して少ないのかというのはわからないのです。ですから、本来であれば「率」で評価すべき。僕は 90 ページにある有意差のない数字の落ちているのを変化としてとりたいと思います。上の有意差ではなくて。

○ 堀部課長補佐

94 ページですよ。

○ 中塚専門参考人

すみません、94 ですね。

94 の 12.5 とか 12.7 の有意差ではなくて。4 日生存率の 92.0 と 88.9 という数字をとるので、300 で切って 92.0 からを毒性ととる。

それと、言葉遣いで「腹当たりの」とかというのは取ったほうがいいと思うのです。全部腹当たりでやっているのですから、これだけ「腹当たり」をつけるのはおかしい。

それと臍開口と包皮分離なのですけれども、「時」と「日齢遅延」。この「時」と「日齢」は不要です。それ以外はオーケーです。

○ 堀部課長補佐

用語の使い方については、49 ページの表 35、上表の中塚先生の案、「包皮分離遅延」、「臍開口遅延」という記載のほうが良いということですよ。

○ 中塚専門参考人

ええ、いいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、中塚先生にはおおむね同意いただいたということで、代田案を採用しますが、一部中塚先生の御提案で代田案とは違うところもありますので、それについては代田先生に確認していただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

もう 1 個だけ確認させてください。AGD に関してなのですけれども、当初案「減少」と書いていたのですが、そこは「短縮」のほうが用語としては。

○ 中塚専門参考人

僕は距離で——これは日本語の問題なので。

○ 堀部課長補佐

距離なので、短くなったという……。

○ 中塚専門参考人

どうかなと思うのですけれども。どちらでも。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

ほかになければ、次に行きたいと思います。

51 ページの (3) ラットの発生毒性試験について、これは記載の仕方だと思うのですけれども。

○ 中塚専門参考人

これも代田先生の案を尊重します。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、代田案を採用することにすると。

○ 中塚専門参考人

わかりますよね。頸椎 1~7 順番に書くのはやめてください。7 本しかないのですから。

○ 堀部課長補佐

すみませんでした。

○ 中塚専門参考人

それと、頸椎 1、2、3 の遅延は僕らにはわからないのです。普通化骨していないのです。椎体は。だから、普通はここは指標にはならないはずなので、よっぽどかなと思うので尊重しますけれども、1 番から 7 番まで並べる書き方だけはやめたほうがいい。

○ 堀部課長補佐

では、「頸椎」でまとめます。

○ 中塚専門参考人

ええ、頸椎でまとめたほうがいい。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございました。

○ 西川座長

51 ページの下の表、代田案に決めたいと思います。

それから、52 ページのラット発生毒性試験②について——これはいいですね。胎児データがないので……。

○ 中塚専門参考人

これも代田先生の書き方でいいです。ただ、14 行目に僕は「体重低下」というのを入れたのですが、再度確認して問題がなければ入れてください。間違っていたら無視してもらって結構です。

○ 西川座長

とりあえず、では事務局で確認していただいて、必要に応じて修正を取り込むかどうかを決めていただきたいと思います。

先ほど申し上げたのは、(4) のところで、これは参考資料にしたという理由ですよね。代田先生の御意見は、ですよね。

(5) ラット③の試験については、中塚先生からコメントがありましたので、その修正案を取り入れたいと思います。これも参考資料にするということで、代田先生にも御同意いただいているということですね。議論をしてくれということですが、参考資料にするということで、部会の決定としたいと思います。

それで、疑問点について書いてあるのですが、これはどういう取り扱いをしたらよいかですが、中塚先生、この点について。

○ 中塚専門参考人

その参考資料はほとんどそうなのですが、材料、方法も何もないのです。代田先生の疑問はわかるのですが、これは答えようがないし、あまり意味のある——要するに、妊娠 20 日まで投与したやつは妊娠 20 日に殺して、妊娠 19 日まで投与したやつは、いつ殺した——そういう細かい話ですので、疑問はわかりますけれども、あるいは 20 日から分娩までどうしたのかとか疑問ありますけれども、疑問は疑問としていいのではないですか。

○ 西川座長

参考資料とするということで細かいことまでは……。

○ 中塚専門参考人

代田先生の言われる取り上げるべきかということについては、用量が高いのと変化が出ているので、取り上げておいたほうが。

○ 西川座長

参考資料として取り上げるということですよ。

あと細かい修正が 53 ページ以降に中塚先生と代田先生のほうから出ておまして、この (7) のマウスの発生毒性試験について、これも 2 つの案が出ております。中塚案と代田案。これは、どのようにしたらよろしいですか。

○ 中塚専門参考人

事務局の説明に納得します。アルビノマウス、ぱっと思って入れただけなので、こだわ

りません。

それと、表の見方がどうも見にくいのですが、これがやり方ならしやうがないです。結構です。

言葉で、ただ代田先生、眼瞼開裂そのままやっていますけれども、これは間違いです。表の真ん中あたりにありますよね、「眼瞼開裂」。これは「開存」。奇形は開存です。開裂というのは生後自然にあくやつですから、言葉は僕の修正を採用して、それ以外のは代田先生案を採用でいいのではないですか。僕「死亡率増加」というのを、「率増加」というのを消しましたけれども、「死亡率増加」で結構ですので、すみません。

○ 西川座長

それでは、代田案をベースにして、一部中塚案を採用すると。

○ 中塚専門参考人

ええ、「開裂」と「開存」だけ。

○ 西川座長

そのようにしたいと思います。

あとは細かい記載整備がほとんどですが、中塚先生……。

○ 中塚専門参考人

56 ページだけ。アセチルコリン。これも納得できないのです。

○ 堀部課長補佐

これは、農薬専門調査会の決まりに従っております。

○ 中塚専門参考人

いや、例えば、このデータを見ると、赤血球より血漿のほうが落ち率が大きいのです。血漿をとると 50 mg でも 54%です。20%以上です。どうして、これをとらないのかというのがわからない。

○ 西川座長

血漿の場合は、神経系のコリンエステラーゼを反映していないのです。血漿の場合のメインはブチリルコリンエステラーゼで、アセチルコリンエステラーゼではないということになっているのです。従って、血漿については特に本調査会では神経毒性の指標にはしていないのです。

○ 中塚専門参考人

変化が大きくてもですね。

○ 西川座長

変化が大きくても、通常とらないです。

○ 横山課長補佐

すみません、補足させていただきますと、机上に置かせていただいています緑の薄い冊子がございます、その後ろから 2 つ目のタブの農薬専門調査会関連資料というとても小さい字であるのですけれども、その 5 ページに調査会での扱いについてまとめた

ものがございまして、今座長から御説明いただいたところのブチリルコリンエステラーゼについては評価の対象にしないということですか、あと有意差があつて 20%以上の阻害がある場合を影響ととるといふような判断基準、こちらについても過去の経験則にのつとつておまとめいただいたものがございまして、御参照いただければと思います。

○ 中塚専門参考人

わかりました。ただ、赤血球も数値御存じですよ。20%ですけども、81%ですよ。150 の一番高いところから 73%です。それに対して 81%。有意差あつても 80 以上あるので無視ですね。

○ 堀部課長補佐

そこはケース・バイ・ケースなので、それでもとるといふことであれば、それは無視ですね、と事務局に投げられても事務局では判断つきかねますので、そこは先生方で御議論いただいて、御判断いただければと思います。

ただ、どこかで線を引くとすれば、20%というところかなということ、これは今御紹介したところの 7 ページにもありますけれども、海外の機関でも 20%という、有意差かつ 20%というのが 1 つの線引きというのが今一般的な取り扱いになっているので、それに沿って事務局はたたき台をつくったままで、あとはすみません、先生方にお任せしますとしか事務局は申し上げられません。よろしくお願ひします。

○ 中塚専門参考人

ただ、無毒性量がこの実験、海外とは違いますよね。海外がアセチルコリン 20 でとつているかもしれないけれども、赤血球アセチルコリンを基準にして JMPR は 5 mg ですね。

○ 堀部課長補佐

ですので、そこは先生方のケース・バイ・ケースの御判断にお任せしますので、事務局ではなく先生方でデータを見て御判断いただければありがたいです。

○ 西川座長

そういうことですので、特にこの部分は判断がおかしいのではないかとつところがあれば、具体的に御指摘いただければ。

○ 堀部課長補佐

抄録の毒-104 ページに今中塚先生に御紹介いただいた対照群に対するパーセンテージが出ておまして、先生御指摘のとおり、赤血球のコリンエステラーゼに関しては 50 mg/kg 投与群でも 81%ですので、19%の活性低下があると。その上では 73%ということですので、27%の低下があると。かつ確かにこの剤はコリンエステラーゼ阻害剤なので、そこをトータルで御判断いただいて、どこからとるかは先生方の御判断でございまして。よろしくお願ひいたします。

○ 西川座長

今の毒-104 ページ見ますと、通常の判定では 81%は 80 に近いからといふのはあるの

ですけれども、20%の活性阻害はないので、これはとらないのですよね、通常。したがって、この評価書案のとおりの評価になると思います。

それ以上の説明はできないのですが、そこにまた疑義があるとしたら根本的などころにかかわってきますので、これまでそういう評価をしてきたということを尊重していただければと思います。

○ 山手専門委員

この文に書いてありますように、コリンエステラーゼというのは、この薬の剤のある意味で薬効作用でもあるということと、60%以上低下が基本的には毒性が出るということを含めれば2割というところもある意味では非常に——かなりリスクとしては低いというイメージがありますので、用量相関性がありますけれども、そこら辺で中塚先生には御了解いただければいいと思うのですけれども。

○ 西川座長

ありがとうございます。そのようにしたいと思いますので、よろしくお願いします。

○ 中塚専門参考人

構いません。

○ 西川座長

ありがとうございました。

あとは記載整備があって、先ほど机上配布資料の説明があったところです。58ページの(14)のラットの発達神経毒性試験①について、脳の形態計測についてのコメントが中塚先生から出ておまして、結論として、この形態計測のデータは毒性評価にはあまり使えないのではないかという事務局の説明があったかと思うのですが、中塚先生、いかがですか。

○ 中塚専門参考人

一定の傾向もないですし、要するに1 mgのデータがないのですよね。そうですね。その10 mgも一定の傾向ないし、子供の体重も落ちているわけですから、計測のこの値にどれだけ意味あるかというのがわからないのですので、これは事務局の案に完全にアグリーです。

○ 西川座長

ありがとうございます。JMPRがこの形態計測の成績を使用しているということなので、単純に意味がないということよりも議論すべきということで、話題に上らせていただきました。

結論としては、そのデータを使わないということにしたいと思います。

ほかに中塚先生、補足ありますか。繁殖毒性、発生毒性含めてですけれども。

○ 中塚専門参考人

1点だけ、代田先生と僕の意見が違うのが、予備実験のデータの取扱い。

○ 西川座長

何ページでしょうか。

○ 中塚専門参考人

57 ページの(11)の実験。僕の理解では、予備実験のデータというのは、よっぽどの本実験との用量設定の根拠以外は書かないと聞いていたのですけれども、そうではなかったでしたっけ。書くことは全然いいのですけれども、事務局のやり方として予備実験のデータは本実験のデータがちゃんとあれば書かないと思っていたので要らないかなど。胎児奇形を羅列して、結論を書かずに、このまま放っておくぐらいなら、これは削除というのが僕の意見です。

○ 堀部課長補佐

事務局記載の心は、ここに奇形の所見があったので、怖かったので載せたというだけでして、それが関係ないということであれば、先生御認識のとおり、基本的に用量設定試験は書かないのですけれども、所見があまりにもどぎつかったので書いたということでございます。

○ 西川座長

ということです。よろしいですか。

○ 中塚専門参考人

今回の奇形は投与と全く関係ないです。

○ 堀部課長補佐

わかりました。削除で。

○ 西川座長

その部分は削除ということになりますので。

○ 中塚専門参考人

(11) 自体を残すか残さないかというのは。

○ 堀部課長補佐

削除で。

○ 西川座長

参考資料にもしないということですか。

○ 堀部課長補佐

しない。

○ 西川座長

そうですね。中塚案を採用したいと思います。

ほかよろしいですか。

なければ、遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 丸野専門職

では、60 ページお願いいたします。

13 番の遺伝毒性試験でございます。こちら先生方に御修正いただいておりますけれど

も、遺伝毒性試験でございますが、結果表 38、61 ページに示されてございますけれども、60 ページの本文を先に述べさせていただきますが、24 行目でございますけれども、ここ森田先生から修文いただいたところですが、「*in vitro* で行われた染色体異常試験及び一部の UDS 試験で陽性であったけれども、*in vivo* で染色体異常試験を含めて、ほかの試験では全て陰性であったことから、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。」というところです。

では、61 ページの表 38 ですけれども、こちら森田先生、太田先生から修正をいただいております。

また、これは参考資料になるのですけれども、63 ページの表 39 でございますが、ニトロソ体の遺伝毒性試験がされております。こちら結果としては全て陽性ということでございます。

○ 西川座長

それでは、遺伝毒性試験について森田先生、太田先生から幾つか修正のコメントが出ておりますので、それでは森田先生から補足をお願いいたします。

○ 森田専門委員

基本的に書かせていただいたとおりに修文されておりますので問題はないのですけれども、61 ページの下から 3 つ目のラインのところカナダのデータですが、カナダの 104 ページを見ますと、上の行では 5~635 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、下は 5~1,250 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ という異なった単位が書かれていますので、これは意味がわかりません。どちらかが誤記なのか。恐らく mL というのがプレートだとは思いますが、情報元が 104 ページの記載しかないものですから、そこを何らかの形で確認ができればしていただいて正しいほうを採用して、恐らくプレートだと思いますが確認していただければと思います。

○ 西川座長

それでは、確認はできますか。

○ 堀部課長補佐

カナダの評価書なので、なかなか確認がしづらいです。

○ 森田専門委員

では、プレートでいいかと思えます。

○ 堀部課長補佐

あるいはこの試験、このカナダの分がなくてもエームスの評価ができるのであれば、よくわからないからということで、あえてここにカナダの評価書が必要があるのか、削除というのも 1 つの手かなと思ったりもしてしまっていて、抄録にある試験でも菌株自体を同じ菌株、株を使ったものが全部そろっているようにも見えますが、不確実な情報をあえてこの調査会で直していただいて評価書に載せておくか、あるいはいっそのことよくわからないから削除していただくか、そこは先生方の御判断にお任せできればと思うのですが。

○ 森田専門委員

では、取ってしまってください。

- 堀部課長補佐

わかりました。

- 西川座長

では、削除ということにしたいと思います。太田先生よろしいですか。

ありがとうございます。

ほかにございますか。森田先生。

- 森田専門委員

ありません。

- 西川座長

太田先生。

- 太田専門参考人

特にありません。

- 西川座長

そうですね。ありがとうございます。

それでは、お二人の修正案が正確に取り込まれているというふうに理解しました。

- 堀部課長補佐

すみません、この剤、発がん性があるので、生体において問題となる遺伝毒性はなさそうだという御判断で、原体について大丈夫そうだという事によろしいですか。

- 西川座長

遺伝毒性試験の結論の部分ですけれども。

- 森田専門委員

陽性の知見が一応得られているものは *in vitro* の UDS 試験で SV40 形質転換を使った試験で、ガイドライン試験に沿ったではないですし、トランスフォームさせた細胞という特殊な状況での試験で、ちゃんとされたガイドラインにのっとった GLP の試験、通常用いられるラットのプライマリーセルでクリアネガティブということですので、重みはかなりそちらのほうが重たくなりますから、結構だと思えます。

あともちろん、染色体異常試験で *in vitro* でポジティブなのですけれども、これは 2 件の *in vivo* の試験です。マウスの小核試験、ラットの染色体異常試験、これはちゃんとガイドライン試験で、しかも GLP でやられてサンプリングタイムを適切にとられていますから、そちらのほうが当然重みが高いということで、*in vivo* では問題ないというふうに考えて差し支えないと思えます。

- 西川座長

ありがとうございます。結論として、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論できるということでした。

ほかにございますか。

ないようでしたら、その他の試験について説明をお願いいたします。

○ 丸野専門職

それでは、63 ページをお願いいたします。

その他の試験ということですが、まず (1) のところです。代謝物の比較検討というところでございます。根本先生、玉井先生から本文中数字等修正いただいております。それで、網かけの部分なのですが、64 ページを見ていただきまして、表 40 の下にボックス 2 つありますけれども、下のほうのボックスでございますが、根本先生からいただいたコメントなのですが、マーカー部のところなのですが、こちら豪州で評価書での考察部分なのですが、ラットのカルバリル代謝経路について考察が入っているのですが、この実験結果からここまで考察するのは言い過ぎではないかということで削除したほうがいいのかとコメントいただいているところでございます。

あわせて、文の最後ですが、64 ページの一番上のところですが、根本先生の修文ということで、「腫瘍発生の機序を直接示すような所見は認められなかった」といただいております。

また、表 40 のほうですが、ちょっと前後して恐縮ですが、1 つ上のボックスで表 40 のところで根本先生からのコメントで代謝物 R につきまして、これは R と R^a でまとめて異性体の総和ということでコメントいただいております。

12 行目の②マウスですが、こちら根本先生に修文いただいているところです。結果としては最終投与 96 時間後の尿中代謝物が示されているところですが、根本先生から修正いただいたとおり、「アルキル基炭素の酸化及びエポキシ化は、ラットとマウスで同様ではなく、ラットで検出されない MA がマウスで認められた」ということで「腫瘍発生が認められた投与用量と他の低用量投与群と比較して、代謝経路に明確な差は認められなかった」ということで、根本先生からいただいたコメントでございますけれども、下のボックスですが、根本先生につけ加えていただいた文章のところですが、「代謝物の解析から、代謝物 MA はマウスだけに認められたことから」ということで、「豪州の評価書では腫瘍発生にかかわるのではないかと考察されていますけれども、MA がそれほど活性に富む化合物とは思えない」ということで、前のページでありました豪州の代謝経路の考察とも絡むのかなと思うのですが、こちら御確認をお願いいたします。

(2) は肝薬物代謝酵素活性及び細胞増殖活性の検討 (ラット) のものでございます。

肝臓の PCNA 陽性細胞数増加は雄で投与 4 及び 15 日後、雌で投与 15 日後に認められ、G₁ 及び S 期で顕著で、G₂ 期で僅かであったということでございます。

(3) が標的臓器の細胞増殖活性の検討でございます。

ラット、マウスそれぞれについてされております。甲状腺、膀胱及び肝臓の PCNA 評価ということで①ラットですが、PCNA 陽性細胞数は対照群に比べて、雄の甲状腺、雌の肝臓で軽度な増加、雄の膀胱で 10 倍の増加ということでございます。

②のほうはマウスの肝臓及び腎臓の PCNA 評価ですけれども、8,000 ppm 投与群で PCNA 陽性細胞数に約 3 倍の増加ということです。

次のページをお願いいたします。

67 ページの (4) ですけれども、森田先生からコメントいただいているところですが、DNA の結合性ということで修正いただいています、DNA 結合性及び肝薬物代謝酵素活性の検討ということで、当初 1 つの項目としていたのですが、①、②ということで分けるべきだということで、①DNA 結合性の検討、②が肝薬物代謝酵素活性の検討というふうに修正いただいております。

①DNA 結合性の検討ということですが、16 行目等で *in vivo* における DNA 結合性は認められなかったということです。

森田先生から、ボックスのとおりコメントいただいております。その点について「事務局より」で記載しておりますが、肝臓の薬物代謝酵素活性の検討は、毒-123 の 4 群及び 5 群の肝臓を用いた試験となるということ。混餌投与の期間は 13 日、1 群雄 4 匹ということで、抄録の毒 133 のところは誤記であることを確認したということです。

資料 10-11 ではなくて、29 の 4 群及び 5 群となるということで御確認をお願いいたします。

続いて、68 ページの (5) ですが、6 か月間中期発がん性試験、これは *p53* ノックアウトマウスを用いたものですが、これが報告されております。21 行目から結果が示されておりますが、遺伝毒性メカニズムによるものではないと推察されたということです。

続いて、次のページでございますが、69 ページの (6) ホルモン作用に関する検討ということで、①で Hershberger 試験が実施されております。また②子宮肥大試験がラットで実施されております。代田先生から修正いただいておりますけれども、カルバルリに抗アンドロゲン活性及びエストロゲン活性はないと考えられたということです。

③のところですが、こちら参考資料ということですが、内分泌器官系への影響ということで、マウスで試験がされております。代田先生から修正いただいておりますが、70 mg/kg 体重/日投与群で甲状腺の障害、14 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加、赤血球及び脳の ChE 活性阻害等、精子数減少等がみられております。

(7) でございますが、こちら代田先生からタイトルの修正いただいております。「精子あるいは精巣への影響」ということでございます。こちら参考資料ということになっております。

①、②ということで、60 日間亜急性毒性試験、②90 日間亜急性毒性試験がされております。

代田先生からは①、②は同時に実施された試験ですかというふうに質問いただいておりますが、その「事務局より」のボックスで書かせていただいておりますが、ちょっと詳細はわからないというところです。

別々に記載されておりますので、独立した 2 つの試験として整理しております。

結論としましては、①のところですが、50 mg/kg 体重/日以上投与群で精子の運動性及び数の減少、形態異常等が認められたと報告されております。

また、②のほうでは、先生の御修正をいただいております。カナダの評価書に記載されている精巢の病理組織学所見を反映してくださいということで、このとおりとさせていただいております。

(8) ですが、ChE 測定試験、これも参考資料ということですが、30 mg/kg 体重投与群で自発運動量低下、7.5 mg/kg 体重以上で脳 ChE 活性阻害等です。

ここの下の「事務局より」ボックスに入れておりますけれども、カナダでは BMDL₁₀ を用いて ADI 設定根拠とされているということです。

(9) 以降はヒトの試験なのでありますが、(9) がヒトの精巣機能試験ということで、カルバリル製造工場及び包装工場での得られた疫学的データということでございます。代田先生から文言の修正をいただいております。

(10) は、ヒトにおける経口投与試験ということでございます。

(11) は、カルバリル製造従事者の死亡事例評価ということで、こちらも参考資料ということなのですが、従業員の標準化死亡率ということで、結果ということで書かれていますが、25 行目のところですが、「カルバリル製造工場の従業員に総死亡率、腫瘍による死亡の総数又は発生部位別の腫瘍による死亡率等が増えているとの結果は得られなかった」ということです。②につきましても、同様にリスクが増えているとの結果は得られなかったということです。

73 ページの (12) ですが、カルバリル暴露の影響ということです。カルバリル製造時及び非製造時を含めて検体暴露作業者を観察した結果ですが、カルバリルは生体内に吸収されて代謝物 B として尿中排泄されることが示されたということです。

では、先生よろしく申し上げます。

○ 西川座長

ありがとうございます。その他の試験について、多くの方々からコメントが出ておまして、今説明を聞いた範囲では、その修正案どおりになっているというふうに理解しました。

それで、何か補足説明がありましたらお願いしたいと思うのですが、まず 63 ページの代謝物の比較検討で①のラットの試験について根本先生から本文及び表の修正についてコメントが出ております。

○ 根本専門委員

網かけ部分ですが、これは網かけ部分の前のほうは代謝経路、それから後半が癌との関係について述べているわけですが、この実験では HPLC のピークで言うと 23 種類の代謝物があるというようなことが述べられて、そのうち同定されたのは表 40 にある——異性体も入れて 4 種類なのです。定量化された 10% TAR 以上のものが。それ以外のものは 2~3 同定されていますけれども、それはわからない。だから、ほとんどのもの

のがわからないわけです。そういったところで、ここまで述べることはない。カルバリルの代謝経路については、もう既に前のほうのラットの評価書の 17 ページの上のほうにありますので、そこで述べてあるので必要ないと思うのです。

代謝物の中でエポキシ体が重要であるというようなことをここでは強調したかったようであります。それは、強調したいのは癌との関係だというようなことで、発がん性に関与する可能性というようなことが述べられているわけでありますけれども、このカルバリルは DNA と結合しないですし、それから遺伝毒性もないということがあるわけです。さらに、腎臓、膀胱及び甲状腺での発がん性ということもあるわけですが、甲状腺についていいますと、UDP-グルクロン酸抱合酵素です。それを活性を上げるというようなことはどこかに出ていたと思うのですけれども、そういうようなことで甲状腺腫瘍の発生にかかわってくるというようなことがありますので、このエポキシ体だけを取り上げて強調するというのは、あまりにディスカッションし過ぎではないかなというふうに思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。そういう理由で 63 ページの 21 行目から 27 行目の本文を削除ということです。

それから、表 40 における R^a と R を合体させたという修正案です。

よろしいでしょうか。

続きまして 64 ページの②、マウスの試験についても根本先生から修正案が出ておりまして、これは先生のコメントどおりに修正されていますでしょうか。

○ 根本専門委員

さらにつけ加えたいのですけれども、改めて抄録を読み直しまして、このマウスの代謝物の分析も 20 種類ぐらい——21 種類かな。代謝物があるのだけれども、そのうちの同定されたものは非常に少ないのです。その中の 1 つとして同定されたものとして MA があったのですけれども、MA というのは硫酸抱合体なのです。それで、非常に水溶性が高いというようなことで、DNA に何か影響するとか、そういうようなことは考えにくいものなのです。さらに、前のラットのところで言いましたように、いろいろな代謝物があって、その中に同定されていないものがあるわけですし、その中にもしかしたら MA があるかもしれないという可能性があるわけですし、量的に少ないけれども、MA を代謝する経路がラットでもあるのではないかなということが考えられるわけです。だから、ここでラットとマウスで違うというようなことを強調することは言い過ぎではないかと思しますので、9 行目からの「アルキル基炭素の酸化」の文章も削ったほうがいいのではないかと思います。そういうことです。

○ 西川座長

修正に加えて 9 行目から 10 行目についても削除という御意見です。そのようにしたいと思うのですが、玉井先生何かございますか。

○ 玉井専門委員

特に。

○ 西川座長

特に御異論ないようですので、9 行目から 10 行目も削除ということにしたいと思いません。事務局いいですか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

それから、(2)、(3)についてはコメントがありませんので、飛ばしまして……。

○ 中塚専門参考人

すみません、専門外ですけれども、65 ページの 19 行目の「アグリコン」、これは「アグリコン」のままでいいわけですか。19 行目。抱合体。

○ 根本専門委員

これは、「アグリコン」というのはわかりません。MA がありますね。MA というのは硫酸抱合体ですから、これはおかしいですね。

○ 西川座長

「アグリコン」が不適切であれば、どういう言葉に直せばよろしいですか。

○ 山添委員

「脱抱合体」にしてしまえばいいわけですよ。

○ 根本専門委員

はい、そうですね。

○ 西川座長

「脱抱合体」ですね。ありがとうございます。

それでは、67 ページの (4) マウスの試験について、これは森田先生からのコメントが出ておりまして、一応コメントのとおり修正されていると思いますけれども、森田先生、補足をお願いします。

○ 森田専門委員

2 つに分けた理由の 1 つは、この 9 行目に「以下 [14. (4) ①] において」というふうに記載があるにもかかわらず、①がなかったのも、これは分けるべきかなと思ったのが 1 点。あと、記載が合体していると非常にわかりづらかったので分けたほうが良いというのがありました。

追加の修正ですけれども、16 行目に「放射能の分布が認められたが」、この分布というのをこのところは「結合」というふうに変えてください。そのほうが文意がはっきりするかと思いますので。

○ 西川座長

よろしいでしょうか。続きまして、69 ページの (6) ホルモン作用に関する検討の① Hershberger 試験について代田先生からコメントが出ておりまして、これは代田先生の

コメントどおりというふうに理解してよろしいですか。青い部分もあるのですが、これも含めて代田先生の御意見ということでしょうか。

○ 堀部課長補佐

この「25」という数字は、抄録の修正があったので事務局で修正をさせていただきました。

○ 西川座長

そうですか。

○ 堀部課長補佐

ほかの見え消しは代田先生の御修文ですが、数字の誤記だけは、事務局で修正いたしました。

○ 西川座長

わかりました。

○ 中塚専門参考人

すみません、その上の 7 行目の「アンドロゲン受容体 (AR)」、これ 84 ページの省略、略語リストにあるので。

○ 堀部課長補佐

では、括弧……。

○ 中塚専門参考人

AR はあるようですので「アンドロゲン」と書かなくても。

○ 西川座長

そうですね。もとに戻すということにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生すみません。中塚先生に文章を読んでいただいて思ったのですが、その試験の 14 行目からなのですけれども、「カルバリルに抗アンドロゲン活性は AR に作用しない」という、すみません、素人が読むと文章が通っていないように見えるので……。

○ 中塚専門参考人

通っていないですね。

○ 堀部課長補佐

どう表現していいか。単純に「カルバリルに抗アンドロゲン活性は認められない」と書いていいのか。

○ 中塚専門参考人

それでいいのではないですか。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 西川座長

「抗アンドロゲン活性はないと考えられた」ということでよろしいと思います。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

それから、②の子宮肥大試験についても代田先生から記載整備が出ておりまして、これも代田先生の修正案どおりということですね。

それから、70 ページの③の「内分泌器官系への」——これは当然な修正だと思います。

それから、さらに(7)の「精子あるいは精巣への」というのも、これも至極当然な修正だと思いますので。

○ 中塚専門参考人

すみません、ただ、71 ページの事務局修正案の3行目に「精細管で精子形成低下」とありますよね。確かに精子形成は精細管であるのですけれども、その文章の上のほうに行くと「精巣の」で始まっているので、精巣の何々、精細管で言うのやったら、精細管は精巣なので、特にこれ「精細管」と言わなくてもいいような気がします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 西川座長

71 ページの話ですか。

○ 堀部課長補佐

そうです。

○ 中塚専門参考人

71 ページの3行目。

○ 西川座長

わかりました。

○ 中塚専門参考人

6行目の「精細管」はいい。

○ 西川座長

では、そのようにお願いします。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 中塚専門参考人

すみません、それとこれを調べるついでに英語で確認したのですけれども、その上の5行目で「精子の形態異常（頭部及び尾部）」とあるのですけれども、英語では「head」と「tail」以外に「neck」もあるのです。これは特にネックなんて僕意味あると思わないのですが、原著と違うので、形態異常として括弧の中を削除されたほうがいいと思います。

○ 堀部課長補佐

括弧以下を削除。

○ 中塚専門参考人

括弧だけ。「形態異常」でとめる。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

そうですね。頭部、頸部、尾部だったら、全部入っていますよね。では、括弧の部分は削除ということにしたいと思います。

あとは特には議論すべきところはなかったと思うのですが、その他の試験全体を通じて何かありましたら、お願いいたします。

ないようですので、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○ 丸野専門職

それでは、74 ページお願いいたします。

食品健康影響評価でございます。

根本先生から糞中排泄率のところでは修正いただいておりますけれども、「投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は 96.1～104%TAR」ということでございます。

また、真ん中のところで作物残留試験の 15 行目のところですが、事務局修文としておりますけれども、作物残留試験の結果ですが、「カルバリルの最大残留値は、温州みかん（果皮）」ということで、エディトリアルなところを修正しています。

続きまして、21 行目のところを申し上げます。各種毒性試験結果から、カルバリル投与による影響は主に ChE 活性阻害、肝臓（重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大）、腎臓（重量増加及び腎盂移行上皮過形成）、膀胱（移行上皮過形成）、ラットにおける移行上皮過形成、マウスにおける移行上皮細胞質内タンパク様滴です。

甲状腺はろ胞細胞肥大、ラットにおけるものですが、及び血液系ということで、これは 75 ページのところに記載しておりますけれども、長野先生からいただいたコメントです。ポツの 2 つ目のところですが、「脾臓（髄外造血：マウス）」ということで二次的な所見なので、「血液系（貧血：マウス）」のほうがよいと思いますということをお願いしておりますので、こちらに追記しております。

繁殖能に対する影響、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す。

27 行目ですが、発がん性試験、ラットでは肝臓、甲状腺、腎臓及び膀胱、マウスでは肝臓、腎臓及び血管（主に肝臓及び脾臓）で腫瘍の増加が認められましたが、遺伝毒性試験及びメカニズム試験の結果等から、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性による可能性は低く、評価に当たり閾値を設定することが可能であると考えられたということでございます。

また、泌乳牛を用いた動物体内運命試験の結果でございますが、10%TRR を超える代謝物として H が認められましたが、これにつきましてはラットにおいても検出される代謝物であったことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質としましては、カルバリ

ル、親化合物のみということでございます。

35 行目ですが、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験で無毒性量が設定できませんでしたが、長期間検討されました 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験で同様の毒性所見が認められており、無毒性量が得られております。また、より低用量で検討が行われたものですが、ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験、発達神経毒性試験で無毒性量として 1.0 mg/kg 体重/日が得られておりますので、ラットにおいては無毒性量は 1.0 mg/kg 体重/日と考えられたということでございます。

75 ページに行っておりますが、3 行目でございますけれども、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験において、雌の最低用量、3.73 mg/kg 体重/日で ChE 活性阻害が認められ無毒性量が設定できませんでしたが、5 週間の亜急性毒性試験で、雌の 4.11 mg/kg 体重/日投与群で ChE 活性阻害が認められておらず、またイヌにおける無毒性量は 3.73 mg/kg 体重/日近傍と考えられたということでございます。

また、ChE 活性阻害については他の動物種を用いた試験でも認められており、無毒性量は得られております。

9 行目でございますが、マウスを用いた発がん性試験において、最低用量の雄、14.7 mg/kg 体重/日で血管腫瘍が認められたということで、無毒性量が設定できなかったということでございます。

これを取りまして、農薬専門調査会としてはということですが案ですけれども、本試験の最小毒性量を ADI 設定根拠としまして、追加の安全係数として 20 を適用するということでございます。13 行目ですが、マウスの発がん性試験は、最小毒性量 14.7 mg/kg 体重/日を根拠としまして、安全係数 2,000、種差 10、個体差 10、追加の安全係数 20 で除した、0.0073 mg/kg 体重/日を ADI と設定したということでございます。

以下で先生方からいただいたコメントですが、與語先生からのコメントでございますけれども、植物では抱合体以外の（遊離）代謝物で 10%TRR を超えるものがないので、カルバリルのみを暴露評価対象物質としてよいということですが。

畜産物につきましても、代謝物 H につきましてもラットでも検出されることから、暴露評価対象物質にする必要はないということでございます。

山手先生から安全係数に 20 を適用した剤が過去であれば紹介したいということですがコメントいただいておりますが、20 を用いるのは初めてということなのですからけれども、他に追加係数ということで、3 なり 2 を適用したものを以下に「事務局より」ボックスで示させていただきます。

以上でお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生補足ですみません。長野先生からのコメントの 1 つ目で腎臓の重量増加がありませんということに関しては、事務局でも確認をしましたが、申しわけありません。腎臓の重量変化は所見の中に見当たらないので、74 ページ、22 行目のところについては、腎臓

は重量の所見は削除すべき、先生の御指摘どおりかと思えます。

それが 1 点と、2 点目なのですが、29 行目のところで書き方がふだんと少し違っていた「腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性による可能性は低く」というのはあまり使っておらず、ふだんは「腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性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」というのが通例の言い回しです。「可能性」と言ってしまうと、何となくあるのかな、ないのかなとなってしまうこともあるので、もし、そういう書き方で問題がなければ、通例の書き方に修正をさせていただければと思います。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。まず、重量増加ですが、例えば「腎盂移行上皮過形成等」とするとか、あるいは肝臓についても「小葉中心性肝細胞肥大等」としたほうがその他の所見もないわけではないのでいいのかなという気はしますが、長野先生いかがですか。

○ 長野副座長

そう思います。

○ 西川座長

それから、血液系の「脾臓の髄外造血」よりは当然プライマリーな毒性である「貧血」にしたほうがいいという意見にはもちろん同意します。

それから、あとはその前に幾つか修正案がありますが、これは記載整備だけですよ。先ほどの議論を踏まえての記載整備ということですので、よろしいかと思えます。

それから、28 行目に幾つかの「腫瘍の増加が認められた」とあるのですが、「増加」、あるいは「増加傾向」としたほうが多分より適切かなという気はします。

それから、29 行目の「遺伝毒性による可能性」——「可能性」ではなくて「遺伝毒性によるものとは考えにくく」とか、通常の記載ぶりに変えていただければと思います。

それと、基本的なところでよく——今混乱しているのですけれども、最小毒性量がマウス発がん性試験の 14.7 と書いてあるのですが、ラットのほうが低くないですか。というのは、75 ページの 1 行目に「ラットにおける無毒性量は 1」と書いてありますよね。この関係というのは、どういうふうか。

○ 堀部課長補佐

御説明が漏れております。

座長御指摘のとおり、Lowest NOAEL をとるとラットにおける 1.0 というのが Lowest NOAEL になります。Lowest NOAEL ですので、普通に安全係数 100 を適用すると、0.01 という数字がラットの ChE 活性阻害になるのですが、毒性の指標が。こちらからとると、0.01 という数字が導き出されてまいります。

一方で、マウスの試験というのが、確かに数字としては 14.7 というのが LOAEL になるのですけれども、ここに出てきている所見が血管の腫瘍性病変であるということから、ここからは、もう例えばの話なので、先生方にそこをどう考えるかということも含めて御

議論いただく必要があると思うのですが、仮に安全係数 20 をとりますと、ADI の候補として 0.0073 ということで、0.01 よりも低い数字になるということで、例えば追加の安全係数を 10 として、これで割る 1,000 で処理をした場合には 0.014 となりますので、先ほどの 0.01 よりも高い数字になると。ですので、このマウスの試験における LOAEL の所見をどのように捉えて、どちらをとるほうがよりこの剤の ADI として適切かということが論点かと思えます。正直言って追加の安全係数として 20 を適用することにつき、山手先生からも過去の事例ありますかというご質問をいただきましたが、御紹介したように事例はございません。

ただ、76 ページにございますように、海外でもこのマウスの発がん性試験を根拠にして ADI をつけている機関、国においては追加の安全係数 20 が採択されていたこともございまして、そちらを採用するところになりますということです。

実は、アメリカとカナダは、特にアメリカに関しては、この ChE 活性がカーバメートで急速に回復性を持つので、慢性の指標である cRfD は必要がないという判断がされていて、カナダのほうもこれはコリンエステラーゼのしかも単回の試験から来ていますので、アメリカとカナダの ADI 相当の数字というのはどちらかというところ、急性毒性の指標として使われるものではないかと思えます。

その他の 3 機関ですけれども、こちらは今私どもが御提案したものと同一試験の同じ根拠をベースにしてとっておりまして、そちらは確かに腫瘍性病変から来ているので、慢性毒性の指標だと思えますが、いずれも安全係数として追加 20 を採用して ADI を設定されているという状況でございます。

補足として、そのぐらいでよろしいでしょうか。

○ 西川座長

ありがとうございます。ですから、そのあたりは少しつけ加えないと多分わかりにくいと思うのです。

○ 堀部課長補佐

そうですね、はい。

○ 西川座長

その書き方ですけれども、1 つは通常の評価において一番低い NOAEL を用いて ADI を決めているのですが、それを 1 つのオプションとして、2 つ目はマウスの発がん性試験での LOAEL をもとに求めた ADI と比較して低いほうをとったというような形にしたほうが多分いいと思うのです。

マウスの試験における ADI を算出する際にどういう追加係数を、安全係数を用いたかということによって、もちろん変わってくるわけですから、その結果としてどちらを採用するかというようなことにしたほうが多分流れとしてはいいのかなと思えます。

それで、一番の問題は、マウスの発がん性試験における LOAEL を幾つの安全係数で割った値を ADI としたほうがいいのかということになるのですが、他の海外の機関では 20

という、通常ほとんど使われないような安全係数を使っていることについて、山手先生いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

そうですね。その前に1つお聞きしたいのですけれども、ほかのところでは掛け20を追加係数で求めている試験なのですけれども、そのときに68ページにありますそのほかの試験なのですけれども、この6か月の中期発がん性試験、*p53*のノックアウトを使った。これをどのような形で評価しているのでしょうか。JMPRは8か月やらないと意味がないようなことがここに書かれていますけれども、これも含めてマウスの血管腫瘍というのは疑わしいという記載ぶりになっていたのですか。僕そこまで読み切れていなかったのですけれども。

というのは、この6か月の試験を勘案するというか、これを含めると、マウスの血管の腫瘍について、もちろん、感度という問題も議論しないといけないと思いますけれども、それほど神経質になる必要はないのかなというような印象もあります。

これも含めて議論すべきかなという気がいたします。

○ 西川座長

非常に大切な点だと思います。通常ワイルドのマウスでは血管腫瘍が発生増加したということですが、一方*p53*ノックアウトマウスの6か月試験では血管腫瘍の発生の増加がなかったということです。こういう両方の試験をどうやって総合的に判断するかですが、三森先生すみません。

○ 三森委員

*p53*ノックアウトマウスのバリデーションのデータが出ておりますが、遺伝毒性発がん物質に関しては感受性を示します。ですから、ウレタンのような血管腫瘍を誘発する物質を投与すれば6か月で出てくるのですが、必ずしも全ての遺伝毒性発がん物質が検出できるわけではないのです。そのへんのことを認識しなければいけないと思うのです。したがって、この試験でカルバリルを投与したけれども、血管腫瘍はみられなかったから遺伝毒性メカニズムは否定できるという申請者の考察は不適切だと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。ということですので、この*p53*ノックアウトの試験は、一口に言えばあまり参考にできないというようなことのようにです。

○ 山手専門委員

もう一点、でも、これは遺伝毒性はないのですよね。この剤は。

○ 西川座長

先ほど遺伝毒性試験のところでも議論しましたように、生体にとって懸念されるような遺伝毒性はないということです。

○ 山手専門委員

ということは、この*p53*ノックアウトマウスでの検出系ではひっかからないというこ

とは、別なメカニズムが働いて、普通のマウスで、言えばコンベンショナルマウスでは腫瘍が出ているということも言えるとも思うのです。

○ 西川座長

そういう見方もできると思います。

○ 山手専門委員

その機序はそういう意味では全くわからないという、非常にリスクが高いというような見方もできるということになるかと思うのですけれども。

○ 西川座長

メカニズムは明確になっていないけれども、少なくとも遺伝毒性の関与は少ない。

そういうことで、先ほどの追加係数について山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

ほかの評価機関に追従するのがより安全サイドに立つという意味では無難という気がいたしますので、このマウスの発がん性試験を用いて掛ける 20 の安全係数を用いるというのが妥当かなという気はいたします。

○ 西川座長

ありがとうございます。長野先生いかがですか。

○ 長野副座長

JMPR と EU と豪州のデータを否定するだけの根拠はありませんから、ほかと合わせたいと思っています。

○ 西川座長

そうですね。他の機関で設定した安全係数と違う係数を用いる場合には、それなりの根拠が必要だと思いますので、そういう意味からいくと他機関で用いた係数をそのまま借用するというか、それがよろしいのかなと思います。

川口先生はどうですか。

○ 川口専門委員

僕もそのとおりでいいと思います。

○ 西川座長

ということで、ほかに食品健康影響評価全体について何か御意見ございましたらお願いします。

どうぞ。

○ 玉井専門委員

74 ページの 5 行目の「82%」どうしますか。

○ 堀部課長補佐

直します。

○ 西川座長

ありがとうございます。修正したいと思います。

ほかよろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 三森委員

今の追加係数の 20 ですが、どういう文章が出てくるということですか。結局、国際評価機関での ADI に持っていくための追加係数として 20 を使っているからという文章を入れるという意味ですか。

○ 西川座長

そうではなくて、ただ単純に 75 ページの 14 行目にあるような安全係数 2,000、その内訳はこれこれであるという、これだけでよろしいかなと思いますが。

○ 三森委員

今まで農薬やほかの化学物質で 20 を掛けている化学物質はほとんどないと思います。なぜ 20 なのかという妥当性について、何か一言言っておいていただいたほうがよいと思います。

○ 西川座長

では、堀部さん。

○ 堀部課長補佐

先生方お困りになると思うので、そのヒントになるところだけ御紹介して、あとは先生方にお任せします。

JMPR の評価書の海外評価資料という大きいほうのファイルのタブの 2 番の 25/31 ページというところに「Toxicological evaluation」というのがございまして、この「Toxicological evaluation」の上から 2 つ目のパラグラフが ADI の設定根拠に関する記載ぶりになるのですが、その最後から 2 行目なのですけれども、「which incorporated an extra safety factor of 20 in view of the occurrence of this rare and malignant type of tumour, for which a no-effect level could not be identified.」とありますので、この部分をうまいこと訳して何となく理由にするというのも 1 つなのかなと思っていました。先生方の御議論にお任せします。

○ 西川座長

その御提案でよろしいかと思います。

○ 長野副座長

私はマウスの肝臓の血管腫瘍はそう稀でもないし、悪性でもないと思うのです。ですから、僕はこれは使えないと思いました。ヒトでの血管肉腫では例えば塩化ビニルモノマーのときはこういう表現使っていましたが、マウスの場合には使えないというふうに思います。

○ 西川座長

代替案はありますか。

○ 三森委員

確かにまれではないのかもしれませんが、悪性腫瘍ですので、それで LOAEL ということです。その下がわからないというところを明記して、不確実係数をさらに追加すべきだという文言を入れておくぐらいでよいと思うのです。

○ 西川座長

こじつければ、LOAEL なので追加で 10、それから発がん性で重篤であるから 2、合わせて 20 というようなところになるとは思いますが、それを書くかどうかですよね。

○ 三森委員

恐らくこの後幹事会にかかりますね。幹事会でオーケーが出た後にパブコメに行くと思うのですが、これに関してはパブリックからいろいろなコメントが出ると思うのです。やはり 20 の根拠を明確にしておいたほうがよいと思います。

○ 西川座長

それでは、先ほど申し上げたようなところを文章にさせていただけますでしょうか。よろしくをお願いします。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

ほかはよろしかったでしょうか。

どうぞ。

○ 根本専門委員

84 ページの一番下に「事務局より」ということで P450 は「チトクローム」というふうを書いてあるのですけれども、私この席で何回も言っているのですけれども、薬学会とか日本生化学会の用語を見てみますと、「シトクローム」のほうが先に出ているのです。「チトクローム」というのをまだ使っている人いますけれども、それで「シトクローム」。それから薬学会なんかの学会のインデックスなんか見ても「シトクローム」で出ていますので、私はこの席で何回も言っているのですけれども、事務局としてはどうなのでしょう。

○ 西川座長

この際、「シトクローム」に統一していくということは。

○ 山添委員

この用語の問題はずっと続いている問題なのです。どこで踏ん切って変えるか。ただ、それと今までとの整合性をどうするのかということでもいいかというので、僕は「チトクローム」でいいやというふうにならしてきてきたのです。

要は訳語なので、そこのところが難しい。先ほどのちょうど今日の主題の「カルバメート」か「カーバメート」かと同じで用語なので、もうここでえいやとして決めているといった場合にはなかなか変えられないのかなというふうに思っています。

キリがなくて、「チトクローム」というのを実際最近では「チトクロム」になっていま

すよね。ハイフンなしですよ、になっているところも多いし、だから用語については難しい。

何かの機会にこういうのを集めておいて、全部のいろいろな単語をこれから一斉に変えますというときまで変えにくいかなというふうには思っています。

○ 根本専門委員

確かに「サイトクロム」を日本語でやるからわからないのですが、どれをまねして決めるかということですが、科研費のたしかキーワードは「シトクローム」だと思ったのですが、科研費申請する場合の。

○ 山添委員

それはわかるのです。理学用語も「シトクローム」に。いや、理学部系の人たちが理化学辞典のときに「シトクローム」に勝手に変えてしまったので、以降みんな混乱が始まったのです。結局、それで今は「シトクローム」に引っ張られて全部変えていると思います。それはいいのですが、どこかの時点で変えるまで今の時点では僕は難しいかなと思っています。

○ 西川座長

それでは、いずれ用語を統一していただくということにして、今回はこのままということでもよろしいですか。それしか解決策がないので、よろしくお願ひしたいと思います。

それで、ほとんど時間がないのですが、本日の審議を踏まえ、カルバリルの 1 日摂取許容量、ADI につきましては、マウスを用いた 2 年間発がん性試験における最小毒性量であると 14.7 mg/kg 体重/日を安全係数として 2,000 で除しまして ADI 0.0073 mg/kg 体重/日と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思います。よろしいでしょうか。

御同意いただいたものと思います。

それで、食品健康影響の中で、まず安全係数 2,000 である根拠をできるだけ明確にするということと、通常最小の無毒性量をもとにした ADI との比較で 0.0073 ということに決まったという経緯についても若干追記するということにしたいと思います。

それで、ADI は決定しましたが、本日の審議を踏まえ、幾つかの抄録修正要求事項を出したいと思います。特に 2 年間の慢性毒性/発がん性試験における検索動物数の確認という結構大きなところがありますので、内容については事務局で整理していただきますので、後ほど確認したいと思います。

今後につきましては、先ほど言いましたように検索動物数の確認というのは結構大きなところですので、メール確認ではなくて、もう一度部会で審議をしたいと思います。それでよろしいですか。

では、そのようにお願いいたします。

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すでしょうか。

○ 横山課長補佐

それでは、今座長におまとめいただきましたとおり、まず今日いただきました確認事項、どのような文言で聞いたらいいかという点をまとめさせていただいて送らせていただきますので御確認をお願いします。

また、評価書案も今できる範囲で特に食品健康影響評価のところ作文してみますので、そちらについてメールでお送りさせていただきますので、御確認をお願いいたします。

○ 西川座長

今後の開催予定について、事務局からお願いします。

○ 横山課長補佐

それでは、今後の開催日程なのですが、本第四部会につきましては次回は 9 月 17 日火曜日の開催を予定しておりますので、よろしくをお願いいたします。

また幹事会につきましては、8 月 21 日水曜日の開催を予定しておりますので、こちらもお知らせをお願いいたします。

○ 西川座長

ほかにございますでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。大変暑い中、御参集いただきましてありがとうございました。