

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第73回会合議事録

1. 日時 平成30年3月7日(水) 14:00～16:15

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、長野座長代理、石井専門委員、太田専門委員、加藤専門委員、川口専門委員、久野専門委員、篠原専門委員、中塚専門委員、増村専門委員、吉田専門委員

(専門参考人)

山手専門参考人

(食品安全委員会)

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

(事務局)

川島事務局長、吉田評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、諧係長、一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、海上技術参与

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)

机上配付資料 カルバリル参考資料(非公表)

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、第73回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方11名、専門参考人として山手先生に御出席いただきありがとうございます。

食品安全委員会から3名の委員が出席でございます。

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、よろしくお願いたします。

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、

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）、

資料3、論点整理ペーパー、

また、机上配布資料といたしまして、A3の大きな紙ですけれども、各試験で認められたコリンエステラーゼの活性阻害はどの程度のものかというのが一覧で御覧いただける表を御用意いたしました。

資料については以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○西川座長

続きまして、「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、事務局から報告を行ってください。

○横山課長補佐

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、御報告を申し上げます。

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はいらっしゃいません。

以上です。

○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。

（「はい」と声あり）

○西川座長

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、経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

御説明いたします。

評価書の4ページをおめくりください。過去の経緯になるのですが、2012年に厚生労働省から暫定基準の見直しに係る食品健康影響評価の依頼、同じく2012年に農林水産省から飼料中の残留基準設定に係る依頼を受けております。その後、2013年8月に第29回農薬専門調査会第四部会にて御審議いただきまして、そこで出たコメントについて今回追加資料として提出されましたので、御審議いただくものとなります。

12ページ、本剤の概要になります。用途ですが、殺虫剤と植物成長調整剤となります。

有効成分の一般名、化学式、分子式、分子量、構造式については記載のとおりとなっております。

32行目から、開発の経緯になります。カルバリルは、カーバメート系の殺虫剤となっており、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効果を示すとされております。

我が国では1960年に初回登録されており、りんご、キャベツ等に登録されているというものになります。ポジティブリスト等に伴う残留基準の設定と、飼料への残留基準の設定依頼がなされているというものになります。

14ページからがⅡ．安全性に係る試験の概要となるのですが、これ以降、一度御審議いただいたものとなりますので、資料が追加されたものとかコメントをいただいたところを中心に御説明したいと思います。

12行目から、動物体内運命試験になります。

15ページ、8行目から排泄の試験になるのですが、12行目の排泄率について加藤先生から数値の誤りの御指摘を受けております。改めて「95.2%」という数値に修正しております。

19ページ、3行目からイヌを用いた試験になるのですが、11～12行目、網かけ部分の記載について、玉井先生から、糞中への排泄率は雄では高用量投与群で増加している、雌では逆転している、ここは削除したらいいと思いますというコメントをいただいております。この部分を削除しているのですが、この試験の5行目、6行目、こちらは用量に対して低用量、高用量ということで略語の説明を書いているのですが、こちらは不要となりましたので、事務局で削除させていただいております。

21ページ、3行目から畜産動物の試験になりまして、ウシで行われている試験になります。こちらについて篠原先生からコメントをいただいております。網かけ部分について、特にこだわりはありませんが、「標記投与量を、12時間ごとに」と書くと2倍投与すると

誤解を受ける可能性があると思いますということで、修文案の御提案をいただいておりますので、網かけ部分を修正いたしております。

22ページ、12行目から、ニワトリで行われている試験になるのですが、今回追記した試験になります。下にボックスを設けておまして、篠原先生からのコメントを紹介しております。「網かけ部分」と記載しているのですが、こちらは誤りです、「13行目の見え消し部分」と修正させていただきます。13行目の見え消し部分について投与化合物の記載がなく、次の行と記述が重なるので、どちらかにしてくださいということでコメントをいただきまして、それに伴って、見え消し部分の記載整備を行っております。

加藤先生からも、この試験についてコメントをいただいております。波線の部分になるのですが、**「97.7%TAR」**について、こちらは原著であるJMPR2002の評価書の14ページの表記は**「97.7%TRR」**で、その後の108ページの表記が**“97.7% of the radioactivity”**とあって、**TAR**か**TRR**がよくわからないということでコメントをいただいております。こちらについて事務局にて確認をしたところ、原文の記載が**“97.7% of the radioactivity was recovered in the excreta.”**となっておりますので、**97.7%**というのが回収放射能全体の値と考えられましたので、17行目の部分は**「TAR」**を消しまして、**「回収放射能の平均97.7%」**という記載にしております。

動物体内運命試験はここまでです。御審議をお願いします。

○西川座長

ありがとうございます。

これは4年半ほど前に1度見て、コメントを要求したのですが、それ以来ということで、結構長い時間がたったものです。

まず、15ページの12行目に、加藤先生から数値の誤記の訂正をいただきました。ありがとうございます。恐らく前回も見ていただいたと思うのですが、もう一度一から見ていただいたものと理解しておりますが、ありがとうございます。

19ページ、イヌの試験です。まず21行目からのボックス、本日御欠席の玉井先生から、糞中への排泄率は雄では高用量の投与群で増加しているが、雌では逆転していることから、11行目から12行目にかけての記載を削除したということです。それに伴って、4行目から6行目の**「低用量」**、**「高用量」**という部分を削除したという説明が事務局からありました。これは特に問題ないと思います。

次に21ページ、ウシの試験で、6行目から7行目に修正が入っております。同じページの19行目からのボックスに篠原先生から、2回投与しているかどうかということにもかかわることから、もう少し記載を明確にというコメントがありまして、修正がなされております。

篠原先生、何か追加はよろしいですか。ありがとうございます。

次は22ページ、ニワトリの試験。これは今回追記された試験で、まず25行目からのボックスに篠原先生から、記載が重複すると思われることから、13行目の一部を削除してある

ということ。それに加えて、14行目から15行目に追記がなされたということです。

25行目のボックスの2つ目、加藤先生のコメントは、17行目の点で回収放射能についてですが、当初「97.7%TAR」と記載があったのですが、それがTARかTRRかよくわからないということで、事務局で確認していただいたところ、やはりどちらとも言えないという原文の記載があったものですから、17行目において「TAR」を削除したということになります。

あと、細かい修正が22行目から23行目にかけて、篠原先生のコメントを受けてなされております。

以上ですが、動物体内運命試験について何か今気づかれた点等がございましたらお願いいたします。

よろしいですか。ありがとうございます。

続けて、植物体内運命試験から畜産物残留試験まで、説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

御説明いたします。

植物体内運命試験についてです。まず、24ページ、14行目からが小麦で行われている試験になりますが、23行目に吉田先生から、「葉表面及び」という部分について追記をいただいております。

25ページ、りんごで行われている試験の「抽出画分（果皮及び果肉）の総残留放射能及び代謝物」という表14が11行目からありますが、そちらについて数値の誤りを吉田先生、與語先生から御指摘いただいております。確認し、「22.4」という数値に修正いたしました。

16行目からの記載になるのですが、吉田先生から代謝経路の追記をいただいております。①メチルカルバモイル基の開裂による代謝物Bの生成、②メチルカルバモイル基の水酸化による代謝物Cの生成」というふうに追記をいただいております。以降、③、④という形で修正をいたしております。

26ページ、土壌中運命試験になります。24行目から、嫌氣的湛水土壤中運命試験がなされております。こちらについてコメントをいただいております。吉田先生から、網かけ部分の「田面」という記載について、水田を想定した湛水試験ですが、実際には三角プラスチックに入れた土壌に蒸留水を加えて実験をしているので、単に「水中」としたほうがよいと思いますというコメントをいただいております。與語先生からも同様に、その記載のほうがよいというコメントをいただいておりますので、28行目の網かけの記載を「水中」という記載に修正いたしております。

以降、29ページの残留試験まで修正等はございません。よろしく申し上げます。

○西川座長

ありがとうございました。

最初が24ページ、小麦の試験で、23行目に吉田先生のコメントを受けて一部追記がされ

ております。ありがとうございました。

次が25ページ、これはりんごの試験ですが、表14の数値が若干違っていたということで、事務局が確認の上、修正がなされたということです。本日御欠席の與語先生からは、それでよいという御意見が出ております。ありがとうございました。

26ページ、嫌氣的湛水土壤中運命試験で、28行目に一部修正がなされておりました、これは同じページの33行目からの吉田先生のコメントを受けてのことです。これは水田を想定した試験ですが、実際には三角フラスコに入れた土壤に蒸留水を加えた実験であることから、「水中」という修正になっております。本日御欠席の與語先生からは、その表現でもよいということが出ておりますので、そのように修正したいと思います。

與語先生のコメントで、水と土壤を分ける場合は、水層と土壤層としてきたということですが、特に問題ないと思うのですけれども、念のため、吉田先生に御意見をお願いしたいと思います。

○吉田専門委員

特に問題ないと思います。

それで、ちょっと飛ばされたと思うのですけれども、25ページの16行目から19行目の植物体中での代謝のまとめのところの追記はこれでよろしいでしょうか。

○西川座長

すみません。飛ばしました。

25ページの17行目から18行目にかけてです。代謝経路について②のところは抜けていたので、それを追記したということですがけれども、これは事務局で確認した結果、このとおりで間違いはないということですので、そのように修正したいと思います。ありがとうございます。

以上ですが、これまでのところで何か御意見、コメント等がございましたらお願いいたします。

それでは、続けて、審議済みですが、急性参照用量の設定等に係る追記がありますので、とりあえず急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

説明いたします。

29ページから毒性の試験になります。毒性については、前回の審議でADIの設定は済んでおります。確認事項に対する回答と、最近の記載に合わせた一部修正、あと先生方からいただきましたコメントに伴って修正をしております。

今回、ARfDを設定いただくに当たって、毒性所見の発生時期、用量等を追記しておりますので、あわせて御確認ください。

12行目からの一般薬理試験については審議済みとなっております。

22行目の急性毒性試験について、表16に試験の概要を記載しておりますが、こちらは発生時期とか用量等を追記した案としております。

32ページの7行目から、ラットで行われている代謝物の1週間毒性試験になります。②と③について、山手先生から「混餌」という記載が重複しているというコメントをいただいております。①の代謝物Bの記載に合わせて文章を修正させていただきました。

35ページ、26行目から、(11) *N*-ニトロソカルバリルを用いて行われている単回投与毒性試験になります。こちらについて、28行目からの網かけ部分になりますが、山手先生より、「投与を行い、その後投与21か月まで観察されたが、投与に関連する」という形で、文章がわかりにくいということで修正をいただいております。

同じく山手先生よりコメントをいただいております。次のページにボックスを示しているのですけれども、33行目の「多形細胞肉腫」という記載について、腫瘍がイメージしにくいというコメントをいただいております。同じく川口先生からもコメントをいただいております。「多形細胞肉腫について、これは多形肉腫でしょうか」と。あと、「紡錘細胞癌について、紡錘形肉腫でしょうか」というコメントをいただいております。こちらについて、あわせて御確認をいただければと思います。

急性毒性試験は以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

一般薬理試験と刺激性、皮膚感作性を含めて説明していただきました。一部コメントをいただいておりますので、そこを中心に見ていきたいと思っております。

まず、32ページ、1週間の代謝物に関するラットの試験について、②、③の代謝物C、D及びFと代謝物Gに関する記載で、「混餌」が重複しているという山手先生のコメントを踏まえて修正がなされております。ありがとうございました。

35ページ、これも参考資料ですが、ラットにおける*N*-ニトロソカルバリルの単回投与毒性試験に関する部分ですが、28行目から29行目はちょっと文章がわかりにくいということで、山手先生から修文の御意見が出ておまして、そのように修正されているかと思っております。

35ページの33行目、腫瘍の用語について山手先生と川口先生からコメントが出ております。まず1つが「多形細胞肉腫」、これは原文では“polymorphic-cell sarcomas”で、直訳すればそうなるからだと思いますけれども、これについていかがでしょうか。山手先生。

○山手専門参考人

多形細胞肉腫というものをイメージできないことはないのですけれども、今は多分“undifferentiated pleomorphic sarcoma”ですよね。ですから、今の用語に合わせるのでしたら、川口先生が書かれている「多形肉腫」のほうがわかりやすいと思っております。同意していただければ幸いです。「多形肉腫」のほうがいいかなと思っております。

○西川座長

川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

そのとおりです。

○西川座長

ただ、原文をそのまま訳すと確かに「細胞」が入るので、いつものやり方で、日本語の後に原文を英語で併記するということにしたいと思います。

2つ目が「紡錘細胞癌」、これは原文を確認しましたら“**spindle cell carcinoma**”で、癌ではなくて肉腫です。したがって、「紡錘細胞肉腫」という用語になると思いますが、よろしいですか。

○山手専門参考人

同じものだと思うのですがけれども、議事録だけ残しておいていただければいいと思います。多分、未分化の間葉系細胞が増えた肉腫だと理解していますけれども、いいでしょうか。

○西川座長

したがって、「紡錘細胞癌」ではなくて「紡錘細胞肉腫」として、先ほどと同じように原文を併記するということにしたいと思います。ありがとうございました。

刺激性、感作性については特に御意見ういただいておりませんので、次に亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

36ページ、11行目から亜急性毒性試験となります。

12行目、ラットで行われている90日間亜急性毒性試験です。こちらについては、250 ppm以上投与群で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が認められているので、無毒性量がとれていない試験となっております。

表21の記載について、2行目からのボックスで長野先生からコメントをいただいております。網かけの部分の「腎臓の移行上皮過形成」と事務局が書いていたものについて、JMPRの本文中から「腎盂移行上皮過形成」としたほうがほかの試験の用語との整合性がとれるのではないのでしょうかとコメントをいただいております、そのように修正をさせていただきました。

37ページの17行目から、ラットで行われています90日間亜急性神経毒性試験となります。こちらについて、表23の下、38ページの11行目からのボックスになりますが、事務局から3つコメントを出しております。

摂餌量減少は表中に記載がありませんでしたが、報告書を確認したところ、投与1週から有意に減少しているため追記しました。

2つ目ですが、30 mg/kg体重/日の投与群で振戦又は流涎が認められた例数は以下のとおりであり、ARfDのエンドポイントとしましたということでコメントをしております。ここに記載している数値に誤りがあるということで、長野先生からコメントをいただきまして、修正をさせていただいております。

事務局から3つ目のコメントになりますが、10 mg/kg体重/日で認められた赤血球と脳

ChE活性阻害について、投与4週以降の測定結果で認められていますが、強制経口投与されており、10 mg/kg体重/日より低い用量で検討が行われていることから、ARfDのエンドポイントとしました。

こちらについて御検討いただいたところ、山手先生、川口先生から、いずれも同意しますというコメントをいただいています。

久野先生からも、3つとも同意します。3つ目について、ほかの試験に報告に矛盾がないので、エンドポイントとすることに同意しますといただいております。

高橋先生から、3つとも同意しますというコメントをいただいております。

長野先生からになります。まず1つ目ですが、雄における摂餌量の有意な減少は投与2週以降と思います。雌は投与1週から有意に減少していることを確認しました。こちらについて、前のページの表23の記載になるのですけれども、雄の摂餌量減少を1週から2週に修正をさせていただきました。2つ目、3つ目について、エンドポイントとすることについて同意いただいております。あと、ここで先ほどの数値の誤りについて御指摘いただいております。

下のボックスになりますが、こちらは長野先生からのコメントになりまして、1つ目が体温低下が複数記載されている。雄の30 mg/kg体重/日と雌の10 mg/kg体重/日に「(投与4週以降)」と記載すれば、ほかの体温低下は削除してよいと思いますということ。

2つ目は、振戦と流涎が臨床所見とFOB検査が混在しているので、FOB検査を削除するか、両者を区別するように、書き方を工夫したほうがよいと思いますというコメントをいただいております。こちらはついでには、臨床所見のほうが早い時期から認められたため、FOBの検査での所見を削除いたしました。

亜急性毒性試験まで、以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

まずは、37ページ、ラットの90日間亜急性毒性試験に関する表21で、当初の記載が「腎臓の移行上皮過形成」とあったのですが、長野先生のコメントを踏まえて確認したところ、「renal pelvis」とはっきり書いてあるので、ここは「腎臓」ではなくて「腎盂移行上皮過形成」に直したほうがよいということです。長野先生、ありがとうございました。

次が38ページ、ラットの90日間亜急性神経毒性試験に関する表23について、38ページの11行目からのボックス、【事務局より】ということで3点の確認が出されております。

まず、摂餌量の減少について表中に記載がなかったけれども、報告書を確認したところ、投与1週から減少しているため追記したということについて、5名の専門委員の方からそれでよいという回答が出ております。ただし、長野先生からは、雄は2週以降であることから、表がそれに基づいて修正がなされているということです。

また、38ページに戻りまして、【事務局より】ということで、②振戦と流涎の例数について、このボックスの中のとおりであるので、ARfDのエンドポイントとしたが、それで

よいかということについて、5名の方から同意するという御意見が出ております。ただし、長野先生から、雄における振戦の例数が実際は13例であるという指摘がありました。

38ページ、③については、赤血球及び脳ChE活性阻害について、投与4週以降の測定結果で認められているが、強制投与されていて、10 mg/kg体重/日より低い用量での検討が行われていることから、ARfDのエンドポイントとしたが、それでよいかということについても、5名の専門委員の方から同意が得られておりますので、そのようにしたいと思います。

39ページの下ボックスについて、長野先生から「体温低下」が重複しているということとか、臨床所見とFOB検査の結果が混在しているので、それを区別するか、あるいはどちらかを削除するなり工夫したほうがよいということで、事務局の説明では、臨床所見のほうが早期から出ているためにFOB検査での所見を削除したという説明がありました。

以上で、亜急性毒性試験は終わりますが、よろしいでしょうか。

続けて、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。

○一ノ瀬専門職

御説明いたします。

40ページ、15行目から慢性毒性試験と発がん性試験になります。

41ページの3行目、(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験、こちらはラットで行われております。まず表27-1につきまして長野先生からコメントをいただいております、「好酸性変異細胞巢」について「好酸性変異肝細胞巢」がよいというコメントをいただきましたので、そのように網かけ部分を修正いたしました。

こちらの試験は、前回御審議いただいたときに申請者に対するコメントとして御提示いただいた部分になりまして、43ページの6行目からのボックスになるのですがけれども、確認事項として、雄の膀胱の腫瘍性変化について、中間と殺した慢性毒性試験群を含めず発がん性試験に供した各70例での統計検定を実施することというコメントをいただいております。

回答として、中間と殺した慢性毒性試験群を含めずがん原性試験として用いた70例での統計検定を実施した結果が提出されまして、表28の記載のように回答がございました。こちらについて、久野先生、山手先生、川口先生、高橋先生より、同意しますというコメントをいただいております。長野先生からも同意しますというコメントとともに、表28の雌の肝細胞腺腫の「7」という数字について、こちらは有意差がついているということで、修正をいただいております。

44ページ、2行目から、マウスで行われている2年間発がん性試験になります。本文の表記について、24行目からのボックスで長野先生から御指摘いただいております、網かけ部分の「尿細管腫瘍に増加傾向」という記載について、Fisher検定で有意なものであるため、「尿細管腫瘍の合計に増加」というふうに御修正いただいております。

表30-1についても長野先生よりコメントをいただいております、網かけ部分の「色素

沈着」に脚注として「a」をつけておりますが、この脚注の「a」は投与12か月後のと殺群で有意差が認められているため不要と思いますということで、「a」を削除いただいております。

次のポツになりますが、波線部について、「肝/胆嚢絶対b」の脚注についても、投与12か月後と殺群で有意差が認められているため不要と思いますというコメントをいただいております。

3つ目、二重下線部になりますが、「脾色素沈着増加」は投与12か月後と同様に「脾臓色素沈着」に修正してくださいというコメントをいただいております。

47ページ、2行目からのボックスになりますが、こちらの試験が前回の審議のときにコメント、追加の確認事項としていただきました要求事項の2つ目となります。1つ目ですが、農薬抄録中の血管腫瘍の検査数を確認の上、記載すること。もう一つは、肝臓と腎臓の腫瘍性変化について、投与後12か月時に中間と殺した10例を足した80例で統計検定が実施されている。発がん性試験に供した各70例で統計検定を実施することというコメントも出しておまして、今回、回答としてピアレビュー報告書に記載されている血管腫瘍の検査動物数の記載として抄録の改訂が行われております。これをもちまして、表31、表32の記載を修正しております。

こちらについて、山手先生、川口先生、長野先生、高橋先生より、同意しますというコメントをいただいております。

久野先生から、2つとも了解しますということでいただいているのですが、1つ目のコメントについて、血管腫瘍に関して中間と殺群とあわせて検討してよいか、これまでの報告を参照したいと思いますというコメントをいただいております。

○横山課長補佐

80というのは、ピアレビューのほうでも80ということで集計して、統計検定とかそういうのもやっていって、前回70というのが記載ミスでして、申請者としては今回それを直してきたというものです。先生の御質問は、そのままでいいかということなので、直接のお答えにはなっていないのですが、事情はそういうことになっています。

それと、この試験の内容のところ、血管腫瘍だけはピアレビューをしたということがわからない状態になっていますので、44ページの6行目に続けて、血管腫瘍についてはピアレビューが実施されたという旨を追記してはどうかと考えております。御確認いただければと思います。

○長野座長代理

ピアレビューしてあるのは、ほかに肝臓と腎臓をしていました。

○横山課長補佐

失礼しました。

○西川座長

以上ですか。

○一ノ瀬専門職

続けて、次の48ページの試験になるのですけれども、こちらは前回は審議済みの試験になりまして、今回コメント等も出ていないのですけれども、*N*-ニトロソカルバリルというもので試験されたものになります。

N-ニトロソカルバリルというものが突然出てくるのですけれども、カルバリルは、硝酸ナトリウム等の存在下で、動物に対して高用量で遺伝毒性による発がん性を示すニトロソアミドやニトロソ体へ変換される可能性があるということで試験がなされておりまして、既に35ページのほうで先ほどコメントをいただいた部分で説明をいたした部分と、評価書40ページのほうでも6行目から、10又は20週間亜急性毒性試験ということで行われているもの、あと、この試験の後になります、58ページでも遺伝毒性試験としてこの物質での試験が行われております。

結果が、例えば遺伝毒性試験ですと復帰突然変異性試験で陽性というものが出ているのですけれども、実際にこの物質は運命試験でも代謝物として出てきているものではありませんでして、48ページの29行目からの記載にもあるように、*N*-ニトロソカルバリルが安定的に存在するpHは3~5、pH 2未満では安定性に欠けることから、毒性を発現する相当量の*N*-ニトロソカルバリルは胃の中で変換される可能性は低いというふうになっておりまして、こちらについて記載をいわゆる毒性試験の中で書くよりも、例えば後ろのその他の試験にまとめて書くとか、ちょっと工夫をしたほうがいいのかと思っております、こちらも含めて御審議いただければと考えております。どうぞよろしくお願いいたします。

発がん性試験について、以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

まず、40ページのイヌの慢性毒性試験からです。これについては特にコメントをいただいております。

その次、ラットの2年間の慢性毒性/発がん性併合試験と、その次のマウスの発がん性試験について、資料を要求したのですが、大した資料要求ではなかったのですが、予想外に時間がかかってしまったということです。

まず、42ページの表27-1について、長野先生から用語の細かい指摘がありまして、通常の記載どおり「好酸性変異肝細胞巣」という用語に修正することにいたします。

43ページ、表28について、膀胱、腎臓、甲状腺及び肝臓における腫瘍の発生頻度をまとめた表ですけれども、当初、検査数が雄、対照群、高用量群で71と書いてあって、1例が中間と殺群を含めていたことから、それを除いて、発がん性に供した動物のみ、すなわち各群70匹について検討してほしいということでしたが、結果としては71を単純に70に修正するという事になったものです。これに対して5名の専門委員からはそれで問題ないという御意見が出ておりますので、これについてはいいかと思えます。

1点、44ページの冒頭のボックスにありますように、長野先生から雌の高用量群におけ

る肝細胞腺腫の「7」については有意差がつきますので、「*」を追加してくださいということで、そのようになっているかと思えます。ありがとうございました。

その次のマウスの試験、44ページからの記載ですが、まず15行目、腎臓に尿細管腫瘍が発生したということですが、同じページの24行目からのボックスにありますように、尿細管腫瘍の合計に増加がみられたということから、より正確にその旨を記載したということです。長野先生、ありがとうございました。

あとは45ページについても、10行目からのボックス、長野先生からのコメントで、色素沈着に係る「a」という脚注の記載、肝/胆嚢絶対重量のところの「b」の記載、これは実は有意差があるので不要であるということ事務局で確認していただきまして、そのように削除がなされていると思えます。

表30-1の中の二重下線部分、「脾色素沈着増加」は、その下の表30-2に記載のあるのと同じ記載として、「脾臓色素沈着」に直したほうがよいということですので、そのように修正がなされております。

今までのところで、長野先生、特に追加の説明は。

○長野座長代理

ありません。

○西川座長

ありがとうございます。

次が、46ページから表31にありますように、血管腫瘍が発生、増加したということで、これは表31の当初の検査数が70であったところ、今回の回答において80に、そもそも70が間違っていたので80に修正するという回答が出てきました。中身につきましては、数値的な頻度については修正はないのですが、この回答について、まず血管腫瘍については4名の専門委員あるいは専門参考人からそれでよいという回答が出ておりますが、久野先生からは、後で説明しますけれども、腎臓と肝臓と同じような取扱いをすることを検討すべきではないかという御意見が出てございます。

まず、久野先生から追加の説明をお願いできますか。

○久野専門委員

ずっと70で統一されているのに、ここだけ80で、中間と殺群が一緒に入っていると考えてしまったものですから、統一したほうがいいのではないかと考えたわけです。先ほど説明がありましたように、80でいいということで私も納得いたしましたので、これでいいと思えます。

○西川座長

ありがとうございます。結構重要なところだと思うのです。恐らく結論は変わらないけれども、これから説明する腎臓、肝臓の腫瘍性病変の発生頻度、表32ですけれども、そこでは検査数が各群70匹になっているのです。同じ試験で血管腫瘍だけなぜみたいな、わかりにくい回答になっていますが、これは腎臓、肝臓も同じピアレビューをされたのですか。

長野先生、お願いします。

○長野座長代理

ピアレビューのデータは抄録の毒の75ページから書いてありまして、ピアレビューの対象は血管の増殖性病変を含む組織片、あと肝臓と腎臓の全スライドということで、出ているデータは75ページに血管腫瘍についての例数とデータがあります。これは80匹のデータで、それについては欄外にありますように、統計検定自体が“survival adjusted logistic prevalence analysis”という、中間と殺した動物も含めた検定をしております。それに対して、76ページに肝臓と腎臓の腫瘍のデータが入っておりまして、上の段の表は80匹ベースの表です。これは最初の報告書にあった表だと思えます。今回、下にある最終と殺だけの70匹の例数が出てきております。そのデータの検定はFisher検定です。ということで、今、食い違いが出てきているわけでありまして。

ですから、多分データを細かく探っていけば、70と80のデータも出るような気がするのですが、我々からの最初の質問自体が70について疑問だったので、もとの数字の80がそのまま来てしまっているようであります。

○西川座長

ありがとうございます。

詳しく説明していただきましたけれども、結局、当初の血管腫瘍の発生頻度について70と書いてあったのが誤記であったところから、その旨の指摘をしなかったことが響いているような気がします。

ただし、80匹の検査数としても、検定は腎臓、肝臓でのFisher検定とは違う、生存率を加味した検定法をやっているのです、評価は恐らく可能だと思うのですけれども、そのあたりは、山手先生、いかがですか。

○山手専門参考人

この表でいいと思うのですけれども、確かに70を80というのを突然見せられると、その違いが何かというのがわかりづらいと思うのです。個体票を見切っていないのですけれども、これは途中殺でも血管系の腫瘍は出ているのではないですかね。出ていなかったのですか。ちょっと今確認しているのですけれども、ひょっとしてそれを含めて80にしたらというのが出ていませんか。途中殺で。例えば、毒の71ページなどを見ると、途中死亡、切迫殺動物で死亡例が出て。これだけではわからないですね。中間殺の腫瘍の表はなかったのですか。

○長野座長代理

70ページにあります。

○山手専門参考人

血管系の腫瘍は出ていないのですかね。

○西川座長

少なくとも毒の70には記載はないですね。

○山手専門参考人

一方で、71のところには途中殺、切迫殺では血管系の腫瘍は出ていますけれどもね。

ちょっと思ったのは、80というのは途中殺でも中間殺でも腫瘍があって、そのために母数を80にしたほうがいいのではないかと、私のかすかな記憶ですけれども、そう思ったもので、もし間違っていたら訂正しますけれども。

○西川座長

本来、70をベースにしてFisher検定をやっていただくのが多分一番。

○山手専門参考人

そうですね。無難というか、理解しやすい。

○西川座長

前回コメントを出したときから4年半かかっていますから、またコメントを出しても、ひょっとしてそのくらいの時間がかかったら大変なことになるなと思いますけれども、どうしますか。

どうぞ。

○吉田委員

先生方に御判断いただきたいのは、病理の場合はたった1例であっても、これは誘発だととるときもあると思うのですけれども、先生方の御専門性から、どの用量から投与によって腫瘍が増えているのだというようなことをお考えいただくことではないかと思います。

もう一点は、このデータがピアレビューのデータであれば、そのことを評価書のどこに記載しておかないと、オリジナルなのか、この専門調査会としてはピアレビューの結果を是としということを書いていただくという、この2点についてお願いしたいと思います。

○西川座長

2点目については、事務局から説明がありましたように、その旨を記載するという事です。

それから、どの用量からという判断についても、恐らく80が70に変わっても変わらないと理解していますが、Fisher検定で変わりますか。問題は、雄の一番低い用量、100のところは有意差がついていますけれども、これはどう考えても有意差はそのまま残るような気がしますけどね。

○長野座長代理

吉田先生の質問は、雄の血管腫瘍が本当に投与による影響として見るべきか、あるいは見た場合、どの用量までかということかなと思いました。

私も、実は雄の血管系の腫瘍に関しては投与の影響ではない可能性もかなりあるように思いました。マウスは血管系の腫瘍の自然発生が多いのです。例数を見ますと、100から8,000までほとんど発生例数が変わっていないわけです。あと、傾向検定もしているのですけれども、雌については傾向検定で有意差が出る。しかし、雄は傾向検定で出てこないのです。かつ、匹数は背景データの上限のところにはほぼ相当しています。これは104

週間の試験で血管系の腫瘍は結構出ると思うのです。そういう意味で10%程度ですから、背景データの中と言うこともできる。

それから、発生している部位がマウスの血管系の腫瘍が自然発生しやすいのは、肝臓、脾臓、骨髄なのです。今回も主に肝臓と脾臓ということで、その範疇に入るかなと思います。そういう理由から、これは投与による影響でないかもしれないとは思いますが。

しかしながら、結論としては、これを否定できるかということ、雌でも一番高用量だけで発生の増加があって、かつ、傾向検定で出ているということで、雌の血管系の腫瘍は否定できないだろう。すると、この雄に出たものが否定できるかということ、否定しづらいということ、あと、ほかの機関、例えばEU、JMPR等ではこれを使ってADIの設定を行う。そういう意味で、これを否定するだけの根拠がないということで、投与による影響とせざるを得ないのではないかと私は思いました。

○西川座長

前回にも同じような認識で皆さん評価していると思いますので、そこは変えられないと思います。したがって、問題は腎臓と肝臓の発生頻度と血管腫瘍の発生頻度で検査数の母数が違う。これは非常に、何と言うか。

○吉田委員

実を申しますと、私は70に戻してもいいのかなと思っているのです。その場合は、このときの70というのはどこから来た数字かということ、発がん性試験群のみであるということに記載されればいいのではないかと考えています。

○横山課長補佐

確認が十分でなくて申しわけございません。生データもございますので、一応この部会では80でも評価できるということかと思っておりますので、評価は続けていただいて、念のためということで、70を母数にしてFisher検定でも確認をさっとやってみようというので、リスク管理機関側に聞いてみて、もとのデータに当たれないとか、そういうことがありましたら、ちょっと座長と御相談させていただくというのでいかがでしょうか。

○西川座長

そういう可能性があれば、ぜひやっていただいたほうがすっきりすると思いますので、速やかにという話ですけれども。

○横山課長補佐

例えば、素人目に報告書を見る限りは、最終と殺の中からしかサルコーマは出ていないようなのですけれども、生データもひっくり返して再集計し直すとなると、また結構かかると思うので、その実施可能性をまず確認した上で、短期間でできるようであれば確認が望ましいというイメージでよろしいですか。

○西川座長

そうですね。中間と殺群に血管系の腫瘍がなければ、単純にこの表だけを80を70に変えて検定するだけですから、一瞬でできることなのです。

○山手専門参考人

中間はないですね。

○西川座長

ないですよ。まず、そこを確認していただいた上で、速やかに回答していただくということをお願いしたいと思います。

○吉田委員

あと1点なのですが、もしこれが例えば生存率がものすごく違って、最高用量群で体重増加抑制があって生き残ったために腫瘍が増えるということもあるのですけれども、どうも今回はそういうことがなくて、私はコンサバではない人間だと自負しているのですけれども、今回は嫌だなと思いますのは、1個体に多発するというのは、発がん性を見るときには気になるということと、多分それでP53なのか、ヘテロとかを使っていると思うのですけれども、マージナルだとしてもいつも出ないようなパターンではないかなという気は私はしているのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

全くそれは同感で、多臓器に、しかもラットですと4つの臓器ですよ。そういう複数の臓器にがんが有意に増えているということは、私は若いころに教えてもらったところで、そういうパターンは遺伝毒性、発がん性物質でよく起こることだと言われていたのです。それは言い過ぎだと思うのですけれども、そういう意味からはあまり手離しでよく吟味せずに評価してはいけないと思います。

したがって、今問題にしているのは細かい点ですけれども、やはり評価の方法をそろえてやっていただければと思います。したがって、その旨を申請者に伝えていただいて、可能な限り早目に回答を提出していただくようお願いしてください。

あと、マウスの試験につきましては、肝臓、腎臓でも腫瘍が増えておまして、それについて70例でのFisher検定を行って結果は変わらないということで、皆さんから同意するという回答が出ております。

それでは、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

御説明いたします。

49ページ、生殖発生毒性試験になります。代田先生から、「審議済みで恐縮ですが、抄録を確認した結果、要検討箇所がありましたので、コメントを記載しました」といただいております。

50ページの4行目から、(2)3世代繁殖試験(ラット)が行われております。こちらについて代田先生からコメントをいただいております。13行目からのボックスになりますが、「混餌投与試験及び強制経口投与試験のいずれにおいても対照群を含む各投与群のP世代の病理組織学的検査で肺炎が認められ、投与もP世代にしか行われていないようです。参考資料として評価書に記載しなくても良いのではないのでしょうか」というコメントをい

ただいております。

次に15行目、(3) 発生毒性試験です。次のページにボックスを設けておまして、事務局より、30 mg/kg体重/日の母動物で認められた流涎について、18/19例にみられましたが、妊娠7日に認められたのは2例のみ、ほかの16例では妊娠13日以降であったため、ARfDのエンドポイントとしませんでしたというコメントを出しております。

それに対して中塚先生より、「投与開始翌日に観察された流涎2例についても、本剤の単回投与に起因した毒性症状だと思います。否定する根拠がありません。ARfDのエンドポイントになると考えます」とお答えをいただいております。また、代田先生からも、「頻度の変化のみで同じ症状が認められているのでエンドポイントとなり得ます」というコメントをいただいております。

こちらについて、後ろのほうになります、81ページにございます表47、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等として、ラットの真ん中あたりになります網かけの部分、発生毒性試験①ということで、母動物の4と、その症状として流涎を追記しております。

51ページにお戻りください。10行目から、発生毒性試験がラットで行われております。こちらは参考資料として記載しているものになります、こちらについて代田先生より、「帝王切開の時期が統一されていないので胎児に対する影響評価は難しいと思われま。妊娠19～21日の帝王切開で得られた胎児であることを本文に明記してください」とコメントをいただきました。網かけ部分を追記しまして、「妊娠19～21日に帝王切開によって得られた胎児の生存、体重及び外表に検体投与による影響はみられなかった」という形で修文いたしております。

53ページ、1行目から(8) 発生毒性試験、マウスとウサギで行われております。こちらについては、参考資料とさせていただきますものになります。代田先生からまず1つ目のマウスについてコメントをいただいております、14行目からのボックスに、代田先生より、「試験結果の概要を整理してみました。複数用量に結果を記載するときは低用量から高用量の順番で記載するのが一般的ではありませんか」というコメントをいただきまして、本文中、低用量からの記載に修文をいただいております。

こちらについては、事務局から下に記載しておりますが、複数用量の結果を記載するときは、高用量から低用量の順で記載してはありますが、記載ぶりについて後ほど御検討いただければと思います。

16行目、ウサギで行われている試験です。こちらについても、マウスの所見と同じように、代田先生から低用量から高用量の順番で修文をいただいております。25行目のボックスになります、代田先生から「この試験は150 mg/kg体重/日と200 mg/kg体重/日投与群のそれぞれに対照群が設定され、二つの独立した1用量試験で構成されています。参考資料としたほうが良いと思います」というコメントをいただいております。

54ページ、1行目から発生毒性試験、ウサギで行われております。こちらについて事務局

局から、12行目からのボックスですが、「150 mg/kg体重/日投与群の母動物で、体重が妊娠6～9日に74.8 g減少しており、変化量に有意差も認められたため、ARfDのエンドポイントとしました」というふうにコメントを出しております。

中塚先生から御回答いただきまして、「150 mg/kg体重/日投与群で観察された妊娠6～9日の体重減少について、統計学的有意差が認められているので、ARfDのエンドポイントとするという事務局案に同意します。ウサギの摂餌行動はヒトとは異なりますので、摂餌量に有意差がなかった点については気にしなくてもよいと思います」というコメントをいただいております。あわせて代田先生からも、「エンドポイントになり得ると考えられます」というコメントをいただいております。

続きまして、54ページ、14行目からの試験になります。こちらもウサギで行われている発生毒性試験になります。代田先生よりコメントをいただいております、「投与期間が不足しているので評価できません。参考資料とする必要もないのでは」ということで、網かけ部分は「胎児ともに検体投与による影響は認められなかった」と記載しておりますが、こちらについてコメントをいただいております。

55ページ、12行目から(12)、イヌで行われております発生毒性試験になります。こちらも参考資料としている部分になりますが、代田先生より修文いただいております、17行目から19行目にかけて、「これら胎児への影響は母動物に毒性の認められる用量で認められた。児動物では」という部分について削除いただいております。

同じく55ページの23行目から、ラットで行われております発達神経毒性試験になります。次の56ページにコメントボックスを設けております、事務局から1つ目ですが、「10 mg/kg体重/日投与群の母動物における体重増加抑制、振戦、縮瞳等について、妊娠6日からみられたため、ARfDのエンドポイントとしました。」2つ目ですが、「赤血球コリンエステラーゼは、母動物で妊娠6、15及び20日に測定されており、20%を超える阻害が認められたのは母動物では10 mg/kg体重/日投与群の妊娠20日以降、脳ChEは哺育10日のみに測定されていますが、強制経口投与されており、10 mg/kg体重/日より低用量での検討が行われているため、ARfDのエンドポイントとしました」としてあります。

こちらについて、中塚先生、代田先生より、いずれについても同意しますということでコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験はここまでです。よろしく申し上げます。

○西川座長

ありがとうございました。

生殖発生毒性試験の部分は審議済みですが、本日御欠席の代田先生から、改めて見直して気づいた点についてコメントをいただいております。さらに、急性参照用量に関する発現時期等の追記がなされております。

最初が50ページ、ラットの3世代繁殖試験について。これは参考資料となっておりますが、13行目からのボックス、混餌投与試験及び強制経口投与試験のいずれにおいても肺炎

が認められていて、投与もP世代のみしか行われていないことから、参考資料とするまでもないのではないかという御意見が出ております。

中塚先生、この御意見に対していかかでしょうか。

○中塚専門委員

肺炎は知っていたのですけれども、投与がF₀世代、P世代にしか行われていないようですし、確認したのですけれども、確かに農薬抄録の毒の198ページにはそう書いてあるのですけれども、オリジナルレポート、英語の原文とカナダの資料を見ても、それは書いてないのです。抄録の204ページの成績を見ると、強制経口投与でP世代の雌の死亡率上昇とコリンエステラーゼ阻害はいいのですけれども、F₁でも同じように死亡率の上昇とコリンエステラーゼ阻害が出ている。コリンエステラーゼ阻害はF₂でも出ている。普通はコリンエステラーゼ阻害は可逆的ですよね。投与をやめて何週間もしたら治っていますよね。ということで、最終報告書のどこにも、3世代投与試験にならないので、私は投与しているのではないかなと思うので、これは事務局でもう一度レポートを確認していただいて、それでもわからなければ書いてないと思うのです。やはり申請者に、がん原性でも質問事項が出ているみたいなので、抄録は正しいのかというのを聞いていただけませんか。

もし本当にP世代しか投与していないという3世代繁殖試験にならないので、参考資料としても使わないというのは合意します。代田先生と同じ意見です。その結果次第です。もしP世代に投与しているのであれば、肺炎については程度も頻度もわからないので、試験系に影響を及ぼしたかどうかもわかっていないので、カナダの資料にも使われているわけですし、参考資料として残しておいていいのではないかと思います。もしP世代に投与していたらです。

○西川座長

何度も申し上げますのですが、これは既に審議済みなのです。先生もたしか前に。

○中塚専門委員

前は、抄録にP世代に投与せずというのは私は気づかなかったのですけれども、私は参考資料としても記載しなくてもいいような意見は持ってなくて、もちろん3世代繁殖試験なのでP世代に投与されているものと理解していたので。

○西川座長

ということで、参考資料として残してもよいですよ。改めて確認してくださいということはなかなか言いにくいのです。

○中塚専門委員

がん原性は聞かれるわけですよ。

○西川座長

がん原性については、当初、本当は指摘すべきだったところが、最初の記載が間違っていましたということだったので指摘ができなかったのです。したがって、そのところはちょっと違う。

○中塚専門委員

わかりました。そうすると、やはりコリンエステラーゼ阻害が各世代で出ているということは、投与していたのではないかなと思います。もし、それで代田先生が合意されれば、聞かなくても結構です。残しておくという形で。

○西川座長

一応審議済みでもありますし、これを参考資料として残す方向で進めたいと思います。中塚先生の御意見は今承りましたので、その旨を代田先生にお伝えいただければ。

○横山課長補佐

そのようにいたします。報告書を念のため事務局で確認いたしまして、仮に間違いがありましたら評価書を修正する等をして、代田先生にお伝えさせていただきます。失礼いたしました。

○西川座長

よろしく申し上げます。

次がラットの発生毒性試験①について、51ページの1行目からのボックスに、【事務局より】ということで、30 mg/kg体重/日投与群の母動物における流涎は妊娠7日に2例のみ認められたので、ARfDのエンドポイントとしなくてよいかということについては、中塚先生、代田先生から、エンドポイントにしたほうがよいという御意見が出ておりますので、候補の一つとして。これは表には既に載っているのですね。

○長野座長代理

オーケーです。

○西川座長

オーケーですよ。ですから、これを踏まえてもう表の修正がなされたということですね。ありがとうございます。

それから、51ページ、ラットの発生毒性試験③について、17行目に代田先生から、帝王切開の時期が統一されていないので、胎児に対する影響評価が難しいということで、まず妊娠19～21日の帝王切開で得られた胎児であることを明記するために、17行目に修文がなされております。

それで、この胎児に対する影響評価が難しいという御意見の意味は、参考資料とするまでもないということと勝手に解釈しますが、中塚先生、この点についてはいかがですか。

○中塚専門委員

代田先生は、参考資料として残しておいて、説明を加えてくれということですよ。

○西川座長

そういう理解ですか。中塚先生は参考資料として残してよいということですよ。

○中塚専門委員

はい。

○西川座長

では、そのようにいたします。ありがとうございました。

53ページ、マウス及びウサギの発生毒性試験について、まず14行目の代田先生のボックスに、複数の用量での結果を記載するときは低用量から高用量の順番で記載するのが一般的ではないでしょうかという質問に対して、事務局からは、一般的には高用量から低用量の順で記載してきましたということです。したがって、これについてはこれまでどおりの記載に合わせていただきたいと思います。7行目から12行目にかけては、低用量からの記載に直っているということですか。

○横山課長補佐

そうです。

○西川座長

ですから、これはもとに戻すということをお願いしたいと思います。ありがとうございました。

中塚先生、よろしいですね。

○中塚専門委員

代田先生の考えは、強制経口投与から混餌投与を分けたということでしょう。私はそれのほうが非常に読みやすいというか、やはり強制経口投与を先に書いて、混餌でもこうだったというのを後ろにするほうがいいと思うので、事務局の修正案のうち強制経口投与したというのを前に持っていったのはいいとして、後ろのほうの用量をオリジナルに戻すという形のほうがいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。では、そのようにお願いいたします。

次がウサギの試験について、25行目のボックス、150 mg/kg体重/日と200 mg/kg体重/日の投与群のそれぞれに対照群が設定されていて、2つの独立した1用量試験と考えられることから参考資料としたほうがよいという御意見が出ております。

中塚先生、いかがいたしましょうか。

○中塚専門委員

これは参考資料と最初に書いてあるので、ここには書いていないということで。

○西川座長

そうですね。一番上の1行目に、①、②を含めて参考資料ということです。ありがとうございました。

○中塚専門委員

ただ、代田先生の修文は、このとおりに直されるということでしょう。私もそのほうがいいと思いますよ。

○横山課長補佐

用量だけは上からの、従来のものに戻させていただきたいと思います。

○中塚専門委員

症状を最初に書いているので、私もオリジナルのほうが良いと思います。

○西川座長

ありがとうございます。それでは、53ページの19行目から20行目はもとに戻すということにしたいと思います。

54ページの発生毒性試験（ウサギ①）について、12行目のボックスに【事務局より】ということで、150 mg/kg体重/日投与群の母動物における体重の減少について、変化量に有意差もあったことからARfDのエンドポイントとしたが、それでよいかについて、中塚先生と代田先生からそれでよいという御意見が出ております。ありがとうございました。

その下の14行目からの発生毒性試験（ウサギ②）については、17行目の網かけ部分ですが、投与期間が不足しているので評価できない、したがって、参考資料とするまでもないという御意見が代田先生から出ております。

これについて、中塚先生、いかがでしょうか。

○中塚専門委員

代田先生に同意します。削除したほうが良いと思います。なぜかという、代田先生が言われていますように、投与期間が短いのと、母動物毒性を発揮する用量まで投与していないということと、投与群の数も少ないというのもあるので、わざわざ外すことはないかなと思っていたのですけれども、外しても全然問題ないと思います。

○西川座長

それでは、ウサギ②の発生毒性試験については削除ということにしたいと思います。ありがとうございました。

55ページ、発生毒性試験（イヌ②）について、代田先生から16行目から19行目にかけて記載整備と思われる修正がなされております。

中塚先生、この部分はよろしいですね。

○中塚専門委員

12行目の試験ですよ。

○西川座長

そうです。

○中塚専門委員

代田先生、直されたのはいいのですけれども、兎動物は絶対、胎児は全体そうしないといけないのですけれども、下のほうのやつ、真ん中を外すと、12.5 mg/kg体重/日投与群で出生時低体重の後に同じ投与群で新生児の48時間続けたほうが文章がつながるような気がしますのが1点。

それと、「これら胎児への影響は母動物に毒性の認められる用量で認められた」というのは、前回の審議であえて追加した文章ですよ。私は削除することはいいのですけれども、前回あえて追加したのを削るといえるのはどうかなと思います。12.5 mg/kg体重/日のを

続けること以外は、代田先生の修文でオーケーです。

○西川座長

前回の部会であえて記載したかどうかまでは全く覚えていませんけれども、重要であれば残すべきだと思いますので、今、18行目の部分ですよね。「胎児への影響は母動物に毒性の認められる用量で認められた」、ここは残すことでよろしいですか。

○中塚専門委員

残したほうが前回のあれに近い。胎児ではなくて児動物です。

○西川座長

児動物への影響は母動物に毒性が認められる用量で認められた旨を残すということにしたいと思います。ありがとうございました。

次が56ページの4行目からのボックスに【事務局より】ということで、これは発達神経毒性試験（ラット①）についてのことですが、10 mg/kg体重/日、一番高い用量ですね。投与群の母動物における体重増加抑制、振戦、縮瞳等について、妊娠6日から認められたことからARfDのエンドポイントとしたが、それでよいかということ。

2つ目が、赤血球のコリンエステラーゼ、脳のコリンエステラーゼについてもそうですが、この試験が強制経口投与でなされていること、それから10 mg/kg体重/日より低用量での検討が行われていること、これらのことからARfDのエンドポイントとしたが、よいかということについては、お二人からいずれも同意しますという回答が出ておりますので、そのように取り扱いたいと思います。

以上ですね。

次に遺伝毒性試験ですが、これは特にコメントをいただいていないですね。したがって、その他の試験。

○太田専門委員

1点だけ修正を気づいたのですが、表37の復帰突然変異試験の一番下のコラムで、抄録の毒の214ページの試験ですが、処理濃度のところが「0.2~20 µg/ディスク」となっていますけれども、これはディスクでなくプレートに変更していただけますか。

○西川座長

ありがとうございます。ディスクではなくてプレートですね。ありがとうございました。

そのほか、よろしいでしょうか。

それでは、その他の試験について説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

58ページの11行目からがその他の試験になります。

今回追加となった試験として、65ページの1行目からの（8）ChE感受性比較試験というものがございます。こちらは今回追加された試験資料として記載をしていたのですがけれども、確認をしたところ、EPAが作成した試験の概要ということで抄録にまとめて提出されたものとなっております。

事前に先生方にお送りした資料から大きく変わっている点として、表45の「カルバリル単回経口投与におけるChE活性」として表を築いておりました。事前に送らせていただいたのは23行目からの表になるのですけれども、こちらは活性値も記載をしていたものになりますが、この活性値ですが、数値自体が平均としてまとめたものが実際に抄録等から確認できませんでしたので、こちらを削除する記載としまして、上の16行目からの表の対照群に対するパーセントを示すのみの数値として修正をさせていただきました。その点が大きく変わった点となります。

こちらについて、次の66ページにボックスを設けております。まず1つ目として、本試験は前回審議時にカナダの評価書を用いて評価されましたが、今回詳細がわかる資料が提出されたため試験条件等を追記しました。

次ですが、3 mg/kg体重投与群の赤血球ChE活性阻害をARfDのエンドポイントとしました。こちらについて御検討くださいということで、事務局よりコメントを提出しております。

こちらについて、川口先生から、了解しました。久野先生から、1つ目について了解しました。2つ目については、最小毒性量しか得られておりませんので、ARfDのエンドポイントとしなくていいかもしれませんということでコメントをいただいております。

3つ目ですが、長野先生からARfDのエンドポイントについて、事務局案に同意します。なお、無毒性量について文章を記載したほうがよいと思います。また、2007年以降の海外評価ではベンチマークドーズに基づいてADIやARfDを設定している機関があることから、ベンチマークドーズについての情報も記載したほうがよいと思いますというコメントをいただいております。

無毒性量について文章を記載したほうがよいということについては、前のページの本文中、網かけの部分になるのですけれども、「脳ChE活性阻害は、いずれの日齢のラットにおいても7.5 mg/kg体重投与群で、赤血球ChE活性阻害は11及び97日齢では3mg/kg体重、17日齢では7.5 mg/kg体重投与群で認められた」という形で修正いたしております。

あと、ベンチマークドーズの件につきましては、農薬専門調査会ではベンチマークドーズを評価に今のところ使っておりませんが、記載について後ほど御検討いただければと思います。

次のボックスにもう一つ長野先生から追加でいただいておりますが、こちらは先生方に事前にお送りした案の表45の数字が記載の誤りとなっております。こちらについても確認して、16行目からの表45を修正しております。

67ページ、2行目からの(10)ヒトにおける経口投与試験になっております。こちらは特にコメント等をいただいているのですけれども、6行目の「上腹部痙攣」という記載について確認をしたところ、英語が“epigastric cramp”となっております、「上腹部」とするよりも「上腹部痙攣」としたほうが適切かと思ひまして、こちらは修文させていただきたいと考えております。

その他の試験について、以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

その他の試験も基本的には既に審議済みですが、65ページのChE感受性比較試験、ラットを用いた試験ですけれども、これについて、66ページの【事務局より】というボックスに関するのですが、この試験については以前はカナダの評価書を用いた評価をしていたのですが、今回報告書が提出されたので、詳しい試験条件等を追記したということです。その点については、2名の方から了解しますという回答が出ております。

ボックスの2つ目については、この試験での3mg/kg体重投与群の赤血球ChE活性阻害をARfDのエンドポイントとしたが、それでよいかということについて、3名の方からそれでよいという回答が出ております。

長野先生からは、それでよいけれども、この試験についての無毒性量の記載をしたほうがよいのではないかとということですが、事務局からはそのコメントを踏まえて、8行目から12行目までのところで、直接無毒性量は記載していないのですが、それがわかるような記載に修正したということです。

まず、これについて長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

私は、これはARfDのエンドポイントに使うわけですし、最後の表47に出てくる値なので、無毒性量は3 mg/kg体重未満という文章が必要だと思いました。

○西川座長

これは他の評価書ではどうなっていましたか。

○横山課長補佐

確認いたしましたところ、急性参照用量のエンドポイントに使っているような場合は記載しているケースがございました。

○西川座長

では、長野先生の御意見を踏まえて、そのように追記をお願いいたします。

長野先生のコメントの2つ目ですけれども、ベンチマークドーズについての記載もしたほうがよいのではないかとということだったのですが、農薬ではベンチマークドーズはまだ使っておりませんので、その点については記載しないことにしたいと思いますが、長野先生、いかがでしょうか。

○長野座長代理

わかりました。

○西川座長

ありがとうございます。

表45については、実際の数値がわからないこともあって、対照群に対するパーセントで表45を作り直したということです。あと、細かい点を長野先生からいただいておりますが、

それもそれで含まれることと理解しております。

長野先生、よろしいでしょうか。

○長野座長代理

はい。修正でオーケーです。

○西川座長

ありがとうございます。

67ページ、6行目、ヒトの試験ですが、「上腹体痙攣」という何かよくわからない記載があったので、これを生かして直すとしたら、「上腹部痙攣」という用語もあるかなと思ったのですがけれども、もとの原文を見ると“epigastric”とあるのです。そうすると、「胃上部の痙攣」ぐらいでしょうかね。

久野先生、いかがですか。

○久野専門委員

「胃部」という言葉をよく使いますけれども、もちろん事務局案の「上腹部」でもいいと思います。

○西川座長

では、ここは「上腹部痙攣」にしたいと思います。ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

先生、すみません。評価書の構成ですがけれども、*N*-ニトロソカルバリルというものの試験が随所にございまして、例えば遺伝毒性試験ですと58ページの表38にDNA結合試験というのがあるのですが、これは最近その他の試験にまとめていたり、そもそも*N*-ニトロソカルバリル自体、カナダの評価書で、このものを硝酸ナトリウム等と一緒に摂取した場合に発生するようなものだということで大きく扱っていたので、初版の審議の際に記載したものですけれども、このもの自体の試験の中で代謝物として出てくるものではありませんので、ちょっと紛らわしいという御意見もいただいております、その他の試験のところに関連する試験を全部まとめて記載してはどうかと考えたのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。そうですね。一つ大事なところを忘れておりました。

N-ニトロソカルバリルについて、実際には出てこない代謝物であることから、その他の試験にこの物質に関する試験の成績を全て移動させるということが一つだと思いますし、もっと前に議論すべきは、そもそもこの試験がこの評価書に必要である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、いかがでしょうか。

○長野座長代理

必要ないように思います。ただ、評価書で書いてあるので、入れてもいいかなとは思いますが。

○西川座長

そうした場合は、試験の結果は全てその他の試験に回すということですか。

○長野座長代理

そのほうがわかりいいような気がします。

○西川座長

山手先生、いかがですか。

○山手専門参考人

私も同様の意見です。そのほうがいいと思います。

○西川座長

川口先生、いかがですか。久野先生もよろしいですね。

今の N -ニトロソカルバリの試験については、全てその他の試験に回すということにしたいと思います。

○山手専門参考人

先ほどの血管腫瘍のことをもう一度確認しておきたいのですが、この回答事項を読むと、私たちが依頼したのは80とはどこも書いてないのです。ですから、申請者が、多分最初のときに血管腫瘍が70で、ほかの肝臓腫瘍が80で出たので、その数を確認するというだけのコメントだったと思うのです。

そういう意味では、申請者にもう一度言えるのではないかと思います。そこだけです。これを見ると、恐らく申請者の回答のところが80に関しては血管腫瘍に関するものと理解しと書かれていますので、こちらから80と言った経緯はないと思います。確認だけさせてください。

○西川座長

恐らくおっしゃるとおりだと思います。

それでは、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

69ページをお願いいたします。

1行目からⅢ．食品健康影響評価です。4行目から、「 ^{14}C で標識されたカルバリのラットを用いた動物体内運命試験において、単回経口投与群の尿及びカーカス中の放射能から推定した吸収率は、少なくとも85.0%であった。投与後168時間の尿及び糞中の排泄率は95.2% TAR ～104% TAR であり、大部分が投与後24時間で排泄され、主に尿中に排泄された。」としております。こちらの6行目の数値ですが、冒頭でありました加藤先生のコメントにより修文いたしております。

9行目から、「 ^{14}C で標識されたカルバリの畜産動物（泌乳牛及び産卵鶏）を用いた動物体内運命試験の結果、泌乳牛では乳汁中に代謝物Hが、産卵鶏では腹部脂肪で代謝物B及び卵黄で代謝物Wが10% TRR を超えて認められた。」としております。こちらの下線部については、今回、新たに産卵鶏に関する資料が提出されましたので、それによって修正

をしたものとなります。

12行目から、「¹⁴Cで標識された標識されたカルバリルを用いた植物体内運命試験の結果、主要な成分はいずれも未変化のカルバリルであった。種々代謝物が検出されたが、大部分が抱合体を形成しており、遊離体として10%TRRを超えて検出された代謝物は認められなかった。」としております。

「カルバリルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、カルバリルの最大残留値は、温州みかん（果皮）の12.0 mg/kgであった。」としております。

18行目から、「カルバリル、代謝物H及びAAを分析対象化合物とした畜産物残留試験では、泌乳牛の腎臓で最も高い濃度で検出され、それぞれの最大残留値は2.3 µg/g（カルバリル）、3.7 µg/g（代謝物H）及び0.86 µg/g（代謝物AA）であった。」としております。

21行目から、「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（小葉中心性肝細胞肥大等）、腎臓（腎盂移行上皮過形成等）、膀胱（移行上皮過形成：ラット、移行上皮細胞質内タンパク様滴：マウス）、甲状腺（ろ胞細胞肥大：ラット）及び血液（貧血：マウス）に認められた。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。」としております。

26行目から、「発がん性試験において、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）に腫瘍の増加又は増加傾向が認められたが、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、評価にあたり閾値を設定することが可能であると考えられた。」としております。

26行目の網かけ部分になりますが、長野先生から、「膀胱」を最初に記載したほうがよいのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

30行目から、「畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてB、H及びWが認められたが、これら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をカルバリル（親化合物のみ）と設定した。」としました。

下線部は今回追加提出された資料により追記した部分となります。暴露評価対象物質については記載していないのですが、與語先生から、暴露評価対象物質については事務局案で結構ですというコメントをいただいております。

34行目から、「各試験における無毒性量等は表46に、単回経口投与により惹起されると考えられる毒性影響等は表47にそれぞれ示されている」としております。

36行目から、「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なかったが、より長期間検討された2年間慢性毒性/発がん性併合試験においても同様の毒性所見が認められており、無毒性量が得られている。また、より低用量で検討が行われたラットを用いた90日間亜急性毒性試験及び発達神経毒性試験において無毒性量（1.0 mg/kg体重/日）が得られており、ラットにおける無毒性量は1.0 mg/kg体重/日と考えられた」としております。

6行目からですが、「イヌを用いた1年間慢性毒性試験において、雌の最低用量で(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なかったが、イヌを用いた5週間亜急性毒性試験では、雌の4.11 mg/kg体重/日投与群でChE活性阻害が認められず、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」としております。「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(1.0 mg/kg体重/日:ラット)が得られている」という案としております。

12行目から、「各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた90日間亜急性神経毒性試験及び発達神経毒性①の無毒性量1 mg/kg体重/日であった。これを根拠に安全係数100で除した場合、一日摂取許容量(ADI)として0.01 mg/kg体重/日が算出される」としております。

16行目からですが、「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、無毒性量が設定できなかった。本試験の最小毒性量を根拠にADIを設定するとした場合、最小毒性量を用いることに加え、最小毒性量で腫瘍性病変が認められたことから、追加の安全係数として20を適用することが妥当である」とする案としております。「この場合、ADIは0.0073 mg/kg体重/日となり、ラットを用いた90日間亜急性神経毒性試験と発達神経毒性試験を根拠とした0.01 mg/kg体重/日より低くなる」としております。

23行目からですが、「以上より、食品安全委員会農薬専門調査会は、マウスを用いた発がん性試験における最小毒性量14.7 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数2,000(種差10、個体差10、最小毒性量に基づくことによる追加係数10、最小毒性量で腫瘍性病変が認められたことによる追加係数2)で除した0.0073 mg/kg体重/日をADIと設定した」としております。

28行目から、ARfDの記載となりますが、まず81ページの表47と、机上にお配りしております机上配付資料1の資料を御覧いただきながら聞いていただけるとわかりやすいかと思えます。

28行目から御説明します。「カルバリルの単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響について、ラットを用いた急性神経毒性試験②と③並びにChE感受性比較試験において、脳又は赤血球ChE活性阻害と無毒性量が設定できなかったが、より低用量まで実施されたラットを用いた90日間亜急性神経毒性試験及び発達神経毒性試験①において無毒性量1.0 mg/kg体重/日が得られていることから、食品専門委員会農薬専門調査会としては、ラットへの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量を1.0 mg/kg体重とすることが妥当」という案としております。「これを根拠として、安全係数100で除した0.01 mg/kg体重を急性参照用量(ARfD)として設定した」とする案としております。

こちらについて、次のページにボックスを設けておまして、【事務局より】で、ラットを用いたChE感受性比較試験において、赤血球ChE活性阻害の無毒性量が得られませんでした。より低用量まで実施されたラットを用いた90日間亜急性神経毒性試験及び発達

神経毒性試験①で無毒性量1.0 mg/kg/体重/日が得られており、ChE感受性比較試験の結果からラットのChE阻害には週齢による感受性に顕著な差がないと考えられたことから、1.0 mg/kg/体重/日をARfDの設定根拠としました。

こちらについてコメントを出したところ、久野先生から、事務局案に同意します。川口先生からも同意しますと。長野先生から、事務局案に同意します。ただし、神経毒性②と③、ChE感受性比較試験において無毒性量が設定できなかったことを記載したほうがよいと思いますということでコメントをいただきましたので、前のページの29行目以降の文章について修文をいたしております。

あと、追加で事務局からになるのですけれども、今回の試験は、最も鋭敏な影響がChE阻害でしたので、31行目の「ラットを用いた」というところの前に、実際に鋭敏な影響がChE阻害だったから指標として用いたという文章を加えたいと考えているのですけれども、そちらについてもあわせて御審議いただければと思います。

事務局からは以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

まず69ページですが、6行目に加藤先生のコメントを踏まえた数値の修正がなされております。

次に26行目、発がん性試験において、ラットでは肝臓、甲状腺、腎臓及び膀胱に腫瘍の増加、あるいは増加傾向が認められたということですが、29行目のボックスに、「膀胱」を最初に記載したほうがよいという長野先生の御意見が出ております。確かに膀胱が一番発生頻度が高いように思うのですが、長野先生、追加の説明をお願いします。

○長野座長代理

今、西川先生がおっしゃったように、膀胱が一番腫瘍の発生が顕著なので、1番目がいいかと思いました。

○西川座長

よろしいですか。では、そのように修正したいと思います。ありがとうございます。

それから、一番のポイントは、ADI設定について、マウスの発がん性試験で血管腫瘍が一番低い用量から増えているということから、安全係数をどうするかについて見ていきたいと思います。

70ページの23行目から27行目にそれに関する記載があるのですが、事務局の提案では安全係数2,000、種差10、個体差10、最小毒性量に基づく追加係数10、さらに最小毒性量で腫瘍が増加していることからさらに追加の係数として2を加えて、合わせて2,000とする提案がありました。要するに、追加係数は2で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。

特に御意見はないということでよろしいでしょうか。山手先生。

○山手専門参考人

これまで色々審議されていますけれども、2,000といたらほぼマキシマムですよ。

○横山課長補佐

農薬では経験がありません。マックスです。

○山手専門参考人

そういう意味では、色々な腫瘍が出ていますし、これで私はかなり厳し目にとるのでいいのかなと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

ちなみに、72ページのJMPRでも同じような安全係数を用いていますので、そういう意味でも妥当なところかなと思います。

次が急性参照用量についてですが、これについては71ページのボックスにありますように、2つの試験、90日間の亜急性神経毒性試験と発達神経毒性試験で得られた無毒性量1.0 mg/kg体重/日に基づいて設定するわけですが、その根拠としてはChE感受性比較試験の結果からラットのChE活性阻害には週齢による感受性に大きな差がないということ踏まえて設定したということです。それについては3名の方から同意するというコメントが出ておりますので、そのようにしたいと思います。

さらに、長野先生からは、急性神経毒性試験②と③及びChE感受性比較試験において無毒性量が設定できなかったことを追記したほうがよいというコメントをいただきましたので、それを踏まえて、70ページの31行目から36行目にそれがわかるような記載にしてあるということです。

長野先生、いかがでしょうか。

○長野座長代理

この修正でオーケーです。

○西川座長

あとは、70ページですが、ChE活性阻害が最も鋭敏であることから、それを設定根拠にした旨を追記するということですね。

○横山課長補佐

そうです。

○西川座長

それは特に問題ないと思いますので、そのようにお願いしたいと思います。

これで一通り議論すべきところは解決したかなと思いますが、全体を通して何か気づかれた点等がありましたらお願いいたします。

一つ確認したいのは、72ページのJMPRのARfDの評価ですけれども、安全係数25を用いていますけれども、これは何かトキシコキネティクスに種差がないとか、そんな理由があったのでしょうか。これは後でもいいのですけれども、25という数字はあまり見たことがないので、確認していただければと思います。

○横山課長補佐

“rapidly reversible driven by the peak concentration in plasma”とありますので、 C_{max} とか、いつものそちらを使っている議論ではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。わかりました。

それでは、全体を通してよろしいでしょうか。

結論に行きたいと思います。本日の審議を踏まえまして、カルバリルの一日摂取許容量(ADI)につきましては、マウスを用いた発がん性試験の最小毒性量である14.7 mg/kg体重/日を安全係数2,000で除した0.0073 mg/kg/体重/日とし、急性参照用量(ARfD)につきましては、ラットを用いた90日間亜急性神経毒性試験及び発達神経毒性試験①の無毒性量である1.0 mg/kg/体重を安全係数100で除した0.01 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

ADI、ARfDは決定いたしました。本日の審議を踏まえ、念のため申請者に確認していただきたいことがありましたので、その点、事務局で整理した上で、よろしく対応していただきたいと思います。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

御審議、ありがとうございました。

そうしましたら、確認すべき事項もございますし、生殖発生毒性のところの書きぶりもございましたので、評価書案を修正いたしまして、確認事項の内容も含めまして先生方に再度御確認をお願いできればと思います。

○西川座長

よろしくをお願いいたします。

以上ですが、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

日程でございます。

まず、幹事会につきまして3月19日月曜日の開催を予定しております。本部会につきましては、今回が本年度最後の部会でございます。また、4月1日に改選がございますので、今後の日程につきましては改めて御連絡させていただきたいと思います。

2年間、どうもありがとうございました。

○西川座長

ほかに言うことはないのですけれども、本日の会議はこれで終了いたします。これまで色々貴重なコメント等をいただきましてありがとうございました。

以上