

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第83回会合議事録

1. 日時 令和元年7月26日（金） 14:00～16:57

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（カルボフラン、カルボスルファン及びベンフラカルブ）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)

浅野座長、平塚座長代理、堀本座長代理、赤池専門委員、篠原専門委員、清家専門委員、藤本専門委員、中塚専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

(事務局)

小川事務局長、中山評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、福地専門官、宮崎係長、塩澤係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、河野技術参与

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 カルボフラン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 カルボスルファン農薬評価書（案）（非公開）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

資料5 農薬専門調査会の運営等について

机上配布資料1 カルボフラン、カルボスルファン及びベンフラカルブ参考資料（非公開）

机上配布資料2 カルボフラン及びカルボスルファン参考資料（非公開）

机上配布資料3 ベンフラカルブ農薬評価書（案）（非公開）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第83回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

内閣府におきまして、5月1日より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、評価第一部会の専門委員の先生方8名に御出席いただいております。

また、評価第二部会の義澤先生からも御意見をいただいているところでございます。義澤先生は1回目、2回目の評価のときに第一部会に御在籍いただいでいて、コメント等をいただいておりますので、今回、御意見をいただいております。

食品安全委員会からは、3名の委員が出席でございます。

まず、人事異動について御報告させていただきます。

7月8日付で事務局長の川島が退職いたしまして、後任として小川が着任しましたので、御紹介いたします。

○小川事務局長

皆さん、こんにちは。

7月8日付でこちらに着任いたしました小川でございます。

農林水産省消費・安全局の担当の審議官から参りましたので、そういう意味では、来た元も川島と同じでございます。

皆さん、よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（カルボフラン、カルボスルファン及びベンフラカルブ）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、よろしくお願いいたします。

事務局より資料確認をお願いします。

○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、カルボフラン農薬評価書（案）、

資料3として、カルボスルファン農薬評価書（案）、

資料4として、論点整理ペーパー、

資料5として、農薬専門調査会の運営等について。こちらは幹事会で御検討いただいた内容につきまして、事務局のほうから御説明させていただきます。

また、机上配布資料を3点御用意しております。

机上配布資料1として、カルボフラン、カルボスルファン、ベンフラカルブの3剤の比較をした資料。

机上配布資料2として、カルボフランとカルボスルファンについて、コリンエステラーゼ活性の発現状況を一覧にしたもの。

机上配布資料3として、ベンフラカルブの農薬評価書(案)。こちらは、本日は御審議いただきませんが、御参考として御用意させていただきました。

資料については以上でございます。

不足等ございましたら、事務局までお申し付けいただければと思います。

○浅野座長

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、平成15年10月2日食品安全委員会決定に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

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。

○浅野座長

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)

○浅野座長

それでは、農薬(カルボフラン)の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯を含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。

○横山課長補佐

座長、失礼いたします。

議題1といたしまして、カルボフランの評価について挙げさせていただいていましたが、資料5の農薬専門調査会の運営等についてを先に御説明させていただければと思います。

○浅野座長

失礼しました。

それでは、説明をよろしく願いいたします。

○永川課長補佐

資料5になります。

昨年3月の幹事会において、農薬の評価の一層の効率的かつ効果的な実施のため、農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等についてに基づく調査会の運営等の見直しをお願いさせていただきましたところですが、再評価制度の開始があと1年と9か月後に迫る中で、より効率的、効果的に農薬評価を進めるために、改めて円滑な運営に向けた見直しについて、6月20日の幹事会で事務局から提案させていただき、御了解いただいた内容について御報告させていただきます。

具体的には、資料5の一番下の下線部になりますけれども、重版剤の取り扱いについて1点追加となっております。

その上になりますが、重版剤につきましては、追加された試験に係る部分、ARfDやガイダンスが整備され、新たに判断が必要な部分、具体的には暴露評価対象物質の設定、ADIの見直しにつながる肝肥大の取り扱い等になりますが、こちらを中心に御審議いただくようお願いしてきましたところ、今回、それ以外の御意見（食品健康影響評価に影響を及ぼさない修正、再評価時に留意すべき点等）は、審議当日は別紙として資料配付のみとし、議事録には残すという対応とさせていただくという内容が追加となりました。

この別紙とした内容につきましては、事務局から御紹介するなどにより議事録に残すこととしまして、再評価など、評価書の記載全体を改定する際にまとめてその御意見について審議することとさせていただくことを考えております。

円滑な運営に関し、今後とも御協力のほど、よろしく願いいたします。

事務局からの御説明は以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

委員の先生方、今の内容につきましてよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

それでは、農薬（カルボフラン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含めまして、事務局より説明いただけますでしょうか。

○藤井専門職

資料2を御覧ください。農薬評価書（案）カルボフランでございます。

初めに、本剤の経緯について御説明をします。4ページを御覧ください。

カルボフランにつきましては、2009年2月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請を受けたものでございまして、その後、2010年から2011年にかけて合計3回、部会において御審議いただいているところでございます。2011年11月と12月の審議におきまして要求事項が出されまして、今回、その回答が出てきておりまして、審議を引き続き行っていただくものとなっております。

また、2012年1月に飼料中の残留基準値設定に係る食品健康影響評価について、農林水産大臣から要請を受けたものでございます。それに関しまして、今回、畜産物残留試験の成績が提出されております。

カルボフランの経緯につきましては以上でございますが、ここで机上配布資料1を御覧いただきよろしいでしょうか。初めに、今回から御審議いただきますカルボフラン、カルボスルファン及びベンフラカルブの関係等につきまして、簡単に御紹介をさせていただきたいと思っております。

いずれの剤につきましても、カーバメート系殺虫剤でございまして、昆虫のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害により殺虫効果を示すと考えられているものでございます。

御覧いただくとわかりますとおり、カルボフランにつきましては、LD₅₀（ラット）が非常に低い値となっております。カルボスルファン、ベンフラカルブにつきましては、カルボフランをリード化合物として殺虫活性を保ったまま哺乳動物に対する毒性が軽減することを目的として開発されたという経緯がございます。

このカルボフランの1回目の審議の際に、これらの3剤につきましては同時に評価を進めるべきであるという御意見をいただいております。その理由としまして、カルボスルファン、ベンフラカルブにおいては、代謝物としてカルボフランが出てきております。主要代謝分解物につきまして、資料に整理をしておりますが、カルボスルファン、ベンフラカルブの代謝物Bがカルボフランに相当するものでございます。

こういった状況、過去の審議の経緯を踏まえまして、まずはカルボフラン、カルボスルファンを先に御審議いただいた上で、また次回以降、ベンフラカルブについて御確認をいただき、最後、3剤を総合的に御覧いただきたいと思いますと思っております。

状況については以上となります。

それでは、資料2のカルボフランの評価書案に基づいて御説明をしたいと思います。

本剤の概要ですが、12ページでございます。開発の経緯については、先ほど御紹介をしたとおりでございます。カルボフランにつきましては、国内では過去を含めまして、農薬として登録されてはおりません。また現在、EU及び米国での登録もない状況でございます。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されております。また、飼料中の残留基準値設定の要請もされているというものでございます。

13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。

11行目から【事務局より】を記載しておりますが、ラットを用いた動物体内運命試験につきまして、前回審議時までは海外評価書、具体的にはJMPRとEFSAの評価書を参照して記載されておりましたが、今回、EFSAの②の評価書、こちらはEFSAのDARとなっておりますが、それに詳細な情報の記載がございましたので、全体的に修文を行っております。

12行目から、ラットの動物体内運命試験について御説明をします。

まず、血中濃度推移ですが、血漿中放射能は、経口投与後7分未満でC_{max}に達したとい

うものでございます。

22行目から吸収率ですが、投与後48時間の吸収率は少なくとも93.9%と算出されております。

14ページに行きまして、分布でございますが、残留放射能濃度は肝臓で比較的高く認められたというものでございます。

その下、11行目から代謝の試験でございます。尿及び胆汁中の主要代謝物として、尿中ではC、E、F及びG、こちらはいずれもグルクロン酸抱合体または硫酸抱合体を含むものです。並びにI、こちらも抱合体を含むものですが、それらが認められております。

胆汁中では、Cのグルクロン酸抱合体が認められたというものでございます。

15ページの9行目から排泄の試験です。

まず、尿及び糞中排泄試験①でございます。結果は表6のとおりでございます。投与後32時間で85.6%TAR～90.1%TARが排出されております。

フェニル基標識体では主に尿中、カルボニル基標識体投与群では主に尿及び呼気中に排泄されております。呼気中では、主にCO₂として排泄がされております。

16ページの6行目から、排泄試験②でございます。こちらも投与後8時間で尿中に14%TAR～15%TAR、呼気中にCO₂として41%TAR～47%TAR排泄されております。糞中排泄率は1%TAR未満という結果でございました。

17行目から胆汁中排泄試験です。結果としましては表8のとおりで、投与放射能は投与後48時間で胆汁中に28.5%TAR、尿中に65.4%TAR、糞中に0.4%TAR排泄されたというものでございます。

この試験を含めまして、前回審議時に追加資料要求事項1-①として出されております。そのことについて17ページ3行目からのボックスに記載をしております。代謝物の腸肝循環に関する考察について要求事項が出されております。回答の要約はそちらに記載しておるとおりですが、胆汁中代謝物については、腸肝循環により再吸収され、肝臓中でさらに代謝を受けた後、尿中に速やかに排泄されるという回答が出されております。

この回答を踏まえまして、事務局で16ページの23行目～25行目、代謝試験並びにこの胆汁中排泄試験、また尿及び糞中排泄試験における糞中排泄率の結果からとしまして、胆汁排泄された代謝物の大部分は腸肝循環し、その後、さらに代謝及び抱合化され、尿中に排泄されると考えられたという追記をしております。

このことについて、平塚先生、篠原先生から、申請者の回答を了承しますというコメントをいただいております。

その続きですが、17ページの5行目からヤギの試験でございます。こちらも前回までに通り御覧いただいているところですが、簡単に御紹介しますと、投与放射能の大部分は速やかに尿中に排泄されたというところですが、主要代謝物ですが、乳汁中ではC、E、Gがいずれも抱合体を含む形で認められております。また、肝臓中でF、腎臓中でCの抱合体を含むもの、またFの抱合体がそれぞれ10%TRRを超えて認められております。

18ページの15行目からニワトリの試験です。

まず、19ページの表11ですが、各飼料中の残留放射能分布に関しまして、腎臓の%TRRの値に誤りがありまして、篠原先生から御修正をいただいております。

ニワトリの試験の結果としましては、主要代謝物として卵白中でY、卵黄中でC並びにE、Fの抱合体を含むものが10%TRRを超えて認められたというものでございます。

表12につきまして、平塚先生から御修正いただいているところがございます。網かけにしておりますが、肝臓と腎臓の代謝物にかかる抱合体という記載、また表の注釈a、bを削除してはどうかという御意見をいただいております。

肝臓と腎臓の代謝物につきましては、報告書を確認しまして、いずれもプロテアーゼを処理した画分でそれぞれE、Fが記載した%TRRの値が認められているということがございまして、事務局でそれぞれ抱合体という記載をつけてはどうかと考えたところです。

また、注釈のaにつきまして、卵黄の代謝物ですが、こちらは溶媒抽出液のほかにスルファターゼ処理をした画分でそれぞれの代謝物が認められた合計を記載してございまして、このような硫酸抱合体を含むという注釈にしているところです。記載ぶりについて御確認いただければと思います。

また、家畜の試験に関しましては、20ページの8行目からのボックスにありますとおり、追加資料要求事項1-②が出されております。内容としましては、代謝物の硫酸抱合体に関しまして、それらの生体影響についての考察でございます。

回答の要約については記載のとおりでございますが、カルボフラン、またその下流の水酸化代謝物類の抱合体については、通常の代謝反応で容易に代謝されるということから、脱硫酸化してDNAを付加すると推測されるカルボニウムイオンの生成はないか、あるいは非常にわずかなものであると考えるという回答が提出されております。

この点について、平塚先生、篠原先生から回答を了承しますという旨、コメントをいただいているところでございます。

動物代謝まで以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしたらちょっとお戻りいただいて、コメントがある部分から確認させていただきたいと思っております。

まずは16ページに、委員の先生方からいただいたコメントの内容で修文がなされておりますけれども、その内容につきましては17ページになります。平塚先生から追加資料の要求事項が以前なされたものに関しまして、これの回答の要約につきましては、平塚先生、篠原先生から、回答を了承しますというお返事をいただいておりますけれども、この返答はよろしいでしょうか。

○平塚座長代理

はい。

○篠原専門委員

はい。

○浅野座長

この内容につきましては16ページに修文されていますけれども、ここもこの修文で。

○平塚座長代理

はい。

○浅野座長

続きまして、19ページはニワトリの試験になりますけれども、表12です。肝臓、腎臓のF、Eの抱合体のところでは網かけがされておりまして、その注釈と網かけの抱合体というのは要らないのではないかという御意見が平塚先生から出ていますけれども、この点につきまして、平塚先生、コメントいただけますでしょうか。

○平塚座長代理

今、事務局のほうから御説明をいただきましたけれども、その箇所について確認をいたしましたところ、私が出しましたコメントを取り消して、事務局案でよろしいと思います。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしたら、表12に関しては、事務局案どおりということでよろしくお願ひいたします。

20ページの8行目の四角、以前に追加資料要求事項を平塚先生からいただいているところですが、代謝に関するコメント要求に関しまして、カルボスルファンの3位の水酸化代謝物質の抱合体、通常の代謝反応で容易に代謝されるということで、DNAを付加すると推測されるカルボニウムイオンの生成はないか非常にわずかなものであると考えるということに関しまして、平塚先生、篠原先生から回答を了承しましたということをお願いしております。

追加でコメントはありますでしょうか。特にないですか。

○平塚座長代理

特にないです。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしたら、事務局案どおり、また回答の内容どおりということにしたいと思います。

以上ですかね。ほかに追加で、代謝の先生方からコメント等がありますでしょうか。大丈夫ですか。

○平塚座長代理

はい。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしたら、次に植物体内運命試験の説明をお願いいたします。

○藤井専門職

20ページの一番下を御覧ください。植物体内運命試験につきましては、前回までで一通り審議済みでございますが、今回報告書の提出等がございまして、一部事務局で確認の上、情報の追記等を行っております。

21ページに行っていたいで、2行目から水稻の試験等がございまして。基本的に、事務局で追記したところについては見え消しとなっているところでございまして。

22ページの6行目を御覧ください。水稻②としまして、吸収と移行性を確認した試験がカルボスルファンの抄録に記載がございまして、今回、追記を行っております。

こちらは吸収移行性の確認のみ行ったところで、参考資料とする案としております。まず、その点について清家先生から、データも少ないので、参考資料とする案に同意しますとコメントいただいております。

また、16行目の二重下線部ですが、清家先生から「放射能は葉部に一様に分布し」というところは抄録に記載がないので、削除してはいかがでしょうかというコメントをいただいております。

こちらは事務局のほうで報告書を確認しまして、オートラジオグラフィーの結果としまして、葉部に一様に分布しているという記載、また、オートラジオグラフィーの結果がございまして、このように記載をしたところなのですが、扱いについて御確認、御検討いただきたいと思っております。

23ページにはばれいしょの試験、24ページには大豆の試験について記載をしております。ばれいしょの試験については、追加のコメント等はいただいております。

大豆の試験でございまして、今回、事務局のほうで、この試験で認められた代謝物につきまして、JMPRの評価書をもとに有機溶媒抽出画分を用いた分析結果、前回までは抽出残渣の塩酸処理画分の値のみ記載をされていたことから、有機溶媒抽出画分の結果を追記したところですが、清家先生から、その点について問題ないと思っておりますというコメントをいただいております。

また、25ページの6行目からとうもろこしの試験、26ページには後作物の試験が続いておりますが、この点について、いずれも先生方からコメントはいただいております。

27ページを御覧ください。16行目から土壌中運命試験でございまして。こちら全体的に審議済みでございますが、今回、31ページの6行目からございまして土壌吸脱着試験、こちらはカルボスルファンの抄録に記載がございまして、事務局のほうで確認の上、追記を行っております。標識体を用いた試験でございまして、清家先生から、確認しました、特段のコメントはありませんとコメントいただいております。

また、32ページの26行目から水中運命試験について記載がございまして。こちら前回まで全体的に審議済みでございます。

今回、事務局のほうでは、内容の確認を含めて、35ページの6行目から、JMPRの評価

書に水田ほ場にカルボフラン製剤を施用して土壌試料を採取する試験について記載がございまして、そのことを追記しております。特段のコメント等はいただいているところではございません。

また、35ページの14行目から作物等残留試験でございます。

まず作物残留試験ですが、カルボフランにつきましては、国内での登録がないということから、カルボフランを用いた作物残留試験は行われておりませんが、カルボスルファン製剤を用いた試験でカルボフランをはかっているという結果がございまして、そのことについて記載を入れているところでございます。

この点については、2回目審議の際に、カルボスルファンを用いた作物残留試験について記載をするということが確認されております。ただ、カルボフランを用いた試験ではないので、参考資料とする案としてございまして、清家先生から、参考資料とすることに同意しますといただいております。

また、36ページの4～6行目、代謝物Bと記載をしておりましたが、こちらはカルボフランに訂正したほうがよいのではというコメントをいただきまして、事務局で修正を行っております。118ページからの別紙3についても、コメントに基づきまして記載を修正しております。

36ページの11行目からは乳汁移行試験、18行目からは畜産物残留試験について、今回追記を行っております。いずれの試験におきましても、カルボフラン、代謝物C、いずれの飼料においても検出限界未満という結果でございました。

37ページの1行目からのボックスに記載をしておりますが、JMPRの評価書に、家きんを用いた残留試験の記載があったところなのですけれども、同資料の中で、試験成績の信頼性が疑われるという旨の記載がございまして、今回、評価書案には記載をしないというところで整理をいたしました。その点について、平塚先生、清家先生から了解、また事務局案に同意しますというコメントをいただいているところでございます。

残留まで以上となります。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、21ページから植物体内運命試験が始まっておりますけれども、ここは記載整備ということで、22ページの水稲②は今回追記された部分です。この部分で清家先生からいただいているコメントとしましては、まず参考資料とする案に関しましては同意しますということでよろしいかと思っております。

続いて、16行目の「放射能は葉部に一様に分布し」というところは抄録に記載がないということで、削除したほうがいいのではということでしたけれども、事務局の御確認によって、報告書にその記載があるということでここに記述されているようではございますけれども、この点につきまして、清家先生、いかがでしょうか。

○清家専門委員

抄録を見る限り、何の証明もないのに一様に分布しているなどを書くのはどうかなと思っただのですが、先ほどの事務局のお話で、報告書のほうにちゃんと書かれていると。しかもデータもあるという話ですので、この二重線の部分は残していただいて結構だと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

それでは、この部分は事務局案どおりということで、次の23ページのばれいしょは審議済みということで、ここと24ページは事務局に記載整備していただいたところです。

25ページの4行目のボックスに、分析結果を追記しましたということに関しまして、清家先生から問題ないと書かれております。この点もよろしいでしょうか。

○清家専門委員

これで結構です。

○浅野座長

次にとうもろこし、後作物、26ページのあたりも審議済みですね。特にコメントはいただいていないところ、事務局に整備していただいて追記している部分もありますけれども、この辺の追記内容につきまして、清家先生いかがでしょうか。大丈夫ですか。

○清家専門委員

これについても、特段コメントはありません。

○浅野座長

ありがとうございました。

土壌中運命試験、次の27ページから31ページの4行目までについては、今回変わった点はありません。

31ページの6行目、土壌吸脱着試験が今回追記された部分です。評価書案に追記されましたということで、清家先生から特段のコメントはないということでよろしいですね。

○清家専門委員

特段コメントはありません。

○浅野座長

ありがとうございます。

32ページは修文、事務局追記があります。

それからずっと行っていただいて、34ページの土壌残留試験の後に、ここもJMPRの記載に倣ってといいますか、評価書案に追記したということがあります。

この点についても、特に問題ないですか。

○清家専門委員

特段問題はあります。

○浅野座長

ありがとうございます。

続いて、35ページの一番下から、作物等残留試験です。ここも参考資料として、その理由が欄外に書かれています。この部分で、36ページの四角の中で、清家先生からいただいている御意見として、参考資料にすることに関しては同意しますということでしたけれども、代謝物Bがカルボフランなのです。カルボフランと記載したほうが良いと思いますということで記述が修正されています。

この部分もよろしいですか。

○清家専門委員

これで結構だと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

続いて、36ページの(2)、(3)も今回追記されたnon-GLPの試験です。

そして、37ページの1行目にボックスがあります。この部分に関しては、家きんを用いた畜産物残留試験成績については信頼性が疑われるという旨の記載があったために評価書案に記載しませんでしたということで、平塚先生、清家先生から御同意をいただいているところです。

以上ですかね。植物につきまして、追加のコメント等がありますでしょうか。

○清家専門委員

この剤というか、カルボフランですと意外に素直なのですが、この後出てくるカルボスルファンとかその辺で特有の代謝物が問題になるのですが、ここの植物代謝のところで書かれているポイントとしては、21ページの水稲の試験の最後の締めのところ、19～21行目のところ主要な代謝経路に差はないというところがここのポイントかなと実は思っております。

初発の部分はもちろん化合物によって違うのですが、カルボフランになってから変わリませんという話はポイントだと思います。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

ほかの先生方からも、この部分に関しましてコメント等はありませんでしょうか。大丈夫ですか。

それでは、次に毒性の部分に進んでいただきたいと思います。次の部分の説明をよろしくお願いします。

○藤井専門職

37ページを御覧ください。毒性の部分ですが、初めに2行目からのボックスについて御説明をいたします。

【事務局より】としまして、3点記載をさせていただいております。

まず、コリンエステラーゼ活性阻害につきましてですが、海外評価書に基づき記載した試験でのコリンエステラーゼ活性阻害につきましては、農薬専門調査会の判断基準と異なる

る基準で毒性影響かどうか判断されている場合であっても、活性阻害率の値がわかる場合には、農薬専門調査会の判断基準に基づいて記載をしているところがございます。

②としまして、今回、ARfDの検討に当たりまして、毒性所見の発生時期や用量等の追記を行っております。

③としまして、前回までの審議で出されました要求事項の回答に基づいて所見名等が修正されたもの、また抄録の記載も修正されたものにつきましては、評価書内での記載もそれにあわせて修正の上、反映をしております。

まず、一般薬理試験につきましては、今回参照した資料に記載がございませんでした。

6行目からの急性毒性試験でございますが、まず、その上の【事務局より】を御覧ください。急性毒性試験につきましては、前回審議までは海外評価資料、JMPR等に基づきまして結果が記載されておりましたが、観察された症状等が不明のものが多いという状況がございました。

一方で、カルボスルファンの抄録やEFSAの評価書、DARに記載されている試験につきましては、症状等の詳細な情報の記載がございましたので、げっ歯類を用いた結果を中心に、今回、事務局のほうで表26として再度、整理をいたしました。代謝物の試験につきましても同様の整理を行っております。この点につきまして、藤本先生から、了解しましたというコメントをいただいております。

まず、原体を用いた急性毒性試験の結果について、表26のとおりでございます。ラットの経口LD₅₀で言いますと、5.3～13.3 mg/kg体重という結果となっております。

また、42ページの4行目から、代謝物C、D、E、F、Gを用いた急性経口毒性試験の結果を表27として整理しております。御覧いただきますと、代謝物Cについては20前後、代謝物Dについては60～100程度、代謝物E、F、Gについては800を超えるような値のLD₅₀がそれぞれ算出されているという結果でございます。

44ページの8行目から急性毒性試験②ラットの結果について記載をしております。まず、こちらなのですけれども、抄録には幼若ラットと成熟ラットの結果についてまとめられた報告書、またその記載がされておりましたが、海外評価書を参照して、新生児の結果も記載がございまして、評価書案ではそれら全てまとめた案としております。

まず、この急性毒性試験②の中では、いわゆる急性毒性試験としてLD₅₀の算出が行われております。また、カルボフラン投与前の赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性の測定が行われております。

また、LD₅₀の3分の1相当量を単回強制経口投与して、赤血球と脳のコリンエステラーゼ活性の経時的変化の確認が行われているという結果でございます。

急性毒性試験の結果が表28、コリンエステラーゼ活性の測定結果が表29にまとめているとおりでございます。

コリンエステラーゼ活性につきまして、まず検体投与前の値については、赤血球コリンエステラーゼ活性では成熟ラットに比べて新生児及び幼若ラットで低く、また、脳コリン

エステラーゼ活性については幼若及び成熟ラットに比べて新生児で低いという結果が得られております。

また、検体投与後のコリンエステラーゼ活性についてですが、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害は新生児では投与1時間後、また幼若及び成熟ラットでは投与30分後と殺群で最大となっております。

また、脳コリンエステラーゼ活性阻害につきましては、新生児では投与4時間後、幼若及び成熟ラットでは投与1時間後と殺群でそれぞれ最大となったという結果でございます。

いずれの投与群におきましても、投与24時間後では顕著な赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性阻害が認められなかったという結果でございます。

カルボフラン投与による赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性について、顕著な性差や日齢差については認められなかったという記載案としております。

事務局から1点、御確認をお願いしたいのですけれども、現在、この試験については、急性毒性試験の結果もございまして、急性毒性試験②という記載案としているところなのですが、試験の趣旨としましては、コリンエステラーゼ活性の測定というところにあるかと思っておりますので、評価書案の中での記載場所は今のままでよろしいか、それともこの後御説明しますその他の試験での一連のコリンエステラーゼ活性の測定のところでこの試験のことを記載したほうがよろしいか、御確認をいただければと思っております。

続けます。46ページをお願いいたします。8行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験について記載がございます。こちらは前回までで審議済みとなっております、一部事務局で眼刺激性試験に係る所見の追記を行っているところでございます。特段のコメント等はいただいております。

亜急性の前まで以上となります。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、急性毒性試験の38ページ、表26の部分、本剤は割とLD₅₀値が低い値となっておりますけれども、この所見等をまとめていただいております。いかがですか。41ページまではカルボフラン原体の急性毒性試験の結果になりますけれども、この辺は大丈夫でしょうか。

それから、42ページからが代謝物に関してです。これは代謝物Cが急性毒性が強い、LD₅₀が低い値になっている化合物になっています。

急性毒性試験結果(1)に関しまして、何かコメントはありますでしょうか。赤池先生、これでよろしいでしょうか。

○赤池専門委員

はい。

○浅野座長

藤本先生、よろしいですか。

○藤本専門委員

結構です。

○浅野座長

それから、44ページは急性毒性試験②のラットになっていますけれども、新生児や幼若なラットのコリンエステラーゼ活性の成熟ラットとの比較という形で非常に見やすい表をつくっていただいています。

その前に、46ページの6行目の四角です。【事務局より】の質問に関しましては、①、②とも各委員の先生方からは同意しました、了解しましたというコメントをいただいています。

内容についてはよろしいかと思えますけれども、これをその他のコリンエステラーゼを中心にターゲットにしている試験の一群に組み込むべきかどうかというところです。

一応、急性毒性試験は所見等もありますけれども、主に赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性の測定に関しての経時的変化に関する試験の内容になっています。これは、位置づけとしてはその他の試験のほうがよろしいのでしょうか。赤池先生、いかがですか。

○赤池専門委員

全体を読むときに、ほかのコリンエステラーゼ活性を測定している試験が後ろにまとめられていますので、事務局におっしゃっていただいたように後ろに持っていったほうが読みやすいようには思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

藤本先生はいかがでしょう。

○藤本専門委員

私もそのほうがわかりやすくなると思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

○吉田（緑）委員

すみません、急毒のところに戻っていただいてもいいですか。

赤池先生にお尋ねしたいのですが、結構代謝物2つで急毒が強いのですが、これはやはり構造的に見て、恐らくコリンエステラーゼの抑制の活性がある、私はよくわからないのですが、ダブルボンドのOということで、この死亡は、急性毒性が強いのは、ほかの新たな毒性があるのではなく、恐らくこの関連のものと考えては可能でしょうか。

○赤池専門委員

確認されている所見から考えますと、やはりアセチルコリンエステラーゼ阻害薬のいわゆる中毒症状と思われるので、今、吉田先生がおっしゃったように、恐らくこの代謝物自体にもコリンエステラーゼ活性があるということによって起こっているのではないかと

思います。

○吉田（緑）委員

そういたしますと、ひっくり返すと、LD₅₀が非常に弱い代謝物は、恐らくこれはコリンエステラーゼ活性はない可能性が高いということですか。

○赤池専門委員

ないか、非常に弱くなっているということですね。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。

○浅野座長

ほか、コメントはよろしいでしょうか。質問等はよろしいですか。

そうしましたら、44ページの急性毒性試験②の試験に関しましては、後のコリンエステラーゼ活性阻害に関するその他の試験のところに組み込んでいただくようお願いいたします。

ほかに、急性毒性試験に関しましてコメント等ありますでしょうか。特にないですか。

そうしましたら、亜急性毒性試験の説明をお願いします。

○藤井専門職

47ページをお願いいたします。1行目から亜急性毒性試験でございます。

まず（1）として、ラットの90日の試験でございます。こちらは試験終了時に赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性が測定されたというものです。毒性所見については表31のとおりでございます。この試験に関しまして、16行目からの【事務局より】を御覧ください。前回審議時の【事務局より】でございますが、参照した海外評価資料では、20 ppm投与群の雄における統計学的に有意な脳コリンエステラーゼ活性阻害（13%）を根拠にNOAELを20 ppm未満としておりますが、評価書案では阻害率20%以上を毒性所見としましたというところで、前回審議時に義澤先生、相磯先生から了解ですといただいているところです。

今回、赤池先生からも、阻害率20%以上を毒性所見とすることに賛成しますというコメントをいただいております。

本試験の結果としましては、無毒性量は雌雄とも20 ppmであると考えられたというところでございます。

その下、18行目からイヌの90日の試験でございます。こちら各投与群で経時的に赤血球コリンエステラーゼ活性がはかられております。また、試験終了時に脳のコリンエステラーゼ活性がはかられております。また、投与6週には心電図の検査が行われたというものです。

毒性所見については表33にまとめているとおりでございます。いずれの投与群でも心電図と脳コリンエステラーゼ活性に検体投与の影響は認められなかったとしております。

49ページの8行目からのボックスを御覧ください。前回審議時に義澤先生から、500/250 ppm投与群の雌における死亡、腸重積、重篤な毒性所見であるということを追記いただい

ております。相磯先生からも、その点について記述確認をいただいております。

この試験の無毒性量については、雌雄とも10 ppm未満であると考えられたという記載としております。

続きまして、49ページの10行目から、イヌの28日間亜急性毒性試験でございます。こちらは先ほどの90日の試験で無毒性量が設定できなかったということから、補足試験として行われたというものでございます。

前回審議時まで、本試験の無毒性量は5 ppm未満という記載案となっております。このことについて、今回【事務局より】としまして、21行目からのボックスの下半分でございますが、JMPRの2008年の評価書では、投与前値の赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性測定値が対照群に比べて投与群で低いということ。また、各測定日における対照群の測定値も投与群の投与前値に比べて高いという理由から、5 ppm投与群における赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害については、投与による毒性影響ではないと判断がされております。その点について、扱いについて御検討をお願いしておりました。

まず、藤本先生からは、投与前値と比較した場合は低下が見られるのは3日目だけになりますが、個体別の値を確認しないと判断が難しいように思いますとコメントいただいております。

赤池先生からは、赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害測定値に変動があるようですが、20%以上の有意差のある阻害が認められることから、前回審議と同様の扱いでよいのではないかとコメントいただいております。

また、豊田先生、浅野先生からも、毒性所見とする判断でよいと思いますというコメントをいただいているところでございます。

50ページの2行目から、ラットの90日亜急性神経毒性試験でございます。この試験では、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性は測定されていないというものでございます。所見は表35のとおりでございます。一般毒性の無毒性量は雄で50 ppm未満、雌で500 ppm、また神経毒性の無毒性量は雌雄とも50 ppmであると考えられたという記載案としております。

51ページに行っていただいて、2行目からニワトリを用いた28日間亜急性遅発性神経毒性試験でございます。こちらは前回までで審議済みでございます。一部、事務局で追記等を行っているところでございます。

また、その下、21行目からウサギの21日間亜急性経皮毒性試験の①でございます。毒性所見は表36のとおりでございます。

前回審議時、義澤先生から1点コメントをいただいております。52ページの5行目からのボックスに記載のとおりです。雌の最高用量投与群で認められた死亡の原因が下痢でしょうか。ウサギはストレスで下痢を起こしやすいと言われますがというコメントでございます。【事務局より】としまして、参照資料を確認しましたが、特段死因に関する記述がなく、投与に関連した死亡である可能性が除外できないとのみ記載がされてお

まして、今回、表中にそのまま記載するという案にしております。

赤池先生から、今回は了解しましたとコメントをいただいております。

また、義澤先生からも了解ですというコメントをいただいております。

52ページの7行目から、ウサギの亜急性経皮毒性試験の②でございます。こちらは試験内容に不明点があるということから、前回審議までで参考資料とする案となっているところでございます。

今回、改めて海外評価書等を確認の上、情報の追記を行っており、そのことについて赤池先生、藤本先生、浅野先生から了解しましたという旨コメントをいただいております。

また、53ページの2行目からラットの21日間亜急性経皮神経毒性試験でございます。こちらは、試験終了時に赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性について測定がされております。

12行目からのボックスを御覧ください。【事務局より】としまして書かせていただきました。250 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた脳コリンエステラーゼ活性阻害につきまして、程度は20%未満ですが、統計学的有意差があり、また、EFSAのDARにおきましても毒性所見とされているということ。また、同用量で振戦等が認められていることから、毒性所見とする案としております。

扱いについて御検討をお願いしております。まず、赤池先生からは、活性阻害の程度が18%であって、毒性所見とする基準である20%より低い値なので、判断基準に基づいて毒性所見としないほうがよいのではというコメントをいただいております。

一方、藤本先生、豊田先生、浅野先生からは、事務局案に了解します、毒性所見とすることに同意しますという旨のコメントをいただいております。浅野先生からは、53ページの8行目、本文中に、18%の後に「統計学的に有意差あり」という部分を御追記いただいております。扱いについて御確認をいただきたいと思います。

また、54ページの2行目からは、今回追記した部分ですが、カナダの評価書から、代謝物Fを用いた90日間亜急性毒性試験について記載をしております。結果については記載のとおりでございます。無毒性量は雌雄とも1,000 ppmであると考えられたというものです。

亜急性については以上となります。よろしく申し上げます。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら、47ページにお戻りください。まず、90日間亜急性毒性試験ラットの試験ですけれども、15行目に毒性所見一覧表があります。そして、16行目に【事務局より】で、20 ppm投与群の雄における統計学的に有意な脳コリンエステラーゼ活性阻害（13%）を根拠にNOAELを20 ppm未満としているのですけれども、評価書案では阻害率20%以上を毒性所見としましたということで、先生方の御同意を得ています。

これについてちょっと伺いたいのですけれども、阻害率20%というのは、一般的には所見が出るような量ではないですね。

○赤池専門委員

普通は出ないと思います。

○浅野座長

今、専門調査会の中でも、阻害率20%というのが出る前の所見として、毒性所見として採用している。20%、そして有意差があって、阻害活性があるというところは一つのキーの部分だと思います。この後にいろいろな数字が出てくるので、ちょっと確認をさせていただきます。

だから、この試験につきましても、事務局案どおり、阻害率20%以上を毒性所見としたというのは問題ないということだと思います。

○赤池専門委員

問題ないです。

○浅野座長

ありがとうございました。

48ページ、投与6週に心電図検査が行われたというところを加えられております。このイヌの試験に関しては、10 ppm以上で赤血球コリンエステラーゼ阻害が雄で20%以上が認められている試験ですね。そして49ページには、前回審議時の専門委員のコメントで、それを追記したということになります。ここまではよろしいですね。

次の49ページの28日間亜急性毒性イヌの補足試験の話になります。本試験において、5 ppm投与群で赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性阻害20%以上が認められたので、無毒性量が記述のとおり設定されています。

この試験に関しては、海外の評価書から持ってきていますので、個別別の値は確認できないようなのですが、毒性所見とするところで、赤池先生にしっかりコメントを書いていただいたように、20%以上の有意差のある阻害、これがキーになると思いますので、これで事務局に同意するという事でよろしいかと思えます。

藤本先生、追加はありますか。

○藤本専門委員

今、おっしゃっていただいたとおりで、もし個別別まで見れば、もう少し細かい議論も可能なかもしれないとは思ったのですが、それはないということで判断するとすると、事務局どおりということになるかと思えます。

○浅野座長

ありがとうございます。

○吉田（緑）委員

何回もすみません。今日は赤池先生がいらっしゃるので、このようなカーバメート系は、実を言うと私は初めてでして。今まで有機リンは随分やってきたのですが。

一つお伺いしたいのは、イヌの90日なのでありますが、こんなに神経症状が出ているのに、脳コリンエステラーゼ活性は全く動かないということはあるのでしょうか。何だ

か不思議なような気がするのです。

○赤池専門委員

確かに後で問題になるのもそうなのですが、アセチルコリンエステラーゼに対する阻害、コリンエステラーゼで測っていますけれども、いずれにしろ酵素阻害の程度が低いにもかかわらず、結構症状が出ているのです。これが私も非常に奇異には感じています。ただ、これしかデータがないので、それ以上は判断しにくいところはあります。

ただ、出ている所見の中で、明らかに自律神経系のものや神経筋接合部に対する影響と思われるものがありますので、そちらは脳であまり下がっていなくても、出てくる可能性はあるとは思われます。

○吉田（緑）委員

そうなりますと、この剤はひょっとしたら中枢というよりも末梢に効いている可能性があるかもしれない剤であると。あとは結構昔の試験なので、測定法がどうもよろしくないかもみたいなことがあるのか。この2つです。

○赤池専門委員

後のほうの御質問で、測定法が悪いというよりも技術の問題かなとは思いますが、十分にしっかりとした値が出ていない可能性はあると思います。ただ、それも確たることではないので、あくまで想像にしかすぎません。

あと、ちょっと記憶があやふやなのですが、この剤は脳には入りましたか。脳には入らなかったでしたか。データがない。

○吉田（緑）委員

動物代謝のデータが、平たい言い方で言うとあまりにしょぼいので、多分ない。

○赤池専門委員

そちらもわからないですね。

ですから、キーになるのは、要は脳に入るかどうかという問題で、カーバメート系で脳に入りにくい剤も結構ありますから、そういう意味で、先生がおっしゃるように、脳には入りづらいという可能性はあるとは思います。

○横山課長補佐

恐れ入ります。

分布のデータなのですが、年代が古いものですが、14ページに若干データがありまして、上のほうにある表2のデータです。この値が大きいか小さいかはちょっとわからないのですが、脳にも若干放射能が行っているというデータは出ているようで、時間を追うごとに濃度が減っているという結果があるようです。

○赤池専門委員

ただ、これですと、例えば投与1時間後で血液が0.47に対して脳が0.30ですから、結構よく入っている剤ですね。

○吉田（緑）委員

私からの赤池先生へのお願いとしては、確かにこれだけしかデータはないわけではございますけれども、赤池先生の御専門性から御覧になって、この試験はどうも評価するにはデータが不確実な部分が多いと思われた場合は、私は先生にその旨をちゃんと言っていたいで、このデータは評価には使えないということを評価書の中に記載するという事で評価するというのもありだとは思いますが、これはちょっと難しいよとおっしゃるのは、赤池先生からコメントしていただいたほうがよいのではないかと私は思うのですが、いかがでしょうか。

○赤池専門委員

かなり古い実験でコリンエステラーゼ活性を測っていますので、この後の議論で問題になるとは思いますけれども、明らかに神経症状が出ているのに、コリンエステラーゼ活性の阻害については非常に弱いというものについては、何らかの実験的な不確実さが出ている可能性はあると思うのです。かといって、それを見られないということにしていると、結局、毒性がないという方向には行ってしまおうというところが懸念されるのです。

どうなのでしょう。

○吉田（緑）委員

私は、そういう場合は、そういう不確実性はあるがと評価書に記載することで、次にそのことが残りますね。でも、ここでは先生方にエキスパートジャッジをしていただくわけですが、そういうことを記載しないと、古くても非常に丁寧にはかられているコリンエステラーゼのデータもありますし、今回のようにうんというものもあるのかなと思いますので、よろしくをお願いします。

○赤池専門委員

御趣旨はわかりました。ですから、本来は有意差があつて20%というのは、あまり変動させるとほかの剤に影響するおそれがありますけれども、この剤はそういう意味で、その部分にかなり疑義があるということで、特例として、その基準について余り一律には考えずに、全体の差異を大もとに判断するということがあつてもいいと思います。それは確かに議事録にしっかりと残すという形で対応すればいいのかなと。

あまりここまで議事録に残さないほうがいいのですかね。

○浅野座長

今のに関連して、質問してよろしいですか。

カーバメート系と有機リン系、ともにコリンエステラーゼを阻害しますが、解毒剤が違うというぐらゐカーバメート系ですと不可逆性が強くなってくるような反応性が一般に見られると思うのですが、そういったところがさまざまな所見に反映されるということは考えられるのでしょうか。

○赤池専門委員

剤の強さにもよりますが、有機リン系は非常に強く出ますので、すぐに死につながる可能性が高いと思います。あと、作用が不可逆的ですので、長期間残るということで

す。

ですから、コリンエステラーゼ活性の阻害作用が出始めると、かなりLD₅₀に近いような状態になるのではないかと思います。

カーバメート系は可逆的な作用ですし、阻害作用も比較的弱い剤が多いですから、そういった場合には、逆に神経症状などがしっかり見られるということが多いように思います。

つまり、すぐに死んでしまわないということです。変な言い方ですけども、薬で言うと安全域が比較的高いということになりますので、薬理作用がしっかり見られるということになるのではないかと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、49ページのBoxの中は事務局案どおりということで進めたいと思います。

そして、50ページのラットの亜急性毒性試験に関しては、特にコメントはないですね。記載整備をしていただいたところです。

51ページのニワトリも審議済みの内容で、これは事務局に追加記載していただいたところですよ。これについては、記載事項に関しては特に懸念されるところはないですか。大丈夫ですか。

○赤池専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

51ページの21行目、21日間亜急性経皮毒性試験のところですよ。この部分で、52ページの内容ですけども、前回の審議の中で義澤先生のほうから質問があって、これに関しては事務局案どおりということによろしいかと思います。

その次の21日間亜急性経皮毒性試験、参考資料ですけどもウサギの試験です。ここも事務局案どおりでよろしいですね。

ちょっと意見が割れるのが53ページの21日間亜急性経皮神経毒性試験ラットのところです。この部分で、250 mg投与群雌で認められた脳のコリンエステラーゼ活性阻害は、程度が20%未満なんですけれども統計学的に有意差があるということ。EFSAのほうでは毒性所見とされていること。また、同用量で振戦等が認められているというところでちょっと気になったんですけども、先ほどの決め手としては、一般的には20%という活性阻害、20%以上で有意差があるというところで決めていますけれども、この部分、振戦等が認められているというところでちょっと気になって、有意差ありということにつけ足したのですが、赤池先生、いかがでしょうか。

○赤池専門委員

ここで見られている所見というのは、アセチルコリン系の末梢及び中枢の亢進による、

いわゆるアセチルコリンエステラーゼ阻害による所見による、絶対そうだとはいえ切れませんが、その可能性が高いように思います。それを考えますと、脳のコリンエステラーゼ活性阻害が18%というのが非常に考えづらい値ではあるのです。

ですから、議事録に残るような形でいいと思うのですけれども、一応、これまでの基準で、統計的な有意差があつて20%以上のものについて毒性所見とするということで行ってききましたが、そういった非常にはっきりとしたアセチルコリン系の亢進と思われる所見が全身症状として見られているということとあわせて、しかも20%近いということも含めて、統計的な有意差という根拠も含めまして、脳のコリンエステラーゼ活性阻害を毒性とすべきかなど。事前には、毒性所見としないほうがよいというコメントをお返ししましたけれども。

○浅野座長

ここには書いたのですけれども、ここは毒性所見から外したほうがいいかなとちょっと考えて、どうなのでしょう。振戦というのが毒性所見としてあるのですけれども、ラットやマウスで匹数が多いときの基準を考えると、20%というのを守ったほうがいいのかと今、迷っている最中ではあるのです。

ただ、コリンエステラーゼ活性阻害が原因となっているであろうと推測されるものについて有意差があつたものは、やはり毒性所見として挙げたほうがよいということであればいいのですけれども。

○赤池専門委員

阻害の程度にもよると思うのです。

ですから、これが例えば数パーセントとか10%とかいう程度でしたら別ですけれども、この場合、18%という、20%に非常に近い阻害、ただ20%でも出るということはちょっと考えづらいのですけれども、一応、基準に非常に近いところにあるということですので、毒性所見としてもいいのかなとは考えました。

ただ、あまりほかのケースに及ばないようにはしておいたほうがよいと思います。

○吉田（緑）委員

御提案としては、7行目の21日のラットのことでですね。コリン作動性に関連する神経症状としてこれらを挙げて、だから今回はとつたということだと思ふのです。明らかにこの症状は普通、一般的にコリナージックと言われる神経症状ですから、そういうことがわかるように記載していただければ、あえて18だから、19だからということではなくて、さっき赤池先生がおっしゃったように、先生方が包括的に御覧になって、やはりとおっしゃるのであれば記載していただいて、ただ、あえてパーセントを書かなくてもよいかもしれませんし、いずれにしろ、高用量であれば経皮吸収されて、こういった作用があるというための試験ですね。

今回、経口投与によるものにはさわらないのですけれども、少し丁寧に書いていただくなりをして書き込めば、読み手には理解していただけるのではないかと思います。いか

がでしょうか。

○浅野座長

ありがとうございます。

藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

今の議論で、書き込むということでいいかと。

私も赤池先生の最初のコメントを読んだときは、一律切ってしまうと、ほかの症状も出ているわけですから、そこだけをとるというのも一つやり方かなと思ったのですけれども、20で杓子定規にするよりは、今のような議論の上でというほうがいいのかと思いました。

○浅野座長

どうぞ。

○赤池専門委員

やはり、基本的には統計的な有意差で20%というのを動かすと非常に判断が難しくなりますので、そこはもちろん金科玉条のように守る必要はないのですけれども、ある程度、原則としては考える必要はあると思います。

ただ、今までこういう明らかにアセチルコリンエステラーゼ阻害によると思われる所見がこのぐらいで見られたケースはなかったように思いますので、非常に特殊であることは事実なのです。ですから、そういったことも含めて、今回はある種、エキスパートジャッジとして毒性と判断したということになると思います。

○浅野座長

ありがとうございます。大分すっきりしたと思います。

確認ですけれども、基本的にはコリンエステラーゼ活性阻害の場合には20%というのを基準にして、しかも有意差があるというのを基準にして、この事例のように、コリナージックな毒性所見が出ている場合には、それに含めて、しっかりとコリンエステラーゼ活性阻害が20%で近いところで出ている、しかも有意差があるところを記述するという関連性を含めて、エキスパートジャッジでしっかり毒性所見として加えたいと思います。

よろしいでしょうか。

○吉田（緑）委員

そういたしましたら、最小毒性量で出た所見をいつもまとめてもらっていますが、経皮毒性ではございますが、脳のところだけは少し切り分けて次の文章に、脳のコリンエステラーゼ活性の阻害はこうであったが、今回は明らかにコリン作動性の神経症状も出ているから本専門調査会としてはこれを毒性所見と考えたという記載ぶりはいかがでしょう。

○浅野座長

ありがとうございます。

そこまで記載していれば、誰が読んでも大丈夫だと思いますので。

○赤池専門委員

私も賛成します。

○浅野座長

記載ぶりについてよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

ここの詳細は、また赤池先生とやっていただいて。

ありがとうございます。

○横山課長補佐

伺っていてちょっと思ったのですけれども、この試験の場合はそうでもないのですが、例えば採材の時間が試験終了から随分たってしまうときとか、そういうときにきちんと採材の時間を書いておくとか、そういったことは有効でしょうか。

○赤池専門委員

それも有効だと思います。特にこういうカーバメート系の場合には重要な要素にはなってくると思います。

○横山課長補佐

海外の評価書を参照している試験も多いですので、全部わかるわけではないと思うのですけれども、エキスパートジャッジで判断していただいた20%の基準に合っていないもので、もしそういった情報があれば、記載してみるということも少し確認してみます。

○浅野座長

確認なのですけれども、採材が遅いほど活性が下がってくるという感じになるわけですか。

○赤池専門委員

はい、下がってきます。

○浅野座長

どうもありがとうございます。それでは、53ページはオーケーですね。

54ページのところ、今回追記の部分ですね。代謝物Fに関しましては、特段コメントはありませんでしたので、以上、亜急性全体を含めて追加のコメント等がありますでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、慢性毒性試験の説明をお願いします。

○藤井専門職

54ページをお願いいたします。

12行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず、イヌの1年の①の試験です。こちらは追加資料要求が出されている試験でございます。ページをおめくりいただいて55ページの10行目のボックスから、追加資料要求事

項についてとその解答の要約について記載をしております。簡単にポイントだけ御紹介いたします。

追加資料要求事項5-①について、500 ppm投与群の雄1例が死亡したことに関して、代謝性疾患が認められたという記述があったので、その詳細について説明することというところでは、

回答の要約としましては、いわゆる糖尿病やクッシング病等の代謝異常疾患を意味するものではなくて、記載が誤解を与えるおそれがあるということで、当該記載は削除されており、死亡時期に一般状態が著しく疲弊していたというものだという回答が出されております。

こちらは義澤先生から、了解しましたというコメントをいただいております。

その下、追加資料要求事項5-②でございます。肝臓の所見名に関するところについて、②と次のページの③でございます。

回答の要約にありますとおり、それぞれ一般的な所見名として肝細胞質異型については肝細胞変性に訂正、肝細胞質異型は肝細胞脂肪変性に訂正することが回答されており、義澤先生から、この点は了解しましたというコメントをいただいております。

その次、5-④でございます。この試験では、雄で精巣障害が認められております。その点について、障害の機序について考察することという要求事項が出されております。

回答としましては、高用量投与群に体重減少または著しい増加抑制がある場合、イヌの精巣において非特異的に精子形成異常や低形成がもたらされることが一般的に経験されますと。本試験の500 ppm投与群で認められた変化は、低体重による二次的影響であると考えられるというもの。また、20 ppm投与群で1例に認められた精細管変性等については、偶発病変と考えるという回答でございます。

【事務局より】としまして、前回までの審議におきまして、この表38に記載のとおり、20 ppm以上投与群では精細管の変異性、50 ppm投与群では精細管巨細胞形成、また精巣上体精細管無精子症について、それぞれ毒性所見とすることとされております。

今回提出された回答におきまして、背景データが示されているところではございますが、EFSAのDARにおきましては、今の評価書案と同様に、本試験の無毒性量は10 ppmというところで、20 ppm以上から精巣障害をそれぞれ同様に毒性所見とするような判断がされております。

精巣所見の扱いについて御検討をお願いしておりましたが、藤本先生、豊田先生、浅野先生、また義澤先生からも、いずれも現状どおり毒性所見とすることによりと思っておりますというコメントをいただいております。

続きまして、追加資料要求事項の5-⑤です。ページをおめくりいただいて、肺の炎症性変化の機序につきまして、考察することといただいております。

こちら回答としましては、唾液、胃液、吐しゃ物の一部が肺に誤えんされて炎症性反応を惹起したものであるということでございます。

その次の5-⑥です。毒性発現に雌雄差が認められることについての理由の考察ですが、原因は不明であるという回答が出されております。

その下の5-⑧です。この試験につきましては、EFSA DARと同一の試験であります、検体摂取量の記載が異なっておりまして、算出方法を確認してくださいというところです。

回答としまして、1日当たりの検体摂取量ではなく1週間当たりの検体摂取量が報告書に書かれていたので、再度確認をし、修正をしたというところでございます。

それらの回答に基づきまして、54ページの検体摂取量等の記載修正を行っております。

また、義澤先生から、5-⑤、⑥、⑧についてはいずれも了解しましたというコメントをいただいているところでございます。

続きまして、57ページの2行目から、イヌの1年間の試験の②でございます。こちらは、コメント等はいただいておりますが、毒性所見としては表39のとおりでございます。

先ほどから、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性の扱いについて御意見をいただいているところでございますが、この試験に関しましても御確認いただきたいところがございます。このタイミングで机上配布資料2の御説明をさせていただきたいと思っております。

コリンエステラーゼ活性阻害を一覧表にしたものでございまして、A3紙で6枚続いております。頭の4枚がカルボフランの試験でございまして、上から2ページが単回投与試験、続く2ページが反復投与試験で、最後の5、6ページがカルボスルファンの試験となっております。

表が細かくて見づらいのですけれども、表の見方としましては、まず、赤字で何パーセントと示しているところが、現在、評価書案で毒性所見とする用量となっております。また、セルの色なのですけれども、青色がコリンエステラーゼ活性が20%以上でかつ有意差があるもの、黄色については20%以上の阻害があるのですが有意差がないもの、グレーのものは20%未満の阻害なのですが有意差がついているものとなっております。一部、セルの色のつけ方が間違っているところもあるかとは思いますが、御容赦ください。

イヌの1年間慢性毒性試験②については、4ページでございます。4ページが全てイヌの試験でございまして、1年の慢性毒性試験②が一番下でございます。赤血球については投与1時間後と24時間後に測定されていますので、それぞれ記載が上下となっております。今、赤血球コリンエステラーゼ活性については、雌のみが最高用量のところでは45%という赤字があると思っておりますが、こちらは有意差があつて20%以上の阻害なので、毒性所見とする案となっております。

一方、雄については、いずれも有意差がついていないということから、毒性所見にはしない案とはなっているのですが、例えば中間用量で投与1か月で対照群に比べて71%、6か月が58%という形になっております。

こういった状況がございまして、全体的に、先ほどからの議論を踏まえまして、コリンエステラーゼ活性を有意差があつて20%以上でとるというところはあるとは思いますが、イヌなので有意差を求めるところもなかなか難しいのかなということがございまして、全

体的に再度御確認、御検討いただければと思っております。

本日は、この場でというのはなかなか難しいかもしれませんが、よろしければ次回御審議いただく際に、改めて事務局のほうで、海外での評価も踏まえまして、再度確認をして、お尋ねをさせていただければと思っております。

ちなみに、イヌで申し上げますと、4ページの一番上、90日の亜急性毒性試験では、雄の赤血球コリンエステラーゼ活性について一番低い10 ppm投与群でも同様に黄色のマーカーが入ってしまっていて、こちらは有意差がないところなのですが、20%以上の阻害があるということから、今、毒性所見とするという案になっておりまして、評価書の中でも考え方がそろっていないのかなというところもございまして、再度、御確認をお願いしたいと考えているところでございます。

評価書に戻りますが、イヌの1年間慢性毒性試験②につきまして、一応、現時点の案としましては、無毒性量は雌雄とも0.1 mg/kg体重/日という案としております。

続きまして、58ページの3行目から、ラットの2年間併合試験の①です。こちらは追加資料要求事項6として出されております。先にその点について御紹介をいたします。

59ページの1行目からのボックスを御覧ください。臓器重量の肺の重量に関しまして、10 ppm投与群の雄の絶対重量が対照群の値の4倍に増加している理由の説明を求めらるのでございまして、回答の要約としましては、値について再度計算をしましたというところで、その下の表に示すような値が示されております。

こちら、義澤先生に御確認をいただきまして、了解しましたとコメントをいただいております。

ページをお戻りいただいて、この試験の所見については表41のとおりでございます。

この試験におきましても、赤血球コリンエステラーゼ活性の扱いについて、今回、事務局から1点お尋ねをしておりました。100 ppm投与群の雌における投与24か月のコリンエステラーゼ活性について、阻害率が19%なのですけれども、有意差が認められるということと、同用量投与群の雄でも20%以上の赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められるということから、毒性所見としてはどうかと考えたところです。

藤本先生、豊田先生、浅野先生から、こちらは同意しますというコメントをいただいているところではございますが、こちら先ほどの議論を踏まえまして、毒性所見としてよろしいか、再度、御確認等をいただければと思います。

この試験で発がん性は認められておらず、無毒性量は雌雄とも20 ppmであると考えられたという記載案としております。

続きまして、59ページの3行目からラットの2年間併合試験の②でございます。こちらは表43に所見についてまとめております。

こちらでも発がん性は認められておらず、無毒性量は雄で10 ppm、雌で20 ppmで考えられたとしております。

実はこの試験におきましても、雌の赤血球コリンエステラーゼが、先ほどの①の試験と

同様に、有意差はあるのですが19%の阻害という結果が得られておりまして、現状では毒性所見としないこととなっております。こちらは事務局から、②のほうについては特段お伺いをしていなかったのですけれども、①、②横並びで所見の扱いについて御確認をいただければと思っております。

60ページの13行目から、マウスの2年間併合試験でございます。毒性所見は表45のとおりでございます。発がん性は認められず、無毒性量は雌雄とも20 ppmであると考えられたという記載としております。

続きまして、61ページの8行目から、マウスの2年間発がん性試験でございます。毒性所見は表47のとおりです。

62ページの一番上のボックスにありますとおり、前回審議時に義澤先生、相磯先生から100 ppm以上投与群の雄、1,000 ppm以上投与群の雌で痙攣が認められていることにつきまして、毒性所見とするかどうか部会で検討してくださいというコメントをいただいております。発生頻度は表に示しているとおりでございます。

今回、事務局からこの痙攣につきまして、毒性所見とするというところで整理をさせていただきまして、赤池先生、豊田先生、浅野先生、また義澤先生からも、事務局案に同意します、了解しましたという旨のコメントをいただいております。

マウスの発がん性試験では、発がん性は認められず、無毒性量は雌雄とも20 ppmであると考えられたという記載としております。

慢性毒性、発がん性は以上となります。

○浅野座長

ありがとうございます。

まず、54ページのイヌの1年間の慢性毒性試験です。ここは追加資料を要求されているところで、毒性所見、それからそのメカニズム等について詳しく前回質問していただいております。

55ページの部分、5-①、代謝性疾患で死亡というのはなかなか言えないと思いますので、回答の要約も含めてこれを削除するということが妥当だと思いますので、これは今の事務局案のとおりでいいと思います。

5-②もいいのですよね。用語を適切なものに修正していただいております。5-③についてもそうですね。

5-④については、精巣障害の機序について考察した上で、毒性所見とするかどうかというところなのですけれども、毒性所見とすることについて、毒性の先生方からは同意という御意見をいただいております。

藤本先生、この点いかがですか。

○藤本専門委員

そういう考察になるのかなという気はするのですけれども、かといって、それについて何の証明もないので、積極的に毒性所見にしないということにはならないと思います。

○浅野座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

iPadに個別データが出ていますので、ちょっと御確認いただいてから、もう一度判断をしていただければいいかと思うのですが、T7.3-1のカルボフランの慢性毒性イヌがありますね。⑤が個別データになります。

まず、病理の所見を見ていただいたらいいと思うのですが、まず病理の所見が精巣にあるものを拾いたいと思います。もうちょっと前から行かなければいけない。実は記載がないのですが、もう一匹、低い用量、一番低い10からありまして、右の上にスタディーナンバーがあって、ページがGというのが病理の所見が書いてあるページみたいです。開けましたか。

上に個体番号が書いてありますね。ここに“testis aspermia unilateral focal severe”というのが1例ありますね。これが低い用量。

次が、さっき申し上げた個体ですね。1つ群が上がります。20になりますけれども、これはどうも精巣上体と一緒に見ているようなのですが、精巣上体の所見以外は“minimum”と書いてあります。

次が、最高用量に行きます。500 mgという最高用量群になりますが、ここにもtestisという所見があります。ですから、10の投与量に1匹、20に1匹、500に3匹ということなので、何となく投与によってふえているように思うのですが、大切なのは体重です。申請者はどうしてそう言ったのかなと思うと、“male”の“final sacrifice fasted body weight”のデータがあります。

それで、先ほどの番号を見ますと、さっき精巣に所見があったのが10というグループの体重が6.4の小さい、大体対照群が10ぐらいですね。3 kgぐらい大きなものがありますけれども、それよりも6.4というのはちょっと低い個体ですね。そして、先ほど20で所見があったのが、10.2 kg、これはあまり体重には差がないのかなと私ならみます。

ところが500を御覧ください。対照群の半分くらいしかないのです。一番小さいのが5.4 kgしかない。多分雌より小さい。次の、その上の個体も小さい。6.3 kgしかないですね。その上の上も6 kgしかない。これは剖検所見ではno fatと書いてあるので、削瘦状態だと思う。解剖したときにおなかに脂肪がないという、普通イヌではありえない、削瘦状態のイヌだということになります。

さて、次に精巣重量ですけれども、精巣重量の個体別表もありまして、ここに、ばらつきますけれども体重が6.4 kgと小さかった個体は15 gしかないですね。明らかに小さいです。対照群にはもちろん小さいのがいるのですが、これは異常はないです。

次に、20 ppmで所見のあった個体は若干小さいけれども、結構ばらつきの下限ぐらいです。

次のページが500 ppmの値ですけれども、1桁の精巣がありますね。これは先ほどの非

常に体重が小さかった、体重が半分くらいしかなかった個体です。同群で体重が6.3 kgだった個体も精巣は小さかったのですけれども、これはそこそこの精巣の重量はあります。ただ、対照群が20ぐらいの精巣の重量ですから、全体には小さいだろうということで、何が言いたいかという、体重が半分ぐらいしかない個体が出て、その個体が最高用量群では少なくとも精巣の異常が見られている。あと、10にも1例あるけれども、これも若干体重も小さいし、精巣も小さい。次のも同じだという状況で、先生方にこれをどう評価するかということを見ていただければいいのかなと思っています。

以上です。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

これは精細管に異常が出たメカニズムとして、かなり体重が減って、臓器重量が減ってという消瘦状態になっている全身的な状況が影響しているというのはいいと思うのですけれども、結局、毒性所見としては、精細管に異常が認められているので、メカニズムはそうだけれども、二次的な変化も認められた所見としては書くべきではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

というか、普通、書いていますよね。

○吉田（緑）委員

もしそうであれば、それがわかるように書かないと、これは精巣毒性があるのか、この精巣毒性が大きな違いであって、少なくとも20に認められたのが、この用量で体重増加抑制があるのであれば、これらの所見は認められたが体重増加抑制に起因したものと考えたという、確かに二次的なということも書いてきましたので、そこは記載していただくのはとてもありがたいかなと思います。

○浅野座長

わかりました。特段ターゲットとして、この化合物が精巣の構成する細胞に直接標的として作用しているのではなくて、全身的な状況悪化の二次的な変化という解釈での記載ということですよ。

私はそう解釈していますけれども、藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

おっしゃるとおりだと思います。

最終的な変化ということについては、これまでも記載していたと思いますので、それを踏襲するというので、考察について、常に考察できるわけでもないと思いますし、どこまで書き込むかというのは確かに難しいところはあると思います。

○浅野座長

そういうのを考察で書いたことはありましたか。二次的な変化ですよというのを確実に書かなければいけないというか、全部書いてきたかどうか。ここも全部書いたわけではないと思うのですけれども、書いたほうがわかりやすいということであれば、書く必要がある

と思います。書く場合には、脚注に書くというのが一番適切ですかね。

これは毒性所見とするわけですから、本文中にそのメカニズムまでしっかり書き込むのか、この精細管変性、精巣の変化というのは、全身状態悪化に伴う変化と考えられた、二次的影響と考えられるというのを脚注に書けばいいような気がするのですが、それでいいですよ。

それでは、そうさせていただきたいと思います。

今後も注意しておいて、明らかにターゲットとして、臓器がこういう変化を起こすのか、それとも全身状態の悪化として認められた変化なのかを区別する意味でも、なるべく脚注、場合によっては本文中に書き込むといった姿勢でいきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、次に57ページの肺の炎症変化の機序は、明らかにこの回答の要約としては、推測ですね。これは特異的影響ではないと判断するという点に関してはオーケーだと思います。

次の原因不明というところ。ここまではしっかりと見切れないということで、追加要求された先生方もオーケーということで、進めていきたいと思います。

それから、検体摂取量も修正されているので、よろしいかと思います。

続いて、57ページの2行目、1年間慢性毒性試験のところになります。これは、赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が20%以上ということで、これは特に問題はなかったのではないかと思います。

次の58ページの2年間ラット慢性毒性と発がん性併合試験のところになります。58ページの表41で、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が19%ということで、先ほどの議論からしても、これは特に所見としてははっきりしないのですが、加えてよろしいですか。

○赤池専門委員

普通は赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害の程度が脳の阻害の程度より低いというのはあり得ないと思うのです。何が起きているか、もちろんここではわかりませんが、そういったことを考慮しますと、19%ということで1%の違いということもありますので、毒性所見としていいというか、毒性所見としたほうがいように思います。

特にこの試験は1979年と非常に古い試験ということも考慮したほうがいいのかもありません。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、事務局案どおりとさせていただきたいと思います。

続いて、59ページも追加要求資料が出されておりますけれども、ここも理由を説明することとなっております。これもなかなか難しい。

有意に増加したという内容の回答について、先生方はオーケーされているのですね。こ

こは申請者の回答で進めていきたいと思ひます。

続いて、2年間慢性毒性試験、ラットの②のほうです。60ページ、先ほど事務局より説明がありましたように、19%で有意差ありというところですか。これが毒性所見に書かれていないということですが、100 ppmの雌に、この試験では19%阻害してひて、有意差がありなのですが、これは記述として加えたほうがよろしいですか。

○赤池専門委員

そうですね。同じ試験で取り扱っていますので、同様に毒性所見に入れておいたほうがいいと思ひます。

○浅野座長

ありがとうございます。

藤本先生もよろしいですね。

○藤本専門委員

表45のところですか。

○浅野座長

43です。

○横山課長補佐

表43の雌の100 ppmです。

○藤本専門委員

失礼しました。わかりました。

了解です。

○浅野座長

19%で有意差があったものを加えるということによろしいですか。

○藤本専門委員

赤池先生に御質問なのですが、基本的な論理としては、先ほどのようなちよつとはっきりわからないような部分も含めてという判断になるのですか。

つまり、今日の最初に議論があったときには、振戦が出ていてわかりやすかったのですが、そうではない場合にとるという論理が明確ではないような気もちよつとしたのです。

例えば先ほどの先生のもう一つ前の話だと、赤血球でこんなに低いはずはないというか、そういうふうなエキスパートジャッジ的なところがあったと思うのですが、ここでより明確に言うとする、どういふふうな論理になるのかなと思ひまして。

○赤池専門委員

難しいところですが、ただ、もちろん試験としては別々に行われていますが、一つの剤で判定していますので、そのときに、こちらの試験では、いろいろな理由があるにしても19%で毒性所見としたという場合に、ほかの試験で、確かに脳では出ていないとか症状がないとかいろいろなことはあるかもしれませんが、やはりこちらだけとらな

いということは説明がかえって難しいように思いますので、少なくとも、この剤においてある程度、同程度の数字で、統計的には有意差があった場合には、毒性所見とすると。そういう議論があったという形で判断したということではいかがでしょうか。

○吉田（緑）委員

最後まで行ってからとも思ったのですが、今日のような議論をよくメトヘモグロビンのときなどに、最初に、この専門調査会ではこのように判断しましたよということを記載していたと思うのですが、ほかに2剤続くこともございますので、最初にこの専門調査会では、この剤についてはこのように包括的に考えましたよということを赤池先生のお力をお借りしながら作りまして、それを評価書の最初に記載するというのはいかがでしょうか。

○浅野座長

ありがとうございます。すごくいい案だと思います。

考え方をしっかりと明示するためにも、それは必要ではないかと思えます。

そこで、表43については、今、雌で所見が書かれていませんけれども、100 ppmの雌の部分で、これは赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害、19%有意差ありというのも先ほどの試験同様に、毒性所見に加えていただければと思います。よろしいですか。

次が、60ページのマウスの試験に関しましては、次の61ページ、表45に関しては、特に問題はないですか。発現した時期を示していただいているということで、5行目にあるように、阻害率19%ですけれども、統計学的有意差が認められるということも、今までの議論に一貫している記載だと思います。

続いて、61ページ、8行目の2年間発がん性試験マウスに関しては、表47は発現期間を加えていただいているということですね。

62ページが前回審議時の痙攣についての前委員からの提案となりますね。けいれんの発生頻度は、投与量に依存してふえているという状況もありますので、これについては脳内のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害に生じた所見と赤池先生にも書いていただいていますので、毒性所見とすることに、毒性の先生方は賛成しております。

藤本先生、これはいかがでしょうか。

○藤本専門委員

すみません、見ておりませんでした。

同意いたします。

○浅野座長

そうしたら、61ページの事務局案どおりの記載となると思いますので、よろしく願います。

慢性毒性試験につきまして、ほかに御提案や御意見等がありますでしょうか。

○中塚専門委員

すみません、簡単なコメントで、全然難しい話ではないですけれども、60ページのマウ

スの2年間慢性毒性/発がん性併合試験で、17行目の試験終了時に脳のコリンエステラーゼ活性阻害が測定されたというのと、22行目の真ん中にあるコリンエステラーゼ活性阻害にというのは矛盾しているようなのです。

○藤井専門職

22、23行目の赤血球の話は要らないことを書いてしまいましたので、実際は測られておりませんので、ここは削除したいと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

中塚先生、ありがとうございました。削除ということでよろしいですね。

ほかに御意見がある先生はいらっしゃいますでしょうか。

そうしましたら、次に生殖発生毒性試験なのですけれども、1回お休みを入れてよろしいですか。10分間休憩したいと思いますので、16時10分からまたお願いいたします。

(休 憩)

○浅野座長

それでは、審議を続けさせていただきたいと思います。

続きましては生殖発生毒性試験です。事務局より御説明をお願いします。

○藤井専門職

62ページをお願いいたします。2行目から生殖発生毒性試験でございます。

まず、福井先生から、全体的に特段の意見、コメントはない旨、いただいております。

3行目からのラットの3世代繁殖試験でございます。こちら、2用量で実施されていることについて、事務局から、評価資料としていいか、扱いについて御検討をお願いしておりました。その点、中塚先生からは、非GLP試験でもあるので、参考資料扱いでよいと思いますと。この後に、本試験と同じ用量範囲を用いたGLPの2世代繁殖試験が実施されているというところも考慮いただいでのことだと思えます。

また、堀本先生からも、参考資料にすることが多いので、こういった場合は、GLP試験があるので参考資料でいいというコメントをいただいております。それに基づきまして、62ページのところを参考資料とする旨、事務局で追記を行っております。

また、この試験につきましても、追加資料要求事項7として出されております。63ページの一番下のボックスでございます。前回まで御審議いただいたときに、EFSAのDARにおいては第1産児で生後4日生存率の低下の記載があったのですが、抄録には第2産児の成績しか記載がされておらず、その理由の説明と、抄録への第1産児の成績の記載を追記することというところでもございました。

回答としては、第1産児の成績を追記して、なぜ第2産児の成績のみしか記載しなかったのかというところの理由はよくわからないという回答が得られております。

その回答を踏まえまして、今回、事務局のほうで児動物の所見としまして、生後4日生存率低下というものを表49の中に追記しております。

中塚先生からコメントいただいております。この生存率低下に関しまして、今、表の注釈の3つ目のところですが、農薬抄録の別冊、EFSAのDARの仮訳でございますけれども、それでは第1産児について、統計学的有意差があるということを示すマークがあるのですが、事務局案としては、今、有意差は認められないという注釈を記載しております。その整合性について確認をお願いしますというコメントをいただいております。

念のためもう一度確認をいたしました。今、受けています抄録また報告書では、統計学的有意差は認められておりません。なぜEFSAのDARでは有意差がついているのかという理由については不明ではあるのですが、評価書案としては統計学的有意差は認められないという記載のままとしているところでございます。

所見の扱いについては、先ほど御紹介したとおり、前回までの審議において生存率低下を毒性所見とすることという議論もされているところでございます。

今、表49については記載のとおりではあるのですが、この試験は参考資料とすることとなりましたので、ここまで第1産児、第2産児のことを注釈で細かく書かなくてもよいのではという御意見も先ほど打ち合わせのときにいただきまして、記載ぶり等について御意見をいただければと思っております。

64ページの2行目から、ラットの2世代繁殖試験でございます。こちらは、毒性所見は表51のとおりでございます。無毒性量は親動物、児動物とも20 ppmとするものでございます。この試験でも、生後4日生存率低下が100 ppm投与群で認められたというものでございます。

65ページの5行目から、発生毒性試験です。

まず、ラットの①です。こちらは追加資料要求事項8が出されております。先にそちらを御紹介します。

66ページの1行目からのボックスです。1 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた角膜混濁は、死亡例で認められたものか、生存動物かというところでございます。回答としましては、角膜混濁は全例、生存動物で観察されたという結果でございます。

また、この試験について中塚先生からコメントをいただいております。0.3 mg/kg体重/日以上投与群で認められた被毛粗剛という所見について、今、表の中に入っていないところ。今、記載をしています嗜眠よりも用量相関性が明確な所見なので、なぜ入っていないのか理由を教えてくださいというところでございます。ちなみにJMPR等では、投与の影響として記載がされておりますというところ。です。

【事務局より】として書かせていただきましたが、こちらは2回目審議の際に、被毛粗剛と咀嚼行動の記載がございましたけれども、堀本先生から削除の御修正をいただいております。部会では、咀嚼行動については一過性の反射的な行動として認められる場合もあるので、所見から削除しても差し支えないとの判断がされておりますが、被毛粗剛の削除

については、特段の議論はされておらず、今に至るといところでございます。発生頻度は表に示したとおりでございますので、扱いについて御検討いただければと思います。

この試験では、催奇形性は認められなかったという結果でございます。

66ページの3行目からのラットの②の試験については、審議済みでございます。

また、その下、13行目からの③の試験です。中塚先生から、溶媒の記載、CMCではないでしょうかといところで修正をしております。

所見については表53のとおりで、催奇形性は認められなかったといところでございます。

67ページの5行目から、ラットの④の試験です。まず、こちらは強制経口投与ではなくて混餌投与で行われた試験でございまして、事務局案として今回参考資料としてはどうかといところの御確認をお願いしておりました。

中塚先生からは、十分な暴露量が得られているかどうか情報が不足しているという理由は、強制経口投与試験でも同様ですと。本剤の毒性がAUCよりもC_{max}に依存しているせいとか、認められた母動物毒性の一般状態の変化が強制経口投与試験に比べて軽度であっただけだと思えますと。農薬としての本剤の母動物及び次世代に対するリスクアセスメントとしては、混餌投与のほうがよいかもしれませんが、農薬ガイドラインに完全に準拠した試験ではないので、参考資料とすることに同意しますとコメントいただきました。

また、堀本先生からも、参考資料とするところには御同意いただいた上で、67ページの脚注の理由のところを一部御修文いただいているところでございます。

68ページの2行目からのラット及びマウスを用いた発生毒性試験も、参考資料とするものでございます。

中塚先生から、8行目、10行目のところ、死亡率増加と書いていましたが、死亡のほうが良いのではといところで御修文をいただいております。

また、その下の18行目からウサギの試験でございます。まず、①の試験でございます。ページをおめくりいただいて、事務局から1点御確認をお願いしておりました。2 mg/kg体重/日の母動物での飲食行動消失について、毒性所見とされておりますが、対照群で4例認められているところございまして、用量との関連が不明確と考えられたので、記載を削除してはどうかと考えたところです。

中塚先生からは、対照群と2 mg/kg体重/日投与群の発現時期が同じであれば削除でよいと思えますと。所見が認められた時期が異なるのであれば、削除すべきではないと思えますと。また、死亡動物に認められたのか、生存動物だったのかといところも検体投与の影響かどうかの判断根拠になると思えますと。

報告書では、これらの情報は全て不明となっておりますので、これまでの判断どおり毒性所見としておいたほうがよいのではという御意見をいただいております。

堀本先生からは、くしゃみの所見についても0.2 mg/kg体重/日投与群でも数例見られており、古いウサギの試験では、飲食行動の消失とくしゃみについては検体投与による影響

ではない場合もしばしばあるということを勘案して、両者とも削除しても問題ないのではないかと考えますというコメントをいただきました。

事務局として、くしゃみも削除してはどうかと考えております。くしゃみの発生頻度については、ボックスの下に記載のとおりでございます。扱いについて御確認をいただきたいと思っております。

このウサギの発生毒性試験についても、催奇形性は認められておりません。

続きまして、69ページの10行目からのウサギの発生毒性試験②でございます。中塚先生から、GLPである旨御追記いただいております。

こちらは、特段のコメントはいただいておりますが、結果としては催奇形性は認められていないというものでございます。

続きまして、70ページの3行目からウサギの③の試験です。中塚先生から2点、コメントをいただいております。まず、投与期間についてです。4行目のところ、今、妊娠7～19日と記載をしておりますが、EFSAのDARでは6～19日と記載されています、確認くださいというところでございます。

まず、この点について再度確認をいたしまして、EFSAのDARの中で試験の表題としては7～19日に投与したという記載がございますが、Material and methodsには6～19日という記載がございます、どちらが正しい記載なのかというところはわかりかねるところもあるのですけれども、7～19日という試験の表題に合わせた案としております。

また、中塚先生からのコメント②としまして、2例の死亡例について、当初、妊娠7及び29日に認められたものでして、投与直後に認められと書いておりましたが、妊娠29日については最終投与後10日たっているのです、記載が適切ではないというところで、2例の死亡が認められたという記載に御修正をいただいております。この③の試験でも催奇形性は認められておりません。

18行目からラットの発達神経毒性試験でございます。所見については表56のとおりでございます。

中塚先生から、主に所見名の適切化に係るコメントをいただいております。まず、①について、最高用量投与群の児動物の出生数減少と書いていたのですが、こちらは産児死亡数増加に修正を行っております。

また、②としてY型水路のトライアル時間延長と書いておりましたが、トライアル回数の増加という記載に修正を行っております。

また、切歯の「齒」の漢字が間違っております、こちらも修正を行っております。

【事務局より】で、72ページの1行目のボックスにありますとおり、児動物で認められた耳介の展開、切歯萌出、眼瞼開裂遅延について、遅延の程度はいずれも1日未満ですが、体重増加抑制に伴う発達遅延の可能性が考えられるということから、JMPRの記載に基づいて、75 ppm以上投与群の所見として整理をいたしました。こちら、中塚先生から、事務局案に同意しますとコメントをいただいております。

生殖発生について、以上となります。

○浅野座長

ありがとうございます。

それでは、最初に戻っていただいて、62ページの3世代繁殖試験ラット、非GLP、参考資料とされているものです。これは2用量の試験であって、用量設定がガイドラインを充足していないことから参考資料としたことに関しましては、生殖の先生方から御同意が得られています。

63ページの表がかなり混んでいるのですけれども、F₁、F₂、F₃のところを細かく分ける必要があるかというところで、この表を含めて、この試験につきまして、堀本先生、意見ををお願いします。

○堀本座長代理

参考資料にはなったのですが、第1産、第2産のところは、こんなに細かく分けなくて、総合的に世代でどういう所見が出ているかという形でまとめてしまっているのではないかと。すっきりした形でやればいいのかと思っています。

親Pで児のほうでF₁ということで、F₁の子供がF₂という形で、表のところもそういう形でa、bをつけなくて、所見も、総合的に評価をした形で所見を100 ppmに入れるという形でいいのかと思っています。

○浅野座長

ありがとうございます。

それから、63ページのほうでは、中塚先生から御意見をいただいていますけれども、これに関しましてはコメントをお願いできますでしょうか。

○中塚専門委員

その前に、堀本先生の言われる世代を無視して、要するに産児毒性としてというのは同意します。

それで、私がコメントしたのは違うものを見ていたみたいですね。こればかり見ていたのです。本当のカルボスルファンについては送られていないですよ。これは海外評価資料でしょう。抄録ではないでしょう。だから、どこを見ても合わないなと思って。これはカルボスルファンですよ。

○横山課長補佐

カルボスルファンの抄録の中に、代謝物のデータとして収載されています。

○中塚専門委員

ごめんなさい。有意差が全然合わないのはこれを見ていたので、そうすると、有意差を振ってあるのになというところで、無視してください。

ただ、そうしますと、質問にも書いたのですけれども、軽度であるが、統計学的有意差はなかった所見と、対照群と投与群で同じような数字なのに、要するに、その2つから投与の影響というのが読み取れなかったもので、ほかの試験とかはいいのです。この試験に限

ってだけ言えば、どうしてそれで有意差のない所見と対照群と同じような数字なのに、検体投与の影響があったのかなというのがわからなかったので、結局、有意差の間違いだと思っていたのですよ。

有意差は納得しました。有意差はないということですね。そうであれば、どうして検体投与の影響とされたのかが私はわからないのです。

軽度であって、統計学的有意差のない変化でしょう。もう一つは、第2産児については対照群とほとんど同じ数字なので、どうして。もし数字が変わっていたら別ですけども、私が見ているのは、こちらの54ページの数値を見ると、もし有意差がなければ、検体投与の影響であるとはちょっと思えない。

ただ、私は違う数字を見ているのかもしれませんが。前回の審議で何回もされているみたいなので、全然問題になっていなくて検体投与の影響とされているのであれば、私は違う数字を見ている可能性があるので、私の質問は無視してください。

○横山課長補佐

この抄録の255分の(2)と255分の(3)というページで、確かに数字はわずかな変化でして、パーセントで出ておりますが。

○中塚専門委員

何ページ。

○横山課長補佐

255(2)というところです。

○中塚専門委員

これがカルボフランですね。

ここの4日生存率は落ちていないですよ。97%~100%。

○横山課長補佐

データが出てまいりましたので、数字を御覧いただいて、これはもう影響でないということであれば、表から削除ということではいかかと思えます。

○堀本座長代理

これは説明しましょう。

今、言ったようにデータがなかったもので、データのF_{2b}のほう、第2産児のほうのデータを見ると落ちていないのに、aのほうは落ちているという文章でしかなかったもので、それでデータを要求したのですよ。一番最後の第3世代は下がっているのだけれども、それを見るところでいいよというのでないよということで、今回、外すならば外すでいいのではないかと思います。

○中塚専門委員

私もこの数字だけを客観的に見ると、検体投与の影響ありとは思えない。

○堀本座長代理

第2産児のほうでなかったもので、そういうことで要求をしたのです。それで今回出てき

たので、はっきりしたのでそれでいいと思います。

体重だけが明らかに落ちているので、体重増加抑制は残していただいていいと思います。

○浅野座長

そうしましたら、摂餌量のほうを消すということですね。

○堀本座長代理

生存率。

○横山課長補佐

生後4日生存率。

○浅野座長

こっちですね。

摂餌量減少のほうは有意差はないのですけれども、検体投与の影響、これは残していいわけですね。

○中塚専門委員

摂餌量は問題ないですよ。

○浅野座長

問題ないですか。それでは、今の議論はよろしいでしょうか。それを反映させてください。

そのほかにこの試験に関しまして、コメント等がありますでしょうか。中塚先生、大丈夫ですか。

続きまして、2世代繁殖試験ラット、64ページのほうに行きたいと思います。これも繁殖能に影響はなかったというものです。これは特に問題はないのかな。65ページの表もよろしいですか。

そうしましたら、65ページの5行目、発生毒性試験ラット①のほうに移りたいと思います。

これは、審議済みで申しわけありませんがというのが中塚先生から出ています。

○中塚専門委員

これもこれを見たので、こちらから見ると対照群の数字がゼロなのです。私の見た表は、対照群0.1、0.3、1.0が0、0、4、6だったのですよ。嗜眠が0、0、5、2だったので、嗜眠よりも被毛粗剛のほうクリアにドーズレスポンスもあると思っていたのですけれども、事務局の書かれた表を見ると3、0なので、被毛粗剛を削っていただいて結構ですし、もう一つ、咀嚼行動も削ってもらって結構だと思います。

○浅野座長

堀本先生もよろしいですね。

そうしましたら、66ページの四角にあるところは、毒性所見としないということでお願いいたします。

追加資料要求事項に関しても、回答の内容に関しまして、堀本先生、内容はオーケーで

すか。

○堀本座長代理

はい。

○浅野座長

続きまして、67ページに中塚先生から、発生毒性試験ラット③について、CMCではないかということにつきまして、修文をされています。

同じく67ページの5行目、発生毒性試験ラットの④です。これも審議済みなのですが、参考資料としての扱いについてどうでしょうかということ、これについては中塚先生、堀本先生は参考資料で問題ないですね。理由について、堀本先生からわかりやすく修文されています。

中塚先生、これでよろしいですか。

○堀本座長代理

これはガイドラインから引っ張ってきたのです。ガイドラインで、混餌投与の場合はこういうのが確保されていればいいですよということになっているので、一応、これは確保されていないということで、暴露量となると確かに言われるように通常は測っていないので、そういう意味で、こういう書き方で外すということでもいいのかなという形で修文してみました。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

それから、68ページ、発生毒性試験の(7)です。死亡率増加を死亡に直していただいたのですか。これはよろしいですか。

○中塚専門委員

ちょっと追加説明します。

これは死亡率増加で、ぱっと40%高いのかなと読み取る人もいるかも知れないですけども、死亡率が40%ですね。そういう意味もあって、増加はやめておいたほうがいいということです。

○浅野座長

これはよろしいですか。

それでは、これは死亡に。

続いて、68ページの12行目は参考資料ですので、結論の部分は削っていただいたということになりますね。

18行目の(8)ウサギの発生毒性試験です。69ページの8行目に四角がありますけれども、飲食行動消失について、用量との関連が不明確ということから、記載を削除しましたということに関しまして、飲食行動の消失とくしゃみ、両方とも削除しても問題ないので

はないでしょうかというのが堀本先生です。

中塚先生は、毒性所見として残したほうが良いという御意見ですが、中塚先生。

○中塚専門委員

くしゃみのことを聞かれていなかったの、くしゃみと同じ扱いで飲食行動消失というのはやはり消したほうが良いと思います。

前回審議を尊重してあげようという意味で無理して書いたの、私も大した所見だとは全然思っていない。

○浅野座長

中塚先生、ありがとうございます。

では、この部分に関しては、事務局案どおりとさせていただきます。よろしくお願ひします。

69ページの10行目がウサギの発生毒性試験②、中塚先生にGLPを加えていただいています。ここで、背景データ、軽度な増加というのも修正していただいているのですね。②番に関しては大丈夫ですね。

次、70ページです。ウサギの発生毒性試験③です。この部分が16行目にありますように、中塚先生から必要に応じて修正したほうが良いということですが、これの題名が7～19なのですよね。方法のところは6～19と書いてあるということですが、これはどちらを採用すべきなのですかね。

中塚先生に細かいところを見ていただいて。つまり、海外の報告書に間違いがあるということですよ。

○中塚専門委員

1990なので、そのころは6～19かなという感じがするのですけれども、1990年ごろといたら、ちょうど7日にしろと日本のある方がおっしゃっているときもあって、微妙でわかりませんよ。ただ、どちらかというとなら試験タイトルのほうが、7でいいのではないですか。自信はないのですけれども。

○浅野座長

堀本先生も7でよろしいですか。

では、試験タイトルを採用したということで、よろしくお願ひします。

あと、②のほうの修正案につきましては、事務局のほうで修正していただいたということになると思います。ここもよろしいですか。

続いて、70～71ページにかけて、発達神経毒性試験の内容についてです。

71ページの四角の中にありますけれども、①、②、③の部分、中塚先生、またお願ひします。

○中塚専門委員

何かごちゃごちゃ書いていますけれども、修正を見ると、正しく修正されているような気がします。

○浅野座長

よろしいですか。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

堀本先生もよろしいですか。

○堀本座長代理

はい。

○浅野座長

では、事務局の修正案で進めていきたいと思えます。

72ページの1行目の事務局に関する、75 ppm以上投与群の所見とするということについても、先生方よろしいでしょうか。大丈夫ですか。72ページの一番上、四角です。

○中塚専門委員

オーケーです。「切葉」を「切歯」にしていれば。

○浅野座長

ありがとうございます。

そのほか、生殖発生毒性試験に関する記載内容につきまして、追加のコメント等がありますか。

お願いします。

○吉田（緑）委員

ラットの発生毒性試験④、参考資料に落としていただいたものについてですが、この剤は急毒がものすごく強くて、5とか6でLD₅₀ですよね。①、②の試験は非常に低い用量でやっているの、催奇形性はかなり高いところまで見ましょうということにおいては、一応、混餌ではありますけれども、摂取量としては11まで、強制経口であればLD₅₀を超えるような用量まで投与しても、今回は催奇形性は認められなかったということなので。確かにガイドラインは強制経口となっておりますけれども、このように非常に単回で投与すると、すっと動物が5 mgぐらいで死んでしまう試験については、ここは記載があるので、参考資料で読み取れはするのです。けれども、恐らく申請者はそのように催奇形性がどこまであるかということを確認するためにわざわざ混餌投与にしたという可能性はないのでしょうか。

もしそうであるとしたら、あえてガイドラインを満たしていないからといって、混餌をはねのける理由は、このケースに関しては特になくは私に思うのですが、それでも混餌だからいいよねとおっしゃるならば、それは部会の判断だとは思いますが。

○堀本座長代理

単にガイドラインというよりも、これは要するにこの時期では1日の摂取量で影響はかなり変わってくると思うのです。そのときに、検体摂取量はあくまでもその期間中の平均

でしかないのだと思うのです。要するに、毎日毎日の餌も落ちているということになると、摂餌量がどれだけのものが入ったかというところのデータを確実にするのであればいいですよというのがガイドラインだと思うのです。

それは、こここのところで行くと、心配なのは、あくまでも評価するという観点から行くと、1日1日が確実に完全にその分入っているという保証ができていないというところで、我々専門的な部分からいけば、評価資料よりも参考資料という形、削らなくてもそういう意味で参考資料として残すという判断だと理解していただければいいと思います。

○吉田（緑）委員

医薬品だとそういうことはあると思うのですけれども、残留農薬ということにおいて、そういうよだれが出るような量まで通常は投与しないということについて。確かにガイドラインで強制経口かどうかということにこだわりますのは、今回、ほとんど影響がないという試験もあるので、この試験でちゃんとした催奇形性が見られているかということにおいては、ほかの90日や慢毒に比べて、ラットの発生毒性の経口投与量は低いけれども、それでもこれは催奇形性はなしというように御判断いただけるということなのですね。

というのは投与量が低いので、ほかの試験は比較的还是もう少し高い用量、死ぬような用量まで投与していますけれども、発生毒性はそういうパターンではないということで多分、強制経口ではできないから混餌というパターンになるのでしょうか。

今回、吸収率が非常に速やかで、排泄も速やかだというキネティクスのデータは出てきませんが、総合的に判断しますと、非常に吸収も速やかだし、体中に分布して、15分でアセチルコリンを阻害するような影響が見られるということにおいても、やはり混餌試験というのは催奇形性を見るのには不備があるというように御判断されるわけですか。

○堀本座長代理

別に混餌が不備だというわけではなくて、あくまでも担保されているところの期間が、確実にその量が入っているかどうかという部分のところに関しては、この試験の中では担保されていないので、あくまでも参考資料だというだけであって、ただ、その剤として今、催奇形性があるのかなのかということが求められているということから言うと、これは催奇形性はないと思いますということだだと思います。

○中塚専門委員

私も一言だけ。

催奇形性の有無の評価に関しては、強制経口投与の実験もありますし、混餌の投与というのは私も書いたのですけれども、リスクアセスメントとしては十分やられていると思います。低いとかいうよりも、要するに、母動物に対して何らかの毒性を出しているわけですから、症状も出している。摂餌量も減っている。体重も落ちている。その用量で胎児にはこういう影響というのを評価しているので、参考資料ですけれども、この試験自体は立派なものだと思っています。ですから、催奇形性については評価されていると思う。

ただ、堀本先生の言われる一定の吸収率というか暴露が担保されていないというのは、

あまり言い過ぎると、発がん性もそうではないか、混餌の反復投与もそうではないかという話も出てこないかなど。ちょっとそれが心配。

○堀本座長代理

ただ、発生毒性の場合は、1日1日でウインドーがすごく狭いので、暴露されるという影響が違うので、そういう意味では、発生毒性と強制経口と、長期でやるのとは全然意味合いが違うと思います。だから、繁殖試験なんていうのは、混餌でもこういった形で長期でやるという評価の出方の影響のあれが違うのでということです。

○中塚専門委員

ただ、インターバルかデイリーか忘れましたが、摂取量もはかっていますよね。確実ではないけれども、やはり摂餌をとったものが吸収されると考えて、症状も出ているので、私は堀本先生の書かれたもので全然いいと思うのですけれども、あまり言い過ぎるとよくないような。墓穴を掘るような気がしてしょうがないのです。

基本的には、発生毒性は評価されているというのは、堀本先生と一緒にです。

○浅野座長

ありがとうございます。

今、ここに示された参考資料にしたものはこのままということなのですが、67ページのラットの④については、参考資料の中でありながら、催奇形性は認められなかったという文章は残しても。どうしますか。

でも、判断できているというところは、どこにしましょう。

○中塚専門委員

でも、ここは削るのでしょうか。

○浅野座長

参考資料の場合はここは削りますよね。そうすると、今、参考資料でないものという、その前のページの内容になります。(5)、(4)、(3)もそうですね。その中で、それぞれの試験で催奇形性が認められなかったということで、この剤は担保されていると考えてよろしいでしょうか。

○堀本座長代理

よろしいと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしたら、先ほどの参考資料の分に関しては、67ページ、催奇形性が認められなかった部分は削除でお願いいたします。

そのほか、生殖発生毒性試験につきましてコメント等がありますでしょうか。よろしいですか。

そうしたら、遺伝毒性をお願いします。

○藤井専門職

72ページをお願いいたします。3行目から遺伝毒性試験でございます。

こちらも全体的なところとしましては、前回までで一通り各試験については御覧いただいているところでございます。今回、事務局で文言の修正等を行っているところではございません。

森田先生、石井先生から、本文中のところ、細かい御修文をいただいております。

また、一つコメントとしましては、72ページの下ボックスです。森田先生から、「弱陽性」と「陽性」の相違／定義が不明確ですというところで、Ames試験ではいずれも2～3倍の反応ですと。JMPRでの“weak”のみに対応すると整合性を欠きます。同じ知見をEFSAでは“weak”とは述べていないということで、ここでは全体的に、全て「陽性」でまとめてはいかがでしょうかという御意見です。

石井先生からも、森田先生の指摘のとおり、全て「陽性」としてよいのではないかとという御意見をいただきまして、本文中、表中、全て「弱陽性」と書いていたところは「陽性」という形で御修正いただいております。

また、76ページの表の注釈です。5行目のところ、森田先生から「3）」のところは御追記いただいております。

8行目からは、代謝分解物C及びEを用いた試験について、表でまとめております。こちらから森田先生から表の注釈として18行目の部分、一部御修正をいただいております。

遺伝毒性試験については以上となります。

○浅野座長

ありがとうございます。

今日遺伝毒性の先生がいらっしゃいませんけれども、森田先生、石井先生で御同意されている内容ですので、これに追加して御意見のある先生方はいらっしゃいますでしょうか。

○吉田（緑）委員

代謝物のBの下Cについては、*in vitro*の試験ですけれども、陽性ということは結論としては陽性になるのですか。

○横山課長補佐

その点につきましては、食品健康影響評価のところから森田先生から御意見をいただいております。96ページの32行目からのボックスにありまして、遺伝毒性リスクの懸念を感じているわけではありませんというコメントはいただいているところなのでございますけれども、また次回以降、御意見を伺いたいと考えます。

○吉田（緑）委員

最初のメインストリームですものね。

○浅野座長

では、この部分は次回、遺伝毒性の先生にまた御意見を伺うということで。

そのほか、ございますでしょうか。

そうしたら、その他の試験に行きますか。

○横山課長補佐

全部御説明申し上げるのは難しいかと思えます。

今日終わりましたら、評価書をきれいにしたものを一旦お送りさせていただきます。それで、既に記載整備などで先生の御意見が分かれてないところは、一旦反映して、きれいにしたものでお送りさせていただいて、次回御覧いただくときに、本当に問題が残っている点だけ集中していただけるような形をお願いするということにさせていただいて、今日はここまででいかがでしょうか。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしたら、そのようにしていただけるので、コリンエステラーゼ活性阻害試験等、肝になるところはまた次回。

○横山課長補佐

試験数も結構多うございますので、例えば、1回きれいにすると問題点なども明確になってくるかと思えますので、評価書のまとめ方といった大きな点、この評価書をお送りしたときにお気づきの点、何でも結構ですので、前広にいただいて、部会までに対応できるような形で先生方のお時間を大事に使いたいと思えますので、よろしく願いいたします。

○堀本座長代理

質問ですけれども、しばらくこの剤がこのシリーズで行く、ほかの剤が入ってこないという理解でよろしいのですか。

○横山課長補佐

これらの3剤が終わるまで、先生方はこれに集中していただきますので、できるだけ無駄なことがないように、事務局も対応したいと思えますので、どうぞ御指導のほどよろしく願いいたします。

○吉田（緑）委員

ここを見てくださいねというポイントがあれば、例えば今日事務局が配付した表とか、そこでしょうか。

○横山課長補佐

そうですね。ポイントなどをできるだけわかりやすくしてお送りします。大きな問題などから、順次、五月雨でも結構ですので御連絡いただければと思います。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

それでは、ちょっと途中になりましたけれども、今日はここまでで中断したいと思います。

そのほか、事務局から御連絡等ありますでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、日程でございます。

本部会でございますが、次回は9月13日金曜日、幹事会につきましては8月9日金曜日、9月5日木曜日の開催を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○浅野座長

ほかに何か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。

どうもありがとうございました。

以上