

# 食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第一部会 第12回会合議事録

1. 日時 平成23年11月2日(水) 13:59~17:30
2. 場所 食品安全委員会 中会議室
3. 議事
  - (1) 農薬(カルボフラン及びカルボスルファン)の食品健康影響評価について
  - (2) その他
4. 出席者
  - (専門委員)  
上路座長、林副座長、相磯専門委員、赤池専門委員、田村専門委員、平塚専門委員、堀本専門委員、義澤専門委員、若栗専門委員
  - (食品安全委員会委員)  
小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員
  - (事務局)  
栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、横山評価専門官、堀部課長補佐、南係長、工藤係長、鈴木技術参与
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)(非公表)
  - 資料4 論点整理ペーパー(非公表)
  - 机上配布資料1 フェノブカルブ農薬評価書(案)(抜粋)
  - 机上配布資料2 カルボスルファン農薬抄録修正部分
6. 議事内容
  - 堀部課長補佐  
時間よりも少し早いんですけども、先生方全員おそろいいただきましたので、ただいまから第12回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。  
本日は、評価第一部会の先生方9名にご出席をいただいております。また、食品安全委員会からは3名の委員が御出席されております。  
まず、冒頭でございますが、人事異動について若干御報告をさせていただきます。

短い間だったんですけれども、高橋専門官が先般異動いたしまして、昨日付で私の隣に座っております横山専門官が着任しておりますので、御紹介いたします。

○ 横山専門官

昨日付で着任いたしました横山と申します。どうぞよろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、以降の進行を上路先生、よろしくお願ひいたします。

○ 上路座長

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、カルボフランとカルボスルファンの食品健康影響評価についてでございます。

評価部会で審議する剤、これは今までもそうでしたけれども、あらかじめ幹事会でその特徴などを検討して審議していただく部会を決定するというところで、私どものところに入ったという経緯がございます。そのことにつきましては、後から事務局のほうからなぜということについてもお話があるかと思ひます。

それと、本日ご出席いただきました親委員の先生方におかれましても、ぜひ審議のほうにご参加いただきたいと存じます。よろしくお願ひいたします。

それと、開催通知で御連絡いたしましたように、本日の会議は非公開でございます。ということで、事務局のほうから資料確認から始めていただきたいと思ひます。お願ひします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料確認させていただきます。

本日の議事次第、座席表、それから本部会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 といたしまして、農薬専門調査会での審議状況の一覧、資料 2 といたしまして、本日評価書が 2 種類あるんですけれども、資料 2 のほうはカルボフランの評価書（案）たたき台、それから資料 3 のほうはカルボスルファンの評価書（案）たたき台、資料 4 といたしまして、振り分けの際等に用いましたカルボフラン、カルボスルファンの論点整理ペーパー、さらに、机上配布資料 1 でございますが、これも後ほど私のほうから御説明を差し上げますが、本日の剤の審議には直接関係のない案件でございますけれども、フェノブカルブの評価書（案）、前回ご審議をいただきました剤に関する評価書（案）たたき台、食品健康影響評価部分の抜粋でございます。

それから、机上配布資料 2 といたしまして、事前に申請者側から出されておりますカルボスルファンに係る農薬抄録の修正部分が配付されていると思ひます。

本日の資料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つけください。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。資料は全部そろっていますでしょうか。

それでは、先ほど事務局のほうから説明がありましたけれども、フェノブカルブについ

て、前回の審議のおさらいというようなことがございます。

前回、追加の安全係数 3 を掛けたというところを、話の中で皆さんに了承いただいたものとして ADI の決定までしたんですけれども、そこのところ必ずしも具体的な議論がなかったのではないかとということに後から気がつきまして、再確認をしたいと思います。

ということで、事務局のほうから経緯の説明をお願いしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

はい。机上配布資料 1 をごらんください。

先ほど、後ほど御説明申し上げますと言い、それが座長からも若干御紹介いただいたんですけれども、前回本部会でご審議をいただきましたフェノブカルブにつきましては、ADI の設定根拠となった試験が、39 ページ、40 ページに若干あるところ、一部資料が切れていて恐縮なんですけれども、2 年間の慢性毒性試験における無毒性量である 4.1 mg/kg、38 ページの表の上から 3 つ目のカラムの無毒性量の雄でございますけれども、この 4.1 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、それから、マウスの試験に関して実はガイドラインを満たしたものでなかったことから、げっ歯類の発がん性試験が 1 本足りないということで、追加の安全係数を 3 掛けていただいて、安全係数 300 で除した 0.013、すみません、下のほうが切れているんですが、文章の 8 行目、9 行目のあたりでございますけれども、これで答えとしては 0.013 mg/kg 体重/日を ADI と設定したということで御結論を賜っております。

その審議の際に、私のほうから、ほかの剤でデータの一部欠落があったことから、前にも追加の安全係数 3 をとった経緯がございますとだけ申し上げて、その点について先生方から明確には御意見を賜らないままに、結果的に追加安全係数 3 でいいですよねというようなコンセンサスを何となくいただいたという格好で御決定をいただいたものでございます。

それで、審議後に事務局のほうで評価書を修正しているときに気がつきまして、この点について先生方から果たして御異論がなかったのかどうか、あるいはその考え方でよかったのかどうかについて念のために御意見を賜っておいたほうがいだろうという座長、副座長との御相談の結果になりました。

今のところは、今、私が御説明したような理由が今お配りしております 39 ページの 3 行目、4 行目、5 行目のあたりで若干評価書に書き加えた形で整理をされておりますけれども、この点の整理の仕方、それから追加の安全係数が 3 でよかったのかということについて、本日の評価の前に少し御議論を賜ればと思っております。よろしく願いいたします。

○ 上路座長

今説明がありました。それで、追加係数が 3 でいいのかどうかということで、前回もデータの欠損している場合は追加係数 3 ということで、何となくこの検討の中でそれでいいのかなということで、ずっとそのままいっちゃった気がします。

すみませんけれども、事務局のほうから、こういう場合には追加係数幾らとかという今までの事例を少し御説明いただければよりわかりやすくなるんじゃないかと思えますけれども、よろしくをお願いします。

○ 堀部課長補佐

前回も御説明していることと同じ資料を用いますけれども、今、手元の資料の中からピックアップをいたしますと、例えばアルドキシカルブという剤において、データの欠如、発生毒性試験ですとか遺伝毒性試験の一部が欠如していたというような場合に、例えば追加安全係数を3とっている。

それから、例えばジクロルミドという剤でも慢性毒性試験に供した動物種が1種類であったという理由で追加係数が3とられている。このケースが多分今回のケースと類似のケースではないかと思うんですけれども、それから、例えばデータが不完全であった場合、フェンチオンの剤ですとヒトのデータで例数が少なかったとか、男性だけのデータで女性のデータが欠落していたというような場合にも安全係数追加として3をお掛けいただいているという、農薬の場合にもこのようなケースがございました。

御提案の際にも、私、多分前回もジクロルミドの例を特に強調させていただいて、慢毒での試験が2本あるべきところが1本でしたということから同じようなケースというふうに考えますというふうに申し上げて、3を御提案したというふうな経緯でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それで、前回、健康影響評価の文書をまとめていくときに、39ページの3行目から、なぜ3を掛けなくちゃならないのかというその理由をつけ加えてくださいというお願いをしまして、その結果、39ページ以降の3を掛けた理由をつけていただいたということになると思います。

それで、今の事務局の説明がありますけれども、追加係数3を掛けたということに対して、おかしかったんじゃないかとか、もうADIが決まった後のことなんでちょっと何とも言えないんですけれども、御了承願いたいということなんですけれども、よろしいでしょうか。

○ 堀本専門委員

3という数字の根拠を明確にしておかないと、前の剤がそうだったから3というんじゃないくて。それだけ理解しておきたいなと思ったんですが。

○ 赤池専門委員

前の根拠というのは、私、記憶はないんですけれども、ただ、いろいろ議論していたときに、要は大体真ん中でとったらどうかというようなお話だったと思います、前の3が出てきたときの根拠は。

投与量の場合、あるいは体内の濃度もそうですけれども、作用との関係は片対数という形になって、濃度の場合是对数的に変化するということがございますので、ちょうど真ん

中の値をとるとすると 3.3 になってまいります。端数を切り捨てて 3 という形で 3 という数字が出てきたように記憶はしておりますけれども。

○ 上路座長

そういう議論があったと。

○ 堀本専門委員

その議論で今回の場合にそれが当てはまるかどうかというか、それで 3 という値でこの剤は決めるとするのか、前が 1 種類であれだったから 3 という形で 3 を踏襲するのかというところで若干ニュアンスが変わってくるのかなと。

○ 上路座長

データの欠如という、発がん性の試験のときはげっ歯類が 2 つなくちゃいけないという決まりがあるんだけど、1 つしかなかったからという意味でデータ欠如という観点でこの前は審議がされたと思っているんですけども。

○ 義澤専門委員

もう一点いいでしょうか。これは試験種によって係数を変えるという議論は以前にありましたでしょうか。例えば発がん性試験が一番長く投与される毒性試験です。その試験結果が欠如した場合と短い試験が欠如した場合と、重みが違うのではないかと思っています。そのような議論が昔にあったのかどうか、気になりました。今のお話だったら係数は変わらないというお話だと思いますが、難しい話だと思います。

○ 上路座長

それは難しい。だから、何となく、何となくというのは非常に無責任な話なんですけれども、今までの事例を積み重ねてきた結果、それをもとにしたということだと私は単純に思っています。

○ 義澤専門委員

私もそうだと思ったのですが、そういう議論はこれまでにされていたのであれば、ご教授いただきたいと思いました。

○ 上路座長

ありましたかしら。

○ 赤池専門委員

今の 3 という数字が出てきたときも、ですから、いわゆる掛けるということですけども、投与量で考えるとどういうふうに刻むかということになってくると思うんですが、そうすると、特に薬理で投与量を設定する場合には一般的に 1、2、5、10 という形で刻むか、1、3、10 というふうに刻むかというのが一般的であると。大ざっぱに分けていくときは、先ほど言いましたように半分ずつ切っていくという考え方ですと、1、3、10、30 という形で、3 掛けるという形になってくる。もう少し細かく設定する場合には 2 倍とか 5 倍という形で段階的にいくということになるのではないかと。

そのときの議論では、そこまで細かくする必要はないけれども、ただ 10 倍までは掛け

る必要がないだろうと。そういう場合は大まかに半分ぐらいということで 3 という数字が出てきたと、これは私の記憶なんですけれども、そういうふうにお話が進んだように記憶しております。

○ 小泉委員長

赤池先生おっしゃるように、量影響関係のときは片対数でそのとおり 3 が妥当だと思いますが、ただ、今回は動物実験が 1 種類だからというので同じ量影響関係の数字を使うのが適切かどうかというのはちょっと、堀本先生言われたように議論があるかもしれないと私は思いますが、過去にその種だけで 5 を使ったのか、3 を使ったのか、ちょっと私も覚えていないんですが。

○ 廣瀬委員

僕も試験が 1 種類だから 3 というのはちょっとなかなか納得できないと思うんです。僕自身、3 でいいと思っているんですけれども、その理由は、ラットで急に 12 日間の無毒性量と 2 年間の無毒性量を比べると大体 2 から 3 分の 1 ぐらいになるんですね。2 年間のほうがそれぐらい低くなっているんですね。マウスにおいても大体亜急性試験の無毒性量がラットと同じということを考えると、マウスの 2 年間の発がん性試験あるいは慢性毒性試験の無毒性量も 5.1 の 3 分の 1 ぐらいで大丈夫じゃないかなということで、そうすると、この 0.013 というのはそれに大きく違わないので、私自身はその 3 というので納得しているんです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

いろいろ考えていくと難しい問題だと思いますけれども、よろしいですか。

○ 廣瀬委員

とにかく単純にその試験が少ないからというんじゃなくて、もう少し理由を考えてもいいと思いますね。

○ 上路座長

そうですね。そうしますと、この 39 ページの 3 行目から 4 行目というのがもう少しこれじゃ舌足らずということになるんでしょうかね。でも、この前はこれで……。

○ 廣瀬委員

これからも、今後も試験が足りないときは 3 というぐあいになっていっちゃうと思うんです。ですから、恐らく以前 3 と決めたのもそれなりの理由があって 3 にしたんだと思うんですよね。ただ、その理由がちょっとわからないということだと思うんです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

事務局、以前に、欠損データのとときに何か理由をつけているんですか。

○ 堀部課長補佐

今ちょっと議事録確認にしておりますので、すみません。

○ 上路座長

一応事務局のほうで 3 を掛けたときの理由をもう一遍確認していただくということで、フェノブカルブ、前回の追加係数 3 を掛けたということは一応御了承願えたということにさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。その理由は後からもう少し詳しいのが出てくるかもしれません。

ありがとうございました。

フェノブカルブにつきましてはこれでよろしいでしょうか。

それでは、カルボフランのほうに移りたいと思います。経緯も含めまして、事務局から説明をお願いしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、その前に、本日の審議の進め方について御提案をいただければと思いますが。

○ 上路座長

そうですね。私のほうからですか。今日、実際に皆さんのお手元にはカルボフラン、カルボスルファン、それと抄録に関してはベンフラカルブと 3 剤がお手元に配付されていると思います。

それで、実際に私たちのところに評価書案が来たのがカルボフランとカルボスルファンの 2 剤です。それで、カルボフランとカルボスルファン、ベンフラカルブの関係といたしますのは、カルボフランが非常に急性毒性が強くて、殺虫剤として今でも幾つかの国ではまだ使われていますけれども、ほとんど使われていないという状況です。

ただし、殺虫効果が非常に強いということもあり、殺虫剤として活用していくために、カルボフランの化学構造を変換する、その結果としてカルボスルファンとベンフラカルブが出てきた経緯があります。

それで、カルボスルファン、ベンフラカルブというのは両方ともカルボフランが主要の代謝物で活性物質です。ですから、カルボフランをきちんと評価すればかなりの部分が解決するということもあります。

既に、これは私が言わなくちゃいけないのかな、前回、カルボフランの……。

○ 堀部課長補佐

そこは先生、私が説明します。なので、審議の順番に関して先生から御提案いただければ。

○ 上路座長

わかりました。3 剤があるんですけども、今日は、カルボフランとカルボスルファンの 2 剤をやろうと思っています。でも、非常に難しいということがわかりました。

ということで、できるところまで進めたいというふうに思っています。ですから、カルボフランをまず確実に終わらせて、それである程度の結論が出た段階でカルボスルファンに移ればというふうに思いますので、それは皆さんからの御意見をいただきながらというふうに思っています。

では、お願いします。

○ 堀部課長補佐

今、先生から少しカルボスルファン、ベンフラカルブとカルボフランというものの関係について御解説をいただいたところでございます。カルボフランというものがベンフラカルブ、カルボスルファンのメーンの代謝物になりまして、かつそもそもの開発の経緯からいきましても、カルボフランというものが余りにも急性毒性が強かったことから、この化学構造に化学修飾を施したものとして、毒性を弱めた形で開発されたものが両剤、カルボスルファン、ベンフラカルブという開発の経緯もございますので、3 剤は関係性を見ながら最終的にご評価をいただかざるを得ないのかなというふうに考えておるところでございます。今、座長から御提案いただきましたように、本日はまずカルボフランを中心としてごらんいただき、時間が許せばカルボスルファンのほうにお進みいただくという形で御説明をさせていただければと思っております。

それで、まずはカルボフランの評価を始めるに当たっての前提条件となるところを御紹介しておきます。

この剤は、先ほど座長からもございましたが、我が国での農薬登録もございません。

もう既に審議の経緯に若干入ってってしまうので、評価書の資料 2 のほうでございます。カルボフランの評価書をごらんください。

こちらの 4 ページのほうに審議の経緯をまとめさせていただいておりますけれども、4 行目のところからポジティブリスト制度関連というのがあると思います。本剤に関しましては、諮問内容が暫定基準の見直しということでまいりまして、旧総合評価第一部会におきまして、昨年 2 月に一度御審議をいただいたところでございます。

このときに追加資料要求が出されまして、その追加資料要求の資料提出がございました。というよりは、むしろカルボスルファン、ベンフラカルブに関しての評価の諮問が来たということなんですけれども、追加資料要求の内容が、カルボスルファンとベンフラカルブの剤の概要がわかる資料を提出しなさいというものでございます。要するに、代謝物としてカルボフランを生成する 2 つの農薬に関しての資料を出しなさいという要求事項たった 1 つでございました。

それに基づいて、今回お手元にお届けしておりますカルボスルファンとベンフラカルブの農薬抄録が魚介類の基準値見直しの諮問とともに私どもの手元にやってきたということでございます。

既にカルボフランの評価書をごらんいただいているかと思うんですけれども、したがって、カルボフランの評価書の中に含まれている情報には 2 種類の性質のものがございます。

一つは、JMPR ですとか EFSA、EPA といった海外の評価書の記載をそのまま抜粋してきている部分、もう一つは、今回の追加資料要求に沿ってカルボスルファンの抄録の中に代謝物 B というのが、これがカルボフランになるんですけれども、そのカルボフラン



の代謝物 B の試験結果という形で、カルボスルファンの抄録の中に入っていたものを代謝物 B、すなわちカルボフランの試験結果としてこちらに抜書きをしてきていると。

そのことに関しては、各評価書の参照ページの中で、JMPR のものです、あるいはカルボスルファンの抄録ですということをすべて明記させていただいております。

したがって、評価書から抜書きをした部分に関して、例えば試験プロトコルがどうだったかというようなことは申請者がおりませんので、問い合わせることができない。一方で、カルボスルファンの代謝物としてのカルボフランについてどう考えるかということは、カルボスルファンの申請者に問い合わせることが可能であるというような前提条件が付きまします。

したがって、ちょっとややこしいんですけれども、大ざっぱに言うと、海外評価書から抜書きしてきたところに関しては、そのコメントを申請者に聞けるかどうかはケース・バイ・ケース、中身によって違って来ると。カルボスルファンの評価書から来たところに関するコメントは、確かにカルボスルファンの申請者に返すことができるということなので、このカルボフランの御審議をいただくに当たって、特に先生方から要求事項を出していただく場合には、その点を少し考えていただきながら御整理をいただく必要があるというのがちょっと厄介な前提条件となるということでございます。

それでは、長々話をさせていただきましたが、剤の概要のほうにまいります。

8 ページ、要約はいつものとおり、また食品健康影響評価をおまとめいただいてから修正をさせていただきます。

9 ページにまいります、評価対象農薬の概要でございます。「対象農薬」という表現が妥当かどうかというのはちょっと残りますけれども、カルボフランという、昔の用途は殺虫剤でございます。

構造をごらんいただきますと、24 行目から構造を記載しておりますけれども、カーバメート系の殺虫剤でございます、作用機序としては神経系の AChE 活性を阻害することによる殺虫効果というふうに考えられております。

国内での登録はございませんで、暫定基準値が設定されているというものでございます。

10 ページにまいります、先ほど一度御審議をいただいたと申し上げたのですけれども、しばらく日もたっておりますので、おさらいの意味も兼ねまして、さっと概要について、いつも形でパーツ、パーツ区切った形で簡単にご説明をさせていただきます。

10 ページ、12 行目から、動物体内運命試験の結果でございます。

まず、ふだんですとこのところも ADME の順番に記載したりしているんですけれども、その資料の中での情報量がそこまで分割できるほど十分でなかったこともあり、ラットという形で 13 行目からまとめさせていただきました。

まず、投与後 120 時間までの尿糞中、それから呼気中への排泄率というのが 11 ページの表 1 のほうに示されております。

速やかに排泄される剤でございます、投与後 32 時間で 86 から 90% TAR が排泄され

ております。

カルボニル基をラベルしたカルボフランの投与群では、投与後 32 時間の段階で二酸化炭素として排泄されているものが 45%TAR ということでございまして、カルボフランの 45%が加水分解されたものと考えられております。

また、主要排泄経路は尿中であつたということでございました。

戻りまして、22 行目から代謝物に関してです。

カルボフランの代謝物ですけれども、尿中からは代謝物 I のほか、G、E、C、F というようなものが同定されております。

それから、25 行目からはラットの別の試験です。ただし、評価書から抜書きをしておりますので、詳細なことが全くわからない状態でございますが、こちらでも投与後 8 時間までに全組織中の残留値が 0.8  $\mu\text{g/g}$  未満ということで、極めて速やかに排泄されているということでございました。

11 ページにまいりまして、3 行目に平塚先生からコメントをちょうだいしております。

カルボフランの主要排泄経路は尿中であると。しかしながら、胆汁排泄された一部のグルクロン酸あるいは硫酸抱合体は、腸内細菌によって脱抱合を受け消化管から再吸収されるため、抱合体あるいはアグリコンの糞中排泄率が低値を示す場合がある。本剤の酸化代謝物についてその点を考慮し考察せよ。特に尿中主要代謝物で AChE 活性阻害を持つことが予想される代謝物 C 及び代謝物 I の抱合体形成と腸肝循環の可能性並びにその寄与について考察せよということでございました。

この点について、カルボスルファンの申請者に求めて答えが出るかどうかについて、後ほどコメントをいただければと思っております。

それから、11 ページ 5 行目から、ヤギの試験でございます。

投与開始から 7 日後のヤギの試料中放射能分布は表 2 のほうに示されております。

投与されたカルボフランは広範に代謝されて、速やかに排泄されたという結果でございました。

12 ページにまいりまして、2 行目からニワトリの試験でございます。

結果は、試料中の放射能分布については 17 行目の表 3、に示させていただいております。

こちらでもカルボフランは広範に代謝され、速やかに排泄されたということでございました。試料中に親化合物は検出されなかったという結果でございます。

20 行目から、平塚先生からのコメントでございますが、「ヤギ及びニワトリでは、酸化及び加水分解反応後に生成された抱合体は、さらに硫酸抱合を受け、」と記載されているが、「酸化及び加水分解反応後に生成された抱合体」とはどのような抱合体なのか。

また、その抱合体が「さらに硫酸抱合を受け、生体成分と結合して非抽出性残留物になる」ようですが、その硫酸抱合体の化学構造とその抱合体が生体成分と結合する理由について説明せよ。さらにその結合が共有結合である場合は、硫酸抱合体の生体影響について

も考察せよということでした。

動物代謝関係は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

平塚先生、コメントいただいていますけれども、初めのほうの 11 ページは、カルボスルファンのラットの代謝のところ、同じようなものが出てきていますので、そのところでもしできればというふうに思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 平塚専門委員

上路先生がおっしゃられているように、カルボスルファンの主要代謝物カルボフランのまたその主要酸化成績体というのが C あるいは I というカーバメートの部分を持った代謝物ですので、そのあたりについて考察いただければというふうに思います。

○ 上路座長

それによろしいですね。ただ、後ろの 12 ページのほうのヤギ、ニワトリというのが残念ながらカルボスルファンで試験されていないので、そこはちょっと……。

○ 平塚専門委員

結構でございます。ただ、ちょっと気になっていすのは、今例として挙げました代謝物 C というのがいわゆる 2 級の水酸基のアルコール体なんですね。特に芳香環の隣のベンジル位炭素に結合する 2 級の水酸基が硫酸抱合を受けますとその硫酸基が脱離基となって、DNA やタンパク質を共有結合的に修飾することが類似化合物でも報告されているので、この水酸基に硫酸抱合が起きているのかどうか気になります。

実際には、例えば芳香環のカーバメートが加水分解を受け生成したフェノール性の水酸基に硫酸抱合やグルクロン酸抱合が起こるという記載が実はカルボスルファンでも書かれているんですが、2 級の水酸基に硫酸抱合が起こっているかどうかは不明です。

ただ、今回記載しました 12 ページにつきましては、先ほど御説明がありましたように、ちょっとそれについてはわからないと思いますので、そこはもちろん結構でございます。

以上です。

○ 上路座長

カルボスルファンのほうの 12 ページですけれども、そこにも硫酸抱合体の生成というのが出ていますよね。ですから、そのところで、もし何でしたら硫酸抱合の意味づけといたしますか、それは聞くことはできますよね。

○ 平塚専門委員

そちらのほうでできれば、もう一度検討させていただいて、尋ねられるようであれば尋ねたいというふうに思います。

○ 上路座長

そうですね。事務局のほうで、今、平塚先生のコメントが 2 つになっていますけれども、この部分をもう一遍先生に見ていただいて、カルボスルファンのほうの設問として修

正していただければというふうに思います。

○ 堀部課長補佐

後ほど御相談、御指示いただければ、適切な形で、カルボスルファンのほうに張り込むことは作業としてはできますので、多分ラットの代謝のところに書くんですけども、そうすると、ヤギ及びニワトリといったような例示が少し不適切になる可能性がございますので、また御相談させていただければと思います。

○ 上路座長

よろしくをお願いします。

それでは、平塚先生、ほかに動物代謝はよろしいでしょうか。

○ 平塚専門委員

特にありません。

○ 上路座長

それでは、植物のほうをお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、13 ページにまいりまして、植物体内運命試験でございます。

こちらでは、データとしては、ばれいしょ、だいず、水稻、とうもろこしについてのデータが来ておりますのと、それから後作物に関する資料がございました。

まず 13 ページ 3 行目からばれいしょの試験でございます。

こちらは、カルボスルファンの抄録にも記載されていたものを引っ張ってきております。ばれいしょの資料における放射能分布、それから代謝物というのが表 4 のほうに示されております。

成熟塊茎における主要代謝物というのは E でございまして、非抱合体の画分に遊離体として、それから抱合体画分にグリコシドとして存在したということでございます。

そのほかの代謝物として、F 及び G というのが検出されております。親化合物は検出されておられません。

未成熟の茎葉では、高濃度の残留放射能が検出されておりますので、カルボフランには浸透性があることが確認されたということでございます。

茎では主要代謝物が C 及び V でございました。

25 行目にまいりまして、だいずの結果でございます。

表 5 に結果は示させていただいております。

ここでは、処理 45 日後の植物体中では未抽出の残渣というのが 6.9%TRR とわずかでございましたが、139 日後の茎葉にいきますと、未抽出のものが増加しているということでございます。

結果として、代謝された後に最終的に生体成分に取り込まれていることが考えられております。

11 行目にまいりまして、とうもろこしでございます。

こちらも試験成績は 15 ページの表 6 にまとめさせていただきました。

ここで、穀粒とか穂軸というようなところでの残留放射能は少量でございました。植物体中の処理 47 日後の主要成分は親と代謝物 C、それからサイレージ中の主要成分は代謝物 C でございました。

それから、15 ページの 8 行目から後作物の試験結果をばっさり切ったように見えますけれども、上路先生から御指摘をいただきまして、各植物体の試験の後に後作物の結果をまとめたほうがいいのではないかとということでございましたので、後ろの 17 ページ、18 ページのほうに記載を移したということでございます。

ですので、順番が変わりまして、16 ページの 19 行目から、4 として水稻に関しての試験でございます。

本試験につきましては、カルボフランとカルボスルファンに関する比較試験が行われているんですけれども、30 行目ボックスに上路先生からコメントとしていただいておりますように、試験方法等が不明であることから、参考資料としてはいかがでしょうかという御提案をいただきました。

したがいまして、19 行目のところで現在参考資料として整理をさせていただいております。

20 行目から、試験方法なしでいきなり書いてございますが、カルボフラン処理 2 週間後の未成熟水稻植物体における主要成分は、カルボフラン及び代謝物 C であった。カルボスルファンを処理した水稻試料ではカルボスルファンはごく少量で、やはりカルボフランと代謝物 C がそれぞれ 45 及び 20%TRR 存在したということでございました。

結果的には、未成熟水稻における代謝物の量及び代謝経路は、カルボフラン処理区とカルボスルファン処理区、いずれも同じであると考えられたということでございます。

17 ページにまいりまして、2 行目から水稻の 2 本目の試験でございます。

こちらはカルボスルファンの抄録からとってきております。

こちらでは、水稻の茎葉での代謝物が分析されておりますけれども、主要残留成分はカルボフラン、代謝物 C でございました。

それから、11 行目からもともとてんさいの試験が記載してあったんですけれども、こちらは 17 行目ボックスにございますように、上路先生から処理方法等が不明、またカルボフラン直接の代謝試験でないことから削除してはいかがかという御提案をいただきまして、削除させていただいております。

19 行目から、後作物の試験でございます。

カルボフランを土壌処理した後、4 か月あるいは 12 か月後に小麦、だいず、てんさいを播種して栽培し、それらの植物体を分析したという試験でございます。

表 7 に結果をまとめておりますけれども、主要代謝物としては、フェノール代謝物、カルボフラン、代謝物 C 及び D というのは少量でございました。

18 ページの 2 行目から、もう一本の後作物の試験でございます。

いろいろな作物で試験がなされているんですけども、キャベツの試験においては少量の残留が認められたということでございますが、ソルガム、だいず子実、てんさい、小麦の穀粒、レタスでは残留放射能は検出限界未満でございました。そういう結果でございます。

それから、18 ページ、19 行目から土壌中運命試験でございます。

20 行目から、まず好氣的土壌中運命試験の結果でございます。

放射能分布については表 8 に示させていただきました。酸性土壌における主要分解物は D でございます。アルカリ性土壌では揮発性物質中の二酸化炭素を除くと 10%TAR を超える分解物は存在しなかったという結果でございます。

推定半減期は、酸性土壌で 321 日、アルカリ性土壌で 149 日と算出されております。

19 ページにまいりまして、4 行目から、もう一本の土壌中運命試験の結果でございます。

こちらでは、試験終了時に 10%TAR を超える代謝物は存在しなかったということでございます。

低温、10°Cで行われた試験においては分解物 C が 7.7%TAR 生成されたという結果がございました。

14 行目から、嫌氣的土壌中運命試験でございます。

主要分解物として E が最大で 62.9%TAR 存在してございました。試験終了時には 6.1%TAR が無機化されてございました。

それから、19 ページの 23 行目から、好機的湛水土壌中運命試験の結果がございました。

19 ページ、20 ページの頭のほうに記載してございましたのは海外評価書を引用したものでしたんですけども、カルボスルファンの抄録のほうにこの試験の内容が記載されておりました、より詳細な情報、試験条件ですとかがはっきりしておりましたので、カルボスルファンの抄録をもとに 20 行目から内容を書きかえさせていただきました。

この試験における放射能分布、分解物は表 9 に示させていただきました。

茎全体において、カルボフラン自身は試験終了時には 47.8%TAR に減少し、推定半減期は 41 日でございました。

分解物としては、C、D、E、G が検出されましたが、いずれも微量でした。

結合性残渣は処理 30 日後には約 33%に達したということで、上路先生から修文をいただきました。

腐植画分の結果ですけども、抽出残渣の半分はヒューミン画分に存在し、残りが腐植酸画分とフルボ酸画分に同程度ずつ存在したという結果でございます。

21 ページ、6 行目にまいりまして、もう一本、好氣的湛水土壌中運命試験の結果でございます。

こちらでは、推定半減期等々が表 10 に示されておりますんですけども、カルボフランの推定半減期は 10 日程度、分解物 E については 2 日程度ということでございます。

22 行目にまいりまして、嫌氣的湛水土壌中運命試験でございます。こちらでの放射能分布については表 11 に示させていただきました。

親化合物は経時的に減少しておりまして、主要分解物としてやはり E というのが出てきております。

カルボフランの推定半減期は 189 日という結果でございます。

22 ページ、7 行目にまいりまして、土壌表面光分解試験が 2 本なされております。

まず 7 行目から 1 本目の試験でございますけれども、光分解によるカルボフランの推定半減期は 78 日と推定されております。

それから、もう一本の土壌表面光分解試験においては分解物が存在せず、カルボフランは本試験条件下で光分解に対し安定であると考えられたという結論でございます。

27 行目から、土壌吸脱着試験の結果が示されております。カルボフランの吸着係数は 0.115 から 0.246、有機炭素含有率で補正した吸着係数は 20.5 から 28.9 でございます。

脱着係数については、片方の土壌だけで算出されております、脱着係数が 0.243、有機炭素含有率で補正した脱着係数が 20.3 という結果でございます。

それから、いろいろな試験があるんですけれども、23 ページ 4 行目から土壌吸着試験、もう一本です。

カルボフランの土壌吸着係数については 0.299 から 0.549、補正後の吸着係数は 17 から 28 でございます。

そのほか、分解物 C、D、E についての土壌吸着試験も実施されており、結果は 9 行目から 17 行目、23 ページに記載されております。

それから、20 行目から国内土壌での土壌吸着試験が実施されております。これはカルボスルファンの抄録に含まれていたものです。

代謝物 B となっておりますが、これはカルボスルファンの抄録なので、ややこしくてすみません、これはカルボフランの試験でございます。

カルボフランの国内土壌での吸着係数は 0.37 から 1.74、有機炭素含有率で補正した吸着係数は 21 から 122 という結果でございます。

28 行目から、土壌溶脱試験が行われております。

半減期は 31 行目、32 行目に書かれておりますけれども、砂壤土で 90 日強、それから埴壤土、壤土で 53 日及び 22 日でございました。

それから、カラムリーチング試験も行われておりまして、その結果は 37 行目から 24 ページのほうにまとめさせていただいております。

7 行目から水中運命試験でございます。加水分解試験が 3 本行われております。

8 行目からの試験では、pH5 では 28 日の試験期間中安定、pH7 では推定半減期 26 日、pH9 では推定半減期 12 時間というふうに算出されました。

17 行目からの 2 本目でございますが、やはり pH4、酸性側では加水分解に対して安定、それから pH7、8、9 では推定半減期はそれぞれ 28 から 45.7 日、2.7 日、0.1 日というこ

とで、アルカリ性にいくほど分解が早いというような感じが見受けられます。

それから、3本目の試験は28行目からでございます。

こちらでも同じような結果が得られておりました。

すべての試験において主要分解物としてEが検出されております。

25ページ5行目から、こちらでも水中光分解が3本行われております。

1本目の試験で、推定半減期は1,200日と算出され、夏の太陽光下に換算すると450日という結果でございました。

それから、2本目の試験では、推定半減期は33日という結果でございました。

3本目の試験においては推定半減期16.5日、北緯35度の春の太陽光換算で9.7日ということで、3本の試験で大幅に結果が違っているように見受けられます。

26ページにまいりまして、1行目から土壌残留試験でございます。

結果は表13、それから分解物のC、D、Eについても土壌残留試験が行われておりまして、これらの結果を表14にまとめさせていただきました。

それから、19行目から、作物残留試験でございます。

この試験は、カルボスルファンのほうの試験の中で分析対象化合物としてカルボフランと、それからさらにその代謝物であるCとDというのを分析対象化合物として試験が実施されております。

各化合物の最大残留値でございますが、カルボフランでは、3行目に記載しておりますが、処理45日後のねぎでの0.212 mg/kg、代謝物Cについては、処理60日後のだいこんで0.568 mg/kg、代謝物Dについては、葉ねぎときゅうりを除いてすべて定量限界未満という結果でございました。

ここまで以上でございます。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

それでは、植物体内運命試験と環境のところ、田村先生、よろしいでしょうか。

すぐたくさんあったんですけども、特に意見もございませんので、ちょっと一休みして次に進んでください。

○ 小泉委員長

ちょっと前に戻って申しわけないんですが、腸肝循環の話が平塚先生のほうでおっしゃっていましたが、常に以前から生体影響を見る場合には、腸管吸収率を必ず書くというようにしているんですが、事務局のほうでそれが追加されていないというのはどういうことかということと、もし腸管吸収率、これを見ていると尿に90数%ということは、100%吸収率があるということであれば、それはそこできっちり書いて、糞に出ないということは腸肝循環がほとんどないということで、その代謝についてはそれほど重視すべきではないというふうに考えられるので、書かれていない理由がちょっとわからないんですが。

○ 上路座長



それは何か評価書に今、小泉先生からの御指摘についてのコメントはされていますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

ここは海外評価書の部分なので、その部分から引用してきていますので明示的な記載はないんですけども、ただ、先生がおっしゃるように、最近事務局で計算して、吸収率に関しては記載しているというのをございます。

この剤でなぜ書かなかったかというのは、書かなかったのではなくて、当初版に書かれていなかったのをそのまま踏襲しただけの話なので、今の段階で修正はききますけれども、ただ、ちょっと扱いが変わってくるのは、途中までは評価書の中身から引用していて、その部分は事務局での計算になるので、それをどうしようかなというので、ちょっと表現ぶりとしては迷うところではございます。

いずれにしても、尿糞中の排泄率、出ておりますので、計算としてこれぐらい以上というような吸収率を事務局で計算して記載することは可能です。特にどうしても削除したという理由があって書いていないわけではございません。

○ 上路座長

小泉先生、今のような対応でよろしいでしょうか。

○ 小泉委員長

というのは、いわゆるヒトでも動物でも一緒ですが、どれだけ体に入るのかというのはとても重要なことだと私は思っていますので、やはり試算であっても、それを書けば、尿中にほとんど出ていくのであれば、腸肝循環はほとんどないだろうという推測もできます。できれば、試算でもいいですので書いていただくようにしていただきたいと思います。

○ 平塚専門委員

たたき台の 50 ページのその他の試験の (2) カルボフランの代謝及び ChE 活性阻害、1984 年、JMPR の③のところの 32、33、34 行目のところで、「カルボフラン及び代謝物 C を分析したところ、C は速やかに生成され、腸肝循環に入ると考えられた。」という記載があったと思うんですが、結果的には尿にほぼ排泄されるということかと。今見ていましてちょっと気がついたので。

○ 上路座長

そうですね。ありがとうございます。そうすると、この JMPR の③というものをもう一遍ちょっと調べていただきまして、そここのところでは何か記載があれば。

○ 堀部課長補佐

ただこれは、この日本語訳のところを確認すれば、C の話をしていて、カルボフランの話をしているパーツではないのですが、32 行目のところには「C が速やかに生成され、腸肝循環」ということは、C で腸肝循環にいつているということですよ。そういうふうにも読めるものですから、今ちょっと原文を確認いたしますが、ちょっとその部分でどう取り扱うかは悩ましいところかもしれません。

○ 上路座長

もう一遍調べていただいて。

○ 平塚専門委員

すみません、カルボフランは水酸基を持っていませんので、これは腸肝循環には入らないと思うんですね。ですから、代謝物 C が結局腸肝循環ということで、今おっしゃられたとおりです、もちろん。

○ 上路座長

待ってください。C が OH に入るわけ。

○ 堀部課長補佐

C は水酸基を持っているからということですよ。

○ 平塚専門委員

そうです。三位の水酸化を受ける経路で、先ほどもちょっと触れました。そこがグルクロナイドかあるいはサルフェートになって腸管でまた加水分解されて再吸収されまた戻ってくるという、多分そういう。

○ 上路座長

そのところは追加していただくということをお願いします。

あと、植物体内運命と環境のところ、あるいはもっと前の動物体内の運命のところ、お気づきの点がなければ。いいですか。堀部さん、大丈夫ですか。

それでは、27 ページ以降の急毒のところ、お願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、27 ページでございます。

まず一般薬理の試験結果でございますが、資料の中に記載がございましたので、省略させていただきました。

12 行目から、急性毒性試験の結果でございます。

出典が少し違うものが入っていたりするので、結果を分割して書いておりますけれども、急性毒性試験の結果をごらんいただくと、ちょっと私、ここに来てから見たことのないようなちっちゃい数字が並んでいるなという印象を受けております。

それから、かなりの試験が行われておりますけれども、その中で特に表 16 のほうにいきますと原体の追加資料の中ですけれども、観察された症状としては、前回、赤池先生から御教授いただいたような神経毒性が示唆されるような所見が多々見えているように思われました。

ちょっと飛びますけれども、30 ページ表 17 のほうには、代謝物 C、D、E、G、F に関する急性毒性試験の結果が記載されております。

先ほどから議論になっております代謝物 C、水酸化体でございますけれども、こちらの急性毒性試験の結果をごらんいただきますと、これでもちょっと見たことのないような小さい数字だという印象を受けております。

それから、31 ページにまいりまして、2 行目から、ChE 活性の経時的変化試験ということで急性毒性試験が行われました。

こちらでは、LD<sub>50</sub> 値が、これはどうやら何か成熟ラットと幼若ラットを取り違えていたようでございまして、相磯先生、義澤先生から直していただいております。

雄に関しては、99.17 mg/kg 体重、それから雌に関しては 10.94、「4」を追加していただいたんですけども、この「4」の取り扱いの後ほど御議論いただければと思いますが、専門調査会としては有効数字 3 けたをとっていることとの関係で、この「4」を残すべきというジャッジがあるのであればそれは問題ないと思っておりますので、御指示をお願いいたします。

それから、幼若ラットのほうでは雄で 8.06 mg/kg 体重、雌で 5.91 mg/kg 体重で幼若ラット、成熟ラットでほぼ同等という結果でございました。

それから、脳、赤血球、ChE 活性の阻害循環、阻害速度、量的変動、回復時間にも性差及び年齢差というものは認められておりません。

31 ページの 14 行目から急性神経毒性試験が 6 本ございます。

1 本目の試験は、JMPR と EFSA の資料でございまして、報告年が不明の試験でございまして。

0.3 mg/kg 体重以上の投与群で、臨床症状として振戦が認められております。

それから、脳の ChE 活性阻害は、0.1 mg/kg 体重以上の投与群で 20%以上阻害を示しておりまして、幼若ラットにおける脳 ChE 活性阻害は 0.03 mg/kg 体重投与群でも 20%阻害ということでございました。

結論としては、無毒性量は成熟ラットで 0.03 mg/kg 体重、幼若ラットで 0.03 mg/kg 体重未満であると考えられております。

2 本目の試験につきましては、JMPR の評価書から引用しております。

こちらでは、幼若ラットで 0.1mg/kg 体重以上の投与群で脳と赤血球の ChE 活性阻害が 20%を超えて認められております。成熟ラットでは 0.3mg/kg 体重以上の投与群で脳、赤血球の ChE 活性阻害が 20%を超えておりました。

したがって、無毒性量としては幼若ラットでは 0.1mg/kg 体重未満、成熟ラットでは 0.1 mg/kg 体重であると考えられております。

先ほどの 1 本目の試験とあわせてということで、総論が記載されておりましたけれども、幼若ラットでの無毒性量は 0.03 mg/kg 体重未満であろうというふうに考えられております。

3 本目の試験につきましては、カルボスルファンの抄録からとった試験でございまして。

こちらでは、臨床症状に関してかなり細かく観察がされておりますけれども、幼若ラットでは投与の 2 分後に振戦が認められて、15 分後には頻度、重症度が最高となっております。その後、外因刺激による振戦が 119 分後まで認められたということでございます。

また、若齢成熟ラットでは投与 6 分後から顔面振戦が認められまして、投与 15 分後に重篤となっていたんですけれども、60 分後には消失したと。

同じラットでは、そのほか、脱力、流涎、食糞、立毛、軟便、呼吸のおくれ、それから腹部攣縮というようなものが見られておりました。

赤血球の ChE 活性に有意な影響は認められませんでした。脳は ChE 活性については幼若ラット、若齢成熟ラットで有意な阻害が認められておりました。

本試験における無毒性量は 0.6 mg/kg 体重未満というふうに考えられております。

4 本目の神経毒性試験についてもカルボスルファンの抄録からとっております。

毒性所見については、表 19 にまとめさせていただいておりますが、幼若ラットでは呼吸困難、振戦、脳 ChE 活性阻害、若齢成熟ラットではそのほかに脱力ですとか流涎といったような神経症状等も認められたということでございました。

赤血球の ChE 活性に投与の影響というのは認められておりません。

幼若ラットと若齢成熟ラットの間でカルボスルファンの赤血球及び脳の ChE 活性に対する阻害作用に差は認められなかったという結果でございます。

本試験における無毒性量は 0.3 mg/kg 体重未満と考えられたということでございました。

9 行目から、5 本目の試験でございます。

赤血球と脳の ChE 活性阻害に関しての経時変化を見たような試験でございますけれども、表 21 に結果を示させていただきました。

幼若ラットでは赤血球 ChE 活性の阻害最高時点が投与 15 分から 1 時間、脳のほうでは 1 時間で阻害効果が最高でございました。4 時間後には正常値に回復しております。

若齢成熟ラットでは、赤血球の阻害効果最高時点が雄で 30 分、雌で 15 分、脳の場合には雌雄とも 30 分で投与 6 時間後には正常値に回復したということでございます。

この試験での無毒性量は、ChE 活性阻害 20%というところで線を引かしまして、幼若ラットの雌雄で 0.1 mg/kg 体重未満、それから若齢成熟の雄でも 0.1 mg/kg 体重未満、雌では 0.1 mg/kg 体重であると考えられております。

それから、34 ページにまいりまして、6 本目の試験でございます。

こちらも活性阻害の用量反応試験が実施されております。表 22 のほうをごらんいただきながらですけれども、無毒性量としては、幼若ラットの雄で 0.03 mg/kg 体重、雌で 0.3 mg/kg 体重未満、それから若齢成熟ラットの雌雄でも 0.03 mg/kg 体重であると考えられております。

21 行目のところに相磯先生、義澤先生からのコメントで、これはカルボスルファンの抄録に対するものですので、こちらに対しては聞けます。両方ともカルボスルファンの抄録に関する話です。さきに実施された急性毒性試験の 4 本目とありますけれども、先生、ここはどの試験のことか後ほど、急性毒性試験④というのは、急性神経毒性ですか。

○ 相磯専門委員

そうです。32 ページの (6) です。2005 年にやっています。同じ用量でやっています。

○ 堀部課長補佐

わかりました。同じドーズで試験がなされていて、片方では神経毒性症状があるけれども、片方ではないのは何ですかということで、GLP のプロトコルの中身についてのお問い合わせということでございました。

両方ともカルボスルファンの抄録に入っているものなので、問い合わせは可能かなというふうに考えます。

長くなりましたけれども、35 ページ 5 行目にまいりまして、眼と皮膚に対する刺激性はカルボフランでは示さなかったけれども、眼に 0.1 g のカルボフランを投与した動物で死亡が 1 例認められた。それから、皮膚感作性試験 (Buehler 法、Maximization 法が実施されておりますが、皮膚感作性は認められなかったということでございました。

この部分についてですけれども、まとめ方としては、カルボスルファンの抄録に収載されているデータがある場合には、抄録に基づいて書きかえたということで全体の編集方針として一貫して処理させていただきました。

急性毒性関係は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、27 ページに戻っていただきまして、表 15、急性毒性の試験結果の概要が出ています。観察された症状で、赤池先生、前にも解説いただいたんですけども、これは残しておいたほうがいいのか、これは重篤だよというようなところがコメントがありましたら、27 ページ、28 ページ、そののところ、それと 29 ページぐらいまで、コメントいただければと思います。

○ 赤池専門委員

27 ページ、28 ページ、あとそれ以降もそうですけれども、極めて典型的ないわゆる ChE 阻害薬の毒性が出ていますので、すべて残しておいたらよいと思います。

○ 上路座長

わかりました。

ほかの先生方、これはどんな症状なんていうのがありましたら、疑問がありましたら。よろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

ここのおところでお聞きしたいのですが、カルボフランに関しては、幼若の急性神経毒性試験もやっています。次の剤は実施されていません。どのような場合に幼若の急性神経毒性を実施するのでしょうか。

というのは、その試験結果が ADI の根拠になっているからです。他の剤でもコメントさせていただきましたが、他の剤はやっていない場合も多いと思います。だから、なぜこの剤では試験を実施しているのかと疑問に思いました。

○ 赤池専門委員

ChE 阻害薬でなぜこの剤で幼若動物を扱ったかというのは、ちょっと私も理由がわかりません。特に一般的にこういった ChE 阻害薬で幼若動物を見なければいけないということはないと思います。

○ 義澤専門委員

ということは、幼若で実施したために、結果的に無毒性量が下がってしまったということも考えられるのではないかと感じてしまいます。そのような言い方はおかしいと思いますが。

○ 赤池専門委員

その可能性は大いにあると思います。ただ、ここに出ている症状もそうですし、それからあと ChE の阻害の仕方を見ていまして、この剤はどうも脳に入りやすく、末梢よりも脳の ChE を阻害して、そういう意味では中枢神経毒性が、特に急性の神経毒性が出やすい剤のようです。もしかしたら、そういった理由で幼若動物も念のためにやったということなのかもしれないですけども。

○ 義澤専門委員

ありがとうございました。

○ 小泉委員長

32 ページの「遅呼吸」というのは余り使わない言葉で、恐らく呼吸が遅くなる、呼吸緩徐とか、その次ページの表には「徐呼吸」と書いてあるんで、徐呼吸なら何となくわかりますが、こういう言葉は使ったことがないので。呼吸緩徐とかですね。ちょっと訳がおかしいのではないかと思います。それと、33 ページの表 19 ですが、「徐呼吸」と書いてある。これならわからないでもないなという気がしますけれども、どちらか統一して、同じような症状だと、中枢性の呼吸作用だと思います。

○ 上路座長

それと、31 ページの 21 行のところに、有意差ありとあえて書いてあるんですけども、これは残しておく必要があるんでしょうか。20%阻害された、有意差なしの場合もあるからそう書いたんですかね。ない場合もあるんですね、有意差が。

○ 林副座長

たしかこれ、決めたときには、20%以上でかつ有意差があるときに毒性所見ととりましようというようにしたように記憶しているんですが、それでいいですよ。

○ 赤池専門委員

はい、そのとおりです。ただ、今の御指摘は、わざわざ有意差ありと書く必要があるかどうかというところだと思うんです。

○ 上路座長

そう、そのところなんです。

○ 林副座長

だから、そういう意味では、ここに書くということは、原則有意差ありなので、書く必要はないのかなと思います。

○ 上路座長

そうですね。ここの 21 行の括弧内は消していただくということですね。

○ 堀部課長補佐

先生、先ほどの「徐呼吸」と「遅呼吸」なんですけれども、実は抄録の中でそういうふうを書いてあったので、それをとらえているんですね。実は試験実施機関は同じところがやっていて、わざわざ言葉が使い分けられているようにも見えるので、これは修正をする必要があれば、このカルボスルファンの申請者側に用語を確認した上で修正するという要求を出す必要があるというふうに思います。

○ 上路座長

そうですね。あるいは違うものなのか、同じものなのか。

○ 堀部課長補佐

違うものであれば何だったのかということをつものような聞き方で報告書を確認させる必要があるというふうに思います。

○ 上路座長

それでよろしいですね。

それでは、あと急性毒性のところ、34 ページの義澤先生と相磯先生のコメントですけれども、ここのところは急性毒性試験の④と⑥が同じ試験だということですか。

○ 相磯専門委員

投与量が同じ 0.3 mg/kg 体重を投与していますが、④の試験では詳細な急性の神経症状が記載されていますが、この試験では神経症状の記載がありません。プロトコルのほうに症状観察が規定されていればまたそれなりの症状の記載があるのかなと思ひまして。

○ 上路座長

それを要求事項として……。

○ 相磯専門委員

ただ単純に、もし書いてあればそれを教えてくださいということですか。

○ 上路座長

これはいいですね、聞いていただくということで。

○ 堀部課長補佐

プロトコルの内容を確認して、一般状態等が観察されていればその内容について記載を追記することというような出し方でよろしいですか。

○ 上路座長

それでよろしいですか。

○ 相磯専門委員

それでいいと思います。

○ 上路座長

やっっていてちょっと疑問になっちゃったんですけども、今、確かにカルボフランの評価書で見ているんですけども、カルボスルファンのほうで回答いただくわけですよね。カルボスルファンのほうとして……。

○ 堀部課長補佐

そうですね。カルボスルファンの抄録の内容に対する要求事項になりますね。カルボスルファンの抄録に記載されている内容に関する照会事項ですので。

○ 上路座長

そうですね。そうすると、カルボスルファンのほうにも当然これが同じものが評価書に載ると。

○ 堀部課長補佐

今、同じものをそのまま転記させていただいているので、同じ、はい。

○ 上路座長

そうですね。ということは、今やっているカルボフランのほうのところでも修正が入った場合に、両方に入るということですよ。

○ 堀部課長補佐

ちょっと寄り道になりますけれども、資料 3 をごらんいただきますと、表紙、1 ページ、2 ページでごらんいただければと思うのですが、代謝物 B の何とか試験というのが目次のところでも出てくると思います。このカルボスルファンのところでの代謝物 B というのがカルボフランになっておまして、抄録に収載されていたデータについて、この代謝物 B の試験というところで、例えば 2 ページの 15 行目あたりのところにその急性神経毒性試験が 4 本ほどありますけれども、この試験がこちらの今のたたき台のほうの急性神経毒性試験③から⑥と一致した、そのままコピーしているということで、主語をカルボスルファンの評価書では代謝物 B と書き、カルボフランの評価書ではカルボフランというふうに記載しているというだけですので、回答が来て修正が入った場合には、当然ながら両方が変わっていくということでございます。

○ 義澤専門委員

質問事項についても、同じものを後の項目で書かせてもらっています。

○ 堀部課長補佐

そのままコピーをいたしました。

○ 上路座長

わかりました。どうもすみません、余計なことを。確認しながら。

そうしますと、急毒のところ、35 ページのところまで一通り見てきたつもりでございますけれども、そこまでお気づきの点は。

○ 廣瀬委員

1 つ細かいことですが、28 ページの表の一番上のほう、観察された症状の中で



「線維束攣縮」というのがありますけれども、これは以前この表現はおかしいということで何か直した記憶があるんですけども、英語でいうと **fibrillation** ということらしくて、それで、細かく動くという症状だったと思うんで、その辺、統一をお願いしたいと思いません。

○ 上路座長

赤池先生、御記憶ありますか。

○ 赤池専門委員

廣瀬先生の御指摘があったということは覚えています。用語はちょっと忘れまして。

○ 堀部課長補佐

前回の剤でもやはり **fibrillation** ではないのかということで、委員長から御指摘をいただいた部分だと思います。「線維性攣縮」ではないかというふうに御指摘をいただきました。ですので、廣瀬先生、これは「線維束」ではなくて「線維性」かなということですか。

○ 廣瀬委員

「線維性攣縮」ということ自体がよくわからない表現……。

○ 堀部課長補佐

この前、委員長からは、「線維攣縮」ではないか。もともとの記載は「線維収縮」だったのを「収縮」という縮んだだけではなくて、ぶるぶるふるえるという意味での「攣縮」ではないかというのが前回の委員長の御指摘だったと思うので、「攣縮」という言葉だったら、**fibrillation** に対して「線維性攣縮」という言葉だったらあり得るけれども、線維性の収縮という言葉はないよねという話だったと記憶をしているのですが。

○ 廣瀬委員

そうなんですか。

○ 小泉委員長

それで、もとに戻って英語を見たら **fibrillation** だったんですね。それで、医学辞典で引けば「線維攣縮」だったと。

○ 廣瀬委員

そうですね。だから、**fibrillation** はわかるんですね。よく心房細動だとか心室細動のときにそういう表現を使うんで、そういう場合には筋肉が細かくふるえるということなんです。

こういうふうに「線維束」という言葉がつくと、それがそういう意味ではなくなっちゃうような気がするんですね。

○ 堀部課長補佐

さっきの小泉先生の御発言の中でも、神経所見を見るときに、**fibrillation** があるかどうかというのを見ますので、恐らく「線維束性」という訳は **fibrillation** の線維性のことではないかというふうに思ってということで、だから「線維束性」というのは「線維性」という意味ではないかというふうに先生解説をいただいたということでしたよね。ですか

ら、「線維束」ではないというのは多分廣瀬先生も委員長も同じことをおっしゃっているように見受けられますが、ちょっと原語を確認しないと何とも。

○ 上路座長

この評価書自体が去年 2 月に出たときの評価書がもとになっているから、そのまま残っているのかもしれませんが。

○ 堀部課長補佐

原語なんですけれども、カルボフラン海外評価資料というちょっと薄めのドッジファイルがお手元にあるかと思いますが、この海外評価資料の一番最後、9 番というのが EFSA の評価資料なんですけれども、この EFSA の評価資料の下のほうにページ数が記載されているんですけれども、EFSA Scientific Report (2009)、310 の 16 の 132 というページの脚注がついているすぐ上、下から 2 行目のところが多分この fasciculation という言葉、ちょうど真ん中ぐらいにあるこの言葉の訳ではないかというふうに思いますが、適切な日本語をもし御教示いただければ。何と読めばいいんでしょう、下から 2 行目のところで、多分これ、所見が順番に並んでいますで、oral discharge の後ろの fasciculation という言葉、うまく発音できません、すみません。

○ 小泉委員長

fasciculation だったら線維束攣縮じゃないですか。ちょっと後で調べます。

○ 上路座長

お願いします。

○ 義澤専門委員

医学大辞典では、「線維束性収縮」というふうに書かれています。

○ 上路座長

「収縮」という言葉。

○ 義澤専門委員

医学大辞典ではそのように記載されています。

○ 小泉委員長

fibrillation はどういうふうに書いてある。

○ 義澤専門委員

「線維性収縮」です。

○ 小泉委員長

「収縮」はおかしいですね。「攣縮」ですね。

○ 義澤専門委員

同義語として「線維性攣縮」となっています。何かややこしいですね。

○ 小泉委員長

持って帰って後で調べます。

○ 上路座長

すみません、お願いします。

○ 堀部課長補佐

先生方の御指導をいただいて、適切な訳語にさせていただきます。私も引いてみます。

○ 上路座長

よろしくお願いします。

そうしますと、急性毒性、いっぱい試験がありましたけれども、34 ページ、35 ページまで終わったということで、義澤先生、何か。

○ 相磯専門委員

取り立ててはないんですけども、31 ページあたり、(3) (4) の 2 本、報告年が不明なんですけれども、これは取り上げておいてもいいですね。別に参考データにする必要もないと思いますけれども、どうでしょうか。

○ 上路座長

どうでしょう。一応 JMPR で採用されていますからね。

○ 相磯専門委員

それなりに意義はあると思いますが。

○ 上路座長

一応認められたという試験と思っているんですが、いかがでしょうか。

○ 相磯専門委員

私もそれでいいと思います。

○ 上路座長

そうですね。ほかの試験は全部年数が書いてある。

あと、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

後のほうで出てくる ADI の議論のときに、この 1 番と 2 番の試験というのが 0.03 mg/kg 体重未満という LOAEL になるんですけども、これがかぎになる数字であることもあって、当初はこの 2 本しか試験がなかったこともあったんですけども、残しているというふうに考えます。

と申しますのは、もう一本 0.03 という数字は 34 ページの⑥の試験でもあるんですけども、これが ChE 活性阻害に関する用量反応を見た試験というふうになっていたの、急性神経毒性試験全体をカバーし切れているかどうかというところはちょっと、先生方の御指摘にもあるように、観察項目がもし、足りなくてもこれでとれているからこの数字なんだということで、前を落とすというのも一つだとは思いますが、急性神経毒性のバッテリー全部を満たした試験としてもし取り上げておいていただければ、どちらでも構わないと思うんですけども、部会としての御判断をいただければと思います。今、先生方は残してもいいんじゃないかという御提案でしたので、そのままでいいと思いますけれども。

○ 上路座長

ありがとうございます。

事務局のほうから、最後の ADI 決定というところも視野に入れてという御発言をいただきました。

そういうことで、急性毒性の試験のデータ、①、②という、0.03 mg/kg 体重未満というところが一つの試験データになるかというふうに思います。

ということで、よろしいですか。

それでは、亜急性までいきましょう、お願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、35 ページ、13 行目から亜急性毒性試験でございます。

まず 14 行目から、90 日間のイヌの試験でございます。

こちらでは、最近、評価書評価の場合でも平均検体摂取量を書きましようというトレンドになっておりますので、記載させていただきました。

所見等に関しましては、36 ページ 3 行目以降に記載させていただいております。

高用量群では死亡例があったということですが、これは投与に関連した腸重積であったということ、それから、5 行目からですが、高い容量の投与群では筋肉の痙攣とか運動失調、活動低下、頻呼吸、呼吸深大、嘔吐、それから 10 ppm 投与群で耳介とか口腔粘膜の充血や流涎が認められたということでございます。また、摂餌量の減少、体重減少が認められておりますけれども、投与群は最初高用量群で 500 ppm で投与をスタートしまして、そのときには摂餌量が顕著に減少し、体重減少が認められておりますが、投与量を 250 ppm まで下げた後は回復しておったということでございます。

それから、ChE の活性阻害についても対照群に比べて阻害されております。脳への ChE 活性阻害は認められておりません。

無毒性量につきましては、雌雄とも 10 ppm 未満ということでございます。

36 ページ、17 行目にいきまして、イヌの 28 日間の試験でございます。

これは、先ほど申し上げた 90 日の試験で無毒性量が出なかったということから、28 日間での試験が行われました。この試験においては検体投与の影響が認められず、無毒性量として 5 ppm であると考えられたということでございます。

25 行目からラットの亜急性神経毒性試験の結果でございます。

37 ページのほうに結果の概要をまとめさせていただいております。

1,000 ppm 投与群の雄の 1 例では、切迫と殺されておりますけれども、尿道へのカルシウム沈着が認められたということでございます。

それから、高用量の投与群では、雄で摂餌量の減少、それから雌で自発運動量の低下、それから 500 ppm 以上の投与群で眼球突出ですとか後肢開脚幅の増加、筋肉制御不能、異常歩行、振戦が認められております。

1,000 ppm の投与群では、病理組織学的な所見は認められておりません。

それから、全投与群の雌雄で用量相関的に体重増加抑制が認められておりました。

それから、ChE 活性がこの試験では測定されなかったということでした。

本試験においては、500 ppm 以上の雌雄で神経症状が認められておられますので、神経毒性の無毒性量は雌雄とも 50 ppm、それから、雄では全投与群で体重増加抑制が認められ、雌では 1,000 ppm 投与群で有意差が認められておられますので、一般毒性の無毒性量は雄で 50 ppm 未満、雌で 500 ppm と考えられておられます。

ここについて、相磯先生、義澤先生からコメントいただいておりますので、事務局へのお願いとして、次のことを申請者に確認していただだけませんかということなのですが、あいにく申請者がいない試験結果でございます。

それから、37 ページ 18 行目で、ニワトリでの遅発性神経毒性試験の結果でございます。

こちらでは、2 mg/kg 体重/日投与群で AChE 活性阻害が認められたが、NTE 活性は影響されなかった。当群でも運動失調は認められておりません。

それから、1 mg/kg 体重/日投与群で軽微な組織学的変化が脳、脊髄、坐骨神経に認められたということでございます。

結論としては、カルボフランに遅発性神経毒性は認められなかったということでした。

この部分について、前回は記載していなかったんですけれども、前回審議での御指摘を受けて記載した部分でございます。

それから、38 ページの 2 行目にいきまして、ウサギでの経皮の亜急性毒性試験が行われております。

最高投与群の雄で脳の ChE 活性が 26% 阻害され、100 mg/kg 体重/日投与群の雄でも 21% の阻害があったけれども、統計学的有意差が認められていないということでした。

無毒性量としては、雄で 10 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日であると考えられたということです。先ほどの議論だと有意差がないんですけれどもという話が出てくると思うんですが、JMPR の結論としてはこのようになっていたということでございます。

亜急性は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

赤池先生、この剤の急性毒性から見て、剤の特徴といいますか、それをちょっと解説していただませんか。それによってエンドポイントをどこに持っていくかという一つの考え方が出るんじゃないかというふうに思います。

○ 赤池専門委員

そうですね。ずっと堀部さんの説明にもありましたように、何よりも非常に大きな特徴は、急性毒性が極めて強いというものだと思います。当然、我が国で使われていないので問題ありませんけれども、私も農薬としてこれほど強いというのは初めて見ました。もち

ろん、それ以外の問題もいろいろありますけれども。

あと、やはりそれと関係するのだと思いますけれども、極めて早い時間で、つまり即効性が出てくると。逆に比較的持続は短いといいますか、消失も早いですし、余り長く続く作用ではないと。ですから、逆に言うと蓄積性はどうも余りないようであるという印象があります。

あとそれからもう一つは、先ほどもちょっと申し上げたことですがけれども、ChE 阻害のされ方、それから実際にあらわれた症状から見まして、どちらかという中中枢神経系に対する毒性が末梢神経毒性よりも強くあらわれる剤であろうと。これは恐らく疎水性の化合物だろうと思ひまして、中枢移行が非常にいいということが原因だろうと思われま

す。あと、中枢にいきやすい動物あるいは中枢神経毒性が出る薬物というのは、どちらかというやはり幼若動物で影響があらわれやすくなるという傾向があるというふうに思ひますので、そういった意味で、それが恐らく、そういう理由かどうかわかりませんが、そういう理由もあって幼若動物をテストしたんだらうと思われま

すし、実際にそちらのほうで毒性が強く出ているという結果になっているということだらうと思ひます。ですから、やはりそういったことも考慮して ADI の設定は考えたほうがいいんじゃないかというふうに思ひます。

ただ、あともう一点は、一番肝心なデータがかなりあやふやといいますか、溶媒もわかっていない、いつ行われたのかもわかっていないということが非常に気になる点。また、あくまで推測で幼若動物はこういう理由で調べられたんだらうというふうに考えておりますけれども、実際なぜ行われたかということもちょっとわからないという点がありますので、そういった意味で、データを採用するとき非常に難しいと思ひます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

そうしますと、今お話がありました幼若ラットを使った理由といいますか、これはカルボスルファンのほうの抄録に載っていますので、そちらのほうから聞き出すことはできますよね。その試験系になぜそれを使ったのかと、その必要、試験の組み立ての方法を聞くということではできると思ひます。ありがとうございました。

あと、せっかくですから、聞いておきたいこと。

○ 義澤専門委員

赤池先生、教えていただきたいのですが、このような急性神経毒性の場合は、 $C_{max}$  依存性の毒性と一般的に考えてよろしいですか。

○ 赤池専門委員

作用機序に依存すると思ひます。ただ、この剤の場合、明らかに AChE 阻害活性に基づくものですので、ですから、その場合には  $C_{max}$  に依存すると思ひます。

○ 義澤専門委員

それともう一点ですが、イヌの毒性試験では腸重積が出ていますが、この変化は ChE

阻害か何かの作用で、消化管のぜん動運動がおかしくなって出てきた毒性と判断していいんですかね。

○ 赤池専門委員

絶対そうだとはいえませんが、そういう可能性は極めて高いと思います。

○ 義澤専門委員

毒性試験で腸重積までは見たことがないので、確認させていただきました。ありがとうございました。

○ 赤池専門委員

やはり副交感神経が亢進して、腸管の収縮、それから運動が亢進いたしますので、そういった意味で腸重積が起こりやすくなると思います。

○ 義澤専門委員

ありがとうございました。

○ 上路座長

ありがとうございました。

あと何か聞いておきたいこと、せつかくの機会ですから。

そうしますと、急性毒性がすごく強くて、亜急性毒性はちょっと違うなというくらいだと思えますけれども、でも時間の経過とともにまた回復するということはあるんですか、剤の特徴として。

○ 赤池専門委員

ChE 阻害活性自体がこれは化学性の薬物ですので、先ほど義澤先生がおっしゃっていたように、 $C_{max}$  にほぼ依存して作用が出ますので、薬物濃度が減れば回復してくるということになります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それと 37 ページの義澤先生と相磯先生のコメントが出ているんですけれども、これは JMPR の評価書として採用しているのが、この **loss of muscle control in females** ですか、こここのところの訳、これでいいんですかということですか、相磯先生。

○ 相磯専門委員

そういうことです。ただ、これはどうしようもないですね。

○ 上路座長

先生、何かお知恵が。

○ 堀本専門委員

ウサギの試験でもこの言葉は出てきます。ウサギの発生毒性試験でも、訳は筋肉制御の消失と訳されているんですけれども、そここのところはカルボスルファンのほうの代謝物で使われているので、そこで聞けるんじゃないかなと思って、一応私はコメントとして出していたんですけれども、これでいいでしょうかという形で。

○ 上路座長

そここのところでの言葉……。

○ 堀本専門委員

代謝物 B のウサギの発生毒性試験でも使われていたと思うんですが。

○ 上路座長

37 ページの 4 行目の筋肉制御不能、こここのところにもしかすると別な言葉が入り得ると。

○ 堀本専門委員

というか、原語は同じでも訳はちょっと違うんですけども、そこでも使われていて、私もよくわからなかったから、そこでどういうものかということを知りたいという形で出してあったんで。

○ 上路座長

それを聞いてみれば、もしかするとそこで変わる可能性があるかと。

○ 堀本専門委員

一応聞くことはできるのかなと。

○ 上路座長

ありがとうございます。

事務局いいですか。

全部通しますと 38 ページの (5) のところまで来たことになります。

それで、何か言葉足らずあるいは言葉がちょっとおかしいんじゃないというようなところがあったら御指摘いただければと思います。

38 ページの (5) の「いずれの投与群でも統計学的有意差は認められなかった。」ということで、毒性とは認めなくてもいいということですよ。そういうことですよ。これはこの表現で書いておくと。

○ 赤池専門委員

ChE 活性と毒性の関係については、たしか基準といますか、ガイドラインのようなものを決めたと思います。それは御指摘のように有意差があるということ、それから 20%以上の阻害があるという、その 2 つの条件を入れたと思います。

ただ、有意差がなくても 20%を超えている場合には、機械的に毒性と見ないというのではなくて、それについてはその条件といますか、考えてどうするかをその都度判断するというようなガイドラインだったように思いますので、ちょっとここは少し議論したほうがいいように思いますけれども、特に ChE 阻害薬として非常に急性毒性の強い剤です。

○ 上路座長

このデータはないんですね。多分、JMPR の中にいずれの投与群でも統計学的有意差が認められなかったという一文が多分あるんでしょう。



○ 堀部課長補佐

はい。先ほど来ごらんいただいておりますカルボフラン海外評価資料のファイルの 6 というタブの JMPR のインケムの評価書なんですけれども、31 分の 7 ページ、横にプリントされているものの右下にページ数が打ってありますけれども、2 つ目の、ラビットの下のほうなんですけれども、ここのところなんです、その下から 3 行目から 2 行目、**The reductions were not statistically significant** ということが書いてありながら、JMPR の結論は、NOAEL は 10 mg/kg だといっていますということでございます。

それ以外のこと、特に何かがあるということではなさそうでした、脳の AChE だけが影響があったような書き方がしてあって、それに有意差がない、NOAEL は 10 mg/kg だというストーリーになっているというふうに読めます。

○ 赤池専門委員

すみません、ということは要するに毒性ととっているというふうに考えてよろしいわけですね。

○ 上路座長

そうですね。何だかおかしいですね。

○ 堀部課長補佐

20%の基準は農薬専門調査会がお決めいただいた基準なので、JMPR はそれとは違う判断をされたということだと思います。

○ 赤池専門委員

先ほどのガイドライン、私の記憶は多分正しいと思いますので、有意差がない場合でも 20%を超えている場合にはその場の判断で毒性とするかどうかを決めるということになると思います。

この場合には、JMPR も毒性ととっているようですし、先ほど言いましたように、もともとこの剤、そういう意味では典型的な ChE 阻害薬、しかも急性毒性が極めて強いということもありますので、私は JMPR に従ってここは毒性ととっていいのではないかなというふうに思いますけれども。

○ 上路座長

そうしますと、真ん中の統計学的有意性はないという言葉がすごく気になりますね、このところ。認められないけれども……。

○ 赤池専門委員

認められなかったが、毒性と判断したとか、するとか。

○ 上路座長

判断すると、そういうことになりますね。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

判断基準について、一応先生が「だったと思います」とおっしゃったところを、確認のために判断基準を読み上げさせていただきます。

農薬専門調査会では、統計学的有意差があることを前提にベースライン値からの 20% 以上の阻害を毒性影響とする判断基準としているというのがまず原則。

括弧として、20%以上の ChE 阻害があり、統計学的有意差がない場合は、その他のデータも考慮し毒性影響か否かを判断するということが付記されております。これが正しい表記でございます。

○ 上路座長

わかりました。どうもありがとうございます。

そうすると、総合的判断をなさйтеということですね。

では、(5)のウサギの試験というのは毒性ととるということにしたいと思います。

ほかに、ここまでよろしいでしょうか。

それでは、急性毒性、亜急性のところまでまいりましたので、ここで一休みさせていただきます。50分まで、お願いします。

(休憩)

○ 上路座長

よろしいですか。

それでは、38ページの慢性毒性のところからお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、38ページ12行目から、慢性毒性試験、発がん性試験でございます。

13行目にイヌでの1年間慢性毒性試験の結果がまとめられております。

500 ppm 投与群の雄の1例が死亡して、同群の雄では嘔吐、体重減少、筋の振戦、流涎、軟便並びに赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの顕著な減少が認められております。

ただし、血球のパラメータについては、雌では雄ほど重篤ではなくて一過性のものであったということでございます。

それから、同群の雄では、赤血球の ChE 活性阻害が試験期間中に認められておりました。また、試験終了時には脳の ChE 活性が 24%阻害されたということでございます。

同群の雌では、脳の ChE 活性が 44%増加したということでございます。

また、同群の雌雄で肺の炎症性変化が認められた、それから、500 ppm 投与群と 20 ppm 投与群の雄で精巣の変化が認められたということで、この点について義澤先生、相磯先生から修文をいただきました。

結論でございますが、本試験において 20 ppm 投与群の雄で精細管変性等が、500 ppm 投与群の雌で血球パラメータの減少が認められておりますので、無毒性量としては、雄で 10 ppm、雌で 20 ppm であると考えられたというふうにしております。

29 行目のボックスですけれども、義澤先生、相磯先生からで、①番としては、雌での

脳の ChE 活性の増加をどのように見るのかということを確認させていただきたいですというコメントでございました。

それから、②番のほうは修文の理由を記載いただきました。

39 ページにいきまして、③番として申請者への確認事項でございますが、これも申請者がおりません。

それから、39 ページ、2 行目からイヌの慢性毒性試験、2 本目でございます。こちらはカルボスルファンの抄録からとられているものですが、こちらでも今の相磯先生、義澤先生の 39 ページ一番上、③番と関連するんですけれども、毒性所見に雌雄差が見られるのはこちらの試験でも出てくるので、こちらの試験で聞くというのは手法としてあるんじゃないかと考えます。

ちょっと先走りしましたが、2 本目の試験での毒性所見は表 26 に記載させていただいております。

雄のほうでは、代謝性疾患による死亡例を初めとして、衰弱の兆候ですとか体重増加抑制、血球パラメータの減少、それから血液生化学値の変動、それから ChE の活性阻害、そのほか肺の炎症性変化ですとか、精巢の巨細胞形成、無精子症が高用量投与群で、それから、20 ppm の投与群でも肝細胞細胞質異型ですとか、精細管変性がある。

雌のほうでは、それに比べると毒性所見として見られている所見が非常に少ないように見受けられます。

結論としては、本試験において 20 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞細胞質異型等が認められましたので、無毒性量としては雌雄ともに 10 ppm、雄で 2.86 mg/kg 体重/日、雌で 2.18 mg/kg 体重/日というふうに考えられたということでございます。

一見しますと、投与量が (1) の試験と (2) の試験というのが同じでございますが、同じ年度のもので、かつ何となく見えている所見も類似しているんですけれども、無毒性量の数字を比べていただきますと、10 ppm に対する根拠になる数字が全然違っていたものですから、ちょっと同一のものと判断し切れませんでしたので、別試験の扱いとして記載をさせていただきましたが、この点についての取り扱いということで、15 行目のところで事務局からあらかじめ投げさせていただきますが、相磯先生、義澤先生からこの書き方を了承していただいたということでございます。

40 ページにまいりまして、1 行目ボックスに相磯先生、義澤先生からのコメントでございます。こちらはカルボスルファンの抄録に基づくものでございます。

幾つかございますので、時間短縮のために私から御紹介するのは避けさせていただきますので、後ほど先生方のほうから御解説をお願いできればと思います。

部会での検討をお願いするという点に関しても御提案がございますので、後ほどよろしくお願いたします。

それから、40 ページ 3 行目にまいりまして、ラットでの併合試験でございます。

結果については 41 ページのほうにまとめさせていただいております。

表 28 にございますように、体重増加抑制と、それから脳の重量変化、それから脳の ChE 活性阻害に加え、雄では赤血球の ChE の活性阻害と下垂体での絶対重量及び比重量の増加が認められました。

本試験におきまして、100 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm ということでございまして、発がん性は認められなかったということでございました。

41 ページ 12 行目にも相磯先生、義澤先生から、部会で検討をお願いします、あるいはコメントですということで幾つかのポイントを指摘していただいております。後ほどよろしくお願いたします。

42 ページにまいりまして、3 行目、マウスにおける発がん性併合試験でございます。

毒性所見については、18 行目、表 30 に示させていただいておりますが、体重と摂餌量の関係と、脳の ChE 活性阻害でございました。

無毒性量は雌雄とも 20 ppm であると考えられ、発がん性は認められなかったということでございました。

20 行目のところに相磯先生、義澤先生からのコメントというふうに記載させていただいたんですが、これはカルボスルファンの抄録全体にわたっての修正事項をとりあえずこのところにまとめさせていただいたというだけでございまして、例えば長期の毒性試験の結果に関してだけとか、そういうようなものではありませんが、ちょっとうまくはまらなかったんで、ここにあえて置かせていただきましたというだけです。

長期毒性は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、38 ページからです。

このところで、義澤先生、相磯先生からコメントが出ていますけれども、これは事務局から話されましたように、カルボスルファンの次の試験の 39 ページのところの (2) の意見として採用して要求事項として出すということでよろしいかと思えます。

ただ、1 つだけ、ChE 活性の減少の場合は毒性が高いですが、増加の場合はどのように考えるのかというのは、勉強のために相磯先生、ちょっと教えてください。ChE 活性が増加したということが毒性学的に意義が高いかと。

○ 相磯専門委員

これはわからないので、ここで教えてくださいということです。

○ 義澤専門委員

赤池先生にぜひともコメントをお願いしたいです。

○ 相磯専門委員

44%増加という、同じことが次の試験でも出ているわけです。

○ 上路座長

そうですね。そういうのはどういうふうに毒性学的な意義があるんでしょうかということをお池先生からいただければいいかなと思います。

○ 赤池専門委員

私もこういう ChE 阻害薬で活性が上がるという現象は見たことがないのでちょっとわからないんですけども、ただ、あくまで私の考え方ということですけども、結論からいけば、毒性をとる必要はないんじゃないかと思います。

といいますのは、アセチルコリンは AChE による分解が非常に早い化合物です。特に一番問題になりますのは神経のシナプスの部位での分解ということになりますが、これは一般的に 10 ミリセカンドといったミリセカンドオーダーで極めて速やかに分解されるということが生理的に起こっております。

ですから、もちろん AChE の活性が下がるということは、当然それが遅れるということですので、いろいろと効果器ですとかシナプス伝達の機能に影響を与えてくるということになりますけれども、それがこの程度、これが数百%とかになれば別ですけども、数十%の増加ということになりますと、それこそ数ミリセカンドとか 10 ミリセカンド程度で分解されるものが若干早まるという程度のことですので、そうしますと、ほとんど生理学的には影響は出ないだろうというふうに考えられます。

ということですので、まず上がるという現象で数十%のオーダーということでしたらば、実際には毒性が出てくる可能性というのは非常に少ないと思われまので、毒性所見としてはとる必要はないというふうに考えます。その点いかがでしょうか、相磯先生。

○ 相磯専門委員

御教示いただいたことで納得しました。恐らくそうなんだろうと思います。

○ 赤池専門委員

ただ、これは雌だけで起こっているんですね。この剤はどうも雌だけで何か非常に作用が違うといいますか、雌雄の差が、先ほどの御質問にもありましたけれども、ありますし、この奇妙な現象が雌だけで起こっているということで、毒性をとる必要はないと思うんですけども、その点はデータとして非常に不思議には感じます。

○ 上路座長

先ほどどこかで雌雄の作用の違いというのは要求事項にありましたよね。

○ 堀部課長補佐

今ちょうど今の議論のところですよ。今の先生方の御指摘の後ろ、38 ページの御議論をいただいていると思うんですが、39 ページのところでは要求事項にさせていただくということだと思いますので、ここですよ。

○ 上路座長

はい。ただ、カルボスルファンとして (2) のほうの試験がカルボスルファンですから、ここで質問するんでしょうけれども、この場合には、雄と雌を比べると雄のほうに影響がたくさん出ているんですよ。

○ 堀部課長補佐

先ほどの赤池先生の御解説だと、ChE 活性阻害というのは影響と見るべきで、今回の剤でも雄ではその活性阻害というのが見えていて、雌では活性がむしろ上昇したということなので、そういう意味でいくと、毒性学的には多分雄のほうに強めの毒性というか、この剤の特徴的な毒性が出ていて、雌ではそれとちょっと違ったことが起こっているということなんですよね。

○ 上路座長

そこは聞いてみましょう。

表 26 のところ、その中でも 500 ppm のところの赤血球及び脳 ChE 活性阻害 20%以上、この「20%以上」は外してもいいですね。

○ 堀部課長補佐

これは常に書いております。20%以上が判断基準になるので、阻害があっても 20%以下のものであったらここに書いてこない。自明ではあるんですけども、基本的には常に付記するようにしております。

○ 上路座長

ありがとうございます。すみません。

それでは、40 ページのところ、相磯先生と義澤先生からコメントをいただいています。相磯先生をお願いします。

○ 相磯専門委員

カルボスルファンの抄録 228 ページに 500 ppm の投与群の雄 1 例の死亡について、代謝性疾患が認められと判断していますが、この代謝性疾患についてどういうものかわからないので説明してくださいという要求事項です。

それからあと、②は、肝細胞質異型で小胞体の増加を示すデータを示してくださいということです。これは、カルボスルファンの抄録 228 ページに肝細胞性小胞体の増加を示す小葉中心性肝細胞質異型と説明されています。小胞体の増加を確認するためには、透過電顕による検索がどうしても必要なものですから、この検索結果を示してくださいということです。

それから、③、「肝細胞質異型」と、それからあと「小葉中心性肝細胞質異」という 2 つの言葉を使っていて、この意義について説明してくださいと。

○ 堀部課長補佐

先生、ちょっといいですか。カルボスルファンの抄録 228 ページが (1) からすごい数あるんですけども、この試験のスタートは 228 ページ、(16) というところからスタートしております、228 の (1) をごらんいただいても何のことやらという感じになってしまうのではないのでしょうか。すみません。

それで、今、先生から御指摘のある肝細胞質の異型とか小葉中心性肝細胞質異型の話というのは、228 の (24) というところにあった話でございます。割り込んですみません。

○ 相磯専門委員

ありがとうございます。

今、事務局からお話がありました 228 の (24) の表の中に肝臓のところに「小葉中心性肝細胞細胞質異型」、それと「肝細胞細胞質異型」という言葉が出てきています。この病的に「異型」という言葉は形態学的に正常からどれだけ隔てているかというものを示すものですので、例えば「肝細胞細胞質異型」という所見を見てみますと、雄の対照群にも出てきています。恐らくは、これは病理で普通使っている腫瘍性の変化を思わせるような「異型」という言葉ではなくて、肝細胞の肥大に相当する変化ではないかと思っています。この辺について、申請者のほうに説明していただいて適切な用語に修正をお願いしたいということです。

それからあと、評価書の表 26、500 ppm で精巣巨細胞形成、無精子症といったものが出ています。精巣障害の機序、メカニズムがわかりましたら考察してくださいということです。

それからあと、同じように 500 ppm 群、雄で肺の炎症性変化が出ています。これについてもメカニズムがわかれば考察してくださいと。

それからあと、抄録 228 ページ、これもまた副腎です。(23) の上のほうに副腎の「皮質細胞質異型性肥大」というものがあります。それからあと食道に「腺細胞浸潤」といった言葉が書かれていますけれども、これについて意味が不明なので適切なものに変えてください。

それから耳の「耳介角質化異常」という所見があります。これについても、これが角化不全なのか、あるいは角化が異常に亢進した状態なのかということがよくわからないので、それがわかるように所見用語を修正してください。

それからあと、唾液腺ですけれども、唾液腺についても、ちょうど真ん中、「小葉外乳管細胞浸潤」という用語が使われていますけれども、これについてもどういう所見がわからないので、これも適切なものに修正してくださいという要求です。

以上です。

○ 上路座長

義澤先生、何か追加のコメントございますでしょうか。

○ 義澤専門委員

特にございませぬ。今御説明があったとおりです。

○ 上路座長

それでは、今、相磯先生からいただいたコメントについて申請者のほうへ要求を出していただきたいということになります。

それともう一つ、(2) のほうで、イヌの経口慢性毒性試験の結果が出ていると、これはどこに出ている。農薬抄録別冊カルボスルファンと書いてあるんですけども、これはどこですか。

○ 堀部課長補佐

別の紙のファイルの薄いので、ごちゃごちゃしてすみません。カルボスルファンの農薬抄録（別冊）というのがあると思うのですけれども、この 30 ページですよ。

○ 上路座長

30 から 31 ページですよ。イヌの 1 年間試験。これは 29 ページからのつなぎですか。カルボフラン原体……。

○ 義澤専門委員

30 ページはカルボフランのイヌの 1 年間の経口投与試験です。この A の 2 というところを見ていただければ、EFSA の 2004 年の判断基準がこの無毒性量をもとに設定されています。だから、今回の私たちのところにも記載する必要があるのではないかというふうに単純に疑問に思いました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

この試験を、こちらの別冊のほうの 30 ページ、31 ページで、NOAEL が 0.1 ですよ。これを追記してください。

○ 義澤専門委員

追記する必要はないですか。追記したほうがいいと思います。

○ 上路座長

はい。事務局、いいですか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 上路座長

よろしいですか。今、義澤先生と相磯先生のほうからコメントいただいた別冊のほうの試験、これについても追記してくださいということで、お願いします。

それと、41 ページのほうのコメント、これは義澤先生、お願いします。

○ 義澤専門委員

41 ページのところですが、100 ppm 投与群の雌雄で脳の絶対重量及び比重量の増加が認められております。この意義について赤池先生に教えていただきたいんですが、同系の薬剤でこういうふうな変化が起こるのかどうか。もし誘発されるのであれば、一体脳にどのような変化が起こっているのかというのを御教授いただけませんか。というのは、毒性と判断すべきかどうかということも含めて教えていただければというふうに思います。

○ 赤池専門委員

成熟動物で脳の重量がふえるというので一番考えられるのは浮腫だろうと思うんですけども、ただ、こういった剤で浮腫が普通に起きるのかどうかというのはちょっとわかりませんけれども、どうなんですか。ChE 阻害薬ですよ。



○ 義澤専門委員

脳に器質的变化が病理検査で観察されていません。だから、私も疑問に思いました。

○ 赤池専門委員

一般に毒性、いわゆる神経変性ですとか、線維の変性を起こすような毒性が出ればむしろ一般的には減ると思いますので、やはりふえるというのは浮腫が起こったというふうに判断して、組織的な変化もないということも含めると、と思われかもしれませんが、ただ、これだけでももちろん断定はできませんけれども。

○ 相磯専門委員

このカルボスルファンの抄録の 232 ページの臓器重量の表を見ますと、24 か月のところに脳の重量、雌のほうで絶対重量は 104%でそれほど大きくないんですね。それで、相対重量が 114%とこちらのほうが上がっているということは、体重減少の影響で引っ張られていると見たほうが良いと思いますが。

○ 上路座長

そんなに上がっていませんよね。

○ 相磯専門委員

したがって、表 28 の脳の絶対及び比重量増加という、100 ppm ですけども、これは毒性影響としてとる必要がないと思います。

○ 上路座長

雌のほうですね。これは削除。雄のほうの脳及び下垂体絶対及び比重量だと、これはどうなのでしょう、10 ppm だと。

○ 相磯専門委員

雄のほうは 12 か月のところで 100 ppm、絶対重量が 106%の増加、相対重量は 119%と雌と同じような動きで、これもやはり体重減少に伴う相対重量の増加が目立ったと見たほうがよろしいんじゃないかと思いますが。

○ 上路座長

その場合、体重増加だったら比重のはあれかもしれないけれども、絶対量の増加というのは見られるわけですか。

○ 相磯専門委員

その 106%をどう考えるかですね。脳重量の増加を。

○ 義澤専門委員

大したことないと思います。

○ 上路座長

一言で決まりました。

○ 義澤専門委員

これは下垂体も同じ考えでよろしいですかね。12 か月、ここだけですよね、動いているのは。

○ 相磯専門委員

下垂体は12か月で雄の100 ppm、絶対重量が118%、相対重量は132%、やはり相対重量が目立ちます。

○ 義澤専門委員

内分泌系への影響で下垂体重量が変化するのであれば、ラットでは雌に起きやすいと思います。そう考えたら下垂体も同じ判断で削除したらどうかという気はします。

○ 上路座長

削除してもと。

○ 赤池専門委員

確かに相磯先生御指摘のように、体重減少に伴う結果として相対的に変化したということが非常に大きく影響していると思います。やはり10%にも満たない重量の変化というのはあまり毒性として考える必要はないと思いますので、削除して差し支えないというふうに判断します。

○ 上路座長

ありがとうございます。

事務局、よろしいですか、そのところを削除と。

○ 堀部課長補佐

ちょっと戸惑っておりましたのは、このところ、比較的機械的に両方とも有意差があるのとっていたというのがあったものですから、エキスパートジャッジとしてこの場合にはこういう御判断をいただいたということなのかなと理解をしようしていたところでした。

○ 義澤専門委員

その点も含めて、私たちは指摘させていただきました。臓器によって扱い方が違うというのはよくないかもしれませんが、脳の場合はどうすべきかということで質問させていただきました。

○ 赤池専門委員

ですから、特にこういった神経系の下垂体はもちろん内分泌系になりますけれども、神経系にかなり近い内分泌系で、こういったものに毒性が出た場合は、私の知る限りでは一般的には減る方向だろうと思うんですね。それはかなり程度が少ないとしても、有意差があれば毒性として見るべきだろうと思います。

それに対して、増えるというのは、先ほど言いましたように一般的には浮腫が原因となることが多いので、そういったことが原因としてはっきり考えられる場合には毒性としてとったほうがいいのかもかもしれませんが、この剤の作用機序ですとか、それからあとほかの所見を考えると、ちょっと浮腫が起こっているとは考えづらいと思いますので、そういったような総合的な判断からいきますと、毒性所見としてとる必要はないのではないかとこのように考えます。

○ 堀本専門委員

教えてほしいんですけれども、今、カルボスルファンのほうのデータを見ていても、脳の重量増加というのが出ているんですよね。そうすると、それは本当に偶発的な変化なのか、それともカルボスルファンもカルボフランの影響を受けているのか、それともこの剤で共通なのか、量的にもそれほど、先ほど出たように同じぐらい、10%前後ぐらいの脳重量の増加が慢毒のほうで出ているのかなと思うと、何かあるのか、それとも全く偶発なのかというのがちょっとわからなかったんですけれども。

○ 赤池専門委員

もっと根本的にいうと、脳の重量が若干増えるということが毒性なのかどうかという問題にもかかわってくると思うんですけれども、それはどうなんでしょうか。毒性の専門家の先生で。

○ 堀本専門委員

ないですね。

○ 義澤専門委員

あまり見たことないですね。例えば頭に影響を及ぼすような剤で脳の重量がふえるかという、先ほど言われたように浮腫性的変化とか炎症性的変化ではあり得ますけれども、質的な変化がないというのは……。

○ 赤池専門委員

あともう一つ考えられるのは腫瘍ですね。ですから、そういったようなものがなければ、何らかの原因で増えているということは当然あり得ると思うんですけれども、ただ、毒性としてとる必要はないというふうに思いますけれども。

○ 上路座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、廣瀬先生、よろしいですか、ここら辺の議論は。

○ 廣瀬委員

この辺は脳だとか、内分泌系、生殖器系等については、比重量あるいは実重量が増えてもエキスパートジャッジで判断するというところでよろしいかと思います。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

そうしますと、41 ページの義澤先生、相磯先生のコメントの1のところは終わったと。

(2)のコメント、これはコメントだけだと書いてありますけれども、これはどういう意図なのかしら。カルボフラン抄録 232 ページの……。

○ 相磯専門委員

これは同じカルボスルファンの抄録の 232 ページ、臓器重量の表を見ていただきますと、12 か月の 10 ppm、雄の肺の絶対重量が対照群の 4 倍に上がっています。これが数値的にちょっと気になるところです。ただ、これはただ気になりますよというコメントだけです。

- 義澤専門委員  
ちなみに、4 倍の増加は何らかの病態でありえますか。まずあり得ないと思っています。
- 相磯専門委員  
あり得ないと思いますね。用量相関もないですし。
- 上路座長  
気になるということで、ありがとうございます。
- 若栗専門委員  
すみません、1 つ教えてください。ちょっと聞き逃したかもしれないんですけども、同じ 232 ページの 12 か月の下垂体、雌の 20 ppm のこの 200%を超えていて何もついていないというのはどういうことかをちょっと一言。
- 上路座長  
絶対重量がね。
- 若栗専門委員  
相対重量も 210%になっているんですけども。
- 上路座長  
相対のほうはまだ体重の、全体体重があるから、絶対のほうが増えているというのは、これはどういうことですかね。
- 林副座長  
ばらつきが。1 匹だけすごいのがいたとか。
- 義澤専門委員  
12 か月ですか。何か腫瘍のある動物がいるのかもしれませんが。下垂体の腫瘍。ラットではよく見られますので、それが影響して重量増加しているのではないのでしょうか。有意差検定の結果、有意差は見られなかったのでしょうか。。
- 上路座長  
そういうことらしいです。
- 若栗専門委員  
ありがとうございます。
- 上路座長  
42 ページのほうにあって、マウスのところですけども、義澤先生、相磯先生のコメントは、これは修正要求で、全体を通してということでコメントをいただいたということで、それはよろしいですね。  
そうしますと、慢性毒性のところこれで終わりになるんですけども、何かお気づきの点ありますか。  
なければ、43 ページの生殖発生のところ、お願いします。
- 堀部課長補佐  
それでは、43 ページ、3 行目から生殖発生毒性試験でございます。

4 行目から、ラットの 3 世代繁殖試験が行われております。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 にまとめさせていただいておりますが、この毒性所見の表につきましては、カルボスルファンの抄録をベースにして記載させていただいております。

したがいまして、所見としてとれているのが体重増加抑制と摂餌量の減少のみということになっておりまして、結論としては、一般毒性に対する無毒性量は雌雄の親動物及び児動物で 20 ppm であると考えられ、繁殖能に対する影響は認められなかったとさせていただきます。

19 行目からの堀本先生からのコメントのボックスでございますけれども、JMPR の評価書においては、どうやらこの繁殖試験なんですけれども、児動物を 2 回、2 腹とっているようでして、JMPR のほうでは最初の腹のほうの観察結果をもとにして評価をされているらしいと。農薬抄録のほうでは F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub> とも b の成績で記載されていて、a の成績を見ると、JMPR のほうでは生後 4 日生存率の低下というのが指摘されていて、児動物に関する増加抑制と生存率の低下が無毒性量の設定根拠になっているということで、どちらを記載すべきなのかということに関する問題提起であろうかと思っております。後ほど先生から御解説いただければと思います。

44 ページの 3 行目から、発生毒性試験ラットの 1 本目でございます。こちらでの毒性所見は表 33 にまとめさせていただいております。

母動物では 0.3 mg/kg 体重/日以上投与群で催眠等が認められたが、胎児ではいずれの投与群において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母動物で 0.1 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1 mg/kg 体重/日であると考えられ、催奇形性は認められなかったとしております。

堀本先生のほうから内容について修正をいただきました。

44 ページ 19 行目から、ラットの発生毒性試験 2 本目でございます。

こちらの試験におきましては、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量としては、母動物、胎児とも本試験の最高用量である 1.2 mg/kg 体重/日であると考えられ、催奇形性は認められなかったということでございます。

それから、45 ページにまいりまして、こちらでも発生毒性試験、ラットが 4 本もあって恐縮ですけれども、3 本目でございます。

こちらでは、結果、8 行目以降にまとめておりますが、母動物の 60 ppm 以上投与群で脱毛、それから腹部被毛の粗毛化、軟便、体重増加抑制及び摂餌量減少が、それから出生時では 160 ppm 投与群で哺乳期間中に体重増加抑制が認められたということで、無毒性量としては母動物で 20 ppm、出生児で 60 ppm であると考えられ、催奇形性は認められなかったとしております。

16 行目から、4 本目のラットの試験でございます。

結果、22 行目からまとめさせていただきました。

母動物では 300 ppm 投与群で死産児の増加、それから同群の保育期間中及び 75 ppm 以上投与群の妊娠期間中に体重増加抑制、それから 75 ppm 以上投与群でも摂餌量減少というのが認められております。

出生児では 75 ppm 以上投与群で保育期間中の体重増加抑制、保育 4 日から離乳時まで生存率低下、発達遅延が認められました。

本試験での無毒性量については、母動物及び出生児で 20 ppm であると考えられ、出生時に形態異常は観察されなかったという記載がございました。

45 ページの 32 行目からウサギの発生毒性試験の 1 本目でございます。

結果のほうは 46 ページ 2 行目以降にまとめさせていただきました。

母動物では、2 mg/kg 体重/日投与群の 5 例が死亡、ほぼすべての動物に振戦、飲食行動消失、筋肉制御の消失、これが先ほど堀本先生から御指摘をいただいた点、loss of muscle control ということがここでは筋肉制御の消失というふうに記載されているところだと思います。それから流涎、くしゃみ及び咀嚼行動が反復して認められたということでございました。

胎児では、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったということから、無毒性量としては、母動物で 0.6 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 2 mg/kg 体重/日であると考えられ、催奇形性は認められなかったということでございます。

先ほどのところとあわせて、この筋肉制御の消失については、もう既に質問事項として整理をいただいたところでございます。

46 ページ、11 行目からウサギの 2 本目の発生毒性試験でございます。

こちらでは、母動物の 2 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が死亡したけれども、原因が不明だったということで、同群で粗毛、被毛の着色、体重増加抑制が認められたということでございました。胎児では 2 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異の軽度な増加が認められたということでした。

本試験においては、無毒性量としては、母動物、胎児とも 0.52 mg/kg 体重/日であると考えられております。

それから、22 行目からですけれども、ラットとマウスでの発生毒性試験について、もう一本まとめ書きをされたものがございましたので、記載させていただいております。

結果でございますが、27 行目にラットの結果がございました。

5 mg/kg 体重/日投与群での着床数、生存胎児数が減少、それから 1 mg/kg 体重/日以上投与群での母動物の死亡率が 4 割以上ということで形態の変異は認められなかったという記載がございました。

また、マウスでも 10 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物の死亡率が 50%以上であって、胎児体重の減少が認められた。また、同群で骨格変異、14 肋骨の増加が認められたという記載がございました。

いずれも催奇形性は認められなかったとされておりました。

発生毒性試験関係は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、43 ページの堀本先生からのコメント、お願いします。

○ 堀本専門委員

まずカルボスルファンの農薬抄録の 255 ページ、それとカルボフランの海外資料というファイルの資料 6、グレーのファイル、これの 6 の資料の 31 分の 10 と 11 のページなんですが、それで、カルボフランのほうの英語の資料で、31 分の 10 から 11 にかけて Reproductive toxicity のラットのところのページの終わりぐらいのところ、真ん中ぐらい、The survival of pups of the F<sub>1a</sub>, F<sub>2a</sub>, F<sub>3a</sub> generations は 100 ppm でラクテーション 4 日で下がったよというふうに記載されているんですね。

もう一つのほうの抄録の 255 ページの表のところは、右上のところに小さく F<sub>1b</sub>, F<sub>2b</sub>, F<sub>3b</sub> というふうに断っているんですね。

そうすると、各世代の 2 産目の子どもには影響がなかったというところで、こっちを採用しているんですね、抄録のほうは。ですから、4 日生存率には影響がないというふうな判断をしているというところで、どういうふうに記載を統一するかと。

たまたま評価書のほうは両方書いていただいていたんで、F<sub>1a</sub>, F<sub>1</sub> というふうに両方入っているんで、F<sub>1a</sub> というのを入れると生存率の低下を入れなきゃだめじゃないかと。

○ 上路座長

100 ppm のところにですね。

○ 堀本専門委員

そうですね。だからどちらのデータを採用するかというところだと思うんですが、カルボフランの評価書には F<sub>1a</sub> を入れて、カルボスルファンの代謝物 B のほうには F<sub>1b</sub> とするのか、それとも申請者側に聞くのか。

○ 上路座長

判断の仕方なんでしょうけれども、この出ている JMPR のデータというのが一体どこからとったデータなのかしらね。ちょっとこのコメントを出しているところが、この農薬抄録のデータと整合性がどうなっているのか。

○ 堀本専門委員

恐らく採用しているデータというか、1 産目のほうは生存率が落ちているんですが、2 産目のほうにないから、2 産目のほうのデータを抄録のほうは採用していると何も無いという評価になると。

○ 上路座長

どっちをとったらいいんですか、堀本先生の御判断としては。

○ 堀本専門委員

それで、ガイドラインを見たら、ガイドラインは必要に応じて 2 産目をしなさいというふうになっているんですね。原則は 1 産目でやるというふうに農薬のガイドラインはなっているんですね。ですから、そういう意味では 1 産目の評価というのは無視しないほうがいいのかなどというふうに考えています。ただ、LOAEL には影響ないんですね、100 ppm ですから、どっちみち。

○ 上路座長

抄録の整理をしなさいということなんですかね、JMPR と合わせて。

○ 堀本専門委員

そういうのさせるんですか、申請者側に JMPR のデータとの整合性ということに関して。

○ 堀部課長補佐

今ちょっと JMPR のレポートの参照となっている文献の出典が記載されていたので、それを突合しているんですけども、どうやら同じ試験のように見受けられるというところまで確認できるので、JMPR の評価書というのは既に公表されているものですから、この記載ぶりというのがもしこのカルボスルファンの代謝物 B に関する 3 世代繁殖の試験と同じものであるのであれば、整合性というか、中身を確認して正しい表記にしなさいというようなことはいえると思います。

というのは、今、カルボスルファンのほうの抄録の中では、新生児生存率に検体投与の影響は認められなかったとはっきりと本文中にも書いてあるので、今その JMPR の評価書を見るとその部分に疑義が出ているというふうに理解いたしますので、きちんと見直して、同じものなのであれば 1 産目のものも考慮に入れてとか、あるいはもう一つは 2 産目のものだけをここで入れたのはなぜかという聞き方もできるかなとは思っていますが、先ほどのガイドラインも 1 産目だということも考えれば、なぜ 2 産目のものを入れたのですかというふうに聞いた上で、必要があれば 1 産目のデータを入れてくださいという言い方であればなお素直かもしれないです。

○ 上路座長

よろしいですね。カルボスルファンの抄録がカルボフランのところにも通用しますので、そういう意味で JMPR の記載とも整理していただいて、事務局のほうで文章を考えていただくということで、後から堀本先生にお尋ねするというところでよろしいですか。

○ 堀本専門委員

了解しました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

そうしますと、あと 44 ページから……。

○ 堀本専門委員

表 32 のところの投与群のところの 20 ppm 「以下」というのは、カルボスルファンは



消したんですが、こっちは消していなかったでしたっけ。これより下はないんですよね。

○ 堀部課長補佐

そうですね。

○ 上路座長

そうですね、20 ppm。ありがとうございます。

それと、46 ページの上のほうの筋肉制御の消失、これは先ほどの義澤先生から出たものと同じで、ここの英語の訳をもう少し確認するという事になっていたと思います。

○ 堀本専門委員

あと、44 ページのところのここがすごく悩んだところなんですが、発生毒性試験ラットの①の試験のところ、症状は 0.1 mg/kg のところで投与直後に短時間の咀嚼行動というか、chewing と書いてあるんですね、原文には。ここが毒性ととるかからないかというところですが、私の考えとしては、早くても投与直後にこれが出るというのは何か味とか、いろいろな意味ですごく気持ち悪くなるというのはよくあるので、そういう症状かなど。その辺ちょっと赤池先生にも確認したいんですが、急性神経毒性のほうの所見を見ると、こういう行動は入っていないんですね。所見としては。ですから、そういう意味でこれは薬理的な毒性所見じゃなくて、反射的なのというか、そういうふうな形で私はこれは毒性所見じゃないだろうと判断して、これを切って、嗜眠という症状からは毒性所見だという形で 0.3 mg/kg 以上というところで判断しました。

○ 上路座長

赤池先生、この投与直後の反応、行動、これを毒性所見としないという判断でよろしいでしょうか。

○ 赤池専門委員

今の堀本先生の御説明を伺ってましたら、それで結構だろうと思います。咀嚼行動というのはいろいろなケースで一過性であれば出る可能性がありますので、例えば強制経口の場合にその後反射的に起こすということがありますから、持続すれば別ですけども、あくまで一過性であれば省いても差し支えないと思います。

○ 上路座長

ありがとうございました。

発生毒性試験が 46 ページの下の方まで続きますけれども、この後までは堀本先生からの御意見は入っていません。ほかの先生、何かお気づきの点。

○ 義澤専門委員

1 点ちょっと教えてほしいのですが、ラット発生毒性試験で角膜混濁というのが出ています。44 ページ、発生毒性試験ラットの①、表 33、角膜混濁が出ていますが、そんな症状が出るのでしょうか。これは死亡例ではないですか。死亡例だったら、死亡変化で角膜混濁は容易に起こります。

○ 堀本専門委員

この表でしか、レポートじゃないから情報としては非常に判断が限られるのかなと思っています。

○ 堀部課長補佐

カルボスルファンの抄録の 256 ページの試験結果、親動物というところに並んでいたものを引用いたしております。1 mg/kg のところで、死亡例かどうかについてはこの記載からは判断が付きません。

○ 上路座長

角膜混濁というのは毒性所見としてとられるものですか。

○ 赤池専門委員

もちろんとるべきだと思います。

○ 義澤専門委員

毒性所見としては出ます。出ますけれども、これは ChE 阻害と関連はありますか。

○ 赤池専門委員

それは関係ないです。

○ 義澤専門委員

そうすると、この剤は眼にも毒性が出るということになりますね。

○ 赤池専門委員

確かにコンスタントに出るのであれば、いわゆる眼球毒性があるということになって、これは極めて重大な毒性になりますけれども。用量としては決して多くないですよ。

○ 義澤専門委員

そこがちょっと気になります。

○ 上路座長

濃度的には、投与量が多いとか少ないとかという影響はあるんですか。

○ 義澤専門委員

1 mg/kg 経口投与ですよ。

○ 赤池専門委員

用量としては決して多くないです。

○ 義澤専門委員

そうですね。死亡例かどうかわからなかったらこのままの記載で行くしかありません。死亡動物には確かに角膜混濁が見られます。同じものだったら毒性所見と判断せずに削除すべきではないか、というふうに思ったので質問させていただきました。

○ 堀部課長補佐

これ、聞けますが。カルボスルファンの抄録の内容なので、報告書は申請者が持っていると思いますが。

○ 義澤専門委員

確認していただいて、死亡例だったら除けばと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。死亡例の所見かどうかを確認しなさいということで。

○ 上路座長

ありがとうございます。

あと、堀本先生、発生毒性のところはよろしいですか。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、46 ページの遺伝毒性のところ、お願いします。

○ 堀部課長補佐

46 ページ、35 行目から、遺伝毒性試験でございます。

47 ページ以降のところに結果をまとめさせていただいておりますが、Ames だけでもかなりの試験というような形で、遺伝毒性の試験の表だけで 49 ページまでっております。

内容につきましては、若栗先生のほうからかなりいろいろな御修正をいただきました。

それで、Ames の一部とチャイニーズハムスターの卵巣由来細胞を用いた SCE 試験の一部、それからマウスリンフォーマ細胞を用いた細胞変異試験で陽性の結果が得られた。このほかに、サルモネラの株での Ames の試験、それからヒト末梢リンパ球を用いた SCE 試験及びチャイニーズハムスター肺由来細胞 V79 で陽性の結果が得られたとする報告並びにカルボフランが豚の脳を用いた試験で微小管毒性を示したという報告があるということなんですけれども、陽性の結果が得られたのがいずれも *in vitro* の試験で、ラットを用いた小核試験を含め、*in vivo* の試験ではいずれも陽性であったので、カルボフランに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しております。

49 ページ、6 行目のところなんですけれども、抄録の一覧表の中でカルボフランなのかカルボスルファンなのかがごちゃごちゃになっているところを確認中ですということに対して、若栗先生からは、JMPR の中に誤記があるというふうに思われるということで、修正させていただいております。

それから、陰性の記載に肩括弧で陽性というのは「(弱)陽性」というような形にさせていただいたというような修正の理由について記載をいただきました。

そのほかですが、50 ページ 2 行目から、先ほど議論になっておりました代謝物 C の遺伝毒性試験の結果でございますが、EFSA の評価のみでして、詳細はちょっとよくわからないんですが、Ames の試験で TA1537 と TA98 の+S9 で陽性の結果が得られた。それから、マウスのリンフォーマ細胞を用いた突然変異試験でも陽性の結果が得られたということでございます。

また、代謝物 E を用いた遺伝毒性試験では、Ames で陰性の結果だったということ

記載させていただきました。

ここまで以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、若栗先生のほうからコメントのところを中心にお願いします。

○ 若栗専門委員

その前に 1 つ御確認をお願いしたいんですけども、この※印のついている 2 試験は削除でよろしかったでしょうか。カルボスルファンのほうの……。

○ 堀部課長補佐

カルボスルファンの試験なので削除になるということだそうですね。

○ 若栗専門委員

そうしますと、47 ページの上から 3 つ目の米印のついている復帰突然変異試験、G-46 株を用いたものと、49 ページの真ん中辺の宿主経路試験の 2 つを削除でよろしいですね。

カルボフランのほうの遺伝毒性についてですけども、今、事務局のほうから御説明いただきましたように、かなりたくさん試験がやられておりますが、年代がかなり古く、データも直接見ることができず、加えて 49 ページの下にコメントしておりますけれども、JMPR 中に誤記がありまして、なかなか評価が難しいです。

ただ、全体的に結果を見ていただきますと、明らかに陽性という結果がほとんどありません。また、*in vivo* のほうの結果が陰性ということを考えまして、生体にとって問題となる遺伝毒性はないであろうと考えるに至りました。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。それと、50 ページの代謝物 C のデータ、これについて陽性の結果が得られたという表現が出ているんですけども、これは判断したらいいのでしょうか。

○ 若栗専門委員

これにつきましては、書いてありましたという以外にちょっとコメントのしようがない状況です。といいますのは、データが見られませんが、どういう内容かが全くわからないのと、いつごろの試験とか、どういう試験系とか、ちゃんと研究ではなく試験として行われているのかとか、そこら辺の内容が全くわかりませんので、これはもうこうだったという内容しかコメントのしようがありません。

○ 上路座長

*in vitro* の試験しかないということですね。

○ 若栗専門委員

そうですね。それもあります。

○ 上路座長

林先生、追加してお願いします。

○ 林副座長

今、若栗委員のほうから説明していただいた内容、結論でいいと思います。とにかくこれは非常に多くの試験がされているんですけども、年代を見ていただいてもわかりやすく、非常に古い試験が多い。それから、Ames 試験の一部で弱陽性というような表現がありますけれども、全く再現性がとれていないというようなこと、さらに高用量でも陰性の結果が複数報告されているというようなことも考えると、突然変異についてはまず問題なかろうというふうに考えます。

それからあと、一番最初にあります DNA の修復試験で陰性が確認されておりますので、DNA への直接の作用というのではないというふうに考えてもいいと思います。

染色体異常に関しましては、*in vitro* で陰性の結果が得られていますし、また *in vivo* の小核試験でも陰性の結果が得られているということで、まず問題ないだろうと思います。

一つ残るのは、マウスリンフォーマの試験ですけども、これにつきましては、非常に古い試験ではフォールス・ポジティブが多いというようなこともありますので、実際にこの試験についてはデータを見ることはできないわけで、もうこれ以上のコメントはできないんですけども、これについても再現性のきちんとある、先ほど若栗先生がおっしゃったような明確な陽性ということはまず考えられないので、結論的には先ほどおっしゃったような生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないということでもいいかと思います。

また、この代謝物 C についても、これは全くわかりませんとしか言いようがありません。したがって、ここに結果が得られたというよりか、そういう報告があるとするのか、何か書き方を少し変えたほうがいいのかと思います。

TA1537、TA98 でも、先ほどの表の中でもこれもこれだけ再現性がないのが明らかですし、またこのマウスリンフォーマについても内容がはっきりしないとこれは非常に間違えたコールをする可能性もあるので、その辺のところはこういう評価がなされたものがあるという事実だけを書いておくにとどめたほうがいいのかというふうに思います。

以上です。

○ 上路座長

難しいですね、その判断が。親化合物に関してはある程度生体についての問題となる遺伝性はないものと考えられるんですけども、代謝物 C については情報がないために、これ以上何ともいえないんですね。ちょっと厄介です。

遺伝毒性に関して何か御意見等ありますか。

○ 田村専門委員

御専門の先生に教えていただきたいんですけども、この化合物は毒性が非常に強いという評価が出ているんですが、この *in vivo* の試験で設定されている濃度で正確に評価ができるのでしょうか。

○ 林副座長

遺伝毒性の場合は動物が生きていないと仕方がないので、これの LD50 が幾らでしたっ

け、一けたぐらいですよ。だから、それを考えるとこれだけ投与されてあれば十分かなというふうに思います。これは 83 年の試験だからどうでしょう、恐らくは予備試験をして最大耐量という量を求めた上での試験だというふうに思いますが、これも評価書評価の難しいところで、もとに戻れないというようなデータになってしまいますので、信用するより仕方がないというふうに思います。

○ 田村専門委員

5 日間の経口投与の試験なので急性毒性より試験条件がきつい投与だと思ってお尋ねしました。ありがとうございました。

○ 上路座長

非常に消化不良みたいなどころがあるかもしれませんけれども、限界なのかなと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、1 点、先ほどの代謝物のところなんですけれども、時々詳細不明の試験について参考資料扱いとしているケースがありますが、この部分、どのような形で、先ほど林先生から報告があるというふうな記載ぶりという御提案もいただいたんですけれども、どのような取り扱いにするのがいいのかということを少し御教示いただければと思いますが。詳細不明のためと脚注につけて参考資料ですということもありますが、どのようにいたしますでしょうか。

○ 上路座長

やはり代謝物に関しては急性毒性試験と遺伝毒性試験をやりなさいというのが出ていますので、やはり試験をやったという事実だけは残しておいたほうがいいと思う。

ただし、先ほど言われましたようにデータの信頼性が必ずしもよくないみたいですので、参考資料扱いでよろしいんじゃないかと思うんですけれども、ほかの先生方、いかがでしょうか。いいですか。

○ 義澤専門委員

試験を実施した事実は残しておいたほうがいいと思います。

○ 上路座長

やったという事実だけを認めると。ありがとうございます。

それでは、その他の試験、お願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、今のところは参考扱いで、詳細不明のため参考資料としたという脚注をつけるということにさせていただきます。

それでは、その他試験、50 ページでございます。2 つの試験がございます。

一つは、9 行目から、ChE 活性阻害試験でございます。これについては、ラットの成育ステージごとに ChE 活性阻害がどのように違うかということを見た試験でございます。

結論だけ申し上げますと、21 行目からになりますが、カルボフランの ChE 活性阻害作

用に対する感受性は年齢によって異なるものではないと考えられたということでございました。

それから、26 行目から、代謝及び ChE 活性阻害ということで、*in vivo* での代謝と ChE 活性阻害との関連を調べるための投与試験が行われております。こちらのほうでは、赤血球の ChE 活性はカルボフランによって阻害されるものの、速やかに回復するのはカルボフランが速やかに代謝されることと相関性が高いと考えられた。また、代謝物の *in vivo* における主要代謝経路は抱合反応であると考えられたというふうに結んでおります。

それから、51 ページ、4 行目ですけれども、その他試験とも直接関係しないんですけれども、先生方、相磯先生、義澤先生からのコメントとして、一つは先ほどの代謝物、カルボフランの ADI 評価についてという抄録別冊の中でのヒト試験のデータがあったんだけれども、これの取り扱いについて前回議論済みかどうか覚えていないので確認させてくださいということでしたが、この試験に関しては前回特段の議論をしておりません。

それから、2 つ目として、部会で検討をお願いしますということなんですが、JMPR の中にヒトの、一つは皮膚感作試験のデータ、それからもう一つは中毒症状のデータがあるんだけれども、参考データとして評価書に取り上げてはどうかということでした。

基本、これまでは使用者に係るような試験のデータとかというようなこと、あるいは疫学とも違うようなものですので、あまりこういうふうなものを書いたというケースはないので、どのようにさせていただければよいか、全体として御検討をお願いできればと思っております。

ここまで以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、まず最初に 14 の (1) の ChE 活性阻害と代謝と ChE 活性阻害、この 2 つにつきましては何かお気づきの点ありますでしょうか。よろしいですか。

それでは、51 ページのボックスの中に義澤先生、相磯先生からいただきましたヒトへの影響、このところのデータが幾つかあるんだけれども、これを評価書に取り上げたほうがいいかどうかということです。前は議論していなかったということなんですけれども、相磯先生、今ちょっと事務局のほうからコメントがありましたけれども。

○ 相磯専門委員

これは農薬抄録別冊の水色の紙のファイルの最後にあります。110 分の 109 ページ、B の 6 の 8 の 2、補足試験の中に入っています。これはヒトボランティアの結果を示しているもので、ここについて、投与量を 0.05 mg/kg、それから 0.1 mg/kg、0.25 mg/kg と 3 用量、それからあとプラセボの分も置いています。

そして、結果としては、0.25 mg/kg 投与したすべてのヒトに心拍数の低下などの影響が見られた。投与後、1、2 時間の間に体温の低下が見られた。血漿及び赤血球 ChE の阻

害がプラセボを含めたすべての被験者にさまざまな時間に見られ、血漿 ChE の阻害に明確な用量依存性は見られなかったけれども、最高用量の阻害はより体系的であったというふうに書いてあります。

赤血球 ChE については、プラセボは活性の減少及び増加を含めたさまざまな反応を示した。軽度の用量依存性が認められる重要な阻害が見られたけれども、非常に重大ではなかったと。

結論としては、このページの末尾、0.25 mg/kg 体重の用量において、通常 ChE 阻害に起因すると考えられる症状と同様な症状が見られた。これらの症状は赤血球 ChE の実質的な阻害とともに見られたというふうに記載されています。

これは、被験者数が 2 人と非常に少ないデータではありますが、ヒトのデータとしてはこういったものがあると。これを取り上げてはどうでしょうかという提案です。

○ 義澤専門委員

カルボフランは通常行われる安全性薬理試験が行われていません。心拍数への影響とかを見た試験は唯一このデータだけです。しかもヒトで実施されています。そういう意味で本当に記載の必要ないのかと思いました。他の剤などでは今までどうされていますか。

○ 堀部課長補佐

実はこの農薬抄録別冊というのは私も出どころを確認したところ、EFSA の Draft Assessment Report だということなのですが、それに基づいた EFSA のピアレビュー、評価書が固いほうのファイルの EFSA のところ、9 番の海外評価書のつづりのほうの 9 番の 132 分の 21 というところにこの Human study に関しての結果が記載されているようなんですね。132 分の 21 の一番下、2.8 というところなんですけれども、ここでは rapporteur とそれから expert たちは the study is not scientifically valid だというふうに結論がつけられていまして、それはプラセボグループでも影響が出ているから、この試験をバリッドだとして最終的に EFSA は判断していないということなんです。

なので、そういう意味でこの試験を取り上げるかどうかというのは、EFSA はとらなかつたという事実としてございます。農薬専門調査会がとる、とらないはこの御判断ですけども、事実として EFSA はそういうふうな判断をしているようでございます。

0.25 mg/kg ではあつたけれどもというようなことは書いてありますけれども、その点をサイエンティフィカルにバリッドではないということが書かれているので、どのようにいたしましょうかと、結局は先生方に御判断をお願いすることにはなるのですが、こういう情報を今読んでいて発見してしまったので、御検討をお願いいたします。

○ 上路座長

ありがとうございます。EFSA がそういう判断をした。

○ 義澤専門委員

ChE の活性のデータについて、特にそういう判断されていると思いますが、症状が 0.25 mg/kg で出ているんです。循環器の影響だと思いますが、EFSA はそれも含めて影



響ないと判断しているんですかね。ノンバリッドだから、そうなんでしょうね。

○ 堀部課長補佐

EFSAはこのDARをもとに評価をしているので、単純に評価のシステムから考えれば、ベースとなった資料はこのDARであると思われますので、その中から例えばデータをどこかだけ抜き出しして判断をすとかということとはちょっと、その場にいたわけではないですけども、ちょっとそういうふうには考えづらいとは思いますが。

○ 義澤専門委員

赤池先生、ぜひ御意見を。

○ 赤池専門委員

私もちょっとこのデータを見ていますと、ChE活性の変化というのはプラセボで非常に出ていますね。これはどういう理由でこういった変化が出たのかはわかりませんが、これだけを見る限りは、適切な実験結果とはみなしがたいと思います。

それから、症状に関しましても、これはプラセボでも出やすい変化かもしれませんが、一例2分の1で徐脈という、やはり変化としてはChE剤で出るのと同じような方向での変化が出ているということもありまして、全体としてはやはりちょっと実験の、2例しかないということも含めてなんですけれども、本当に剤の影響が見られているかどうかということについては疑問が残る実験。そういう意味では、積極的に採用する必要はないかと思えますけれども。

○ 上路座長

ありがとうございます。

相磯先生、よろしいですか。

それでは、後の部会判断というところがありましたけれども、(1)と(2)の皮膚感作性中毒、これも……。

○ 相磯専門委員

これに関しても、先ほどの(1)のほうで、ヒトのデータをということなので、(2)のほうもこういう中毒事例が載っていますよと。もし(1)を載せるんだったら(2)も載せる必要があるのではないかと思います。②のほうの中毒事例は急性症状、ChEの阻害剤の投与と全く同じような症状が出ていると思います。

①のほうは、皮膚感作性、接触性皮膚炎が報告されていますが、これは動物実験のほうでは9の評価書35ページの眼、皮膚のほうの刺激性、皮膚感作性試験では皮膚感作性は認められなかったというふうになっています。

○ 上路座長

いわゆる両方とも論文ですよ。

○ 相磯専門委員

そうですね。ただ、これは実験データではないですね。だから、何mgでどういう症状が出たということは出てこない。

○ 上路座長

そうすると、そういう情報はないと。

○ 相磯専門委員

だから、ADIには直接の参考にはならないと思います。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、全体を通しまして、何かお気づきの点がございませうでしょうか。本当は健康影響評価の考え方だけでもやろうかと思っただけですけども、ちょっと無理なようですので、ここで終わりにして、カルボスルファンも全く同じような毒性症状からエンドポイントの決め方もほぼ同じですので、そこでまた繰り返していただいて、それまで忘れないようにしてください。お願いします。

○ 堀部課長補佐

そうしますと、今日カルボスルファンの申請者に確認といった事項について、今後の審議の進め方についてなんですけれども、カルボスルファンのほうの指摘事項が幾つかあったと思うのですが、それは今のタイミングで質問したほうがいいのか、それともカルボスルファンの御審議を次回お願いして、それとあわせたほうがいいのか、あるいは今回の質問事項を投げておいて、その回答が来てからカルボスルファンを審議するというのも一つの考え方としてはあるのですが、そうするとまたしばらくかかってしまってみんな忘れてしまうのかなという危惧があるので、どういうふうに今後関連の剤を進めていくかということに関して御意見をいただけませんか。

○ 上路座長

カルボスルファンのほうでカルボフランに関係するところ、いろいろ出ましたよね。一応は、カルボスルファンの抄録をまとめていく上でもまた同じことが要求されるんで、できる限り回答がいただけるものだったらいただきたいということが一つ。

2回になるかもしれませんが、まずは、今度の評価部会が12月20日何日ですよ。大体2か月近くあるので、できる限りその間に答えられるところだけでもいいから答えてほしいということにしたらいかがでしょうか。どうでしょうか。答えられるところだけ答えて。無理ですか。

○ 堀部課長補佐

正規の手続を踏んで、正規の手続を踏んでいると恐らくなかなかそう簡単には来ないかなと思いますが、どうしましょう。あるいは、というのは、これから事務局頑張ってまとめることはさせていただきますけれども、先生方にごらんいただいた上で正式な手続を踏んで申請者側に返しましてということをやっていると、恐らく2か月では……。

○ 林副座長

正式な手続というのはどういう。

○ 堀部課長補佐

うちが直接申請者にコンタクトするわけではないので、関係省庁を渡って、渡って申請者に流れて、申請者側から関係省庁を渡って、渡ってうちに帰ってくるので。

○ 上路座長

そうしたら、仕方がないから、カルボフランが出たときに一緒に要求事項として出していただく。一番問題になるのは、ベンフラカルブもカルボフランもカルボスルファンも一括してというか、全部並べて ADI のエンドポイントを何にするのかとかということになると思うので、まだ……。

○ 堀部課長補佐

それでは、今回とりあえず今いただいたものは当然今からその手続をして、ちゃんと申請者側には出しておくと。それはこれからこの先答えは返ってきますよということで、今度、今お配りしているカルボスルファンの抄録の中の代謝物 B というところに関しては本日御審議を終えていただいているので、今回はその申請者からのカルボフランに関する回答が返ってこない段階だったとしても、カルボスルファンの原体部分についての評価書を御審議いただいて、その次はベンフラカルブの原体の部分の御審議いただいて、恐らくすべてについて指摘事項が出てきた場合には、全部申請者に投げることとなりますので、次の最終的な御結論をいただくのはそれらの回答が返ってきた段階で何剤か、どの剤とどの剤が組み合わせになるのかわかりませんが、御審議をいただくという形でしょうか。そうですね。

今のカルボフランの答えが返ってこない段階で ADI が出せるのかどうかというところ、カルボフランについて審議ができるのであれば次回継続で、頭でカルボフランの御審議をいただいてという形もあり得ると思うのですが、それはどういうふうに、その順番だけだと思うのですが。

○ 上路座長

要求事項をもう一遍事務局のほうで整理していただいて、そのところが ADI にかかわるような事項だったら問題ですけれども、そうでないならば問題ないよという形をとっていただいて、それで次回のカルボスルファンの検討の前にカルボフランの健康影響評価までやって、それでカルボスルファンに移ると。

○ 堀部課長補佐

それでは、一たんちょっと事務局で整理をさせていただいた上、全体の整理をした結果、いつも先生方にごらんいただいておりますので、そのときに事務局としてはこんな感じだと思いますということを御提案差し上げて、メールで先生方からも御意見をいただいた上で次回何をどういうふうに御審議いただくかということをお決定いただくというようなことでよろしいでしょうか。

○ 上路座長

よろしいですか。すみませんけれども、2 回に分かれてしまいますけれども、12 月 26 日はカルボフランとカルボスルファンということになります。よろしくお願ひします。よ

ろしいですか。

ということは、この評価書はまた送っていただかなくちゃいけないんだけど、すみませんけれども、お願いいたします。

それと、もしこれでカルボフランのほうの審議が終わりましたら、先ほどのフェノブカルブのほうの追加係数 3 を掛けたというところの説明をお願いします。

○ 堀部課長補佐

過去の経緯で何か議論がなされたのではないかということでしたので、ちょっと議事録を拾ってもらったんですけども、3 をとることに関して、なぜ 3 をとったかということがあまり明確に議論された議事録というのは過去にもないようです。

例えば LOAEL 所見をとったときの追加係数 3 というのは、先ほど議論にあったように 1、3、10、30 というような場合の公比の 3 をとったりとか、2、5、10 だったら違う安全係数になる可能性もありますねというような議論はなされているんですが、データ欠落の場合、先ほど私が例示したジクロルミドの場合では、これが安全係数に関してなぜ 3 をとるかということが農薬専門調査会としては議論されておりませんで、どうやら何か EPA が安全係数を 300 としているということがどうも根拠になっていたようです。

ちょっとお休みの時間中に、マウスとラットの 90 日と 2 年の関係性というのを廣瀬先生から先ほど御発言をいただいたので、その点について、廣瀬先生とディスカッションしていたんですけども、廣瀬先生のほうから何かその点についてコメントをいただければ、私が振ってはいけないんですが、お願いいたします。

○ 廣瀬委員

先ほどもちょっと話したんですけども、まずやはりラットの 90 日間、それから 2 年間の慢性毒性の無毒性量の差を比べると 2 倍あるいは 3 倍になっている。それから、ラットの 90 日の毒性が肝臓にたしか見られていて、やはりマウスでも肝臓に見られているということ、それから、90 日の無毒性量のラットとマウスであまり変わらないというようなところを見ると、マウスでも恐らく 2 年間の慢性毒性あるいは発がん性試験をした場合に 90 日間の亜急性に比べて 2 あるいは 3 分の 1 にすればまず大きな問題はなかろうということでこういう表現にしたんですけども、これはあくまでも私の個人的な見解ですので、これじゃまずいとか、もっと修正する必要があるとか、そういう意見があればおっしゃってくればありがたいと思いますけれども。

○ 上路座長

ありがとうございます。先生方、相磯先生、よろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

それなりの理由でもって追加係数を掛けるということでもいいのではないかという。義澤先生、よろしいですか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

堀本先生、よろしいですか。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、ありがとうございました。

○ 堀部課長補佐

修正案を作成してまた実際の最終的な書きぶりについては今、廣瀬先生が口頭でおっしゃったことを少し反映させたものを入れた形で、もう一度先生方に最終的な御確認はいただきますけれども、基本的な考え方としては今の方向で大丈夫だということで、ありがとうございます。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

それでは、長い間御審議いただきましたけれども、ADI 決定のところまでいきませんでした。これにつきまして、今後の予定について事務局のほうから御説明ください。

○ 堀部課長補佐

先ほど御議論いただきましたように、次回何をやるか、どういうふうにするかについては後ほどまたメールで御相談させていただきますが、座長からももう既に御発言はあったんですけれども、すみません、年末になってしまって恐縮ですが、次回の部会が何と 12 月 26 日 月曜日を予定させていただいております。大変申しわけございませんが、よろしく願いいたします。

次回幹事会については、再来週 11 月 15 日 火曜日に開催させていただく予定でございますが、しばらくこの部会はこれらの剤でいっぱいかなということだと思っております。

以上でございます。

○ 上路座長

以上でございますけれども、小泉先生、何か御意見。

○ 小泉委員長

申しわけないんですが、先ほどヒトの試験が結構問題じゃないかと言われて、これはボランティアであって作業員じゃないので、結構いいデータだなと思って見ているんです。

実は 109 ページにあるプラセボの血漿 ChE 活性は私はあまり意味がないと思うんですね。その下に赤血球 ChE というのが書いてある。プラセボのヒトはほとんどプラスマイナス 10 とか 20 とか、あとは上がっているほうで、かなりこのコントロールとして効いているのは分析の誤差範囲だと思います。0.1 mg/kg 以上については非常に代謝が早いので、2 時間ぐらいまではかなり下がって、0.25 mg/kg だとさらに下がっているというこ

とで、この ChE 活性阻害についてはかなり使えるんじゃないかなと。3 時間になるともう代謝が早いのか、ほとんど差がないけれども、0.25 mg/kg 投与群ではまだ下がっているということで、私はこれはかなりきれいにデータが出ているんじゃないかなと。

そうすると、無毒性量というのは恐らく 0.05 mg/kg ぐらいじゃないかなと思うと、ちょっとイヌとそっくりだなという気が私はしたんですが、いかがでしょうか。

血漿もほとんど意味がないので。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 小泉委員長

赤池先生、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

確かにそういうふうな、先生の見方でいけばそうなると思います。なかなか難しい判断だろうと思いますけれども、私は単に測定の信頼性ということで生理的な意義は別にして、血漿で非常に変化が出ているということで疑問を呈したということですが、逆に毒性的な意味ということで見れば、赤血球のデータを重視して見るということになりますので、そちらで見れば確かにプラセボでの変化というのはほとんど誤差範囲という御指摘のとおりだと思います。

参考データですね、もし入れるとしました場合。

○ 小泉委員長

参考として、せっかくヒトで、しかもボランティアで。

○ 上路座長

n=2 というところもちょっと気になりますので。

○ 赤池専門委員

確かに参考データとしてこういうヒトでの実験結果もあったということを示すことは意味があることだろうと思います。

○ 上路座長

いろいろな考え方が。データがあるということを示しておくということに。

○ 林副座長

私もヒトのデータというのは常々重要だというふうには認識しているんですけども、これはやはり評価書評価の限界のところもあるのかなと。それと 2 例というような意味もあるので、もとの原因、評価である試験の成立が十分でなかった、していないというようなそういうふうな文章も含めてこういうデータがあるというのを載せるほうがいいのかというような気はいたします。

○ 赤池専門委員

そういう意味では、毒性学的には意味がないんですけども、ただ、血漿での測定値がこれだけばらつくというのはやはりある程度測定方法の信頼性という意味で疑問があると

ころがあります。ですから、そういったことも含めて、確かにただヒトでのデータというのは非常に重いものであるということもありますので、そういったことも含めてまとめられるようでしたら、なかなか文章化するのは大変かもしれませんが、参考データとして記載するというにしたらいかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

ちょっとここも文案を考えさせていただきます。わかりました。

○ 上路座長

ほかにございませんでしょうか。どうも長時間ありがとうございました。

それでは、次回がカルボフランとカルボスルファンということで、両方の評価書をまたお持ちください。よろしくお願いします。

今度少し評価書が変更になることもあり得るんですか。

○ 堀部課長補佐

今回の審議結果のところはちょっと直しておければと思いますので、もう内容はごらんいただいているので特に追加のコメントがなければと思うんですけれども、そこもまた御相談させてください。

○ 上路座長

よろしくお願いします。

それでは、どうも長い間ありがとうございました。