

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第215回) 議事録

1. 日時 平成30年6月29日（金） 14:00～15:01

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

### 3. 議事

- (1) 動物用医薬品（カルバリル）に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

### 4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、島田章則専門委員、島田美樹専門委員、須永専門委員、能美専門委員、舞田専門委員、宮田専門委員、吉田専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

山添委員、山本委員、吉田委員

(事務局)

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、大倉課長補佐、大谷評価専門職、西川係員

### 5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成30年6月28日現在）

資料2 (案) 動物用医薬品評価書「カルバリル」

参考資料

### 6. 議事内容

○青山座長 定刻になりましたので、ただいまから第215回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、石川専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、下地専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員の6名が御欠席です。しだかいまして、10名の専門委員が御出席ということになります。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第215回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、こちらをごらんいただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○大倉課長補佐 それでは、議事、資料の確認をさせていただきます。

本日の議事は、「(1) 動物用医薬品（カルバリル）に係る食品健康影響評価について」と

「(2) その他」でございます。

資料の確認をお願いいたします。

本日の議事次第、委員名簿、座席表を刷った二枚紙、資料1と資料2は議事次第の裏に記載をされているとおりでございます。また、参考資料といたしまして、タブレットにてお一人にお一つずつ机の上に置かせていただいております。

不足の資料等ございましたら、事務局にお申しつけいただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、資料の過不足はございませんか。

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）に基づきまして、必要となります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ください。

○大倉課長補佐 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たところ、平成15年10月2日委員会決定の2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、提出いただきました確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。全員で議論を進めたいと思います。

早速議題に入りたいと思います。議題(1)「動物用医薬品（カルバリル）に係る食品健康影響評価について」です。

まずは、事務局から説明をお願いいたします。

○西川係員 それでは、資料2を御用意ください。

4ページの<審議の経緯>についての「ポジティブリスト制度及び飼料中の残留基準設定関連」をごらんください。

カルバリルは、平成24年9月に残留基準設定に係る評価要請が厚生労働省からあったカーバメート系の殺虫剤でございます。本成分は農薬の用途もございまして、そちらについても同時に評価依頼要請がなされております。主な用途が農薬であることから、農薬専門調査会で先に審議を行い、今回、動物用医薬品専門調査会で審議を行うこととなるリレー審議の品目となります。

今回の審議に当たり、農薬専門調査会において審議を行い、本年4月18日の第159回農薬専門調査会幹事会においてADIの案が了承されております。今回、動物用医薬品専門調査会におきましては主として、動物用医薬品に関する部分である畜産物残留試験と食品健康影響評価について御確認をいただきまして、これらがADIに影響するものではなく、農薬専門調査会におけるADI案を御追認いただけましたならば、両専門調査会から食品安全委員会に御報告とさせていただきます。

まずは、動物用医薬品の関係として追記しました畜産物残留試験について、その後、動物体

内運命試験、毒性試験及び食品健康影響評価について御説明いたしたいと思えます。

13ページ目、カルバリルの用途、有効成分、化学名、分子式、分子量、構造式については、記載のとおりでございます。

「7. 開発の経緯」の14ページ目、1行目からに関して、動物用医薬品としての使用方法を追記しております。動物用医薬品としては、国内では噴霧等の用法により、搾乳牛を除く牛と鶏の外部寄生虫の駆除、または蓄鶏舎内とその周辺の衛生害虫の駆除を目的として使用されています。海外でも、米国や豪州等で、牛、鶏等の外部寄生虫の駆除剤、蓄鶏舎内及びその周辺の衛生害虫の駆除剤として使用されている旨を記載しております。

15ページ、今回の資料中の黒字で記載しておりますところは、農薬専門調査会で記載された個所になっておりまして、赤字または青字の部分が動物用医薬品専門調査会で追記した部分となります。

15ページの「II. 安全性に係る試験の概要」に「14C」標識されたカルバリルの略称について記載されております。また、代謝物、分解物、略称及び検査値等が80～81ページの別紙1及び別紙2に記載されております。

それでは、主な追記箇所となる畜産物残留試験について御説明いたします。

27ページの「6. 作物等残留試験」の「(2) 畜産物残留試験(経口投与)」の「① 牛①」については既に農薬専門調査会で御審議をいただいた部分となります。

28ページから動物用医薬品専門調査会で追記した部分となりまして、「② 牛②」から「⑤ 牛⑤」まで牛が4試験、「⑩ 鶏⑥」までの鶏を6試験を追記しております。

29ページの「⑦ 鶏②」の試験をお願いいたします。この試験では、投与方法を「単回混餌投与」と記載してございましたが、下のボックス内、宮田先生からいただいたコメントのとおり資料を確認したところ、これは、投与回数の記録が参照資料にはございませんでしたため、「単回」を削除し「混餌投与」と記載しております。

31ページの「(3) 畜産物残留試験(経皮投与)」です。「④ 牛④」まで牛が4試験、牛、豚、羊及び山羊の試験が1試験、「⑥ 豚」の試験が1試験、「⑩ 鶏④」まで鶏が4試験、また、七面鳥が1試験記載されております。

31ページ、「① 牛①」及び「② 牛②」試験の2試験は同一の施設で、同一の投与経路、投与量において試験を実施したにもかかわらず、表B、表Cが結果ですが、残留濃度に大きな差が見られております。

この試験では、精製手順が異なっているのと、投与後の牛の管理等には差がございますが、こちらについては宮田先生に精製手順により数字が異なることがあるかをお伺いしていたところ、精製手順で残留濃度が大きく異なるとは考えにくいと考えます。値が異なる理由はわかりませんとコメントをいただいております。こちらの2試験について、後ほど御審議をいただければと考えております。

32ページの「③ 牛③」の試験は、0.5%懸濁液を4日間かけて4回噴霧投与しておりますが、こちらの試験で1回の噴霧量がわからないため投与量不明としております。

「④ 牛④」の試験では投与量について、カルバリルの懸濁液を「1 quart per cow」で投与

と資料に記載されていることから、評価書では「約1 L/頭」と記載しております。

33ページの「⑤ 牛、豚、羊及び山羊」の試験です。この試験においても「1%懸濁液を2週間で4回噴霧投与し」とあり、1回の噴霧量がわからないため投与量不明としております。

35ページの「⑧ 鶏②」の試験の手順について、試料採取と分析は「⑨ 鶏③」と同様に行われたと参考資料に記載されておりました。そのため「カルバリルの5%粉剤を4 g/羽を4日間隔で3回散布投与（薬浴箱使用）」と記載しております。

「⑨ 鶏③」の試験は、お送りした資料では二つの試験を記載しておりましたが、同一の試験と思われるとの旨で【事務局より】のボックス内に記載しておりましたところ、宮田専門委員より「まとめて良いと思います」とコメントをいただきましたため、2試験をまとめて記載しております。赤字中の青字が修正箇所となっております。

37ページの「⑩ 七面鳥」の試験では、5%粉剤の1 g、2 g、3 g及び0.5%の1 mL/羽と1.5 mL/羽と各投与量が分かれています。表Hでは各投与量の記載が見つかりませんでした。表Hについては、参考資料に記載されている表の記載のとおり評価書に記載しております。

ここまでが畜産物残留試験の追加箇所でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○青山座長 どうもありがとうございました。

議論に入ります前にもう一度事務局の御説明を確認いたしますと、カルバリルにつきましては既に農薬専門調査会での審議が終了しております。幹事会でADIが了承されているという状況にあります。

今日お集まりの先生方は、恐らく既に御経験がおありと思うのですが、農薬としての用途のほか動物用医薬品としての用途があるような化合物につきましては、例えば今回の化合物のように農薬としての評価が終わった後で、我々動物用医薬品専門調査会で追加の評価をしております。通常はこのような評価の仕方をリレー審議、あるいはリレー審議される化合物と呼んでおりますが、今回はそのようなわけですので、動物用医薬品専門調査会としては畜産物への残留にかかわる部分について、ここは我々の責任で新たなデータを盛り込んでいただいてきちんと評価する。一方で、それ以外の部分、特にADIの設定等々に関する毒性の部分につきましては、基本的には農薬専門調査会で詳細に審議が行われているということを前提に、我々は同じ作業を繰り返すのではなく、彼らの評価結果が妥当なものであるかどうか、あるいは裏を返せば妥当でないという判断があれば修正をお願いするということはあるにしても、妥当なものであれば細かな語句の変更等々については、こだわらずに先の議論を尊重するというスタンスで対応していきたいと思っております。

そうしますと、我々が中心になって審議するのが先ほど説明にありましたとおり、28ページから37ページにかけての一連の家畜残留試験のデータについてであります。したがって、本日は、まず、ここについて議論したいと思います。

恐らく、これらにつきましては初回の登録が古いこともあって、データ自体もかなり古いものですから、整理をするとこのようなことになりましたという説明がありました。先生方、特に32ページのボックスをごらんいただけますでしょうか。ここにありますように、31ページから始まります5行目の「(3) 畜産物残留試験（経皮投与）」のデータで、牛のデータが二つ続

けてございます。

「① 牛①」が6行目から、「② 牛②」が20行目からございます。散布の方法は3%の粒剤をどうやら粉のまま一頭当たり100 gということで、体に振りかけるという散布投与をしております。その後、1週間にわたって、それぞれの臓器で残留濃度が測定されておりますが、31ページの表Bと32ページの表Cを比較しますと、例えば肝臓で見ますと、対照群が検出感度未満というのは問題ないのですが、投与後日数が1、2、3でいきますと、表Cでは初日から検出感度以下というのが、表Bでは一定の濃度で1日目から7日目まで検出されているということで、同じような方法で実験を2回繰り返したところ、どうも片方の実験ではある程度検出されているものが、もう片方では余り検出されていない。検出された濃度が残念ながら部位によっては10倍の差があることから、これをどう解釈すべきかというところがポイントかと思えます。

一致しないからといって、都合の悪いほうは捨てるというわけにまいりませんので、少なくとも両方記述しておきまして、これについて、代謝もしくは残留の先生方に古いというか何十年も前ではありますが、こういった差が生まれるような要因は思い当たりましようかということをお尋ねしたのでありますが、宮田専門委員からは、なぜかと言われてもわかりませんという御返事いただいていると思えます。このあたりにつきまして、島田美樹先生もこういった分析や残留については、何かお感じになられることはございませんでしょうか。

○島田美樹専門委員 精製法のみではわからないのと、もしかすると、あとは測定法といったところにも何か違いというか、検出法で違ってきているという可能性はあるかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

これは、はっきり理由はわからないけれども、二つのデータがあって、どちらも少なくとも捏造ではないので、現象としては、こうであったということで併記しておくしかないかと思うのですが、先生方、こういうデータが来てしまった場合に何か取り扱いについて御意見等がございましたらお尋ねしたいのですが、いかがでしょうか。

○宮田専門委員 実際によくわからないのですが、二つの実験は同じ期間で、前後してほとんど同じ方法で行われているのですが、1番目と2番目のものを見ますと散布した場所が少しずつ変わっているのです。それは、報告を出した機関に聞いてみないとわからないのですが、うがった言い方なのですが、何らかの考えがあって再試験をしたのではないかなともとれるような、散布の場所も若干離れた場所でやると少しずつ記載が変わっているのです。そういうものを考えると、だからといってどうだということはないのですが、実験手法の問題があった可能性は否定できないのかなという私の感想なのです。

Cを見ると結構濃度が低いのですが、皮膚などは結構濃度が下がっていつているのです。そういうデータが発現しているのに対して、Bではむしろ下がってなくて上がっているようなところがあるので、これはどうなのかなというところも感じておりますので、表記するのはよいと思うのですが、再試験をやったらこんな形のデータも出たような、どうでしょうか。どちらが正しいとは言いませんけれども、どう思いますか。

最後は議論になると思うのですが、表Bの散布部位皮膚の415がデータの最後に出てきます。その辺をどうしたらよいのかなというのが、後でまた議論してもらえればよいのかなと思いま

す。

○青山座長 ありがとうございます。

今、宮田先生がおっしゃったとおり、どうも同じラボがほぼ同じ時期に続けて2つの試験を実施していて、1が先に実施された試験で、2が後で実施された試験ということで時間関係はよろしいですか。

○大倉課長補佐 何年まではわかるのですが、何月というのがないので、どちらが時系列的に先だったかというところまではわからなくて、先ほど宮田先生からもコメントをいただいたのですが、タブレットを見ていただければわかるのですが、一応カの1のほうは散布後は直ちに牧野に戻した一方で、カの2はブルーシートを敷いた中で実施したという記載もごさいます。あとはこの表に記載をしているような抽出方法が違ったといったことで、日時が結局わからないというところなので、実験したところの違いとしては見られるところなのかなというところでごさいます。

○青山座長 ありがとうございます。

資料のカの位置を見ると、ガーゼで包んで粉を尾根部ですから尻尾ですか、お尻から足にかけてはたくようにして振りかけたのだということを書いています。二つ目のほうも、部位については似たようなことですね。ブルーシートで包んだということは後ろにのみありますね。

○大倉課長補佐 「なお」として記載がごさいます。

○青山座長 もともと粉を振りかけていますので、必ずしも均一にということでもないし、首筋にポアすると、それが吸収して全身に広がるという液状の物質でもないようなので、分析する皮膚というのも散布した周辺の皮膚なのか、少し離れたところなのかというのは必ずしもはっきりしないということで、恐らく減衰の様子から見ると、二つ目の試験のほうの方がより実情に即している可能性があるという程度に見ておかざるを得ないかなと思います。この程度のことです、まずは次へ進めたいと思います。

その後、事務局からのボックスが幾つか出てきますが、一つ目の32ページのボックスは牛の三つ目の試験で、4日間隔で4回噴霧をしたというだけで、量が余りよくわからないものであることは念頭に置いてくださいということでした。

33ページの18行目からで、ここの牛の四つ目の試験については、原文では投与量について1 quart per cowで、1 quartは約940 mLということですが、日本語ではquartという単位は余り使いませんので、誤差範囲ということで1頭当たり約1 Lという記載にさせていただいております。このことについては、ここを1頭当たり約940 mLと書くのも不自然なので、これで御了解いただけたらと思っております。

それからざざっと見ていくと、34ページの2行目にもボックスがありまして、こちらについては1%懸濁液を2週間に4回噴霧投与というのみで、1回当たりどれだけかというのは余りよくわからない。少し古いデータですと、必ずしも全てが詳細に報告されていませんが、大体、投与すると1日目に多くの場合でピークが来まして、その後、減衰していくという傾向が見てとれるかと思えます。

これらにつきまして、このとおりの記載を加えるということで、私どもは進めたいと思って

おりますが、特に分析や残留の専門の先生でいらっしゃらなくても結構です。何か御意見がございましたらお伺いいたします。いかがでしょうか。

ここにつきましては、このような報告されているという事実を淡々と記載するという事で御了解いただけますでしょうか。ありがとうございます。

それでは、ここまでは御了解をいただいたとして、引き続き事務局に毒性以降をお願いしてよろしいですか。

何かここで事務局からありますか。

○西川係員 35、36ページの「⑨ 鶏③」の表記について、こちらは二つの試験をまとめておりますので、問題がないかを御確認いただければ幸いです。

○青山座長 「上記二つの試験は」ということで、青地の部分が見え消しになっていますが、これは重複だと判断したということによろしいですか。

○西川係員 はい。

○青山座長 そういうことでございます。

35ページの17行目の試験が参照 K、Lということですか。その下の見え消しになっている36ページの8行目からがJohnson et alの1963年という論文があるということですか。この資料で一応先生方に御確認いただくほうがよろしいでしょうか。

○西川係員 参照Aですが、こちらはタブレットを開いていただきまして、「参照A」と記載されているものがございます。こちらの資料のページ番号で231、タブレットのPDFファイルでは46分の36と記載されているところが該当の個所となっております。

○青山座長 “Journal of Agricultural and Food Chemistry、J Agr Food Chem,11”というものです。

○西川係員 はい。

参照のKとLにつきましては、同じくタブレットのファイルの中の第215回参照、APVMA2007では144ページ、タブレットでは数字が215分の194のページでございます。

○青山座長 194ですね。

ここでは、どの文献かというのが。

○西川係員 こちらの表から三つ目の「in the first trial」以降となっております。また、評価書で表Gとなっているところが、その下の”Averages of duplicate results of carbaryl residues in laying hens”の個所となっております。

○青山座長 ありがとうございます。

「in the first trial」以下の文章で引用しているのがまさしく1963年のJohnsonらの論文ということで、これは前のものと一致する。したがって、同じものを二つ重複して書く意味はないので一つにまとめたということです。先生方、御確認いただけましたでしょうか。

ありがとうございます。問題ないと思います。

引き続き説明をお願いいたします。

○西川係員 ありがとうございます。

一度15ページにお戻りいただいて、動物体内運命試験から御説明いたします。

こちらについては、農薬専門調査会で御説明をいただいた部分になりまして、動物用医薬品での追記はございません。「(1) ラット①」の「① 吸収率」ですが、単回経口投与における吸収率は少なくとも85%でした。

16ページの「④ 排泄」ですが、投与後168時間の尿及び糞中排泄率が95.2~104%TARであり、大部分が投与24時間後には排泄され、主な排泄経路が尿中からの排泄であったことが記載されております。

少々飛びまして、21ページの「(7) 牛」をお願いいたします。牛の体内における運命試験ですが、こちらは泌乳牛の試験です。最終投与7日後、1,580 mg/頭/日投与群の乳汁中には代謝物Hが27.2%TRRと最も多く、ほかに未変化のカルバリル並びに代謝物B、C及びNが検出されましたが、いずれもわずかで、0.10~2.18%TRRであった旨が記載されております。

22ページの「(8) 鶏」が産卵鶏の試験で、産卵鶏で腹部に代謝物Bが多く残留しているのが認められております。また、産卵鶏から採取された卵黄においては未変化のカルバリルのほかに主要成分として、代謝物Wが44.2%TRRで認められた旨が記載されております。

動物体内運命試験については、ここまでで終わりまして、また飛んでしましますが、38ページから毒性試験が記載されております。毒性試験の記載なのですが、カルバリルの投与による影響がこれらの毒性試験からは、主にChE活性阻害、小葉中心性肝細胞肥大等の肝臓への障害、腎盂移行上皮過形成等の腎臓への影響、ラットでは膀胱移行上皮過形成、マウスでは膀胱移行上皮細胞質内タンパク様滴、また、甲状腺のろ胞細胞肥大がラットで、血液では貧血がマウスで認められております。

44ページから亜急性毒性、慢性毒性試験等があります。「(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」で、この試験では雌雄とも無毒性量が1 mg/kg 体重/日でした。その下の「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」ですが、こちらでは、雌で最低用量の3.73 mg/kg 体重/日で脳のChE活性阻害が認められております。

戻っていただいて、44ページの「(3) 5週間亜急性毒性試験」も同じくイヌの試験ですが、こちらのほうでは、雌で4.11 mg/kg 体重/日に無毒性量が設定されております。

48ページの「(3) 2年間発がん性試験(マウス)」でございます。この試験では、雄で最低用量の14.7 mg/kg 体重/日で血管腫瘍が見られております。これについては49ページに記載があります。

50ページの「12. 生殖発生毒性試験」の「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」です。この試験で繁殖能に対する影響は認められなかった旨が記載されております。

52ページの「(3) 発生毒性試験(ラット①)」で催奇形性について確かめられております。この試験で催奇形性は認められなかったとされております。

55ページから遺伝毒性試験です。

56ページに遺伝毒性試験の概要が表37で記載されております。in vitroで行われた染色体試験及び一部のUDS試験では陽性が見られましたが、in vivoでの染色体異常試験を含め、ほかの試験では全て陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられました。

58ページ、59ページの「(2) 肝薬物代謝酵素活性及び細胞増殖活性の検討(ラット)」でありますが、小川先生よりコメントをいただきまして、「G<sub>1</sub>及びS期で顕著で、G<sub>2</sub>期では僅かであった」と記載されている部分について、一般的であることから削除しております。

毒性試験については以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から、体内運命と毒性についてざっと説明していただきました。一応我々としても、記述を確認しておいたほうがよいと思いますので、15ページあたりに戻っていただいてよろしゅうございませうか。体内運命について、基本的にはラットで代謝が調べられています。参考資料ですが、イヌのデータもあります。21ページに行きますと、牛、鶏、その後、植物体内運命もございます。土壌中での運命試験も残っていますということです。

このあたりについて、御専門の島田先生、宮田先生、一通り事前に目を通していただいているとは思いますが、特に追記すべき、あるいは削除すべき項目はないということによろしゅうございませうか。ありがとうございます。

それから、先ほどの我々のところでの議論が中心になる家畜残留の部分が終わりますと、今度は38ページから急性毒性試験に始まって、さまざまな毒性試験の結果が出ております。化合物自体が古いものですから、例えば急性毒性はup and downではなくて、きちんと見てあって、比較的是っきりした数字が出ております。この化合物はコリンエステラーゼの阻害剤のようですので神経毒性もきちんと見てあります。我々としては、最初にADIを設定してよいかどうかということを議論するのであれば、まずは遺伝毒性試験を確認するのがよいかと思います。この評価書では遺伝毒性が少し後ろのほうに来ていまして、55ページから各種遺伝毒性試験が表になっています。これをみると、一部のUDS試験で不定期DNA合成は起こるのだけれども、基本的には、少なくとも遺伝子を直接傷害しているようには見えないというデータかと思えます。

能美先生、全体をまとめると、そんな解釈でよろしいでしょうか。

○能美専門委員 今、座長がおっしゃられたような形でまとめられて問題ないと思います。このとおりで問題ないのではないのでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

その他の先生方、遺伝毒性について御疑問がございましたら、よろしいでしょうか。

そうしますと、生体にとって深刻な遺伝毒性があるとは思われないと判断してよろしいかと思えます。

ADIが設定できるのだなと思って、一般毒性試験を見ていただくと腫瘍が発現しているようでして、49～50ページにかけてマウスの2年間発がん性試験の結果がまとめられておりまして、50ページの表31で血管腫瘍がどうもふえていると読んだということだと思います。きょうはがんにお詳しい先生で吉田敏則先生がいらっしゃいますね。

吉田先生、このあたりは大体このような解釈で大丈夫でしょうか。

○吉田専門委員 頻度は少ないのですが、背景的に出てくる腫瘍ですので、それが少しふえているという状況だと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

島田先生も、大体そういう読みで御同意いただけますか。

○島田章則専門委員 有意差もあるような数値が発現していると思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、表31の雄のほうを見ると1,000は有意差があつて、100は有意差がないけれども、実数はほとんど変わっていないというところが議論の分かれ目かなと思います。

生殖発生毒性につきましては、発達神経毒性まで見てありますが、特段の変化はないし、NOAELもとられていると読めるかと思います。

渡邊先生、このような取りまとめについてよろしゅうございましょうか。

○渡邊専門委員 特筆することはありませんので、これで結構です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、大体それぞれの毒性については一通りきちんとまとめられているということで、これをもとにどのような食品健康影響評価が行われているかというところを、もう一度事務局に御説明いただいてよろしいですか。

○西川係員 承知いたしました。

68ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」をお願いいたします。

こちらの資料の結果を記載しておりまして、4行目等では動物体内運命試験の排泄、吸収等について記載されており、8行目では産卵鶏や泌乳牛の分泌乳の中の代謝物等について記載されております。

今回の動物用医薬品専門調査会で御確認していただいております、畜産物残留試験の項目です。こちらは17～22行目で、19～22行目の青文字のところが今回動物用医薬品専門調査会で追記している箇所となります。経口投与試験の牛については、最大残留値が農薬専門調査会で御審議いただいていた「① 牛①」の試験でございまして、鶏を用いた経口投与における最高残留濃度は腹腔内脂肪で1.10 µg/gであった旨、21行目から牛を用いた経皮投与による試験では、先ほど御確認いただいております資料に基づく散布部位皮膚の415 µg/g、鶏で皮膚の35.0 µg/gが最高残留濃度であった旨を追記しております。

各種毒性試験結果から見られた毒性については、その次から記載しており、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において、問題となる遺伝子毒性は認められなかったこと。また、発がん性試験において、ラットでは膀胱、肝臓、甲状腺及び腎臓、マウスでは肝臓、腎臓及び血管に腫瘍の増加または増加傾向が認められたが、腫瘍の発生メカニズムが遺伝毒性によるものとは考えがたいことから、評価に当たり閾値を設定することは可能だと考えられました。

畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として、B、H及びWが認められましたが、ラットにおいても検出される代謝物であったことから、暴露評価対象物質を親化合物のカルバリルのみと設定しております。

69ページからADI設定にかかわる個所です。ラットを用いた90日間亜急性毒性試験①で無毒性量が設定できなかったものの、より長期間検討された2年間慢性毒性、発がん性併合性試験において無毒性量が得られており、さらにより低用量で検討が行われたラットを用いた90日間亜

急性神経毒性試験、発達神経毒性試験①において、無毒性量1.0 mg/kg 体重/日が得られており、ラットにおける無毒性量は1.0 mg/kg 体重/日と考えられました。イヌを用いた1年間慢性毒性試験においては雌の最低用量3.73 mg/kg 体重/日で、ChE活性阻害が認められ無毒性量が設定できなかったものの、イヌを用いた5週間亜急性毒性試験で雌の4.11 mg/kg 体重/日投与群でChE活性阻害は認められず、イヌにおける無毒性量は3.73 mg/kg 体重/日の近傍と考えられました。また、ChE活性阻害についてはほかの動物種を用いた試験でも認められており、無毒性量1.0 mg/kg 体重/日のラットが得られております。

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた90日間亜急性神経毒性試験及び発達神経毒性試験①の無毒性量1.0 mg/kg 体重/日でした。これを根拠に安全係数100で除した場合、一日摂取許容量（ADI）としては0.01 mg/kg 体重/日が算出されます。

一方、マウスを用いた発がん性試験において最低用量の雄（14.7 mg/kg 体重/日）で血管腫瘍が認められ、また、この試験では無毒性量が設定できなかつた。この試験の最小毒性量を根拠にADIを設定するとした場合、最小毒性量を用いることに加え、最小毒性量で腫瘍性病変が認められたことから、追加の安全係数として20を適用することが妥当であると考えられ、この場合のADIを0.0073 mg/kg 体重/日となり、ラットを用いた90日間亜急性神経毒性試験及び発達神経毒性試験①を根拠とした0.01 mg/kg 体重/日よりも低くなります。

以上のことから、食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会では、マウスを用いた発がん性試験における最小毒性量14.7 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数2,000で除した0.0073 mg/kg 体重/日をADIと設定しております。

食品健康影響評価については以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。二つほどの論点について、議論しておいたほうがよさそうに思います。

一つは、68ページに戻っていただきまして、19行目から22行目までが動物用医薬品専門調査会として4行を加えるということについてですが、先ほど少し牛の試験の①、②でお話ししたとおりでして、21行目の記載はもしかすると試験の精度は低かったかもしれないけれども、値が高く出た散布部位周辺の皮膚の415 µg/gという一番高い値をここでは記載しております。これは可食部位ではない散布部位近くなのですが、このように念のために最も高かった値を記載していくということについて、例えば考えられることは可食部で何か書いておくとか、これこれの理由でこの値は余り信用できないからこちらのほうがよいという議論があるかもしれませんが、一応、先生方に忌憚のないところをお伺いしておいたほうがよいと思います。いかがでしょうか。

もしかすると、牛の残留で皮膚の415はやや厳し過ぎるというか、ここまで書くというのがあるとお感じでいらっしゃれば、もう少し妥当な数字はこれだという議論をしたいと思うのですが、どなたか、御意見はございましょうか。

恐らく、そんなことを言われても何を書けと言われてたら困ってしまうということだと思いますので、決して我々は危機感を煽るつもりはないのですが、得られているデータの中で最も高かったのはこの値であることを淡々と書くということで御了解がいただけましたら、このよう

にしたいのでありますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。御了解いただけたものと思います。

二つ目に、我々がこれに同意するかどうかを念のために確認しておきたいというのが、ADI設定の議論です。まず、NOAELをベースにしていきますと、ラットでは少なくとも90日間の亜急性神経毒性、発達神経毒性で1 mg/kg 体重/日が無毒性量として得られている。もちろん、2年間の慢性毒性発がん性併合試験ではもっと上でNOAELが得られている。イヌはNOAELが3.73 mg/kg 体重/日近傍ということですので、イヌのほうで感受性が高いということもなくて、一つは1 mg/kg 体重/日に通常の安全係数100分の1を掛けて、0.01というADI候補が算出される。ところが、それにもかかわらず、マウスを用いた発がん性試験ではたまたま用量が比較的高くて、体重当たりに換算しますと14.7 mg/kg 体重/日という用量で、先ほど先生方に見ていただいたようにその上の用量は有意差があるので、この用量の統計学的有意差はないのだけれども、実質的にはほぼ同じような頻度で血管腫が発現しているということから、ここがLOAELであると考えてこの値をPODにすると、安全係数としてLOAELであるということから追加の20を慎重の上にも慎重を期してということだと思いますが、LOAELで20をとって、安全係数を2,000にして計算してみますと、これが0.0073 mg/kg 体重/日になる。0.0073とラットにおける無毒性量から算出した0.01と比較すると、わずかではありますが、0.0073のほうが低いので、少なくとも農薬専門調査会では安全を見越して、0.0073という数字をADIと設定しましょうと提案をしておられます。

これについて、我々も同意してよろしいかということを一応確認させていただきたいと思うのですが、もしこれが不適切であるというお考えがあれば、どうぞ、率直な意見をお聞かせください。よろしいでしょうか。

それでは、動物用医薬品専門調査会もこの意見に同意できるということで、69ページの23行に「以上から、食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は」ということで、この専門調査会の名前を追記させていただきたいと思います。

そういうことだと、大体同意をいただけたと思うのですが、今、少し駆け足で議論してしまいましたが、御質問でありますとか、あるいは御確認事項等がございましたら、どうぞご遠慮なく。

○舞田専門委員 50ページの表31なのですが、血管腫瘍の合計の個体数が雄の100 ppm投与が7個体となっていますが、これは血管腫、血管肉腫、併発の個体の合計ではないのですか。隣の1,000 ppmは血管腫が2個体と、肉腫の8個体の合計10個体になると思うのですが、そうすると、100 ppmのところは9個体ということになるのではないのでしょうか。

○吉田委員 1個体に複数発現しているという可能性もあるので、そういうことではない。

○舞田専門委員 そのところは何も記載がないので、結局、合計の個体数は100 ppmが雄も雌も足し方が違うので、何か特別な理由があるのであれば、これは脚注に記載する必要があるかなとは思っています。

○青山座長 言葉を変えますと、今の舞田先生の御指摘は、例えば雄の1,000を見ていただくと、血管腫の合計が2で、血管肉腫の合計が8で、血管腫瘍が合計10と非常にわかりやすく、2足す8

は10と来ている。その上の8,000でも、やはり2足す8は10と来るのに対して、100は1足す7は7になっているので、何か脚注は必要ではないですかという御指摘ですね。

吉田委員、何か。

○吉田委員 恐らく血管腫はどこのものというのではないので、インシデンスは個体の数ですから腫瘍の数ではないので、多分どの一頭で複数血管腫と血管肉腫が出た個体があるというのが普通の考えなのですが、もしそうであれば、確かに先生がおっしゃるようなような記載がよいのかもしれませんが、もし書けるのであれば書いていただくというのはありかと思えます。こういうことはよくあります。

○青山座長 そしたら、ここの部分は座長で預らせていただいて、農薬専門調査会の意見も含めて事務局で再度確認していただけますか。

○大倉課長補佐 はい。事務局で確認をして、折り返しメール等で御連絡をさせていただければと思います。

○青山座長 よろしくをお願いします。

そのほかにいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしますと、これまでの審議をもとにカルバリルに係る評価をまとめたいと思いますが、事務局、よろしいですか。

今、舞田先生から頂戴したコメント、もう一つは重複部分の削除等々で幾つか座長がお預かりした部分がございますが、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、カルバリルの食品健康影響評価についてはADIとして0.0073 mg/kg 体重/日を採用することが適当と考えられるということで、資料2をもとにして報告書を取りまとめたいと思えます。

各専門委員におかれましては、必要に応じまして、修正部分の御確認あるいは御意見の御問い合わせ等をお願いいたします。どうぞよろしくお願いいたします。事務局はこの趣旨で作業をよろしくお願いいたします。

○西川係員 ありがとうございます。

御意見でいただいた内容について、座長に御相談させていただきながら事務局で内容を修正いたしまして、各委員の先生方に御確認をいただきたいと思えますので、よろしくお願いいたします。

また、本案については委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を進めさせていただこうと思えます。また、意見募集で寄せられた意見への対応については事務局で内容を取りまとめさせていただき、動物用医薬品専門調査会に係る部分につきましては、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○青山座長 では、事務局、よろしくをお願いします。

そのほかに先生方、特にございませんか。

事務局。

○大倉課長補佐 第215回に関しましては、その他の議事は特にございません。

本日は、引き続き非公開での専門調査会の開催を予定しております。資料の準備に10分ほどお時間をいただければと考えております。

○青山座長 ありがとうございました。

それでは先生方、この会場の時計で3時10分を再開の時刻にしたいと思います。先生方におかれましては、少し休憩をとっていただきまして、3時10分に再度お集まりいただきますようお願いいたします。

以上をもちまして、閉会いたします。どうもありがとうございました。

(了)