

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第84回会合議事録

1. 日時 令和元年9月13日（金） 14:00～17:06

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、石井専門委員、
篠原専門委員、豊田専門委員、中塚専門委員、森田専門委員、義澤専門委員
(食品安全委員会)

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、
宮崎係長、塩澤係長、福地専門官、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）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

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（非公表）

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（非公表）

机上配布資料3 カルボスルファン参考資料（非公表）

机上配布資料4 ベンフラカルブ参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第84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9名に御出席いただく予定です。また、評価第二部会の義澤専門委員にも御出席いただいております。中塚専門委員は1時間ほどおくれていらっしゃる予定です。

食品安全委員会からは、2名の委員が出席でございます。

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、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。

また、机上配布資料を4点御用意しております。机上配布資料1がカルボフラン、カルボスルファン及びベンフラカルブ参考資料、

机上配布資料2といたしまして、コリンエステラーゼ活性阻害に関する参考資料、

机上配布資料3といたしまして、カルボスルファンの代謝物に関する参考資料、

机上配布資料4といたしまして、ベンフラカルブ農薬評価書（案）を御用意しております。

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

○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)

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。

こちらは、前回7月の部会では、その他の試験の前まで御審議をいただいたというところですが、今回も引き続き御審議をお願いいたします。

審議の経緯について簡単に御説明をいたします。

4ページを御覧ください。ポジティブリスト制度関連というところで、2009年に厚生労働省から食品健康影響評価の依頼を受けたもので、2011年以降、部会のほうで御審議をいただいているというもの、また、2012年には、農水省から飼料中の残留基準値設定に係る評価要請も受けているというところがございます。

12ページに本剤の概要について記載がございます。構造式等は記載のとおりでございます。

13ページから、安全性に係る試験の概要でございます。

まず、動物体内運命試験は前回審議済みでございます。平塚先生、篠原先生から追加のコメント等はない旨、コメントをいただいております。

また、19ページ、植物体内運命試験ですが、こちらも前回審議済みでございます。

25ページからは土壌中運命試験、30ページからは水中運命試験について記載がございますが、こちらも全て前回審議済みでございます。追加のコメント等はいただいております。

33ページの13行目からは作物等残留試験でございます。こちらも審議済みでございます。追加のコメントはいただいているところがございます。

続けてよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。お願いします。

○藤井専門職

34ページの18行目から一般薬理試験でございます。以降、急性毒性試験を含めまして審議済みでございます。今回、赤池先生、豊田先生、浅野先生、義澤先生から特に追加のコメント等はない旨をいただいております。

40ページを御覧いただいてよろしいでしょうか。20行目から亜急性毒性試験でございますが、その前の14行目からの部分で前回部会での御審議を踏まえまして、本剤に関する「ChE活性阻害に関する評価について」という記載を追記しております。また、前回の部会では、このChE活性阻害につきまして、コリン作動性所見の発現との相関性が不明確な場合があるということも御議論いただきまして、その点も踏まえまして、特にイヌの90日間亜急性毒性試験、28日間亜急性毒性試験、1年間慢性毒性試験について、それぞれChE活性阻害の所見の扱いについて、前回部会後に事務局のほうで考え方を整理しまして、確認送付の段階で先生方に御覧いただいておりますので、まずその点について御紹介をいたします。

41ページ、イヌの90日間亜急性毒性試験でございます。こちらの毒性所見については表31に記載のとおりでございますが、42ページの20行目からの【事務局より】を御覧ください。10 ppm投与群の雌雄における赤血球ChE活性阻害について御確認をお願いしておりました。

まず雄では、いずれの検査日でも統計学的有意差が認められませんが、投与1日以降に20%以上の阻害が認められることから毒性所見とするということ。また、雌では、いずれの検査日でも阻害率は20%未満ですが、10 ppm以上投与群で流涎が認められること、また、今回は試験成績が提出されておらず、個別別データを確認することができない状況であることから、JMPR、EFSA及びカナダの評価結果を採用して、毒性所見とする案でどうかという事務局案をお伺いさせていただいております。

海外評価書では、雌雄とも10 ppm以上投与群における毒性所見、赤血球、ChE活性阻害について毒性所見とするということとされております。

この点について、確認送付の段階で赤池先生、浅野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ので、雌の赤血球ChE活性阻害については、海外における評価を妥当と判断し、10 ppm以上投与群の毒性所見とする旨の修正を行っております。

43ページの2行目からはイヌの28日間亜急性毒性試験でございます。こちらも44ページの5行目からのボックスを御覧いただきたいのですが、前回7月の審議において、5 ppm投与群における赤血球AChE活性阻害について毒性所見とするという御議論をいただきましたが、その後、改めて海外評価書を確認しましたところ、EFSAでは対照群値との比較により阻害率が算出されておまして、投与3日以降の赤血球AChE活性阻害を毒性所見としているというところ。

一方でJMPRでは、投与前値との比較により毒性所見と判断されていないということから再度御確認をお願いしておりました。それぞれのChE活性の測定結果等はボックス内に

記載のとおりでございますが、こちらも前回部会後に赤池先生、豊田先生、浅野先生からいずれもJMPRの判断に同意して、毒性学的意義はないのではないかというコメントを頂戴しております。

本文中ですが、43ページの8行目からの部分についてはJMPRの結論は妥当であると判断したという記載を追記しまして、この試験の結果としては、毒性影響が認められなかったことから無毒性量は5 ppmであると考えられたという記載の修文を行っております。

慢性毒性も続けてよろしいでしょうか。

○浅野座長

お願いします。

○藤井専門職

そうしましたら48ページを御覧ください。

10行目からイヌの1年間慢性毒性試験①でございます。こちらは前回7月の審議において、雄の精巣毒性について20 ppm以上投与群で精細管の変性、500 ppm投与群で精巣精細管巨細胞形成及び精巣上体精細管無精子症を毒性所見として、精巣における毒性は体重減少/増加抑制に起因した二次的影響であると考えられる旨を注釈に追記するという御議論をいただきました。

部会後に再度報告書を確認しましたところ、20 ppm投与群で精細管変性が認められた個体においては、体重増加抑制が認められていませんが、精巣重量が低値傾向にあり、精細管巨細胞形成及び精巣上体精細管無精子があわせて認められているということから、それぞれの所見を毒性所見とする用量の扱いについて御検討をお願いしておりました。発生状況等はボックス内の表にまとめているとおりでございます。

こちらについて豊田先生からは、体重増加抑制が認められないカプセル経口投与試験、この後のイヌの1年の②では、精巣の所見も認められていないということを考慮すれば、本試験における精細管変性等は体重増加抑制等による二次的影響とする判断は妥当と思われました。20 ppm投与群の1例については体重増加抑制を伴っていないのであれば、偶発所見と捉えるべきかもしれませんとコメントをいただいております。

また、浅野先生からも同様に、高用量での変化は体重増加抑制の二次的影響によることから、体重変化を伴わない20 ppm投与群の変化は偶発所見の可能性は否めません。この剤の特性並びにこの用量で異なるメカニズムで毒性所見が出現するとは考えられないので、偶発所見と判断するのが妥当と考えます。また、カプセル投与の試験で10 mg/kg投与群でも精巣所見が認められていないことから直接的な精巣毒性は考えにくく、体重増加抑制に伴う二次的変化をベースに毒性プロファイルを構築したほうがよいと考えますとコメントをいただいております。

いただいたコメントに基づきまして、20 ppm以上の欄の精細管変性については、500 ppm投与群の欄に記載を移すという修正を行っております。

その下のイヌの1年の②の試験は、52ページの8行目からのボックスを御覧ください。

EFSAでは、本試験における赤血球ChE活性につきまして投与1時間後採血した結果ですが、投与前値との比較により阻害率を算出し、1 mg/kg体重/日以上投与群を毒性所見と判断しております。本剤のこれまでの審議では、雄については検体投与の影響が認められず、雌については10 mg/kg体重/日投与群の毒性所見とするという御議論をいただいておりますが、1 mg/kg体重/日のところでは雌雄とも縮瞳が認められているということも考慮して、EFSAの判断を採用して、それぞれ1 mg/kg体重/日以上投与群の毒性所見としてよいかというところをお伺いしておりました。

赤池先生、浅野先生ともに、EFSAの判断を採用してよ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、表37のところでは所見の修正を行っております。

所見の用量の修正を行ったのは以上となりますが、ほかに確認をお願いしていたところがございます。御説明します。

53ページ、54ページのラットの2年間併合試験の②でございます。16行目からのボックスを御覧ください。100 ppm投与群の雌の脳のChE活性阻害について阻害率は16%であった、評価書（案）では毒性所見としない扱いでよいかというところをお伺いしておりました。こちらは赤池先生、浅野先生ともに、前回御確認いただいた結果のとおり変更がない、毒性所見としない扱いでよろしいという旨のコメントをいただいております。

また、55ページ、56ページのマウスの2年間の発がん性試験です。こちらですが、56ページの12行目からのボックスにありますとおり雌の赤血球と脳のChE活性阻害について、いずれも有意差がないところですが、阻害率が20%以上であることから所見とする扱いでよいかというところ念のため御確認をお願いしておりました。こちら赤池先生、浅野先生から前回御確認いただいたとおりの扱いでよいという旨のコメントをいただいております。

このあたりで一回切ります。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

前回からの振り返りですけれども、まず動物体内運命試験につきましては、今回コメントをいただいておりますが、平塚先生、篠原先生、特別に追加のコメントはないと考えてよろしいですか。

○篠原専門委員

はい。

○浅野座長

植物体内運命試験につきましても、清家先生からは特に追加コメントがありませんので、ほかの先生方からもう一度考えたほうが良いということがありましたら、大丈夫でしょうか。

それでは、毒性のほうの振り返りに行きたいと思っております。

まず、40ページに先ほど御説明いただきましたように、ChE活性阻害についての取り扱

いを一応明確にしたということで、これの20%というのが一つの基準になっていますので、それと、それ以下の場合にも何か所見が出ているかどうかといったところが前回から見直すポイントとなっています。

それを踏まえて、42ページの表の31のところですけども、赤血球ChE活性阻害が最大19%ですが、流涎等の所見が見られているということで、これにつきましては10 ppm以上のところで毒性所見に加えています。これにつきましては、特に異論とかはございませんでしょうか。

先生、お願いします。

○赤池専門委員

このとおりで結構だと思います。

○浅野座長

ほかの毒性の先生方もよろしいでしょうか。

続きまして、43ページは赤字で書いていただきましたけれども、前回の審議ではJMPRの結論が妥当であるという結論にしているところです。この部分に関しましても、特に先生方から異なった判断というのはいただいているとは思いませんのでよろしいですか。

次のところに行きたいと思います。49ページの表なのですけれども、試験自体は48ページの1年間慢性毒性試験（イヌ）①の精巣の変化です。精巣精細管の変性というところ、プラスで所見が認められています500 ppmの部分というのが、申請者のほうの所見が認められた流れとしましては、体重増加抑制を伴った二次的な変化ということの判断をしております。そして、20 ppmのところでは認められている一例で精細管の変性が認められていますけれども、毒性のプロファイルとしてはちょっと違うもので偶発的に認められたものではないかということで、豊田先生、私のほうからはそのような判定をしておりますが、この辺は義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

ビーグル犬は時々こういうのがあるので、偶発変化という判断でいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、その次、51ページの1年間慢性毒性試験（イヌ）②です。これは52ページに【事務局より】のボックスがありますけれども、ここでEFSAの判断としましては縮腫が認められている。1 mg/kg体重/日の用量の雌のほうで、赤血球ChE活性阻害というのがもともと10 mg/kg体重/日と高用量のところに書かれていましたけれども、これは20%以上あるということも含めまして、EFSAの判断を採用したいということで表37を書きかえておりますが、この変更につきましては、豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

イヌの90日の所見では流涎が認められていましたけれども、こちらでは縮腫でコリン作動性所見が認められていますので、今回の方針に従って毒性と判断する方向でいいと思

ます。

○浅野座長

ありがとうございました。

次が54ページ、16行目のボックスの【事務局より】です。これは、2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②で認められた所見ですけれども、阻害率が16%であることから評価書では毒性所見としないというところです。この部分に関しましても特に異論はないと思います。ここはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

あと、確認するべきところというのが56ページの2年間発がん性試験（マウス）で認められた所見に関しましても、12行目のボックスのところは阻害率20%以上あるということから、統計学的な有意差がないということはありませんけれども、判断基準は20%にしていますので、事務局案どおりということではよろしいかと思えます。この部分につきましても御同意いただけますでしょうか。

ありがとうございます。

そのほか、一般毒性、発がん性等につきまして、追加のコメント等は毒性の先生方からありますでしょうか。大丈夫ですか。

ありがとうございました。そうしましたら生殖発生毒性試験のところからお願いします。

○藤井専門職

57ページから生殖発生毒性試験でございます。こちらも前回審議済みでございまして、今回は堀本先生、福井先生から追加のコメント等はいただいております。

続けてよろしいでしょうか。

○浅野座長

どうぞ。

○藤井専門職

63ページの1行目から遺伝毒性試験でございます。こちらも基本的には、前回審議の際に内容については御確認をいただいております。原体を用いた試験、また、代謝物、分解物を用いた試験について67ページの部分まで記載が続いておりますが、内容については御確認をいただいているところでございます。

ただ、67ページの10行目からのボックスを御覧いただきたいのですが、前回審議時に食品健康影響評価の欄にこのコメントを記載していたのですが、森田先生から代謝物Cの扱いについてコメントをいただいております。代謝物Cにつきましては、今、暴露評価対象物質とする案としておりますが、*in vitro*の変異原性試験では、陽性等の結果が得られております。このことについて安全性に関する考察は付されていません。特段の説明は不要でしょうかというところです。暴露評価対象物質で遺伝子突然変異の結果が陽性というケースは未経験なので、基本的な対応等がありましたら教えてください。ただ、代謝物Cに対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をいた

だいておりました。

前回部会後に改めてこの点を踏まえて、追加のコメント等があればというところで頂戴をしております。そちらがその下のところでございます。

まず、カルボフランについては総合評価として、生体において問題となる遺伝毒性はないとされたというところ。また、代謝物Cについては*in vitro*において、遺伝毒性を有するものと考えられたというコメントをいただいております。

その下ですが、親化合物であるカルボフランで認められたAmes試験の陽性知見は、反応菌株の違いから代謝物Cに起因したものとは考えがたい。また、MLAの陽性知見はS9の有無や反応濃度を勘案すると、代謝物Cに起因するよりも強い細胞毒性状況下における非特異的反応ととらえるのが合理的と考えられる。従って、カルボフランにおける*in vitro*変異原性試験陽性知見は代謝物Cに起因するものではなく、カルボフランに発がん性は認められていないことも鑑み、カルボフラン暴露による代謝物Cの遺伝毒性リスクの懸念はないと判断される。なお、代謝物C自体の遺伝毒性は、Ames試験、MLA陽性であることから通常は*in vivo*試験（骨髄小核試験など）が実施されるべきものと思われるという旨のコメントを頂戴しております。

石井先生からも同様に代謝物Cの遺伝毒性についてというところで、そのものの遺伝毒性は陽性と考えますが、原体の復帰突然変異試験で見られた弱陽性はTA1535株のみであること、-S9条件下であることから関連はないと考えますというコメントを前回審議後にいただいております。

【事務局より】としまして、森田先生からいただいたコメントを踏まえまして、代謝物Cの復帰突然変異試験の試験条件等の結果に関しまして、一部情報の漏れといたしますか、追記したほうがよいと考えられたことがございましたので、表56の中で追記を行っております。その後、森田先生、石井先生から追加のコメント等はいただいているところでございます。

遺伝毒性までは以上となります。

○浅野座長

ありがとうございました。

まず、57ページからの生殖発生毒性試験のところに関しましては、今回生殖の先生方からコメントは特にいただいけませんけれども、追加のコメントは大丈夫ですね。

そうしましたら、遺伝毒性のところの内容に入りたいと思います。67ページの代謝物の遺伝毒性試験結果につきまして、森田先生、石井先生からコメントをいただいております。

森田先生、ちょっとコメントをお願いできますでしょうか。

○森田専門委員

代謝物CはAmes試験も陽性で弱い反応ないしプレート法で陽性、プレインキュベーション法で陰性と非常に曖昧な知見ですが、陽性知見が得られています。マウスリンフォーマ試験でも陽性知見が出ていて、これは細胞毒性とかによるものではない形で陽性反応が得

られています。今までの農薬の評価ですと代謝物で何らかの*in vitro*陽性が出ていると、小核試験ぐらいはやられていた感じがします。しかし、この代謝物についてはその情報がないということではなぜかなというのが1つ。また、代謝物Cが親化合物と同様に評価対象物質であるとされている観点を含めて、何らかの安全性に関する考察をしておく必要があるのか、あるいは食品安全委員会でどういうふうに今までやってきたのか。こういった観点での経験がないものですから質問させていただきました。

ただ、代謝物Cの遺伝毒性そのものにつきましては、親化合物での毒性で発がん性も認められていない、代謝の主要臓器である肝臓にも関連するような所見がない、また、尿中排泄をするわけですけれども、腎臓とか膀胱とかにも影響があるわけではないということを経験的に考えて、親化合物の遺伝毒性評価で代謝物Cの遺伝毒性評価もなされていると考えられます。そのため、特段の遺伝毒性リスクはありませんが、*in vitro*のAmes試験も含み弱いながらも陽性ということを見ると、懸念を抱く方がいらっしゃるかもしれないので、何らかのコメントが必要かもしれないと思いました。その場合には、例えばTTCとかで評価するなりして、暴露も考えざるを得ないケースが出てくるかもしれないかなというふうには感じています。

○浅野座長

ありがとうございます。

石井先生、どうでしょうか。

○石井専門委員

私も基本的には同じ考えなのですけれども、原体を投与するとかなり代謝物Cができることを考えると、実際に代謝物Cの*in vivo*の試験をやったら恐らく陰性になるのではないかなと想像はしているところです。ただ、現在あるデータだけだと*in vitro*の陽性という結果しかありませんので、代謝物Cの遺伝毒性を考えたときには否定はできないという結果かなと考えています。

ただ、おっしゃるとおり菌株が違うということで、起こしている変異が原体とは違うので、原体でみられている陽性結果との関連はないと考えています。個人的には、代謝物Cを評価対象物質としているので、書けるのであれば、どこかにその懸念がないということを書けたらいいのかなと考えてはいます。

○浅野座長

ありがとうございます。

先生からも、結局総合判断として懸念がないという判断、その記述が必要とおっしゃられているところだと思うのですけれども、それを今のデータをもってして、この専門調査会で書けるかどうか。または申請者にその部分の考察を求めるかどうかというところを御判断いただけますでしょうか。

○森田専門委員

恐らく小核試験をやっても陰性だと思うのですが、小核試験よりも突然変異のほうが基

本的に *in vitro* の試験結果からは問題となると思います。そうしますと、*vivo* の遺伝子突然変異という話になりますと、非常に大げさになりますので、何らかの考察ができるのであれば幸いです。総合的には、そこまでする必要もないのかなと感じています。それで皆さんが納得できるかどうかということです。

○横山課長補佐

少し補足させていただきますと、代謝物Cを暴露評価対象物質に入れるかどうかというのは、この後調査会で御議論いただくことですので、まずCの毒性プロファイルですとか、どのくらい残留するかとか、その点を見ていただいて、総合的に後ほど御判断いただくことになります。

代謝物Cにつきましては、少なくとも植物などに残留して、ヒトの口にそのまま入りますので、仮にそのものの毒性に懸念があるようでしたら、晴らしていただく必要があって、先ほど石井先生もおっしゃってくださいましたとおり陽性の結果が出たままにしておくというのはちょっと難しく、何らかの見解を評価書に書いていただく必要があります。

これらのことから考えまして、先生方のほうでこんなのは全く問題がないよと御判断いただけるのであれば、評価書に問題ないということを書きおろしていただく。もしくは、この試験自体はEFSAの評価書を参照して記載したものですので、この試験自体の詳細について申請者に考察を求めることはできないのですけれども、仮に何らかの新しい情報ですとか考察ができるようだったら、提出してもらうことはできるかという照会をしてみることは可能かと思います。

次回も、別の剤で継続することを予定しておりますことでもありますので、そこら辺を兼ね合わせて、どうしたらよろしいかを御指示いただければと思います。

○森田専門委員

時間的な余裕と申請者に尋ねることは可能ということですので、とりあえ聞いてみてください。それが無いものとして、専門家のほうでは一応言葉を考えるようにいたします。

○横山課長補佐

考え方としては、カルボフランのほうで遺伝毒性発がん物質であることを疑わせるような知見は今のところなくて、動物でも出てくる代謝物でもあるし、そこまで心配はしなくていいだろうという考え自体は、おおむねそのように考えてよろしいのでしょうか。

○森田専門委員

カルボフラン全体として、その代謝物も含めて、遺伝毒性の評価がなされていると判断してもいいと思っています。ただ、代謝物に関する遺伝毒性の評価の考え方というのがEFSAとかで出したものもあるかと思いますが、例えばそのスキームにのっとって評価してみるとどうかということも、ある程度考えざるを得ないのではないかなと思っています。

○横山課長補佐

申請者に求めるものとして、EFSAのスキームに沿ったものを出せということではない

ということによろしいですか。EFSAの考え方自体を農薬専門調査会のほうでは、まだ採用するかどうかというところを御議論いただいていませんので。

○森田専門委員

もちろんそうです。それは関係なく、一般的な遺伝毒性の評価としてで結構です。

○横山課長補佐

わかりました。遺伝毒性に関して、考察なり、新たな情報があれば提出を求めるということによろしいでしょうか。

○森田専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

そしたら、申請者に考察の提出を求めると同時に、先生方に判断というのを明記できるような内容をお考えいただければ幸いです。よろしくお願いします。

ほかに追加で遺伝毒性の部分はありますか。大丈夫ですか。

そうしましたら、その他の試験のところをよろしくお願いします。

○藤井専門職

68ページを御覧ください。2行目からその他の試験でございます。

(1)としてChE活性阻害試験、ラットを用いたものでございまして、試験が何本かございます。まず①の試験ですが、こちらは審議済みとなっております。前回はもっと前のところで評価書(案)の中に記載をしておりましたけれども、記載場所としては後ろにまとめたほうがよいという御議論をいただきまして、記載場所を移しておりますので、内容については審議済みというところでございます。

70ページの7行目から未審議の部分でございます。以降、ChE活性阻害の経時的変化検討試験であるとか用量反応検討試験が続いております。机上配布資料2、三つ折りになっているものがカルボフラン、また、後ろにはカルボスルファンと続きますが、ChE活性阻害一覧表でございまして、こちらをあわせて御覧いただければわかりやすいかと思っております。

1ページ目がカルボフランの単回投与の試験、2ページ目もそうです。3ページ目が反復投与試験になります。

本文70ページの7行目から御説明をします。まず経時的変化検討試験の①でございます。赤血球及び脳ChE活性の測定結果は表59のとおりでございます。結論としまして、いずれの投与群においても赤血球ChE活性については影響が認められておらず、脳につきましては、阻害作用としては、幼若及び若齢成熟ラットとも投与15分後屠殺群で最大となっております。若齢成熟ラットでは、投与1時間後以降に20%以上の活性阻害が認められていませんが、幼若ラットでは投与4時間後においても、20%を超える活性阻害が雌雄とも認められたという結果でございます。

72ページの1行目から経時的変化検討試験の②でございます。こちらも赤血球と脳のChE活性の測定がされておまして、結果は表60のとおりでございます。まず幼若ラットでは赤血球及び脳ChE活性阻害作用について、投与15分後屠殺群及び投与1時間後と殺群でそれぞれ最大となっております。投与2時間後になりますと、赤血球、脳ともに20%を超える活性阻害は認められていないという結果です。

一方、若齢成熟ラットでは、赤血球ChE活性阻害作用は雄では投与30分後、雌では投与15分後の屠殺群でそれぞれ最大となっております。脳については雌雄とも投与30分後と殺群で最大となっております。

その下、24行目から経時的変化検討試験の③でございます。こちらの試験については、ChE活性について放射線による測定法と分光光度測定法のそれぞれが用いられたという試験でございます。結果については、73ページの1行目からの記載のとおり、いずれの投与群でも赤血球及び脳ChE活性阻害作用は投与30分から1時間後に最大となっております。脳ChE活性については投与6時間後、赤血球に関しましては投与24時間後に対照群と同等となっております。また、試験期間を通して、脳ChEに比べて赤血球ChE活性阻害の程度が大きかったという結果です。

活性の阻害率ですが、分光光度測定法に比べて放射線測定法で高く算出されております。いずれの検体におきまして、放射線を用いた測定法では赤血球と脳のChE活性に高い相関性が認められましたが、分光光度測定法では相関性が低かったという結果が得られております。

73ページの11行目からは用量反応試験になります。まず①の試験です。こちらの結果については表61のとおりです。この試験は対照群の設定がされておられません。赤血球に関しましては、投与群の間で測定結果に顕著な差は認められておりませんが、脳ChE活性については、0.3mg/kg 体重投与群に比べて0.6mg/kg 体重以上投与群の雄で有意な減少が認められたというものでございます。

その下の31行目からは、用量反応検討試験の②でございます。こちらは各投与群における影響については表62、また、脳ChE活性の測定結果は表63のとおりでございます。赤血球ChE活性については投与の影響は認められなかったというものです。

結果としましては、投与15分後と殺群で幼若及び若齢成熟ラットの雌雄とも臨床症状を伴う20%以上の脳ChE活性阻害が認められましたが、投与12時間後と殺群では認められなかったというものです。また、投与による脳ChE活性阻害作用は若齢成熟ラットに比べて、幼若ラットで大きかったという結果でございます。本試験におけるChE活性阻害作用に対する無毒性量としては、幼若または若齢成熟ラットの雌雄とも0.3 mg/kg体重未満と考えられたという記載案としております。

ページをおめぐりいただき、この試験に関しまして【事務局より】として2点記載をしております。②のほうで、幼若ラットの0.6 mg/kg体重投与群で認められた瀕死状態の1例につきまして、EFSAにおいては上の1 mg/kg体重投与群の用量で死亡が認められてお

らず、検体投与による影響ではないと記載がされておりましたが、同個体で呼吸困難を伴っているということから、事務局案としては、毒性所見としてはどうかというところの御検討をお願いしておりました。

赤池先生からは、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。

一方、藤本先生、豊田先生、浅野先生、中塚先生からは、毒性所見としなくてよい偶発例のように思われますという旨のコメントをいただいております。こちらはどのようにしたらよいか、御確認をいただければと思います。

75ページの6行目から用量反応検討試験の③でございます。こちらの結果は表64のとおりでございます。ChE活性阻害作用に対する無毒性量としては、雌雄とも0.03 mg/kg体重と考えられたという案としております。

その下の76ページの14行目からは、用量反応検討試験の④でございます。ChE活性の測定結果は表65のとおりでございます。まず幼若ラットでのChE活性について、投与30分後と殺群では0.1 mg/kg体重以上投与群の雄及び全投与群の雌で20%以上の阻害が認められております。一方、若齢成熟ラットでは、投与30分後と殺群における0.1 mg/kg体重以上投与群の雌雄で、赤血球及び脳ChE活性阻害が認められたというものでございます。

試験結果として、ChE活性阻害作用に対する無毒性量としては幼若ラットの雄で0.03 mg/kg体重、雌で0.03 mg/kg体重未満、若齢成熟ラットの雌雄で0.03 mg/kg体重であると考えられたという記載案としております。

この試験を含めまして、幾つかの試験で幼若ラットが用いられております。過去審議時に当時の相磯先生、義澤先生から幼若ラットを用いた理由について、申請者への確認事項が出されております。

【回答の要約】としましては、赤血球及び脳のChE活性阻害の程度と症状の種類、発現強度について用量相関性及び経時的変化を調べ、加えて幼若動物と若齢成獣による反応強度の比較を詳細に検討するため幼若動物を用いたというところで回答が提出されております。

その下の77ページの14行目からは用量反応検討試験の⑤でございます。結果は表66のとおりでございます。この試験におけるChE活性阻害作用に対する無毒性量としては、幼若ラットで0.1 mg/kg体重未満、成熟ラットで0.1 mg/kg体重であると考えられたという記載案としております。

78ページの13行目からは用量反応検討試験の⑥でございます。結果は表67のとおりでございます。0.3 mg/kg体重以上投与群で自発運動量の減少、0.1 mg/kg体重以上投与群で赤血球及び脳ChE活性阻害がそれぞれ認められており、ChE活性阻害に対する無毒性量としては0.1 mg/kg体重未満であると考えられたという記載案としております。

79ページに行っていただいて、1行目から用量反応検討試験の⑦でございます。結果は表68のとおりでございます。こちらは0.3 mg/kg体重以上投与群で赤血球及び脳ChE活性阻害、また、あわせて自発運動量の減少が認められております。さらに0.5 mg/kg体重以

上投与群でコリン作動性所見（流涙、振戦等）の総合的なスコアの増加が認められたというところで、ChE活性阻害作用に対する無毒性量としては0.1 mg/kg体重であると考えられたという案としております。

この試験について過去審議時に【事務局より】としまして、0.1 mg/kg体重投与群においても、ChE活性阻害が脳では18%、赤血球では14%、または自発運動量の減少が認められていますが、有意差がないということ、また、ChE活性阻害は阻害率が20%以下であったことから毒性影響としない事務局案が提示されております。この点について、義澤先生または当時の相磯先生からは事務局案に同意して、毒性所見としないというコメントをいただいております。

78ページの13行目からの用量反応検討試験⑥と今御説明した⑦につきまして、JMPRの評価というか、考察を80ページの2行目から記載しております。JMPRではこれら2試験の結果から、カルボフラン投与による赤血球及び脳ChE活性阻害作用については成熟ラットに比べて幼若ラットで、赤血球ChEに対する影響がより大きく認められ、また、自発運動量に対する影響については顕著な日齢差が認められなかったと評価されております。食品安全委員会農薬専門調査会は、この結論は妥当であると判断したという記載案としております。

80ページの8行目から標識体を用いたChE活性阻害試験について、こちらはカナダの評価書から記載をしております。赤血球ChE活性は投与15分後に37%阻害され、投与3時間後には回復したという記載案としております。

その下の15行目からは、妊娠ラットを用いたChE活性阻害試験について記載をしております。結果については表69のとおりでございます。本試験におけるChE活性阻害作用に対する無毒性量は、母動物及び胎児とも0.05 mg/kg体重未満であると考えられたという記載案としております。

81ページの6行目から、今まで御説明をしましたラットへのカルボフラン単回投与によるChE活性阻害作用のまとめを記載しております。まずその下の【事務局より】のボックスを御覧ください。この総合評価を行う案として文章を記載したということ。また、まとめの結論としましては、用量反応検討試験④の幼若ラットの雌、投与30分後屠殺群の脳の結果から最小毒性量として、0.03 mg/kg体重という記載案としております。一方、JMPRでは、0.03については無毒性量という判断がなされておまして、その点の扱いについて御検討をお願いしておりました。

まず、赤池先生からは総合評価を行って、0.03 mg/kg体重を無毒性量と記載することに賛成しますとコメントをいただいております。

藤本先生からは、単回投与による無毒性量は0.03 mg/kg体重に近いところにありそうだということを追記してはどうでしょうかとのコメントをいただいております。

豊田先生からは、0.03 mg/kg体重を最小毒性量とする判断に同意しますが、同用量を無毒性量とする結果も得られていることを記載してはいかがでしょうかというところ。

浅野先生からは、総合評価に係る追記について了解しました。0.03 mg/kg体重は非常に微妙な用量であると考えます。最後の食品健康影響評価のところの事務局案として、安全係数2を記載しておりますが、安全係数2を選択した根拠を示す意味でも、豊田先生の記述にあるように無毒性量と判断した試験も盛り込んではどうでしょうかというコメントをいただいております。

いただいたコメントを踏まえまして、81ページの12～16行目の下線を引いているところですが、0.03 mg/kg体重という無毒性量が得られている試験もございまして、最小毒性量が無毒性量に近いものと考えられたという文章を事務局のほうで追記しているところがございます。扱いについて御確認いただければと思います。

1回ここで切ったほうがよろしいでしょうか。

○浅野座長

へビーなので、そこで一度切っていただきます。

その他の試験はかなり多いですけれども、68ページからの部分です。

70ページの途中までの部分は前回審議して、場所的にその他の試験へ移したほうがいいのではないかとということで移していただいた試験です。内容については特にコメント等の追加はありませんでしょうか。大丈夫ですか。

続いて、70ページからの赤血球及び脳ChE活性に関する試験、72ページが経時的な変化、73ページの⑤までは特にコメントをいただいておりますけれども、ここまではよろしいでしょうか。

コメントをいただいた部分、【事務局より】とある部分は75ページの②のほうです。0.6 mg、上から2番目のドーズで瀕死の状態が1例認められたというところについて、この動物の扱いについてなのですけれども、高用量の1 mg/kg体重投与群で死亡が認められなかったことから、検体投与による影響としていないというのがEFSA②の考え方です。

多くの先生がこれに同意しますということなのですけれども、この個体が呼吸困難を伴っているので毒性所見とする案というのが事務局より提案されています。これに関しましては赤池先生が御同意されているのですけれども、この点につきましてはどうでしょうか。

○赤池専門委員

微妙な判断だったのですけれども、私は0.3 mgで既に脳のChE活性阻害が出て、振戦も出ているということで、0.6 mgの1例の所見について、呼吸困難も出ていて瀕死の状態ということでしたので、毒性所見としてもいいかなと考えました。

ただ、上のドーズでこういった非常に厳しい症状が出ていないというところまでは考えていませんでしたので、ほかの先生がむしろそちらを重視して、これを毒性所見としないという御判断を下されていますので、特にそれに対して反対するものではありません。

○浅野座長

ありがとうございます。

今、御意見をいただきましたように、ChEに関しましては一番低いところからしっかり

と所見をとられている。これが重要なところだと思いますので、さらに高用量でみられていないということも含めまして、多くの先生方の御意見に従って、0.6 mgで認められた所見に関しましては、毒性所見としないEFSA②の記述と同じにするということによろしいでしょうか。

そうしましたら、次は76ページの⑧の試験になります。ページとしては77ページ。これは、以前の審議のときに相磯先生、義澤先生から幼若ラットを使用した理由について聞かれたところですよ。

この回答に関しては、特に問題はありませんか、義澤先生。

○義澤専門委員

問題はないです。

○浅野座長

続きまして、79ページの【事務局より】とあるところです。この部分は以前に審議されたところで、これについては追加コメントがありませんので確認ですけれども、⑩の用量反応検討試験の中でChE活性が20%まで行っていないというのと、自発運動量減少が認められていますけれども、いずれも統計学的有意差がないということで毒性影響ではないとしたことに関しまして、事務局案に同意しているということを以前書かれています。

これについて、コメントが特に追加でありませぬので、この判定でよろしいでしょうか。

先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

申しわけないのですが、できれば事務局が用意していただいたここは恐らく重要な試験になってくるので、どのぐらいの阻害率かということを表で御確認いただいている先生もいらっしゃると思うのですが、また1点赤池先生にお願いしてしまうのですが、どうも試験によってあまり数字のデータが確からしくない。というのは、脳のChEは20%以下にすんと下がっているのに赤血球が全然動いていなかったり、そういうデータについては本来試験そのものではなくて、そのデータが評価に使えるかどうかということ、もし先生が本来下がるはずのものが下がっていないではないかということをお専門の見地からおっしゃっていただけるならば、そういうものについては一応パラメータとして外すということもあると思うのです。

たしかJMPPRの2008年では、脳は使うけれども赤血球は評価には使わなかったという所見が幾つも出てきていたりしたと思うので、例えば11日の②の試験なのですからけれども、脳は幼若動物でも、大人でも0.3からすんと下がっているのですが、全く赤血球は動いていないのです。例えば、赤血球は末梢神経だからこういうことが十分にあり得るという御判断であれば、それはいいのかもしれないのですが、0.3とか0.6ぐらいから神経症状が出るのにもかかわらず赤血球も全く動いていないというのは、今までの私のChE阻害剤の経験からはあまり考えにくいのです。今ここでどの試験ということではなくて、このパラメータは今回使えないのではないかとすることがもしありましたら、ぜひ赤池先生か

ら御指摘いただければありがたいと思います。

○赤池専門委員

この剤は、特別に末梢での濃度よりも脳の濃度が高くなるというデータはございません。なおかつ多くの試験では、通常のカーバメート系のChE阻害薬と同様に赤血球、脳ChEに対する阻害活性のほうが強くなるという傾向を明らかに示していますので、そういった点では、赤血球のChE活性に対する阻害が脳ChE活性に対する阻害よりも低値であるというのは、どちらが異常であるかという判断はなかなか難しいですけれども、少なくとも適正なデータとは考えにくいものであるとは考えます。

こういった答えでよろしいのでしょうか。

あと、症状との関係で言うとなかなか難しいところはありますけれども、いずれにしても、明らかに症状が出ているのに阻害活性があまり出てないというものはやはりおかしいと考えます。20%というラインを引いておりますけれども、これはいつも議論されていることですが、そのぐらいではまだ行動上の所見は十分にみられないけれども、活性としてそのぐらいからとるということで20%をとっていますので、明らかに所見が行動上出ているのに阻害活性がそれに満たないというのは、やはり行動上の変化のほうが実験上のエラーというものは生じにくいものだろうと思いますので、そちらを信頼すれば、酵素活性に対する作用というのは何らかの原因で少し異常値が出ていると考えざるを得ないと思います。

○浅野座長

吉田先生、今のでよろしいですか。

○吉田（緑）委員

はい。なので、今いっぱい幼若動物の試験が出ていますけれども、幾つかは全く赤血球が動いていなかったりするものもございますので、そういうものをもし評価に使わないのであれば、今回の赤血球のChE値については評価には用いなかったということが議事録に残りますので、表からももちろんそういうものを削除していただくということは、今日で全ての3剤が終わるわけではないということですので、最後まで行くプロセスの中で整理をしていただければありがたいと思います。

以上です。

○赤池専門委員

幼若ラットの場合に、血液脳関門が未発達である可能性はありますので、少なくとも成熟ラットよりは脳に入りやすいということが起こると思います。ただ、それにしても逆転する、つまり、血中の濃度よりも脳の濃度が極めて高くなるということは起こらないと思いますので、同程度、あるいは極端な場合に脳のほうで若干阻害活性が強くなるということは幼若ラットの場合にあり得ても、脳のほうが極めて強く阻害活性が出るという場合には、通常は考えにくいですし、もしそうであるとすればより精密なデータが必要になると思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

今の観点からいいますと、例えば今まで見てきた試験の中ではどれがそれに値する、ちょっと信用できなそうなのというものは何かありますでしょうか。

○赤池専門委員

私が違うところを見ていたらいけないのですけれども、それこそ先ほど吉田先生が御指摘されたのは77ページの表65でしょうか。これはいいのですか。違うところを見ていたのかな。これは大丈夫なのかな。

このデータで、表65の幼若ラットの雄の場合に例えば30分後のデータで見ますと、赤血球を0.1と0.3 mg、その上の0.03もそうですが、明らかに赤血球のほうが阻害活性が低い、脳と比べてあまり阻害されていない。次の4時間後が特にそうです。赤血球はほとんど阻害されていないどころか128%ということですので、これは私の見方が間違っていなければ、活性が上がっているという結果に100%を超えていますからなっているわけです。それに対して、脳ChE活性は0.1、0.3できれいに用量依存的に阻害されているという結果になっていますので、これはどうも赤血球のデータがおかしいのかなというふうには思います。

○吉田（緑）委員

先生、私が思いましたのは、73ページの⑥の用量反応検討試験の②というのがあるのですけれども、74ページの表の62を拝見しますと脳のChE活性阻害が0.3から見られて、症状も振戦等があるのにこれは全く赤血球の値が見えてこないですよ。ですから私は、この試験の赤血球の測定のデータは大変違和感があるというか、あまり採用できないレベルなのかなという気がしたりするのです。

○赤池専門委員

これも逆転していますので、信頼しづらいデータだろうと思います。

○浅野座長

そうすると、その他の試験全体を通して、赤血球のChE、脳のChEの活性の値というのをもう一度見直して整理したほうがよろしいですか。

○赤池専門委員

ただ、これは評価書（案）にどういうふう書き込むことになりますのでしょうか。データとしてここに載せて、なおかつそれが信頼できないと書くのは非常に難しいように思うのです。

○吉田（緑）委員

提案としては、例えば今も評価書の中に影響はなかったというか、「下がらなかった」という表現は少なくとも削除するという措置でいかがでしょうか。下がったか下がってなかったということを私が見ていた74ページの6～7行目に「赤血球ChE活性に検体投与による影響は認められなかった」とステートしてしまっているのですけれども、これについてはわからないので、少なくとも脳の値が下がっているにもかかわらず、赤血球の値が

下がらなかったというような場合は、こういう表現を削除するということがで
うか。

○赤池専門委員

あと、例えばですけれども、その他試験の初めぐらいに赤血球のChE阻害活性が脳
のChE活性阻害と比べて明らかに低値を示す実験があり、カーバメート系の阻害様式から考
えると非常に考えにくいといえますか、起こりにくい現象であるので、それについてはデ
ータ記載するが、作用の判断については言及しないという形の付記をどこかに入れるか
ですね。そういうデータが出たことは事実で、しかも、この評価書に入れているというこ
とは行っているわけですから、それに対してそういう判断は差し控えるという形で言っ
ておけば、読む方も納得していただけるかとは思いますが。

○浅野座長

私自身も赤池先生の御提案に賛成で、その他の試験のChE活性阻害に関する試験に関し
ましては、やはり赤血球ChEと脳のChE活性というものを比較して、判定できるものだけ
を記載したという記述が最初であればすっきりとまとまるかなと思いますので、その判定
をまた事務局案のほうで提案してもらってということでもよろしいですか。それでそれを確
認していくという形にしたいと思います。ちょっと大変なのですけれども、そういうこと
でお願いいたします。

そしたら、続いて81ページのところをよろしいですか。

ここに事務局に追記していただいたことなのですからけれども、その試験自体は⑬ 妊娠ラ
ットを用いたChE活性阻害試験ということで、この結論として、結局0.03 mg/kg体重とい
うのが本剤のNOAELの考え方に微妙に関係してきますので、これのときにChE活性阻害
が20%以上起きているものというのと、無毒性量としてとられるものの両方が存在して
いるわけです。0.03という数字が非常にボーダーになっていて、無毒性量または最小毒性
量の境になると思うのですけれども、今まで赤字の部分があったので、最終評価の
ところ0.3という最小毒性量という判断で係数2を用いている部分をここに記述していただ
いたのですが、このときに一応0.03が無毒性量というのと最小毒性量で両方試験がありま
すので、その点を考慮して0.03が最小毒性量という判断でも、無毒性量に非常に近いとい
うことで2という判定にしていると思うのですけれども、その点について、赤池先生、い
かがですか。無毒性量と決めてしまうというのはちょっとどうかと思いますが。

○赤池専門委員

豊田先生の御提案になると思うのですけれども、私もそれに賛成します。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、ここに赤字で示されたもので記述されたほうが非常にわかりやすいと
思いますので、豊田先生、それでよろしいですか。

○豊田専門委員

今まで違う用量での試験が2つあって総合評価というのは経験があったのですけれども、今回は試験が多くて、同用量で2つ違う結果になったのが私は初めてだったのです。総合評価で無毒性量を判断するという考え方もあるのかもしれないのですけれども、ChE活性阻害で、一番活性の高い30分のところで阻害が出ているというのがあったので、最小毒性量として判断をしたほうがいいのかと思いました。

○浅野座長

義澤先生もいかがですか。よろしいですか。

○義澤専門委員

今あるデータからはそう考えるのだと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、ここの部分は事務局案どおりに進めていきたいと思います。

いろいろたくさんあって大変なところなのですけれども、これを先ほどありましたように赤血球のChE活性阻害と脳のChE活性阻害というのを並べて、判定をしっかりとできるものできないものというので記述を区別していただきたいと思います。

それでは、生殖毒性に関する補足試験のところの説明をお願いします。

○藤井専門職

82ページの2行目から(2)生殖毒性に関する補足試験でございます。

まず①雄ラットの生殖器官への影響検討試験①でございます。こちらは60日間強制経口投与をして影響について検討されたというもので、結果は表69のとおりでございます。

こちらは、過去審議時に義澤先生から精巣酵素の測定材料について、ホモジネートを使用するのか、精液を使用するのかというところでコメントをいただいております。試験の詳細については参照した資料がいずれも海外評価書からですが、詳細な記載がされていないというところで、義澤先生からは了解しましたといただいております。

83ページの2行目から、同じく②雄ラットの生殖器官への影響検討試験②でございます。こちらは先ほどの①で認められた影響の再現性の確認のために、先ほどのラットとは違う系統のSDラットを用いて、10週間の混餌投与、または60日間の強制経口投与により影響の検討がなされております。結果としまして、いずれの投与群でも死亡動物、または精子パラメータへの投与の影響は認められなかったというところ。

また、混餌投与ではというところで11行目から記載をしておりますが、体重増加抑制、摂餌量減少のほか、精巣酵素活性の変動、また、精子前駆体減少による精巣絶対重量減少、精巣における精子形成減少に関連した精巣上体絶対重量の減少が認められたというところでは、こちらは12～14行目のところです。過去の審議時に義澤先生、相磯先生から、14行目の網かけになっている「精子前駆細胞減少を伴う精巣上体及び精巣の絶対重量減少」という記載について、ちょっと意味がわからないのでということで修文案をいただいておりますので、その修文案に基づき、事務局で記載を整えたというところでございます。

強制経口投与の結果ですが、一過性の自発運動の低下、流涎等が認められたほか、精巣及び精巣上体絶対及び比重量減少が認められていますが、そのほか精巣の酵素活性及び病理検査において投与による影響は認められなかったというところがございます。

22行目からは、EFSAでの考察について一部記載をしております。EFSAでは、①、②の試験結果から強制経口投与により認められた一般毒性に対する影響の差について一部考察がなされております。試験に用いられたラットの系統、また、試験開始時の日齢等の違いに起因する可能性が考えられると評価がされており、食品安全委員会農薬専門調査会は、これらの評価は妥当であると判断したという記載案としております。

84ページの2行目から、子宮内または乳汁暴露による雄ラットの生殖器官への影響試験でございます。こちらは妊娠期間中に強制経口投与するもの、または母動物に21日間強制経口投与して、雄ラットの生殖器官への影響について検討がされております。いずれも暴露群の児動物は21日齢で離乳して、その後、90日齢まで飼育されたというものです。

こちらの結果としましては、いずれの暴露群においても、精巣酵素活性の変動が認められて、病理検査においては異常形態精子率増加を伴う精子運動性及び精巣絶対性質減少、精細管縮小、精子形成減少等が認められたというものでございます。

その下、18行目からは、雌マウスの性周期及び卵胞への影響検討試験が2本行われております。1本目ですが、30日間強制経口投与をした結果でございます。性周期検査において、1 mg/kg体重/日以上投与群で性周期数の減少等が認められております。また、1.3 mg/kg体重/日投与群では卵巣重量減少等が認められており、卵巣の病理検査において、1 mg/kg体重/日以上投与群で卵胞の発育不全、黄体数減少、閉鎖卵胞数増加に関連した正常卵胞数減少が認められたところがございます。

29行目からは②の試験として、投与期間が5～30日と変えて行われたというものでございます。85ページの2行目から結果を記載しております。20日間投与では、健全な卵胞数減少、また、閉鎖卵胞数増加が認められております。30日間投与でも同様に卵胞の発育不全であるとか、黄体数減少が認められたという記載としております。

85ページの10行目から⑥ 腹腔内投与による雄マウスの精子への影響について記載をしております。こちらはEFSAの評価書から持ってきておりますけれども、中塚先生からですが、記載について理解が難しいところがあるという旨のコメントをいただいております。EFSAの②の資料では、遺伝毒性試験の項目の中でこれに関する記載がございまして、そのことと関連してなのか、中塚先生からは文章全体については、2 mg/kg体重単回投与群及び0.5 mg/kg体重5回投与群で精子の形態異常が認められたという記載にしてはどうかというコメントをいただいております。

陽性対照に関して、陽性対照とはなっていないので、そのことを記載するか、陽性対照については削除するほうがよいと思いますというコメントをいただいております。よろしければ、いただいたコメントに基づいて、文章全体をシンプルな記載としてはどうかと考えております。扱いについて御検討いただければと思います。

85ページの21行目からは妊娠初期投与試験でございます。こちらは妊娠1～5日に強制経口投与した試験でございます、結果は表70のとおりです。中塚先生から児動物の所見の記載についてコメントをいただいております。この試験はカナダの評価書に基づいて記載をしているところですが、児動物の所見について遅延や増加抑制ではなくて、その反対の所見かと思えますというところですが。

【事務局より】として、カナダの評価書の記載をそのまま記載しているところですが、確かに原語のとおり読みますと御指摘のとおりかと思えます。一方、生殖発生毒性試験全体的には、児動物の発育遅延であるとか体重増加抑制等が認められているところがございます、この試験の所見の記載を含めて、扱いについて御検討いただければと思えます。

その下、86ページの5行目からは妊娠中期の投与試験でございます。妊娠8～12日に強制経口投与をした試験で、こちらと同じくカナダの評価書から記載をしております。結果は表71のとおりです。中塚先生から表の中の所見名の記載について適正化のコメントをいただいております、いずれも事務局で修正を行っております。

87ページの3行目から、ウサギの8週間免疫毒性試験について記載をしております。また、その次の25行目からはマウスを用いた発達免疫毒性試験について記載をしております、いずれもEPAの評価書からによるものです。当初、事務局案をお送りした際には、この2試験について記載順が逆となっておりますが、中塚先生からEPAの評価書の記載のように試験内容の順に沿って記載、免疫毒性試験を先にしてはどうかというコメントをいただきましたので、今回事務局で修正を行っております。免疫毒性試験については免疫毒性の有無について明らかとならなかったというまとめとしております。

また、発達免疫毒性試験については、いずれの投与群でも出産児数、児動物の生存率に検体投与による影響は認められませんでした、生後14日まで低体重/体重増加抑制が認められたというところと、生後101及び400日にIgG₁増加が認められたが、生後800日では認められなかったという結果となっております。

88ページの15行目からは、ヒトにおける経口投与試験の結果について記載をしております。こちらは単回カプセル経口投与をして、試験が行われております。赤血球ChE活性の測定結果が表73、また、投与後24時間の尿を試料とした代謝物の同定・定量の結果は表74のとおりでございます。

赤血球ChE活性の結果としましては、一番上の0.25 mg/kg体重投与群で最大63%の阻害が認められていますが、投与6時間後には回復したというもの、また、一番下の0.05 mg/kg体重投与群でも最大22%の阻害が認められています。尿中の主要代謝物としては、E及びFが認められたという記載でございます。こちらについては今回報告書が提出されており、詳細な情報を追記してございまして、赤池先生から御了解をいただいております。

その他の試験については以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら、生殖毒性に関する補足試験です。82ページに以前義澤先生から材料についてのお問い合わせがありましたけれども、ちょっと不明ということですね。

○義澤専門委員

はい。

○浅野座長

83ページも網かけの部分を適切な文言に書きかえていただいています。これでよろしいでしょうか。

○義澤専門委員

ちょっと日本語が変なので、豊田先生に。我ながら変な日本語だなと。

○浅野座長

豊田先生。

○義澤専門委員

精子前駆体という言葉はおかしいと思うので、何かいい用語があれば。

○吉田（緑）委員

これというのは、恐らくスパームに至るまでのところなので、私は前駆体でわかると思います。

○義澤専門委員

前駆体でよろしいですか。

○吉田（緑）委員

多分理解できると思います。

○義澤専門委員

例えば前駆体細胞とか。

○吉田（緑）委員

前駆体でよろしいのではないですか。きっといろいろなタイプのものが出てくると思うので、私は先生の記載に同意をします。

○義澤専門委員

わかりました。もう8年も前なので忘れていた。

○浅野座長

ありがとうございます。この修文で進めていきたいと思います。

今度は85ページの10行目にあります腹腔内投与による雄マウスの精子への影響というところで、中塚先生から御意見をいただいています。

中塚先生、ここでちょっとコメントをお願いできますでしょうか。

○中塚専門委員

書いたとおりで、何を言いたいのか全然わからない。EFSAの記述を翻訳されているだけなので、何を言いたいがわからないどころか、1.0単回投与群の2.07というのは、対照群の1.9とどれだけ違うのかというのが1つと、もちろん有意差はありませんということで、

これは書くべきではないのではないかというのと、陽性対照群の10%で、頻度が上がっていますけれども統計学的有意差がないので、陽性対照になっていないということなので文章を直すのと、陽性対照については削除するか、陽性対照となっていないことを書かないと正確な記述ではない。要するに、評価していないですよね。数字を羅列しているだけで、何が言いたいのかがさっぱりわからない。

○森田専門委員

これは腹腔内投与で実施されたもので、EFSAの評価書を見ると“Mutation Research”にパブリッシュされたものです。ほかに染色体異常や小核も含めて精子の形態異常試験がなされているわけですが、ほかの知見は全く採用されていません。腹腔内投与による染色体異常や小核試験のデータは遺伝毒性のところでは採用されていないわけです。にもかかわらず、ここで精子の形態異常だけ腹腔内投与でやられた試験をあえて載せる必要は全くないと思います。少なくとも、精巣関連の所見というのは別のところでも認められているわけですから、わざわざ適切な投与経路でもない試験の知見をあえて載せる必要はないと思います。

○浅野座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

82ページから始まる生殖毒性に関する補足試験なのですが、中塚先生、これで一体何が言いたいのか。我々の結論は何かということに記載しないのであれば、EFSAの報告書に以下のようなことが記載されている、でも、我々は手を触れないというのも一つだと思います。我々が生殖発生毒性があるところの剤で判断したのであればちゃんと記載しなければいけませんし、どう見ても催奇形性も、繁殖に対する毒性というのも、どうもChEの作用が強いような用量ばかりですよね。我々が生殖発生毒性、免疫毒性に関してもある剤だと判断したのであれば、もし判断するに至らないというのであれば、以下の情報が記載されている、で逃げるというのも一つかなと思います。中塚先生のおっしゃるとおりだと私も思います。

もし、我々が判断したのであれば、食品健康影響評価に最終的な結論を記載しなければいけませんし、どうもいろいろな国がその国の判断基準で要求したことを丁寧に記載していただいているということかなかなと思って、私は拝見しておりました。

○浅野座長

ありがとうございます。

中塚先生、少なくとも（2）生殖毒性に関する補足試験の全てに言えることだという判断でよろしいですか。必要な試験ということで書かれているわけではないと。細かいところだと、結構直さなくてはいけないところがありますよね。

○中塚専門委員

全体的には、腹腔内投与試験もそうですし、強制経口投与もあるし、用量が繁殖毒性で

用いた用量より全然、投与経路も違うし、一般的に高い用量を使っているという形で腹腔内投与以外の変化については、どちらかというに変化があるという形で捉えているのですが、精巣の酵素レベルは別にして、病理的所見というのは精巣毒性を示唆する所見としてクリアに書かれていると思うのですが、⑥の腹腔内投与の実験だけが結果の羅列で、変化があるのだらうなという形にはなっているかもわからないですけれども、書き方として⑥以外はあまり気にならなかったです。

○吉田（緑）委員

先生がそうおっしゃっても、基本となる試験で精巣毒性というものがげっ歯類で見えてきていないのです。そういう場合はどうされますか。それでも精巣毒性がありとされるのであれば、それは先生方の御判断なのですけれども、どうなのでしょう。このものはげっ歯類において精巣毒性があるのでしょうか。この用量は十分毒性試験が90日等で行われていた用量ですよ。

○堀本座長代理

補足説明しますと、私も吉田先生が言われたように、これを見ていて精巣毒性があるように見えるけれども、この剤で、カーバメート系であまりこういうものはないので、どういうメカニズムでこういうものが出るのかというのがわからない部分もあるのです。本来のガイドラインで決められた試験の結果からいくと、そういうことを示唆するような結果は得られていなくて、この試験だけがすごく突出した結果が精巣毒性みたいな形で非常に出ているので、どういうことかなと思っていたのだけれども、今、吉田先生が言われたように、ここの部分でいくと精巣毒性があるという結論をつけるには、データだけでいくと条件的には非常に異常かなという部分があるので、今、言われたようにこういう情報もあるという形の、まさにサジェスションをいただいたような形の書き方のほうが評価をする意味では適切かと思います。そのまま記載しただけでは、結局結論が何なのかというのがわからないので、この委員会としては、本来の試験の中での評価をして、こういう情報もあるというぐらいのところでおさえていいのではないかな。

逆にこれを同列で書くと混乱してしまって、この剤の毒性のプロファイルは一体何かということになってしまうのです。私自身も見ていて、並列で書いてあったから混乱して、一体どうなのだろうとってしまうので、ちょっと整理した形で書いたほうが私としてはいいのかなと思っています。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

まさにガイドラインで求められている一般の普通の試験で出ていないところというのをほじくり返して、無理やりつけているような感じもしますよね。そこで認められて、剤のプロファイルとして出てきたものではないところということで、先生方から御意見をいただいたように、(2)の生殖に関する試験のところでは

先ほどのChE活性自体もいろいろ試験の内容から見ると、もう一度精査しなければいけ

ないところがあるのですけれども、生殖毒性に関する補足試験の部分というのは、ここでの評価に関しては特に問題視していないというか参考程度であって、EFSAの資料には記載があったという形の取り扱いでよろしいですか。それで大丈夫ですか。

そういう取り扱いにしたいと思えますのでお願いいたします。先生方からの御意見は非常にごもつともなところがありますので、そうしたいと思えます。

そうしましたら、出てきた内容についてはそのように記載するという。特に85ページの⑥の試験はこれ自体を残す必要があるかというところなのですから、EFSAに書いてあるのだから残して、同列な扱いで評価に使っていないということを明記すればいいかなと思えますけれども、よろしいですか。

何か事務局のほうでありますか。

○横山課長補佐

先ほど、森田先生から御指摘がありましたけれども、腹腔内投与でもありますし、中塚先生の御指摘ではこの試験が特に理解不可能ということですので、全体的な整理は御指示いただいたとおりやるとして、⑥の試験は削除してはいかがかと思って伺っていました。

○浅野座長

いかがですか。

これがあると混乱するというか、EFSAの資料に書いてありますけれども、これ自体を評価書で取り上げる必要もないという判断であれば除きたいと思えますが、よろしいですか。

○堀本座長代理

それでいいと思えます。

○浅野座長

森田先生もよろしいですか。

○森田専門委員

はい。

○浅野座長

⑥の試験に関しましては除いていただきたいと思います。

○森田専門委員

あと1点だけ。

中塚先生から陽性対照で有意差がついていないとおっしゃいましたけれども、恐らく陽性対照は統計処理をしていないだけだと思います。

○中塚専門委員

そうでしたでしょうか。

○森田専門委員

多分ですよ。

○中塚専門委員

やっていないから、ついていないということですか。

○森田専門委員

はい。

○中塚専門委員

そこまで読んでいません。すみません。

○浅野座長

10%までありますからね。

○中塚専門委員

生殖毒性よりは、遺伝毒の試験ですよ。

○浅野座長

わかりました。どうもありがとうございました。

○堀本座長代理

あと、テクニカル的なところなのですけれども、こんなにたくさん番号を振った経験があまりないので、⑥の①とか丸番号ばかり同じものがあるってすごく区別しづらい。今まではどうしていましたか。片括弧とか両括弧の次は丸がついてというテクニカル的なところで、こんなにたくさん試験、同じものがあるって、⑥の①、⑦の②というところのつけ方、区別というのはありましたか。

○横山課長補佐

失礼しました。

食安委全体のフォーマットがあるかと思imasので、念のため確認します。もしこれが全体フォーマットでしたら申しわけありません。

○堀本座長代理

構いません。

○浅野座長

せっかく御指摘いただいているので、86ページの中塚先生の御指摘です。3行目の四角の中にある内容で、所見が反対の意味ではないかということなのではすけれども、これについていかがですか。

○中塚専門委員

これは、英語でいくと絶対反対の英語になるのですけれども、事務局の言われる生殖発生毒性試験で児動物の発育遅延、体重増加抑制、要するに遅れているものが出ているというのですが、これは妊娠初期投与なので、あくまで妊娠中期の投与の試験と同じ結果が出るとは限らない。

古い話ですけれども、特に初期については私らが生殖発生毒性を始めたようなころに法則があって、妊娠初期に投与すると、胎児あるいは産児に及ぼす影響というのはオール・オア・ノーと習っていたのですよ。必ずしもそうではないのですけれども、少なくとも妊娠中期に起こる変化と同じ変化が起こるだろうと想定して書くのは間違いだと思うので、

これは英語をそのまま素直にやったほうが良いというので、体重増加がインクリーズしているわけですね。意味のある変化とは思いませんけれども、その書き方にしたほうが良いと思います。要するに、妊娠初期投与であろうが、ほかの実験であろうが、結果を同じにするために英語を違うふうを書くというのは間違いということです。

○浅野座長

ここはよろしいですか。

これはカナダの報告書。

○横山課長補佐

承知いたしました。

○浅野座長

原文に従った書式にして、いずれにしても、この内容に関しましては今回の評価書の判定には参考資料として載せることとなりますので、原文に忠実なように確認をお願いいたします。

86ページの下の方、5行目以降は中塚先生の修文案に修正していただいている。全て修正してもらってよろしいですか。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

もう一つ、発達免疫毒性と8週間の免疫毒性は順番が逆という御指摘をいただいて、中塚先生の御指摘どおり変更されています。内容に関しましてはよろしいですか。中塚先生。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

ヒトに関する内容につきまして、赤池先生から御了解いただいておりますが、ほかの先生方、内容はよろしいでしょうか。追加でコメントがある先生がいらっしゃいましたらお願いします。大丈夫ですか。

そうしましたら、試験の内容に関しましては一通り見終わったということでお願いいたします。

よろしいですか。事務局のほうで整理する必要はありますか。

○横山課長補佐

とりあえず事務局のほうで直しますので、そちらの御確認をまたお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

そしたら、次は食品健康影響評価に行っているのでしょうか。

○横山課長補佐

最終的な御判断につきましては、ほかに2剤ございますので、そちらも御覧いただいて

からお願いしたいのですけれども、今日は記載ぶりの確認ということで食品健康影響評価の内容を御確認いただければと思います。

○浅野座長

お願いします。

○藤井専門職

それでは、91ページの食品健康影響評価というところで、一応今日の時点のまとめの案とさせていただきます。

3行目からラットを用いた動物体内運命試験の結果について記載をしております。また、10行目からヤギ、ニワトリを用いた畜産動物による体内運命試験の結果について記載をしております。

13～15行目が植物体内運命試験の結果でございます。また、16行目からはウシを用いた乳汁移行試験と畜産物残留試験の結果について記載をしております。

19行目が各種毒性試験結果からというところで、カルボフラン投与による影響は、主に体重の増加抑制、また、赤血球及び脳ChE活性阻害並びに精巣及び精巣上体、こちらは精細管の変性等で「ラット及びイヌ」と書いておりますが、ラットは削除になるかと思えます。イヌだけでよろしいかを御確認いただければと思います。発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったとしております。

また、23行目からですが、ラットを用いた2世代繁殖試験並びに発達神経毒性試験において児動物の生存率低下、ラットを用いた発達神経毒性試験において産児死亡数増加及び児動物の発達遅延が認められたという記載案としております。

26行目からですが、植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRRを越える代謝物としてC、E、F及びG、これらはいずれも抱合体を含むもの。また、並びにYが認められたとしております。代謝物C、E、F及びGはラットにおいて認められていますが、代謝物Cの急性経口毒性はカルボフランと同程度であり、復帰突然変異試験及び遺伝子突然変異試験の結果は陽性であった。代謝物E、F、Gについては、急性経口毒性がカルボフランに比べて弱く、代謝物Yはフェノール代謝物の抱合体であった。以上のことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をカルボフラン及び代謝物C（抱合体を含む）と設定したという記載案としております。

その下のボックスですが、森田先生からのコメントについては、先ほど遺伝毒性のところでお紹介をしたとおりでございます。

また、清家先生からもコメントをいただいております。暴露評価対象物質の決定に同意しますというところです。カルボスルファンを用いた試験のため参考資料扱いになっておりますが、残留試験のことですけれども、代謝物Cはカルボフランと同等、もしくはカルボフランよりも多く残留している例が多いですとコメントをいただいております。

92ページの4行目から、ADI、ARfDに関する記載です。本剤はカーバメート系化合物であり、毒性試験の結果から動物種を問わずChE活性阻害が認められたというところ。阻害

作用については、比較的短時間での可逆性を有すること、また、動物体内運命試験の結果から排泄が速やかで、体内への蓄積性が認められなかったことから長期間の暴露による食品健康影響評価に当たっては、ChE活性を一時的に阻害する単回暴露の反復により評価することは可能であると考えられ、農薬専門調査会は単回経口投与による試験結果を食品健康影響評価に用いることは妥当であると判断したという記載案としております。

その下、11行目から各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値はというところで、先ほども御確認いただきました、ラットを用いたChE活性阻害試験の総合評価における最小毒性量は0.03 mg/kg体重であった。この最小毒性量は、ChE活性阻害の用量反応検討試験④における雌の幼若ラットの脳ChE活性阻害により認められ、その程度は毒性影響の判断基準とされる20%であった。また、同試験における雄の幼若ラット及び雌雄の若齢成熟ラット並びに用量反応検討試験③における雌雄の幼若ラットでは、無毒性量として0.03 mg/kg体重が得られており、最小毒性量は無毒性量に近いものと考えられたことから、追加の安全係数には2が適当であると考えられたとする案としております。また、投与期間の長短の影響は認められなかったことから、短期試験であることによる追加の安全係数は不要と考えられたとしております。

以上のことから現時点の案としましては、ラットを用いたChE活性阻害試験の総合評価における最小毒性量0.03 mg/kg体重を根拠として、安全係数200で除した0.00015 mg/kg体重/日を許容一日摂取量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）と設定したとする記載案としております。

その下のボックスについて御紹介します。過去審議時に義澤先生と相磯先生からいただいたコメントでございます。

（1）としてADI設定についてです。カルボスルファン抄録の別冊のところでは、イヌの慢性毒性試験のNOAEL0.1 mg/kgを用いることを主張しています。ラットを用いたChE活性阻害試験の最小毒性量0.03 mg/kgを用いるべきかどうかです。同系の多剤の場合、幼若ラットの急性神経毒性試験データが必ずしも存在するとは限りません。今回の場合は他の剤に比べて厳しい評価になってしまう可能性があります。もし、成熟ラットの無毒性量0.03 mg/kgを採用すれば、追加係数2は必要ありませんというところで、データがある以上、そのデータを採用する方針でしょうかというところと、追加の安全係数2について過去の審議に合わせている係数でしょうかというところです。

（2）として暴露評価対象物質についてです。植物における主要代謝物Cには、親化合物と同等の急性経口毒性が認められ、また、遺伝毒性も認められたことから、暴露評価対象物質に含めることには賛成ですというコメントでございます。

植物における主要代謝物CのLD₅₀は、雄で21.1 mg/kg体重、雌で19.5 mg/kg体重です。一方、原体のLD₅₀が雄で8.6～10.5 mg/kg体重、雌で9.5～8.0 mg/kg体重となっていて、主要代謝物Cの急性毒性は親化合物より弱いと考えられます。

暴露評価対象物質の選定基準は、急性毒性に関しては親化合物と同等以上であったと記

憶しております。

遺伝毒性陽性の所見から考えて、暴露評価物質選定基準は、急性毒性に関しては親化合物と同等以上であったとしても、考慮すべきのように思います。急性毒性の場合、この程度の違いなら、再試験をするとひっくり返る可能性がありますというコメントをいただいております。

ARfDについてというところで、カルボスルファンの抄録の中では、ARfDの設定は必ずしも必要ないということ。必要であればJMPRの考え方（安全係数25）というところで設定すべきであると主張しています。カルボフランの国内販売の有無にかかわらず、急性毒性が強いことからARfDの設定が必要と考えます。安全係数をどのようにすべきかですが、安全係数200で過去に議論がされたのでしょうかという旨のコメントでございました。

【事務局より】としまして、この剤の初回審議において、カーバメート剤であるということと急性毒性試験の所見をもって慢性の指標をつくることに問題はないということ、また、暫定的ではありますが、EFSAの評価結果に基づいてADIを0.00015 mg/kg体重/日とする案が妥当という判断がその当時にされております。

最小毒性量の最小値を用いて、ADIの設定をした例というのは過去にございまして、一般的には追加係数3というものが用いられていますが、毒性用量として無毒性量に近いものと考えられた剤では、追加の係数として最初の2が用いられたという事例もあるところでございまして、義澤先生からこれらにつきまして了解しましたと前回確認いただいたときにコメントをいただいているところでございます。

以上となります。

○横山課長補佐

1点補足なのですが、91ページの28～30行目のところに代謝物Cの記載がありますが、遺伝毒性につきましてはまた検討していただきますので、ここの記載は変わるという前提で御審議いただければと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

食品健康影響評価については、全剤を見てからの判断になると思います。どうしてもというところだけ、これはというものを見ておきたいのですけれども、先ほど議論がありました19行目、20行目、21行目の精巢及び精巢上体は、先ほど事務局からラットは消すという話がありましたが、これはイヌに関しても結局ないですね。だからここの精巢に関する記述の部分は消していただきたいと思います。

あと、どうしても気になる、今日のうちに確認しておきたい点はありますか。大丈夫ですか。前回の審議に関しても、義澤先生から御了解をいただいておりますので。

○義澤専門委員

いろいろコメントしてしまって、すみません。

○吉田（緑）委員

その前に91ページの代謝物Cなのですけれども、確かに急毒も非常に強いし、かつ、構造からいいますと、これも恐らくカーバメート系の構造を持っているので、恐らくChEの阻害作用があると考えられますので、むしろそういうところも加えていただいて、名前からしても急毒のところだけではないというところは、構造的にもそうなのだということを加えられるのはいかがでしょうか。

○浅野座長

どうもありがとうございます。それも加えた形でまた御提案いただければと思います。そのほか、今日確認しておきたいところはよろしいですか。

ADIとARfDに関しての最終的な結論というのは、大体この剤については、いいのではないかと思うのですけれども、またほかの2剤を審議していく中で振り返られれば振り返っていきたいと思います。よろしいですか。

○吉田（緑）委員

もう一点、総合評価のところでは本剤においては、感受性の高い幼若だけだと11日というのはなかなか想像が付きにくいので、これは記載されるかどうかというのは先生方の御議論なのですけれども、通常使わない非常に幼若な動物が出されてきて、繰り返しの実験においても脳の抑制が見られるということなので、今回は大変感受性の高い動物を使ったということはどこかに記載してもよろしいのではないかと思うのです。追加の係数に関して感受性の高い動物を使ったので、むしろ100プラスアルファというのが、NOAELがとれていけば必要ないというところに恐らく結びつくでしょうし、そこで一言記載されるというのはいかがでしょうか。今回はこれで決めなくてもよろしいですけれども。

○浅野座長

こちらの本文中には書いてあると思うのですけれども、この健康影響評価についてもぱっと出されると、また振り返らなければいけないというのが、長くなるというので短くするという傾向もあります。重要ところは残していければいいのではないかと思いますので、今、吉田先生が言われた内容もここに書き込むということでもよろしく願いいたします。

カルボフランにつきまして、ほかはよろしいでしょうか。

10分ほど休憩して、次の剤のできるころまで行きたいと思います。次は4時10分をお願いします。

（休 憩）

○浅野座長

それでは農薬(カルボスルファン)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。

○藤井専門職

それでは、資料3を御覧ください。農薬評価書（案）カルボスルファンでございます。

審議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。この剤ですが、2011年に厚生労働省から食品健康影響評価について要請があったものでございます。本剤につきましては、2011年の当時、1度部会で御審議いただくために先生方に評価書（案）をお送りしたところだったのですが、カルボフランの審議で時間切れでございまして、また、先月の部会でも時間切れとなりましたので、部会での審議は今日が初めてということになります。

今日御用意している評価書（案）につきましては、7月、部会前にお送りした際に先生方からいただいたコメントについて、前回審議時としてコメントを掲載しているところでございます。また、一部、2011年のときに御確認いただいた際にいただいた確認事項についてもございまして、そちらを評価書（案）の中に記載しているところでございます。

このものにつきましては、10ページに概要がございまして、構造式については28行目から記載のとおりでございます。

開発の経緯としましては、カルボフラン誘導体として開発されたカーバメート系殺虫剤でございます。やはり同じく、AChE活性を阻害することによって殺虫活性を示すと考えられているものでございます。

国内では1983年に初回農薬登録されて、今、暫定基準値が設定されております。海外では、南米、アジア等で登録がされております。また、今回、魚介類への基準値設定の要請がされているものでございます。

12ページ、1行目から安全性に係る試験の概要でございます。

まず、10行目からラットの動物体内運命試験①でございます。

18行目から吸収ですが、投与後168時間の吸収率は少なくとも74.0%と算出されております。

分布について、24行目から記載のとおりでございまして、標識体によって一部異なりますが、フェニル基標識体投与群ではほとんどの試料で検出限界未満、また、ブチル基標識体投与群では、肝臓、脂肪、皮膚で比較的高い残留放射能が認められたという結果です。

13ページ、6行目から代謝の試験でございます。尿中に未変化体はほとんど認められず、主要代謝物としてC、E、F、G等が主にグルクロン酸または硫酸抱合体として認められております。また、ブチル基標識体投与群ではP及びWが認められております。

糞中の主要成分としては、未変化のカルボスルファンのほか、代謝物B、C、P等が認められております。

14ページの表3につきまして、篠原先生から前回審議時のコメントをいただいております。15ページの7行目からのボックスに記載のとおりです。具体的には、表3の4 mg/kg 体重反復投与の糞の試料の雌のところに入っている「E (0.0)」というのが入るのではないのでしょうかという趣旨のコメントをいただいております。事務局の記載が漏れておりましたので、その分追記を行っております。

15ページ、9行目から排泄です。結果は表4のとおりです。投与後168時間で、尿中に65.4%TAR以上が排泄されたというところ。糞中には21.8%TAR以下、また、呼気中排泄率は16.7%TAR以下というような結果でございました。

16ページ、4行目からラットの代謝試験②でございます。

まず、こちらは【事務局より】として8行目からボックスがございまして、抄録には「Simonsen albino ラット」という記載がございましたが、報告書を確認しまして、SD系統由来ということでしたので、評価書では「SDラット」と記載する案としております。こちらは平塚先生、篠原先生から御了解をいただいております。

10行目のところ、吸収ですが、投与後96時間の吸収率は少なくとも64.4%と算出されております。

また、その下の分布ですが、残留放射能濃度は、血液、肝臓、腎臓、肺、心臓及び脾臓で比較的高く認められております。顕著な性差は認められなかったという結果でございませぬ。

ページをおめぐりいただいて、17ページの4行目からのボックスです。平塚先生から、過去の送付時にいただいたコメントとして、抄録の代謝分解物一覧表の記号Uの構造式が過っているというところ、コメントいただいております、事務局から、この点については申請者に伝えたいと思います。

また、篠原先生からもコメントをいただいております。表5に関しまして、血液より低濃度の臓器は示さないという形と理解しますが、3 mg/kg体重投与群のフェニル基標識体とカルボニル標識体は、血液中濃度が測定されていないので、何らかの説明が必要ではないでしょうか。ブチル基標識体の血液濃度より高いものを示すなどというところをコメントいただいております。

御指摘いただいた2つの標識体の血液中濃度が測定されていないことについては、表5の注釈のとおりなのですが、今回、事務局のほうでは、参照した資料に記載がされている臓器及び組織中濃度について、表5の中にまとめたというところがございます。

17ページ、6行目から代謝でございませぬ。いずれの投与群においても、尿及び糞中に未変化体は認められず、ラット体内でカルボスルファンは速やかに代謝されると考えられました。主要代謝物として、尿中ではC、E及びGがいずれも抱合体を含む形で認められているほか、Pも認められております。糞中ではK、R等が認められたという結果でございませぬ。

18ページ、6行目からのラットにおける主要代謝経路のまとめでございませぬ。こちらは過去、評価書（案）を御覧いただいたときに平塚先生から御修文案をいただいております、今回、改めてこの動物体内運命試験の①、②の結果を踏まえまして、記載を事務局のほうで整理しております。記載案について、平塚先生、篠原先生から、確認しましたというコメントをいただいております。

19ページ、2行目から排泄でございませぬ。結果は表7のとおりですが、いずれも排泄が比較的速やかで、標識体によって異なりますが、主に尿中または尿及び呼気中にそれぞれ

排泄されたという結果でございます。

19ページ、15行目からヤギの代謝試験でございます。投与放射能は主に尿中に排泄されております。主要代謝物でございますが、C、F及びGがいずれも抱合体を含む形で10%TRRを超えて認められております。また、ブチル基標識体投与群では、主要代謝物として乳汁中でZ2及びZ3、肝臓でXが、それぞれ10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

この試験に関しまして、21ページが一番下のボックスのところです。評価書の作成に当たって、それぞれ報告書の該当ページを参照したというような記載を【事務局より】に入れさせていただいております。いずれも平塚先生、篠原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。

また、22ページに行っていただいて、2行目からニワトリの試験でございます。こちらについては、抄録では試料中の主要代謝物に関する情報が記載されておらず、一方、JMPR③という資料ではその記載がございまして、JMPRの評価書も参照して記載を整理したというところがございます。平塚先生から御了解の旨、コメントをいただいております。

本文中ですが、12行目のところです。篠原先生から、卵黄中の濃度の単位について $\mu\text{g/g}$ のほうがよろしいのではないかという旨、コメントいただきまして、事務局で修正を行っております。

主要代謝物でございますが、22行目からの記載のとおり、フェニル基標識体では大腿筋でC、肝臓でFが10%TRRを超えて認められております。また、ブチル基標識体投与群では代謝物Pが10%TRRを超えて認められております。

23ページの5行目からのボックスでございますが、こちらも表中の数字の記載について、抄録と報告書で一部数字の誤記と思われるところがありましたので、報告書を参照して記載したというところ、平塚先生と篠原先生から御了解の旨、コメントをいただいております。

動物体内運命試験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す。

そうしましたら、振り返りまして、12ページから進んでいって、14ページの表ですね。4 mg/kg体重の反復投与のところ、「E(0.0)」というのを篠原先生に書き加えていただいております。

それから、次の15ページの排泄、ここも修文がされているところですね。

16ページが、SDラットに変更されているということになります。

17ページも、前回審議時の内容につきまして、コメントが書かれております。

ここまでいかがですか。篠原先生、大丈夫ですか。

平塚先生も大丈夫ですか。

17ページから代謝になります。代謝のところでは、18ページに平塚先生からのもとの修

文というのが反映されたのが6行目から書かれています。この辺の内容に関しては、平塚先生、いかがでしょうか。大丈夫ですか。

次に、排泄に入るのかな。ヤギが追記されて、21ページの【事務局より】の内容に関しましても、平塚先生、篠原先生から、前回、了解しましたという旨が書かれています。これもよろしいですね。

それから、22ページ、篠原先生の御指摘で、12行目、 $\mu\text{g/g}$ に変更されています。

23ページ、これも前回のところですね。前回既に解決されている内容です。

それから、24ページと、前回指摘されたところは修正されていると思いますけれども、さらに追加してコメント等、篠原先生、ありますか。大丈夫ですか。

○篠原専門委員

はい。

○浅野座長

平塚先生、いかがでしょうか。

○平塚座長代理

特に大丈夫です。

○浅野座長

ありがとうございました。

ほかの先生からコメント等がありますでしょうか。大丈夫でしょうか。

そうしましたら、植物体内運命試験のところをお願いします。

○藤井専門職

では、25ページの7行目からお願いいたします。植物体内運命試験です。

まず、水稻の試験が①から③と続いております。①の試験でございますが、こちらは土壤処理区、また、土壤及び穂に処理した区という試験区になっております。土壤処理区においては、茎葉における主要代謝物として、B、C及びEがいずれも抱合体を含むものとして、10%TRRを超えて認められております。また、土壤及び穂に処理した試験区では、穀粒における主要成分として未変化体のほか、代謝物Bが抱合体を含むものとして、10%TRRを超えて認められております。

また、28行目からですが、この試験、カルボスルファンの標識体を用いたものと、代謝物B、こちらはカルボフランですが、カルボフランの標識体を用いたものをそれぞれ行われて、比較試験のような形で行われておりますが、そのまとめとしまして、未成熟水稻において両標識体による植物体内における代謝物濃度及び主要代謝経路に顕著な差は認められなかったという結果となっております。

続きまして、26ページ、7行目から水稻の試験②でございます。こちらは先ほどと標識部位が異なるカルボスルファンを用いた試験でございます。同じく土壤処理区では、茎葉では代謝物Pが認められておりますが、10%TRR未満というような結果でございます。また、土壤及び穂に処理した試験区では、穀粒における主要成分として、未変化体のほか

代謝物Pが、こちらは10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

27ページ、13行目から水稻③でございます。参考資料としているものです。こちらの試験については、カルボフランの評価書にも同様の記載がございまして、カルボフランを御審議いただく際に、内容については御確認をいただいているところでございます。カルボスルファンを用いた試験でもございまして、本評価書（案）にも記載をしているところで

す。清家先生から、23行目の二重下線部ですね。「放射能は葉部に一様に分布し」という記載に関しまして、抄録に記載がないので削除してはどうかというコメントをいただいておりますが、こちらは報告書の中で記載がございまして、この部分についても、カルボフラン評価書で御審議いただいた際に清家先生に御確認をいただいております、事務局案のとおり記載はそのままというところ、前回御確認をいただいております。今回、改めて清家先生からも、コメントを撤回して事務局案を残してくださいという旨、コメントを頂戴しております。

28ページ、2行目からとうもろこしの試験です。結果は表16、17のとおりです。主要代謝物としては、B、C及びGがいずれも抱合体を含むものとして、また、代謝物Pも10%TRRを超えて認められたという結果です。

この試験に関しまして、30ページの4行目からのボックスで、評価書（案）では総残留放射能から算出される値として、抄録の403ページを参照して各代謝物の残留放射能濃度について記載をしたというところで、清家先生から確認しましたという旨、いただいております。

その下、6行目からだいずの試験です。こちら主要代謝物としては、茎葉でB、C及びGが抱合体を含むものとして10%TRRを超えて認められております。子実では代謝物C、E、F及びGが、いずれも抱合体を含むものとして認められていますが、10%TRR未満という結果でございました。

この試験も、31ページの7行目から【事務局より】として、評価書中の数値の記載等に関しまして、報告書等を参照したという旨、記載をしております。清家先生から、確認をしましたという旨のコメントをいただいているところでございます。

31ページ、9行目からてんさいを用いた試験です。こちら、葉面処理区においては、葉における主要成分として、未変化のカルボスルファンのほか、代謝物C、F及びGが抱合体を含むものとして、また、P及びTが10%TRRを超えて認められております。根では、主要代謝物としてTが10%TRRを超えて認められたほか、Pも認められたというところ

です。続きまして、33ページ、9行目からオレンジを用いた試験です。こちらはJMPPRの評価書に基づいて記載を入れているところです。いずれの標識体処理区においても、果実において投与放射能の大部分は果皮及び果皮洗浄液中に認められたという結果です。

主要成分としては、未変化のカルボスルファンのほか、代謝物B及びPが10%TRRを超えて認められております。

34ページ、13行目からは植物における主要代謝経路のまとめを記載しております。

その下、19行目からは土壤中運命試験でございます。

まず、好氣的土壤中及び嫌氣的湛水土壤中運命試験について記載をしております。35ページをおめくりいただいて、結果ですが、カルボスルファンはいずれの処理区でも速やかに分解されて、主要分解物としてB及びPが認められたという結果です。推定半減期としては3日程度というような算出がされております。

また、36ページ、3行目から好氣的湛水土壤中運命試験でございます。こちらはEFSA評価書に基づいて記載をしております。清家先生から、確認しましたというところと、特段のコメントがない旨、いただいております。主要分解物としては、B、また、Eが認められたというような結果でございます。

16行目からは土壤表面光分解試験が行われております。この試験でも、いずれの処理区でもカルボスルファンは速やかに分解がされており、主要分解物としてB、また、ページをおめくりいただいてPが認められたという結果でございます。

その下、8行目からは土壤中光分解試験です。こちら主要分解物としてはPが認められております。

21行目、また、29行目からは土壤吸脱着試験について、カルボスルファンを用いたものと代謝物Pを用いた試験、それぞれ記載をしております。結果は本文中に記載のとおりでございます。

38ページに行っていただいて、1行目から水中運命試験です。まず、加水分解試験ですが、pHが幾つかあるのですけれども、いずれのpHにおいても主要分解物としてはB、また、pH 7では主要分解物P、pH 9ではEも認められているというような結果でございます。

その下、31行目からは水中光分解試験①です。こちら主要分解物としてはB、また、Pが認められております。

39ページ、19行目からは水中光分解試験②で、やはり主要分解物としてはBが認められております。

36行目から土壤残留試験ですが、こちらの結果は表27に記載のとおりでございます。

40ページ、8行目から作物残留試験でございます。結果は別紙3のとおりでございます。カルボスルファンと代謝物Dについては、いずれの試料においても定量限界未満。代謝物B及びCについては、可食部では代謝物Bはいずれの資料においても定量限界未満、Cはさとうきびの茎の部分で0.021 mg/kgという値が認められております。

また、カルボスルファンと代謝物B及びCの含量の最大残留値ですが、可食部では、やはりさとうきびの茎のところ0.033という値が認められております。

その下、24行目から畜産物残留試験です。

まず、①のウシの試験です。こちらはカルボスルファンのほか、代謝物B、C、D、E、F、G及びPを分析対象化合物として試験が行われております。

結果ですが、カルボスルファンについては7行目から記載のとおりで、乳汁ではいずれ

も定量限界未満、組織では脂肪で認められたというものです。

その下、11行目から代謝物B、C、D、これらはカーバメート骨格を持っている代謝物ですが、その結果について記載をしております。

また、15行目から代謝物E、F、G、これらはフェノール代謝物ですが、その結果について記載をしております。

また、代謝物Pに関しまして、20行目から結果を記載しております。代謝物Pにつきましては、対照群の乳汁また組織中でそれぞれ認められているというような結果がございまして、自然界にも存在する化合物であると考えられたという記載案としております。

この点について、前回、7月にお送りした際に清家先生から、代謝物Pであるジブチルアミンについて、どういったものに含まれているのか、わかれば教えてくださいというコメントを頂戴しております。今回、その点について回答がございまして、机上配付資料3として御用意をしております。また、回答の要旨については、評価書中、ボックス内に記載をしております。

まず、回答の要旨を御紹介しますと、①として、海外で実施された作物残留試験、具体的にはオレンジ、とうもろこし、ソルガム、アルファルファであるとか、畜産物残留試験における対照群の試料から、この代謝物P、ジブチルアミンが検出された事例があるということが報告されております。なお、分析法のバリデーションは実施済みであって、分析操作は適切であったということも言及されております。

また、②文献情報として、生鮮野菜等からジブチルアミンが認められた事例があるということ。また、1988年当時のドイツ国民における品目ごとの一日当たり食品摂取量と各食品中のアミン類化合物の分析値に基づいて、男性では0.09、女性では0.06 mg/日となるジブチルアミンを食品から摂取しているというような報告が紹介をされております。

以上のことから、代謝物P、ジブチルアミンについては、カルボスルファンの代謝分解で生じるほか、植物または動物体内に生体成分として存在しているアミノ酸等の窒素化合物の代謝分解の過程で生成する可能性が考えられるという回答が提出されております。

今回、清家先生から、この申請者の回答を了解しますというコメントをいただいております。

その下、42ページの2行目からニワトリを用いた残留試験です。この試験では、カルボスルファンのほか、代謝物B、C、Dを分析対象化合物として試験が行われておりますが、いずれも検出限界未満という結果でございました。

その下の【事務局より】としまして、この試験におきましては、0.15、また、0.45 mg/kg 飼料相当投与群で被験物質に代謝物Pとなるジブチルアミンの添加またはジブチルアミン単独投与群の設定がされておりますが、分析結果が示されていないということから、評価書（案）ではその点について記載をしております。こちらは平塚先生、篠原先生から御了解の旨、コメントいただいております。また、清家先生からも確認しましたというところで、データがないので記載をしなくて結構ですと、報告書を読むとChE阻害代謝物の定

量を目的にしているようですというコメントをいただいております。

43ページをおめぐりいただいて、(3)として魚介類における最大推定残留値について記載をしております。カルボスルファンに関しましては、最大推定残留値は0.0284、代謝物Bについては0.00262 mg/kgと算出がされております。

残留まで、以上となります。

○浅野座長

ありがとうございました。

清家先生からの前回審議の事務局に対する質問ですとかに関しまして、全て了解とされております。41ページの自然界にも存在するジブチルアミンに関しましても、回答に対して、申請者の回答を了とする。了とするというのは、これは了解でいいのですね。ニワトリに関しましても、平塚先生、篠原先生、清家先生から了解というお答えをいただいております。

この部分に関しまして、追加でコメント等は先生方、ありますでしょうか。大丈夫ですか。

ありがとうございます。

そうしましたら、次に、毒性のところへ進んでください。

○藤井専門職

では、43ページの13行目からお願いいたします。一般薬理試験でございます。ラット、マウス、ウサギを用いた試験が行われておりまして、結果は表28のとおりでございます。

45ページに行っていただいて、7行目から急性毒性試験でございます。

まず(1)として、急性毒性試験について、結果は表29のとおりでございます。ラットでの経口のLD₅₀については、100から200の間ぐらいというような結果でございます。

この表に関して、48ページの投与経路が皮下投与の部分のSDラットの症状のところ、豊田先生から「攣縮」の記載に誤記がございまして、御修正をいただいております。

また、ニワトリを用いた試験については、この後出てきます急性遅発性神経毒性試験の部分で急性毒性試験に関する内容がございましたので、この表中にあわせて記載をしているところとございまして、赤池先生から、了解しましたとコメントいただいております。

49ページ、2行目から代謝物Pを用いた急性経口毒性試験が行われております。結果については、表30に示されているとおりでございます。

49ページ、9行目からラットを用いた急性神経毒性試験でございます。こちら、認められた毒性所見は表31のとおりでございます。結果としましては、5 mg/kg体重以上投与群の雌雄で赤血球及び脳ChE活性阻害が認められており、無毒性量は雌雄とも0.5 mg/kg体重であると考えられたという結果としております。

50ページ、5行目からニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験でございます。こちらは投与群における死亡と摂餌量減少について、報告書を参照して事務局で追記をしております。赤池先生から御了解をいただいております。

結果ですが、この試験で急性遅発性神経毒性は認められなかったというものでございま

す。

また、21行目から眼・皮膚に対する刺激性と皮膚感作性試験の結果について記載をしております。眼刺激性試験では、投与1時間後で結膜の浮腫、発赤、分泌物が認められたというところですが、皮膚刺激性試験では、軽度の刺激性が認められております。また、感作性試験の結果、軽度の皮膚感作性が認められたという記載としております。

亜急性の前まで、以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

一般薬理試験から43、44、ここは特に問題はないですね。

そして、46、47、48の急性毒性試験の一覧表につきましては、豊田先生からも修正をいただいております。

そして、49ページが急性神経毒性試験ですね。ここでも特に大丈夫かな。

50ページの眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験。ここにつきまして、追加のコメント等、毒性の先生方からありますでしょうか。大丈夫ですか。

ありがとうございます。

そうしましたら、亜急性のところに進んでもらっていいですか。

○藤井専門職

では、51ページの4行目から亜急性毒性試験ですが、その前のところですが、前ページの29行目からですが、カルボフランと同様に、この剤におけるChE活性阻害について、その評価の考え方ですね。カルボフランの審議を踏まえて同様の記載を事務局のほうで追記しております。

試験ですが、51ページ、5行目からラットの90日間亜急性毒性試験①でございます。結果は表33のとおりでございます。500 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められており、無毒性量は雌雄とも100 ppmであると考えられたとしております。

27行目からラットの90日亜急性毒性試験②です。こちらは所見表35のとおりです。

浅野先生から、この500 ppm投与群の雌雄で認められた尿比重減少について、関連する腎毒性所見がないので毒性所見から外してもよいのではないかとコメントをいただいております。

試験結果としては、500 ppm投与群の雌雄で赤血球及び脳ChE活性阻害が認められており、無毒性量は雌雄とも20 ppmとする案としております。

また、15行目からマウスの90日間亜急性毒性試験でございます。毒性所見については、表37のとおりでございます。

この試験では、まず結果ですが、100 ppm以上投与群の雄、また、500 ppm以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められており、無毒性量は雄で20 ppm、雌で100 ppmであると考えられたという記載としております。

8行目からのボックスですが、過去、評価書（案）を御覧いただいたときに、当時の義

澤先生、また相磯先生から確認事項が出されております。血液生化学検査のALP、コレステロール、またASTの増加に関して、肝臓の解毒機能に作用した結果であると考察がされているが、根拠に乏しいので、再考察することというところです。

回答が提出されておりました、要約としまして、ALPについては、本試験における増加の要因は特定ができなかったが、被験物質投与に関連した変化と考えられると。コレステロールの増加についても、明確な発生メカニズムを明らかにすることはできなかったが、投与との関連はあると考えられたと。一方、ASTの増加については偶発性の変化と判断したというような考察が出されておりました、以上のことから、当初の肝臓の解毒機能に作用した結果であるという考察については、正確さを欠く表現であると判断されるという旨のコメントを出されております。

また、その下、今回【事務局より】で御確認をお願いしましたところとして、最高用量投与群の雌におけるASTの増加について、肝臓の重量増加であるとか病理変化が認められておりませんが、同投与群でALP、またコレステロール増加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。こちらはいずれの毒性の先生方からも、所見とすることに賛成ですとコメントをいただいております。

その下、54ページの2行目からイヌの6か月の試験でございます。毒性所見は表39のとおりでございます、先に55ページ、2行目からのボックスを御覧ください。この試験でのChE活性阻害の扱いについて、2011年、評価書（案）をお送りした際に、赤血球、また脳ともに有意差があつて20%以上の活性阻害が認められるものを毒性所見とするという案で義澤先生と相磯先生から御了承をいただいているところでございます。

ただ、今回、カルボフランでの議論も踏まえまして【事務局より】として、扱いについて改めて御確認をお願いしておりました。具体的には、500 ppm投与群の雄では唾液過多が認められており、投与6カ月に29%の赤血球、ChE活性阻害が認められております。また、脳につきましては、雄では最高用量投与群で21%、雌では一番下の50 ppm以上投与群で20%以上の阻害が認められているというところでございます。

こちらについて、豊田先生からは、唾液過多の認められた雄の500 ppm以上投与群における赤血球ChE活性阻害を毒性所見と判断することになるのではないのでしょうかとコメントいただいております、浅野先生からも、同じく雄の赤血球ChE活性阻害については500 ppm以上投与群とするのが適当だと思いますというコメントをいただいております。脳の扱いも含めて、こちらを御確認、御検討いただければと思っております。

56ページの下ボックスでございます。こちらも過去送付時にいただいたコメントでございます。①として、病理検査が行われた臓器に関して「ハーダー腺」と記載されていますが、イヌにはハーダー腺はないのではないのでしょうかという旨のコメントです。こちら、原語についてはハーダー腺というような形となっております。

また、②として、カルボスルファンにおいては、イヌの1年間慢性毒性試験のデータがない状況ですが、ガイダンス上問題がないかどうか確認くださいというところです。

【事務局より】の②として、申請者の考察が提出されておりました、そちらについて紹介させていただきます。カルボスルファンの主な毒性作用がChE活性阻害であるということ、また、ラット、マウスを用いた長期の試験の結果から、このChE活性に対する作用というのは、投与期間を長くしてもほとんど変化が認められていないということから、イヌを用いた6か月反復投与試験の結果をもって、長期の評価は可能ではないかというような考察でございます。

この点を踏まえまして、農薬専門調査会決定でございます食品健康影響評価におけるイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の取扱いについてにおける、イヌの慢性毒性試験が必要であると考えられる場合には該当しないというところで考えてよろしいか、扱いについて御検討をお願いしておりました。

こちら、豊田先生、浅野先生、義澤先生、いずれも、この剤の毒性プロファイルがげっ歯類とイヌで大きく異なるというようなことはないということも踏まえて、慢性毒性についてはイヌの6か月で評価可能と判断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。

また、57ページをおめくりいただいて、この試験について【事務局より】として確認を1個お願いしております。500 ppm以上投与群において赤血球パラメータの変化が認められておりました、EFSAでは検体投与の影響とされているところでございますが、一時的な変化であるということと、用量相関性が明確でないと考えられましたので、事務局案では毒性所見としませんでした。

こちらは過去、評価書(案)を御覧いただいたときに、当時の先生方から特段のコメントはいただいておりますので、扱いについて御確認をお願いしておりましたが、藤本先生、豊田先生、浅野先生、義澤先生、いずれも事務局案に同意して、毒性所見としない判断でよいかと考えますというコメントをいただいております。浅野先生からは、カルボフランのプロファイルと比較しても、赤血球の変化というところは要注意項目と考えますが、この試験においては毒性所見としない案でよいのではないかとという旨、コメントいただいております。

57ページ、2行目からイヌの14週間亜急性毒性試験です。こちらは参考資料とする扱いとしております。動物数が少ないということと、試験期間中に投与方法、また投与量の変更がされているという試験でございます。

赤血球ChE活性につきましては、混餌投与の際には影響は認められませんでした。カプセル経口投与時には、いずれの投与群でも活性阻害20%以上が認められたという結果です。

58ページ、12行目からラットの90日間亜急性神経毒性試験です。結果は表42のとおりでございます。

まず結果ですが、1,000 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められ、無毒性量は雌雄とも20 ppmと考えられたという記載としております。

こちらでも59ページのところで、ボックスがございまして、過去送付時に先生方から確認事項が出されております。まず、①一般状態の所見のところで、対照群の雌で紅涙の頻度が高い理由を説明することというものでございます。こちら、回答としては、雌に多発した理由を明確にすることはできなかったというような回答が出されております。

また、確認事項②として、眼球の突出、自発運動量減少が雌のみに認められている理由を説明することというものでございます。眼球突出についてですが、雄では、機能検査では認められていないのですが、投与期間中の一般状態の観察において認められておりました、雌に比べて頻度は低いのですが、必ずしも雌のみで認められているものではないという回答が出されております。

また、自発運動量の低下については、こちらでも明確な理由は明らかとならなかったというところですが、雌では体重変化が顕著であるというようなことも一因ではないかというような推察が出されております。

こちらは義澤先生から、いずれの回答も了解ですというコメントをいただいております。60ページ、2行目からラットの亜急性吸入毒性試験です。

豊田先生から4行目のところ、試験期間に記載の誤りがございまして、御修正いただいております。

無毒性量としては、雌雄とも0.00065 mg/Lであると考えられたとしております。

19行目からはウサギの亜急性経皮毒性試験について記載をしております。

結果、表44のとおりでございます。

12行目から【事務局より】としてボックスがございまして、最高用量投与群の雌雄で認められた死亡について、毒性所見として表に記載をしておりますが、2例については死因が明らかとなっておらず、気管支肺炎が認められた個体の性別について参照した資料に記載がないということから、扱いについて御検討をお願いしておりましたが、いずれの毒性の先生方からも、現状の記載のままでよいのではないかという旨、コメントをいただいております。

また、14行目からウサギの21日間亜急性経皮毒性試験でございます。全身性の毒性に関する無毒性量は5 mg/kg体重/日であると考えられたという結果でございます。

亜急性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。

では、亜急性毒性試験について振り返ってみたいと思います。

51ページは表の記載を整備していただいたということと、その前に、先ほどと同様、ChE活性阻害に関する評価についてのものを亜急性毒性試験の前に入れていただいております。

52ページの90日間亜急性毒性試験なのですけれども、表35の尿の比重減少というのは腎臓所見がなくて、それから、ほかの試験でもラットは一切この所見がないので、毒性から外したいと思ったのですが、よろしいですか。

では、ここは削除していただきたいと思います。

次が、90日間亜急性毒性試験ですね。53ページに抄録に対しての確認事項を委員の先生方に、義澤先生、相磯先生にさせていただいています。この部分は「肝臓の解毒機能に作用した結果である」というのが適切な表現ではないということで、これを正すとともに、あと、毒性所見としての扱い、これがALP、コレステロール、このところからはASTの増加についても毒性所見にするということに関しましては、全ての毒性の先生から御同意を得られています。ここもよろしいですね。

次が、54ページを記載整備していただいて、55ページですね。【事務局より】とあるところのちょうど中段ぐらいです。尿のChE活性について、2,000、1,000 ppm投与群の雄では21%、50 ppm以上投与群の雌で20%以上の阻害が認められているということなのですが、これに関しまして、所見があつてさらに20%以上の阻害活性があるということで、豊田先生からも御指摘いただいているように、雄のほうの赤血球ChE活性阻害、これは500 ppm以上に移すというのが妥当かなというところで、これでよろしいですか。

それともう一つ、脳のほうですね。脳の方は、特に所見が伴っていないということも含めて、また、これはイヌで例数も少ないということも含めて、20%以上の有意差と所見が認められているということの範疇から、こちらは記載どおりということでもよろしいですか。

○赤池専門委員

そのとおりで結構だと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかはよろしいですか。

次が、56ページの1行目の「ハーダー腺」に関しましては、これは涙腺ということで、以前、義澤先生から質問されたところですね。ただ、原語が“Harderian gland”となっていたので、先生のおっしゃるとおりなのではありますけれども。

そして、2番目のほうです。これは1年間の反復経口投与毒性試験をする必要があるかどうかということで、イヌの慢性毒性試験が必要であると考えられる場合には該当しないという判断でよろしいのではないかと、豊田先生、それから私もそのように思うのですが、毒性の先生方、よろしいですか。

義澤先生からもオーケーということですね。

では、これで評価可能ということで、該当しないの判断にしたいと思います。

それから、次の赤血球のパラメータですね。これも一義的な変化で用量相関性が明確でないという、この辺の根拠から、全ての先生から毒性所見としない意見に賛成という御意見をいただいております。

あとは、57ページ、58ページは記載を整備していただいたのと、発現時期を記述していただいたということですね。

それから、今度、眼球に関してかなり詳しくお問い合わせいただいて、それに対しての

回答が来ています。これもいずれも義澤先生から御了解いただいている内容でございます。

それから、60ページは「3週」という期日を豊田先生に直していただいたのと、次の61ページ、ウサギの試験です。12行目の【事務局より】、800 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた死亡について、毒性所見として表に記載した件。これはいずれも死因は明らかではないのですけれども、被験物質投与との関連が完全に否定し切れるものではないので、全ての先生から、この記載でよろしいということコメントいただいています。これでよろしいでしょうか。

続いて、21日間亜急性経皮毒性試験のウサギ、これはそのままでもよろしいですね。

そこまでか。亜急性毒性試験まで、今、ずっと先生方からのコメントも確認しましたがけれども、追加で何かコメントがある先生方はいらっしゃいますか。大丈夫ですか。

それでは、亜急性毒性試験まで終了したということにしたいと思います。

○横山課長補佐

それでは、今後の進め方ですけれども、御審議ありがとうございました。

今回は、カルボスルファンの続きと、ベンフラカルブというものの評価書をお送りさせていただきますので、そちらの御審議をお願いいたします。

また、今日御審議いただきましたカルボフランにつきましては、評価書の修正をした後、もう一度先生方に御確認をお願いしたいのですけれども、修正が大部なものと、中身も確認する部分がございますので、少しだけ事務局でお時間をいただければと思います。具体的には、次の部会が10月11日です。資料の発送が2週間になります。その際には、カルボスルファンとベンフラカルブの評価書（案）と、ベンフラカルブの評価資料をお送りさせていただきます。カルボフランにつきましては、事務局での修正が終わりましたら御確認をお願いしたいと思っておりますので、それよりは少し後になるかと思えます。すみませんが、どうぞよろしくをお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

委員の先生方、今のスケジュールで大丈夫でしょうか。また次々と来ますので、よろしくをお願いします。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程でございます。今、申し上げたとおり、本部会につきましては、今回は10月11日金曜日、幹事会ですが、10月25日金曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくをお願いいたします。

○浅野座長

ほかに何かございますでしょうか。

ございませんでしたら、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