

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

## 第85回会合議事録

1. 日時 令和元年10月11日（金） 13:59～17:01

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

(評価第一部会専門委員)

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

(評価第二部会専門委員)

義澤専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、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、塩澤係長、宮崎係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、河野技術参与

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 カルボフラン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 カルボスルファン農薬評価書（案）（非公表）

資料4 ベンフラカルブ農薬評価書（案）（非公表）

資料5 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①  
（非公表）

机上配布資料2 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②  
（非公表）

机上配布資料3 ベンフラカルブ参考資料（非公表）

机上配布資料4 カルボスルファン及び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

ただいまから第85回食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方8名に御出席いただいております。

また、評価第二部会の義澤専門委員にも御出席いただいております。

食品安全委員会から、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は非公開で行いますので、よろしく申し上げます。

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としてベンフラカルブ農薬評価書（案）、

資料5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、ベンフラカルブについて御説明した資料。

机上配布資料2と3が、確認事項に対する回答。

机上配布資料4が、各試験で認められているコリンエステラーゼ活性の状況について、まとめた表となります。

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、御報告を申し上げます。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○浅野座長

先生方、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

それでは、公表した議事とは異なる順番となりますけれども、本日の審議は、カルボスルファン、ベンフラカルブ、カルボフランの順に行いたいと思います。

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。

経緯も含めまして、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○藤井専門職

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。前回9月の審議をいただいた際には、慢性毒性及び発がん性試験の前まで御審議いただいております。今回は引き続き御審議をお願いするということでございます。

4ページに審議の経緯がございますが、2011年に厚生労働大臣から評価依頼を受けたものでして、本年7月以降、継続して御審議をお願いしているということでございます。

12ページから安全性に係る試験の概要でございますが、前回、御審議いただいているところまで追加のコメント等はいただいております。

また、40ページのところで、一般薬理試験以降、毒性試験でございますが、こちら審議済みのところについて、赤池先生、豊田先生から追加のコメントはありませんという旨、今回コメントを頂戴しております。

50ページを御覧いただいでよろしいでしょうか。1行目から、イヌの6か月亜急性毒性試験について記載をしております。こちらは前回、内容については御確認、御審議をいただいたところですが、前回、1点、事務局から説明が漏れていたところがございます、今回、御確認をお願いしております。

具体的には、表39の最高用量投与群の雄を御覧いただくと、脳のコリンエステラーゼ活性阻害について追記をしております。こちらは活性阻害の程度は21%でございます、有意差はございませんが、その下の500 ppm以上投与群で唾液の過多があるというところを含めて、前回、赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害について、毒性所見に追記すること

としていただきました。この脳のコリンエステラーゼ活性阻害の扱いについて、御確認をお願いしたいと思っております。

浅野先生から、その点につきまして、事務局案に賛同しますというところで、所見に追加するというところを御賛同いただいているという状況でございます。よろしくお願いたします。

そのほか、54ページの慢性毒性の前まで、追加のコメント等はございません。

説明を続けてよろしいでしょうか。

○浅野座長

では、確認事項ですけれども、50ページの表39、6か月亜急性毒性試験（イヌ）の脳のコリンエステラーゼ活性阻害が20%以上というのが認められております。ここに追記することに関しまして、御異論はありませんでしょうか。

赤池先生、いかがでしょうか。

○赤池専門委員

有意差はありませんけれども、21%と20%以上の阻害が認められていますので、ほかのいろいろな所見と同様に、これも毒性としてよろしいかと思えます。

○浅野座長

ありがとうございます。

それと、その前の動物の代謝、植物の代謝のところ、追加の御発言、コメントはありますでしょうか。

○清家専門委員

特段ありません。

○平塚座長代理

ありません。

○浅野座長

ありがとうございます。

それでは、慢性毒性試験のところをお願いいたします。

○藤井専門職

それでは、54ページをお願いいたします。

21行目から慢性毒性試験及び発がん性試験です。

まず、（1）ラットを用いた2年間の併合試験でございます。こちらは、毒性所見は表46のとおりでございます。500 ppm以上投与群の雌雄で赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性阻害等が認められており、無毒性量は雌雄とも20 ppmであると考えられた。発がん性は認められなかったという記載案でございます。

この試験に関しまして、55ページ、一番下から58ページにかけて、平成23年に御審議をいただいたときに、義澤専門委員等から確認事項、また、コメントをいただいておりますので、その点について御紹介をいたします。

まず、55ページの下からのところでございます。脳の重量変化についてです。コリンエステラーゼ活性阻害で脳重量が増加した事例があるかどうか調べていただけないでしょうかというところでございます。

【事務局より】といたしまして、事例を2点、フェンチオンとカルボフランの事例を挙げさせていただいております。カルボフランについては、今回のこの一連の御審議の中でも、この脳重量について御確認をいただいております。毒性影響としないという御判断をいただいております。カルボスルファンにおきましても、重量増加の程度というものが10%未満であることと、病理変化が認められていないということから、毒性所見とせず、削除する案としております。そのことについて、毒性の先生方から、いずれも事務局案に同意しますという旨、コメントを頂戴しております。

また、その下のボックスでございますが、こちらは確認事項3としまして、主に眼の変化について、眼球毒性のメカニズム等について確認事項が出されております。

56ページの下から回答の要約がございますが、このカルボスルファンのラットの併合試験では、主に虹彩の欠損であるとか、限局性虹彩萎縮というものが病理検査で認められております。こちらについては、被験物質投与との関連性があると判断、考察が提出されております。

57ページのボックスの上から3パラ目のところですが、「一般に」というところからで、コリンエステラーゼ阻害剤の投与というものが、眼に対しては著しい縮瞳反応を引き起こすとされているということが書かれております。今回観察された虹彩の変化というものが長期的に反復経口投与をされた被験物質に対する適応性変化の結果であると推察されるという考察が出されております。また、2,500 ppm投与群の雌では、網膜変性症が認められております。こちらについても、コリンエステラーゼ阻害作用による毛様体の過度の緊張が網膜の一部を牽引することによって器械的な損傷をもたらした可能性が考えられるという旨の考察が提出されております。

また、その次の②については、眼の科学的検査と病理組織学的検査における、認められた所見の数値の開きに対する考察でございますが、こちらはそれぞれの検査の本質的な相違、生存時に行うのか、死後の固定組織で行うのかというようなところの違いに起因するものだという回答が出されております。

また、③については、慢性げっ歯類肺炎についての病変の内容の説明と所見名の確認でございますが、こちらは提出された回答としては、所見名は、その試験が行われた当時の判断基準で適切であったと考えるという旨でございます。

これらについて、義澤先生から、前回、評価書案を御確認いただいたときに、いずれも了解ですということと、きちんと考察されていると思いますという旨のコメントを頂戴しております。

58ページ、2行目から、マウスの2年間の併合試験でございます。こちらは、毒性所見は表48のとおりでございます。無毒性量としては雌雄とも20 ppmであると考えられた。

発がん性は認められなかったとする記載案となっております。

ページをおめくりいただいて、59ページの10行目からのボックスを御覧ください。今回、事務局から、まず1点、脾臓の重量減少について、毒性学的意義が低いと考察されているところを踏まえて、毒性所見としない案としておりまして、その点について、豊田先生から、事務局の判断に同意しますという旨のコメントをいただいております。

また、その下、11行目からのボックスでございます。この試験においても、眼の変化について、当時の義澤先生から確認事項が1点出されております。ラットの試験で眼への影響が出ているということ踏まえて、このマウスの試験での認められた影響への考察というところでございます。回答の要約は60ページの3行目からでございますが、結論といたしましては、このマウスで認められた眼の変化というものは、被験物質投与との関連性がない偶発性の変化であると考えられるというところでございます。

その回答を踏まえまして、事務局から、さらに一般状態の眼の変化について、毒性所見のままでよいかというところの御検討をお願いしておりました。今回、いずれの毒性の先生方からも、一般状態における眼の変化についても毒性所見から外して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。表48の中、最高用量投与群の雌雄における眼の一般状態の変化というところを削除する修正を行っているところです。

慢性毒性、発がん性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す。

そうしましたら、まずは54ページからの2年間ラットの試験です。前回の審議のときに、義澤先生、相磯先生から質問された内容につきまして、この内容につきましては、56ページの上のボックスですね。これに関しては、毒性の先生方から、事務局案に同意しますということですので、これはよろしいでしょうか。

義澤先生、よろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

コメントをいただきたいのは、次の眼球の変化についてのところですけれども、ここはしっかりと見ていただいて、内容についても、毒性所見とするということも含まれていますので、57、58のボックスの内容を踏まえたところで、義澤先生からコメントをお願いします。

○義澤専門委員

虹彩の欠損などの変化について、申請者はコリンエステラーゼ阻害との関連を考察されていますが、コリンエステラーゼ阻害作用が強いカルボフラン（カルボスルファンの代謝物では同様の変化が出ていないということが気になりました。よく考察されていますが、

本当にそうなのかなというところが疑問に残ります。

それと、ほかの剤のコリンエステラーゼ阻害剤の毒性でも、虹彩の欠損や網膜の変化に関してはなかなかないと思います。この点は、いまでもこの当時と同じ意見です。とそのほかは、これでオーケーだと思います。

○浅野座長

どうもありがとうございます。カルボフランというのが代謝された3剤の共通の化合物になりますけれども、その側鎖の影響もかなりあるという感じですよ。

○義澤専門委員

あると思います。ちなみにJMPRの2003年の前回の審査では、この虹彩の変化はコリンエステラーゼ阻害と関連性が疑問視されるということが記載されていました。

○浅野座長

どうもありがとうございます。そうしましたら、評価書の内容として、記載ぶりというのは、この内容で構わないですか。

○義澤専門委員

はい。

○浅野座長

では、そのメカニズムの考察に関しましては、申請者の意見に対しては、まだちょっと疑問が残るということで、よろしく願いいたします。

次は、58ページの2年間のマウスの試験です。59ページに表となっております。眼に関する肉眼所見の状態に関しましては、これはマウスで見られた変動というのは、偶発的な変化であるということで、毒性所見の評価から外すという事務局の提案に関しまして、毒性の先生方全てから御賛同いただいていますけれども、これについて追加のコメント等はありませんでしょうか。

赤池先生、いかがですか。

○赤池専門委員

特に追加はございません。

○浅野座長

ありがとうございます。

義澤先生もよろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○浅野座長

ちょっと戻ります。59ページの10行目の脾臓の重量の変化です。これは病理変化もありませんし、関連した所見もないということで、豊田先生からは事務局案に御賛同いただいて、毒性所見とはしないという内容ですけれども、これについてもよろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○浅野座長

そのほかにございますでしょうか。この慢性毒性試験につきまして、追加のコメント等はありませんでしょうか。大丈夫ですか。ありがとうございます。

そうしましたら、生殖発生毒性試験のところをお願いいたします。

○藤井専門職

61ページ、1行目から生殖発生毒性試験でございます。

まず、ラットを用いた3世代繁殖試験でございます。所見については、表50のとおりでございます。

この試験に関しては、62ページの4行目からの下のボックスを御覧いただきたいのですが、けれども、過去に御審議いただいた際に、堀本先生から確認事項が1点出されております。P及びF<sub>1</sub>世代の250 ppm投与群で産児数の減少が認められたとされておりますが、繁殖性に影響を及ぼさなかったというような結論がございまして、その根拠を示すことというような内容でございます。

今回、申請者からの回答としましては、やはり新生児の出産数であるとか生存数の有意な減少が認められているというところで、これらは検体投与による影響と考えられるというような回答が出てきております。その回答を踏まえまして、61ページの本文、14行目の部分です。もともと「繁殖能に対する影響は認められなかった」という記載がございましたが、そちらは削除する修文としております。

また、表50の中ですが、中塚先生からコメントをいただいております。62ページの上のボックスの中塚先生からのコメントの②がございます。そちらになりますが、兎動物で認められた産児数減少であるとか生存率低下等の所見に対する脚注のつけ方が、ちょっと事務局で整理が不十分でして、その点について御指摘をいただいております。今回、事務局のほうで、一応、F<sub>1a</sub>とF<sub>1b</sub>と、それぞれでの状況を確認しまして、注釈のほうを整理しているところでございます。

また、堀本先生からは、この表50の兎動物の所見について、第1産児と第2産児の総合評価で記載をすればよいのではないのでしょうかというコメントをいただいているところでございますので、記載ぶりをこのままでよろしいか、御確認をいただければと思います。

63ページをお願いいたします。ラットの発生毒性試験でございます。こちらは、無毒性量としては、母動物及び胎児とも2 mg/kg体重/日と考えられ、催奇形性は認められておりません。また、その下、11行目からのウサギの発生毒性試験でございます。こちらは無毒性量としては、母動物で5 mg/kg体重/日、胎児では本試験の最高用量の10 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する案としております。

まず、このウサギの試験に関して、平成23年当時に義澤先生から1点コメントをいただいております。胎児動物の異常で主要血管変異というものが投与群で増加しているように見えます。頻度としては、これくらいは普通でしょうかというコメントでございます。

中塚先生からいただいたコメントでございますが、認められた所見については、対照群の胎児でもよく認められる種類の変異とされているということ。また、その出現頻度には統計学的有意差がなく、低用量群での出現頻度は最も高く、用量相関性がないということ。また、試験実施施設における背景データに鑑みて、投与の影響とは思いませんというコメントでございます。

堀本先生からのコメントとしましては、どういう所見を血管変異としているかは不明ですが、ウサギの胎児では比較的、大動脈弓から分枝する血管の変異は発現しやすいと言われておりますというコメントを頂戴しております。

21行目からの下のボックスですが、この試験は、最高用量投与群で3例の死亡が認められております。EFSAでは、この母動物の死亡について、最小毒性量における所見という評価がされているところでございますが、過去、一度、評価書案を御覧いただいた際に、この死亡に関して、先生方からのコメント等をいただいていたことから、今回、念のため、御確認をお願いしておりました。

64ページの上のボックスにいただいたコメントを記載しております。中塚先生からは、対照群でも母動物が1例死亡しているというところで、死亡に至るまでの一般状態であるとか、体重の変化というものが認められないので、毒性所見としないという過去の先生方の判断に同意しますというところです。

また、堀本先生からも、死亡例が投与に起因する毒性所見とする明確な根拠がないのではないのでしょうかというコメントを頂戴しているところです。

生殖発生については、以上となります。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、最初のところに戻りまして、61ページの3世代繁殖試験（ラット）の内容です。この部分では、まず、表50の記載方法について、中塚先生より御意見をいただいております。この欄外のコメントを含めまして、この内容につきまして、中塚先生、いかがでしょうか。

○中塚専門委員

修正をされているので、いいと思います。

○浅野座長

それと、堀本先生からいただいた、その第1産児と第2産児の総合評価の記載の方法で、この試験につきまして、そういった記述ぶりを改めるという内容ですけれども、これを一貫しまして、堀本先生、いかがですか。

○堀本座長代理

別にこだわる必要はないのですけれども、通常はあまりそんなに細かく見ていない試験も多いので、厳密に「a」とか「b」とか1産児と2産児で分けて書く必要はないかなと思ってコメントしました。きちんとこういう形で整理をされていれば無理に消す必要はな

いかなという気もします。

○浅野座長

では、このままの形でも大丈夫ですか。中塚先生もよろしいですか。ではこれで進めていきたいと思います。

それから、62ページの下ボックスです。堀本先生からの確認事項。回答は検体投与による影響と考えられるという内容ですけれども、ここにつきましてのコメントをお願いします。

○堀本座長代理

これでいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

それから、63ページ、今度は発生毒性試験のところです。義澤先生、相磯先生から以前、御質問がありました、主要血管変異ということに関しまして、中塚先生、堀本先生から、検体投与の影響としなくてもよろしいのではないかという話がありました。

義澤先生、これでよろしいでしょうか。

○義澤専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

次が、下のボックスですね。これも前回の審議時に死亡動物の扱いにつきまして、64ページのほうに、中塚先生、堀本先生のそれに対するコメントとして、特に毒性所見とする明確な根拠はないということで、毒性所見としなくてもよろしいという話だと思えますけれども、これにつきまして、追加のコメントはありますか。

○堀本座長代理

大丈夫です。

○浅野座長

ありがとうございます。

生殖発生毒性試験につきまして、その他、追加のコメントはありますか。中塚先生は大丈夫ですか。

○中塚専門委員

大丈夫です。

○浅野座長

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性のところの説明をお願いします。

○藤井専門職

64ページ、2行目から遺伝毒性試験でございます。

まず、全体的にですが、森田先生、石井先生からコメントはない旨、頂戴しております。

まず、原体を用いた試験について、結果は表51のとおりでして、こちらは全て陰性の結果が得られております。

ページをおめぐりいただいて、65ページの3行目からのボックスですが、平成23年、御確認をいただいたときに、若栗先生から、DNA修復試験とマウスリンフォーマ試験の濃度の記載について換算できるのであれば、というところでコメントを頂戴しておりまして、今回、事務局のほうで換算した値を記載しているところがございます。

4行目からの一番下のボックスですが、同じく若栗先生から確認事項としまして、1点いただき、回答が提出されております。66ページ、2行目から、代謝物Pを用いた復帰突然変異試験の結果について記載をしております。結果は表52のとおりでして、全て陰性となっております。

また、その下の9行目からのボックスですが、こちらも平成23年送付時に、義澤先生ほかから、食品中の暴露評価対象物質をカルボスルファンと代謝物B及びCとするならば、代謝物Cの遺伝毒性試験は必要ではないでしょうかというコメントを頂戴しておりまして、この点についてはカルボスルファンの評価書のほうに代謝物Cを用いた試験について記載をしているところでした、その点については義澤先生から今回了解をいただいております。

遺伝毒性試験については、以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

以前の義澤先生の66ページの御質問に関しましては、これでよろしいですか。

○義澤専門委員

これで結構です。

○浅野座長

若栗先生が65ページのボックスで、これも以前に質問されていますけれども、この内容は、申請者の回答も含めて、森田先生はいかがでしょう。全体を通して、お願いいたします。

○森田専門委員

mol濃度表示を重量表示に変えることは、非常にわかりやすいものになります。その変更がほかの剤にも該当させる必要があるかないかということが気になったのですけれども、それはどうなっていますか。基本的には、報告書の表記に基づいて、濃度が記載されているという理解でいいですね。そうした場合に、ベンフラカルブについてはマウスのリンフォーマ等々を含めて、全部、重量表示になっています。一方、カルボフランにつきましては、代謝物Cの試験がmmolで書かれているので、そこも重量表示にしたほうがいいのかもかもしれません。安定化剤につきましては、これで大丈夫だと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。現状、最近の評価書に関する遺伝毒性の記載方法、これが

「 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 」という記載方法ですよね。それに統一するというのが一番わかりやすいかと思うのですが、今、森田先生の御指摘のように、カルボフランの62ページの代謝物Cに関しまして、これだけ $\text{mmol}$ になっていますよね。同じように、これも変えたほうがよろしいですか。

○森田専門委員

そうですね。一連のカルボフラン関係ということで、遺伝毒性も問題となっていますので、比較しやすいという観点から重量濃度のほうがいいかと思います。

○横山課長補佐

すみません。今の62ページのCの $\text{mol}$ 表記のところですが、これはEFSAの評価書にしか記載がなかったもので、これは換算しないほうがよろしいかと思ったのですが、分子量などを使って、事務局のほうで修正をしてよろしいようでしたら、御指示に従って修正いたしますが、いかがでしょうか。それでよろしいですか。

○浅野座長

森田先生、いかがですか。

○森田専門委員

それでしたら、表そのものではなくて、欄外に脚注か何かで、重量換算のものを書くということでどうでしょうか。

○横山課長補佐

承知いたしました。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、遺伝毒性に関する内容につきましては、追加のコメント等がありますか。森田先生、大丈夫でしょうか。特にないですか。

それでは、続いて、食品健康影響評価のところをお願いします。

○藤井専門職

それでは、67ページから食品健康影響評価でございます。

最終的なところは、3剤、また最後に横並びで御覧をいただきたいところですが、一応、今日の段階での状況としまして、記載ぶり等を御確認いただければと思います。

4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。

13行目からは、ヤギ、ニワトリを用いた体内運命試験の結果について記載をしております。

18行目から、植物体内運命試験について、その下の22行目からは作物残留試験の結果について、それぞれ記載をしております。

魚介類における最大残留値に関しては、28行目の終わりから31行目にかけて記載をしております。

32行目からは、畜産物残留試験の結果について、38行目まで記載をしているところでご

ざいます。

68ページ、1行目からは、各種毒性試験結果のまとめを記載しております。投与による影響は、主に体重の増加抑制、また、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性阻害及び眼、ラットで認められた虹彩委縮、網膜変性等に認められたという記載ぶりとしております。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったとする案としております。

4行目からは、ラットを用いた3世代繁殖試験の結果としまして、産児数の減少及び生後4日生存率低下が認められたと記載する案としております。

その下、6行目からは、暴露評価対象物質に関する記載となります。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としまして、10%TRRを超える代謝物として、植物では、B、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おり、また、代謝物P及びTも認められております。動物では、C、F及びGがいずれも抱合体を含む形として認められているほか、代謝物P、X、Z2、Z3というものが認められております。これらの中で代謝物B、C、E、F、G及びPは、ラットにおいても認められ、代謝物T、X、Z2及びZ3はラットで認められておりません。代謝物B及びCについて、急性経口毒性がカルボスルファン、親よりも強く、また、カーバメート骨格を有するということから、特に代謝物Cについては、コリンエステラーゼ活性阻害があると考えられております。

作物残留試験における残留値は、親化合物よりも代謝物B及びCで高く認められる場合があります。一方、代謝物E、F及びGについては、急性経口毒性はカルボスルファンに比べて弱く、代謝物Tはてんさいの根でのみ、10%TRRを超えて認められた代謝物でございまして、植物体内運命試験における残留量は僅かと考えられました。また、代謝物X、Z2、Z3は、代謝物Pの酸化等により生ずる代謝物でございまして、代謝物Pの急性経口毒性はカルボスルファンと同程度であったが、ウシを用いた畜産物残留試験の結果から、代謝物Pは自然界中にも存在する化合物であると考えられました。

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スルファン並びに代謝物B及びC、魚介類中の暴露評価対象物質をカルボスルファン及び代謝物Bと設定する案としております。

この暴露評価対象物質の部分に関しまして、平成23年送付時に田村専門委員からいただいたコメントがございまして、カルボスルファンとベンフラカラブの代謝物として、カルボスルファンが10%TRR未満であるが、その残留量がカルボフランのADI値より高いときの取り扱いについて。また、カルボスルファンとベンフラカルブは種々の作物に使用されるため、消費者はこれらの代謝物として生じるカルボフランに同時に暴露する可能性があります。このようなときは、カルボフランの総量として、暴露評価、ADIを考慮する必要がありますのでしようかというところです。

また、今回御覧いただいたときに清家先生から、まず代謝物Pの急性毒性試験の結果について、当初、事務局案で記載がなかったものですから御指摘をいただいておまして、そちらは18行目、19行目の二重下線部ですが、事務局で追記を行っております。

前回、畜産物残留試験における代謝物Pに関して、申請者からの回答を御確認いただきまして、その結果も踏まえて、代謝物Pはラットでも検出されていることから、暴露評価対象物質について、カルボスルファン並びに代謝物B及びCとする案でいいと思いますというコメントをいただいているところでございます。

69ページをお願いいたします。ADIとARfDに関する記載について、2行目からでございます。

4行目から本体になりますが、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、コリンエステラーゼ活性阻害が認められたということ。また、その阻害作用が比較的短時間で可逆性を有するという。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というようなことから、食品を通した長期間の暴露による食品健康影響評価に当たっては、コリンエステラーゼ活性阻害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が可能であると考えられ、単回経口投与による試験結果を評価に用いることが妥当であると判断したという記載ぶりとしております。

各試験で得られた無毒性量または最小毒性量のうち、最小値としましては、単回経口投与により実施されたラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量、0.5 mg/kg体重でございまして、コリンエステラーゼ活性阻害の程度に投与期間の長短の影響は認められなかったということから、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する案としており、以上から、ADI、ARfDについては、無毒性量0.5 mg/kg体重に安全係数100を除して、0.005とする案としております。

平成23年送付時に義澤先生等から、このADIの設定に関して、コメントをいただいております。具体的には、ラットの長期の試験である2年間の併合試験で、無毒性量1 mg/kg体重/日が設定されておまして、急性神経毒性試験の結果と2年の併合試験、それぞれでコンバインして設定するようなことはできないかというようなコメントでございまして、このコメント自体については、今回改めて御確認をいただいた際に、改めて義澤先生からは、今の部会で御判断をいただければと思いますというコメントを頂戴しているところでございまして、こちらは御確認、御検討をお願いできればと思っております。

食品健康影響評価は、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。

食品健康影響評価は、いろいろ追記していただいておりますけれども、68ページの代謝物に関する内容です。24行目のボックスの中で、まず、田村専門委員の話というのは、今回も内容につきまして審議すればよろしいですか。

一応、この疑問点も踏まえまして、今、事務局より説明をいただいた代謝物を考慮した内容となっておりますけれども、清家先生から代謝物Pについて、急性毒性試験を行っておりますので、その内容につきまして、簡単にコメントが追記されています。18行目、19行目です。この内容でよろしいでしょうか。

○清家専門委員

結構です。

○浅野座長

あとはカルボスルファンと代謝物B及びCにするという事務局案、これで改めてよいというふうになりますね。ほかの先生方はいかがでしょう。この点については御同意いただけますでしょうか。よろしいですか。

続いて、69ページです。義澤先生、相磯先生から以前コメントをいただいているところですが、これは最小の無毒性量としては、急性神経毒性試験で0.5 mg/kg体重、これが得られているわけです。義澤先生が御指摘のように、上のドーズというのは2 mg/kgですね。その間の1 mg/kg、または1.5 mg/kgというところで、ほかの試験で無毒性量がとれているという内容で、通常でしたら、その公比というのも勘案して、無毒性量がとれているドーズの最大のところをADIの設定根拠としていると思いますけれども、今回その御提案にありました、1 mg/kgをADIの根拠にしたらいいのではないのでしょうかというのは、前回の審議時にいただいているのですよね。改めて、義澤先生のお考えを教えてくださいませんか。

○義澤専門委員

この当時はそう考えたのですが、この考えはJMPRの以前の考え方と多分同じだと思います。ただ、69ページに事務局で書いていただいているのもよくわかりますし、0.5 mgより小さい値で考えるというのも妥当だと私は思うので、これは改めて、ここで審議をしていただいたらと思います。

○浅野座長

それを踏まえまして、0.5 mg、急性神経毒性、この毒性の判断が、全て無毒性量がとれている、その毒性の所見というのは、エンドポイントとしましては、コリンエステラーゼ活性阻害なのですね。その辺も考慮して、このカルボスルファン全体の毒性のADIを求める際の無毒性量をどこにすればいいかというところは、赤池先生はいかがでしょう。

○赤池専門委員

私も今、義澤先生がおっしゃったように、0.5 mg/kg体重でよろしいのではないかと思います。

○浅野座長

では、結局、全体を通して、無毒性量がとれている用量、これの最小値をこの化合物のADIの設定根拠とするということによろしいでしょうか。

○吉田（緑）委員

その御判断云々ではなくて、カルボフランを思い起こしていただきたいのですけれども、カルボフランでは、生後11日のデータが山ほど出てきた。投与を経時的に細かくとったデータも出てきた。ただ、今回、これは次の剤もございまして、横串を通して、先生方の頭の中にリマインドをしていただきたいのですけれども、そういうデータは、このカルボ

スルファン、次のものについては出てきておりませんので、そういうような非常に一応、データは整っているように見えるけれども、とても古く、新しいのは、その例の2008年あたりに行われた、あの試験だったということをいつも、この毒性の本体はどのコンパウンドかなということを思い起こしながら見ていただければ、ありがたいと思います。よろしく願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そうしましたら、現状はこのままにしておいて、もう一度、3剤を見終わった後に確認をするということによろしいでしょうか。

どうもありがとうございました。そうしましたら、カルボスルファンの評価書に関しまして、追加のコメント等、先生方からございますでしょうか。大丈夫ですか。

それでは、今のカルボスルファンのADIとARfDに関しましては、暫定的に0.5 mg/kg体重というのをこのまま残しておいて、カルボフラン等、全て3剤を見渡した後に、もう一度確認をするということによろしいですか。

では、続きまして、次の剤に行ってもよろしいでしょうか。次はベンフラカルブによろしいですか。

それでは、農薬(ベンフラカルブ)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、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○藤井専門職

資料4を御覧ください。農薬評価書(案)ベンフラカルブでございます。

審議の経緯は、4ページに記載がございます。こちらにも2011年に厚生労働大臣から評価要請を受けたものでございまして、まだ部会では審議をいただけていないものでございます。本年、適用拡大に関して、基準値設定依頼、また、魚介類への基準値設定依頼がございまして、厚生労働省から関係書類を追加で接受しているというところでございます。

10ページをお願いいたします。本剤の概要でございます。カルボフラン、カルボスルファンと同様に、やはりカーバメート系殺虫剤でございまして、同じくアセチルコリンエステラーゼ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、1986年に初回農薬登録をされておりまして、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されているものです。海外では、中南米、東南アジア等で登録されているというものでございまして、今回、農薬登録申請及び魚介類への基準値設定の要請がなされているものでございます。

12ページから安全性に係る試験の概要でございます。

初めに、83、84ページの別紙1を御覧いただけていいでしょうか。こちらは代謝物、分解物の略称等を整理したものでございまして、平塚先生、篠原先生からコメントをいただいておりますので、初めにこちらを御紹介いたします。代謝物E、F、Gというものが、83ページの上の4つ目からございます。こちらの名称に関しまして、先に御覧いただいたカルボフ

ラン、カルボスルファン評価書に統一してくださいというコメントをいただいております。

また、これらの代謝物については、構造上、カーバメートではないので、ということで、今、代謝物Eの略称については「7-フェノール」というような形に修正をしております。また、F及びGについても同じく「7-」というところを追記しております。篠原先生からも、その平塚先生のコメントに御賛同しますという旨、コメントを頂戴しているところがございます。修正内容について御確認をいただければと思います。

評価書の12ページにお戻りいただいて、10行目から動物体内運命試験でございます。

まず、ラット①の試験です。こちらは15行目のところ、篠原先生からコメントをいただいております。反復経口投与群の説明に関して、当初、事務局案では非標識体の投与について、雄が14日間、雌では15日間という記載をしておりましたが、篠原先生から雌雄とも14日でよいのではないのでしょうかというコメントを頂戴しておまして、事務局で報告書を確認の上、修正を行っております。

19行目から吸収でございます。投与後、168時間の吸収率は、少なくとも71.6%と算出されております。

その下、25行目から分布ですが、臓器及び組織における残留放射能はごく僅かというような結果でございました。

おめくりいただいて、13ページ、5行目から代謝の試験です。尿及び糞中代謝物は表1のとおりでございまして、尿中では主要代謝物として、B、C、E、F及びGがいずれも抱合体として認められております。糞中では未変化体のほかに、代謝物B、C、E、F及びGが認められたという記載にしております。

13ページの下ボックスですが、【事務局より】としまして、この尿糞中代謝物の記載については、報告書では「%TRR」の記載でございまして、抄録の末尾の「%TAR」の値を参照して記載をしているところです。平塚先生と篠原先生から、確認、御了解をいただいております。

また、この試験について、平塚先生から3点コメントをいただいております、14ページのボックスにございます。①が、この表1の中の代謝物Bの抱合体の種類と推定構造式について御教示ください。②として、酵素処理としてβ-グルクロニダーゼ処理が行われておまして、スルファターゼ処理が行われていないことについて、理由を御教示くださいというものでございます。③抄録の362ページのカルボフランの構造式に誤りがあったので、修正してくださいというところです。③については、申請者のほうに事務局からお伝えをしたいと思います。

①と②については、今回、回答が提出されておまして、机上配布資料3を御覧ください。机上配布資料の2ページ、3ページが該当いたします。回答本体としましては、3ページを御覧ください。

まず、①ですが、カルボフラン抱合体の種類と推定構造式についてというところの回答でございます。今回、尿試料を酵素処理β-グルクロニダーゼにより処理したところ、代謝

物B、C、E、F及びGが遊離されております。これらのうち、代謝物C、E、F及びGについては、グルクロン酸抱合体が含まれる、O-グルクロニドの形成が容易に想像されるものと考えられますというところから、これらの代謝物については、酵素処理に続いて実施された酸処理でも、さらに遊離されているということから、グルクロン酸抱合体以外の抱合化代謝物、例えば硫酸抱合体が存在する可能性が残されますが、これ以上の検討を行っていないので、明示することは困難ですという回答が出てきております。

一方、代謝物Bについては、構造からはグルクロン酸抱合体として、NあるいはCグルクロニドの可能性が考えられるが、一般的にグルクロニダーゼや酸加水分解に対して比較的分解されにくいということが知られているということから、カルボフランのグルクロン酸抱合体の存在は、実際には考えにくいのではないかという考察でございます。したがって、今回、酵素処理画分で認められたカルボフランについては、反応条件下での非酵素的な分解反応によって生成されたものであるという可能性が挙げられておりますが、これ以上の詳細な考察は難しいというところからでございます。

②のスルファターゼ処理が行われていない理由については、原著報告書を確認したところ、詳細な記載がなく、類推することはできなかったという回答が提出されております。

評価書にお戻りいただいて、14ページ、2行目から排泄です。いずれの投与群でも排泄は速やかで、主に尿中に排泄されたという結果でございます。

その下の17行目からは、ラットの代謝試験の②でございます。こちらはオートラジオグラフィを使った試験、検討も行われているというところからでございます。

ページをおめぐりいただいて、15ページの表3に結果がまとめられております。篠原先生から、投与72時間後の低用量の雄のところ、「心臓」と書いていたところを「肺」に御修正いただいております。また、高用量投与群の雄、同じく、投与72時間後の「脾臓」というところを「膵臓」に御修正いただいております。残留放射能濃度は、消化管、腎臓、肝臓及び副腎で比較的高く認められたが、組織への残留性は低いと考えられたという記載としております。

その下、16行目からヤギの代謝試験でございます。こちらは結果としましては、投与放射能は同じく、主に尿中に排泄されております。尿中に未変化体は認められず、主要代謝物として、C、D、E、F、Gがいずれも抱合体として認められております。また、糞中では、同定された代謝物は認められていないという状況でございます。

平塚先生から、抄録のページについて御修正いただいております。ありがとうございます。

また、この試験においても、平塚先生から尿中代謝物について、2点コメントといただきますか、確認事項をいただいております。

①ですが、表4の尿中代謝物に関して、酸加水分解条件下におけるグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体の安定性と回収率、並びに酸加水分解を行った理由について御教示いただきたいこと。

②として、3種類の処理画分におけるカルボフランのフェノール代謝物、具体的には、E、F、Gの生成量について、酵素処理と酸加水分解画分のそれぞれの関係性について考察していただきたいというところです。

こちら回答については、先ほどの机上配布資料3の1ページ、2ページのところに記載をしております。

まず、①ですが、酸加水分解については、酵素加水分解と比較して、さらに遊離され得る代謝物成分が存在するかを確認するために、分析の一環として実施されたというところで、試験実施当時、1983年の環境では、分析の情報の1つとして用いられていたものと思われるという回答でございます。

また、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体の安定性、回収率に関しましては、次の②の中で回答が書かれております。加水分解実験自体は、尿中代謝物の混合物で実施されているというところと、各成分のクロマトグラフィーによる分離分析・分離定量も不十分であることから、個々の抱合体成分の反応前後の収支について厳密に評価することは困難ですという回答がござっております。

また、②の回答でございますが、2ページの上のところに尿試料の酵素、または酸による加水分解後に同定、分離された代謝物について、改めて整理がされております。代謝物の7-フェノールというのがE、その下がF、その下が3-ケト-7-フェノールというのがGという並びになっております。

代謝物Eについては、両酵素処理により遊離された総代謝物Eの量と、酸加水分解により遊離された量を比較して、酸加水分解のほうがわずかに低値を示したということで、このことは代謝物Eのグルクロン及び硫酸抱合体以外に酸処理により、代謝物Eが生成される成分が存在する可能性を示唆しているというコメントでございます。

また、代謝物F、D、Aについては、酵素処理により遊離された量と酸加水分解により遊離された量を比較して、前者のほうが高値を示したということで、このことが今回この試験の中で採用された酸処理条件では、代謝物Fのグルクロン酸及び硫酸抱合体は定量的に加水分解をされないか、加水分解により脱抱合され、生成された代謝物Fがさらに分解した等の可能性が想定されるが、これ以上の詳細が不明ですという回答でございます。

また、代謝物Gについては、同じく酵素処理と酸加水分解での遊離量を比べて、同等のレベルであったということから、代謝物Gのグルクロン酸及び硫酸抱合体は、採用された酸処理条件下で定量的に加水分解されることを示しているというような回答でございます。

評価書にお戻りいただいて、16ページ、10行目からは、ヤギにおける主要代謝経路のまとめを記載してございまして、平塚先生から15行目のところですね。「硫酸」というような御追記をいただいているところでございます。

動物代謝試験については、以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

それでは、12ページに戻ります。その前に最初に、83ページで示された代謝物、分解物との略称に関しまして、事務局のほうで修正をしていただきましたけれども、平塚先生、篠原先生、これでよろしいでしょうか。

また戻ります。12ページの内容に関しましては、ボックスでありますように、篠原先生から日にちですね。雌雄とも14日間というふうに修正をしていただいています。この辺はよろしいですか。

○篠原専門委員

詳細のところでもう書いてあったので、そのとおりでいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

続いて、13ページです。13ページのボックスは、事務局から確認のお願いがありましたけれども、平塚先生、篠原先生から了解しましたということをしていただいています。

14ページの平塚先生の御質問です。これが机上配布資料で先ほど説明していただいた内容ですけれども、申請者の回答については、平塚先生からも御了解をいただいているところですが、簡単にコメントをお願いできますでしょうか。

○平塚座長代理

まず、①表1中のカルボフラン抱合体の種類と推定構造式を御教示くださいということでお聞きしたのですが、カルボフランB、ここでできてくる代謝物というのは、アルコール性の水酸基あるいはフェノール性の水酸基というのが、主要代謝、尿中代謝物です。そして、その抱合体というのが、そのアルコール性の水酸基とフェノール性の水酸基で一般に抱合化反応が起きます。それは主に起きるのが、グルクロン酸抱合と硫酸抱合が一般的に起こるということが、よく知られています。そこで、表1中のカルボフランというのは、構造中に今、申し上げたアルコール性の水酸基、3OHという3位の水酸基、7位のフェノール性の水酸基を持っておりません。したがって、このものが表で言うところのβ-グルクロニダーゼ処理をして、アグリコンができてくるということに対して、1つ疑問を持ったと。いわゆるグルクロン酸抱合を受ける部位、一般に想定される抱合する部位がなかったということ。それで推定構造式について質問をいたしました。

申請者が配布資料でも書いてありますように、そのほかに想定されるのは、炭素に直接グルクロン酸がついたC抱合体とNに直接ついたN抱合体ということも知られています。したがって、Bの構造から想定されるのは、C抱合体あるいはN抱合体であるということをお察しておりますので、実際には同定されていませんけれども、可能性はあるだろうということでした。

②の酵素処理として、β-グルクロニダーゼ処理のみで、スルファターゼ処理が行われていないが、その理由というのは、先ほど申し上げましたように、アルコール性のOHあるいはフェノール性のOHは、グルクロン酸抱合化のみならず、硫酸抱合化も受けます。後段のヤギの試験では、その両方の酵素が実際に使われているのですが、このラットでは使

われておりませんでしたので、なぜスルファターゼ処理をしないのかということをお伺いしました。

回答は別紙1のほうに記載されているとおりで、実際にはグルクロニダーゼ処理しかしていなかったという、一方しかしていなかったということです。したがって、本来ですと、スルファターゼ処理もしていただきたかったというのが本心なのではけれども、一方しかしていなかったという内容でした。

以上でよろしいですかね。ちょっと待ってください。机上配布資料の2ページ目のラットという下の部分ですね。

もう一つ、ラットの試験で酸処理を行っているということが書かれておるのですけれども、つまり酵素処理を行った後の水溶性残渣に対して酸処理を行って、そこで出てくる分解物を分析しているという、そういう流れになるのですが、御案内のように代謝物としては、フェノールになったもの以外に、カルバモイル基を持ったカーバメートの抱合代謝物も尿中には、幾つも排泄されています。一般にグルクロン酸抱合体は酵素処理で、つまりβ-グルクロニダーゼ処理で行うか、あるいは酸処理を行うというのが一般的に行われる方法です。

したがって、グルクロン酸抱合体のアグリコンへの加水分解処理として酸処理というのは適切なのですが、一方で、代謝物の中には抱合化されていて、かつ、酸に不安定なカルバモイル基を持ったものも含まれていますので、ここで酸処理を行うということは、結果をかなり複雑化してしまうと。したがって、冒頭申し上げましたように、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体を調べるには、酵素処理で行ったほうが、代謝物のキャラクタリゼーションは非常にシンプルになると考えます。

したがって、回答の中に非酵素的な分解により生成されたものである可能性として考えられるという、つまり酸処理というのは非酵素的な条件、それも若干強目の条件なのではけれども、それを彼らは検討しているということになりますので、ここでできてきた酵素によってカルボフランができてきたという回答として、酸処理は適切な回答ではないと思っています。

結論としては、若干その回答には問題はありますが、了承するというふうにさせていただきます。

○浅野座長

詳細な御説明をどうもありがとうございました。

では、評価書で今、記載されている内容に関しては、特に問題ないという判断ですね。

○平塚座長代理

そうです。

○浅野座長

ありがとうございます。

続いて、排泄のところですか。15ページ、この部分は篠原先生によく見ていただいて、適

切なものに修正をしていただいています。

16ページの平塚先生のコメント、尿中の代謝物に関して、これはよろしいですか。

○平塚座長代理

基本的には、先ほど申し上げた内容でして、つまり、カーバメート基を持つ尿中代謝物に対して酸処理を行うということは、非常に結果をわかりづらくしている。したがって、例えば表4を16ページで見てくださいなのですが、CとDという、この2つは尿をβ-グルクロニダーゼ処理をしても、CとDというのは検出されていません。実はCとDというのは、構造中に3位のアルコール性の水酸基を持っている代謝物です。したがって、これは想像なのですけれども、β-グルクロニダーゼ処理をしてアグリコンができてこないということは、3位の水酸基はグルクロン酸抱合を受けにくいのではないかと。したがって、硫酸抱合化をされているというふうに想定されます。

という観点で、左側のちょうど真ん中のカラム、スルファターゼ処理というのを見ていただくと、尿を処理すると、Cという代謝物ができてきています。つまり、Cという代謝物はアルコール性の水酸基しか持っていないので、恐らく硫酸抱合化は、このアルコール性の水酸基に比較的、選択的に起きているのではないだろうかと考えます。

酸加水分解画分というところで、3.2、4.5と出ていますけれども、Cという構造はカルバモイル基を持っておりまして、尿中代謝物として、カーバメート基を持っているものも酸による加水分解を受けてしまいますので、必ずしもこの結果から抱合体の生成を演繹することはできないと。したがってこの場合は、酸処理というのは適切ではないと考えます。

わかりづらくなりましたけれども、結論を言うと、以上ということになります。

○浅野座長

ありがとうございます。

表4で、酸加水分解画分で、これは何かつけておく意味というのはあるのでしょうか。

○平塚座長代理

先ほど申し上げましたように、グルクロン酸基も硫酸基も3位に結合しているとすると、酸で加水分解をされて、アルコール体を生成しますので、それを反映はしているのだと思いますけれども、それぞれの抱合体とアルコール体との量的関係性は不明です。

○浅野座長

どうもありがとうございます。それでは、表としてはつけておいても、特に問題ないということよろしいですか。

○平塚座長代理

私は問題ないと考えます。

○浅野座長

ありがとうございます。

16ページの15行目、ここに平塚先生から修文をいただいています。

以上が動物体内運命試験の内容ですけれども、篠原先生、追加のコメントは大丈夫ですか。平塚先生もよろしいですか。

○平塚座長代理

はい。

○浅野座長

詳細な御説明をどうもありがとうございました。

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

16ページ、18行目から植物体内運命試験でございます。

まず、水稻の試験ですが、結果は表5にまとめられております。いずれの試料においても未変化体は認められず、主要代謝物として、葉っぱの部位ではBが抱合体を含む形で、また、茎ではB/E、C及びFが同じく抱合体を含む形で、10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

こちらは22行目のボックスにありますとおり、代謝物B/Eについて、報告書を参照して記載をしております、清家先生から御了解をいただいているところでございます。

その下、24行目からいんげんまめ①の試験でございます。結果は次のページの表6にまとめられておりまして、主要成分としては、未変化体のほかに代謝物B及びCが抱合体を含む形で、また、Eの抱合体が認められております。

19ページの7行目からいんげんまめ②の試験でございます。こちらは投与放射能の吸収と移行性のみ確認をされている試験でございます、参考資料とする案としております。オートラジオグラフィーによって試験が行われたというものです。結果は12行目から記載のとおりでして、葉に基部に塗布した処理区では、処理6時間以内に処理葉全体、また、茎及び根部への放射能移行が認められたが、初生葉のうち未処理葉への移行はわずかであったというようなところでございます。

その下、18行目からとうもろこし①の試験でございます。結果は次のページの表7にまとめられておりまして、こちらも主要成分としては、未変化体のほかに、代謝物B及びCが抱合体を含むものとして、また、Gの抱合体というものも認められております。

その下、12行目からとうもろこし②の試験です。こちらは先ほどのいんげんまめ②と同じように、オートラジオグラフィーを用いた吸収移行性を確認した試験となっております。

21ページ、6行目からわた①の試験でございます。こちらは結果、2葉期の初期に葉面の塗布を行った処理区での結果について、表8にまとめられております。主要成分として未変化体のほか、代謝物B及びCが抱合体を含む形で認められております。

22ページ、6行目からわた②でございます。こちらも主要成分としては未変化体のほかに、代謝物B及びCが抱合体を含む形で認められたほか、Gの抱合体というものも主要成分として認められたという結果でございます。

23ページ、6行目から、植物体における主要代謝経路のまとめを記載しております。今

回、清家先生からコメントをいただいております。本文に記載する必要はないですが、というところで、ベンフラカルブでは、いずれの植物でも、この上記経路が主要な代謝経路であること。また、ベンフラカルブ自体に水酸基がつく経路は非常にマイナーであることを確認しました。また、代謝物B、カルボフランの生成後の代謝経路については、カルボフラン、カルボスルファン、ベンフラカルブの3剤とも共通であることを確認しました、というコメントをいただいております。

24ページ、1行目からは土壤中運命試験でございます。

まず、好氣的土壤中運命試験ですが、ベンフラカルブは速やかに分解され、主要分解物として、Bが認められております。清家先生から、7行目のところは「未変化のカルボフラン」と書いておりましたが、「ベンフラカルブ」に御修文をいただいております。

その下、15行目から好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験でございます。結果は表10にまとめておいて、こちらでもベンフラカルブは速やかに分解されて、主要分解物として、Bが認められております。

その次、25ページ、2行目から好氣的土壤及び嫌氣的湛水土壤中運命試験でございます。好氣的条件下では、ベンフラカルブは速やかに分解されておまして、これは土壤が酸性であったということが考察されておりますが、分解物Bが認められております。また、Bについては、その後、嫌氣的条件下で、さらにEに分解がされているというようところでございます。

17行目からは嫌氣的湛水土壤中運命試験でございます。結果は表11のとおりでして、主要分解物としては、B及びEが認められております。

26ページ、4行目から土壤表面光分解試験でございます。こちらは主要分解物としては、E、G等が認められております。

報告書を参照して、主要分解物の記載をしておまして、清家先生から了解しました、問題ないと思っておりますというコメントを頂戴しております。

その下、17行目からガラス板上における光分解試験の結果をまとめております。表12のとおりでございまして、光照射区では主要分解物としてBが、また、暗所対照区でも分解物として、B、Q及びHHが認められたというものでございます。この試験は分解物QとHHの生成量について、報告書を参照して記載をしているところまで、こちらも清家先生から御了解をいただいております。

27ページ、4行目からは、TLCプレート上における分解の結果をまとめたものです。表13のとおりでして、主要分解物として、やはりBが認められております。

その下、16行目から土壤中移動性試験の結果でございます。土壤中の移動性は極めて小さいと考えられたという結果でございます。

28ページ、1行目から土壤吸着試験について記載をしておまして、まず、①がベンフラカルブを用いた試験。その下の10行目からの②が分解物Bを用いた試験でございます。結果はそれぞれ本文中に記載のとおりでございます。

その下、16行目から水中運命試験でございます。

まず、緩衝液を用いた加水分解試験①です。結果、推定半減期は表14のとおりでございます。また、主要分解物として、Bが認められております。

その下、32行目からは加水分解試験②でございます。結果は次のページの表15にまとめられております。pH5では、主要分解物として、Bが認められております。また、pH7、pH9では、Bが認められたというところでございます。

その下、13行目からは、蒸留水を用いた加水分解試験③でございます。こちらもやはり分解物としてBが認められて、分解は速やかであったというようなところでございます。

次に、21行目から水中光分解試験①でございます。光照射区では主要分解物として、H、B及びEが認められております。暗所対照区でも分解物B、Eが認められております。この試験、暗所対照区における分解物について報告書を参照してございまして、清家先生から、その点の御了解をいただいております。

続きまして、30ページ、3行目から水中光分解試験②でございます。結果は表16にまとめているとおりでございます。また、この試験でも主要分解物としては、B及びEが認められたという結果でございます。

続きまして、30ページの17行目からのボックスを御覧ください。次のページからその他の分解試験としまして、幾つか記載をしているところです。これらは抄録に非生物的分解試験として記載があるものでございまして、評価書案にも記載をしたというところでございます。「なお」としてありますが、ガラス板上における光分解試験とTLCプレート上における分解試験については、これまでの過去の評価書の記載例に基づいて、土壤中運命試験の項に記載をするという整理案としております。

この点について、清家先生から、事務局案でオーケーだと思います。重要なデータを取得するためのバックデータを載せるのは意味があると思いますというコメントを頂戴しているところでございます。

31ページをお願いいたします。その他の分解試験でございます。

まず、(1)が有機溶媒混合緩衝液における分解試験です。結果は表17のとおりでございます。また、酸性緩衝液中では、主要分解物として、Bが認められております。また、中性、塩基性緩衝液中では、酸性緩衝液に比べて、分解が比較的穏やかであったというような結果です。

その下、22行目からはSH-化合物添加緩衝液における分解試験の結果でございます。こちらでも分解物としては、Bが認められております。

また、32ページに行っていただくと、3行目からは有機溶媒における分解試験です。こちら結果は表18のとおりでして、酸性溶媒中で主要分解物B等が認められております。

その下、18行目からは熱分解試験について記載をしております。

28行目からは土壤残留試験の結果を記載してございまして、ベンフラカルブを用いた試験について、結果を表19にまとめております。

33ページ、10行目からは代謝物Bを用いた試験について、結果を表20にまとめているとおりです。

34ページ、2行目から作物等残留試験の結果です。

まず作物残留試験ですが、こちらは水稻、野菜等を用いて、ベンフラカルブ並びに代謝物B、C、Dを分析対象として行われております。結果は後ろの別紙3にまとめられておりまして、ベンフラカルブの最大残留値は処理21日後に収穫したチャイブの0.11 mg/kg、代謝物B及びCについては、いずれもピーマンで認められております。代謝物Dはいずれの試料においても定量限界未満という結果でございました。

その下、15行目からは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。ベンフラカルブと代謝物Bについて、それぞれ最大推定残留値が算出されております。

残留まで、以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

植物体内運命試験は結構たっぷりあるのですけれども、内容としては、事務局のほうでしっかりとデータを拾っていただいて、清家先生に御確認をいただいています。17ページからですね。基本的に全ての内容に関しまして、清家先生に確認をいただいて、問題となるところはなかったように感じたのですけれども、いかがでしょうか。

○清家専門委員

事務局の説明の中にもあったのですが、基本的にどの植物も代謝のルートというのは、ほぼ同じだろうと言ってもいいかなというところですね。繰り返し出てきたのが、代謝物B、Cができるというところで、そこが主要なルートになります。

私のほうでコメント的に残したのが、23ページの下のところ。今、言ったことを書いているのですけれども、もう一つのルートとして、親化合物自体に水酸基がつくという反応があるのですが、そこをかなりマイナー、具体的には、例えば代謝物のCC、あるいはDDというものなのですが、直上の例えば23ページのその表を見ていただくと、CCとか0.3とか0.2とかいう数字が並んでいると思うのですが、前のページに戻っていただいて、代謝物Bとか、あるいはCとかいうのは、3.1とか20とか、かなり多いという形になっています。つまり、主要なルートがこのベンフラカルブ、あるいはそこからB、Cという流れであるということが言えるかなと思っております。

○吉田（緑）委員

清家先生に1つ御質問があるのでございますけれども、カルボスルファンの場合は、カルボフランに行く系と、こちらのジブチルアミンからずっと流れる系というのがあったと思うのですけれども、そういうようなものは、今回のベンフラカルブには出にくいのですか。一部の植物に、カルボスルファンの場合は、カルボフランに流れないほうの系が結構残っていたと思うのです。

○清家専門委員

片割れとしては、残る可能性は、途中で切れて、カルボフランになる経路があるので、当然のことながら、片割れができるという経路はあると思うのですが、その代謝物としては、検出されていないというところです。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方から質問等はございますでしょうか。内容についてはよろしいですか。

清家先生、追加のコメント等がありますか。

○清家専門委員

植物ではないのですが、土壌とか水とか、その辺についても、ベンフラカルブ自体は結構速く分解すると。これも速やかにBになっていくという反応です。ただ、全体的に見たときには、土壌中半減期では、例えば数十日とか数時間とか、その単位なので、農薬全体で見たときには、かなり半減期とか分解速度は速い剤になるかなというところです。

○浅野座長

そうしますと、もう植物、生体系においては速やかにBになってしまう量が多いということ。そういう解釈でよろしいですか。

○清家専門委員

はい。そのBになっても、さらに速やかに壊れていくというところです。

○浅野座長

今回、31ページからのその他の分解試験でかなり詳しいものを載せていただいているのですが、この辺の通常の試験との位置づけを教えてくださいよろしいですか。

○清家専門委員

私なりの解釈の部分があるので、基本的にやらないといけないのが、例えば光分解試験とかが決まっているのですが、それ以外にもバックデータとして、とったのかなと思っています。というのが、あまりにも、例えば光分解とかの分解速度が速過ぎるところで、加水分解をすぐにするという、酸性状態だとすぐに分解するというところもあって、そのためのバックデータとかをとった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。

内容については、特に問題ない結果が出ていますか。

○清家専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございました。

そのほかに植物体内運命試験のところでの質問等、ほかの先生からコメントはありますでしょうか。大丈夫でしょうか。

どうもありがとうございました。

次に毒性のところなのですが、毒性に行く前にちょっとお休みにしていいでしょうか。45分からでよろしいですか。では、45分から再開させていただきます。

(休 憩)

○浅野座長

それでは、ベンフラカルブの評価書案に関する審議を続けていきたいと思えます。

続いて、一般薬理から毒性の部分の説明をお願いします。

○藤井専門職

34ページ、25行目から一般薬理試験でございます。結果はページをおめくりいただいて、表21にまとめていますとおりでございます。経口投与の試験ですと、最大無作用量としては、5 mg/kg体重というようなどころがあるかと思えます。また、この一般薬理試験の中で表の一番最後ですが、アセチルコリンエステラーゼ活性阻害作用について、*in vitro*での子牛の赤血球を用いた試験がございます。こちらはベンフラカルブと対照区として、代謝物B、カルボフランを処理した区がございまして、活性阻害の程度はカルボフラン処理区に比べて、このベンフラカルブ処理区では765分の1であったというような結果も得られているところがございます。

その下ですが、36ページ、8行目から急性毒性試験の結果です。

まず、原体を用いた結果については、表22にまとめられているとおりでございます。経口LD<sub>50</sub>がラットで大体100～200の間というところがございます。

39ページまで続きますが、この急性毒性試験に関しまして、ニワトリを用いた試験結果については、急性遅発性神経毒性試験での記載から参照しております。

39ページ、9行目からは代謝物と原体混在物、そちらに記載があるとおりでございますが、その急性経口毒性試験の結果をまとめております。表23のとおりでございます。

40ページ、7行目からラットを用いた急性神経毒性試験の結果です。こちらは、毒性所見は表24にまとめられているとおりでございます。また、この試験では投与14日後に赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性が測定されたというところで、コリンエステラーゼ活性の阻害は認められていないものでございます。

この試験に関しまして、41ページ、12行目からの【事務局より】を御覧ください。2点御確認をお願いしております。まず①が、詳細状態観察で40 mg/kg体重投与群の雌雄で運動協調性低下が各1例認められたという抄録の記載がございましたが、報告書を確認して、雄では認められていないということを確認しております。

また、②ですが、詳細状態観察において、投与後2時間で1.6 mg/kg体重投与群の雄で瞳孔機能低下が2例に、また、同投与群の雌で縮瞳が5例認められておりますが、いずれも有意差がないということと、他のコリン作動性所見が認められていないということから、毒性所見としない案としておりました。

これらについて、いずれの毒性の先生方からも、特に②について、毒性所見としない事務局案に同意しますという旨、コメントをいただいております。そのことを踏まえまして、この試験における無毒性量は雌雄とも1.6 mg/kg体重とする案としております。

42ページ、2行目からニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験の結果について記載しております。試験結果ですが、急性遅発性神経毒性が認められなかったという記載ぶりとしております。

また、その下の19行目からは眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験の結果でございます。眼刺激性試験では、投与1時間以降に結膜の浮腫、発赤、分泌物並びに縮瞳が認められておりますが、48時間後には全て消失していたという結果です。皮膚刺激性、または皮膚感作性は認められなかったというような結果でございます。

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。

そうしましたら、まず一般薬理試験。ここは最後の36ページのところでは、アセチルコリンエステラーゼ活性阻害作用というので、*in vitro*の試験が行われていますけれども、ベンフラカルブ、カルボフランに比べますと、765分の1という、かなり弱くなっている活性というのがありましたね。内容につきましては、特に先生方からコメントをいただいておりますので、事務局案どおりに進めていきたいと思っております。

それから、急性毒性試験についても同様です。

41ページの急性神経毒性試験での【事務局より】というところで、まず①のほうで、この運動協調性低下。これは報告書を見ていただいて、雄のほうではなかったということ。②のほうでは、最小用量の1.6 mg/kg体重のところでの見た目の所見というのが、有意差がない変化ということで、毒性所見としないという内容につきまして、全ての毒性の先生から御同意を得られています。そのほかでコメントは特にはないですね。

急性の部分に関しまして、追加のコメントはありますでしょうか。吉田先生、大丈夫ですか。

○吉田（緑）委員

次にもかかるのですが、42ページのコリンエステラーゼに関する評価というのは、これは多分亜急性にかかわるところであって、共通に書かれていたことなのではございますけれども、今回、急性神経毒性試験の測るタイミングが遅過ぎますよね。今回この単剤ならばいいのかもしれないけれども、この本剤が速やかに代謝物のカルボフランになるということを考えますと、思い起こしていただきたいのですが、カルボフランの影響というのはすぐに出てくる。そして、もう数時間。30分くらいで消えてしまうということで経時的な変化でわかっておりますから、むしろ今回の測定タイミングを結構、事務局が丁寧に書いていただいて、何時間以上のものについては、恐らくほとんどのものが、測るタイミングが遅過ぎるのです。回復してから測っているということがありますので、むしろこのところ

に一言加えることによって、測ってはいるけれども、あまり毒性学的タイミングがずれた測り方だったよねというようなことを記載してはいかがかと思うのですが、赤池先生からコメントをいただけるとありがたいです。

○赤池専門委員

確かに、私自身が見ているときに、そこまで考えていませんでしたけれども、非常に遅いタイミングで測っていて、吉田先生がおっしゃるとおり、もっと早い、恐らく投与数十分くらいの時間で測っていれば、もっと強い作用が見られた可能は十分にあると思います。どういうふうにかは、また事務局で考えていただけたらと思いますけれども、私も注記として入れることには賛成です。

○浅野座長

よろしいですか。今のは42ページの28行目からの内容ですよ。

○吉田（緑）委員

急性神経毒性もちょっとかかわっています。

○浅野座長

わかりました。ありがとうございます。そうですね。そのとおりだと思いますので、この追記というのが1つの注意喚起というか、そういうので非常にいいのではないかと思います。

どうぞお願いします。

○赤池専門委員

あまり今までこういったことを入れたことがないので、どう書きますかね。

○横山課長補佐

まずは測定タイミングが適切でなかったということを何らか書いていくのかなと思うのですが、その結果、コリンエステラーゼ活性阻害を評価にどのように使ったかという点も、もしかしたら記載する必要があるかと思うのですが、それについては各試験を御覧いただいて、その結果、全体を通して、どういったことが言えるかという点について御議論をいただいて、まとめていくような形ではいかがでしょうか。

○赤池専門委員

そうですね。あまり強く書き過ぎると全体の試験が無効ととられてしまうと、評価が成り立たなくなりますし、そこまでのことではないとは思いますが、一応、ピークは外してしまっていることが懸念されるというくらいのことでもいいのかもしれませんが。懸念ではないですか。外している、ですか。

○横山課長補佐

まずは各試験を御覧いただくに当たって、そのタイミングが外しているか、外していないかという点を御確認をいただきながら、進めていただければいかがでしょうか。例えば40ページの急性神経毒性試験、7行目からのものについては、投与14日後に測って、これはもう完全に外していますよね。というようなものを御覧いただきながら、どの

試験は使えるか、使えないかというような御議論をいただくのはいかがかと思いますが、御検討をお願いします。

○浅野座長

そうですね。今、急性のところでは、完全に外したというのがわかるのが、40ページの急性神経毒性試験ですよね。この部分の記載としては、測ったタイミングというのが記載されていて、40ページの13行目ですかね。これは実際に出ていないから、これ以上は書きようがないのですけれども、この前に測定されている時期というのが書いてあるので、一応そういう注意喚起ができたかなということで、よろしいですか。だから、42ページのところは、その辺のことも考慮しながら、評価を行ったということで、内容としてはマイルドに書いてあっていいのではないかと思います。いずれにしても、次の亜急性とか慢性のときでも、その辺のところは注意をしながら見ていきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

では、続いて、亜急性毒性試験のところをお願いいたします。

○藤井専門職

亜急性ですが、今、御紹介いただいたように、42ページの28行目からのコリンエステラーゼ活性阻害に関する評価については、今、3剤横並びの記載としております。

机上配布1ですね。A3の折り畳んだものに、いつものとおり、各試験におけるコリンエステラーゼ活性阻害一覧を設けております。評価書の中にも試料の採取時期については記載をしていますが、机上配布1の表の中でも、特に反復投与試験では赤血球であれば、採血前の絶食期間があったかどうかというのは、可能な範囲で報告書から拾って記載をしているところなので、あわせて御参照をいただければと思います。

それでは、43ページ、1行目からの亜急性毒性試験について御説明します。

まず、ラットを用いた90日試験①でございます。こちらは、毒性所見は表26にまとめられているとおりでございます。200 ppm以上投与群の雌雄でグルコース減少等が認められており、無毒性量は雌雄とも200 ppm未満であると考えられたという記載としております。

続きまして、44ページ、1行目からはラットの90日試験の②でございます。この試験では、7行目からのところですが、各投与群雌雄各10匹においては、投与6週試験終了時に回復群が設けられておりまして、回復群では雌雄各5匹において休薬期間が終了時にそれぞれコリンエステラーゼ活性、赤血球が測られたというようなものでございます。休薬期間は4週間設けられております。毒性所見は表28にまとめられているとおりでございます。

先にページをおめぐりいただいて、この試験について、事務局よりを設けております。45ページ、5行目からのボックスです。

まず、①、この試験は抄録に記載がなかったことから、報告書に基づいて記載を行っております。また、②としましては、雄の赤血球コリンエステラーゼ活性阻害について、30 ppm投与群で投与13週に19%の阻害が有意差を伴って認められていますが、300 ppm投与群での阻害率が8%であるということも考慮して、最高用量投与群のみの毒性所見とする案

としております。各コリンエステラーゼ活性は、その下の表のとおりでございます、こちらは、いずれの毒性の先生方からも事務局案に御同意いただいております。

藤本先生からは、コントロール値もかなり動いているようなデータですが、300 ppm投与群の変化を考えると、最高用量投与群のみ毒性所見とするのでよいと思いますというコメントをいただいております。

以上を踏まえまして、この試験における無毒性量は、雄で30 ppm、雌で30 ppm未満とする案としております。

45ページ、7行目からマウスの90日試験でございます。この試験では、試験終了時に全血と脳コリンエステラーゼ活性が測られていますが、試料採取はいずれも最終投与約16時間後というようなタイミングでございます。毒性所見は46ページの表30に示されているとおりでございます。

【事務局より】を御覧ください。14行目からのボックスでございます。体重変化に關しまして、報告書を参照しまして、1,000 ppm投与群の雌雄における体重減少、増加抑制について有意差が認められることから毒性所見としておりまして、いずれの毒性の先生方からも御了解をいただいているところでございます。無毒性量については、雌雄とも300 ppmとする案としております。

次に47ページをお願いいたします。2行目からイヌを用いた90日試験でございます。認められた毒性所見は、表32のとおりでございます。まず表32の中ですが、義澤先生、浅野先生から「十二指腸及び回腸リンパ球凝集」と書いていましたところを、「凝集」を「集簇」に御修正いただいております。

また、義澤先生から1点コメントをいただいております、表とその注釈の二重下線部ですが、今、「リンパ節二次ろ胞形成」という記載、また、注釈の「a」については、十二指腸及び回腸リンパ球集簇に対して、「リンパ球放出及び中心核変性を伴う」という注釈をつけておりますが、その点について報告書を御覧いただき、例えばということで、「二次ろ胞（胚中心）リンパ球放出・単細胞壊死など」といった表現に変えてはいかがでしょうかというコメントを頂戴しております。表の中の所見名と注釈等を含めまして、どのように記載をすればよいか御意見をいただければと思います。

48ページの1行目からの大きな【事務局より】を御覧ください。

まず、このイヌの90日の試験ですが、供試動物数が3匹ということで、ガイドラインの4匹を充足しておりませんが、検査項目がおおむねガイドラインを充足しているということから、評価資料とする案としております。その点については、いずれの先生方からも評価資料としてよいというコメントを頂戴しております。

また、②として、100 ppm投与群の雌で認められたヘマトクリットの減少について、有意差が認められておりませんが、同投与群でヘモグロビン減少が認められているということから、毒性所見とする案としております。こちらコメントをいただいた先生方からは、事務局案に御賛同いただいております。

また、③ですが、100 ppm以上投与群の雌雄における胸腺の退縮についてです。所見の発生頻度、また程度に用量相関性があると考えられたことから、毒性所見とする案としております。ただし、長期で実施されています6か月の試験であるとか、2年の試験では同所見が認められていないということから、扱いについて御検討をお願いしているところです。

「なお」として、EFSAの評価では、この試験で認められた胸腺の退縮を毒性所見と判断して、イヌの他の試験等の総合評価として、イヌにおける無毒性量を1 mg/kg体重/日というようなこととされているところがございます。この胸腺退縮については、いずれの毒性の先生方からも、毒性所見としてよいという旨のコメントをいただいております。

まず、豊田先生からは、胸腺は性成熟後に退縮が始まるということを考慮すれば、長期では、むしろ検出しにくい所見だと思います。毒性所見と判断せざるを得ないように思いますというコメントをいただいております。

藤本先生からも、用量相関が認められていることから、毒性所見とすることでよいと思います。

義澤先生からは、事務局の提案に御賛成です。

浅野先生からも同様の御意見をいただいているところがございます。

以上を踏まえまして、この試験における無毒性量は雌雄とも25 ppmとする案としております。

続きまして、49ページをお願いします。2行目から、イヌを用いた6か月の亜急性毒性試験でございます。この試験では、赤血球コリンエステラーゼ活性は投与6時間後と24時間後に各測定タイミングで測られております。認められた毒性所見は表33のとおりでございます。無毒性量は雌雄とも2.5 mg/kg体重/日とする案としております。

50ページの6行目から、この試験に関して、【事務局より】を2点つけさせていただきます。

まず、①ですが、10 mg/kg体重/日投与群の雄における摂餌量減少について、有意差はありませんが、個体別の結果を考慮して毒性所見とする案としておりまして、こちらはいずれの毒性の先生方からも事務局案に御同意いただいております。

また、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害について、②で確認をお願いしているところがございます。「雌においては」としてありますが、10 mg/kg体重/日投与群の投与前値が低いということ。投与開始直前で対照群に比べて、20%以上低い結果が得られておりますが、投与期間中にその投与前値との比較でも、20%以上の阻害が認められているということから、雌については毒性所見と最高用量の毒性所見とする案としております。

一方、その下の5 mgのところでは、攣縮等の所見が認められ、投与3週、6週に20%以上の阻害が認められておりますが、2.5 mg/kg体重/日投与群との用量相関性が不明確と考えられたことから、毒性所見としておりません。このことについても、いずれの毒性の先生方からも事務局案どおり、雌については最高用量投与群のみ毒性所見とするということ

でよいのではないかというコメントをいただいております。

義澤先生からは、投与開始前から高用量群に値が低い動物が集まったのが不思議ですというコメントも頂戴しているところです。

続きまして、51ページ、2行目からラットの90日間亜急性神経毒性試験でございます。結果は52ページの表35のとおりでございます。無毒性量は雄で30 ppm未満、雌で30 ppmとする案としております。

この試験についても【事務局より】として、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害の扱いについて、お尋ねをしております。30 ppm投与群の雄における活性阻害について、統計学的有意差を伴って、20%以上の阻害であるということ。また、28日間の用量設定試験でも雄の25 ppm投与群で有意な活性阻害が認められたということ considering 毒性所見としております。扱いについて御検討をお願いしておりました。こちらはいずれの毒性の先生方からも、事務局案に同意をいただいております。

赤池先生からは、30 ppm投与群の雄における、この赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害について、毒性所見とすることに同意しますと。脳コリンエステラーゼ活性阻害が低いということは、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害を毒性としないということの根拠にはなりませんというところを、コメントをいただいております。

続きまして、53ページ、2行目から、ラットを用いた28日間亜急性経皮毒性試験でございます。こちらは無毒性量としては、雌雄とも25 mg/kg体重/日とする案としております。

その下、ウサギを用いた28日間亜急性経皮毒性試験でございます。結果は表36のとおりでございます。全身性の毒性に対する無毒性量としては、雄で100 mg/kg体重/日、雌では30 mg/kg体重/日であると考えられたとする案としております。

亜急性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す。

そうしましたら、43ページに戻っていただきまして、ここからラットの①の試験が記載されています。この試験では無毒性量がとれなかったものです。最小用量でグルコースの減少等の所見が認められています。

次の44ページが、ラットの90日間の②の試験になります。4週間の休薬期間が設けられている試験です。

これに関して、45ページの【事務局より】のボックスの②です。赤血球コリンエステラーゼ阻害、この雄の阻害に関しまして、30 ppmで19%、統計学的な有意差がある変化が認められているのですけれども、用量相関性がないということ。その状況を鑑みて、最高用量だけを毒性所見とするという案ですよね。これについて、各先生方から御同意をいただいております。これは特に問題はないですか。義澤先生、大丈夫ですか。

○義澤専門委員

はい。

○浅野座長

45ページから、マウスの亜急性毒性試験。

46ページ、【事務局より】が14行目にありますように、申請者と違う内容があつて、1,000 ppm、最高用量では、体重減少/増加抑制、この部分に統計学的有意差があるということが毒性所見とするという案につきましても、先生方から御同意を得られています。

47ページ、これは90日間亜急性毒性試験、イヌです。ガイドラインは4匹のビーグル犬を使うという内容なのですが、3匹でも評価ができるという判断に、全ての先生に御同意をいただいています。

そして、表32の所見ですね。47ページの表32の所見につきましては、まず、リンパ球は「集簇」という言い方でよろしいかと思ひます。二次ろ胞形成というところを義澤先生に詳しく見ていただきまして、所見の書き方の御提案をいただいています。ここは先生、御説明をお願いしてよろしいですか。

○義澤専門委員

変な所見だなと思つて報告書を見ていたら、48ページの上にかかれてるように、“the lymphocyte release (with central nuclear degeneration)” というふうにかかれていました。これは直訳をしたら、コメントの「リンパ球放出及び中心核変性を伴う」になるのですが、中心核変性は何だろうなど。多分、胚中心のところにアポトーシスが起こつて、そこから細胞がなくなつてゐるという病理像だと思ひます。オリジナルを直訳すれば、この脚注の文章になります。ただ、実際は私が今、言つたような病理像ではないかなと思ひました。このまま置いておいてもらつても構わないと思ひます。どうなのでしょう。

○浅野座長

ありがとうございます。中心核変性はないですよ。この部分はその所見の病理変化を理解したところで、適切な表現に直したほうがいいのではないかなと思ひますので、義澤先生の御提案の内容でよろしいですか。「など」は要らないですよ。この所見に変更させていただきます。よろしいですか。「二次ろ胞（胚中心）リンパ球放出・単細胞壊死」でよろしいかと思ひます。

ほかの先生方、何かありますか。大丈夫ですか。

○吉田（緑）委員

これは投与による死亡ですか。

○義澤専門委員

私は、これはストレス性変化と思ひます。

○吉田（緑）委員

そこをまず考えないと、と思ひるので、今までコリンエステラーゼ阻害剤でこのような死亡の仕方をしないとと思ひます。もしこれが投与によつて脳のダメージがあつて死ぬのであれば、11週までにものすごいことが起きていいと思ひます。よろしいのですが、そうでないのにという観点を少し先生方に御議論をいただかないと、恐らくあまり影響が出ないので、

途中で用量を上げているのです。

○義澤専門委員

500 ppmが上がっていますね。初めにこれを見たときに、胸腺退縮もストレス性変化としました。リンパ球、リンパ節の変化もそう思いましたが、報告書を見ると影響だと書いてあるので、そのままにしておいたほうがいいかなと思ったのです。しかし、ここはエキスパートジャッジをすべきところだと思っています。EFSAのほうにも、胸腺退縮は書いていますが、リンパ球の変化というのは影響として書かれていませんでした。だから、抜いてはどうでしょう。

○浅野座長

ほかの先生方はいかがですか。ここはいずれにしても、ストレス、二次的な変化が見えてきたということですね。

○義澤専門委員

そういうイメージが、私がありました。

○浅野座長

これが直接の剤の影響というのは確定できない、考えにくいという。

○義澤専門委員

この剤は免疫毒性があるわけでもないですし。

○浅野座長

今のそういう観点から、このリンパ節の変化につきましては、二次ろ胞形成のところですね。これは毒性所見から外していただいてもよろしいでしょうか。確かにまず、そこから議論をすべきでした。吉田先生、ありがとうございます。

では、次に行ってよろしいですか。

○中塚専門委員

全然大した話ではないのですけれども、表32の「二次ろ胞」と、その3行上の「脾濾胞」は、同じろ胞ですよ。脾臓だけ違うということはないですよ。雌の最高投与量の3行目、テーブルの「脾濾胞周囲過形成」。どうして違う字を使われているのかなというのが気になります。

○横山課長補佐

平仮名に直し切れていませんでした。すみません。

○浅野座長

今のところですよけれども、表32で中塚先生の御指摘はそのとおりなので、「濾」を平仮名にする。雄のほうの「リンパ節二次ろ胞形成」は削除しますよね。雌のほうは、これとは殺した死亡例ですよ。だから、残しておいてもいいのではないかと思うのですけれども、どうでしょうか。これも外していいですか。では、リンパ節の二次ろ胞形成に関しまして、両方とも外すということで統一したいと思います。今、中塚先生に御指摘いただいた「脾濾胞周囲」を平仮名にするということで、よろしくお願いします。

ここに関しては、胸腺の退縮ですね。胸腺の退縮に関しましては、豊田先生の記述にありますように、長期でむしろ検出しにくいという条件。ここでは毒性所見として、用量依存性もあるということで、記述するというので、これは毒性の先生方の皆様の同意を得られています。ですから、事務局案どおりで進めていきたいと思います。

49ページ、6か月のイヌの毒性試験です。この部分は50ページに【事務局より】とあります。①のほうは、事務局の御提案どおり、全ての毒性の先生方がオーケーということで、その記載に従いたいと思います。

②も前値との比較ということですか。イヌの場合、かなり個体差も激しくて、義澤先生の独り言にありますように、最高用量群で最小の初期値が非常に低いのですが、それを見きわめた上で、事務局の御提案にありましたように、5 mg投与群では、所見も伴って、20%以上の阻害が認められたのですが、2.5 mg投与群との用量相関性がないということも含めまして、最終的には、表33にありますような記述の仕方になると思います。これに関しましても、全ての先生方の御同意が得られています。

赤池先生、追加でコメントありますか。大丈夫ですか。

○赤池専門委員

特にありません。

○吉田（緑）委員

浅野先生、よろしいですか。事務局が何時間後に測ったと書いてあるのですが、これは例えば、さっきの90日試験は24時間後の測定ですね。次の6か月も一番短くても6時間後、次に24時間後の測定なので、これは正しく測れていたのでしょうか。と言いますのは、後でその他の試験のところでもあったと思うのですが、イヌにおいても、どうも数時間で消えてしまいますので、ということで、先生方に丁寧に見ていただいているのですが、そもそもこの測定タイミングが、このカーバメートによるコリンエステラーゼの抑制を検出するには遅きに失するのであれば、そのことは書き込んでいただいてよいのだと、私は思っています。

○浅野座長

赤池先生、反復投与の場合でも測定タイミングは、これでかなり違ってしまいますよね。

○赤池専門委員

はい。この剤は、カーバメートは一般的にそうだと思いますけれども、蓄積性はありませんので、基本的に反復投与も単回投与もそう変わらないと。もちろん反復投与の間隔が極めて短ければ、別ですけれども、この実験のような間隔でしたら、蓄積性はないと考えたほうがよいと思います。

○浅野座長

そうしますと、先ほど吉田先生から御指摘がありましたように、測定するタイミングが遅いというか、適切なタイミングではないと書き込むことになるのですかね。そうすると、その試験ごとに「測定された」の後に書いたほうがよいのですかね。書き方なのですけれ

ども、難しくなるのですが、その上で活性阻害がある所見が書かれていますよね。その辺もどういうふうに書いたらよろしいですか。

○赤池専門委員

まず、判断としては、我々はここにあるデータで判断せざるを得ないので、それ以上、例えば遅いから、では、どうするかということは言えないと思います。ですから、一応このデータで判断をして、ただ、観察した時間というのが完全に遅いということを、私は、いかどうかはわかりませんが、表の注記に書き込むということで、どうなのでしょうか。

○浅野座長

本文に書き込むよりも注釈に書いたほうがいいですよ。実際に活性阻害で毒性所見をとられていますので。

○赤池専門委員

そうですね。それと、このイヌの実験の場合には、攣縮等の恐らくコリンエステラーゼ阻害によると思われる作用が出ていますけれども、これも6時間で消失をしているようですので、そういう意味でも、いわゆる行動上の変化が回復したタイミングで測っているということは、明らかに遅いということにはなると思います。

○吉田（緑）委員

先生、ごめんなさい。私はもう少し積極的に遅いと書いてもよいのではないかなとは思っています。カルボフラン系は強いカーバメートです。回復性はありますけれども、LD<sub>50</sub>などで、先ほどから何回も清家先生がおっしゃっているように、これが速やかに代謝物Cになるということを思いますと、やはり記載したほうがいいのではないのでしょうか。最近のGLPと、テストガイドラインの試験でやっているわけではないですよ。

○浅野座長

それでは、本文中にそれを書くということでよろしいですね。先ほど赤池先生に御指摘いただいたように、攣縮とか、そういう所見に関しましては、認められた時間というのは、どこかに書いてあるのでしょうか。

○赤池専門委員

それは表33中に記載があります。

○浅野座長

では、本文中にそのコリンエステラーゼ活性の測定タイミングが実際にこうでしたよと、いうのを記述していただいて、そういう形でよろしいですか。義澤先生もよろしいですか。

それでは、次に行きたいと思います。90日間のラットです。51ページ、神経毒性です。これで52ページに【事務局より】とありますけれども、用量設定試験でも25 ppmで認められた同様の所見として、30 ppm投与群の雄で認められた赤血球コリンエステラーゼ活性阻害ですね。これが20%を超えているということで、毒性所見に記述されています。これに関しましては、全ての先生から毒性所見でよいという賛同をいただいています。

そのほか、53ページ、54ページ、ラット、ウサギの経皮毒性試験につきましては、特にコメントはありません。追加のコメント等がありますでしょうか。

赤池先生、いかがですか。特にないですか。

○赤池専門委員

特にございません。

○浅野座長

義澤先生もよろしいですか。どうもありがとうございました。

ほかの先生方からも質問とかコメントがありましたら、大丈夫ですか。

そうしましたら、慢性毒性試験のところをお願いします。

○藤井専門職

それでは、54ページ、5行目からお願いいたします。慢性毒性試験及び発がん性試験です。

まず、ラットを用いた1年間の試験。また、その次に2年の発がん性試験について記載をしております。

これらについて、54ページの24行目からの【事務局より】で記載をしておりますが、試験としては、いわゆる併合試験として実施されておりますが、今回、報告書、抄録の記載がそれぞれ分けられているということ。両試験の用量設定が異なりまして、発がん性群においても投与14週以降、経時的に血液学的検査等を実施されているということも考慮しまして、今回、評価書案では、それぞれ別に記載する案としております。こちらは、いずれの先生方からも御了解をいただいております。

続けて御説明します。【事務局より】で、あと②～④がございます。

②については、400 ppm以上投与群の雌における尿素窒素の増加につきまして、毒性所見とする案としております。

また、③については、800 ppm投与群の雄における腎微小結石について、雌では発生頻度の増加が認められていないということから、毒性所見としない案としております。

また、④について、400 ppm以上投与群で、肉眼的病理検査で認められた卵巣嚢胞について、EFSAでは毒性所見との判断がされておりますが、病理検査で検体投与の影響が認められていないということから、評価書案では毒性所見としない案としております。

以上、②～④につきまして、いずれも毒性の先生方からも事務局案でよいと思いますというコメントをいただいております。

②に関して、義澤先生から御提案に賛成ですといただいておりますが、わずかな増加であることと、54週では用量相関があまり明らかでないこと。病理所見も出ていないことが理由ですといただいておりますので、これは毒性所見としてよいというコメントでよろしいか御確認をいただければと思います。この試験の結果としましては、今、無毒性量は雌雄とも200 ppm未満とする案としております。

続きまして、55ページ、2行目からラットの「2年間発がん性試験①」でございます。

毒性所見は表39のとおりでございます。無毒性量としては、雄で100 ppm未満、雌で100 ppmと考えられたというところで、発がん性は認められなかったとしております。この試験も【事務局より】として、2点お伺いをしております。

①が400 ppm投与群の雄における脳のコリンエステラーゼ活性阻害について、阻害率が20%未満であるということから、毒性所見としない案としております。

また、②ですが、同じく400 ppm投与群の雄における副腎の変化について、雌で認められていないということ。また、背景データの範囲内であったという記載に基づいて、毒性所見としない案としております。扱いについてお伺いをしております。

以上、①、②、いずれも毒性の先生方から、事務局案どおりでよいというコメントをいただいております。

57ページ、2行目からラットの2年間発がん性試験②でございます。こちらは先ほどの試験で、雄で無毒性量が設定できなかったということから、より低用量を設定して実施されたというものでございます。25 ppmの投与で影響が認められておらず、無毒性量は雌雄とも25 ppmであると考えられた。発がん性が認められなかったという記載としております。

以上、①、②の発がん性試験につきまして、総合評価を行う案としておまして、その点については、いずれの毒性の先生方からも御同意をいただいております。総合評価の結果として、無毒性量は雄で25 ppm、雌では100 ppmであると考えられたという記載としております。

続きまして、58ページ、2行目からイヌの2年間慢性毒性試験でございます。こちらは、毒性所見は表40のとおりでございます。無毒性量は雌雄とも2.5 mg/kg体重/日であると考えられたという案としております。

59、60ページに【事務局より】を設けております。やはり赤血球コリンエステラーゼ活性阻害について、扱いをお伺いしておりました。まず、上の段ですが、「雌では」と書いていますが、5 mg/kg体重/日以上投与群の毒性所見とするということです。これは投与前値との比較での案でございます。一方、雄については、投与前値との比較によって、投与77週でのみ、20%以上の阻害が認められており、ほかの測定時期では、いずれも顕著な活性阻害が認められていないということから、毒性所見としない案としております。こちらについても、いずれの毒性の先生方も、事務局案に御同意をいただいております。

義澤先生からは、イヌの場合は投与前値との比較が重要だと思いますというコメントを頂戴しております。

続きまして、60ページ、2行目から、マウスの18か月間発がん性試験でございます。こちら発がん性は認められておらず、無毒性量は雄で300 ppm、雌では100 ppmであると考えられたという記載としております。

慢性毒性、発がん性については、以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そうしましたら、最初は54ページ、ラットの1年間慢性毒性試験。事務局のボックスが54～55ページに書かれています。①は、別々に記載する案。これは皆さんから御同意を得られています。

②の400 ppm以上の投与群の雌のBUN増加ですね。これは用量相関性を伴っていて、統計学的有意差が認められて、毒性所見としますという内容について、これも全ての先生方から御同意を得られているのですけれども、これは義澤先生の②。

○義澤専門委員

私のコメントは矛盾していますね。すみません。大した変化でないなというのは、個人的には思っているのですが、これは有意差が出ていますので、毒性所見として、いいと思います。

○浅野座長

わかりました。では、有意差が出ているというのが決め手として、毒性所見としたいと思います。

③が、この腎臓の変化に関しましては、毒性所見としない。

さらに④ですね。卵巣嚢胞につきまして、これも毒性所見としないということにつきましては、全ての先生方から御同意を得られています。

2年間の発がん性試験ですね。これが56ページのボックス、【事務局より】が19行目にあります。この部分は脳コリンエステラーゼ活性阻害が20%未満であるということから、毒性所見としない。逆に、200 ppm以上での赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が20%以上、これはこの場でのルールとしても、20%以上ということを決めておりますので、これも皆さんから御同意を得られております。

②が400 ppm以上投与群の雄の副腎の変化ですね。膀胱の管腔内の変化。これが背景データの範囲内であったということから、毒性所見としないという案につきましても、全ての先生方から御同意を得られています。

続いて、57ページ、2年間、無毒性量はとれなかったということで、補足試験を行った部分について。総合評価の記載を追記していただいたということは適切であると考えます。

58ページ、イヌの慢性毒性試験。この部分での【事務局より】が59ページです。赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害についての評価です。投与前値と比較するというのは、イヌの場合には必ず必要だと思いますけれども、その上で、まず雄の5.0 mg/kg体重以上の投与群、これを毒性所見、20%以上の阻害ということで毒性所見にするということ。ごめんなさい、雌ですね。雄については、投与前値の比較によって、20%以上の阻害は認められるのですけれども、これは1点だけであって、ほかはいずれも顕著な活性阻害が認められない。総合的に見て、毒性所見としなかったという提案です。これにつきましても、全ての先生方から適切な判断であるという御意見をいただいております。

マウスの試験につきましては、特にコメントはありません。

毒性の先生方から、追加のコメント等がありますでしょうか。赤池先生はいかがですか。

○赤池専門委員

ございません。

○浅野座長

義澤先生。

○義澤専門委員

ありません。

○吉田（緑）委員

先生、すみません。先ほどの2年のイヌも採血時が6と24時間後なのですけれども。

○浅野座長

では、本文中に同じように記載を、コリンエステラーゼの測定の時期の記述をお願いいたします。

では、慢性毒性試験に関しまして、全ての先生方から特にコメントはございませんか。

○横山課長補佐

座長、恐れ入ります。生殖発生毒性の先生方には大変申しわけないのですが、残り時間を考えまして、カルボフランで遺伝毒性に関して、1点、確認事項がございまして、その御確認をお願いできないかと思ひまして、よろしいでしょうか。

○浅野座長

それでは、カルボフランの遺伝毒性に関する確認事項に移ってよろしいでしょうか。生殖発生毒性の先生方、次回に持ち越しでよろしくお願ひします。

では、事務局から御説明をお願いします。

○藤井専門職

それでは、カルボフランの評価書ですね。資料2を御用意ください。

こちらの62ページを開けていただいてよろしいでしょうか。カルボフランに関しまして、前回、9月に御審議いただいた際に、この代謝物Cの遺伝毒性に関する情報または考察を示すことという確認事項が出されております。具体的には、その上の表で、こちらはEFSAの評価書から参照しているものですが、代謝物Cの復帰突然変異試験とマウスリンフォーマTK試験で陽性の結果が得られているということ。また、重要な代謝物となりますので、そういったところから出されております。

今回、回答が提出されておまして、机上配布2に御用意をしております。机上配布資料2なのですが、回答自体は2ページと4ページでございます。今回、カルボフラン、カルボスルファンとベンフラカルブ、3剤の国内での申請者が2社あるということから、また、この代謝物Cについては3剤とも共通して出てきておりますので、リスク管理機関のほうから、それぞれの者について確認事項をいただいたというところでございます。

順番に回答の要旨だけ御紹介をします。まず、机上配布資料2の2ページですが、こちらについては、回答としまして、カルボフランを用いた復帰突然変異試験及び遺伝子突然変異試験のうち、一部の試験において陽性が認められたものの、カルボフランを用いた *in*

*vitro*の染色体異常試験、また、*in vivo*の小核試験が実施されており、異常が認められなかったことから、カルボフランの遺伝毒性の懸念はないと考えられるというところ。また、代謝物3-ヒドロキシカルボフラン、こちらが代謝物Cでございますが、これについては変異原性試験が実施されておらず、変異原性の知見はないが、カルボフランの動物代謝試験において、代謝物カルボフランが生成し、さらに代謝物Cに代謝されるということを考慮すると、カルボフランの染色体異常試験において、S9Mixの有無にかかわらず、異常が認められず、また、*in vivo*で実施されたカルボフランの小核試験においても異常が認められなかったことから、代謝物Cについても遺伝毒性を示さないものと推測されるという回答でございます。

参考文献として、試験成績が提出されておりますが、こちらは評価書の中では、既に海外評価書の記載に基づいて、記載は済んでいるものでございます。

また、4ページですね。もう一社からの回答でございます。こちらについては、まず、EFSAのカルボフラン評価書に記載されている、この代謝物Cの試験結果については、社に所有権がないことから、詳細の確認はできませんということでございます。代謝物Cの復帰突然変異試験では、陽性の結果が得られていますが、EFSAの評価書を作成するに当たって、担当したラポーター国からのコメントとして、生物学的に意義のある反応であると結論づけることは、困難というような記載があるということが述べられています。また、代謝物Cのマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験でも陽性の結果が示されています。

一方として、EFSAの評価書では、カルボフランについては総合的に遺伝毒性がないと結論がされていること。また、発がん性試験では陰性であるということから、カルボフランに遺伝毒性の懸念がないと考えられるということが述べられています。また、さらに代謝物Cについては、カルボフランの主要代謝物であることから、カルボフランを用いた高次の遺伝毒性試験で評価が可能と考えられる。よって代謝物Cについても遺伝毒性の懸念はないと考えられますというような考察が今回出されております。

以上を踏まえまして、森田先生、石井先生から事前にコメントを頂戴しております。森田先生のコメントを御紹介しますと、この机上配布資料の2ページの回答は適切ではありません。すなわちAmes陽性ながら、*in vitro*染色体異常試験、*in vivo*小核試験の陰性であることに基づいて、カルボフランの遺伝毒性の懸念はないとしていますが、これらの陰性はAmes陽性を否定するものではありません。また、EFSAも引用できておらず、代謝物Cの変異原性の知見はないとまとめています。もう一方の4ページの回答は適切と判断されます、というコメントをいただいています。

所有権がないことから、詳細が確認できないとしつつも、EFSAの知見を引用し、代謝物CのAmes陽性について、生物学的意義に疑義があるということ。総合的にカルボフランには、*in vivo*の遺伝毒性の懸念がなく、発がん性がないこと。代謝物Cの遺伝毒性はカルボフランで考えられるということに基づいて、考察が出されておりますということです。

同様の趣旨のコメントについては、石井先生からも頂戴しているところでございます。

森田先生からは、そういったコメントを踏まえまして、代謝物Cの遺伝毒性について、本文中に追記をしてはどうでしょうかというコメントと、追記案をいただいております。石井先生からも代謝物Cについて、前回の部会でも御議論をいただいたところですが、本文中への追記をして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。事務局のほうで、森田先生からいただいた追記案を踏まえまして、61ページの15行目～20行目の部分に代謝物Cの遺伝毒性に関する判断について、追記案を記載しております。

具体的には、代謝物Cはラットにおいても認められるということと、カルボフランに生体において問題となる遺伝毒性がないことから、代謝物Cの遺伝毒性は総合的にカルボフランを用いた試験成績で評価可能と考えられるということ。また、各種発がん性試験との結果から、カルボフランに発がん性が認められていないということから、代謝物Cに生体において問題となる遺伝毒性はないものと判断したという記載案としております。

以上のところにつきまして、記載ぶりも含めまして、御確認、御意見をいただければと思います。よろしく願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そうしましたら、森田先生の考察では、最初の2ページ目の回答が適切ではない。4ページ目は、データがないなりに、しっかりと考察をしているという判断でよろしいですか。

○森田専門委員

そうです。

○浅野座長

それを踏まえて、61ページの修文を記載していただいたということになりますね。カルボフランの代謝物Cに関する申請者の回答も踏まえて、森田先生、コメントをお願いしてよろしいですか。

○森田専門委員

代謝物Cにつきましては、Ames試験で陽性という評価をしていますが、中身を見てみると、プレート法で実施した場合の1株のみで、しかもS9存在下の5,000 µg/プレートの最高濃度だけの陽性です。この陽性知見には、再現性が認められるのですが、一方、プレインキュベーション法では陰性だったと記載をされています。ところが、そのプレインキュベーション法による陰性は、1回しか検討してなくて、その陰性の再現性はとれていません。

総合的にはAmes試験の陽性か陰性かは生物学的には明確ではありませんが、陽性の再現性が認められていることから、試験の陽性というのは確かなのです。ただ、生物学的な意義という観点では、非常に難しいと思います。再高用量でだけ、しかもプレート法のみ陽性ということで、プレインキュベーション法で陰性になる理由がわからないことか

ら、生物学的な妥当性、意義に問題がありそうだということで、そのAmes試験の陽性というのは、重みが低いだろうと判断できると思います。

そのことをEFSAが考察していきまして、それを引用した企業からの回答があった上に、カルボフランそのものには発がん性もないということから、遺伝毒性の懸念はないという論拠で考察をしていることは妥当だと判断をいたしました。

○浅野座長

どうもありがとうございます。61ページの15行目からの森田先生、石井先生のコメントに基づいた修正案は非常にいいのではないかと思いますのですけれども、これは内容としてもよろしいですか。

○森田専門委員

いいと思います。ただ、気になったのは、17行の「評価可能と考えられる」という現在形でいいのでしたか。「考えられた」がいいのでしたか。

○浅野座長

「た」のほうがよろしいですよ。それ以外は問題ないということで、適切な修正ということで、ここに加えて、森田先生に質問ですけれども、例えばAmesで最高用量だけが陽性になっている。そのAmes試験の陽性判定というのは、用量依存性というのは要らないのでしたか。

○森田専門委員

基本的には要ります。ただ、この陽性というのは、どの程度の陽性かがわからないのです。この1537株というのは、コントロールのコロニー数は、試験にもよりますが、数個から20個くらいまでなのです。陽性というのは、普通、2倍以上、あるいは3倍以上を言うのですけれども、データがないですからどの程度なのかがはっきりせず、単に陽性だったということだけですので、これ以上は評価しづらいです。一応、再現性があったということなので、このAmes試験の陽性というのは、そういうコールをすること自体は、妥当だと思います。その一方で、プレインキュベーション法で確認をしたところ、陰性だったということになって、よくわからないという状況です。

○横山課長補佐

先生、そうしましたら、Cの62ページの表の脚注の記載なのですけれども、何々で陽性、何々で陰性であるが、EFSA評価書からの引用で、詳細は不明であるが、EFSAのほうでは生物学的意義に疑問があるとの評価がされているというように、今おっしゃっていただいたことを記載したほうがわかりやすいですか。

○森田専門委員

そうですね。詳細がわからない以上、EFSAは恐らく詳細を見ているのですよね。

○横山課長補佐

現状で脚注に記載していただいていることは、EFSA評価書でわかることですので、EFSAの見解をここでわかるようにすることでよろしいですか。

○森田専門委員

よろしく申し上げます。

○浅野座長

ありがとうございます。吉田先生もよろしいですか。

TA1537というのは、どういう形の異常を検出するものですか。フレームシフトとか。そういうものですか。

○森田専門委員

フレームシフトタイプです。

○浅野座長

ありがとうございました。

それでは、このカルボフランのこの部分、遺伝毒性に関してはよろしいでしょうか。どうもありがとうございます。

さっきの生殖に戻りますか。

○横山課長補佐

まず、カルボフランですけれども、ありがとうございました。このものなのですが、9月の部会の際に御審議いただきまして、事務局で御審議を踏まえた修正をしておりますが、まだ先生方に修正の内容について御確認いただいている部分がございます、主にコリンエステラーゼ活性阻害の判断に関する追記等になるのですけれども、網掛けをして、わかりやすくして、もう一度、メールでお送りさせていただきますので、御確認のほうをお願いいたします。

続きまして、先ほどのベンフラカルブの続きですけれども、事務局のほうで、あと数分で全て御説明するのは難しいと思いますので、かいつまんで気になるところだけ御確認をいただいてもよろしいですか。

ベンフラカルブ、資料4の61ページからになります。61ページからの試験とそれ以降の試験で、62ページのボックスの中にありますけれども、妊娠率、受胎率の定義と記載がおかしいのではないかと御指摘をいただいたことにつきましては、回答資料にありますとおり、受胎率が正しいかと思しますので、そのように修正。

わかりました。すみません、御議論については次回をお願いするというので、1点、確認はしたのですけれども、回答が返ってこなかった部分がありますので、そこはもうこれでよろしいかという点だけ、御確認をいただいてもいいですか。

具体的には、66ページの表46にありますとおり、ラットの発生毒性試験で骨化遅延が認められておまして、腹当たりの検定結果があったほうがよいというふうに中塚先生から御意見をいただいて、確認をしたのですけれども、腹単位でのデータがないので、統計検定は腹当たりでできませんということなのですから、これについては、あるデータで御評価いただく形で。

○中塚専門委員

これは統計がなくても明らかですから、結構です。ただ、それより、その上のほうの質問に対する回答も、ごめんなさい、間違っていたので直しましたと言っているのですけれども、それ以外にも間違いだらけなのです。同じページの受胎率が間違っているのですけれども、その上の交尾率もいい加減に書いているわけです。ファイナルレポートにないのは知っているのですけれども、一応聞いてみたんですけれども、もっと調べようという気がないのかという。

受胎率は直しましたというのはいいですけれども、それ以外に直さないわけでしょう。もっと、もう一回見直して、正しい農薬抄録にしないと、このまま残ってしまうので、間違ったデータに基づいて、私らが評価しているという形になってしまうので、これはもう一回見直して、少なくとも定義の点は正しく改訂してくれと、もう一回言ってもらえますか。それとも文書で書かなければいけないですか。

○横山課長補佐

そうしましたら、繁殖能に関するパラメータ。

○中塚専門委員

それと、繁殖毒性は1回目、2回目をやっているわけです。発がん性であれば、無毒性量が認められなかったので、追加実験をしましたと書いているのです。繁殖毒性については、1と2を単純併記でしょう。それで結果が違うのに、何のコメントもしていないわけでしょう。要するに、毒性評価をこの申請者は全然やっていないわけです。自分自身でちょっとやっているのは、変な異常出産などというレポートにないものを持ってきて、勝手なことを書いている割には、評価をしていない。2つの実験を何でやったかというのも書いていないし、その結果、何を言いたいのか。妊娠率に影響があったのか、なかったのかというのを全然書いていないわけです。そこら辺を申請者の意見として、本当のどれに変化があって、どれに変化がないのかというのをもう一回、生殖発性毒性だけについては見直してくれと言ったら、いけないのかなという。

○横山課長補佐

まず、追加で試験を実施した理由については、必要があれば、理由は確認します。それと、繁殖能に関するパラメータの定義については、繁殖能に関する御評価に必要ということであれば、再度見直しは求めます。ただ、暫定基準の見直しの評価ということもございまして、今回は基本的には提出されているデータの範囲でわかること、わからないことを明確にさせていただくというような評価をお願いできないかと思います。ただ、農薬に関しては、再評価が予定されておりますので、データについて、こういうところはもっとこうすべきとか、そういう次の再評価につながるような御意見がございましたら、そういったものをいただければと思います。

言葉足らずでしたら申しわけないのですが、今回の評価ができないというレベルということであれば、それは評価を止めていただくなり、安全係数をかけていただくなり、何なりということなのですけれども、抄録の不備とか、そういうことであれば、あるデータの

範囲でお願いしたいと思います。

○中塚専門委員

ほかのADMEもそうですし、ADMEも何か回答になっていないような回答があったと思うので、その指摘をしましたが、評価は最終報告書を読めば、わかるので、そうしたら、修正も要りません。

○吉田（緑）委員

先生方に古いデータで大変御迷惑をかけていると思うのですが、抄録というのは申請者が出してくるものですので、ヤギについても我々は尿を飲むわけではないので、これは畜産物としてなので、本来、肉にどうかとか、乳汁にどうかということをしてできれば尋ねていただきたい。尿中というのは、ラットについてはいいですけども、ヤギの代謝は、我々は人間の外挿性としては求めないということをしみませんが、今回言わせてください。

○横山課長補佐

そうしましたら、今の中塚先生からの確認事項はなしでよろしいですか。

○中塚専門委員

結構です。

○横山課長補佐

わかりました。そうしましたら、また次回、御議論をお願いできればと思います。ありがとうございます。

続けてよろしいですか。カルボスルファンにつきましては、今回、御審議いただいた内容を踏まえて、修正をいたしまして、もう一度、お送りさせていただきます。次の部会の資料といたしまして、ベンフラカルブを整えたものをお送りすると併せて、カルボスルファン、カルボフランの評価書案もお送りさせていただきます。それと、3剤それぞれの評価が次回、大体区切りがつくかと思っておりますので、総合的にこの剤を見ていただくための資料などをつくって、また、お送りさせていただきますので、併せて、そちらの御審議もお願いしたいと考えております。どうぞよろしくお願いたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

以上でよろしいでしょうか。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。本部会につきましては、次回は11月13日水曜日、幹事会につきましては、10月25日金曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いたします。

○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す。

以上