

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第86回会合議事録

1. 日時 令和元年11月13日（水） 13:59～15:51

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、赤池専門委員、豊田専門委員、中塚専門委員、
藤本専門委員、森田専門委員

（専門参考人）

久米専門参考人

（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、福地専門官、
塩澤係長、宮崎係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、内田係員、
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 - 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③
- 1 (非公表)

机上配布資料 4 - 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③
- 2 (非公表)

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第86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7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意見をいただいているところでございます。

既にお知らせしておりますが、本日より本部会の専門参考人として、富山大学の久米先生にも御出席いただくことになりましたので、御紹介させていただきます。

○久米専門参考人

富山大学の久米でございます。

専門は神経毒性になります。微力ながら頑張りたいと思いますので、ぜひよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

どうぞよろしくお願いいたします。

食品安全委員会からは、2名の委員が出席でございます。

また、事務局の人事異動について御報告申し上げます。

11月1日付で係員の内田が着任しております。

○内田係員

内田と申します。よろしくお願いします。

○横山課長補佐

どうぞよろしくお願いいたします。

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、よろしくお願いします。

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他、

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 5 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させていただいている資料。

机上配布資料 2 が、各剤においてのコリンエステラーゼ活性阻害の発現状況を御確認いただくための資料。

机上配布資料 3 が、ベンフラカルブの確認事項に対する回答です。こちらは清家先生から事前にいただいていた確認事項に対する回答になります。

また、机上配布資料 4－①と 4－②の 2 点ございます。こちらはカーバメート剤のコリンエステラーゼ活性阻害に関する参考資料となります。

資料については以上となります。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が、本日は、ベンフラカルブについて審議を行った後、カルボフラン及びカルボスルファンの評価書案を踏まえて、3剤の食品健康影響評価について審議を行いたいと思います。

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。経緯も含めて、事務局より説明して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。前回部会までに生殖発生毒性試験の前まで御審議いただきましたので、今回は引き続き御審議をお願いするというものでございます。

本剤の経緯につきましては、4ページに記載のとおりでございます。2011年に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請がありました。

また、2019年に適用拡大に関する基準値設定依頼があったもので、本年7月以降、第一部会で御審議をいただいているところでございます。

また、本剤の概要については、11ページ、12ページに記載のとおりでございます。

まず、審議済みのところでございますが、13ページから動物体内運命試験について記載がございます。こちらは今回、先生方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。

続きまして、17ページをお願いいたします。7行目から植物体内運命試験でございます。こちらに関しまして、清家先生から今回1点のコメントをいただいております。御紹介します。評価書案自体に特段の意見はありませんというところですが、ベンフラカルブの側鎖部分の代謝について、何か追加の資料であるとか考察、情報提供いただけると幸いですというコメントをいただいております。先ほど事務局から紹介があったとおり、机上配布資料3に回答が提出されており、御用意をしております。

机上配布資料3を御覧ください。ベンフラカルブの側鎖部分の代謝に関する情報というところで、回答としては、追加の情報であるとか試験成績は確認できませんでしたというところでございますが、ベンフラカルブの代謝分解物として、主にカルボフランが認められているというところから考察がなされております。

具体的には、2ページ目の予想代謝経路を御覧いただくとわかりやすいかと思います。側鎖部分の代謝に関しては、3-イソプロピルアミノプロピオン酸エチルを経て、イソプロピルアミン、また、アクリル酸エチルが更に代謝されて排泄されるという経路が、今回の考察として出てきております。

こちらの回答につきまして、清家先生から御了解の旨、コメントをいただいております。

また、この側鎖の部分で生成される可能性のある代謝物につきましては、構造から判断しても蓄積性もなさそうで、暴露評価対象物質に追加する必要はない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。

そのほか、残留まで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。

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

それでは、34ページから一般薬理試験でございます。こちら審議済みの部分につつま

して追加のコメントはない旨、毒性の先生方からいただいております。

また、40ページをお願いいたします。ラットの急性神経毒性試験でございます。こちらは前回の審議を踏まえまして、この試験以降、コリンエステラーゼ活性阻害に関しまして、試料の採取時期であるとか、コリン作動性所見の発現時期等を確認した上で、測定時点のコリンエステラーゼ活性阻害につきまして回復していたかどうかというところを、事務局で本文中に追記を行っております。

そのことについては、41ページの14行目からのボックスに記載のとおりでございまして、こちらのいずれの記載も先生方からは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、43ページ、22行目からのラットの90日間亜急性毒性試験の②をお願いいたします。こちらは前回に審議済みでございますが、今回1点、事務局から確認をお願いしているところがございます。

45ページ、5行目からのボックスを御覧ください。この試験では、回復群が別途設定されておりまして、最高用量投与群の回復群の雌で、4週間の休薬期間終了時に赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められております。

ただ、ラットを用いた動物体内運命試験の結果、この剤の排泄が比較的速やかであって組織への残留性が低いと考えられること、また、本剤のコリンエステラーゼ活性阻害に対する可逆性を考慮して、休薬期間終了時に認められたコリンエステラーゼ活性阻害については、実際に検体投与に起因して生じていた可能性は低いと考えられる旨の注釈を、44ページ一番下の部分に追記しております。こちらの扱いについてお伺いしまして、毒性の先生方からは事務局案の追記に同意します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。この追記案でよろしいかというところを、念のため御確認いただければと思います。

そのほか、慢性毒性、発がん性試験まで追加のコメント等はいただいております。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、一度そこで確認していきたいと思います。

最初の、清家先生からの質問で17ページにありますように、代謝についてです。机上配布資料に先ほど示していただきましたように代謝マップがありましたが、清家先生はオーケーという話でしたけれども、平塚先生、コメントを一つお願いします。

○平塚座長代理

基本的には清家先生と同じなのですが、回答書の構造の中でスルホン酸部分のS=Oの、Oの隣にnと書いてあるのですが、これはもし御確認できれば、これが誤植かどうかということについて確認していただきたいです。

それと、「3-イソプロピルアミノプロピオン酸エチル」も誤植であろうと思うので、修正していただけるといいかと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

この代謝マップに関しては、他の先生から何か御意見はありますでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、今度は毒性の部分になります。40ページからの内容につきましては、本剤のコリンエステラーゼ活性阻害の試料の採取とか測定時期が適切でないものが結構ありますので、それについての記載を加えていただいているという内容で、先生方からは了解いたしましたというコメントをいただいています。

それから、45ページの【事務局より】のところです。その前の43、44ページにあります90日間亜急性毒性試験、ラットの試験なのですが、休薬期間終了時に回復群で有意な差が認められたということに関しまして、44ページの脚注に事務局追記という形で追加いただいています。この文書の内容についてはいかがですか。

赤池先生、いかがでしょうか。

○赤池専門委員

このとおりで結構だと思います。

○浅野座長

他の先生方はいかがですか。

久米先生、いかがですか。

○久米専門参考人

この内容で問題ないと思います。

○浅野座長

わかりました。

これは実際には追加のその他の試験のところでもコリンエステラーゼ活性阻害試験というもので、やはり速やかに活性はなくなるという判断でよろしいわけですね。組織の残留性が低いのはもう確認できている内容だと思いますので、この内容でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

ありがとうございます。

そのほかに今まで審議された中で、慢性毒性試験までの内容で、追加でコメントのある先生方はいらっしゃいますでしょうか。大丈夫ですか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

そうしましたら、続けて、生殖発生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ページをお願いいたします。13行目から生殖発生毒性試験でございます。

まず、福井先生からは特段のコメントがない旨、また、中塚先生からは、抄録中に誤記、記載の誤りが多いというところをコメントいただいております。こちらは申請者に伝えたいと思います。

14行目からラットの2世代繁殖試験の①でございます。

毒性所見は、次のページの表43に記載のとおりでございます。

まず、55ページの17行目からのボックスのところを御覧いただきたいと思います。堀本先生から、抄録の中の「妊娠率」の計算式が違うのではないかとというところのコメントをいただいております。

また、この後に中塚先生からも、妊娠率と受胎率について、用語の使い分けがきちんとできているのかという旨のコメントをいただいております。

事務局のほうから確認をいたしまして、回答といたしましては、2世代繁殖試験①に関する抄録の記載について、「妊娠率」が誤りで正しくは「受胎率」であったということが回答として出てきておりますので、表43の所見についても事務局で「受胎率」というところに記載を修正させていただいております。

また、中塚先生からいただいたコメントでございます。①、②に関しましてですが、交尾率と授精率の低下、また、妊娠率は受胎率というところでございますが、受胎率の低下について要確認ではないでしょうかというところのコメントをいただいております。

56ページのボックスのところに【事務局より】といたしまして、報告書を確認しまして試験実施施設における背景データがございましたので、そちらを記載しております。

また、この試験における交尾率等のデータについても表でまとめているところがございますので、毒性所見とする用量等を含めまして御確認をいただければと思います。

また、中塚先生からのコメントの③として、55ページの本文のところに二重下線部で体重増加抑制があったので「等」と記載すべきではないでしょうかといただいております。当初、事務局のほうで繁殖能に関する記載が抜けていたということもございまして、網かけの部分に「繁殖能」というところを追記しております。

56ページの2行目からラットの2世代繁殖試験の②でございます。こちらの毒性所見は、次のページの表45に記載のとおりでございます。

まず、表の中の所見ですが、300 ppm投与群の親動物の雌のところに記載しておりました「異常出産（1例）」につきまして、先生方から記載を削除したほうがよいというコメントをいただいております。

また、児動物の所見について、まず、中塚先生からですが、300 ppm投与群の波線の部分ですが、包皮分離/膣開口完了時の体重低値を削除してよいのではないかとというコメントをいただいております。

また、堀本先生からは、同じく300 ppm投与群の児動物のところですが、F₁及びF₂ともに「喰殺児動物増加」という所見が今、記載をしているところでございます。こちらは検体投与により母動物が異常行動を起こして喰殺したように誤解されるので削除してはど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。

また、②の試験についてですが、本文中57ページの8行目以降、繁殖能に対する無毒性量の記載が抜けておりまして、事務局のほうで追記を行っております。

また、58ページの7行目からの下のボックスですが、事務局からは2点の御確認をお願いしておりました。

①については、300 ppm投与群のF₁親動物の雌における受胎率の低下傾向を毒性所見としないというところです。

また、②としては、F₁児動物の雌雄における脾臓の重量減少についても毒性所見としないというところです。

以上、①と②ですが、いずれも先生方からは事務局案でよい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。

続きまして、59ページの2行目からラットの発生毒性試験でございます。こちらの毒性所見は表46のとおりでございます。

この試験で、事務局からは1点お伺いをしておりまして、60ページの4行目からのボックスに記載のとおりでございます。40 mg/kg体重/日投与群の胎児における骨化遅延/未骨化について、統計学的有意差がないことから毒性所見としない案としておりましたが、中塚先生、堀本先生ともに、骨化遅延があったというところで毒性所見としてよいのではないかとコメントをいただいております、事務局で追記を行っております。

また、中塚先生からは、腹単位での追加の統計検定をお願いできますでしょうかというコメントをいただきまして確認を行いました、腹単位でのデータがないことから統計検定は実施できないという回答が出てきております。

この試験に関しましては、無毒性量は母動物で2 mg/kg体重/日、胎児では10 mg/kg体重/日であると考えられたというところでございまして、催奇形性は認められておりません。

また、中塚先生から1点、表の注釈のところですが、こちらの記載については不要ではないかというコメントをいただいております。扱いについて御検討いただければと思います。

その下、60ページの6行目からウサギの発生毒性試験でございます。

所見は、次のページの表47に記載のとおりでございます。こちら表の注釈、波線部でございますが、「剖検の結果、検体投与との関係については明らかとならなかった」というところは、母動物の死亡に対する注釈をつけているところでございます。

中塚先生からは、誤投与を示唆する所見が認められなかったという記載が報告書にあるので、検体投与との関係は否定できないと思います。「剖検の結果、死因は不明であった」という修文ではいかがでしょうかというところをいただいております。

堀本先生からは、「死因は不明」と記載すれば誤投与の可能性も含まれてしまうので、この脚注自体特に記載する必要はないと考えますというコメントをいただいております。どのように扱えばよいかを御確認いただければと思います。

また、この試験に関しまして堀本先生からは、報告書の中で一部落丁があるのではないかというコメントをいただいております。確認を行いました。回答としましては落丁と考えられますが、追加の入手については困難な状況ですというところが、回答として出てきているところでございます。

生殖発生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、最初に戻っていただいて、まず、54ページの2世代繁殖のラットの①に関してのコメントが55ページにあります。17行目のボックスです。3行目と表中にあります「妊娠率低下」は「受胎率低下」に修正するというところでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

それと、55ページの中塚先生からいただいている①、②について、中塚先生からコメントをいただけますでしょうか。

○中塚専門委員

大分難しい議論になるのですが、56ページに事務局で用意していただいたまとめの表の交尾率と授精率と受胎率が、全て検体投与の影響で400 ppm群では検体投与によりそれらの成績が悪かったと捉えているのですが、基本的にこれはSDラットで84年のというか、実際にやられたのが83年なのですが、80年代の中ごろからやられ出した実験です。これは生殖をやっていた人で、特にアメリカの動物を使っていたSD系のラットをやった人しかあまり広まっていない話なのですが、妊娠率の低下というのがかなり問題になったのです。交尾率も悪かったのですが、それは日本のCrj:CD(SD)ではなくて、CrI:CD(SD)というチャールス・リバーのアメリカの生産所で生産されたラットの実験をするとなる。この試験はちょうどアメリカでそのころにやられている実験なのですが、妊娠率が対照群でも50%という成績があってすごく問題になったのです。問題にしているのは、それを使って実験をしている施設あるいは会社なのですが、それでチャールス・リバーに相談したことがあったのです。

ということで、たまたまそのときに日本のSDラットは妊娠率がよかったので、生産所がどこかは忘れましたが、H1というラインなのですが、そのラットをアメリカに持ち込んでコロニーをつくり直したわけなのです。

先生が御存知のように、IGSラットというものがあるのです。Crj:CD(SD)の後に大文字

でIGSと書きます。そのラットが1991年に確立された系なのですから、その原因の一つが妊娠率の悪さだったのです。

それで、この成績で、56ページの一番下の受胎率なのですから、400 ppm群で30%というのは悪過ぎるかと思うのです。隣の56というのは、その当時、特にこれはF₁ですから、どういうわけかF₀よりもF₁の妊娠率が悪いのは、よく問題にされていた当時の対照群でも出る値というのを個人的に知っているのです、個人的には少なくともこの有意差のついた30%は除外して、上の交尾率がありますね。対照群の86.7%に対して60%で、授精率の92%に対して66.7%という数値は、一つは統計学的有意差がないということで、少なくとも交尾率と授精率については統計学的有意差がないし、例えばP親動物の受胎率で64%という数字があります。25 ppm群という低用量群でという形なので、60%前後の値というのはあり得る変化だと思うので、統計学的有意差がないということで、私は交尾率と授精率については検体投与の影響ではないと思います。特に授精率です。親動物の雄は9例しか使っていないわけですから。9例しか使っていないし、まして有意差がない。例数が少ないので有意差がないのかもわからないのですけれども、やはり9例のデータでこれが検体投与の影響とは個人的には私は思わないという意見です。1番はね。

2番もやりましょうか、それとも1番だけにしましょうか。

○浅野座長

2番もお願いします。

○吉田（緑）委員

先生、すみません。

○浅野座長

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

そうならば、そもそもそういう受胎率が悪いというのは、繁殖試験の基本ができていないということなのであれば、今回は2010年に行われたもう一つのGLP試験があるので、その理由を記してこれを参考資料に落とす。あるいは、受胎率が悪いことからこれは使用しなかったとして消す。今回は大変申しわけないのですけれども、生殖発生の問題というのは、むしろコリンエステラーゼの問題のほうが多分センシティブなエンドポイントですからいかがでしょうか。多分それが下がっているというのは、もう基本的にということですよね。

○中塚専門委員

ええ、あまりいいラットを使っていなかったということです。ただ、それはしようがないのですけれども、参考資料とするというのは私もそう思いますし、前回に堀本先生と話したときにも彼もそう言っていたので理由を。例えばガイドラインとそぐわないところは幾つかあるのでその点と、特に雄を9例しか評価していないということもあるのでこれは参考資料とされて、次の2010年のGLPのウィスターラットを使った試験を最初に持っていっ

て、こちらの1番の試験は参考資料扱いにする。

○吉田（緑）委員

消さなくていいですか。

○中塚専門委員

消してしまいますか。

○吉田（緑）委員

もし受胎率が低くて使えないのであれば、例えば評価に使わないというのであれば削除というのがありますし、もし参考資料ならば何で参考に、GLP試験だけれども参考資料にしたかという理由をつけていただく。

○中塚専門委員

例えば受胎率の悪い動物を使っているわけではなくて、例えば親動物の対照群を見ると交尾率100%、受胎率85.2で、85.2というのは今のラットで言えば下限値みたいなものですが、ただ、これはそんなに悪いとは思わないのです。悪いと思っているのはたまたま高用量群の成績なので、その高用量群における評価したF₁雄動物の数が9例というのは、例えばガイドラインは20例を使いなさいというところなので、それを理由にして消してしまうのではなくて参考資料にというのはどうですか。

というのは、後でもう一回話をしますけれども、交尾率とか授精率というのは、私は投与の影響とは思っていないのですけれども、生後3週の死亡率とか、生存率が低下しているというのは検体投与による影響だと思うのです。他のところに作用し得るので、ここだけ注釈をするなり、あるいは交尾率と授精率は削除して受胎率だけ残してそこに脚注を振って、例えば評価した雄の動物数が少ないので、あるいはちょっと外れていますけれども、背景データの下限值に近い成績なので検体投与との関係は不明であるとか、そういう脚注だけ残しておくほうがいいのではないかと思います。

○浅野座長

その場合、この剤の場合には（2）でラット②があるわけですね。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

この試験というのが、結局、2世代繁殖試験でしっかり評価できているわけですね。だから、これだけあればこの剤の毒性所見、毒性プロファイルがわかるというのであれば、かなりそういうややこしいものをつけなくてもよろしいのかなとも思うのですけれども、いかがですか。

○中塚専門委員

確かに①の試験で新たな毒性がみられているかというとは全然それはないので、削除することは個人的には全然構わないのですけれども、事務局のやり方としていいわけですか。

○横山課長補佐

はい。

○中塚専門委員

そうなのですか。

○横山課長補佐

提出された資料について議論していただいたことは議事録に残りまして、評価にかなわない内容であったという御判断であれば削除、評価に採用しないということですね。そうであれば問題ありません。

○中塚専門委員

全然、毒性的に新たな所見がみついているわけではないと個人的には思っていますので、削除しても2番の実験で十分に評価し得ますので削除で。

○浅野座長

削除でよろしいですか。

○中塚専門委員

ええ。

○浅野座長

議事録も1か月でなくなることはないと思いますので。では、この部分はGLPにも沿っていないということで削除するということでよろしいですか。

○中塚専門委員

わかりました。

○浅野座長

そうしたら、次の試験でまた伺いたいと思います。56ページが②の試験になります。

内容としては、57ページからになりますけれども、まず、13行目にありますボックスのところ。ここにまた中塚先生のコメントがありますので、コメントをお願いします。

○中塚専門委員

57ページのものは、前の書き方は忘れたのですが、生存率低下ではなくて下の用量で見られる変化、体重増加抑制でしたか。それだけを書いて生存率低下が書いていなかったような気がするのです。この剤の生殖発生毒性試験で、特に次世代でみられた変化というのは生存率低下なので、それを書いておいたほうがいいということを書いて、事務局のほうでは繁殖能は別にするという形で、この修正されたとおりでいいと思います。

○浅野座長

そうしたら、次に58ページの部分に入っていきたいと思います。

まず、これも中塚先生の御意見で、波線の部分で何を言いたいのかがよくわからないということで、これは表中の包皮分離のところですか。

○中塚専門委員

はい。ちょっと失礼な書き方ですが、包皮分離/膣開口を何のために見ているかという、これはどちらかというと普通の身体発達ではなくて、性ホルモンというか性成熟

に関する観察項目なので、それが完了したときということは、正常な時期に包皮が分離しあるいは膣が開口しているか。性成熟がちゃんと対照群と同じような時期に遅れないかを見るための項目なので、完了したときの体重が軽い、重いというのは何を言いたいのですか。体重が軽いので性成熟が早まったと言いたいのかという意味なので、これは早まっているわけではなくて、性成熟は対照群と同じ時期で遅れはない、早まりもない。ただし、検体投与の影響で子供の体重がちょっと軽目だったということだけを書いてあるだけです。性成熟が早まった、遅くなったということを言っているわけではないので、毒性として体重については下の用量でも体重増加抑制は書いているので、体重というのは全然意味がないので削除したほうがいいということです。

○浅野座長

わかりました。

それでは、この所見は削除をお願いします。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

それから、次に異常出産についてなのですが、57ページのF₁の雌のほうです。これもPの雌のほうの異常出産は削除でよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

では、これも削除をお願いします。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

そして、58ページの表の中で300 ppmの「喰殺児動物増加」という所見につきまして、堀本先生からは、これは検体投与によって母動物が異常行動を起こして喰殺したように誤解されるということで、削除したほうがよいのではというコメントがあります。

これについては中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

私も削除することでもいいです。同じ変化が下の生後4、14、21日生存率低下とか、右のほうでは生後4日の生存率低下と書いているので、同じことなのです。ただ、最終報告書にはカニバリズムか何かちょっとわからない言葉で書いてあったので、ここに書かれているだけだと思いますので、削除しても全然問題はないと思います。

○浅野座長

わかりました。

では、これは生殖の先生方に統一して御意見をいただいていますので、これも削除でお願いいたします。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

それから、その下の7行目のボックスにつきましては、1番、2番ともに、中塚先生、堀本先生からは了解したという内容と受けとめましたけれども、中塚先生に色々コメントを書いてもらいましたので、簡単をお願いします。

○中塚専門委員

これは、事務局の解釈でいいと思うのですが、反対に1を削除するのであれば特にこの試験について、ページで言うと56ページの一番下の10行目の、高用量群で受胎率の低下傾向というのは削除してもいいのではないですか。1番の関係でこういうものは書いておいたほうがいいのかと思ったのですが、1の試験を削除するのであれば、この2番の成績だけで受胎率の低下傾向があるとはあまりとれないですし有意差もないです。ですから、1番を削るのであれば2番のこの文章もないほうがすっと思いのです。

○浅野座長

事務局、大丈夫ですか。確認できますか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

では、中塚先生の御意見に従って修正をお願いいたします。

それから、2番のほうは毒性所見としないことについて先生方から御同意をいただいております。これはよろしいですね。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

ありがとうございます。

そして、59ページ、発生毒性試験(ラット)に入ります。7行目には「低体重等」とつけていただきましたけれども、この前の6行目の波線部分の「体重増加抑制」も中塚先生から。

○中塚専門委員

いや、1番のほうは無視してください。

○浅野座長

わかりました。では、1番は「なし」ということです。

それで、骨化遅延があるので「等」を入れるということですね。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

そして、表46の中に骨化遅延が入っています。これはこれでよろしいですね。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

では、60ページに入りたいと思います。【事務局より】の4行目のところです。

○中塚専門委員

いや、これは骨化遅延の話です。

○浅野座長

これは骨化遅延の話ですね。

それから、1行目の波線の部分が不要なのではないかというのは、中塚先生からいただいているものです。

○中塚専門委員

ええ。これがちょっと骨化遅延に関係するのですけれども、骨化遅延を対照群の98%に対して97%でしたか。投与群で98%で1%の増加をとっているのです、それと同じような関係で内臓異常についても同じような頻度なのだけれども、総数で比較するとちょっと投与群で増えているということでこういう注釈を、検体投与の影響ではないのですけれども、書かれていると思うのです。これも個々の検定ですれば全然意味のない変化ということが明らかなので、わざわざ取り上げるほどの変化ではないと思いますし、まして、見られている変化がうっ血とか血液量増加という、意味のわからないような、とても胎児の形態異常とは思えない変化なのです。検体投与がないですし意味のない注釈なので、私は削除したほうが良いと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうですね。今おっしゃるとおりだと思いますので、この部分は削除でお願いいたします。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

それから、ボックスの中の最後のところに、腹単位での検定ができなかったということで、これはよろしいですか。

○中塚専門委員

ええ、これはデータがないのでしょうがないです。

ただ、それよりも、腹単位の検定をしないというのが、申請者を含めてやった試験施設の常識を疑います。

○浅野座長

ありがとうございます。再評価のときに影響が出ますかね。

では、次のウサギのところに行ってよろしいですか。

ウサギの発生毒性試験です。61ページをお願いいたします。3行目の脚注の部分で「剖検の結果、検体投与との関係については明らかとならなかった」ということで、これは10 mg/kg以上の死亡の例ですよ。これについて中塚先生、堀本先生から御意見をいただいているのですけれども。

○中塚専門委員

事務局の書き方ですと、検体投与の関係は明らかではなくて、どちらかというと検体投与の影響があるとレポートは捉えていたと思うので、書くとすれば、「剖検の結果、死因はわからなかった」ということだと思うのです。

ただ、堀本先生は「死因は不明」とすると検体誤投与の可能性も含まれてしまうのでと言うので、そういう誤解を生じないためには、「剖検の結果」以降を消してしまう。例数だけにする。脚注のbの最後の文章だけ外すというのは、誤投与のせいではないということを書いてあったと思いますので、それは剖検をした結果、誤投与を示唆する所見はなかったということ、死因は不明だけれども、検体投与の影響はあると考えられているので「死亡」と多分入れられているのでそれはいいと思うのですけれども、「剖検の結果」以降は削ったほうがいいというのが堀本さんの意見で、私もそれでいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

これは毒性の先生方、どうですか。

豊田先生、どんな感じですか。

○豊田専門委員

おっしゃったとおりで、死因不明というふうに書いてしまうと誤投与の可能性も含まれてしまうし、関係がないともどちらとも言いきれないので、どちらにしてもこれは書かないほうが。今、波線を引いていただいている部分は削除するという御意見に賛成です。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、確認なのですけれども、これの内容としては検体の投与の影響は否定していないのですよね。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

それでは、この部会ではこの「死亡」に関するコメントは抜くということでよろしい

ですか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

それでは、抜いてください。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

それから、あとは1983年の報告書なので入手困難という内容になっていますので、生殖発生につきまして追加で、中塚先生、コメントはありますか。

○中塚専門委員

いえ、大丈夫です。お騒がせしました。

○浅野座長

他の先生方もよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、遺伝毒性のところの御説明をお願いします。

○藤井専門職

では、61ページの7行目から遺伝毒性試験でございます。

まず、原体を用いた結果は表48のとおりでして、全て陰性という結果が得られております。

62ページのボックスにありますとおり、事務局から1点、*in vitro*染色体異常試験において、ギャップを含めた場合で染色体異常を有する細胞数の有意な増加が認められたというところに関して、念のため扱いについてお伺いしておりました。森田先生、石井先生からはともに、判断は陰性で問題ないということ。また、染色体異常の誘発性評価はギャップを含めないで実施するものというコメントをいただいているところでございます。

次に63ページをお願いいたします。代謝物と原体混在物とを用いた試験が行われております。結果は表49のとおりで、こちらも全て陰性でございました。

表中ですが、原体混在物③のところちょうど網をかけているところですが、半角のスペースの記載がありませんでしたので、その点を森田先生から御指摘いただきまして、半角のスペースを入れているところでございます。

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す。

そうしましたら、62ページのボックスに関しまして、森田先生、コメントをお願いします。

○森田専門委員

ギャップというのは、染色体の不染色、要するに色素に染まらなかった部分で、顕微鏡下では白く抜けて見える部分です。そこを切断として異常とみなすかどうかということについては議論がありました。そこで、ギャップの定義として染色分体の幅よりも狭い間隙ということが基本的に定められ、そういった小さい間隙、要するにギャップと言われるものは、本当に切れているのかどうか分からないということで、異常には含めないことになりました。これは、1991年か1992年にそういう議論があつて、レギュラトリーサイエンスではそうしようということになった次第です。つまり、ギャップは異常に含めないで、確実に評価できる切断について議論しましょうとなりました。ここはギャップを除いた場合に異常が認められないということなので、問題ないということです。

○浅野座長

ありがとうございます。

それから、63ページは森田先生の御指摘で、菌体の記載に関しまして訂正していただいております。

先生、追加で何かコメントはありますでしょうか。

○森田専門委員

いえ、特にありません。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、その他の試験のところの説明をお願いします。

○藤井専門職

では、64ページの2行目から、その他の試験でございます。こちらではコリンエステラーゼ活性阻害試験がラットと次のイヌを用いたところが行われております。

まず、ラットの試験ですが、各投与群でのコリンエステラーゼ活性の阻害率は、表50のとおりでございます。全血、赤血球、脳ともに投与24時間後と殺群で阻害率が最も高く認められております。

事務局からは、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害につきまして、ARfDのエンドポイントとする案としております。毒性の先生方からその点の御同意をいただいているところでございます。

ページをおめくりいただいて、65ページの2行目からイヌを用いた試験でございます。各投与群での赤血球コリンエステラーゼ活性が表51にまとめているとおりでございます。

事務局からお伺いをしておりまして、まず、この試験は対照群に比べて投与群の投与前

値が低いということを考慮しまして、投与前値との比較による結果をまとめているところでございます。

また、この試験は、一群雌雄各1匹の試験でございまして、ARfDのエンドポイントとしない案としております。こちらは毒性の先生方から御同意をいただいているところでございます。

試験結果としましては、投与前値との比較ですが、雄では5.0 mg/kg体重以上投与群、雌では2.5 mg/kg体重以上投与群で20%以上の赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められており、阻害作用は投与1時間後で最も高かったというところでございます。

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。

このコリンエステラーゼ阻害試験というものが、その他の試験になりますけれども、この結果や剤の特徴とかも踏まえて、赤池先生、何かコメントをいただけますでしょうか。

○赤池専門委員

まず、ラットのほうは残念ながら3匹で例数が少ないのですけれども、最低の例数はあるということで、データとして採用していいかと思いました。本当はイヌと同じで、もう少し早い時間を見ていただくといいのかと思いますけれども、24時間というところは遅いのです。

いずれにしろ、イヌとラット、その前のデータも合わせまして、いわゆる内服、経口投与した後かなり速やかに、恐らく体内動態と一致すると思います。更に代謝されてより強い代謝産物になってということも含めて、比較的速やかにコリンエステラーゼ活性阻害が現れる剤だと思います。

それから、もう一つは、徐々に回復してまいりますので、そういった意味で蓄積性は問題ないだろうと思います。この剤自体がカーバメート系で、いわゆる不可逆的な阻害薬ではありません。いわゆる可逆的な、リバーシブルなものですので、いわゆる血中濃度が、あるいは組織濃度が下がると同時にコリンエステラーゼ活性阻害も回復されていくということが、こういったデータからも認められると考えます。

○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、この部分に関して追加のコメント等はございませんでしょうか。大丈夫ですか。

先生、お願いします。

○吉田（緑）委員

赤池先生にお尋ねしたいのですが、このラットの試験でございます。この投与量というのはLD₅₀に近いですね。

○赤池専門委員

ええ。

○吉田（緑）委員

実際は5匹でスタートしたけれども、結局3匹しか残らなかったということは、まずはLD₅₀に近い量だったということをむしろ書くべき。確かに脚注を見ればわかるのですけれども、むしろその他の毒性試験では、これよりも一桁あるいは二桁低いところで行われているので、脚注で何回も書いてあるように、カーバメート系ですぐ回復するからというのは、この試験からはなかなか読み取れないのかと思うのです。というのは、96時間後も単回投与で阻害されていますから。というので、むしろ非常に高い用量だったので、むしろ5匹中3匹が死亡したというようなこととか、あとは、今回はコーンオイルを使っておりますけれども、溶媒が急性毒性試験と同じなので、そういうことを追記していただくのはいかがでしょうか。

○赤池専門委員

そうですね。確かに御指摘のとおり、今おっしゃったようなことを追記したほうが正しく判断できるように思います。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。

○赤池専門委員

阻害率は96時間後でかなり下がってきていますので、回復はきちんと出ているということですが、逆に言うと0%まで阻害率が下がっていないということは、非常に高用量であって全身的な症状も悪くなっているということも依拠している可能性がありますから、その辺を正しく判断できるように、LD₅₀に近い投与量であったということは、本文中に記載できるのであればしておいてもいいかもしれません。

○浅野座長

そうですね。では、本文中にその内容を記載、組み込めるような形で変えていきましょ

うか。

○横山課長補佐

はい。LD₅₀に近い投与量であり、5匹中3匹が死亡したというような内容を追記でよろしいですか。

○赤池専門委員

そうですね。

○浅野座長

お願いします。

ほかに御意見等はありませんでしょうか。よろしいですか。

そうしたら、この食品健康影響評価は後からでしたか。

○横山課長補佐

そうですね。

○浅野座長

では、この続きです。一応これで、3剤についてのそれぞれの試験の評価は終わりましたので、また、カルボフランから振り返って、その食品健康影響評価のところを見ていきたいと思いますので、事務局から説明をお願いします。

○藤井専門職

それでは、資料2のカルボフラン評価書（案）を御覧いただいてよろしいでしょうか。

また、今回の3剤を横並びで整理した机上配布資料1を御用意しています。

また、いつものように、三つ折りになっている机上配布資料2に、各試験でのコリンエステラーゼ活性阻害をまとめたものも御用意しております。御参照いただければと思います。

まずは今回の3剤のまとめ方について、簡単に御説明をしたいと思います。

今の事務局案といたしましては、カルボフラン、カルボスルファン、ベンフラカルブそれぞれにつきまして、ADIとARfDを設定する案としております。

また、カルボスルファンとベンフラカルブにおきましては、主要代謝物である代謝物B、こちらがカルボフランでございますが、そのカルボフランの毒性が、カルボスルファンとベンフラカルブに比べて強いということも考慮いたしまして、代謝物B、つまりカルボフランとしてのADIとARfDも、それぞれカルボスルファンとベンフラカルブの評価書中に記載をするという案としております。

こちらが机上配布資料1の、ちょうどページの紙の下です。「ADI/ARfD（案）」としているところの記載が、今話したところの要約となります。

カルボフラン、カルボスルファンにつきましては、前回の御審議までで一旦、食品健康影響評価について記載ぶり、また、ADI、ARfD案について御確認をいただいているところでございますが、再度御確認等をいただきたいと思いますと思っております。

カルボフラン評価書案については、評価書案の表紙に記載していますとおり、前々回の9月の部会の審議を踏まえまして、各試験での赤血球と脳コリンエステラーゼ活性阻害の関係を再確認し、赤血球に比べて脳のコリンエステラーゼ活性阻害の程度が明らかに大きい場合については、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害に関しては参考資料扱いとするような記載を追記しております。

また、その他の試験の生殖毒性に関する部分については、評価に用いなかった旨の追記を行っているところでございます。

今回、評価書案をお送りいたしまして、先生方から追加のコメント等は特段いただけないところでございます。

そして、食品健康影響評価ですが、83ページをお願いいたします。主な毒性影響であるとか暴露評価対象物質につきましては、83ページの中で記載のとおりでございます。

カルボフランのADIでございますが、まず、この剤はカーバメート系化合物であるということ。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、

比較的短時間で可逆性を有すること。また、排泄が速やかで体内への蓄積性は認められなかったということから、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たというところを記載しております。

84ページの4行目からですが、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については、単回経口投与により実施されたラットを用いたコリンエステラーゼ活性阻害試験の総合評価での最小毒性量0.03 mg/kg体重というところを記載しております。この最小毒性量が、雌の幼若ラットでの脳のコリンエステラーゼ活性阻害により認められたところでございます、程度は判断基準とされる20%でございました。

ただ、同試験における雄の幼若ラットであるとか、若齢成熟ラット、また、別の試験での幼若ラットでは無毒性量として0.03 mg/kg体重が得られていますので、最小毒性量が無毒性量に近いものと考えられ、また、成熟ラットに比べてコリンエステラーゼ活性阻害に対する感受性が高い可能性のある幼若ラットにおいて得られた結果であるということを考慮しまして、追加の安全係数を2とする案としております。

以上のことを踏まえまして、ADIにつきましては0.00015 mg/kg体重/日、また、同じ値を用いましてARfDも設定する案としていただいております。

84ページの下から次のページにかけまして、海外での評価結果を記載しているところでございます。JMPRにおきましては安全係数について、このカルボフランの急性毒性がAUCよりもC_{max}に依存しているというところと、アセチルコリンエステラーゼ活性阻害の程度がヒトと実験動物で類似しているという判断を踏まえまして、25とするような判断がなされているところでございます。今回の農薬専門調査会では、この考え方については採用しないこととしてよろしいかどうかの御確認をお願いしたいと思います。

カルボフラン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。

84ページにありますように、この調査部会での審議の中でのカルボフランのADIの決定の仕方としては、結局、最小毒性量というものがあつたわけです。これが幼若ラットで得られた0.03で、これが無毒性量ではなくて最小毒性量であつたのですけれども、その他の試験を並べてみても、これが無毒性量に非常に近い量であつたことが判断できたということで、ふだんあまり使わない安全係数2というものをここで採用させてもらったわけなのです。そんな経緯があつたと思います。

更に、先ほど説明していただいた85ページのJMPRの内容に関しましては、これが安全係数25になっているわけです。この理由としては、先ほど説明していただいたとおりなのですけれども、ここで過去に決めた84ページの決め方でよろしいかどうか、もう一度確認をしたいと思います。

この剤については、何かと赤池先生に最初に御意見を求めますけれども、いかがでしょ

うか。

○赤池専門委員

確かに今の御説明のとおり、JMPRのほうでは急性毒性が C_{max} に依存しているということで、いわゆる安全係数を下げるといふ措置をされているということです。これを言い出すと、こういうカーバメート系の剤というのはみんな同じことになってしましまして、同じだからだめだという意味ではないですけれども、極端なことを言うと、もっと精密に体内動態を見ているとか、それから、これは不可能なことですけれども、ヒトときちんと比較してあるというデータがあれば、そういった根拠で安全係数を下げるといふことをしてもいいかと思いますが、少なくとも今ここで、動物実験だけのデータで、しかも C_{max} に依存するからということだけをもって安全係数を下げるといふことは、私は賛成はいたしません。

そうすると、先ほど言いましたように、他のカーバメート系の剤も同じようなことを考えなければいけないのと、そこまでの根拠にはならないのではないかと思います。

その2つの理由で、今のままで留めたほうがいいと考えます。

○浅野座長

ありがとうございました。

先生、お願いします。

○吉田（緑）委員

JMPRの考え方につきましては、IPCSのケミカルスペシフィックアジャストメントファクターであったと思いますが、そういった安全係数をどういうように考えるかということについて、長い間議論をいたしまして、2000年の初めぐらいに、非常に分厚い100ページ以上にわたるガイダンスを一度出しまして、それはたしか10年後にもう一度リバイスしたような形で、その結果としてガイダンスができたからそれを利用したということなので、我々はそういったガイダンスをまだ持っておりませんので、やはりそれはちゃんと議論をしてからどうということなのかということをししないと、赤池先生のおっしゃられるとおり、JMPRだからイエスというのは私はこの専門調査会としてはお勧めできないと思っています。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

今の議論でもうすっきりしたと思いますので、こちらの83ページ、84ページのカルボフランにつきましてはの評価書案は、事務局案どおりで進めていければと思います。よろしくお願いします。

では、ほかに御意見等がありますでしょうか。

では、ないようでしたら、次のカルボスルファンをお願いいたします。

○藤井専門職

では、カルボスルファンです。資料3を御覧ください。こちらについても今回、先生方から追加の御意見等はいただいていないところでございます。

また、毒性の部分につきましても、特にコリンエステラーゼ活性阻害に関する記載でございますが、例えば47ページの亜急性の前の記載につきましては、ベンフラカルブでの議論も踏まえまして同様の記載を入れており、各試験について再度確認をしているところでございます。

毒性のところは、全体的に追加のコメント等はいただいていないところです。

61ページから食品健康影響評価でございます。こちらにも各種毒性試験結果といたしましては、体重増加抑制であるとか、赤血球、脳のコリンエステラーゼ活性阻害、眼の所見について記載しているところでございます。

暴露評価対象物質については、カルボスルファンと代謝物BとCを含めるという案にしております。

カルボスルファンのADI、ARfDにつきましても、カルボフランと同様の考え方に基きまして、単回経口投与による試験結果を用いることが妥当と判断したという記載について、62ページの27行目から記載を行っているところでございます。

各試験での無毒性量又は最小毒性量のうち、最小値としましては、ラットの急性神経毒性試験の無毒性量0.5 mg/kg体重がございまして、また、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する案としております。

ページをおめくりいただいて、無毒性量0.5 mg/kg体重に対して安全係数100を用いて、ADI、ARfDについては0.005 mg/kg体重という値を設定する案としております。

冒頭に御説明をいたしましたとおり、カルボスルファンとベンフラカルブについては、代謝物BのADI、ARfDも評価書中に記載するという整理の仕方をしてはどうかと思っております。63ページの7行目からカルボフランに関してのADI、ARfDの記載を今回追記しているところでございます。

64ページからの海外の評価結果につきましても、同様にカルボスルファンとカルボフランの値について、それぞれ併記するような修正を事務局で行っているところでございます。

カルボスルファン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。

カルボスルファンも候補の試験につきましては、この部会でしっかりとディスカッションした後に、最小の無毒性量ですね。これは無毒性量できっちりと見極められていますので問題ないかと思えますけれども、追加のコメント又は質問等がありますでしょうか。よろしいですか。

では、カルボスルファンの評価書案、食品健康影響評価につきましては、この記載で進めていきたいと思えます。どうもありがとうございました。

そうしましたら、最後のベンフラカルブにつきましてお願いします。

○藤井専門職

資料4のベンフラカルブの67ページからお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

まず、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行っております。

また、その下の13行目からヤギを用いた体内運命試験の結果について記載を行っております。

17行目から植物体内運命試験の結果について記載しております。

また、21行目からでございますが、作物残留試験の結果、また、あわせて魚介類における最大推定残留値について記載を行っております。

28行目から各種毒性試験の結果でございますが、ベンフラカルブ投与による影響としまして、「主に体重（増加抑制）並びに赤血球及び脳ChE活性阻害が認められた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった」という記載案としております。

こちらは事務局から1点、念のために御確認をしたいところですが、今回、ベンフラカルブのADIの設定根拠としてイヌの試験がございますが、その最小毒性量で認められているのが、ページで申し上げますと47ページの表32でございますが、「胸腺退縮」という所見が認められております。この試験だけで認められている所見ではございますが、この食品健康影響評価のところで記載を入れる必要がないか、念のため御確認をいただければと思います。

67ページに戻りまして、31行目からラットを用いた2世代繁殖試験における結果を記載しております。先ほどの御議論を踏まえまして、「親動物の交尾率、授精率及び受胎率低下」というところは削除いたしまして、「児動物の生存率低下が認められた」という記載とさせていただきます。

68ページですが、2行目から暴露評価対象物質に関する記載でございます。植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として、B、C、E及びF並びにGの抱合体が認められております。いずれもラットにおいて認められておりますが、代謝物B及びCについては急性経口毒性が親化合物より強く、代謝物Cはカーバメート骨格を有することからコリンエステラーゼ活性阻害作用があると考えられたとしております。

また、作物残留試験における代謝物B及びCの残留値は親化合物より高く認められる場合があった。一方、代謝物E、F、Gの急性経口毒性はベンフラカルブに比べて弱かったというところから、農産物中の暴露評価対象物質をベンフラカルブ並びに代謝物B及びC、代謝物については抱合体を含むものとして、また、魚介類中についてはベンフラカルブ及び代謝物Bと設定する案としております。こちらは清家先生から事務局案に御同意いただく旨のコメントをいただいているところでございます。

13行目からですが、各試験における無毒性量等は表52、また、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表53のとおりでございます。

まず、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験①と、同じくラットを用いた90日間亜急性

毒性試験②の雌、90日間亜急性神経毒性試験の雄、また1年間慢性毒性試験の雌雄、2年間発がん性併合試験①の雄で、それぞれ無毒性量が設定できなかったところですが、より低用量まで実施されております2年間発がん性試験②において無毒性量が得られていることから、ラットにおける無毒性量は1.5 mg/kg体重/日とするのが妥当であると考えられたという記載案としております。

以上のことから、ADIにつきましては各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち、最小値がイヌを用いた90日間亜急性毒性試験の無毒性量0.89 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として0.0089 mg/kg体重/日と設定する案としております。

その下の24行目からARfDに関してです。

まず、31行目からのボックスを御覧ください。【事務局より】としまして、事務局でのARfDの設定案について御説明をいたします。今回、ラットを用いた急性神経毒性試験においては、先ほどまでの御議論を踏まえまして、赤血球と脳のコリンエステラーゼ活性に検体投与の影響は認められておらず、無毒性量1.6 mg/kg体重が得られておりますが、コリンエステラーゼ活性の測定時期が投与14日後であるということ、また、ラットを用いた90日間亜急性神経毒性試験は試料採取前の絶食期間が設けられていないものですが、その試験においては30 ppm投与群で赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められているということから、この急性神経毒性試験におけるコリンエステラーゼ活性阻害に対する評価というのは、かなり過小評価となっているところを考えました。

一方で、ラットを用いた2年間発がん性試験②も同じく、試料採取前には絶食期間が設けられていない試験ですが、雌雄ともに赤血球と脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められておらず、無毒性量1.5 mg/kg体重/日が得られています。

これらのことから、2年間発がん性試験②の無毒性量に基づいて、ARfDを0.015と設定してはどうかと考えたところございまして、毒性の先生方からは事務局案に同意しますというコメントをいただいているところではございます。

ただ、コリンエステラーゼ活性がこの剤を含めまして顕著というところ、また、その影響を見るにはラットを用いた急性神経毒性試験での結果が非常に意義があるものと考えられますので、こういった事務局の考えに基づいてARfDを設定してよろしいかどうか、扱いについて改めて御確認、御検討いただければと思っております。

また、ベンフラカルブの評価書におきましても、カルボフランのADIとARfDにつきまして記載をする案としております。そちらについては、赤池先生、浅野先生から御同意の旨のコメントをいただいているところでございます。

食品健康影響評価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。

まず、67ページの修文の部分はよろしいですね。これは特に問題はないと思います。それから、68ページの11行目も清家先生から御同意をいただいています。

それで、68ページのADIの設定根拠に用いたイヌの試験です。これで最小毒性のところ
で認められた所見が胸腺の退縮という話だったと思います。これについて毒性所見とした
経緯としては、この試験はイヌの年齢を考えますと、毒性の所見としてとるべきではない
かと、豊田先生からもそういったコメントをいただきました内容でこれは所見となってい
ます。

ただ、ここはコリンエステラーゼ活性阻害というのではないので、先ほど事務局からあ
りましたように、所見として胸腺の退縮を入れるべきかどうかというところがありました
けれども、これはいかがですか。

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

この試験ではコリンエステラーゼ活性阻害を測っているけれども、測定時点では回復し
ていたかもしれないということなので、胸腺の退縮がコリンエステラーゼ活性よりも鋭敏
に出ているかという、それも考えにくいかと思いますので、「胸腺退縮」を最後の食品
健康影響評価に上げることまではしなくてもいいのかなと思いました。

○浅野座長

ありがとうございます。

これはほかに出ている所見としては、雌でヘモグロビンとヘマトクリットが減少という
感じですね。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

ですから、これは毒性所見として捉えたところでの最小無毒性量ということなので、特
にこれを入れなくてもいいかと思いますので、所見は聞かれた場合にということでよろし
いかと思います。

そして、一番重要なところが69ページになりますか。今回の無毒性量、ARfDの決定の
仕方でしたかね。非常に各試験でコリンエステラーゼ測定するタイミングとか条件が、確
かに幾らでもつつけるところなのです。実際に混餌でやっていますからね。混餌でやって
いること自体が非常にばらけるところではあるのですけれども、ただ、その一方で、得ら
れているデータとして判断するというのも大事かと思いますが、ここの部分の決
め方として、事務局案に対しまして、私も含めて毒性の人からは同意しますということに
なっていますけれども、赤池先生、改めていかがでしょうか。

○赤池専門委員

同意せざるを得ないというのが正直なところですが。ただ、神経毒性の場合はどうしても
試験の性質上、ある程度置いてから殺さないと、逆に神経系といいますか、組織に対する
影響が見られないということでやむを得ないとは思いますが。

ただ、明らかに回復してしまってから測っていますので、これは少なくともコリンエス

テラーゼ活性阻害のある程度の参考にはなるとは思いますけれども、根拠には非常にしづらいということですので、結果として、慢性試験のほうのデータを採用せざるを得なくなったということだろうと思います。

○浅野座長

それともう一点伺いたいのですけれども、例えばこの絶食期間なしというか、混餌ですので食べている状態で、ほぼ色々な条件が違うところで採取して、最後に解剖してコリンエステラーゼ活性を測っていると思うのですけれども、そのデータに関しまして、例えば安全係数とかそういう考え方を入れるべきか入れないべきか、先生、教えてもらっていいですか。

○赤池専門委員

いや、そこは私も自信を持って判断を下すということは難しいです。逆に、混餌の場合に明らかに吸収が悪くなるということが出ていけば安全係数をかけられると思うのです。少なくともよくはなっていないですし、悪くなっている可能性は当然あるとは思いますが、そこまでわかりません。安全係数をもしかけるとしたらどれぐらいかけたいかということも、なかなか判断がつかねますし、少なくとも安全係数をかけるまでのことはないのかなと思います。その辺はそれ以上は何とも。私自身は判断がつかないです。

○浅野座長

ありがとうございます。

私の個人的な考えとしても、これに安全係数を幾つかけたら妥当なのかということも非常に難しい話ですし、今得られているデータで評価するということの数値になると思うのです。例えばこれは古い試験が多いですけれども、そうしたときにこの試験でずっと一生涯ここに行くというのも問題があると思いますので、その再評価という段階ではちゃんとそういう動態も含めて。これは動態も血中濃度の推移というものはっきりしていないですよ。それも含めて求めるということを、次回にはやってほしいということを議事録に残しながら、今あるデータで評価すべきではないかと考えますけれども、いかがでしょうか。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

事務局に作っていただいたA3の大きな表のうち、ベンフラカルブを見ていただきたいのです。7ページでございます。

○横山課長補佐

机上配布資料2の7ページになります。

○吉田（緑）委員

その前のカルボフランは非常に強いカーバメートでした。次もカルボスルファン。思い起こしていただきたいのは、カルボフランのADI、アセチルコリンの影響が幼若動物で強かったということをやはり思い出していただきたいのです。これは全部が強制経口の試験でございました。その試験におきましても、臨床症状と抑制の比というのも、事務局で大

体この比で出していただいて、大体3ぐらい、一段低い用量からコリンエステラーゼは出ているけれども、その上の用量ですと、例えば縮腫とかのいかにもコリナージックな影響は出てこないということを思い起こしていただきたいのです。

それで、このベンフラカルブを見ていただきたいのですけれども、確かに急性神経毒性試験は投与14日後というとんでもない時期に測定したから、コリンエステラーゼの測定値は使えません。

ただ、この8 mg/kg体重というものに明らかにコリナージックな影響が出ているのです。ですから、これは少なくともこの用量ではかなりの、よく赤池先生が50%ぐらいは抑制しないと脳の神経系が出ませんよと。少なくとも明らかに抑制しているだろうというのがこの8 mg/kg体重なのです。この試験が2008年という新しい試験です。そして、これは比較的若い動物、ヤングアダルトを使っています。GLPですしガイドライン適合です。

そして、その下の90日間で雄だけなのですけれども、赤血球が3割ぐらい抑制していますよね。これは総合評価に使っていますし、試料採取前の絶食もないし混餌ですけれども、少なくともこの1.8 mg/kg体重/日には臨床症状はないとしても、これはコリンエステラーゼの阻害が見られているようなのです。事務局の御提案の無毒性量は、その下の、それより20年前の1986年の混餌投与で行われた2年間の老齢の雄ラットで見られた無毒性量の1.5 mg/kg体重/日なのです。私は急性神経毒性の1.8 mg/kg体重と無毒性量の1.5 mg/kg体重/日にどのぐらいの差があるのだろうと思うのです。混餌投与というのは、週齢を追うにつれて投与量はどんどん下がっていきますよね。太ってきますから。そう思いますと、私はこのARfDを設定するに当たり、混餌ではありますけれども、この90日間の亜急性神経毒性試験の1.8 mg/kg体重/日はLOAELで、その下の1.5 mg/kg体重/日がNOAELというのは非常に難しいのではないかと思うのです。

少なくとも、この急性参照用量を扱うにあたり、例えば1.8 mg/kg体重/日、ひょっとしたらこの急性神経毒性試験の1.6 mg/kg体重あたりというのは、臨床症状は出ないけれども、何らかのコリンエステラーゼの阻害というものが20%ぐらいあった可能性はあるのではないかと思うのです。急性神経毒性はわかりませんが、少なくとも亜急性神経毒性の結果から得られている。

私はやはり、こちらのほうの無毒性量ではなくて、最小の毒性量でセンシティブなエンドポイントが見られたこの用量からARfDを持ってくるというのはいかがかなというように思います。

カルボスルファンのときでもそうだったのですけれども、古い試験で長期になりますと、10倍ぐらいコリンエステラーゼの抑制効果というのは薄まってしまっているのです。若いときだと零点幾つで出ているものが20ぐらいにならないと出てこないような形ですから。共通な代謝物としてカルボフランが出ることを思いますと、カルボフランは幼若動物あるいはヤングアダルトでセンシティブだとすると、私はやはりこの急性神経毒性試験の臨床症状及び亜急性神経毒性の赤血球の値を考慮しながら判断すべきではないかと思っています。

す。

確かにヒトは、食品を介してそういう残留農薬を摂取しますから混餌かもしれない。でも、植物内でかなりの量で代謝物で出てくるのはカルボフランです。そういうこともありますので、そう思いますと御提案といたしましては、総合評価的にはこの1.5 mg/kg体重/日が無毒性量かもしれないけれども、1.8あるいは8 mg/kg体重で臨床症状が出たことを思うと、1.6あるいは1.84あたりは最小毒性量である可能性はあると思うのです。

そうすると、やはり先ほどのカルボフラン同様の、多々、臨床症状も出ていない片性だけという軽微な変化であるということから、カルボフランのときでも同じように最小の追加係数として2を用いましたからそのような数字。あるいは今までは比較的用量比を考えて3という用量も使ってきましたから、それも一つの案かもしれませんが、そういった追加係数2というのを御提案して、この1.84 mg/kg体重/日からそれを求めるというのはいかがでしょうか。

私はやはり一番センシティブなエンドポイントとして、ヤングアダルトかつコリンエステラーゼの阻害というのを、もう少し先生方に考えていただければありがたいと思います。先生方の議論の結果、いや、この2年で大丈夫だよ、と先生方がおっしゃるのならば、それは先生方の御議論の結果ですし尊重したいと思いますけれども、非常に強いカルボフランというものに、速やかに代謝されるということを思いますと、何回も言いますが、やはりコリンエステラーゼの抑制ということについて、医薬品ではありませんので、ヒトは知らずのうちにそういうものに全てのポピュレーションが暴露するというのは私はあまり望まないで、そういった点についてもお考えいただければありがたいと思います。

以上です。

○浅野座長

今いただいた御意見によりますと、結局、ラットの90日間亜急性神経毒性試験で、最小毒性量として1.84 mg/kg体重/日というのがあります。これは比較的、でもこれも混餌なのですよね。

○吉田（緑）委員

ええ、混餌なのです。

○浅野座長

ただ、総合的に見ると8 mg/kg体重ですか、これで臨床症状が出てくる。この辺は確かに出てくる。急性神経毒性試験で出てきていますので、それと1.5 mg/kg体重/日から1.84 mg/kg体重/日も、この辺が無毒性量にも近い領域ですよね。1.5 mg/kg体重/日というのが今、無毒性量として選んだ状態でARfDを考えています。今、吉田先生がおっしゃったように、より確かに評価ができそうな90日間亜急性神経毒性試験、これの1.84 mg/kg体重/日という最小毒性量としてARfDを考えるという方法というのがどうかというお話ですよね。

○吉田（緑）委員

はい。

○浅野座長

最小毒性量ですので、先ほどの剤と同等、それとも2ぐらいが適当。これも1.5 mg/kg体重/日というのが無毒性量に近いところとすると、やはり1.8 mg/kg体重/日というのも2ぐらいが適当なのかと思いますけれども、そういう設定の仕方も確かに、今伺ってあると思うのですけれども、これはどうですかね。

また、赤池先生に。

○赤池専門委員

確かにそういった考え方も可能かと思います。これはコリンエステラーゼ云々というよりも、こういった毒性所見をどう捉えるかということにもかかわってくると思いますけれども、何よりもとにかく、コリンエステラーゼ阻害という実験が、極端な言い方をすると、しっかりと見られていないということから色々と考えないといけないということになっています。どちらがいいというのは非常に難しいですけれども、ただ少なくとも、吉田先生の御説明を聞いていますと、この表の35で出てきている30 ppmのデータがNOAELではないですけれども、それに近い。恐らく、そんなに離れてはいないと思うのですけれども、そういったところで毒性が見られている最小量という形で捉えるのも一つの考え方としては納得できると思います。

何よりも、90日間亜急性神経毒性ということですので、神経毒性を見る実験として成立しているものですから、急性参照用量として採用するデータとしては非常にとりやすいものではあります。

○浅野座長

そうですね。今の亜急性神経毒性試験という試験自体の信頼性というのと、こちらのほうが2年間の発がん性試験でのコリンエステラーゼ測定に関しましては、はるかに信頼性があるかなというのが言えると思います。

更に、2年間発がん性試験というのは1986年の試験というのもありますし、どちらも混餌でやっているのです、その辺の適切性というのは同等ぐらいかと考えていますけれども、それでよりしっかりと見られている90日間亜急性神経毒性試験に最小毒性量。コメントとしては、無毒性量に近いような値ではないかと、先ほどの剤と同じような感じに書いておいて、より信頼性の高そうな、評価書案にこれを書くのかどうかもわからないですけれども、この調査会としては、こちらのデータを採用して係数2を追加したという形もできるのかと思いますけれども、どうですかね。どちらがよろしいでしょうか。

○赤池専門委員

今の浅野先生の御提案に私も賛成します。

○浅野座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

赤池先生にお尋ねしたいのですけれども、ラットの90日間の神経毒性試験で、確かに我々の基準である20%より阻害されているのが雄の赤血球だけなのですけれども、やはり雌の赤血球も脳も全体に抑制傾向というのは、この30 ppmでもあると見てよろしいのでしょうか。

○赤池専門委員

はい。それはそういうふうに見て差し支えないと思います。

○浅野座長

他の先生方はいかがですか。

藤本先生はいかがですか。

○藤本専門委員

考え方もわかるのですけれども、最初に赤池先生がおっしゃったように現実的なデータということ重視するということも楽かという気もするのですけれども、もう少し今回どうか、投与時期とか投与年齢ということも含めた全体的な見直しを少ししないと。今の説明で考え方はわかったのですけれども、ちょっと大丈夫かなという気はいたしております。そこだけ見れば、つまりこの90日間亜急性神経毒性、今出ているものは表35ですか。

○浅野座長

はい。

○藤本専門委員

これで一番よさそうなのかどうか、そこがわかっていないというだけなのですけれども、全体を見直してこれが最適なものなのかどうかというところは、少し精査したほうがいいのかなという考えです。

○浅野座長

ありがとうございます。

少なくとも90日間の試験、今の49ページの表35に出ている高い用量です。雄で31.5 mg/kg体重/日とか雌で36.7 mg/kg体重/日というのは、このコリンエステラーゼ活性阻害で所見としてあらわれているような、そういう所見としてよろしいのですよね。

○赤池専門委員

ええ、それはもちろんよろしいと思います。

○浅野座長

ですから、この剤の特徴の毒性のプロファイルはしっかりとれていると思いますので。

久米先生は初めての参加なのですけれども、この辺のところはいかがですか。

○久米専門参考人

判断できないところはあるのですけれども、実際の使われているところの量と、実際にどのぐらいまでに持ち込まれてくるかということとの兼ね合いなのかなというところで、なるべく安全にということであればやはり安全係数をかけるというほうがいいのかと思う

のですが、私の意見としてはそんな感じです。

○浅野座長

それでは、まとめさせていただきますと、やはりこれは毒性プロファイルがより見えているというものは、この90日間の亜急性神経毒性試験のほうかと思います。長期間の試験に関しましても、それほど無毒性量が離れているわけではない、最小毒性量が離れているわけではないということで、この変更をしていきますけれども、90日間亜急性毒性試験で認められた最小毒性用量を根拠にして、さっきの剤の書き方と同じような感じにして、無毒性量も近いものと考えられたということにしつつ、この最小毒性量の1.84 mg/kg体重/日を根拠に100で除した後に更に係数2を加えたというような、そういった決め方でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

そういう変更で事務局のほうは大丈夫でしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

それでは、そんなふうにさせていただきたいと思います。

そうすると、実際のこの今の0.0089 mg/kg体重/日より若干低い値になり、そう変わらないと思いますけれども、その上に先ほどのカルボフランが追加されているという記載になるとと思いますので。

どうぞ。

○藤本専門委員

それでわかりましたけれども、ちょっと書き方として、今、座長がおっしゃったような毒性プロファイルがより明確なというふうな説明になります。というのは、結局はその無毒性量は、一応見た目上とれているものを落とすわけですね。

○浅野座長

そうですね。

○藤本専門委員

そうすると、そこは少し、今の議論の中では説明できているのですが、言葉としてどういうふうを書くのか、ちょっとどうなのかなというところがあるのです。

○横山課長補佐

案文については、御提案させていただこうと思いますけれども、今伺った御意見ですと、最小の無毒性量は1.5 mg/kg体重/日だけれども、1.84 mg/kg体重/日で毒性が出ている試験もあって、そこはマージナルだと考えたということ。それと、急性神経毒性試験の1.6 mg/kg

体重は無毒性量がとれているけれども、測定時間が適切ではなかったということを文章化するのかと思って伺っていたのですけれども、いかがでしょうか。

○浅野座長

そうですね。急性毒性試験については採用しないということもしっかり明記しないといけませんので、そのとおりだと思います。

○横山課長補佐

いかがでしょうか。急性神経毒性試験のコリンエステラーゼ活性阻害に関する無毒性量は、評価に用いなかったと本文のところに明確に記載しましょうか。

○浅野座長

それが一番はっきりしていると思います。それが一番いいと思います。実際に採用できない時間ですからね。

○横山課長補佐

わかりました。文章はご提案します。まずそれは急性神経毒性試験の本文のところに記載して、食品健康影響評価のところは混餌の試験2本について記載するという事でよろしいでしょうか。

○浅野座長

ええ、それが一番いいと思います。

○横山課長補佐

はい。作成してみます。

○浅野座長

はい。

先生、よろしいですか。

○藤本専門委員

了解しました。

○浅野座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

あと、議事録に残りますので、やはりセンシティブな恐らく年というのが、むしろ若いうちのほうがセンシティブな可能性が高いということですよね。ですから、2年よりも恐らく若いうち。

○浅野座長

そうですね。どうもありがとうございました。

考え方もかなりすっきりしてきたのではないかと思うのですけれども、ほかにありますか。

どうぞ。

○赤池専門委員

浅野先生もおっしゃっていましたが、これは非常に苦労して評価せざるを得なかったということです。そんなに難しい試験ではありませんので、再評価に当たってはできるだけきちんと用量を振って、コリンエステラーゼ活性阻害を検討することが望まれるというようなことを、しっかり議事録に残していただければと思います。再評価はこれから検討されていますけれども、こういったカーバメート系も含めてコリンエステラーゼ阻害が主たる作用機序の農薬については、十分なデータが既にあればいいですけれども、ない場合にはそういった試験を追加するという条件を入れてもいいぐらいではないかと思っています。

○浅野座長

ありがとうございます。

あと、血中濃度推移とコリンエステラーゼ阻害活性の推移、こういったものは申請者でしっかりと考察してくることが大事だと思います。よろしくお願いします。

ほかにいかがでしょうか。

中塚先生、どうぞ。

○中塚専門委員

簡単な質問というかコメントです。

今さら言うのはおかしいのですが、68ページの9行目の最後のほうの、代謝物C（いずれも抱合体を含む）というものの「いずれも」というのは、代謝物Bも代謝物Cもいずれも抱合体を含むということですか。意味がわかりますかね。素人がぱっとこれだけを読んだら、抱合体を含むのはCだけではないですかと。「いずれも」というのは何だろうと。Bに係る。Bもということですね。そういう書き方をされているのですよね。

○浅野座長

Bも係るのですよね。

○藤井専門職

はい。

○中塚専門委員

何か意味がわかりにくく、日本語になっていないような気がするのです。

いや、お任せします。

○横山課長補佐

事務局内で検討します。どちらにも係るように記載するようにいたします。

○浅野座長

ぱっと見では、こちらはどちらにも係っている感じもしました。ありがとうございました。

ほかにコメントはありますか。大丈夫でしょうか。

お願いします。

○平塚座長代理

些細なところなのですが、カーバメート骨格という言葉が使われているのですけれども、カーバメート構造ではないかと思います。多分そちらのほうがわかりやすいのです。骨格となると何か母格があってそれを含めているのかと考えてしまうので、カーバメート構造のほうがよろしいのではないのでしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

ほかはよろしいでしょうか。どうもありがとうございました。

本日、ベンフラカルブの許容一日摂取量（ADI）に関しましては、イヌの90日間亜急性毒性試験の無毒性量0.89 mg/kgを設定根拠として安全係数100で除した0.0089 mg/kg体重/日、ARfDに関しましては色々御議論いただきましたように90日間ですね。亜急性毒性試験及び発がん性試験②の総合評価、ラットの試験の総合評価として亜急性毒性試験で認められた最小毒性量1.84 mg/kg体重/日を設定根拠として100で除して、更に安全係数2で除した値をARfDとしたいと思います。

それから、そのほか、カルボフラン、カルボスルファンに関しましては御議論いただきまして、カルボフランのADIにつきましては、ラットを用いたコリンエステラーゼ活性阻害試験の総合評価における最小毒性である0.03 mg/kg体重を安全係数200で除した、ADIが0.00015 mg/kg体重/日、また、急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いたコリンエステラーゼ活性阻害試験の総合評価における最小毒性量である0.03 mg/kg体重を安全係数200で除した、ARfDが0.00015 mg/kg体重。

それから、カルボスルファンの許容一日摂取量（ADI）につきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である0.5 mg/kg体重を安全係数100で除した、ADIが0.005 mg/kg体重/日、また、急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である0.5 mg/kg体重を安全係数100で除した、ARfDが0.005 mg/kg体重といたします。よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

恐れ入ります。ベンフラカルブの急性参照用量の設定根拠ですが、座長から90日間亜急性神経毒性試験と2年間発がん性試験の総合評価というふうに御発言いただいたのですが、数字自体は90日間亜急性神経毒性試験のものをしますので、設定はそちらだけでよろしいでしょうか。

○浅野座長

わかりました。設定はそちらだけで結構です。

○横山課長補佐

失礼いたしました。

○浅野座長

お願いいたします。ありがとうございました。

その他の御意見はございますでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

それでは、そのほかに事務局から何かありますでしょうか。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。評価書案の修正箇所がございましたので、修正の上、特に食品健康影響評価の部分の書きぶりの御確認をお願いしたいと思いますので、もう一度メールでお送りさせていただきます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

その他、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2月5日水曜日、幹事会につきましては、11月15日金曜日、12月13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