

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第11回会合議事録

1. 日時 令和3年12月13日（月） 14:00～16:19

2. 場所 食品安全委員会中会議室 （Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 農薬（パラコート）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)

小野座長、佐藤座長代理、石井専門委員、楠原専門委員、杉原専門委員、
高木専門委員、中山専門委員、藤井専門委員、本多専門委員、安井専門委員

(専門参考人)

井上専門参考人、祖父江専門参考人、納屋専門参考人
本間専門参考人（農薬第一及び第五専門調査会専門委員）

(食品安全委員会)

浅野委員、脇委員

(事務局)

鋤柄事務局長、中事務局次長、近藤評価第一課長、高山評価調整官、
栗山課長補佐、横山課長補佐、中井専門官、糸井専門官、藤井専門官、町野専門職、
高橋専門職、原田係長、三枝係員、宮木係員、倉田技術参与、大林技術参与

5. 配布資料

- 資料1 評価の進め方について（案）（非公表）
- 資料2 評価資料における引用文献について（概要）（非公表）
- 資料3 パラコート評価書（案）（非公表）
- 資料4 パラコート論点整理ペーパー（非公表）
- 資料5 残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて
（令和3年3月18日農薬第一専門調査会決定）（令和3年9月13日
一部改正）
- 参考資料1 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る

確認書について

参考資料2 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について

参考資料3 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順

机上配布資料 パラコート参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第11回農薬第四専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中、御出席いただき、ありがとうございます。

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Web会議システムを利用して行います。

本日は農薬第四専門調査会の専門委員10名に御参加いただいています。

また、専門参考人4名に御出席いただいております。今回は疫学を御専門とされていまず井上専門参考人、祖父江専門参考人、また、農薬第一及び第五専門調査会御所属の本間専門委員にも御参加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。

まず7月1日付で食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。7月1日付で3名の委員が新たに就任されました。本日御欠席ですけれども、山本委員が委員長に就任されました。また、委員長代理には浅野委員、脇委員、本日欠席ですが、川西委員が着任されております。

まず新たに委員に就任されました、浅野委員でございます。

○浅野委員

先生方、こんにちは。7月から就任しました、浅野です。農薬の先生方は、ほとんどの先生方が顔見知りなのですけれども、今後とも農薬を担当させていただきます。先生方の御助力を頂きながら、いい評価書を作っていきたいと思っておりますので、これからもよろしくお願いたします。

○横山課長補佐

引き続きまして、新任の脇委員でございます。

○脇委員

7月1日より食品安全委員会委員に就任いたしました、脇昌子と申します。よろしくお願いたします。私自身は内科医でございまして、新開発食品専門調査会に属しておりました。こちらに副担当として陪席させていただきます。どうぞよろしくお願いたします。

○横山課長補佐

このほか、本日は出席されておりませんが、新たに松永委員が就任され、香西委員、吉田充委員が再任されております。

続きまして、事務局の人事異動について御報告申し上げます。事務局長であった小川が異動いたしまして、7月1日付で後任として、鋤柄が着任しております。

○鋤柄事務局長

鋤柄でございます。先生方には、また引き続きになりますけれども、よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

また、鋤柄の後任の事務局次長として、中が着任しております。

○中事務局次長 中と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

また、調整官の入江が異動いたしまして、後任として、高山が着任しております。

○高山評価調整官

評価調整官の高山でございます。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

さらに農薬担当の係員として、三枝が着任しております。

○三枝係員

三枝と申します。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

御紹介については以上になります。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を小野座長にお願いしたいと思います。

○小野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（パラコート）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、よろしくお願いいたします。

まず初めに、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密、又は企業の知的財産については漏らすことのないようお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか。

資料1として、評価の進め方について（案）、

資料2として、評価資料における引用文献について（概要）、

資料3として、パラコート評価書（案）たたき台、

資料4として、パラコート論点整理ペーパー、

資料5として、残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて。こちらは3月19日に農薬第一専門調査会で一部改定がございましたので、この御紹介をさせ

ていただきます。

また、参考資料1として、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書、

参考資料2として、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について、

参考資料3として、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順、

また、机上配布資料を2点御用意しております。

机上配布資料1が、遺伝毒性に関する資料。過去の事例を整理したもの、

机上配布資料2が、同じく遺伝毒性に関する文献ですね。こちら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、お申し付けいただけますでしょうか。よろしいですか。

本日はWeb会議形式で会議を行いますので、そちらの注意事項を3点お伝えいたします。

1点目、カメラは基本的にオンにさせていただきますようお願いいたします。また、マイクは発言者の音質向上のため、発言されないときはオフにさせていただくようお願いいたします。

2つ目、発言時の内容ですが、御発言いただく際は、まずお手元の意思表示カード、赤と青のカードがございますでしょうか。ございましたら、そちらを御利用ください。赤いほうの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。映像機能が機能しない場合ですとか、お手元に挙手カードがない場合は、ソフトのほうの挙手機能を使用して頂くことも可能です。続いて、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして冒頭にお名前を発言いただいた上で御発言を開始していただき、発言の最後に「以上です」と御発言いただいて、マイクをオフとする対応をお願いいたします。

3点目、接続不良時でございますが、音声途切れて聞き取りにくい状況になってしまった場合は、カメラ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のボタンをクリックいただくとオン・オフができます。それでも状況が変わらないようでしたら、チャット機能を使用して状況を御連絡いただくようお願いいたします。また、予期せず切断されてしまった場合には、再度入室をお願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくをお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。

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お願いします。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いた

します。本日の議事について確認書を確認しましたところ、農薬パラコートに関連して、平成15年10月2日委員会決定の2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に太田専門委員が該当しており、太田専門委員から確認書が提出されています。それ以外の専門委員については、本日の議事について当委員会決定に規定する事項に該当する方はいらっしゃいません。以上です。

○小野座長

ありがとうございました。先生方、御提出いただいている確認書に相違はございませんでしょうか。

それでは、農薬(パラコート)の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

そうしましたら、まず資料1をお願いいたします。資料1に基づき御説明申し上げます。こちらの資料は事前に先生方にお目通しいただきまして、コメントを頂戴しているところでございますが、まず内容について御説明を申し上げます。

2ページをお願いいたします。パラコートの評価の進め方について、案を御提案させていただいております。まず最初にパラコート、これがどういうものかについての御説明です。

1. パラコートについてですが、パラコートはビピリジウム系除草剤で、国内では1965年に農薬登録され、畑地、果樹園等での非選択的除草剤として利用されています。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おります。厚生労働省及び農林水産省から平成25年に暫定基準の見直し及び飼料中の基準値見直しに係る評価依頼がなされているものです。

急性毒性が強くて、日本においては、誤飲等における死亡事故に鑑みまして、1978年に毒物に指定されたものでございます。

海外では、米国、カナダ、豪州などで登録され使われております。

パーキンソン病様の症状を引き起こすことが知られている化学物質であるMPTP及びその代謝物のMPP+との構造が類似しているということから、1980年代後半くらいからパラコートばく露とパーキンソン病との関連性について、非臨床試験及び疫学研究が多数実施、公表されているという状況でございます。パラコートですとかMPTP、MPP+の構造については、この図の中を御覧いただければと思います。

20行目にまいりますと、農薬抄録に記載されている各試験成績等の概要について御説明いたします。評価書の内容はこの後、御評価いただくのですけれども、ざっとプロフィールを御覧いただければと思って記載しているものでございます。ラットを用いた動物体内運命試験の結果ですけれども、吸収率は比較的少ないものが算出されております。排泄は主に糞中にそのまま排泄されておまして、放射能濃度は臓器では腎臓ですとか肺、肝臓で比較的高く認められております。

その下は残留等の情報でございまして、3ページの1行目まで飛んでいただけますか。各種毒性試験の結果ですと、パラコート投与による影響は、主に肺ですとか腎臓に認められております。今、事務局でまとめた範囲では、神経毒性ですとか発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性、免疫毒性は認められなかったという案でおまとめしているところでございます。こちらは、また御審議いただく予定でございます。

3ページの6行目から3. 海外評価機関における評価状況でございます。国際機関であるJMPRとその他、海外評価機関における評価状況について表のとおり、おまとめしております。いずれの海外機関においても、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性は認められていないという状況です。

一方、欧州では、2003年に評価がなされておりますが、その後パラコートとパーキンソン病との関連に関する公表文献が評価書中に言及されていないといったことを理由として、裁判所の判決が出されておまして、2007年に有効成分の認可が取り消されているという状況です。

ADI、ARfDの設定状況については、この表のとおりです。ADIのほうを御覧いただきますと、JMPRの評価は比較的古くて2003年。一方、米国、豪州ですと2019年ですとか2016年、比較的新しい年代に評価がなされております。

おめくりいただきまして、4ページの5行目を御覧ください。こちらの専門調査会で評価資料として御利用いただくものについて、案をまとめております。まず農薬抄録と企業が作成した資料で、企業が提出したものがリスク管理機関である農林水産省、厚生労働省を介して提出されておまして、まずはこちらを使いたいと考えております。農薬抄録と各試験報告書のほか、申請者の作成している安全性の考察で引用されているパラコートとパーキンソン病との関連性研究に関する公表文献の原著、こちらが提出されておまして、これらを使用したいと考えております。公表文献の原著ですけれども、安全性の考察で利用されているものが非臨床の報文3報と疫学については9報ございました。

続いて、海外評価書ですけれども、先ほど海外での評価状況を御覧いただきましたが、JMPR、豪州、米国、カナダの評価書がございますので、それらを引用したいと考えております。JMPRでは、肺毒性などのメカニズム検討試験のほか、神経毒性との関連性検討に係る非臨床試験及びパーキンソン病に関する疫学研究について記載がされております。

豪州、APVMAになりますけれども、パラコートと神経毒性、パーキンソン病の関連性について、非臨床試験を中心に疫学研究を含めた公表文献が確認されています。米国のEPAでは、パラコートに関する全体的な公表文献検索に加えて、別途、パーキンソン病との関連を検証するための文献検索が実施されておまして、それぞれの結果が個別の評価報告書として整理、公表されているところでございます。海外評価書としては、これらを利用してはいかがかと考えております。

なお、いずれの海外評価機関におきましても、欧州を除いて、農薬としてパラコートを

使用した場合の食品を介したばく露による神経毒性/パーキンソン病との明確な関連性は認められていないというような評価がなされているところでございます。これらの概要につきましては、資料2のほうにおまとめしておりますので、この後、説明させていただきたいと考えております。

また、23行目、5. 評価の進め方（案）について御説明させていただきます。進め方といたしまして、まずは事務局において農薬抄録と海外評価書に記載されている各種試験成績、代謝ですとか毒性試験などの通常のデータパッケージですね。こちらの情報に基づきまして、通常の評価と同様に評価書案のたたき台を作成しております。先生方に今回お送りしたものが、そちらに該当いたします。

安全性の考察、申請者が作成しているものでございますけれども、こちらで引用されている公表文献、非臨床3報、疫学9報と御説明させていただきましたが、こちらにつきましては、原著が提供されております。今回、先生方には、まだお送りできていない状況なのですけれども、残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて、今回、後ほど説明しますということで、資料5で添付させていただいております、公表文献の取扱いについてというガイダンスをまとめていただいておりますが、こちらの別添様式に沿った一覧表の資料を事務局で作成するとともに、評価書案に情報を整理したいと考えております。

せっかくですので、今、御確認いただければと思うのですけれども、資料5はお手元にありますか。縦書きの資料ですね。こちらはガイダンスの本文になりますが、それに添付されているA3の大きな資料が、横書きの表があると思うのですけれども、こちらは別添様式1が非臨床のデータの取りまとめ様式、別添様式2が文献情報と研究結果詳細の2つの資料になるのですが、こういった形でまとめさせていただくことを考えております。

進め方のほうの資料にお戻りいただければと思うのですけれども、今、4ページの27行目から御説明させていただいたところで、今、御覧いただきました様式で非臨床の試験3報と疫学9報、これは原著が提出されていますので、こちらについては整理した上で評価書案にも情報を載せるということで整理したいと考えているものでございます。

また、32行目からの記載ですけれども、今回は暫定基準が設定されている農薬の評価であることを考慮いたしまして、評価の進め方について、①、②のとおり御提案しております。まず抄録に記載のある試験成績と公表文献は、原著まで確認の上で御審議いただきたい。②としまして、海外評価書にのみ記載のある試験成績ですとか公表文献に基づく情報は、各海外評価書の記載をベースとして評価書案に整理して、各海外評価機関における判断が妥当であるかどうか御判断いただく、いわゆる評価書評価のやり方ですね。これに基づいて御審議いただければどうかと考えております。なお、御審議に当たり原著の確認が必要であると考えられる文献等がございましたら、リスク管理機関に追加資料提出を要請したいと考えております。

5ページの1行目から御覧ください。評価書案への疫学研究結果などの記載についてで

すが、これまで評価書案に記載した経験があまりございませんので、どのような記載ぶりになるか御提案なのですけれども、新たに「ヒトにおける知見等」という項目立てを14番のその他の試験の後でしょうか、14番の中に項立てをしまして、各海外評価書を参照した研究については、海外評価書における評価の概要を記載した上で、農薬専門調査会としての判断を記載していただいております。個別の公表文献についても内容や結果に言及する必要がある場合には、書誌情報とともに当該情報を記載してはどうかというふうに考えております。

さらに、進め方について、お認めいただいた場合の調査会審議スケジュール（案）も御提案させていただいております。まず今回、2021年12月とさせていただいておりますが、今回はまず評価の進め方について御審議いただきまして、その御審議の内容に沿って進めていただくのですけれども、案としましては、動物体内運命試験から順番に評価書案について御審議いただければと、スケジュールとして考えさせていただいております。審議資料といたしましては、まずこのパラコートの評価の進め方について、今、御説明させていただいている資料ですね。こちらと評価書案を御利用いただきたいというものです。

進め方等よろしいようでしたら、今回は来年の2月を予定しております。まずは評価書案、今回は最後まで行かないと思いますので、続きの部分ですね。非臨床のデータ、こちらを順次審議いただきたいと。審議資料といたしましては、評価書案と公表文献に関する整理資料を利用いただければと考えております。次回の評価時までには公表文献ですとか疫学研究に関する海外評価機関の評価の概要ですね。こちらをおまとめしたものを御用意したいと考えております。

まずは、そこまで記載したものを御用意させていただきつつ、2月は非臨床試験を順次御審議いただくことで大体時間がいっぱいになってしまうかなと思っております。続きの疫学研究が中心になるかと思うのですけれども、そちらの内容については引き続き3月以降に御審議いただければいかがかと、スケジュールを考えているところでございます。

御提案については以上でございます。御審議のほど、よろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。ただいまの事務局からの説明ですね。審議の進め方及びスケジュール等について御意見もしくは御質問がございましたらお願いします。では、本間先生から。

○本間専門参考人

すみません、ちょっと事務局に教えていただきたいのですが、この剤は結構有名な剤だと思っていて、もう既に私は評価書などがあるものだと思っていたのですが、優先度がAで提出期限の告示はされていないと書いてあるのですけれども、これは今なぜ評価することになったのかというのを教えていただきたい。

○横山課長補佐

再評価とは別に暫定基準の見直しの評価依頼がなされておまして、順番に評価してい

るところでございますけれども、なかなか資料が大部であることもありまして、準備に時間を要していたところでございます。この剤は混合剤として日本では今、使われておりますが、その混合剤の一方のほうであるジクワットという剤の評価が2年ほど前に終わったところがございます、引き続き、この剤についても準備をしてきたところでして、やっと準備が整いつつあるということで、進め方について御相談させていただいたところがございます。

○本間専門参考人

日本では、使用実態はあるということですか。

○横山課長補佐

はい。登録もございますし、使われております。

○本間専門参考人

さっきの説明だと、ヨーロッパでは禁止ということですね。

○横山課長補佐

登録されていないということですね。

○本間専門参考人

禁止ということですね。使ってはいけないということ。

○横山課長補佐

登録されていないと使えませんので、登録されていないというのが正しい情報かと思えます。

○本間専門参考人

分かりました。ありがとうございます。

○小野座長

納屋先生、お願いします。

○納屋専門参考人

納屋です。評価の進め方そのものについては同意しているのです。それで1つ気になったのが、評価資料の中で海外の評価書、これはJMPRだとか米国、欧州という御説明がありました。それには全く異論はありませんが、EUの資料が一応あるにはある。あるけれども、使わないのであれば、使わなかったという理由をどこかに記載しておく必要があるのではなからうかと感じたものですから、事務局にその辺りのところを教えていただきかけたのです。よろしく申し上げます。以上です。

○横山課長補佐

承知いたしました。開発の経緯などに海外での使用状況などを記載いたしまして、今回はヨーロッパの評価を参照していない旨が分かるように、何らか記載を工夫したいと思います。よろしいでしょうか。

○納屋専門参考人

ありがとうございます。それで結構です。お世話になりました。

○小野座長

ほかの先生、よろしいですか。祖父江先生、よろしくお願いします。

○祖父江専門参考人

農薬の評価書の方向性のことをあまり分かっていないのですけれども、評価書の結論は一体何なのですか。登録してもいい、しては駄目というのが結論なのですか。

○横山課長補佐

食品安全委員会における結論というのが、先取りなのですが、資料3をお手元にございますでしょうか。こちらの評価書案ですと、136ページから食品健康影響評価ということでおまとめいただきまして、こちらはまだ全然仕上がっていないのですけれども、結論として、ここにADIとARfDを設定いたしまして、この数字をリスク管理機関のほうに通知するというのが結論になります。この食品健康影響評価に何らかの評価に当たっての例えば注意事項とか結論などがございましたら、そちらにつまびらかにしていくというような構成になります。

○祖父江専門参考人

このADIなりARfDの値を決めるということが、この評価書の役割なのですね。

○横山課長補佐

そうですね。そうなります。

○祖父江専門参考人

今までヒトの知見をどのように使ってきたかというのは、あまりないのですか。

○横山課長補佐

参考資料として記載したような例はあるのですけれども、評価に用いているというような例はございませんで、今回初めての試みとなるものでございます。

○祖父江専門参考人

分かりました。以上です。

○小野座長

ほかの先生方はよろしいでしょうか。楠原先生、お願いします。

○楠原専門委員

疫学調査のことをあまり知らないので恐縮なのですが、その国内の調査というのは、ほとんど行われていないということでもよろしいのでしょうか。医薬品のほうだと人種差というのがいつもキーワードになっているので。

○横山課長補佐

疫学ですとかヒューマンデータにつきましては、海外評価書で参照されている文献を確認している範囲なのですが、その中には日本の情報は今のところ見当たらないというようなものです。

○楠原専門委員

別の言い方をすると、日本で疫学調査をされているか、されているのだったら積極的に

採用を考えたほうがいいのかというところを聞かせていただければと思ったのです。ヒトのデータをどう使っていくかという話なので、外国人データを国内のほうにそのまま持つてくるだけでいいかという話にも多分なるのではないかと思います。

○横山課長補佐

また疫学の先生方にも御意見を頂戴したいところではございますけれども、まずは現在実施されているような試験結果がヒト、パラコートばく露とアウトカムとの間に関連があるかどうかというところをまず御覧いただくのかなと思っておりまして、何らか関係があるときに、その用量の人種差とか、もしかしたら考えることになるのかもしれないかなと思ってはいるのですけれども、現時点で農薬の評価の際には、安全係数100というものを使っておりまして、その中に色々な差というのを含めているところでございます。そちらとの兼ね合いで御評価していただくといいのかなと思ってはいるのですけれども、事務局のほうも初めて疫学を扱うということもありまして、御専門の先生方の御意見も頂戴できればと思いますが、いかがでしょうか。

○祖父江専門参考人

祖父江です。添加物のほうでは、ヒトの試験というのは割と記載することが多いのですが、多くの場合は値の決定には、あまり使われません。因果関係を検証するというところにまずは力点を置くと、濃度の測定というのがあまりきちんとされていない場合が多いのです。なので、値を決めるほどの具体的なとか、きちんとした精度を持った濃度情報がないので決められないというのが大体のところですね。多くの場合、懸念がないという因果関係がそれほどはっきりしないということが多くあるので、記載をするにとどめるというようなことが割と多いのです。ただ、汚染物質とかヒ素とかカドミウムとか、そうすると疫学のデータで値を決めていくということがある程度あります。それは生体試料とか尿とか血中とかの濃度も使って決めていくというようなことも多いようです。以上です。

○小野座長

井上先生、お願いします。

○井上専門参考人

井上です。祖父江先生からコメントを頂いて同意なのですが、補足できるとすれば、疫学研究の現状として、こういう毒性評価になってきますと、人体実験をするわけにはいかず、人集団の中で研究が、そもそもあまりなく、現実的でもないということがあります。したがって、日本の場合には、恐らく以前、公害がよく起こっていた時期には、調査は行われていたかと思うのですけれども、現在ですと例えば地震のときの放射能汚染の問題などに限られてきてしまうというのが現状です。、海外で取り組んでいる例も、農業従事者にターゲットを絞って相当細かい調査をかけているというような認識ですので、やはり農家に協力をしてもらってコホートなどを組み立てて調査をしない限りは、ちょっと難しいと思います。以上です。

○横山課長補佐

浅野委員が挙手されています。

○小野座長

浅野先生、お願いします。

○浅野委員

祖父江先生、井上先生、御意見をありがとうございます。このパラコートというのは、どちらかと言うと、これも農薬ですからヒトに積極的に摂取するものではないので、ただ、自殺企図で結構ヒトで、そういう事故という事例を取り扱った例は幾つか見受けられます。ただ、それが疫学研究として、ヒトでの状況はどう判断できるかというのは、まさに先生方の御意見を伺いながら進めていきたいと考えております。実際は海外の評価書を中心とした非臨床の動物実験のデータでADIですとかARfDは判断していく、そういった進め方になると思いますので、それにそのヒトのデータがどれだけ参考になって寄与していくかということにぜひ、お力をお貸しいただければと思います。以上です。

○小野座長

ほかの先生方はよろしいでしょうか。疫学の情報に関しては、海外評価書の説明をこの後に説明していただけるのかと思いますが、公表論文自体はまだ頂いていない状態ですので、どんなデータが来ているかによって多分、評価書の中にどういう盛り込みようがあるかというのは、まだ具体的には議論が今日はできないと思いますので、その議論をするときにもう一回改めて、先生方に御議論を頂ければと思います。

それ以外の部分で何か、今後の進め方等について質問などはございますでしょうか。大丈夫ですかね。

それでは、今、スケジュール、それから進め方については、事務局から御説明いただいたような形で進めさせていただきたいと思います。

この後、評価書案の議論に入る前に、資料2に従って事務局から説明を頂けるのですよね。では、説明をお願いいたします。

○藤井専門官

そうしましたら、資料2のほうを御覧ください。パラコートの評価資料における引用文献について（概要）と書いたものでございます。農薬抄録から各海外評価書の中で参照されております引用文献について簡単にまとめたものでございますので、また詳細は次回以降それぞれ御確認いただくところかと思いますが、本日は私のほうから簡単に各資料の概要について御説明をさせていただきます。

まず1ページ目、3行目から農薬抄録と記載をしております。先ほどより御説明をしておりますが、こちらは申請者のほうが作成をしまして、安全性に関する考察におきまして、パラコートとパーキンソン病の関連性について、これまでに複数の非臨床試験、また疫学研究結果が公表されているということを受けまして、申請者のほうで社内研究プログラムが実施されているというものでございます。基本的には、そちらでの検討内容等がまとめられているというものでございます。

まず10行目から非臨床試験でございます。こちらは3本の文献が引用されているということでございます。

12行目に記載をしております、①2002年の文献につきましては、反復腹腔内投与をした試験で脳神経の影響が認められたというものでございます。これを受けまして、社内でその再現性であるとか、また混餌投与でのヒトが農薬を使用してばく露するということを想定して、そういった混餌投与の条件下での試験を行ったというものが、②と③でございます。結論としましては、②、③ともに脳の神経に対する影響は認められなかったというような結果が示されております。

また、その下、25行目からは疫学研究結果として、以下、9本の文献が引用されております。こちらはこの抄録、安全性に関する考察の中で書かれているまとめとしましては、調査対象のパラコートへのばく露評価が不十分な点があるということであるとか、また、そのドーパミン作動性ニューロンの消失を示すような神経病理組織学的証拠も伴わないということから、生物学的妥当性は低いのではないかというような考察がされております。

パラコートへのばく露がヒトにおけるパーキンソン病発症の要因ではないかというようなことも考察がされておまして、非臨床の結果と併せまして、結論としましては、その関連性を示す証拠は断片的ではないかと。また、因果関係を示す証拠はないのではないかというような考察がされているところでございます。

2ページ、5行目からJMPR（2003年）の評価でございます。一応、各評価資料の横に参照の番号を記載しております。事前に先生方にお送りをしています海外評価資料と対応しているものでございますので、また御確認いただく際に御参照いただければと思います。

6行目から非臨床試験についてでございます。JMPR評価書の中では、この剤の特徴的な肺毒性に関する検討の文献であるほかに、③として神経毒性に関する文献も複数参照されております。主には、90年代から2000年代に係る文献となっております。動物種としましては、ラット、マウスを用いて様々な投与経路による公表文献が引用されているということでございます。また、脳へのパラコートの分布等を検討した文献も記載がございます。

JMPRでの結論としましては、幾つか記載がございますけれども、まずパラコートにつきましては、先ほどより御紹介をしましたMPTPとは異なって生体膜を通過する可能性は低いのではないかという点。又はドーパミン輸送体に取り込まれないという知見があるとされております。さらに行動学的、神経病理組織学的影響等が認められた皮下投与、腹腔内投与あるいは脳内投与試験がありますけれども、食品を介したパラコートばく露によるリスク評価を行うに当たっては、そういった試験で認められた各影響というのは、妥当性としては不明確ではないかというような評価がされております。

26行目から疫学研究等の情報でございます。情報としましては、ヒトでの中毒事例のほかに、疫学研究がその下の表に記載のとおり、合計6本ございます。ただ、JMPR評価

書の中での疫学研究については、ヒトのパーキンソン病に関する疫学研究というようなテーマで集められたものがほとんどでございまして、農薬を含む化学物質ばく露とパーキンソン病との関連を示す文献もございましたが、パラコートを含めた特定の農薬とパーキンソン病との関連を示す研究結果というものは、示されていないというようなものかと思えます。

3 ページにまいります。4 行目から豪州の評価書でございまして、こちらは2016年に公表がされております。豪州では、特にパラコートとパーキンソン病の関連につきまして、非臨床試験を中心に文献の確認がされているという状況でございまして、メインの評価書本体に加えまして、その別添資料という形で神経毒性に係る試験成績が取りまとめられているという状況でございまして。

非臨床試験については15行目から記載をしておりますが、先ほどのJMPRと同じように脳への分布検討試験であるとか、脳の神経変性作用の検討試験、あとはそのメカニズムに係る検討試験等が複数掲載されているというものでございまして。

一方、疫学研究については28行目から記載をしております。豪州では、比較的新しいもののみを評価に用いているというところかと思えます。①が農薬の製造工場の作業者を対象とした疫学研究。②が米国でのAHSコホート研究であるとか、症例対照研究について、まとめられたものとなっております。

豪州におきましても、先ほどのJMPRと同じように、本剤、農薬として使用することを考えまして、その腹腔内投与等で幾つか脳への影響が報告されているものもございましてけれども、やはり経口投与での再現性というところに重きを置いて評価がされているというような状況かと思えます。

また、疫学研究につきましても、その関連性については強いものではないのではないかなというようにあるとか、ばく露の定義、アウトカムの設定等にも一部問題があるのではないかなというような考察がされているところかと思えます。

ヒトのパラコート中毒事例において、本剤のこの神経毒性は示唆されなかったというようなところも最終的な結論において重要なポイントというふうに挙げられているところがございます。

最後は4 ページの17行目からEPAの事例でございまして、こちらは2019年に評価書が公表されております。先ほど御紹介しましたとおり、EPAでは、パラコートに関する全体的な公表文献検索に加えまして、パーキンソンとの関連を検証するための特別な文献検索が実施されているところでございまして。

まず、その文献の収集の流れについて御説明をします。4 ページの23行目からでございます。まず全体的な文献検索につきましては、2018年にPubMedを用いて、以下の31行目、32行目にかけて記載のある検索条件によって、対象の公表年、又は言語の制限なしに検索が実施されたということでございまして。

35行目からは、パーキンソン病との関連を検証するための文献検索の流れでございまして。

す。こちらはEPA当局による疫学研究の検索が、2017年から2018年にかけて実施されております。また、NTP、米国国家毒性プログラムでも文献検索が実施されたということで、それらの結果を統合して、評価に理由可能な情報の選定が行われたというところでございます。

これらの2つの文献検索の結果ですけれども、まず非臨床試験につきましては、5ページの9行目からの記載を御覧ください。その下にフロー図がありますので、そちらと併せて御覧いただければ分かりやすいかと思えます。

まず全体的な公表文献検索から3,971報、パーキンソン病との関連の検証に係る文献検索から、重複を除いて17報が選定されておまして、最終的に26報告について、その文献の質的な評価がされたとされております。10報のうち2報が定量的なデータ、8報が定性的なデータというような分類がなされております。

ページをおめくりいただきまして、6ページの4行目から疫学研究の選択のフローに係る情報でございます。こちらと同じように分類の流れにつきまして、7ページの上半分にフロー図を示しておりますけれども、600報近い文献から始まりまして、最終的には74報が選定をされております。内訳としまして、パーキンソン病に関するものが26報、肺、呼吸器への影響に関するものが17報、発がん性に関するものが8報、その他のアウトカムについては25報を選定されて、これらの各文献について概要、また、EPAの判断というものが海外評価書の中でそれぞれまとめられているという状況でございます。

EPAでの結論につきましては、7ページの4行目から記載をしております。特に疫学研究のところを御紹介いたしますけれども、まずパーキンソン病につきましては、7ページの10行目から記載のとおり、職業ばく露と非職業ばく露で評価を分けて実施されておりますが、職業ばく露に関しましては、明確な関連性や因果関係を示す疫学的証拠は限られているが十分ではないというものでございます。非職業ばく露に関する研究結果につきましては、疫学的証拠が十分ではないというような評価がされております。

このパーキンソン病に関する文献検索の結論としましては、パラコートばく露とパーキンソン病の特徴との関連性を示す幾つかの結果が報告されておりますが、投与量、ばく露量や時間的な整合性の欠落、各試験間での様々な結果の混在や矛盾といったところが検討されております。米国で農薬として使用することを考えた場合に、パラコートばく露とパーキンソン病との関連を示す証拠の重みづけは不十分というような評価がされているところでございます。

そのほか、8ページの7行目からは肺、呼吸器への影響、その下の15行目から発がん性について、25行目からは他のアウトカムについて、それぞれEPAの評価書に記載されております結論をまとめておりますが、いずれも疫学的証拠がない、又は十分ではないというような形で幾つか、その評価のクライテリアに基づいて結果が示されているところかと思えます。

駆け足ではございましたが、参照している資料におきまして、引用文献の概要につつま

しては、このようになっているところでございます。

○小野座長

ありがとうございました。ただいま海外評価書での引用文献の概要、あと農薬抄録の概要について説明をしてもらいましたが、今の説明で御質問等がございましたらお願いします。井上先生、お願いします。

○井上専門参考人

すみません、本当は自分で調べなければいけないのかもしれないですけども、英語で所々“**Limited but Insufficient Epidemiological Evidence of an Association**”というところがあるんですけども、この意味がよく、その“**Limited**”と“**Insufficient**”の具体的な意味とといいますか、詳細な意味が分からなかったんですけども、これはどのように区別をしているのですか。

○横山課長補佐

EPAの評価書ですと、こういった場合にこう判断するというのが記載されておりました、今、御紹介したいと思いますので、ちょっとお時間をください。

○井上専門参考人

はい。むしろ“**Limited**”と“**Insufficient**”は同じことを言っているような気もしたので、なぜここで“**but**”でつながるのか、何か意味があるのかどうか御質問をさせていただきました。

○藤井専門官

もし御覧可能であればなのですけれども、事前にお送りしています海外評価書、CDをお送りしているかと思うのですけれども、その参照で言いますと21番、EPAの⑥というものが、このEPAでの疫学研究をまとめた、いわゆる評価書となっております。すみません、事務局のほうでも、このカテゴリー分けについては細かく確認をし切れておらず、また今回、先ほど御紹介した訳が正しいのかも不十分だったので、原語を併記させていただきましたが、一応そのEPAでのエビデンスのカテゴリ分けにつきましては、EPAの評価書ですね。タイトルが“**Tier II Epidemiology Report**”となっておりますが、11/121ページから13ページにかけて、一応カテゴリーとその詳細の記載がございます。

○井上専門参考人

すみません、資料でいくと、何という名前の資料になるのですか。今、事前にお送りいただいたDVDの資料を見ているのですけれども。

○藤井専門官

EPA⑥というファイルがございます。

○井上専門参考人

⑥ですね。ありがとうございます。

○藤井専門官

もう一度ページを申し上げますと、11/121～13ページでございます。

○井上専門参考人

見たところ、分かりました。ありがとうございます。“Limited”というのは“Association”というか、関連で出ているものがあるのですが、数としては、エビデンスとしては不十分、それだけだと確実に関係があるということは言えないというような意味なので、“Limited”というのが入っているということは、エビデンスとして、それを示唆する知見もあるにはあるというような意味なのではないかと思いました。ありがとうございます。すみませんでした。

○小野座長

ほかの先生方、本間先生、お願いします。

○本間専門参考人

文献に関してですが、例えば今、私はGoogleでパラコート、中毒とかパラコート、疫学とかで検索すると結構、日本語の文献がいっぱい出てくるのですが、こういった資料というのは、どういう扱いになるのですか。

○横山課長補佐

事務局からの今回のまずは、という御提案は、文献については申請者が考察で既に使っていて提出されているものについては原著まで、そのほかについては今回の評価に当たって改めて文献検索をするということではなくて、海外の評価が終了しておりますので、まずはそれに基づいて海外評価書での判断を御確認いただいておりますので、まずはそれで、海外評価書の内容を御覧いただきまして、不明な点があるとか、まだ分からない点があるという場合には御審議に従って、今後の対応をまた考えるということになるかと考えているところでございます。

○本間専門参考人

分かりました。

○小野座長

ほかの先生方はよろしいでしょうか。では、追加でこれ以上の質問はないようですので、ただいまの海外評価書もしくは農薬抄録で引用されている引用文献の詳細ということで、事務局として評価書のほうに記載すべきという部分については、評価書のほうに記載がされるものと思いますので、詳細についてはその場でもう一度御議論を頂くことになると思いますので、資料2についてはあくまでもその参考という位置づけで考えていただければと思います。ということで、先ほどの進め方でお話をしましたとおり、本日は資料3の農薬評価書の全部は終わらないと思いますが、できる範囲で進めていきたいと思います。ということで、評価書案についての説明をお願いいたします。

○藤井専門官

そうしましたら、資料3農薬評価書（案）パラコートを御覧ください。

初めに表紙に【事務局より】の記載がございますけれども、先ほど御説明をしましたと

おり、今回は時間的なところがございしますので、動物体内運命試験から作物等残留試験まで御確認を頂きたいと考えております。また、毒性の部分につきましても、次回以降の審議に向けて若干事務局から御相談をしたいところがございしますので、そちらを御説明させていただきたいと考えております。また、この評価書案につきましては、抄録また海外評価書に基づき情報を記載しておりますけれども、神経毒性、パーキンソン病との関連に関する非臨床試験と疫学研究については、次回以降にこの中に追記するというようなものでございます。

まず井上専門参考人から、評価書案につきまして特に意見はない旨、コメントを頂戴しております。

本剤の審議の経緯につきまして、5ページを御覧ください。国内では、1965年に初回農薬登録されているものでございます。農林水産大臣から飼料中の残留基準値設定に係る食品健康影響評価について、2013年に要請を受けております。また、厚生労働大臣からも残留基準値設定に係る食品健康影響評価について、同じく2013年6月に評価要請を受けているものでございます。

10ページに本剤の概要について記載がございすけれども、先ほど御紹介をしましたとおり、除草剤ということになっております。開発の経緯につきまして、27行目から記載がございすけれども、非選択性接触型の除草剤でございす。植物体内に吸収されたパラコートは、光合成系により励起された電子による一電子還元を受けてパラコートフリーラジカルとなり、直ちに酸素分子によって酸化されパラコートイオンに戻る。この際に生じる活性酸素種が植物細胞を破壊し、除草活性を示すと考えられているものでございす。

12ページ、1行目から安全性に係る試験の概要でございす。順番に御説明をしたいと思ひますけれども、まず表1の中、標識体の略称と標識位置につきまして、1点誤記がございまして、永田専門委員から水素の同位体のところを御修正いただいております。

12行目から動物体内運命試験でございす。

まずラット①でございす。単回及び反復経口投与で実施された試験でございす。吸収でございすけれども、単回経口投与後72時間の吸収率は、20%弱というような算出がされております。

分布等につきましても、先ほど簡単に御紹介がございしましたが、残留放射能濃度は、肺、腎臓等で比較的高く認められております。

代謝につきましては、13ページ、14ページにかけて記載がございすけれども、尿、糞中ともに未変化のパラコートが主な成分として確認されております。

また、その下、15行目から排泄でございすけれども、いずれの投与群においても放射能の排泄は速やかとなっております、主に糞中に排泄がされております。

14ページの排泄のところ表3となっておりますが、9行目にも表3がございまして、以降、表番号が1つずつずれておりましたので、こちらは事務局のほうで修正をさせてい

たきます。本日はこの評価書案の表番号に沿って御説明をさせていただきます。

ページをおめくりいただきまして、15ページ、4行目からラット②の試験でございます。単回経口投与の試験でございます。こちらは血中濃度推移について測定がされております。投与1時間後にC_{max}に達したというようなものでございます。吸収率、分布等につきましても、先ほど御説明をしたとおりと、ほぼ同様の結果となっております。やはり時間がたつにつれて、肺への分布というのが顕著に認められているというものでございます。

代謝につきましても、16ページ、21行目から記載がございますが、やはり尿、糞中の主要成分は未変化体であったということでございます。

ページをおめくりいただき、17ページ、3行目から排泄でございますが、やはり主に糞中に排泄がされております。

その下、14行目からラット③の試験でございます。こちらは単回経口投与と皮下投与で複数の試験が組み合わされて実施されております。まず18行目からの試験1でございます。この試験は投与量としまして、4 mgと6 mgの設定がされております。当初、事務局では、それぞれの結果をまとめて排泄の情報を17ページの22行目～24行目にかけて記載をしておりましたが、永田専門委員から各投与群の結果をそれぞれ書いたほうが良いのではないかというコメントを頂きまして、その各投与群の結果が分かるような修文とさせていただきます。

その次、18ページに行ってください、3行目から試験2でございます。こちらでも表8の中ですけれども、13行目の表の注釈のところを永田専門委員から、投与後2日のという情報が分かるように御修文を頂いております。この試験としましては、投与後2日の尿中の投与放射能は、ほとんど未変化体であったというようなものでございます。

その下、試験3が単回皮下投与の試験となっております。

ページをおめくりいただき、4行目試験4でございますが、こちらは投与後24時間の糞を用いた代謝物の評価がされております。約30%TARが代謝物として排泄されたというようなものでございます。

この下、13行目が試験5となっております、胆汁中排泄試験となっております。永田専門委員から16行目の「全く」という記載を削除の御修文を頂いております。

最後20行目試験6については、糞中微生物による分解への影響検討試験というようなものでございます。

19ページの29行目から、これらの6試験の結果をまとめた記載を入れております。楠原専門委員から修文のコメントを頂いておりますので御紹介をします。「主な排泄経路が尿中排泄であることから、胆汁中に排泄されないことをもって消化管吸収が僅かということにはなりません。尿中への排泄率は、試験1では5.6%～6%、試験2では平均11.9%であるので、これを僅かと言って良いレベルであれば、尿中排泄率に基づいて消化管を介した吸収は僅かと言うべきかと思えます」というコメントを頂きまして、30行目～31行目

にかけての部分を削除して、代わりに32行目～34行目の部分に御追記を頂いております。

こちらは事務局から1点御確認を頂きたいのですけれども、尿中排泄が主要な排泄経路であるという御修文を頂いたのですけれども、試験1また試験2では、主要排泄経路が糞となっているかと思われましたので、この御修文案について、これでよろしいか御確認を頂ければと思います。

続きまして、20ページの2行目からラット④の試験でございます。こちらは3行目のところ、冒頭御説明をしました標識体の誤記につきまして、永田専門委員、杉原専門委員から御修文を頂いております。こちらの試験はパラコート単剤とパラコート・ジクワット混合群での、パラコートの分布であるとか排泄の差を検討するために実施されたような試験でございます。結果については評価書に記載のとおりでございます。

ページをおめくりいただきまして、21ページ、6行目からラット⑤、こちらは単回皮下投与の試験。また、その下の15行目からはラット⑥として単回腹腔内投与の試験につきまして、いずれも海外評価書に基づいて情報を記載しております。

その下、22行目からマウスの試験でございます。こちら豪州の評価書に基づいて結果を記載しているものでございます。

続きまして、22ページ、12行目からラット及びマウスを用いた試験でございます。こちらは、まず分布の情報でございますけれども、17行目から記載がございますが、永田専門委員から休薬群の設定が雄のみであることを追記してはどうかというコメントを頂きましたので、21行目のところに雄10匹という記載を事務局で行っております。臓器及び組織中のパラコート濃度としては、消化管であるとか肺で比較的高く認められております。

また、23ページの6行目からは全身オートラジオグラフィの結果、19行目からは尿中排泄試験の結果について、まとめております。

23ページ、27行目からはラット、モルモット及びサルを用いた試験について、海外評価書に基づいて記載をしております。こちら先生方から御修文を頂いております。まず楠原専門委員から、24ページの3行目のところ、ラットの情報でございますが、「血清中に比べて」という御修文を頂いております。

また、その下6行目からカニクイザルの情報を記載しておりますけれども、10行目～11行目にかけて、投与21日後の尿及び糞中の排泄の情報を記載しておりますけれども、その投与後21日の総排泄量の情報を追記したほうが良いというコメントを頂きまして、事務局で情報については確認の上、投与後21日の総排泄量は71.0% TARであったということを追記しております。

その下、24ページの15行目からウサギの試験でございます。まず単回経口投与の試験について記載をしております。

ページをおめくりいただきまして、25ページ、6行目から吸収率について、また10行目から分布の情報を記載しております。ウサギでもやはり腎臓で比較的高い残留放射能濃度が認められております。

その下、21行目排泄でございますけれども、主に糞中に排泄されたというようなものでございます。こちらの試験は2 mgと30 mgの2つの用量でございますけれども、30 mgのほうでは投与後の尿及び排泄量が顕著に減少し、投与後24時間の排泄量は僅かであった。投与後48時間で糞中に3%TAR、投与72時間後で尿中に8%TAR排泄されたというようなものでございます。

こちらは永田専門委員から2 mg/kg体重投与群との糞中排泄量の違いが海外評価書を見ても理解できませんというコメントを頂きました。こちらは抄録にも記載のある試験でございますけれども、抄録又は海外評価書ともに特段の考察はされておられません。高用量投与群では、食欲不振による摂餌量であるとか摂水量の減少、また、体重減少が認められております。さらに腎機能障害による尿量減少も認められているという記載がございました。

この点に関係するのですけれども、次の26ページの2行目から病理組織学的検査等についての結果を記載しております。こちらのウサギの試験については、あくまでも動物体内運命試験として実施はされているものですが、こういった病理の情報等もございましたので、海外評価書にも基づきまして、この続きで記載をしたところでございます。この点について永田専門委員から毒性データであって、ここに載せる必要があるでしょうかというコメントを頂きましたので、こちらは記載場所等の扱いについて御検討を頂ければと思います。

26ページ、12行目からはウサギ②として単回点眼投与の試験でございます。永田専門委員から通常この点眼投与という投与方法は、ほとんど実施された事例等もございませんので、表14のところにその投与方法の追記を頂いております。また、表14の個体2の3時間後に採取された尿の%TARがほかの個体と比べて大きくなっていることについて、どういった理由でしょうかというコメントを頂きました。こちらは豪州の評価書では、ケージ内への投与液の流出の可能性が考えられるというような記載がございまして、今、事務局のほうでも表の注釈ですね。具体的には27ページの5行目のところに、そういった注釈を入れている次第でございます。

続きまして、27ページの7行目からイヌの試験でございます。こちらはJMPR評価書に基づいて記載をしております。この次のサル試験のところで、楠原専門委員から原文に「クリアランス」という表現が用いられておまして、動態のパラメータであるので、当初、事務局のほうで「排泄量」と書いてしまっておりましたが、「クリアランス」という表現への修正を頂いておりますので、このイヌのほうにつきましても事務局で確認の上、記載を修正しております。

今、申し上げましたサルにつきましては、27ページ、17行目から記載のとおりでございます。また、28ページの6行目からは、筋肉内投与での同じくサルの試験について、EPAの評価書に基づきまして記載をしております。

あと28ページ、14行目からは、畜産動物の試験になります。ウシの試験が行われてお

ります。投与放射能につきましては、主に糞中に排泄されておりました、乳汁中への移行は極めて僅かというような結果でございます。乳汁中の主要成分としましては、未変化体のほかに代謝物B及びCが10%TRRを超えて認められております。また、尿中の主要成分としては、未変化体のほかに代謝物B、C、D、Eが認められております。

28行目のところ、永田専門委員、楠原専門委員から記載の「。」の削除を頂いております。

ページをおめくりいただきまして、29ページの8行目からブタの試験です。ブタについては2本の試験がございます。ブタ①の結果ですが、臓器及び組織中放射能濃度は腎臓及び肝臓で比較的高いという結果でございます。また、各試料中の主要成分としては未変化体が認められております。

続きまして、30ページの4行目にブタ②の試験がございますが、こちらも結果としては同様で、腎臓で比較的高い放射能濃度が認められておりました、各試料中の主要成分としては未変化体が認められております。

ページをおめくりいただきまして、31ページ、1行目からヤギの試験でございます。こちらも腎臓、肝臓で比較的高い放射能濃度が認められております。各試料中の主要成分としては、未変化体がやはり認められております。若干代謝物も認められておりますが、10%TRR未満という結果でございます。こちらの試験につきまして、抄録では家畜残留試験として記載がされておりましたが、試験内容に鑑みまして、動物体内運命試験として記載をしているものでございます。永田専門委員、杉原専門委員から御確認の旨、コメントを頂戴しております。

また、杉原専門委員から乳汁の試料採取につきまして、今は表19の注釈に記載をしておりますが、午後、午前という順番の数字の並びになっておりますが、それで間違いがないことが分かるように修文をしてはどうかというコメントを頂きましたので、その点分かりやすくなるように若干事務局のほうで修文をさせていただきました。また報告書でこの辺りは間違いがないかというのは確認させていただきます。

また、杉原専門委員から動物体内運命試験全般的なところとしまして、ほとんどパラコートイオン換算値で書かれておりますが、一部書かれていないものもありますというところで、今回、抄録であるとか海外評価書の記載に基づきまして記載をしているところですが、抄録に記載されている試験につきましては、報告書で追加の情報がないかどうか事務局で確認をしたいと思っております。

あと家畜の試験としましては、32ページ、2行目からヒツジの試験でございます。こちらも主に糞中に排泄されたという試験でございます、経口投与群では尿中の主要成分として未変化体が認められております。糞中の主要成分としても未変化体が認められております。

さらに33ページの4行目からはニワトリの試験でございます。ニワトリについても①、また34ページからの②と2本の試験がございますけれども、主要成分としては未変化体

が認められておまして、若干代謝物のB、Cが認められている部分もございますけれども、10%TRR未満というような結果でございます。

ちょっと長くなりましたが、動物体内運命試験は以上となります。

○小野座長

ありがとうございました。記載の間違いだとか記載整備のところは飛ばしながら行きたいと思いますが、12ページは記載の間違いを修正いただきました。

ちょっと飛んで、コメントを頂いているのは17ページに、これも記載整備ですが、永田先生から修文を頂いています。ここは本日、永田先生はお休みですが、ほかの動態の先生方は、特にコメントはございますでしょうか。大丈夫でしょうか。ありがとうございます。では、よろしいと思います。

18ページ、こちらは表8についても記載修文を頂いていますが、よろしいかと思えます。

19ページのほうに行きまして、楠原先生から30行目くらいからのところですかね。記載の修正を頂いたのに対して、事務局より主要排泄経路は糞となっていると思われそうですが、というコメントがありますが、楠原先生。

○楠原専門委員

すみません、これは生体内からの主要排泄経路か、経口で摂取した量の主要排泄経路かということの違いだけですので、どうしましょかね。尿中排泄の後に「体内からの」とか、排泄経路に修飾することで対応可能かと思えますが、いかがでしょう。

○小野座長

要するに糞中に出ているのは吸収されていなかった分ということですね。

○楠原専門委員

そうですね。吸収率を議論するのでしたら、体内に入った後、出ていった経路がどこかということに基づいて議論をしたほうが良いということですので、今回は胆汁中には、ほとんど物が出なかった。でも、それは単純に胆汁排泄経路が非常に少ないからだということで、尿中排泄が主に生体内からの主要排泄経路として考えて、尿中排泄量に基づいて経口吸収量を議論するというのが、私のお伝えしたかったところです。

○小野座長

楠原先生がおっしゃっていることは私も非常によく分かるのですが、どういうふうに書いたらいいかが、ちょっと今。

○楠原専門委員

なるほど。どうしましょかね。今、網かけの部分の「尿中排泄が」の後に「体内からの」とか入れておきますか。一応あれですよ。消化管の中というのは体外になっているのですか。吸収されずに消化管の中に残っているものとか。

○横山課長補佐

恐れ入ります、事務局です。一旦吸収された放射能の主な排泄経路が尿中ということで

すよね。

○楠原専門委員

そうです。

○横山課長補佐

投与した放射能のほとんどは糞中から出てしまったけれども、体内に吸収されたものの主な排泄経路は、と分かるように作文をしてみます。ただ、一旦、体に入ったものがどうしたこうしたというのは、あまり評価書に書いていなくて、新たに作文をしてみるということになるのですけれども。

○楠原専門委員

では、お任せしてよろしいですか。

○横山課長補佐

簡単に案は作りますので、御確認をお願いします。

○小野座長

では、事務局のほうで修正案を考えていただけるということですので、お願いいたします。20ページのラット④は、こちらも記載の間違いの修正ですね。

22ページに行きまして、(8)ラット及びマウスという試験の①分布のところでは雄10匹というのも永田先生に追記いただいています。これは追加があったほうがよろしいと思いますので、これでよろしいかと思えます。

24ページに行きまして、2か所くらいですね。「血清中に比べて」という楠原先生に修正案を頂きましたが、これはこの修正案のほうよろしいかと思えますので、結構だと思えます。11行目くらいの「投与後21日の総排泄量は71.0% TARであった」という部分については、永田先生から、これはいいのですね。コメントを基に事務局で修正案を頂いたということでもよろしいかと思えます。

次のページ、25ページのほうに行きまして、2行目のところ、事務局で追記いただいています。これは、この案でもよろしいかなと思えます。

21行目からの③排泄の試験ですね。2 mg投与群では、糞中に60% TARだったのが、30 mg投与群では糞中に3% TARと大きく違う理由が理解できませんでしたと永田先生からコメントを頂いていて、特に抄録でも海外評価書でも考察がされていないということでしたが、これは、これ以上は追求というか、確認のしようがないですよね。これに関しては、ほかの先生方で何かコメントはありますか。

○楠原専門委員

気になったところではあるのですけれども、この事務局のコメントどおりということで、あえて私のほうから追加のコメントはしませんでした。

○小野座長

ありがとうございます。杉原先生、何かコメントはありますか。

○杉原専門委員

すごく極性が高い剤なのですけれども、10%くらい吸収されているので、ある程度、トランスポーターか何かで入るということは考えられませんか。楠原先生にちょっと考えていただきたいのですけれども、それで低用量のときは、一定量吸収されるので、低用量のときは吸収が高く出るし、高用量だったら低くなってくるという考えができないかなと。それは評価書に書くものではなくて、ちょっと考えてみただけです。

○小野座長

楠原先生、何かトランスポーターという話が今、杉原先生から質問がありましたが、いかがですか。

○楠原専門委員

腎臓のほうは、そのパラコートを基質にするトランスポーターの報告があったと思うのですけれども、消化管に発現しているものに関しては、報告があった記憶がないもので、吸収の非線形性を議論するのはちょっと難しい。トランスポーターの基質にならないかどうかというところで吸収の非線形性を議論するのは難しいかなと思います。

○杉原専門委員

どうもありがとうございます。

○楠原専門委員

確かにこの投与量だと、かなり腎障害も起きてそうな結果でしたので。

○小野座長

その辺も関係があるかもしれないということですよ。

○楠原専門委員

はい。

○小野座長

その絡みもあって、26ページの④のところに、この試験での病理組織学的検査というのが行われていて、その結果もここに併記というか記載がされていますが、これに対して永田先生のほうからは、毒性データですので、ここに載せる必要があるかというコメントでしたが、これはどうですか。まず動態の先生に聞こうと思いますけれども、ここにはあったほうがいいのか、それとも要らないのかという観点で御意見を頂ければと思います。

○楠原専門委員

先ほどのトランスポーターの観点で行きますと、近位尿細管にトランスポーターが発現していますので、この部分で特に強い障害がみえるというのは、動態の観点からはありかなと。ですので、文章としてあっていいのではないかと思います。

○小野座長

ありがとうございます。杉原先生は同意ですね。ありがとうございます。では、病理組織学的検査ではありますが、動態の説明を考える上で重要というか参考になる情報ということで、この場所に記載ということにしたいと思います。この情報は毒性のほうには書いていないのですよね。事務局。毒性のほうを議論するときにもう一度聞きたいと思いま

すが、もし、いわゆる毒性のほうの評価でも、これは重要だという話であれば、もう一度記載してもいいわけですね。

○横山課長補佐

もう一度、再掲するか、又はその他。

○小野座長

引用するとかでもいいのですかね。もし毒性評価の観点でも、この情報が必要であればという話ですけれども、本日はそこまで行かないと思いますが、毒性の先生方は、そういう観点で記憶だけしておいていただければと思います。ということで、今のこの記載はこのままとさせていただきます。

26ページの表14ですね。単回点眼投与というのは、なかなかない試験ですので、永田先生に記載を追加していただきました。これはあったほうがよろしいかと思います。

どうもケージ内への投与液ですね。点眼投与をした投与液の流出の可能性を考えられるという部分があったので、これも事務局のほうで表に記載してあります。先生方、これもこの記載でよろしいですよ。ありがとうございます。

それから、その下の(12)イヌの試験、(13)サル試験に関しては、当初、事務局で「排泄量」としてあった部分が、原文のほうには「クリアランス」と記載されているということで、「クリアランス」と楠原先生に修文を頂いております。これは原文のとおり、「クリアランス」と記載をしたほうがよろしいかと思しますので、これでよろしいと思います。

28ページの(14)ウシの試験は、これは記載整備ですので、特によろしいかと思いません。

ちょっと飛びまして、31ページの表19、(17)ヤギの試験の脚注の部分ですね。当初の事務局案では、午後、午前の順の記載で必ずしも間違っただけではないかと思いましたが、間違いではないことが分かるように記載をしたほうが良いということで、杉原先生からのコメントで事務局のほうで修正を頂いておりますが、この記載でよろしいですか。杉原先生。

○杉原専門委員

ありがとうございます。お手数をおかけしました。

○小野座長

分かりやすくなったということで、この記載でよろしいかと思えます。

ほか、これ以降の試験については、特に先生方からコメントは頂いていないですが、今までの試験も含めて全体を通して追加でコメント等はございますでしょうか。先生方、よろしいですか。ありがとうございます。では、動物体内運命試験の部分については、先生方に御同意いただきましたので、結構かと思えます。

先に進みたいと思います。植物体内運命試験の説明をお願いいたします。

○藤井専門官

そうしましたら、36ページでございます。15行目から植物体内運命試験でございます。

まず中山専門委員から、全体的に特に意見はありませんとコメントを頂戴しております。

まず16行目からレタス及びにんじんを用いた試験結果について記載をしております。

また、ページをおめくりいただきまして、次のページの6行目からだいず及びばれいしょを用いた結果について記載をしております。こちらは各試料中の残留放射能分布は表28のとおりでございます。いずれの試料においても主要成分は未変化のパラコートであったというものでございます。

その下、25行目からは、トマト、そらまめ及びとうもろこしを用いた試験でございます。試験1と試験2がございます。試験1では、夏季での試験では処理放射能の減少が認められたが、冬季の試験ではほとんど認められなかったというもの。また、試験2では、暗所の条件下では処理放射能の減少はほとんど認められなかったという結果でございます。

39ページの3行目からは試験3の結果について記載をしておりますが、これらの3つの試験の結果としましては、39ページの19行目から記載をしております。植物において、ほとんど代謝を受けずというようなものかと思えます。

その下、23行目からは後作物での試験について海外評価書から記載をしております。後作物の情報については、①、また次の40ページの13行目からは②とそれぞれ記載をしております。結果については記載のとおりでございます。

その下、40ページの22行目からでございます。当初、事務局のほうで雑草及び土壌の試験として記載をしておりました。中身としまして、試験1、試験2とございますが、本多専門委員から、こちらは試験名について抄録では「草」と書かれております。「雑草」よりは「牧草」のほうが良いのではないかと思いますというコメントを頂きまして、こちらは牧草という形に事務局で修正をしております。また、この本文中の記載につきましても雑草と書いているところがございましたが、試験2では「植物体」という表現を使っておりましたので、そちらのほうが良いかと思ひまして、「植物体」という表現に修正をしております。試料採取の記載につきましても、本多専門委員から記載の適正化のコメントを頂きまして修文を行っております。

41ページ、29行目から土壌中運命試験でございます。幾つか試験が行われておりますけれども、(1)水/底質系における好氣的湛水土壌中運命試験、また、その次の42ページの17行目からの(2)好氣的土壌中運命試験につきまして、いずれも主要成分としては未変化体が認められておりまして、パラコートは安定であったというような結果でございます。

さらに43ページの6行目からの好氣的土壌/嫌氣的湛水土壌中運命試験についても、やはり主要成分は未変化体でパラコートが安定であったことということが確認されております。

その下、43ページの25行目からは土壌吸脱着試験、44ページでは7行目に土壌吸着試験、こちらは合計3本を記載しております。結果については評価書の記載のとおりでございます。水層中へのパラコートジクロリドの移行は認められなかったというような結果で

ございます。

また、45ページを御覧いただきますと、25行目から土壌中微生物による分解試験の結果について、主にJMPR評価書を用いて記載をしております。いずれの試験でも酵母を用いた試験として実施されておまして、パラコートの分解が確認されております。

47ページ、18行目からは水中運命試験の結果でございます。

加水分解試験について19行目から記載をしておりますが、いずれの処理区においても主要成分未変化のパラコートとして確認されておまして、加水分解に対して安定であると考えられたという記載案としております。

その下、水中光分解試験（緩衝液）の試験でございますが、やはり主要成分は未変化のパラコートでございました。

その次、自然水を用いた水中光分解試験について記載をしておりますが、光照射区、暗所対照区ともパラコートの分解は認められなかったという結果でございます。

48ページの27行目から土壌残留試験の結果について、国内の結果と海外の結果をそれぞれ記載しております。

49ページの表37につきまして、本多専門委員から土壌のところの一部誤記がございまして修正を頂いております。

その下、4行目からの国内土壌②の試験につきましても、6行目のところで記載の修文を頂いております。

50ページをお願いいたします。8行目から作物等残留試験の結果でございます。

まず作物残留試験の結果につきましては、パラコートの最大残留値は最終散布7日後に収穫した茶（荒茶）の0.05 mg/kgであったというものでございます。試験結果の詳細は別紙3にまとめておりますが、本多専門委員から幾つか数字の修正を頂いておりますので、事務局で確認の上、修正を行っております。

評価書でございますが、50ページ、17行目から畜産物残留試験について記載をしております。中身としては、ウシの試験が①、②、51ページの11行目からはニワトリの試験、27行目からはブタの試験がございまして。ニワトリ、ブタともに臓器及び組織中の最大残留値は腎臓で認められております。ウシについても、やはり腎臓で最も高い残留値が認められております。いずれも結果については別紙のほうにまとめているところでございます。

毒性の前まで御説明は以上となります。よろしく申し上げます。

○小野座長

ありがとうございます。中山先生から特に意見はないということでしたが、よろしいですか。

本多先生のほうから何点かございまして、どちらかと言うと記載整備だと思っておりますが、40ページの（6）で「雑草」と書いてあったのが「牧草」のほうの方がよろしいのではないかということ、本文中の記載の「雑草」というのが「植物体」のほうの方がよろしいのではないかということで修文を頂いております。これは私もそう思いますが、本多先生、これでよ

ろしいでしょうか。

○本多専門委員

大丈夫ではないかと思えます。

○小野座長

ありがとうございます。それから、49ページのほうに土壌の記載の修正を頂いています。「埴壤土」ですかね。そちらもこれが正しいということですので、よろしいかと思えます。あと細かい記載整備と別紙3の修正も頂いております。いずれも修正いただいたものでよろしいと思えますが、何か追加でコメント等がありましたらお願いします。本多先生、追加のコメント等は。

○本多専門委員

ございません。

○小野座長

ありがとうございます。中山先生もよろしいですか。

○中山専門委員

大丈夫です。

○小野座長

ありがとうございました。ということで、先生方にいずれも御同意いただきましたので、よろしいかと思えます。

○横山課長補佐

座長、すみません。祖父江先生と井上先生は御予定があるということで中座されます。次回の予定だけ御案内させていただいてもよろしいでしょうか。パラコートにつきましては、今回は2月16日水曜日、その次が3月9日水曜日、いずれも14時～17時となっております。こちらはパラコートの審議の予定でございまして、第四の先生方は1月17日月曜日も予定がございまして、このような日程となっておりますので、どうぞよろしく願いいたします。

○小野座長

祖父江先生と井上先生は、ここで御退席ということで本日はありがとうございました。次回もよろしく願いいたします。

(井上専門参考人、祖父江専門参考人 退室)

○小野座長

ほかの先生、楠原先生ももしかして、そろそろですかね。

○楠原専門委員

4時からですけれども、そちらもオンラインの会議ですので、ぎりぎりまで、4時になりましたら退室させていただきます。

○小野座長

了解いたしました。ということで、植物体内運命試験と畜産物の残留試験については御同意いただきましたので、よろしいかと思えます。

この先、毒性のパートに入るのですが、試験報告書自体は、今回は先生方に送られていないということもありますので、議論を細かくするわけにもいかないのですが、ただ、本日確認しておきたい部分というのが事務局であるということですので、そちらの説明をお願いいたします。

○藤井専門官

事務局でございます。そうしましたら、評価書案にお戻りいただきまして、今、御紹介いただいたとおり、52ページの18行目から一般薬理試験でございますけれども、今回は報告書をお送りできていなかったということですので、幾つか当初、事務局からお伺いしているところにつきまして頂いたコメントについては、今、評価書案の中に入れ込んでおりますけれども、また次回審議時に報告書を含めまして、再度お送りして御覧いただきたいと思えますので、その際に追加のコメント等は、また併せて頂けましたら、順次御説明を差し上げたいと思えます。

そうしましたら、今日は御確認、また次回に向けて御意見がもしございましたら頂きたいところがございますので、評価書案の86ページまで飛んでいただいてよろしいでしょうか。86ページの2行目から生殖発生毒性試験のパートになります。

その上に大きなボックスで【事務局より】という記載をしております。①と②につきましては、海外評価書にある情報をこの評価書案の中に書いた、書いていないというところの情報整理でございますので、こちらはまた次回の際に御紹介、御説明をさせていただければと思えます。

本日御確認を頂きたいところが、【事務局より】の③でございます。発生毒性試験でございますが、今回はこちらの供試動物につきまして、農水省のガイドラインでは、OECDテストガイドライン414に基づきまして、げっ歯類ではラット、非げっ歯類ではウサギを用いることが望ましいとされているところでございますが、本剤の国内での登録に当たっては、ラットとマウスを用いた試験が提出されているところでございます。

抄録の中には、その理由が述べられておりまして、ウサギではパラコートの肺への蓄積性が低いことが関係して、特徴的な肺への毒性影響が認められないとの知見に基づきまして、ラットとマウスを用いた催奇形性試験を実施したというもの。また、ウサギを用いた発生毒性試験も実施はされているのですけれども、最低用量1 mg/kg体重/日、こちらはパラコートイオン換算値の投与群においても母毒性が強く、妊娠率が低く、評価に必要な腹数を確保できなかったという試験もございまして、催奇形性試験にウサギを用いることが困難と判断したというようなところでございます。

今回そういった理由で抄録の中には、このウサギの試験自体は記載がされていないのですけれども、一方、豪州の評価書では、このウサギの試験も一応、同じものが評価に用い

られておりましたので、その豪州の評価書に記載されていた情報に基づきまして、今、事務局のほうで評価書案に記載をしている次第でございます。豪州を除く海外評価機関ではと書いておりますが、JMPR、EPA、カナダでは、このラットとマウスを用いた試験によって評価が行われている次第でございます。

さらにEPAでは、このHazard and Science Policy Councilにおける自主的な検討結果と記載をしておりますが、特段その申請者からそういった要望があったというわけではないようですけれども、検討がされておまして、ウサギの試験がないことで評価ができない、あるいは追加の安全係数を設定する必要はないというような判断がされております。その理由としましては、大きく4点ございます。

まず、パラコート投与による毒性プロファイルは、こちらはヒトも含めて特に肺への影響が顕著であるというところで十分明らかとなっているということ、また、経口のバイオアベイラビリティが、ラットに比べてウサギで低いのではないかということ。さらにヒトでのパラコート中毒を考えた場合に、不確実要素は神経毒性と考えられるというようなこと。さらにラットとマウスを用いた生殖発生毒性試験結果から低体重であるとか骨化遅延といった胎児への影響が認められておりますが、いずれも母毒性の二次的な影響と考えられ、ほかの催奇形性を示す公表文献といった情報もないというようなことから、総合的なWeight of Evidenceのアプローチに基づきまして、そういったウサギの試験は不要であるというような判断がされている次第でございます。

今回、発生毒性試験、ウサギの情報につきましては、評価書案の99ページ～101ページにかけて情報を記載させていただきました。いずれの生殖の先生方からも、両試験ともに参考資料扱いというところで御意見を頂戴している次第でございます。次回審議時には、こちらのウサギの試験報告書も抄録の中で、そのウサギの試験を行わなかったという理由の参考情報として提出がされておりますので、先生方には原著をお送りできるかと思っておりますけれども、十分その参考資料のみのウサギのデータを御覧いただいて、本剤の催奇形性というところが判断可能かというところを現段階でもし何か御意見等がございましたら、頂戴できますと幸いです。まずはこの点について御確認を頂ければと思います。よろしく願いいたします。

○小野座長

ということでした。現在の時点での御意見という事務局からの話ですが、今日は結論まで出す必要はないのですよね。ということは、結論は次回で結構だということですので、現時点でコメントがもしございましたら、お願いできますか。生殖発生の先生方で、納屋先生。

○納屋専門参考人

納屋です。ここの86ページの【事務局より】で記載していただいた内容について、一部については同意できないところがあります。例えば、肺への蓄積性が低いから特徴的な肺への毒性影響が認められないとか言っている割には、結構母体に対する毒性が強いこと

があつて、矛盾しているように感じます。

それから、「ヒトにおけるパラコート中毒に関して、不確実要素は神経毒性であり発生毒性ではない」と言い切っているのも本当にそれでいいのかなというのがあつて、その2点を除いては、おおむねここに書いてあることは妥当だと思いました。そして、ウサギの試験が豪州で2試験が出してあつて、毒性が強くて評価が十分にできなかったということもここに載せた上で、マウスとラットとウサギと3つを載せた上で、発生毒性の評価をしたということは、科学的に考えて受け入れられるのではないかと、私は個人的には思います。以上です。

○小野座長

ありがとうございました。藤井先生、いかがでしょうか。お願いします。

○藤井専門委員

藤井でございます。先ほど事務局の方が、原著報告書が手に入るということでしたので、それを確認したいと思います。APVMAの資料では、“Non-quality assured study”というふうに書かれているのですが、どういう点でノンクオリティーなのかがはっきり分からないので、妊娠率が悪いからなのか、母動物がたくさん死んで胎児がとれないというのか、個別別データの入手ができれば、もうちょっとはっきりと内容が分かるかなと思いますので、原著報告書を確認してからコメントをさせていただきたいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。そうですね。納屋先生にコメントを頂きましたけれども、最終的な結論は先生方に原著の報告書を見ていただいた上で、次回以降に決めたいと思います。事務局からは、この部分について考えておいてほしいというのが今日の趣旨だと思いますので。では、この件については、結論としては次回以降ということにさせていただきます。ほかにもあるのですよね。事務局、また説明の続きをお願いいたします。

○藤井専門官

事務局でございます。もう一点ございまして、評価書案の102ページを御覧いただけますでしょうか。遺伝毒性試験でございます。

遺伝毒性試験についても、その上のところに【事務局より】という大きなボックスがございます。こちらは順に御説明をしますが、今回、海外評価書に文献引用の試験が多く記載をされておりましたので、過去の御議論も含めながら事務局で記載をしたほうが良いかなという試験については、今、表の中に整理をしている次第でございます。パラコートの遺伝毒性につきましては、JMPRまた豪州の評価書の中でパラコート処理に伴って生じるフリーラジカルに起因することで一部その陽性の結果が得られているものもあるというような考察もされておまして、いずれの海外評価機関においても、そういった考察も踏まえて最終的に、生体において問題となる遺伝毒性はないというような評価がされておりました。

今回、事務局のほうでは、海外評価機関の結果を記載するとともに、本文中においても

現時点で事務局のほうで書ける範囲で、そういった海外評価機関の考えを評価書案の103ページの2行目～11行目にかけて記載をしている次第でございます。こちらの記載案も含めまして、先生方に扱いについて御検討をお願いしていた次第でございます。

まず、安井専門委員から御質問を頂きまして、過去に食品安全委員会で審議された剤の中で、このパラコート®の海外評価機関の考察のような活性酸素種との関連が検討されたような事例はありますでしょうかという御質問を頂きましたので、事務局のほうで探してみましたところ、机上配付資料1を御覧いただきてよろしいでしょうか。1枚紙でございますけれども、過去に食品安全委員会で審議された剤で活性酸素種をメインに発生させるというような、そういった事例が書かれているものでございます。

農薬評価書でいいますと、過去にそういったものを評価書の中に記載した事例というのは見つからなかったところなのですけれども、他のハザードでは、2017年、2018年に評価書が作成されております、①が飼料添加物評価書ブチルヒドロキシアニソール、②が動物用医薬品評価書のアモキシシリン、③が同じく動物用医薬品評価書のジシクラニルというものが、いずれも食品健康影響評価であるとか評価書の中で、そういった活性酸素、活性酸素種という記載が遺伝毒性との関係でされているものがございましたので、こちらを御紹介させていただきます。

また、その下に参考と書いております。JMPRでは、2016年に評価されましたマラチオンという農薬の中で、やはり活性酸素種であるとか閾値に係る議論がされたようで、評価書の中に記載がございましたので、こちらも参考程度ではございますが、御紹介だけさせていただきたいと思っております。

一方、本問専門参考人からもコメントを頂戴しております。御紹介します。活性酸素種やフリーラジカルによる遺伝毒性の誘発、このパラコート®における、そういったことかと思っておりますけれども、全て憶測であって記載の必要はありません。Ames試験が陰性、*in vitro*遺伝子突然変異試験が陰性、また、信頼できる*in vivo*小核試験が陰性であって、生体にとって問題となる遺伝毒性はないということで、特に言い訳をする必要はないのではないのでしょうかというコメントでございます。

さらに今この評価書案の中にJMPR評価書から参照されております*in vivo*のDNA損傷試験、こちらは原著を御確認いただいたということで、今回御提供いただきました。机上配付資料2で御用意をしております。こちらで酸化的損傷がないということの報告がされておりますので、そういった活性酸素種であるとかフリーラジカルというメカニズムを取り上げる必要はないのではないのかというコメントを頂いているところでございます。こちらでもまた次回に向けまして御覧を頂きながら、評価書の記載を含めまして、御検討頂ければと考えている次第でございます。

事務局からは以上となります。

○小野座長

ありがとうございました。ということですが、具体的な議論は次回以降としたいと思

ますが、現時点で何か、今の事務局からの説明に追加でコメント等がございましたらお願いいたします。本間先生。

○本間専門参考人

今、【事務局より】の①のほうは説明がなかったと思うのですが。

○藤井専門官

ちょっと端折ってしまったのですが、【事務局より】の①のほうも、今の時点で御意見を頂ければ、また次回以降に向けて事務局で準備をしたいと思っておりますので、ちょっと御説明をさせていただきます。

今回、海外評価書からの情報も含めて、整理する際の事務局の整理の考え方を3点ほど記載しております。復帰突然変異試験は幾つかございますけれども、処理濃度が明らかな試験について、また供試菌株であるとか処理濃度を考慮して、より高用量まで実施されている試験を中心に記載をしている次第でございます。

また、2点目ですが、JMPR評価書において試験法の妥当性が十分確立されていないという試験として幾つか例示がされておりました。以前にも、この第四専門調査会で、そういった十分妥当性が確立されていない試験については、評価書評価であっても特段書き出さなくても良いのではないかという御意見を頂いたことがございまして、その際に頂いた御意見も踏まえまして、評価書案に書く試験、書かない試験というのを区別している次第でございます。さらに陽性の結果が得られている試験については、極力、海外評価書の注釈であるとか得られる情報に基づきまして、この評価書の中でも注釈を入れている次第でございます。

以上でございます。

○小野座長

本間先生、よろしく申し上げます。

○本間専門参考人

今の①についてですが、各専門調査会によって、どういった試験法を採択するかというのは、もしかすると違うのかもしれませんが、例えば、ここにコメント試験がありますよね。私が農薬専門調査会で見ているコメント試験は*in vivo*のコメント試験です。これはOECDのガイドラインが存在しますから普通には採用します。一方、ここでの*in vitro*コメント試験はOECDのガイドラインは存在しません。試験実施者が勝手な細胞を使って勝手な手法でやっているんで、この試験に関しては、食品安全委員会で採用した記憶がありません。*in vitro*コメント試験は、損傷を見ているのかアポトーシスを見ているのかがよく分からない部分があるので、おそらく信頼性は低いのではないかと思います。十分に確立されていない試験を除くという方針であれば、このコメント試験は全部除いたほうがよろしいのではないかというのが私の意見です。

あともう一つは、さきほどの、*in vivo*のDNA損傷試験ですが、一体これは何だろうと思って調べてみたら、DNAの酸化的損傷を論じた論文でした。これも正直に言って遺伝

毒性試験というよりは、メカニズム試験に相当しますので、こちらはその他の試験の方に移したほうが収まりとしてはよろしいのではないかというのが私の感想です。以上です。

○小野座長

ありがとうございました。今日は机上配布資料2となっているやつですね。これはメカニズム試験として、その他の試験のほうがよろしいのではないかという話でしたが、その辺も含めて、安井先生もコメントがございましたら、お願いします。

○安井専門委員

安井です。今の本間先生からの2つのご提案ですけれども、私も同意します。私がお願いしました机上配布資料1に挙げられているものについて、資料を作成いただいて、ありがとうございます。パラコートは、遺伝毒性やミュータジェネシスの分野とか、あるいは放射線影響の研究者にとっては、酸化損傷というか活性酸素種を発生させるために、*in vitro*実験で陽性対照物質として使われる物質です。今回、机上配布資料に出されている3つというか4つは、間接的に活性酸素種をじわじわと発生させているものと予想されます。今回のパラコートとこれまでの4つの物質は、ちょっと取扱いが違ってくると思ったので、こういった活性酸素種をメインに発生させる事例を知りたいなと思って、お願いしました。資料を拝見しますと、パラコートのような物質をみるのが初になるのかもしれないのですが、これから詳しく原著まで確認しなければいけないと思いました。

本間先生からご発言ありました*in vivo*で酸化的DNA損傷が観察されなかったというのは、確かにいい証拠なので、それは確かに*in vivo*では陰性なのかなという印象を持っているところです。以上です。

○小野座長

ありがとうございました。こちら最終的な結論については、もう少し個別のデータを検討いただいた上で、ということにしたいと思います。コメント試験は、この時点で削除しますか。本間先生。

○本間専門参考人

これまで、食安委の農薬専門調査会で*in vitro*コメント試験を採用した事例があれば、どうかなと思ったのですが、私が関与した範囲では無いと記憶していますので、その辺を調べていただければと思います。ただ、いずれにせよ信頼性はかなり低いのではないかと思います。

○小野座長

ということで、*in vitro*のコメント試験は本間先生が今、解説いただいたようにガイドラインにもなっていませんし、信頼性は低いということでガイドラインにならなかったと私の記憶では、そういう試験ですので、ほかの試験で十分に評価できるのであれば、あえて記載する必要はないような気もしますが、最終的には遺伝毒性の先生方の判断にお任せしたいと思います。

ということで、ここがとりあえず今日考えておいてほしいというか、今日説明しておき

たかった部分というのは以上でよろしいですか。事務局、追加でございますか。

○横山課長補佐

事務局からは以上になります。

○小野座長

ありがとうございます。それでは、本日はパラコートに関しましては、動物体内運命試験から作物残留試験までは評価済みとさせていただきたいと思っております。それ以降の部分については、今後、報告書が先生方に送られると思っておりますので、改めて議論をさせていただきたいと思っております。

ということで、今後の進め方、次回は先ほど途中で事務局から説明がございましたが、パラコートについては、議論は2月の調査会ということになる予定であります。今後の予定について、事務局から説明をお願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございました。評価書のほうは、本日は記載整備の御意見でしたので、事務局のほうで整えておきます。あと追記部分がございまして、追記したもので2月の調査会の前にお送りさせていただきます。その際に試験の報告書ですとか入手した情報を添えて、お送りさせていただきます。よろしくお願いたします。

○小野座長

ありがとうございました。それでは、そのようをお願いします。

本日はその他の議事がございまして。事務局から何かございましてでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、まず公表文献のガイダンスの一部改正について御説明させていただきます。先ほど少し御説明してしまったのですが、資料5をお願いいたします。残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについてという資料です。

本文書ですけれども、ガイダンス自体は本年3月に策定いただきました。その後、9月の農薬第一専門調査会で疫学に関する取りまとめの表です。横長の表の別添様式2、こちらが2枚あるのですけれども、これを追記していただきました。それに合わせて別添様式例1、こちらは非臨床の試験の主に動物ですとか細胞を使った試験の内容の取りまとめですけれども、こちらにも御意見を頂きまして、書誌情報を追記するよという御意見もありまして、例示として追記したものとさせていただきます。こういった改定をさせていただきますので、御報告を申し上げます。今後、リスク管理機関が評価の要請に当たって、こういった文献を提出する場合には、検討の対象となる公表文献のほか、この様式例に基づいたリストが提出されることとなりますので、その旨、御説明を申し上げます。

こちらの資料については以上です。

○小野座長

ありがとうございました。この件に関しまして、御質問等はございましてでしょうか。本

日説明のあったパラコートの公表文献に関しましても、今の資料5の横長の表の形式のまとめが付いた形で、先生方に送付ということの予定ですので、よろしく願いいたします。では、この件に関しましては、これまでとさせていただきます。

次に事務局、何かございますでしょうか。

○糸井専門官

事務局です。それでは、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について御説明を申し上げます。参考資料の2と3を御覧ください。

本件につきましては、参考資料3の通知に基づく報告でございます。いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴います暫定基準が設定された剤の評価手順の手続の一つで、参考資料2の上の表では、各集団におけます推定摂取量のADIに対する比率、下の表では、推定摂取量のARfDに対する比率の最大値を示しております。

今回、上の表を1の剤MCPAにつきまして、対ADI比は幼少児の77.5%と、2の剤MCPBにつきまして、対ADI比は幼少児の19.5%、3の剤ホスチアゼートにつきまして、対ADI比は幼少児の11.1%となっていることの報告が来ております。

また、下の表、1の剤MCPAにつきまして、対ARfDは8%以下、2の剤MCPBにつきまして、対ARfD比は5%以下、3の剤ホスチアゼートにつきまして、対ARfD比は100%以下となっていることの報告が来ております。

もし問題がございましたら、厚生労働省に対しまして意見を言うことができるようになっております。以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。ただいまの説明に何か御意見、御質問がございましたら、よろしく願いします。よろしいでしょうか。私は内容を紹介せずに振ってしまいました。申し訳ございませんでした。では、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告については、これまでとさせていただきます。

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。本調査会につきましては、次回は来年の1月17日月曜日の開催を予定しております。今日は本年最後の調査会でした。1年間どうもありがとうございました。良いお年をお迎えください。

1月17日月曜日の次が、2月16日水曜日、こちらは2月にパラコートの続きをやっていただきます。すみません、ちょっとだけ補足なのですけれども、次は先ほども申し上げましたが、評価書を追記したものと文献のリストも付けるのですけれども、パラコートにつきましては、このガイダンスができる前に評価依頼がされていまして、事務局のほうで、表を作ります。予定は以上になります。

○小野座長

パラコートの資料は終了するまで返送しない形でよろしいのですか。一回返送したほうが

いいですか。

○横山課長補佐

セキュリティーの面で御心配があるようでしたら御返送ください。問題ないようでしたら、また引き続き使いますので、お手元に置いていただいても結構です。

○小野座長

ということですので、先生方それぞれの立場でご対応頂ければと思います。先ほど事務局からございましたように、この調査会は本日が年内最後ということですので、先生方、良いお年をお過ごしいただければと思います。本年もありがとうございました。来年もよろしく願いいたします。

本日はこれで終了とさせていただきます。お疲れさまでした。

以上