

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第49回会合議事録

1. 日時 令和8年4月24日（金） 14:44～16:20

2. 場所 食品安全委員会第二会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- （1）農薬（シアナジン）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、高木座長代理、楠原専門委員、小林専門委員、駒田専門委員、
杉原専門委員、中山専門委員、藤井専門委員、藤島専門委員、安井専門委員

（専門参考人）

池原専門参考人、石井専門参考人、井上専門参考人、佐藤専門参考人、
清水専門参考人

（食品安全委員会）

祖父江委員長、浅野委員、頭金委員

（事務局）

中事務局長、前間事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、
櫻井専門官、塩澤専門官、中井専門官、鈴木係長、橋本係長、山口係長、
藤原専門職、牧野専門職、宗像専門職、石井技術参与

5. 配布資料

資料1 シアナジン農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 シアナジン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

では、皆様、そろそろお時間となりますので、ただいまから第49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会議システムを併用として、登庁又はWebにて御参加いただく形で行います。

本日は、農薬第四専門調査会の専門委員10名、専門参考人5名に御出席いただく予定です。

なお、本日御審議いただく農薬シアナジンにつきまして、疫学の公表文献が提出されておりまして、事前に〇〇に御相談させていただき、疫学が御専門の〇〇、〇〇に専門参考人として御参加いただく予定です。〇〇は途中から御参加予定と御連絡をいただいています。また、〇〇は途中で御退席予定と伺っています。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事次第に沿って議事を進めます。

本日の議題は、農薬（シアナジン）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。

事務局より資料の確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま〇〇から御説明いただいたとおり、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。

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としましてシアナジン農薬評価書（案）。

資料2としまして論点整理ペーパー。

机上配布資料としてA3の紙をお配りしております。疫学以外の公表文献リストでございまして、こちらは第47回の御審議でお配りさせていただいたものと同じものでございます。

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ください。

本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項についてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

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。

〇 〇〇

それでは、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

報告します。

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。

○ ○○

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。

ありがとうございます。

それでは、農薬（シアナジン）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、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、お手元に資料1と右肩に記載してあるシアナジン農薬評価書（案）を御準備いただければと思います。

シアナジンは除草剤で、ばれいしょ、たまねぎ等に使用します。今回、再評価の対象とされています。第47回の審議からの継続となっております。引き続き経皮投与、吸入ばく露等試験から御審議をお願いいたします。

それでは、ページをおめくりいただきまして、5ページをお願いいたします。今回、第2版の御審議でございますが、2025年8月に要請事項説明がございまして、2026年3月に第47回農薬第四専門調査会において御審議をいただきました。本日、2回目の御審議をいただくものでございます。

さらにページをおめくりいただきまして、10ページをお願いいたします。評価対象農薬の概要でございます。先ほど御紹介いたしましたとおり、本剤は除草剤でございまして、構造式は10ページ、27行目に記載のとおりでございます。

11ページをおめくりいただきまして、開発の経緯のところを御覧いただければと思いますが、この除草剤はトリアジン系で、緑色植物の光合成を阻害することにより作用するものと考えられていると記載してございます。

それでは、12ページからは安全性に係る試験の概要でございます。経皮投与、吸入ばく露等試験に参ります前に、審議済みではございますが、先生方より御意見頂戴したところがございましたので、御紹介させていただければと思います。

まず、12ページ、8行目下からが環境動態の試験でございますけれども、○○、○○からは、特に意見はありませんといただいております。

事務局のほうで記載整備の修正をさせていただいたところがございまして、ページが飛ぶのですが、18ページから20ページにかけて幾つか追記などの記載整備をさせていただいております。

続きまして、21ページからが動物体内動態試験でございまして、こちらにつきましても、○○、○○より、コメントない旨、頂戴してございます。

○○よりコメントを頂戴してございます。21ページの19行目から20行目にかけまして、

波線部の修文について、「血漿中の」、「全血中の」の文章の係り方が気になりましたので、両方とも修正しましたといただいております。修正後の文章を御紹介いたしますと、「単回経口投与後の C_{max} について、血漿中では低用量投与群で $1.11\sim 1.34\ \mu\text{g/g}$ 、高用量投与群で $5.46\sim 6.52\ \mu\text{g/g}$ であり、全血中では」という形で修正をいただいております。御検討いただければと思います。

続きまして、前回の審議において修正することとされた箇所につきまして、本文の修正を行っております。25ページの31行目から32行目にかけてでございます。雌のほうで主に糞中というふうに前版で記載していたところ、尿と同程度ではないかという御指摘が前回ございましたので、修正を行っているものでございます。御確認をいただければと思います。

毒性試験の前までにつきまして、いただいたコメントと行った修正は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

土壌中動態試験の部分から環境動態の全体については、18ページから20ページに事務局のほうでちょっと修文があったということですが、いただいているコメントは、特に意見はありませんということでしたが、○○、この事務局の修文も含めて何か追加で御意見があれば、よろしくお願いします。

○ ○○

特にはございません。

○ ○○

ありがとうございました。

では、この事務局案のとおりにさせていただきたいと思います。

それから、21ページからの動物体内動態試験です。○○、○○からは、特にコメントありませんとあらかじめコメントいただいておりますが、○○から、21ページの19行目からの文章で記載の修正をいただいております。この部分も含めて、追加でもしコメントがあれば、よろしくお願いします。

○○。

○ ○○

すっきりしてよかったと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、何か追加でコメント等はございますでしょうか。

○ ○○

特にコメントはありません。よいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

○○は修文の提案をいただいたので、特にコメントないと思いますが、何かございますでしょうか。

○ ○○

こちらで大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございました。

では、3人の先生方、いずれも特に追加のコメントはないようですので、今の事務局案のとおりとして、先に進みたいと思います。

では、27ページから急性毒性試験ですね。よろしくお願いします。

○ ○○

では、27ページ、14行目下からお願いいたします。一般毒性の分野に関しましては、○○、○○、○○より、追加のコメントはない旨、頂戴してございます。

前回審議を踏まえて修正した箇所についてお知らせいたします。31ページをお願いいたします。前回、(3)の90日間亜急性毒性試験(ラット)③につきましては、参考資料とされたことを受けまして、脚注を追記してございます。修正がきちんとなさわれていなくて申し訳ないのですが、参考資料とされましたので、21行目から無毒性量の記載があるのですけれども、こちらの記載は削除とさせていただければと思います。御確認をお願いいたします。

また、32ページ、表28に記載整備の修正を入れさせていただいています。

また、34ページ、慢性毒性及び発がん性試験で(1)と(2)の試験、新しい順に記載を入れ替えさせていただいてございます。

一般毒性の経口の分野に関しましては、以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

先生方、いずれも特にコメントはございませんとあらかじめコメントいただいています。31ページの90日間のラットの試験③は、前回の審議の議論の結果、参考資料とさせていただいて、19行目から削除ですね。所見は書くのですでしたか。50 ppm、100 ppmという、この所見は書くのですか。それが認められたで終わりですか。では、そのようにしてください。「ことから」の先は削除ですね。

34ページ目は、試験の順番を入れ替えたということで、何か追加のコメント等はございますでしょうか。

○○。

○ ○○

特にありません。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はいかがですか。

○ ○○

特にありません。大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、先生方、いずれも現在の事務局案で御同意いただきましたので、このとおりとさせていただきますと思います。

では、先に進みたいと思います。

37ページから生殖発生毒性ですね。事務局から説明をお願いします。

○ ○○

では、37ページの16行目から生殖発生毒性試験になります。

○○より、3世代繁殖試験が混餌投与で参考資料にもなっており、その他も同意でして、意見はございませんと頂戴しております。

○○より、追加のコメント等はありませんといただいています。

38ページに参りまして、2世代繁殖試験の表39につきまして、一部記載整備をさせていただきます。

それから、13行目から、前回の御審議で参考資料としていただいた3世代繁殖試験のラットにつきまして、参考資料の理由を注釈に追記してございます。

39ページに参りまして、○○よりいただいたコメントを御紹介いたします。1行目の二重下線部になりますけれども、無毒性量の記載がありますが、参考資料になりましたが、NOAELの設定は必要でしょうか。（1）の2世代繁殖試験で設定されているので、情報として特に必要はないと思いますといただいております。

参考資料の毒性試験の無毒性量は通例、記載しないため、削除漏れでございまして、御指摘ありがとうございます。無毒性量及び繁殖能に対する影響に関する記載を削除しました。御確認をいただければと思います。

続きまして、41ページ、発生毒性試験のラット②の記載につきまして、41ページの1行目から2行目にかけまして、記載整備を入れさせていただきます。

生殖発生毒性試験につきましては、以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

生殖発生毒性の部分につきましては、○○、○○からは、特に追加のコメントがない旨、あらかじめいただいています。

○○から、38ページからの試験で（2）3世代繁殖試験、こちらは参考資料とされたもので、無毒性量の記載は必要ないのではないかということで、今事務局から説明があっ

たとおり、無毒性量の記載については削除ということで、コメントをいただき、ありがとうございました。

〇〇、こちらでよろしいですかね。

〇 〇〇

修正ありがとうございました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、この修正部分を含めて、追加でコメントございますでしょうか。

〇〇。御同意いただきました。

〇〇もよろしいですか。御同意いただきました。ありがとうございます。

では、生殖発生毒性の部分も、現在の事務局案とさせていただきたいと思います。

先に進みたいと思います。遺伝毒性ですね。こちら審議済みの部分ですが、説明をお願いいたします。

〇 〇〇

では、遺伝毒性試験に関しましては、42ページの3行目からになります。前回御審議いただきまして、〇〇より、追加の修正やコメント等は特にありません。〇〇より、追加のコメント等はございませんといただいています。

事務局からも、特に記載整備などの修正は行っておりません。御確認をいただければと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

こちらは特に修正等もないということで、先生方からはあらかじめ特に追加のコメントはない旨、いただいておりますが、よろしいですかね。

〇〇、何かありますか。大丈夫。

〇〇も大丈夫ですね。

お二人とも御同意いただきましたので、このとおりとさせていただきたいと思います。

では、44ページの下の方から未審議の部分ですね。経皮投与、吸入ばく露等試験について、事務局より説明をお願いいたします。

〇 〇〇

では、44ページの2行目からになります。今回追加された試験はございません。テストガイドラインとの相違点につきまして、先生方に御検討いただいております。

46ページの6行目下に【事務局より】ボックスをつくっております。まず1つ目、OECDテストガイドラインとの相違点でございますが、1点目として、Wistarラットを用いた急性経皮毒性試験（1976年、参照84）について相違点が特定されています。

また、②といたしまして、Fischerラットを用いた急性吸入ばく露試験（1983年、参照86）につきましても相違点が特定されてございまして、これらについて考察がなされ

ています。

試験の取扱いについてお伺いしましたところ、前回審議時、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、いずれも評価可能というふうにコメントを頂戴してございます。

こちらのほかに事務局から3点お伺いしてございました。47ページの【事務局より】ボックスの2つ目を御覧ください。①、②、②と続いているのですが、一番下が③になります。誤記です。失礼いたしました。

では、まず①でございます。前版で記載されていた皮下投与試験、腹腔内投与試験につきましては、試験成績報告書のみが提出されている状況ですが、観察された症状の発現用量、発現時期が不明となっておりまして、こちらの扱いについてお伺いをしてございました。

それから、②といたしまして、ddマウスを用いた経皮投与試験につきましては、今回ドシエに記載されず、試験成績報告書のみが提出されているという状況で、1用量で実施され、LD₅₀が求められていない形となっております。

また、③でございますが、同じくddマウスを用いた吸入ばく露試験につきまして、試験成績報告書のみが提出されているという状況でございます。

これらの試験の取扱いについてお伺いしましたところ、〇〇からは、参考資料とするのはいかがでしょうかといただきました。

〇〇からは、いずれも不完全な部分をフッターに記載してはいかがでしょうかといただいております。

〇〇、〇〇よりは、記載を削除という御意見をいただいております。

これらの試験の扱いにつきまして、御検討をいただければと思います。

続きまして、(2)眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございまして、事務局から1点お伺いしてございます。②のウサギの製剤の試験についてでございまして、今回提出がなされていない試験でございまして、前版から記載されていた試験は、こちらの製剤を用いた試験でございました。こちらの製剤を用いた試験につきましても、報告書が提出されていない状況でございまして、扱いについてお伺いしましたところ、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、いずれも刺激性を示唆するデータであるということと、参考資料として記載するというコメントを頂戴してございます。

それを踏まえまして、脚注12を追記する案を事務局で作成してございます。内容について御検討いただければと思います。

続きまして、その他の試験に参ります。48ページの3行目からになります。エストロゲン様作用及び抗エストロゲン様作用について前版より記載されていた内容でございまして、49ページの下の方の【事務局より】を御覧ください。こちらは前版から記載されていた試験なのですが、実施された試験の内容からは、子宮には影響がなく、膣にのみ影響が認められている点をもって抗エストロゲン作用があると結論することが難しく、明確にならないこと、発がんのメカニズムに関する説明とはならないことを踏まえ、認め

られた所見のみを記載することとされていたという過去の経緯について記載してごさいます。

それを受けまして、先生方より、所見のみの記載でよいというふうにコメントを頂戴してごさいます。

〇〇から追加でコメントを頂戴しておりますので、御紹介いたします。コメントの記載箇所は49ページの27行目下になります。具体的な御指摘いただいた箇所は、49ページの17行目の二重下線部でごさいます。二重下線部につきまして、出典部分は探せませんでした、内臓上皮細胞でよいのではと修正の御提案をいただきまして、御指摘ありがとうございます。修正を行っております。御確認をいただければと思います。

経皮投与、吸入ばく露等、その他の試験につきましては以上でごさいます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

まず最初に、経皮、腹腔内投与、皮下投与、吸入ばく露の試験です。44ページの下からですけれども、1つ目の【事務局より】の①Wistarラットを用いた急性経皮毒性試験、②Fischerラットを用いた急性吸入ばく露試験、こちらはガイドラインとの相違点について、先生方、いずれも評価に使ってよいというコメントをいただいています。

ちょっと議論が必要なのが、それ以外の試験ですね。腹腔内投与のラットとマウスの試験、それから皮下投与のWistarラットとマウスの試験、こちらについては今回ドシエには記載されておらず、試験成績は提出されているということで、観察された症状の発現時期などは不明だということです。

先生方からは、〇〇、〇〇は参考資料にしてはということだと思えます。〇〇と私は削除でよいのではないかというコメントをしましたが、いかがですかね。〇〇、コメントいただけたらと思います。

〇 〇〇

せっかく腹腔と皮下のデータがあるのであれば、載せておいてもいいかと思いました。ただ、不完全な部分はフッターで表示すればいいかと思います。除いても大して問題のない試験だとは思っています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがでしょうか。

〇 〇〇

全く同じ意見です。残してもいいかと思いましたけれども、除いても問題はないかと思っています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

僕も別に消さなければいけないとかいう話ではなくて、ただ、農薬を腹腔内とか皮下で投与されることはないなと思ったので、なくてもいいかとちょっと思ったという、それだけのことですが、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

私もなくてよいかと思ったのですけれども、残すのだったら、〇〇のおっしゃるとおり、ちょっと説明を入れて残すのがよいかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、せっかくデータとしてあるので、参考資料扱いで残す形にしたいと思います。そもそも腹腔内と皮下は要求されていないですよ。

次に、事務局からの②、③、ddマウスの経皮投与の試験、ddマウスの吸入ばく露の試験です。いずれも1970年代で、こちらについても1用量で実施されているとか、色々不備もございまして、これをどうするかという話ですが、こちらも多分、〇〇、〇〇は参考資料で、フッターでコメントを書きおくというような形だと思いますが、〇〇、いかがでしょうか。こちらも同じような扱いでいいですかね。

〇 〇〇

同じようで結構です。

〇 〇〇

それでは、僕と〇〇は削除でもよいとコメントしましたが、こちらも参考資料扱いということで、フッターに〇〇が書いているような形で注意事項を入れておいてください。

別テーブルにする必要はありますか。1つのテーブルの中の参考資料でいいですか。データは出てきていない。報告書はあるのですよね。過去に急性を参考資料にしたことはありますか。あるのですか。では、それと同じような記載をお願いします。

では、先に進みたいと思います。48ページからエストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用に関しての試験ですね。いずれも卵巣摘出ラットを用いた試験ですが、所見のみ記載ということで、先生方、いずれも御同意いただいています。

〇〇から、用語について修正をいただいています。〇〇、ありがとうございます。この修正でよろしいかと思います。

ほかの先生もよろしいでしょうか。何か追加でコメントがあれば、よろしく願います。

特にないようですので、〇〇に修正いただいた内容で決定とさせていただきたいと思います。

では、先に進みたいと思います。次は50ページの下からですね。公表文献です。説明をお願いします。

○ ○○

では、公表文献の部分について御検討をお願いしたいと思います。

50ページの4行目下からの【事務局より】ボックスになります。前回以降、疫学以外の公表文献2報につきまして、先生方にコメントをお寄せいただきましたので、そちらについて、いただいたコメントを50ページから52ページにかけまして記載させていただいております。こちらはコメントのみ記載なのですけれども、本日お配りした机上配布資料のA3の紙を御覧ください。こちらに文献の基本的な情報についてリスト形式で記載してございますので、こちらを併せて御参考いただければと思います。

文献2報について、先生方よりコメントをお寄せいただきました。まず1報目について御紹介いたします。通しNo.1、No.8-1-1の文献でございまして、こちらは遺伝毒性に関する文献でございます。ドイツ語の原著が提出されてございますが、JMPRの評価書に載っていたということで提出されたものでございます。内容は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて、姉妹染色分体交換（SCE）試験、HPRT遺伝子変異試験が実施されたというものでございまして、結果は、代謝活性化なしの条件下では有意な変化はなかったのですけれども、代謝活性化ありの条件では、HPRT試験で増加が認められたというものでございました。

いただいたコメントは51ページに記載してございまして、○○より、ガイドライン準拠の試験として実施されたものではなく、信頼性が高い試験結果とは判断できないため、評価には含めないでよいと考えました。遺伝子突然変異試験については、GLP準拠で実施されたマウスリンフォーマTK試験の結果が評価書に既に記載されており、その結果も「陽性」であり結果のそごもないため、公表文献の研究結果を評価に使用しないことで問題はないと考えますといただきました。

○○より、当該論文のSCE及びHPRT試験は、OECDテストガイドラインにのっとりたものではないことや、被験物質の純度が不明など、様々な部分で信頼性が高くないため、今回の評価に入れないほうがよいと考えますといただいています。

続きまして、通しNo.2、No.8-1-3の文献でございます。GABA受容体に関する内容で、シアナジンがGABA_A受容体と相互作用し、その機能を変化させることを示唆しているとしているもので、生体内でのGABA受容体活性の変化により、視床下部のゴナドトロピン放出が阻害されること、雌ラットにおいて黄体形成ホルモンの放出が阻害される可能性が示唆されたというような内容となっておりまして、いただいたコメントは51ページに記載してございます。前回御紹介いたしまして、再度となりますが、○○よりいただいたコメントを御紹介いたします。生殖発生毒性試験で認められた所見が、この論文で示唆されているゴナドトロピン放出ホルモン、それからLH放出阻害に関連する可能性があれば、評価に使用する可能性があると思います。

○○より今回いただいてございまして、LH低下とシアナジンの発生毒性試験等でみられた所見に関連があれば採用してよいと思います。御専門の先生方の御意見を賜れば幸

いですといただいています。

〇〇より、評価に使用しますといただきました。本文献でシアナジンがGABA_A受容体に作用し、機能を変化させるメカニズムを示唆しています。*in vitro*の文献であり、*in vivo*への外挿に慎重を要するものであるが、脳下垂体への影響というよりは、視床下部を介した脳下垂体へのLH分泌低下が示されており、雌雄ともに同様に認められることから、評価に用いてよいのではないのでしょうかといただきました。

〇〇より、本論文は生後のラットの脳を摘出し培養条件下で本剤の作用を解析したものである。発生期の脳皮質ではなく、成熟したものであることなどから、本研究の結果から形態形成期の脳皮質、あるいは妊娠中の母獣の脳の影響を予測するのは難しいと考えたといただきました。

〇〇からは、使用する可能性なしといただいています。ベンゾジアゼピン（ジアゼパム）では口蓋裂や顔面の奇形があるようですが、本化合物には類似の変化がないので、引用の可能性はないと思います。（ミダゾラムは催奇形性なし）といただいています。

〇〇より、本*in vitro*試験で示唆されたLH放出阻害と*in vivo*での生殖発生毒性やその他の毒性との関連が明らかでないので評価に使用する必要性はないと考えますといただきました。

〇〇より、シアナジン（クロロトリアジン系除草剤）は、雌ラットへのばく露後、黄体形成ホルモンの放出を阻害することが報告されており、中枢神経系（GABA_A受容体）への作用を介している可能性が示唆されている。LHの放出が阻害されると、排卵障害や不妊といった生殖機能（特に黄体の形成、プロゲステロンの分泌）の低下が起こる。報告では、性周期停止、LHサージの消失、排卵抑制等の繁殖毒性がみられるが、投与用量が100 mg/kg体重/day以上の高用量における所見であった。今回報告された2世代繁殖毒性試験では繁殖能に対する影響は認められなかった。これは、検体摂取量が最高用量でも8.08 mg/kg体重/day（予備試験においては26.2 mg/kg体重/day）であり、親動物への一般毒性（体重・摂餌量の低値）が主な毒性所見で、繁殖成績に影響を及ぼすような高用量でなかったためと考えられます。したがって、今回は繁殖成績に影響は認められないので、公表文献8-1-3は、評価に使用することはないと思います。なお、投与用量が高くなれば繁殖成績に影響を及ぼす可能性があることから、検体の作用メカニズムの研究として有用な情報となると思われますといただきました。

こちらは疫学以外の文献2報につきまして、扱いについて御検討をいただければと思います。

疫学のほうは前回分類いただきましたので、この後、文案の検討に移っていただきたいと思います。その前に、52ページの②でございますが、公表文献報告書の「評価目的との適合性評価」において、第2段階の適合性評価で適合性なしとされた文献はございませんでした。ほかに原著を取り寄せて検討する必要がある文献があればお知らせくださいとお願いしてございました。御検討いただければと思います。

疫学以外の文献、それから、そのほか追加する文献につきましては、以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

疫学以外の文献 2 報ですけれども、まず初めに、通し No.1 の No.8-1-1 です。こちらは遺伝毒性の文献ですが、○○、○○から、いずれも使用する必要はないというコメントをいただいていると思います。

○○、コメントいただければと思います。

○ ○○

○○です。

コメントしたとおり、GLP 試験でもないものですし、結果もほかの GLP 試験の結果が報告されているものでしたので、こちらの文献の結果を載せる必要はないと考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしいでしょうか。

御同意いただきましたので、それでは、1 番の文献については、今回、記載しないということにさせていただきます。

それから、2 番の文献です。こちらは GABA_A 受容体への作用について、この文献自体は *in vitro* の試験です。僕は前回審議時にコメントさせていただきましたが、生殖発生毒性で、この論文で示唆というか指摘されている GnRH と LH の放出阻害に関連するような所見が認められているのであれば、使用してもいいというのが僕の意見ですが、○○も恐らく同じ意見でよろしいですかね。同意。

生殖発生毒性の先生方に一応聞きたいということで、非常に詳しく説明していただいたのは○○ですので、○○にコメントいただきたいと思います。

○ ○○

○○です。

長々と書いたのは、この文献で引用されている文献、*in vivo* の試験で LH 放出阻害というのが出ているのがたくさん報告されているようです。ただし、今回、評価書で提出されている繁殖毒性試験では、繁殖能に対する影響は認められていなかったということで、疫学的な文献そのものは評価には必要ないかもしれないですけれども、投与用量が高くなると、剤特有の毒性が出るようなので、検体の作用メカニズムの研究として有用な情報となると思います。これは、この 2 世代試験で無毒性量が毒性量よりもかなり低いということで、ハザードはあるけれども、リスクの可能性は少ないというか、ないというふうに考えられると思います。

以上です。

○ ○○

非常に高用量であれば、こういう影響が出る可能性があるという理解でよろしいですか。文献自体は評価書に記載したほうが良いとお考えですか。どちらでしょうか。

○ ○○

すみません。こういう場合は記載すべきなのかどうか、よく分からないのですが、薬剤のプロファイルとしての作用メカニズムの一つであるかとは思いますが、実際にはどうか、低用量ですので、影響はないので、繁殖毒性は、ここで要求されている2世代試験に影響は出ていないので、途中で書きましたけれども、評価には使用しなくていいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方の意見も聞いてみたいと思いますが、○○の御意見では、妊娠中の母獣の脳の影響を予測するのは難しいと考えるというコメントをいただいているのですが、これは評価には使用しないという判断でよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

すみません。僕は文献が読み取れていなかったかもしれないのですが、今回の実験で用いたペーパーが、視床下部だったのか分らなかったのですが、こちらは○○がおっしゃるように、シアナジンがGABA_A受容体でLHというメカニズムの文献としては面白いと思うのですが、表現型が出ていないことと、領域が違うのではないかと思いますので、引用しなくてもいいのではないかと。メカニズムとしてはいいのだけれども、毒性評価というところでは考えると、引用しなくてもよいと考えています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○は、どちらかというと評価に用いるというコメントをいただいているようですが、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

私も非常にこれは迷ったところで書いたのですが、機序解明という意味での論文としては非常に明確で、評価に用いたほうがいいのではないかと初めて書きました。ただ、私の追記の2行目に挙げましたように、*in vitro*の試験を*in vivo*の試験にそのまま外挿するのが果たしていいのかと迷いながら書いたのですが、○○と○○の話を吟味しますと、やはりこれをリスク評価に使うにはどうかとも思い直したところがありまして、用いるべきか再考が必要です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

実際にはこの文献は、LHとかゴナドトロピン放出ホルモンをはかっているわけではなくて、GABA_A受容体への影響をみているだけなので、○○にコメントいただいたように、特にベンゾジアゼピンの結合部位に作用するみたいな文献でしたが、それ以降の部分は全部スペキュレーションというか、そういう話だと思うので、それで○○がコメントいただいたように、そもそもベンゾジアゼピン、例えばジアゼパムでそんな影響が報告されているわけでもないしみたいな。

○○、追加でコメントをお願いします。

○ ○○

GABA_A作動薬、ベンゾジアゼピンとかバルビツール系のものでこういった現象は報告されていないのではないかなと思って、*vivo*には外挿できないのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、先ほど○○からもコメントいただきましたように、今回提出されている繁殖試験の成績では、そういう影響、ここで言っているようなことを示唆する影響、そもそも繁殖成績に影響が認められていないというのもありますし、この文献を入れて何かを議論するという状態ではないと思いますので、この文献に書いてあること自体は、もしかしてすごく高用量であれば起きる可能性があるのかもしれないですが、今回の評価には使用しないということにさせていただきたいと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。

では、御同意いただきましたので、通しNo.2の文献、No.8-1-3は使用しないということにさせていただきたいと思います。

では、先に進みたいと思いますが、○○は今日3時半でいなくなってしまうということで、まだ事務局からの説明はないのですが、食品健康影響評価の部分で、もし何かコメントがあればお願いしたいのですけれども、なければなしでもいいのですが。

○ ○○

特にありません。事務局から修文がありますけれども、修文に対してもこれでよろしいのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

では、元に戻りまして、52ページの(2)からでもいいですか。

○ ○○

○○がまだお見えでないので、よろしければ、その後ろの56ページの代謝物のほうを先に説明させていただくのはいかがでしょうか。

○ ○○

それで結構です。よろしくお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしましたら、56ページをお願いいたします。本剤、代謝物に関する試験が提出されてございまして、新たな試験として、代謝物Hの急性毒性試験、復帰突然変異試験が提出されてございます。

まず、急性毒性試験でございます。56ページの3行目からになりまして、新しく追加された試験は、表46の2行目に記載してございます。特にコメントなどはお寄せいただいております、試験の追記に伴う記載整備のみ行ってございます。

続きまして、57ページの4行目からが亜急性毒性試験でございます。代謝物G、代謝物Mの2本の試験が前版から記載されてございます。一部、参考資料というふうにどちらも記載してございますが、参考資料となった理由は、一番上の用量において検査動物数がガイドラインを充足していないということで、記載されてございました。

両方の試験につきまして、テストガイドラインとの相違点について御検討いただいております。お寄せいただいたコメントとともに御紹介いたします。

57ページの19行目下、まず代謝物Gのテストガイドラインとの相違点でございますけれども、検査項目が不足していたり、あとは測定対象が不明瞭である。それから、被験物質の試験がなされていない。また、個体別表がない。それから、先ほど申し上げた高用量群の匹数が不足しているといった点が挙げられてございまして、58ページに先生方よりお寄せいただいたコメントを御紹介いたしますが、○○からは、参考資料、○○からは、一部参考資料、○○からは、限定的な評価可能、○○からは、評価に用いて問題ないという御意見をいただいておりますので、こちらの試験の扱いについて御検討いただければと思います。また、(2)のラット、代謝物Mの亜急性毒性試験につきましても同様の状況となっており、また、お寄せいただいたコメントも同じとなっておりますので、こちらにつきましても、併せて御検討いただければと思います。

それから、59ページの1行目下が今回追加された代謝物Hの遺伝毒性試験でございまして、Ames試験が追加されまして、結果は陰性でございました。

○○からは、追加の修正やコメント等は特にありません。○○からは、追加のコメント等はありませんといただいております。

以上、代謝物の試験について御検討いただければと思います。

○ ○○

説明ありがとうございました。

代謝物の試験は、GとHとMの急性毒性試験、表46ですね。Gの試験とMの試験は参考資料ということで、先生方から特にコメント等はいただいております。よろしいですかね。

ちょっと議論してほしいのが、57ページからの2. 亜急性毒性試験です。代謝物Gの90日間ラットの試験、代謝物Mの90日間ラットの試験、いずれの試験も最高用量の匹数

がガイドラインを満たしていない。それ以外に検査項目等の逸脱がございますが、一番問題とされているというか、一部参考資料とされている理由は、最高用量がガイドラインを満たしていないという部分かと思います。

〇〇は、この試験自体を参考資料、〇〇は、一部参考資料、〇〇は、限定的な評価可能というのは、これは一部参考資料ということですかね。僕は評価に用いて問題ないと答えましたけれども、代謝物の試験がこれしかGとMはないのですね。ここは最高用量を参考資料扱いにすると、無毒性量が最高用量なので、無毒性量が一段下がるか考えなければならなかったと思ったので、どういうものかと思ったのですけれども、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

現在、一部と書いておいて、無毒性量と書いてあるので、今の書き方でいいと思います。

〇 〇〇

今のままということですね。

〇〇はいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

私、これは最初、一部参考資料となっているのを失念していて、データだけ見て参考資料と書いたのですけれども、最高用量でも毒性が出ていないという試験ですので、現在の一部参考資料という、この書き方でいいのではないかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがでしょうか。

〇 〇〇

事務局案の記載の一部参考資料でよいかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、現在の記載のまま、一部参考資料という扱いで無毒性量の記載も現在のままという形にさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

59ページからの遺伝毒性試験については、今回追加されたものですが、〇〇、〇〇から特段のコメントはいただいていません。代謝物Hについては、復帰突然変異試験が陰性という結果が提出されています。こちらはよろしいですね。

では、先に進みたいと思うのですが、〇〇は参加されましたか。まだ。どうしますか。やってしまいますか。

ちょっと〇〇が3時半ぐらいからと言っていたらしいのですが、参加がちょっと遅れていますが、先に進みたいと思います。

それでは、説明をお願いします。

○ ○○

そうしましたら、52ページにお戻りいただきまして、公表文献における研究結果に参ります。先ほど疫学以外の文献につきまして、2報とも評価に使用しないと御判断いただきましたので、文案については、今、記載案としているものをそのまま進める形でいかがかと考えております。

2行目からデータベースでの検索結果です。今回追加の文献について御提供がございましたので、12行目、13行目は削除と考えています。

14行目からは、評価に使用する文献について記載するということで、今回、疫学以外の部分はないので、「評価目的との適合性の観点から検討した結果、疫学については〔Ⅱ. 14. 〕に記載した」というような文案となるかと存じます。

それでは、52ページの17行目からでございますが、前回の御審議において、公表文献（疫学）のうち、「評価に使用する可能性のある文献」とされた文献について、評価書記載の素案を作成してございまして、先生方に御検討をお願いしてございました。

○○からは、特に気になる点はございませんでしたといただいています。

53ページ、1行目からになります。途中、○○より幾つか修正いただいていますので、併せて御紹介させていただければと思います。

では、まず3行目からですが、疫学研究について記載した内容について概略を記載してございまして、5行目からは、健康関連の事象との関連が検討された主な文献について、どのようなものが何報あったかというのを記載してございます。

9行目からは、文献におけるシアナジンばく露の把握方法について記載してございます。申し訳ございません。事務局のほうでこちらは1報についてのみ記載したのですが、文献は全部で5報記載されてございまして、この1報以外の4報につきましては、アンケートを用いてばく露が把握されたということでございますので、当日の御提案で恐縮ですが、こちらにそのアンケート4報についても追記したいと考えてございます。

9行目から読み上げます。「また、シアナジンばく露の把握方法としては、住居及び職場と農薬使用報告データベースとの照合が1報、農薬従事者に対する自記式アンケートが4報であった」というふうに記載させていただくことでいかがでしょうか。御検討をお願いできればと考えております。

では、各文献について記載案といただいた御意見を御紹介してまいります。

まず、12行目からが出生異常との関連についてでございます。カナダにおいて実施された研究でございまして、農薬使用と出生異常との関連が後ろ向きコホート研究により検討されたというものでございまして、結果としましては、17行目でございますが、妊娠前3か月間における母親のシアナジンばく露と男児の出生異常リスクとの間に正の関連が認められたと記載する案としています。限界としましては、ばく露と出生異常の報告は自己申告によるものであること、正確性に限界があること等を記載してございます。

続きまして、23行目からがパーキンソン病との関連でございます。アメリカにおける研究でございます、症例対照研究により農薬使用とパーキンソン病発症の関連が検討されています。

結果につきましては、53ページの一番下のほうから54ページに記載してございまして、シアナジンへのばく露なし又は低ばく露を基準とした場合、住居又は職場におけるシアナジン高ばく露と発症との間に正の関連が認められたと記載してございまして、白人のみの場合、白人以外を含む場合の両方を記載してございます。こちらは53ページの31行目に「喫煙」と書いていたところ、「喫煙状況」と〇〇から追記をいただいています。

限界につきましては、54ページの4行目からに記載してございます。

続きまして、10行目の③腎細胞癌との関連でございまして、こちらもアメリカにおけるコホート研究でございまして、結果につきましては、14行目からでございますが、がんの診断や追跡終了の直前の20年間のばく露を除外した20年ラグ解析において、シアナジンばく露と発症との間に正の関連が認められたとの記載案となっています。〇〇からは、14行目の「年齢」と、調整の内容について「追跡終了時」という内容で追記をいただいております。

限界につきましては、22行目から、自己申告に基づくためにばく露の誤分類の可能性などを記載してございます。

54ページ、27行目からがんと関連でございまして、こちらもアメリカにおけるコホート研究でございまして、結果につきましては、35行目から次のページにかけてですが、シアナジンばく露と前立腺がんとの間に正の関連が認められたが、統計学的に有意なばく露量反応性は認められなかった。前立腺以外のがん及び全がんでは、シアナジンばく露との関連は認められなかったというような内容で、〇〇に修正をいただきまして、記載案としてございます。御確認をいただければと思います。

5行目から限界について記載してございます。

続きまして、55ページの10行目からが傷害による死亡との関連について検討された内容でございまして、コホート研究によって実施されてございます。

結果につきましては、15行目から記載してございまして、シアナジン使用頻度と致死性傷害との間に正の関連が認められたという内容で記載してございます。

限界につきましては、〇〇から、自己申告に基づくためにばく露の誤分類の可能性という内容を追記いただいております。御確認をいただければと思います。

以上の内容を踏まえまして、25行目からまとめを記載してございます。これらの疫学研究では、シアナジンばく露と事象との間に統計学的に有意な正の関連が認められたが、ばく露量の推定において用いられている情報が限定的であること、同一の事象についての研究が複数存在せず結果の一致性を確認できないことなどの理由から、いずれの事象についてもシアナジンばく露との因果関係に関する証拠は不十分であると判断したというまとめとなっております。

ただし書き以降は、シアナジンばく露評価を、食品を通じた摂取に限定した研究はなく、摂取経路を限定しない把握方法が用いられていた。シアナジンのばく露レベルについて、摂取経路を限定しない把握方法でのばく露レベルに比べて、食品を通じた摂取に限定したばく露レベルは一般に低いと考えられる。したがって、シアナジンの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す知見はないと判断したというまとめとなっておりまして、こちらについては特段コメントは頂戴してございません。

疫学の文案につきましては、以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

ただいま説明がありましたとおり、55ページの9行目、10行目に農薬従事者に対する自記式アンケートに基づくものが4報と追加したいと事務局から。

どうしますか。農薬使用者ですか。農薬使用者に対する自記式アンケートに基づくという記載を入れたいということですが、まずその点について、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

すみません。入るのが遅くなりました。

聞いていて、入れていただいたほうがいいと今思いました。入っていて構わないと思いますが、いかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

ぜひ入れていただければと思います。

○ ○○

それでは、その旨、入れていただくということでお願いします。

それから、55ページのほうです。2行目、3行目辺りと19行目辺りに○○から修文若しくは追加がされていますが、これは○○、いかがでしょうか。

55ページの2行目、3行目辺りです。「前立腺以外のがん及び全がん」ではという、ちょっと修文が。

○ ○○

その部分だけ、私は見落としたのですけれども、もとの記述でも○○の記述でもどちらでもあまり違和感はなかったのですけれども、○○のほう割と淡々と客観的に記述されているので、全くこの修文案に関して異議はありませんで、直していただいてもいいかと思いますが、いかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

では、○○の修文案にさせていただきたいと思います。

どうぞ。

○ ○○

これは最初に前立腺がんとの関連があったというふうに言っていたので、今こういうふうに変えたのですけれども、前の量反応性がみられなかったという点では、全部にそれはないので、そこがちょっと表現として、どこを重視して記載すべきなのかなというのを私のほうは疑問に思いつつも、淡々と一応結果に基づいて書いたという感じなのですけれども、○○、どうですか。

○ ○○

どうしますかね。この後で直していただいた部分は、量反応関係に関係なく記述した場合ということですよ。

○ ○○

最初の1、2行目ぐらいから、正の関連が認められたと言っているのですが、前立腺がん以外というふうにそこに係っているのですけれども、ただ、量反応性というところに注目すると、全てがないので、そこまで言う必要というか、関連がなかったと言ってしまってもいいのかなとも思ったりはしております。

○ ○○

どちらがいいですかね。悩ましいですね。

これは今、私、もう一回読み直してみて、○○が修文されたのが一番いいのではないかなと思ったのですけれども、特にその後のほうは量反応性のことは関係なく記述されていて、でも、これも正しい記述だと思っているので、前のところは前立腺がんについて書いていると。

○ ○○

この論文そのものでは、前立腺がんに関しては、ばく露との関連は認められたという論文なのですか。

○ ○○

そうです。正の関連が。

○ ○○

その前の記載に、正の関連は認められたけれども、統計学的に有意な関係はなかったと書いてありますよね。ばく露量反応関係は。

○ ○○

それは量反応関係ですね。ここをわざわざ。

○ ○○

だから、結論としては、前立腺がんはばく露と関係していると言いたいのか、それとも、正の相関はあったけれども、ばく露と関係していないという話なののでしょうか。

○ ○○

これは量反応関係が認められなかっただけです。

○ ○○

ばく露とは関係していると言いたいということですか。

○ ○○

そうです。ばく露あるなしでは、ばく露があることによるリスク比自体は1.39で、だから、わざわざここで量反応関係を言わなくてもいいのかもしれないのですけれども、量反応関係がなかったけれども、ばく露ありなしで見たときに。

○ ○○

これのTable 2ですね。

○ ○○

Table 2だと、17から56のところだけリスクがあるみたいな話になってしまうのですね。だから、わざわざ1.39のところを特出しする必要はないということですかね。

○ ○○

最初のアブストラクトを表示してもらえますか。そのコンクルージョンのところに、“We did not find any clear, consistent associations between cyanazine exposure and any cancer”と書いていますね。だから、いずれのがんともというのがこの論文のコンクルージョンなのではないですか。

○ ○○

分かりました。すみません。ちょっと記憶が。

先生、正解です。細かく書いてある55ページの上のほうの記述については、3群に分けてあって、一番下の群と2番目、3番目の群を比較しているのですけれども、2番目だけ有意になっていて、3番目が、ちょっとTable 2に戻っていただけますか。Table 2で2番目の群は出ているのだけれども、3番目の群で結局もう全然、1.15で有意性なしみたいな数字になってしまうので、わざわざここで1.39で有意でしたと言っているところが第2群と言っていないのと、真ん中の群で上がっても、最後の一番多い群で全然リスクがなくなってしまうので、関連がなくなってしまうので、その後の統計学的に有意なばく露反応性は認められなかったというほうが、prostateに関しては、実はこの論文では大事な結果だったのですね。

なので、ここの部分を書き直さないといけないと思います。結論としては、抄録にありましたように、結局関係ないと言っている気がします。pトレンドも全然関係ないですし、そこだけぼんと上がったのが何でなのかは分かりませんが、量反応関係性がないので、リスクになっているとは言い難い結果にはなっています。

○ ○○

ありがとうございます。

では、前立腺がんに関する記載は削除でいいのではないですかね。正の相関云々の部分も含めて。いずれのがんにおいてもというもとの文章で。

○ ○○

そうですね。それでいいですかね。私はいいと思いますが。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

量反応関係性が明確に認められなかったので、関連はなかったというふうにするのであれば、それでいいかとは思いますが。

○ ○○

残したほうがいいということですかね。全く今の記述のままですと、正しいことをこのまま記述しているのですけれども、結果のとおり記述になっているのですけれども、これで有意じゃないかという誤解が出る理由としては、やはり数字が出ている群が3群に分けたうちの真ん中の群だけ上がっているという、そこが全く記述になくて、この記述だけを読む限りでは分からなくなってしまったのです。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

著者らが主張しているのは、やはりアブストラクトに書いてあることだと思いますので、そこをまとめたらいいいのではないですか。ここで有意になっている1.39というものは、アブストラクトに出てきていないですね。ですから、どの部位に対しても有意な関連はないということを示せばいいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

そうすると、今、御提案のあったように、消してしまうというのがいいと思います。

○ ○○

ということで、○○もそれでよろしいですか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

では、前立腺がんに関しては特出しで記載しないで、いずれのがんについても関連は認められなかったという記載にさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

それ以外の部分で、55ページの⑤の報告の追記の部分はほかの報告と同様に追記していただいたので、これでよいかと思います。

ほかの部分も含めて、何か追加でコメント等はございますでしょうか。大丈夫ですか。

○ ○○

ちょっといいですか、○○です。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

54ページの14行目に○○、年齢に関して「追跡終了時」と書いていますけれども、普通は「追跡開始時」かと思うのですが、論文にはこう書いていましたか。

○ ○○

はい。論文に書かれていたので、そのように書いています。モデルには年齢というだけなのですけれども、よくは分からないですが、時間スケールとかベースライン時の年齢の違いを補正したかったのか、55歳のときとかから始まるのと、70歳ぐらいで始まるのと違うというのとかを出したいのか、ちょっと分からないのですけれども、書いてあります。

○ ○○

だけれども、追跡終了時って、何人かは死んでいたり、イベントが起こっていたりするでしょう。だから、年齢を計算していいのかという、ややよく分からない点があるのです。

○ ○○

よくタイムディペンデントで解析する場合にそういう書き方をされていることもあるのですが、ちょっと見たいですね。

○ ○○

タイムディペンデントだったら、“attained age”と書くでしょう。「追跡終了時」とは書かない。

○ ○○

そうですね。終了時とは書かないのですけれども。

○ ○○

だけれども、やはり“attained age”ではないの。追跡終了時というより、“attained age”は日本語で何と言うのですか。

○ ○○

何と言うのだろう。達成年齢とか言っていたけれども。

○ ○○

ちょっと忘れてしまったけれども、これは「追跡終了時」ではないですよ。だから、“attained age”だったら追跡期間中に年齢を加算していくという形で行うということですね。

○ ○○

でも、“age at end of follow-up”と書いていますよ。

○ ○○

だから、“attained age”というのと“age at end of follow-up”とは意味が違います。これはちょっと分かっていない著者が書いているのかもしれない。

○ ○○

「到達年齢」とか。

○ ○○

それ。「到達年齢」と言ったら分かるのですけれども、それは追跡終了時の年齢ではないですよ。だから、これはどう言ったらいいのですかね。

○ ○○

これは乳がんと似ていると思うのですけれども、がんになったときの年齢にしているということですね。

○ ○○

いやいや、イベントがあった人だけそんなことをしたら変でしょう。これは「到達年齢」にしておいたほうがいいですよ。それだったら別に、表面上、記載としては変なことを思わないです。「追跡終了時」と書くよりは。

○ ○○

括弧内をなくして、「到達年齢」と書くということですね。

○ ○○

はい。どうですか。

○ ○○

先生方、どうですか。

○ ○○

いいと思います。

○ ○○

それで大丈夫です。

○ ○○

事務局、聞いていますか。到達年齢、括弧は削除。ありがとうございます。

○ ○○

あと、29行目の「農薬資料」って、これは「使用」ですよ。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。では、そこは「農薬使用」に修正してください。

追加はよろしいですか。大丈夫ですかね。

○ ○○

事務局から1点確認させていただければと思います。

先ほどの御議論で④のがんとの関連につきましては、結果的に、いずれのがんにおいてもばく露との関連が認められなかったという内容になるかと思っています。

まとめのところで、今、55ページの25行目、これらの研究では、ばく露と事象の間に統計学的に有意な正の関連が認められたがとしています。これは今まで5報全て正の関連が認められたという内容があったので、このようにしていたのですけれども、これらの

疫学研究では一部にといったような趣旨で追記いたしてもよろしいかどうか、御確認をさせていただきますと思います。

○ ○○

今、事務局から説明があったとおりですけれども、○○、いかがですか。よろしいですか。

○ ○○

特に問題ないと思いますが。

○ ○○

○○も御同意いただけますか。

○ ○○

はい。

○ ○○

では、お二人とも御同意いただきましたので、そのようにお願いします。

よいですかね。何か追加があれば、ぜひこの際ですから。

では、ないようですので、今議論されたとおりに修正をお願いいたします。

では、先に進みたいと思いますが、代謝物の部分は終了しましたので、食品健康影響評価の部分の説明をお願いします。

○ ○○

そうしましたら、61ページをお願いいたします。今まで本文について御審議いただいた内容を踏まえまして、修正などを行っております。

2行目からは定型の文章となっておりますが、4行目下の【事務局より】ボックスを御覧ください。今回、過去のテストガイドラインに基づき実施された試験につきまして御審議の結果を踏まえて記載したいと考えておりまして、記載案としましては、評価に用いた試験成績において、過去のテストガイドラインに基づき実施されている試験も確認されたが、シアナジンの代謝・毒性プロファイルを適切に把握できることから、評価は可能と判断したという記載案で考えてございます。御検討いただければと思います。

5行目からは植物代謝試験の結果を記載いたしましてでございます。追加された試験はなかったのですが、今回、%TRRの数値の再計算がございましたので、それを反映しまして、代謝物Iを、10%を超えて検出された代謝物に追記してございます。

作物残留試験の結果につきましては、更新はございません。

10行目から畜産物残留試験につきまして、こちらも前版の記載のとおりとなっております。

13行目からラットを用いた動物体内動態試験の結果を記載してございます。こちらは特段、新しい内容はなかったかと存じますが、記載整備させていただいております。15行目のところ、「シアナジンは投与後速やかに排泄され」と前版で記載されていたのですが、本文を確認しましたところ、このような記載はございませんでしたので、削除

する案とさせていただきます。御検討いただければと思います。

19行目からは毒性試験における結果を記載してございまして、前版のとおり、体重に影響が認められたとしておりまして、神経毒性、繁殖能に対する影響及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったとの記載案となっています。

22行目からは、前版からの記載のままですけれども、乳腺腫瘍が認められた経緯にしまして記載案がございまして、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたとの記載案にしております。

25行目からは、ラットを用いた発生毒性試験におきまして、奇形が認められた件を記載してございます。こちらは前版のとおりとなっております。

また、今回、疫学文献についても御検討いただきましたので、28行目から29行目にかけて、疫学研究について、シアナジンの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す知見はなかったとの記載案とさせていただきます。御検討をお願いできればと思います。

30行目からはばく露評価対象物質の件でございまして、先ほど植物で代謝物Iを10%以上と記載した件を踏まえて修正をしておりますが、ばく露評価対象物質の設定は前版と同様、農産物中にシアナジンを設定という案で、変更しない案で記載してございます。

62ページの2行目からは、ADI、ARfDに関して記載している部分でございまして、順番に参りますが、4行目からのところ、マウスを用いた2年間発がん性試験において無毒性量が設定できなかった件につきまして、前版では、ラットで無毒性量を得られているのだというような内容で記載されてございました。異なる動物種を比較するのはいかがかと考えまして、こちらの記載は、19行目に、異なる動物種で比較するのではなく、仮にADIを設定する場合のADIの値で比較する案で記載してございます。こちらは後ほどまた御紹介させていただければと思います。

62ページの7行目にお戻りいただきまして、ラットを用いた発生毒性試験①は、母動物の無毒性量を設定できなかったというところでございますが、前版と同様、ほかのラット等を用いた発生毒性試験において無毒性量が得られている旨、記載してございます。

その後に2世代繁殖試験において無毒性量が設定できなかった旨、事務局で記載してしまったのですけれども、こちらは前版にない内容で、事務局のほうで今回の案を作成するに当たり、誤って記載してしまった部分でございまして、〇〇からは、2世代繁殖試験は無毒性量を設定できたと思います、3世代繁殖試験は参考資料になったので、記載の必要はないと思いますというふうにコメントを頂戴いたしました。大変申し訳ございませんでした。こちらは事務局の誤記でございましたので、削除をしております。御確認をいただければと思います。

あわせて、65ページの無毒性量の一覧の表です。65ページに2世代繁殖試験、今回追記された試験を記載しているのですけれども、無毒性量を設定されていると御指摘を〇〇よりいただきまして、そちらにつきまして、対応をしております。御確認をいただければ

ばと思います。

続きまして、62ページへお戻りいただきまして、14行目からがADI、ARfDの設定でございます。各種試験の中で得られた一番小さい無毒性量及び最小毒性量は、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量の0.053 mg/kg体重/日と記載してございます。こちらは前版から変更はございません。

ADIも安全係数100で除した値で、そのまま記載してございます。先ほど御紹介したマウスの発がん性試験で無毒性量が得られなかった件につきましては、19行目から記載してございまして、この最小毒性量の最小値が0.98 mg/kg体重/日という値だったのですが、仮にこれを根拠として、追加係数10でADIを設定した場合に0.00098 mg/kg体重/日となりまして、前版からのADIの0.00053 mg/kg体重/日より高い値となるということで、安全性は十分担保されるものと考えられたとの記載案としてございます。このような内容でよろしいか御検討いただければと思います。

ADIにつきましては、変更なしとなっております。

ARfDにつきましては、28行目から記載してございまして、こちらは試験番号が変わったのみでございまして、値は前版と同様、0.045 mg/kg体重という値となっております。

63ページに参りまして、海外評価につきましては、APVMAを記載してございます。ADIについては確認できましたが、ARfDにつきましては、確認ができなかったため、このような記載となっております。

本剤、ばく露量につきましては、本評価結果を踏まえた報告を求めて確認することとするという一文を63ページの5行目から6行目に記載してございます。

食品健康影響評価につきましては、以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

まず初めのところで、評価に用いた試験成績においてという記載をしたいということですが、先生方、こちらについては御同意いただけますでしょうか。よろしいですかね。特に反対の先生は手を挙げてください。ないですね。では、この記載をお願いします。

順番に行きたいと思いますが、まず最初に植物代謝の部分ですが、こちらの記載で○○は何かコメントがあれば、よろしくお願いします。

○ ○○

特にはないです。

○ ○○

ないですか。ばく露評価対象物質の部分の記載もよろしいですか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

畜産物試験の部分は、特に変更ないですけれども、動物代謝の部分はちょっと修正がされています。こちらはいかがでしょう、〇〇。

〇 〇〇

文章を直していただいているので、よろしいかと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

毒性の部分に行きまして、61ページの19行目からの記載、ちょっと用語が変更になったり、試験番号が追記されたりしていますが、こちらはこれでよろしいかと思います。

62ページに行って、もともとの評価書では、マウスを用いた発がん性試験では無毒性量は設定されていないが、ラットを用いた試験で設定されていると記載がされていたのですが、マウスとラットを比較するのはおかしいだろうということで、そこを削除して、ADIの設定の根拠の試験の抽出については、もっと下のほうに改めて記載されています。

その前に、2世代繁殖試験において云々というところ、無毒性量が設定できていると〇〇から御指摘いただきました。ありがとうございました。65ページの表50の記載も無毒性量を記載いただきました。〇〇はこれでよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

修正ありがとうございました。

〇 〇〇

では、この部分はこれでよろしいかと思います。

ADIの設定ですが、もともとの記載では、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性試験云々という14行目から17行目までの記載で終了していたところですが、その下に、マウスを用いた2年間発がん性試験について、無毒性量は設定できなかったものの、安全係数10を追加して除した場合の値が0.00098 mg/kg体重/日と、ラットを用いた試験で導出された無毒性量よりも高い値になるということで、もともとの評価書のADIであったラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験を基にした無毒性量をADIとした旨の記載にされていますが、先生方、この内容で御同意いただけますでしょうか。何か追加であれば、よろしくお願いします。

ありがとうございます。よろしいですかね。ADIの記載は今の事務局案とさせていただきます。

ちょっと飛ばしてしまったので、戻っていいですか。61ページの28行目、29行目に疫学研究の結果について追記されています。シアナジンの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す知見はなかったとされていますが、こちらはよろしいでしょうか。

〇〇。

〇 〇〇

それで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしいですか。

○ ○○

異存ありません。

○ ○○

ありがとうございます。

戻りまして、62ページの28行目以下、ARfDに関しては、前版から記載の変更はないですが、試験の番号が変更になっているということです。

ここまでですが、全体を通して何か追加でコメント等があれば、よろしくお願いします。よろしいでしょうか。特にないですかね。

ありがとうございます。

それでは、今、議論というか説明があったとおりの内容とさせていただきたいと思います。

事務局からもよろしいですかね。特に後の部分は大丈夫ですね。

では、本日の審議を踏まえまして、シアナジンの許容一日摂取量（ADI）につきまして、以前と同様、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である0.053 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除したADI、0.00053 mg/kg体重/日、また、急性参照用量（ARfD）につきましても、以前と同じ、ラットを用いた発生毒性試験③の無毒性量である4.5 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除したARfD、0.045 mg/kg体重としたいと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ ○○

ありがとうございました。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、本日の審議結果を踏まえまして、評価書案を修正の上、食品安全委員会に御報告する予定です。修正の過程で先生方に御確認いただきたい点が生じた場合には、メールなどで御確認をお願いさせていただければと存じます。

○ ○○

それでは、そのようにお願いいたします。

では、この議題については終了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。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会につきましては、次回は5月29日金曜日の午後の開催を予定してございます。

○ ○○

ありがとうございます。

以上でよろしいですか。先生方から何かございますでしょうか。よろしいですかね。

事務局から何か追加でございますか。

特にございませんようですので、本日の会議はこれにて終了とさせていただきたいと思
います。ありがとうございました。

以上