

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第14回会合議事録

1. 日時 令和4年3月9日(水) 13:00～15:42

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、小林専門委員、杉原専門委員、高木専門委員、中山専門委員、永田専門委員、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

(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 パラコート評価書(案) (非公表)

資料2 パラコート論点整理ペーパー (非公表)

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

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14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11名に御出席いただく予定です。

また、井上専門参考人、本間専門参考人、納屋専門参考人にも御参加いただいております。

また、遅れて御出席の予定ですが、祖父江専門参考人にも御出席いただく予定です。

食品安全委員会からは、2名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を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。

又本日の議題は農薬（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、よろしくお願いたします。

初めに、事務局より資料の確認をお願いします。

○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、パラコート評価書（案）。

資料2として、パラコート論点整理ペーパー。

参考資料としまして、『食品安全委員会における調査審議方法等について』に係る確認書について。

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、文献に関するまとめの表。

机上配布資料2が、進め方について、12月の会議資料を再度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、お申しつけいただければと思います。

よろしいでしょうか。

本日は、Web会議形式で行いますので、注意事項を3点お伝えいたします。

1点目、カメラですが、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、発言者の音質の向上のため、発言されないときはオフにさせていただきよう願いたします。

2点目、発言時ですが、お手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラ

に向けてください。

万が一、映像機能が機能しなくなるなどの障害がございましたら、挙手機能を使用して挙手いただくことも可能です。

裏が青くなっておりますので、こちらも審議で適宜御利用いただければと思います。

発言の続きです。

事務局又は座長が先生の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発言を開始いただき、最後に「以上です」とおっしゃっていただき、マイクをオフとする対応をお願いいたします。

3点目、接続不良時につきましては、ビデオ表示を切ることで、比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のビデオ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いただくなどして、事務局まで御連絡いただくか、再度入室をお試しいただければと思います。

以上、Web会議における注意事項となります。

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。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

本日の議事について、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、太田専門委員から既に確認書が提出されています。

それ以外については、本日の議事について、同委員会決定に規定する事項に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○小野座長

先生方、御提出いただいた確認書に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（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。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○藤井専門官

よろしくお願いいたします。

そうしましたら、資料1、農薬評価書（案）パラコートを御覧ください。

本剤の審議の経緯につきましては、5ページに記載しております。

2013年に厚生労働大臣からリスク評価について要請を受けたものでして、本日を入れまして、昨年12月からこれまで3回御審議いただくところかと思えます。

本剤の概要につきましては、11～12ページにかけて、開発の経緯を含めて記載しているとおりでございます。

開発の経緯につきましては、これまでも御説明さしあげているとおりでございます。

13ページをお願いいたします。

安全性に係る試験の概要でございます。

動物体内運命試験は、審議済みとなっております。今回、杉原専門委員、永田専門委員から追加のコメントは特段いただいております。

36ページをお願いいたします。

14行目から植物体内運命試験でございますが、以後、残留のところまで含めまして、本多専門委員、中山専門委員から追加のコメントはいただいているところでございます。

毒性の部分につきましても、説明を続けさせていただければと思えます。

具体的には、52ページ10行目から一般薬理試験でございます。

こちら、大方前回までに御審議いただいているところがほとんどとなっておりますが、前回、若干積み残しがございましたので、そちらについて御説明いたします。

73ページをお願いいたします。

16行目からラットの2年間慢性毒性試験でございます。

こちらについて、27行目から記載しておりますが、213 ppm投与群の雌の肺腺腫の発生頻度増加について、前回御確認いただきまして、試験実施施設における背景データに比べて高かったという事実を記載し、この試験だけでは、投与により発生頻度が増加した腫瘍性病変があったか、なかったかというところまでは記載しないと御議論いただきましたので、記載の修文を行っております。

また、そちらを踏まえまして、評価書79ページをお願いいたします。

79ページの4行目からラットにおける発がん性についてということで、こちら御議論を踏まえて、事務局で追記したものでございます。

11.(2)のラットを用いた2年間慢性毒性試験において、その背景データに比べて高い肺腺腫の発生頻度増加が認められた213 ppm投与群の雌の平均検体摂取量が8.31 mg/kg体重/日でありまして、11.(4)で2年間慢性毒性/発がん性併合試験②の記載がございますが、そちらの最高用量投与群の雌の平均検体摂取量が7.91 mg/kg体重/日。

数字で比べますと、若干低いものではありませんが、両試験の平均検体摂取量は同程度と考えまして、総合評価を可能とする記載案としております。

具体的には、79ページの5行目からでございますが「ラットの2年間慢性毒性試験において」から「背景データに比べて肺腺腫の発生頻度が高かった。一方」としまして「同

系統のラットを用いて、同程度の投与量を最高用量として実施された2年間慢性毒性/発がん性併合試験②におけるピアレビューの結果、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった」という記載案としております。

10行目から「更に」としまして、11.の(3)でございますが、系統の異なるラットを用いて実施された2年間の併合試験においては、発がん性は認められておりません。

以上のことから、農薬第四専門調査会は、ラットにおいて、パラコート投与による発がん性は認められないと判断したという記載案としたものでございます。

こちらは事前に御確認いただきまして、小野専門委員、高木専門委員、佐藤専門委員、石井専門委員から御同意の旨、コメントを頂戴しております。

長期の試験につきましては、ほかに追加の御意見等はいただいておりますので、よろしければ、生殖のところまで御説明を続けさせていただければと思います。

90ページを御覧ください。

ラットの発生毒性試験②でございます。

ページをおめくりいただき、91ページにボックスがございますが、前回御審議いただいたときに、藤井専門委員から、最高用量投与群の母動物での死亡と切迫屠殺例に該当する個体について、改めて御確認いただきたいといただきまして、事務局で改めて報告書を確認いたしました。

その結果について、ボックス内の表で示しているものでございます。

前回、事務局では、一般症状観察結果だけを確認してございまして、剖検結果のページと突合できておりませんでしたので、今回、事務局で改めて剖検結果の記載も確認いたしました。

それらを踏まえまして、10 mg/kg体重/日投与群の死亡又は切迫屠殺については6例といたしまして、90ページの脚注ですが、24～27行目を確認した次第でございます。

24行目の「15又は」という部分が抜けておりましたので、藤井専門委員から御追記の修文をいただいております。

また、この試験について、表86を御覧いただきたいのですが、同じく最高用量投与群の母動物での「生存胎児数/着床数比の低下」という所見を記載しておりますが、藤井専門委員から、胎児の欄に記載すべきではないかと御指摘をいただきました。

もともと抄録に基づきまして、母動物の所見として記載していたものですが、過去例も確認いたしまして、胎児の毒性所見として記載場所を修正している次第でございます。

生殖については、最後に95ページを御覧ください。

10行目から催奇形性に関する評価についてでございます。

前回の調査会の際に御確認いただきましたが、若干説明が足りていないところもございまして、より分かりやすくなるようにという御趣旨の御指摘もいただきましたので、13行目に「妊娠末期の」と追記いたしまして、最後の18行目は、パラコートの催奇形性の評価は可能であって、催奇形性はないと判断したという結びとなるように修文している次

第でございます。

こちらでも今回御確認いただきまして、藤井専門委員、小林専門委員、納屋専門参考人から、修文案に同意の旨、コメントを頂戴しているところでございます。

ここまでで一旦、御確認いただければと思います。

○小野座長

ありがとうございました。

動物体内運命試験、植物体内運命試験については、前回審議済みで、特に追加のコメント等はいただいているということですが、先生方、何かコメントがございましたらお願いしますが、ないでしょうか。よろしいですか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

ないようですので、毒性の部分も前回審議済みということですが、2年間の発がん性試験の74ページです。

(2) 2年間慢性毒性試験(ラット)という試験で、肺腺腫の発生頻度が背景データを若干超えていることが認められており、それについては、認められていると書いたほうがよろしいと、前回議論になって、その後、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったと書いてあるのは矛盾するということで、そちらは消して、79ページに総合評価という形で、腫瘍性の変化はないだろうと記載してもらいました。

先生方からいずれも御同意いただいておりますが、何か追加でコメント等はございますでしょうか。こちらの記載でよろしいですか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

ありがとうございます。

では、御同意いただいたようですので、このような形にさせていただきたいと思っております。

もう一点、生殖発生の部分も、基本的に前回審議済みではあるのですが、91ページです。

(7) 発生毒性試験(ラット)②という試験で、藤井先生からどうも死亡動物が合わないのではないかとコメントがありまして、事務局で確認いただいたところ、一般症状観察の記載と剖検所見の記載がずれているのですか、合っているのですか、見ている場所が違ったということで、藤井先生、こちらはこの事務局の対応でよろしかったでしょうか。

ありがとうございます。

御同意いただきましたので、今回の修文の内容でよろしいかと思っております。

それから「生存胎児数/着床数比の低下」については、胎児の所見であろうということで、胎児の欄に移動になっております。

それ以外は、特によろしかったのですか。

95ページで、この剤については、ウサギの発生毒性試験は死亡動物が多かったので、ガイドラインを満たさないということではあるものの、総合的な評価として、催奇形性の評価は可能であって、催奇形性はないと判断したという文章について修文いただいたということで、先生方、こちらの修文案でよろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

ありがとうございます。

皆さん御同意いただいたようですので、よろしいかと思えます。

ここまでの部分を通して、前回審議済みではありますが、何か追加でコメント等がありましたら、お願いします。特によろしいでしょうか。

では、よろしいということですので、先に進みたいと思えます。

それでは、遺伝毒性の部分の説明をお願いいたします。

○藤井専門官

評価書案96ページを御覧ください。

1行目から遺伝毒性試験でございます。

こちら、遺伝毒性試験結果の記載については、表91の中にまとめておりますが、試験のまとめ方等につきましては、前回までに一通り御確認いただいているところでございます。

本日残っているところとしましては、96ページ12行目からの本文の記載でございます。

97ページにも続いているところではございますが、大きく御確認、御検討いただきたいところが、96ページの部分と97ページの部分と2点ございますので、区切りとなるように、間に事務局ボックスを入れさせていただいている次第でございます。

前回までの御審議、いただいている御意見も含めまして、おさらいという形で若干御説明させていただきたいと思えます。

96ページの22行目からのボックスを御覧ください。

冒頭に書いています【事務局より】は、初回審議時に記載したものでございます。

今回、遺伝毒性試験については、海外評価書で、主に文献から試験結果が参照されているものが多数ございまして、そちらについても、評価書案に必要なものは記載している次第でございます。

JMPRとか豪州では、遺伝毒性に関する考察として、フリーラジカルに起因するものではないかという記載がございましたので、具体的には、今、96ページの15～22行目に波線部をつけておりますが、こちらをもともと事務局案として記載したところでございます。

そちらについて、本間専門参考人から前回までに御意見をいただいております、海外評価書で言われている、活性酸素種とかフリーラジカルによる遺伝毒性の誘発というエビ

デンスがないところで、波線部については削除でどうかと御意見をいただいております。

こちらについて、具体的にそのエビデンスが確認できないところについては、その他の試験に移しました、DNA酸化損傷試験結果からもそういったエビデンスが確認できていないところかと思えます。

こちらの海外評価書での考察につきまして、前回審議時に若干御検討、御議論いただきました。

97ページのボックス内の【事務局より】の④が前回審議時の状況でございまして、こちらの波線部の記載については、あくまでも海外評価機関でこういった判断がされているものであって、農薬第四専門調査会として、こういったものと判断しているものではないので、記載を残してもよいのではないかと。あくまでも海外評価機関での判断として、記載を残してもよいのではないかと御意見もいただいているところでございます。

また、仮に残すとしても、今のままですと、記載場所として妥当かどうかという御意見もございまして、記載場所を含めて、今回、引き続き御検討いただくこととなっております。

こちらの波線部の扱いにつきまして、今回、安井専門委員から追加のコメントをいただいております。

当初コメントなしとしていましたが、その前文に本間専門参考人から御修正いただいたところがありまして、それがあると、波線部の記載に違和感が生じるため、消してしまうか、あるいはほかの場所へ移動したほうがよいと思いますというコメントでございます。

本間専門参考人からは、今回、特段追加のコメントはいただいているところではございません。

波線部の上の14～15行目でございます。

こちらは、前回、本間専門参考人から御修正いただいている内容でございまして、*in vitro*の試験で、染色体異常試験とか姉妹染色分体交換試験で陽性の結果が得られていること、また*in vivo*の試験においても、小核試験等で陽性の結果が得られていることにつきまして、豪州の評価書での考察を踏まえまして、今、14行目に網かけをしておりますが、「規制評価に必要な試験法の基準を満たしておらず、その信頼性は低い」と追記してはどうかと御提案をいただきました。こちらも前回審議時に、表現ぶりとして、例えば「ガイドラインを満たしておらず」という修正ではどうかと御意見をいただいていたところでございます。

安井専門委員から、今回、網かけ部の記載については、どちらのパターンでも理解できる文章ではないかとコメントも頂戴しております。

事務局から、当日の御説明となって、大変恐縮ではあるのですが、改めて評価書案を確認している中で、特に96ページの12～15行目の記載にかけまして、追加で御検討いただきたいところがございますので、御説明したいと思います。

まず、*in vitro*の試験においては、具体的には98ページからの表91の中で、ずらずら

と各試験を記載しておりますが、*in vitro*の試験においては、Ames試験についても、1試験だけ陽性です。

具体的には、99ページの一番上のJMPR④から参照しているものとか、同じく99ページの下から3つ目ですが、マウスリンフォーマTK試験、こちらもJMPR評価書から引用しているものですが、1試験だけ陽性の結果が得られているものがありまして、染色体異常試験と姉妹染色分体交換試験については、その多くが陽性の結果ではあるのですが、*in vitro*の試験で見ますと、今、本文に記載している以外にも陽性の結果が得られております。

また、今回、抄録に記載があります*in vitro*の試験、具体的には、100ページの上から3つ目の染色体異常試験（1985年）は陽性の結果ですが、こちらは試験そのものはGLPで行われているものでございまして、下から4つ目の姉妹染色分体交換試験も抄録に記載があるものですが、GLP試験で行われているものですが、結果としては陽性となっております。

こういった状況を事務局で再度確認いたしまして、ページが行ったり来たりで申し訳ないのですが、96ページの14～15行目については、もともと本間専門参考人から御修文、御追記いただいた内容については、あくまでも豪州の評価結果として、こういった考察がされているところございまして、今回、農薬専門調査会で公表文献から参照されているものについては、必ずしも全て原著を御確認いただけないところございまして、御提案としては、12～15行目にかけては、あくまでも遺伝毒性試験の中で陽性の結果が得られたものもあるという事実ベースで記載させていただければどうかと考えております。

一方で、次のページにも関わるのですが、信頼性が低い試験も多くあるとか、テストガイドラインを満たしていない、文献引用のものも多いという趣旨については、最後のパラコートに生体において問題となる遺伝毒性がないものと判断したという結論の前に、一言書き足してはいかかかと考えております。

97ページの2～6行目にかけての部分と、8～12行目にかけての部分は、記載している内容は同じようなものなのですが、遺伝毒性試験の結果のまとめという形で「農薬第四専門調査会は」から始まる文章で、生体において問題となる遺伝毒性はないものと判断したという記載文につきまして、前回までの御審議を踏まえまして、安井専門委員と前回御審議いただいた内容を踏まえた修文案が3～6行目でございます。

こちらは、前回御審議いただいた際、テストガイドラインとかGLPに準拠して、経口投与で実施された試験結果を重視してはどうかと御意見をいただきましたので、そういったものを踏まえたのが、3～6行目の修文案でございます。

一方、本間専門参考人からは、前回御審議の前に、9～12行目に記載のとおり、GLPに準拠したという記載ではなくて「経口投与で実施された評価可能な」という修文ではどうかと御提案いただいていたところでございます。

今回、改めて事前にお送りした際に、安井専門委員からは、事務局案に同意の旨のこ

ントを頂戴しているところですが、先ほど96ページの12～15行目について、全体的に遺伝毒性試験の結果を評価するに当たって、付け足したらどうかと申し上げたところについては、パラコートに生体において問題となる遺伝毒性がないものと判断したという前に、例えば全体的に評価した試験の質や結果の再現性といったところを踏まえて、総合的に判断したという書きぶりではどうかという御提案でございます。

説明が分かりづらくて申し訳ないのですが、本文の記載について御検討いただきたいところは以上でございます、表91でございます。

101ページの*in vivo*の小核試験は、前回から扱いについて御検討いただいていたところでございます。

*In vivo*の小核試験の上から3つ目の1998年（非GLP）のSwissマウスの単回経口投与で行われた、JMPRから参照しているもので、こちらが陽性の結果ですので、こちらの扱いについて前回から御検討いただきまして、本間専門参考人からは、アブストラクト等を御覧いただいた結果、用量が1用量のみとか、陽性の結果ではあるのですが、信頼性は低いのではないかとコメントを頂戴いたしましたので、今、103ページの23～24行目にかけて、この陽性の結果については、信頼性が低いと考えられたという追記を事務局でした次第でございます。

安井専門委員から、この追記について御同意のコメントを頂戴しているところでございます。

遺伝毒性試験について、御説明は以上となります。

よろしく願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。

ポイントとしては2つですね。

1つ目として、96ページのJMPRでのメカニズムに関する記載は、本間先生は削除するほうがよろしいということで、安井先生も今回、削除がよろしいということのようですが、こちらはどうでしょうか。

前回、本間先生はいらっしゃらなかったのですが、JMPRがそう言っているのだから、あってもいいのではないかみたいなコメントもちょっと出た次第ですが、本間先生にコメントをいただけたらと思います。

○横山課長補佐

本間先生、すみません。音声が入っていないようです。

○小野座長

待っている間に、安井先生、コメントをいただけたらと思います。

○安井専門委員

ここは本間先生のおっしゃるとおり削除してもいいし、残してあってもいいかなと思っていて、コメントなしにしていたのですが、本間先生の14～15行目の修文が入ることで、

結論してしまっているのので「その信頼性は低い」の後に「農薬第四専門調査会は、テストガイドライン」とすっきりしているのので。

○小野座長

ないほうがいい。

○安井専門委員

ここにはないほうがいいかなという気はしています。

○小野座長

分かりました。

ありがとうございます。

○本間専門参考人

要するに、我々は、こちらのデータに関しては、信頼性が低いということで評価しないとしているのだけれども、逆にJMPRやAPVMAは、そういった理由で、このデータを使って評価しているわけですね。

我々の判断とJMPRやAPVMAの判断が違うことになることを懸念しています。その文言を入れるということは、要するに、判断の基準が違うことになります。我々は評価していないのですが、向こうはそれで評価しているのです。

ただ、JMPRやAPVMAの評価の方法が乱暴なのではないかというのが私の感想で、結論が同じなのであれば、これははっきりとなくしたほうがすっきりするということです。

○小野座長

分かりました。

では、安井先生もないほうがいいという話ですし、これがないと困ることはないと思いますので、ここのJMPRの記載に関しては、削除という形にさせていただきたいと思えます。

それから、先ほど事務局から色々説明があったのですが、12行目からの記載について、*in vitro*の試験、*in vivo*の試験にいずれも陽性の結果がある状況で、今の14行目の「これら試験は」という「これら」は、恐らく、*in vivo*も*in vitro*も含めているのかどうかみたいなことなのですか。

両方を含めて基準を満たしていないような記載になっているように読めるから、ここは一度、*in vivo*も*in vitro*も陽性が得られているので1回止めて、その後に「農薬第四専門調査会は」という文章ではどうかということだったように僕は聞いたのですが、そういった整理でいかがですか。

○本間専門参考人

具体的な修正案を事務局が出してくれれば考えますが。

○横山課長補佐

承知いたしました。

修正案は今からつくりますので、そのときに97ページの結論は、農薬第四専門調査会

の判断として、試験の質などを総合的に判断するというイメージで大丈夫ですか。

あと、再現性なども加えてしまってはどうかとも思うのですが、そこはいかがですか。

まず、そちらを御教示いただきまして、それに沿った案文をつくってみたいと思うのですが。

○本間専門参考人

取りあえず、お任せします。

○横山課長補佐

承知いたしました。

○小野座長

では、取りあえず、案文をつくってもらってから議論したいと思います。

103ページに、*in vivo*小核試験の経口で行われたラットの試験でしたか。マウスの試験。

○本間専門参考人

注釈のkだから、マウスの試験ですね。

○小野座長

この試験についての脚注を事務局で埋めていただきましたが、脚注の説明はこれでよろしいですか。

○本間専門参考人

いいと思います。

○小野座長

安井先生もこれでよろしいですか。

○安井専門委員

はい。

○小野座長

ありがとうございました。

例えば毒性試験では、信頼できない、何かドーズが足りないとか、そういう試験は参考資料という形にしていますが、遺伝毒性はそのようにしないのですか。

○本間専門参考人

してもいいと思いますが、それをやると、かなりのものが参考資料になる可能性がありますね。

○小野座長

色々と仕分けをしなくてはいけなくなってしまうと。

○本間専門参考人

そうですね。これだけではないですからね。

○小野座長

なるほど。

分かりました。

信頼できるものとできないものがごっちゃになってしまっているから、余計に説明が書きにくいのかなとちょっと思ったのですけれどもね。

では、本文の修正案は事務局で検討してもらって、それを見て、また議論する形にさせていただきたいと思います。

○本間専門参考人

あと、97ページですが、安井先生と私の修正案が2つ並んでいます、GLPという言葉が本文に書くのにちょっと抵抗があったので、私はこういった形で書かせていただきましたが、安井専門委員と事務局が出された修正案で、食品安全委員会として特に問題がなければ、私としては全く問題がないので、同意いたしますので、そちらで進めていただければと思います。

○横山課長補佐

恐れ入ります。

事務局ですが、先ほど申し上げたとおり、GLPの試験でも陽性の結果が出ていたりということもありまして、今回、GLPだからいいという切り口だけで御判断いただかないほうがいいのかと思っておりまして。

○小野座長

そこも含めて、修正案をまず事務局で書いてもらって、それからということよろしいですか。

○横山課長補佐

承知いたしました。

○小野座長

では、安井先生も、本間先生も、事務局で文章をつくってもらったものをもう一度議論させていただくことにしたいと思います。

○本間専門参考人

はい。

○小野座長

では、それはすぐにはできないと思いますので、先に進みたいと思います。

遺伝毒性の記載ぶりは、後ほどもう一度議論させていただくということで、その他の試験です。

おおよそ前回審議済みだと思いますが、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。

その他の試験でございます。

その他の試験については、103ページ40行目から記載がございますが、前回の最後、時間が短かったのですが、おおむね一通り説明を終えております。

必要であれば、本日、時間があれば改めて部分的にしたいと思いますが、特段追加の御意見等はいただいているところがほとんどではあるのですが、楠原専門委員から、記載の修文という観点で若干御意見をいただいているところがございます。

具体的には、132ページをお願いいたします。

脳神経等への影響検討試験という一連の情報を整理した部分でございますが、132ページの21行目から、④の13週間混餌投与での影響検討試験の血漿及び脳内パラコート濃度の測定の結果は、24行目から記載しているとおりでございます。

こちらは、PBPKモデルを利用して、数値を計算した結果としての比較がされていることですので、その点を考慮して、より分かりやすくなるように、132ページの29～30行目にかけてと、133ページの1行目の記載を御修正いただいているところがございます。

もう一点、楠原専門委員からコメントをいただいているところがございます。

136ページを御覧ください。

17行目からの試験②でございますが、3週間腹腔内投与での影響検討試験、マウスを用いて行われたものでございます。

試験群が1～7までございますが、試験群7の結果についてコメントをいただいておりますが、137ページの18行目からの記載でございます。

C_{max}の値について、今は網かけになっておりますが、もともと19～20行目に全血と血漿の値の記載を原著に基づいて入れておりましたが、楠原専門委員から改めて原著を御確認いただいて、ヘマトクリット値を考へても、赤血球への一切の分布がない条件で、せいぜい全血中濃度が半分程度になることはあっても、このように1万倍もの濃度が開くことはあり得ないと。

原著の中には、別途グラフでの表示もあったのですが、それとは単位が異なるということですが、グラフだと血漿中が20 µg/gに対して、全血だと10 µg/gという数字だったので、原著の単位の記載が誤っているのではないかと御指摘いただきました。

改めて事務局でも確認いたしました。C_{max}の値の妥当性が不確かと考えられまして、本日、楠原専門委員は御欠席なので、こちらの扱いについて、全血と血漿のC_{max}の値は削除してはどうかとあらかじめお伺いしましたところ、削除で結構とコメントを頂戴しております。

また、この試験としては、このまま評価書案に記載を残してもよいというコメントもいただいているところがございます。

その他の試験については、148ページを御覧いただいでいいでしょうか。

5行目から(14) DNA酸化損傷試験(ラット)でございます。

こちらは、前回までに御説明できておりませんので、御紹介します。

こちらはもともと遺伝毒性試験の中で、JMPR評価書から参照したものとして記載しておりましたが、初回審議時に、本間専門参考人からその他の試験に移してはどうかと御指

摘いただきましたので、記載を移動しているものでございます。

また、この試験のタイトルについても修正いただいております。

また、本文の記載については、8～9行目にかけて、同じく本間専門参考人から記載の修文をいただいております。

こちらの結果でございますが、投与による影響が認められなかったというものでございます。

また、19行目からがマウスの28日間免疫毒性試験でございます。

こちらについても、結果については記載のとおりでございますが、本試験条件下において、免疫毒性は認められなかったという記載案としているものでございます。

そうしましたら、一度ここで御確認いただければと思います。

よろしく願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。

本日欠席の楠原先生から修文いただいているということですが、132ページは文章というか、言葉だけですね。

137ページは、全血の濃度と血漿の濃度が1万倍も違うのはおかしいと。

確かにそうだと思いますが、原文がそうだったということで、今回は濃度自体の記載は削除ということですが、いずれも動態の関係なので、永田先生、何かコメントがありましたら、お願いします。

御同意いただきました。

杉原先生にも御同意いただきました。

では、こちらは楠原先生の修文の形にさせていただきたいと思います。

それから、148ページのDNA酸化損傷試験ですね。

本間先生から御修文いただきまして、こちらはこれでよろしいのではないかと思います。

その他の試験全体を通して、何か追加でコメントがございましたら、お願いしたいのですが、特によろしいでしょうか。

特に追加のコメントはないようですので、この先に進みたいと思います。

150ページからの疫学研究ですね。

説明をお願いいたします。

○藤井専門官

では150ページを御覧ください。

2行目から15. ヒトにおける知見等という項目立てで、疫学研究等について記載しております。

その上の【事務局より】につきましては、前回までに一度御説明したところではございますが、改めて簡単に御紹介をいたします。

【事務局より】の①でございます。

今回、農薬抄録に引用されております疫学研究に係る公表文献については、この後御紹介しますとおり、記載案をそれぞれの研究について作成しているところでございます。

【事務局より】の②でございます。

海外評価書にのみ記載されている研究もございまして、そういったものについては、個別の研究結果の記載は行わず、各海外評価書の結果として、最終的な評価結果を中心に記載をまとめる形で整理しているところでございます。

佐藤専門委員から、前回審議時までには事務局対応に同意しますとコメントをいただきました。

また、祖父江専門参考人からは、進め方について、特にコメントはありませんといただいております。

前回、オッズ比の基準になる群の定義をもう少し書いたほうがいと御指摘いただきまして、前回の調査会後に、事務局で情報整理をいたしまして追記したところでございます。

そちらを御確認いただいて、祖父江専門参考人からその点について問題なく追記されていると思いますとコメントを頂戴しております。

疫学研究の各研究結果について、順次御説明したいと思っております。

150ページの4行目から①AHSコホート研究でございます。

こちらは、米国で行われた5年間のコホート研究の結果でございます。

コホート登録時に有病ケースという記載にしております、パーキンソン病の診断歴を有するケースと、追跡期間中にパーキンソン病の診断を受けた発症ケースについて、それぞれ農薬使用頻度や特定の農薬使用歴の有無との関連が検証されたものでございます。

以後、本文の記載について、祖父江専門参考人、井上専門参考人からそれぞれ記載の適正化というところで御修文いただいているところがございます。お送りしています評価書案では、それぞれいただいたコメントに沿って修文したところは、基本的に網かけにしているものでございます。

説明の際には、いただいた修文案を踏まえたもので御説明させていただければと思っております。

こちらのAHSコホート研究の結果でございますが、16行目から記載しておりますとおり、発症ケースについては、農薬累積使用日数に係るオッズ比については2.3でございます。

また、151ページをおめぐりいただいて、散布への関与に係るオッズ比、具体的には一度も農薬散布を行ったことがない場合に対して、50%以上の割合で自ら農薬を散布する場合のオッズ比ですが、1.9という結果でございました。

これが発症ケースですが、一方、有病ケースについては、農薬累積使用日数との関連は認められなかったという結果でございます。

また、パラコート使用歴の有無については、使用歴がない場合に対する使用歴を有する場合のオッズ比は、有病ケースでは1.8、発症ケースでは1.0であったというものでござ

います。

この研究に対しまして、**Gray**らでございますが、**AHS**コホート研究に対する調査方法の課題を公表文献としてまとめて、公表しているものがございまして、8～14行目にその概要を記載しております。

Grayらが挙げている調査方法の課題としましては、調査に対する回答率の低さとかばらつきがあること。

自己申告されているがん以外の健康アウトカムの妥当性に関する懸念があること。

化学物質の使用に関する自己申告の信頼性及び妥当性への限られた理解があること。

ばく露を検証するための生物学的モニタリングプログラムが不十分であること。

測定されていない項目/化学物質以外の疾患リスク因子による交絡の可能性があること。

更に、明示的な仮説設定に基づくデータ分析、解釈のための詳細な計画がないことが挙げられております。

また、この後出てきますが、**Mandel**らは、この試験結果について、有病ケースと発症ケースでの結果の相違について、選択バイアスがあったのではないかという可能性を考察しております。

151ページ22行目からの②は、**AHS**コホートを用いたコホート内の症例対照研究でございます。

パーキンソン病症例110例と対照358例を基に実施されたものでございます。

結果について、27行目から記載しておりますが、性別、年齢、州及び喫煙の有無の影響を統計的に調整した場合の対象農薬又は農薬群の使用歴がない場合に対する使用歴を有する場合のオッズ比は、パラコートで2.5、酸化ストレスを生じさせ得る農薬群で2.0、ミトコンドリア電子伝達系複合体Iの阻害作用のある農薬群で1.7という結果が得られております。

152ページ3行目からの記載ですが、パラコートの使用歴とパーキンソン病との関連性は、ばく露について診断日又は基準日の5、10又は15年前で区切っても同様であった。

一親等親族にパーキンソン病患者がいる者に限定した解析では、パラコートへのばく露歴との関連は認められなかった。

パラコート等の酸化ストレスを生じさせ得る農薬群の使用歴を有する症例では、使用歴のない症例に比べてパーキンソン病の診断年齢が若かったという結果でございます。

こちらの結果の記載について、井上専門参考人から、一親等親族にパーキンソン病患者がいる者に関してという記載のところで、もともと「(男性28例、女性12例)」という記載があったのですが、こちらはなくてもよいのではないかとコメントをいただきまして、今は削除している形となります。

この研究結果についても、色々とレビューといたしますが、考察が行われておりまして、152ページの13行目からですが、**Tanner**らは、この研究の限界として、調査した農薬以外の影響を確実に排除することができないこと。

ばく露量の推定が困難であること。

AHSに登録した時点で、既にパーキンソン病と診断されている有病者を対象としたことから、生存者バイアスが生じる可能性があることを挙げております。

また、この研究についても、Mandelらは、方法論的課題として、症例と対照の適格基準が異なること。

対照の選択基準が不明確であって、標準的ではない方法であったこと。

対照に比べて、症例の参加率及び代理応答が著しく高いこと等を挙げておりました、結論として、研究結果の解釈が困難という考察をしております。

20～22行目は、当初、事務局で評価書案を事前にお送りした際には気づかなかったのですが、原著を再度確認いたしまして、記載が原著に沿った形となるように、一部修正しているところでございます。

152ページの26行目から、カナダで行われた症例対照研究の結果でございます。

こちらも28行目の対照群を祖父江専門参考人から御修正いただいております。

結果については、30行目からでございます。

年齢の影響を調整した労働歴がない場合に対する労働歴を有する場合のオッズ比でございますが、果樹園では3.69、木材加工工場では4.11であったというものでございます。

その後に、喫煙歴がない場合に対する喫煙歴を有する場合のオッズ比は0.40であったという記載を入れておりますが、井上専門参考人から、農薬と関係はないので、喫煙歴の有無に対するオッズ比の記載は不要ではないかとコメントをいただきましたので、こちらの扱いについて御検討いただければと思います。

153ページ5行目から、パーキンソン病の発症と、パラコートの使用歴や本態性振戦の診断歴との関連については、統計学的有意差が認められてはおりますが、オッズ比は算出されていないという結果でございます。

この著者の考察としましては、9行目から記載しておりますとおり、本研究結果から木材加工工場や果樹園で使用される農薬、殺菌剤等の化学工業品がパーキンソン病発症の要因となる可能性はあるとしている一方で、具体的なばく露について、より大規模での詳細な研究を行う必要があるとか、ばく露の自己申告について、独立したデータソースを使用して検証する努力が必要という課題も挙げているところでございます。

ここまでの、具体的な研究があるものについての記載をまとめたものでございまして、この後、153ページの17行目からは、症例対照研究とかその他の研究に対するレビューをまとめた、レビューとしての文献が提出されておりましたので、そちらの結果をまとめております。

153ページの17行目から④は、症例対照研究を用いたレビューでございます。

38文献について、レビューが行われております。

農薬へのばく露をカテゴリーとした31報のうち、12報で農薬ばく露とパーキンソン病リスクとの間に有意な関連性が報告されておりますが、多くの研究の信頼区間は広く、サ

ンプルサイズの小ささが示唆されたものでございます。

また、個々の農薬へのばく露とパーキンソン病のリスクを検証した文献のうち、2つの研究において、パラコートばく露との関連性が確認され、特にばく露期間が20年を超える場合に有意な結果が得られているものもあったところでございますが、一方、ほかの研究では、パーキンソン病リスクの増加が認められたものの、有意な関連性は認められなかったという研究も何本かあったところでございます。

さらに、潜在的交絡因子、具体的には井戸水の飲用とか、農業、農村での生活等といった潜在的な交絡因子へのばく露が、パーキンソン病リスクの増加と関連していることが多いという研究で報告されているという記載がございました。

著者らは、こういったレビュー結果から、農薬へのばく露とパーキンソン病について、比較的一貫性のある関係性が認められている一方で、解析に用いた各研究について、症例及び対照の選択方法や研究の規模/統計学的検出力、パーキンソン病の診断基準、統計解析手法、残余交絡、ばく露評価といった観点で、研究デザイン上の課題を指摘しております。そうしたところから、特定の農薬ばく露とパーキンソン病との因果関係を結論づけるには不十分と述べております。

さらに、毒性学的研究から、パーキンソン病には複数の遺伝的及び環境的要因の関与が示唆されておりまして、個々の原因因子の寄与を明確に立証することは困難であるという評価もしているところでございます。

154ページ18行目からの⑤は、パーキンソン病と環境因子の関連性に係る研究に対するレビューでございます。

2007年6月に、米国で他分野の専門家によって、既存の文献のレビューが行われたものでございます。

合意事項として確認されたものとしては、パーキンソン病は複雑な疾患であって、複数の異なる発症経路やメカニズムが関与している可能性があるということ。

遺伝子変異がパーキンソン病の原因として十分ではあるが、米国におけるパーキンソン病患者に占める遺伝子変異の割合は10%未満であることから、環境因子が関与している可能性が示唆されていることがございます。

155ページの6行目からですが、農薬にばく露された人は、パーキンソン病のリスクが高くなるとの報告があるが、多くの場合、各データから関連性を説明する因子の特定は困難であるということで、原因となる特定の農薬について、結論を出すことはできないとされております。

さらに、パラコートを含む特定農薬ばく露とパーキンソン病との関連を示す報告もありますが、得られた研究結果は、量、質又は一貫性の点で不十分さがあり、ヒトにおけるばく露との関連性があるかどうかについて、結論を出すことができないとされております。

さらに、13行目からですが、パーキンソン病に関わる危険因子がどのように相互に作用を修飾するかについて、さらなる理解が必要であることと、十分な検出力を持つようデ

ザインされた症例対照研究、症例の診断基準の明確な定義、バイオマーカーの利用、よりよいくばく露測定といった観点から、今後の研究の必要性があるとも述べられております。

155ページの21行目から⑥で、パラコートとパーキンソン病の関連性に係る研究に対するレビューの①でございます。

こちらは、具体的にパラコートとパーキンソン病との関連について、文献を用いたレビューが行われたものでございます。

結論としては、26行目から記載しておりますとおり、パラコートがパーキンソン病の発症を促進する可能性を示す疫学的及び臨床的証拠は明らかになっていないことと、主にげっ歯類を用いた動物実験は、ヒトにおけるばく露を反映しておらず、ヒトにおけるリスク予測にはほとんど又は全く役に立たないと評価されております。

また、この著者らは、ヒトにおいてパラコートのばく露がパーキンソン病リスクを高めるかどうかを確定するには、疫学研究から得られる証拠は限定的及び不十分であって、パラコートとパーキンソン病との間に特定の関連性があることを支持していないと評価しております。

こちらは、もともとお送りした評価書案で、井上専門参考人から「不十分な疫学データに基づいて」という記載が、この前の「限定的であり」というフレーズと同じことを言っているのではないかと御指摘いただきまして、再度原文を確認いたしまして、原著の記載に沿った形で今、修正させていただいている次第でございます。御確認をいただければと思います。

156ページの7行目からですが、同じく⑦として、パラコートとパーキンソン病の関連性に係る研究に対するレビュー②の結果を記載しております。

こちらでもレビューの結果、色々と課題が指摘されておまして、具体的には12行目から記載しておりますとおり、参照可能な文献の多くが症例対照研究であって、反応バイアスや情報バイアスを含む、多くの方法論的問題があること。

研究デザインが不十分で、ばく露を受けた人数が非常に少なく、十分な検出力が得られていないこと。

有病ケース、発症ケースの区別の有無等の課題を挙げておまして、現時点において、パラコートやその他の農薬とパーキンソン病との関連について、結論を出すことはできないとされております。

さらに、その関連について結論を出すためには、統一された疾患分類や正確なばく露量の測定を伴う方法論的基準の高い研究が必要であるとも述べられております。

21行目から⑧でございます。

今度は、英国でのパラコート製造工場の従事者を対象とした、後ろ向きコホート研究の結果でございます。

おめぐりいただきまして、2009年6月まで追跡調査された結果がまとめられております。

こちらの研究結果でございますが、パラコート製造従事者におけるパーキンソン病リスクの増加や他の原因による死亡率の増加は認められなかったものでございます。

20行目から⑨として、パラコート中毒での短期又は長期生存者におけるパーキンソン病様症状の発症の有無の確認がされた文献でございます。

こちらについては、ヒトでのパラコート高濃度ばく露に関する公表文献、1969～2010年の計818報を用いて、パラコート中毒による症例の定義を満たしており、回復又は30日間以上生存した者を長期生存者、15～30日間生存した症例を短期生存者として、システムマチックレビューが行われたものでございます。

長期又は短期生存者のいずれとも、パーキンソン病様症状、振戦や硬直、姿勢不安定等といったものを示した症例は報告されておられません。

一方で、肺への障害が長期及び短期生存者で顕著に認められているということで、パラコートばく露による肺障害の有無が予後の悪化に関連していることが示唆されたとされております。

以上までが、抄録に引用されている文献をまとめたものでございます。

158ページの11行目からは、(2)として、海外評価機関における疫学研究に対する評価をまとめております。

12行目からが①、JMPRの結果でございます。

JMPRでも、特定の農薬へのばく露とパーキンソン病との関連については、一貫性が示されなかったと評価されております。

20行目から②、EPAの結果でございます。

EPAについては、システムマチックレビューが行われております。

パーキンソン病を含めた各アウトカムについては、158ページの26行目から記載のとおりでございます。

パーキンソン病について申し上げますと、現時点ではパラコートの職業ばく露とパーキンソン病との関連性を結論づける疫学的証拠は限定的で不十分と評価されております。

さらに、非職業ばく露においても、疫学的証拠は不十分と評価されているところでございます。

30行目からは、肺、呼吸器への影響についての結論でございます。

結果については記載のとおりでございますが、159ページの4～5行目にかけて、今は網かけにしておりますが、前回審議時までには、井上専門参考人から日本語として分からないところがあると御指摘いただきまして【事務局より】として原語を書かせていただいております。

今、4行目は「異なる農業様式」とか「異なる人口学的生活様式を持つ」という修文にしているところでございますが、今回、井上専門参考人から、確認いただいてこれでよいのではないかとコメント頂戴しております。

160ページの2行目からは、豪州 (APVMA) の結果について、報告書に基づきまして

情報を整理しているところでございます。

先ほど紹介しました製造従事者を対象とした後ろ向きコホート研究も参照されておりますが、パラコートばく露とパーキンソン病を含む神経毒性との関連を結論づけるには不十分であるという結論が出されております。

160ページの20行目からは、その他の情報としまして、経口摂取での中毒事例で認められた影響や参考になる情報について、海外評価書を含めまして情報を整理しているところでございます。

結果については、記載しているとおりでございますが、肺への影響を含めまして情報が得られておりますが、この中では脳神経等への影響については、特段言及しているものはございませんでした。

説明が長くなっておりますが、最後に163ページを御覧いただいでいいでしょうか。

2行目からは、ここまでの記載をまとめまして「パラコートの神経毒性に関する総合考察」と記載しております。

もともと評価書案をお送りした際には「パラコートによる脳神経への影響に対する総合考察」という形にしておりましたが、小野専門委員からも御指摘いただきましたが、この前のヒトにおける知見からの続きというところで、文章の位置づけといたしますか、不明確なところがあると御指摘いただきましたので、非臨床の結果と疫学研究なども含めた総合的な記載となるように、事務局で改めて修文等を行っております。

具体的には、4～6行目にかけて、急性神経毒性試験や亜急性神経毒性試験、その他の毒性試験においても、投与による神経毒性を示す所見は認められなかったという結果を追記しております。

7行目からについては、ドーパミン作動性神経毒性物質であるMPTPとの構造の類似という観点から、種々の非臨床試験結果が報告されているという記載としまして、11行目からは、そういった試験は、ほとんど海外評価書から参照しているものですので、海外評価書でこういった評価がされているのか、特に神経毒性への観点という点で整理しております。

具体的には、16行目から①として、血液脳関門や生体膜の透過性については、パラコートはほとんど通過しないと考えられるということ。

さらにドーパミン輸送体やドーパミン受容体との結合性が認められていないことを挙げしております。

21行目からの②については、皮下投与、腹腔内投与、脳内投与試験において、行動学的、神経科学的及び神経病理組織学的影響が認められたものがございますが、投与経路やトキシコキネティクスの違いから、農薬としてパラコートを使用した場合のヒトにおける食品を介したばく露との関連性は限定的であって、また試験結果の再現性が得られていないものもあって、そういったところから不確実性があったという記載としております。

最後に、27行目の③については、適切な陽性対照群が設定された経口投与試験では、

パラコート投与によるそういった行動学的、神経科学的、神経病理組織学的影響は認められていないという記載案としております。

海外評価書では、主にこういった論点を中心に述べられておりました、農薬としての利用によって、食品中に残留したパラコートへのばく露においては、ヒトで神経毒性が誘発されるリスクはないと評価されております。

また、食品を介したリスク評価においては、神経毒性に比べて肺への影響が最も鋭敏なエンドポイントであるという評価もされております。

164ページの3行目からは、ヒトにおける知見等のまとめとしまして、疫学研究の結果の記載を事務局で追記いたしました。

種々のレビューが挙げられておりますので、そういったところから記載をまとめたものでございます。

パラコートばく露とパーキンソン病との関連を示す報告もありますが、研究デザインに係る方法論的問題、統計学的検出力、診断基準、ばく露評価、バイアスや潜在的交絡因子等の観点から、ばく露とパーキンソン病との関連性を結論づける疫学的証拠は不十分と考えられたという記載にしております。

一方、パラコート製造従事者におけるパーキンソン病リスクの増加は認められておらず、また、パラコートにばく露した短期又は長期生存者において、パーキンソン病様症状を示した症例は報告されておらず、肺への影響が最も顕著であったという記載案としております。

最後の締めくくりとして、11行目から「以上のことから」としまして、農薬第四専門調査会は、海外評価機関における考察は妥当であり、疫学研究における知見も踏まえ、登録された使用基準に沿って農薬として使用する限りにおいて、ヒトが摂取する食品への残留を介したばく露によって神経毒性が認められるおそれはないと判断したという記載案としたところでございます。

こちらについて、井上専門参考人から確認いたしましたコメントを頂戴しております。

小野専門委員からは、結論のところでございますが、二重下線部は「神経毒性を引き起こすおそれはない」という記載ではどうかと御提案いただいております。記載ぶりについて御検討いただければと思います。

長くなりましたが、食品健康影響評価の前まで、御説明は以上となります。

よろしく願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。

疫学研究の部分ですね。

事前に修文いただいている部分は、既に反映されているということでしたが、どうしたらいいのですか。

全体を通してコメントをいただけたらと思いますが、井上先生、お願いできますか。

○井上専門参考人

今、読み直していただいて気づいた部分も含めて、幾つか指摘させていただきたい部分がありましたので、一つ一つ挙げていきたいと思います。

大きいこと、小さいこととたくさんあるのですが、これは一応、公文書の扱いだと思えますので、言葉があまり散発しないほうがいいかなと思ったので、それも含めて、今回、こういうのは初めてなので、温度差がよく分からないので、気にし過ぎていたら、それなりに御指摘いただければ、その詳細程度をこれから自分の中でそしゃくしていきたいと思えます。

まず、151ページの8行目の研究の問題点に関する記述が「Grayら」から始まっていると思うのですが、調査方法の課題として云々とあるのですが、一方で、ほかのところで、限界としてとか、色々な言い方があるのです。

この場合、「課題」というより、むしろ問題点のことを指摘していると思うので、特にリミテーションとかそういう話をしていっている中で出てきている記述だと思うので、課題というよりは、懸念と中にあるから、「問題点」としていただいたほうが明確になるかと思いました。

これは小さい話なのですが、あと、152ページの20行目なのですが、よく分からないのですが、これは多分、原文を直訳されていて、こういうことになっているのだと思うのですが、19行目から始まります「対照に比べて症例の参加率及び代理応答が著しく高いこと」は、要するに、代理で回答されている人の率だと思うので、正確性からいうと、参加率と言うのでしたら「代理応答率」とか「代理回答率」と「率」いう言葉を加えたほうが良いと思いました。若しくは「症例の参加割合」及び「代理応答割合」ですね。

これは両方合わせて率が高いことを言っていると思いますので、そのような言葉を追加していただきたいと思いました。

あと、似たようなものなのですが、153ページの12行目に下線の引いてある3行があると思うのですが「一方、果樹園や木材加工工場での」というところで、2行目の点の後の「化学物質ばく露の自己申告について、独立したデータソースを使用して検証する努力が必要とも考察している」とあるのですが、多分、原文ですと、この下の自己申告の妥当性をみているのだと思うのです。

なので、化学物質ばく露の自己申告の妥当性について、検証する努力が必要と考察しているのではないかと思うので、正確性を期すために「妥当性について」と追加してほしいと思いました。

あと、これも前に気づけばよかったのですが、156ページのパラコートとパーキンソン病の関連性に関するレビューについてですが、12行目に「参照可能な文献の多くは症例対照研究であり、反応バイアスや情報バイアスを含む」云々と続いています。多分、情報バイアスと対応するものとしては、選択バイアスとかそういう言い方のほうが良いのかなと思ったりしたのです。

事務局への質問としましては、これは原文があるのですか。それとも、事務局の中で考えられた文章なのでしょうか。

多分、原文が存在するのではないかと思うのですが、原文がありましたら、原文のほうの言葉を教えていただきたいのです。

さらにどんどん続けて言ってしまうと、その上の井上のコメントについて、事務局で原著の記載を入れていただいている、四角で囲ったところがあると思いますが、5行目と6行目の間になります。

恐らく、文章の中で幾つか出てくるのですが、証拠が限定的とか不十分だという言葉が散在するというか、出てくるのですが、かなりまともなレビューですと、限定的に存在するけれども、一致していないのだという場合と、そもそもエビデンス自体が数として不十分で、1個か2個しかないという意味で使われる“insufficient”というか、もしここを区別して使っているのであれば、私は不注意に不十分とか限定的という言葉、前で使っているフレーズに合わせて直してしまっただけですが、ひょっとしたら、厳密にこの言葉を使い分けて、両方載せなくてはいけない可能性もあるなど、今日伺っていて感じました。幾つか出てくると思います。

それに付随する内容ですが、例えば159ページの脚注で、井上修文と書いてあるところがあるのですが、この下から2行目の最後のほうは「ばく露量・反応関係の評価は限定的」としてしまっただけですが、評価書なので、“limited”なのか、“insufficient”なのかによって言葉の表現の仕方を正しいほうに改めたほうがいいかもしれないと感じました。

あと、これこそ祖父江先生にも御意見を伺いたいのですが、164ページの最後なのですが、先ほど小野専門委員より意見がありましたという記述がある14行目の「神経毒性を引き起こすおそれはない」というところで「神経毒性を引き起こすおそれはない」という言葉は賛成なのですが、それ以上に気持ち悪いと思ったのが「おそれはない」という言葉を使ってしまっているのか「ない」という言葉は使ってしまっているのかどうか。

当然、その前に「使用する限りにおいて」と条件つきにはなっているのですが、こういう評価書の場合に、どうしても医学的にはゼロではないことはあるので、この場合に「おそれはない」と使ってしまっているのかというのが判断がつかなくて、ぜひ祖父江先生の御意見も伺いたいと思いました。

長くなりましたが、私の気づいた点は以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

引き続き、祖父江先生からコメントをいただきたいと思いますが、いらっしゃいますか。お願いします。

○祖父江専門参考人

私も全体として、一番気になったのが、限定的、不十分という言葉なのです。

一部の評価書というか、IARCの発がん性の分類などだと、“sufficient”、“limited”、“insufficient”と厳密に区別して使っているのです。

なので、こういう評価をするときは、それを区別したほうが良いと思うのですが、一方で、EPAのまとめの文書は必ずしも区別されずに使われているのです。

Epidemiologic evidenceは“limited but insufficient”と書いてあるのです。だから、明らかに区別していないのです。なので、原文を厳密に翻訳すると、区別しないことになる。

ただ、この評価書の中ではできるだけ区別して、最後の評価のところは、疫学研究の証拠に関して不十分ということでまとめたほうが良いと私は思いました。

それが一番大きなところですが、細かいところでいきますと、例えば155ページの32行目は、限定的及び不十分と出ているのですが、原文が156ページに書いてあって、これだと“fragmentary and insufficient”と書いてあるから、ここは恐らく「限定的」というよりは、「断片的」と言ったほうが良いと思います。

あと、同じようなことで、158ページのEPAの27行目の「限定的で不十分」は、原文のとおりなのですね。なので、ここはしようがないかなと思います。

あと、要望というか、説明の言葉として159ページ目の4行目ですか。

「異なる人口学的生活様式を持つ」と書いてありますが、下の英文を見ますと“with different demographic and lifestyle characteristics”と書いてあって“demographic”と“lifestyle”は違うのです。

2つの独立したものが並列して書かれているので「人口学的」というのは、要は人種や性、年齢といったもので「生活様式」というのはたばこやお酒といったもの。それが異なっていますと具体的に書いたほうが良いように思いました。

あと、164ページの6行目は「疫学的証拠は限定的で不十分」ではなくて「不十分」とまとめたほうが良いと私は思いました。

さらに、最後の「神経毒性を引き起こすおそれはない」は「ない」と断言していいかです。確かにちゅうちょするところありますね。

なので、おそれが極めて少ないとか、そのようにちょっとぼかしたほうが良いのかなとも思いました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

事務局、フォローできましたでしょうか。

○横山課長補佐

はい。

御意見は承りました。

原文の言葉が1個だけ分かりましたので、まずはそちらを紹介します。

○藤井専門官

事務局の藤井ですが、井上先生から最初にいただいた原語の確認というところで、156ページの反応バイアスと情報バイアスですが、原語ですと“response and information bias”という表記になっておりまして、事務局だとそのまま反応バイアス、情報バイアスと訳したところがございます。

取りあえず、こちらを確認したところで御紹介します。

よろしく申し上げます。

○井上専門参考人

ありがとうございます。

井上です。

“response bias”は、祖父江先生、あまり。

○祖父江専門参考人

あまり聞いたことがないね。

○井上専門参考人

バイアスとは言わないのですが、回答バイアスですね。

回答するときバイアスが入ってしまう。

例えば症例と対照で、症例はケースなので、それなりに回答が偏るとか、より詳しく回答してしまうとか、そういう話ですね。

○祖父江専門参考人

でも、回答バイアスのほうがまだいいかもしれないですね。

○井上専門参考人

そうですね。回答バイアスでお願いします。

ついでになのですが、先ほどあった159ページの“demography”という言葉がそもそも日本語にうまく訳されていなくて、それが原因でいつも我々は苦勞するのですが、人口ベースの疫学研究とかですね。

何か変な言葉に色々と訳されてしまっているのですが、日本語に存在しないために、そういうことが起こってしまうのですが、多分“demography”も、日本語訳を見てみたら、そういう言葉が出てきてしまったということが理由で、そのようになってしまっているのだと思うのですが、祖父江先生、置き換えるとしたら、どういう言葉がいいですか。基本属性とか。

○祖父江専門参考人

だから、年齢みたいなことを言ったほうがいいのではないですか。

○井上専門参考人

年齢、性別、などの。

○祖父江専門参考人

人種。

○井上専門参考人

人種などの特性。

○祖父江専門参考人

異なる性、年齢分布、人種や生活様式

○井上専門参考人

なるほど。

事務局で書き取れましたでしょうか。

それで直していただくと思います。

○小野座長

よろしいですか。

あらかじめコメントをいただいた部分で、153ページの4行目の下の井上先生からのコメントで、喫煙歴の有無に対するオッズ比の記載は要らないのではないかと。

今の事務局案では残したのですが、喫煙歴のオッズ比は要るのですか。

○井上専門参考人

私がコメントさせていただいた理由は、ここはあくまでパーキンソン病のオッズ比を出しているのですが、たしか原文を確認したら、単にそれ以外の要因とパーキンソン病との関連をオッズ比で見えて、別に喫煙歴がある人で、労働歴がない人に対する労働歴がある人のオッズ比みたいに層別化した解析の結果ではないように思ったのです。なので、別にそんなものまでここに書く必要もないのかと。

単にこの集団における職歴以外のオッズ比を数字として出しているだけのものだったので、要らないのかなと思ったのですが、今、原文を目の前に出していないので、確認が。

○祖父江専門参考人

祖父江ですが、私も原文を確認しましたが、削除していいと思います。

○小野座長

では、単に喫煙歴の有無でオッズ比を出しているだけということで、削除とさせていただきます。

あと、そこと同じ文章の9行目です。

「本研究結果から、材加工工場」となっていますが、ここは「木材」ですね。

単なる言葉ですがというぐらいで、今、コメントいただいた感じで修正いただくということで、一番重要な部分は、164ページの最後の部分ですね。

僕は「神経毒性が認められる」より「引き起こす」と書いたほうがいい気がするのですが「おそれはない」と言い切っていいかどうかという部分は、祖父江先生は、言い切らないほうがいいのかということでしたか。

○祖父江専門参考人

はい。

「極めて少ない」ぐらいで。

○小野座長

「極めて少ない」ですか。

井上先生、いかがですか。

○井上専門参考人

「ない」ではないほうがいいと思います。

「ない」というのは、ちょっと怖いです。

○小野座長

「おそれは低い」。

○井上専門参考人

「おそれは極めて低い」とか「少ない」とか、文章に合うように「少ない」「低い」は合わせていただいていたほうがいいと思いますが。

という感じということです。

「認められる」と「引き起こす」は、いかがですか。どちらでもよろしいですか。

○祖父江専門参考人

「引き起こす」のほうがいいと思います。

○井上専門参考人

「引き起こす」でいいですか。

「引き起こす」は、本当に因果関係的に引き起こすと。

○小野座長

そう思ったので。

「認められる」と書くと、単に認められないだけで、引き起こしているかもしれないみたいなの。

○井上専門参考人

では「引き起こす」でいいと思います。

○小野座長

では「引き起こすおそれは極めて低い」と。

○井上専門参考人

そうですね。

なので「おそれは極めて少ない」でいい。

○小野座長

「極めて少ない」ということで、最後の締めの文は、そのような形にしたいと思います。

163ページは、疫学のパートなので、僕は、これは非臨床なのか、疫学なのかと質問した。

この辺は非臨床の話が書いてあるということで、ここの文章について、毒性の先生あたりでもし何かコメントがあれば、お伺いしたいと思います。何かございますでしょうか。よろしいですか。

基本的に、毒性試験では神経毒性を示唆するような影響は認められていませんので、あとはそれに対しての海外での評価が記載されているといったものですので、特にコメントはないかもしれないです。

では、よろしいかと思えます。

○横山課長補佐

恐れ入ります。

事務局なのですが、今、事務局内でお伺いしたい点が出ておりまして、164ページの14行目の結論は「引き起こすおそれは極めて少ない」という用語でどうかと御意見をいただいたのですが「少ない」というからには、これらの色々な文献などを御覧いただいた結果、可能性はあるという意味と捉えればいいのかという点を御教示いただけますでしょうか。

○井上専門参考人

そういう点からしますと、確認できる前提で、少ないと言っていると取られかねないのは事実なのですが、裏返して言った場合にどうなるかという印象論にもなるかと思うのですが、神経毒性が認められ。

ちょっと待ってください。

今、考えてもう一回発言します。

○祖父江専門参考人

ほかの評価書でどんな書き方をされているのですか。

それとあまり意味合いは変わらないと思うのですが。

○井上専門参考人

ここは変えたほうが良いと思うのですが、神経毒性が認められるとは言えないとか、そういう裏返した表現にするしかないと思うのです。あることを前提に「極めて少ない」と表現していると取られるとすれば、ないとは言えないのですが、あるとも言えないですね。

ただ、あるという前提はあったとしてもという含みなのですが、確かに、ほかの評価でどうなっているのか、その言い回しが参考になるかと思えます。

○小野座長

質問なのですが、先ほど疫学の報告がいずれも限定的とか不十分といった話がありましたが、限定的、不十分であったとして、少しでも可能性を示唆する報告はあるのですか。

○祖父江専門参考人

データもありますから、それはあるのではないですか。

特にケースコントロールスタディーでは、幾つかポジティブデータが出ていたと思います。

○井上専門参考人

ただ、それが偶然なのか、因果関係をきちんと示唆した上での結果なのかというところにまで踏み込んでいくと、必ずしも因果関係が明確に表現できないので、不十分とか限定的という言い方をしているのだと思うのです。

だから、今の限定的なエビデンスの状況だと、偶然性とも言い切れないし、それが確実な結果とも言い切れない。

○小野座長

明らかなエビデンスはないということ。

○井上専門参考人

十分なエビデンスがないのだと思うのです。

明らかという意味でもそうかもしれないのですが、ケースコントロールスタディーだけなので、最後の因果関係には踏み込めない部分もあります。ただ、最近は、なくてもメカニスティックに明らかであれば、ハザードとしてはありと言っています。

ただ、原理原則からすると、ヒューマンの場合には、全くノット・アット・リスクというか、そういう状況でない限りは、ゼロはあり得ないという前提に立った物の言い方をするので「ない」と言われると気持ち悪いということだと思うのです。

「ほとんどない」とかは駄目ですか。

○小野座長

疫学の部分だけの結論としては、それでよろしいのだと思うのですが、ここは多分、非臨床も含めて、最終的な調査会としての判断ということになるのだと思うのです。

調査会としては、得られているデータを判断している限りにおいては、神経毒性を引き起こすおそれはないだろうと判断したと。

もちろん、食品への残留を介したばく露に限って、そういう判断をしたと書いても問題はないのではないかと、僕自身は思ったのですが、いかがですか。

「以上のことから」は、疫学の話だけではなくて、非臨床の動物試験の結果も含めた全体でのということ。

浅野先生、お願いします。

○浅野委員

ありがとうございます。

非常に難しいところだと思うのですが、現状の最新のサイエンスで判断するのが評価書をつくる時のスタンスですので、今ある臨床、非臨床を総合して、今、小野先生がおっしゃったように、神経毒性を認められるおそれはないと判断できるのではないかということとでディスカッションしているところだと思うのです。

「極めて少ない」と言うと、まだ何か可能性を残している状況なのですが、もっと信頼できるような新たな試験が出てくるとかそういったところで、また新たな判断が始まると思うので、現状、今あるデータをもってして、このように断言できるかどうかを御判断いただければと思うのですが、よろしくお願いします。

○小野座長

ということだと思うのですが、先生方で何かコメントがあったら、お願いできますでしょうか。

祖父江先生と井上先生も、通常の疫学だけの結論で書こうとすると、恐らくさっき言われたように「おそれが極めて少ない」とか、そういう書きぶりが一般的なのかもしれないのですが。

○祖父江専門参考人

ひょっとして、私が言っているのが阻害要因になっているのだったら、非臨床のデータを加えて判断する場合に、おそれはないと言ってもいいという立場に、別に異議はありません。

○小野座長

ありがとうございます。

井上先生もよろしいですか。

○井上専門参考人

はい。業界用語であれば、特に問題ないと思っています。

確かに間違いではない話なので、これを見て、守っていたのに症例が出てきてしまった場合に、訴訟などに結びつくケースに及んでいった場合に、どうになってしまうのだろうかという余計な心配をしてしまったので。

○小野座長

今後、明らかな症例が出てくれば、それは新たなエビデンスという形で再評価なり、それをもって最新の判断をするべきであると考えたのですが、今得られているエビデンスを総合した判断として、はっきり言って、ダイレクトなばく露は知らないのですが、食品への残留を介したばく露に限定してという前提で考えた場合、神経毒性を起こす可能性があるというエビデンスはないのではないかと考えるのですが、先生方はいかがですか。

御同意いただけたら「同意」で。

○井上専門参考人

これだけではなくて、今後の評価書にも関わってくる話だと思うのですが「以上のことから」の後のどこかに、今出てきている最新のエビデンスというか、現時点までに蓄積されているエビデンスを総合的に判断してみたいな言葉が入ると、現時点は不十分なので、現時点ではこう判断しましたという条件つきになるので、気持ちも楽になるのですが。

○小野座長

浅野先生、お願いします。

○浅野委員

ありがとうございます。

井上先生がおっしゃったように、今あるデータで判断していることが大前提でありますので、先ほど来出ましたように、また今後、しっかりとしたデータが出てくれば、それで判断という土俵に上がりますので、現状、井上先生が懸念されているところの文面を加えて整理するということがいかがでしょうか。

よろしくお願いします。

○小野座長

その辺は、事務局で考えていただけると。

○横山課長補佐

かしこまりました。

今回得られた知見を総合的に判断するという意味合いの文言を事務局内でも検討して、案文を御提案させていただくということ。

○小野座長

お願いします。

ということで、最終的な文章は、事務局で案文を考えてもらうことにしたいと思います。

先ほど宿題になった遺伝毒性の案文は、今日できるのですか。

○横山課長補佐

はい。

今、事務局内で最終整理をしております、今日の審議中にお送りいたします。

○小野座長

多分、結論としては変わらないと思うので、食品健康影響評価の説明をしていただけたらと思います。

よろしくをお願いします。

○藤井専門官

事務局です。

食品健康影響評価の中身について、先に御説明します。

165ページを御覧ください。

食品健康影響評価でございますが、3～8行目にかけては、ラットの動物体内運命試験の結果をまとめたものでございます。

9～12行目にかけては、畜産動物での体内運命試験の結果をまとめたものでございます。

13～14行目には、植物体内運命試験の結果。

15～19行目にかけては、作物残留試験、畜産物残留試験の結果を記載しております。

20行目からですが各種毒性試験結果からとしまして、パラコート投与による影響は、主に体重の増加抑制、肺（重量増加、肺胞上皮過形成、肺炎等）、腎臓の尿細管拡張等及び眼（白内障等：ラット及びイヌ）に認められたという記載ぶりとしております。

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及び免疫毒性は認められなかったという記載案とし、その後「また」として、経口ばく露において神経毒性は認められず、食品健康影響評価に当たっては、肺及び呼吸器への影響が最も鋭敏なエンドポイントであると考えられたという記載案としてはどうかと考えております。

26行目からは、ばく露評価対象物質の選定に係る記載でございます。

植物では10%TRRを超える代謝物は認められておらず、家畜では牛の乳汁中で代謝物B

及びCが10%TRRを超えて認められております。

代謝物B及びCは、ラットでは認められていませんが、畜産動物を用いた体内運命試験の結果から、乳汁中の残留値は僅かと考えられました。

以上のことから、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をパラコート（親化合物のみ）と設定する案としております。

各試験における無毒性量等は、この後の表115、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は、表116に記載をまとめているとおりでございます。

33行目からADIとARfDに関する記載案でございますが、今、事務局案としましては、ADI、ARfDともにイヌを用いた1年間慢性毒性試験における無毒性量0.45 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.0045 mg/kg体重/日で御提案しているところでございます。

こちらにつきまして、166ページの2行目の下に【事務局より】というボックスを御用意しております。

ARfDの設定に関するお伺いがございます。

【事務局より】の①でございますが、ARfDの設定について、急性毒性試験やその他の試験において、単回投与によって肺又は腎臓等への影響が認められていることから、亜急性毒性試験等で認められた当該臓器における病理組織学的所見についても、ARfDのエンドポイントとして今、整理しております。

こちらについては、事前にいただいているコメントとしまして、佐藤専門委員から了解しました、小野専門委員からは、そういった単回投与での急性毒性試験やその他の試験と、亜急性の試験とを比べて、急性毒性試験のほうが用量が高いのではないかと御指摘いただいております。

ARfDの設定については、事務局でも悩ましいところがございまして、166ページのボックスの下半分に、抄録や海外評価結果を記載させていただいております。

御紹介しますと、抄録では、ARfDの設定について、本剤の投与によって、急性期には呼吸の変化、その後には遅発性の肺病変が発生するというところで、これらの肺への影響は全ての試験動物種で認められていることから、急性参照用量の設定根拠としては、肺への急性期及び遅発性の影響が認められなかった最も低い用量を採用することが妥当と考えられたという考察がされております。

また、海外評価書でございますが、APVMA（豪州）とJMPR及びEC（欧州）では、イヌを用いた反復投与試験で認められた肺への影響に基づいて、ARfDが設定されているところでございます。

豪州のAPVMA評価書では、肺障害の発生と程度について、投与期間の違いによる差がないことと、ほかにより適した試験とかエンドポイントがなかったという考察がされておまして、イヌの1年間の試験が採用されたところでございます。

JMPR評価書では、特段の記載がされておりましたが、パラコート投与による肺

への影響は、イヌで最も感受性が高かったという記載もございました。

ページをおめぐりいただいて、欧州の評価書では、特段考察等は記載されておりました。

一方、EPAでは、2014年の評価時には、ラットの3世代繁殖試験①での雌雄母動物で認められた肺への影響、肺胞組織球増殖に基づいて、ARfDは0.0125という値で評価されておりましたが、その後、2019年に再度ヒト健康影響評価が行われた評価書を確認しましたところ、3世代繁殖試験での肺への影響は、必ずしも単回投与に起因するものとは明確に言えないのではないかと議論されておりました。結論として、今はラットを用いた発生毒性試験②での母動物での臨床症状及び死亡率を採用しております。そちらのほうがより堅牢性が高いと判断されておりました。ARfDは今、0.05という値で評価されたところでございます。

ARfDのエンドポイントの考え方については、御議論いただきたいところでございます。

本剤の特徴的なところでございます肺への影響をエンドポイントと取るという前提でございますが【事務局より】の②としまして、今、イヌの1年の試験で御提案しておりますが、イヌの90日亜急性の試験でも無毒性量0.55という値が得られております。

1年の試験と90日の試験のいずれも最小毒性量における所見が肺の病理組織学的変化ということで、こちらで総合評価が可能かどうか、その要否を含めて御検討をお願いしたいところでございます。

佐藤専門委員からは、総合評価は不要に思いましたが、調査会で議論させていただければといただいております。

イヌの1年の試験では、所見名としましては、今は慢性間質性肺炎の程度増強としております。

個別には、肺胞間の線維化であるとか炎症性細胞浸潤という所見もあるところではございますが、慢性の変化という記載であるので、病態自体は慢性変化ですので、急性的な変化をエンドポイントにするか、悩みますということで、慢性間質性肺炎保有患者は、急性期ばく露で病態が悪化する可能性があるため、これでも納得できないわけではございませんといただいております。

一方、小野専門委員からは、総合評価したほうがよいと思えますとコメントを頂戴しております。

こちら、ARfDのエンドポイントとするかどうかというところと併せて御検討いただければと思います。

もう一点、167ページの【事務局より】を御覧ください。

安全係数について、お伺いしていたところでございます。

前回までの御審議の中で、ウサギの発生毒性試験が2試験ある中で、いずれも参考資料として、評価書に記載することとされております。

最低用量の1 mg/kg体重/日で母動物に毒性影響が認められておりました。無毒性量が

得られていないところでございます。

今の事務局案ですと、イヌの1年間慢性毒性試験結果での無毒性量0.45という値と近い値ということもあって、追加の安全係数は必要であるかどうか、お伺いしていた次第でございます。

本剤の催奇形性については、前回までに御審議いただきまして、ウサギの試験については、テストガイドラインに即すと不十分な点はあるのですが、ラット、マウスの試験、ウサギの発生毒性試験で得られている結果から、催奇形性については評価可能で、催奇形性はないと評価されているところでございます。

一方、ウサギの試験について、2回目の試験については、用量設定として適当ではないというコメントも頂戴していたところでございます。

また、前回御審議いただいた際には、ウサギの試験は、仮に用量を下げたとしても、催奇形性を示唆する所見が出る可能性は低いのではないかというコメントもいただいたところではございます。

そういったところも踏まえまして、念のためといいますか、安全係数の要否についてお伺いした次第でございますが、小野専門委員から、イヌの1年間慢性毒性試験のLOAELが0.93なので、安全係数の追加は不要と考えますといただきまして、高木専門委員、石井専門委員、佐藤専門委員からも不要と考えますとコメントを頂戴しております。

また、藤井専門委員からは、ウサギでは試験情報が限られているので、判断が難しいことと、海外評価機関では、追加の安全係数は設定されていない、不要と判断されていることから、不要でよいのではないかとコメントを頂戴しております。

食品健康影響評価について、御説明は以上となります。

よろしく願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。

では、ADI、ARfDのところに行く前の部分ですね。

具体的に、165ページの30行目ぐらいまでの記載について、特にコメントはいただいているのですが、今気づいたことで、コメント等がございましたら、お願いします。

大丈夫ですか。よろしいですか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

ここの部分の記載は、これでよろしいということで、ADI、ARfDの議論に行きたいと思いますが、初めに、ADIについて、質問が前後しているようですが、167ページで、ウサギの発生毒性試験は参考資料ですが、無毒性量が得られておらず、最小毒性量が1であったということで、追加の安全係数が必要かどうか。

今、イヌの1年間の慢性の試験の無毒性量が0.45で、これがADIの設定根拠となって

いますが、これを設定根拠とすること自体は、先生方は御同意いただけますでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

ありがとうございます。

では、それを設定根拠にするという前提で、ウサギの発生毒性試験の毒性量が1であることを加味するべきかどうかということかと思いますが、いかがですか。

毒性の先生方は、追加の安全係数等は特に不要と回答いただいておりますが、藤井先生も特に不要でよいということです。

生殖の先生方、もしコメントをいただけたらと思いますが、納屋先生、何か。

御同意いただいた。

いずれの先生方も御同意いただきましたので、追加の安全係数は不要とさせていただきますと思います。

浅野先生、お願いします。

○浅野委員

ありがとうございます。

確認させていただきたいのですが、今のところで追加の係数は必要ないのではないかという御意見はいいのですが、前回からディスカッションしていましたが、ウサギで十分に低い用量を見ていないのではないかというお話があったと思うのです。

もしこのままこの評価書が出来上がるとすると、例えば次の再評価のときなどに、ウサギを用いた発生毒性試験で、無毒性量が得られるところでの用量を追加要求しにくいのではないかと思うのですが、この点はいかがなのでしょう。

特に納屋先生、御意見があればお願いしたいのですが、今のままで評価できるかどうか。

○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。

先々月か、先月だったか、次の再評価のときには、必ずウサギの低用量の試験をやってもらうようにしてくださいとお願いしたのです。

今回は、ウサギの試験は2試験ありますが、いずれも毒性が強くて、完成していません。ガイドラインで求めているような情報が全然入っていないので、困っているのですが、今回、参考資料にしてしまっていて、それを根拠にARfDとかADIを求めてくるというの、論理的に見て何か引っかかるというのもあるのです。

ですから、一番いいのは、今、浅野先生おっしゃったように、もうちょっと低いところで催奇形性があるのかどうか、はっきりさせろ、無毒性量も確認してこい、そうでないとADIとARfDは決められないとして、農水省にお返しするのが一番確実なのでしょうね。

ただ、それをやってしまってもいいかどうかは、私にはよく分かりません。

以上です。

○小野座長

ということですが、いかがですか。

何かコメントのある先生はいらっしゃいますか。

○藤井専門官

藤井先生が。

○小野座長

藤井先生、お願いします。

○藤井専門委員

藤井です。

ウサギでは、ほかの動物種と違って、肺への影響はないようなので、次の評価のときに毒性をしっかりと明らかにしていただきたいと私は思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ほかに何かコメントがございましたら、先生方、お願いできますか。

ウサギは毒性が強く出る傾向があるのか、はっきりとそう言い切っていいかどうか分からないのですが、ちょっと強く出ているようにも見受けられる、難しい部分があるかとは思いますが、今回得られている情報の限りでADIを考える上で、ウサギの参考資料は何か考える必要があるかどうかといったところだと思いますが、毒性の先生方で何かコメント、御意見がありましたら、お願いします。

佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤座長代理

難しい問題だと思います。

もし生殖発生毒性試験が疑われるようであれば、積極的にウサギの試験の追加を考えたらいいと思うのですが、今あるデータでは、なかなかそういったところにもないので、個人的には要らないのかなという気がします。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方は。

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

私も佐藤先生と同じく、ウサギは可能ではないかと思っています。

以上です。

○小野座長

石井先生、いかがですか。

○石井専門委員

石井です。

ウサギの試験をさらに要求するかどうかは、私は判断しかねるのですが、現時点でいいますと、参考データになることを考えると、イヌの試験から取ってもいいのかなと考えています。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

いずれの先生方も、ADIに関しては、今の事務局案にあるイヌの1年間の試験、特に根拠となる所見が、パラコートの毒性を明確に示している肺炎の所見であることもありますので、事務局案どおりの値という形にさせていただけたらと思います。

問題なのが、急性参照用量の設定なのですが、こちらも今の事務局案では、同じ試験を基に急性参照用量。

認められている所見は、必ずしも急性の所見でないという状況なのですが、そういった状況であっても、海外の評価機関も同じような形で急性参照用量の設定をしている現状もあって、事務局からは、これで急性参照用量としてはどうかと提案されているところで、先生方からは、僕と佐藤先生が急性の影響ではないですねみたいなコメントをした程度で、ほかの先生方からは特にコメントは得られていないのですが、いかがですか。

高木先生。

○高木専門委員

確かに慢毒は急性の影響ではないと考えると、亜急性のほうで判断するというのも一つの手かと思います。

以上です。

○小野座長

石井先生、いかがですか。

○石井専門委員

石井です。

正直、最初に評価書を見たときに判断できなかったのです。

どうしたものかと思ったのですが、肺の変化が一番センシティブということを見ると、海外の評価書案も考慮して、これで取ってもいいのかなとも思っていました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

今、僕はこれを見ていて思ったのですが、無理に急性参照用量を設定しなくてはいけな

いのですか。

何が言いたいかというと、急性参照用量を設定するには十分な根拠はないので、急性だろうと、慢性であろうと、あくまでもADIを基にリスク管理をしろと返して構わない気がするのです。そういう判断ではいけないのですか。

浅野先生。

○浅野委員

ありがとうございます。

この剤の特性を考えてみますと、申請者が抄録の中で考察していますように、パラコートは単回で投与しても、症状としては遅発性、病変としては進行性で進んでいって、症状が現れるのが、単回投与しても、数日後からひどくなってくる特徴がありますね。

そうすると、佐藤先生も慢性間質性肺炎という視点から見てもと御指摘されていますが、肺に何かしらの症状が出たところは、単回で起こらない可能性はないわけなのです。

つまり、進行性で、時間がたってから出てくる可能性もありますので、申請者は、急性期及び遅発性の影響が認められなかったところでNOAELを設定する。そして、ADIとARfDを共通にするというこの剤の特性からしても、そういった決め方は適正ではないかと個人的に思います。

以上です。

○小野座長

ほかの先生、何かコメントがあれば、お願いできますか。

佐藤先生、お願いします。

○佐藤座長代理

佐藤です。

設定するのは、この試験を根拠にしていると思うのですが、182ページの表116のADIの所見ですが、この表を見ると、慢性間質性肺炎と書いてあると、ちょっと引っかかってしまうのです。

なので、ほかの肺の所見は、73ページに1年間の慢毒のイヌの所見が出ていますが、気管支リンパ節赤血球貪食増加がありますね。こういうのも入れていただくと、すっと落ちると思います。

入れていただければ、肺あるいは呼吸器の変化、急性期の変化が起こるのだろうなというのがすっと落ちるような気がするのです、いかがでしょうか。

○小野座長

ということです。

所見を言っていただくのは結構だと思います。

結局、ARfDとして設定したほうがいいですか。

○佐藤座長代理

できるので、やっちゃってもいいかなと思います。

小野座長の意見ももっともかもしれませんが、今回、設定してしまっていていいかなと思いました。

○小野座長

分かりました。

ほかの先生、いかがですか。

僕は総合評価したほうが良いとコメントしましたが、撤回して、もし設定するのであれば、ADIと同じ数字で設定すればいいのではないかと。

ただ急性影響だけを見たというよりも、この剤の特性として、単回ばく露であっても、ADIでリスク管理がなされるべきであろうという考え方からであって、ADIだけあって、ARfDなしでリスク管理機関に返したときに、同じように、あくまでもADIベースでリスク管理してくれるのであれば、それで構わないのではないかと。

また、どちらも数値として打ったほうが良いのであれば、同じ数値を打つ形でという提案なのですが、先生方から、数字を入れたほうがよろしいということであれば、数字を入れてもらうことにしたいと思いますが、いかがでしょうか。

石井先生、何かコメントをお願いします。

○石井専門委員

石井です。

先ほどのお話を聞いていると、今のところ、ARfDの数字を入れてもいいかなと思っています。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

私も数字を入れたらいいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

では、ARfDとして、数値は打つということで、同じ値でということにしたいと思えます。

記載は、単回投与により生じる可能性がある毒性というのが気になる部分ではありますが、先ほど佐藤先生が言ったような所見を付け足すと言うと変ですが、表116に追加してもらう形で、ARfDについては、同じ試験になります、今の事務局案で入れる形にさせていただけたらと思います。

よろしいですか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

先生方、よろしいですか。

では、先ほど事務局から遺伝毒性のところの記載案がメールで送られているかと思うのですが、先生方、確認いただけますでしょうか。

○横山課長補佐

先ほど事務局からメールでお送りさせていただきました。

パスワードは、解除して御覧いただければと思います。

○小野座長

確認いただいて、コメントをいただけたらと思うのですが、本間先生と安井先生は、メールを確認できましたか。

○本間専門参考人

本間です。

○小野座長

お願いします。

○本間専門参考人

文章が長いですね。

○小野座長

どこかで切ったほうが。僕も。

○本間専門参考人

読みにくいですね。

○小野座長

どこかで切ったほうがいいかなと思いながら見ていたのですが。

○横山課長補佐

すみません。

13行目の「得られている。一方」ですか。

○小野座長

そうですね。「一方」。

○本間専門参考人

そうですね。

でも「が」がないとあれだね。

「一方」か。

○横山課長補佐

失礼しました。

「一方」ではなく「しかし」にしますか。

「得られている。しかし、」。

○小野座長

「しかし」のほうがいいですね。

○横山課長補佐

失礼しました。

○本間専門参考人

それだったらいいと思います。

○小野座長

安井先生、何かコメントはありますか。

○安井専門委員

安井です。

私もいいと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

では、今送ってもらったもので、13行目は「得られている。」で1回切って「しかし」でつなぐ形をお願いします。

では、これで問題となる遺伝毒性はない。

これは「経口投与で」と記載しなくていいのですか。最後の「問題となる遺伝毒性はない」というところ。

13行目に書いてあるからいいのですか。

○本間専門参考人

いいと思います。

○小野座長

では、今のとおりの形にさせていただきたいと思います。

よろしいですか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

そうしますと、一通り議論は終了したかと思うのですが、事務局、何か議論し忘れている部分がございますか。

○藤井専門官

事務局です。

特に漏れているところはございませんが、疫学のところで、井上先生から何点か原語の確認をという御指摘があったかと思いますので、調査会が終わってから、事務局で改めて確認させていただいてということよろしいでしょうか。

○小野座長

お願いします。

さすがに結論が変わることはないですね。

用語的なことだと思うので、原語を確認して、井上先生とやり取りして、最終案にしてもらえたらと思います。

よろしいでしょうか。

井上先生、よろしいでしょうか。

○井上専門参考人

はい。今の点につきましては、それで構いません。言葉だけ正確にしたいと思います。すみません。そもそもなのですが、10ページの要約は、全体の要約と考えていいのですか。

ひょっとして前回に出ていたのかもしれないのですが、私は前回欠席だったので、これは後で書き直されるのですね。

そういう、10ページの要約の位置づけが。

○小野座長

要約は、全体の要約ですが、書き直す必要のある部分はありますか。

○井上専門参考人

これは要約なのですか。

何か尻切れとんぼのような記述になっているのではないかと感じてしまったのですが、この評価書の一番大事な点は、ここに集約されるという意味での要約なのですか。それとも、どこかのセクションを要約したものなのですか。

特に疫学の話は出てこないし。

○小野座長

多分、通例に従って要約がつくられているので、農薬の評価で疫学の情報を使うケースは、今までにあったかどうか分からないのですが、自分が担当した剤では今までなくて、事務局も多分、通常の要約の書きぶりで情報を持ってきているのだと思うのですが、最終の食品健康影響評価のところからこの部分を持ってくるのは、ほぼ事務局で決まっているのだと思うのです。

そのせいもあって、疫学に関しては、多分、165ページの食品健康影響評価自体に記載がないですね。

疫学の記載は、どうなのですか。

○横山課長補佐

申し上げます。

事務局です。

疫学などの情報がある経験がなかったので、現状の案は、いつもどおりのまとめ方をしているものです。

要約の位置づけは、食品健康影響評価の一定の決まった要素を抜き書きしているもので、井上先生の御懸念は、多分、ヒトの知見なども踏まえて、神経毒性を引き起こすおそれはないと御判断いただいた点が全然反映できていないことかと思うのですが、一案としまし

て、今、要約を御覧いただいていますか。

要約ですと、11～16行目にこのものの主な毒性と書いてあるところがありまして「経口ばく露において神経毒性は認められず」とさっぱりとまとめているのですが、本日御議論いただきました、疫学研究における知見も踏まえると、ヒトが摂取する食品への残留を介したばく露により、神経毒性を引き起こすおそれはないと判断したという旨の文章を一文入れるということかと思ったのですが。

○井上専門参考人

そうかなと思いました。

要約と書いてあると、索引してはそのように見にいってしまうと思うので、ヒトがせっかく入る以上は、何かしらないと、何の要約か分からなくなってしまったので、迷子になってしまったということなのです。

○小野座長

ありがとうございます。

そうしたら、今の事務局案でよろしいかと思うので、そのような形で書き直していただけたらと思います。

よろしくお願いします。

ほかはよろしいですか。

では、本日の審議を踏まえ、パラコートの許容一日摂取量（ADI）につきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量0.45 mg/kg体重/日（パラコートイオン換算値）を根拠として、安全係数100で除したADI0.0045 mg/kg体重/日。

急性参照用量につきましては、ADIと同様に、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量0.45 mg/kg体重/日（パラコートイオン換算値）を根拠として、安全係数100で除したARfD0.0045 mg/kg体重としたいと思います。

よろしいでしょうか。

（同意の意思表示あり）

○小野座長

それでは、多少修文が必要な部分があるかと思いますが、そちらは事務局でまとめたいただくことにして、今後の進め方について、御説明をお願いします。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

本日いただいた御意見を踏まえて、再度修正した評価書案をメールでお送りさせていただきますので、御確認のほどよろしくお願いいたします。

○小野座長

今、事務局から説明がありましたとおり、修文したものを一度メールで先生方にお送りしていただきますので、確認のほどよろしくお願いいたします。

そのほかに事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

本剤の審議については特にございませんで、日程になります。

本日は、本年度最後の本調査会でございます、1年間、また、選任もありますので、2年間ありがとうございました。

次回は、4月21日木曜日を予定してございますが、選任も途中にありますので、どういった開催内容にするか、開催するかどうかも含めまして、改めてできるだけ早く御連絡するよういたします。

ありがとうございます。

以上になります。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、パラコートを3回にわたって議論していただきましたが、無事にまとめることができそうです。

ありがとうございました。

次回の開催については、年度明けということで、また改めて事務局から連絡があるということですが。

その他、先生方若しくは事務局から何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。よろしいようですので、本日の会議はこれで終了させていただきたいと思えます。

皆さんありがとうございました。

以上