

# 食品安全委員会農薬第三専門調査会

## 第8回会合議事録

1. 日時 令和3年3月12日（金） 14:00～14:55

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（フェナリモル）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）

平林座長代理、小澤専門委員、久野専門委員、栗形専門委員、古武専門委員、  
山手専門委員、山本専門委員、渡邊専門委員、若栗専門委員

（専門参考人）

増村専門参考人、義澤専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、  
中井専門官、塩澤係長、藤井専門職、町野専門職、瀬島専門職、海上参与

5. 配布資料

資料1 農薬に関する専門調査会での審議状況一覧

資料2 フェナリモル農薬評価書（案）（非公開）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 食品安全委員会での審議等の状況

机上配布資料 フェナリモル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから第8回農薬第三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しましたように、本日の会議につきましては、新型コロナウイルス感染症のまん延防止のため、Web会議システムを利用して御参加いただく形で行います。

本日は農薬第三専門調査会の専門委員の先生方9名、専門参考人の先生方2名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

本日は〇〇が御欠席のため、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

よろしく申し上げます。

〇 〇〇

それでは、議事を進めます。

どうぞよろしくお願いいたします。

本日の議題は、農薬（フェナリモル）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また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、農薬第三専門調査会専門委員等名簿のほか。

資料1として、農薬に関する専門調査会での審議状況一覧。

資料2として、フェナリモル農薬評価書（案）。

資料3として、論点整理ペーパー。

資料4として、食品安全委員会での審議等の状況。

また、机上配布資料が6点ございまして、机上配布資料1が回答の内容、机上配布資料2-1から2-5が文献等の情報になります。

資料については以上でございます。不足等がございましたらお申し付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、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。対面の会議と同様でございます。

2点目、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、挙手機能を御利用ください。次に、事務局また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いただいて、発言の最後に「以上です」とおっしゃっていただいて、マイク

をオフにする対応をお願いします。

3点目ですが、接続不良時の対応となりますが、会議中通信環境により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、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。画面下のカメラ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、一旦退室いただいて、再度入室いただくことをお試しいただくようお願いいたします。

以上が注意事項となります。よろしくお願いいたします。

○ ○○

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。

○ ○○

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申し上げます。

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

○ ○○

先生方、提出いただいた確認書につきまして、相違ございませんでしょうか。

それでは、農薬（フェナリモル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めまして、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○ ○○

よろしくお願いいたします。

それでは、資料2、農薬評価書（案）フェナリモルを御覧ください。

まず、本剤の審議の経緯でございますけれども、4ページに記載をしております。

2011年に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請を受けたものでございまして、農薬第三専門調査会で昨年11月以降、御審議をいただいているものでございます。

本剤の概要につきましては、8ページに記載のとおりでございまして、殺菌剤となっております。

構造式、開発の経緯等については記載のとおりでございます。

本剤でございますけれども、前回、今年の1月の調査会におきまして、食品健康影響評価におけるばく露評価対象物質の設定まで御審議をいただいたところでございます。

その調査会におきまして、フェナリモル投与によってラット及びマウスで認められた繁殖能に対する影響、具体的には雄における性行動の発現抑制、雌における妊娠期間の延長及びそれに関連する分娩障害等に関しまして確認事項が出されました。

今回、その回答、また回答に伴う引用文献が提出されたところでございますので、そち

らについて御審議をいただければと思います。

初めに、既に審議済みのところにつきましては、各担当の先生方から追加のコメント、修文等はいただいているところがございます。

具体的には、9ページ10行目から動物体内運命試験について記載がございます。〇〇、〇〇、〇〇から、追加のコメント等はない旨、いただいているところがございます。

また、19ページ19行目からは、植物体内運命試験の記載がございますが、〇〇からは特段の修正コメントはない旨、いただいているところがございます。

32ページの2行目から、一般薬理試験の記載がございますけれども、一般毒性に関しまして〇〇、〇〇、〇〇、〇〇からは特段コメントはない旨、頂戴しているところがございます。

そうしましたら、確認事項の回答の御説明の前に、今回、事務局のほうで生殖の試験のところ追加の確認をお願いしたところがございますので、そちらから先に御説明をさせていただきたいと思います。

〇 〇〇

その前に、動物体内試験、植物体内試験、毒性試験等、先生方、御意見ないということでしたが、それでよろしゅうございますでしょうか。

では、続けてください。お願いします。

〇 〇〇

それでは、評価書案53ページ、10行目から御覧いただいてよろしいでしょうか。

ラットの発生毒性試験①でございます。

54ページの5行目から【事務局より】を記載しておりますが、この試験での20 mg/kg体重/日以上投与群の胎児における腰肋骨につきまして、同投与群における母動物の毒性が重篤でないと考え、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDのエンドポイントとする案として、扱いについてお伺いをしていたところがございます。

こちらは、〇〇と〇〇からは、事務局案に御同意の旨、コメントを頂戴しているところがございます。

〇〇からは、用量依存的に発現頻度が増加しているのが剤のプロファイルと考えますが、ARfDの対象にするべき形態変化ではないと考えます。動物のロットで変わる形態変化ですというコメントを頂戴しているところがございます。

同じような内容でもう一点お伺いをしていたところがございます、評価書83ページに飛んでいただければと思います。

83ページの2行目から、こちらはラットでの2世代繁殖試験と発生毒性試験で認められた水腎症の可逆性の検討に関する試験でございます。

こちらについても投与群の胎児で認められた頸肋骨と第14肋骨につきまして、先ほど御説明をしたとおりに同様に、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDのエンドポイントとするかどうかお伺いをしていたところがございます。

こちらについても、〇〇、〇〇からは事務局案に御同意の旨、コメントをいただいております。

〇〇からは、形態変化の型及び頻度から考えるとARfDのエンドポイントにするには根拠が弱いと考えます。自然発生性にも発現し、かつ動物のロットにて差が出る形態異常であることから、対象とすべきではないと考えますというコメントを頂戴しているところでございます。

こちらの2試験につきまして、まずARfDのエンドポイントとするかどうかというところを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。

〇 〇〇

ありがとうございました。

そうしましたら、今の2点につきまして、まず〇〇から御意見をいただけますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

過剰肋骨はケース・バイ・ケースで悩ましいところなのですが、まず54ページのほうの結果から考えますと、確かに用量依存的で、実験的に投与1回で過剰肋骨に出るのですが、やはりある程度用量を高くしないと出ないことがある半面、出たり出なかったりという形態変化であることから、私はあまり過剰肋骨をARfDの対象にするべき変化ではないと考えているのです。特にこの発生毒性試験では母動物に影響がある用量で出ているということもありますので、〇〇としてはARfDの対象にしなくてもいいのではないかと考えております。ただ、絶対に嫌だということではございません。

同じように84ページも、こちらはそんなに頻度が高なくて、20 mgあるいは35 mgとほぼ同じ用量を投与しているのにもかかわらず、過剰肋骨の発現頻度に全く再現性がないところもございますので、総合的に今回については母動物に影響が出ている用量であるということからARfDにしなくてもいいのではないかと考えました。

毒性の先生方から御意見いただければと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

そうしましたら、〇〇はいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇でございます。

〇〇の御意見を伺いまして、かなりしっかりデータも見ていただいているし、根拠も納得できるので、この2試験のARfDを認めなくても大勢に影響はないと思いますので、ARfDとしないという意見に変更します。

すみません。以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、○○はいかがでしょうか。

○ ○○

○○でございます。

私は生殖システムとしては形態学的に専門としておりましたが、催奇形性は専門外なので、申し訳ございませんが、先生方の御判断にお譲りしたいと思います。

中途半端な答えですすみません。以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、毒性の先生方でどなたか御意見はないでしょうか。

○○、同意ですね。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。参考までに教えていただきたいのですけれども、ロットで変わる形態変化ということで、背景的な出現状況と今回の出現状況の比較というのは、何かその辺りは知見があるのでしょうか。教えてください。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

○○、ありがとうございます。

過剰肋骨は、まずSDラットとWistarラットよっても発現頻度が異なっておりまして、Wistarラットは50%以上の動物が出てきたりします。

また、SDラットも背景データ値はマックスで20%切るぐらいですけれども、0.何%から14~15%だったと思います。これは日本で5年間で集めたデータなのですけれども、過剰肋骨が出ております。

こちら常にも15%出るのではなくて、80匹の試験をやっても0%である試験もあったり、もう80匹やって二十何%、過剰肋骨が出るというものでございます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。状況はよく分かりました。

ということは、ここに書いてあるように、私もARfDの対象としないことのほうがいいのかという気がしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

○○もよろしゅうございますか。

そうしましたら、確かにこれは結論には影響しないというものの、今後の議論の種として大事な議題だと思いましたので、少し丁寧に説明をいただきました。○○、ありがとうございました。

それでは、これはARfDにはしないということで、事務局はよろしゅうございますか。

○ ○○

承知いたしました。

ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございました。

そうしましたら、引き続き、説明を続けていただけますか。

○ ○○

事務局でございます。

それでは、先ほど御説明しそびれましたが、今回、遺伝毒性試験についても審議済みでございまして、56ページの1行目から記載をしておりますが、○○、○○から追加のコメントがない旨、頂戴しているところでございます。

○ ○○

○○もよろしゅうございますか。

ありがとうございました。

では、続けてください。

○ ○○

それでは、57ページの12行目からその他の試験というところで、こちら各試験については前回までで御確認をいただきました。

今回、確認事項の回答が出てきましたので、それを踏まえて80ページの16行目から、＜繁殖能に対する影響の機序検討試験のまとめ＞というところの記載について、若干追記等を行ったところでございます。そちらについて御説明をいたします。

初めに、80ページの17行目からの各メカニズム試験のまとめでございますけれども、こちらは前回審議時に御確認をいただきましたが、各メカニズム試験結果を再度確認をいたしまして、若干情報の追記等を行いました。

80ページの20行目、また24行目のところについて、今回、○○から御修文をいただいたところでございます。

82ページまで進んでいただいて、13行目から＜繁殖能に対するヒトへの外挿性について＞という記載を今回追記させていただきました。

こちらを説明させていただきますが、その前に確認事項の回答についても全体的に御説

明をさせていただきたいと思いますので、机上配布資料1を御覧ください。机上配布資料1の2ページの2行目から回答の本体となっております。

今回、回答でございますけれども、既に抄録に書かれております実験動物の繁殖性に及ぼす影響及びヒトへの外挿性という「資料No.3、繁殖参考5」というものがございしますが、それを再度詳細に考察として出されているところがこの回答書の大半となっております。

本回答では、その詳細を記載し、根拠となる引用文献が添付されているというものでございます。また、この考察がなされた1980年以降の文献調査を行って、そのまとめも記載したところでございます。

2ページの8行目からは、各メカニズム試験が実施された結果として、1から5に示す結論が考えられたというものが書かれておりまして、これらのデータがげっ歯類においてフェナリモルが視床下部でのテストステロンからエストラジオールへの変換を阻害することによって、雄の性行動の発達と発現を抑制するという結論を裏づけるということがまず述べられております。

2ページの28行目から36行目にかけては、性分化の形成と維持に関して、その発生時期及び関連するホルモンに種差があるということに関する記述となっております。

出生前の発達が不十分なラット、マウス、ハムスターでは、出生後に主に性的に発育すると書かれております。

フェナリモルの胎盤通過性は限定的と考えられたということと、踏まえまして出生前に中枢神経の性分化が起こる種では、母体が少量のフェナリモルにばく露されたとしても子宮内で胎児に悪影響を引き起こす可能性は低いと考えられたという考察となっております。

その下の2ページの37行目から3ページの21行目にかけては、性分化に関与するものは種差があるという内容で考察がまとめられております。

具体的には3ページの3行目からでございますけれども、最終的に性分化に影響を与える代謝物としまして、ラットではアロマターゼによってテストステロンからエストラジオールに変換され、エストロゲン受容体に作用する。一方、モルモットやアカゲザルでは、ジヒドロテストステロンが性分化に影響を与える代謝物として作用するという考察が書かれております。

また11行目の後半からですが、ジヒドロテストステロンがアカゲザルとモルモットの両方で性特異的な行動パターンの形成にも寄与しているということ踏まえまして、ラットではテストステロンからエストラジオールへの変換が優勢であるが、モルモットや非ヒト霊長類ではジヒドロテストステロンの産生が重要な役割を担っている。フェナリモルについて、ラットにおけるテストステロンからジヒドロテストステロンへの代謝に影響はなかったという結果も踏まえて、性行動におけるアロマターゼの役割がラット、マウス、ハムスターに限定され、ヒトの男性の性行動の発達及び維持に影響を及ぼさないとする結論を支持するという考察となっております。

その下、3ページの22行目からは、アロマターゼの活性の種差に関しましての考察が書



かれていますのでございます。

アロマターゼ活性について、ヒトでは肝臓や脂肪組織、性腺等、多くの組織で検出されたということが述べられておりました、ラットとは対照的にヒトではアロマターゼの広範囲の分布及び高い活性レベルが、中枢及び末梢でのテストステロンからエストラジオールへの代謝能に大きく寄与していることを示すという考察が書かれております。

またその下、3ページ33行目からは、今回認められておりますが、ラットとマウスでの繁殖能に対する種差に関しまして考察が書かれております。

こちら、主にテストステロンの血中レベルが違うことによってそういった種差が生じるのではないかという考察になっておりました、4ページの2行目からでございますが、マウスですとフェナリモルの繁殖影響に対する感受性がラットと比較して低いと考えられたが、その違いはマウスの血漿中テストステロン濃度が高いことに起因する可能性があるという考察でございます。

結果として、ラットで認められたものと同程度の繁殖能力の低下を生じるには、より高用量のフェナリモルが必要と考えられるという記載となっております。

その下、13行目からはウサギの話でございます。

ウサギでは、今回はフェナリモル投与によって繁殖能に対する影響は認められなかったところでございます。

こちらについても、ウサギではホルモンに対する耐性がある、血中のテストステロン濃度がラットの2倍程度であるということも関連している可能性があるという考察が書かれております。

また、その下19行目からは、ヒトの男性の性的不能症では、アロマターゼ阻害剤による性的感受性を増加させる療法が用いられてきたということが書かれております。

こちらは、具体的にはヒトの乏精子症に対して、テストラクトン投与することによって、その対象者での精子量が増えたということが報告されている文献でございます。

以上のようなところから、今回のフェナリモル投与によって、繁殖能に対する影響につきましては、ヒトでは起こり難いものと考えられたという考察の結びとなっております。

また、その下、4ページの34行目からが、上記の考察がされた1980年以降の文献をPubMedで調査したところが記されております。

具体的には37行目から次のページにかけてですけれども、雄ラットへのアロマターゼ阻害剤投与によって、テストステロンによる交尾行動を抑制することが1980年代以降の文献でも報告されていることが書かれております。

また、5ページの4行目から、アロマターゼ阻害剤によるヒトの男性への性行動に対する影響についての文献が3本紹介されております。ヒトではアロマターゼ阻害剤であるテストラクトンあるいはエストロゲン受容体拮抗薬であるタモキシフェンを男性に投与した場合、性機能への影響はなかったことが報告されているというものでございます。

8行目からですが、「また」として、男性の性機能維持にはテストステロンの芳香族化

が重要でないとする文献が認められた。

さらに、健常な若い男性を対象とした研究では、性的機能の維持にはテストステロンが重要であって、アロマトラーゼ阻害剤であるテストラクトンによる血中エストロゲンの低下は性的行動に影響を与えないことが報告されていることが記されているものでございます。

最後ですけれども、13行目から「以上の調査から」としまして、ヒトではアロマトラーゼ阻害が男性の性機能への影響を与えないとする文献が複数あることから、フェナリモルは人においてアロマトラーゼ阻害作用を介して、男性の生殖能力に負の影響を与えることはないものと考えられるという考察となっているところでございます。

今、御説明をいたしました回答でございますけれども、こちらを踏まえまして、評価書案にお戻りいただいて、82ページの13行目からでございます。

<繁殖能に対する影響のヒトへの外挿性について>というところ、前回の調査会でも若干こういった記載を評価書の中に入れてはどうかという御議論をいただいたところかと思えます。

82ページの14行目からでございますけれども、ラット及びマウス以外の動物の動物における脳の性分化や性行動の発達及び発言に関してという記載から、前の81ページの脚注のところに引用しておりますが、成書、2020年に発行されたものから参照いたしまして、ラット、マウス以外の動物での情報を追記しております。

具体的には、ヒツジにおいてもラット及びマウスと同様にエストロゲンが主な因子であることが示唆されている一方で、先ほどの回答にもありましたとおり、モルモットやアカゲザルではエストロゲンではなくてアロマトラーゼの作用を受けない5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロンが重要な役割を担っていると考えられているところでございます。

19行目から23行目の記載につきまして、事前にお送りした際の記載でございますが、若干その後、事務局で情報を追記いたしましたので、24行目から28行目の記載に修文をさせていただきます。24行目からの記載で御確認をいただきたいと思えます。

一方、「ヒトでは」としまして、エストロゲンが必ずしも決定的な因子ではない可能性も示唆されておりますが、ヒトの脳の性分化等についてはまだ十分解明されていない点も多いということが、62番の成書の中でも示唆されているところでございます。

フェナリモル投与によって、ラット及びマウスで認められた繁殖能に対する影響に関しまして、今回はメカニズムが明らかとならなかった毒性所見もございまして、また、今回提出された回答を踏まえましても、現時点でヒトへの外挿性を十分に否定できる科学的知見は得られていないと考えられたという記載案としております。

この記載案につきまして、今回、〇〇、〇〇、〇〇から事務局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。

そうしましたら、繁殖能に対する影響のまとめに関する記載につきして、事務局からの説明は以上となりますので、御確認いただければと思えます。

○ ○○

ありがとうございました。

そうしましたら80ページからの修文と、回答に基づく82ページの修文、あるいはボックスについて、改めて〇〇、〇〇、何か追加の御意見はございますでしょうか。

〇〇はないようですが、〇〇はありますか。

〇〇、お願いします。

○ 〇〇

〇〇でございます。

評価書案を送っていただいたときに気づいていなかったのだと思うので、申し訳ございません。

82ページを御覧になってください。13行目の繁殖能に対する影響のヒトへの外挿性の部分は、送っていただいたときにもう既に評価書案に載っていましたね。

○ 〇〇

はい。送付させていただいた際は記載しておりまして、送付から本日までの間に19行目から23行目の記載を。

○ 〇〇

分かりました。

送付していたときちゃんと見ていなかったかなというところがあったので、訂正していただくとうれしいです。

16行目から読みます。「一方、モルモットやアカゲザルでは、エストロゲンではなく、アロマトラーゼの作用を受けない5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロンが」と書いてありますが、アロマトラーゼというのは酵素であって、テストステロンをエストロゲンに変換するものです。

5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロンは、テストステロンを $\alpha$ リダクターゼという酵素が変換してジヒドロテストステロンにするので、「作用を受けない」というよりは、「関与しない」という言い方にしたほうがいいと思います。

すみません。前に気づいておけばよかったのですが、先ほど、この会議の前に読み直したときにあれと思ったので、意見を述べさせていただきました。

ほかの点につきましてはよいと思います。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございました。

つまり、アロマトラーゼで転換されるのではないということが分かるようにすればいいということですね。

事務局、よろしゅうございますか。

○ 〇〇

かしこまりました。

○ 〇〇

よろしく願いいたします。

ほかに、追加の御意見等はございませんでしょうか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

ちょっと確認なのですが、最終的にはヒトの繁殖能に関するメカニズムが云々と書いてあるところなのですが、十分解明されていないということで、「外挿性を十分に否定できる科学的知見は得られていないと考えられた」ということに対して、今回、来ました机上配布資料1の最後の5ページのところ、先ほど御説明いただいた「男性の生殖能力に負の影響を与えることはない」ということとは、要するに意見は逆だという理解でよろしいのですね。基本的に、我々の評価書においては、アゲインストな意見だということでもいいのですね。

〇 〇〇

そのような立場で書かれていると思いますが、〇〇。

〇 〇〇

いや、確認だけです。

〇 〇〇

〇〇、ありがとうございます。

事務局から説明があったように、今回、もう一回ちゃんと文献をサーチして、成書も含めて公表文献を見てと申し上げたにもかかわらず、ほとんどがいわゆる内分泌かく乱問題の前のような古い文献ばかりであり、2000年後半、2005年以降に例えばキャンディニューロンとかキスペプチンとか新しいコアとなるようなものが次々と判明してきたにもかかわらず、それには一切触れられないような非常に古い考察なのです。

その当時としてはメカニズム試験はきちりされていたでしょうけれども、少なくとも21世紀の科学でメカニズム試験が行われたのが一つもないし、その考察もされていないというのが私の認識です。多分、〇〇なり〇〇は御賛同いただけると思いますが、そのような認識でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇いかがでしょう。

〇 〇〇

ありがとうございます。分かりました。

ということは、机上配布資料の5ページのところの書きぶりでは不十分だということ、どこかこの評価書の中に含めておく必要はないですか。

あるいは、この議事録で残るのでしたら、今の私の議論で十分かと思います。

以上です。ありがとうございました。

〇 〇〇

ありがとうございました。

そうしましたら、評価書には残さず、議事録でよろしいという御意見でよろしゅうございますが。

では、事務局、そのようにお願いします。

○ ○○

はい。

先ほど、○○が挙手されていらっしゃいました。

○ ○○

○○、どうぞ。

○ ○○

○○のおっしゃることを私も感じておりました。

この申請者たちは、性分化が起きての性行動とある程度成熟してからの性行動について分けて考えていなくて、ごちゃ混ぜになっているので、ラットでもここでアロマターゼ阻害によって幾つかの生殖阻害は起きていますけれども、基本的にはジヒドロテストステロンがいろいろ作用をして雄の生殖行動をコントロールしていることは分かっていることなので、それは論じていなくて、ラットもそういうことあるのだということもなく、ヒトはこうなのにラットは違うぞという感じで論理が進められて行きますし、引用文献を見ると○○がおっしゃったように古いものばかりで、最近のものを使用していないなというところがあったので、私も○○の御意見と同感です。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

○○、追加はよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

そうしましたら、繁殖のところはこれよろしゅうございますでしょうか。

では、事務局、次の説明をお願いします。

○ ○○

最後、食品健康影響評価のところを御説明いたします。

評価書案86ページを御覧ください。

食品健康影響評価ですけれども、冒頭、御説明をいたしましたとおり、前回の調査会におきましてばく露評価対象物質の設定までは御確認をいただいているところでございます。

念のため、86ページの24行目から37行目にかけて、今回認められた繁殖能に対する影響の記載等が前回御確認をいただいたままの記載でございますけれども、追加の修正等がな

ければこのままとさせていたければと思います。

評価書案87ページ6行目から、ADI及びARfDの設定に係る記載でございますけれども、御説明につきましては89ページ、【事務局より】（今回記載）というものがございまして、そちらを御覧いただければと思います。89ページの真ん中よりちょっと上のところでございます。

御説明をいたします。

ラットとマウスで認められた繁殖能に対する影響に関しては、先ほど御説明をいたしましたとおり回答が提出されましたので、食品健康影響評価の記載案につきまして、修正の有無を含めて御確認を事前をお願いしていたところでございます。

以下、①から③にADIとARfDの設定につきまして、改めて事務局で整理をいたしまして、御確認をお願いしていたところでございます。

順番に御説明します。

①ADIについてでございます。

ラットを用いた3世代繁殖試験の最小毒性量で認められた生存産児数減少につきまして、抄録ではラットで認められた分娩障害に関連する所見であって、分娩障害が黄体機能の維持によるものと考えられることから、ヒトでは起こることはないと考えられているところでございます。

現在の案では、ヒトへの外挿性がないことを示す十分な情報が得られていないと考えまして、ADIの設定に係るエンドポイントとしまして、当該試験の最小毒性量0.6 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.006 mg/kg体重/日をADIと設定する案としていたところでございます。

その下、②でございます。こちらは、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDについてでございます。

ラットを用いた2世代繁殖試験①のF<sub>1</sub>の親動物の雄で認められた受胎率の低下につきまして、こちらはこれまでにメカニズムは明らかとなっておりますが、妊婦等に対するARfDのエンドポイントとする案でよろしいか、扱いについてお伺いしておりました。

また、ARfDのエンドポイントとする場合ですが、ラットを用いた3世代繁殖試験においては、無毒性量1.7 mg/kg体重/日という値が、エンドポイントとして交尾率と繁殖率の低下というところで得られております。これらを用量設定の差によるものと考えて、周産期における雄の脳の性分化に関与する中枢神経系へのフェナリモルの影響に対するラットでの無毒性量を1.7 mg/kg体重/日とする案でよろしいかというところを御検討をお願いしておりました。

その下、③でございます。今度は、一般の集団に対するARfDについてでございます。

先ほど御説明をいたしましたとおり、確認事項の回答において、アロマターゼ阻害剤が成人のヒトの男性への性行動に対して影響を及ぼさないという文献が引用されておりますけれども、今回、評価書の中にも記載をしておりますアロマターゼ活性阻害試験では、そ

ういった文献で用いられているアロマトターゼ阻害剤のテストラクトンに比べて、フェナリモルのアロマトターゼ阻害作用がより高い可能性を示す結果が得られております。

この点も考慮しまして、やはり現時点においてヒトへの外挿性を十分に否定できる科学的知見が得られていないと考えて、雄の性行動の発現抑制に起因する可能性のある影響として、ラットを用いた2世代繁殖試験②において、P世代の親動物における交尾率及び繁殖率低下に対する無毒性量3.0 mg/kg体重/日が得られていることから、一般の集団に対しては、これを根拠として、安全係数100で除した0.03 mg/kg体重をARfDと設定する案としているところでございます。

以上、①から③についてお伺いをしておりましたが、〇〇、〇〇ともに、先ほどいただいたコメントと同様に、回答書からはヒトへの外挿性を否定できる科学的知見が得られていないことから、いずれも事務局案でいいと思いますという旨、コメントを頂戴しているところでございます。

食品健康影響評価につきまして、事務局から説明は以上となります。

よろしく願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございました。

そうしましたら、このADIあるいはARfDの決め方について、〇〇、〇〇、追加の御意見はよろしゅうございますでしょうか。

ほかの毒性の先生方はいかがでしょう。特に御異論はございませんか。

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

ありがとうございます。

やはりちょっと気になるのは、ADIに関して言えば、ヒトへの外挿性がないことを示す情報が十分に得られていないということを考えれば、10×10プラスアルファは要らないのかという議論はしておく必要があるような気がするのですけれども、ちょっと考え過ぎでしょうか。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

どうでしょうか。

〇 〇〇

どうなのでしょうかとということです。

過去の剤も含めて、そういうものがあるか、ないかという事務局からの回答をいただければいいかなと思いますけれども、どうでしょうか。

よろしく願いします。

〇 〇〇

事務局です。

ふだん、動物の試験からヒトに対するADIを決める場合は、基本的な考え方なのですが、種差10、個体差10、合計で100ということで考えていただいている、特にヒトへの感受性が高いことが分かっている場合ですとか、懸念される場合は、もしかしたら追加いただくとか、その所見が重篤である場合に追加いただくことになるかと思えます。

逆に、外挿性がないとか、ヒトで試験がやってあるような場合は、この種差の部分の安全係数を、もともと10程度のものを減じていただく場合もあるかと思うのですが、デフォルトが10×10の100というところで、感受性を考慮してケース・バイ・ケースで御判断いただくことになるかと思えますので、今回の作用に関してヒトで特に感受性が強くなる可能性があるかどうかというところは、御意見をいただいて御検討いただくような形になるかと思えます。

○ ○○

ありがとうございます。

○○。

○ ○○

ありがとうございます。

感受性が高いかどうかというよりも、ヒトに対する情報が十分に得られていないというところをどう解釈するかというだけの議論なのです。

○ ○○

申し訳ございません。

こちらの書きぶりは、もともとJMPRでヒトへの外挿性がないということで、ADIの設定に用いることが適当でないという判断されていることと、今回の回答でヒトに対してこのような作用が出ないという説明がされていることを受けての外挿性の説明とお考えいただければと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

過去の剤について全ては私も記憶がありませんけれども、ヒトへの外挿性がないことを示す情報が十分に得られていないという前文を基に、10×10プラスアルファしたということは過去の剤においては無いという理解でいいのですね。

○ ○○

そういったケースはございません。

○ ○○

分かりました。ありがとうございました。

ちょっと議論しておいたほうがいいかなと思ったもので、質問させてもらいました。

○ ○○



よろしゅうございますでしょうか。

そうしますと、JMPRの判断はかなり古い情報に基づいて行われたということで、これはこの後見直されるということになりましょうか。

〇〇。

〇 〇〇

ありがとうございます。

JMPRの評価というのはコーデックスからの依頼によって行われますので、それが例えば“periodic review”がいつ入るか分からないのですけれども、もしどこかの国がということは可能性としてはありますけれども、少なくとも今年まではないかなというのがもう既に公表されていることです。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしましたら、ほかに特に御意見がないようでしたら、ADIとARfDはこの評価書案で皆様よろしいということで、ほかに御意見はありませんか。

〇〇からのアロマトーゼのところの書きぶりは少し直していただくとしても、それ以外に特に大きな修正はなかったかと思えます。

本日の審議を踏まえまして、フェナリモルの許容一日摂取量、ADIにつきましては、ラットを用いた3世代繁殖試験における無毒性量である0.6 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI 0.006 mg/kg体重/日。それから、妊婦または妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量、ARfDにつきましては、ラットを用いた3世代繁殖試験における無毒性量である1.7 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したARfD、0.017 mg/kg体重。一般の集団に対する急性参照用量、ARfDにつきましては、ラットを用いた2世代繁殖試験②における無毒性量である3.0 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したARfD、0.03 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

〇 〇〇

ありがとうございました。

そうしましたら、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。

〇 〇〇

御審議ありがとうございました。

そうしましたら評価書案ですけれども、本日、〇〇から追加で御修正いただいたところ以外は基本的に修正がないということですので、事務局のほうであとは修正してしまっ

よろしいでしょうか。

もし、もう一度お送りさせていただいたほうがよろしいようでしたら、御指示をお願いします。

○ ○○

○○はよいそうです。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局のほうで修正させていただきます。

もし何かございましたら、また先生方に御連絡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。

○ ○○

そのほか、何かありましたか。

○ ○○

それでは、資料4の御説明をさせていただきます。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

1ページの資料がございます。資料4食品安全委員会での審議等の状況という資料をお手元をお願いいたします。よろしいでしょうか。

前回の本調査会後の状況になります。

リスク管理機関からの意見聴取は、こちらにございます7剤についてございました。

また、2番の1剤につきまして、国民からの意見・情報の募集をしているところでございます。

また、3番の4剤につきまして、リスク管理機関に通知をしたところでございます。

ありがとうございました。

以上になります。

○ ○○

ありがとうございました。

以上、事務局から説明がありましたけれども、何か御意見、御質問はありませんでしょうか。

特にないようでしたら、続きまして事務局より、今後のことにつきまして説明をお願いいたします。

○ ○○

日程でございます。

本調査会につきましては、次回は4月12日月曜日の開催を予定しております。

今日は、本年度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。

事務局からは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

では、以上でよろしゅうございますでしょうか。

そのほか、事務局から何かございませんか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

そうしましたら、本日の会議を終了させていただきます。

先生方、本当にどうもありがとうございました。

○ ○○

先生方ありがとうございました。

質問等ないようでしたら、御退室をお願いしたいと思います。

以上