

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第14回会合議事録

1. 日時 令和3年11月8日（月） 14:00～17:02

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（グルホシネート）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）

赤池座長、平塚座長代理、稲見専門委員、佐藤専門委員、篠原専門委員、
清家専門委員、豊田専門委員、中塚専門委員、野村専門委員、藤本専門委員、
森田専門委員

（専門参考人）

堀本専門参考人

久米専門参考人（農薬第五専門調査会専門委員）

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、近藤評価第一課長、栗山課長補佐、横山課長補佐、糸
井専門官、中井専門官、藤井専門官、原田係長、高橋専門職、町野専門職、三枝係員、
宮木係員、海上技術参与

5. 配布資料

資料1－1 グルホシネート（総合評価）（案）（非公表）

資料1－2 グルホシネート農薬評価書（案）（非公表）

資料1－3 グルホシネートP農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料1 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく
報告について

参考資料２ 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順
机上配布資料 グルホシネート参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、ただいまから第14回農薬第二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の防止のため、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。

本日は農薬第二専門調査会の専門委員11名に御参加頂いています。○○から急遽御欠席という御連絡が入りました。

また、専門参考人1名に御出席いただいております。

○○におかれましては、今回、当庁にて御出席いただいております。

また、農薬第五専門調査会御所属の○○にも今回専門参考人として御参加いただいております。ありがとうございます。

食品安全委員会からは2名の委員が出席の予定でございます。

それでは、以後の進行を○○にお願いしたいと思います。

○ ○○

○○でございます。

久しぶりに東京のほうに参りまして、食品安全委員会の会議室から参加させていただきます。よろしくお願いいたします。

それでは、議事を進めさせていただきます。

本日の議題は農薬（グルホシネート）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料の確認をお願いいたします。

○ ○○

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、農薬第二専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1-1として、グルホシネート（総合評価）（案）、

資料1-2として、グルホシネート農薬評価書（案）、

資料1-3として、グルホシネートP農薬評価書（案）、

資料2として、論点整理ペーパー、

また、参考資料1として、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手

順」に基づく報告について、

参考資料 2 として、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順、こちらは最後に御説明させていただきます。

また、机上配布資料は 7 点御用意しております。

机上配布資料 1 が重版の際にまとめさせていただいていますコメント、

机上配布資料 2 がグルタミン合成酵素阻害に関するまとめの表、

机上配布資料 3 と 4 が御審議に御利用いただく公表文献、

机上配布資料 5 がラットの発生毒性試験の参考資料、6 がイヌの 28 日の試験の参考資料、

また、机上配布資料 7 につきましては先ほどメールでお送りさせていただきました。お手元に届いておりますでしょうか。よろしいですか。

資料に不足等ございましたら、随時お申し付けいただければと思います。

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

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

2 点目、発言時の内容でございますが、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、挙手機能を使用して挙手いただくことも可能です。次に、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭にお名前を発言いただいた上で御発言を開始いただき、発言の最後に「以上です」とおっしゃっていただいて、マイクをオフとする形で御対応をお願いいたします。

3 点目、接続不良時ですが、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ず、議論内容が分からない状態が続くようでしたら、お手数ですがチャット機能を使用して状況を御連絡ください。

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。

○ ○○

どうもありがとうございます。

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。

○ ○○

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、御提出いただきました確認書につきまして相違はございませんでしょうか。

よろしいですね。どうもありがとうございます。

それでは、農薬（グルホシネート）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

そうしましたら、よろしくお願いいたします。

グルホシネートでございまして、今回お配りしている資料は資料 1－1 から 1－3 までの三部構成となっております。

前回の審議におきまして、資料 1－2 のグルホシネートにつきまして、遺伝毒性の試験まで御審議いただきましたので、今回、引き続きその他の試験から御審議をお願いできればと考えております。

また、前回の御審議を踏まえまして、評価書のほうを修正したところもございますので、そちらも併せて確認いただければと考えております。

そうしましたら、資料 1－2 のグルホシネートの評価書案からお願いいたします。

まず、剤の概要をもう一度御説明いたします。11ページをお願いいたします。

用途は除草剤でございまして、グルホシネートはアミノ酸系の除草剤となっております。グルタミン合成酵素阻害により殺草効果を示すと考えられているものでございます。グルホシネートにつきましては、光学異性体の混合物、ラセミ体として用いられているものでございます。

前回の審議を踏まえまして修正を行った点を御紹介させていただきます。45ページをお願いいたします。

1 行目から、前回の審議におきまして、グルタミン合成酵素活性の変化の取扱いについて御審議いただきました。その審議の結果を踏まえまして、そちらのまとめの記載を今回新たに御提案させていただいております。各試験、亜急性毒性試験、慢性毒性及び発がん性試験、その他の試験の一部におきまして、脳、肝臓、腎臓のグルタミン合成酵素阻害が測定されております。前回の審議におきまして、グルタミン合成酵素活性の低下については、統計学的有意差に加えて、肝臓、腎臓では病理組織学的変化、脳では病理組織学的変化のほか、神経症状の変化が併せて認められる場合には毒性影響と判断したというような記載案を御提示しております。

○○、○○、○○からは、了解の旨、御意見をいただいております。○○からは、前回の審議を受けてまとめていただいたのですが、毒性影響とした試験がなく、とってつけた感じもします。実際には、グルタミン合成酵素活性の低下と神経症状の因果関係が明確でない等により、毒性影響ではないと判断しているわけですのでということでコメントをいただいております。であれば、単純にグルタミン合成酵素活性の低下については、病理組

織学的又は神経症状との関連は明らかではなく、毒性影響と判断しなかったとするほうがよいように思いますとのコメントをいただいております。

本日、この後その他の試験におきましても、グルタミン合成酵素活性を測定した試験がございまして、そちらの試験の中で神経症状との関連等も御審議いただく予定としております。それらを踏まえて、今回、ここの記載につきまして、御確認、御審議をお願いできればと考えております。

続きまして、亜急性毒性試験の中ですけれども、50ページまでお進みいただければと思います。

18行目からの（9）ラットの亜急性神経毒性試験でございまして、次のページの7行目から10行目の記載、グルタミン合成酵素活性の変化に対する判断の記載がされてございましたけれども、まとめを記載されましたので、こちらは記載を削除する案としております。

〇〇、〇〇から御了解の旨、御意見をいただいております。

亜急性毒性試験につきましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、重要な部分を含んでおりますので、まずここまで先生方に御検討いただきたいと思います。

では、45ページのほうに戻っていただけますでしょうか。

前回、先生方に御議論いただきまして、その内容を45ページの1行目から8行目までの間で取りまとめていただいております。先ほど説明いただきましたように、私、〇〇、〇〇からは特にコメントがないということでございましたけれども、〇〇からは、ここにありますように、確かにおっしゃるとおりのところもありまして、ちょっととってつけたようなところがあるということで、グルタミン合成酵素活性の低下については、病理組織学的変化ということなんでしょうか。又は神経症状との関連は明らかでなく、毒性影響と判断しなかったとするほうがよいように思いますという御意見もいただいているところでございます。

私の記憶が間違っていなければ、〇〇が記載されたような内容も前回の議論の中で御意見としては出ていたように思いますので、〇〇の御意見も含めまして、この記載をどうするか。極端な言い方をしますと、ここの考え方をどうするか、これがまた後のほうでも関わってきますので、まずこの点につきまして御議論いただければと思いますが、毒性の先生方、いかがでしょうか。

まず、御意見いただきました〇〇から御意見を更に伺ってもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

特段の意見があったわけではないのですけれども、読んだときに何となくわざとらしい感もあったのでこういうふうにコメントしました。しかし、改めて考えてみると、私が書

いたような書き方をすると、最初に結論を書いてしまうようなところもあるので少し不自然な感はありますが、事務局案でいいのかなと今もう一回読み直して思っているところです。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございました。

ただ、ここは非常に重要な点だろうと思うのです。投与量の問題ももしかしたら入ってくるとは思いますが、要は、この酵素活性阻害と病理組織学的な変化、あるいは脳の場合にはそれに併せて神経症状ということですが、酵素活性阻害とそういった所見との関係について、特に中程度ぐらいまでの投与量では関連づけがあまりされていないというのは確かに事実で、高用量になった場合には、参考文献でもそうですけれども、もしかすると関係があるかもしれないというようなことも言われている状況ですので、今、○○が書いておられるような書き方というのも投与量によってはある程度考慮しないといけないかもしれない。

極端な言い方をすると、酵素活性阻害が、本文のほうに記載している内容ですと、肝臓、腎臓又は脳で統計的に有意な形で低下が起こった場合、それに併せて、同時に何らかの神経症状ないし病理組織学的な変化がみられた場合には、必ず毒性所見として取るというように読める内容に今なっているわけです。それについては、確かにぽっとつけたような形で入っているということと、場合によっては誤解を与える可能性もあるかなということが懸念されるように思います。

私のほうで一方的に申し上げましたけれども、ほかの毒性の先生方はいかがでしょう。ここはしっかりと結論を出してから先に進みたいと思いますので、御意見を伺えればと思いますけれども、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

最初の事務局案の今の書き方になっていますと、グルタミン合成酵素の活性低下は単独では毒性とは取らないよということだとか、組織所見だとか神経症状を伴っている場合には毒性との関連は否定できないという意味で、毒性と判断しますという意味だと思っていたのです。なので、前回の議論の流れだと、そもそも関連が難しいのではないかとということで、○○の御意見のような議論でまとまっていたと思うのですが、評価書の書き方としてはそこまで踏み込まずにこういう書き方をするのかと思って、了解しますという形でおりました。

この後出てくる14のその他の試験の（3）で、実際に高い用量なので、ラットに投与したときにグルタミン合成酵素の脳での阻害と神経症状を伴っている例が1試験だけあるのです。なので、毒性と判断した試験がないというわけではなくて、もし表とかを同じように作るのだったら、そこではグルタミン合成酵素の脳での阻害が毒性として表

に一番高用量群では載ることになるはずだったと思うのです。

今の御議論ですと、これをそもそも取らないかどうかというところなのですから、その試験では1,600 mg/kgという、先ほど〇〇がおっしゃったように非常に高い用量での投与になっていますので、これを果たして関連まで否定していいのかなというところが気になります。なので、これがなければ修正するのに全く異論はないのですけれども、その部分を関連も完全に否定してしまって、一切取らないとしていいかどうかというのが、今、お話を聞いていて疑問に思ったところなのですから、いかがでしょうか。

以上です。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。本当に重要な点だろうと思います。

もしよろしければ、参考人として加わっていただいていますけれども、〇〇からもコメントをいただけましたらありがたいのですが、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

前回出席できなかったので、話の流れがよく分かっていない部分もありますが、実際のグルタミン合成酵素の活性は低下していても、神経症状等があまり出ていないということであれば、毒性としては取る必要はないと考えます。今回の修正を議論なしに読ませていただいたらこの内容で問題ないと考え、特にコメント等はございませんと書かせていただきました。

以上です。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。

まず重要な点は、グルタミン合成酵素阻害が、例えば病理的な変化や神経症状との間に因果関係があるかどうかという点だろうと思うのです。この点については、私の理解が間違っていなければ、今のところ、はっきりと明確に因果関係があるという根拠があるわけではない。ただし、もちろん否定されているわけではありませんけれども、そういう非常にはっきりしていない状況にあるというところだろうと思うのですが、その点はいかがでしょう。私のような考え方でよろしいでしょうか。

〇〇、お願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。ありがとうございます。

専門ではないので、ちょっと的外れなコメントかもしれませんが、議論の内容はよく分かりますし、おっしゃっていることもよく分かるのですが、ここに書かれている内容をそのまま読むと、グルタミン合成酵素の活性を測っているが測っていないかろうが、肝臓及び腎臓で病理学的組織の変化とか脳での病理学的組織変化、神経症状の変化があれば、それは毒性として基本的には取るのではないのでしょうか。そう考えますと、この文章

の意味がよく分からなくなってきたというのが、今お話を伺って私が感じたところです。

○ ○○

まず、病理組織学的な変化あるいは神経症状が出れば、当然それは毒性として、それ自体を取るということは間違いのないと思います。ただ、ここで論点になっているのは、グルタミン合成酵素活性の低下を毒性として取るかどうかということです。そのときの判断の基準として、今、本文で書かれていますのは、統計学的な有意差がある低下であるということ。それだけでは不十分で、それに加えて、更に病理組織学的な変化と、あるいは脳において神経症状の変化が併せて認められた場合、もちろんこれらの変化は単独では毒性所見として捉えるわけですが、こういったものがあつた場合には酵素活性の低下を毒性として捉えるという文章だろうと私は理解しております。

○ ○○

分かりました。

要するに、毒性所見として病理組織に変化があつたということではなくて、その原因がグルタミン合成酵素活性の阻害だという認識での言葉ということですね。

○ ○○

そうです。

○ ○○

分かりました。ごめんなさい。理解できました。

○ ○○

論点とさせていただいているのは、その間に因果関係がはっきりとしていればこのロジックが成り立つのですけれども、今のところ、この間は肯定もされてなければ否定もされていないというかなりグレーの状態にあるということなので、書き方が非常に難しいということです。

○ ○○

そういう状況も勘案いたしますと、○○がコメントされているようなところでの関連が明らかでないと、明確ではないというような言葉もあつたほうがより分かりやすいのかなとも感じました。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございます。

確かに○○がおっしゃるとおりですね。例えばこの4行目から5行目のところ、「グルタミン合成酵素活性の低下について、統計学的有意差に加えて」という間にですが、
「グルタミン合成酵素活性の低下と神経症状の因果関係は明確でないが」ぐらいですかね。明確ではないが、本調査会では、統計学的有意差に加えて云々という形にしておけばいいかもしれませんけれども、あえて更に加えるのであれば、そういったことが懸念されるのは高用量だろうと思いますので、投与量まで書き込むのがいいかどうか分かりませ

んけれども、高用量において統計学的有意差に加えてとかというような形で追記しておけば、意味がより明確になるかもしれないですけれども、いかがでしょうか。

きれいな文章にするのはまた事務局にお願いするとして、〇〇から御指摘いただいた点を追記するということですので、〇〇。

○ 〇〇

私は今までの論議に全然反対意見はなくて、〇〇の書き方で構わないと思うのですが、最初に事務局が提示されていたこの書き方は、恐らく海外の評価方法と比較して、我々としてはグルタミン合成酵素の低下だけでは毒性としないという判断でいきますよということと書かれていたのだろうと、私は最初に読んだときはそういうふう読み解きました。だけれども、結論的には〇〇の書き方で私は通るのではないかなと思っております。最初の事務局の御提示の書かれていた意図はそういうところではないかなと私は読んでおりましたということです。

以上です。

○ 〇〇

どうもありがとうございます。

〇〇、お願いいたします。

○ 〇〇

〇〇、ありがとうございます。

この書き方なのですが、グルタミン合成酵素活性というのを抜いてしまうと、毒性が表れる前に酵素活性阻害が全く関係ないということが明確であればいいのですけれども、やはり海外の評価書などでもグルタミン合成酵素活性の低下ということには着目しています。

ですから、書き方としては、又はこの試験全体としては、この合成酵素活性阻害の低下だけではもちろん毒性判断としないというのは大賛成なのですが、これを全く抜いてしまわないで、先ほど〇〇から御提案いただきましたように、酵素活性の低下だけではなくというような文章は残したほうがいいのかという感じはしています。

いずれにしても、この酵素活性阻害の低下が毒性と明確に関連するのかどうかということもまだ分からない感じということでよろしいでしょうか。

○ 〇〇

〇〇、どうもありがとうございます。

〇〇も御指摘ありがとうございます。

私の説明の仕方が中途半端だったのかもしれませんが、私が御提案させていただきましたのは、そういう意味では、〇〇から提案していただいたものと事務局の案とを折衷するということですか、両方を足した形で表記したらどうかということですので、

ですから、事務局が書いたように、統計学的有意差に加えて、肝臓、腎臓での変化が併せて認められた場合に毒性影響と判断するということはそのまま残すということですので、

ども、やはりグルタミン合成酵素活性の低下とそういった変化との間に必ずしもはっきりとした科学的なエビデンスが現在あるわけではない。ただ、否定されてもいないという状況ですので、〇〇に書いていただきました「グルタミン合成酵素活性の低下については、病理組織学的変化又は神経症状との関連は明らかではないが」という文章を間に挿入するという提案でございます。

〇〇、こういった提案ですけれどもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

了解いたしました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

毒性の先生方、いかがでしょうか。

〇〇、よろしければ先に。

〇 〇〇

〇〇です。

おっしゃるとおりだと思います。私が提案したのはちょっと書き過ぎかなと思ったのですけれども、むしろ事務局案のグルタミン合成酵素活性の低下についての前に、因果関係についてははっきりしていないのというような説明を入れていただくと、全体が分かりやすくなるし、最初に結論ありきみたいな書き方にもならないのでいいのかなと思っています。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。

〇〇。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇が御提案いただいた説明を少し足していただくという案に賛成いたします。どうもありがとうございます。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。

あと、〇〇も挙手していただいていたと思います。

〇 〇〇

挙手というより同意だったので、〇〇の案でよろしいかと思います。

以上です。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。

この結論は、ここに書いてある内容がこの後にもずっと影響してきますので、非常に重

要な点ですが、今議論していただきましたような形で、〇〇に書いていただいた内容を追記するということでもとめるという内容でよろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。

では、そのような形でここでの検討につきましては結論とさせていただきます。どうもありがとうございました。

それでは、その次ですけれども、51ページの部分です。事務局よりということで、前回の審議において、グルタミン合成酵素活性の変化に対する判断は、亜急性毒性試験の前にまとめとして記載するとされたことから記載を削除しましたということで、7行目から10行目が削除されていまして、〇〇と私のほうが了解したということで回答しております。

ここは削除ということでよろしいですね。

どうもありがとうございます。

亜急性毒性試験までということですので、ここまでよろしいでしょうか。

事務局から説明いただいたのはここまででしたね。そうしたら、続きをお願いいたします。

〇 〇〇

そうしましたら、56ページからの慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

先ほど机上配布資料7についてメールで送付させていただいておりましたけれども、(1) イヌの慢性毒性試験の記載につきまして少し御説明をさせていただければと思います。

この試験に関しまして、事務局のほうで再度確認をしておりましたところで、こちらのイヌの最高用量のところ、途中で飼料中濃度に変更されておまして、最初の想定より高い濃度になってしまったので、その後に症状等も出始めたのをきっかけに、その後、飼料中の濃度を少し下げて実施したというところが確認できました。そちらの記載についてお送りした評価書案では記載していなかったところございまして、検体摂取量につきましても、報告書のほうで雌雄の詳細な数字の確認が取れましたので、そちらも併せて記載をさせていただいてはいかがかと思ひまして、記載した案を机上配布資料7としてお配りさせていただいております。無毒性量としては変わらずというところございまして、脚注のところに飼料中濃度が途中で変更された旨の記載をしてはいかがかというところで御提案させていただきます。

当日の提案となり、大変申しわけございませんけれども、こちらについても御検討をお願いできればと考えております。

続きまして、評価書のほうにお戻りいただきまして、58ページをお願いいたします。

マウスの2年間発がん性試験でございます。こちらの試験、グルタチオン濃度が全血中と肝臓中で測定されておまして、グルタチオン濃度については表59の雄の160 ppmのところ毒性所見として記載がございましたけれども、前回の審議を踏まえまして、本文に結果のみを記載する案とさせていただいてございます。また、肝臓中のグルタチオン濃度

の測定の項目が誤っておりましたので、58ページの14行目、15行目のところを修正しております。結果としては、20行目から22行目に記載させていただいております、表中からは削除させていただいております。

〇〇、〇〇、〇〇から御了解の旨、頂戴しております。

慢性毒性試験につきましては以上でございます。

〇 〇〇

どうもありがとうございました。

それでは、まず56ページと机上配布資料7を併せて御覧いただくということでお願いいたします。

表54ですけれども、事務局から説明いただいたように、投与量の記述につきまして修正をさせていただいているということでございます。特に脚注にありますけれども、投与が開始された後、平均検体摂取量が大きかったということでしたので、そちらも追記いただいているということでございます。これはたしか雌雄ともに8匹ずつで行われていまして、もともとの8.5 mg/kgから375/250 ppmに修正されておりますけれども、1例ずつ死亡が出たということ。あと、雌のほうは、もう1例、かなり厳しい変化が出たという個体も併せて、観察された所見が死亡の下に記載されているということでございます。

このところは投与量の変更ということですのでけれども、よろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。では、こういった形での修正ということにさせていただきます。

その次ですけれども、58ページです。これは前回の議論に合わせて、59ページのほうにあります表の中から全血中のグルタチオン減少というところは削除して、本文中に記載するという形の変更ということで、あと、試験の測定内容については修正を加えたということでございます。

この修正につきましては、〇〇、〇〇と私から了解という形で回答がでございます。

こちらのほうも修正、変更ですけれども、よろしいですね。

どうもありがとうございます。

それでは、これで慢性毒性試験までが終了ということで、ここまではかの先生方もよろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。

それでは、続きをよろしくお願いいたします。

〇 〇〇

そうしましたら、61ページをお願いいたします。

生殖発生毒性試験でございます。前回の審議を踏まえまして修正した点、19行目からの(2)発生毒性試験ラットの①の試験でございまして、こちらは母動物で認められた所見につきまして、一般症状の変化をどのように記載するかというのを前回御審議いただきまして、前回まで記載されていた膣出血及び粗毛以外につきましては、頻度等も踏まえまし

て250 mg/kg体重/日投与群における毒性影響とするというように御審議をいただいております。前回も使用いたしました報告書の抜粋を机上配布資料5として御用意しております。そちらの発現例数等を確認いたしまして、弛緩状態及び背部屈曲を毒性所見として記載する案としてはいかがかということで、61ページの26～27行目に記載を追記しております。

〇〇から御了解の旨、頂戴しております。

御審議いただければと思います。

続きまして、62ページの下の方、27行目からの記載、こちらは発生毒性試験のラットの総合評価の記載でございます。前回の審議におきまして、こちらの前版までの記載について、胎児で無毒性量が50 mg/kg体重/日とされているところ、もう少し説明が必要ではないかということで修正するように御審議いただきまして、事務局の方で修正案を63ページの7行目から記載をしておりました。

事前に先生方からコメントをいただいております。

まず〇〇から、根拠としている統計学的に有意な変化がなかったという点につきましては既に分かっていたことで、①の試験におきまして背景データを逸脱する変化や用量相関性なども踏まえて毒性影響としたのではないかということでコメントをいただいております。もう少し説明したほうがよいということで、①の試験において10 mgと50 mgで腎盂又は尿管拡張の発生頻度についてほぼ同等であったことというのも記載してはどうかというところで、63ページの11行目から14行目のところ、その旨、修文いただいております。

同じように、〇〇からも修文案をいただいております。20行目から記載をしております。エッセンスとしては〇〇と同様の記載でございますけれども、丁寧に記載をいただいております。

まず、23行目のパラグラフからですが、試験①における10 mgの母動物にみられた活動性亢進と胎児の腎盂・尿管拡張の発生頻度増加については、ほかの2試験で再現性が認められなかったこと、それから、①の頻度増加が統計学的な変化がなかったことから、10 mgは検体投与の影響とは考えなかったということをまず記載いただいております。

その後で、28行目の後ろからの「また」のところが50 mgの所見に関する記載でございますけれども、そちらでも胎児の腎盂・尿管拡張の発生頻度も同試験の10 mgの投与群とほぼ同程度で統計学的に有意な差がなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかったと記載いただいております。「以上より」というところで、①の試験につきましては50 mg以上の投与群の母動物での所見、それから、250 mgの胎児の腎盂・尿管拡張の発生頻度の増加が認められたことから、無毒性量が母動物で10、胎児で50であると判断したというような記載をいただいております。

こちらについて、どのような記載がよろしいか御審議いただければと考えております。

発生毒性試験に関しまして以上でございます。よろしくお願いいたします。

○ ○○

どうもありがとうございます。

2点御検討いただくところがございます。

まず62ページの1行目のボックスの中になりますけれども、前回の審議で見た内容でございますが、母動物で認められた一般症状の変化についてはというところでございます。そこで記載されていた臍出血及び粗毛以外は250 mg/kg体重/日投与群における毒性影響とすることとされましたということで、これを受けたということですが、記載を修正したということでございます。それが61ページの26行目、27行目でございますが、それにつきまして、○○から了解しましたということでコメントをいただいております。

○○、これにさらに追加はございますでしょうか。よろしいですか。

○ ○○

○○です。

前回参加できなかったのも、これは僕用の確認かなと思って、内容については前回お話しになっているわけですね。それに基づいて修正されているわけですね。という形なので、了解しましただけです。

○ ○○

検討した内容を修正したということでございます。どうもありがとうございます。

そうしたら、その次ですけれども、63ページから64ページということで、○○と○○から、前回の議論に合わせて、事務局に7行目から18行目まで修正案を作っていたのですが、更にそれに対して修正案をいただいているというものでございます。

事務局からも説明がございましたけれども、基本的にはお二人の先生方から修文いただいている内容はそれほど大きな違いはないのかなと私も思いますけれども、これはどういたしましょうか。

まず、前回御参加いただいていた○○から御意見をいただいてもよろしいですか。

○ ○○

○○です。

私の修文案は分かりやすいようにと非常に丁寧に書いてあります。後で事務局のほうで直してもらえればいいかなと思って、削れるように少しくどい感じで書いておきました。

1点だけ事務局案で注意してほしいのが、異常の所見で「腎盂又は尿管拡張の」と書いてあるのですが、これはデータを見ると、我々、中ポツにしているのは同じ胎児で合併しているという意味なのです。ほかに単独でしか発現していないデータは別に出ているのですよね。ここで問題にしているのは、1匹の胎児で腎盂の拡張と尿管拡張が合併している例数のことを言っているのだと思うのです。だから、書き方としては、「又は」で中ポツにしておかないとまずいなど。その専門的なところのデータだけ気にして書いてもらえばいいと思っています。

○ ○○

ありがとうございます。

今おっしゃっていましたが、12行目の「腎盂又は尿管拡張の発生頻度は」というところの御指摘ということでよろしいですか。

○ ○○

そうです。

○ ○○

どうもありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

○○と同じで、僕の修文は真ん中をポツにしている形なので、○○が言われたのと全く同じです。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございます。

そうしましたら、もしよろしければ○○に修文いただいた内容で、さらに今御指摘いただきました。「腎盂・尿管拡張」に「又は」というところを変更するという修正を加えるということにさせていただきたいと思っておりますけれども、お二人の先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

○ ○○

どうぞ。構いません。

○ ○○

そうしたら、そのような形で、更に追加の修正を加えるということにさせていただきます。

ほかの先生方もよろしいでしょうか。

どうもありがとうございました。

それでは、これで発生毒性試験までが終了ということで、その次、遺伝毒性試験のところをお願いいたします。

それは特にないのですね。これで終わりですね。

そうしましたら、71ページからの14.、その他の試験について説明をお願いいたします。

○ ○○

その他の試験でございます。

71ページからお願いいたします。

今回、その他の試験の中ではラットの（10）の試験です。そちらは初版の審議で海外評価書を用いて評価されておりましたけれども、今回、試験成績が提出されておりますので、そちらを修正しておりますのと、（11）、（12）として新たに試験が提出されております

ので、そちらの御確認をお願いできればと考えております。

それでは、(1)の試験からお願いいたします。28日間のイヌのメカニズム試験でございます。

こちらの試験に関しましては、先生方に事前に2点御確認をお願いしております。

その前に、〇〇から、15行目の雄と雌の記載が誤っておりご指摘いただきましたので、そちら修正をしております。

まず1点目です。体重増加抑制につきまして、8 mgの雌におきまして認められておまして、こちらについてARfDのエンドポイントとするかどうかというところでございます。増加量としましては、次の72ページのボックスの中の表にまとめてございますけれども、対照群は0.25 kg増に対しまして、8 mgのところは0.02 kg減ということで減少してございまして、日ごとの体重変化というのは不明なのですけれども、ARfDのエンドポイントとしてはどうかということで提案しております。

〇〇、〇〇、〇〇から事務局案に御同意の御意見をいただいております、〇〇からは、7日目の体重の変化からの判断は難しいという御意見ですけれども、体重減少なのでとてもいいのかもということも御検討いただいております。

こちら、御確認いただければと思います。

また、2点目でございます。こちら8 mgの投与群でございますけれども、今、評価書の中では症状等に関する記載は特段していないところでございますが、報告書のほうを見ますと、歩行行動の亢進が僅かに増加しております。

こちらは机上配布資料6として報告書の抜粋を御用意しておりますので、そちらを御覧いただければと思います。

一般症状観察の結果のデータとなっております。一番上のDay of studyのところは測定日となっております、1ページ目、2ページ目がコントロールの結果となっております。

一番上のGait activityというのが歩行行動の亢進となっております、まず対照群のほうから御説明いたしますと、対照群としましては投与2日から1例出ておまして、次のページに行っていただきまして、8日、11日、15日と測定しておりますけれども、3例、4例というような形で徐々に増加しているような結果となっております。

一方で、8 mgのデータでございますけれども、4ページになります。Group 3となっているものでございまして、こちらと同じくDay of studyということで投与日のデータとなっております。Gait activityのところを御覧いただきますと、投与1日、2日は1例出ていて、3日から2例出ております。5ページ目を御覧いただきますと、8日、11日、15日と徐々に増えていまして、15日では8例が出ているという結果となっております。

こちらの例数でございますけれども、雌雄を合算したデータとなっております、ほかに個別別のデータ等は確認できていない状況でございます。

こちらについて、前版まで毒性とはされていないところでございますけれども、この8 mgにつきまして、一方でグルタミン合成酵素阻害については脳など中枢神経系で低下が認

められておりまして、そちらも併せて御覧いただければと思いますけれども、机上配布資料2のグルタミン合成酵素の結果についてまとめている表を御覧いただければと思います。

その中で該当する試験が、3ページ目の真ん中にございますイヌのデータでございまして、14.(1)となっているものでございます。8 mgのところを御覧いただければと思いますけれども、雄と雌におきまして、中脳、小脳、脊髄などで統計学的に有意な低下がみられているという結果でございます。赤字が統計学的に有意なところがみられているデータとなっております。

このような状況も踏まえまして、先ほどの歩行行動の亢進につきまして、まず毒性とはされていないところでございますけれども、毒性となるのかどうかというところ。それから、毒性とする場合にはARfDのエンドポイントとなり得るのかどうかというところも含めて御審議いただければと考えております。

先生方のコメントを御紹介させていただきますと、〇〇からはARfDのエンドポイントとする案に御同意の御意見をいただいております。

また、〇〇からは、投与初期には歩行行動の亢進に差がないようですので、ARfDのエンドポイントとしなくてよいと思いますとのコメントを頂戴しております。

また、〇〇からは、確かに行動の亢進がみられますが、その程度についての記載がなく、判断が難しいと思いますというコメントを頂戴しております。

こちらにつきまして御審議いただければと考えております。

続きまして、73ページをお願いいたします。

(3)は単回投与によるメカニズム試験でございまして、ラットに投与した場合のグルタミン合成酵素活性等を測定したものでございます。

20行目から23行目の記載について今回追記してございまして、一般状態での観察の結果について記載しております。1,600のところでは死亡が認められておりまして、一般状態の観察の結果としては200から自発運動亢進が出ております。1,600の高用量ではほかの所見も出ているというような結果を記載しております。

また、グルタミン合成酵素活性につきましては、その次の24行目からのパラグラフでございまして、脳のグルタミンにつきましては25行目の真ん中から記載がございしますが、1,600 mg/kg体重投与群で投与1日後から統計学的に有意な阻害が認められているというところでございます。

こちらに記載いたしました一般状態の観察の結果につきまして、200 mgから出ているというところで、こちらはARfDのエンドポイントとしてはいかがかということで御検討をお願いしておりまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から御同意の御意見を頂戴しております。

引き続きまして、(4)も単回投与後のラットとマウスのグルタミン合成酵素活性等を測定した試験でございまして、こちらは投与時間やみられた用量等を本文に追記しています。

続きまして、その下の(5)の試験をお願いいたします。ラットにおける4週間の混餌

投与メカニズム試験でございます。こちらについて、検体摂取量の記載を75ページの表70に今回追記しておりまして、結果として8行目からグルタミン合成酵素活性阻害の結果が記載されていましたが、いつから認められるかというところを今回追記しております。

この試験におきまして、1,500 ppm投与群の雄で投与3日から8日にかけて自発運動亢進などが認められておりまして、雌でも同様に認められているのですけれども、いずれも10例中1例又は2例と散発的に出ているというような結果でございます。報告書のほうでもこちらの所見は辛うじて認知できるほどのものであり、投与終了時には回復していたという考察もございまして、前版までの記載でも評価書案には所見として記載がないところでございますけれども、前回のグルタミン合成酵素活性阻害についての関連との御審議もいただいておりますので、こちらとの関連についても念のため御検討をと思ひましてお願いしておりました。

こちら、専門委員の先生方からは毒性所見とはしなくてもよいのではないかとというようなコメントもいただいております。

〇〇からは、ラットで少数例での所見で、顕著な変化でもないので、毒性所見とする必要はないという御意見をいただいております。

〇〇からは、雌では脳のグルタミン合成酵素活性阻害が生じておらず、散発的に認められた所見との関連は薄いように思われますといただいております。

〇〇からは、1～2例で散発的な僅かな変化であることから、毒性としないでよいと思いますとの御意見。

〇〇からも同様の御意見を頂戴しております。

御審議いただければと思います。

続きまして、追記した点としましては、76ページの29行目の（9）の試験をお願いいたします。こちらは原体と代謝物Zを用いて90日間混餌投与した試験でグルタミン合成酵素活性測定におけるグルタミン合成酵素活性を測定した試験でございます。表71として今回、検体摂取量の記載を入れております。

結果といたしましては9行目からのパラグラフに記載されてございまして、前版までの記載ですと、脳のグルタミン合成酵素活性につきましては阻害されなかったというような記載でございます。ただ、結果を見ますと統計学的に有意な低下が認められてございまして、9%から18%の阻害が認められていたという結果でございまして、その記載について御検討をお願いしてございました。

先生方からは、誤解を招く表現ではないかというような御意見をいただいております。〇〇から今回修文をいただいております。1,000 ppmでの脳由来グルタミン合成酵素活性は記載したほうがよいと考えますということで、10行目から12行目、阻害が認められておりまして、9%から18%というのも記載してはどうかということで修正をいただいております。一部、事務局のほうで原体のデータということで、10行目の網かけの部分

を追記させていただいております。

〇〇からは、こちらの修文案に賛成いたしますということでいただいております、こちらの記載について御議論いただければと考えております。

続きまして、78ページの(10)の試験でございます。こちらは今回報告書が新たに提出された試験でございます、前版までの記載から報告書で分かる点、詳細な部分を4行目に記載してございます。

続きまして(11)グルタミン濃度への影響検討試験となっております、こちらは新たに追加した試験でございます。非妊娠動物と妊娠動物で実施されてございます。

用いた溶媒につきまして、〇〇から御修正をいただいております。ありがとうございます。

まず、①としまして非妊娠動物の結果でございますけれども、200 mg/kg体重投与分におきまして、血清中グルタミン濃度は経時的に減少する傾向が認められておりまして、対照群と比較して24%~31%減少したというような記載をしております。

また、②といたしまして妊娠動物の結果でございます。200 mg/kg体重投与群におきまして体重増加量が63%減少というような結果、それから、グルタミン濃度につきましても対照群と比較して21%減少という結果となっております。

その下、(12)免疫毒性試験でございます。こちらの試験の結果としましてはその次のページの9行目から10行目、本試験条件下におきましては免疫毒性は認められなかったという結果となっております。

その他の試験は以上でございます。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

どうもありがとうございました。

それでは、その他の試験につきまして、ただいま説明いただきました内容について御検討いただきたいと思います。

では、初めに71ページから72ページにかけてでございます。28日間の強制経口投与、イヌの試験でございますけれども、72ページのボックスにありますように、事務局のほうから2つ検討の内容についてまとめていただいております。

まず1つ目ですけれども、8 mg/kg体重投与群の雌で認められた体重増加抑制についてということで、これは先ほど説明いただいたとおりですけれども、真ん中辺にある表です。体重の変化(雌)と書いてあるところで、コントロール、0 mg/kgでは投与7日後に0.25 kgの体重増加があったのに対して、8 mg/kg体重/日の投与群では、程度は少ないですけれども、4.74から4.72と体重減少になっているという点でございます。

これについて、減少していることからARfDのエンドポイントとするかどうかということについての質問でございます、〇〇から同意、それから、〇〇も難しいということで、ただ、体重減少なのでとってもいいかもという御回答をいただいております。また、〇〇からは同意するという形での回答でございます。

投与7日後もということで、すぐ後ではないという点が気になるといえはなりますけれども、今までもこういったケースで、日にちはたっていますけれども最初に見た時点で変化がはっきりしているような場合にはとっていたように記憶しておりますけれども、これにつきまして、まず体重の変化につきましてARfDのエンドポイントとするかどうかという点につきまして、毒性の先生方、いかがでしょうか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

体重なのですけれども、今になって迷っているというか、7日目の時点でというのは今までどれだけとってきましたか。減少ということではあるので、とってもおかしくはないと思うのですけれども、今までの例と比べてどうだったかなと急に自信がなくなってきましたのですが、もしかしたらそんなに厳しくはとらなくてもいいのかなと今になって思っている次第です。

いかがでしょうか。

〇 〇〇

早い段階で見ていたらいいのですけれども、7日目が最初の観察時点であるということで、事務局、この点はいかがですか。

〇 〇〇

今、座長からおっしゃっていただきましたが、それ以上の観察時期がない場合は測定されているところで御判断いただいていて、そこはエキスパートジャッジで、程度を見ていただいておりますという状況です。

〇 〇〇

いかがでしょうか。私もこれはなかなか難しい判断だろうと思います。ただ、コントロールのほうでは増加しているのに対して、8 mg/kgでは減少になっているという点はある程度強く捉えてもいいかなと思いますが、〇〇、お願いいたします。

〇 〇〇

御説明いただきありがとうございました。

そういうことであれば、減少でもあるので、やはりとっておいたほうがいいかなと改めて思いました。ありがとうございます。

以上です。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

判断が難しいということではあるのですけれども、おっしゃるとおり、実際に7日目で

体重が増加抑制ではなくて減少していて、14日目では増加が始まっていますから、トータルのカーブを考えたとき、かなり初期から体重が減少したと考えやすいと思うので、とるということでいいかと思います。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございます。

○○のおっしゃるとおりで、当然7日まで見ていますので、翌日あるいは翌々日ぐらいでどうなっているかももちろん分からないというのが正直なところですが、7日まではっきりと減ってというか減少であって、その後14日後以後は増えてきているということを見ると、少なくとも減っていると考えても間違いはないだろうとは思いますが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

先ほどの御議論のとおりで、皆様方の御意見に賛同いたします。やはり最初に少し減っているのが見えていますので、そういったところをとるという方向でいいと思いました。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございます。

それでは、まず①の体重の変化につきましては、ARfDのエンドポイントとするという結論にさせていただきたいと思いますが、ほかの先生方、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。では、そのように取り扱わせていただきます。

その次の②の歩行行動が変化しているかどうかという点でございます。これは先ほど事務局からも説明いただきましたけれども、表のページが分かれてしまっていて、非常に見づらいのですが、毒性の先生方、これはいかがでしょうか。

あと、全体のいわゆる観察期間を通して集計したものというのは、ここにはありませんけれども、机上配布資料3のGlufosinate ammonium some aspects of its mode of action in mammalsという論文がこのデータを論文化したものということのようです。

この467ページのTable 5に一般行動等を観察した内容がまとめてありまして、一番上がFood consumptionで、次がBody weight、それから、Increased gait activityというこの3つ目のところが先ほどの机上配布資料の例数をまとめたもののようです。ここに書いてある数字が% of examinationsということですので、例数で表示しているということですが、コントロールでも、先ほどの表にもありましたように途中でgait activityが増えているという結果で、それに対して、1と8で、Malesのほうですと18.3が1 mgで13.6%、8 mgが26.4%という変化である。Femalesのほうもほとんど同ような変化です。ただ、統計学的な有意差は、これは統計学的有意差のマークがついていませんので、有意差はな

いということですので、前回の審議では、この論文を参照したかどうか分かりませんが、全体としてのgait activityの変化はなかったという判断をされているというものでございます。

この机上配布資料6のほうに、戻っていただきますと、特にARfDとの関係で一番ポイントになってくるのは、プレテストと1日目、Day1のところの比較になるのではないかと思います。それでいきますと、机上配布資料の1ページ目、これはコントロールになりますけれども、gait activityはコントロールではプレテストで0で、1日目も0で、2日目が1、3日目が1となっています。それに対して、4ページ目になるのでしょうか。こちらが8 mg/kg体重/日のデータで、プレテストでは12例中0だったものが、1日目で1、2日目でも1という形です。

ですから、ポイントになるのは、1日目がコントロールでは12分の0だったものが、8 mg/kgで12分の1になっているというところで、これをARfDのエンドポイントとして、つまり、0が1になったところをとるかどうかというポイントになると考えられます。これをどうするか。全体としては、gait activityについては、先ほど御説明しましたように、論文上で有意差はないという形のものでございます。

〇〇の御意見が72ページに書かれていますけれども、投与開始初期には歩行行動の亢進に差がないようですので、ARfDのエンドポイントとしなくてよいと思いますと書いておられまして、私は初め、この1例をとってもいいかなと思ったので、事務局案に同意すると書いたのですが、今、説明させていただいたような内容を総合的に考えると、エンドポイントとしてとる必要もないのかなという〇〇の御意見に、大分、傾きました。今日この調査会に入る前に色々もう一回見直させていただいて、考えが少し変わってきているような点がございしますが、これは座長としてではなくて専門委員としての意見でございします。ちょっと誘導するような形になってしまったかもしれませんが、すみません。

まず〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

私はこのデータを見て、とらなくていいのではないかと程度のことしかなくて、むしろ最終ジャッジは〇〇にお願いしたいという気持ちで書いたのですが、特に12分の1はコントロールでも翌日は12分の1で出てきていますので、あまり意味がないのかなと思いました。

以上です。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。

まず初めのコメントを返していただくところで、非常に重要な御指摘いただいて感謝いたします。

〇〇、〇〇、この点はいかがでしょう。

〇〇、お願いいたします。

○ ○○

○○です。

私もこの12分の1を重くみる形でとっていいのかなと思っていたのですが、確かに○○の御指摘のように、最初の4日間で1、1、2、2と増えているのですが、コントロールでも0、1、1、0とは出ているのです。なので、その後増えてくるような傾向はあるのですが、確かに投与初期で関連づけられるとはっきり言うには難しいのかなと私も考えを改めました。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございます。

イヌの場合には、1例でも変化が出た場合に、イヌは例数をなかなか増やせないということもありますので、毒性と捉えるということをこれまでしてまいりました。ただ、この実験の場合、雌雄を合わせると12例ということですので、かなり例数が多いということがございます。

それから、今、○○もおっしゃいましたけれども、コントロール群でもgait activityが増えることが観察されているというようなことを考え合わせますと、1日目で12分の1という形でgait activityが増えています。○○も指摘されているように、これはどのぐらい増えたかということにもよると思うのです。でも、それは分からないということもありますので、毒性と捉えない。つまり、ARfDのエンドポイントとしなくてもいいのかなというようにも考えますけれども、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

先ほどの先生方の御議論のとおりかと思えます。

あと、○○も触れていただきましたけれども、増えた程度に明確な差があるとすれば毒性にとる必要があると思いますが、現状では分からないので、特に毒性にとる必要ないと思いました。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございます。

ほかの先生方いかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、この歩行行動につきましては、ARfDのエンドポイントとはしないという結論にさせていただきます。どうもありがとうございました。

あと、念のために伺いますけれども、8 mgの変化につきましてARfDのエンドポイントとはしないということですが、全体として観察された内容につきまして毒性としないということでもよろしいでしょうか。一応念のために確認させていただきますが、毒性の先生方、よろしいですか。

それでは、毒性としないということで取り扱うことにさせていただきます。どうもありがとうございました。

その次、73ページになります。【事務局より】というボックスが33行目の下のところにございますけれども、ARfDの検討のため、一般状態観察の結果を追記し、200 mg/kg体重以上投与において投与1日から認められた自発運動亢進はARfDのエンドポイントとする案としましたということですのでけれども、これにつきましては各先生方から同意ということで回答をいただいております。

この点はよろしいですね。どうもありがとうございます。

では、その次、74ページかな。これは条件を追記しているという内容でございます。

その後、75ページですけれども、一番下の22行目からのボックスの中ですけれども、5,000 ppm投与群の雄において、投与3日から18日にかけて散発的に行動等の変化がみられているということで、これについて毒性所見とするかどうかということで事務局から確認の質問が来ておりまして、各先生方から、散発的な内容で僅かであるという変化であるということです、毒性所見とはしないという回答をいただいております。

先生方の御意見が一致していますので、この点もよろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。それでは、この点につきまして毒性所見等とはとらないということにさせていただきます。

その次が76ページから77ページにかけてということで、追記いただいた内容も含めてということですので、77ページの15行目からのボックスになります。事務局から、原体投与群において1,000 ppm投与群の脳由来グルタミン合成酵素活性は統計学的有意に低下しております。その程度は9%~18%ですが、前版の判断どおり、阻害されなかったとの記載でよいか、念のため御確認くださいという質問でございます。

先ほど説明していただいたように、私から記載したほうがいいのではないかと。ただ、毒性とはとらないという判断でよいコメントを返していただいて、それに合わせて事務局のほうで9行目から修文をいただいております。グルタミン合成酵素活性阻害(20%以上)が認められ、原体の1,000 ppm投与群では脳由来グルタミン合成酵素活性阻害(9%~18%)が認められたという形で結果のみを書くという提案でございます。

それにつきまして、〇〇の御意見は、20%以上の阻害がなかったとの意味だと思いますが、誤解を招く表現でありますというもとの文章について回答いただいて、私の修文でいいかどうかということを御確認いただきたいと思います。

あと、〇〇からは、有意差を伴う一貫した減少を示しており、毒性ととるかどうかはさておき、「試験期間を通じて阻害されなかった」とは言い難いように思われますということで、〇〇と同様の御意見ということ。ただ、追加で私のほうの修文に対して賛成いたしますという追加の回答をいただいているところでございます。

〇〇からは、有意な減少は認められているが、脳重量の変化は観察されておらず、前回と同様な判断でよいと思いますというコメントをいただいております。

ということで、私の修文案で事務局のほうで修文していただいておりますけれども、この変更でいかがでしょうか。毒性の先生方、何かコメントいただけましたら。

同意ということによろしいでしょうか。そうしたら、この部分はこのような形で修文するということにさせていただきます。どうもありがとうございました。

その後、78ページの(10)、(11)、79ページの(12)までということですが、これにつきましてはそれぞれ今回追加された試験ということで、赤字で記載されていますように、内容を少し追記していただいているということでございますが、ここの部分につきましてはよろしいでしょうか。さらに何か追加のコメントはございますでしょうか。よろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。では、このような形で追加するということで決定させていただきます。

これで食品健康影響評価の前まで進みましたけれども、先生方、全体を通してコメント等ございますでしょうか。よろしいですか。

どうもありがとうございます。

それでは、ここまででⅡの部分は全部終了したということになります。

前回、グルホシネートPのほうに審議をその後移るということにさせていただいておりましたけれども、せっかくここまで来ていますので、この続きということで、もしよろしければこの後このグルホシネート評価書のほうの食品健康影響評価を御検討いただきまして、その後グルホシネートPのほうに移らせていただきたいと思いますけれども、よろしいですか。そのほうが記憶が新しいうちにざっと見られますので、よろしいかなと思います。

(同意の意思表示あり)

○ ○○

どうもありがとうございます。そういった形でこの後続けさせていただきます。

それでは、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、80ページをお願いいたします。

食品健康影響評価でございます。

まず、2行目からのところは今回追加された試験について記載しております。

それから、19行目のパラグラフですが、植物体内運命試験の結果の記載でございます。10%TRRを超えて認められた代謝物について記載を修正しております。

また、24行目からは作物残留試験の結果でございます。今回提出された資料に基づきまして最大残留値が変更となっておりますので、そちらは記載を修正しております。

28行目からのパラグラフは畜産物残留試験の結果の記載でございます。今回新たに追

加されてございますので、そちらの結果を踏まえて修正をしております。

33行目のところ、代謝物Bの最大残留値の資料ですけれども、〇〇からウシの間違いであったということで御指摘をいただいております、修正いただいております。ありがとうございました。

その下、36行目のパラグラフからグルホシネート投与による影響についての記載でございまして、38行目の後ろのほうから中枢神経系への影響についてということで、次のページにかけて記載が前版までの記載となつてございまして、今回、グルタミン合成酵素の扱いについて御審議をいただいております、何かこちらに記載を追加するようなものがないかということで御確認をお願いしております。

〇〇、〇〇、〇〇からは特にコメントはいただいておりますけれども、〇〇からは、2行目からの「中枢神経への影響は」というところ、「グルタミン合成酵素活性阻害によるアンモニアやグルタミン酸の蓄積とは関連しないと考察されている」とするのはいかがかということでいただいております。

先ほどのまとめのところの記載でグルタミン合成酵素活性阻害と症状等の関連性についても御審議いただきましたので、そちらも踏まえて、こちらの記載についていかがするか御審議いただければと考えております。よろしくお願いいたします。

続きまして、その下の6行目からでございます。こちらはばく露評価対象物質の記載でございまして、今回、ばく露評価対象物質の考え方についてまとめていただいてから、最初に調査会で審議する機会となつてございますので、こちらは記載の見直しを行つてございまして、代謝物Cと代謝物Fについての記載を今回新たに追加してございます。

結果としましては前版と同様でして、ばく露評価対象物質について農産物、畜産物ともグルホシネート並びに代謝物B、Zとする案としてはいかがかというところでございます、〇〇から、代謝物Bについての記載、それから、Fについての記載について御同意をいただいております。また、代謝物Cにつきましては、稲わらにおいてのみ10%TRRを超えて認められたという記載のみでは少々不十分だということでコメントをいただいております。一方で、水稻の代謝試験での代謝物BとCの生成比率と実際の作物残留試験の稲わらの代謝物Bの濃度などから代謝物Cの残留値につきましては定量下限付近で極めて低いと推察されるため、ばく露評価対象物質から除外してもよいと思いますということでコメントをいただいております。また、代謝物Zについてもばく露評価対象物質に加えることに同意ということでコメントをいただいております。

〇〇、〇〇からも御同意の御意見をいただいております。

代謝物Cにつきましては、今回、〇〇からのコメントを踏まえまして、81ページの9行目、10行目の網かけの部分です。植物体内運命試験と作物残留試験の結果から、残留値が僅かと考えられた旨も記載していかがかということで提案しております、提案した文章の書きぶりのつながりがちょっと悪かったことがございまして、〇〇から御指摘をいただいておりますので、修正を加えております、7行目から8行目の二重

下線部のところに更に修正を加えておりまして、文章のつながりについてお諮りいただければと考えております。

続きまして、82ページをお願いいたします。

ADI、ARfDについての記載でございます。無毒性量等については表73と74に記載がございます。

まずADIですけれども、4行目のパラグラフに今回追記をしてございますが、前版までの記載で無毒性量が得られていない試験というのが、ラットの試験、マウスの試験でございますけれども、そちらについての扱いをどうしたかというところで記載をしてはいかかかということ記載を入れてございます。

4行目からのパラグラフはラットについての記載でございますけれども、ラットを用いた90日の試験、それから、2年間発がん性試験において無毒性量が設定できていないのですけれども、より低用量で実施されたラットを用いた2年6か月間併合試験におきまして無毒性量が得られていることから、ラットにおける無毒性量は得られていると考えられたという記載としてはいかかかという点。

それから、次のパラグラフについてはマウスの結果でございますけれども、マウスにおいても、90日の急性毒性試験②において無毒性量が設定できなかったのですけれども、より低用量で実施されているマウスの90日間の亜急性の試験、それから、2年間の発がん性の試験において無毒性量が得られていることから、マウスの無毒性量は得られているという旨、記載してはいかかかということ記載案を入れてございます。

続きまして、83ページの3行目からのパラグラフでございます。それを踏まえまして、各試験で得られた無毒性量の最小値につきましては、イヌを用いた28日間のメカニズム試験で1 mgというのが得られてございます。そちらの最小毒性量としましては8 mgと先ほど御審議いただいたところでございますけれども、そのところが得られております。イヌの試験としましてはより長期の試験でイヌの90日の試験で無毒性量は2 mg、それから、1年間の慢性毒性試験で無毒性量5 mgというのが得られてございまして、こちらの無毒性量の差は用量設定の違いによるもので、イヌにおける無毒性量は5 mgであると考えられたという記載にしてはいかかかというところでございます。

「以上のことから」がADIの記載でございますけれども、こちらは前版と同じ値となつてございまして、最終的には2年6か月間のラットの試験で1.9 mgが無毒性量として得られておりますので、こちらを根拠として安全係数100で除した0.019をADIと設定する案としてございます。

こちらの記載につきまして、〇〇からは御了解の旨をいただいております。

また、〇〇からは、追記自体に異論はないということでございますけれども、いずれの試験も低用量、高用量の順で実施されており、高用量での影響を確認するために実施されたものかと思惟したという点。それから、イヌの試験の5 mgにすることにつきましては御了解いただいております。

また、〇〇からも了解の旨を頂戴しております。

続きましてARfDの記載でございますけれども、83ページの14行目からのパラグラフでございます。最小値としましては、表74です。ページとしましては93ページ、94ページの記載でございますけれども、こちらのイヌの最後に書かれているメカニズム試験となっております。先ほど御審議をいただきまして、無毒性量が1 mgで神経症状等も毒性とされないということでございましたので、得られている所見としましては、今、表74に記載されている体重増加抑制が8 mgで認められているという結果となっております。

エンドポイントとしては体重への影響でございましたので、一方で、その上の記載で、1年間の慢性毒性試験、前回の審議で記載は削除してございますけれども、5 mgのところでは特段何も得られていない、毒性所見は認められていないという結果が得られてございまして、1年間の試験におきましては5 mgで体重への影響も認められていないということも踏まえまして、総合的に勘案して、イヌに対する無毒性量は5 mgと判断したというところで、以上のことから、これを根拠として安全係数100で除した0.05 mg/kg体重を急性参照用量と設定したという案としてございます。

こちら、イヌの試験の所見はこのような形で総合評価してもよいかどうかというところ、先生方からコメントは頂戴してございませんけれども、御審議いただければと考えてございます。

説明としましては以上でございます。よろしくお願いいたします。

○ ○○

どうもありがとうございます。

それでは、80ページからの食品健康影響評価について御検討いただきたいと思います。

まず一番上、3行目からの部分ですけれども、追記されているということでございます。

あと、20行目以降も幾つか追記があるということでございます。

28行目から更に追記されていますけれども、33行目で、〇〇からヤギの肝臓と書かれているところはウシであるということで訂正いただいております。どうもありがとうございました。

まず、動物体内運命試験、植物体内運命試験、代謝物のところまでよろしいでしょうか。先生方から何か追加のコメントがございましたらお願いいたします。ここまではよろしいですか。

どうもありがとうございます。

それでは、その次ですけれども、下のほうの36行目、毒性に関わる部分です。一番下の38行目からですけれども、中枢神経系に対する影響ということで、これは前回議論いただきまして、本日も冒頭で御議論いただきましたが、そういった内容に合わせて追記いただいているという内容でございます。

これにつきまして、〇〇から「グルタミン合成酵素活性阻害によるアンモニアやグルタミン酸の蓄積」という内容を入れたらどうかという御提案をいただいております、2行目

のところ、さらに赤字で追記がされておりますけれども、「その結果、中枢神経系への影響はグルタミン合成酵素活性阻害による」という部分を追加して、アンモニアやグルタミン酸の蓄積とは関連しないと考察されているという追加の修正が更に加わっているというものでございます。

私も、本日御議論いただいた内容も含めまして、〇〇の追記でよりよい形になったのではないかと思います。〇〇、更に追加のコメントはございますでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

特にありません。

○ 〇〇

どうもありがとうございます。

毒性の先生方、ほかに何か。

どうもありがとうございます。

まず〇〇、お願いいたします。

○ 〇〇

ありがとうございます。

80ページの38行目ですけれども、今回新たに免疫毒性試験が実施されているようなので、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性と免疫毒性を追加するのがいいと思いました。

以上です。

○ 〇〇

どうも御指摘ありがとうございます。追加をよろしくお願いいたします。

あと、事務局からお願いします。

○ 〇〇

81ページの1行目から3行目の記載について、できればお願いしたい点がございまして、重版でもあるのであまり変更したほうがいいのかもしれないのですけれども、3行目で「蓄積とは関連しないと考察されている」ということで、調査会の判断とはちょっと違う記載になっておりまして、もし可能であれば、調査会としてそれをどう考えたかということまで記載をお願いできないかと。今回、1-45ページでグルタミン合成酵素活性の変化についてということでおまとめいただいておりますので、これとも関連するのでお願いしている次第なのですけれども、ここのところの御議論では関連は明らかでないというトーンで記載いただいておりますので、そういったトーンに修正した上で、調査会の判断としていただくことが可能かどうかといった点、申しわけないのですが、御検討いただけないでしょうか。

○ 〇〇

どうもありがとうございます。

確かに45ページのところで御議論いただきまして、できればその内容を81ページの1～4行目に反映するというのが望ましいと思います。重版ですので、あまり大きな変更は

加えないということが望ましいと思いますが、いかがでしょうか。

これは急にというのは難しいので、もしよろしければ、45ページに記載した内容をある程度反映させた形でこちらの81ページに修文をして、毒性の先生方に見ていただくということにさせていただいたらどうかなと思いますが、今もし何かぱっとひらめくような内容がありましたらとは思いますが。

少なくとも先ほど45ページで議論していただいた内容は、こちらの81ページのほうになるべく短い形で入れ込むということはよろしいですね。

では、すぐには難しいので、修文を考えて、毒性の先生方に御確認いただくということにさせていただきたいと思います。

事務局もよろしいですか。

どうもありがとうございます。そういった形で最終的な文章を詰めたいと思います。よろしくをお願いします。

毒性の先生方、ほかにここまですよろしいですか。

それでは、その次ですが、81ページの6行目からです。赤字で書かれている部分ですが、これも、これは21行目のボックスの【事務局より】というところの質問ですが、〇〇から詳細にコメントをいただいております。

〇〇のコメントに基づいて修正を加えていただいておりますけれども、〇〇、追加のコメントはございますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

1か月前、2か月前に事務局から御提示いただいた代謝物B、Zも加えて評価対象物質とするという考え方に基本的に変わりはなくて、その上でコメントさせていただいたところになります。

先ほど事務局からも説明がありましたけれども、82ページの私のコメントの上の部分で、代謝物BとFは全然問題なし。下に行っていただいて、Zについては組換え作物で特異的に出て、可逆的にどうもできそうだなということなので、これも入れておくべきだろうと。Cについては、私のほうで稲わらにおいてのみという理由だけで外したとも外さないとかという部分も分からない文章になっていたところがあって、更にという形で、実際の残留試験はCを含めて行われてなかったのですけれども、Bとの比率という観点から濃度を推定して、かなり濃度は低いなというところでしたので、そういった意味で、残留という観点からもCは外してもいいかなというところを前回のときに指摘させていただいた。

あとは修文の話で、ボックスの一番下のところで、ただ、文章の部分なので最終的には事務局の判断という点になろうかと思うのですけれども、一応反映していただいて、現在の事務局案になっているというところでございます。

以上です。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。

事務局案で最終的にまとめていただいた形でよろしいということでしょうか。

○ ○○

この81ページの案で全然問題ないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

あと、○○、追加のコメントはございますでしょうか。

○ ○○

○○です。

○○のコメントとそれに基づく事務局の訂正案に同意しますので、特に追加のコメントはございません。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございます。

そうしたら、先生方、急性参照用量の前までよろしいですね。

その次ですが、82ページ、ボックスの下になりますけれども、2行目からですが、ADIに関する考察のところです。それぞれ4行目からと9行目から、次のページにかけてありますが、無毒性量が得られていないけれども、より低用量とされた長期の試験でそれぞれ無毒性量はとらえられているということで記載されているという内容でございます。

あと、その次の83ページですけれども、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はイヌを用いたということで、28日間強制経口投与毒性及びメカニズム試験の1.0 mg/kgで、最小毒性量は8 mg/kgであったということですから、こちらのほうもより長期の試験、イヌを用いたもので90日間亜急性毒性試験の無毒性量は2.0 mg/kgというデータがあるということで、最終的に両方を勘案して、イヌにおける無毒性量は5 mg/kg体重/日という形で記載がされております。

「以上のことから」ということで、それぞれの試験、動物種で得られたものの中ということですから、ADIにつきましてはラットを用いた2年6か月の慢性毒性／発がん性併合試験の1.9 mg/kg体重/日を根拠とするということ。それから、ARfDについてはその下に書かれている内容であるということになります。

これにつきまして、ボックスの中で○○の1ポツ目に書かれていることですが、追記自体に異論ありませんが、いずれの試験も低用量、高用量の順で実施されており、高用量での影響を確認するために実施されたものかと思いましたが、そのとおりだと思います。ただ、今まで記載の仕方としては、最小値が取れていない場合にはこういった書き方をしています、その書き方を踏襲して書かれているということだろうと思いますけれども、○○、これはこのままで特に変更はしなくてもいいという理解でよろしいで

すね。

○ ○○

○○です。

おっしゃるとおりで、無毒性量を取れていない試験がある以上、こういう書き方にしてきたのだらうと思いますので、特に問題ないです。

時期的なものを見ると、多分無毒性量は取れなかったわけではなくて、もっと上のデータを取ろうとしたのではないかなと想像するのですけれども、抄録のほうにも特にそういう説明があるわけでもないみたいなので、このままで結構です。ありがとうございます。

○ ○○

どうもありがとうございます。

ほかの先生方もいかがでしょうか。よろしいですか。

食品健康影響評価全体を通して、よろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。

それでは、最終的なADIとARfDにつきましては、グルホシネートPと併せた総合評価のほうで決定するということになりますけれども、グルホシネートにつきましては、ADIはラットの2年6か月の試験の1.9 mg/kg体重/日を根拠に0.019 mg/kg体重/日とするということ。それから、急性参照用量（ARfD）につきましては、イヌの1年間慢性毒性試験の無毒性量5 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.05 mg/kg体重とするということでございます。

これにつきましてもよろしいですね。

（同意の意思表示あり）

○ ○○

どうもありがとうございます。

それでは、これでグルホシネートにつきましては検討が終わりましたので、その次、グルホシネートPということになりますけれども、ここで一回休憩を入れてよろしいですね。そうしたら、ちょっと短くて申しわけありませんけれども、16時まで7分ほど休憩をさせていただきたいと思います。次は16時からよろしくお願いいたします。

（休 憩）

○ ○○

16時になりましたので、先生方、よろしいでしょうか。

それでは、先ほどグルホシネートの農薬評価書につきまして御検討いただきまして、どうもありがとうございました。2日にわたった結構長い審議になりましたけれども、よう

やくまず山の一つを通り過ぎたというところでございます。

それでは、今度はもう少し低い山になるのではないかと期待していますけれども、グルホシネートPにつきまして御検討をお願いしたいと思います。

事務局から説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、資料1－3をお願いいたします。グルホシネートPでございます。

今回新たに追加された試験もございまして、こちらも同様にARfDの検討について御審議をお願いできればと考えております。

まず剤の概要でございますけれども、2-9ページをお願いいたします。

こちら除草剤でございまして、グルホシネートPにつきましては、活性体のL体を選択的に製造されているものとなっております。

今回、サトウキビへの適用拡大申請がなされているものでございます。

続きまして、試験の概要でございます。11ページをお願いいたします。

まず、動物体内運命試験でございます。こちらは今回新たに追加されたデータはございませんけれども、記載の修正を1点行っておりまして、12ページをお願いいたします。(2)の分布の試験でございますけれども、4行目のところ、消化管について、こちらはデータが内容物を含んだデータとなっておりまして、そちらを括弧して追記しております。御確認いただければと思います。

その他、動物体内運命試験につきましては以上でございます。

○ ○○

どうもありがとうございます。

それでは、グルホシネートPですけれども、まず動物体内運命試験につきまして、追記されたのは1点だけ、2-12ページの4行目ですが、消化管のところ、(内容物を含む)という追記がされたということでございます。

ほかは特に変更はないということですが、動物体内運命試験につきましていかがでしょうか。これでよろしいですか。追加のコメント等ございますでしょうか。

どうもありがとうございます。

それでは、引き続いて植物体内運命試験について説明をお願いいたします。

○ ○○

13ページをお願いいたします。

植物体内運命試験でございます。こちらにつきましても、今回新たに追加されたデータはございませんけれども、(2)、(3)のキャベツとトマトの試験につきまして記載を一部修正しております。代謝物Bと未同定代謝物がいずれの試験においても認められてございまして、そちらについて今回ばく露評価対象物質の記載の見直しも行いますことから、認められた濃度、%TRRについて記載を追加してございます。

○○から、キャベツの試験に関しまして、未同定化合物について10%TRRを超えている

けれども、単一の化合物では10%を超えていないという情報を入れておくのはいかがかということをごさいますて、網かけ部分について、未同定代謝物は主に3種の混合物であり、その中で主要な代謝物のTRRは約8%だったというところを追記いただてごさいます。

続きまして、土壤中運命試験、水中運命試験、土壤残留試験につきまして、同様に今回新たに追加データはごさいますで、先生方からコメントをいただているところもごさいます。

17ページをお願いいたします。17行目から作物残留試験でごさいますて、今回新たに得られているデータがごさいますしたので、そちらの結果を踏まえて修正をしております。前版までですと全て定量限界未満という結果でごさいますたけれども、今回認められた結果から、グルホシネートPについては登録又は申請された使用方法においては定量限界未満という結果でごさいますたが、代謝物Bにつきましては最大残留値が得られてごさいますして、甘草で認められた0.02 mg/kgであったという旨、記載をしてごさいます。御確認いただければと思います。

毒性試験の前まで以上でごさいます。

○ ○○

どうもありがとうございます。

まず、植物体内運命試験につきましては、14ページに○○からコメントをいただていまして、未同定代謝物につきまして、単一の化合物としては10%を超えていないという情報を入れておいたらいかがかという御指摘をいただて、それに合わせて事務局で訂正いただていているというところでごさいます。

○○、いかがでしょうか。この内容でよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

キャベツに関して、未同定代謝物が20%TRRという感じで、これについて食品健康影響評価のところでは触れていないのもおかしいなということで、ここはちゃんと説明しておいたほうがいいかなというところでは。1つの代謝物ではなくて、どうも3つの混合物だというデータは抄録のほうにありますので、そのうち、一番主要なピークでさえ8%ぐらいだったということで、10%は超えているものはないだろうというところの情報として追記をしたほうがいいという提案です。

これはキャベツなのではけれども、13ページの水稲の未同定放射性代謝物のFraction3というものがどうも同じだというところの情報も抜けているのですが、水稲に関しては10%を超えてはいないのでけれども、もう一つ、14ページに戻ってもらって、トマトのほうの未同定代謝物も同じだと抄録のほうで書いてある。3つのものはFraction3と同じものだという情報は載っているのではけれども、トマトのほうは12%TRRとか22%、15%TRRなのです。これも同じなのではけれども、これは3つの化合物という情報はない。ただ、キャベツと同じだろうというような考えの下で、10%を超えているものはないだろうとい

う推定の下で、少なくともこのキャベツの情報だけは載せておいたほうがいいのではないかという提案で、そのように事務局が追記を入れてくれたということだと思いますので、この修正で僕は十分だと思っています。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございます。説明していただきましてよく分かりました。

そうしましたら、ここの部分、植物体内運命試験につきましては、○○にただいまコメントいただいたとおりですけれども、8行目から10行目、網かけの部分を追記するということにさせていただきたいと思います。

この部分につきましては、ほかの先生方もよろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。

それでは、その次、土壌中運命試験につきましては特に追加されたデータはないということでございます。

それから、16ページからの4の水中運命試験につきましても追加はない。

あと、17ページ、土壌残留試験ですが、こちらにも新たに追加されたデータはないということでございます。

17ページの17行目からの作物残留試験ですけれども、こちらにつきましては今回一部追加された試験があるということで、その内容を追記いただいているということでございます。

この部分ですけれども、このような追記でよろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。

それでは、ここまでを全体通して、ほかの先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

どうもありがとうございます。

それでは、ここまでは終了して、その次、一般薬理試験の説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、18ページをお願いいたします。

一般薬理試験でございます。今回、毒性試験に関しましては、まずARfDの設定に関連して、毒性所見の発生時期等を追記させていただいております。

また、肝肥大ガイダンスに沿った見直しというのは、今回、根拠試験とされておりますラットの2世代繁殖試験において肝臓への影響が認められていないことから行ってございません。

○○から御了解の旨、コメントをいただいております。

まず、一般薬理試験の中ですけれども、結果は表3にまとめてございまして、結果の概要について、各試験の経口の試験について修正を入れております。

事務局から3点事前にお伺いしてございます。

まず1点目です。マウスを用いた一般状態観察試験におきまして、試験結果から雄の100

mgと雌の100 mgをARfDのエンドポイントとしてはいかがかという提案でございますけれども、雌の100 mgのところでは死亡が1例認められたのみで、ほかに一般症状の変化が観察されていないことから、扱いについて御検討をお願いしてございました。

先生方のコメントを御紹介いたしますと、まず〇〇からは、アーチファクトの可能性もございすけれども、無視できませんので、雌については無毒性量についてそのままよいということでコメントをいただいております。

また、〇〇からは、この死亡は偶発的なものと判断しますというコメントをいただいております。

〇〇、〇〇、〇〇からは、このまま事務局案に同意ということでコメントをいただいております。

続きまして、2点目でございます。まず、ラットを用いた自発運動量への影響試験でございすけれども、200 mgのところでは投与6時間後に統計学的有意な自発運動量減少が認められてございまして、こちらをARfDのエンドポイントとする案としてはいかがかという提案をさせていただいております。

こちらにつきましては、いずれの先生方からも御同意の御意見をいただいております。

続きまして、3点目でございます。循環器系と腎機能への影響試験で結果が認められてございすけれども、認められた結果につきましては毒性学的意義が不明と考え、ARfDのエンドポイントとはしない案としてはいかがかというところではございまして、そちらは表3の脚注にも記載をしてはいかがかという提案をさせていただいております。

先生方から御同意の御意見を頂戴してございまして、〇〇からは、追加試験の原体のイヌの急毒で脱水症状が記載されているので、そういった関係かもしれませんが、心拍数の低下と逆の関係のため、やはり意義不明ということになるのでしょうかというコメントいただいております。

御審議いただければと思います。

続きまして、その下、急性毒性試験でございす。結果を表4にまとめてございすけれども、200 mgのところでは横臥位やうずくまり姿勢など所見が出ております。

それから、表5を御覧いただければと思います。今回、グルホシネートの活性体のほうでない、D体を用いた試験が追加提出されてございまして、そちらの結果を表5の一番上に記載しております。結果としては、LD₅₀が2,000超という結果でございまして、こちらは活性体でないほうの試験を用いた試験であるということもございすので、参考資料という扱いとしてはいかがかということで記載しております。御確認いただければと思います。

亜急性毒性試験の前までは以上でございす。

〇 〇〇

どうもありがとうございました。

それでは、亜急性神経毒性の前までということで、まず一般薬理試験になります。18ペ

ージから19ページにかけて表がございまして、19ページの一番下の部分、ボックスで【事務局より】ということで3つ検討事項がございます。

まず最初の検討事項ですけれども、死亡例が1例、雌の100 mg/kg体重で認められたということで、この取扱いということでございます。これは50でのみ認められていたのかな。ということで、〇〇からは、400 mg/kg体重で死亡例がなかったということで、1例だけということもあるということだろうと思いますが、この死亡は偶発的なものと判断しますという御判断でございます。

これはなかなか難しいところで、私も〇〇のおっしゃるとおりだろうと思いますが、ただ、死亡例として書かれているので無視できないだろうということでコメントを返しております。

あと、〇〇、〇〇、〇〇からこのままでよいという御判断ですが、これはどちらともなかなか難しいところでございますけれども、いかがでしょうか。

また、まず〇〇に振ってよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

別の実験と勘違いしていたところもありまして、これは一般薬理で動物数も5例という中で1例の死亡ということです。それに、200 mg/kg体重以上ではかなり様々な所見がみられるという状況の上でのことなので、考え直してみますと、やはりこの死亡は無視できないという判断に改めます。

以上です。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。

アーチファクトの可能性、打ち損ないとか色々なことももちろん考えられますけれども、死亡例として挙がっておりますので、入れておくという判断かなと思います。

ほかの先生方、いかがでしょうか。

どうもありがとうございます。

それでは、このケースにつきましては死亡例としてそのまま取り扱うということにいたします。

その次ですけれども、ラットを用いた自発運動量への影響試験におきまして、200 mg/kgの投与群で自発運動量の減少が認められることから、ARfDのエンドポイントとしたということでございます。

これにつきましては、〇〇、〇〇、〇〇と私が同意ということで回答しておりますけれども、これはARfDのエンドポイントとするということでよろしいですね。

ありがとうございます。では、そのように取り扱わせていただきます。

その次、3つ目ですけれども、循環器系及び腎機能への影響試験で認められた結果は毒性学的な意義が不明ということで、ARfDのエンドポイントとはしなかったということで

すけれども、これにつきましても、〇〇、〇〇、〇〇から同意ということで回答をいただいております。

これはARfDのエンドポイントとしないということでよろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。そのように取り扱わせていただきます。

その次ですけれども、追記いただいた部分以外ですと、グルホシネートのD体が今回試験としては追加されたということで、21ページの表5の一番上の部分にそれが追加されるということでございます。

ここまでよろしいでしょうか。何か追加のコメントはございますでしょうか。よろしいですか。

どうもありがとうございます。

そうしたら、その次、亜急性毒性試験から説明をお願いいたします。

〇 〇〇

そうしましたら、22ページをお願いいたします。

亜急性毒性試験でございます。まず、9行目からの【事務局より】でございますけれども、混餌で実施されました反復投与の試験におきまして、投与初期において認められた体重増加抑制については、同時期に摂餌量減少が認められる場合には毒性所見として追記させていただいております。また、摂餌忌避の可能性も考えられることから、ARfDのエンドポイントとはしない案としてはいかがかということでございます。

こちらは〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から御了解の旨をいただいております。

続いて、各試験でございますけれども、まず(1)のラットの90日間亜急性毒性試験でございます。結果としては、次のページの表7でございますけれども、体重増加抑制と摂餌量減少が3,000 ppmで認められておりまして、そちらは発現時期等記載を入れております。

(2)のマウスの試験につきましても、摂餌量減少が投与6週から認められる旨、16行目に記載をしております。

続きまして、(3)の90日間のイヌの試験でございます。こちらは5 mgの投与群に雌雄におきまして所見が認められてございますので、そちらの発現時期につきまして24行目から26行目に記載を入れておりまして、各1例で認められたということでございます。

続きまして、24ページの3行目から90日間のラットの亜急性神経毒性試験でございます。

こちらは事務局から4点お伺いさせていただいております。

まず1点目でございます。今回整理するに当たりまして、見やすくなりますように表10として所見を整理させていただきました。報告書を確認いたしまして、瞳孔径縮小のほか瞳孔反射低下についても認められてございましたので、そちらは3,000 ppmの雌雄の所見として追記させていただいております。重版でございますけれども、毒性所見として追加していかがかという点でございます。

こちらにつきまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から御同意の御意見をいただいております。

す。

続きまして、2点目でございますけれども、3,000 ppm投与群で認められた摂餌量減少につきましては、前版まで記載がございましたけれども、毒性所見として追加しております。

こちらにつきましても、〇〇、〇〇、〇〇から御同意の御意見をいただいておりますけれども、〇〇から、摂餌忌避による可能性もあり、毒性所見としないと考えますといただいております。

こちらの所見につきまして、事務局としましては、投与1～3週目にある程度長い期間統計学的に有意に減少していたので追加してはいかがかという提案をさせていただきましたけれども、扱いについて御議論いただければと考えております。

続きまして、3点目でございます。3,000 ppm投与群の雄で認められました体重増加抑制についてでございますけれども、投与1週から認められておりますが、先ほどの②と関連いたしますが、摂餌量減少が投与1～3週に認められておりましたので、こちらはARfDのエンドポイントとするかどうかにつきましては、摂餌忌避の可能性ということでして、ARfDのエンドポイントとしない案としてはいかがかというところで提案させていただいております。

こちらにつきましても、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から御同意の御意見を頂戴しております。

最後に4点目でございますけれども、3,000 ppm投与群の雌におきまして、投与1週の方に統計学的に有意な体重増加抑制が認められております。こちらは同時期に摂餌量減少も認められてございますけれども、摂餌忌避による可能性というのも考えられまして、投与1週のみということで前版でも毒性所見とは扱われてございまして、前版のとおり、毒性所見とはせずにARfDのエンドポイントとしないという案で提案させていただいております。

こちらにつきましても、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から御同意の御意見をいただいております。

こちらにつきまして御審議いただければと思います。

亜急性毒性試験につきましては以上でございます。

○ 〇〇

どうもありがとうございました。

亜急性神経毒性、22ページからで、23ページに条件等を追記していただいているところでございます。

24ページの90日間神経毒性試験の部分ですけれども、表10として見やすいように新たに表を作っていただいたということでございますが、これと関連して事務局から4つの検討事項がございます。

まず①です。表を追記して、今申し上げたとおりですけれども、その中で、瞳孔に関し

まして、瞳孔径縮小がこれまでも書かれていましたが、毒性所見として瞳孔反射低下ということも追加したらどうかということが検討事項としてありまして、これにつきましては、各先生方から了解するというコメントをいただいています。

これにつきましては追記するという事でよろしいですね。はっきりとした変化だろうと思います。

では、①につきましては、瞳孔径縮小も追記するということにさせていただきます。

②から④まではある程度関連した内容になります。摂餌量の減少と体重増加抑制に関する点でございます。

まず②ですけれども、3,000 ppm投与群の雄で認められた摂餌量減少についてということで、これを毒性所見として追加したということでございます。

③として、体重増加抑制について、投与1週から認められておりますがということで、②のとおり、投与1～3週目に摂餌量減少が認められており、投与初期の体重増加抑制は摂餌忌避による可能性が考えられたことから、ARfDのエンドポイントとはしなかったという内容でございます。

②と③が関連しますので、これについて併せて御検討いただいたらと思いますけれども、〇〇と私は事務局の提案に同意ということで、〇〇から、摂餌量減少につきまして、摂餌忌避による可能性もあり、毒性所見としないと考えますということでございます。これは確かにそのとおりですけれども、ただ、これまでも摂餌量減少が初めに認められた場合、当然忌避の可能性があるということですが、このケースがそうですけれども、それが3週ぐらいまで続いた場合はあまり摂餌忌避とはとらなかったのかなと記憶していますけれども、いかがでしょうか。

事務局、それでよろしいのですか。

と言いながら〇〇に振ると、なかなかお答えしづらいかもしれませんが。

〇 〇〇

〇〇です。

そういうことであれば、了解しました。

感じとしては、1週から3週目までで、その後摂餌量減少がなくなっているの、忌避の可能性のほうを考えやすいのかなと思ったのですけれども、そういう今までの判断の経緯があるということであれば了解です。分かりました。

〇 〇〇

ですから、当然、最初のうちは摂餌忌避の可能性があるので、それに伴って体重増加抑制が出るということですが、ただ、その後もずっと摂餌量が減っていると、この場合3週間続いたわけですが、長期にわたる場合には、摂餌忌避に加えて、それが慣れてきて、その後、何らかの影響が消化器系とか色々なところに出て、減っている、いわゆる毒性として捉えるということをしてきたように思います。私の説明で合っているのかな。

ということで、今、この表にまとめたような形になっているということでございますけれども、ほかの先生方、いかがでしょうか。

どうもありがとうございます。ここは確かに〇〇も御指摘のように難しいところでありまして、これまで考えてきた方法を踏襲するというところでまとめをすることにさせていただきたいと思います。よろしいですね。

事務局もそれでよろしいですね。お願いします。

〇 〇〇

事務局です。

1～3週目に有意差がありまして、その後も有意差はつかないレベルなのですが、コントロール群に比べると値は若干低かったというようなものになっていましたので、毒性所見でよろしいかなと考えた次第です。

ちょっと補足させていただきました。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。

それでは、事務局の提案のとおりということにさせていただきたいと思います。

④も同じことですね。その続きということになります。④の3,000 ppm投与群の雌における変化ですが、こちら事務局の提案のとおりでよろしいですね。

どうもありがとうございます。

次が11. 慢性毒性試験です。

〇 〇〇

そうしましたら、御説明させていただきます。

25ページをお願いいたします。2行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず(1)のラットの1年間慢性毒性試験でございますけれども、11行目から12行目、体重増加抑制の所見につきまして、発現時期について記載を入れております。

続きまして、26ページをお願いいたします。今度は1年間のイヌの試験でございます。こちらは5 mgの投与群におきまして雄1例で神経症状等が観察されてございまして、こちらの所見につきまして、4行目、5行目に記載しております。投与10週から強直性痙攣などが認められた旨、記載をしております。

こちらの記載については、〇〇から御了解の旨、コメントをいただいております。

続きましてその下、(3)ラットの2年間発がん性試験でございます。19行目に腫瘍性病変は認められなかった旨、今回記載を入れさせていただいております。

その下ですが、1,000 ppm投与群の雌雄におきまして体重増加抑制が認められておりまして、こちらは投与2週以降に認められた所見というところ、記載をしております。

続きまして、その下の(4)マウスの18か月間発がん性試験でございます。

次のページにお進みいただきまして、事務局から2点伺いをしております。

まず1点目でございますけれども、今回、副腎皮髄境界部褐色色素沈着につきまして、

報告書のほうも確認いたしまして、染色反応の結果が得られておりましたので、そちらの記載を19行目へ入れております。

こちらにつきまして、〇〇からは御了承の旨、頂戴しております。

続きまして、2点目ですけれども、1,000 ppm、600 ppm、450 ppm投与群の雌の死亡又は切迫と殺動物におきまして、大脳の神経網空胞化及び神経細胞壊死というのが15例中4例、統計学的有意差はないのですけれども認められておりまして、前版までは毒性所見とはされていない所見となつてございます。一方で、同所見としては、1,000 ppm、600 ppm投与群の雄におきまして統計学的に有意な増加が認められておりまして、毒性所見とされております。こちらは16行目に記載されている結果となっておりますけれども、その点と、300 ppmの雌の所見としまして、大脳の神経網空胞化につきましては、毒性所見として記載がございまして、そちらは19行目後ろから20行目にかけての記載ですけれども、雌の死亡又は切迫と殺13例中1例で大脳の神経網空胞化が認められたことから、無毒性量を雌で100 ppmという御判断をいただいているものとなっております。

報告書において、当該大脳で認められた神経網空胞化等につきましては、死因や衰弱の原因と推察されていることもございましたので、300より上の投与群の雌の所見としても記載してはいかがかというところで、17行目に記載を入れさせていただきました。

こちらにつきまして、〇〇から毒性所見とすることに同意の御意見、また、〇〇からも御了承の御意見、前版では、そちらの高用量の所見につきましては、雌ではほかの所見もあるので記載しなかったのではないかと思いますとコメントもいただいております。〇〇、〇〇からも御同意の御意見をいただいております。

御確認をお願いできればと思います。

また、こちらの試験の記載に関しまして、〇〇から重版に対するコメントとして1点コメントをいただいております、机上配布資料1を御覧いただければと思います。

2ページ目の記載がグルホシネートPに関するものでございまして、こちらの試験の所見で1,000 ppmと600 ppmと450 ppm投与群の雌の毒性所見に関して、記載が分かりやすいようにというところで修正案をいただいておりますので、このような記載ではいかがかということでコメントを頂戴いたしております。

こちらにつきましては、次回の審議の際に修正について確認することとさせていただければと考えてございます。

慢性毒性試験／発がん性試験につきましては以上でございます。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。

25ページから慢性毒性試験及び発がん性試験ですけれども、25ページに追記がされているということで、それから、26ページですけれども、イヌの慢性毒性試験でいわゆる神経症状系の変化が記載されたということで、ARfD検討のために具体的な症状と発現時期を

追記したということでございます。これは追記ということですのでよろしいですね。

その後も、(3)の2年間発がん性試験(ラット)に追記があるということで、あと、(4)の18か月間発がん性試験につきまして、こちらにも追記があるということでございます。

【事務局より】というところのボックスが27ページの下に書かれていますけれども、一つは副腎での病理的な変化。もう一つ、②ですけれども、脳のほうでの病理学的な変化の追記ということで、これもそれぞれの先生方から了承するというのでコメントをいただいております。

これらについては追記するというのでよろしいですね。

どうもありがとうございます。

あと、〇〇からコメントをいただいています、先ほど事務局から説明していただいたとおりですが、机上配布資料1にまとめられております。〇〇から、修正案として、本試験において云々という形でありまして、それに関連した近位尿細管直部上皮肥大で点を入れて、及び副腎皮髄という形で修文案をいただいておりますけれども、こちらにつきましては重版ということですので、文言のこういった修正につきましては次回に検討するという形でコメントとしてまとめさせていただいているということでございます。

〇〇、このような取扱いでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしましたら、生殖発生毒性試験の前まで、ほかに何か先生方からコメントはございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、次に生殖発生毒性試験をよろしくお願いします。

〇 〇〇

そうしましたら、28ページをお願いいたします。

生殖発生毒性試験でございます。(1)といたしまして、ラットの2世代繁殖試験でございます。結果は表15にまとめられてございまして、こちらの所見につきまして事務局から1点御検討をお願いしてございます。1,000 ppmの児動物におきまして、産児数減少がどちらの世代に関しても認められております。こちらは、報告書では着床数が対照群と同等であること、それから、妊娠0～14日の体重増加量が対照群と同等であるけれども、妊娠0～20日の体重増加量は統計学的に有意に減少していることから、妊娠後期に胎児死亡や吸収が起きたことにより、産児数が減少したものと考察されていることから、特定の時期における投与が影響した可能性があると考えまして、ARfDのエンドポイントとする案としてはいかがかということで提案しております。

〇〇から、1,000 ppm投与群における産児数の減少について、明らかに検体投与による

影響であること、更に単回投与による影響を否定できないことから、ARfDのエンドポイントとする事務局案に同意しますと御意見をいただいております。

〇〇からは、特定時期の単回投与でも起こる可能性がありますし、有意差もある顕著な影響であると思いますので、ARfDのエンドポイントとする案に同意いたしますとの御意見。

また、〇〇からもARfDのエンドポイントとすることに同意しますとの御意見を頂戴しております。

続きましてその下、(2)のラットの発生毒性試験でございます。7行目からがこの試験で認められた所見に関する記載でございます。所見に対して発現時期等を記載しておりました。体重増加抑制、摂餌量減少についての記載を入れております。

こちらの体重増加抑制につきまして、報告書におきまして妊娠0日からの累積で計算されてございまして、100 mg/kg体重/日投与群では妊娠7日からの累積増加量から統計学的有意に減少してございまして、また、妊娠6～7日の体重増加量につきましては、対照群が3.9 g増加しまして、100 mgでは3.3 gの減少とされておりますことから、妊娠6～9日に摂餌量減少が統計学的有意に認められることと併せて、ARfDのエンドポイントとする案としてはいかがかということで提案してございます。

〇〇からは、100 mg投与群における妊娠6～7の体重減少をARfDのポイントとする事務局案に同意の御意見、〇〇、〇〇からも御同意の御意見を頂戴しております。

続きまして、ウサギの発生毒性試験でございます。所見につきましては8行目から9行目、排糞量減少と体重と摂餌量の変化につきまして発現時期を記載しております。体重への影響に関しましては、事務局からARfDのエンドポイントにするかどうかというところで御検討をお願いしております。

3 mg投与群の体重への影響につきまして減少がみられることから、体重減少に設定してございます。また、妊娠6～9日における体重増加量、対照群が0.05 kgの増加に対しまして、0.04 kgの減少という結果でございまして、統計学的な有意な減少が認められております。そちらは体重及び増加量ということで表にまとめてございますけれども、9日のところ、3 mgのところ、対照群と比較しましてそのように得られているというところでございます。また、その下に摂餌量についてもまとめさせていただいております。

〇〇からのコメントでございますけれども、3 mgの母動物における体重減少に関して、1%とごく僅かな現象であること、投与開始翌日のデータがないことから判断が難しいとの御意見をいただいております。一方といたしまして、先ほどのラットの発生毒性試験でも考慮されていた摂餌量の減少については、対照群に比べて36%の減少と意味のある変化だと思います。投与開始翌日には体重減少の程度がより大きかったと考えられることから、3 mgで認められた体重減少をARfDのエンドポイントとする事務局案に同意しますとの御意見をいただいております。

また、〇〇からは、ウサギは食糞行動を示すため、摂餌量の減少がすぐに体重変化に反

映されないことが多く、摂餌量の変化と体重変化が一致しないこともしばしばられるとの御意見を頂戴しております。したがって、ウサギの軽度な体重変動については細かく記載する必要はないと考えますが、**3 mg**の体重減少と摂餌量の減少は毒性所見とみなして、単回投与後から発現する所見として**ARfD**のエンドポイントとすることに同意しますとの御意見をいただいております。

また、生殖発生毒性試験に関しまして、前回グルホシネートの御審議をいただいた際に、グルホシネートのウサギの発生毒性試験におきまして、胎児の死亡数の増加が認められております。こちらは前回**ARfD**のエンドポイントとしない案として御審議をいただいたところでございますけれども、一方で、**P**のほうでも産児数の減少がみられるということで前回先生方から御意見をいただいておりますので、そちらも併せて確認したいとの御意見がございました。そちらに関しまして、審議の結果を踏まえまして一度御確認をお願いできればと考えてございます。

生殖発生毒性試験に関しまして以上でございます。

○ ○○

どうもありがとうございます。

28ページからの生殖発生毒性試験につきまして、29ページの1行目のボックスですけれども、事務局よりということで、**1,000 ppm**の投与群の児動物で認められた産児数減少についてということで、これにつきまして**ARfD**のエンドポイントとしたということで御検討くださいということで、検討事項がございます。

これにつきまして、各先生方から同意しますという形で回答をいただいておりますが、この点につきましては**ARfD**のエンドポイントとするということによろしいでしょうか。いかがでしょうか。

どうもありがとうございます。それでは、これにつきましては**ARfD**のエンドポイントとするということにさせていただきます。

その次ですけれども、(2) 発生毒性試験（ラット）につきまして、追記された部分がございます。さらに、30ページになりますけれども、【事務局より】ということで、**100 mg/kg**体重の体重減少につきまして、**ARfD**のエンドポイントとしたということで御検討くださいということになっておりますけれども、これにつきましても各先生方から**ARfD**のエンドポイントとするということに同意という回答をいただいております。

この点につきましてもよろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。それでは、事務局からの提案のとおりにするということにさせていただきます。

その次ですけれども、(3) 発生毒性試験（ウサギ）につきまして、ボックスとしては31ページの【事務局より】と書かれているところで、体重と体重増加量に関する具体的なデータが記載されて、**3 mg/kg**体重投与群で認められた体重への影響について、減少が認められることから、体重減少に修正したということです。あと、妊娠6～9日における体

重増加量は、対照群プラス0.05 kgに対してマイナス0.04 kgであり、統計学的に有意な減少が認められたということから、ARfDのエンドポイントとしたということで、これによっていかどうかという検討事項でございますけれども、〇〇と〇〇から同意しますという回答をいただいております。

この点につきまして、〇〇、〇〇、追加のコメントはございますでしょうか。よろしいですか。

どうもありがとうございます。

これと関連して、事務局から検討事項としてございましたけれども、グルホシネートのほうで、胎児の死亡数につきまして、ARfDのエンドポイントとはしておりませんでしたので、グルホシネートPにつきましてもARfDのエンドポイントとしないということでいかどうかということを検討いただきたいということですのでけれども、これにつきましていかがでしょうか。

聞き漏らしてしまったので、もう一回説明してください。すみません。

〇 〇〇

もう一度御説明させていただきます。

グルホシネートの評価書のほうも併せて見ていただきながら確認いただければと思いますけれども、まずグルホシネートの評価書の64ページでございます。

(5)のウサギの発生毒性試験でございまして、6行目から胎児で死亡数増加が認められたという結果が出ております。こちらの所見に関しまして、前回ARfDのエンドポイントにするかどうかということで御審議をいただきまして、統計学的な有意差がないですとか、母動物の二次的な影響であると考えられるというような御意見をいただきまして、ARfDのエンドポイントとしないということで御審議をいただいたところでございます。

一方で、グルホシネートPのほうを御覧いただきますと、産児数減少が認められるという所見につきましては、28ページのラットの2世代繁殖試験になるのですが、こちらの所見の表15の記載、29ページの児動物の1,000 ppmのところですが、こちらは産児数減少というところで、今御審議いただきましたとおり、こちらはARfDのエンドポイントとするというところで、統計学的有意差もあるというところですのでけれども、Pのほうでも同じような所見が得られているというところで、扱いについて御確認したいという御意見を前回いただきましたので、そちらも踏まえまして、グルホシネートのウサギの胎児の死亡数増加について一度御確認をお願いできればと考えております。

〇 〇〇

どうも説明ありがとうございました。私のほうが聞き漏らしていた部分がありまして、申しわけございませんでした。

この点につきまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇は御欠席ですね。いらっしゃる先生方で、では、〇〇、お願いいたします。

〇 〇〇

前回欠席したので、前回の議論はどういうものがあつたか全然分かっていないのですけれども、今日、事務局のお話を聞いた限りは、何でグルホシネートのラットの産児の死亡数の増加とグルホシネートPのウサギにおける胎児の死亡を結びつけられるのか全然意味が分からない。動物種が違う。投与時期も違うし、もちろん投与量も違うわけです。ただ、それは別の事象として、あるいは別な実験として考えればいいので、グルホシネートのラットにおける産児死亡数を捉えて、このグルホシネートPのウサギの所見をどう考えるかというのは、どうして結びつけられるのか全く理解できないので、ウサギはこのグルホシネートPについては全く胎児死亡率は増えていないわけですよ。前回のグルホシネートでウサギは確かに胎児死亡率が増えているのですけれども、それは投与量が高くて、単回投与ではなくて、連投していったら、母動物毒性が出て、母動物毒性に伴う胎児死亡という話で、前回決着されたのかなと思ったのですけれども、そうではないわけですか。

今回のを見たらそういう形で、先ほどの胎児死亡についてはARfDのエンドポイントとはされていない。なので、やはり母動物毒性の影響だとされていると思うのです。ということなので、前回出てなかったのも申しわけないのですけれども、事務局の言うことが全く理解できないのです。〇〇のほうがよく理解されているかも分からない。

〇 〇〇

〇〇です。

私もよく分かりません。口頭で突然言われても理解できないので、もう少し明確な質問にしてもらえると理解できたかなと思います。

〇 〇〇

もしかしたら、〇〇のほうは動物種ごとにそれぞれデータを御覧いただいて判断しているというところについて、御理解いただけなかったか、混乱されたかどうか現時点で分かりませんので、次回、〇〇が御出席いただいた際にまた御意見をいただければと思います。

事前の調整がよくなくて申しわけございません。

〇 〇〇

大分5時が迫ってきておりますので、この点につきましては、〇〇の御指摘もごもっともだと思いますし、次回の宿題という形で次回に検討するというにさせていただいてよろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。そうしましたら、ここは置いておいて先に進ませていただきたいと思います。

その次、30ページの【事務局より】のボックスですけれども、体重増加抑制についてということで、100 mg/kg体重/日をARfDのエンドポイントとしたということで、これについて御検討くださいという検討事項がございます。

これにつきましては、〇〇、〇〇、〇〇、3人の先生から同意しますということで回答いただいております。

こちらはARfDのエンドポイントとするということによろしいですね。

どうもありがとうございます。それでは、そのように取り扱わせていただきます。

そうしましたら、もう5時が迫ってきておりますし、いずれにしても最後まで進みませんので、本日はここまでということにさせていただきます。次回、遺伝毒性試験から最終的に総合評価までということにさせていただきます。

あと、次回、グルホシネートPにつきましてぜひ御検討いただきたい点は、ここまでで既に先生方も読まれていてお気づきの点だろうと思いますけれども、グルホシネートPにつきましては、グルタミン合成酵素活性が測定されておられません。そういった状況で、グルホシネートPの毒性について適正に評価できるかどうかという点について、グルホシネートのほうの毒性の出方も含めまして総合的に御検討いただきたいと思います。

ということで、そうしましたら、本日、グルホシネートPの遺伝毒性の前までというところで審議は終わらせていただきたいと思います。

どうも長時間にわたりましてありがとうございました。

それでは、その他の議事に移ります。

暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告についてです。事務局より説明をお願いします。

○ ○○

そうしましたら、参考資料1と2を御覧ください。

本件につきましては、参考資料2の通知に基づく報告でございます。

いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴います、算定基準が設定された剤の評価手順の手续の一つで、参考資料1の上の表では各集団におけます推定摂取量のADIに対する比率、下の表では推定摂取量のARfDに対する比率の最大値を示しております。

上の表、シペルメトリンにつきまして、対ADI比は幼少児の58.3%等となっていることの報告が来ております。

また、下の表につきまして、対ARfD比は100%以下となっていることの報告が来ております。

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

以上でございます。

○ ○○

以上、事務局から説明がありましたが、何か御意見、御質問はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

では、その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

日程でございます。本調査会につきまして、次回は12月6日月曜日の開催を予定しております。本日の続きを御審議いただきます。

事前に評価書案をもう一度お送りさせていただきます。

抄録や報告書、お送りしている評価資料につきまして、セキュリティ上など問題がないようでしたら、そのままお持ちいただければと思います。

何か差し支えがございましたら、また返送いただきましたらもう一度お送りいたします。よろしくお願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ ○○

どうもありがとうございました。

グルホシネートにつきまして、次回で足かけ3回にわたってという審議になります。恐らく次回には終わるのではないかと期待しております。

先生方、また次回もどうぞよろしくお願いいたします。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

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。長時間にわたりましてどうもありがとうございました。

以上