食品安全委員会農薬第二専門調査会

第15回会合議事録

1. 日時 令和3年12月6日（月） 14:00～16:08

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、田中専門委員、豊田専門委員、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）
- 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

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから第15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、専門参考人1名に御参加いただいております。

また、農薬第五専門調査会御所属の○○にも専門参考人として御参加いただいております。

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○○にお願いしたいと思います。

○ ○○

○○でございます。本日もどうぞよろしくお願ひいたします。

それでは、議事を進めてまいります。

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。

本日で3回目の審議ということになります。どうぞよろしくお願ひいたします。

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非公開で行いますので、よろしくお願ひいたします。

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、机上配布資料は4点御用意しております。

机上配布資料1が、重版の審議に関連したコメント、

机上配布資料2が、グルタミン合成酵素阻害に関する資料、

机上配布資料3と4が、JMPRで参照されていた論文となります。

資料については以上でございます。

不足等ございましたらお申しつけください。よろしいでしょうか。

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

1点目、カメラは基本的にオンにさせていただきますようお願いいたします。また、マイクは音質向上のため、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」と記載された赤いほうをカメラに向けてください。万一、映像機能が途中で機能しなくなるなどの障害がございましたら、挙手機能を御利用いただい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、冒頭にお名前を御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対応をお願いいたします。

3点目、接続不良時ですが、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は、カメラ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下の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場合は、お手数ですが、チャット機能を使用して事務局までお知らせいただくか、再度入室をお試しいただくことで改善される場合がございます。よろしくお願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくお願いいたします。

○ ○○

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。

○ ○○

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。

以上です。

○ ○○

先生方、御提出いただきました確認書について相違はございませんでしょうか。

よろしいでしょうか。どうもありがとうございます。

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。

○ ○○

それでは、よろしくお願いいたします。

先ほど座長からもございましたとおり、今回で3回目の審議となりますグルホシネート

でございます。

おさらいですけれども、グルホシネートにつきましては、ラセミ体を原体といたしましたグルホシネートと、活性体であるL体を選択的に原体といたしましたグルホシネートPがございまして、それぞれ御審議いただきまして、最終的に総合評価をするという流れとさせてさせていただいております。

前回までにグルホシネートPの途中まで御審議いただきまして、今回はその続きとさせていただきます。遺伝毒性試験から御審議いただく予定としております。

また、前回御審議いただきましたグルホシネートにつきましても、前回の審議を踏まえまして確認いただきたいところがございますので、そちらを御確認いただきまして、最終的に総合評価という流れとさせていただければと思います。よろしくお願いたします。

そうしましたら、資料のほうを御覧いただければと思います。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。

前回、生殖発生毒性試験まで御審議いただきまして、1点、生殖発生毒性試験のところまで今回御確認いただきたいところがございますので、そちらをお願いできればと思います。

24ページ、25ページをお開きいただければと思います。

2世代繁殖試験のラットの試験でございまして、ARfDの設定に伴いまして、1,000 ppm投与群の児動物でみられた産児数減少につきまして、ARfDのエンドポイントとすると御審議をいただきました。

申し訳ございません。そのときに一緒に確認をしていければよかったところがございますけれども、こちらは着床数に影響が認められるなどの妊娠後の検体投与による影響と考えまして、雄のほうは値としては小さい検体摂取量となっているところがございますけれども、そちらを取らずに母動物の影響と捉えまして、雌の親動物の投与量、P世代ですと10.3、F₁世代ですと10.8を単回投与による影響の無毒性量にするという案で確認をお願いできればと考えているところでございます。

〇〇、〇〇からコメントを頂戴しておりまして、26ページをお願いいたします。

まず〇〇からですが、本剤の遺伝毒性試験が全て陰性の結果、優性致死の可能性はないということで、産児数の減少に関する無毒性量については雌の親動物に関する投与量で考えてよいと思いますとコメントをいただいております。また、グルホシネートについても同じ考えでよいという御意見でございます。

また、〇〇からは、事務局の確認の意図が雄動物への影響も否定できないとの考えのものであれば、この場合は雌への影響と考えるのが妥当だと考えますということで、グルホシネートについても同様でよいと考えるということでございます。

ですので、こちらは特段修正はしていただかなくてよいものと考えておりますが、こちらについても一度御確認をお願いできればと考えております。

説明は以上でございます。よろしくお願いたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ただいま説明していた部分は24ページから25ページにかけてでございます。もう一度繰り返し説明する必要はないと思いますが、雌の親動物の投与量につきまして、単回投与による影響の無毒性量にしているということで、これでいかどうかという御確認で、〇〇と〇〇から、事前に回答をいただいております。同様の考え方でよいというお返事をいただいております。

〇〇、この点につきまして何かコメントをいただけますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

事務局の確認はあくまでもこういう意図であれば、雌のこの値で問題ないと考えています。説明どおりでいいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はお休みですけれども、同じ考えでよいということですので、特に修正は加えないでこのままということにさせていただきたいと思います。

ほかの委員の先生方もよろしいですね。どうもありがとうございます。

それでは、続きをお願いします。

〇 〇〇

そうしましたら、27ページをお願いいたします。

遺伝毒性試験でございます。今回、グルホシネートのD体を用いた復帰突然変異試験が追加で提出されてございまして、そちらを次のページの表17の一番上のところに追記しております。結果としては陰性となっておりまして、〇〇、〇〇から特段コメントはない旨頂戴しております。

説明は以上でございます。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。

28ページにグルホシネートのD体についてデータが追加されたということで、事務局から確認がございましたけれども、〇〇、〇〇からコメントはないという回答でございます。

〇〇、〇〇、これでよろしいでしょうか。どうもありがとうございます。

ほかの委員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、遺伝毒性試験まで毒性の部分は全て終了したということにさせていただきます。

その次、29ページからの食品健康影響評価についてお願いいたします。

〇 〇〇

そうしましたら、食品健康影響評価について御説明させていただきます。

まず、1つ目のパラグラフにつきましては、今回追加提出された試験を記載しております。

す。

2パラ目のラットを用いた動物体内運命試験の結果につきましては、消化管（内容物を含む）ということなど、記載整備を入れさせていただいております。

その次のパラグラフにつきましても、植物体内運命試験の記載について少々整理させていただいております。

19行目からのパラグラフでございますが、作物残留試験の結果でございます、今回追加された試験を基に最大残留値についての記載、代謝物Bについてのところを修正させていただいております。

続きまして、26行目からのパラグラフをお願いいたします。ばく露評価対象物質に関する記載でございます、考え方に基つきまして見直しを行っております。10%TRRを超える代謝物としまして代謝物Bが認められてございますけれども、こちらはラットにおいても認められている代謝物でございますが、植物体内運命試験の結果や作物残留試験の結果で未変化の親化合物よりも多く認められるような結果が今回認められておまして、そちらを踏まえまして、代謝物Bもばく露評価代謝物に加えるような案とさせていただいております。こちらにつきまして、〇〇、〇〇、〇〇より案に同意の御意見を頂戴しております。

続きまして、30ページをお願いいたします。

ARfDについてでございます、単回投与等による生ずる可能性のある毒性影響等を表19にまとめさせていただいております。表19は33ページに記載しております、そちらを御覧いただきますと、最小値といたしましては、ウサギの発生毒性試験の母動物におきまして1 mgというのが得られております。こちらを設定根拠といたしまして、安全係数100で除した0.01を急性参照用量の値とする案とさせていただいております。こちらについては特段御意見は頂戴していないところでございます。

以上でございます。議論のほど、よろしくをお願いいたします。

〇 〇〇

どうもありがとうございました。

29ページから30ページにわたりまして、食品健康影響評価が記載されています。内容の特に追記された部分につきましては、ただいま事務局から説明をいただいたとおりですけれども、特に記載整備以外としては、20行目から22行目まで追加されたデータについての記載がされたということ。それから、29ページの26行目からのところですが、代謝物Bをばく露評価代謝物としてグルホシネートPに加えたということでございます。

まずここまでのいかがでしょうか。

〇〇、〇〇、よろしいですか。もし何かコメントがございましたらば、お願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

基本、これは問題あるとかというところは全然ありませんので、事前に確認させていただいたレベルで、事務局案に同意ということを書かせていただきました。

以上です。特にありません。

○ ○○

どうもありがとうございます。

○○もよろしいですね。

○ ○○

特に意見はありません。

○ ○○

どうもありがとうございます。

それでは、ここまでまいりまして、ADIは変更なしということでございます。ARfDが新たに設定されていますけれども、こちらにつきましても事務局から説明していただきましたが、先生方から何か御意見等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。

それでは、グルホシネートPにつきましましては、ADIにつきましましてはラットの2世代繁殖試験のデータ、無毒性量として0.91 mg/kg体重/日を100で除した0.0091 mg/kg体重/日で変更なしということでございます。ARfDは新たに設定された数値でございますけれども、先ほど事務局から説明いただきましたとおり、ウサギの発生毒性試験の強制経口投与試験になります。無毒性量として1 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.01 mg/kg体重ということで設定されております。

これでグルホシネートPの評価書は終了いたしましたけれども、全体を通して先生方から何か御意見等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。

これでグルホシネートとグルホシネートPの検討が終了したということでございますけれども、グルホシネートのほうで前回検討した内容で幾つか追加、変更を加えておりますので、それでは、遡って、資料1-2のグルホシネートのほうにつきまして、変更のあった部分について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1-2をお願いいたします。

前回の審議を踏まえまして、変更となった点につきまして御説明させていただきます。

おめくりいただきまして、45ページまで飛んでいただければと思います。

45ページの記載でございますけれども、こちらはグルタミン合成酵素活性の変化についてということで、前回まで御審議いただきましたグルタミン合成酵素活性の扱いについてのどのように扱うかというところをまとめたところでございます。

グルタミン合成酵素活性の低下につきましましては、関連する臓器や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するということで御審議をいただきまして、それに加え

て各臓器におけるグルタミン合成酵素活性の低下と症状等の変化の関係性が明確ではないというのもこちらに加えるということで御審議をいただきましたので、そちらを4行目、5行目の網かけ部分でございますが、追記した形で修正させていただいております。

こちらにつきましては、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から御同意、御了解の御意見を頂戴しております、〇〇からは文章の流れに違和感があるということで修正案をいただいております。

そちらは45ページの11行目からの記載でございます、14行目からが修正案でございますが、「食品安全委員会農薬第二専門調査会は、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、肝臓及び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毒性影響とする評価を行ったが、各試験において、当該臓器におけるグルタミン合成酵素活性の低下と病理組織学的変化又は神経症状の変化との関連性は明確ではなく、グルタミン合成酵素活性低下は毒性影響と判断されなかった」というような修正案をいただいております。

こちらは前回の審議よりも更に踏み込んだような書き方になっているかと存じますので、こちらの修文について、いま一度グルタミン合成酵素活性の変化を毒性と判断されなかったとまで御審議いただけるかどうかという点が主な点となるかと思っておりますけれども、御確認いただければと思います。

また、こちらに関連するコメントを〇〇から頂戴しておりますので、そちらを御紹介させていただきます。72ページ、73ページをお願いいたします。

その他の試験におけますラットにおける単回投与後のグルタミン合成酵素活性の測定を行った試験でございます、こちらは200、800、1,600 mgで投与を行っております、1,600 mgのところでは脳のグルタミン合成酵素活性の低下が認められておまして、症状としましては28行目から31行目のところでございますが、1,600ですと死亡や神経症状等も認められておまして、200でも自発運動亢進などが認められているというような結果でございます。

〇〇のコメントは次のページの3行目からのボックスでございますけれども、前回の審議でこの試験でのみ脳内のグルタミン合成酵素活性の低下と神経症状の関連が示唆されるようだと議論があったということですが、あまり踏み込まなかったと思いますということで、確認になりますが、有意な脳内グルタミン合成酵素活性の低下は1,600 mg/kg体重/日投与群にみられますが、この用量での神経症状は致死量の辺りでの一般的な変化のようです。ですので、この試験からも脳内グルタミン合成酵素活性の低下と神経症状との関連は明確でなかったという結論になるかと思っております。そういう理解でよろしいでしょうかとのコメントをいただいております。

こちらに関連するかと思っておりますので、御紹介させていただきました。

一度ここで切らせていただいたほうがよろしいでしょうか。

〇 〇〇

ここで一回切ってください。

重要な点ですので、45～46ページの部分とこの72～73ページの部分は関連しますし、これについてまず先生方に御検討いただきたいと思います。

どちらからにしましょうか。まず〇〇、72～73ページのところでコメントをいただいていますけれども、ここのところ、〇〇はそういう理解でよろしいでしょうかとコメントを書いていただきまして。私個人の考え方としては、そういう理解でよろしいのではないかと。つまり、先生の御質問にはイエスでお答えすればいいのかなと理解しているのですが、まず先生、この点につきましてコメントをいただけますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

読んでいただいたとおりで、前回の審議で、これは時間が多分後半になって、時間があまりなかったこともあって、踏み込まないままに流れたので、確認をさせていただきたいということでコメントさせていただきました。

というのは、事務局が早くからこの大きな表を作ってくださいって、この部分を黄色で塗っていただいて、かなり確認しろみたいな感じが少しにじむところあったことはさておき、実際問題として、ここだけがいわゆる最初に判断の基準になる神経症状と脳内グルタミン合成酵素活性の低下が有意に起こっているところになりますので、少し確認をさせていただいて、かつ、この3番の項目については、書きぶりとしてはこのままでいいのかどうかということも含めて少し確認したほうがいいかと思ってコメントさ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。

グルタミン合成酵素のこういった神経症状における意義というか役割については、残すかどうかも含めてなのですけれども、〇〇にも御意見を伺いたいと思うのですが、まず哺乳類においてグルタミン合成酵素を阻害した場合にどのような症状が出るかということについて、非常に分からない点が私の理解では多いのではないかと思います。なおかつ、グルホシネート自体ですけれども、脳に入らないわけではないようですが、どちらかという入りづらい剤として、恐らくグルタミン合成酵素活性阻害も、どちらかという末梢、特に肝臓等で強く起こって、その影響が二次的に脳に出てくる可能性もある。実際にグルホシネートに関する資料として入っている原著論文でも、脳におけるグルタミン合成酵素の阻害とその変化を見るためには脳内投与を行っています。末梢投与では出にくかったからだろうと思います。

そういったことを背景に考えますと、〇〇も書かれていますけれども、神経症状らしきものが、高用量の1,600 mg/kgで現れてはいますけれども、これは一般症状の変化と区別がつかない。致死量に近い、あるいは致死量のところで見えておりますので、これについては神経症状であるかどうか分からないというところが正直なところだろうと思います。そ

うしますと、結局、少なくともこの試験において神経症状とグルタミン合成酵素活性とが両方現れたという理解で、考え方は取らなくていいのではないかと私自身は考えております。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

私も基本的には〇〇と同じ考えです。あと、〇〇が触れられましたけれども、机上配布資料3になっている論文におきましても、やはりその関連は難しいということも書かれておりますので、私も〇〇と同じで、これらのグルタミン合成酵素活性の低下と神経症状との関連が明確であるということとは言えないのではないかなと考えています。

以上です。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。

結局、〇〇と私も同じような意見ということですが、〇〇、よろしいでしょうか。

〇 〇〇

そういう理解だということを確認させていただいたということです。

ただ、事務局に作っていただいた机上配布資料2について、この資料が将来また何らかの形で残るのであれば、最高用量のところで活性低下が有意でかつ神経症状を伴うところについては、最高用量では神経症状との判断は難しいということについて、将来に向けて少しメモを残しておいていただきたいと思います。

以上です。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。一般症状との区別が難しいといった形の注を入れていただいたら誤解がないのではないかと思います。

それでは、こちらの72～73ページのほうは終わりました、前のほうに戻りたいと思います。

45ページ、こちらでも前回先生方へかなり御議論いただきまして、その結果、事務局から先ほど説明いただきましたように、4行目から5行目に修正を加えていただいたところでございます。それにつきまして、私、〇〇、〇〇、〇〇から修正案に同意ということでございますが、〇〇から文章の流れに違和感があるということで修正案をいただいております。それを12行目から加えていただいております。

これにつきまして、まず〇〇から御説明、コメントをいただけますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。よろしく申し上げます。

内容について云々というわけではなく、ちょっと読んでいただきたいと思いますので、まず4行目のところで、各試験においてこの三者の関係性は明確ではないが、次に着地す

るところは8行目なのですけれども、その三者の関係性が認められる場合には毒性影響として評価を行った。関係性は明確でないけれども、関係性がある場合は評価を行ったというこの流れがおかしいなと私は思ったのです。それで、逆かなと思って、関係性がある場合には毒性影響として評価を行ったけれども、関係性は明瞭でなかったというのが語順としては正しいのではないかと思って、ただそれだけです。修正案として出した文は、これのとおりではなくてもいいのですけれども、前後が逆になっているのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございます。

ただ、○○の修正案で、グルタミン合成酵素活性低下が毒性影響と判断されなかったと書いてございますけれども、明確でないので判断しなかったということではなかったように思うのですが、前回、先生方から御意見をいただきまして、明確ではないが、もしグルタミン合成酵素活性の低下があつて、それに明確な神経症状が伴っていた場合には毒性と取るという結論になっていたと思うのです。

○ ○○

でも、今回審議した中ではそのような事例というか試験は一例もなかったということですよ。グルタミン合成酵素活性の低下と病理、神経症状の三者がそろっているものも一つもなかった。

○ ○○

ただ、このところは一つ一つ個々の結果を説明しているわけではなくて、グルタミン合成酵素活性変化についてという形で項目立てしてありますように、まず考え方を示しているという場所のように思うのです。

○ ○○

そういうことであれば、「判断されなかった」という表現は問題があるかもしれませんが、最初に「各試験において、各臓器におけるグルタミン合成酵素活性の低下と病理組織学的変化又は神経症状の変化との関係性は明確ではないが」と言っても、その間は修飾なので飛ばして、「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して評価を行った」。

○ ○○

ですから、関係は明確ではないけれども、酵素活性の低下と神経症状ですとか、それから、肝臓、腎臓では病理組織学的変化、こういったものが伴った場合には、この専門調査会の判断としては毒性所見とするという結論にしようということが前回議論されたように私は記憶をしておりますが、先生はそれではないと。

○ ○○

いえ、内容はいいのですけれども、文章がおかしいと思いませんか。

○ ○○

いえ、前回議論した内容がそのまま書かれているように私は思うのですが、特に矛盾は感じないです。

○ ○○

内容云々ではなくて、言葉の続きが、何々ではないが、何々な場合は。

○ ○○

ですから、明確ではないけれども、こういった場合には評価したということで単純に考え方を示しているのだらうと思います。

グルタミン合成酵素活性阻害については、例えばですけれども、ほかの明確なトランスミッターを直接合成するような酵素を阻害するようなものと違いまして、非常に間接的です。神経症状との関係性を明確にすること、特に哺乳類の場合、アンモニアの代謝につきましても、ほかのルートもたくさんありますので、明確ではない。そういうようなことがありますけれどもということで、その次に書かれているようなことがあった場合には、明確ではないけれども毒性評価としては影響があったと捉えるということを書いているわけで、それは前回議論した内容をそのまま反映していますし、特に何か混乱を招くようなことは。

○ ○○

では、「各試験において」というのがちょっとおかしいのですかね。

○ ○○

でも、各試験ごとで判断しないとイケませんので。

○○、どうぞ。お願いします。

○ ○○

○○です。

横から入ってしまいましたけれども、私の理解ですと、4行目から5行目の「各試験において」から「明確ではないか」というところは、全体のまとめていただいた机上配布資料2の表を見た上で、全体の神経症状の発現の有無とグルタミン合成酵素活性低下がどれだけ関連しているかというのを最初に俯瞰して見たわけですね。それを見た上で、あまり関連しているようには見えない、不明確であるということが確認できたわけで、明確ではないので、グルタミン合成酵素の活性低下というのが単独の指標として毒性とは取らないよという判断したと思うのです。とはいえ、病変や神経症状が同時に発現している場合には、それが関連して起きている変化、グルタミン合成酵素活性が後から起きているかもしれないし、増強に働いている可能性もあるので、それらが両方発現している場合には、関連する可能性をあくまで否定はできないので、両方ある場合にはグルタミン合成酵素活性の阻害を毒性と取るような方針で評価を行ったということを経験としてそこに書いてあるということなので、この内容でいいのではないかなと私は思っていました。

以上、コメントだけです。

○ ○○

ありがとうございます。

ただ、確かに○○が今おっしゃっていましたが、最初に「各試験において」と書かれているので、それが本当に個々のもの、データ等の話と結びつくような形に最初の「明確ではないが」というところが捉えられてしまうおそれもありますよね。この「各試験において」という冒頭の部分を省くというのも一つの手かもしれません。

○○、お願いいたします。

○ ○○

先生、どうもありがとうございます。

今、○○がおっしゃられたように、「各試験において」というところを抜くと、一般的な観測というか、そういった所見として、グルタミン合成酵素活性の低下というのと必ずしも全部のこういった病状が結びつくかどうかというのは一般的に関係性が明確でない点がまず前提にあって、ただし、このグルタミン合成酵素活性の低下という点に関しては、特に脳におけるものは海外ではかなり重要視しているわけです。ここは大前提のところですので、各試験について酵素活性の低下と毒性所見というものを注意深く見たぞという大前提になりますので、ここに結論で「判断されなかった」ではなくて、やはり毒性影響として評価を行ったというところ、これは最初の文章が適切ではないかなと個人的には考えます。

先ほど来話をされているように、「各試験において」というのがもしなくなったら、この辺はどうなのですかね。この辺はまた御議論をお願いします。

○ ○○

いかがでしょうか。4行目のほうの「各試験において」というのは、私としてもあってもなくてもいいのかなと思うのです。むしろ、○○が文章の中に違和感があるとおっしゃるのは、それはそれでごもっともかなと思う点も感じられます。ですから、4行目から5行目のところは、それぞれの試験ごとでもそうですけれども、一般論としてこういうことが言われるということは間違いないので、この「各試験において」というのは省きまして、「食品安全委員会農薬第二専門調査会は」で、ここにおいて、その続きですけれども、「各試験におけるグルタミン合成酵素活性の低下について」とここに「各試験」を入れる。ちょっとくどいかもしれませんが、これで、前段のところはどちらかというと一般論の話で、ここから各論に入ってくるというのが明確になるように思うのですけれども、座長というよりも、今色々一緒にディスカッションさせていただきましての専門委員としての私の考えといたしますか、こうしたらどうかなという改良案というようなものですが、まず○○、いかがですか。

○ ○○

それなら文章の流れとしてすごくしっくりきます。一般論はこうだけれども、こうであった場合にこう判断を行ったということなので、いいのではないのでしょうか。ありがとう

ございます。

○ ○○

どうもありがとうございます。

○○から最初に御意見を言っただきまして、私も色々御意見を見直しまして、半分苦しまぎれですけども、こういった形だったら分かりやすいかなと思いましたが、

ほかの先生方、いかがですか。

御専門ですから、○○に振っていいですか。

○ ○○

○○です。

○○のご提案通りで、一般論的に問題ない部分と今回の部分というのは切り分けられて、よく分かるのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ほかに毒性の先生方、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、事務局のほうはフォローできていますね。そうしましたら、今申し上げたような形でここは変更させていただきたいと思います。より分かりやすい形になったのではないかと思います。前回の議論の内容はこれできちんと反映されたと考えます。どうもありがとうございます。

では、続きをお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございました。

そうしましたら、61ページをお開きいただければと思います。

次は生殖発生特性試験のところの記載を少し修正しておりますので、御確認いただければと思います。

まず61ページの23行目からの発生毒性試験（ラット）①の試験でございます。こちらは前回このほかに3つの試験がございまして、62ページから63ページの総合評価の記載を御審議いただきまして、その際に、胎児で認められております腎盂と尿管の拡張ですけども、こちらは両部位の拡張と御審議いただきましたので、そちらに合わせる形で（2）の①の試験の胎児の所見に関しましても、腎盂及び尿管の両部位の拡張という形で整理をさせていただいておりますのが、61ページ、62ページに係る修正でございます。

続きまして、63ページをお願いいたします。

6行目からのウサギの発生毒性試験でございます。こちらは、前々回の審議で10行目のところで認められております胎児の死亡数増加につきまして、ARfDのエンドポイントにするかどうかということをお審議いただきまして、こちらは有意差が認められないことで

すとか、母動物毒性の二次的な影響と考えられるということで御審議いただきまして、ARfDのエンドポイントとしないと御判断いただいたところでございまして、そちらはどのように判断したのが分かるように、脚注の10番のように判断した内容を脚注に記載してはどうかということで修正案を作成しております。

こちらにつきまして、〇〇、〇〇から御意見をいただいております、それぞれ修文をいただいております。

まず〇〇からの修正案でございますけれども、脚注に記載することについては御同意をいただいております。ただ、母動物毒性の二次的な影響とするのであれば、母動物毒性については体重増加抑制だけでなく、より重篤な母動物毒性がみられていることを記載したほうがよいと思いますということでいただいております。本文のほうに母動物で認められております、一般状態の悪化による切迫と殺や流産、早産等を記載してはどうかといただいております、事務局のほうで例数やいつみられたかというの追記させていただいておりますが、そちらの御修文案を63ページの14行目にいただいております。

〇〇からも同様に、母動物でみられた毒性所見について追記する案をいただいておりますけれども、こちらは本文の修正を最小限にすることを考慮して脚注に記載してはどうかということでいただいております、21行目からの修正案でございますが、11としている脚注です。事務局の記載案に母動物毒性のところに「(痙攣、流産又は早産、体重増加抑制)」という形で修正する案をいただいております。

こちらは、今回重版ということもございまして、記載に御配慮いただくのことかと思っておりますけれども、今回ARfDに関する審議を主にしていただいております、この記載もARfDに関する審議に係るところかなと思っております。

今回、母動物毒性として、こちらの一般状態の悪化や流産、早産等を御判断いただけるようでしたら、本文のほうに記載したほうが分かりやすくなるのかなと事務局では考えているところではございますので、どのような記載にするか御審議をお願いできればと考えております。

また、もう一点としまして、こちらの死亡数増加につきまして、前々回の審議の際にグルホシネートPでも同じような所見が認められているというコメントを頂戴いたしまして、Pの審議も踏まえた後で再度確認するようなところで御意見をいただいていたところでございましたので、そちらについても念のため御確認をお願いできればと考えております。

こちらの件に関しまして、〇〇、〇〇から御意見を頂戴しております。

まず〇〇からですが、グルホシネートのウサギの発生毒性試験で観察された胎児死亡数の増加についてのコメントですが、確かにグルホシネートやグルホシネートPのラットの2世代繁殖試験では産児数の減少を誘発しているということですが、一方としまして、グルホシネートPの発生毒性試験ではラット、ウサギとも胎児数の減少は認められていないということですので、動物種、投与量、投与方法、投与時期などが異なっているのも、同じような毒性ですけれども、発現の機序は同じではないと思っておりますとのコメントをいただい

ております。ですので、グルホシネートのウサギの発生毒性試験で観察された胎児死亡数の増加に関して、グルホシネートあるいはグルホシネートPの2世代繁殖試験での産児数減少と併せて判断する必要はないと思いますとのコメントを頂戴しております。

〇〇からも、胎児死亡数の増加はARfDのエンドポイントとしないということなので、ほかの部分についても特に新しいコメントはございませんということで頂戴しております。

こちら、御確認いただければと思います。

発生毒性試験のところに関し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す。

それでは、61ページのほうに戻っていただきまして、32行目からのところですが、総合評価が62ページに記載されていまして、それに併せて、32行目ですが、文言の調整といますか、総合評価に合わせた形で修正を加えた。62ページの上のほうもそうですね。

ということでございますけれども、こちらのほうは特に問題ないですね。このような形でよろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。

その次ですけれども、63ページから64ページにかけてでございます。

まず、〇〇のコメントですと、本文に変更を入れるということで15行目から16行目、それから、64ページのボックスのほうと63ページの脚注の部分でございます。母動物の影響をどのように書き込むかということで、〇〇からは、これは重版ということですので、なるべく本文に影響を与えないようにという配慮の下に、脚注に変化を加えるという提案をいただいております。〇〇は、より重篤な母毒性がみられているということで、15行目から16行目に、内容としては〇〇が脚注に書かれたものとほぼ同様ですけれども、本文のほうに書き込むという提案をいただいております。

先ほど事務局からもございましたけれども、ここの部分はARfDの検討に関連する部分であるということで、重版ではありますが、本文のほうに書き込んでも差し支えないのではないかと、このほうが分かりやす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けれども、本日は〇〇がお休みですので、〇〇、あと、〇〇からこの部分のコメントをいただいでよろしいでしょうか。

では、まず〇〇、お願いいたします。

〇 〇〇

〇〇に教えていただきたいことになるのですが、前回急遽休んでしまったので、先生方の議論のお話を聞けなかったのですが、グルホシネートでは産児数減少はARfDとしないということになっておりますけれども、2世代繁殖のほうは産児数減少をARfDのポイントにするということに決まったようなのですが、何でこのARfDにしたりしなかったりという御判断になったのかを、前回休んだもので、お教えいただければと思います。

〇 〇〇

〇〇、よろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

所見だけで判断するのではなくて、何で起こったかというところが問題で、要するに、繁殖試験の場合は単回投与でも起こり得る所見の胎児産児数の減少という所見だということの判断です。一方、ウサギのほうは母動物の二次的な影響というダイレクトな胎児致死作用によるものではないという判断なので、この所見はARfDの所見ではないというふうに判断が異なるということです。

それでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

単回投与でも起こり得るというところから判断されたということですか。

〇 〇〇

そうです。ARfDの所見はあくまでも単回投与で起こるか起こらないかという判断になるということです。

〇 〇〇

グルホシネートのほうは単回投与では恐らく起こらないだろうと判断しているとしたということですか。

〇 〇〇

要するに、ウサギの胎児死亡の増加というのは非常に軽度で、母動物に非常に強い症状が出ているので、恐らくそこが関連した胎児死亡だろうと。ダイレクトなタイプの胎児致死作用による胎児死亡の増加ではないと判断したということです。

〇 〇〇

分かりました。

Pのほうは単回でも起こり得る変化で起こっている。

〇 〇〇

繁殖試験の場合はということです。

〇 〇〇

分かりました。ありがとうございます。

〇 〇〇

よろしいでしょうか。

そうしますと、〇〇、これは脚注に入れるか本文を変更するかということなのですが、

〇 〇〇

私も本文に入れられるなら本文に入れたほうが良いと考えていますので、先ほどから疑問があるように、母動物のように二次的な影響ということ判断する根拠としては、やはり明確に書いておけばいいと思います。

本文の修正例としては、63ページの〇〇のコメント、修正案のところでは事務局が作ってくださったのですが、「痙攣等の一般状態の悪化による切迫と殺」というところは削除してもいいのではないかと思います。あくまでも重要な流産と早産と体重抑制等という形でまとめたほうがいいと思います。痙攣等の悪化によるとなると、1例しか出ていないので、これが直接の薬物との関連の痙攣というような形になってくると誤解を生むのではないかと思いますので、この所見は省いたほうがいいと思います。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。確かに御指摘のとおりだと思います。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇でございます。

省いたほうがいいと思います。「等」ということで後ろにまとめる。神経症状のことも出ているので、痙攣とかが入るとまたちょっとややこしいかなと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇 〇〇

恐れ入ります。事務局からよろしいでしょうか。

本文の記載なのですが、認められた症状については基本的に全部書くということで、「等」はちょっと厳しいのです。痙攣は書けないということであれば、「一般状態の悪化」で残すのはいかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

あくまでも一般状態の悪化になったのは切迫と殺した1例にかかってくると思うのです。これは全部一般状態の悪化を示しているような所見に独立してしまうとなってしまうのかなというところが危惧されるのですけれども。

〇 〇〇

ここは、「一般状態の悪化によると殺」というのはやはり入れないといけないのですか。

〇 〇〇

失礼いたしました。

「等」をつけたらどうかという御意見があったので、痙攣以外にも何か出ているのと勘違いいたしました。そうであれば、「等」も要らないということですね。流産又は早産、体重増加抑制が母動物の毒性ということでよろしいですか。

〇 〇〇

要するに、切迫と殺の状態の動物が1例いたということで「等」というのは多分出てく

るので入れているのですけれども、その1例をわざわざ書く必要があるかどうかということだと思っております。

○ ○○

毒性なら書いてください。

○ ○○

ただ、今までは全部入れていないような気がしますけれども、ウサギなんていうのは割とあるのではないかなと思っております。要するに、その1例が切迫と殺をしたという根拠になるだけですね。

○ ○○

議論についていけないのかもしれないのですけれども、切迫と殺1例は毒性ですか。それとも、よく分からないなというのですか。ウサギは何の前ぶれもなく死ぬということで。

○ ○○

だから、限られている情報ではどうかというのは分からないと思います。

○ ○○

そうであれば、「等」は要らないのかなと思っております。

○ ○○

だから、そうではないとは言い切れないなというところです。

○ ○○

今のところ、母動物毒性として評価書に残さないといけないような毒性は流産又は早産と体重増加抑制だけであると聞こえたのですけれども、そうではないということですか。切迫と殺は毒性かどうか分からなかったと脚注に書いておけばいいですか。

○ ○○

○○ですけれども、よろしいですか。

結局、痙攣等の一般状態が悪化したのを伴っている切迫と殺を毒性と判断したかどうかです。これは強制経口投与でもありますし、ウサギという動物ということもあるので、これを毒性と判断しない場合は、こういうのが1例いたということを脚注で書くか、又は、毒性と判断しないのでこの部分は書かないというのが適切なのかなと思っておりますけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

脚注に1例切迫と殺があったと書くのでいいかなと私は思うのですけれども、○○、いかがですか。少なくとも流産又は早産とは扱いが違いますよね。そこと切迫と殺は並べないほうが良いとは思っておりますけれども。

○ ○○

毒性かどうかというのは分からないというのが本当のところだと思います。ただ、全くそうではないとも言い切れないし、要するに、状態が悪化しているのは薬物による影響で

出てきたかどうかというところだと思うのです。それほど重要な所見かと言われたら、これを本文中に入れなければいけないということではないというニュアンスで「等」という形にしたのですが、そこに事務局のこだわりがあるのであれば、なくても大勢に影響はないということでもいいと思います。

○ ○○

ということは、脚注のほうに書くということでもよろしいわけですか。

○ ○○

どうしても入れるのであればというところだけだと思いますけれども。

○ ○○

あるいは、省いてしまう。

この辺は先生方の御判断にお任せします。

○○、お願いします。

○ ○○

この所見は毒性と判断するかどうかだと思うのです。だから、分からない状態で、まだ毒性かもしれないとなったら、これを加えたままで、みられた異常というのが全部毒性と判断したということで「等」を入れないということが事務局から求められていることだと思うのです。よろしいですか。つまり、毒性だったら全部書き込む。又は、と殺に関しては分からない状態だという判断ですかね。いかがでしょうか。

○ ○○

提案なのですけれども、切迫と殺は1例だけだし、ちょっと判断がつかないねという御意見かと思いますが、切迫と殺が1例あったことは先生方もテイクノートされている話なので、基本的に認められた症状は本文に書きつつ、切迫と殺1例については検体投与の影響であるかどうか判断できなかったというのは脚注に入れましょうか。判断できないのではなくて、判断しないのだと。

○ ○○

そうなのですけれども、詳細に個体のデータを見ないと分からないのですが、問題なのは、切迫と殺をしたというよりも、母動物の状態が悪化したという所見のほう。それが切迫と殺したのはたまたま1例ということで、個体別の状況、報告書のほうを確認しないといけないと思います。今言ったように、一般状態が悪化しているのが切迫と殺しなかった母動物にも出ているのかどうかというところが毒性か否かに分かれるところで、重要視しなければいけないのはそこだと思います。切迫と殺が1例というのは、たまたまその状況でもたないから切迫と殺しただけのが1例ということなので、ほかに全く何も出ていなくてこの1例だけが出ているのか、ほかにも何かそういう症状が出ているのかというのは、今、私の記憶の中にないので判断がつきませんよということです。

○ ○○

この1例以外は全く一般状態の変化は出ていないそうです。

○ ○○

切っていいと思います。

○ ○○

1例だけだし要らないということですか。

○ ○○

そうです。その形にしたほうがいいと思います。あえて残してこの1例にこだわる必要はない。ただ、流産、早産が出ているので、恐らくそれなりの何かが出ているのだと思います。母動物に影響が出ているのだと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、追記するのは、体重増加抑制に加えて、流産又は早産のみということで承りました。

○ ○○

それでいいと思います。

○ ○○

念のため、○○、報告書をお手元にお持ちであれば、該当のページをお知らせしますので、しばらく議論が続いている間に念のため確認いただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしましたら、念のために報告書のほうを確認していただきまして、今は、方向としては、ほかのウサギでは一般状態の悪化がなかったという事務局の説明ですので、基本は一般状態の悪化による切迫と殺は削除という方向で、まだ決定はいたしませんけれども、データを確認していただいて、もしよろしければ削除の方向ということにしていきたいと思います。

○○もそういった方向でよろしいですね。

○ ○○

○○が言われたように、毒性か毒性ではないかということであれば、先ほど事務局から説明があったようにほかが出ていないようなので、もちろん○○が言われたように、流産、早産が出ているから何かあったのかもしれないですが、毒性とみないということで削除でいいのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それで〇〇に御確認いただくということで、議論だけは先に進めさせていただいてよろしいでしょうか。

そうしたら、続きをお願いいたします。

〇 〇〇

続きまして、評価書案の71ページをお願いいたします。

その他の試験でございます。

確認いただきたいところとしましては、まず71ページの(1)のイヌのメカニズム試験でございます。こちらは、前回の審議におきまして、8 mgの最高投与量のところでの雌雄における歩行行動の亢進というのが毒性かどうかということをお審議いただきまして、こちらは毒性としないということで御判断をいただきました。

そうしますと、中枢神経系のグルタミン合成酵素活性の低下が8 mgのところ雌雄ともに認められているところではございますけれども、こちらは神経症状を伴わないということですので、毒性影響としないということになるかと思いますが、雄の8 mgでは特段毒性影響とする所見がないということですので、雄の無毒性量8 mgということに記載してはいかがかということで、18行目、19行目にこちらを記載しております。

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

続きまして、73ページまでお進みいただければと思います。

23行目からの(5)の試験でございます。ラットの4週間の混餌のメカニズム試験でございます。次の74ページまでお進みいただきまして、20行目から22行目のところでございます。試験の結果としまして、前版まで試験の無毒性量というのが記載されてございました。今回、神経症状や病理組織学的変化が伴わない場合のグルタミン合成酵素活性の低下について毒性と判断しないということで御審議をいただいたことと併せまして、こちらの記載、本試験ではグルタミン合成酵素の阻害が認められますけれども、神経症状と認められなかったというところがございますので、こちらの記載は削除してはいかがかという提案でございます。

こちらにつきましては、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から御了解の御意見を頂戴しております。

〇〇から、メカニズム試験の結論としてスッキリしたように思いますとのコメントも頂戴しております。

続きまして、76ページ、77ページをお願いいたします。

単回経口投与による血清中グルタミン濃度への影響検討試験でございます。

こちらは次の77ページに妊娠動物の試験の結果等を記載してございまして、〇〇から投与した妊娠日を明記したほうがよいとのコメントを頂戴いたしまして、3行目、4行目に「妊娠6日の」ということで投与した妊娠日を修正いただいております。

その他の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、71ページからその他の試験のところですけども、事務局からのボックスですが、これは色々検討した中の一つだったと思いますが、8 mg/kg体重/日投与群のイヌの28日間の実験で雌雄における歩行運動の亢進というところですけども、雄については特に影響がなかったという判断で、雄の無毒性量を8 mg/kg体重/日と記載するというところでございます。

これにつきましては、各先生方から同意、了解ということで回答をいただいています。

この点につきましてはよろしいでしょうか。何か御意見はございますか。

特によろしいですね。それでは、これにつきましては事務局案のとおりとさせていただきます。

その次ですけども、73ページから74ページ、ラットにおける4週間混餌投与メカニズム試験の部分です。

74ページ、21行目、22行目のところですけども、40 ppm投与群で毒性学的に意義のある変化を認められず云々という形で書いておりますが、ここは神経症状、病理組織学的変化は伴わないということで、そういった場合には、グルタミン合成酵素活性の低下については毒性と判断しないという結論を出していただいております。ということですので、この部分、無毒性量に関する記述は削除ということでございます。

こちらのほうも各先生方から了解の回答をいただいておりますので、こちらもおとりでよろしいでしょうか。どうもありがとうございます。

あと、最後の部分ですけども、76ページから77ページ、単回経口投与による血清中グルタミン濃度への影響検討試験、ラットに関するものです。これにつきましては、77ページですけども、○○から投与した妊娠日を明記したほうがよいという御指摘がございまして、77ページの3行目ですが、妊娠6日の投与という形で投与した妊娠日を記載しています。24時間後で括弧して妊娠7日に採血が行われたということでございます。

○○、こういうふうに加えていただきましたけれども、これでよろしいですね。

○ ○○

結構です。いいと思います。

○ ○○

どうもありがとうございます。

ほかの先生方もよろしいですね。

その他試験全体を通して、ほかに何かございますでしょうか。よろしいですか。

そうしたら、グルホシネートのほうを遡って、追加の検討ということですけども、検討していただきまして、あと、食品健康影響評価のほうで変更があったということです。

事務局から説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、78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。前回御審議いただきまして、修正を行ったところを御紹介させていただきます。

78ページの下のところ、36行目からのパラグラフで中枢神経の影響についての記載をしていたところでございます。こちら、前版までの記載が36行目から38行目の記載となっておりまして、今回審議していただきまして、中枢神経の影響について前版まで記載されていたアンモニアとグルタミン酸の蓄積のほかに、グルタミン合成酵素活性低下との関係性は明らかにならなかったとの記載に修正する案を作成しておりまして、そちらは79ページをお開きいただきまして、3行目から修正しております。

こちらにつきまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から修正文案に御同意をいただいております。〇〇からは、語尾のところ「明らかな関連性は認められなかった」というような修正案をいただいております。少しニュアンスが変わるかと思っておりますので、こちらはどのような記載にするか御議論をお願いできればと考えております。

続きまして、ADI、ARfDのところの記載を少し修正しております、81ページのボックスをお願いいたします。

こちらは、先ほども御紹介いたしましたイヌのメカニズム試験で無毒性量を雌が1で雄が8と修正したということと、1年間の慢性毒性試験の検体摂取量の記載を前回見直させていただきまして、そちらの見直しに伴った修正を行っております。

まず、ADIについてのイヌの無毒性量でございますけれども、後ろの表74を御覧いただきながら分かりやすいかと思っておりますので、そちらを御覧いただければと思います。イヌのところは88ページ、89ページでございます。

まず89ページのほうにメカニズム試験の無毒性量を記載してございますが、雄が8で雌が1となっております。それが最小値でございますけれども、一方で、より長期の試験としまして、次のページにお戻りいただきまして、90日間の亜急性毒性試験ですと、雄が2.1、雌が2.0。それから、1年間の試験ですと、雄が5.0、雌が5.5という結果が得られておりまして、こちらは用量設定の差と捉えまして、イヌの無毒性量としましては、1年間の慢性毒性試験の結果、雄の5.0、雌の5.5というのを取るというような整理をさせていただいております。最終的にイヌの無毒性量としますと雄のほうが低くなるということで、雄の5.0を取るというような整理をしております。

そちらが分かるように、本文のほうも80ページまでお戻りいただきまして、18行目からのパラグラフでございますが、90日間の試験と1年間の試験の無毒性量、雌雄をそれぞれ追記した形に修正をしております。

まず、こちらの点に関しましては、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から御了承の御意見を頂戴しております。

続きまして、81ページに再度お戻りいただきまして、ARfDについてでございます。【事務局より】の②としているところでございます。こちらARfDについてでございますが、

最小値としましてはイヌのメカニズム試験の雌の1 mgが最小値となりまして、前回、1年間の雌の試験と総合評価するという事で、雌の無毒性量の5.5を取るというような形に修正させていただいておりまして、80ページの29行目からのパラグラフで数値と雌というところを明記するというような修正をしております。

こちらにつきましては、〇〇、〇〇から同意の御意見をいただいております、〇〇からは、「総合的に判断し」ということでよいかと思っておりますが、表75の欄内に、1年間慢性毒性試験から判断したARfDの無毒性量を記載する形にはできませんかということで御意見を頂戴しております、そちらが分かるように、総合評価というのがもう少し明確になるようにということで修正させていただいております。

表75をまず御覧いただければと思います。90ページ、91ページでございまして、91ページのほうにイヌの結果がございまして、1年間の慢性毒性試験、事前にお送りした案ではこちらは記載してございませんでしたけれども、〇〇からの御意見に基づきまして、1年間の慢性毒性試験のところを追記しております。1年間の慢性毒性試験としましては、最高用量のところでは投与10日後に死亡が出ているような結果ではございませけれども、単回投与による影響はないと御判断いただいておりますのでございまして、そちらは最高用量でも単回投与による影響はなしということでエンドポイントのところを記載しております。

最終的なところとしては、1年とメカニズム試験の総合評価をするということで、総合評価という欄を設けまして、そちらに無毒性量5.5というのを記載しております、また、どのように判断したかというのを、本文中に記載しておりますけれども、こちらの脚注でも記載をしております、雌の5.5で胎児への影響は認められていないということから、総合的に判断して5.5としたというところを記載しております。

設定根拠資料のところもメカニズム試験と1年の総合評価という形で修正をしております、本文のほうへお戻りいただきますと、81ページから82ページにかけて、ADI、ARfDの数値の記載をしております、ARfDの記載のところ、81ページの下からページをまたぐところではございませけれども、そちらも総合評価というところを設定根拠資料のところに記載しております、期間や投与方法などを記載しております。

まず、こちらの修正でよいかということで御議論いただければと思います。

また、追加となってしまう大変申し訳ございませけれども、82ページの投与方法のところをいま一度御覧いただければと思います。こちらは、イヌの1年間の試験は混餌でございませけれども、一方で、メカニズム試験のほうはカプセルでの強制経口投与となつてございませけれども、このように投与方法が若干異なる試験同士でございまして、前回総合評価するという事で御議論いただいたところではございませけれども、投与方法が違う試験同士でもそのように考えてよろしいか、念のため一度御議論いただければと考えてございませ。

大変申し訳ございませませんが、説明は以上でございませ。よろしくお願ひいたします。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価の前回御議論いただきまして変更があった部分について、ただいま事務局から説明がありましたけれども、御検討いただきたいと思います。

まず、79ページの2行目からですけれども、修文案として、これは前回大分議論いただいた内容を健康影響評価についても記載していただいたということでございます。

これに対しまして、〇〇、〇〇、〇〇から同意、私も同意という形で回答いたしまして、〇〇から、この最後の部分ですけれども、「関係性は明らかにならなかった」と書かれているところを「明らかな関連性は認められなかった」と変更してはいかがかという形で修文案をいただいております。

これについて、〇〇、少し御説明をいただけたらと思いますが、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

意味的には全然変わらないとは思うのですけれども、ほかの文章の記載の語尾の終わり方と統一というか、考えて明らかにならなかったという曖昧な表現をあえて選んでるのであれば、明らかにしようとしたが、明らかにはならなかったということでもいいかなと思うのですが、ほかの結果の文章のところ、何とか認められた何々であったという感じから統一を考えて、「明らかな関連性は認められなかった」としっかり書いてもいいのではないかなと思って、修正案を書かせていただきましたが、特にめっちゃめっちゃこだわっているというわけではございません。

〇 〇〇

やはり明らかにならなかったというのと、それから、明らかな関連性は認められなかったという、関連性を認められなかったということは、要するにないというニュアンスがかなり強く入ってきますので、ないともあるとも言えないというのが前回の結論的なものだったように思いますので、もしよろしければ、ほかの先生方も元の修文案で同意されていますし、ここのところは、ちょっとぼやっとした表現にはなりますけれども、「関係性は明らかにならなかった」ということでとどめておいたほうが、ちょっと格好は悪いかもしれませんが、議論の内容をよりの確に反映しているかなと思いますが、よろしいですか。

〇 〇〇

分かりました。あえてちょっとぼかしたような感じでということで同意いたします。

〇 〇〇

ないとは言えない、あるとも言えないというニュアンスになりますので。

〇 〇〇

分かりました。

〇 〇〇

ほかの先生方もよろしいでしょうか。

それでは、ここは事務局案の修文のとおりとさせていただきます。どうもありがとうございます。

その次ですけれども、80ページから81ページにかけてということで、ボックスの中に書かれている内容の①と②の部分でございます。

①のほうですけれども、ADIにつきまして、イヌの雄の無毒性量は、各試験の用量設定の差に基づき云々と書いて、最終的に1年間の慢性毒性試験の無毒性量から5.5 mg/kg体重/日、イヌとしての無毒性量は5.0 mg/kg体重/日とする案としましたということで、これにつきましては各先生方から同意、了承という形で御回答いただいております。

これにつきましてはよろしいですね。どうもありがとうございます。

その次、②ですけれども、ARfDにつきまして、ここの部分が、先ほど事務局から説明いただいたほうを先に見ていただいたほうがいいのかもかもしれませんが、28日間の強制経口投与毒性試験及びメカニズム試験での8 mg/kg体重/日がエンドポイントとされ、マウスは8 mg/kgで影響なしということですけれども、無毒性量は1 mg/kg体重/日となりますがということで、1年間慢性毒性試験の雌の無毒性量は5.5 mg/kg体重/日を用いた総合評価する案となりましたということで加えられています。

これにつきまして、82ページにも変更が加えられておりますけれども、混餌投与で行われているものと、それから、82ページの一番上ですが、投与方法として混餌及び強制経口と書かれておりますけれども、長期のほうは混餌で28日間のほうは強制経口と、経口投与には違いありませんが、方法が異なるものについて総合評価を行っていかどうかということでございますが、先生方からの回答としては同意、了解ということでいただいております。

確認ですけれども、この点につきましていかがでしょうか。経口投与同士であるということで、総合評価して差し支えないという御判断だったのかなと思います。

この点につきまして、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。そうしましたらば、82ページに書かれているように、混餌及び強制経口という形でしっかり書き込むことにしまして、同じ経口投与であるということで総合評価を行ったということで、了解ということにさせていただきたいと思います。

これと関連しまして、〇〇からコメントをいただいております。後ろのほうの表につきまして、混餌と強制経口の総合評価であるということにつきましてしっかりと書き込んだほうがよいということで、91ページにありますように、事務局のほうから追記された修文案が出ております。

〇〇、御指摘いただきましてどうもありがとうございます。これは大分分かりやすくなったのではないかと思います。

これにつきましても、こういった形で追加する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。それでは、〇〇の御提案に基づきまして追加を行うということでございます。

あと、81ページですけれども、ADIとARfDの記述がありますが、ARfDのほうが0.055 mg/kg体重ということ。それから、設定根拠につきまして、慢性毒性試験とされていたものに、更に「並びに強制経口投与毒性及びメカニズム試験の総合評価」と追記したということでもあります。期間としても1年間及び28日間。

それから、82ページで、先ほど申し上げましたように、投与方法が混餌及び強制経口ということで追記され、無毒性量も5.5 mg/kg体重/日に変更ということでございます。

確認でございますが、こちらのほうもこれでよろしいでしょうか。

よろしいですね。どうもありがとうございました。

それでは、健康影響評価全体を通しまして、先生方から何か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した。

それでは、これでようやくグルホシネートPとグルホシネートの評価書が終わりまして、最後、グルホシネートの総合評価ということですのでけれども、約10分休憩させていただきたいと思います。

(休 憩)

○ ○○

それでは、そろそろ休憩時間の終わりになりましたので、最後のところです。始めてよろしいでしょうか。

では、グルホシネートの総合評価の部分の説明を事務局からお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、資料1-1を御覧いただければと思います。

総合評価でございますが、2ページ目から御覧いただければと思います。

まず総合評価としまして、グルホシネートは、冒頭でも説明しましたとおり、ラセミ体であるグルホシネートと活性本体であるL体を選択的に含有するグルホシネートPがあるということですので、それぞれ第一部、第二部という形で御審議いただいていたところがございます。

(1)としまして、グルホシネートのほうの要約をまず記載しております。

次の3ページの12行目のところがばく露評価対象物質でございますが、こちらはグルホシネート並びに代謝物B及びZと設定したと記載しております。

その下からADIとARfDでございますが、先ほど御審議いただきましたとおりでして、ADIのほうにつきましては、ラットを用いた2年6か月間慢性毒性／発がん性併合試験の1.9を安全係数100で除した0.019 mg/kg体重/日をADIと設定する案となっております。

また、その下、ARfDにつきましては、イヌに対する無毒性量5.5を根拠としまして、安全係数100で除した0.055 mg/kg体重をARfDと設定する案としていただいております。

27行目からグルホシネートPのほうの評価の要約でございますけれども、こちらにつきましても、ばく露評価対象物質に関しましては、4ページの2行目でございますが、農産物中のばく露評価対象物質をグルホシネートP及び代謝物Bと設定したという結果でございます。

続きまして、ADIでございますけれども、PのほうのADIとしましては、ラットを用いた2世代繁殖試験の0.91 mg/kg体重/日を100で除した0.0091 mg/kg体重/日をADIと設置する案としていただいております。

また、ARfDに関しましては、ウサギを用いた発生毒性試験の1 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.01 mg/kg体重をARfDと設定する案としております。

12行目からの総合評価でございますけれども、グルホシネート及びグルホシネートPの農薬としての活性成分、光学異性体のL体ということですが、両者の毒性試験の比較から動物における毒性発現も主にL体によるものと推察できるという前版までの記載と同じとしておりまして、農薬第二専門調査会は、両者の総合的な評価としてL体を選択的に含有し、毒性も強く現れるグルホシネートPに基づく評価を適用するのが適当であると判断し、グルホシネートPで設定したADI、ARfDをグルホシネートのADI及びARfDと設定したという案としております。どちらもPのほうが低い値となっておりまして、毒性としても強いという結果となっております。

また、ばく露評価対象物質についてですが、グルホシネート（グルホシネートPを含む）並びに代謝物B、Zと設定したという案としております。

また、次の5ページをお願いいたします。

こちらに、今回、摂取量の計算についてグルホシネートとグルホシネートPそれぞれの結果を合わせましてグルホシネートとしての推定摂取量を計算し直しております。

結果としては表1にまとめてございまして、別紙としてその次のページに詳細な計算表を載せております。

こちらにつきまして、〇〇から、最後のところですが、推定摂取量については特段のコメントはない旨を頂戴しております。

総合評価につきまして説明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。

総合評価につきまして、まず全体につきましては、先ほども事務局から説明がありましたように2ページ目に書かれておりますが、各先生方から特にコメントはありませんということで回答をいただいております。

3ページのところですが、特にARfDが今回検討されましたので、その記述が16行目から25行目までグルホシネートについて追記され、また、グルホシネートPにつきましても、4ページのほうになりますが、7行目から10行目までARfDに関する内容が追記

されているということでございます。あとは文言の追記等が行われております。

あと、総合評価ですけれども、これもこれまでと同じ方針ということですから、L体を含むして、毒性が最も強く現れるグルホシネートPに基づく評価を適当とするということで、グルホシネートPで設定したADI及びARfDをグルホシネートのADI及びARfDと設定したということでございます。

その下のボックスですけれども、事務局からということで、これは前回審議時に入れられていたものですが、本日も先ほど来御議論いただきましたけれども、グルタミン合成酵素活性の測定が行われて、グルホシネートにつきましては、神経症状、病理学的組織変化との関係で毒性とするかどうかという議論をいただいております。結論として、はっきり分からないというところはございますけれども、少なくともADI、ARfDを設定するような投与量付近におきましては、特にグルタミン合成酵素活性を毒性として捉える必要はないという形で検討いただきました。

事務局からの質問事項の2段落目に書かれておりますけれども、グルホシネートにつきましてはグルタミン合成酵素活性が色々な試験において測定されておりますけれども、グルホシネートPにおいてグルタミン合成酵素活性の測定は行われていないということでございます。

それにつきまして、総合評価におきまして影響を及ぼすか。逆の言い方をすると、そのことについて、試験の追加等も含めて何か考慮する必要があるかという事務局からの検討事項でございますけれども、〇〇、〇〇、あと、私もそうですが、「現段階では」というのは、事前に審査した段階では特に必要はないという回答をいただいております。

これは非常に重要な点ですので、先生方にしっかりと御確認いただきたいと思っております。

まずはコメントをいただきました〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

グルホシネートPについては全く測られていないということなのですが、グルホシネートの結果から推し量ると、このグルタミン合成酵素活性の低下というものがダイレクトに神経症状の発現だとかに結びついているというようなことを示す結果は出ていないと思いますので、今回の時点におきましても、追加で何か試験を求めるようなことまではしなくていいのかなと思っています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

今の〇〇のお話と同じで、若干グルホシネートPのほうが強い毒性が出ているかと思

ますが、その差をわざわざ再度測って試験をしていただくようなレベルではないと思いますので、今回のADI、ARfDを設定する際においては特に影響はないのではないかと考えています。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございます。

お二人の先生方のコメントにもございましたけれども、やはりADIあるいはARfDを設定する投与量付近におきましては、少なくともグルホシネートのほうでグルタミン合成酵素活性についてはほとんど影響が出ていないということで、恐らくグルホシネートPのほうに作用は強いですが、やはり影響は出ていないだろうと。一方で、酵素活性と切り離してですけれども、毒性所見そのものはしっかり取られているということもございますので、私も専門委員としての立場の意見ということになりますけれども、グルホシネートPにつきまして、グルタミン合成酵素活性の測定を求める必要は恐らくないだろうと考えてまして、事務局からの質問に対しては回答したという次第でございます。

ほかの先生方いかがでしょうか。これにつきましては、よろしいでしょうか。

(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、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の測定は行われていませんけれども、グルホシネート及びグルホシネートPを合わせた形でのグルホシネートの総合評価について、その点は総合評価に影響しないという結論にさせていただきたいと思います。どうもありがとうございました。

あとは、5ページから6ページにつきまして、別紙という形で作物残留試験及び畜産物動物試験という形で表が作成されております。

推定摂取量の計算が行われておりますけれども、これにつきましては、7ページで○○から推定摂取量について特段のコメントありませんということでございますが、最後の部分ですので、○○、もし何かございましたらば。油断していたところすみません。

○ ○○

○○です。

実は特に問題ありませんとしか言いようもない部分です。

申し訳ございません。以上です。

○ ○○

それでは、このグルホシネートの総合評価全体につきまして、先生方から、更に追加のコメントあるいは御意見等ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

〇〇、よろしく申し上げます。

〇 〇〇

先ほどの宿題の件で、最後に回しますので、先にやっていただいて。

〇 〇〇

よろしいですか。では、先にADIとARfDの決定のほうを済ませてから、ゆっくりと〇〇にコメントをお願いしたいと思います。

それでは、結論に移らせていただきます。

本日の審議を踏まえ、グルホシネートの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、グルホシネートPにおけるラットを用いた2世代繁殖試験の無毒性量である0.91 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI0.0091 mg/kg体重/日。

また、グルホシネートの急性参照用量（ARfD）につきましては、グルホシネートPにおけるウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である1 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したARfD0.01 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

〇 〇〇

どうもありがとうございました。

それでは、これで3回にわたりまして御検討いただきましたけれども、ADIについては変更なしで、ARfDについては本日決定させていただいた量ということで決定させていただきます。どうもありがとうございます。

では、〇〇、これで結論が出ましたので、後はよろしく願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

先ほどの宿題で、グルホシネートの評価書の63ページのところです。

報告書を確認しました。この1例のところの所見は、報告書の中ですごく細かく書かれていて、痙攣は投与直後に出てきたということで、普通考えられなくて、どちらかと言えば投与過誤に近いのではないのというような所見で、翌日具合が悪くなっているのが切迫と殺したということが書いてあるので、これは毒性所見としてみなさなくて、外していいと思います。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。

〇 〇〇

あと1例、ちょっとだけ確認したいのが、例数を3例入れていますけれども、厳密に言うと2例、1例ずつで、帝王切開のときに全胚死亡していたという母体が表の中には1例入っているのです。だから、流産と早産を入れるのであれば2例で、妊娠19と24日という

形の記載にしたほうがいいと思います。

以上です。

○ ○○

分かりました。

事務局のほうもよろしいですね。

○ ○○

はい。ありがとうございました。

○ ○○

○○、御確認いただきましてどうもありがとうございます。これですっきりいたしました。

それでは、これで本日の審議を終了いたしましたので、今後の進め方について事務局より説明をお願いします。

○ ○○

御審議ありがとうございました。

評価書案のほうは残された課題はもうなかったかと思いますので、事務局のほうで修正することよろしいでしょうか。

○ ○○

先生方もそれでよろしいですね。

特に積み残しはありませんでしたので、そうしたら、そのようにお願いいたします。

○ ○○

それでは、もし何かございましたら座長に御相談させていただきます。

修正後、親委員会のほうに進め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。

○ ○○

どうもありがとうございます。それでは、そのようにお願いいたします。

ほかはございますか。今後の開催日程ですね。

○ ○○

本調査会ですが、次回は1月21日金曜日の開催を予定しております。

本日は本年最後の調査会でした。1年間どうもありがとうございました。よいお年をお迎えいただければと思います。

事務局からは以上です。

○ ○○

どうもありがとうございました。

来年、いつ頃になるか分かりませんが、何とかコロナが終息して、特に新しく着任された専門委員の先生方は画面を通してしかお目にかかっていませんので、早く対面で会議ができるようになることを願っております。

特に本日、3回にわたりまして、本当に重要な御審議をいただきまして、ありがとうございました。また来年もどうぞよろしく願いいたします。どうぞよいお年をお迎えください。

これで失礼します。どうもありがとうございました。終了いたします。

以上