

食品安全委員会農薬第五専門調査会

第8回会合議事録

1. 日時 令和3年5月20日（木） 15:00～16:56

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（メトミノストロビン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

本間座長、代田座長代理、乾専門委員、宇田川専門委員、加藤専門委員、
久米専門委員、玉井専門委員、西川専門委員、根岸専門委員、美谷島専門委員

（専門参考人）

川口専門参考人、與語専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、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、栗山課長補佐、横山課長補佐、
中井専門官、糸井専門官、原田係長、藤井専門職、町野専門職、高橋専門職、
宮木係員、海上技術参与

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 | メトミノストロビン農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料3 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 資料4 | 残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害事象の判断
に関する考え方（令和3年2月22日農薬第一専門調査会決定） |
| 資料5 | 残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて
（令和3年3月18日農薬第一専門調査会決定） |
| 資料6 | 食品安全委員会での審議等の状況 |
| 参考資料 | 令和3年度食品安全委員会運営計画 |

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第8回農薬第五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、Web会議システムを利用して行います。なお、内閣府において、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解・御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、農薬第五専門調査会の専門委員の先生方10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2名の委員が出席でございます。

まず、事務局の人事異動について御報告申し上げます。4月1日付で課長補佐の永川、塩澤、瀬島が異動いたしまして、後任として、課長補佐の栗山、専門官の糸井、係長の原田、専門職の高橋、係員の宮木が着任しております。

それぞれ一言ずつ挨拶させていただきます。

○栗山課長補佐

栗山と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○糸井専門官

糸井と申します。よろしくお願い致します。

○原田係長

原田と申します。よろしくお願い致します。

○高橋専門職

高橋と申します。よろしくお願いいたします。

○宮木係員

宮木と申します。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を本間座長にお願いしたいと思います。

○本間座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（メトミノストロビン）の食品健康影響評価についてです。

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

それでは、事務局より資料確認をお願いします。

○横山課長補佐

ただいま座長から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知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。

お手元に議事次第、農薬第五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、「メトミノストロビン農薬評価書（案）」、

資料3として、「論点整理ペーパー」、

資料4として、「残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方」、

資料5として、「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて」。

これらの2点につきましては、農薬第一専門調査会のほうでおまとめいただきまして、4月の食品安全委員会に報告されたものでございます。後ほど事務局から説明させていただきます。

また、資料6として、「食品安全委員会での審議等の状況」、

参考資料といたしまして、「令和3年度食品安全委員会運営計画」。こちらについても御説明する予定です。

また、机上配布資料が3点ございまして、メトミノストロビンの参考資料となります。こちら審議の中で御説明させていただきます。

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。大丈夫でしょうか。

また、本日はWeb会議形式で開催いたしますので、そちらの注意点を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、こちらは発言時の内容となりますが、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していただき、発言の最後に「以上です」と発言していただき、マイクをオフにするという形をお願いいたします。

3点目、こちらは接続不良時の内容でございますが、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ず、議論内容が分からないというよう

な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。

○本間座長

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

○横山課長補佐

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いたします。

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。以上です。

○本間座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

それでは、ないようですので、次に事務局から、運営計画についての説明があると聞いておりますので、説明をお願いします。

○近藤評価第一課長

事務局、近藤でございます。今年度最初の専門調査会でございますので、令和3年度の食品安全委員会運営計画、参考資料に基づきまして、簡単に関連する部分を中心に御説明させていただきたいと思っております。参考資料をお手元に御準備ください。

表紙を1枚おめくりいただきまして、1ページ目に「審議の経緯」がございます。企画等専門調査会で審議の後、食品安全委員会に報告し、国民からの意見・情報の募集を行った上で、食品安全委員会にて本年3月30日に決定したものでございます。

2ページ目を御覧ください。第1としまして、「令和3年度における委員会の運営の重点事項」というのがございます。

(1)としまして、運営方針でございますが、これまでどおりですけれども、引き続き、食品安全基本法に定める基本理念及び施策の策定に係る基本的な方針等に基づきまして、国民の健康の保護を最優先に、業務を実施していくという運営方針でございます。

続きまして、(2)の「重点事項」でございますけれども、①から次のページの④までございます。このうち、①の「食品健康影響評価の着実な実施」といたしましては、この「b.」として「農薬再評価に係る食品健康影響評価の実施」といった内容を盛り込んでおります。農薬取締法に基づきまして、再評価を受けるべき農薬に関しまして告示をされまして、それらが令和3年度の下半期中に農林水産省に資料が提出されるということになっておりますので、評価要請がなされた場合、昨年度までの準備を踏まえました評価指針等に基づいて評価を開始することとしております。

また、3ページの冒頭のところに「②リスクコミュニケーションの戦略的な実施」とございますが、これは後ほど7ページ以降にも出てまいります、今年度の重点テーマは農薬とされているところがございます。

続きまして、3ページの真ん中くらいから「第2 委員会の運営全般」とございまして、専門調査会など委員会とも連携しながら実施していくこととしております。

続きまして、4ページに「第3 食品健康影響評価の実施」とございます。1としまして、リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件を着実に実施していくこととしております。(2)に記載がございますけれども、企業からの申請に基づいて行う食品健康影響評価につきましては、標準処理期間が1年となっております、1年以内に評価結果を通知できるように計画的な調査審議を行ってまいりたいと思います。

また、次の(3)でございますが、いわゆるポジティブリスト対象品目の食品健康影響評価につきましても、計画的な調査審議を行っていきたくと考えております。引き続き御協力のほど、よろしくお願いいたします。

以下につきまして、説明は割愛させていただきますが、お時間のあるときにお目通しいただければと思います。説明は以上でございます。

○本間座長

この件につきまして、御質問等がありますでしょうか。ありませんか。ないようでしたら本題へ移りますけれども、よろしいですか。

それでは、議題1に移ります。農薬メトミノストロビンについて、経緯も含めて、事務局より説明してください。

○藤井専門職

それでは、資料2に基づきまして、御説明をいたします。農薬評価書案メトミノストロビン(第2版)となります。

本題の審議の経緯につきまして、3ページに記載をしております。本年の2月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す。

また、本剤の評価対象農薬の概要につきましては、7ページを御覧ください。用途は殺菌剤となっております。分子式、分子量、構造式等は記載のとおりでございます。

34行目から「開発の経緯」の記載をしておりますが、本剤は、いわゆるストロビルリン系の殺菌剤でございまして、糸状菌のミトコンドリア呼吸鎖複合体における電子伝達系を阻害することによって、殺菌活性を示すものと考えられております。国内では、1998年に初回農薬登録されておりました、海外では、ブラジル、タイ等で登録されているというものでございます。今回、農薬取締法に基づくマンゴーへの適用拡大申請がなされているものでございます。

9ページをお願いいたします。1行目から「安全性に係る試験の概要」でございます。

10行目から「動物体内運命試験」でございます。今回、動物体内運命試験については、新たに追加されたデータはございませんが、一部記載の修正等を行っているところもござ

いますので、その点を中心に御説明をいたします。

10ページの1行目から「吸収率」の記載がございます。こちらは吸収率につきましては、後ほど胆汁中排泄試験の結果、表5から算出がされているものでございますが、数字につきまして、表5に合わせる形で今回修正を行っているものでございます。こちらは加藤先生から「結構です」というコメントを頂戴しております。

また、その下、6行目から「分布」の結果について記載をしております。結果については表2のとおりでございますが、ページをおめくりいただきまして、11ページ～12ページにかけて、5 mg/kg体重/日の反復経口の結果が、雄と雌との記載が逆になっておりましたので、こちらは今回修正を行っております。なお、その際に、雄の投与120時間後の皮膚の記載場所に誤りがございまして、その点、加藤先生から御指摘を頂きまして、事務局で修正を行っております。この表2の記載の修正につきましては、加藤先生、玉井先生から御確認を頂いた旨、コメントを頂戴しているところでございます。

12ページの7行目から「代謝」の結果について記載をしております。13ページ～14ページにかけての表3のところに結果がまとめられております。一部、14ページの反復経口投与の5 mgの雌の尿の記載等で若干誤記がございましたので、事務局で修正をしているところでございます。

また、15ページに移っていただいて、1行目から「排泄」の結果でございます。表4に尿及び糞中排泄の結果について、まとめられているところでございます。今回、玉井先生から1点御質問を頂きました。表4の5 mg/kg体重/日投与群の反復経口の雄の尿の排泄率の値でございます。抄録から尿の排泄率「33.1」とケージ洗浄液「2.2」を合計すると35.3となりますが評価書案には35.2と記載されており、端数処理の結果でしょうかという、数字の違いについて御質問を頂いております。こちらは事務局のほうでも改めて抄録と報告書を確認いたしまして、尿とケージ洗浄液排泄率の合計値になるように、35.3というところで修正させていただいております。御確認ください。

その下、17行目から胆汁中排泄試験の結果でございまして、表5におまとめいただいているものでございます。こちらは玉井先生からコメントを頂戴しております。5 mg/kg体重の雄雌の総回収率に関しまして、雄での数値の和は93.9、雌では93.4となるので、小数点以下の違いについて、端数処理の結果でしょうかというところでございます。こちらにつきまして、最近の評価書のまとめ方でございますが、表の中の数字を単純に合計する形で合計であるとか総回収率をおまとめいただいているところではございますけれども、今回、本剤につきましては、初版審議時にこの抄録又は報告書から、今の表5の数値によって、おまとめいただいているところを確認いたしまして、今回この評価書における表中の数値の整理、修正というものを行わないこととさせていただきます。このような形でよろしいか御確認をいただけますと幸いです。

動物体内運命試験について、御説明は以上となります。よろしくお願いたします。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、前のほうに戻っていただいて、主に変更のあったところを中心に議論をしたいと思います。

まずは10ページですけれども、胆汁中排泄試験結果の数字の修正がありました。加藤先生にも了承いただいています。

11ページの表2ですけれども、こちらに関しても記載が間違っているということで、記載の整備、追加で加藤先生から「皮膚」を脾臓と肺の間に入れてくださいということで、これも了承されました。

次に、14ページの表3の記載、反復経口投与の雌の尿の部分の記載の修正。

続きまして、15ページの表4の修正ですけれども、こちらのほうは玉井先生から御指摘いただいて、数値を35.3という形で修正していただきました。玉井先生、ありがとうございました。

16ページのほうの表5の記載に関しては、玉井先生から質問がありましたけれども、事務局からの説明がこのようにありましたが、玉井先生、この説明でよろしいでしょうか。

○玉井専門委員

はい。

○本間座長

ありがとうございました。では、これは事務局どおりということで、お願いします。

ここで次に、植物体内運命試験のほうに移ります。

○玉井専門委員

すみません、玉井です。今のところはいいのですけれども、16ページの表5の「投与量」とか「性別」とか書いてありますけれども、一番下の「総回収率」というところの星マークは要らないのではないかと思ったのです。「カーカス中残留量を含む」とあるのですが、上に「カーカス」とありますので。

○横山課長補佐

確認いたしまして、これは実は見え消しになっているのです。白黒ですみません。

○玉井専門委員

これは消えているのですか。失礼しました。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、次をお願いします。

○藤井専門職

それでは、16ページ、6行目から「植物体内運命試験」でございます。植物体内運命試験につきましても、今回新たに追加されたデータはございませんが、若干、評価書の中は

修正等がございますので、御説明をいたします。

16ページの17行目、水稻の試験でございますが、與語先生から、42.3%の後にTRRが抜けておりまして、御追記いただいております。また、19行目～20行目にかけては、葉における代謝物Jを除いて、いずれも10%TRR未満であったという記載を追記しております。

ページをおめくりいただいて、17ページの表6でございます。土壌中の放射能分布の記載につきまして、誤記がございます、乾先生から修正を頂いているところでございます。

その下、8行目から「土壌中運命試験」でございますが、こちらも今回追加されたデータはございません。與語先生と乾先生から、各試験においてプレインキュベーションの条件であるとか、メトミノストロピンの標識体の処理量につきまして、誤りがございましたので、それぞれの試験について同様に記載の修正を行っていただいているところでございます。

ページを進んでいただいて、19ページの8行目から「水中運命試験」でございます。こちらも今回新たに追加されたデータはございませんが、19ページの17行目からの「(2)水中光分解試験①」の光の強度の記載に誤りがございまして、こちらも乾先生と與語先生から、抄録に基づく数値に御修正いただいているところでございます。

31行目からの「(3)水中光分解試験②」の結果が、20ページの表7に記載がされておりますが、こちらで出てきます分解物Wにつきまして、後ろの別紙1、代謝物、分解物等の一覧表がございますが、そちらに記載が抜けておりましたので、乾先生から御指摘を頂きまして、事務局で追記をしているところでございます。

20ページの最後の行から次のページにかけてですが、「土壌残留試験」について、今回一部試験が追加されましたので、追記を行っているところでございます。具体的には、今回新たにほ場試験として、畑地条件での試験が追加されているところでございます。事務局のほうで報告書に基づきまして、各試験に用いられた土壌の成因であるとか土性を記載しているところでございまして、乾先生、與語先生から、追記内容について特段修正等はない旨、コメントを頂戴しているところでございます。

続きまして、22ページの5行目から「作物等残留試験」でございます。こちらは今回マンゴーの作物残留試験が追加されましたので、後ろの62ページからの別紙3に追記を行っております。また、本文中ですが、メトミノストロピンと代謝物B及びJの最大残留値に係る記載を修正しております。

具体的には、22ページの10行目から、前回まで初版の際には「玄米における」という記載がされておりましたが、今回マンゴーの追加に伴いまして、13行目～18行目にかけて記載を全体的に修文しております。まず、13行目の冒頭「可食部において」というところを與語先生から補っていただいているところでございます。結果でございますが、メトミノストロピン並びに代謝物B及びJの最大残留値は、いずれもマンゴー果実で認められております。メトミノストロピンでは、最終散布3日後の0.38 mg/kgというような値が得られております。代謝物K及びMにつきましては、初版時の記載のとおり、玄米でそれぞれ最

大残留値が認められているものがございます。

まず、18行目の下のボックスでございます。乾先生から御質問を頂いております。「玄米におけるメトミノストロビンの最大残留量の記載が削除されていますが、必要ないでしょうか。推定摂取量の項目で残留量の数値が出てきますが、その根拠が分からなくなるのではと思います」というところでございます。こちらは現時点におきまして、登録及び申請された作物については、稲及びマンゴーのみでございますが、これまで評価書本文中には各試験で得られた残留値のうち、最大となるもののみを記載するようにおまとめいただいていることから、今回マンゴーの試験結果の追加に伴いまして、メトミノストロビンと代謝物B及びJの最大残留値に係る記載を修正したところでございます。なお、推定摂取量に係る数値については、別紙3を参照することで確認が取れるものと考えております。

また、與語先生から、代謝物Kの最大残留値について、0.006 mg/kgではないでしょうかというコメントを頂戴しましたが、改めて事務局でも確認をいたしました。散布58日後における最大残留値として、0.007 mg/kgが得られていることを改めて確認したところでございます。

別紙3でございますが、62ページを御覧いただいでよろしいでしょうか。作物残留試験の一覧でございますが、こちらについても乾先生と與語先生から、記載の修正についてコメントを頂戴しております。具体的には、63ページの4行目からのボックスでございます。

まず乾先生からは、今回追加されたマンゴーの結果の記載場所が誤っているというところで御指摘いただきまして、修正を行っております。また、與語先生からは、試験に用いられた製剤の記載につきまして、フロアブルと書いたほうがよろしいのでは、という御提案を頂きまして、過去の評価書でも、SC剤についてはフロアブルと書いてあることが多かったということから、事務局のほうでフロアブルに修正をさせていただいております。

64ページからの代謝物J、K、Mの試験に係る注釈につきましても、同様に修正を行っているところでございます。

評価書案23ページにお戻りいただいでよろしいでしょうか。23ページの24行目から推定摂取量を今回追記しております。結果については、表9にまとめているところでございます。事前に評価書案をお送りした際に、米の残留値に誤記がございまして、事務局のほうで0.172に確認をして修正を入れているところでございます。

毒性の前まで御説明は以上となります。よろしく願いいたします。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、16ページ、植物体内運命試験から確認したいと思います。最初のほうは、追加試験はほとんどありませんので、記載整備だけとなっております。與語先生、乾先生から修文等が、16ページの17行目、19行目、17ページの表6、10行目、14行目、18ページに関しては6行目、7行目、19行目、20行目、37行目、19ページに関しても20行目に頂いております。20ページのボックスの中に記載の別紙1（59ページ）に関しても修正を頂

いております。

20ページから、水中光分解試験についても記載整備です。

21ページ目から土壌残留試験について、一部追加された試験がありまして、こちらに関しては、乾先生、與語先生から、特に問題ないということで意見を頂いております。

22ページ目、作物等残留試験、これについても一部追加試験がありまして、こちらの記載について、乾先生、與語先生から御意見を頂いております。

22ページ目の下のボックス、乾先生からの御質問についてですけれども、【事務局より】の回答です。乾先生、この事務局の回答でよろしいでしょうか。

○乾専門委員

問題ありません。

○本間座長

ありがとうございます。

その下、與語先生から、代謝物Kの残留値についても計算について、0.006ではなく、0.007ということで、事務局のほうからも了承を頂いております。

同時に先ほど説明がありましたように、別紙3ですね。62ページ、63ページ、特に63ページのマンゴーの記載ぶり。ここに関しても、乾先生、與語先生から修正をいただいております。同じく、65ページのマンゴーの記載についても、新たに追加されたということです。

23ページ、推定摂取量、こちらについても追記がありました。追記に関する、この表9の表ですけれども、このような形で追記されたということで、二人から御了承いただいております。ここまで特に問題ないと思っておりますけれども、よろしいですか。

それでは、次をお願いします。

○藤井専門職

では、評価書案、24ページ、9行目から「一般薬理試験」でございます。その上に【事務局より】という記載がございますが、今回、毒性試験全般につきまして、今回新たに追加されたデータはございませんが、ARfDの設定に当たりまして、関連した毒性所見の発生時期であるとか、用量等の追加を行っているところでございます。

また、ADIの設定根拠試験であるラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、最小毒性量で、雄では変異肝細胞巣が認められており、適応性変化を超えた影響と考えられること。また、雌では肝細胞肥大の所見が認められていないことから、各試験において肝肥大ガイドダンスに沿った見直しは行っていないところでございます。

そうしましたら、「一般薬理試験」につきまして、結果は表10に記載があるとおりでございます。結果の概要の部分につきまして、事務局でARfDの設定に関しまして、追記等を行っているところでございます。

26ページの3行目から【事務局より】としまして、一般薬理試験につきまして、事前に3点お伺いをさせていただいております。

順番に御説明をさせていただきたいのですが、まず【事務局より】の②を御覧いただきてよろしいでしょうか。マウスを用いた一般状態に対する試験につきまして、313 mg/kg体重投与群の雌において自発運動低下等が認められているところがございますが、所見の程度がいずれもごく軽微でありまして、抄録及び報告書においても雌の無作用量は313 mg/kg体重とされていることから、ARfDの設定に関連した毒性所見の発生時期等の追記に当たりまして、初版の記載のとおり、雌の最小作用量を1,250 mg/kg体重とする記載にしているところがございます。こちらは、いずれの毒性の先生方からも事務局案に同意の旨、コメントを頂戴しているところがございます。

また、【事務局より】①と③を併せて御説明したいと思えます。

【事務局より】①でございます。今回、メトミノストロビン投与による影響としまして、この一般薬理試験の中で、致死量近傍の用量での中枢興奮又は非特異的な抑制が認められ、報告書において顕著な性差であるとか動物種差が認められないと考察されていることを踏まえまして、1群当たりの動物数が少ない試験もありますが、マウス及びウサギを用いた試験のうち、一般状態及び脳波に対する最大無作用量78.1 mg/kg体重をARfDのエンドポイントに関する無毒性量といたしました。

【事務局より】③の中で、当初は評価書案をお送りした際に、マウスで認められた睡眠延長作用について、ARfDのエンドポイントにするというような書きぶりで評価書案をお送りしてしまったところがございますが、事務局案といたしましては、先ほど御説明をしたとおり、マウスとウサギの一般状態又は脳波の試験結果から最大無作用量を78.1として、ARfDを御提案した次第でございます。書きぶりが誤っておりまして、御迷惑をおかけいたしました。

まず、【事務局より】①に関しまして、基本的に各毒性の先生方から御同意の旨、コメントを頂戴しているところがございます。マウスの睡眠延長作用につきましては、頂いているコメントに関しまして、西川先生と美谷島先生から、そもそも毒性か否かの議論が必要ではないかというようなところで、毒性学的には意義は高くないのではないかというコメントを頂戴しているところがございます。睡眠延長作用の最小毒性量は19.5 mgとするのが妥当ではないかというコメントも、ほかの先生方からも頂いているところがございます。

事務局案としまして、この睡眠延長作用につきましては、検体投与30分後にヘキソバルビタールを皮下投与しておりまして、それを踏まえて睡眠時間を測定しているような試験でございまして、過去に別の剤で御審議いただいた際に、そういった試験条件でもありますので、ARfDのエンドポイントとしないほうが良いのではないかというような判断事例もございましたところがございます。

そういったところから、繰り返しになりますが、一般状態、また、脳波の試験結果に重きを置いて、事務局案として御提案をさせていただいた次第でございます。なお、本日この睡眠延長作用につきましては、その毒性学的な意義も含めまして、御意見を頂くほうが

よろしいかと思われましたので、机上配布資料2に試験結果が分かるものを1枚御用意しているところでございますので、何か追加の御意見等がございましたら、頂けますと幸いです。

また、一般薬理試験につきまして、あと1点、西川先生からコメントを頂戴しているところがございます。具体的には、マウスを用いた一般状態観察の結果でございますが、今、「眼裂亢進」という所見名を記載しておりますが、この所見名が適切かどうかというところのコメントでございます。こちらは、報告書には「眼裂 (palpebral opening) の亢進」という記載がございまして、そのまま記載をしてしまったところでございますが、扱いについて御検討いただければと思います。なかなか「亢進」という表現が適切かどうかというところもあると思いますので、例えば、「眼裂の開大」とか、そういった表現もあるところかと思っておりますので、適切な所見名につきまして、御提案がございましたら頂けますと幸いです。

評価書案、28ページの2行目から「急性毒性試験」でございますが、こちらは今回、事務局で一部、観察された症状の追記等を行っておりますが、先生方から追加のコメント等は頂いていないところでございます。

併せまして、30ページの3行目から、眼・皮膚に対する刺激性であるとか皮膚感作性試験の結果を記載しておりますが、こちらも追加のコメント等は頂いていないところでございます。

亜急性の前まで、御説明は以上となります。よろしくお願いたします。

○横山課長補佐

本間先生、マイクがオフになっています。

○本間座長

聞こえますか。24ページからの一般薬理試験から見直していただきたいと思っております。

表10、26ページ、下のボックス、事務局より3つ御意見があります。2番目に関する、313mg/kg体重の自発運動の低下に関しては、これは全ての先生から同意されております。

1番目と3番目、こちらに関しては、私はあまり理解できていないのですけれども、1番目のことに関しては、基本的には、ほとんどの先生が同意できていますけれども、御意見を頂ければと思います。1番目のことに関しては、よろしいですか。特に問題ないようでしたら、このままにします。

3番目のものに関しても、こちらのほうも問題ないですか。特に追加の御意見があれば。では、川口先生、お願いします。

○川口専門参考人

川口です。もう一度、事務局案の復唱になりますけれども、今回は一般状態のマウスとウサギ、脳波のウサギ、これをもってARfDを検討したということですね。問題は睡眠延長作用マウスについては、その対象としない。その根拠として、この睡眠延長作用というものが、毒性学的意義がどれだけあるかということ議論したほうが良いというふうに関

こえたのですけれども、わたしとしては、先ほど説明があったように、もう一つ、その睡眠を誘導するような薬を用いているということ。以前にそういった例では、適切な対称でないというふうにしているという、この2点から、外したほうがいいと思います。以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

ほかの先生、何か御意見はございますでしょうか。よろしいですか。西川先生。

○西川専門委員

睡眠作用については、皆さんがおっしゃるように、バルビタールの睡眠作用を本剤が若干延長したということなので、剤単独での影響ではないということもあって、これをやはり評価に用いるのは、適切ではないと思いました。以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

ほかの先生、御意見は。美谷島先生、お願いします。

○美谷島専門委員

私もこの実験に関しては、変化が19.5とか低いところから有意差が付いてしまうというのも、ちょっと特殊な実験でありますので、これをもって、これだけを取ると毒性がすごく下がっているような状況になってしまうのもおかしいなということを踏まえて、もうちょっと高いところで毒性学的変化が出ているというのは想定できることが示唆されていますので、特にこの試験について、そんなにARfDのエンドポイントに該当するものではないのではないかと考えた次第です。以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

ほかの先生も特に御意見がなければ、このままでよろしいですか。川口先生、お願いします。

○川口専門参考人

川口です。今の経緯を結構、低用量であって、数字だけをみると、ARfDの最小用量に見えるので、これはARfDを取らなかったという、何か経緯は残したほうがいいのか。それとも、過去の評価の事例で、そういう注釈を入れているものがあるのでしょうか。以上です。

○横山課長補佐

事務局です。すみません、もともと事務局が混乱を招いたのですけれども、こういった特殊な条件下のものについては、あえて何か理由を残して取らなかったというような整理を記載してはいただいていないところで、まず、そういった状況でございます。仮に書くとなると、ほかにも麻酔下の試験もありますので、記載をこれまでしてこなかったというところがございます。御確認をお願いします。

○本間座長

川口先生、よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、ほかに意見がないようですので、これはこれで終わることにして、あとは、西川先生のほうからありました、表10の網かけ部分です。これは「眼裂亢進」を、事務局のほうは「眼裂開大」ということにはということですけれども、西川先生、この意見はどうでしょうか。

○西川専門委員

日本語で「亢進」とあるので、おそらく「開大」、「拡大」のほうがより近いとは思いますが、もとのデータ、資料がないものですから、確認しようもないということなのですね。所見自体は「拡大」のほうが、より適切だと思います。

○本間座長

「拡大」がよろしいですか。「開大」、どちらがいいですか。

○西川専門委員

僕は「開大」のほうが好きですが、どちらでも同じだと思います。

○本間座長

では、事務局案どおり、「開大」ということにしたいと思います。ありがとうございます。

次に、28ページ目からの急性毒性試験の結果ですけれども、こちらのほうは記載の整備ということで、特に毒性の先生方から意見がないということで、同意されたと考えます。ありがとうございました。

それでは、ここまでで終了して、次に、亜急性毒性試験をお願いします。

○藤井専門職

では、評価書案、30ページの9行目から「亜急性毒性試験」でございます。その上に【事務局より】として、いつものようにでございますが、混餌で行われた反復経口投与試験における投与初期での体重増加抑制につきまして、同時期に摂餌量減少が認められる場合には、摂餌忌避の可能性が考えられるということで、ARfDのエンドポイントとはしないというところを書かせていただいております。いずれの毒性の先生方からも御了解を頂いているものでございます。

亜急性毒性試験でございますが、まず、(1)ラットの90日間亜急性毒性試験について、31ページ～32ページにかけて記載がございます。今回、平均検体摂取量の追記であるとか毒性所見の表14の中、肝臓の肉眼所見の削除、また、明らかな誤記と思われる部分につきまして、修正を行っているところでございます。

32ページ、3行目からマウスの同じく、90日間亜急性毒性試験について記載がされておりますが、こちらと同じ、平均検体摂取量であるとか、毒性所見の表中の肉眼所見の削除等につきまして、事務局で修正を行っております。

このマウスの90日間亜急性毒性試験につきまして、1点、事務局より、事前にお伺いを

しておりまして、ページをまたぐのですが、33ページにかけてボックスがございます。表16の所見の記載でございますが、3,000 ppm以上投与群の雄における肝腫大につきまして、こちらは肉眼所見ということから、毒性所見から削除しまして、雄の無毒性量を3,000 ppmと修正して良いかというところをお伺いしておりました。念のため、本試験における肝臓への影響につきまして、そのボックス内に情報をまとめているところでございます。

頂いたコメントでございますが、美谷島先生と久米先生から、事務局案に同意の旨、コメントを頂いております。美谷島先生からは、3,000 ppm投与群の雄の肝重量増加が2割程度ということから、肉眼的に変化と取るかは微妙であると思えます。ほかに障害性変化も伴っていないということと、後ほどの18か月間発がん性試験の同用量投与群で、こちらは肝絶対重量は対照群比で8割程度増加という結果でございましたが、肉眼所見が取られていないことから削除で良いのではないかとコメントでございます。

一方、高橋先生と川口先生からは、肝腫大は削除して、代わりに肝比重量増加を3,000 ppm以上投与群の毒性所見としてはどうかという御提案を頂いているところでございます。西川先生からは、機械的に削除しても良いし、今回のARfDの設定に関わらないので、今後の特に再評価に当たっての検討事項にしても良いのではないかと御提案を頂いているところでございます。こちらはどのようにすればよろしいか、御確認を頂ければと思います。

33ページ、2行目からは、イヌの90日間亜急性毒性試験についてでございます。こちらは、試験条件として、コリンエステラーゼの活性が測定されておりましたので、その結果を含めて、事務局で条件として追記をしているところでございます。

34ページの14行目から【事務局より】として、事前に3点お伺いをしておりました。

【事務局より】①、こちらは最高用量投与群の雌雄における投与初期の体重減少につきまして、その程度が僅かと考えられたことから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたというところでございます。

【事務局より】②、こちらは雄と雌における下痢につきまして、詳細な発生時期が不明であるということも含めまして、ARfDのエンドポイントとしなかったという御提案でございます。こちらは、高橋先生、西川先生、美谷島先生、久米先生、川口先生、いずれも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。

【事務局より】③でございます。こちらは最高用量投与群の雌雄における投与1日以降に認められた嘔吐につきまして、その発生頻度が週に1～2日程度というものでございましたので、ARfDのエンドポイントとしない御提案でございますが、投与1～2時間後に認められているということから、扱いについて、お伺いしておりました。こちらについては、その次のイヌの1年の試験も同様にお伺いしておりますので、報告書から必要な部分を机上配布資料3として、御用意しております。

この嘔吐の扱いについて頂いているコメントとしまして、高橋先生から、発生時期が明らかで投与後1～2時間と早いため、ARfDのエンドポイントとして良いのではないかと

いうコメントを頂いております。西川先生からは、高用量での所見であって、ARfDの設定には関与しないので、便宜的に毒性としても良いし、データを踏まえて適宜議論でも良いのではないかというコメントを頂いております。美谷島先生からは、投与初期の刺激性による非特異的な嘔吐の可能性も考えられるので、ARfDのエンドポイントとしないが良いのではないかというコメントを頂いております。また、久米先生、川口先生からは、ARfDのエンドポイントとしないという事務局案に御同意の旨、コメントを頂戴しているところでございます。

次のイヌの1年の試験も関連しますので、説明を併せてさせていただいてもよろしいでしょうか。

○本間座長

お願いします。

○藤井専門職

そうしましたら、イヌの1年間慢性毒性試験につきまして、35ページの3行目から記載をしておりますが、こちらでもコリンエステラーゼ活性の測定を含めまして、試験条件の追記を若干行っております。表18の中については、やはり肝臓の肉眼所見の削除を行っているところでございます。

36ページ、2行目から【事務局より】で、先ほどの90日と同じようなところですが、2点お伺いしております。下痢と嘔吐の扱いについてでございます。

【事務局より】①、こちらが300 mg/kg体重/日投与群の雌雄で投与1週以降に認められた下痢でございますが、先ほどと同様に、詳細な発生時期が不明であるということから、ARfDのエンドポイントとしない御提案でございまして、各先生方から御同意の旨、コメントを頂戴しております。

【事務局より】②が、こちらは嘔吐の扱いでございます。具体的には、30 mg/kg体重/日以上投与群の雌で投与1週の投与後2時間に認められている嘔吐でございます。30 mgでは1/4例、300 mgでは2/4例について認められております。初版審議時には、特段の議論はされておきませんが、投与1週に認められているという点につきまして、今回、抄録と報告書を確認したところ、投与との関連が疑われるというような記載がございまして、先ほどの90日の試験とも関連すると思われましたので、毒性所見に追記すべきかどうかというところの御確認をお願いしておりました。また、毒性所見とする場合は、先ほど同様に、ARfDのエンドポイントとすべきかどうかというところも御検討をお願いしていたところでございます。

高橋先生からは、まず毒性所見として追記したほうが良いのではないかというコメントを頂いております。併せて、ARfDのエンドポイントとして良いのではないかというコメントでございます。西川先生からは、比較的低用量での影響であるので、丁寧に議論すべきではないかというコメントでございます。一方、美谷島先生からは、毒性と取らないでいいのではないかというコメントを頂いております。川口先生からは、いずれの投与量

も投与1週以降に認められた所見で、詳細な発生時が不明ということもあるので、ARfDのエンドポイントとしなくて良いのではないかというコメントを頂いているところがございます。

一回、ここでよろしく願いいたします。

○本間座長

それでは、亜急性毒性試験のほうに行きます。問題となったのは、90日間の亜急性毒性試験、マウスの試験ですね。こちらに関しては、33ページのボックスのほうで、3,000 ppm以上の投与量で認められた雄の肝肥大について、毒性所見から削除してはどうかという事務局の意見ですけれども、こちらに関しては、西川先生、美谷島先生、久米先生からは、事務局案に同意するということですが、高橋先生と川口先生からは、比重量増加という形にしてはどうかという意見があります。高橋先生は今回欠席ですので、川口先生、御意見をいただきたいと思っております。

○川口専門参考人

川口です。33ページの事務局からのボックスの上の表にあるように、雄の3,000 ppm群の肝比重量が有意差を持っている。そして、肝腫大のほうのn数は5匹で有意差を持っているということで、肝腫大は肉眼所見なので省いたほうが良いとは思いますが、肝比重量を毒性所見として残した方がよいのではと考えました。また、頂いている報告書のマウスの実際の報告書の個別データも一応確認しました。その個別データの話もしたほうがよろしいでしょうか。

○本間座長

必要であれば、お願いします。

○川口専門参考人

配布資料のマウス13週というPDFファイルです。まず事務局のほうに聞きたいのは、PDFはこの試験で間違いないですね。書面上のページの振り方がよく分からないので、PDF上のページ記載でページ130です。PDF上のページ数に130を入れると、Appendix18-1というのが出てきます。事務局、間違いないでしょうか。

○横山課長補佐

出ました。

○川口専門参考人

このところが個別のorgan weightの数値と理解しているのですが、事務局、よろしいでしょうか。そのAppendix18-1は0と300 ppm群の話なので、問題は次のページでAppendix18-2になります。この3,000 ppm群のところのデータを見ると、対照群と同じくらいの値かなと思うのは、動物番号120の2.2、動物番号127の2.3くらいで、一応それ以外の動物は対照群よりも個別に見ても、高値は取っているのではないかなと捉えられます。それも含めて、やはりここは肝比重だけの有意な増加ですが、毒性所見として残しておいた方がよいと判断しました。以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

ほかの先生、何か御意見がありましたら、お願いします。西川先生、お願いします。

○西川専門委員

現在のルールが変わった可能性がありますけれども、これまでは肝臓の重量については、絶対重量と相対重量の両方が出た場合をルールとして毒性とし、そうでない場合は毒性としないという機械的な判断をしてきたのですけれども、そうすると、この場合は比重量だけですから、毒性にならないと思うのですけれども、今現在の考え方がどうなっているかは分かりませんので、事務局から説明をお願いしたいと思います。

○横山課長補佐

ありがとうございます。今はケース・バイ・ケース、比重量のほうがより毒性を強く反映する場合もあるので、ほかの所見もみていただいて、エキスパート・ジャッジしていただくことになっています。ただ、それに加えて、肝臓の適応性変化に関するガイダンスも作っていただきまして、重量変化の場合だけだと、適応性変化と判断される場合もありまして、判断が難しい所見になってくるかなというのもございます。

もともと事務局が、この肝腫大の肉眼所見をどうしたらいいかとお伺いしたことに始まることなので、大変恐縮ではございますが、西川先生からも、あまりにも議論が複雑になるのであれば、今回の主な評価を頂く御趣旨であるARfDの設定に関連しないということであれば、今ここで十分な審議を経ないで何か修正してしまうというよりは、重版なので、このまま残して、次のしっかり全体をみていただくときに御検討いただくというのも一つの案かと思ひまして、すみません、大変申し訳ないのですけれども、その点についても含めて御判断いただければと思います。お願いいたします。

○本間座長

川口先生、いかがでしょうか。お願いします。

○川口専門参考人

川口です。了解しました。以上です。

○本間座長

ありがとうございます。こちらは先ほど話がありましたように、ARfDの設定に関わらないということと、今後また議論するというので、この事務局案どおりで行きたいと思ひます。ありがとうございます。

○横山課長補佐

御提案は、分かりにくくてすみません。今いじくってしまうと後で分からなくなってしまうので、肝腫大はそのままにして、前版どおりという御判断でいかがかという申し出でございました。すみません。逆の結果になるかと思うのですけれども。

○本間座長

削除ではなくて、ということですか。

○横山課長補佐

そうです。最近、肉眼所見は機械的に削除していくというルールがありましたので、機械的には削除になるのですけれども、とお伺いをさせていただいたのですが、削除するに当たっては、今回かなり議論をしていただく必要がありますので、そうであれば、前版どおり残しておいていただくのも一案ですということです。分かりにくくて、申し訳ございません。

○本間座長

分かりました。先生方、それでよろしいですか。

○西川専門委員

結構です。

○本間座長

川口先生、お願いします。

○川口専門参考人

確認なのですけれども、雌の10,000 ppmは削除するのですね。雄の3,000だけ残すということですか。

○横山課長補佐

これは先生方の御判断ですが、雌については、その下の用量から門脈周囲性肝細胞肥大もありますし。吉田委員が挙手されています。

○吉田（緑）委員

先生方、ありがとうございます。吉田でございます。表紙に事務局が記載してくれたのですけれども、今回は全ての試験において、肝肥大ガイダンスにのっとり見直しは、ADIには関わらないので行わないと記載しているので、今、事務局から説明があったように、もうこれはある意味、西川先生にコメントしていただいたように、今回は触らない。ただ、次回に例えば再評価とか全てをフルにみる時は、また見直しという理解だというように。それでよろしいのですよね。なので、もう残すということです。次回のときに、先生方にまたきちんとみてもらって御判断いただく。西川先生のコメントのとおりだというように私は理解していました。

○本間座長

よろしいですか。川口先生もよろしいでしょうか。

○川口専門参考人

雌は残すのですね。

○本間座長

そのままですね。

○川口専門参考人

両方ならいいと思うのですけれども、雌だけ削除して雄は削除しないでいいのですか。

○横山課長補佐

雌も残すということですね。

○川口専門参考人

分かりました。大丈夫です。両方残すということですね。勘違いでした。

○本間座長

よろしいですね。では、残すということで。

それでは、次の90日間亜急性毒性試験のイヌの試験と、続いて説明がありました1年間の慢性毒性試験のイヌのことについて議論をしたいと思います。

34ページの下ボックス。まず体重減少については、これは全ての先生から、こちらはARfDのエンドポイントとしないということで同意されております。

2番目と3番目です。これが90日間と1年間の慢性毒性試験で共通ですけれども、下痢と嘔吐です。こちらをARfDのエンドポイントとするかどうかということですが、最初の下痢についてはしないということで全ての先生に同意いただいておりますが、嘔吐に関しては、どちらに関しても、西川先生は議論が必要、高橋先生はARfDのエンドポイントとしていいのではないかという意見です。西川先生、御意見を頂けますでしょうか。

○西川専門委員

コメントをしたとおりですけれども、高い用量での所見であって、ARfDの設定には関与していないので、意義が不明であれば、便宜的に毒性としてもいいですし、必要であれば、データを踏まえた議論でも良いと考えます。以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

こちら私としては、ARfDの設定に特に関わらないので、このままで、エンドポイントとしないことにしたいと思いますけれども、よろしいですか。ありがとうございました。

それでは、これで慢性毒性試験のイヌまで終わりましたので、次をお願いします。

○西川専門委員

ちょっと待ってください。1年間の試験については、嘔吐が比較的低い用量から出ていると思うのです。ですから、コメントとしては、もう少し丁寧な議論が必要かなと思いました。以上です。

○本間座長

分かりました。今の合意ができたのは90日間ということで、1年間についてはもうちょっと丁寧な議論が必要だという意見ですね。ほかの先生、毒性の先生、いかがでしょうか。高橋先生が今日いないので、川口先生、美谷島先生、いかがお考えでしょうか。美谷島先生、お願いします。

○美谷島専門委員

1年間のイヌの毒性試験の嘔吐の件でよろしいですか。私のコメントをさせていただいたとおりで、事務局のほうで机上配布資料3を作ってください、嘔吐の頻度が出ている

かと思うのですが、この頻度からして、当然コントロールよりは多少多くは見えるのですが、散発される程度というのと、あまり用量相関がないというところからすると、そんなに毒性としての意義は高くないのではないかというふうに私は考えたので、これは取らなくていいというようなコメントをさせていただきました。以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

川口先生はいかがでしょう。ありがとうございます。

西川先生、今の御意見に関して、何かございますか。

○西川専門委員

データを見てもなかなか悩ましいので、ぜひほかの毒性の専門家の意見をお伺いしたいと思います。

○本間座長

今、毒性の専門家の意見をお二人から頂いたのですけれども、吉田先生、お願いします。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。90日では、同じような用量で出ていないのですよね。これは1年でも投与は同じですから、もし本当にこれが毒性であれば、90日でも出ていいたろうというように思いますけれども、再現性がないということが1点と、嘔吐というのは、そもそも神経毒性としての臨床症状というように単回投与の場合は捉えますので、本剤については、神経毒性というものが認められていないということもございますので、これをなかなか、投与すぐというのは、まるでC_{max}も上がっていないような時期から出るというのは考えにくいのかなと。もし本当にこれが神経毒性による嘔吐であれば、繰り返し起きてくるだろうというように、何度も嘔吐するだろうというように考えるのですけれども、そういうような記載ではございませんので、私は刺激か、イヌは非常に嘔吐しやすいという動物なので、もし美谷島先生が、何か神経毒性のあるようなもので、激しい嘔吐があったような御経験があれば、教えていただければありがたいと思います。

○美谷島専門委員

ありがとうございます。私もイヌの嘔吐は、特に投与初期のほうに出て、だんだん慣れてきてしまうと全然出なくなるというのがあって、なかなか毒性として捉えるのは難しいかと。もちろん所見ではあるのですが、毒性学的には、そのインパクトがないみたいなことを考えておまして、そういう経験が主なのですが、本当に嘔吐のものですと流涎がすごくて、投与忌避反応みたいなものが出てしまって、それは明らかに摂餌に影響して体重減少が起こるとか、関連する所見も含めて、やはり毒性学的なインパクトが高くなるということがありまして、そういったところが、この頻度からしてもそんなに高くないし、消えていくような散発性のものであるので、吉田先生がおっしゃられましたけれども、毒性として、はっきりとした、例えば中枢性の影響というのを示唆するものではないと考えます。以上です。

○本間座長

久米先生、御意見を頂けますか。

○久米専門委員

今的美谷島先生の意見に同意いたします。以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

西川先生、御意見を申し上げます。

○西川専門委員

十分丁寧な説明がなされたので同意しますが、一つ確認したいのは、1年間の試験の30と300の群、雄雌ともにですけれども、同じような出方ですね。とすると、300の嘔吐もあまり毒性ではないような気もするのです。以上、感想です。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、西川先生も同意されたということで、こちらはARfDのエンドポイントとしないということにしたいと思えます。ありがとうございました。

では、36ページの2年間の慢性毒性/発がん性併合試験からお願いします。

○藤井専門職

では、評価書案、36ページの4行目からお願いいたします。

まず、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございますが、こちらも平均検体摂取量であるとか、表20、毒性所見の記載の中で、肝臓、腎臓の肉眼所見の削除について、事務局で行っているところでございます。表20の所見で1点、事務局からお伺いをしている点としまして、3,500 ppm投与群の雄における脾臓の肥大でございます。こちらは肉眼所見ですが、この用量に関連する病理組織学的所見がないということから、所見名の削除は行わないという御提案にしております。高橋先生、西川先生から御同意の旨、コメントを頂戴しております。一方、美谷島先生、川口先生からは、脾臓の重量増加が記載されているので、肉眼所見としての記載は削除しても良いのではないかという御提案を頂いておりますので、こちらは御検討いただければと思います。

その下、38ページの6行目から、マウスの18か月間発がん性試験でございます。こちらも平均検体摂取量の追記を行っているものでございますが、先生方から追加のコメント等は頂いておりません。

事務局からの説明は以上となります。よろしく申し上げます。

○本間座長

ありがとうございました。

今の議論がありました、(2)の2年間の慢性毒性/発がん性併合試験のラットです。38ページのボックスの3,500 ppm投与群の雄で認められた肝肥大ですけれども、こちらは病理学的な所見がないということで、所見名の削除は行わないということについて、高橋先

生と西川先生からは事務局案どおり、美谷島先生と川口先生からは削除してもいいのではないかという意見がありました。美谷島先生、川口先生、御意見をお願いいたします。川口先生、お願いします。

○川口専門参考人

ここは機械的に肉眼所見なので削除していいかなという、単純にそういう意見です。以上です。

○本間座長

美谷島先生、お願いします。同意というのは、川口先生に同意ですね。

○美谷島専門委員

これはLGLが背景にあって、もともとFischerラットで、脾腫というのがあるのです。うっ血があって、脾腫というのがある、それでたまに、そこに髄外造血というの乗っかってくると思うのです。背景にもともとあるような脾腫というの踏まえての所見だから、影響は出ているのでしょうけれども、重量のほうだけでも残っていればいいのかというようなことを考えました。以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

これは議論が難しい。私としては、ADIやARfDの設定とあまり関係ないので、これは事務局案どおりにしたいと思いますので、毒性の先生方、いかがでしょうか。

○西川専門委員

LGL白血病というのは、美谷島先生がおっしゃったように脾腫が特徴的で、白血病細胞の浸潤がある場合もあるし、そうでなくても結構うっ血が強くて、脾臓が大きくなることもあるのです。したがって、そういう意味からも、組織所見の明確な記載がないということであったのですが、関連する所見として、事務局案どおり、残しても良いのかなと思いました。以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

川口先生、美谷島先生、よろしいですか。ありがとうございます。では、こちらは事務局案どおり、残すということでお願いします。

これで慢性毒性試験まで終了ということで、39ページの「生殖発生毒性試験」からお願いします。

○藤井専門職

では、39ページ、9行目から「生殖発生毒性試験」でございます。

まず、ラットの2世代繁殖試験でございますが、若干、試験条件の追記と平均検体摂取量の追記を行っております。

39ページの26行目のところ、代田先生から日本語の修正について、1点入れていただいているところでございます。

39ページの30行目から次のページにかけまして、若干、表中の記載と重複がございましたので、本文の記載削除を事務局のほうで行っております。

その下、40ページ、14行目から、ラットの発生毒性試験でございます。ページをおめくりいただきまして、事務局より2点お伺いをしていたしました。

【事務局より】①につきましては、母動物における流涎でございます。こちらは75 mgでは1例、また、250 mgの用量では妊娠9日以降に認められているということから、ARfDのエンドポイントとしない御提案でございます。代田先生、宇田川先生から御同意の旨、コメントを頂いております。

【事務局より】②でございます。こちらは250 mg/kg体重/日投与群の母動物で投与初期に認められた体重増加抑制と摂餌量減少につきまして、いずれも程度が軽度と考えられたことから、こちらもARfDのエンドポイントとしない御提案でございます。代田先生から頂いたコメントでございますが、体重増加抑制の程度は軽度ですが、投与開始後から飲水量が対照群の約2倍に増加しています。どの程度体重に反映されるか明らかではありませんが、ARfDのエンドポイントとしても良いのではないのでしょうかというコメントでございます。

また、宇田川先生からも、この飲水量が約2倍に増えているという点でコメントを頂戴しております。もし妊娠に過剰飲水が加わって低ナトリウム血症や心機能不全等の病態が生じているのであれば、ARfDの設定を考慮する必要があるかと思えます。血中電解質濃度や尿量・尿浸透圧等の検査データはありますでしょうかというコメントでございます。

こちらは【事務局より】として、その下に書かせていただいておりますが、改めて報告書等を確認しましたが、まずこの試験は血中電解質濃度であるとか、尿量・尿浸透圧等の検査は実施されていないところでございます。また、飲水量のデータにつきまして、両先生からコメントを頂戴しましたので、そのボックス内に抄録から表として抜粋を書かせていただいております。こちらは扱いについて御検討いただければと思います。

続きまして、42ページの2行目から、ウサギの発生毒性試験でございます。こちらも事務局より2点お伺いをしていたしました。42ページの19行目からのボックスでございます。

①が、母動物で投与初期に認められた体重減少につきましてです。事務局案としましては、750 mg/kg体重/日投与群では、体重減少の程度が大きく、有意差も認められているということから、妊娠6～7日に認められた摂餌量減少を含めて、ARfDのエンドポイントとすることとして御提案をしていたところでございます。こちらは代田先生、宇田川先生から御同意の旨を頂いております。

【事務局より】②につきましては、胎児の過剰肋骨でございます。こちらは抄録と報告書で、投与初期の体重及び摂餌量への影響に起因するものと考察がされておりました。また、同投与群での発現頻度が150 mg/kg体重/日投与群における発現頻度と比べて顕著に高くないと考えられたことから、ARfDのエンドポイントとしないという御提案でございます。こちらは代田先生、宇田川先生から御同意の旨、コメントを頂戴しております。

生殖発生毒性試験について、御説明は以上となります。

○本間座長

ありがとうございました。

最初の(1)の2世代繁殖試験、ラットに関しては、記載整理ということで、代田先生、事務局から修文されております。

(2)の発生毒性試験、ラットについてですけれども、41ページのボックスですね。事務局から提案がありました、750 mg/kg体重以上の母動物の流涎についてです。こちらはARfDのエンドポイントとしないということに対して、代田先生、宇田川先生から同意を得ています。一方、2つ目の母動物での投与初期に認めた体重増加抑制については、事務局案としてはARfDのエンドポイントとしないということでしたけれども、代田先生、宇田川先生からエンドポイントとしてもいいのではないかという意見があり、事務局から飲水量に関する表のデータの提供がありました。この表の見方も含めて、果たしてこれをエンドポイントとすべきかどうかについて、再度、代田先生と宇田川先生から御意見を頂きたいと思います。よろしく申し上げます。代田先生、お願いします。

○代田座長代理

説明を少しさせていただきたいと思います。ここにも書いてあるとおりに、体重増加抑制だけでしたら取らなくても、エンドポイントにする必要はないかなと思いましたが、飲水量を表に示していただいていますようが、極端に増えています。尿量も増えているのかもしれませんが、その辺のところは何もデータがなく、また、宇田川先生がコメントをされているような血液生化学検査もされていないので、体の中でどういうことが起こっているかは分かりませんが、今回はこれだけの飲水量の増加を伴いながらも、体重増加抑制があるというようなことがありますので、軽度ですけれども、体重増加抑制をエンドポイントとして取ってはどうかと思います。以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

宇田川先生、よろしく申し上げます。

○宇田川専門委員

宇田川です。よろしく申し上げます。飲水量が2倍に増え、これがしばらく続いています。体重の増加抑制と摂餌量減少というのは軽度ですので体重の増加抑制と摂餌量減少自身はARfDのエンドポイントとして捉える必要もないと思ったのですけれども、低ナトリウム血症のような病態が起こっていたら、そちらのほうでARfDのエンドポイントを取るべきだと思いました。ただ、データがなくて、単に刺激性のものかどうか分かりませんので、私の意見といたしましては、ARfDのエンドポイントを設定するまでの根拠がないのではと考えております。以上です。

○本間座長

ありがとうございました。では、設定としなくてもいいということですね。

○宇田川専門委員

そうですね。私は、そこまでの証拠がありませんので、しょうがないかなというのが私の意見でございます。

○本間座長

代田先生。

○代田座長代理

私は、もう単純にこれだけたくさん飲んでいるのに体重が減っていくというのはどういふことだろうか。減り方が少ないということだけれども、実質的な体重増加抑制というのは、もっと大きかったのかもしれないという推測です。ただ、いずれも推測ですので、それをもってARfDに、体重だけに着目すれば、取るほどのことはないと思います。

○本間座長

分かりました。ありがとうございます。

恐らく設定には影響を与えないと思いますので、事務局案どおり、取らないということではいかがでしょうか。

○代田座長代理

議事録のほうに、これだけ飲水量の増加があったということが残っていますので、将来検討していただければよろしいのではないかと思いますので、事務局案で結構です。

○本間座長

ありがとうございました。それでは、事務局案どおり、こちらはARfDのエンドポイントとしては取らないということにしたいと思います。

次に（3）のウサギの発生毒性試験です。こちらに関しては、事務局から2つ提案がありました。1つは、母動物で体重減少をARfDのエンドポイントとしたということ。もう一つは、胎児で認められた過剰肋骨についてです。こちらのほうに関しては、ARfDのエンドポイントとしないという提案でしたけれども、この2つの提案に関して、両先生とも同意するというので意見を頂きましたので、このまま事務局案どおりで行きたいと思えます。

それでは、ここまで終わり、次に「遺伝毒性試験」のほうをお願いします。

○藤井専門職

では、評価書案、43ページ、2行目から「遺伝毒性試験」でございます。

まず、本間先生から全体的に、特にコメントはない旨を頂いております。

原体の結果について、表26のとおりでございますが、こちらは根岸先生から1点コメントを頂戴しておりますので、御紹介をいたします。*In vivo*の小核試験、マウスを用いたものですが、こちらは最高用量の1,000 mg/kg体重では、動物の死亡により5匹から試料が得られなかったため、評価の対象から外したという旨、抄録に記載がされております。評価の対象としなかった用量は、評価書に入れなかったように思いますので、というコメントでございます。こちらは最近の評価書のまとめ方では、確かに評価対象の用量のみ、こ

の表の中におまとめいただいているところではございます。

この点について、初版審議時に特段の議論は行われておりませんが、一般状態の変化を含めて、事務局で再度確認をいたしまして、表26の注釈として、「a」、「b」という形で今回、先生のコメントを踏まえまして、追記をさせていただきました。また、単回投与後の影響であるということ、自発運動低下等が認められておりましたので、ARfDのエンドポイントとして、表38に追記する形としております。このような形でよろしいか御確認を頂ければと思います。

44ページの表27、こちらは代謝物と原体混在物の試験結果でございますが、まず代謝物Bと原体混在物Iにつきましては、最近の評価書のまとめ方に従いまして、試験ごとに記載を書き分ける形としております。また、代謝物Mを用いた復帰突然変異試験につきまして、今回、評価書に記載がされておりましたので、事務局で追記をした次第でございます。こちらについては、先生方から追加のコメント等は頂いておりません。

遺伝毒性試験については、以上となります。

○本間座長

ありがとうございました。

最初の小核試験で出てきた一般状態からARfDのエンドポイントとしたということで、これは遺伝毒性試験ですけれども、エンドポイントは一般状態ということで、これはARfDのエンドポイントとして、よろしいのですか。今まで遺伝毒性で、こういったようなことがあったかどうか、私は記憶にないのですけれども。

○横山課長補佐

その都度、例数なども含めて御議論を頂いているのですけれども、一応候補にはなってしまいます。ただ、ほかの毒性試験と違って、症状の確認だけに特化して実施されているわけではないので、あえて取らなくてよいという御意見を頂くことも多くて、今回に限って申し上げると、発現用量も大きな用量で出ていますので、入れても入れない場合でも、あまりARfDのエンドポイントに影響はないのかなというところがございますので、特に小核試験でもあるので、入れなくてもよいという御判断であれば、そのようにいたします。いかがでしょうか。

○本間座長

58ページの表38を見ると、ほかの急性毒性試験に比べて、毒性量がかなり低くなっています。上の急性毒性試験で低くなっていますけれども、結果的には、ARfDの設定には関係していませんから、私としては入れてもいいのですけれども、もしこれがARfDの設定の根拠になると、どう扱えばいいかというのは、ちょっと難しいのではないかと思いますけれども、私としては、今回に関しては入れても構わないと思います。

ほかの毒性の先生方、それでよろしいでしょうか。

○西川専門委員

いいと思いますし、書いた上で、今後の検討ということでいかがでしょうか。

○本間座長

ありがとうございます。では、そうさせていただきます。代謝物に関しても、このままでよろしいかと思えます。

根岸先生、ほかにコメントとかありましたら、お願いします。

○根岸専門委員

私は、ARfDのところまで行くとは思わないで、このコメントを書いてしまいました。実際にデータのほうを見ましても、例数とかの数字的には書いてありませんが、症状が起るということで、ARfDのデータの一つになるのかなとは思います。ただ、今、本間先生が言われたように、直接これが影響する数字でない、大きいということで、今回入れてもらってもいいかなと思えます。前のときにも本間先生が、これを使っているのですかという発言をされたことがあったように記憶しているので、その辺はいずれははっきりさせていただければ、今後検討していただけたらと思えます。以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、これで遺伝毒性試験は終わりたいと思えます。

45ページの「その他の試験」をお願いします。

○藤井専門職

では、45ページ、4行目から「その他の試験」でございます。こちらは今回追加された試験はございませんで、全体的にこちらやはり試験条件を中心に事務局で追記を行っております。

48ページの(6)の試験については、若干、本文と表の記載がそろっていないところがございますので、こちら事務局で確認の上、修正となっているところでございます。

ラットの免疫毒性試験が49ページの5行目から記載がございますが、今回のARfDの設定に関連しまして、体重増加抑制と摂餌量減少が認められているというところも事務局で確認をいたしまして、追記をしております。西川先生、川口先生から御確認の旨、コメントを頂戴しているところでございます。

その他の試験について、以上となります。

○本間座長

ありがとうございました。

これらも記載整備で、追記に関しては、西川先生、川口先生から同意を得ていますので、特に問題ないと思えます。よろしいでしょうか。

それでは、52ページの食品健康影響評価をお願いします。

○藤井専門職

では、52ページを御覧ください。「食品健康影響評価」でございます。

5行目から動物体内運命試験の結果でございますが、今回、本文の修正がございましたので、それに合わせて吸収率等、記載を修正しております。

8行目～9行目でございます。「ラット体内では」という後でございます。「酸化的水酸化及び*N*-メチル基の酸化的脱メチル化反応を受けて」という記載がございます。こちらは加藤先生から、水酸化は酸化なので、特に「酸化的」という記載をする必要はないのではないのでしょうかというコメントを頂戴いたしました。

こちらは本文の中で、こういった酸化的水酸化、酸化的脱メチル化反応という記載がございましたので、今回、事務局でそれに合わせて記載を追加したという次第でございます。また、土壌中における主要代謝経路の記載でも同様の記載がされているところではございます。ただ、一方、同じ52ページの20行目、植物体内運命試験の主要代謝経路の記載がもともと書かれておまして、そちらでは「酸化的」という記載がされていないところでしたので、評価書の中で記載をそろえたほうがよろしければ、「酸化的」という記載をしなくても良いということであれば、記載ぶりについて御意見を頂ければと思います。

21行目から作物残留試験の結果について記載をしておりますが、本文に合わせて、最大残留値の記載について修正を行っております。乾先生から、こちらについても、玄米における記載の必要性についてコメントを頂きましたが、先ほど御説明をしたとおりでございます。

ページをおめぐりいただきまして、53ページ、2行目から「各種毒性試験結果から」というところがございます。こちらは1点、事務局から、前版で「神経毒性は認められなかった」という記載がされておりましたが、本剤については、急性神経毒性試験、亜急性神経毒性試験が実施されていないということから、最近の評価書の記載ぶりに合わせて、この神経毒性に係る記載を削除する御提案としております。要約の部分も同様でございますが、西川先生、久米先生、川口先生から御同意の旨、コメントを頂戴しているところがございます。

53ページ、18行目、19行目は、ばく露評価対象物質の記載について、最近の記載ぶりに合わせて修正を行っております。

26行目からは、ARfDの設定に係る記載でございますが、先ほど来、御検討いただきましたとおり、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験での無毒性量78.1 mg/kg体重から、0.78 mg/kg体重と設定する案としております。

食品健康影響評価について、御説明は以上となります。

○本間座長

52ページのボックスですけれども、加藤先生からの御質問に関する事務局からの意見ですが、加藤先生、これでよろしいでしょうか。

○加藤専門委員

酸化的水酸化と言っても日本語は通じるので構わないとは思いますが、評価書の中では統一しておいたほうがいいかなと思います。20行目の書き方が違うので、そこは統一したほうがいいかなと思います。以上です。

○本間座長

どのように統一ということですか。この網かけの部分。

○加藤専門委員

「酸化的」と入れるのであれば、「酸化的水酸化及び*N*-脱メチル基の酸化的脱メチル化」と同じ表記にしたほうがいいと思いますが、與語先生、乾先生、いかがでしょうか。

○與語専門参考人

與語です。評価書を見ると、先ほど、事務局から説明がありましたように、動物代謝と土壌のところで酸化的水酸化というのが入っているのですけれども、表現を簡単にしようと思ったら、この「酸化的」を全部外すというのが、この評価書に関しては、それで良いように思います。以上です。

○乾専門委員

乾です。私も「酸化的」というのをなくしてもいいかなと思います。以上です。

○本間座長

事務局はいかがでしょう。「酸化的」を削るということによろしいですか。

○横山課長補佐

はい。削除で、かしこまりました。

○本間座長

では、それをお願いします。

52ページ、下のボックスに関しては、乾先生のほうで、これはオーケーということによろしいですね。

53ページ、ボックスですけれども、これは事務局からの神経毒性が認められなかったという記載の削除に関しては、要約も含めて削除するということに関して、西川先生、久米先生、川口先生から了承を頂いています。これもよろしいですね。

ほかの記載ぶりに関しても、この記載どおりでよろしいでしょうか。先生方、何か御意見がありましたら、よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、これで審議は終了したということで、本日の審議を踏まえて、メトミノストロビンの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じですが、ラットを用いた2年間の慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量1.6 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.016 mg/kg体重/日。また、メトミノストロビンの急性参照用量につきましては、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験における無毒性量である78.1 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.78 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）

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、お願いします。

○横山課長補佐

御審議をありがとうございました。評価書案ですけれども、修正のほうは、今回準備していた評価書の修正以上に大きな修正はなかったと思いますので、事務局のほうで修正させていただくということによろしいでしょうか。

○本間座長

お願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、もし何か分からない点などが出てまいりましたら、御教示いただくこともあるかと思えます。よろしく願いいたします。

机上配布資料の御説明をさせていただいてよろしいですか。

○本間座長

よろしく願いいたします。

○藤井専門職

では、机上配布資料1を御覧いただいていいでしょうか。今回の第2版の記載に関連しまして、直接今回の特にARfDの設定に関与せず、今後の評価の際に御検討いただきたい点と、示していただいたコメントを整理させていただいております。

2点ございます。まず、代田先生からラットの2世代繁殖試験でのF₁親動物の雌の3,000 ppm投与群の所見、「性周期の乱れ」という部分が削除で良いのではないかというコメントを頂戴しております。

西川先生からは、食品健康影響評価のラットにおける腫瘍に関する記載の部分につきまして、白血病やリンパ腫等の発生機序について、固形癌と同様に遺伝毒性試験が陰性であれば、閾値ありとして良いか議論すべきところですが、今後の課題で結構ですというコメントを頂戴しているところでございます。

先ほど御議論いただきましたように、マウスの90日間亜急性毒性試験の肉眼所見、肝腫大に関しましても、今後、特に再評価の際には、じっくり見ていただくというような御議論がございましたので、そちらについては事務局のほうで、この机上配布資料に追記する形で、次回に向けて整理をさせていただきたいと考えているところでございます。

親委員の先生からも、この試験は全体的にLOAELで肝肥大に係る所見が出ておりますので、そういったところは、再評価の際には見直していただきたいというコメントも頂いておりますので、そちらも併せて整理をさせていただければと思っております。

御説明は以上となります。

○本間座長

ありがとうございました。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

その前に、吉田委員が挙手されています。

○吉田（緑）委員

1点なのですが、先ほど代田先生から飲水量のことがあったのですが、この剤は当該試験のクリニカルサインを見ますと、その当該用量で投与4日から全てに流涎が出ています。なので、これは何らかの刺激性によるものではないかというように、オリジナルレポートにもコメントがありますし、抄録にも、そのような記載がありますので、恐らくこれは、さらに数倍の用量で行った90日間の雄雌のラットでも認められておりませんので、そういったものというよりも、むしろ何らかの刺激性によるものというように可能性が高いように、私は思います。全例に流涎が投与数日後から認められているというのは、刺激性への反応性変化ではないかというように、私は思っております。以上です。

○本間座長

ありがとうございました。では、ARfDのエンドポイントとしないということによろしいということですね。分かりました。

代田先生、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

では、その他、事務局から何か、お願いします。

○栗山課長補佐

事務局の栗山です。1点、御紹介させていただきます。

4月6日の食品安全委員会におきまして、残留農薬に関する食品健康影響評価指針が一部改定されましたので、御報告させていただきます。改定内容といたしましては、指針の本体自体の変更はございませんで、参考にご覧いただけます関係資料のほうに2つの文章が追加されました。

1つは、2月22日の農薬第一専門調査会で決定されました、残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方。もう一つが、3月18日の農薬第一専門調査会で決定されました、残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて、ということになります。これらの各文書につきまして、本日、概要について御紹介します。

まず、資料4のほうをお開けください。「残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方」となります。これは指針の第6の2（3）におきまして、毒性評価結果の共通的な解釈が必要となる考え方等については、農薬第一専門調査会において定めるとされているものに対応するものとなります。

「1. はじめに」のところに記載されておりますとおり、本文書は、毒性試験の解釈につきまして、一貫性を持った判断を行うため、これまでの残留農薬に関する評価経験のほか、海外評価機関における評価基準等も考慮しまして、有害影響の判断に関する基本的な考え方を整理したものです。つまり、判断の考え方を新しく変えたというのではなく、これまで明文化されていなかったものを文書として取りまとめたというような位置づけに

なっております。

2. のほうに「有害影響の判断に至る基本的な考え方と手法」をまとめてございます。

ページをめくっていただきまして、2. 2のところ「統計学的解析」について。その下のほうに、2. 3では「背景データの利用についての基本的な考え方」をまとめております。

次のページ、下のほうに2. 4としまして、「有害影響の判断に当たり留意が必要な例」としまして、(1) 適応性変化、(2) 一過性の変化、(3) 軽度な変化、(4) 他の有害影響に伴う二次的な影響、(5) 回復性のある変化について、それぞれまとめてございます。特に(1)の適応性変化のところでございますけれども、肝肥大の取扱いに関しましては、平成28年の農薬専門調査会決定文書であります「農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて」の内容の一部盛り込みまして、肝肥大の専門調査会決定文書自体を後ろのほうに別紙として統合するような形にしております。こちらは、内容面での変更はございません。

元に戻って、9ページの3. のところからは、「各種検査項目の解釈について」の内容となります。なお、コリンエステラーゼ活性阻害に関する令和2年の調査会決定文書であります「残留農薬の食品健康影響評価におけるコリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の取扱いについて」を参照するものとして、こちらに記載させていただいております。

3. 1は、「血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査についての基本的な考え方」をまとめておりまして、次のページ、(2) から(3)、(4)の各検査項目につきましては、それぞれ有害影響と判断するケース、判断しないケース、判断に当たっての留意点といったところを中心にまとめております。

13ページから、3. 2では、体重、摂餌量及び臓器重量についての基本的な考え方について、まとめております。

本文書は、ざっと内容は以上となります。農薬の食品健康影響評価に関する審議は、この指針、農薬第一専門調査会で決定された考え方を踏まえて評価することが基本とされておりますことから、農薬の評価の際につきましては、指針の関係資料として位置づけられました、こちらの文書を踏まえつつ、ケース・バイ・ケースでの御判断も含めて評価を頂きますように、どうぞよろしく願いいたします。

続きまして、資料5をお開きください。資料5は「残留農薬の食品健康影響評価での公表文献の取扱いについて」になります。

「1. 目的」にございますように、こういった公表文献の取扱いに関する基本的な考え方、手順等を明確化することにより、公表文献の使用に関する一貫性及び透明性の確保に資することを目的として作成したものです。指針においては、公表文献はリスク管理機関から提出され、当該評価を行う専門調査会が使用可能と判断されたもののみを用いるとされていることから、それを具体化したものとの位置づけになります。リスク管理機関から検討対象となる文献を提出する際の基準ですとか整理方法、農薬専門調査会におきまして、

評価への使用可能性を検討する際の留意事項、評価書への記載等につきまして、定めてございます。また、別紙としまして、疫学研究結果の取扱いについても記載しております。

事務局からの御報告は、以上となります。

○本間座長

ありがとうございました。この件につきまして、何か御質問等がありましたら、よろしくをお願いします。特にないですか。西川先生、お願いします。

○西川専門委員

まず、資料4の毒性試験における有害影響の判断に関する考え方ですけれども、これは、遺伝毒性試験は除くと書いてあるのですが、これは、ほぼほぼ反復投与毒性試験の内容になりますよね。一部、急性参照用量絡みの記載もあるのですが、急性参照用量を設定する際の所見、今日の審議の中で出てきたような嘔吐とか下痢とか何とか、そういうこともやはり必要かなと思うのですが、それは感想です。したがって、反復投与毒性試験を主たる対象にしているのであれば、単に毒性試験というのは、やはりちょっとまずいような気がしました。単なるコメントです。

資料5の公表文献の取扱いについてですけれども、要は、いわゆるインパクトファクターの高いジャーナルに載った論文かどうかはともかく、GLPに準拠しているかどうかとか、何に基づいて採用するかどうかを決めるのか。ちょっと何か、簡単な説明だけでは分かりにくかったので、これはまだほとんど読んでいないので、また読んでから考えます。単なるコメントです。以上です。

○本間座長

特に事務局からの回答は必要ないですか。

○西川専門委員

必要ないです。

○本間座長

ありがとうございました。

ほかに何か御質問等がございましたら。よろしいですか。それでは、今後は、こちらを踏まえて評価するというところでよろしくをお願いします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

資料6のほうをお願いいたします。1枚の紙になります。「食品安全委員会での審議等の状況」について御説明させていただきます。

まず、リスク管理機関からの意見聴取は4剤ございまして、次に、国民からの意見・情報の募集は、ここにございます6剤ございまして。また、3番の8剤につきまして、リスク管理機関に評価結果を通知したところでございます。ありがとうございました。

続きまして、日程をよろしいでしょうか。

○本間座長

お願いします。

○横山課長補佐

本調査会でございますが、次回は6月24日木曜日、通常どおり14時からの開催の予定で
ございます。よろしく願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

以上でよろしいでしょうか。その他、事務局から何かありますでしょうか。

○横山課長補佐

特にございません。

○本間座長

では、ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上