

# 食品安全委員会農薬第二専門調査会

## 第13回会合議事録

1. 日時 令和3年10月13日（水） 14:00～17:01

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、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

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、近藤評価第一課長、高山評価調整官、栗山課長補佐、  
横山課長補佐、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）

資料3 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）（令和3年9月13日一部改正）

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

## 6. 議事内容

### ○横山課長補佐

そうしましたら、おそろいですので、ただいまから第13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いたしましたように、本日の会議につきましては新型コロナウイルス感染症のまん延防止のため、Web会議システムを利用して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10名、専門参考人1名に御出席いただいております。

また、農薬第五専門調査会の久米専門委員にも専門参考人として御意見をいただいております。今日はあいにく御欠席でございます。

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。10月1日付で新たに三枝係員が着任しております。

### ○三枝係員

三枝と申します。どうぞよろしくお願いたします。

### ○横山課長補佐

どうぞよろしくお願いたします。

それでは、以後の進行を赤池座長にお願いいたします。

### ○赤池座長

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しましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いたします。

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、評価書（案）としまして、資料1-1としてグルホシネートの総合評価の部分、資料1-2としてグルホシネートの評価書（案）、資料1-3としてグルホシネートPの評価書（案）。

また、机上配布資料が6点ございます。机上配布資料1が重版の際に作成しています資料、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がJMPRで参照されていた文献、机上配布資料4が発生毒性試験の資料、机上配布資料5がイヌのメカニズム試験の一般状態観察の結果、また、机上配布資料6はメールだけの御送付となっておりますが、JMPRで参照されていた論文をお送りしております。

また、資料2として論点整理ペーパー、

資料3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という資料。後ほど御説明させていただきます。

また、参考資料1といたしまして、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を御用意しております。

資料についてはよろしいでしょうか。不足等ございませんか。

そうしましたら、本日はWeb会議形式で行いますので、注意事項を3点お伝えいたします。

1点目、カメラ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きますようお願いいたします。

2点目、発言時ですが、お手元の意思表示カード、赤と青のカードがあると思うのですが、赤いほうは「挙手」になっています。「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、挙手機能を御利用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ください。発言の最後には「以上です」と御発言いただいて、マイクをオフにさせていただくという御対応をお願いいたします。

3点目、接続不良時ですけれども、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。画面下のほうにありますカメラのボタンをクリックいただくとオン・オフができます。それでも状況が変わらないようでしたら、チャット機能を使用して事務局に状況を御連絡いただくか、再度入室をお試しいただくようお願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくをお願いいたします。

○赤池座長

どうもありがとうございました。

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

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員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。

○赤池座長

先生方、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、事務局より説明いただけますでしょうか。

○横山課長補佐

評価書の御説明の前に、本日の進め方について御確認をお願いできればと思います。

まず、グルホシネートのほうから御説明をさしあげます。こちらの食品健康影響評価の前まで御確認いただき、次に、グルホシネートPの各種試験の内容の御説明をさせていただきたいと思います。2剤とも内容を御確認いただいた時点で、グルホシネートとグルホシネートPそれぞれの食品健康影響評価について御審議いただいて、その上で総合評価のほうに移っていただくという順番をお願いできればと考えております。本日、最後まで時間的に到達するかどうか、ちょっと不安な部分もございますので、進め方については状況を見ながらまた御相談させていただきつつ進められればと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○赤池座長

どうも説明をありがとうございます。

ただいま事務局から説明いただきましたように、本日取り扱う剤はグルホシネートとグルホシネートPですけれども、活性体のグルホシネートPも併せて検討するというところで、先に毒性までをそれぞれ見ていただきまして、その後で健康影響評価について見たらどうかということですが、先生方、こういった進め方でよろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。

多分、長丁場になろうかと思います。途中で休憩を入れてということで審議を行っていただきたいと思います。どうぞよろしく願いいたします。

それでは、続いて、説明をお願いいたします。

○町野専門職

そうしましたら、資料1-2をお願いいたします。グルホシネートのほうから御説明させていただきます。評価書の表紙の【事務局より】を御覧いただければと思います。今回はグルホシネートPのほうでさとうきびに係る適用拡大の申請がございまして、そちらに

関連する評価依頼が本年8月にございまして、評価をお願いするものとなっております。今回新たに下に記載されている追加試験がございまして、そちらについて御確認をお願いできればと考えておりますのと、グルホシネートにつきまして、ARfDの設定がまだございまして、そちらの御検討をお願いできればと考えております。

それでは、剤の概要を御説明させていただきます。お開きいただきまして、1-11ページをお願いいたします。用途としては、除草剤でございます。

化学名、分子式、分子量、構造式につきましては、記載のとおりでございます。

開発の経緯を御覧いただければと思います。グルホシネートはアミノ酸系除草剤でございまして、グルタミン合成酵素阻害によりアンモニアが蓄積し、植物の生理機能を阻害して殺草活性を示すと考えられているものでございます。グルホシネートに関しましては、光学異性体の混合物（ラセミ体）となっております。

続いて、ページをおめくりいただきまして試験の概要に入らせていただきます。まず、3行目でございますけれども、野村専門委員より、重複があるということで御指摘をいただきまして、重複部分を削除させていただいております。

続きまして、10行目をお願いいたします。動物体内運命試験でございます。今回、ニワトリを用いた動物体内運命試験が追加提出されております。初版審議の際に海外評価書を参照しまして評価がされてございまして、既に記載がございまして、19ページから20ページにかけての試験でございます。こちらは今回提出された報告書を参照いたしまして、ニワトリの品種ですとか、20ページの表10にございます各試料中の代謝物につきまして詳細が分かったところ、修正をさせていただいております。

また、12行目から14行目に主要代謝経路について今回記載させていただいております。前版まではページをお戻りいただいて（4）のヤギの試験、15行目に1文記載があるのみでございまして、今回、ニワトリと併せて20ページの12行目から14行目にまとめてはどうかということで御提案させていただいております。平塚専門委員から事務局案に御同意の御意見、篠原専門委員より確認の旨、コメントをいただいております。御確認いただければと思います。

動物体内運命試験につきましては、以上でございます。

○赤池座長

どうもありがとうございました。

そうしたら、まず、動物体内運命試験のところまで先生方に御検討いただきたいと思っております。まず、12ページ、野村先生から3行目、4行目のところで御指摘をいただいております。どうもありがとうございます。野村先生のコメントに基づきまして訂正いただいておりますけれども、これでよろしいでしょうか。

○平塚座長代理

はい。野村先生、どうもありがとうございました。結構です。

○赤池座長

どうもありがとうございます。

それから、その次ですけれども、ニワトリを用いた動物体内運命試験につきまして、19ページに追加されたということでございます。これにつきまして、その次の20ページ【事務局より】ということで先ほど御説明いただきましたけれども、ヤギの代謝経路とニワトリとを併せて、12行目から14行目までに記載を移したということでございます。平塚先生、これはよろしいでしょうか。

○平塚座長代理

平塚です。結構でございます。

○赤池座長

どうもありがとうございます。

あと動物に関しましては、ほかに何か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、ここまで終了させていただきます。

その次、植物体内運命試験につきまして、事務局から説明をよろしく申し上げます。

○町野専門職

そうしましたら、25ページの下からお願いいたします。植物体内運命試験でございます。今回、植物体内運命試験につきましては、新たに追加されたデータはございません。特段、試験に関するコメントも頂戴していないところでございます。

続きまして、31ページをお願いいたします。7行目から土壌中運命試験でございます。こちらに関しましても、新たに追加されたデータ等はございませんで、続きまして、33ページの水中運命試験、ページの下にあります土壌残留試験に関しましても同様でございます。

34ページをお願いいたします。3行目から作物等残留試験でございます。今回、作物残留試験につきましては、抄録に、評価書に未記載の作物がございまして、そちらの結果について別紙3に追記をしております。また、それに併せまして、グルホシネートの最大残留値に関する記載、8行目、9行目のところを修正しております。

それから、今回新たに畜産物残留試験が追記されておまして、35ページをお願いいたします。3行目からの畜産物残留試験でございます。まず、①ウシの試験ですけれども、試験設計としましては、原体と代謝物を餌に混ぜて投与している試験となっております。結果は記載のとおりでございますけれども、まず、乳汁中に関しましては、グルホシネートは0.03 µg/gが最大で認められておりますけれども、ほとんど定量限界未満という結果。代謝物Bに関しましては、全て定量限界未満という結果でございます。

臓器及び組織中におけるグルホシネートの最大残留値は、16行目から18行目に記載をしております。また、19行目から代謝物Bの最大残留値について記載をしております。代謝物Bのほうが少し多く残留しているような結果となっております。

25行目からニワトリの試験でございます。投与としましては同じくグルホシネートと

代謝物Bを混餌している設計となっております。

ページをおめぐりいただきまして、卵におけるグルホシネートの最大残留値、36ページの3行目から記載がございます。最大値としては0.07 µg/gでございまして、グルホシネートはほとんど定量限界未満という結果でございまして、代謝物Bに関してはいずれも定量限界未満という結果でございます。

臓器及び組織中における残留の記載、7行目からのパラグラフに記載をしております、こちらに関しましても代謝物Bのほうが多く認められるような結果となっております。

9行目と11行目に肝臓の定量限界の値を記載しておりましたけれども、平塚専門委員、篠原専門委員から、数値について0.11 µg/gではないかということで御指摘をいただいております。こちらは事務局で確認しましたところ、申し訳ございません、抄録のほうが間違っております、報告書で肝臓における定量限界値はいずれも0.10 µg/gとされていることを確認いたしましたので、評価書をそちらに合わせた記載とさせていただきます。御確認いただければと思います。

○赤池座長

どうもありがとうございました。

それでは、25ページの植物体内運命試験から37ページの毒性の前までということですが、先ほどと同様に、先生たちからコメントのあった部分、さらに追加のあった部分を中心に御検討いただきたいと思っております。

2. 植物体内運命試験については、追加されたデータはないということで、先生方からも特に御意見はございませんでした。こちらのほうはよろしいですね。

それでは、その次ですけれども、31ページから土壌中運命試験につきましても、追加されたデータはないということで、先生たちからもコメント等はいただいております。

その次の33ページからの水中運命試験も同様に追記等はないということで、それからあと、同じページの下のほうの5. 土壌残留試験につきましても特に追加されたデータはないということで、ここまで、先生方、よろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。

では、その次、34ページからになります。こちらのほうで追加された試験、それから先生方からもコメントをいただいているということでございます。

まず、34ページですけれども、事務局のほうから作物残留試験について2つ修正されたということと、それから、追記された部分の確認ということでいただいております、野村先生から、確認しましたが、問題ありませんという形で回答いただいております。こちらはこれでよろしかったでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○赤池座長

どうもありがとうございます。

そうしたら、ここまでよろしいですね。その次、6. 作物残留試験でございます。こちらのほうは今回一部追加された試験があるということで、追加がございます。

36ページですけれども、平塚先生、篠原先生から、11行目、肝臓の数値について御質問が入っております、事務局のほうで確認をしたところ、0.10というふうに報告書のほうで記載されていたということで回答をいただいております。

こちら、今日は篠原先生はお休みですね。平塚先生、これでよろしいですね。どうもありがとうございます。

あと、37ページ、推定摂取量は総合評価に移動ということになっております。

ここまで見ていただきましたけれども、これ以外に何か御追加、あるいはコメントいただけることはございますでしょうか。よろしいでしょうか。

どうぞ、清家先生、お願いします。

○清家専門委員

内容についてというわけではないのですが、この剤の特徴として、使われ方の特徴と言ったほうがいいかもしれませんが、組換え体に使われる例が多いというのが特徴で、それに関する代謝物が幾つか出てきているというところがある意味、この剤の特徴かなというところでは。

以上です。

○赤池座長

どうもありがとうございました。

ほかにいかがでしょうか。よろしいですか。

どうもありがとうございます。それでは、毒性の前までは御検討いただいたということで、次に、毒性試験のほうに入っていきたいと思っております。また事務局から説明をお願いいたします。

○町野専門職

そうしましたら、37ページの下ボックスの【事務局より】を御覧いただければと思います。今回、毒性試験に関しまして、まず、ARfDの設定を御検討いただくということでございまして、毒性所見の発生時期、用量等の追記を行っております。また、本剤の毒性プロファイルを考慮いたしまして、神経毒性に関連すると考えられる所見につきまして再度見直しをさせていただいております、記載のなかったものについて追記等を行っております。

また、今回追加の試験、急性毒性試験がございましたので、追記をした旨、それから、抄録に記載されております代謝物Zを用いた急性神経毒性試験についても評価書に記載しております。

また、ADIの設定根拠の試験でございますラットの慢性毒性/発がん性併合試験に関しまして、肝臓に毒性影響が認められていないことから、肝肥大ガイダンスに沿った見直しは

行っておりません。

こちらに関しまして、赤池専門委員から御了解の旨、頂戴しております。

38ページから試験のほうを御説明させていただきます。

まず、7. 一般薬理試験でございます。結果の概要につきましては、表31にまとめてございます。多元観察のマウスの試験の結果の概要を御覧いただければと思いますけれども、今回、所見がみられた用量と発現時期について脚注に記載をさせていただいております。こちらの試験に関しまして、400 mg/kg体重群の雌雄で刺激への反応亢進等が認められてございますので、ARfDのエンドポイントとする案とさせていただいております。こちらに関しまして、赤池専門委員、佐藤専門委員、豊田専門委員、久米専門参考人より御同意の御意見を頂戴しております。御確認いただければと思います。

続きまして、40ページをお願いいたします。急性毒性試験でございます。結果につきましては、表32におまとめしております。まず、ラットの試験でございます。LD<sub>50</sub>につきまして、1,500から2,000という結果となっております。観察された症状について記載をさせていただいております。投与量が少し高めの設定となっておりますけれども、41ページの上の試験のほうで、症状が認められない無毒性量について、雄では630、雌では1,000で取れているところでございます。

また、追加の試験といたしまして、その下、ラットを用いた試験を追加しております。こちらの試験は症状及び死亡例なしという結果でございます。LD<sub>50</sub>は2,000超という結果でございます。こちらの試験に関しまして、用いた検体について脚注に御説明を入れさせていただいております。該当は44ページの3行目でございますeという脚注でございます。こちらの投与量や結果の値はその検体そのものの重量の結果となっておりますので、そちらが分かるように脚注のほうに記載させていただいております。

42ページにお戻りいただきまして、続いてマウスの試験でございます。こちらのLD<sub>50</sub>はラットより少し低めでして、400ぐらいの値となっております。症状も記載のとおりでございます。

2つ目のNMRIマウスの所見で、シュトラウプ反応というところを網かけにしてございますけれども、こちらは赤池専門委員より御質問いただいております。44ページのボックスをお願いいたします。こちらはストラウプ挙尾反応ではありませんかという御質問をいただいております。報告書を確認しましたところ、原語としましては”Straub phenomenon”とされてございまして、抄録にも「シュトラウプ現象」と記載がされておりました。初版の審議の際にもこちらの所見について少し御説明がございまして、当時の専門委員から挙尾反応であるということが説明されておりました。評価書の記載が今の記載となっているところでございました。御確認いただければと思います。

続きまして、43ページをお願いいたします。一番上のイヌの試験でございます。今回追加された試験となっております。投与量350と400 mg/kg体重で実施されておまして、どちらも症状が認められております。

こちらは佐藤専門委員から、死亡例のところにつきまして、肉眼所見が投与の影響の可能性として記載されていましたが、記載の必要はないですかということで、死亡例にみられた肉眼所見を追記いただいております。死亡例で認められた肉眼所見に関しましては、非特異的な死亡、変化につきましては記載をしていないような整理をしておりますけれども、こちらの所見につきまして、そういうものではないかどうか確認をお願いできればと考えております。よろしく願いいたします。

44ページをお願いいたします。一番下の吸入のラットの試験は今回追加したものでございます。こちらの試験に関しまして、検体について、先ほどの急性経口の試験と同様でございましたので、7行目に脚注を入れさせていただきます。

続きまして、45ページの4行目をお願いいたします。急性神経毒性試験、ラットの試験でございます。まず御説明させていただきたいのですけれども、6行目の有効成分換算というところに脚注を付させていただきます。こちらに関しまして、脚注を御覧いただければと思います。今回、各試験、これ以降の反復投与の試験も含めて確認しましたところ、先ほどの今回追加された急性毒性試験のものと同様に、今回有効成分換算という形で括弧書きにさせていただきます。以降そのような形で記載整理させていただきますので、御承知おきいただければと思います。

それでは、試験の中身について御説明させていただきます。ラットの急性神経毒性試験でございますけれども、神経病理組織学的検査は実施されていない旨、7行目、8行目に記載しております。

9行目から試験の結果でございますけれども、500 mg/kg体重投与群の雌1例で、一般状態観察とFOB検査で所見が認められておりますので、そちらの記載を入れております。

こちらの所見に関しまして、ARfDのエンドポイントとする案とさせていただきますけれども、雌10例中1例で認められた所見であるということもございましたので、扱いについて御検討を事前にお伺いしておりました。こちらに関しまして、先生方からは、ARfDをエンドポイントとする案として御同意の御意見をいただいております。まず、藤本専門委員からは、1例のみですが、2、3日目と持続していることから投与の影響と考えるべきかと思っておりますという御意見。それから、赤池専門委員からは、1例でみられた所見ですけれども、はっきりとした行動変化が観察されていますので、毒性所見として取り扱ったほうがよいという御意見。それから、佐藤専門委員からも、1例であっても顕著な一般状態観察所見があるのであれば拭うことはできないと思っております、今のままでよいと思っておりますという御意見をいただいております。豊田専門委員、久米専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

続きまして、その下、7行目の急性毒性試験、ラットのもう一つの試験でございます。こちらの11行目、病理組織学的検査における結果を追記させていただきます。

続きまして、47ページをお願いいたします。急性遅発性神経毒性試験でございます。こちらは原体のところ、脚注で、検体の用量である旨記載を入れております。また、7行

目は先ほどの(3)急性神経毒性試験と同様に、結果について記載を入れております。

続きまして、13行目から代謝物Zを用いた急性神経毒性試験、ラットの試験を2本記載しております。結果としましては、いずれも1,000 mg/kg体重を無毒性量とする結果としております。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ます。よろしくお願いいたします。

○赤池座長

どうもありがとうございます。

それでは、毒性の最初から御検討いただきたいと思います。

まず、37ページに【事務局より】ということで、先ほど説明していただいたとおりですけれども、まず①として、ARfDの設定のためにということですが、毒性所見の発生時期、用量等の追記を行ったということで、それから、神経毒性に関連する所見についても再度見直して、記載のなかったものについて追記しているということで、先ほど説明いただいたとおりです。

あと、急性毒性試験、ラット及びイヌで新たに提出されたので記載しているということで、あと、ADIの設定根拠試験であるラットを用いた慢性毒性試験につきまして、肝臓に毒性影響が認められないということから、肝肥大ガイダンスに沿った見直しは行わなかったということでございます。

この3つの点につきまして、先生方、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す。

それでは、38ページから、主に追加、修正等のあった部分について、先生方のコメントを中心に御検討いただきたいと思います。

まず、39ページですけれども、【事務局より】ということで、マウスの一般状態観察試験において400 mg/kg体重群の雌雄で刺激への反応亢進等が認められたことから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、先生方から了解、同意という御意見をいただいておりますけれども、この点はよろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○赤池座長

どうもありがとうございます。

それでは、その次でございますけれども、40ページから先ほどのとおり追記がされているということでございます。

ちょっと飛んでいただきまして、44ページを御覧いただけますでしょうか。まず、私のほうから、ストラウプ現象というのが書かれていたものですから、私自身は薬理の立場でストラウプ挙尾反応という言い方が慣れていたものですからコメントを書いたのですけれども、前回検討されてこの用語で書かれているということですので、このとおりで結構か

などと思います。ほか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。

もう一つ、佐藤先生から、43ページのビーグル犬の雌雄350 mg/kg 体重以上で死亡例というところの記載についてでございますけれども、肉眼所見が投与の影響の可能性として記載されていましたが、必要ないでしょうかという御質問をいただいています。佐藤先生の御質問に従って、消化管云々という形で肉眼所見が書かれていますけれども、先ほども事務局から御説明いただきましたように、死亡した際の所見は一般症状等で現れたものについては今まで記載していなかったということで、そうではなくて、この剤に特異的な影響かどうかを御検討いただきたいということですので、いかがでしょうか。特にこの剤に非常にメカニズムに基づいて現れた変化というわけではないように思いますけれども、佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

佐藤です。追加された試験ということでこの報告書を確認いたしましたところ、そのような記載がありまして、被験物質投与の影響であろうと、その他の被験物質の影響でないものと区別して書かれておりましたので、必要ないのかなと思って追加したわけですが、特にこだわりがあってというわけではございません。

この手の変化が真にこの薬剤の影響であるのか、それとも死戦期等の影響であるのかというのは、急毒ではよくある変化というか、よくみられる変化でもありますから、分かりづらいところではありますけれども、その報告書に書いてあるオーサーの趣旨にのっとってということなので、私としては消していただいても構わないというところです。

○赤池座長

どうもありがとうございます。難しい判断かもしれませんが、毒性のプロファイルとして記載したほうが良いということでしたら入れたほうが良いと思うのですが、この剤、特にこれは死亡した場合ですので、死亡した後の所見ということになりますので、ここに書かれている所見については本剤の毒性プロファイルと直接関係するものではないのかなと私は思って見ておりました。そういう見方からすると、書かなくてもいいのではないかというふうに、これは座長としてではなくて一専門委員として見た場合に感じて見ておりましたが、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

佐藤です。それで大丈夫です。一般に出血性内容物とかがあった場合は胃若しくは上部消化器官に出血性の病変があったという証拠ではありますので、この剤がもし出血傾向を起こすような剤であれば記載は必要かなと思いますけれども、全体を読んだ限りでは神経症状、体重減少、そのようなところが主な毒性ということなので、死亡例ということもあり、削除で構いません。

○赤池座長

ありがとうございます。

あと、豊田先生、挙手していただきましたけれども。

○豊田専門委員

豊田です。おおむね今の議論に同意なのですが、この実験ですと8匹中7匹が死亡か安楽死ということになっていますので、なかなか死戦期の変化と区別がしがたいように私も感じました。今まで肉眼所見というのはARfDの根拠として使ったことはあまりないと思うので、あえてそれを載せたりすると、逆にこの剤に特異的なものと判断したように受け止められかねないので、区別が難しいのであれば削除というか、載せなくてもいいのかなと私も思いました。

以上です。

○赤池座長

どうもありがとうございます。

浅野先生、よろしくお願いします。

○浅野委員

どうも御議論ありがとうございます。今、毒性の先生方から出された意見が全てですので、私も全くアグリーで、この剤の特徴を示すものでもないと考えますので、所見としては削除ということが適切ではないかと考えます。

以上です。ありがとうございます。

○赤池座長

どうもありがとうございます。

それでは、ここにつきましては、削除といいますか、追記しないという表現のほうがいいのかもかもしれませんけれども、元のままということで取り扱わせていただきます。ただ、重要な御議論をいただきましてよかったかなと思います。どうもありがとうございます。

森田先生、お願いします。

○森田専門委員

森田です。ありがとうございます。

今のところのLD<sub>50</sub>値の数値の書き方なのですが、「350>」となっているので、これはこういう表記でよかったのでしたっけ。大小記号が数字の後に来るのは初めて見た気がするのでちょっと確認なのですが、御検討をお願いいたします。

以上です。

○横山課長補佐

事務局でほかの評価書を確認いたしまして、350未満ということになるかと思っておりますので、確認いたします。すみません。ありがとうございます。

○森田専門委員

了解です。

○赤池座長

どうも御指摘ありがとうございました。そうしましたら、ほかの評価書を確認いたしま

して、もし違うようでしたら、合わせた記載にするようお願いいたします。それでよろしいですね。どうもありがとうございます。

ほかにございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、先に進めさせていただきます。

その次が46ページ【事務局より】のボックスですけれども、500 mg/kg体重の雄1例で認められた所見ということ、これは急性神経毒性試験のラットの所見になります。まず、その一般状態とFOBの観察結果を記載したということ。それから、1例だけですけれども、著明な変化も出ているということを確認いただきまして、委員の先生方からは、1例ではあるけれども、毒性と取るということ、ARfDのエンドポイントとするということ御了解いただいています。これにつきまして、毒性の先生方、よろしいですか。

(同意の意思表示あり)

#### ○赤池座長

どうもありがとうございます。それでは、このような取扱いとさせていただきます。

あとは、先ほどの説明があったとおりの追記がそれぞれされているということで、これで急性毒性試験の部分まで行ったということですね。

ここまで毒性の先生方、あるいはほかの先生も何かございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、続いて、事務局から説明をお願いいたします。

#### ○町野専門職

そうしましたら、48ページをお願いいたします。13行目の【事務局より】を御覧いただければと思います。事前に2点お伺いしておりまして、1点目でございますけれども、まず、混餌で行われた反復投与試験におきまして投与初期に認められた体重増加抑制につきましては、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ことから、ARfDのエンドポイントとしない案とさせていただいております。こちらにつきましては、先生方から御同意の御意見を頂戴しております。

また、②につきまして、今回、ARfDに関するところでポイントとなるところでございまして、亜急性毒性試験と慢性及び発がん性試験、その他の試験におきまして、グルタミン合成酵素活性に関する測定項目ですね。酵素活性とアンモニア濃度、グルタチオン濃度などが測定されておりまして、そちらが分かるように各試験に記載をさせていただいております。

そのうちグルタミン合成酵素活性につきましては、過去の審議におきまして低下が認められているのだけれども、活性低下が認められた臓器において病理組織学的検査の所見が認められないとの理由から、毒性所見とされていないような整理がされております。一方で、海外の評価を見ますと、脳のグルタミン合成酵素活性阻害については毒性影響と判断

されているケースもございます。参考としまして、次のページのボックスの中の下のところにJMPRとEPAの評価の扱いについて記載させていただいております。今回、ARfDを検討いただくに当たりまして、脳のグルタミン合成酵素活性阻害をARfDの設定根拠としている海外評価機関もございますので、神経症状の発現用量との関連性も含めて、脳のグルタミン合成酵素活性阻害の扱いについて御検討をお願いできればと考えております。

それに関しまして、参考資料といたしまして机上配布資料2を御用意させていただいております。A3の大きな表となっているものでございまして、こちらは各試験で得られましたグルタミン合成酵素活性の測定値についてまとめたものでございまして、対照群を100%としたときの比率について、各投与群の結果をまとめております。

また、赤字にしておりますところが統計学的に有意差があるところ、それから、太字で載せておりますところは、JMPRのほうで脳の活性阻害について10%以上の阻害を毒性のマーカールとしているような評価もなされておりますので、そちらを参考となるように太字とさせていただいております。

ページ番号を振っていなくて大変恐縮なのですが、まず1ページ目から原体のラットの試験についてとなっております、2ページ目もラットの試験、それから、3ページ目にマウス、イヌの試験、代謝物Bに関する試験となりまして、4ページ、5ページ目は代謝物Zを用いた試験の結果をそれぞれまとめさせていただいております。こちらを各試験の内容と併せて御覧いただきながら、その神経症状との関連等を含めて御議論をいただければと考えております。また、JMPRの評価で引用されている論文といたしまして、机上配布資料3と机上配布資料6という形で御用意させていただいておりますので、こちらも御覧いただきながら御検討をお願いできればと考えております。

まず、事前にいただいた御意見を御紹介させていただければと思います。赤池専門委員からは、脳のグルタミン合成酵素活性阻害は、アストロサイトのグルタミン酸、GABAなどの神経伝達物質の代謝に影響を与え、行動上の変化を生じる場合もありますという御意見です。本剤の場合、高用量で酵素阻害が生じていますが、それに起因すると思われる行動上の変化は観察されていないようです。JMPRでは、8 mg/kg体重/日、28日間投与で8%程度の酵素活性が生じて、歩行運動量増加が生じたことから、両者を関連づけて毒性としているようです。ただ、この程度のグルタミン合成酵素が行動上の変化を生じるほどの脳機能変化を引き起こすとは考えにくいです。病理学的所見や酵素阻害に関連すると考えられる行動変化が伴わない場合は毒性としなくてよいと考えます。しかし、JMPRやEPAの判断も無視できませんので、調査会で検討いただきたいと思っておりますと御意見いただいております。

続きまして、藤本専門委員からは、過去の審議では、グルタミン合成酵素活性の低下については、検体投与の影響ではあっても、毒性影響ではないとしているようです。その論理に沿えば、グルタミン合成酵素活性の低下は、ARfDのエンドポイントとしないことになると思いますという御意見をいただいております。

また、佐藤専門委員からは、グルタミン合成酵素活性に関するものと神経症状との関連づけについては難しいのではないかと御意見を頂戴しております。ただし、EPAとJMPRの脳のグルタミン合成酵素活性阻害についての見解は的を射ているように思いますと御意見いただいております。

また、豊田専門委員からは、抄録を見る限り、グルタミン合成酵素活性阻害と神経症状の発現を結びつけるデータは少ないように思いますという御意見。

それから、久米専門参考人からは、御提示いただいた論文、机上配布資料3の論文でございますけれども、こちらからは脳における病理組織学的所見が認められない程度のグルタミン合成酵素活性阻害においては、ほかの代償機構によりグルタミン、グルタミン酸、アンモニアレベルを大きく変化させることはないことが示されているということで御意見をいただいております。そのため、グルタミン合成酵素の阻害活性のみでなく、病理組織学的所見と各種脳内濃度を適宜検証し、毒性の指標にするのが望ましいと考えますと御意見を頂戴しております。これから各試験の説明をさせていただきますので、そちらとも併せまして御議論をお願いできればと思います。

各試験の内容に入らせていただきます。49ページをお願いいたします。2行目の90日のラットの①の試験でございます。肝臓のグルタミン合成酵素活性阻害が測定されておまして、そちらを記載しております。

続きまして、50ページの19行目から(2)ラットの90日の②の試験でございます。こちらは(1)よりも高い用量で実施されているものでございます。結果としましては、表37にまとめてございまして、こちらで認められております所見に関しまして、前版までの記載は主に海外評価書の記載に基づいたものと考えられておまして、報告書を確認いたしまして、統計学的に有意な増加が認められた所見を投与群ごとに分けて整理させていただいております。また、それと併せまして、雄で認められた縮瞳に関しましては、10,000 ppm投与群におきまして統計学的有意差は認められていないのですけれども、投与期間を通して散見されていることから、検体投与による影響とする案とさせていただきます。こちらにつきまして、先生方からは御同意の御意見を頂戴しております。

また、②としまして、一般状態観察とFOBで認められた毒性所見に関しまして、週ごとの集計結果でありまして、詳細な発現時期が不明であることも踏まえまして、ARfDのエンドポイントにはしない案とさせていただきます。こちらにつきましても、赤池専門委員、藤本専門委員、豊田専門委員、久米専門参考人から御同意の御意見を頂戴しております。御確認いただければと思います。

続きまして、その下がマウスの試験①、②としまして2本ございまして、17行目の(4)の②の試験でございます。こちらは表41に結果をおまとめしております。こちらの所見に関しまして、認められた所見と発現時期について記載をさせていただきます。こちらでも一般状態観察で認められた症状につきまして、週ごとの集計結果であるということから、詳細な発現時期が不明であることから、ARfDのエンドポイントとしない案として御

提案させていただいてございます。こちらにつきましても、赤池専門委員、藤本専門委員、豊田専門委員、久米専門参考人より御同意の御意見を頂戴しております。

続きまして、ページをおめくりいただきまして、(5) イヌの90日の亜急性毒性試験でございます。こちらとしましては、肝機能の指標としてBSP、腎機能の指標としてPSP排泄速度が測定された旨と結果について記載をしております。

12行目のところに体重増加抑制の発現時期を記載しております。

続いて、吸入の試験、経皮の試験が続きまして、55ページの下をお願いいたします。(9) としまして亜急性神経毒性試験でございます。こちらにつきまして、脳と肝臓、腎臓のグルタミン合成酵素活性が測定されておりました、結果としては4行目からのパラグラフに前版まで記載がございまして、そちらを修正しております。

13行目のところ、病理組織学的検査の結果について記載をしております、17行目のところ、亜急性神経毒性は認められなかったというふうに修正させていただいております。

続きまして、(10) (11) については、L体を用いた試験を参考資料とさせていただいております。これ以降は代謝物の試験、代謝物B、F、Zを投与した各試験が記載されておりました、各試験、検体摂取量の記載がございませんで、そちらを記載させていただいたのと、それから、グルタミン合成酵素活性が測定されていればその旨を記載させていただいております。

59ページと60ページの(18) (19) の代謝物Zを用いたマウスとイヌの試験でございます。こちらのグルタミン合成酵素活性阻害に関しまして、佐藤専門委員から、脳については考慮すべきかどうかということで御意見を頂戴しておりますので、全体のグルタミン合成酵素活性の扱いと併せてこちらを御確認いただければと考えております。

亜急性毒性試験につきましては以上でございます。よろしくお願いいたします。

○赤池座長

どうもありがとうございました。

それでは、亜急性神経毒性自体は49ページの10. 亜急性毒性試験から始まっておりますけれども、48ページの【事務局より】というボックスのほうから見ていただきたいと思っております。メカニズムも含めまして、重要なポイントになるのかなと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

事務局からの問いといたしましては、まず①として、混餌で行われた反復投与試験における投与初期に認められた体重増加抑制について、こちらのほうは摂餌忌避の可能性が考えられることから、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたということで、こちらにつきましては先生方から了解、同意ということで回答いただいております。まず、こちらのほうは先生方、よろしいですね。

どうもありがとうございます。

どれも慎重に行っているわけですがけれども、慎重に見ないといけないところが②の部分です。この剤の主要なメカニズムでありますグルタミン合成酵素活性阻害という点につき

まして、取扱いをどうするかということでございます。前回、先ほど説明していただいたとおりですけれども、【事務局より】の真ん中、②の中ほどにもありますように、過去の審議においては活性の低下がみられた場合に臓器に病理組織学的な変化が認められない場合には毒性所見とは取らなかったということでございます。ただ、一方で、49ページの参考というところでは、ボックスの下のほうになりますけれども、JMPRとEPAの両者はグルタミン合成酵素活性阻害について懸念あるいは毒性と取るという判断をしているということが書かれております。

これにつきまして、先生方の御意見を伺ったところでございます。これは色々と先生方から御意見いただきまして、先ほど説明いただいたとおりですので、もう一度読み上げることはいたしませんけれども、恐らく基本としては、まずこの剤ですが、私の理解が間違っていないければ、末梢投与した場合に直接この剤が脳に入るとは非常に少ないのではないかと考えられます。もちろん絶対入らないということとは言えませんが、実際に先ほど御紹介いただきましたJMPRで引用されている机上配布資料3の論文でも、脳に対する直接作用を見るときには脳室内投与を行って検討をしております。ということです、末梢投与した場合にグルタミン合成酵素活性の低下が観察されておりますけれども、もちろんある程度の量が脳に入って酵素活性阻害を直接示している可能性を否定はできませんけれども、間接的に何らかの形で酵素活性低下を示しているということもかなり考えられるのではないかとというのが私自身のこういった論文を拝見したところでの考えです。

その上で、これは私が改めて説明するまでもないことですが、植物と異なりまして、動物の場合、これは臓器を問わず、もちろん脳でもですが、アンモニアあるいはグルタミン酸からグルタミンをつくる酵素ですけれども、この経路以外にも、例えばアンモニアの代謝経路、あるいはグルタミンの合成ということは色々行われていますので、植物においてみられるような非常に強い生理的な変化、毒性の変化というのは哺乳類ではかなりみられにくい状況であると思われまして。

そういったところから、グルタミン合成酵素の阻害についてどう考えるかということでございますけれども、すみません、先に私が色々と考えといたしますか前提条件みたいなものをお話しいたしましたが、いかがでしょうか。前回、確認評価第二部会で御検討いただいたときは、病理組織学的な変化等がない場合には酵素の阻害あるいは活性低下だけでは毒性としないという判断であるということ、それを考えるかどうかということになりますけれども、毒性の先生方から何か御意見いただくと幸いです。

佐藤先生、お願いいたします。

○佐藤専門委員

組織学的変化があるなしに関する事柄でございますけれども、特に脳なんかは神経症状があっても脳に組織学的変化がないということはよくあることでして、特に慢性毒性ぐらいになってきますと、脳の神経障害が出るとき、組織学的にみえるときは投与初期であって、

だんだん慢性化すると組織学的に変化がみられなくなるというのは一般的に知られていることです。なので、その他の理由は色々同意できるところがたくさんあるのですけれども、脳に組織学的変化がないから云々という結論づけは一概に当てはまらないかなという気はします。

以上です。

○赤池座長

どうもありがとうございます。私もそのとおりだと思います。ただ、組織学的な変化があれば当然毒性と取るということになりますけれども、そういう意味で、神経症状がどうかという点が非常に重要になってまいります。

後でまた出てまいりますけれども、イヌの28日間投与の実験がJMPRのほうで引用されていて、それが机上配布資料3となっております。こちらを私も拝見したのですけれども、先生方、お手元で見られますでしょうか。「GLUFOSINATE AMMONIUM—SOME ASPECTS OF ITS MODE OF ACTION IN MAMMALS」という論文でございます。こちらがJMPRで引用されていて、彼らが色々考えるときの根拠になった論文だと私は解釈しております。これで見える限り、神経症状と言えるのかどうか分かりませんが、まず、イヌの28日間の試験で、467ページにイヌの一般症状の変化と組織学的な変化がまとめて記載されています。先生方、御覧になれていますでしょうか。

Table 5ですけれども、まず、一番上がFood consumption、次がBody weight gain、その次がIncreased gait activityということで、こちらのほうで歩行活動量の変化を見ております。これは観察された件数をパーセント表示しているようなのですけれども、投与量ゼロのコントロールが18.3に対して、8 mg/kg体重/日でMalesで26.4、Femalesでも同じ数字で26.4ということで、8%程度になるのでしょうか。発生率が増えているということになっています。私の見方が間違っていない限り、これがある種の神経症状として捉えられているのかなと。それ以外に特に目立った変化はないようです。

もし、私の見方が間違っていなければ、少なくともこの程度の歩行活動量の変化というのは、グルタミン酵素の活性低下と結びつけて考えるのは、分からないと言ったほうがいいのですけれども、少なくともその結果としてこういったことが起こったとはなかなか考えづらいと思います。酵素活性の変化というのは現れていますけれども、先ほど佐藤先生も御指摘になりましたが、脳の組織学的な変化があまり起こっていないと同時に、神経症状としても特にこの剤のメカニズムと結びつけてははっきりと特定できるような症状は出ていないのではないかと考えられます。私の見方で合っているのかも含めてですけれども、この辺はいかがでしょうか。

豊田先生、どうぞ。

○豊田専門委員

豊田です。解説いただきましてありがとうございました。

私は、机上配布資料でグルタミン合成酵素阻害にまとめていただいた表を主に見ていた

のですけれども、そこだとラットのデータがかなりたくさん載っているのですが、その表を見る限り、神経症状が出ているのは最初のページの14.(3)の試験の高い用量の群だけなのですね。ラットでグルタミン合成酵素活性を測った試験の中で神経症状がみられているのはこの試験だけなのですね。その中で神経症状がみられた一番低い用量である200 mg/kg体重の群があると思うのですけれども、その群の脳のグルタミン合成酵素の活性は94%とかであって、10%未満しか下がっていないのです。一方で、ほかの試験、例えば上から2つ目の10.(9)5週間亜急性神経毒性試験ですと、200 ppmの用量で投与した群だと、脳では活性が25%程度落ちているけれども神経症状は出ていないという結果が得られていて、少なくともラットの場合では神経症状の発現とグルタミン合成酵素の活性があまりリンクしていないというのが私の見ていた印象でした。なので、少なくともラットに関しては、あまりそこを結びつけるのは難しいのではないかなと思ったのが私の考えです。

先生御説明いただいたとおり、イヌの試験で測ったのはその試験1つしかないみたいなののですけれども、ここで8 mg/kgでかなりのグルタミン合成酵素の活性阻害があって、部位によっては50%以上下がっていて、最終的には僅かだけでも歩行の亢進があるということなので、ここは本当に結びついているかどうかというところが問題になるかなと思っていたのですけれども、今の先生の御説明を聞く限りでは、程度としても非常に僅かであるし、そんなに結びつかないのではないかなということなのかなと思いました。

ひとまず以上です。

○赤池座長

どうもありがとうございます。

佐藤先生、お願いいたします。

○佐藤専門委員

赤池先生と豊田先生の見解、グルタミン合成酵素活性の低下と神経症状がそれほどリンクしないというか結びつかないというお考えにはアグリーです。

なぜEPAとかがこういう見解を出してきているかということをも自分なりに想像したときに、脳のグルタミンの低下が、例えば神経症状とかそういうものではなく、形質的変化とかではなく、統合失調症の際にはグルタミン量が低下して、神経伝達物質になり得るものですので、そういうことを懸念して、目に見える神経症状とかではないものを懸念してのことということはないでしょうか。ヒトに外挿する場合というところで、いかがでしょうか。

○赤池座長

確かにグルタミンはグルタミン酸とGABAですね。それぞれグルタミン酸は興奮性の神経伝達物質で、GABAは逆に抑制性の神経伝達物質ですけれども、その重要な材料になりますので、グルタミンの量が減るということが神経伝達物質に変化を及ぼす可能性はあると思います。ただ、問題は、グルタミン酸にしてもGABAにしても幾つかの合成経路を経るはずで、グルタミンが低下したからといって直ちにグルタミン酸とGABAの機能が

変化するかというと、なかなか考えづらいと思います。ただ、慢性的にずっと、それこそ年単位で続いたような場合に、先生がおっしゃる統合失調症のような慢性的な疾患の場合に影響がないかということ、それはやはり懸念があると言わざるを得ないのではないかと思います。

ただ、私が見た限りでは、私自身も統合失調症関係の研究をしたことがございますけれども、こういう言い方が妥当なのかどうか分かりませんが、漠たる不安はある。ただ、ここがこうなってこういうふうになるから、こういうメカニズムで危険だというようなところまでの指摘はないし、できないのではないのかなと考えます。

そういう意味では、確かにJMPRにしても、EPAにしても懸念を表明していますし、私たちがグルタミン合成酵素の阻害について全く無視していいというわけではありませんけれども、ただ、今出されているエビデンス、少なくとも手元にあるエビデンスから見る限りにおいては、それこそ最初に佐藤先生が御指摘されたように、その結果として出たと思われるような非常にはっきりとした何か危険な神経症状が出ているとか、あと、見にくいのかもしれませんけれども、何らかの形で脳の病理組織的な変化が出るとか、何かはっきりとしたそれに伴う変化が出ない限りは、この酵素の阻害だけでもって、あるいは活性低下ですね。脳の場合には恐らく活性低下であって、直接の阻害ではないと思いますけれども、そういうことをすぐに毒性として捉えることはしなくてもいいのではないかなと思います。最後の結論まで言っただけではいけなかったのかもしれませんけれども。

どうぞ、浅野先生、お願いいたします。

○浅野委員

赤池先生、すごく分かりやすい解説をありがとうございます。様々な酵素活性阻害、酵素を阻害するような物質はありますけれども、例えばアセチルコリンエステラーゼを阻害する農薬は多いわけなのですが、そういうものと違って、何%阻害したらこの物質でどういう毒性徴候が出てくるのだろうかというのは、今のところそういうエビデンスがないと考えてよろしいのですか。症状又は病理も含めて所見があつてこそ、毒性と判断できるような気がするのですけれども、この酵素阻害というのはどれぐらいで毒性につながるという、何かそんなエビデンスがもしあれば教えていただきたいのですけれども、お願いいたします。

○赤池座長

まず、アセチルコリンエステラーゼとは全く同じには比較できないと思います。といたしますのは、アセチルコリンエステラーゼというのはシナプス終末に遊離されたアセチルコリンを直ちに分解する、それもミリ秒単位でほぼ100%分解するという酵素です。ですから、この酵素の活性を阻害しますと、当然ですけれども、非常に激しい生理的な変化、薬理的な変化が直ちに現れるというものですので、そういったことで色々な議論を経て、1つの目安として20%ということで酵素活性そのものを毒性としております。

それに対しまして、グルタミン合成酵素の場合は、あくまでグルタミンの合成に係る、

あるいはニューロトランスマッターとしてはグルタミン酸やGABAの合成のほうに係るものですので、極端な言い方をすると、どの程度抑えたら変化が出るかというのは、特に哺乳類の場合は色々な経路が存在しますから、どれ以上あったら毒性と捉えるというのは難しいといえますか、逆に言うと、単独では非常に毒性が出にくい酵素ではないかと。つまり、この酵素が阻害されたからといって直ちに毒性が出るというものではないと考えます。少なくともアセチルコリンエステラーゼとは全く同一視できないといえますか、同じ土俵にあるとは言い難いです。

いかがでしょうか。

○浅野委員

どうもありがとうございます。

○赤池座長

変な言い方ですけども、アセチルコリンエステラーゼのようなちょっと阻害したら峻烈な作用が出るものでも20%阻害ということで毒性と取ることにしていますので、この酵素で例えば10%の阻害を毒性と取るというのは非常に理不尽な感じがします。確かにこの辺りで統計的な変化が出てくるということは事実ですけども、ただ、少なくとも私個人の見解としては、有意な活性低下が現れたからといって直ちに健康影響を懸念するような形で毒性が出ることはないのではないかと考えます。非常に長い期間投与して、しかも慢性疾患への影響となるとこれは否定することはできませんけれども、ただ、これは実証するのが難しいですし、はっきり言って分からないというふうに言わざるを得ないと思います。

いかがでしょうか。この剤のメカニズムを考える上でも非常に重要な点ではありますけれども、やはり1つは植物と動物とで大分このグルタミン合成酵素の位置づけが違っていると、特にグルタミン酸を合成すると同時に、逆に言うとアンモニアを代謝していくという位置づけにもなっているかと思えますけれども、大分違っていると。植物はこれに大分依存していますけれども、例えばアンモニアの代謝ということに関しては、この酵素は臓器を問わず哺乳類では一部の経路にしかすぎないということもございます。

もしよろしければ、今までの繰り返しになるかもしれませんが、1つ私のほうから提案させていただきたいと思いますが、脳のグルタミン合成酵素の低下につきましては、それに伴って明確な神経症状、あるいは病理的な変化、行動変化といった病理的な毒性所見を伴っていた場合には、しかも、それが酵素の活性低下と結びつくことが懸念される場合には毒性とする必要があると思われそうですが、少なくともそういった明確な結びつきがない酵素阻害ということだけで判断することはしないということにしたらいかがかと思えますけれども、いかがでしょうか。御意見をいただければと思います。

どうぞ、藤本先生、よろしく申し上げます。

○藤本専門委員

藤本です。メカニズムについて考えたときに、先ほど赤池先生が紹介されたラットの論

文についてですけれども、実際に相関はしているわけですね。つまり、有意ではないけれども歩行のアクティビティーが上がっているときにグルタミン合成酵素の低下は有意に起こっている。ですから、相関しているけれども、メカニズムを考えたときに因果関係があるようには思えない。また、ラットでは全くそこには相関関係も因果関係もないように見えるわけで、そうしたこと全体を考えたとき、グルタミン合成酵素活性の低下を指標に毒性判断をするというのは現在の知識ではできないというふうに理解したのでよろしいでしょうか。

○赤池座長

どうもありがとうございます。まさにそのとおりです。ラットでは豊田先生が御紹介いただいたように相関がないということで、イヌの場合に、確かにグルタミン合成酵素活性の低下と歩行活動の僅かなと言ったら言い過ぎですけれども、少ない上昇が同じ投与量で起こっているということですが、これを結びつける必然性はないように私は考えます。

どうぞ、田中先生、お願いします。

○田中専門委員

田中でございます。毒性の分野ですけれども、神経薬理なので赤池先生の御専門だと思いますので、赤池先生の御意見に同意しているのですけれども、イヌでも用量相関は認められないで歩行が上がっていると思うので、それほど大した問題ではないというのは完全に同意なのですが、JMPRとEPAで、JMPRのほうは10%以上になったら潜在的な有害影響のマーカースとするというのは根拠がよく分からないですし、EPAのほうは重大な懸念は書いてあるけれども、これをエンドポイントとするかどうかというのは判断が書いていないので、日本というか、こことしては、エンドポイントとするかどうかというのはパーセンテージで取るのか、それとも行動所見とか神経影響が出ていないなら取らないのかというのは、どちらにされるのかを決める必要があるのではないかと思います。

以上です。

○赤池座長

どうもありがとうございます。そういった点では、やはり単独では私は取る必要はないのではないかと思います。行動、神経症状の変化を明らかに伴っている場合には考慮するという事かなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○田中専門委員

田中です。僕自身としては、ARfDのエンドポイントとする必要はないというふうに、赤池先生もそうお考えだと思いますけれども、それに同意しておりますが、海外の例でこれを実際に懸念するとかいうのは分かりましたけれども、これを毒性だと言っているのか、エンドポイントとしているのかどうかというのはどうなのでしょう。

以上です。僕はしないほうに同意しているのですけれども。

○赤池座長

どうもありがとうございます。この点、私の理解では、EPAは懸念しているけれども、

エンドポイントとはしていないと。JMPRは潜在的な有害影響のマーカースとするということになっていきますので、エンドポイントとしているのですかね。ちょっと確認したいのですけれども、これは事務局のほうに振ってよろしいですか。

○横山課長補佐

海外の評価なのですけれども、評価書案の89ページからを御覧いただければと思います。まず、JMPR、2012年の評価ですけれども、ADIと、ARfDはおめぐりいただいて、こちらに記載されているものなのですが、この試験は評価書案ですと78ページの14. (1)の試験です。投与量は0、1、8 mg/kgなのですけれども、8 mg/kg体重で歩行異常とグルタミン合成酵素活性の阻害が出ておりまして、この用量をエンドポイントにしているというものです。また、EPAのほうはcRfDですので、ADIのほうになるのですけれども、こちらは各種試験の総合評価でグルタミン合成酵素活性阻害のあった用量を考慮して、3行目から説明を書いておりますが、その他の変化と併せてADIのエンドポイントにしているというような状況になっております。

○赤池座長

どうも説明をありがとうございます。ですから、単独で、この酵素阻害あるいは酵素活性低下で毒性評価のエンドポイントとはしていないという理解でよろしいのですかね。

そうしますと、先ほど来の議論のとおりですけれども、これは極端な言い方をすると、JMPRとEPAの判断の変化がなければここまで議論する必要はなかったのですが、やはり慎重に検討する必要があるかと思ひまして、先生方に御検討いただきましたが、今まで先生方からいただいた御意見もそうだろうと思ひます。私もこの資料を拝見して考えていたことなのですけれども、これまでの議論の繰り返しになりますが、グルタミン合成酵素活性の低下あるいは阻害のみでは毒性とはしない。ただし、非常に著明な神経症状等が伴っていた場合には、毒性影響とするかどうか、その場合はその場での検討ということになりますけれども、毒性として検討するということにはいかがかと思ひますが、どうでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○赤池座長

どうもありがとうございます。

では、そのような取扱いで今後進めさせていただきたいと思ひます。どうも重要な御議論をありがとうございました。

それでは、さらに先に進めさせていただきます。これで亜急性毒性の入口のところが済んだということで、あとその次のページ、50ページに追記いただいているということで、こちらはよろしいですね。

51ページですけれども、【事務局より】のボックスの中ですが、縮瞳について毒性所見

とするかどうかということ。それから、②のほうですけれども、一般症状観察で認められたものは発生時期が不明であることから、ARfDのエンドポイントとはしないということで提案をいただいています、毒性の先生方から同意するという回答をいただいているものです。これはこのとおり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、先に進ませていただきます。

その次が53ページになります。一般状態観察で認められた症状につきまして、発現用量を整理したということ。それからあと、一般状態観察で認められた症状について週ごとの集計結果であって、詳細な発現時期が不明であることから、ARfDのエンドポイントとはしなかったということで、これについても先生方から同意という回答をいただいています。これにつきましてもよろしいでしょうか。

それでは、そのとおりにさせていただきます。

ページをめくっていただきまして、54ページ、55ページですけれども、これは追記していただいているということで、その次、56ページ、57ページです。こちらのほうも追記があるということですが、この辺はよろしいですね。

それでは、あとちょっと飛びまして、60ページを見ていただけますでしょうか。

その前に、58、59ページで、それぞれグルタミン合成酵素活性の阻害、低下についての記述が追記されているということです。

それと関連してということになると思いますけれども、60ページの11行目と12行目のところで、佐藤先生から、脳について考慮すべきかということで、上のほうにその前までの文章と同様な形で、脳、肝臓等を入れているということでございます。

その次、60ページの下の方もそれに合わせたような形で、脳、肝臓、臓器ごとの記載ぶりに変更しているということ。これも佐藤先生からコメントをいただきまして、記載ぶりを変更しているということでございます。

これは全体を同じような形で書くという点では、(17)までが臓器ごとで書かれていますので、その後も臓器ごとで酵素活性変化を書いていいのかなと思います。

佐藤先生、この点について追加のコメントはございますでしょうか。

○佐藤専門委員

いえ、ございません。それに、脳について考慮すべきかという部分に関しましても、先ほど十分論議いたしましたところですので、ここはこのまま消したような形で構わないと思います。

○赤池座長

すみません。そういう意味だったのですね。ごめんなさい。ちょっと私、勘違いしておりました。どうもありがとうございます。そうしたら、ここの部分は消すということで対応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。

慢性毒性試験まで、毒性の部分でほかに先生方からございますでしょうか。よろしいですか。

○横山課長補佐

事務局からよろしいでしょうか。評価書の記載ぶりについてなのですが、グルタミン合成酵素阻害に関する記載ぶりで、56ページを見ていただくと分かりやすいかと思うのですが、こちらの1パラ目、2パラ目にグルタミン合成酵素活性の阻害が有意に認められたという記載がありまして、9行目以降、具体的には10行目の後ろのほうから「しかし、脳、肝臓、又は腎臓における相関的な病理組織学的変化が認められないことから、このグルタミン合成酵素活性阻害は毒性影響ではないと考えられた」、これは前版のときにこのような記載ぶりをしていただいています。今回も一つ一つの試験でグルタミン合成酵素活性阻害が認められている場合にこういった文章を書いていったほうがよろしいかどうか。その際に、先ほどの御議論ですと、脳の病理組織学的変化はそんなに鋭敏な変化ではないということで、神経症状も脳については考慮すべきという御意見があったかと思うので、脳については病理組織学的変化と神経症状が認められないことからというような書きぶりになると思うのですが、こういったものを測定がされていて、変化が認められる試験に追記していったほうがよろしいかどうかですね。もしかしたら、この評価書を最後まで見ていただいてから御判断いただいたほうがいいかもしれないのですが、そこら辺も御指示いただければと思ひまして、お願いいたします。

○赤池座長

どうもありがとうございます。

今、事務局のほうから説明いただきましたけれども、いかがでしょうか。その点、ちょっと考え落としていましたけれども、グルタミン合成酵素活性の変化を記載するような形で全部入れていただいています。先ほどの御議論で、単独では毒性とはみなさないということで結論をいただいていたと思います。そうしますと、ここに全部こういった形で記載した場合には、確かにこれを毒性として誤解される懸念はあると思います。その場合には、他の神経症状とはみられなかったということとをさらに追記して、毒性とはしなかったということを書くか、あるいはそれぞれ丁寧に追加していただきましたけれども、全部この赤で追記いただいた部分を削除してしまうという、要するに元に戻すことになると思いますけれども、元の版の状態に戻すというのももう一つのオプションとしてはあると思います。

単独で毒性としないのであれば、今までほかの場合もそうですけれども、一々書くということとはなかったもので、丁寧に追加していただきましたけれども、グルタミン合成酵素活性の変化だけということではそれぞれ記載しないことでもいいのかなと思いますけれども、先生方、いかがでしょうか。

豊田先生、どうぞよろしくお願ひいたします。

○豊田専門委員

豊田です。今おっしゃっていただいたような方向でいいと思うのですが、追記した部分についてはあえて載せなくてもいいように思いますので、恐らくもともと書いてあ

った部分もあるということですね。なので、その部分については病理組織学的変化だけではなくて、脳については神経症状との相関的变化も認められないということ併せて追加していただくということによろしいのではないかと思います。

以上です。

○赤池座長

御指摘ありがとうございます。確かにそのとおりですね。ですから、元あったところに神経症状も認められた場合という形で追記していただくということで、その代わりに、58ページからグルタミン合成酵素の変化の記述を追記していただきましたけれども、それらについては削除するというにしたらよろしいかと思いますが、ほかの先生方、そのような取扱いでよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

事務局からよろしいですか。せっかく今日御議論いただいたので、事務局としては、何か評価書に記載をしておいたほうが、今後何回かこの評価書を見返すこともあるかと思えますし、いいのかなと思っておりまして、先生方が必要ないということでしたらそれに反対するというではないのですが、1つのアイデアとしては、各試験のところを書いていくのがちょっとうるさいとか違和感があるということでしたら、亜急性毒性試験の前ぐらいにグルタミン合成酵素活性の変化についてといった1パラ、病理ですとか神経症状の変化を伴った場合に毒性所見としたというような一言、お断りをまず書いておくとか、何かちょっと、せっかくですのでこの調査会での御議論の内容が分かりやすくなるかと思っております。先生方の御判断かと思っておりますので、余計なことでしたらそのようにおっしゃっていただければと思うのですけれども。

○赤池座長

ありがとうございます。非常に建設的な提案をいただいたと思います。確かに重要な点ですので、ひとつ今議論いただいた内容を、長く書く必要はないと思いますけれども、数行ぐらいの中にまとめていただいて加筆するというを、その代わりにそれぞれの実験のところでは一々書かないということにすれば、後から見た方にも非常に経緯が分かっていたかと思っております。

先生方、いかがでしょうか。そのような取扱いでよろしいですか。

(同意の意思表示あり)

○赤池座長

賛成していただきまして、どうもありがとうございます。

では、また文章については事務局のほうで、私も一緒に考えますけれども、考えるということでしたかと思っております。どうもありがとうございます。ここまでよろしいですね。

そうしましたら、大分時間もたちましたし、今、61ページの11. 慢性毒性試験及び発がん性試験の前まで済んだということですので、ちょっと休憩を入れさせていただいてよろしいですか。今、3時46分ぐらいですね。ちょっと半端ですけども、9分ぐらいの休憩を入れて、次は3時55分から始めるということにさせていただいてよろしいですか。そうしたら、9分ほど休憩を挟みます。

(休 憩)

○赤池座長

それでは、検討を再開させていただきたいと思います。

61ページの11. 慢性毒性試験及び発がん性試験からです。事務局から説明をお願いいたします。

○町野専門職

そうしましたら、61ページの11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず(1)としまして1年間慢性毒性試験、イヌの試験でございます。結果としましては、表54に記載させていただいております、8.5 mg/kg体重/日のところで症状が認められておりました、死亡も認められております。こちらの症状につきまして、投与9日から14日ぐらいに認められている所見となっております、一方で、症状が認められたところ、投与後2時間まで認められた旨が報告書に記載がございましたので、そちらを脚注に記載した上で、ARfDのエンドポイントとしてはどうかということで御検討をお願いしておりました。先生方から御同意の御意見が多いところでございますけれども、藤本専門委員から、投与後2時間で発症しているけれども、最初の投与開始から9日以降になつての応答ですので、ARfDのエンドポイントではないと考えますという御意見もいただいておりますので、こちらの扱いについて御議論をお願いできればと考えております。

続きまして、(2) 2年6か月間のラットの併合試験でございまして、結果について記載をしております。

続きまして、次のページに飛んでいただきまして、23行目の(4) 2年間発がん性、マウスの試験でございまして、こちらの結果につきましては、64ページの表59に記載しております。こちらにつきまして、雌雄の最高用量投与群で認められております体重増加抑制について投与3日以降に認められておりました、投与初期の体重増加抑制となっております。ただ、程度としましては、その下の【事務局より】に記載しておりますけれども、雄の体重が対照群30 gに対して160 ppm投与群は28 g、雌に関しましては対照群24 gに対して320 ppm投与群が22 gとなっております、僅かな差と考えられたことから、ARfDのエンドポイントとはしない案として御提案させていただいております。こちらにつきまして、赤池専門委員、藤本専門委員、豊田専門委員より御同意の御意見を頂戴しております。

続きまして、(5)からは代謝物の試験でございまして、(5) (6) (7)につつま

して平均検体摂取量の追記、それから、発がん性試験に関しましては腫瘍性病変が認められなかった旨、先ほどの取扱いに併せて追記をしております。

慢性毒性/発がん性試験までは以上でございます。

○赤池座長

どうもありがとうございます。

それでは、もう一度61ページに戻っていただきまして、こちらから御検討いただきたいと思えます。まず、61ページの下ボックスの【事務局より】ですけれども、一般状態観察で認められた所見を追記したということで、さらに症状が投与2時間までに認められたという報告があることから、症状が認められた雄1例、雌2例について、ARfDのエンドポイントとする案としたということで、私も含めて他の先生方からも同意いただいていたのですけれども、先ほど事務局からも説明いただきましたが、藤本先生から重要な御指摘のコメントをいただいています、投与後2時間で確かにこのケース、事務局に書いていただいたケースは発症していますけれども、最初の投与開始から9日以降についての反応ということで、これは初回投与ではなくて複数回投与後の反応ですので、ARfDのエンドポイントではないと考えますというふうに書いていただきまして、私も藤本先生の御意見に同意いたします。

藤本先生、追加のコメントをいただければ、よろしく申し上げます。

○藤本専門委員

藤本です。言いたいのはこれだけです。ありがとうございました。

以上です。

○赤池座長

どうもありがとうございます。ほかの先生方もこの点はよろしいですね。

それでは、初回投与ではないということですので、ARfDのエンドポイントとはしないということにさせていただきます。

その次、(2)2年6か月のラットの試験ですけれども、8行目から11行目にグルタミン合成酵素活性に関する記述が書かれていますけれども、これはどういたしましょうか。それ以外にグルタチオン濃度等も測定されたということで書かれていまして、さらにその結果として、15ページから21ページまでが変化として書かれております。毒性としないのであれば追記する必要はないのかと思えますけれども、特に腎臓、肝臓関係でこの変化についてはどういうふうを考えられますでしょうか。毒性の先生方からコメント、御意見をいただければと思います。これは全体を取ってしまうというのも一つの案かと思えますけれども、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

事務局から、しつこくてすみません。毒性所見としたものについてはいつも表の中に入れていただきまして、そのほか毒性所見ではないけれども、その試験で生じた変化についてはできるだけ丁寧に記載するような傾向がありまして、例えば肝臓の酵素です。CYPと

かそういったものも、それだけでは毒性ではないのですけれども、増えたり減ったりというのを測定結果として記載している例もありますので、差し支えがないようでしたら、できるだけ書く方向で御議論いただければと思うのですけれども、あまりにも書くことによって何かこの剤の毒性が勘違いされるとか、そういった不都合がなければ、毒性所見とは別に書いておく方向での御検討をお願いしたいのですけれども、よろしいでしょうか。

○赤池座長

どうもありがとうございます。事務局のほうから重要なコメントをいただきましたけれども、その前までと違って、ここは入れることによって毒性が見にくくなるということはないと思います。グルタミン合成酵素活性以外の部分も書かれていまして、実際これらの、特に腎臓、肝臓で重要と思われるような、毒性とは違うとしても重要と思われるような変化が記載されているということでしたら、もちろんこのまま追記した形で残してもいいかなと思いますけれども、いかがでしょうか。今の議論で同意いただけますか。

どうもありがとうございます。そうしましたら、追記したままで残すということにさせていただきます。脳の部分とかとは少し違うと思いますので、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、64ページのボックスで【事務局より】と書かれているところ、14行目になります。こちらは体重増加抑制につきまして、差は出ていますけれども、雌雄とも非常に僅かな差であるということで、ARfDのエンドポイントとはしないという提案で、藤本先生、豊田先生、私も同意いたしましたけれども、同意ということでございます。これはエンドポイントとはしない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。それでは、そのような扱いにさせていただきます。

あと、生殖発生毒性試験まではほかにはございませんけれども、先生方から何か追加のコメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

どうぞ、堀本先生、お願いします。

○堀本専門参考人

確認ですが、今、62ページの追記したものを残すというところは毒性所見とみなすかみなさないかとか、何かコメントを書かないといけないのかなと思うのですが。結果は書かれているのですけれども。

○赤池座長

ただ、そのすぐ次の行で、各投与群で認められた毒性所見は表56に示されていると書かれていますし、今までも色々な変化のときに、一々これは毒性所見とはしなかったとまでは書いていなかったように思うのですけれども。

○堀本専門参考人

発生毒性の生殖のところは大体、異常ではないとか、判断は一応ここで否定して、毒性のところには載せていないというのをきちんと明確に書いていましたね。そうしないと、多分、これがどういう位置づけなのかというのが、ぱっと読んだだけでは理解できないの

かなと思って、残すのであればと思ったのですけれども。

○赤池座長

ただ、その前の検討部分で先ほどの議論の内容を追記することにいたしましたので。

○堀本専門参考人

要するに、まとめて最初のところで。

○赤池座長

書いてありますから。

○堀本専門参考人

そういうところも含めた形の書き方という理解でよろしいのですね。ありがとうございます。

○赤池座長

よろしいですか。

どうぞ、森田先生、お願いいたします。

○森田専門委員

追加のコメントなのですけれども、本試験において、7行目、肝機能の指標としてBSP、腎機能の指標としてPSPが測定されたとありますけれども、それに対する結果の記載は以降のところでないのですね。そういったところはどのようにすればよろしいのですか。多分、グルタミン合成酵素活性のことは細かく書かれていますけれども、それらの肝機能、腎機能の指標の結果は書いていないのですが。

○横山課長補佐

事務局です。BSP、PSPは変化がなかったので記載が漏れておりましたが、変化がなかったという記載を追記することになるかと思えます。失礼いたしました。

○森田専門委員

分かりました。

○赤池座長

森田先生、御指摘いただきましてどうもありがとうございます。確かにこれは追記しておかないといけないですね。

ほかにいかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、66ページ、生殖発生毒性試験のほうから、事務局から説明をよろしく申し上げます。

○町野専門職

そうしましたら、66ページをお願いいたします。17行目から生殖発生毒性試験でございます。

(1) 2世代繁殖試験、ラットの試験でございます。こちらの試験の結果に关しまして、25行目から26行目にかけて御覧いただければと思えますけれども、児動物におきまして、360 ppm投与群の全世代で生産児数の減少が認められております。こちらの所見は全世代

で認められているということと、同投与量での母動物におきましては、25行目に記載がございしますが、哺育期間中の摂餌量の減少ということ以外の毒性所見は認められておりませんで、ARfDのエンドポイントとしてはどうかということで御検討をお願いしておりました。

こちらにつきまして、中塚専門委員、田中専門委員、堀本専門参考人から御同意の御意見をいただいております。中塚専門委員からは、明らかに検体投与による胎児毒性であること、さらに検体投与による次世代への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案に同意しますということで御意見を頂戴しております。

続きまして、その下、発生毒性試験（ラット）①の試験でございます。本剤につきましては、ラットの試験、これを含めまして3本実施されておりました。最終的に総合評価という形で69ページの20行目からのパラにまとめられているものでございます。67ページの①の試験からお願いいたします。本剤につきまして、母動物で認められました所見について記載を整備しております。事務局から3点事前にお伺いさせていただいております。68ページの【事務局より】を御覧いただければと思います。まず1つ目ですけれども、抄録と報告書におきまして、交尾確認日を妊娠1日として記載がされておりました。評価書のほうでは交尾確認日を妊娠0日と整理して記載がされておりましたので、所見の発現時期についても同様に、妊娠0日をどこにするかというところで整理した日数で記載をしております。先生方からは御同意の御意見をいただいております。堀本専門参考人からも、これまでもこのような対応をしてきたということで御意見いただいております。抄録や報告書の整合性の点で誤解が生じないように脚注などで交尾確認日を妊娠0日として換算したというような記載をしてはいかがでしょうかということで御意見いただいております。こちらの御意見に関しましては机上配布資料1にも御用意しております。机上配布資料1を御説明させていただければと思います。

こちら今回、重版ということもございまして、今回主に御審議いただく以外の内容でコメントいただいたところに関しましては、次回以降の審議の際に事務局のほうで確認して検討するということを想定しております。そちらにまとめたペーパーとして次回以降取り扱うものと整理させていただいております。

今、堀本専門参考人からいただいた御意見に関しましては、1ページ目の1行目にも記載させていただいております。次回以降検討する案とさせていただければと考えております。よろしくお願いたします。

続きまして、評価書のほうにお戻りいただきまして、2点目でございます。50 mg/kg体重/日以上投与群で認められました一般状態の変化につきまして、前版までの記載ですけれども、腔出血、粗毛等と書いてございまして、今回、省略せずに記載してはどうかということで、そちらの結果を67ページに追記しております。統計処理等は実施されておられませんけれども、ほかの試験においても円背位やうずくまりなどが観察されていることから、記載する案としてはいかがかということで御提案させていただいております。こちらにつ

きまして、中塚専門委員からは、今回追記された50 mgの一般状態の変化について統計処理が実施されていないが、毒性所見として追記するという事務局の考えに同意しますという御意見をいただいております。反復投与試験で観察された毒性症状が生殖発生毒性試験でも観察されていることを明確にするためということで御意見いただいております。第4版であえて修正、追加すべきかどうかの議論があると思いますが、会議に出席できないため、ほかの先生方、事務局の判断にお任せしますということでコメントをいただいております。

今回、ARfDの検討もございましたので、事務局としては、御提案させていただいたという次第でございます。

続きまして、田中専門委員からも、ほぼ用量依存的に増加しているため、毒性所見として記載する案に同意いたしますという御意見をいただいております。

一方で、堀本専門参考人からは、発現頻度を確認すると、特に50 mgのところでは弛緩状態、背部屈曲、うずくまりなどは20例中1例か2例で、2、3日観察された所見にすぎないということで、うずくまりなど用量相関性も明確ではないような所見もあるということで御意見をいただいております。これらの所見を記載するのであれば、用量を分けて記載するのが誤解されないのではないかと思っておりますということで御意見を頂戴しております。

今回の所見は統計学的な処理がされていないというところもございまして、どの所見をどの用量から毒性とするか迷うところもございまして、報告書の抜粋を机上配布資料という形で用意させていただいております。

机上配布資料4を御覧いただければと思います。本試験の母動物で認められた所見をまとめた結果でございます。1ページ目がサマリーの表となっております。3、4、5行目が弛緩、背部屈曲、うずくまりの所見となっております。50 mgのところから1例ないし2例認められているような結果でございます。250 mgになりますと7例、5例、1例という結果となっております。

また、2ページ以降は各投与群の個体別の結果となっておりますので、こちらを併せて御確認いただいた上で御議論いただければと考えております。よろしく願いいたします。

続きまして、評価書にお戻りいただきまして3点目でございますけれども、50 mg以上の母動物におきまして投与初期から活動性亢進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してはいかがかということで御提案させていただいております。こちらにつきまして、中塚専門委員、田中専門委員から御同意の御意見を頂戴しております。御検討いただければと思います。

また、69ページの発生毒性試験（ラット）の結果の総合評価のパラグラフを御覧いただければと思います。こちらについて、20行目から21行目の「母動物でみられた活動性亢進」というところに記載をさせていただいております。

また、こちらの総合評価の記載に関しまして、堀本専門参考人から再評価のときに御検討いただければということで御意見をいただいておりますので、机上配布資料1に収載

させていただいております。もう少し、50 mgのところでは胎児の無毒性量とした根拠を明確になるように追記する必要があると思うという御意見です。個人的には、腎盂拡張と尿管拡張については、試験①の段階で有意差のない所見として250 mgのみ毒性所見とするべきだったと思いますという御意見も頂戴しております。御紹介させていただきます。

評価書にお戻りいただきまして、69ページの30行目からお願いいたします。ウサギの発生毒性試験でございます。こちらの所見に関しまして、33行目、34行目のところ、20 mg投与群の母動物で体重増加抑制が妊娠20日、胎児で死亡率増加が認められたとされておりました、こちらの胎児の死亡率増加につきまして2点お伺いしております、1点目は、前版まで胎児の死亡率増加と記載されていたのですけれども、報告書を確認しましたところ、腹当たりの胎児死亡数のみ記載されていることから、記載をそちらに合わせて死亡数増加というふうにしてはどうかということで御提案させていただいております。

田中専門委員、堀本専門参考人からは、事実に基づいての、報告書に基づく記載ということで修正に御同意の御意見をいただいております。

中塚専門委員からは、今回あえて修正する必要はないのではないかとというような御意見もいただいております。御確認いただければと思います。

また、なおといたしまして、今回の20 mgのところでは認められています胎児の死亡率増加ですけれども、個人的には農薬抄録に記載されている胚死亡や、初版からの評価書に記載の胎児死亡というよりは、最終報告書の評価にあるように母動物毒性としての流産や早産が本来の無毒性所見だと思いますということで御意見をいただいております。

こちらに関しましては、次の2つ目の意見とも重なるのですけれども、こちらの所見は単回でも起こり得る影響と考えて、ARfDのエンドポイントとするかどうかという御検討をお願いしております、そちらの御意見に関しまして、中塚先生から同様に、胚死亡よりは母動物の影響として捉えるものではないかということで御意見をいただいております。単回投与により何らかの障害が生じて、それに起因して妊娠後期・末期に流産・早産が生じた可能性も考えられますが、少なくとも複数回の投与後に上記の母動物毒性がみられていることを考えると、単回投与による母動物毒性が原因とは思わないということです。ARfDのエンドポイントにする必要はないと思いますという御意見をいただいております。

田中専門委員からいただいた御意見ですけれども、検定は行っているようですが、有意差がないということ。それから、率として顕著な減少が認められていたかどうかははっきりしないということで御意見いただいております。また、次のグルホシネートPのほうでも産児数の減少がARfDのエンドポイントになるかどうかという論点があつて、そちらも併せての判断になるかと思いますと御意見いただいております。ARfDのエンドポイントにしなくてもよいのではないかと考えていますと御意見をいただいております、当日御意見をお伺いして判断させていただければと思いますと御意見いただいております。

また、堀本専門参考人からも、そもそもこの所見を有意と考えるかという疑問がありますが、ARfDのエンドポイントにするのであれば、この死亡数の増加は胎児致死作用によ

ると判断した場合ということにして、この程度の増加の場合は、母動物の二次的な影響を反映したものと考えるのが妥当だと思います。したがって、ARfDのエンドポイントとしないのが適切と考えますと御意見をいただいております。

また、こちらの所見に関連する御意見といたしまして、72ページをお願いいたします。5行目からの代謝物Bを用いた発生毒性のウサギの試験に関しまして中塚先生から、こちらで認められている所見、13行目、14行目に母動物で流産、死亡等が確認されまして、胎児では毒性影響が認められなかったという結果なのですけれども、原体のほうと扱いが異なるのではないかという御意見をいただいております。御意見としては、原体のほうで胎児の死亡に関しましては、中間屠殺した母動物で認められた胚死亡をもって胎児毒性とされているという結果となっているという御意見でして、ARfDのエンドポイントとすべきかどうかということであれば、ウサギの胎児死亡はARfDのエンドポイントにはならないという御意見をいただいております。こちらの胎児の死亡数の増加につきまして、御検討をお願いできればと考えております。

続きまして、ページをお戻りいただきまして、70ページの2行目から発達神経毒性試験でございます。こちらは71ページの1行目の有効成分換算と記載しているところ、中塚専門委員から、2世代繁殖では記載がないけれどもどうしてかということで御意見いただいております。先ほど反復投与の試験の冒頭に御説明したとおりでして、使用した検体によるもので、有効成分換算している場合はこのような記載をさせていただいております。

結果としては、表66にまとめておりまして、体重増加抑制、摂餌量減少が認められるという結果でございます。

続きまして、73ページをお願いいたします。代謝物Zを用いた繁殖試験、発生毒性試験が続いております。2世代繁殖試験に関しましては、検体摂取量の追加をさせていただいております。

説明は以上でございます。よろしくをお願いいたします。

○赤池座長

どうもありがとうございました。

それでは、12番の生殖発生毒性試験のところ、67ページの上のほうのボックスになりますけれども、児動物において認められた生産児数の減少についてということで、これをARfDのエンドポイントとする案としたということで、御意見いただいた先生方から同意するという回答をいただいております。これにつきましては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、ARfDのエンドポイントとするということにいたします。

その次の発生毒性試験ですけれども、これは先ほどの御説明があったとおり、(2)が①で、(4)まで①、②、③と試験が行われていて、その後、69ページに総合評価としてまとめられているものでございます。

これにつきまして、68ページにボックスで書かれていますけれども、事務局のほうから3つのコメントといえますか質問を含めて書かれています、それに対してまして、中塚先生、田中先生、堀本先生からコメントをいただいております。

こちらに入る前に、まず、堀本先生からいただいたコメントにつきまして、机上配布資料1では、グルホシネート評価書案（第4版）の記載に関連したコメントということで、この版は重版ということもありますので、67ページと69ページのそれぞれに関する堀本先生のコメントにつきましては、ここに記載されているような形でまとめて、次回にどうするかを検討するという申し送りのような形でまとめさせていただくという事務局からの提案でしたけれども、堀本先生、まずこちらについてはこのような取扱いでよろしいでしょうか。

○堀本専門参考人

堀本です。結構だと思います。

○赤池座長

どうもありがとうございます。

そうしましたら、そちらのほうを整理いたしましたので、このボックスのほうに戻らせていただきます。

まず、①の日数の件ですけれども、こちらは各先生方から同意いただいております、あと、堀本先生からの御提言については机上配布資料1で先ほどお認めいただいた形で処理することとさせていただきましたけれども、これにつきましてはこのとおり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、その次ですけれども、②の部分です。50 mg/kg 体重以上投与群で認められた一般状態の変化について、前版ではということ、今ここに書かれているような記載であったことを今回は省略せずに記載する案としたということでございます。具体的には、円背位とかうずくまり症状等が記載されているということでございますけれども、これにつきまして、中塚先生、田中先生、堀本先生からそれぞれ御意見をいただいております。中塚先生は今日はお休みで、本日の議論にお任せしますという形で御連絡いただいておりますので、田中先生、堀本先生から御意見いただけますでしょうか。

まず、堀本先生、いかがですか。

○堀本専門参考人

堀本です。多分、この剤からこういう症状が出るというバイアスがかかって所見を取っているのかなという気がしないこともないのですが、この剤の特徴からいえば、250は今言ったように事務局案のような形で書いてもいいと思います。しかし、ほかの毒性試験とか色々見たときに、本当に50 mgという用量は症状が出る用量なのかなと一つ疑問に思ったので調べてみましたが、頻度的にはすごく少ないので、50と250を同じにまとめてしまっているのかというところが疑問でこういうコメントを出させていただきました。

○赤池座長

もし分けるとなると、元のデータに当たって検討しないといけないことになりますけれども、こちらのほうに当たってどうでしょうか。資料はどこでしたっけ。

○堀本専門参考人

机上配布資料4です。

○赤池座長

4ですね。今ここですぐにとというのは難しいかなと思いますけれども。

○堀本専門参考人

個人的には、前版でまとめてあるのは多分、50と250ですけども、それ以外の所見は、250は明確ですが、50はちょっと微妙かなというのと、ほかの毒性試験の用量、神経毒性の無毒性量も100か何かになっていて、50 mgという用量は出る用量なのかなというところが、私としてはそういう線引きを考えました。

○赤池座長

そうしましたら、データを確認してからということになりますけれども、今おっしゃっていたことの繰り返しになるかもしれませんが、前版で書かれていたところは50 mgかなということで、新たに追記したところは。

○堀本専門参考人

そうですね。所見としては腔出血と粗毛が多分明確なのだろうと。多分、等という形で書かれたのはそういう意図があったのかなと考えましたけれども、今の事務局案だと、50 mgの用量の所見がすごく強く出ているように誤解されるのかなと。ほかの毒性試験との絡みから、どうも50 mgというのを強調するのは、一般所見としてはそういうところですよ。

○赤池座長

田中先生、いかがでしょうか。

○田中専門委員

田中です。50のところは確かに顕著に出ているのが2つ書いてあって、この個別データを見ると、等と書いてあるふうに前版でしたのだと思うので、堀本先生のおっしゃるとおりだと思いますので、再検討しなくても、今日ここで同意でいいのではないかと思います。

○赤池座長

分かりました。そうしましたら、前版から書かれている部分は50 mg/kgからということで、追記した部分はその上の250 mg/kgという形に変更することでよろしいですか。

○田中専門委員

ええ。文案はまだちょっとあれですけども、私としてはそれでいいと思います。

○赤池座長

事務局のほうもよろしいですか。

○横山課長補佐

かしこまりました。そうしましたら、修正したもので次回お目にかけるようにいたします。

○赤池座長

取りあえず今の内容で事務局に修正していただきまして、また次回、再度確認していただくということでよろしく願いいたします。どうもありがとうございます。

その次、③の部分ですが、50 mg/kg 体重の母動物において、投与初期から活動性亢進がみられることからARfDのエンドポイントとした。それから、後述の総合評価において母動物の無毒性量が10 mg/kg体重/日と判断されております。それに対して御検討くださいということで、中塚先生と田中先生からは同意しますということで回答をいただいております。

こちらのほうはこれでよろしいでしょうか。堀本先生もよろしいですか。

○堀本専門参考人

はい。すみません。これは漏れました。

○赤池座長

分かりました。そうしたら、この扱いに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。

その次が70ページになります。こちらは事務局から2つ質問が入っておりまして、20 mg/kg体重/日で認められた胎児の死亡率増加についてということで、①ですけれども、報告書では、腹当たりの胎児死亡数のみ記載されていることから、記載を修正したということでございます。こちらにつきましては、中塚先生に大分コメントいただいておりますけれども、結論としては、提案のとおりでいいということですか。田中先生からは、修正案に同意します。それから、堀本先生からも、死亡数でよいと思いますというふうに書いていただいております。こちらのほう、中塚先生からのコメントも含めまして、いかがでしょうか。

堀本先生、いかがですか。

○堀本専門参考人

堀本です。中塚先生が言うことも事実は事実なのですけれども、重版ということにこだわっていると、別に明らかな間違いではないので、あえてここでこれだけ修正する必要もないのかなという気はしますが、事実に基づけば、数というのが事実だろうということなので、正確性を期すのであればということだと思います。

○赤池座長

田中先生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、このとおりに変更するというようにさせていただきます。

もう一つ、②のほうですけれども、単回でも起こり得る影響と考えて、ARfDのエンドポイントとする案としたということですが、有意差のない変化であるということで御検討

をお願いしますという事務局からの問いかけでございます。

それに対して中塚先生からはエンドポイントにする必要はないというコメントで、田中先生からはARfDのエンドポイントにしなくてもよい。それから、堀本先生からも、ARfDのエンドポイントとしないのが適切と考えますという回答をいただいていますので、こちらはARfDのエンドポイントとしないということによろしいでしょうか。堀本先生もよろしいですね。

田中先生、お願いいたします。

#### ○田中専門委員

田中です。ここは何度も書き直してすごく迷ったのですが、自分的には、これは単回でも起こり得るか起こり得ないかと考えると、起こり得ないとは言えないので、起こり得ると考えるのであれば、ちょっとでも何か出ればエンドポイントとするべきだと思うのです。今日、堀本先生の意見を読ませていただいて、これは母親にずっと投与してきたから起こっていると最初、僕は考えたので、その点からARfDのエンドポイントとしないというふうに最初は判断していたのです。何回も書き換えた挙げ句に、有意差に落ち着いてしまって、しないという判断に至ったわけなのですが、グルホシネートPのほうを見ると、これは有意差がついていてエンドポイントにするという判断になっているので、そちらもそちらで同意しているのですけれども、この辺の判断が、単回でも起こり得ると、ちょっとでも起こり得るのであれば全部ARfDのエンドポイントにしていくのかどうかということと有意差があるなしの扱いがこれまでどうなっているのかが分からないものすごく迷ったのです。

これに関しては、しないということで決めたのですが、グルホシネートPのほうでは有意差があって、逆に言うと、するというところに一応原案ではなっていたので、それを母親への連続投与の影響でと考えると、単回で本当にこれは起こるかなと思うと、その辺の判断が難しいので、そちらとの相関も考えながら、ここはしないということでいいのですが、またグルホシネートPのほうでその辺のことを議論させていただければと思います。

以上です。

#### ○赤池座長

どうもありがとうございます。非常に重要な点だと思います。

そうしましたら、ここでは取りあえずARfDのエンドポイントとしないということで、今日そこまでは行かないと思いますけれども、次回、グルホシネートPのほうを検討する際に、ここも含めてさらに併せて再度見ていただくということはいかがでしょう。

どうもありがとうございます。それでは、そのような取扱いにさせていただきます。そうしたら、暫定的にはしないということで進めさせていただきます。

その次ですけれども、71ページ、中塚先生のほうから質問が入っていましたけれども、それは先ほどの事務局からの説明のとおりということで、これはこれでよろしいですね。

それでは、その次ですけれども、72ページになります。こちらのほうですけれども、中

塚先生から質問がありまして、事務局から、過去の審議においては特段の議論はされていなかったということですが、この中塚先生の御質問、それから事務局からの回答で、さらに中塚先生からの返信をいただいているということですが、これにつきまして、いかがでしょうか。堀本先生、田中先生からコメントございますか。強制的にお願いして申し訳ありません。

○堀本専門参考人

中塚先生の言うことはごもっともなのですが、これは最初の書きぶりをつくった時点の話になるのではということしか答えようがないのかなと思います。

○赤池座長

初版でしたら色々してもいいと思うのですが、重版ということもありますので、あえて訂正しないとイケない間違いがあればということですが、もしそうでなければ、中塚先生からの御指摘は確かにそのとおりではありますけれども、訂正するまではいいかというような判断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、そういったことで判断をさせていただきます。

これで発生毒性試験は終わりですね。

どうぞ、堀本先生、お願いいたします。

○堀本専門参考人

すみません、2点ほど。先ほど確認を忘れてしまったのですが、68ページのところで、総合評価で無毒性量を10にした際に、事務局に確認したいのは、いきなり50 mgも無毒性量にした根拠について議論されていたのでしょうか。要するに、追加で10 mgまでしか確認していないのに、①の試験では50も一応影響ありと取っているのに、総合評価では50が無毒性量になっていることに関しては何も書いていなくて。判断は正しいと思うのですが、この文章上では何も出てこないの、その辺のエキスパートジャッジをしたことも含めていいのかなと引っかかったのが1点。

もう1点は、赤池先生にお聞きしたいのですが、発達神経毒性のラットの71ページ、これは出生児の自発運動量と移動運動量が増加していますけれども、発達神経毒性試験では何も最終的な結論を言っていないのですが、これは発達神経毒性とみなすべき所見なのかどうか。この試験は報告書を読むと、脳重量、脳の測定をしていて、これらについては追加で測定して確か影響を否定しているのですね。その辺のところは何も反映されずに、こうようにされているのですけれども、その辺が引っかかったので教えていただきたいと思ったのです。2点すみません。

○赤池座長

先に私のほうの御質問から、回答になるのかどうか分かりませんが、自発運動量増加ですので、神経毒性とまで言えるのかどうか、神経症状であることは間違いなく思います。ただ、それが発達によるものかどうかというのは、このデータあるいは関連デー

タも含めて断定できませんので、そういう意味では少なくとも積極的に発達神経毒性と言える根拠はないと考えます。このような回答でよろしいでしょうか。

○堀本専門参考人

はい。ありがとうございます。

○赤池座長

ありがとうございます。

それでは、最初のほうですけれども、これは事務局から回答をいただけますか。

○横山課長補佐

69ページの20行目からの記載ですね。こちらは評価書に記載のとおりで、これ以上の議論はございませんでした。ただ、堀本先生のおっしゃる御意見もそのとおりかと思ひまして、試験のNOAELに関するようなものですので、事実誤認ですとか、どうしても納得できないというものでしたら、重版であっても御修正いただくことで構わないと思ひますので、その場合は案文をいただければと思うのですけれども、よろしいですか。

○赤池座長

堀本先生、お願いします。

○堀本専門参考人

エキスパートジャッジしたというところが見えないと多分、いきなりこれだけだとまずいのかなと思うのですけれども、田中先生、どうでしょう。

○赤池座長

田中先生、お願いいたします。

○田中専門委員

これだけでは50 mgで何か出ているぞみたいな感じになって、漠然と分かる程度しかかっていないので、やはり分かりやすいように書く必要はあると思ひます。

以上です。

○赤池座長

ありがとうございます。そうしたら、少し文章を書き加えることになりそうですでしょうか。

○堀本専門参考人

多分そのほうが後々分かりやすいのではないかと思うので、その辺は事務局と相談しながら修文をしたいと思ひます。

○赤池座長

重版ですので、なるべく変更しないほうがいいとは思ひますけれども、本当に必要であればある程度の追記等は当然するべきと思ひますので、そうしましたら、堀本先生、すみませんけれども、事務局とちょっと相談して変更案をお考えいただけますでしょうか。その上でまた次回、検討させていただきたいと思ひます。よろしくお願いいたします。

○堀本専門参考人

了解しました。よろしく申し上げます。

○赤池座長

どうもありがとうございます。

そうしましたら、これで発生毒性試験は全部済みましたかね。事務局のほうも見落としはないですね。

○横山課長補佐

大丈夫です。

次、遺伝毒性なのですがすけれども、遺伝毒性の先生方、御発言いただく機会がなかったこともありますので、本日は遺伝毒性までということによろしいでしょうか。

○赤池座長

はい。そうしましたら、次、74ページ、遺伝毒性のほうの説明をお願いいたします。

○町野専門職

それでは、74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、原体を用いた遺伝子突然変異試験、それから代謝物Zを用いた染色体異常試験の追記を行っております。

まず、原体の試験ですけれども、75ページの上の遺伝子突然変異試験でございます。こちらは結果、陰性となっております、森田専門委員、稲見専門委員から、処理時間についての御追記の修正をいただいております。

代謝物につきましては、その下、表69にまとめておりまして、該当する試験が77ページの下から2番目の染色体異常試験でございます。こちら結果は陰性となっております。こちらに関しましても、森田専門委員、稲見専門委員から、処理時間、それから標本作製までの時間について修正をいただいております。

説明としては以上でございます。

○赤池座長

どうもありがとうございました。

ただいま説明していただいたとおりですけれども、75ページの表の一番上の部分、処理時間の追記を御指摘いただきまして、追加されたということ。あと、77ページ、今回追加された試験につきましてもコメントいただきまして、追記修正していただいたということでございます。

これらにつきまして、森田先生、稲見先生から何か追加のコメントはございますでしょうか。同意ですね。ありがとうございます。

森田先生もよろしいですか。

○森田専門委員

はい。特段ありません。

○赤池座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら、事務局からも提案いただきましたけれども、まだ5時ちょっと前です

けれども、次からがまた少し長くなると思いますし、取りあえず今日はここまでということでもよろしいですか。

○横山課長補佐

事務局ですけれども、そうしましたら、次回、その他の試験から始めていただきたいと思うのですが、現時点で既にいただいているコメントに加えて、今日の御審議を踏まえてとか、次回までに事務局で調べておくであるとか整理しておくべきことがございましたら御指示いただけましたら、そのように作業したものでお送りしたいのですけれども、いかがですか。

○赤池座長

いかがでしょうか。遺伝毒性まで審議していただきましたけれども、まずそこまでで何かさらに御追加等ございますでしょうか。よろしいですか。

そうしましたら、次回、審議することになりますけれども、その他の試験以降で既にコメントをいただいておりますけれども、さらに追加してコメントを、あるいはさらに調べるようなことがもしございましたら御指摘いただいたらと思いますけれども、いかがでしょうか。特によろしいですか。

どうもありがとうございます。そうしましたら、特にないようですので、事務局のほうもよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。ありがとうございます。

そうしましたら、本日御審議いただいた部分までの御審議の内容を踏まえた修正をして、そこまでの部分をきれいにしたものを次回の会議の前にお送りさせていただきます。その時点でまた何か御意見がございましたら追加いただければと思います。

○赤池座長

先生方、そうしましたら、よろしくお願ひいたします。もうちょっと進められたらと思っていたのですけれども、なかなか。非常に重要な御議論をいただきましたので、大分進めたのではないかと思います。

そうしたら、次回の進め方も含めまして、ここままで先生方、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、この剤の検討につきまして、本日は終了させていただきます。

その他の議事に移ります。事務局から何かございますでしょうか。

○栗山課長補佐

事務局の栗山です。

資料3を御覧ください。こちらは9月13日の農薬第一専門調査会で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の一部改正案が審議されて、了承されましたので、本日御報告させていただきます。

まず、本文書は、もともと本年3月に評価における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って、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されたものになります。

これまで疫学研究以外の毒性試験の公表文献については、各文献の研究内容等を整理したリストの様式を添付しておりました。今回、疫学研究の文献についても別紙の疫学研究結果の取扱いについてでリスク管理機関が疫学研究の概要等について整理したリストを提出することとされておりますので、様式例を追加いたしましたものです。

お手元の資料3の最後、A3の大きなものでございますけれども、この最後の2枚の部分にあります別添様式例2を御覧ください。こちらは疫学研究以外の公表文献に比べますと必要となる情報が多くなるということもございまして、2枚の構成にしてございまして、文献の基本情報につきましては、1枚目の1ポツ、文献情報のところにあります。それから、疫学研究結果の内容に関するものについては2枚目の研究結果詳細のほうに分けてございます。

今後、リスク管理機関が評価要請に当たって疫学研究結果を提出する場合には、検討対象となる公表文献のほか、この様式例に基づいたリストが提出されることとなります。

以上となります。

○赤池座長

ありがとうございました。

この件につきまして、先生方から何か御質問等ございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、今後はこちらの今説明いただいた資料を踏まえまして評価するというところでよろしく願いいたします。

次に、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いたします。

○糸井専門官

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暫定基準が設定された剤の評価手順の手續の一つで、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。

今回、上の表、フラザスルフロンにつきまして、対ADI比は幼小児の0.6%、また、下の表につきまして、対ARfD比は1%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。

○赤池座長

どうもありがとうございました。

ただいまの説明につきまして、何か御意見、御質問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。

これで御報告いただくことはほとんど終わったと思います。

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

そうしましたら、日程でございます。本調査会につきまして、次回は11月8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たいと思いますので、抄録等の資料につきまして、差し支えなければそのままお持ちください。置き場所ですとかセキュリティーの観点から差し支えがある場合は返送いただければと思います。その場合は再度お送りいたします。

以上になります。

○赤池座長

どうもありがとうございます。

今日は長時間ありがとうございました。また次回もグルホシネットにつきまして、続きを御審議いただくこととなります。よろしく願いいたします。

それでは、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