

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第二部会 第 18 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 12 月 12 日（金） 13:59～16:55

2. 場所 食品安全委員会中会議室

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）

柳井座長、大谷専門委員、高木専門委員、

玉井専門委員、津田専門委員、布柴専門委員、與語専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木調査会座長

（食品安全委員会委員）

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官

都築課長補佐、高橋評価専門官、渡邊評価専門官

5. 配布資料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 グルホシネート P 農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 グルホシネート農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、時間前ですがけれども、皆さんおそろいようですので、ただいまから、第 18 回「農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第二部会の先生 7 名に御出席いただいております。

確認評価第三部会より鈴木専門委員が出席されています。

食品安全委員会から、見上委員長、長尾委員、廣瀬委員が出席されています。

それでは、以後の進行を柳井座長にお願いしたいと思います。

○ 柳井座長

それでは、ただいまから議事を始めたいと思います。本日の議題は農薬のグルホシネートの食品健康影響評価についてでございます。本日御出席の鈴木先生と親委員会の先生方につきましても、審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をちょうだいしたいと思っております。

開催通知で御案内のように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、御承知置きください。

それでは、事務局より資料確認をお願いしたいと思います。

○ 都築課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿。

資料 1「農薬専門調査会での審議業況一覧」。

資料 2「グルホシネート P 農薬評価書（案）（非公表）」。

資料 3「グルホシネート農薬評価書（案）（非公表）」を配付しております。

また、私どもが評価書をまとめるのに間に合いませんでしたけれども、柳井先生からいただいたコメントを別紙として、與語先生から参考資料をいただきましたので、それを別の参考資料として配っております。

以上です。

○ 柳井座長

それでは、グルホシネートの食品健康影響評価について審議を始めます。

評価書（案）がグルホシネートとグルホシネート P の 2 種類について用意されていますが、もう既に目を通して感じかと思いますが、非常に複雑な背景があるみたいなので、まずはその辺を事務局の方から説明いただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

これまでの経緯について、簡単に御説明させていただきます。

グルホシネートにつきましては、明治製菓からグルホシネート P、光学異性体の方を有効成分とする農薬の新規の登録申請がなされまして、それを受けて厚生労働省がグルホシネートについて食品健康影響評価をしてくださいという評価依頼が私どもの方に入りました。私どもはグルホシネートのラセミ体の製剤を持っておりますバイエルにもお願いをして、データの提供をしていただいております。

今回はグルホシネート P とグルホシネートという 2 つのデータセットがございますので、それぞれについて評価書を作成させていただきました。グルホシネート P につきましては、こちらに生データを用意してあります。グルホシネートについては、海外の評価書がかなり膨大な量ございましたので、これを基に評価書を作成している状況でございます。

厚生労働省と既に相談させていただいたんですけれども、どうも ADI の候補になる数字が大分違うようだと。光学異性体のうち、多分片方がほとんど薬にもならなくて、ラセミ体とグルホシネート P でちょうど半分くらいの ADI の違いになっているという状況の中で、グルホシネートについて ADI を設定してくださいと言われたんですけれども、どういうふうに返したらいいかと相談いたしましたら、もうありのままをグルホシネート P については ADI はこうでした、グルホシネートについては ADI はこうでしたという形で返していただければ、もし作物のモニタリングをする中で、どうしても分析を分ける必要があるのであれば、それは厚生労働省の方で判断しますし、問題がなければ 1 本で基準をつくると。これはもう管理側の措置として対応いたしますので、グルホシネートとグルホシネート P について、しっかりと ADI を設定していただければと御意見をいただきましたので、今回はそのような形で、それぞれの評価書ごとに ADI を設定していただくようなことをお願いしたいと思っています。

以上、背景について御説明させていただきました。

○ 柳井座長

ありがとうございます。それでは、ADI の設定の進め方については、それぞれの剤で設定することなのですが、これも含めて各委員の先生方から何か御質問等はありませんでしょうか。それでは、2 剤別々にそれぞれの ADI を設定するという進め方で審議を行います。

それでは、グルホシネート P の審議に入りたいと思います。まず事務局から概略を説明していただいて、それぞれの審議していただくわけですが、時間が限られておりますので、説明のコメントと審議のコメントについても簡潔にお願いしたいと思います。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

資料 2 に基づきまして、グルホシネート P の御説明をさせていただきます。

経緯ですけれども、資料 2 の 3 ページになります。この剤は、本年 3 月 25 日に一度、確認評価

第三部会の方で審議されております。その際に追加資料要求が出されまして、9月にその資料提出がなされたので、本日の審議に至るという経緯でございます。

したがいまして、今回の評価書に対していただきました先生のコメントと前回の回答を中心に御説明をさせていただきたいと思っております。

評価書の7ページ「1. 動物体内運命試験」でございます。根本先生の方から、 $T_{\max}$ の時間と吸収が速やかということが必ずしも言えることではないというので、その関係の評価書の記載を訂正させていただいております。

続いて、植物の方まで御説明させていただきます。

○ 柳井座長

すみません。初めての先生方もいらっしゃるの、最初のところだけもう一回説明してください。

○ 高橋評価専門官

失礼しました。6ページになります。この構造は6にあります形で、グルホシネートPはナトリウム塩という形で原体になっております。先ほど都築の方から説明がありましたように、L体とD体の活性本体のL体を取り出したものになります。

本剤はアミノ酸系の除草剤でございます。作用機序としましては、グルタミン酸合成阻害ということで植物を枯死させるというものでございます。暫定基準としましては、グルホシネートという形で設定されております。動物代謝につきましては、いただいたコメントを反映した箇所の訂正となっております。

ここで一旦切りましょうか。

○ 柳井座長

すみません。コメントをいろいろいただいておりますので、このコメントにつきましてはよろしいでしょうか。どうぞ。

○ 玉井専門委員

最初の根本先生のコメントで、排泄経路が糞となっておりますということに関してコメントがありますけれども、これはいつも気になっているんですが、吸収されていないんです。これは事実だと思うんですが、こういう剤は結構あると思いますが、私もたまにこういう訂正をしたことがあるんですが、文章として、実際に経口投与して、結果論としては糞に出てくるのが事実なんですね。

だから、あるときから排泄経路は糞ということは間違いではないので、これはいいのかなと思うんですが、とり方によっては吸収されて尿中に出ずに糞中あるいは胆汁中に出るという解釈をされますので、その誤解があると問題だと思うんです。

これは明らかに胆汁中に出てこないで、実際には尿中排泄型なんです。その辺をどういうふうに表示かというのは問題というか迷ってしまって、いわゆる体内動態から言うと、糞中あるいは胆汁中排泄ということは尿中に出ないということを言っているんです。でも、これは実際に尿中に出る型なんで、これをどういうふうに表示されるか。答えは持っていなくて、根本先生はこう言われたので、これは確かに正しいと。そこなんです。ただ、吸収は非常にされにくいということがどこかにあれば一つはいいと思うんです。

前に私は、糞中に回収されたという表現とかに変えてもらったことがあるんです。その辺はどうですか。その辺の誤解がないような形の文章をもう一回考えたらどうかなというのが一つの意見です。

○ 鈴木調査会座長

先生の知恵を貸していただいて、吸収されないで、吸収された場合は尿から出ますよというところの表現などをつくっていただくとありがたいです。

○ 玉井専門委員

わかりました。2 番目の $T_{\max}$ の点についてなんですけれども、これも排泄というのは吸収が早いとめちやくちゃ $T_{\max}$ が短くなってしまいます。だから実際の $T_{\max}$ で言うと、吸収がある程度遅くても排泄が早ければ早くなくなりますので、 $T_{\max}$ は短くなってしまいます。実は私もここに速やかとチェックしてあるんですが、直さなかったんですけれども、結局、表現として、どこから速やかと言えるかはわからない。

これも表現としてはあいまいなので、根本先生の御意見はもっともなので、こういうことも実際には気を付けて書かなければいけない。この場合には、こういう表現で間違っていないと思うんですけれども、吸収が早いということと $T_{\max}$ が短いということは別問題ということを考えて考えなければいけないということになります。

○ 柳井座長

それでは、この指摘に関して修文をしていただくということで、玉井先生、根本先生に見ていただくということで、よろしくお願いします。

與語先生のコメントのところをお願いします。

○ 高橋評価専門官

植物の方を御説明させていただきます。まず前回のコメントとしまして、10 ページのところを抄録修正事項としまして。

○ 柳井座長

すみません。先ほどの指摘のところ、與語先生の真ん中辺りのコメントなんです。

○ 高橋評価専門官

すみません。7 番のところですね。

○ 柳井座長

7 ページの動物体内運命試験のコメントなんですけれども、グルホシネート P とグルホシネートの代謝物の記号を統一して、または比較表を作成してほしいという件ですが、よろしいですか。

○ 高橋評価専門官

評価書を一緒にすることを考えていたので、コメントをいただいたときに統一しなければと思っていたんですけれども、また御相談させてください。

○ 與語専門委員

了解しました。

○ 柳井座長

下の血中濃度推移のところでは若干の修文がありますけれども。

○ 都築課長補佐

これは根本先生の御指摘を踏まえました。

○ 柳井座長

それでよろしいですね。続けてお願いします。

○ 高橋評価専門官

10 ページになります。抄録修正事項としまして、キャベツの試料の採取時間がわからないということでコメントをいただきまして、8 行目のところに収穫 14 日ということで記述させていただきました。

11 ページのところにキャベツとトマトで共通のコメントとして、與語先生の方からいただいております。この中間採取期と収穫期という言葉の使い分けなんですけれども、中間収穫期という言葉が抄録中で使われていたり、最終収穫期という言葉が使われていて、我々の方は最終にとる場合が収穫というイメージがあったので、そういう書き方で書き分けたんですけれども、抄録とまたそごが出てきてしまったので、そこは抄録を含めて統一はしたいと思っているんですけれども、何か適切な言葉があれば御示唆いただければと思っております。

○ 柳井座長

それでは、この 2 点で、まず 10 ページの御指摘について、與語先生、いかがでしょうか。

○ 與語専門委員

10 ページの指摘に関しては、この修文とおりで結構だと思います。

○ 柳井座長

次の 11 ページのところなんです、いかがですか。

○ 與語専門委員

今のお話は①のところだと思うんですが、収穫に関しては、特にトマトなどは一時期に収穫するのではなく、ある程度、期間をもって収穫しますので、収穫という行為に対して①の時期だというのであれば、例えば中間収穫とか最終収穫という言葉を使ってもよいのかなと思います。

○ 高橋評価専門官

キャベツはいかがですか。

○ 與語専門委員

キャベツのイメージはあまりないんですけども、キャベツもそんなに一気にということではないんですが、トマトよりは採取された時間にとらえるんですね。これは私も調べてみますので、それで事務局と相談させていただきます。

○ 柳井座長

その点、よろしくお願いいたします。與語先生の方から今回の審議に合わせて、グルホシネート及びグルホシネート P における植物体内の解毒のメカニズムについての資料をいただいておりますので、與語先生の方から御説明をお願いします。

○ 與語専門委員

これは説明すると非常に長くなってしまうので、端的に説明したいと思います。今回 2 つの評価書がありまして、片方がグルホシネート P、もう片方がグルホシネート。それは先ほど都築課長補佐からあったように、片方がラセミ体、片方が L 体ということになります。

このグルホシネートとしては、前回の検討会の中で、活性本体は何ですかという質問がございました。これは私の資料を見たらわかるんですけども、グルホシネートの塩がとれた部分の L 体が活性本体になります。これは調べるところによると、どうも植物だけではなくて動物も含めて、それが活性本体のようです。まずそれが 1 つです。

ただ、代謝物の情報も調べてみたんですが、基本的には N-アセチルグルホシネートという化合物がありまして、それがグルホシネートほどではないんですが、どうも活性がありそうだというところも文献上は明らかになっています。

問題は、実を言いますと、グルホシネート P というのは、頭に入れておいてほしいんですけども、組み換えていない作物を使った代謝試験をやっています。ところが、グルホシネートの方は組換え体を使った代謝をやっていて、先ほど言いました N-アセチルグルホシネートに代謝されるという仕組みを持った作物で試験をしています。

ですから、量的に N-アセチルグルホシネートができますので、完全に解毒ではないんですが、10

分の1くらいに毒性が落ちたものに変化するという代謝が起こっているということになります。ですから、そういうところを少し念頭におきながら見た方がよいかなということを思いましたので、参考資料として示させていただきました。

○ 柳井座長

ありがとうございました。この点につきまして、ほかの先生方から何か御質問はございますか。また次のグルホシネートでの代謝についても関係する御説明でした。

では、続けてお願いします。

○ 高橋評価専門官

前後してしまったんですけれども、11ページの②のところで、與語先生からいただいているコメントです。前のページと11ページの土壌処理されてグルホシネートPがキャベツもしくはトマトに吸収されという表現なんですけれども、抄録の方を見ると標識体のグルホシネートPと代謝物が吸収されたという書きぶりになっています。

過去の評価書を確認したんですけれども、具体的にこの化合物名ではなく、土壌中に処理された放射能が植物体に吸収されたという書きぶりが割と多く見受けられるので、そのような表現に変えたらいいのかなと考えています。

土壌中運命試験につきまして、このTARの小数点の繰上げのルールは統一されていないということで、12ページの方を訂正させていただきました。

以上でございます。

○ 柳井座長

ただいまのところ、與語先生、いかがでしょうか。

○ 與語専門委員

②のことに關しては、今の事務局からの回答でよいと思います。ここでどの化合物だということはありません。あまり言及しない方がよいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。では、引き続きお願いします。

○ 高橋評価専門官

16ページまで飛びます。ここのところは柳井先生に別添のコメントをいただいております、(1)の90日間のラットにつきまして、無毒性量の記載のところの修文をいただいております。こちらなんですけれども、前回の議論で、コリンエステラーゼ活性の増加をとるかからないかという議論がございまして、一方では肝臓、腎臓の指標にもなり得るので無視はできない指標だという話があって、もう一方では一般的ではないという話があって、若干ペンディングになっているような形に

なっていたのが実情でございます。

最終的には影響なのかもしれないけれども、毒性ではないというところで、柳井先生に御修文いただいたと思うんですが、このような形で修文をしていただいております。

以上でございます。

○ 柳井座長

前回の審議でコリンエステラーゼの活性が増加するという増加について、意義が不明であるというようなことで、かなり突っ込んだ審議をしていたんですけども、やはりまだ毒性としてとるといような結論には至りませんでした。その辺も含めて鈴木先生の方からコメントをいただきたいです。

○ 鈴木調査会座長

腎臓、肝臓の機能的な変化の指標にはなっているんですけども、毒性として見るかという点だと、形態学的な変化を伴っているかどうかを加味して考える必要があるのかなと。その意味で座長が今回は外そうと言われている意見でいいのかなと思っております。

以上です。

○ 柳井座長

ほかの先生方、よろしいですか。津田先生。

○ 津田専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは、この件はよろしいということで、認めていただきました。

次の説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

17 ページの前回出されました抄録修正事項の 2 番になります。マウスの大脳の空胞化、その部位、作用機序について解説することというコメントでございました。

文献考察が出されております。先ほど與語先生の方からも御説明がありましてとおり、本剤はグルタミン酸に構造が似ているということで、グルタミン酸合成の活性を阻害するという作用を持っております。

このグルタミン酸合成酵素については、動物の脳の神経組織ではグリア細胞。アストログリアに局在するというものでございまして、ラットの脳では大脳の脂質、海馬、視床に比較的多く存在すると言われております。

本剤のマウスの反復試験で見られました毒性としまして、1,000 ppm の雌雄で 90 日間の反復では

尾状核、被殻、また発がん性の方では加えまして大脳皮質、中隔核、海馬、視床、辺り等といったものに神経の壊死等が見られました。これにつきましては、グルタミン合成酵素のラットの脳内の分布とほぼ一致しているというような状況でございました。

この結果、シナプスで放出されたグルタミン酸がグルタミンに合成されずに蓄積するということから、いろいろな機序が説明できると考察されております。ここにありますとおり、NMDA 受容体と結合してシナプス後膜は脱分極を起こして、アストログリアの腫大、空胞化を発現させ、また、グルタミン酸が大空胞として蓄積されるというメカニズムも文献的には報告されているようです。

これは一般的には可逆的な変化ということですが、グルタミン酸の過剰が強く持続した場合には、非特異的な細胞障害が発現するというので、マウスの発がん性試験の方で認められたものは、この障害によって非可逆的な細胞壊死が起こったのだらうと考察されております。いずれにしましても、非常に高用量の部分で認められた作用であるということでありました。

事務局からは、申請者に数値が合わないではないかというコメントをさせていただいたんですが、読み方が間違っていたようで、間違いなさうだということで回答をいただいております。

以上でございます。

○ 柳井座長

17 ページの抄録修正要求事項でございます。申請者の方に私と鈴木先生の方から、前回の審議に基づいて、事務局の方の説明があったような内容で、今の空胞化等についての作用機作を解説してほしいという要求しましたところ、回答のような形でかなり突っ込んだ説明がありまして、グルタミン酸と同様な毒性という形で、グリア細胞での障害なども言及しておりまして、文献もきちんと引かれているものですから、私としてはこの回答を承認したいと思っております。

鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

特に問題はありません。

○ 柳井座長

ほかの先生方で何か御意見、追加の御発言はないでしょうか。高木先生、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 柳井座長

それともう一点は、事務局の方から抄録修正要求事項として出しました動物数の件ですが、それについてもきちんとした回答が出ておりましたので、承認したいと考えています。鈴木先生、よろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

結構です。

○ 柳井座長

説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

17 ページの 3 行目になります。こちらのところは別紙の方にまとめさせていただいているんですけども、たたき台では、摂餌量の減少、脳の絶対重量の減少ということの所見をとらせていただいているんですが、ここに副腎の色素沈着を追加ということで、柳井先生の方からコメントをいただきまして、その形で修文したいと思っております。

○ 柳井座長

こちらの副腎の皮髄境界部の褐色色素沈着については、抄録の方で申請者が毒性と認めていましたので、追加していただくということで、お認めいただければ幸いです。よろしいでしょうか。

では、引き続きまして、説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

19 ページになります。先ほどのコメントと関連するコメントになるんですけども、それぞれラット、イヌで認められた神経症状についての考察を求めています。試験はラットの方では病理変化がなく、神経症状も神経組織に形態的な異常は認められておりませんでした。

一方、イヌの方では、痙攣等の神経症状が観察されていますけれども、病理の方では特に異常は認められないという結果になっておりました。

イヌについては、脳の分布というのはこの試験の中でみていないんですけども、ラットの代謝試験の方では、脳における濃度は特に高くないという結果になっております。

また、ほかの文献の引用でけれども、2005 年の EFSA のグルホシネートの報告書を引用して考察がされています。ここではグルタミン合成阻害とそれに関連する症状という発現が確認されているという結果でございました。

イヌにおきましては、神経症状や死亡、異常歩行というのは認められております。

その際にグルタミン酸の合成が正常よりも 30～50%低下していたという結果でございました。

ここから EFSA の方では、グルホシネート投与における神経症状の発現の原因は、グルホシネート炭酸合成阻害であって、脳ではこの阻害が 10%以上になると毒性影響が出るという可能性がある

ことを報告しているということが述べられております。今回の P につきましても、ほぼこれと同じような機序で起こるのではないと、申請者の方はコメントをしております。

ただ、このグルホシネートのアンモニアの蓄積ということですが、ほ乳類ではアンモニアの生理的な消去経路が存在するというので、組織中にアンモニア濃度は特に高くなるということがないということ。本剤におきましても、特にアンモニアの蓄積はないという結果が報告されております。

そのほか、ラットとイヌでは神経組織に基質的变化が発現していないということ。マウスでは腸管からの吸収が高かったこと等から、マウスに特異的に神経的な基質的变化が確認された原因ではないかという考察がされております。

以上でございます。

○ 柳井座長

鈴木調査会座長の方では、何か追加のコメントはありませんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

結構です。

○ 柳井座長

回答につきましては、特に追加のコメントはないでしょうか。かなり十分な説明と文献を引用した記載がありますので、承認したいと思います。

慢性毒性及び発がん性試験等については特にコメントはないということですね。

引き続きまして、生殖発生毒性試験のコメントについて、説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

こちらにつきましては、NOAEL の整理ということでお話をさせていただきたいと思います。前回審議の中で、この 2 世代繁殖試験のラット、表 6 を見ていただければいいかと思います。

○ 柳井座長

22 ページですね。

○ 高橋評価専門官

失礼しました。22 ページでございます。所見の整理をしまして、親動物につきましては、P 世代の方は 120 ppm 以下で毒性所見なし、親 F1 児の F2 というところについては、15 ppm で毒性所見なしという結論になりました。

これをもって繁殖毒性の親の NOAEL がどこに来るだろうという話ですが、通常の評価書の中では、トータルした形で親の一番低い NOAEL を使って、親の NOAEL という形でやっているんですけど、この場合なんです、今回は具体的に数字を申し上げさせていただきますと、親

P、児 F1 の 15 ppm のところ、雄が 0.81 mg/kg 体重/日という検体摂取量になります。雌の方は 1.13 mg/kg 体重/日で大きいのですが、親の F1 の雄の方は 0.91 mg/kg 体重/日という数字になります。

先ほどのトータルした考え方でいきますと、ラットの繁殖の NOAEL は 0.81 mg/kg 体重/日ということになるのですが、一方これは 15 ppm の所見は出ていませんので、P 世代の NOAEL につきましては 1 個上の 120 ppm の 6.42 mg/kg 体重/日というのがこの世代の NOAEL になります。

今回につきましては、これは ADI 根拠の一つになる数字でもございますことから、通常は一本化しているものなのですが、今回 P につきましては雄雌とも 120 ppm で無毒性量を取りまして、具体的には 6.42 mg/kg 体重/日が雄の NOAEL、F1 につきましては 15 ppm を NOAEL として 0.91 mg/kg 体重/日を取りまして、トータルとしてこのラットの 2 世代繁殖の親の NOAEL としましては、0.91 mg/kg 体重/日という値になるかと考えております。

以上でございます。

○ 都築課長補佐

補足させていただきますと、21 ページの文章が従来使われている書き方でございますが、親世代も児動物の方も一番低い最大無作用量が 15 ppm ですので、まとめてこの 21 ページのところは親動物、児動物ともに 15 ppm を NOAEL としましたと書いてしまっています。個別に見ていくと、P の雄は 0.81 mg/kg 体重/日と書いてあるんですが、実際はここでは毒性が出ていないということですので、ここは従来の書き方と変えて、細かく書く必要があるのかなというのが事務局の考えでございます。

○ 柳井座長

非常に混乱するような設定の仕方なんですけれども、大谷先生、いかがですか。

○ 大谷専門委員

今の御説明は事実に基づいておりますので、それで結構ではないと思います。

○ 柳井座長

わかりました。では、鈴木先生、何か追加の御発言はございますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

従来の書き方のところと若干違うところが出たりするのですが、厳密に見ていくと、世代ごとに分けて、いろいろと見ていけば、今回のような書き方にはなるので、前のところで評価したものまでさかのぼって、もう一度調べ直すということはないで、とりあえず恐らくは大多数のものが、この試験が ADI 設定の根拠にはなっていないと思われるので、前のような書き方でも許してもよいのかなとは思っています。そのところでは、状況によっては丁寧に見て、今回のような世

代ごとのところで一番低いものを選ぶ形にしていったらいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。では、2 世代繁殖試験については、この御説明のところをお認めいただくということで、引き続きお願いします。

○ 高橋評価専門官

コメントは以上になります。

○ 柳井座長

食品健康影響評価について、事務局から説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

25 ページ「III. 食品健康影響評価」でございます。参照に掲げました資料を用いまして、評価をいたしました。

代謝につきましては、根本先生からコメントをいただきまして、修文をさせていただいております。

植物代謝につきましても、一部修文したいと思います。特に親化合物、一次代謝物につきましては、植物体内に取り込まれるものの残留性は低いと考えられております。作残試験の結果もいずれもグルホシネート及び代謝物の M1 を分析対象としまして、定量限界未満という結果でございました。

各種毒性試験の結果から主な影響としまして、腎臓、中枢神経系、特に大脳に認められております。発がん性、繁殖性、催奇形性、遺伝毒性等は認められておりませんでした。

以上の結果から、グルホシネート P を暴露評価対象化合物と設定いたしました。

無毒性量は表 8 の方に示されているんですけども、ここで別紙の柳井先生からいただきましたコメントを併せて御覧ください。

26 ページを見ていただきますと、先ほど繁殖で議論がありましたが、最も小さい数字がここにあります 2 世代繁殖試験 F1 世代の 0.91 mg/kg 体重/日というのが最も小さい数字になっております。

ただし、これはラットの雄の所見になりますので、同じような一般毒性の方を眺めてみますと、この 2 世代の発がん性試験のところで、雄の方で 1.4 mg/kg 体重/日というような NOAEL、無毒性量がとれております。いずれもこの腎の絶対重量ですとか、そういったものが LOAEL の根拠になっていますので、用量設定の関係から、こちらは 1.4 mg/kg 体重/日をとってもよろしいのではないかと考えられます。

この 1.4 mg/kg 体重/日をとった場合ですけれども、下の発生毒性のラットの母動物で 1 mg/kg 体重/日という更にまた小さい数字が出てくるんですけども、こちらにつきましても、その上の用量

が 10 mg/kg 体重/日というところで、母動物体重増加抑制等で LOAEL がとれておりますので、0.81 mg/kg 体重/日と 1.4 mg/kg 体重/日の間に落ちてきますので、ラットの真の NOAEL としましては 1.4 mg/kg 体重/日を提案させていただいてよろしいのかなと考えております。

こちらの 1.4 mg/kg 体重/日という数字を根拠に ADI を提案させていただきたいと思っているんですけども、無毒性量 1.4 mg/kg 体重/日に基づきまして、0.014 mg/kg 体重/日という ADI を提案させていただきたいと思います。

以上でございます。

○ 柳井座長

事務局から説明がありましたように、当初の評価書のたたき台のところでは、機械的に 0.81 mg/kg 体重/日としたんですか。これは 2 世代ラット混餌なんですけれども、それは先ほどの議論のところで、0.91 mg/kg 体重/日とするのがいいということになりまして、それを基にしましたところ、それと私の方からのコメントで、今までの過去に審議しました剤では、より試験の規模が大きくて長期の試験、しかもはっきりとした毒性所見があるものを採用した方がいいということで考えましたところ、2 年間の発がん性試験で雄の 1.4 mg/kg 体重/日で、しかもその根拠となった変化が腎絶対及び比体重値の増加という所見がありましたので、それを総合的に考えたところ、1.4 mg/kg 体重/日を ADI 設定の根拠にしてもよろしいのではないかなというような提案をいたしました。

この点も含めて、ADI の設定に関して、先生方から御意見をちょうだいしたいと思います、いかがでしょうか。

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

私は若干違う感触もありますけれども、ここの審議に従います。

○ 柳井座長

すみません、何かいろんな可能性について。

○ 津田専門委員

毎回同じことを繰り返すような気がするんです。

○ 柳井座長

そうですね。高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

1 つ気になることは、この類薬のグルホシネートの方で発生神経毒性が見られていることです。それは親では見られないんですけれども、子どもの脳、海馬にやはり形態学的な異常が認められたということで、NOAEL も得られていないということなんです。

グルホシネート P の方では、発生神経毒性の試験は実施されていないんですけれども、構造的にほとんど同じということを考えると、グルホシネートの発生神経毒性の試験もこちらのグルホシネート P の ADI の評価に用いることを考えた方がいいのではないかという意見です。

○ 鈴木調査会座長

グルホシネートの発生神経毒性のところで、LOAEL が 14 mg/kg 体重/日で、それ未満という話にしかっていないので、実際上はここに出てきているような 1 mg/kg 台の変化ということであるとすると、あまり気にしなくても大丈夫かなとは思っています。

○ 柳井座長

高木先生、いかがでしょうか。グルホシネート P とグルホシネートについては、全く同じものではない。毒性についても若干差があるというのは、もう既に説明のあった通りですが、そういうことも含めて、それぞれの剤で ADI を設定するという方針になったわけですけども、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

毒性の比較ということ言えば、こちらの方が脳の空胞が見られていて、どちらかというとグルホシネートよりも強いような感じがあります。そうすると発生神経毒性の方ももしかしたらグルホシネートより強い可能性もあるのではないかということと、脳の形態、海馬の異常というのは、あまり聞いたことがない所見なので、それ自身が何となくシビアな印象を受けるので、それも勘案した方がよいのではないかと思うんです。

○ 柳井座長

鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

幾つか論点が。まずグルホシネートとグルホシネート P の関係は、最初に都築補佐が説明してくれたとおりで、グルホシネートはラセミでやって、L 体がグルホシネート P 本体であって、実はもう一つの方が全く毒にも薬にもならないという話があったと思います。

ですから、このグルホシネート P の方が毒性が強く見えるというのは活性の本体なので当然かなと。実際的には後で議論をしてみていくとわかると思うんですけども、グルホシネートの毒性のところと比較をすると、NOAEL レベルあるいは LOAEL レベルはグルホシネートのちょうど 2 倍くらいになるっている。それから弱い。それはちょうど中に含まれている異性体の量とよく相関するということが 1 つ見えるのではないかと思います。

2 つ目は、脳の所見なんですけれども、これはグルホシネート系の話のところでは比較的類似する変化があるということを文献考察でかなりきちんと示してくれていることと、もう一つは今回の

実験で閾値が割ときちんととられているということもあるので、その面からすると一応安全に信用できるだけの根拠はあると考えています。

○ 柳井座長

よろしいですか。

○ 高木専門委員

閾値に関しては、大人に関してはそうなんですけれども、妊娠中に暴露した児に対してはまだちょっと気になるんです。

○ 鈴木調査会座長

それについては、基本的には2世代の繁殖試験のところ辺りのデータから類推できるのではないかと考えておまして、異常な所見が行動とかそういうところでも出てきていないように思うので、そう心配しなくてもいいのではないかと思います。データは確かにはないけれども、絶対になれば評価できないという性格のものではないと思っています。

○ 柳井座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。玉井先生、いかがでしょうか。

○ 玉井専門委員

お任せします。わかりません。

○ 柳井座長

0.91 mg/kg 体重/日と発生毒性試験の1 mg/kg 体重/日と2年間発がん性試験の1.4 mg/kg 体重/日の中で、かなり近似した値なんですけれども、それからすると、むしろ根拠として明確な毒性な所見である腎臓の重量増加が起こっているということを考慮しますと、やはり総合的に見て、私の方としては1.4 mg/kg 体重/日が非常に再現性のあるデータのような印象を持っているので、そういうことから提案させていただいたんですけれども、その辺は非常に難しい。

例えば2世代の無影響量と発がん性の方が10倍も開いているということでしたら問題ないんですけれども、非常に近似しているものですから、その辺はどういうふうに説明をするかということで、総合的に判断して1.4 mg/kg 体重/日としたのを私の方では提案させていただいているという先ほどの説明の繰り返しになってしまうんですけれども。

○ 都築課長補佐

私も1.4 mg/kg 体重/日でいいと思うんですけれども、念のために確認しておきたいのが、ウサギの母動物でNOAEL1 mg/kg 体重/日というのがあって、これとの比較で1.4 mg/kg 体重/日で大丈夫なんだというところはどうか考えたらよろしいでしょうか。

○ 柳井座長

ウサギの方の母動物での 1 mg/kg 体重/日ということですね。その根拠となったのが体重増加抑制、摂餌量減少という点でございます。それと動物の数も非常にグループのサイズが小さいし、投与期間も短い。かなり変動するような要因もあるのではないかと考えて、むしろ 1 mg/kg 体重/日と 1.4 mg/kg 体重/日の比較に関しましては、より長期で非常に規模の大きい試験ではっきりとした毒性所見も求めているという点。あるいは病理組織学的な検査が完全になされているような試験系については、私は優先すべきではないかという意見を持っていますので、その母動物の発生毒性試験の 1 mg/kg 体重/日と比較しても 2 年間発がん性試験の 1.4 mg/kg 体重/日は、むしろ 1.4 mg/kg 体重/日の方を採用した方がより説明がサイエンスといえるでしょうか、合理的な説明もできるのではないかと考えていますが、その辺は廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

ウサギとラットの実験は、結局、種も違うし、全く別の実験になりますので、そのところで用量設定とかそういう問題を持ってくるのは問題かなと思います。以前もウサギの発生毒性から ADI を求めたことはありましたか。

○ 都築課長補佐

過去に 1 剤か 2 剤あったと思います。

○ 廣瀬委員

それを考えると、このウサギの発生毒性の NOAEL を根拠にしてもおかしくはないのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

大谷先生にその辺の意見をお聞きしたいなと思っていました。

○ 大谷専門委員

今、廣瀬先生がおっしゃったように、ウサギとラットでは明らかに違うものですので、それはやはり考慮しなければいけないと思います。

先ほど高木先生から御指摘のあった、グルホシネートの海馬の異常ですが、あれは私も非常に気になっておりまして、こちらではそういう試験がございませんので、出てきたものに沿ってやるという意味では、1 mg/kg 体重/日か 1.4 mg/kg 体重/日かという議論で 1 mg/kg 体重/日というのも根拠があるのではないかと。無視できないのではないかという気はします。

神経毒性についてもグルホシネートの方は NOAEL が出ていませんね。忙しくてあまり丁寧に見れていなかったのですが、先ほど鈴木先生がおっしゃった胎児の脳についての影響はということで見てみますと、重量とか脳に関する記載が子どもについては生データがないんですね。ほかの臓器などにはあるんですけれども。そういう意味では行動も専門に見ているわけではありませぬので、ちょ

っと根拠が弱いなど。厳密に言うと、大丈夫と科学的な根拠を持って言えるというのには足りないような気はします。

以上です。

○ 鈴木調査会座長

実際上はウサギとラットの発生毒性試験のところの毒性症状の辺を比較していきますと、ほとんど似たような話のところに落ち着くようです。母親のところでウサギは LOAEL が 3 mg となっておりまして、そのところが体重増加抑制とか排糞量の低下ということになっていまして、子どもの方はトップドーズの 3 mg/kg 体重/日では何も影響もない。加えてそれに比較してラットの方を見ると、用量の設定の仕方が 1 mg/kg 体重/日、10 mg/kg 体重/日となっておりまして、やはり子どもの方には 100 mg/kg 体重/日になって初めて影響が出る。10 mg/kg 体重/日のところでは影響はない。母親の方ではやはり 10 mg/kg 体重/日のところで体重増加抑制とかがあって、1 mg/kg 体重/日では影響がない。

このようなところからすると、そんなに感受性に差はないという印象を持っています。そのことだけで考えると、どちらかと言えば、精密に NOAEL が設定できるのはラットの 2 年間慢毒の試験からかなと思っていたところです。

実質的に子どもの脳の話というのは、重量とかそういうのはとっていないとは言うものの、一応繁殖試験の中で型どおりの観察はされているようですので、子どもの方の側にはあまり大きな影響がないように読んでいたので大丈夫かなと思っていたんです。

○ 柳井座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。そういう意味では 1.4 にするか 1 にするかというところで、かなり近似している数字なんですけど、與語先生はいかがでしょうか。

○ 與語専門委員

これに関して私は専門ではないので、コメントはできないと思います。

○ 鈴木調査会座長

今の話だと、NOAEL の決定のところで絡むのが、ラットの場合の 2 年間発がん 2 世代試験と発生毒性。ウサギの発生毒性。いずれも丸めて見てしまうと 1 mg/kg 前後であるという話になっていますから、その中で先ほどの廣瀬先生、大谷先生の御意見、あるいは高木先生からの脳に対する懸念等々を入れると、ウサギの話も含めて、発生毒性のところの 1 mg/kg 体重/日をとるのかなという形で、4 つの試験のところを ADI 設定根拠の下のところにと書きで理由を書いて、総合的に考えて 1 mg/kg 体重/日という形に落ち着いたらいかがでしょうか。

○ 柳井座長

ありがとうございます。EPA などではそういうような、かなり丸めたような数字がよく使われているんですが、確かにおっしゃるとおりでございます。非常に幅の狭いところでの議論で、議論はし尽くしたという感じがしまして、鈴木先生の方からの御提案のとおり、この2年間発がん性試験、2世代繁殖試験の0.91 mg/kg 体重/日と発生毒性試験の母動物の1 mg/kg 体重/日というのを併記しまして、その間の値として1 mg/kg 体重/日というのを設定したいと思いますが、よろしいでしょうか。

ということで、3つの試験を根拠として、共通のADIとして無毒性量を1 mg/kg 体重/日ということで、安全係数については100でよろしいと思います。そうしますと、ADIにつきましては0.01 mg/kg 体重/日ということになりますが、これでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

では、このADIにつきましては、議論の結果、0.01 mg/kg 体重/日ということで決めさせていただきたいと思います。

この剤の進め方について。

○ 高橋評価専門官

本日ADIの評価をいただきましたので、これを審議結果案として、農薬専門調査会幹事会に報告する予定でございます。

本日御指摘いただきました点につきましては、先生方と御相談の上、修正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。

○ 柳井座長

それでは、5分ほど休憩させていただきたいと思います。よろしくお願いします。

(休 憩)

○ 柳井座長

それでは、審議を再開したいと思います。グルホシネートにつきまして、事務局の方から御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料3に基づきまして、グルホシネートの方の説明をさせていただきます。

本剤は先ほど御審議いただきましたグルホシネートPと同様、アミノ酸系の除草剤でございます。本剤はポジティブリスト制度の導入に伴いまして、暫定基準の施行に伴いまして、やはりPと

同様に 2007 年 7 月 17 日付けで厚生労働大臣より意見聴取をされているものでございます。

評価書の 7 ページにまいりまして、こちらの方にはグルホシネートの概要が書かれております。グルホシネートにつきましては、光学異性体 D 体及び L 体。L 体の方が活性本体でありますけれども、この混合物として使われている除草剤でございます。先ほどの P は L 体を取り出したタイプのものでございます。

作用機序といたしましては、グルタミン合成酵素を阻害することによってアンモニアを蓄積して、アミノ酸等の体内成分の生合成ができなくなることによって殺草活性を示すと考えられております。

基準値といたしましては、グルホシネートとして設定されているんですけども、これから御説明いたします各試験では、グルホシネートのアンモニウム塩を使って、それぞれの試験が実施されているものでございます。

8 ページ「II. 安全性に係る試験の概要」でございます。運命試験につきましては、アンモニウム塩の 2 つのメチレン炭素を ^{14}C で標識したものを使って試験がなされております。また、動物代謝の方でございますけれども、代謝物 B は N-アセチルグルホシネートでございますが、この N-アセチルグルホシネートの 2 つのメチレン炭素を ^{14}C で標識したものをそれぞれ使って運命試験が実施されております。

「1. 動物体内運命試験」でございます。根本先生より全体を通じてコメントが出されているんですけども、こちらは先ほどの P の方でもございました、P と共通のコメントでございます。

主要な排泄経路についての議論が先ほどもございました。後ほど御説明いたしますけれども、9 ページの方にまいりまして、ラットに経口投与いたしまして、ラットの排泄、体内分布、代謝物の同定・定量等の試験がそれぞれなされておまして、評価書の方では投与された放射能が主要排泄経路として、糞を介して排泄されるということが書かれているんですけども、実際に P の考察にも書かれておりましたとおり、グルホシネート P につきましては吸収性があまりよくないということで、果たして主要排泄経路として糞という書方が適切かどうかということが先ほども御議論であったと思うんですが、いずれにしても、そのような内容に係るようなコメントを根本先生から 1 件目としていただいております。

8 ページに戻ります。もう一点、與語先生の方からコメントをいただいております。こちらも先ほどのグルホシネート P と同じようなコメント内容となっております。

9 ページにまいりまして、代謝の方。経口投与でございますけれども、排泄につきましては、玉井先生から下線部のとおり修文案をいただいておりますので、それを反映させた形で対応させていただいております。分布の方でございますが、放射能は肝臓に分布する傾向がございましたが、時

間の経過とともに減衰するという結果となっております。

代謝物の同定・定量につきましては、親化合物が最も多く認められておるんですけども、尿中について、主要代謝物としては N-アセチルグルホシネートである D や C といったもの。また、糞中におきましては C や E といったものが検出されております。

代謝経路としては 28 行目以降に書かれておりますけれども、N-アセチル化、または N-脱アセチル化。これはまたグルホシネートの方に戻るというような反応でございますが、こういった反応が起こるほかに脱炭酸や β 酸化が生じるということが書かれております。

経皮投与によるラットの試験でございます。9 行目以降に玉井先生からいただいた修文案を反映させた形で記載をさせていただいております。

試験の結果から、グルホシネートアンモニウム塩は皮膚から吸収されにくいということが示唆されております。

(3) では静脈内投与によって代謝試験が実施されております。投与された放射能の消失は速やかでございます、親化合物は主に尿中から排出されるようになっております。

11 ページの (4) では、代謝物 B、N-アセチルグルホシネートを使って、ラットを使った代謝試験が実施されております。玉井先生からコメントをいただいております、B についての記載の理由を書いておいた方がいいのではないかということがございましたので、4 行目でございますとおり、遺伝子組換え作物における主要代謝物であるという旨の記載をさせていただいております。

B を使った代謝試験につきましては、血中濃度推移、分布、同定・定量試験等が行われております。①～③の試験はいずれも経口投与の試験でございます。

①の試験でございます。各パラメーターにつきましては、表 2 に示されているとおりでございます、投与してから 1～1.2 時間後に $C_{\max}$ に達した後、二相性の消失を示しながら減衰していくという結果となっております。

分布の方でございますが、腸や胃といったところ。更には肝臓や腎臓に比較的高い放射能が分布しているという結果が認められております。

③の同定・定量の方でございます。尿中からは主に B が回収されております。また、糞中でも B が主要成分として回収されております。このグルホシネートの N-アセチル体、N-アセチルグルホシネートというのは、ラット体内においては脱アセチル化後の脱炭酸もしくは還元であるということが書かれております。この試験におきましても、一部、玉井先生から修文をいただいております。

④の試験におきましては、静脈内投与によって血中濃度推移が検討されておりますが、投与された放射能はいずれも速やかに減少しております、消失半減期は二相性を示しております。

⑤では、同じ投与方法で排泄試験が実施されております。排泄は尿中を介して速やかに体外に放

射能が出されているということが書かれております。

⑥におきましては、体内分布と代謝物の同定定量が実施されております。投与された放射能は主に腎臓に分布されるということが書かれております。また、代謝につきましては、脱-アセチル化によってグルホシネートの生成が認められております。

13 ページにまいりまして、⑦の方では体内分布が実施されております。代謝物 B は腎臓に分布するという結果が書かれております。

(5) では畜産動物、ヤギやニワトリを使って試験が実施されております。

まずヤギでございますが、主要排泄経路としては糞中でありまして、微量ながら組織や乳汁中からも放射能が認められておりました。分布につきましては、主に腎臓や肝臓といったところに分布する傾向が認められております。

代謝物等につきましてでございますが、主に親化合物や代謝物 C といったものが肝臓や腎臓に認められております。乳汁中からは親化合物が主要成分として認められております。一方で尿、糞中におきましても、親化合物が主要成分として認められているほか、C といったものも検出されております。

一方、ニワトリについてでございますが、排泄物から 90%以上の放射能が認められておりました。可食部における残留放射能は非常に低いということがわかるかと思えます。

動物代謝につきましては、以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。今までのところを順に追って、コメントを中心に整理していきたいと思えます。

8 ページ目の「1. 動物体内運命試験」で、さっきの剤の根本先生のコメントと同じようなコメントをいただいております。これについても玉井先生の方からよろしくお願いします。與語先生のコメントも先ほどのコメントと同じで、了解ということですね。

9 ページに行きまして、ラットの経口投与の玉井先生の方から、糞中の件も含めてコメントをいただいておりますけれども、先生、よろしいでしょうか。

○ 玉井専門委員

はい。

○ 柳井座長

そして、10 ページなんですけれども、ラットの経皮投与では、皮膚からの吸収は少ないという説明でありまして、玉井先生の方から幾つかの修正案をいただいております。これも大体採用されていると思いますので、よろしいでしょうか。

○ 玉井専門委員

はい。

○ 柳井座長

11 ページにまいりまして、代謝物 B を用いたラット体内運命試験。この剤につきましては、遺伝子組換え作物において試験が行われていることは、先ほど與語先生の方からも御説明がありました。玉井先生の方からコメントがありますが、これについてはよろしいでしょうか。

○ 玉井専門委員

これで結構です。

○ 柳井座長

與語先生、そのほかには何か代謝物 B を用いたということに関しまして、追加のコメントはないでしょうか。

○ 與語専門委員

動物代謝に関しては、これを見ているということが非常に重要だということはありません。

○ 柳井座長

ありがとうございます。12 ページにまいりまして、③の代謝物、同定・定量につきましても、玉井先生からの修文を若干いただいますが、これでよろしいですね。

そして、更に進めまして、14 ページに行きまして、事務局の方から JMPR 資料中に記載されているラットを用いた動物体内運命試験並びに豪州資料に記載されている代謝物 B を用いた試験に関しましては、情報量が少ないということで、評価書には記載いたしませんでしたということが記載されていまして、ほかにも土壌中運命試験、水中運命試験、土壌残留試験、作物残留試験についても資料がなかったということがあります。情報量については、少しは足りない部分もあるということをお承知お気ください。

大体ここで一応終わりましたね。引き続きまして、説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

14 ページ「2. 植物体内運命試験」でございます。てんさい、なたねを使って試験が実施されているんですけれども、いずれも遺伝子組換えの作物を使って行われている試験でございます。

てんさいの方でございます。標識体を 2 回散布いたしまして、成熟期に葉の部分と根の部分を試料として使用して、代謝試験が実施されております。残留放射能の濃度についてですけれども、こちらは 9 行目以降に書かれているとおり、経時的に濃度が減衰しているということがわかるかと思えます。

また、物質ごとに追っていきますと、親化合物は散布直後から経時的に減少しているんですけれ

ども、その減少に伴いまして、さきに御説明いたしました代謝物 B、いわゆる N-アセチルグルホシネートが経時的に増加するというようなことが結果として書かれております。

なたねにつきましても、てんさいとほぼ同様の結果が得られております。親化合物の経時的な減少に伴いまして、逆に代謝物 B が経時的に増加するという結果となっております。

15 ページのボックスの中に與語先生から 2 点ほどコメントをいただいております。②につきましては適宜評価書の方に修正を付け加えさせていただいております。①の方については、表現に関してはもしよいお知恵がありましたら、御教授いただければと思います。

以上です。

○ 柳井座長

問題になりますのは 15 ページの與語先生のコメントです。①の「遺伝子組換えなたね」とするかという御質問なんですけれども、先生いかがでしょうか。

○ 與語専門委員

これに関してですけれども、先ほど説明したように、このグルホシネート耐性のてんさいとなたねに関しては、まさに代謝をいじっているということがあります。ですから、そういうものがあるので、単純にてんさい、なたねですと、どうも誤解を生じるような気がしますので、ここでもしも書いて可能であるのであれば、てんさい、なたねとしないで、例えば「(遺伝子組換え)」とするのか、何らかのことを書いておいた方がいいかと思います。

もう一つは、グルホシネート耐性の作物の場合は、基本的には先ほど言っていた N-アセチルグルホシネートに代謝物を変化させるものしかないのでわかりやすいんですが、例えばこれがグリホサート耐性とかの話になってくると、2 種類くらい違う耐性機構がありますので、そういうところも考えると、今後のことを考えて、少なくともこの耐性より遺伝子組換えの作物であるということは、(1) とか (2) のところで何らかの形で明記した方がいいと思いました。

○ 渡邊評価専門官

タイトルのところに、遺伝子組換えということを一言入れておくと。

○ 與語専門委員

はい。

○ 渡邊評価専門官

それは十分可能だと思いますので、対応させていただきます。

○ 柳井座長

そういうことで対応をお願いします。ほかに先生方からありませんでしょうか

それでは、一般薬理及び毒性関係について、コメントを中心に説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「3. 土壌中運命試験」から「5. 土壌残留試験」につきまして、参照した資料には記載がございませんでした。また「6. 作物残留試験」でございますが、国内における試験成績は提出されておりました。

「7. 一般薬理試験」でございます。グルホシネートアンモニウム塩を使って試験が実施されておりまして、結果については16ページの表3に示されているとおりでございます。

中枢神経系においては、中枢興奮やけいれんといった症状が認められております。呼吸循環器系におきましては、呼吸数の減少等が、更には自律神経系におきましては摘出輸精管の収縮や摘出回腸の筋肉の緊張や自発収縮の増加といった症状が認められております。

17ページの「8. 急性毒性試験」でございます。(1)では原体を使って試験が実施されております。おおむね表4を見ていただきますと、おわかりかと思うんですけれども、本剤はほとんど急性毒性は弱いかということは言えるかと思うんですけれども、動種間で急性毒性の表れ方に差があることがわかるかと思えます。

(2)では、代謝物Bと代謝物Cを使って急性毒性試験が実施されておりますが、これらの代謝物につきましては、急性毒性は非常に弱いということがわかるかと思えます。

訂正なんですけれども、17ページの代謝物Bの経口ラットのところでWistarの「s」が抜けてしまっております。

18ページの代謝物Cの経口のラットのところも同様にWistarの「s」が抜けておりますので、訂正をお願いいたします。

19ページ「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。

(1)では、原体を使って刺激性と感作性を見ております。眼に対しましては弱い刺激性がございました。皮膚に対しての刺激性は認められておりません。更に皮膚感作性試験の結果、陽性という結果が出ております。

一方、代謝物D、Cにつきましては、皮膚感作性試験が実施されております。Cにつきましては陽性というような結果が出ておりますが、Dに対しては陰性というような結果でございました。

ここまでは、以上です。

○ 柳井座長

ただいまのところまで、一般薬理試験、急性毒性、代謝物も含めた試験なんですけど、津田先生、お願いします。

○ 津田専門委員

言っていないから申し訳ないんですけれども、16ページのMulti-dimensional observationは多元観察

の方がいいような気がします。その下の3のところの「最小無作用量が設定できない」ではなくて最小作用量で「無」をとっていただいたらいいかと思います。非常に小さいことですが、そこだけです。

○ 柳井座長

対応をよろしくお願いします。

ほかの先生方、よろしいですか。高木先生、お願いします。

○ 高木専門委員

中身ではないんですけれども、急性毒性のところで症状を書いた方がわかりやすいのではないかなと思うんです。

○ 渡邊評価専門官

原体についてですね。表4は記載がなかったんです。

○ 高木専門委員

こちらのオーストラリアの283ページに少しだけ症状があるので、それを入れたらいいと思ったんです。

○ 渡邊評価専門官

この辺はもう一度事務局の方で精査して、対応させていただきます。

○ 津田専門委員

19ページに品種不明とか系統不明というのがありますけれども、これは評価文書なので、あえてここは書かなくてもいいのではないかなと思うんですが、どうでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

これまでにこういう事例のときは、系統不明というふうに書いていたことが結構多かったのですが、それに合わせて書きました。

○ 都築課長補佐

これは最終的には確認する手段があると思いますので、ちょっと手を尽くしてみます。

○ 柳井座長

それでは、そういうことでお願いします。

では、説明を続けてよろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「10. 亜急性毒性試験」でございます。亜急性毒性試験につきましては、原体のほかにL体と代謝物Bと代謝物Cを使って、それぞれ試験が実施されております。

(1) では原体を使ってラットの試験が実施されているんですけれども、各投与群で認められた

毒性所見につきましては、表 6 に示されているとおりでございます。この試験におきましては、雌雄とも NOAEL がとれておりません。マウスにつきましてはでございますが、こちらも最低用量群まで所見が認められておりまして、雌雄とも NOAEL がとれておりません。特徴としては、マウスの方では死亡例が認められているということが一つ上げられるかと思えます。

(3) では、イヌの亜急性毒性試験が実施されております。この試験におきまして、13 行目でございます甲状腺の絶対及び比重量の減少というものがあるんですけども、評価書の書きぶりですと、最高用量群の 256 ppm でこの所見が認められたという書きぶりになっているんですが、原著の方で確認いたしましたら、64 ppm 以上ということになっておりました。これは別紙でお配りさせていただいた柳井先生の方のコメントで、事務局の方で気づいた点なんです。この甲状腺の絶対及び比重量の減少につきまして、これは雌の所見ですけども、64 ppm 以上で認められたということで、雄の NOAEL はそのまま 64 ppm でよろしいかと思いますが、雌につきましてはワンドーズ下がりまして、NOAEL としては 16 ppm という値なるかと思えます。

(4) では、ラットの亜急性吸入毒性試験が実施されております。表 7 に各投与群で認められた所見がまとめられておりますが、特徴的な点といたしましては、けいれんが認められているということが挙げられるかと思えます。いずれにいたしましても雌雄とも NOAEL はとれております。

21 ページの (5) では、ラットの経皮毒性試験が実施されております。毒性所見につきましては表 8 にまとめられているとおりでございます。雌雄とも NOAEL は 125 mg という値となっております。

(6) と (7) では、活性本体である L 体を使って試験が実施されております。ラット、イヌともにアンモニアの濃度が増加しているという所見が認められております。これはグルホシネートの作用機序でありますグルタミン合成酵素の阻害作用によって生じるアンモニアが増加しているというようなことであります。

(8) ～ (11) にかけて代謝物 B、N-アセチルグルホシネートを使った各亜急性毒性試験が実施されております。いずれの試験におきましても、所見として共通して認められているのは、グルタミン合成酵素の活性阻害という所見を基に、各試験で NOAEL が算出されております。

(9) につきましては、EPA 豪州の見解を併記させていただいております。EPA の方の見解に基づきますと、雌雄とも無毒性量が 400 ppm。一方で豪州につきましては、雌雄とも無毒性量が 2,000 ppm ということで、若干の相違が認められております。

(10) におきましても同様でございます。EPA では雌雄とも無毒性量としては 500 ppm。豪州では、NOAEL は同じなのですが、根拠となっている毒性所見が若干違っている部分がございます。EPA では腎臓由来のグルタミン合成酵素の活性阻害で NOAEL をとっておりまして、豪州の方

では脳のグルタミン合成酵素の活性に基づいて合成阻害に基づいて、無毒性量を決定しているというような試験でありまして、マウスの試験においては無毒性量がとれておりませんでした。

更にイヌの方にまいりますけれども、こちらは EPA の見解に基づきますと、雌雄とも NOAEL は 500 ppm 未満ということでありました。一方で豪州につきましては、NOAEL が 500 ppm というような結論に至っております。

(12) でございます。こちらは代謝物 C を使った試験でございます。こちらでは最高用量群で血中の乳酸値が増加しているというような所見が雄で、雌におきましては血中のトリグリセライドが増加している等の所見があったということで、無毒性量としては 2,500 ppm をとっています。

(13) におきましては、ラットの 90 日間の毒性試験でございます。こちらでは EPA の見解に基づきますと、無毒性量として 1,600 ppm。一方で豪州では毒性所見が全投与群で認められていないということで、無毒性量は 6,400 ppm となっております。

(14) では、マウスの亜急性毒性試験が実施されております。こちらでも EPA の結論に基づきますと、無毒性量としては雌雄とも 3,200。一方で豪州ではワンドーズ低い 1,600 ppm を無毒性量としてとっております。

イヌにおきましてですが、こちらは毒性所見がなかったということで、無毒性量としては 1,600 ppm をとっております。

一部の試験で EPA、豪州とで若干の結論の違いが認められているということで、その辺も御議論はいただきたいんですけども、何分情報量が少ないということで、なかなか御判断に困るところもあると思うんですけども、その辺も含めて御議論いただければと思います。

○ 柳井座長

すみません。ラットの試験がありますね。その他の試験のところでグルタミン酵素活性阻害の追加の試験がありますが、これについても一括して御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、33 ページ「14. その他の試験」でグルタミン合成酵素の活性阻害試験が 3 本行われております。

(1) でございますが、こちらは本酵素の阻害試験をグルホシネートアンモニウム塩と代謝物 B、N-アセチルグルホシネートを使って試験が実施されております。グルホシネートアンモニウム塩については用量相関性のある阻害が示されておりました。一方、代謝物 B につきましては、肝臓由来のグルタミン合成酵素の際高用量群の処理群で 15% の阻害が認められてはいたんですけども、その他の組織では阻害が見られても強い阻害ではないという結果となっております。

(2) の方では、単回経口投与後の主要組織のグルタミン合成酵素活性とアンモニア及びグルタ

ミン酸量の変化を見ている試験が実施されております。肝臓と腎臓に由来するグルタミン合成酵素の活性をグルホシネートアンモニウム塩は有意に阻害しております。これは全投与群に認められたものでございます。

一方、脳のグルタミン合成酵素活性阻害につきましては、最高用量群で認められたものでございました。いずれにいたしましても、この酵素の阻害によってアンモニアの量には変化がなかったんですけれども、グルタミン酸の量が増加するという結果が書かれております。

(3) では、90 日間ラットの亜急性毒性試験におけるグルホシネートアンモニウム塩及び代謝物 B によるグルタミン合成酵素の活性阻害を見ております。肝臓及び腎臓由来のグルタミン合成酵素活性阻害は認められましたが、脳由来の酵素の活性については試験機関を通じて阻害が認められていないというような結果となっております。阻害が認められた投与群におきましては、回復期間を設けますと酵素活性の回復が認められたと書かれております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、順を追って、亜急性毒性試験から点検していきたいと思えます。問題となったのは 20 ページの (3) で、90 日間亜急性毒性試験イヌでございまして、この中で私の方で指摘させていただきましたが、13 行目の甲状腺の絶対重量及び比体重量の減少が認められたという記載ですけれども、これは 256 ppm の雌雄でということだったんですが、原著の方を確認しましたところ、どうも 64 ppm 以上からではないかということがありましたので、特に雌では 64 ppm に影響があったのではないかとということで訂正させていただきました。

あとは (4) の 28 日間亜急性毒性試験ラットのところです。用語の訂正を提案させていただきました。20 ページの 22 行目の後のところに出てきます「酩酊状態」ですけれども、酩酊状態というのはお酒を飲んだときの所見に入るかと思ひまして、それに代わるものとしてはよく使う「鎮静状態」というのを提案させていただきました。

そのほか、表 7 のところでは、50 mg の雄のところ脾臓の収縮とありますが、「contraction」は確かに収縮ですが、どうも萎縮という意味もあるので、むしろ脾臓の大きさがかなり小さくなっている肉眼所見のことを指すのかなと考えました。「酩酊状態」の他にも訂正させていただきまして、「身震い」というのも「振戦」とか、「攻撃的」というのを「攻撃性」とか、若干の用語の訂正を行いました。

21 ページに関しても同じようなところですね。(5) 29 日間亜急性毒性試験の表 8 につきましても、「酩酊状態」を「鎮静状態」。そのほかに若干の用語訂正をいたしました。特に大きく影響量に関しての変更はありません。

試験の数が非常に多くて大変だったと思いますが、あとの問題につきましては、事務局の方からも指摘されましたように、(9)の90日間亜急性毒性試験ラット、代謝物Bなどに見られますように、欧州の方は毒性量の設定の根拠としまして、腎臓とか肝臓のグルタミン合成阻害も拾っているんですけども、豪州の方は脳由来のグルタミン合成阻害にのみ毒性の所見として拾っているという、欧州と豪州のずれがありまして、これについて先生方のコメントをいただいて、今回この場ではどういうふうにするかということの御意見を頂戴したいと思います。

津田先生、この欧州と豪州のずれの件につきまして。

○ 津田専門委員

これは確かに苦勞されたと思いますけれども、代謝物であって、直接的にこのNOAELからADIを決めるものではなくて、今、御説明いただいた後ろの試験等を通して、多少弱いんだけど、代謝物Bにはこういう作用があるという。それに対しては2つの意見があるということなので、なお書きで併記して、そのまま載せておいて、評価にはそういうことの機序を見た上で、実際の原体のことになるのではないかなと思うんですが、いかがですか。

○ 柳井座長

玉井先生、いかがでしょうか。

○ 玉井専門委員

専門ではありませんので、お任せします。

○ 柳井座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

私個人の意見としては、神経の観点から見ると脳由来の阻害を重視すればいいと思うんですけども、この剤でアンモニアの濃度が上がるというような話もあるので、そうすると肝及び腎由来のグルタミン合成酵素阻害も毒性と取った方がいいのではないかと思います。そうすると、どちらかというとEPAの方がいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

いろんな意見があるんですけども、この場合は津田先生のおっしゃったような併記にしておくということではまずいですか。

○ 鈴木調査会座長

その議論と直接ではなくて、津田先生に教えてもらいたいんですが、幾つかの実験でグルタミン合成酵素の測定が行われていて、多分ほかのこともいろいろ測っているようには思うんですけども、この剤はこのことでNOELとかNOAELを決めているじゃないですか。私はこういうやり方は

あまり見たことがないので、こういうのでいいのかなと思っているんだけど、その辺を教えてください。

○ 津田専門委員

最初に言った代謝物 B とか、そういうものに限定しているから、そういう実験になっているのではないかと思ったんです。ですから、それがわかればいいと最初に言ったんです。

○ 鈴木調査会座長

そういう意味ですね。原体の実験は別にあるので、そういう形であればということですね。わかりました。

○ 柳井座長

よろしいですか。併記するということで御了解いただきたいと思います。

同じようなことが書いてありますね。あとはずっと代謝物に関するのが続きますけれども、やはり欧州、アメリカ、豪州が分離しているということです。

あとは 33 ページのところに 3 つほどグルタミン合成活性の阻害試験というのが、いずれもラットを使って行われていますが、これについては津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

特にございません。

○ 柳井座長

このようなフォローアップの試験は必要だということで、ほかの先生方はよろしいですか。

では、今のところで何か追加の御意見はありませんでしょうか。なければ、引き続きまして、慢性毒性の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、25 ページ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。この項目につきましても、原体のほかの代謝物 B も同様の試験がそれぞれ実施されております。

(1) のイヌの慢性毒性試験でございます。各投与群で認められた毒性所見につきましては、下の表 9 にまとめられているとおりでございます。最高用量群で雌雄ともに死亡例やけいれんといったような症状が認められております。

別紙でお配りいたしましたとおり、柳井先生からこの試験の表 9 につきまして、若干の語句の修正をいただいております。

(2) におきましては、ラットの 2 年間慢性毒性試験／発がん性併合試験が実施されております。雄の最高用量群におきまして、皮膚の腫瘍、毛包腫が認められておりました。この腫瘍につきましては用量相関性がないことと認められた動物数も少なかったということがあったのですが、文献等

で示されている数値よりも多く認められたということを理由にして、この腫瘍については投与に関連した腫瘍性病変であると判断がなされております。

NOAEL については、雌雄とも 1,000 ppm というようにとらせていただいておりますけれども、23 行目にございます 5,000 ppm 以上投与群の雌雄で認められた、この腎臓の比重量の増加というものを所見として考えるべきなのかどうかということの一つ御議論いただきたいと思います。

特に 5,000 ppm 投与群では、腎臓にほかの病理組織学的所見がないということと、比重量だけの変化であるということもありますので、ここは一つのポイントとして御議論いただければと思います。

(3) におきましては、2 年 6 か月間の慢性毒性試験が実施されております。この試験はこのグルホシネートの ADI の設定根拠の試験と試験の 1 つの案として挙げさせていただいているものでございます。内容につきましては 26 ページの方に表として書いてございます。無毒性量としては 40 ppm と書かれております。

(4) では、マウスの発がん性試験が実施されておりますが、この試験を通じて発がん性はございませんでした。

(5) ～ (7)、代謝物 B についての試験が実施されております。

(5) ではイヌの 1 年間慢性毒性試験が実施されておりますが、最高用量群で軟便等の所見が雌雄で認められておりましたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm でございました。

(6) におきましては、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験が実施されておりますが、毒性所見につきましては 27 ページの表 11 に示されているとおりでございます。いずれにいたしましても、この試験を通じて発がんは認められておりません。

(7) におきましては、マウスの慢性毒性／発がん性併合試験が実施されておりますが、いずれにいたしましても、この試験におきましても発がん性はございませんでした。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。慢性毒性試験を順を追って点検していきたいと思います。

25 ページの「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」に関してでございます。これは私の方で表 9 のところで、雄雌とも 8.4 mg/kg 体重/日のところにあります「眠気」というのをよく使う用語で「嗜眠」というのがありますで、「嗜眠」という形で訂正させていただきました。

「(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット)」でございます。これにつきましては重要なところは 23 行目に網膜萎縮があったということと、10,000 ppm で副腎の変性巣と網膜萎縮及び皮膚の腫瘍、毛包腫というのがあります。毛包腫の方も毒性的な発現性があるというようなことな

んですが、これは欧州の方での記載ということですが、ここに書かれている情報しかないということです。

あと 5,000 ppm 以上の投与量に関しましては、雌雄で腎比重量の増加があるということなんですが、これは今までの慣例ですと実重量と比重量が両方動いてこそ毒性として採用するというような認識でやってきましたけれども、それから言うと外した方がいいのではないかなというような事務局の質問なんですが、この辺につきまして、比体重値をどうするかということなんですが、削除してもよろしいとは思いますが、いかがでしょうか。影響量はほとんど変わらないということなんですね。

この皮膚の腫瘍をどういうふうにとらえるかということがちょっとすっきりしないところがあるんですが、情報が無いということで。

「(3) 2 年 6 カ月間慢性毒性試験 (ラット)」です。これは後で ADI 設定根拠となっておりまいます。無毒性量は雌雄とも 2.1 mg/kg 体重/日ということなんですが、そういうデータが出ています、これが一番低い無毒性量ということになっています。

「(4) 2 年間発がん性試験 (マウス)」に関しては、特に発がん性はなかったということでございますし、毒性についても無毒性量は 80 ppm の雄 10.8 mg/kg 体重/日、雌で 16.2 mg/kg 体重/日というような結果が出ています。

あとは代謝物を用いた試験でございまして「(5) 1 年間の慢性毒性試験 (イヌ)」 「(6) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット)」など幾つかの試験が行われております。特にコメント等は出ておりません。いかがでしょうか。今までのところとして、一応問題となったのは 2 年間の慢性毒性／発がん性試験のラットの腎比重量をどうとるかということですが、よろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

25 ページのイヌの 1 年間の慢性毒性試験で、表 9 がありますけれども、8.4 mg 体重/日で 4 例中 2 例に死亡例が出ておりますが、この原因はわからないのでしょうか。8.4 mg 体重/日で死亡例が 2 例出て、その下の 4.5 mg 体重/日では全く毒性が見られないというのは非常に気になるんです。その死亡原因がわかれば。心筋腫はわかるんですけども、なぜこれが起こったのか。心筋に対する直接的な毒性なのか、あるいはラットでは動脈炎が起こっていますけれども、動脈炎の影響で心筋に二次的に壊死が起こったのか。その辺がわかればありがたいです。

○ 渡邊評価専門官

現段階ではわからないんですけども、JMPR の資料に基づいて書かせていただいたんですが、この JMPR の 1 年間の慢性毒性試験が載っている項目を見てみますと、更にその基となった原著が

あるので、できればその原著を取り寄せて、先生の御指摘のような死因の原因の記載がもしあれば、その辺も調べていきたいと思いますが、現段階では情報が限られてしまっているのも、もしかしたら、その辺の詳細についてはわからないかもしれません。

○ 柳井座長

よろしいですか。

○ 廣瀬委員

できれば。

○ 都築課長補佐

調べます。

○ 柳井座長

それでは、事務局の方で対応していただければと思います。

ほかにありませんでしょうか。高木先生、よろしいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは「12. 生殖発生毒性試験」について説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、27 ページ「12. 生殖発生毒性試験」です。

ラットの2世代繁殖試験でございます。この試験におきましては、まず親動物の方では120 ppm以上投与群の雄においては、腎臓の重量が増加しているということと、雌につきましては最高用量群で摂餌量の減少等が認められております。また、児動物に思いましては、最高用量群で同腹児数の減少が認められておりました。

無毒性量につきましては、21行目以降に書かれているとおりでございます。検体摂取量についての情報はございませんでした。

更に(2)にまいります。こちらではラットの発生毒性試験が行われておりまして、ラットについては①、②、③と3本の試験が実施されております。

①の試験でございます。この試験の胎児においては全投与群で腎や尿管の拡張という所見が用量相関的に増加しておりました。最高用量群においても骨化の遅延が認められております。無毒性量としては、母動物、胎児とも全投与群で何がしかの所見が認められているということで、NOAELはとれておりません。

(3)におきましては、2本目の試験が行われております。この試験で無毒性量としては、事務局

案といたしまして、母動物、胎児ともに 2.2 mg/kg 体重/日という値を書かせていただいています。25 行目のボックスの中に書かせていただきましたとおり、JMPR の資料におきましては、胎児の所見として投与群において腹壁の破裂や口蓋裂、更には血液の嚢腫といったものがそれぞれ所見としては認められているんですけれども、いずれも例数が非常に少ないということが挙げられております。

いずれにいたしましても、無毒性量として、これは事務局案でございますが、母動物については最高用量群で腎臓や脾臓の重量が増加したということで 2.2 mg/kg 体重/日、胎児につきましては見られた例数が一番多かった血液の嚢腫というものを毒性所見としてとって書かせていただいておりますので、同様に NOAEL として胎児も 2.2 mg/kg 体重/日という値をとっております。

いずれにいたしましても、ここに書かせていただいた所見について、例数との関係もあるとは思いますが、胎児について毒性所見は認められたんですけれども、検体投与の影響ではないだろうという判断もできると思いますので、その辺も御判断をいただきながら、最終的に NOAEL を決めていただければと思います。

(3) につきましては、母動物、胎児ともに毒性所見がないということでございました。催奇形性はないということが結論としては言えると思います。

ウサギにつきましても、母動物、胎児ともに幾つかの所見は認められたんですけれども、NOAEL はとれておりまして、最終的にこの試験からは催奇形性はないということが言えるかと思います。

先ほど高木先生の方からも御発言がございましたが、この 6 番の方では発達神経毒性試験が実施されておりまして、児動物の方で 200 ppm 以上投与群の雌雄で所見が認められておりますので、児動物の方では NOAEL がとれておりませんでした。

(7) におきましては、代謝物 B を使った 2 世代繁殖試験が実施されております。いずれにいたしましても、この試験は代謝物 B を使った繁殖試験によって、繁殖能に対しての影響はないというように書かれております。

36 行目に書かせていただいたんですけれども、親動物の無毒性量につきましては、雄の無毒性量の情報しかございませんでした。

(8) につきましては、ラットの発生毒性試験が実施されております。いずれの投与群におきましても、所見が認められていないということで、無毒性量は最高の 1,000 mg/kg 体重/日をとっております。

(9) におきましては、ウサギの試験でございます。この試験におきましても、母動物、胎児ともに毒性所見は認められたんですけれども、催奇形性はないという結論になっております。

(10) におきましては、代謝物 C を使った発生毒性試験が実施されております。この試験におき

ましても同様に、母動物と児動物において幾つかの毒性所見が認められてはいたんですけれども、催奇形性はございませんでした。これは事務局のミスでございますが、27行目の「腹時」は「腹児」です。

(11) で、ウサギの発生毒性試験が実施されております。この試験では母動物において 100 mg/kg 体重/日以上 of 投与群において所見が認められておりまして、胎児では毒性所見はございませんでした。催奇形性はいずれにいたしましても認められておりません。

29 ページの (6) の発達神経毒性試験がなされておるんですけれども、24 行目に書かれている「歯状回の腹側脚の長さの減少」という語句が適切な訳語になっているかどうかを特に大谷先生の方に御確認いただきたくて、お手元のファイルに海外の資料の参照 7 というのが資料にあると思います。ページ数が上の方に書かれておりまして、2 ページ目です。

一番下の行になるんですけれども、「a dose dependent decrease」から始まっている文章があるかと思ひます。多分先ほど申しました所見というのがその一番最後のところに書いてある「the ventral limb of the dentate hilus」という言葉があるかと思うんですけれども、果たして日本語訳にするとこの書き方でいいのかわからなかったのも、もし御存じでしたら御指摘いただきたいと思ひます。

○ 大谷専門委員

まずこの訳語ですが、「ventral limb」は「腹側脚」で間違いはないだろうと。「dentate」というのも「歯状」で間違いはないだろうと。「hilus」というのが普通に訳すと「門」ですね。「回」は「gyrus」なので、間違っている可能性はありますが、厳密に「dentate gyrus」と「dentate hilus」というのはどういう関係にあるのかというのは、正直わかりません。どなたか御存じの先生がおられたらと思ひます。

○ 鈴木調査会座長

調べてみるしかないですね。

○ 大谷専門委員

訳語のことですので、調べていただければ、私の生半可な知識よりは正確だと思います。

○ 渡邊評価専門官

ありがとうございます。

○ 柳井座長

生殖発生毒性試験について問題点を審議したいと思ひます。(1) の 2 世代繁殖試験ラット等についても、NOAEL が幾らであるということくらいしか載っていないということと、次の (2) の発生毒性試験のラットの①に関しましても毒性所見が記載していないということがあります。

(3) の発生毒性試験のところで審議しなくてはいけないのは、25 行目の事務局よりの質問です

けれども、血液嚢腫が 10 mg/kg 体重/日で 1 腹の中で 2 例あったということなんですけれども、この病変につきましては、大谷先生、いかがでしょうか。

○ 大谷専門委員

そこまでのところを順番にまいりますと、(1) は確かに JMPR では NOAEL が 120 mg/kg 体重/日としか書いてございませんが、事務局の提案のように、それぞれの所見に従って、それぞれのものについて NOAEL を設定するというのでいいのではないかと思います。

(2) ですが、あるいは次の件も関係するんですけれども、文献がちゃんとございますので、原典に戻っていただいで確認していただく必要があると思うんですが、(2) の具体的な所見が 10 mg/kg 体重/日のところでないというのは、厳密に読むとそうではなさそうに見えます。資料 13 の JMPR の 21 ページです。

1 行目の後半から関係のやや長い文章ですけれども、「dose-related clinical signs of toxicity were observed at all dose level」。それでオール・ドーズで毒性の臨床的兆候は用量相関性に見えた。それは「consisted of motor unrest」ということで、訳文で言うと「運動逼迫からなっている。」ですから、全部 10 mg/kg 体重/日も全部 50 mg/kg 体重/日と上がるにしたがって、ドーズ・ディペンデントに運動逼迫の程度が強くなるように見えた。

ここまで行って、その後で「accompanied in the two highest dosage groups」。50 mg/kg 体重/日と 250 mg/kg 体重/日については以下のことが伴っていたということで、10 mg/kg 体重/日にはそういうのはなかったということなので、10 mg/kg 体重/日にも一応「motor unrest」という症状があったということで、これはそれでいいと思います。

(3) ですが、これは結論としては事務局の御提案の設定でいいのかなと。JMPR でしたか。そういう判断を下しているようですので、確かに数が少ないということで、これも原典に戻って、バックグラウンドデータなどと比較して、その判断したんだということを確認する必要があると思うんですが、恐らくそういうものに基づいて、この 2.2 mg/kg 体重/日というのがそうなのではないかと判断していると思いますので、それはそれで信頼していいのではないかと思います。

記述の方法については、血液嚢腫というのがどういう表現がいいのか。「haemorrhages」をどう訳すのかは私も使い慣れた言葉ではないので、「血液嚢腫」とか「血清嚢腫」、その辺ではないかと思います。病理の先生方に御確認いただければと思うんですが、それが両足の後肢に出ていて、その結果、その趾が無形成になっているというようなことで、これはサリドマイドの症状などもそういう時期を見ると血液が行かなくて、嚢腫になっているかどうかは疑問ですけれども、血行がなくなって、その結果として手足がなくなってしまうというのは最終的にフェノタイプとしては、やはり奇形ということにつながりますので、催奇形性の詳細なメカニズムはよくわからないんですけ

れども、勘定をしていいのではないかと。その2例が1腹にあると。

これも厳密には原典を確認しないとわかりませんが、口蓋裂が1例というのはどうも別の腹にあるように読めます。そうすると一応ここは陽性と、恐らくはバックグラウンドに照らしてとったのではないかとということが予想されるように思いますので、ここは2.2 mg/kg 体重/日というのをとっていいのではないかと。したがって、記載としては例えば胎児で両足後肢の血液あるいは血性嚢腫と趾の無形成と。

口蓋裂が1例というのも評価書に書いておくべきだと思います。2腹に所見がまたがっていたということを書けば、その2.2 mg/kg 体重/日というのを根拠としていいのではないかと感じました。

○ 鈴木調査会座長

私の解釈は違います。特に口蓋裂と足にできた恐らく血腫なんでしょうか。何と訳すかは問題があるかもしれません。

これはいずれも1つの腹にあっただけのことです。2つの腹のことではありません。足の奇形は1つの腹で2匹の胎児、口蓋裂は1つの腹で1匹ということでありまして、奇形は奇形なんですけれども、薬物誘発性とは考えられないのではないかと考えています。

これ自体はそのほかの出ている例えば横隔膜ヘルニアとか、かなり重度の奇形である。これはコントロールですし、そのほかの投与群のところの問題はいずれもこの書き方で最終的な結論のところを見ていると、2.24 mg/kg 体重/日のところが母親と胎児毒性の観点からして、NOAELであるとしているので、これらは薬物による影響だとは JMPR では評価していないんです。

その点をもう一度原典に当たれば、すごくはっきりするんですが、当たらなくても実はこの発生率のところだと、対照群とカイ二乗検定をやったときに、まず有意差が出る話ではないと考えられるものですから、一応こういう奇形があったと書くのは悪くはないんですけれども、誘発の奇形だとは考えられないと思っておりました。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。

○ 大谷専門委員

確かに数は少なく、どうかなと私も思ったんです。その NOAEL を 2.24 mg/kg 体重/日ととったと JMPR は書いておりますね。ですから、10 mg/kg 体重/日のところは毒性だろうととったんだろうというので、それなりの根拠をもってそう判断したのかなと思ったということであって、感情的には、最初にぱっと読んだときには、鈴木先生がおっしゃったような印象を私も持ちました。やはり原典に戻っていただいて、なぜこういう判断をしたのかということをお確かめいただいた方がいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

わかりました。胎児については原典に戻って検討する必要があると。親動物に関しては示されたような 2.2 mg/kg 体重/日ということによろしいかと思います。胎児についてはもう一度確認する必要があるので、よろしくお願いします。

○ 大谷専門委員

文言的なことによろしいでしょうか。(9)のウサギの代謝物Bの検査で、16～17行にかけて「片側または両側に 13 胸椎の形成が認められた」という表現があるんですが、胸椎が片側だったり両側だったりするように見えてしまいますので、これは片側性または両側性の肋骨を伴う。したがって、これは「片側性または両片性の腰助が認められたことから」の方がシンプルだと思うんです。

37行の「湾曲」は「弯曲」だと思います。

それと私はうっかりしていて、先ほど御指摘のあった 26～27 行の「腹時」を「腹児」にしたとしても、どういう意味になるのかなと今、確認しようとしているところなんですけれども、それはその字に直してしまえば話が片づくことなんではないでしょうか。

○ 柳井座長

後で確認して、大谷先生と詰めていただきたいと思います。

ほかの先生方はよろしいですか。ほかになければ「13. 遺伝毒性試験」について説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

31 ページ「13. 遺伝毒性試験」です。グルホシネートアンモニウム塩原体について、各種毒性試験が実施されております。試験結果の概要については表 12 にまとめられておりでございませう。結果については各試験ともにすべて陰性という結果となっております。

一方で代謝物B及びCについても表 13 に挙げたような試験に基づきまして、遺伝毒性試験が実施されていますが、いずれの試験につきましても、すべての試験結果が陰性であるということで、代謝物B、Cについても遺伝毒性はないということが言えるかと思います。

以上でございませう。

○ 柳井座長

布柴先生、よろしいでしょうか。何か追加のコメント。

○ 布柴専門委員

特にいいんですけれども、1 か所だけ訂正ですが、表 13 のチャイニーズハムスターV79 の細胞を用いた遺伝子突然変異試験の処理濃度ですね。最高濃度が 1189 μ g/ml となっているんですけれども、これは 1186 μ g/ml です。それだけです。

○ 柳井座長

ありがとうございました。そうしますと、このグルホシネートに関しましては幾つかの御指摘がありました。文言について原典に戻りまして、確認するというようなことが 2～3 残されましたが、それ以外のことで発がん性もありませんし、遺伝毒性もないということでございますから、閾値を設定することはできるということで、食品健康影響評価において ADI 設定が可能と考えます。よろしいでしょうか。

では、事務局の方からも、最後の食品健康影響評価について説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

35 ページ「III. 食品健康影響評価」でございます。参照に挙げた資料を用いまして、農薬グルホシネートの食品健康影響評価を実施いたしました。

最初でございますが、ラットを使った動物体内運命試験を実施しましたが、投与されたグルホシネートは主として肝臓に分布するという結果となっております。排泄については比較的速やかに排泄されるという結果となっております。これは最初に説明いたしましたけれども、それを反映して、根本先生の修文案に基づきまして、5 行目辺りにあるような修文案とさせていただいております。

一方、8 行目以降に書かれているのが植物代謝でございます。こちらはてんさい、なたね、いずれもグルホシネート耐性の遺伝子組換え作物でございます。この作物を使って試験が実施されております。経時的に親化合物が減少したんですけれども、それに伴って代謝物 D である N-アセチルグルホシネートが増加する結果となっております。

各種毒性試験結果から、グルホシネートの投与による影響としては、一般状態の変化や血液に認められたということが書かれております。繁殖能に対しての影響や遺伝毒性はございませんでした。

各種試験結果から、農作物中の暴露評価対象物質を、ここではグルホシネート親化合物のみと設定したと書かせていただいたんですけれども、実際にこの試験においては作物残留試験の国内の試験成績がないということで、その辺の説明を割愛させていただきましたが、GM 植物を使った代謝試験が 2 本やられておりまして、親化合物の減少に伴って代謝物 B、N-アセチルグルホシネートが確かに増加しているということで、13 行目に書かせていただいているように、グルホシネートだけではなくて、ここは実際は代謝試験の結果をかんがみますと、N-アセチルグルホシネートについても暴露評価対象物質に入れた方がいいのではないかとすることを一つ案として提案させていただきます。

16 行目以降に ADI の設定のための根拠が書いてございますが、16～19 行目にかけて、マウスに

についての考察がなされているんですけれども、確かにマウスについては亜急性毒性試験で NOAEL がとれていなくて、長期の発がん性試験の方で NOAEL がとれているということなので、マウスについての無毒性量は得られているんだろうという書きぶりになっているんですが、実際にラットの方でも亜急性毒性試験の方で NOAEL がとれていないということで、ここはマウス及びラットという書き方で若干の修文をさせていただきたいと思います。

もう一点でございます。19 行目以降に書かせていただいたとおりです。ラットの発生毒性試験において、こちらは 3 試験が実施されているんですけれども、最初に説明させていただいた①の試験では、無毒性量がとれませんでした。しかしながら、ほかの 2 本の試験ではきちんと無毒性量がとれているということで、ラットの発生毒性試験の無毒性量についても、きちんと無毒性量がとれているだろうという理由づけを書かせていただいております。

ここで問題になるのが 27 行目の下に書かせていただいた先ほども高木先生からも御指摘があったのですが、発達神経毒性の方で児動物の方で無毒性量が取れていないということがございました。その辺の理由づけも一つ考えていかないといけないということがありますので、後ほど少しお知恵を貸していただければと思います。

そういたしますと、37 ページの表 14 を見ていただきます。最も小さい NOAEL といたしましては、イヌの 90 日間亜急性毒性試験。ここでは 2 mg/kg 体重/日という値が出ているんですけれども、先ほど御議論いただきましたように、雌の方では甲状腺の絶対重量と相対重量の減少が認められたということで、ワンドーズ下がっておりますので、イヌの 0.5 mg/kg 体重/日という NOAEL が一番小さい値になっております。

しかしながら、イヌの長期試験の方を見ますと、4.5 mg/kg 体重/日という値が雌雄にとれているということで、イヌの NOAEL については 4.5 mg/kg 体重/日というような値になるかと思います。その辺を考慮しながら再度、表 14 を見渡してみますと、提案させていただきましたとおり、2 年のラットの方でございますが、2 年 6 か月の慢性毒性／発がん性併合試験の NOAEL の 2.1 mg/kg 体重/日を ADI の設定根拠として用いるのが妥当ではないかとなるかと思います。

その理由に基づきまして、事務局案といたしましては、ADI をこの 2 年 6 か月のラットの慢性毒性試験で得られた無毒性量の 2.1 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、安全係数を 100 を用いて ADI としては 0.021 mg/kg 体重/日という値を提案させていただいております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。ただいまの食品健康影響評価の文言を ADI の根拠も含めて、ちょっと議論したいと思います。食品健康影響評価のところで、私の方でさらっと発がん性はなかったと言

ってしまったんですけれども、実際はラットの2年間の試験で皮膚の腫瘍、毛包腫をオーストラリアの方で記載していますので、それについてはこちらの方のどこかに記載しておかなくてはいいし、それと遺伝毒性はなかったということを組み合わせて、閾値が設定できるということをはっきり明記したいので、これについても修文をしたいと思います。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 柳井座長

あと ADI 設定に関してですけれども、先ほどのグルホシネート P に関しましては、幾つかの非常に近似した ADI 設定、無毒性量につきましては、一緒にコンバインドして、非常に妥当な線を考えられるような、総合したような値を出して、結局 1 mg/kg 体重/日を無毒性量として ADI 設定を行いました。

今回は 2.1 mg/kg 体重/日ということなのですが、先ほどの ADI 設定に関しますと、むしろ非常に近似した発生毒性試験のラットでは 2.2 mg/kg 体重/日というのがありますので、それもし並列した方がいいのかなと思っているんですが、先ほどの P との比較で、むしろ小数点以下を除去して 2 mg/kg 体重/日ということを設定すると、毒性に関しても 1 と 2 ということで、ちょうど 2 倍になるという値が非常に近似した値について整理が付くのかなと思っているんですけれども、その辺を含めて、これはいかがですか。

1 つは、この ADI 設定の根拠をラットの 2 年間 6 か月の試験と、もう一つの発生毒性試験ラットに基づくということで、その無毒性量としては、ほぼ近似した値の 2 mg/kg 体重/日をとるということで、ADI 設定に関しては 0.02 mg/kg 体重/日というようなことを提案したいんです。

むしろこの 2.1 mg/kg 体重/日でいいとおっしゃれば、そういう意見が強ければ、それでも構わない。非常に小さなところでの表現の差ということなのですが、津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

この発達神経毒性は LOAEL しかとれていませんが、それは無視するんですか。

○ 柳井座長

LOAEL としましては 29 ページの (6) の発達神経毒性試験で、児動物では 14 mg/kg 体重/日未満であるということですね。そうすると ADI 設定は具体的にどうすればよろしいですか。

○ 津田専門委員

その重要性をどのように考えるかを御議論いただければと思います。

○ 柳井座長

それは安全係数を反映させるかということですか。

○ 津田専門委員

場合によって、これが非常に重要な試験であって、NOAELが出ていないと考えれば、LOAELと考えて安全係数を10倍かけるというのが普通に行われているわけですね。ですけれども、さっき先生がおっしゃったように、それよりは慢毒が重要なのだと言えば、そこが消えるかもしれないし、その辺りはどうするのかと質問したんです。

○ 鈴木調査会座長

発達神経毒性は一応NOAELは14 mg/kg 体重/日未満という話で、類似の話のところを判断するのに、生殖の2世代繁殖試験と比較して見るよりほかはないかということで、評価書案のたたき台の27ページの12の(1)の話で、あまり細かく書いていないんですけれども、参照14の20/35の2パラグラフ目にこの試験の概要が書かれているんです。それは0、40、120及び360 ppmですから、ここに書いてあるところの話が書かれていて、そう大した変化は見られていないという話になっています。

この多世代試験の予備試験がその前のパラグラフに書かれておりまして、その場合ですと0、500、2,500、5,000 ppmで、「no signs of toxicity nor clinical symptoms were noted in any animal in any group」となっているので、その辺からすると低い用量で実際に実施された360 ppm以下ですか。その子どものところに特に取り立てて大きな影響がないということから考えると、発達神経毒性で認められた話のところが14 mg/kg 体重/日でしょう。そこからすると比較的それに近い部分のところにNOAELがあるように解釈しても悪くはないのかなと思っていますが、そうは言えないですか。

○ 津田専門委員

私が今、言っているのは、生殖発生毒性の2.2 mg/kg 体重/日はいいと思うんです。私がお聞きするとしたのは、この発達神経毒性の1腹中2例について、本当に意味があるかどうか。この辺りを調べる話ではなかったかなと思ったんです。LOAELにしてしまったんですか。

○ 柳井座長

先生がおっしゃっているのは発生毒性ですね。

○ 津田専門委員

そうです。それは14 mg/kg 体重/日がそのままなってしまうんでしょう。違いますか。勘違いしているかな。

○ 鈴木調査会座長

発達神経毒性の話は(6)の話で、14 mg/kg 体重/日というのは。

○ 津田専門委員

ちょっと勘違いしていました。まだ議論されていないところから一番下を決めているかと一瞬ち

よつと思ったものですから。では、これは解決済みですね。

○ 柳井座長

そうですね。

○ 津田専門委員

そうすると LOAEL の 14 mg/kg 体重/日はもう確定しているわけですね。

○ 鈴木調査会座長

他国あるいは JMPR でもそういうふうに見ています。

○ 津田専門委員

そうすると、それをどのくらい重要と見るかというのが今の御説明で、無視していいということですね。

○ 鈴木調査会座長

というのが私の意見なんです。

○ 柳井座長

質問がよくわかっていませんでした。先生のおっしゃっていたのは、(6) の発達神経毒性の方ですね。

○ 鈴木調査会座長

(6) と (1) の関係で、(6) のところは発達神経毒性で結構重要な変化であるんだけど、その場合に NOAEL がとれなくて LOAEL になっているわけです。それが 14 mg/kg であると。これをどうするかという話のところで、私の方は (1) の 2 世代試験のところで、それより低い用量で実験が行われているんですけども、影響がない。併せて JMPR の予備試験の結果から見ると、より高用量でもあまり影響が出ていないので、それからすると、この (6) の試験はとりあえず評価しなくてもいいのではないかということを申し上げたんです。

○ 柳井座長

津田先生、よろしいですか。いかがですか。

○ 津田専門委員

ここではいわゆる神経系をしっかり見ているんですけども、ほかは見っていないので、そこがつかめていないのかと。

○ 大谷専門委員

厳密に言うとクリアーはできていないと。鈴木先生がおっしゃる理解はできるんですけども、そういう神経毒性という目できちんと調べれば、ひょっとしたら引っかかってくるかもしれないと言われれば、それは否定できないです。私も拝見しながら、その辺をどうするのかと。ADI を設

定してよろしいですねと座長がおっしゃったときに、特に発言はしなかったんですけども、本当は引っかけります。

○ 柳井座長

大谷先生にお伺いしたいんですけども、歯状回の腹側脚の長さの減少というのは、どれくらいの意味を持つんでしょうか。

○ 大谷専門委員

これは私も必ずしも専門ではありませんので、ただ形態的に長さが短くなったのというのは、かなり明確な細胞数の減少とか細胞死の増加だとか、そういうものがあるはずですので、それが 14 mg/kg /日 でみられたと。

逆に (1) のところで 12 mg/kg /日 で特に影響がなかったということなんですけれども、ラットを行動的な意味で実験動物として使うのが本当にいいのかどうかという議論があるくらいで、人間で言えば最初から痴呆状態であると。そのあれにいろんな実験を加えて、よくなったのか悪くなったのかということに、どういう意味があるんだという議論がずっと未だにあるわけです。

ですから、歯状回の腹側脚にしろ、本当は大事な構造でしょうけれども、それがちょっと小さくなったり短くなったということで、ラットの行動にとってどれくらい影響があるか。それをその目で見ないと、見えない程度のものである可能性はあると思います。しかし、それをヒトに持ってきたときに今度は影響がないと言われると、それは何とも言えないというのが正直なところですね。混乱させて申し訳ございません。

○ 鈴木調査会座長

今のお話のとおりでして、ディベロップメント・トキシシティーの話で、仮にポジティブになったとして、ヒトに外挿性があるのかという話をいろんなヒトに議論を吹っかけるんですが、大多数の方が、それは外挿できないとおっしゃいます。だからと言って、その意味で無視するというのは難しいところだろうと思います。

実際上はこれまでの先天異常学会のところでの行動奇形の話の部会とか、そちらの方からしても、形態的な話は感受性が高いけれども、機能的な問題、例えば学習脳とかそこら辺の話は比較的感受性が鈍くて、そういう話とかがいろんなところでやられてきていたように思うので、それからすると今回の所見は形態的なもので比較的鋭敏なところをとってはいるんですけども、ラットでどのくらい意味のある変化なのかということも、ある意味ではおぼつかない。そこは幾らやっても決着が付かないような気がします。

○ 柳井座長

そうですね。そういう意味では、14 mg/kg 体重/日 で出ているということなんですけれども、今

回は 2 mg を ADI 設定として根拠として採用するということになると、かなり幅はあるので、その辺は。

○ 鈴木調査会座長

もしこの LOAEL を基に設定するということになると、通常の場合は安全係数を更に 10 倍追加するということになりますから、 $14 \div 1,000$ とした場合に、2 mg で設定したところのちょうど 1.4 と 2 というような形の計算になってくるのかな。大局的にみれば、1.4 と 2 はそんなに変わらないねという話になるので、この発生毒性試験を非常に重く見るか、それとも今回はそんなに重く見ないで、発生毒性試験のところでよいのではないかという点で合意されれば、従来どおりの安全性係数 100 でつくだろう。その場合の ADI と LOAEL を用いて設定した ADI はそう大きな違いはないということになるのかなと思っていました。

○ 柳井座長

時間が押し迫ってきていますので、その ADI 設定も含めて議論を進めたいんですけども、確かに大谷先生自身としては、そういう意味で、例えば非常に強い発生毒性というふうに考えられるのでしょうか。これをもっと 10 倍ほどプラスしなくてはいけないというような御意見なんですか。その辺をお伺いしたいです。

○ 大谷専門委員

先ほど鈴木先生がおっしゃいました外挿ができないというのは、確かにそうです。その形態的な異常にどれくらい意味があるかというのも確かにわかりませんが、私は解剖学で形を基本的に見ているので、こういうのがはっきりわかるというのは、かなり大きな何らかの現象が細胞レベルで起こっているだろうと言わざるを得ないように思うんです。その意義というのはなかなかよくわからないので、それはおっしゃるとおりだと思うんですけども、その下の NOAEL のところがとれていないというのは、私としては無視しがたいというのが正直なところです。

そういう所見に基づいて、意義は確かによくわからないけれども、明らかにこの薬によって起こったものであろうというものが認められている所見があって、それに基づいてということであれば $14 \div 1,000$ で、かける 10 倍というのが妥当かどうかともよくわかりませんが、14 mg/kg 体重/日という数字に基づいて考えた方が私としては納得できると思います。

以上です。

○ 柳井座長

グルホシネート P とほぼ同じような値になるということですね。

○ 鈴木調査会座長

大谷先生が言われる部分というのは専門家の判断ということで、無視できない重要な判断である

という形であれば、それを使う形にするのがいいのかなと思っています。先ほど安全係数 1,000 と言いましたが、それは最大で見た場合に安全係数 1,000 ということで、どのくらいがよいのかというのは、また議論しなくてはなりませんけれども、そこでへんてこな安全係数を使うと、また 2 と 1.4 の間のところで、例えば仮に 500 を使ったとすると、発達神経毒性試験の方から出てきた ADI の方が大きくなってしまいうんですね。その辺のところを勘案して、トータルで見た場合には 1.5 ないし 2 mg/kg 体重/日辺りのところで NOAEL が来るということで合意ができるのであれば、今の 1.4 を使ってという話のところで考えてみるのいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

この発達神経毒性試験での歯状回の腹側脚の長さの減少というのがどういう意味を持つということも含めて、そういう意味ではまだ審議する必要があるのではないかと思います。そういう意味で、JMPR 等がどういうふうに扱っているということも含めて、あまりにも情報が少ないので、もしできましたら、グルホシネートについてはもう一度くらい審議させてください。グルホシネート P については明解な答えが出ましたので。

○ 鈴木調査会座長

今の話のところでは、いずれの国とか JMPR は発達神経毒性に関しては、LOAEL の 10 という形で合意はされていますけれども、ADI 設定の根拠には使っていません。ですから、恐らく世界的な傾向として、毒性の専門家の中では、これについては無視できるという合意が形成されていると見ていいと思います。

それも含めて先ほど私は、これは無視できるのではないかと。その根拠としてはという話をしたんですけども、大谷先生の方からは、これは重要な変化であると考ええるということでしたので、もう一度何か調べればということですね。

○ 柳井座長

もし可能ならば、申請者にもう一度バックグラウンドを含めた論文等の検索と、できれば欧米での論議がありましたら、そのディスカッションの内容が入手できたら。恐らく向こうでも検討したと思いますので、その辺を。

それでよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

たまたまそれだと非常に具合がいいなと思っているのが、実は大谷先生と発生毒性のところ若干意見が食い違っていた試験の話が (3) のところでありまして、(10) では申し上げませんでしたけれども、これも解釈の仕方ではなかなかややこしいものがあります。

これについても例えば (3) の話は、最高用量の奇形の話は、本当に誘発性と考えなければいけ

ないのか。その根拠は何だということにもなると思いますし、(10)はまた逆にどういうふうに書いてあるかというところ、10、300、900 mg/kg 体重/日のところで増えていると。だけれども、これはバックグラウンドと比べると全く差がなかったとして、それでとどめればいいのに発生率がコントロールの2倍とか3倍とかあるので、それで薬物誘発の可能性を否定し切れないとかいう形になっているわけです。

そこまで書いてあるんだけど、実は催奇形性があるともないとも書いていない。その辺のところは要するにヒストリカルデータと比較したときに、その範囲内であるということであれば、誘発とは考えられないというふうに言って悪くはないという意見も私は持っているんですけども、その辺のところではやはりメーカーなり何なりにきちんとした見解を示させる方がいいのではないかと。

大谷先生、いかがでしょうか。

○ 大谷専門委員

全く賛成です。

○ 柳井座長

わかりました。今日の審議で問題点が浮き上がってきまして、特に発生毒性試験と発達神経毒性に関しましては、やはり欧米の方での専門家のディスカッションなどのデータも含めて、ADI設定は可能だということなんですが、最後の設定についての情報が不足しているということで、この場を収めさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

○ 高木専門委員

先ほどの発生神経毒性の評価のことなんですけれども、これは資料を見ると2004年の資料で、ほかのJMPRの評価書は91年とかもっと古い評価資料なので、恐らくこれは発生神経毒性をADI設定に評価するのは、うちが最初なのではないかと思うんです。そうすると探しても出てこない可能性はあるのではないかと思います。

私はADIに関しては1.4でいいのではないかと考えています。それについては大谷先生と同じ意見です。

○ 柳井座長

わかりました。御意見ありがとうございました。それも併せて次回、十分なメーカー側の情報も得た段階で、再度審議したいと思います。どうもありがとうございました。

では、事務局の方からお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、事務局で整理をいたしましたものを専門委員の先生方にメール等でお送りさせていた

だきますので、修正等がございましたら 2～3 日中に御指摘いただきたいと思います。

○ 柳井座長

それでは、伝達等はありませんでしょうか。

○ 都築課長補佐

今後のスケジュールだけ御紹介させていただきたいと思います。

本部会の開催予定につきましては、次回は年が明けて 2 月 3 日、年度内は 3 月 2 日に開催することを予定しております。

本年中の他の部会の開催予定でございますけれども、12 月 17 日に第 21 回確認評価第一部会。12 月 22 日に第 26 回総合評価第二部会の開催を予定しております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、ほかに先生方から何かありませんでしょうか。

では、御協力をありがとうございました。終わらせていただきたいと思います。