

食品安全委員会農薬専門調査会

評価第四部会 第3回会合議事録

1. 日時 平成22年11月2日(火) 14:00~16:11

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(グリホサート)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)

西川座長、太田専門委員、川口専門委員、代田専門委員、玉井専門委員、
津田(修)専門委員、根本専門委員、山手専門委員、與語専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、廣瀬委員、見上委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、
高橋評価専門官、進藤技術参与、根目沢技術参与、工藤係長、藤井係長

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 グリホサート③農薬評価書(案)(非公表)

資料3 グリホサート③論点整理ペーパー(非公表)

資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件の審議について

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

では、定刻になりましたので、ただいまから第3回「農薬専門調査会評価第四部会」を開催いたします。

本日は評価第四部会の先生方9名に御出席いただいております。また、食品安全委員会からは3名の先生方に御出席いただいております。

では、以後の進行を西川先生にお願いしたいと思います。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。本日の議題は「(1) 農薬(グリホサート)の食品健康影響評価について」であります。評価部会で審議する農薬は、あらかじめ幹事会でその特徴などを踏まえつつ審議をお願いする評価部会を決めています。本剤は国内登録の申請者が複数存在しており、それぞれの申請者が毒性試験成績等を作成し、提出しています。そのため、8月4日の幹事会で審議の効率化等の観点から、各評価部会に振り分けて評価を行うこととされております。

この評価第四部会では、本日の審議が10月13日の審議剤に続いて2剤目、農薬専門調査会全体としては3剤目となります。本日御出席の親委員の先生方におかれ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いただきたいと思っております。

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

それでは、事務局より資料確認をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、お手元の資料をお願いいたします。議事次第、座席表、専門委員の名簿になります。

資料1「農薬専門調査会での審議状況の一覧」。

資料2「グリホサート③農薬評価書(案)(非公表)」。

資料3「グリホサート③論点整理ペーパー(非公表)」。

資料4「評価部会から幹事会に検討を依頼された案件の審議について」。

そのほかに緒言とタイトルが書いてあります資料を配っております。これはラットの長期毒性試験で糸球体への影響がありまして、それについての申請者からの考察のペーパーになります。

そのほかに10月13日にこの部会で審議いただきました、グリホサート①の農薬評価書(案)も併せて配っております。

以上でございます。

○ 西川座長

皆さん、おそろいでしょうか。

それでは「(1) 農薬(グリホサート)の食品健康影響評価について」を始めたいと思います。経緯も含めて、事務局より御説明いただけますでしょうか。

○ 高橋評価専門官

まず剤の概要としまして、資料3を御覧ください。グリホサート③ということで4枚紙を配付させていただいております。表題にありますとおり、グリホサート③につきましては、TAC普及会という会社とピラーキムコーポレーションという会社から資料が出されております。それぞれ報告書レベルで内容を確認しまして、全く同じ報告書が出されている部分がございます。評価書中、参照資料の2と3が併記してあるものについては、報告書

レベルで全く内容が同じであったもの。参照 2 のみとなっているものが TAC 普及会のみから出されたもの。参照 3 のみというものがピラーキムコーポレーションのみから出されている資料となっております。

今回の原体としましては、グリホサートのイソプロピルアミン塩という原体を用いたものになります。資料 2 で具体的な内容を御説明していきたいと思っております。

6 ページでございます。前回御評価いただきましたグリホサート①と同じくグリホサートでございます。今回は塩として、イソプロピルアミン塩というもののみでございます。除草剤でございます、EPSP シンターゼの阻害で除草効果を示すものでございます。暫定基準値が設定されている農薬でございます。

7 ページ「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」としまして、今回は標識体 1 種類のみ試験でございます。

7 行目「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) 吸収」でございますが、全血中放射濃度推移が表 1 に示してございます。T_{max} が 2~4 時間、T_{1/2} 二相性を取りまして、β相で 43~62 時間程度となっております。吸収率としましては、尿中排泄の値から求めました低用量群で 35% 以上、高用量群で 20% 以上と推定されております。

「(2) 分布」でございます。結果が 8 ページの表 2 に示してございますが、腎臓、消化管等への分布が認められております。こちらにつきまして、玉井先生からコメントをいただいております。「腎臓及び消化管に高濃度の放射能が」という部分につきまして、消化管の未吸収分が含まれていると思われるということでコメントをいただいております。通常、抄録において、場合によっては内容物を含む、含まないということが記載されている場合もございますが、確認したんですけれども、報告書まで確認しましたが、その旨特段の記載がございませんでした。

根本先生の方からコメントをいただいております。グリホサート①の方では、骨が一番分布の多い臓器でございましたが、今回は骨が測定されておりません。そこに関するコメントをいただきました。事務局で確認いたしましたところ、グリホサート①は骨につきましては低用量群で 0.55 μg/kg、骨髄につきましては 0.029 μg/kg という測定値でございました。別の部会で御審議いただきましたグリホサート②の方では、やはり骨の方は測定をしております分布が高く認められましたが、骨髄の方は未測定という結果でございました。

「(3) 代謝」でございます。8 ページの 10 行目以降でございますが、結果としましては、各試料中の 80~90% が未変化のグリホサートでございました。ほかに代謝物 B と推定される微量代謝物が検出されております。

「(4) 排泄（尿及び糞中排泄）」でございます。結果は表 3 にございますとおり、低用量の雄では尿中排泄が主要排泄経路、その他の群では糞中が主要排泄経路となっております。

す。こちらにつきまして、根本先生の方からコメントをいただきました。

グリホサート①では、主たる経路が糞中ということでしたが、今回は一部尿中であるということコメントいただきました。こちらにつきまして、事務局でわかる範囲を調べましたが、溶媒の違いがございまして、グリホサート①では溶媒は水でございました。こちらにつきましては、アラビアゴム水溶液が用いられております。既に評価が終了しましたグリホサート②につきましても同じく溶媒は水でございまして、グリホサート①、②とも主要排泄経路は糞中ということでございます。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、コメントの付いたところを中心に議論をしたいと思えます。まず7ページの分布のところ、消化管において内容物の扱いはどうかという点について、玉井先生からコメントをいただいておりますけれども、いかがでしょうか。

○ 玉井専門委員

説明いただいたとおりです。分布というのは組織蓄積性ということの評価すると思うのですが、これを見ると結果だけ見れば消化管にいかにもたくさん蓄積しているような印象を与えてしまうんですけれども、多分これは吸収がそんなによくないので、内容物がかなり含まれているのではないかと想定します。私も見たのですけれども、データとしては分離していないので何とも言えないというのが結論です。ただ、こういう結果をはっきり残しておいて、いかにも消化管に蓄積するよう印象を与えるというのが適当かどうかは自分でも迷ったので、こういうコメントをさせていただきました。

○ 西川座長

その内容物に関しては記載がなかったということですが、恐らく内容物が含まれているということですね。よろしいでしょうか。

○ 玉井専門委員

結論としては判断しようがないので、結果としてはこういう結果が出ているので書くしかならないと思いますけれども、できれば測定者からコメントをもらえれば、はっきりできるかなという思いはします。

○ 西川座長

事務局、どうでしょうか。申請者に確認できることでしょうか。

○ 高橋評価専門官

可能だと思います。

○ 西川座長

わかりました。では、確認するということにいたします。今の点について、根本先生から御意見はございますか。

○ 根本専門委員

確かに内容物が残っていたら、かなり高くなるはずですので、確認をお願いしたいと思

います。

○ 西川座長

では、そのようにしたいと思います。

続きまして、根本先生からグリホサート①では骨に最も放射能が高かったにもかかわらず、今回は骨のデータがないという御指摘があったのですが、ちなみに別の部会で審議したグリホサート②では骨髄は未測定です。骨はどうだったんですか。

○ 高橋評価専門官

骨には残っております。分布が一番高い臓器でございました。

○ 西川座長

この辺りも根本先生から説明していただけますか。

○ 根本専門委員

これは1つの実験からだけでありまして、しかも骨を調べていないということがあったわけです。あと幾つか昔から出てくるものを幹事会でまとめていただいて、それでどうするかということ判断していただきたいと思います。

○ 西川座長

ちなみにガイドライン上はどうなっていますか。

○ 高橋評価専門官

ガイドライン上は主要な臓器ということで、どこを測れとまでは明記されてございません。毒性等の特徴を踏まえてというような、明確にここをというような記載にはなってございませんでした。

○ 西川座長

これは申請者に返すというよりは、幹事会で議論するということがよろしいでしょうか。そのような扱いにさせていただきたいと思います。

続きまして、9ページの排泄のところ、根本先生から御意見をいただいております。御説明をお願いします。

○ 根本専門委員

この実験で低用量群の雄で尿が主要排泄経路だと。そこが引っかかったわけですがけれども、事務局から使いました溶媒がほかの実験では水ですけれども、ここではアラビアゴム水溶液が使われたということで、吸収しやすくするというので使ったと思いますが、グリホサートそのものは本来、水にかなり溶けやすいものでありますので、わざわざ使う必要もなかったと思います。そういう特殊な条件下で、この場合は尿に出てきたというようなことがありますので、この判断もやはり幹事会でお願いしたいと思います。

○ 西川座長

その溶媒によって違ってくるということでしょうか。

○ 根本専門委員

アラビアゴム水溶液というのは、水に溶けにくいものを使って試験する場合に使うわけ

でありますけれども、本来このものが水にかなり溶けやすいものですから、わざわざ使う必要もなかったと思います。

○ 西川座長

特に申請者に溶媒が不適當ではないかというコメントは。

○ 根本専門委員

そういうコメントを求める必要はないと思います。

○ 西川座長

機会を見て、幹事会でその点を議論するというにしたいと思います。

動物体内運命試験について御意見をいただいたのは以上ですけれども、ほかになければ次に進みたいと思いますが、いかがでしょうか。

それでは、植物体内運命試験について御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

9 ページの下からでございます。「(1) イネ①」を用いた植物体内運命試験でございます。與語先生の方から、この試験の手順を修文いただいております。土壌処理でこの試験が実施されております。土壌にほとんどの放射能が存在して、植物体への吸収はわずかでございました。成熟期の玄米中の総残量放射能は 0.15 mg/kg でございました。玄米からの放射能が微量であったために成分は同定されておりません。土壌から同定されたものとしてグリホサートと、すみませんがこちらは間違っておりまして、代謝物 G がそれぞれ 31% と最大 25% 程度認められております。

與語先生からのコメント②ですが、移植直後の記載のところにコメントをいただきまして、十分確認ができない場合の書き方の提案もいただいております。

③の 7 行目の部分ですが、植物体への吸収と田面水の記載を別々または削除ということで、削除の形で提案させていただきました。

④は先ほどございましたとおり、代謝物 B が間違いで G でございましたので、修文しております。

「(2) イネ②」でございます。こちらは茎葉散布で実施された試験でございます。同じく主要成分グリホサートでございました。主要代謝物として B が最大で 18.6% TAR、そのほかに 4 種類の未同定代謝物が認められましたが、未同定の代謝物につきましては 7% TRR 未満ということでございました。一部、與語先生の方から修文をいただきました。結果が表 4 のとおりの数字でございます。

11 ページの 8 行目「(8) 小麦」の試験でございます。こちらは茎葉散布で実施されておりまして、同じく主要成分がグリホサート、主要代謝物が B でございました。具体的な数値としましては 12 ページの表 5 に示してございます。

與語先生の方から、こちらの未同定代謝物の 18 行目のところでございますが、10% TRR 未満ということで記載しているんですけれども、最大で 6% ではないかということでコメントをいただきました。もみ殻で 6.3% TRR は、わらで 9.7% TRR ということで、大きい方

の数字を取って未満とさせていただいております。ちょっとわかりにくかったので、「いずれの試料においても」ということを追記いたしました。

12 ページ「(4) りんご」でございます。茎葉散布で実施されております。一部の果実と葉を散布時にポリエチレンの袋で覆って、移行性を見ております。散布部位から被覆部への移行はわずかでございました。こちらにつきましても主要成分がグリホサート主要代謝物としましては、B という結果でございました。未同定代謝物 3 種類は最大で 11.1% TRR 認められたということでございます。一部、與語先生の方から修文をいただきました。

13 ページの表 6 が具体的な数字でございます。

3 行目「(5) みかん」の試験でございます。こちらは土壤表面に薬剤を処理した試験でございます。地上部へほとんど吸収されないという結果でございました。與語先生からコメントをいただいております。温州みかんということのみで、品種名ではないということでコメントをいただいております。土壤の種類を確認いただいたのですけれども、報告書の方も確認しましたが、記載がございませんでした。吸着されないという考察があるんですけれども、そこは不明ということでコメントをいただきました。

18 行目「(6) キャベツ」でございます。こちらでも土壤に処理して試験が実施されております。主要代謝物として B が認められております。こちらは B が最大で 37.9% TRR という量が認められました。グリホサートの方は量として 3.2 から 3.9% TRR ということでございました。

14 ページの 10 行目から與語先生のコメントをいただきまして、13 ページの 24 行目の二重下線部でございますが、こちらは 0.0875 ではないかということでコメントをいただきました。抄録中が文章と表で異なっておりましたので、申請者の方に必要に応じて確認をしたいと思っております。

14 ページの 7 行目からの 2 行でございますが、與語先生から削除した方がいいということでコメントをいただきまして、削除をしております。

12 行目「3. 土壤中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的土壤中運命試験」でございますが、結果としましてはグリホサートが主要成分でございました。分解物としては B と推定される化合物が最大で 10% TRR 検出されております。一部、與語先生の方から修文をいただきました。

C02 の発生が確認されております。半減期としましては、それぞれ非滅菌土壤では 200 日、82.2 日、滅菌土壤では同じく 212 日、370 日という結果でございました。

「(2) 好氣的堪水土壤中運命試験①」でございます。複数試験がございます。水槽中に薬剤を処理しております。

結果は 15 ページからでございますが、非滅菌土壤で放射能が急速に減少しております。C02 が経時的に増加しました。主要分解物としまして B が最大で 20% 弱認められております。滅菌土壤においても放射能は急速に減少しましたが、C02 の発生は少なく、終了時でも 2% TRR 程度でございました。半減期としましては、非滅菌土壤で 12 日、滅菌土壤で 34

日という結果でございました。

與語先生から 8 行目のところの二重下線部につきまして、累積値が 14 日が 2.5 ですが、30 日後で 2 という形で数字で減っておりまして、そこに関するコメントをいただきました。

15 ページの 20 行目「(3) 好氣的堪水土壤中運命試験②」でございます。こちらの結果としましては、さきの試験と同じく、主要成分はグリホサートで分解物 B という結果。CO₂ の発生が認められたという結果でございました。

「(4) 好氣的堪水土壤中運命試験③」でございます。こちらも結果としましては、前 2 本と同じような結果でございました。

16 ページの 15 行目「(5) 土壤吸着試験」でございます。有機炭素で補正した吸着係数が 1 本目の試験では 1,430~5,580、2 つ目の試験では 17,800~2,600,000 という結果でございました。

29 行目「4. 水中運命試験」の結果でございます。

「(1) 加水分解試験」でございますが、いずれの緩衝液中でもグリホサートは安定でございました。参照 2 と 3 で少し結果が違うということで、與語先生からまとめて記述することができないというコメントをいただいております。事務局の方はまとめた形で記載しておりますので、またコメントをいただきまして、必要に応じて修文をさせていただきたいと思っております。

4 行目「(2) 水中光分解試験①」でございます。滅菌蒸留水と滅菌自然水を用いた試験でございます。半減期としましては、蒸留水で 862 時間、自然水では 115 時間という結果でございました。

「(3) 水中光分解試験②」が実施されておりまして、こちらにも滅菌蒸留水と滅菌土壤浸出水、滅菌河川水を用いた試験が実施されております。半減期としましては 29 日、8.2 日、23.4 日という結果でございました。

18 ページ「5. 土壤残留試験」の結果でございます。結果は表 7 に記載してございますが、グリホサート単独の半減期はこちらに示したとおり、ほ場で最大 70 日程度でございました。グリホサートと代謝物 B を併せた半減期でございますが、こちらが元の報告書は全く同じものですが、参照 2 と 3 の抄録でそれぞれ半減期の数字が違っておりました。確認しましたところ参照 2 の方が一次反応式というものを使って算出された値、参照 3 の方が作図法で算出された値ということでございます。

18 ページの 13 行目「6. 作物等残留試験」でございます。こちらに示したような作物で試験が実施されております。與語先生から修文をいただきました。最高値としましては、散布 14 日後のだいたいの子実の 0.33 mg/kg が最大値でございました。そのほか代謝物 B を含めたすべてのデータで定量限界未満でございました。だいたいの処理方法を與語先生の方から確認をしてくださいというコメントをいただいたのですが、作残の方は報告書を手していないのですけれども、抄録レベルだと最終処理の 14 日後収穫ということしか判明し

ておりません。

ここまで以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございました。與語先生からコメントをいただいたということで、まとめて御説明していただきましたけれども、最初は植物体内運命試験の10ページに與語先生からのコメントがあります。これは御指摘どおりに修正したということでよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

事務局の修正どおりで結構です。

○ 西川座長

次に11ページにも與語先生のコメントがありますが、御説明いただけますでしょうか。

○ 與語専門委員

これは多分、私がデータを読み切れなかったところなので、事務局の案を維持する形で結構です。

○ 西川座長

12ページの細かいところは與語先生の修文どおりですね。

13ページについて、これも御説明いただけますでしょうか。

○ 與語専門委員

(5)とかゴシック体で書いているのは多分決まった言い回しがあると思うので、それはそれにさせていただいたとして、ここで使っているのわかるのは温州みかんというところまではわかります。温州みかんというのは一つの種名ですので、そこまではどこかに記載しても構わないかと思っています。

③のところは私が書きましたとおり、グリホサートは土壌によっては非常に弱いので、そこがわからないところで推測で言っていることをここで言う必要はありませんので、削除で結構だと思います。

○ 西川座長

では、この修文(案)どおりでよろしいということですか。

○ 與語専門委員

みかんを温州みかんとするか。

○ 西川座長

この辺りは事務局で今までの記載ぶりを確認ください。

○ 高橋評価専門官

過去のを調べて記載いたします。

○ 西川座長

続きまして、14ページに数値の若干の誤記があるのではないかという指摘ですけれども、この辺りも御説明をお願いします。

○ 與語専門委員

細かいところで申し訳ないですけれども、これは事務局の言うとおりに確認していただいた方がいいかと思うのでお願いしたい。②に関してはここに書いてあるとおりにすけれども、土壌中で大きく出している可能性もあるので、あえてここは書かなくてもいいかなということで削除した方がよいと思います。

○ 西川座長

では、最初の点について、事務局から確認するということですね。非常にわずかな違いですけれども、数値ですので確認いただくことにしたいと思います。

15 ページについて御説明をお願いいたします。

○ 與語専門委員

これは二酸化炭素の場合はよくすることですけれども、経時的に変化するものを全部累積していったら二酸化炭素がどのくらい出たかと普通は書くんですけども、これもそうになっていると思うんですが、なぜか一番最後の数値が下がっているという、これはもしかしたら単なる計算間違いなのかとも思いましたので、抄録の方で申請者に確認してもらった方がいいと思います。

○ 西川座長

申請者に確認するということですね。これもそのようにしたいと思います。

16 ページについても御説明をお願いします。

○ 與語専門委員

土壌吸着試験はいろいろやり方があるのですが、水と土壌の比を一定にして試験をするんですけども、この場合は大きくときには 10 倍くらい差があって、かなり土壌と水の比が違うところを一つのまとめてしまっているんで、それがよいのかどうかというのがあって、これまでは私はこんなに違うのを見たことがないので、どうしていいか私も判断しかねているんです。どちらかというとな宮崎の土壌の方が一般的な土壌と水の比で試験はしていると思うので、そちらで取るのかなと思ったりはしているところです。

○ 西川座長

これも申請者に確認した方がいいということですか。

○ 與語専門委員

この結果はそのとおりに思うので、事務局、こういう例は今までありましたか。

○ 高橋評価専門官

にわかにはわからないですけれども、少し調べてみたいと思います。

○ 與語専門委員

すみません、お願いします。もしもわからなければ、私は宮崎の土壌だけしか信用できない気もするんですけども。

○ 西川座長

とりあえず事務局に確認していただきたいと思います。

17 ページの一番上のところですが、これはちょっと理解できませんでした。

○ 與語専門委員

これは両方の抄録を見ていくと本当に微妙に値が違うんです。これはどうして違うのか。場所もすべて違うところでやっているんだと思います。片方は三共やっているんですか。片方は化学品検査協会で行っているんですか。私の見間違いでしょうか。

○ 高橋評価専門官

違うそうです。

○ 與語専門委員

データも微妙に違うんですけれども、それが何を意味しているのかなと思って。

○ 高橋評価専門官

2社あるので、別々の試験だと思います。

○ 與語専門委員

外部と2つのところで試験をさせて、データの信頼性を高めるつもりでやったという理解でよければ、こういう併記もあるかもしれませんが、その意図がわからなかったんです。

○ 高橋評価専門官

多分全くばらばらに。

○ 西川座長

別々の試験ということで、結果が微妙に違っているということであり、まとめて記述することができないというコメントですけれども、どうでしょうか。

○ 與語専門委員

あまり長々と書くような部分ではないので、もしも微妙にずれていれば、範囲を書いてまとめるというのはいりかもしれないので、そこは事務局と私で相談するというで任せてもらってよろしいでしょうか。

○ 西川座長

では、與語先生と事務局で案を出していただくということにしたいと思います。與語先生の修文はなされているわけですね。18ページに大きなコメントがあって、推定半減期が同じ試験であるにもかかわらず、大分値が違うということ。その計算方法が違うということのようなんですけれども、この辺りは詳しく説明していただけますでしょうか。

○ 與語専門委員

推定半減期の求め方が幾つかありまして、ここでは事務局が書いているとおりに一次反応式と作図法という2つの方法を使っているんです。事務局から詳しいデータをいただいたんですけれども、一般的には一次反応式が最近には富に使われているので、そちらを使えばいいかと思います。それでも実を言うと値が違うんです。多分引いたところの始点と終点の場所が違うのではないかと思うので、これもどういうふうにまとめるかを私と事務局に任せてもらってもよろしいでしょうか。

○ 西川座長

そのようにしていただきたいと思います。表7の参照2と3で相関性があまりないよう

な気がしますが、こういうことは算出方法の違いによって起こり得ることなのでしょうか。

○ 奥語専門委員

結局、最終的にはホッケスティックと言うんですけれども、最初にどんと分解して、ゆっくり分解するので、取り方を変えると角度が大きく変わるので、私もどこが始点でどこが終点かわからないですけれども、いろいろなことが起こり得るので、その計算方法によって、こういうことがあるかもしれません。

○ 西川座長

わかりました。では、奥語先生と事務局で案を考えていただきたいと思います。

作物残留試験について、奥語先生の方からコメントが出ておりますので、御説明をお願いします。

○ 奥語専門委員

これに関しては実を言いますと、今回のこの試験はすべて作物には一つも直接かけていません。そのために普段は雑草にかけるところを直接的に土壌にかけることで、土壌からの吸収を見るという試験にすべてなっています。だいたいの乾燥子実が 0.33 mg/kg と突出して高いというのが理解できなかつたんです。それで試験方法が何か違うのか、何かがあってこんなに残っているのではないかと確認をしたけれども、先ほどの事務局の答えですとわからないということです。だいたいでこれをやればほとんど出てこないはずなので、その理由がわからないというところです。

○ 西川座長

それはわからないということですが、対応はどうしたらよろしいですか。

○ 奥語専門委員

これはもう少し詳しい試験方法とかはわかるのでしょうか。

○ 高橋評価専門官

報告書を入手すれば、処理時期とかももう少し細かく、何月何日とか出てくると思います。

○ 奥語専門委員

それを見させていただいて、そうするとこの値がこれだけ高くなった理由がわかると思うので、そこでどうするか判断したいです。

○ 西川座長

では、報告書を奥語先生に見ていただいて、判断していただくということにしたいと思います。

続いて、一般薬理試験と急性毒性試験について御説明を事務局からお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

19 ページの「7. 一般薬理試験」でございます。結果は表 8 でございますが、自律神経系、呼吸循環器系、腎機能の一部影響が認められております。

20 ページから「8. 急性毒性試験」の結果でございます。原体を用いた急性毒性試験の

結果は表 9 でございますが、いずれも毒性は弱い結果でございました。原体混在物③を用いた毒性試験の結果が表 10 に示してございますが、こちらは雌雄とも 5,000 mg/kg で全例死亡という結果でございました。

21 ページの 6 行目「(2) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)」の結果でございます。津田先生から修文をいただきました。検体投与群ではいずれも臨床症状、病理検査も認められなかったという結果でございます。急性自発性神経毒性は認められなかったという結論でございました。

22 行目「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。刺激性の方は原体に関する試験がございませんでした。皮膚感作性につきましては Maximization 法で陰性の結果でございます。参考としまして、製剤データを記載してございます。41%の液剤の結果でございますが、眼に対して中～重度の刺激性、皮膚に対して弱い刺激性が認められたという結果でございます。

急性刺激性は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、一般薬理試験についてはコメントをいただいていないようですけれども、よろしければ次に進みたいと思います。

急性毒性試験についても特にコメントはいただいておりますが、急性遅発性神経毒性試験に関しては津田先生からコメントをいただいておりますので、御説明をお願いいたします。

○ 津田 (修) 専門委員

急性遅発性神経毒性は死亡がない範囲で一番高い用量を用いて、陽性対照群ではポジティブな効果があつて、そして検体でなかったというときに急性遅発性神経毒性はなかったと言えるんですが、そのようにきちんと実験がされたことが抄録に書いてありましたので、死亡がなかったとか陽性対照群では見られたとかいうような言葉を書き加えました。

○ 西川座長

抄録に記載されていた重要な部分を追記していただいたということだと思います。御意見がなければ、このように修文させていただきたいと思います。

続きまして、亜急性毒性試験について、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

22 ページ「10. 亜急性毒性試験」の結果でございます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」でございます。結果は 23 ページの表 11 にまとめてございます。毒性と考える理由が明確でない部分を本文中の 9 行目から波線のところですが、こういう判断により毒性と判断したということを本文中に明記し、表 11 の方にも記載してございます。蛋白尿、尿潜血、アルカリ尿の関係、腎重量の関係を本文、表中に記載いたしました。

その波線部につきましては、山手先生から了解しましたということと、一部の波線部に

つきましては修文をいただいております。

23 ページの表 11 の 3,000 mg/kg 体重/日の所見の「ガスの貯留に伴う大腸の鼓張」という部分で、山手先生からコメントをいただきまして、統一する場合は「腫大」という言葉でもよいということでコメントをいただきました。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」でございます。こちらの結果は 24 ページの表 12 でございます。盲腸、肝臓等への影響が認められているんですけども、盲腸の所見につきまして、盲腸の肥大、次のマウスの試験では結腸の拡大といったような言葉が混在しておりまして、原文を確認しましたところ、いずれも「enlargement」ということでしたので、「腫大」ということで統一をしております。山手先生から了解しましたということでコメントをいただきました。

24 ページの 3 行目「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。結果は表 13 でございますが、同じく消化管への影響、盲腸等の腫大、腎重量への影響が認められております。雄では赤血球の減少も認められました。無毒性量としまして、雄が 10,000 ppm、雌で 2,000 ppm という結果でございます。

25 ページから「(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。結果は表 14 でございますが、こちらでも軟便、体重、結腸の単核細胞浸潤といった所見が認められまして、無毒性量としましては 100 mg/kg 体重/日という結果でございます。

17 行目「(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」でございます。こちらは詳細な症状観察、FOB において神経症状を示唆する所見は観察されず、病理所見においても毒性所見は認められなかったということで、5,000 ppm で下痢等が認められましたので、無毒性量としましては 10,000 ppm、神経毒性は認められなかったという結果でございます。

急性毒性試験は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。最初は 22 ページの「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」ですが、表にあった有意差のないものを本文中に抜き書きしたということですね。山手先生はこの辺りの御説明をお願いできますか。

○ 山手専門委員

この 90 日間のラットの亜急性は 1992 年の試験です。事務局の方で提案された、特に有意差のない尿蛋白、尿潜血、アルカリ尿ですけども、これ以外にも幾つかの所見がありますが、特にこの有意差のない尿蛋白、尿潜血、アルカリ尿に関しては有意差がないので毒性学的にどうなのかなということを気にしながら見ました。

1 点はここに書いてありますように、確かに回復期間で消失しているという点と、この試験以外を見ていただくと、腎臓に対して何らかの組織学的な変化が出ていますので、回復期間で消失したことも含めて、これはやはり毒性として記述しておいた方がいいのではないかと思って、この事務局案を了解したということです。

それ以外の腎重量の増加に関してはここに書いてあるとおりで、これは理由としては、

用量相関性もありますので、毒性変化になるのかなと思います。

○ 西川座長

そうしますと表 11 で尿蛋白、尿潜血及びアルカリ尿は削除すればいいですね。有意差はないんですね。

○ 山手専門委員

有意差はないんですけども、理由としては回復期間でこれが消失。

○ 西川座長

ですから、取決め上、有意差のないものは表から削除するという事になっており、本文中にこの記載があるので。

○ 山手専門委員

削除して、文中には残すということですか。

○ 西川座長

追記されたような形で残っていますので。

○ 山手専門委員

わかりました。

○ 西川座長

よろしいでしょうか。御意見がなければ、そのようにしたいと思います。

続きまして「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」ですが、enlargement という言葉は拡張と訳した方がいいと思うのですが、いかがでしょうか。山手先生は腫大で了解したということですけども。

○ 山手専門委員

盲腸の腫大の原因としては内容物がばんばんが増えて腫れているという状態、ガスが貯留して腫れている状態、あるいは水の成分というものが貯留して腫れているということが考えられるんですけども、この腫大はどれに相当するかはこの表現だけではわかりませんが、私自身は盲腸の enlargement、あるいは swelling という表現も使うかもしれませんが、腫大でイメージとしては問題ないと思います。

○ 西川座長

これはマクロ所見だったのでしょうか。マクロ所見であれば、恐らく拡張の方がより近いような気がします。

○ 佐藤課長補佐

TAC の抄録の 70 ページ目ですと、真ん中に肉眼的病理がありまして、その本文の最初のところに、雄全例及び雌 9 例に盲腸の拡大が観察されたという記述がありますので、肉眼的病理検査だと思われます。

○ 西川座長

ですから、腫大というと壁が腫れているような感じがするんですけども、恐らく外から見て大きくなっているのです、実際は拡張ではないかと思いますが、どうでしょうか。

○ 山手専門委員

私が過去に毒性試験に携わった試験では、盲腸の腫大という表現で、盲腸内容がばんばんに詰まっている状態を目にしたことはありますけれども、拡張でもそのイメージはできますね。

○ 西川座長

想定している病変は同じだと思いますね。内容物がいっぱい詰まって、それを拡張と見るか腫大と言うか。

○ 山手専門委員

確かに鼓張、拡張、拡大、腫大、どれを使っても大きな違いはないんですけども、最終的には若干その人の好みの問題になると思います。座長の方でそう言うのでしたら、拡張でも構いません。

○ 西川座長

私は拡張の方がよりなじみがあるんですが、川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

私自身は腫大と取ることの方が多かった経験があります。拡張というとガスが充満しているみたいなのとらえ方をしております。

○ 西川座長

では、どうしましょう。代田先生、いかがですか。

○ 代田専門委員

私は enlargement というのは、毒性試験などの場合だと比較的腫大と取ることの方が多かったように思っております。後で肉眼所見ですけれども、内容物の中を空けた所見のところでは内腔の拡張などという用語が出てくるようです。

○ 西川座長

そうですね。多分皆さんが同じような病変を想定していると思いますけれども、腫大とする意見が人数が多いので、とりあえず腫大という言葉に統一したいと思います。

表 12 の雌のところでもリンパ球の増加傾向で有意差なしとありますので、これは表からは削除して、本文中にその旨の事実だけを抜き出させていただいた方がいいと思います。

亜急性毒性試験に関してコメントはなかったようですので、続きまして、慢性毒性試験及び発がん性試験について御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

25 ページの下からでございます。「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。

結果としましては 26 ページの 2 行目からでございますが、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄の全例で軟便、下痢、血便等が認められました。300 mg/kg 体重/日では、これらの発現時期が早く、頻度も高かったこと。嘔吐及び検体による便の着色も観察されております。

100 mg/kg 体重/日以上雄で 13 週と 52 週でヘモグロビンの増加が認められましたが、

こちらは背景データの範囲ということで、対照群が低値によることの変動と考察しております。結果としましては、無毒性量が雌雄とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられました。

事務局からということで、ボックスの中を記載してございますが、参照 2 の抄録に無毒性量に関しての考察がございました。内容としましては 100 mg/kg 体重/日で認められた下痢等について、カプセル投与の刺激等によるものだということでコメントをされております。その根拠としまして、JMPR はこれとは別の試験だと推定されるんですけども、こちらで同じような用量で実施されたイヌの 1 年間慢性毒性試験で、毒性としては同じように無毒性量は 30 mg/kg 体重/日で取っているんですけども、ボックス中の「not considered」から始まる文章で、この ADI と急性参照用量の設定には使わなかったということで、それ以下、理由が記載されておまして、それを引用したような形で今回、申請者の方もちょっと無毒性量が上がるということで考察をしております。

その点に関しまして、山手先生の方からコメントをいただきまして、少し議論が必要だということでコメントをいただきました。

27 ページ「(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。結果が表 15 に記載してございます。高用量、低用量の方で血液学的所見が少し動いております。腎重量、大腸等の拡張、腎臓の病理所見等が認められております。こちらに関しましても申請者の方が無毒性量に関してコメントをしております。4,000 ppm の所見についてでございますが、有意差の付いたもの、まず体重増加抑制は雄の方のみでございますが、84 週から 88 週のみということで有意差が認められております。

赤血球の減少につきましては、雄が 52 週のみで対照群と比べて 97%、雌が 26 週のみの変動で、対照群と比べて 96% の減少ということでございました。ヘマトクリットの減少につきましては雄のみですが、52 週のみ減少率としましては 97% ということでございました。

山手先生からコメントをいただいております。これらの血液学的所見についてのコメント。4,000 ppm の雌で認められた糸球体硬化の増加のことが、抄録中で有意差がなかったので評価書の方に拾えてはいなかったんですけども、こちらは無毒性量の関係のコメントで申請者の方から出されております。

このイヌもですけども、先ほど机上の方に追加で配らせていただきましたペーパーでございますが、こちらがその抄録に書かれた無毒性量の考察の根拠になっているものでございます。病理の専門家からのコメントをもらって、それを追記したものだということで申請者の方から説明を受けております。こちらは現在の報告書の有意差に基づいた形で無毒性量を提案してございまして、500 ppm をこの試験の無毒性量と評価書の方を記載してございます。

28 ページから「(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」でございます。結果は表 16 にございますが、消化管への影響、腎臓等への影響は認められまして、無毒性量としては 5,000 ppm という結果でございました。

山手先生からコメントをいただいております。この腎腫瘍の関係でございます。50,0

00 ppm で腎臓の腺腫が 3 例、腺がんが 1 例認められているということ。非腫瘍性病変として関連してのコメントをいただいております。長期毒性は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。この辺りは ADI 設定に関わることで、少し詳しく議論をしたいと思います。

最初は「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」において見られた下痢についての扱いですが、山手先生、この辺りを御説明いただけますか。

○ 山手専門委員

これは TAC の農薬抄録を含めて、JMPR では 100 mg/kg 体重/日で認められた、主として下痢を中心とした変化は毒性として取られていないというところが問題です。私の方ですが、100 mg/kg 体重/日で認められた下痢は要するに毒性として取った方がいいのではないかというのが私の意見です。

その理由としては、確かにイヌの場合はカプセル投与なので、局所的に検体の濃度が高く、内容物の異常が起きて、下痢のような便が生じたという可能性はあると思いますけれども、実際に混餌投与を行ったマウス、ラットでも、この検体の影響で下痢がしばしば認められていること。

もう一つは、彼らが否定した根拠に体重の減少がないとか、摂餌量が低下していないとか、組織学的変化がないということがあるんですけども、実はこの 100 mg/kg 体重/日で認められた下痢の中に血便があるんです。これはどちらの抄録を見てもちゃんと血便があって、どちらかの抄録では試験後期にわたって継続的に血便が出たという記載があるんです。となると血便があるのに組織学的変化はないだろうというのは疑わしいというのが根拠で、そこら辺も含めるとこの 100 mg/kg 体重/日の下痢はかなり検体の影響を受けたものと見るべきであろうという考えです。そういうことで、100 mg/kg 体重/日の下痢は毒性変化として取る方が、ほかの試験も含めて整合性、正当性があるのではないかというのが意見です。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。JMPR の方も投与の影響ではないと言っているわけではなくて、投与方法がカプセルを用いたものであるので、high local concentration が下痢を生じさせたのではないかというようなディスカッションをしていますけれども、その辺についてはいかがでしょうか。

○ 山手専門委員

もしその考察を考えるのであるならば、ラット、マウスの混餌投与はカプセルではないので、割と均等に被験物質が内容物に入り込んでいくと思うんですけども、そういう場合でも起きていますので、そのカプセル投与だけにその原因を求めることはできないのではないかというのが私の考え方です。

○ 西川座長

わかりました。ほかに御意見はございますでしょうか。津田先生、いかがですか。

○ 津田（修）専門委員

山手先生の御意見に賛成します。一般にイヌでカプセル投与することは常識であって、カプセル投与で常に下痢が出ているわけではありませんので、用量依存的にこの薬が出ていて、ほかの投与方法でも出ているんですから、これだけがカプセル投与による高い濃度だといって切ることはならないだろうと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、ほかに御意見がないようでしたら、お二人の先生の御意見を取り入れて、要するに事務局案どおりの結論にしたいと思います。下痢、血便を毒性として無毒性量が雌雄とも 30 mg/kg 体重/日ということにしたいと思います。

続きまして「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」について。これも山手先生からコメントがありまして、糸球体硬化をどのように見るかということについてですけれども、山手先生、御説明をお願いします。

○ 山手専門委員

これは総じた数では有意差は付いてはいなかったんですけれども、最終と殺のところでは糸球体硬化が明らかに用量相関をもって、特に 4,000 と 32,000 ppm では有意差が付いているということです。この変化をどう見るかということですが、まず申請者の注積のところでは、糸球体硬化が免疫を介した、いわゆる慢性腎症の延長線上での免疫を介した病変が増悪したと見ているということに非常に疑問を感じました。

免疫を介するというのは、確かに文献が引用されているんですけれども、私がイメージしている腎臓における免疫学的な異常というのは、いわゆる抗原抗体複合物というようなものが血液中できて、それが糸球体基底膜に沈着したりとか、あるいは糸球体基底膜に対する抗体が生体できて、糸球体基底膜に対してそれが沈着するとか、ヒトで言えば IgA 腎症はよく知られていますけれども、そういうようなものが免疫学的な異常という糸球体の病変だと理解しています。

慢性腎症に起因する糸球体硬化あるいは糸球体腎症と言われるものは、食事のタンパクの量によって糸球体基底膜のいわゆるバリアーが破綻して、いわゆる尿がただ漏れになる。要するに基底膜が破壊されて、血液中の成分が原尿に出ていく。そういうことによって、だんだん糸球体を中心に、年とともに腎臓の病変がひどくなる。この場合は免疫学的な機序を介していないと理解しています。そういう意味で、この考察を含めて、この病態の理解、解釈の仕方に疑問があった分です。

それを考えると、この 4,000 ppm での糸球体硬化は、最終と殺の雌に限ってだけですが、やはり毒性として見ておく方がいいのではないかと感じております。それでこのコメントを書かせていただきました。これに加えて血液中の一過性ですけれども、貧血を示唆するような骨髄毒性を示唆するような変化が一過性に出ています。たとえ一過性であ

っても、ここに書いてありますように、ほかのラット、マウスの試験でも赤血球の減少とかヘマトクリットの減少が出ていますので、これも毒性としてとらえた方がいいのではないか。そんなことを勘案すると 4,000 ppm 以上は毒性変化が出ているという解釈をしました。以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。今、御説明のあったデータが載っているところは、TAC の 87 ページに組織学的所見の表が出ております。山手先生が御説明になりましたように、最終と殺の雌の中用量を超える濃度で、糸球体硬化が増加しているということによります。

全動物については有意差はないということが一番下に書いてありますけれども、これは 52 週でと殺した群には何かあったんでしょうか。中間と殺は 79 週でやっているんですか。79 週の時点で糸球体硬化は全くゼロですね。

○ 山手専門委員

確かに中間と殺は出ていないということもあるんですけども、慢性腎症ということの病態が増悪したということを考えれば、この病変は雄の方が非常に早期に出て程度もひどい。雌の場合は発症の時期が遅れて、2 年近くなってある程度出てくる。それを考えると 79 週での病変は増幅されなくて、最終の 24 か月のところでは糸球体を中心とした病変が出てくる。今、言いましたように、通常ならば、雄で慢性腎症の重度の症例があまり出ていなくて、雌の方で出るというのも一つ気になる点です。

○ 西川座長

この辺は非常に重要なところなので、皆さんの御意見を伺いたいと思います。

○ 山手専門委員

すみません。1 点議論をしていただきたいのは、免疫介在性に関わるような考察をしているのが奇異に感じているので、その辺はほかの先生の御意見をお聞きしたいです。

○ 西川座長

免疫が関わっているとはあまり考えられないんですけども。リンパ球とかいわゆる免疫応答細胞への影響は出ていないものですから、それは飛躍があるような気がしますけれども、糸球体硬化については川口先生いかがですか。

○ 川口専門委員

やはり山手先生の意見と一緒に、免疫毒性とは考えない方がいいのではないかと。一般的な加齢性変化。考えたとしても、例えば糖尿病足病変とかは意味が違うような気がします。

○ 西川座長

その糸球体硬化を有意な毒性と見るかどうかについてはいかがでしょうか。

○ 川口専門委員

判断が難しいところだとは思いますが、根拠はないですが、一応取っていた方がいいのかなという印象を受けます。

○ 西川座長

これはあまり拙速に結論を出すのはまずいと思いますので、少し置いておいて、貧血の変化があったのですが、TACの81ページにデータが出ております。確かに有意差が付いているようですけれども、非常に軽度あるいは軽微な影響なわけですから。これを明確な毒性とするかどうかについては議論があると思いますが、山手先生、この辺りはどうですか。

○ 山手専門委員

これに関しましては、先ほど説明させていただいたんですけれども、90日間のラット①の試験、マウスの90日間の試験でも、赤血球の減少とかヘマトクリットの減少が出ている。そういう意味では、この試験はより長期の試験の中での52週齢ですね。発がん性の52週で一過性に出ているんですけれども、そういう意味では貧血を起こすような毒性があって、回復はするんでしょうけれども、やはり毒性としてとらえた方がいいのではないかと。

実際には32,000 ppmで、これはかなり量が多いですけれども、実際に32,000 ppmで同じ変化は出ていますし、4,000 ppmはその一過性で軽度であっても有意差があということを考え、かつ90日間のラットとマウスの試験で出ているということを含めると、毒性とらえておいた方がいいのではないかというのが私の意見です。

○ 西川座長

1つは体重の増加抑制と関連しているようにも見えるのですけれども、そういう影響でこういう変動が来ているという可能性はないですね。

○ 山手専門委員

ちょっとわかりませんが、1つの根拠としてはあり得るかもしれません。ただ、私はそれよりも、ほかの試験のデータを勘案すると、一過性、軽度であっても毒性と認めただ方がいいのではないかという意見です。

○ 西川座長

ほかに御意見はございますでしょうか。川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

意見というか、逆に質問です。記載のところですが、27ページの表15に32,000 ppmにも糸球体硬化増加というのは所見として加えるんですか。

○ 西川座長

これは4,000 ppm以上のところに書いてあります。今お尋ねしたのは血液学的検査の貧血の部分です。川口先生、いかがですか。3%とか4%程度の赤血球の減少、ヘマトクリットの減少ですけれども、これを毒性とするかどうか。

○ 川口専門委員

赤血球数の減少があるような経験があまりないので、微細な変化でも一応取っておいた方がいいのではないかという印象を持っています。

○ 西川座長

そうしますと、この4,000 ppmの群での貧血を毒性とするとしても、恐らく非常にマイ

ルドなもののような気がします。ですから、極めて NOAEL に近い LOAEL のような考え方もできるのではないかと思いますけれども、とりあえず 4,000 ppm での貧血は毒性とするというような方向に行きたいと思います。ただ、最終的に ADI にどのように反映するかについては、後で議論をしたいと思います。

先ほどの糸球体硬化を毒性と取るかどうかですが、津田先生にはまだお伺いしていませんでしたが、腎臓の糸球体硬化についてはどのように考えたらよろしいでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

素人でよくわかりません。

○ 山手専門委員

糸球体硬化に関しまして、もう一点いいでしょうか。考察されているように慢性腎症の一環としての糸球体硬化が考察されていて、その一方で雄の方を見ると、最終と殺の雄はむしろ糸球体硬化はゼロで、普通ならば 2 年間も飼うと雄の腎臓の糸球体にはある程度硬化があるというのが私の経験ですけれども、それがゼロ。その病変を意識しながら、この病理を見た人は雌も見たとするならば、もともと雌は慢性腎症の程度は低いんですけれども、糸球体硬化が随分高いというのが印象です。

どういう病変を硬化と取ったのかは難しいところがありますけれども、多分、糸球体に腎症があって、かなり線維化が進んでいるような像を取っているということを考えれば、かなりドラスティカルというか、劇的な病変だという理解を私はしています。それを踏まえると、先ほど言いましたように 4,000 ppm の糸球体硬化異常は毒性と見るべきではないかという意見です。

○ 西川座長

そうしたら、どうでしょうか。川口先生、どうぞ。

○ 川口専門委員

糸球体硬化の所見を取るときに、例えば糸球体硬化をしている数を数えてとか何か基礎データがあって、所見を取っていったのかなと、ちらっと思ったんですけれども。

○ 西川座長

これは頻度ですから、糸球体硬化があれば 1 とカウントしていると思います。ただ、評価の仕方については記載されていないと思います。

○ 川口専門委員

それは糸球体硬化がイエスかノーかだけで評価しているということですか。

○ 西川座長

というふうに思います。

○ 廣瀬委員

一度、糸球体硬化の写真を見せてもらうわけにはいかないですか。雌に非常に多いんです。好酸性の顆粒にしても雄に非常に少なく、79 週の所見を見ると雄は 1 例で雌は 14 例と、雌の方が圧倒的に頻度が多いので、この糸球体硬化が糸球体腎症によるものなのか。

または別の原因によるものなのかは、これを見る限りではよくわかりません。

○ 西川座長

写真を入手することは可能でしょうか。

○ 山手専門委員

今日すぐにこの結論を出さないのでしたら、先ほどの免疫介在性ということに関するコメントと、廣瀬先生も言われたように、雄と雌をよく見ると、そこまで疑うわけではないですけれども、雄と雌が逆ではないか。そんなことはないと思いますけれども、要するに慢性腎症という、いわゆる腎臓のグローバルな変化があるんですが、そういうものを観点に置いて、それぞれここに書いてある好酸性の顆粒硝子滴、糸球体硬化、石灰化、硝子変性、沈着。そこら辺を含めた考察をしてほしいということができるとしたら、一度聞きたいというのが本音です。

○ 西川座長

聞くしかないですね。Fischer ラットの雄でこんなに腎臓の変化が少ないというのはあまりないケースですので、それをダイレクトに聞く必要はないので、山手先生と廣瀬先生からの御意見を集約して、指摘していただければと思います。この件に関しては回答待ちということにしたいと思います。

○ 山手専門委員

この件で聞いていただけるのでしたら、このラットの試験で慢性腎症のいわゆるグレード分けというのがあるんですけれども、それに基づいて評価できないか。そのグレードの中で更に個々の所見になるんですが、今、言いました糸球体硬化とか硝子変性とかあるんですけれども、そういう病変がどのような位置づけ、あるいは考察できるかということを含めて、要するに慢性腎症の程度分けに加えて、個々の腎臓の病変との関わりについて、もう一度考察してくださいということでもいいでしょうか。

○ 西川座長

その辺りは事務局と指摘の内容をまとめていただければと思います。では、そのような扱いにしたいと思います。

28 ページの「(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」について、山手先生からコメントが 1 つ出ております。腎腫瘍が見られていることについてです。御説明をお願いいたします。

○ 山手専門委員

これはピラーキムの方には考察が書かれています。ピラーキムの農薬抄録の 112 ページになるんですけれども、ここを見ますと、彼らも気になったんだと思いますけれども、5,000 ppm での腎臓の腫瘍、腺腫が 3 例、腎がんが 1 例、併せて 4 例あったと。これをここにも書いてありますように、非腫瘍性病変との増加を併せて考えて、再腫瘍性が疑われるが、最終的には有意差がなかったの、それはないだろうという判断をしています。

ここで私も疑問に思ったのは、このマウスの試験で非腫瘍性病変のところ、抄録の 11

4 ページですが、最終と殺のところ腎臓の腫瘍が多く出たという 50,000 ppm の尿細管上皮細胞肥大という所見は有意差が付いています。通常、ラット、マウスにおいても腎臓の尿細管が腫大するという所見は、実験レベルではそんなには取らない印象があります。この肥大というのが限局性に出たものなのか、多発して出ているものなのか。あるいはどこも関係なくび慢性に出ているものなのか。そこら辺を含めて、きちんと考察したのかというのに疑問を感じました。先ほどの 112 ページの記載だけではわかりづらい。

そういう意味で、その肥大からひよっとすると、それが異型成のような状態。更に腺腫、腺がん、そういう可能性を本当に否定できないのか。もしこれも申請者に聞いていただけたら、もう一度聞いていただきたいというのが私のコメントです。ほかの先生の御意見もお聞きしてもらえればと思います。以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。腎腫瘍については統計学的に有意差はないけれども、前腫瘍性病変と考えられる病変が有意に増加しているように見えますので、その辺りを申請者に聞いていただければと思います。

○ 廣瀬委員

この肥大についてもどうせなら写真を要求して、単なる肥大なのか。前がん的な病変でも尿細管の上皮は結構肥大してくるので、確認しておいた方がいいと思います。

○ 西川座長

わかりました。もし可能であれば、写真の入手も併せてお願いしたいと思います。

では、この辺りで 10 分くらい休憩します。あの時計で 40 分から再開したいと思います。

(休 憩)

○ 西川座長

それでは、時間ですので、再開したいと思います。

○ 山手専門委員

先ほどの腎臓の腫瘍ですけれども、今、津田先生と話をされていて、この腫瘍は自然発生でも、マウス自身でほとんど出ない腫瘍だと思います。そういう意味では背景データも含めて、きちんと考察してくれということもお願いいたします。

○ 西川座長

わかりました。指摘事項の中にそれを加えてください。

○ 山手専門委員

背景データも含めて、もう一度考察をくださいということをお願いいたします。

○ 西川座長

お願いします。

では、生殖発生毒性試験について、事務局から御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

28 ページの 17 行目「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。二重下線のところは後ほど代田先生からコメントをいただいておりますが、40,000 ppm の雌 1 例の児動物保育期間中の死亡に関する記載でございます。

全体的な結果としましては、29 ページの表 17 にございます。下痢や体重増加抑制、盲腸の粘膜肥厚等が見られております。

7 行目で代田先生からのコメントですが、死亡に関して抄録に考察がありませんということで、こちらは代田先生に報告書を確認いただいたところでございますので、後ほどコメントをしていただけるかと思えます。

29 ページの 11 行目から「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。結果としましては、1,000 mg/kg 体重/日まで試験が実施されておまして、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったということでございます。

ウサギの発生毒性試験でございますが、こちらは最高用量 350 mg/kg 体重/日で試験が実施されております。本文中、代田先生から修文をいただいておりますが、結果としましては母動物に毒性所見が認められなかったということでございます。胎児につきましても毒性が認められなかったということなので、350 mg/kg 体重/日が本試験の無毒性量となっております。

30 ページの 13 行目から代田先生からのコメントがございまして、1~3 行目に記載でございますが、削除ということで対応させていただきました。

②につきまして、死因の関連、予備試験の結果を確認いただけないでしょうかということでコメントをいただいたのですが、報告書の方にも予備試験の死亡が出たというような結果のみの記載で、通常であれば予備試験の添付とかがあるんですけども、そこがございませんでした。用量設定は死亡の出た用量を幾何平均で決めたという記載のみで、抄録にある記載以上のことがあまり報告書にもない状況でございました。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、まず 28 ページの「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」について、代田先生から死亡に関する考察がないというコメントが出ていますけれども、もう少し詳しく御説明いただけますか。

○ 代田専門委員

御説明いたします。40,000 ppm 投与群の親世代で 1 例ですけれども、保育期間中に母動物が死亡したという記載が抄録にありまして、ここにもあるんですが、それが検体投与に関連した死亡なのかどうかを抄録で確認したかったんですが、記載がなかったということで、本日、報告書の方を見せていただきました。

確認しましたところ、この死亡例は下痢が認められていたり、あるいは剖検所見で盲腸の内容物が赤く変色したり、小腸や大腸の内腔の拡張が認められるということで、同じ用

量群やほかの試験で認められている所見と同じような変化が認められていましたので、検体投与による影響と考えてよろしいのではないかと判断いたしました。そういうことで、ここのところは少し文章を変えていただいた方がいいのではないかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。この1例の死亡動物も毒性影響であろうということですね。

○ 代田専門委員

そうです。

○ 西川座長

事務局、今の点について、追加はありますか。

○ 高橋評価専門官

21行目から一部修文して、先生の方と御相談させていただきたいと思います。

○ 西川座長

では、そのようにお願いいたします。

続きまして「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」について、代田先生から2つコメントが出ておりました、削除の方がいいということですが、これについても御説明をお願いいたします。

○ 代田専門委員

ウサギのことを御説明する前に、何もコメントはしていなかったのですが、発生毒性試験の用量設定のところについて、追加で発言をさせていただきたいと思います。

この試験はこの結果を見ていただきますとわかりますように、1,000 mg/kg 体重/日まで投与して、親にも子どもにも影響が出なかったという結果になっております。胎児検査で若干の自然発生の奇形があったりという変異は、通常の発生毒性試験に認められるようなものがあるわけですが、この1,000 mg/kg 体重/日という用量はガイドラインでリミットドーズで設定されている用量なので、これで大丈夫だと思います。

前回、私たちがこの部会で評価しましたグリホサート①の方では、3,500 mg/kg 体重/日の投与で死亡が認められておりますので、そこの1,000 mg/kg 体重/日で評価することによいのではないかと考えております。

ウサギの方の発生毒性試験ですが、初めのところの削除はこれで削除していただくということで確認をいたしました。妊娠動物を使った試験なので、妊娠していない動物は試験の中には入ってこないということになりますので、削除をお願いいたしました。

死亡動物のところですが、これも先ほど御説明があったとおりで、500 mg/kg 体重/日の用量設定試験では死亡が出ていて、それに基づいて最高用量を設定したわけですが、そこでは取るべき影響はなかったという結果になっております。

死亡した用量と全く何もなかった用量が比較的近いものですから、死亡した用量の変化、何が起こっていて死亡したのかという情報があるといいなと思って伺ったところです。この辺のウサギの母動物に対する影響については、ほかのグリホサートの発生毒性試験でも

やられていると思いますので、もし情報が得られない場合には、ほかの試験と併せて評価をすればよろしいのではないかと考えております。

以上です。

○ 西川座長

削除という形にさせていただきたいと思います。その他に御意見はございますでしょうか。ないようでしたら、続きまして、遺伝毒性試験について事務局から御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

戻って恐縮ですが、今のウサギの発生毒性試験の予備試験の 500 mg/kg 体重/日の死亡に関連した所見があったかなかったかを申請者に問い合わせた方がよろしいですか。

○ 代田専門委員

はい。まず問い合わせさせていただいて、ない場合にはもう少し考えましょうということです。

○ 西川座長

わかりました。では、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

遺伝毒性試験について、御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

30 ページの 15 行目から「13. 遺伝毒性試験」でございます。グリホサート原体を用いた試験でございます。結果は 31 ページの表 18 でございますが、太田先生から修文をいただいております。*in vitro* の染色体異常試験の+S9 で擬陽性という結果でございましたが、小核試験等は陰性でございましたので、生体において特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられたと結論をしております。

31 ページから原体混在物③につきましの Ames 試験が実施されておりました、結果は陰性でございました。

以上でございます。

○ 西川座長

太田先生から 1 つ修正があります。御説明をお願いいたします。

○ 太田専門委員

表 18 にありますように、遺伝毒性は標準的な試験で行われております。グリホサート①のときは遺伝毒性試験は古い試験で、1970 年代から 1980 年代に行われた試験がほとんどだったんですけれども、こちらの方は 1990 年代に入ってから、比較的新しいガイドラインに従って行った試験でありますので、結果もそれなりに信頼度が増しております。

試験結果は *in vitro* で染色体異常が代謝活性化によってわずかに増えておりますけれども、同じ指標を見ている *in vivo* の小核試験は 2 種類行っておりまして、単回投与と二連とした場合。いずれも 2,000 mg/kg までの最高用量まで行って、何ら変化がないということから、遺伝毒性は問題ないと考えております。混在物に対しても変異原性はございま

せん。結論として、遺伝毒性はないと考えてよろしいかと思えます。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。遺伝毒性はないという結論になるということです。あとはどうしましょうか。申請者に対して確認していただくことがありましたので、その回答を待ってから食品健康影響評価をチェックした方がいいのか。まだ時間がありますので、少し議論してもいいかとは思いますが、事務局、どうしましょうか。

○ 高橋評価専門官

ADIにつきましては、先ほどの糸球体硬化のところは NOAEL にも関わってくると思えます。

○ 西川座長

ですが、仮に糸球体硬化を毒性としたとしても、このスキームはわからないわけですね。ですから、そういう意味では ADI 設定の議論もできるとは思いますが、どうでしょうか。糸球体硬化を仮に毒性ととらない場合には、もう少し値は高くなる可能性があるんですが、糸球体硬化を明らかな毒性と判断した場合でも、ここに書かれている ADI 設定になるということになるんですね。

○ 山手専門委員

糸球体硬化の件もありますけれども、この試験に関しては一過性ですけれども、赤血球とヘマトクリットの低下ですか。これを毒性と取るのであれば、進めることは可能かと思えます。

○ 西川座長

いろいろな問題があって、例えば幾つかのグリホサートがあり、その中で一番低い ADI を採用するということになりまして、全体を眺めてくみるとこのケースが現段階で一番 ADI が低いことになります。

したがって、そういう意味でも少し慎重に扱うべき点であるとは判断します。特にこの ADI 設定について、現段階で御意見があれば承りますけれども、そうでなければ議論を飛ばして、申請者からの回答を待ってからの話にしたいと思えますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、とりあえず ADI には言及せずに、今日の部会を終了したいと思います。

○ 高橋評価専門官

ADI の方は 33 ページに暴露評価対象物質の話がございまして、そちらは今日の方がよろしいでしょうか。

○ 西川座長

すみません、慌てていました。コメントが根本先生と與語先生から出ておりましたので、まず事務局からこの点を簡単に説明していただいて、あとは先生方に説明していただきたいと思えます。

○ 高橋評価専門官

33 ページでございます。一番上の話は ADI の話ですので、その下の根本先生からのコメントの部分からでございます。今回、暴露評価対象物質グリホサートということで書かせていただいております。グリホサート①は親化合物グリホサートと代謝物 B ということでございました。

今回の結果もキャベツの植物体内運命試験で B の生成量が多いということがございました。事務局の方は作物残留試験の結果が定量限界未満ということを用いまして、親化合物のみということでございましたが、その辺りについて、根本先生からコメントをいただいております。

参考でございますが、グリホサート②につきましては、代謝物 B が植物体内運命試験のすべて 10% TRR 未満ということで、暴露対象物質には設定していないという結果でございます。

②の方は別途、組換え体がございまして、N-アセチルグリホサートというものが暴露評価対象物に設定されているんですけれども、B は特段加えなかったという結果でございました。

ここに関しまして、與語先生からコメントをいただいております。主要代謝物が B であるということ。TRR 高かったキャベツの作残試験では検出されていないということで、與語先生の方から、親化合物のみでもよいということでコメントをいただきました。最終的には総合的な判断、幹事会でということのコメントでございます。

根本先生から、この後、他者からの結果も議論をして、そのようにこれをまとめるのかということでコメントをいただいております。事務局からでございますが、各部会で御評価いただいた内容を事務局の方でとりまとめをいたしまして、幹事会の方へ報告させていただくということになると思います。

以上でございます。

○ 西川座長 まず根本先生、御追加はございますでしょうか。

○ 根本専門委員

植物代謝試験で B がかなりあるというコメントを出したわけではありますが、残留量が定量限界未満ということで評価対象にしないという見解ですが、確かに定量限界未満ということなので、與語先生からのコメントで、遺伝子組換え作物という場合は、それがデータとして出ていたら、多分これはかなりの量があるので、その場合は暴露対象物質になる。ということで、以後は幹事会で御判断いただければよいと思います。

私もこのことで異論はないのでありますが、評価書①を改めて見直しますと、作物残留試験は 41 ページの 7 行目です。これはここでは耐性、非耐性となっているわけですが、耐性ではかなりの量が検出されたのですが、非耐性では定量限界未満であったということになっていますね。その後に海外で実施された試験も多分、耐性ではないかとは思いますが、結果として評価書①では評価対象物質をグリホサートと B で両方やっているわ

けですね。そこら辺について事務局はどうお考えでしょうか。

○ 西川座長

事務局、いかがですか。

○ 高橋評価専門官

最終的には恐らくこのグリホサートはいろいろな使用方法がございまして、先ほど與語先生から御説明がございましたように、全く作物にかからないまき方や非組換えであつても作物の上からまいて、枯調剤として使う場合、組換え体で使う場合、いずれの形でも食品を介してヒトの口に入ってくる可能性のあるものについては、最終的には全部併せた形の暴露評価対象物質になると思いますので、現在のところの結果ですと、グリホサートとBが入っているもの、N-アセチルグリホサートを入れた場合がございまして、3種類を入れることになるのか。また、御判断をいただくことになると思いますけれども、そういった結果でございまして。

○ 西川座長

與語先生、いかがですか。

○ 與語専門委員

今、根本先生と事務局がおっしゃったところで議論は尽きていると思います。私も同じようなところで迷って、最後のちょっとした判断の違いが根本先生にあるだけで、キャベツは確かに主要なものはBになっているので、そこはすごく気になったんですけども、最終的には作物残留試験で出てこないというのが大きなポイントになっていて、それからすると、これまでの検討の判断から行くと、今回の評価書だけに限って言えば、暴露評価対象物質は親化合物だけになるだけだろうと。

ただ、今、事務局からあつたように、遺伝子組換え植物、枯調剤という収穫前に枯らしてやると、かなり残留の可能性はありますので、そういうことを考えると、そのところは幹事会で総合的に判断をしていただければと思います。

○ 西川座長

分かりました。この点については幹事会で議論をするということにしたいと思います。本日の審議を踏まえて、幾つかの追加資料要求事項を出したいと思います。内容については事務局で整理してもらっておりますので、確認したいと思います。

それでは、今後の進め方について、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

今日は申請者あてのコメントを幾つかいただいておりますので、その文言等を整理したものを先生に御確認いただきたいと思います。よろしくをお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、そのようをお願いいたします。

次に議題「(2) その他」。「評価部会から幹事会に審議を依頼された案件について」ですが、事務局から御説明をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

各評価部会の方で農薬の評価を行っているわけですが、幹事会の方に検討をお願いされていた案件が幾つかございました。その件につきまして、10月20日に行われました幹事会で議論をされた結果を御報告いたします。

資料4をごらんください。1の(1)動物体内運命試験におけるAUCの情報が農薬抄録等などにあれば、評価書にも記述をお願いしたいということだったのですが、担当の先生がいらっしゃらないということで、先送りになっております。

1の「(2)社内データの取り扱い」ということですが、代謝物Bを暴露評価対象物に加えたものがございます。その根拠になった試験が社内データということで、参考データ扱いにするということで、評価部会で結論が出ております。現在、上路先生が中心に暴露評価対象物質の勉強会が行われておまして、そちらのワーキンググループの方に情報提供するというので、幹事会で御報告いたしました。

2の(1)です。評価第三部会より幹事会に検討を依頼した案件です。(1)ですが、本文の上から3行目にございますように、専門委員が傾向検定を実施したものがございました。その結果を評価書(案)に記載しまして、幹事会でそもそも傾向検定をやる必要があるのかということと、評価書に各妥当性について御議論をいただきました。

裏側になります。ケース・バイ・ケースでの判断になるのではないかという意見。統計的な処理が必要となる場合は、申請者に指示を行うべきではないかという意見がございました。結果といたしましては、該当する統計検定の部分を削除することとなっております。

(2)です。現在、動物体内運命試験におきまして、1つ試験の項目をまとめた結果がございますが、血液(血漿)中放射能濃度推移という表がございます。この表題を動力学的パラメータに変えてほしいという意見が出されております。これにつきましても担当先生が御欠席のために先送りとなっております。

3の(1)です。これは先ほどグリホサートの審議の中でも出てきましたが、有意差がない所見を評価書の方にどのように記載するかということです。有意差がない所見につきましては、原則として毒性所見の表には記載せず、本文中に記載するというので結論が出ております。

(2)です。臓器重量増加の所見の取扱い方法についてです。臓器の比重量の増加だけが認められた場合を毒性所見とするのかどうかということで御議論がありました。

結果といたしましては下の矢印のところにございますように、比重量と絶対重量ともに増加している場合は毒性所見とするということは得られております。それ以外につきましては、いろいろな意見がございまして、継続して検討することになってございます。検討に当たりまして、過去の事例を事務局で整理することとなっております。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございました。前回の幹事会で議論をされた件に関する報告でした。何か御

意見、御質問等がありましたらお願いいたします。

○ 玉井専門委員

動物動態に関わるところです。1の(1)は賛成で、2の(2)ですけれども、これは動力学的パラメータという言葉はそのまま正しいですか。

○ 佐藤課長補佐

この部会に所属いたします先生方から、意見をいただいております。

○ 玉井専門委員

力学と言うと普通はそうではなくて、薬効とか作用をどちらかという表すんです。ファーマコ・ダイナミクスというと薬力学的なことになるので、動的パラメータの方が適当ではないかという印象を持ちましたけれども、それはこの担当の先生にお任せします。

○ 根本専門委員

私もそう思います。薬力学というのはそういう組織における薬物とレセプターとの親和性とかそういう問題であって、これは薬物動態学的なパラメータなんですね。私たちの分野から言うと、おかしいなと思いました。

○ 津田(修)専門委員

私も同じように、ファーマコ・キネティクスは動態学で、ファーマコ・ダイナミクスは先ほど先生がおっしゃったようにレセプターとの反応とかそういうものだというのは教科書的な話だと思います。

○ 西川座長

そういう意見が出ましたので、これはまたいずれ幹事会で議論をされることですので、この部会からそういう意見があったということをしてできるだけ忘れないように、私から申し上げたいと思います。

資料4について、ほかに御意見はございますでしょうか。

○ 山手専門委員

2のMCPAのところ、統計学的な処理云々ですけれども、この部会でも以前、幹事会から戻された剤で肝臓の腺腫か腺がんが忘れましたが、統計処理をしたら母数の変化によって有意差が出たと。そういうことがあったんですけれども、要するにそういうも含めて、何か問題があれば、すべて申請者の方に一度戻して、申請者の方に対応させるというのを基本姿勢とするという理解でいいのでしょうか。

○ 西川座長

そういう理解で正しいと思います。ただ、申請者に統計検定が少しおかしいのではないかということを示すために、部会でそういう検定をしてもいいと思います。ですから、そういう意味でもケース・バイ・ケースということになっていると思います。ただ、実際に当てはめる数値が正確かどうかということも問題ですので、要するにケース・バイ・ケースで、それを直ちに評価書に記載するかということについてはそうせずに、申請者に一度戻すということだと理解しております。

ほかにございませんでしょうか。それでは、どうもありがとうございました。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

今後の開催の予定です。本部会につきましては12月6日月曜日の午後を予定しております。幹事会につきましては11月29日月曜日の午前を予定しております。年が明けてからの開催の予定は現在調整中でございますので、決まり次第御連絡いたします。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。ほかに何かございますでしょうか。

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