

食品安全委員会 農薬専門調査会

評価第三部会 第4回会合議事録

1. 日時 平成22年11月17日（水） 13:58～15:35

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）

三枝座長、納屋副座長、石井専門委員、臼井専門委員、川合専門委員、高木専門委員、
永田専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、長尾委員、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、進藤技術参与、
根目沢技術参与、高橋評価専門官、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④農薬評価書（案）（非公表）

資料3 グリホサート④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

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、少し早いんですけれども、皆さんそろいましたので、ただいまから第4回「農薬専門調査会評価第三部会」を開催いたします。

本日は評価第三部会の専門委員7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小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、見上委員が出席されております。

それでは、以後の進行を三枝座長にお願いいたします。

○ 三枝座長

それでは、本日もまた審議に御協力をお願いいたします。

本日はグリホサートの食品健康影響評価についてですけれども、この剤は複数の会社から同様の剤が申請されておりまして、それで、各部会においてそれぞれ分散して評価をする。本部会では初めてなんですけれども、今までに3剤の評価がされているということです。この剤について本日、よろしく御審議のほどをお願いします。また、親委員会の先生方にも審議に参加していただいて、いろいろと御意見を賜りたいと思います。よろしくお願いいたします。

それと、開催通知でも御連絡いたしましたけれども、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、資料の確認を事務局の方からお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

お手元に、まず議事次第、座席表。本日から少し配置を変えさせていただいております。それから、農薬専門調査会専門委員の名簿になります。

資料1として、農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2として、グリホサート④の農薬評価書（案）。

資料3として、グリホサート④の論点整理ペーパー。

それから、資料4として、本日、その他の議題で御説明させていただきます、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でございます。

不足などがございましたら、お申し付けください。

○ 三枝座長

皆さん、資料はよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 三枝座長

それでは、資料はあるようですので、審議に入りたいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

まず、資料 3 の方でざっとグリホサート全体の御説明等をさせていただきたいと思います。こちらの資料 3、薄い資料でございます。

こちらは【概要】にございますとおり、7 社といいますか、7 番の試験は遺伝子組換えのものだけの資料でございますが、おおむね 6 社の所有する原体で、5 種類のデータセットが出されている状況でございます。

それでグリホサートは、原体としていろいろな塩がございまして、こちらにございますとおり、イソプロピルアミン塩のほか、カリウム塩、アンモニウム塩といったものがございます。水溶液中では塩と完全に乖離しているということで、各種の試験はグリホサート酸を用いて実施されているという状況でございます。

それから、各管理機関において、同等性は示されていないということもありまして、それぞれの原体ごとに御評価をいただいているという次第でございます。

そうしましたら、具体的な中身の方を資料 2 に沿って御説明いたします。

まず 3 ページで＜審議の経緯＞でございます。

こちらは今回評価いただくグリホサート原体ではないんですけれども、グリホサートそのものとしては 1980 年に初回登録されております。それで、2010 年 2 月に食品健康影響評価についての要請がございまして、本日、評価第三部会での審議となっております。

それでは 6 ページで、剤の概要でございます。

「6. 構造式」は、こちらにございますとおり、今日御審議いただくものはグリホサートのイソプロピルアミン塩でございます。

「7. 開発の経緯」としましては、アミノ酸系の除草剤でございまして、EPSP シンターゼを阻害するというので、除草効果を示すという剤でございます。

世界各国、130 か国以上で登録がされております。それから、暫定基準が定められている農薬でございます。

そうしましたら、7 ページから試験の方に入らせていただきます。まず「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、低用量と高用量で試験が実施されております。

「① 血中濃度推移」につきましては、前回こちらの部会でこの血中濃度推移で、動力的パラメーターといったような御提案をいただいたところなんですけれども、これは後ほどのその他の方でも御説明しますが、まだ幹事会の方で結論が出ておりませんので、従前のとおりの記載とさせていただきます。

結果は表 1 の方に示させていただいております。T_{max} が 2～6 時間ということでございますが、

この点につきまして永田先生の方からコメントをいただいております。

「② 吸収率」でございますが、すみません、これは今日に資料に行番号が入っていないようで、申し訳ございません。

排泄試験は尿中排泄試験しか実施されておりますが、そちらから吸収率が低用量で 19%以上、高用量で 30%以上ということで算出しております。

こちらにつきまして、永田先生の方からコメントをいただいております。

事務局の方から御説明をさせていただきたい点を書かせていただいております。

すみません、この【事務局より】の 2 行目の中ほどに「胆汁中代謝物」が「胆汁中退却物」となっております。申し訳ございません。

農水省のガイドライン上では、糞中に投与量の 20% TAR 以上が検出された場合に、もしくは他の毒性試験で胆汁中代謝物による毒性が疑われた場合に胆汁中排泄試験を実施するというような規定になっておりますが、グリホサートにつきましては、既に御審議いただいた①では静脈内投与を行っていて、そちらとの比較で吸収率を算出しておりました。②につきましては胆汁排泄試験が実施されておまして、胆汁中の排泄の寄与は非常に低いという結果でございました。それから、グリホサート③と御審議いただく本剤④では尿・糞中排泄のみの実施でございました。それで、既に御評価いただいた①～③の吸収率はおおむね 10～35%程度でございました。

続きまして、8 ページの「(2) 分布」でございます。結果は表 2 に示してございますが、内容物を含む消化管を除きますと、腎臓、骨で、168 時間後ですと骨に非常に高い分布となつてございます。

こちらは永田先生から、骨に蓄積性が見られるところが気になるということでコメントをいただいております。

それで、グリホサート①の評価をした際に、特に化学的な測定をしたわけではないんですけれども、この骨の残留につきまして考察がございますので、少し御紹介させていただきたいと思っております。

「骨の残留は、グリホサート代謝物の特性から類推すると、骨構造物質中のカルシウムイオンと、錯体化した未変化のグリホサートであると予想された。また、骨では放射能の組織対血液中存在比が時間の経過に従って増加し、血液に比べて消失速度が遅いことが示唆された」というような考察が、既に御評価いただいたグリホサート①の抄録中に記載がございましたので、御紹介させていただきました。

続きまして、9 ページで「(3) 代謝」でございます。動物体内運命試験の代謝物としましてはグリホサート親化合物と代謝物 B というものが認められまして、大部分は未変化の親化合物というような結果でございました。

それから「(4) 排泄」の結果で、表 3 に示しましたとおり、主要排泄経路は糞中で、未変化のグリホサートが吸収されずに出てくるという形で、糞中への排泄が多いという結果でございます。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

永田先生、よろしくお願いいたします。

○ 永田専門委員

今までいろいろ評価を見てきたんですが、その中でデータの少し少ないかなという印象があります。

それで先ほど、少し先に飛びますけれども、骨の蓄積性といいますか、親和性があるということを考えますと、反復投与なり慢性投与、慢性毒性試験の中でどのくらいあって、それが実際に骨に影響があるか、ないかというふうなディスカッションがあればいいんですけども、そこが少し不足しているのではないかという印象がありました。

全体的には剤としては、非常に吸収は比較的遅いといいますか、行かなくて、排泄も速いということで、大きな問題はないと思いますけれども、今、言った 1 点、蓄積性といいますか、親和性があるということが気になりました。

それと、これは剤の形態を見ますと、要するに塩ですので、いわゆる水溶液に溶けているというものが腸管から、自動拡散では細胞の中に入るのは非常に難しいのではないかと。それで、アミノ酸に類似していますから、アミノ酸のトランスポーターなり、そういう能動的なものがひょっとしたら絡んでいる。これは私の推測なんですけれども、そういうものがあるのではないかという気がしましたが、その辺のところを、実はこの 10 mg/kg 体重/日の投与において雄と雌に性差があるというのは、ひょっとしたら実験動物の場合、P450 を中心とした代謝酵素に非常に性差があるということで、トランスポーターも若干性差があるというのはありますけれども、それは明らかではありませんが、こういうことがひょっとしたら関わっているのではないかと。思っ、ある意味、こういう質問をしましたので、その辺はメーカーの方に聞いていただければいいかと思います。

それから、吸収率に関しては私もガイドラインを見せていただいて、技術的にこういう静脈中投与をして吸収率、要するに胆汁中への排泄が少ないというものがあればこれは全く問題ないと思います。私が少し見落としたのかもしれませんが、これがあれば別に大きな問題にはならないと考えております。

ほかに全体的に特にコメントすることは、先ほどのもの以外はございません。

○ 三枝座長

ありがとうございました。そうしますと、反復投与による影響ということを一応メーカーの方に確認した方がよろしいですか。

○ 永田専門委員

そうですね。もしあれば出すようにということですね。

○ 三枝座長

少し先走りますけれども、毒性の方では反復投与をしても骨に特に所見はないみたいなんです、その蓄積の様子を問いただした方がよろしいでしょうか。

○ 永田専門委員

先ほどのお話でありますと、カルシウムとキレートなりをつくって、それがどのくらいの期間、そこら辺にたまるのか。やはりそれは非常に重要なポイントであると思いますので、いずれ、それが例えば経時的に減って行って、最終的には数か月後あるいは半年ぐらいでなくなるというのであれば問題ないと思うんですけれども、ずっとそこに続けるというのはやはり問題かと思いますので、その確認だけしていただければいいかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは事務局の方から、今、先生からいただいたコメントの内容を申請者の方に確認していただけますか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 三枝座長

よろしくお願いします。

それでは、植物体内運命試験の方をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

9 ページの下の方からでございます。本文中、臼井先生、それから石井先生の方から細かな点も含めいろいろ御修文いただいたところでございます。

まず、イネを用いた植物体内運命試験でございます。臼井先生からのコメントでございますとおり、イソプロピルアミン塩で調製ということで、標識体をイソプロピルアミン塩水溶液に混和して散布液が調製されております。それで茎葉散布しまして、試験が実施されております。

結果は 10 ページの表 4 にございますとおり、主要成分はほとんどがグリホサートでございます。代謝物としまして B が出てきております。

石井先生の方から、10 ページの 2 行目のところでございますが、代謝物 B の一般名といいますか、名称としまして AMPA ということで括弧書きを入れていただいております。こちらは他の部

会との横並びもありますが、本日書く方がよいという結論が出れば、その辺は全体に反映したいと考えております。

それから、中段のボックスにございます石井先生からのコメントは、事務局の方から修正をさせていただきます。表中の 73 日のもみ殻のところの数値を修正しております。

次に、小麦を用いた試験でございます。こちらもちも茎葉散布で実施しております、結果は次の 11 ページの表 5 の方でございます。

代謝物のプロファイルとしましては、イネと同様に主要成分がグリホサート、代謝物として B が出てくるという結果でございました。

続きまして、11 ページの「(4) りんご」でございます。こちらもちも茎葉散布で実施しております、中段のところで、この放射能について臼井先生から修文をいただきました。

それで、結果は 12 ページの表 6 でございます。果実中の主要成分は、いずれの採取時期もグリホサート。それから、主要代謝物としては B ということで、前出の作物と同じ傾向でございました。

続きまして、12 ページの「3. 土壌中運命試験」でございます。

まず「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」でございます。結果が表 7 の方に示してございます。

臼井先生からの御指摘により、CO₂の生成量を追記させていただきました。それで、CO₂は処理 7 日後から経時的に増加しております。

分解物としましては、先ほどと同じように、分解物として B が出てきております。そのほかに 2 成分の未同定分解物が認められておりますが、いずれも 3% TAR 未満という結果でございました。

分解経路としましては、一部修文をいただきましたが、土壌微生物の作用で分解物 B に分解され、更に CO₂に分解されると考えられたということでございます。

それで、この土壌微生物の関係が出てきたところで少し一部補足をさせていただきたいんですけれども、抄録の 184 ページでございます。こちらで、後ほど高木先生の方から土壌微生物の関係のコメントをいただいているんですけれども、そういった補足になるような記載がございまして、この 184 ページの最後から 2 行目でございます。

処理の 0 日と 120 日に表面水と土壌を採取して土壌微生物を測定したということでございますが、特にこの微生物数に変化がなかったという結果がこちらに示されてございます。

続きまして、13 ページ目で「(2) 好氣的土壌中運命試験」でございますが、結果は表 8 のとおりでございます。

こちらもちも CO₂が発生しております、主要分解物としては B ということで。それから、代謝経路につきましても、先ほどの好氣的湛水土壌中運命試験とほぼ同様な経路というふうに推定されております。

推定半減期としましては、46 日というふうに考えられました。

「(3) 土壌吸着試験」でございます。こちらにございますとおり、吸着係数は非常に大きくて、吸着しやすいという傾向でございました。

続きまして「4. 水中運命試験」でございます。

まず「(1) 加水分解試験」で、グリホサートはいずれの緩衝液中でも安定で、加水分解は見られないという結果でございました。

臼井先生の方から、この緩衝液に関してのコメントをいただきました。それで、こちらはそれぞれ出典がこちらの EPA の部分から引用してきてございますが、それぞれこういった組成の緩衝液ということで記載をさせていただきました。

続きまして、14 ページで「(2) 水中光分解試験」でございます。分解物の経時的濃度変化は表 9 の方、それから推定半減期を表 10 に示してございます。

分解物としましては、同じく B というものが出てきております。それから推定半減期としましては、光の照射がありますと半減期が短くなるという傾向でございます。暗所では分解しないという結果でございました。

続きまして、15 ページで「5. 土壌残留試験」でございます。

結果は表 11 の方に示してございます。グリホサートと分解物 B を分析対象としております。水田圃場等の推定半減期は最大で約 30～40 日といった結果でございました。

「6. 作物残留試験」でございます。

全体の結果は別紙 3 の方に示してございますが、最高値としまして、最初の案で玄麦の 1.6 mg/kg、それから稲わらで 0.58 mg/kg であったということで記載させていただいております。

石井先生から、この剤の使用方法等にコメントをいただきまして、改めて事務局の方で確認いたしまして、登録内容を反映した使用方法での最高値ということ拾いますと、夏みかんの収穫後の果皮の 0.1 mg/kg というものが最高値でございました。このほか、荒茶果汁とか収穫 7 日前まで使用する作物で比較的検出されているという結果でございましたので、御議論いただいて、こちらに修文した方がよいということでありましたら修文させていただきたいと思います。

ここまでは以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、石井先生からコメントをいただけますか。

○ 石井専門委員

作物、土壌ともに特に大きな意見はありません。

ただ、先ほどの作物残留の件ですけれども、国内登録だけを見れば確かに、この夏みかんの皮の値が高いという報告はあるんですが、輸入品のことを考えますと、アメリカやオーストラリアではないのかもしれないんですけれども、ヨーロッパ辺りでは小麦の乾燥剤として本剤が使われていますので、ですから残留基準値としては高い基準が設定されているのはそのせいなんです、日本ではそういう使い方はしていないということで、いずれを書いても別に特に大きな問題ではありませんので、国内だけに限るのならば夏みかんの数字でいいと思うんです。

ほかの小麦の話は多分、これはメーカーさんがいろいろ、麦畑の雑草防除にために、よく日本ではやるんですけれども、畑の周辺の雑草が伸びるのを嫌って、そういうところに使いたい。実際には小麦にかけるわけではないんですが、収穫期近くにそういう使い方をすることもある。イネの場合もそうなんですけれども、そうしますと若干、ドリフトといいますか、飛散してかかることもありますし、そういう試験をよくメーカーはやるんですが、そういうことを想定するならば、この大きな数字を残しておくことも別にこれは一向に構いませんし、別に基準値から見てみれば何の問題もありません。

以上です。

○ 三枝座長

今、どちらでもという御意見でしたけれども、このままの事務局案でよろしいでしょうか。といいますのは、先生もおっしゃいましたように、輸入品のことを考えますとこれでもいいような気がするんです。

○ 石井専門委員

むしろ、夏みかんに何でこんなに出的んだろうと不思議に思うんですよ。普通、みかんにかけているわけではありませんので、それが何でこんなに出るかという、そこが少し不思議です。

○ 三枝座長

そうしますと、事務局の原案でよろしいですか。

○ 石井専門委員

私は構わないと思っています。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、臼井先生、コメントをお願いいたします。

○ 臼井専門委員

私のコメントも本質的なものではなくて、少し補足と、あと、自分の理解のために、例えば散布時期、開花期とかがあった方が私としては理解をしやすいと思って付け加えさせていただきました。

それと、植物体内運命試験と、その後の土壌中運命試験、それから水中運命試験とは方法が違うといえますか、植物体内運命試験の方ではイソプロピルアミンにして散布して、通常使用される方法で、その後の土壌代謝や水中運命試験は酸で使っているという差がありますので、それでわかった方がよろしいかなと思ひまして追加させていただきました。

あと、土壌中の代謝で、12 ページの表 7 に炭酸ガスの放出量を載せた方がいいかなと思つたのは、次の(2)の好氣的の方には載っていて、それよりも発生量が多いから載せた方がよろしいかなというところで、特に本質的ではありません。

それで、炭酸ガスが出るためには多分、微生物によるものであろうということで、このグリホサートからメチレン基に標識した放射性炭素から炭酸ガスが生ずるためには、 $P=C$ 結合が切れると、それと次いでといひますか、どちらが先かはわかりませんが、 $C=N$ 結合が切れる。AMPA になる方はこちらに記載されておりますが、 $P=C$ 結合が切れることについては記載がないんですけれども、ほかの文献を見ますと、 $P=C$ 結合が切れてサルコシンというものが微生物によって生ずるというふうな記載がありましたので、そういうふうに微生物によって生ずるのではないかと思ひて追加させていただきました。この土壌中運命試験、この実際の実験でそういうメカニズムで生じているかどうか、少しわからないんですが、一応、多分微生物であらうと思ひまして追加させていただきました。

先ほど石井先生からもありましたように、実際に散布する場合は、この剤は非選択性で、作物も枯らしてしまうものですから、実際に散布するときは播種前とか、畝間とか、先ほどおっしゃいました茎葉にまくとかといひて、作物にはかからないように散布しなければいけないと思うんですが、それが実際の作物残留試験のときにどうであつたかとかというふうな疑問があります。

もう一つ、植物体内運命試験で用いた薬量は多分、実際に雑草に散布する量よりかなり低濃度で散布して実験されているのではないかと思います。多分、数分の 1 ぐらいではなかったかなと思いますが、作物に薬害が出ないような濃度で行っているというふうに書いてありました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

修文していただきましたけれども、この表現でよろしいでしょうか。

白井先生、いかがですか。

○ 白井専門委員

そうです。

あと、すみません、緩衝液についてよくわからなかったものでお伺ひしましたけれども、ここに

ついては不要と思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

○ 石井専門委員

それから、つまらぬことですが、先ほどの代謝物 B でいくか、AMPA にするかという、どちらでもいいんですけれども、簡単でしたから少し付け加えてみたんですが、後で読む人が、だれがこれを読むかはわかりませんが、B と書かれていちいち後ろを見るよりはわかりやすいかなと思って書き加えたただけなので、それは事務局が今までどおりでいきたいとおっしゃればそれはそれで結構ですし、私は別にそれは主張しませんので。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

石井先生にもう一つ伺いたいんですけれども、事務局案では代謝物と分解物が行ったり来たりといますか、物によっては代謝物となっておりますし、ほかのところでは分解物となっているんですけれども、どちらの表現がよろしいでしょうか。

○ 石井専門委員

普通は大体、植物にしても動物にしても、そういう生体内を経由して変化・生成する場合は代謝物と言っております。ただ土壌中の場合は、そこは議論の分かれるところで、物理化学的に分解したのか、微生物が関与したのかによって言い方が変わってくるんですけれども、でも土壌中もこのごろは代謝物と言ってしまっているようですので、両方言おうと思えば変化する生成物みたいなことを言わなければいけませんので、もう代謝物でわかると思いますけれども、ですから全く生物が関与しそうなもの、光分解とかそんなものはやはり分解物と言えいいと思うんです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。この評価書ではいろいろとまざっていますので、その辺を事務局の方で整合性があるように整理していただけますか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 三枝座長

よろしくお願いします。

どうぞ。

○ 臼井専門委員

1 つ質問と申しますか、あるいは石井先生にお伺いした方がいいのかもしれませんが、土

壤吸着の値がすごく幅がありますね。これは何でこういうことになっているのでしょうか。

○ 石井専門委員

やはりリン酸の誘導体なものですから、リン酸吸着力の大きい土は多分、かなりがっちりくっつくんだと思うんです。多分、そういうことかなと思います。

それで、私も粘土鉱物の違いによるのかなと思って見たんですけれども、今のところはよくわかりませんが、多分、普通の農薬と違って、そういう有機物にくっついているということよりはイオンの結合ではないかと思うんです。

○ 臼井専門委員

そうかもしれません。この抄録の方にはリン酸吸収係数という値も出ているんです。

○ 石井専門委員

載っていますね。でも、それに必ずしも比例しないですね。

○ 臼井専門委員

そうなんです。ですから、何でこうなるかというのがよくわからなかったんです。

すみません、どうもありがとうございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

お二方、ほかに御意見はございませんか。

ないようですから、それでは次に進みたいと思います。一般薬理試験以降をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

16 ページの「7. 一般薬理試験」でございます。

結果は表 12 にまとめてございますが、麻酔延長作用と呼吸数、血圧及び心拍数のところに影響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。

まず表 13 の方がグリホサート原体を用いたもので、いずれも毒性が弱い結果でございました。

それから、表 14 が代謝物、先ほどの B と原体混在物の試験で、若干、親化合物よりも小さな値がございますが、いずれも全般としては毒性が弱いという結果でございます。

18 ページで「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。

原体に関する眼、皮膚の刺激性の試験はございませんでした。皮膚感作性につきましては陰性の結果でございます。

それで、製剤の試験を記載させていただいておりますが、41%の液剤を用いた試験でございます。眼に対して中等度の刺激性が認められ、皮膚に対する刺激性は認められなかった。表題の結果と少

しづれておりますが、皮膚感作性も Buehler 法で陰性という結果でございました。

川合先生の方から、この刺激性データを参考とするということに対してコメントをいただきました。

この経緯でございますが、現行の農水省のガイドラインでは、この眼・皮膚に対する刺激性というものは、農薬使用者に対する影響を見ようというような観点から製剤での試験が要求されておまして、原体の部分はメーカーが自主的にやったり、やられていなかったりという状況がございます。それで、以前も原体に関する情報がなかったときに専門委員の先生から御指摘を受け、参考になるので製剤データを書いたらいいのではないかとということで、原体のないものについては製剤データを記載するようにしております。参考としておりますものは、補助成分の影響がございますことから、原体そのものの影響ではないという観点から、これまで参考という形で記載させていただいたところでございます。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

川合先生、よろしくお願いします。

○ 川合専門委員

安全性評価の第 1 というものは原体で行うのが普通なんですけれども、実際に、今もお話がありましたように、使用者辺りのことを考えてみますと、製剤のことも無視できないだろうということもございますから、あまりその辺りを考えなくて評価するのはどうかと思います。

もう一つ、安全性評価の場合には、たとえ若干の製剤の違いがあっても、やはりポジティブに出たものを最優先に明らかにしていくという姿勢が大事だろうと思います。そういう点では、参考預かりという何か予備的な、ここは飛ばしていいからという印象を持たれるのは私はあまりよくありませんから、私は同じように並べて書いておかれた方が評価の姿勢としてはいいのではないかと考えました。

コメントをいただきまして、ありがとうございました。

○ 三枝座長

そうしますと、この＜参考データ＞という言葉を取ってしまうという手もあると思うんですけれども、それでいかがでしょうか。

川合先生、それでよろしいですか。

○ 川合専門委員

はい。結構でございます。

○ 三枝座長

それでは、この＜参考データ＞というものを取って、普通のデータとして取り扱っていただきたいということでお願いいたします。

高木先生、何かここまでのところでコメントはございますでしょうか。

○ 高木専門委員

いえ、特にございません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、亜急性試験の方に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

18 ページの中段から「10. 亜急性毒性試験」でございます。

まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）」でございますが、結果は次の 19 ページの表 15 の方に記載してございます。体重増加抑制と盲腸への影響が認められております。

高木先生の方からコメントをいただきまして、この盲腸重量に関連したコメントでございます。

また、後ほどのその他の事項でも報告をさせていただくんですけれども、こちらの表 15、それから、次の 20 ページの表 16 の最小毒性量での所見の一部が、有意差のない所見に影響というふうに拾い上げてございます。

それで、こちらのボックスで書かせていただきましたとおり、第 67 回幹事会において、この有意差のない毒性は、毒性と判断された場合に限るんですけれども、表に入れずに本文中に記載するというふうにされたところでございます。また、本日、ここの 10,000 ppm の有意差のない所見については毒性とするか、しないかの御検討は後ほどいただく必要があると思うんですが、ここをもしルールに従って本文中に記載してしまいますと、ここの 10,000 ppm の雄のところは全く空白になってしまうということで、最小毒性量にどんな所見があるのかというのが表から見て読み取れないという結果がございます。そういったことで今回、この脚注を付けて表中に記載させていただいております。

三枝先生、納屋先生の方から、誤解を招かないような手段で記載すべき。また、原則から外れる場合には表に脚注を付けるということで、納屋先生の方からは幹事会でまた紹介したいというふうなコメントをいただいております。

続きまして、20 ページで「(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）」でございます。結果は表 16 でございますが、こちらにも盲腸への影響が認められております。

そのほか、後の川合先生のコメントにもございますとおり、貧血等の所見が認められております。

川合先生の方からいただいた、この貧血に関するコメントをボックス内に記載させていただきました。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。この尿の pH の低下というものが認められましたが、この検体の酸性尿の形成ということで、毒性を示唆するものではないというふうに考察しておりまして、全体としましては毒性所見が認められなかったという結果でございます。

三枝先生から、盲腸以外の影響は高用量の発現ということでコメントをいただきました。

「10. 亜急性毒性試験」は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

川合先生、貧血を含めてコメントをいただければと思います。

○ 川合専門委員

この評価のベースになるのは農薬抄録なんです。農薬抄録の書き方が少し不明瞭ですから、どうしても原案でうまく書けなかったんだと思うんですけれども、貧血につきましては、この試験のほかにイヌの方でも取り上げられておりますので、その点では共通的な意味で、私は貧血に関しては安全性評価を望みたいという気持ちも込めて、ここにコメントをさせていただきました。

農薬抄録はおおむね、マウスの方もイヌの方ももう少しすっきりしない書き方になっていますから、その辺のところはやはり意を酌んで、こちらで考えて対応したいと考えております。

○ 三枝座長

こちらで対応というのは、具体的にはどういうことをお考えでしょうか。

○ 川合専門委員

この表は追記してもらったんですね。そうですね。

このままでしたか。

○ 高橋評価専門官

はい。表中は一応、有意差のあるものということで記載させていただいております。

○ 三枝座長

かなり高用量であるということがありますが、ADI にはほとんど影響ないんですが、その点はいかがですか。

○ 川合専門委員

これは話が前後してしまうんですけれども、少し私のコメントの出し方が悪かったんですが、例の赤血球系に関しましては以前にも討議された経緯があるみたいですね。ジェネリック農薬の考え方に基づいて ADI を決めるというふうに、そのときの主な毒性所見としては体重の増加抑制と貧

血であるということで取り上げられた経緯がありますから、やはりそういうものも頭に入れてトータルで考えていくべきかなと思います。

そういう点で、やはり貧血というものは一つの毒性のターゲットになる可能性もありますから、このマウスもイヌも含めまして、きちんとここで貧血に関する毒性の考え方をやはり得ておくことも大事なかなと思います。ですから、私はできればもう一回、メーカーさんの方からこの貧血系に関する見解を求めていくべきであると思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それではメーカーの方に貧血ということの、この剤が貧血を起こすのではないかということの確認をするということですね。

それでは、事務局からそちらの方をお願いいたします。

○ 川合専門委員

申し添えますと、農薬抄録はイヌの方を一応、出ることを前提にして書いているみたいです。成績とまとめのところで乖離があるみたいですが、基本的には貧血が出るというような形があるみたいで、でもジェネリック農薬の経緯のところでは、それは全く無視されたみたいですが、ここは改めて仕切り直しをして、貧血系に関する毒性評価のコメントをきちんと得て最終結論にしたいというふうに願っています。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、何かございますでしょうか。

○ 高木専門委員

一応、申請者の方ははっきりしないんですけども、これは明らかにヘマトクリット、ヘモグロビン、RBC が下がっているというふうに本専門調査会では取っているんで、更に追加しなくても、これは貧血であるところでも決めてしまってもいいような気がします。

○ 三枝座長

成績は成績として、この成績を踏まえて ADI を決めてもよろしいという判断でよろしいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

あと、もう一点、川合先生にお伺いしたいんですけども、それぞれ、このグリホサートという剤が複数の会社から出ていますが、それぞれについて評価をするという意味で、今日話題が上がっ

ているグリホサート④というもので、貧血が高用量で出ることはいくらなんでも、高用量であるからということもありますが、これで ADI を決めることは可能ですか。それとも、コメントをもらってからということの方がよろしいですか。

○ 川合専門委員

はい。結論的に言いますと、まずちゃんとした毒性のものなのか、考えられる毒性のプロファイル、メカニズムも含めて、これがあって初めて ADI だろうと私は思いますから、とりあえずもらって見て、農薬抄録で少しあいまいになっている部分を補完した上で、我々としては ADI を求めることにしたらいかがかなと私は考えております。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それについては、また後ほど ADI のところで議論したいと思いますので、よろしくお願いいたします。

どうぞ。

○ 小泉委員長

少し前に戻って申し訳ないんですが、先ほどの参考データの問題ですけれども、実はこのグリホサートというものは毎年 20~30 人の方が自殺で死亡しているんです。それで、当時のパラコートに代わってこれが非常に多用されるようになってきたということでされているのですが、死亡の原因は、中毒情報によりますと、ほとんどが含まれている界面活性剤による死亡であろうと言われています。

したがって、私としてはやはり実際の毒性そのものをしっかりと見ておいた方がいいのではないかと思います。ただ、ポジティブに取り上げるということは非常にいいことなのですが、製剤と原体とはやはりきっちり分けて毒性評価をした方がいいのではないかと思います。したがって、ここはやはり、これは界面活性剤の影響であろうと私は思うので、参考データの方が適切ではないでしょうか。

また、このグリホサートで、トリメシウム塩とイソプロピルアミン塩とはかなり製剤が違っていて、イソプロピルアミン塩は●%ぐらい原体が入っているようなんですが、トリメシウム塩はほとんどの試験でパーセントがかなり高いので、死亡原因は原体によるものではないかというふうなコメントが入っておりますので、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。私たちの知らない資料を提供していただきましたけれども、そうしますと、先ほどの眼・皮膚に対する刺激性が界面活性剤の可能性があるので、これは可能性なんです、原体の影響はほかの試験でもないということで、この製剤の取扱いを、川合先生、

また話が戻るんですけれども、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

今のお話は大変示唆に富むものであると思いますけれども、その話は今、お聞きおきすればわかるんですが、そういうことはこの農薬抄録を読んだ限り、そんな話は出てきませんし、なぜこれをしたかという理由が何もわかりませんから、もし先生の御意見を皆さん方が同意されるのであれば、なぜこれを参考データにしたかということをやちゃんとこの評価書に書いておきませんと、今の原文のままですと、やはりこの評価書を見てそこまで理解できる方はいないと思います。

やはり我々は、ちゃんと理解できるようにリードする責任があると思います。ですから、もし先生のお話があるのでしたら、何らかの形で少し、この参考データにした理由をここに併記された方が私はいいかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

よろしくお願いいたします。

○ 納屋副座長

すぐくろ覚えな記憶でお話をさせていただきますので、高橋さん、間違っていたら修正していただきたいんですが、以前からこの刺激性試験のデータの取扱いについてはいろんな場面で議論をしていて、食品健康影響評価には必要のないデータであるという認識でいて、どうしてあるのかなという話も何かの席で出たこともありましたね。それで、ないよりはあった方がいいぐらいで書いているというようなニュアンスの御発言もあったようにも思うんです。

それで、原体のデータがあれば普通の評価資料ですけれども、製剤はやはり参考ですねということで今まで来ていたというストーリーでよろしかったですね。そういうストーリーから言えば、今、その原則からは外れていなくて、小泉先生がおっしゃったように、参考データでいいのではないかという御提案はごもっともだと思うんですが、川合先生、それで御納得いただけませんか。

○ 川合専門委員

私は今までの長い経過は存じませんから、その第三者的な感覚で物を言っているかはわかりませんが、ただ私は評価書の務めとして、読めばちゃんと理解できるということの方も大事だろうと思います。

また刺激性に関しましては、これは農薬抄録の場合、作業者に対する注意事項として別項でまとめられるような重要な項目ですから、あまり軽々には扱えないと感じております。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 納屋副座長

鈴木先生がもしいらっしゃったら、過去の経緯を全部御存じなので、なぜこういった製剤を用いた刺激性試験が出てきたかという経緯も全部引き出しから出してきて解説していただけるんだろうと思うんですが、残念なことに今はだれもその経緯はわからないと思うんですよ。

高橋さん、何かわかりませんか。

○ 高橋評価専門官

過去、この原体のところで、18 ページの一番上にあるとおり、原体に関する記述がなかったということで終わっていたら、ガイドライン上のこととかもわからなくて、本当に何もないのかという話があって、でしたら製剤のことでも参考になるからということで書き始めたのが最初です。もともと古い試験はほとんど原体の試験があるんですけども、新しいものは、今のガイドラインに変わって以降に製剤のものしかないものがあるって、たまたまそういうものが出てきたときにそういった取扱いをしたというふうに覚えています。

○ 石井専門委員

一言、私は専門ではありませんが、経緯だけは知っていますけれども、製剤の試験というものは農薬の使用上の注意事項に反映させるためにこういう試験がやられていますので、多分、別の委員会があるんだろうと思うんですが、出たことはないんですけども、そういうところでこういう評価をされていて、それが製剤の使用上の注意事項に反映されている。

したがって、ADI を評価するには直接は要らないんですが、一つの毒性のパッケージになっているものですから一緒に、まさに切り離されずに付いてくる。これは以前からそういう議論が、昔の厚生省でやっておりました安全性評価委員会の時代から、この製剤のデータがどこまで必要かというものの議論はされていたように思います。

そういうことで、素人ながら、あまり ADI には直接関係ありませんねという感じが私の感じです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。いろいろと情報が提供されましたけれども、今まで議論にありましたように、これはあくまでも使用者あるいは労働衛生的な意味での観点で、食品安全ということでは直接影響はないと思います。

それで、これは川合先生に提案なんですけど、作業者に対する注意としてこういう試験をしたんだということを書き加えて参考データとする案はいかがでしょうか。

○ 川合専門委員

古い経過はわかりませんから、どれが一番いいかというのは私もよく迷いますから、今は先生の

御提案に従って、それでもこのままやらなくて、少しコメントを入れていただければいいと思います。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 坂本評価課長

今、農薬抄録の方を見ますと、149 ページのところがこのものでございますが、組成のところで水、界面活性剤等 59%という情報がございます。先ほどお話があった界面活性剤が入っている製剤であるということは事実関係として少し、これより詳しく書けるかどうかはもう少し確認する必要がありますが、それが書ければ、先ほど御指摘があった原体以外の影響があった試験ということがある程度、情報が入れられると思いますので、その辺は少し事務局の方で確認できる範囲で確認させていただきたいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。非常に的確な御指摘をいただきまして、座長として助かりました。ありがとうございました。

それでは、そのような形で、文言を事務局の方で少し考えていただくということでよろしく願いいたします。

川合先生、それでよろしいですか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、慢性試験の方に進みたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 高橋評価専門官

座長、すみません、19 ページの高木先生からの盲腸のコメントの関係をお願いいたします。

○ 三枝座長

高木先生、この盲腸のことなんですけれども、例えば腸内細菌のこんな細菌に影響があるのではないかとかという情報はございますでしょうか。

○ 高木専門委員

特にありません。それで、Ames 試験でサルモネラ菌を使っていますけれども、それには影響がないというので、全般的な菌を抑えるというのではなくて、何か特定の菌だけを抑える可能性があるのではないかと考えています。

○ 三枝座長

腸内フローだってすごく複雑で、わけがわからないのが実情であると思うんですけども、先生のこのコメントを何らかの形で反映させた方がよろしいでしょうか。その辺をお話しいただければと思います。

○ 高木専門委員

いや、これはあくまで推測の域なので、これを評価書に反映させるということは今のところは考えておりません。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、こういうことも考えられるということで、議論に上がったということで終わらせたいと思います。

それでは、次に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

21 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。

最初が「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。結果は表 17 の方でございますとおり、軟便と体重増加抑制、それから先ほどもございましたとおり、貧血の所見が出ております。

ここが少し事務局もばらばらに書いてしまって、先ほど川合先生からも既にここもコメントをいただいているんですけども、ここに貧血に関するコメントを更にいただいているところでございます。

それから、22 ページで「(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。結果は、その次の 23 ページの表 18 でございますが、高用量では軟便が認められております。そのほかは先ほどと同じく、盲腸への影響。それから、一部に皮膚等への影響が認められております。

23 ページで「(3) 18 ヶ月発がん性試験 (マウス)」でございます。毒性所見は表 19 にまとめてございますが、同じく盲腸への影響、それから体重増加抑制等が認められました。

長期毒性試験は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

川合先生、貧血の話は先ほど出たんですけども、そのほかにコメントはございますでしょうか。

○ 川合専門委員

いや、貧血以外はございません。このイヌの場合は割ときちっと出て、農薬抄録の方でもメーカーとしても貧血があるとしていますから、そういう点で、先ほどお願いしましたようにコメントをいただいて万全を備えればいいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

いや、特にありません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、慢性試験の方は特に問題ないようですから、次に生殖発生毒性に進みたいと思います。
よろしく願いいたします。

○ 高橋評価専門官

24 ページからで、まず「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございますが、毒性所見の方は次の
25 ページの方の表 20 にまとめてございます。軟便、盲腸への影響、それから、こちらでは肝と腎
の重量への影響が認められております。児動物では体重増加抑制と盲腸の膨満でございます。

それで、24 ページへ戻りまして、こちらの中段のところで妊娠しなかった動物の取扱いのことを
記載させていただきまして、そこに納屋先生の方からコメントをいただきました。それで、この見
え消しになっている部分に、大部分に正常な繁殖能が確認されたというものが抄録中で確認できな
いということでコメントをいただきまして、報告書の方を納屋先生の方にお送りさせていただきま
した。それで確認いただいた結果、コメントをいただきまして、ここの下線部にございますような
修文をいただいたところでございます。

続きまして、25 ページの「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。親動物の 1,000 mg/kg
体重/日投与群で軟便が認められております。胎児の方では特に検体の影響は認められなかったとい
う結果でございました。

次が「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。親動物の方で軟便、それからこちらでは流・
早産、体重増加抑制が認められました。

それから、奇形に関するコメントを記載してございましたが、26 ページのところに納屋先生から
コメントをいただきまして、修文の結果、この胎児の奇形に関する検査では検体による影響は認め
られなかったということで修文をいただいたものを反映させていただきました。

それから、26 ページの中段のところで高木先生の方からコメントをいただきまして、頭蓋骨への
影響に関するコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

納屋先生、よろしくお願いいたします。

○ 納屋副座長

それでは、御説明いたします。

最初の 2 世代繁殖試験に関しましては、2 回に分けたコメントを出しております。ボックスの中に書いてある上の方が最初に出したコメントです。それで、再交配をしたデータが全然ないので確認できませんということを申し上げたところ、事務局からオリジナルの報告書をお送りいただきました。それで中身を確認いたしましたら、最高用量だけで再交配したのではなくて、最初の交配で子どもが得られなかったペア全例について確認試験をやりましたということが報告書の中に書いてございました。

その結果、再交配をしたところ、最高用量の雄 1 例と雌 1 例だけ子どもが得られませんでしたけれども、それ以外は全部子どもが取れましたということが報告書の中に書いてございましたので、最初に事務局が準備していただきました文章を少し修正させていただきました。それで「児が得られなかった F1 雌雄の全群全例について無処置の雌雄と交配させたところ、殆どの雌雄で児を得ることができたことから」というふうな言葉を追加させていただきました。

ここの 2 世代繁殖試験については、その経過は以上のとおりでございます。

それから、ウサギの発生毒性試験に関しましては、ボックスの中で偶発的な変化としていいかというお尋ねをいただいておりますので、これは抄録を見ました。そうしますと抄録の中に、これは抄録の表の中で全部問題が解決することができました。

御興味があれば、抄録の 110 ページを御覧ください。ここの親動物の方の中の下から 2 番目のところで、奇形胎児を持つ親動物数という項目がございまして、これが対照群からそれぞれ 18 例中 1 例、15 例中 3 例、16 例中 3 例、14 例中 5 例となっていて、最高用量で有意差がついている。

それで、今度は子どもの方の異常を見てみますと、最高用量に限って言いますと、外表異常というものは子どもには出ていない。それから、内臓異常というものも出ておりません。したがって、上の奇形胎児を持つ親動物の 5 母体というものは全部が骨格異常であったということになります。ですから、骨格異常について十分な分析をすれば、これで催奇性があるのかないのかという判断ができるということになりますので、そういった意味で、今度は子どもの骨格異常数のところで 5、それから G が書いてあって、分母として 112。それで、この G というものが脚注の一番下に書いてございまして、骨格異常の所見のそれぞれ具体例がここに記載してございます。それで、この中身がこうであるということでそれぞれを見たところ、この中の半脊椎（2 例）というものは対照群でも出ている所見ということになります。

これは、脊椎の椎体部分のところが、一部が染めたときに染まってきていない、十分に骨化してないというふうな所見なんです。それで、恐らくは骨化遅延に関連したようなものであらうと思われまゝ。対照群でも認められていますので、これは自然発生奇形というふうなことで考えればいいであらう。それで、残り 2 つにつきましては頭頂骨の癒合や、あるいはその逆の分離というふうな所見が 2 つぐらいあった。

これを総合しますと、もしこれで骨格異常というものがポテンシャルとしてあるのであれば、これに関連したような骨格変異というものが当然出てくるんですが、そういったものが全く出てきてないということから、最高用量で見られた骨格奇形は偶発的な変化と判断して構わないというふうにお返事を申し上げました。

以上です。

○ 三枝座長

明確な御説明、ありがとうございました。

高木先生の方から、アフリカツメガエルの方で頭部形成を阻害したという論文があるというサジェスチョンをいただいているんですけども、これはどのくらいの濃度で出ているのか、先生、もしよかったらお教え願えますでしょうか。

○ 高木専門委員

まだ出たところなので、その原本を詳しく見たわけではないんですが、このアブストラクトによりますと、市販のグリホサートを 5,000 倍に希釈させたもので行ったと書いています。ですので、市販のものでしたら恐らく界面活性剤等も入っているのではないかと考えております。

○ 三枝座長

今のお話からしますと、かなり微量で出るということが推測されますけれども、これはグリホサートの影響という結論になっているのでしょうか。

○ 高木専門委員

その辺ははっきりわからないですけども、製剤と思われますので、必ずしもグリホサートとは言えないと思います。

ただ、これも詳しくはわからないんですが、これはアルゼンチンの論文なんですけれども、アルゼンチンの方でヒトで何か子どもに影響があるのではないかとということで実験を行ったと書いてありますので、それで念のため、背景データを見たらどうかという提案です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。その背景データというものは、ヒトでの疫学調査という意味でしょうか。

○ 高木専門委員

いや、この催奇形性試験をしたラボでの背景データということです。

○ 三枝座長

事務局でそちらの方は手配できますか。この論文を当たって、それでさかのぼるということは可能でしょうか。

○ 高橋評価専門官

コメントを求めるのは、この頭頂骨の異常のラボでの背景データではなくて、今、御紹介いただいた論文の関係でのということでしょうか。

○ 三枝座長

論文も含めて、今、高橋さんがおっしゃったように、アフリカツメガエルがどの程度異常が出るかという、そういう背景データも併せてです。

○ 高木専門委員

背景データは、この実施施設、試験機関の背景データです。

○ 三枝座長

それはかなり難しいかもしれないですね。

納屋先生、お願いします。

○ 納屋副座長

高木先生のコメントが生殖部分に関わりますので、少しよけいなところでしゃしゃり出てしまいました。

もしも、検体の影響によって頭蓋骨に対して何らかの奇形を起こすような疑いがあるのであれば、背景データをもらって、その背景データよりも、この試験の、この発生率が高いではないかというふうな議論に続くはずなんです。そのために背景データが必要であろうと思うんですが、とりあえず、ここは先ほど御説明したような形で、検体の影響ではないという判断をいたしましたので、頭蓋骨の奇形に関する背景データを求める必要はないと私は思います。

それから、アフリカツメガエルというものはよく奇形実験で使われるんですが、脊椎動物のデータを必ずしも反映しないということで、いまでもって催奇性のスクリーニングのツールとしてもまだ認知されていない方法なので、アフリカツメガエルで出たからといって騒ぐのはどうかというのは、個人的には思っています。

○ 三枝座長

ありがとうございました。哺乳類とカエルでは大分違うというサジェスションもいただきましたけれども、高木先生、これはコメントをいただいたということで、専門の納屋先生の方からはそれほど重要ではないという御指摘をいただいたんですが、このツメガエルの成績は重要視した方がよ

ろしいでしょうか。

○ 高木専門委員

いや、まだ出たところですし、これでもって直ちに評価に用いるというのは時期尚早だと思います。ですので、納屋先生のおっしゃったことでよいかと思います。

あと、この論文に関しては、ツメガエル等を加えてニワトリの系でも同じような影響が出たということは書いてあります。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、こういう情報があるということで議事録にとどめたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、遺伝毒性試験の方をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

26 ページの下のところから「13. 遺伝毒性試験」でございます。

結果は、次の 27 ページの表 21 の方が原体の試験の結果でございます。それから、表 22 の方が代謝物 B と原体混在物、先ほど急性経口毒性試験が実施されたのと同じ物質の試験でございますが、いずれも陰性の結果でございました。

佐々木先生の方から事前に「遺伝毒性は陰性ですので、遺伝毒性の箇所は評価書の通りで問題ありません」というコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

佐々木先生が御欠席なんですけれども、先生の方から遺伝毒性は問題ないということなので、これを受け入れたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、食品健康影響評価の方に進みたいと思います。お願いいたします。

○ 高橋評価専門官

28 ページ目でございます。

まず動物体内運命試験の結果で、 C_{max} が 2～6 時間、 $T_{1/2}$ が最大で 8.3 時間程度でございました。それで吸収率が 19～30% 以上で、先ほどの骨の議論が残っておりますが、排泄等の試験からは体内への蓄積傾向は認められなかったということでとりあえず記載させていただいております。それから、親化合物の大部分が未変化のまま排泄されと考えられました。

植物体内運命試験で、グリホサートは主として代謝物 B に代謝されるというふうに考えられまし

た。それで、代謝物 B の総残留放射能としましては最大で 18%TRR 程度の検出でございました。

それから作物残留試験の結果で、先ほどございましたとおり、玄麦で 1.6 mg/kg という残留が認められております。

こちらの作物残留試験では代謝物 B の方の測定がされておきませんので、代謝物 B の方は植物体内運命試験では出ているんですけれども、実際の作物残留の方でどの程度出るのかという情報はございません。

それから毒性試験で、現在のところ、体重増加抑制と消化管への影響を記載させていただいております。後ほど、川合先生の方の御指摘いただいた貧血をどうするかをまた御議論いただければと思います。

各種毒性試験の結果から、暴露評価対象物質を、こちらではグリホサートということで書かせていただきました。

ここに石井先生から、代謝物 B に関するコメントをいただいております。

それで、参考ということで御紹介させていただきたいと思います。今回、グリホサートは 5 種類の原体を御評価いただいているんですけれども、この中に組換え体に関するものがグリホサート①と②のところで御審議をいただいております。グリホサート①の方は、この代謝物 B が蓄積してくるタイプの組換え体ということで、代謝物 B に関する試験が提出されておきまして、試験としましては急性毒性試験、ラットとイヌの亜急性毒性試験、ラットの発生毒性試験、それから変異原性試験が出されておきまして、評価の結果、毒性の強さは親と同等ということでございました。それから、標的臓器も消化管ということで、ほぼ共通したような標的臓器でございました。

それからグリホサート①の方では、組換え体で、作物の上からまくということもございまして、この代謝物 B の残留量が多くなっている関係から、暴露評価対象物質をグリホサートと代謝物 B ということで規定いたしました。

そういった経緯でございます。

それで、実際のこちらの ADI の提案でございますが、全体の無毒性量はこちらの表 23 の方に記載してございますとおりで、最小値が 31 ページのウサギの発生毒性試験の母動物の 100 mg/kg 体重/日というものでございました。こちらを安全係数 100 で除した 1.0 mg/kg 体重/日を ADI として記載させていただいております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

最初に、石井先生の方からコメントをいただいております、この遺伝子組換えの場合の代謝物が

増えるのではないかという御指摘をいただいております。それで今、高橋さんの方から説明していただいたんですけれども、ほかのグリホサートで一応、代謝物 B のことを毒性の方まで試験してありまして、それで、グリホサートの原体とほぼ同等の毒性ということなんですけれども、そういう情報を踏まえて先生からコメントいただければと思います。

○ 石井専門委員

たまたま担当したものの中にそのことが一切記載がなかったものですから、どなたかが見ておられればそれはそれで結構なんですけど、そういう意味でコメントを書いたわけです。

それで、組換え体もいろいろありまして、グリホサートをすぐ分解するタイプと、グリホサートに影響を受けない組換えのやり方と 2 つあるようですので、多分、その組換え体の種類によって残留する代謝物の量が違ってくると思うんです。

そういうことも踏まえて、ですから多分、これから組換え体の輸入は増えるでしょうから暴露が増えるのは当たり前なので、ただ、毒性はどうも、JMPR の評価を見ますと親と同等の毒性で、親よりは弱いというから対象にしなかった。EPA も入れてなさそうですし、EU も入っていませんから、まあいいかなというふうに私は思っておるんですけれども、そういうことでしたら、このコメントは消してもらって結構でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

臼井先生、お願いします。

○ 臼井専門委員

植物における AMPA の毒性というものが明確ではないんですが、少しその試験をしたらしい論文がありまして、それによりますと遺伝子組換えで、AMPA といいますか、グリホサートを分解するような遺伝子を組み込んだというものだと思うんですけれども、そうしますと毒性はどうもあるといいますか、グリホサートと同じくらいかもしれないんですが、植物体内で AMPA が急速に代謝されてしまうので、その影響はほとんど出ないであろうというふうな文献はございました。2007 年の「Journal of Agricultural and Food Chemistry」で、私もさっと読んでみただけで、正確に見ていないんです。

あまりはつきりしないことで、すみません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今の先生のお話からしますと、AMPA はすぐに代謝されて無毒化されるというような、そういう考え方でよろしいんですか。

○ 臼井専門委員

多分そうだと思うんですが、特にこの遺伝子組換えといいますか、グリホサート抵抗性のカノーラ、あと、大豆でもやっていて、多分、カノーラのことで書いてありますけれども、AMPAが無毒化されるというふうに書いてあると思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。高橋さんの説明の方からは、原体と AMPA とほぼ同等の毒性であるという話がありましたし、今、臼井先生の方から、AMPAの方は比較的早く分解されて無毒化されるということがあるようですので、石井先生のコメントもありましたけれども、一応、ここでは評価対象は検体だけということによろしいでしょうか。

○ 石井専門委員

はい。結構です。

○ 三枝座長

それでは、それで進めたいと思います。

もう一つは、先ほどから議論になっていきますけれども、貧血をどう考えるかということで、一応、申請者の方にはこのグリホサートと貧血の関係について問い合わせるんですけども、先ほども私が申し上げましたが、かなり高用量で貧血が出るということで、ADIを決めるときに申請者の答えを待つ必要があるかどうかということなんですけれども、川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

おっしゃるとおり、かなり高用量であると思います。ただ、私が言いたかったのは、ADIを求めるんですけども、それはちゃんと評価ができた上での話ですから、そういう点で我々としてもきちっと将来的なことに備えるということの意義が私は大きいと思いますので、ADIには全然こだわりません。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○ 納屋副座長

すみません、話の腰を折ってしまいました。

川合先生が懸念されていらっしゃるのは、申請者として、高用量ですけども、貧血が起こっていることを積極的に認めようとしていないのではないかという懸念であろうと思うんです。

実は、イヌの1年の方の試験では最高用量で貧血があったということは認めて、この中にも書いていますね。それから安全性に関する考察という、メーカー側から出てきておりますけれども、イヌのところでは貧血がありましたということをちゃんと認めております。ですから、この「III.

食品健康影響評価」の 28 ページのところなんですけど、どういう毒性があったかというところで、ここに貧血を加える。こういうふうな形で私は解決できるのではないかなと思うんですけども、それでいかがでしょうか。

○ 川合専門委員

結構です。ただ、申請者の方も資料によって必ずしも書き方としてはすっきりとはしていませんから、この機会にきちっとまとめていただいて、できればメーカーでも一言触れていただけると大変に助かるかと思います。そういう願いも込めてお聞きしたいということでございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。納屋先生の方からいい解決策を提供していただきましたので、これで健康評価をまとめることができるかと思います。ですから、先ほど御指摘があったように、毒性の一つとして貧血を加えていただくということで今までの問題はクリアーできると考えます。

川合先生、それでよろしいですか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 三枝座長

それで、先ほどもありましたけれども、NOAEL として一番低いものがウサギの発生毒性試験の 100 mg/kg 体重/日ということなので、それを安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重/日ということで ADI を決定したいと思うんですけども、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 三枝座長

それでは、それで ADI としたいと思います。

今後の進め方について、事務局の方からよろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、申請者の方に確認する事項は動物代謝のところと先ほどの貧血の部分がございまして、またまとめまして、こちらの評価書の修正とともに先生の方に御確認いただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 永田専門委員

後でと思ったんですけども、8 ページで吸収のことなんですけど、事務局のコメントとして＜参考＞のところに、静脈内投与によって行った、この胆汁排泄では胆汁中排泄の寄与は低いというデ

ータがあるのであれば、この吸収の一番下の方に、ただし、こういう実験データがあるという一文を入れてもらえば意味が出てくると思いますので、その追加をお願いしたいと思うんです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、今、永田先生から御指摘のあったことを追加して記載していただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

ほかにございませんでしょうか。

どうぞ。

○ 石井専門委員

この剤は種類が 6 つあるんですか。

○ 高橋評価専門官

5 つです。

○ 石井専門委員

それで、それを全部評価した後は幹事会でまとめをつくられますか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 三枝座長

そのまとめる方法に関しては、既に先生方にメールでこういうふうにやるということは言っていないんですか。

○ 高橋評価専門官

ADI を並べた表はお送りしているんですけども、具体的にどの形でやるという具体的な手順は、まださせていただいておりません。

○ 三枝座長

それでは、今、石井先生から御指摘がありましたけれども、それは出そろったところで幹事会でもう一度並べてみて決めるということですので、よろしくお願いいたします。

それでは、このグリホサートの④の ADI が一応決定しましたので、そのほかの議題に入りたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料 4 の裏表 1 枚紙の方をお手元に御準備ください。こちらの部会を含めまして、評価部会から幹事会に検討を依頼された案件のその後の経緯と審議結果等でございます。

まず 1. でございますが、こちらの部会の 9 月 8 日の MCPA の議論の際に、専門委員が実施した統計検定の取扱いを評価書にどのように取り扱うかということで幹事会の方に検討がお願いされ

ておりました。

幹事会の方の結果でございますが、やはり専門委員が独自に統計検定を行うかどうかというのは、いろいろな背景等もあり、ケース・バイ・ケースではないかということで、ただし統計を行う際には基になるデータにどの数字を使うかというのが非常に重要になりますので、やはりそのすべてを所有している申請者の方に具体的に統計検定をやり直させるのがいいという意見が出されております。

それで、MCPA の方の評価書につきましては、この統計検定の記載は、こちらの部会を出るときには記載があったのですが、幹事会の方で、ここの部分は削除ということになっております。

それから（２）の、最初のところでも御説明させていただきました、血中濃度推移のタイトルをどのようにするかという件でございます。併せて、他の部会から依頼した案件の２．の（１）の①につきましても血中濃度推移の関係なんですけれども、こちらで AUC を記載した方がいいのではないかというような意見が出ておりました。

それで当日、この動物代謝担当の専門委員の先生が御欠席ということで、こちらにつきましては次回送りということになって、結論が出ておりません。

続きまして、裏面でございます。こちらは評価第二部会の方から出された、社内データを基に食品健康影響評価にどの程度書き込むかということの結論が出ず、幹事会の方に報告するとともに、現在、この暴露評価物質に関して上路先生を中心にワーキンググループを設置されていますので、そちらに報告するという形になっております。

それから（２）、評価第一部会から出された案件で、先ほどございました、有意差のない所見を評価書にどのように書くかということでございます。

当日の幹事会の結論としましては、有意差がない所見については、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こととされておりますが、先ほどありましたとおり、最小毒性量で見られたこういった所見の取扱いについて、また次回のときに納屋先生もしくは三枝先生の方から御提案をいただいて、また議論を少し継続するということになるかと思えます。

②で、この臓器重量の取扱いでございます。臓器重量の比重量だけ動いた場合、併せて病理所見、それから血液学的所見が見られた場合にどうするかといった議論でございます。

結論としましては、比重量と絶対重量が併せて動いたときを毒性とするということに関しましては全体的なコンセンサスが取れたんですけれども、それ以外、この血液生化学、それから病理を伴う場合、その他につきましては結論には至りませんで、継続して審議をするということになっております。この審議に当たりましては、事務局の方で少し過去の事例等を整理するという事で宿題をいただいております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今、御説明がありましたように、幹事会でいろいろと議論していただいたんですけども、9月に行いました MCPA の評価のときに高木先生の方から傾向検定をしていただいたんですけど、この結論にありますように、基本的に基となるデータを正確に反映する必要があるので、申請者にしてもらうということで、レビュアーとしてはそれはしないという結論になりましたので、その点を高木先生、御理解いただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

それから、永田先生の方から動力的パラメーターという提案をいただいたんですけども、先ほど御説明がありましたように、肝心の動物代謝の専門の先生が御欠席であったので、これは議論されませんでした。ですから、次回以降に議論されると思いますので、しばらくお待ちいただきたいと思います。

それから、ついでなんですけれども、永田先生、AUC の評価はいかがですか。

○ 永田専門委員

これは私、前からいろいろデータを見て思ったんですが、あれば入れた方がいいです。その期間の全体的な暴露量というものがある程度は見えますから、可能であれば、これは入れた方がいいと思います。結局、 T_{max} 、 C_{max} と AUC を併せて全体を評価するというのが重要になりますので、これは必要であると思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、その意見は幹事会の方に提出したいと思います。

有意差がない所見の評価なんですけれども、これは今日も議論されましたが、表に入れないと空白地帯ができる。そうしますと、全体から見れば毒性ではあるんですけども、その評価として、原則に従ってしまうと空白ができる。そうしますと、毒性はここではないのではないかという誤解を招きますので、これもやはりケース・バイ・ケースで対処した方がいいのではないかというのが幹事会の議論でした。ですから、ほとんどが多分、空白はできないとは思うんですけども、今回のような場合もあるということで、また幹事会の方で議論していただきたいと考えます。

それから臓器重量のことは、これはいろいろと意見が分かれたので、今後は納屋先生の力量で決めていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

以上が幹事会の報告です。

どうぞ。

○ 永田専門委員

すみません、もう一点で、足りなかったところの補足をさせていただきます。

消失速度が速ければ AUC は低くなるというのはわかりますし、消失速度が遅ければ AUC は高くなる。ですから、いずれがあってもいいんですが、どちらかがあれば少なくとも必要であるということになると思います。

○ 三枝座長

両方は必要ない。どちらかということですね。

○ 永田専門委員

あればあった方がいいです。ただ、実験の中でこちらしかないとなれば、それで消失速度が速ければある程度は読めますので、そういうことです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、そういうことで幹事会の方にも上げてみたいと思います。

そのほか、事務局から準備されたことは何かございますでしょうか。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、今後の開催日程についてお知らせさせていただきます。

本部会は、次回は 12 月 14 日の火曜日午後の開催を予定しております。

それから幹事会につきましては、11 月 29 日午前中の開催でございます。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今日は円滑に審議していただきまして、予定より大幅に早く終了しました。どうも御協力ありがとうございました。

本日の会議はこれで終わりたいと思います。ありがとうございました。