

食品安全委員会農薬専門調査会 評価第一部会 第4回会合議事録

1. 日時 平成22年12月22日（金） 14:00～16:38

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)

上路座長、林副座長、相磯専門委員、赤池専門委員、田村専門委員、平塚専門委員、
福井専門委員、義澤専門委員、若栗専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、野村委員、廣瀬委員

(事務局)

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、
根目沢技術参与、進藤技術参与、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⑤農薬評価書（案）（非公表）

資料3 グリホサート⑤論点整理ペーパー（非公表）

資料4 グリホサート（畜産物残留に関する試験）評価書（案）（非公表）

資料5 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

資料5-2 食品健康影響評価における暴露評価対象物質の考え方～当面の方針～

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4回「農薬専門調査会評価第一部会」を

開催いたします。

本日は、評価第一部会の先生方、9名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、3名の先生に御出席いただく予定となっております。

では、以後の進行を上路先生にお願いしたいと思います。

○ 上路座長

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、グリホサートの食品健康影響評価です。

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て、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、この評価第一部会を含め、各評価部会に振り分けて評価を行うこととされました。

この「グリホサート」は5つありまして、評価第一部会では2剤目ということで、申請者が違いますけれども、同じ剤の2回目の審議に当たります。

全体として、5剤目になるわけですがけれども、本日はその審議のほかに、飼料中の残留基準値設定に関係して、グリホサートの畜産物の体内運命試験と残留に関する試験についても、評価書(案)をいただいております。それについて御審議いただきたいと思います。

本日御出席いただきました親委員の先生方につきましても、審議に御参加いただきたく、御意見をいただければと思います。よろしく願いいたします。

それと、開催通知で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましても、非公開で行いますので、よろしく願いいたします。

それでは、事務局から、資料の確認をお願いいたします。

○ 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、専門調査会専門委員名簿になります。

資料1が「農薬専門調査会での審議状況一覧」になります。

資料2が本日御審議いただきます「グリホサート⑤農薬評価者(案)」です。

資料3が「グリホサート⑤論点整理ペーパー」です。

資料4が「グリホサート(畜産物残留に関する試験)評価書(案)」です。

資料5が「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」です。

最後に資料5-2が、暴露評価対象物質のワーキンググループが現在開かれておりますけ

れども、幹事会に進捗状況を報告したときの説明ペーパー「食品健康影響評価における暴露評価対象物質の考え方～当面の方針～」になります。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、早速、この剤の食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯も含めまして、事務局の方から説明していただけますでしょうか。お願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料2でございます。

まず、3ページ「審議の経緯」でございます。

1980年の初回登録というのは、今日御審議いただく原体ではなくて、日本モンサントの初回登録時の登録年でございます。

本剤につきましては、2010年6月に、新たに登録をとりたいということで、新規申請が来ておりまして、そこで出てきた毒性試験成績等を本日御審議いただくというものでございます。

剤の概要は、6ページになります。

○ 上路座長

事務局の方からお話がありましたけれども、動物体内運命試験担当の平塚先生がちょっと遅れるということで、植物の方からお願いしたいというお話です。そちらから御説明ください。

○ 高橋評価専門官

剤の概要は、もう既に御存じのとおり、アミノ酸系の除草剤でございまして、EPSPSの阻害によって除草効果を示すというものでございます。

そうしましたら、植物の方からということで、9ページからお願いいたします。

11行目のところは、上路先生から、動物、植物で共通したコメントをいただいております。濃度の単位でございますが、動物の方はこれまで、特にラット、マウスでは「 $\mu\text{g/g}$ 」を用いてきております。植物の方は「 mg/kg 」ということで、そこについての統一が可能でしょうかというコメントをいただいております。特に今回、畜産物の方は「 $\mu\text{g/g}$ 」で書いていて、JMPRの方が「 mg/kg 」になっているということで、そちらも含めての上路先生からのコメントと理解しております。

12行目から「2. 植物体内運命試験」でございます。

上路先生と田村先生から、一部同じ部分とそれぞれの部分に修文をいただいておりますので、上路先生からいただいた修正点を1本線の下線で、田村先生からいただいた修正点を波線でお示ししております。

まず(1)イネの植物体内運命試験でございます。

水田にグリホサートを処理して、湛水した後に、7日後にイネを移植して試験が実施されております。有機溶媒、水より、各飼料中の最大で38.9%が抽出されました。この抽出放射能のほとんどすべてが未同定の極性抱合体であり、親化合物、代謝物は検出されなかったという結果でございました。

10ページに、今の点に関するコメントを田村先生、上路先生からいただいております。

6行目から(2)キャベツの試験になります。

こちら土壤処理をして試験が実施されております。いずれの処理量においても、土壤に散布されたグリホサートはキャベツ体内に0.02~0.068 mg/kg取り込まれたという結果でございます。

親化合物、代謝物はほとんど検出されなかったということでございます。

田村先生からコメントをいただきまして、使用した溶媒のpHを記載してくださいということだったんですが、抄録中では不明という結果でございました。

22行目から(3)りんごの試験でございます。

こちら土壤処理をしております。葉については、オートラジオグラフィーをやっておりますして、グリホサートは葉まで吸収され、放射能成分は処理群の葉に均一に分布していたという結果でございます。

果実における残留放射能は低く、表面洗浄液中の放射能は定量限界未満であったという結果でございます。

続きまして「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。

土壤結合性の放射能が試験機関を通じて、最大で81.4%を占めておりました。抽出性放射能からはグリホサート、分解物Bが検出されております。

砂壤土では、結合性放射能が最大で15.6%という結果でございました。同じくグリホサートとBが検出されております。

Bにつきましては、処理直後の2.6%から14、30日後に20.4%まで増加しておりますが、収量時にはまた減少して、12.1%ということになっております。半減期としましては、1.4~1.8日という結果でございました。

田村先生から、表中にグリホサートと B を入れてはというコメントをいただきまして、表中は修正させていただきました。

12 ページの 4 行目から (2) 土壌吸着試験でございます。

有機炭素で補正した吸着係数は、最大で 22,700 という結果でございます。

10 行目から「4. 水中運命試験」でございます。

まず (1) 加水分解試験でございます。

グリホサートは安定であり、加水分解は認められなかったという結果でございます。

(2) 水中光分解試験につきましても、グリホサートは安定で、光分解は認められなかったという結果でございます。

29 行目から次のページにかけて「5. 土壌残留試験」の結果でございます。

表 9 は、代謝物 B を分析対象としておりまして、最大で、ほ場で 17 日程度の半減期となっております。

7 行目から「6. 作物等残留試験」でございます。

水稻、野菜等、別紙 3 に詳細を示してございますが、グリホサートと代謝物 B を分析対象とした作物残留試験が実施されております。分析の結果、すべてのデータで定量限界未満だったという結果でございます。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、9 ページに戻っていただきまして、11 行目の単位につきましては、平塚先生が来てから、最後に平塚先生の御意見もいただきたいと思っておりますので、これは後からにしたいと思っております。

植物体内運命試験は、田村先生、いかがでしょうか。

○ 田村専門委員

修正のとおりで結構です。ただ、上路先生と同じように、極性抱合体とかの同定を本来ならもっと試みてもらいたいということでコメントさせていただきました。ガイドラインにはできるだけ化合物を同定するように努力しなさいと書いてあるんですが、この抄録を見て、そこまでやっているようには伺えなかったもので、御確認していただきたいということです。

○ 上路座長

これはイネだけではなくて、キャベツについても、植物全体についてそうなんですけれ

ども、非常にたくさんの量が未同定という状況ですので、これは要求事項として確認して
いますかということによろしいですね。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

それは申請者の方へ、試験をしているかということを探ねていただきたいということ
です。

キャベツとりんごは、これによろしいですね。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

あと、環境の方は、土壌中、水中もこれによろしいですね。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

では、これで作物と環境のところは終わりにします。

次、お願いします。

○ 高橋評価専門官

14 ページから「7. 一般薬理試験」でございます。結果は、表 10 に示してございます。

義澤先生から、表中の丸番号とコメントを対応した形でコメントをいただいております。
自律神経系の方に影響が認められました。そちらの関係で、義澤先生から①のコメントを
いただきました。

それから、呼吸循環器系というのは、呼吸系の方の検査がないということで、削除とい
うことで対応しております。

10 行目から「8. 急性毒性試験」でございます。

15 ページの表 11 で、一部、相磯先生、義澤先生から修文と、その修文箇所に関するコ
メントを下にいただきました。

毒性としましては、原体は非常に弱いという結果でございます。

両先生方から、共食いに関するコメントをいただいております。

相磯先生から、吸入毒性試験に関して、暴露量に関するコメントをいただきました。

4 行目から「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」の結果でございます。

原体を用いた眼の刺激性試験は実施されておられません。皮膚の方につきましては、軽度の刺激性が認められております。

皮膚感作性につきましては、Maximization 法及び Buehler 法で試験が実施されておりました、感作性は認められなかったという結果でございます。

眼につきましては、原体の試験がございませんでしたので、参考として 41% の液剤のデータを掲載しております。そちらでは中等度の刺激が認められております。

急性毒性等は、以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、14 ページの義澤先生のコメントから「結果の概要」の自律神経系のところに書き加えていただいたということでしょうか。

○ 義澤専門委員

1 番目のコメントは、別に申請者に要求したりとか、修正したりする必要はありません。毒性試験で観察される下痢とか軟便とかはもしかしたら関連するかもしれないと思った次第です。

2 番目のコメントは、呼吸循環器系となっていたのですが、呼吸系のデータが全く記載されていなかったので、削らせていただいたということです。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうすると「結果の概要」のところに、義澤先生のコメントが入っていましたけれども、これは何もなくてもいいということですか。

○ 義澤専門委員

1 番目の方はですね。

○ 上路座長

いいですね。ありがとうございます。

それでは、次のページの共食いのところですけども、これは相磯先生の方からお願いします。

○ 相磯専門委員

経口試験の急性試験で共食い雌が 1 匹出ているということになってはいますが、共食いで死亡する状況というのはなかなか考えにくいということにして、もしそうであるならば、相当すごい状況で実験されていたということになります。

共食いで雌 1 匹が死亡したとすれば、動物数が雌が 4 匹で雄が 5 匹となってくると思いま

すが、多分、死亡した動物を共食したものであり、抄録の書き間違いではないかと思いません。そのところを確認していただければと思います。

○ 上路座長

申請者に確認をしていただいているということですね。

○ 相磯専門委員

もし本当に共食であったら、1匹は共食いで死亡していますから、雌が4匹ということで、数に入れるべきではないと思います。

○ 義澤専門委員

毒性の結果、共食いをしたということになると、評価に入れるべきです。

○ 相磯専門委員

そうですね。そのところも確認が必要ですね。

○ 上路座長

どういう状況で共食いをしたのかということを確認した上でということですね。相磯先生、それでよろしいですか。

○ 相磯専門委員

それで結構です。

○ 上路座長

やはりそういうことはたまにあるんですか。

○ 義澤専門委員

マウスの場合は、実験中に弱りだすと、一緒にケージに飼っているマウスが共食いをしたりとか、攻撃してくることは、たまにあります。

○ 上路座長

薬物の影響ということですね。

○ 義澤専門委員

大量投与により動物自体が弱ってしまったこともありますし、化合物の毒性で弱っている場合もありますし、いろいろ原因はあると思います。ただ、死んだことは事実です。

○ 上路座長

そうですね。わかりました。

勉強のためですが、こういう剤のときにはこういう傾向があるとかというのはあるんですか。

○ 義澤専門委員

それは言えません。

○ 上路座長

わかりました。神経毒のときにはなかったでしたか。

○ 赤池専門委員

中枢作用で共食いをするという剤はないと思います。

○ 上路座長

ありがとうございました。

では、一番初めのところは、申請者にもう一遍実験系を見直してもらって、抄録を修正するという事によろしいですね。

その次の吸入試験のところも書き直しですか。

○ 相磯専門委員

そうではなくて、参考までにとということにして、この実験で吸入暴露した場合の粒子径ですが、鼻から入って、鼻でトラップされるものはかなりあります。実際に肺胞まで到達するのが4 μ以下ということで、直接肺毒性あるいは毒性として影響を出しているものは、恐らく4 μ以下の40.3%、LC₅₀値が4.96 mg/Lとなっている。この40%ぐらいがここで実際に毒性として効いているということだと思います。

○ 上路座長

実際にとというのは、体内に取り込まれているということですか。

○ 相磯専門委員

検体の投与濃度という感じに受け取ってもらえればいいと思います。

○ 上路座長

これは特別に抄録を書き換えるとか、そういうわけではないですね。

○ 相磯専門委員

これはちゃんと抄録に書いていただいているので、もし追加するとすれば、欄外に吸入というか、肺胞まで到達する量は40.3%というものを書いてもいいかなと思いますが、今までの評価書の書きぶりから見て、その必要はないかもしれません。

○ 上路座長

それは今までにないですね。

では、吸入のデータはそういうふうを読むんだということですね。ありがとうございました。

それでは、15ページまで終わりました。ほかによろしいでしょうか。

なければ、亜急性毒性の方です。平塚先生は、最後に御意見をいただくということでもよろしいですね。すみません。

○ 平塚専門委員

わかりました。

○ 上路座長

それでは、16 ページの亜急性毒性をお願いします。

○ 高橋評価専門官

まず (1) ラットの 90 日間亜急性毒性試験でございます。

事務局からでございますが、この抄録中には盲腸の肥大と記載されている所見ですが、他の部会でこれを「腫大」ということで統一されましたので、その言葉に統一させていただいております。

所見は表 12 に記載してございます。軟便、下痢、体重増加抑制、盲腸腫大等が認められております。

盲腸粘膜委縮につきましては、相磯先生の方からコメントと、削除の修文をいただいております。

10,000 ppm 以上でカルシウムの減少と ALP の増加が認められましたので、無毒性量としましては、雌雄とも 1,000 ppm でございました。

義澤先生から抄録の修正の関係、両先生方から盲腸の扁平化のところにコメントをいただきました。

17 ページですが、先生のところには敬称が付いておりません。失礼しました。相磯先生から、抄録の修正等に関するコメントをいただきました。

3 行目から (2) イヌの 90 日の亜急性毒性試験の結果でございます。

1,000 mg/kg 体重/日の雌雄各 1 例が下痢、脱水症状で切迫と殺されております。

この群の残りの動物についても、理由を義澤先生から追記いただきまして、試験 11 週でと殺されております。

毒性所見としましては、同じく粘液便、軟便、体重増加抑制が認められております。

統計学的有意差がなかった所見を今、※印の形で表中に記載させていただいているんですけども、前回、前々回の幹事会の中で、こういった有意差のない所見については、エキスパートジャッジにより毒性と判断されたもののみを残して、その判断理由を含めて、本文中にも書き込むという決定がされましたので、後ほどこの点については、毒性ととるべきかどうかの御議論をお願いしたいと思います。

義澤先生から、体重増加抑制に関するコメントをいただいております。

18 ページでございますが、両先生から、骨髄等の変化に対するコメントをいただきました。

同じく相磯先生から、骨髄等に関して、用語に関してもコメントをいただきました。

続きまして、18 ページの 2 行目から (3) ラットの亜急性神経毒性試験でございます。

20,000 ppm で一部修文をいただいておりますが、投与初期を中心に体重増加抑制が認められるということで、こちらの基の抄録の方では、摂餌量の減少等を含めて、毒性ではないと判断しておりますが、先生の方からコメントをいただきまして、毒性とするという方向で修文をしております。

そのほか、詳細な状態観察 FOB 等、特に所見は認められておりません。

無毒性量が変わりまして、20,000 ppm の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量としましては、雌雄とも 5,000 ppm という結果でございます。神経毒性は認められなかったという結果でございます。

18 ページの下から、こちらの体重増加抑制について、義澤先生、相磯先生からコメントをいただいております。順不同になっておりますが、体重に関する一連のコメントをこのボックスの中でいただいているということでございます。

亜急性毒性試験は、以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、16 ページに戻っていただきまして、上の方のボックスに盲腸の所見名を「盲腸腫大」ということで統一するということがほかの部会で出たということで、これは相磯先生、義澤先生、了承されるということでしょうか。

○ 義澤専門委員

用語は難しいですね。英語だと swelling になるのですか。いろんな表現がありますが、盲腸の拡大とか、dilation を使う場合もあります。抗生物質の毒性試験などで同じ所見が出てきますが、盲腸の正常最近叢が変化して、盲腸の中に内容物が増えて、大きくなります。そのような場合には盲腸の拡大という所見をとると思います。他の部会でこの用語で統一するということが決まっているなら、これでいいと思います。

○ 上路座長

相磯先生、いいと思いますか。

○ 相磯専門委員

私も、ほかの部会で決まったことですから、これでいいと思います。

義澤先生がおっしゃったように、私どもでは内腔拡張とか、そういった用語が適切かなと思ってはいますけれども、統一ということでわかると思います。

○ 上路座長

十分わかるという御判断ですね。わかりました。では、それは事務局の方で書いてくれたとおり。

その次の、義澤先生から、適切な用語表現ということで、これは申請者に修正をしてくださいということですね。

○ 義澤専門委員

抄録の 62 ページの表を見ていますと、病理用語としては「とんちんかん」な日本語が書かれていることが多いので、それはきちんと修正していただきたいと思います。例えば好塩基性細尿管群という用語はありません。何か中国語のレポートを見ているような感じがしました。それから、間質髄質石灰沈着もおかしいです。単核細胞病巣もおかしいです。いろいろおかしいところがあります。

○ 上路座長

これは事務局でどれがおかしいかはわかりますか。

○ 義澤専門委員

病理の専門家に見ていただければ、きちんと直していただけるとと思います。

○ 上路座長

では、そういう要望を出してくださいということですね。

その次に、相磯先生、義澤先生の方から、61 ページの記述にある生データはどうかというを確認してほしいということですね。相磯先生。

○ 相磯専門委員

これは抄録の考察で盲腸の粘膜扁平化となっていますけれども、これを「拡張による粘膜の伸張性萎縮に過ぎないと考えられる」としています。ここの根拠について、もしこれが本当に拡張して、粘膜が薄くなった変化でしたら、これは本当の意味の萎縮ではありません。萎縮というのは、毒性が現れて、細胞が死んだりして、脱落した結果、組織の容積が減少する変化です。細胞数が減って、容積が減少することを萎縮といいます。これは単に、内腔が広がっただけで、それに伴って粘膜が薄くなってきた。このケースはどちらなのかということところです。そこをしっかりと確認してもらいたい。

恐らくは、これは粘膜の萎縮ではなくて、単に盲腸が拡張した内腔拡張による上皮の扁

平化ということで、二次的なものでありますから、毒性所見としては外してもいいのではないかと考えています。

○ 上路座長

わかりました。そうすると、50,000 ppmのところの毒性所見ではないという御判断ですか。

○ 相磯専門委員

これについては、義澤先生にもどうなのかという判断をいただきたいと思います。

○ 義澤専門委員

盲腸の内容物が増えて、大きくなって、病理の組織を切ったら上皮が扁平化していますよという事象だと思いますので、通常は毒性所見としてとりませんし、病理所見としても挙げないことが多いと思います。

ただ、これは Raw data できちんと記載されレポートアップも当然していますので、取り上げた所見を消すことはできません。何らかの考察をして、これはこうこうこういう理由で毒性ではないと判断したと考察していただければと思います。

○ 上路座長

そういう意味でよろしいですね。毒性でないなら、それなりの考察をせよということですね。

その次に、相磯先生から、申請者に確認したい2点。

○ 相磯専門委員

これにつきましては、先ほどの義澤先生からいただいた最初の抄録の用語の訂正と連動しているもので、同じものです。

○ 上路座長

事務局、いいですね。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 上路座長

その次の、イヌの方の亜急性毒性試験の義澤先生の Raw data の確認が必要というところですけども、体重の減少のところをどう考えるか。体重増加抑制については、Raw data はないんですか。

○ 高橋評価専門官

今、事務局の方にはないです。申請者の方は持っていますので、問い合わせれば答えが

出てくると思います。

○ 上路座長

では、それはいいですか。このデータは ADI に関係しないですね。

○ 義澤専門委員

しないです。

○ 上路座長

では、それは申請者の方に確認をしてくださって、体重増加抑制のところのデータをもう一度見直していただくということにしたいと思います。

その次の相磯先生と義澤先生の両方から出ているコメントで、高用量群での低体重についてどうするのか。これは毒性として見ているんですか。

○ 相磯専門委員

これに関しましては、抄録の考察で「骨髄、前立腺、子宮の病変は検体投与に起因する高用量群の動物の低体重に関連している可能性がある」ということは、これは毒性ではないという書きぶりですので、これについてはちょっとオーバー・ディスカッションかなと思います。

表 13 には、しっかりと雄の前立腺の萎縮、雌の子宮萎縮といったものをしっかりと書き込んでいますから、そのようにした方がいいかなと思っています。

○ 上路座長

そうですね。ここにちゃんと書いてあります。これは何も申請者に要求することはないですね。

○ 相磯専門委員

ありません。

○ 上路座長

ありませんね。これは毒性の中に書き込めばいいですね。

それと、その次の相磯先生からいただいているこの用語。

○ 相磯専門委員

「胸骨骨髄脂肪細胞数増加」という用語です。これは恐らく同じ変化を見ていると思うのですが、長期の試験で「脂肪浸潤」という用語を使っているのも、これと同じものであるならば、どちらかに統一した方がわかりやすいと思います。2年間慢性毒性/発がん性併合試験です。

○ 上路座長

「脂肪浸潤」というのはよくありますね。20 ページの上から 3 行目、骨髄脂肪浸潤と同じ意味であろうと。

○ 相磯専門委員

はい。これと同じ意味であるならば、どちらかに統一した方がいいだろうと思います。

それから、これにつきまして、胸骨の骨髄は毒性試験で何を見るかといったら、やはり造血細胞の動きを見るのが目的で、ここを検査することが多いと思います。したがって、その造血組織が脂肪に置き換わっているということになるならば、そこにある造血細胞はどうだったのか。赤血球あるいは顆粒球をつくる基の細胞もどうだったのかというものを確認したい。申請者に聞いてみたい。この辺のところはどうだったのかという考察を求めたいと思っています。

○ 上路座長

この現象自体は、毒性所見として取り入れているものですね。

○ 相磯専門委員

そうです。

○ 上路座長

それになぜそういうものが認められるのかということですね。

○ 相磯専門委員

恐らく、脂肪細胞が増加しているというような軽い変化だと思います。

○ 上路座長

そのところを明確にしたいと。

○ 相磯専門委員

骨髄の造血細胞に変化があったのかどうかということを知りたいのです。

○ 上路座長

義澤先生、こちら辺の相磯先生からの御提案はいかがですか。

○ 義澤専門委員

骨髄の所見の取り方としては、今、おっしゃったことがごもっともだと思います。同じ変化を見ていても、3 種類ぐらい取り方があるのが現状です。例えばここに書かれている「脂肪細胞の数の増加」という場合もあるし、相磯先生が言われたように「脂肪浸潤」と言われる場合もあるし、「造血細胞の減少」の場合もあります。評価する側からしてみれば、造血細胞への影響を明確に表現したくない場合は、「脂肪細胞数云々」と表現するだろうし、加齢性変化を主張したい場合、例えばがん原性試験などの場合、は「脂肪浸潤」

とするだろうし、いろんな意図があって、所見名をこのようにされた可能性があるかもしれません。私は評価者として、そのような感じがします。

ただ、必ず確認しておかなければいけないのは、「この剤の骨髄細胞への影響をどう解釈するのか」ということについては、申請者に質問していただきたいと思います。恐らくほかの試験、例えば小核試験でも影響を考察していたと思います。そういうことを考えると、この剤は骨髄へ何らかの影響を引き起こすのではないかと思います。ただ、血液学的検査などで異常が出ていませんので、あったとしても、ほんの軽い変化であったという考察をされるのではないかと推察いたします。

○ 上路座長

では、そういう意図を持ちながら、申請者に回答してもらおうということですね。

○ 義澤専門委員

意図があるのかどうかわかりませんがね。

○ 相磯専門委員

恐らく、病理組織学的には認識できない程度の骨髄の細胞の変化ということだと思いません。

○ 上路座長

先ほど、義澤先生が、小核試験との関連でお話をされましたね。林先生、そういうことはあるんですか。

○ 林副座長

確かに増殖抑制がかかってくると、幼若な赤血球というのはほとんどなくなってきますね。そういうのはありますけれども、それがどこまでの毒性かと言われると、また難しいところはあると思います。

○ 上路座長

でも、ちゃんとどういう意識の下にそういう結論を導き出したのかということを確認したいということよろしいですね。

○ 義澤専門委員

確か他の会社の剤でも、血液学的検査の影響というのは出ていたものはありませんでしたか。

○ 上路座長

前に出ましたか。

○ 義澤専門委員

前のものではなくて、他の剤です。どこかで見たような気がします。

○ 上路座長

でも、義澤先生が先ほどおっしゃられたように、出たとしても非常に弱い。

○ 義澤専門委員

私だったら、そのように考察いたします。

○ 高橋評価専門官

骨髄に関しては、前回多分御審議いただいた他社の剤で、動物体内運命試験で骨髄に結構最後までたまってくるというものはございました。今回もまだこの後御審議いただくんですけれども、やはり骨に分布が高いというのが特徴かと思えます。毒性所見としては、貧血ぐらいでした。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、18 ページの下のラットの方の神経毒性試験です。

○ 林副座長

すみません。その前に、今の表 13 の中で、*が付いているものがありまして、この間の幹事会で、この表の中には一応統計学的に有意差のついたものを挙げましょうと。そのほか、つかないけれども、エキスパートジャッジにおいて、これは毒性ととるべきだというものについては載せてもいいということになったんです。

今、ここに尿比重量低下だとか、いろいろなものに*が付いているので、それはやはりここに残すべきなのか、そこから余り統計学的な有意差もないし、余り意味がないというものであれば、この表から削除してしまうということになるかと思うんですが、その辺について、専門家の御意見をお伺いできればと思います。

○ 上路座長

ただし、有意差はなくても、それなりの影響が。

○ 林副座長

有意差がなくても、エキスパートジャッジで毒性だということがあれば、これは残しておくということです。

○ 上路座長

義澤先生、どうぞ。

○ 義澤専門委員

尿量は、雌は有意差がついていますね。

○ 上路座長

ここはいいですね。だから、これは残しておきますね。ついているもので、残すべきものか。

先ほど、体重増加というところに疑問がついたところがありましたね。

○ 林副座長

これは先ほどの体重増加抑制のところのように、どうしても Raw data を見て、それを確認しないと、本当に毒性かどうか評価できないというのであれば、先ほど Raw data を要求したので、それが出てきてから見ていただくということになるのかなとは思っています。

○ 上路座長

これは項目がたくさんありますので、相磯先生と義澤先生のところで見ていただきまして、これが最後のところまで行くまでに結論を出していただければありがたいと思います。すみません。

といいながら、義澤先生に、また 18 ページ以降のところも見ていただかなくてはいいんです。

○ 小泉委員長

よろしいですか。17 ページの 7 行目に、「人道的理由でと殺した」と書いているんですが、動物でも「人道的理由」と言うのでしょうか。「動物福祉の観点から」という方がいいのではないのでしょうか。「人道的」という言葉を動物で使うのかなと思ったんです。すみません、ちょっと検討してください。

○ 上路座長

ありがとうございます。今までこういう表現を評価書に書いたことはありますか。

○ 佐藤課長補佐

過去にあります。

○ 上路座長

動物福祉の観点からですか。

○ 佐藤課長補佐

そのときも「人道的理由」という言葉だったと思います。ただ、確かに委員長が御指摘のとおりです。

○ 上路座長

前にも「人道的」と書いたんですか。ちょっと違うような気がしますね。今、小泉先生が御指摘した方が、何となく受け入れやすい感じがしますが、いかがでしょうか。

「動物福祉の観点から」でよろしいですね。どうもありがとうございます。ごもっともで
ございます。

それでは、18 ページの下の義澤先生のコメントで、体重増加抑制のところに関して、コ
メントをください。

○ 相磯専門委員

投与時期の1~4週まで、あるいは1~2週まで、確かに体重増加抑制が認められていま
す。ただ、これがなぜ否定できるかという根拠が不明確なように思います。特に雄に関し
ては試験10週ですね。後半のところでも体重増加抑制が認められていますので、雌雄で考
えたときに、初期の体重増加抑制に関しては毒性所見と判断すべきだろうと思いました。

ただ、毒性試験の全般を見て、例えば癌原性試験も含めて、同じようなドーズでこのよ
うな変化が認められていないので、この試験では毒性と判断するけれども、全体を見た総
合的な見地からは、体重増加抑制は毒性学的意義は軽いか、そういう判断はできると思
います。ただし、この試験では毒性と判断すべきだと思いました。

○ 上路座長

そうすると、14行目のところで「体重増加の抑制が認められた」というのは、毒性所見
としてこのまま残すということよろしいのでしょうか。これは無毒性量に引っかかって
きますね。20,000でよろしいですか。

○ 義澤専門委員

相磯先生、いかがですか。

○ 上路座長

でも、先生のコメントのところで、20,000 ppmでは毒性学的意義が乏しいのかも。

○ 義澤専門委員

これはいろいろな毒性試験の結果から、最終的にということです。

○ 上路座長

最終的にはね。

○ 義澤専門委員

この試験では、影響と考えるわけです。

○ 上路座長

相磯先生の御判断はいかがですか。

○ 相磯専門委員

この試験で見る限り、外すだけの理由がなさそうです。

ただ、1つ気になるのは、コメントの最後に書いていますけれども、5～13週の間で体重がかなり上下に動いています。対照群と有意差がないというものから、対照群の73%まで増えています。これはこの試験の体重測定精度がどうなのか。GLP試験だったら、なぜここのように体重が振れたのか理由が書いてあると思います。

○ 上路座長

これはGLPですね。

○ 相磯専門委員

その辺のところを申請者に聞いてみたいと思っています。これがやはり体重を評価する一番のポイントになるかなと思います。

○ 義澤専門委員

癌原性試験などの長期の試験では、投与初期にこういうふうに体重増加抑制があったとしても、「餌の味が変わったから、それになれるまで時間がかかるから」という理由で、化学物質の直接的な影響を否定する場合があります。しかし、この試験は90日の試験ですし、そんなはっきりとは否定できないと思います。林先生、いかがですか。

○ 林副座長

ちょっと専門ではないのでよくわからないんですけども、先ほど義澤先生がおっしゃったように、全体として見て、もし問題ないというのであれば、特に取らなくてもいいのかなという気もします。その辺のところは、変化でもないし、微妙なところだなとは思いますが、これは毒性の先生にお任せしたいなと思います。

○ 上路座長

それをとるから、ここの無毒性量が出るのであって、ここがないと90日は毒性所見がなしになってしまうんですね。そういう判断になってしまいますけれども、ないものはないでよろしいんですね。

○ 義澤専門委員

相磯先生の最後のコメントで、体重値がいろいろばたばたしているという理由を申請者に問うて、それから最終的に影響かどうかという判断をしたら遅いでしょうか。

○ 上路座長

ここは直接ADI設定の根拠にはならないと思うんですね。では、申請者に試験の生データを出していただいて、相磯先生と義澤先生に御判断いただくと。そのデータが毒性所見としてとれるかどうかを確認してください。それで相磯先生と義澤先生は、亜急性のところまでいいですか。まだ残っていますか。

○ 相磯専門委員

大丈夫です。

○ 上路座長

これでいいですね。

それでは、19 ページの「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」のところの御説明をください。

○ 高橋評価専門官

3 行目から (1) イヌの 1 年間慢性毒性試験でございます。

こちらの 500 mg/kg 体重/日群の体重増加抑制については、整理的変動の範囲内ということで、投与に関連したものではないと考えられたと結論しております。したがって、毒性所見が認められなかったので、500 mg/kg 体重/日が無毒性量であると考えられました。

13 行目から「(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。

15,000 ppm につきましては、表 14 にございますとおり、だんだん濃度を上げていきまして、最終的に 1,000 mg/kg 体重/日を達成できるような量まで上げていったという試験でございます。

一部修文等をいただいておりますが、15,000 ppm の腎皮髄境界部の鉍質沈着の増加等を影響ということで、追記いただいております。

20 ページに行きまして、骨髄脂肪浸潤は投与に関連した変化ではないと考えられたということで結論しております。

そのほか、一部削除等の修文をいただいております。

最終的に、無毒性量としましては、15,000 ppm の雌の腎臓の影響をとりまして、雄は最高用量の 15,000 ppm、雌は 5,000 ppm という結果でございます。

事務局で評価書を作成しておりました際に、かなりの所見について毒性影響ではないという説明が多かったものですから、実際の報告書でこういう結論になっているのか、申請者の方で考察したのかということを確認する意味合いで、報告書を一部取り寄せて確認しているんですが、報告書の方がこういう記載となっております。

23 行目から、先生方からコメントをいただいております。腎臓に関するコメントです。

21 ページの中段まで、腎臓に関連したコメントをいただいております。

21 ページのボックスの中段以降、一部用語に関するコメントをいただきました。

3 行目から「(3) 18 か月発がん性試験 (マウス)」でございます。

5,000 ppm の雄の両側性精巣委縮、現在の結論としましては、こちらは背景データの範

囲内ということから、検体投与の影響ではないと判断されたという結論でございます。

13行目で「検体投与による影響ではない」と言っていて、15行目から、雄の精巣毒性をとったことになっていますね。すみません。その関係したコメントもいただいているので、相磯先生の22ページのボックスの一番下のコメント等からしますと、これは検体投与の影響ではないと判断されたというところを修文する必要があるかと思っております。

結論としまして、5,000 ppmの雄の精巣毒性をとりまして、雄の無毒性量は1,500 ppm、雌の方は最高用量の5,000 ppmという結論でございます。

この精巣に関するコメントを21～22ページのボックス内でいただいております。

長期毒性は、以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、20ページに戻っていただきまして、相磯先生、義澤先生から、修文、コメントですけれども、最初に相磯先生から、出されましたコメントについて御説明願います。

○ 相磯専門委員

これは義澤先生とも同じですが、腎臓毒性につきましては、15,000 ppm群の投与群の雌で見られた腎の皮髄境界部の鉍質沈着。これは対照群に比べても、統計的に有意な発生増加が示されていて、これを検体投与に関係しないという偶発的な変化と判断する材料がないということで、これはやはり毒性と取り上げざるを得ないかなと思っております。

そこで、もともとの評価書本文のところに書いてあった検体投与としないという報告書の記載を移したというところを削除しまして、影響がある腎臓毒性を評価書本文の最初に持ってまいりました。この理由につきましては、義澤先生からも幾つかコメントをいただいております。

したがって、本文最後のところですが、この試験において15,000 ppm投与群の雌の腎臓に変化が認められたので、無毒性量は雄が本試験の最高用量15,000 ppm、雌が5,000 ppmと修文いたしました。

○ 上路座長

ありがとうございます。結局、上の方の2、3行目のところを統計的に有意な増加ということで、これが毒性所見ということになると。

義澤先生、何かコメントございますでしょうか。

○ 義澤専門委員

相磯先生が言われるように、皮髄境界部の鉍質沈着は明らかに差がありますので、彼ら

が書いているような、例えば「雌に多い」という程度の理由だけでは、化合物の影響は否定できないと思います。実際に、この部位に鉍質沈着を起こすような化学物質もありますので、簡単には否定できないでしょう。

○ 上路座長

そうしますと、農薬の抄録自体の書き直しということもあるわけですね。

○ 義澤専門委員

この部位については、そうですね。

ただ、これは同じ腎臓全体の鉍質沈着について見れば、あと腎盂のところに鉍質沈着がみられていますが、両方の発生頻度を足したら同じぐらいになるんです。こんなことはないと思いますが、判断が難しく、こっちに振る、あっちに振ると、リストによってもちよっと違ってくるかなと思うんです。

○ 上路座長

その辺は素直に考察に入れていただければいいんですね。

○ 義澤専門委員

そうです。素直に入れればいいと思います。

○ 上路座長

相磯先生、今の話の流れで何かございますか。

○ 相磯専門委員

それで結構だと思いますが、抄録がどうあれ、私どもはこう判断したという形でもいいのではないのでしょうか。抄録の修正まで求めるかどうかというのは、どうなのでしょう。

○ 上路座長

抄録は申請者の。

○ 相磯専門委員

考察ですからね。

○ 上路座長

私どもの方は、それは毒性所見だと認めれば、それでいいわけですね。よろしいですね。わかりました。一応、申請者の方に、私どもはこういうことで毒性所見と取りましたよということだけはお伝えくださいということで、それを採用するかどうかはお任せするということですね。

それともう一つ、21 ページのマウスの方。

○ 義澤専門委員

先生、もう一つ、用語の問題についてコメントをしています。「冬眠腺腫」という所見名があるんですけども、今ではほとんど使わない用語だと思いますので、直していただいた方がいいと思います。これは抄録の方も同様です。

○ 上路座長

直してください。ありがとうございます。

結局、腎臓に対するものですね。わかりました。ありがとうございます。

それでは、(3)のマウスの方でございますけれども、相磯先生、義澤先生のコメントからお願いします。

○ 相磯専門委員

最初に、マウスの18か月発がん性試験の本文12、13行目の「検体投与による影響ではないと判断された」というのは、削除するのを忘れました。

○ 高橋評価専門官

先生、これは私の説明が悪くて、8行目のところから同郡の悪性リンパ腫を否定した文章につながる6行目のところで、この精巣毒性は結論をいただいているみたいです。申し訳ございません。

○ 相磯専門委員

わかりました。

雄の5,000 ppmの精巣の変化についても、やはり検体投与の影響と考えた方がいいと思いますので、一応これを毒性として取りました。

それに伴って、ここでの結論の部分、14行目以下、雌には毒性所見が認められなかったけれども、5,000 ppm投与群の雄の精巣に毒性所見が認められたので、無毒性量を雄で1,500 ppm、雌で5,000 ppmであると考えられたと修文しております。

○ 上路座長

ありがとうございます。

義澤先生も同じですね。

○ 義澤専門委員

精巣の所見が一番引かかります。彼らは「高齢マウスで高頻度に認められる変化だから」ということで化学物質の影響を否定していますが、それだけでは否定の根拠にならないと思います。私を書いたようなhistorical control dataを用いたディスカッションが必要です。私ならそうして、きちんと否定するでしょう。

○ 上路座長

これは先ほど抄録の変更がどうか言いましたけれども、きちんと考察せよという要求事項でよろしいですね。

○ 義澤専門委員

そうですね。頻度的には、12/50の24%に精巢の変化が認められていますが、試験によっては、この程度は対照群で認められる頻度だと思います。だから、きちんとその辺りを考察すれば、彼らの理論は通り得るかなと思います。

○ 林副座長

確認なんですけれども、この部分についても、そうするともう一度データの見直しを求めて、その historical control data を含めた考察をしていただくことによって、毒性変化ではないとなることもあり得るということですね。

○ 義澤専門委員

私はあり得ると思います。

○ 相磯専門委員

自分もそう思います。

○ 上路座長

となりますと、今のところは精巢に毒性所見ということで書いて、雄は1,500 ppm という値ですけれども、これよりも高くなる可能性があるわけですね。毒性ではないということになれば、1つ上になる可能性がありますね。わかりました。いいですか。もう一つ上になる可能性があるというのは、確認していただきたいと思います。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 上路座長

それでは、今のところまで、慢性の長期の方はよろしいでしょうか。

22ページの生殖発生のところをお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、3行目から(1)ラットの2世代繁殖試験でございます。

いろいろ書いてあるんですけれども、いずれもいろいろ投与に関連しない変化ということで、結論としましては、本試験におい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結論でございます。

23ページ、2行目から(2)ラットの発生毒性試験でございます。

6行目からの母動物の嗜眠状態については、検体投与の影響ではないということで、こ

ちらにつきましても、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、母動物、胎児とも最高用量が無毒性量と考えられました。

14 行目から (3) ウサギの発生毒性試験でございます。

母動物の 400 mg/kg 体重/日で死亡、切迫と殺が認められております。

同群では、体重増加抑制が認められております。

体重増加抑制につきましては、25 行目から、200 mg/kg 体重/日でも認められ、統計学的有意差はなかったものの、検体投与の影響と考えられたと書いてあります。

ここにつきましては、24 ページのところに、堀本先生の方からコメントをいただいております。

まず、この試験の無毒性量でございますが、母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 400 mg/kg 体重/日となっておりますが、24 ページの堀本先生のコメントですけれども、先ほどの 200 mg/kg 体重/日の母動物の体重について、体重増加抑制の減少を検体投与に関連する影響として、根拠を明確にすることというコメントをいただいております。

生殖発生毒性は、以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

福井先生、ここの堀本先生から御指摘のあった 200 mg/kg 体重/日という値ですね。統計学的有意差はなかったものの、検体投与の影響と考える。結局、これが最後の ADI に引っかかってくるものですから、このデータをどう解釈するのかということで、コメントをいただければと思います。

○ 福井専門委員

400 mg/kg 体重/日ということなんですか。

○ 上路座長

抄録の 124 ページのところに、200 mg/kg 体重/日と 400 mg/kg 体重/日の値のところに、体重増加量が減少した。ただし、200 mg/kg 体重/日のところは統計学的有意差はなしなんです。これの生データはないんですね。

○ 高橋評価専門官

今、申請者の方に取り寄せられるかと思って連絡をとってもらったんですけれども、今日担当がいなみたいなので、今の時点で入手ができない状態です。

○ 福井専門委員

200 mg/kg 体重/日で影響があると言っているんですね。

○ 上路座長

減少したと。ただし、この124ページの表からだ、統計学的有意差はなしなんです。統計学的有意差がないのに、これを毒性評価に毒性所見として入れていいのかな。

○ 福井専門委員

統計学的有意差がなければ、ないですね。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 高橋評価専門官

今、農林水産省の方をお願いして、ファックスを入れてもらうようにしたいと思いますので、可能であれば、報告書の生データを見ていただいて、その後、御議論をいただいてもよろしいかと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうすると、そのところは統計学的有意差があるか、ないかのところが少し問題なんですけれども、もしも有意差がない場合には、200 mg/kg 体重/日というものを毒性所見としてとれないということになりますね。そうすると、最後の無毒性量が50 mg/kg 体重/日ではなくて、倍の100 mg/kg 体重/日になる。

○ 佐藤課長補佐

200 mg/kg 体重/日です。

○ 上路座長

試験結果を考えたら、200 mg/kg 体重/日になる。400 mg/kg 体重/日になるんですか。

○ 高橋評価専門官

400 mg/kg 体重/日は、母動物に死亡等が見られていますので、200 mg/kg 体重/日です。

○ 上路座長

200 mg/kg 体重/日になる。

○ 義澤専門委員

すみません、ちょっと教えていただきたいのですが、この場合はN=3になりますね。3例で統計学的に有意な変化といったら、ものすごい差がなかったら有意差は出ないのではないかという気がしますが、その辺はどうなんですか。

○ 上路座長

毒性の先生、どうなんですか。

○ 義澤専門委員

わからないから、教えてください。

○ 高橋評価専門官

動物数の3ではなくて、脚注の3ということです。

○ 義澤専門委員

なるほど、わかりました。失礼しました。

○ 上路座長

だから、1群あたりは18なんですね。

では、今のデータをいただけるかどうかわかりませんが、それによっては200 mg/kg 体重/日というところをとるわけにはいかないということで、ここは当面、ペンディングとさせていただいて、後からもう一遍見直すということにさせていただきます。場合によっては200 mg/kg 体重/日かもしれないし、1つ上になるかもしれない。

福井先生、生殖発生毒性全体を見て、何かお気づきの点はございますでしょうか。

○ 福井専門委員

特にないんですけども、22ページの12行目の「均質化抵抗性精子細胞数」というのは、よく使う言葉なんですか。どなたかお願いします。これは精巣上体の尾部ということですかね。その後の「均質化抵抗性精子細胞数」というのはあまり聞いたことがないんです。

○ 上路座長

相磯先生、これはいかがですか。

○ 相磯専門委員

私も初めてです。今、御指摘いただいて気がつきました。

○ 上路座長

11ページから118ページのところに載っていますね。

○ 佐藤課長補佐

115ページ目の抄録に用語がそのまま載っています。

○ 上路座長

均質化抵抗性精子細胞数。

○ 高橋評価専門官

すみません、この部分については、今、報告書がございますので、まず原文の言葉を確認させていただきます。

○ 上路座長

ありがとうございます。では、これは確認していただいてからということにしたいと思
います。

福井先生、あと何かお気づきの点ございますでしょうか。

○ 福井専門委員

あとは、有意差があるとか、ないとかいうことを除けば、特に問題はないと思います。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、先ほど問題になった 200 mg/kg 体重/日のところの統計的有意差を確認してい
るということで、そのペンディングがあります。

24 ページの遺伝毒性のところをお願いします。

○ 高橋評価専門官

24 ページ、6 行目から「13. 遺伝毒性試験」でございます。

若栗先生から、本文、表中の一部修文をいただきました。

原体を用いた試験でございますが、すべて陰性の結果でございます。

15 行目のボックスのところでございますが、義澤先生から、先ほど既に御議論というか、
コメントをいただきました骨髄毒性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。

○ 上路座長

ありがとうございます。

若栗先生、ここを直していただきましたけれども、ほかにコメント等がございましたら
お願いします。

○ 若栗専門委員

結果としては、すべて陰性でよろしいかと思うんですけれども、書きぶりが今までの評
価書と記載をちょっと合わせたというところでは。

○ 上路座長

ほかにお気づきのところはございませんでしょうか。

○ 林副座長

小さな点なんですけれども、今の表 15 の染色体異常試験の「チャイニーズハムスター肺
(CHL) 由来細胞」の「CHL」は「由来細胞」の後ろに持って行った方がいいですね。

○ 上路座長

ありがとうございます。

あと、先生、遺伝毒性全体として、コメントございますか。

○ 林副座長

遺伝毒性全体としては、全く問題ないものと思います。

先ほどの義澤先生の質問にもあるんですけども、小核試験では、骨髄への被験物質の暴露証明の1つの指標として、増殖抑制なり、その動きを見ることになっているんですが、もっと短時間、短期間の反応だけで、実際にそれが貧血等に結びつくとかというところまで見た話ではないので、暴露証明用のパラメータと考えていただければいいのかと思います。

○ 義澤専門委員

1つ御質問ですが、この場合は、彼らが考察しているように「骨髄に対する被験物質の細胞毒性作用により引き起こされた造血効果によるものである」と考察してよろしいのでしょうか。小核試験は専門ではないので、そこだけ教えてください。数字的にもそんなに上がっていませんし、多分そうだと私も思いますが。

○ 林副座長

これは、原文はありましたか。

○ 高橋評価専門官

すみせん、報告書はないです。

○ 林副座長

特に問題ないものとは考えますけれども、若栗さん、何か今のところわかりますか。

○ 若栗専門委員

はっきりとはしないんですけども、ただ、本日まだ審議していない動物体内運命試験の分布のところのデータで、骨に少し分布が見られておりますので、それから見ると、少しは骨の方へ来て、骨髄の方にも暴露しているのかなということは考えておりますが、いかがでしょうか。

○ 上路座長

義澤先生、このところは申請者に考察の根拠を聞きますか。

○ 義澤専門委員

先ほどの骨髄の脂肪細胞の件もありましたので、それはこの剤の造血細胞に対する影響として、ひとくくりで聞いていただいた方がいいと思います。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

ここまで来ましたけれども、前に戻っていただきまして、すみませんが、7ページの「1. 動物体内運命試験」の平塚先生のところを御説明願いますでしょうか。

○ 高橋評価専門官

7ページからでございます。

まず(1)吸収のところでございます。先日、幹事会の方で、表1はこれまで「血中濃度推移」という形でよく書いていた表でございますが「薬物動態学的パラメータ」ということで、幹事会決定で文言統一されましたので、その形で修文をしております。

同じくそのときに、AUCのあるものについては、この動態学的パラメータに加えるということがございまして、抄録の156ページにAUCの記載もございましたので、後ほど事務局の方で追記させていただきたいと思っております。

○ 上路座長

わかりました。

○ 高橋評価専門官

具体的な値でございますが、こちらにお示ししたとおり、 T_{max} が4~8時間程度という数字となっております。

20行目から、②吸収率の結果でございます。胆汁中排泄試験の結果から、経口吸収率は30%前後という結果でございました。

(2)分布でございます。結果は、8ページの表2でございます。投与直後は、消化管、腎臓等に認められておりますが、投与72時間後になってきますと、骨のところに比較的高い分布をしてくるという結果でございます。ただ、いずれの組織においても、蓄積性は認められなかったという結果でございました。

8ページ、6行目から(3)代謝でございます。各飼料中の最大97.8%が未変化のグリホサートであったという結果で、代謝物Bと推定される代謝物が検出されたが、微量であったため同定できなかったという結果でございます。

16行目から、①尿及び糞中排泄試験の結果でございます。結果は、9ページの表3に示してございます。主要排泄経路としては、糞中ではございました。

9ページの3行目から、②胆汁中排泄試験でございます。試験の結果は、胆汁中排泄は1%未満という結果でございました。

先ほどの上路先生のコメントも併せてよろしくお願いたします。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。平塚先生、動物体内運命試験でコメント等ございますでしょうか。

○ 平塚専門委員

遅れまして、申し訳ございませんでした。

この剤自身は、今、御説明いただいたようなもので、吸収性が非常に悪いということと、また、胆汁排泄が極めて低いということからも、糞に直接出る経路と尿に出る経路は非常に少ない。そういう意味では、非常に整合性がとれていると思います。

特に、先ほどから毒性のところでも議論されている分布について、投与初期のものは消化管、腎臓なんですけど、72時間では骨に行く。構造からしますと、リン酸基を持っていたり、カルボン酸を持っていますから、カルシウムとのキレートとか、そういったものもあるのかなという剤のような感じはします。

代謝そのものについては、このもの自身非常に代謝を受けにくくて、原体そのものが排泄していくという性質だと思います。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。特別に抄録の中で用語の使い方とか、あるいは考察の仕方でも問題になるところはないと考えてよろしいですね。

○ 平塚専門委員

私はそのように考えます。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

それと、先ほど、何だかすごくわからない用語があって、その答えができませんでしたでしょうか。

○ 福井専門委員

この場合、英語は「homogenization」を「均質化」と訳してあるんです。homogenization resistant spermatid count なんです。これは何か別の訳がありそうな気がするんです。

○ 義澤専門委員

精巢上体尾に精子が残っていますね。それが凝集している像のことだと思いますが、専門用語では何て言うんでしょうか。精子検査の専門家ではないので、ちょっと分かりません。

○ 福井専門委員

ただ、ルーチンの検査だと思うんですけども、日本語がこれでいいのかどうか、私は自身がないです。

○ 上路座長

それは確認していただくなりして、先生の方で適切な用語をつくっていただきたいと思っています。

それと、9ページのところで、私の方から出させていただきました提案は、単位です。今まで体内運命試験、いわゆる動物と植物で単位が違っているんです。mg/kgと μ g/gで書いてきたんですけども、これがJMPRで見ますと、動物でも値をmg/kgで出しているんです。そうするとどうなんだろうと。ただし、先ほど事務局と話し合ったときに、ラットとかマウスのときにmg/kgもおかしな話で、小さな臓器でmg/kgと出すのもね。だけれども、JMPRでやっているのは、例えばヤギとか、あるいはもっと大きな臓器でmg/kgとなっているんです。そうすると、このところではなくて、今回やる畜産動物のところの単位がmg/kgでもいいと思うんです。JMPRはそういうふうに書いて評価しているんです。平塚先生、そのところをどうしましょう。全く同じ意味なんですけど、単位がね。今まで、 μ g/gできていましたからね。

○ 平塚専門委員

私も今まで μ g/gできていましたし、同じなので、先生がこう書かれて、そうだなと正直なところはそんなところでして、やはり整合をとって、ほかはどうなんでしょうか。例えばここ以外のところでの記載というのは、委員会等では、特に動物。

○ 上路座長

今、ほかの部会も、動物の方に関しては μ g/gだと思います。ただし、畜産物のところでJMPRのものをずっと見ていましたら、みんなmg/kgできているんですよ。あれ、これは違う。植物もmg/kgなので、統一できるのかな、できないのかなと思って御提案させていただきました。だから、特別に動物といっても、ラットとかマウスの*in vitro*のときには、そういう試験をやって、あるいは畜産物の残留試験がありますね。このときもmg/kgでもいいのかなと。牛乳とか卵とか、そういうもので出てきていますから、そのときはmg/kgでもいいのかなと思ったりしているんですが、どうなんでしょう。数字は変わらないんです。単位だけです。ラットとかマウスなどの*in vitro*の系だったら、 μ g/gの方がしっくりくるのではないかと思うんです。

○ 平塚専門委員

私は、今のままだでもいいような気がするんです。消極的ですがすみません。

○ 上路座長

私も、JMPR のものが出たときに、動物のデータがそのように出ていたものですから、違うなと思って検討させていただきました。

わかりました。でも、何だか変な話、植物の残留試験のときに、mg/kg という残留試験結果が出てくるんです。そのときに、ミルクとか卵を $\mu\text{g/g}$ で出すのかというと、これもいいのかなという気もするんです。JMPR は、それは mg/kg で出しているんです。

このようなことを提案させていただきました。これはここの部会だけではなくて、もしそれをやるとなったら、全体の部会に関わってきますので、全体として検討していかなくてはならないという気もします。動物の場合に、*in vitro* の系であれば $\mu\text{g/g}$ でいいけれども、残留試験などの場合にはということも考えられるんです。これはもう少し検討してもいいですね。別のときに検討させてください。

○ 義澤専門委員

先生、臓器内濃度などもその適用になるんですかね。多分、これは動物の場合、臓器内濃度も含めて $\mu\text{g/g}$ をやっていると思うんです。

○ 上路座長

今まではそうです。

○ 義澤専門委員

mg/kg は、臓器内濃度のデータでは少し違和感があります。

○ 上路座長

ラットで言ったりするとそうですね。だけれども、畜産物の試験などだと、JMPR も mg/kg です。

○ 義澤専門委員

畜産物というのは、例えば牛とかの場合は kg 表示がありますからね。

○ 上路座長

きっと内臓の大きさにもよるんでしょうね。この前、JMPR の結果を見せていただきましたら、そうなっているんです。

ということで、1つの問題提起として、今後検討していただければと思います。

今、残っていました問題は、ウサギの発生毒性のところを農水省の方で調べていただくというところがペンディングになっていました。結局、ここが決まらないと、ADI の決定には行かないんです。今、体重変化のところの報告書を農水省の方で調べていただいていますので、少し時間をくださいと言っていますので、ここで少し休憩をとりたいと思いま

すけれども、これはどのぐらい時間がかかるんでしょうね。

データはあるんですか。では、ファックスで送ってもらいだけですね。では、あの時計で40分ですね。あと12~13分、お休みにしてください。お願いします。

(休 憩)

○ 上路座長

時間が過ぎてしまいました。すみません。先ほど言いましたウサギの体重抑制のところのデータをいただきましたので、福井先生の方からコメントをお願いします。

これは200 mg/kg 体重/日で取れないですね。

○ 福井専門委員

取れないと思いますね。

○ 上路座長

どうぞ、お願いします。

○ 福井専門委員

これは有意差がないということですがけれども、生データを見ましても、200 mg/kg 体重/日では取れないと思いますね。

○ 上路座長

体重抑制があると取ろうとしたら、やはり400 mg/kg 体重/日ですね。

○ 福井専門委員

そうですね。

○ 上路座長

そうすると、ここの発生毒性というのは、50ではなくて200 mg/kg 体重/日になりますね。それでよろしいですね。

○ 福井専門委員

はい。

○ 上路座長

先ほどの有意差はないというので、それが生きてきますね。ありがとうございます。

それと、ADIに関係しそうなところで問題になっていたマウスの18か月の発がん性試験のところは、もう一遍見直してください。21ページです。義澤先生と相磯先生のところで、ちょっと見解が違っているようなので、もう少し評価書の書き方も含めて、何かコメント

をいただければと思いますけれども、どちらからにしましょう。相磯先生の方からお願い
します。

○ 相磯専門委員

もう少し否定する材料をきっちり書き込んでいただければ、その精巢毒性はなくなる
かと思います。あのぐらいの精巢毒性のマウスの精巢萎縮というのは、よく出てくること
は出てきます。

○ 上路座長

そうしますと、無毒性量が1つ上がってしまうということになりますね。

○ 相磯専門委員

上がります。

○ 上路座長

義澤先生の御判断はいかがですか。

○ 義澤専門委員

精巢毒性の件は、ここに書かせてもらったように、もっと丁寧に否定する根拠を書くべ
きだと思います。普通は書くと思いますが、省略しているんです。

○ 上路座長

では、抄録の方に、こここのところの精巢毒性のことに関しての考察をもう少し詳細に書
いてくださいと。結論としては、雄の1,500 ppmというのは、毒性所見には入らないとい
うことになりますね。そういう方向ですね。

○ 義澤専門委員

そう書ければ、毒性所見には入りませんね。

○ 高橋評価専門官

やはりコメントをもらわないと、今、結論は出ないということですか。

○ 上路座長

どうですか。

○ 義澤専門委員

精巢毒性に関して、私はきちんとコメントをもらうべきだと思います。

○ 上路座長

結局、こちら辺が非常にADIに関わってくるものですからね。

ちょっと待ってください。先ほどのウサギの発生毒性は、母動物の方が200 mg/kg 体重/
日なんですね。そうすると、これの方が低いではないですか。234 mg/kg 体重/日と比べて、

今のところはね。そうすると、200 mg/kg 体重/日を最小にできませんか。勿論、今の精巢毒性のところは、本当に毒性として認めるかどうかというのは、当然いただかなくてはいけないことになりますけれども、ADI を決める上では、ウサギの発生毒性の母動物の 200 mg/kg 体重/日というのが基本になる。200 mg/kg 体重/日でいいんですね。いいですか。

○ 高橋評価専門官

90 日のところは中期試験でございますけれども、79 mg/kg 体重/日、90 mg/kg 体重/日という値が出ていますので、ここは長期と比べて、最終的にラットの無毒性量が全体として幾つぐらいになるという御議論をいただかないと、単純に小さいものとやってしまうと、この値が目に行ってしまうので、少しそこは御議論いただければと思います。

○ 上路座長

90 日の亜急性毒性の雄の 79 mg/kg 体重/日、雌の 90 mg/kg 体重/日という ALP の増加の毒性評価のところですね。これはより長期間のものの方が、データとして、毒性学的なことはあまりわからないですけれども、どう表現したらいいんでしょう。

○ 佐藤課長補佐

評価書の 16 ページ目に、その実際の試験があるのですが、投与量が 1,000 ppm、10,000 ppm と、間が 10 倍開いているわけなんです。開き過ぎているので、今、90 日のラットの試験については、1,000 ppm のところは 79 mg/kg 体重/日、90 mg/kg 体重/日というのが無毒性量になっているんですけれども、ご議論いただければと思います。

○ 上路座長

投与量ということと、試験期間の長期か、亜急性か、90 日の試験と両方のことでコメントが出せればということですね。

相磯先生、どうぞ。

○ 相磯専門委員

より長期のものというものというものも、1 つの理由になると思います。

それから、やはり公比が開き過ぎているといったところを勘案する必要があると思います。

○ 上路座長

そうですね。より長期のもののデータの方が、信頼性と言ったらいけないのかもしれませんが、信頼性が高い。それと、試験の条件として、1,000 ppm、10,000 ppm という非常に大きなところよりも、もう少し小さいところをとる方が、論理性があるだろうということなんでしょう。

今までこういう影響評価にするとき、説明を書き込む例はありましたか。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 上路座長

それを参考にさせていただいて、まとめていただきたい。それでよろしいでしょうか。ラットの90日間亜急性毒性の方が、雄79 mg/kg 体重/日、雌90 mg/kg 体重/日というのがありますけれども、それは、今、言った長期のものであるとか、あるいは投与量の問題で、もう少し別のものをとということで、ウサギという先ほど母動物の方の50 mg/kg 体重/日でしたが、200 mg/kg 体重/日という値が参考になるのかなと思います。

あと何かありますか。

○ 高橋評価専門官

1点。この90日のイヌは、ときどきほかの先生から言われる場合があるんですけども、短期で抑えた方が所見とかもあるんで、こちらに出ているカルシウムの減少、ALPの増加というのが、短期で抑えておいて、より鋭敏に出るのであれば、採らなければいけないと思いますし、そうではなくて、より長期で消えてくれば良いという、その辺りを御議論いただければと思います。

○ 上路座長

このところは、どうでしょう。カルシウムとALPというのは、非常に関連があるらしいですけども、重篤性と。

○ 義澤専門委員

雄などは、短期試験の方が鋭敏だと思います。正直なところ、違いというのは難しいような気がします。私が今まで経験したのは、例えばALPの3か月の試験の方がはっきり動くような気がします。長期になればなるほど動きが悪くなって、有意差はつかないと思います。

カルシウムはわかりません。カルシウムは減少していますね。ちょっとわかりません。

○ 上路座長

相磯先生、どうですか。最終的に、この90日を採用しないというときに、ALPの増加というものの毒性のとらえ方をどう考えますか。

○ 相磯専門委員

義澤先生がおっしゃったように、ALPに関しては、短期の方がいいかもしれません。ただし、やはりこういうところは、用量設定の妥当性ですね。公比が開き過ぎているという

部分は、相当加味しなければいけないかなど。

○ 義澤専門委員

それはおっしゃるとおりです。公比は開き過ぎています。これは恐らく、次の試験の予備試験の意味合いも含めて考えているから、これだけ開いて用量設定していると思います。

それから、ALPを考える上で、これがどこ由来のALPかというのが一番重要になってきます。これがもし骨由来だったら、カルシウムが動いていますから、骨由来だったら、長期試験の方が信頼性は高くなってくる。結局、ALPがどこ由来かがはっきりしていませんので、その辺は言えませんね。

○ 上路座長

これだけだとわからない。全体として考えた場合に、相磯先生がおっしゃったような考え方で、長期の方を採るということで御了承いただきたいと思います。

それと、相磯先生と義澤先生に宿題でお願いしていました17ページの表13の*を付けた「統計学的有意差はなかったが、検体投与の影響と考えられた」を本当に表中に入れたらいいのかなど。どういう判断をしていただきましたでしょうか。

相磯先生、お願いします。

○ 相磯専門委員

これは報告書、抄録の方に、この投与による変化で意義のあるものとして記載してあるということから、こここのところはそのまま載せてもいいのかなと思っています。

○ 上路座長

そうすると、これは有意差ありということですか。

○ 相磯専門委員

有意差ありというか、これは4匹のイヌの試験です。ALP雄では、対照群に対して約30%で有意差がついている。雌では400%を超えていても有意差がついていない。イヌの実験ですから、相当振れているデータになったと思います。その辺のところを加味して、申請者はこのように投与の影響と書き込んでいますから、そここのところは採用してもいいのではないかと思っています。

○ 上路座長

問題なのは、有意差がはっきりついていないもので毒性評価にする場合にボックスの中に入れるということで、このままでいいということですね。

あと、ほかのものは体重増加抑制とか、ほかの項目についてはいかがですか。

○ 相磯専門委員

体重増加抑制についても、やはり先ほどの意見と同じで、抄録の方に変化が認められたものとして取り上げているデータですから、これは採用していてもいいかなと思っています。

○ 上路座長

わかりました。統計学的有意差はなかったが、検体投与の影響という範疇ですね。

○ 相磯専門委員

というか、4匹のイヌの試験で、なかなか統計的な有意差は出しにくいと思います。ところが、試験を実施したSDの判断で、このところは書き込んでいると思います。

○ 上路座長

やはり、統計的有意差の考え方が試験の種類によって違うということによろしいですか。ありがとうございます。

それでは、全体をながめまして。

○ 小泉委員長

ちょっと教えていただきたいことが1点あるんですが、ウサギの妊娠期間は何日間でしょうか。実は、先ほどの23ページの体重増加抑制はないという御判断されましたが、40日ぐらいではなかったかと思います。これは私の単なる推測なんですが、実はこの実験群では、29日に帝王切開して剖検してしまっているんですね。体重増加の変化が出てくるのは、妊娠末期ですね。人でもそうなんですが、どんどん変化が出てくるのは末期です。

先ほどファックスで送ってこられたものの2枚目を見ますと、増加抑制が29週では100gぐらい差がついているんです。例えば50ppmとゼロでは400g前後ありますが、200では300g弱ですね。その次は250gと、この増加抑制が29週ぐらいから起こり始めているということを考えると、その200gというのは有害かなと思うんです。だから、妊娠週数によって、この判断は違ってくるのではないのでしょうか。

○ 上路座長

福井先生、どうぞ。

○ 福井専門委員

堀本先生と相談してみます。

○ 上路座長

でも、ここは非常にADIに関係するところですよ。

○ 福井専門委員

今日でないとだめですか。

○ 上路座長

できるだけ ADI を決定しておきたいところがありまして、すみません。

○ 福井専門委員

妊娠期間は、どなたかすぐ調べられると思うんです。

○ 佐藤課長補佐

戻れば、すぐに調べられます。

○ 上路座長

いっぱい問題点がありますけれども、ADI を決められるか、決められないかという判断はここで終わらせて、決められないんだったら、少し時間を置いて申請者に聞くということがあるんですが、このところだけになりますと、できるだけ決めておきたいというのが、お正月に向けて、やはりすっきりしておきたいものですから、すみません。

では、小泉先生から御判断いただいたところは、今、もう少し御意見をいただくということにして、それ以外に、そこまでの中で御意見がありますでしょうか。

先ほど、15 ページに、参考データとして小泉先生の方から御指摘がありまして、製剤を用いた眼刺激性試験のところ、確かに製剤ということわりが書いてあるんだけど、そのことが明確にわかった方が、この文章だけ読むと、中等度の刺激性が認められたというのが、いかにもこの農薬の刺激性のように見えるので、製剤の影響ということを明確に入れた方がいいのではないかという御指摘がありました。そういう判断でよろしいんですね。

ということで、ここは参考データですけれども「製剤による影響」という言葉を入れてくださいということで、いいですか。

○ 高橋評価専門官

はい。ただ、ちょっと原体の皮膚でも、軽度の刺激があるという結果がありますので、確実にこの中等度の刺激がどちら由来か、ややわからないところがあるんですが、前の評価書で、こういうふうにグリホサートで製剤を引用したものについては、製剤の組成を下に有機溶媒とかが何%という形で脚注を入れましたので、それを入れたらいいかと思えます。

○ 上路座長

そうしてください。お願いします。

それでは、先ほどのところが残っていますけれども、一応、回答がいただけるということとを前提にしまして、25 ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」のところを御説明ください。

今のところ、すぐ回答していただけますか。

○ 根目沢技術参与

はい。本とか資料によってちょっと違うんですけども、大体 29~35 日ということでした。

○ 福井専門委員

これは 29 日が末期と考えていいわけですね。

○ 根目沢技術参与

はい。

○ 上路座長

そうすると、このデータの中では有意性ありとするのかどうかですね。このデータの中では、有意性ありとは読んでいないんです。

○ 小泉委員長

いわゆる体重増加抑制が 50 ppm 以下群に比べて 100 g ぐらい少ないということはどう見るかということではないかなと思います。

○ 福井専門委員

御指摘のとおりだと思うんですけども、これは有意差がないですので、結論としては、先ほどの結論でよろしいのではないかと思います。

○ 上路座長

200 mg/kg 体重/日で有意差がないと解釈する。50 mg/kg 体重/日ではないということですね。200 mg/kg 体重/日もないとなってしまいますね。

○ 福井専門委員

確かに減っていますけれどもね。

○ 上路座長

いずれにしても、もしそういうことになれば、この文章自体を書き直していただかなくてははいけませんね。小泉先生、よろしいですか。そういう判断を。

○ 小泉委員長

それはここの専門委員の御判断でいいかと思います。ただ、妊娠末期まで置いていないということは、ちょっと疑問に思います。35 日とすれば、あと 5 日というのは、ウサギの末期にしたら、非常に急激に大きくなる時かなと思うんです。

○ 上路座長

ここままで試験が終わっているわけですね。

○ 福井専門委員

先ほど、出産は何日とおっしゃられましたか。

○ 根目沢技術参与

29～35日です。

○ 福井専門委員

29～35日ですか。

○ 根目沢技術参与

それと、別の本によると、また30～32日程度だったりするので、若干その期間は違うのと、あと繁殖試験の経験者に確認しましたところ、29日という帝王切開の日というのは、ほぼ生まれる直前の日にちで開けるようにされているということでした。

○ 小泉委員長

わかりました。専門家の皆さんの御判断にお任せします。

○ 上路座長

では、福井先生の御判断ということで、よろしいですね。福井先生の今までの統計的有意差はなかったということで、その200 mg/kg 体重/日は採らないということですね。

○ 福井専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、行ったり来たりですみません。25ページの「Ⅲ．食品健康影響評価」のところをお願いします。

○ 高橋評価専門官

2行目から、まず、動物体内運命試験の結果がまとめてございます。吸収率としまして、30%前後ということでございました。

主要排泄経路は糞中で、未変化のグリホサートと微量の代謝物Bというものが求められております。胆汁中排泄の寄与は、低いと考えられました。

植物体内運命試験につきましては、いずれも親化合物、代謝物Bは検出されなかったという結果でございます。

10ページの方で植物体内運命試験につきまして「ごくわずか」というのを削除いただいて、具体的な数字を記載する形で修文いただきましたので、ここは具体的な数字を記載するか、もしくは「ほとんど取り込まれなかった」というように「ごくわずか」という言葉を本文に合わせて少し修文した方がいいのかなと考えております。

作残試験は、いずれも定量限界未満でございました。

グリホサートによる影響は、主に消化管（軟便、下痢等）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

食品中の暴露評価対象物質をグリホサートと設定したということでございます。

ADI としましては、先ほど御結論いただきましたウサギの発生毒性試験の無毒性量 200 mg/kg 体重/日を根拠としまして、安全係数 100 で除した 2 mg/kg 体重/日を ADI と設定したと修文させていただきます。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

相磯先生から、暴露評価物質に関するコメントが入っていました。これは多分、代謝物 B というものが、今日後から検討します畜産物の方のデータ評価と一緒にしているのではないかと思うんですが、いかがでしょうか。そこから出てきたコメントではないかと思えます。

○ 相磯専門委員

そうなのですが、事務局からいただきました 1997 年の JMPR の評価書には、代謝物 B が動物体内でわずかにできるという記載がありまして、その量は微量なのですが、それによってこれを暴露評価物質に指定していました。

今回、このグリホサート B につきまして、代謝物 B について記載をずっと見ていまして、ここに書いてありますように、植物のイネとキャベツの葉では検出されないという記載しかないということで、これについては、暴露評価物質に入れる必要はないのかなと考えていました。

以上のところです。

○ 上路座長

ありがとうございました。

一番初めに事務局から御説明がありましたように、申請された 5 種類のグリホサートを全部まとめて、それで評価書を最後にまとめていく。そのときに、場合によっては、遺伝子組換え体の場合には、別の代謝物ができてくるものもあるし、この代謝物 B が特異的に出てくる場合もあると。そういうときに、評価書ごとに、今回はグリホサート⑤という剤について評価するので、そこについては、この剤に関しては、暴露評価対象物質にする必要はないと私も思います。

あと、全体に関しまして、25、26 ページの健康影響評価の中で書き方がおかしい、直した方がいいという御指摘がありましたらお願いします。

平塚先生、廣瀬先生は、何かコメントございませんでしょうか。

○ 廣瀬委員

特にありません。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

では、今、検討させていただきまして ADI というのは、ウサギの無毒性量 200 mg/kg 体重/日を採用していただきまして、2.0 mg/kg 体重/日という値で幹事会の方に出したいと思います。

以上でございます。どうもありがとうございました。時間がかかってしまって、すみません。

続きまして、もう一つ、畜産物の方のデータについて御審議いただきたいと思います。

それでは、説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

それでは、資料 4 という薄いものでございます。表紙のところに書かせていただきましたのは、先ほど上路先生からも御説明いただきましたとおり、餌中の残留基準設定の要請も受けておりまして、その関係で出てきた資料でございます。今回、グリホサートそれぞれの原体所有者ごとに評価書をまとめております関係から、ここで使用された原体がどの原体かわからなかったこともあり、どこにもくっ付けることができなくて、イレギュラーな形で提案させていただいております。また最終的に幹事会の方は、①～⑤のグリホサート原体そのものをとりまとめ、更に何らかこちらの盛り込み方もまた検討させていただいてまとめたいと思います。

そうしましたら、中身の方でございますが、めくっていただいて 2 ページ、まず上路先生の方から、事務局の御説明も不十分だった関係から、今回の評価の道筋についてのコメントをいただいております。

代謝物 B に関する毒性データがないでしょうかというコメントに対応させていただきまして、数日前だったかと思いますが、JMPR の評価書に記載されております代謝物 B の関係の資料をお送りさせていただきました。

別途、遺伝子組換え作物でこの代謝物 B が特異的に出てくる原体を持っている会社、グリホサート①になるんですが、そちらでは B のデータも併せて評価いただいている状況で

ございます。

中身でございます。まずヤギの動物体内運命試験でございますが、餌中の 200 ppm 相当の量を強制経口投与しております。5 日間、それから 3 日間という投与期間を取って実験されております。放射能の量が投与放射能であるかがわからない記載があるんですけども、90%が排泄物中等から回収されております。大部分は糞中に排泄され、乳汁組織中にはいずれも 0.05% TAR 未満でございました。組織の方は、腎臓に比較的高く分布してございました。

ヤギ B の結果、こちらは 5 日間投与したのですが、こちらも 3 日間投与のものと類似した結果でございます。

3 ページの表 1 は、乳汁中放射能濃度を回収期間（時間）に応じた形で数値を記載しております。

尿糞中のものから残留放射能がまた検討されております。脂肪、筋肉、乳汁中の放射能はわずかなため分析できなかったということで、代謝物と同定されておられません。いずれにしても、主要成分は親化合物であったという結果で、90%以上がそれぞれ組織、尿糞中から検出されたという結果でございました。

13 行目からグリホサートと代謝物 B を混餌した形で投与したものでは、これも内訳がわからないんですが、肝臓で 65%、腎中で 91%がグリホサート及び B であったという結果でございました。

組織及び乳汁中で同定されたのは、グリホサートのみという結果でございました。

続きまして、ニワトリの動物体内運命試験でございます。こちらも餌中濃度 200 ppm 相当のものを 7 日間ないしは 5 日間で投与しております。卵白中の放射能は、5 回目投与後に定常状態に達しておりますが、卵黄中の放射能は期間を通じて増加して、終了時には 0.48 $\mu\text{g/g}$ という結果でございました。

組織には、肝臓、皮膚、脂肪等に放射能が認められました。

5 日間の投与では、初回投与の 1 時間後に C_{max} に達したという結果でございます。

組織、卵白、卵黄等から認められた成分としましては、グリホサートであったという結果でございます。

同じく、グリホサートと B を混ぜて投与した試験では、74%ないしは 53%がグリホサート及び B という結果でございました。

21 行目から残留試験になります。まず国内で実施された試験でございますが、こちらはグリホサートを投与して、グリホサートを分析対象とした結果でございます。4 週間の混

餌投与後、それぞれの群で肝臓、卵黄等に、こちらに示したような値が認められておりますが、それ以外の組織等では検出限界未満という結果でございました。

乳汁では $0.02 \mu\text{g/g}$ 未満という結果でございます。

31 行目から海外で実施された畜産物残留試験でございますが、こちらはウシ、ブタ、ニワトリを用いまして、グリホサートと代謝物 B を 9:1 の混合物としまして、28 日間混餌投与しております。

結果は 5 ページの方になりますが、グリホサート及び B の最高値は、ブタの腎臓が最高値をそれぞれ示しておりまして、グリホサートが 9.1、代謝物 B が $0.97 \mu\text{g/g}$ という結果でございました。

そのほかの組織としまして、肝臓、卵、筋肉等で、以下のような結果となっております。ここに出てきた組織以外は、定量限界未満という結果でございました。

乳汁につきましても、定量限界未満という結果でございました。

以上でございます。

○ 上路座長

平塚先生、コメントをお願いします。

○ 平塚専門委員

先ほどの最初のグリホサート⑤のところのラットでの代謝、吸収・排泄、薬物動態の結果がベースに、やはり動物が変わっても基本的には同じような傾向があると思いました。また、臓器分布につきましても腎臓が高いということで、畜産動物ということなのか詳細はわかりませんが、骨までは調べてないのかもしれませんが、可食部というんでしょうか、そういったところが対象になっているのかどうか、ちょっと詳細はわかりませんが、ラットで認められた分布とよく似ているところかなということですか。

それから、グリホサートそのもの自身の代謝を、ヤギ、ニワトリ、ウシ、ブタ、やはり原体、グリホサートそのものは代謝を非常に受けにくいものであるということと、それから、事務局の方から投与放射能は不明なのですが、したがって排泄物のほとんどがグリホサートそのもので代謝物 B と呼ばれるものにつきましても、生成されてもごくわずかであったり、あるいはそのもの自身が同定されていないほど微量であると考えられると思いません。

4 ページのニワトリのところでの卵白と卵黄中の放射能濃度推移に関してですが、卵白よりも卵黄の方が放射能の蓄積量が多い傾向があるようです。

それから、グリホサートと代謝物 B の混餌の海外における残留試験、4 ページの 32 行目

からの結果を見る限りでは、腎臓においての残留量はほぼ最初の投与量比に近いものですが、肝臓においては代謝物 B とグリホサートの残留比が、極めて接近している。また、卵においては、やはりグリホサートの方が量的には多い傾向である。これは今までの結果とよく似ていると思います。

総じてグリホサートそのものは、非常に代謝を受けにくい。そして代謝物 B につきましても、検出はされているのですが同定がされてないということで、恐らく代謝物 B の構造を持ったものであろうということは間違いないと思うんですが、きちっと同定されてないというところで、本当にそうなのかどうかということは確定的なものではないと思いました。

簡単ですけども、以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。農水省に対し、どういう形でこれを回答しなければいけないかということになると思うんですけども、先ほどお話ししましたように、今回の評価書の中で動物体内運命試験あるいは畜産物の残留試験の中で、親化合物がどの程度残って、あるいは代謝物がどの程度生成して、その代謝物に着目すべきなのかどうかというところがわかるような回答が出ればいいのかなど思っているんですけども、それでいいわけですね。まずそこが第一段階で、もし代謝物も量的にすごくたくさんあれば、その次の段階として、全体の幹事会の中で出てきている分解物 B1 の毒性評価と合わせて回答するというところでよろしいんですね。どういう形で答えを出したらいいかわからないものですから、そういう考え方でよろしいのでしょうか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 上路座長

そうしますと全体として、今、平塚先生から御説明いただきましたけれども、動物体内運命試験で残っているけれども親がメインであると。代謝物に関してはほとんどない、ないと言ったらおかしいけれども、同定し切れてない、微量であるということ。

あと畜産物の残留試験の解釈ですが、混合で加えて見えていますから、このときに親から子どもに行ったものが残留しているのか、あるいは一番初めに子どもに代謝物を食べさせて、それが残っているのかは判定できませんね。結局、何を暴露評価対象物質にするのかというときに、親に食べさせたときにどれくらいできて、それが残留するかということが問題なのであって、そういう観点ではこの試験の結果は読めないと思うんですけども、

いかがでしょうか。

○ 平塚専門委員

そうですね。まずは B そのものがきちっと定量されてないということです、一つそれが読めません。もう一つ、混合で食べさせた場合の混合という意味がよくわからないんですが、それぞれ単独で調べるべきものだと思うので、混合でやられたときに今、先生がおっしゃられたグリホサートからできた代謝物 B がどれだけ残っているのかがはっきりわかっていない以上はわからないですし、それが両者ともに混餌で食べさせられた場合の代謝というのが、お互いに影響がないのかどうかということは全くわかりませんので、正確な値は出ないと思います。

○ 上路座長

田村先生の御判断はいかがでしょうか。

○ 田村専門委員

なかなか難しいですね。ただ混餌の場合だと、別紙 2 を見ると、これは B と書いてありますので、B を同定しているんですね。

○ 上路座長

そうですね。だけど食べさせるときには親プラス B でやっているんですね。それがわからないんですね。

○ 田村専門委員

そうです。だから、親から B へ変換したかどうかということと、B がたまっているのかというのは、わかりづらいんですが、ただ B がたくさん残っているものもあるわけですね。例えば 7 ページのホルスタイン種の泌乳牛のところで、400 ppm、28 日間混餌投与の肝臓の最終投与後を見ると、結構 B が残っている。ということは、まだ計算していないのでわからないんですが、B がもともとどれくらい入っているか、9:1 で混ざっているので計算できるわけですが、そうすると親は消えていって B だけ残っていると、そういうことは推測がつくかもしれません。今そこまでは見ていませんので申し上げられません。

○ 上路座長

これだけではどうしても結論が出せないということになってしまいます。

結局、私が一番初めに事務局に申しあげたのは、この評価書の中で、事実だけ書いてきて、最後のまとめのようなものが書いてないので、毒性とか何とかは別にして、動物体内運命試験あるいは残留試験でグリホサート及び B の生成量あるいは残留量はこうであったということを行か書いていただければ、それでいいと思うんですけども、この評価書

を完結するためには、それしかないですね。そこは付け加えてください。その程度しかないですね。あとは全体の中で検討していただくということにします。

ほかに畜産物に関しての質問、コメント等はございますでしょうか。

それでは、これはこれで終わりにしたいと思います。

次のところを事務局の方でお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料5をお願いいたします。評価部会が4つありますが、横断的な事項については、それぞれの部会から幹事会の方に審議をお願いされている案件が幾つかございます。幹事会が先日開かれまして、結論が出たものについて簡単に御報告いたします。

まず最初に1の(1)ですが、要約部分にも暴露評価対象物質の記載をしてはどうかという意見が、この部会から出ておりますが、暴露評価対象物質WGで審議してはどうかという意見が出されております。

2の(1)の①、動物体内運命試験におきましてAUC、また消失速度に関する情報が農薬抄録等があれば、それも評価書(案)に書くということで決まっております。

(2)の①、血液中放射能濃度推移というタイトルでしたが、本日御議論いただきました評価書(案)にございますように、薬物動学的パラメータということで名前を変更することになっております。

(3)の①、有意差がない所見の評価書の書き方ですが、幹事会で2回にわたって議論をいただきまして、最後の3行ですけれども、有意差がある毒性所見を記載することが原則ということです。有意差がない所見については、評価部会で毒性と判断した場合には表中に記載することになっております。

簡単ですが、以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、この前の幹事会で出ましたことに関して、何か御質問等はございますでしょうか。平塚先生、動物体内運命試験の書き方がこうなったということは、前回も御説明がありましたけれども。

○ 平塚専門委員

やはりきちっとデータが出ているので、薬物動学的パラメータという意味では必須のものだと思いますので、よろしいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それともう一つ、その上の、いわゆる暴露評価対象物質について要約にまとめた方がいいのではないかというのは、今、暴露評価対象物質 WG の中で評価書の書き方も含めて検討していますので、そこで今後検討していくということです。

もう一つ、有意差というところに関しては、一番最後の 3 行に書いてあるとおり、大分いろいろな御意見がありましたけれども、やはりこの 3 行に書いてあるところで決まったということでございます。

何か御質問等がありますでしょうか。よろしいでしょうか。それでは、ここはこれで終わります。

その次をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

上路先生、すみません。資料 5-2 につきましては、いかがいたしましょうか。

○ 上路座長

これは、知っている先生も知らない先生も半分半分くらいですので、幹事会で今の方針として考えておりますので、御説明いただくと今後の審議に役立つのではないかと思いますので、御説明だけ簡単にしてください。

○ 高橋評価専門官

それでは、これは現在の考え方をまとめたもので、若干、上路先生が御説明のときに、もうちょっと検討を要する事項があるということで御説明いただいたものです。

まず暴露評価対象物質は、主に代謝物を入れるか入れないかという話になるかと思うんですけれども、その際に関係する資料としまして、1 に掲げたような体内運命試験、残留試験、急毒、遺伝毒性試験等ということでございます。

2 で植物または動物の暴露量について、どういう考え方をするかということをもとめております。

(1) では、まず動物体内運命試験で 10% を超えているもの、かつ、作物残留試験でも相当量検出されるものを対象とする。通常、ヒトの暴露を考えておりますので、可食部を対象とするけれども、飼料にするようなものについては、稲わら等も考慮するというところでございます。

(2) では、畜産物の動物体内運命試験というか、畜産物の残留を意識したものでございますが、説明についても動物体内運命試験で 10% を超えて検出されるものを対象としていく方針でございます。その際には、乳汁、卵、筋肉等、食用とする部位を中心に考えるということでございます。

(3) では、ラットで検出される代謝物については、毒性試験において親化合物全体として評価されるので、暴露評価対象物質としないと書いてはいるんですが、ここはやや検討を要する事項ということで、上路先生の方からも御説明をいただきました。

3で選定する代謝物の毒性について、どう考えるかということでございます。基本的に出てくるデータ、急毒、遺伝毒性試験ということもありまして、そういったものに基づき評価するが、ほかに代謝物に関して利用可能な試験は、すべて利用する方針でございます。

それから、親化合物と比べて毒性が同等以上と判断された場合に、暴露評価対象物質として選定、候補となってくるわけですが、親化合物の毒性が非常に低い場合の選定は慎重に行う必要があるという記載をしております。

4で食品健康影響評価への具体的な記載方法でございますが、こちらはいろいろ農産物、畜産物、魚介類で、若干認められる主要代謝物が違うということで、書き分けた事例を①～④をお示しして、こういったような書き分けを必要に応じてしていくということでお示しいたしました。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。これは今やっている考え方でございまして、これをまとめるに当たりいろいろ御検討いただきましたけれども、まだまだクエスチョンのところがございます。そういう意味では、これがパーフェクトではないと思いますし、最終的にはガイドラインを策定するというところでございます。

一番お願いしたいのは動物体内運命試験のところ、新たに畜産動物の代謝物の視点が入りましたので、もしかすると平塚先生に検討に参加していただくことをお願いするかもしれないので、よろしくお願いたします。

何かほかに、よろしいでしょうか。

それでは、事務局の方からお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、今後の会議の日程です。本部会につきましては、次回は1月21日金曜日の午後の開催を予定しております。幹事会につきましては、2月1日火曜日の午後に予定しております。農薬専門調査会の会議につきましては、今年は今日で最後ということですので、どうもありがとうございました。

○ 上路座長

最後のお願いでございますけれども、ADIを一応決めさせていただきましたけれども、

申請者の方にいろいろな要求を出していますので、それについては回答をいただきまして、先生方に見ていただきたいというお願いをしたいと思います。

それでは、今年もお世話になりました。どうもありがとうございました。