

# 食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第四部会 第23回会合議事録

1. 日時 平成24年12月20日（木） 14：00～15：47

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③）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、長野副座長、川口専門委員、玉井専門委員、根本専門委員、  
森田専門委員、山手専門委員

(専門参考人)

中塚専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員、三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、磯部課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山評価専門官、  
進藤技術参与、工藤係長、南係長

## 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 論点整理ペーパー（非公表）
- 資料4 評価部会から幹部会に検討を依頼された案件について
- 資料5 「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食  
品安全委員会決定）」に係る確認書について

## 6. 議事内容

### ○ 堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただいまから第23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、評価第四部会の専門委員の先生7名に御出席をいただいております。

それから、私のほうから以前、メールでお知らせをいたしましたけれども、従来、本部会は生殖発生毒性の先生は代田先生お一人ということで、ずいぶん御負担をおかけしていたのですが、本日から専門参考人という形で中塚敏夫先生に加わっていただくことになりましたので、御紹介いたします。

○ 中塚専門参考人

JST の中塚と申します。出身は、三森先生と同じで、大阪府大の解剖です。卒業以来、ずっと解剖形態発生というのをやっています、JST に入る前は、外資系の製薬企業で医薬品の安全性評価を担当していました。ですので、農薬というのは初めてですので、よろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

食品安全委員会からは 3 名の委員が御出席でございます。

それでは、以後の進行を、西川先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬グリホサート③の食品健康影響評価についてです。

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。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 が農薬専門調査会での審議状況一覧。資料 2 はグリホサート③評価書（案）たたき台。この③というのは、グリホサートの評価書、現在①から⑤まで存在しております、この剤は 3 本目の評価書ということでございます。詳細につきましては、時間がかかりますので申し上げますが、原体が幾つか違うもので抄録が提出されているということでございます。資料 3 は、振り分けの際に用いました論点整理ペーパーでございます。今申し上げたような経緯は、若干ですが、資料 3 のほうに記載させていただいております。それから、資料 4 でございますが、こちらは評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について、これは 11 月の幹事会で御審議をいただいた内容で、植物の書き方の部分でございます。この内容につきましては、既に與語先生に御覧いただいておりますので、本日、説明は省略させていただければと思っております。事務局も評価書作成の際に留意をしておりますので、もし先生方に御覧いただきまして、何か御懸念等ございましたら、いつでも事務局にお尋ねをいただければと思っております。それから、資料 5 でございますが、本日、中塚先生に初めて来ていただきましたので、利益相反の確認書を添付させていただいております。内容につきましては、後ほど御説明申し上げます。

本日の配布資料は以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお申しつけ

ください。

○ 西川座長

よろしいでしょうか。

続きまして、事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき必要となる、専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します先生方の調査審議等への参加に関する事項について、御報告申し上げます。

本日の議事につきまして、先生方から御提出いただきました確認書、それから、私が資料確認の際に申し上げましたように中塚先生の確認書を資料 5 として添付させていただいておりますが、こちらをあわせて確認させていただきましたが、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定に規定する、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生はいらっしゃいません。

なお、ほかの先生の確認書につきましては、既にホームページ上に公開されております。中塚先生の確認書につきましても、本日の資料としてホームページに公開させていただく予定でございます。

事務局からは以上でございます。

○ 西川座長

提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

相違なしと判断いたします。

それでは、農薬グリホサート③の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 横山評価専門官

資料 2 をお願いいたします。まず、経緯について説明させていただきます。

経緯につきましては、資料 2 にも記載がございますが、飼料中の残留基準値設定の要請がなされているものです。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されているものです。

本剤につきましては、2010 年 11 月に評価第四部会で審議いただきまして、追加資料要求が出されて、今回、その回答が提出されましたので、引き続き審議をお願いするものでございます。

それでは、一度御審議いただいたものの要求事項についての確認をいただくということで、その要求事項の内容についてと、あとそのほか審議済みのところにつきましても、修正の御意見をいただいたところなど、説明させていただきたいと思います。

まず、10 ページになります。動物体内運命試験で、血中濃度推移についてです。こちらは審議済みの部分ですけれども、表 1 の  $T_{1/2}$  の  $\beta$  相の単位が、時間よりも日のほうが適

切ではないかという御意見をいただきまして、修正させていただいております。

続きまして、11 ページになりますが、4 行目、吸収率の数値ですけれども、根本先生から御指摘いただきまして、修正させていただきました。

続きまして、分布の試験の本文中 14 行目、消失が急速かわかりやすいようにということで、24 時間を御追記いただきました。

その 11 ページの 19 行目からの箱の中ですけれども、追加資料要求事項がございまして、消化管なのですけれども、12 ページの表 2 を御覧いただきますと、小腸ですとか胃などで放射能の残留が非常に高い値となっております、この消化管ですけれども、内容物を含んだものかどうか確認をしたものでございます。これについての回答は、裏づける明確な記録がないという回答と、含まないというふうに回答がありました。これにつきまして、玉井先生から、こちらの両方の回答を御覧いただく限り、除去している可能性が高いように考えられるということと、あと実際、放射エネルギーが本当は高いのに低いと、問題を小さく見積もっているわけではないので、現状のままだもよいのではないかという御意見をいただいているところでございます。

動物体内運命試験につきましては、要求事項などについての説明は以上になります。

引き続き植物体内運命、要求事項につきましては 16 ページになります。15 行目に網掛けさせていただいていますが、こちらの 0.0874 という数字が、抄録の本文中と表中で数字が異なるということで、その理由を確認いたしました。一つは、全量燃焼して測定した値がこの 0.0874 で、ほかに 0.0875 という数字があったのですが、それは合算時の数値の丸め方により差が生じたものということで説明がございまして、評価書の記載といたしましては、全量燃焼して得られた値ということで、0.0874 を記載させていただいております。與語先生からは、了解という御意見をいただいております。

次に、土壌中運命ですけれども、好氣的湛水土壌中運命試験、17 ページになりますが、こちらについての要求事項がありまして、滅菌土壌で CO<sub>2</sub> の数値について要求事項がありました。14 日までの数字に比べて、30 日後までの数字が小さかったので、なぜかというものです。回答は、各容器間の誤差という回答です。実際の数字なのですが、14 日後が 2.5% TAR、30 日後が 2% TAR と、いずれにしてもわずかな値となっております、誤差ということかと考えられます。與語先生から了解の御意見をいただいております。

続きまして、19 ページをお願いいたします。土壌吸着試験につきましては、試験条件についての要求事項です。土壌によって、土壌と水の比が大きく異なる条件で試験が実施されておりまして、この理由なのですけれども、ガイドラインで土壌の吸着性に差があるときには、それに合わせて、その土壌と水の比を変えて試験をするというような方法になっていて、そのため異なったものだという説明がありまして、與語先生から了解の御意見をいただいております。

また、20 ページのボックスのところになりますけれども、19 ページの水中運命試験の (1) の加水分解試験①と (2) の②ですが、前回御審議いただいた際には合わせた形で

記載していたのですけれども、試験が異なるということで、まとめて記載することは適切ではないのではないかと御意見をいただいております。今回、(1)と(2)に分けて記載させていただきました。あわせて、19ページの土壌吸着試験の①と②、(5)と(6)の試験も、1つの項目として記載していましたが、別の試験でしたので、こちらも別々に記載させていただきました。

続きまして、21ページになります。土壌残留試験の推定半減期の算出方法について確認しました。こちらは、2つの抄録で異なる数字がございまして、どのように評価書の数字をまとめたらよいか検討するために確認したものです。22ページの表7のまとめ方ですね。こちらの検討のために確認したものです。回答としましては、いずれも一次反応式で減衰が起こると仮定した形で計算が行われているというような回答がございました。與語先生から御意見をいただいております。グリホサートの親化合物単独の推定半減期と、グリホサートと分解物Bを合わせた形での推定半減期、両方算出しているものについて記載すると、統一感が出るのではないかとということと、あと、表はできるだけシンプルにしたほうがよいのではないかとということで、今回、いろいろある数字を全部併記するのではなくて、親化合物と親化合物プラス分解物で計算しているほうの抄録の数字を記載させていただきました。

表7は、修正後の数字が記載されております。

続きまして、22ページの7行目からの作物残留試験ですけれども、最大残留値がダイズの乾燥子実の0.33 mg/kgという数字になっておりますが、これについての要求事項です。

おめくりいただきまして、23ページになりますが、このダイズの試験ですけれども、複数のほ場で試験が実施されているのですが、この0.33という数字と、ほかのほ場では定量限界未満という数字も出ておまして、この一試験場で残留値が特に高い理由を確認するために要求事項が出されました。試験条件など、細かいものが提出されまして、與語先生に御確認いただきましたが、その理由については明確にできなかったというものです。與語先生からコメントをいただいております。今回はこの対応で結構ですというような御意見をいただいているところでございます。御意見については、この23ページの1行目からのボックスの中に記載させていただいております。

説明は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

動物体内及び植物体内運命試験について、記載整理等の説明をいただきました。

動物体内について、何か補足等ございましたらお願いいたします。よろしいですか。

植物体内については、與語先生のほうから、すべて了解という回答を得ておりますので、特に修正の御意見がなければ、お認めいただいたということにさせていただきます。

○ 森田専門委員

1 点、この評価書ではないのですけれども、16 ページのキャベツに関するところの、TAC の農薬抄録の 182 ページというところの想定分解経路があるのですけれども、その構造式が間違っているようなので、どう対応したらいいかは事務局のほうにお任せしますので。

○ 堀部課長補佐

182 の図 1 の。

○ 森田専門委員

図 1 のグリホサートの O のダブルボンドのところと、あとリンのところ。

○ 堀部課長補佐

これは、幹事会でも御決定いただいているところではございますが、専門調査会というのは、抄録の修正を求めるべき場所ではないということですので、申請者にこのような御意見をいただいていますよということをお伝えさせていただきます。特段それ以上の要求ということではなく。

○ 森田専門委員

それで結構です。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 西川座長

ありがとうございました。

それでは、続いて毒性のほうにいきますけれども、急性毒性から亜急性毒性試験については既に審議済みで、特段の修正意見等出ておりませんので、慢性毒性に入るのですが、この慢性毒性が一番低い無毒性量となる可能性もありますので、そのことを考えますと、先に発生毒性試験のほうを審議したいと思います。

それでは、生殖発生毒性試験について、説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

生殖発生毒性につきましては、評価書案の 36 ページからになります。

まず、2 世代繁殖試験ですが、こちらは審議済みの試験になりますが、内容といたしましては、結論は 37 ページになりますが、繁殖能に対する影響は認められなかったという結論をいただいております。

続きまして、37 ページの 16 行目からになりますが、ラットの発生毒性試験で、こちらでも審議済みですが、結論といたしましては、催奇形性は認められなかったというふうに、御結論いただいております。

37 ページの 26 行目からのウサギの発生毒性試験ですが、こちら、要求事項がございまして、用量設定試験の 500 mg/kg 体重/日投与群で死亡動物が認められていまして、こちらの毒性所見を確認するというものがございました。回答といたしましては、毒性所見自体は明らかにならなかったという回答でしたが、こちらの死亡例を含めて、用量設定試験

の用量に基づき、この本試験の最高用量 350 というのを決めて試験が実施されたという説明がされております。代田先生は御欠席でいらっしゃいますけれども、回答案を確認していただいたということと、本試験は何らかの毒性を示す用量を用いて試験が実施されて、本試験自体、何らかの毒性を示す用量ではなかったけれども、高用量は最小毒性量に近似しているという回答が得られていて、こちらを了承するという旨の御意見をいただいております。

あと、中塚先生から、38 ページの 4 行目から、本文中の記載ですけれども、用量設定試験の用量がきちんとわかるような形で説明になるようにということで、御修文いただいております。修正させていただいております。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございました。

中塚先生、補足説明がありましたらお願いいたします。

○ 中塚専門参考人

ちょっと僕、こういう農薬の評価書に予備実験の成績をどこまで入れるかというのがわからなくて、代田先生と個別に相談させていただいたのですけれども、要するに普通は何か予備実験というのは Non-GLP ですので書かないということらしいのですよね。僕、ちょっと知らなくて。ただ、この「なお」以下の二重線の部分は、前から代田先生が入れられたので、そうであればもう少し予備実験のデータを、500 mg の妥当性をわかりやすくするためには、どれだけ使って、どれだけで死亡が出たかというのはどうかなと思って書いたのです。

代田先生のほうからは、そこまで書くか、あるいは 500 mg での死亡があったことだけにするかという、それは御議論、御討議の対象になるかなというのをメールでもらっています。

○ 西川座長

そうですか。既に代田先生にもコメントを御覧いただいて、このままでもいいという御意見だったということですか。

○ 中塚専門参考人

ええ。ちょっと僕、一般毒性のほうとかの比較というのですか、どう違うかというのをよく見ていなかったもので、一般毒性のほうでは、確かに余り書いていないですし、ラットのほうも全然、予備実験の成績については書いていないのですよね。それでここまで書いていかどうかというのがちょっと、僕は書いたほうがいいかなと思うのですけれども、代田先生はどちらかという、余り書かなくてもいいかなという。

○ 西川座長

こういう場合は前例に従いたいと思うのですけれども、これまで予備試験の用量を書いたことというのはあったのですか。

○ 堀部課長補佐

一般的には余り書かないできております。ただ、ここからは先生方の御意見を賜りたいと思うのですが、代田先生からのコメントにもございますように、この本試験の用量の妥当性ということが論点になったのだとするならば、あえて書いていただくというのも一つの手かなと。そこはもう先生方の御判断で、一般的に用量設定の妥当性が問題にならないようなときには、余り用量設定試験のドーズというのを書かないというのは、御説明できるのですが、この場合にある程度書いておいたほうが良いという御意見があるようであれば、それはケース・バイ・ケースの範囲に入ってくると思いますので、そこは御議論いただければ、どちらでも問題ないかと思っております。

○ 西川座長

そうしますと、中塚先生の御意見を尊重してということになると思うのですが、よろしいですか。ほかの毒性を御担当の方々、よろしいですね。

そうしたら、中塚先生の御提案どおりの記載としたいと思います。どうもありがとうございました。

あと、遺伝毒性については既に審議済みで、特に森田先生、追加はないですね。

○ 森田専門委員

はい。特にありません。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、残っている慢性毒性、発がん性試験についての審議をしたいと思います。説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

慢性毒性試験です。イヌの試験なのですけれども、審議済みではありますが、無毒性量、下痢と血便ということでした、抄録の記載では、もう一つ上の用量が影響とされていることもございまして、念のためこれを無毒性量とするということについて御確認いただきたいと考えまして、事務局よりというのを入れさせていただいております。雌雄で下痢が 100 mg/kg 以上で認められておりまして、一例では血便が見られたというような記載が抄録にございました。こちらにつきまして、長野先生と川口先生から、影響と考えるということで御意見をいただいているところでございます。

続きまして、30 ページのラットの併合試験になります。おめくりいただきまして、糸球体硬化についてですが、32 ページの表 19 を御覧いただきますと、今、見え消しになっておりますが、雌の 4,000 ppm 以上の最終屠殺群で、糸球体硬化が統計学的に有意に増加しておりまして、こちらについての要求事項です。回答といたしまして、ブロックのほうを薄切して PAS 染色をして、各検査時期、各群動物の 10 例の右の腎臓、こちらで再検査して、グレード分けしたという結果が出ております。評価書のこのボックスの中には、全動物の数字だけ示させていただいておりますが、具体的には、こちらの提出されてお

ますこの薄いプラスチックファイルの回答書ですね。

○ 堀部課長補佐

お手元に、グリホサートの食品健康影響評価に係る追加資料ということで、TAC 普及会の資料が水色のファイルであると思います。

○ 横山評価専門官

すみません、ちょっと見にくいのですが、要求事項 7 というものがありまして、こちらに各計画、79 週の計画屠殺ですとか、105 週の最終屠殺、あと 79~104 週の死亡・切迫殺の合計に分けて結果が示されておりまして、各グレード分けした後の数字について有意差検定をすると、有意差がつかないというような結果が出されております。

もとの情報は、TAC のほうを御覧いただきますと、黄色いプラスチックの抄録ですが、こちらの 87 ページの表 1、非腫瘍性病変ですね。こちらにもとのグレード分けしないときのデータがございまして、こちらでは、全動物を足しますと 64 匹になりまして、最終屠殺群の雌、こちらで 4,000 ppm 以上で有意差がついているという結果です。こちら、両方御覧いただきながら、御確認いただければと思います。

申請者の回答といたしましては、有意差がつかず、検体投与の影響ではないという回答となっております。また、タンパク円柱または塩基性尿細管を主体とした慢性腎症の強さの程度につきましても、5 段階に分類して検定がなされまして、こちらにつきましても、先ほどの水色のほうの回答に詳しい情報がございまして、統計学的に有意差がないことから、慢性腎症は被験物質による影響ではないというふうな回答が出ております。

また、要求事項で、慢性腎症の発生機序につきまして、免疫介在性というふうな考察する記述が抄録にございまして、これについて確認がなされました。これが要求事項 7 の②というものですけれども、評価書案ですと 32 ページのボックスの中ほどに要約をまとめさせていただいておりますが、いろいろ説明がなされておりますけれども、結果的に抄録のほうからはこの文章自体を削除したということでございます。

32 ページの評価書案に戻りますけれども、③の要求事項としまして、雌で発生頻度が高い理由を聞いているのですけれども、これにつきましても、PAS 染色後のこの糸球体硬化のグレード分類で、特に雌だけで変化したわけではないということで、こちらも関連がないというような回答が出ているところでございます。

④の好酸性顆粒/硝子滴との関連性について確認の要求事項がございましたが、こちらについても再検討がなされまして、その再検討の結果ですと、その程度に差異が認められなかったということで、この好酸性顆粒/硝子滴と糸球体硬化、また慢性腎症とも関連性がなかったというような回答が出てきております。

先生方からは、33 ページに御意見をいただいているところでございます。山手先生からは、御意見としましては、この回答を受け入れるというような旨の御意見をいただいております。ただし、免疫介在性については文献的な裏づけによる考察ではないという御指摘をいただいているところでございます。

長野先生からは、追加資料とオリジナルの結果に差があって、どちらの結果に信頼性があるのか判断できないという御意見をいただいているところです。仮に信頼して評価するにしても、もとの資料でこういう結果が得られているけれども、再検査の結果はこうだというように分けて評価したということの評価書にも明記したほうが良いという御意見をいただいているところです。

また、この腎臓の糸球体硬化のほかに、すみません、32 ページの表 19 にお戻りいただきまして、この試験の 4,000 ppm で、雄で体重増加抑制と、赤血球とヘマトクリットの減少、雌で赤血球数の減少が見られておりまして、この下の 500 ppm というのが、この評価書③の中で一番小さな NOAEL となりますので、念のためこちらの体重増加抑制と赤血球数、ヘマトクリットの扱いについて、あらかじめ事務局から御意見を伺わせていただきました。

データといたしましては、これも抄録を御覧いただいたほうがよろしいかと思いますが、ちょうど TAC の資料が開かれているかと思しますので、こちらの資料の 81 ページに、血液学的検査結果の数字がございます。81 ページの中ほどの表なのですけれども、最高用量では、各検査期間を通して、数字としては 90% 台、数% の変化ですけれども、有意差があるのですけれども、今、御意見をお伺いしています雄の 4,000 ppm ですけれども、雄ですと 52 週のみの変化で 97%、雌ですと 4,000 ppm は 26 週だけの変化で 96% という変化になっております。

また、体重増加抑制についてですけれども、これは 1 ページ戻って、抄録の 80 ページに情報がございまして、この上のほうの表なのですけれども、これは最終体重の数字ですので、体重増加量について記載しているわけではないのですけれども、この表の上のほうに文章がありまして、4,000 ppm 群では、雄動物の投与開始後 84~88 週に、対象群と比較して有意差を伴う体重増加量の抑制が認められたというような記載があります。84~88 週の有意な変化という説明でございまして、この点なども踏まえていただきまして、所見について御確認いただければと思います。

ラットについては以上になりまして、続きまして、評価書案に戻っていただき、34 ページ、マウスの 18 か月の発がん性試験になります。この試験では、腎細胞腺腫が 3 例、腎細胞癌が 1 例認められておりまして、前癌病変なども増えているように見られたということで、有意差のない変化、Fisher で有意差のない変化ではあったのですけれども、念のため確認の要求事項が出されました。

回答といたしまして、やはり保存してあった標本を再薄切して再検査がなされたという回答が TAC のほうから出ておりまして、この結果、腎細胞腺腫の発現率が、50,000 ppm では 3 例から 1 例、500 ppm では 0 例から 1 例になったということで、回答が来ております。癌につきましては 1 例で、変化がないという回答でした。

それと、背景データとの比較から関連性がないという考察をしております。

1 ページおめくりいただき、35 ページには、ピラーキムの抄録のほうの説明があり

まして、こちらの回答では、再検査などしておりませんで、もともと抄録にあった数字ですね、こちらについて背景データとの比較などがなされております。こちらの説明ですと、ICR マウスの背景データを調べて、試験機関自体の背景データですと発生がなかったけれども、ICR マウスの供給元施設の試験情報を文献で調べた結果、癌が発生している試験では、腺腫、管状腺腫の発生率が2~4%、管状腺癌、こちらの発生率が1.43~2.00ということで、腺腫3例ですと6%が、1例ですと2%になりますので、背景データを若干超えた数字とはなっているけれども、非常に投与量が高いところでの変化でもあるし、有意差もない変化なので、検体投与に関係した変化したではないというような考察がされているところでございます。

こちらについても先生方から御意見をいただいております、まず山手先生からは、やはり組織切片を再度作成することの再検査の扱いについて、御意見をいただいております。また、長野先生からは、背景データの範囲を超えているという御指摘と、あと組織写真を御確認いただきまして、前腫瘍性変化ですね。こちらについては、投与によって増加したということではないというような御確認をいただいているところでございます。こちらについて、扱いを御審議いただければと思います。

説明は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

3つの試験があって、まず最初にイヌの1年間の慢性毒性試験について、始めたいと思います。

この試験の無毒性量をどうするかということですが、100 mg/kg 体重/日以上で雌雄で、下痢、血便等が見られたことから、無毒性量は雌雄とも30とされています。これについて御意見がございましたら、よろしくお願いします。

長野先生からは、事務局案に同意しますと。川口先生も了解しましたということです。山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

この試験、私も前回審議のときに参加してございまして、イヌの場合は30 mgに持つていくということは了承しましたので、これで結構だと思います。

○ 西川座長

それでは、特に異論はないようですので、イヌの試験についてはこの事務局案のとおりといたします。

それから、続いて(2)のラットの併合試験について、抄録で腎臓の変化が見られていて、それについて追加資料を求めたわけですがけれども、今回、組織ブロックを再薄切して再染色した、その結果が出ていて、そのデータを見る限り、糸球体硬化にしる慢性腎症にしる、その他好酸性顆粒等にしる、投与による影響はなかったという回答が得られております。

問題は、再薄切した結果をどのように扱うかだと思うのです。しかも 3 ポイントで検索した、各群おおむね 10 匹ずつの動物を選択して作成した成績であります。そういうことについて、私の知る限りこういう前例はないと思うのですが、その是非について御意見をいただければと思います。再薄切して染色したその所見が、おおむね当初の農薬抄録に記載されていた結果とほぼ同じであれば問題ないのですけれども、結構違うのですよね。特に低い用量での腎病変の発生頻度が違っているわけで、こういうデータをどのように扱うかというのは、慎重に議論すべきことかと思っております。御意見をお願いいたします。

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

今、話がありましたように、オリジナルと回答書の間で、病理組織の結果が全く違うというデータであります。私は書類から見た場合にはどちらが正しいかわからない。あるいは両方間違っているのかもしれないというふうに思っております。そういう意味で、現状では評価できないデータというふうに思っております。

○ 西川座長

ありがとうございます。

ほかに。山手先生は、一応この回答を了承するということでしたが、何かございますか。

○ 山手専門委員

この試験の評価は、私も当初から参加していきまして、31 ページにありますように、その当時の専門委員として、この毒性試験、これを評価させていただきました。そのときに、オリジナルのデータとして、雌のほうに糸球体硬化が多いと。そこには大変疑問を感じまして、糸球体硬化というのはラットで見られる慢性腎症の一所見であるという考えに立つと、糸球体硬化だけが独立して、しかも雌だけに多いというのは解せないということで、ここに①から④ですか、ここにそのような質問をさせていただきました。

④は、尿細管の硝子滴変性とか、そういう所見なのですけれども、これも基本的には慢性腎症と関連するだろうと。そういう意味では、慢性腎症という立場に立って、糸球体硬化とこういう硝子滴尿細管の変化、これをもう一度再考察してくれということで、申請者に投げかけた経緯があります。

回答なのですけれども、確かに例数が少ないという点、ここに疑問を感じつつも、所見が慢性腎症で糸球体硬化、好酸性顆粒/硝子滴、これがそれぞれ関連するものではないという結論と、それぞれを見たときに群間で、例数は限られていましたけれども、違いはないと。そこを含めると、慢性腎症は確かに薬物の影響によって出現が早くなったり、程度がひどくなるようなことはありますけれども、そこら辺は考察としては受け入れてもいいのかなということで、この所見に関しては了解をしたというのが、私の回答です。

ただ、今、問題となっていますように、選んだ例数、それとこの病変、慢性腎症、糸球体硬化、尿細管の硝子滴変化、これを別々に考えていいものかというのは、やはりもう一度議論してもらう必要があるかなと思っております。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

検査動物をすべてではなくて、30匹ほどに限定したという、そういう理由については、番号の若いほうから選んだということのようです。したがって、そういうことであれば、それほど変な扱いはしていないと思うのですが、その病変自体の関連性について議論する前に、したがってこれは病理のピアレビューをしたというような扱いでよろしいのですか。であれば、しかるべき病理の専門家が見ないといけないことになるのですが、その辺、何か事務局、情報はありますか。

○ 堀部課長補佐

水色のファイルに書かれている以上の情報というのは入手できていないのですけれども、水色のファイルの要求事項7の1ページというところに、今回の再検査をどのようにやったかということについて、若干記載されているのは、もともとの試験実施機関が既にもう吸収されていたことから、オリジナルの機関ではなくて、試験実施当時の病理検査の責任者であった方に再検討を依頼したという事実だけなのです。なので、それ以上、ピアレビューがなされたかとか、そういうことに関しては、ちょっと情報を持ち得ない状況でございます。もう少し平たく言うと、よくわかりませんという答えにしかならないと思います。すみません。

○ 西川座長

ありがとうございます。要するに、最初に診断した人が標本を再薄切して、当初と別の診断を下したということになりますね。違いますか。

そうすると、その診断した人がどういう資格を持っておられるとか、報告書としてピアレビューの体裁をなしているかどうかとか、そのあたりは確認しないといけないと思いますけれども。

○ 堀部課長補佐

ここにいただいている回答書以上のことに関しては、事務局としてはわかりません。試験実施責任者の方がどういう方かということに関しては、その回答書にある注書き程度のことは書いてありますけれども、それ以上の情報は入手しておりません。すみません。

○ 西川座長

そういうと、やっぱり長野先生の言うように、評価が難しいのかなという気がしますね。三森先生、何か御意見はございますか。

○ 三森委員

農薬抄録の87ページを御覧いただくと、そこに今の糸球体硬化の発生頻度が載っておりますが、それを見ますと、例えば最終屠殺のところを見ていただくと、糸球体硬化は、雄で発生頻度が0、0、7、0ですね。雌のほうでは7、10、26、20ということで、4,000ppm以上で有意差がついているという診断をオリジナルパソロジストがされているわけ

です。その方が、この CRO が吸収されてなくなって、別のところに移られたけれども、その方がもう 1 回見直したということですね。

水色の TAC 普及会の、要求事項 7 の 2 ページ目のところを見ていただいて、表 1 の 105~106 週の最終屠殺のところを見ますと、雄の 0 ppm でプラスとグレーディングしたものが 9 例、次の用量が 7、5、6 ということで、先ほどの農薬抄録の 87 ページとは明らかに診断が違ってしまっているということです。どちらを信頼して良いのか、GLP 上の問題が出てくることではないかと思imasので、この最終報告書を信頼して良いのかということも問題になるのではないかと思います。その辺のところを、専門調査会で御議論いただけたらと思います。

○ 西川座長

そういうつもりでお伺いしたのですけれども、要するに、コントロールを含めた低い用量の頻度が、当初の発現頻度より増えているというような気がします。

○ 川口専門委員

ピアレビューのことでちょっと気になって、三森先生か長野先生が御存じであれば。病理のピアレビューの際は、第三者機関でピアレビューをするんじゃないかったですか。

○ 長野副座長

今回の場合は同じ人ですから、これは全くピアレビューの対象になりません。また、標本が違ったらだめです。同じ標本で、同じ土俵で診断するというのが基本です。したがって、今回のものはピアレビューに当たりません。

○ 西川座長

それで、同じ人が見て、切片が違うとはいえ、ある意味結構違った診断をしているということについて、どっちを信用したらいいかというのは非常に迷うわけで、目の前の資料を見ているだけでは、実は判断できないと思うのです。したがって、どうしたらいいか、何かいい御意見がありましたらお願いしたいと思います。

事務局では、こういう事例というのは、今まであったのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

見直したケースというのではないわけではないですが、それは先ほどおっしゃったようなきちんとしたピアレビューの場合です。全部の例数についてのピアレビューというケースで判断が覆ったケースというのがありますけれども、このような限定的なケースというのは、すみません、私は記憶にないのですが。

○ 西川座長

非常に取り扱いの難しい事例だと思うのですが。

○ 三森委員

農薬の場合には、GLP 評価をされた場合の条件として、慢性毒性、発がん性試験では、必ず病理所見についてはピアレビューをするようにというような指示はないと思うのです。ですから、1 人のパソロジストが見て診断したら、それを信用せざるを得ないということ

だと思いますが、今回は 1990 年代に終わって、標本が保存の状態がよくないためにオリジナルの切片を見ることができないという状態ですね。したがって、最終報告書にある所見を私たちが確認することはできないということです。そのような場合、この発がん性をどう評価するかについては、保存されていたブロックですべての個体の腎臓をもう 1 回全部見直すということです。それでどのような診断がされて、そこで初めて腎臓での毒性がどうなるかが評価できるのではないかと思うのですが、その方法しかな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。そうすると、試験に供した動物の腎臓の標本をすべて作成して、しかもピアレビューをしたほうがよいということですか。ピアレビューはどちらでもいいということですか。

○ 三森委員

農水省の GLP のガイドラインには、ピアレビューをしなさいとは書いていないのでできないと思いますが、やはりこのオリジナルパソロジストではない方、すなわち資格を持った方に見ていただくという形で、ニュートラルに評価していただいたほうがよろしいかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。ちなみに、病理組織の検査を担当した方というのは、何らかの資格を持ってみえる方なのでしょうか。

○ 山手専門委員

要求事項の 1 のところで、JCVP を持っておられるみたいですね。JSTP は持っておられないみたいです。

○ 西川座長

わかりました。獣医病理の資格を持って見えるということですね。

○ 山手専門委員

そうです。

○ 西川座長

では、目の前のデータだけでは評価が難しいということですので、残りの腎臓の再薄切、再染色をお願いして、結論を出していただくということでもよろしいですか。それしかないですかね。

では、また時間がかかってしまいますけれども、やむを得ないですね。評価できないものを無理に評価するわけにいかないのです。

事務局、よろしいですか。何かもっといいアイデアがあれば教えていただきたいのですが。

○ 川口専門委員

細かいことですが、この病理を見られた方の資格は、JSTP もあるみたいです。

○ 西川座長

どこに書いてありますか。

○ 川口専門委員

インターネットです。

○ 西川座長

よろしいですか。本当は、このグリホサートというのは、最初に説明がありましたように、7 剤があったのですよね。まとめて、できれば評価したいというところなのですが、その評価に当たっては、一番小さい無毒性量を根拠にしてという話だったのですが、実はこの剤がまさに一番小さい NOAEL になるということもあって、ほかのグリホサートがまた宙ぶらりんになってしまうということがあるので、何かそういうことについてもいいアイデアがありましたら、ぜひ御意見をいただきたいと思います。

もしもないようでしたら、追加の検査をお願いするという事しか解決策はないというふうに思いますけれども、いかがですか。

○ 三森委員

事務局に伺いますが、ほかのこのグリホサート関連のものは、すべてもう最終的な ADI は設定されているのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

はい、すべて終わっております。この剤だけです。

○ 三森委員

これで追加に、もう 1 回切片を切り直して、その報告書をつくっていただくのにどのくらいかかるのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

病理がどれぐらいでできるかにもよるとは思いますけれども、実績としては、前回審議が一昨年の年末なのです。それで回答が出てきたのが今年の秋に入ってからですので、先生方にほかの部分も含めて、この要求事項を全部御確認いただいていた時間があったとはいえ、それなりの時間はかかってはおりますので、それ以上は私には何とも、その病理、これだけの切片をつくって、見て、報告書をまとめるのにどれぐらいかかるのかというのは、もしかすると先生方のほうがよく御存じなのかもしれないのですが、事実だけから申し上げますと、審議からは今の段階で 2 年あいております。

○ 山手専門委員

1 つ提案なのですけれども、この試験の 4,000 ppm のところの、結局雌の糸球体硬化、これが確かに問題になると。当初のデータでは影響があると。その後の追加では、我々では不十分と判断しますけれども、ないと。それ以外の雄の体重増加抑制とか、赤血球、ヘマトの減少、雌の赤血球の減少、確かにこれ、劇的な所見ではないのですけれども、ここをエンドポイントに評価して、腎臓の病理学的所見というのは進めさせておくという、そういう方法というのは可能なのでしょうか。1 つの提案で、ちょっと厳しいような気はし

ますけれども。

○ 西川座長

それも議論しないといけないと思ったのですね。腎臓の病変以外に、2年間の併合試験において、4,000 ppm の群で、雌雄ともに貧血あるいは貧血傾向があるということ、それから体重増加抑制もあるということです。体重増加抑制については、どうも試験の終わりころの一過性の変化であるという説明があったと思います。それから、貧血については、これも基本的に一過性で、その程度が3%から4%の減少であると。これを積極的に毒性ととるかどうかということについては、やはり議論しないといけないと思います。

山手先生は、貧血はとるべきだということですね。

○ 山手専門委員

ええ、ほかの試験でも、赤血球の低下、このラットの2年間の慢性毒性/発がん性試験よりも程度は高いですけれども、ありますので、その流れからすると3%ですか、4,000 ppm の雄でせいぜい3%程度、雌でも4%程度の低下ですけれども、毒性所見としてとつてもいいのではないかとはい思います。

○ 西川座長

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

変化としては大変少ない。それから一時的な変化であるということで、とらないという意見もあるかもしれませんが、私は、高用量のほうで出ている変化なので、慢性毒性を見た場合には、下のほうで有意差が出ているポイントがあれば、とったほうがいいのではないかと思います。

○ 西川座長

体重の増加抑制についてはいかがですか。

○ 長野副座長

体重のほうは、84週から88週ということで、一時的な変化、かつ4週に1回の測定ですから、2回だけ低い点があったということなので、とらなくていいと思います。

○ 西川座長

4,000 ppm の体重増加抑制はとらなくていいということですか。

○ 長野副座長

はい。

○ 西川座長

あと、川口先生はいかがですか。今の併合試験における貧血と体重増加抑制について。

○ 川口専門委員

いずれもこの案のとおりにとっていいかと思います。

○ 西川座長

体重増加抑制もとるとということですね。試験の終わりころの一過性の。

○ 川口専門委員

はい。一時的でもとっていったほうがいいかと思います。

○ 西川座長

山手先生はいかがですか。

○ 山手専門委員

非常に悩ましいのですけれども、体重増加抑制があるということは、少なくとも摂餌量の低下も伴っておくのが科学的には評価しやすいかなと思いますけれども、84～88週、確かに非常に軽度ですので、これでしたら、4,000 ppm の体重増加抑制はなかなか毒性と判断しにくいという、摂餌量が低下していないことも含めて難しいということで、体重低下に関しては 32,000 ppm、それ以上のところでいいかなという気はいたします。むしろ赤血球とヘマトはとるべきではないかとは思いますが。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうすると、4,000 ppm の雄、雌における貧血あるいは貧血傾向は、毒性ととるべきであるという意見があります。

○ 堀部課長補佐

その血球なのですけれども、雌は 26 週の一過性かつ 96% ということで、下がり幅が極めて小さいのですが。それから、雄に関しても、4,000 のところが 52 週、これはもう 1 年になっているからというのは、ここは先生方によってとり方が違うのかもしれないのですが、下がり幅としては、本当 1 ポイントかつ 97%、マイナス 3%、黄色いほうの抄録ですと、81 ページのところとその下がり幅が表になっていますけれども、このような軽度なものをどう見るべきなのかという点については、少し慎重に御覧いただければと思います。と申しますのは、よく幹事会で貧血の所見について御議論いただくときに、専門の先生がおっしゃるのは、何%以下だからいけないとか、何%以内の範囲だったらいいというメルクマールはないものの、数%の変動であれば、それは生理的な変動の範囲に入る可能性があるということで、とらないケースもあります。

ただ、先ほど山手先生がおっしゃったように、全体の剤の特徴としてこれをとるべきだという御意見が出るということもあり、かつ一過性、下がり幅が 3～4%程度ということをとータルして、どのように御覧いただくかという点を少し御議論いただければと思うのですが。

○ 西川座長

山手先生は、腎臓の病変の結論が出ることを待つ前に、貧血でもある程度同じような評価ができるので、どうかという御提案だったと思うのです。

○ 堀部課長補佐

そうなのです。助け舟だとは理解しているのですけれども。

○ 西川座長

ですから、1 つはそういう方向で部会としての結論を出して、腎臓の病変については再

度検討を申請者にお願いするというのを、そうすれば、そんなにグリホサート全体の評価が遅くなるということにはならないと思うのですけれども、いかがですか。

○ 堀部課長補佐

今までですと、基本的に申請者様からの回答が全部出て、評価書が完全にコンクリートになったところで幹事会上げておりますので、いずれにしても宿題が残ってしまえば結果は一緒かなというのが、正直なところなのですね。ペンディングのままパブコメにかけるといってもいかならないと思いますので、結局、幹事会上げて、では糸球体腎症はどうなったのという話が残ってしまって。

というのは、タイミングだけ申し上げれば、これが仮にこの状態で、座長が御提案のように ADI をつけていただくと、恐らく年明け、比較的早い時期にもう幹事会上がってしまう確率が高いのですが、先ほど三森先生からもございましたように、これどれだけ時間がかかるのだということと考え合わせると、恐らくその段階までに申請者から回答が出てくるというのはちょっと期待できないのかなというのが正直なところでございます、そうすると、この剤を審議未了のまま持ってきたねという話になってしまうのかなと思って。せっかく先生方から助け舟を出していただいているのを、私もわかってはいるのですけれども、さて困ったなと思っているというのが事務局の正直なところでして、そこを幹事会のほうにどうやって説明しようかなと思って、私は今、実は悩んでおりました。すみません。

○ 西川座長

毒性の評価ができないので、この剤の評価もできないということになるのですけれども、それ以前に、幾つかのグリホサートをまとめて一括して評価していいかどうかということについて、幹事会等で議論していただくことは不可欠だと思うのです。各剤の毒性学的なプロフィールを見ても、必ずしも似ているとは言いがたいところもあって、だからそれを取りあえず幹事会で検討していただくことが先決かなと思います。

○ 堀部課長補佐

そうすると、座長が今おっしゃった御発言から考えると、この状態で幹事会上げて、最終的な結論がつくかどうかは別問題として、まずここに関しては論点は部会としては残っているような認識はしていると。ただし、グリホサート全体の評価をどうするかということをお考えいただく中で、この剤のこの部分が論点として残るかどうかということも幹事会で議論いただきつつという形でしょうか。

○ 西川座長

そういうやり方をしていただければ、非常に部会としてはありがたいと思います。

○ 堀部課長補佐

部会のほうでそのような形で合意がいただけるのであれば、そのことを幹事会への依頼事項として、正直、未了ですということにはなるのだと思うのです。完全に終わっているわけではないということになると思うのですが、報告をするというのは、正直今までに前

例はございませんけれども、それはもちろん部会のほうとしても、全体を考えた上でこういう御決断をなさいましたということは、私ども御報告はできると思いますので、そこは先生方の御判断にお任せできればと思いますが、すみません、投げてしまって申しわけないのですが。

○ 西川座長

そうしないと、一括して評価していかどうかとか、あるいは個別にやったほうがいいのかという、そういう議論も、この剤の結果待ちで遅くなってしまうのはやっぱり得策ではないと思いますので、できれば本剤は審議未了かもしれないけれども、一括という面がありますので、とりあえず幹事会で、この剤は切り離すみたいなの、そういう可能性はなきにしもあらずかと思えます。

○ 堀部課長補佐

先生、そこはちょっと誤解があるとまずいので、申し上げておかなければならないのですが、グリホサートという原体がどこのものであれ、最終的にこの食品安全委員会で御評価をいただいた結果、ADIをつけていただいた結果というのは、最終的には厚生労働省が打ちます残留農薬の基準値にはね返ってくるわけなのですけれども、その段階で、ではTACのグリホサートの基準値が幾つで、ほかのところは幾つなんていうことには打ち得ないので、結局、幹事会の最終的な結論は、グリホサートのADIという形になると思うのですね。なので、評価者が別々だということにはなるのですが、結論は、結局はグリホサート1本にしなければならぬというところは同じだと思うのです。

こういう場合に、一応6年ぐらい前、ポジが始まってすぐのときなのですけれども、ジェネリック農薬の評価をどうやってやるかということに関して、幹事会で考え方を御決定いただいているものがあるのですが、その場合には、全体の試験成績を見て、原体が同等であると判断できるのであれば、同じ種類の試験のエンドポイントを全部並べてみて、どこにどういうふうにはまるかということから、総合的なエンドポイントを出してもいいと。ただ、原体が同一であるとみなせない場合には、その場合には一番低いものを試験のエンドポイントととらざるを得ないということが、幹事会の決定になっているのですね。

今回の場合に当てはめると、恐らくこの2年の慢性毒性、発がん性試験における腎臓の所見なりというところは、ちょっともう一度精査はしてみないとわからないところはあるのですけれども、ほかの剤とは、先ほども長野先生に少し御覧いただいた結果によると、ほかの原体には出てこない所見でもありますので、これ、もしかしたら原体同等とみなせなければ、恐らくこれが一番低いものになって、このままADIがついてしまうおそれというのは、可能性というのは十分高いのではないかというふうに考えますので、先ほど座長がおっしゃったように、いずれこの剤だけを切り離してADIを議論しましょうというのは、そもそもグリホサート全体の評価の中では成立しない論理になってしまうので、そこだけは申しわけありませんが。

○ 西川座長

そういうつもりで申し上げたのではないのですけれども、同等でないから一番低い、何で同等でないものを一緒くたにして評価するのですか。すみません、進歩のない議論で。

○ 堀部課長補佐

グリホサートというものの中で、原体ですので、混在物ですとかが若干違ってくことというのはあり得るので、そういうものが、要するに原体のスペックが同じでないという場合には、より安全側に立つしかないので、一番低いものでとるというふうに御決定をいただいたものと理解しております。同じものであれば、多少の、例えば公比の違いがあったりするので、どこがエンドポイントかということ、真のエンドポイントを探るという操作が出てくるのだと思うのですけれども、スペックが違うものであれば、安全側に立てば一番低いエンドポイントが出ているところを ADI の設定根拠にしていくのだよねということ、幹事会は合意いただいたものと、私は理解していたのですけれども。

○ 西川座長

それでどうしたらいいかですけれども、とりあえず、同等性について幹事会で審議する必要はないということですか。

○ 堀部課長補佐

いえ、恐らくこれを見ていただかないといけないので、座長がおっしゃるように、そこは先ほど座長はそういうつもりでおっしゃったのではないということでございましたので、すみません、事務局が混ぜ返した形になったのですけれども、幹事会のほうに上げて、どうしましょうかというふうに相談して、やはりこの剤の糸球体腎症の部分を待ちましょうということになれば、そこで幹事会の審議が止まるのか、あるいはこの糸球体腎症の話はともかくとして、グリホサートに関してはこういうふうな評価ができるのではないかという新たな切り口が出てこないとも限らないので、そこは御議論いただくというのは一つの手かなと思います。

ただ、その際には、できれば本部会としてこの糸球体腎症に関して、こういう理由でここが判断ができていないとか、あるいはこういうことが必要であるとか、何かペンディングにしているのは、この標本が十分でないということでやり直さないと、これは判断が、どちらを信用していいかわからないということだからという理由で御説明していいのであれば、それで御説明して幹事会に持っていくという形にはなろうかと思うのですけれども、そんなところでよろしいですか。

○ 西川座長

そういう形でよろしいですか。長野先生、よろしいですか。

○ 長野副座長

標本を薄切しますと時間がかかるというのでしたら、例えば現状ある標本がありますね。それについて、早急に第三者の信用できる方にそれをピアレビューしてもらえば、オリジナルが合っているか、あるいは回答が合っているかということだけに絞った場合には、より早い回答が期待できるのではないかと思うのですが。無理でしょうか。

○ 三森委員

回答書には、強く退色しており、HE 染色標本は判別が不能と書いてあります。

○ 長野副座長

今回つくった標本をです。今回つくった標本が各 10 例ありますね。

○ 三森委員

これ、30 例しかないです。

○ 長野副座長

それだけについてピアレビューすれば、少なくとも今回のデータが合っているかどうかはわかるのではないかということです。

○ 山手専門委員

ちょっとそれはかなり複雑なプロセスを経るような気がしますね。むしろ、全例もう一度ピアレビューを出すほうが、流れとしてベストのような気がします。

○ 西川座長

そもそも日本の農薬では、ピアレビューというシステムはないですよ。それで、ピアレビューをやらせるかどうかということについては、やっぱり慎重にしたほうがいいと思います。

○ 三森委員

私も今、考えたのですが、この農薬抄録に載っている 2 年間の慢性毒性、発がん性試験でいろいろな質問が出て、そこから今回、参考資料のような形で、各群 10 例ずつ切片を切って、見て、こんな感じであったということです。あくまでも参考データとして、このオリジナルの最終報告書からエキスパートジャッジという形はできませんでしょうか。腎障害に関しては、グレーディングをつけ直してくださったらほとんど有意な差はないということで、その辺の疑念のところは明確になってきたので、農薬抄録の 87 ページに載っている発生頻度のところから、最終的に全動物でやりますと、糸球体硬化はほとんど有意差はついてこないわけです。その辺のことも考慮して評価をするという形で、今回、TAC から回答いただいたものはあくまでも参考データということで、これは GLP でやっているわけではないと思いますので、こちらからの専門調査会からの質問に対して答えてきた参考資料というスタンスでいくということも、一つの方法というように思います。御議論いただけたらと思います。

○ 西川座長

三森先生の御意見は、追加資料の回答として出てきたデータはあくまでも参考として、そもそもの抄録に従って評価をしたほうがよいということですね。いかがですか。

○ 山手専門委員

確かに、今言われた方法は、この議論の中では最も進めやすい考え方かなと思います。

ただ 1 点だけ、当初この剤の審査にかかわった者としては、やはり糸球体硬化は慢性腎症の一つだろうと。かつ、通常は雄が多いのですけれども、それよりも雌に限っていっ

ばい出ていると。これはやっぱり生のデータ自身、疑問だということから出ているということだけは、理解しておいていただきたいと思います。この前提で、今、御提案があった形で、本当の生のデータですが、これの上で審議を進めるということには、私も同意します。

○ 西川座長

申請者は、糸球体硬化は慢性腎症とは別物だという意見を言っていますし、それぞれの病変を切り離して見てみるということが必要であると思います。

そうしますと、もとの抄録に従いますと、糸球体硬化……。

○ 堀部課長補佐

黄色い表紙の抄録ですと、87 ページ。

○ 西川座長

87 ですね。それを盛り込んだ表が、評価書の 32 ページ、この糸球体硬化は削除されていますけれども、これを残すということになりますか。

○ 堀部課長補佐

念のために数字を御覧いただきたいと思うのですけれども、糸球体硬化は雌で 7、10、26、20 ということで、4,000 ppm で 26 で、3,200 で 20 というふうに、これ用量相関がどこから上がっているか、用量相関的なのかどうかということだけ、少し御見解いただくと。

○ 西川座長

すみません、87 ページの。

○ 堀部課長補佐

すみません、最終屠殺ではなくて、最終屠殺群ですと、下から 2 つ目のカラムのちょうど真ん中ぐらいに腎臓の糸球体硬化がありますが、こちらですと、雄は 0、0、7、0、ですので、これは多分、最高用量群がないので記載していないのですけれども、雌のほうは、0 ppm で 7 に対して、500 ppm で 10、それから 4,000 ppm で 26、32,000 で 20、これが最終屠殺群です。それから、全動物にいけますと、ここは西川先生、取り扱いに関しては御異論があるかもしれませんが、0 から順番に、17、12、28、25 で、いずれも有意差がつかないという形になります。この数字を念のために御覧いただいて、どこからとるかということだけ御議論いただければと思うのですが。

○ 西川座長

もとの抄録に戻って評価をするということにした場合、糸球体硬化をどこからとるかということについて、最終屠殺では、有意差のついたところ以上をとることから言えば、もともとの表 19、糸球体硬化増加が削除されていない状態ですよ。ということになります。

○ 堀部課長補佐

はい。そういうことです。

○ 山手専門委員

これに関しても、当初の議論ははっきり覚えていないのですけれども、やはり数としては用量相関性がなかったもので、それでグレード分けしてみたらどうかというのを提案した経緯があるような気がします。ですから、またそれを議論し始めると、この生データの評価は難しいので、もう有意差があるところで割り切って判断するしかないような気がいたします。

○ 西川座長

そうしたいと思います。

長野先生はいかがですか。

○ 長野副座長

オリジナルのほうの、抄録 87 ページですけれども、前の 86 ページに再検査の結果が出ておまして、そこでは、この評価書に出ている表は一番最後のページ 86 の、一番最後の全合計の数字なのですけれども、最終のほうに関しましては、その上の表になっているのですけれども、先ほどの有意差が出たのは、オリジナルでの最終屠殺の部分なのですが、それについてグレード分けを染色してやったらば、その差が出ていないという結果になっているわけですね。

○ 西川座長

ですから、新しく出てきたグレード分けのデータ、これは限定的な動物に基づいたデータでもあるし、これは一応参考データとして扱うと。

○ 長野副座長

ということは、全く使わないということですか。

○ 西川座長

いや、参考にはするけれども、これをそのまま評価には使わないという、そういう取り扱いをしたいということです。

○ 長野副座長

わかりました。

○ 西川座長

そうすれば、雌では 4,000 ppm 以上、雄では糸球体硬化については特に毒性とする必要はないと、そういうような扱いになると思います。

よろしいですかね。それでとりあえず本剤についての結論は見えてくると思うのですが。

○ 堀部課長補佐

先ほど山手先生から、これは糸球体腎症を置いておいても、赤血球の変化があるから、血球を毒性ととればいいよねという話があったと思うのですけれども、これは糸球体腎症を毒性ととる場合に、特に雄の血球の変化のところを、逆にこれをとった場合には、もう救済策というか、妥協案というのが必要なくなるので、血球の変化をどうとらえるかというところが、すみません、もう一度事務局が蒸し返すようで恐縮なのですが、エンドポイ

ントにかかわるので、すみません、それでもこれ貧血だよねとおっしゃるならば、事務局はそのように御報告はしたいと思っていたのですが。

というのは、雄がもし血球の所見が消えてしまうと、1段、無毒性量が上がるので、そうするとエンドポイントが雌のほうに変わるのですね。今ですと、雄のほうは検体摂取量が少ないので、雄で ADI が決まるのですけれども、そこで雌のほうに動くかどうかというのも少し、多少の数字の差とはいえ、ありますので、すみません、何度も申しわけありませんが、血球を見てください。

○ 西川座長

特に雄で、貧血が一過性かつ軽微と言ってもいいのですけれども、そういう変化であるけれども、やはりとったほうがいいですよ。

○ 山手専門委員

確かに動きは一過性で、雄ですけれども、軽度なのですけれども、例えば 27 ページにありますラットの表 11 ですけれども、90 日間亜急性毒性試験で、1,000 mg の RBC が減っているとか、あるいは 28 ページの表 15 です。これは 50,000 ppm ですけれども、これでもやはり RBC が減っているという、こういう流れを見ると、やっぱり一過性、何週でしたか、ちょうど 50 何週で出てきていましたかね。52 週で出ていますね、雄。97%ということですから、やはりちょっとなかなかネグりがれないというか、捨てきれない所見ではないかというのが、私の意見です。

○ 西川座長

山手先生は一貫して、これは毒性ととるべきという御意見ですので、一応そのようにしたいと思います。ただ、できればこの 4,000 ppm の群については、一過性で軽度の変化であるということをごどこかに書いていただければ、幹事会できちっとチェックできると思いますので、さもないとチェックしようがないですので、そのあたり、脚注かどこかに付記していただければと思います。

○ 堀部課長補佐

脚注ぐらいでいいですか。それとも、本文の中に、例えばこれは 4,000 ppm の雌雄の赤血球減少等については、一過性かつ軽微なものではあったが、他の所見等を勘案して毒性と判断したみたいな本文を一部入れる手もあるとは思ったのですが。

○ 西川座長

どの程度強調するかにもよりますけれども。

○ 堀部課長補佐

そうなのです。そのトーン感をいただければ。

○ 西川座長

山手先生、御意見はいかがでしょうか。

○ 山手専門委員

脚注に 52 週、一過性というぐらいでいいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 西川座長

では、そのようにお願いします。

それでは、一応この試験についての無毒性量は、当初の事務局案のとおり、雄で 25 mg/kg 体重/日、雌では 29.7 ということになりますので、これが試験全体を通じて一番低い無毒性量になります。

あと、結論になりますけれども、その前に食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、マウスは。

○ 西川座長

マウスの試験で、腎細胞腺種及び腎細胞がんが観察されたということですが、そもそもこの試験だけを見れば有意差がないということから、背景データと比べると若干超えているのではないかという、そういう御意見もありますが、統計学的にそもそも有意差のないものであるので、わざわざ背景データを引き合いに出すまでもなく、これは有意な腫瘍の増加ではないというふうに判断したいと思うのですが、それについて御意見をお願いします。

○ 山手専門委員

34 ページにありますように、これ、当初私もこの試験の評価をさせていただいて、そのときに、もともとマウスの腎臓の腫瘍というのはめったにないものであるということから、やはり申請者にもう一度何かコメントをすべきだろうということ。それに加えて、尿細管上皮の肥大、これがあるいは過形成であったり、前腫瘍性の変化の可能性があるので、それも含めて考察すべきだということを提案しました。

確かに得られた回答、これもちょっと問題なのですが、また標本を切り直して数が変わったりしているので、それはまずいですよということは、一応コメントとして事務局のほうにお伝えしました。

ただ、確かに数をもう一度見直したときに有意差がないということと、一番最高の 50,000 ppm ということで、これはかなり暴露量としては考えづらい量も含めると、非常に稀有なというか、まれな腫瘍ですけれども、この腫瘍の発生には関係しないのかなという判断をさせていただきました。回答を含めてですね。

○ 長野副座長

私は、このチャールズリバーから出ている背景データ、これ 52 試験ありますね。その中でも、一番多い試験でさえ腺腫が 4%、それから別の試験かどうかわかりませんが、腎細胞癌が 2%、つまり 1 例だと思うのですが、そうしますと、この 2 つの腺腫と癌が同じ試験に出ていたとしても、最高では 6%ということ。そうしますと、今回の発生は、

合計 4 例ですから 8%でありまして、極めてまれな事象だと思うのです。かつ、それが一番高い用量群で出ているということ。それを考えますと、偶然とするには、余りにもまれな事象すぎるのではないかと考えております。

ただし、前回の委員会で問題になりました前腫瘍性病変につきましては、ハイパートロフィーということで、その写真から見ましても前腫瘍性病変ではないと思います。

それから、今回再検査したら、前回と違って増えていないという結果からしますと、前腫瘍性病変は増えていないことになります。ただし、ほかの腎臓の病変がありまして、これも信じられるかどうかという問題はありますけれども、エンドポイントとして、標的臓器が腎臓であるということを考えますと、やはり投与による影響ではないと言いくいと私は思っております。

○ 西川座長

そうしますと、腎腫瘍の発生は見られたが、統計学的な有意差はなかったと、そういうことを加えればよろしいですか。

○ 長野副座長

はい。

○ 西川座長

では、その一文を加えていただきます。

ほかにないようでしたら、食品健康影響評価に移りたいと思います。説明をよろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

40 ページをお願いいたします。動物体内運命試験ですけれども、全血中放射能濃度は投与 2~4 時間後に  $C_{max}$  に達して、 $T_{1/2}$  ( $\alpha$ 相) は 1.9~2.3 時間でした。吸収率は、低用量群では少なくとも 35%、高用量群では、すみません、こちら本文の修正をしましたが、こちらの修正ができておりませんで、40 ページの 5 行目、「吸収率は低用量群では少なくとも 37%、高用量群では少なくとも 23%」と修正させていただきます。と推定されております。組織中放射能濃度は、雌雄ともに腎臓及び消化管に比較的高濃度の放射能が認められております。代謝物は、B と推定される微量代謝物が検出されております。投与後、48 時間の糞尿中に 97% TAR 以上が排泄され、主要排泄経路は、低用量群の雄では尿、ほかの群では糞中という結果となっております。

植物体内運命試験の結果、主要成分は、グリホサート及び代謝物 B でした。グリホサート及び代謝物 B を分析対象とした作物残留試験が実施されまして、グリホサートの最大残留値は、だいず（乾燥子実）の 0.33 mg/kg でした。代謝物 B はキャベツのみで測定され、定量限界未満という結果でした。

グリホサート投与による影響は、主に消化管（下痢、腸管拡張、腸管粘膜肥厚等）、腎臓（尿細管変性等）及び肝臓（ALP 増加、肝細胞肥大等）とまとめさせていただいております。に認められております。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にお

いて問題となる遺伝毒性は認められておりません。

キャベツにおける植物体内運命試験において、代謝物 B は最大 37.9%TRR 認められておりますが、作物残留試験では定量限界未満であったので、暴露評価対象物質をグリホサート（親化合物のみ）と御提案させていただいております。

各試験で得られた無毒性量のうち、最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性並行試験の 25.0 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.25 mg/kg 体重/日を ADI の案として書かせていただいております。

各試験における無毒性量については、42 ページの表 26 にまとめさせていただいております。

御審議をお願いいたします。

○ 西川座長

全般に御意見をよろしくお願いします。

もしもないようでしたら、結論になりますが、よろしいですか。

○ 前田評価調整官

1 点、確認させてもらってよろしいでしょうか。先ほど山手先生の御発言で、ラットとマウスで赤血球の減少があつて、ADI の根拠は一過性だったということなのですが、ここで血液の変化については特に盛り込まなくてもいいということで確認させていただいてよろしいでしょうか。

○ 西川座長

そうですね。山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

造血毒性があるかという審議をしないといけないと思うのですけれども、結構、消化管に下痢とかそういうのがあるので、むしろ二次的な影響もあるかなと。ただ、それははっきり言えないと。しかも 2 年間の、先ほどの審議したポイントはそういう、下痢とか軟便とか出ていませんので、では赤血球、ヘマトの減少は何なのかと言われると、ちょっと発生機序はわかりませんが、何かあるなど。そう考えると、必ずしもこの赤血球、ヘマトの減少を入れると、造血毒性のイメージを与えるので、そこまでは記載の必要はないのかなと、私は思っています。いかがでしょうか。

○ 西川座長

これ、腎臓に対する病変もあるので、いわゆる腎性の貧血の可能性もあるかなと思いました。

○ 森田専門委員

すみません、今のとも関係しますが、42 ページの表 26 のところには、2 年間の慢性毒性/発がん性の併合試験では、雌雄で RBC 減少等ということが記載されているのと、あとマウスの 18 か月間発がん性試験では、発がん性が認められていないという表現になっていますけれども、その辺、先ほどの長野先生等の御意見も踏まえて、ちょっと議論し

てください。

○ 西川座長

発がん性はないという結論になったと思います。統計学的有意差はないですから。

○ 森田専門委員

ないけれども、そういう所見が見られたということですね。

○ 西川座長

所見があったということを追記するということです。2年間の併合試験で、無毒性量の根拠として赤血球の減少等と書いてあって、これは事実だと思いますけれども。今の御指摘の意味がよくわからなかったですが。このままでよいということですか。表 26 の話ですが。

○ 長野副座長

今、事務局から指摘がありましたように、エンドポイントにした限りは、この評価のサマリーの中には、血液の話は入れないといけないと思います。この表 26 でも、そういう意味で RBC が入っているのだと思います。

それと、あとはこの影響評価の文章の中でどういう言葉で血液の変化を入れるのかということだと思いますが、一般的に、例えば貧血というような文章は入れることはあるのでしょうか。

○ 西川座長

ですから、主な毒性の項目の一つに加えるということによろしいですか。

○ 堀部課長補佐

その食品健康影響評価のほうには、ですからこの剤の主たる主な特徴的な毒性を書くということで、必ずしもエンドポイントのものを全部列記しているわけではないというのが、1つ整理論としてございます。

一方で、表 26 の無毒性量の表に所見として記載するのは、エンドポイントのレベルでの所見を書くので、少なくともこの表 26 のほうには、赤血球の低下が一番下の用量での毒性所見としてとっていただきましたので、表 26 には少なくとも RBC という言葉が、2年間慢毒発がんのところに出てこなければいけないのは間違いないと思います。

それで、貧血を、では食品健康影響評価、40 ページの 17 行目、18 行目のあたりに記載するかどうかは、この調査会としてそれが主たる毒性であると認めるかどうか、先ほど山手先生からも、二次的なものかもしれないという御議論がありましたけれども、だから書かないのか、あるいはやっぱり書くのかということは、ここで御審議をいただければありがたいです。

○ 西川座長

先ほどの議論とも関連するのですが、貧血の原因というのはよくわからなくて、ひょっとしたら腎臓の障害に絡むものかもしれないしということで、私としては、あえて書くまでもないと思うのですが、山手先生はいかがですか。

○ 山手専門委員

もしこれを書くとするとなると、骨髓（貧血）とかとなるのかもしれませんが、ただ、先ほど言いましたように、造血毒性、骨髓毒性があるとはちょっと思えない。貧血ですけれども、確かに貧血はヘマトかヘモグロビンか、そういうものがかなり劇的に下がれば貧血になるのでしょうかけれども、臨床的にはですね。ただ、貧血というのには、先ほどの3%の低下というのはなかなか言いづらいと。となると、あえて食品健康影響評価のところにはそこまで書かなくても、病理発生がわからないことも含めて書く必要はないのではないかと。もちろん、下痢とか血便によるものとか、あるいは腎性のものも考えられますけれども、あえて書く必要はないのかなというのは、私は個人的には思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

山手先生の意見に同意します。

○ 西川座長

では、一応、食品健康影響評価にはあえて書かないということにします。ありがとうございました。

ほかに御意見はございますか。

もしもないようでしたら結論に入りたいと思います。よろしいですね。

本日の審議を踏まえ、グリホサート③の1日摂取許容量ADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量である25.0 mg/kg 体重/日を、安全係数として100で除して、ADI 0.25 mg/kg 体重/日と設定することを、農薬専門調査会の審議結果案としたいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それで、先ほど他のグリホサートとの同等性についての議論を幹事会で行ってほしいということを含めて、今後の進め方について事務局から説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

本剤の評価書に関しましては必要な修正の部分も御確認をいただいておりますので、評価書を整えまして、なるべく早い時期になると思いますけれども、幹事会のほうに上げたいと思います。その際に、評価第四部会からの議論としては、同等性をどう考えるかということを含めて、幹事会できちんと議論していただく必要があるという付言がついておりますということを、幹事会の説明の際に私のほうから申し添えまして、また本部会での御議論の内容につきましては随時御紹介をしながら、幹事会で最終的なグリホサートのADI設定に向けて御審議をお願いしたいと思います。その際には、幹事会メンバーの先生方にもいろいろと御意見を賜ることになると思います。どうぞよろしくお願いいたします。

本剤の取り扱いは以上です。

○ 西川座長

それでは、そのようにお願いいたします。

議題 2 のその他に移ります。事務局より何かありますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

資料 4、先ほど私が申し上げたのですけれども、植物体内運命試験の評価書の書き方に関する取りまとめでございます。幹事会で御議論いただく際に、幹事会から植物の先生方から御意見を伺った上で議論するよという御提案がございまして、この内容につきましては與語先生にも御検討に加わっていただけてまとめていただいたものでございます。事務局としてはこの内容に沿って、これから評価書を作成する際に留意をまいりたいと思っているのですが、1点、実はお願いがございまして。と申しますのは、資料 4 の裏側なのですけれども、内容 3 というところで、評価書中の用語の問題で、放射能濃度という言葉と残留濃度という言葉が混在している部分があるので、この部分について、用語をうまく整理してはどうかという問題が 1 つございました。

この点につきましては、今、上路先生が中心になってお進めいただいております暴露評価ワーキンググループの中でも、記載ぶりを御検討いただくことにはなっているのですけれども、この放射能濃度の記載については、必ずしも植物体内運命試験だけに限られたことではなく、動物体内運命試験にもかかわるところであることから、今後、動物代謝の先生方も巻き込んだもう少し横断的な議論が必要ですねということが、幹事会からのフィードバックとなっております。上路先生のところの御検討が進む際に、特に動物代謝の先生方にもまた改めてこの辺の考え方なりについて御意見を伺うことがあるかと思いますが、その点は御協力をいただければということだけ、事務局としては申し上げておきたいと思っております。

本ペーパーについては、中身の御説明は、この程度に控えさせていただきます。

以上でございます。

○ 西川座長

御意見を求めたほうがよろしいですか。いいですね。では、省略します。

そうしますと、その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

あとは日程の確認をさせていただければと思いますが、よろしいでしょうか。進めさせていただきます。

本部会につきましては、本年はこれで最後でございます。1年間、どうもお世話になりました。ありがとうございます。

次回でございますが、本部会、1月はお休みでございます。2月でございますが、既に御案内をしておりますが、2月14日木曜日の開催を予定しておりますので、どうぞよろしくをお願いいたします。

また、次回幹事会でございますが、幹事会は1月25日金曜日でございます。あわせてどうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上でございます。1年間、どうもありがとうございました。

○ 西川座長

ほかには何かございますか。

もしないようでしたら、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。