

## グルホシネートの食品健康影響評価に関する審議結果（案）

## についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成21年9月17日～平成21年10月16日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 3通（1通に複数意見の記載の場合あり）
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
<p><b>【意見・情報 1】</b></p> <p>「暴露評価対象物質をグルホシネート（親化合物）のみとした」とありますが、グルホシネートは作物中にほとんど残留しないことが示されています。一方、遺伝子組み換え植物特有の代謝物が Z として生成されており、代謝物 Z は高率に生成されることも示されています。</p> <p>遺伝子組み換え植物への施用は、植物体に直接散布されることを考えますと、毒性が低くても主要残留成分は残留基準の規制対象にすべきと考えます。残留しない成分のみを規制対象とすることは、残留基準の本来の目的とされている違法使用の検出が不可能になり、輸出国での無秩序な使用を誘発することが懸念されます。従って、代謝物 Z を暴露評価対象物質に追加すべきではないかと考えます。</p> <p>なお、残留基準の規制対象は厚生労働省が設定するかもしれませんが、食品安全委員会が毒性的に不要とみなすことは、厚生労働省に影響を及ぼすと考えられます。</p>	<p><u>評価書 1-24～1-27 頁に記載されている遺伝子組換え作物による植物体内運命試験における 2.(7)だいず（遺伝子組換え体）では散布 85 日後の種子に 60.8%TRR、(8)てんさい（遺伝子組換え体）では 146 日後の茎葉部及び根部に 67.1 及び 67.9%TRR、(9)とうもろこし（遺伝子組換え体）では散布 102 日後の種子に 9.1%TRR、(10)なたね（遺伝子組換え体）では散布 120 日後の種子及びさやに 2～18%TRR の代謝物 Z が認められています。非組換え作物での植物体内運命試験では、代謝物 Z は認められていないことから、代謝物 Z は遺伝子組換え作物に特有の代謝物であると考えられ、植物体内では前述のように生成されます。</u></p> <p><u>したがって、代謝物 Z を暴露評価対象物質に追加します。</u></p>
<p><b>【意見・情報 2-1】</b></p> <p>試験成績の数はどうして違うのか？</p> <p>グルホシネート P とグルホシネートの双方に提出された試験成績の数を比較すると、明らかに差異が認められます。例えば毒性試験の項目数（急性毒性や遺伝毒性は 1 つと数えました）を比較すると、グルホシネート P は 15、グルホシネートは 38 が確認されます。加えて、グルホシネートでは代謝物の試験が多数実施されています。また、グルホシネート P ではヤギやニワトリの代謝試験が見当たりません。</p> <p>更に、グルホシネートで実施されている急性神経毒性試験や発達神経毒性試験等は、グルホ</p>	<p>農林水産省は、農薬登録申請時に「農薬の登録申請に係る試験成績について（平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知）（以下、「局長通知」という。）に基づき試験成績を要求しています。また、当該通知の「（別紙）」第 4 試験成績の提出の除外について、に基づき、一部の試験については合理的な理由がある場合、提出の除外を認めています。グルホシネート P は、局長通知に基づき試験成績を整備し、農薬登録申請がなされたものです。試験成績のうち、急性神経毒性</p>

<p>シネート P で実施されていないと思われます。</p>	<p>試験、急性遅発性神経毒性試験、90 日間反復吸入毒性試験及び 21 日間反復経皮投与毒性試験については合理的な理由があるとして試験成績の提出が除外されています。また、発達神経毒性試験は、局長通知による要求の対象外となっています。農薬専門調査会は、これらの試験成績により食品健康影響評価を実施した結果、追加試験は不要であり、評価可能であると判断しました。</p> <p>一方、グルホシネートは、遺伝子組換え植物に特有の代謝物 Z についての試験など海外の規制当局のデータ要求に基づき試験成績が作成されたものと思われます。</p> <p>グルホシネート P でヤギ及びニワトリの代謝試験が実施されていないことについては、次のとおりです。</p> <p>農林水産省が局長通知により求めている動物体内運命に関する試験は、供試動物として「1 種類（通常、ラット）の若齢成獣を用いる」としております。農薬専門調査会では、農林水産省の要求により提出されたラットにおける体内運命試験により、動物体内動態の評価は可能であると判断しました。</p>
<p><b>【意見・情報 2-2】</b></p> <p>グルホシネート P の安全性の担保は十分か？</p> <p>グルホシネート P の ADI はグルホシネートのそれよりも小さいことから、その分グルホシネート P の毒性が強いのではないかと考えられます。</p> <p>これに対して、2-1 で示したように相対的に少ない数の試験を基にグルホシネート P の ADI が設定されていますが、グルホシネート P の安全性は十分に担保されているといえるのでしょうか。</p> <p>この点について明確に説明できる根拠を示していただきたいと思っております。</p> <p>一方で、もしここで協議されたグルホシネート P の試験成績でその安全性を十分に担保できると仮定した場合には、グルホシネートの安全性を担保するために実施された試験の幾つかは無駄な試験であった（実施する必要性が低かった）ことになり、昨今の動物愛護の風潮に反しているのではないのでしょうか。今後は可能な限り無用な動物試験を減らすように貴会からのご</p>	<p>グルホシネート P は、【意見・情報 2-1】で回答したように、必要十分な試験成績で食品を通じた健康影響評価を行っています。</p> <p>一方、グルホシネートで提出された試験成績は、局長通知に示してある試験が基本になっていると思います。その他に、代謝物 Z に関する試験等多岐に渡る試験成績が提出されておりますが、これらは海外の規制当局の要求により作成されたものと思われる。</p>

<p>指導もお願いしたいと思います。</p>	
<p><b>【意見・情報 2-3】</b>  代謝物に関する試験数が違うのは何故か？  グルホシネート P とグルホシネートで代謝物の試験数がかなり異なっていますが、その理由は何ですか？  代謝物 Z は遺伝子組換え体に特有のように思われますが、それ以外の代謝物は共通しているのでしょうか？</p>	<p>代謝物の試験数が異なることについてグルホシネートの場合、海外の規制当局の要求により、代謝物に関する多数の試験成績を提出したものとされます。</p> <p>代謝物 Z は、ご指摘のとおり遺伝子組換え植物に特有な代謝物とされます。</p> <p>それ以外の代謝物については、グルホシネート及びグルホシネート P ではほぼ共通していると考えられます。</p>
<p><b>【意見・情報 3-1】</b>  ADI について  グルホシネートの一日摂許容量 (ADI) は、グルホシネート P の繁殖性試験の NOAEL である 0.91mg/kg/日を根拠として 0.0091 mg/kg/日に設定されていますが、以下の理由により、グルホシネート P のラットの 2 年間発がん性試験の NOAEL である 1.4 mg/kg/日を根拠とした 0.014 mg/kg/日が妥当と考えます。</p> <p>グルホシネート (以下、ラセミ体と称する) に関する毒性試験成績と、グルホシネート P の評価書に基づき両者についてそれぞれ実施された試験を、3 つの観点から比較検討いたしました。</p> <p>1. 薬物動態の比較  ラセミ体あるいはグルホシネート P をラットに投与した場合の、ラット生体内における動態及び代謝は投与経路によらず、ほぼ同様であると考えられます。(①吸収率、②血中薬物動態、③排泄及び④排泄物中の代謝物分布について表で示している。別紙 1 の 1. 参照)</p> <p>2. 毒性所見の比較  動物を用いた毒性試験において認められる所見について、ラセミ体を用いた場合とグルホシネート P を用いた場合とを比較すると、相違はグルホシネート P のみでマウスの脳において神経網空胞化や神経細胞壊死が認められた点です。これらの所見を除き、両者で認められた所見はきわめて類似しており、両者の毒性学的な性質は同等でした。これは動物における毒性発現が L 体によると評価されていることと一致します。</p> <p>3. NOAEL の比較  毒性の強さの比較のために各種試験ごとに</p>	<p>ラセミ体を有効成分とするグルホシネートと光学異性体のうち L 体を選択的に含有するグルホシネート P とを比較することについては、含まれる成分が異なることから、単純に比較することはできないと考えます。また、試験の実施時期が大きく異なることや、試験条件が異なることから個々の試験を単純に比較することはできないと考えます。</p> <p>「グルホシネート」の食品健康影響評価については、ラセミ体であるグルホシネートと活性本体である L 体を選択的に含有するグルホシネート P とを同一の物として合わせて評価することができないことから、個別に評価した上で、毒性が最も強く現れるグルホシネート P に基づく評価を適用することが適当であると判断したものです。</p>

<p>NOAEL 及び LOAEL を詳細に比較した結果、その多くの試験で、ラセミ体の NOAEL の半数値はグルホシネート P の NOAEL と近似していました。また、両者に若干の差異のみられた試験についても、その差異について原因を調査した結果、それらは設定用量段階に起因したものと考えられました。(①ラット 2 年 6 ヶ月慢性・発がん性試験 (ラセミ体) と 2 年間発がん性試験 (グルホシネート P) の比較、②ラット 2 世代繁殖試験の比較、③ラット催奇形性試験の比較及び④ウサギ催奇形性試験の比較を行っている。別紙 1 の 3. 参照)</p>	
<p>【意見・情報 3-2】 農作物中の暴露評価対象物質の設定について 評価書案 1-53 頁：Ⅲ 食品健康影響評価 (暴露評価対象物質) について 評価書案では、「農作物中の暴露評価対象物質をグルホシネート (親化合物) のみとした」とされています。しかしながら、以下に示す事例を考慮し、グルホシネート耐性遺伝子組換え関連作物 (穀類、豆類、種実類及びてんさい) に係る暴露評価対象物質には少なくとも代謝物 Z を加えることが適当と考えます。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 現行の食品、添加物等の規格基準における規制対象物質との整合性 (概要：現行の「食品、添加物等の規格基準」には、海外におけるグルホシネート耐性遺伝子組換え作物における使用・残留実態を考慮し、代謝物 Z (N-アセチルグルホシネート) が規制対象化合物として加えられている。)</li> <li>2. 代謝物 Z の毒性及び動物体内動態 代謝物 Z は、グルホシネート耐性遺伝子組換え作物における主代謝物であり、親化合物グルホシネートのアセチル抱合体です。そのため、代謝物 Z の安全性については通常の分解代謝物よりも厳密に評価されなければならないと考え、当社では本代謝物 Z に関する安全性試験を精力的に実施し、それら全ての毒性試験成績を提出しました。 それら毒性試験成績を総合的に考察すると、代謝物 Z の毒性は親化合物グルホシネートアンモニウムよりも弱く、暴露対象評価物質に指定する必要性は少ないかもしれません。 しかしながら、当社提出試験成績代 25 (評価書未収)：「経口投与による雄ラットにおける代謝物 Z の体内運命試験」において顕著な</li> </ol>	<p>代謝物 Z を用いたラットにおける動物体内運命試験においてグルホシネートが 10.2% TAR 認められています。しかしながら、この試験では代謝物 Z のグルホシネートへの変換を含む試験と考えられます。 遺伝子組換え作物は国内では栽培されていませんが、海外から遺伝子組換えのたけいず、なたね等が我が国に輸入され、これら作物の油搾りかすが家畜の飼料として利用されています。 代謝物 Z の油搾りかすへの残留量、それを摂取した家畜の体内暴露量についての具体的なデータはありません。しかし、回答 1 に示すとおり、代謝物 Z は、遺伝子組換え作物内で多く生成されます。 このようなことから、代謝物 Z を暴露評価対象物質に追加します。</p>

ように（表）、代謝物 Z は動物体内では脱アセチル化を受け、グルホシネートに変換されることが報告されており（評価書頁 1-20 及び 21 においてもこの変換については言及されている）、代謝物 Z を含む食品を摂取したヒトの体内においても同様にこの変換が起こることが予測されることから、代謝物 Z の摂取による間接的なグルホシネートの暴露の懸念が生じます。さらに、遺伝子組換え作物の多くが家畜に飼料として給与される作物であることから、家畜を介したグルホシネートの間接的暴露のリスクも想定され、代謝物 Z を農作物の残留基準の規制対象化合物としない場合には、家畜を介したグルホシネートの間接的暴露のリスクを増大させる可能性が生じます。

以上、代謝物 Z については、毒性は親化合物に比較して弱いため、グルホシネートへの変換が起こらなければ、規制対象としなくても食品健康影響へのリスクの増大を招くことはないと考えられますが、代謝物 Z が親化合物グルホシネートをアグリコンとする抱合体であり、動物体内（あるいは消化管内）でグルホシネートに再変換される性質を考慮すると、代謝物 Z を暴露対象化合物に加えるべきと考えます。

（表は別紙 2 参照）