

食品安全委員会 農薬専門調査会

確認評価第二部会 第24回会合議事録

1. 日時 平成21年6月30日(火) 14:00～17:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(グルホシネート)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)

柳井座長、大谷専門委員、津田(修)専門委員、根本専門委員、山手専門委員、與語専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、野村委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

大谷事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、佐藤課長補佐、高畑係長

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 グルホシネート農薬評価書(案)(非公表)

資料3 グルホシネートP農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第24回「農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催いた

します。本日は専門委員の先生方6名に出席していただいております。また、確認評価第三部会より鈴木専門委員が出席されております。食品安全委員会からは5名の先生方に出席いただいております。

以後の進行を柳井座長にお願いいたします。よろしく申し上げます。

○ 柳井座長

議事を進行させていただきたいと思っております。本日の議題は「農薬（グルホシネート）の食品健康影響評価について」でございます。本日御出席の鈴木先生と親委員の先生方におきましては、審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をちょうだいしたいと思います。開催通知等で御案内のとおり、本日の会議につきましては非公開で開催いたします。

事務局より資料の確認をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

机の上の資料をお願いいたします。

上から順に議事次第、座席表、専門委員の名簿リストです。

資料1で審議状況一覧のリストが付いてございます。その下に本日審議する剤のグルホシネートの農薬評価書（案）が付いてございます。

前回12月にグルホシネートPの審議が終わっておりますが、これを本日の参考資料として添付してございます。

参考資料2が、グルホシネートのラセミ体と、Pの代謝物の名前の付け方が違いますので、それがわかるような一覧表でございます。

更に英文の資料が2つ付いてございます。追加資料1と追加資料2はEPA関係の資料でございます。

最後に別紙というのがあるかと思っております。これは、布柴専門委員からいただいたコメントが、昨晩遅かったので評価書に反映できませんでしたので、別紙で配付しております。

以上でございます。

○ 柳井座長

皆様よろしいでしょうか。では、農薬グルホシネートの食品健康影響評価について審議を始めます。経緯を含めて事務局から説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

資料2のグルホシネート農薬評価書（案）をお願いいたします。

昨年12月にこの部会におきまして、グルホシネートとグルホシネートPの2剤を審議いたしました。グルホシネートPは光学活性体でして活性が高い。そちらはADIが設定されております。

グルホシネートにつきましては、そのとき幾つかコメントが出されまして、今回申請者の方から抄録が出されてきました。前は海外評価書ということで、豪州と EPA の資料しかございませんでした。そういう状況だったものですから、今回抄録を提出いただいたことを踏まえまして、前回の評価書を大幅に書き直してございます。専門委員の皆様方には非常に二度手間になって申し訳ないんですが、今回は抄録に基づいた評価書を御審議いただくということになります。前回審議が終わっております試験については、事務局の方から審議済みですという注意は入れております。

5 ページ目、グルホシネートにつきましては 1984 年に初回の農薬登録がございまして。その後 2005 年にポジティブリスト制度に基づきまして、暫定の残留農薬基準値が定められております。それを踏まえまして 2008 年 12 月に、当部会におきまして第 1 回目の審議が行われております。2009 年 5 月にコメント回答、抄録が提出されております。

7 ページ目、ここに要約がございまして。ここで與語先生からコメントをいただいております。7、8 行目です。遺伝子組換え作物を明記するということを踏まえまして、修文をしております。

8 ページ目、16 行のボックスのところでは。與語先生からまたコメントをいただいております、IUPAC 名の名前が違うということでした。調べてみたら 2 つ IUPAC 名で名前がございましたが、抄録に書いてある名前に修正しております。

8 ページ目、6. に構造式が書いてございまして。アンモニウム塩の形態になっているものです。

9 ページ目、開発の経緯をまとめてございまして。アミノ酸系除草剤であり、グルタミン合成酵素阻害によりアンモニアが蓄積し、植物の生理機能を阻害して除草作用を示すことがまとめられております。試験につきましては、グルホシネートアンモニウム塩で実施されております。

10 ページ目、ここから安全性に係る試験の概要をとりまとめてございまして。今回 EPA の資料がかなり入手できましたので、後ろの参照では 5~14 の番号が振っておりますが、便宜的に EPA 資料①~EPA 資料⑩と番号を振り直してございまして。

2 つの標識体を用いて各種の運命試験が実施されております。その他に代謝物 B、これは植物の方で多く検出された代謝物です。代謝物 Z は、遺伝子組換え農作物で多く見られる代謝物です。この 2 つの代謝物につきましても標識体を用いて試験が行われております。

10 ページ目、動物体内運命試験でございまして。ラットを用い、親化合物を対象に試験が行われております。結果が 24 行目以降にまとめてございまして。単回経口投与群では雌雄とも T_{max} は 1 時間、 $T_{1/2}$ は雌で 3.7 時間ということでした。雄の方は検出限界の 2 倍未満であったため、算出不能ということになっております。静脈内投与群では 5 分後の値を基に $T_{1/2}$ が算出されております。血中濃度推移曲線は減衰速度から 3 相に分けられ、第 I 層における $T_{1/2}$ は雌雄とも約 20 分であるとまとめられてございまして。

11 ページ目、ここで根本先生から 2 つコメントをいただいております。最初のコメントがラットの試験の数が多というコメントです。それに対する理由、下の事務局の採用したデータについて、①にまとめさせていただいております。

根本先生の 2 つ目のコメントは 10 ページ目の表 1、11 ページ目にずれていますが「表 1 血中放射能濃度推移」の単回経与 800 mg/kg 体重のところの雌の C_{max} についてです。ここで 1 時間の方は失敗した云々というコメントがございました。それを踏まえて表は修正をしております。

11 ページ目「b.吸収率」も計算しております。「消化管からの吸収は少ないと考えられた」とまとめられております。

12 ページ目「②分布」でございます。10 行目にまとめてございますが 2 mg/kg 体重の単回経口投与群では、投与 168 時間後における体内残留放射能濃度は極めて低いということが書いてございます。

14 行目に 500 mg/kg 体重の単回経与のまとめが書いてございまして、放射能が高かったのは腎臓ということで、次いで肝臓、脾臓という順でございました。

13 ページ目、ここでは代謝物の同定と定量が行われております。9 行目に結論がまとめてございます。いずれの投与群におきましても尿と糞中の放射能の主要成分は親化合物であったということです。尿中の主要代謝物は B ということです。その他に微量の代謝物として経口では E、G、Z、静脈内投与群では糞中の中に D と Z が認められております。

13 ページ目、23 行目のボックスに與語先生のコメントがございまして、代謝物の G は抄録の代謝マップを見ますと、そこまで代謝されないと書いてあるということでした。抄録を詳細に見ましたところ、14 ページ目の上のボックスの 2 行にございますように、不純物由来ではないかということがございましたので、評価書に追記してございます。

14 ページ目「④排泄」です。ここで 26 行目のボックスに玉井先生からコメントをいただいております。それを踏まえまして本文を修正しております。

排泄のまとめですが、10 行目から書いてございます。「静脈内投与群では、主要排泄経路は雌雄ともに尿中であった。排泄は速やかであった。」ということです。「いずれの経口投与群においても、主要排泄経路は雌雄ともに糞中である。静脈内投与時に大部分が尿中に回収され、胆汁中排泄が少ないことから、経口投与された放射能の大部分は吸収されることなく、胃腸内を通過したと考えられた。」とまとめられてございます。

15 ページ目、ここではラットを用いまして親化合物、経皮投与の試験をまとめてございます。結論部分なんですが 11 行目にまとめてございます。「各投与群における残留放射能は、カーカスで最も高い濃度を示したが、血液や組織における濃度は低かったということで、皮膚からは吸収されに

くいということが示唆された。」というまとめになってございます。この(2)の試験につきまして、前回12回の部会で審議は終わっております。

15 ページ目、20 行目以下です。今度はイヌを用いての動物体内運命試験が実施されております。まず26行目「①血中濃度推移」でございます。29行目にまとめてございますが、血中放射能濃度に比較し、血漿中放射能濃度はおおむね高かったということでした。

16 ページ目、表5に数字をまとめてございます。事務局の方で調べたところ、8 mg/kg 体重/日投与群の雄代表個体についての数値があったところにつきましては、表から取って15ページ目の本文中に追記してございます。

16 ページ目、4 行目「②分布」でございます。6 行目にまとめが書いてございます。いずれの投与群においても腎臓で放射能濃度が最も高く、次いで肝臓であったということです。

17 ページ目、同じようにイヌについての代謝物の同定・定量が行われております。6 行目にまとめてございます。いずれの投与群においても、糞中の抽出放射能はすべて親化合物であったということでした。尿中放射能の主要成分も親化合物であり、代謝物としてBが認められたということです。

17 ページ目の下の方に、事務局の方から質問といたしますか、疑問点があったんですが、申請者にあらかじめ確認したところ、抄録には記載されてなかったんですけども、投与量につきましては8ということがわかりましたので、表7は修正なしでございます。

18 ページ目、1 行目「①排泄」でございます。3 行目に書いてございますが、主要排泄経路は糞中であったということです。

18 ページ目、13 行目、今度はヤギを用いまして代謝試験が行われております。19 行目なんですが、腎臓、肝臓で比較的高い残留放射能が認められたということです。筋肉、脂肪は微量であったということです。代謝物につきましては22 行目に書いてございますが、いずれの試料においても主要成分は親化合物であった。主要代謝物はBであったということでした。その他にF、Zが少量検出されております。主要排泄経路は糞中であったということです。尿中排泄率は低く、乳汁中への排泄もわずかであったということでした。

19 ページ目、4 行目、今度はニワトリです。この試験も前回の部会で審議が終わっております。引き続きまして12 行目、代謝物Bを用いて動物体内運命試験が実施されております。(6)はラットです。16 行目以下に結果がまとめてございます。経口及び静脈内投与群ともに、主要排泄経路は尿中であったということです。両投与群における尿中排泄率に違いがなかったということから、代謝物Bは大部分が消化管から吸収されたものと考えられております。

23 行目(7)は代謝物Zを用いてラットにつきまして試験が行われております。Zはそこに書い

てございますように、遺伝子組換え作物における主要代謝物でございます。結果なんですが、19 ページ目の 29 行目以下です。「単回経口投与群では投与 1～1.2 時間後に最高濃度に達した後、速やかに消失したということです。24 時間後には定量限界未満まで減少しております。静脈内投与群においても血中放射能の減衰は非常に速やかであった。」ということでした。

11 行目「b.吸収率」でございます。消化管からの吸収は少なかったということでした。これは親化合物と同じような傾向でございました。

16 行目「②分布」でございます。21 行目から結論がまとめられております。投与 96 時間後においては、ほぼ排泄が終了ということでした。体内残留放射能濃度は極めて低かったということがまとめられております。「静脈内投与群においては投与放射能のすべてが体内に入るため、すべての臓器、組織において経口投与群よりも高い放射能濃度を示した。分布については経口投与群と類似していた。」ということでした。腎臓で最も高い放射能が認められたということです。

31 行目以下に、全身オートラジオグラフィーの結果についてまとめられております。「両投与群につきましても腎臓で最も高い放射能が認められた。他の臓器・組織中の濃度は極めて低く、上記の内容の結果を指示するものであった。」ということでした。

21 ページ目、3 行目以下で、代謝物の同定・定量が行われております。今の話は代謝物 Z の話です。Z を用いまして代謝物の同定・定量が行われております。8 行目に結論がまとめてございます。経口投与群では尿、糞ともに抽出放射能の大部分が未変化の代謝物 Z ということでした。主要代謝物は尿中では B、糞中では親化合物のグルホシネートでした。消化管内容物中の放射能特性が検討された結果、投与 4 時間後においては大部分の放射能は腸管内に移動していたということでした。静脈内投与群では、尿中の放射能がすべて未変化の Z ということです。代謝物がなかったということです。糞中の放射能についても大部分が Z で、代謝物としてグルホシネートが少量検出されております。

19、20 行のところに代謝物 G の話を書いてございまして、不純物由来ではないかということが書いてございます。

22 ページ目「④排泄」です。代謝物 Z についても排泄の試験を実施しております。8 行目以下に結果が書いてございます。経口投与された放射能の主要排泄経路は、雌雄ともに糞中であつたということです。排泄は速やかであつたということでした。

15 行目、静脈内に投与された放射能の主要排泄経路は、雌雄ともに尿中であつたということでした。同じように排泄は速やかであつたということでした。

動物体内運命試験については、以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。最初の要約を含めて、要約から順を追って検討していきたいと思ます。

7 ページの要約を御覧ください。このページでは 6~8 行目にかけて、與語先生の方から遺伝子組換え作物に関する記載の追記を明記することという指摘がありましたので、この点につきまして與語先生から説明をお願いいたします。

○ 與語専門委員

この遺伝子組換え作物に関しましては、グルホシネートの代謝を変化させるものですので、今回代謝のところはしっかり見なければいけないということから、ここに明記することをお願いしました。

○ 柳井座長

表現としては、記載されたとおりでよろしいということでございますか。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

○ 山手専門委員

今のことでお聞きしたいんですけども、これは遺伝子組換え作物に限って Z が代謝されるということなんですか。次の Z の体内動態も含めて、ちょっと私も専門外でわからなかったのでお聞きしたいんですけども、簡単に教えていただければと思います。

○ 與語専門委員

抄録を見るとわかるんですけども、Z は普通の植物体では起こらない代謝でして、遺伝子組換え作物で特別に起こる代謝ですので、ここで記載した方がいいということです。

○ 山手専門委員

通常の植物では起こらなくて、遺伝子組換え作物で特異的に起こるという理解ですか。

○ 與語専門委員

はい。

○ 山手専門委員

ありがとうございました。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、8 ページに移りまして、科学名につきまして與語先生から 16 行目の IUPAC について

お願いします。

○ 與語専門委員

IUPAC の名は普通は 1 つなんですけれども、2 つあったということで、私はそこまで気づかなくて、でもこういうふうに直していただければ、これで結構だと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。経緯については特にないということですね。

10 ページ目「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」でございます。5 行目では事務局の方からの説明がありまして、EPA 資料についての記載の仕方ということの説明がありました。

11 ページにまいりまして、動物体内運命試験「①吸収」の「a. 血中濃度推移」でございます。表 1 に関しましては C_{max} の 800 mg/kg 単回投与のところでは訂正がありました。*印としまして「1 時間のサンプル処理が不適切だったため測定されず」ということございまして、これについては特に問題はないと思います。

7 行目のところで根本先生からのコメントがありました。これに関しましてグルホシネートの体内運命試験についてということで、2 つほど質問があるんですが、これについて根本先生から説明と事務局の対応についての了解をしていただいたかどうかを御確認をお願いします。

○ 根本専門委員

農薬抄録を見ていただければわかるんですけれども、非常に多くの実験がラットを使ってなされておりまして、そのうちこの表 1 は、それをまとめたものであるということでありまして、なぜこれだけ取り上げたかということで説明を求めたわけなんですけれども、事務局の説明、採用したデータについてはこれで結構だと思います。

2 番目の質問は、これは 0.5 時間を T_{max} とするのは 1 時間のサンプルがないゆえに 0.5 を取ったという形になりますので、これは不適切であるということで表を直していただいたので、これで結構だと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。引き続きまして吸収率、そして 12 ページに行きまして分布、これについては特に問題はありません。

13 ページ「③代謝物同定・定量」というところで、與語先生からコメントがありました。13 行目、23 行目のところのコメントということで、與語先生から御説明をお願いいたします。

○ 與語専門委員

私は抄録を詳細に確認しなかったんですけれども、事務局からあるように、これがそもそもの不純物ということであればこれでいいと思いますが、それを見ると今度は代謝物という中で表記が幾

つかありますね。そのところはあいまいな気がするんですけども、そこ辺りはいかがでしょうか。例えば 11 行目なんかですと「微量の代謝物として」という中に G があって、最後に G は不純物由来であるとして、表 3 は代謝物となって G が載っている。そこをどう理解するかというのはなかなか難しいかなと思うんです。

○ 佐藤課長補佐

それであれば 11 行目の G につきましては取ってしまって、下の 13、14 行目のところで「検出された G については不純物由来である。」というような文言に修文します。

○ 與語専門委員

そうですね。少しそこをはっきり分けて記載すればよろしいかと思います。

○ 柳井座長

よろしいですね。それでは、14 ページに行きまして「④排泄」のところでございます。玉井先生から 10～14 行目、19～22 行目に関連して修文がありました。加筆しましたということなんですが、順番を入れ替えて加筆するというので事務局に直していただきました。今日は玉井先生がいらっしやらないということなんですけれども、特にこれで問題ないと思います。

○ 根本専門委員

玉井先生の、多分これは 21 行目で消されておりますけれども「糞中排泄率が低く」という言葉が入っているということが、誤解を招くということから書き直して、10～14 行目までの間でそのように改めたんだと思います。

○ 柳井座長

この表現でよろしいですね。

○ 根本専門委員

はい。

○ 柳井座長

ありがとうございます。他になければ進ませていただきます。

15 ページにまいりまして、一番下「(5) イヌ（親化合物）」の血中濃度推移でございます。次のページにも関わるんですけども、表 5 の血中放射能濃度推移で表のバランス、体裁を整える、わかりやすい表にするということでございまして、記載を文中に追記したということを事務局の方で対応していただきました。これについては特に問題はないと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

引き続きまして「②分布」「③代謝物同定・定量」というところで 17 ページでございます。事務

局のコメントが 15 行目にありまして、**8 mg/kg** 体重/日投与群のものであることを申請者に確認済みということでございまして、これについては特に問題はないと思います。

18 ページ「④排泄」「(4) ヤギ (親化合物)」に関してでございます。特に指摘はありません。

19 ページにまいりまして「(5) ニワトリ (親化合物)」「(6) ラット (代謝物 B: 植物体における主要代謝物)」「(7) ラット (代謝物 Z: 遺伝子組換え作物における主要代謝物)」というところでございますが、特に問題はありませんでしょうか。

無ければ引き続きまして 20 ページ「b.吸収率」「②分布」、更に 21 ページ目「③代謝物同定・定量」でございまして、特に御指摘はありません。

22 ページ「④排泄」ということございまして、23 ページで一応、動物体内運命試験が終了でございますが、今までのところで何か御指摘、追加はありませんでしょうか。特に無ければ先の植物体内運命試験に進ませていただきます。

事務局より説明をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

23 ページ目以降は植物体内運命試験でございます。

4 行目「(1) りんご①」が対象に行われております。除草剤ですので普通の作物につきましては土壤表面処理という方法で散布されております。10 行目のところですが、培土に処理された放射能は植物体に吸収され、植物全体に分布しております。土壤表面に処理された放射能は主に表面から 10cm まで分布し、表層から 15cm 以深からほとんど検出されていなかったということです。りんごの木の全体の重量及び各部位の放射能の濃度から計算いたしますと、総処理放射能の約 1% が植物体に吸収されたと推定されております。

21 行目に與語先生からのコメントがございます。処理量の単位についてでございます。これは申請者に確認いたしましたところ、アンモニウム塩で数字が書いてあるということですので、**a.i.**のままということでした。

24 ページ目、同じく 2 行目でりんごを用いて試験が行われております。果実中の残留放射能濃度は **0.1 mg/kg** であったということです。このうち **89%TRR** が水で抽出されており、その大部分が代謝物 **B** であったということです。

10 行目はレタスを用いております。レタスのときには水耕液にグルホシネートを添加しております。14 行目ですが、茎葉部、根部における残留放射能濃度はそれぞれ **0.85**、**8.8 mg/kg** ということでした。茎葉部では **90%TRR** が水で抽出されており、抽出放射能のすべてが代謝物 **B** であったということです。

19 行目はだいたいです。25 行目に結論がまとめてございます。土壤表面処理された放射能は植物

体に吸収され、植物全体に分布したということです。以下のところで與語先生からコメントをいただいております。

25 ページ目 3 行目は、とうもろこしを用いて行われております。8 行目以下に結論がまとめてございます。茎葉部では 60.5%TRR が水で抽出ということです。その大部分が代謝物 B であったということで、りんご、レタスと同じような傾向でございました。ここでも與語先生から同じように修文をいただいております。

18 行目以降は水稻でございます。24 行目以下に結論が書いてございます。培土に処理された放射能は植物体に吸収され、植物全体に分布したということです。可食部である玄米における放射能濃度は低く、稲わらの約 20 分の 1 ということで、稲わらにかなり残るとということです。親化合物は検出されておられません。主要代謝物は B であったということです。同じように與語先生からコメントをいただいております。

26 ページ目の表 17 以降、幾つかの表に共通しているんですが、単位の書き方について與語先生からコメントをいただいております。表のカラムの中の単位が違うことがわかるように明記しております。

26 ページ目 8 行目以下が遺伝子組換え体を用いた代謝試験を行っております。遺伝子組換え作物の仕組みにつきましては 26 ページの脚注に書いております。グルホシネートを *N*-アセチル化する酵素を発現させる遺伝子を導入したものとということです。アセチル化した構造につきましては、代謝物 Z です。

まず、だいたいの遺伝子組換え体を用いまして実験が行われております。除草剤耐性でございまして、土壌処理ではなく茎葉散布しております。10 行目以下で結論がまとめてございます。「茎葉散布されたグルホシネートは植物全体に移行したが、可食部への移行は他の部位に比較して少なかった。」ということです。主要代謝物は Z であったということです。その他に親化合物 B、F が認められております。與語先生からここについてもコメントをいただいております。

27 ページ目、5 行目でございます。てんさいの遺伝子組換え体を用いまして試験を行っております。6 行目のてんさいの括弧に與語先生からコメントを受けまして、遺伝子組換え作物の働き、耐性機構がわかるふうにした方がいいのではないかとということで、26 ページ目の脚注の 3 が、すべての遺伝子組換え作物にも共通したことです。ルビ付きの小さい文字で 3 と書いてございます。

てんさいにつきましても 16 行目以降に結果がまとめてございまして、茎葉部に散布されたグルホシネートは、比較的速やかに植物体に吸収ということです。根部にも移行しております。主要成分は代謝物 Z 及び親化合物であったということです。

28 ページ目、とうもろこしの遺伝子組換え体を用いております。9 行目以下に結論がまとめてご

ざいます。茎葉処理されたグルホシネートは植物全体に移行したが、可食部を含む雌穂への移行は少なかったということです。主要代謝物は Z、その他に B、親化合物が認められております。代謝物 G は種子においてのみ検出されたと書いてございます。

20 行目以下は遺伝子組換え体なたねです。同じように茎葉散布で処理されております。27 行目以降に結論がまとめてございます。主要成分として、散布 1 時間後の植物全体からは親化合物の方が Z より多かったんですが、散布 21 日後には逆転しており、Z の方が多くなっております。120 日後の成熟時の種子及び莢における主要代謝物は B であり、他に Z が少し認められております。種子の親化合物も 20%TRR 以上検出されたということでございました。

29 ページ 6 行目に、これまでの植物体内運命試験の結論がまとめてございます。非遺伝子組み換え作物におけるグルホシネートの主要代謝経路につきましては、まず B が生成するというものでした。一方、グルホシネート耐性遺伝子組換え作物における主要代謝反応は Z の生成、その他に B の生成ということでございました。

続けた方がよろしいでしょうか。

○ 柳井座長

では一旦切っていただきます。

23 ページ目の植物体内運命試験について戻っていただきたいと思います。このページにつきましては「(1) りんご①」でございますが、その中で與語先生から単位のことで「a.i.」に関してなんですけれども、これはもうよろしいですか。

○ 與語専門委員

はい。そういうことで申請者から話があったらいいと思います。私は後で ADI 設定のときに、グルホシネート P とグルホシネートと一緒に見ていくというときに、その誤解がないようにだけしないといけないというのはあると思います。

○ 柳井座長

わかりました。それでは、24 ページ「(2) りんご②」「(3) レタス」「(4) だいず」で、だいずのところ 27 行目、與語先生から ADI 設定に必要なければ削除するという提案がありました。これについて與語先生、お願いします。

○ 與語専門委員

これに関してはここにあるとおりですけれども、ここに書いてある記述は要因の 1 つであるんですが、本試験の結果からだけでは結論できないものですので、こういう想定は削除していいのではないかと思います。

○ 柳井座長

はい。それでは、削除させていただきます。

引き続きまして 25 ページ「(5) とうもろこし」で削除の提案が與語先生からありましたので、これについても説明をお願いいたします。

○ 與語専門委員

これも申請者が考察しているんですけれども、どこまでを観察した結果であり、どこから考察かわからないので、これも全面削除しても ADI 設定には影響しないと思いますので、よろしいかと思っております。

○ 柳井座長

わかりました。削除いたします。

「(6) 水稻」に関しても同じような削除の提案がありましたので、いかがでしょうか。

○ 與語専門委員

これも繰り返しになりますので、削除で結構だと思います。

○ 柳井座長

削除させていただきます。

26 ページにまいりまして「表 17 各部位における放射能分布及び代謝物」の表でございますが、この表の単位のところで表現をわかりやすくするという提案が與語先生からありました。與語先生、説明をお願いします。

○ 與語専門委員

非常にわかりやすくなっております。もしも見やすさとかを考えてまた工夫しても結構ですが、これが一番確実な方法ではないかと思っております。

○ 柳井座長

ありがとうございました。この表で行くということで了解していただきました。

「(7) だいず (遺伝子組換え体)」でございますが、これにつきましても 19~23 行目で與語先生から削除の提案がありました。これについても、もしよろしければ。

○ 與語専門委員

同じく ADI との関係で、あまり意味がないと思いますので、このとおり削除で結構かと思いません。

○ 柳井座長

削除させていただきます。

27 ページ目でございますが、表 18 については同じく単位についてはわかりやすく整理していただきました。

「(8) てんさい (遺伝子組換え体)」ですが、これにつきましては 6~9 行目で與語先生から、遺伝子組換え作物の左肩にすべて注を付けるということをごさいますて、これにつきましては 26 ページ目の一番下の辺りの表現で、遺伝子組換えについての説明を付けたということをごさいますて、この表現でよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

はい。これで結構です。グルホシネートの場合はこの 3 作物に関しまして、全く同じ遺伝子組換えのメカニズムですので、これで結構だと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

27 ページに戻っていただきまして、21 行目で與語先生から⑨は EPA 資料 13 の間違いではないかということをごさいますて、事務局の方としてはこれでよろしいということですか。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 與語専門委員

私の見間違いでした。

○ 柳井座長 表 19 につきましても単位をわかりやすく変更していただいています。

28 ページ目「(9) とうもろこし (遺伝子組換え体)」につきましては、表 20 につきましても同じく単位を変更していただいております。

「(10) なたね (遺伝子組換え体)」につきまして、29 ページ目の表 21 でも同じく、単位につきましても残留放射能濃度の下に括弧で mg/kg を入れていただきまして、わかりやすくしていただいています。

○ 柳井座長

土壤中運命試験からお願いします。

○ 佐藤課長補佐

29 ページ目の 11 行目以下をごさいます。土壤中運命試験が行われております。まず最初に好氣的湛水土壤中での条件下で行われております。18 行目に結果が書いてございまして、比較的速やかにグルホシネートが分解されたということです。推定半減期は 2 種類の土壤ですが、それぞれ 49 日、約 32 日ということでした。

30 ページ目は好氣的土壤中を対象にいたしまして試験が行われております。6 行目で與語先生から修文いただいております。結果ですが、10 行目のところに書いてございまして、グルホシネートの

分解は速やかで、推定半減期は 35 日以内ということでございました。19 行目のところに與語先生からコメントをいただいております、それを受けまして表 24 の最後の行を修正しております。

29 行目で土壌吸着試験も行われております。31 ページ目 2 行目に結論が書いてございます。吸着係数は 102~788 ということでした。

5 行目以下は水中運命試験が実施されております。加水分解試験では分解物は認められなかったということでした。

14 行目「(2) 光分解試験」緩衝液を用いた試験でございます。これにおきましても分解物は認められなかったということでした。

23 行目は自然水を用いました光分解試験で、生成量は少なかったんですが、分解物 B が検出されたということでした。

33 行目、土壌残留試験が実施されております。グルホシネートと分解物 B を分析対象化合物としております。その結果につきましては 32 ページ目表 25 にまとめてございます。

32 ページ目 5 行目、作物残留試験も行われております。グルホシネートと代謝物 B を分析対象化合物としております。最大残留値につきましては、散布 7 日後に収穫したはつかだいこんということでございました。13 行目に與語先生からコメントをいただいております。評価書の書き方なんですが、申請者からの農薬の使い方の範囲内で、一番残留が多いものをピックアップしてございますということでございます。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。29 ページ目「3.土壌中運命試験」から検討していきたいと思います。

まず土壌中運命試験のところ特に問題になっているのは、30 ページ目の「(2) 好氣的土壌中運命試験」のところでございます。6 行目に與語先生から加筆の提案がありました。それについて與語先生から理由をお伺いしたいと思います。

○ 與語専門委員

これは試験条件で重要な部分ですので、是非加筆していただきたいと思います。光が無いということが重要な条件になります。

○ 柳井座長

このおりの表現でお願いしたいと思います。

同じページなんですが、19 ページの表 24 の中の CO₂ の量の累積ということなんですけれども、これにつきまして與語先生から説明をお願いします。

○ 與語専門委員

事務局の対応で結構だと思います。本文に書いてありますので、特にここであえて書く必要はないと思います。

○ 柳井座長

わかりました。

引き続きまして「(3) 土壌吸着試験」。次のページにまいりまして「4.水中運命試験」では特に御指摘はありません。「5.土壌残留試験」につきましても御指摘はありません。

32 ページ目「6.作物残留試験」で 13 行目に與語先生からコメントがありました。御説明をお願いします。

○ 與語専門委員

私の方で水中だけ見ますとイチゴとかお茶でかなり残留しているんですけども、事務局の回答にありますように申請された使用方法の範囲内ということであれば、ここにあるとおりでいいと思います。

質問としては、申請されたというのは我が国ということなんですか。

○ 佐藤課長補佐

そうです。

○ 與語専門委員

ただ、ポジティブリスト制度以降はそうでいいのかということに関しては、何か事務局の方からありますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

それは外国の話のところの残留のデータを得るのが難しく、インポートトレランスのときはその辺のデータを使わない格好になっていたんです。だから国内の登録の話ベースに考えていいんだと思いました。

○ 柳井座長

今のところで他に御指摘、コメントはないでしょうか。なければ引き続きまして 32 ページ目「7.一般薬理試験」の説明をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

32 ページ目、15 行目、一般薬理試験が行われておりまして、結果につきましては 33 ページ目の表にまとめてございます。この表の真ん中辺りに呼吸循環器系の欄の一番右側のところに、津田先生から修文をいただいております。

34 ページは、急性毒性試験の結果がまとめられております。一番右の「観察された症状」のところに見え消しで幾つか修文を同じく津田先生よりいただいております。

35 ページ目、3 行目以下、今度は代謝物 B、F、Z についての急性毒性試験が実施されております。

9 行目 (2) 急性神経毒性試験が行われております。FOB の観察試験でございます。ここで 14、15 行目に津田先生から修文をいただいております。本試験は用量設定が不適切なため、神経毒性を評価できなかったという修文を反映させております。

36 ページ目 (3) 急性神経毒性試験です。水迷路試験で今度は行われております。6、7 行目に津田先生から追加の修文を受けております。

10 行目は急性遅発性神経毒性試験が実施されております。17 行目以降に結果が書いてございまして、投与に関連した変化は認められなかったということでした。急性遅発性神経毒性誘発性はないものと考えられたとまとめられてございます。

22 行目以降、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性の試験が行われております。抄録では 25、26 行目にございますように、ウサギの眼粘膜及び皮膚に対する刺激性は認められなかったということです。ここで豪州につきましては違う所見が観察されておりますので、比較のために 28 行目以降に書いてございます。

37 行目、皮膚感作性試験が代謝物 B、Z を対象に行われております。その結果なんですが、37 ページの最初の行ですけれども、結果は陰性であったということでございます。

以上です。

○ 柳井座長

それでは、32 ページ「7.一般薬理試験」から検討していきたいと思えます。

33 ページ目は一般薬理試験の所見結果でございますが、真ん中辺りの呼吸循環器系のところで津田専門委員から用語の訂正がありました。津田先生、説明をお願いします。

○ 津田 (修) 専門委員

抄録に従って訂正しました。

○ 柳井座長

わかりました。34 ページ「8.急性毒性試験」にまいりまして、この急性毒性試験の表 27 の概要につきましても、幾つかの用語の訂正をしていただいています。よろしいですね。これは抄録ですか。

○ 津田 (修) 専門委員

これは抄録からの記載を変えたんですが、「蹲踞」という土俵の上の格好を取っているとは思われないので「うずくまり」としました。

それから、「高脚姿勢」。足を高く上げているのかよくわからないんですが、「円背位」というこ

とが後にあるので、これは「ティップトロー・ウォーク」だと思って書きました。

○ 鈴木調査会座長

ついでに私は知らなかったんだけど、「シュトラウプ反応」というのはどういう反応なんですか。

○ 津田（修）専門委員

挙尾反応の特殊的な、ちょっと強いもので、挙尾でいいと思うんですが、あえて書いてあったので直しませんでした。シュトラウプというのはあります。

○ 柳井座長

他に御質問等はありませんでしょうか。本間委員、どうぞ。

○ 本間委員

素人の質問ですけれども、36 ページに「急性神経毒性試験（水迷路試験）」というのがありますね。これは遅発性と普通のやこういうのは、動物を変えてやるものなんですか。

○ 津田（修）専門委員

そうです。全く発生の機序が違うということで、特に遅発性神経毒性は TOCP のような有機リン剤で、それを摂取してからかなり長い潜伏期を置いて出てくるものでありまして、神経の末端、特に運動神経の末端からダイニングバックといって、ずっと細胞体の方へ向かって神経が死んでくるんです。麻痺してくる。こういうものを見るための試験としては、ニワトリを用いた試験が最も適当だということになっています。

もう一つの、いわゆるこちらで言っている急性神経毒性は、急性毒性試験とかその他の試験から見られた一般的な神経に対する影響を精査するために行う試験で、ラットなどが使われます。

○ 本間委員

そうすると、こういうときは水の中を泳ぐというのが一番いい発現のものなんですか。

○ 津田（修）専門委員

いえ、そうは言えないと思います。ただ、神経毒性試験というのはたくさんのものでありまして、その中には例えば記憶ですとか、そういったものに対しても検討しなさいという項目がありまして、その項目の中の1つとして水迷路を用いたんだと思います。

○ 本間委員

そうすると水があった方が、やはりこれらうんと差が出やすいということになりますか。

○ 津田（修）専門委員

いろんな試験方法です。例えば八方迷路とかさまざまなものがあるんですが、水の中にわからないように台を置いておきまして、そこに乗れるとかいう記憶を確かめるもので、記憶を確かめる一

つの試験として水迷路試験といった試験方法があると理解していただければいいと思います。

○ 本間委員

そうですか。わかりました。

○ 柳井座長

それでは、35 ページ目「(2) 急性神経毒性試験 (FOB 観察)」のところで、津田先生から加筆がありました。これにつきまして、津田先生の方から御説明をお願いします。

○ 津田 (修) 専門委員

急性毒性試験でも、一般薬品の多元観察でも、明らかに神経系に対する影響、神経毒性が見られているんですが、急性神経毒性試験ではそれが見られていないような非常に低い用量を使って、そこではなかったという結論です。急性神経毒性試験というのは、一番上は明確に毒性が出る用量、少数の動物が死亡してもいいんですが、その程度のものを使う。一番下は影響がない。真ん中は中程度の影響が出る用量を用いるのが原則です。この試験では一番高いところで、1 匹に毒性がちょっと出たくらい。こういうところですので、これは不適切だということだと思います。

○ 鈴木調査会座長

今のが多分原則なんだろうと思うんですけども、抄録の 33 ページに用量設定の根拠というのが書いてあって、確かに言われるように高用量ではラットの場合、振戦、けいれんが認められる。本検体の LD₅₀ が 1,510 mg/kg、本試験では FOB の観察の妨げとなるような症状が生じるのを避けるために、最高用量を 500 mg/kg としたという根拠が書いてある。だから、設定のところの問題が不適切だったと言えるかどうかというのが第一点と、ここまでの用量で試験をした場合に、要するに高用量のところでは神経症状が出るのは当然の話で、別の試験でつかまっているわけだから、ここまでの用量のところでは FOB の観察で見た限りでは、神経症状はなかったと書いても悪くはないのではないかと考えているんですけども、その辺はどうでしょうか。

○ 津田 (修) 専門委員

一般に神経毒性を見るときは FOB がメインになりますから、それがわかるところで調べる。それが無いところだったら出ないんです。

○ 柳井座長

他の先生方はいかがでしょう。

○ 津田 (修) 専門委員

もう一つ私がこだわった点は、全体的に神経毒性があるという話で、その神経毒性のメカニズムを調べるために後ろの方でさまざまな試験をしているのに、神経毒性試験のところでは神経毒性を認められなかったと結論を書くと、この評価書全体の整合性がいかななものかと思って、そのように

変えました。

○ 鈴木調査会座長

だから、神経毒性自体は急性毒性試験といろんなところを含めて考えるととらえられていて、この 500 mg/kg の話のところではないよという話になっているだけのことで、その後のところで例えばグルタミン酸合成酵素阻害とか、そういったような細かい話まで含めて後ろの方でいろいろ試験がされていますね。そのところの問題も含めて考えればいいので、こここの問題からすると一応ここまでの用量ではなかったという話にしても、整合性については、私はとれているような気がするんですけども、だめですか。

○ 津田（修）専門委員

「用量設定が不適切なために評価できなかった」という書き方は JECFA などでもしていますので、ここでも用いてもよいのではないかと思いました。

○ 柳井座長

この表現なんですけれども、「用量設定が不適切なために」ということに関しましては、いろいろな御意見がありましたので、むしろ「用量設定が低いために神経毒性を評価できなかった」ということではいかがでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

それは適切だと思います。

○ 柳井座長

最初の「神経毒性は認められなかった」という表現につきましては、あまりにも説明が不足をしているかもしれません。

○ 津田（修）専門委員

低い方がいいと思います。できるだけスペシフィックに書くべきだと思います。

○ 柳井座長

わかりました。ということで、ここはそのような加筆で収めていただきたいと思います。

同じく 36 ページ目「(3) 急性毒性試験（水迷路試験）」、先ほど本間先生から御質問があった試験でございますが、6、7 行目と津田専門委員から加筆をいただいています。これにつきましても、このケースの加筆の必要性について説明をお願いします。

○ 津田（修）専門委員

この場合、急性神経毒性の水迷路という本当に一部の試験だけをして、その結論が「神経毒性が認められなかった」だけで終わっていて、少し不思議だなと思いましたし、やはり用量は低くて、その低用量の中では水迷路に対する影響はなかったということの方が、いいかなと思って書きまし

た。

○ 鈴木調査会座長

量の話で大体内容は理解できました。最初の話は用量設定が低かったために、神経毒性は検出できなかったという書き方でいいですか。

○ 津田（修）専門委員

いいと思います。

○ 鈴木調査会座長

いいですね。そういう形の話に合わせると、後ろの問題についても類似の表現になりますから、問題はなくなると思います。

○ 津田（修）専門委員

はい。ありがとうございます。

○ 柳井座長

では、このような表現で書き直していただきたいと思います。

「(4) 急性遅発性神経毒性試験」については特にありません。

「9.眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」についても説明していただきました。

もしよろしければ亜急性毒性試験の前に、次はいろいろ議論が沸騰するものですから、ちょっと小休憩を入れます。3時15分まで5分ほど休憩をさせていただきたいと思います。

(休 憩)

○ 柳井座長

それでは、時間となりましたので、再開したいと思います。事務局には37ページの「10. 亜急性毒性試験」から説明をお願いしたいと思います。

○ 佐藤課長補佐

37ページ目の4行目以降「10. 亜急性毒性試験」の部分になります。

最初にラットで90日間亜急性毒性試験が行われております。結論だけ申し上げますと、無毒性量は雄で64 ppm、雌で500 ppmということでした。認められた所見につきましては、表29にまとめてございます。米国と豪州の部分が書いてございますが、抄録の書きぶりとは違う場合に、このような形で米国、豪州の部分も書いてございます。

37ページ目の一番最後に、事務局よりということで疑問を出しております。米国と豪州におきましては、グルタミン合成酵素阻害をエンドポイントとしておりますので、その部分がどうもEPA

の方で変わったということで、抄録にも書いてございませんので、その基になる資料をいろいろ調べました。

その結果ですが、追加資料 1 と追記資料 2 でございます。追加資料 1 は表紙に手書きでサインが入っている資料の方になります。

2 ページ目の「Ⅲ. BACKGROUND」のところにいろいろと書いてございます。グルホシネートの評価をする際に 5 つのデータギャップがあったということでして、Ⅲの 1 つ目の大きい段落の下から 2 行目のところに「10X Database Uncertainty Factor」ということで、安全係数に更に 10 倍かけた形になっております。5 つのデータギャップにつきまして、申請者の方から回答が一つひとつ、2 ページ目の下の方から寄せられておまして、それを受けてデータギャップが解消されたようなことが書いてございます。

では、追加の安全係数 10 がどうなったかというのは、追加資料 2 の方に書いてございます。最初にめくったところの右ページの一番下に「Human Health Risk」が書いてございます。こここのところに安全係数の扱い、所見の話がいろいろと書いてございます。

明確に直すべきだと書いてあるんですが、何をどう直したかという結論は実はまだ公表されておられません。というのは、次のページで「Timeline」という表がございまして。ここを見ますとグルホシネートの評価は、実はアメリカでは 5 年かけて行っている最中ではございまして、まだその最終評価の入手が当然できません。そこで安全係数がどうなるか、エンドポイントがどうなるかは将来、数年後によりやくわかるということになるかと思えます。現状では安全係数はアメリカでも 1,000 になっていますけれども、追加の 10 はどうも消しそうだということが推測されます。

グルタミン合成酵素阻害の話につきましては、追加資料 1 の 2 ページ目と 3 ページ目の回答辺りに申請者の方から書いてございまして、EPA の方はそれを受け入れているようなことが書いてございます。詳細につきましては、後ほど議論をしていただければと思います。

評価書の方に戻りまして、38 ページの (2) のラットの②の試験につきましては、前回の部会で審議されておりますので、説明は割愛いたします。

14 行目以降のマウスの 90 日間亜急性毒性試験でございます。ここで前回の評価書では 18 行目のところです。肝と腎の絶対量を所見として取っておりましたが、今では比重量も併せて見るということですので、削除しております。カリウム増加という所見がございまして、それを文中と表に追記してございます。

表 31、雄の 320 ppm 以上のところの「肝及び腎絶対重量増加」は削除するのを忘れておりました。修正をお願いいたします。

39 ページの 8 行目、マウスの 90 日間の試験の②でございます。ここでは無毒性量は雌雄とも 1,750

ppm 未満ということが書いてございます。NOAEL は取れておりません。

20 行目 (5) イヌの 90 日間でございます。ここでは雌雄ともに 60 ppm という無毒性量が得られております。ここでちょっとややこしいんですが、前回の部会では細かく所見を原文などを見て審議が行なわれておりまして、JMPR 本文の 40 ページの 3 行目に書いてございます。前回は抄録がなかったなので、この JMPR と豪州の 5 行を基に評価書を議論しております。

JMPR のところを細かく所見を見ると、39 ページの 28 行目以下のような修文を当時しております。この修文は今回抄録が出てきましたので、ここを議論いただければと思います。

特に 40 ページの 12 行目に書いてございますように、抄録では、臓器重量に影響なしとしております。ここの部分の御議論を是非と思います。

40 ページの 14 行目「(6) 28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) ①」です。ラットを用いて行われておりまして、無毒性量は 12 mg/m³/日となっております。この試験につきましては、前回の部会で審議は終わっております。

27 行目「(7) 28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) ②」でございます。この結果につきましては、41 ページの 5 行目「無毒性量は雌雄ともに 50 mg/m³であると考えられた」ということでございました。

41 ページの 8 行目「(8) 29 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)」でございます。この試験につきましては、前回の部会で審議は終わっております。

21 行目「(9) 5 週間亜急性神経毒性試験 (ラット)」が行われております。親化合物と代謝物の Z の双方で試験が行われております。

42 ページの 9 行目以下のところに結果がいろいろ書いてございます。肝臓、腎臓または脳における相関的な病理組織学的変化は認められないことから、このグルタミン合成酵素活性阻害は毒性所見ではないと考えられたとまとめられております。いずれの投与群でも検体投与に関連した毒性所見はなかったということでしたので、無毒性量は最高用量の 2,000 ppm という値が得られております。

42 ページの 24 行目のところにグルタミン合成酵素阻害について、事務局の方から疑問を投げかけたところ、根本先生からコメントをいただいております。グルタミン合成酵素阻害についてエンドポイントではないという話は、先ほどの英文の資料になってしまうんですけども、それが基になりますので、後ほど御議論をと思っております。

43 ページ目、一番上に津田先生から期間の話でコメントをいただいております。

43 ページの (10) (11) は、グルホシネート P と呼ばれる光学活性体を用いて行われた試験です。試験そのものについては、前回の部会で審議は終わっております。ただし、実はこの評価書の後の

方に出てくる ADI の設定根拠となる試験で 2.1 mg/kg 体重/日という NOAEL が得られております。

(11) の試験では 16 行目のところの 2 mg/kg 体重/日という NOAEL が得られており、少し小さくなっております。グルホシネート自体はラセミ体ですから、この光学活性体の試験、この 2 つをどう扱うかを御議論いただければと思います。

20 行目「(12) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物 B)」でございます。この試験につきましても、前回の部会で審議は済んでございます。

44 ページ目は、90 日間の亜急性毒性試験です。ラットを対象に代謝物 B を用いております。無毒性量につきましては、最高用量の 6,400 ppm という値が得られております。米国の EPA の資料の書きぶりが違いますので、参考で掲載しております。

17 行目、今度はマウスを対象に同じく代謝物 B を用いて行っております。無毒性量につきましては、こちらの試験でも最高用量の 8,000 ppm という値が得られております。米国と豪州ではその取り方が違うということで掲載してございます。

45 ページ目。最初にイヌを対象に代謝物 B を用いていまして、90 日間の亜急性毒性試験が行われております。ここでも無毒性量は雌雄ともに本試験の最高用量の 1,600 ppm という値が得られております。この内容につきましては、前回の部会で審議は済んでおります。

11 行目、代謝物 F を用いてラットを対象に 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。無毒性量は雌雄とも最高用量の 10,000 ppm という値が得られております。

21 行目、代謝物の Z を用いまして、ラットを対象に 90 日間の亜急性毒性試験が行われております。無毒性量はこの試験でも最高用量の 10,000 ppm という値が得られております。米国と豪州では書きぶりが違いますので掲載しております。

46 ページの 4 行目です。代謝物 Z を用いまして、マウスを使って実験が行われております。無毒性量は雌雄とも最高用量の 8,000 ppm ということでございました。米国と豪州では違いますので、掲載しております。

25 行目、代謝物 Z を用いまして、今度はイヌを対象に 90 日間の亜急性毒性試験が行われております。無毒性量は雌雄とも最高用量の 8,000 ppm が得られております。

以上でございます。

○ 柳井座長

グルタミン合成酵素の阻害に関するフォローアップの試験について、グルタミン合成酵素の阻害については亜急性毒性試験のところで論議する必要がありますので、説明をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

62 ページの下の 5 行目以下「14. その他の試験」が実施されております。(1) は慢性毒性試験

ですので、これは後ほどということにして、63 ページの 17 行目の (2) 以下の試験がグルタミン合成酵素阻害関連の試験でございます。

63 ページ目の (2) の試験でございます。この試験の目的は高用量のグルホシネートを暴露したラットとマウスに観察された 1~4 時間の潜伏期の後の痙攣に関連して、これの潜伏期間中の脳の各部位におけるカテコールアミン濃度、またはグルタミン合成酵素活性が静脈内投与または脳室内投与により変化が見られるかどうかについて検討するために行われております。親化合物と主要代謝物 B について試験が行われております。

その結果ですが、30 行目に書いてございます。グルホシネートの投与により、投与経路にかかわらず痙攣が見られたということでございます。代謝物 B につきましては、変化がなかったということございました。

64 ページ目 (3) の試験でございます。この試験はラットを用いまして、グルホシネートを単回経口投与いたしまして、脳、肝臓、腎臓におけるグルタミン合成酵素活性及びアンモニアの濃度、グルタミン酸濃度、更に脳におけるアセチルコリンエステラーゼ活性を測定しております。

この結果、読み上げますと 7 行目以下になってしまうんですけども、肝臓及び腎臓由来グルタミン合成酵素阻害活性は、全投与群で有意な阻害が認められたということです。脳由来グルタミン合成酵素は 1,600 mg/kg 体重の投与群で有意な阻害があったということです。アンモニア量には変化はなかったということです。

脳内グルタミン酸量の減少は 800 mg/kg 体重の投与量で認められております。1,600 mg/kg 体重投与群では肝臓中グルタミン酸量の増加が認められております。グルタミン合成酵素の変化は、脳、肝臓及び腎臓のいずれの臓器においても回復性を有することが示されております。

16 行目 (4) の試験です。これは (3) の試験と似ているんですが、投与量を変えております。それから、心臓を更に対象に加えております。脳内のアセチルコリンエステラーゼ活性は測定していません。

その試験の結果ですが、29 行目でございます。グルホシネートの高用量を投与した場合に見られる中枢神経に関連した毒性作用は、脳におけるグルタミン合成酵素阻害、アンモニア濃度及びグルタミンあるいはグルタミン酸濃度の変化によるものではないと結論づけられております。

35 行目 (5) の試験でございます。これはグルホシネートと構造が似ているグルタミン酸云々について、65 ページの 2 行目以下のところに 4 つ細かく目的が書いてございます。これらの化学物質について、濃度、影響といったものを見るために試験が実施されております。

結論部分だけ申し上げますと、21 行目でございます。したがって、グルホシネートの中枢神経刺激作用はアンモニアあるいはグルタミン酸の蓄積によるものではなく、機序の解明には至らなかつ

たということでした。

27 行目 (6) の試験でございます。試験の目的ですが、グルホシネートの脳内神経伝達物質との相互作用の可能性についても検討するために、ラットもしくはウシの脳を材料として試験が行われております。

結果ですが、グルホシネートはこれらの神経伝達物質受容体について、競合阻害は起さないものと判断されたとまとめられております。

66 ページ目 (7) の試験でございます。グルホシネートと構造が似ているグルタミン酸がクエン酸回路の基質ということございまして、グルホシネートのミトコンドリア画分における酸化リン酸化に対する影響を見るために試験が行われております。結果といたしましては、酸化リン酸化に対して影響を及ぼさないものと判断されております。

12 行目 (8) の試験でございます。グルホシネート及びアンモニウム塩が取れた遊離酸体の 2 つが各種酵素にどういふふうに影響を与えるのかについて試験が行われております。

15 行目以下に結果が書いてございます。AST などの活性はいずれの検体によっても影響を受けなかったということでございます。

20 行目 (9) の試験でございます。この試験はラットを用いまして、グルホシネートまたは代謝物 Z の 2 つを用いまして、肝臓、脳、腎臓由来のグルタミン合成酵素活性を測定しております。投与 6 日以降には、いずれの投与群においても肝臓及び腎臓由来グルタミン合成酵素活性阻害が認められたということです。

脳由来グルタミン合成酵素活性は、試験期間を通じて阻害をされておられません。投与終了後、31 日の回復期間で酵素活性の回復が認められております。

32 行目 (10) の試験でございます。これは同じくラットを用いまして、肝臓、腎臓及び脳より抽出されたグルタミン合成酵素を用いまして、グルホシネート、アンモニウム塩及び代謝物の Z の 2 種類を対象にグルタミン合成酵素活性阻害試験が実施されております。いずれの組織の酵素におきましても、グルホシネート、アンモニウム塩は用量相関性のある阻害を示したということでございます。

67 ページ目、Z につきましては、肝臓由来グルタミン合成酵素の 13 mM 処理群で 15% の阻害が認められております。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、37 ページ「10. 亜急性毒性試験」に関して、それぞれの各試験につきまして、検討していきたいと思っております。

この中で最も山場と思われるのは、グルタミン合成阻害の取扱いでございます。果たして毒性なのか、あるいはアダプテーションなのかということに関しまして、さまざまな試験が行われております。また、EPAからも一応の見解が配付された資料に記載されております。これらを踏まえて、この変化についての意義を論議しなくてはならないと思います。

まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」に関してです。これに関しましては、毒性変化所見については、グルタミン合成酵素阻害を除いては特に問題にはなっておりません。したがって、根本先生からも質問等がありますように、このグルタミン合成阻害の意義について、まず議論をしなくてはならないと思います。

37 ページの 17 行目に米国、23 行目に豪州に関しましても、若干の解釈の差があるということは御承知おきください。

まずはグルタミン合成阻害に関しまして、特に毒性の先生方からも御意見を頂戴したいと思いません。津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田 (修) 専門委員

結論的に言えば、このグルタミンの合成酵素の阻害だけでは毒性と取らなくていいのではないかと思います。

○ 柳井座長

根本先生、いかがでしょうか。

○ 根本専門委員

私がコメントを出したのは、EPA の資料をいただく前にコメントを出しまして、それで EPA の資料をいただいて読んでみたわけです。確かに酵素活性阻害が認められるところでいろいろな臨床症状が出てこないというようなことで、EPA はそれをエンドポイントとしないということを現在では言っているように読んだんですけれども、確かにもともとグルタミンの合成酵素を阻害するというのを目的にしてつくられた農薬でありますので、その作用が出てくることは当然考えられるわけでありまして。

それをどういうふうに評価するかに当たって幾つかのことについて言いますと、例えばいろいろな濃度で動物実験を行ったところ、肝臓、腎臓、脳について見てみますと、脳はかなり高濃度にならないと酵素活性阻害が出てこないということが、ラット、マウスの幾つかの実験において認められます。

阻害があつて、それからの回復というののもかなりあるということがある。高濃度のみしか脳で酵素活性の阻害が認められないということで、その高濃度というのは、当然もう既にいろいろな神経症状が出ているというような状態の濃度でありますので、もっと低濃度でしたら脳の酵素活性阻害

は表れていない。しかし、神経毒性は表れているということがありますので、このグルタミン酵素活性の阻害だけを指標にしてというのは、今のところは考えられないということで、もっと総合的に判断することが必要だと思います。

○ 柳井座長

山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

私も今回の実験動物を用いた毒性試験全体を見てきたんですけども、このグルホシネートというのは基本的には実質臓器に対する器質的な影響はほとんどないと言っていいと思います。臓器重量の上下が若干ありますが、それは毒性としてとらえられるけれども、組織変化は全くない。そのときにこれをどうとらえるかと思ったときに、確かに米国とか豪州で、グルタミン合成酵素の阻害の状況をどう判断するかというのが確かにエンドポイントとして上がってくるのかなと思っています。

ただし、もともとこの剤はこの酵素を阻害するという目的でつくられていますので、これを毒性の指標に入れるのはどうかなと思っています。評価に入らないのではないかなと思っています。そういう意味では、実質臓器に対する器質的な変化の非常に少ない薬剤かなという見方をしています。

その一方で、いろいろな合成酵素の作用機序が調べられているんですけども、この調べられた方法が今の最高の科学をもってして判断できないのか。あるいはもっと精度を上げれば、もっと具体的な機序がわかるのか。そこら辺が一つははっきりしないといけないということがあると同時に、それがはっきりしないということは、逆に言えば怖いのかなという気もしないでもないです。

ただし、いろいろと試されているということも含めて、この評価書の範囲ではエンドポイントにする必要はないというのが私の考えです。さっき言った危惧があるということも含めてコメントをしておきます。

○ 柳井座長

廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

今の皆さんの御意見のとおりだと思います。ここに来て初めてこのデータを見させていただいたんですけども、やはりグルタミン合成酵素の阻害と神経症状がなかなか一致しないということもありますし、神経症状を起しても病理組織学的な変化は全くないということで、その神経の症状は割と軽いかと思います。ですから、グルタミンの合成酵素ではなくて、神経症状をエンドポイントにするということでも特に問題はないのかなと思って見ていました。

○ 柳井座長

ありがとうございました。他の先生方はよろしいでしょうか。現在まで議論していただいた共通認識としましては、EPA の出しているようなリコメンデーションを理解するという事で、グルタミン合成酵素阻害を毒性的な変化としては取らないということで、今後の慢性毒性試験も見ていくということでよろしいかと思えます。

○ 鈴木調査会座長

全体的な話はそれでいいと思うんですが、山手先生の方からベストサイエンスなのかどうかという疑問が出されていたんですけども、私はこの作用機序を考えるに当たって、追加の試験のところで仮説が立てられている部分というのは、現在の科学水準に照らしてみるとほとんど考えられることはみんなやってあると感じています。

ですから、その意味でほとんど問題はないのではないかと。今後更に問題が出てくれば別ですが、現在の水準で考えたときにはベストサイエンスと言っていいと思えます。

一番簡単な話は、要するにこのグルタミン合成酵素の話は阻害で、アンモニア中毒が起こるのではないかという話に行くんですけども、仮に酵素阻害があったとしてアンモニアが出てきたとして、そのような量は、実はウォッシュアウトされてしまっていて、あまり影響が出てきていないというのが生体の全体の影響だったのではないかと読み取れるような気がします。いずれにしても、この酵素阻害のことをエンドポイントとしないという話は合意が取れているような気がしますので、それでいいのかなと思っています。

○ 柳井座長

ありがとうございました。他になければ、引き続きまして、38 ページの「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」に関してですが、特に御指摘はありません。これは調査会で前回審議済みでございます。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①」の試験に関しましては、若干の表の所見の訂正がありましたので、事務局の方で追記していただきました。表 31 の表現の中で、320 ppm 以上の雄の肝及び腎絶対重量増加は削除で、追記としてカリウム増加が追記されました。これは了承したいと思えます。

39 ページ目です。米国の方の所見を事務局の方で追記していただきました。これは特に問題ないと思えます。

39 ページの「(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ②」に関しましても、特に御指摘はありません。

「(5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」に関しましては、若干の所見の解釈にずれがあったということでございます。前回、抄録がまだ提出されていなかったということでございまして、28

行目から 40 ページの 1 行目のような形で JMPR の所見に基づいて訂正をいたしました。新たに所見が 21～26 行目のような抄録が提出されたということで、むしろそれを採用した方がよろしいのではないかと思います。

もう一点問題なのは、40 ページの 8～10 行目のところで、豪州の所見であります。64 ppm 投与群で甲状腺重量減少が認められたことに基づいて、無影響量は 1 mg/kg 体重/日としているということでございます。実際に豪州の方はこの試験でどのような有意差があったのか。あるいは ADI 設定の影響を与えるような変化なのかということに関しましては、最終的には最後の ADI 設定のところの一覧表で確認いただければわかりますように、豪州の方も ADI 設定の根拠は 2 年 6 か月のラットの試験の 2.1 を NOAEL として採用していますので、ダブルスタンダードのような形になっておりまして、非常に混乱を招くような豪州のレポートでございます。ということからしますと、抄録に準拠する形で、39 ページの 21～26 行目のような形で変更をしたらよろしいのではないかと考えておりますが、よろしいでしょうか。

引き続きまして、40 ページ「(6) 28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) ①」に関しましては、既に前回の調査会で審議を行いました。

27 行目「(7) 28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) ②」に関しては、特にコメントは出ておりません。

41 ページ「(8) 29 日間亜急性毒性経皮毒性試験 (ラット)」に関しましても、前回、本調査会で審議を行っております。

42 ページの 24 行目以降につきまして、グルタミン合成酵素阻害についてのコメントです。これは既に先ほど皆様の意見をちょうだいして、グルタミン合成酵素阻害の毒性に関する共通認識が得られました。

43 ページ目。津田先生の方から「(9) 5 週間亜急性神経毒性試験 (ラット)」に関しまして、コメントをいただいております。標準の 90 日間試験に比べると期間が異常に短いことを指摘されておりますが、津田先生、御説明をお願いします。

○ 津田 (修) 専門委員

神経毒性試験のガイドラインにあるような 3 か月間あるいは 1 年でどう出ているか。あるいはできれば回復もあったかどうか。そこまで含めてしてほしいという気持ちがあります。

P の方は 90 日間をやっているんです。回復はないので、それでかなり低いところが出ています。そういうこともあったので、5 週間というのは期間としては短過ぎたのではないかと考えています。

○ 柳井座長

わかりました。津田先生のコメントは妥当だと思いますので議論したのですが、既に過去のこと

でありまして、御了承いただくということで、43 ページの「(10) 14 週間亜急性毒性試験 (ラット) (L 体)」につきましても、既に審議を行っております。

「(11) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) (L 体)」についても前回審議を行いました。

事務局からの質問としまして、(10) と (11) の試験はいずれも L 体でありまして、これは前回 12 月 12 日に、このグルホシネートに先立ちまして審議しましたグルホシネート P の試験に相当いたします。この取扱いについて、どうすべきかということ事務局の方で質問されております。

参考データとするのか、あるいは削除した方がいいのか。あるいはグルホシネート P の評価書の方に含めた方がいいのかというような、さまざまなオプションがあるんですが、これにつきまして、私の方としましては、参考データとして掲載したいということなのですが、この点につき御意見をちょうだいしたいと思います。もしよろしければ、参考データということにします。

「(12) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物 B)」でございます。これについても審議を行いました。

44 ページの (13) (14) につきましては、特に御指摘はいただいております。

45 ページ「(15) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) (代謝物 B)」に関しましては、前回審議いたしました。

(16) (17)、46 ページの (18) (19) に関しましても、それぞれ代謝物 Z 体、F 体の試験でございましたが、それについても特に御意見はちょうだいしておりません。

47 ページの「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の手前まででございますが、今までのところで追加の御意見がありましたら、非常に重要なところを審議していただきまして、グルタミン合成酵素阻害に関しまして、大きな議論が終わったと思います。

他になければ、47 ページの「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」につきまして、事務局から説明をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

47 ページ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

最初に「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」が実施されております。所見につきましては、表 35 にまとめてございます。ここで事務局からの説明が 18 行目のボックスに記載してございます。

以上の JMPR の資料に基づいて投与量をそのまま引用していましたが、抄録では計算方法が恐らく違うということでして、今回は抄録の投与量を 9 行目の投与量のところに書いてございます。無毒性量は雌雄ともに 5 が得られております。

ここで表 35 の雄の 8.5 の投与群の所見で一番最後に「強直性/間代性痙攣」というのがございます。これを調べるために 62 ページ目の「14. その他の試験」の (1) が実施されております。

その試験の結果ですが、63 ページの 10 行目以降に書いてございます。「本試験の結果から神経伝達物質を含めた物質の動態、あるいは検体の代謝分布に毒性発現を示唆する変化は得られず、本検体の毒性発現の作用機序の解明には至らなかった」ということでした。

47 ページの 21 行目、下のボックスです。これは前回コメントが出されておりました、その回答です。机上に置いてあります回答書ですが、それぞれの回答の結論部分だけを評価書に抜粋してございます。回答の方はもっと長いのですが、それは別冊ということで、これを御覧になってください。

ここで事務局から訂正ですけれども、雌の 8.5 mg/kg 体重/日の投与群で見られました 2 例という死亡例があったのですが、これは 1 例の間違いでございました。

48 ページの 2 行目「(2) 2 年 6 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」でございます。ここでグレーで修正がかかっているところは、前回の評価書からの修正部分でございます。ここで雄では腎絶対及び比重量増加、雌で死亡率増加などの所見があったので、無毒性量は雌雄ともに 40 ppm という値が得られております。雄の 2.1 mg/kg 体重/日が ADI 設定の根拠の NOAEL になっております。

表 36 は前回の評価書でグルタミン合成酵素阻害の話が書いてございましたが、先ほどの議論でこれは毒性の所見と取らないということでしたので、雄の 140 ppm のところの 2 つ目と、雌の 500 ppm の 2 つ目のグルタミン合成酵素阻害と、雌の 140 ppm のところの肝グルタミン合成酵素阻害の 3 つは表から削除したいと思います。

49 ページの 13 行目「(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)」が行われおります。ここでは無毒性量は雌雄ともに 1,000 ppm 未満ということで無毒性量は得られておりません。発がん性は認められておりませんでした。

22 行目以降に豪州の話が書いてございます。豪州の方では 23 行目にございますように、まれな腫瘍性病変である皮膚腫瘍 (毛包腫) が見られたということが書いてございます。前回は抄録がございませんでしたが、この豪州の毛包腫の話は 68 ページの食品健康影響評価に実は出てきております。これはその部分で御議論いただければと思います。

35 行目に事務局から疑問が出されております。毛包腫と検体投与との考察については抄録のところにはないということでございます。

50 ページ目をお願いいたします。マウスを用いまして、2 年間発がん性試験が実施されております。無毒性量は雌雄ともに 80 ppm ということでした。発がん性は認められておりません。

14 行目「(5) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) (代謝物 Z)」が行われております。無毒性量は雌雄ともに最高用量の 800 ppm という値が得られております。

29 行目「(6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)(代謝物 Z)」を用いております。

51 ページで慢性進行性腎症の発生頻度の有意な増加が認められたということをございまして、ピアレビューが実施されております。その結果、慢性進行性腎症及びその前駆病変の頻度の増加は見られなかったと結論づけられております。その結果、無毒性量は雌雄ともに 2,000 ppm、発がん性は認められなかったということでした。

20 行目「(7) 2年間発がん性試験(マウス)(代謝物 Z)」が行われております。無毒性量は最高用量の 8,000 ppm ということでした。発がん性は認められておりません。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、47 ページの「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」を検討していきたいと思えます。

「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。これについては前回申請者に対して説明を求めました。その大きなものとしましては、死亡例が 8.5 mg/kg 体重/日の雌雄で各 1 例認められたということでございます。追加資料につきましては、申請者からの回答につきましては、48 ページの上部にあります。結論からしまして、先ほど説明がありましたように、1 例は誤嚥性肺炎であったということと、心筋壊死に関してもヒトへの健康を担保できる範囲内であるということが結論づけられました。

これに関しまして、前回、廣瀬先生から質問をいただいたのですが、廣瀬先生、コメントをお願いします。

○ 廣瀬委員

よく覚えていません。済みません。

○ 柳井座長

申請者の方に追加資料要求をしていただきました。死亡例が認められているが、その死因を詳細に説明せよということをございまして。申請者から、その 2 例について詳細な説明をいただいております。心筋壊死に関しても原因はよくわからないということだと思いますが、同様な薬剤の例も出して、いろいろと説明しているものをございまして。申請者の方からの回答を認めるかということに関しまして、認めていきたいと思えますが、よろしいでしょうか。

山手先生、何かこのような事例。

○ 山手専門委員

前回、私はまだこの専門委員ではなかったんですけども、確かに最高投与群でイヌは検査匹数が少なく、それぞれの雄雌 1 例ずつに心筋壊死があったということで、それ自身を見る限りに

おいては気になる所見ではないと思います。

1 つは誤嚥性肺炎ということなので、誤嚥性肺炎によって心肺循環がおかしくなって、多発性の心筋壊死があるということはある程度推測できるので、それはいいかなと思います。むしろ誤嚥性肺炎の方が私は気になるところがあります。これは混餌投与でして、強制でも何でもないので、そこが気になるというのが 1 点残ります。

あと心筋壊死については、私も追加報告書を見ましたが、虚血性の変化とか、あるいは薬剤による変化とか、いろいろ考察されています。あの考察は間違いないと思いますので、それを受け入れたいと思います。結局のところ、誤嚥性肺炎については一番気になるところですけども、申請者の回答でいいかなと思います。

○ 柳井座長

わかりました。他になければ続けていきたいと思います。イヌの次は 48 ページの「(2) 2 年 6 カ月慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット)」でございます。これに関しましては、先ほどの論議のグルタミン合成酵素の阻害を毒性と取らないということでございます。共通認識から表現につきましては、毒性所見から肝グルタミン合成酵素阻害という毒性から外すということを行いました。

表 36 もそれに基づいて、脳とか肝臓のグルタミン合成酵素阻害という表現を毒性所見から削除いたしました。

49 ページ目でございます。あと問題なのは「(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)」。1 点は 17 行目のところにあります「背景データを超える網膜萎縮の発生頻度の増加が認められた」。抄録に書いてありますので、それを採用したということでございます。前は「背景データを超える」という表現は特になかったということでございます。

もう一点、悩ましい所見としましては、豪州の方で取り上げております 22 行目からの変化であります、皮膚腫瘍 (毛包腫) でございます。これにつきましては、用量相関はないということと、認められた動物数も少なかったということでございますが、やはり投与に関連した腫瘍性の変化であると豪州は判断しております。

しかしながら、豪州の方としましては、後から ADI 設定のところが出てきますが、特に発がん性ありとは判断しておらず、ADI 設定は可能であるとしている先ほどの臓器重量のこともありました。ダブルスタンダードでございます。

これは毛包腫の検体投与の関連については、先ほどの事務局の方で説明がありましたように、68 ページ目の食品健康影響評価のところでもコメントが載っておりますが、これをどう取り扱うかということに関しましても議論が必要だと思います。

○ 山手専門委員

これに関して、農薬抄録の 121 ページの表が反映されたデータだと思うんですけども、これで全動物の皮膚皮下組織のところの一番最後、「眼」の上のところに「毛包腫」とありまして、（発生頻度は雄で低用量から）0、0、1、4 です。これは毛包腫ということだけ見れば、確かに読んで私も多いと思いますし、よくよく見ないといけないのは、この毛に由来する腫瘍としては、その上にある毛包上皮腫も同じものなのです。

更にもうちょっと行くと、毛母腫とありますね。これも毛の腫瘍です。ということは、この毛母腫と毛包上皮腫と毛包腫を併せると、（発生頻度は雄で低用量から）0、1、2、5 になるんです。ある意味、用量相関性がうかがえるんです。これはうまい具合に分類を分けているのではないかという見方もできるんですけども、そこら辺も含めて最後の食品健康影響評価のところでは評価すべきかと思います。

要するに毛に由来する腫瘍であるのだったら、毛母腫、毛包上皮腫、毛包腫を含めて評価すべきだと思います。気になりましたので、コメントをしておきます。

○ 柳井座長

ただいまの山手先生の毛包腫瘍に関する御意見に対して、何かコメントはありませんでしょうか。ただ、私の方としましては、有意差は付いていないと思いますので。

○ 山手専門委員

違います。今、言ったように、毛由来の腫瘍として毛母腫と毛包上皮腫と毛包腫を全部合わせると 0、1、2、5 になるんです。この対照群 60 分の 0 に対して 10,000 ppm が 59 分の 5。これは本当に有意差がないかどうか確認しないと行けないと思うんです。

要するに表現としては、毛由来の腫瘍（毛母腫、毛包上皮腫、毛包腫）が用量相関性がうかがえ、かつ 10,000 ppm で統計学的有意差があったかどうか。これはこのデータではわからないので、彼らは別々に評価しているので、そこも含めて検討すべきだと思います。

○ 柳井座長

それでは、どういたしましょうか。

○ 山手専門委員

進んでいただいて、最後に食品健康影響評価のところでもう一度出てくるので。

○ 柳井座長

要するに発がん性ありと山手先生の方は疑っていらっしゃるということですか。

○ 山手専門委員

発がん性といっても悪い印象ではないので、機序もわからないので、そこまでは言わなくてもいい

いかと。要するにこういうラットの発がん性試験で、毛に由来する腫瘍で、括弧した今の3つが用量相関性かつ高用量群で後発したというような表現になるかと思うんですが、発がん性という言葉
を事実
を事実として書いた方がいいと思います。

○ 柳井座長

おっしゃるとおりだと思います。

○ 山手専門委員

廣瀬先生からもし御意見がございましたら。

○ 廣瀬委員

先生のおっしゃるとおりだと思います。

○ 津田（修）専門委員

教えてください。今の腫瘍は自然発生率はどのくらいですか。

○ 山手専門委員

ほとんどラットではない。あったとしても1群に1例あればいいくらいだと私は認識しています。

○ 津田（修）専門委員

そうするとほとんど確率がないものが59の中で起こる確率は極めて少ないですね。そういうことからの統計もできるかもしれません。

○ 山手専門委員

それもやってほしいです。

○ 津田（修）専門委員

ここは病理の先生が同じものをまとめていいということで、しかもそれが用量相関があって、Fischerでも出るかもしれず、それが極めてまれなものであって、統計学的にも有意だということであれば、ここに記載した方がいいのではないのでしょうか。

○ 山手専門委員

その統計処理がすぐにはできないので、もしやっていただければやっていただいて、反映するかどうかという。

○ 柳井座長

申請者に戻すということでございますか。毛包腫瘍に合わせた統計処理を再度。

○ 佐藤課長補佐

抄録121ページの3つの項目を足して、雄の方で0、1、2、5という数字について統計検定をしていただくということですね。それを申請者に依頼をします。

○ 柳井座長

それでは、他になければ続けまして、毛包腫に関してはいろいろと議論があるところだと思います。

50 ページ「(4) 2 年間発がん性試験 (マウス)」「(5) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) (代謝物 Z)」「(6) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) (代謝物 Z)」、更に 51 ページの「(7) 2 年間発がん性試験 (マウス) (代謝物 Z)」に関しても特に指摘はありません。

現在のところ、慢性毒性/発がん性試験に関しては、追加の御意見がなければ、引き続き 52 ページ以降の「12. 生殖発生毒性試験」に行きますが、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今の (4) のところの取扱いですけれども、これが剤によって起こったものか偶発なのかという話は、一応統計検定をやる話はあるにしても、結果論として見た場合に、これは一応出ていますよという話は入れておいて、実際上は後ろの方に遺伝毒性試験が随分やっております。それとの関係で言うと、後でまた見ればいいんですが、すべてネガティブなので、メカニズムからすると遺伝毒性発がんとは考えにくい部分があります。

ですから、メーカーに確認をしてもらうにしても、ADI は出せるのではないかと思うんですけれども、その辺のところについて、山手先生はいかがですか。

○ 山手専門委員

おっしゃるとおりで、この腫瘍自身の特性もそんなに悪いものではありませんし、先ほど言われたように機序も明確にできないような腫瘍ですので、遺伝毒性もないということも含めて、今、言われた形の表現でいいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。この毛包腫瘍に関しては、ADI 設定は可能だということを前提に話しております。どうぞ。

○ 大谷専門委員

よくわからなかったんですけれども、50~51 ページにかけて (6) の慢性進行性腎症の扱いですが、最初は 2,000 あるいは 20,000 ppm で慢性進行性腎症の所見があったけれども、それについてピアレビューをしたら増加はなかったと結論づけられたというのが結論なのでしょうか。そうであれば、これを書く必要があるのかなというのと、表 38 の表の中には 20,000 ppm の中に雌のところ慢性進行性腎症という言葉が残っておりますけれども、これは要らないのではないかと思います。

○ 佐藤課長補佐

大谷先生のおっしゃるとおりです。

○ 柳井座長

では、事務局は対応をよろしく申し上げます。そうしますと、51 ページの 2 行目からの慢性腎症に関してピアレビューが実施されて云々というところも全部削除するということと、表 38 の雌雄の 20,000 ppm の腎臓のところでも慢性腎症という表現が雌にあります。これを削除するという事で御了解いただきたいと思っております。よろしいですか。

○ 大谷専門委員

ピアレビューをして結論が陰性だったということであれば、そのこと自身は特になくてもいいのではないかと思うんですが、入れた方がよければ。

○ 柳井座長

ピアレビューも含めて全部削ることにします。

では、説明をよろしく申し上げます。

○ 佐藤課長補佐

52 ページの「12. 生殖発生毒性試験」の項目でございます。

まず最初に「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」を用いて行われております。その結果、無毒性量につきましては、親動物の雄で最高用量の 360 ppm、雌で 120、児動物で 120 ppm が得られております。繁殖能に対する無毒性量は 120 ppm であると考えられております。

35 行目「(2) 発生毒性試験 (ラット) ①」の試験でございます。その結果につきましては、53 ページ目に書いてございます。10 mg/kg 体重/日のところで毒性所見が確認されておりますので、無毒性量は 10 mg/kg 体重/日未満ということでとれておりません。

22 行目「(3) 発生毒性試験 (ラット) ②」でございます。これは (2) の試験で無毒性量が得られなかったため、追加試験として実施されております。10 mg/kg 体重/日の投与群におきましては、親動物につきましては、試験①、12. (2) の試験でございますが、それで認められたような臨床症状はなかったということです。胎児にも腎盂及び尿管拡張が認められなかったという結果が得られております。そのために無毒性量は最高用量の 10 mg/kg 体重/日であると考えられております。催奇形性は認められておりません。

54 ページの 9 行目「(4) 発生毒性試験 (ラット) ③」でございます。無毒性量は母動物及び児動物で最高用量の 10 という値が得られております。催奇形性は認められておりません。

20～24 行目につきましては、(2) (3) (4) のラットの発生毒性試験をまとめて総合評価として記載しております。3 つの試験を併せまして、無毒性量は母動物で 10、胎児で 50 と得られております。

33 行目、前回コメントが出されました。その 3 番目の回答を 55 ページにわたって記載しております。発生毒性試験に見られました毒性所見といったものについて、資料を出してくださいという

ような内容でございました。

56 ページの 2 行目「(5) 発生毒性試験 (ウサギ)」が行われております。無毒性量につきましては、母動物及び胎児で 6.3 という値が得られております。催奇形性は認められておりません。

19 行目「(6) 発達神経毒性試験 (ラット)」を用いて行われております。無毒性量は母動物及び児動物で 200 ppm という値が得られております。

57 ページで上から 3 行目の後ろのところに「歯状回の腹側脚の長さの減少」という所見が書いてございますが、これにつきましては、前回、もともとの英語の訳が議論になっておりました。その部分を 10 行目のボックスのところに書いてございます。抄録では歯状回と書いてありますので、評価書では歯状回と記しております。

11 行目以下、前回出ましたコメントの 3 番目についての質問と回答の結果の部分を抜粋しております。詳細につきましては、先ほどと同じようにビニールの薄いファイル (回答書) を御覧になってください。

58 ページ「(7) 発生毒性試験 (ラット) (代謝物 B)」が実施されております。無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児では最高用量の 900 mg/kg 体重/日が得られております。催奇形性は認められておりません。

24 行目「(8) 発生毒性試験 (ウサギ) (代謝物 B)」の試験でございます。代謝物 B を用いてウサギを対象に行われております。無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 200 mg/kg 体重/日が得られております。催奇形性は認められておりません。

59 ページの 58 行目「(9) 2 世代繁殖試験 (ラット) (代謝物 Z)」が行われております。無毒性量は最高用量の 10,000 ppm という値が得られております。繁殖能に対する影響は認められておりません。

26 行目「(10) 発生毒性試験 (ラット) (代謝物 Z)」が行われております。無毒性量は母動物、胎児双方とも最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日という値が得られております。催奇形性は認められておりません。

36 行目「(11) 発生毒性試験 (ウサギ) (代謝物 Z)」の試験が実施されております。その結果につきましては、60 ページの 3 行目のところに書いてございます。無毒性量は母動物及び胎児ともに 64 mg/kg 体重/日という値が得られております。催奇形性は認められておりません。

以上です。

○ 柳井座長

52 ページの「12. 生殖発生毒性試験」の「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」から検討していきたいと思っております。ここでは JMPR と米国、豪州の所見に関する追記が事務局からありました。特に

コメントというものはありません。

53 ページ「(2) 発生毒性試験 (ラット) ①」、同じく「(3) 発生毒性試験 (ラット) ②」に関しても特にコメントはありません。事務局から豪州等の参考データの追記がありました。

54 ページの「(4) 発生毒性試験 (ラット) ③」に関しましては、追加資料要求事項 2 が出ております。これは 1991 年に提出された JMPR の資料中に掲載されている 3 本の発生毒性試験のうち、①及び②の内容がわかる資料を以下の項目に留意して提出してください。

これはなぜかということですが、55 ページを御参照ください。①母動物において全投与群で毒性所見が認められたと記載されておりますが、その毒性所見とは何かということですが、

②として、胎児において幾つかの所見がありまして、口蓋裂、血液嚢腫等の所見がありまして、それぞれの無毒性量の設定根拠及び各所見のバックグラウンドデータを提示してくださいということですが、

これにつきまして、申請者回答があります。この申請者回答につきまして、既に検討していただいていると思いますので、大谷先生、いかがでしょうか。

○ 大谷専門委員

前はとにかく情報不足で判断しがたい部分があったので要求して出てきて、了解可能であるということで、これで結構だと思います。

○ 柳井座長

他の先生方、よろしいですか。この申請者の回答については認めるということで、それに基づいて所見を記載するということですが、

56 ページの「(5) 発生毒性試験 (ウサギ)」「(6) 発達神経毒性試験 (ラット)」でございます。これについてのコメントは特にありません。

57 ページに行きまして、前回の審議で問題になりました歯状回の変化をどうとらえるかということについての追加資料及び申請者からの追加資料及び回答が記載されております。

そのときに問題となったのは、「歯状回」とすべきか「歯状門」とすべきかということも含めて、いろいろな疑問がわいてきました。

57 ページでございます。歯状回に関しましても、専門の先生方から御意見をちょうだいと思えます。

○ 大谷専門委員

そういう意味では私は専門ではないので、用語を調べていただきたいと事務局にお願いした次第です。dentate hilus というのはそのまま我々の慣れた言葉で訳すと歯状門になってしまうけれども、

そんなのはあまり聞いたことがないので、そういう言葉があるかどうかを調べていただきたいということでした。今回の抄録の方でも歯状回と書いておられますので、それはそれでいいのではないかと思います。

脚というのも、たしか前回は *crus* という英語があったので、それは脚で間違いないのではないかと、このことを言ったように覚えているんですが、*limb* というと「肢」の方が慣れた言葉でして、「腹側肢」とか「背側肢」といった方が本当はぴったりくるんですが、私は神経の専門ではありませんけれども、私が手元に持っている解剖の本で見ると、そのような用語まで詳しく記載している本がありませんので、それはそれで腹側脚とか背側脚という表現でやられれば、別にいいのではないかと思います。

今回提出された資料に、どこを指すのか、どう測るのがきっちり書いてありましたし、それが了解できましたので、特にそれについて専門の知識もございませんし、この方が用語としては適切ではないかということをお願いするつもりはありません。

データそのものについても非常に個体差があるということと、今回、有意差は出てきてはいるけれども、ほとんど正常範囲内に入っていて、かろうじて有意差が引っかかってしまったという現状であるというデータを提出していただきましたので、それであれば特にこれ以上、これを重大に考える必要はないのではないかと思います。これで結構かと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。他によろしいですか。では、申請者の回答を認めるということで進めたいと思います。

58 ページの「(7) 発生毒性試験 (ラット) (代謝物 B)」「(8) 発生毒性試験 (ウサギ) (代謝物 B)」、59 ページ「(9) 2 世代繁殖試験 (ラット) (代謝物 Z)」「(10) 発生毒性試験 (ラット) (代謝物 Z)」「(11) 発生毒性試験 (ウサギ) (代謝物 Z)」の試験についても代謝物を中心とした試験についても、特に御指摘はありません。

ただいまのところ追加の発言はありませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、事務局の方で 60 ページからの「13. 遺伝毒性試験」の説明をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

別紙 2 枚紙で、布柴専門委員からいただいたコメントも併せて御覧になってください。布柴先生の方からかなり修文をいただいております。こちらの方がいいと思います。

遺伝毒性試験につきましては、原体で行われた試験が表 40 になります。陰性でございます。

表 41 が代謝物 B、F、Z の 3 種類において行われております。いずれも陰性という結果でございます。そのために布柴先生の修文をそのまま読み上げますと、いずれの試験においても結果はす

べて陰性。親もそうですし代謝物もそうですということでした。遺伝毒性はないものと考えられたと結論づけられております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、遺伝毒性試験はすべて陰性で、問題なしということで収めさせていただきますと思います。

先ほど論議しました毛包腫瘍の合計ですが、これは 10,000 ppm で 5% の有意水準で Fischer の検定ですが、有意差ありということですか。

○ 佐藤課長補佐

そうです。今、高畑係長が計算してきたものですが、雄の 10,000 ppm のところで「*」があるところは、有意差があるという結果でした。

○ 柳井座長

そういうことだと記載しますが、先ほど話しましたスタンスのとおり、遺伝毒性はないということと、皮膚の毛包腫瘍については良の変化でありますし、微妙な点があるということですね。

○ 山手専門委員

ただ、この専門調査会では、この毛由来の腫瘍という形で、この表を 49 ページのところには入れておいていただくのがいいのではないかと思います。最終的には ADI 設定には影響はないと思いますし、いかがでしょうか。

○ 柳井座長

よろしいですか。では、この表も先ほどのラットの関連する試験の所見に加えるということ。

○ 山手専門委員

ラットのこの調査会での評価書のところに、毛由来の腫瘍としてまとめて、この 3 つの表を付けていただいて、「毛の由来の腫瘍が雄で用量相関性をもって上がった。」と。

○ 鈴木調査会座長

その件はメーカーに確認をした上で載せた方がいいのではないのでしょうか。我々のところで、これはとりあえず合算してしまいましたけれども、もしかすると細かい点であれがあるかもしれないので。

○ 山手専門委員

これは合算するのが当然だと思います。

○ 鈴木調査会座長

その合算をする意味は私も認めます。ただ、それで本当に同一の個体なのか、違うのかという話

はメーカーの方は細かく見るでしょうから、それを見た上でその数値を入れてもらうという形にした方がいいのではないかと考えています。入れることは一応入れるという話にして、この表をそのまま入れてしまうと、もしかすると間違うかもしれないから、確認させた上での方がいいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。では、そういう方針でやらせていただきたいと思います。今まで行われました各種試験はすごい数ですが、それについてそれぞれ審議いたしました。その結果としましては、先ほどの毛包腫瘍の件も含めて有意差は付いたのですが、遺伝毒性はないということから、ADI設定は可能だと判断いたします。もし御異論がなければ、食品健康影響評価の考察に入りたいと思います。

○ 廣瀬委員

先ほど急に指名されて、言葉に窮してしまったイヌの心臓の所見の件ですけれども、回答の資料を見ると、雄の1例については急激に起こった心筋の壊死であるということが書いてあります。もう一つ重要な所見として、毛細血管内にび慢性の脂肪沈着。「脂肪沈着」という言葉はよくないと思うので、これは「脂肪塞栓」だと解釈しますけれども、そういう毛細血管の中に塞栓がどうもたくさん詰まっていたというような所見があります。

この脂肪塞栓は一般の骨折で、骨髄の中の脂肪が血管の中に入ってくる場合におけるので、このイヌの場合にそういう所見があったのかどうかはわかりませんが、結果的にそういう脂肪塞栓で心臓に多発性の壊死が起こったのではないかと解釈しました。そういうことから考えると、やはりこの心臓の壊死は投与の直接的な影響とは考えられないということでもいいかと思っています。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、食品健康影響評価について、68ページから説明をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

68ページ目「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。

まず9～10行目にわたって、玉井先生より追加のコメントをいただいております。10行目の後ろの方の遺伝子組換え作物の漢字が間違っておりますので、これは修正いたします。

14～15行目に與語先生から修文をいただいております。

21行目につきましては、暴露評価対象物質をどう考えるかということで、與語先生からコメントをいただいております。評価書の原案ではグルホシネートの親化合物と代謝物B、Zの3種類と書いてございます。

69ページの2行目以下でございます。各試験で得られた無毒性量の最小値はイヌを用いた90日

間の亜急性毒性試験、これはラセミではなくてグルホシネート P の活性体の方だと思います。評価書の 69 ページの 2~5 行目から、恐らく修正ミスがありました。

すみません。混乱してしまったのですが、評価書は合っています。39 ページの「(5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」が行われております。ここで無毒性量は雌雄ともに 64 ppm という抄録の記載がいいのではないかと、先ほど結論が出ました。それを受けまして、雌の方が 2.0 mg/kg 体重/日ということになります。

そこを反映して 69 ページの 2~5 行目のところに考察を書いています。2.0 mg/kg 体重/日が一番小さい値だったんですが、より長期の試験であるイヌを用いた 1 年間の慢性毒性試験の結果、無毒性量は 5.0 mg/kg 体重/日という値が得られております。この 2 と 5 の違いは何かと言いますと、用量設定の違いで得られたと考察されております。

以上のことから、ラットを用いた 2 年 6 か月の慢性毒性/発がん性併合試験の 2.1 mg/kg 体重/日を ADI 設定の根拠の NOAEL ということにしております。ここで與語先生の方からコメントが出ております。

最後に 70 ページ目のところで根本先生からコメントをいただいております、アメリカの安全係数が 1,000 となっていることだったのですが、これも亜急性のところの説明したとおりでございます。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。食品健康影響評価の最終的な検討をしたいと思います。

68 ページの 9~11 行目まで、玉井先生の方から修文をいただいておりますが、お休みということで、特に問題ないと思いますので、修文を採用したいと思います。

與語先生の方から 14 行目の「一方で」を削除することと、15 行目のところで「F も」という表現に変えるということで、変更させていただきたいと思います。

問題のあったところですが、毛包腫に関してはそこに書いてあるような表現でよろしいかと思えます。20 行目の暴露評価対象物質の妥当性についてでございます。これにつきましては、與語先生の方からコメントをいただいておりますので、説明のほどよろしく申し上げます。

○ 與語専門委員

私は全部の資料を完全に見切っていなかったもので、中に書いてあることは間違っていると思いますが、まずは代謝物 B に関してはこのとおりで、グルホシネート P の場合は TRR で 10% を超える場合があったのですが、動物と同じ代謝があるということと、もう一つは作残の試験があるのですが、それはほとんど検出限界以下だったということから、親化合物だけという結論を出したいと思

います。

今回の場合は、コメントしました 1) に関してはクリアするけれども、2) に関してはある程度少しは残留試験が出ているということであるんですが、基本的には B に関しては今回いろいろな検討はしていますが、やったとしても参考程度でいいのかなと考えています。

一方、代謝物 Z ですけれども、よくよく見ると動物代謝ででないというのは言い過ぎで、かなりマイナーな代謝であるということが 1 つです。グルホシネート P に関して行くと、M5 というのが Z ですが、これが案外メジャーな代謝物になっておりますので、それから考えると、これに関しても同じような考え方をすれば、植物代謝の方から見れば、そんなに重く見なくていいということになってしまうと思います。ただ、遺伝子組換えだからどうこうということではもうないので、単なる違う作物という理解でいいと思います。

以上です。

○ 柳井座長

表現としては、20 行目と 21 行目のところでよろしいですか。

○ 與語専門委員

B と Z をどのくらい重要視するかが、これから見るとあまりはっきりしないなというのがあるんですが、いずれにせよ動物の中で代謝があるという前提で、例えば TRR で 10% を超えているということをどう評価するかによって、これを代謝物も含めて評価対象とするか参考データで見るとかというのは、微妙なところかなと思います。その判断によってはグルホシネート P はどうなるんだろうという話になって、そこの矛盾が生じるので、そこのところだけ少し検討をした方がいいかと思います。

グルホシネート P では、実を言うと代謝物でかなりパーセントがあっても、親化合物だけでよいだろうということで ADI 設定の方を話していると思うのですが、それで行くと動物代謝と同じであれば、B とか Z は評価対象として重く見る必要はないという結論になるわけですね。

そこをどう考えるかということですが、かなりしっかりやっているので、大事ではあるんですが、最終的には先ほどの ADI 設定のところは、親化合物で設定していることになりますので、いずれの結論になっても、この化合物の場合は、問題はないと思いますけれども、考え方だけは整理しておかなければいけないかなと思います。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。主要な暴露評価対象物質はグルホシネート親化合物であるということではあれですか。

○ 與語専門委員

それでもよいのかもしれませんが。

○ 柳井座長

特に B と Z は強調しないんですけれども。

○ 與語専門委員

B と Z は強調する必要がないと私自身は思います。

○ 柳井座長

そういうことでありましたら、農作物中の主要な暴露評価対象物質は、グルホシネート（親化合物）と設定したという形でよろしいでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

確認ですが、このファイルの黄緑色の回答資料のところに、実は暴露評価対象物質の申請者の考えが載っております。2 段落目の 3 行目に書いてございます。この Z は海外においてはグルホシネート耐性作物における規制対象化合物となっているということで、申請者は入れた方がいいのではないかとっています。

現状、日本では御案内のとおり、遺伝子組換え作物のものは商業ベースでは栽培されておりませんので、現時点では親化合物だけで規制することはできるのかなと思います。ただ、将来は日本でも植える可能性があるかもしれませんが、そこは御議論いただきたいと思います。

○ 柳井座長

與語先生、いかがでしょうか。Z も入れるということですね。

○ 與語専門委員

これはどういうふうに理解したらいいのでしょうか。先ほど言った遺伝子組換え体だからということでは、今、厚労省の言っている話ではなく、遺伝子組換え体は、この場合だと別の代謝能力を持った作物という理解でいいと思うんですけれども、そこで厚生労働省のような規制対象物質みたいに別のところで指定されているのであれば、それなりの考え方で、多分これまでの食品安全委員会のリストにはない選択項目なので、そこは改めて、そういう場合は対象とするとか、何かルールをつくってあげればいいと思います。そのくらいしか私は言えません。

○ 佐藤課長補佐

これは恐らく MRL を何を対象につくるかということと関連いたしますので、将来、日本でそういった遺伝子組換え農産物が栽培されるような状況になったときに、恐らくまた申請が適用拡大か何かで来るとしますので、そのときに検討するというところでよろしいでしょうか。

○ 柳井座長

わかりました。では、そういうことで収めさせていただきたいと思います。

時間が押してきましたして申し訳ありませんが、ADI 設定に入りたいと思います。69 ページを御参照ください。

まずイヌの無影響量の件でございますが、先ほど説明がありましたように、90 日間亜急性毒性試験の 2.0 mg/kg 体重/日よりも長期の試験であるイヌの 1 年間の慢性毒性試験の毒性量の 5 mg/kg 体重/日を採用するというので、この用量設定の違いによるものであるということから、イヌにおいては無毒性量は 5 mg/kg 体重/日という説明でよろしいかと思ひます。

與語先生の方からコメントが 7~8 行目とあつたんですが、これは先ほどの議論でよろしいですか。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

では、ADI 設定に移ります。まず米国の ADI 設定の根拠として、1,000 というのが使われていたわけでございますが、これは先ほど事務局からの説明がありましたように、不確定なファクターが幾つか含まれていたので 10 をかけたということございまして、今後それは申請者からの説明によって解消されていることから、変更される可能性が高いという説明がありました。

したがって、ADI 設定としましては、本試験では 10 行目にありますような 2 年間 6 か月のラットの試験で得られました無毒性量 2.1 mg/kg 体重/日を基にして、安全係数としましては議論しましたように 100 で結構だと思います。そして、ADI としましては 0.021 mg/kg 体重/日という値を提案したいと思います、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

御異存がなければ、これで提案したいと思います。ありがとうございました。

それでは、ただいまから事務局の方から、今後のこの剤の進め方について、説明をお願いしたいと思います。

○ 佐藤課長補佐

参考で配付しておりますグルホシネート P の方で、21 ページになります食品健康影響評価のところで ADI が得られております。それを見ますと 21 ページの 34 行目に書いてございますが、0.01 mg/kg 体重/日という値が P では得られております。これは 4 つの試験を総合的に判断して求められて ADI になっております。ただいまグルホシネートのラセミ体の方は 0.021 mg/kg 体重/日という値が出ております。

厚生労働省の方からは、グルホシネートというものに対して食品健康影響評価を実施してくださ

いということをおっしゃっておりますので、今は2つのADIがあるんですが、これをどういう形で厚生労働省の方に通知するのかを議論いただければと思います。

○ 柳井座長

整理しますと、昨年の時点では12月12日に審議したところでは、冒頭でPとグルホシネートは2つのADIを設定するという方向で進めてきていたものですから、その辺は考えていなかったです。

○ 佐藤課長補佐

それでADIが2つ出たような状況でして、厚生労働省にどちらのADIを通知するのかということに関しては、この部会ではなくて幹事会の方で議論をすることにしますか。そのために幹事会がありますので。

○ 柳井座長

そうですね。私の理解としては、昨年度のグルホシネートPとこの剤を同時に進行していたんですが、そのときには明確に別でよろしいという方向で進めるというのを確認したんです。

○ 鈴木調査会座長

そのときの話は、ラセミ体の話と光学活性体のところが別々に測定できるということが無理無理言っていたんですけれども、現実的には特に作物残留のレベルでそれをやろうとすると、ほとんど不可能であるということが言われてきまして、それからすると少し考え方を変えないとまずいのかなというところが最近です。特に厚生労働省との交渉の中で明らかになってきたということがございます。

ですから、それらについて、どう考えるかという話のところ。もしこのところで議論をいただけるなら、多少議論していただいた方がいいと思うし、同一の物質であると考えられるわけですから、そのときの話からすると、現実的には低い方のADIで規制をかけるしかないだろうと個人的には思っているんですけれども、仮に幹事会に上がったとしても、今お話ししたような話のことをするくらいしかなくて、別々に作れというような議論になれば別ですが、恐らくそれは出てこないのではないかなと思うんですが、その辺については、私よりは與語先生の方が現実的な問題をよく御存じなのではないかなと思うので、もし解説いただければありがたいです。

○ 與語専門委員

まず1つあるのが、活性本体を考えたときに、グルホシネートPの場合はナトリウム塩、グルホシネートの方はアンモニウムですが、198と203で分子量はほとんど変わらないので、そこは議論しなければいけないんだけど、それは多分議論から外せるだろうというのがあります。

もう一つは、活性本体の方で考えると、当然グルホシネートPが活性本体になっていきますので、先ほどですと、そちらの方がADIの設定も低いということですから、ちょうどラセミの半分がそう

であれば、非常にリーズナブルな結果になっていることがありますから、今、鈴木先生がおっしゃった形で、グルホシネート P の方の ADI で考えていくのが妥当ではないかと考えます。

○ 鈴木調査会座長

どうもありがとうございました。

○ 柳井座長

よろしいですか。時間がなくなってしまったので、他に先ほどの件で御意見をちょうだいできませんでしょうか。

あとは去年の段階では、グルホシネートの評価書は 1 本でつくる予定が 2 つになったりといろいろと動きがあったんですが、先ほどの與語先生のコメントは非常にクリアーでよろしいかと思いますので、それを共通認識としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

この剤につきましては 1 点、申請者に Fischer 検定の話がございますが、それは申請者から速やかに回答をいただくようにいたしまして、幹事会の方に上げたいと思います。

本部会で審議された農薬のその後の審議状況でございます。幹事会で審議された農薬ですけれども、前回の部会以降、該当するものはございませんでした。

次に、意見・情報の募集、パブリックコメントが開始された農薬です。5 月 28 日よりクロメプロップ、6 月 8 日よりピリフルキナゾンがそれぞれ 30 日間のパブリックコメントの期間に入っております。最後になりますが、5 月 21 日付けでクロランスラムメチルの審議結果が厚生労働大臣に通知されております。

今後の開催日程でございます。当部会につきましては、次回は 7 月 27 日に予定しております。8 月はありません。9 月は 8 日に予定しております。幹事会は 7 月 21 日に予定しております。

最後の最後になるんですが、食品安全委員会委員の本間先生が農薬専門調査会に出席するのは、実は今日で最後になりますので、最後に一言ごあいさつをお願いしたいと思います。

○ 本間委員

2 期 6 年に及びましたけれども、一瞬のような気がいたします。先生方の誠に真摯な議論の様子を伺いまして、私は大変感激いたしております。農薬というのがもう少し見直されるようなことに、ささやかではございますけれども、力を出したいと思っております。先生方、本当にありがとうございました。

○ 柳井座長

本間先生、どうもありがとうございました。

それでは、これもちまして、本会合を閉じたいと思います。皆様、御協力をどうもありがとう

ございました。