

# 食 品 安 全 委 員 会    農 薬 専 門 調 査 会

## 評 価 第 四 部 会    第 2 回 会 合 議 事 録

1. 日 時    平成 22 年 10 月 13 日（水）    14：00～16：10

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）

西川座長、川口専門委員、代田専門委員、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

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、長尾委員、野村委員、廣瀬委員、見上委員、村田委員

（事務局）

栗本事務局長、大谷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、高橋評価専門官、  
工藤係長、藤井係長、進藤技術参与、根目沢技術参与

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①農薬評価書（案）（非公表）

資料 3        グリホサート①論点整理ペーパー（非公表）

6. 議 事 内 容

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、定刻となりましたので、ただいまから第 2 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 7 名に出席いただいております。また、食品安全委員

会から 6 名の委員が出席しております。

最初に、人事異動について御報告いたします。10 月 5 日付けで山下評価専門官が異動いたしましたして、後任として工藤係長が着任いたしました。

○ 工藤係長

事務局の工藤でございます。よろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

今週は、納屋座長と佐藤が OECD の会議に出席しておりますので、不在となっております。

では、以後の進行を西川座長、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）の食品健康影響評価について」であります。

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、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、この評価第四部会を含め、各評価部会に振り分けて評価を行うこととされ、本日がその第 1 剤目となります。

本日御出席の親委員の先生方におかれしても、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いただきたいと思えます。

開催通知等で御連絡しましたように、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。

○ 高橋評価専門官

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会の委員名簿のほか。

資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料 2 としまして「グリホサート①農薬評価書（案）（非公表）」。

資料 3 としまして「グリホサート①論点整理ペーパー（非公表）」を配付させていただきます。不足等あればお申し付けください。

○ 西川座長

それでは、議題 1 の「農薬（グリホサート）の食品健康影響評価について」を始めたいと思えます。

経緯を含めて、事務局より御説明いただけますでしょうか。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料 2 に入ります前に、資料 3 の方で少し剤の概要を御説明させていただきたいと思います。

資料 3 の概要にございますとおり、先ほど西川座長からも御紹介がありましたとおり、ここにあります 7 社が今回の諮問のデータ作成に関わっているということになっております。幾つか重複した試験等もございますので、都合 6 社分というか、6 原体を評価いただくことになります。

2. でございますが、グリホサート原体としていろいろな塩がございまして、モンサントの原体だけでもイソプロピルアミン塩、カリウム塩、アンモニウム塩。トリメシウム塩というのは今日はないんですけれども、そういった塩がございます。

グリホサートは水溶液中では塩が完全に乖離しまして、そういった関係から各種試験がグリホサート酸の形ですべて実施されております。一部、代謝運命等で塩と酸の確認ということで塩の試験がございますが、ほぼ酸で試験が実施されているという状況でございます。

それでは、具体的な剤の御説明を資料 2 に沿って説明いたします。

まず、資料 2 の 4 ページ「審議の経緯」でございます。グリホサートは今ジェネリックが大分出ているんですけれども、初回の先発品の登録が 1980 年でございました。

2010 年 2 月に厚生労働省から残留基準に係る食品健康影響評価について要請がございました。2010 年 4 月にインポートトレランス申請の要請がございまして、その資料等も追加してございます。

資料の 7～8 ページが剤の概要でございます。先ほど申し上げましたとおり、いろいろな塩が 3 のところに書いてございます。

それぞれの構造式が 8 ページの下 6 のところから 9 ページにかけて記載させていただきました。

グリホサートでございますが、アミノ酸系の除草剤でございます。EPSP シンターゼ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。世界で 130 か国以上で登録されておりまして、今回、暫定基準の設定の審議もいただくことになります。

そうしましたら、10 ページ「Ⅱ．安全性に係る試験の概要」でございます。

標識体は、表 1 に掲げましたものを用いて代謝試験等が実施されております。こちらはすべて代謝物を除きまして酸に標識したものとなっております。

では、12 行目から「1. 動物体内運命試験」のラットの試験でございます。

「a. 血中濃度推移」については、表 2 に記載がございますが、 $T_{1/2}$  の記載がございませんでした。 $T_{max}$  につきましては、最大で 4 時間程度というような結果でございました。

10 ページ「b. 吸収率」でございます。経口吸収率としまして、30～36%程度ということでございます。

8 行目以降「②分布」でございます。結果は 12 ページの表 3 の方に記載してございますが、放射能濃度の最も高かったのは骨でございました。ただし、低用量群においては、16 8 時間後の組織には放射能がほとんど残留しないという結果でございました。

玉井先生から一部修文をいただきまして修文いたしました。静脈内投与を除き、骨、全血、血管網の発達した組織中の放射能濃度が雌よりも雄で有意に高かったという結果でございました。

12 ページ「③代謝」の関係でございます。尿、糞問わず、検出された放射能のほとんどが親化合物グリホサートでございました。代謝物として B が少量認められ、そのほかに C が認められました。

本剤の吸収でございますが、吸収後、ほとんど代謝されず、あるいは未吸収のまま糞中に排泄され、代謝物はごく少量の B のみであることが示されたということで、玉井先生の修文を反映させていただきました。

玉井先生からのコメントは 16 行目からのボックスの中でございますが、「未吸収が多いので、糞中回収が多い場合との区別が必要と思います。静注後の排泄は尿中が 90% 以上と糞中より多いので、糞中に排泄されやすくはない薬剤と言えます」というコメントをいただきました。

13 ページ「④ 排泄（尿及び糞中排泄）」の関係でございます。結果は表 5 に示したとおりでございますが、主要排泄経路は糞中でございます。呼気中への排泄はほとんどないという結果でございます。

14 ページ以降、標識位置の違う被験物質を用いた代謝試験であります。（2）のものでございますが、こちらも同じく主要組織としまして、小腸、骨、大腸といったものに分布が認められました。小腸に分布したということから、小腸が主な吸収部位であるということが示唆されております。

骨の残留の考察がされておまして、12 行目のところでございますが、カルシウムイオンと錯体化した未変化のグリホサートが骨に残留していると考察しております。血液に比べて骨の消失速度が遅いことが示されております。

血液、組織からの消失が二相性でありまして、 $\beta$ 相の半減期が 35.1 時間程度でございました。代謝物としまして、放射能の大部分がグリホサートで、代謝物が B というのは先ほどと同じ結果でございます。

(3) につきましても、ほぼ同じような結果でございます。こちらは胆汁排泄試験が実施されておりまして、この結果から、糞中排泄率が高いということから、腸管循環が関与しているものと考察されております。

15 ページでございますが、こちらにも標識位置の違うものを腹腔内投与で実施しております。腹腔内投与後のグリホサートは主に腎臓を通して排泄されたという結果でございました。吸収されたグリホサートの約 10% が胆汁を介して排泄されるということが示されております。

15 ページの 25 行目からでございますが、こちらは反復投与の試験でございます。反復投与の結果、6~10 日で定常状態に達して、全血、肝臓、筋肉にわずかながら蓄積する傾向が認められました。ただし、8 行目からございますとおり、投与終了後には体外に排泄されて体内に蓄積する可能性はないということが示されております。

16 ページの 25 行目から代謝物の検討がされておりますが、尿、糞中の代謝物としましては、グリホサートが未変化のまま排泄されるという結果でございました。

(7) のラットの試験につきましても、これまでの動物体内運命とほぼ同じような結果となっております。

17 ページ、(8) ウサギを使った代謝試験でございます。こちらにも主要組織の分布としましては、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪といったものに分布いたしました。

脂肪に蓄積が見られたということなのですが、グリホサートのごく少量が代謝されて、脂肪酸構成成分となったことが示唆されております。

主要排泄経路につきましては、ラットと同じ糞中でございますが、排泄が遅く、90% が排泄されるのに要した時間は 96~120 時間ということでございました。

「1. 動物体内運命試験」は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございました。「1. 動物体内運命試験」について、玉井先生の方から 2 点指摘があって、そのとおりに若干修文したということでございます。御意見はございますでしょうか。

では、ないようですので、次の「2. 植物体内運命試験」について御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、17 ページから「2. 植物体内運命試験」でございます。

まず、だいで、とうもろこし、わた、小麦を用いた体内運命試験でございます。土壌処理で実施されました。土壌処理の結果としましては、いずれの標識体、いずれの植物でも植物体への吸収率は非常に少ないという結果でございました。

「②砂耕栽培」についても、グリホサートの吸収が少ないという結果でございました。

18 ページの 20 行目から「③水耕栽培」で、こちらはだいで、とうもろこし、わた、小麦を用いて試験が実施されております。

具体的な結果でございますが、19 ページに「a. 吸収試験」ということでございます。地上部、根部とも処理 28 日後で最大 97.9%が抽出されております。主要成分としましてはグリホサートで、主要代謝物として B が検出されております。B につきましては、とうもろこしで最大 27.9%認められたという結果でございました。與語先生の方から修文をいただいております。

とうもろこしだけ分けて記載した理由でございますが、代謝物 B は今後、暴露評価対象物質の議論もいただくということで、少し量の多いものということで特出しして書かせていただいております。

21 行目から「b. スペクトル試験」でございます。結果としましては、試験終了時、植物体への吸収量は、地上部に 7.7%、根部に 5.5%という結果でございました。

19 ページの 29 行目から、だいでを用いて水耕栽培でパルス処理をした結果でございます。こちらにつきましても、吸収量が地上部最大で 0.4%という結果でございました。

20 ページ、ぶどうの試験でございます。試験設計等、表 10 に示したとおりでございます。こちらは土壌処理でやっているものでございまして、與語先生の方から、土壌の種類をどこかに明記した方がいいということでコメントをいただきました。

與語先生からのコメントとしまして、葉面処理の試料名、表 10 の波線部で少し抄録と違う表現を評価書の方で用いました。

それぞれの理由でございますが、①の方は、これまで特に植物体内運命試験は土壌の種類を記載していないんですが、こちらは土壌処理ということもあって、また今後必要な情報であれば追記等検討させていただきたいと思いますので、後ほどまた御意見をいただければと思います。

表現の問題なんですけれども、葉面処理は 21 ページの方と表現を合わせるということで統一した表現をしていますので、必要に応じてまた修正等あればかけたいと思っております。

ます。

この試験の具体的な結果でございますが、21 ページでございます。こちらと奥野先生からコメントをいただいているんですが、種子への吸収率は 0.2%未満ということでございます。具体的な数字が 0.12%ということで、未満を使った関係から 0.2 にしてしまったんですけれども、わかりにくいようであれば 0.12%以下と少し表現を変更させていただきたいと思います。

②の試験でございますが、こちらは葉面処理で試験が実施されております。結果は 22 ページの方でございますが、こちらと吸収、移行等、あまり多くないという結果でございました。ただ、果実についても 1%未満でございますが、少し残留放射能が認められました。主要成分としましてはグリホサートで、代謝物は特に検出されないという結果でございました。

本文中、22 ページの 17 行目からのボックスの中に奥野先生からコメントをいただきました。

まず、主要な代謝物という定義でございますが、基本的に 10%TRR を超えたものを原則として書いているんですけれども、今回のように主要成分がもうほとんど親化合物の場合に、それ以外に少し出てきた代謝物の中で多いものというので 10%を超えていなくても主要と使う場合があって、ややケース・バイ・ケースの取扱いをしているところでございます。

奥野先生からのコメント②でございますが、こちらのコメントに伴いまして、本文中の方を修正させていただいております。

同じく③につきましても修文をさせていただきました。

波線部のところの記載でございますが、これは少し表現等を変更する必要があるかもしれません。そのようにさせていただきたいと思います。

22 ページ、下からりんごの試験でございます。こちらと茎葉部の処理でございます。

奥野先生の方から、こちらにつきましても土壌の種類を記載するというのでコメントをいただきました。

波線部、表 12 の一番右のカラム、幹枝部の表現ですけれども、評価書中での表現を合わせるということで、一応この表現を使わせていただきました。

結果でございますが、いずれも移行は少ないという結果でございました。本文中、奥野先生からの修文を反映させていただいております。代謝物としまして、B のほかに C が認められております。

23 ページの下からかんきつの試験でございます。試験設計は表 13 に示したとおりでございますが、特性試験ということで 24 ページの 8 行目からでございます。こちらも移行は少ないという結果でございました。

13 行目からの波線部に関しまして、25 ページの方に與語先生からコメントをいただいております。ここは具体的な修文等が事務局の方で提案できなかったものですから、與語先生の方からまた後ほどお教えいただければと思います。

25 ページの経時試験でございますが、いずれも移行性が少ないという結果でございます。この試験につきまして與語先生からのコメントでございますが、4 行目のところ、1 週からずっと 6 週まで葉っぱの数が減っているということで、落葉によるものかという御質問をいただいたんですけれども、抄録の方で確認できないという状況でございました。また必要があればメーカーの方に問い合わせたいと思っております。

かんきつにおいての代謝物もグリホサートのみという結果でございました。

市販のオレンジで処理した試験も、特に代謝経路が同一ということが確認されました。

水耕栽培では、葉からわずかに CO<sub>2</sub> が放出されたという結果でございます。

26 ページ、大麦、オートムギ、イネ、ソルガムを使った試験でございますが、いずれも吸収率が少ないというような結果でございました。

水耕処理の結果が 27 ページに記載してございますが、一部、與語先生の方から修文いただいております。生成される代謝物等は、特に今までの作物と変わらない結果でございました。

表 16 でございますが、與語先生から抄録の表を 2 つ合わせたものということで、計算上問題ないですかというコメントをいただいております。例えば大麦のところでございますが、地上部と根部というのが表 12 のところから、水耕液だけ表が別だったので表 11 の方から拾い上げているんですが、TRR が各部位ごとの TRR で横に足し上げている形になっておりますので、表のカラムそのまま抜き書きを合体させた形なんですけど、特に足し上げ等の計算をしていないので、計算等は大丈夫だと思うんですが、合わせることの妥当性等をまた後ほどコメントいただければと思っております。

27 ページの 16 行目以降、遺伝子組換え体にグリホサートを処理した場合の植物体内運命試験でございます。まず、だいたいでございますが、この品種名につきまして、與語専門委員の方からコメントをいただいております。どういうふうに書いていいのかわからなくてこういう表現にしておりますので、また後ほどお教えいただければと思います。

こちらにつきましては、EPSPS を導入したということで、グリホサートによってアミノ

酸の先ほど阻害されると言いました EPSPS の阻害のところをカバーするという形になっておりますので、グリホサートの影響を受けないという品種でございます。

処理の結果は、表 18 の方に示してございます。28 ページの 11 行目からの記載は対照区に放射能が見られたということの理由でございますが、処理区の植物が放出した CO<sub>2</sub> の取り込みだということで考察されて、一部、與語先生の方から修文をいただきました。

具体的な結果は 29 ページでございます。こちらにつきましては、非組換え体と同じく主要成分はグリホサートでございます。代謝物としては B、C、E といったものが認められております。一部、與語先生からの修文等を反映させていただきました。

「子実」と「種実」という言葉が抄録中とずれているということなのですが、最初「豆粒」という言葉をメーカーが使っておりまして、これは子実ではないですかということで修正をお願いしたんですけれども、種実になってきたという。子実で評価書の方は表現させていただきました。

波線部につきまして、與語先生の方からコメントをいただきました。

具体的な放射能の分布は 30 ページの表 20 のとおりでございます。

次が、組換え体の小麦に処理した場合の結果でございます。結果は 31 ページの表 21 でございますが、こちらと同じく主要成分がグリホサート、代謝物 B ということでございます。

次が 16 行目からとうもろこしでございます。與語先生の方から #599-4-2 という番号のお問い合わせをいただいて、これはメーカーの方に問い合わせたんですけれども、単なる向こうの試験の組換えの育種のときの整理番号だということだったので、こちらに記載するのが不適切でございましたので削除してもいいかと考えております。

ここに関連しまして、EPSPS と GOX という遺伝子を導入したものでございますが、そのことをメーカーに問い合わせた際に、補足をいただければということでコメントをもらったんですけれども、現在、とうもろこしに関しては、GOX 遺伝子を導入した系統が商品化されていないということでございます。この GOX を導入したものは非常に B がいっぱい出てくるんですけれども、現在、商品化されていないのでということを補足させていただきます。

具体的な結果でございますが、32 ページでございます。主要成分としましてはグリホサートでございます。こちらは今、申し上げましたように、主要代謝物の B も最大で 16% 程度残っているという結果でございました。

この非組換え体と経路につきまして、11~13 行目にかけて記載してございますが、與語

先生の方からこのように具体的に言及できる根拠ということでコメントをいただいております。

14 行目以降の二重下線の部分は、具体的に言及できる根拠は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。

波線部の方は、GOX 遺伝子が入っているにもかかわらず、非組換えと変わらないということに関してのコメントをいただきました。

③につきましては、無被覆区と被覆区の結果に関してコメントをいただきました。

33 ページ、組換え体のてんさいでございます。こちらにつきましても、非耐性のてんさい、ほかのグリホサート耐性作物で報告されているものと同じ経路ということで考察されております。実際の残留放射能につきましては、34 ページの表 24 の方でございます。

34 ページは組換え体のなたねでございます。油からはグリホサートは検出されないという結果でございました。人工胃液で試験をしているんですけれども、ここに関して與語先生の方からコメントをいただいております。

21 行目以降の二重下線の部分につきましても、先ほどと同様、GOX 遺伝子に関してのコメントをいただきました。

35 ページ、組換え体のわたでございませう。こちらにつきましても主要成分はグリホサート、代謝物としまして B というのが認められたという結果でございました。

與語先生から 23 行目からの波線部にコメントをいただいております。この理由が説明できないのであれば削除ということでございました。

西川先生、どうしましょうか。植物は一旦切りましょうか。

○ 西川座長

ここで一旦切って。まず、與語先生から幾つかコメントが出ているので、順を追って説明いただきながら進めたいと思います。よろしくお願いします。

○ 與語専門委員

代謝の大事なところは、要するに最終的に暴露評価対象物質をするかどうか、この判断だけですから、1 か 0 かみたいな判断なので、あまり細かいところは説明してもどうかと思うので、そのポイントとして考えたいと思います。

皆さんに御理解いただきたいのは、御存じの方はあれですけれども、このグリホサートという薬は除草剤なんです、植物に普通の量、標準量というのをかけると全部枯れます。そこをまず頭に入れておいていただいて、この試験の場合でも、植物にかけている場合は、後で出てくる遺伝子組換え作物以外は非常に微量なんです。そこははっきり薬量が変わっ

ているということを御理解いただいて、逆に言いますと、遺伝子組換え作物の場合は標準量を処理しているということでもあります。

遺伝子組換えの耐性のメカニズムは、先ほど事務局から説明ありましたとおり、1つは作用点の活性中心というか、そこに形が違うものを植物に入れ込んで耐性をつくる方法と、グリホサート自体を解毒させる方法と2つ方法があって、それが混在しているという状況なので、これは聞いていると何をやっているんだろうとなると思うんですけども、とりあえずそういうところだけ御理解いただければいいかなと思います。

ポイントだけ言わせていただきますと、20 ページの一番下の四角の土壌の種類をどこかで明記することに関してですけども、後でもしかしたら相談しなければいけないかもしれませんが、植物なので必要ないという考え方もあるんですけども、土壌処理をした場合に、そこは1回環境を経由するものですから、そういう意味ではその処理みたいなことは明記しておいてもいいだろうと、そんなに長ったらしく書く必要はないんですけども、少し明記しておいた方がいいのではないかなということがあって、そのことを書かせていただきました。

下の②に関しては、私は先ほど事務局の方が修文された表現の方が正しいと推測するんですが、ここはメーカーに確認された方がいいかなと思います。

飛ばしながらやっていってもいいですか。

○ 西川座長

問題のあるところだけを絞ってやっていただければと思います。

○ 與語専門委員

その次は22 ページのところで、葉面微生物とか、メーカーは真面目に理由を考察しようとして努力されているんですが、ここは先ほど言ったように、代謝物を暴露評価対象物質にするかどうかが問題なので、あまりあいまいな推測なところはできる限り削除した方がいいということで幾つかコメントをしていますので、そういうところは事務局がいろいろと修文していますが、そういうところでよいと考えます。

抜かしたら申し訳ないんですけども、今のところが非常に多いんですが、細かいところで今気づいたんですけども、最初のところで EPSP シンターゼという、確かにそのとおり正確なんですけど、途中から EPSPS になっているので、そこはどうされるのか考えていかれたらいいかなと思いました。

29 ページの一番上のところで、子実か種実か豆粒かという話ですけども、農薬登録上だと種実になっていて、多分食品安全委員会では子実をずっと使い続けているのでこれで

いいのかなと思います。

品種が幾つかありました。これは完全に間違っています。もともと抄録自体が間違っています。ですから、私が後で細かいことを説明しますので、そのとおりにメーカーの方に書き直していただいた方がいいと思います。種類としては種があって、品種があって、遺伝があります。一般的にはそうですね。その間に遺伝子組換えした系統というのがあるんです。それともう一個一緒に使っているのが、遺伝子を組み換えるために入れたプラスミドをまた品種みたいに使っている。訳がわからないことをやっているの、これは完全に作った申請者の誤解がたくさんあります。

32 ページの 11 行目から、先ほど言いましたとおり、GOX というのを入れると、すぐに植物体内でグリホサートが代謝され代謝物 B になるんですが、ここの表現が緩やかに代謝されたというのは何なのだろうということであって、これは結果がそもそもおかしいのか、そのところをしっかりと見た方がいいかなと思いました。

そのことからすると、34 ページになたねがあるんですが、同じく GOX を入れているんですが、17 行目にあるように、カノーラ油からもそうですけれども、グリホサートは検出されないんです。だから、そのくらい分解されてしまうということで一般的なので、先ほどの何なんだろうというのが 1 つあります。

あとはバイオアベイラビリティーのところは、本当に私もわからないので、なぜここで急に胃液でやったからどうだこうだということを言っているのかわからないので、これは動物代謝の問題なのか、そこで考えていけばいいかなと思いました。

そのくらいです。以上です。

○ 西川座長

そうしますと、それ以外のところは一応御指摘どおりに修文されたと理解してよろしいですか。

○ 與語専門委員

はい。

○ 西川座長

今、御指摘の点で、まず 20 ページのところで土壌の種類を明記した方がよいという御指摘ですが、これはこれまで特に記載してこなかったという経緯があるようですけれども、事務局、どうでしょうか。

○ 高橋評価専門官

今、與語先生からコメントいただいたように、土壌処理の場合、必要に応じて脚注なり

表現方法をまた考えたいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。では、入れる方向で検討したいと思います。

②のところで、抄録と少し違う記載方法がしてあるけれども、この評価書（案）の表記の方がより正確という御判断ですけれども、そうしますと、抄録を修正するというようなやり方というのはいかがなのでしょうか。

○ 與語専門委員

申請者の方に確認して抄録を修文するという方が正しいかと思います。

○ 西川座長

それは申請者に確認した上でとしたいと思います。

22 ページのところは主要な代謝物という定義についてですが、事務局から説明があったように、10%にかかわらず、ケース・バイ・ケースで主要代謝物を決めているということですが、これについては先生のコメントは全部修文の中に入っていますでしょうか。

○ 與語専門委員

全部というと細かく確認しきれていないんですけれども、10% TRR というのが今後、対象とするかというのが1つのポイントになりますので、そこで主要というのを使うのであればある程度統一された表現をされた方がいいかなと思います。

○ 西川座長

事務局、いかがでしょうか。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、また暴露評価対象物質のWGの方等にもこのコメントを挙げて、そこらでも表現の方を考えたいと思います。

○ 西川座長

そのようにしたいと思います。25 ページのところで、これは申請者に確認した方がいいというようなコメントだったと理解しております。

○ 與語専門委員

今のは落葉のところですか。

○ 西川座長

25 ページですと、特性化試験についての特に②の波線部についてです。

○ 與語専門委員

この手のこと、幾つかあるんですが、先ほど言いましたが、メーカーの方は一生懸命推

測されているんですけれども、推測されているところの重要性があまり高くないと思いますので、推測の段階ではっきりした根拠がないのであれば、そういうところはできる限り削除する形で進んでいった方がいいのかなと思います。

○ 西川座長

わかりました。25 ページは 2 つコメントがありました。失礼しました。最初の方は、少しあいまいな表現にした方がよいという御意見ですけれども、これはどのように扱えばよろしいでしょうか。申請者に確認する必要はないということでもよろしいのでしょうか。

○ 高橋評価専門官

もし與語先生の方で、抄録まで直す必要がありますか。いかがいたしましょうか。

○ 與語専門委員

そこは難しいところなのですが、いろんな試験をやっていて、いわゆる土に落ちたものから CO<sub>2</sub> が出てくることを避けるために、土壌を上に被覆して処理して、それを多分除去していると思います。そういう試験もやっているんですけれども、それでも結果は変わらないんです。ですから、CO<sub>2</sub> を一生懸命強調しているんですけれども、本当にそうなのかというのが理解できないところがあるので、そういうところでいくと、少なくとも評価書に関しては、そういうわからないところに関しては、もう削除するなりあいまいな表現をした方が適切かなと思います。

抄録に関しては、それぞれの試験で多分試験担当者なりコントラクトラボが違って出て出した結論であれば、私たちが何かコメントするのもどうかと思うんです。

○ 西川座長

やはり申請者に確認した上で対応した方がいいかもしれませんね。では、そのようにしておきます。

2 つ目のコメントの②が落葉によるものかどうかで、これを申請者に照会したいという御意見ですね。

○ 與語専門委員

そうです。それは照会して聞いてください。お願いします。

○ 西川座長

あとは種実と子実の点については子実ということで、これはよろしいですね。

32 ページの GOX 遺伝子の導入にもかかわらず、このようになった理由がわからないので説明が欲しいということですので、これも申請者に回答を依頼されたいと思います。

最後の点が 34 ページです。バイオアベイラビリティについてのところでしたか。

○ 與語専門委員

そうです。

○ 西川座長

では、これについても併せて申請者に回答を求めたいと思います。

以上でよろしかったでしょうか。

○ 與語専門委員

結構です。

○ 西川座長

ありがとうございました。それでは、「3. 土壌中運命試験」から「7. 一般薬理試験」までについて御説明。

○ 根本専門委員

小さいことなんですけれども、28 ページの 12 行目に高濃度とあるんですけれども、これは dpm で濃度表示ではないので、抄録を見ても発生と書いてあるんです。ですから、言葉としては例えば多量とかそういうふうにした方がよろしいかと思うんです。それと同じことなんですけれども、29 ページの 6 行目も高濃度ということです。

○ 西川座長

高濃度を多量ということに修文していただきたいと思います。どうもありがとうございました。

ほかにないようでしたら、続きまして「7. 一般薬理試験」までについて、御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

35 ページの 30 行目からになります。まず最初が「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」でございます。結果としましては、水中に処理していた放射能の大部分が底質中に存在したという結果でございました。CO<sub>2</sub>が発生しまして 22.9%程度でございます。

処理直後、グリホサートがほとんどを占めておりましたが、終了時には 20%程度で、代謝物として B が 20%程度発生したという結果でございました。

推定半減期としましては、半減期の求め方を與語先生から追記いただいておりますが、14.4 日という結果でございました。

36 ページの 15 行目から「(2) 好氣的土壌中運命試験 (スイス土壌)」でございます。こちらにつきましても、代謝物としまして B が認められております。推定半減期としましては、同じく一部修文いただきましたが、25.4 日という結果でございました。

続きまして、同じく「(3) 好氣的土壤中運命試験(米国土壤)」でございます。一部、本文中で與語先生から修文いただいております。半減期としましては、砂壤土で 1.85 日。微砂質壤土で 2.06 日という結果でございました。

37 ページの 26 行目から「(4) 土壤表面光分解試験」でございます。土壤表面からの消失に対する光照射の寄与は小さいことが示唆されたということで、一部、先生の方から修文をいただき、反映させていただいております。この試験に関しまして、38 ページのところでございますが、與語先生からコメントをいただきました。

38 ページの 7 行目から「(5) 土壤吸着試験」の結果でございます。2 つ試験がございますが、いずれも吸着係数が非常に大きいという結果でございました。

22 行目から「4. 水中運命試験」の結果でございます。まず「(1) 加水分解試験」でございますが、いずれの緩衝液中でも安定でございました。

32 行目から「(2) 水中光分解試験」の結果でございますが、こちらにつきましてもほとんど安定という結果でございました。一部、7 行目からの微生物汚染に関して、與語先生の方からコメントをいただいております。

39 ページの 12 行目から、同じく「(3) 水中光分解試験(蒸留水及び自然水、人工光)」でございます。蒸留水中ではわずかな分解しか認められなかったという結果でございます。自然水中では急速に分解されたが、暗所対照区では比較的安定だという結果でございました。主要分解物としまして二酸化炭素、メタンジオール、B といったものが認められました。推定半減期としましては春の太陽光換算で 34 日程度という結果でございました。

40 ページの 7 行目から「5. 土壤残留試験」の結果でございます。表 27 にございますが、41 ページがほ場試験の結果でございますが、23 日程度の半減期でございました。

41 ページの 3 行目から作物と残留試験の結果でございます。まず、作物残留試験でございますが、国内で実施された試験とインポートトレランスの海外の試験がございます。別紙 3、4 の方に詳細を記載してございますが、まず国内で実施された試験はグリホサートの非耐性作物ではすべて定量限界未満という結果でございます。一部、グリホサート耐性だいの試験がございまして、こちらはグリホサートと B がそれぞれ 2.66、2.91 mg/kg という残留が認められました。

海外の試験でございますが、最大値はひよこ豆の値で、グリホサートが 19.4 mg/kg 残っているという結果でございました。

こちらに関係して、與語先生から食品健康影響評価のところでコメントをいただいているんですけれども、55 ページのところでグリホサートを枯凋剤として収穫前の非組換えに

処理したものかというコメントをいただいております、こちらを確認しましたところ、ひよこ豆はやはり枯凋剤として使った場合の残留値だそうです。ほかに枯凋剤として小麦、麦類にかなり多く使われているということもメーカーの方から聞き取ったところでございます。

グリホサートは先ほど與語先生からいただきましたように、畝間に処理して作物に直接かけないものと、組換え体の農作物の上からかけるもの、収穫を容易にするための枯凋剤としての非組換え体の要らない部分を枯らすための使い方、3種類があるということでございました。

41 ページの 17 行目「(2) 畜産物残留試験」の結果でございます。乳汁、脂肪、筋肉ではグリホサート、B、定量限界未満でございました。肝臓と腎臓でごくわずかにグリホサートと B が検出されております。

42 ページ「7. 一般薬理試験」でございます。

○ 西川座長

「7. 一般薬理試験」は次でいきたいと思います。

それでは、今までのところで、やはり與語先生から幾つかコメントが出ていまして、細かい点については既に修文がなされております。

先ほどと同じように、主な点について與語先生の方から御説明をお願いしたいと思えます。

○ 與語専門委員

これに関してはそんなに多くはないんですけれども、38 ページの (5) の上の方で四角に囲ってあるところなんですけれども、これを見ていただくとわかるように、全体的なそれまでの印象からいくと、グリホサートはすぐ環境中で分解するというイメージでいくんですが、ここの土壌表面の試験に関してはほとんど分解していないということで、そこだけがしっかりわかっていればいいかなということが 1 つです。それで修文とかしていただいているということになります。

あと 39 ページのコメントなんですけれども、これは私もわからなくて、この手の試験はやったことはないんですけれども、確かにこのぐらいの微生物の混入は仕方ないのかなという気もするんですが、改めてこうやって明確に書かれるとどう答えていいかわからないというものがあつたものですから、もしも聞ければ確認とかしてもらってもいいかなと思っています。

もう一つは、41 ページのところなんですけれども、先ほど言っていたひよこ豆とか枯凋剤と

いうのはわかりましたので、収穫前に日本では登録しているのではないですが、海外ではとにかく収穫前に全部積極的に枯らすというのがあるのでそれかなと思ったんですが、そのとおりだということなので、それは結構です。

ここに書くべきかどうか要検討でしょうけれども、作物残留試験でなぜグリホサートの耐性で入れたのかという意味と、よくよく後の別表3を見ていくとわかるんですが、よく見ると全く同じ量処理されているんです。なのにとか思うと思うんですが、よく見ると全く同じ量処理されているけれども、非組換えのものは直接は処理していない。組換えだいたずけは上から処理しているという違いがはっきりしていて、そのところで多分残留の関係も違ってきているのかなと思いますので、そのところをこのところでわかるように書いてもいいのかなと思ったんですが、今後組換えをどう扱うかというか、そういうところによって違って来るかと思うので、ここは検討いただければと思います。

○ 西川座長

ほとんどのコメントが既に盛り込まれているようですが、2つまだ解決されていない点があるようです。1つは39ページのコメントですが、水中光分解試験において、微生物汚染が確認されたと明記されていることについて、これは容認されるかどうか。申請者に確認した方がいいと思います。

もう一つ、41ページのグリホサート耐性だいたずけが直接処理されていることを明記すべきだということについて、これをどのように扱うか、事務局、何かお考えはありますか。

○ 高橋評価専門官

前回のグルホシネートのときには特に記載してはいないんですが、今回、いろんなタイプのものがほかの会社からも出てくるので、場合によっては少し書き分けをして、脚注なりを数字の辺り、何とか未満という辺りでこういう処理だったということを少し書いてもいいかなというか、検討させていただきます。

○ 與語専門委員

よろしくお願いします。

○ 西川座長

他のグリホサートの書きぶり等を参考にしながら、どうするかを決めたいと思います。どうもありがとうございました。

それでは、続いて「7. 一般薬理試験」から「8. 亜急性毒性試験」までについて御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、42 ページの「7. 一般薬理試験」でございます。結果は表 28 でございますが、津田先生の方から、死亡例で見られた所見について削除ということで修文をいただきました。

10 行目から「8. 急性毒性試験」の結果でございます。グリホサート、K 塩、IPA 塩を用いた試験の結果でございます。まず、表 29、グリホサート酸の結果でございますが、いずれも毒性は非常に弱いという結果でございました。

表 30 は K 塩と IPA 塩の結果ですが、同じく毒性は弱いという結果でございます。

43 ページ、一番下、表 31 が代謝物 B の結果でございますが、こちらも毒性が弱いという結果でございました。

44 ページが刺激性、皮膚感作性に関するものを表 32 にまとめております。グリホサート、K 塩、代謝物 B を用いた試験が実施されております。

一部で眼、刺激が認められております。皮膚感作性は陰性でございました。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。「7. 一般薬理試験」のところで津田先生の方から修文の御提案がありますので、御説明をお願いします。

○ 津田（修）専門委員

死亡用量での非特異的变化ですので、あえてここに記載する必要はないと思いました。

○ 西川座長

ありがとうございます。一過性の血圧低下というのは死亡例以外に見られる所見ということなんでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

はい。下の方から見られていますので、これは載せておいた方がい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。あと、急性毒性試験と刺激性及び感作性試験について御意見はございますか。

ないようですので、続いて「10. 亜急性毒性試験」について御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、44 ページの「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」でございま

す。こちらにつきましては、毒性所見 20,000 ppm まで認められなかったという結果でございます。

もう一つ、「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」でございますが、こちらは 12,500 ppm で体重増加抑制と Glu の増加が認められました。無毒性量としましては 5,000 ppm という結果でございます。

45 ページ「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。こちらでも 50,000 ppm で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量が 10,000 ppm という結果でございます。

「(4) 6 カ月間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。300 mg/kg 体重/日で雄にわずかな体重増加抑制、有意差のないものでございました。ALP の増加が認められということで、現在のところ、無毒性量は雄で 60 mg/kg 体重/日、雌で 300 mg/kg 体重/日ということで書かせていただいております。

この試験でございますが、IPA 塩を用いた試験でございます。古い試験でございますが、グリホサート酸換算で 46.3%程度の純度でございました。川口先生の方からコメントをいただきまして、現在、評価書の方の結論で提案しています ADI 根拠のウサギの発生毒性 75 mg/kg 体重/日より低い値だということでコメントをいただいております。

この試験の位置づけ等、少し事務局の方でコメントさせていただいております。かつて登録保留基準を決める際に毒性評価をしておりました残留農薬安全性評価委員会が出されたコメント対応、塩の毒性を酸で代替することの妥当性を説明する試験でイヌを 3 か月以上投与してやりなさいというコメントが付いたことから実施された試験だったということで聞いております。IPA 塩水溶液をゼラチンカプセルに入れて投与したという試験でございました。

具体的に見られた所見でございますが、体重につきましては、先ほど申し上げましたとおり、有意差は認められないという結果でございました。ALP につきましては、投与 5 か月の検査時のみ有意差がついたという結果でございましたので、こちらの毒性のとり方について後ほど御議論をよろしくお願いいたします。

46 ページの (5) から代謝物 B を用いた試験でございます。ラットを用いた 90 日間の亜急性毒性試験でございますが、結果は表 33 でございます。膀胱への影響が認められております。無毒性量としましては 400 mg/kg 体重/日でございました。

(6) としまして、イヌの 1 か月の亜急性毒性試験でございます。結果は 47 ページの表 34 にまとめてございますが、嘔吐、下痢、血液の方に少し所見が出ております。無毒性量

としましては、雄で 300 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日という結果でございました。

同じくイヌを用いた 90 日間の亜急性毒性試験でございます。こちらにつきましては、毒性所見が認められなかったという結果でございます。無毒性量としまして、最高用量の 300 mg/kg 体重/日でございました。

「10. 亜急性毒性試験」は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。亜急性毒性試験をざっと見ますと、あまり強い毒性はなくて、体重増加抑制が少し目立つくらいですか。川口先生の方から 6 か月のイヌの試験についてコメントがなされておりますので、川口先生から御説明をお願いします。

○ 川口専門委員

単純に数字が少ないということだけ、こちらの質問が主体だったんですけれども、述べさせてもらいました。実はこの後の慢性毒性試験とか発がん性試験でも似たようなコメントをさせていただいておりますので、最後にまとめてどの数字、一番低い数字を使って ADI を出せばいいのかというのを教えていただければというのが私の基本的な質問です。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしますと、ADI を決める際に基本的に一番低い無毒性量を設定の根拠にするわけなんですけれども、その前にイヌの 6 か月の試験で無毒性量が雄で 60 mg/kg 体重/日ということについて、農薬抄録では 300 mg/kg 体重/日にしていると思うんです。したがって、その妥当性について検討する必要があると思います。

まず、体重増加抑制については、事務局から御説明があったように、有意差はないということ。ALP の上昇が 6 か月の試験でみられていますけれども、5 か月の時点のみ一過性に上昇しているという等を含めて、どちらが妥当であるかについてディスカッションをした方がいいと思いますけれども、山手先生、その辺り、何か御意見はございますでしょうか。

○ 山手専門委員

イヌの 1983 年の試験で、これは 6 か月ですので、それを補うほかのデータがあればそれで見ることができると思うんですけれども、私もこのメーカーの農薬抄録を見たんですけれども、体重はこの変化ならば、雌では実際体重の減少というのがありませんし、ALP も本当に 300 の雄、5 か月。これが一過性、140%ということですか。ちょっと高いのかなというくらいです。

これを反映すると思われる病理組織学的な変化、特に肝臓になると思うんですけども、組織所見がされていないということを考えれば、この体重のちょっとした減少と ALP の一過性の上昇というのは毒性ととらなくてもい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。私の説明が間違っていましたので訂正します。この試験の報告書では、無毒性量が雄、雌ともに 300 なんですが、農薬抄録では少し厳し目にとって雄を 60 にしていたということです。ですから、山手先生の御意見は、報告書の結論の方が正しいのではないかと思います。

○ 山手専門委員

はい。そういう取り方をした方がいいような。それ以外の試験を見てもそんなに劇的な変化はあまり出ていない剤なので、この ALP の 1 点と体重の軽度な減少の 1 点でとるほどではないなという印象があります。

○ 西川座長

私も山手先生の御意見と同じですが、ほかに毒性御専門の先生に御意見をいただきたいと思うんです。

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

山手先生と同意見で、ALP の一過性の上昇だけであれば、基本的にあまり毒性ととらなくてもいいのではないかと思います。

○ 西川座長

そういう意見が多いようですが、特に反対の御意見がなければ、一応、報告書どおりの結論にしたいと思います。どうもありがとうございました。

それ以外で、どうぞ。

○ 川口専門委員

報告書というのは要約のことですか。

○ 西川座長

それは抄録で、抄録は評価書のとおり 60 mg/kg 体重/日となっているんです。

○ 川口専門委員

後で確認します。

○ 西川座長

では、川口先生には念のため報告書を確認していただくということで、ほかに亜急性毒

性試験のところで御意見はございますでしょうか。

もしないようでしたら、この辺りで休憩をしたいと思います。10分程度休憩をとります。

(休憩)

○ 西川座長

それでは、再開したいと思います。続きまして「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、47ページでございます。「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。こちらにつきましては、いずれの投与においても検体に関連した毒性は見られなかったという結果でございました。

48ページ、「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①」でございます。20,000 ppmの雄で白内障、水晶体線維変性が認められました。雌で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は雌雄とも8,000 ppmという結果でございました。

同じく「(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②」でございます。こちらは最高用量30 mg/kg体重/日前後までの試験でございますが、いずれの投与群においても、投与に関連した毒性は認められなかったという結果でございます。川口先生の方から、同じくウサギの発生毒性よりも低値だということでコメントをいただきました。

どのように取扱うか記載、もしくは総合的な考察等が抜けておりました。まず、2つ目の②の試験でございますが、最高用量が31.5ないしは34 mg/kg体重/日という用量で、①に比べると最高用量でも10分の1程度までしか投与がされていなくて、何も毒性が出ていないという結果でございました。

①につきましては、GLPでより高用量まで実施されているということで、先走った提案だったのかもしれないんですけども、参考データとするとすれば、27行目から書いたような文案でいかがでしょうかという提案でございます。

それが川口先生のコメントに対して事務局の方からコメントさせていただいた内容でございます。

49ページの「(4) 2年間発がん性試験(マウス)」でございます。こちらにつきましては、30,000 ppmの雌雄で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量としましては5,000 ppmという結果でございました。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。川口先生の方からコメントが出ておりまして、2つある慢性毒性発がん性併合試験、ラットにおける試験ですけれども、一方の試験で用量設定がまずくて毒性所見がなかったもので、一番高い用量を無毒性量にしていること。それが問題でこういう御指摘になったと思うんですけれども、とりあえず川口先生に御意見を御説明いただきたいと思います。

○ 川口専門委員

基本的には先ほどと一緒に、数値が小さいので指摘させてもらったんですけれども、後から気づいたんですが、この試験の②では最高用量の雄に関しては精巣の腫瘍の発生についてディスカッションがされているみたいなので、結果としては毒性変化ではないみたいなことを書いてありますけれども、一応それらしきものもあったのかなというのが書いてありました。それも加味して考えた方がいいのかなと思います。

○ 西川座長

2つの試験があって、1つは用量が低すぎる。もう一つは、きちんと無毒性量が出ているということで、用量の低い試験を参考データにするかどうかということなのですが、結論的にはどちらでも同じことになろうと思うのですが、今後のこともありますので、取扱いを議論していただければと思います。

一番手っ取り早いのは、参考データにしてそれを見ないことにすればよけいな言いわけをしなくても済むということになりますけれども、試験自体は用量を除いてきちんとやられていると思われますので、それを考慮して参考データにしないという方法もあると思うんですが、山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

先ほどから言われていますように、非常に用量が低いところでしかあえて言えば検査していなくて、多分1981年GLPがありということも含めると、参考データの扱いでいいと思います。これを補うべくもう少し高い用量で多分①の試験が1990年に行われたと考えられますので、①の方のラットの発がん性試験の評価で十分評価できるのではないかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございました。そうすると、最後の58ページの表からこの試験を削除してしまえばよけいな詮索をされずに済むということもありますけれども、よろしいでしょう

か。私もこの試験を参考データにした方がまとめやすいという気がします。特に反対の御意見がなければそのような扱いに。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

別に反対意見ではないんですけれども、今までこういうような例が幾つかあったかと思うんですけれども、そういう場合に低い用量の試験を参考データにしていたかどうか、事務局の方では把握していないですか。単に今までとの統一性を図るというだけの話なんです。

○ 高橋評価専門官

ここまで極端にすごい用量が低くて、もう全然 NOAEL と LOAEL がかみ合っていないような試験というのは初めてかと思います。

○ 廣瀬委員

そうですか。どちらでも構わないです。

○ 西川座長

先ほど申し上げましたように、ADI の設定には直接関係ないのですが、こういう試験をどのような扱い、つまり参考データにするかどうかという扱いについては、慎重に対応した方がいいと思いますので、とりあえずは一応この場では参考データにするという立場をとりたいと思います。

あとは時間の許す限り、他の部会、農薬以外の部会も含めてどういった取扱いになっているかについてお調べいただければいいと思いますので、よろしくお願いします。

どうぞ。

○ 山手専門委員

この発がん性試験に関して、所見についてもしディスカッションを少ししていただければと思っている点があるんですけれども、1つはラットの白内障様変化ということなんですけれども、これは長期投与すると検体の影響でこういうものが出るということも剤によってはあると思うんですけれども、これに関して農薬抄録を見ると、VIII-109 ページというところにメーカーの方も非常に気にして詳細に調べたけれども、病理発生を含めてわからなかったということになっているんですけれども、これはこれとして実際しようがないとは思いますが、何かこの委員会で白内障について剤の動物代謝とか、何らかの化学構造を含めて、白内障に関して関与するものがあるかどうか、もし議論をしておいていただければと思うんです。非常に重篤な病変だと思います。

○ 西川座長

白内障様変化ということについては気になっていたのですが、これは白内障とは断定できないということですが、こういう表現はよく使うのでしょうか。

○ 山手専門委員

私も「様」というのは気になって、抄録を見ると水晶体が線維変性を含めて用いているようなのですが、でも、「白内障様」という白内障という言葉が出ると非常に過激な表現だなと思うので、水晶体の線維変性、そうは言ってもメーカーの方がそう書いてありますのでこれは残さざるを得ないと思いますけれども、私自身はこの表現でいいとしても、その病理発生はどなたか御存じの方がおられたら少し議論しておいていただければということなんです。

○ 西川座長

水晶体が混濁して白内障になるというのは、ラットでは例えば照明によって起こるというデータもありますし、薬剤の投与に起因しないメカニズムとしてはそういうものも考えられると思うんです。

ただ、最高用量群だけに多いことであれば問題ですけれども、飼育している場所によって照明から近い、遠いの違いによるというデータもあるんです。ですから、あまり薬剤の投与とは関係なさそうな気がします。ほかの試験でも出ていませんし。

○ 山手専門委員

実際メーカーの方も彼らが持っている、特に眼科検査での水晶体の混濁に関しては、過去のそういう値が範囲内であったということも書いてありますので、私自身も確かに高用量で増える傾向はあるんですけれども、それほど問題として見る必要はないと思うんですけれども、この委員会としては一応議論したということだけ残しておいていただければと思います。

○ 西川座長

一応、無毒性量のエンドポイントにもなっています。

どうぞ。

○ 川口専門委員

水晶体の混濁のことなんですけれども、私の経験では加齢性変化がほとんどなんです、109 ページのデータを見ると、いつの時期に、要するに年老いてから見られたのか、若い時期からこういうのが見られたのかでまた毒性のとらえ方が違うと思うので、可能であれば調べた時期がわかればいいかと思うんです。

○ 山手専門委員

それに関しては、109 ページのところにまず眼科検査で水晶体の混濁があった。これが高用量群になるにつれて増加傾向があったということなんですけれども、眼に関しては試験終了時のと殺前に 2 回行っていると書いてあります。これを裏付ける形で組織検査をやってみると、やはり同じように白内障様の病変があったという記載になっています。

彼らの主張では、特に眼科の発生の頻度は彼らのバックグラウンド、その範囲内であったということと、組織検査においても何らかのちょっとした病変がこの検体によって悪化したということを考察しています。そういう意味では検体の影響は 0 とは彼らも言っていないので、全くないとは言っていないので、これは残してもいいかなと思います。ただ、病理発生を彼ら自身も、メーカー自身も突き止めることはできなかったのもので、この委員会でもしどなたか御存じで議論していただければというコメントです。

○ 西川座長

ありがとうございます。これ以上の議論は多分難しいかなと思います。毒性のエンドポイントとして白内障変化が書いてありますので、メカニズムはともかく、これが投与に起因した可能性があるということになっていますので、これで受け入れたいと思います。

○ 山手専門委員

もう一点、所見でいいでしょうか。これはマウスの発がん性のデータなんですけれども、これも農薬抄録の 100 ページあるいは 101 ページも同じなんです。肝臓のところの所見を見ていただくと、核内封入体という言葉があります。これが雄の高用量群で有意差を持って増えているんですけれども、核内封入体という言葉が非常に気になる表現で、封入体様物とかしておいてくれば、例えば入り組んだ核内、いびつな核内に細胞小器官が入ったのかなと思うんですけれども、これに関しても彼らは、有意差はあったけれども、全体を見て検体の影響ではないということを文章には書いてありますけれども、もしメーカーの方に聞いていただく機会があるのでしたら、これは実際どういうものであったのかということを知っていただければいいですね。

これはあくまで所見だけの表現の仕方と、封入体という言葉が細胞質内にはないものを封入体という言葉で病理では定義しているので、しかもこの検体では雄の高用量群で有意差も増えていますので、もう一度、メーカーの方にこの本体は何であるかということ、薬物との関連で考察してくださいということ。

以上です。

○ 西川座長

わかりました。では、與語先生の方からも指摘が出ましたので、併せてマウスの試験における肝細胞の核内封入体について、申請者に聞いていただければと思います。

併せて、先ほどのラットの白内障様変化についても聞いた方がよろしいですか。

○ 山手専門委員

そうですね。現時点での新しい知見があれば、それも含めてもう一度考察してくれという事でいいでしょうか。

○ 西川座長

わかりました。では、その2点について申請者に聞きたいと思います。ほかにございませんでしょうか。なければ「12. 生殖発生毒性試験」について御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、49 ページ、1 つ目が「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。こちらは親動物の 30,000 ppm で軟便と体重増加抑制が認められました。児動物では、30,000 ppm で体重増加抑制が認められております。現在のところ無毒性量としましては、親動物、児動物とも 10,000 ppm という結論でございます。

代田先生の方からコメントをいただいております、10,000 ppm の児動物の体重についての検体投与の影響かどうかのコメントをいただいております。

続きまして 49 ページ、27 行目から「(2) 3 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。こちらにつきましては、最高用量 30 mg/kg 体重/日までの試験でございますが、検体投与に関連した毒性は認められなかったという結論でございます。この試験につきまして、川口先生の方から、やはりウサギの発生毒性の 75 mg/kg 体重/日より低い NOAEL が設定されているということでコメントをいただきました。

先ほどのラットの併合試験と同じく、最高用量がかなり低い試験でございます。もう少し高用量までやられた GLP の試験があるという状況で、先ほどと同じような状況の試験のセットでございます。また取扱いについて御検討いただければと思います。

50 ページの 10 行目から「(3) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。母動物では、3,500 mg/kg 体重/日で軟便、下痢、呼吸喘鳴音等が認められました。一部、代田先生から単一を同一ということで修文いただいて、本文中全部は直し切れていなくて、すみません。同じく単一のところを同一で直したいと思っております。

このように児動物の方では幾つか矮小児等が認められたという結果でございますが、遺伝的な要因と考察されております。結果としましては、母動物で最高用量のところで死亡率の増加と、胎児で低体重が認められたので、無毒性量としては 1,000 mg/kg 体重/日と

いう結果でございました。

51 ページの上のところに、代田先生の方から抄録の文言に関してのコメントをいただいております。

51 ページの 4 行目から「(4) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。母動物の 350 mg/kg 体重/日で鼻汁が認められまして、175 mg/kg 体重/日以上投与群で下痢、軟便の増加が認められました。胎児の方は検体投与の影響は認められておりません。無毒性量としましては、母動物で 75 mg/kg 体重/日、胎児で試験の最高用量の 350 mg/kg 体重/日であると考えられました。

51 ページの 24 行目から「(5) 代謝物 B を用いた発生毒性試験 (ラット)」でございます。こちらも母動物は最高用量で体重増加抑制、400 mg/kg 体重/日以上投与群で粘液様便、軟便等が認められました。体児では最高用量で低体重が認められております。無毒性量としましては、母動物で 150 mg/kg 体重/日、胎児で 400 mg/kg 体重/日であると考えられました。

「12. 生殖発生毒性試験」は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。代田先生、川口先生からコメントをいただいております。

まず、49 ページに代田先生の方からコメントが出ておりますけれども、御説明をお願いします。

○ 代田専門委員

説明をさせていただきます。10,000 ppm 投与群の子どもの世代の体重増加抑制が有意差があるということが抄録に出ております。このことだけを取り上げますと、考え方にもありますように大きなことではないんですが、認められているのがちょうど生まれて 21 日目ということで、それより 1 つ上の用量の 30,000 ppm のところは生まれて 14 日目～21 日の間の体重増加抑制を検体投与の影響としてとっておりますので、同じような 21 日に認められた、軽度なんですけど、一過性ではありますが、この 10,000 ppm の影響を無視していいのだろうか、もう少しこれが問題ないというような根拠がほかにないだろうかということで意見を書かせていただきました。

○ 西川座長

その 10,000 ppm で認められた体重増加抑制を否定するのに、一過性ということでは不十分ではないかというような御意見ですけれども、御説明の中に軽度であるという御指摘もありまして、せいぜい 93% ですから 7% 程度の増加抑制ですね。それを加えてこの群で

の体重増加抑制を毒性影響ととらなかったということではいかがでしょうか。

○ 代田専門委員

そのようだと思います。多分、解釈的にはいいと思うんですが、時期的に 30,000 ppm で有意差が認められたような時期にちょうどその下で軽い体重の変動があったので、これをどちらに考えるべきかという意見です。私自身もこれが毒性かということ、有害な作用であるというようなものではないと考えております。

○ 西川座長

これを評価書に盛り込むかどうかです。10,000 ppm で体重への軽度な影響があったとかそういうエクスキューズのような文言を入れるかどうかですが、さもないとこのままにするかですが、どちらがいいでしょうか。

○ 代田専門委員

今、ここで意見と若干の議論というか、先生との間で意見を交わさせていただきましたので、恐らく議事録に残ると思いますので、それで十分ではないかと思います。

○ 西川座長

では、改めて追記するまでもないということで了解ということですね。

○ 代田専門委員

はい。程度は軽度です。

○ 西川座長

わかりました。ありがとうございました。では、そのように扱わせたいと思います。

次に、50 ページに川口先生の方から、先ほど同様に無毒性量に関連したコメントが出ておりますけれども、川口先生、御説明をお願いします。

○ 川口専門委員

こちらは今までと同様に単に数値が少ない、低いということで指摘させてもらいました。よくわからないので教えていただければと思います。

○ 西川座長

これも先ほどのラットの併合試験に準ずれば、参考データにするという事務局の案にしたいと思いますが、御意見をお願いいたします。

○ 代田専門委員

これは大変古い試験なので、ガイドラインというものからは少し外れることが多いのは仕方がないと思うんですが、どの試験でも最高用量は動物に何らかの影響が出る量で設定

するというのが一般的なものでして、そういう意味でこの試験を用量設定根拠を抄録のところで見てみますと、予備実験をやっております、そこでも結果としては問題となるようなものが何もない状態のまま同じ用量を繰り返したということです、例えばそれより上の用量をやると試験ができなかったのをそこを下げたというようなこともない試験ではないかと判断されます。

したがいまして、これは西川先生がお話しされましたように、参考データという扱いにしてもよろしいのではないかと考えます。

○ 西川座長

ありがとうございます。予備試験が不十分なために本試験での用量設定も十分でなかったということは読みとれますので、この試験については事務局案どおり、参考データとして取扱いたいと思います。よろしいでしょうか。

代田先生の方から、肝重量対脳重量比ということに関してコメントが出ておりますけれども、御説明をお願いします。

○ 代田専門委員

これは抄録に記載のところになっておりまして、こちらの評価書にはあまり直接関係がない部分なんですけれども、127 ページの表に臓器重量の変化が書かれているんですが、対脳重量比というのが出てくることになっているんですが、文章に書いてあるのにここに出てこないなということで、確認をしていただいて必要ならば追記していただくのがよいかと思います。

○ 西川座長

これは抄録の問題ですね。

○ 代田専門委員

そのとおりです。

○ 西川座長

では、これは確認していただけますでしょうか。代田先生の方から 51 ページの一番上の部分ですけれども、死亡例の増加とあるところが抄録から判断すると死亡率の増加の誤りではないかという御指摘ですが、これは事務局で確認できますか。

○ 高橋評価専門官

申請者の方に確認したいと思います。

○ 西川座長

よろしくお願いします。では、続きまして「13. 遺伝毒性試験」について事務局の方か

ら御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

52 ページ「13. 遺伝毒性試験」でございます。本日、布柴先生、太田先生はお休みでございますが、事前にコメントをいただいて、そちらは評価書の方に反映させていただきました。結果としましては、グリホサート原体の結果が表 35 でございますが、いずれも陰性の結果でございました。代謝物 B の結果が 53 ページの表 36 でございますが、こちらにつきましてもすべて陰性の結果でございました。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。布柴先生からの指摘が既に修文として盛り込まれているところです。結論として問題となる遺伝毒性はないということでございます。

特にこの剤について、発がん性は問題になっておりませんし、御意見がなければこのままにしたいと思います。

では、最後に「Ⅲ. 食品健康影響評価」について御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

先生、すみません。53 ページのところに「14. その他の試験」というあまりよくわからない試験。簡単に御説明いたします。

53 ページの「14. その他の試験」でございますが、グリホサート処理ダイズの抽出物を用いた動物体内運命試験というものでございます。被験物質の由来と処理量が表 37 にございます。これをラットに投与したものでございますが、結果は 54 ページの方にございますが、グリホサート単回投与、通常の代謝試験に比べて臓器への分布が高い傾向を示し、中でも筋肉への分布が高かったという結果でございました。

抽出物それぞれで比較をして尿中排泄について考察がされております。結果は表 38 に示したとおりでございますが、少し排泄率に差が認められております。呼気中の排泄に関しては、最大 3.5% 程度でございますが、植物代謝物が動物体内でも CO<sub>2</sub> まで分解されるということを示した結果という考察がされております。

13 行目の下でございますが、グリホサートは動物では代謝を受けないが、植物ではかなり代謝を受けることを意味していたというような考察がされております。最終的には多くの天然物成分が体内に取り込まれたというような結果でございました。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。その他の試験について、何か御意見はございますでしょうか。  
よろしいようですので、それでは、「Ⅲ．食品健康影響評価」について御説明をお願いします。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

すみません。その前に少し前に戻って申し訳ないんですけども、48 ページの問題になっていた白内障のところですけども、7～9 行目にかけて雄の白内障様変化については、最終的に検体投与により悪化したものと考えられたという悪化したという表現は、グレード分類をして、その病態がグレードが進むというようなことが悪化になるわけだと思うんです。だから、ここで悪化という表現は少し問題があるのではないかということ。最終的にこれを投与の影響というようにしましたけれども、今ずっと見ていて、眼科的な検査では有意差ありませんし、結果的にほぼ背景データの範囲に入る。病理の所見を見ていても、有意差がないということで、本当にこれは毒性にとっていいのか、あるいは毒性ととらないのか、その辺もう一度確認した方がいいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 西川座長

申請者に確認するということですか。

○ 廣瀬委員

ここで。

○ 西川座長

わかりました。白内障様変化については、発生頻度に有意差はなかったということ。

○ 廣瀬委員

VIII-109～110 ページです。

○ 西川座長

白内障様変化を毒性ととるまでもないのではないかというような御意見ですが、1 つの理由は有意差がなかったということとかでありますけれども、いかがでしょうか。

山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

農薬抄録の方を見る限りでは、眼科検査、最後まで生存した個体に限ってのみ行っているようで、しかも 109 ページのところを読むと、2 人の研究者の方が別々に独立して評価されている。そういう意味では、メーカーの方も何か気になる変化であったんだろうなと

いう気はします。確かに正常な範囲内という言葉と、発生率において有意差がないということを含めると、今、言われましたように毒性変化として含めなくてもいいのかもしれませんが、私自身はメーカーの方がこれだけ気にしているということを考えると、何かあるのではないかなという気がいたします。

そういう意味では、ここで即判断するよりも、廣瀬先生も言われたような程度分けも含めて、白内障に対してもう一度考察するようにというコメントをとった方がいいような気がするんです。

○ 西川座長

では、白内障様変化については、先ほど申請者に聞くということになりましたので、可能な限りグレード分けを含めて。

○ 山手専門委員

あるかということは確かに私も引っかかかっていて、本来あるものが何かなったのかなとなると、では本来のものは何なのかということも含めて使い方ですね。

○ 西川座長

もう少し、悪化に関して説明を求めるというようなことにしたいと思います。どうもありがとうございました。

それでは、「Ⅲ．食品健康影響評価」について御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、55 ページ「Ⅲ．食品健康影響評価」でございます。先ほど座長との事前の打ち合わせで、少し動物体内運命試験の記載が長いのではないかという御指摘を受けておりますので、また少しこの部分を整理して御提案させていただければと思っております。

おおむね吸収率があまり高くないということ、動物体内での残留放射能としてはほとんどが親化合物で少量の B が認められたこと、主要排泄経路は糞中であつたこと等を中心に記載したいと思います。

植物体内運命試験の結果でございますが、植物体への吸収は少なかったという結果でございます。非組換え体も含め、グリホサートと B が認められておりまして、最大で 27.9 % 程度、代謝物 B が認められました。

先ほど御議論がありました遺伝子組換え作物の部分でございますが、24 行目のところ、代謝経路は非耐性作物で認められている経路と同様であり、緩やかに B に代謝されたが、GOX 遺伝子を導入した作物における代謝速度は速かったということで、與語先生の方から

修文をいただきました。

28 行目から残留試験の結果でございます。国内のものでの最大値と、組換え体のものの最大値と非組換え体では定量限界未満であったこと、海外での枯凋剤としての使い方で認められた残留量とを記載しております。

56 ページから毒性試験に関してでございます。こちら先ほど座長と打ち合わせをした際に御指摘をいただいたんですけれども、グリホサート、親の主要な影響と B に対しての主要な影響の書きぶりが違っておりますので、同じような形でそろえたいと思っております。

具体的には、グリホサート投与による影響は主に消化管（下痢、軟便）、体重（増加抑制等）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。発生毒性で胸骨分節の未骨化等の増加、矮小児等が認められておりますが、いずれも遺伝的な原因と考察されております。

ウサギにおきましては、変異、奇形の発生が認められなかったことから、グリホサートに催奇形性はないものと考察しております。

代謝物 B につきましては、動物体内ではわずかな検出量でございましたが、植物体内運命試験で最大 30% 程度認められております。組換え作物では最大 60% 程度認められました。

作残試験においては、親化合物と同等から 2 倍程度の残留でございました。

B を用いた毒性試験の結果は、その程度は親と同程度で、影響は主に消化管（嘔吐、下痢等）に認められたという結果でございました。

以上の結果から、農産物中の暴露評価対象物質をグリホサート及び代謝物 B と設定しております。

ADI につきましては、58 ページの表、表番号が抜けておりますが、先ほどの併合試験と繁殖試験のところの数字を削除した形になりますと、最小値が 59 ページのウサギの発生毒性試験の母動物、75 mg/kg 体重/日というのが最小値になっております。こちらを根拠としまして、安全係数 100 で除した 0.75 を ADI として提案しております。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。最初のところで動物体内運命試験の記載が多過ぎるのではないかとということもありますので、この辺りと毒性所見の親化合物と代謝物との書きぶりを統一させるということを含めて事務局に修正をお願いしております。

與語先生の方から 2 点ほどコメントが出ておりますけれども、御説明をお願いします。

○ 與語専門委員

修文したところに関しては、先ほど言いました **GOX** というのは代謝を変えるものですので、そこは何らか書いておいた方がいいかなと思ひまして指摘させていただきました。**55** ページの下にあるコメントに関しましては、先ほどもう事務局の方から説明がありましたので、ここではコメントは控えます。

もう一個だけ、**57** ページにまたコメントを書いていますけれども、これに関してはまとめの話ですので、特に私からコメントはございません。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、幾つか指摘が出たのですが、いずれの指摘も **ADI** に直接影響するようなものではないと判断されますので、暫定的に **56** ページに記載されております **ADI**、ウサギの発生毒性試験での無毒性量を安全係数 **100** で割って、**0.75 mg/kg** 体重/日というようなことにさせていただきたいと思ひます。

本日の審議は以上ですが、今後の進め方について事務局から御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

評価書につきましては、修文等をまた反映した形で先生の方に御確認させていただきたいと思ひます。幾つかコメント、メーカーの方に出すものがございますので、そちらもまとめてまた御確認をよろしくお願いいたします。

以上でございます。

○ 西川座長

それでは、そのようにお願いいたします。以上でよろしいでしょうか。その他、事務局から何かございますでしょうか。

どうぞ。

○ 山手専門委員

1 点確認だけさせてもらいたいんですけれども、このグリホサートについては、ほかに 4 つ部会があつて、それぞれに分けて進めるということなんでしょうか。今、同時に進んでいるんですか。

○ 高橋評価専門官

ここが一番最初で、順次今月ある部会で、次の評価第一が **22** 日にありまして、また。

○ 山手専門委員

6 つあるところで、どこかが 2 つやるということなんですか。

○ 高橋評価専門官

すみません。こちらが多分 2 回。

○ 山手専門委員

そのつもりで進めるということですね。わかりました。

○ 西川座長

もう一個予定されていますので、よろしくお願いします。

どうぞ。

○ 代田専門委員

すみません。もう一つ、ADI のところではないんですが、先ほどの催奇形性試験のところの文章と、こちらの健康影響評価のところの胸骨分節の未骨化の取扱いが、先ほどのところでは用量を影響量としてとられていると理解していたんです。

といいますのも、抄録の方ではこれは母動物の毒性を介した二次的な影響だろうという考察になっていますので、そういう書きぶりで展開されているんだと理解しておりましたので、こちらのところもそういう二次的な毒性を介した影響であるというニュアンスが伝わるようにしていただきたいということと、同一と書きましたけれども、やはり単一でよろしいのではないかと思いました。すみません。

というのは、ここの同一なのか単一なのかがよくわからないんです。1 度しか書いてなくて、同じ腹に起こっているのか、別々な腹に起こっているのかがよくわからないんですが、この抄録を見ますとそれぞれ単一と書かれておりますので、メーカーの方では 1、1 とみなされたのではないかと思います。

念のために、同一かどうかだけ確認していただけるといいかと思います。すみません。

○ 西川座長

ありがとうございます。では、今の点について事務局で確認した上で、そのとおりであれば単一に戻すというようなことでお願いしたいと思います。ほかによろしいでしょうか。

それでは、事務局から何かございますでしょうか。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、今後の開催日程についてお知らせいたします。

本部会につきましては、次回 11 月 2 日火曜日の開催を予定しております。次回もグリホサートをお願いすることになると思いますので、よろしくお願いいたします。

幹事会につきましては、10 月 20 日水曜日の開催を予定しております。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。ほかに何かございますでしょうか。

ございませんようでしたら、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。