

食品安全委員会農薬専門調査会

評価第四部会 第4回会合議事録

1. 日時 平成22年12月6日(月) 14:00~16:51

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(1, 3-ジクロロプロペン)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、太田専門委員、川口専門委員、津田専門委員、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、廣瀬委員、見上委員

(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、佐藤課長補佐、
高橋評価専門官、鈴木技術参与、工藤係長、藤井係長

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 1, 3-ジクロロプロペン農薬評価書(案)(非公表)

資料3 1, 3-ジクロロプロペン論点整理ペーパー(非公表)

資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件の審議について

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

では、ただいまから「農薬専門調査会評価第四部会(第4回)」を開催いたします。

本日は専門委員の先生方7名に御出席いただいております。また、食品安全委員会からは4名の先生に御出席いただいております。

では、以後の進行を西川座長、よろしくお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。本日の議題は「(1) 農薬(1, 3-ジクロロプロペン)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。10月20日の幹事会で本剤は評価第4部会での審議を依頼されました。

本日御出席の親委員の先生方におかれましても、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っております。よろしくお願いいたします。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、お手元の資料をお願いいたします。議事次第、座席表、専門委員の名簿になります。

資料1「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2「1, 3-ジクロロプロペン農薬評価書(案)(非公表)」。

資料3「1, 3-ジクロロプロペン論点整理ペーパー(非公表)」。

資料4「評価部会から幹事会に検討を依頼された案件の審議について」。

そのほかに別紙、別紙2を先生方からのコメントということで配付しております。

以上でございます。

○ 西川座長

過不足等はありませんでしょうか。ないようでしたら「(1) 農薬(1, 3-ジクロロプロペン)の食品健康影響評価について」を始めたいと思っております。経緯も含めて、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

資料2になります。本剤の経緯でございますが、資料2の3ページでございます。前回2008年7月に旧確認評価第一部会で御審議をいただき、コメントが出されております。その追加資料が出されまして、こちらにつきましては遺伝毒性があるということで、こちらの部会をお願いするというので、幹事会で決定しております。部会が変わったということで、今回初めて御審議いただく先生もでございますので、ざっと全体を説明させていただきたいと思っております。

7ページ。剤の概要でございます。構造式は6に示したもので、E-体とZ-体の混合比がこちらにあるような比率で入った物質でございます。

開発の経緯でございますが、一部、興語先生から修文をいただいております。土壌くん蒸用に使用される殺線虫剤でございます。線虫の酵素の求核反応中心と化学結合することによって、殺虫活性を示すと考えられております。

32行目。本剤原体は当初安定化剤としてエピクロロヒドリンが添加されておりました。その後、下の脚注にございますとおり、このエピクロロヒドリンはIARCの発がん性分類で

グループ 2A ということで、この物質が変更されまして、現在はエポキシ化大豆油に変更されております。こちらに関しまして、別紙で西川先生からコメントをいただいております。

別紙の 1 枚目。専門委員からのコメント」で、「Ⅰ. 評価対象農薬の概要」の「7. 開発の経緯」の下に西川先生からのコメントをいただいております。各毒性試験のエピクロロヒドリンの含有に関するコメントですけれども、毒性試験のそれぞれの確認できたものについては、安定化剤がどちらかということを書き込んでおります。もしこの開発の経緯と各試験の概要等、全体的に話がこの部分等が必要でしたら、御議論をいただいて、必要に応じて記載していきたいと思っております。

8 ページ「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」。この試験の概要でございますが、根本先生から重水素の書き方について修文をいただき、反映させていただきました。事務局よりでございますとおり、シス／トランスの異性体の混合比がわかるもの、添加されている安定化剤がわかるものについては、個別試験のところに記載させていただきます。

本文に入ります前に、前回の資料要求事項 1 でございます。こちらは原体の特性から吸入暴露でやられた試験がたくさんございまして、その検体摂取量をどうするかということが前回は議論になっております。摂取量を換算して、試験結果を再考察することということでコメントが出されまして、申請者の回答でございますが、各動物の平均呼吸量と平均体重に基づいて検体摂取量が算出されております。

以下、この表の中が真ん中のカラムの暴露の量のところで、ppm のものを呼吸量と平均体重で算出した経口投与量ということで、mg/kg 体重/日に換算した数字がそれぞれ出ております。これは呼吸して気道に入ったものが 100% 吸収されるというような形の検体摂取量になっているかと思っております。

9 ページのボックスの本文の 4 行目。「この値は、検体が呼気にもない全て肺胞から吸収されたと仮定している」という値になっております。それも含めた最も小さい ADI ということでメーカーの方が書いているのですけれども、これは後ほど御議論いただきたい点でございます。

9 ページから「1. 動物体内運命試験」でございます。前回の追加資料要求事項 2-1 でございます。動物体内運命試験が不十分ということで、血中濃度推移等が確認できる資料を出すことということでコメントが出されております。今回これらを受けまして、新たに実施されたものではなかったのですが、メーカーの持っていた資料ということで幾つかの試験が出てきております。

10 ページの下から「(1) ラット」の「① 吸収」の「a. 血中濃度推移」に係る試験でございますが、これが今回追加された試験になります。

11 ページ。血中濃度推移という言葉につきましては、幹事会の方で薬物動態学的蓄積メータということで変更するという決定がされておりますので、こちらは後ほど変更をさせていただきます。

玉井先生からこちらの関係でコメントをいただいております。別紙 2 という 1 枚紙を

配付させていただいております。表のページの 25 行目から玉井先生のコメントになりますが、こちらは 17 行目の「迅速なバイオアベイラビリティ」という言葉はあまり適切な表現ではない。 T_{max} が小さいということであれば、吸収が速いとすべきであるということコメントをいただきました。

この結果から、E-体は Z-体よりも血中濃度が高かったという特徴を本文に追記すべきではないかというコメントをいただいております。

数字の間違いで、こちらも玉井先生から御指摘いただいた点ですが、表 1 の 25 mg/kg 体重投与群の E-体の C_{max} の値と Z-体の C_{max} の値で、127 と 279 が入れ替わっておりますので、修正させていただきたいと思っております。

資料 2 に戻りまして、11 ページの「b. 吸収率」でございますが、単回投与で 80~95%、反復投与で約 96%と算出されております。

23 行目から「② 分布」でございます。結果は 12 ページの表 2 にまとめてございます。48 時間後の値でございますが、残留放射能濃度は低く、雌雄とも類似しておりました。前胃、膀胱で分布が高い傾向でございました。

12 ページ「③ 代謝」の同定定量の試験でございます。

「a. 代謝-1」でございますが、これは既提出の試験でございます。一部根本先生から、グルタチオン抱合に関する修文をいただきまして、反映させていただきました。主要代謝物は D で、主要代謝経路はグルタチオン抱合を経てスルホキシド体及びスルホン体が生成され、尿から排泄される経路。 CO_2 として呼気から排出されるという系路が考えられております。主要代謝物で D 以外に E、F といったものが表 3 のとおり検出されております。

「b. 代謝物-2」は今回追加された試験でございます。結果が 13 ページの表 4 でございます。本文中、根本先生から削除、修文等をいただきまして、反映させていただきました。前の試験と同じく主要代謝物は D でございました。そのほかに E、2, 3-DMC、3, 3-DMC といったものが検出されております。

呼気中の検出量でございますが、これはこの試験中では測定されていなくて、1985 年の同じ用量の試験から、このくらいであったということに記載してございます。17 行目の事務局からのボックスにも規制させていただいておりますが、別試験の引用ということでここに書くべきかどうかを御検討いただければと思っております。

13 ページ「④ 排泄」の試験でございます。

「a. 排泄-1」は前回、既提出でございました。経口投与で実施されておりました。主要排泄経路は尿中 でございました。全体的な排泄率は 14 ページの表 5 に示してございます。二酸化炭素として、呼気中へも相当量が排出されております。

14 ページの 6 行目「b. 排泄-2」が今回追加されたものになります。同じく主要排泄経路は尿中 でございました。

14 ページの 15 行目から「(2) マウス」の試験全体が今回追加されたものでございます。経口投与で実施された試験でございまして、体内吸収率は 55%と推定されております。こ

の抄録の引用ページが間違っているということで、玉井先生から御指摘をいただきまして、382～389 ということで修正させていただきます。

22 行目から「② 代謝」の同定定量の試験でございます。代謝物は 15 ページの表 7 で、ラットと同じく主要代謝物は D でございます。

こちらと同じく CO₂ の検出量につきましては、1987 年の別の試験からの引用でございます。

マウスの「③ 排泄」が 12 行目からでございます。48 時間は 55% 以上が尿中に排泄されております。

22 行目から「(3) エポキシ化の検討試験」が今回追加されております。ラット及びマウスに単回投与または腹腔内投与で、血液及び肝臓中の DCPO の濃度、半減期、AUC が測定されております。

根本先生からコメントをいただきまして、それぞれの動物種がわかるように表 9 を追記させていただきました。

同じくコメントですけれども、表 9 はそれぞれ肝臓が 10～100 倍の希釈で実施されているのですが、これの半減期に関するコメントを根本先生からいただきました。

17 ページの根本先生の系統に関するものは先ほど御説明をしたとおり、表を修正させていただきます。

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す。それでは、まず 7 ページの開発の経緯で、奥語先生から修正の案が出ておりますけれども、これでよろしいですか。

○ 奥語専門委員

このスルフヒドリル基はたくさん呼び方があって、農薬の分野はチオール基と一般的に呼びます。もし毒性の方はスルフヒドリル基が一般的であれば別に変更する必要はないのですが、そこはわからなかったものですから。

○ 西川座長

根本先生、この辺りいかがですか。

○ 根本専門委員

化学の方はよくわかりません。

○ 奥語専門委員

正しい表現ではあります。スルフヒドリル基も一応表現の一つではあります。

○ 西川座長

私的にはチオールはよく聞く言葉なのでなじみ深いんですけれども、これが妥当かどうかというのはよくわかりませんが、どなたかお詳しい方がいれば。

では、とりあえず奥語先生の御提案どおり、チオール基ということにさせていただきます。また更に修正等のコメントがありましたら、今回の会議が終わるまでに御発言いただ

ければと思います。

8 ページに前回の追加資料要求事項 1 がありまして、吸入投与した試験からの経口投与への換算値が書かれております。これは鈴木先生、三枝先生、納屋先生が出されたということになってはいますが、この方々の申請者の回答に対するコメントはありますか。

○ 高橋評価専門官

すべての回答を出された先生には、事前に確認して御了解をいただいております。

○ 西川座長

この回答で OK ということですね。この回答を了承したいと思いますが、何か追加のコメントがございましたら、よろしく願いいたします。

ないようですので、続きまして、9 ページの動物体内運命試験です。これは細川先生から出された追加資料要求ですが、これも細川先生は御了解いただいているということですね。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 西川座長

わかりました。ほかに追加のコメントがないようでしたら、次に進みたいと思います。

12 ページに根本先生から修文のコメントが出ておりますけれども、これでよろしいでしょうか。

○ 根本専門委員

はい。

○ 西川座長

わかりました。では、そのような修正をさせていただきたいと思います。

13 ページにも根本先生から修文の御提案が出されておりますけれども、御提案どおりの修文になっておりますでしょうか。

○ 根本専門委員

はい。

○ 西川座長

わかりました。13 ページの 17 行目から「事務局より」ということで、抄録に収載されていない試験からの引用であるので、それを評価書に記載すべきであるかどうかということですが、この点について何か御意見はございますでしょうか。これは非常に大事なデータだと思われるので、抄録を修正するという形ではだめですか。

○ 高橋評価専門官

今、ページを確認しているんですけども、抄録中に文章だけこのように書かれていて、具体的な数値等のデータが入っていないという状況でございます。

○ 西川座長

文章はあるということですね。そうしましたら、あまり問題がないような気もしますが、

御意見はございますでしょうか。

今、記載があるとおっしゃったのは、何ページのところですか。

○ 高橋評価専門官

388の表3の一番下のところで、CO₂の放射能合計とあるんですけども、こちらは※印で既報告のデータを引用したという形でございます。

○ 西川座長

わかりました。脚注に引用したと書かれているわけですね。やはりこれはデータを確認すべきと考えるかどうかなのですが、與語先生、いかがですか。

○ 與語専門委員

もしも申請者がこの論文を持っているのであれば、見せていただければ結構でしょうし、それがかなわなければ、先ほど西川先生がおっしゃったみたいに重要なデータではあると思われるので、このまま抄録にあるということで認めていく方向でいかがでしょうか。

○ 西川座長

とりあえず申請者に提出が可能かどうかを聞いていただけますでしょうか。一応そういうような扱いにしたいと思います。

次が16ページ。マウスの排泄のところですか。根本先生からコメントが出されておりますので、御説明をお願いいたします。

○ 根本専門委員

エポキシ化の検討試験の中で言われているわけですけども、この文章の書き方を訂正した方がいいのではないかと思います。15ページの23行目からずっと読んでいくと、剤を動物に投与した後に肝臓を取ってきて、そのホモジネートで半減期を調べたというような書き方なんです。本当は抄録を見ますと、剤は動物に投与しないで、動物から肝臓を取ってきて、そのホモジネートをつくって、そこで *in vitro* で半減期を見たと。そういうようなことです。

AUCの計算などは動物に剤を投与してからAUCを取っているんですけども、それは別の実験になっている。*in vitro*と*in vivo*を両方混ぜているんです。だから、ちょっと紛らしいので、私のコメントは*in vitro*で剤を打って、肝臓を取ってきて、ホモジネートの倍率で希釈倍率で半減期が異なるのはおかしいのではないかというコメントを出しました。もし*in vitro*の実験で半減期を求めたというのだったら、表9そのもののデータはそれでよろしいかと思います。10倍希釈の方が半減期が早い。つまり酵素が関与しているということは、ちゃんと記述してあるとおりでと思います。文章の前後を心の中で読み換えないと紛らしいかと思います。

○ 西川座長

この会議の後で結構ですので、根本先生に修正案をつくっていただけますでしょうか。

○ 根本専門委員

事務局と相談をしてみます。

○ 西川座長

あとは 17 ページの上にマウスの系統についてのコメントを根本先生から出されております。これは系統名を記載したということですので、これでよろしいでしょうか。

○ 根本専門委員

はい。

○ 西川座長 ありがとうございます。

続けて、植物体内運命試験について御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

17 ページ。「(1) レタス及びほうれんそう」を用いた植物体内運命試験でございます。こちらは最大量に関して與語先生からコメントをいただいているのですが、抄録からは詳細が不明でございますが、抄録の 22 ページからの使用方法を見ますと、大体、ヘクターあたり 150~300 L の投下薬量になっております。

本文中を詳細な修文をいただいているところでございますが、主要代謝物としては、このレタス及びほうれんそうで主要代謝物 G/H というものが出てきております。親化合物とこちらは両方とも揮発性のものということです。

17~18 行目は下の方の文章と繰り返しになるということで與語先生からコメントをいただいているのですが、具体的には 21 行目の「親化合物及び G/H はいずれも揮発性成分と考えられることから」という、ここの文章を取ればよろしいでしょうか。後ほど御検討ください。そういった動態を示しております。

24 行目「高極性物質を構成」に関して「植物成分として取り込まれていると思われる」ということでコメントをいただきました。

27 行目のボックスで與語先生からいただいているコメントでございますが、性状成分のところは修正させたいと思います。%TRR でございますが、残留成分の各画分の %TRR という理解でよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

この 17 ページの 19 行目と 20 行目に、例えば 2%TRR 以下だとか、1%TRR 以下だとか書いてあるんですが、その根拠というか、それが見えてくるといいかなというのがポイントです

○ 高橋評価専門官

わかりました。戻りまして、18 ページの 11 行目は與語先生からいただいた修文を反映させていただいております。

5 行目から「(2) だいず」を用いた試験でございます。こちらにも施用量の関係でコメントをいただいておりますが、前述のとおりでございます。土壌処理をして、処理直後、25 日後、35 日後ということでだいずを植え付けて、それぞれの資料が採取されております。

総残留放射能の結果が表 12 に示してございます。それぞれだいず試料中にここに示されたような残留放射能が認められました。残留放射能は 21 行目にあるとおり、脂肪画分に 1

3%、タンパク質画分に 34%が分布していたという結果でございます。

19 ページ「(3) てんさい」を用いた試験でございます。こちらも薬剤を土壤に処理して、その処理 7 日後にてんさいを植え付けて試験が実施されております。結果、このてんさいのいろいろな部位に分けて分析しているんですけれども、その詳細が表 13 に示してございます。こちらに示したような残留放射能濃度が認められております。中心部の放射能は周辺より低い傾向を示した。また、単離されたショ糖、セルロース等のすべてに放射能の取り込みが認められたということでございます。

18 行目は與語先生から、この試料の採取部位についての試験レイアウトから、表現が不正確であるというコメントをいただいております。

19 行目からのボックスは、追加資料要求事項 2-2 でございます。こちらは抄録の修正等ございましたので、抄録の方が修正されていることを各先生方に確認いただいております。

20 ページ。資料要求事項 3 でございます。こちらも抄録の修正に関するものでございまして、修正した箇所を各先生方に確認いただいております。

○ 西川座長

ここで一旦切って、質疑に入りたいと思います。植物体内運命試験について、與語先生から幾つかコメントが出ておりますので、順番に御説明をお願いいたします。

○ 與語専門委員

まず最大施用量ですけれども、製剤の形とか先ほど事務局から説明があったことから、多分これは製剤の量だと思っておりますけれども、そこだけ確認をいただければと思います。

先ほど質疑があったところは省略させていただいて、18 ページの 20 行目で、あえて「乾重量あたり」としたのは、それ以外は全部生重量当たりで議論をしていて、ここだけ急に乾重量になっていて、そこだけ書くだけでいいかなと思ったものですから、そこがポイントです。

あともう一点だけ。先ほどの 19 ページの表 13 です。もしかしたら、もう少し直さなければいけないかもしれませんが、農薬抄録の 410-1 ページに図があるのですが、それを見ると一体何かわからない状態ですが、この評価書で 1 と書いてあるのが 410-1 の①と書いてある場所で、2 と書いてあるのは多分 N-1 だと思いました。3 と書いているのは S-2 という箇所です。ですから、どう表現していいかわかりませんが、いい表現をして、結果として、実はこれは場所が変わっていても値があまり変わらないというのが 1 つのポイントで、そここのところさえわかればいいかなと思っています。修文は事務局ともう一回相談させてください。

○ 西川座長

お願いします。以上でよろしいでしょうか。あとは全部修文がなされているということですね。

ほかに御意見がないようでしたら、続きまして、土壤中運命試験から作物残留試験まで

御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

20 ページの 3 行目「(1) 好氣的土壤中運命試験」でございます。こちらも與語先生の修文を修正させていただきました。いずれの土壤においても親化合物は試験終了時には約 16~28% TRR まで減少しております。

非抽出性総放射能ですが、ここだけ最大値ということで、表 14 を修正いただきましたので、併せてこちらにも必要に応じて修正をかけたいと思います。

20 行目から「(2) 土壤中運命試験」でございます。與語先生から、植え付け時期でございますが、こちらは 14 日後だと思われます。薬剤を処理して 7 日後に 1 回ガス抜きをして、その 7 日後ということなので、処理から数えると 14 日後ということで修正をさせていただきますと思います。この最終時期ですが、処理後を書くか収穫時期を書くかということで、與語先生からコメントをいただいております。

21 ページ。土壤残留放射能のところは、2~4 行目でデータが読み取れませんでした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。こちらは抄録の 419 ページの (3) の記述をそのまま書いたものでございまして、特に具体的な数字があつてというものではございません。

9 行目「(3) 土壤吸着試験」でございます。Z-体の方の有機炭素により補正した吸着係数が 35~90、E-体の方が 46~136 という数字でございました。

20 行目「4. 加水分解試験」でございます。それぞれ pH には影響されず、分解反応は一時反応であったという結果でございます。それぞれの半減期は 26~27 行目に示したとおり、温度によって影響を受けております。

27 行目から與語先生のコメントをいただきました。

31 行目からのボックスで、処理量についてということでデータが読み取れませんでしたということです。これは前回、審議の際に申請者に確認したんですけれども、抄録に反映されていなかったようなので、その部分は必要に応じて修正をかけさせたいと思います。

22 ページから「(2) 水中光分解試験①」でございます。一部コメントをいただいております。半減期としましては、光照射区で 5.7、暗所対照区で 5.8 日という結果でございました。光はほとんど寄与せず、分解の要因は加水分解で代謝物として G/H というものができております。

14 行目「(3) 水中光分解試験②」でございます。こちら一部、先生の方の試験条件等を修文いただいております。半減期としましては、光照射区でいずれも 5 日というような結果でございました。

25 行目「5. 土壤残留試験」でございます。結果は 23 ページで一部修文をいただいておりますけれども、圃場で Z-体が 1~3、E-体が 1~15 日というような半減期でございました。

4 行目「6. 作物残留試験」の結果でございます。いずれも定量限界未満という結果でござ

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した。土壌中運命試験から作物残留試験まで説明していただきました。奥語先生から幾つかコメントが出ておりますので、御説明をお願いいたします。

○ 奥語専門委員

ポイントだけ説明させていただきます。21 ページの 5 行目以降にあるところに関しましては、ないということで仕方がないかなと思いますが、もしも 31 行目以降のコメントで、まだ抄録に反映することが可能であるのであれば、是非お願いしたいと思います。

その上の 27~28 行目は、様式が同一というのはどういう意味かが明確でなかったものですから、わかればと思ったのですが、よくよく見ると動物体内代謝も E-体、Z-体は多分ほとんど同じように代謝しているように思います。植物体内はほとんどわからない。環境中もわからないという状況ですが、全体を見るとこの農薬はどうも植物だけ違ったところに主要代謝物が行くのですが、それも揮発するか植物体内に取り込まれるかどちらかということもあって、最終的に残留関係はほとんど作物の中に残っていないということがあります。

それを考えると、ここの分解の様式が同一であることがどんなことを言わんとしているかは関係なくても、多分ほとんど問題はないかと考えられます。そういう意味では、ここでは特に私がお願いして修文したところ以外に関しては、このままでよいかと考えています。

以上です。

○ 西川座長

分解様式はどうですか。

○ 奥語専門委員

分解様式のところも異性体間なり温度間で同一という意味だとは思いますが、温度間で違うことはまずあり得ないので、多分ここで言いたいのは異性体間の話かなとは推測できるのでは、抄録からも読み取れなかったんです。

○ 西川座長

確認をする必要がありますでしょうか。

○ 奥語専門委員

もしも確認できたらしていただいて、わからないということであれば、このままでよいかと思います。

○ 西川座長

では、事務局はそうようお願いいたします。

○ 奥語専門委員

もう一点だけすみません。23 ページの表 15 ですけれども、私があいまいなコメントを

して申し訳ないです。これは書き方の問題だけですが、土壌の種類ですが、例えば火山灰土とか沖積土とか、そういう一つの呼び方のグループと、土壌の粒子で分ける埴壤土とか砂土とか壤土とかというのと2つあるんです。ですから、それを2つ並べて書くということもありますが、普通だと多分、同じ土壌の話なので、真ん中にある土は全部取ってしまうのが普通かなと思っていました。

例えば私が指摘した以外のところでも、火山灰・埴壤土にしたり、下から4つ目も沖積・埴壤土という書き方でいいのかなと思います。どちらが合っている、間違っているはないんですけれども、そういうふうに書いたらいかがでしょうか。

○ 西川座長

特に異論はないと思いますので、與語先生の御指摘どおりに修文したいと思います。ありがとうございました。

それでは、続きまして、一般薬理試験から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験まで、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

24 ページから「7. 一般薬理試験」でございます。結果は表 16 にまとめてございますが、一般状態、睡眠時間、抗痙攣、呼吸及び循環器系、腸管輸送に影響が認められております。

25 ページの 5 行目「8. 急性毒性試験」でございます。表 17 は原体を用いた試験でございますが、申請者の回答に沿って、26 ページの追加資料要求事項 4 の「盲腸の粘液」という用語を適切な言葉に改めることという回答を受けまして、この表 17 の 1987 年の経口ラットの試験の症状を一部修正しております。コメントにつきましては、山手先生から了解しましたというコメントをいただきました。

26 ページの 3 行目「眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。こちらは原体としまして、エポキシ化大豆油を含有したもので実施されておりました、眼・皮膚に刺激性が認められた。皮膚感作性についても陽性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した。それでは、一般薬理試験について、津田先生、何か追加のコメントはございますでしょうか。

○ 津田専門委員

特別ありません。

○ 西川座長

ありがとうございます。急性毒性試験について、症状の用語が問題ということで、山手先生から追加資料要求事項として出されていますけれども、適切に修正されたということで、山手先生は了解されたということですが、特に追加はございませんか。

○ 山手専門委員

前回の「盲腸の粘液」というのが何を意味しているのかわかりづかったもので、今回

の回答で、猛腸内に水溶性の内容と粘液が貯留したという意味だと思しますので、これで結構です。

○ 西川座長

ありがとうございました。それでは、亜急性毒性試験について、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

26 ページの 12 行目「(1) 30 日間亜急性毒性試験」でございます。強制経口投与で実施された試験で、原体としましてはエピクロロヒドリンを含有したものをを用いております。100 mg/kg、最高用量のところで ALT の増加、肝臓、脾臓の重量変化が認められております。無毒性量としましては、50 mg/kg 体重/日でございます。

20 行目から前回の資料要求事項 5 が出されております。この試験の肉眼的病理検査の具体的な実施内容が不明ということで、そこつにいての再提出を求めておりました。こちらに回答がありますとおり、試験終了時の処置からそれぞれ認められた所見がここに示したような形で回答されております。山手先生から了解しましたというコメントをいただきました。

27 ページの 2 行目「(2) 90 日間亜急性毒性試験」でございます。こちらも強制経口投与で実施して、原体はエピクロロヒドリンを含むものでございます。結果は表 18 に示してございます。貧血に関する指標が動いております。腎臓の重量変化が認められました。無毒性量としましては、4 mg/kg 体重/日でございます。資料要求事項 6 のボックスの中でございますが、胃の重量変化、8 mg/kg のところで認められているんですけども、内容物を含むか含まないかということでコメントが出されました。

回答としましては、内容物を含むか含まないか、判断できなかったという回答でございます。

15 行目「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」でございます。こちらも強制経口投与で実施されておまして、原体はエポキシ化大豆油を含むものでございます。この腎臓の重量は関連する組織異常が認められなかったということでございます。

25 mg/kg 体重/日以上で前胃粘膜の扁平上皮過形成と角化亢進が認められたということとで、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日と考えられております。

28 ページの 10 行目「(4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③」になります。同じく経口投与で実施されておまして、エピクロロヒドリンを含む原体でございます。最高用量のところで腎臓の比重量の増加と摂餌効率の低下、雌の方は肝臓の重量変化も認められました。無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であります。

19 行目「(5) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ④」でございます。こちらはマイクロカプセル化した原体を用いておまして、エポキシ化大豆油脂が安定剤として入っております。15 mg/kg 体重/日以上で前胃粘膜の角化亢進及び基底細胞過形成等が認められました。雄の方につきましては 5 mg/kg 以上で、体重増加抑制が認められましたので、無毒性

量は雄の方は 5 kg/ mg 体重/日未満、雌が 5 mg/kg 体重/日と考えられております。

「(6) 5 週間亜急性吸入毒性試験 (ラット)」でございます。エピクロロヒドリンを含有する原体で行われております。結果は 29 ページの表 19 に全体が示されております。貧血に関する所見と各臓器重量の変化が認められております。80 ppm 以上で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量としましては 20 ppm と求められております。

先ほどの資料要求事項 1 に沿いまして、5 行目でございますとおおり、ppm を換算値で求めた値も併記させていただきました。

11 行目「(7) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)」でございます。エピクロロヒドリンを含んだ原体で実施されておりました、認められる所見は 5 週間のものとほぼ同じようなものでございます。無毒性量としましては、雄で 30 ppm、雌で 10 ppm という結果でございました。

30 ページ「(8) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。強制経口投与で実施されておりました、エポキシ化大豆油を含んだものでございます。結果は表 20 に示してございます。腎臓、肝臓等の重量変化、病理変化等が認められております。50 mg/kg 体重/日で前胃の角化亢進と扁平上皮過形成が認められておりました、無毒性量としましては、10 mg/kg 体重/日ということでございました。

12 行目から、追加資料要求事項 7 でございます。こちらは膀胱の移行上皮過形成を具体的に過形成なのか、全体的に移行していたものか。具体的に示すことというコメントでございます。回答としまして、もう一度スライドを精査したということでございました。過形成はすべて単純な過形成で、多くはび慢性であったということでございます。事前に津田先生からは御了承をいただいております。

31 ページの追加資料要求事項 8 でございます。肝の卵円形細胞過形成の出現メカニズムと毒性学的意義を説明することというものでございます。申請者からの回答によりますと、肝臓障害に対する肝臓の副反応であると考えられているということで、分権等が移用されております。

最後の方でございますが、肝細胞壊死及び炎症と密接に関連したと考察されております。肝臓の肝細胞壊死に対する修復反応という考察でございました。山手先生から了解しましたというコメントをいただいております。

3 行目「(9) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ②」でございます。マイクロカプセル化したエポキシ化大豆油含有の原体を混餌投与しております。50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制がまとめられましたので、無毒性量は雌雄で 15 mg/kg 体重/日であると考えられました。

32 ページ「(10) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (マウス)」でございます。エピクロロヒドリン含有のもので実施されておりました、全身暴露で実施されております。90 ppm の雌雄で体重増加抑制、雌で鼻腔の細胞萎縮等が認められましたので、無毒量は 30 ppm 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。それでは、まず 26 ページのラットの 30 日間試験について、山手先生から追加資料要求が出ております。これは抄録の内容をもう少し詳しく書いてほしいということで、適切に記載がなされたということによろしいでしょうか。

○ 山手専門委員

これは後での試験にもありますように、胃に関しては前胃の粘膜の肥厚とか過形成という所見がありまして、(1) 30 日間ラットの試験において肉眼的病理検査という表現のみで、具体的な、例えばどういう病変があるかという記載は農薬抄録の方に書いてありませんでした。実際に回答者の方からは、胃液の肥厚というものを意識して、有意差はないんですけれども、それぞれ投与群をやってもらって、113 に認められたという記載が出ておりますので、前胃にこの検体に起因する毒性影響があるという意味では、農薬抄録にこれを残しておいていただけるといいのではないかと思います。基本的にはこれで結構です。

○ 西川座長

ありがとうございました。ほかに御意見がないようでしたら、「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」に移りたいと思います。これも山手先生の方から、胃の重量について内容物を含むものか否かということについて追加資料要求を求めましたが、それが判断できないという結果になったのですが、山手先生、これによろしいでしょうか。

○ 山手専門委員

胃の重量の増加に関しましても、先ほどから言っていますように、検体に起因する前胃の変化がありますので、実際に内容物が含まれたものか、あるいは胃の中は評価する上で重要なのではないかとということでコメントを出しました。調べた結果はわからないということなので、ただ注釈には追記するということですので、これでいいかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございました。(3) ~ (7) までは特にコメントがないようすけれども、何かお気づきの点がありましたら、御意見をお願いいたします。

○ 山手専門委員

1 点ですけれども、これは原体にエピクロロヒドリンを含んでいる場合とエポキシ化大豆油に含んでいる場合、どちらにおいても胃の前胃に扁平上皮活性あるいは角化亢進があるということは、この委員会では意識しておかないといけないかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。あと細かい点ですけれども、例えば 28 ページの (4) の試験で、NOAEL の根拠として、例えば 30 mg/kg 体重/日の雄で腎比重量増加及び食餌効率低下とありますけれども、腎比重量増加等ではだめでしょうか。

同じように 29 ページの 4 行目に、これはラットの 5 週間吸入試験ですけれども、80 ppm 以上の群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少とありますが、体重増加抑制等ではだめ

でしょうか。あまり賛成いただけないようですけれども、川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

いいと思います。

○ 西川座長

摂餌量の低下を根拠にしてきたことはあまりなかったと思いますし、ほかにもっと重要な所見がありますので、それを代表させた形にしたいと思います。したがって、今、申し上げたような話に修正をお願いいたします。

続きまして「(8) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①」について、これは津田先生と山手先生からコメントが出ております。名古屋市立大学の津田洋幸先生からのコメントで、冒頭の移行上皮過形成がいわゆるPN過形成であるかどうかをわかるように記載してほしいということで、結果として単純過形成であるという回答が生まれて、津田先生も了解されているということです。

山手先生からは肝臓の卵円形細胞過形成について、そのメカニズムについて意見を求めたところですが、肝細胞壊死に対する修復反応であるという答えが返ってきて、山手先生も了解されたということです。山手先生、よろしいですか。

○ 山手専門委員

私自身もこの卵円形細胞、いわゆるオーバルセルと言われる未熟な肝細胞、多分化能があると言われてはいますが、これは壊死に対する反応だろうということは、前回の議事録を見ていただくとわかると思いますけれども、私自身もそのようには考えていました。

ただ、ラットの方で肝臓の腺腫の発生があるということも含めて、申請者の方でそういう意識をして、どう考察すべきかということでコメントを出しました。肝細胞の腺腫、肝細胞のがんと関連がないということも含めて、壊死に対する修復反応という回答がありましたので、了承したいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、以上で亜急性毒性試験までを終了しました。

次に慢性毒性試験及び発がん性に入るのですが、ここで10分程度休憩を取りたいと思います。あの時計で30分から再開したいと思います。

(休 憩)

○ 西川座長

それでは、再開したいと思います。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の説明を事務局からお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

32ページの11行目「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。マイクロカプセルの混餌投与でエポキシ化大豆油を含んだ原体で実施されております。最高用量のとこ

ろで体重増加抑制、貧血に関連する所見が認められております。無毒性量としましては、雌雄で 2.5 mg/kg 体重/日でございます。

20 行目「(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。強制経口投与で実施されておまして、エポキシ化大豆油を含んだ原体でございます。結果は 33 ページの表 21 でございます。体重増加抑制、前胃の扁平上皮過形成及び角化亢進等が認められました。無毒性量としましては、2 mg/kg 体重/日でございます。

33 ページの 4 行目から、追加資料要求事項 9 として出されたもの。前胃で認められた扁平上皮過形成の組織写真を提出することでございます。回答としまして、組織写真に合わせて上皮過形成の発現頻度と重篤度が今回、下表のとおり示されております。それぞれ 10、25 mg/kg のところで軽微と軽度を分けた形で、所見が整理されて提出されました。

33 ページの 6 行目「(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。マイクロカプセル化したものを混餌投与しております。エポキシ化大豆油含有のものでございます。一般毒性としましては 12.5 mg/kg 体重/日以上での投与群で体重増加抑制、前胃基底細胞過形成等が認められております。腫瘍性病変としまして、34 ページの表 22 に示しております。最高用量のところで肝細胞腺腫が認められました。無毒性量としましては、雌雄で 2.5 mg/kg 体重/日でございます。

34 ページの追加資料要求事項 10 でございます。前胃に認められた基底細胞過形成の組織写真を提出することということで、写真とともにここにあります回答が提出されております。前胃粘膜基底細胞過形成につきましても程度分け、核の密集度と細胞質の好塩基性に基づいて、軽微と軽度の程度分けがされております。12.5 mg/kg 以上の群で卵円形で基底膜に対して垂直方向に配列した細胞がございました。同投与群では 2~3 層よりなっております。基底膜周囲に軽度の単核細胞浸潤が認められました。

それぞれ発生頻度としましては、25 mg/kg が最高用量でございますが、ほぼ全例に認められました。中間用量 12.5 mg の群ではほぼ半数に認められて、検体投与に起因する変化と考えられました。

追加資料要求事項 11 として、9 行目のボックスでございます。最低用量 2.5 mg/kg 体重/日以上で肝細胞小増殖巣が認められているということ。抄録内で毒性と判断されていなかったために再考察を求めています。

こちらにつきましては、染色性によって分類をして、各タイプについて数をベースに程度分けをしたという解析がされております。検体投与群の好酸性小増殖巣の発生頻度に統計学的に有意な増加が認められた。しかしながらということで、毒性学的意義を 1)~5) の理由で不明瞭であったとしております。

この所見につきましては、F344 の背景データが変動幅が広いということ。染色性による分類が必ずしも正しい評価法とは限らないということ。今回の対照群の発生数は 12/50 というものが通常背景データ 29/52 よりも低かったという点。染色性により分類したものが、変動方向が必ずしも一致していなかったということ。程度分けによる評価において、

用量に相関した一体の変化が認められず、検体投与との関連が不明瞭であったということ。以上を理由に、理由が不明瞭であったとしております。

海外の評価では、EPA、EUでこの所見を検体投与の影響とはしていなくて、無毒性量は2.5という値で取っているということでございます。

山手先生、川口先生からそれぞれコメントをいただいております。

参考までに事務局の方で、12か月中間と殺、切迫殺、最終死亡例の分類分けをしたものの発生数を表で示させていただきました。

36 ページ「(4) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット、吸入暴露）」でございます。エポキシ化大豆油を含んだ原体で、全身暴露で実施されております。60 ppm、最高用量で体重増加抑制、鼻腔の嗅覚上皮菲薄化が認められましたので、無毒性量は雌雄で20 ppm であると考えられました。

13 行目から「(5) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）」でございます。マイクロカプセル化をして混餌投与しております。エポキシ化大豆油含有の原体でございます。25 mg/kg 以上で体重増加抑制等が認められまして、無毒性量は雌雄とも2.5 mg/kg 体重/日であると考えられました。発がん性は認められておりません。

22 行目から「(6) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス、吸入暴露）」でございます。エポキシ化大豆油含有の原体で、全身暴露で実施されております。肺腫瘍が認められておりまして、37 ページの表 24 に最高用量の雄で有意差が認められております。

一般毒性としましては、37 ページの表 23 でございます。体重増加抑制、鼻腔の病理所見が認められております。無毒性量としては5 ppm でございます。この20 ppm の所見でございますが、前回の審議ではこれらを毒性ということを書いておりましたが、いずれも有意差の認められない所見ということでございますので、現行の記載の方針に従って、ここは必要に応じて修文をかけたいと思います。こちらにつきまして、山手先生から、毒性と判断するのがよいとコメントをいただいております。

37 ページの13 行目「(7) 18 か月間発がん性試験（マウス）」でございます。急性経口投与でエポキシ化大豆油の原体で実施されております。所見としましては最高用量で膀胱の硝子変性、雌で移行上皮過形成等が認められております。無毒性量は雌雄で10 mg/kg 体重/日であると考えられました。

前回のコメントが38 ページからございます。膀胱の硝子変性とはどういうものかということで、写真と毒性学的意義の考察を求めています。この写真でございますが、お送りした回答書の追加資料の1の薄い方の回答番号12ですけれども、回答資料9の資料Bの28でございます。ここにマウスの資料が付いてしまっておりまして、具体的にこの膀胱の所見が資料Bの28というものの16 ページから、こちらにいろいろ移行上皮の膀胱の所見等がずっと出ているという状況です。お送りした資料がわかりにくい状態でございますが、この辺に写真が付いているということでございます。

具体的な所見等については、38 ページのところメーカーの方がコメントをしておりま

す。固有層の結合組織を構成するコラーゲン線維の組織の変化を表したような考察でございます。川口先生から写真判定ということで、今、御紹介したものをまた御確認いただければと思います。

西川先生から実際の言葉はどのような言葉で、この硝子変性というものになっていたかと御確認をいただいているんですが、「hyaline change」とそのままの所見名でございました。

39 ページ。こちらは膀胱の粘膜下織間葉系良性腫瘍というものの毒性学的意義の考察を求めています。この間葉腫瘍はマウスの膀胱のみにおいて発現するといった説明。形態学的には間葉種は不規則で、上皮様及び紡錘形細胞の円形または楕円形の集簇を形成している。大型で中央に特異な核を有するといったような説明がされております。

こちらにつきましても、西川先生から英語はどのような名前かということでいただいております。submucosal mesenchymal tumor ということで、原文の用語が示されておりました。

40 ページから、山手先生と川口先生からコメントをいただいております。

発がん性全般に関して前回、資料要求事項 14 として出されたものでございます。環境省のまとめた評価シートの中で、発がん性が懸念される物質であるということで、再考察を求めておりました。そこの再考察が出されておまして、1, 3-ジクロロプロペン自然発生的にイニシエートされた細胞による腺腫の発生をプロモートするというので、肝臓における作用機序は増殖により可視病巣が形成され、続いて肝細胞腺腫が低頻度に生じるというものでございます。肺のがんにつきましてもクローン性の増殖であるという考察で、いずれも閾値の存在が示唆されるという考察でございます。

長期毒性は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございました。それでは、32 ページからです。(1) イヌの慢性毒性試験、(2) ラットの併合試験①については、特にコメントはないようですので、次に進みたいと思います。

すみません。(2) に名市大の津田先生から資料の要求が出ておまして、聞き漏らしたんですけれども、津田先生からこの回答を了承するというお返事をいただいているわけですね。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 西川座長

前胃の過形成の組織写真を提出してほしいということで、それが提出されて、津田先生は了承したということのようです。ほかに御意見はございますでしょうか。

ないようでしたら、(3) ラットの併合試験②になります。この試験についても名市大の津田先生からと山手先生からコメントが出ております。更に今回、川口先生からもコメントが出ているということです。

津田先生については、これも前胃の基底細胞過形成の組織写真を提出してほしいということで、写真の提出とともに詳細な記述が回答されたと。病変についての内容が詳細に説明されたということです。これも津田先生は了承していただいたということですね。

山手先生からは、肝細胞の小増殖巣についてのコメントが出ています。山手先生は再度検討をお願いしたいということですが、この辺りを御説明いただけますか。

○ 山手専門委員

再度検討というような記載はしていますけれども、なぜかといいますと、この肝細胞の小増殖巣はある意味、肝臓の前腫瘍性病変としてとらえられることが多くて、実際に肝臓には腺腫が雄に限って、ラットで増加しているということも含めると、腫瘍性の病変とは関連しないという申請者の方の回答で本当にいいのかなということです。

私自身は基本的には申請者は丁寧に回答しているので、これでいいかなと思いますけれども、もう一度この委員会で新たにこの分野の先生方もおられるので、御意見を出していただきたいというのが私の意見です。

○ 西川座長

私も山手先生の結論と同じで、たまたま雌のコントロールで発生頻度が低いので、投与群で有意差が付いたと見えますし、12か月の中間と殺を10匹ずつ同時期にサクリフェイスして解析しているデータですが、これでは全く差がないということがあります。一方、死亡動物、切迫殺、最終解剖を全部含めると今のように投与群で増えているところがある。

もう一つ、山手先生がおっしゃったように、実際に腫瘍が出ているのは雄であって、この場合は雌で増えているということがありますので、必ずしも両方の病変がリンクしないということを考えますと、あまり重視する必要はないかと思います。

同時期に実施した試験のコントロールでは29/50に小増殖巣では見られているということを加えて考えますと、いいのかなと思いますけれども、川口先生は今の点について、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

経緯を知らなかったものでコメントにいろいろと書いてしまいましたけれども、特に今の内容で異存はありませんが、1点だけ2)のコメントで、小増殖巣の評価法は主観的であり、必ずしも正しい評価方法とは限らないというのは、意味がわからなかったんです。

○ 西川座長

これは回答としてはまずいと思いますけれども、あまり問題にする必要はないと思います。確かに主観的であるというのは間違いなし、時に区別が難しい病変もありますので、こういう書き方をしたのだと思います。

○ 山手専門委員

確かに2)の回答は申請者が謙虚に書いたのかなと思うんですが、もしこれを更につくるのでしたら、その領域の面積を計算したデータを出すとか、そういう話になると

と思いますが、そこまでは要求する必要はないかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。(4)、(5)については特にコメントがないようですので、(6)についてディスカッションをお願いしたいと思います。

(6)はマウスの2年間の吸入暴露による併合試験ですが、ここで山手先生から、膀胱上皮過形成について、20 ppmの群で見られた発生頻度は有意ではないが、いろいろと相関性があるので、毒性として判断したいということだと思えます。

これは私も賛成で、ルールから行けば表に入れる必要はないと思えますけれども、本文に記載して、それを毒性としたというような形にできると思いますが、山手先生、それでいかがでしょうか。

○ 山手専門委員

やはり呼吸器上皮はその後に入る肺の腫瘍との関連もありますし、実際に鼻腔にも上皮の変化が出ています。膀胱の方もほかの試験との状況を考えると、やはり検体に影響が過形成という変化を中心に出ていますので、この20 ppmが有意差がないからと言って、過形成という病変の重さを考えると無視できない。やはり検体の影響としておいた方がいいだろうと。この委員会ではその方がいいのではないかという意見です。記載方法は表に入らないので書きづらいところがあると思えますけれども、そこら辺はうまく書いていただければと思います。

○ 西川座長

川口先生、今の点はいかがですか。

○ 川口専門委員

記載した方がいいかと思えます。

○ 西川座長

では、山手先生と事務局の方で作文をお願いいたします。

次に(7)マウスの発がん性試験についてです。ここで毒性所見の用語について、資料要求が2つ出ておりました。1つは膀胱の硝子変性ということで、これは写真も載って提出されております。事務局から先ほど説明がありましたように、この下の言葉はhyaline changeということで、硝子化とかそういう言葉になると思えますが、最近の評価書では括弧で英文を併記するというやり方を取っていますので、膀胱の粘膜上皮器官における硝子化で、submucosalですか。

○ 高橋評価専門官

hyaline changeで、submucosalの方はもう一つの粘膜の方です。

○ 西川座長

ということで、hyaline changeを括弧書きで併記するという形ではよろしいのではないかと思います。山手先生、どうですか。

○ 山手専門委員

実はこの硝子変性というのは私も授業で病理総論を教えていて、非常にあやふやな変性だと学生に話しています。硝子変性という中には細胞性の硝子変性と管内の硝子変性と間質の硝子変性があって、間質の硝子変性の場合にはどちらかというところだと hyalinization という言葉を使う方がいいですよという形で話をしています。

ですから、これは本来ならば硝子化という言葉の方が、よりイメージはわかりやすい変化かなと思っています。括弧付けで hyaline change と書かれておけばいいかと思います。実際に申請者の回答もコラーゲンの線維の変性と書いてありますので、本体、本質は間違った理解をしていないので、これでいいかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、「硝子化 (hyaline change)」という形に訂正したいと思います。

もう一つの膀胱の粘膜組織間葉系良性腫瘍ということで、これも同じように submucosal mesenchymal tumor なので、多分これはマウスですから血管あるいは筋肉から出た良性腫瘍だとは思いますが、それをひっくり返したような言い方ですので、これも括弧書きで英文表記ということにしたらどうかと思いますが、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

これは当初、農薬評価書には影響もないので記載がないですけれども、農薬抄録の方でこの表現がありまして、私自身は正直言ってマウスの長期試験を幾つか見ていまして、こういう診断名を使ったことがなかったので、どういうものがこの腫瘍の本体なのかということで質問をしたという内容です。

実際にその回答には、こういうのも文献上あるんだよと書いてありますけれども、正直なところ、あまり一般的な表現でないのではないかと思っています。ですから、そういう意味でこの委員会で、もしこれを経験された先生がおられたら、御意見をもう一度聞きたいと思いましたが、基本的には今、言われた形で、submucosal mesenchymal tumor と括弧づけでもしておけばいいのかなと思っています。ただ、川口先生もあまり聞いたことがないということなので、安心しました。

○ 西川座長

これはいずれも抄録に関するコメントだったんですね。ですから、評価書そのものではないので、抄録について、そういう修正を申請者をお願いするという意見が出たので、抄録を少し手直しほしいと。

○ 山手専門委員

抄録の中に、この間葉腫瘍はこういうものだと簡単に回答がありますので、それを入れておけば誤解を招かないのではないかと思います。

○ 西川座長

それを加えて、申請者に伝えていただければと思います。

あとは 40 ページの要求事項 14 について、廣瀬先生から、環境省がまとめた評価シート

には遺伝毒性があると書いてあるんですね。ところがその試験をした剤には発がん性が疑われるものが入っていたということですのでけれども、この回答について、廣瀬先生は了承いただけますでしょうか。

○ 廣瀬委員

全然話にならないです。私が言いたかったことは、環境省の評価シートの中に少し古いんですけども、1985年にNTPが1,3-ジクロロプロペンについてF344ラットとBE6C3F1マウスについて、発がん性の試験を行っているわけです。これは週3回強制経口投与をして、ラット、マウスとも2年間観察するという試験で、投与量が若干高くて、マウスは50、100、ラットでは25、50ということになっています。

その結果を見ると、まずラットではこの評価書に書いてあるように、やはり肝細胞の腺腫が増加している。前胃の乳頭種あるいは扁平上皮がんが増加している。マウスでは前胃の扁平上皮がん、乳頭種、肺の腺腫、膀胱の移行上皮がんが増加してきて、ラット、マウスとも発がん性があると評価をされているわけです。

もう一つは、遺伝毒性の試験では、*in vivo*の小核試験がポジティブになっているということで、そういうことを全部勘案して発がんメカニズムについて再考察しろということだったんですけども、この回答を見ると自然発生腫瘍の発生頻度が増加したことについて、そのメカニズムを考察したということが書いてあって、一般的な話しか出ていないんです。

これは何で自然発生腫瘍の発生頻度が増加していることについてメカニズムを考察したのかということですけども、以前もらった回答書では、ラットの肝臓とマウスの肺でイニシエーション・プロモーション試験が2003年に行われているらしいんです。これは論文になってはなくて、ダウケミカルカンパニーの非公表ではないかと思えますけれども、そういうデータもありますので、そういうデータから回答を持ってきたのではないかと思います。少なくともNTPの発がん性の試験の結果、ラットの肝臓、マウスの肺のイニシエーション・プロモーション試験の結果をできるなら、この評価書に取り入れてもらって、それでメカニズムについて考察するのがいいのではないかと考えているところです。

○ 西川座長

ありがとうございます。端折って遺伝毒性のことを申し上げてしまったのですが、その申請者は遺伝毒性がないから、発がん性で見られた腫瘍の発生は自然発生によるものだろうということから、こういう考察をしていると思うのですが、そもそも廣瀬先生がおっしゃるのは、NTPの試験で見られた腫瘍というのは遺伝毒性が関与しているかもしれないということでしょうか。

○ 廣瀬委員

まだそこまでは言っていないと思うんですけども、トキシコロジーライターだとは思いますが、1996年に*in vivo*でマウスの小核試験を行って陽性だという論文は出ています。ですから、こういう論文をどう解釈するかということも、発がん性と勘案して考え

ると非常に重要なことということで、申請者にはこの辺のデータについても考察してもらいたかったということですが、後で遺伝毒性についてはコメントをしていただけるそうです。

○ 西川座長

追加資料要求のところで環境省がまとめた評価シートと書いてありますが、申請者はこの評価シートに基づかずに回答してきたということになりますか。

○ 太田専門委員

環境省のが出ておりますので、それに基づいて遺伝毒性の方は全部考察しております。

○ 西川座長

廣瀬先生がおっしゃるのは、評価書の中に肝心の試験データが漏れているということになりますか。

○ 廣瀬委員

申請者の方は NTP のデータについて、エピクロロヒドリンが入っているので、評価できないということを言っているようですが、エピクロロヒドリンが入っている、入っていないにかかわらず、膀胱、前胃あるいは肝臓について、腫瘍性の変化が出ていますので、申請者が腫瘍の発生をエピクロロヒドリンに由来すると言っているのは、私はおかしいのではないかと考えています。その辺についてももう一度、申請者に再コメントをしてもらった方がいいかと思っています。

○ 西川座長

現段階ではそのようにしたいと思います。その前に遺伝毒性試験について説明していただく必要がありますので、後ほど太田先生から御説明をお願いしたいと思います。

順番から行きますと、次に生殖発生毒性試験ですが、飛ばして遺伝毒性をやってしまった方がいいですね。43 ページの遺伝毒性試験について、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

43 ページでございます。太田先生から修文をいただいております。布柴先生からもこちらに追加しなかったんですけども、太田先生からのコメントで結構ですというコメントをいただいております。

具体的な結果が 43 ページの表 25 から 45 ページにわたって *in vitro* 試験、*in vivo* 試験の結果が示してございます。本文中は太田先生から修文をいただきまして、それぞれエピクロロヒドリンの添加の関係ですとか、*in vivo*、*in vitro* で整理していただいて、最終的に生体にとって問題となる遺伝毒性はないということで結論をいただいております。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございました。それでは、太田先生から御説明をお願いいたします。

○ 太田専門委員

資料2の参考資料の15というところに環境省で評価されたデータの一覧が載っております。回答資料の15というグレーのタグのところですか。表1に環境省の認めた1, 3-ジクロロプロペンの評価シートにおける文献が載っております。先ほど廣瀬先生が御指摘になったのは、その下の方にあります。小核試験のマウス骨髄細胞陽性です。参考資料15-3です。

もう一つの肝部分切除を行ったラットの陰性というのがありますけれども、まずこの15-3ですが、同じファイルにあります15-3を見ていただけるとわかるのですが、この試験は小核試験をやっておりますけれども、論文の15-3の黄色いタグの39ページがそのデータになります。トキシコロジーレターの1996年の試験です。このTable2のNumber of animalsを見ていただくとわかりますけれども、陰性対照が1匹、処理群が4匹、雌の方は4匹中1匹は死んでいるといった試験でのデータであります。

確かにこの数値を見ると陽性になっておりますけれども、これらはどれほどの信頼性があるかということですが、実際にガイドラインに沿って国内の安科研で行った小核試験が陰性であります。それは吸入の方です。経口投与でダウケミカルでやったGLP対応の試験で陰性になっております。やはりこのガイドラインに沿ってしっかりやった試験で、結果が陰性だったというのが取るべきだろうと考えております。この環境省が使ったトキシコロジーレターは論文はありますけれども、評価には取り入れなくていいのではないかと判断いたしました。

肝部分切除を行ったラットの陰性もありますけれども、この方法もまだバリデーションが行われている方法ですので、これもそういう論文が出ておりますが、評価書の方には入れなくていいのではないかとということで、両方とも採用しなくていいのではないかと思います。

評価書の43ページの表25に戻りたいと思います。表25に遺伝毒性試験の概要がありまして、上3つがDNA修復試験です。全く同じ試験ですけれども、結果は陰性が2回、陽性が1回ということで、あまり再現性が見られていない。これは修復試験ですので、それほど大きなウエートではありません。

その下にあります復帰突然変異試験が陽性になっております。

44ページに行きまして、同じく復帰突然変異が上から2つ、いずれも陽性になっております。これは3つ目のカラムにありますエピクロロヒドリンが原因だというGLP試験がありまして、エピクロロヒドリンが入っていないということがわかったサンプルを使って行った実験は陰性であると。そこにエピクロロヒドリンを1.5%添加すると、確かにほかの検体と同じように陽性になるということで、細菌を用いた復帰試験で出てきた陽性はエピクロロヒドリンによるものだろうと考察しています。これは妥当かなと。少なくともこれは反論するようなデータは見当たらないので、これでいいかなと思います。

UDS試験です。これはエピクロロヒドリンを含まないサンプルを用いて陰性です。

その下の生殖体異常試験です。CHL細胞を用いて、これは陽性になっておりますけれども

も、このサンプルはエピクロロヒドリンを含んでおりません。ですから、エピクロロヒドリンを含まないサンプルで唯一陽性になったのは、この染色体異常試験だけです。その2つ下のDNA結合試験はあまりスタンダードな方法ではありませんので飛ばします。チャイニーズハムスターのCHOを用いた前進突然変異試験。これはエピクロロヒドリンを含まないサンプルで行って陰性ということで、バクテリアでもエピクロロヒドリンを含まなければ陰性。バイオ細胞でも陰性ということで結論をされております。

その下に *in vivo* 試験があります。宿主系試験は参考程度でいいかと思えますけれども、小核試験が先ほど言いました吸入暴露で行った1982年の試験。これが安科研で行った試験で、ガイドラインに沿った方法でやって陰性。195年がダウケミカルで行った強制経口による小核試験で、こちらの方がエピクロロヒドリンが入っていないことがわかっているサンプルを使っております。それで陰性です。

前回はその他の試験に入っていて、あまり表に反映されていなくて気が付かなかったのですけれども、DNA付加体形成試験が行われておまして、それを一番下に書いてあります。これは経口投与したラットの肝臓で陰性。吸入投与暴露をしたマウスの肺と膀胱で陰性だと。少なくとも付加体の形成は全く認められていないということがデータとして上がっております。

最後の45ページのところは、*in vivo*でトランスジェニックマウスを用いた吸入ですけれども、少なくともこの条件で行った限りにおいては、遺伝子突然変異は形成されていない。

以上のことを勘案して、エピクロロヒドリンが含まれなくても陽性だったのは *in vitro* の染色体異常試験のみです。これが *in vivo* の小核試験で、先ほど言いました論文は外して、このGLPあるいかガイドラインに沿った試験を2つ採用して、トータルで陰性と判断してよろしいのではないかと考えております。

今、言ったことは抄録の方に入っておりますので、評価書の本文にそこを書かなかったのですけれども、それが問題であれば、評価書の方にもその文章で、陽性のものを取らないということを書いた方がよろしいのであれば、そこは書けばいいかなと思います。評価としては、私は今のところ、遺伝毒性はないという形でよろしいのではないかと考えております。

○ 西川座長

ありがとうございました。太田先生は遺伝毒性はないという結論です。布柴先生も同じような御意見です。本間先生はどうでしたか。

○ 高橋評価専門官

事前にコメントをいただいた先生からは、了承をいただいております。

○ 西川座長

そうすると、遺伝毒性の御専門の3名の委員からは、遺伝毒性はネガティブであろうという御意見をいただきました。

次に進みたいと思います。12. 生殖発生試験について、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

41 ページでございます。まず代田先生のコメントを先に御紹介させていただきます。32 行目のボックスでございます。生殖発生毒性試験について、経口投与による試験が実施されていないということで、安全係数に反映させなくてもよろしいでしょうかというコメントでございます。

②のところは原体に関する情報が抄録の中に記載されていないということで、コメントをいただいたのですが、該当するページは下線部の 64 ページと追記させていただいたページがここに該当する箇所でございます。

繁殖試験でございますが「(1) 1 世代繁殖試験 (ラット)」ということで、参考データとなっております。前回の議論の際に各投与群の匹数が少ないこと。1 世代でガイドラインを満たしていないということとで、参考データ扱いということで、こちらが唯一、経口毒性でやった試験ですが、参考試験ということで前回結論されております。

19 行目「(2) 2 世代繁殖試験 (ラット、吸入暴露)」でございます。エポキシ化大豆油を含んだ原体で実施されておりまして、全身暴露で実施しております。親動物で体重増加抑制、鼻腔の変性、雌の方で胃潰瘍等が認められました。児動物の方は検体投与に関連した毒性所見は認められておりません。無毒性量としましては、親動物で 30 ppm、児動物は最高用量の 90 ppm であると考えられました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

42 ページ「(3) 発生毒性試験 (ラット、吸入暴露) ①」でございます。エピクロロヒドリン含有の原体で実施された試験でございます。90 ppm 投与群での母動物で体重増加抑制等が認められました。胎児の方は検体投与の影響は認められておりませんので、無毒性量としましては母動物で 30 ppm、胎児 90 ppm ございました。催奇形性は認められておりません。

もう一本「(4) 発生毒性試験 (ラット、吸入暴露) ②」でございます。同じくエピクロロヒドリン含有の原体で実施されておりまして、母動物は全投与群で体重増加抑制、肝重量の減少が認められております。胎児は 120 ppm で椎骨中心の骨化遅延増加が認められております。無毒性量は母動物で 20 ppm 未満、胎児で 60 ppm であると考えられました。催奇形性は認められなかったという結果でございます。

23 行目から「(5) 発生毒性試験 (ウサギ、吸入暴露)」でございます。こちらもエピクロロヒドリン含有の原体でございます。60 ppm 以上投与群の母動物で体重増加抑制、胎児方では特に影響は認められませんでしたので、無毒性量としまして、母動物で 20 ppm、胎児で 120 ppm であると考えられました。催奇形性は認められなかったという結論でございます。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございました。5つの試験があるのですが、(1)のラットの試験が参考データとなったのは匹数が少ないからということでしたか。

○ 高橋評価専門官

あと1世代等でガイドライン等に即していないということです。

○ 西川座長

わかりました。今日御欠席の代田先生から、今の経口投与の試験を参考データとすると、あと残りはすべて吸入暴露であるので、それを安全係数に反映させる必要があるかどうかについて、御意見をいただいております。この点は難しい点だと思うのですが、山手先生、何か御意見はございますか。

○ 山手先生

ガイドラインに指示されている試験がないということを考えると、考慮しないといけないうのかなという気がいたしますし、後で議論をしようと思ったのですが、確かに遺伝毒性はないのですが、*in vivo*の発がん性試験を見ていただくと、エピクロロヒドリンがないマウス、ラットの試験で腫瘍とか前腫瘍性を疑う病変が出ているので、剤としては気持ちが悪いですので、10くらいやっておいた方がいいのかなというのが、正直なところはそういう印象を持っております。

○ 西川座長

ありがとうございます。川口先生、御意見はございますか。

○ 川口専門委員

経口投与試験はあるべきだとは思いますが、山手先生の考察でいいと思いますけれども、正直わかりません。

○ 西川座長

ほかに御意見はございますでしょうか。以前にこのようなケースはありましたか。

○ 高橋評価専門官

ガス状の物質2剤を過去にやっております、1剤がヨウ化メチルという剤でございます。そちらも生殖発生毒性は吸入しかなかったんですけれども、動物体内運命試験の動態の方でかなり吸入と経口が同等の挙動を示すということが確認されておまして、同格に扱っています。ADIは経口毒性のみから定めており、3本しか試験がないんですけれども、それでそれぞれ追加の安全係数をかけているんですが、亜急性毒性試験であるとか、無毒性量が取れないといった理由で、それぞれの試験に追加の安全係数をかけて、最も低いものを使ってADIを定めたという経緯がございます。

1-メチルシクロプロペン(1-MCP)というガス状の物質がございまして、こちらは完全にガス体で全く経口毒性試験がございませんでした。そちらの方はやはり同じように呼吸量から検体摂取量を出しておまして、その上で肺胞からの吸収が10%程度ということで、そこを見込んでおります。今回は最初にやりましたとおり、100%換算しているということがございまして、1-MCPにつきましては、10%を更にかけた値で、特に検体摂取量として

は妥当というような判断をして、追加の安全係数は亜急性毒性試験から求めたということでの追加をかけているのですけれども、特に吸入毒性という理由では追加の安全係数はかけていないという状況です。

○ 西川座長

ありがとうございました。今、御説明がありましたように、吸入暴露ということで安全係数を追加したというケースはないようです。非常に悩ましいのですが、何か御意見はございますでしょうか。

コメントを出された代田先生があいにく御欠席ということで、御意見をこれ以上伺えないのですが、事務局と代田先生の方でどういう解決策があるかについて検討していただいて、申請者にまた何らかの指示をするのであれば、そのようにしていただきたいと思えます。例えば安全係数について、それを追加する必要があるかないかとか、吸収率のデータがないということですが、その辺りを含めて確認をいただくということではいかがでしょうか。

○ 津田専門委員

きっちり検討してみたわけではないですが、経口投与したものとほかの慢性毒性試験などの吸入したものの計算値を比較してみますと、特別に吸入で強くなっているということはない。もしそうであれば、根拠となるものが経口の慢性毒性であって、あえてその部分に関して、もしそうであれば、生殖発生毒性ということですので、肺とかそういうところが特に起こるといことも考えにくい。慢性毒性等で見ても特に強くなっているというデータもなさそうであるということであれば、それほど強く考えなくて、もし係数をかけるにしても、山手先生がおっしゃったように、毒性の強さによって少しかけるかどうかということは検討する必要があるかもしれませんが、データの欠如とまでいって、大きな値をかける必要はないのではないかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。非常に建設的な御意見をいただきましたけれども、1つは吸入暴露であっても、このままの形で無毒性量としていいのではないか。場合によっては毒性のクオリティーを見て、必要に応じて追加すればいいのではないかという御意見ですね。今の御意見に対して、いかがでしょうか。

今のような意見があったということを代田先生に返して、どのようなお考えになるかを確認していただいて、それから必要に応じて申請者にまたということにしたいと思えますけれども、いかがでしょうか。

それでは「14. その他の試験」について、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

46 ページの「14. その他の試験」でございます。

「(1) 哺乳類細胞における GST 活性測定」をしております。結果としましては、比較的

高濃度の GST または GST 活性を持つ動物及び細胞を用いた試験では、1, 3-ジクロロプロペンまたはその酸化物は迅速に解毒され、GSH 濃度または GST 活性の低い試験系と比べて、変異原性物質の濃度を低く保持できると考えられたという結論でございます。

(2)、(3)の方は先ほどの変異原性試験の方に太田先生から追加いただきました内容でございます。

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は、特にコメントはいただいておりませんけれども、何かございましたら、よろしく願いいたします。

○ 廣瀬委員

今のその他の試験は、表 28 も討議しているということですね。

○ 西川座長

27～29 までです。

○ 廣瀬委員

表 28 ですけれども、この中でマウスの膀胱移行上皮の BrdU の標識率が出ていますが、この値はコントロールで大体 10%くらいで、投与濃度が増えるに従って減っているという逆の影響が出ています。我々は今まで随分この BrdU の標識率を見てきましたけれども、コントロールで 10%もあるというのは考えられないです。あってもせいぜい 1%。普通は 1%以下だと思えます。

それと、マウスでは吸入試験で 90 日で膀胱の過形成が出ていますので、こういうデータが出るというのが信じられないです。恐らくこれは逆ではないかと思えます。コントロールで 1.8 とか、そういう値で、投与すると 13 とか 10 ではないかと思うんですけれども、その辺は確認をしてもらいたいと思えます。

○ 西川座長

廣瀬先生のおっしゃるとおりで、過形成の出てくる方向とは逆に思えますので、念のため、これは確認をお願いしたいと思えます。

それでは、最後の「Ⅲ. 食品健康影響評価」について、御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

49 ページでございます。まず動物体内運命試験の概要でございますが、体内吸収率は 80～96%と推定されております。残留放射能は前胃、膀胱で比較的高いという結果でございます。主要排泄経路が尿中で、主要代謝部が D でございます。根本先生から修文をいただいております、本文の方との整合を取っております。

11 行目のところを追加で根本先生から修文をいただきまして、「メルカプツール酸抱合を経て」のところを「グルタチオン抱合を経て」ということで、本文 12 ページとの整合ということで修文を追加でいただいております。

15 行目から、植物体内運命試験の結果でございます。残留放射能はいずれも微量でござ

いました。主要代謝経路は18～19行目に示したとおりでございます。作残試験の結果はいずれも定量限界未満でございました。標的臓器としましては、胃（前胃扁平上皮過形成、角化亢進）、血液（貧血）ということで挙げております。

繁殖能に対する影響や催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雌雄のラットで肝細胞腺腫、雄マウスの肺気管支腺腫。こちらの吸入毒性試験ということをも明記するように、山手先生から修文をいただいております。発生機序はいずれも遺伝毒性によるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたということで考察しております。

各種試験の結果から、暴露評価対象物質を1,3-ジクロロプロペン親化合物と設定しております。

無毒性量の取れなかった試験について考察しております。一部、発生毒性試験は吸入のものを並べて書いてしまっているの、この点は必要であれば御議論をいただいて、修文等をかけたいと思います。いずれの試験もラットとしての無毒性量は得られていると考察しております。

それぞれの最小値でございますが、51ページからそれぞれ毒性試験の比較をしております。吸入のものにつきましては、吸入毒性試験と明記した上で、経口換算値を併記させていただきました。

換算値を含めて最も小さい値が51ページの一番下の2年間慢性毒性／発がん性併合試験の雌雄の2 mg/kg 体重/日というものが最小の値となっております。したがって、現在のADIの案としましては、50ページに戻っていただきまして、今の2 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.02 mg/kg 体重/日をADIと設定しております。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございました。食品健康影響評価に入る前に、先ほどの廣瀬先生からのコメントについて、回答が不十分であるというような御意見があったのですが、遺伝毒性はないという結論になりましたが、その後、廣瀬先生から回答について何か御意見はございますでしょうか。

○ 廣瀬委員

NOAELについては、特に今でも設定できると思っています。

○ 西川座長

最後まで進めてよろしいでしょうか。

○ 山手専門委員

食品健康影響評価のところで、各種毒性試験の結果からジクロロプロペンの特性が書いてある句ですけれども、これはやはり胃の後に「膀胱（移行上皮過形成）」は入れておいた方がいいのではないかと思います。

○ 西川座長

そうですね。膀胱を加えるということですのでよろしくお願いします。

根本先生から、13ページの記述と整合性を持たせるということで修文をいただいておりますが、これでよろしいでしょうか。

○ 根本専門委員

はい。

○ 西川座長

山手先生から、吸入試験で認められた場合は、その旨を記載するということですね。

○ 山手専門委員

そういう記載でいかがでしょうかという提案です。

○ 西川座長

私もそれの方がいいと思いますが、ほかに御意見はございますか。ないようですので、そういう形にしたいと思います。

○ 太田専門委員

遺伝毒性についてよろしいですか。先ほど廣瀬先生が指摘されたトキシコロジーレターのは採用しなかったという経緯ですが、それは評価書に反映させた方がよろしいでしょうか。

○ 西川座長

それを今、確認しようと思ったんですけども、いかがでしょうか。よく知っている方は、この文献をどうして採用しなかったのかという疑問が生じると思うので、どのように扱ったらいいかですね。太田先生、御意見はありますか。

○ 太田専門委員

表には入れなくても、本文の方でこれに触れて、それを採用しなかった理由をここで評価した方が、後々誤解が少ないかなと思います。

○ 西川座長

その方がいいと思います。そうしましたら、太田先生で事務局と文章をつくっていただけますでしょうか。よろしくお願いいたします。

以上で最後まで行きましたけれども、その他に御意見はございますでしょうか。

○ 山手専門委員

先ほどの廣瀬先生の指摘のあった腫瘍形成機序の検討ですけれども、この試験の信頼性というのでしょうか。12日間の強制経口投与とかラットの暴露試験をやっていますが、この期間を設定したという根拠が必要ではないかと思います。実際に胃とか膀胱とか、そういうところには増殖性の変化が出ていますので、これを少し申請者に聞いていただいて、評価書の中にこういう理由でここに書いてあるような投与期間を設定して評価したというのがあった方がより科学的ではないかと思いますが、いかがでしょうか。

○ 西川座長

試験の期間ですか。

○ 山手専門委員

試験の投与量と試験期間です。47ページの腫瘍形成機序の検討をしたところの試験の投与量と投与期間はこういう理由で設定して、こういう結果だったという理由を付け加えてもらえれば、申請者に聞いていただいて、もし書いてあるのでしたら、追加しておいていただきたいと思います。

○ 西川座長

今の御指摘は47ページの(3)ですか。

○ 山手専門委員

そうです。この期間でどれだけ *in vivo* の発がん性試験のいろいろな変化を反映できるのかなというのが、先ほど言われた BrdU の数が減っているとか、そういうことも含めると、その信頼性というか、その理由はきちんと書いてもらった方がいいかと思います。

○ 西川座長

わかりました。これは抄録には記載がないということですか。

○ 山手専門委員

見ていないです。

○ 西川座長

361～366 ページですね。

○ 山手専門委員

もしあれば、それを付け加えていただきたい。なければ申請者に聞いていただいて、その投与量と投与期間の設定はこういう理由で、腫瘍形成機序を検討したと。そういうふうにしていただければ。マウスの膀胱の件で質問されると思いますので、併せて、もしわかれば、お願いいたします。

○ 西川座長

そうですね。用量設定の根拠は書いてあるんですが、投与期間についてははっきりしないですね。ほかにも指摘が幾つか出たと思いますので、それも含めて申請者に回答を求めたいと思います。

あと廣瀬先生がおっしゃっていたイニシエーション・プロモーションの試験データは入っていないのですが、それはどのようにしたらよろしいでしょうか。廣瀬先生がおっしゃったのは、何か論文になっているものでしょうか。

○ 廣瀬委員

論文にはなっていないみたいです。オーサーとタイトルは書いてあるんです。一番最後がザ・ダウケミカルカンパニーになっているので、これは論文にはなっていないと思います。そういうのを出してもらえるのかどうか。

○ 西川座長

その辺りは事務局、いかがでしょうか。

○ 高橋評価専門官

ダウと書いてあれば、もしかすると所有している可能性もありますので、確認してみます。

○ 西川座長

少なくとも確認だけはしていただけますでしょうか。幾つか更に追加の要求事項が出ましたが、基本的に ADI に直結するようなものではないと判断されますので、本日の審議を踏まえて、1, 3-ジクロロプロペンの ADI については、ラットを用いた 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験における無毒性量である 2 mg/kg 体重/日を安全係数として 100 で除して、0.02 mg/kg 体重/日と設定することを農薬専門調査会の審議結果（案）としたいと思いますが、いかがでしょうか。

特に御異論がないようですので、そのようにしたいと思います。

○ 坂本評価課長

先ほど安全係数に関して、代田先生と事務局の方で確認をするようにというお話がございましたが。

○ 西川座長

それは今、説明を飛ばしましたけれども、発生毒性試験についての NOAEL は結構大きい値でして、仮に 3 とか追加係数をかけても影響がないと判断をされます。まして追加係数をかけないとなれば、全く影響がないわけですから、その辺りは大丈夫だと考えております。

ADI はとりあえず決定しましたが、本日の審議を踏まえて、幾つか抄録の修正要求事項を出したいと思っております。内容については事務局で整理していただいておりますので、確認したいと思います。

それでは、今後の進め方について、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

評価書の修正、要求事項の方をまとめまして、また先生の方に御確認をいただきたいと思っております。よろしくをお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、そのようにお願いしたいと思います。

本日の審議事項は以上ですが、その他の議題はございますでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

では、資料 4 をお願いいたします。評価部会の方で各農薬の審議を行っているところですが、横断的に話については幹事会の方に検討を依頼するというところで、ほかの部会からいろいろと案件がございましたので、その結果について御報告いたします。

資料 4 の 1 の (1) です。動物体内運命試験におきまして、農薬抄録などに AUC の情報があつた場合、それも評価書に記載してほしいという意見が第二部会で行われました。幹事会の方では矢印のところに結論が書いてございますが、農薬抄録などに AUC、消失速度定

数の記述がある場合には、評価書（案）に記載してほしいということで結論が出ております。

2の（1）です。本日御議論をいただきました1, 3-ジクロロプロペンの評価書（案）にもございますが、血液または血漿中放射能濃度推移というタイトルの表がございます。そのタイトルについて、動力学的パラメータであることから、表題をそういったものに変えてほしいという意見が出されております。幹事会で御議論をいただいた結果、矢印のところですが、表題を薬物動態学的パラメータとするとされておりますので、今後、評価書（案）の方はそういった形で修正をかけていきたいと思っております。

3と4は時間がなくて、幹事会の方では審議できませんでした。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございました。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。

○ 佐藤課長補佐

今後の会議の日程でございます。本部会につきましては、今年は今日で終わりです。来年2月4日金曜日を予定しております。幹事会は12月15日水曜日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。