

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第四部会 第20回会合議事録

1. 日時 平成24年9月18日（火） 14：00～17：19

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（シヘキサチン、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、長野副座長、代田専門委員、玉井専門委員、根本専門委員、
森田専門委員、山手専門委員、與語専門委員

(食品安全委員会委員)

熊谷委員長、佐藤委員、三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、本郷事務局次長、坂本課長、前田評価調整官、
堀部課長補佐、横山評価専門官、鈴木技術参与、工藤係長、南係長

5. 配布資料

- 資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧
- 資料2 シヘキサチン農薬評価書（案）（非公開）
- 資料3 1,3-ジクロロプロペン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは定刻でございますので、ただ今から第20回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

内閣府におきましては、5月1日から、クールビズを継続させていただいております。御理解、御協力のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

本日は、評価第四部会の先生方8名に御出席をいただく予定でございますが、先ほど玉井先生から御連絡をいただきまして、5分から10分ほど遅れて来られるということで

ございます。それから、食品安全委員会でございますが、4名の委員が出席をされております。

冒頭でございますけれども、人事異動がございましたので、御紹介をいたします。

9月11日付で栗本事務局長が異動になりまして、後任といたしまして姫田事務局長が着任をいたしました。御紹介いたします。

○ 姫田事務局長

御紹介いただきました姫田でございます。

少し私の略歴を申し上げますと、今の仕組み、食品安全委員会と農林水産省の消費・安全局、それから厚生労働省の食品安全部ができたときに、消費者情報官ということで、農水省のリスクコミュニケーション担当を拝命いたしました。その後、動物衛生課、総務課長、審議官ということで、ずっとリスク管理のほうをさせていただいておりまして、どちらかというと化学系じゃなくて動物の病気系というようなことで動いてきております。

今現在のパブリックコメント中でありましてBSEなんかは、発生時代からずっとかかわってきているということでございまして、前の事務局長は獣医ですけれども、私は畜産屋でございまして、引き続き化学系に弱い者が来て、いかんなどと思っておりますけれども、基本的に食品安全委員会の科学性・中立性ということはしっかりと守りながら、リスク評価機関とリスク管理機関がしっかりと連携して、行政の一端でございますので、行政を進めていくことを続けていきたいと思っております。

基本的には、科学、そして国民のサイドに立った仕事をしていくということが基本だろうと思っておりますので、ぜひよろしくお願ひしたいと思っております。どうぞよろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行を西川先生、どうぞよろしくお願ひいたします。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。本日の議題は、農薬シヘキサチンと1,3-ジクロロプロペンの食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料確認をお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料確認をお願ひいたします。

お手元でございますが、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料1といたしまして農薬専門調査会での審議状況一覧、資料2はシヘキサチンの農薬評価書、資料3は1,3-ジクロロプロペン農薬評価書、資料4は論点整理ペーパー、振り分け等の際に使ったものでございます。

先生方のお手元に御用意しておりますのは以上でございますが、大変申しわけございま

せん、代田先生からシヘキサチンに関して事前にコメントをちょうだいしておりましたのに、それが資料 2 に全く反映されていないということが判明いたしました。ただ今事務局で作業をしております、作業が終了次第、机上配布資料という形で先生方のお手元にお届けをすることとしております。生殖発生毒性関係の御審議につきましては、そちらで御説明をさせていただきますので、あらかじめ御了承いただきたいと思っております。申しわけございません。

本日の配布資料は以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申し付けいただきたいと思っております。

なお、農薬専門調査会各部会は 1 回 1 剤の御審議を原則とするということで、幹事会で御決定をいただきましたが、本日は、2 剤ともコメント返しの剤であることから、2 剤分の評価書を御用意させていただきました。御了承いただければと思っております。

以上でございます。

○ 西川座長

それでは、続きまして事務局から、食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○ 堀部課長補佐

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

本日の議事について、先生方からあらかじめ御提出いただきました確認書を事務局で確認させていただきましたが、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生はいらっしゃらなかったということでございます。

以上、御報告申し上げます。

○ 西川座長

提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

それでは、農薬シヘキサチ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、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 横山評価専門官

それでは、資料 2 をお願いいたします。

まず、審議の経緯になりますが、資料 2 の 3 ページに記載させていただいております。インポートトレランス設定の要請があったものでして、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の設定されているものでございます。2009 年と 2010 年に 2 回、既に御審議いただいております、要求事項の回答に対する回答が提出されましたので、今回御審議をお願いするものでございます。

今日は、要求事項に対する回答が出てきました部分と、先生方からコメントいただいた部分を中心に御説明させていただきますと思っております。

それではまず、動物体内運命試験、御説明させていただきます。9 ページ、お願いいたします。

まず、薬物動態学的パラメータにつきましては、AUC のデータがございましたので、追記させていただきました。

10 ページになりますが、玉井先生から御意見いただいております、この表 1 の 30 mg/kg の雄の T_{max} なのですが、評価書には 4 という記載をさせていただいているのですが、抄録には 4 プラス 48 というような 2 つ記載がございまして、こちらの記載、どうでしょうかというふうにコメントいただいております、こちらのほうを御指示いただけますとありがたいと思いますので、お願いいたします。

また、10 ページの表 2 につきましても AUC を追記させていただきました。

また、10 ページ、20 行目からの吸収率ですけれども、おめくりいただきまして、こちら、吸収率-3 という 12 行目からの試験で、経皮投与によるものと経口投与によるもの、両方で吸収率を求めているのですけれども、それぞれ投与方法によって吸収率を求める根拠のデータが異なってきますので、そこは明確に記載したほうがいいという御意見。あと、それとあわせまして、その上のほうの試験の吸収率-1、2 につきましても、根拠をきちんと記載する必要があるということ、御意見いただきましたので、もう一度記載整備させていただきました。数字につきましても確認させていただきました。確認した数字で修正させていただきます。御確認をお願いできればと思います。

このものの代謝物といたしましては、12 ページにございますけれども、糞中ですね、そこから代謝物 D、F というようなものが認められております。

あと、記載整備になりますが、13 ページと 14 ページ、有効数字、評価書上は 3 桁でまとめさせていただいておりますので、3 桁に修正させていただきます。

少し飛びまして、16 ページになりますが、こちら薬物動態学的パラメータの表で、表 7 になります。AUC の追記をさせていただきます。

18 ページ、こちら、ヤギの試験ですが、16 行目の平均値、回収放射能の平均値なのですが、玉井先生から御修正いただいております、18 ページの一番下の行から次のページに記載させていただいておりますが、もととなる数字、別の根拠のほうに基づいて、きちんと計算したもので記載するというので、修正させていただきました。表 10 につきましても玉井先生から御修正をいただきました。

動物については以上です。

○ 西川座長

それでは、まず 9 ページの表 1 について、玉井先生からコメントが出ております。それで、「複数の T_{max} を記載すべきか迷います。」ということですが、補足説明をお願いいたします。

○ 玉井専門委員

これは抄録の 284 ページのデータに基づいたものだと思うのですが、高投与量

のときが何か、なかなか血中濃度は減らなくて、ダブルピークというか、トリプルピークというか、何度もピークが出てきているのですね。これをどう表記するかという点で、今の評価書には最初のピークの時間帯が書いてあるのですかね。これ、丁寧に書いても仕方がないような気もするのですけれども、一応そこを意識されて書いたかどうか、ちょっとわからなかったということで、まず確認と。

そして、多分高投与量のときは、幾つか理由あると思うのですけれども、やっぱりなかなか溶解しないので、腸か何かに残っていて、それが複数のピークに見えるようなことがあるという可能性もあると思いますので、本文中には、放射能残留があるとか、そういうことも書いてありますので、僕の結論としては、このままでよくて、一応その文章でそれを置きかえているということでもよろしいのじゃないかというのが意見です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

今の点について、根本先生、いかがでしょうか。いいですか。

○ 根本専門委員

はい。

○ 西川座長

じゃ、とりあえずこのままでよいということになります。ありがとうございます。

それから、細かい事務局からの修正は全体として御意見いただければと思いますけれども、11 ページの 21 行目に、やはり玉井先生からのコメントが出ておまして、それで、コメントに基づき修文がなされております。玉井先生、この修文でよろしかったでしょうか。

○ 玉井専門委員

ちょっと細かい数字、今計算できないのですけれども、多分この一項に沿って変わっていると判断していいのですよね。

○ 堀部課長補佐

先生の御指摘に従いまして、適切な数字を拾って、適切に計算をさせていただいたつもりです。

○ 玉井専門委員

了解しました。それで結構かと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

動物体内運命試験について、細かい事務局からの修正がありますけれども、全体を通して、何か御意見ございましたらお願いいたします。

よろしいですか。それでは、植物体内運命試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

20 ページからになります。

與語先生から御修正などいただいておりますが、まず、20 ページの 6 行目、容器に入れているのではなくて、プラスチックのケースで囲んでいるものという御指摘いただきまして、修正させていただきました。

また、20 ページの 27 行目の代謝物 D ですね、後ろのほうの食品健康影響評価のほうでも議論になるもので、10%以上検出される代謝物ですので、量を 14.8 ということで TRR の記載させていただきました。

21 ページは特にございませんで、以上になります。

○ 西川座長

植物体内運命試験について、與語先生からのコメントに基づき若干の修正がなされておりますけれども、與語先生、何か補足等ございますか。

○ 與語専門委員

今、事務局の修正どおりで結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、一般薬理試験から亜急性毒性試験の終わりまで、説明、お願いします。

○ 横山評価専門官

まず、22 ページです。急性毒性試験につきましては、観察された症状の欄、記載を修正させていただきます。

あと、23 ページになりますが、まず、32 行目からの亜急性試験ですが、28 日で実施された試験でして、こちらのほう、農薬のガイドラインですと 90 日以上試験ということで試験が実施されることが多うございまして、このような扱いについてお伺いさせていただいたところですが、食品安全委員会の用語集では、亜急性毒性試験という場合には、28 日以上ものを指していることもございまして、こちらのほうは評価資料ということでよろしいのかもしれないですけれども、念のため、農薬のガイドラインのほうの試験期間にも照らしまして、評価資料という扱いでよろしいか、御確認だけお願いできればと思います。

続きまして、次、御意見いただいているのは 27 ページになります。3 週間の亜急性の経皮毒性、ウサギの試験になります。こちらは下線を引かせていただいております 6 行目から 9 行目につきまして、川口先生からの御意見です。こちらは、検体の塗布部分の表皮の所見なので、特に記載は不要ではないかというような御意見をいただいているところでございます。扱いについて御確認いただければと思います。

あと、【事務局より】とございますのは、ここから後の試験になりますけれども、最近の評価書のまとめぶりに従いまして、臓器重量、例えば、絶対重量と比重量が伴っていない場合ですとか、体重増加抑制を伴わない摂餌量だけの減少の扱いですとか肉眼所見、これら一般的な最近の扱いに合わせて、個々の試験で事務局のほうで少し記載整備させていただいておりますが、この扱いについては個々の試験でどのように所見を扱えばよろしい

か、御確認いただければと思います。

亜急性までで御説明させていただく点は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

まず最初が、23 ページの 28 日間亜急性毒性試験をどうするかということですが、食品安全委員会の用語集の中にも、28 日間以上を亜急性試験と定めていますので、GLP 試験でもあることから、これをそのまま記載してよいと判断しますが、よろしいでしょうか。

それから、27 ページに、亜急性経皮毒性試験について川口先生からコメントが出ておまして、経皮試験の塗布部位についての所見は食品健康影響とは関係がないので、記載不要ではないかというようなコメントですが、これは経皮でして、そもそも食品健康影響には直接的に関係しない試験ですが、これまでは経皮試験として毒性評価をしていますので、この部分はやはりこのまま残したいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいですね。

そういうことで、この記載はそのままということにしたいと思います。

あと、細かい事務局からの修文が若干ありますが、特に御意見なければ、事務局案のとおりといたします。

○ 堀部課長補佐

1 点だけ、いいですか。実際の記載は 25 ページの一番上になるのですがけれども、ラットの亜急性の試験で、表中です。1 行目の上の表中に、肝肥大、肝斑点という肉眼の所見が残ってしまっていて、これ、関連する所見があつて、削除できるものかどうか、すみませんが、御判断いただけますか。

○ 西川座長

見る限り、組織所見を伴わない肉眼所見だけのようですので、削除して。肝肥大はともかく……。

○ 堀部課長補佐

肝の斑点は。

○ 西川座長

肝斑点は要らないと思いますが、いかがでしょうか。

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

臓器重量が上っていませんので、削除でいい。肝肥大と肝斑点の両方とも削除でいいと思います。

○ 西川座長

そうか、その下に肝のリンパ球浸潤とかクッパー細胞の増加がありますので、それで代表されるという考えももちろんありますね。

○ 長野副座長

はい、そう思います。

○ 西川座長

肉眼所見、肝斑点と肝肥大を削除するということでよろしいですか。

じゃ、そのようにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。すみませんでした。

○ 西川座長

それでは、慢性毒性試験及び発がん性試験について、説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

28 ページ、お願いいたします。

まず、イヌの 1 年の試験になります。7 行目から 11 行目の記載ですけれども、比重量のみの増加、絶対重量のみの臓器重量の増加について、検体投与の影響と考えられないという説明の文章ですけれども、そもそも最近、このいずれかの変動の場合、影響ととらないで、こういった文章を書かないケースも多うございますので、今回、削除で案をお示しさせていただきました。こちら、御確認いただければと思います。

続きまして、28 ページの 17 行目からのイヌの 2 年の試験です。

1 ページおめぐりいただきまして、こちら 2 行目から 5 行目まで臓器重量についての記載です。長野先生から御指摘をいただきまして、肝絶対と比重量の増加につきまして、こちら、とらないということについてはよろしいという御意見かと思うのですが、両方動いていますので、これを影響としないときは説明を置いたほうがよいという御意見かと思えます。そうしますと、心臓のほうは比重量だけの増加ですので、この 2 行目から 5 行目の文章を復活させて、心の比重量という文言を削除ということで対応させていただいてよろしいかどうか、御確認いただければと思います。

続きまして、14 行目からのラットの併合の試験になります。こちら 臓器重量に関する記載ですね。19 行目から 21 行目、削除させていただいております。また、「発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。」という最近記載している文章なのですが、ございませんでしたので、明確にするために追記させていただきました。こちら 御確認いただければと思います。

そして、29 ページの 27 行目からの (4) 番の試験ですが、こちら、表題を「2 年間慢性毒性／発がん性併合試験」というふうにまとめさせていただいておりますが、そもそもこの試験、1 年間の慢性毒性群、中間と殺の群を置いていない試験でもございまして、まず、この試験について、2 年間慢性毒性／発がん性の併合試験ではなく、発がん性試験とまとめさせていただいてよろしいかどうか、御確認いただければと思います。その場合ですと、29 行目の「2 年間慢性毒性／発がん性併合試験」の部分も「発がん性試験」に修正、あと、「なお、血液学的及び血液生化学的検査、並びに尿検査は実施されていな

い。」という文章なのですけれども、発がん性試験としますと、血液生化学的検査と尿検査は必須ではございませんので、「血液学的検査は実施されていない。」という文言だけ残して整理してよろしいか、御確認いただければと思います。その上で、この試験については血液学的検査は実施していないのですが、発がん性試験として評価資料として扱ってよろしいかどうか、御意見をお願いできればと思います。また、32 行目からは、脾臓の比重量だけの増加ですので、こちら、削除で案を示させていただきました。こちらの試験については、記載整備などは以上になりまして、この修正について御確認いただければと思います。

次は、30 ページの 9 行目からの試験になります。

こちらは、すみません、ちょっとおめくりいただきまして、32 ページを先に御説明させていただきます。追加資料要求事項といたしまして、胆管過形成について、要求事項の回答が戻ってまいりました。こちら、胆管過形成をどこから影響ととるかという点について御検討をお願いしたいのですが、事務局で案として作成しました 31 ページの表 20、こちら、雌で 180 ppm に胆管過形成というものを入れておりますが、もう 1 ページおめくりいただいて 33 ページに申請者の説明がございますが、この 33 ページの②の下から 3 行目ぐらいに、申請者の回答の結論というか、そういったものがございまして、中低用量の胆管過形成は適応反応の範囲内にあるものとするが、雌では中用量群の発生頻度が背景値を大きく上回っていたので、本試験の NOAEL は 7.5 というところで、まず、雌では 30 は影響と考えているのかと。また、ちょっとわかりにくいのですけれども、雄のほうは中低用量の胆管過形成が適応反応の範囲内にあるものとするという説明もありますので、雄のほうは表 20 のとおり 180 を影響と考えているのかなと考えるのですが、こちら、どこから影響ととったらよろしいか、御審議をお願いできればと思います。

それと、この試験につきまして、31 ページに長野先生から御修正いただいているのですが、表 21 の肝細胞腺腫の発生頻度と統計検定の手法について御修正をいただいております。数字の修正と、あと、32 ページの上のほうの表のほうに御記載をいただいているのですけれども、肝細胞腺腫につきまして、まず、Peto の傾向検定が実施されておまして、傾向検定で増加の有意差がついているということと、あと、群間の検定も実施されていて、それは b というもので、方法はわからないが、180 ppm ですね、そちらの肝細胞腺腫に有意差が 0.0061 についているということで、御意見いただいているところで、表 21 のほうをそれに合わせて修正をさせていただきましたので、このような修正でよろしいかどうか、御確認をお願いできればと思います。

この試験については、この 2 点、お願いできればと思います。

続きまして、34 ページになります。2 行目からの試験で、マウスの併合試験です。こちらは、7 行目から 8 行目の記載になりますが、雌で体重増加抑制を伴わない摂餌量減少がございまして、こちらは先生方からとらなくてよいと御意見いただきましたので、削除

で修正をさせていただいております。御確認をお願いできればと思います。

長期の試験につきましては以上になります。お願いいたします。

○ 西川座長

ありがとうございます。

試験全体において、臓器重量の比重量と絶対重量が同じ方向に動いたものを毒性とするということで、どちらか一方、絶対重量あるいは比重量のみの変動は毒性ととらないという方針で修正がなされております。

ただ 1 点、29 ページのイヌの試験においては、当初の事務局案では削除となっている部分の中に、雄で肝の絶対及び比重量の増加という部分は、今申し上げたように、毒性と判断するということとなりますので、この部分を残して、雌雄で心比重量の増加があったという部分については削除するということとなります。その他の試験については同様の扱いということとなります。

それから 2 点目は、29 ページの (4) のラット 2 の試験で、当初の試験のタイトルが併合試験であったのですが、実際には血液の検査とか尿検査は実施されていないということなので、「発がん性試験」と試験の名称を変更するということです。ただし、発がん性試験としても、血液学的検査が実施されていない旨は追記するということです。この点についてはよろしいでしょうか、その扱いで。

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

私は、ラットの 2 年間慢性と発がん性試験というのは 30 ページの (5) にあるので、実施期間も古いので、参考資料という扱いもあるのかなと思ったのですがけれども、発がん性試験ということでくれるのでしたら、先ほど言われたように、血液検査を実施していないというような条件をつけて、(4) はとどめておいてもいいと思います。

○ 西川座長

特にこの試験で胆管の過形成という所見が得られていますので、そういう意味でも、できれば参考扱いにしないほうがよいというふうに思います。ありがとうございます。

それで、次が 30 ページからのラットの 2 年間の併合試験についてです。

1 つは、表 20 にあります胆管の過形成のところで、雌については 180 ppm、最高用量群のみの所見と当初の案では記載があるのですが、申請者の意見を踏まえすと、その 1 つ下の 30 ppm 以上に変更するという修正案が説明されました。この点についてはいかがでしょうか。山手先生もかかわっておられますので。

○ 山手専門委員

はい。これはたしか以前、申請者に回答を求めて、私も 2 度程度何かやりとりした内容だと思うのですがけれども、当初、申請者は、この胆管過形成は加齢性の変化ということで、毒性とはとっていないかったという記載だったと思うのですがけれども。その後、程度分けしたり、再度病変をきちっと見直して、33 ページの、先ほど事務局で言われた、真ん

中の②の下から 3 行目、4 行目のあたりから書いてありますように、この内容について、私は了解しましたという返事をした記憶があります。

そういう意味では、雌の場合はやはり、中間用量は影響があるというように私は理解しています。ですから、30 ppm 以上から胆管過形成があるという記載のほうがいいような気がしますけれども。

○ 西川座長

ありがとうございます。

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

私も山手先生の意見に賛成で、やはり 30 ppm からというふうにしたほうがいいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから、次の点が表 21 についてです。これは、長野先生からのコメントを受けて、表の修正があります。180 ppm の雌で有意な肝細胞腺腫の発生増加があるということで、この修正自体はいいのですが、検定法がわからないので、脚注に（検定法不明）と書いてありますけれども、長野先生、何か補足はありますか。

○ 長野副座長

報告書の中で、検定法の文章を読んだのですが、どうも検定のパックでやっているようです。傾向検定は Peto ということではっきり書いてあるのですが、2 群間の検定について具体的な名称が書いてありません。ただし、Fisher 検定しますと、60 分の 0 に対して 60 分の 6 ですから、5%有意になる数字なので、やはり有意ということだと思います。

○ 西川座長

これまでの評価書で、こういう記載をしたことはあるのですか。

○ 堀部課長補佐

検定法不明というところですよ。

○ 西川座長

そうです。

○ 堀部課長補佐

検定法を書かなかったケースというのはあると思うのですが、不明と書いたケースというのは、すみません、出てきません。

○ 西川座長

これは、例えば Fisher 検定だと非常に簡単な検定で、それで実際にやれば有意差はつくと思うのですよね。そのあたり、何か工夫はできないですかね。不明というのは何かちょっと違和感がありますけれども。

○ 堀部課長補佐

原則論として、事務局においても、専門委員の先生方においても、統計検定というのはやらない、統計検定をやらせるのは全部申請者側ということにしています。それは、私たちはこういう抜粋されたデータからしかデータを見られないのですけれども、申請者は報告書を持っているということが前提になるので、そのデータの確実性が異なるということから、専門調査会として統計検定をやるということはしていただいておりません。一つあり得るのは、申請者側に、これは何の検定ですかということをもう一度はつきりさせてくださいと問い合わせて、例えばパックであれば、パックの中でどんな検定手法というのは本来であればわかるはずなので、一度トライをしてみて、それでどうしてもわからない場合には、例えば、やり直しの検定というのがいいのかどうかという議論は残りますけれども、不明と書くか、やり直しをさせるか、どちらかというのは一つ手段としてはあると思います。

○ 西川座長

わかりました。最終的な結論には関係しないというところですが、念のために一度確認していただいて、本当にわからなければ、不明と書くしかないということにします。

○ 堀部課長補佐

わかりました、はい。

○ 西川座長

それから、あと 34 ページのマウスの試験で、摂餌量の減少について、雌では体重増加抑制を伴っていないので削除という事務局案ですが、これでよいか、御意見をいただきます。

長野先生、どうですか。34 ページの (6) のマウスの試験で、その 8 行目に、摂餌量の減少が認められたという部分を削除するという事務局案ですが、いかがでしょうか。

○ 長野副座長

削除でいいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは——はい、どうぞ。

○ 三森委員

ちょっと確認です。先ほどの肝細胞腫瘍の発生頻度のところですが、31 ページの表 21 です。分母のほうが 60 例となっていますが、これは中間殺処分も含めているので、本来であれば母数は 50 で評価しなくてははいけないと理解しているのですが、これについては何か議論されましたか。

○ 長野副座長

いいですか。

○ 西川座長

はい、どうぞ。

○ 長野副座長

これは 60 匹使ってまして、最終解剖の予定は 50 匹のはずなのです。ところが、52 週に 10 匹、途中解剖する予定で出発しているのですが、実際には 10 匹解剖していないのですね。それは、52 週までに死んだ動物を引き算しまして、52 週までの死亡例と合わせて 10 匹になるように 52 週で解剖しているのです。そうしますと、死亡・瀕死例の中の色分け、本来、発がん性群に入っているのか、途中の衛星群なのかを判断できないという数字でした。したがって、60 としか書きようがないのかなというふうに思っております。

確かに、先生がおっしゃるように、本来は途中解剖の匹数は切るべきです。

○ 三森委員

そうすると、中間殺のところはわからないということなのですね。それについて聞くことはできないのでしょうか。今のフィッシャーの直接確率計算法にもかかわってくるのだと思います。分母を 50 にするのか、60 分の 6 とするのか、それにもかかわるのではないかと思うのです。確認したほうがよいと思います。確認はできないですか、データから。

○ 西川座長

事務局、どうですか。確認できることでしょうか。

○ 堀部課長補佐

これ、もう一度戻して確認をするのであれば、報告書に戻れとは言えますけれども。というレベルなのですが。

○ 山手専門委員

ちょっといいでしょうか。

○ 西川座長

はい、どうぞ。

○ 山手専門委員

たしかこれ、僕、別の剤だったかもしれないのですけれども、以前、やはり中間と殺がはっきりしなくて、本来なら、その最終殺を母数として腫瘍の発生を記載すべきだというような議論をした記憶があって、そのときには、もうトータルの数であらわすしかないですねという形で、何かの剤で以前、議論した記憶があるのですけれども。そうすると、これ、農薬全体もたしかこういう記載になっているのじゃないかと思うのですけれども、そのほかの農薬の剤も。

いや、私も本当は中間殺を除いて評価するのがベストだと思うのですけれども、もし途中で死亡した場合は、途中で死亡した中に何例腫瘍があるのかとか、あるいは最終殺の中で何例あるのかという、本当はそれを全部分けないといけないと思うのですけれども、そこまで情報は手に入らないということで、母数を始めたときの数でぼんとあらわした記憶

があるのですけれども。ですから、これはその表現になっているのではないかと思いますけれども。参考までに。

○ 西川座長

ありがとうございます。

長野先生にもう一回確認したいのですけれども、52 週の時点での中間と殺はしていないということですか。

○ 長野副座長

いや、52 週で中間と殺しているのですが、当初は 10 匹を衛星群、つまり 52 週の解剖群、それから、50 匹を最終用にとっていたはずなのですね。ところが、その 52 週の解剖の匹数が 10 匹でなくて、それまでに死んだ、52 週までに 3 匹死んでいるとしたら、残りの 7 匹を 52 週で解剖するというので、各群ごとの解剖数が違ってきています。

普通、実験法として、最初からその実験の開始のときに、主群なのか、衛星群なのかというのを、動物番号で最初から指定してやるべきなのですが、ところが、そうした指定をしていないで、60 という固まりで実験を開始しているのですね。それで、52 週までに 10 匹を解剖するというような格好になっているので、この母数の混乱が起きているのです。

○ 堀部課長補佐

西川先生、すみません。私、別の剤と勘違いしていて、この手元に一応報告書がございますので、少し、どれぐらい追いかけるかということを確認させてください。報告書の中に記載がないことは、逆に言うと、もうこれ以上トレースのしようがないという形になってしまうので。すみません、少し後に回していただいて、この部分、ちょっと報告書の中身を確認させていただければと思います。

○ 西川座長

はい、ありがとうございます。じゃ、ちょっと事務局で確認していただくことにいたします。

次が生殖発生毒性試験です。説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

評価書で 34 ページになります。

申しわけございません、代田先生から御意見をいただいておりますが、この評価書、資料 2 に反映ができておりませんので、机上配布資料を配布させていただきまして、こちらのほうで御説明させていただきたいと思います。

まず、机上配布資料の 32 ページになりますが、1 つ目の (1) の試験ですが、こちらは嗜好性による摂餌量低下の影響を検討するために行われた試験ということで、その他試験に移動ということで御指示いただいております。

続きまして、32 ページの下のほうからの 2 世代繁殖試験になります。こちらは、すみません、ちょっとわかりにくくて申しわけないのですが、資料 2 のほうで川口先生から、

肝臓の暗色化というものはどんな病態なのかよくわかりませんという御意見と、脂肪量の減少について、測定していないのでということで、測定値が本当は必要ではないかというような御意見をいただいております。脂肪量の減少につきまして、代田先生から、腹腔内あるいは全身の蓄積脂肪の減少というふうに御修文いただきました。肝臓の暗色化につきましては、肉眼所見で、ちょっとこれ以上の情報はございませんが、どのようにしたらよろしいか、御指示いただければと思います。

続きまして、(3) 番の 2 世代繁殖試験、机上配布資料の 33 ページになります。こちらは代田先生から、34 ページになりますが、根拠となるデータがないということで、「検体への忌避」という部分、削除いただきました。

あと、表 23 の所見についてですけれども、こちらは修正はいただけていないですかね。

○ 代田専門委員

していません。

○ 横山評価専門官

すみませんでした。

続きまして、34 ページ、(4) になります。こちらは、御意見を次のページにいただいております。胎児の検査が実施されなかった試験ということで、事務局から扱いをお伺いしていたところですが、胎児に対する無毒性量が求められないことを明記した上で評価対象ということで、御意見いただいております。34 ページのほうに御修文をいただいているところでございます。

(5)、こちら、机上配布資料の 35 ページになります。こちらの体重増加抑制を伴わない摂餌量減少について、事務局からお伺いさせていただいております。

長野先生から、母動物の影響は 2 世代繁殖試験、12 の (3) 番の試験、こちらで評価しているのですが、この項では胎児への影響だけを評価すればよいという御意見をいただいております。

また、代田先生から御修文いただいております。こちらは、体重増加抑制というところ、妊娠期間中の体重増加抑制という記載いただいたのと、「30 ppm 以上投与群の摂餌量減少」は削除いただいております。あわせて、無毒性量が変更ということで御意見をいただいております。

続きまして、(6) のウサギの試験です。Dutchland NZW を使った試験が、(6) と (7) で実施されておまして、この Dutchland NZW、こちらを使った試験で水頭症が認められております。この点につきましては、追加資料要求事項で確認がなされているところでございます。

まず、この (7) の試験についてですけれども、すみません、机上配布資料の 36 ページの 24 行目から 25 行目にございますが、胎児の骨格検査を実施していないということで、この点に関しまして、38 ページになりますが、代田先生から、毒性情報としては重要で、骨格検査を行っていないことを明記することということで、御意見をいただいております。

おります。

ウサギの試験、何本もございまして、机上配布資料の 41 ページをお願いいたします。

ウサギの経口投与で実施された試験につきまして、投与用量と無毒性量の量と水頭症が出た用量を表でまとめさせていただきました。ウサギ①、ウサギ②という上から 2 つの試験が Dutchland NZW ウサギの試験です。Dutchland NZW ウサギの試験は、ほかにも⑦という経皮の試験がございまして、こちらは、ADI の設定根拠として考慮されるものではございませんので、この表には入れてございません。

41 ページのこの表で、投与群と無毒性量が設定できた用量につきましてはカラムに○印をつけさせていただいております。無毒性量が設定されていない試験には△がついております。0.75 で無毒性量が設定できていない試験があるのですが、一方で、それぞれ同じ系統を使ったウサギで試験を実施して、それよりも上の用量で無毒性量が設定されている試験もありまして、これら両方の用量の関係、刻みがちょっと違うこともありまして、無毒性量を設定できるのかどうか、もしくは、事務局案では 0.5 を無毒性量とするというふうに案を作成させていただいておりますが、この考え方につきまして御審議をお願いできればと思います。

すみません、ちょっとばたついてしまいましたが、生殖発生毒性につきましては、御説明は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

まず、34 ページの (1) の 1 世代繁殖試験についてで、代田先生からは、単一用量の嗜好性による摂餌量低下の影響を検討するための試験であって、無毒性量の設定には適さないのでと、この部分ではなくて、その他の試験に移動したということです。代田先生、補足をお願いします。

○ 代田専門委員

ちょっと見ながら思い出して、私も書いたことを。抄録を読みますと、189 ページのところに用量設定という項目がございまして、そちらに **Pair Feeding** の群を設定したという記載がございました。もう既に審議が終わっている試験だったのですけれども、やはり単一の用量であるということと、実験の目的が嗜好性の影響を見ようとしているものであるということもありましたので、これは、評価というよりは、その他の試験として位置づけるほうがよろしいのではないかと考えて、こちらのところからは削除するという案を提示させていただきました。

○ 西川座長

こういうような試験の場合は参考データにするという手もあると思うのですが、どちらがよろしいですか。

○ 代田専門委員

参考データでもよろしいのではないかと思います。今まで、どうでしょう。プロトコ

ールそのものはガイドラインのプロトコールにのっとり行われていますので、参考資料でもよろしいかと思ひます。ただ、用量の設定が一用量であるということで、こちらのほうでもいいのかなとは思ひましたが、確かに参考資料でもよろしいかと思ひます。

○ 西川座長

それでは、余り移動するのは面倒という点もありますので、参考データとしたいのですが、よろしいですか。

○ 代田専門委員

結構です。

○ 堀部課長補佐

先生、その際の理由は、用量設定が一用量であって、一用量であることのほうがポイントでいいですか、嗜好性を見るという試験よりも。

○ 代田専門委員

そう思ひます、はい。一用量であるというところが。

○ 堀部課長補佐

用量設定が一用量であったことから参考資料としたということで、脚注に一応、参考資料とした理由を書きますので、その理由で記載させていただきます。

○ 西川座長

それから、35 ページの (2) の 2 世代繁殖試験について。これは川口先生から、肝臓の暗色化とか腹腔の脂肪量減少についてのコメントがあつて、これは削除してもいいのではないかという御意見ですが、肝臓の暗色化については削除してもよいと思ひますが、腹腔の脂肪量減少については、代田先生の修正案のように……。

○ 堀部課長補佐

「腹腔内あるいは全身の蓄積脂肪の減少」ですか。

○ 西川座長

ですね。というような言い回しに修正したいと思ひますが、よろしいですか。

それでは、そのようにしたいと思ひます。

それから、37 ページの (4) の発生毒性試験について、胎児の検査は実施されなかったということから、参考データにするかどうか問題になるわけですが、代田先生の御意見では、「胎児に対する無毒性量は求められないことを明記する必要がありますが、評価対象とすることは可能です。」という御意見をいただいております。それでよろしいでしょうか。

長野先生、御意見をお願いします。

○ 長野副座長

代田先生がおっしゃるとおりでよろしいかと思ひますが。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから、38 ページの (5) 発生毒性試験 (ラット) 2 の試験ですが、ここで代田先生から修正が入っております。事務局から説明がありましたように、9 行目からの部分ですけれども、100 ppm 投与群で妊娠期間中の体重増加が抑制されたという言い回しを、摂餌量減少が認められたということに置きかえるという御意見が出ております。よろしいですね。

それから 39 ページの (7) に移ります。これはウサギの発生毒性試験ですが、胎児の骨格検査が実施されていないということについて、代田先生からコメントが出ておりました。「胎児の無毒性量を推定するためには不十分な資料ですが、毒性情報として重要です。骨格検査を行っていないことを明記して記載することでよいと考えます。」と。なお、胎児骨格に対する影響は 1 の試験で評価可能と考えますということで、これは、胎児の骨格検査は実施しておりませんが、一応重要な情報であるということから、このままの記載としたいということです。よろしいでしょうか。

山手先生、御意見をお願いします。

○ 山手専門委員

そうですね、胎児の骨格検査をしていないということですから、代田先生の御意見で、これ、参考資料にするということですか。

○ 代田専門委員

よろしいでしょうか。1 つ、私のコメントのところの後ろのところの、骨格の影響は 1 の試験でというのは、私、勘違いして、ラットのところの骨格がなかった話についてつけたのを、ここに書き込んでしまったようです。後ろの、この「なお」のところは消していただくようお願いいたします。

それから、生殖発生毒性試験、胎児への評価というのが大変重要な試験ではありますがけれども、母動物に対する毒性、妊娠動物に対する毒性を見ることができるのもこの試験、生殖発生毒性試験の一つなので、そういう意味では利用できるかなというふうに考えて、このように書きました。先ほどのラットの試験もそういう趣旨でございます。

○ 西川座長

特に参考データにする必要はないというお考えでしょうか。

○ 代田専門委員

参考データにせずとも、外表観察もしておりますし、骨格はやっていないということで評価をしてもよろしいのじゃないかと思えます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

ということですので、山手先生、よろしいですか。

○ 山手専門委員

ええ、代田先生の御意見でいいと思えますけれども。

○ 西川座長

次が、Dutchland NZW ウサギで認められた水頭症についてのことですが、この系統のウサギでよく見られる病変であるということが、机上配布資料の 41 ページの 18 行目からの【事務局より】という表でよくわかります。この上から 2 つの試験と、それからもう一つ、表にはないですが、経皮で投与した同系統のウサギにも水頭症が見られるということで、その系統による病変の偏りというようなことがうかがえますので、これについては、また食品健康影響評価でまとめたいと思いますので。

問題は、この評価書たたき台の 43 ページの 34 行目からの事務局案についてで、幾つか実施されたウサギの発生毒性試験を総合的に評価すると、無毒性量が母動物及び胎児ともに 0.5 mg/kg 体重になると、そういう提案がなされております。

これについては、代田先生から特には御意見をいただいているのですが、これではよろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

考え方はこれではよろしいと思います。骨格のところがない試験のところだけ、確認をちょっとさせていただいて。

○ 西川座長

それでは、御確認していただいている間に、ちょっと先に進めさせていただきます。

○ 代田専門委員

はい、お願いいたします。

○ 西川座長

あと幾つかの細かい修正が事務局から出ておりますけれども、生殖発生毒性全般を通じて、何か御意見ございましたらお願いいたします。

ないようですので、それでは、次に進みたいと思います。遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

資料 2 のほうにお戻りいただきまして、45 ページから遺伝毒性試験になります。

原体を用いた試験が実施されておまして、結果は 46 ページの表 27 にまとめられております。こちら、森田先生から、結果の部分の疑陽性、こちらの用語の使い方、御修正をいただいております。こちら、遺伝子突然変異の疑陽性が出ている以外の試験で——すみません、この試験で疑陽性、あと、その下の、やはりチャイニーズハムスターの卵巣由来細胞の試験、こちらでも疑陽性。47 ページになりますが、疑陽性の結果が出ておりますが、そのほかの試験と、*in vivo* で実施した小核試験で陰性という結果が出ております。

あと、脚注の記載につきましても、森田先生から御修正いただいております。

表中の単位につきましても間違いがございましたので、修正させていただきます。御確認をお願いできればと思います。

御説明は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、森田先生、補足、お願いいたします。

○ 森田専門委員

そんなに大きな問題となるようなことではないのですけれども、1 つ、「ぎようせい」という漢字の表記で、「疑」という字と、いわゆる擬態というような表現に使う「擬」と、2 つ使われているのですけれども、一般的に、ここの翻訳は **Equivocal** という、いわゆるあいまいな結果が出たときに疑陽性という言葉を使う場合の「疑」という漢字だと思いますので。どちらかというとも確かな陰性でも陽性でもない、ただ、明確な陰性ではないということから、もしかしたら陽性かもしれない、その疑いがあるというような意味合いから、「疑」という漢字を使うほうが一般的じゃないかというふうに考えて、「疑」というほうの漢字を当てることを提案させていただきました。

あと、もう一つ、「ぎようせい」という言葉には、偽りの陽性、**False Positive** というようなこともあるのですけれども、これは例えば、沈殿による影響が大いに考えられるときだとか、あるいは、細胞毒性が非常に強いときに出てくる陽性とか、そういうような場合には、この **False Positive**、最近では **Misleading Positive** とかというふうな言い方がよくされるのですけれども、そういうものに「偽」という漢字を使うことが多いかと思います。

あと、脚注に移りますけれども、「どちらも用量依存性なし」というふうに当初書かれてあったのですけれども、1 つの試験では最高用量だけ陽性というようなケースでした。このような場合、恐らく傾向性検定をしますと陽性ということに、陽性というよりも有意差ありというふうになるかと思しますので、「どちらも」ではなくて、片側だけという形にさせていただきました。

あと、ここでの陽性ありという、有意差、代謝活性化云々で陽性というふうに書きますと、本来の最終的な結果のコールで、陽性、陰性という言葉と非常に混乱する可能性がありますので、ここの脚注では一応、有意差がある、ないという形に変えることを提案させていただきました。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございました。結論的には、生体において問題となる遺伝毒性はないということによろしいですね。

○ 森田専門委員

はい、その部分は、結論は変わりません。

○ 西川座長

それでは、その他の試験については既に——審議済みばかり、じゃないか。(2)についてはまだなのですね。

○ 堀部課長補佐

いや、終わっています。

○ 西川座長

審議済みというのが抜けているだけですか。

○ 堀部課長補佐

14 番全体が審議済みなので。

○ 西川座長

すみません、わかりました。

そうしますと、まず 1 番、代謝物 D についての 90 日間試験が実施されておりまして、投与量が少し少ないという点がありますけれども、無毒性量が出ておりまして、親化合物に対して、より強い毒性はないというふうに判断されます。

それから、胆管過形成の発生機序についての検討試験をやっておりますが、これもちょっと、投与期間が最長 28 日ということで、メカニズムに迫るような結果は得られなかったということでもあります。よろしいですね。

そうしますと、次に、食品健康影響について説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、さっきの胆管、肝細胞癌のところなのですが、報告書を当たりましたが、これ以上、60 を、数字を分割することは不可能です。長野先生御指摘のとおりで、60 しか数字がまとめられていないので、これ以上数字は分けられなくて、例えば衛星群がどれだけだったとか、そういうことに関する詳細なデータは報告書にもありませんので、申請者に問うても、これは恐らく出てきません。

それから、先ほどの統計検定手法についても、長野先生御指摘のとおり、パックでやっていて、それぞれにどんな手法が入っているのか、何のテストをやっていたかということは報告書に出てこないのです、恐らくこちらも、すみませんが、申請者にフィードバックをしてもわからないと思います。例えば、その統計パックのパッケージ名を書くとか、そういう代替法はあり得ると思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

ということで、こういう場合はやむを得ず、その母数を 60 としてきたという経緯もありますので、一応そういう同じような扱いにしたいと思います。50 にすれば、ひょっとして肝細胞腺腫の発生増加が消える可能性はありますけれども、現段階で肝細胞の腫瘍が有意に増加していると、そういう状況がありますので、一応そういうような形でまとめたと思いますけれども、三森先生、よろしいですか。

○ 三森委員

データに届かないのですね。仕方がないですね。

○ 西川座長

ということで、食品健康影響について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

49 ページ、お願いいたします。

まず、ラットを用いた動物体内運命試験の結果、体内吸収率は 4.4 から 15.6%と算出されております。大部分が速やかに糞中に排泄されて、糞中放射能の主要成分はシヘキサチン、代謝物は D 及び F が検出されております。

植物体内運命試験の結果は、主要成分としてシヘキサチン、無機スズ、代謝物としては D、E が検出されております。

シヘキサチン投与による毒性のほうの影響としまして、主に体重増加抑制、肝臓の胆管過形成などが認められております。

神経毒性、繁殖能に対する影響、生体において問題となる遺伝毒性は認められておりません。

與語先生の御指摘の代謝物 D につきましては、本文中に「%TRR」を記載しております。

引き続き、19 行目になります。ラットの併合試験で、雌で肝細胞腺腫がわずかに増加しておりますが、有意差の認められた群は雌の最高用量群のみで、雄では認められず、また、遺伝毒性試験では生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったことから、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、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。

ここからは一応読み上げさせていただきます。

ウサギを用いた発生毒性試験において、Dutchland NZW ウサギを用いた経口投与の 2 試験では、母動物に体重減少及び流産等の強い毒性が認められた高用量投与群の胎児で、水頭症の発生頻度が増加した。しかし、他の系統のウサギを用いた試験では、同用量でも母体毒性は低く、検体投与によると考えられる水頭症の増加は認められなかった。したがって、2 試験における水頭症の増加は、母体毒性による二次的なものである可能性が考えられたというまとめです。

各試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をシヘキサチンと設定というふうに記載させていただいております。

また、50 ページになりますけれども、各試験で得られた無毒性量。こちらは、先ほどの催奇のウサギのほうで、0.75 にするか、0.5 にするか。0.75 から安全係数をたくさん掛けるかというのによって、少し数字の大きさの順番が変わるかと思いますが、仮に事務局案の 0.5 で御判断いただくとしますと、一番小さい値がラットの併合試験の 0.34 というので、この案は記載させていただいております。

あと、與語先生から、これは前回の御審議のときから御意見をいただいております、無機スズですとかジシクロヘキシル体についての考慮ということではいただいているものがございます。

御説明は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、49 ページの 23 行目から 29 行目までのウサギの発生毒性試験についての記載ぶりについて、御意見をいただきたいと思います。

回答を踏まえて事務局が案をつくってくれましたが、代田先生、これでよろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

はい。先ほどの骨格のところも含めてお話をさせていただきますと、1 つの試験で骨格の検査が行われていなくて、胎児の無毒性量が、先ほど 41 ページの事務局がおつくりになられた表のところのウサギ②というところなのですが、この②の試験と①の試験は同じ系統のウサギが使われておりまして、①の試験で骨格検査も行われていますので、胎児の骨格に対する評価は①の試験で担保されているというふうに理解されますので、こちらの事務局案で私はよろし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。

今の点について、ほかに御意見ございますでしょうか。山手先生。

○ 山手専門委員

この Dutchland NZW ウサギの水頭症の件に関して、私も申請者のほうにコメントを求めた経緯があります。その理由としては、この系統では奇形が出るということで、水頭症がどうのこうのという議論をされているのですが、39 ページの 23 行にありますように、脳髄膜瘤とか髄膜瘤、脳室拡張、これらはすべて水頭症と関連する奇形なので、中枢神経全体の奇形を含めて、もう一度再検討するよということをも求めた記憶はあります。その回答は 40 ページに書いてありますけれども、母体の影響によるものだとということで、同じ用量で、ほかの系統のウサギでは出ないという記載があります。

ただ、その当時、そのときの議論では、かなりこの検体はひよっとすると奇形を誘発するのじゃないかという疑いがあったのですが、事務局が提案されていますように、食品健康影響評価、それはその回答を踏まえた記載なのですが、一応この内容を了承するということで私もいいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

あとは、41 ページの、その表に関してですが、ウサギの発生毒性試験を総合して評価すると、無毒性量が 0.5 でよいかという点についてですが、代田先生、いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

私は 0.5 でよいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしますと、ラットで一番低い NOAEL が 0.34 となります

ので、これを ADI 設定のための NOAEL としたいと思います。

そのほかに、與語先生から幾つかコメントがありますけれども、何か補足がありますでしょうか。

○ 與語専門委員

特にございません。ポイントとしては、TRR が 10% を超えるかどうかということですが、これに関しては 50 ページの最後のほうの括弧の中に書いてあるとおりのことで、動物でも代謝が認められるものなので、そういう意味では、特に暴露評価対象物質にはなくていいというふうに判断しています。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、ほかに御意見ございますでしょうか。どうぞ。

○ 根本専門委員

この農薬の前の会議のときにちょっと言っていたのですけれども、スズの 119 というのは安定同位体ということなのですね。それで、これが果たしてどういったものか。現在も放射性同位体というのは、スズでは 28 種類あるというので、非常に多くあるのですね。それで、この 119 の安定同位体を使って放射能をはかったという、どうもこの影響評価というところで、これで放射能がどうだという云々をすると、どうもちょっとひっかかるので、この前の会議のときに調べたところ、最初のほうの代謝のところ、どうももとは追えないですよね。これ、 γ 線ではかっているのですよね。だから、多分 119 の活性化だというような、そういうものらしいのですけれども、ないかというのは、本当にないかというのはわからない。だから、影響評価でここまで残留放射能とかそういうふうを書くのであれば、やはり脚注で、前のほうで、それを追えないから Sn の 119 にしておくというふうに書いておいたらどうでしょうかということですが。

○ 西川座長

ありがとうございます。

與語先生、いかがですか。

○ 與語専門委員

放射性のこと、ちょっと考えていなかったもので、今、根本先生がおっしゃったことが事実であれば、そのように記載したほうがいいと思いますが。

○ 堀部課長補佐

すみません、私の手元にある前回の評価書のメモを見ていたのですけれども、根本先生がおっしゃるような御指摘をいただいた上で、最後に根本先生は最後の御意見として、1970 年当時だったので、放射性スズに関しての知識が今とは全く格段に違ったということがわかると。恐らくだけれども、幾つかの同位体の混合物が使われていたと考えてもよいのではないかということから、評価書にどう書くかということですが、ここでは、米国の評価書には 119 のスズというふうに書いてあるのだけれども、それでは正しくな

いのでということで、根本先生、最後の御提案は、「放射性スズ」というふうに書いてはどうかというふうな御提案をいただいている、そのときにそれを採用というふうには私の前任はメモに書いているのですね。

なので、そのようなことを少し、根本先生に相談に乗っていただいて、脚注に何か追記をするような形で、前回いただいた御意見をまとめさせていただければと思います。冒頭でいいですか、先生。代謝のところの冒頭のところ、119 スズというところに脚注をつけるような形、あるいは「放射性スズ」というふうに記載をするとか、何かちょっと工夫をさせていただいて。御相談させてください。すみませんでした。

○ 西川座長

ありがとうございます。では、事務局と根本先生で文章を検討していただきたいと思います。

ほかにはよろしいですね。

そうしますと、本日の審議を踏まえ、シヘキサチンの一日摂取許容量、ADI につきましては、ラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合毒性試験における無毒性量である 0.34 mg/kg 体重／日を安全係数として、100 で除して 0.0034 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としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。ADI は決定しましたが。

○ 堀部課長補佐

御審議、決定を踏まえまして、根本先生とも御相談をするような箇所がございます。それから、胆管過形成のところについても、否定をする理由のところを少し整理しなければならないところがございますので、後ほど先生方に御相談を差し上げて、最終版にして幹事会に持ち込むというような手はずをとりたいと思います。その確認はメールでやらせていただければよろしいですか。

○ 西川座長

はい、結構だと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それでは、そのようにさせていただきます。本剤については以上です。

○ 西川座長

それでは、今後の進め方については、今、事務局から説明のあったとおりであります。以上ですね。それでは、そのようお願いいたします。

ちょっと時間が残り少なくなったので、次にいきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

すみません、審議なのですけれども、実は代田先生、今日 4 時までで御退席されると伺っております。この剤の発生毒性試験の内容が全部吸入ということで、吸入でよいかという点については、どうしても ADI を決める前に代田先生の御判断をいただいております。

動物代謝のところでは肺からの吸収に関する資料がございますので、まずここを御覧いただいた上で、生殖のところを。代田先生に、評価可能かどうかという御判断、それから生殖に関する全体を御覧いただければと思いますので、できれば動物代謝だけやって、生殖発生毒性にいかせていただければと思いますが、いかがでしょうか。

○ 西川座長

はい、それで結構だと思います。

○ 堀部課長補佐

よろしく申し上げます。

○ 西川座長

それでは、事務局から説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

それでは、資料 3 をお願いいたします。

動物体内運命試験は 11 ページからになります。

まず 11 ページ、根本先生から参照文献についての御指摘がありまして、抄録の評価を行う剤ですので、この抄録の参照番号をすべてに記載ということになってしまっておりますが、すみません、御確認をお願いできればと思います。

14 ページの表について、数字ですね、こちらは御修正をいただいております。

あと、16 ページからの試験につきましては、少しいっていただいて、18 ページの抄録修正要求事項の中にございまして、こちらの試験の条件などがよくわからなかったということで、抄録の修正が出てまいりまして、それに合わせて全体的に、評価書の 16 ページ、17 ページの記載を修正させていただいたものです。またさらに根本先生から御修正もいただいております。

18 ページの表 9 ですけれども、こちらも根本先生に御修正いただいております、表の抄録の記載なのですけれども、「検出限界値の 1/2」というような表記があって、ちょっとわからないということでコメントをいただいているところでございます。

あと、18 ページの抄録修正要求事項に戻りますけれども、①、こちらは呼気中の CO₂ の生成量について、評価書に CO₂ の量ということで記載させていただいているのですけれども、元資料が抄録に収載されておりましたので、提出され、抄録のほうに記載されておりました。数字のほうは評価書の数字から変更がございませんので、そのままとなっております。

続きまして、19 ページ、2 行目からの (4) の試験ですね。こちらが吸入暴露の際の吸収率を求めた試験です。ラットを使って試験が実施されておまして、結果といたしましては、上部気道で 16% から 11%、下部気道で 50 から 48% の吸収が認められておまして、ラットの場合ですが、吸入暴露された 1,3-ジクロロプロペンですが、約 50% が主に肺から吸収されるというふうに考えられるというものでございます。

動物については以上になります。

○ 西川座長

それでは、根本先生、何か追加ございましたら、お願いします。

○ 根本専門委員

17 ページのこの修正を新たに加えたというところは、この農薬からエポキシ化体ができるといふ、これが実験で示されているわけですがけれども、原文だと、もう既にその経路は報告されているというようになっているので、ちょっとそこらへんを変えてみたというところですね。

それから、18 ページの表 9 ですがけれども、この検出限界、0.29 $\mu\text{g}/\text{g}$ ということだそうでありまして、そういうことであると、この表の中の数字を、0.29、これは削ったほうがいいんじゃないかということですね。もう一つ、DCPO の E-体のほうも、これ、0.29 という値を削ってくださいということですね。

それから、抄録に書かれている検出限界を「検出限界値の 1/2」というのは、どう考えてもわからないものですから、抄録に書かれていますので、それはこの評価書には反映されないでいいのですけれども、わからなかったということですね。

以上ですね。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そうすると、後から、生殖発生毒性試験が吸入暴露によってのみで実施されている点について、それでよいかどうかについては、何か御意見ございますでしょうか。

○ 長野副座長

今回の試験ですと、肺からの吸収が 50% ぐらいあって、それから、上部気道で十数% ということなので、今回いろいろな摂取量の推定値を計算されていますけれども、それに従って比較すれば、全身影響についてはある程度比較ができるのではないかと思います。

○ 根本専門委員

よろしいですか。

○ 西川座長

はい、どうぞ。

○ 根本専門委員

私のコメントは 56 ページの上のほうに書いてありますけれども、非常に代謝が早いのではないかとということで、吸収でも解毒能力が高いということが想像されるということで、エビデンスとしては持っていないのですけれども、想像されるということでもあります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

よろしいですか。玉井先生、どうぞ。

○ 玉井専門委員

やっぱり吸収率が、ちょっとこの毒性試験のときの吸入試験ってどうやってやっている

のですか。ここでいう動態試験のところの上部、下部というのを分けてやっているということですか。

○ 西川座長

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

抄録のほうを見ますと、どうも小さな頭部暴露のチャンバーをつくっておいて、例えば上部気道ですと、上部気道から空気が入って、途中で空気が抜けるようにしておく。そうしておいて、入った空気と出る空気との濃度の差がありますね、それを吸収率としてあらわしているようです。

○ 玉井専門委員

それは上気道という意味ですかね。

○ 長野副座長

喉頭から上の部分だけを通過すれば上気道です。あと、喉頭から下の部分だけをカニューレーションして差をとれば下部気道ということで、分けるということにしてありました。

○ 玉井専門委員

わかりました。いずれにしても、多分吸収量としては 50% いているということで、かなり吸収されているので、動的にはいいのかなという気はしますよね。

あともう 1 点、気になるとすれば、ちょっと今、根本先生が言われた代謝物が多いということになると、経口投与したときと、いわゆる吸入のときでは代謝物の出方はちょっと違ってくるので、経口投与なら多分通常代謝物は大きくなるので、その代謝物に影響ない限り、それで問題ないでしょうと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

あと、根本先生から 18 ページに、「検出限界値の 1/2」としているが意味が不明と。これについては、もういたし方がないという取り扱いでよろしいですか。

○ 根本専門委員

別に問い合わせることはないと思います。

○ 西川座長

わかりました。じゃ、そのようにしたいと思います。

それでは、続いて、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

評価書の 43 ページをお願いいたします。こちらの内容につきましては既に御審議はいただいておりますが、1 世代繁殖試験、2 世代繁殖試験というふうには実施されております。それぞれ無毒性量のほうは設定されておりますが、いずれもやはり吸入暴露——すみません、1 世代のほうは強制経口で実施されているのですが、2 世代の繁殖試験のほうは吸入暴露で実施がされております。

44 ページからラットの試験ですけれども、発生毒性試験が実施されておりまして、吸入で実施です。こちら、催奇形性のほうは認められなかったということになっております。

ウサギにつきましても、吸入で催奇形性は認められなかったという結果でございます。

それぞれの試験で、吸入の試験につきまして、経口投与換算値というのを併記させていただいております。こちらは、ラットとウサギ、それぞれで計算方法、基づく計算式が異なりまして、ラットですと、31 ページの脚注に計算方法です。計算式と数字、係数のほうをお示しさせていただいております。それと、ウサギのほうはまた係数が変わりがちで、45 ページの脚注に、その計算方法をお示しさせていただきまして、それに基づく数値を経口投与換算値というふうに表記させていただいております。

あと、前回の御審議のときに議論いただきました、NOAEL の数字と比べて大きいと判断できるかどうかということについてなのですが、評価書案の 58 ページ以降の御確認いただけますでしょうか。御覧いただきまして、これから一般毒性のほうを御確認いただかないといけないのですけれども、一番小さい NOAEL の数字が 59 ページの 2 年間の併合試験の 2 という数字になっております。

今御確認いただきました、吸入で実施された、まずラットの試験、繁殖と発生毒性ですが、60 ページでございます。こちらの無毒性量の数字は、経口投与に換算した数字を記載しておりまして、ラットですと、先ほどの動態のところを御確認いただきましたとおり、50%は吸収されているのではないかという知見がございますので、さらにこれに 0.5 を掛けていただいた値が実際に吸収された値と仮に見積もったとすると、2 より大きな数字がとれているのではないかというふうに考えました。

一方、ウサギのほうになりますと、61 ページになります。これは経口投与の換算の数字、12.3 と 73.5 になります。先ほどの動態のほうで出てきた 50%という数字はラットの数字ですので、そのままはちょっと使えないかとは思いますが、おおむね、仮に半分ぐらいということになると、6 と 36 ぐらいという数字、目安となるかもしれませんが — という数字が得られているというような内容になります。

それと、この摂取量に関連いたしまして、54 ページ、食品健康影響評価のほうの記載になりますが、25 行目から 29 行目、代田先生に御修文いただいておりますが、繁殖能に対する影響と催奇形性については認められていないということ。「なお」以下になりますが、「生殖発生毒性試験については、経口投与による試験が実施されていないが、ラットを用いた吸入暴露による体内運命試験から導かれた肺からの吸収率に基づいて推定した結果、吸入暴露で実施された生殖発生毒性試験の推定検体摂取量は、長期毒性試験の検体摂取量を下回らないと判断された。」というふうに御追記いただいているところです。

生殖発生毒性に関連する部分について、御説明は以上になります。

○ 西川座長

特に細かい修正はないのですが、発生毒性試験が吸入暴露でしか実施されていないということについて議論があるわけです。

代田先生のほうからは、肺からの吸収を考慮した場合に評価可能であるという御意見が出ております。代田先生、何か。

○ 代田専門委員

すみません、その評価可能のところなのですけれども、たしか最初るときも議論があったのは、吸入毒性だけだと、先ほどの御説明がありましたように、代謝産物の評価というのが少し吸入とは、経口とは異なるのではないかというような議論がたしかあったように思うのですが、その辺のところ。量的な問題としては、私は、この健康影響評価に書かれている内容でよろしいと思いますが、問題は、代謝産物が経口の場合、よく代謝されるということは、それだけ代謝産物が生成されるということなので、その問題。それも早くクリアされるのかどうかとか、その辺のところやや懸念はされる部分が残っております。

○ 西川座長

先ほども指摘していただいたように、吸入暴露と経口摂取では代謝物が違うのではないかという、そういう懸念があります。代田先生の御意見は、それでも、評価は一応可能であろうということでしょうか。

○ 代田専門委員

量的な面で、吸収というところからでいけば、このお考えで十分に長期毒性がそれを下回っているということで、よろしいのじゃないかと思うのですが、代謝物というところでは、ちょっと何か資料があればよいなと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

長野先生、何か御意見ございますか。

○ 長野副座長

心配があるとしたら、経口投与ですと最初に肝臓を通過するというので、いわゆるファーストパス効果という、それがあがるかどうかということなのですが、それはデータとしてあるでしょうか。

○ 西川座長

事務局、確認できますか。あるいは玉井先生、根本先生、何か。

○ 根本専門委員

経口投与の場合は、血液中でエポキシ体というのはほとんど検出されないという、そういうデータは出されていますね。それから、血液とエポキシ体とをインキュベートして、それは17ページの29行目にありますけれども、非常に早く、血液とDCPOというもので半減期が1.04から2.42分ということで、血液中の、これは何らかの酵素によるというふうにディスカッションしていますけれども、グルタチオンと結合するというようなことが考えられますね。非常に早いと思います。

○ 西川座長

というデータはあるそうですが、長野先生、どうですか。

○ 長野副座長

すなわち、それは全身に入る前の肝臓での代謝が大きく絡むのでしょうか、それとも…
…。

○ 根本専門委員

多分、肝臓でエポキシ化が起こったら、直ちにそのまま解毒されてしまって、血中では検出されない。*in vivo*では検出されないと思うのですけれども。

○ 長野副座長

ということは、逆に肺から入ったほうが全身影響は強くなる可能性があるということなのではないでしょうか。肝臓は別にしてですね。

○ 根本専門委員

確かに可能性としては、この農薬が DCPO に変わるという、それが肺では起こりにくいというか、肝臓と比べたら、より起こりにくいということも考えられますけれども、肺特有のそういう酵素も、P450 もありますので、ちょっとそれは、どうだというのは断定できませんけれども、できた DCPO は直ちに解毒されてしまうのではないかと。経口投与した場合は、確実にもう血中には検出限界以下になってしまうという、そういうデータは出ているということですね。

○ 西川座長

急に振って申しわけありませんが、山添先生、何か御意見ありませんか。

○ 山添委員

今、根本先生が御説明くださったことが多分メインだと思うのです。根本先生が心配していらっしゃるエポキサイドについては、多分、消化管で吸収されて、門脈を通過して肝臓を通過する際に若干できる可能性はあるかもしれないけれども、実測のデータからは、血中から検出されていない。ということは、ほとんどこの 100 mg/kg 以下のところでは実際には末梢臓器には分布はしていない。ということは、多分、血中を介して運ばれることはまずほとんどないのじゃないかと。恐らく、グルタチオンと非酵素的に直接もう抱合体をつくってしまうということがあって、似たような誘導体とは若干そういう挙動が違うということがあるのじゃないかと。そこのところが多分、この物質で結局、ほかの実験でも結果、毒性が出てこないというところになっているのじゃないかなと思うのですけれども。

○ 西川座長

ありがとうございます。

吸入したとしても、基本的には吸収されたら血中へ行くのですけれども、18 ページの表 10、さっき、*in vitro* 試験でやると血液中でも非常にこの DCPO は半減期が短いので、だから多分、吸収されたとしても、経口投与と同じように、DCPO はほとんど、これは何か存在しないような気がするのですけど。だから、基本的には余り動態は変わらないのじゃないかという気はしますけれども。

○ 森田専門委員

ついでに言うならば、結局、肺から入ってきた場合というのは問題で、比較で、消化管のところの過程で何らか暴露されていないわけですよ。気道のほうからそのまま入って、上部だけで。だから、下部、胃とか、それを通過して酸とかの処理とかそういうもので何かの変化が起きて、そのものが吸収された場合に、違ったものになって吸収される可能性があるけれども、この物性から考えた場合には、そういうことは現在余り考えなくてもいいのではないかと。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしますと、結論として、吸入暴露でも評価可能であるという御意見を皆さんお持ちというふうに理解しております。そういうところで、生殖発生毒性試験については、吸入暴露の試験しかありませんが、十分評価可能であるという判断のもとに評価をしていきたいと思えます。よろしいですか。

○ 代田専門委員

今の代謝のお話を伺いまして、吸収という観点から考えて評価することによろし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した。

それでは、順番を少しまた元に戻して、審議を進めたいと思えます。次が植物体内運命試験でしょうか。

○ 横山評価専門官

20 ページをお願いいたします。

與語先生から御修正いただいておりますが、こちらは 22 ページ、ちょっと飛んでいただきまして、抄録の修正要求事項 2 ということで出てきておりまして、回答の記載ぶりから、337 L/ha というのを製剤量ということで確認いただきまして、その上で処理量、こちらを御修正いただきました。

記載整備をいただいておりますのと、もう一回 22 ページに戻りますが、2 つ目の箱で、抄録修正要求事項 3 というので、「正常成分」という表現が「生体成分」というふうに抄録の修正がなされたというもので、これが要求事項 3 になりました。こちらに関連して、評価書の修正はございませんでした。

続きまして、23 ページ以降の環境の試験につきまして、24 ページの加水分解試験につきまして、抄録修正要求事項 4 になります。こちら、処理量ですとかインキュベーションの時間の確認がされました。評価書案のほうは特段に修正のほうはいたしておりません。

これ以降につきましては特段の修正ございませんで、以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

若干の修正はありますけれども、與語先生、何か補足ございましたら、お願いします。

○ 與語専門委員

事務局の修正された申請者の回答、それで結構だと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、次を説明していただけますか。

○ 横山評価専門官

毒性が 26 ページからになります。

まず、28 ページの 8 ポツの急性毒性につきまして、表 18 を若干記載整備させていただいたのと、吸入試験の LC₅₀ の単位、28 ページの一番下の行になりますが、「mg/L」ではなくて「ppm」というふうに長野先生から御修正いただきました。29 ページの雌雄の 750 mg/kg 体重以上で死亡例という、ここも「ppm」に修正させていただきたいと思えます。

亜急性まで御説明してよろしいですか。

○ 西川座長

はい、そうしてください。

○ 横山評価専門官

亜急性につきまして、すみません、最近の評価の横並びの観点もございまして、臓器重量につきまして、比重量もしくは絶対重量のみの増加のものについてマークをつけさせていただいております。こちらについて、削除してしまってよいものかどうか、御確認をいただければと思います。

まずは、(4) のラットの 90 日の試験ですけれども、こちら、まずマークの部分、とらなくてよいのではないかという御意見いただいております。また、この試験自体、1973 年の古い試験ということで、参考資料、もしくは採用しないとするところもあるかと思えますというふうに山手先生から御意見をいただいているところでございます。扱いについて、御確認をお願いできればと思います。

続きまして、32 ページの試験になります。こちらは 5 週間の亜急性吸入毒性試験になります。こちらにもマーカーを付した臓器重量につきまして、削除でよろしいという御意見をいただいて——すみません、川口先生からは、肺は残してという御意見を、表 21 のほうの修正案をいただいております。こちらの整理につきまして、どれを残せばよろしいかの御確認をお願いできればと思います。

続きまして、33 ページになります。こちら、中ほどになりますが、吸入毒性試験の所見についてですけれども、長野先生から、鼻腔の変化自体は吸入暴露による局所作用なので、この結果、この所見自体は、経口摂取、食品健康影響評価の場合の知見としては外挿できないということで、削除でもよろしいのではないかという御意見をいただいております。通常、吸入試験の場合は、仮に評価資料とした場合でも、後ろの無毒性量の取りまとめ、ADI の設定根拠としての試験としては扱わないという扱いをしているのですけれども、今回の試験の場合は若干、吸入につきましても食品健康影響評価の根拠となる試験と

いう場合もございますので、その点も踏まえて扱いのほう、御確認をお願いできればと思います。

続きまして、33 ページの 19 行目からのマウスの 90 日の試験ですけれども、表 23 について御意見をいただいております、山手先生から、雄の肝の重量についてです。こちら、100 から肝の絶対重量が有意差を持って増加しております、200 では肝絶対重量の増加と肝比重量もということです。100 では、肝の病理の変化も出ておりますので、こちら踏まえて、どのような所見として残すのがよろしいのか、御意見いただければと思います。あと、肝の組織球内というマークをつけていただいている部分ですけれども、こちら、クッパー細胞という表記でよいのではないかという御意見をいただいております。

35 ページになりますが、こちら吸入の試験で鼻腔の異常が認められております。先ほどの長野先生の御意見のほう、33 ページのほうの御議論に沿って修正させていただきたいと思っておりますので、お願いいたします。

亜急性までの御説明は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

まず、28 ページに、急性毒性試験について、事務局からと、それから長野先生から修正、細かい修正があります。28 ページの一番下の LC₅₀ のところを、その単位を「ppm」にするということと、29 ページの一番上の行、これ、750 ppm 以上で死亡例があったという修正がありました。

特に問題はないと思っておりますので、次にいきますと、30 ページの (4) のラットの 90 日試験ですが、山手先生から、古い試験であるので、参考資料か、あるいは採用しないということもあり得るかという御意見が出ております。山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

これは要するに、以前の審議のときは、比重量であっても絶対重量であっても、どちらか動いていれば残そうという方針で、この記載がなされていると思うのですけれども、その後、基本的には比重量と絶対重量、双方が上がらないと、ということで進めてきていると思います。そういう意味で、この所見をなくすと、この試験が何か全く変化ないという所見になってしまうし、それもやはり、その当時のことを考えると、比重量でも動いたら何か変化あったのかなということも含めると、統一性を含めて評価が、この (4) の試験は難しいのかなと。そう思うと、もう削除したほうが。非 GLP ですので、削除してもいいのではないかなと。そのほかの試験で補えますので、そのほうが評価しやすいというのが私の考えです。

○ 西川座長

ありがとうございます。

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

私も、(3)のGLP試験がありますので、こちらのほうでより信頼性のある試験があるということで採用して、今の(4)は削除したほうが、参考資料としたほうが良いと思います。

○ 西川座長

その参考とする理由は、古いということと、非GLPであるということによろしいですか。

○ 長野副座長

あと、やはり、より信頼性のある試験があるということでどうでしょうか。信頼性のあるGLP試験がです。

○ 西川座長

はい、どうぞ。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、この間の幹事会でも、なぜnon-GLPの試験だったことを理由に評価に使わなかったのかと言って部会に差し戻されたケースがあるので、non-Gであるということを理由にして参考にするというのは余り…。恐らく幹事会から戻ってきてしまうのではないかと思います。この間、幹事会で出たのは、例えば科学的な知見が少ないとか、そういうことはあったのですが、この試験では一応、必要なバッテリーはそろっているようなので、何か、参考資料にしていただくのであれば、もう少し強い理由を下さい。

○ 西川座長

そんなことであれば、いっそのこと、一応これもこのままの形で残したらどうですかね。評価には大きな影響ないのですから。

○ 山手専門委員

ええ。臓器重量の統一性という意味で、整合性がとりにくいということだけが理由なのですけれども。

○ 堀部課長補佐

事務局提案で恐縮ですけれども、統一性をとるのであれば、例えば、何も所見がなかったと、比重量だけの変化ですから、それは今までの、最近の整理に従えば、これだけでは毒性ととらないという判断になると思うので、そうすると、この試験はすべて毒性の所見が消えてしまって、何も変化が認められなくて、この試験での無毒性量を1段上げていただいて資料にするというのも一つのやり方かなとは思ったのですけれども。あるいは、もう一つは、この比重量をとるということにしておいて、試験実施時期が時期なので、比重量の変化だけでも毒性と判断しましたとお書きいただくか、どちらかかなというふうに。ほかの部会との関係からいくと、どちらかかなというふうに感じますが、いかがでしょうか。

○ 西川座長

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

僕は、何も影響がなかったというのはちょっと書きにくいんじゃないかなと。比重量でも影響は出ているということがありますので、それを残しておくという形で、このままで要するに評価すると。今の事務局のほうからの提案もあるし、今議論したことも一応議事録に残りますので、この形で置いとくということでもいいと思います。

○ 西川座長

じゃ、若干の修文が必要ということですね。

○ 堀部課長補佐

議事録に残すのでよければ、何の修文もなくいったほうがいいかと思いますが。

○ 西川座長

つまり、腎比重量だけとか、そういう所見もこのまま記載するということですか。○

山手専門委員

ええ、そう思います。

○ 西川座長

わかりました。じゃ、そのようにしたいと思います。

続きまして 32 ページのところですが、川口先生から表の修正案が出ております。その前に事務局から、比重量あるいは絶対重量のみの所見は削除するという御提案がありますので、私としては、事務局案を採用したいと思います。いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

私も、削除してもよいという、32 ページに一応コメントを載せていますけれども、いいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。一応、じゃ、そのようにしたいと思います。○ 堀部課長補佐先生、すみません。32 ページの表 21 なのですが、臓器重量以外に、320 ppm の真ん中から下ぐらいのところに、胸腺ですとか脾臓の萎縮・退色、精嚢もそうなのですが、このへん、肉眼の所見ではないかと思うのですが、すみません、取り扱い、御確認いただければと思います。

○ 西川座長

基本的にマクロ所見は削除するという方針で、今説明のあった胸腺とか脾臓の重量変化は、既に減少するということは書かれているので、肉眼所見は書くまでもないと思います。

○ 堀部課長補佐

精嚢は。

○ 西川座長

精嚢……。

○ 堀部課長補佐

なぜ気にしたかという、精嚢に関しては比重量が動いていて、これ、体重増加抑制があるから比重量が動いているのでしょうけれども、萎縮という所見とはやや何か整合性を欠くように見えたので、これはどうしたらいいかなと思ったところなのですが。

それから、副鼻腔の膿瘍と粘膜上皮の増殖というのも、これは変化としてはとらえるべきなのかもしれないのですけれども、このあたり、いかがいたしましょうか。

○ 西川座長

想定外のことなので、何も考えていないのですけれども、御意見ございますか。

○ 山手専門委員

私のほうは、今言われた胸腺や脾に関しては確かに重量でフォローできますので、いいと思いきれども、やはり生殖器系の萎縮というのは肉眼的にも、体重減少とかいろんな意味合いもあるでしょうけれども、重要だと思います。

あと、副鼻腔の膿瘍、この粘膜上皮というのは多分組織所見だと思いますので、残しておいたほうがいいのではないかと思いますけれども。

○ 西川座長

ありがとうございます。

僕も同じ意見ですけれども、長野先生、どうでしょうか。

○ 長野副座長

この胸腺と脾臓の萎縮というのは、肉眼所見の萎縮なのですか。僕は組織所見かなというふうに思ったのですね。

事務局からの質問というのは、今までのところは体重比と実重量だけでしたけれども、今回は脳との重量の比率が出てきて、その3つの総合の評価でどうするのかということかと思いました。

それで、僕の意見としては、多くの試験では脳重量比がなく、絶対重量と体重比なので、それでまず評価して、脳重量比というのはあくまでも参考ではないのかなというふうに思っております。そうしますと、今回の臓器重量の変化のあった中で、一つも残ってこないような気がいたします。

○ 西川座長

何か予想外の方向にってしまったのですけれども。

○ 堀部課長補佐

すみません、今の長野先生の御質問の副鼻腔は、私の勘違いで、肉眼ではなくて組織の所見なので、副鼻腔の所見についての御質問は撤回させていただきます。

○ 西川座長

それはそうですね。問題は、精嚢萎縮も当然残すべきだと思いますし、長野先生の御意見は、対脳重量比は比重量とは違うので別扱いにしたほうがいいと、そうすれば重量変化は全部消えてしまうのではないかと、そういうことですね。

○ 山手専門委員

いや、僕は、対脳重量比は、やっぱりその当時は、そのときはそういう評価も一つの重量の評価で使われているのも事実ですので、僕は別扱いしなくてもいいと思いますけれども。

○ 西川座長

ありがとうございます。

実際に胸腺とか脾臓も萎縮していますので、重量が、そういう意味では反映しているというとらえ方もできると思いますので、とりあえず、今余り使わないものですが、一応当事の試験としては意味のあるものとして採用したいと思いますけれども、よろしいですか。

○ 長野副座長

承知しました。

○ 西川座長

それと、次に 33 ページの 90 日間の吸入毒性試験ですが、ここで長野先生から、鼻腔の変化は局所作用であるので、経口摂取への外挿はできないことから、その部分を削除してはどうかと、そういう御意見ですね。補足説明をお願いいたします。

○ 長野副座長

今の上部気道の変化というのは、やはり吸入での局所の作用なので、いわゆる残留農薬での ADI の設定には使ってはいけないということだと思います。

ただし、書き方としては、以前、シヘキサチンのときに皮膚の変化を表現したように、まず皮膚の変化を書いて、その上で一般毒性のデータを評価していきます。今回も、吸入の場合も、もしもデータとして採用するならば、鼻腔での変化を書いて、その上で一般毒性としての無作用量を記載したほうがいいのではないかと思います。

○ 西川座長

この点は、事務局から説明がありましたように、吸入毒性試験と経皮毒性試験は、最後の表には、通常は載ってこないのですが、今回の剤については生殖発生毒性試験が吸入暴露でしか行われていないので、この試験についての、局所作用であるにしても、所見は書いたほうがよいのではないかと説明があったと思いますけれども、その点についてはいかがですか。

○ 長野副座長

本来は、吸入試験については、今回のように亜急性毒性試験、あるいは慢性毒性試験で対応する経口試験がありますので、そちらのほうを使うべきだと思います。ただし、全体の整合性という面で必要ならば、書くのもしょうがないのかなというふうに思っております。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、この鼻腔の変化については、一応削除になっていますけれども、これを復活するというだけでもよろしいでしょうか。

○ 長野副座長

ただ、やはり、一般毒性と局所作用を分けて書かないと、評価としては変な書き方になってしまうと思います。

○ 西川座長

じゃ、修文については長野先生と事務局で考えていただきたいと思います。よろしいですか。

○ 三森委員

そうすると、本文中では、吸入毒性で鼻腔に出現した変化は毒性としてみなすけれども、後ろの表の、ADI 設定のところではその用語が消えてしまうのは、第三者が見た場合、理解しにくいのではないかと思うのです。

○ 西川座長

現在の最後の表 44 には鼻腔局所の変化は出ていないと、そういうことですね。

○ 堀部課長補佐

例えば、具体的に 59 ページを御覧いただくといいと思うのですが、一番上に、今論点になっております、ラットの 90 日亜急性吸入毒性試験の無毒性量の記載がございますが、この表の中で、今、長野先生の御意見に従って、雌の鼻腔の所見というのを削除したのです。恐らく今の論点というのは、この表の中にその鼻腔の話が出てこない、本文には出てくるけれども後ろに出てこないということに関して、第三者が読んだときにどう理解されるかということだろうというふうに思います。

○ 三森委員

それと、1,3-ジクロロプロペンですが、非常に揮発性があるということから、強制経口投与しても、げっぷするようなことがあれば、そこから呼吸道に原体が入る可能性も否定できないと思うのです。ですから、そのようなことが起こるということも考慮した上で評価をされたほうがよろしいかと思います。いかがでしょうか。

○ 西川座長

そうしますと、本文にも局所の変化を記載して、表中にも記載するということになりま

すでしょうか。

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

やはり表のほうでも、確かにおっしゃるみたいに、なくなっちゃいますと上部気道なり呼吸器への影響がないということがわからないということでしたらば、例えば括弧書き等はできないのでしょうか。今、ADI 設定のための数値は数値として記載すると。ただし、括弧書きとして、なお、何 ppm 以上では上部気道への影響があったと、あるいは、鼻腔への変化があったというような書き方です。

ただ、そのときには、今、最後の表は推定経口摂取量への換算をしていますよね。それとの関係で今の上部気道への影響が記載されちゃうと、ちょっとそれはおかしい表現にな

ってしまいます。そのときは、あくまでも濃度としての、気中での濃度だと思います。

○ 西川座長

そうしますと、長野先生は、どういう方法が一番いいと。

○ 長野副座長

最後の表への記載方法としては、まずは ADI 設定のための全身影響、あるいは一般毒性としての数値があつて、あと括弧内に、何 ppm 以上で鼻腔への変化というような書き方だと思います。

○ 西川座長

表の話ですね。なるほど。それで問題なければ、括弧書きであつたにしろ、そういう所見があつたということはわかりますので、いいような気もしますけれども。

よろしいですか、三森先生。

○ 三森委員

今までの農薬の評価で、吸入毒性試験の場合、こういう評価をされてきたと理解してよろしいですか。局所暴露の場合は、そこは最後の ADI への設定には用いないという形で今までも評価されてきているのでしょうか。

○ 西川座長

かかわった剤については、そのような取り扱いであつたというふうに理解しておりますけれども。

○ 堀部課長補佐

一般論ですけれども、こういう局所暴露の影響が一番下で出てくることというのがこれまでなかったのです。なので、そういうものが出てくれば議論はしたのかもしれないのですが、結果的に消えてしまっていた。それよりも違う、全身性の影響のエンドポイントが下の用量で来てしまったので、上のほうで出た、例えば局部の変化というのが結果的に消えてしまったというのが一つ大きいのと、もう一つは、先ほどから議論にありますように、吸入の暴露というのは一般的には食品健康影響評価のデータとしてこれまで使ってこなかった。そういう揮発性の極めて高い剤というのが少なかったということもあつたのですが、この剤の場合には、その剤の特性上、どうしても吸入の暴露の形態、すぐに気化してしまうという剤の形状を考えると、吸入暴露のものも評価に使わざるを得ないではないかというところを総合的に勘案するということなので、今までのケースというのがほとんど参考になり得ないと。農薬の整理としては、吸入は余り使ってはこなかったのですけれども、それも少し整理を変えなければならないので、そういう意味では、初物ではないかと思つているのですが。

○ 西川座長

以前に、たしか吸入試験だけの剤があつたと……。

○ 堀部課長補佐

はい、1 剤、それはあるのですけれども。

○ 西川座長

ありましたね。

○ 堀部課長補佐

その剤以外には基本ないので。

○ 西川座長

なるほど。

○ 三森委員

そうしましたら、この剤に関しては、非常に揮発性が高いということの評価上考慮するか、しないかというところで、書き方が変わるのではないのでしょうか。これが前例になってこれから評価をされていくということではなくて、本専門調査会としては、この 1,2-ジクロロプロペンの揮発性のことも考慮した上で評価したという文章を入れるようなことを書いたほうがよろしいかと思えます。

○ 西川座長

それでは、最後の食品健康影響評価のあたりに、その旨を記載するというようなところにしたいと思えます。

長野先生、よろしいですか。

○ 長野副座長

わかりました。

○ 西川座長

続きまして、次が 33、34 ページですか。肝比重量については、これはその下で、絶対重量が増えているので、よいということですね。それからもう一つが、肝臓、肝の組織球内褐色色素について、クッパー細胞でもよいと思えますというコメントが山手先生から出て。山手先生、まとめてコメントをお願いします。

○ 山手専門委員

これは、表の 23 のところで、200 mg/kg の雄のところでは肝比重量増加とあって、その下の 100 mg 以上のところで肝絶対対脳比重量増加と書いてあるのです。それで、200 のところはこの 100 mg 以上のところでカバーできるのではないかなという。ただ、その理由でちょっと聞いてみたのですけれども。

○ 西川座長

つまり、一番高い用量の 200 のところの肝比重量は削除してもよいと。

○ 山手専門委員

はい、そういうことです。

それと、クッパーはどちらでもいいのですけれども、通常、肝臓にある組織球でいえばクッパーになるので、この試験が 1997 年ですし、この表現のほうがいいかなという提案だけです。こだわりません。

○ 西川座長

抄録では「組織球内」と書いてあるわけですね。ですから、間違いではないので、一応その抄録を尊重して、このままの形としたいと思います。

あとは、確かに肝比重量の増加は、200 mg の雄のところは削除でもよいと思いますけれども。

○ 堀部課長補佐

先生、肝の比重量に関してなのですが、抄録のⅧの 78 ページというところに変化のデータがあるのですが、雄の 100 ppm のところでは比重量は一応有意差がついていなかったの、そこはワンドーズ上で前回の審議のときに整理をしていただいたものというふうに思うのですけれども。

例えば、この雄の 100 mg/kg 投与群における比重量に関して、これが 118 という数字が出てきているので、これももう、比重量に関しても、ここから投与の影響だというふうにみなされるのであれば、100 mg のところに絶対重量、比重量、脳重量比の増加として、いつものマークで、有意差はないけれども投与の影響と判断したというふうにかくか、比重量だけをとらえるとするならば、200 のところで有意差がついてしまっているの、何か整合性のとれる整理をしていただけるとありがたいのですけれども。

○ 西川座長

山手先生、どうですか。

○ 山手専門委員

要するに、臓器重量の場合は、比重量、絶対重量、両方はからないととらないということでしたよね。

○ 堀部課長補佐

はい、できれば。そうになってしまうので。

○ 山手専門委員

ですから、むしろとっても全然問題ないのではないですか。100 mg 以上でも、対脳の比も含めて、上がっているということがわかりますので。

○ 堀部課長補佐

わかりました、はい。

○ 西川座長

じゃ、そのようにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

それで脚注つけさせていただきます。

○ 西川座長

それでは、次に、慢性毒性／発がん性試験について、説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

35 ページをお願いいたします。13 行目から慢性毒性になります。

まず、イヌの試験は記載整備だけさせていただいております。

36 ページにいつていただきまして、(4) 番、27 行目からのラットの試験ですが、こちらは追加提出されました。

この追加提出に関しましては、すみません、少し飛んでしまうのですが、41 ページの下の方になります。抄録修正要求事項 7 といたしまして、NTP の試験とイニシエーション試験を抄録に収載することというのがございまして、こちらの回答として試験が追加されましたので、評価書案に追記をいたしました。

内容といたしましては、37 ページ、1 ページおめぐりいただきまして、原体に、エピクロロヒドリン 1%と 1,2-ジクロロプロパン 2.5%を含有した原体で試験が実施されております。

まず、腫瘍性病変につきまして、表 27 にまとめさせていただきました。こちらのまとめ方なのですが、最終と殺動物、主群動物、全動物という形でまとめとなりまして、ちょっと通常のまとめと異なるということで先生方から御意見いただきまして、38 ページに表 27-1 といたしまして、主群の結果をまとめた結果、抜き出しますと、このような表になります。有意差のつくところというのは前胃と肝臓で、雄については変わらないのですが、雌につきましては、全動物ということで母数を 77 でまとめますと、前胃の扁平上皮乳頭腫の数値、最高用量の数値に有意差が 70 と、母数が 77 でまとめるとつくと、乳頭腫プラス癌というのも雌でつくという点がちょっと変わりますが、内容について、どういうふうにまとめたらよろしいか、御意見いただければと思います。

また、用語といたしまして、「肝腫瘍結節」というのが「肝腫瘍性結節」に修正が必要というふうに御意見いただいております。このような修正でよろしいか、こちらも御確認をお願いできればと思います。

こちらの試験については、このような結果になります。

続きまして、39 ページへいきまして、こちらの鼻腔の扱いにつきましては、先ほどの御議論のとおり整理させていただきたいと思っております。

続きまして、41 ページにまいりまして、マウスの 18 か月の試験になります。こちら、抄録修正要求事項 5 といたしまして、用語についての確認がございまして、評価書案に係る文言といたしましては、9 行目に「硝子化」というので、括弧内に英語の表記も併記させていただきました。どのように表記するのがよろしいのか、御確認いただければと思います。

また、NTP の試験といたしましてマウスの試験がございまして、これが 42 ページに追記させていただいた試験になります。結果といたしましては、表 32 が、膀胱の過形成が見られておりまして、そちらのまとめになります。統計解析は実施されていないということです。表 33 が腫瘍性病変の発生頻度をまとめたものになります。腺癌、腺腫プラス腺癌ですとか、細気管支腺癌というところ、「腺」は要らないということで、長野先生に御修正をいただいております。

次の 43 ページにいつていただきまして、こちらの試験も血液学、血液生化学などの検

査が行われていないということなのですが、病理のほうで重要な影響が、所見が得られているということで、参考資料とせずに、評価資料というふうにまとめさせていただいております。

御説明については以上になります。

○ 西川座長

それでは、まず最初が、36 ページからのラットの 2 年間の併合試験について。これは追加提出された試験です。前胃と肝臓に腫瘍性変化が見られるということで、事務局からは、その発がん性試験の主群の動物と、それから慢性毒性試験を合わせた全動物についてをまとめた表と、それから、38 ページに表 27-1 として、主群、すなわち発がん性試験群だけのデータをまとめた表と、2 つ提案していただいております。

私としては、発がん性試験は主群のみで評価すべきものと思っていますので、表 27-1 のほうがよりよいと思いますが、ただ、その一番上に過形成が入っていますので、これはどうするかですね。表 27 と比べても、その傾向は同じなので、どちらでもいいような気はしますけれども、山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

これは、もともとはすべての検査数が母数に含まれたのでしたよね。それで、分けたらどうですかということで、そういう意味では、長野先生も主群だけということもコメントされているように、表 27-1 でわかると思うのですけれども。

○ 西川座長

そうですね。長野先生、よろしいですか。

○ 長野副座長

基本的に、27-1 でいいと思います。ただし、ちょっと心配なのは、前胃の基底細胞過形成と上皮過形成なのですね。これを今、最終的にエンドポイントとして 25 mg/kg にしているのですが、すると、雄の今の表 27-1 ですと 52 分の 5 になってしまって、多分、統計処理すると出ないレベルになってしまうので、そこがちょっと嫌だなというふうに思います。

○ 西川座長

過形成なので、腫瘍性変化と密接に関連する病変ということで、腫瘍と 1 つの表にまとめるという手もあるのですが、少なくとも非腫瘍性病変であるということから考えると、慢性毒性試験群だけの表も見てみたいという気はしますよね。そのあたり、この過形成の取り扱いについてはちょっと問題ありかなと思いますね。しかも、それが無毒性量にかかわることのようですので。

前胃の過形成が 25 mg/kg 体重/日以上で認められたというのは、この表の 27 のどこに相当するのでしょうか。というのは、星印がついていないのですよね。だけど、これはつけようと思ったらつけられる値だとは思いますがけれども。

○ 堀部課長補佐

この表 27-1 のほうを見てしまうと、特に雌のほうですと、52 分の 0 なので、ここでなぜ毒性なのだという話になってしまうのですが、振り返って、お戻りいただいて表 27 を御覧いただくと、27 の全動物なのですけれども、こちらですと、例えば雄で順番に、33、31 で 25 mg/kg のところで 13 という数字にはね上がる。それから、雌のほうも 1、5、35 ということで、ここで切っていただいたものというふうに思います。

それから、非腫瘍性病変としての過形成について、経時的に、この試験では結構幾つかのポイントで中間と殺が行われているのですけれども、その時々々の過形成の発現頻度に関しては、抄録のⅧの 248 ページというところに数字はありますけれども、ここですと、21 か月あたりから前胃の基底細胞過形成というのが雄の 25 ppm 以上で認められ始めているようです。5 ずつ経時的にと殺をしていって、21 か月のと殺のところでは 5 分の 3 という形になりますので、このあたりから。24 か月でも 5 分の 3 です。27 か月では 5 分の 1 になってしまいますけれども、このあたりかと思います。雌のほうもそうですね。雌のほうですともう少し早く、16 か月のところから基底細胞の過形成が 25 ppm 以上で見られているようです。ただ、これは計画と殺の群だけの整理になっています。

○ 山手専門委員

先ほど私は表 27-1 のみでもいいということを行いましたけれども、やはり 27 の表というのも、その経過を見る上では重要な気があるので、ちょっと見にくいですが、27 を残すほうが、もちろん 27-1 をカバーしますので、この試験としては理解しやすいのではないかなと思いますけれども。ちょっと御一考ください。

○ 西川座長

ただ、何回か計画と殺したトータルのデータが全動物というもので、それぞれ投与期間が違うわけですね。それをひとまとめにするというのは、ちょっとどうかなという気はしますけれども。

○ 三森委員

よろしいですか。

○ 西川座長

はい、どうぞ。

○ 三森委員

抄録のⅧの 245 に前胃の基底細胞過形成の発生頻度が、主群と、あと途中と殺群、全部含めたものが載っています。ここにも非腫瘍性病変のところ、この動物数が経時的に増加し、合計動物数に用量反応傾向が見られたという記載があります。これは NTP のレポートに書いてあるのですか。それをそのまま持ってきているというように理解してよいでしょうか。

そうであれば、この剤には不純物としてエピクロロヒドリンと 1,2-ジクロロプロパンが入っていますので、これも含めた形での毒性評価ということになりますから、1,3-ジ

クロプロペンではないということを入りながら評価されたらどうでしょうか。この傾向から見ると、77分の、雄で25、雌で5例ですが、何らかの影響が出ているとらざるを得ないのかもしれませんが。御検討ください。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしますと、結論的には事務局案どおりでよいという、そういうお考えですね。

○ 堀部課長補佐

NTP のレポートどおりかという先ほどの御質問なのですが、提出されている中に原文がついていないので、抄録の翻訳が正しければという前提においては、恐らくこれは NTP のレポートに記載されていた事実だと思いますが。ただ、原文ではないので、それ以上、すみません、今の段階では確認のとりようがないです。

○ 西川座長

そうしますと、全動物についての過形成の発生状況から、25 mg/kg 体重/日以上で過形成が見られたということなので、無毒性量は 25 未満ということになりますが、先ほども少し言いましたように、この過形成を経時的に計画と殺した全動物と評価していいかという、そういう何か問題もあると思うのですよね。

多分それよりは、実際に計画的にと殺した、先ほどの何ページだったっけ、各時点での発生数を示したほうが、よりわかりやすいような気がしますけれども、いかがでしょうか。

○ 三森委員

座長のおっしゃるとおりだと思います。そちらのほうがわかりやすいと思います。

それと、エピクロロヒドリンの記載が抄録のⅧの 247 のところに、下から 4 行目のところから書いてあります。もうご存じの先生もいらっしゃると思いますけれども、エピクロロヒドリンは直接作用化合物で、強制経口投与で前胃に腫瘍が生ずるという記載もあり、これがいたずらして、NTP のラットの発がん性試験ではこういうことも関与しているのではないかと思うのです。1,3-ジクロプロペンとしての評価ではないということを入れた上での評価がよいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。それはぜひ追記したいと思います。

そうしますと、表としては、主群のみの腫瘍の発生についてのまとめの表と、経時的に過形成を、やっぱりこのままの表ではちょっとわかりにくいと思うので、経時的に、実際にその頻度がわかるような表を別途つくっていただきたいと思います。すみません、大きな……。

○ 堀部課長補佐

その際に、トータルの数字というのは、どこで取りまとめればいいですか。経時的には書いたとして、9 か月、16、21、24、27。

○ 西川座長

トータルは要らないのじゃないですか。

○ 堀部課長補佐

プラス主群でいいということですか。

○ 西川座長

そうです。

○ 堀部課長補佐

その場合に、これ、有意差つかないのですが、どこにも恐らく。これはもうエキスパートジャッジとして、この 25 の過形成は毒性ととるというジャッジをしていただくということですね。

○ 西川座長

そうするしかしょうがないと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

それが一つと、それからもう一つは、エピクロロヒドリンとか 1,2-ジクロロプロパンの影響であるということを書くとなると、それは一体どこに根拠があるのでしょうかという。ディスカッションとして議事録に残るといのは事務局としても理解できるのですが、データからそのことが言えますかという……。評価書に書くとなると裏打ちが必要だと思うのですが、そこはどのように理解すればよろしいでしょうか。

○ 西川座長

まず、もちろん書きぶりだと思うのですが、先ほど三森先生から紹介されたように、エピクロロヒドリンについては前胃の腫瘍が出るということは既にわかっているということ付記するというか、追記するしかないかなと。

○ 堀部課長補佐

そのことは、実は 10 ページのところでもう既に、そこまで詳しいことではないのですが、安定化剤としてエピクロロヒドリンが添加されていたというところで、このものが IARC のグループ、クラス 2A であるということは明示をさせていただいているのですが、あえてこの発がん性試験のところでもう一度書く必要があるかということが一つあるのですけれども。

○ 西川座長

だから、発がん性の評価には、こういうものが添加されていたから、その影響も除外できないという、そういう意味合いでの追記になると思うのですよ。

はい、どうぞ。

○ 三森委員

確かに評価書案の 10 ページに、IARC でグループ 2A と書いてあるのですが、標的が書いていないので、どこが発がん臓器なのかということが明記されていないですね。ですから、書くべきだと思います。

○ 堀部課長補佐

引用文献ありますか。

○ 三森委員

ありますよ。エピクロロヒドリンはすごく有名な化学物質ですので、調べればすぐ出てきます。メッドラインで調べてください。

○ 山添委員

これ、わからないけれども、シュー・アンド・ミルマンの 1981 年。

○ 堀部課長補佐

それでは、調べて記載をします。

○ 西川座長

じゃ、よろしくをお願いします。

あとは、細かいところはよしとして、同じ NTP のマウスの 2 年間の関係する試験が追加提出されております。これについても、膀胱の移行上皮癌と、肺の肺胞上皮だと思いのですけれども、細気管支癌が有意に、癌じゃない、腺腫ですね、増加しているという結果が出ておまして、それから、前胃については有意な増加がないということです。このマウスは併合試験じゃないので、2 年間の結果としてまとめてあるのですが、腫瘍は、腫瘍も過形成もひっくるめて、全動物ということですよ。なので、こういうまとめ方しかできないと思うのですが。この試験では、膀胱上皮の過形成を根拠に、雌雄とも無毒性量が 50 mg/kg 体重/日未満であるという評価になっております。

長野先生、何か御意見はございますか。

○ 長野副座長

特にありません。

○ 西川座長

このままでよいということでしょうか。

○ 長野副座長

はい。

○ 西川座長

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

この剤は、血液データがないですけれども、追加データとして内容を見せてもらおうと、発がん性として評価できますので、このままでいいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

あと、細かい点が 1 つありましたね。膀胱の硝子化について、そのもとの言葉が「hyaline change」ということですが、これはだれの、川口先生。

○ 山手専門委員

これは私と川口先生が以前、たしか回答を求めて、了解したということで済んでいると思うのですけれども。

○ 西川座長

もとの言葉を括弧書きでつけておくと。

○ 山手専門委員

はい。

○ 西川座長

そういうことですね。ありがとうございます。

以上で慢性毒性／発がん性試験のところを終わりますが、ほかによろしかったでしょうか。

○ 森田専門委員

すみません、1点。エディトリアルなコメントですけれども、先ほどの37ページの上のところに、エピクロロヒドリン及び1,2-ジクロロプロパンと、1,2-ジクロロプロパンが英語表記になっているのと、同じように、42ページの上から第3行目も、1,2-ジクロロプロパンが英語表記になっています。ここは、ほかのやつはみんな、エピクロロヒドリン、1,3-ジクロロプロパンを含めて片仮名表記なのです。この辺は、よろしくお願ひします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○ 西川座長

よろしくお願ひします。

それでは、生殖発生毒性試験を……。

○ 森田専門委員

あと、すみません、追加発言ですけれども、今になって申しわけないのですけれども、代謝物のところで、例えば63ページにDとEという代謝物で、化学名が「シス／トランス・ジクロロプロパン・メルカプツレート」というふうに、「ジクロロ」となっているのですけれども、実際に評価書の、評価書じゃないな、この資料の、これは9ですね、9の何ページだったっけ。これ、一覧表が。

○ 堀部課長補佐

9-8ページですか。

○ 森田専門委員

ああ、そうですね、9-8ページの化学構造式を見ると、クロロは1個しかないの、この「ジ」を。もちろん、この資料自体も「ジクロロ」となっているのですけれども、実際にはクロロは1個しかないの、「ジ」を取るべきじゃないかと。

○ 堀部課長補佐

申請者に確認させた上で、正しくします。抄録を直すということではなくて、評価書の

表記上必要なので、再度確認とさせていただきます。

○ 西川座長

よろしくをお願いします。

よろしいですね。

○ 三森委員

すみません。

○ 西川座長

はい、どうぞ。

○ 三森委員

もう 1 点ですけれども、41 ページの、評価書案です。15 行目のところから、抄録修正要求事項 7 がありますが、NTP の試験を収載するというように書いてあります。その後の「イニシエーション試験について」については、回答を見ると、イニシエーション試験については再コメントに対応して回答するとともに抄録を再修正したと回答されているのですが、見つかりません。イニシエーション試験はあったのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

後ろのその他試験に収載しているもののことを意味し……。

○ 三森委員

どれのこと。

○ 堀部課長補佐

後ろ、評価書の機序検討の試験が 51 ページのところでありまして、抄録上でいくと VIII-340 ページからということにされておりますけれども。そうですね、抄録の VIII-340 ページから評価書の 51 ページの (4) の機序検討試験が追加収載——されていないな、これは、違いますね。

○ 三森委員

これは二段階発がんですので、プロモーション作用を見ているのであって、イニシエーションではないですね。ですから、イニシエーション作用についてのデータは、今さっと見たのですが、なさそうですね。私の見落としでしたらいいのですが、専門委員の先生方、お気づきでしたら、教えていただけたらと思います。

すみません、評価書案の 49 ページの (3)、20 行目ですが、DNA アダクトを見えますね。これをイニシエーション試験と取られたのでしょうか。

座長、いかがでしょうか。

○ 西川座長

多分これは違うと思うのですよね。その追加提出された試験じゃないので、既にこれ。これは、審議はまだだったのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

いいえ、この (3) の試験は前回の評価書に入っておりますので、追加提出された試験

ではないです。

追加提出された試験は、先ほど申し上げた、その他のところの(4)と(5)の試験なので、それをイニシエーション試験というふうに出されたのではないかと。中身を読んだらプロモーションの試験だけれども、ということではないかとしか。評価書と追加提出された資料からは、そういうふうには読み取れません。

○ 三森委員

了解しました。

○ 堀部課長補佐

すみません。

○ 西川座長

よろしいでしょうか。

どこまでいったでしょうか。

○ 堀部課長補佐

遺伝毒性です。

○ 西川座長

じゃ、次は遺伝毒性について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

45 ページからで、こちらについては今回、要求事項などはございませんでしたが、事務局で記載整備を少しさせていただきました。あと、森田先生からも記載の修正をいただいております。

こちらは表 38 に結果をお示しさせていただいておりますが、*in vitro* の試験で陽性の結果が得られているものがございましたが、*in vivo* の試験では陰性の結果が得られていると。

あと、46 ページの本文中になりますけれども、この評価書に記載のあるもの以外に、一方、小核試験で陽性のものがあつたけれども、データの信頼性を確認した結果、そちらのほうは評価対象としなかったというような記載をしていただいているところでございます。

あと、*in vitro* の陽性が出た試験につきましては、試験名を記載しているカラムで a というものについては、脚注にあります、エピクロロヒドリン添加の原体を使用したもので、b というものがエポキシ化大豆油を添加している原体で試験を実施したというふうに御覧いただければと思います。

御説明については以上になります。

○ 西川座長

それでは、森田先生、追加の説明をお願いします。

○ 森田専門委員

特にはありません。陽性となったのは基本的にエピクロロヒドリンを添加、安定化剤と

して添加したもの、あるいは意図的に添加したものについて、Ames 試験が陽性ということです。

あと、*in vitro* の染色体異常は、エピクロロヒドリンの添加・非添加にかかわらず陽性ですけれども、その陽性結果というものは、*in vivo* の小核試験、あるいは付加体試験、あるいは遺伝子突然変異試験の陰性で、問題がない、生体内では問題ないということが保証されていますから、特に遺伝毒性が問題となる剤ではないということが結論されます。

○ 西川座長

ありがとうございます。幾つか陽性の試験もあるのですが、結論的には、生体において問題となる遺伝毒性はないという結論でございます。

それでは続いて、その他の試験について説明をお願いします。

○ 横山評価専門官

48 ページからになります。

まず、48 ページの試験、審議済みでして、49 ページ、こちらは、DNA「付加物」というのを「付加体」に、次の(3)の試験もあわせて修正させていただきました。

あと、森田先生から、(3)番の試験について、29 行目、「ポストラベル法」というふうに御修正いただいております。

あと、50 ページには数値の修正ですね。異常値を除外した平均値というものがございまして、そちらで修正させていただきます。

51 ページになりますが、抄録の修正要求事項がありまして、こちらは、少し試験の条件、こちらを明確にすることということで出てまいりましたので、こちらを踏まえて、評価書を修正しております。

ちょっと先ほど御指摘がありましたが、51、52 が要求事項のイニシエーション試験に対応するものと考えられて提出された試験と考えられます。

まず、(4)番の試験、51 ページになりますが、こちら、先生方から御修正などもいただいておりますが、結論としましては、52 ページの上のほうになりますけれども、肝臓でグルタチオン S 転フェラーゼ陰性、細胞巢の増殖が促進されて、最終的に腺腫の発生に至ったものと推察されたというふうにされております。

また、52 ページの 17 行目から(5)の試験になりますが、こちらは、ビニルカルバメートというものを使って試験が実施されておまして、こちらのビニルカルバメートによって生じた影響が大きくて、1,3-ジクロロプロペンの影響は明らかにはなかったというふうにはされております、しかしながらということですが、1,3-ジクロロプロペンの投与群で肺腺腫数、頻度などがわずかに増加しておまして、自然発生的に出現する進行性病変を軽度に促進している可能性が示唆されたというふうにされております。

御説明、以上になります。

○ 西川座長

幾つか修正案が出ておりますけれども、細かい点は一応、特に御意見なければ、事務局

修正案のとおりといたします。

それから、51 ページに、追加試験ですが、ラットの肝腫瘍の発生機序を検討した試験があって、根本先生から御意見いただいておりますけれども、補足はございますでしょうか。

○ 根本専門委員

実験群として AAF を用いた群があるのですけれども、これは、体重と肝臓の重さだけしかはかっていなくて、GST-P は組織染色していないということです。表 43 にもありますように、AAF のデータは出ていないということで、これは削除したほうが良いということです。

それに伴いまして、略語でも、AAF のことは、言葉は削除したほうが良いということです。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 西川座長

試験の計画には、陽性対象として、フェノバルビタールもしくは 2-AAF を設けたということですがけれども、2-AAF についてはデータが出ていないということなのでしょうか。

○ 根本専門委員

はい。

○ 西川座長

じゃ、もしないようでしたら、これは削除すべきかと思えます。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

それから、あと細かい修正で、特に問題ないと思うのですけれども……。

○ 堀部課長補佐

先生、1 点だけいいですか。

○ 西川座長

はい、どうぞ。

○ 堀部課長補佐

今の肝臓の腫瘍のメカニズム試験の関係なのですけれども、52 ページの 9 行目、10 行目で、投与によってラットの肝臓で GST-P 陰性細胞巢の増殖が促進され、最終的に腺腫の発生に至ったものと推察されたというふうな記載があって、この記載ぶりだと、農薬専門調査会的にもそういうふうな判断をしたように読めますけれども、そのような推察で大丈夫でしょうかという点だけ、1 点だけ確認です。申請者はそう言っているとか、あるいは事実だけを述べるとか、何か必要がないかどうかだけ、御確認ください。

○ 西川座長

今の部分は、51 ページの何行。

○ 堀部課長補佐

52 ページの 9 行目、10 行目。この試験の一番最後、結論になっているところなのですが、けれども、こういうふうに推察されたということになると、専門調査会としてこういうふうに推察されたことになるので、この記載ぶりでいいかどうか。あるいは、オーバースペキュレーションなのであれば、何かもう少しいい修文があるのかどうかという点、御検討いただければと思います。

○ 西川座長

今の点について、長野先生、いかがでしょうか。

○ 長野副座長

確かに、「と報告されている」ぐらいでいいかと思いますけれども。やはり、この会で承認というよりも、客観的な記載がいいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

確かに腺腫があるので、これは僕もうのみにしていましたが、確かにこの表現は、いろんな意味で、ちょっと誤解を招く可能性があるので、「GST-P 陰性細胞巢の増殖が促進された」か、あるいは「促進されることが示されている」か何か、そこでとどめておいたほうがいいような気がします。

○ 西川座長

じゃ、そのように修正をお願いします。

○ 堀部課長補佐

はい、わかりました。

○ 西川座長

ほかにはよろしかったでしょうか。

その他の試験全体について、もし御意見があればお願いいたします。

よろしいですね。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。同じようなところで、53 ページの 9 行目からの「しかし」以降のところも、これ、大丈夫かどうか、すみませんが。「自然発生的に出現する進行性病変を軽度に促進している可能性が示唆された」。

○ 西川座長

同じように修文すればいいと思うのですが、山手先生、何かアイデアはありますか。

○ 山手専門委員

自然発生にどうこれが促進に働くかというデータは、直接的なエビデンスはないので、「わずかに増加していることが示された」か、「増加していることが示せるという記載がある」か何かにしといたほうがいいのかもかもしれませんね。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。すみません。

○ 西川座長

はい、じゃ、そのようにお願いいたします。

それでは、時間も余りないのですが、食品健康影響評価について、お願いいたします。

○ 横山評価専門官

54 ページになりますが、

ラットを用いた動物体内運命試験の結果ですが、体内吸収率は約 80 から 96% と算出されております。組織中の残留放射能は、前胃及び膀胱で比較的高いという結果になっております。排泄は速やかで、投与後 48 時間でほぼ完全に尿・糞及び呼気中に排泄されております。主要排泄経路は尿中でした。主要代謝物は D とされております。

植物体内運命試験の結果ですが、10%TRR を超える代謝物は認められておりません。作物残留試験では、いずれの残留値も定量限界未満という結果でした。

毒性試験の結果では、影響は主に胃（前胃の扁平上皮過形成、角化亢進）、膀胱（移行上皮過形成）及び血液（貧血）に認められております。

繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性は認められておりません。こちらは先ほど御確認いただいた部分ですね。吸入暴露に関する記載でございます。

31 行目から、発がん性試験では、雌雄のラットで肝細胞腺腫及び前胃の扁平上皮乳頭腫、雌雄のマウスで肺気管支腺腫、前胃の扁平上皮乳頭腫及び膀胱移行上皮癌の発生頻度増加が認められております。しかし、腫瘍の発生機序は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ふうに記載させていただいております。

暴露評価対象物質は、農産物中で 1,3-ジクロロプロペンと記載させていただいております。

55 ページにまいりまして、NOAEL が設定できていない試験がございまして、ラットの 90 日間亜急性毒性試験の④、2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の③、発生毒性試験②の母動物において無毒性量が設定できておりませんが、「より長期で、かつ、より低用量の濃度を設定した」なのですけれども、先ほど長野先生から御指摘いただきまして、「濃度を設定」とありますが、強制経口投与のものもありましたので、「より低用量で実施された」というふうにさせていただければと思います。実施された 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験において無毒性量が得られているので、ラットについて無毒性量は得られていると考えられました。マウスにおいても、2 年間の発がん性試験で無毒性量は設定

できておりませんが、より低用量で実施された 2 年間の併合試験で無毒性量が得られております。

以上から、一番小さな無毒性量につきましては、ラットの慢性毒性／発がん性の併合試験①の 2 mg を根拠としまして、ADI、安全係数 100 で 0.02 というものをこちらに御提案させていただいております。

いただいている御意見といたしましては、少し御審議中に話題が出たものが 56 ページにございますが、根本先生、ADI の設定に関して、57 ページにかけて、前胃の扁平上皮過形成や角化亢進を誘発しない用量が ADI の根拠ということなのですけれども、これらの病変は、ヒトで前胃がないということで、この辺の設定根拠についての考え方は大丈夫かどうか、議論が必要ということで御意見をいただいているところでございます。

以上となります。

○ 西川座長

幾つかコメントをいただいております。

まず、與語先生、お願いいたします。事務局案でよいということで結構ですか。

○ 與語専門委員

はい。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから、54 ページの 26 行目から、吸入暴露による試験で生殖発生毒性を試験したけれども、「推定検体摂取量は、長期毒性試験の検体摂取量を下回らないと判断された。」という代田先生の修文が入っております。これは、代田先生もこれでよいということでしたが、一つは、通常は用いない吸入毒性試験をどうするかについての御意見がありましたので、入れるとしたらこのあたりかなと思いますけれども。

○ 堀部課長補佐

24 行目と 25 行目の間あたりに、例えばですけれども、ちょっと文言はこなれていなくて、すみません、「本剤の毒性試験においては吸入暴露試験結果が多く提出されている。食品安全委員会農薬専門調査会は、本剤の揮発性が極めて高いことを考慮し、吸入毒性試験の結果についても、暴露部の局所的な所見を除き、一日摂取許容量設定のための試験として用いることは妥当であると判断した」といったような、ちょっと文言は少し練らせていただきたいのですが、御議論のポイントをまとめると、このような格好で入れられればと思っておりますが、いかがでしょう。

○ 西川座長

内容的にはよいと思いますけれども、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

はい、オーケーです。

○ 西川座長

ということで、ほかに御意見なければ、その文言を追加するということにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 西川座長

それであと、事務局からということで、幾つかの修正があるのですが。

○ 堀部課長補佐

基本的に NTP の結果から癌が出たという事実を記載したのと、それから、55 ページのほうは、無毒性量がとれていない試験が全部網羅し切れていなかったの、それらを網羅させていただいたという修正になっています。

○ 西川座長

それは既に合意されていることだと思います。

あと一つ、根本先生から AID の設定について、前胃の病変が ADI 設定の根拠になっているけれども、ヒトにない前胃における変化を根拠にしているかどうかという御意見が出ております。この点についてはいかがでしょうか。

三森先生、すみません。

○ 三森委員

医薬品の発がん性評価の場合ですと、臨床データもありますので、このような前胃に腫瘍が発生した場合のヒトへの外挿性については議論できると思いますが、農薬の場合にはヒトの臨床試験データはほとんどありません。ヒトに前胃はないのですが、人間には、その上に食道があるわけでありまして、そこに影響があるかどうかということも今回わかっていないわけですので、その辺のところでは安全サイドに立たざるを得ないと思います。

○ 西川座長

根本先生、いかがですか。

○ 根本専門委員

安全サイドに立って 2 mg/kg というのは、これは賛成なのですからけれども、この農薬の特徴として、例えば、ラットの分布の実験で、前胃が最後まで放射能が一番高い組織で、雄が一番、それから雌では膀胱に次いで 2 番目に高い。非常に特殊な農薬だということがありますので、それでも安全性ということから、2 mg というので前胃の病変をとるということは、別に異議はございません。

○ 西川座長

ありがとうございます。

医薬品と違って、ヒトのデータがないので、できるだけ安全サイドに立ってという評価をすることになりますので、御理解いただきたいと思います。

ほかにもございますか。もしもないようでしたら、この剤についても ADI を設定したいと思います。

○ 與語専門委員

1点だけよろしいですか。

○ 西川座長

はい、どうぞ。

○ 與語専門委員

これは最初の評価書の10ページ目にあるように、エピクロロヒドリンというのはもう今は添加されていないということで、事務局のほうも58ページ以降の表でもちゃんと分類していて、今回たまたまADI設定の根拠のところは、いわゆる最近の製剤ということなのですけれども、こういうことって何かどこかで明記しておいたほうがいいことなのか。食品健康影響評価に、何かそういうことを明記しておくべきものなののでしょうか。

○ 西川座長

そうですね。確かに10ページには明記されていますけれども、最後の食品健康影響評価のところにも書くべきとの御意見ですが。やはりあったほうが親切かなと思いますけれども、追記するとしたら、どのあたりに書いたほうがよろしいですかね。

○ 山手専門委員

これはもう10ページに書いてあるから、いいような気はするのですが、健康評価のところは。私の個人的な意見ですけれども。

○ 西川座長

なかなか適当な箇所が見つからないので、ということもあって、評価書には一応記載されているということで、よろしいですかね。

○ 與語専門委員

それで結構です。申しわけございません。

○ 西川座長

ということで、ほかに御意見なければ、結論に入りたいと思います。

本日の審議を踏まえ、1,3-ジクロロプロペン¹の一日摂取許容量、ADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験における最小毒性量である2.0 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、よろしいでしょうか。

よろしいですね。

それで、幾つかの表のつくりかえ等の指示が出ましたが、本質的なところでは、結論に絡むような部分ではないので、内容については事務局で整理していただいて、メール等で確認していただきたいと思います。

今後の進め方について、事務局から説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

修正をさせていただいて、座長御指摘のとおり大きな修正が幾つかありますし、それから、リファレンスを引いたりとか、作業がございますので、事務局で速やかにまとめ直さ

せていただきまして、先生方にメールで御覧いただき、御了承が得られた後に幹事会上げていきたいというふうに考えております。

本剤関係、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。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

次回日程についてお知らせをいたします。

本部会、次回でございますが、少し日が詰まってしまっていて恐縮なのですが、次回、10月9日、火曜日でございます。先ほど、座長、副座長に次の剤はこれということで、幹事会の振り分け、御了承いただきましたので、なるべく早く評価書をお送りできるように、事務局のほうで準備をさせていただきます。

それから、幹事会でございますが、来週、9月27日、木曜日、開催を予定しておりますので、幹事会関係の先生方、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局から以上でございます。

○ 西川座長

ほかにはよろしいでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。