

食品安全委員会農薬第一専門調査会

第17回会合議事録

1. 日時 令和5年6月30日（金） 13:58～15:59

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを併用）

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）

小野座長、美谷島座長代理、義澤座長代理、
小澤専門委員、栗形専門委員、杉山専門委員、清家専門委員、祖父江専門委員、
堀本専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

中島専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、寺谷評価調整官、
横山室長、栗山室長補佐、柴田室長補佐、糸井専門官、
落合専門官、鈴木専門官、駒林係長、原田係長、山守係長、
高橋専門職、町野専門職、松元技術参与

5. 配布資料

- 資料1 1,3-ジクロロプロペン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料2 論点整理ペーパー（非公表）
- 参考資料1 公表文献評価の記載変更案（非公表）
- 机上配布資料 1,3-ジクロロプロペン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○栗山室長補佐

それでは、ただいまから第17回農薬第一専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中御出席いただき、ありがとうございます。

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、Web会議システムを併用として、登庁又はWebにて参加いただく形で行います。

なお、内閣府においては、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしく願いいたします。

本日は、農薬第一専門調査会の専門委員10名、専門参考人1名に御出席をいただいております。

また、食品安全委員会から2名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を小野座長にお願いしたいと思います。

○小野座長

それでは、議事次第に沿って議事を進めます。

本日の議題は農薬（1,3-ジクロロプロペン）の食品健康影響評価についてです。

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

まず初めに、事務局より資料の確認をお願いします。

○栗山室長補佐

ただいま座長から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないようをお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第一専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、1,3-ジクロロプロペン農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

それから、参考資料1として、公表文献評価の記載変更案。

机上配布資料が幾つかございまして、

机上配布資料1が、追加要求事項の回答です。

机上配布資料2が、生殖発生毒性試験部分のコメントを追記したものでございます。

それでは、不足等がございましたら、事務局までお申しつけください。

続きまして、本日はハイブリッド形式で行いますけれども、注意事項につきましては、Web会議形式の際と同様となりますので、よろしく願いいたします。

○小野座長

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。

○栗山室長補佐

それでは、本日の議事に関す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御

報告いたします。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、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専門委員はいらっしゃいません。

○小野座長

先生方、提出いただいた確認書に相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、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います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○糸井専門官

そうしましたら、資料1の分厚い紙をお願いいたします。1,3-ジクロロプロペン、今回は農薬取締法に基づく再評価に関して、第5版の評価をお願いするものでございます。

現行のOECDテストガイドラインとの主な相違点及びドシエでの考察を【事務局より】に記載しました。当該試験を評価書に記載するか、記載する場合、評価資料とするか、参考資料とするか等について、試験の取扱いについて御検討ください。また、今回提出された公表文献については、次回以降に具体的な試験を評価書案たたき台に記載します。今回は試験報告書が提出された試験についての御確認をお願いいたします。

本剤のこれまでの審議状況等は、初版は2013年にADI設定しております。第2版は2015年にありまして、ARfDを設定済みのもものとなります。

そうしましたら、審議の経緯でございますが、6ページをお願いいたします。第5版関係でございますが、2022年12月に農林水産大臣から農薬の再評価に係る食品健康影響評価についての要請を受けております。その後、12月に第883回食品安全委員会で要請事項の説明がなされております。

事前に確認事項を事務局のほうで出していまして、追加資料が2023年5月に提出されまして、本日の第一専門調査会での審議というふうになっております。

本剤の概要でございますが、13ページをお願いいたします。本剤の用途は殺虫剤でございますが、一般名、化学名等は記載のとおりでございます。

構造式のところでございますが、本剤は炭素3つから成るもので、塩素が2つ両端についているのですけれども、位置によってE体とZ体が混在しているものとなります。

30行目からの【事務局より】でございますが、異性体混合比については、今回提出された公表ドシエ中に当該記載がないため、事前にリスク管理機関に確認しましたということで記載をしております。

與語専門委員より、非公表ドシエを含めて確認しました、とても重要な情報なので、事務局の修正案で了解しましたといただいております。

次に14ページ、物理的・化学的性状でございます。今回追記しております。

與語専門委員より、Z体の解離定数の結果の欄につきまして、公表ドシエには試験省略とありましたと御意見いただきました。この点、解離定数について、公表ドシエ中ではE体は「試験省略」、Z体は「解離しない」とされています。Z体は提出除外理由書がありまして、「環境中のpH範囲において解離する基を持たないため、試験を実施しなかった」とされております。報告書に解離定数の記載はありません。E体は報告書の解離定数の項で「決定できない」とされ、理由はイオン化可能な官能基を持たないため試験が適用できないとされておりました。この点、E体、Z体それぞれどのように記載するかという点、御検討をお願いいたします。

開発の経緯でございますが、本剤は、土壌くん蒸用に使用される殺虫剤でございます。

11行目に現在の承継されている社を追記しております。

また、13行目からでございますが、本剤原体には、当初安定化剤としてエピクロロヒドリンというものが添加されておりました。15ページ、後に安定化剤はエポキシ化大豆油に変更され、現在エピクロロヒドリンは含まれていないということでございます。

【事務局より】ボックスでございますが、原体の同等性について事前にリスク管理機関に確認しております。確認の内容と回答につきましては、机上配布資料1のほうに受けているものを今回お配りしております。

確認事項は、提出された毒性試験で用いた被験物質について、現在の農薬の製造に用いる農薬原体と同等性を有するか否か、E体/Z体の比率、不純物及び添加物の違い等を含め、それぞれ示すこと。同等性を有しない農薬原体を用いた試験については、評価に用いることが妥当であると考え理由を示すこととしております。

回答は、いくつかの試験で、E体/Z体比についての記載がないが、E体/Z体比の記載にある試験の被験物質において現行原体の5ロット分析結果のE体/Z体比に明確な差異はなかった。また、リスク管理機関からこの回答の補足説明として、「異性体により毒性が異なること、不純物の含有により農薬原体の毒性に影響を与えることが示唆される場合を除き、農薬の製造に用いる農薬原体の組成を考慮いただく必要はない」と回答されております。不純物及び添加物の違いにつきましては、後ほどの毒性試験の評価のところでそれぞれの該当試験の箇所に【事務局より】を作成しております。

與語専門委員より、殺虫剤であるということについて、線虫や一部の病気にも効果がありますが、農薬登録上は殺虫剤扱いのようですとコメントいただきました。また、本剤については、異性体間で毒性の違いがないと理解してよろしいでしょうかといただいております。確認しましたが、海外評価書を含めて、異性体間での毒性の違いに係る知見はありませんでした。

続いて、安全性に係る試験の概要、16ページからでございます。土壌中動態試験につきましては、今回新たに追加された試験はありません。今回、新しい評価書の標準的記載順序に基づき、修正後のとおり、それぞれ記載を修正しております。

清家専門委員より、了解しました、特に問題ありませんということと、與語専門委員よ

り、確認しましたといただいております。

試験につきましては、好氣的土壤中動態試験について、一部報告書に基づいて事務局で修正している点がございます。

17ページですが、土壤中の動態としましては、認められた分解物のところを見ていただきますと、塩素が1つ取れたようなものがこのG/H、I、Jなどがございます、塩素が取れてアルコール体になっていたり、酸になっていたりするというような代謝を受けるものでございました。

続いて、土壤中動態試験でございますが、こちらは表2に結果をまとめております。

次に、土壤吸着試験、18ページでございます。こちらも一部、5行目の異性体比について報告書に基づき事務局が確認したところ、修正がありましたので、それを踏まえて表3を作成しております。

続いて、19ページから水中動態試験でございますが、こちらも新たに追加された試験成績はありませんということで、清家専門委員、與語専門委員に確認いただきまして、特にありませんといただいております。

19ページに(2)水中光分解試験①だったものがあるのですけれども、その後に前版につきましては②の試験もございました。

すみません。ちょっと順番が前後しました。20ページの13行目からの【事務局より】をまず先に説明いたします。表5に水中光分解試験の概要及び結果をまとめてございますが、暗対照区で分解物Iも認められているということを確認しましたので、報告書を基にして追記しております。

清家専門委員、與語専門委員より、了解しました、確認しましたといただいております。

その下の14行目からのボックスでございますが、前版に記載されていた水中光分解試験②について、今回試験成績報告書が提出されておらず、ドシエにも記載がされていません。テストガイドラインに沿って実施された試験ではないこと及び2. (2)水中光分解試験①がテストガイドラインに準拠しており、より詳細な情報が得られていることから、②を削除する案としました。御検討くださいとしておりました。

清家専門委員より、了解しました、特に問題ありませんといただいております。與語専門委員より、そもそも加水分解作用の方が大きく影響する薬剤なので、事務局の提案どおり、削除でも問題ないです。一方、水中光分解試験②は自然水を使用しており、トリス緩衝液とは光増感作用が異なる可能性があります、推定半減期が同程度であることからその作用が大きくないことが推察されていますので、OECDのテストガイドラインに沿っていないことから、参考に残しておいてもよいと思いますといただいております。

続きまして、土壤残留試験でございます。21ページでございます、こちら追加された試験成績はございません。

22ページに表6として概要及び結果をまとめてございますが、表の中で一部、與語専門委員からコメントをいただいております、23ページでございます。容器内試験に記載があ

るE体、Z体の含有量を記載しない理由を教えてくださいといただきました。この点は、案を作成する際に誤って削除していたため、記載を元に戻しております。

続いて、23ページの植物、家畜等における代謝及び残留試験でございます。今回一部追記としておりますが、新たに保存安定性試験が実施されまして、当該結果から長期間の凍結作物試料では1,3-ジクロロプロペンの安定性を確認できなかったとされています。ドシエにおいて保存安定性が確認できない長期保存試験成績と整理されている試験結果については、別紙3の残留値にaをつけております。

そのほかに追加された試験成績はありません。

別紙3は105ページからに記載しております。105ページをお願いいたします。今回保存安定性試験もあるのですが、まず1点目として、92%油剤は試験当時の含有濃度の表記であって、現在の97%油剤と同一の組成とドシエに説明されているため、現在の含有濃度記載で記載整備をしております。また、保存安定性が確認できない長期保存試験成績と整理されている試験結果については、残留値にaをつけています。

この別紙3につきまして、與語専門委員より、ダウ公表ドシエの残留の44ページ以降の作物残留試験結果のうち、データが白紙なのは、CDまでは遡っていませんが、別紙3には追加データとともに盛り込まれていると理解してよいでしょうかといただいでいて、こちらの点ですが、ドシエの作物残留試験結果で白紙の行があるのですけれども、そこは他社が所有している試験でございます。別紙3では各社の試験結果をまとめて表にしているということでございます。御確認をお願いいたします。

23ページに戻っていただきまして、保存安定性試験の件につきまして、清家専門委員より、確認しました、保存安定性に関する作物のカテゴリも理解しました、残留試験では、全て定量下限未満であり、かつ定量下限値も通常の0.01 mg/kg未満より10倍程度低く、保存安定性が確認できない長期保存試験成績でも1,3-ジクロロプロペンが残留していないと思われましてといただいでいます。

與語専門委員より、確認しましたといただいでいます。

植物代謝試験、23ページからありますが、レタス及びほうれんそうにつきましては、24ページの12行目の数値を報告書に基づいて事務局で修正しております。

また、25ページ、③てんさいにつきましては、こちらも数値、15行目と17行目のところ、報告書に基づいて事務局で修正をしております。

そうしましたら、26ページをお願いいたします。(2)作物残留試験でございます。こちらにつきましては、7行目からでございますが、いずれの作物においても1,3-ジクロロプロペンの残留値は定量限界未満であったというところでございます。前版で推定摂取量は算定しなかったと書いてありますが、この点は今回再評価ということで削除しております。

再評価につきましては、推定摂取量に関する記載は評価後にリスク管理機関から当評価結果を踏まえた推定摂取量報告を受けることとするため、削除しましたというところです。

與語専門委員より、了解しましたといただきました。

植物までは以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。それでは、コメントいただいたところから見ていきたいと思えます。

まず初めに、13ページ、14ページについて、與語先生から、13ページは修正案で結構ですということですが、14ページです。解離定数について、今、評価書案では解離せずという記載になっているのですが、実際には試験省略、若しくは試験が適さない、適応できないという形だったということですが、ここはどういう記載にしたらよろしいですか。

與語先生、お願いします。

○與語専門委員

與語です。事務局が書いていますように“解離せず”で、Z体にしてもE体にしてもよいと思います。説明がここに数行で書いてありますけれども、この説明を見てそういうふうに判断しました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。では、解離せずということにしたいと思えます。

それから、先に進みまして、16ページから土壤中動態試験、土壤吸着試験、この辺りは新しい試験はないですが、評価書の記載を現在のものに合わせて修正するという形になっております。

修正前のところも修正がされていますが、実際には最終的な評価書は修正後の記載になるのですよね。先生方から特にコメントいただいているようですが、よろしかったですか。ありがとうございます。

それから、コメントいただいたところとしては水中動態試験ですね。水中動態試験の中の水中光分解試験①、②というのがあるのですが、今回②の試験については報告書が提出されていないということで、記載を削除という案について、清家先生からは、特に問題ないでしょうということで、②の試験はガイドラインには準拠していないという試験のようですが、與語先生のコメントは、これは削除でいいということなのですか。

○與語専門委員

與語です。私のコメントで“一方”以降、余分なことを付け加えてしまいましたけれども、結果としては削除で結構です。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。推定半減期だけ表で見るとほぼ同じ値ですので、②の試験は削除ということにさせていただきたいと思えます。

それから、先に進みまして、土壤残留試験は表中のZ体、E体を誤って事務局で記載を

削除してしまったということについて、與語先生からちょっとコメントをいただきまして、そこは元に戻してありますということです。ありがとうございました。

代謝残留試験について、23ページの【事務局より】ですが、保存安定性試験が実施されということで、105ページ、後ろの別紙3のところに與語先生から、白紙になっている部分について質問をいただいておりますが、先ほど事務局から説明がありましたとおり、白紙の行については他社所有の試験ですということですが、これはこちらでよろしいですか。

○與語専門委員

はい。事務局の説明で結構です。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

表の記載については、こちらでいずれもよろしいですね。ということで、ありがとうございました。

24ページについては、報告書に基づいて一部数値の修正、それから25ページもそうですね。一部数値の修正がされていますが、先生方から特にコメントいただけていないようですが、よろしかったですか。ありがとうございます。

作物残留試験については、先ほど事務局から説明がありましたように、再評価の際は推定摂取量の算定をしないということで、その点、修正がされております。こちらも與語先生からは了解しましたといただいております。

ということですが、ここまでのところ、先生方、追加で何か質問、コメント等はございますか。よろしいですか。

○與語専門委員

與語ですが、1つだけよろしいでしょうか。質問なのですけれども、15ページのところで私のコメントの①があるのですけれども、今後見ていくときに、用途のところはFAMICが書いているものとか、どの辺を見てこの用途というふうに判断したらいいかだけ、ちょっと教えてほしいと思いました。

以上です。

○小野座長

事務局、お願いいたします。

○糸井専門官

一応殺虫剤としているのは、今回農林水産省から評価依頼を受ける際の親委員会での説明資料で殺虫剤とされていたためで、殺虫剤と殺線虫剤が混同していたりしたのですけれども、殺虫剤という形にした部分はあります。

○小野座長

よろしいですか。

○與語専門委員

それで結構です。判断の基準が分かれば大丈夫ですので、ありがとうございました。

○小野座長

ありがとうございます。

では、ここまでのところはよろしいようですので、先に進みたいと思います。

26ページの動物体内動態試験のところですか。説明をお願いいたします。

○糸井専門官

動物体内動態試験でございますが、今回新たに追加された試験成績はございません。

小澤専門委員よりは、特段の意見はありませんと事前にいただいております。

主に修正した点は27ページでございます。18行目から吸収率を記載しているところがございますが、21行目のところ、反復投与での数値、吸収率について、こちらは表15としていますが、表14が正しいです。表14に基づいて計算して修正しております。

また、②の分布につきまして、28ページの3行目、報告書に基づいて確認して事務局で修正しております。

それに関連して、表11の中も同じように1.14としていましたが、1.41であると報告書で確認しております。

また、代謝-1の試験でございます。こちらは本文も表も修正しているのですが、【事務局より】ボックスが29ページの一番上でございます。報告書及びドシエにおいて、スルホキシド体/スルホン体の混合物標準品とピーク#6#7のピーク位置が重なりましたが、ピーク#7はスルホキシド体（代謝物E）と同定されている一方で、ピーク#6のMS分析においてスルホン体（代謝物F）は確認できなかつたとされておりました。同定されていないスルホン体の記載を削除しております。扱いについて御検討くださいとしておりまして、中島専門参考人より、よいと思いますと事前にいただいております。

また、代謝-2の試験でございますが、こちらにも【事務局より】がありまして、11行目、12行目の二重下線部の記載については、初版の審議において、農薬抄録中に「1985年の別の試験から引用」として呼気中の二酸化炭素検出量の記載があったことから記載されたものと確認しました。今回、報告書で1985年の代謝試験が提出されましたが、より新しい2002年の試験と同様の体内動態の結果であるため、追記はしていません。二酸化炭素の記載だけ残しているところです。記載の要否について御検討くださいとしておりました。中島専門参考人より、よいと思いますと頂戴しております。

また、29ページの15行目に一部修正しているところがあるのと、表13の注釈のところにも修正事項があるのですけれども、30ページの【事務局より】のところ、未同定極性代謝物の注釈を追加することで、主要代謝経路の記載が明確になると考えました。記載について御検討くださいとしておりました。

中島専門参考人より、注釈bについて3位のクロロ基が残った代謝物”3-chloroallyl alcohol”及び”3-chloroacrylic acid”を推定しているものと思いますので、ここは1位ではないでしょうか。確かに”hydrolysis”と記載されていますが、正確には「酸化的脱ハロゲン化」

が適しているように思います。これは表16、マウスでも同じような試験がありますが、同一コメントでいただいております。

【事務局より】でございますが、酸化的脱ハロゲン化については、御指摘を踏まえて本文及び注釈を修正しております。

クロロ基については、ドシエで3-クロロ基の加水分解とされていたので、そのように記載していたのですが、これは官能基が付く前後で炭素の命名の優先順位が逆になるためこういう記載なのかなと、事務局でそうではないかなと思いましたが、この点、御確認をお願いいたします。

続いて、30ページ、表14につきましては、表中の数字、呼気のところ、一番下の行に事務局で報告書を見て修正した点がございます。

また、31ページでございますが、マウスの②の代謝の二重線の部分につきましては、先ほどのラットと同じ内容でございます。中島専門参考人より、よいと思いますといただいております。

また、表16について、先ほどのラットでの説明と同じ修正があります。

続きまして、34ページをお願いいたします。吸入ばく露における動物体内動態試験（ラット）でございますが、表20に血中薬物動態学的パラメータをまとめております。

34ページの下にボックスがありますが、OECD417との相違点及びドシエでの考察がありますので記載しております。動物数を各用量当たり3例しか使用していない試験区があったということでございます。考察で試験結果は反復間の数値に大きなばらつきがないこととか、統計解析が可能な例数が確保されていることから、利用可能ではないかというようなことが書かれております。

中島専門参考人より、その考察の情報を備考欄に書いておいてはどうかと思いましたが、いただいております。

34ページの表20でございますが、23行目、24行目のところに事務局で注釈を追記しておりますので、この内容でよろしいか、御確認をお願いいたします。

動物体内動態試験につきましては、以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。では、1つずつというか、コメントいただいたところを中心に見ていきたいと思っております。

まず初めに、26ページ、27ページ、28ページぐらいまでは、事務局で報告書に基づいた記載の数字の修正等がされています。28ページの下の方からの【事務局より】で、代謝-1の試験です。スルホン体というのは同定されていないということで削除ということに対して、中島先生からは、よいと思いますと回答いただいております。小澤先生からは、全体に対して特段の意見はございませんということでいただいているので、特によろしいですか。

○小澤専門委員

はい。そのとおりでいいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

それから、代謝-2の試験です。二重下線が引かれているところ、呼気中の $^{14}\text{CO}_2$ 検出量はというところについては、事務局から今説明がありましたように、追記はしませんでした。記載の要否についてということで、先生方からいずれも、今の事務局案でよろしいというふうにコメントいただいております。よろしいですかね。

ちょっと御意見をいただきたいのは、30ページに【事務局より】となっている中ですが、表13と表16の脚注の記載です。こちらについて、加水分解となっていた部分は中島先生から酸化的脱ハロゲン化が適しているように思いますということで、そのように修正がされております。

クロロ基の位置ですが、中島先生からは1位ではないでしょうかというコメントをいただいております。こちらは事務局では、先ほど説明があったように、官能基が付く前後で炭素の命名の順位が変わるといようなコメントがありましたが、御意見をいただけたらと思います。

○中島専門参考人

中島です。3位のクロロ基が外れたということなのですが、代謝物が3-クロロ基と残っていたので1位が外れたのかなと思ったのですが、事務局から説明いただいて、3位のクロロ基が外れて、もともと3位だったところが1位に変わってアルコールとか酸になったということなので理解しました。ありがとうございます。

○小野座長

ありがとうございます。そういうことで、記載については今の事務局案のとおりでよろしいということですね。ありがとうございます。僕も今の説明でやっと理解できました。申し訳ございません。

先に進みまして、31ページの代謝の試験、こちらも先ほどと同じで、1985年に実施された云々というのは、このままの記載でよろしいと先生方からいただいております。

その先に進みまして、34ページです。吸入ばく露における動物体内動態試験（ラット）の血中薬物動態学的パラメータの表ですが、この試験が3例しか使用していない試験区があったということで、中島先生からは、3例しか使用していない試験区があっても数値のばらつきがないことなどから評価に関しては十分利用可能であるということで、その点について備考欄に記載してはどうかということです。それで事務局から記載いただいておりますが、中島先生、この記載でよろしいですか。

○中島専門参考人

はい。ありがとうございます。大丈夫です。

○小野座長

ありがとうございます。では、事務局で追記いただいたとおりとさせていただきたい

と思います。

ということで、動物体内動態の部分はここまでですが、先生方、追加で何か質問、コメント等はございますでしょうか。大丈夫ですか。ありがとうございました。

では、先に進みたいと思います。急性毒性試験の部分から説明をお願いいたします。

○糸井専門官

35ページの1行目に書いてある【事務局より】ボックスですが、今回、ラットの急性経口毒性試験が追加されておりますので、追記しております。

亜急性毒性試験（経口投与）、慢性毒性試験及び発がん性試験については、今回、新たに追加された試験成績はございません。

小野専門委員より、了解しましたといただいております。

表21でございますが、一番上の行が既にあった試験でございます、2行目と3行目が今回追加された試験でございます。それぞれ雌で試験がされまして、LD₅₀は500 mg/kg体重という結果でございます、観察された症状につきましては、表中に記載しているとおりでございます。

続いて（2）一般薬理試験でございますが、こちらは特段追加はございません。

38ページの亜急性毒性試験に入らせていただきます。【事務局より】の1つ目、亜急性毒性試験のうち、現在の原体には含まれない安定化剤エピクロロヒドリン、詳細については開発の経緯のところにも書いていますが、それを含む原体で実施された試験については、今回試験成績報告書が提出されておらず、ドシエにも記載がございませんでした。現在の原体で実施された各種試験があることから、削除する案としております。

また、2つ目、亜急性吸入毒性試験についてはⅡ. 11に記載しております。御検討をお願いいたしますとしていました。

平林専門委員、義澤専門委員、小野専門委員より、同意します、確認しましたとコメントをいただいております。

前版記載していたところですが、安定化剤エピクロロヒドリンを含む原体の試験は削除線が入っているものでございます。

続いて、39ページ、（1）90日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。ラットの試験は2つあります。

39ページの【事務局より】ですが、OECDテストガイドライン408との相違点及びドシエでの考察をボックスに記載しております。7点ございますが、1つ目、試験期間中、動物飼育室の温度の逸脱がいくつか認められたということ。これにつきましては、考察で動物の身体に対して影響するほどの逸脱ではなく、かつ数回の事象であり、実際に動物への影響もなかったという考察です。また、投与開始時に雌1匹の体重が雌の平均体重から20%以上高値であった点、1匹の動物の軽度な逸脱であるという考察です。

詳細な状態の観察、機能検査なしという点については、当該試験では神経毒性を示唆する異常な症状や行動は観察されていないことに加え、ラットを用いた急性経口毒性試験に

において致死量未満の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見がないこと、かつ、既知神経毒性物質との化学構造に類似性がないことから、本被験物質には神経毒性作用を有しないと推察されたとありました。

4点目、血液学的検査で網状赤血球数、血液凝固能検査を行っていない。貧血や血液凝固能の異常を示唆する所見はいずれの試験項目においても認められていないという考察です。

5点目、血清中の総T₄値、T₃値及びTSH値を測定していないという点。これは90日試験及び慢性毒性・発がん性併合試験の病理組織学的検査において、甲状腺に被験物質投与の影響がみられていないという考察をしています。

6点目、剖検時に雌の発情周期を調べていない。これは当該試験の病理組織学的検査において、卵巣には被験物質投与の影響は認められなかった。また、繁殖試験において投与群における雌の交尾率や受胎率が対照群とほぼ同じであったことから、雌の性周期は正常であり、発情期や排卵が定期的であったことが推察された。以上のことから被験物質投与が性ホルモンに影響を与えた可能性はないと考えられるという考察がされています。

7点目、精巣上体、前立腺、精囊・凝固腺、子宮、卵巣、胸腺、脾臓、心臓、下垂体及び甲状腺の重量を測定していない。これは当該臓器について病理組織学的検査が実施されていることから重量測定データの欠損を補填できる。また、病理組織学的検査において、これら臓器に被験物質投与の影響は観察されていない。以上の理由から、これら相違点により試験結果の妥当性が損なわれることはないという考察がなされています。

本試験の取扱いについて御検討くださいとしておりましたが、平林専門委員、義澤専門委員、小野専門委員、美谷島専門委員より、評価資料としてよいと判断しますということや、いずれも受入れ可能と考えますというふうにいただいております。

続いて、40ページの下から4行目、(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②でございます。こちら41ページに【事務局より】がありまして、先ほどの試験と大体同じような逸脱の点がありまして、同じような考察がなされているところです。平林専門委員、義澤専門委員、小野専門委員、美谷島専門委員から、評価資料としてよいと判断しますという旨、いただいております。

続いて、42ページの(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。マウスの試験につきましては、この後、①、②とあります。この試験につきましてはのガイドラインとの相違点につきましては、42ページの下のところ、OECD408との相違点及びドシエでの考察は以下のとおりであったとありまして、これも大体同じような内容なのですけれども、ちょっと考察の方が違うところがありまして、④～⑧についてというところです。当該試験は発がん性試験の用量設定試験としての位置づけとみなされるということで、④であれば詳細な状態の観察、機能検査なし、⑤が血液学的検査で網状赤血球数の測定を行っていない、⑥が血液生化学的検査を行っていない、⑦が血清中の総T₄値、T₃値及びTSH値を測定していない、⑧が剖検時に雌の発情周期を調べていないということですが、その点の

考察が用量設定試験だというような記載がされておりました。

ただ、これらの相違点はあるのですけれども、試験結果の妥当性が損なわれることはないと考え、と提出資料には記載されております。

本試験の取扱いについて御検討くださいと事前にお伺いしておりましたが、平林専門委員、義澤専門委員、小野専門委員からは、評価資料としてよいと判断しますといただいています。また、美谷島専門委員から、全体として評価可能と考えます。④～⑧については、発がん性試験で該当項目を見ているからか、若しくは関連する問題となる変化がみられないからか、意図が明確でないように思いますといただいています。

【事務局より】でございますが、発がん性試験、8. (6) で該当項目を網羅できていないわけではありませんでした。当該考察は、農林水産省の農薬の登録申請において提出すべき資料において、90日間亜急性毒性試験はラット及びマウスを両方とも実施する必要はないため、マウスの試験は発がん性試験の用量設定試験として実施したという意図で書かれたものではないかなど、推察ですけれども、考えております。

本試験の考察について、また、取扱いについて御検討をお願いいたします。

続いて、43ページの2行目のところ、(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②でございます。こちらは44ページに【事務局より】を記載しておりますが、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察を記載しております。

こちらについても、測っていない点などについては、先ほどの試験と同じような項目でして、ここも状態の観察、機能検査なしとか血清中の総T₄値、総T₃値及びTSH値を測定していないという点に対して、当該試験は発がん性試験の用量設定試験としての位置づけとみなされるという考察がなされていること。全体としては、相違点によって試験結果の妥当性が損なわれることはないと考えられているという申請資料でございました。

平林専門委員、義澤専門委員、小野専門委員からは、評価資料としてよい、評価可能と考えますというコメントをいただいています。美谷島専門委員からは、先ほどのマウス①の試験と同じコメントをいただいております。

この点については、【事務局より】に先ほど説明した内容のことを記載しております。

続いて、45ページでございますが、(5) 2週間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。前版までの記載で①予備試験と②本試験というふうに分けて記載がなされています。

イヌに関しての本試験の結果は表25のとおりでございます。嘔吐の発現時期、例数がまとめられているところです。

このイヌの試験の無毒性量について、ちょっと後で説明があるので、46ページの8行目、9行目のところでございますが、本試験においては40 mg/kg体重/日投与群の雌雄で嘔吐の発現頻度増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも20 mg/kg体重/日であると考えられたという評価をしていただいております。

46ページの15行目からでございます。【事務局より】で、本試験は、使用動物数が少ない試験ですが、第2版の審議において、ARfD設定の根拠とされている試験でございます。

また、90日間亜急性毒性試験は、ガイドラインで2種の動物、通常はラット及びイヌが要求されていますが、本剤においてイヌを用いた90日間亜急性毒性試験は提出されておりません。当該試験の省略について、事前にリスク管理機関に確認しております。

確認した事項は、非げっ歯類を用いた90日間反復経口投与毒性試験を実施していないことの原因を示すこと。2週間試験及び/又は1年間試験の結果に基づき妥当と考える場合は、OECDテストガイドライン409との相違点を踏まえて考察することとして確認しました。

回答内容としましては、1年間反復経口投与毒性試験を90日間反復経口投与毒性試験の代替試験として評価した場合のOECD409との相違点と妥当性を以下に示した。

1つ目、飼育環境の温度、湿度のデータが未記載。これは具体的な飼育環境データは示されていないが、イヌに適切な環境条件を維持して実施されたとの記載があり、試験への影響はなかったと考えられたと考察。

また2番、血液学的検査のうち血液凝固時間/凝固能が未測定。これは本試験を含む他の試験における臨床症状及び病理学的検査において出血症状など血液凝固能を示唆する異常は観察されていないという考察です。

3番、血液生化学的検査においてγ-グルタミルトランスペプチダーゼ及びオルニチンデカルボキシラーゼが未測定。これはγ-GTPは肝臓の胆道系異常を示す指標であり、肝機能あるいは胆道系の異常は認められていない。ODCは細胞増殖の生物学的マーカーと認識されているが、他の検査項目では対応する異常は認められていないと考察がありました。

4番、尿検査のうち尿量が未測定。これは尿量の異常に関連するとされる尿比重に異常はなく、その他の腎機能にも異常は観察されていないと。

5番、臓器重量のうち精巣上体、子宮、胸腺、脾臓及び前立腺が未測定。病理組織学的検査において精巣上体、子宮、胸腺、脾臓及び前立腺に被験物質投与に関連づけられる異常は認められていないと考察されていました。

また、回答の続きですが、イヌの2週間反復経口投与毒性試験では、10 mg/kg体重/日投与群において検体投与に関連した影響が認められた。ここは下線を引いていまして、後でまた御説明いたします。

1年間反復経口投与毒性試験では、90日間の投与期間に最も近い13週時の計画殺の時点での各検査結果で最小中毒量としては15 mg/kg体重/日群の雌雄で検体投与に関連した影響が認められた。2.5 mg/kg体重/日以下の投与群では、全ての検査において異常は認められなかった。上記の1年間反復経口投与毒性試験においては、尿検査、眼科学的検査、臓器重量、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査について13週間投与に相当する検査が実施されていないが、12か月後の最高用量の15 mg/kg体重/日群においてもこれらの検査には被験物質投与の影響は認められていないことから、仮に90日間試験を実施したとしても、少なくとも2.5 mg/kg体重/日以下の投与群において被験物質投与の影響が認められた可能性は低い。したがって、1,3-ジクロロプロペンを用いたイヌに90日間反復経口投与した場合の無毒性量は、2.5 mg/kg体重/日になると推定されました。

以上のことからビーグル犬における2週間反復経口投与毒性試験及び1年間反復経口投与毒性試験の結果を総合して考察した結果、90日間反復経口投与毒性試験成績に代替できると考えるという考察がなされています。

提出された資料を用いた本剤の評価が可能かどうかを御検討くださいと事前確認事項とさせていただいていましたが、平林専門委員と義澤専門委員、美谷島専門委員から、評価可能としてよいということではいただいています。小野専門委員からは、先ほど回答中に波線を引いていたところなのですが、イヌの結果ですと、10 mg/kg体重/日投与群で検体投与の影響が認められたとしているところ、それは無毒性量は雌雄とも20 mg/kg体重/日であると考えられたという評価書の内容と矛盾しないか、ダウドシエの94ページには13週間の予備試験の記載がありますので、そちらを評価資料としてはどうでしょうかと事前にいただいております。

この点、御指摘のとおり、先ほどのイヌの本試験の結果の内容ということと、雌雄とも最小毒性量は40 mg/kg体重/日、無毒性量は20 mg/kg体重/日とされています。ドシエにおいてもこの記載でございました。

10 mg/kg体重/日投与群の雄でも嘔吐が認められてはいますが、第2版の審議において、明らかに検体が影響しているのは40 mg/kg体重/日と評価されております。

13週間の予備試験について、1年間慢性毒性試験の予備試験はこれまでに提出されていませんが、1年間試験の報告書中には、予備試験では15 mg/kg体重/日でヘマトクリット値及びヘモグロビン値の低下が認められたとされておりました。ドシエでは、予備試験では0、130、380及び1,000 ppmで13週間混餌投与し、380 ppm以上で貧血が認められ、無毒性量は130 ppm、これは4~5 mg/kg体重/日とされておりました。

この点、先ほどの波線部の10 mg/kg体重/日という数字が誤りなのかというところはまだリスク管理機関に確認事項とかは出せていないところでございます。

亜急性毒性試験については以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

では、最初のほうから見ていきたいと思いますが、まず初めに、急性毒性試験のところは今回追加された試験が2つございますが、特に先生方からコメントいただいております。

それから、一般薬理試験については特に追加はございません。

亜急性毒性試験については、事務局から説明がありましたとおり、以前の原体には安定化剤としてエピクロロヒドリンというものが含まれていたのですが、そのもの自体が発がん性があるということで、現在用いられている原体については、それが含まれていないということで、エピクロロヒドリンが含まれている原体を用いた試験については報告書が提出されておらず、今回の評価書案からも削除ということで、38ページの(1)、(2)は削除されております。先生方からは、いずれも御同意いただいております。

90日間試験については、現在の安定化剤としてはエポキシ化大豆油というのが用いられているようですが、それを用いられている原体を用いた90日間試験が2種類、39ページ、40ページにございまして、どちらも実施時期がほぼ同じなので、現在のOECDのガイドラインからの逸脱の項目もほぼ同じような内容が書いてありますが、先生方からは、いずれについても評価資料として用いることに問題はないだろうというコメントをいただいております。よろしかったですかね。

さらに今度、42ページ、マウスの90日間試験も(3)、(4)ということで2種類提出されておりまして、報告書に記載がありますが、こちらもOECDガイドラインからの逸脱事項というか、検査されていない項目はラットと基本的にはほぼ同じ。多少違いますけれどもね。

先生方からは、こちらも評価に用いて問題ないでしょうというコメントをいただいておりますが、そのうち血液学的検査とか血液生化学的検査といった項目について申請者側からの回答としては、発がん性試験の用量設定試験としての位置づけとみなされるという回答がされたということですが、美谷島先生からは、発がん性試験で該当項目を見ているからか、若しくは関連する問題となる変化がみられないからか、意図が明確でないように思いますというコメントがありましたが、美谷島先生、ちょっと説明をお願いしますか。

○美谷島座長代理

美谷島です。今お話しのところですがけれども、ラットでは受入れ可能ということで、同じようにマウスの試験、2試験とも私自身は受入れは可能と考えています。その理由は、発がん性試験の用量設定ということでいいのかどうかを疑問に思ったのですが、事務局のほうから御説明いただいておりますので、それで納得できましたので、これで大丈夫かなと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。マウスに関しては、マウスの発がん性試験の用量設定試験だったから実施しなかったということなのだと思いますが、義澤先生もよろしいですね。ありがとうございます。

ということで、(3)、(4)も記載の内容自体は先生方から特にコメントをいただいております。 (4)の試験に関しては、E体/Z体比が記載されております。(3)は、E体/Z体比は分からなかったのですかね。

○糸井専門官

確認します。

○小野座長

後で。

○糸井専門官

記載があったものについては、基本的に記載している形です。

○小野座長

では、ちょっと先に進みたいと思います。

それから、イヌの試験ですが、イヌについては90日間の試験は提出されておらず、2週間の亜急性毒性試験について、予備試験、本試験という記載が分かれています。2週間の試験が提出されているということで、こちらガイドラインからの逸脱について色々書いてあります。先生方からは評価資料としてよろしいのではないのでしょうかというコメントがされていますが、僕がコメントさせていただきましたけれども、回答の中でイヌの2週間反復経口投与毒性試験で10 mg/kg体重/日投与群において検体投与に関連した影響が認められたという回答がされているのですが、イヌの試験については、無毒性量20 mg/kg体重/日投与群という判断がされているように記載されていますので、そこ矛盾するのではないかとということで、どういう意図なのかを確認いただければと思います。

それから、先ほど事務局から説明がございましたが、ダウのドシエを見ると13週間の予備試験の記載がありまして、報告書は提出されていないのですが、試験自体が存在するのは明らかようでして、その報告書を提出いただければ、試験のどんな項目が検出されているとか、この記載では全然分からないのですけれども、もしかしたら評価に使える内容であれば、そちらを評価に使ってはどうかとちょっと思うので、一応確認いただけますか。

○糸井専門官

承知しました。

○小野座長

お願いします。ということで、確認いただくことにしたいと思います。

先生方からはどうですか。御同意いただけますか。もうお願いしちゃいましたけれども。

あと、慢性毒性はまだですね。48ページからの説明をお願いいたします。

○糸井専門官

48ページ、3行目から(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。

こちらについて、49ページ、OECDテストガイドライン452との相違点及びドシエでの考察を記載しております。

1つ目、温湿度等の飼育環境の記載が報告書にない。報告書の本文中に適切な環境条件下で飼育したとの記載があり、飼育条件に問題はなかったと推察された。

2つ目、血液学的検査において、プロトロンビン時間及び活性化トロンボプラスチン時間の測定を行っていない。症状観察で出血傾向が認められず、病理学的検査においていずれの臓器にも出血は観察されなかった。

3点目、精巣上体、脾臓及び子宮の重量を測定していない。精巣上体及び子宮において病理組織学的検査では被験物質投与による影響は認められていない。脾臓については、病理組織学的検査で貧血の代償性変化である髄外造血亢進が15 mg/kg/日群で認められており、臓器重量が変動した可能性も考えられるが、2.5 mg/kg/日群では髄外造血亢進が観察

されていないため、臓器重量に影響を与えた可能性は低いと推察された。

4点目、涙腺の病理組織学的検査を実施していない。臨床症状において流涙量の増加や涙の色素の異常あるいは眼球の乾燥など、涙腺の異常を疑わせる症状は観察されていない。以上の理由から、これら相違点により試験結果の妥当性が損なわれることはないと考察と提出資料には記載されておりました。

本試験の取扱いについて御検討くださいとしておりましたが、平林専門委員、義澤専門委員、小野専門委員、美谷島専門委員から、それぞれ評価可能と考えますといただいております。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①でございまして、ラットの試験は①から③までであるところでございます。

ラットにつきましては、こちらテストガイドラインとの相違について50ページに記載をまとめております。

6点ありまして、1つ目は試験期間中の温湿度についての逸脱、これについては動物の身体に対して影響するレベルの逸脱ではなく、かつ2年間という長期間の中で数回の事象である。実際に動物への影響もなかったことから当試験結果への影響はないと考えられた。

2点目、用量設定根拠が報告書に記載されていない。これは高用量群の雄で10%以下の体重増加抑制がみられていることから、最大耐量を設定していることが分かる。また、最終的にNOAELが取れている。

3点目、血液学的検査において、MCV、MCH、MCHCの算出、プロトロンビン時間及び活性化トロンボプラスチン時間の測定を行っていない。貧血や血液凝固能の異常を示唆する所見はいずれの試験項目においても認められていないという考察。

4点目は、精巣上体等の重量が測定されていないという点で、いずれの臓器も病理組織学的検査が実施され、いずれにおいても投与の影響所見は認められていない。

また5点目、凝固腺、ハーダー腺及び涙腺の病理組織学的検査を行っていない。通常、凝固腺は精囊と同時に摘出並びに病理組織標本が作製されるので、病理組織学的検査は実施され、異常所見が観察されていないと思われる。また、被験物質の生殖器系への影響は観察されていない。ハーダー腺及び涙腺に関しては、臨床症状において流涙量の増加や涙の色素の異常あるいは眼球の乾燥など、涙腺の異常を疑わせる症状は観察されていない。

あと6点目が、1日動物への投与ができていなかった日があるということで、予見し得なかった不測の事態によって2年間のうち1日だけ投与ができなかった事象である。以上の理由から、これら相違点により試験結果の妥当性が損なわれることはないと考察と申請資料に記載されています。

本試験の取扱いについて事前に御確認していましたが、平林専門委員、義澤専門委員、小野専門委員、美谷島専門委員より、いずれも評価可能と考える旨のコメントをいただいております。

3番目の試験でございます。2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②でございま

して、こちらの試験につきましては、結果として8行目と9行目のところに検体投与に関連した腫瘍性病変として肝細胞腺腫が25 mg/kg体重/日投与群の雄で有意に増加した。同群の雌でも増加傾向がみられたということで、肝腫瘍の発生頻度は表27にまとめているところでございます。

この試験について、テストガイドラインとの相違及び考察を20行目から記載していただき、先ほどの試験と大体同じような内容の相違点がありまして、考察としましては、相違点によって試験結果の妥当性が損なわれることはないというような、先ほどと同じような考察がなされております。

この点、平林専門委員、義澤専門委員、小野専門委員、美谷島専門委員に事前に御確認いただきまして、評価可能と考えますといただいております。

52ページの2行目から(4)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)③で、こちらにつきましては、52ページの5行目、6行目のところで原体の内容を記載されていますが、エピクロロヒドリン1.0%及び1,2-ジクロロプロパン2.5%含有という原体を用いた試験でございます。

53ページを見ていただきますと、表28、表29で胃における腫瘍とか肝腫瘍について記載されているような試験でございます。

この試験の取扱いについて、53ページの下ボックスでございます。現在の原体には含まれない安定化剤エピクロロヒドリンを含む原体で実施された試験ですが、試験成績報告書が提出されており、ドシエにも記載があります。当該試験は初版審議時に抄録修正要求事項として要求したもので提出されたものでございました。

このテストのOECDテストガイドライン453との相違点及びドシエでの考察は以下のとおりということで、1点目、投与量が2段階。2点目、強制経口投与の頻度が週3回。3点目、個体別体重が測定されていない。4点目、摂餌量が測定されていない。5点目、肉眼的剖検が主要臓器のみ。6点目が病理組織学的検査で大動脈、盲腸、凝固腺などの検査がされていない。あと幾つか検査されていない項目があります。7点目、飼料及び水の品質の詳細が報告書に記載されていないという逸脱でございます。提出資料においては、投与頻度が少ない等の上記逸脱により試験は成立していないと判断され、かつ当該被験物質を用いて実施した経口投与によるラット慢性毒性/発がん性併合試験は、ほかの2試験、先ほどの8.の(2)と(3)で実施されているので、この試験は参考データとしてはということが書かれていて、そのため、妥当性は評価しなかったという提出資料の内容でございました。

本試験の取扱いについて御検討をお願いしますということで、事前にお伺いしていたところ、参考資料とすることについて、平林専門委員、事務局案に同意します。義澤専門委員は、参考資料としての扱いに賛成です、2年間発がん性試験としては成立しませんといただいております。小野専門委員からは、参考資料として残すかどうか議論したいと思っております。美谷島専門委員からは、参考資料として受入れは可能と考えます。

用量設定並びに検査臓器からそもそも発がん性は評価できていないように思いますといただきまして。

54ページ、2行目、次はマウスでございまして、2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございまして。この試験につきましては、テストガイドラインとの相違が14行目から記載されていまして、OECD453との相違点及びドシエでの考察は、1点目、血液学的検査において、プロトンビン時間及び活性化トロンボプラスチン時間の測定を行っていない。また、慢性毒性に関して、投与6か月時に血液学的検査を行っていない。2番、慢性毒性に関して、投与6及び12か月時の血液生化学的検査を実施していない。3点目、慢性毒性に関して、投与6及び12か月時の尿検査を実施していない。4点目、慢性毒性に関して、投与12か月時の副腎、精巣上体、卵巣、脾臓、甲状腺及び子宮の重量が測定されていない。これらについて、上記逸脱により試験は成立していないと判断され、かつ、げっ歯類の慢性毒性の評価項目はラットで評価されているため、この試験は参考データと考えているということが提出資料に記載されていたところでございます。

次に、事務局が書いたことなのですけれども、「なお」のところ、55ページのボックス内の上から3行目ですが、マウスを用いた2年間発がん性試験、8.の(7)で無毒性量が得られておらずということを書いていて、食品健康影響評価では本試験の結果をもってマウスについての無毒性量は得られていると評価されていましたので、この試験の扱いをどのようにすればよいかと事前に御検討をお願いしていました。食品健康影響評価の書きぶりについては93ページのところでございまして、93ページの25行目から28行目を消しているのですけれども、後でマウスの8.の(7)については御説明いたしますが、そちらが無毒性量が設定できなかった試験であったことから、前版までは2年間のマウスで8.の(5)において無毒性量が得られているという旨が書かれておりました。

55ページに戻っていただきまして、平林専門委員からは、本試験は2年間慢性毒性/発がん性併合試験としては成立していないが、24か月目のデータからは無毒性量が評価可能であったということと理解しました。義澤専門委員より、参考資料としての扱いに賛成です。マウスでの無毒性量に関しては得られていると判断しますが、(6)の18か月間の試験結果を使わないのはなぜでしょうか。(7)の試験はエピクロロヒドリンを含有する農薬原体を用いた発がん性試験のため参考資料扱いですねといただいております。

小野専門委員より、評価資料としてよいと判断します。美谷島専門委員より、参考データ扱いでよいと考えます。中間解剖はしていないものの2年間投与されており発がん性自体は評価されているように思います。無毒性量は本試験で得られていると考えますといただいております。

(6) 18か月間発がん性試験(マウス)でございまして。この試験につきましては、【事務局より】の中でOECDテストガイドライン451との相違点及びドシエでの考察を記載しておりまして、試験期間中の温湿度に関する逸脱のこと、また、用量設定根拠が報告書に記載されていないこと、②につきましては高用量群の雌で膀胱の移行上皮過形成、硝子変

性、慢性活動性炎症等が認められ、最大耐量を設定していることが分かる。また、最終的にNOAELが取れていることから未記載という考察がなされていたところです。

あと、③は凝固腺及び涙腺の病理組織学的検査を行っていない。これについては、これまでの試験と同様の考察がなされております。

また、④は18か月間のうち1日だけ投与できなかったということで、そこもこれまでの試験と同じ考察がなされております。

⑤1996年7月22日、投与の285日目に中間用量群の雌6例及び高用量群の雌3例及び雄全例に対し適正な投与が行われなかった。これも18か月間のうち1日だけの事象であったというところです。

⑥対照群の雌1例は試験12日目に、高用量群の雌1例は試験17日目に置き換えられたため、投与期間はそれぞれ537及び530日間であった。動物の置き換えは投与初期に行っているため、おおむね18か月間に近い投与期間が確保されている。置き換えた動物は対照群及び高用量群の各1例のみであり、群としての評価には大きな影響は与えなかったという考察です。

⑦投与開始日の雄の平均体重に有意差が認められ、対照群と比較して全ての投与群の平均体重が低値であった。ただし、投与3日前の無作為化時には有意差は認められていない。投与開始時の雄の投与群の平均体重に有意な低値が認められたが、投与1週時には対照群と同等の値を示し、一時的な変動であった。また、被験物質投与による影響は体重には認められていない。以上の理由から、これら相違点により試験結果の妥当性が損なわれることはないという内容でございました。

この点、取扱いについて事前に聞いているところでございますが、平林専門委員、義澤専門委員、小野専門委員、美谷島専門委員より、いずれも評価可能という旨のコメントをいただいております。

続いて、56ページ、2行目、(7)2年間発がん性試験(マウス)でございます。こちらはエピクロロヒドリンを含むということで、参考資料というふうに事務局案で作らせていただいておりますが、57ページを見ていただきますと、こちらの試験につきましては、表30、表31にあるとおり、前胃及び膀胱に上皮過形成があったり、表31では膀胱、肺及び前胃腫瘍の発生頻度の増加も認められているという試験でございます。

58ページでございますが、一番上から、現在の原体には含まれない安定化剤エピクロロヒドリンを含む原体で実施された試験ですが、試験成績報告書が提出されており、ドシエにも記載があります。当該試験は初版審議時に抄録修正要求事項として要求したものであります。

テストガイドラインとの相違点はありまして、ガイドラインでは対照群の生存動物数が25%を下回った場合は試験の終了を考えるとされているが、試験終了時までに対照群の雄42例が死亡したということ。投与量が2段階、強制経口投与の頻度が週3回である点などでございます。

提出された資料の中には、投与頻度が少ない等の上記逸脱により試験は成立していないと判断され、かつ、当該被験物質を用いて実施した経口投与による慢性毒性/発がん性併合試験、これは8. の（5）及び発がん性試験、8. （6）が別に実施されているので、この試験は参考データではどうかという内容でございました。

本試験の取扱いについて事前に御確認しているところ、平林専門委員からは、事務局案に同意しますということ、義澤専門委員からは、参考資料としての扱いに賛成です。2年間発がん性試験としては成立していません。

小野専門委員より、参考資料として残すかどうか議論したいと思います。美谷島専門委員より、参考資料として受入れは可能と考えます。用量設定並びに検査臓器からも、そもそも発がん性は評価できていないように思いますといただいております。

慢性毒性試験につきましては、以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、見ていきたいと思います。いずれの試験も評価書の本文そのものに先生方から特にコメントいただいたものはございませんようですので、受入れ可能かどうかということについて判断をしていくという形で議論を進めたいと思います。

まず初めに、1年間の慢性毒性試験については、ガイドラインとの相違点を色々書いてありますが、先生方はいずれも評価資料として受入れ可能であると判断、御意見をいただいております。よろしかったですか。一つずつ議論しなくてもよろしいですね。ということで、イヌの1年間の試験については、現在の評価書案のとおりにさせていただきたいと思います。

それから、ラットとマウスの発がん性試験については、まず初めに先生方に、順番ではなくて確認いただきたいのが（4）のラットの慢性毒性/発がん性併合試験と（7）のマウスの2年間発がん性試験です。こちらはいずれもエピクロロヒドリンを安定化剤として含んでいて、1980年代の古い試験で、試験ガイドラインと合わせてももう発がん性試験としても全く成立しているようなデザインではないということもあるような試験ですが、こちらを参考資料として記載すべきなのか。先ほど亜急性のところではエピクロロヒドリンを含んだ試験については記載削除、新しい原体でやられた試験があったということで削除したわけですが、こちらの発がん性試験も新しい原体を使った試験が提出されているわけですから、あえて参考資料として残しておく必要があるのかどうか御意見を聞きたいのですけれども、いかがですか。

義澤先生、お願いします。

○義澤座長代理

義澤です。今気づいたのですけれども、1,2-ジクロロプロパンはIARCのグループ1ですよ。こんなの使った発がん性試験のデータはやめた方がいいと思います。だから、両方とも私は削除した方がいいと思いました。

○小野座長

ありがとうございます。

美谷島先生、いかがですか。

○美谷島座長代理

私も、この試験系自体、これまでも御説明のあったとおりで発がん性評価も成立していないと思いますので、削除でよろしいかなと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

葉形先生、お願いいたします。

○葉形専門委員

葉形です。そう言いたいのですけれども、生殖試験は実は安定剤としてエピクロロヒドリン含有の試験が何本かありますので、削除されると生殖試験のときに困らないかなという懸念はございます。

○小野座長

それはその試験しかないということですよ。こちらは今、発がん性試験についてはラットもマウスも今の原体を用いた試験がデータとして提出されていますので、そちらをもって評価をするべきでしょうし、それをもって評価しているわけですから、あえて古い試験がなくても特に困らないというか、それがあるのはおかしいかなと思うのです。

生殖の試験の結果を、そこで得られている結果を例えば判断するために、マウスなりラットなりの古い試験が何らかの役に立つというのであればまた話は別なのですから、そういうことなのですか。

○葉形専門委員

葉形です。すみません。一般毒のほうが精査できていないのですけれども、生殖試験もほとんど同じ時期の1980年代にやられているので、参考データに残していただくことで、慢毒なり1年だと同様の変化が出ると安心するのかなとちょっと思ったのですけれども、今の時点では小野先生のおっしゃるとおり、削除でいいのかなと思いますが、堀本先生、いかがでしょうか。

○小野座長

堀本先生、お願いします。

○堀本専門委員

私も基本的には当然削除だと思うのです。だから、そうすると生殖試験だけ認めちゃうというのちょっとひっかかる場所があるのですけれども、今のままでいくと、取りあえずは削除でいいのではないかな。またちょっと出てきたときにもう一遍考える必要があるかなと思います。今のところは生殖試験の中でそんなにこれがないとまずいなというところは、私自身は気がついていません。

○小野座長

ありがとうございます。まだ生殖毒性の関係は議論していないので、現段階では慢性毒性/発がん性を評価する上ではこの2つの試験は削除という形にさせていただきたいと思えます。もし仮に生殖発生試験のほうの解釈に何らかの役に立つという話であれば、またちょっと言っていただければ、再検討したいと思います。

ということで、新しい原体を用いて実施された試験について、(2)の試験、(3)の試験、いずれも同じような点ですね。幾つか検査項目が実施されていないものがどうしてもございますけれども、それらについては先生方からは特に評価に当たって問題とはならないでしょうというコメントをいただいております。よろしかったですか。

ありがとうございます。

それから、1つ聞きたいのは、(5)の試験です。試験としては慢性毒性/発がん性併合試験となっているので、致し方ない部分があるのですけれども、慢性毒性を評価するにはちょっと検査項目として問題があるということで、これを参考資料とするというような話でしたが、参考資料にしてしまうと無毒性量が2.5。18か月発がん性試験のマウスの試験で無毒性量は求められていますので、そちらを使うということもあるのですけれども、単純な発がん性試験として考えた場合、これは普通に評価資料と考えてもいいのではないかなと僕は思ったのですけれども、これはどうですか。参考資料とした方がいいですか。その辺ちょっと御意見を聞きたいと思うのですけれども。

美谷島先生。

○美谷島座長代理

無毒性量が出されているという試験ではありますので、もちろん参考資料ではなく評価資料として使うということであれば、それはそれで賛成なのですが、【事務局より】で示していただいた申請者側の方針として、申請者自身が参考資料として取り扱うということでありましたので、私はその旨を了承したというか、そういうふうに判断した次第です。

○小野座長

ありがとうございます。了解しました。

義澤先生はいかがでしょう。

○義澤座長代理

義澤です。2年間の発がん性は病理検査もされて評価はできるというふうに思います。だから、発がん性に関しては評価可能だと思うので、評価資料にすることもできると思うのですが、慢性毒性という言葉は消してもらった方がいいと思います。

無毒性量に関しては、私もちょっとコメントしましたがけれども、次の18か月のマウスで無毒性量が求められているので、それを使うのかなと思いました。

○小野座長

分かりました。無毒性量は18か月のほうを採用ということですね。

○義澤座長代理

はい。

○小野座長

実際には投与量の設定段階で多分得られている結果は同じですね。18か月のほうは10という設定があるのに対して、こちらは2.5の上が25になっているので、25で影響が出てという形で、結果としては矛盾するものではないと思います。

ということで、こちらは慢性毒性試験としては成立し得ないということで、2年間発がん性試験と書くのですかね。若しくはタイトル自体はこのままで、慢性毒性試験としての評価はできないが、発がん性に関しては評価できると判断したというようなことを書いておいてという形にしますか。

では、そのような形で。

○糸井専門官

分かりました。(5)のタイトルのところに脚注をつけて、脚注の内容は、慢性毒性としては判断できないが。

○小野座長

そうそう。検査項目の不足により慢性毒性は評価できないが、発がん性については評価できると判断したというようなことを書いていただいて、そうすれば特に矛盾がないと思います。

○糸井専門官

承知しました。

○小野座長

お願いします。

それでいいのですかね。マウスの18か月の試験については先生方から特にコメントいただいていないので、記載については評価書案どおりということでよろしいかと思います。こちらは普通に評価資料として採用でよろしいということです。

(7)の試験は先ほど議論しましたように削除ということで、慢性毒性/発がん性併合試験はここまでですね。

先に進みたいと思います。生殖発生毒性試験については机上配布資料2で説明をいただけるのですよね。

○横山室長

すみません、座長、その件で御相談なのですが、今回、生殖発生毒性試験の分野なのですが、まず、堀本専門委員からいただいたリスク管理機関に対する確認事項については確認中ございまして、回答が未着であること。あと、栗形専門委員からいただきました確認事項については、申し訳ございませんが確認をできておりませんので、今回十分な御議論をいただく資料が整っておりません。ですので、今回は特段の気づきの追加の点などを専門委員からお知らせいただきまして、このまま回答が提出された次回以降の御審議にさせていただいてはいかがかと思っております。

事務局から1点だけお伺いしたい点がございまして、この机上配布資料2の2ページの15行目からの【事務局より】にあります栗形専門委員からの吸入試験での粒径ですね。こういったものの情報が全くないということで御指摘いただいております、事務局のほうでも報告書を確認しましたところ、情報がなかったのも、こちらについてはリスク管理機関のほうに確認をするということでよろしいかどうか、この点確認させていただければと思います。

○小野座長

ということですが、先生方、いかがでしょうか。栗形先生。

○栗形専門委員

栗形です。多分古い試験なので、聞いたところでデータはないかなと思ったのですけれども、見つけられなかったのも、確認していただいて情報がなかったらなかったということだけ分かればよろしいかと思います。お手数をおかけいたします。

○小野座長

堀本先生もよろしいですか。

今日ではなくても大丈夫ですので、もし追加でさらに確認すべき事項があれば、言っていただければ、併せて確認いただけると思います。

では、申し訳ございません、生殖発生毒性試験の部分については、今回ちょっと議論しないということにさせていただきたいと思います。

義澤先生、お願いします。

○義澤座長代理

義澤です。この吸入の話なのですけれども、34ページに体内動態試験で吸入ばく露のことが書いてあって、ラットに吸入ばく露された1,3-ジクロロプロペンは約50%が主として肺から吸収されると考えられたと書いているのですね。ということは、肺には一応到達しているのかなと思いました。あくまでも参考までです。

中島先生、そう考えていいのですよね。

○小野座長

中島先生、いかがでしょうか。

○中島専門参考人

そうなりますね。

小澤先生。

○小野座長

小澤先生、急に振られましたけれども。

○小澤専門委員

どうしたらいいかな。ここに書いてある以上、しょうがないということなのですけれども、ちょっと確認させていただきませんか。時間をいただいた方がいいと思います。今日片づけなければいけないということはないですものね。ですので、ちょっと確認をさせて

ください。

○小野座長

確認をお願いします。もしよろしければ、吸入での吸収率と経口での吸収率がちゃんと平行に。平行というとな変ですけれども、それなりに吸収率で、吸入ばく露の試験は吸入量から経口換算しますけれども、本当にその換算でいいのかというのがあるので、そういう観点でも見ていただけるといいと思います。

○小澤専門委員

承知しました。

○小野座長

お願いします。

義澤先生、ありがとうございます。

では、次は66ページ、遺伝毒性の部分について議論をしたいと思います。まず、説明をお願いいたします。

○糸井専門官

66ページからでございますが、遺伝毒性試験につきましても、原体の内容で安定化剤に以前のエピクロロヒドリンを含む試験につきましては表中で削除する案としております。

詳細につきまして、70ページから幾つか【事務局より】を作成しておりますので御説明いたしますが、まず70ページの一番下のボックスのところ、復帰突然変異試験につきまして、ドシエ中にOECDテストガイドラインとの相違点と考察がありましたので、そちらを書いております。使用菌株が1株又は2株のみであるという点がありまして、当該試験は復帰突然変異試験（参照37）において陽性反応が認められたため、少数の菌株を使用して実施した確認試験である。復帰突然変異試験（参照37）では試験ガイドラインに規定されている5菌株以上を使用していることから、被験物質の毒性の総合的な評価に影響はない。以上の理由から、これら相違点により試験結果の妥当性が損なわれることはないと考察、という旨が提出資料に記載されておりました。この点、了解しました、コメント等はございませんといただいているところでございます。

また、71ページの①今回、復帰突然変異試験及び遺伝子突然変異試験が新たに追加されましたので、追記しましたということで、69ページの一番上の行に復帰突然変異試験でございます。こちらは結果としましては陽性の結果でございます。

また、70ページの上から2行目のところ、遺伝子突然変異試験が追加されておまして、こちらは陰性の結果でございます。

71ページに戻っていただきまして、この試験につきまして、本間専門委員よりコメントをいただいております。新規復帰突然変異試験は陽性で問題ありません。また、新規遺伝子突然変異試験に関しては、陰性ではありますが、最高用量（50 mg/kg）は低いと考えられます。90日間Fischerラット亜急性毒性試験では同じマイクロカプセル混餌投与で100 mg/kgまで行っています。また、その他の試験のラットを用いた肝腫瘍発生機序検討試験

でも100 mg/kgまで行っています。なぜ50 mg/kgでやめたのか、申請者に聞いてください。なお、OECDガイドラインでは用量反応関係の情報が得られるように、完全な試験としては陰性対照群と適切な間隔の最低3つの用量段階（限界用量を用いる場合を除く）を設ける。最高用量は最大耐量とする。最大耐量のMTDは毒性徴候を生じさせる用量で、それより高い用量を同じ投与方法で投与すると死亡が生じることが予測されるような用量として定義されるとあります。試験の受入れに関しては他の先生と御協議くださいといただいております。

遺伝子突然変異試験の最高用量につきましては、なぜ50 mg/kgとしたかという点をリスク管理機関に確認中ですが、まだ回答は来ていないところでございます。

2点目、遺伝毒性試験のうち、現在の原体には含まれない安定化剤エピクロロヒドリンを含む原体で実施された試験については、今回試験成績報告書が提出されておらず、ドシエにも記載がありません。現在使用されている原体には安定化剤としてエピクロロヒドリンではなく、エポキシ化大豆油が用いられていることから、エピクロロヒドリンを用いた試験については削除する案とし、本文においても、安定化剤に係る記載を削除しました。表中ではエポキシ化大豆油を添加した原体について注釈を削除し、安定化剤無添加又は不明の原体について注釈を付けることとしています。安定化剤については、事前確認回答書の表1を基に記載しています。

回答書で安定化剤不明と書いてあったところについて、小核試験（参照39）については報告書でエポキシ化大豆油と確認しました。参照34、35について回答書とドシエで添加物の情報に齟齬及び参照37の添加物の情報が回答書でEDENOLと示されていたため、リスク管理機関に追加の確認をしているところです。こちらの回答についても、次回以降御紹介いたします。

なお、事前確認事項の回答書別添1によると、こちらは海外評価資料の束の中に入れておりますが、エポキシ化大豆油の遺伝毒性は陰性、回答書別添2のNITEの評価書によると、エピクロロヒドリンの遺伝毒性は陽性とされておりました。

本間専門委員より、了解しましたということで、参照247の復帰突然変異試験についてもエピクロロヒドリン1.5%の試験なので、こちらも不要と考えますということで、追加で削除していただいております。

あと、杉山専門委員から、安定化剤については、表中でできる限り容易に確認できる記載が望ましいと考えますといただいております。安定化剤のないものともありますので、その点、どのように整理させていただこうかと考えておりますが、例えば列を追加するかそういう形かなと考えております。御意見いただけますと幸いです。

また、③EUの2018年評価では、遺伝毒性試験は3試験しか受け入れられないとされ、遺伝毒性試験の保留によりEFSAではADI/ARfDを設定できないと評価されておりました。なお、EUで受入れ可とされた試験の3つは、1つ目が復帰突然変異試験ですが、こちらは日本には提出されていないところです。

染色体異常試験と優性致死試験はEUで受入れ可とされていて、それは表で言うと、69ページの上から3行目の染色体異常試験（参照251）と優性致死試験は70ページの一番下、4行目のところです。

その他の試験については、試験方法の不備、原体バッチの純度不明等の理由でEFSAでは受け入れられておりませんでした。*in vivo*試験では、以下の2試験が受け入れられておりませんでした。

小核試験（参照39）は、原体バッチの代表性の欠如及び観察赤血球数が少ないと留保、遺伝子突然変異試験（参照255）は、原体バッチの代表性の欠如及び処理期間が短いと留保されていました。

この点、69ページからの*in vivo*試験でございますが、69ページの一番下にある小核試験の結果については、EFSAには提出されていない試験でした。こちらの内容は陰性です。70ページの一番上の小核試験は、EFSAでは受け入れられないとされていました。参照39です。

また、70ページの3行目の遺伝子突然変異試験、EFSAで受け入れられていないとされていたところで、2行目、今回追加というマークがついている遺伝子突然変異試験は2018年の試験でまだEFSAのほうには書かれていなかったところ、これは陰性の結果です。ただ、本間専門委員より、処理濃度が50 mg/kgまでというのは低いのではないかというコメントをいただいているという状況でございます。

72ページに戻っていただきまして、本間専門委員より、EFSAが受け入れられないと言っている分について、EUの言い分は適切と考えます。もともと4時間の鼻部吸入ばく露、2週間全身ばく露の妥当性は評価されていません。ただ、小核試験（参照253）と遺伝子突然変異試験（参照254）のOECDテストガイドラインに従った試験で評価されていれば問題ないと考えますと頂戴しています。

杉山専門委員より、小核試験については当時のテストガイドラインに従った試験となり総合的な評価に影響はないと考えられます。参照255の遺伝子突然変異試験は、テストガイドラインの推奨ばく露期間には達していないと考えられます。なお、参照254の遺伝子突然変異試験はテストガイドラインに準じての試験と考えられ、予備試験はなく文献情報を最大耐量の設定根拠としています。体重抑制傾向が最高用量で認められているタイミングがあることから受入れ可能とは考えますといただいております。

また、本間専門委員から、事前確認以外の事項として4点いただいております。遺伝子突然変異試験（参照247）について、ここでの幾つかのAmes試験では陰性対象の3倍以上と用量依存性を陽性の基準としていますが、多くは2倍以上を陽性としています。TA1535の+S9で2倍以上、再現性、用量依存性の陽性反応、したがって、疑陽性ではなく陽性という記載に訂正。こちらは表中修正しています。また、エピクロロヒドリンを添加した試験は削除しましたということで表にしております。

2点目、復帰突然変異試験（参照33）、脚注c、「代謝活性化系としてマウス肺S9を使用

(無処理及び被験物質を吸入ばく露させたマウス肺から調製)」と表中の注釈を修正しています。

3点目、復帰突然変異試験(参照34)、グルタチオン添加の試験は不要。参照33、37の試験でもグルタチオン添加の試験があるが、特に評価書には記載していない。

4点目、小核試験(参照253)、毒性により雄380 mg/kg群では投与後24時間で1例、48時間で3例が骨髄採取前に死亡した(5匹中4例)とあるが、結果の表に反映されていないように思われる。申請者に確認してくださいといただきました。

この4)につきましては、報告書を確認したところ、24時間と殺群で5例中1例、48時間と殺群で5例中3例が途中で死亡したとされており、測定は24時間群で4例、48時間群で2例実施されているという内容でございました。5匹中4匹死亡したということではなかったというところでございます。

遺伝毒性試験につきましては以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。こちらも添加剤としてエピクロロヒドリンが含まれているものについては削除という形で、杉山先生から安定化剤について分かりやすく記載できる方が望ましいというコメントをいただきましたけれども、杉山先生、どういふふうにしたらいいのですか。

○杉山専門委員

このようなコメントは入れましたけれども、他の試験との整合性のことも考えて、エピクロロヒドリンをもう試験の対象として加えないということであれば、特になくてもいいかなと今思いました。

○小野座長

ありがとうございます。

それから、Ames試験はエピクロロヒドリンがなくても陽性なのかなという結果で、恐らくキーになるのは*in vivo*の遺伝子突然変異試験だと思いますが、そちらは本間先生からのコメントでは、最高用量が低いのではないかといったコメントをされているのですが、この辺りはいかがですか。

○杉山専門委員

今日は本間先生がいらっしゃらないので、御議論というのがいいのか、ちょっと私も躊躇するところがあるのですが、小野先生がおっしゃったように、この剤はAmes試験、変異原性の試験という中ではゴールドスタンダードの試験です。しかも、今回2つGLP試験を出されて、塩基対置換型のものはずべからく復帰突然変異株のコロニー数上昇が認められているということを考えますと、*in vitro*での変異原性は疑う余地がほぼないと。そうなりますと、キーになるのは*in vivo*の遺伝子突然変異試験になるかと考えます。

これは本間先生がコメントされているのですが、私もこの会議の前に受入れは一応最大耐量というところで考えられなくもないということはコメントいたしましたけれど

も、やはり一般的な、他の先生方からの御意見も伺いたいところではあるのですが、最大用量50 mg/kgで、途中で少し体重抑制のようなものが認められただけということで、これをもって最大耐量だとする主張を認めてこの試験で陰性であるからして、総合判定は遺伝毒性陰性だと言い切ることは、ここは微妙なラインだと私は考えています。

ここで明確な結論は申し上げられませんが、少なくともこの最大耐量が極めて妥当だとは言えない可能性もあると考えています。

○小野座長

ありがとうございます。

体重のデータを見ていないので、毒性の先生も何とも言えないと思うのですが、通常、MTDだと10%ぐらい体重が落ちるあたりを基準にすると思うので、体重抑制傾向と書いてあるのですが、傾向ぐらいではMTDとは言えないのかなと僕は思うのですが、義澤先生、いかがですか。

○義澤座長代理

やはり10%ぐらいですよ。抑制傾向、どの程度抑制されているかによると思うのですが、実際にデータを探して今から見なければ分かりません。

○小野座長

そうですね。こちらは本間先生から申請者にこの妥当性について確認するようにコメントされていますので、そちらの回答も含めて、次回以降の検討を改めてすることにさせていただきたいと思います。

それ以外の部分は、細かい修正は別として、杉山先生、何か追加でコメント等ございますでしょうか。

○杉山専門委員

すみません。私から申し上げることではないのかもしれませんが、本間先生から伝言的なことをいただいておまして、最後の73ページの【事務局より】というところで4)です。報告書ではというところで、48時間で5例中3例死亡と、そういうデータがある中で、このデータは恐らくエラーバーがついているということなので、2例でエラーバーというのは私には分かりづらいのだけれども、ここを聞いておいてもらえないかというようなコメントをいただいておきますので、何とぞよろしく願いいたします。

○小野座長

確認いただけるようにお願いします。

○横山室長

今の御意見は、2例の結果なのにSDが算出されているので、そこがおかしいということですね。

○杉山専門委員

おかしいといえますか、本間先生的にはちょっと理解しづらいので、明確に説明いただけるとありがたいということだと思われまます。

○横山室長

かしこまりました。確認します。

○小野座長

よろしいですか。では、確認をお願いいたします。

ということで、本文の記載も含めて遺伝毒性のところは回答が来てから改めて確認したいと思います。重要なところですのでね。

では、先に進ませていただきたいと思いますが、時間は大丈夫ですか。この辺にしておきますか。分かりました。

ということで、申請者に色々確認しなければいけない部分があるので、この剤については、議論はここまでということに本日はさせていただきたいと思います。

その他ですが、続いて、評価書の公表文献における研究結果の記載の修正について、事務局より説明をお願いいたします。

○栗山室長補佐

それでは、参考資料1を御覧ください。こちらは評価書における公表文献評価の記載の修正案ということでございまして、【事務局より】ボックスにございますように、評価書の公表文献における研究結果の記載につきまして、事前に先生方に御相談させていただきまして、これまでの評価事例などを踏まえまして収集された文献から評価に利用した文献が絞り込まれた過程をより分かりやすく示す案としまして、修正後のとおりに作成しております。これまで4剤評価しておりまして、「データベースを用いて検索を実施」というところまでは変えておりませんで、その後の結果の後です。

それぞれ4剤について御紹介しますと、まずチフルザミドです。1ページ目の19行目からですけれども、ヒトに対する毒性の分野（動物を用いた研究、疫学研究等）に該当する公表文献は収集されなかったとなっております。次のチオベンカルブが2ページ目の5行目から、ヒトに対する毒性の分野に該当するとして収集された公表文献9報のうち、選択された公表文献はなかったとなります。

それから、ブタクロールが同じページの28行目からの部分です。ヒトに対する毒性の分野に該当するとして収集された公表文献10報のうち4報が選択され、リスク管理機関から提出された。評価目的との適合性等との観点から検討した結果、食品健康影響評価に公表文献1報を使用した。

それから、イソチアニルが3ページ目の14行目からです。ヒトに対する毒性の分野に該当するとして収集された公表文献37報のうち、選択された公表文献はなかったとなります。最後のところはお送りした後で事務局の方で報告書に沿って一部修正をしております。

説明は以上になります。

○小野座長

ただいま説明いただいたとおりですが、先生方、何か質問、コメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

特にないようですので、よろしいかと思えます。ありがとうございました。

そのほか事務局から何かございますでしょうか。

○栗山室長補佐

では、次回の農薬第一専門調査会の予定については、日程及び開催方式等、追って御連絡させていただきます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

先生方、そのほか何かございますでしょうか。

葉形先生。

○葉形専門委員

葉形です。どこで言おうか、ずっと迷っているのですけれども、何回か再評価をしていて、毒性のところは特に現行のガイドラインとの違いとそれに対する申請者からの返事があるという繰り返しです。多くが生殖試験ですけれども、生殖担当の2人は割と厳しめで、申請者からのこんな回答じゃ駄目よという姿勢なのですけれども、できれば一般毒の先生のコメントを引用しながら我々も生殖試験でこれが足りない、これで評価できるというふうにしていかなければいけないのだなというふうには思っています。その中で、甲状腺について、今回全部の反復投与試験で甲状腺のホルモンが測られていないということに対して申請者が、甲状腺の病理は異常がないから大丈夫という返答に対して、オーケーとこのままいいのですかと、ちょっと私は心配なのです。

なぜかという、この後、生殖試験も同じように測ってなくて、それなりに申請者が答えを出してくるのですけれども、ちゃんと評価していかないと、この後、発達神経毒性の必要性はと問われるとちょっときついなと思っているのです。例えば甲状腺の病理だけではなくて、肝毒性、肝酵素の誘導がないことを確認したとか、下垂体の病理で特に偏っていないとか、議論が必要だと思えます。これでいいのかしらという疑問なので、また毒性の先生方、あるいはホルモンの関係の先生方とちょっと議論ができればいいのかなと思いました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。非常に重要なことだと思えます。新しく追加された項目は今までの評価では評価できないから追加されたという考え方からすると、なかなかどういうふうに考えていくかというのは今一概に決められないので、議論が必要な部分だと思うので、その内容についてちょっと議論する場を作れたらよいかというふうに思いました。ありがとうございました。

ほかに先生方、何かございますでしょうか。よろしかったですか。

それでは、以上をもちまして、第17回農薬第一専門調査会を閉会したいと思います。

どうもありがとうございました。

以上