

食品安全委員会農薬第一専門調査会

第18回会合議事録

1. 日時 令和5年8月2日（水） 14:00～16:03

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、

井上専門委員、小澤専門委員、栗形専門委員、清家専門委員、祖父江専門委員、

平林専門委員、堀本専門委員、本間専門委員、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）

中事務局長、及川事務局次長、紀平評価第一課長、井上評価情報分析官、

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、藤原専門職、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）

資料3 公表文献リスト（1，3－ジクロロプロペン（疫学以外））

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、定刻となりましたので、ただいまから第18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いたしまして、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、5月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、よろしくお願いいたします。

本日は、農薬第一専門調査会の専門委員12名、専門参考人1名に御出席をいただく予定です。

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。

続きまして、事務局の人事異動について御報告いたします。

事務局長であった鋤柄が退任しまして、7月4日付で後任として中が着任しております。

○中事務局長

皆様、お疲れさまでございます。

私、7月4日付で、次長をこれまで2年間やっておったのですが、退任した鋤柄の後任として、事務局長を拝命いたしました。今後とも、どうぞよろしくお願いいたします。

○栗山室長補佐

また、中の後任の事務局次長として、及川が着任しております。

○及川事務局次長

委員の先生方、こんにちは。

2年ほど前に、農林水産省農産安全管理課長を務めていました及川でございます。

7月4日付で事務局次長を拝命いたしました。また、今後とも引き続き、よろしくお願いいたします。

以上です。

○栗山室長補佐

それから、7月1日付で評価専門職であった町野が異動しまして、新たに藤原が着任しております。

○藤原専門職

藤原と申します。よろしくお願いいたします。

○栗山室長補佐

どうぞよろしくお願いいたします。

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、よろしくお願いいたします。

まず、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、座席表、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。

資料3として、公表文献リスト（1，3-ジクロロプロペン（疫学以外））。

机上配布資料のほうで、本日、追加でお送りしているものも含めまして5点ございます。

机上配布資料1が、1，3-ジクロロプロペンの回答書。

机上配布資料2が、文献報告書の修正部分の抜粋です。

机上配布資料3が、遺伝毒性試験の確認事項に対するコメントの追加の部分です。

机上配布資料4が、1，3-ジクロロプロペンの回答書のさらに追加のもの。

机上配布資料5が、評価書における公表文献評価の記載修正案となっております。

3、4、5番につきましては、本日午前中にメールのほうでお送りしておりますので、Webの先生方は電子媒体のみになりますが、よろしくお願いいたします。

以上でございます。不足等ございましたら、事務局のほうまでお申しつけください。

本日は、ハイブリッド形式で行いますが、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、よろしくお願いいたします。

○小野座長

続きまして、事務局より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。

本日の議事について、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ついて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

1，3－ジクロロプロペンは、殺虫剤で、キャベツ、トマト等に使用します。今回、再評価の対象とされております。

資料1を御覧ください。

表紙のところでございますが、前回、令和5年6月30日の第17回農薬第一専門調査会では、慢性毒性試験及び発がん性試験まで、及び遺伝毒性試験について御審議いただきました。前回に引き続き、御審議をお願いいたします。

また、公表文献No.6及び追加提出された報告書に基づき、マウスを用いた血中濃度推移検討試験を12.（6）として追記しております。

あと、前回審議において確認事項とされていたものなどについて、回答が出てきておりますので、その点の御検討もお願いいたします。

審議の経緯でございますが、5ページでございます。

本件は、昨年12月20日に食品安全委員会で要請事項説明されたものでございます。

前回の第17回の調査会の後に追加資料が提出されております。また、ここには書いておりませんが、昨日、追加資料、回答書を受けておりますので、その点については、机上配布資料4として用意しているものでございます。

本農薬の概要でございますが、12ページでございます。

概要につきまして、記載されているとおりでございますが、本件については構造式のところ、E体、Z体と両方があるもの、また、物理的・化学的性状のところを見ていただくと、蒸気圧が高いものであること。

そして、13ページの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ということです。

また、13ページの10行目から、本剤原体には、当初安定化剤としてエピクロロヒドリンが添加されていたが、後に、安定化剤はエポキシ化大豆油に変更されておまして、現在、エピクロロヒドリンは含まれていないというものでございます。

試験によっては、以前の安定化剤エピクロロヒドリンを含んでいるものもあります。

そうしましたら、安全性に係る試験の概要でございますが、まず、1から4に関して、土壌中動態試験、水中動態試験、土壌残留試験、そして、4の植物、家畜等における代謝及び残留試験につきましては、前回審議をいただいております。清家専門委員、與語専門委員から、追加のコメントはありませんといただいております。

次に、飛びますが、19ページから5. 動物体内動態試験でございます。

こちらは、中島専門参考人より、小澤専門委員と確認しました。内容は小澤専門委員からコメントがあったとおりです。そのほかについて、特段意見はありません。といただい

ております。

そして、小澤専門委員からいただいたコメントですが、26ページをお願いいたします。

2行目から始まる吸入ばく露における動物体内動態試験、ラットを用いたものでございます。前回の調査会の審議におきまして、本剤の安全性に係る毒性試験で吸入ばく露によるものが幾つかあるということから、吸入ばく露で吸収がどのようなところかというところが論点になっておりましたので、小澤専門委員に確認をいただいております。

コメントは、下のボックスのところ、吸入ばく露における1, 3-ジクロロプロペンの吸収率について、数値は評価書たたき台に、上部気道と下部気道から、また、それぞればく露量ごとに書かれています。これらが間違いないことを、中島専門参考人と確認しましたので、ここに回答させていただきますと、コメントをいただいています。

また、與語専門委員より、追加の情報として、1, 3-ジクロロプロペンは土壌くん蒸剤で蒸気圧が極めて高い有効成分です。

そのため、ここで設定したような高濃度で試験することが可能であろうと思いますといいただきました。

確認いただいた内容は、26ページの16行目から19行目の記載でございます。

この吸入ばく露において、上部気道では16%から11%、下部気道では50%から48%の吸収が認められた。したがって、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いう記載について、御確認いただいております。

ここまでで、よろしいでしょうか。

○小野座長

ありがとうございます。

ここまでのところは、新しい試験はございませんで、最後に説明をいただいた吸入ばく露の動物体内動態試験のところの16行目から、こちらは、事務局で記載したものですかね。

○糸井専門官

もともと前版から記載があります。

○小野座長

前版での内容を確認されたら、これでよろしいですか。

○小澤専門委員

はい、これで結構です。

以上です。

○小野座長

中島先生もよろしいですか。

○中島専門参考人

はい、結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

清家先生と與語先生からは、特に追加のコメントをいただいていないということですが、よろしいですか。

ありがとうございます。

これは、結局、吸入ばく露した場合は、経口投与をしたときと吸収率的には、どうなるのですかね、吸入ばく露で約50%ということですが。

○小澤専門委員

ごめんなさい、御質問の意味が。

○小野座長

吸入ばく露だと50%ぐらいが吸収されると、経口投与の場合は、吸収率はどれぐらいでしたか。

○小澤専門委員

経口投与は、この剤だったら。

○横山室長

20ページに経口投与が。

○小澤専門委員

ごめんなさい、ちょっとお待ちください。

○小野座長

ありましたね。

○小澤専門委員

そうですね、ごめんなさい、ここに書かれているとおりです。失礼しました。

○小野座長

分かりました。経口のほうが、吸収率が高いということですね。

○小澤専門委員

はい、そういうことです。

○小野座長

ありがとうございました。

他の先生方、何かコメント等ございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、先に進みたいと思います。急性毒性試験のところから、説明をお願いいたします。

○糸井専門官

毒性試験についてでございますが、平林専門委員、井上専門委員から追加のコメントはありませんといただいております。

急性毒性試験については、特段前回からの変更はありません。コメントもいただいております。

続いて、29ページからの7. 亜急性毒性試験でございますが、こちらは、イヌについま

して、確認事項が出ておりました。イヌの記載は、31ページからでございます。

イヌでは、亜急性は2週間の試験が実施されておりまして、90日間の試験が実施されていないことについて、当初、考察を求めておりまして、その考察の回答中の記載が、33ページに考察の記載がございますが、下から9行目のところ、波線部でございます。

イヌの2週間反復経口投与毒性試験では、10 mg/kg/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、リスク管理機関から提出されている資料には書いてあったというところで、そこについて、小野専門委員より、34ページの真ん中ぐらいのところですが、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ことと矛盾しないかということをお願いしています。

また、13週間の予備試験の記載が1年間慢性毒性試験の中にあるということから、そちらを評価資料としてはどうでしょうかと、前回審議をいただいております。

今回、回答として、リスク管理機関から出されたものの説明でございますが、34ページの下からボツが2つあるものです。

1つ目、イヌの2週間反復経口投与毒性試験では、10 mg/kg/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については、第2段階での胃挿管投与での2週間投与試験の結果である。これは、表25の記載から10 mg/kg体重/日投与群でも出ていると書いたということです。

また、嘔吐以外の検体投与による影響は認められず、また、嘔吐を引き起こすことがなく、投与できる最大用量は胃内挿管試験の20 mg/kg体重/日については、予備試験を含めた第1段階での胃内挿管投与での影響について指摘しているということで、これは、表24を見ていただくと、20 mg/kg体重/日までは出ていないということ。

そういうことから、ここの回答では、10 mg/kg以上投与した動物において、嘔吐の影響があると判断したと書かれておりました。

ただ、もともとの回答としましては、90日間反復経口投与毒性試験ができていないですけども、1年間試験から考えると、無毒性量は2.5 mg/kg体重/日より下になることはないということで推定されておりました。

イヌの13週間予備試験につきましては、提出されたところで、まだ、評価書たたき台のほうにはまとめられておりませんが、試験の概要、回答書の記載でいきますと、この予備試験は、非GLPの試験で、病理検査を実施していない社内試験の位置づけの報告書だということでございます。

動物数などは、雌雄4匹でやっていて、マイクロカプセルを用いた混餌投与の試験であることは確認しています。

ただ、試験実施年について、報告書の最終的に固まった日というのは、表紙に書いてあるのですが、いつ投与した試験かというのは、報告書の中には記載がないというものでございました。

一応、出されている報告書の記載でいくと、無毒性量は4.7 mg/kg体重/日になると考え

られるという報告書になっておりました。

こちらについては、次回の審議のときに御検討をいただければと思います。

すみません、次に行きます。

慢性毒性試験及び発がん性試験、35ページからでございますが、36ページにある2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）につきまして、前回の御審議で発がん性試験としては評価可能であるが、慢性毒性試験としては、検査項目が不足しているという御指摘がありまして、脚注に記載をしたらどうかといただいております。

それで、事務局のほうで脚注を記載しておりますので、この内容でよいか、御確認をお願いいたします。

義澤先生からは、御審議いただいた内容を踏まえ、脚注を追記した点について、了解しましたといただいております。

慢性毒性試験までは、以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

ここまでの部分も、前回審議済みの部分ですが、申請者のほうに質問事項を出させていただいた回答が、イヌの2週間の試験ですかね、評価書案だと無毒性量は20 mg/kg体重/日となっているところが、もともとのコメントでは、10 mg/kg体重/日投与群で検体投与に関連した影響は認められると書いてあって、ちょっと矛盾しないかというのを聞いてもらったところ、申請者のほうでは、表25の10 mg/kg体重/日投与群、1例嘔吐例があったのも影響として考えていると、そういった回答だったと思いますが、評価書案の無毒性量は20 mg/kg体重/日のままでよろしいですかね。申請者の回答では10 mg/kg体重/日も影響だと言っているということですが、毒性の先生方、どう思いますか。

平林先生、いかがでしょうか。

○平林専門委員

どうでしょうかね、申請者が10と言っているので、10でもいいかなとは思いますが。

○小野座長

雄が1例、イヌの試験なので、そもそも各2例しかいないのですけれども。

○平林専門委員

そうですね、何か積極的に上げる理由も無いようにも感じるのですが、他の先生方、いかがでしょうか。

○小野座長

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

義澤です。10 mg/kg体重/日で雄の1例、それから、コントロールで雌の1例が嘔吐していますね、イヌは本当に嘔吐しやすい動物なので、私だったら、この辺は、検体投与の影響ではないと判断しますね。

○小野座長

ありがとうございます。

ゼロでも、雌 1 例は嘔吐していますので、1 例だけだと、どうかなという気がしますね。

美谷島先生、コメントをお願いします。

○美谷島専門委員

美谷島でございます。

やはりイヌは嘔吐しやすいので、毒性試験で、なかなか検体投与の影響としづらいというのは確かで、10 mg/kg体重/日はコントロールと同じくらいの頻度かなと思うのですが、20 mg/kg体重/日も 1 例なのですね、ですので、結局20 mg/kg体重/日も 1 例だと、それでいいのかなという気がしてしまったので、申請者の10 mg/kg体重/日というのも、この場合はありなのかなと考えている次第です。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

先ほど事務局から説明があったように、病理検査がされていないという制限はありますが、13週間の試験というのもあって、そちらの報告書も提出されているようですので、そちらの記載案を事務局に作ってもらった上で、もう一度、この部分を合わせて検討できればと思います。よろしくお願いいたします。

ほかに、今までの部分で追加のコメント等ございますでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、先に進みたいと思います。

生殖発生毒性試験のところからですね、よろしくお願いします。

○糸井専門官

生殖発生毒性試験でございますが、回答書が、先週、1 週間前に出てきたということと、そこで一部回答がされていなくて、次に出てきたのが、昨日の夜遅くというところだったので、こちらは、審議をどうさせていただければよいでしょうか。

○小野座長

さすがに昨日来た回答書は、多分、今日の机上配布資料 4 となっているものですね。

○糸井専門官

はい、机上配布資料 4 でございます。

○小野座長

まだ確認をいただけてはいないと思うので、現時点で、その前に来た回答の部分で、もし、先生方からコメントがあればいただくとして、最終的な判断は次回という形にさせてもらったらよろしいかと思います。

ということで、昨日来た分ではなくて、その前に来た回答の部分だけ、説明をお願いできますか。

○糸井専門官

最初から行きますと、37ページの一番下から38ページに、まず、コメントを書いております。

生殖発生毒性試験については、今回、新たに追加されたデータはありません。

新しい評価書の記載順序では、吸入ばく露による試験は、後ろの11. にまとめて記載されますが、生殖発生毒性試験では、9. (2)を除き、吸入ばく露による試験のため、いずれも9. に記載しております。

この点について、衆形専門委員より、他の毒性試験の吸入ばく露が11. にあるので、生殖発生毒性試験、9. (2)を除くも11. にまとめてはいかげんかとコメントをいただきましたので、まず、記載をどこにするかという点の御検討をお願いします。

また、次の【事務局より】で記載しておりますが、発生毒性試験、9. (3) (4) (5)については、いずれもエピクロロヒドリンを含む原体を用いて試験が実施されております。

現在の原体で試験を実施していないことについて、リスク管理機関に確認いたしました。

その点ですが、回答の趣旨としましては、発生毒性試験については、いずれも催奇形性は認められないという結果でありますということ。

そして、エピクロロヒドリンを含有した試験でしかやっていますが、今使われている新しいエポキシ化大豆油については、EFSAの評価書がありますということで、それが回答書別添1ということで、海外評価書の束の中に別添1はつけております。

それで、エポキシ化大豆油につきましては、EFSAのほうで安全性が高いと評価されている。エポキシ化大豆油自体に催奇形性とかがないということが確認できている。

また、エピクロロヒドリンについては、新エネルギー・産業技術総合開発機構から報告された報告書がありますということで、こちらも海外評価資料の中に入れております。

エピクロロヒドリンと比較して、エポキシ化大豆油の毒性影響は極めて低く、遺伝毒性、発がん性、生殖毒性は認められていない。したがって、エピクロロヒドリンを投与した発生毒性試験は、よりリスクの高い被験物質で実施していることになり、1, 3-ジクロロプロペンのリスク評価において妥当と考えられると回答されていますので、これらを採用することによろしいか、御検討をお願いします。

また、それぞれの試験につきまして言いますと、まず、2世代繁殖試験、エポキシ化大豆油を用いた試験ですが、吸入ばく露で実施されております。39ページのところです。

衆形専門委員からコメントをいただいていますと、古い試験ということと、OECD433を参考にすると、ばく露条件が現行の基準とは若干異なる。ばく露時間が2時間長い、粒径を保証する空気動学的質量及び幾何標準偏差値の記載が確認できなかったという点。肺まで到達しているか、上気道でトラップされているかは確認できていないということについて、回答されております。

回答の趣旨としては、本物質は、投与する前に完全に揮散しているため、下気道に到達すると予想されるという回答です。

この試験においては、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果でございます。テストガイドラインとの相違について、40ページから41ページについて記載しております。

この点については、考察が出てきているけれども、1つ吸入ばく露で実施したことに対する考察というのが、当日の配布となってしまうという状況でございます。

また、44ページからは、1世代繁殖試験（ラット）でございます。

これは、唯一強制経口で実施された試験でありまして、今回、試験成績報告書が提出されておられませんという状況ですが、唯一の経口投与による試験のため、参考資料として残したということです。

取扱いについて、いずれの先生からも参考資料として残すということによいと思います。といただいております。

（3）から発生毒性試験でございますが、発生毒性試験の考察についても、本日お配りした机上配布資料4に、再度考察がされているところでございまして、テストガイドラインでの相違については、まだ、確認が要りますが、それぞれの内容としては、催奇形性は認められなかったというような試験でございました。

一応、簡単ですが、生殖発生関係については、以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

多くの試験が吸入ばく露で実施されているということから、まず、先生方に確認いただきたいのは、記載の場所ですね。栗形先生から吸入の試験なので、その他の投与経路のほうに移したらよいのではないかというコメントがあったようですが、ここはどうか、栗形先生。

○栗形専門委員

栗形です。

どちらでもいいといえば、どちらでもいいのですけれども、すみません、吸入で、先ほどの26ページの薬物動態の（4）の結果から、50%しか肺から吸収されないと考えられたということを見ると、2世代繁殖の吸収も半分と考えるということですね。そうすると、なおさら後ろのほうでいいのかなと、若干会議に参加しながら思っておりますが、別にどちらでもいいのですけれども、半分しか入っていないのだということが分かればいいなということのほうが大事かなと思っております。

堀本先生、いかがですか。

○小野座長

堀本先生、いかがですか。

○堀本専門委員

堀本です。

ここに入れておかないと、きっとメインの生殖発生毒性評価がないのではないかなという

危惧があって、ここに入れているのだと思うのです。

非常に引っかかっているのが、今朝来た机上配布資料4の回答の中で、対象の先生に聞きたいところがあって、そこが、多分、非常に重要になってくるのかなと思うのですけれども。机上配布資料4の2ページの下のところ、この経路を使った妥当性みたいな回答があるのですけれども、吸入ばく露経路のほうが吸収率に基づいて有効成分の摂取量は、経口ばく露での摂取量と比較して高いと判断したためということが書いてあります。さっきの話を聞いていると、吸入のほうが悪いのかとなると、事実はどうなのだろうと。それによって、この位置が変わっていく、重要度が変わっていくのかなと。その辺が分からないところがあるのですけれども、それが妥当で、ほぼ問題ないという考えでいいのであれば、多分、メインの評価の位置にもってくるのだろうと思いますが、今、栗形先生が言われたように、悪いのであれば後ろとなると、メインの評価の試験がどうなのという危惧が出てくるのかなと思いますが、この中で、位置としては、吸入だけれども、これがあくまでもメインの評価の試験だということを考えると、やはり9. (1)にもっていったおかないというところだと、私は思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

要するに、吸入の試験で経口投与の評価に用いてよいかということだと思うのですが、動態の先生方、どう思われますか。

小澤先生。

○小澤専門委員

難しいところですが、ちょっと思いついたのは、用量相関性なのですね。2倍程度という言い方もできるし、2倍もという言い方もできるのですけれども、例えば、投与量が2倍になったときに、アウトプットというか、毒性として、ここでは生殖発生毒性なのかもしれませんけれども、どのくらい上がるのか、あるいは上がらないのかというところを少し押さえておきたいと思って、今の御議論を伺っていました。

以上です。

○小野座長

中島先生は、いかがでしょうか。

○中島専門参考人

経口投与をすると、腸から吸収された後に、肝臓でよく代謝されて、グルタチオン抱合されて解毒されていくのですけれども、吸入で肺から吸収されると、すぐには肝臓には行かなく、全身へ回るので、そういう意味では、吸入ばく露のほうが、その剤の全身ばく露量は大きめになるとも思うので、ここで書かれていることは、そういうことかなと思います。

以上です。

○小野座長

ということですが、堀本先生、お願いします。

○堀本専門委員

ありがとうございます。

今、中島先生が言われたことは、この剤で裏づけられるようなデータはあるのでしょうか。

○中島専門参考人

AUCのデータがあれば比較できるのですが、AUCのデータは、少し確認しないと、お待ちください。

もしよかったら、先に進めていただいてもいいです。

○小野座長

ありがとうございます。

そもそもこの試験で経口の生殖発生毒性を評価してよいかどうかというのが決まらないうと、なかなか難しいかと思うのですが、それ以外の観点で、先生方、現時点で、生殖発生試験、どの試験でも結構ですので、もしコメントがあれば、お願いしたいのですが、いかがでしょうか。

堀本先生。

○堀本専門委員

もう一つ、今のところに関連しているのだと思うのですが、摂取量の換算ですね。単純に経口イコール吸入という形での換算になっていて、吸収率の違いの部分は反映させなくて、単純に90 ppmが55.5 mg/kg体重/日と読み替えて、特に問題ないということなのか、少し気にはなっているのですが、何かあれば、教えていただきたいなと思いました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

恐らく吸入ばく露のときの摂取量換算は、あまり吸収率を加味して換算することはないので、今の換算式も吸収率を加味していないと思います。実際には、さっきの吸収率から言うと、体内に入った量という意味では、この半分なのかなという気はします。

栗形先生は、何かありますでしょうか。

○栗形専門委員

栗形です。

やはり気になっているのは、粒径が表示されていないので、本当に下部気道まで行ったのというのが若干気になります。

○小野座長

昨日来た回答のほうですか。

○横山室長

蒸気圧が高くて、ガスになっているので、粒径とか関係ないというような回答があったと思うのですけれども、担当からどこに書いてあるか、今から説明します。

○糸井専門官

机上配布資料1の25分の18ページです。右下に25ページ分の何々としているので、18枚目です。

回答の中で、供試物質は供試動物に投与する前に完全に揮散しているため、実質的に気体として下気道に到達すると予想されるため、MMADの計算は実施していませんという回答です。

○小野座長

よろしいですか。

○榎形専門委員

はい。

○小野座長

あと、先生方に1つ聞きたいのが、安定化剤としてエピクロロヒドリンが含まれている剤を使った試験については、先ほど回答の説明があったように、今、市販されているエポキシ化大豆油のものよりも、もし毒性が出るとすれば、強い毒性が出るであろう条件でやっているので、毒性がないということからして、今のエポキシ化大豆油のものを改めてやる必要はないのではないかと、そういった回答だったと思いますけれども、その辺りは、合意ということによろしいですか。

○榎形専門委員

榎形です。

私は、よいと考えます。

○小野座長

ありがとうございます。

堀本先生、いかがですか。

○堀本専門委員

堀本です。

それでいいと思います。特に必要ないと思います。

○小野座長

では、あとは、この吸入の試験で、堀本先生、お願いします。

○堀本専門委員

多分返さなければいけないだろうと思うので、今回、申請者の回答の中で、どうしても理解されていなくて、適切な回答が得られていないというのが1つだけあって、先ほどの机上配布資料1の中の25分の18ページのところに書いてあるところの②の回答です。出産前後のところで投与されていないことに関しての、要するに、この薬剤が、もし、その間

に投与されたら影響があるのか、ないのかという回答をしていただければいいのですが、この回答が、投与していないことの妥当性を、論文を用いて説明しているだけであって、回答になっていないなということです。ここだけは、しっかりと投与した場合にどうなるのか、影響があるの、ないのという考察が必要ではないかと思います。

1 番に関して、この妥当性に関しては、先ほどの吸入ばく露に関する回答次第だと思います。

あと、他のところに関しての回答は、満足していない部分もありますけれども、それほど大きくこだわる必要はないのかなと、私は判断しました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

では、今、堀本先生から、回答が不十分ではないかと言われた、投与していない期間の部分の考察については、追加で申請者のほうに確認をお願いします。

栗形先生は、何か追加でございますか。

○栗形専門委員

栗形です。

堀本先生のおっしゃるとおり、投与しなかったことによって、何がマスクされてしまったのか、あるいはマスクされていても、こういうことから評価されているのだということは、考察していただきたいと思います。

以上です。

○小野座長

ということですので、よろしくお願いいたします。

では、実際にこの吸入でよろしいかどうかというのは、もう少し先生方にも検討いただいて、最終的には次回に、堀本先生、お願いします。

○堀本専門委員

もう一点だけ、評価書の43から44ページにかけて、先ほど説明があったのか忘れたのですが、**EFSA**の資料の中に書かれてあります。

要するに、全体的な毒性データからは、そういうものはないのだけれども、直接繁殖試験では、多分、新しいガイドラインに沿った形でやられていないので、保障はできないという判断ではないかと考えているのですけれども、これに関しては、食品安全委員会では、現時点で、内分泌かく乱作用を示すようなデータは特にないので問題にはしませんでしたという確認だけをしておきたいなと思って、コメントをさせていただきました。

以上です。

○糸井専門官

事務局から補足してよろしいですか、すみません。

説明が漏れていて、失礼いたしました。まず、41ページのところの真ん中ぐらいにポツで記載をしていたのですが、EFSAのことについて記載しています。

これについては、まず、テストガイドラインとの相違が、上に①から⑩でありましたので、その考察を書いた後に、こちらからEFSAの評価書で確認できたことを書いておこうと考え、記載しました。

EFSA②の評価においては、吸入ばく露試験により生殖毒性を評価することは十分であるとされていますが、内分泌かく乱に係る評価については、毒性パッケージ全体で証拠は認められていないが、繁殖試験における限られた調査においては、1, 3-ジクロロプロペンの内分泌かく乱について、結論づけることができないと評価されていますと、参考になるかと考えて書きました。

その点について、栗形専門委員からいただいたコメントのところ、43ページの下から2つ目のポツです。内分泌かく乱に係る評価、毒性パッケージ全体では内分泌かく乱作用がないと考えられたのに、繁殖試験における限られた調査では、結論できないと考えられた理由の記載が見つけれませんでしたと。

ですので、44ページのところに確認したことを再度補足させていただきました。

EFSAでの評価については、EUでの農薬登録要件で、この繁殖試験の中で内分泌かく乱作用を有しないことを確認すること、それが確認できないと登録できないという決まりがあったというところで、繁殖試験の評価において内分泌かく乱の可能性について、データギャップになっていると記載になっていて、全体で内分泌かく乱作用がないということについては、それを否定する内容は、EFSAの評価書には書かれていないところでありました。ただ、ルールとして、EFSAは、そういった繁殖試験で、この内容を求める必要があるという記載になっていたということを紹介させていただきます。

以上です。

○小野座長

栗形先生、よろしいでしょうか。

○栗形専門委員

栗形です。

堀本先生、ちょっと御意見をいただきたいのですけれども、今、伺っていて混乱しているのですが、農薬の再評価で、2世代繁殖で、内分泌かく乱物質作用まで評価できているか、できないかというところまで判断していくということですかね。

○小野座長

いや、内分泌かく乱性があるかないかということに関しての判断は、食品安全委員会ではしていないと、僕は認識していますが、堀本先生、いかがですか。

要するに、生殖発生毒性があるかないかの判断をしていただければよいのかなと思っておりますけれども。

○堀本専門委員

再評価で、我々が考えなければいけないことは、新しいガイドラインでの評価をベースに、再評価を考えなければいけないとなると、新旧ガイドラインでのギャップのところが、内分泌かく乱作用に関連したところの作用をみる項目の部分に関わってくるのかなと考え、避けては通れないのではないかと思います。

しなくてもいいというのではなくて、EUは、直接試験できちんと評価をした結果でないと、認めませんよという考え方なのだろうなと思っていて、我々がそういうスタンスではなくて、データパッケージから見て、そういう可能性は非常に低いのではないかという判断をしましたというスタンスを取らざるを得ないのかなと思っています。そういう意味では、毎回私は細かくギャップのある項目についての考察を申請者のほうに出して、少なくとももしなくていいのではないかと、私としては考えています。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

栗形先生、よろしいですか。

○栗形専門委員

どうしても毎回、我々は発達神経毒性を評価し、最終的に必要ないとか、DNTの懸念ないと、ある程度判断しなくてはいけない中で、甲状腺を測っていないので、甲状腺もホルモン関係ですし、若干、この剤だけいきなり内分泌かく乱物質という文言が出てきたので、少し混乱していますが、そのうち、またちゃんと収めます。すみません、ありがとうございました。

○小野座長

堀本先生がおっしゃるとおり、ガイドラインが新しくなって追加された項目は、基本的には、内分泌かく乱性がターゲットで影響が出てくるようなエンドポイントが多いかと思うのですが、もちろん、それは見なくていいというわけではなくて、見ていくべきであって、それを仮に評価したとしても、影響がないと考えられるのかどうかというのは、考察してもらったほうがよいと思うのですが、かといって食品安全委員会のほうでは、内分泌かく乱性があるとかないとか、そういう記載はする必要がないというか、する方向にはなっていないと僕は認識していて、内分泌かく乱性についてノーケアでいいという意味で、ちょっとお話したのではなくて、気にしていかなければいけないと思うのですが、そこだけをエンドポイントとして評価するということではないと考えていますので、新しく追加された項目も、生殖発生毒性の一部として考えていただければとよいかなと思っています。

よろしいでしょうか。ありがとうございます。

では、とりあえず、先ほど申しましたように、最終的な判断は、次回ということにさせていただくとして、現時点では、先ほど追加で質問をいただくとした部分以外は、追加はございませんか、よろしいですか。

それでは、生殖発生毒性の部分については、そのようにさせていただきたいと思います。

○横山室長

すみません、念のためなのですが、吸入の吸収率の点を経口換算のときにどう考えたらいいかというのは、次回引き続き御検討で、動態の先生にも御検討いただけるということによろしいですか。

○小野座長

それも何なら申請者に確認いただけないですかね。要するに、経口投与の吸収率は90%ぐらいですね。吸入の場合は50%ぐらいで、先ほどの回答だと、吸入試験のほうがよりばく露されているという回答でしたけれども、中島先生がおっしゃるとおり、肝臓の初回通過効果がない分だけダイレクトに、中島先生、コメントをお願いします。

○中島専門参考人

評価書の45ページを御覧いただいて、表33があります。

吸入ばく露のときの経口投与換算量が出ていて、30 ppmのときに25.9 mg/kg体重/日換算になっていました。

それで、26ページ表20を見ていただいて、30 ppm吸入ばく露のときの定常状態の血中濃度は、単位が $\mu\text{g/mL}$ なので、/Lに変えるために1,000を掛けていただいて、85とか120 $\mu\text{g/L}$ です。

20ページを見ていただいて、25 mg/kg体重で経口投与をしたときの C_{max} が、80とか300とかぐらいなので、さっきの換算量とこの値から、吸入ばく露でも経口と同じぐらいのばく露量になっているようです。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。非常によくわかりました。

では、今の解説のとおり、今の投与量換算の摂取量ぐらいがばく露されていることになるということですが、先生方、よろしいですか。

では、ばく露量的にはパラレルと考えられるということで御同意いただけますでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○小野座長

では、先ほど、質問を追加でお願いしますと言った部分だけ確認をいただいて、次回、最終的な結論を出したいと思います。

では、先に進みたいと思います。

遺伝毒性の部分は、一度議論はしましたけれども、確認事項があったということで、説明をお願いいたします。

○糸井専門官

遺伝毒性試験でございますが、50ページからでございますが、確認事項を出していたのは、52ページの下から2つ目にある遺伝子突然変異試験、*in vivo*のものでございます。

確認事項については、53ページのボックスの中の①でございますが、ここで前回の御審議で、本間専門委員より、遺伝子突然変異試験の最高用量が、なぜ50 mg/kgでやめたのかというところを確認するようにといただいております。

その回答につきましては、53ページの【事務局より】より下に記載しています。ただ、ドシエでの記載と報告書での記載を述べてもらっていて、それで、50 mg/kg/日を最高投与量と設定したことについて、妥当と考えるというものです。

ドシエでの記載は、13週間試験において、雄のラットに4週間の50 mg/kgのばく露後、最大10%の摂餌量の減少や、10%の体重の有意な減少とかが認められているということから、最高用量には最大耐量として適切と考えられる50 mg/kgを設定したということと、また、2年間の経口投与発がん性試験で投与された高用量の2倍以上であると、25 mg/kg/日及び12.5 mg/kg/日の投与量では、発がん性試験における腫瘍形成及び非腫瘍形成の用量レベルであると、その2倍ということ。

また、54ページのところに、プロトコルで指定された試験方法の許容基準を満たしており、トランスジェニックげっ歯類の突然変異アッセイに関するテストガイドラインの試験要件と一致していたという回答がなされておりました。

杉山専門委員からコメントをいただいておりますが、机上配布資料3として用意しております。本日メールで送らせていただいたものでして、会場では紙で、本日配らせていただきました。

杉山先生から、2年間経口投与発がん性試験で投与された高用量の2倍であるという点について、トランスジェニックの試験は28日間の試験であり、妥当性の論拠としては、いささか希薄かなとは思いますが、系統や週齢、実験施設等試験条件が異なる場合にも毒性が変わることが予想され、基本的には予備試験を実施して最大耐量を確認してからの実施が望ましいとは思料しますといただきました。

ここの試験について、御検討をお願いいたします。

もう一点確認事項がありまして、その点は、55ページのボックスの中の「【本間専門委員より】（前回審議時）」というところの4)の小核試験につきまして、前回の御審議で、2例しかないところにバーがあるのがおかしいという御指摘をいただいて、確認事項を出していましたが、回答としましては、結果の表を修正しますということと、表中に検査動物数を追記及び2例のみのデータから算出された標準偏差は、統計学的な意義に乏しいため、参考値とするとされております。

遺伝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。

本剤は、*in vitro*の復帰突然変異試験は、陽性というのは明らかなので、このトランスジェニックの試験がクリティカルになるのではないかと思います。それに対して、本間専門委員からは、最高用量は低いのではないかという意見があつて、申請者へ質問したところ、先ほどのような回答だったということですが、本間先生、いかがですかね。

○本間専門委員

本間です。

これは、やはりAmes試験がきれいに出ていますので、*vivo*で突然変異誘発性がないことをきっちり確認していただきたいなと思ったのですが、少し用量が低いので、どうかなと思っています。

杉山先生も言っているように、可能であれば、もっと高い用量でやっていただきたいところなのですが、この後出てきますが、腫瘍発生のメカニズム試験を色々やっています。それらではことごとく遺伝毒性の可能性は否定されています。そのような状況の中で、さらに100 mg/kgをやれというのは、どうかなと考えていますので、その判断は、この後の腫瘍発生のメカニズムの試験を見てから考えたいと思います。

あと、2番目の小核試験は、単なる書きぶりの問題ですので、特に問題ありません。トランスジェニック突然変異試験に関しては、今のところ、そういった意見です。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

では、今のコメントのとおりですので、先の試験を見た上で、最後の食品健康影響評価の前に、もう一度御意見を聞くということにさせていただきたいと思います。

では、その先の試験、経皮投与、吸入ばく露のところの説明をお願いします。

○糸井専門官

56ページからでございます。

まず、56ページの一番上のところ、ボックスの中ですが、亜急性吸入毒性試験について、評価済みの5週間試験（ラット）並びに90日間試験（ラット及びマウス）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。

5週間試験は、テストガイドラインに準拠していないこと、90日間試験は、今回より新しいGLP試験が実施され、より詳細な情報が得られていることから、削除する案としました。

これらの試験の取扱いについて、御検討くださいとしていまして、いずれの先生からも同意しますといただいています。

経皮、吸入ばく露等試験につきましては、概要としましては、56ページの下の（２）、本剤については刺激性が認められるというような内容であります。

57ページの（３）、追加されました90日間亜急性吸入毒性試験（ラット）でございます。

本剤については、安定化剤は、エピクロロヒドリンが使われております。

この試験の結果でございますが、まず、17行目のところ、一次刺激と考えられる鼻腔上皮細胞の変化が30 ppm以上のところでみられたということを書いています。

また、結果については、表39にまとめておりますが、90 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも30であると考えられたと、まとめております。

過去に審議された試験と同じような記載にしているのですけれども、その点、58ページのほうにまとめておりまして、まず、テストガイドラインとの相違を58ページに記載しております。

それに関する考察がされておりまして、いずれの先生からも評価可能と判断しますといただいております。

次に【事務局より】の1つ目、鼻腔の変化について、削除案としている90日間亜急性吸入毒性試験に係る初版の審議において、鼻腔の変化は局所に対する影響であることから、一般毒性における無毒性量の記載とは分けることとされたため、本試験も同様に、無毒性量の記載には含めておりませんということ。

この1点目について、義澤専門委員より、通常の吸入毒性試験では、鼻腔の変化も毒性所見と扱うと思います。原因が原体の刺激性であってもということ。

美谷島専門委員より、前胃の変化などがありましたので、本剤の刺激性に起因した非特異的变化と考察されたのでしょうか。初版の審議で具体的に鼻腔のどの所見について取り上げたのかお示しいただけますでしょうかといただいております。

小野専門委員からは、事務局案で結構ですといただきました。

初版審議につきましては、本剤は吸入試験であってもADI設定根拠試験として扱うということから、局所作用は書き分けることという審議がされて、このような記載になっていることを確認しております。

また、58ページに戻りまして、②でございますが、臓器重量に関して減少があったりするところの点で、ただ、いずれも体重の減少に比例していることと、病理学的検査において変化が認められないことから、検体投与の影響としませんでしたとしていまして、御検討くださいとしておりました。

この点は、いずれの先生も同意しますということで、投与の影響としないということにしております。

あと、原体について、安定化剤は、回答書と報告書で記載が分かれていますので、確認しまして、エピクロロヒドリンだったという回答が得られております。

59ページから、非GLPのこれまで出されていた試験は削除しています。

続いて61ページ、先ほどと同様の試験ですが、マウスでも行われております。

結果としましては、ラットとほぼ同じような内容でありまして、鼻腔上皮細胞の変化については、分けて記載しているということと、18行目から90 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制が、30 ppm以上投与群の雌で、膀胱粘膜下单核細胞浸潤が認められたということ

から、無毒性量は雄で30、雌で10 ppmであると考えられたとまとめています。

以降、62ページに記載しています【事務局より】ボックスについては、ラットのところと同じような内容でございます。

続いては、63ページに2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、吸入ばく露）がありますが、こちらの試験においては、発がん性は認められなかったという結果でございます。

この試験のテストガイドラインとの相違については、64ページに記載しております。

考察がなされておりました、いずれの先生からも評価可能と考えますといただいております。

次に、64ページの下、3行目から2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス、吸入ばく露）でございます。

こちらについては、65ページの14行目のところ、検体投与に関連した腫瘍性病変として、細気管支肺胞腺腫が60 ppm投与群の雄で有意に増加したということ。雌では、腫瘍性病変の増加は認められなかったということ。

この試験のテストガイドラインとの相違については、66ページのボックス内に記載していて、考察がなされておりました、いずれの先生からも評価可能と考えますといただいております。

美谷島専門委員からは、全体として評価は可能と考えます。確かに試験の妥当性は損なわれないかもしれませんが、ラットで実施しているので、マウスで実施しなかったというのは、本来理由にならないと思いますということで、申請資料に書かれている考察についてコメントをいただいております。

続いて12. その他の試験に入らせていただきます。

まず、67ページ目の1つ目は哺乳類細胞におけるGST活性測定です。

本剤及びその酸化物は、グルタチオン抱合によって解毒されることが知られているので、グルタチオン-S-トランスフェラーゼの活性を各細胞で調べましたという試験でございます。

グルタチオン-S-トランスフェラーゼ活性が低いところでは、1, 3-ジクロロプロペンが解毒されなくてというような内容が、考察されている結果でございます。

特段、この試験については、コメントをいただいております。

続いて（2）*in vitro* DNA結合試験がありまして、この結果については、68ページのところ、1, 3-ジクロロプロペンがDNAと結合する可能性が示唆されたためというところでしたが、結果は、DNA付加体の増加は観察されなかったという試験でございました。

また、ラット及びマウスにおける腫瘍発生機序検討試験が（3）で行われております。

標的組織におけるグルタチオン濃度、DNA合成、アポトーシスへの影響を評価していて、また、DNA付加体形成についても検討されております。

まず、1点、この試験について、小野専門委員から安定化剤は何かということで、14行目のところ、コメントをいただいておりますので、安定化剤の有無は、報告書中に安定化剤

の記載はなくて、回答書でも安定化剤は分からないということで書かれていましたので、その旨、不明と記載しております。

この試験の結果が、表47から表49にまとめられていますが、表48の標的組織における細胞増殖数に関しまして、義澤専門委員からコメントをいただいています。

コメントにつきましては、表49のやりとりを踏まえて、この48の注釈がおかしいのではないかという意味だと思います。

義澤先生から、細胞1,000個当たりの陽性細胞数と注釈に追記すべきだと思いますといただきました。

報告書では、最低約1,000個の細胞当たりの数を測定することとしており、個体により総細胞数は740から3,346と幅がありましたので、修正はしておりません。どのような記載がよいか、御検討をお願いします。

また、表49に対してもコメントをいただいております、こちらは、アポトーシスの指数ということなのですが、ラット肝臓が70ページの一番上にありまして、もともとの記載が百分率、パーセントということなのですが、100を超えるような内容になっておりまして、この点、小澤専門委員から百分率とありますが、この注釈を信じるのであれば、ほぼ全てアポトーシスが起こってしまっていると読めますというコメントをいただいております。

また、美谷島専門委員から、アポトーシス指数、パーセントではなく、肝臓スライド中のアポトーシス陽性細胞数とされています。誤解を招かないように脚注で補足したほうがよいと思います。膀胱と気管支上皮のほうは、2,000細胞中の陽性細胞数で計数されているようですといただきました。

義澤専門委員からは、美谷島先生のコメントに同意します。肝臓に関しては、パーセントの表示はおかしいですねということをしていただいています。また、標本によっては、総細胞数は異なるし、標本の大きさも異なるということから、測定方法がおかしいというコメントもいただいております。

確認したことを【事務局より】に記載しておりますが、報告書において、ラット肝臓は百分率でなく総染色細胞数と確認しましたので、表の記載を修正して、70ページの1行目、注釈を、まず、aとbの2つに分けています。ラット肝臓については、組織標本中の総染色細胞核数とする案にしました。

ラット肝臓につきましては、初期スクリーニングで対照群と投与群との間に明確な違いがなかったため、組織標本中の総細胞数は測定しなかったと報告書に書かれておりました。

この試験につきましては、対照群と投与群で差がなかったという結果になっているものでございます。記載について、御確認をお願いします。

また、70ページの下からラットを用いた肝腫瘍発生機序検討試験が行われておりまして、こちらについても、安定化剤の記載について、小野専門委員から何かということコメントをいただいておりますので、回答書に基づいて記載を追記しております。

この検討試験につきましては、結果は71ページの25行目のところ、1, 3-ジクロロプロペンの投与により、ラットの肝臓でGST-P陰性細胞巢の増殖が促進されることが示唆されたというような結果で、これまでの評価でまとめられております。

続いて、72ページにマウスを用いた肺腫瘍発生機序検討試験がありまして、この試験については、ボックスを作成しておりますが、本試験は、初版審議時に発がん性メカニズムの再考察を求めた確認事項の回答中で言及され、その後、抄録修正要求事項として提出されたものでした。

今回、試験成績報告書が提出されておらず、ドシエにも記載がないため、本試験の取扱いについて御検討くださいとしていました。

義澤専門委員から、発がん性メカニズムの考察がされていないと思いますということ。

小野専門委員から、この試験ではメカニズムは不明です。削除でいいと思います。

美谷島専門委員からは、本試験は、GST-P陽性細胞巢の数及び容積を評価するものと認識しておりましたので、GST-P陰性細胞巢の増殖についての毒性学的意義がよく分かりません。記載しないでよいと考えます。

義澤専門委員から、美谷島先生の御意見に同感ですといただいております。

続いて、73ページのマウスを用いた血中濃度推移検討試験でございます。こちらは、今回公表文献6及び追加提出された報告書に基づいて追記しております。

これについては、マウスを用いた吸入ばく露において、細気管支肺胞腺腫が認められたことから実施されたものでございまして、15日間の鼻部ばく露で、15日目のばく露開始時から経時的に採血をして、血中濃度の推移について検討をしたものでございます。

血中濃度につきましては、表51にまとめておりますが、まず、15日目のばく露開始時の血中濃度については、いずれも定量限界以下であって、14日間反復のばく露による1, 3-ジクロロプロペンの蓄積は認められなかったという結果、また、20及び60 ppm投与群においては、ばく露開始後1.5時間から6時間にかけて血中濃度が減少したのに対し、高用量の120 ppm投与群では、ばく露開始後1.5時間から6時間にかけて血中濃度が上昇したということ。

ばく露量と血中濃度（対数）の関係をグラフにしたところ、ばく露量30 ppm付近に変換点を持つホッケースティック型を示し、30 ppmを超えるばく露量では、血中濃度上昇の傾きが大きかった。

1, 3-ジクロロプロペンは、主にグルタチオンによって代謝されることから、30 ppmを超える吸入ばく露では、グルタチオンによる代謝が飽和していると考えられたとまとめております。

関係につきましては、報告書中のグラフを引用していきまして、74ページのボックスの中に記載しております。

文献及び報告書では、30 ppm未満のばく露量であれば、速やかに代謝されるのですが、これを超える用量（60 ppm）で認められた肺腫瘍はヒト健康影響評価には関連しないと報

告書では結論づけられておりました。評価書案においては、血中濃度推移の結果及び考察のみを記載しております。

この点、小澤専門委員から報告書の内容を確認いただいて、ヒト健康影響評価に関連しないといった論理は、当日御議論をいただく必要があるのではないかと考えるということをしていただいています。

報告書の内容の訳を記載していただいております。この評価書への記載について、どのようにするのがよいか、御検討をお願いいたします。

あと、免疫毒性試験がされていまして、免疫毒性は認められなかったという結果。

公表文献における研究結果については、75ページ、76ページに記載していますが、本件については、収集されたものや海外評価機関が作成した評価書中に引用されている公表文献のうち、ヒトに対する毒性の分野に該当する公表文献34報がリスク管理機関から提出されておりまして、疫学以外の文献についてはまとめておりますので、後ほど説明させていただきます。

疫学の文献につきましては、まだ、事務局のほうで整理しているところでございます。

ここまで、以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

では、56ページから見ていきたいと思えます。吸入ばく露の試験がメインですけれども、亜急性毒性試験については、5週間と90日間が今回提出されていないですね。それについては、御同意いただいています。

急性毒性試験については、ここにあるように、経皮と吸入の試験がございます。先生方からは特にコメントをいただいております。

コメントをいただいた部分として、57ページの（3）の90日間の試験ですけれども、義澤先生のほうから鼻腔の変化の取扱いについて、事務局案では、それ以外の変化と別立ての記載にして、前版からそのようですが、義澤先生から、これも毒性所見として扱うべきではないかということで、美谷島先生もそのようなコメントでしょうか、義澤先生、少しコメントをお願いします。

○義澤専門委員

義澤です。よろしくお願いします。

以前、私も吸入毒性試験の評価をずっと担当したことがあります。医薬品なのですけれども、その場合は刺激性であつても毒性変化として評価をしておりました。

ただし、前回の審議で、一次刺激性のものは分けて考えましょうという評価になったという経緯ですので、それに合わせて評価していただいても構わないと思えます。

以上です。

○小野座長

美谷島先生は、いかがでしょうか。

○美谷島専門委員

私も義澤先生と同じ意見なのですが、やはり一次刺激による変化として切り分けて捉えていいのか、ただ、実際刺激性がある物質だと思うのですけれども、ラットやマウスの、例えば90日間経口投与毒性試験では、前胃の変化は、それを毒性と取って、それでNOAELの根拠にしているので、そんな刺激性のある物質について、片や経口投与では毒性と取って、吸入毒性で経口と取らないで切り分けましたみたいなことが、都合よく言えるのだろうかというのが、私の疑問であります。

ですので、もちろん初版の審議の先生方に敬意を表して、状況は分かりましたということとでとどめておきたいと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

平林先生、いかがですか。

○平林専門委員

今の美谷島先生の御意見は、本当にごもっともだと思いましたし、とはいえ、敬意を払ってということになるのかなと思います。

でも、やはり釈然とはしないというところは残しておいていただくという義澤先生の御意見に、私も賛同でございます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

僕は事務局案でいいと回答したのですけれども、義澤先生が言われるように、もちろん毒性所見として扱うべきですし、一次刺激だから毒性ではないなどということはとても言えないのですけれども、評価の目的が吸入されたときの毒性を評価するのが本当の目的であれば、もちろん取るべきなのですから、残留農薬の評価という意味では、経口投与の状況を仮定した評価をするということを目的としていると思ったので、僕は事務局案でいいのかなと回答したまでです。

だから、もちろんこれを使う方の事業者ばく露みたいな状況の評価もするというのであれば、もちろん毒性とするべきなのでしょうけれども、そうではないですね、一応食品安全委員会なので、ということで、今回に関しては、前版の考え方も踏襲するというので、鼻腔の変化については別枠で記載するというにさせていただきたいと思います。

よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それ以外のマウスの吸入毒性試験、それから慢性毒性/発がん性併合試験が、ラットとマウスと、ガイドラインとの相違点等々ございますが、一応先生方からは、御同意いただい

ていると思いましたが、いかがですか、先生方何かコメントがございましたらお願いします。

義澤先生、お願いします。

○義澤専門委員

併合試験のほうまでコメントをしていいのですかね。

○小野座長

はい、併合試験までお願いします。

○義澤専門委員

分かりました。

(6)のマウスの吸入ばく露の併合試験なのですが、表44の鼻腔の嗅覚上皮変性と書いてあるのです。他の試験は嗅上皮と書いていますので、用語を合わせたほうがいいと思います。

○小野座長

それでは、修正をお願いします。

それ以外、先生方よろしいでしょうか。

それでは、2年間の慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、マウス）については、事務局案でよろしいということにさせていただきたいと思います。

それから、その他の試験のほうを見ていきたいと思います。

哺乳類細胞におけるGST活性測定、67ページについては、特に先生方、コメントをいただいております。

幾つかの試験については、僕がE体、Z体比だと安定化剤はどうなのですかと、コメントしたのについて対応をいただいておりますが、先生方から、ほかには特にコメントをいただいている部分はないかと思います。

それで、試験は68ページからですが、69ページの表48について、義澤先生より細胞1,000個当たりの陽性細胞数と追記すべきだと思いますとコメントをいただきましたが、先ほど事務局からコメントがあったように、必ずしも1,000個当たりでないということなので、ここは、義澤先生、よろしいですか。

○義澤専門委員

測定の仕方がおかしいですね。文句を言っても仕方がないのですけれども、このデータなので、脚注の表現もこれでいいと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

それから、表49のほうですね、小澤先生から指摘されて、私もおかしいなと思ったのですが、ラットの肝臓のアポトーシス指数となっていますけれども、アポトーシスの結果は、パーセントではないということで、細胞数ということで、脚注の記載を直してい

ただきまして、美谷島先生、義澤先生もありがとうございます。これでよろしいですね。ありがとうございました。

ということで、よろしいかと思います。

その次の試験も H 体、 Z 体比と安定化剤の記載を直していただいたぐらいですかね、先生方からコメントをいただいたのは、（５）の試験ですかね、事務局より、こちらの試験については、報告書が提出されておらず、ドシエにも記載がないということで、義澤先生からは、発がん性メカニズムの考察がされていないと思います。御議論くださいということでしたが、私は、そもそも記載はしなくてもよいかなとコメントをさせていただきました。

美谷島先生も記載しないでよいと考えますということで、義澤先生、こちらは削除でよろしいですか。

○義澤専門委員

はい、削除でいいと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

では、こちらは削除ということにさせていただきます。

それから、（６）の試験がマウスを用いた血中濃度推移検討試験ということで、小澤先生から、結論の部分の記載の仕方についてコメントをいただきましたが、事務局からは、どのように記載したらよいかということでしたが、いかがですかね。

お願いします。

○小澤専門委員

小澤です。

申請者が既に考察されているので、もはやどうしようもないのかもしれませんが、少々引っかかったことがあります。それは、確かに、グルタチオン抱合を受けるので、低用量ではしっかり抱合されるのだけれども、これを超える用量で認められた肺腫瘍は、ドーズと血中濃度のグラフ上30 ppmを超えた用量だと、急に傾きが上がることと関連しているということなのです。

ただ、グルタチオントランスフェラーゼが飽和することによって、急に血中濃度が上がるというマウスの実験結果をもって、ヒトの健康影響評価に関連することはないと言ってしまうのは、少し私としては引っかかるのです。

もし、申請者に聞くとすれば、ヒトのグルタチオントランスフェラーゼというのは、30 ppm投与時にヒトで想定される血中濃度以上では飽和しないのだということがあればいいのです。要するに、ヒトのグルタチオントランスフェラーゼとマウスのグルタチオントランスフェラーゼの性状の違いということを少し考えてみてくださいと、それが私の引っかかったところです。何か申請者側が文献を見るなりして考察を加えてくれればよいかな

と思うのですけれども、マウスで飽和するからといって、ヒトでは大丈夫なのだという論理は、少しまずくないかと、そういうのが私の意図です。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

中島先生、今の小澤先生の御意見に対して、何かコメントをいただけたらと思います。

○中島専門参考人

おっしゃるとおりで、表現がおかしいなと思います。30を超えるとヒトでは影響しないと聞こえるので、そんなことは言えないのに、ということで。そのレベルにヒトでは到底到達しないから関係ないでしょうという意味なら分かるのですけれども、表現がおかしいなと思いました。

ただ、この評価書としては、何も触れていなくて、濃度が出ているだけなので、データとしては、これでいいかなと思いました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということは、小澤先生も評価書案自体は、これでよいということですかね。

○小澤専門委員

そうですね、要するにヒトへの外挿性が、このデータをもって、ないよと言う表現はよくないのではないのかということなのです。

○小野座長

今の評価書案には、そこまで書いていないですね。

○小澤専門委員

そこまで書いていないです。

○小野座長

単純に30を超えると急にカーブがと、そういう現象だけを説明してあるので、そういう考察は、この評価書には書いていないですね。

○小澤専門委員

書いていないですね。確かに【事務局より】ボックスの中のグラフの上にある3行目ですね。

○小野座長

これは、申請者の言っていることとか、文献のほうに書いてあること。

○小澤専門委員

書いてあるので、そういうのを見ると、もはやどうしようもないのかなという気はするのですけれども、この考察が一人歩きしないようにと、そういうところをお願いしたかったと、そういう意図です。

以上です。

○小野座長

あえて申請者に何か回答を求めることはありますか。

○小澤専門委員

何か求めても出てこないのではないかと思います。というのは、一番重要なポイントは、マウスのグルタチオントランスフェラーゼとヒトのグルタチオントランスフェラーゼの性状の比較を、この基質でもってしろということに突き詰めるとなるので、そんなことは、多分、誰も分からないだろうと思いますので、申請者側から有用な回答が得られるとは思いませんので、そこまでは要求しませんがともいうことです。

いいですか、要するに、私が言いたかったのは【事務局より】ボックスの3行目のところの論理が、ちょっとまずくないですかという意味なので、確かに、座長がおっしゃるように、評価書には特に書かれていないので、何も余計なことを言わなければ、それでいいのではないかなと思います。

以上です。

○小野座長

分かりました。

僕は1点質問したいのですけれども、教えてほしいのですけれども、22行目に「ホッケースティック型」と、グラフが曲がっているのを、そう書いてあるのですけれども、これは一般的な用語なのですか。73ページの22行目かな、このグラフの形状をホッケースティック型と書いてあるのですけれども。

○小澤専門委員

確かにホッケースティックなのかもしれないけれども。

○小野座長

いや、グラフを見たから、このことだなと思ったけれども、最後の評価書には、グラフが載らないですね。だから、これをなしで、ホッケースティック型と書いてあると、それは、何のことだか分かるのかどうかというのが。

○小澤専門委員

実は、私もそう思いました。全く同じことを感じましたので、そこも表現を。

○小野座長

ここは、動態の先生からいって、これは何かいい表現、用語とかはないですかね。

平林先生、お願いします。

○平林専門委員

統計的に、たしかそういう形をこのように表現することがありました。

○小野座長

あるのですか。

○平林専門委員

はい。

○小野座長

では、よいのですかね。

○平林専門委員

そうだと思っております。ただ、もう少し真っすぐで、これでホッケースティックというのかなというのは、少し疑問ではございますが、確かにこういう形のことを統計学的には、表現したことがございます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

では、よろしいですかね。ということなので、よろしいということにさせていただきます。

中島先生も追加で、考察を申請者に求めるまでは必要ないですね。

○中島専門参考人

はい、大丈夫です。

○小野座長

ありがとうございます。

では、評価書の記載については、現在のとおりとさせていただきたいと思います。

それから、28日間の免疫毒性試験については、先生方から特にコメントをいただいております。

公表文献については、疫学の部分は、まだ議論が必要なので、記載が十分でない部分がありますけれども、ここに書いてあるとおりとさせていただきます。

ということで、その他の試験、幾つか腫瘍発生機序に関わるものが、あと、DNAへの結合だとか、先ほど本間先生が言ったとおり、幾つもの試験がされていて、いずれも陰性であるという結論であったということで、本間先生、先ほどのトランスジェニックの試験は、それと合わせた形で受入れ可能ということでしょうか。

○本間専門委員

そう思っていたのですが、今の最後の議論で、血中濃度が上がりますよね。私は、この遺伝毒性の評価書の書きぶりの最後の部分は、その他の試験の結果を加えて判断すると、1, 3-ジクロロプロペンは生体内で速やかに代謝され、遺伝毒性は消失すると考えられることからということでいいかなと思っていたのですが、血中濃度が上がっても問題ないかどうかを考えていただきたい。例えば、今の69ページの表47に関しては、GSHに関しては、ずっと高い値ですね。こういったようなことから、高濃度でも十分に代謝能があるということであれば、この記載でいいかと思いますが、最後の今の、小澤先生とのディスカッションで、少し気になりましたが、そこは問題にしくなくてもよろしいですね。

○小野座長

どうなのですかね、小澤先生、何かコメントはありますか。

○小澤専門委員

判断するとすれば、投与量なのかなと思うのですけれども、遺伝毒性試験の投与量、*vivo*ですね、小核試験のところ陰性ですね。

○本間専門委員

トランスジェニックの12.5、25、50で十分かどうか。それで、今言っているのは、100が必要ではないかということで議論をしていますが、腫瘍発生メカニズムからすると、それは考えにくいので、100は必要ないのではないかとということで、このままで行こうかと思っていましたが、やはりさっき言ったような現象が出てくると、100もやったほうがいいのではないかとということになるのではないかと思ったので、少し気になったということです。

○小澤専門委員

ありがとうございます。

トランスジェニックの試験で100を追加するというのは、ちょっと酷かなという気もするのですけれども、どうですかね。

○本間専門委員

私も酷だと思えますので、このままで行きたいと思っているのですけれども。

○小澤専門委員

私もそれでいいのではないかと思いますけれども、いかがでしょう。

○本間専門委員

今日は、杉山さんがいないけれども、彼は、最大耐量を確認してからの実施が望ましいということを言っているのですけれども、さっきの議論を踏まえてと、トランスジェニックの試験が結構大変だということを考えると、このままでいいし、この記載の状態でいいのではないかと、私は個人的に思います。

○小澤専門委員

ありがとうございます。小澤です。

仕方がないのではないかなと思いますけれども、以上です。

○小野座長

トランスジェニックの試験は、一応、吸入のものもありますね、一応という言い方は変ですけれども、こちらも最高用量は足りないのですかね。

○本間専門委員

こっちは、少しガイドラインから外れているのですね。足りないかどうかといったら、どうなのでしょうね。

○小野座長

お願いします。

○浅野委員

ありがとうございます。

少し難しい判断になると思うのですが、今の74ページの部分、先ほど議論していただいた部分も、最高用量は120までですね。つまり、先ほどのトランスジェニックのBig Blueを使った吸入のほうは、一応150までばく露はしているということで、ガイドライン的に不備はあるかもしれないのですが、ばく露という点では、上がった部分まで、さらにそれを超えた部分までばく露されているという点で、そこは十分かどうかというところの判断ができるかなとは考えたのですが、よろしくお願いします。

○小野座長

という意見もあるので、遺伝毒性なので、閾値がないという考え方をすると、この用量だから出ていなくても、上の用量で出るかもしれないと言われてしまうと、何とも言えないのですが、実際の食品系へのばく露というのを考えたときに、今ある試験結果から十分に安全が担保できると考えるのは無理ですか。

小澤先生、いかがでしょうか。

○小澤専門委員

申請者に何かを求めるというのも、ちょっと实际的ではないような気もするので、確かに150 ppmまでやってくれているので、これを尊重してはどうかと、私としては思うのですが、いかがでしょうか。

○小野座長

本間先生、いかがですか。

○本間専門委員

ちょっとエンドポイントが違うので、比較は難しいのですが、その考えでよろしいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

では、遺伝毒性のところとか、食品健康影響のところとか、何か書いたほうがいいのかね、トランスジェニックの試験に関して、用量が必ずしも十分ではないがみたいな、それとも単純に陰性だったとしていいのですか。

○本間専門委員

いや、それを書いてしまうと、問題が残りますので、陰性でいいと思います。

○小野座長

では、議論としては残りますので、陰性であったので、遺伝毒性はないというような結論でよろしいということですかね。

杉山先生は、今日はいないので改めて、まだ、今日はファイナライズしないので、改めて一応確認はするということにしたいと思いますが、今日の時点では、そのようにさせていただきます。

食品健康影響評価についても議論しますか。

○栗山室長補佐

本日はしないです。

○小野座長

そうですね、生殖発生のところをもう一度ということにしましたので、食品健康影響評価の部分については、次回ということにさせていただきたいと思います。

ありがとうございました。

それでは、この剤の議論については、ここまでと。

○糸井専門官

資料3の御説明をさせていただいていいですか。

○小野座長

お願いします。

○糸井専門官

資料3としてA3のサイズのもので公表文献リスト[1, 3-ジクロロプロペン（疫学以外）]というものがございます。こちらを御確認ください。

疫学以外の公表文献について、研究結果の分類及び分類の判断理由の案を作成しております。

定性的データに分類した文献については、先ほどの12.（6）の評価書案に記載しております。

疫学以外の公表文献は、19報がリスク管理機関から提出されておりまして、この表にある1137、1138、1139は入手できずと報告されています。

これにつきましては、まず、公表文献の収集、選択等のためのガイドラインという農林水産省のガイドラインに基づいて、文献が検索、選択されておりまして、キーワードで検索されて、第一段階においては、タイトル、概要について確認して、関係ないものを落としている。

第二段階については、全文を検索した上で、関係のないものを除外して、残ってきたものが出されているというのと、海外評価書で引用されているものが提出されております。

まず、第二段階で落としている文献については、文献報告書に記載がされておりまして、主に1, 3-ジクロロプロペンではない、1, 2-ジクロロプロパンの研究だとかが引っかかってきており、第二段階で落としているという内容でございました。

あと、一部、公表文献報告書に第二段階で落ちているものの記載がないものがありますので、その点は机上配布資料2のほうで、公表文献報告書に一部修正がありますということを受けております。

すみません、少しページが見にくいですが、104分の36ページというところに、J-STAGEで検索したものの、第二段階で落ちたものの記載が抜けていたということから、このように、回答書の中でこうでしたというのが出てきております。

これを含めて、1, 3-ジクロロプロペンの評価に当たって、もし、資料3に記載しているもののほかに、必要な文献がございましたら、御指摘いただければと思います。

提出されているものについて、資料3のほうの説明をさせていただきます。

まず、この表の右から2列に関しましては、事務局のほうで記載しておりますということと、1ページ目にある4つの文献、ナンバー6、33、83、182が農林水産省のガイドラインのほうで選択されてきたもの。

そのほかについては、海外評価資料のほうに引用されているとして、選択されたものとなっております。

まず、一番上の文献6番につきましては、こちらは、先ほど評価書案に記載していたものでございます。

マウスの血中濃度とばく露の関係を示したものの、こちらは定性的データとして分類しています。

そのほかにつきましては、33番、83番につきましては、ドシエに収載された報告書から確認可能であり、試験報告書を評価に使用していますということから、文献については評価に使用しないデータと整理しております。

また、1, 2-ジクロロプロペンの文献のためということで、評価に使用しないデータとしたものもございます。

そのほかに、海外評価資料で使われているものの多くで、遺伝毒性に関するものが、この表の中にも整理されておりますが、例えば182番ですけれども、こちらについては、被験物質に関する情報が、文献の中に欠如だったということ、安定化剤の記載がなかったというところから外してしまして、また、テストガイドラインに準拠した遺伝毒性に関する一連のGLP試験が提出されているということも含めて、評価に使用しないデータと整理しております。

そのほかについても、同じような内容の分類の判断理由を記載しております。

これらについて、事前に御確認いただいたときには、特段コメントは頂戴しておりません。御確認をお願いいたします。

○小野座長

ということでしたが、先生方、何かコメント等ございますでしょうか。

最初の試験は、分類、研究分野が遺伝毒性と書いてあるのですけれども、これは遺伝毒性の試験ではないような気がするのです。

これは、先ほどの血中濃度のものですね、それ以外の試験は、今、事務局からありましたように、そもそも物質が違ったりする分もあれば、ドシエに記載されている内容が文献になっているものと、あと、遺伝毒性のものが結構あるようですけれども、遺伝毒性についても十分ガイドラインの試験の情報がありますので、それをあえて載せても評価には影響がないというか、特に有用性はないということもありますし、そもそも被験物質に関する情報が十分ではないということで、載せないという案になっております。

先生方、このような内容でよろしいですかね。この資料3自体は公開になるのですね。分類の判断理由というところも含めて公開なのですか。

○栗山室長補佐

本日の会議資料として公開予定です。

○小野座長

分かりました。ということです。よろしいでしょうか。

Webの先生方も大丈夫ですかね。

では、先生方にお認めいただいたということにさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

では、この剤についての議論は、ここまででよろしかったですか。

では、進め方について、事務局より説明をお願いします。

○栗山室長補佐

追加の要求事項等ございましたので、そちらのほうを整理して、確認させていただければと思います。

また、次の調査会のほうの準備を進めてまいりたいと思います。よろしく願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

では、続いて評価書における公表文献における研究結果の記載の修正についてです。

事務局より、説明をお願いいたします。

○栗山室長補佐

評価書における公表文献における研究結果の記載の修正について、御説明申し上げます。

本日午前にメールでお送りしました机上配布資料5のほうを御覧ください。会場の先生方には、資料のほうを準備させていただいております。

冒頭の【事務局より】ボックスを御覧いただければと思います。

1行目のところ、農林水産省において「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン」が見直されたとございまして、まず、その主な内容について、少し御紹介をさせていただければと思います。

7月27日の農林水産省の農業資材審議会の農薬分科会におきまして、このガイドラインの一部改正が行われました。

この改正では、文献の検索方法の明確化等が行われまして、電子ジャーナルプラットフォームの“Web of Science”というものをを用いて、分類フィールドによる絞り込みによる検索を行う場合に、対象となる分類フィールドの一部追加というものが行われました。

例えば、ヒトに対する毒性という分野については、これまで“toxicology”とか、“public environmental & occupational health”という2つの分類フィールドが指定されておりましたが、今般、“oncology”ですとか、“reproductive biology”といった分類フィールド

が追加になっております。

それから、欧米に登録がない農薬につきましては、日本で出版されている論文が検索できるように、J-STAGEというデータベースを用いた検索をすることが必須とされました。

それでは、机上配布資料5のほうに戻りまして、【事務局より】ボックス、ガイドラインを見直されたことに伴いまして、既に評価いただいた3剤、ブタクロール、チオベンカルブ、チフルザミドにつきましては、新しいガイドラインに基づいた論文の再検索が実施されたことを受けまして、各評価書の公表文献における研究結果の部分の記載について修正案を作成しております。

なお、既に評価をいただいたイソチアニルについては、農林水産省のほうから既提出の資料が改正後のガイドラインの内容を満たしていることから、追加の収集、選択等は必要なく、今般の改正に伴う追加資料がない旨の連絡を受けております。

では、3剤、それぞれ説明させていただきます。

まず、ブタクロールです。ブタクロールにつきましては、本日メールでお送りしたフォルダーの中に、各剤の追加の部分の文献報告書がございますので、ブタクロールの文献報告書のファイルをお開きください。

会場の方は、お手元のiPadのほうを開いていただきまして、たくさんファイルがあるのですけれども、ライブラリーが一番下まで行っていただくとブタクロールの文献報告書がございます。

文献報告書の3ページ目のところですが、使用したデータベースは、J-STAGEということで、J-STAGEの部分が追加になってございます。これは、追加部分だけの報告書です。追補として提出されています。

真ん中のお書きにございますように、“Web of Science”を用いた収集については、既に提出している文献報告書のほうで、改正後のガイドラインの内容を満たす方法で実施しているため、追加収集の対象とはしなかったということで、こちらは、当初フィールドの絞り込みを行わずに、全部検索されているということで、“Web of Science”のほうを対象になっていないということでございます。

J-STAGEのほうの検索結果の概要は、同じ報告書の12ページまで移動してください。

12ページを御覧いただきますと、表の4.2.1というのが上のほうにございまして、この中で、適合性評価の結果のまとめが書かれておりまして、一番上の段、ヒトに対する毒性の分野を見ていただきますと、該当する論文が5報検索されたということで、その中で、第1段階では、全て適合性があるほうに行きまして、第2段階に進んで、第2段階の適合性なしが4報、適合性ありが1報ということになっております。

この文献が、こういったものがあるかというのが、この後、次の13ページ以降に、まず、第2段階で適合しないと判断された文献が紹介されておりまして、まず、13ページにいきますと、リストナンバーで5-4とか5-6というのが毒性関係なのですけれども、5-4は2，4-Dに関する文献です。5-6ですと、ラッソー乳剤というのは、アラクロール

という有効成分の製剤になりますので、別の有効成分に関する文献が、たまたま引っかかってしまったところがございます。

続いて、17ページまで行きまして、17ページのほうでは、一番下の5-26でして、こちらが農薬と数百成分を用いた核内受容体、プレグナンX受容体の活性化評価に関する文献ということです。

それから、また、ページを移動しまして、20ページの一番下、5-37番で、こちらは学会発表に関するものということでございます。

それから、第2段階で適合性ありとなったものは、次の21ページ、最後のページですけれども、こちらはラット胃発がん機序に関する文献ということで、こちらは、既に当初提出されていた文献の中に入っておりまして、既に評価書にも御検討をいただいて記載している内容になってございます。

それでは、机上配布資料5のほうに戻りまして、今の内容を踏まえまして、関係するJ-STAGEというデータベースの部分です。あと、検索期間が“Web of Science”と違いますので、改めて書いておりまして、検索された文献の5報を足しまして、重複を含んでおりますので「(データベース間での重複を含む。)」としまして、最後、参照の文献で、今回の追補の報告書の番号を追加したいと考えております。

それから、次に2ページ目が、チオベンカルブに関するものでございます。

こちらは、“Web of Science”のコレクションを使用して検索されていたのですけれども、当初分類フィールドを絞り込みしておりましたので、今回【事務局より】ボックスにございますように、“Web of Science”の分類フィールド、追加した検索が実施されまして、ヒトに対する毒性の分野に該当する論文として、117報検索されまして、適合性評価第1段階の結果として、全て適合性なしとされたことから、それを踏まえた修正としております。

下のところ【事務局より】ボックスの表7と表10とございますけれども、今回、この剤については、第1段階の適合性評価をするに当たって、先に4分野とそれ以外の分野の整理というのを表7のところで行っておりまして、4分野に該当しない210報は先に除外しているところがございます。

その中で、下の表10にございますように、複数の分野で重複した文献や、分野が誤分類されているようなものを整理して、再分類しまして、その上で、適合性評価の第1段階、第2段階を実施されています。

ヒトに対する毒性の分野につきましては、この分野の重複とかの再分類の後、7件から0件となっておりますので、いずれにしても、該当するものがなかったという結果になってございます。

以上を踏まえて、上のところですが、6行目、収集された文献が最初は9報でございましたが、117報ということで、修正をさせていただいております。

次に3ページ目に3剤目ですけれども、チフルザミドのほうでございます。

こちらは、J-STAGEの検索が追加されておまして、下の【事務局より】ボックスにございますように、ヒトに対する毒性の分野に該当する論文は検索されなかったということで、データベースの追加の部分だけ修正させていただいております。

少し長くなりましたが、以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

ただいま、事務局から説明があったとおりですが、先生方、何か質問、コメント等ございますでしょうか。よろしかったですか。

よろしいようです。今、説明いただいた剤につきましては、この公表文献の農水省のガイドライン、指針の改定などがあったということで、評価書案が最終化できないでございましたが、これで最終化するということになるということですので、先生方、ありがとうございました。

○栗山室長補佐

どうもありがとうございます。

では、本日御確認いただきました修正内容を、評価書案のほうに反映させていただいて、食品安全委員会の報告のほうに進めさせていただければと思います。

○小野座長

よろしくお願いいたします。

以上ですが、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

次回の農薬第一専門調査会の予定につきましては、日程及び開催方式等を追って御連絡させていただければと思います。

○小野座長

本日の議題は以上ですが、先生方、ほかに何かございますでしょうか、よろしいですかね。

それでは、ないようでしたら、以上をもちまして、第18回農薬第一専門調査会を閉会いたします。

どうもありがとうございました。

以上