

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第45回会合議事録

1. 日時 平成27年6月15日（月） 14:00～16:45

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 農薬（1,3-ジクロロプロペン、テブコナゾール）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）

吉田緑座長、松本副座長、小澤専門委員、川口専門委員、桑形専門委員、
腰岡専門委員、佐藤専門委員、杉原専門委員、根岸専門委員、細川専門委員、
吉田充専門委員

（食品安全委員会）

三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
海上技術参与、鈴木技術参与、山原専門職、齊藤係長、賀登係長、小牟田専門職、
小田嶋係員

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 テブコナゾール農薬評価書（案）（非公表）

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）

参考資料1 イヌ2週間亜急性毒性試験報告書抜粋（1,3-ジクロロプロペン）（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第45回農薬専門調査会評価第二部会を

開催いたします。

なお、内閣府において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、御協力のほどをよろしくお願いいたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方11名に御出席いただく予定でございます。小澤先生は45分ほど遅れる予定、吉田充先生が少し遅れる予定でございます。

また、食品安全委員会からは2名の委員が出席予定で、山添委員がやはり遅れて出席の予定です。

では、以後の進行を吉田座長にお願いしたいと思います。

○吉田（緑）座長

夏のように暑いのですが、それでは、今日の議事を進めたいと思います。

本日の議題は、前回に引き続きまして、農薬（テブコナゾール）の食品健康影響評価について及び農薬（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いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として、農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2として、テブコナゾール農薬評価書（案）。

資料3として、1,3-ジクロロプロペン農薬評価書（案）。

資料4として、論点整理ペーパー。

参考資料として、机上にトリアゾールの共通代謝物の評価書を御用意しております。

また、机上配布資料1といたしまして、1,3-ジクロロプロペンのイヌの2週間亜急性毒性試験の報告書の一般状態などの症状をまとめたテーブルの部分の抜粋を御用意しております。

資料については以上でございます。

不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○吉田（緑）座長

不足等ありましたら、よろしくお願いいたします。

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」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お願いします。

○横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告します。

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ましたところ、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。

以上です。

○吉田（緑）座長

先生方、提出いただきました確認書について、相違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、次は、前回に引き続きまして、農薬（テブコナゾール）の食品健康影響評価についてです。

経緯も含めまして、事務局より御説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、御説明いたします。

テブコナゾールにつきましては、トリアゾール系の殺菌剤でございまして、糸状菌においてステロール合成の脱メチル化を阻害することで殺菌効果を示すと考えられてございます。

こちらは前回5月18日に開催されました評価第二部会におきまして、その他試験まで一通り御審議いただいております。今回は、ARfDの設定と、2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の腫瘍性病変に関する判断について御審議いただく予定にしております。

それでは、評価書のほうをお願いいたします。

植物の部分に関しまして、吉田充先生からコメントいただいておりますが、まだ御到着されていないようですので、後回しにしたいと思います。

30ページをお願いいたします。19行目（3）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の部分でございます。こちらは前回の審議におきまして、26行目、甲状腺のC細胞の増殖性病変を過形成と腫瘍の合計として発生頻度の増加が認められたと記載してございました。こちら、現在では過形成と腫瘍を合計しての評価は余り好ましくないということでございまして、31ページをお願いいたします。【事務局より】といたしまして、甲状腺C細胞の病変を過形成と腺腫と腺癌を分けて記載してございます。

こちらの表に基づきまして、30ページにお戻りください。28行目ですけれども、腫瘍性病変として、300 ppm以上投与群の雄で甲状腺C細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、統計学的有意差はなく、試験実施施設における背景データの範囲内であったということで記載させていただきました。

31ページをお願いいたします。5行目からは発がん性は認められなかったということで記載させていただきました。

続きまして、発生毒性試験のほうに移ります。34ページをお願いいたします。

前回、ARfDの設定の際に発生毒性試験の本数が大変多かったのですが、まとめてはどうかという御意見をいただきまして、6行目から、発生毒性試験（ラット）の①～③の経口投与の試験をまとめた記載を追記いたしてございます。

10行目から、本剤の単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響として、60 mgのラット①の発生毒性試験とラット③の100 mg以上で母動物における体重及び摂餌量への影響が認められたので、無毒性量は30 mgということでまとめさせていただきました。

35ページをお願いいたします。22行目から、マウスの発生毒性試験①と②のまとめの記載をいたしました。単回投与により生ずる可能性のある毒性影響は、母動物及び胎児のいずれにおいても認められなかったということでまとめてございます。

また、桑形先生から、胎児のところを修正いただいております。

37ページをお願いいたします。14行目から、発生毒性試験（ウサギ）の①～③の試験をまとめさせていただきました。

18行目から本剤の単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響として、発生毒性試験（ウサギ）の①及び③において母動物における体重及び摂餌量への影響が認められたので、無毒性量は30 mg/kg体重/日であったということでまとめさせていただきます。

続きまして、その他試験に移らせていただきます。

41ページをお願いいたします。小澤先生と細川先生からそれぞれ、今回追加された試験として、その他試験の（3）と（4）が、動物代謝の委員としては見ておくべき試験かと思いましたが、見え消しで適切に修文されており、問題ないと思いました。

また、細川先生からは、前回、杉原先生が審議してくださったので、特にコメントはございませんということでコメントいただいております。

また、23行目に杉原先生からペルオキシゾーム増殖因子をPPARにしたほうがいいのかとも思いましたが、活性化しておりませんので修正案で結構ですということで、現在の修正案で結構ですとのコメントをいただいております。

以上、食品健康影響評価の前の段階で作物部分を除く部分の御説明を終了いたします。

○吉田（緑）座長

それでは、個々のところから対応でよろしいですか。

まず、吉田充先生が若干遅られるということで、毒性のところから進めたいと思います。30ページを御覧ください。前回の議論に基づきまして、今回はARfDを設定するためということだったのですけれども、このC細胞のところは発がん性があるのかないのかというジャッジがどうもクリアでないということで、31ページに事務局で表をつけ加えていただいたのですが、最後の合計はいらないでしょうか。いかがでしょうか。

佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

ちょっと有意差がついてしまってインパクトがあるので、合計はないほうが良いと思います。

○吉田（緑）座長

ほかの先生はいかがでしょう。

そういたしますと、余りドーズ・レスポンスビリティはないですけれども、過形成は300から増えている。そうしたら、実を言うと、そのことが確かに無毒性量のところには書かれているのですが、いろいろなことが非常にコンパクトにしか書かれていないということになるので、これでいいですね。31ページの2行目から3行目にその文言が入っているということですね。

そういたしましたら、表についてはどうでしょうか。一応あったほうがわかりやすい、それとも、もう記載があるからなくてもよろしいですか。

川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

なくてもいいと思います。

○吉田（緑）座長

ほかの先生はいかがでしょうか。

桑形先生、いかがですか。

○桑形専門委員

どちらでもいいですけれども、私はあったほうがわかりやすいかなと思いました。

○吉田（緑）座長

松本先生、いかがですか。

○松本副座長

今、御修文があったように、この表の中の有意差のある過形成の部分は文章中に書き込んだので、そういうことと、あと、腺腫と腺癌のところを見ても有意差がないので、そういう意味ではなくてもよろしいのかなと思いました。

○吉田（緑）座長

情報として。ただ、この過形成も、どの程度の増え方かというのは本当は表がないとかなかなかわかりにくいのですけれども、その意味ではあるのはいいのかな。むしろ、こんなに頻度の高い過形成が対照群で1例とかいうのはどういうジャッジだったのかなと思ってしまうので、いかがいたしましょうか。合計は取る。ただ、表は載せる。

根岸先生、いかがでしょうか。

○根岸専門委員

専門外ですけれども、一応、結果としてこれが出たということを知るようにという意味では、こういうデータがあったほうが。この1点だけが出ているわけですね。あったほうが私としてはいいのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

確かに、本来はARfDを設定するというので今回やり始めたのですけれども、これはやはり見逃せないねという重大な修正の部分なので、それを示すには、やはりこの表を入れましょうか。いかがでしょうか。よろしくお願いします。

○佐藤専門委員

やはり本当にCセルのhyperplasiaはよく出るのですけれども、これはコントロールが1例とか、100が3例とか、こういうデータもこのデータを解釈する上では重要だと思いますので、載せておいたほうがいいと思います。

○吉田（緑）座長

川口先生もよろしいですか。

○川口専門委員

結構です。

○吉田（緑）座長

では、合計を除いて、入れたいと思います。

では、ここは表を1つ入れていただくということになります。お手数ですが、お願いします。

次は、いっぱい行われた発生毒性試験のまとめについてですけれども、34ページにラット、35ページにマウス、37ページにウサギをとという形でまとめてもらっていて、桑形先生からコメントをいただきますが、それぞれについて、桑形先生、いかがでしょうか。

○桑形専門委員

まとめ方については事務局案でいいと思います。ただ、最初の事務局案では胎児毒性のことが奇形のことのみ記載されていまして、私のほうで、母動物に影響が見られる用量でどんな胎児毒性が出たかを列記させていただきました。

以上です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。特に桑形先生からの御修文については、皆さん、ないですか。ありがとうございます。

そういたしましたら、それぞれの種別に総合評価という形でまとめをしていただきました。多分これがARfDのところにも結びついてくると思います。

発達神経毒性については特にコメントが寄せられていなくて、遺伝毒性のところは審議済みですが、特に根岸先生。

○根岸専門委員

ございません。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

次のその他試験についても審議済みですので、あとは（3）のところからでしょうか。小澤先生はまだ見えないけれども、先生方2人いらっしゃるし、始めざるを得ないので、すみません。

まず、杉原先生からコメントをいただいた41ページの（3）の試験ですけれども、こちらは杉原先生、いかがですか。

○杉原専門委員

前回、山添先生も、この小澤先生の修正案でよろしいのではないですかと言われていらっしゃいましたので、これで問題ないと思います。

○吉田（緑）座長

でも1点、CAR/PXRと書いたのに、PPARじゃないというのは何か、ここは別に変更はできると思うのですけれども。

○杉原専門委員

多分このペルオキシゾーム増殖因子というのはPPARのことを意味して書かれていたのだと思いますので、そうしたらPPARにかえさせていただいて、どちらにしても活性化はしていなくて、それに関与するペルオキシゾーム系の遺伝子の変動とか、肝酵素の活性とかも変わっていないということで書かれているので、それでは、お願いいたします。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、20行目ですけれども、なかったことから、テブコナゾールは、PPARだからもう受容体は入っているのですね。PPAR活性を示さないと考えられた。活性化、アクチベーションですね。

では、事務局、よろしいでしょうか。テブコナゾールはPPAR活性化を示さないと考えられた。

そういたしますと、この1つ前の17行目CAR/PXR受容体もおかしいですね。この「受容体」を取る。CAR/PXRの活性化となります。よろしくをお願いします。

では、細川先生。

○細川専門委員

細かいことですが、CAR及びPXRと。CAR/PXRとスラッシュで書かれると変な感じがしますね。別に複合体を形成しているわけではないので。

○吉田（緑）座長

では、CAR及びPXRを活性化するというので、スラッシュではなくて「及び」に御修文をお願いいたします。

ちょうど山添先生がいらっしゃいました。山添先生、いらっしゃってすぐで恐縮なのですが、テブコナゾールの41ページで、前回、CAR/PXRの活性化だよねとお話しになったとき、今回、その後のペルオキシゾームだけは片仮名なので、こちらについてはテブコナゾールはPPARの活性化を示さないと考えられたのほうがおさまりがいいのではないかと、この御意見があったので、私はそのほうがいいかと思ったのですが。

○山添委員

略語にちゃんと書いてあればいいのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

では、略語に入れていただくとして、PPARですね。ありがとうございます。

そういたしますと、あとは免疫毒性についてももう審議済みということで、今回のARfD

を設定する根拠試験となるかなと思うエンドポイントや、今回の発がん性やメカニズム試験について議論が足りないところはございませんか。

ごめんなさい、吉田充先生、見えてすぐで恐縮なのですが、今、植物のところはタッチをしないで過ぎてきたので、吉田先生からコメントをいただきました23ページのところですが、表3の数字を変更していただきまして、及び、69ページにつきましても事務局から修文をいただきましたので、確認していただきてよろしいでしょうか。

○吉田（充）専門委員

承知しました。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、全て評価のほうの部分は終わりましたので、食品健康影響評価に進みたいと思います。お願いします。

○小牟田専門職

それでは、評価書44ページ、食品健康影響評価をお願いいたします。

今回、追記のあった部分を中心に御説明させていただきます。

まず3行目といたしまして、作物残留試験及び免疫毒性試験の試験成績が新たに提出されたということを追記させていただいております。

また、8行目から9行目にかけて、投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄されたということで記載整備をさせていただいております。

また、12行目から15行目に関しまして、畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、投与放射能は泌乳期ヤギでは肝臓及び腎臓において高い値を示し、脂肪、筋肉及び乳汁では0.1 µg/g未満と低かった。産卵鶏においても肝臓及び腎臓で高く、卵では低かったということで追記させていただきました。

続きまして、主要代謝物としてM1及びその抱合体が認められたという部分につきまして、45ページをお願いいたします。こちらは杉原先生から、他の代謝経路説明と同じく、主要代謝物としてM1及びその抱合体が認められたとするのがよいかと思えますという御意見をいただきまして、記載をしてございます。

44ページにお戻りください。20行目から21行目にかけて、作物残留試験の最大残留値といたしまして、最終散布7日後に収穫した荒茶の38.9 mg/kgでございました。

また、23行目といたしまして、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかったと免疫毒性のところを追記してございます。

続きまして、24行目から25行目にかけて、ラットで甲状腺C細胞の増殖性病変（過形成及び腫瘍）というラットの腫瘍の記載を先ほどの御審議の結果により削除いたしまして、マウスの肝細胞腫瘍について記載してございます。また、遺伝毒性は認められないことから発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の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記載してございます。

また、28行目から29行目にかけてですが、植物体内運命試験の結果、可食部において10%TRRを超える代謝物としてM24及びM26が認められたが、毒性はテブコナゾールに比べて弱くというところを追記いたしております。

こちらはM24がトリアゾールアラニンで、M26がトリアゾール酢酸のことなのですが、こちらは机上にごさいます透明のクリアファイルに挟まれている参考のトリアゾール共通代謝物を御覧ください。17ページからトリアゾール酢酸についてまとめたものを記載してございまして、下のほうの2.の急性毒性試験のトリアゾール酢酸につきましては、LD₅₀は5,000以上、テブコナゾールのSDラットのほうでは雄が4,000、雌が1,700となっております。

また、18ページ、14日間亜急性毒性試験のラットにつきまして、無毒性量は雄が788、雌が704ですが、テブコナゾールのほうでは28日間の混餌で雌雄ともに30となっております。

遺伝毒性は、トリアゾール酢酸、全て陰性となっております。

続きまして、18ページ下のほうにトリアゾールアラニンの記載となっております。

19ページをお願いいたします。2. から急性毒性試験の記載がございまして、20ページの表の上のほうにごさいますWistarラットとマウスともにLD₅₀が5,000以上となっております。

3. の(1) 28日間亜急性毒性試験のラットでは、毒性所見は認められてございませんで、最高用量の400が無毒性量ということになってございます。

(2) の90日間亜急性毒性試験(ラット)につきましては、21ページをお願いいたします。こちらは雄で370、雌で1,680が無毒性量となっております。テブコナゾールのほうではWistarラットの90日間の混餌で、雄で34.8、雌で10.8が無毒性量となっております。

遺伝毒性は、いずれも陰性となっております。

評価書44ページへお戻りください。こちらは先ほどの参照39と比べて、毒性はテブコナゾールに比べて弱くということで記載を追記させていただきました。

45ページをお願いいたします。7行目からADIに関する記載ですが、イヌを用いた1年間慢性毒性試験②の無毒性量2.94 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.029 mg/kg体重/日を一日摂取許容量のADIと設定してございまして、こちらは前回のもと同様の値となっております。

また、ARfDについてですが、52ページをお願いいたします。前回の審議では、ラットの発達神経毒性試験の22をARfDのエンドポイントとしてございまして、こちらは混餌投与でございまして、忌避の影響が否定できないということで、今回、ラットの発生毒性試験のまとめを、ラットとマウスとウサギとさせていただきます。それぞれラットについては無毒性量が30、ウサギについても無毒性量が30ということになってございまして、評価書の45ページへお戻りください。こちらの10行目からテブコナゾールの単

回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の30 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.3 mg/kg体重を急性参照用量と設定したと記載させていただきました。

以上です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございました。

先生方、44ページにお戻りください。いくつか御確認をいただきながら進めたいと思います。

まず、今回、新たな資料として、3行目から4行目の作物残留試験成績や免疫毒性等の試験が入ったという記載と、あとは5行目から11行目、これは動物代謝にかかわるところですが、こちらにつきましては杉原先生からコメントをいただきまして、事務局が修正をしておりますが、杉原先生、いかがでしょうか。

○杉原専門委員

ありがとうございます。ほかのがM1と記載されておりますので、こちらもM1がよろしいかと思えます。

○吉田（緑）座長

では、ここの内容については、細川先生も含め、特にこのままでよろしいですか。ありがとうございます。

そういたしましたら、次が12行目から16行目、畜産物のところですが、こちらにつきましては今回加えた部分ですが、ここの部分はよろしいですか。ありがとうございます。

続きまして、17行目からは植物のほうに行きます。いくつか見ないといけないのですが、21行目の事務局の修文等につきましてはいかがでしょうか。

○吉田（充）専門委員

問題ないと思えます。

○吉田（緑）座長

荒茶の数字が今回元に戻っております。

そして、22行目からは各種毒性試験の結果がありまして、今回、大切なポイントとしては、発がん性試験において甲状腺のC細胞の腫瘍は増えていないので、過形成というのは増殖性病変ではありますが、まだ腫瘍化はしていないという取り扱いですので、発がん性はないということが前回と変わります。

さらに、追加した試験の免疫毒性についても記載していただいておりますが、22行目から27行目までの毒性試験のプロファイルにつきましては、川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

特に問題ありません。

○吉田（緑）座長

佐藤先生も。

○佐藤専門委員

問題ありません。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、次は27行目から28行目ですけれども、植物体内運命試験の結果、可食部において10%TRRを超える代謝物としてM24、トリアゾールアラニンとM26、トリアゾール酢酸が出ているということですが、毒性はテブコナゾールに比べて弱くと事務局がまとめていただいています。こちらにつきましては、トリアゾール共通代謝物というところを見ていただきたいのですが、1,2,4-トリアゾールは結構毒性が強くていろいろ出るのですけれども、このトリアゾールアラニンとトリアゾール酢酸は、フルセットの毒性試験がないものもありますけれども、LD₅₀等を比べても非常に弱いということなので、急性だけではなく、恐らく全ての生殖発生毒性試験、もちろん遺伝毒性は陰性ですけれども、弱いということです。たびたび何とかコナゾールとかトリアゾールはいっぱい出てくるので、1,2,4は強くて、アラニンと酢酸は弱いといつも覚えているのですが、今回はこの文言で特に加えることはないかと思いますが、よろしいですか。ありがとうございます。

毒性の先生方も「弱く」というこの一文言でよろしいですね。ありがとうございます。

そういたしますと、28行目から29行目もオーケーということで、あとは前回と同じ文言で特にはないですが、いよいよ45ページのARfDのところです。こちらにつきましては、52ページの表24を御覧ください。単回投与による毒性試験、ここから決まることはないのですが、やはり1,000を切るところあたりからどうも影響が出ているというので、この試験からだけでも、これはどうも設定を少し考えなければいけないかなという剤になると思います。

急性神経毒性試験、これは1段評価を変えまして50という、これは前回から変わっていますね。御修正いただいていますね。50という数字が出てきます。

そして、今回たくさん行われていた発生毒性試験のラット、これはどこかにオーバーオールのことは記載が。

○横山課長補佐

オーバーオールの記載を追加させていただきます。ラットとウサギですね。

○吉田（緑）座長

多分、その前に書いていただいているのかもしれないのですが、書いていただいたほうがわかりやすいと思いますので。

○横山課長補佐

それとあわせて1個、今、ラットの発生毒性試験の記載の話をお確認いただいたので、ラットの発生毒性試験③のエンドポイントで奇形胎児数の増加というのがまだ残っている

状態です。ラット、マウス、ウサギとも、胎児奇形は出ておりました、母体で体重増加抑制などが出ている用量なので、マウスとウサギについては全て省いたのですけれども、ここだけ残してしまっているという状態です。

ちょっと議論が後先になってしまいますけれども、この母体の毒性が出ている用量での奇形です。こちらは評価書では何回も母体毒性によるものと出てくるのですけれども、全部エンドポイントとしないという判断でもよいかどうかという点、もう一度御確認いただいでよろしいでしょうか。

○吉田（緑）座長

重要な点について御指摘ありがとうございます。

こちらは桑形先生にコメントをいただきたいのですが、今回、母毒性のある量で奇形の発生率が増加していますけれども、例えば奇形というのがもう一つのARfDのエンドポイントになることもございますので、今回はいかがでしょうか。

○桑形専門委員

今回、胎児に認められている毒性を考えますと、母毒性による2次的な影響と考えられますので、52ページの胎児の記載は削除してよろしいと考えています。

○吉田（緑）座長

あるいは、括弧して母毒性量におけると書くか、どちらかですね。いかがでしょうか。これはARfDの設定根拠とならないということで削除ということでしょうか。では、こちらは削除をして、エンドポイントとはしないということになります。

そういたしますと、この発達神経毒性については前回、三森先生からこれは混餌だしということなのですが、先生方、省いてもよろしいですか。

松本先生、いかがでしょうか。

○松本副座長

発達神経毒性、一番下のものですね。これは省いていいと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

先生方もよろしいでしょうか。これは混餌投与なので、単回投与による明らかなものがある場合は省いてもいいかと思います。ただ、この出ている用量が比較的、30という値に近いような値が出てくるのですけれども、混餌投与ですので、結構発達神経毒性試験は投与期間が長いので、初期と後ではパーキロが変わってきているはずですから、正確な値がとりにくいということで、今回はほかのエンドポイントがございますので省きたいと思えます。

そういたしますと、表24を御覧いただいて、低いのが結構きれいに並んでいて、いろいろな試験で30というところが上がってきますね。ウサギとラットの発生毒性試験。繰り返して結果をコンファームしていただいたような気がいたしますけれども、30という数字が上がってきております。これがラットとウサギ、同じ用量です。

表24につきまして、ほかに先生方はコメント、佐藤先生はいかがですか。これ以上のピックアップすべきエンドポイントはないでしょうか。

○佐藤専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、45ページにお戻りください。10行目からです。今回、単回投与により生ずる可能性のあるものの中で最小値は、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の母動物に認められた体重減少、体重増加抑制、母動物の一般毒性、30 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.3 mg/kg体重を急性参照用量（ARfD）としたということです。

この設定値につきまして、これが最終の部会判断となりますが、よろしいですか。ありがとうございます。

そういたしましたら、一応これでテブコナゾールの評価は終わりということになります。

事務局に一回これは戻したほうがいいですか。事務局、お願いします。

○横山課長補佐

それでは、評価書（案）を修正させていただきます。修正したものはいかがですか。もう一度御確認いただきますか。

○吉田（緑）座長

前回も拝見していますから、大丈夫ではないかと思いますが、いや、確認したいという先生方は。よろしいですか。

そういたしましたら、よろしく願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、後ほど小澤先生がいらっしゃいまして、御担当部分をお伝えして御確認いただけるようでしたら、このまま事務局のほうで修正させていただいて、幹事会に進めさせていただきます。ありがとうございます。

○吉田（緑）座長

よろしく願いします。

そういたしましたら、次の剤に進みたいと思います。次は、1,3-ジクロロプロペンです。

それでは、経緯も含めまして、事務局より御説明をお願いいたします。

○齊藤係長

それでは、資料3、1,3-ジクロロプロペンをお願いいたします。

表紙にも記載をさせていただいておりますとおり、今回、適用拡大に係る評価依頼にしまして、厚生労働大臣より2015年2月に評価依頼がなされまして、第2版の評価をお願いするものでございます。

ボックス内最後に記載をしておりますとおり、今回追加されました試験成績としまして、

さやえんどうの作物残留試験、イヌを用いました2週間亜急性毒性試験が追加提出をされております。

資料の11ページをお願いいたします。23行目6. 構造式にお示ししましたとおり、Z体とE体の混合物でございまして、土壌くん蒸用に使用される殺線虫剤でございます。線虫の酵素の求核反応中心と化学結合をすることにより酵素活性を阻害すると考えられております。

13ページから動物代謝でございすけれども、小澤先生がまだ御到着されていないということがございますので、後ほど御説明させていただければと思います。

続きまして、植物体内運命試験でございすけれども、資料の20ページをお願いいたします。植物体内運命試験につきましては、第1版で評価済みでございまして、今般追加提出のデータはございません。土壌、水中につきましても同様でございます。

吉田充先生、腰岡先生から、特段の意見はないとコメントをいただいております。

資料は飛びますけれども、25ページをお願いいたします。作物残留試験成績につきまして、今回、さやえんどうを用いました成績が追加提出されましたので、別紙3に追記をしております。結果は全て定量限界未満でございましたので、本文中の修正はございません。

作物残留試験につきまして、以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

今回の剤は土壌くん蒸剤ということで、くん蒸ということなので、毒性でも一部、吸入毒性試験が追加されていますが、くん蒸剤という性格を思うと、そういう試験が今までも追加をされてきました。

植物代謝のところ今回、腰岡先生からも吉田充先生からもコメントは特になんということなのですが、この剤の特徴として、何か先生方、次の毒性につながるようなところ、暴露とかがありましたらコメントをいただきたいのですが、腰岡先生、いかがですか。

○腰岡専門委員

特にありません。

○吉田（緑）座長

吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田（充）専門委員

特になんです。

○吉田（緑）座長

先生方から特にコメントはないということです。

では、さやえんどうも定量限界以下だったということで、作物残留試験についても追記はないということになりますので、毒性のほうに進めて、それからまた小澤先生が見えたら、そろそろかもしれません、戻りたいと思います。

では、薬理試験からお願いいたします。

○齊藤係長

それでは、資料の25ページをお願いいたします。

【事務局より】に記載をさせていただきましたけれども、今回追加提出された試験成績を除きまして審議済みでございまして、ADI設定済みです。今般、ARfDを設定いただくに当たりまして、毒性所見の発現時期、用量等を網かけ部分としまして追記させていただいております。

26ページ、一般薬理試験の結果でございます。表17のddYマウスのところを網かけしておりますけれども、吉田緑先生より、ddYマウスを用いた経口投与試験の一般状態の観察における最大無作用量30 mgにつきましては、ARfDの設定根拠となる値だと思います。考慮すべきは、片性であること、動物数3であるということコメントいただいております。

1ページおめくりいただきまして、急性毒性試験でございます。

結果につきましては、28ページ、表18に記載をしております。経口投与におきまして、最低用量の100 mg/kg体重以上投与群におきまして下痢が認められておりまして、この試験におきましては、無毒性量は得られていないということになっております。

吉田緑先生から、急性毒性試験のLD₅₀から本剤はARfDを設定すべき剤であると考えます。難しい点につきましては、刺激性と急性影響の区別、反復投与で単回投与による影響が見えにくいといったことをコメントいただいております。

簡単ですが、急性毒性は以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

26ページ、表17からになります。大体いつものバッテリーで薬理試験がありますが、コメントを差上げたのは、確かに薬理試験を用いなくてもよいなら用いたくないのですが、この試験の結果から、結構Irwin法における一般状態というのは低い用量から自発運動量の低下が出ているなということがここからもわかると思います。

続きまして、27ページ、急性毒性試験です。表18を御覧ください。事務局から追記をいただいている部分もありますし、LD₅₀を見ますとかなり低いですね。その割に毒性は余りはっきりしないのが特徴かなと思ってこのコメントを書かせていただきました。ですから、この中のエンドポイントを使って急性参照用量を設定しなければいけない剂だと思うのですが、果たしてARfDの設定根拠となれるようなエンドポイントが今までの試験からあるかないかということが一つのポイントになってくると思います。

あとは、刺激性については以上ですが、小澤先生が見えたので、動物のほうに移りたいと思います。

○齊藤係長

それでは、資料の13ページをお願いいたします。10行目の【事務局より】に記載をしておりますけれども、動物体内運命試験につきましては、第1版で評価済みということでございまして、今回、追加のデータはございません。

小澤先生、杉原先生、細川先生から、特段のコメントはないといただいております。
簡単ですが、以上になります。

○吉田（緑）座長

13ページです。皆さん、特にコメントなしということです。

小澤先生、もう既にARfDの部会の決定は過ぎてしまったのですが、先ほどのテブコナゾールにつきましては、もう一度事務局で最終の文言等のところを確認していただいて、小澤先生がどうしてもこの文言ではいけないという場合はお知らせください。

○小澤専門委員

そんなことはないと思いますけれども。

○吉田（緑）座長

お3人でのバトルをしていただいて。

○小澤専門委員

御面倒をおかけしまして、すみません。

○吉田（緑）座長

そういたしましたら、続きまして、反復投与毒性試験に進みたいと思いますが、重要なことを申し上げ忘れていました。先ほどの刺激性及び感作性ですけれども、これは眼刺激性も皮膚刺激性も陽性で、感作性も陽性といった剤です。ここは少し毒性を考える上で、吸入のときに何を足して、何を引くかということが出てくると思います。刺激性がありますから、粘膜刺激性があるということは毒性にもかかわってきますので、お知らせします。

それでは、反復投与毒性試験の部分をお願いします。

○齊藤係長

それでは、資料の28ページをお願いいたします。12行目から亜急性毒性試験が実施されております。

症状の発現時期を追加いたしましたのが、30ページからの4行目、ラットを用いました90日間亜急性毒性試験、4本目の試験でございます。こちらは9行目に記載がございますとおり、体重の増加抑制が認められておりまして、そちらの発現時期を追記させていただいております。

17行目から、ラットを用いました5週間亜急性吸入毒性試験が実施されておりまして、こちらにつきましては、31ページの表21、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた時期を追記させていただいております。

31ページの11行目、ラットを用いました90日間亜急性吸入毒性試験が実施されております。こちらにつきましては、21行目、体重増加抑制が認められた時期を追記させていただいております。

22行目、雌につきましては、暴露1週以降に認められたということがございましたので、32ページの【事務局より】でございますけれども、体重増加抑制が雌の暴露1週から認められたということにつきまして、程度が僅かであることから、ARfDのエンドポイントと

はしてございません。

こちらに関しまして、川口先生から、今回、報告書の収載がわかりづらかったため、雌の体重増加抑制についてコメントいただいておりますけれども、報告書のほうを再度確認させていただきまして、1週以降であることを確認させていただきました。

そのほかは特段御意見はいただいております。

33ページの1行目から、マウスを用いました90日間亜急性毒性試験、2本目の試験でございます。こちら、体重増加抑制が認められた時期を追記させていただいております、10行目のボックスでございますけれども、雄の50 mg投与群以上で投与6日以降に認められたと記載をしてございましたが、佐藤先生から、13日ではないかとコメントいただいております。報告書を再度確認させていただきまして、体重値につきましては13日以降ということでしたが、体重増加量につきましては、投与6日から有意差が認められたということでございましたので、こちらのほうを採用させていただいております。

続く12行目から90日間亜急性吸入毒性試験、マウスを用いて実施がされております。

22行目、体重増加抑制が雌で暴露1週以降に認められております。

34ページ【事務局より】に記載をしておりますけれども、雌の暴露1週から認められたということですが、その程度が僅かであることから、ARfDのエンドポイントとはしてございません。

川口先生からは、先ほどと同様に報告書の収載に関しましてコメントいただきましたが、再度データを確認させていただきまして、暴露1週以降ということを確認させていただきました。

また、吉田緑先生から、作業者暴露ではないので経口投与の試験が存在するのであれば、食品経路のARfDを設定すべきと考えますとコメントをいただいております。

34ページ、4行目、イヌを用いました2週間亜急性毒性試験が実施されております。こちらの試験、今回追加提出された試験でございます。

5行目、ビーグル犬を用いた1群、雌雄各2匹を用いまして強制経口投与により実施がされております。また、本試験に先立ちまして、7行目から記載がございますとおり、雄1匹、雌2匹を用いまして、カプセル経口投与または胃内挿管経口投与による嗜好性、投与経路及び投与量検討試験が実施されております。

結果につきましては、1ページおめくりいただきまして、35ページ、表25として記載をさせていただいております。

8行目の【事務局より】でございますけれども、本試験につきましては、使用動物数が少なく、予備的な試験ということもございますが、EFSAにおきまして、こちらをARfDの設定根拠としていることから、本試験の取り扱いにつきまして、先生方へ御検討をお願いしておりました。

川口先生からは、ARfD設定の根拠としていいと思いますが、当日審議でお願いいたしますとコメントいただいております。

吉田緑先生から、原文のTable 4～10で確認するのが一番よくわかると思いますとコメントいただいておりますので、机上配布資料1として配布をさせていただいております。

念のため、発現頻度について御確認いただければと思います。机上配布資料1の6ページ、7ページを御覧いただければと思います。Table 9としまして、雄の結果がございます。こちら、対照群は0例、10 mg投与群につきましては1例に認められ、延べ回数で申し上げますと1回認められたということです。20 mgに関しましては、1例に認められ、延べ回数は1回でございました。40 mgにつきましては、2例中2例に認められたということでございまして、延べ回数で申し上げますと、4回の発現が認められたということです。

7ページの雌の結果でございますけれども、対照群につきましては1例に1回の嘔吐が認められております。10 mgに関しましては発現は認められなかったという結果でございます。20 mgに関しましては1例に認められまして、延べ回数1回ということでした。40 mgに関しましては1例に、延べ回数で申し上げますと4回の発現が認められたということでございます。

評価書にお戻りいただければと思います。

35ページ、吉田緑先生からのコメントが続きますけれども、40 mgが嘔吐を誘発することは明らかで、30 mgは微妙なところですが、影響量として今回とったということでございます。肉眼検査レベルですが、消化管には何も影響がないということです。イヌは嘔吐しやすい動物種であることを勘案すると、コンサバティブかもしれませんが、その他の単回投与による影響が判断できる試験が提供されていないことから、仕方がないと考えますとコメントいただいております。

34ページの本文中でございましてけれども、13行目から、20 mgにつきましては、嘔吐が認められておりますけれども、毒性影響とはしなかったという旨の修文をいただいております。

また、34ページの22行目から、摂餌量につきましても、吉田緑先生から御修正をいただいております。

35ページにお戻りいただきまして、佐藤先生からは、賛同しますといったコメント。

続く36ページ、松本先生からのコメントですけれども、ARfDにつきましては、薬理の1,000 mgで雄3例全例死亡していること、LD₅₀を考慮すると設定することを考えるべきとコメントいただいております。

また、表25につきましても、詳細に御解説をいただいております。イヌでは嘔吐が用量相関性に認められ、40 mg以上で投与2日目に嘔吐を起こすと考えられるということ。要旨を引用すると20 mgは嘔吐に耐性を示すということになりますとコメントいただいております。

また、追加のコメントといたしまして、本文中の記載、10 mgでも嘔吐が認められたということから、そちらに触れたほうが良いというコメントをいただいております。34ページの17行目に雄に関して追記をいただいております。

亜急性毒性につきましては、以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、28ページの30日間亜急性毒性試験（ラット）からですけれども、特に先生方からコメントはいただけていません。LD₅₀は大変低かったのですが、例えばラットの90日は経口投与ですけれども、表19を見ても若干貧血があるけれどもということで、余りここだというのがわかりにくい剤だなという印象を受けます。

今回、亜急性の経口が4本ですね。4本目につきましては、事務局から体重増加の動きについて詳細な日にちを加えていただけていますが、ラットの経口の毒性について、佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

追加事項はありません。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

次が、30ページの亜急性の吸入の試験ですけれども、こちらの結果は表21に記載されています。今回、前回の審議で、この剤には粘膜刺激性なり皮膚刺激性があると申し上げたのですが、一次刺激によるものは毒性としては入れていないということなので、それらについては表外に記載されているという理解でよろしいのですね。ですから、鼻腔粘膜の変化というのは、吸入暴露のものは直接暴露によるものだと。強制経口でこれが出たら別ですが、そういうことで、かなり刺激性の強い変化。

そう思うと、表21の副鼻腔における膿瘍及び粘膜上皮の過形成はそうなのかもしれないですね。どうしよう。明らかにこれは粘膜の変化のことですね。

川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

そう思います。

○吉田（緑）座長

今まではかの剤はどうしていましたか。ほかにも毒性がありますから、無毒性量が動くということはないと思うのですけれども、もし一次刺激のものを除くというのであれば、ある意味では鼻の変化は除かざるを得ないですね。強制経口で鼻の変化が出ていればいいですけれども、出てこないの、経気道暴露で血中に入ってということになるのですかね。

三森先生、いきなり振って恐縮ですが、こういう場合は鼻の変化は全部削除でいいのでしょうか。

○三森委員

経気道ですね。もともと粘膜刺激性がありますので、副鼻腔に一次刺激性の変化が起こっているとみなすべきでしょうね。表21の副鼻腔の膿瘍とかも同じ変化です。二次的に起こった変化ですから、削除ということでもいいのではないですか。

○吉田（緑）座長

あるいは表外に記載する。ありがとうございます。

そういたしますと、副鼻腔に出た変化は、30ページの28行目から29行目あたりに表外に出していただくということによろしいでしょうか。

○横山課長補佐

すみません、教えていただいているのですか。粘膜上皮の増殖まで含めて一次刺激と考えられる所見に含めてしまって大丈夫ですか。

○吉田（緑）座長

でも、これは強制経口では出ないのですね。

○横山課長補佐

一次刺激という言葉で、一次と言ってしまっていいのかなという、そこだけです。すみません。一次刺激と考えられる上皮細胞の線毛消失というところにつなげて書いてしまって大丈夫ですか。

○三森委員

大丈夫じゃないですか。

○横山課長補佐

わかりました。

○三森委員

続発してきた変化ですので。

○吉田（緑）座長

そうしますと、表20のほうから毒性所見、鼻腔を除くとしておきますかね。吸入毒性のための試験であれば、これは毒性かもしれないけれども、今回は吸入ではないので、先生方、いかがいたしましょう。

松本先生、いかがですか。

○松本副座長

ただ、余り除き過ぎると、この後、イヌの嘔吐が出てくるのですけれども、刺激かどうか、嘔吐のことははっきりしませんが、一応残しておいたらどうかとは思ったのです。

○吉田（緑）座長

表の中にですか。

○松本副座長

文章中です。表からは除いても、除くというか移動するということですね。それはそれでいいと思います。

○吉田（緑）座長

表21のタイトルが吸入毒性試験で認められた毒性所見となっているのですけれども、ここからは一応、鼻腔の変化は除いているのですが、そこは鼻腔の変化を除くと括弧書きで毒性所見の後に括弧しなくていいのですか。経口投与にとってこれは毒性ではないかもしれ

ないけれども、吸入毒性試験として行われたものならば、これは毒性なので、あとはもう一つの御提案としては、全部入れ込んでしまうけれども、そこに※印をつけて、吸入暴露による変化と思われるとする。

佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

今、御提案のあった全部を書いて※印か何かで、吸入の一次刺激によるものであると解説したほうが親切だと思います。わかりやすいと思いました。

○吉田（緑）座長

では、線毛も含めて入れてしまいますか。

事務局、よろしいですか。三森先生からもコメントいただいたように、副鼻腔の変化は一次刺激によるものなので、本来、線毛の消失と固めるべきだけれども、タイトルが吸入毒性試験で認められた毒性所見となっているので、線毛の消失までここに戻してしまって、全部※印なり、明らかにわかるようにして、これは一次刺激によるとするか。表を分けると大変になりますね。

○横山課長補佐

それでは、表21の中に線毛の消失も含めて所見は書いて、一次刺激によるものについて脚注にその旨を記載すると。

○吉田（緑）座長

ここはちょっと難しく、線毛の消失についても絶対リンクはしているのですけれども、これはディジョンで、全部表から外してきたわけですね。だから、そうなってくると、ちょっとだけ手を入れるということであれば、副鼻腔のところに※印をつけて、これは吸入による毒性所見と書くかですね。吸入による毒性所見と書けばいいのですね。

○佐藤専門委員

理想的には全部入れ込んで、※印で注釈するのがきっとわかりやすいとは思いますが、これは以前出ているものに手を加えるということを考えれば、今残っているところに、明らかにこれは一次刺激で出たものですよとフッターに入れるのがいいと思います。

○吉田（緑）座長

はい。

○横山課長補佐

今、重版なので、これまでのところにできるだけ手を入れないでという御意見をいただいて、事務局としてはありがたい限りなのですが、この評価書が最終的にはきれいになって世の中に出ていくときに、何でこちらの一次刺激とこちらの変化は同じ一次刺激なのに別々に書いているのかという疑問が生じるかなとちょっと心配が出てまいりまして、いずれも一次刺激であれば、ここは重版だということは忘れていただいて、今回整理し直すという観点に立ってお考えいただいたほうがいいのかとちょっと思いました。

○吉田（緑）座長

ただ、副鼻腔の変化については、線毛の消失というのは非常にSlightだし、膿瘍及び粘膜上皮の増殖というのは、一次刺激の線毛の消失に多分リンクしていると思われるけれども、そうでない可能性ももちろん、反復投与で5週間も投与していますから、それもあるのです。でも、私たちとしては、吸入毒性試験だからいいといえいいかな。

では、ここで議事録には残りますので、一次刺激による可能性があると思いますが、タイトルが吸入毒性試験なので、残す。

○佐藤専門委員

フッターにもつけないということですか。フッターにちょっとコメントはつけておいたほうが。一次刺激の累積で増殖性病変までいってしまったということですね。反応が起こったということなので、明らかに多分そう考察されるので、先ほど三森先生から御提案あったように文章にも入れて、こちらの表を外すか、フッターに入れるか、どちらかがいいと思います。

○吉田（緑）座長

それもさわらないほうがいいのですか。

○堀部課長補佐

事務局として、先ほど申し上げたように、疑念になるかもしれないのは、この膿瘍なり粘膜上皮の増殖が一次刺激によるほうとして先生方は強い意向として捉えられているのか、それとも、一次刺激もあるのだけれども、それだけではないので、確実に鼻腔の刺激によるものだと言い切れないから、やはり毒性所見として残したほうがいいとお考えなのか。そこを両方に書くとか、あるいは脚注をつけるとかすると、少しわかりづらくなるのかなというところがあったのです。

今の御議論を伺っている限りだと一次刺激の影響だろうということが強いのであれば、一番すっきりするのは、重版だからということは忘れていただいて本文中に関連するようなものに移していただく。佐藤先生が先ほどおっしゃった、本文中に入れていただくほうがすっきりはするのですけれども、ただ問題は、そうすると毒性所見としてとったものをとらないという判断に変わることになるので、その副鼻腔の膿瘍なりを毒性所見ととらないという判断でいいかどうか。本文だけに入れるとそういうことが起こる。

脚注にするのだとすると、表に書いてある上皮線毛の消失は一次刺激で、こちらは一次刺激なのに表に書いてあるということが少しわかりにくくなるかな、どうかなど。全部議事録に残っているので、説明をしようと思えば説明は可能なのですけれども、そのへんは、わかりやすい評価書を作るという観点でどうやって表現するのが一番いいかなというところで、どうしたものかなど、先生方のお話を伺いながら、結論は多分出ているのかもしれないのですけれども、ちょっと悩んでいました。

○吉田（緑）座長

ほかのところには余り吸入のところでは表とかがないのでということのを幸いに、やはりこの増殖のところには吸入による毒性と考えられるというように入れるのはどうでしょうか。

吸入暴露による毒性所見と考える。

そうすると、例えば吸入暴露だけの試験しかないものも生殖発生毒性試験でありますから、ある意味ではこういうことを書き込むことによって、確かにいろいろな毒性が見えるけれども、鼻の毒性、鼻にもし変化が出た場合は、これは吸入による影響だなということがわかる。吸入に粘膜刺激性から関連した病変だということがわかると思うので、よりそれは多分丁寧かなと思うのですが、※印をつけて脚注に吸入暴露による毒性所見と考えられる。断定はできないので、考えられるとするのはいかがでしょうか。

先生方、いかがですか。

○佐藤専門委員

事務局の意向を酌めば、線毛の消失も表に入れ込んで、2つとも※印にしてフッターで。

○吉田（緑）座長

線毛はそのまま。

○佐藤専門委員

そうしたほうが、同列に扱うという意味では。

○吉田（緑）座長

これは認められたと、特に毒性とか毒性でないと書いていないのですけれども、ここはこちらに書いてあって、鼻腔の同じものが表21で、やはりちょっと。この副鼻腔は明らかに粘膜刺激なので、そこも入れるのは。今回、吸入か吸入ではないかというのは、その後のほうで換算値とか食品健康影響評価で出てきてしまうので、ある意味では経口による毒性プロファイルと吸入による毒性プロファイルを分けておくことは、読む方にとっては必要な情報、役に立つ情報ではないかなと、どんどん我田引水ですが、思ってしまうのです。

川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

次の(7)の吸入毒性試験の表記とも合わせないといけなくなるのですね。そうすると、やはり先生が最後のほうに言われた表21のところに今書いてあるものについて注釈で、吸入毒性と言いましたかね。余り一次刺激というところを強調せずに、それがあってはいないかぐらいで注釈をつけるのがいいのではないのでしょうか。

○吉田（緑）座長

多分みんなそうですね。表21の副鼻腔のところだけに注釈をつけるということですね。

松本先生、いかがですか。

○松本副座長

私もそのへんかなと思ったのですけれども、この副鼻腔の変化は吸入暴露によるものと考えられた。そういうものをつけたらどうかなと思いました。

○吉田（緑）座長

いかがでしょうか。よろしいですか。申しわけありませんが、3人の先生、私も含め4人がそういう意見ですので、これは入れてください。よろしくお願いします。

続きまして、31ページの(7)の暴露時期については、事務局からの32ページの枠内ですけれども、結局ここには出てこないのですが、体重増加抑制が僅かであるから、私もこれでいいと思うのです。ただ、31ページの21行目から22行目を読むと、暴露1週以降に出てくる体重増加抑制と書いてあるので、何でこれを使わなかったかという根拠は後ろのほうに出てきましたか。後ろのほうに書いてあればいいのですけれども、これを使わなかった根拠を書かないと、読んだ人は、体重増加抑制は今までARfDの設定根拠として使用してきましたから、むしろ後ろの表のほうに書くか、例えばこの体重増加抑制は軽度であった、10%以内であったと書くか。

松本先生、体重増加抑制に対する考え方はいかがでしょうか。

○松本副座長

今、座長がおっしゃった軽度のというような言葉を入れておけばいいのではないのでしょうか。

○吉田(緑)座長

この体重増加抑制はずっと続くのでしたね。私が申し上げている意味は理解いただけますね。ここをARfDのエンドポイントとして使わないという根拠をどこかに書かないと、1週以降と記載していただいたところと少し食い違ってしまう。

もし、体重増加抑制が以降ずっと続くようなものであれば、全期間においてぐらいのことでもいいのかもしれないですけれども、確かに8g程度ですから5%ぐらいしか違わないので、ここをというの少し私もきついと思いますし、これは吸入暴露ですね。そういう意味で外すということもできるのかもしれないですけれども、いかがでしょうか。一応これはもうこのままの記載ぶりです。おいて、事務局、何か御意見としては。私が申し上げている意味はわかりますか。

○横山課長補佐

いろいろ選択肢があって、最後まで御議論いただいて、吸入を全部外すというのであれば、もうこの件については余り議論は必要ないと思います。

その次に、1週以降だけれどもというのが残っていると、後からどうだったのとわからなくなるからというので、軽度と書くと1週での体重増加抑制が軽度だったとか、またいっぱい書かないといけないので、例えば、この御審議が終わったら、この括弧の中を削除してしまうとか、方法はいろいろあると思うのですが、特にここは考慮しなかったということで時期を書かないというのも1つの方法かと思います。

○吉田(緑)座長

この吸入毒性試験の体重増加抑制は、以降だから、継続しているのですね。

○堀部課長補佐

継続しています。抄録の104ページを御覧いただくと、検査種類が雌雄とも90ppmは6~13週で体重増加抑制が起こっているのです。継続的に起こっていることです。軽度かどうかということなのですけれども、6週以降のデータだと対照群に比べて変動率で雄が一番

低いところだと77%、雌だと39%まで落ちているので、ちょっと軽度という形容詞はつきづらい。1週は軽度なのですけれども、先に行くとも軽度ではなくなってくる可能性があるため、ちょっと文章が難しいです。

○吉田（緑）座長

となると、これはむしろ反復投与によって増強する影響なので、そういう意味で表からもこれは削除。ARfDの設定根拠の試験には使わないということでもいいかもしれません。

そういたしましたら、そのことを、ほぼ試験期間が一致してですね。そのようなことをここに、以降だとこの数字だけが2週とか1週と、随分初期から出たのに何で使わなかったのということなので、一貫してどんどん体重増加抑制が激しくなっているということがわかるようにしていただくほうがいいのではないかと思います。というのは、上のほうにみんな日にちが書いてあるのに、どうでしょう。

○堀部課長補佐

ただ逆に、この間、幹事会で、余り投与初期に関係なければ週数を書かなくてもいいよという御判断もいただいているので、週が書いていなかったら、それは投与期間全体に整理されているとも、この前の幹事会の議論だとそうも読めたので、あとは評価書をどこまで細かくするか問題になってくると思うのですけれども、シンプルにいくと、このグレーを外せば終わりかなというのが事務局の一番手っ取り早いアイデアではあります。

○吉田（緑）座長

あと1案としては、一貫した体重増加抑制が認められたのでとするか。よろしいですか。では、一貫したというのを入れることによって、したいと思います。

続きまして、90日間亜急性毒性試験（マウス）が2本行われています。こちらにつきまして、佐藤先生から33ページにコメントをいただいておりますが、体重増加量の減少ということも体重増加抑制と。体重増加量の減少は投与6日からだということなのですが、佐藤先生、いかがですか。よろしいですか。

○佐藤専門委員

大丈夫です。わかりました。ありがとうございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、こちらについては事務局の御提案のままでということですが、32ページにお戻りください。結構高用量になると、あちこち強い変化が出てきて、肝臓がターゲットですかね。あと、胃も刺激性があるので出てきますけれども、肝臓の変化が100 mgあたりから大分出てくるようです。

続きまして、33ページ、90日の吸入試験のマウスですけれども、こちらにつきましては川口先生からのコメントにつきまして、誤植ではなかったということですね。ありがとうございます。

そういたしますと、げっ歯類までが終わって、新しく出た試験です。こちらの試験は多

分、用量設定試験のための試験として、雌雄各2匹で14日間の毒性試験を胃内挿管で行い、残りの動物については、その前の試験で雄1と雌2についてはカプセル投与を行い、同じ動物を用いてもう一回試験をしているということなのですね。

松本先生が36ページにこの試験について丁寧に説明してくださっています。この試験、例えば表25だけを見ると、動物は嗜好性で6匹、2週間で各2匹だから合計8匹使っているというイメージなのですが、実際は違うのですね。

○松本副座長

そうですね。ここに書いたとおりなのですが、結局、前半の試験は使い回しをして3匹しか使っていないで、どちらが先かということは実は書いていないというか、わかりにくいのですが、どうもカプセルで嘔吐したのを確認後に胃管で投与して、それを否定するという組み立てなのだろうなと思いながら、机上配布資料のTableを見て、ちょっとここに書いてみたという次第です。

○吉田（緑）座長

先生、では、こちらをあわせて。

○松本副座長

そうですね。机上配布資料の1ページ、Table 4を見ていただくと、一番上にNo.4056の雌があって、それに7日間連続して投与しているのですが、これは20、30、40 mg/kgと投与したら、20、30 mg/kgでは何もなかったのだけれども、40 mg/kgでを投与したら嘔吐が起こって、更にもう一度40 mg/kgを投与するとやはり嘔吐があった。それで、用量を下げて30 mg/kgを連投したら嘔吐は3日目以降で認められたという結果でした。

つまり嘔吐は40 mg/kg以上で見られたということです。

それと、もう一匹なのなのですが、No.4057は実は下にも出てくるのですが、この雌に30 mg/kgを投与したら、その日は変化がなかったけれども、2日目に30 mg/kgを投与して嘔吐があった。その同じ動物に今度は40 mg/kgを7回連続投与しているのですが、そうしますと2日目から嘔吐がずっと見られたという結果だったということです。

もう一匹は、雄のNo.4047という動物なのですが、これは20 mg/kg投与すると嘔吐があって、だから胃管で投与をしたのだと思うのですが、20 mg/kgを3回、胃管で投与しても嘔吐しなかった。それに60 mg/kgを投与するとまた嘔吐が見られたということです。そこまでの話で、20 mg/kgでも見られるのだけれども、40 mg/kgで投与するとずっと嘔吐が続くことがこの実験からわかったということだと思います。

次に、15日、2週間投与するという試験があって、それはTable 9と10なのですが、これは事務局がまとめていただいた表と同じということになります。表25の下の2週間亜急性毒性試験というものですけれども、ここで見られるとおり、コントロールでも1例嘔吐があり、10 mg/kgでも嘔吐があり、20 mg/kgでは雌雄で1匹ずつ嘔吐があった。40 mg/kgだと嘔吐がやはり認められるという結果だったということなのです。

抄録を見ますと、私は上手に書いてあるなと思ったのですが、40 mg/kg以上にな

るととにかく嘔吐はあるようだ、明らかなようだという点が1つ書いてあって、もう一つは、20 mg/kgではどうも嘔吐に耐性を示すという表現がなされていました。

なので、ちょっと結論じみますけれども、吉田先生も30 mg/kgというのはちょっと判断しにくいというようなコメントを書かれています。通常はLOAELといいますか、ここまで嘔吐をして、その次の用量で嘔吐しなくなったというふうにNOAEL、LOAELで併記するとわかりやすいのですけれども、40と20の間の30というのがちょっとはっきりしないので、この実験をした方のまとめ方としては、LOAELを30 mg/kgというのは書きにくいけれども、20 mg/kgは明らかに嘔吐しないのだろう、そういうまとめ方をされたのかなと思いました。

以上でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、では、イヌの嘔吐はいつも難しいのですけれども、34ページの無毒性量云々のところは、2週間の試験なので、多分ARfDとかがなければこれは提出されてこないかもしれないし、参考資料になってしまったかもしれないような試験なのですが、今回、ARfDを設定するというので、これは非常に重要なポイントの試験になってきてしまうものですから、むしろ26行目から27行目、無毒性量云々というよりも、20では嘔吐は認められないと判断した、40は明らかに嘔吐が発現する用量であったというように、いつもとは少し文言の書き方を変えるということは可能ですか。そうしたらそのほうが、30については、反復投与のときに30という用量はないので、用量を毎日変化していったもので、どれが変化だと言われるとなかなかわからないですね。20、30と上げて、なかったから40にしたら嘔吐が出たけれども、もう一回下げても嘔吐が出てしまったみたい。多分、一回嘔吐癖がつくとずっとついてしまうのかなと思うのです。だから、余り無毒性量というよりも、今回は嘔吐という観点についてはここはこうだった。病理だって、マクロしかしていないですね。ですから、むしろここは無毒性量というよりも、そういった観点で見るといえるのでしょうか。

○横山課長補佐

それに関連して、そうしましたら、まず1つが、この試験をどのように評価したかという点で、雄1匹、雌2匹の試験だけでも、急性参照用量の設定に当たって、一般状態に関する情報は評価可能と考えられたので、本試験を根拠に評価を行ったというような一文を入れたほうがよろしいですか。

○吉田（緑）座長

この(11)の書き方だと、2週間がメインで、2週間に先立って3匹の動物を使った試験がある。2週間だけを評価するのであれば、20を無毒性量、40をとというふうにしてもいいかもしれないのですけれども、表25には前半が書き込まれているので、ここの表から無毒性量の20と毒性量の40というのが見えにくいですね。一体30は、30を5日間投与している

試験もあったけれども、これはいいのかしら、例えば投与1日目に出た20の嘔吐はいいのかしらとなってくるので、むしろ本当の一番は、この上の予備の予備のような試験は文章中で記載するほうがいいのでしょうか。この表とこのNOAEL、NOELを結びつけるというのは少し難しくないですか。

川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

嗜好性のところを表からカットしていいのであれば、非常にすっきりしてわかりやすいと思うのですけれども、していいのですかね。

○吉田（緑）座長

松本先生、いかがでしょうか。表25と無毒性量と毒性量がすぐマッチできるような。表25を確かにそうだねと思ってこの結論が読めるようにしたほうがいいですね。

○堀部課長補佐

ちょっとこの後、作文して、この審議時間内に今の上のほうが見えるようにいたします。

○吉田（緑）座長

それかもう一つは、投与量検討試験の結果、40は明らかに嘔吐が認められ、20では嘔吐はなく、40は嘔吐の量だということなので一つ結論をしてしまって、次に、2週間の試験について書くということになるのですかね。今の書き方だと、あわせたような書き方になってしまっていますか。あわせたような書き方になってしまっているのだとしたら、それを少し切り分けておいたほうがいいのではないのでしょうか。それで、この嗜好性の部分はデリートしてしまう。

○堀部課長補佐

先生、御提案ですけれども、(11)の①と②という形にして、時系列で並べると、先ほどの雄が1匹しかないほうの試験が先にやられているので、それを文で書いて、②として2週間の試験が本試験だとかと書いて、20と40の投与群の試験にしてというまとめ方にする、もう少し素直かもしれないなと思ったのですが、それでトライしてみましようか。見た目が悪ければまたもとにアレンジするとかはできるので、やってみましようか。

○吉田（緑）座長

グッドアイデアだと思います。確かに、そのようにすれば。

○堀部課長補佐

少し違うのだということも明確になって、予備試験に関しては評価に余り使わなくてもよく、下の本試験も2週間でnが2なので、そこは多少の言いわけは必要にはなるのですけれども、何となく線が引けて、40と20の議論だけになって、30の議論をしなくてよくて。

○吉田（緑）座長

30がなかなかややこしい立場に来るので、少なくとも無毒性量は20で引けるだろうというのが一番大切なのではないか。

○堀部課長補佐

40では明らかに、20では出ないということが最終的な結論として明示できるということですね。

○吉田（緑）座長

余計なことかもしれないのですが、そのように①、②と分けていただければ、34ページの26行目からは、2週間の試験としてはこのままでいいと思います。

○堀部課長補佐

ただ、エンドポイントが30とか数字が入ってしまっているの、少し工夫して整理してみます。

○吉田（緑）座長

お手数ですが、よろしくお願いします。ありがとうございます。

ということで、あと、この試験については今回については参考資料扱いではなくてよろしいですね。参考資料だと評価には使えないので、微妙なところではあるかもしれませんが、松本先生、いかがですか。

○松本副座長

例数も少ないのですが、一応GLPの試験であるし、いろいろ考えて、今の座長のお話でいいかと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういったしましたら、今、堀部さんが修正をしてくださっていますが、一応、20は無毒性量だということがこの2週間までのイヌの試験でわかるということで、これが恐らくARFDのところと結びついてきますけれども、これでいいのか。設定はしなければいけないけれども、試験が不十分だから、設定の必要はあるが、設定はできない。設定する必要があるのではなくて、設定はできないという厳しいコメントとして返すのかということ、最後にかけて先生方、少し考えていただくとありがたいと思います。

続きまして、長期までお願いします。

○齊藤係長

それでは、資料の36ページをお願いいたします。3行目から、イヌを用いました1年間慢性毒性試験でございます。

7行目、体重増加抑制が認められた時期を追記させていただいております。

13行目から、ラットを用いました2年間慢性毒性/発癌性併合試験、1つ目の試験が実施されております。結果は37ページの表26に取りまとめでございまして、体重増加抑制の認められた時期を追記させていただいております。

9行目から2年間慢性毒性/発癌性併合試験、ラットの2本目の試験が実施されております。17行目、体重増加抑制が認められた発現時期を追記させていただいております。

28行目から、2年間慢性毒性/発癌性併合試験、ラットを用いました3つ目の試験が実施されてございまして、38ページをお願いできればと思いますけれども、10行目、11行目のと

ころで雌雄で前胃腫瘍の発生頻度が有意にと記載をされておりましたが、こちらの「有意に」を削除させていただいております。表29を御覧いただければと思いますけれども、雌におきましては統計学的有意差がなかったということでございます。

そのことに関しまして、39ページの【事務局より】におきまして、発生頻度に有意差がない、衛星群を含めて有意差があったということから「有意に」という記述を削除させていただきました。

川口先生、佐藤先生からは、了解いたしましたコメントをいただいております。

続く39ページ、4行目から、ラットを用いました2年間慢性毒性/発がん性併合試験、吸入暴露による試験が実施をされております。

15行目、体重増加抑制が認められておきまして、発現時期を追記させていただいております。

21行目から、2年間慢性毒性/発がん性併合試験、マウスを用いた試験が実施されております。体重増加抑制につきまして、症状の発現時期を追記させていただいております。

40ページの6行目から、マウスを用いました吸入暴露によります2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施されております。こちらにつきまして、結果、表32に記載がございませけれども、体重増加抑制につきまして、発現時期を追加させていただいております。

以降、試験がございませけれども、特段発現時期を追加した試験はございませぬので、長期試験につきましては以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

この剤について、多分この剤を審議するのは初めてだと思うので、事務局からサポートしていただけるとありがたいのですが、添加剤によつての発がん性のところがあるといったような、私、最初の経緯のところでは思つていて、どちらかにきっちり書いてあつたと思うのですが、その剤ですよ。エピクロロヒドリンを使つているか、エポキシ化大豆油かで大分毒性のプロファイルが違ふのです。

開発の経緯に書いてありますね。11ページを御覧ください。先生方、もし御存じだったらしつこくすみませぬ。11ページから12ページにかけて、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、後に安定化剤は変えて、現在は含まれていないということになっています。ここは結構重要なところで、というのは、エピクロロヒドリンはIARCでグループ2Aという判断のものとなります。なので、この評価書にも、普通はあまり書かれていないのですが、きっちりその部分書かれてあるということになります。ですから、どちらかなというので、発がんがあつたりなかつたりした場合も、本体なのか、添加したものなのかということが見えてくると思ふ。

長期については特に先生方からはコメントはないということで、生殖発生毒性試験までお願いします。

○齊藤係長

それでは、資料の42ページをお願いいたします。

生殖発生毒性試験、11行目、ラットを用いました1世代繁殖試験が実施されております。こちらは参考資料となっている試験でございます。

15行目、体重増加抑制の認められた時期、事務局で追記をさせていただきました。

24行目の山本先生からのボックスにございますけれども、その時期につきまして先生から御指摘をいただきましたので、報告書を確認させていただきました、修正をさせていただいております。

43ページをお願いいたします。山本先生のコメント②としまして、参考資料ということですが、厳密ではなくてもいいかと思いますが、報告書と照らし合わせて、100 mg投与群で認められました新生児生存率については低下していないのではないかとコメントをいただいております、桑形先生にデータを御確認いただきまして、産児数の誤りと考えられるとコメントを頂戴いたしまして、また、本文中42ページの18行目にかけて、御修正いただいております。

43ページ、2行目から、ラットを用いました吸入暴露によります2世代繁殖試験が実施されております。

12行目、体重増加抑制が認められた時期を追記させていただいております。

44ページの山本先生からのコメントですけれども、鼻上皮増生という所見がありますが、こちらは鼻腔嗅部上皮が適当ではないかというコメントをいただきました。桑形先生からは、報告書の原語を確認いただきまして、呼吸上皮過形成と御修正いただきましたので、そのように修文をさせていただいております。

44ページ、2行目から、ラットを用いました吸入暴露によります発生毒性試験、1本目の試験が実施されております。

結果につきまして、10行目、体重減少が妊娠7日に認められております。このことにつきまして、18行目のボックスにございますけれども、投与初期で減少が認められておりますが、吸入暴露の結果ということもございまして、ARfDのエンドポイントになるか御検討をお願いしておりました。

川口先生からは、吸入暴露の結果の取り扱いにつきましては、当日審議でお願いしませうということをお願いしております。

佐藤先生からも、川口先生に同じということ。

また、桑形先生からは、吸入暴露は1回とはいえ、6時間継続暴露されていますので相当量の1回経口投与で発現する毒性とは異なると思います。個人的にはARfDエンドポイントにはならないと考えますが、ほかの先生の御意見を伺えたらと思いますとコメントをいただいております。

山本先生から、90 ppm投与群につきましては、吸入開始直後から摂餌量が急激に減少し、それに伴いまして体重も減少しているということ。しかし、胎児への特別な影響もないということから、事務局の提案でよいかと思われましていただいております。

ここで、ちょっと前後してしまうのですが、今回のARfDの事務局の案ということで先にここで御説明させていただければと思います。資料は飛びますけれども、55ページをお願いできればと思います。17行目【事務局より】でございますけれども、本剤につきましては、一部の毒性試験が吸入暴露により実施されておまして、特に生殖発生毒性試験におきましては全ての項目が吸入暴露で実施をされております。経気道からの吸収率を考慮いたしまして、検体摂取量を推定し、評価に用いられております。たたき台案に関しましては、吸入暴露で実施された試験においても投与初期の変化と考えられる所見につきましては、単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響に関する表、表47にリストアップをしております。

具体的には62ページの表47を御覧いただければと思いますが、こちらで一番小さい値となりますと、ウサギの発生毒性試験、吸入暴露でございますけれども、母動物の12.3という値でございます。しかしながら、ARfDのエンドポイントとしましては、食品系で農薬を摂取する場合と暴露経路が同じである経口投与試験の結果を設定根拠とすることが適切ではないかと考えましたので、たたき台案としましては、その下のイヌを用いました2週間亜急性毒性試験、無毒性量の20を用いまして、0.2と御提案させていただいているところでございます。この吸入暴露の結果をどのように扱えばよいか、先生方に御検討をお願いしていたものでございます。

それでは、続く試験成績について説明させていただきたいと思っております。45ページにお戻りいただければと思います。

2行目から、ラットを用いました吸入暴露試験の2本目の試験が実施されております。こちらの試験、9行目に記載がございますとおり、体重減少が妊娠6～8日に認められております。投与初期で認められたということから、【事務局より】でございますけれども、吸入暴露の結果ということもございまして、先生方に御検討をお願いしておりました。

川口先生、佐藤先生、桑形先生からは、先ほどと同様のコメントを頂戴しているところでございます。

46ページの山本先生からのコメント①でございますけれども、母動物の体重の記載について修正案をお示しいただいたところでございますが、今回のたたき台案としましては、体重の減少と増加抑制を書き分けてございまして、差し支えなければ現行のとおりとさせていただきます。

また、③肝臓重量の体重比につきまして、45ページの11行目を御覧いただければと思っておりますけれども、現在肝臓絶対重量減少という記載がございますが、比重量が動いていないことから、こちらは削除でよいのではないかとということで先生から御削除をいただいているところでございます。

46ページの2行目から、ウサギを用いました吸入暴露試験でございます。こちらは体重減少が妊娠6～8日に認められておまして、吸入暴露での結果ということから、取り扱いについて先生方へ御検討をお願いしておりました。

川口先生、佐藤先生、桑形先生からは、先ほどと同様のコメントを頂戴しております。

また、47ページ、②としまして、桑形先生から、母動物の体重増加抑制につきまして修正の御指示を頂戴しておりました。こちら、報告書を確認したところ、Table 2につきましてはラットのデータということでございまして、ウサギのほうを確認させていただきましたので、恐れ入りますが、このままとさせていただければと考えております。

また、山本先生からは、体重のデータが確認できないというコメントを頂戴しております。【事務局より】に記載をしておりますけれども、申請者に確認をしたところ、こちらの記載ですけれども、抄録を参照して記載をさせていただきました。報告書では確認できなかったことから申請者に確認したところ、試験実施機関で公表文献として取りまとめられました文献の記載を参照して記載したということでございました。

山本先生からは、体重だけなので、適切に対応いただければ問題ないというような回答を再度いただいております。

生殖発生毒性につきましては、以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、42ページにお戻りください。生殖発生毒性試験で参考資料ですが、これだけが経口ですね。あとは吸入ということです。

事務局から日にちを入れていただいたことと、桑形先生に43ページの鼻上皮増生を呼吸上皮過形成に直していただいて、これは適切だと思いますので、桑形先生、これについてはよろしいですね。

ですが、日にちを発生毒性のラット、ウサギと加えてくれたのですが、まずここで決めなければいけないのは、吸入毒性試験の結果をARfDに反映していかどうかということだと思います。それにつきましては、44ページに桑形先生から、吸入暴露は1回とはいえというコメントがあるのですが、まず桑形先生からお考えをお聞かせください。

○桑形専門委員

やはり吸入暴露は1回とはいえ、6時間ずっと固定されたところで暴露されているので、私は別に考えたほうがいいのかと思いました。

また、労働者に対する暴露ではないので、経口ということにすれば換算値にした経口暴露量というのもちょっと違うのではないかと思ってここに参ったのですけれども、ほかの先生方の御意見も聞かせていただければと思います。

○吉田（緑）座長

佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

私も取り扱いがどうなるのかなと思っていたのですけれども、作業者暴露だとインヘレションのデータを使っていいと思うのですが、食べるのにずっとガスをかぐわけではないですね。なので、ちょっと違うかなという印象を持っています。

○吉田（緑）座長

川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

お2人の意見に賛成です。

○吉田（緑）座長

松本先生、いかがですか。

○松本副座長

それでいいのですけれども、経口投与は参考資料1つしかないなので、そのへんを全体的にどう評価するかというところだと思うのです。全体としてはそのとおりだと思います。

○吉田（緑）座長

ARfDには使わないということですね。

腰岡先生と吉田充先生にお伺いしたいのですが、こういうくん蒸剤はほとんど残らないのですね。

○吉田（充）専門委員

残らないというのは、作物にということですね。

○腰岡専門委員

土壌くん蒸では、普通はくん蒸した後にもう一度耕起し直して、栽培するときは全部蒸気を出させるのです。ただ、虫のくん蒸の場合はわからないけれども、普通はくん蒸した場合は、作物をつくる場合は土壌に薬剤残留がないように耕起をし直します。

○吉田（緑）座長

となりますと、多分、血中濃度の上がり方とかも吸入と経口では、小澤先生、違いますね。

○小澤専門委員

データがないから何とも言えませんけれども、細川先生、何か御存じないですか。一般に吸入暴露というのは比較的速やかに全身暴露するのだとは言われますからね。正面切ってそう尋ねられるとちょっと自信がないけれども。

○細川専門委員

一般的に吸入でいくと、肺胞が一番表面積は大きいので、肺胞からの吸収というのはものすごくバリアが低いのです。水溶性のものも入るし、インスリンみたいな高分子も入ってしまうし、そういう意味では、肺から吸収されるのであれば速やかに吸収される。人間だと口腔粘膜があって、鼻粘膜があって、気道があって、肺胞があるので、どこからでも脂溶性が高ければ入ってしまいますけれども、この場合、動物だと鼻のほうから入るのか。鼻、気道、肺という形になると思います。

一応、上と下に分けているのは、きっと鼻粘膜と気道だと思うのですけれども、どちらにしてもこれは吸収されやすい化合物なので、吸入であろうが経口であろうが、吸収はかなり高い化合物だと思います。

○吉田（緑）座長

わかりました。ただ、経口があるならば、あえて吸入を使う必要はなさそうですね。多分、血中濃度の上がりと毒性の発現というのは比例してくるのですけれども、この6時間暴露だとわかりにくいですね。生殖発生毒性試験の試験結果はこのままでいいのですけれども、ARfDの設定には使用しないとしたというのを一文言入れるというのはどうでしょうか。いいですね。それは食品健康影響評価のところに入れることになると思いますけれども、吸入で暴露したのを、何もデータがなくて搾り出せと言われたら、それはそのときは考えないといけないかもしれませんが、AOELを出すわけではないので、佐藤先生がおっしゃったように、作物を通じて口から食べるわけですから、それになるべく近い暴露形態のものを使いたいと思います。

そのほか、桑形先生、生殖発生毒性試験のところでもいろいろコメントをいただいているようですが。

○桑形専門委員

山本先生がすごく丁寧に文章を追ってくださっていて、私が見落とししたのを一つずつ拾ってくださったのですけれども、1つだけ、(1)で第1案では42ページの17行目、100 mg 投与群で新生児の生存率がと書いてあったのです。抄録には確かにそのとおりなのですが、報告書を見ると、報告書からの転記が間違っていたということで、報告書どおりに修正しました。それ以外は事務局の修正案に異存はありません。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。そこは直していただいていると思います。

そういたしますと、生殖発生毒性試験を終わらして、2時間たつのですが、遺伝毒性、最後まで行って、少し休憩をしてARfDを決めるという作業に入りたいと思いますので、47ページから遺伝毒性試験について、お願いします。

○齊藤係長

遺伝毒性試験でございますけれども、今回、追加のデータはないということでございます。

本間先生、根岸先生から、特段コメントはないということでございます。

遺伝毒性につきましては、以上になります。

○吉田（緑）座長

根岸先生、今回、遺伝毒性は特にコメントなしということで。

○根岸専門委員

追加のデータがないということでしたし、非常に詳しく書いてあるので、そのように審議されているということで、もう特にコメントはないとお返事しました。

ただ、今、表40を見ていて、DNA結合試験とか付加体形成試験とかが遺伝毒性試験の表の中に入っているのですけれども、その他の試験でやられている結果なのですね。これらの試験は最近恐らく遺伝毒性に入れていないのではないかと思いますけれども、も

う審議済みなのでいじらないということでもいいのかなと、ちょっとそのへんの判断を。

○吉田（緑）座長

前に本間先生はいじったことがありませんでしたか。

○根岸専門委員

どうなのでしょう。

○吉田（緑）座長

事務局、いかがでしょうか。もし、最近の報告書でこれを分けて記載して、アダクトの形成とかを分けているのであれば。

○根岸専門委員

試験自身はその他の試験でされている結果が、それを参考に生体にとって問題とならない遺伝毒性と判断したということなのでここに入っているのかなとは思ったのですけれども、最近の書き方ですと、それは別のもので、遺伝毒性試験ではないという判断で扱っていたと思ったのです。

○吉田（緑）座長

そういたしましたら、事務局、お手数ですけれども、やはり最近の版を重ねた新しいスタイルにさせていただくということで、その他試験に入れるのは49ページのDNA付加体形成試験と、あとはどの試験が外に。

○根岸専門委員

*in vitro*の試験の中に入っていますDNA結合試験、49ページの表の一番上ですね。

○吉田（緑）座長

胸腺のDNA結合試験ですね。そうしたら、この2つはその他試験に入れていただいて、いずれも陰性ですから、陰性であったという記載だけですね。

○根岸専門委員

そうですね。そのときに、遺伝毒性試験の評価で書いてあることを書きかえなくてもよければ、これで非常にまとまっていると思うのですけれども、書きかえなければいけないと面倒なので。

○吉田（緑）座長

ただ、総合評価というか、最後の食品健康影響評価のところでは遺伝毒性はないと書いてありますから、カバーできるのではないかと思うのです。

○根岸専門委員

文章をいじるのが大変そうな感じで、非常によくまとまっているので、この文章はこのままで、表の中からそれだけは外してという取り扱いでよろしければ、それが一番いいかと思います。参考に、遺伝毒性に関する検討試験は何々を参照と書いてあるのですね。だから、ここでこれを参考にして遺伝毒性はないと判断したということになるのでいいかなとは思っています。

○吉田（緑）座長

でも、付加体とDNAのところは、ここから一部すつと取ってペーストしてしまえばよさそうな感じでもないですか。

○根岸専門委員

48ページの5行目のところを外して、総合的に判断して。

○吉田（緑）座長

先生、大変恐縮ですけれども、もしこれをその他試験に分ける場合はどういう文言になるかというのを事務局に簡単に、本当に一、二行でもう説明はいいと思うのですけれども、入れていただいて、遺伝毒性試験のところからどこを削除するかを御指示いただけますでしょうか。

○根岸専門委員

外して書くということになりましたらどうするかということですね。

○吉田（緑）座長

皆さん、いかがですか。私は、せっかく版を重ねたので、最近同じような日付で出ているのに、これは遺伝毒性に入っていて、こちらはその他というよりも、もうその他試験に。この試験ではないですけれども、前に本間先生は結構強いこだわりがあったものもありましたね。

○根岸専門委員

形質転換試験を遺伝毒性試験ではないというので外されたと思います。だから、この2つもたしか入れないという判断を前にされたような気がするので、ちょっと調べていただいて、それに合わせたいと思います。

○横山課長補佐

まず、今、過去の取り扱いを調べているのですけれども、調べさせていただいて、さらに、この評価書の50ページの14の（2）にDNA結合試験についても述べているところがあって、私は今、大混乱していて何も提案できなかったのですけれども、今、過去の事例を調べるので精いっぱい、すみません。そこらへんも調べて。

○吉田（緑）座長

せっかくなので根岸先生のお知恵を拝借して、この50ページの*in vitro* DNAと今のアダクトとかをまとめるという方向でするのはいかがでしょうか。

ここだけ何か、これは結果よりもコメントセクションみたいな感じですね。なので、これはむしろ、以上の結果からというようなセクションだと思うのです。あるいは、*in vitro* のその他試験の後にこの剤を総合的に評価するととして遺伝毒性試験における一部の陽性結果は云々というのを前に1フレーズ置いて、これを使うというのはいかがでしょうか。これは*in vitro* DNA結合試験といっても全然試験の内容の説明になっていないので、事務局にも気づいていただいてよかったです。これはちょっと休憩時間に相談しませんか。

ということで、その他試験についてまで一回進めたいと思います。よろしくお願ひします。

○齊藤係長

49ページ以降14. その他の試験でございますけれども、こちらにつきましても、特段の追加試験成績はございませんので、特段コメント等はいただいております。

以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

さらに事務局に恐縮なのですが、今、松本先生から御指摘いただいた50ページ（3）ラット及びマウスにおける腫瘍発生機序検討試験のところもDNA付加体云々という記載ぶりが29行目に出てきて、これとこの遺伝毒性のは違うのですね。

○根岸専門委員

この遺伝毒性に関する検討試験は、14.の（1）～（3）を参照と書いてあるので、私は、ここの中に入っている付加体とDNA結合試験はこの（2）と（3）を入れたものかと思ったのですが、ちょっと抄録を見ます。

○横山課長補佐

そこを含めて確認中です。すみません。

○吉田（緑）座長

では、あとは食品健康影響評価だけですけれども、大分先が見えてきましたので、15分まで休憩をしたいと思います。

（休 憩）

○吉田（緑）座長

今、堀部さんが文章を一生懸命作ってくださっている途中なのですが、できるところまで食品健康影響評価を進めたいと思いますので、事務局、よろしく願いいたします。

○齊藤係長

それでは、食品健康影響評価を。

○吉田（緑）座長

ごめんなさい、その前にいくつか決めておいたほうがいいかしら。先ほどの件、堀部さんが今、直して下さっているイヌの試験は別として、遺伝毒性のところとか、吸入暴露のところとか。

では、まず吸入暴露のところについて、このように考え方を整理したいと思います。粘膜刺激のところなのですが、一度御確認ください。私の考えが間違っていたら御指摘いただきたいのですが、30ページの28行目からです。これは全群に出ているので、これは一応、影響だけでも、毒性ととらなかったということで表外に出ているということです。ですから、表内にあるのは毒性所見としたということで、表21につきましては、副鼻腔の変化については※印をつけて、吸入暴露による毒性所見であるということ、しつこ

いようですけれども書くということになります。

そして、ところどころにそういうところが出てくるのですけれども、これは毒性所見としなかったというところは、いつものルールのように表外ということですが、毒性所見としたものについては、今、文章中に書かれていてわかりにくいものは表内に入れる。

40ページ、表32を御覧ください。ここは、文章でも上の17行目に鼻腔の呼吸上皮過形成が書かれていて、さらに表にも書かれているので、こういう場合は鼻腔の呼吸上皮過形成を17行目の文章中から除いておく。そして、先ほどの試験に合わせると、表32の鼻腔の変化も※印をつけて、吸入暴露による変化と考えるということです。

ですから、43ページの2世代繁殖試験、ラットの吸入暴露については、呼吸上皮過形成とあるのですけれども、これは吸入暴露の所見なので、そのところには括弧して、これは吸入暴露による毒性と考えられると書くか、書かないかということです。これは事務局としては記載しておいたほうがいいですね。そのほうが一貫性というところでは。

○横山課長補佐

はい。影響と判断されているようですので。

○吉田（緑）座長

これを入れるということになります。先生方、いかがでしょうか。比較的、先ほど話し合ったのと同じような形で決まったかと思います。

あと、遺伝毒性のところについては切り分けるということですか。

○横山課長補佐

まず切り分けて、50ページの（2）（3）の記載と重複しているようですので、そこを整理するというので、まずは49ページの表中のものを抜いて、50ページの本文を見れば試験条件などもわかるような形に整えて、遺伝毒性についての判断ですけれども、根岸先生と御相談させていただければと思いますが、50ページからの記載をリファーしながら遺伝毒性の判断を書いていくという感じを基本として、あとは根岸先生と御相談させていただくということよろしいでしょうか。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。根岸先生、よろしくお願いします。

○根岸専門委員

今、ちょっと簡単にお話ししてよろしいでしょうか。5行目のラット及びマウスを用いたDNA付加体形成試験ではいずれも陰性であったことからというところを外してしまって、あと総合的に判断するととなっていますけれども、後述のその他の試験の結果を加えて判断するとというような表現にさせていただいたらいいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○吉田（緑）座長

事務局、フォローしていただけましたでしょうか。

○根岸専門委員

48ページ、5行目のラット及びマウスを用いたDNA付加体形成試験ではいずれも陰性であったことから、総合的に判断するとと書かれていますが、このラット及びマウスを用いたから総合的にまでを削除して、そのかわりに、後述のその他の試験の結果を加えて判断するということのような形でいかがでしょうか。提案です。

○吉田（緑）座長

私は、とてもすっきりしたかなと思います。ですから、後述の試験をまた追加。**Material and Method**もなく、よくわからないことになってはいますが、そうすると比較的工事は少なく、最小限で食いとめられるかもしれませんが、表40からは2つは外すということですね。事務局、よろしいでしょうか。

そういったしましたら、食品健康影響評価に進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○齊藤係長

それでは、54ページをお願いいたします。

食品健康影響評価でございますけれども、今回、作物残留試験、亜急性毒性試験の成績が新たに追加されたということを追記させていただいております。

1ページおめぐりいただきまして、ARfDにつきましては、先ほど御説明申し上げましたとおり、イヌを用いました2週間亜急性毒性試験の20 mgに基づきまして、安全係数100で除しました0.2として提案をさせていただいております。御確認をお願いいたします。

以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

まず、今回加えていただいたことを書いていただいたのですが、すみませんが、今回、吸入毒性試験と混ざっているということなのですが、54ページの8行目、毒性試験における投与量については、経口投与量換算値を用いたでよろしいのではないのでしょうか。経口投与試験の結果と比較したと書いてあるのですが、特にその比較表が出ているわけではないので、どういう値で換算したかということのほうが私は重要ではないかと思うので、比較したは省いてもいいのかな。むしろ、比較したものは何もこの評価書の中に書いていないので。

松本先生、いかがでしょうか。

○松本副座長

それでいいと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういったしますと、いよいよARfDですけれども、ここに吸入毒性試験の結果を使わなかったことの文言を入れなくてはいけないかと思っています。そこは先ほど桑形先生がおっしゃってくださったように、できれば経口投与のものがある場合は、基本、経口投与のものを用いるのが適切と考え、経口投与を用いたということを加えていただくと、55ペー

ジの11行目からにつながるのではないかと思うのですが、いかがでしょうか、先生方。

お野菜とかを食べてのARfDなので、においをかいでのとは違うので、ドースなのだから、バリューなのだからわからないというところになるのですが。

○横山課長補佐

1点だけ教えてください。御議論の中で、急性参照用量の判断根拠として、経口のものがあればそちらを優先でということでももちろん御議論いただいたのですがけれども、一方、ADIのほうは両方使っていることとの差別をするために、今回、急性参照用量の判断に当たってはということですね。それを単回投与の影響かどうか判断するためには、経口を使うのがいいと思ったという理由づけでよろしいですか。

○吉田（緑）座長

拘束して6時間も暴露してとなると、今回、吸収が速い剤だとしても、単回投与による影響を見るのはやはり経口の試験が適切であると考え、これを用いたみたいな文言を加えていただくといいですか。ありがとうございます。

何か決め打ちのようになってしまったのですが、62ページに単回投与により生ずる可能性のあるものを事務局から挙げていただいています。これにはもちろん、低い値をどんどん引いていますから吸入が入っているのですがけれども、ここからはデリートする。それとも、デリートしなくてよい。むしろ適切でないとしたならば、ここの表からも削るということになるかと思うのですが、よろしいでしょうか。そうすると自動的にイヌの2週間しか残らないという形になりますが、事務局、いかがでしょうか。よろしいですか。62ページの表47、ここの食品健康影響評価で吸入暴露はARfDの設定に対して余り用いたくない、用いなければ用いないで済みたいということを書いているのに、表47に残っているのはやはり違うのかもしれないので、吸入暴露のラットの発生毒性試験とウサギの吸入暴露はここで消えるということになります。

○横山課長補佐

では、ラットの急性経口毒性とマウスの一般薬理とイヌの2週間。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、今回は、イヌの2週間の試験を用いて、そのNOAELである20 mg、非常に低目の量なのかもしれませんが、一応嘔吐ということを経口ポイントにこの値をARfDの設定根拠としたいと。本来ならば強制経口で単回の毒性試験を出していただければ非常にクリアにわかったのかな、もう少し値が変わってきたかもしれませんが、あるデータからではこれしかわからない。先生方、よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、ADIの設定は変更なしということで、ARfDを設定しましたので、これで事務局にお返ししますが、これはもう一回、先生方に最終化したときにメールベースでお送りして、見ていただくということですね。

○横山課長補佐

それと、記載ぶりで申しわけないのですが、できの悪い事務局ですみません。吸入暴露の試験なのですけれども、今回、急性参照用量の判断には使わなかったと明言するという事で、各試験に投与何日目から出たか、括弧で今は記載していて、そのあり方も御議論いただいたものなのですけれども、もう削除してしまってもいいですか。それとも、一応参考で残しますか。どうしますか。

○吉田（緑）座長

それは、この表47から。

○横山課長補佐

違います。

○吉田（緑）座長

いろいろなところで入れてくださったものですね。

○横山課長補佐

そうですね。体重減少（妊娠7日）とか体重減少（暴露7日目以降）と書いてあるところ
です。

○吉田（緑）座長

桑形先生、いかがでしょうか。

○桑形専門委員

使わないのであれば、なくてもいいのかなと思います。

○吉田（緑）座長

そうしたら、評価に使わないというのであれば、そこは削除でよろしいかと思います。
先生方、よろしいですね。

それでは、イヌの2週間の記載ぶりにつきましては、後でメールベースでお送りすることにするか、それともここでやってしまいますか。先生の方のところにみんなあるのかな。

○横山課長補佐

今、配れるものを堀部が用意しておりましたので、配らせてください。

○吉田（緑）座長

よろしくをお願いします。

先生方、全て値が決まった後で恐縮なのですが、イヌの毒性、2週間のところですが、

では、修正案について、事務局から御説明をいただいてもよろしいですか。お願いします。

○堀部課長補佐

ばたばたしてしまっていて、ごめんなさい。両面コピーのものが先生方のお手元に行っています
でしょうか。

先ほどの御審議を踏まえまして、私が提案した形になってしまったのですが、体裁とかは
後で整えますが、予備試験と本試験という形でまずまとめてみました。予備試験のほう

ですが、先ほどの雄が①、雌が②のカプセルとゾンデの試験で、この試験においては、尿検査以外の検査、肉眼まではやられている部分もあるのですが、こちらは嘔吐に着目したまとめ方にしようと思ひまして、嘔吐のみ情報として記載しております。

先ほどの議論で、本文のほうがいいのではないかというのがあったのですが、本文に書いてしまいますと非常にわかりにくくなってしまったので、すみません、表を元に戻しました。その上で、当初の評価書（案）にありました20 mgのカプセルでの嘔吐は、その動物の雄では5日間、20 mgでゾンデで投与しても嘔吐は発生していないので、単回投与の雄の嘔吐は毒性影響ではないということ、提案していただいた文章を残しました。その上で、先ほどの議論を踏まえまして、40では嘔吐があるけれども、30のところでは投与初日という意味では線が引けるようだよということでもまとめさせていただいております。

本試験のほうですけれども、まずポイントとしては、21行目からになります、動物数が雌雄各2匹ということでも少し少ないのだけれども、投与初期の情報が得られているので評価に用いるということと判断として書かせていただいております。その上で、嘔吐発現時期については、先ほど評価書にありました表の一部改変をして、嘔吐発現時期のみをまとめた表を作っております。そちらは裏に「表●」としておりますが、御覧ください。

10 mgと20 mgの1回ずつの嘔吐について、これは当初、御提案いただいたものですが、対照群と同頻度なので、投与による毒性影響ではないとしております。また、こちらは死亡動物の情報ですとか体重、餌、尿検査のところすみません、ここは2週間の試験ですので2週間という記載は削除させていただきます。臓器重量、肉眼的病理検査結果でも変化はないと。

裏面に行ってください、ページを打ってなくて恐縮です。案①、案②と書かせていただきました。先ほどの御議論は、嘔吐に着目して、ここで線が引けようということだったので、案②というものを御提案させていただいたのですが、予備試験と本試験を分けた結果、30という数字が本試験のほうからは消えてしまうので、もしかしたらいつもの書き方でもいけるかなと思って、ちょっと欲が出まして、案①というものを余分に作らせていただきました。これはどちらかに絞っていただければいいかなと思っております。

御説明は以上です。

○吉田（緑）座長

短時間できれいにまとめていただきました。

まず、予備試験と本試験を分けることについては、わかりやすくなったと思います。

そして、「表○」を記載するというについてもわかりやすくて、この予備試験から無毒性量とかいう結論は出せるはずがないので、むしろ40では出て、30ぐらいから非常にスティーブな毒性量になっていますけれども、30では嘔吐があったものがあるという現状記載だけで、②の本試験ではということで「表●」になっていて、10や20に出てくるのはどうも対照群と同じ頻度だったりするので、これは毒性影響とはせず、40は明らかだったということから、20と40で嘔吐については線を引いた。

そして、そのほかの検査項目をしているのでというので、あと私たちが決めなければいけないのは案①と案②ですが、それについては佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

どちらでもよいと思いました。案①のほうが通常書き方、無毒性量と書いてあるので、これでいいかなと思います。

ちょっと違うところなのですけれども、予備試験のところでもいいですか。11行目に日にちで書かれているのですけれども、40で投与初日、30で投与翌日なので、これは単回投与なのか、複数回投与だったのかわからないので、単回投与の翌日に吐いたととられてしまうとちょっとわかりづらいので、40は初回投与から嘔吐が認められた、30は複数回投与で嘔吐が認められたというほうが誤解がないのかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○吉田（緑）座長

投与初日というのは11行目に入るわけですか。

○佐藤専門委員

投与初日は誤解がないのですけれども、30のほうは、投与翌日以降ということは、単回投与なのか複数回投与なのかというのがわからないですね。単回投与で翌日吐いたのかというので、なので、複数回。

○吉田（緑）座長

私は、佐藤先生の御修正は適切かなと思うのですが、よろしいでしょうか。

○堀部課長補佐

先生、逆に、40のところも初回投与、複数回投与の初日からなので、11行目の頭の「投与日から」というところも初回投与からとして。

○吉田（緑）座長

投与開始日とか。

○堀部課長補佐

投与開始日からとか、1回目からというほうがきれいだと思いますので初回投与からと書いて、30のところは複数回投与で嘔吐が認められたという形にすると、投与回数だけで比べられていいかもしれないです。ありがとうございました。

○吉田（緑）座長

ありがとうございました。

そして、裏面を御覧ください。2行目の案①ですが、今、佐藤先生は案①でもいいのかなとおっしゃったのですが、私も案①でいいのかなと。この検査項目に関してのNOAELはこれで、LOAELはこれだということがわかりますので。

松本先生、いかがでしょうか。

○松本副座長

私も①がいいと思います。②だとちょっとまた、下を見ると20 mg/kgで嘔吐があるのに関連した嘔吐はないということになるので、やはり①が一番いいと思います。

○吉田（緑）座長

川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

いいと思います。

○吉田（緑）座長

毒性関係の先生にも賛同いただいたので、先生方、いかがでしょうか。それでは、案④でいきたいと思います。一部、佐藤先生からの修正分を盛り込んで、ありがとうございます。

そういたしますと、1,3-ジクロロプロペンにつきましても全て終わりということですか。

○堀部課長補佐

もう一枚、小さい紙を配りました。食品健康影響評価の先ほどの単回投与で経口をとるところも書いておいたほうがいいのかと思ったので、一応こんなラインかなと思って、ライン合わせのために書いてみました。すみません、議論を聞かずに聞いた内容を基に書いてしまったので、もっと書きたいということがあれば、何か項目だけでも立てておいていただければ、もう一度修正の際に入れます。

○吉田（緑）座長

先生方、いかがですか。私は、同じようなことを今こちらでも議論していて、大切なのは単回でというところで、吸入の毒性試験が評価に使えないということではなくて、ARfDの設定のためには単回投与がいいねということなので。

○堀部課長補佐

2行目のところ「吸入暴露試験の試験条件等は」という形でくると丸めてみたのですが、何かもっと書く必要があるならば。

○吉田（緑）座長

桑形先生、いかがですか。

○桑形専門委員

これでいいと思います。

○吉田（緑）座長

よろしいでしょうか。

特にないようですので、では、この事務局の御提案のままでいきたいと思います。いろいろつけ加えたり、引いたり、直したりとありますけれども、よろしく願いいたします。

そのほか何か御意見ありますでしょうか。

では、特になければ、一回事務局に戻します。

○横山課長補佐

1,3-ジクロロプロペンにつきましては、先ほど座長から御指示いただきましたとおり修正も多うございますので、もう一度修正して、先生方にメールでお送りさせていただきます。御確認をお願いいたします。

それと、先ほどのテブコナゾールなのですけれども、休憩時間に小澤先生に御担当部分を御確認いただきまして、御了承いただいたということですので、テブコナゾールにつきましては事務局のほうで修正して、幹事会に進めさせていただきます。ありがとうございました。

今後の開催日程に移ってもよろしいでしょうか。今のところ、本部会につきましては、次回は7月22日水曜日を予定しております。幹事会は、間隔が短くて申しわけございませんが、あさって6月17日水曜日の開催を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

以上です。

○吉田（緑）座長

そのほか、先生方、特にありますでしょうか。

ありませんでしたら、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。