

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

確 認 評 価 第 二 部 会 第 3 回 会 合 議 事 録

1．日時 平成 19 年 3 月 2 日（金） 14:00～17:05

2．場所 食品安全委員会中会議室

3．議事

- （１）農薬（キノキシフェン及びテブコナゾール）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）

山手座長、泉専門委員、田村専門委員、納屋専門委員、布柴専門委員、細川専門委員

（他部会からの出席委員）

鈴木調査会座長、石井専門委員

（委員）

見上委員長、長尾委員

（事務局）

國枝評価課長、中山評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官

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 キノキシフェン農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 テブコナゾール農薬評価書（案）（非公表）

6．議事内容

○都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 3 回「農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第二部会、委員 7 名のうち 6 名の専門委員に御出席いただいております。また、親委員会から見上委員長、それから後ほど長尾委員が出席する予定でございます。また、総合評価部会から鈴木農薬専門調査会座長、石井専門委員にも御出席をいただ

いています。

更に、関係省庁からオブザーバーとして厚生労働省、農林水産省、環境省の担当の方も出席しておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

○山手座長

ありがとうございます。それでは、本日の議事を進めたいと思います。

本日の議題は、農薬キノキシフェン及びテブコナゾールの食品健康影響評価について行いたいと思います。

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、非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局より、資料の確認をお願いいたします。

○都築課長補佐

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他、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「キノキシフェン農薬評価書（案）（非公表）」。

資料 3 として「テブコナゾール農薬評価書（案）（非公表）」を配付しておりますので、御確認願います。

また、先生方のお手元に、水色のファイルで農薬テストガイドラインというのを配らせていただいています。

これは、我が国で農薬に関するさまざまな試験を行う際に定められているテストガイドラインでございます。

これは、OECD のテストガイドラインなども参考にしておりますので、おおむね海外とも整合性が取れた内容になっていると御理解ください。

後ろの方に、調査会関連の参考文書というのがあるんですが、これは、我々が農薬専門調査会を運営していく上で、これまで定めてきた運営の規則をここにまとめてファイルさせていただきます。

もし、御利用でしたら、本日、このままお持ち帰りになって、先生方のオフィスにも置いておいていただければと思います。

以上です。

○山手座長

ありがとうございました。それでは、本日は 2 剤の審査を行いたいと思います。

まず、最初にキノキシフェンについて審議に入りたいと思います。

先ほどもありましたように、本日は、総合評価部会より鈴木先生、石井先生が御出席されておりますので、両専門委員におかれましても審議に御参加をいただき、それぞれの専門の立場から御意見をいただきたいと思います。

それでは、最初にキノキシフェンの食品健康影響評価について審議を始めたいと思います。

経緯も含めて、事務局より説明をよろしくお願いいたします。

○都築課長補佐

キノキシフェンは、平成 17 年 11 月 29 日に厚生労働省から、いわゆるポジティブリスト制度に基づきます暫定基準値が告示されまして、平成 18 年 5 月 29 日に施行されています。施行に伴いまして、平成 18 年 12 月 18 日に厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。この剤は、我が国では登録、使用がございません。それで、アメリカとオーストラリアの評価を参考に評価書をつくらせていただいております。

評価資料につきましては、事前に先生方に送付をしております、担当分野ごとに御確認をいただいております。農薬評価書のたたき台につきましては、先生方から事前にさまざまな御意見をいただいておりますので、これを見え消しの形で修文をして作成しております。

本日は、農薬評価書の他に、海外の評価書を準備させていただきましたので、適宜御活用いただければと思います。

○山手座長

ありがとうございます。総合評価第二部会なんですけれども、まず、今日審議しますキノキシフェンは、海外の評価書を中心に評価書をつくっていくということなんですけれども、これに関しまして、各委員の先生方、生データとか、そういう資料を確認したいと思われた先生もいらっしゃるのではないかと思います。こういう日本で登録されていない農薬の評価書の在り方、扱い方について、事務局の方から簡単に御説明いただければと思います。

○都築課長補佐

水色のファイルに、調査会関連の参考文書というのがとじてあって、この中に暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順というのがとじてあります。

○山手座長

何ページですか。

○都築課長補佐

7 ページです。タブが付いたところの後でございます。

○山手座長

わかりました。

○都築課長補佐

これの 14 ページ、15 ページのところを開いていただきますと、フローチャートで、どういうふうな手順で評価をするのかというのが、概略で書いてあるんですけれども、15 ページの一番右側のところを御覧いただきますと、優先物質以外にかかる評価方法というのが書いてあって、これがいわゆる確認評価部会で評価を行う際のフローになります。

まず、国内の評価書、それから JMPR ですとか、諸外国で評価をされた評価書、それに農薬抄録がもしあれば、それも参考にして審議を行う。

ちょっと網かけが濃くなっている部分、2の疑義が生じた場合ということで、特に安全性について非常に重要なポイント、考察が抜けているとか、そういった場合に、どうしても生データまでさかのぼって確認したいというのがございましたら、真ん中のところに進んでいただきますと、追加試験ですとか、関連データを特に求めるということもした上で、既存の評価書を補完して、その上で ADI を設定するというのがございます。

ですので、非常に重要なポイントが抜けている場合にあっては、これは生データまでさかのぼって確認をするということなんですけれども、基本的には諸外国の評価が一定程度審議に足りるということであれば、生データまでさかのぼらずに、海外で一度評価され、既に使われている剤ですので、これについては、海外の評価書をそのまま信用して ADI を設定していくという流れになるかと思います。

○山手座長

どうもありがとうございました。今、事務局から御説明がありましたように、どうしても審議に必要な内容につきましては、生データにさかのぼることも可能だということのようです。

しかし、基本的には海外の評価書を基準にたたき台、評価書を審議していくということになるかと思います。

どうもありがとうございました。今の件に関しまして、どなたか御質問等はございますでしょうか。

ないようでしたら、事務局の方から評価書のたたき台の説明をよろしくお願いいたします。

○都築課長補佐

それでは、簡単に説明をさせていただいた上で、適宜切らせていただいて、先生方からコメントをいただくような形にしたいと思います。

まず、評価書の 5 ページを開いていただけますでしょうか。

キノキシフェンは、6 番のところに構造式が書いてありますけれども、キノリン環とフェニル環がエーテル結合したような形の構造を持っております。キノリン系の殺菌剤でございますが、作用のメカニズムについては、はっきりとは解明されていないということでございます。

6 ページを御覧ください。

毒性評価に関する科学的知見でございますけれども、オーストラリアで作成された評価書、それからアメリカの EPA の官報を基に毒性に関する主な科学的な知見を整理いたしました。

まず「1. 動物体内運命試験」。これはラットで行われた試験でございます。11 行目から 20 行目までのところがオーストラリアの評価書に掲載されている記載でございます。低用量と高用量で試験が行われて、主な排泄経路は糞からであるということ。

それで、 T_{max} は 0.5 ～ 1.5 時間、比較的排泄が早くて、蓄積する部位は卵巣、肝臓、腎

臓、脂肪といったようなところである。

主な代謝物は、エーテル結合が開裂したもの、それから一部水酸化を受けたようなものということでございます。

22 行目以降、同じようなことが書いてあるんですけども、EPA の方が記述が詳しいのと、若干排泄経路ですとか、排泄されている割合というのが、オーストラリアとは異なっているという状況でございます。ここでは、ぜひどちらの記述を採用するかという形で選んでいただければ幸いです。

○山手座長

評価書のたたき台 6 ページのところで、私の方から事務局にメーカー云々ということがありましたけれども、これは先ほど説明いただきましたので、これは結構です。

では、続きまして、植物体内を含めて、少し説明の方を進めていただいて、どうぞ。

○鈴木調査会座長

代謝のところで、エーテル結合が外れますね。多分フルオロフェノールが出てくるんですけども、キノリン環とフェノールの間のエーテル結合なんてどうかなと思うんですけども、通常、ジフェニルエーテル系の話だと、プロトックスの阻害というのが極めて重要な話になるんですけども、この物質ではあまり考えなくてもいいですね。

○田村専門委員

今の作用機構のお話ですが、ジフェニルエーテル系の除草剤に、先生が御指摘のように、クロフィルの生合成の阻害剤でプロトックス阻害が知られています。けれども、この化合物というのは、殺菌剤だということで、今までの農薬の作用機構の知見では、殺菌活性ではプロトックスを阻害するというのは知られていないです。

したがって、私が知る範囲では、この化合物が、今、先生の御指摘のように、プロトックスの阻害剤であるかどうかというのは、ちょっとわからないです。

○鈴木調査会座長

毒性試験の方で、若干肝臓が腫れたり、イヌで血液毒性があるように見えたりした部分があるんだから、ちょっとしたスペキュレーションでそんなことを考えたものですから、なければいいし、わからなければわからないで、それは構わないと思います。

どうもありがとうございました。

○山手座長

ありがとうございました。どなたか委員の方で、動物体内運命試験の件で、その他、ございますか。

細川先生、よろしくお願いします。

○細川専門委員

今、事務局の方から EPA とオーストラリアの評価で、どちらを採用するかということで、ざっと見た限りでは、オーストラリアの評価だと、実際には何かわからないんです。これがどこまで本当で、どういうデータに基づいてやっているかわからないので、もし、

この 2 つのどちらかを採用するとしたら EPA ということになります。

○山手座長

これは、両方併記する形で事務局はお考えなのでしょうか。それとも、どちらかを削除するということですか。

○都築課長補佐

なるべく、この評価書を簡潔に仕上げたいと思っていますので、できましたら併記というよりは、傾向としては同じようなことが書いてありますので、2 つ書くとダブったような印象を与えますから、どちらかにしていただければ幸いです。

○山手座長

それでは、今、細川先生の方から御提案がありました、EPA の方を主体に評価書を記述するというので、よろしくお願いいたします。

○都築課長補佐

わかりました。

○山手座長

続きまして、植物体内運命試験の方の説明に入らせていただけてよろしいでしょうか。それでは、よろしくお願いします。

○都築課長補佐

7 ページの 2 番目、植物体内運命試験、これは当初ブドウについてのみ記述していたんですけれども、8 ページの下のところ、田村先生から、キュウリですとか、てんさいなどで試験があるんじゃないでしょうかという御指摘を受けまして調べました。

それで、9 ページ以降に全部書き直しました。ブドウ、キュウリ、テンサイ、トマト、小麦、5 つの作物について書いてあります。こちらを是非御覧くださいませ。

基になったデータは、先生方に、今日、お配りしております、やや分厚い EPA のデータでございます。これは EPA の事務局から電子メールで送っていただきました。

ブドウから簡単に説明させていただきます。ブドウに標識をいたしましたキノキシフェンを散布いたしまして、成熟した果実からどういうものが検出されるかという実験でございまして、基本的には親化合物のみが同定されたということでございます。また、植物体内での移行は観察されなかったということが書いてあります。

キュウリでございすけれども、キュウリも散布をした後に、果実を収穫して、どんなものが検出されるかという試験ですけれども、これも主に親化合物、大体 7 割前後が親化合物であったという結果が出ております。

10 ページに移りまして、てんさいでございす。これは、てんさいの葉の部分に散布をした場合でございす。根の方からはほとんど検出されないということで、葉から根へ移行することはほとんどないということ。それから、抽出物から主に検出されるのは親化合物であったということ。それから、若干代謝物が同定されておまして、地上部から 4-フルオロフェノール、先ほど鈴木座長の方からお話がございましたが、エーテル結合が

切れてフルオロフェノールが生成しているということ等々が書いてあります。

それから、トマトは、これも屋外で栽培して散布をしたところ、果実中から主にキノキシフェンが出た。それから、若干の代謝物が出ているということです。

それから、小麦は成長段階の早期、または後期に、葉面に散布をいたしまして実験が行われております。穀粒からあまり残留放射能は検出されなかったんですが、残留放射能の13%~53%がスターチに取り込まれていたというような記述。

それから、代謝物Aというのが、未同定なんですけれども、ここに出てきております。この解釈について、後ほど先生から解釈をいただければと思います。

続けて、土壌中運命と水中運命試験のところも話してしまいたいと思います。

土壌中運命試験、水中運命試験につきましては、先生方のところにお配りしておりますが、これは文献で **Metabolic Pathways of Agrochemicals** といった文献に書かれている内容から評価書を作成しております。

まず、土壌中運命試験なんですけれども、キノキシフェンは土壌に非常に強く結合すること。それから、土壌中の半減期等が書いてあるんですが、基本的には環境中では土に強く結合して、ゆっくり分解されていくということのようです。

水中運命試験につきましては、中性、アルカリ性では安定、**pH4** で他のところよりは速やかに分解している。また、光が当たると、より早く分解するといったような傾向が出ております。

以上です。

○山手座長

ありがとうございました。田村先生の方から幾つか他の植物についての代謝試験について指摘がありまして、事務局の方から幾つかの植物について記載していただきました。これに関しまして、田村先生の方から何かあれば、よろしくお願いします。いきなり今日見てもらってあれですけれども、実際これも記述が長いですし、評価書を簡潔に要点を押さえて書くという意味では、田村先生と協議していただいて、もう一度文言を考えるということにしましょうか。

それとも、今、何か特別議論しておかないといけないことがあれば、お願いします。

○都築課長補佐

実は、EPA の資料を入手するのが若干遅かったものですから、この評価書をお送りする段階で、田村先生に、この資料をお送りしていないんです。ですので、これを見て、ぱっとコメントをお願いしますという、ちょっと酷なことを申し上げます。

○鈴木調査会座長

石井先生、ちょっと教えていただきたいんですけれども、植物代謝というのは、ガイドライン上、何か日本の場合、決まりがあるんでしょうか。何種類以上やらなければいけないとか、そういうものがあるんでしょうか。

○石井専門委員

あまり細かいことは決めていなかったように思うんです。

○都築課長補佐

ルールとしては、1 作物のみの適用であれば、植物代謝試験 1 つあればいい。2 作物使う場合には、2 作物やってくださいということです。3 作物以上使う場合には、最低 3 作物の植物代謝試験をやってくださいということになっています。

それから、どの程度の代謝物を同定するかなんですけども、これは親化合物の 10% 以上残留するものについては同定してくださいというお願いになっていると思います。

○山手座長

ありがとうございます。どうでしょうか。ここの記載は、各委員の先生方、多分、今日初めてお目にかかって見られたと思うんですけども、この点に関しては、もう一度これを持ち帰りまして、事務局との間で、特に田村先生の方を協議していただくということで、田村先生、どうでしょうか、今日はそういう形でいいでしょうか。

○鈴木調査会座長

ちょっとその前に、今、話していたところの話なんですけれども、5 種類の作物で代謝試験をやっているわけですね。

それで、今、聞くと、国内で登録がある場合でも 3 種類以上であれば、3 種の作物の試験でいいよという話らしい。

となると、5 種類全部、この場合、国内で登録があるものではないから、全部挙げておく必要があるのかどうか。少しでも全体から見てマイナーだと思われるようなものぐらいは削ってもいいのかなという気もしているんですけども、どうなんだろう。

○山手座長

事務局、どうでしょうか。すべての記述は必要ではないんじゃないかということです。

○都築課長補佐

これまでは書いています。

○石井専門委員

暫定基準は、どういう作物に決まっていたか。かなり広く決まっていますか。

○都築課長補佐

5~6 種類、ブドウですとか、おうとう、ホップ、まさにここに挙がっている作物はございます。

○田村専門委員

この前、御質問したときは、カテゴリーから一つずつではなかったですか。

○都築課長補佐

それが一番望ましいんですけども、今日、お配りしてあるテストガイドラインの後ろの方なんですけれども、横置きになっているところがございまして、これの 10 ページ、11 ページのところを御覧いただきますと、植物体内運命に関する試験というのが 10 ページのところがございます。適用作物が属する植物群ごとに 1 種類以上の農作物を選定して行

ってくださいということで、なるべく違う群からやりましょうということにはなっています。

○山手座長

ありがとうございます。本日の議事ですけれども、少なくとも、今、追加された植物については記載しておくということ。その記載内容に関しては、従前から言われていますように、評価書はできるだけ要点を絞って簡潔に書くということになると思いますけれども、それぞれに関しましては、事務局の方でもう一度検討していただいて、各委員の方に、それを回していただく。

特に田村先生の方は、それについて、もう一度お手数をおかけしますけれども評価してもらうということでいいでしょうか。

○田村専門委員

わかりました。

○山手座長

ありがとうございます。土壌中運命、水中運命試験について、コメントはいかがでしょうか。

ないようでしたら、急性毒性試験以降の説明をよろしくお願いします。

○都築課長補佐

それでは、急性毒性試験から亜急性毒性試験のところまで、まとめて御説明させていただきます。

まず、急性毒性試験がラットにおいて行われておりまして、いずれも低い毒性ではないかと思われます。山手先生から、マウスなど、他のデータは必要ないかと書いてあるんですが、あればいいんですけれども、ございません。

(2)に急性神経毒性の記述がございます。異常は認められておりません。無毒性量はEPAの方では2000mgであったと書いてあるんですが、オーストラリアの方では、特に無毒性量に関する記述はございません。

6番目、眼・皮膚に対する刺激性でございます。これは、オーストラリアの方のみで記述がございましたので、そこだけ書いております。

13ページに移ります。亜急性毒性試験のところ、ラット、イヌ等で行われているんですけれども、まず、28日間のラットの試験で、最大1000mgまでやっております。

EPAの評価書を見ると、標的臓器、腎臓、肝臓というふうに書いてあったんですけれども、これを見ると、精巣重量の減少が認められるといったような影響も出ているようです。

(2)と(3)のところで、匹数が少ないとか、用量が2群のみであるとか、そういった御指摘を受けております。

これは、恐らく用量設定の当たりを付けるために行われた予備試験であろうと思いますので、場合によっては削除してしまってもいいのかなと思っています。吉田先生からも評

価に用いることは難しいのではないかと御指摘を受けております。

(4) のラットの亜急性毒性試験でございます。EPA とオーストラリアで若干記述が違いますが、内容的にはほぼ同じことが書かれていて、無毒性量も同じところになっております。

(5) のマウスの 90 日間亜急性毒性試験でございますが、これも NOAEL は同じところを取っていて、後は肝細胞への影響の記述がオーストラリアとアメリカで若干違いますので、どちらの方がよりいいのかなというところをコメントいただければと思います。

15 ページの (6) にイヌを用いました 90 日間の亜急性毒性試験でございます。最高用量 100mg で 4 群やっているんですけども、これは最高用量でもほとんど毒性が出ておりませんで、テストガイドライン上は、最高用量で毒性の特徴がとらえられるように設定することというのがありますので、通常、これは受け入れられない試験結果になるんですけども、15 ページの下の方に、1 年間の慢性毒性試験が行われていて、これは 200mg まで行われていて、こちらでちゃんと毒性が出ているので、併せて評価できるという解釈がされているようです。亜急性毒性までは以上です。

○山手座長

ありがとうございました。それでは、この項目に関しまして、特に急性毒性試験、刺激性、感作性試験、この 2 つの試験に関して、どなたか委員の方からコメントあるいは審議事項があれば、よろしくお願いいたします。

泉先生、特にいいでしょうか。

○泉専門委員

はい。

○山手座長

ありがとうございます。特にないようですので、続きまして、亜急性毒性試験のラットの 28 日亜急性に関していかがでしょうか。

特にないようですので、続きまして、イヌの 28 日の試験が (2) (3) とありますけれども、この取扱いをどうするかということなんですけれども、今日は御出席されていませんけれども、吉田専門委員の方からは、評価に用いることはできない。私自身も (2) には、雌雄各 1 例、間違いなく用量設定試験だと思います。(3) の方も 2 ドーズしか用いていません。これをどう扱うかということで、非常に疑問なんですけれども、私自身は必要ないのかなという気がいたします。吉田先生も評価には難しいということなので、削除しても

いいかと思えますけれども、過去にこういう記載で、評価書の中でどのようにして扱ったかということがわかれば教えていただければと思います。

○都築課長補佐

過去は、評価書には、こういった試験は載せておりません。今回、たまたまオーストラリアの評価書に載っていたので、念のため書いておきました。

○山手座長

わかりました。鈴木座長の方も、削除するということによろしいでしょうか。

○鈴木調査会座長

ここの判断で実際に使えないものをあえて載せることもないという判断であれば、消していいと思います。

○山手座長

わかりました。ありがとうございます。泉先生、これはどうでしょうね。

○泉専門委員

要するに 90 日のデータがビーグル犬で 4 匹とはっきり書いてあるので、28 日は載せておいてもいいのかなと私は単純に思っていたんですけども、要らないといえ、そうなのかもしれません。

○山手座長 多分、90 日の試験の用量設定試験のような印象を受けるんですけども、それでは、(2) の 28 日のイヌ、(3) の同じく 28 日のイヌ、これは評価書から削除するということで、よろしくお願いいたします。

続きまして、90 日の亜急性のラットです。これは、オーストラリアと EPA、少し肝臓の所見に違いがあるんですけども、私自身は、先のオーストラリアの方の記述で進めてもらっていいと思います。

それと、幾つか影響が書かれていて、これらの変化のうち、幾つかは回復したということで、本来ならば、具体的に書くべきだと思うんですけども、オーストラリアの記述を見ても書いていませんので、これはこのままで進めていただいていいと思います。

泉先生の方から、ラットの 90 日亜急性は何かございますか。

○泉専門委員

特にありません。

○山手座長

ありがとうございます。続きまして、マウスの 90 日間亜急性毒性試験です。これに關しまして、私の方から用量が 500 で影響が出て、100 で無影響量となっているので、本来ならば、真ん中の辺りが無影響量になると思うんですけども、無毒性量ですか。ちょっと用量設定が悪いなという印象を受けました。それをコメントしたのみです。

もう一点、肝臓の化膿性炎症 1 例、これをなぜ 1 例特別に挙げたのかなという理由がわからなかったんですけども、確かにオーストラリアの評価書に書いてありますので、書いてあれば、そのままでいいとは思いますが、これも生データまでさかのぼる必要はないと思います。

泉先生の方から、何かあるんでしょうか。

○泉専門委員

化膿性炎症というのは、どういう病巣なのか、我々も小さな好中球を含む炎症は細胞浸潤にあるというのは、かなりの頻度で見えるわけです。それをあまり評価せずに見なかった

ことにしているというようなことはあるんだと思います。

○山手座長

確かに、今、言われましたように、マウスを長期に刺激していきますと、確かに肝臓に小さな好中球炎症細胞が集まったような変化があるんですけども、それをとらまえて表現しているのかなという気もしますけれども、ちょっと実態はね。

○鈴木調査会座長

13 週の試験ですね。

○山手座長

そうですね。長期といっても亜急性ですので、こういう例でも我々も見ることはあると思います。ちょっとその本質、本体はわかりませんが、1 例ですので、オーストラリアで書かれていますので、そのまま残していただくという形でお願いいたします。

泉先生、細かいところを追及するというところまではいいですね。

○泉専門委員

はい。

○山手座長

ありがとうございます。続きまして、イヌの 90 日間、亜急性毒性試験です。これはオーストラリアの評価と EPA、これでは無毒性量に違いがあるんですけども、私自身は、イヌですから 1 例に何か変化があったとしても、それは一つの毒性所見としてとらえた方がいいんじゃないかということで、オーストラリアの方を採用したらいいんじゃないかということで記載しています。

吉田先生の方もオーストラリアの無毒性量がいいのではないかというコメントをいただいていますので、これはオーストラリアの方を重視したいと思うんですけども、いかがでしょうか。

お願いします。

○鈴木調査会座長

私もそれでいいと思っているんですけども、ただ、EPA は肝臓と腎臓が毒性のターゲットであるという表現を使っているんですけども、この組織所見のとらえ方というんですか、これが首尾一貫していないような印象があって困ったなと思っています。

いずれにしても、こういった変化が適応的な変化なのか、毒性的な変化なのかというのは、ここに出されている評価書だけではとても決めることもできないし、とりあえず悪影響と見るしかない。であれば、オーストラリアの話で行くのかなというような印象を持っております。ですから、座長の見解に同意します。

○山手座長

わかりました。ありがとうございます。それでは、オーストラリアの方で NOAEL 50mg/kg で評価するというのでよろしくお願いいたします。

それでは、続きまして、慢性毒性試験の方の説明を事務局からよろしくお願いいたします。

す。

○都築課長補佐

慢性毒性試験と発がん性試験について御説明させていただきます。

まず、イヌの慢性毒性試験でございます。オーストラリアと EPA があるんですけども、アメリカの EPA の方は LOAEL のところの所見のみが書いてあって、最高用量が L O A E L だから、いずれも同じなんですね。若干記述の仕方は違いますが、NOAEL は同じところを取っております。

それから、2年間慢性毒性と発がん性の併合試験がラットで行われております。これは、記述ぶりについて、吉田先生、山手座長からそれぞれ御指摘をいただいているところでございます。オーストラリア、EPA とともに NOAEL は同じポイントを取っております。

(3) のマウスの 80 週間発がん性試験でございます。これも EPA 、オーストラリアともに同じポイントを NOAEL として取っております。出ている症状は体重増加抑制、それからオーストラリアの方は肝臓、腎臓の比重量の増加というのを所見として取っているんですが、EPA は、それを取っておりません。この違いがございます。

(4) の 1 年間慢性神経毒性試験でございます。これは、最高用量でも影響が出ていないということで、オーストラリア、EPA とともに同じ結論でございます。

以上です。

○山手座長

ありがとうございました。それでは、慢性毒性／発がん性について、特に 1 年間の慢性毒性試験に関しまして、先ほど鈴木座長の方から少し懸念されていた造血器系への影響、特に貧血ですが、あるんですけども、これに関して鈴木座長の方から何かございますか。

○鈴木調査会座長

特に追加することはないのですが、この貧血が、200ppm の雄 1 匹で非常に重度の貧血となっていて、その他の生存、雌でも 6 か月間のところで影響があるとか、いろいろしていて、髄外造血の亢進が 200mg で数匹の動物にということからすると、どうも血液系への影響があるみたいなんですけれども、何ともこれは現象論で、そこまでの話しか、今回はわかりません。

ですから、腎臓がターゲットだという話からして、そちらの方から造血系の方に影響が行っているのかとか、いろんな想像を逞しくするんですけども、結局、何もわからない。これはこれで記述にとどめるしかないのかなと思っております。

先ほど言ったのは、もし、プロトックス阻害であれば、ポルフィリンの方の関係でヘム環の合成を抑制すると、貧血になるかもしれないよという話になるんですけども、それを見ていくと、次のところに入ってしまうんですが、ラットでは、全然そういう傾向がないので、それも否定的だなと思います。あまり考え過ぎない方がいいんだろうと、今は思っています。

○山手座長

貧血が少し懸念すべき毒性変化ではないかという御指摘かと思えますけれども、ただし、ラット、その他マウスも含めて、他の動物では出ていないということのようで、必ずしもそうではないのかなという気がいたします。

ただ、現象としてこういう所見がありますので、EPA には書いていないようだけれども、オーストラリアの方の所見をそのまま採用した方がいいんじゃないかと思っています。 泉先生、どうでしょうか。

○泉専門委員

血液は、全然自信がないので、コメントはありません。

○山手座長

それでは、オーストラリアの方の記述をそのまま採用させていただければと思います。

続きまして、ラットの 2 年間慢性／発がん性併合試験につきましては、私の方から精巢のライディッヒ細胞の腫瘍、これがここに書いてありますように、投与の影響とは関係ないんですけれども、あえて詳細に書かれている。これは、特に Fischer ラットではよく出る腫瘍ですので、特に書く必要がないのかなという印象を受けました。

これに関しまして、事前に吉田専門委員の方からも意見をもらいまして、80 では精巣重量が増加しているということを踏まえて、こういう考察がなされているんだろうということですので、また、オーストラリアの評価書にも実際にこのとおり書いてありますので、そういうことを踏まえると、私自身は削除してもいいと思いましたがけれども、このまま残しておいていただくということで、結構です。

泉先生、これはどうでしょうか。

○泉専門委員

ライディッヒは書いても書かなくても、述べておいてもいいんじゃないかと思っていたんですけれども、ちょっと他のことなんですけれども、むしろライディッヒではなくて、精細管の上皮の方の影響のことは何も書いていないので、いいのかなという感じはしました。

精巣の重量の話が、どこかであったと思うんですが、慢性毒性として精巣のライディッヒ以外の精細管の方はどうなのかなと思います。

○山手座長

ライディッヒに関しては、残しておいていただくという形で進めさせていただきますけれども、精巣の精上皮の記載はどうなのかということなんですけれども、これは実際にオーストラリアの方は書いていないんです。

ですから、先生、これはそのまま書いてあることを生かすしかないような気がするんですけれども、御了解いただけるでしょうか。

ありがとうございます。よろしくお願いします。

○田村専門委員

今、私、思い出したんですが、鈴木先生が、最初のこの化合物の作用機構のところ、

ジフェニルエーテル系の除草剤と構造が似ているから、作用機構が一緒かどうかという御指摘だったんですが、実は亜急性のラットとイヌでも精巣へ影響していて、今も精巣の話が出ているんですが、ジフェニルエーテル系統の除草剤はレポータージーンアッセイでアンドロゲンのアンタゴニスト作用を示します。これはあくまでもスペキュレーションですが、化合物の骨格としては少し似ているんですが、その辺が精巣への影響というところで、今、出ているのでしょうか。私は最初気づかなかったんですが、先生からそういう御指摘を受けたものですからね。

○鈴木調査会座長

多分後で納屋先生の方から話があると思うんですけども、もし、そういう話になると、催奇形性の方で相当影響が強くなりますから、今回は、それが出ていないので、私もオーバースペキュレーションだなと思っていました。何かの機会ですういところはきちんと見た方がいいとは思っているんですけども、今回ののはしょうがないかもしれませんね。

ただ、ラットの精巣のライディッヒ細胞の話は、これは座長も指摘されていましたが、コントロールでも出てきているし、このぐらいの長期間になると、ラットでよく出てくるものですから、薬物特異的だとはちょっと考えにくいなとは思っています。

○山手座長

確かに、ラットの2年間の発がん性試験の精巣というのは、ほとんどライディッヒの腫瘍が出てきますので、私は精上皮の評価等は難しいと思っています。

ただ、田村先生の方から御指摘がありましたように、精巣に対する影響というのは、他のところにも少し記載されていますので、そのメカニズムはわかりませんが、重要であるということは読み取れるのではないかと思います。

ありがとうございます。こういうことでいいでしょうか。

○田村専門委員

はい。

○山手座長

続きまして、マウスの80週間の発がん性試験です。これに関しては、特に問題ないと思うんですけども、ただ、オーストラリアの方で肝臓、腎臓の比重量を挙げているということです。これは事実であれば、そのままでいいと思います。特にいいでしょうか。

続きまして、ラットの1年間慢性の神経毒性試験ですけども、これは神経毒性なしということです。これはこのままでいいでしょうか。

ないようですので、ありがとうございました。

それでは、生殖発生毒性試験、事務局の方から御説明をよろしくお願いいたします。

○都築課長補佐

先生、その前に先ほどのラットの2年間慢性毒性／発がん性併合試験のところ、吉田先生から修文の御意見をいただいているんですが、山手座長にアンダーラインを引いていただいた部分を残すとすると、吉田先生の修文はいかがいたしましょうか。

○山手座長

それで進めていただいて問題ないと思います。

○都築課長補佐

吉田先生の記述に改めるということですね。

○山手座長

そういうことです。非常にわかりやすく修文されていると思います。

○都築課長補佐

わかりました。それでは、17 ページ、ラットの 2 世代繁殖試験でございます。

これは、オーストラリアとアメリカ EPA とで評価が分かれているところでございます。親動物について、オーストラリアが無毒性量 20mg としているのに対して、アメリカ、EPA の方では 100mg というふうにしておりまして、解釈が分かれています。それ以外については、同じでございます。

それから、(2) のラットの発生毒性試験でございます。これは最高用量 1000mg でやっていて、1000mg のところでほとんど影響が出ていないんですけれども、テストガイドライン上は、最高用量で毒性が出ることとなっているんですけれども、1000mg 以上はやらなくてもいいと書いてありますので、これはこれでいいのかなと思います。

(3) も予備試験でございまして、高用量側で影響が出過ぎて、それを基に(4) のところで最高用量 200mg ということで試験設計がされているようです。これはオーストラリアもアメリカの方も無毒性量の値としては同じところを採用しております。

いずれも納屋先生から御意見をいただいておりますので、コメントをいただければと思います。

以上です。

○山手座長

ありがとうございます。それでは、生殖発生毒性試験、最初の「(1) 2 世代繁殖試験(ラット)」の親動物の NOAEL が異なるということに関しまして、納屋先生の方からコメントをよろしくお願いします。

○納屋専門委員

そこに、今、書いていただいているとおり、親動物に対しては、20mg の方が私は適切であろうと考えております。

○山手座長

ということは、オーストラリアの方の記述で進めていいということですね。

○納屋専門委員

はい。

○山手座長

ありがとうございます。続きまして、(2) の発生毒性試験、(3) はウサギ、(4) もウサギです。最後の(4) のウサギはコメントをいただいております。ですから(2) と(3)

につきまして、いかがでしょうか、納屋先生の方から何かあれば、どうぞ。

○納屋専門委員

これを拝見しまして、特に不自然さは全く感じておりませんし、適切に記載されていると思います。

○山手座長

ありがとうございます。それでは、発生毒性試験のウサギのところで、先生の方からいただいていますコメントを御説明よろしく願いいたします。

○納屋専門委員

生殖に関する NOAEL というのは、こういうふうな小さな試験では取らないんだということで、それを親動物側の影響の一つの範疇だと考えれば、ここにお示したような分類になるのかなと考えてコメントさせていただいております。

○鈴木調査会座長

今のは、発生毒性、要するに催奇形性試験のところでのことですね。2 世代試験の話とは違う。

○納屋専門委員

違います。ですから、投与期間が非常に短い中で、生殖に及ぼす影響まで、わざわざ分ける必要はないよということです。

○鈴木調査会座長

わかりました。そうだと思います。

○山手座長

ということは、オーストラリアの記載で進めさせてもらっていいということになりますね。ありがとうございます。

その他、どなたか先生方から発生毒性試験に関しまして、コメントなり審議事項があれば、よろしくお願いします。

ないようですので、それでは、遺伝毒性試験の方も事務局から説明をお願いいたします。

○都築課長補佐

遺伝毒性試験は、全部で 4 つの試験が行われています。*in vitro*、*in vivo* ともにすべて陰性になっております。

以上です。

○山手座長

ありがとうございます。遺伝毒性試験に関しまして、先生の方から特に問題はないでしょうか。

○布柴専門委員

特にないです。

○山手座長

それでは、総合評価に入る前に、審議事項、コメントがあれば、各委員の先生方からお

願いたいんですけども、いいでしょうか。

それでは、事務局の方から総合評価について御説明をよろしく申し上げます。

○都築課長補佐

ここに書いてあるとおりなんですけれども、ただ、植物代謝のところは、ブドウのところだけ当初書いておりました、それを総合評価にも書いていたんですけども、この部分、5つの作物について要約したものを記述させていただきたいと思います。

それで、最終的に NOAEL をどうするか、ADI 設定根拠をどうするかというところで、これは山手座長から、これで妥当と考えるというふうにコメントをいただいておりますので、これでいいのかなということ。

あと、オーストラリア、アメリカ EPA とともに同じ値を NOAEL の設定根拠にしておりまして、安全係数も、いずれも 100 でございます。

以上でございます。

○山手座長

ありがとうございます。植物の記載については、もう少し植物の記述を追加することで、田村先生、それでいいでしょうか。

○田村専門委員

結構です。

○山手座長

また、事務局の方から出てきましたら、コメントをいただければと思います。

○田村専門委員

わかりました。

○山手座長

それで、ADI の方ですけども、今の事務局の御説明に関しまして、何かコメントがあれば、よろしく申し上げます。

どうぞ。

○鈴木調査会座長

昨日ちょっと調べていたら、厚生労働省で暫定基準をつくるときに、パブコメをやって、この剤について、米国の基準が正しく引用されていないけれどもというパブコメがあって、わかりました、直しましたというやりとりがあったのを少し見たんです。それは、この表に反映されているんですね。

○都築課長補佐

パブリック・コメントまでは、私、見ていなかったんですけども、あれは暫定基準値 MRL の数字の話ですね。

○鈴木調査会座長

そうです。

○都築課長補佐

それは、ここには一切関係いたしません。念のためになんですけども、キノキシフェンについて、TMDI 試算をしますと、ADI の案と比較して、かなり低い値が設定されていると考えて、残留基準値は十分安全な範囲にあると見ていいと思っております。

○山手座長

ありがとうございました。ADI 設定に関して、特に御議論、コメント、審議すべきことがないようでしたら、キノキシフェンの ADI はラット、イヌのそれぞれの慢性毒性試験の無毒性量 20mg/kg 体重/ 日、これに安全係数 100 分の 1 をかけまして、ADI を 0.2 mg/kg 体重/ 日ということで、よろしくお願いいたします。

いいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山手座長

ありがとうございました。

○都築課長補佐

先生、オーストラリアの方が、ADI 設定のところに感受性が高いのは、ラットとイヌだとか書いてあるんですけども、これは特に書かなくても結構ですね。

○山手座長

私はいいと思います。

○都築課長補佐

わかりました。

○鈴木調査会座長

ウサギは、このところでそう書いてあるんだけど、後ろの方に行くと、ウサギの方が感受性が高いとか、矛盾する話はいろいろ書いてあるので、あまり気にしない方がいいと思いますね。

○山手座長

ありがとうございます。それでは、キノキシフェンの ADI が設定されたんですけども、どうしましょうか、5 分ほど休憩させていただいて、3 時 5 分から始めさせてもらっていいでしょうか。

○都築課長補佐

あと、さまざまな修正意見をいただきましたので、事務局で修文した上で、また、先生方に確認していただくというステップを踏みたいと思います。

○山手座長

それでは、そのようにお願いいたします。

それでは、3 時 5 分からということで休憩をとらせていただきますので、よろしくお願いいたします。

(休 憩)

○山手座長

それでは、委員の先生方がおそろいになりましたので、次のテブコナゾールの審議に入りたいと思います。それでは、事務局より御説明いただけますでしょうか。よろしくお願いいたします。

○宇木評価専門官

それでは、説明いたします。

テブコナゾールは、平成 17 年 11 月 29 日に厚生労働省より食品衛生法第 11 条第 1 項に基づく暫定基準が告示され、平成 18 年 5 月 29 日に施行されました。

施行に伴い、平成 18 年 9 月 4 日に厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。また、別途適用拡大申請がありまして、厚生労働省から平成 19 年 2 月 23 日、先日ですが、追加で意見聴取が行われております。

評価資料につきましては、事前に送付しておりまして、担当分野ごとに御確認をいただいているところでございます。

農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいております、それを見え消しにて作成しております。

なお、テーブルには農薬抄録、海外等の評価書を準備させていただいております。

○山手座長

ありがとうございました。それでは、事務局より御説明願います。

なお、審議を簡潔に行いたいと思いますので、コメント等、問題点を集中して指摘していただければと思います。

また、先ほど言いましたように、審議は迅速に行いたいと思いますので、御協力よろしくお願いいたします。

それでは、審議に入りたいと思います。事務局の方から評価書の御説明をよろしくお願いいたします。

○宇木評価専門官

まず、評価書たたき台の 5 ページを御覧ください。

今回、御審議いただきますテブコナゾールは「6. 構造式」に示しておりますとおり、骨格にトリアゾールを有しております。1978 年にドイツのバイエル社によって開発された殺菌剤でして、ステロールの生合成を阻害して、菌糸の発育を阻害します。

日本では、1995 年に初めて小麦の農薬登録がされております。2006 年に農薬取締法に基づく登録申請がなされております。

6 ページですけれども、このたたき台ですが、農薬抄録、あと JMPR レポートと、米国、あと豪州の評価書を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理しております。

各種運命試験に使われている標識体は、フェニル環の炭素を ^{14}C に標識したものと、あとトリアゾールの 3、5 位の炭素を ^{14}C で標識したものをを用いております。

それでは、まず、動物体内運命試験について説明いたします。

「(1) 薬物動態 (ラット)」ですけれども、Wistar ラットを用いて試験が行われてお

ります。最高濃度到達時間は、0.33～1.7 時間で、最高濃度は 2mg/kg を投与したものは 0.26～0.4 、20mg/kg を投与したものは 2.2 ～3.6 μ g/g でした。半減期ですけれども、31.9～52.5 時間でした。

続きまして、吸収排泄の試験について説明いたします。

胆管にカニューレ処理したラットを用いた試験ですけれども、投与 48 時間後に胆汁中に排泄された割合は、90.7% でした。また、尿中への排泄が 7.40% TAR 、また、体内に 0.21% TAR でした。投与放射能は 48 時間以内に、ほぼ排泄されております。

7 ページに移りますけれども、主要排泄経路は糞でして、糞中に雄ですと、75.8～82.1 % TAR が排泄されております。

また、ニワトリを用いました試験では、投与後 3.5 時間以内に 80% が排泄されております。

続きまして「(3) 体内分布」ですけれども、こちらでは、肝臓における換算濃度が 2mg/kg の方では、0.066 ～0.0796 μ g/g が認められるなど、他の組織、また臓器と比較して高い数字でした。

また、別途全身オートラジオグラフィーで行われた試験ですと、こちらでも肝臓と副腎皮質ですけれども、この臓器が他の組織、また、臓器と比較して高濃度の分布でした。

泌乳期ヤギを用いた試験が行われておりまして、こちらは腎において 4 μ g/g 、肝において 5 μ g/g を示していました。

「(4) 代謝物同定・定量 (ラット、ヤギ、ニワトリ)」について説明いたしますと、こちらはフェニルラベルの化合物を投与した群では、親化合物は糞中に 0.5 ～2.4 % 検出されました。尿中には認められておりません。

主要代謝物は、代謝物 M1 と M8、いずれも糞中に検出されました。

尿中には、M1 の硫酸抱合体、また、グルクロン酸抱合体が認められております。

8 ページの方に移りますけれども、トリアゾールラベルの化合物を用いた試験では、糞抽出物の代謝物プロファイルは、フェニルラベルの方と同様でありましたが、尿の代謝物プロファイルにつきましては、このトリアゾールラベル投与群でのみ、代謝物 M23 が認められております。

代謝経路ですけれども、t-ブチル基の水酸化、またベンジル位炭素の水酸化と酸化の反応があります。

また、代謝物 M1 と M2 の t-ブチル基の水酸基は、抱合化されて M16 、17、19 などの代謝も認められております。

泌乳期ヤギを用いた試験では、ラットと同様でした。また、ニワトリを用いた試験も、こちらでは t-ブチル基の水酸化、また硫酸抱合が代謝経路として考えられております。

「(5) 皮膚浸透性 (ヒト、ラット)」ですけれども、ヒトの皮膚では、1.25g/L の用量で 24 時間以内に 37% の浸透が見られました。

また、ラットを用いた試験では、52.4 μ g/cm² の用量では、24 時間以内に約 60% が吸

収されております。

動物体内運命試験については、以上です。

○山手座長

ありがとうございました。今、御説明いただいた動物体内運命試験について、どなたか委員の先生からコメントをいただけるでしょうか。

特に、田村先生からありますか。M8ではなく、M8のベンジル位が云々というコメントがあるんですけどもね。

○田村専門委員

これは、構造式が間違えているんだろうと思います。ここに書かさせていただいていますが、図に書いてある化合物の左下の代謝物がM8ではなくて、M8のベンジル位が水酸化された化合物になっていると思います。実は資料の図ではM8からM8に行っている。

○山手座長

よろしくお願いします。

○細川専門委員

もう一つ別のコメントなんですが、これは、もともとM8とM8が一緒なので、左下の代謝物がそもそもなくて、矢印M2からM8に行って、M2から左下の矢印2つを切ると、ちょうど農薬抄録と同じになりますので、ベンジル基の水酸化の代謝物は、どこにも記載されていなかったのですね。

○山手座長

わかりました。農薬抄録の方は問題ないですね。ですから、これは特にこちらから何かアクションを起こすということはしなくていいですね。

○宇木評価専門官

そうですね。海外の評価書ですし。

○山手座長

わかりました。ありがとうございます。その他、いかがでしょうか。

よろしくお願いします。

○細川専門委員

この構造を見ると、ヒトのCYP3Fを阻害するのではないかと、イトラコナゾールとか、あの辺のものすごい薬物間相互作用がある化合物とトリアゾール系の抗真菌薬ですので、ついそういう考えをして、データを見てみますと、全然阻害していないので、ヒトに対する影響ということで、例えばコナゾール系だと、かなりヒトのCYP3Fに強力にバインドするんです。それに対して、私は文献を調べたんですけども、何もなかったの、こういうのは、だれも試験しないものなんですか。

○山手座長

貴重な御意見をありがとうございます。

その他、ないようでしたら、植物体内運命試験の方の御説明を事務局からよろしく願います。

○宇木評価専門官

それでは、植物体内運命試験について説明いたします。

小麦については、2 つ試験が行われておりまして、①の方が茎葉散布で、②の方が種子の方に標識体を処理したのになっております。

まず、①の方ですけれども、こちらの試験では、青刈り茎葉とわらにおいて主要残留成分が親化合物であった。

玄麦において、水溶性代謝物の M24 というものが検出されておりまして、その他にも M26 が検出されております。「玄麦における親化合物は、回収放射能の 6%でした。

②の方の種子処理した方の試験ですけれども、こちらはわらにおいて、親化合物が回収放射能の 25% 同定されております。

その他に、M1、M18 が検出されておりまして、根においては、主な残留成分として親化合物が認められております。

続きまして「(3) ぶどう」ですけれども、こちらは茎葉散布で行われております。果実の表面洗浄液中に親化合物のみが検出されております。また、果実抽出液からも親化合物が検出されております。

続きまして、10 ページの方に移りますけれども、落花生の方でも 2 つ試験が行われておりまして、こちらは、同じ茎葉散布ではあるんですけれども、処理量だとか、収穫時期などの違いがあるようです。

①の方ですけれども、子実の方で代謝物 M23、M24、M25 が検出されておりまして、親化合物は検出されませんでした。

殻及び茎葉における主要残留成分は親化合物でした。代謝物 M1 も遊離体、あと抱合体が検出されております。

殻には、M24 が検出されております。

主要代謝経路ですけれども、茎葉では、t-ブチル基の水酸化、またそれに続く抱合化です。殻と子実では、トリアゾールの生成、M23 の生成とアラニンの付加による M24、また M25 への代謝が考えられました。

②の試験について説明しますと、子実の残留放射能は、19% が親化合物でした。34% は、天然植物構成成分に取り込まれた放射能でした。

殻と茎葉における主要残留成分は親化合物で、その他に代謝物 M1 とその抱合体、また M6 が認められております。茎葉の残留放射能の 7%、M6 が殻の残留の放射能の 1%、また茎葉の残留放射能の 1% でした。

代謝経路ですけれども、t-ブチル基の水酸化と抱合化。また、フェニル環の水酸化の反応も考えられております。

植物体内運命については、以上です。

○山手座長

ありがとうございます。田村先生の方から、幾つかコメントをいただいていますし、今日、別紙でいただいたのは、今のを反映していただいた田村先生の修文なんでしょうか。

○宇木評価専門官

すみません。説明を補足し忘れました。現在のたたき台につきましては、石井先生からいただいたコメントを反映させております。確認評価の方で行う評価書については、できるだけ事務局としては簡略にしたいという意向があります。

○山手座長

わかりました。それでは、修文も含めまして、田村先生の方からコメントがあれば、あるいは審議事項があれば、よろしくお願いします。

○田村専門委員

先ほど事務局の方から御説明がありましたように、なるべく簡潔にということですので、石井先生の御訂正の方で結構かと思えます。

○山手座長

わかりました。それ以外に何か審議事項はありますか。

石井先生、どうぞ。

○石井専門委員

この剤は、先ほど動物代謝のところでもありましたけれども、もともと人間の水虫の薬と全く同じものです。

特徴的なのは、アゾール系の化合物というのは、種子の部分にトリアゾールが集積する。集積するというほどでもないんですけども、行きやすいという特徴があります。特に小麦の中にトリアゾールアラニンとか、トリアゾールの化合物が分析すると出てくるんです。

ただ、この化合物については、FAO、WHOの方でも評価済みでして、そんなに問題になるような化合物ではどうもなさそうなので、私、数字そのものは覚えていません。

○山手座長

田村先生の方から、何か審議事項はありますか。

○田村専門委員

特にございません。

○山手座長

ありがとうございました。それでしたら、この文章につきましては、今の事務局の文章を基に、田村先生の方からも修文が出ていますので、もう一度提案していただいて、詰めていただきたいと思いますけれども、それでいいでしょうか。

○宇木評価専門官

わかりました。幹事会の前に、また、先生方にお送りすることになると思いますが、そのときに、また確認をお願いしたいと思います。

○山手座長

それでは、続きまして、土壌中の運命試験の説明をよろしくお願いいたします。

○宇木評価専門官

それでは、11 ページからの「3. 土壌中運命試験」。また、それ以降の作物残留試験まで説明いたします。

まず「(1) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験」について説明いたします。

こちらは、米国の砂壤土を用いて、混和处理で行われております。好氣的条件では、二酸化炭素の生成量は少なく、1%未満でした。

土壌抽出物には、大部分の放射能が検出されております。その多くは、親化合物と同定されました。

親化合物の半減期ですけれども、1年以上と推定されております。嫌氣的条件下では、二酸化炭素の生成は認められませんでした。これは湛水条件になるんですけれども、水層に認められた放射能は、親化合物と同定されました。土壌抽出物中の放射能の多くは、親化合物でした。

「(2) 好氣的土壌中運命試験及び土壌表面における光分解」について説明いたします。こちらは4つほど書かれているんですけれども、処理量だとか、植生の有無とかの条件が異なっております。

「①標準条件下における分解性」が調べられております。この試験は、オランダとドイツの土壌を用いて、混和处理で行われております。

オランダの土壌では、二酸化炭素の生成量は、フェニルラベルの方で、最大 32.3%生成しております。

433 日後の土壌抽出物中には、フェニルラベルの方とトリアゾールラベルの方の試験があるんですけれども、それぞれ 34.2%、また 52.7%以上の放射能が検出されておまして、そのうち 80%以上が親化合物でした。

ドイツの土壌の方では、二酸化炭素の生成量は少なく、433 日後の土壌抽出物中には、70%以上の放射能がある。そのうち、60%以上が親化合物でした。

②の試験で、植生の有無の条件の違いで試験が行われております。オランダの土壌を用いて、混和处理したものと表層処理した試験が行われておまして、処理直後にイネ科植物を植えて、植生のある条件と植生のない条件の違いがあります。

親化合物の残留量ですけれども、土壌混和处理した方が低く、植物を栽培した方が低いという結果でした。

植物体からフェニルラベルの処理区では、処理放射能の 4~20%、トリアゾールラベルの処理区の方では、処理放射能の 32~36%の放射能が検出され、親化合物が最大 5.1 % 検出されました。

③と④で、光による分解性の試験が行われているんですけれども、③の方が人工光で、④の方が自然光になっております。

③の試験について説明いたしますと、オランダの土壌を用いまして、これは混和处理で

行われております。キセノンランプを照射しております。フェニルラベルの標識体を使った方では、二酸化炭素が最大 17%。トリアゾールラベルの標識体を使った方では二酸化炭素が最大 4.0 % 生成しております。

親化合物は、速やかに分解し、フェニルラベル、またトリアゾールラベルで、それぞれ 89 日後には 3.8 %、5.9 % 残存しておりました。

④の自然光の試験について説明いたしますと、こちらは、ドイツ土壌を使った試験で、自然太陽光を照射しております。

土壌 2.2 では、土壌抽出物中には親化合物が 53% 検出されました。Hofchen 土壌では、土壌抽出物中には、親化合物は 51.7% 検出されました。

続きまして、(3)の土壌表面における光分解試験について説明いたします。

こちらは自然太陽光を照射しております。土壌抽出物中に 89% 以上の放射能が検出されて、その多くは親化合物でした。親化合物の推定半減期は 191 日と算出されました。

「4. 水中運命試験」について説明いたします。(1)の滅菌緩衝液を用いた加水分解試験です。リン酸緩衝液の pH5、7、9 を用いております。

試験期間中、いずれの pH においても、試験液中に親化合物が 99% 以上検出されて、親化合物は安定だったと考えられます。

(2)は、pH7.0 のリン酸緩衝液を用いて、自然光を照射した試験です。試験液中には親化合物が 94% 以上検出されて、安定であったと考えられます。推定半減期は 590 日と算出されました。

(3)は、滅菌及び非滅菌の自然水を用いた水中光分解試験が行われております。キセノンランプが照射されております。滅菌自然水における 18 日後の親化合物の残留量は、フェニルラベルで 51.6%、トリアゾールラベルの方で 63.7% でした。

親化合物の分解速度は、滅菌水中の方が遅く、親化合物の方の分解には、微生物の関与も示唆されたとなっております。

親化合物の推定半減期ですけれども、滅菌自然水で 20~30 日、非滅菌自然水で 9~15 日と算出されました。

続きまして、土壌吸着性試験について説明いたします。

4 種類の国内土壌を用いまして、試験が行われておりまして、土壌吸着係数は 3.89~19.0、有機炭素吸着係数ですと、351 ~1180 となり、移動性は比較的低いと考えられました。

「6. 土壌残留試験」について説明いたします。容器内試験と圃場試験が行われておりまして、全部見ますと、11~25 日という推定半減期となっております。

続きまして「7. 作物残留試験」について説明いたします。テブコナゾールを分析対象化合物とした試験が行われておりまして、一部小麦にだけ代謝物を用いた分析も行われております。

試験結果は、後ろの方の別紙 3、ページ数でいきますと、38 ページ以降に示しておるんですけれども、最高値は最終散布後 7 日目の、茶、荒茶ですけれども、最終散布後 7 日目

に収穫した茶の 16.5mg/kg でした。

作物残留試験までは以上です。

○山手座長

ありがとうございました。今、説明いただきました「3. 土壌中運命試験」から「7. 作物残留試験」まで、特に委員の先生方から審議事項等はいただけていませんけれども、どなたか何かあれば、お願いいたします。

どうぞ。

○鈴木調査会座長

一応、念のため確認しますが、植物、要するに動物以外の代謝関係の問題のところで、特に植物に特異的にとか、土壌に特異的に代謝されて、なおかつ親化合物の約 10 %を超えるというような大量の代謝物はないと考えていいわけですね。

もう一つ、先ほど石井先生が小麦でトリアゾールアラニンが、もしかすると蓄積するかもしれないという話があったんですけども、これは先生、一応、一番後ろの作残のデータのところでも小麦についてはトリアゾールアラニン、あるいはトリアゾール酢酸をはかっているようなんですが、他のものでは、はかっていないのであれなんですけれどもね。

○石井専門委員

特に小麦が目立つというか、他のものでも、代謝の中では、ブドウなんかでもできてきていると思うんですけども、ブドウのように直接散布するものについては、親の方が目立つからあれなんですけれども、小麦とか落花生のように、葉に散布して、それがずっと代謝されてというような場合には、トリアゾールアラニンとか、トリアゾール酢酸が可食部から検出されやすい傾向にあるんです。

このものは、動物代謝では、できていないんですか。抄録を皆さんお持ちでしたら、一番最後の代謝の 90 というところに一覧表が載っているんですけども、その中で、23 とか 26 というのが該当する部分だと思うんですけども、小麦のところの玄麦 50 日後というところを見ていただきますと、これが目立って多いわけなんですけれども、それと同じ欄に動物には全く書かれていないということは、動物ではできてこないけれども、植物特有の代謝物である。

これをどうするかという話で、先ほど申し上げたんですけども、トリアゾール骨格を持っている化合物は、これ以外にもありますが、どれ一つとして、特にこの化合物を問題にはされていないんです。一応、毒性の評価をされていますので、そういうデータがあると、もっと納得していただけるのかもしれない。

○山手座長

ありがとうございました。代謝物の残留の違い、それが植物と動物であるようなんですけれども、今、評価する上では、過去の同じ剤と比べて問題ないだろうということで進めさせてもらっていいわけですね。

○石井専門委員

問題ないだろうと口で言っただけではいけませんので、データはあるというか、JMPR か何かで評価されているモノグラフで、たしか見たことがありますので、今、持っていないけれども、もしあれだったら事務局で確認していただいて、どの程度の毒性があるのか。

○山手座長

その点、事務局、もう一度確認していただいて、もし、何かあるようでしたら、また各委員の方に情報を流していただければと思うんです。

○宇木評価専門官

そうですね。何か情報がありましたら、流すようにします。

○田村専門委員

残留している化合物としましては、代謝物 24、25、26、玄麦と落花生なんです。植物だけで、それで動物にはない代謝物で、しかも可食部に残留している化合物というのは、23 と 24 と 25 になるんですが。

○山手座長

それでは、代謝物に関しましては、そういうことで、事務局の方で何か問題のあるような点があれば、もう一度指摘していただくということで、よろしくお願いいたします。

それでは、一般薬理試験の方の御説明をよろしくお願いいたします。

○宇木評価専門官

それでは、一般薬理試験から急性毒性試験まで説明させていただきます。

14 ページの「8. 一般薬理試験」ですけれども、マウス、ラット、ウサギを用いて実施されております。結果は表 2 に示されているとおりでして、これは一般状態の方を見ている試験なんですけれども、運動性の低下だとか、あと、呼吸循環器系の方では、一過性の亢進が見られたり、腎機能の方では、pH の低下、また尿量の減少などが認められております。

16 ページの「9. 急性毒性試験」について説明いたします。

テブコナゾールのラット、マウス、ウサギを用いた経口投与による急性毒性試験、また、ラットを用いた腹腔内、経皮、吸入投与による急性毒性試験が実施されております。

試験は、表 3 に示されているとおりでして、一部を紹介しますと、SD ラットを用いた経口投与の試験では、雄が 4000mg/kg 体重、また、雌で 1700mg/kg 体重でした。

Wistar ラットを用いて、腹腔内投与の試験ですと、LD₅₀は雄で 751 、雌で 395mg/kg 体重でした。

急性毒性試験までといったんですけれども、眼、皮膚に対する刺激性と皮膚感作性試験まで説明いたします。

こちらは、ウサギを用いた眼一次刺激性試験と皮膚一次刺激性試験、また、各種の系統のモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されております。

眼に対する刺激性は軽度で、皮膚刺激性と感作性は認められませんでした。

以上です。

○山手座長

ありがとうございました。一般薬理、急性、そして刺激感作性試験、何かコメント、審議事項があれば、よろしくお願いいたします。特に私の方はありません。いいでしょうか。

それでは、急性神経毒性試験から亜急性試験まで、事務局から御説明をよろしくお願いいたします。

○宇木評価専門官

それでは「11. 急性神経毒性試験」について説明いたします。

こちらは、Fischer ラットを用いられております。機能観察検査では、活動性の増加が見られまして、100mg/kg 体重投与群で、雌雄に活動性の増加が認められましたので、無毒性量は 50mg/kg 体重と考えられました。

神経組織に対する異常所見は認められておりません。

「12. 亜急性毒性試験」について説明いたします。「(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)」です。

こちらでは、100mg/kg 体重/ 日以上 of 投与群で、肝臓と脾臓の重量増加、また、肝臓に酵素活性の上昇が認められましたので、無毒性量は 30mg/kg 体重/ 日と判断されました。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」についてですが、こちらの試験では、1600 ppm 投与群で雌雄各 1 例に死亡が認められております。

雄に体重増加抑制、また、薬物代謝酵素誘導が認められ、400ppm 投与群の雌に体重増加抑制、副腎束状帯の細胞質内空胞化が認められましたので、無毒性量は雄で 400ppm、雌で 100ppm と判断されました。

こちらに、吉田先生からのコメントもいただいておりますけれども、JMPR と豪州では、400ppm に認められた所見に基づいて、雌雄分けずに無毒性量を判断しているんですけれども、こちらの調査会では、雌雄それぞれ分けてこれまで判断しておりますので、そのような記述にさせていただきたいと思っております。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」について説明いたします。

本試験において、5000ppm 投与群の雌雄に消瘦、体重増加抑制、また、水晶体混濁など、酵素活性の上昇なども認められております。

雄に脾へのヘモジデリン沈着の増加、雌に肝へのヘモジデリン沈着の増加、また、副腎の束状層細胞の空胞化等が認められております。1000ppm の投与群に影響が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 200ppm と判断されました。

続きまして「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」について説明いたします。

本試験において、1600ppm 投与群の雌雄で、体重増加量、また摂餌量の減少が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 400ppm と判断されました。神経毒性は認められませんでした。

「(5) 21 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)」が行われております。

本試験において、156mg/m³/日投与群、雌雄に粗毛及び肝臓の *N*－DEM の上昇が認められましたので、無毒性量は 10.6mg/m³/日と判断されました。

こちらに「事務局より」とコメントを書かせていただいております。

○山手座長

これは、私の方で了解しましたので、これで結構です。

○宇木評価専門官

続きまして「(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)」について説明いたします。

NZW ウサギを用いた経皮投与による試験です。本試験において、いずれの投与群においても変化は認められませんでしたので、無毒性量は 1000mg/kg 体重/日と判断されました。亜急性毒性試験までは、以上です。

○山手座長

ありがとうございました。それでは、急性神経毒性試験から、今、御説明いただきました急性毒性試験、この内容について少し審議していきたいと思います。

急性毒性試験のところで、吉田先生の方からの追加文章がありますけれども、これは具体的な死亡例の数値を入れるということではないかだと思います。

私の方ですけれども、運動機能の増加、これがドーパミンとの関わりというのが、農薬抄録の方には記載されているので、これをこの評価書に記載する必要はないかという意見なんですけれども、いかがいたしましょうか。

○鈴木調査会座長

若干解説をすると、エイトアームラジアルティーマーズというもので、運動の増加が見られたという話で、薬として類似した構造の話で、作用機序のドーパミンが増えてくることが考察されているらしいのですが、本件について、特に実際に測定したとか、そういうふうなことがないので、これは特になくてもいいでしょう。

○山手座長

ありがとうございます。確かに農薬の抄録の方も推察されたという言葉でとどめてあるので、今、鈴木座長の方から言われましたように、特に必要がないということで了解しました。

続きまして、亜急性毒性試験、ラットの 28 日間、これはこのままでいいですか、お願いいたします。

○細川専門委員

細かいことで申し訳ないんですが、17 行目のところの *N*－DEM は活性なんです、*N*－DEM 活性の上昇及び P450 量の上昇となります。P450 は定量しますので、活性ではなくて量になります。

○山手座長

どうもありがとうございました。それは、事務局の方で修正の方をよろしく願います。

28 日間のラットがないようでしたら、続きましてラットの 90 日間、吉田専門委員の方から追加の記載がありますけれども、これはこれで追加しておく方がいいかと思えますけれども、いいでしょうか。

併せて、これは雌雄別々に記載するという事で、本評価書の記載の方でいいだろうということです。私もそう思います。

続きまして、イヌの 90 日間亜急性毒性試験、これは吉田専門委員の方から特に脾臓とか肝臓、ヘモジデリンの沈着を明記すべきだということ。これは、実際に豪州でしたか、どこかにもきちんと書いてあります。ですから、私はこれは追記しておくべきだと思いますので、提案されたアンダーラインのところは、この形で記載していただければと思います。どうぞ。

○細川専門委員

ここも同じように、P450 活性になっています。

○山手座長

わかりました。事務局の方、よろしくお願いします。ありがとうございます。

それでは、ラットの 90 日間亜急性毒性試験、続きまして、ラットの 21 日間亜急性吸入毒性試験、これにウサギの 21 日間亜急性毒性試験、特に各委員の方からコメント、審議事項は出ていないんですけれども、泉先生の方から、これらの亜急性試験に関しまして、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○細川専門委員

また細かいことなんですが、25 行目、N-DEM、他のは全部活性になっているので、ここだけ活性が抜けていました。

○山手座長

ありがとうございます。事務局の方、今の点もよろしくお願いします。何か審議し忘れていることはないですかね。私も、メモを見ながら進めています。

○鈴木調査会座長

非常に不思議に思っているんですけれども、吸入毒性を何でやらなければならなかったのか、私にはよくわからないんですけれども、出ているからいいんですけれども、どうしてだったんでしょうね。

○山手座長

これは申請者の方に理由をお聞きするということで、というのは、後で出てくるんですけれども、実は吸入による白内障の試験というのがありまして、私もそれはちょっと疑問に思っていましたので、それと併せて質問をするということで、何かありますか。

お願いいたします。

○都築課長補佐

試験ですけれども、特にテストガイドライン上も設定されていないので、申請者が自

主的にやるとは思えないんです。きっと、過去にどこかで要求されてやったということなんだろうと思います。聞いても多分そういう答えしか返ってこないと思うんです。

すみません、ちょっと、テストガイドラインで確認したいと思います。

○山手座長

そうですね。後からわかればお願いいたします。

○都築課長補佐

進めてください。

○山手座長

ありがとうございます。それでは、亜急性のところ、どなたか委員の先生方でコメント、審議事項がないようでしたら、慢性毒性試験／発がん性試験の説明を事務局からよろしくお願いいたします。

○宇木評価専門官

それでは、19 ページの慢性毒性試験及び発がん性試験以降の試験について説明いたします。

(1) 1 年間慢性毒性試験がイヌを用いて行われております。こちらは混餌投与です。本試験において、1000 または 2000ppm 投与群の雌雄で ALP 活性、*N*-DEM 活性の上昇。また、雌に水晶体の変化などが認められております。

200ppm 投与群で雌に水晶体と副腎の変化が認められましたので、無毒性量は雄で 200 ppm、雌で 40ppm と判断されました。

こちらにも JMPR と EPA、豪州では雌雄分けずに無毒性量を判断しておるんですけれども、こちらの調査会の判断として、雌雄を分けて記載することになると思います。

(2) は、上の①の方の試験の追加試験のような形で行われております。

①の試験では 40ppm が NOAEL になってしまったんですけれども、その上の用量が 200ppm でしたので、その間の 100 と 150ppm を用量に設定して行われております。

本試験では、150ppm で影響が見られましたけれども、100ppm 投与群で毒性所見が認められませんでしたので、無毒性量は 100ppm と判断されました。

(3) は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験が行われております。

本試験において、1000ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、雌で脾のヘモジデリン沈着、肝のクッパー細胞の色素沈着の頻度の増加が認められております。

300ppm 以上の投与群の雄で、甲状腺 C 細胞の増殖性病変の発生頻度が増加し、雌では軽度ながら有意な体重増加抑制が認められましたので、無毒性量が 100ppm と判断されました。こちらの海外の評価ですけれども、JMPR は 300ppm 投与群の体重増加抑制に基づき、雌雄分けずに無毒性量を 100ppm と判断しておりまして、EPA の方は 300ppm 投与群の雄で甲状腺の C 細胞過形成、雌に体重増加抑制が認められましたので、無毒性量を 100ppm と判断しております。

豪州ですけれども、こちらは 300ppm 以上の投与群で認められました変化を毒性学的な

意味はないと判断して、NOELを300ppmと判断しております。

こちらについて、吉田先生からのコメントを紹介しますと、雌300ppmの体重増加抑制は影響と取るべきと考えていただいております、EPAの評価と一致するんですけども、無毒性量は100ppmでいいんじゃないかというコメントになっております。

続きまして「(4) 21カ月間発がん性試験(マウス)」について説明いたします。こちらは用量の違いによって、2つ試験が行われています。両方とも混餌になっております。

(4)の①の方の試験ですけれども、こちらでは、180ppm投与群の雄で肝比重量が増加し、雌雄で肝臓に空胞化の有意な増加が認められましたので、無毒性量は60ppmと判断されました。発がん性は認められておりません。

JMPRと豪州では、肝臓の影響の取り方で無毒性量を20ppmと判断しております。

②の方の用量の違う方の試験について説明しますと、1500ppm投与群で、こちらは雌雄ですけれども、肝細胞腺腫と肝がんの増加が認められております。

500ppm以上の投与群では、雌雄で肝障害関連項目に変化が見られました。肝臓に単細胞壊死及び空胞化が認められております。

慢性毒性／発がん性試験までは以上です。

○山手座長

ありがとうございました。幾つか審議すべきところがあると思うんですけども、まず、最初に1年間での慢性毒性試験に関しまして、吉田先生の方から幾つかの修文が来ています。

この中で、特に肝の小葉構造の明瞭化、これは肉眼所見だと思いますけれども、これは組織所見が明確でない、重量の変化はないということを考えなかったというコメントをいただいておりますけれども、私もそれでいいんじゃないかと思います。

どなたか、これに関しまして、御意見はあるでしょうか。これに基づきまして、一応うちの評価書では雌雄別々に無毒性量を記載するということにします。

続きまして、イヌの1年間慢性毒性試験。

①の1年間慢性毒性試験、この用量が広いということで、その間を取った試験ですけれども、これはADIを設定の上で非常に大事な試験だと思います。記載には、私は特に問題ないと思います。どなたかないでしょうか。

ないようですので、続きまして、ラットの2年間慢性／発がん併合試験につきましては、吉田先生の方から出ている修文です。特に、甲状腺のC細胞の増殖性病変、これは私は単なる背景データの範囲内という考察は、少しどうかと私も思いました。実際、背景データの範囲が非常に幅が広くて、とてもそれを基に甲状腺C細胞の増殖性病変の評価はできないと私は思いますので、吉田先生が書かれているように、削除されているところは削った方がいいと思います。

私の方も甲状腺の病変をどのようにとらえるかというのが、そういう意味合いになります。これに関しまして、泉先生の方から何か甲状腺の病変に関しまして、ございますか。

○泉専門委員

C 細胞の、要するにコントロール、無処置のゼロですから、やはりこれはきちんと書いた方がいいと思います。

それよりも気になるのは、濾胞細胞腺腫の方です。濾胞細胞腺腫の方は、雄が濃度を上げまして、0、1、0、3 になっていますし、雌の方は 0、0、1、2 になっていますので、濃度が上がった場合に、濾胞腺腫ができるということは、これはポジティブの結果ではないかと思います。83 ページです。

○山手座長

ありがとうございます。ということは、甲状腺の C 細胞の増殖性病変（過形成と腫瘍の合計）、一応、そういう記載でいいわけですね。

○泉専門委員

C 細胞ではなくて濾胞細胞の方です。

○山手座長

失礼しました。そうですね、濾胞細胞と C 細胞は違いますけれども、これは有意差はないんですね。

○泉専門委員

有意差は、コクランアーミテージで、1+というのがありますね。+ということは、0.05 という意味なんでしょうか。

○山手座長

これは、ないことが有意差ということなんです。

○泉専門委員

毒の 83 ページですね。

○山手座長

はい。全動物に関する濾胞細胞腺腫、確かに雄、雌とも発生頻度は極めて低いですが、ちょっと用量相関性がうかがえる。

○泉専門委員

かもしれないということですね。それは記載した方がいいんじゃないかと思います。

○山手座長

はい。これは、事務局の方で雄の濾胞細胞腺腫の対照群ゼロの横に+と書いてあるのは、有意差と見ないといけないんですかね。

○納屋専門委員

すみません、ちょっと発言してよろしいですか。

○山手座長

はい。

○納屋専門委員

これは、傾向検定なので、どの群と比較して有意差があるということをやったものでは

なくて、何となく傾向として見られるということがあるわけです。

それとは別に **Fischer** の検定というのをやっていて、そこでは有意差がないので、傾向としては見られるかもしれないけれども、群間に差はないと考えなければいけないんじゃないかと思います。

鈴木先生、いかがでしょうか。

○鈴木調査会座長

それで結構です。傾向検定というのは、ここで言うと、増加傾向が見られます、けれども因果関係がそれほどはっきりしているかどうかはわかりませんというときに、よく使います。

ですから、発生率の頻度のところで、群間差ははっきりありますというときには、**Fisher** の直接確率なり何なりの話でやるので、ここではあまり神経質に取らなくてもよいという意味にはなっていると思います。

○山手座長

ありがとうございます。実際に、ラットの発がん性試験では、幾つか気になる腫瘍については、考察を加えているようです。

特に、農薬抄録の 76、77 ページの辺りに幾つか挙がっているんですけども、この中に特に濾胞腺腫は記載がありませんので、私も特に農薬評価書の方に記載する必要はないのかなと思うんですけども、いかがでしょうか。

○鈴木調査会座長

とりあえず、C 細胞の過形成のところでは、明らかに有意差があるということ。それから良性と悪性の対象動物についての考察とか、そういったようなところからすると、濾胞上皮のところのものまで入れなくても、ここで書かれている程度の話で、吉田委員の修文でいいのかなと感じていたんです。

○山手座長

泉先生、いかがでしょうか。

○泉専門委員

そう言われれば、そうなんですけれども、私は、むしろコクランアーミテージで、量を上げていった場合に増えていくことの方が意味があると、自分で実験をやりながら、ときどき判定するものですからね。

○山手座長

ありがとうございます。ということになりますと、濾胞細胞腺腫に関しましては、特に記載はしないということで、この調査会では決めたいと思います。

ただし、C 細胞に関しましては、過形成、腫瘍、その合計を含めて意義があるだろう。何らかの毒性の発現の意味があるんじゃないかということに残したいと思います。

あと、無毒性量が **JMPR** と **EPA**、豪州で違いがあるんですけども、これは吉田専門委員の方から 100 が提示されていますし、私自身が **EPA** の記載がよいと簡単に書いてい

ますけれども、これは私の方は 100ppm がいいという意味のことを書いたんです。

ここにありますように、軽度ですけれども有意な体重減少があるということを毒性変化としてとらえたいと思いますので、100 で考えたいと思いますけれども、この点、いかがでしょうか。

特に御異論がなければ、100ppm が無毒性量、ラットの慢性／発がん併合試験では、そうしたいと思います。

どうぞ。

○都築課長補佐

評価書の記述としては、見え消しで修正をした農薬抄録の記述を残して、JMPR とか EPA、豪州のところは削除してしまって結構でしょうか。

○山手座長

そういう方針で、いつも他の剤もしているんでしたら、そのまま、わかりました。

では、続きまして、マウス 21 か月の発がん性試験、これは 2 本行われていますけれども、これに関しまして、最初の①の方で吉田専門委員の方から幾つか修文が出ています。私は、これはこれでいいのではないかと思います。

○鈴木調査会座長

どなたかに、このラットとマウスの系統を御存じの方がいたら、ちょっと解説をお願いしたいんです。

○山手座長

NMRI マウスという系統は、私も聞いたことがないんですけれども、御存じの方がおられればお願いします。

これに関しましては、次の②も含めて、もう一度議論させていただきたいと思うんですけれども、今、②の方と言いましたけれども、これは 1500ppm の雄雌なんですけれども、肝細胞腺腫と肝がんの発生が増加しています。これは見ようによっては、見ようというか、明らかにがんを誘発するということだと思うんですけれども、農薬抄録の 119 ページ、ここにメーカーの方から簡単な考察が書かかれています。これによりますと、1500ppm というのは、最大耐量であり、この量であれば、ヒトへの危険性はないという評価になっています。

ただし、ちょっと私が気になったのは、今の農薬抄録の 118 ページの表 8 を見ていただくと、通常、マウスの肝臓腫瘍というのは雄に多いんですけれども、雌にも出ているんです。この点は大変気になります。

泉先生、これはどうでしょうか。肝臓腫瘍は、私は増えていると思うんです。

○泉専門委員

そのとおりです。

○山手座長

通常は雄ですね。

○泉専門委員

そうです。

○山手座長

雌で発生するというのは、私は今まで見たことがないです。

○鈴木調査会座長

ないわけではないですよ。出ることはあります。

○山手座長

ありますけれどもね。

○鈴木調査会座長

この系統の特色なのか、あるいはこの剤の特色なのか、勿論、がん性の変化に加えて、前のページの117ページのところに肝臓の組織所見があって、その中には限局性の肝細胞過形成なんかが、やはり一番最高用量では、明らかに雄、雌とも増えていますから、そういった増殖性の変化があるというのは、事実なんだろうと思うし、衛星群でもどうですかね。そこら辺がどうだったのか、衛星群であまり再現がなかったのかな。

○山手座長

肉眼所見では肝臓が肥大しているという所見があります。

○鈴木調査会座長

これは、昔、安評で評価したときに、私も加わっていた記憶があって、私は病理の担当ではなかったので、よくわからなかったんだけど、そのときに、これはそんなに大きな問題にはしなかった。議論にはなった記憶があるんですが、細かいことを覚えてはいないんですけれども、後ろのところで考察をしていた分の **Hepatocarcinogenesis in Laboratory Rodents, Relevance for Man** という話のところで書いてある話が、それなりに信用できるんだろうというような話になっていたのは事実で、実際上は、これが後でまた話が出ると思うんですが、変異原性といったようなものはないように見える。この実験からしても、恐らくがんの形成については、閾値があるように見える。

それから、先ほどから話があるように、薬物代謝酵素の誘導といったようなことと考えると、特に変異原性に基づくような遺伝子の問題で起こるがんとは考えにくいだろうというところは議論されたように思うんです。その辺は、ここのところでもう一度どうするかということで議論してよいのかと思います。

○山手座長

本日の審議、ADI 設定には直接関わりはないと思うんですけれども、やはり泉先生の方からも言われましたように、私自身もマウスの肝臓の腫瘍は、腺腫、肝がんの発生というのは、この剤としては気になると思います。

また、今、出ています NMRI マウスというマウスの背景がよくわからない面もありますので、もし、可能でしたら、申請者の方に、マウスの背景データ、それと肝細胞の腺腫、肝がんの発生の機序、そこまで細かいところまでは求めないまでも、発生について申請者

がどのように考えるか。

これは、先ほど鈴木座長の方からもありましたように、前がん病変も含めて、どのようにとらえるか、一度聞いていただければと思うんですけれども、事務局の方ではいかがでしょうか。

○宇木評価専門官

対応なんですけれども、コメント要求の形にしてしまいますと、審議があつて、また次回にということになってしまうんですけれども、事実は事実として評価書の方には書かせていただいて、抄録の修正要求事項のような形でお願いをして、抄録の方にも盛り込むようにするとか、あと提出があつたら、先生方の方にもお渡しするという形でもよろしいですかね。

○山手座長

農薬抄録自身には、実際の雄、雌とも腺腫、腺がんがあつたと書いてありますので、これは、このままの形でとどめて進めさせていただいて、今、言われましたように、農薬抄録の方に、今、言いましたメーカーの考え方を反映させていただくという方針でいいんじゃないかと思うんですけれども、泉先生、そういうことでいいですね。

○泉専門委員

はい。

○山手座長

では、そういうことで、よろしくお願いします。

今、審議しています、1年間の慢性毒性、マウス、ラットの発がん性に関しまして、どなたかコメント、御審議することがあれば、よろしくお願いします。

○鈴木調査会座長

後でどの道、変異原性との関連のところで、がんの問題をどうとらえるかということはやりますね。ですから、そのときに、他国でどんなふうに見ているかということと併せて総合的な判断をされればいいんじゃないかと思います。

○山手座長

わかりました。それでは、審議を進めたいと思います。

生殖発生毒性試験に関しまして、事務局から御説明をよろしくお願いします。

○宇木評価専門官

それでは、21 ページ以降の生殖発生毒性試験について説明いたします。 まず「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」について説明いたします。

こちらは、混餌で行われておりまして、本試験において、1000ppm 投与群で雌雄の親動物に体重増加抑制、あと摂餌量の減少が認められております。また、出生時同腹児数の減少、哺育率の低下が見られまして、児動物には出生時体重の低下、哺育期間中の体重増加抑制も認められております。

その結果ですけれども、無毒性量は親動物、児動物、また、繁殖能とも 300ppm と判断

されました。

(2) 以降に発生毒性試験がかなりたくさん記載してあるんですけども、ラットについては、5 つ試験が行われております。こちらは、強制経口だったり、経皮投与だったり、また用量の違いなどがあります。

まず、①の試験について説明いたしますと、この試験では、60mg/kg 体重/ 日以上の投与群で、母動物に体重増加抑制、摂餌量の減少、肝重量の増加、また、胎児には椎骨の骨化遅延が認められましたので、無毒性量は母動物及び児動物とも 30mg/kg 体重/ 日と判断されました。催奇形性は認められておりません。

EPA では、60mg/kg 以上の投与群の胎児で、骨化遅延が認められたことから、胎児に対する NOAEL を 30mg/kg 体重/ 日と判断しております。

(3) は、こちらもラットを用いた強制経口投与の試験でして、投与量は 0 と 100mg/kg 体重/ 日で行われております。

100mg/kg 体重/ 日投与群では、母動物に体重増加抑制が認められ、胎児には、生存胎児数の減少、また、矮小児数の増加などが認められております。

続きまして、③の方のラットを用いた試験ですけれども、こちらは用量として、0、10、30、100mg/kg 体重/ 日で行われております。

本試験において、30mg/kg 体重/ 日以上の投与群で、母動物に体重増加抑制、また、100 mg/kg 体重/ 日投与群で、胎児体重の低下、また、矮小児及び奇形胎児数の増加が認められましたので、無毒性量は母動物で 10mg/kg 体重/ 日、胎児で 30mg/kg 体重/ 日と判断されました。

続きまして、23 ページの方に移りますけれども、④、⑤として、経皮投与による試験が行われております。

まず、④の方ですけれども、0 と 100、300、1000mg/kg 体重/ 日で行われております。本試験においては、いずれの投与群におきましても影響は認められませんでしたので、無毒性量は母動物及び胎児とも、1000mg/kg 体重/ 日と判断されました。催奇形性は認められておりません。

⑤の経皮投与の試験ですけれども、こちらは、0 と 1000mg/kg 体重/ 日で行われております。

本試験において、1000mg/kg 体重投与群で、母動物に皮膚反応、胎児には影響は認められませんでしたので、無毒性量は母動物では設定できず、胎児では、1000mg/kg 体重/ 日と判断されました。催奇形性は認められておりません。

続きまして、マウスの試験ですけれども、こちらは 3 つ試験が行われておりまして、用量の設定だとか、また、投与の方法が違ったりしています。

まず、①の方ですけれども、こちらは強制経口で行われておりまして、用量は 0、10、30、100mg/kg 体重/ 日で行われております。

また、追加試験で 0、10、20、30、100 mg の用量の試験も行われております。本試験

において、30mg/kg 体重/ 日以上 of 投与群で母体毒性、また、胎児には矮小児数の増加が認められ、100mg/kg 体重/ 日投与群では、奇形胎児数も増加しております。

無毒性量は、母動物及び胎児とも 10mg/kg 体重/ 日と判断されました。

②の方の試験ですけれども、こちら強制経口投与で行われております。

こちらは、第 1 試験では、0、10、30、100 mg で行われておりますが、第 2 試験では、0、1、3mg/kg 体重/ 日で行われております。

本試験において、30mg/kg 体重/ 日以上 of 投与群では、母動物に肝比重量の増加など、また、胎児には軽度の骨化遅延が認められております。10mg/kg 体重/ 日投与群では、こちら母動物に肝の空胞化に程度の増強が認められましたので、無毒性量は母動物で 3mg/kg 体重/ 日、胎児で 10mg/kg 体重/ 日と判断されました。

続きまして、③の試験ですけれども、こちらは経皮投与で行われております。

本試験において、300mg/kg 体重/ 日以上 of 投与群で、母動物に肝の脂肪変性、また、酵素活性の上昇が認められております。

1000mg/kg 体重/ 日投与群では、胎児に口蓋裂及び過剰肋骨の発生頻度の増加も認められております。

無毒性量は、母動物で 100mg/kg 体重/ 日、胎児で 300mg/kg 体重/ 日と判断されました。

この試験の EPA の判断ですけれども、母毒性ははっきりしないが、母動物に対する NOAEL は、ほぼ 1000mg/kg 体重/ 日であると判断しております。

続きまして（10）からのウサギの試験ですけれども、こちらは 4 つの試験が行われておりまして、ウサギの系統の違いだとか、用量の違いがあります。

まず、①の試験ですけれども、ヒマラヤウサギを用いて、強制経口投与で行われております。

本試験において、100mg/kg 体重/ 日投与群で、母動物に体重増加抑制、摂餌量の減少、また、奇形を有する胎児数が増加したので、無毒性量は母動物及び胎児とも 30mg/kg 体重/ 日と判断されました。

②の方ですけれども、こちら強制経口投与で行われております。用量は①よりも低用量の方で、0、3、10、30 で行われております。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも影響は認められませんでしたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 30mg/kg 体重/ 日と判断されました。

JMPR の方では、投与期間中の母動物に体重増加抑制が認められたことから、母動物に対する無毒性量を 10mg/kg 体重/ 日と判断しております。

続きまして、③の方の試験ですけれども、こちらはチンチラウサギを用いて、強制経口で行われております。

本試験において、100mg/kg 体重/ 日投与群で、母動物に摂餌量及び体重の減少が認められました。

また、胎児では、体重低下及びこれに伴う骨化遅延の増加が認められております。また、

奇形も認められております。無毒性量は、母動物及び胎児とも 30mg/kg 体重/ 日と判断されました。

④の方ですけれども、こちらもちんちラウサギを用いて、強制経口投与で試験が行われております。

100mg/kg 体重/ 日投与群で、母動物に体重、摂餌量の減少、また、酵素活性の上昇などが認められております。副腎皮質束状層の細胞肥大も認められております。

本試験では、胎児体重の低下が認められましたが、外表奇形は見られず、100mg/kg 体重/ 日は催奇形性の閾値と考えられました。

生殖発生毒性については、以上です。

○山手座長

生殖発生毒性試験、マウス、ラット、ウサギを用いて、たくさんされています。

それでは、まずラットを用いた生殖発生毒性試験が 6 まであります。これに関しまして、納屋先生の方から審議事項、コメント等があれば、よろしくお願いします。先生の方からは①の件ですか。特に問題になるところではないですね。

○納屋専門委員

60mg 以上で骨化遅延が出ているんですが、60mg では胎児の体重というのはそんなに下がっていないので、それを理由に説明するということとはできないと思うんです。もしこれが毒性所見でないということが積極的に説明できないのであれば、これはやはり毒性所見として、ここは取らなければならないだろうという見解を示したものです。

○山手座長

結論としては申請者の方から出ています抄録、母動物、児動物とも 30 を無毒性量とするということでもいいわけですね。

○納屋専門委員

はい。

○山手座長

ありがとうございます。

これで吉田先生の御意見もクリアーできるかと思います。それ以外にラットの試験について、いかがでしょうか。

それでは、マウスの発生毒性試験に関しまして、よろしくお願いします。特に③の試験で納屋先生の方からコメントをいただいているんですけれども、これも問題ないですね。

○納屋専門委員

一つひとつの試験で無毒性量を出していて、この最後の試験ですね。1000mg を無毒性量と考えるのか考えないのかという EPA の見解について、これはこういうふうに考えられますねということを解説しただけでして、特に大きな意味はございません。

○鈴木調査会座長

特に経皮投与ですから、ADI を決める際にはあまり問題にならないので、大きな問題と

は思いませんね。

○山手座長

ありがとうございます。

ないようでしたら、次のウサギの発生毒性試験についてはいかがでしょうか。特に先生方の方からコメント、審議事項は届いていないようですけれども、いいでしょうか。

ないようですので「15. 発達神経毒性試験」をよろしくお願いいたします。

○都築課長補佐

(11) の 1985 年に行われているウサギの発生毒性試験、②なんですけれども、農薬抄録と JMPR で若干 NOAEL の取り方に見解の違いが見られるようなんです。体重増加抑制を取るか取らないかというところなんです、これはどちらを取ればよいか、アドバイスをいただきたいんです。

○山手座長

納屋先生、何かあるでしょうか。30 と 10 のどちらかということですね。

○納屋専門委員

30 でも影響がないという判断。

○鈴木調査会座長

有意差がないでしょう。だから、私はこれは取らないです。抄録の書き方になるのではないかと思うんです。

○山手座長

この JMPR が指摘しております体重増加抑制は有意差がない。ということは毒性と見ないということになれば、母動物、胎児とも無毒性量 30 ということでいいかと思います。ありがとうございました。

○都築課長補佐

わかりました。

○山手座長

それでは、発達神経毒性試験の御説明をよろしくお願いいたします。

○宇木評価専門官

「15. 発達神経毒性試験」について説明いたします。こちらは SD ラットを用いて混餌投与で行われております。本試験において 1000ppm 投与群で母動物に死亡、体重増加抑制等が認められております。児動物においても死産児の増加、体重増加抑制、脳絶対重量の減少などが認められております。無毒性量は 300ppm と判断されました。

児動物の体重及び脳の絶対重量については、100 及び 300ppm 投与群においても統計学的に有意な低値が一部に認められたのですが、用量反応関係がなく、雌雄で同様の傾向が見られないことから、申請者は検体の影響ではないと判断しております。ただし、EPA の方では母動物に対する無毒性量は 300ppm としておりまして、児動物においても 100ppm 投与群で体重増加抑制、脳絶対重量の減少が見られたことを根拠に 100ppm は最小毒性

量と判断し、無毒性量は求められておりません。

この試験につきまして、納屋先生、山手先生、吉田先生からコメントをいただいております。納屋先生と吉田先生のコメントは、この脳絶対重量の所見はどちらかというところを取らなくてもいいのではないかという意向のようですけれども、合理的な説明または根拠が十分ではないだろうという御指摘になっております。

以上です。

○山手座長

今、説明いただきました発達神経毒性試験。特にこれは 100ppm の子どもの脳重量の低下ですね。これについて幾つかコメントなり議論をされています。

私の脳重量の低下は重要と見たいという根拠なんですけれども、これは農薬評価書の 16 ページにあります急性神経毒性試験で、ここでドーパミンとの関わりでひょっとして運動の増加があるのではないかということが書かれていましたので、ひょっとしたら胎児の脳の重量に影響が出ていることを反映しているのではないかと。

そういう意味で EPA の表現を取るべきではないかということを考えて、こういう記載をしたんですけれども、この点に関しまして、納屋先生の方からよろしくお願いいたします。

○納屋専門委員

一番最初に私がコメントしたのは、まず申請者が見解を示すべきでしょうというふうにしたんですが、もしも私が申請者だったらなということで書いたのがその次のところの見解でして、基本的には 100ppm の変化は偶発的変化と私は考えました。

その理由はそこにお示ししております 4 つのこと。それから、ここには触れておりませんが、ラットの 90 日間の神経毒性試験というのをやられていて、100ppm に相当するようなところでも全く変化が出ていないというのは、随分大きな傍証になると思います。

もしもドーパミンによって何か神経行動に影響が出るのであれば、当然、症状観察で何か確実に発現しているはずです。そういうふうなことがもしあるとすれば、子どもを生んだときに母親は子どもを育てません。そういったことが全く観察されておきませんので、少なくとも 100ppm において神経発達毒性を懸念する必要はないというふうに考えております。

以上です。

○山手座長

ありがとうございました。非常にわかりやすい明確な返答をいただきました。

○鈴木調査会座長

今の補足です。ドーパミンの話のところは、先ほど話をしたんですが、あの検出の異常というのは非常に特異的に検出するよという系でして、その辺のところと他の薬物で報告されたことから言っているわけで、もしそれが本当だとしても、それはアダルトの動物に投与したときの話なんです。

今回ののは明らかに母体を経由して投与してくるような話のことですから、納屋先生が言われている部分というのは非常に説得力があると私自身も考えています。このところでの 100ppm で観察された問題というのは、行動上の問題とかそういうようなところからすると、あまり問題だと考えなくてもよいのかなと思います。

事務局の方にふってしまいますけれども、EPA は私から言わせるとかなり特異な見解を示していると思われるので、それにあまり引きずられる必要はないと思います。できれば事務局から、EPA はこの辺りでなぜこのような過激なといいますか、ヒステリックな判断をしているのかというところを解説していただくとありがたいなと思います。

○山手座長

よろしくお願いします。

○都築課長補佐

アメリカは政策的に 1996 年以降、フード・クオリティー・プロテクション・アクト、FQPA という新たな法律をつくりまして、子どもが農薬などの化学物質の被害を受けないように、特に発達時期の神経への影響を特に注意深く見るというのを政策的に行っておりまして、発達神経毒性のデータがない場合には自動的に不確実係数 10 倍をかけるということをやっております。

そういった意味では、他の国に比べて発達神経毒性のところを特に注意深く見るということを意識してやっているように思われます。

以上です。

○山手座長

ありがとうございました。今、EPA の見解を一部、事務局の方から御説明をいただいたと思いますけれども、結局のところ、この発達神経毒性試験の無毒性量は 300 ということで進めたいと思いますので、よろしくお願いします。どなたかコメント等があれば。

ないようでしたら「16. 白内障に関する試験（参考）」について、よろしくお願いします。

○宇木評価専門官

「16. 白内障に関する試験（参考）」について、説明いたします。

「（1）6 週間反復吸入毒性及び白内障に関する試験」がイヌを用いて実施されております。ビーグル犬を用いて吸入投与されております。

本試験では 800mg/m³/日投与群において流涎、咳漱音、摂餌量の減少が認められております。白内障は認められませんでした。無毒性量は白内障については 914、一般症状については 163mg/m³/日と判断されました。

豪州では無毒性量については、記載されておられません。

「（2）4 週間反復吸入毒性及び白内障に関する試験」がネコを用いて実施されております。本試験において白内障の誘発は見られませんでしたので、白内障に関する無毒性量は 309mg/m³/日と判断されました。

JMPR の方ですけれども、同じように白内障の誘発は見られなかったのですが、水晶体放線に黄色を帯びた斑点が認められたので、NOAEL を $61\text{mg}/\text{m}^3/\text{日}$ としております。

豪州では同様に斑点は認められたとなっておりますが、毒性学的意義は明らかでないとし、無毒性量についての記述はありませんでした。

以上です。

○山手座長

ありがとうございました。

この白内障に関する試験は、イヌの 1 年間慢性毒性試験、混餌試験ですけれども、これの雌に水晶体の変化が出ていますので、恐らくそれに基づいて追加試験、確認試験を行ったものと思います。

ただ、最初のイヌの 6 週間反復吸入の白内障試験ですけれども、なぜ吸入で行ったのかというのが私自身よくわかりせん。多分大量に摂取できて、全身に分布しやすいという理由があるのかもしれませんが、これで本当に評価できるのかなというのがあります。

これに関しまして、どなたか御意見とかあればお願いします。記載はこのままでいいんですけれども、メーカーの方に抄録をつくるときに、吸入で実施したということを少し付け加えるように言ってもらえることはできるでしょうか。

○鈴木調査会座長

その辺のところは必要かと思うんですが、この試験の審議はさておきということになるんですが、最終的にはこの農薬の評価書の 19 ページでしょうか。1 年間の慢毒のイヌの 2 つの試験ですね。それで最初の試験では 200ppm で水晶体が変化するという話があって、2 つ目の試験では 200 より下のところをもう少し割って 150、100 でやったところが、100 では何の影響もなく、150 では水晶体には影響は見られなかったんだけど、副腎のところでは影響が見られて、最初の試験のところとそれがつながってきているという話になって、それを見ると仮に水晶体に影響があったとしても、この反応についてはどうやら閾値がありそうだという話。そう読んでいいのかなというふうには思うんです。

ですから、吸入でやったこの試験で白内障が出なかったからといって、1 年間の慢毒のところで見られた影響のメカニズムを表すようなことになっているのかは甚だ疑問だし、ネコが本当に感受性が高いのかということについても、私もよくわかりません。だから、そこら辺で何かそれなりのコメントを農薬抄録に入れるようなことで工夫したらいいのかなと思います。

ですから、これ自体は毒性の話としては、最初の 1 年間の試験のところを 2 つやった話なのでクリアーできているのかなとは思っています。

○山手座長

ありがとうございました。確かに本日の ADI 設定には直接影響はないですので 16 の白内障に関する記載でイヌ、ネコとも、こういう形でとどめておいて、やはり吸入でなぜ行ったのかということと 2 点目のネコですね。

私もネコでなぜ白内障の発生が高いとするのかというのがよくわかりませんので、そこから辺を農薬抄録の方に少し記載を、理由づけをするようにということで、申請者の方に聞いていただければと思います。

○宇木評価専門官

わかりました。

○山手座長

これに関しましてどなたかございますか。お願いします。

○納屋専門委員

27 ページの 2 行目「16. 白内障に関する試験（参考）」としてありますね。あくまでも参考資料であって、評価資料ではないんだから、そんなに向こうとしても責任を持って回答できないのではないかという気がするんです。こちらから投げかけてもちゃんとしたキャッチボールができないのではないかという気がします。

○山手座長

一応この調査会で疑問として挙がりましたので、聞いてみるだけは聞いていただきたいと思います。

よろしくお願いします。

○都築課長補佐

ネコの試験で、これも NOAEL の取り方が農薬抄録と JMPR で若干違うところがあるんですけども、これはどういたしましょうか。

○山手座長

これはあくまでも参考と言われましたように、基本的には申請者の意向の記載でいいと思うんですけども、私もあまり深く議論はできないと思います。このネコに関しては、私たちが科学的ベースを持っていません。そういうことで、申請者の農薬抄録の方でお願いします。

私の方も 1 点、黄色斑点のことを書いてあります。これは了解しました。

それでは、最後の試験「17. 遺伝毒性試験」について、御説明をよろしくお願いいたします。

○宇木評価専門官

それでは「17. 遺伝毒性試験」について説明いたします。

テブコナゾールの細菌を用いた DNA 修復試験だとか復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験などが各種行われております。

試験結果は表 4 に示されておまして、いずれも陰性でした。この表につきまして、根岸先生より一部修正いただいたりというのはあるんですけども、抄録にミスが多いのではないかと御指摘もいただいております。

以上です。

○山手座長

この点に関しまして、布柴先生の方からコメントをよろしくお願いいたします。

○布柴専門委員

試験結果自体は陰性で問題ないと思います。その表 4 ですけれども、上から 3 つ目の Ames 試験の大腸菌の WP2uvrA を使ったものですが、-S9 と +S9 で試験濃度が違っていたので、それぞれを別個に書いた方がいいのではないかと。もともとは 31.2~5000 μ g/plate ということで、+/-S9 というふうに 1 つになっていたんですけれども、分けた方がいいのではないかとというのが 1 つです。

先ほど気づいたんですけれども、その上の DNA 修復試験というので大腸菌を 2 種類使っていますけれども、これは野生株と変異株でその細胞毒性の違いがあるかどうかというのを指標にしているんですが、W3110 というのが野生株で、前側に来ている K12p3478 というのが変異株になります。通常、野生株の方を前に書くのが一般的だと思うので、逆にした方がいいのかなと思います。

今、少し付け加えていただきましたけれども、農薬抄録の方ですが、今、言いました DNA 修復試験のデータというのがちょっと混乱してしまっていて、これは訂正を求めた方がいいのではないかと思います。

毒の 195 になりますが、この試験結果では -S9 の下に阻止円というのがありますけれども、これが欠損株と野生株というのが前後逆になっているんです。それは検体の結果自体は全部ゼロですので全く影響しないんですけれども、最後のところにネガティブコントロールとポジティブコントロールということで並べてあるんですが、これもおかしくて、多分上の段をクロラルフェニコールとするのであれば、30 というのは何ともわかりませんが、0、7、7 というのはこれだとポジティブになってしまっているんで、本来クロラルフェニコールというのはネガティブコントロールに使いますので、この 0、7、7 というのとその下の 0、0、0 というのが上下逆なのではないかと思います。メチルメタンスルホネートというのは明らかにポジティブコントロールに使っているんで、0、7、7 となります。

そうすると野生株の方が 0 で、欠損株の方が 7 となるはずなので、上の欠損株、野生株が逆なんだろうと推測はできるんですけれども、何かぐちゃぐちゃになってしまっていて、文章で、対象物質の成績は予期した結果が得られている、適切な試験条件で実施されたことを示すとありますが、ちょっとそうは言えないなということで、一応その指摘をしておいた方がいいのではないかと思います。

○山手座長

ありがとうございます。これは農薬抄録の方は書き直させるべきだと思いますので、そういう意味ではこの変異原性のところをもう一度見直して、書き直すように聞いていただければと思います。

陰性ということに関してはいいですか。

○布柴専門委員

それは問題ないです。非常によくデータを細かく見ましたけれども、特に問題があるところはないと思います。

○山手座長

ということは、先ほどに戻りますけれども、マウスの肝臓腫瘍が出たことと遺伝毒性が陰性であることを考えると、閾値が存在するという考え方を一応持っておいてもいいのかなという気がするんですけれども、いかがなものでしょうか。

そういう意味では、抄録には簡単に発がん性があったということを記載しておいて、実際に ADI 設定を含めて大きな問題はないだろうと思います。

総合評価に入る前に、これまでの試験に関しまして、何かコメントや審議事項の追加があれば、よろしくお願いします。

ないようでしたら、総合評価の方の御説明を事務局から、よろしくお願いいたします。

○宇木評価専門官

では、30 ページの「III . 総合評価」について説明いたします。

農薬テブコナゾールの食品健康影響評価を実施しました。ラットを用いた動物体内運命試験では、動物体内に速やかに吸収されまして、投与後 1 時間でほぼ全組織及び臓器に分布し、肝及び副腎皮質において他の組織、臓器に比べて高い濃度となりました。主な排泄経路は胆汁を介した糞でした。主要代謝経路は、t-ブチル基の水酸化及び酸化でありまして、M1、M8 が主な糞中に検出されました。

小麦、ブドウ、落花生を用いた植物体内運命試験が行われておりまして、主な代謝経路は t-ブチル基の水酸化と抱合化。また、M23、M24、M25、M26 への代謝も推定されております。

作物残留試験がテブコナゾールを分析対象化合物として実施されておりまして、最大残留値は最終散布後 7 日目に収穫した茶（荒茶）の 16.5mg/kg でした。農産物中の暴露評価対象物質をテブコナゾールと設定しております。

各種毒性試験結果から、ヒトにとって問題となる発がん性、催奇形性、神経毒性及び遺伝毒性は認められませんでした。

評価に用いた評価書等に記載されている各試験の無毒性量等が表 5 に示されております。こちらが 32 ページ以降になるんですけれども、この表だけを見ますと、35 ページのイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験①の方なんですけど、こちらの雌で得られた 1.5mg/kg 体重/日が最小の NOAEL となってしまうんですけれども、このイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験では追加試験で、濃度で言いますと 40 と 200 の間の 100 と 150 の試験が行われておりまして、そちらで真の NOAEL と思われる 2.94 という数字が得られております。

この 2.94 を用いまして、ADI の根拠と判断しまして、これを安全係数 100 で除した 0.029mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と考えました。

総合評価は以上です。

○山手座長

ありがとうございました。どうぞ。

○都築課長補佐

総合評価のところに関連して、先ほど吉田緑先生の御指摘で、発達神経毒性のところをどういうふうに評価したかということを総合評価に是非、書き込んでおくべきではないかというのが 27 ページのところに御指摘があったので、これは総合評価に入れていないんですけれども、後ほど事務局でまた文案を考えさせていただいた上で、先生方に見ていただくようにしたいと思います。

○山手座長

入れるとしたら、どういう案文になりますか。これを入れる必要はありますか。

○都築課長補佐

発達神経毒性が諸外国の評価書で一部取りざたされているんですけれども、農薬専門調査会では、生体にとって特段問題となるような発達神経毒性はないと考えたというようなことになるかと思います。

○山手座長

わかりました。

○鈴木調査会座長

短く言えばそうですけれども、恐らく 26 ページで納屋先生が挙げられている 4 つの理由。その辺を手短かに書いて、ないと考えたという話の方がいいかもしれません。

○都築課長補佐

わかりました。

○鈴木調査会座長

もう一つ、先ほど宇木さんが説明してくれたところがあって、2.94mg を ADI 決定のための NOAEL とするということで、実は実験が 2 つあってという話がありましたね。JMPR もその考えでやってくれているんですが、オーストラリアは単純に考えて最初の試験で一番低いところを取ってやっているんです。

うちの ADI のところに丁寧にその間の経過を書いておいた方がいいと思うんです。今までそういったようなことを書いていたような気がします。

○山手座長

わかりました。それでは、2 の試験 1 年間の慢性試験が 2 本行われていますけれども、そのうち 1 つ目の試験の用量設定の公比が広いということも含めて、実際に 2 本目の試験に基づいて ADI 設定に至った。そこを少し修文して、だれか案文をいただければと思います。

○宇木評価専門官

前例があると思いますので、それに倣って修文いたします。

○山手座長

そうすれば豪州の意見ではなくて、こちらの農薬抄録の方が適切だというのが出てくる

と思います。

その他、どなたか委員の先生で、この ADI 設定の前の文言に関しまして、よろしくお願い致します。

○田村専門委員

実は先ほど、植物体内運命試験のところでも御議論いただきましたように代謝物の件です。アンダーラインのところを事務局の方で追加させていただいているんですが、動物代謝試験で確認されなくて、植物代謝試験でのみ確認された。更に可食部で親化合物ではなくて、親化合物より残留量が多いものがあったということで、本日事務局より配付していただいている私の修文の方に、先ほど鈴木先生もおっしゃいましたように、他国がどう判断しているかということで、一番後ろのところになるんですが、そこに EPA の評価として、農産物の暴露評価量物質をテブコナゾールと設定したと明記しました。

実は EPA では親化合物だけだということで、この代謝物の毒性がはっきりしないものですから、どう取り扱ったらいいのかわからなかったのも、EPA では親化合物だけ入れていますよというのを入れたらいかがでしょうかというのを提案させていただいたんですが、どうでしょうか。

○山手座長

ありがとうございます。お願いします。

○石井専門委員

その件で、調べればわかるので、これを書く以上はなぜ入れなかったかは理由を書いておかないと、EPA がやっていないからというよりは、もし書くならもう少し踏み込んで書いた方がいいと思うんです。

多分、毒性的には問題になるような、要するに親に比べたらはるかに毒性的に弱いんだろうと思います。私も数字は覚えていないので、何ともはっきり言えないんですけども、そこは調べておいた方がいいように思います。

○鈴木調査会座長

先ほどの石井先生の話で、事務局でその件を調べた上で修文をするという話になっていたような気がするんですが、それで田村先生はだめですか。

○田村専門委員

結構です。

○山手座長

実際は、今回はテブコナゾール親化合物のみという形でここに書いてありますので、代謝物に関しては先ほど出ていますように、もう一度確認していただいて、よろしくお願い致します。

その他にどなたか、文言に関しましてございますか。

それでは、ADI ですけれども、この設定根拠はこれでいかがでしょうか。

特にないようでしたら、本日このテブコナゾールの ADI は、イヌの慢性毒性試験 1 年

間混餌投与の無毒性量 2.94mg/kg 体重/日に安全係数 100 分の 1 をかけまして、0.029mg/kg 体重/日になります。これは実際のところは事務局の方で書かれていますように、0.03 という数値になるのでしょうか。そこら辺の御説明をお願いいたします。

35 ページの表 5 のところですけども、農薬抄録では 0.03 になっていますが、評価書の方では 0.029 になるのでしょうか。

○宇木評価専門官

そうですね。ADI を算出する際に有効数字を 2 けたにしておりますので、そのときに 3 けた目は切捨てにしておりますから、0.029 となります。

○鈴木調査会座長

35 ページだと ADI は 0.03 で、こちらの書き方だと 0.029 だから、この話のところで今の切捨てという話にすると 0.02 になってしまうよ。

○石井専門委員

3 けた目を有効数字。

○鈴木調査会座長

そうすると、これはあくまで 0.029 でいいのでしょうか。

○宇木評価専門官

そうです。

○鈴木調査会座長

では、この表を書き直すんですね。

○宇木評価専門官

この表の方は現時点の農薬抄録の記述になっておりますので、将来的に抄録の方をメーカーが修正してくるということになれば 0.029 になると思います。

○山手座長

あくまでも評価書は 0.0294 ですけども、3 けた目の四捨五入になるんですね。4 けた目ですか。

○都築課長補佐

切捨てです。

○山手座長

すみません。切捨てということで 0.029 で評価書の方は記載するということでもいいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山手座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方につきまして、事務局より御説明をお願いいたします。

○都築課長補佐

先ほど、21 日間の吸入試験のところがあったんですけども、抄録を見ましたら、本来、

テストガイドライン上は 90 日間の吸入毒性試験をやりなさいというのがあって、ただ、長期間の吸入が想定されないとか吸入毒性がそれほど高くない場合にはこれを免除して、やらないでいいというテストガイドライン上の規定がございまして、これにのっとって、この剤については 90 日間の吸入毒性試験を省略しているんです。

その上で何で 21 日間をやったかというのがやはりわからなくて、これはできたら口頭で確認をして、次回の部会で報告をさせていただくというような扱いでどうですか。文書でやり取りするほどのことにはならないかと思うんです。

○山手座長

わかりました。今の御説明でいいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山手座長

では、そういうことでお願いいたします。

○都築課長補佐

わかりました。

○山手座長

それでは、今後の進め方について、事務局より御説明をよろしくをお願いいたします。

○宇木評価専門官

本日 ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果案といたしまして、農薬専門調査会幹事会及び食品安全委員会に報告する予定です。

ただ、本日はコメント要求ではないんですけれども、抄録修正要求事項の指摘もいただきましたので、それと評価書たたき台の修正の御確認を幹事会に上げる前にお願いしようと思っております。委員会に報告後、国民から意見・情報の募集を行うことになります。

以上です。

○山手座長

ありがとうございました。

本日の農薬評価書の方には大きな追加とかはないと思うんですけれども、先ほど言われましたように、メーカーの方には幾つか疑問点、あるいは修正すべきことがありますので、その点は農薬抄録の方に反映させるようにお伝えください。

以上ですけれども、議事「(3) その他」は、何か事務局の方からあるでしょうか。よろしくをお願いします。

○都築課長補佐

特にございませんので、今後のスケジュールだけ簡単に御連絡させていただきます。幾つかございますので、先生方には個別に電子メールで御連絡させていただきますが、この後、第 12 回幹事会を 3 月 7 日。

第 9 回総合評価第一部会を 3 月 7 日。

第 3 回確認評価第三部会を 3 月 14 日。

第 5 回確認評価第一部会を 3 月 26 日。

第 9 回総合評価第二部会を 3 月 28 日に予定しております。

次回のこの確認評価第二部会につきましては、4 月にどうやら先生方の皆さんの都合が
いい日がありましたので、今はぱっと出てきませんけれども、また御連絡させていただきます。

以上です。

○山手座長

どうもありがとうございました。それでは、他に何かございますでしょうか。

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