

専門委員からの追加コメント

○代田専門委員より：TCMTBについて

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）[1988 年]

SD ラット（雌雄、匹数不明）を用いた混餌〔原体（純度：81.6%）：0、25、100 及び 400 ppm〕投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、毒性所見はみられなかった。

400 ppm 投与群の F_{2b} 児動物において、哺育 21 日に軽度ではあるが統計学的に有意な体重増加抑制が認められた。これは、哺育 14 日前後からは授乳を受けながら検体含有試料も食べるので、400 ppm より多い検体を摂取していることが影響しているものと考えられ、さらにしかし、哺育 7 または 14 日の体重及び F₁ ならびに F_{2a} 児動物の体重には影響がみられなかったため、F_{2b} 児動物にのみみられた体重増加抑制の毒性学的意義は不明であった。

本試験において、親動物及び児動物ともに毒性所見は認められなかったため、無毒性量は親動物及び児動物で本試験の最高用量 400 ppm（雄：38.4 mg/kg 体重/日、雌：45.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2：10～11 頁）

【事務局より】

- ・ 検体摂取量は、原体換算値と有効成分換算値のどちらなのか、明記されていません。（有効成分換算値の可能性が高いのですが）
- ・ 波下線部は米国資料に記載されておりますが、このような考察は妥当でしょうか。（他の試験でも同じ状況と考えますが。）

【代田専門委員より】

哺育期間中の出生児については、乳汁と飼料から検体を摂取していることを前提に評価しているため、この記述は不要です。

(2) 発生毒性試験（ラット）[1985 年]

SD ラット（一群雌 29 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口〔原体（純度：83.6%）：0、25.1、76.5 及び 126 mg/kg 体重/日（0、21、64 及び 105 mg ai/kg 体重/日）、溶媒：コーン油/1% Tween80〕投与による発生毒性試験が実施された。

母動物では、76.5 mg/kg 体重/日以上投与群で腹部脱毛、被毛粗剛、呼吸困難または喘鳴、口腔内分泌物（oral discharge）、鼻汁、下痢または無糞、尿の着色、立毛及び円背歩行が認められた。

胎児では、126 mg/kg 体重/日投与群で癒合または波状肋骨、痕跡状肋骨（頸肋、肋骨及び腰肋）を有する胎児及び腹数の頻度増加、胸骨分節及び腰帯の異常

奇形の発生数頻度増加が認められた。

本試験において、76.5 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で呼吸困難等、126 mg/kg 体重/日投与群の胎児で波状肋骨の増加等が認められたので、無毒性量は母動物で 25.1 mg/kg 体重/日 (21 mg ai/kg 体重/日)、胎児で 76.5 mg/kg 体重/日 (64 mg ai/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2 : 9 頁)

【代田専門委員より】

EPA 評価書では anomalies なので「奇形」に修正しました。

(3) 発生毒性試験 (ウサギ) [1986 年]

ウサギ (品種不明、一群雌 20 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 [原体 (純度 : 81.0%) : 0、10、20 及び 40 mg/kg 体重/日 (0、8、16 及び 32 mg ai/kg 体重/日)、溶媒 : コーン油/1% Tween80] 投与による発生毒性試験が実施された。

母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。40 mg/kg 体重/日投与群の 1 例及び 20 mg/kg 体重/日投与群の 2 例が死亡したが、40 mg/kg 体重/日投与群の 1 例のみ、胃粘膜の腐食及び十二指腸粘膜の発赤がみられたため、検体投与に関連した死亡と考えられた。対照群の 1 例、20 mg/kg 体重/日以上投与群の各 2 例 (計 5 例) で流産が認められたが、用量相関性がないため、これらはウサギで頻発する自然発生的なものと考えられた。

胎児では、検体投与に関連した毒性所見はみられなかった。

本試験において、母動物では 40 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児で毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日 (16 mg ai/kg 体重/日)、胎児で本試験の最高用量 40 mg/kg 体重/日 (32 mg ai/kg 体重/日) であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2 : 9~10 頁)

【代田専門委員より】腐食について

確かに英文はこのように記載 (corroded) されていますが、胃粘膜の病変が死後変化で「腐食」したということではないでしょうか？

15. 代謝物 M4 を用いた毒性試験

M4 は、哺乳動物における TCMTB の主要代謝物である。M4 の現行使用はないが、TCMTB と M4 の毒性を比較することは有益であると考えられ、以下の試験が実施された。

(8) 2 世代繁殖試験 (ラット)

COBS BR ラット (雌雄、匹数不明) を用いた混餌 (雄: 0、194、695 及び 1,200 mg/kg 体重/日、雌: 0、218、783 及び 1,330 mg/kg 体重/日) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、最高用量群^{性別は明記されていません}で体重増加抑制及び腎臓の組織変化が認められた。受胎受精率、妊娠期間の長さ及び児動物の生存率には検体投与の影響はみられなかった。

児動物では、生存率に検体投与の影響はみられなかったが、695 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 783 mg/kg 体重/日以上投与群の雌の F₁ 児動物ならびに全投与群の F₂ 児動物で発育不全 (体重増加抑制) がみられた。

本試験の無毒性量は親動物では 194 mg/kg 体重/日、児動物では 194 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 2: 17~18 頁)

(9) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 26 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (0、300、1,200 及び 1,800 mg/kg 体重/日) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,200 mg/kg 体重/日投与群で流涎及び尿の着色が認められ、胎児では、毒性所見はみられなかったため、本試験の無毒性量は、母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 1,800 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2: 17 頁)

【代田専門委員より】

確認できないので、性別を記載できませんが、雌雄いずれも該当すると推測されます。

児動物の無毒性量は本試験では得られていません。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「TCMTB」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識した TCMTB を用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与後の主要排泄経路は尿中であり、投与後 24 時間の尿中に 80%TAR が排泄された。体内吸収率は 80%以上であると考えられた。尿中から親化合物は検出されず、主要代謝物は M4 であった。主要組織で有意な残留放射能が認められたのは赤血球及び腎臓のみであったが、その濃度は低く、0.02～2.41 µg/g であった。

¹⁴C で標識した TCMTB を用いた植物体内運命試験が実施されており、メロン及びトマトの果実では、いずれも親化合物は認められず、主要代謝物は M1 であった。他に、メロンでは M2、M3 及び M4、トマトでは M2 が認められた。植物体内において、主要代謝物 M1 が多く（メロンで 31.9%TRR、トマトで 61.7%TRR）認められたが、M1 は親化合物より毒性が低く、親化合物による慢性毒性の明らかな要因になるとは考えられないため、暴露評価対象物質から除外できると考えられた。

各種毒性試験から、TCMTB 投与による影響は主に体重（体重増加抑制）及び胃腸管（炎症等、高用量投与のみ）に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットの雄で精巣間細胞腫、雌で甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。発生毒性試験において、ラットで母動物に毒性の認められる用量で骨格奇形の増加が認められたが、奇形の増加は認められず、ウサギにおいては奇形及び異常の増加は認められなかった。このことから、TCMTB に催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、農産物の暴露評価対照物質を TCMTB（親化合物のみ）と設定した。

(以下略)

【代田専門委員より】

EPA では”no evidence of primary developmental toxicity”と評価していますが（参照 2: 9 頁）、1994 年の資料は未確認です。入手した資料だけでは、催奇形性がないとは結論できません。

(事務局より：要約に対するコメントを下記に移動しました。)

ラット発生毒性試験では胎児の骨格奇形が増加しているので、説明が必要です。EPA では no primary developmental toxicity と評価していますが、根拠となる資料は未確認です