

食品安全委員会農薬専門調査会 確認評価第一部会 第20回会合議事録

1. 日時 平成20年10月22日(水) 13:59～16:55

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(スピロテトラマト及びテトラコナゾール)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)

納屋座長、石井専門委員、白井専門委員、太田専門委員、川合専門委員、
細川専門委員、本間専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、野村委員、本間委員

(他部会からの出席専門委員)

鈴木調査会座長

(事務局)

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、高橋評価専門官、
渡邊評価専門官

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 スピロテトラマト農薬評価書(案) (非公表)
- 資料3 テトラ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、ただいまから、第20回農薬専門調査会確認評価第一部会を開催いたします。

本日は確認評価第一部会の先生7名に御出席いただいております。また、確認評価第三部会より、鈴木専門委員が出席されております。また、食品安全委員会から、見上委員長、長尾委員、廣瀬委員に御出席いただいております。

それでは、以後の進行を納屋座長にお願いしたいと思います。

○ 納屋座長

それでは、議事を進めたいと思います。本日の議題は農薬スピロテトラマト及びテトラコナゾールの食品健康影響評価についてです。本日御出席を鈴木先生と、親委員の先生方におかれましても審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から、御意見をいただきたいと思ひます。

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

事務局より資料確認をお願いします。

○ 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「スピロテトラマト農薬評価書(案)」、

資料3として「テトラコナゾール農薬評価書(案)」

以上を配布しておりますので、御確認願ひます。

○ 納屋座長

それでは、農薬スピロテトラマトの食品健康影響評価についてを始めます。経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。なお、説明のコメントは簡潔にさせていただければと存じます。迅速な審議に御協力願ひます。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料2、スピロテトラマト農薬評価書たたき台に基づきまして御説明させていただきます。

本剤は、2008年8月18日付けで厚生労働大臣より意見聴取をされたものでございます。内容といたしましては、ばれいしょ、はくさい、トマト等へのインポートトレランス申請といったような内容でございます。

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いただいているところでございます。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ので、これを見え消しにして作成しております。

また、CDに収められた生データを御用意しておりますので、必要なファイルがございましたらお申し付けください。

それでは、内容の説明をさせていただきます。評価書の6ページでございます。

こちらにスピロテトラマトの概要が書かれてございます。本剤の構造は、6.に示されているとおりでございまして、バイエル クロップサイエンス社によって開発されました、環状ケトエノール系の殺虫剤でございます。本剤は過去に当調査会で御審議いただきましたスピロメシフェンと同様の作用メカニズムを持つ殺虫剤の一つでございます。

作用機構は昆虫のアセチル CoA カルボキシラーゼの阻害と考えられております。

7ページ、各種運命試験につきましては、スピロテトラマトのアザスピロデセニル環の3位の炭素を¹⁴Cで標識したものと、5位の炭素を¹⁴Cで標識したものを用いて実施されております。また、M5、M1、M28という代謝物についても、放射能標識体を使って運命試験等が実施されております。

それでは、1.の動物体内運命試験でございます。

(1) 血中濃度推移、これはラットの試験でございますが、投与された放射能の消化管からの吸収は速やかでございまして、減衰につきまして二相性の減衰を示して消失するということが表1からわかるかと思っております。細川先生より修正案をいただいております。

(2) では排泄の試験が実施されております。排泄につきましても非常に速やかでございまして、24時間で90%近い放射能が主に尿を経由して排泄されております。

(3) の試験につきましては、下にございます細川先生のコメントに従いまして削除いたしました。

9ページ、(4) 体内分布試験①でございます。投与された放射能は、雌雄とも腎臓や肝臓といったところに分布する傾向がございましたが、経時的に減衰を示しまして、組織残留性についてはほとんど問題ないということがいえるかと思っております。

(5) でも同様に分布試験が実施されてございまして、結果については表4にまとめられておりまして、さきの(4)と同様の結果が得られております。10ページに細川先生よりコメントをいただいておりますので、それに従いまして訂正いたしております。

(6) では、代謝物の同定・定量が行われております。試料としては、尿、糞を用いて実施されております。いずれの試料からも親化合物は認められておりません。主要代謝物としては、M1、M2といったものが認められております。

ラット体内におきましては、スピロテトラマトはまずエステル結合の開裂を受けて M1

ができて、さらに M1 のシクロヘキサン環に結合しているメチル基、厳密にいいますとメトキシなんですけれども、メトキシ基のメチル基が取れて、M2 に代謝されるという代謝経路がメインであるということがいえるかと思えます。

11 ページ、(7) 固定化肝細胞を用いた *in vitro* 代謝に関する種間差の検討でございます。ラット、マウス、ヒトから採取された肝細胞を使って試験がなされておまして、すべての肝細胞において親化合物の代謝というものは非常に速やかでございました。親化合物の代謝によって生成するものとしては M1 でございましたが、ラットにおきましては 10 行目でございますように、M2 といったものができておまして、マウスにおきましては 14 行目でございますとおり、M3 といったものが生成するというので、M1 から先の代謝経路に種間差が認められております。

ヒトに関しましては、16 行目以降にございますとおり、主要代謝物としては M1 といったものが認められたんですけれども、17 行目でございますとおり、若干 M3 というものが認められておまして、代謝経路についてはラットよりもむしろマウスの方に類似しているということがいえるかと思えます。

(8) ~ (10) までの試験については、シミュレーションソフトを使った動態解析の内容となっております。これらの試験について、11 ページの一番下のボックスの中に永田先生よりコメントが出されておまして、これらの試験はシミュレーションということで、実測値に基づいたものではございません。ヒトに対してのシミュレーションであれば、この評価書に掲載する価値もあるというコメントでございまして、実際はラットの動態解析でございまして、参考までとすべきだと思いますというコメントが出されております。

また、この評価書の中に、これらの試験について記載をするのであれば、タイトルにこのような文言を入れるべきではないかというコメントがございましたので、(8) ~ (10) のタイトルについては、永田先生の御指摘どおり「薬物動態 PK-Slim を用いたシミュレーション」という文言をそれぞれ加えさせていただきます。

(8) でございますが、こちらでは雄ラットにおけるスピロテトラマト及び代謝物 M1 の薬物動態の飽和過程及び高投与量による全身暴露に対する薬物動態の飽和の影響を明らかにする目的で試験がなされております。

まず、腎の能動輸送の過程の飽和によって、高用量における血漿中濃度曲線の形状が大きく変化するということが示唆されております。また、1,000 mg/kg 体重の投与量では、反復投与によって全身薬物濃度が連続的に増加し得るということも示唆されております。さらには 28 日間反復経口投与時のピーク/トラフ値と全身暴露の依存性を評価したところ、

全身暴露の明確な変化が生じたということが、この試験からわかっております。

(9)におきましては、同じシミュレーションを用いて経時的臓器、組織内分布及び代謝を見る検討がなされております。詳細につきましては、13 ページに書かれておりますとおり、排泄、臓器分布、代謝は、さきに説明した結果とほぼ同様のものとなっております。

(10)では、代謝物 M1 の生理学的な薬物動態の解析をシミュレーションを用いて行っているんですけども、結果につきましては 14 ページにございますとおり、300 mg/kg 体重以上投与群のスピロテトラマトを雄ラットに反復経口投与した場合は、毒性試験において精巣組織を含む体内に高い負荷を与える可能性が考えられるということが結論として書かれております。これらのシミュレーションの試験については、細川先生からコメントをいただいております。

(11)では代謝物 M5 を用いた代謝試験が実施されております。まず、血中濃度推移でございますが、M5 は親化合物とほぼ同様に速やかに吸収されております。また、消失に関しましては親化合物に比べて M5 の方が速やかでございました。

排泄の方でございますが、M5 の排泄は非常に速やかでございまして、排泄経路としては 15 ページの表 8 にございますとおり、尿が若干高いという結果が得られております。

③体内分布の方でございますが、代謝物 M5 については、組織内残留は低いということが言えるかと思えます。

④代謝物の同定・定量につきましては、尿・糞中において未変化の M5 は認められておりません。主要代謝物としては、M6 といったものが認められております。

(12)では、M1 のグルコシド、これは植物体内における主要代謝物でございまして、この代謝物を使った代謝試験が実施されております。血中濃度推移につきましては、表 10 にまとめられておりますとおり、吸収は速やかではございましたが、親化合物及び M5 と比較しますと緩やかな吸収であることがいえるかと思えます。また、減衰につきましては一相性の減衰を示しておりました。

排泄につきましても速やかでございまして、排泄率は表 11 にまとめられておりますとおり、尿排泄が若干糞中排泄よりも高いという結果となっております。

代謝物の同定・定量の方でございまして、主要代謝物としては M1 が認められております。ラット体内においては、M1 のグルコシドは糖が外れて M1 になるということが考えられるかと思えます。

17 ページ、(13)の畜産動物の代謝試験でございまして、まずヤギの方でございまして、吸収につきましては、ラットとほぼ同じ速度で吸収されております。消失に関しましては、

ラットに比べるとヤギの方が速やかであるということが書かれております。

排泄につきましても、非常に速やかに排泄されておりまして、尿を主経路として排泄されるということがわかるかと思えます。

分布につきましても、18ページでございますとおり、腎臓や肝臓といったところに比較的分布しやすい傾向が認められたんですけども、組織内残留性は低いと考えられております。

代謝物の同定・定量でございますが、いずれの試料の中にも未変化の親化合物は認められておりません。主要代謝物としては、M1とM1のグルクロン酸抱合体であるM3といったものが主要代謝物として検出されております。

続きまして、19ページの⑤ニワトリでございます。体内分布の方でございますが、腎臓や肝臓、その他に卵巣や卵管内の卵に比較的高い濃度で分布するという傾向が認められたんですけども、いずれにいたしましても、ニワトリにおいても組織内残留性は低いと結論づけられております。

代謝物の同定・定量の方でございますが、こちらは未変化の親化合物は認められておりません。主要代謝物としては、M1、さらに筋肉や肝臓ではM3も認められております。

いずれにいたしましても、スピロテトラマトは、動物体内に入りますと速やかに代謝されるということがいえるかと思えます。

ここまでは以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、御討議をお願いしたいと思います。細川先生、よろしく願いいたします。

○ 細川専門委員

特にシミュレーションの部分なんですが、シミュレーションの前提を詳細に検討したところ、前提になるデータがちょっとあいまいなところがあって、これでシミュレーションをできるかというのは問題があると思います。最初に多分結論を出して、それに合わせシミュレーションをしていた節があるので、確かに結論としては正しいと思うんですが、シミュレーションの前提になるデータそのものが全体的にちょっとおかしい。

いろんなところがあるんですが、例えば肝固有クリアランスを出すときに、固定化細胞から出た4時間で測ったデータだけで肝固有クリアランスが出るかどうかという問題と、あとM1に消化管ですべてなったという前提でシミュレーションを組んでいるんですが、消化管ですべてがM1になるかどうかというのが疑問である。

本当に最初に結論を出してから計算したのではないかと思われるところがあるので、永田先生と昨日メールで話したんですが、このデータそのものが要らないのではないか。なくともいいのではないかということで、どうでしょうか。

○ 納屋座長

ありがとうございます。いかがでしょうか。PBPKモデルのところは、PBPKだということを書いて、括弧で参考データという扱いにすることも可能だとは思いますが、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

いくつか結構有用なデータも含まれています。例えば飽和してきますという話とか、その辺のところ、先ほど事務局ともお話ししたんですけれども、なかなか要約するのが難しく、簡単に書けなかったという表現があって、その辺は先生のお力なども御借りしたいと思うんですけれども、もう少し有用な部分を残すような形で、簡単に表現したらいかがかなと思うんですが、その辺はどんなふうに考えられますか。

○ 細川専門委員

有用な部分を残すので、もう一度シミュレーションやり直してもらうことはできませんか。

○ 鈴木調査会座長

この剤は、経過をお話ししなければいけないと思うんですけれども、OECDの方でジョイントの評価を各国でいろいろやってきている経過があるんです。ですから、その意味では評価に関してはかなり熱っぽい議論がされた上で認められてきているという背景があるので、それに対してさらにもう少しデータの追加をとか、再度計算をとというのは、なかなか言いにくいところがあると思っています。

○ 細川専門委員

全体として腎の分泌の飽和というのは、多分最初から予想されることで、そこに要約してしまえば特に問題はないと思いますが、肝の話を、肝の取り込みのところの飽和と、腎の分泌の飽和についてシミュレーションしているので、最初の肝の取り込みのところは、飽和になるかどうか疑問なところがあって、そこを省いて腎のところだけで議論すれば、大分集約できると思います。

○ 鈴木調査会座長

シミュレーションなので、とりあえずそういう推測が成り立つという部分と、ここは今、先生も言われたように、いくつかの実測値との問題があって、それと計算式のところを適

合させていくときに、係数をいくつか動かしながら計算をやっている気配があるんです。ですから、それからすると、このシミュレーション自体が、現実に測定したものに対してどのぐらい適合するかという点からすると、割と近似はよく取れているのではないかと思います。

その意味で、どこら辺までを有用なものとするかの話で、ちょっと先生とも相談させていただきながら、もう少し簡便な形に、ちょっと長過ぎますね。それでよろしければ。

○ 細川専門委員

それでよろしいと思います。特に腎臓のところでは集約できれば、それでこれはきれいにいきます。

○ 鈴木調査会座長

事務局の方それでよろしいですか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 納屋座長

その他の部分に関しましても、細川先生と永田先生から修文案をいただいておりますので、それらを盛り込んだ形で対応していただければと思いますが、その他に何かございませんでしょうか。

ケアレスミスかもしれないので、間違えていたらすみません。ちょっとお尋ねしたいんですが、19ページのニワトリの系統を書いているのが、ログホーンというのは、本当にあるんですか。私はログホーンしか知らないのでお尋ねするだけなんですけれども、御確認いただければと思います。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 納屋座長

その他に、どうぞ。

○ 渡邊評価専門官

抄録の方を確認したんですが、こちらログホーンになっていますので、確認します。

○ 納屋座長

獣医でありながら何も知識がなくて、恥ずかしい次第ですが。結構です。ありがとうございます。

それでは、植物代謝のところの御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

20 ページ、植物体内運命試験です。りんご、レタス、ばれいしょ、綿、りんご果実由来の細胞を使って試験が実施されております。

まず、りんごでございます。こちらは、放射能標識体を 2 回散布して実施されております。果実と葉についてデータが示されております。果実の方でございますが、総残留放射能濃度は 0.61 mg/kg でございました。ジクロロメタンで洗浄した表面洗浄液の放射能性成分は、未変化の親化合物のみでございました。

また、果実における主要代謝物といたしましては、M7、M5、また M1 及び M1 のグルコシドといったものが認められております。

一方、葉の方でございますが、総残留放射能濃度としては 36.6 mg/kg という結果が得られておりまして、抽出成分として未変化の親化合物及び M1 といったものが主要な成分として検出されております。

りんごにおいては、スピロテトラマトはエステル結合の加水分解によって M1 が生成する経路、さらにはスピロテトラマトの分子内にごございます五員環内の二重結合の還元によって M7 というものが代謝されるという経路をたどって、種々の代謝物に代謝されていくということが書かれてございます。

レタスの方でございます。こちら放射能標識体を 2 回散布して試験が実施されております。レタスにおける総残留放射能濃度は 3.13 mg/kg でございました。

主要成分といたしましては、親化合物が最も多く認められておりまして、その他代謝物として M1 のグルコシド及び M5 といったものが検出されております。

代謝経路としては、エステル結合の加水分解的な開裂によって M1 が生成するというルートが推察されております。

ばれいしょにつきましては、放射能標識体を 3 回散布いたしまして、試料として塊茎及び茎葉を採取して試験が実施されております。

まず、塊茎においては、総残留放射能濃度として 0.24~0.26 mg/kg が検出されております。一方で、茎葉では 11.1 mg/kg の放射能が検出されております。

塊茎においては、親化合物は検出されておられません。主要代謝物としては、M1 といったものが検出されております。一方で、茎葉における主要成分は親化合物及び M5 といったものでございました。

主要代謝反応は、エステル結合の加水分解によって M1 が生成するような経路等が考えられております。

(4) の綿でございます。放射能標識体を2回散布して試験が実施されております。成熟前の植物体の総残留放射能濃度は2.38 mg/kg ございました。また、成熟期の綿試料、リント、綿毛除去種子及び綿残体におきまして、それぞれ1.08、1.61、0.12 mg/kg という濃度で検出されております。

成熟前の植物体における主要成分は、親化合物でございました。

その他の代謝物の生成量は、いずれも10% TRR 未満でございました。

また、成熟期の綿毛除去種子におきましては、親化合物はごく微量しか検出されておられません。主要代謝物としては、M1 が認められております。その次にM5 といったものが認められております。

家畜の飼料となり得る綿の残体におきましては、親化合物やM1、M5 といったものが主要成分として認められております。

一方で、リントにおきましては、親化合物、M5、M12 というものが、主要成分として認められております。

綿における主要代謝反応としては、エステル結合の加水分解や、その他22 ページ～23 ページにかけて、さまざまな代謝経路を経て代謝されることがわかるかと思えます。

(5) りんご果実の従属栄養細胞という試験でございます。この試験におきましては、りんご果実に由来した細胞を用いて、*in vitro* の条件下で代謝物の生成を調査する目的で試験が実施されております。

14 行目以降に書かれておりますとおり、代謝物としてM1、M5、M5 グルコシド等を始めとするさまざまな代謝物、配糖体を含む代謝物が検出されております。いずれの試料からも親化合物は認められておりません。また、新たな代謝物は認められておりません。

植物代謝につきましては、以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、御討議をお願いしたいと思います。石井先生、御意見ございますか。

○ 石井専門委員

特にありません。

○ 納屋座長

白井先生、いかがでしょうか。

○ 白井専門委員

私も石井先生の方からかなり丁寧に修文されていますので、結構だと思います。先ほど

申されましたように、主要代謝物として M1、M5 があるというところが、植物体を通じて、あと抱合体もございますが、それが特徴ではないかと思えます。

以上です。

○ 納屋座長

特に今のところで、別途確認しておかなければならないことはございませんか。

○ 白井専門委員

私は結構だと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、土壌中運命試験についての御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

23 ページ、3. 土壌中運命試験でございます。(1)～(3)まで、好氣的条件下と嫌氣的条件下の各条件でスピロテトラマトの土壌中運命試験が実施されているわけでございますが、いずれの条件下につきましてもスピロテトラマトの分解は非常に速やかなものでございました。

25 ページ、(4) 土壌表面の光分解試験でございます。この試験におきましても、26 ページの 2 行目にございますとおり、スピロテトラマトは光照射下で推定半減期 2.4～5.0 日ということで、非常に速やかに分解されるということがわかるかと思えます。

(5) M1 を用いた好氣的土壌中運命試験でございますが、この試験におきまして M1 は、この条件で二相性の分解を示すということが書かれております。推定半減期は 17 行目にございますとおり、非常に速やかな分解を示していることがわかるかと思えます。

(6) の方では、M28 という代謝物、分解物を好氣的土壌中運命試験が実施されておりますが、こちらの分解物につきましても、27 ページの 3 行目にございますとおり、非常に速やかに分解するということが書かれております。

(7) では、スピロテトラマトの土壌吸脱着試験が実施されております。スピロテトラマトは、土壌に吸着されますと溶脱しにくいということが推察されております。

(8) におきましては、M1 を用いた土壌吸着試験が実施されております。結果につきましては、22 行目に書かれておりますとおり、現行のガイドラインに従った吸着係数の算出は不可能であったということが書かれております。

(9) では、M5 を用いた土壌吸脱着試験が実施されております。それぞれ吸着係数及び脱着係数は、29 行目～32 行目に書かれているとおりでございます。

4. 水中運命試験でございます。(1) 加水分解試験が行われておりまして、スピロトラマトの加水分解性には、pH 依存性があるということで、アルカリ領域で速やかな分解が生じていることがわかるかと思えます。

(2)、(3) では、緩衝液及び自然水中における光分解試験が実施されておりまして、両条件とも推定半減期は 2.7 日という分解性を示しております。

(4) では、M1 を用いて加水分解試験が実施されておりまして、代謝物 M1 は加水分解的には安定であるという結果となっております。

(5) では、M1 を用いた水中光分解試験、緩衝液を使った試験が実施されておりまして、推定半減期としては 26.8～39.9 時間という分解を示しております。

29 ページ、5. 土壌残留試験でございますが、本試験については参照にした資料に記載がございませんでした。

6. では作物残留試験が 7 行目～12 行目に書かれてございますような農作物を用いて実施されておりまして、分析対象化合物としては、スピロトラマトの他に代謝物 M1、M5、M7 及び M1 グルコシドでございます。この 4 種類の代謝物も含めまして、試験が米国及びカナダにおいて実施されております。詳細につきましては、別紙 3 に示されているとおりでございます。

結果の方でございますが、スピロトラマトと代謝物の合計の最高値として、処理 8 日後に収穫したホップの 5.49 mg/kg という結果となっております。

7. 乳汁移行試験でございますが、結果はすべて定量限界未満であるということで、本剤乳汁への移行性はないと考えられております。

ここまでは以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここまでの部分に関しまして御討議をお願いいたします。まず、石井先生お願いいたします。

○ 石井専門委員

ここに書いてあること自体は別に問題ないんですけども、今の代謝物の中の問題については、最後の総合討論のところでもう一回議論したいと思えます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

白井先生、いかがでしょうか。

○ 白井専門委員

私の方でも特に問題であるということを感じませんでしたけれども、資料の方に誤りがあるのではないかと思います。水中運命試験で、27 ページの一番下の暗所条件で 29～31 日というふうになっておりますけれども、これは 30 時間と 29、30。pH 9 が分解が早いもので、30 時間で試験しているのではないかと、それで半減期が 7.6 時間ということなるのではないかと思います。

○ 納屋座長

渡邊さん、御指摘いただいた箇所、おわかりになりますでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

抄録で言うと何ページでしょうか。

○ 臼井専門委員

概要書の 183 とか 186 ページになると思います。運命の方です。

○ 都築課長補佐

御指摘の趣旨がよくわからなかったんですけれども、試験の実施期間が 29～31 日間というのがおかしいというよりは、この評価書の記述が適切ではないという御指摘でしょうか。

○ 臼井専門委員

そうですね。資料の方の記述が間違えているものですから、それが評価書にも反映されているのではないかとということで、pH 9 での分解試験は 30 時間でなされているのではないかと思います。pH 4 が 31 日で、pH 7 が 29 日で、pH 9 が 30 時間ではないかと思います。pH 9 での分解が早いものですから。

○ 都築課長補佐

確認します。

○ 臼井専門委員

それともう一つ、(3) の水中光分解試験ですが、23 行目のスピロテトラマトの推定半減期は 2.7 となっているんですが、これは 0.19 で、その下の 24 行目の 27.0 というのが 1.35 ではないかと思います。これは資料の方で、200～201 ページでしょうか。運命 200 ページの一番下の表を見ますと、光照射区の半減期は 0.19 日となっておりまして、それを春季太陽下で補正する 1.35 日となっております。ですから、こちらが正しいのではないかと思います。

その次の 201 ページには、以上の結果スピロテトラマトは、自然水中での半減期は、DT50 は 27.0 日、春季太陽下では 27.0、これが間違えているのではないかと思います。事前に見落としておりましたけれども。

○ 都築課長補佐

わかりました。表が自然水の数字なんですけれども、後のまとめの文章は緩衝液のところとまるっきり同じ文章が入っているので、コピーしてしまったんでしょうね。

○ 白井専門委員

そこが間違えていると思います。

○ 都築課長補佐

ありがとうございます。

○ 納屋座長

それでは、確認して訂正をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 納屋座長

私からまた、見間違いかもしれませんが、お許してください。29 ページの 7. 乳汁移行試験ですが、これの 26 行の記載で、乳汁へ移行し蓄積することはないと書いてございますが、本当に蓄積まで見ているのか。移行することはないというところまでしか書けないと思いますので、資料の方を確認していただければと思います。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 納屋座長

それから、概要書の 142～144 ページというのが違っているような気がしますので、合わせて御確認をお願いできればと思います。

○ 渡邊評価専門官

はい。ありがとうございます。

○ 納屋座長

他にございませんでしょうか。ないようでしたら一般薬理試験以降の御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、一般薬理試験でございます。結果の概要は、30 ページ、表 14 に示されるとおりでございます。腎機能のところにつきまして、最高投与量のところで尿の浸透圧の増加が認められております。

急性毒性試験の方でございますが、原体と 4 種類の代謝物を使って試験が実施されてお

りまして、原体、代謝物ともに、急性毒性は弱いものでございました。

急性神経毒性試験、ラットの試験でございます。一般状態の変化としては、肛門周囲の汚れや尿への着色、また運動能の低下だとか、移動運動能の低下という変化が認められております。いずれにいたしましても、神経毒性は認められておりません。

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。眼に対しては、弱いながらも刺激性が観察されております。皮膚刺激性は認められておりません。皮膚感作性の方でございますが、結果は陽性でございました。

ここまでは以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでの部分に関しまして御討議をお願いいたします。

川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

特にありません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

他の先生方よろしゅうございますでしょうか。

それでは、次の説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

11. 亜急性毒性試験です。まず(1)のラットの試験でございます。結果の概要は表18に示されているとおりでございまして、検体を投与することによって、精巣に影響が見られるということがわかるかと思えます。山手先生と川合先生より、精巣の空胞化についてのコメントをいただいております。

33ページ、マウスの亜急性毒性試験が実施されておりますが、この試験では投与に関連した所見は認められておりません。

続いてイヌの方でございます。25行目に書かれておりますとおり、2,500 ppm投与群の雌で、赤血球系への影響が認められてはいましたが、後ほど御説明いたします1年間の慢性毒性試験においては、このような影響が認められておりませんでしたので、これらは毒性学的に意味のない変化であると書かれております。

一方で、同投与群の雌雄で、甲状腺ホルモンの減少が認められておりますが、こちらも甲状腺の重量の増加や甲状腺の病理組織学的な変化が認められていなかったということで、これらの変化についても毒性影響ではないと考えられております。

(4) ラットの亜急性経皮毒性試験が実施されておりますが、投与に関連した毒性所見は認められておりません。

ここまでは以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、御討議をお願いいたします。

川合先生、どうぞ。

○ 川合専門委員

簡単な話ですけれども、イヌの甲状腺の動きが、あとの慢性毒性も合わせて見ると大変不可解だと思います。しかし、こういうこともあるかと思いますが、結局、ホルモンが減っていても、いわゆるネガティブフィードバックでTSH辺りが上がったりするようなことがないということで、いわゆる内分泌的な異常ではないということをお願いしたいと私は解釈いたしました。

ただ、後からイヌのところでは加筆をする必要があると思います。

○ 納屋座長

その後からというのは、より長期の試験のところですか。

○ 川合専門委員

はい。1年間のイヌのところですか。

○ 納屋座長

わかりました。ありがとうございます。

鈴木先生、お願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

イヌではなくて、最初の亜急性ラットの試験のところ、表18の精巣空胞化という表現があるんですけれども、これは評価書をつくる時にちょっと間違えただけで、記載が概要書の6の36ページのところに出ているんですが、一番下のパラグラフに近いところで、精巣に精細管の変性及び空胞化と書いてありまして、これは精細管の空胞化です。ですから、これ自体は後ほどまた出てくるんですけれども、精巣上体などにかなり生殖細胞系のものが脱落したり、いろいろしていますから、おそらくセルトリ細胞に何らかの変性があるって、そういった生殖細胞系が抜け落ちるといってタイプの変化だと思っておりますから、ちょっと表現を変えて、精細管上皮の脱落とでもして表に残しておけば、影響になって取れるんじゃないかと思っております。

○ 納屋座長

渡邊さん、今の御指摘、修正をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 納屋座長

他の部分に関しましてはございませんか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

もう一つ、後ほど出てくる部分があるんですけども、10,000 ppmのところでは肺胞マクロファージの集簇という所見が雄雌ともに出てくると思います。どうもこれがこの剤に特異的な反応をしているとは思えない部分があるんですけども、昔これと同じような反応を農薬の評価のときに見たことがありまして、そのときも特異的な反応とは取らなかったように思っております。

これが、おそらく混餌投与などをやっていった場合に、肺に吸入した異物を貪食するような形で肺胞マクロファージが増えたり、間質性の肺炎に進行したりということがよく見られるので、おそらくそこには化学物質とか何らかの刺激作用があつてとか、いろんなことがあるんでしょうけれども、そんなふうには解釈した方がよいのかなと、慢毒の方でこの辺が問題になるので、もし御了解いただければ、その辺のところを。

○ 川合専門委員

この薬物が脂質系に影響して、例えば肺のサーファクタンに影響すれば、こういうのが出てきてもいいんですけども、少し作用機作からいって考えにくいから、おそらく今の話で粉末になって、いわゆる吸い込んだものが異物として働いて刺激になったのかなと考えておきたいと思います。いわゆる誤嚥性肺炎と理解してもいいと思っています。

○ 鈴木調査会座長

厳密にはわからないんですけども、一応トータルで見ると閾値があつたりするようにも見えるので、本当に粉末試料の刺激のようなものだけであれば、逆に言うところの用量にも出てこなければいけないんですね。だけれども、はっきりとはわからないけれども、とりあえず閾値がありそうに見えるので、特にものすごく神経質に評価しなければならない病変ではないというふうに考えているんですけども。

○ 川合専門委員

山手先生もその辺りを気にしてコメントを出されておられるのですが、プライマリーに何か作用点が考えられるのであれば、それは別途考える必要があると思いますけれども、

現時点でそこら辺りは unknown ですから。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、長期試験についての御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

34 ページ 12. 慢性毒性試験及び発がん性試験です。

(1) ラットの 1 年間慢性毒性試験です。毒性所見につきましては表 22 に示されているとおりでございます。雄については肝臓や肺、また、雌についても肝臓の重量変化だとか肺に所見が認められております。山手先生と川合先生よりコメントをいただいております。

(2) イヌの 1 年間慢性毒性試験、ビーグル犬を使った試験が実施されております。雄の最高用量群で、甲状腺のろ胞径の縮小といった所見が認められております。

(3) ラットの 2 年間発がん性試験が実施されております。結果の概要につきましては、36 ページの表 25 にまとめられているとおりでございます。発がん性は認められておりません。山手先生と川合先生よりコメントをいただいております。

(4) マウスの発がん性試験が実施されておりますが、投与に関連した毒性所見は認められておりません。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでの御討議をお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。

川合先生お願いします。

○ 川合専門委員

実はイヌの甲状腺の変化が書いてあります。ここは極めて端的に結論だけ書いてあるのですが、いわゆる申請者のコメント並びに概要書を見ると、その辺りを割と丁寧に書いてあります。イヌの場合は亜急性も慢性毒性も同じプロフィールであって、その他プラスしてる胞の変化だということですから、そのニュアンスが伝わるように書いた方がいいと思います。

ですから、例文としては向こうの概要書の 4 ページのところ、甲状腺に対する説明が 5 ページにあるんですけども、1 年間の毒性所見が 4 ページに 6 行ほど書いてありますから、それに準じて書いた方がむしろわかりやすい、全体の試験の特徴がわかるかなと考えております。

○ 納屋座長

では、もう少し丁寧に書くという形で。

○ 川合専門委員

そのひな形としては4ページにございますから、それを参考にして文案をつくられた方がいいと思います。そうじゃないと、亜急性の方では甲状腺はターゲットではないと言いながら、慢性毒性では甲状腺がドーズリミットファクターだと読めてしまうとまずいと思いますから、ちょっと長くなるんですけども、そういうふうにした方が無難かと思えます。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

もう一つ議論しておいた方がいいのかなと思うんですけども、今のイヌの毒性のところで、概要書とか評価書(案)には全く出てこないんですけども、今日資料を配っていただいたんですが、実は問題は胸腺でして、これをカナダでは薬物の影響だと取っているんです。個別のデータを抜き出して今、配っていただきました。特に雄の600 ppmのところで、今は無毒性量を600 ppmにしているんですけども、600 ppmの胸腺の重量低下のところを影響だと取っているんです。少し御議論いただいて、私が見るには、どう考えても、その他の重量の問題とか、体重の問題とか、いろんなところを勘案すると、毒性と取るには根拠がないと思っているんですけども、何らかの形で生じた異常値とかばらつきの問題を、カナダは神経質に取ったものと思うんですが、これは取る必要があるということになれば、600 ppmではなくてその下がNOAELということになります。

雌の方は問題はとりあえず問題はなさそうなんですけど、雄が特に600 ppmのところで胸腺が平均で 4.77 ± 2.08 gで、1番目のものと4番目の胸腺が極端に小さいという形になっています。他には体重とかいろんなものを見ても、そんなに大きな影響はないように見えるので、何かへんてこな数値だと思っています。

これを取っているのはカナダだけですね。

○ 都築課長補佐

いいえ、違います。補足して申し上げますと、ジョイントレビューで評価をした国がカナダとEUとアメリカでございまして、いずれの国もイヌの胸腺の萎縮というのを毒性所見

として採用いたしまして、200 ppmのところを NOAEL として ADI を設定しているようです。

重量についてはお配りしたとおりなんですけれども、併せてサイズが統計的な背景値を超えるような小さいものというのは、600 ppm の雄の一番上の 2.587 g と 1,800 ppm の 3.855 g、これも大きさ、寸法が背景データを超えて小さいということで、用量相関的にどうか、600 ppm と 1,800 ppm のところでサイズの小さいものが出ているので、これが一番敏感な反応なんだろうと考察しております。

○ 納屋座長

胸腺の病理組織学的所見について、何らかの影響があったという記載はありましたでしょうか。重量は小さいけれども、病理組織学的には変化はなかったという判断でよろしいでしょうか。

○ 都築課長補佐

ちょっとお待ちください。

○ 鈴木調査会座長

詳しい病理組織学の話はないんです。特徴としては萎縮、それから involution の頻度が増加したという話だけです。ですから、非常に細かく、皮質の部分とか、髄質の部分とか、その他の細胞性がどうだとか、あるいは変性したハッサールが出るとか、そういう表現は一切ありません。

○ 都築課長補佐

こちらの概要書を御覧いただいても、そういう病理所見は出ていませんので、なかったんだと思います。

○ 納屋座長

川合先生、いかがでしょうか。重量で微妙に小さい個体がいるけれども、正常範囲内の固体も 2 例いる。病理組織学的検査では、異常はなかったということから、無毒性量をどこに求めるかという非常に微妙な問題だと思いますが、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

率直に申し上げまして、答えがないのですが、結局このもの自体（本化学物質）には、いわゆる免疫毒性的なプロフィールがなければ構わないと思います。個体のばらつき具合の範囲とたまたま合致しているということもございますし、他の免疫系組織を見てもあまり大きな所見がありません。胸腺特異的なものですから、そうやって考えて免疫毒性的なものが考えられないとすれば、今のところ十分説明できないけれども、現状案でいくより仕方がないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

廣瀬先生、何か御意見ございませんか。

○ 廣瀬委員

今の意見に賛同します。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

ということでございますので、イヌの長期の試験に関しましては、現状の評価どおりということできたいと思いますが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

長期の試験につきまして、他に御意見がないようでしたら生殖に進みたいと思いますが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それでは、お願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

37 ページの 13. 生殖発生毒性試験です。

(1) ラットの 2 世代繁殖試験です。結果につきましては表 28 に示されているとおりでございます。F₁ 世代親動物の 6,000 ppm 投与群で認められた異常精子数の増加についてでございますが、この増加は検体投与との関連性は否定できないものの、軽微な影響であるとして考えられております。

結論でございますが、納屋先生より修文をいただきまして、この試験から、繁殖能に対する影響は認められないということが結論づけられております。

(2) ラットの発生毒性試験①の試験です。母動物につきましては、最高用量群で体重増加抑制等が認められております。一方で胎児におきましては、骨化遅延、骨格変異等の所見が認められております。また、口蓋裂や心房中隔欠損等の奇形が認められてはいたのですが、これらの所見については、統計学的な有意差はないということ。また、それぞれの発生率は背景データの範囲内にあるということ。さらには自然発生的に見られる非特異的なものであるということから、検体が特異的な奇形を誘発することを示すものではないと

いうように結論づけられております。

10行目から16行目にわたりまして、納屋先生から非常に丁寧な修文をいただいております。

(3) ラット発生毒性試験②の試験です。母動物につきましては、検体投与の影響は認められませんでした。一方、胎児におきましては、小眼球症や甲状腺等で奇形の増加が認められております。しかしながら、先ほどの試験と合わせて考えますと、用量相関性がないということ。また、背景データの範囲内にあるということから、検体投与の影響とは考えておりません。

39ページ、(4) ウサギの発生毒性試験です。母動物につきましては、流産が認められております。一方で、胎児におきましては、最高用量群で肝小葉の明瞭化が認められております。いずれにいたしましても、ウサギの試験でも催奇形性は認められておりません。

生殖発生毒性試験の説明は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここの部分に関しましては、私から説明をさせていただきます。2世代繁殖試験につきましては、最高用量で精巣に対する影響がわずかに出ておりますが、そのような状況におきましても、繁殖能に対する影響はないということです。そのことを明記した方がいいということで追加しております。

ラットの発生毒性試験につきましては、見られた異常所見を具体的に記載して、その発生頻度も記載した上で、これがいわゆる自然発生的なものであって、化合物に起因した特異的なものではないということがわかるように、丁寧な表現をしていた方が、より第三者に理解していただきやすいであろうと考えて、追加記載をさせていただいております。

以上です。

御意見をいただきたいと思いますが、鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

基本的には、今の考え方で問題ないと思っています。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

他に御意見ないようでしたら、遺伝毒性の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

39ページ、14. 遺伝毒性試験です。表29にございますような、原体につきまして遺伝毒性試験が実施されております。一部、表の方では太田先生、本間先生より修文案をいただ

いております。

結果の方でございますが、*in vitro* 染色体異常試験の弱い陽性の結果については、再現性がないということで、スピロテトラマトに遺伝毒性はないと結論づけられております。

40 ページにまいりますと、代謝物 M5、M6、M7、M8 について、復帰突然変異試験が実施されておりますが、いずれも陰性という結果となっております

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。遺伝毒性に関しまして御討議をお願いいたします。

本間先生、まずお願いいたします。

○ 本間専門委員

内容に関しては、太田先生が修文されたとおりでよろしいかと思えます。

染色体異常試験では、最初の試験で 10% 以下の非常に弱い陽性反応がありましたけれども、2 回目の試験でさらにそれより高用量で、ドーズはワンドーズですけれども陰性の結果が出ておりますので、最終的には陰性という判断でよろしいかと思えます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

太田先生、お願いいたします。

○ 太田専門委員

特にありません。

○ 納屋座長

他の先生方は何かございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、その他の試験の説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

15 番のその他の試験です。

(1) 雄ラットを用いた連続経口投与による繁殖毒性の評価という内容の試験が実施されております。結果の方でございますが、一般状態の変化としては、体重増加抑制が認められております。精子の検査におきましては、異常精子の増加、また、最終日においては精子数の減少というものも認められております。

さらには精巣及び精巣上体の重量の減少。

さらには病理組織学的な検査におきましては、23行目から次ページにかけて書かれているような所見が認められております。

(2) 代謝物 M1 の連続経口投与による繁殖毒性の評価という内容で試験がなされております。一般状態の変化としては、体重増加抑制が認められております。また、病理組織学的な検査におきましては、性細胞の変化、異常精子発生率の増加というものが認められております。

その他の試験につきましては、以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。その他の試験では、精子形成に対する影響が観察されていて、代謝物によるものだというところまで報告されているということでございますが、何かございませんでしょうか。

鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

繁殖のところ、一般毒性のところ、精巣に見られた変化のところは、一応やってみているので、これで大体説明がつくと思います。先ほど少しお話ししましたが、どうもセルトリーの方に最初に影響が来るように見受けられます。それでよいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

他に御意見がないようでしたら、食品健康影響評価の御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

43 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。参照に挙げた資料を用いて、農薬「スピロトラマト」の食品健康影響評価を実施いたしました。

動物代謝試験の方でございますが、吸収、排泄は、どの動物種におきましても速やかでございました。主要排泄経路としては、尿ということが書かれておりました。

また、植物代謝の方でございますが、スピロトラマトの残留性は低いと考えられております。また、可食部への移行性も低いだろうということがいえるかと思っております。

植物体内において、本剤は広範に代謝されまして、M7、M1、M1 のグルコシド等の代謝物が 10% TRR 以上認められております。

作物残留試験の結果でございますが、スピロトラマトと 4 種類の代謝物を対象として行った結果、合計の最高値としては、ホップで 5.49 mg/kg という濃度が検出されております。

す。

各種毒性試験の結果から、スピロトラマトの投与による影響としては、主に肝臓、腎臓、肺、雄では精巣に認められております。

神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響や催奇形性及び遺伝毒性は認められておりません。

こちらは後ほど御議論いただきたいのですが、規制対象物質としては、たたき台の方ではスピロトラマト及び代謝物 M1 と設定しております。これに関しましては、42 ページと 44 ページの方で石井先生より詳細なコメントをいただいておりますので、後ほど御議論いただければと思います。

ADI の設定でございますが、評価書の 43 ページに書かれているとおりでございます、表 31 を御覧いただきますと、最も小さい NOAEL としては、ウサギの発生毒性試験で得られた 10 mg/kg 体重/日が最も小さい値でございますが、より長期の試験としてラットを用いた 2 年間発がん性試験で得られた無毒性量 12.5 mg/kg 体重/日を設定根拠にするのが妥当であろうということで、案といたしましては、この 12.5 mg/kg 体重/日を使いまして、安全係数 100 で除した 0.12 mg/kg 体重/日を ADI と設定するという案で書かせていただいております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。まずは、対象物質をどうするかということについての御意見をいただきたいと思います。以前のセクションのところでも、石井先生から最初に御提案いただいておりますように、M1 だけでいいのかということが中心になろうかと思いますが、御意見賜ればと思います。

最初に、石井先生の御意見をいただくのがよろしいかと思いますが、よろしく願いいたします。

○ 石井専門委員

膨大な量の作残試験が提出されておりました、数千ページにわたって書いてあるんですけども、別に全部読んだわけではありませんけれども、アメリカは、多分事務局案にありますように、植物体内運命試験の結果を見ると、確かに M1 が多くて、5、7 がそれに次いでということで、あとグリコシドがある。そのとおりなんですけれども、アメリカの場合は、どういうわけだか、これを全部作物残留試験をやって、その結果を出しています。

実はいろんな作物で見ると、全然分布が違うんです。オーストラリアが M1 というのは、

一体何を見て M1 にしたのかわかりませんが、多分オレンジ辺りを見ますと、ほとんど親と M1 だけなんです。あとは検出限界以下。ところが、野菜を見ると親よりも代謝物の方がはるかに多いんです。そうすると、バイエルの申請は野菜が入っているんです。そうすると、無視できないだろうと思ったわけです。

ここに書きましたけれども、バイエルは、どうも後で日本国内でも申請を用意しているというように書いてあるんです。とりあえず、ばれいしょと白菜とトマト等の基準設定を要望していると。等だから、もっとたくさんあるのかもしれない。

多分、トマトとかばれいしょ辺りだったら、親と M1 だけでいいと思うんですけども、野菜が入ってくると。今のホップは残留が多かったけれども、親が指標なんです。抄録の 29 ページのブロッコリー辺りから始まったデータが載っているんですけども、これを見ると親よりも M1 と M5 の 2 つが多いんです。グリコシドもだんだん出てきているという状態なので、普通、グリコシドは、今までの例からいきますと加水分解して M1 にして測定するのが一般的なやり方だったんです。今回なぜやってないかという、実は液マス (LC/MS) でやりますと、標品さえあれば簡単に測定できるんです。これは非常に簡単な測定でして、アセトニトリル抽出して、それを希釈していきなり液クロに打ち込むだけで分析できるんです。ですから、ここまで、標品さえあればだれでも簡単にできる。だから、バイエルもそんなに困らずにやったんだろうと思うんです。だから、これだけのデータが出てきているんです。

他の測定方法があるかという、UV 吸収も非常に低いですから、あまり感度のいい分析法は多分できないで、やはり MS を使わざるを得ないだろうと思います。

規制対象を何にするかは、測定の容易さということもあるし、実質的に多く残っているものを無視するわけにいかない。だけれども、作物によってばらばらだということになりますと、これはどうしたらいいんでしょうかと困ってしまって、アメリカは全部入れてしまって、アメリカは昔から大体こういうのを全部入れてしまう方針を取っています。

前回の評価のときだと思えるんですけども、FAO と EPA の考え方が違うので、EPA は何と言っているかという、見解の相違だと、何かばかにされているような言い方ですね。そういう言い方をして、EPA はもう我が道を行く、FAO は FAO で勝手にやってくれという感じだったんです。これもどうしようかということなんです。というのは、私がこれを読んだ感じとして、親と M1 だけでいいのかなというのが私の疑問です。

とりあえず以上です。皆さんの御意見を伺えればと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございました。白井先生、いかがでしょうか。

○ 白井専門委員

今までも、例えば似た化合物のものは、それは分析法の問題だと思うんですけども、まとめて分析してしまうということがあったと思いますけれども、今回もそれに相当するようなことだと思うんですけども、分析法も簡単だということであれば、分析してもよろしいかと思います。

ただ、M1を測定することによって、他の化合物がある程度、このぐらいできているということが推定できるような状況であればよろしいかなど。前に同じ構造のものをすべて分析しなくても、1つ、例えば親を分析しておけば、その他の代謝物はこのぐらい入っているというのが推定できる。これは推定ですから実際ではないので、何とも言えない面もあって、私も決めかねますが、分析法の進歩というのがありますので、一応あるものに決めておいても分析するとき一緒に他のものも分析できてしまうということであれば、それが参考になるということもあると思います。

すみませんが、私は決めかねるというのが実際です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。動物代謝の面から見ましても、細川先生、何かコメントいただけませんかでしょうか。

○ 細川専門委員

植物残留試験なので、動物代謝で云々ということではないので、植物の方で議論していただければと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

何を分析の規制対象にするかというところで、非常に悩ましいというのはよく理解できたんですけども、もし動物の方の関係と合わせるとするならば、できている植物代謝のところでの、ある程度量が多いものについて、それがどのぐらい親化合物の毒性と比べて問題にしなければならないのかというところに行くんですけども、急毒で見ると、M5、M6、M7、M8までですね。M1はやってないんですね。

○ 都築課長補佐

M1は別に。

○ 鈴木調査会座長

どこかで見たとような記憶があるんですけども、多分一部やってあって、そんなに問題にするような、親化合物より毒性が物すごく強くなるとか、そういうあれはないんですね。そういう場合に、植物代謝でいろんなものが出てくるからといって、やはり規制対象にしないといけないということになるのかどうか、その辺は石井先生に教えてもらいたいと思うんですけども、どんなものですか。

○ 石井専門委員

この場合に、動物代謝の方もちらちらと見ますと、そんなに違いはないんです。植物と動物とは大体共通化合物が多いみたいだから、そういう意味で植物特異な化合物ではありません。

ただ、それぞれみんな、毒性がいちいちわかっているわけではないから、こういう場合は親化合物の毒性の一部を構成していると考えて、足し算するのが普通だと思うんです。毒性が弱いから無視ならば、始めから親化合物だって毒性が弱ければ基準は要らないということになってしまうんです。だから、その考え方で全部を律するわけにはいかないと思うんです。

ですから、ある程度何かルールをはっきりしておかなければいけないと思うんです。また、動物と植物の代謝が似ていますので、そういう意味で特異なものではないから、今までの親の毒性の範囲で考えられるだろうとは思っています。だからといって、どのぐらいの比率だったら無視して、どのぐらい以上は入れるのかという辺りのルールは何もないわけです。ルールもないし、何が正しいかもわかりませんが、それで困ったわけです。

だから、アメリカは見つかったものは全部足してしまっているわけです。大体、今までのアメリカの評価のやり方はそうですね。

その影響を受けているのが、多分カナダです。今までのものをいろいろ見せてもらっていて、その影響を受けないのがオーストラリア、FAOもオーストラリアと同じような考え方ですね。その中間を行っているのが日本かなという感じがします。これは、わかりません。だけれども、ある程度量が残っていると、それは毒性がないから入れませんというだけでは、まずいだろうと思います。

あともう一つは、管理の問題がありますので、これを入れると大変に分析が困難です。と、標品も手に入らない、それでは決めても意味がないわけです。やはりそういう管理上の問題も考えなければいけない。その管理まで我々が意見を言うのかという問題もあるわけなんです。

○ 鈴木調査会座長

ただ、現実には測定法はそんなに難しくないという御指摘もあったわけですし、ここは石井先生、臼井先生の御意見で、表現は悪いけれども、えいやと決めてもらうより他、とりあえずは仕方がないと思っています。

○ 石井専門委員

そういわれると、全部入れたらというのが一番簡単なんです。それでは、管理がやりにくいのなら、それで全体を決めておきまして、ではこれは影響が少なそうだから省いていきましょうとしないと、あるいは逆に、親はとりあえず入れましょうと、ただ本当は親が少ないのもあるんです。一部、代謝物の多いものがありますので、この化合物が一番困ったと思っているんですけども、どこかで何か考え方の整理をする必要があるかなと思っています。毒性の先生方の御意見も聞いていただいて、私は残留分析とか、残留の実態とかは知っていますけれども、毒性と絡めて質問されると、さて、どういうふうなものかいいのかわかりかねます。

○ 鈴木調査会座長

それとは違うんですけども、作物ごとに規制対象物質を変えるということにはできないわけでしょう。

○ 石井専門委員

それは実態として難しいですね。

○ 鈴木調査会座長

そうするとたくさん入れるか、あるいは M1 のところでとどめるかの選択しかない。あとはそうすると毒性の話についての問題をどう見るか。今までのところだと、全体としてみると、親化合物の毒性試験をやったときに、代謝物の毒性も合わせて、とりあえずは評価できているという話のところ、植物代謝と動物代謝の違いがあれば、新たに毒性も見ないといけないけれども、同じものが含まれている場合には、あまり見なくてもよさそう。特に強いという話がなければね。そういう話だったように思うんですけども、それでは割り切れませんか。

○ 石井専門委員

それでは、割り切れませんか。代謝物が化合物の毒性の一部を構成している。親化合物そのものの試験で弱いから、当然代謝物も強くはないだろうという推定はできますけれども、それなら親化合物に足したらどうですかと言われてたら、どうするんですかね。これは返事のしようがないんです。

この出されたアメリカのデータを見ますと、場合によっては M5 などが M1 や親よりも多いというのがあるんです。何が多いかといたら葉っぱのものとか、要するにアブラナ科の野菜の類、これがなぜ多いのかよくわかりませんが、多いんです。

果物とかの類は、やはり親が多くて、ばれいしょは代謝されて塊茎の方へ移動しますので、やはり代謝物の M1 が多いとか、そういうふうに植物によって分布がそれぞれ違うようなんです。

むしろここは毒性の先生方の御意見で、これは大したことはないということになれば、それはそれで結構だと思います。

○ 都築課長補佐

おそらく、データがないので、それも言えないと思います。たくさんの代謝物を規制対象にすることについて、石井先生がちょっとためらわれているのは、多分管理が大変になるんじゃないかということですか。

○ 石井専門委員

標品さえあれば、分析そのものはやさしいんです。そんなに難しい話ではない。けれども、標品が手に入れられるのかという問題があるわけです。だから、実質的に、例えばこのグリコシドというのは、だれかに合成してもらわなければいけないし、勿論この代謝物も特許さえなくなれば試薬屋がつくるでしょうけれども、特許がある間はおそらくバイエルがつくることを許可しないと思います。製法特許あるいは物質特許を、いろんなところを特許で押さえられていると思うんです。だから、そんなに標品が簡単に供給できるかという問題もある。だから、そういう問題があると、基準を決めても分析できませんねという話になってしまうんです。

○ 都築課長補佐

食品安全委員会は評価機関ですので、管理のことはあまり考えずに、それはまた厚生労働省に行ったときに、そういった管理面でのところも加えて、改めて考えてくださる機会がございますので、ここでの結論はあまり管理のところには引きずられずに決められた方が。

○ 石井専門委員

それなら、規制対象物質云々は言わないということですか。

初期のころはあまり言わなかったんですけども、だんだん言うようになったんですかね。

○ 都築課長補佐

それは、前から規制対象化合物は何にするかというのは議論することにはなっていたんですけども、実質的にあまり問題にならなかったのは、アメリカのデータを見なかった

からです。アメリカのデータを見始めると、たくさんものを規制対象にしている、本当にこれをやるのかという悩みがだんだん出てきているというのが、実質的なところだと思います。

いずれにせよ、毒性的な観点も踏まえて、あるいは代謝のデータを見つつ、規制対象化合物を何にするかというのは、食品安全委員会でないとは提案できませんので、それはここでやっていただいて、それに加えて管理サイドでどうするかというところは、薬食審でやっていただくということが一番いいと思います。

○ 石井専門委員

それを言うと、幅広に言うのが一番安全策なんですね。そういうことになってしまうんです。

○ 鈴木調査会座長

念のために伺いますが、測定できないということはないわけですね。

○ 石井専門委員

標品さえあれば簡単にできます。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。

○ 納屋座長

大分方向性が煮詰まったような気がしますが、ここでは石井先生の案を採用するのが一番適切ではないかと思いますが、いかがでしょうか。他に御異論なければ、そのようにさせていただければと思いますが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それでは、規制対象物質は、石井先生の案ということにさせていただきます。

次に ADI の提案がございましたが、ウサギの発生毒性試験よりも、より長い試験の方が適切であるという御提案でございますが、ここに関しましては、いかがでしょうか。御意見をいただきたいと思っております。

川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

私は賛成いたします。

○ 納屋座長

他の先生方いかがでしょうか。より長い試験を基にする方が、より適切であろうという

ことだと思いますが、それでよろしければ、そのようにさせていただければと思います。

○ 都築課長補佐

すみません。ちょっと確認しておきたいんですけども、確かに2年間の発がん試験、期間は長いんですけども、それより小さいNOAELが出ているのが、ウサギの発生毒性試験で、若干毒性のエンドポイントが違う試験が入っているということで、それを考慮しないでいいのかというところを、ちょっと御議論いただきたいと思います。

○ 納屋座長

都築さんがおっしゃる違うエンドポイントというのは、具体的には何のことですか。

○ 都築課長補佐

要するに、亜急性毒性試験と慢性毒性試験でターゲットの臓器が同じで、長期・短期で単純に同じ動物種で比較できるのであれば、長期の方を取りましょうということについては、皆さん何の迷いもないと思うんです。

ただ、こちらはウサギの発生毒性試験で、母動物に影響が出ているということについて、これは、ただ単に短期・長期ではなくて、ウサギの妊娠動物がより敏感だった可能性がないのかというところで、そこを御議論いただければありがたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

評価書(案)でいうと39ページの(4)発生毒性試験(ウサギ)というところがございます。それによりますと、160 mg/kg 体重/日並びに40 mg/kg 体重/日の雌、親で、妊娠期間中に流産が起こっている。40 mg/kg 体重/日で1例、160 mg/kg 体重/日で2例という話があって、そのために母親のNOAELが10 mg/kg 体重/日になっている状況で、ちょっと悩ましいかなとは思っています。

これは強制経口投与なので、原体の濃度が高くなってきた場合には、腸管にも変化があったりするようないところがありますから、全身状態が悪くなって妊娠が維持できなかったということが起こると思うんですけども、それを動物種の違いとしてウサギが、なおかつ妊娠期間中に、特に感受性が高かったと解釈するかどうかのところになるんだと思います。

ちなみにこの場合、子どもの方にはその影響は全く現れていません。

○ 納屋座長

御丁寧な説明をしていただきまして、どうもありがとうございます。生殖毒性試験のことですので、私からも何かコメントしなければならないかと思いますが、ラットと比べてウサギの発生毒性試験の場合、今おっしゃったように流産ですとか、親動物が死亡すると

いうことはよくあります。ラットとウサギを比べると、ウサギの方が、ややそういう感受性が高いということがあります。特に今、鈴木先生がおっしゃったように、盲腸辺りの反応性が、ラットと随分と違ってかなり鋭敏です。そういったことがあって、一般状態が悪くなる。特に下痢しやすくなったりする。ウサギというのは、下痢をし始めますと、すぐに全身状態が悪くなったりして、それに伴って流産ということがよく起こっています。

そういったことがあるので、ウサギという動物は大体そういうものだということを前提に、我々は実験を行っておりました。

ですから、今までウサギの試験をずっと経験してきた人間にとって、この報告書を見たときに、そんなに違和感はなかったんです。ウサギにおいてはごく普通に起こっていることで、無毒性量も求まっているし、奇形も出てないし、特に問題はないという感触で、特にウサギのこの試験について、重きを置いたということは全くありませんでした。

御議論をいただければと思います。

○ 都築課長補佐

こういうことがいえるかどうか御意見を伺いたいんですけれども、160 mg/kg 体重/日で30 匹中の2 例で流産があつて、40 mg/kg 体重/日の投与で、24 例中の1 例で流産があつた。NOAEL はその下のドーズということになっているんですけれども、24 例中の1 例で流産のところを、最小毒性量とするんですけれども、NOAEL は比較的この40 mg/kg 体重/日に近いということがいえるのであれば、2 年間の発がんのラットの試験、この12.5 をADI 設定根拠としても合理的かなという感じがしますが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

おっしゃるとおりでして、たまたま運悪く、この試験では対照群に流産が出なかったのかもしれないんです。そのぐらいウサギというのは、ちょっとしたきっかけで流産が起こったりします。ですから、過去に審議した化合物におきましても、対照群で流産が1 例認められたという資料もございました。そういった報告書もございました。

ですから、今、都築さんがおっしゃったように、40 mg/kg 体重/日で起こったところが、24 例中1 例、もしかしたら化合物の影響で起こったかもしれないし、そうじゃなくて偶発的な影響で流産が起こっていたのかもしれないというような、微妙な変化だろうと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 鈴木調査会座長

これは取らなくてもいいですね。

○ 納屋座長

そう思います。お認めいただけるのであれば、慢性毒性試験から得られた無毒性量を基
にということの方が、よろしいかとは思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

どうぞ。

○ 石井専門委員

参考のために、先ほどの代謝物の議論で、この抄録の2ページを見ていただきたいと思
います。

○ 都築課長補佐

安全に関する考察ですね。

○ 石井専門委員

オレンジのところから始まる2ページです。この一番最後の6行に書いてあること
が、米国、カナダ、欧州連合における暴露評価は、農作物の有効成分の代謝物であるエノ
ール体、ケトヒドロ体、モノヒドロキシエノール体、グリコシドの5成分を対象としてい
る。欧州もこれでやっているんです。どういうわけだかFAOが外しているのが解せないん
です。

○ 都築課長補佐

これは、発展途上国に配慮したんじゃないですか。

○ 石井専門委員

そうですよ。だから、そういうことです。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、大変すっきりできたと思います。ADIもこれで御同意いただけましたので、
先ほどのADIの御提案をこの部会の審議結果といたしたいと思います。どうもありがとう
ございます。

それでは、今後の進め方について、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果（案）として、農薬専門調査会幹事会に報告する予定でございます。評価書（案）につきましては、本日、御指摘があった事項を踏まえて修正させていただきます。

○ 納屋座長

それでは、そのようお願いいたします。どうもありがとうございました。

ここで少し休憩を取りたいと思います。あの時計で、45分までということでよろしゅうございますでしょうか。それでは、どうぞよろしく申し上げます。

（休 憩）

○ 納屋座長

それでは、次の審議に入りたいと思います。テトラコナゾールの食品健康影響評価についてを始めます。まず、経緯を含めて事務局より御説明いただきます。

○ 高橋評価専門官

それでは、資料3に基づきまして御説明いたします。テトラコナゾールは、評価書の6ページにありますとおり、トリアゾール系の殺菌剤でありまして、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴い、2008年7月8日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

続きまして、剤の概要の説明に入ります。評価書6ページを御覧ください。本剤の構造は、この6.にありますとおりのトリアゾール環を持った構造をしております。適用としましては、てんさい、りんご、きゅうり等の褐斑病、黒星病、うどんこ病等に防除効果を示します。作用機構は、エルゴステロールの生合成の過程において、脱メチル化を阻害することによって、菌の正常な生育を阻害します。

我が国では、1998年に初回登録されております。海外では、米国、オーストラリア、英国、フランス等で登録が取得されております。

次に安全性の説明にまいります。評価書7ページ、代謝試験ですけれども、トリアゾール環標識とフェニル環標識の化合物を用いて試験が実施されております。

「1.動物体内運命試験」でございます。

①血中濃度推移でございますが、細川先生から修文いただきましたとおり、本剤は雄では T_{max} が雌に比較して短く、さらに雌雄とも投与量が多いほど T_{max} が長い傾向がございます。

した。血中における消失半減期としましては、投与量に関係なく雌雄ともほぼ同様でありました。

続きまして、8 ページ、排泄試験でございます。こちらの試験は、(i)と(ii)がございませうけれども、内容が重複しているのです、(i)の方を削除してもいいのではないかと御意見をいただいております。どちらの試験におきまして、主要排泄経路は尿中でした。トリアゾール標識のものの方が、やや尿中排泄が多い傾向にございました。

9 ページ、④胆汁中排泄でございます。結果は表 4 に示してございますが、胆汁中への排泄はあまり多くなく、主要排泄経路はやはりこちらにおきまして尿中でありました。

10 ページ、⑤体内分布試験でございます。こちら(i)と(ii)がございまして、内容がほぼ重複しているのです、先生の方から削除してもいいんじゃないかという御意見をいただいております。

いずれの結果とも表 6 を見ていただければいいと思うんですけれども、消化管を除きますと、肝臓、腎臓、雌において特に副腎に高濃度の分布が見られております。ただし、160 時間には、かなり組織残留放射能は低下する傾向にございました。

13 ページ、⑦体内分布試験(iii)でございますが、オートラジオグラフィーを用いて試験が実施されております。こちらでも、先ほどの体内分布試験と同じような傾向が見られまして、肝臓、脂肪、副腎といった組織に残留が見られております。

14 ページ、⑧代謝物の同定・定量試験でございます。⑧⑨は、具体的な代謝物が同定されておらず、尿中成分として 8 種類、糞中成分として 7 種類が検出されているという結果が出ております。こちらについても、細川先生、永田先生の方から削除していいのではないかと御意見をいただいております。

⑩の方で、それぞれ代謝物を同定しております。まず、尿中の代謝物としましては、D、A、これがトリアゾールになります。糞中からは B のアルコール、C の酸が認められました。

テトラコナゾールは、ラット体内でエーテル結合の切断、B の酸化、さらに C-N 結合の切断により代謝されると考えられました。また、B の一部がグルクロン酸抱合体として尿中に排泄されると考えられました。

続きまして、15 ページ、⑪がフェニル環標識で代謝物を同定しております。こちらにつきましては、尿中の主要代謝物は C、K、L、糞中では B、L でした。B と C の存在から、テトラコナゾールのエーテル結合の切断と還元が生じたことが推察されました。また、主要代謝物として K、L が認められたことから、グルタチオン抱合とそれに引き続く代謝が、テトラコナゾールの主要代謝経路と推察されました。

続きまして、16 ページ、ヤギを用いた動物体内運命試験でございます。こちらは、乳汁中の残留放射能を表 10 に示してございます。投与 5 日後に尿中を主要経路として排泄されておりまして、糞中には 22% 程度。乳汁中には 3.9% 程度の残留放射能が認められております。

と殺時に、組織中では肝臓、脂肪、胆汁に残留が認められております。

尿中代謝物としては、親化合物、C、D、テトラコナゾールのグルクロン酸抱合体が検出されました。

乳汁、その他の組織には、親化合物と D が検出されております。

17 ページ、フェニル環標識の化合物を用いて、同じくヤギの動物体内運命試験が実施されております。こちらにつきましても、尿中が主要排泄経路でございました。組織残留としましては、肝臓、脂肪、腎臓で残留が認められまして、尿中代謝物としては、親化合物の他に B、C、G、I、J といったものが認められました。組織中では親化合物の他に B、C、I といったものが認められております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。動物代謝に関しての御討議を賜りたいと思います。細川先生、お願いいたします。

○ 細川専門委員

特に問題ないと思うんですが、抄録の 307、308 を見ていただくと、血中濃度推移のプロファイルに雌雄差がものすごく大きい、珍しいパターンを示している。これは原因がよくわからないんですが、最初の T_{max} のところも雄が早くて雌が遅い。ただ、雌の方が吸収が悪いのか、あとただらだと続きまして、不思議なプロファイルで、何に原因するかよくわかりません。これは毒性の方と関係するのかもしれませんが、ちょっと変わったプロファイルの剤だと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

その他の部分に関しましては、既に修文いただいておりますので、その修文に沿った修正をお願いいたします。

他にございませんようでしたら、植物代謝の説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

続きまして、17 ページ「2. 植物体内運命試験」でございます。

小麦、てんさい、ぶどう、きゅうりを用いて試験が実施されております。まず、小麦につきまして、17 ページでございますが、結果は表 12 に示してあるとおりでございます。穀粒及び麦わら試料の残渣を化学的または酵素処理を行うと放射能の一部が可溶化し、極性の強い代謝物が検出されたが、同定できなかったという結果になっております。

収穫時の穀粒中に、それぞれの標識体で 0.6 mg/kg または 0.08 mg/kg 程度の残留が認められました。

もう一つ、小麦の試験がやられておりまして、代謝物の同定をしております。こちらにおきまして、わら試料中では主要代謝物は親化合物、穀粒中ではトリアゾール標識では主要代謝物が D、フェニル環標識では親化合物が主要代謝物でございました。

穀粒中の親化合物及び残渣中放射能は、割合は異なるが残留濃度は同程度であったということで、石井先生から修文いただいております。

続きまして、てんさいの試験になります。てんさいを用いて試験が実施されております。結果は 19 ページ、親化合物は経時的に減少しまして、散布 40 日後には約 64% に減少いたしました。

葉に散布された場合には、速やかに植物体表面から植物体内に移行することが認められ、その大部分が親化合物でございました。

(4) で、てんさいの移行性を見ております。葉っぱの根本の方の 1cm 辺りにテトラコナゾールを処理して、オートラジオグラフィで放射能の移動を測定しております。

その結果、葉脈に沿って先端方向に移動することが明らかとなりました。

(5) で、てんさい中の代謝物を同定しております。養分においては、主要代謝物は親化合物であり、その他に B、C、D、F、G、H が同定されたが、いずれも 10% 未満でございました。

根部の方の残留はほとんど認められない、非常に低い結果となっておりますので、代謝物の同定はされておられません。

(6) が、ぶどう及びワインに関する植物体内運命試験でございます。ぶどう及びワインの残留放射能は、表 15 に示しているとおりになんですけれども、いずれもぶどうにおける主要成分は親化合物でございました。完熟ぶどうから調整したワイン及び絞るかすから、それぞれ 0.03 mg/kg、0.921 mg/kg の残留放射能が検出されております。そのうちの半分程度が親化合物でございました。

この結果から、ぶどう中の代謝では、フェニル基及びトリアゾール環の間の結合は開裂しないという推定がされております。

21 ページ、(7) きゅうりにおける体内運命試験でございます。こちらは、それぞれ葉または果実に塗布をし、それぞれ上下の葉または果実を収穫して残留を見ております。その結果、それぞれ処理葉、処理果には多くの残留が認められるんですけども、それぞれのそれより下、上にある果実、葉っぱには、ほとんど移行が認められないという結果でございます。

残留のほとんどは、未変化体のテトラコナゾールと考えられました。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。植物代謝のところにつきまして、御討議をお願いしたいと思います。

石井先生、お願いします。

○ 石井専門委員

特に文章をどうこうということはないんですけども、実は今までトリアゾール環を持っている殺菌剤で、トリアゾールが植物体内で見つかった例はなかったんですけども、実はこの場合はてんさいだけ報告されているんです。前回か前々回にトリアゾール環を持っているものがありましたね。あれの場合も全然植物体から見つからなかったの、土から来たのではないかという試験した人の考え方が書いてあったんですけども、どうやら見つかっている。だから、トリアゾールは植物の中でもできるだけけれども、非常にその次に移行する代謝の速度が速くて、そのために見つかりにくいのではないかと。たまたまてんさいで見つかったんです。

もう一つの特徴は、トリアゾールそのものが、非常に種の部分に移行しやすい。だから、トリアゾールアラニンとか酢酸というものが種の中に、特に麦の場合ですね。種の方に集中して残っている。トリアゾールアラニンとか酢酸は、既に FAO で一回評価されていて、毒性的には大したことがないということだったと思いますけれども、そういう面白い結果で、トリアゾールが見つかったのはこの剤が初めてですね。

もう一つ、ぶどうについて追加しましたけれども、ヨーロッパの人たちにとっては、ぶどう酒というのは非常に大事でして、必ずぶどう酒への移行試験というのがやられていまして、その部分が抜けていたので足しただけです。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。白井先生、お願いいたします。

○ 白井専門委員

私の方も石井先生から今、説明があったので、特にはございませんが、後でトリアゾールフェニルアラニンという言葉が出てきますが、Dはトリアゾールとなっているんですけども、その辺を御確認いただければありがたいと思います。

○ 納屋座長

高橋さん、御指摘の箇所はわかりますか。

○ 白井専門委員

ちょっと言葉足らずですみません。最後の健康影響評価で、トリアゾールフェニルアラニンというふうに記載があるんですが、これは代謝物ナンバーが書いてないのが1つとむしろDが穀粒中にかなり大きな割合で見出されているというふうに、この評価書(案)の18ページには書いてございますので、その辺を御検討いただければと思います。

○ 高橋評価専門官

47ページの記載ですか。

○ 石井専門委員

これはDではなくて、EとFが残っているでしょう。今の18ページの(2)のわらのところに代謝物のことが書いてありますけれども、穀粒試料ではトリアゾール¹⁴Cのテトラコナゾールにおける主要代謝物Dは0.3だと。これはDではなくてEですか。

○ 高橋評価専門官

20ページですね。穀粒中はトリアゾールアラニンになっているのが、Dのトリアゾールということですね。

○ 都築課長補佐

いずれにせよ、確認して訂正したいと思います。

○ 石井専門委員

トリアゾールがあるんだけど、こんなにはなかったと思います。もっと少ない、麦ではなかったように思います。

○ 白井専門委員

どこにありますか。

○ 都築課長補佐

いずれにせよ、代謝物記号ではなくて、言葉で書いてしまっているところも並びが悪いですし、主要な代謝物ではないものを書いてある可能性がございますので、確認したいと思います。

○ 納屋座長

その部分につきましては、石井先生と臼井先生の御確認をいただくようにしてください。よろしく願いいたします。

これはまったく素人的なことでお尋ねして申し訳ないんですが、お許してください。21ページの(7)のきゅうりのところの16行目に未変化体という言葉が出てまいりました。他のところでは、親化合物というふうに書いてあって、できればどちらかに統一していただいた方がわかりやすいと思いますので、よろしく願いいたします。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 納屋座長

ここまでの部分で、他の先生方から御意見がなければ、次の土壤中運命試験の説明をしていただきたいと思いますと思いますが、よろしゅうございますか。

お願いいたします。

○ 高橋評価専門官

続きまして、21ページ「3. 土壤中運命試験」でございます。

(1) 好氣的土壤中運命試験です。こちらの結果、好氣的土壤中ではテトラコナゾールは分解速度が極めて緩慢であるという結果が出ております。

(2) 土壤中光分解試験です。こちらは表18に示してあるようないろいろな試験条件で試験が実施されております。分解がやや見られましたのが、試料4のみなんですけれども、推定半減期は69日と算出されております。主要分解物部はCでありまして、B、Dはほとんど検出されておられません。土壤中で、光により分解されるという考察がされております。

23ページ、(3) 土壤中光分解試験が、戸外に放置して実施されております。こちらの結果、テトラコナゾールは処理直後の97.7%から112日後には40%程度まで減衰しております。推定半減期は、72日と推定されました。

光照射条件で、B、Cを経てD、Fにいたる経路で分解されるというふうに想定されております。

続きまして、(4)が分解物Bの好氣的土壤中運命試験でございます。こちらにつきましては、推定半減期は約3日と考えられております。Bが分解してDとなって、さらにFが生成されると考えられました。

24ページ、土壤吸着試験でございます。4種類の土壤を用いまして試験が実施されまして、有機炭素含有率により補正した吸着係数は、292~1,250とちょっと幅がある結果にな

っております。

次の(6)(7)を見ますと、カラム溶脱試験で、土壌カラム上部10cm、または上部に吸着されるということで、割と吸着する物質ではないかというふうに推定がされます。

続きまして「4.水中運命試験」でございます。

各種緩衝液を用いまして、加水分解試験が実施されております。その結果、テトラコナゾールは緩衝液中においてほとんど分解しないという結果でございました。

(2)水中光分解試験でございます。結果は25ページの方でございますけれども、蒸留水及び河川水中の推定半減期は、春の太陽光に換算しまして、それぞれ952日、48日という結果でございました。

(3)水中光分解試験の緩衝液中の試験でございます。こちらの推定半減期は66.1日ということでございました。

「5.光分解試験」でございます。

ガラスプレートに塗布して、UV Bの光を照射して、分解を見ております。この結果、推定半減期は66.4日と算出されました。

26ページ「6.土壌残留試験」でございます。

土壌残留試験の結果、容器内ではほとんど分解が認められませんでした。圃場内におきましては、テトラコナゾールと分解物Cを合わせて、58日～81日の推定半減期となっております。

(2)としまして、3年間反復散布によって土壌残留を確認しております。この結果、テトラコナゾールの溶脱は認められず、残留の最高値は土壌表面より0～10cm及び10～20cmで認められております。ここの文章が間違えてしまっているんですが、3年後にテトラコナゾールの残留となっておりますが、蓄積は認められなかったというふうに訂正したいと思います。

続きまして、27ページ、作物残留試験でございます。てんさい、野菜、果物、果樹を用いて、テトラコナゾールを分析対象とした作物残留試験が実施されております。結果は別紙3に示しているんですけれども、最高値としましては収穫前日に散布したいちごの0.69 mg/kgという結果でございました。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでの部分に関しましての御討議をお願いいたします。

石井先生、お願いいたします。

○ 石井専門委員

特に意見はございません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。白井先生、いかがでしょうか。

○ 白井専門委員

私も特にはございませんが、3.(4)の分解物Bの好氣的土壤中運命試験というところで、Bは容易に代謝されるんですが、Cはあまり代謝されないという印象を受けました。でも、一応、次のDとかFに少し代謝されるということだと思います。

その他、比較的土壤吸着は小さくはないというところでしょうか。そんな印象です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。他に御意見がないようでしたら、次の一般薬理試験の御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

27 ページ「8. 一般薬理試験」でございます。

結果は表 25 に示してありますけれども、睡眠時間の延長ですとか、摘出輸精管、摘出回腸、骨格筋等への影響が若干見られております。

続きまして「9. 急性毒性試験」でございます。

経口毒性のLD₅₀としましては、1,000 mg/kg 体重程度の値となっております、それほど強い物質ではないと考えられます。

29 ページ「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。皮膚に対する刺激性は認められませんでした。眼に対しては、軽微な刺激性が認められております。皮膚感作性の結果は陰性でございました。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございました。ここまでの部分に関しましての御討議をお願いいたします。

川合先生、何かコメントございますか。

○ 川合専門委員

結構です。

○ 納屋座長

他の先生方はよろしゅうございますか。

ないようですので、次の亜急性毒性試験の御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

続きまして、29 ページ「11. 亜急性毒性試験」でございます。

(1) 90 日間亜急性毒性試験でございます。結果は表 27 に示してございますとおり、肝臓への影響が認められまして、無毒性量は 10 ppm でございました。

(2) マウスの試験でございます。こちら 25 ppm で肝臓への影響が認められましたので、無毒性量は 5 ppm であるというふうに考えられました。こちらで、川合先生と山手先生の方から、BUN の低下については、毒性として取らなくていいのではないかという御意見をいただきまして、削除させていただいております。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。この部分に関しましては、修正をいただいておりますが、それ以外に何かございましたらお願いいたします。

○ 川合専門委員

結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、次の長期の試験についての御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

(1) ビーグル犬を用いた 1 年間慢性毒性試験でございます。結果の方は、表 29 に示しているのですが、これ以外、ここで取っていないものとしまして、90 ppm の雄の方で腎皮質尿細管肥厚、雌の方で小葉中心性脂肪沈着と小葉中心性肝細胞明瞭化が認められております。

申請者としまして、いずれも 1 例ずつで病変も軽微なので、投与に起因する影響とは認められなかったということで、この評価書もこちらを反映しておりますが、EPA の方ではこれを影響として取っておりますので、後ほど議論をしていただければと思います。

結果としましては、360 ppm で肝、腎の影響が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 90 ppm という形でとりあえず提案させていただきました。

川合先生、山手先生の方から、枯死細胞というものがよくわからないということなので、メーカーの方に確認させていただきたいと思います。

先ほどの判断につきまして、事務局からの質問に対して、先生の方から生データを確認

した方がいいという形で御意見をいただいております。

(2) ラットの1年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。SDラットを用いて実施されております。640 ppmの雄において、良性肝細胞腫瘍の発生頻度が若干上昇しましたが、投与量との相関は認められず、有意差は認められておりません。

その他、雄の甲状腺、修文いただいているんですけども、ろ胞上皮腫瘍、80 ppm以上投与群で、対照群に比べて発生頻度の増加傾向が認められたが、有意差は認められず、背景データの範囲であった。この背景データが間違えていたということで、33ページに新しいものが提出されたので、そちらを追記させていただいております。

結果としましては、80 ppm以上投与群の雌雄で、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも10 ppmであると考えられました。発がん性については、認められておりません。

山手先生と川合先生の方からコメントをいただいております。骨ですとか、歯に影響が見られていますので、その辺りのメカニズムについて明らかにする必要があるというコメントをいただいております。

(3) マウスを用いた80週間発がん性試験でございます。ICRマウスを用いまして試験が実施されております。800 ppm以上投与群の雌雄で、良性肝細胞腫瘍の発生頻度の有意な増加が認められて、1,250 ppmでは悪性肝細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められております。

ここで修文をさせていただいているんですけども、1,250 ppm投与群では、死亡率の上昇が認められているんですけども、肝腫瘍の評価は可能であるというふうに考えられました。

その結果、90 ppm投与群で、雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、その他、腎、歯に影響が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも10 ppmであるというふうに考えられました。

こちらにつきましても、山手先生の方から意見をいただいております。脳陥凹につきましては、先ほどのラットと共通なんですけれども、隆起性肺泡マクロファージの隆起性という言葉がわからないということで、これもメーカーの方に確認しましたところ、プロミネントを隆起性と訳したということで回答がございました。

先ほど修文させていただいたんですけども、肝腫瘍の発生は評価できるというふうにコメントをいただきました。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、種々コメントを修正いただいておりますので、御討議をお願いしたいと思います。

川合先生、お願いいたします。

○ 川合専門委員

一番大切なことは、EPAでも取り上げているのですが、骨とか切歯について、判断が分かれるだろうと思います。今回こちらの方は、それより下のところで肝臓の変化があるから、下では一応切っているのですが、本質的にEPAも問題にしたところが、この資料を見てもほとんどコメントされてないのです。これはかなり重篤だろうと思います。

しかもそれが1試験ではなく、やはり複数の試験にわたって出ているということで、ネズミ族ですけれども、私の危惧するところは、ひょっとしたらこうした化合物特性が関係しているかもしれないと思って、構造も含めて、少し考察しておかないと安全性をきちんと担保したことになると思います。

ですから、改めてお聞き願った方がいいだろうと思います。それが一番大きいことです。

○ 納屋座長

鈴木先生、お願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

御指摘のとおりでして、この骨、歯に対する影響というのは、明らかにこの剤に起因するものです。断定しても構わないぐらい。これは6ページの化学構造式を見ていただきますと、テトラフルオロエトキシ基が付いている。ここの部分で、エーテル結合のところを外れて、そうするとフッ素も遊離するような形になります。1回前の審議のときに、フッ素化合物による歯に対する、あるいは骨に対する毒性を若干解説したと思うんですが、これはまさしく同じです。ですから、聞くまでもないことでして、この評価書の中でフッ素に起因した、要するにカルシウムと結合して、それが減ってきて、それで骨に影響が出てくるという話を、どこかにちょっと書いておけば事足りるかなと思います。

関連して、山手先生から、脳の陥没の話があって、実はこれも頭蓋骨のところに沈着があって、骨が肥厚してくるんです。その結果圧迫されるということなので、非常にわかりやすい病変だと思います。御存じのように、慢性で仕事をしていますと、例えば下垂体に腫瘍が出てくるということはすごく多いんですが、あの場合に人差し指の頭ぐらいの腫瘍があって、脳はどうなるかという、ぼこっと陥没してという変化になっていますから、圧迫されて陥没した変化だと考えると、非常にわかりやすいと思います。

ですから、私は特にメーカーに確認しなくてもよいのではないかと思います。

○ 川合専門委員

先生がおっしゃったように、やはりフッ素化合物だと思っていて今そういうことを言ったのですが、そういうコメントをこの委員会として出すのか、向こうに少しコメントをもらった上で変えていくか、どちらがいいか迷ったわけです。その辺りは御判断願いたいと思います。

○ 都築課長補佐

評価書の方は書いてしまってもいいと思うんですけども、農薬抄録で一切言及してないというのは、ハザードアイデンティフィケーションとしてよくないということはあるかと思しますので、川合先生の御指摘も受けて、メーカーに何らかの考察をしてもらうということはいいかもしれません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。それから 30 ページのイヌの 1 年間の試験のところ、90 ppm で見られた 1 例の所見については、個別データを見た方がいいんじゃないかという御提案がございましたが、これに関しましては、川合先生は御意見のとおりだと思うんですけども、いかがでしょうか、それもメーカーに聞いてしまうというアクションが提案されたので、それも聞いてみるかというお話になろうかと思うんですが、よろしゅうございますか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 納屋座長

それ以外の項につきましては、いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

30 ページの 16 行目、尿細管肥厚と書いてあるんですけども、どうもどういう病変かあまりぴんとこないんです。尿細管が肥厚するというのは、尿細管の上皮細胞が肥厚しているのかよくわかりませんので、もう少しはっきりした所見に直せないでしょうか。

○ 高橋評価専門官

全体を確認するときに、この言葉も確認を取るようにしたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

すみません。戻っていただいて、30 ページのイヌの、先ほどから議論になっているところの腎臓の変化のところは、どこまでを NOAEL、影響ととらえるかという点では、どうい

うふうに考えたらいいですか。一応確認をすることはするとして、農薬抄録でいいますと、111 ページに表が載っています。

○ 廣瀬委員

全体的に言葉がプアなんですね。枯死細胞もそうですけれどもね。

○ 鈴木調査会座長

EPA では 90 ppm を影響量として、22.5 ppm を NOAEL にしているんですね。農薬抄録では、90 ppm を NOAEL にという話になっています。

○ 廣瀬委員

その辺は特に問題ないと思います。

○ 納屋座長

今のところの議論を確認しますけれども、90 ppm の 1 例で見られた病理所見を確認はしますが、この試験に関する無毒性量については、90 ppm でいいということでしょうか。

○ 都築課長補佐

私が聞き取ったのは、廣瀬先生はそこの部分はこだわらないということだったと思います。

○ 納屋座長

川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

結局、病変の質を確認しないといけないと思うんです。同種のものであれば、これは足切りの材料になると思いますし、その点でもう少し診断内容も含めて再確認して、それで判断しないと難しいと思います。もし同種であれば、90 ppm の数字は尊重しなければならないと思います。

○ 納屋座長

ということですので、この試験における無毒性量は、とりあえずは暫定的で、最終的なものでないということで、今から評価を進めて行きたいと思います。

それ以外の項目につきまして、特に他に御意見ないようでしたら、次に進みたいと思いますが、よろしゅうございますか。まだ確認しなければいけないことがあるような気がしますが。

○ 鈴木調査会座長

33 ページ以降のマウスの 80 週間の発がん性試験のところ、これで試験が成立しているのかどうかという話のところ、ちょっと議論になっていたような気がするんですが、

山手先生からは、最高用量で死亡はちょっと多いけれども、肝腫瘍の評価はできるだろうというふうに言われているんですが、その辺だけ確認しておいた方がいいんじゃないでしょうか。

○ 納屋座長

(3) の 80 週間のマウス発がん性試験につきまして、これは投与群が 4 群、それに対照群がある計 5 群の試験で、最高用量では死亡が出た。でも、最高用量を含めて腫瘍の評価は可能であるという御判断ですが、いかがでしょうか。それで、よろしゅうございますか。

投与量の設定としては、群構成は十分ありますので、最高用量を評価しないというふうにしても、発がん性評価は可能ではありますけれども、そこまでしなくていいですか。

○ 川合専門委員

これで決めてあるような感じで伝わるから、試験は成立すると思います。

○ 納屋座長

そういうことであれば、最高用量も含めて発がん性評価はできるということで、皆さん御確認していただいたということだと思います。

○ 都築課長補佐

念のため申し添えますと、死亡率、確かに雄の最高用量群で 72% なんですけども、25% 生き残っていますので、癌があるということについては、ガイドライン上から言っても申し分ないと思います。

○ 納屋座長

そうですね。ありがとうございます。ですから、最大耐量という言葉が不適切ということで、そこを外すということで、よろしく願いいたします。

他にございませんでしょうか。

それでは、次の生殖試験の説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

続きまして、35 ページ「13. 生殖発生毒性試験」でございます。

(1) 2 世代繁殖試験でございます。ラットを用いて試験が実施されております。

結果が表 33 の方に記載してございますけれども、親動物で分娩時間の延長等が認められております。これは後ほど議論があるかと思うんですけども、それ以外には親動物の方で肝、腎への影響が認められております。この結果から、親での無毒性量は雄で 70 ppm、雌で 10 ppm、児動物は雌雄とも 10 ppm であると考えられました。

繁殖能に対する影響については、分娩時間の延長をどういうふうに評価するかというこ

とで、後ほど御議論をいただきたいと思います。

37 ページ以降、納屋先生と鈴木先生のコメントを全部記載させていただきましたので、ちょっと長くなっているんですけども、まず最初に 36 ページの一番下の①ですが、事務局の方から児動物の 70 ppm の肝比重量増加について、これを影響と取るかということについて御質問させていただいております。EPA の方では、70 ppm のところは取っていませんので、御議論をいただければと思います。

②としまして、事務局から、分娩時間の延長は、繁殖への影響としなくていいのかということをお質問させていただきまして、鈴木先生、納屋先生の方から御意見をいただいておりますので、後ほど御議論と補足説明をお願いしたいと思います。

36 ページの中ほど、納屋先生の方から、交尾率と妊娠率の数が合わないということでコメントいただきまして、メーカーの対応が間に合いましたので、今日、テトラコナゾールの追加資料ということで配らせていただいているんですけども、こちらは生データになるんですが、結論としまして 39 ページの方で、交尾の確認の際に、プラグと精子によって確認しているんですけども、それが明確に認められなかったものが、交尾率のところに入っていなかったということで、カウントの仕方を訂正して、表を訂正しますというコメントをもらいました。

あと飲水量の低下が全群で認められているということで、納屋先生の方からコメントをいただきまして、これにつきまして、追加資料 3、別添 3 のところになるんですけども、個別にコントロールと比較しまして、ばらつきはあったんですけども、同程度の飲水量を示しているということで、申請者からコメントをもらっております。

引き続きまして、39 ページ、(2) 発生毒性試験 (ラット) になります。結果は表 34 に示しているとおりで、親動物においては、体重増加抑制等が認められまして、児動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で、水腎症、水尿管の発生増加等が認められましたので、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 22.5 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められておりません。

(3) ウサギの発生毒性試験でございます。こちらにつきましては、母動物において 30 mg/kg 体重/日で軽微な体重増加抑制が認められました。児動物においては、投与の影響は認められませんでした。この結果から、無毒性量は母動物で 15 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められなかったという結論でございます。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。それでは、この部分につきましては、私から説明をさせていただきます。

まず、2世代繁殖試験の中の児動物の肝臓重量の所見について、70 ppmを取るか取らないかということで、取ってもいいんじゃないかという回答をさせていただいておりますが、これは実重量と比重量と両方動いたときにとろうというふうに、今この委員会では進めています。ですから、それと全く違う提案をしたのは、非常に不適切でございますので、これは取り下げさせていただきます。

次に分娩の延長と妊娠期間の延長については、皆様にもメールをお送りしております、また、鈴木先生からお返事をいただいて、そこも皆様方御確認いただいたとおりでございます。最高用量の490 ppmでは分娩障害がある、それで分娩時間が延長する、それに伴って妊娠期間は延長した。ここまではきちんと整理できました。その下の用量につきましては、妊娠期間の延長というのは無視していいのではないかということが、私と鈴木先生の間で話を進めて、合意に至ったところでございます。

その他、交尾率の表の記載の仕方がおかしいという指摘に関しましては、意外にもすごく早く申請者に御対応をいただきまして、この見解は妥当でありますので、すべて受け入れます。

飲水量に関しましては、申請者から回答が来ないだろうと思って、私が別に回答を準備していたんですが、やはり飲水量に対する影響はないという回答をいただきましたので、これも受け入れさせていただきます。

以上でございます。

鈴木先生、補足の説明をお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

ほとんど今の説明で済むと思います。妊娠期間の延長、分娩の障害、最高用量の490 ppmで見られているというところについて、基本的には副腎に対してテトラコナゾールというものは効いて、ステロイドの合成抑制的な話が、極めて明瞭に出てきている。一般毒性でも副腎に対して影響があるし、機序のところでもその辺りを調べております。その辺のところ、実際は測定してないんですけども、レニン-アンギオテンシン・アルドステロン系のところで、水の代謝であるとか、血圧の問題であるとか、そういうところが影響されていると思われまますので、妊娠中毒が起きても不思議ではないという形の説明が間に入っているかと思えます。

トリアゾール系のこの手の剤が、環境ホルモンのときにやり玉に挙げられまして、もともとステロール系の合成阻害というのは、植物の方で、菌体でもあるんですけども、どうもステロイドの代謝には影響があるようでございます。そういったようなところからすると、その意味で環境ホルモンの話はあるんですけども、いずれにしても反応には閾値が明瞭にありそうなので、そう理解すればこの点はよいのではないかと考えております。

シメコナゾールという剤の話がここに書いてありますけれども、これはレニン-アンギオテンシン系の抑制がもっと明瞭でしたから、そちらの方との関係で、哺育期に腎臓の発達に影響があつて、しかし、閾値があるという話で、血圧が非常に影響されるというところがあつたんですけども、この剤、テトラコナゾールはそういう点では同じような話とは考えられないんですけども、いずれにしてもそういうことを総合的に考えた場合に、分娩障害があるというのは、リーズナブルかなと考えております。

補足としては、そのぐらいのところでしょうか。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。他の先生方、御意見ございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、遺伝毒性の説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

すみません。戻るんですけども、先ほどの分娩時間の延長等を受けて、繁殖の NOEL を 70 ppm にした方がよろしいでしょうか。

○ 納屋座長

そうですね。最高用量では、繁殖に対する障害があると判断すべきだと思います。

ですから、36 ページの表 33 の親動物の 490 ppm の雌のところでは、ここに妊娠期間の延長も入れていただいて、それで繁殖に対する影響ありとしていただくことがよろしいと思います。お願いいたします。

それでは、遺伝毒性の説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

40、41 ページ「14. 遺伝毒性試験」でございます。

本文中の方で、前のものに上書きして、大きなミスをしてしまって先生方から修文をいただいているんですけども、表 35 の方に原体の試験結果が出ております。いずれの試験においても、結果は陰性でございました。

続きまして、表 36 の方に代謝物の復帰変異試験の結果を示してございます。こちらにつきましても、すべての試験において陰性の結果でございました。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。本間先生、どうぞ。

○ 本間専門委員

特にありません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。太田先生、いかがでしょうか。

○ 太田専門委員

標準的な試験がやってあって陰性ですので、問題ないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、その他の試験についての御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

その他の試験としまして、細胞増殖活性の測定と先ほどの性ホルモンの関係の試験が実施されております。

まず(1)ラットを用いた細胞増殖活性に及ぼす影響の試験が実施されております。この結果、PCNAの陽性率が有意に上がっております。細胞分裂指数も増加しております。

(2)マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験が実施されております。43ページになりますけれども、テトラコナゾールをマウスに4週間投与することにより、フェノバルビタールタイプの肝代謝酵素が誘導されるというふうに考えられました。

ただし、陽性対照のフェノバルビタールの作用に比較してテトラコナゾールは代謝酵素誘導が低く、特異性も低いですが、第Ⅱ相活性に対する作用は同等と考えられるという結論となっております。細川先生の方から、フェノバルビタールタイプ、言葉の統一がされていないということで、御指摘をいただきまして、(3)のフェノバルビタールタイプということで統一させていただいているんですけども、適切かどうか、後ほど御意見を願います。

(3) マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験が実施されております。こちらにつきましても、フェノバルビタールタイプの肝代謝酵素誘導剤であるというふうに結論されております。

同じくラットでも同様の結論が導き出されました。

続きまして、45 ページになります。既に鈴木先生の方からコメントを御解説いただいているんですけども、ラットを用いた性周期に及ぼす影響試験を実施しております。ラットの発情前期と発情期、発情後期、発情間期に、それぞれ単回経口投与を実施して、その影響を見ております。発情期と発情後期に投与した場合に、発情間期の延長を誘発する可能性が示唆されております。

続きまして、性周期とホルモンに及ぼす影響を調べております。先ほどの試験を受けまして、発情期と発情後期に投与しまして、性周期とホルモンの観察をしております。

結果としましては、コルチコステロン及びアンドステロンが有意に減少、またはそれぞれ減少後に増加といった形で、コルチコステロン、アンドステロン、テストステロン、プロゲステロン等が動いております。

(7) として、ラットを用いたホルモン及び精子数等に及ぼす影響試験が実施されております。精子への異常は認められておりませんでした。こちらにつきましても、70 ppm 以上投与群で、雌雄ともアルドステロンの低下が認められております。

46 ページ、(8) 解毒試験が実施されております。それほど強い経口毒性の結果ではなかったんですけども、一般的な解毒剤としてグルタチオン、それから消化管への吸収阻害ということで、ヒマシ油、ケイキサレートを用いて実施しているんですけども、特に状況を改善するような結果とはなっていないということでした。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

まず細川先生から、御説明をお願いします。

○ 細川専門委員

フェノバルビタールタイプというのは、20 年前の言葉ですので、やはりこのフェノバルビタールタイプというのは、消した方がいいと思います。誘導されたという事実だけで、それ以上のメカニズムは何もやっていませんので、もう既にフェノバルビタールタイプとメチルコラントレンタイプというのは死語になっていますから、削った方がいいと思います。

あとここで気になったのが、ラウリン酸 ω -1の水酸化活性が非常に低下している。これはCYP4Aなのですが、これに関してはほとんどコメントされていないんですが、これは大丈夫ですか。 ω -1は脂質代謝に影響を与える可能性はありますけれどもね。

○ 納屋座長

別件で申請者に確認を求めるということもありましたので、この件も含めて確認していただくのがいいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

どんな聞き方をすればいいか、後でまた御相談させていただいてください。

○ 納屋座長

その他に関しまして、ございませんでしょうか。川合先生、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

特にこれ以上言う話はないと思います。雌の性周期の1日遅延というのも、本当は視床下部下垂体系の話がどうなのか気になるところなんですけれども、とりあえず、ステロイド代謝の変動から説明がつくようですから、これはこれでいいと思っています。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

他にございませんようでしたら、47ページの食品健康影響評価の説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

「Ⅲ.食品健康影響評価」でございます。植物代謝の方を修正する必要があるかと思うんですけれども、ラットを用いた動物体内運命試験において、主要排泄経路は尿中であり、吸収率は66.4～71.5%と算出されました。組織中の残留放射能は、全身に分布して、特に肝臓、腎臓、副腎、生殖腺、脂肪等で高値を示したが、経時的に減少し、蓄積性は認められておりませんでした。

ヤギを用いた代謝試験におきましても、尿中、糞中、乳汁中への排泄率は40～50%、22.

8～30%程度、乳汁中へは0.4～3.9%程度の放射能が認められております。

尿中の腫瘍代謝物としましては、Dといったものが認められております。

小麦、てんさい、ぶどうを用いた植物体内運命試験の方でございますが、これは後ほど
修正させていただきたいと思っております。作物残留試験の結果としましては、最大値はいちご
の収穫前日に散布した0.69 mg/kgという結果でございました。

各種毒性試験の結果から、テトラコナゾール投与の影響は、主に肝臓、腎臓及び骨に認
められたということで修正いたしました。繁殖能に対する影響も修正が必要かと思っております。

催奇形性、遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、マウスで良性肝細胞腺腫及び悪性肝細胞腫瘍、ここもちょっと
訂正の必要があるかと思うんですけれども、増加が認められたが、遺伝毒性はすべて陰性
であり、発生機序は遺伝メカニズムとは考え難く、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ました。

以上の結果から、農産物中の暴露評価対象化合物をテトラコナゾール（親化合物のみ）
と設定いたしました。

結果は表41の方に示されております。先ほどのイヌのところは宿題で残っているんです
けれども、もし1つ下を取ったとしましても、それぞれ雄、雌で0.73、0.82 mg/kg 体重/
日となりますので、今、提案させていただいておりますラットの併合試験の0.4 mg/kg 体
重/日の方が値としては小さくなりますので、今回、ADIの設定は可能であると考えており
ます。

したがいまして、ラットの併合試験の0.4 mg/kg 体重/日のNOAELを用いまして、安全係
数100で除した、0.004 mg/kg 体重/日のADIを提案させていただきます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。今、高橋さんから御説明いただきましたように、イヌ
の1年間の試験の無毒性量を90 ppmとするのか、あるいはその下の22.5 ppmに変更する
のかということは、もしもラットの慢性毒性試験のデータからADIを求めるのであれば、
特に影響はないということでございます。

ですから、イヌの1年間の試験に関しての、あの1例に関する申請者からのレスポンス
を待たなくても、ADIを決めることには支障はないと考えておりますが、いかがでしょう
か。よろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

それでは、今、御提案のラットの慢性毒性試験の無毒性量から ADI を決定するという御提案がございますが、この件につきましていかがでしょうか。御意見をいただきたいと思っております。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。御異存ないようですので、そのようにさせていただきたいと思っております。

それでは、本日の審議を踏まえまして、ADI は御提案のとおり NOAEL 0.4 mg/kg 体重/日を基に 0.004 mg/kg 体重/日ということで決定させていただきたいと思っております。どうもありがとうございます。

それでは、今後の進め方について、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果（案）としまして、農薬専門調査会幹事に報告する予定でございます。

まだ、宿題の方が残っておりますので、その宿題の回答を踏まえ、評価書を修正させていただきます。

○ 納屋座長

それでは、そのようをお願いいたします。

以上でよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

その他、事務局から何かございましたらお願いいたします。

○ 都築課長補佐

今後のスケジュールだけ御紹介させていただきます。今月はもうこれで終わりでございまして、来月 11 月でございます。

4 日に、総合評価第一部会を開催。

12 日に、確認評価第二部会を開催。

17 日に、本部会、確認評価第一部会を開催。

18 日に、幹事会を開催。

28 日に、総合評価第二部会を開催。

以上を予定しております。本部会につきましては、次回の11月17日以降、12月17日の開催を予定しております。1月～3月までの予定につきましては、先日メールで既に御連絡させていただきました日程を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

他に何かございますか。よろしゅうございますか。

ございませんようですので、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。