

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第三部会 第3回会合議事録

1．日時 平成19年3月14日（水） 15:00～17:30

2．場所 食品安全委員会大会議室

3．議事

（1）農薬（ニトラピリン及びフルリドン）の食品健康影響評価について

（2）その他

4．出席者

（専門委員）

柳井座長、與語専門委員、藤本専門委員、若栗専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木調査会座長、小林専門委員、山手専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、長尾委員、本間委員

（事務局）

齊藤事務局長、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 フルリドン農薬評価書（案）

資料3 ニトラピリン農薬評価書（案）

6．議事内容

〇〇〇

それでは、ただいまから「農薬専門調査会確認評価第三部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第三部会専門委員 6 名のうち 4 名が出席されております。

また、総合評価第一部会から鈴木座長、小林専門委員に御出席をいただいております。

また、親委員会から見上委員長、長尾委員に御出席いただいております。

それから、確認評価第二部会から山手座長にも御出席をいただいております。

〇〇〇

それでは、本日の議事を始めたいと思います。

本日の議題につきましては、御案内のように、農薬ニトラピリン及びフルリドンの食品健康影響評価についてでございます。

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、公開で行いますので、どうぞ、よろしくお願いいたします。

事務局より、資料の確認をお願いいたします。

〇〇〇

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料 1 として農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料 2 としてフルリドンの農薬評価書（案）。

資料 3 としてニトラピリンの農薬評価書（案）を配付しておりますので、御確認願います。

〇〇〇

それでは、審議に入りたいと思います。

まずは、資料 2 のフルリドンの食品健康影響評価から審議を始めたいと思います。

本日は、総合評価第一部会から鈴木座長、小林専門委員、確認評価第二部会から山手座長が御出席されておりますので、お三方につきましては、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考えております。

それでは、フルリドンについて、事務局より、経緯を含めて御説明をお願いします。

ちょっと時間が迫っておりますので、要点をお願いいたします。

〇〇〇

フルリドンは平成 17 年 11 月 29 日に厚生労働省が食品衛生法に基づく暫定基準を告示いたしまして、平成 18 年 5 月 29 日に施行されたんですけれども、その施行に伴いまして、平成 18 年 12 月 18 日に意見聴取をされたものでございます。

本日は、テーブルに農薬評価書のほか、海外の評価書、それから参考として農薬登録申請に係るガイドライン、水色のファイルを御用意させていただきましたので、適宜御活用

くださいませ。

〇〇〇

それでは、フルリドンの審議を始めたいと思いますが、事務局より御説明のほど、お願いいたします。

〇〇〇

フルリドンにつきまして、頭から御説明させていただきたいと思います。

まず、5 ページを開いていただけますでしょうか。

フルリドンは除草剤でございます。

開発の経緯のところを御覧いただきますと、思いますに池、沼、湖等の水生雑草に用いるということで、ちょっと日本では、こういう使い方をする除草剤というのは見たことがないんですが、湖の中にそのまま薬剤を投入して、水草を枯らすというような剤でございます。

作用機構はカロテノイド生合成阻害による活性酸素の生成と、それによるクロロフィルの分解とその生合成系の破壊とされています。

フルリドンは日本では農薬として登録されておりませんで、ポジティブリスト制度の導入に伴って、海外基準を参考に残留農薬基準が設定されております。

日本に入ってくるというか、残留する作物の経路なんですけれども、湖ですとか池にこの薬剤が使われて、その水を灌漑用水として使った作物を経由して、食品として摂取される可能性があるということかと思えます。

以下、6 ページ以降を御説明させていただきます。

この評価書につきましては、EPA のレポートを基に、毒性に関する主な科学的知見を整理させていただきました。

まず、動物体内運命試験でございます。雌雄のラットにフルリドンをさまざまな用量で経口投与いたしました。主な排泄経路は糞で胆汁から 66% が回収され、組織への蓄積は認められなかったという結果が出ております。

それから、家畜で、ウシ、ブタ、ニワトリを用いて試験を行っております。すべての動物においてフルリドンは多くの代謝を受けております。

動物代謝までで切らせていただきたいと思います。

〇〇〇

それでは、開発の経緯のところ、〇〇の方から修正案が出ておりまして、28 行目、カロチンをカロテノイド生合成、活性酸素の生成と、それによるということにもアンダー

ラインが入ってしまして、そのほか、クロロフィルの分解と、その生合成系の破壊、欠乏の「欠乏」を取るという案を出されていますが、修正案につきまして、よろしいでしょうか。

〇〇〇

こう書いていただいた方がよいと思います。

〇〇〇

では、続きまして、動物体内運命試験に関しまして、ラットのところで〇〇の方から御説明をお願いします。

〇〇〇

単位のところなんですけれども、事務局からの解答にあるように、確かに「administered dose」とあるので、これから行くと T applied と考えれば、TAR でいいのかなと思ったんですが、これは、今、私がすぐ結論を出せるものかわかりませんが、いただいたフルリドンの USEPA の評価書のうちの、2 番目の方なんです、Human Health Risk Assessment for Fluridone TRED と書いてあるもの、27 ページのところの表を見ると、脚注のところ、代謝試験に関しては TRR でというふうに書いてあって、それがすごく気になっていたんです。ですから、どちらがどう正しいのかわからなかったの、すみません。

〇〇〇

では、事務局の方から補足をお願いします。

〇〇〇

ここにはこういう表現があるんですけども、通常動物ですと、動物の体内に投与する量というのが定量的にはかれるものですから、動物代謝で TRR を使うというのは、まず、過去に見たことがございませんし、あと、本日、お配りしているフルリドン という Toxicology Chapter の方で見ますと、administered dose というふうにございますので、事務局としては TAR の方が適切かなと考えております。

〇〇〇

ありがとうございます。よろしいでしょうか。

〇〇〇

はい。

〇〇〇

あと、次の家畜における運命試験ということなんです、26 行目のニワトリということ

ではなくて、家禽類ということによろしいですね。

〇〇〇

はい。

〇〇〇

あと、〇〇と〇〇の方から M3 の数値は、参照 3 の 8 ページのまとめそのままがよろしいと思いますということなのですが、ちょっとここにつきましてお願いします。

〇〇〇

今の同じものの 8 ページ目になりますけれども、それを見ると、2 番目のパラグラフの 4 行目のところだと思うんですけれども、この値でいくと、0.5 %ということになっていると思うんです。

〇〇〇

ということも事務局の方も修正するということをお願いします。

では、続けて御説明をお願いします。

〇〇〇

続けて、植物体内運命試験の方に移らせていただきます。灌漑栽培の作物を使って実験を行っております。非常にスケールが大きい実験でございまして、400 m³ の水にフルリドン希釈をしたということで、〇〇から 123mg/L になるように加えるということなんですけれども。

〇〇〇

評価書の方では 123ppb になっていたんです。これは 0.123mg/L と私は出したと思うんですけれども、もしこのままでしたら、mg のところを μg に直していただきたいと思います。

〇〇〇

すみません。事務局の手違いでございました。

そうしますと、約 400 m³ ぐらいの水に計算しますと、5kg ぐらいの有効成分を投入いたしまして、それを作物に葉面散布あるいは土壌散布をして検出された残留放射能の分析を行っております。

その結果、73% TRR 以上が親化合物であったということ。それから M1 は作物中に検出されなかった。代謝物 M1 は作物中に検出されなかったという結果が出ております。

続けて、土壌中運命試験について御説明させていただきます。

シルト質壤土におけるフルリドンの半減期は 343 日以上であったということです。

土壌吸着試験につきましては、有機炭素で補正いたしました吸着係数は 350 ~ 1100 であったという結果が出ております。

続いて、水中運命試験について、御説明させていただきます。

蒸留水と自然水を使っておりまして、それぞれ分解のプロファイルが異なるという結果が出ているかと思えます。

以上です。

〇〇〇

では、今までのところで、幾つかの細かい追加事項と、あと〇〇、〇〇の御指摘を受けて、3番目の土壌中運命試験を追加したということですが、これでよろしいでしょうか。

〇〇〇

はい、よろしいと思えます。

〇〇〇

水中運命試験につきましても修正文が出ておりますが、まず、13行のフルリドン 20 $\mu\text{g/L}$ に対して、M1 は 2.64 $\mu\text{g/L}$ と推測できる、というのを追加ということです。

そのほか、14~15行目 3 - トリフルオロメチル安息香酸 (M4) 及び安息香酸 (M5) というのを追加するということなんですが、そういう提案であります、よろしいでしょうか。

〇〇〇

括弧内のところは、特に追加をする必要はないと思うんですが、要するに先ほどの〇〇から説明がありましたように、これは湖沼とかに処理するということですので、当然作物の水をまた作物に灌漑水としてかけたり、あと、それ以外にも家畜が飲む可能性もあると書いてあったと思うんです。

そういうことを考えたときに、そういうことを意識して考えた方がいいかなということですので、特にここで文章として追加する必要はないのかなと思うんですがね。

〇〇〇

そうすると、括弧の中を取るということでもよろしいですね。そのようにさせていただきます。

では、続きまして、急性毒性からお願いします。

〇〇〇

急性毒性から亜急性毒性のところまで、まとめて御説明させていただきます。

フルリドンの急性毒性試験の結果は、急性 LD₅₀ がラットで 10000 mg/kg 体重、それが

ら経皮の LD₅₀は 2000mg/kg 体重超、急性吸入 LC₅₀は 2.13mg/L 超ということで、いずれも弱いのかなと思っております。

それから、眼・皮膚に対する刺激性でございますが、ウサギの眼に対してのみ、若干の結膜炎等が誘発されているけれども、それ以外はなさそうです。

それから、7 番目の亜急性毒性試験のところ、〇〇から投与量の記述について、ppm ではなくて mg/kg 体重/日で表記してはどうかという御意見をいただいたんですけれども、これは以前にそういうバージョンもつくっていた時期があったんですけれども、雌雄の書き分けが非常に煩雑になってしまうので、ppm ですと雌雄で用量がそろえて記述ができるものですから、ここの段階では ppm で書かせていただいて、後ろの一覧表を見ると、その ppm が何 mg/kg に対比するかということがわかるというような書き方をさせていただければありがたいと思います。

続けて御説明させていただきます。まず、ラットの 90 日間亜急性毒性試験のところ、すけれども、高用量側で肝臓、腎臓といったようなところに影響が出ているかと思えます。

8 ページ、マウスの 90 日間亜急性毒性試験でございます。

これも高用量側で肝細胞肥大が観察されているといった影響が出ております。

イヌの亜急性毒性試験でございます。こちらは、高用量のところで血液への影響あるいは生化学的なデータのわずかな上昇が見られたと書いてあります。

ここで事務局からちょっと確認をさせていただきたいということで書かせていただいておりますが、EPA の評価書では、最高用量でも明確な毒性所見が認められなかったのも、unacceptable というふうになっているんですが、1 年間の慢性毒性試験でカバーできている。両方セットで見ますと、ちゃんと影響の見られる用量での試験が行われているというふうに考えられることから、ここに記載させていただいてもよろしいでしょうかということで、一応、断り書きをさせていただいております。

ちなみに、テストガイドラインでは、用量設定をするときに、最高用量では何らかの薬剤による影響が観察されるような高用量側の設定をしてくださいというガイドラインになっております。

続いて、ウサギの経皮毒性のところを御説明させていただきます。

これは、〇〇から投与した時間がもう少しわかるような形で、1 日 6 時間、週 5 日であるということを書いてくださいということで追記をさせていただきました。

それから、9 ページの一番上のところ、皮膚刺激性の閾値は設定できなかったと書いてあるんですが、トキシコロジーチャプターという本日お配りしている資料、フルリドン

の 11 ページに、これに対する英文が出ているかと思います。

真ん中よりやや下の辺りで、NOAEL/LOAEL for dermal toxicity was not established ということで、NOAEL、LOAEL が設定できませんでしたというような原文になっております。

亜急性毒性までは以上です。

〇〇〇

それでは、急性毒性は特に問題ないということと、あと 6 番目の眼と皮膚に対する刺激性試験、皮膚感作試験についても問題ないということ。

7 番目の亜急性毒性に関して、〇〇の方から投与量の記載について御指摘があったということで、事務局の方としては ppm 表示の方がわかりやすいということです。

〇〇〇

こっちの書き方の都合です。

〇〇〇

いかがでしょうか。

〇〇〇

そういう形でフォーマットされるということであれば、それで構わないと思いますが、他のデータとの比較という意味では、ちょっと比べにくいかなと、本文を読んで、他の毒性データと比較するときに、非常に動物の差ということが反映した数字になりますので、そうすると表を見なければわからないということで、少しわかりにくいかなというのが感想です。

場合によっては、こういった生データまでアクセスできない場合には、雄と雌で確かに違う値が出た、前回の例なんかもそうだと思いますけれども、それを出した状態での mg/kg 体重/日の値を出していることもあるということもあって、私もどうしようかと思ったんですけれども、一応、了解しました。

〇〇〇

毒性試験の農薬バージョンですと、飼料中の濃度、基本的に混餌投与というようなことがベースになるので、飼料中の濃度というような格好で見た方が、農薬をずっとやっている方にとってみると、わかりやすい部分があって、これは日常生活の中でどういうことを考えるかということ、例えばリンゴならリンゴにどれだけの残留量があって、それを食べますねという話になるんです。

そのときに、實際上、体重換算まではしていなくて、そこにある濃度のものを口に入れ

たらどうなのという発想から、もともとは来ているんだと聞いたことがあります。

勿論、投与形態として強制経口投与でやって、明らかに体重当たり何 mg/kg というような形の投与をやっているというのもあるんですけども、それは体重がずっと変わっていくに従って、投与量をいろいろ変えていくわけです。

それからすると、実際上は残留量といったようなものは変わるわけがないということからすると、どちらが残留量の関わる毒性を見るのにふさわしいかといったような形で、投与のレベルのところを変えずに、毒性を見ましょうというのが、昔からずっとやられているということで、申し訳ないんですが、是非このやり方に慣れていただきたい。

最終的に体重 kg 当たりのところに換算しますので、比較はできるだろうと、ちょっと面倒くさいんですけども、よろしくお願いいたします。

〇〇〇

ありがとうございました。どうぞ。

〇〇〇

そういたしますと、私が消させていただいた予備試験において検体を混入してということに関して、完全に消してしまうと、ぱっと見て 330ppm が幾らというのはわかりづらくなるので、ここまできちんと残さなくてもいいと思うんですけども、分解を考慮した補正值であるというような説明書きがないと、ちょっとまずいかなと思いますので、どちらともそれぐらいの文章で補正值だということがわかるようにしていただければと思います。

〇〇〇

もう次の 8 ページの方に触れられたということなんですね。

ラットの亜急性とマウスの亜急性を含めて、先ほどの〇〇より脚注のようなものを削除するように言われたものを復活して ppm 表示ということなんですが、脚注の件につきましてもいかがでしょうか。

〇〇〇

先生から御指示がありましたので、一言分解を考慮した補正值であるというような文言を入れさせていただければと思います。

〇〇〇

あまり細かいことは入れなくてもね。

〇〇〇

わかりました。ほかには、マウス、ラットの 90 日亜急性試験に関しましてございます

か。 ないようでしたら、次のイヌの 90 日亜急性毒性試験について進めたいと思います
が、血液毒性が少しあったということも含めて、事務局の方から質問事項がありまして、
EPA 評価書によると、本試験は最高用量においても、明確な毒性所見が認められなかつ
たことから、unacceptable であるが、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験でカバーできてい
るということもありますので、記載しておいてよろしいでしょうかということなんですが、
〇〇は OK ということなんですが、これはよろしいですね。

では、ほかに意見がなければ続けます。

21 日間経皮毒性試験につきましても、〇〇から時間についての記載を入れようというこ
とでしたので、事務局の方で対応されていますので、これはよろしいですね。

〇〇〇

はい。

〇〇〇

続きまして、9 ページなんですが、同じく修正案をいただいております、1 行目「皮
膚刺激性の閾値は設定できなかった」ということで、事務局の方からも御説明がありまし
た。よろしいですね。

〇〇〇

はい。

〇〇〇

そういうことで、続けてお願いいたします。

〇〇〇

それでは、慢性毒性試験及び発がん性試験について御説明をさせていただきます。

まず、イヌの 1 年間慢性毒性試験のところでございます。ビーグル犬 1 群雌雄 4 匹でカ
プセルを用いた強制経口投与で行われております。

最高用量群でアルカリフォスファターゼ、それから肝臓の絶対重量の増加が認められま
した。

それから、400mg の雌で、こういう影響が認められたということです。無毒性量は雄で
400mg、雌で 150mg と判断されました。

それから、2 年間の慢性毒性と発がん性の併合試験、ラットで行われたものでございま
す。これも高用量側で幾つか所見が出ております。

それから、投与群雌雄ともに、皮膚乳頭腫の発生頻度が増加しているというのがあるん
ですけれども、EPA の方では幾つかの理由を挙げて、発がん性の変化と考えないという

結論を出しております。

(3)、マウスの2年間発がん性試験でございます。

これも高用量側において、アルカリフォスファターゼの増加、それから肝細胞の過形成というものが認められております。

それから皮膚の線維肉腫がわずかに増加したというようなことが出ているんですけれども、アメリカの方でピアレビューまで行った結果、フルリドンの発がん性を示唆するデータではないということに結論が落ち着いております。

慢性毒性試験については、以上でございます。

〇〇〇

では、所見が多いものですから、慢性毒性試験につきまして進めたいと思います。

1年間の慢性毒性試験、先ほど出ましたが、これに関してはよろしいでしょうか。

では、次の2年間慢性毒性/発がん性併合試験、ラットに関しまして、幾つかの修正事項もあります。それを含めて、特に大きなものとしましては、下の25行から皮膚乳頭腫の発生頻度が増加したことに關しての記載で、〇〇の方から修正案を出していただいております。

修正案としては、25行目から始まっています、以下の理由から発がん性の変化とは考えられなかった。「すなわち」ということで、〇〇番目の方は致死的病変でない生命を脅かす部位に発生していないという文語的な表現があったんですが、それを書いていただきました。

観察された腫瘍は極めて小さく「いぼ状」とあるということを小さいということで止め置くということですね。

あと、悪化する兆しがないというところを含めて簡潔に悪性化する徴候がないという修正案をいただきました。それによって、かなり締まった文章になったと思いますし、重要な所見も現象も盛り込まれているというふうに考えます。

そのほか、今のところで、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

先ほどの皮膚、乳頭腫に関してはEPAの方でもかなりピアレビュー等を通してきちんと評価されているという所見がありましたので、よろしいというふうに考えますが。

どうぞ。

〇〇〇

私も毒性病理をやっているものですが、今日は専門の先生もおられるので、どういう病変か確認したいところがあるんですけれども、ラットの2年間慢性毒性/発がん性

併合試験なんですけれども、これの 22 行から 23 行なんですけれども、腎の皮質を電顕で検査したところ、雄で Alb 沈着における壊死、雌で壊死が認められたというんですけれども、これはどのような病変としてお考えになっているか。これは組織レベルならば、ある程度言えるのかなと思うんですけれども、電顕レベルでなぜ観察したかということと、もしこれに対して御見解なり、御意見があればお聞きしたいなと思っていたんですけれども、いかがでしょうか。確かに英文では書いてあります。

〇〇〇

これは恐らくラットに関しましては、かなりアルブミンといいましょうか、雄でアルブミンによる α_2u グロブリンの問題が関与しているから、かなり詳しく調べたんじゃないかと思うんですけれどもね。

〇〇〇

正直なところ、私はこれは削除してもいいんじゃないかと思ったんですけれども、確かに英文で書かれているんですけれども、私たちがこの評価書において説明が難しいとか、ちょっとイメージできないような所見というのは、削除しても問題ないような気がしたんですけれども、いかがでしょうか。同群から壊死が認められたというところまでは、あまり重要な所見ではないし、何か付け足したような所見のように思えるんですけれどもね。

〇〇〇

腎臓は結構ややこしい器官だし、この場合、たしか腎臓の比重量はちょっと上がっているんじゃないかな。それで皮質のところではどんな変化がという話なんだけれども、アルブミンの沈着がどこでというのは、はっきりしないというはあるし、壊死がどこでというのもはっきりしないというのもあるんだけれども、やはり腎機能との関連で見た場合に、アルブミンの話というのは、実は結構重要な話になることはなるんです。

もともとアルブミンだと、糸球体を本来なら通過しないわけでしょう。ちょうどそのところは制限のあれになっているからね。それが糸球体の中ではなかろうし、それから皮質の方の話、あるいは尿管の中だということになると、もう外に出てしまっているとすれば、それだけで機能障害の証拠になりますから、そういうところは、確かに書きぶりが英語の方は悪くて、言われるとおりで、何を意味しているのと書いていないから困ってしまうんだけれども、意味がないといって切り捨てるわけにもいかないとは思っていたんです。

〇〇〇

そういう意味では、私も同じ意見なんですけれども、ただ、我々がどういうものをイメージできるかというのが想像できない状態で、この評価書に残していいのかなというのが

疑問でした。幹事会の座長、〇〇がそう言われるんでしたら、そういう方向での残し方もあるのかなと思います。私個人的には病変としては説明できないです。

〇〇〇

偉い人の言うことだから聞きますよという話は、ここでは無用の話ですから、意見があれば、どんどん言って、本当にどうなのというのを詰めた方がよいので、今後、是非そういう遠慮はなさらないようにしていただきたいと思います。実際上は、そういっておいておかしいんですけども、外国である意味で権威のある部分がこういうことを書いてると、なかなか無視はできないねという部分があって、そこらでちょっと知恵が要るかなと思います。

〇〇〇

ですから、私は無視するというわけではなくて、説明できないものを評価書に残すというのはどうでしょうかということを問いかけているだけです。

〇〇〇

それは構わないと思いますよ。一応、客観的な事実としてどこかで書いている話だと思いますので、そのことについて無視できないという気持ちがあるんだったら残しておいても別に悪くはないと思います。

〇〇〇

〇〇、今日御出席の先生にお願いなんですけれども、これは事務局の方で、もし生データに当たれるようでしたら当たっていただいて、文章はこのまま進めてもらって、私はいいと思うんですけれども、何か情報がわかれば、それを発信していただければ、少しはその病変が見えてくるかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

〇〇〇

おっしゃるとおりです。非常に建設的な御意見をありがとうございました。

恐らく、肉眼的に顆粒腎があったり、退色があったりして、組織での所見が若干表現の中に漏れているようなところもありますので、組織でどうだったのかということと、あと、それを見るために電顕を行ったという不自然な流れの文章に、私の方と、〇〇と事務局で、ちょっと変えたいと思っています。

〇〇〇

はい。

〇〇〇

では、続きまして、2年間の発がん性試験、マウスということでございますが、細かい

ところの文章の変更がありまして、〇〇の方から修正がありまして、まず、9ページの40行のところは、330ppmというのは削除するということです。

あとは、10ページなんですけれども、これも表現の方なんですけれども、3行目「ピュアレビューでは」というような表現があったということと、データからということに関しても特に要らないじゃないかということで、そして、表現の問題ですけれども、4行目「に関する証拠は認められない」という文学的な表現だったので「示唆するデータはない」ということで、〇〇の修正はよろしいと思いますが、何か御意見はありますか。

では、そういうことでお願いします。

では、続きまして生殖発生毒性についてお願いしたいと思います。

〇〇〇

それでは、10ページ「9. 生殖発生毒性試験」のところについて御説明させていただきます。

まず(1)、3世代繁殖試験がラットで行われております。混餌投与で2000ppmまでの投与が行われておりまして、これは高用量側までほとんど影響が出ていないんですけれども、哺育1日～21日目のところで、有意差はないけれども、用量相関性の体重増加抑制傾向が認められたとか、そういったことが出ております。

無毒性量は親動物で2000ppm、児動物で650ppmとしております。繁殖能に対する影響や催奇形性は認められておりません。

それから、発生毒性試験について、SDラットを用いて強制経口投与で行われております。これも高用量側で用量相関的な体重増加抑制等が観察されておりまして、児動物では骨格異常等が確認されております。

無毒性量は、母動物で100mg、胎児で300mgと判断されております。

それから、ウサギで行われております。ウサギで強制経口投与で750mg/kgまで強制経口投与で行われております。母動物で一部死亡が観察されているんですけれども、偶発所見であろうということでございます。

それから、一部流産も見られているんですが、これは母体毒性の二次的な影響によるものと考えられております。

胎児では、高用量側でさまざまな所見、それから肥厚した肋骨等の変異が確認されております。

「事務局より」ということで書かせていただいたんですが、最高用量の胎児でさまざまな異常や変異が認められているんですけれども、催奇形性についてどのように結論すれば

よろしいでしょうかということで書かせていただきました。

以上です。

〇〇〇

こちらの生殖発生毒性に関しましては、今日は〇〇が体調不良ということで、御欠席いただいているので、〇〇にちょっとコメントをいただきたいと思います。

〇〇〇

生殖発生毒性の中で、世代試験、3世代というので、ちょっと普通の世代よりは1世代多い試験が行われておりまして、ほとんど影響は見られておりませんし、ここの書きぶりでよいというふうに思います。繁殖能についても影響はないし、この繁殖試験では催奇形性也没有ありません。

(2)の発生毒性のラットなんですけれども、恐らく事務局側から出されてきている、最高用量群のさまざまな異常変異を催奇形性とするのかというのは、(2)のところについても当てはまるのだらうと思っておりますけれども、つまり32行目からのところの書き方になるのだらうと思うんですけれども、実数的には32行目胎児で死亡胎児がない。それから1000mgでは平均胎児体重が低下した、ここまではいいんですけれども、痕跡状肋骨、それから胸骨分節及び後肢帯、これはペルビックガードルから後ろなんですけど、その骨化遅延といったようなものは、いずれも催奇形性というような指標には該当しません。痕跡状肋骨というのは、変異の中に含まれておりまして、肋骨のもっと長いものという話がいろいろ出てきたり、いろいろするとなるとちょっと問題なんですけど、これは一般的には奇形とは考えておりません。

あと胎児1匹で右の後肢、ミクロメリアというような表現を使っておりますけれども、それから別の腹の胎児で2匹にヘルニア、更にそのうちの1匹には肺の低形成があったということで、御存じない方にとってはヘルニアなんて大きな奇形が出るので、危ないのではないかというふうにお考えの方もいるでしょうけれども、一般的に催奇形性があるという化学物質で実験しますと、一腹の胎児全体に類似の奇形が出るというのが、パターンとしてはほぼ確実なことでされておりますから、こういうふうに影響が出る個体と、出ない個体があるというものは、一般的には自然発生、もっと言うと、そのときの集団の中にもとも紛れ込んでいた劣性の突然変異が顕在化したんだ。つまり、父親、母親が劣性ヘテロの個体だったのだらうというのが専ら話になります。

これらについては、実際は確認する方法というのは、幾つか統計的にはあるんですけれども、何にしても、具体的なデータがございませんから、ここでは経験に基づいて催奇形

性とは考えられませんよという話でよいと思います。

記載について、書くか書かないかの話のところなんですけど、丁寧に書けば、こういったようなところは書いておいた方がよいと思うんですけども、平均胎児体重低下までで、小さな変異が認められたというようなことを少し修文したらいいのかなと思います。

ウサギについても基本的には同じことでして、11 ページの 7 行目から後ろのところ、特に 9 行目の 750mg/kg、最高用量のところ、脳ヘルニア、臍ヘルニア、痕跡耳、指のない痕跡状の前肢といったものもウサギでは比較的自然発生としてよく出る奇形ですし、また、先ほど述べたように、催奇形性を示す物質に特有の発生パターンというわけではございませんから、これらについても特に心配する必要のないことでございます。

次の肥厚した肋骨その他の話もちゃんと書いてあるので、変異の発生頻度が増加したなっていますから、これでよくて、催奇形性は認められないという表現を発生毒性試験、ラットとウサギについては付け加えることでよいのではないかと考えております。

ここまで詳しく書くかどうかの話は、若干問題が残りますが、書いてあったとしても、誤解を招くことはないだろう。要するに催奇形性がないという一言があれば、それで済むだろうと思います。

〇〇〇

ありがとうございました。書くか、書かないか、削除してしまうかということなんですけど、いかがでしょうか。

先生、どうでしょうか。

〇〇〇

事務局と相談させていただいて、座長の方に、また見ていただいて、皆さんにというような手続をさせていただけないでしょうか。

〇〇〇

わかりました。表現についても一般の人が見て誤解のないような表現でということで、ありがとうございました。

では、続けてお願いします。

〇〇〇

遺伝毒性試験のところを御説明させていただきます。

林専門委員から事前にコメントをいただいておりますので、この評価書の修正には間に合わなかったんですけども、口頭で、今、御紹介させていただきます。

16 行目のところ「フルリドンを用いた各種遺伝毒性試験が実施された」の後、結果は表

1 に示したとおりであり、試験条件下においてすべて陰性であった。「試験条件下において」というのを入れてくださいということでございます。

それから、口頭で補足があったんですけれども、*in vivo* での試験が行われておりますけれども、姉妹染色分体交換試験が、まだそれほどオーソライズされた試験でもないの、これをもって *in vivo* で全く変異原性がないというのを言い切っているのかどうかというのは、少し判断が迷いますということでした。

それを踏まえて、更に総合評価のところも遺伝毒性の書きぶりについてコメントをいただきましたので、この場で続けて御紹介させていただきたいと思うんですが、ここに書かせていただいているとおり、すみません、ここに書いてある「林委員修文案」というのは、口頭で聞き取ったものを書き込んだものなんですけれども、本日、いただいた資料では「発がん性、繁殖能に対する影響」及び「遺伝毒性を示す証拠は得られていない」という言い方ではどうかという御意見をいただいております。

遺伝毒性について、以上でございます。

〇〇〇

今のところに催奇形性はないという話ですから、繁殖能と催奇形性の話を入れておいていただければと思います。

遺伝毒性に関しては、ちょっと専門家が多いと思いますので、その辺で議論されたいと思います。

〇〇〇

遺伝毒性に関して、〇〇、お願いします。

〇〇〇

どうしてもいただいた内容を見て評価ということなので、こういうことが出てくるケースが多いと思いますけれども、ここに出ている条件下での陰性というのは間違いございません。

ただし、現在の遺伝毒性試験の考え方からすると、やはり少し足りない部分はあるなということです。

〇〇が13ページの方に文章として入れられたような、遺伝毒性を示す証拠は得られていないというような書きぶりによいと考えます。

〇〇〇

ありがとうございました。では、遺伝毒性の方は、よろしいでしょうか。

では、続けてお願いします。

〇〇〇

それでは、その他の試験について御紹介させていただきます。

水中の分解物として M1 というのが蒸留水を用いた水中分解試験で確認された代謝物、分解物でございます。水中分解物 M1 を用いた発生毒性試験、ラットに強制経口投与いたしまして、観察をいたしました。摂餌量の減少等が高用量群で観察されておりまして、胎児で生存能力及び体重低下、頭瘤及び胸骨裂を含む奇形発生率の顕著な増加、骨化不全の増加が認められたということで NOAEL は 10mg/kg 体重/ 日とされました。

それから、ウサギを用いました試験の文献でございますけれども、強制経口投与した発生毒性試験が報告されております。これも高用量側で胎児にさまざまな影響が出ているということでございます。

その他の試験について、以上です。

〇〇〇

ありがとうございました。その他の試験で、何が御意見はございますか。

EPA の方にも M1 の実験についての特別な項目もありまして、それにはかなり注意が払われているというふうに思いました。

よろしければ、続いてお願いします。

〇〇〇

以上で、すべての試験について御紹介が終わったんですけれども、ADI をどうするかというところで、少し悩みがございまして、できましたら、EPA の資料のフルリドン というものの 26 ページ、27 ページにまたがっている表を御覧いただけますでしょうか。

ラットとマウスの毒性試験のデータがここに並べて書かれておりまして、まず、26 ページの下のところ、2 年間のラットの慢性毒性 / 発がん性試験で NOAEL が 8mg になっている。それから、27 ページを御覧いただきますと、マウスの 2 年間と 90 日間の毒性試験で、NOAEL が 15mg になっている。LOAEL で観察されている症状がハイパートロフィーといったような比較的ソフトなエンドポイントであるということも考え合わせると、真の NOAEL に近いのは、EPA は 15mg なのではないかということで、cRfD の設定根拠を、15mg/kg 体重/ 日にしております。

これをそのまま引用した形で ADI を書かせていただいているのが、13 ページの案の 1 でございます。各試験の無毒性量のうち、用量設定、投与による影響の程度等を考慮して、無毒性量は 15mg を ADI の根拠とすることが妥当と考えられたというような書きぶりになっています。

それから、案の 2 は、各種毒性試験の中で、最小の NOAEL を用いて、すなわちラットの 2 年間慢性毒性 / 発がん性併合試験の 7.65mg/kg 体重 / 日、これを根拠として ADI を設定するというのが案の 2 でございます。いずれがよろしいかというところを先生方に御判断いただければと思います。

〇〇〇

ADI の設定に 2 つの案があるということなのですが、総合評価の前の部分につきまして、〇〇の先ほどの件も含めて、一応何か御意見はありますか。

どうぞ。

〇〇〇

これは EPA の、先ほども御紹介にあった 25 ページから 27 ページについて書いてあることで、基本的にはよろしいと思います。

というのは、実際に、確かにラットの用量設定は、表を見ていただいたらわかりますように、8 の後は 25 でありまして、同じドーズで、マウスでも LOAEL が設定できているというような説明になっていると思うんです。コンサーバティブというふうなことが書いてありますのでね。それを考え合わせますと、そういう結論でいいと思います。ですので、案 1 ということでよろしいんじゃないかと思います。

〇〇〇

ほかにございますか。

どうぞ。

〇〇〇

私も基本的には案 1 でいいと思うんですけれども、もしこれを採用するとなると、26 ~ 27 ページに書いてあるように、やはりこの表を付けないといけないんじゃないかと思うんです。説明をもう少し付け加えておかないと、やはりこの評価書をさっと見て判断する方は、案の 2 になると思います。

もし、案の 2 を支持するということになれば、やはり実際にドーズ設定で、この用量で NOEL になっていますので、これは全く問題がない。案 2 の場合はそうなると思います。もし、案 1 とするならば、若干の説明と EPA の表を加えて説明しておく必要があると思います。私は、どちらかというと、案 1 の方を支持します。

〇〇〇

ちょっと意見を聞かせていただきたいんですけれども、これが EPA の 26、27 の表のところ、同じ動物種で行われたものであるのならば、短期間、長期間というような話、あ

るいは用量設定の話というので、より真に近い NOAEL はどこかという議論は成り立つと思うんですけれども、マウスとラットという違う動物種で行われた試験を、いきなり比較できるとは、私はちょっと考えにくいんです。

ですから、その辺のところを超えて、これで EPA の話でいいんだとするとしたら、何が必要になるのか、ラットとマウスで、感受性なり、ターゲットオーガンなり、そういったようなところで同等なのであるという話をもう一つ入れないと、この話は、私は納得できないんじゃないかと思うんですけれども、いかがでしょうか。

〇〇〇

どうぞ。

〇〇〇

確かに感受性という意味では、必ずしも同じとは思いませんし、本当に得られたデータから ADI を設定するんでしたら、案の 2 の方が一番無難だと思います。

先ほどから言っていますように、案 1 を取るとなると、かなり説明が要る。それは、今、先生が言われたようなマウス、ラットの感受性云々ということと、もう一点は、もし雄とするならば、ラットの 90 日の試験が 27 ページにあります。これは 25 では出ていない。

一方、マウスでは 90 日が出ていて、25 で LOAEL が出ていて、更に 15 では出なかった。となると、ちょっと回りくどいですが、ラットの方がどちらかというと、感受性がちょっと低いんじゃないか。そうすると、マウスの NOAEL15 というものをもってこれかなと、そういう説明も一つ入るかなという気がいたします。

〇〇〇

今、言われたので、最初のところ、NOAEL8、LOAEL25 というのは、これは 2 年の発がんの試験と書いてあるんですけども、違うのかな、90 日と言われましたか。

〇〇〇

27 ページの方の 90 日試験の方だけを比較するという意味です。

〇〇〇

そういう意味ですか。

〇〇〇

マウスは出ていて、ラットで出ていない。2 年間の方を見ると、ラットが出ていてマウスが出ていないんですけれども、90 日だけを見ると、ラットの方の感受性が少し低いかなということになります。そういうことになると、あまり回りくどい説明を付けるよりも案 2 の方ですぱっといった方がいいような気もしないでもないです。

〇〇〇

今の論理は、私はよく理解できなかったんですけどもね。

〇〇〇

感受性という意味で 90 日のみを比較したと、それだけのことなんです。本来ならば、より長期である 2 年間で比較したというのがリーズナブルな判断だと思います。

そういう意味では、あまり回りくどい説明を入れない方がいいのかなと思えば、案 2 の方ですばった方がいいと思います。

〇〇〇

私の個人的な印象としては、かなり EPA も無理をしてこじつけているような感じがするので、将来的には、現実的な量としては、どちらでも抵触するような可能性は低い、その辺、事務局の方はいかがでしょう。実際の作物における検出量としては、かなりもっと下ですね。

〇〇〇

私が勝手にフルリドンの理論最大摂取量を計算してみたんですけども、国民平均でいきますと、大体 $66 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ぐらいですので、十分にマージンは取れているものと思います。理論最大摂取量でも問題ないと思っています。

〇〇〇

$66 \mu\text{g}/\text{人}$ ですから、仮に 50kg とすると、 $1.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ になるかな、それが ADI に対してどのぐらい占めるかという話になるので、仮に案の 1 だと、 0.15mg 、つまり $150 \mu\text{g}$ です。案の 2 だと、 $76 \mu\text{g}$ になるのかな、それに対して $1.2 \mu\text{g}$ ということになる、どちらも大丈夫ですよという話にはなるんです。ですから、あえて高い方にする必要もないんじゃないかというのは、実情の問題からあります。

ただ、ここの委員会の権限とか、いろんなことからすると、ちょっとはみ出した議論なんですけれどもね。

〇〇〇

その辺、〇〇、いかがでしょう。

〇〇〇

動物の試験の方につきましては、ちょっと専門外なんですけれども、実際に数字を見て、安全であるというより、安心できるかどうかという数字を見るのであれば、なるべく下の数字で判断して、十分安全ですよというふうに言っていただける方が理解しやすいのではないかと考えますが、いかがでしょう。

〇〇〇

あと少し気になるのが、11 ページのその他の試験で使いました、水中分解物に 10mg/kg で毒性がちょっとあるのではないかという記載があるものですから、確かに水解物だと 70% ぐらいしか含まれないかもしれないんですけども、それにしても 10mg という数字があるので、もし、可能ならば、私の個人的な意見ですけども、やはり 2 の方がいいかなと思うんですが、その辺、いかがでしょうか。

〇〇〇

基本的に、今、私たちがここで扱っている数値の中で判断ということになれば、やはり案 2 の方が理論的にはよいのかなと思います。

〇〇〇

どうぞ

〇〇〇

私も最初の EPA の文章などを読むと、より正確な値をエスティメートしているかなとも読み取れたものですから、確かに、今、先生方がおっしゃるようなことで、安全委員会ということで結論を出すわけですから、そういうことでは、確かに案 2 ということになるかと思います。

〇〇〇

よろしいでしょうか。意見が出尽くしたと思われますので、案 2 のラット慢性毒性 / 発がん性併合試験の 2 年間混餌、7.65mg/kg 体重 / 日、これを無毒性量としまして、そして安全係数 100 としまして、安全係数については、100 でよろしいと思いますが、ADI を 0.076mg/kg 体重 / 日というような形で案としたいんですけども、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

〇〇〇

では、ありがとうございました。この剤につきまして、今後の進め方をお願いいたします。

〇〇〇

本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果の案といたしまして、農薬専門調査会幹事会、それから食品安全委員会に報告をいたしまして、その後、国民の皆さんから、意見情報の募集を行う予定です。農薬評価書の案につきましては、本日御指摘をいただきましたので、その事項を踏まえて修正をさせていただきたいと思います。

〇〇〇

では、引き続き、あるいは 5 分ほど休憩を入れましょうか。

〇〇〇

是非休みをお願いします。

〇〇〇

では、5 分ほど休憩しまして、4 時 20 分から開催いたします。

(休 憩)

〇〇〇

それでは、時間になりましたので、再開したいと思います。

ニトラピリンの食品健康影響評価についての審議をただいまから始めますので、経緯も含めて事務局より御説明をお願いいたします。

〇〇〇

それでは、説明をいたします。

ニトラピリンは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準が設定された剤でして、施行に伴い、平成 18 年 12 月 18 日に厚生労働省より食品健康影響評価の意見聴取をされたものでございます。

本日は、テーブルに農薬評価書のほか、主に EPA ですが、海外等の評価書を準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

〇〇〇

では、ただいまからニトラピリンの審議を始めたいと思います。

内容につきまして、事務局より御説明をお願いします。ちょっと時間が少し迫っていますので、コメントは簡潔に迅速な審議に御協力をお願いいたします。

〇〇〇

それでは、説明をいたします。評価書たたき台の 5 ページを御覧ください。

7. に開発の経緯を書かせていただいておりますけれども、ニトラピリンは土壌のアンモニア性窒素の消失を抑制する硝化阻害剤です。アメリカで農薬登録がされておりまして、主にトウモロコシで使われております。

日本では、農薬として登録はございません。6 ページを御覧ください。

この評価書ですが、米国の評価書等、数多くあるんですけれども、これ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。

動物体内運命試験について説明いたしますと、まず、Fischer ラットを用いて、低用量、高用量の単回と、あと低用量の反復経口投与での試験が行われております。投与後、72 時

間に投与放射能の 94.8 ~ 99.2 % が回収されております。

吸収及び排泄は速やかで、半減期は 1.2 ~ 3.2 時間でした。尿中に主に排泄されておりまして、79.6 ~ 85.4 % TAR 、組織残留は 0.51 ~ 0.95 % TAR でした。

主な代謝物として、6-chloropicolinic acid (6 - CPA) が検出されております。

続きまして、(2) の方ですけれども、マウスを用いて 25、250mg/kg 体重の単回経口投与の試験が行われております。

投与後、72 時間で投与放射能の 99.4 ~ 101 % が回収されております。やはり尿中の排泄が主でして、76.1 ~ 82.2 % が排泄されております。

投与 72 時間後の組織、身体負荷量は最小値を示し、低用量投与群で 0.77 % TAR 、高用量投与群で 0.64 % TAR でした。

尿中には代謝物として 6 - CPA 、またグリシン抱合体あるいはタウリン抱合体が検出されております。高用量投与群の尿中にはニトラピリンも認められましたが、低用量投与群では認められませんでしたので、高用量は代謝が飽和する閾値に近いことを示していると考えられました。

次に 7 ページに移りますが、ラットを用いて、皮膚浸透性試験が実施されております。投与 72 時間後までに投与放射能の 83 ~ 90 % が回収されておりまして、ニトラピリンは 24 時間後で 24.6 %、72 時間後で 34.6 % TAR が吸収されております。

(4) にその他の知見を整理しておりますが、ラットまたはイヌを用いて試験が行われております。

また、そのほかにも乳牛の乳汁だとか、子牛、ブタの組織での測定も行われておりますが、主に検出されたのは 6 - CPA でした。

動物体内運命試験の関係で、山崎専門委員よりコメントをいただいております。7 ページの下の方になるんですけれども、1) 2) と 2 つあります。

カーカスの言葉の使い方について御指摘いただいておりますけれども、これは、前のページの 6 ページの 27 行目に当たるんですけれども、このたたき台では、当初、組織 / カーカス負荷量と書いてありましたが、それを組織 / 身体負荷量というふうに修正しております。

ただ、英文の方を見ますと、スラッシュの解釈が面倒でややこしいんですけれども、これは恐らく体内残留量というふうにまとめることもできるのかなということで、これは御指示をいただければと思います。

あと、7 ページの方でも 7 行目に当初は「排泄物、組織及びカーカス」と書いておりま

したが、胴体部ではないかという御指摘なんですけれども、こちらの方は組織と並べて書いてありますし、英文の方もはっきりカーカスと 1 単語で書いてありましたので、これまでの調査会の評価書でいくと、これはカーカスと書いてよろしいんではないかと考えております。

あと、2) の方の指摘ですけれども、Fischer ラットの表記について、Fischer344 ラットと正式に書いた方がいいんじゃないか。もしくは F344 ラットというふうに略して書いた方がいいんじゃないかという御指摘があったんですけども、これについては、現時点での事務局の整理といたしましては、総合評価部会で使っているような抄録の方なんですけれども、そちらの方が Fischer ラットと書いてあったり、Fischer344 ラットと書いてあったりして、統一が取れていなかったりする関係で、それを評価書に F344 ラットというふうに書いてしまうのは、ちょっと問題だということもあり、Fischer ラットというふうに書いている経緯があります。

ただ、山崎専門委員から御指摘があるとおり、実は海外の評価書を見る限りは、すべて Fischer344 ラットと書いてありますので、この評価書に限って言えば、F344 ラットというふうに書くことはできるかなと思います。

8 ページの方に。より御指摘いただいております、これも先ほどのフルリドンの指摘と重なるんですけれども、評価書で TAR と書いてある部分は、TRR ではないかという御指摘。

あと、6 - CPA、主要残留物、主要代謝物ですけれども、こちらの扱いについてどうしたらいいかという御指摘をいただいております。

1) の方の指摘については、TRR でいいんじゃないかと考えております。

2) の方の 6 - CPA の扱いですけれども、後ほどまた御説明することになると思いますが、確かに動物代謝と植物代謝でほとんどが 6 - CPA になって、残留するとしても 6 - CPA になるということで、親化合物だけを暴露評価対象物質というふうにするのは問題があると考えております。

これは、本日、お配りしております EPA の評価書で、5 番となっている資料ですけれども、Metabolism Information という資料の 17 ページの最後の 2 行なんですけれども、tolerances は親化合物のニトラピリンと、あと 6 - CPA を含めて設定されているという記述がありますので、暴露評価対象物質は、この 2 つということにして、総合評価の方にはまとめたいと考えております。

動物体内運命試験については、以上です。

〇〇〇

ここまで一区切りということで、ちょっと整理していききたいと思います。

「7. 開発の経緯」につきましては、主に御指摘がありまして、32 行のところで「主に（99%）トウモロコシで土壌処理剤として使われる。その他には、」というようなことを追記ということですね。よろしいですね。

それでは、先に行きまして、動物体内運命試験につきましては、ラットに関しまして、「（1）代謝試験（ラット）」につきましては、14 行目に「投与 72 時間後に」ということで、時間を追加するという御指摘もありましたので追記ということです。

マウス代謝試験につきましても、23 行目「投与 72 時間後に」ということを追記していらっしゃると思います。

あと、問題の 27 行目の「組織 / カーカス」ということに関して、カーカスという言葉は、山崎専門委員の方から、使い方についてももう少しきちんとした表現でという御指摘があったんだと思いますが、御指摘の内容としましては、先ほど説明があったとおりなんです。カーカスのところを、6 ページの方は身体、7 ページの方は胴体部という表現にして、もっとわかりやすい表現ということで、カーカスという言葉は、割と我々は使っているものですから不思議には思わなかったんですけども、一般の人にとっては、ちょっとなじみがないかもしれません。

あとは、6 - CPA の件につきまして、尿中の代謝物としてどう扱うかということにつきましては、後で出てきますが、とりあえず、6 ページの代謝試験のマウスのところまでよろしいですね。

次に行きまして、7 ページの「（3）皮膚の浸透性試験（ラット）」ですが、これにつきましても、先ほど申し上げたとおりで、7 行から 8 行、「投与 72 時間までに」ということと「カーカス」を胴体部ということに変えたということでございます。

「（4）その他の知見」につきましては、特になかったと思いますが、6 - CPA の件につきましては後で触れるということです。

あと、山崎専門委員の御指摘の中で、ラットの系統に関する記載なんですけれども、これは確かに今までいろんな表現で Fischer ラットとしたり、F344 ラットとしたり、毒性の場合は F344 ラットで統一しているんですが、でもいろんな系統差もありまして、この辺のところは、実験動物の方で専門であられます、〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇

厳密に言うと、Fischer は多分 2 系列あるんだと思います。344 のところで、更に後ろ

に記号を付けなければいけないものがあるんだと思いますけれども、毒性試験の中で、どちらの方が使われたのかというのがはっきりしない場合もあって、その場合は、344 と書いてしまうと、また逆にやると間違いの基になるので、Fischer 系ラットを Fischer ラットというふうな形で、今までしていたということなのですが、この剤について見ると、非常に細かく特定されていて、Fischer344 系統が使われているので、その場合は F344 と書いても全然悪くない。ある程度ケース・バイ・ケースで扱わなければならないのかなとは思っているんですけども、今回はどっちにするといいかなとは思っているんですけども、統一を取らなければならないといっても、使っているところで、あるいは抄録の方でそう書いていない場合があるので、こちら側で勝手に書くわけにはいかないから、確かめた上でなければ、この評価書が書けないというのでも困るので、ケース・バイ・ケースで扱っていただいて、ここでは、正確に F344 であるということであれば、Fischer と書くよりは F344 の方が短いので、多少ともスペースがセーブできるのならば、F344 でもいいのかなと。ただし、今回だけですということですね。

〇〇〇

ただ、評価書によってころころ変わるというのもちょっと問題だなとは考えているんです。

〇〇〇

それはしょうがないね。

〇〇〇

わかりました。もし可能ならば Fischer ラットで、今回の評価書は既にそれで理解できていますので、今後、それは別の機会にでも考えていただければと思います。

〇〇〇

正直いって、どちらでもということで、恐らく今のワードで直すのは、一発で全部変換できてしまいますから、そんなに手間ではないです。

〇〇〇

いかがでしょうか。どうぞ。

〇〇〇

〇〇も、今、おっしゃったとおりで、F344 とははっきりわかっているときは、F344 という情報を記して、それで問題はないじゃないかと。Fischer と書くときははっきりしないなという理解でいいんじゃないかと思いますが、そういう統一の問題であれば、確かにどちらでもということになるのかもしれませんが。

〇〇〇

事務局の方の印象からすると、今回は F344 と書いてもいいのかなというようなことを言っておられますから、試してみたいかがですか。

〇〇〇

わかりました。それでは、F344 で統一していただくということで、よろしくお願いします。

後は、8 ページの方に行きまして、〇〇の方の御指摘に関して、事務局の方から回答がありました。1) の動物代謝について TAR としてある部分については TRR でよろしいかということです。

〇〇〇

すみません、言い間違えました。1)の方は TAR ではないかと思います。

〇〇〇

さっきの話ですけれども、先ほどの〇〇の説明はそうでしたね。それで、またここは質問なんですけれども、ニトラピリンの Team Review of Metabolism Information の中の動物の中の代謝で、表の中ではテーブル 3.8 とか、先ほどの 7 ページなんかのテーブル 3.8 なんかも、TRR と書いてあるから、それでわからなくなっているんですけれども、代謝は一般的に、動物の場合は、TAR とおっしゃっていたんです。でも、ここではそういうふうに TRR と書いてあるので、数値はここから持ってきていますね。

〇〇〇

通常、動物実験の方、代謝実験の方で、尿中に放射能がどのくらい、糞中に放射能がどのくらいといった場合には、TAR で放射能自体を書くんですけれども、例えば尿中の放射能のうち、親化合物がどのくらい、代謝物がどのくらいという場合には TRR を主に使います。ですから、部位で見るか、部位中の代謝物成分で見るかというときに、部位別に見る場合には、TAR を使うことが多くて、部位中の成分を見るときには、TRR を使うことの方が多いのかなと考えております。

〇〇〇

私の頭の中で整理しますけれども、今のことでわかりましたけれども、そうすると、中の文章の中で、今、おっしゃった両方が混在していませんか。

では、ここで扱っているのは、すべて全体の吸収を考えているから、全部 TAR でいいということになるわけですね。それが部分の説明になってきたときには、TRR を使うこともある。

〇〇〇

6 ページのテーブル 3.6 の方を見ましても、この場合、総残留放射能が 0.01ppm であったという情報がここに書いてあるんですけれども、そのうちの親化合物とか、6 - CPA がどのくらいあったかという場合には、TRR を使って表記しているということで、これは植物の方とも同様の表だと思います。

〇〇〇

よろしいでしょうか。あとは、2) の 6 - CPA の取扱いなんですけれども、事務局から説明があったんですけれども、あとは、そういう毒性試験としてデータを追加する必要があるのかどうかということにつきましても、ちょっと事務局の方からお願いします。

〇〇〇

暴露評価対象物質を親化合物だけではなくて、6 - CPA も含めるとのことですと、6 - CPA の情報も何かしら評価書にあった方がいいんじゃないかと思われます。

その情報なんですけれども、資料番号の 2 になるんですけれども、こちらで文献考察といたしますか、Review of Toxicological Literature と書いてあるものがあるんですけれども。

〇〇〇

何ページですか。

〇〇〇

ページ数ですと、9 ページだとか、15 ページ、16 ページにも 6 - CPA に関する文献が整理されております。ですので、こちらの情報を整理して、評価書の方には、その他で参考文献という形になると思うんですけれども、整理させていただこうかなと考えております。ただ、こちらの試験なんですけど、かなり unacceptable と書いてあったり、あと NOAEL が幾つという評価がちゃんとされていない情報ですので、参考文献という扱いになるのかなと考えております。

〇〇〇

わかりました。では、あとの案につきましても、〇〇にも見ていただきまして、よろしくをお願いします。

では、続けて、ほかに意見がなければ、続けて植物体内運命試験について御説明をお願いします。

〇〇〇

それでは、8 ページの「2. 植物体内運命試験」について説明いたします。

こちらの試験は、トウモロコシを用いて行われておりまして、残留放射能なんですけれども、

青刈飼料、サイレージでそれぞれ 0.85、0.46mg/kg でした。

こちらでも主な代謝物として 6 - CPA が検出されております。

続きまして、土壤中運命試験についても説明いたします。

(1) の試験ですけれども、好氣的条件下での半減期は 11 ~ 17 日でした。嫌氣的条件下では半減期は 3 時間未満でした。主要分解物として 6 - CPA が検出されております。

(2) の土壤吸着試験ですけれども、5 種類の土壤を用いて試験が行われておりまして、吸着係数は、0.947 ~ 19.9、有機炭素吸着係数ですと、254 ~ 360 でした。

主要分解物である 6 - CPA を用いた試験も行われておりまして、こちらは Freundlich の吸着係数で、0.387 ~ 1.02 という数字でした。

こちらについて、〇〇の方から指摘をいただいておりますけれども、有機炭素吸着係数は 287 ~ 352 ではないかという御指摘なんです。ちょっと英文を見ましたところ、吸着係数の 0.947 ~ 19.9 に対応する数値が確かに 287 ~ 352 となるんですけれども、それ以外にもいろいろ数値があって、換算の関係で大小があるようです。これは、原文のままでよろしいんではないかと思います。

一旦ここで切ります。

〇〇〇

では、植物体内運命試験につきましては、6 行目に表現の変更ということがありまして「子実及びそれ以外の部分」を加えて「飼い葉、葉及び殻、茎及び雄穂」というところを除くということでございます。

それに続きまして、そして 0.04 以降の 2.34 を削るということで、これは特に問題ないですね。

続きまして、土壤中の運命試験につきましても、14 行目「加水分解及び光分解における」というのを追記するということと、17 行目の最後のところで「減衰した」の「した」の代わりに「すると想定された」という表現にするということです。よろしいですね。

〇〇〇

「加水分解及び光分解における」というのは、私は要らないと思います。というのは、これは土壤中の運命試験をやっているの、光分解の主要分解物が出たとか、出ないというのは結果で、ここでは主要代謝物としては 6 - CPA が出ている。それは土壤微生物によるかもしれないし、土壤中の水分によるかもしれないけれども、それは水中光分解とか、加水分解の水中運命試験でもやられているので、その内容を書くよりは、主要分解物としては 6 - CPA が検出の方がいいと思います。

〇〇〇

そうしますと、いかがですか。

〇〇〇

そのとおりで、私も最初のコメントがあいまいだったものですから、事務局の方に誤解を与えたと思うんですが、具体的には、加水分解と微生物分解も十分土壌中ではありまして、むしろ、光分解はあまりないので、それを考えると、消してしまっても大丈夫だと思います。今、下線が引いてある「加水分解」から「光分解における」までを削ってしまっても問題ないと思います。

〇〇〇

わかりました。では、削るということをお願いします。後の方はよろしいですか。

あと、土壌吸着試験につきましても、先ほどの説明でよろしいですね。

〇〇〇

了解しました。

〇〇〇

今のところで、〇〇、よろしいでしょうか。

〇〇〇

はい。

〇〇〇

ありがとうございます。では、続けてをお願いします。

〇〇〇

それでは、水中運命試験について説明いたします。

pH5、7、9の滅菌緩衝液を用いて、加水分解試験が行われておりまして、半減期は10日未満でした。pH7の滅菌緩衝液を用いて、水中光分解試験を行っておりまして、こちらは半減期は9.4日でした。

主要分解物は6-CPAでpH7での加水分解試験における6-CPAの最高濃度は83% TAR でした。ここでTARと書いてあるんですけども、英文を見ましたら、レジデュ-の83%と書いてありましたので、ここはTRRにさせていただこうと思います。

続きまして「5. 土壌残留試験」について説明いたします。

5種類の土壌を用いて試験が行われておりまして、半減期は15~38日でした。

「6. 作物残留試験」について説明いたします。こちらでは、トウモロコシ、ソルガム、小麦を用いて試験が行われておりまして、多くの数値は検出下限値以下だったり、数値が

はかれても、かなり微量でありました。主に 6 - CPA が検出されているようです。小麦では子実で 6 - CPA が検出されております。

「7. 後作物残留試験」について説明いたします。こちらでは、トウモロコシを植え付けた後に、春小麦、レタス、ハウレンソウ、カブを植え付けて試験が行われております。

総残留放射能ですけれども、植物全体で見た場合に、0.05 ~ 0.43mg/kg でした。大部分が 6 - CPA で親化合物は検出されませんでした。

10 ページに移るんですけれども、圃場試験が何か所かで行われておりまして、植物は、小麦、エンバク、大豆、レタス、カラシナです。結果ですが、カリフォルニア州におけるトウモロコシ収穫 30 日後に播種した小麦のわらでのみ、6 - CPA が 0.2 ~ 0.3mg/kg 検出されております。

後作物残留試験までは、以上です。

〇〇〇

あとは、すみません、時間が押し迫ってきていますので、水中運命試験から、作物残留試験、後作物残留試験というところで、御指摘をいただいているんですけれども、その修正でよろしいでしょうか。一応、対応していただいているものですからね。

〇〇〇

書いてある対応で結構だと思います。

〇〇〇

あと、10 ページの方につきましても、その続きがあるんですけれども、トウモロコシの呼び方とか、我々にはわからないところがありまして、御指摘をありがとうございました。

では、よろしいということなので、急性毒性試験の御説明をお願いします。

〇〇〇

「8. 急性毒性試験」について説明いたします。

ラットを用いた急性経口毒性試験と急性吸入毒性試験、あとウサギを用いた急性毒性試験が行われています。

結果は、表 1 のとおりですけれども、経口を例に説明しますと、ラットの雄で 1070mg/kg 体重、雌で LD₅₀は 1230mg/kg 体重でした。

続きまして、11 ページの「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」について説明いたします。

こちらは NZW ウサギを用いた試験が行われておりまして、眼一次刺激性試験では、一部変化が見られておりまして、皮膚の試験では、ごく軽度の紅斑及び軽度の落屑が認めら

れております。

モルモットを用いた皮膚感作性試験では陽性でした。

皮膚感作性試験までは以上です。

〇〇〇

続けて亜急性毒性試験も、一応慢性毒性まで一括してお願いします。

〇〇〇

わかりました。「10．亜急性毒性試験」について説明いたします。

(1) のラットを用いた混餌投与での試験が行われております。こちらでは、40mg/kg 体重/ 日以上 of 投与群の雌雄で肝重量増加等が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 10mg/kg 体重/ 日と判断されました。

(2) でマウスを用いた試験が行われておりまして、こちらでは 600mg/kg 体重だとか、200、400、300、結局すべての用量投与群で影響が認められておるんですけども、EPA がなぜか無毒性量を 200mg/kg 体重/ 日と判断しております。

英文を見ますと、200 の投与群の雌雄で肝重量増加が認められているということになっておるんですけども、これは有意差がある変化でしたので、これが最小毒性量になると思われますので、無毒性量は設定できなかったという判断になるのではないかと思います。

その点は、〇〇からも御指摘をいただいておりますとおり、NOAEL を設定できなかったという方が自然だと思いますというコメントをいただいております。

12 ページの方に移りますけれども、イヌを用いた試験が行われておりまして、こちらでは最低用量である 15mg/kg 体重/ 日以上 of 投与群で肝小葉の変化が認められておりますため、無毒性量は設定できませんでした。

(4) でウサギを用いた試験が行われております。こちらは経皮投与ですけども、最高用量の 1000mg/kg 体重/ 日で、肝の絶対及び比重量の増加が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 500mg/kg 体重/ 日と判断されました。

続きまして「11．慢性毒性試験及び発がん性試験」について説明いたします。

(1) ですけども、イヌを用いて混餌投与による試験が行われております。こちらでは 15mg/kg 体重/ 日投与群の雌雄で、アルカリフォスファターゼの活性及びコレステロール濃度の上昇などが認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 3mg/kg 体重/ 日と判断されました。

〇〇〇

この辺でちょっと止めます。急性毒性については、10 ページなんですが、特に問題はな

いですね。

あと、9番の刺激性及び皮膚感作試験についても、細かい点では、いろんな表現の御指摘をいただいて変更ができていますが、よろしいですね。

〇〇〇

言葉だけの問題だと思います。

〇〇〇

あと、10番目の亜急性毒性試験の「(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)」なんですが、これについても御指摘のとおりですね。いかがですか。

〇〇〇

細かい訂正ですけれども、ヘマトクリットのHtの後は普通の点でお願いします。

〇〇〇

よろしくお願いします。

それから「(2)90日間亜急性毒性試験(マウス)」なんですが、これは非常に事務局の御指摘のとおりでありまして、私もちょっと原文で確認しても、どうも納得いかないということなんですが、〇〇の方から既に御意見がございまして、200mgも影響量であるということで、NOAELは設定できなかったというのが自然だということなんですけれども、私の方も同意しています。ほかの先生方はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

〇〇〇

ということで、一応、200mgも影響量であるということで、無毒性量は求められなかったというような結論に変えていただくということ。

あとは「(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ)」なんですが、これについても非常にクリアーな試験でありまして、表現等につきまして、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

〇〇〇

1点だけ言葉の表現なんですけれども、4行目の「肝小葉の進行性変化(肥大及び空胞化)」となっているんですけれども、空胞化は受け身の病変ですね。そういう意味では進行性という言葉は取った方がいいと思うんですけれども、いかがでしょうか。空胞化は進行性病変ではないと思うんです。

〇〇〇

確かにおっしゃるとおりです。

〇〇〇

進行性という言葉削除の方がいいのではないかと思います。具体的に肝小葉の肥大及び空胞化でいいと思うんです。

〇〇〇

原文ではプログレッシブというような表現になっていましたね。

では、進行性というのは、誤解を招くので、むしろ進行性だと腫瘍のようなニュアンスもありますので、削除して、小葉の変化（肥大及び空胞化）と。

〇〇〇

いえ、肝小葉の肥大及び空胞化が認められたとしてもらった方がダイレクトでいいと思います。

〇〇〇

わかりました。そのように変更します。よろしいですね。

〇〇〇

はい。

〇〇〇

もし何か気がつかれたら、「てにをは」でしたら、メールでもお願いします。

「（４）21日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）」については、特によろしいですか。

〇〇〇

結構です。

〇〇〇

あと、慢性毒性については、先ほど１年の慢性毒性試験（イヌ）まで説明していただいたんですが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

〇〇〇

では、２年間の慢性毒性／発がん性試験の併合試験、ラットの方から御説明をお願いします。

これにつきましては、肝臓及び胃、そして腎臓に病変が出て、ちょっとディスカスをいただかなければいけないようなところもあると思いますので、是非時間をかけてやりたいと思います。

よろしくお願いします。

〇〇〇

それでは、(2)の試験から説明いたします。ラットを用いて試験が行われております。

こちらでは、20mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雄、また、60の雌で体重増加抑制等の影響が認められております。無毒性量は雄で5mg/kg 体重/日、雌で20mg/kg 体重/日と判断しております。

60mg/kg 体重/日投与群で、雌雄に慢性進行性糸球体腎症、また、雄に原発性腎腫瘍などが認められておりますが、本試験において認められた腎腫瘍は、ラットの雄に特異的な $\alpha 2u$ グロブリン腎症に関連したものであると考えられました。

13ページに移りますけれども、EPAの評価書では、雌雄分けずに書いてあったんですが、通常の調査会の整理の方針に従って、雌雄分けて書いてあります。

それで、〇〇の方からもOKですというコメントをいただいております。

(3)のマウスの試験について説明いたしますと、こちらは、比較的低用量の方の試験なんですけれども、25mg/kg 体重/日以上以上の投与群で、血中コレステロールレベルの有意な低下などが認められております。

無毒性量は雌雄とも5mg/kg 体重/日と判断されました。

(2)の方で、同じくマウスを用いた試験が行われておりまして、こちらは高用量の方になります。比較すると高用量の方になります。

本試験において、低用量側である、125mg/kg 体重/日以上以上の投与群で、肝細胞の肥大などが認められておりまして、無毒性量は設定できませんでした。

125mg/kg 体重/日以上以上の投与群で、雌雄に肝細胞腺腫などが認められておりまして、その腫瘍の発生頻度を表2に示しております。

ここで一度切った方がよろしいですか。

〇〇〇

そうですね。あと、かなり問題としては一つの山だと思いますが、まず「(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」なんです、先ほど説明のありましたように、腎臓の方では原発性の腎症が60mg/kg 投与群で発生したということなんです、これについてはEPAでは説明をしておりまして、やはり雄ラットでよく見られます $\alpha 2u$ グロブリン腎症に関連して発生したという説明がEPAの方も採用されております。

これについて、〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇

私は、最初に申しましたとおり、訂正言葉の順番だけのことなので、基本的な内容については、何もいじっておりません。

そういう表現は、一応リーズナブルというか、入れてあって、最終的なところでは、ヒトとの関連性は薄いというようなことは、どこか別のところに書かれていたと思いますので、そういうことで、ここではそこまででよろしいのではないかと思います。

ドーズ的にも最終的には評価に対しては非常に高いドーズのところでありますので、こういう表現のままで十分ではないかと思います。

〇〇〇

〇〇、いかがですか。

〇〇〇

ラットでの腎臓腫瘍というのは、自然発生においてもほとんどまれなんですけれども、確かにそれが60で増えているというのは、数例ですけれども、大変気になるなと思ったんですけれども、 $\alpha 2u$ グロブリン腎症と関連したということなので、これに関連する腫瘍はディーリモネンとか、幾つか調べていますけれども、その病理発生はヒトには外挿できないと言われているので、この説明で私はいいかと思います。

〇〇〇

ありがとうございます。そのほか、今の2年間の試験につきましていかがですか。

用語の点なんですけれども、30行目の真ん中辺りに「雄に腎近位置局尿細管」の「置」を削除してもよろしいのではないのでしょうか。

あと、タンパク滴蓄積というんですけれども、タンパク滴状物蓄積とした方がいいのか、

〇〇、いかがですか。

〇〇〇

プロテイン何とかと英語で書いてあったと思うんですけれども、今、先生が言われたように、タンパク滴状物の蓄積としておいた方がいいかと思います。確かにこのままの表現では、組織像のイメージが浮かんでできません。

〇〇〇

すみません。ここはちょっとうかつでした。おっしゃるとおりです。

〇〇〇

あと、事務局からEPAの方では投与群ごとに雌雄を分けていなかったんですけれども、本試験においては、分けて毒性所見をやるということで、御説明があったんですけれども、〇〇もOKだということで、よろしいかと思います。

では、2年間発がん性試験のマウスということで、非常に問題があるということなんです、要するに肝細胞腺がんが増加しているという表をつくっていただいておりますけれども、

ども、これに関しても後で出てきます、遺伝毒性があるか、ないかということで、総合考察に入るんですが、現在のところ、遺伝毒性はないということから、そういうようなヒトに外挿できるかどうかということに関しては、ちょっと議論があるところでございます。

いかがでしょうか。〇〇、どうぞ。

〇〇〇

閾値が設定できるかどうかということに関しては、勿論、他の変異原性試験のデータから考えざるを得ないんですけども、最初のマウスの実験の低用量群で、一応発がん性は認められなかったということになりますので、その部分を考えて、その中で更に低用量群を最終的な無毒性量の設定に用いているということを考えますと、全体としては問題ないと考えます。

〇〇〇

いかがですか。

〇〇〇

同じマウス B6 を使って、2 つの試験、低用量系と高い用量系でやっていて、高い方で、確かにここに書いてある腫瘍が出ています。これは出たということをきちんと明記されていますし、先ほど言われていましたように、遺伝毒性の方がなくて、閾値が設定できるということを考えれば、この事実のみを加えておいておけばいいと思います。

このデータをどうするということはできませんので、腫瘍が出たということは、きちんと書いておけばいいと思います。

総合評価になりますけれども、その辺りに書いてある表現で、私は十分ではないかと思っています。

〇〇〇

ありがとうございました。それでは、先に進めていただきたいと思います。

〇〇〇

それでは「12. 生殖発生毒性試験」について説明します。

(1) ですけども、こちらはラットを用いた 2 世代繁殖試験が行われております。

こちらでは、親動物で 20mg/kg 体重/ 日以上 of 投与群の雌雄で、肝及び腎重量の増加などが認められておりまして、児動物では 75mg/kg 体重/ 日投与群で変化が認められておりますので、無毒性量は親動物で 5mg/kg 体重/ 日、児動物で 20mg/kg 体重/ 日と判断されました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

(2) と (3) でラットを用いた試験が行われておりまして、こちらは動物種の系統の違

いがあります。

まず、(2)の方ですけれども、こちらはSDラットを用いて試験が行われておりまして、120mg/kg 体重/日投与群で、母動物と胎児に影響が認められておりますので、無毒性量は母動物及び胎児で50mg/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。

(3)の方ですけれども、こちらはFischerラットを用いて試験が行われておりまして、いずれの投与群においても毒性所見は認められませんでしたので、無毒性量は50mg/kg 体重/日と判断されました。

(4)と(5)でウサギを用いた試験が行われております。これは用量の違いで2つあります。

まず(4)の方ですけれども、NZWウサギを用いて、0、3、10、30mg/kg 体重/日の投与量で行われております。こちらの試験では、30mg/kg 体重/日投与群で母動物と胎児に影響が認められましたので、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。こちらでは、外表及び内臓奇形は認められておりません。

(5)の方ですけれども、こちらにもNZWウサギを用いて、今度は30、100、200mg/kg 体重/日の投与量で行われております。

本試験では、30mg/kg 体重/日投与群で肝の腫大及び退色等が認められておりますので、無毒性量は設定できませんでした。

生殖発生毒性試験は以上です。

〇〇〇

ここまでで何かございますか。

どうぞ。

〇〇〇

基本的には大体いいんですけれども、細かいところで、(3)のところ、これは催奇形性は認められなかったという一語を入れてください。

それから、4番目のところも同じく入れていただいていいと思います。

5番目の話をどうするかなんだけれども、4番目と5番目のをつないでみると、高用量の話のところをやっているの、低用量のところではNOAELが設定できますから、ウサギについてもこれでよいし、催奇形性はないと見ていいんだと思います。

念のために事務局に伺いますが、1番目の2世代繁殖試験というのは、NIHSのものから取ったんですね。違いますか。

〇事務局

それは見にくいので、基の記述はカリフォルニアの方の資料を使っています。

〇〇〇

ちょっと読めなかったものだから、NOAEL のところの記載が違っているかとも思ったりしたんですが、大丈夫なんですね。

〇〇〇

資料番号でいうと、1 の資料に書いてあります。

〇〇〇

6 ページですね。大丈夫だと思います。どうもすみませんでした。

以上です。

〇〇〇

ありがとうございました。それでは、もしなければ、遺伝毒性試験ということで、御説明をお願いします。

〇〇〇

それでは「13. 遺伝毒性試験」について説明いたします。

こちらは、〇〇の方から丁寧な修文をいただいております。ニトラピリンの各種遺伝毒性試験が行われておりまして、結果は表3に示されております。

復帰突然変異試験で、TA100 株の代謝活性化系存在下において陽性の結果が得られておりますが、別途行われた試験で、同株で陰性の結果が得られ、その他の試験結果はすべて陰性でした。

表3の方ですけれども、試験が一部抜けていたりもしたようで、追加もしていただいております

以上です。

〇〇〇

〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇

直してあるとおりです。復帰突然変異試験が、初めの　というところで、一部陽性の結果が出ているんですけれども、別途で行われた試験で、ほぼ同程度の濃度までやったところで、すべて陰性です。

しかも、こちらの試験の方は、ほかのものを読んでみますと、2回トライアルを行っているということなので問題なからうという判断です。

〇〇〇

ありがとうございました。それでは、続けてお願いします。

〇〇〇

16 ページの「III . 総合評価」について説明いたします。

参照に挙げた資料を用いて、農薬ニトラピリンの食品健康影響評価を実施しました。

動物体内において、吸収や排泄は速やかで、主に尿中に代謝物 6 - CPA が排泄されております。

植物体内では、親化合物が検出されずに、6 - CPA が唯一の代謝物でした。

作残試験においても、代謝物 6 - CPA が一部検出されております。

こちらで下線部のところですが、たたき台の方では、暴露評価対象物質ニトラピリンと書いてありますが、これに 6 - CPA を加えることになると思います。

各種毒性試験結果から繁殖能に対する影響は認められませんでした。

発がん性試験において、ラットとマウスに腫瘍が認められておるんですが、遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められないと考えられ、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えました。

評価に用いた、この評価書等に記載されている各試験の無毒性量等が、17 ページ以降の表 4 に示されております。

こちらの無毒性量の中の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 3mg/kg 体重/ 日でしたので、これを根拠にして、安全係数 100 で除した 0.03mg/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。

〇〇〇

ありがとうございました。では、全体を通じまして、今まで御討議いただいた内容というのは、細かい修正と、変更したところを確認いただいて、大体御了解いただいたと考えます。それで、追加資料とか、そういうものは特に必要がないと考えます。ここの全体を通じて、細かい御指摘でも結構なんですけど、よろしいでしょうか。

どうぞ。

〇〇〇

1 つだけ、さっき話が出ていた、6 - CPA の話ですが、一応簡単にここで概要を紹介して、それに基づいて、事務局で修文してもらおうという話にして、座長さんと詰めていただくようにしていただいた方がいいのかと思います。

そのところで、結局、6 - CPA の場合に評価できるのは、恐らく 2 年慢毒のところの

マウスとラットの試験しかないだろう。2年のイヌの問題あるいは垂急性のラットの問題というのは、これはデータが不足しているので使えない。そうすると、2年のマウスのB6C3の発がん試験では、混餌試験で行われていて、0、100、300、900mg/kgに相当する量で、6か月、12か月、24か月で調べられているものですが、900mg/kgの雌で肝がんが軽度増加していたという話がありまして、ただし、それは背景的な頻度内であった。雄には変化がなかったということで、これはNOAELが300と考えられるだろう。

ラットについては、系統はわかりませんが、2年の試験が行われておりまして、30、100、300、1000ppmで実験が行われています。それで雌で、これもスタートがわからないのですが、用量相関的な胆管増生があって、雄には影響がなかったという話になると思います。

恐らく、一番低いところからということはないでしょうから、でも仮にそうだとした場合、30ppm以上というような話、あるいは100ppm以上というような話であれば、原体の方よりはずっと高いところでしか影響が出てこないというふうに読み取れると思います。

そうすると、ここでとりあえず6-CPAを含めて残留のところを調べるとしても、毒性の点では心配がないということが確認できるのではないかと思います。

細かい修文は事務局と座長さんとの関係でやられてはと思います。

〇〇〇

わかりました。先ほど御紹介していただいたような内容につきまして、成文化しまして、あと、〇〇にも見ていただきまして、それはメールでやるということで、とりあえず、今日はADIを決めることができると判断しますので、進めさせていただきます。ありがとうございました。

では、先ほどお示しいただいたような形でね。どうぞ。

〇〇〇

ちょっと1点だけ確認させていただければと思うところがございまして、先ほどの13ページの「(4)2年間発がん性試験(マウス)」の試験ですけれども、この結果、125mg/kg体重/日以上で、こういった変化が認められたということです。これで見ると、その下はゼロということになってしまいうんですけれども、発がん性の結果を踏まえまして、16ページの総合評価の中で、確かに変異原性試験を行った結果、生体にとって問題となるような遺伝毒性が認められないということはわかるんですが、発がん性のプロモーション作用という観点も含めて、安全係数を更に上乗せをする必要があるかどうかというところを御検討いただければと思っております。

〇〇〇

非常に重要なポイントの指摘をいただきました。

その点に関して、メカニズムとしては確かにプロモーションのメカニズム等についても可能性はあるんですけども、その辺をどう表現するかということなんです。それと ADI の安全係数に少し処置をするかということなんですけれども、〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇

先ほどもちょっと申しましたように、2 つ実験があって、低用量の方の実験では、全く発がん性が出なかったということで、逆に言えば、独立した実験で、片方の用量設定では、最高濃度でも発がん性が認められないところまでしかしていないということで、少し難しさはあると思うんですけども、一応、このデータをコンバインできるものと考えてるのであれば、トータルではドーズに関して通常の評価をしていいのではないかと判断いたしますけれども、いかがでしょうか。

〇〇〇

私もそう思います。同じ系統ですし、恐らくは対象のところを比較すると、似たような話になっていると思うので、そうすると、表現を変えると、2 つコンバインしたときに、閾値があるという表現にもなるわけで、そうすると、プロモーションの話であろうという話にはつながりますし、そうすると、過剰のセーフティー・ファクターをかける必要はないだろうという話になると思うんです。

〇〇〇

おっしゃるとおりだと思います。やはり高い用量のマウスの試験というのは、ドーズ設定の問題で、やはり確認しておかなければいけないということで、あとは追加試験のような形で、2 本が 1 つになっているというような印象を持っていますので、2 本が一緒になって初めてきれいな閾値設定ができるという、〇〇がおっしゃったような印象を持っています。ですから、問題ないと考えています。

確かに EPA の方でも、やはりプロモーションの件につきましても可能性は否定していませんので、その辺は総合評価に盛るかどうかなんですけれども、メカニズムはそういう意味では非遺伝毒性ということもありまして、今までこのような剤につきましても、100 で行っておりますので、問題ないというふうに考えます。よろしいでしょうか。

つきましては、16 ページに書いていただきましたように、イヌの 1 年間の混餌投与 3mg/kg 体重/日ということで、通常のような安全係数 100 をかけまして、ADI としましては、0.03mg/kg 体重/日ということで提案させていただきたいと考えますが、よろしいで

しょうか。

(「はい」と声あり)

〇〇〇

では、御了承いただいたということにしますので、今後のことにつきまして、事務局の方からお願いいたします。

〇〇〇

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し、その後、国民からの意見・情報の募集を行う予定です。

ただし、本日、いろいろ御指摘いただきましたので、あと〇〇からも御指摘いただきましたけれども、TAR と TRR のところも再度確認して、修正した上で先生方に御確認をお願いしようと思います。

以上です。

〇〇〇

ありがとうございました。では、その他、事務局の方から何かございますでしょうか。

〇〇〇

今後の予定を御紹介させていただきます。3月26日に第5回確認評価第一部会を、3月28日に第14回幹事会及び第9回総合評価第二部会を、4月11日に第10回総合評価第一部会を予定しております。また、次回の本部会につきましては、日程を調整した上で、また御連絡させていただきたいと思います。

〇〇〇

ありがとうございました。ほかに何でも結構ですが、ございますでしょうか。ないようでしたら、本日の会議をこれにて閉めさせていただきたいと思います。

どうもありがとうございました。