

**ペンディメタリンの食品健康影響評価に関する審議結果（案）
についての御意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成 22 年 7 月 8 日～平成 22 年 8 月 6 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1 通（1 通に複数意見の記載の場合あり）
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
【意見 1 - 1】 ラットの発ガン性試験で、甲状腺腫瘍の増加が認められたが、非遺伝毒性メカニズムとされ、閾値を設けて、ADI を従来の約 3 倍にあたる 0.12mg/kg 体重/日と設定されたが、この評価の再考を願いたい。 [理由] 1. いままでは、1974 年のバイオダイミックス社のラットにおける 24 ヶ月慢性毒性・発癌性試験で、無作用量は、オス 4.3、メス 5.4 mg/kg/日となっている。これをもとに ADI は 0.043 mg/kg 体重/日とされていた。この無作用量は、イヌ 2 年間慢性毒性試験の無毒性量は 12.5 mg/kg/日（リットン・バイオネティックス社、1979 年）より低い。 2. 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）では、雌雄で門脈周囲肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：4.2 mg/kg 体重/日、雌：5.4 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。この試験は、途中で、原体成分の変更があり、参考データとしてしか扱われていない。 純度変更で、どんな物質の成分比率がどのように変化したのか。明確にされたい。	【回答 1 - 1】 理由 1. について ご指摘いただいた試験は、農薬評価書 11.（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①です。申請者は、検体の純度（不純物も含む）が一貫していなかったことから、再試験を実施しています。このため、本試験は参考とし、再試験である GLP 試験〔農薬評価書 11.（3）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②〕を用いて評価を行いました。 理由 2. について ご指摘の試験は、理由 1 に記載されている 1974 年のバイオダイナミックス社のラットにおける 24 カ月慢性毒性・発癌性試験と同じ試験です。 検体の純度や成分に関する情報は、行政機関の保有する情報の公開に関する法律第 5 条第 2 号イ「公にすることにより、当該法人等又は当該個人の権利、競争上の地位その他

ちなみに、ペンディメタリンの不純物としてニトロソアミン化合物が知られているが、実験供試物質のニトロソアミン化合物の含有量はどの程度だったか。	正当な利益を害するおそれがあるもの」に該当するものであることから、非公表となっています。 なお、無毒性量の記載において、「雄：4.2 mg/kg 体重/日」は「雄：4.3 mg/kg 体重/日」の誤記でしたので、農薬評価書 31 ページ「11. (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①」の記載を修正させていただきます。
3. アメリカやオーストラリアの評価では、マウス 18 カ月間発がん性試験で、小葉中心性肝細胞肥大等を指標とした無毒性量は雄：1.4、雌：1.6 mg/kg 体重/日であったのに、この値が最小無毒性量とされなかったのはなぜか。	理由 3. について ご指摘をもとに米国及び豪州の評価結果を再度確認いたしました。その結果、農薬評価書の表 38 に誤記がございましたので、別紙のとおり修正いたします。正しくは、米国の場合、雄：62.3 mg/kg 体重/日、雌：78.3 mg/kg 体重/日となり、豪州の場合、雄：69.85 mg/kg 体重/日、雌：75.80 mg/kg 体重/日となり、無毒性量の最小値にはなりません。 なお、ご指摘いただいた 11. (4) 18 ヶ月間発がん性試験(マウス)につきましては、米国においても無毒性量を 500ppm としており、農薬専門調査会と同じ評価結果となっております。
4. 遺伝毒性試験では、復帰突然変異試験の結果陽性データもあるのに、非遺伝毒性メカニズムとされたのはなぜか。	理由 4. について 復帰突然変異試験については、4 回実施され、2 回が陽性、2 回が陰性という結果でしたが、他の <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> の試験はすべて陰性であったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと判断いたしました。 この判断を基に、発がん性試験でラットに甲状腺腫瘍の増加が認められましたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたいと判断いたしました。 なお、復帰突然変異試験については再現性がなく、総合的には陰性と判断できるデータであることから、その点が明確になるように評価書の記載を修正しました。
5. 甲状腺機能に関する試験に、用いられた動	理由 5. について

物の実験開始週齢が不明である。胎仔期又は幼齢期からの試験を実施すべきではないか。 6. アメリカの農薬使用者の疫学調査では、ペンディメタリンは、すい臓がんの危険因子とされている。 Gabriella Andreotti et al. International Journal of Cancer Volume 124 Issue 10, Pages 2495 - 2500 ,2008 http://www3.interscience.wiley.com/journal/121538829/abstract 7. メーカーから提出された参照9の資料は、	甲状腺機能に関する試験の試験開始時週齢は、以下のとおりです。 14.(1) ラットを用いた2年間混餌投与による甲状腺への影響試験 … 36日齢 14.(2) ラットを用いた92日間甲状腺機能試験 … 約13週齢 14.(3) ラットにおける28日間甲状腺機能試験 … 約11週齢 14.(4) ラットを用いた14日間胆汁中排泄及び肝T4代謝影響試験 … 約13週齢 幼齢期からの試験としては、14.(1) ラットを用いた2年間混餌投与による甲状腺への影響試験が実施されており、無毒性量43 mg/kg 体重/日が得られています。 児動物への影響を確認する2世代繁殖試験においては、離乳後速やかにと殺し、剖検し、肉眼的観察が行われます。農薬評価書の12.(2)2世代繁殖試験(ラット)において実施された肉眼的病理検査においては、全ての投与量群で児動物に検体投与に起因する異常は認められていません(肉眼的病理検査以外の検査項目では2,500ppm以上投与群で毒性所見がみられています)。 理由6. について 今回、評価に用いた資料では、すべての長期毒性試験において、脾臓の病理組織学的検査が実施されておりますが、脾臓において検体投与によると思われる腫瘍性病変の発生の増加は確認されておられません。 なお、農薬専門調査会においては、食品健康影響評価を行っております。ご指摘の知見は農薬使用者を対象とした疫学調査の結果であり、作業におけるペンディメタリンの暴露と脾臓がんとの関係について論じられているものでした。農薬使用者等への影響に関する御意見は、農林水産省に情報提供させていただきます。 理由7. について
---	--

どういふものか。毒性評価に影響を与えるものなら、公表したのちに、パブリックコメント意見を募集すべきである。	参照 9 は評価にあたって確認する必要がある内容及び資料の適正化に必要な内容に係る資料であり、その内容については農薬専門調査会で審議の上、農薬評価書に反映されております。 以上のことから、農薬専門調査会では適切に評価を行っており、ADI は 0.12mg/kg 体重/日で妥当であると考えます。
【意見 1－2】 非遺伝毒性メカニズムの発がん性物質であっても、出来るだけ、摂取量を減らし、ADI を低値にすべきである。 [理由] 1. 現在、食品安全委員会の評価で、非遺伝毒性メカニズムの発がん性物質とされる農薬成分は約 50 成分あるが、これらの複合的作用は不明である。	【回答 1－2】 理由 1. について 複数の農薬による複合影響については、食品安全委員会において平成 18 年度に食品安全確保総合調査を実施いたしました。 内容については、次をご覧ください。 http://www.fsc.go.jp/fsciis/survey/show/cho20070330004 これらに基づき、食品安全委員会農薬専門調査会は、実生活において、農薬を複合的に摂取していることは確かであるが、個々の農薬の摂取量は ADI 以下であり、それらを複合的に摂取したとしても、ヒトの健康に害を及ぼす可能性は低いと考えております。 また、複合影響について国際的にも評価手法として確立したものはなく、基礎的な検討段階にあると考えます。 さらに、複数の農薬が同時に摂取された場合の人への健康影響について、FAO/WHO では、 ① 100 倍の安全係数には、複数の化合物の暴露を受けた場合に起こりうる相乗作用も考慮されている。 ② 相互作用については、農薬だけでなく人が暴露する可能性のある全ての化合物についての問題であり、その組み合わせは膨大となることから、非常に低いレベルでしか存在しない残留農薬の相互作用

2. 閾値が設定されることになるが、健康なヒトに対するもので、がんをはじめとする疾患を有する患者や農薬の影響を受けやすい者が摂取した場合の影響が未知である。	のみを特別の懸念として取り上げる必要はない。 とされています。 理由 2. について ADI の設定にあたっては、疾患を有する人や農薬の影響を受けやすい人、健康な人を問わず、あらゆる人の個人差を考慮して安全係数が設定されるため、ADI に基づく管理が適切に行われれば経口摂取による安全性は担保されと考えます。
---	--

表 1 各試験における無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			米国	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験①	0、500、2,500、 12,500 ppm ----- 雄：0、44.4、227、 1,140 雌：0、48.8、252、 1,160			雄：227 雌：252 雌雄：体重増加 抑制等	雄：227.03 雌：252.05 雌雄：体重増加 抑制等
	90 日間 亜急性 毒性試験②	0、100、500、 5,000 ppm ----- 雄：0、7.6、39.2、 382 雌：0、8.2、41.3、 396	雌雄：50 (500 ppm) 雌雄：体重増加 抑制等		雄：39.2 雌：41.3 雌雄：肝絶対及 び比重量増加	雄：39.2 雌：41.3 雌雄：肝絶対及 び比重量増加
	90 日間 亜急性 神経毒性試験	0、600、1,800、 5,400 ppm ----- 雄：0、42.0、127、 387 雌：0、50.1、152、 423			雄：127 雌：50.1 雌雄：体重増加 抑制等 (神経毒性は認められない)	雄：126.5 雌：50.1 雌雄：体重増加 抑制等 (神経毒性は認められない)
	2 年間 慢性毒性 / 発がん性併合試験②	0、100、500、 5,000 ppm ----- 雄：0、3.8、19、 195 雌：0、4.7、24、 260	雌雄：250 (500ppm) 雌雄：甲状腺腫瘍増加		雄：19 雌：24 雌雄：甲状腺絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)	雄：19 雌：24 雌雄：甲状腺絶対及び比重量増加等 (肝及び甲状腺腫瘍増加)
	2 世代 繁殖試験	0、500、2,500、 5,000 ppm ----- 雄：(P)0、25、 125、250 (F ₁)0、25、125、 250 雌：(P)25、175、 350 (F ₁)25、175、 350	親動物 無影響量設定 できず 繁殖能 雄：172 雌：216 体重増加抑制		親動物 P 雄：25 F ₁ 雄：25 P 雌：35 F ₁ 雌：35 児動物 F ₁ 雄：25 F ₂ 雄：25 F ₁ 雌：35 F ₂ 雌：35 親動物 雌雄：体重増加 抑制 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 P 雄：25 F ₁ 雄：25 P 雌：35 F ₁ 雌：35 児動物 F ₁ 雄：25 F ₂ 雄：25 F ₁ 雌：35 F ₂ 雌：35 親動物 雌雄：体重増加 抑制 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			米国	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
	ラットを用いた 14日間胆汁排泄 及び肝 T ₄ 代謝試験	0、100、5,000 ppm	雄：10 mg/kg (100ppm) 甲状腺に対する影響			
	発生毒性試験	0、125、250、500	母動物：500 胎児：500 母動物、児動物 検体投与による影響なし (催奇形性は認められない)	母動物：250 胎児：250 500 mg/kg で 1 例に骨格変異	母動物：500 胎児：500 母動物、胎児検 体投与による影響なし (催奇形性は認められない)	母動物：500 胎児：500 母動物、児動物 検体投与による影響なし (催奇形性は認められない)
マウス	18 カ月 間 発 がん性 試験	0、100、500、 5,000 ppm 雄：0、13.6、69.4、 691 雌：0、17.0、87.0、 906	雄：62.31.4 雌：78.31.6 雌雄：肝胆囊絶対及び比重量 増加等小葉中心性肝細胞肥大等	雄：1.4 雌：1.6 雌雄：小葉中心性 肝細胞肥大等	雄：69.4 雌：87.0 雌雄：肝胆囊絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)	雄：69.4 雌：87.0 雌雄：肝胆囊絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)
	18 カ月 間 発 がん性 試験	0、100、500、 2,500/5,000 ppm		雄：69.85 雌：75.80 雌雄：副腎及び甲状腺 比重量増加等		
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、62.5、250、 1,000	雄：62.5 雌：250 雌雄：体重増加抑制等	雌 雄：1,000 mg/kg (LOAEL) 雌雄：体重増加抑制等	雄：62.5 雌：250 雌雄：体重増加抑制等	雄：62.5 雌：250 雌雄：体重増加抑制等
	2 年間 慢性毒性 試験	0、12.5、50、200	雌雄：200 毒性所見なし	雌雄：12.5 雌雄：肝慢性炎症、胆汁うっ滞増加等	雄：12.5 雌：12.5 雌雄：肝慢性炎症、胆汁うっ滞増加等	雌雄：12.5 雌雄：肝慢性炎症、胆汁うっ滞増加等
ウサギ	発生毒性試験	0、15、30、60	母動物：30 胎児：60 親動物 体重増加抑制等		母動物：30 胎児：60 親動物 体重増加抑制等	母動物：30 胎児：60 親動物 体重増加抑制等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			米国	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
			児動物 検体投与の 影響なし (催奇形性は認められない)		胎児 検体投与の影響なし (催奇形性は認められない)	児動物 検体投与の影響なし (催奇形性は認められない)
ADI(cRfD)			NOAEL : 10 UF : 100 cRfD : 0.1	NOAEL : 12 SF : 100 ADI : 0.1	NOAEL : 12.5 SF : 100 ADI : 0.12	NOAEL : 12.5 SF : 100 ADI : 0.12
ADI(cRfD)設定根拠資料			甲状腺影響試験	イヌ 2 年間慢性毒性試験	イヌ 2 年間慢性毒性試験	イヌ 2 年間慢性毒性試験