

アミトロール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
<p>【意見・情報1-1】</p> <p>ラットの発がん性試験で、雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、非遺伝毒性メカニズムとされ、「従来の設定できない」から閾値を設けて、ADIを0.0012mg/kg体重/日と設定されたが、この評価の再考を願いたい。</p> <p>[理由]</p> <p>1. 10週間亜急性毒性試験（ラット）及び90日間亜急性毒性試験（サル）、28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）では、投与中に濃度が増えられており、このような、無毒性量を決めるには不適切な試験は、やりなおすべきである。</p>	<p>【回答1-1】</p> <p>理由1. について</p> <p>10週間亜急性毒性試験（ラット）については、投与9週まで投与濃度は変更されていません。本試験で雌雄ともに無毒性量は求められませんでした。ラットについては、発がん性試験が実施されており、10週間亜急性毒性試験(ラット)の最低投与量よりも低い用量で無毒性量が得られています。</p> <p>90日間亜急性毒性試験（サル）については、投与8週より投与量が増えられ、雄では無毒性量が設定できませんでしたが、本試験は、他の試験と比べ高投与量で実施されており、他の動物種でより低い無毒性量が得られています。</p> <p>28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）については、投与2日から投与量が増えられ、27日間は変更後の投与量で試験が実施されたため、この試験における無毒性量100mg/kg体重/日が得られています。</p> <p>また、2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）については、投与量変更前の中間計画殺時の病理学的検査の結果、投与36週ではいずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認められず、低用量のパルス投与群では投与60週まで毒性影響</p>

2. 動物試験では、甲状腺への影響が顕著であるが、アミトロールが脳神経系へ影響を与える恐れが強いことが判明している。

http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/sh_heisei11/naibunpitsu/kuroday.pdf

黒田洋一郎「内分泌かく乱物質の脳神経系機能発達への影響と毒性メカニズム」

3. 毒性評価書では、細菌や動物細胞、ショウジョウバエを用いた遺伝毒性試験で、陽性の結果がでた事例もあるのに、なぜ、非遺伝毒性メカニズムとしたか疑問である。

ほかにも、東京都衛生研究所（現東京都健康安全センター）の「内分泌かく乱作用が疑われる化学物質の生体影響データ集

http://www.tokyo-eiken.go.jp/edcs/Edcs_data.pdfにあるアミトロールの項には、変異原性陽性の情報として以下の文献がある。

- ・①Rec assay 陽性：枯草菌 1mg/ディスク（ぶり，はまぐりのS9 添加）
Kada T, Progress in Mutation Research, 1, 175-182, 1981.
- ・②突然変異増加：大腸菌 WP2uvrA (pKM101) 1.85 μg/プレート (+S9) Venitt S, Crofton-Sleigh C, Progress in Mutation Research, 1, 351-360, 1981.
- ・③プロファージλの誘導：大腸菌 HfrH (λcIts857) 15mg/ml (+S9)
Ho YL, Ho SK, Virology, 99, 257-264, 1979.
- ・④修復試験陽性：酵母 rad/wild 100 μg/ml (-S9)
Sharp DC, Parry JM, Progress in Mutation Research, 1, 502-516, 1981.
- ・⑤ウィングスポットテストで突然変異増加：ショウジョウバエ 混餌 0.5mM 48時間
Tripathy NK, Wurgler FE, Frei H, Mutat Res, 242(3), 169-80, 1990.
- ・⑥6-TG, Our 抵抗性突然変異増加：ハムスター胚細胞 0.3 μg/ml 48時間

が認められなかったことから、ラットの慢性毒性に係る無毒性量は 0.35 mg/kg/日と考えられました。

以上より、ご指摘いただいた試験について再試験を行う必要はないと考えています。

理由 2. について

この試験は、甲状腺ホルモン系をかく乱する化学物質の探索を行うためのアッセイ系を確立するためにアミトロールを用いたものであり、結果の解釈が確立していないため、評価には適さないものと考えています。

理由 3. について

遺伝毒性試験において、*in vitro*の試験系ではいくつかの陽性結果が報告されていますが、「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知）（以下、「ガイドライン」という。）に定められており、かつ方法と共に評価が確立している試験系（細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験）では陰性でした。一方、*in vivo*の試験系においては、昆虫を用いる試験（ショウジョウバエを用いる翅毛スポット試験）で陽性結果が認められていますが、方法、評価共に確立しているげっ歯類を用いる小核試験においては、ガイドラインで定められている最高用量の 5 倍に当たる高用量まで試験されているにもかかわらず陰性でした。

農薬専門調査会は、以上のことを総合的に評価し、アミトロール（原体）には生体にとって問題となるような遺伝毒性があるとは考えられないと判断したものです。

ご指摘いただいた文献のうち、⑤及び⑥については農薬評価書の「翅毛スポット試験」及び「形質転換試験」として記載しています。

また、①、④、⑥、⑦及び⑧の試験については、JMPR の評価書に掲載されております。JMPR の評価書にはこれら以外にも数多くのデータが掲載されており、JMPR は、ア

<p>Tsutsui T, Maizumi H, Barrett JC, Mutat Res, 140(4), 205-7, 1984</p> <ul style="list-style-type: none"> • ⑦形質転換増加：マウス胚細胞 C3H/10T1/2 125 μg/ml 24 時間 Dunkel VC, Schechtman LM, Tu AS, Sivak A, Lubet RA, Cameron TP, Environ Mol Mutagen, 12, 21-31, 1988. • ⑧形質転換増加：培養ハムスター胚細胞 10 μg/ml 8 日間 Inoue K, Katoh Y, Takayama S, Toxicol Lett, 7(3), 211-5, 1981. • ⑨DNA 合成阻害：ヒト線維芽細胞 YH-1 100mM (+S9) 30 分間 Yanagisawa K, Nishio K, Gotoh S, Mutat Res, 183, 89-94, 1987. • ⑩DNA 傷害：DNA +大腸菌 100 μM (+S9) Kubinski H, Gutzke GE, Kubinski ZO, Mutat Res, 89, 95-136, 1981. <p>(注) 元の御意見には①から⑩までの番号はありませんでしたが、便宜上番号を振らせていただきました。</p>	<p>ミトロールは <i>in vivo</i> で遺伝毒性を示さないと結論し、ADI を設定しています。</p> <p>ご指摘のありました②の試験では、「傾きが一定であること」及び「相関係数 R の値が高いこと」を根拠に、アミトロールを明らかな陽性としております。ガイドラインにおいては、復帰突然変異試験の結果の判定基準の一つに「復帰突然変異コロニー数が陰性対照と比べ明らかに増加」とあり、これは「少なくとも 1 菌株において、プレート当たりの復帰突然変異数が 2 倍以上の増加」を判断の目安としております。また、ガイドラインでは、これに加え再現性あるいは用量依存性が認められる場合を陽性と判定するとされており、判定基準が異なります。また、その判断を行うために必要な変異コロニー数に関するデータがありませんので、評価に使用できる試験結果とはなり得ないと判断しました。③、⑨及び⑩の試験については、当時（1970～1980 年代）、変異原性又はがん原性があるとされた化学物質を用いてアッセイ系を確立するために行われたもので、ガイドラインに適合した試験とはなっておりません。</p> <p>このようなことから、農薬専門調査会の判断は、適正であると考えます。</p> <p>以上により、設定した ADI 0.0012 mg/kg 体重/日は妥当であり、再検討の必要はないと考えます。</p>
<p>【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。</p> <p>[理由]</p> <p>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。</p>	<p>【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/cno20070330004 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。</p>

<p>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。</p>	<p>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。</p> <p>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、</p> <ul style="list-style-type: none"> 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付いての問題であり、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のみを特別の懸念として取り上げる必要はない。 <p>とされています。</p> <p>理由 2. について</p> <p>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ると考えます。</p>
<p>【意見 1 - 3】</p> <p>現在、ATA の残留基準はなく、食品中に検出してはならない（検出限界 0.025ppm）とされている。今後、残留基準の設定に際しては、0.001ppm 以下でも検出できる精度の高い公定分析法を提示されたい。</p> <p>[理由]</p> <p>厚労省は一律基準を 0.01ppm とする場合、ひとけた低い 0.001ppm の精度の分析手法の開発を求めてきた。ATA の場合の検出限界 0.025ppm 高すぎる。</p>	<p>【回答 1 - 3】</p> <p>食品中の残留基準値については、食品安全委員会において ADI を決定し、厚生労働省に通知された後、厚生労働省において設定されます。いただきました御意見はリスク管理措置に係るものであることから、厚生労働省に情報提供させていただきます。</p>