

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第43回会合議事録

1. 日時 令和7年10月6日(月) 13:57～16:03

2. 場所 食品安全委員会 中会議室(Web会議システムを併用)

3. 議事

(1) 農薬(ニトラピリン)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)

堀本座長、安部専門委員、金田専門委員、佐藤専門委員、野村専門委員、
藤本専門委員、安彦専門委員、山折専門委員

(専門参考人)

篠原専門参考人、清家専門参考人、平塚専門参考人、森田専門参考人

(食品安全委員会)

浅野委員、頭金委員

(事務局)

中事務局長、前間事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、
櫻井専門官、塩澤専門官、中井専門官、鈴木係長、橋本係長、山守係長、
貞廣専門職、藤原専門職、牧野専門職、松元参与

5. 配布資料

資料1 ニトラピリン農薬評価書(案)(非公表)

資料2 論点整理ペーパー(非公表)

資料3 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書につ
いて

机上配布資料 ニトラピリン参考資料(非公表)

6. 議事内容

○ ○○

では、定刻より少し早いようですが、皆様おそろいとなりましたので、始めさせていただきます。

ただいまから第43回農薬第二専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中御出席いただき、ありがとうございます。

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、Web会議システムを併用として、登庁又はWebにて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第二専門調査会の専門委員8名、専門参考人4名に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から2名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（ニトラピリン）の食品健康影響評価についてです。

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非公開で行いますので、よろしくお願いします。

事務局より資料確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま〇〇から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産につきましては、漏らすことのないようお願いします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第二専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としてニトラピリン農薬評価書（案）、資料2として論点整理ペーパー、資料3として「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について、今回、〇〇に任期を更新していただきましたので、新たにこの確認書をお出しいただいております、そちらを添付させていただいております。また、机上配布資料としてニトラピリン参考資料1、2-1、2-2、3、4の5つを作成しております。

以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項につきましてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしくお願いします。

〇 〇〇

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

〇 〇〇

それでは、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告します。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○ ○○

先生方、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

よろしいですね。

それでは、農薬（ニトラピリン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

○ ○○

恐れ入ります。事務局ですけれども、先生方にお送りさせていただいた資料について1点修正させていただきます。

○○ですけれども、御出席ということで議事次第などに記載しているところでございますが、急遽御欠席との御連絡をいただきまして、本日は御欠席となります。公表する資料については修正の上、公表させていただきます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、農薬（ニトラピリン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

ニトラピリンは殺菌剤、硝化阻害剤で、インポートトレランス設定の要請（ばれいしょ）がされています。初版審議時は暫定基準が設定されていた農薬であり、国内で登録がないことから評価書評価されましたが、今回インポートトレランス設定の要請に当たり、各種試験成績の報告書が提出されました。

では、お手元に資料1を御準備ください。

こちらの冒頭に記載をしております。

前回の審議では、遺伝毒性試験の前までのおおむね御審議をいただいております。

遺伝毒性の前までで本日御審議いただきたい事項について御説明いたしますと、1年間慢性毒性試験（イヌ）の試験で認められた肝臓の毒性所見について、報告書の記載を基に記載案について御検討いただければと思います。

また、2年間発がん性試験マウスで認められたハーダー腺の腺腫について、本文中に背景データの範囲内又はその近傍であること等を追記いたしました。こちらについても御確認いただければと存じます。

また、急性神経毒性（ラット）及び90日間亜急性神経毒性（ラット）で認められた毒性所見の統計検定結果について、表脚注の記載内容を御検討いただければと存じます。

では、6ページを御覧ください。内容に入らせていただきます。

要約に関してですが、6ページの37行目下に○○よりコメントを頂戴しております。い

ただいたコメントは6ページの21行目のところに関することですが、最後のまとめの文章と統一したほうがよいと思いますといただいております。こちらにつきましては、本日御審議いただく食品健康影響評価の結果を踏まえて修文させていただければと存じます。

続きまして、10ページを御覧ください。

9行目から土壤中動態試験が始まります。こちらに関しまして、御担当の〇〇から修正等はございません、〇〇からは追加のコメント等はございませんとコメントいただいております。

続きまして、18ページを御覧ください。

8行目から動物体内動態試験が始まります。こちらに関しまして、〇〇から特に修正等はございません、〇〇から追加のコメントはございません、〇〇から修正等はございません、〇〇から修正等はございませんとコメントいただいております。

続きまして、次の19ページを御覧ください。

動物体内動態試験のラットに関する分布の記載が9行目からございます。こちらに関しまして、本文21行目の表12のタイトルの記載に誤りがございましたので、事務局で修正をさせていただきました。

続きまして、25ページを御覧ください。

25ページの22行目から90日間亜急性毒性試験の記載がございます。

こちらに関していただいたコメントは、27ページに記載をしております。〇〇よりいただいたコメントは、前回の議論で、「小葉中心性・び漫性」と併記するのは正確ではない、個体（又は部位）により小葉中心性とび漫性があったということなら、「小葉中心性又はび漫性」とすべきという点がありましたが、これまでもその理解で「小葉中心性/び漫性」という記載をしていたようにも思います。どうだったでしょうか。特に今回以下で「小葉中心性、小葉中間帯、び漫性」という記載が出てきたので、議論となりましたが、個体、標本ごとに色々でしたということかと思えますとコメントをいただいております。

こちらの記載ですが、26ページから始まる表21の、コメントをいただいた箇所は27ページの途中から始まっている部分ですが、右上のカラムに記載されている「小葉中心性/び漫性肝細胞肥大」に関するコメントでございます。

また、その下に事務局修正の部分がございまして、肝細胞空胞化及び壊死と記載されており、壊死について単細胞の文言が抜けておりましたので、こちらは修正をさせていただきます。

続きまして、28ページを御覧ください。

5行目から1年間慢性毒性試験（イヌ）の試験が記載されております。

こちらに関して29ページにまず【事務局より】でお伺いをしている事項がございまして、15 mg/kg体重/日で認められた肝臓の毒性所見の報告書での記載は以下のとおりです。記載案について御検討くださいとお願いをしております。

こちらに関しまして、今回いただいたコメントですが、30ページに記載されておりました、〇〇よりオーケーですといただいております。

続きまして、32ページを御覧ください。

8行目から2年間発がん性試験（マウス）の記載がございます。

こちらに関してですが、15行目から、「涙腺・ハーダー腺の腺腫の増加については、以前投与群においても背景データの範囲内又はその近傍であるものの、検体投与の影響と考えられた。一方、ハーダー腺はげっ歯類に特有な臓器であることから、ヒトにおける毒性的意義は低いと考えられた。」と記載しております、事務局よりお伺いしていることは、33ページの6行目下のボックスに記載しております。

前回、涙腺・ハーダー腺の腺腫について有意差があり、投与群で増加が認められたこと、背景データの範囲内又はその近傍での発生であること、ヒトでの毒性学的意義は低いと考えることを評価書案に記載することとされておまして、今御説明した部分を追記しているものでございます。

この内容につきまして御確認いただいた上で、〇〇からこの記載でよいと思いますとコメントを頂戴しております。

続きまして、同じ34ページでございますが、3行目から急性神経毒性の記載がございます。

こちらの9行目のところですが、〇〇から改行がないという御指摘を頂戴いたしまして、改行を入れております。

事務局からお伺いしている事項は35ページに記載いたしました。400 mg/kg体重投与群雄及び80 mg/kg体重以上投与群雌で認められた自発運動量減少については、報告書の記載から表脚注の記載を修正しました。御確認くださいとしております。

こちらのコメントに御対応いただいた御意見ですが、〇〇から、「事後検定は実施されていないが、雌雄をまとめたANOVA（又は「統計検定」）では有意差が認められ、検体投与の影響と考えられた」でしょうか。どこまで詳しく書くべきか御検討いただければと存じますといただいております。

また、〇〇からは、確認しましたとコメントを頂戴しています。

また、いただいたコメントを確認した上で、事務局より雌雄をまとめた検定結果は以下のとおりですということで、報告書とドシエでの記載状況を提示させていただいております。

続きまして、35ページ6行目から90日間亜急性神経毒性試験（ラット）の記載がございます。

こちらに関しまして事務局からお伺いしている事項は、36ページ14行目下に記載しております。120 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた着地開脚幅増加及び自発運動量増加については、報告書の記載から表脚注の記載を修正いたしました。御確認くださいということでコメントをつけております。

机上配布資料に関する御説明が抜けてしまっておりましたが、机上配布資料4がこちらの試験の資料となります。申し訳ございません。また、先ほど御説明いたしました急性神経毒性試験の表脚注に関する配布資料は、机上配布資料3となります。こちらを御確認いただきながら御検討いただければと思います。失礼いたしました。

また、戻りまして90日間亜急性神経毒性試験の御説明の続きでございますが、コメントを〇〇からいただいております。急性神経毒性での修正が採用ならば、こちらも同様をお願いいたしますということと、フォントサイズの誤りについて御指摘いただきました。また、〇〇からは、修正案について、確認いたしましたコメントをいただいております。

同じ36ページ16行目から生殖発生毒性試験が始まります。

こちらに関しまして、〇〇からは別紙2（略語表）の誤記載の御指摘を頂戴しております。こちらに関して特段のコメントは頂戴していない状況でございます。

では、17行目から2世代繁殖試験（ラット）の記載が始まります。

こちらでございますが、37ページの表33の75 mg/kg体重/日の親F₁、児F₂の雌の部分に前回御審議いただいた内容に沿った修正が一部漏れておりましたので、修正をしております。

続きまして、38ページを御覧ください。

21行目から発生毒性試験（ウサギ）の記載が始まります。

こちらに関しまして、26行目中ほどのところでございますが、胎児に舌骨湾曲の発生頻度の上昇と記載がございますが、こちらの「湾曲」という漢字の誤りを御指摘いただきました。〇〇より、ウサギ発生毒性試験で用いられる所見の「湾曲」は、今記載しているこちらの「弯曲」又はこちらの「彎曲」の漢字が適切ですということでコメントをいただきました。同様に、このコメントの上に記載されている表35につきましても、漢字を修正いたしました。

〇 〇〇

それでは、前回の審議に基づきまして、今回修正されているところについて確認をしていきたいと思っております。

まずは10ページからで、急性毒性試験の前までのところにつきましては大きな修正等はないのですけれども、このところに関しまして、担当の先生方、何か追加のコメント等がございましたら。

よろしいですか。では、追加は特になしということで、この修正案のとおりにいたいと思っております。

それから、次が急性毒性試験以降、24ページ以降ですけれども、ここでは亜急性毒性試験のところで、〇〇から27ページのところで今回コメントをいただいておりますけれども、このコメントに関しまして、〇〇、少し説明も含めてコメントをお願いいたします。

〇 〇〇

前回、小葉中心性び漫性、中間体もあったでしょうか、併記されていたりしたところが

あって、〇〇からより細かい御説明をいただいて、要するに1つの標本で見たら1つに決まるのですけれども、多分個体別とかで見れば色々だったのだろうと。そういうときの表記をどうするかみたいな話があって、〇〇に前回御説明をいただいたの、そこを確認いただければと思って書きました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、今回、今の修正案につきましては何かコメントとかはありますか。

〇 〇〇

これで私はいいのではないかと思ったのですけれども、前回そういう議論があったので、〇〇にも御確認いただければと思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇は鋭いところを突かれていると思って読ませていただきました。スラッシュといえは「及び」という感覚はあるのですけれども、ただ、そう言われてよく見ますと、表23のほうの記載の仕方は小葉中心性及び小葉中間体と「及び」を使っているのですよね。けれども、表21のほうはスラッシュで表現しているというところなので、やはりここは統一が必要かとは思いました。だから、表23のように「及び」で言葉でつなげていくのか、スラッシュで表現するのか、どちらが慣例に沿ったことなのかというところです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

これは慣例ということで、事務局、もし何かコメントがあればお願いします。

〇 〇〇

こちらの報告書のほうの記載なのですが、“Hepatocellular hypertrophy (central lobular to panlobular)”という記載になっておりまして、1年間慢性毒性試験のイヌの書き方と少し違いがございましたので、スラッシュを使用いたしましたが、こちらの“central lobular to panlobular”という記載ですと、「及び」という形に統一しても問題はないという理解でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

特にまだ慣例というか、報告書の記載に。

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

それでしたら、もう一度確認したいのですけれども、マウスのほうは所見が小葉中心性

とび漫性と別々に取られていったものでしたか。事務局にお尋ねしたいのですけれども。

○ ○○

“central lobular to panlobular”という記載が報告書にされております。こちらを「及び」という形で記載することで問題ないでしょうか。

○ ○○

分かりました。正確に言えば「から」ですね。小葉中心性からび漫性という幅があるよというような言い方をしていると思うのですけれども、「及び」でも問題はないと思います。でも、逆にスラッシュだと小葉中心性からび漫性という雰囲気は出ないと思うので、「及び」のほうがよりしっくりくるかとは思いますが、どうでしょうか。○○の御意見もお伺いしたいと思います。

○ ○○

○○、どうですか。

○ ○○

○○です。

前回問題になっていたのは、そもそも報告書によってその書き方がちょっと違ったりもしたのがあって、どうするかということで、書き方の問題だけだと思うので、事務局のほうで今までどうだったのかということを確認していただいて、それに従えばいいかと。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしたら、ここは用語のことなので、「及び」でつないで統一した形にしておくのいいのではないかと思いますけれども、よろしいですか。では、そうしましょう。

それから、続いては29ページのところですか。ここもこれでいいですね。今ので結構ということですね。

それから、次が慢性/発がん性で、2年の発がん性試験のマウス、32ページの記載ですけれども、15行目から18行目にかけての下線部のところの記載に関しまして、まずは○○のほうからこの記載でいいというところの説明をお願いいたします。

○ ○○

説明といいますか、きちんとまずこういうことがあったという事実、影響として出ているということを書いた上で、これはヒトには外挿性がないものだということを書いてあるので、一番適切な記載方法ではないかと思っております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、○○、追加でお願いします。

○ ○○

○○、ありがとうございます。

前回のこのミーティングのときに○○と○○で御議論いただいて、最後にヒトへの外挿性というところを加えていただいたところなのですけれども、そもそもハーダー腺を発がん性試験又はがん原性試験で臓器としてみなくてはいけないというガイドラインになっていますよね。その意義というのを確認したかったのですけれども、今日は○○がいらっしゃらなくて、○○が毒性病理の本の中で眼球とハーダー腺を担当されているので、その辺を確認してからと思ったのですけれども、ハーダー腺を取って、その所見が出て、今、事務局が書き上げてくれたのは所見で淡々と結果を書いているということで、最終的にハーダー腺というのはヒトにはないのですけれども、ハーダー腺を取って観察する意義というのが、ある書物では眼球、眼の附属器官として、ハーダー腺がない動物種、また、ヒトを含めて、そういったところでもそれに及ぼす影響というのを一応考察する意義があるのではないかとということで取っているというような記載があったのですが、その辺、○○、ハーダー腺を採取して観察するということに関して何か御存じのことはありますか。

○ ○○

ありがとうございます。

今のは○○の質問というか確認ということで理解してよろしいですね。

○○、何かあればお願いします。

○ ○○

○○です。

私は○○ほどハーダー腺に詳しくないのですけれども、大抵毒性試験ではハーダー腺は通常の検査臓器として載ってきます。中には毒性影響としてハーダー腺に変化が出ることもあります。例えばハーダー腺は性ホルモンの影響を受けるのですけれども、アンドロゲンかテストステロンでしょうかね。そういう性ホルモンの影響を受けてホルモナールな変化があるときに病変が出たり、変化が出たりということもありますし、なぜか分からないけれどもハーダー腺に変化が出ているという事例も私も経験しております。でも、いずれの場合も、やはりハーダー腺はヒトにはないということで、何か外分泌腺組織にこういう影響のようなものが出ているということは記載します。ですが、その他の腺組織、外分泌の組織などに発がん性若しくは毒性影響がない場合は概して毒性学的意義は低いというような結論に着地させるのが通常かと思っておりますけれども、なぜいつもハーダー腺を採材しているのかという意図につきましては詳しく存じ上げておりません。申し訳ありません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

確かにヒトにおける毒性学的意義が低いと考えられるという記載については、特に医薬

品の発がん性試験、がん原性試験などでたまたま頻度が多い場合などには幾つか記載が見られているのです。それで、ICHのガイドラインの合同説明会ですとか、それから、評価学会でしたか。そのレクチャーなどでもヒトにおける毒性学的意義はないとまでは言っていないのですけれども、低いというのは記載していいのではないかという大方の意見でしたので、今回はその確認で、今まで農薬の分野ではそれを書いていなかったもので、今回、腫瘍が出ているところでこの記載をするということに関しての確認でした。ありがとうございます。それで進めてよろしいかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

このところ、もう一つだけ私のほうから確認させていただきたいと思います。食品健康影響評価の56ページのところで○○のほうから前胃の乳頭腫瘍というところに関して追記が入っているのですが、前胃乳頭腫に関してはこのところでも何も触れてはいないのですけれども。これに関しまして、○○、追記等は必要ないかというのをお聞きしたいです。

○ ○○

○○です。

最後のまとめのほうで私が入れているのにここで書いていないのはおかしいですね。書いてくださいと言わないのは変ですね。おっしゃるとおりだと思います。今、気がつきました。

マウス、げっ歯類には前胃はあるのですけれども、これも同じくヒトには前胃はないというところがありますし、同じ扁平上皮で構成されている臓器で食道に何かあるならまだしも、前胃乳頭腫だけで腺胃には何もいうところになりますと、ハーダー腺と同じような考え方になるのかと思うのですが、いかがでしょうか。ということで後ろのほうは追記したのですけれども、その考えでいうとこちらも追記が必要かと思うのです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、お願いします。

○ ○○

○○、ありがとうございます。

前胃といえば扁平上皮なのですからけれども、食道とつながって来ている。それで、前胃の働きをみると、食物等を一時保管する。つまり、被験物質投与の場合には、経口投与の場合には、前胃の上皮のほうより被験物質へばく露される時間が長いという感じだと思うのです。今回の場合には、この剤には刺激性があって、経皮毒性試験などでも皮膚の異常が見られたりしているのですよね。そういうところから考えると、ばく露されている時間というところで、食道には異常はみられないのですけれども、前胃にはそれが出てきてい

るところで、どうでしょうね。ここに関してはヒトへの外挿性というのをあえて入れる必要があるかどうか、もう一度御考察をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

今の○○のコメントを確認しますが、この剤は刺激性があるので、その辺を含めた書き方を検討したほうがいいのではないかという御意見でよろしいですか。

○ ○○

そうですね。だから、ヒトに外挿性がないと言い切ってしまうといいのかどうか。つまり、刺激性というのが長期にばく露されれば増殖性病変につながってくるというパターンで、ここでハーダー腺のほうはヒトに対する外挿性は極めて少ないという記載は残していると思うのですが、前胃に関しては毒性所見がみられたというところにとどめておくのがいいかという私の考えだったので、そこを○○に御確認いただければと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、宿題が出ているのですが、今の御意見にもし何かコメントがあればお願いいたします。

○ ○○

確かに○○のおっしゃるとおりかと聞いて思いました。少し安易だったと思います。確かに皮膚の刺激性試験のときにかなり低用量から刺激性の変化が出ていますので、そういう薬剤の刺激性変化というのはこの剤にはあるのは明らかなような気がしますので、○○のおっしゃるとおりだと思います。自分の最初に思っていた意見は撤回させていただきたいと思います。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございました。

56ページは毒性がみられて、ヒトへの外挿性に関係がないというのはハーダー腺にとどめるということではよろしいでしょうか。そんな形で進めていければと思いますけれども、お願いします。

○ ○○

それでお願いします。

○ ○○

それでは、今のところは後でまた確認したいと思います。

続きまして、次は神経毒性試験のところ。

○ ○○

○○ですが、よろしいですか。

言葉、書きぶりの問題に近いのですけれども、1つ前の30ページの8行目のところで、60 mg/kg体重/日投与群の雄で $\alpha_2\mu$ -グロブリン腎症が認められているが、免疫染色でまた沈着が確認されて、文章が少し矛盾している感じがあるので、最初の $\alpha_2\mu$ -グロブリンというのは取って、雄で腎症が認められたが、免疫染色で $\alpha_2\mu$ -グロブリンの沈着が確認されたとしたらどうかと思いますが、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今の修正案に関しまして、○○、何かコメントをお願いします。

○ ○○

実は私もここは引っかかっていたのですけれども、まあいいかと思って流していたところなので、○○の御提案のほうが引っかからずにスムーズにいくと思います。最初から $\alpha_2\mu$ -グロブリン腎症と言ってしまったら、その後に何々が認められているのではというのが意味がなく、確認されておりという文章が意味がなくなってしまうので、○○の御提案でいいと思います。

○ ○○

分かりました。

では、最初の $\alpha_2\mu$ -グロブリンのところを削除するということでいきたいと思います。ありがとうございます。

そのほか、よろしいですか。

では、神経毒性のほうに移りたいと思います。34ページの神経毒性試験のところ、35ページの表の脚注に関しての修正案ですけれども、このところ、○○のほうからコメントをいただいております。このコメントも含めて、○○、説明をお願いしますでしょうか。

○ ○○

○○です。

修正案をありがとうございます。前回の話で、机上配布資料3も出していただいたように、雌雄では分けずに一応統計はやっているということで、その場合に有意差がみえるところもあるということでしたので、そのような修正案にさせていただいたところです。

私、見間違えていまして、このドシエでは有意水準 $p=0.02$ ということで、0.05かと思っていたので、両方とも自発運動量の減少が400 mg/kg体重も80 mg/kg体重も雌雄を合わせたら有意差があるのではないかと考えて枠内の修正案を書かせていただいたのですけれども、これを拝見すると、400 mg/kg体重のほうは0.0001で、80 mg/kg体重のほうは0.0206で有意差はないということです。それを踏まえて事務局案の修正をしていただいたのかと思いますので、この文章でいいのではないかと考えています。

追加で、今これを拝見していて、表30の下の方の脚注のところ、この記号はセクションとか

と読むのですかね。セクション1、セクション2とあって、セクション1のほうは統計をやっていないというのは間違いなのですよ。さっき少し見ていたのですけれども、なさそうだったのですが、1つ気になったのは、34ページの一番下、歩行協調運動障害（軽度）、セクション1とありますかね。ここも統計はされていないということです。統計がされているとすると、表の下の脚注の統計学的有意差はないがというところが統計していないものに対してどうなのかとは思ったのですけれども、統計をそもそもしていないのか、統計したけれども有意差がなかったのかというので少し変わるかと思ったのですが、その両方を含めて統計学的有意差はないということであれば、それでもいいかというところです。

あともう一つ、表の35ページの上から2行目の流涙にセクションマークがついていて、1とか2とかついていないのですけれども、これは1ですか。前回確認したときに見落としていたのですけれども、この脚注はないので、セクションの1という数字がつくのかと思って今見ていました。

説明は以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

まず、1つ目の表30の脚注のところで、要するにセクション1の会陰部周囲の汚れというところの脚注に関しては統計処理をされているかされていないかということの確認になるかと思いますが、事務局、分かりますか。

○ ○○

すみません。再度確認をしたいため、後で対応させていただきます。

○ ○○

分かりました。

では、表30のセクション1と2と使い分けられているところと、それから、流涙はついていないというところですよ。そこのところも確認をしてもらえればいいかと。眼瞼閉鎖は何もついていないですよ。では、このところの確認を後で教えてください。

それから、先ほど○○のほうからありましたように、有意差につきましては事務局案のとおりという形のほうがいいのではないかと思います。先ほどの書き方に関しましては、確認した後で統一したいと思います。

それから、90日間の亜急性神経毒性試験に関しましても、○○、36ページのコメントに関しましてはいかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

これは机上配布資料4を準備していただきまして、ここで120 mg/kg体重/日のほうで雌雄を合わせた場合ですと有意差があるということになっていますので、この記述で問題ないのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、この修正案でいくということにしたいと思います。

それから、次が生殖発生毒性試験のところですが、ここに関しましては、専門用語の漢字の修正を私のほうから出しましたが、これは修正案で問題ないと思います。

あと、そのほかのところで、○○、このところで何か追加のコメントはありますでしょうか。

○ ○○

○○です。

追加のコメントは特にございません。大丈夫でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、取りあえずは遺伝毒性の前まで一応確認をしたということにしたいと思います。

では、引き続き遺伝毒性以降、説明をお願いしますでしょうか。

○ ○○

では、39ページを御覧ください。

4行目から遺伝毒性試験が始まります。

こちらに関してでございますが、本文中に何点か修文をいただいております、波下線部及び二重下線部に関しまして、○○から修文いただいたのと、いただいたコメントを基に事務局で修正した部分がございます。

また、こちらに関しまして、事務局からお伺いしている事項は41ページの8行目に記載しております。復帰突然変異試験③の複数の菌株において、復帰変異コロニー数が溶媒対照値の2倍を超えて増加しましたとして、表を提示しております。報告書では、TA98株-S9の1回目の溶媒対照値が背景データより低く、逸脱しているとみなされることから、TA98株-S9の1回目のデータは無効としています。そのほかは全て溶媒対照の2倍又は3倍未満であったことから陰性と判定されています。この判定が妥当かどうか御確認くださいとしております。

こちらに関しまして、○○からは、被験物質の析出のない濃度で用量依存的にコロニーが増加したため、弱い陽性と判断しましたとコメントをいただいております。

また、○○からはコメントをいただいておりますが、分量が大きいため、別の資料として御提示しております。お手元に机上配布資料1を御準備ください。

こちらに関しまして、まず事務局からお伺いした事項についての御回答としては5行目に記載されているかと存じます。当該試験における陰性判定は妥当と考えますとまずいただいておりますが、続いて幾つかの問題点の御指摘をいただいております。

10行目あたりからですが、多くの日本の試験施設における陽性判定基準、あるいは海外で用いられている基準、また、OECDの基準からすると、何らかの生物学的関連性がありそうな反応ですといただいております、21行目の記載でございますが、ここで示された他の陰性知見だけでは、ニトラピリンに遺伝毒性の懸念がないとの評価は下せませんといただいております。

また、評価書に戻っていただきまして、39ページに表36が記載されております。こちらの一番上の復帰突然変異試験①につきまして取り消し線をつけさせていただいております、次のカラムのところに改めて復帰突然変異試験①として記載しております、こちらは〇〇からの修文をいただいたところでございますが、菌株の種類の追加等がされております。こちらに関しましては、いただいたコメントの中で、もともと記載されているTA100株、TA1535株のみの菌株選定であるのは考えられないという御意見がございまして、その後に記載しているカラムに菌株の追加をいただいたところでございます。

コメントの内容といたしましては、そのほかにこの表中での追記で中央あたり、「必要に応じ追加」と記載されているところがございまして、そちらの右側に書かれている試験の追加をいただいております。

また、同様に41ページに試験の追加をしていただいております。

〇〇よりいただいたコメントの中には、追加の試験に関する情報がございましたので、確認事項といたしまして資料の入手をしております。結果の部分だけになりますが、そちらの資料を机上配布資料2-1及び2-2として御準備をしております。また、こちらの報告書に関しましては全文をシェアポイントに格納させていただいております。

幾つか追記いただいた試験がございますので、こちらの採否について御検討いただければと存じます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、まず遺伝毒性のところを確認していきたいと思いますけれども、たくさんの修正をいただいている、今日、〇〇は欠席なのですね。確認できないのですけれども、〇〇、〇〇の弱い陽性という判断のコメントも踏まえた上で、机上配布資料の説明も含めて、少し補足説明をお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

遺伝毒性試験の中の復帰突然変異試験はかなりの数をやられていて、何らかの影響があるような知見が出されています。特に事務局から陰性と判断していいのでしょうかというところは、TA98で3倍に満たない程度、3倍程度の反応があるということで、それだけを見ると確かに陽性、弱い陽性とも判断できます。しかし、この試験施設の陽性の判断基準というのは明確に3倍を超えるものと定義されている試験ですので、この試験での反応は陰性と判断せざるを得ないと感じています。

それは、それぞれ試験施設によって陽性の基準というのは微妙に違っているわけです。机上配布資料1の10行目から数行にわたって記載させていただきましたけれども、日本では多くの試験施設がいずれかの菌株で2倍以上の増加というのがよく使われていますし、海外ではある機関ではプラスミドが入った菌株では2倍以上、だけれどもプラスミドが入っていない菌株では3倍以上というような陽性の基準にしていることもあります。この他、例えばOECDテストガイドラインの記述では、9行目からに書いてありますけれども、幾つかあって、コロニー数が濃度依存的に増加した場合とか、一つの濃度でも再現性をもって増加した場合などがあり、結果の生物学的関連性をまず考慮することとOECDテストガイドラインでは述べています。

それぞれ復帰突然変異試験のデータを見ますと、弱いながらも何らかの生物学的関連性がありそうとは言わざるを得ない試験です。ただ、生物学的関連性といっても、本当にその物質そのものによるものか、例えば不純物だとか試験の方法によって異なっているのか、その辺ははっきりしないということでした。

それで、詳細にTableを改めて見ていたところ、一番最初の、1998年の試験でTA100と1535の試験で陽性とか陰性とかと書かれてあったのですが、この2菌株だけを使って試験するというのは通常あり得ない菌株の選択なのです。この資料、NIEHS/ILSというのを見てみると、これは1988年のNTPの試験ということが分かりまして、この試験ではほかにTA97とかTA98も使っていますし、ハムスターのS9を使ったり、その濃度も5%から30%まで振ったりするような試験です。それで詳細を見ると、やはりこれは陽性という形になっていました。なので、ここはきちんと書く必要があるということです。

それらを総合的に見ましても、反応の程度は弱いし、種々のS9の条件によって陽性、陰性と判断も異なっている。ちなみに、この1988年の試験というのは、濃度依存的に増えていけば陽性と判断を下していました。何倍というのは特段考慮されていません。

ここに改めて書き加えていただいた①、②、③、③は今回新たに追加された試験ですが、それを見て、何らかの反応がありそうだけれども明確なものではないということ、それに加えて新たに④という形で復帰突然変異試験、Fluctuation Ames Testという論文がありましたので、それでTA98と100では陰性であったということ。たとえ弱い反応があっても再現性が認められないということから、Ames試験は陰性と評価していいだろうと判断しました。ただ、Ames試験が陰性と言っても、何らかの反応性が認められたので、それだけでは遺伝毒性の評価は難しいなと思って、自分だったら恐らくDNA損傷性をみる試験が必要ではないかなと判断して、例えばコメットアッセイですね。肝臓のコメットアッセイとか、そういうのが必要ではないかと思いつつ、色々データを検索していると、オーストラリアの評価書にマウスの肝臓を使ったUDS試験というのがなされていて、陰性であるということが書かれているのを見つけました。なので、この知見というのはニトラピリンの遺伝毒性を評価する上で非常に重要なので、この知見をこの評価書に書き加える必要があるのではないかと前回コメントをさせていただきました。それに対応して、リスク管

理機関のほうにデータの提示を求めてくださって提出されていたようです。それらの知見につきましては改めてこの新しい第2版の案に書き加えてくださっているのです、これでもって遺伝毒性の評価は適切になされていると私は判断いたしました。

長くなりましたけれども、以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、今、39～41ページにかけての表36の修正案に関しましては、特にコメント、追加修正とかはないという理解でよろしいですか。

○ ○○

内容そのものについては修正はありません。

ただ、非常に細かいのですが、40ページの一番下の *in vivo* の小核試験のところの800 mg/kg体重の後にMTDというのが書かれていて、これは最大耐量のことなのですが、このMTDの説明が略語表になかったようなので、略語表に追記するか、あるいは最大耐量と書き換えるかでいいかと思います

当然のことながら、Fluctuation Test、私が必要に応じて追加してはと言ったのは、基本的に農薬ではよく農薬抄録を基準に考えていたので、これは論文なので必要に応じかと思いましたが、よくこれを見てみると、農薬抄録だけではないのも引用しているので、特段必要に応じてとかはなくて採用していいと思っていますので、最終的にはこの「必要に応じ」というのも当然ながら削除していただければと思っています。

○ ○○

では、特に今のこの修正案で問題ないという理解でよろしいですね。

○ ○○

そうです。

○ ○○

ありがとうございます。

では、事務局、よろしいですか。次の経皮投与のほうに進んでいいですか。

では、お願いします。

○ ○○

では、続けさせていただきます。42ページを御覧ください。

3行目から急性毒性試験が始まります。

こちらに関しまして事務局よりお伺いしている事項は43ページに記載しております。

①といたしまして、F344ラットを用いた1986年の吸入ばく露試験については、ドシエで以下の考察がされておりますということで、ドシエでの考察とEPAでの評価書の記載内容を提示の上で、本試験の扱いについて御検討をお願いいたしております。

ドシエでの考察について抜き書きしているところの要約でございますが、ニトラピリン原体が持つワックス状の物理化学的性状がございまして、こちらによりまして吸入毒性を

有意義に評価するための適切な大気濃度のエアロゾルの生成を妨げるものであったとされており、技術的に可能な用量において、被験物質に起因すると考えられる変化はみられなかったため、2021年12月8日付の米国の評価書ではLC₅₀が0.03 mg/L超とされたとされています。その結果、吸入毒性の危険有害性分類は製剤に対して行われた吸入毒性試験により判断されたと記載されておりました。

こちらに関しましていただいたコメントでございますが、〇〇からは、参考資料としてでよいと思いますといただいております。

また、〇〇からは、高濃度のエアロゾルが生成できなかったということですが、特に参考資料とせずとも、このままの記載でよいと思いますといただいております。

また、〇〇からは、参考資料でよいと思いますといただいております。

続きまして、2番目のお伺いですが、43ページにお戻りいただきまして、追加された2つの急性吸入毒性試験は製剤を用いた試験ですが、原体の試験に対するドシエでの説明等を踏まえ、参考資料として記載しました。扱いについて御検討くださいとお願いしております。

〇〇からは、参考資料としてでよいと思いますといただいております。

〇〇からは、この②のお伺いについては参考資料ということで同意しますといただいております。

また、〇〇からは、参考資料でよいと思いますといただいております。

続きまして44ページ17行目ですが、21日間亜急性経皮毒性試験の記載がございます。

こちらに関しましては、何点か記載の整備をいただいているところがございますが、44ページの27行目中央あたりに100 mg/kg体重/日という記載がございますが、500 mg/kg体重/日を修正いただいております。こちらに関しましては、〇〇のコメントに基づき、事務局で修文をさせていただいております。

また、2行目後半から始まる全身性の毒性影響に関する一文につきましては、事務局のほうで記載漏れがございましたので、追記をさせていただいております。

続きまして、事務局でお伺いしている事項でございます。46ページの【事務局より】の枠内でございますが、1000 mg/kg体重/日投与群の雌雄に認められた肝絶対及び比重量増加について、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化を伴わない所見であるため、適応性変化とすることについてお伺いしております。

こちらに関しましていただいたコメントでございますが、〇〇、〇〇、〇〇からいずれも同意する旨をいただいております。

その下でございますが、〇〇よりコメントをいただいておりますが、100 mg/kg体重/日から皮膚に表皮の過形成という刺激性変化が出ているようですがというコメントをいただいておりますが、こちらに関しまして45ページ、表38を修正させていただいております。

また、47ページに先ほど御説明をいたしました45ページの2行目後半から始まる全身性の毒性影響に関する一文の追記について、〇〇から確認しましたというコメントを頂戴し

ております。

続きまして、47ページに移りますが、こちらの1行目下に【事務局より】ボックスを設けておりまして、その他の試験について4種類の肝腫瘍発生メカニズム試験並びに18日間免疫毒性試験が今回新たに追加されたことを御案内しております。

同じページの7行目に肝細胞増殖性確認試験が記載されております。こちらに関しましては、14行目の後半部分でございますが、「用量に関連した」という文言を入れておりまして、こちらは〇〇による修文でございます。

続きまして、48ページを御覧ください。

6行目に、肝腫瘍発生の作用機序検討（マウス）の試験の記載がございます。こちらに関しまして、21行目ですが、*Cyp2b10*の遺伝子発現の後にまた「発現」という単語が入っているため、そちらを〇〇と〇〇に削除の修文をいただいております。

また、49ページに行きますと表41の記載がございます。こちらにつきましては記載方法について事務局からお伺いをしております。

お伺いしている内容は50ページの枠内に記載しております。表41中の*Cyp2b10*タンパク質については、ウェスタンブロッティング法による定性的解析が実施されており報告書に数値が記載されておらず、矢印で結果が記載されているということで、本項目の評価書での取扱いを御検討くださいとお願いしております。

コメントをいただきました専門委員からのコメントですが、〇〇はそのまま矢印で記載、〇〇からはこちらの表41の0 mg/kg体重/日の*Cyp2b10*タンパク質の記載について削除のコメントをいただいております。また、*Cyp2b10*タンパク質の記載方法に関しましては、定性解析ですので、対照に対して減少、変化なし、増加を御提案いただいております。

〇〇からは、フォントの大きさの調整と、表41中の波下線部でございますが、こちらに関しまして、「NA」を「ND」に修正すること。また、事務局からお伺いしている事項に関しましては、事務局案で問題ないと思います。もし「（少）」や「（多）」が曖昧な表現であると考えれば、単に「検出された」でもよいと考えますといただいております。

また、〇〇からは、タンパクレベルの動きは重要ですので、今の事務局の記載方法しかないと思いますとコメントをいただいております。

続きまして、52ページを御覧ください。

19行目から28日間免疫毒性試験の記載がございます。

こちらに関しまして事務局よりお伺いしている事項は、53ページの3行目下より記載しております。120 mg/kg体重/日投与群において体重増加抑制が認められておりますが、摂餌量減少も同時にみられたことから、毒性所見としなかったことについてお伺いをしております。

こちらに関しまして、〇〇、〇〇、〇〇からは、いずれも同意する旨、提案に賛成である旨のコメントを頂戴しております。

続きまして、55ページを御覧ください。

こちらは代謝物の試験結果となります。

3行目から2年間慢性毒性試験（ラット及びマウス）（代謝物6-CPA）の記載がございます。

こちらに関しまして事務局よりお伺いしている事項ですが、本試験は報告書が提出されておらず、ドシエにも記載がありません。試験内容の詳細が不明であるため、参考資料とする案とし、無毒性量に関する記載を削除しましたと記載しておりまして、〇〇から事務局の御提案に賛成ですとコメントをいただいております。

1点事務局のほうで書き漏れが生じておりますので、こちらで御案内をさせていただきます。4行目の行の一番最後のところですが、参考資料といたしまして肩のところに5という脚注の番号はついているのですが、こちらのページに脚注の内容が記載されておりました。こちらに関しましては、試験内容の詳細が不明だったため、参考資料とした等の脚注をつける予定でございまして、そちらについても御検討いただければと存じます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、42ページに戻って確認してきたいと思います。

経皮投与吸入ばく露等試験のところでの急性毒性試験に関しまして、【事務局より】ということで43ページに確認事項が①、②とありまして、①はF344ラットの1986年の吸入ばく露試験についての扱いをどうするかというところ、それから、②の追加された2つの急性吸入毒性試験の製剤を用いた試験についての扱いを参考資料としましたということで、これらについての確認事項2点がありました。

まずは、①のほうの1986年の吸入ばく露試験につきまして、〇〇のほうからは、①については参考資料にせずそのままでいいのではないかと。②のほうは参考資料でいいというコメントだったと思いますが、〇〇のほうはまとめて参考資料にということだと思っておりますけれども、ここも含め、まず〇〇のほうから①の試験を参考資料としなくていいという根拠等がもしありましたら説明をお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

まず①のほうですけれども、データが出ているわけで、確かに物質の物理化学的な性状から十分な濃度が得られなかったということですが、一応得られた濃度についてやって、これは毒性ではなかったという当たり前のデータかもしれないですけれども、そういうデータが出ているので、消すこともないかと思いました。それについては以上です。特別消す理由はないのではないかというのが理由です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今のコメントを受けまして、〇〇、御意見を申し上げます。

○ ○○

参考資料ということですので、消すというわけではないと思うのです。もともとの申請のところでも参考情報として①が出されていたということと、十分な濃度が得られなかったというところもあるので、事務局が記載してくれていたこの文章を読んで、そういうことであればそのまま参考資料でよいかと思って判断しました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今のところで、消すのではなくて参考資料という形ではどうかという○○のコメントですけれども、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

ほとんど濃度が出ていないので、どちらでもいいような話なのですけれども、おっしゃるとおりかと思いますので、全部参考資料ということによろしいかとは思っています。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

ただ、今読んでいて、物理化学的な性状から濃度が得られなかったというのをbのところについて書いておいたらどうかと思ったのですけれども、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、今の意見だと①の試験も参考資料でいいのではないかと。ただし、脚注で濃度に関して十分得られなかったというような注釈を入れたほうがいいのではないかということですね。

○○、いかがですか。

○ ○○

それで構わないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、事務局、そのような対応でよろしいですか。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

それから、②のほうの試験はいずれの先生方も参考資料でいいということなので、参考

資料として記載したいと思います。

それから、次が21日の亜急性経皮毒性試験のところの文章の修正を〇〇のほうからいただいているということで、対応したということ。

それから、ここに関しては、46ページの【事務局より】の確認事項で、肝臓の絶対重量及び比重量の増加については適応性変化としたということに関しましては、いずれの先生方も同意していただいているということで、適応性変化とするということで問題ないと思います。

それから、次が47ページの追記に関しまして、無毒性量に関する記載を追記したということで、〇〇のほうは確認しましたということで、ここの追記に関しましても、〇〇、〇〇、いずれの先生方も特に異論はないでしょうか。よろしいですか。

よろしいですね。では、そのとおりにしたいと思います。

あと、〇〇から表38のところで修正案をいただいているということですが、これにつきまして、〇〇のほうはこの修正案でいいということでよろしいですね。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

〇〇、よろしいですね。

〇 〇〇

結構です。

以上です。

〇 〇〇

次はその他の試験のところに行きたいと思いますが、まずは肝細胞増殖性確認試験のマウスの試験で、〇〇のほうから「用量に関連した」という追記というところですが、〇〇、この修正案に関しましてどうですか。

〇 〇〇

〇〇です。

より正確になっていると思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、②のほうの肝腫瘍発生の作用機序検討、マウスの試験ですが、今度は「発現」というところの重複のコメントをいただいております、この辺は修正されているということですね。

それから、各測定項目を追加しているところですが、問題なのは表41の49ページから50ページにかけての事務局の確認事項ですが、Cyp2b10のタンパク質について

の表記の仕方に関しまして、〇〇のほうから、対照群に対する変化をみているということなので、対照群でのカラムを削除する。それから、定性解析なので、減少、変化なし、増加というような表記ということで、それに基づいた形で事務局の修正案が出ていまして、**250 mg/kg**体重のところでの増加に関しては「増加（＋）」ですね。それから、**400 mg/kg**体重の群では「増加（＋＋）」というような表記にされているところですが、まず〇〇、こういう表記でいかがでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

これは対照群に対する変化をウェスタンでみているというデータになっておりましてので、この2010年のデータで定量をしていなくて定性というのは珍しいとは思ったのですが、一応大きな変化、小さな変化ということで、ですから、コントロールに対する増減を示している。減はないのですが、増減を示しているということで、この書き方でよろしいかと思います。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、今のこの修正案に関しましてコメントがあればお願いします。

○ 〇〇

こだわるものは特にはないのですが、こういう矢印記号で示すことはたまにあったりするのですが、ではもともとどのぐらい増加していてどのぐらい減少していてというのが数値がないので分からないというところがありましたので、＋とか＋＋というのとかも思いつかなかったもので、矢印をそのまま記載するしか方法はないのかなと思ったのですが、＋、＋＋というのに関しても、言ってみれば曖昧加減は同じですので、この記載でも構わないかとは思いますが。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

定性的解析という形で脚注に書いてあるということで、こういう形で表記されていると思います。

〇〇もよろしいですか。

○ 〇〇

〇〇です。

〇〇の御指摘のようにコントロールのところに対しての比較なので、こういった表現でよいかと思います。

あとは、ウェスタンブロットのデータを見たときに、通常、このCyp2b10というのがほとんど発現していない状況なので、そこを数値化するのが恐らく難しく、その後何倍か

というのが数値化できなかった可能性があるのですが、こういう示し方をされたのかと理解しています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、この事務局の修正案に従った形で修正するということにしたいと思います。

それから、次が28日間の免疫毒性試験のところでの確認事項で、53ページのところですが、120 mg/kg体重/日投与群の体重増加抑制に関しては摂餌量の減少がみられているということで、摂餌忌避による体重減少と考えて毒性所見としなかったということに関しましては、いずれの先生方も同意していただいていることで、毒性所見としないということにしたいと思います。

ということで、次が55ページの代謝物の安全性に係る試験のところの慢性毒性試験に関しましては、2年間の慢性毒性試験（ラット及びマウス）の代謝物に関しての試験ですが、試験の内容の詳細が不明なので参考資料とするという案に関しまして、○○のほうからは同意していただいているということですが、○○、○○も参考資料でよろしいでしょうか。

（同意の意思表示あり）

○ ○○

ありがとうございます。では、同意していただいたということにしたいと思います。事務局の修正案で参考資料というところのいつものような書き方で参考資料にした根拠を脚注に書くという修正にしたいと思います。

ということで、一応55ページのところまで終了ということですが、ここまでのところで何か追加のコメント等が先生方からあれば、よろしいですか。

○○、よろしくお願いします。

○ ○○

○○です。

先ほど参考資料にするしないの御意見を伺っていて、遺伝毒性のところではFluctuation Ames Test試験を記載していただいています、これは参考資料かと思いました。というのは、リスク管理機関から提供されたデータではないので、そこら辺はどう扱うのがいいかというのは私もはっきりしないのですが、情報提供の観点からいくと、参考資料としたほうがいいのかと思いました。最終的には事務局の判断にお任せいたします。

○ ○○

事務局に確認ですけれども。

○ ○○

事務局は判断いたしませんので、先生方のほうで御判断いただきたいのですが、参考資料とするかどうかについては、食品健康影響評価に使用できる内容であると御判断

いただいたものについては評価資料としていただいて、何らか情報が足りないとか、例えば原著が手に入らず情報が十分に得られていないとか、そういった理由がある場合、若しくは内容に不備があるというようなときは参考にさせていただくということかと思いたすので、そのように理由をどのように考えたらよろしいか御判断いただいて、御指示いただければと思います。

○ ○○

分かりました。

Fluctuation Ames Testというのは、通常のAmes試験のプレートにまいてコロニーを数えるのと違って、液体培養をして菌が増殖すると培養液のpHが変わる、pHインジケータの色の変化で増殖を確認するという液体培養によるAmes試験です。言ってみれば新たなNAMsの一つとも言えなくはありません。もちろんこれはテストガイドラインにのった試験ではないのですが、検出のメカニズムも同じですし、本物質で非常に問題とされているTA100とTA98を新たな方法でやられて、陰性ということが示された大事な試験だと思いますし、この論文自体はきちんと結果も方法も記載されている試験で、十分評価に耐えられる論文でしたので、参考資料ではなく扱っていただければと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。では、そのように対応したいと思います。

そのほか、先生方のほうからは何か追加でよろしいですか。

では、事務局、よろしくお願いします。

○ ○○

先ほど回答できなかった事項についてお話をしたいと思います。

神経毒性試験のところでございますが、34ページから始まる急性神経毒性試験の統計解析の状況について御説明をいたします。

こちらですが、1か所だけ修正をさせていただければと思います。流涙のところでございますが、こちらは今、セクションマークしかついていないところでございますが、ページは35ページの右上のカラムになります。雌の400 mg/kg体重のところでございますが、こちらに関しまして、セクション1に修正をさせていただければと思います。こちらに関しましては有意差なしということと、影響と考えられるという報告者の考察がされております。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局に確認ですが、そうすると、今、セクション1がついている振戦、歩行協調運動、流涙、会陰部周囲の汚れに関しては統計学的処理がされているということよろしいということですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

分かりました。

眼瞼閉鎖は有意差があるという理解でよろしいですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

自発運動量のところは統計検定はされていない。その差があるということですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、よろしいですか。

○ ○○

○○です。

どうもありがとうございました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。では、そのように対応したいと思います。

ということで、55ページまで終了ということで、引き続き食品健康影響評価のところの説明をお願いします。

○ ○○

56ページをお開きください。

食品健康影響評価の記載がされております。

こちらの12行目に関しまして、作物残留試験の結果が記載されております。ニトラピリン及び代謝物6-CPA及びDCMを分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、最大残留量は小麦の4.800 mg/kgであったことも記載しております。

また、17行目でございますが、¹⁴Cで標識したニトラピリンを用いた家畜代謝試験の結果を記載しております。10%TRRを超えて認められた代謝物はヤギで6-CPA及びそのグリシン抱合体、ニワトリで6-CPAであったとの記載をしております。

また、飛びまして25行目を御覧ください。各種毒性試験の結果を記載しております。ニトラピリン投与による影響は主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞空胞化等）及び腎臓（重量増加）、こちらは修正をいただいておりますが、慢性進行性腎症（ラットのみ）等に認められたことを記載しております。

また、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫毒性

は認められなかったことを記載しております。

発がん性試験において、ラットの雄で腎腫瘍、マウスの雌雄で肝腫瘍及び前胃乳頭腫、雌でハーダー腺腫瘍の発生頻度が増加したことを記載しております。腎腫瘍は雄ラットに特異的な $\alpha_2\mu$ -グロブリン腎症に関連したもので、ハーダー腺についてもヒトには存在しない臓器であるため、ヒトへの外挿性はないものと考えられたと記載しております。

今読み上げました一文でございますが、31行目のところ、ハーダー腺及び前胃腫瘍と入っておりますが、こちらの前胃に関しましては先ほどの御議論で除くこととなったかと思いますので、そちらも併せて御確認をお願いいたします。

こちらまで記載いたしまして、その後に〇〇から修文をいただいております、ここで一旦文章を切らないと、この記載を根拠に遺伝毒性がないと判断されるわけではないからとコメントをいただいております。ですので、一度こちらで文を切る修文をしております、続きまして、35行目の後ろのほうから始まりますが、新たに腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたと続けております。

こちらの一文につきまして事務局よりお伺いしている事項は57ページに記載しております。ハーダー腺腫瘍について、メカニズム試験は実施されておりましたが、海外評価書の以下の記載に基づき記載しました。また、ドシエ及び報告書に前胃乳頭腫についても含めて以下の記載がありますが、扱いについて御検討くださいということで記載をしております。EPAの評価書の記載例及び報告書の記載、ハーダー腺腫瘍と前胃乳頭腫についての内容を抜き書きしております。

こちらに関しましていただいたコメントですが、〇〇からは、先ほど少し御説明しました56ページの31行目の記載になりますが、波下線部、「ハーダー腺腫瘍」を「ハーダー腺や前胃の腫瘍」に修正。

〇〇からは、「ハーダー腺腫瘍」を「ハーダー腺腫及び前胃乳頭腫」に修正という先ほど御議論いただいた箇所の御指摘を頂戴しておりました。

また、その下でございますが、〇〇からは、報告書の記載、こちらはハーダー腺腫瘍と前胃乳頭腫についてですが、こちらに書かれているとおりでと思いますという御見解をいただいております。

また、〇〇からは、「Cyp2b10の発現により示されるように、CAR活性化を引き起こさない用量では、ヒトに対して発がん性がある可能性は低い」の記載をどこかに入れたらどうでしょうかと案をいただいております。こちらにつきましては、記載箇所をまだ文案として御提示していない状態でございますが、もし御議論上入れるということになりましたら、その箇所についても御検討いただければと思います。

続きまして、57ページ2行目でございます。神経毒性について記載をしております。急性神経毒性試験において自発運動量の減少、振戦等が認められ、90日間亜急性神経毒性試験において着地開脚幅及び自発運動量の増加が認められた旨、記載をしております。

続きまして、58ページを御覧ください。

4行目からばく露評価対象物質についての記載をしております。農産物中のばく露評価対象物質をニトラピリン及び6-CPAと設定したと記載しております。その下に【事務局より】でこの設定の御説明をしております。本版はIT申請（ばれいしょ）による重版のため、畜産物中のばく露評価対象物質については設定しない案としましたとお伝えしております。

これに関しまして、〇〇からは、事務局案に同意します。また、ばく露評価対象物質についても事務局案に同意しますとのコメントを頂戴しております。

続きまして、9行目を御覧ください。こちらから始まる文でADIについて記載をしております。各試験の無毒性量の最小値がイヌを用いた1年間慢性毒性試験の3 mg/kg体重/日であったことから、安全係数100で除した0.03 mg/kg体重/日をADIと設定することについて記載をしております。

また、12行目からARfDについての記載がございます。ラットを用いた急性神経毒性試験の16 mg/kg体重が無毒性量のうち最小値でございましたので、こちらを根拠として、安全係数100で除した0.16 mg/kg体重をARfDと設定した旨を記載しております。

こちらに関しまして、前回の議論で「総運動機能低下」というところを「自発運動量減少」という文言に変えていただいておりますが、こちらをエンドポイントとする案としたことについてお伺いしております。〇〇からは事務局の御提案に賛成ですと御意見をいただいております。

その後につきましては、幾つか誤記訂正等がございます。

60ページの表44でございますが、上から3番目のカラムの食品安全委員会第二専門調査会の無毒性量の見解のところに90日間亜急性神経毒性のカラムの箇所での修正が1点ございます。

また、同様に61ページを御覧ください。

動物種がマウスの90日間急性毒性試験の農薬第二専門調査会の見解のところですが、前回審議結果に基づき修正等しております。

また、62ページのカラムになりますが、2年間発がん性試験の米国での評価書の部分ですが、誤記載がございましたので、こちらを修正しております。

また、62ページのウサギの試験、発生毒性試験①につきまして、〇〇のコメントに基づき「湾曲」という漢字の修正等しております。

そのほか、同様に発生毒性試験②については、前回審議結果に基づき、事務局のほうで修正と削除をしております。

続きまして、64ページの表45でございますが、前回審議結果に基づき削除した事項が2点記載されております。

続きまして66ページ、検査値等略称でございますが、ALPとIgMのところにつきまして、名称の記載に誤記がございましたので、〇〇から御指摘いただきまして修正をしております。

す。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価の56ページのところから確認していきたいと思います。

まずは、2行目から24行目までのところに関しましての記載ですけれども、作物残留試験は6-CPA及びDCMを分析対象化合物としてということで、その後修正が入っております。

それから、家畜代謝試験で10%TRRを超えて認められた代謝物としては、ヤギでは6-CPA及びそのグリシン抱合体、ニワトリでは6-CPAであったということ。それから、代謝物6-CPAを投与した畜産物残留試験で最大残留値はブタの腎臓で0.3 µg/gで、ウシの乳汁、産卵鶏の卵では検出されなかったということでこういう記載になっておりますけれども、24行目までの記載に関しまして、担当の先生方から何か修正案、コメント等がありましたらお願いいたします。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

5行目からのところで、遺伝毒性に関して復帰突然変異試験というのが新たに提供されたとあったのですが、最終的にはマウスの肝UDS試験も追加されたという理解だと思いますので、復帰突然変異試験の後にマウスの肝UDS試験というのを追記していただければと思います。

以上です。

○ ○○

復帰突然試験の後ろに追記するということですね。

事務局、よろしいですね。

○ ○○

はい。ありがとうございます。

○ ○○

そのほかよろしいですか。代謝の先生方を含めて、よろしいですね。

では、次が25行目からの各種毒性試験の結果からということで、ニトラピリンによる影響は主に体重増加抑制、肝臓の重量増加云々等で、腎臓で慢性進行性腎症という修正が入っているということで、そのほか、特に31行目のところ、先ほど議論がありましたように存在しない臓器であるのでヒトへの外挿性はないというのはハーダー腺だけにするということですね。それから、そのほか、主要な発生機序は遺伝毒性によるものと考え難く、評価に当たり閾値を設定することが可能であるという修正になっているのですけれども、ここまでのところの記載に関しまして何か。

事務局、お願いします。

○ ○○

恐れ入ります。事務局です。

28行目の後半からの腫瘍の発生に関する記載ですけれども、○○から御指摘がありましたように少し読みにくくなっているかと思います。ですので、もし可能であれば記載の順番を変えていただいてはいかがかと思うのですけれども、具体的には、まず28行目の終わりから30行目の「ハーダー腺腫瘍の発生頻度が増加した」というところまで記載して、次に腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、閾値を設定することは可能という記載をした後に、最後に「また」ということで腎腫瘍とハーダー腺についてはヒトへの外挿性はないという順番で記載することではいかがでしょうか。御確認をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

今、事務局から修正案の提案がありましたけれども、記載の順番を入れ替えるということに関しまして、先生方、何かコメントがあればお願いいたします。よろしいですか。

○○、よろしいですか。

○ ○○

○○です。

いいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

では、今の修正案のように修正していただくということにしたいと思います。

○ ○○

○○ですけれども、1つよろしいでしょうか。

○○にしつこいよう質問したいところがあるのですけれども、前胃の件についてなのですが、前胃腫瘍というのは皮膚と同じような刺激性の変化であるからということだったので、皮膚刺激のほうは結局が刺激性変化なので毒性とはしないと最後になっているのではないですか。無影響量が最高用量に結論としてなっているのですけれども、そうすると、私が納得したのは、扁平上皮に対する皮膚刺激性は確かにあると思ったのですけれども、皮膚がそのように結論された場合、前胃というのはどう考えればよいのでしょうかというのを○○の御意見をお伺いしたいと思って、最後によろしくをお願いします。

○ ○○

44ページの記載の件ですけれども、ウサギの経皮毒性ですか。これですと、全身への無毒性量というのをまず考えた後に、皮膚の局所作用に対する無毒性量というのも求めていると思います。表38のところでは表皮過形成とかの所見は書かれているので、これはやはり刺激性から延長して毒性所見として書かれている記載になっていると思います。よろしいですか。45ページの上のほうは100 mg/kg体重/日以上雌雄で検体投与による全身の毒性の影響は認められなかったってあるのですけれども、その前に、44ページの28行目から

は局所作用に対する無毒性量は100 mg/kg体重/日未満という記載があるので、一応これも投与に起因した投与局所の毒性所見として捉えて記載されているので、問題はないのではないかと思います、いかがでしょうか。

○ ○○

分かりました。

薬剤とかで経皮の場合は経皮投与するわけですから、局所刺激も非常に重要な毒性なのですけれども、農薬に関しては局所刺激なのか、全身毒性なのかと区別して考えるということでもよろしいでしょうか。

○ ○○

ここでは全身毒性と分けて書いてあるのですけれども、100 mg/kg体重/日未満というのは局所毒性なので、毒性の出方として分けて書いてある事例ですけれども、通常は表皮の毒性は出た例がありませんので、今回は刺激性もあるので局所の毒性と分けて書かれているという事例だと思います。だから、基本的には一緒です。結局、表皮の刺激による毒性を含めた解釈でよろしいかと思います。

以上です。

○ ○○

分かりました。それなら納得しました。ありがとうございました。

○ ○○

では、事務局、お願いします。

○ ○○

少しだけ補足させていただきますと、食品安全委員会のほうで評価いただくのは、食品に残留した農薬の摂取による影響についてADIなどを設定していただいているということです。皮膚に直接塗布などして認められた影響の中でも局所のものと、被験物質を経口投与した場合に出る影響というのは、若干分けて考えられるように評価書も整理しているというようなところでございます。念のため補足です。

○ ○○

ありがとうございました。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、引き続きまして57ページに行きたいと思いますが、急性神経毒性試験の所見が記載されているところで、ここに関しましては、この所見がARfDのエンドポイントになるということですが、これに関しまして、58ページの事務局からの確認事項ということで、○○、この判断でよろしいですか。

○ ○○

○○です。

これは「総運動機能」という言葉を修正したということでしたか。

○ ○○

いえ、というよりも、要するに急性神経毒性試験の所見をARfDのエンドポイントにしたということに関しましては、特に問題ないということによろしいですか。

○ ○○

問題ないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、58ページの最初のところの【事務局より】での畜産物中のばく露評価対象物質については設定しないということに関しまして、○○のほうからは同意しますということですが、先生、何かコメントがあれば。

○ ○○

○○です。

追加のコメントはないです。ばく露評価物質も代謝物も含めてというところでもいいと思いますし、ばれいしょのインポートトレランス設定だということもあって、畜産物のばく露評価対象物質は設定しないということについても私は同意いたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、58ページ、7行目以降から単回投与での影響ということで、急性神経毒性試験の16 mg/kg体重を安全係数100で除した0.16 mg/kg体重をARfDと設定したという記載については、このとおりということでいきたいと思います。

それから、60ページ以降の表の修正の説明が事務局からありましたけれども、これについても特に追加等があればということですが、何か気がついたことがあれば。よろしいですか。

66ページの略語のところに関しまして、○○のほうから修正をいただいているということです。

というところで、一応全てのところに関しましては確認をしたということですが、最後に追加のコメントが先生方からあれば。

ないですか。よろしいですか。

では、事務局、お願いします。

○ ○○

1点確認をお願いいたします。57ページを御覧ください。

【事務局より】のボックスがございまして、その一番下に○○からの御意見を頂戴しております。2点ございますうちの下に記載されている点でございますが、「Cyp2b10の発現により示されるように、CAR活性化を引き起こさない用量では、ヒトに対して発がん性

がある可能性は低い」という記載でございますが、こちらに関しまして入れるかどうかということと、入れる場合にはどこに入れるのが適切かということについて御議論いただければと思います。

○ ○○

ありがとうございます。漏れていましたね。57ページのところで○○から追記の提案がございました。

これにつきまして、○○のほうからまずコメントをお願いします。

○ ○○

どうでしょうかね。

○ ○○

先生、あれば。

○ ○○

○○です。

○○のコメントを読むと、CARの活性化を引き起こさない用量ではヒトに対して発がん性がある可能性は低いと書いてあるのですけれども、これを逆に読むと、マウスでCARの活性化を引き起こす用量ではヒトに対して発がん性があるとも取れる可能性があります。この点は発がんのメカニズムのところでも議論していただきましたように、ヒトとマウスで細胞増殖に関して質的な違いがあると議論がされておりましたので、私が申し上げた逆の解釈は成り立たないと思います。したがって、○○の御提案の文章は誤解を生じやすいことを懸念いたしますが、いかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

では、○○もどうぞ。

○ ○○

52ページのほうですっきりとメカニズムと発がん性試験で肝細胞腫瘍が認められたことに対する考察が記載されています。通常、ここでしっかりと記載された上で、ヒトへの外挿性はないというのをしっかりと明記した上で、最後のまとめの中では通常は書いていないのです。だから、そういったことで、今、○○がおっしゃったように、この内容をそのまま書いてしまうと誤解も生じるし、しっかりとメカニズムのところでも考察した結果ということでよろしいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

特に追記する必要はないのではないかという理解でよろしいですね。

今の意見で、私としては特に追記する必要はないかと思うのですが、先生方、何かコメントがあれば。よろしいですか。

○○、○○、いかがでしょう。

(同意の意思表示あり)

○ ○○

いずれの先生方も同意していただきましたので、追記しないということにしたいと思います。

では、以上で、そのほかもよろしいですか。忘れている部分はないでしょうか。

ありがとうございます。

では、本日の審議を踏まえ、ニトラピリンの許容一日摂取量 (ADI) につきましては、以前と同じイヌを用いた1年間慢性毒性試験における無毒性量3 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADIは0.03 mg/kg体重/日。

急性参照用量 (ARfD) につきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量16 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除したARfDは0.16 mg/kg体重としたいと思います。すが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

先生方、了承していただきました。ということで、ありがとうございました。

では、今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、本日の審議結果を踏まえまして、評価書を修正の上、食品安全委員会に報告する予定です。修正の過程で先生方に御確認いただきたい点が生じた場合には、メール等で御確認をお願いさせていただければと存じます。

○ ○○

それでは、そのようにお願いします。

その他事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、次回は11月10日月曜日午後の開催を予定しております。

○ ○○

その他、事務局から何かございますでしょうか。

では、ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

先生方、ありがとうございました。お疲れさまでした。

以上