

ペルメトリンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について(案)

1. 実施期間 平成31年1月30日～平成31年2月28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
4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会の回答
<p><b>【意見1】</b> ADIを0.05 mg/kg体重/日とすることに反対である。もっと低値にすべきである。</p> <p><b>[理由1]</b> イヌの1年間慢性毒性試験による雌雄の無毒性5 mg/kg体重/日を根拠に設定されているが、ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験(まる番号1)では、雄の無毒性量は4.7、マウス2年間慢性毒性/発がん性併合試験(まる番号1)では、雄で1.9 mg/kg体重/日と、根拠値より低い。後者では、試験期間中に用量の変更が行われているとされているが、試験経過がしめされていない。</p>	<p><b>【意見1について】</b> 食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値であるイヌを用いた1年間慢性毒性試験の5 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.05 mg/kg体重/日をADIと設定しました。 食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、今回設定したADIに基づくリスク管理措置が適切に実施されれば、食品を介した安全性は担保されるものと考えます。</p> <p>・理由1について 御指摘いただいたラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験①[評価書11.(2)]について、いずれの投与群においても毒性影響は認められず、雄の無毒性量は最高用量500 ppm(24.3 mg/kg体重/日)と考えられました。 また、マウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験①[評価書11.(7)]において、雄の無毒性量として1.9 mg/kg体重/日が得られましたが、マウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②</p>

<p>[理由 2] 神経毒性があるにも拘わらず、発達神経毒性試験がない</p> <p>[理由 3] マウスの2年間慢性毒性/発がん性併合試験（まる番号2）において、雌で肝臓及び肺の良性腫瘍の発生頻度増加が認められたとされているが、肝臓及び肺における腫瘍性病変の発生頻度が雌雄で異なる理由が不明である。また、非遺伝性メカニズムとする理由の説明が明確でない。</p>	<p>[評価書11.(8)]において、雄では無毒性量として115 mg/kg体重/日が得られ、この差は用量設定の違いによるものと考えられました。また、同試験において雌の無毒性量として5.4 mg/kg体重/日が得られており、マウスにおける無毒性量は5.4 mg/kg体重/日とすることが妥当であると考えられました。</p> <p>マウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験① [評価書11.(7)]における用量の変更については、評価書中の脚注16に記載されています。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・理由2について 食品安全委員会では、リスク管理機関である農林水産省が農薬登録申請時に求めている「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、「テストガイドライン」という）に基づく試験成績を用いて、食品健康影響評価を行っていますが、登録申請時点では農林水産省が求める試験成績の中に、発達神経毒性試験は含まれていません。</li> <li>なお、胎児又は児動物への影響については、発生毒性試験、繁殖試験等が実施されており、適切に評価されていると考えます。</li> <li>・理由3について マウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験② [評価書11.(8)]において、雌で肝細胞腺腫及び肺細気管支肺胞上皮腺腫の発生頻度増加が認められました。発生機序検討試験 [評価書14.(8)]の結果も含めて、性差が生じる理由は明らかになっていませんが、遺伝毒性試験 [評価書13.]の結果は全て陰性であり、これらの腫瘍発生メカニズム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</li> </ul>
---	--

<p>[理由 4]</p> <p>ペルメトリンを含む蚊帳オリセットを製造販売している住友化学は『蚊帳に触れた手で直接食物など食べることを避けて下さい。また、アレルギーや皮膚かぶれ等おこしやすい特異体質の人、及び病気の方は使用しないで下さい。』と注意喚起している。食品残留以外の経口摂取や大気経由の摂取も評価すべきである。</p> <p>[理由 5]</p> <p>マウスの試験で、ペルメトリンを含む母乳を与えた仔の脳発達への影響が示唆されている。 東京都神経科学総合研究所 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」 <a href="https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/heisei11/pdf/d-3-12.pdf">https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/heisei11/pdf/d-3-12.pdf</a></p> <p>[理由 6]</p> <p>ペルメトリンのようなピレスロイド系殺虫剤と ADHD の増加に関する疫学調査がある。</p> <p>(1) Developmental pesticide exposure reproduces features of attention deficit hyperactivity disorder <a href="https://www.fasebj.org/doi/pdf/10.1096/fj.14-260901">https://www.fasebj.org/doi/pdf/10.1096/fj.14-260901</a></p> <p>(2) Association of pyrethroid pesticide exposure with attention-deficit/hyperactivity disorder in a nationally representative sample of U.S. children <a href="https://ehjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12940-015-0030-y">https://ehjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12940-015-0030-y</a></p>	<p>考えられました。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>理由4について 食品安全委員会では、食品を介した農薬等の摂取による健康への影響を科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に評価しています。 食品以外からの摂取、環境への影響及び使用規制に関する御意見については、厚生労働省、農林水産省及び環境省に伝えます。</li> <li>理由5及び6について 胎児又は児動物への影響については、「理由2について」で回答したとおりです。また、今回リスク管理機関から提出された試験成績の中に疫学調査に関連するものではありませんでした。 いただいた情報について、食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は記載されている内容とペルメトリンの摂取との直接的な関連が不明確であり、評価に用いることは困難と判断しました。</li> </ul>
--	--

<p><b>【理由 7】</b>  環境省パンフ「日本人における化学物質のばく露量について 2017」によれば、ヒトの尿中に、PBA（フェノキシ安息香酸）及びDCCA（ジクロロビニル-ジメチルシクロプロパンカルボン酸）が検出されており、これらはペルメトリンらに由来の代謝物・分解物であるが、その毒性が評価されていない。</p>	<p>・理由7について  PBA（フェノキシ安息香酸）及びDCCA（ジクロロビニル-ジメチルシクロプロパンカルボン酸）について、評価書ではそれぞれ代謝物J及びOに該当します。  代謝物Jは畜産動物を用いた体内運命試験において、代謝物Oは抱合体を含めると植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験において、それぞれ10%TRRを超えて認められました。これらの代謝物は、いずれもラットにおいても認められていることから、ペルメトリンを用いた毒性試験において、これらの代謝物の影響も含まれると考え、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をペルメトリン（親化合物のみ）と設定しました。  また、代謝物Oについては、急性経口毒性試験〔評価書8.(1)〕の結果、LD<sub>50</sub>が980 mg/kg体重、復帰突然変異試験〔評価書13.〕では陰性の結果も得られています。</p>
<p><b>【理由 8】</b>  EUでは、ペルメトリンの農薬登録は廃止されている。</p>	<p>・理由8について  食品安全委員会では、基本的にリスク管理機関からの要請に応じて評価を行っています。青山専門委員修文 評価の際には海外の評価機関による評価書等も参照しつつ、原則として農林水産省の定めたテストガイドラインに沿って実施され、申請者から提出された試験成績など、リスク管理機関から提出された資料を用いて行っています。  ペルメトリンについては、2012年5月及び2018年4月にリスク管理機関からの要請を受け、食品健康影響評価を実施しました。</p>
<p><b>【意見 2】</b>  ARfD を 0.5 mg/kg 体重とすることに反対である。もっと低値にすべきである。</p>	<p><b>【意見2について】</b>  食品安全委員会農薬専門調査会は、ペルメトリンの単回経口投与等により生</p>

<p>[理由 1]  ラットを用いた急性神経毒性試験（まる番号 1）及び発生毒性試験（まる番号 1）の無毒性量 50 mg/kg 体重/日を根拠としているが、ラット 90 日間亜急性神経毒性試験（まる番号 2）では、無毒性量は 雄：15.5、雌：18.7 各 mg/kg 体重/日であり、根拠値より低い。</p> <p>[理由 2]  EPA は、ラットの単回急性神経毒性試験（まる番号 3）で、無毒性量を 25 mg/kg 体重を根拠に、aRfD 0.25 mg/kg 体重としている。</p>	<p>ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験①及び発生毒性試験①の50 mg/kg体重/日であり、これを根拠として、安全係数100で除した0.5 mg/kg体重を急性参照用量（ARfD）と設定しました。</p> <p>食品安全委員会農薬専門調査会は、今回設定したARfDに基づくリスク管理措置が適切に実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると思います。</p> <p>・理由1について  ラットを用いた90日間亜急性毒性試験②〔評価書10.(9)〕については、海外の評価機関による評価書から情報を得たものであり、各毒性所見の発現時期が記載されていなかったことから、ARfD設定の検討に用いませんでした。なお、90日間亜急性神経毒性試験①及び③〔評価書10.(8)及び(10)〕においては、発現時期が分かっている認められた振戦等の所見について、ARfDのエンドポイントであると判断しました。</p> <p>・理由2について  EPA（米国環境保護庁）がaRfDの設定根拠としているラットを用いた急性神経毒性試験③〔評価書8.(4)〕について、公表文献でありテストガイドラインに従って実施されていないことから、食品安全委員会農薬専門調査会は、本試験は参考資料とし、ARfD設定の検討に用いませんでした。</p>
--	--

※頂いたものをそのまま掲載しています。