

マラチオ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

1. 実施期間 平成26年2月25日～平成26年3月26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 2通
4. コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

意見・情報の概要※	食品安全委員会の回答
<p>【意見1】</p> <p>1. ADI値は妥当です。</p> <p>2. 当該農薬を使用したみかんの皮における残留量が人におけるARfDよりも大きい値なのは問題と感じます。消費者への勧告・注意を促してください。または使用制限を厳しくしてほしいと感じます。</p> <p>3. 当該物質の化学構造上、化学物質テロの原因物質の一つです。従いまして当該農薬よりも優れた農薬があるのであれば、つまり代替農薬があるのであれば、当該農薬の使用を厳しく制限するか、あるいは使用禁止処置を行政上から行ってもよいのではと感じたしだいです。</p>	<p>【回答1】</p> <p>1. について 御意見ありがとうございます。</p> <p>2. について 急性参照用量（ARfD）は、食品や飲料水を介して特定の農薬など化学物質のヒトへの急性影響を考慮するために設定されています。ヒトの24時間又はそれより短時間の経口摂取により健康に悪影響を示さないと推定される一日当たりの摂取量（体重1kg当たり）で表されます。 いただいた御意見はリスク管理に関するものと考えられることから、リスク管理機関である農林水産省に伝えます。</p> <p>3. 及び4. について 食品安全委員会では、食品中の残留農薬等について食品健康影響評価を行っております。 いただいた御意見はリスク管理に関するものと考えられることから、リスク管理機関である農林水産省に伝えます。</p>

4. Che 阻害作用が弱いからと言って市場にて自由な使用出来ない処置は最低限必要な処置でしょう。

【意見 2-1】

マラチオンの ADI は 0.29mg/kg 体重/日とすることに反対である。より、低い値にするよう見直すべきである。

[理由]

1. 評価書には、無毒性量が 29mg/kg 体重/日より低い、下記のような記載がみられる。
 - ・ラット 慢性毒性及び慢性毒性/発がん性併合試験
雌：過剰量で肝腫瘍発現増加
無毒性量 3 mg/kg 体重/日
 - ・ラット 2 年間慢性毒性試験(1)
赤血球 AChE 活性阻害 (20%以上)
無毒性量 5 mg/kg 体重/日
 - ・ラット 13 週間亜急性神経毒性試験
赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)
無毒性量 4mg/kg 体重/日

2. マラチオンのマウスによる 18 か月間発がん性試験で、肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、非遺伝毒性メカニズムとされたが、遺伝毒性試験の中には陽性のものもある

【回答 2-1】

1. について

マラチオンのリスク評価に当たっては、投与による最も鋭敏な毒性指標は脳 ChE 活性阻害であること等を踏まえ、ADI 設定の根拠となる無毒性量を定めています。

ラットを用いた2年間慢性毒性試験及び2年間慢性毒性/発がん性併合試験の総合評価により、慢性毒性試験の無毒性量は 29 mg/kg 体重/日、最小毒性量は 50 mg/kg 体重/日であると判断しました。

また、ラットを用いた13週間亜急性神経毒性試験において、無毒性量は4 mg/kg体重/日が得られていますが、最小毒性量は352 mg/kg体重/日でした。

評価書にも記載しているとおり、この無毒性量の差は用量設定の違いによるものであると考えられることに加え、2年間慢性毒性試験及び2年間慢性毒性/発がん性併合試験の方が13週間亜急性神経毒性試験より長期の試験であることを考慮し、ラットにおける無毒性量は29 mg/kg体重/日であると判断しました。

2. について

マラチオンの遺伝毒性については、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、代謝活性化系存在下で構造異常を

<p>ことを配慮すべきである。</p> <p>3. マラチオンの主要代謝物のひとつマラオキソン（急性毒性はマラチオンよりも強い）による、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験で、75%以上の動物に精巣間質の腫瘍が認められたが、検体投与の影響ではないとされたが、遺伝毒性試験の中には陽性のものもある。JMPRは、無毒性量を1mg/kg体重/日としており、これらを配慮すべきである。</p>	<p>有する細胞の出現頻度に有意な増加が認められており、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験において、細胞毒性が認められる濃度で陽性結果が得られています。</p> <p>しかし、マウスを用いた<i>in vivo</i>小核試験において、本剤はマウスの骨髄細胞に対して小核を誘発しないため、染色体異常誘発性は陰性と判断されていること及びラットを用いた<i>in vivo</i>肝UDS試験においても陰性であったことから、マラチオン原体には生体において問題となる遺伝毒性はないものと判断しました。</p> <p>3. について</p> <p>マラオキソン（代謝物B）の遺伝毒性については、海外評価書においても、評価書に記載した以上の情報がないものの、ラットを用いた動物体内運命試験においてもマラオキソンが検出されていることから、原体のマラチオンの遺伝毒性試験成績を勘案し、マラオキソンについても代謝物として検出される範囲では生体において問題となる遺伝毒性はないと判断しました。</p> <p>また、長期間暴露した際の影響については、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、全ての投与群で75%以上の動物に精巣間質腫瘍が認められましたが、JMPR（FAO/WHO合同残留農薬専門家会合）では検体投与の影響とは考えられなかったとされおり、1,000 ppm投与群の雌雄で赤血球AChE活性阻害（20%以上）等が認められたことから、本試験の無毒性量は20 ppm（雄：1 mg/kg体重/日、雌：1 mg/kg体重/日）であり、発がん性は認められなかったと結論づけており、食品安全委員会はこの判断を支持しました。</p>
--	--

<p>【意見 2-2】 マラチオンの ARfD を 1.5mg/kg とすることに反対である。より、低い値にするよう見直すべきである。</p> <p>[理由]</p> <p>1. 人体実験は倫理上問題があり、評価に用いるべきでないにも拘わらず、2 件の人体実験結果が評価されている。うち、1 件（参照 10）は、囚人男子のボランティアによっている。</p> <p>2. 2 件の人体実験は、成人での試験であり、種差 0、個体差 10 の安全係数がとられている。心身発達途上にある子どもが摂取する場合の安全係数が、考慮されていない。</p> <p>3. ラットの ChE 活性阻害比較試験では、単回投与と反復投与で、JMPR、EFSA 及び食品安全委員会は発達神経毒性に対する無毒性量を 50mg/kg</p>	<p>なお、マラオキソンについては、動物体内運命試験及び植物体内運命試験において、10%TRR を超えて検出されておらず、暴露評価対象物質としてはマラチオン（親化合物のみ）とすることが妥当と判断しました。</p> <p>【回答 2-2】</p> <p>1. について 急性参照用量（ARfD）の検討にあたっては、「農薬の急性参照用量設定における基本的考え方」（平成26年2月14日農薬専門調査会決定）において、ヒトのデータが得られている場合には、ヒトのデータを重視することとしています。マラチオンの急性影響の評価に当たっては、関連する動物及びヒトの試験成績を検討した結果、ヒトにおける投与試験をARfD設定根拠試験としました。</p> <p>2. について 安全係数は、個体差を考慮して10としており、個体差10については、幼小児、妊婦、高齢者等を考慮した数値となっております。 また、御指摘の子供への影響については、ラットを用いた生殖発生毒性試験、発達神経毒性試験等が実施されており、これらも考慮してARfDを設定しています。</p> <p>3. について 1. についての回答のとおり、ARfDの検討にあたっては、ヒトのデータが得られている場合には、ヒトのデータ</p>
--	--

<p>体重と評価しており、これに安全係数 100 とすると、ARfD は 0.5mg/kg となる。アメリカでは、BMDL10 : 13.6、安全係数 100 で、ARfD は 0.14mg/kg としている。</p> <p>4. マラチオンの主要代謝物で、急性毒性がマラチオンよりも強い、マラオキシソンの評価がなされていない。</p>	<p>を重視することとされていること、当該のヒトにおける投与試験はGCP及びGLPに準拠して実施されていること、ヒトにおける投与試験でより低い無毒性量が得られていること等を考慮し、食品安全委員会ではARfD設定根拠をヒトにおける投与試験における無毒性量である15 mg/kg体重と判断しました。</p> <p>なお、JMPR及びEFSAは発達神経毒性に対する無毒性量を50 mg/kg体重と評価しており、食品安全委員会はこれらの評価を妥当と判断しました。</p> <p>4. について</p> <p>ARfD を設定すべき代謝物/分解物の選定に当たっては、「農薬の急性参照用量設定における基本的考え方」において、「農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方」（平成 25 年 6 月 27 日農薬専門調査会決定）を参照することとされています。マラチオンのリスク評価において、マラオキシソンについては、動物体内運命試験及び植物体内運命試験において、10%TRR を超えて検出されておらず、暴露評価対象物質はマラチオン（親化合物のみ）と設定されており、マラオキシソンは ARfD を設定すべき代謝物とはしていません。</p> <p>なお、JMPR、EU、米国等のマラチオンの評価においても、マラオキシソンのARfDは設定されておりません。</p>
--	--

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。