

フェンプロパ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

1. 実施期間 令和2年2月5日～令和2年3月5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 3通
4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会の回答
<p>【意見 1】 フェンプロパトリンの ARfD 設定根拠について</p> <p>ラット発生毒性試験における母動物の 6 mg/kg 体重/日の体重減少/体重増加抑制を設定根拠としているが、過剰評価と考える。ラット発生毒性試験では、妊娠期間中に反復経口投与で実施されるため短期暴露による影響であるか、他の試験と合わせて総合的に考察すべきである。</p> <p>ラットに対する急性経口毒性試験など、単回経口投与による毒性試験において最高用量 24-300 mg/kg 体重において体重減少/体重増加抑制が報告されていない。</p> <p>また、ラットに対する 90 日間亜急性経口毒性試験、慢性毒性試験や繁殖毒性試験など混餌による反復経口投与試験において、体重増加抑制が認められる容量は 3 世代繁殖試験 F₁ 世代の雌で 10.3 mg/kg 体重/日であったが、P 世代および F₂ 世代では 27 mg/kg 体重/日であり、その他の試験でも 19 mg/体重/日以上 of 検体摂取量である。</p> <p>以上の結果を総合的に考察すると、ラット発生毒性試験の 6 mg/kg 体重/日で認められた体重減少/体重増加抑制は、短期暴露による影響ではないものと考えられる。</p>	<p>【回答 1】 食品安全委員会は、ラットを用いた発生毒性試験② [12.(4)] における 6.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物で認められた体重増加抑制及び摂餌量減少について、</p> <p>①投与初期から認められており、単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響であること、</p> <p>②当該所見は、フェンプロパトリン投与による特徴的な影響であること、</p> <p>③当該用量と近い 10.0 mg/kg 体重/日投与群で死亡が認められており、両投与群で認められた体重増加抑制は同程度であることから、急性参照用量 (ARfD) のエンドポイントとして採用することが妥当と判断しました。</p> <p>なお、ラットを用いた急性経口毒性試験及び急性神経毒性試験① [8.(1)及び(2)] において、最高用量 300 mg/kg 体重投与群まで体重減少/増加抑制は認められていませんが、両試験とも、体重測定は投与 7 日及び 14 日後にのみ行われていることから、単回経口投与により惹起される体重の変化を評価するにあたり適切でないと考えられました。</p> <p>食品安全委員会では、「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)」(以下、「ARfD 設定の基本的考え方」という。)に基づき、ARfD 設定に当たっての基本方針として、</p> <p>① 入手可能な全試験結果から、評価対象農</p>

	<p>薬の毒性プロファイルを検討し、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響をARfD設定のエンドポイントとして選定し、</p> <p>② 選定したエンドポイントの中から、最小毒性量又は無毒性量が最も低いエンドポイントをARfD設定の根拠とすることとしています。</p> <p>フェンプロパトリンの単回経口投与等により生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、マウスを用いた急性毒性試験 [8.(1)] の1 mg/kg 体重であり、ラットを用いた急性毒性試験においては無毒性量として5 mg/kg 体重が得られている一方、ラットを用いた急性神経毒性試験① [8.(2)] において無毒性量6 mg/kg 体重が得られており、各試験における用量設定の差のほか、最小毒性量で認められた毒性所見はいずれも神経症状であることを総合的に勘案して、フェンプロパトリンの単回経口投与等により生ずる可能性のある神経毒性に対する無毒性量は、ラットを用いた急性神経毒性試験①における6 mg/kg 体重とすることが妥当と考えられました。</p> <p>一方、ラットを用いた発生毒性試験②では無毒性量3.0 mg/kg 体重/日が得られており、最小毒性量で認められた所見は体重増加抑制及び摂餌量減少であったことから、食品安全委員会は、ラットを用いた発生毒性試験②の無毒性量3.0 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.03 mg/kg 体重をARfDと設定しました。</p>
<p>【意見 2】 フェンプロパトリンのARfD設定について</p> <p>本剤のARfD（急性参照用量）はラット発生毒性（催奇形性）試験の母動物に認められた「体重減少／増加抑制及び摂餌量減少（6.0 mg/kg 体重/日）」を根拠に、その無毒性量（3.0 mg/kg 体重/日）から「0.03 mg/kg」と設定されている（評価書案 9 及 62 ページ）。</p> <p>①ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量は、「雄：19.5 mg/kg 体重/日、雌：8.3 mg/kg 体重/日」としている（評価書案 62-63 ページ）。この長期毒性試験の無毒性よりも低いラット発生毒性試験の無毒性量に基づいて</p>	<p>【回答 2】</p> <p>・①について フェンプロパトリンにおけるARfD設定の考え方については、【回答 1】でお答えしたとおりです。 なお、食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量に基づき、イ</p>

<p>ARfD を設定することの妥当性について説明願いたい。</p> <p>②多食者への食品経由の短期暴露評価を目的に設定される ARfD において、今回、「体重減少／増加抑制及び摂餌量減少」を毒性指標としているが、その妥当性について見解を伺いたい。</p> <p>③現在、短期暴露評価の対象は、「国民全体（1歳以上）」、「幼小児（1～6歳）」、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性（14～50歳）」の3集団である。今回、妊娠したラット母動物に認められた毒性に基づいて設定された ARfD をそれら3集団に適用することの妥当性を説明願いたい。</p> <p>④評価書案の表 65 には「単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等」がまとめられている（評価書案 83 ページ）。最小毒性量で認められた毒性症状は、ラット、マウス、ウサギ及びイヌの急性毒性あるいは急性・亜急性神経毒性試験（計 8 試験）のいずれにおいても筋攣縮、振戦などの神経症状である。今回、ARfD の設定根拠したラットの発生毒性試験のみが「体重増加抑制及び摂餌量減少」となっている。本剤はピレスロイド系殺虫剤であり、急性的な作用が神経系への影響と容易に推測でき、表 65 のまとめはそれを支持している。「ラット発生毒性試験</p>	<p>ヌを用いた 1 年間慢性毒性試験 [11.(1)] における無毒性量 2.79 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.027 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定することが妥当と判断しました。</p> <p>・②について 食品安全委員会では ARfD 設定の基本的考え方に基づき、ARfD 設定に当たっての基本方針として、</p> <ul style="list-style-type: none"> - 単回経口投与で発現する又は発現する可能性のある毒性影響を根拠とすることとしています。今回の体重増加抑制及び摂餌量減少は、単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響であることから ARfD の設定根拠としました。 <p>・③について 食品安全委員会では ARfD の基本的考え方に基づき、ARfD 設定に当たっての基本方針として、</p> <ul style="list-style-type: none"> - 原則として全年齢のヒトを対象とし、 - 発達期には化学物質に対して感受性が高い臨界期が存在し、単回暴露によっても一生涯続く不可逆的な影響が生ずることに留意し、発生毒性試験における胎児毒性を根拠として ARfD を設定する場合は、その値が妊婦のみに適用されるべきか、他の集団に対して別の ARfD を設定するべきか検討する必要があることとしています。今回の体重増加抑制及び摂餌量減少は上記の胎児毒性ではないことから、ARfD は全年齢のヒトを対象としています。 <p>・④について フェンプロパトリンにおける ARfD 設定の考え方については、【回答 1】でお答えしたとおりです。</p>
---	--

<p>の母動物」に認められた「体重減少／増加抑制及び摂餌量減少」を根拠に本剤のARfDを設定したことの妥当性について説明願いたい。</p>	
<p>【意見 3】 今回、ADI（1日あたり許容量、0.027 mg/kg/日）とARfD（急性毒性量、0.03 mg/kg）がほとんど同じ数値となっています。 安全を見て、ADIは安全係数を200にして0.014 mgとすべきでは？</p>	<p>【回答 3】 フェンプロパトリンにおけるADI設定の考え方については、【回答 2-①】でお答えしたとおりです。なお、「残留農薬に関する食品健康影響評価指針（令和元年10月1日付け食品安全委員会決定）」に基づき、安全係数を100とすることが妥当と判断しました。 食品安全委員会は、本剤で設定した許容一日摂取量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）に基づき適切なリスク管理措置が実施されれば、残留した本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。</p>

※頂いたものをそのまま掲載しています。