

キンクロラック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 2）

【事務局より】

・キンクロラックのパブリックコメントに対する回答は意見 1 については第 117 回幹事会（前回幹事会）及び第 542 回食品安全委員会（12 月 16 日開催済）で了承されています。その際に【意見 2】が漏れておりましたので、今回は【意見 2】についてのみ改めてご審議いただきたいと考えております。

1. 実施期間 平成 26 年 10 月 1 日～平成 26 年 10 月 30 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農薬専門調査会の回答

意見・情報の概要※	専門調査会の回答
<p>【意見 1】</p> <p>1. ADI 値の設定は妥当です。以下の意見を述べさせていただきます。</p> <p>2. 当物質の吸収排泄分布の試験において、(ラット) 甲状腺への分布蓄積が示されております。この情報は 90 日間反復毒性試験における甲状腺濾胞細胞肥大、過形成ならびに重量増加の根拠になるものと思います。</p> <p>3. しかし、1 年間長期反復毒性試験(ラット) ではこのような成績が全く発現しないのは試験に用いたラットの種の違いによるものなのかどうかを議論して欲しいと思いました。</p> <p>4. 腎臓における皮髄境界尿細管上皮細胞核異常についても同様な違和感を感じます。</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. ～4. について 御指摘の甲状腺ろ胞上皮細胞肥大/過形成及び腎皮髄境界部尿細管上皮核集簇が認められた試験はキンクロラックを用いたものではなく、代謝物 C を用いた試験です。本代謝物は、植物体内運命試験において 10%TRR を超えて認められラットには検出されなかったこと、90 日間亜急性毒性試験における最小毒性量はキンクロラックより低値であったことから、食品健康影響評価においては暴露評価対象物質に代謝物 C を含めております。なお、キンクロラックのラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験(評価書[10.(1)])においては、巣状慢性間質性腎炎等が認められてお</p>

5. 遺伝毒性試験において陰性結果という最終結論をしております。しかし、ヒト末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験において、-S9 条件下では陽性結果を記載しております。この結果は、当物質はヒトが無差別に曝露した場合、ヒトにおいて染色体異常を誘発することを示す重大な結果を示したものと感ぜず。

6. 実験動物の諸毒性試験結果をヒトへ外挿するのは極めて困難です。そうした状況下でヒトの末梢血リンパ球細胞において遺伝毒性陽性を示したことは無視すべきではないでしょう。

【意見 2】

C 個別の ADI, ARfD 設定について：理由(2)では、仮に 90 日間亜急性毒性試験における無毒性量を求めるとすれば、追加の安全係数としては 3 が適用されるところと考えられ、この場合親化合物の最小の無毒性量を下回ることはないと考えられた、とされています。ADI に関しては、長期の試験が不足している場合には追加の安全係数 10 等に乗じてきていたかと思えます。C については長期の試験等が不足していますが、C についての 90 日のみの試験の無毒性量を、親化合物の長期も含めた一連の試験の最小の無毒性量と比較して、親化合物の無毒性量を下回らないという結論は拙速であり、C 個別の ADI を不要とする理由として(2)は不適切ではないでしょうか。また、C 個別の ARfD については、「必要性はない」ではなく、

りますが、御指摘のような甲状腺への影響や腎皮質境界部尿細管上皮核集簇は認められておりません。

5. 及び 6. について

遺伝毒性試験のヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において陽性が認められましたが、代謝活性化系非存在下の強い細胞毒性が認められた用量のみであり、再現性は認められず、代謝活性化系存在下でも陰性です。また、*in vivo*小核試験を含むその他の遺伝毒性試験の結果は全て陰性の結果となっております。

以上のことを総合的に考慮し、食品安全委員会農薬専門調査会は、本剤に生体において問題となる遺伝毒性はないものと判断いたしました。

【回答 2】

代謝物 C 個別の ADI 及び ARfD につきましては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）において代謝物等の毒性は、親化合物の毒性との相対的な強さで評価するとされていることから、以下の理由により設定の必要はないと判断いたしました。

1. 植物体内運命試験成績（評価書[2.(1)]）及び作物残留試験成績（評価書[6.(1)]）から残留量が低い。
2. 御指摘のとおり代謝物 C を用いた長期の試験は実施されておらず、代謝物 C のラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験（評価書[10.(6)]）で認められた毒性所見はキンクロラック投与によってみられる毒性プロファイルとは異なる

評価に十分な知見がないことから「設定できず」ではないでしょうか。
また、理由(3)では急性経口毒性は弱いとの理由から、個別の設定不要としている点については、従来からの評価に沿ったものと考えますが、Cのように十分なデータがないものは設定せず/できず(=暴露評価対象とされてはいるものの個別化合物としては規制されず)、一連の試験が実施され十分なデータがある場合には設定される(=規制される)可能性があるというのとは本来おかしいと思います。

ものの、その所見については重篤であるとは言えない。

3. 急性経口毒性試験成績(評価書[8.(1)])よりLD₅₀が2,000 mg/kg体重以上であることから単回投与による影響は弱い。

更に、ラットを用いた代謝物Cの動物体内運命試験(評価書[1.(4)及び(5)])の結果から、動物体内では代謝物Cはキククロラックに代謝されていることから、90日間亜急性毒性試験(評価書[10.(6)])のような大量投与においては、代謝物Cそのものの毒性影響が認められると考えられるものの、食品を介して摂取される代謝物Cの残留量を考慮すれば、代謝物Cの毒性影響がキククロラックに比べ強くなることは考えにくいものと判断しました。

~~また、作物残留試験成績(評価書[6.(1)])における代謝物Cの最大残留値はキククロラックの35%程度であり、仮に代謝物CのADIを、90日間亜急性毒性試験(評価書[10.(6)])の最小毒性量を根拠として、安全係数1,000(種差10、個体差10、慢性毒性試験の欠如等から想定される追加の安全係数10)と比較しても問題ないと考えられるこれらのことから、食品安全委員会農薬専門調査会は、今回設定したキククロラックのADI及びARFDに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保され则认为ます。~~

なお、必要な情報が不足しており、リスク評価が困難と判断された際は、リスク管理機関に必要な資料の提出を要求しておりますが、既存の情報から評価が可能と判断される場合には、安全係数を追加する等により評価を行っています。

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。