

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第57回会合議事録

1. 日時 平成28年9月2日（金） 13:59～17:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 農薬（アセフェート、メタミドホス）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）

西川座長、長野座長代理、與語座長代理、石井専門委員、加藤専門委員、川口専門委員、篠原専門委員、代田専門委員、塚原専門委員、中塚専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、橘評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、濱砂専門官、鈴木技術参与、小牟田専門職、高嶺専門職、岩船係長、諧係長、小田嶋係員

5. 配布資料

- 資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧
- 資料2 アセフェート農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 メタミドホス農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料1 アセフェート及びメタミドホスについて（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第57回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

内閣府におきまして5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力

のほど、よろしく願いいたします。

本日は評価第三部会の専門委員の先生方11名、専門参考人として赤池先生と玉井先生に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

○西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬アセフェート、メタミドホスの食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしく願いいたします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2 アセフェート農薬評価書（案）、

資料3 メタミドホス農薬評価書（案）、

資料4 論点整理ペーパー、

机上配布資料1 アセフェート及びメタミドホスについて、という1枚紙です。

また、アセフェートとメタミドホスのコリンエステラーゼ活性の阻害状況を用量ごとにわかるように一覧表にしたものを準備しております。

資料につきましては以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申し付けいただければと思います。

○西川座長

それでは続きまして「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、事務局から報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

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。

以上です。

○西川座長

先生方、御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。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

それでは農薬アセフェートの食品健康影響評価について、経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

それでは資料2の6ページを御覧ください。

アセフェートにつきましては、7月の前回の評価第三部会で御審議をいただきまして、その際、発達神経毒性試験についての毒性所見をどうとるかというところで議論が残ってございましたので、そちらを続きとして行うものです。

ほかの部分につきましても、先生方よりコメントをいただいておりますので、そちらもあわせて御検討をお願いできればと思っております。

食品健康影響評価の前まで、一気に説明してもよろしいでしょうか。

○西川座長

はい。お願いします。

○濱砂専門官

ありがとうございます。

17ページをお願いいたします。ラットのb. 吸収率に関しまして、與語先生より、吸収率は少なくとも88.8と算出されたということなのではないかとコメントをいただいております。こちらについてですけれども、前回の審議の際に88.8と事務局のほうで申し上げたのですけれども、評価書の数値を改めて確認したところ、評価書内で数字を足し合わせた場合いずれも88.9ということで、評価書内での整合性を図る観点から88.9にしてございます。念のため御確認をお願いいたします。

62ページの(5)18か月間発がん性試験(マウス)についてですが、21行目から22行目にかけて、肺の組織色素沈着という記載になっておりましたが、前回、色素沈着を伴う肺胞マクロファージと記載をするということで御議論いただきました。山手先生からそのように修正するようコメントをいただいておりますので、修正を行ってございます。

また、23行目のところで「上皮変性/再生」となっておりますが、長野先生から「嗅上皮変性/再生」と御修正いただいております。

24行目に記載がありますように、500 ppm投与群の雌雄で鼻腔の腫瘍がそれぞれ1例ずつ認められておりますが、前回の審議の際に、検体投与による影響ではないとの判断を追記すべきではないかと御意見をいただいておりますので、過去の審議を確認したところ、ラットでも鼻腔の腫瘍が認められていることから、鼻腔における発がん性は完全に否定できず、事実のみを記載するという御議論になってございましたので、それを踏まえて改めて扱いについて御検討をお願いしていたものです。こちらにつきましては久野先生、川口

先生、山手先生、長野先生、高橋先生より、現在の記載のままでよいと。また、川口先生から当日審議でお願いしますというコメントもいただいております。

65ページの表50、2年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）の中に記載がございます急性鼻炎というのを、前回の御審議に当たって、マウスの18か月の発がん性試験などで、急性をとって鼻炎としておりましたので、こちらも合わせて事務局のほうで削除する案をお示ししておりました。これにつきまして、長野先生より『急性』は残したほうが良いと思います」とのコメントをいただいております。

前回の審議の際には、2年間であります18か月ですね、長期毒性試験で見られたところで急性と書くのには少し問題があるのではないかとということで鼻炎となっておりましたが、こちらを鼻炎としてよいか念のため御確認をお願いいたします。

68ページの2行目からの（3）3世代繁殖試験（ラット）につきまして、中塚先生から7行目に記載のある「脳及び赤血球ChE活性は測定されなかった」という追記の経緯についての御質問がございました。

また、発達神経毒性試験における母動物でのChE活性の測定がされていないことを書いたほうが意味があると思いますとのコメントをいただいております。

こちらですが、前回の審議の際に、生殖発生毒性試験について本剤のクリティカルなエンドポイントとなるChE活性を測定しないことを書いた上でARfDを考えたほうがよいという御議論がございまして、それを踏まえて追記しているものでございます。また、中塚先生の御指摘を踏まえて、発達神経毒性試験でも追記を行ってございます。

69ページの（4）発生毒性試験（ラット）①のところの6行目ですけれども、中塚先生より、まず母動物の死亡が50 mg/kg 体重/日投与群で1例認められていましたが、そちらを削除された理由について御質問をいただいております。

また、中塚先生から、こちらに用量がなかったということで用量の追記を行ってございます。

削除した経緯ですけれども、こちらについては前回の審議の際に代田先生から削除する旨の修文がありまして、それを反映しているものです。念のため御確認をお願いいたします。

70ページの32行目からの（8）発達神経毒性試験（ラット）についてです。36行目から37行目の部分、先ほどの中塚先生のコメント、また、塚原先生からも追記したほうがよいとのコメントをいただいております。母動物の脳及び赤血球ChE活性は測定されなかった旨、追記してございます。

71ページの22行目の下のボックスを御覧ください。先ほど申し上げましたとおり、前回の審議の際に、雄ですと0.5以上の投与群で、生後21日で20%以上を超えて有意差もあったChE活性の阻害についてどう取り扱うか御検討をお願いしているものです。

まず、中塚先生、塚原先生から、これまでどういった議論が審議の際にあったかという部分で御質問をいただいております。初版の審議の際に、当初の事務局案で元の記載が

あったのですけれども、それがあって特に御議論はそこまでされずに現在の記載になっているというものでございます。

また、塚原先生から「農薬の急性参照用量設定における基本的考え方」には該当箇所がないので、片方の性しか認められないときにどうするかというところなのですけれども、特段文章には記載がないのですが、その時々データを見てご判断をいただいているものでございます。

川口先生、赤池先生、西川先生、長野先生からは、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で採用したらよいのではないかとコメントをいただいております。また、赤池先生からは、0.5での阻害率が28.7%と、20%を若干超える程度なので、無毒性量は0.5に近い値と推定される。西川先生からは、軽度であったことを追記することでよいということ、また、長野先生からも同じ趣旨のコメントをいただいております。

73ページにもコメントがございまして、高橋先生も0.5からとったらいいのではないかとコメントをいただいております。山手先生からは、雄は1以上では30%以上あることから、有意差も含めて毒性とし、0.5の値は有意差があるものの、20%レベルの範囲で毒性としてとらなくてもよい気がします。大変悩ましく当日の議論に委ねますとのコメントをいただいております。

本文にお戻りいただいて、71ページの4行目以降ですけれども、認められている用量の差について、5行目から7行目にかけて、川口先生より修正案をいただいております。また、11行目から16行目にかけて西川先生、長野先生、高橋先生、赤池先生、川口先生のコメントを踏まえて、事務局のほうで修正を行ってございます。14行目から15行目にかけては、軽度の変化であったという旨、記載してございます。

また、先ほど親委員の先生より、本試験での児動物の生後4日でのChE活性の阻害では検体投与の影響は認められず、乳汁への影響を見ているものかと思いますが、これがわかるように15行目の文章の途中のところでは生後4日におけるChE活性、そのあと自発運動量というような形で追記したほうがよいのではないかとコメントをいただいております。御検討をお願いできればと思います。

食品健康影響評価の前までは以上です。御検討をお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

前回発達神経毒性のところ、コリンエステラーゼの活性阻害のとり方を見直したほうがよいという意見が出ましたので、それが一番の議論のポイントですけれども、それ以外にもいくつかコメントをいただいているようですので、ページにしたがって見ていきたいと思っております。

17ページは吸収率に関することですが、11行目。88.9%という数字について、與語先生から88.8%ではないかというコメントが出ております。事務局の説明では、評価書内での整合性を図る観点からやはり88.9%でよいのではという説明があったのですが、與語先生

いかがでしょうか。

○與語座長代理

事務局の説明のとおりで結構です。

○西川座長

はい、ありがとうございました。

次が飛んで62ページの（5）18か月間発がん性試験（マウス）において、21行目から23行目にかけて山手先生、長野先生のコメントを踏まえて修正がなされております。特にこれは問題ないかと思えます。

25行目からのボックスで、鼻腔に雌雄各1例ずつの腫瘍の発生があったことについて、発がん性があったかどうかを記載する事実だけを書いてあるのですが、それでよいかという事務局からの確認について、4名の専門委員からは現在の文章でよいという意見が出ておりますので、ここはいじらないようにしたいと思います。

次が65ページで、これはマウスの2年間の発がん性試験で、7行目からの長野先生のコメントで、まず急性鼻炎について、前回の議論では、2年間の試験で急性というのはやはり奇異な感じがするので、急性をとったらどうかという意見に落ちついたのですが、やはり報告書にあるとおり急性鼻炎としてはどうかという長野先生のコメントが出ております。長野先生、補足説明をお願いします。

○長野座長代理

今回、急性と表記を残したほうが良いと書きましたのは、鼻腔の病理用語に関しては、INHANDの用語が出ておまして、その中では鼻炎という言葉はなくなってしまっているのです。炎症の場合には、出ている細胞の種類から、急性、慢性あるいは慢性活動性というような所見をとるようになっております。そういう意味で、まずは鼻炎という書かれ方自体が気になったというのが1つ目です。

それから急性という言葉なのですけれども、マウスの①の試験でも鼻炎になっているのですが、報告書の中では、acute inflammation、つまり急性炎症、今のINHANDに沿った言葉で書いているのです。ただし、同じCovanceでやったラットの試験のほうでは単に鼻炎と書かれています。

それというのは多分、同じ施設で同じ時期にやった試験なのですが、ラットでは鼻炎としか書きようがなかった。しかしマウスでは、多分好中球が多いような炎症だったので、その診断した人がぜひとも急性ということを入れたかったんだというふうに思いました。

そういう意味で、私はマウスに関しては、鼻腔の炎症に関しては急性というのが特徴ではないかなと思って、消さないほうが良いと思って記載しましたけれども、前回議論したところですし、別に鼻炎でも構いませんので、鼻炎と書いておいてもオーケーです。

○西川座長

まず、INHANDに鼻炎という用語がないということ、それから長期の試験における急性炎症というのは、恐らく2次的な変化ということが予想されます。したがって、そういう

意味からは、鼻炎という言葉、用語は削除したほうがいいと思うのですが、それにかわる所見というのがあったのですよね。先ほどの打ち合わせでたしか指摘いただいたと思うのですが。

○長野座長代理

Covanceでやったラットの①とマウスの①の慢性試験では、嗅上皮の変性/再生という用語が入っておりまして、多分この変化が、最初の変化だと思います。

というのは、ラットの①の試験ですと、2年の試験では、鼻炎と嗅上皮の変化があるのですが、52週の時点での変化では炎症がなくて、鼻腔の嗅上皮の変性/再生だけなのです。したがって、本来は鼻腔における嗅上皮の変化が、この剤の本来の鼻腔への特性だと思います。

○西川座長

確認しますけれども、64ページの最初のマウスの発がん性試験の表の一番下に鼻炎とあるその上に、鼻腔の嗅上皮変性/再生があるのですが、こちらの方がより重要な所見であって、鼻炎は削除してもよいということですか。

○長野座長代理

そうですね。ただし困ってしまうのは、マウスの②の試験ですけれども、これは嗅上皮の変化は書いていないのです。これは1982年ですから、かなり昔の試験で、鼻腔の検査をする場合にはいくつかのレベル、何か所か切らないと鼻腔の変化はわからないのですが、多分、古い試験なので、そのへんが十分な検査が行われていない可能性があるのでしょうか。そのせいで、所見が急性鼻炎としか書いていないので、鼻炎を切ってしまうと鼻腔の変化がなくなってしまうのです。したがって、切るのは苦しいかなというふうに思いました。

○西川座長

そうしますと、この2年間のマウス発がん性試験においては、鼻腔については、鼻炎の所見しかとっていないということです。したがって、これを削除してしまうと、鼻腔の病変に関する変化がなくなってしまうので、どうしますかね。

○吉田委員

西川先生、よろしいでしょうか。

確かに、初期の変化は今、長野先生がおっしゃるとおりかもしれませんけれども、この表48がインシデンスですよ。インシデンスでこれだけ増えているものを削除というのは、本当に問題ないのでしょうか。例えば、これまででも貧血の伴うヘモジデリンだからといってヘモジデリンを削除してきたわけではないので、これはそのままにして、鼻炎という用語に問題があるということであれば、適切なものにしていただければいいのですが、ということが1点。

あとINHANDにつきましては、確かに最近はINHANDがありますけれども、例えば次のページの表51の肝増殖性結節などというのは非常に古い用語ですけれども、これを

INHANDに合わせられるかといったらそれも難しいので、可能な限りは、先生方には大変ですが、これで何とか予測がつくならばそのままにしておくということで、わけのわからない用語につきましては、先生方のお知恵をお借りして修正するということではいかがでしょうか。

○西川座長

恐らく、2つ目の点について、何らか鼻腔の所見を残さないとまずいということで、結局鼻炎にするか、急性鼻炎にするかというところに落ち着くかとは思いますが。

○長野座長代理

やはり、私としてはちょっとおかしいような気がしますけれども、別を書いてあっても評価上問題ありませんので、鼻炎で結構です。

○西川座長

そうですか。

ということでしたら、前回議論を終了した段階に戻ることになってしまいますので、単に表50についても鼻炎ということでもよろしいですか。

○長野座長代理

はい、構いません。

○西川座長

ありがとうございました。

次が生殖発生毒性について、まず68ページの8行目から中塚先生から、コリンエステラーゼの活性が測定されたかどうかについて記載したほうがよいということです。これは、急性参照用量を求める際にも重要な点となっておりますので、一応中塚先生のコメントを踏まえて、いくつかの試験についてコリンエステラーゼの活性が測定されなかったということを記載、追記されているかと思えます。

中塚先生、よろしいですね。

○中塚専門委員

ええ。すみません、前回の合意事項を無視しまして、大変失礼しました。

それなら、例えば前のページのほうは書かないのですか。発生毒性だけでやればこの(3)はいらないような気がするのです。(1)、(2)の試験に記載がないのに、(3)だけ入れているというのがおかしいなと思ったのです。

○横山課長補佐

すみません。確認します。

○西川座長

よろしくお願いします。

それから、次が69ページ(4)発生毒性試験(ラット)①について、6行目に、母動物で影響が認められた用量について追記をなされているということですね。

それから、11行目からのボックスに、中塚先生から高用量群での母動物の死亡は1例で

すけれども、これを削除した理由は何かということで、これは事務局から説明があったように、前回の審議において、代田先生から削除したほうがよいという御意見がありましたので、削除に至ったということです。

中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

これも大変失礼しました。結構です。

○西川座長

よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それから、70ページ。これが一番大きな持ち越しの事項ですけれども（8）発達神経毒性試験（ラット）における71ページの22行目からのボックスにデータが出ておまして、これを見ますと、雄の生後21日の時点でのChE活性阻害が一番低い0.5 mg/kg 体重/日においても20%以上の阻害があるということで、これを毒性ととるべきではないかという御議論がありましたので、赤池先生を含めて、次の部会で結論を出すということになっておりました。

それで、これについて、これはやはり毒性ととったほうがよいけれども、変化としては軽度であるという、その旨を追記するというので、赤池先生から御意見をいただいているところですが、赤池先生、何か追加ございますか。

○赤池専門参考人

今、御説明いただいたとおりで特に補足することはございませんが、同じことの繰り返しになるかもしれませんが、ChE活性の阻害が、毒性影響と見るかどうかというのは、これまで有意差をもって阻害されているということと、もう一つ、阻害の程度としては20%という値を超えるという、この2つの条件で毒性影響としてきました。

このケースの場合、確かに1と0.5での下がりぐあいを見てみますと、なかなか難しいところだなと。毒性影響と見なくてもいいのかなと思えるところはございますけれども、ただ、やはり今までのルールを覆すだけの根拠はないというふうに考えますので、やはり、これまでどおり0.5の-28.7%というのは毒性影響として判断するべきであろうと考えます。ただ、用量依存性から見ましても、また20%を若干超えた程度であるということを考えても軽度であるということを加えることによって、これより少し下の用量では、恐らく毒性がなくなることが予想されるということ、本文中にこういった形で入れていただければ十分だと判断いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

今の点については、川口先生、長野先生、高橋先生から、それでよいという御意見が出ておりますし、私もそれに同意しております。

山手先生だけが少し有意差があつて20%のレベルを超えていても、毒性ととらなくてもよいような気がしますということですが、内容的には赤池先生のおっしゃったこととほぼ

同じことだと思しますので、赤池先生の御意見を採用したいと思えます。

これについて72ページの上のほうに、中塚先生と塚原先生から、過去の議事録とかといったコメントが出ておりますけれども、まず中塚先生から、追加をお願いします。

○中塚専門委員

多分、統計学的有意差があることと、20%以上の差という基準は、初回審議の時も一緒ではなかったのかなと思っていたので、それを無視されて、初回審議では入れていないので、そこらへんの経緯がわかればいいかなと思っただけです。

○西川座長

確かに、ルールは前と全く変わっていないと思うのですが、これは多分、初回の審議に私も加わっていたと思うのですが、なぜかこれが議論にならなかったのですね。だから、ちょっと何かの見落としがあったかもしれませんね。

塚原先生、いかがでしょうか。

○塚原専門委員

修正案でよろしいかと思うのですが、私が疑問に思ったのは、雄と雌があったときに、見た限り雄は影響がありそうで、0.5から毒性影響とみていいのではないかと思われたのですが、そもそもそれが議論になるということが、私はどちらかという雄と雌で片方の影響があって片方がないので、どうやってこれを考えていくかというところをちょっと疑問に思ったものですから、このような質問をさせていただいた次第です。

○西川座長

今の点については、赤池先生何かございますか。

○赤池専門参考人

なかなか難しいところですが、ただ、雌のほうも有意差はついていないのですが、阻害率からいくとやはり25%程度ですので、ほぼ同程度ですから、ばらつきが多かったためにこういう結果になったと考えますと、それほど雌雄の差はないのかなと考えます。

○西川座長

よろしいでしょうか。

○塚原専門委員

はい、結構です。

○西川座長

それから、71ページの15行目からのところですね。

自発運動量、神経病理学的検査等に検体投与の影響は認められなかったということに1つ所見を加えて、生後4日におけるコリンエステラーゼの活性阻害に影響はなかったことを加えてはどうかという、そういう御意見でしたね。

それについてはいかがでしょう。どうぞ。

○代田専門委員

生後4日と21日では、暴露の経路が異なっているので、少しそこを補った上で、乳汁経路での暴露の時期にはどのような言葉を入れてみてはいかがでしょうか。あるいは細か過ぎるのであれば、4日を入れないということでもよいかと思います。そういう意味では違うので。

○西川座長

生後4日のかわりに乳汁経由ですか。

○代田専門委員

親動物に投与している時期には、子どもには影響は出てこなかったということだと思います。

○西川座長

くどく書けば、両方書けばいいと思うのですけれども、どちらかという手はあるかと思っています。

どうでしょうかね。この際、詳細に書いてしまうということでもよろしいですか。

では、どうぞ。

○赤池専門参考人

ちょっとわかりませんので、一つの意見ということですが、逆の場合は書いたほうがいかなと思います。恐らく、乳汁経路とするか実際に投与するという場合に、体内にどちらが多く入るかというのと、同じ投与量、親と児動物ということで考えた場合に、直接投与するほうが作用は強く出るということだろうと思います。

それで、その結果として、直接投与する時期の場合には変化が出たということですから、これはそのまま投与量を反映したということになります。これが逆で、乳汁経路の場合には有意差があって、直接投与の場合になくなってしまったという場合には両方書かないと非常にわかりづらくなりますけれども、この場合には当然、投与ルートから考えて、より多く体の中に摂取されたであろう時に変化が出たということですので、もしそれであれば、その前の段階で変化がなかったことを書く必要もないかなと、そう強い意見ではないけれども、一方の意見としては考えられますが、いかがでしょう。

○西川座長

あえて追記する必要はないのではないかと。赤池先生の御意見ですが、よろしいですか。

○吉田委員

すみません。お願いいたしましたのは親からの影響ではなくて、発達期において、よりセンシティブティーが上がっているのではないかという懸念というのはいつもあるわけですね、臨界期という考え方で。

となりますと、母乳中からの暴露では少なくとも児動物への影響はなかったという事実を書くということで見えてくるものがあるのかなということで、御提案をしたということが一点。

もう一点、赤池先生にその件でお尋ねしたいのは、今回のデータから、これが0.1 mgのようもう一段低い用量で設定していただければ、NOAELがとれたと思うのですが、今回LOAELで、でも弱いということを入れていただくことによって、この近傍にNOAELがあるということはわかるのですが、特に子どもというか、発達期だからコリンエステラーゼの阻害に関する感受性が上がっているというようなことは、今回の剤に関してはあまり見られないというように考えてよろしいのかどうかをお尋ねしたいということです。

○赤池専門参考人

最初のほうのコメントですけれども、もしそれでしたら、入れても差し支えないかなと思います。

それからもう一点ですけれども、これはこのデータから推定するより仕方がないのですが、データから見る限りはこういう幼若期で、特にアセフェートの影響が強く出るといいますか、逆に言うと、アセフェートに対する感受性が高まっているということはないと恐らく判断できると考えます。

○西川座長

それでは、乳汁経由でのChE活性阻害はなかったというようなことを簡単に追記することでよろしいですか。では、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

次ですけれども、83ページの29行目からのボックス。これはもう既に議論が済んだということですのでよろしいですね。

○長野座長代理

ここに関しては、鼻腔ではなく、嗅上皮の変性/再生がいいと思います。

○西川座長

主な影響ですね。それについて、鼻炎ではなくて嗅上皮の変性/再生と。よろしいですかね。ではそのようにしたいと思います。

それだけですかね、あとは。

○横山課長補佐

あと、84ページの15行目からの段落に、今回、発達神経毒性試験で無毒性量が設定できなかったけれども、より長期の試験で無毒性量がとれているということと、発達神経毒性試験における最小毒性量での変化が軽度だったので、無毒性量が0.5 mg/kgの近傍であると考えられるので、ラットの長期の0.24でよいというような点について追記しております。御確認をお願いします。

○西川座長

先ほど議論していただいたラットの発達神経毒性試験の評価を踏まえて、このように修正したほうがよいと。私の意見も一部入っておりますけれども、赤池先生、この文章でよろしいでしょうか。

○赤池専門参考人

このとおりで結構です。

○西川座長

今の点について、御意見ありましたらお願いします。

よろしいですね。では、この修正案にしたいと思います。

次は86ページに、これは私のコメントで、JMPRにおける無毒性量がヒトの試験における無毒性量を用いているのですが、評価書を見る限り複数のヒトの試験が実施されているようですね。

それで、ヒトの試験における無毒性量、0.25 mg/kg体重/日をADIの設定根拠にしているのですが、これは違うのですかね。すみません、自分で出したコメントがよくわからなくなっていました。ちょっと事務局から説明していただけますか。

○濱砂専門官

96ページをお願いいたします。

表の中のヒトの試験で、JMPRのところに修正が入っていますが、経口投与試験の③のところに0.27というのがありまして、西川先生から、0.27ではなくて0.75の誤りではないのかというのと、あとそれも含めてJMPRが0.25をとった理由についてお尋ねがございました。

まず、表に関しては、事務局で作った表が誤っておりまして、96ページから97ページにかけて、アセフェートとメタミドホスの混合物を用いた試験をJMPRは評価していきまして、もともとの③の試験をJMPRは評価を行ってございません。

また、混合物に関しましては、あくまで参照用量を設定する上でのサポータティブなものとしての扱いをJMPRではされているようです。

○西川座長

ありがとうございます。そこから先は大丈夫です。

結局、JMPRでADIの設定根拠に用いたヒトの試験の無毒性量は0.25なのです。評価書を見ると複数の試験があって、実はそれよりも高い用量で何も影響がなかったという結果が書いてあるのです。ですので、なぜ、より高い値を無毒性量にしなかったか、そこを確認したかったのです。

そうしないと、たまたま低い用量の値を無毒性量にするのはちょっとおかしいのではないかという気がするのです。なぜかという、それよりも高い用量で影響がないわけですから。そこが気になって確認したのですけれども。

それで事務局からJMPRの評価書の該当部分を送っていただいて、そこに書いてあったのは、なぜかヒトの1つの試験のみをクリティカルな試験として採用しているために、他の試験との比較はしていないものと私は理解しました。したがって、これ以上追求できないと思いました。事務局、そうでしたね。

○横山課長補佐

すみません。事務局からの説明が少し不足していた部分がありまして、0.75で無毒性量がとれている比較的新しい試験は、JMPRでは見ていないのだと思うのです。なので、JMPRのほうでは考慮されていない可能性があるかと思います。

○西川座長

なるほど。一番新しい試験は。

○横山課長補佐

79ページの8行目からの(12)の、2002年の試験です。

これが大きな値の試験です。

○西川座長

でも、JMPRの評価は2005年ですよ。

○横山課長補佐

提出されていなかったのではないかと思います。

○西川座長

わかりました。他機関の評価なので、あまり議論をする必要はないかと思えますけれども、内容がよくわかりましたので、ありがとうございます。

あとは特に議論を忘れたとかはないと思えますけれども、事務局それでよろしいですか。

○横山課長補佐

1点だけ。私が忘れておりました。

83ページの27行目の、アセフェートの主な毒性の中で、27行目の前半のほうの血液（貧血等）という所見です。これは初版の時に御判断いただいたものではあるのですが、親委員の先生から、この剤の最も重要というものとして挙げるべき所見かどうかというのは念のためもう一度確認してくださいという御指示がありまして、申しわけございませんが御確認いただけますか。イヌでは少し貧血の症状が認められているようです。

○西川座長

83ページⅢ．食品健康影響評価における主な影響から、貧血は削除してもよいのではないかと御意見かと思えますが、貧血は結構いろいろな試験で出ていますよね。

イヌ以外にもラットでも出ていますし、これはあえて削除する必要はないと思えますが、いかがでしょうか。

赤池先生いかがですか。

○赤池専門参考人

血液については専門ではないのですが、ただ、いくつかの動物で出ているのであれば、あえて削除する必要はないと思えます。

○西川座長

したがいまして、重版でもありますし、あえて削除はしないということにしたいと思えますけれども、よろしいでしょうか。では、そのようにしたいと思えます。ありがとうございました。

そのほか、何かお気づきの点があればお願いいたします。

それでは、本日の審議を踏まえまして、アセフェートの一日摂取許容量、ADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性発がん性併合試験の無毒性量である0.24 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.0024 mg/kg体重/日とし、急性参照用量（ARfD）につきましては、ヒトを用いた単回経口投与試験の無毒性量である1.0 mg/kg体重を根拠として、安全係数10で除した0.1 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、評価書案を事務局のほうで整えることでよろしいでしょうか。もう一度、先生方にお送りしたほうがよろしいですか。

○西川座長

もう議論は尽きていると思いますので、事務局でお願いいたします。

○横山課長補佐

では、そうさせていただきます。ありがとうございました。

○西川座長

それでは続きまして、農薬メタミドホスの食品健康影響評価について、経緯も含め、事務局より説明をお願いします。

○瀧砂専門官

資料3をお願いいたします。メタミドホスについてですが、豆類、綿実等の基準値変更に係る評価依頼に関して、第2版の評価をお願いするものでして、急性参照用量の設定についても、御検討をお願いいたします。

初版につきましては、海外評価書を用いた評価になってございまして、今回JMPRの評価書で参照されている報告書または文献のうち、申請者が入手可能なものが提出されてございます。

評価書に反映するに当たっては、JMPRの評価書に結果が記載されていないもの、詳細な試験条件が不明であるもの、より新たな試験が評価書に記載されていまして、古い試験で新たな情報が得られないものについては評価書案に追記しないという整理で評価書に追記を行ってございます。

4ページ、経緯としましては、今年の2月に、厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請を受けているものでございます。

7ページの要約につきましては、食品健康影響評価に合わせて修正を行いたいと考えております。

21行目のラットの急性神経毒性試験②、こちらはARfDの設定根拠となっているものですが、中塚先生から②は要約では不要ではないですかとのコメントをいただいておりますが、ほかの評価書も含めて、何番目の試験かというのとも合わせて記載していますので、このまま書かせていただければと考えてございます。

9ページのメタミドホスの構造式ですが、24行目に示しましたとおりで、有機リン系の殺虫剤、殺ダニ剤でございます。與語先生から開発の経緯のところで、こちらについても殺ダニ剤であれば、これまでの評価書に合わせて追記してくださいということで、追記をしております。

メタミドホスにつきましても、ChE活性の阻害によって殺虫活性を示すものでございまして、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されているものでございます。

11ページの9行目のところで、吉田先生から代謝物/分解物の略称の部分に御指摘いただいておりますが、別の部分で與語先生の指摘もございまして、後ほど御説明させていただければと思っております。

11行目から1. 動物体内運命試験です。

まず、12行目からの(1)ラット①ですが、こちらはアセフェート評価書における試験と同じものでして、記載を合わせてございます。

玉井先生より21行目のところで、投与120時間後の組織中放射能の値につきまして、報告書では20%程度という記載があるということで、0.5%に対応する数値はわからなかったというコメントをいただいております。こちらはアセフェートの評価書でも同様に修正を行っております。こちらはアセフェートの評価書でも同様に修正を行っております。

13ページの19行目で(2)ラット②として、今回新しい試験でGLPでしたので、追記した試験でございます。本試験において、投与放射能の排出は速やかで、投与後24時間で、尿中に32.3% TAR、呼気中に15.2% TAR、糞中に2.87% TAR排出されたという結果でございます。肝臓、腎臓及び肺において高かったというものでございました。

27行目から、ヤギとニワトリの試験について、それぞれ追記をしております。

まず(3)ヤギ①ですけれども、3日間投与したものでございまして、資料中では表2、代謝物については表3にそれぞれ記載しております。未変化のメタミドホスは臓器及び組織中では認められず、乳汁中で2.6% TRR検出されました。また、代謝物としてA、Cが認められていますが、いずれも10% TRR未満であったという結果になってございます。

14ページの上のところに、JMPRの評価書の記載部分のページ数が誤っておりまして、加藤先生より御指摘をいただいております。失礼いたしました。

また、表3の中で、玉井先生より表3の腎臓のホスファチジルコリンと、その他のリン脂質の数字につきまして、報告書のTableだと該当する数字は違うのではないかと、別の数字の記載があるという御指摘をいただいております。こちらですが、各抽出画分でそ

れぞれホスファチジルコリンとその他のリン脂質の数字が出ていまして、それを合計すると表3に書いてある数字になってございます。念のため、御確認をお願いいたします。

15ページの2行目から(4)ヤギ②でして、こちらは7日間の投与によるものですが、最終投与11日後において、肝臓で0.22 µg/g、また、腎臓、脂肪、筋肉で0.16 µg/gであったという結果でございました。

未変化のメタミドホスは、投与期間中の乳汁中では痕跡量程度検出され、期間終了後には認められなかったという結果でございました。

また3つ目の試験につきましては、非標識体の投与後に標識体を投与した試験でございまして、こちらでは、乳汁中については試験10日目の午前に採取した乳汁中の放射能が0.14 µg/gであったという結果でございました。また、臓器及び組織中に、未変化のメタミドホス及び代謝物Aは認められず、乳汁としては午後に採取したものでメタミドホスが認められ、試験5日で0.01 µg/gであったといったような結果になってございます。

27行目からのニワトリの試験ですが、まず(6)ニワトリ①の試験として、3日間投与された試験がございました。試料中放射能濃度は表4、代謝物については表5に示してございます。卵中に移行した放射能は1.6% TARで、肝臓及び卵黄に多く認められたという結果になってございます。

また、未変化のメタミドホスのほかに、代謝物A、Cが認められていますが、いずれも10% TRR未満という結果でございました。

加藤先生から、肝臓及び卵黄に多く認められたという記載につきまして、JMPRの評価書でもこのように書かれていますが、卵については、投与48時間からと殺時までの値の結果をもとに書いているものと考えられ、卵中の放射能の1.6% TARについては、卵白と卵黄それぞれで、投与の初期から時までの累積値ではないでしょうか。卵黄が0.7% TARに対して、卵白も0.9% TARであるため、累積で考えると卵白にも多く認められていますので、採取時間を明記したほうがよいというコメントをいただいております。そのコメントを踏まえまして、33～34行目にかけて、採取した時間の記載と、肝臓、卵黄等の認められたという表現は、表の4で見えてわかりますので、記載の削除を行っております。御確認をお願いいたします。

17ページの4行目から(7)ニワトリ②の試験でして、単回経口投与による試験でございます。組織及び臓器中の残留放射能濃度は表6に示してございます。卵中放射能濃度ですが、最大で0.32 µg/gというものでございました。また、組織及び臓器につきましては、いずれも肝臓及び腎臓で高かったという結果になってございます。

16行目以降、メタミドホスのヤギ及びニワトリにおける主要代謝経路について、記載整備を行ってございます。加藤先生、與語先生より、脱離という表現について前回のアセフェートの審議を踏まえまして開裂にしたほうがよいということで、修正を行ってございます。

動物体内運命試験までは以上です。よろしくお願いいたします。

○西川座長

それでは7ページの「要約」のところですが、24行目のボックスに、中塚先生から21行目にあるラットの急性神経毒性試験②で得られた、この②は不要なのではということだったのですが、事務局から説明がありましたように、これまでこのような記載をしておりますので、御了承いただきたいと思います。

11ページ9行目に吉田先生のコメントがあるのですが、これは後で與語先生のコメントと合わせて議論をすることになります。

11ページ22行目に、玉井先生からのコメントがあつて、これは実は12ページの4行目からのボックスにありますように、数字が20%程度という記載があるので、違うのではないかというコメントが出ておりましたが、事務局からは組織全体で22.6%ということであるのでそのように修正したということです。

玉井先生、よろしいでしょうか。

○玉井専門参考人

20%程度という表現とともに、その前のデータでは22.6という値があるのを確認できましたので、これで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

14ページの一番上に、これはページ数の訂正を加藤先生からいただいております。ありがとうございます。

14ページの9行目からのボックス、玉井先生からその上にある表3の数値が違うのではないかというコメントが出ておりましたが、事務局からは、抽出画分を合計した値として、表3を作成してあるということでした。

玉井先生、よろしいですか。

○玉井専門参考人

足した値というのはちょっと気がつかなかったのです。足した値がこれになることが確認できましたので、これで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

16ページに、加藤先生から15ページの33行目以降の部分ですが、肝臓及び卵黄に多く認められたというところを、結果的に削除するという事務局の説明があつたのですが、加藤先生、補足説明をお願いできますか。

○加藤専門委員

確かに、肝臓及び卵黄に多く認められたということにして、卵黄と卵白を比べると、確かに投与48時間後からと殺時を考えると、卵黄に非常に多いというのがわかるのですけれども、投与0時間からと殺時ということを考えると、卵白でも卵黄でも、それなりに認められているということになります。なので、ここに時間を書かずに卵黄だけと書くのはや

はり少し違和感を覚えるということで、これを削除するというのでよろしいかと思ひます。

○西川座長

事務局の修正案でよいということですね。ありがとうございます。

次が、17ページ18行目に脱離という言葉があるのですが、加藤先生、與語先生から、これはアセフェートの際にも議論があったところで、これは開裂にしたほうがよいということです。よろしいかと思ひますけれども。ありがとうございます。

続けて説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

17ページの下から、2. 植物体内運命試験についてです。

報告書が提出されたばれいしょ及びレタスについて追記を行ってございます。

18ページの1行目から(1)ばれいしょについてです。まず、3行目の投与量のところで、與語先生より、処理間で微妙に処理量が違うということで約という漢字の追記をいただいております。ばれいしょ塊茎における代謝物は表7に示してございまして、未変化のメタミドホス、代謝物Gが検出されたという結果でございました。

13行目から(2)レタスの試験です。事務局のほうで今日の資料を作成している時にいろいろと誤ってしまいまして、14行目のところの吉田先生からのコメントに基づいて事務局修正でありますとか、15行目のところの與語専門委員修正などの四角の枠がなくなっております。大変申しわけございません。また、例えば数字の上付きでありますとか、後の(3)の試験でも*in vitro*が斜体になっていないとかいろいろありますので、こちらの部分を事務局のほうで後ほど修正をしたいと思います。大変申しわけございません。

(2)レタスの試験についてですけれども、まず14行目、レタスの品種につきまして、吉田先生より報告書を確認したところ、El Doradoの“l”が“r”であると修正をいただいております。また、こちらの用量につきましても、與語先生より約といった感じの追記をいただいております。

レタスにおける代謝物については表8に示してございます。主要成分は未変化のメタミドホスとして、代謝物としてはC、Dの抱合体が検出されたという結果になってございます。

19ページの16行目から(3)ばれいしょ及びその加工産物における残留の試験が記載されていたのですが、残留の試験でしたので、今回の評価書案の第2版に当たって、後ろの作物残留試験に整理してございます。

20ページの2行目からは、アセフェートの評価書において、メタミドホスを用いた試験を記載しておりまして、こちらの評価書でも新たに追記を行ってございます。

20ページの20行目から3. 土壌中運命試験についてです。こちらは新たに提出された資料はありませんが、こちらでもアセフェートの評価書で、メタミドホスを用いた試験がございましたので、3.(3)として追記をしてございます。

水中運命試験、土壌中運命試験については、新たに提出されたデータ等はございません。

23ページをお願いいたします。18行目からの6. 作物等残留試験についてです。吉田先

生より、メタミドホスについて、作物残留試験結果がほとんどなく、摂取量推定に関する記述がありませんが、これもアセフェートと同様摂取量推定を行うのでしょうかというコメントをいただいていたので、こちらは暫定基準値が設定されている剤ですので、ほかの農薬と同様に、暴露量については暫定基準値の見直しの際に確認されることとなっております。

19行目からの(1)作物残留試験ですが、21行目以降に先ほど申し上げました植物体内運命試験の元の2.(3)にあったものを移動させていただきます。加工産物であるチップで0.02 mg/kgのメタミドホスが検出されたという結果になってございます。

24ページの1行目から(2)畜産物残留試験について、今回追記してございます。

まず①乳牛についてですが、泌乳牛にメタミドホス及びメトリブジンを投与した試験でございまして、分析対象化合物としては、メタミドホスを対象としてございます。結果は別紙3に記載してございます。

こちらの試験について、まず頭数について、頭数不明と事務局案ではしておりましたが、吉田先生から結果を見るからにして一群3頭ではないでしょうかとコメントをいただいております。修正を行っております。ありがとうございました。

11行目ですが、肝臓におけるメタミドホスの残留値が不安定であったため、子牛を用いました試験も実施されてございます。その結果、肝臓中のメタミドホスの残留値につきましては、1試料0.03 µg/gであったという結果でございました。こちらにもJMPRの評価書の年が誤っております。與語先生より修正いただいております。失礼いたしました。

22行目から②産卵鶏を用いたメタミドホスの畜産物残留試験が実施されております。結果は別紙3に示してございます。

74ページの結果の表でございしますが、篠原先生より上の乳牛の試験と同じように、「メタミドホスの」というのを「メタミドホスの残留値」としたほうがよいとコメントをいただいております。修正を行ってございます。

24ページにお戻りください。本試験において、メタミドホスの最大残留値は卵ですと0.138 µg/g、組織中ですと筋肉で0.046 µg/gという結果でございました。

植物、環境については以上です。よろしく願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

まず18ページですが、ばれいしょの試験、3行目に與語先生から約2.3という御意見がありまして、その理由として処理間で微妙に処理量が違うためとあります。

ちょっと、補足説明していただけますか。

○與語座長代理

これ、処理が7日間で4回散布があるのですけれども、それぞれの種類が違っているので、その平均的なものが2.3だったものですから、それでコメントさせていただきました。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、18ページの13行目からの試験、事務局から説明がありましたように、イタリックにすべきところとか、上付きにすべきところがあるということです。これは他の試験でも同様に、適切に修正するということでした。

15行目についても同様に、與語先生から約というふうに。これは同じ理由だと思えますけれども、追記の御意見が出ております。

14行目の品種について、吉田先生からスペルが違うという御意見が出ておりまして、直っているかと思えます。ありがとうございました。

あとは特になのですが、23ページの作物残留試験について、吉田先生からアセフェートの際にもいただいたコメントですけれども、推定摂取量の計算をいつ行うかについてですが、暫定基準値の見直しが行われる際に確認するということですので、御了承いただきたいと思えます。

あとは24ページの乳牛の試験で、当初頭数不明であったところ、吉田先生からこれは3頭であるという御意見が出ておりまして、そのように修正がなされております。ありがとうございました。

以上です。それでは、続けて説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

薬理試験以降ですが、まず24ページの一番下のボックスですけれども、この毒性試験等につきましても、ADIの決定済みですけれども、最近の記載に合わせて平均検体摂取量の追記等を行って、反映を行ってございます。

また、報告書が提出されましたので、毒性が見られた用量の修正等を行うとともにARfDの設定に関連した毒性所見の発生時期、また用量等の追記も行ってございます。

赤池先生から、全体的に内容につきまして、修正、加筆等のコメントはありませんとのコメントをいただいております。

一般薬理試験については、追加データ等はございませんでした。急性毒性試験につきまして、作表するに当たって、まず症状の認められなかった最高用量が不明であったものは、最小投与量で発現したものとみなしました。

また、経口投与試験のうち、同じ動物種で複数の試験が実施されている場合は、無毒性量が得られている試験でありますとか、特徴的な症状が得られている試験といった代表例のみを、表の34、後ろの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等の中に記載してございます。この方針につきまして、久野先生、山手先生より御了解をいただいております。

メタミドホスの急性毒性の結果につきましては、表10のほうに示してございます。ラットですとLD₅₀が10から20程度となっておりまして、27ページの上のラットの雄のLD₅₀が29.9の試験では、2.5 mg/kg体重以上で痙攣及び紅涙がありまして、1.0では認められていませんので、こちらの試験について、表34に記載してございます。

また、マウスですと、LD₅₀が10から30程度となっておりまして、マウスの下から2番目の中で、2.5 mg/kg体重以上で痙攣、紅涙が認められておりまして、発現時期が不明のものでございました。こちらは1.0では影響が出なかったということで、こちらの試験の結果につきましても、表34に追記をしてございます。

久野先生より、マウスの下系統及び性別不明のところの一部余分な漢字が入っていましたので、削除のほうをいただいております。

30ページの(2)急性神経毒性試験(ラット)①についてです。5行目～6行目にかけて、投与量の修正を行っております。また、本文中の認められた所見につきましては、表11のほうにまとめてございます。0.9 mg/kg体重以上投与群の雌雄で、自発運動量の減少、脳及び赤血球ChE活性阻害等が認められていますので、無毒性量は雌雄とも0.9 mg/kg体重未満という結果でございました。

32ページをお願いいたします。(3)急性神経毒性試験(ラット)②にして、現在の評価書案ではARfDの設定根拠となっているものでございます。

8行目から9行目にかけてですが、報告書が出てきまして改めて確認したところ、雌では脳及び赤血球のChE活性阻害が一番上の用量で認められたのですが、雄にしましては赤血球のみが認められておりましたので、そのように修正してございます。

また、ChEの活性阻害が認められていますので、最近の評価書の記載に従って、神経毒性は認められなかったという記載については、削除を行っております。

32ページの15行目から、(4)急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)①についてです。本試験について報告書を確認しましたところ、2つある試験のうち、1つは急性毒性試験でありましたので、急性毒性試験に関する記載につきましては削除を行い、先ほどの表10に反映させてございます。久野先生より了解しましたというコメントをいただいております。

33ページの上の(5)急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)②につきまして、14行目から16行目における、急性遅発性神経毒性に関する無毒性量の記載については、最近の評価書ではこういうものは記載しておりませんので、削除を行っております。

28行目からの9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験につきまして、報告書を確認したところ、大部分の個体において、投与後72時間で角膜混濁及び結膜炎が認められたほか、一部の個体では虹彩炎が認められたが、14日後には1例を除き正常になったということが確認されましたので、その旨追記してございます。

急性試験、皮膚感作性試験等については以上です。よろしくをお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、25ページからです。5行目からの【事務局より】というところで、これはアセフェートと同じ急性毒性試験の取り扱いをするということです。内容については、最高用量が不明であったものは最小投与量で発現したものとみなす。

最後のほうの表34に記載する試験としては、無毒性量が得られている試験で、特徴的な症状が得られている試験など代表例のみを記載するという方針で評価するということです。2名の専門委員からそれでよいという御意見が出ております。

あとは特にコメントはいただけていないのですが、32ページです。ラットの急性神経毒性試験、これが急性参照用量の設定根拠となる試験ですが、報告書が出てきて確認したところ、一部雌雄における所見の出方が違っていたということから8行目から11行目に修正がなされております。

もう一つ、11行目にChE活性阻害ですから神経毒性が認められなかったということは削除するということでした。

32ページの32行目からのボックスに、ニワトリの急性遅発性神経毒性試験があるのですが、そのうちの1つは急性毒性試験であったので、再整理をしたということです。①の試験を再整理したということです。

33ページの33～35行目に、一部追加、追記をしたということです。

以上です。特に文章を表にしたとかという変更が主なもので、それ以外は特になかったかと思えます。

それでは、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○瀆砂専門官

34ページ7行目から10. 亜急性毒性試験についてです。

まず8行目からの(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)についてですが、認められた所見について、表13に整理してございます。

その中で雌の60 ppm投与群につきましては、胸腺比重量の減少が認められていましたが、組織変化を伴わない比重量のみの変化でしたので、削除という案にしてございます。御確認をお願いいたします。

こちらの無毒性量は雌雄ともに2 ppmでしたが、平均検体摂取量についてはIPCSの文献値を採用しまして、値の修正を行ってございます。

35ページの5行目の(2)56日間亜急性毒性試験(ラット)についてです。12行目～13行目にかけて、ほかの試験に記載がありますように一般状態、体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかったという旨の追記を行ってございます。

35ページの20行目からの(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ)につきましても、記載の整備を行ってございます。

36ページの7行目から(4)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)についてです。認められた所見について、表17に整理してございます。

本試験と、後の神経毒性に関する試験もそうですけれども、それぞれChE活性阻害が認められていますので、神経毒性は認められなかったという記載については削除を行ってございます。

37ページをお願いいたします。4行目から、(5)21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)

についてです。本試験につきましても、8行目から9行目について、死亡例がないこと、また、いずれの投与群にもそれぞれの検査結果等に検体投与の影響は認められなかった旨、追記してございます。

37ページの15行目からは、(6) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)について、新たに報告書として出されているものでして、追記してございます。

いずれの投与群においても、死亡例はなく、一般状態、体重、病理学的検査結果等に検体投与の影響は認められなかった。また、5 mg/kg体重/日投与群の雌雄で、赤血球ChE活性阻害が認められまして、本試験における無毒性量は、雌雄とも0.5 mg/kg体重/日であるという記載になってございます。

38ページの9行目から、(8) 90日間亜急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)①でございしますが、報告書を確認しまして、16行目からですが、3.0 mg/kg体重/日投与群の脳及び脊髄で、17及び42%のNTE活性阻害、また1.0 mg/kg体重/日投与群では、脊髄のNTE活性阻害がそれぞれ認められたという結果を追記してございます。それを受けまして、19行目の本試験における無毒性量ですが、1.0の下の用量、0.3のほうに修正したいというふうに考えてございます。御確認のほうお願いいたします。

また、23行目から(9) 90日間亜急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)②でございしますが、今回追記した試験でございします。投与4週及び13週において、4.5 mg/kg体重/日投与群で、脳及び脊髄のNTE活性が阻害されたという結果でございました。29行目の途中から30行目にかけて、15 mg/kg体重/日投与群で65.8～75.9%及び50.5～66.5%阻害という記載があるのですけれども、陽性対照群で用いられたものについての記載を誤って記載してしまいましたので、こちらのほうは削除したいと考えております。大変申しわけございません。

本試験における無毒性量は1.5 mg/kg体重/日であると考えられたという記載にしてございます。

亜急性毒性試験については以上です。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

34ページからです。まず、ラットの90日試験について、文章を表にしたということです。その中で胸腺の比重量減少という所見があったのですが、組織変化を伴っていないことから削除したということです。ルール上はこれでよいかと思いますが、よろしいですね。

それから、あとの試験についても、報告書を踏まえて少しの追記、修正等がなされているということです。

38ページの(8) 90日間亜急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)①、これも報告書に基づいて、16行目から18行目に追記がなされております。そうしますと、17行目にありますように、1.0 mg/kg体重/日投与群において、脊髄のNTE活性が22%阻害されたということです。19行目、無毒性量は1未満というか0.3になるのでしたか、そうですね。1ではなくて、0.3に修正、変更するということになります。

同じページの29行目～30行目について、この15 mg/kg体重/日投与群、これは実際は陽性対照群の結果でしたので、この15から、30行目の66.5%までを削除するという事でした。特に問題はないかと思しますので、続きまして、慢性毒性、発がん性試験について説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

39ページより、11. 慢性毒性試験及び発がん性試験についてです。

2行目から(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)として、こちらはADIの設定根拠となっている試験でございます。本試験において、今回報告書が出てきまして、平均検体摂取量の値がわかりましたので、そちらのほうに数字を修正してございます。無毒性量につきましては、雌雄とも2 ppm、雄で0.059 mg/kg体重/日、雌ですと0.056 mg/kg体重/日であると考えられたという記載になってございます。

39ページの16行目から、(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)についてです。認められた所見について、表のほうに整理してございます。

表20の中の、雌雄の18 ppm以上投与群で認められました着色尿という記載ですけれども、長野先生より、報告書ではurine stainなので、概要書に記載されている「尿による被毛の汚れ」でよいと思いますというコメントをいただいております、そのとおり修正してございます。

40ページの6行目からは、(3) 2年間発がん性試験(マウス)についてです。14行目、対照群と投与群で死亡率に差は認められなかったという旨、追記してございます。

また、17行目～18行目にかけて、各臓器重量の関係で、病理組織学的変化が見られない比重量の変化であるものは、記載を削除してございまして、その旨各先生より御了解をいただいております。また、肺に関しまして、絶対重量でも増加していましたので、肺絶対及び比重量増加と記載をするとともに、長野先生から、間質性肺炎の増加について報告書を確認したところ、増加しているのは雌であったということで、雄から雌ということで修正をいただいております。

慢性毒性試験、発がん性試験については以上です。よろしくをお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、39ページの(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)ですけれども、報告書が出てきて、それを踏まえて検体摂取量が少し変わってきた、より正確になったということです。

それから、40ページの表20において、着色尿という所見があったのですが、これは長野先生からのコメントですけれども、CD版の報告書を見るとurine stainということであって、これは着色尿ではなくて、尿による被毛の汚れとすべきという御意見をいただいております、そのように直っているかと思っております。ありがとうございます。

それから、40ページの(3) 2年間発がん性試験(マウス)において、41ページの3行目からのボックスにありますように、臓器重量については組織変化のない比重量のみの変

化は削除したということで、これについて5名の専門委員からそれでよいという御意見が出ております。したがってそのようにしたいと思います。

41ページの3行目からのボックスの下のボックスに、これは長野先生のコメントで、間質性肺炎の増加があったのは、40ページに雄と書いてあったのが実は雌であったので、そのように修正を加えたということです。

特にこの部分も大きなコメントはなかったと思いますので、続いて生殖発生毒性試験を説明してください。

○濱砂専門官

41ページ、5行目から12. 生殖発生毒性試験についてです。

こちらは、先ほどアセフェートの評価書でも記載がありましたが、生殖発生毒性試験について、脳及び赤血球ChE活性が測定されていないものについては、その旨追記を行ってございます。

代田先生から、現在に至るまで測定されていないので「測定されていない」と修正したほうがよいのではないかというコメントをいただいております。こちらはアセフェートでは測定されなかったと記載していきまして、ほかの評価書でも測定していないときに、いつも測定されなかったと記載してございますので、念のため御確認をお願いできればと思います。

(1) 2世代繁殖試験(ラット)①につきまして、認められた所見について表23に整理してございます。その表の中で、まず塚原先生から、P世代の親動物で雌の33 ppm投与群と10 ppm投与群の間に線が入ってなくて、また毒性所見がないと御指摘いただきまして修正いたしました。大変失礼いたしました。

43ページの1行目からのボックスですが、EPAの資料において、児動物の生存率低下がF₁、F_{2a}、F_{2b}と記載されておりまして、初版においてはそのように整理されていたのですが、今回報告書が出てきまして確認したところ、F₁での生存率には統計学的有意差がありませんでしたので、F₁について削除して問題ないか御検討をお願いしてございます。

中塚先生からは、統計学的有意差は見られていませんが、F₁児動物でも生後14日の生存率に低下傾向が認められるので、あえて削除する必要はないと思いますとのコメントをいただいております。

代田先生、塚原先生からは、削除してよい旨のコメントをいただいておりますので、こちらは記載をするか削除をするか、御検討をお願いできればと思います。よろしく願いいたします。

また、その所見の書きぶりについては、中塚先生から、今は哺育14日となっておりますが生後14日のほうがよいということで、その旨修正してございます。

2行目の下の中塚先生から、出産率の低下につきまして、P世代の雌において報告書では検体投与の影響ではないと判断している。ただ、この評価書ではどのような議論があったか議事録で確認していただけないでしょうか。また、出産率について統計検定していな

いようですという旨でコメントはいただいております。

こちらについてですけれども、初版については海外評価書のみの参照で評価がなされて、特段議論がないのですがEPAでは低下したという記載があったので、その旨記載していたのではないかと考えてございます。

出産率について確認したところ、統計検定していないことがわかりましたので、統計検定はしていない旨、表の中で脚注を追加してございます。御確認をお願いできればと思います。

43ページの4行目から(2) 2世代繁殖試験(ラット)②でございます。こちらにつきましても、認められた所見については表25に整理してございます。

45ページの1行目の下にある事務局からのボックスですが、本試験において1 ppm投与群のP世代の雄において、投与終了時に有意な赤血球ChE活性阻害(20%以上)、1 ppm投与群のF_{1a}の児動物において体重増加抑制が認められておりまして、初版の審議の際には、毒性所見とはしていなかったものでございました。今回報告書が出ていまして、改めてどう採用するかどうか御検討をお願いしております。

事務局案としましては、1 ppm投与群の雄のChE活性阻害については投与8週では認められておらず、F₁世代においても認められていないので採用しないという案です。体重増加抑制についても、F_{1b}でありますとかF₂の世代での児動物で認められていないので、こちらについても記載しない案としてございます。

これらにつきまして中塚先生、代田先生、塚原先生より記載しなくてよい旨のコメントをいただいております。

長野先生からは、赤血球ChE活性阻害については、20%を超える有意差のある阻害であるから毒性所見として、その上で20%に近い値であり、NOAELがその付近であることが推測される。また、イヌの1年間の試験でNOAELが得られていることを記載してはどうでしょうかというコメントをいただいておりますので、所見として採用するかどうか御検討のほうをお願いしたいと思います。よろしくお願いたします。

45ページの3行目からは(3) 発生毒性試験(ラット)①についてです。10行目の部分で、胎児で認められた所見が、低体重のほうに記載を修正してございます。

46ページの5行目から(4) 発生毒性試験(ラット)②におきまして、こちらについては、まず脳及び赤血球ChE活性阻害は母動物の最高用量で認められていますが、中塚先生より、そちらの測定日が妊娠15日であったと御指摘いただいております。修正を行っております。ありがとうございました。

【事務局より】のボックスにあります。胎児の最高用量で認められた所見に骨格変異があるのですけれども、初版ではEPAの資料に基づいて記載していましたが、今回報告書が提出されるに当たって確認したところ、前頭骨及び剣状突起の不完全骨化の頻度が背景値の範囲であるといったものがありますので、これらの所見を削除したほうがよいかお伺いしたところ、中塚先生、代田先生、塚原先生からは、あえて削除する必要はないとコメ

ントをいただいております。

また、中塚先生、塚原先生から、骨格変異の中で中手骨、第5胸骨分節の未骨化について記載漏れがあるという御指摘がございますので、追記を行っております。

【事務局より】の2番目と3番目について、先ほどの1本目の発生毒性試験でも妊娠6日以降に認められた筋繊維束性収縮、流涎等について、ARfDのエンドポイントとするということで、各先生より御了解いただいております。

さらに、それぞれをARfDのエンドポイントとした場合に、無毒性量について①の試験ですと1.0、②の試験ですと0.14となるのですが、②の試験ではNOAELが0.1、LOAELが5.49と、公比が40もありますので、総合評価としてラットの発生毒性試験におけるARfDのエンドポイントを1.0にするという案に対しましても、各先生から御了解をいただいております。

48ページの9行目からの発達神経毒性試験（ラット）については、今回新たに追記したものでございます。各投与群で認められました毒性所見は表27に示しております。10 ppm以上投与群の母動物で脳及び赤血球ChE活性阻害、また同群の児動物で自発運動量減少。こちらは中塚先生より、運動量は自発運動量のほうがよいということで御指摘いただいております。反映しております。ありがとうございます。

それが認められましたので、無毒性量につきましては母動物、児動物とも1.0 ppmであると考えられるという記載案になってございます。

49ページの3行目の下のボックスを御覧願います。事務局より以下の2つについて御検討をお願いしております。1つ目の30 ppm投与群の生後22日雌において認められた聴覚驚愕反応低下について、その後の変化で認められていませんので毒性所見としなくてよいかお伺いしたところ、中塚先生、代田先生、塚原先生よりこちらは検体投与の影響であると考えてよいのではないかとコメントをいただいております。そういうコメントをいただきまして、表の中に追記しております。

2つ目としまして、児動物の赤血球コリンエステラーゼ活性阻害について、生後4日では雌雄の区別がなく10 ppm以上投与群に有意差が認められておまして、さらに日がたった生後21日では雌雄それぞれ30 ppm投与群でのみ有意差が認められていましたので、事務局案としまして生後21日の結果のみを記載してございました。

中塚先生、代田先生、塚原先生より生後4日の10 ppm投与群についても統計学的有意差が見られているので追記すべきというコメントをいただきまして表に追記しております。長野先生からも、生後4日の児動物の10 ppm以上投与群を毒性影響としてよいというコメントをいただいております。

代田先生のコメントの中で、10 ppm以上で脳でも顕著な活性低下が認められていますので、こちらは採用できるのではないのでしょうかということで、表の中に御追記いただきました。

そちらの実際の値ですけれども、タブレットを御覧いただけますでしょうか。タブレッ

トの左上が赤く光っていると思いますので押していただきますと、下に50というページ番号があるかと思いますが、ChE活性阻害のデータがございます。その中で表の上から2つ目、Percent inhibition for the Offspringということございまして、3つある中の脳が一番右端です。10ppm投与群では-5%、30ppm投与群では-14%で有意差があるといった結果になってございますので、こちらの部分を踏まえまして脳のChE活性阻害について採用するかしないか御検討いただけますでしょうか。よろしくお願いいたします。

生殖発生毒性試験については以上です。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

41ページからです。ラットの2世代繁殖試験ですが、10行目にChE活性は測定されなかったという追記があります。

42ページの表23について、哺育14日生存率低下というものを、生後14日生存率低下ということで、中塚先生のコメントを踏まえて修正がなされております。ありがとうございました。

42ページの19行目のボックスに、塚原先生からの、実線が抜けていて、「毒性所見なし」ということを追記すべきというコメントを踏まえて、実線を引いて、「毒性所見なし」を追加したということです。ありがとうございました。

43ページの1行目からのボックスに、EPAの資料ではF₁、F_{2a}及びF_{2b}で、児動物の生存率低下が認められたとされているが、報告書ではF₁同腹児の生存率には統計学的有意差がなかったので、F₁については削除したということについて、代田先生、塚原先生からそれぞれよいということでしたが、中塚先生からはあえて削除する必要はないという御意見です。

中塚先生、よろしくお願いいたします。

○中塚専門委員

確かに有意差の点はそうなのですが、特にこの項目はパラメータだけではなくて、私が気にしていたのは出産率の低下なのです。P世代の出産率低下を投与の影響として捉えるならば、F₁雌に見られた生存率の低下も同じ扱いで書かれたほうがいいのではないかと、あえて削除する必要はないと書いたのです。

要するに、P世代の出産率低下を残すのであれば、F₁の死亡率も残しておいていいのではないかと。P世代の出産率低下をとらずに、あくまでF₁の出産率の低下と捉えるのであれば、ほかの先生方と同様にF₁で見られた生後14日の生存率に関しても、統計学的有意差がないのでとらなくてもいいのではないかと思います。

パラメータごとによって、統計学的有意差とかF₀、F₁を同じ扱いにしたほうがいいのではないかとというのが私のコメントです。

○西川座長

統計学的有意差は絶対的なものではないと思うのですが、一応ルール上はそれに基づい

て評価してきたというところがありますので、事務局案のとおりF₁については削除するというのでよいと思うのですが、代田先生いかがですか。

○代田専門委員

タブレットでデータがどこにあるのか。実際に何パーセントだったのだろうか、どのぐらい低下しているのかを見て確認をさせていただきたいと思うのですが、どのあたりに出ていますでしょうか。出産率と生存率です。

○堀部課長補佐

新しい左側タブに変わったと思うので、もう一度押していただけませんか。多分このテーブルでよいのではないかと思います。

○代田専門委員

数値を見せていただくと、正常な範囲で増減しているような感じなのですが、先生いかがでしょうか。

○中塚専門委員

同意します。

93.8ですから。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、事務局案どおりといたします。

次が、43ページの2行目からのボックスに、やはり中塚先生からP世代雌における出産率の低下について、議論なされたかどうかについては、特段の議論はなされていなかったということ。それからJMPRでも豪州の資料でもEPAの資料でも、一応毒性としているところが事務局から説明があったものです。

中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

F₁の生後14日の生存率は、コメントはございません。

出産率についてはここに書いてあるとおりなのですが、低用量群の65.2%は投与の影響とはとらずに、高用量群の62.5%をとっているのです。この高用量の変化を毒性ととるならば、低用量の変化はどうなるかというのが私の考えなので、P世代における出産率の低下はとらなくてもいいのではないかと。

全体としては、次世代のほうで見られているので出産率の低下というのはいいのですが、親世代の出産率の低下というのには表に書く必要はないのではないかとというのが、私の意見です。

これは代田先生とか塚原先生の御意見を伺ってください。

○西川座長

ぜひ代田先生、塚原先生、御意見をお願いします。

○代田専門委員

今、出しているものが、F₁ですか。

ですので、P世代のところ。これですか。今、出しているデータが、塚原先生のお話の。

○濱砂専門官

左上に赤く光っているところをもう一回押していただきますと、多分、下が24ページになったかと思いますが、こちらの右端のところです。

コントロール群を100とした場合に、33 ppmですと62.5%です。3 ppm、10 ppmでは65.2、76.0という数値になってございます。

○代田専門委員

検定していますでしょうか。

○濱砂専門官

出産率につきましては、検定されていないようです。

○西川座長

どうぞ。

○塚原専門委員

このデータを見て思ったのですけれども、3から33まで用量は上がっていても、3 ppmは65.2%なのです。その後10 ppmで少し上がるのですけれども、また下がってくるということで、用量反応関係が見えませんかから、統計の結果も出ていませんし、影響ではないと判断してよろしいかと私は思うのです。

○西川座長

ありがとうございました。

明確な用量反応がないということですが、中塚先生はよろしいですか。

○中塚専門委員

はい。

○西川座長

中塚先生に御了承いただければ、特に議論する必要はないと思いますけれども、代田先生はいかがですか。

○代田専門委員

心配しているのは、天井になっていないかということだけです。

これが用量反応関係の天井のところを見ていないかということだけちょっと心配して、もうちょっとデータを見たいと思っていたところです。

○西川座長

もう少しじっくりデータを見れば、考えが固まるということなのではないでしょうか。

○代田専門委員

見ますと、投与群全体が低下をしていて、対照群の値と随分違う値が出ているものですから、これがたまたまのデータなのか、それとももうちょっと下にすると反応関係が出て

くるのか、ちょっとそこどころが気になったので、今確認を。

○西川座長

確認していただいている間に、次に進んでよろしいですか。

それでは、そのようにしたいと思います。今の点については少しペンディングにして、進みたいと思います。

次は45ページの【事務局より】ということで、ラットの二世代繁殖試験②についてです。1 ppm投与群のP雄における、統計学的に有意で20%以上の赤血球ChE活性の阻害があるということです。EPAではこれを毒性としているけれども、初回審議ではJMPRの資料における評価と同様に、これらの変化を毒性所見とはしていないことについて意見を求められております。

これについて、3名の専門委員の方からそれでよいという御意見が出ておりますので、そのような方向で判定したいと思います。

どうぞ。

○長野座長代理

今のコリンエステラーゼは、45ページの問題ですね。

○西川座長

そうです。

○長野座長代理

データを見ますと、P雄の1 ppmは赤血球ChE活性阻害が21.1%で、かつ有意です。ということは、先ほどのアセフェートにおける発達神経毒性で見られたものと同じような評価にするべきなのではないでしょうか。

○西川座長

先ほどアセフェートの際にも議論したように、統計学的有意で20%を超える阻害がある場合は、ルール上は毒性としてきたということが、長野先生が指摘されていることです。

21.1と、非常に微妙な数値ですけれども、赤池先生から御意見いただけますか。

○赤池専門参考人

長野先生の御指摘はそのとおりだと思います。

ただ、やはり8週目では抑制がなかったということです。その後、投与終了時に21.1%というぎりぎりのところで20%を超える程度で有意差があったということです。確かに判断は非常に難しいと思いますけれども、それまで特に抑制がなくて、ここでぎりぎりの変化が出たということですので、私は毒性ととらなくてもよいのではないかと考えますけれども、いかがでしょうか。

○西川座長

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

8週のデータが18.1%です。ですから、ちょうど投与終了時にやっと有意差が出るとこ

ろの20%に達したということだと思っております。

そういう意味で、ぎりぎりのところだと思っておりますけれども、やはりルールがありますね。ですから、わざわざその21.1を切ることはなくて、毒性所見としてとった上で、先ほどのアセフェートと同じように、NOALEは近傍であるということ。それからほかの試験、すなわちここですとイヌの試験で、より低い用量でのNOAELがとられているという理由を書いたほうが整合性がとれるのではないのでしょうか。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

今回、脳はそこまで下がっていないのですね。そこはやはり重要かとも思うのです。脳と両方でしたら、やはり懸念すべきではないかと思うのですが、赤池先生にもそのあたりのことをお尋ねできればと思います。

○赤池専門参考人

そこはなかなか難しいところで、脳と赤血球と両方で同じような結果が出ていると、確かにもっと判断しやすいとは思いますが。

ただ、赤血球のChE活性は、一応末梢の自律神経系の神経で見ることができないために、その代替として見ているということがございますので、やはりある程度は独立して考える必要はあろうかと思えます。

確かに、長野先生がおっしゃるとおり、これまでのルールをそのまま適用した場合には、赤血球のみあるいは脳のみ、一応それぞれ独立して考えて、20%を超える変化があり、なおかつ有意差があれば毒性と考えるというのがこれまでの方法ではあります。ですから、それをそのまま踏襲すれば毒性影響と見るということになります。

ただ、もしかしたら私の記憶が間違っているかもしれませんが、これまでもタイムコースを見て、ある点で変化があるけれどもある点でないといったようなぎりぎりのところの場合には、毒性ととらなかったということはあると思えます。確かに最後の点で出ているというところが、非常に悩ましいところではあります。

そういう意味で、メタミドホスの場合に、不可逆的なChE阻害薬ですから、そういった意味である程度蓄積してくるといことは否定できないのですけれども、ただ剤そのものとしては、そんなに体内にたまるということは考えづらいということもありますし、最終投与の8週の時には有意差20%までの阻害はなかったということもありますので、なかなか難しいところです。

根拠を持って長野先生の御意見を完全に否定するということは難しいですけれども、私の感覚としては毒性影響としてとらなくてもよいかと考えます。

○西川座長

赤池先生の御意見では、主にタイムコースを考えた上で、この程度の阻害は明確な毒性としなくてもよいのではないかとこのところではあります。

長野先生は、よろしいですか。

○長野座長代理

承知しました。賛成します。

○西川座長

最終的には長野先生も御同意いただいたので、4名の方々から御了解いただいたということになるかと思えます。ありがとうございます。

したがって、NOAELは前版のままということになるかと思えます。

○代田専門委員

先ほどのところをもう一度、次の世代のデータなども確認しましたら、P世代については記載しなくてもよろしいのではないかと考えました。

ただしその次の世代については、やはり影響として、この書き方で書かれるといいと思います。

○西川座長

中塚先生、よろしいですか。

○中塚専門委員

この表から、P世代だけ削除していただければ。

○西川座長

ありがとうございました。そのようにお願いいたします。

次が45ページからのラットの発生毒性試験①です。これも先ほどと同じような追記があります。

46ページはラット②の試験ですが、これについて21行目からのボックスに、中塚先生からChE活性の測定日を書いたほうがよいと御指摘いただいたように、妊娠15日である旨を明記したということです。

2) は不完全骨化の見られた部位に記載漏れがあるので、それを追記したということです。

46ページの22行目からのボックスに、3点について事務局から確認してほしいということがあります。2)、3) については、皆さんそれでよいあるいは同意します、異議ありませんということですので、特に議論する必要はないと思います。

最初の1) についてです。骨格変異(不完全骨化)について、事務局からは、背景値の範囲内の変異については削除したほうがよいでしょうかという問いかけに対して、3名の先生方から削除する必要はないということです。事務局の問いかけに対しては、削除しないということになるかと思えます。ありがとうございました。

次に47ページ以降、ウサギの発生毒性試験①、②があって、コリンエステラーゼの測定がされなかったことを含めて、先ほど来と同様の追記がされております。

48ページの、ラットの発達神経毒性試験が今回追加された試験です。まず表27の中の運動量減少というのは、自発運動減少ということで、これは中塚先生からの御指摘を踏まえ

て修正がなされております。ありがとうございます。

49ページの【事務局より】というところで、2つ確認を求められております。1) 30 ppm 群の生後22日の雌における聴覚性驚愕反応低下については、その後の検査では認められないことから、毒性所見としなくてよいかという事務局からの問いかけに対して、中塚先生は、毒性所見である。代田先生も、毒性を否定する理由にはならない。塚原先生も、検体投与の影響であるということからこれは毒性所見として、結果が表27にも追記されているということです。3名の専門委員から、1)については毒性影響とするということで同意されておりますので、そのように取り扱ってください。

2) について、児動物の赤血球コリンエステラーゼの活性阻害については、結果的に毒性所見としたということについて、事務局から確認が出ております。中塚先生、代田先生、塚原先生の3名の専門委員から、いずれも毒性とすべきという御意見が出ておりますので、表中にはそのように記載されております。

長野先生のコメントがあって、これは2つ目の点についてのことでしょうか。

○長野座長代理

ほかの委員と同じように、毒性影響という意味です。

○西川座長

したがって、4名の専門委員から毒性としてよいという御意見ですので、問題ないかと思えます。

以上ですが、特に積み残しはないですね。

ありましたか。

○濱砂専門官

発達神経毒性試験の脳のChE活性阻害について採用するかどうか。生後4日ですね。49ページの上の部分です。

○西川座長

49ページのどこですか。

○濱砂専門官

49ページの1行目の表の中で、代田先生から、脳のChE活性阻害についてもコメントがありました。

○西川座長

ありがとうございます。

49ページの3行目からのボックスに、代田先生から10 ppm以上でも脳で顕著な活性低下が認められていて、性別も含めて報告書に示されているので、生後4日におけるChE活性阻害は採用しない理由にはならないということです。

先ほど確認したところ、変化としては20%を超えるものではないですね。

今、代田先生にお伺いしているのですけれども。

○代田専門委員

データを見せていただけますでしょうか。

○濱砂専門官

一番左上のタブで、もし光っていたらまた押していただいて。通知をもう一回します。出ていますでしょうか、下が50となっていますけれども。

○代田専門委員

14%ですね。

○濱砂専門官

30で14%、10で5%という感じです。

○代田専門委員

20%を大分下回っているので、よろしいかなと思います。

○西川座長

特に毒性とする必要はないですね。ありがとうございます。

御確認いただければと思います。

どうぞ。

○堀部課長補佐

もう一点だけ、すみません。

今の発達神経毒性試験なのですけれども、コリンエステラーゼが下がっているの、いわゆる神経毒性があるということはわかるのですが、発達神経毒性という意味において、この試験で発達神経毒性の有無を問われたときに、聴覚驚愕反応をワンポイントでも毒性ととっていただいたこともあり、これをどう見たらいいのか。発達神経毒性についてどのように判断したのですかと問われたときにどのように回答すればいいかについて、もし何かありましたらサジェスションいただければと思います。

○西川座長

先ほどの議論で、聴覚驚愕反応の低下については毒性とするということで表中に入っているのですが、これを発達神経毒性と考えるかどうかについて、御意見をお願いします。

○中塚専門委員

私は、聴覚驚愕反応は特異的な神経毒性とは思っていません。ですから、神経毒性はないという形でいいのではないですか。

○堀部課長補佐

今、御説明が漏れたのですけれども、ほかの発達神経毒性にかかわるパラメータに関しても、基本的には何も出ていなくて、体重増加抑制の出ているところで自発運動が少し減っているだけなので、聴覚驚愕反応も含めて、発達神経毒性は認められていないという判断をされたということで御同意いただければ、そのことが議事録に残りますのでパブコメの際にも対応できるかと思えます。

○西川座長

これは、発達神経毒性はなかったという記載はしてもいいのですね。

○堀部課長補佐

はい。

○西川座長

ありがとうございました。

続けて、遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

50ページの1行目から、13. 遺伝毒性試験についてです。

遺伝毒性試験については、今回、原体が用いられた新たな試験報告書の提出はございませんでしたが、一部記載の整備を行ってございます。

太田先生より、全般的に追加のコメントはありませんというコメントをいただいております。

50ページの9行目～14行目にかけて、増村先生より記載の整備をいただいております。

28について、増村先生より、全部同じ文献なのですが海外の評価書では*in vitro* CA、*in vivo* 小核、*in vivo* SCEでいずれも陽性としていますということで、この部分について御指摘をいただいております。

こちらですが、初版の審議において、*in vivo*の小核試験での動物数が一群2～3匹と少ないこと、有核細胞と幼若赤血球を合わせたものを観察していることなど問題点が多いということで、ほかの試験も含めてこの文献を評価には用いないと判断されて、今回追記は行っていないということを事前に説明させていただきました。

増村先生からは、文献を確認した上で、自施設で合成した検体を使用していること、先ほど申しあげましたような点があるということ、用量設定に疑問があることなどを踏まえて、初版審議時の判断に従います。採用しないということでコメントをいただいております。

石井先生からも、同じ文献につきまして、同様の理由などから評価に用いないという判断に同意いたしますとのコメントをいただいております。

表28の中で、数字の単位でありますとか、用量の処理濃度の部分につきまして、増村先生、石井先生より修正をいただいております。ありがとうございました。

また、その表の中の*in vitro*染色体異常試験でチャイニーズハムスターの卵巣由来細胞を用いたものの結果につきまして、増村先生より報告書の原文及びJMPRではequivocal、EPAですとpositiveとの判断になっていまして、非常に高用量での誘発なので、疑陽性が適当と考えます。総合的な結論には影響しませんということで修正をいただいております。

遺伝毒性試験につきましては以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員

1点だけ。

この表28で石井先生にお尋ねしたいのですけれども、私はホエジカとは初めて見たのですけれども、これは今後どのようにすべきですか。

○石井専門委員

私も正直わからないのですが、ただ判断として、チャイニーズハムスターでやるのが一般的な試験なので、今回ホエジカで陽性が出ていますけれども、チャイニーズハムスターで陰性なので、陰性と判断したことはよろしいかと思います。

○西川座長

重版ですし、あまり見たことがないので、とりあえずこのままということにしたいと思います。

50ページの17行目からのボックスに、増村先生から、海外評価書で、いくつかの試験で陽性となった報告がある。それをどういうものかまず確認したいということで、確認した結果、いろいろな問題点があった。例えば純度が不明であるとか、n数が少ないとか、用量設定が適当でないという点を総合的に踏まえると、この文献を採用しないことでよいという御意見。石井先生からも、全く同じ御意見が出ておりますので、この文献については採用しないということにしたいと思います。

51ページの表28の真ん中へんに、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた試験について、当初は判定不能と書いてあったのですが、52ページの増村先生のコメントにありますように、試験で認められた陽性結果らしきものは非常に高い用量で誘発されたものであるので、疑陽性が適当であるということですので、判定不能を疑陽性に修正するということにしたいと思います。

よろしいですね。

○石井専門委員

1点よろしいですか。

先ほどの疑陽性のところなのですけれども、私もこれは用量反応性がないので疑陽性という判断でよいかと思うのですが、疑陽性であるとすれば、この文章に少し記載を入れたほうがいいのかと思ってはいるのです。どういう理由で疑陽性と判断したかというところは、少し追加したほうがいいのかと思いますが、いかがでしょうか。

○西川座長

そうですね。

○石井専門委員

理由としては、高用量で誘発していることと、最高用量では陰性ですので、用量相関がないということを理由でいいと思うのです。

○西川座長

そうですね。

この試験が疑陽性であったということについて、その文章を追記するというようにしたいと思います。ありがとうございます。

文案については、石井先生に考えていただけますか。

○石井専門委員

はい。

○西川座長

その他の試験について、説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

52ページの3行目から14. その他の試験についてです。

4行目から(1) ヒト志願者における経口投与試験でして、今回、試験設計概要について表29に追記してございます。また、臨床検査等各種検査で検体投与の影響は認められなかったという旨、追記してございます。

初版の審議において本試験についてADIの設定根拠に含めないことにしていますが、念のため御確認をいただいております。

久野先生から、確認しました。西川先生から、設定根拠に含めないことでよいと思います。ただし、その理由の①については削除したほうがよいのではないのでしょうか。

山手先生からは、ほかの先生と同様の意見で、この点了解しました。

長野先生から、①は削除したほうがよい。②③について、アセフェートの評価と矛盾しないか確認したほうがよい。設定根拠に含めない理由としては、④の混合物の試験であるためだけでよいと思いますとのコメントをいただいております。

高橋先生からも、事務局案に同意します。混合物であるため、メタミドホスの定量的評価には適当でない判断しますとのコメントをいただいております。

設定根拠に含めないこと理由について、どのようなものを挙げたらよいか御検討をお願いできればと思います。よろしく願いいたします。

55ページの6行目をお願いいたします。(4) コリンエステラーゼ活性阻害試験(マウス)につきまして、今回、報告書が出ましたので追記を行ってございます。こちらは、2週間混餌投与による試験でございまして、いずれの投与群におきましても体重減少及び振戦が認められましたが、投与中止2週間後に回復したというものでございました。

55ページの20行目から(5) ChE活性阻害試験(イヌ)につきまして(6)、(7)と3つでございまして、それぞれ追記を行ってございます。

この試験のうち、まず18行目のボックスですが、これらの試験につきまして、IBTLで実施されていますが、ChE活性について調べられた試験でJMPRの評価書にも記載があったので、追記を行ってございます。しかしJMPR評価書の“Comments”セクションにおける総合評価には用いられていないので、扱いも含めて御検討をお願いしているものでございます。

久野先生からは、いずれも参考になりますのでJMPRの評価書と同様の扱いでよい、長

野先生からも、現在案でよいと思いますというコメントをいただいております。

具体的な内容ですが、1つ目の試験につきましては、いずれの投与群においても体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

また、事務局の記載案ですと0.25 mg/kg体重/日投与群の雄において赤血球ChE活性阻害が認められたという記載になってございます。

篠原先生から、JMPRの評価書ではChE活性阻害は認められなかったと記載されています。(6)の内容が誤って挿入されたのではないのでしょうかというコメントをいただきました。

こちらについてですけれども、次の②の試験ですと、同群の雌雄で赤血球ChE活性阻害が認められたということになっていまして、そちらを見た上で①の試験にもなるかと思って事務局として案を作成したのですけれども、こちらは後ほどデータを御確認いただいて、この試験全体の扱いも含めて御検討をお願いできればと思います。よろしく願いいたします。

③の試験につきましては、段階的に用量を増加させて行った試験でございます、雄で0.2 mg/kg体重/日以上、雌で0.3 mg/kg体重/日以上で赤血球ChE活性阻害が認められたという結果でございます。

(8) ChE活性阻害試験(ラット、経皮)につきましては、結果が表31に示してございまして、15.6 mg/動物投与群の雌雄で線維束性収縮等が認められました。また、6.25 mg/動物以上投与群の雄で、脳及び赤血球のChE活性阻害が、雌で脳ChE活性阻害が、2.5以上の雌で赤血球ChE活性阻害が認められたという結果になってございます。

57ページの5行目から(9) *In vitro* ChE活性阻害試験(ラット、マウス、ニジマス及びヒト)です。こちらは文献でございますが、今回追記してございます。

7行目~17行目について、文献の中でアセフェートを投与した試験がありまして、そちらを追記してしまったのですが、こちらはメタミドホスの評価書ですので、そちらは削除したいと考えております。大変申しわけございません。

18行目以降ですが、ラット、マウス、ニジマスの脳、並びにヒト赤血球を用いてメタミドホス等が投与されておりまして、阻害濃度が表32に示してございます。ニジマスの脳ChE活性を除いて、ラット、マウス及びヒトにおけるメタミドホスのChE活性50%阻害濃度がほぼ同等であったという結果でございます。

その他の試験については以上です。よろしく願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

52ページからですね。本文の内容を表29にまとめたということ。

54ページにヒト志願者における経皮投与試験の取り扱いについて、事務局からADIの設定根拠には含めないとしているという、前版からの考え方でよいかということを確認いただいております。

私を含めて5名の専門委員から、それでよいという考えが出ておりますので、これについては前版と同じ考え方で取り扱うということにしたいと思っております。

53ページの27行目から、設定根拠に含めないとした理由が4つ記載されておりますが、①については、ヒトを対象にした試験では、有機リン系農薬の毒性発現の発端となると考えられる脳ChE活性を測定することができない。これをアセフェートでは同様の試験を設定根拠にしているの、少なくともこれは削除したほうがよいと私は考えます。同様の意見が長野先生からも出ております。長野先生はもう少し進んだ考えで、②、③についても削除してはどうかという御意見です。

長野先生、ちょっと補足をお願いします。

○長野座長代理

事務局から、この文章ではADIの設定に使えないという話があって、それについての理由なので、これが2種類の剤、すなわちアセフェートとメタミドホスの混合なのでADIの設定には使えないのではないかと考えたのです。

先ほど事務局から毒性がない量としては使えるのではないかとという話を聞きました。この試験自体は、先ほどのアセフェートでも出てきましたね。アセフェートのときにはそのまま使ってしまったのです。アセフェートでは使ったのに何でメタミドホスでは使えないのかという疑問が出てきております。

もちろん、含量としてはアセフェートのほうが多いのでアセフェートでは使いやすいでしょうけれども、特にアセフェートで使ったのに、メタミドホスでは積極的に使えないという文章を書くこと自体が、もしも毒性がない量の評価に使うためでしたらおかしいのではないかと考えています。

○横山課長補佐

先ほどの私の説明ぶりがあまりよくなかった点が2点あると思っておりますので、もう一度説明させていただきます。

先ほど、長野先生に、混合物だけれどもということ、用量が確認できるのではと申したとおっしゃっていただいたのですけれども、せっかくヒトに投与して実施された試験なので、ある程度ヒトということ、重視すべきということ、前回の審議で削除まではしないこととされたこと。たとえ混合物であっても、こういった用量では何も出ていないという参考的な資料としては使えるのではないかと判断されたということ。

アセフェートについても、ADIの設定にこの試験が直接使われているわけではないので、アセフェートでの扱いについても参考資料とするような御判断をいただくことも可能であると思っておりますので、この点について、もう一度御検討いただければと思います。

○西川座長

ただいまの事務局からの説明について、長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

私は、選択肢としてはアセフェートとメタミドホスの混合物なので、いずれの評価書で

も採用しないということが1つ。

もう一つは、やはり毒性がない量として使うことが可能ならば、先ほどの急性参照用量についてアセフェートのデータを使ったときには、毒性がない最高の量を見つけて使いましたね。同じような使い方ができるという考え方をすれば、両方とも同じような扱い、すなわちここにアセフェートと書いてあるように、ADIの設定には使えないという文章自体はいらぬのではないかと思います。

アセフェートと同じように、メタミドホスも事実として書いておくという方がいいように思います。

要するに、切るか残すかという2つの選択肢があると。残すならば、アセフェートとメタミドホスは同じ扱いだと思います。

○西川座長

ただ違いは、メタミドホスの試験では、混合物が使われているということですね。

○長野座長代理

同じ試験です。

○横山課長補佐

アセフェートでも、ADIとか急性参照用量の設定に使われているわけではありません。

○西川座長

アセフェートの急性参照用量は、ヒトの試験に基づいているでしょう。

○横山課長補佐

単回投与の試験ですね。別の試験です。

○長野座長代理

今、言っているのはメタミドホスのところの52ページにも出ていますが、アセフェートの79ページに同じ試験があります。

○西川座長

アセフェートでこの試験を参考資料としていないにもかかわらず、メタミドホスのところで設定根拠にしないとか参考資料のような扱いにするのはおかしいということですね。確かに、同じものですからね。

アセフェートの当該試験も参考ということによろしいのではないですか。よろしいですね。

それでは、アセフェートにおける試験についても参考ということにしたいと思います。ありがとうございました。

次に、55ページからです。

どうぞ。

○山添委員

そうすると、今回は混合物であるからということで、これを採用しないということですね。

○西川座長

一番の大きな理由はそれだと思います。

○山添委員

ところが、これはコリンエステラーゼの阻害の作用であると、1,000倍違うのです。

もう一つは、動的に見ても、実はアセフェートはほとんどが脂肪組織に移行します。ゆっくりとしか出てこないのです、弱いわけです。実質的には、この試験は作用が出ているものの本体は、ほとんどメタミドホスということになります。

おそらく、採用している機関はそういう考え方をを用いて、メタミドホスという物質を投与したデータとして扱えると判断をしているのですけれども、そのへんの解釈のところ、混合物だからだめと言ってしまうと、実質的な作用の本体を見誤っていないかどうかということちゃんと書いておかないとまずいのではないかと。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、混合物である以外の明確な理由がなくなってしまうのです。

○山添委員

そこがづらいところだったのですけれども。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

メタミドホスとアセフェートをあわせて先生方に見ていただいたということになります。ただ混合物なので、用量をはっきり設定するということがなかなか難しいということから、値を決めるということには使えないので、こういう試験は、やはりこれでも影響がないね、パラオキソン体より随分、という差等を見るには非常に有用な部分もあると思うのです。

ある意味では、このまま残したとしても使わないということはこの部会で判断されればいいわけです。どれを選ぶかはこの部会の御判断なので、ある意味では有用な情報として記載されているのではないかと思います。

○山添委員

今、吉田先生がおっしゃったことになるかと思いますが、実質的に動態とか薬理的な面から判断をすると、この作用は恐らくメタミドホスに由来するものと考えられるけれども、混合物であって用量を正確に判定することはできない。もう少し、混合物だからということだけではなくて、そういう書き方で、だから採用しなかったということにしていただけといいのではないかと思います。

○西川座長

そうすると、両方の評価書については同じような記載をするということですね。

○山添委員

はい。

○西川座長

わかりました。ありがとうございます。

解決しました。

○堀部課長補佐

今の山添先生の御発言を踏まえると、メタミドホス評価書の53ページの6行目からに無毒性量を書いてあるのですけれども、数的な判断ができないのであれば6行目～8行目までは削除しておかないと、本質を見誤るかと思います。

○西川座長

そうですね。それを含めてですね。両方の評価書で同じような記載にしたいと思います。ありがとうございます。

55ページからは、今回追記した試験についていくつか記載されておまして、18行目からのボックスにありますように、この試験については、結論的に事務局から、JMPRは総合評価に用いていないので扱いを検討してくれということ、2名の専門委員からJMPRと同じ扱いでよいということですので、そのようにしたいと思います。

56ページの一番上に、篠原先生から、これはChE活性阻害がなかったと記載されているが、(6)の内容が間違っって挿入されているのではないかということについて、事務局からは、確認した上で間違いなかったということでしたか。

○濱砂専門官

こちらは、実際のデータをお示ししたいと思います。

タブレットで、まずは左上のところを御覧いただきたいと思うのですけれども、Tableの9というところでありまして、お配りしているものと、実際のデータしかなくてどれぐらい下がっているかわかりませんので、お手元に右上にメタミドホスと書いてあるA3の紙がありますがそれをめくっていただいて、2枚目のところのイヌの下から2つ目です。ChE活性阻害試験の①がありまして、それぞれ左から低用量群から右にかけて高用量群のデータを記載してございます。

前者に関しては、それぞれ数字が2つ載っていますが、対照群に対する減少率、前値からの減少率をそれぞれ示してございます。

ただ、パーセントはこうなのですが、タブレットを御覧いただいたときに、JMPRの評価書にも記載されているのですけれども、個体別の元の値も、一番上の対照群に比べて投与群でそもそも値が違っていたりとか、個体差も大きくて、JMPRではそういったばらつきが大きいことなどから、本試験でのChE阻害については判断できないと評価されてございます。

次の試験の結果を見た上で、こちら一番上でとれるのではないかと考えて事務局案にしたのですが、この試験の扱いについて御検討いただければと思います。

○西川座長

データを見た上で、篠原先生はいかがですか。

○篠原専門委員

データで落ちていれば、それでいいと思います。

JMPRのこのページの記載そのものを見ると影響がなかったと書いてあって、次のときには影響があったので、それで間違えたのではないのでしょうかという疑問を呈しただけです。

○西川座長

したがいまして、特に修正はいらないということによろしいですか。

ありがとうございました。

○横山課長補佐

この試験なのですけれども、長々と説明させていただいた趣旨は、IBTLはデータが捏造されたと言われていた試験機関で、いわゆる捏造が発覚したのが1970年代です。そのかなり初めのほうの試験なので、明確に捏造の可能性があるかわからないのですけれども、そういった試験機関でやったものであって、JMPRでは結論の部分には使っていないものだけれども、事務局としては取扱いを判断できないので一応ここには書かせていただきましたということと、濱砂が汗をかきかき説明したのは、データも結構ばらついているみたいなのですということ、このデータは本当に評価書に残しておく必要があるかどうかという点を、もう一度御確認いただけますか。

○西川座長

問題のあった施設での試験であることもあり、これを評価書に含めるかどうか御意見をお願いしたいと思います。

なかなか難しいとは思いますが、以前の食品安全委員会の考え方として、問題のあった施設であったとしても、一応きちんと評価して、評価に耐え得るものであれば含めるという方針が示されたと思うのですが。

○横山課長補佐

以前御説明させていただいたのは、一応抄録に載っていて農薬の登録に使っているものについては、事件があったときに、農林水産省でデータを確認したという申し出が一応あった経緯もあるので、農水省が確認しているものについては、袖にはしないで一応見てくださいということで、農水省から言われたものです。

今回のものは、農水省は確認しておりません。なぜならメタミドホスは農薬登録がないので、そういった確認がどこでもされていないものなので、ちょっと心配をしたものです。心のよりどころはJMPRの評価書に書いてあるということなので、以前御説明申し上げたものとは性質が違うということです。

○吉田委員

大分前の事件になりましたから、JMPRでIBTLの事件をきっちり理解している評価者が何人いるか。ただ、非常に年代が古いということと、イヌのコリンエステラーゼは以前は

非常にばらつきが多くて、コリンエステラーゼは腹ごとに違うので、必ず同じ親からの動物を同じ群にしないのはコリンエステラーゼだというように私は教わって、イヌの振り分けをせよと言われてきましたが、それが考慮されていない時代のものということで、質はあまりよくないのではないかということは比較的容易に想定されます。

先生方に御判断いただきたいのは、これがないと今回の評価ができないのであれば、やはり使わざるを得ないですが、これがなくても判断できるのであれば、あえてそういったIBTLの危ない時期かつ日本においてもコンファームされていないものを使っていただく必要はないのかなというのが私の意見でございます。

○西川座長

農水省の確認もなされていないということですね。

○堀部課長補佐

なされていません。

○西川座長

ですので、あえてこれを入れなくても、評価には全く影響はないと思うのです。

したがって、現時点では削除するのがよいかと思うのですが、よろしいですか。

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

このままの文章で見ると、ADIの設定に使わなかったという理由もわからないし、参考資料にも書いていないです。そういう意味ではわかりづらいのです。だったら、もう切ってしまうほうがいいと思います。

○西川座長

JMPRにはあるかもしれないけれども、経緯を考慮して書いたかどうかということもわからないということですので、この評価書からは削除ということにしたいと思います。

ありがとうございました。

食品健康影響評価について、説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

58ページの3行目からⅢ．食品健康影響評価です。

動物体内運命試験の結果については、記載の整備を行ってございます。

16行目から18行目にかけて、畜産動物での体内運命試験についての結果を記載してございます。

19行目、20行目は、植物体内運命試験の結果について記載してございます。

24行目～25行目は畜産物残留試験の結果について記載してございます。

29行目はラットを用いた2世代繁殖試験において、出産率の低下が認められたという記載案にしてございます。

30行目からの暴露評価対象物質ですが、こちらは今回、畜産物の残留試験、代謝試験ともありましたので、畜産物中の暴露評価対象物質をメタミドホスと設定するという案にし

てございます。

各試験における無毒性量は表33にございまして、先ほどの御議論の結果、一部、無毒性量や所見が変わりましたので、そちらは後ほど修正したいと考えております。

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につきましては、表34に示してございます。

ADIに関してですが、こちらはイヌを用いた90日間及び1年間の検体摂取量が変わりましたので、そちらを踏まえまして35行目、36行目と数字の修正を行ってございます。ADIに関しましては、イヌの慢性毒性試験でのNOAELの値が0.056ということから、100で割ったADIの値0.00056という数字に修正してございます。

単回投与での影響のうち、無毒性量の最小値はラットの急性神経毒性試験②で得られた0.3であったことから、それを根拠として100で割った0.003 mg/kg体重を急性参照用量とする案にしております。

60ページ、JMPRのところを参考として記載してございまして、事務局から、JMPRはどのように判断したかということに記載してございます。西川先生から、ADIの設定につきまして、イヌ及びヒトの試験によって、JMPRを採用したラットの成績についてsupportされるとしていますが、小さいイヌの試験を採用しなかった理由は明記されていないと思います。念のため御確認くださいということで、事務局でも確認いたしまして、特に理由は記載されてございませんでした。

JMPRでは、毒性が血漿中のC_{max}に依存することと、ヒト赤血球、ラット、マウスの脳のAChE活性阻害のIC₅₀の値がほぼ同等から、安全係数をそれぞれ個体差、種差とも5にして、25にしたということになっている旨の説明で、補足として【事務局より】といった形のもので説明してございます。こちらにつきましては、西川先生から安全係数を25にするか100にするかは動物代謝の先生方の御意見をぜひ伺いたいと思いますとのコメントをいただいております。

先の食品健康影響評価の別紙1になりますが、72ページをお願いいたします。代謝物/分解物の略称につきまして、吉田先生より今回事務局で追記した代謝物のJのところですが、メチルメルカプタンについては代謝物Fと同じですというコメントをいただいております、そちらは修正を行いました。

與語先生から、各代謝物の化学名の部分につきまして、最後の部分“thioate”が、一部の報告書で“thiolate”となっていたということで御質問がございまして、調べたところ“thioate”もあり“thiolate”もあり、両方あるみたいです。ただ、メタミドホスのIUPAC名は“thioate”となっていますので、そちらでよいかと思いますが、年のため御確認をお願いいたします。

食品健康影響評価については以上です。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

まず、58ページの29行目に、繁殖試験における出産率の低下を追記したということです。30行目に「農産物及び畜産物」の「畜産物」が追加されておりますけれども、與語先生、これでよろしかったでしょうか。

○與語座長代理

はい。

○西川座長

いいですね。

特に大きなところはなくて、60ページ8行目からのところですが、事務局から念のための記載があったので、それについて13行目からのボックス。JMPRでは最終的にラットの試験における無毒性量0.1 mg/kg体重/日を採用しているのですが、それよりも小さい数値であるイヌ、イヌというのはこの部会で採用した無毒性量ですが、0.056とか、ヒトの試験もそれよりも小さいにもかかわらずどうしてJMPRはそれを採用しなかったかについて念のため確認したのですが、その記載はないということで、これは大ざっぱに丸めて比較しているのかなと理解していました。

吉田先生、何かありますか。

○吉田委員

この当時いないのでちょっとわからないですけれども、多分丸めたということかもしれません。

○西川座長

一般的にJMPRでは、その評価をしているという。

○吉田委員

JMPRは数字を1桁しかとらないので、ということはありません。

○西川座長

そうですね。

2つ目の安全係数を25にしたということについて、これはやはり議論したほうがよいということで、なぜこの安全係数を25にしたかということ、toxicokineticsとtoxicodynamicsのデータを見ると、ヒトとラットでほとんど差がないということから小さい値を使っていると思うのですが、このあたりは動物代謝の先生にぜひ御意見を伺いたいと思っていましたけれども、玉井先生、加藤先生、いかがですか。

○玉井専門参考人

ちょっとよくわかりませんが、もともと安全係数に含まれているファクターが、10倍ぐらいが動態の変動という考え方なのですか。感受性という感じですか。

○西川座長

そうです。toxicokineticsとtoxicodynamicsで10掛ける10です。それを分割して√10掛ける√10と、2.5掛ける4だったのですが、そういう分割が可能であるということ。なぜかという、動物種に差がない場合は1にしていからという考え方が、現在WHOを中心に行

われつつありまして、**JMPR**ではそれを大胆に当てはめてやっているのですが、この剤にそれを当てはめていいかどうかということです。

○玉井専門参考人

ここで読む限りは、 C_{max} に依存した毒性が出るということは、そうでしょう。動態濃度に依存するということと、 IC_{50} が変わらないということなので。ただ血漿中濃度に種差が出ないかということについてははっきりしていないので、その根拠になるのかという。動態については、ほかの剤と同じように安全係数を考えたほうが良いような気がする。

代謝については、種差があるということは常識的な判断なので、代謝も影響するとなると、係数を小さくする理由ははっきり言えないと思います。

○西川座長

理由ははっきりわからないということですね。したがって、通常どおり100を用いたほうが良いと。

加藤先生は、何かありますか。

○加藤専門委員

私も、玉井先生の意見に同意します。

○西川座長

この点はいくつかのルールにもかかわることで、将来的にこういう安全係数の考え方を導入するかどうかについて、ぜひ食安委でガイダンスのようなものを作成していただければと思います。

○吉田委員

これは、私も本当にそう思います。

今日、事務局が汗を流して大きな表を作って、前も作っていただきました。やはり、本当にコリンエステラーゼの変動はどの動物種を使っても同じような用量に来るということがあるので、ぜひ今後はそういうことについて考え方を整理できればいいと思っています。

○西川座長

先ほど、**JMPR**は大胆にという言葉を使ってしまったのですが、あえて使っているということは、やはり完全には無視できないと思いますので、それを採用できるかどうかを含めて、やはり食安委で考えていただきたいと思います。

○横山課長補佐

戻ってすみません。

先ほどの0.1か0.056かの話のときに、丸めたという話も伺ったのですが、先ほど打ち合わせのときに長野先生が御指摘された点をちょっと御確認だけいただければと思うのです。

A3の大きな表を御覧いただきますと、影響が出ているところに色をつけていまして、2枚目のイヌの上から2つ目の試験が、今回設定根拠とされている0.56という数字があるも

のになります。その下の①、②の試験は先ほど使わないと御判断いただいたので、色のついているところとついていないところを御覧いただくと、ちょうど0.1を挟んでその上ぐらいで0.125ですとか、1ページ目にお戻りいただくと、ちょっとぎりぎりのところなのですけれども、ラットの2年の試験ですと0.095とか0.116という値のところできりぎり影響が出るというような形で、これらのデータを全部なめてみて0.1ぐらいと判断したのかとは思いました。

一応、念のため数字の出方だけ御覧ください。

○西川座長

我々は一番小さい無毒性量をもとに設定しているので、その違いはどこにあるかということ、念のため知りたかっただけです。

一応、以上で議論は尽きたかと思いますが、何かございましたらお願いします。

本日の審議を踏まえまして、メタミドホスのADIにつきましては、内容的には前版と変更なしですが、報告書から正確な摂餌量のデータがあったことを踏まえて少し変更になります。

イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である0.056 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.00056 mg/kg体重/日とし、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である0.3 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.003 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

今日の点なのですがすけれども、遺伝毒性試験のところは既に石井先生から案文をいただいているのですがすけれども、全体的に再度御確認いただく必要はありますか。

○西川座長

特に大きな問題はなかったと思いますので、そのように取り扱っていただければ。

○横山課長補佐

そうしましたら、石井先生の案文を今ちょっと御覧いただいてもよろしいですか。

○西川座長

そうですね。

○堀部課長補佐

今、石井先生から案文をいただいたものをお手元にお配りいたしますので、御覧いただければと思います。

○西川座長

私はこれでいいと思いますけれども、いかがですか。

よろしいですね。ありがとうございました。

それでは、これを追記するということにしたいと思います。

○横山課長補佐

そうしましたら、評価書案を事務局で整えまして、アセフェートとメタミドホスをあわせて幹事会に送る準備をしたいと思います。ありがとうございました。

続きまして、日程でございます。次回、本部会は10月17日月曜日、幹事会は9月28日水曜日を予定しております。

よろしく願いいたします。

○西川座長

それでは、本日の会議を終了させていただきます。

お忙しいところ、御参集いただきましてありがとうございました。

以上