

食品安全委員会農薬第一専門調査会

第11回会合議事録

1. 日時 令和4年11月11日（金） 10:00～11:03

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

（1）農薬（フェナミホス）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）

小野座長、美谷島座長代理、義澤座長代理、
井上専門委員、小澤専門委員、栗形専門委員、杉山専門委員、清家専門委員、
祖父江専門委員、堀本専門委員、本間専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

中島専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、井上評価情報分析官、
寺谷評価調整官、栗山課長補佐、横山課長補佐、糸井専門官、中井専門官、
鈴木係長、原田係長、落合専門職、三枝専門職、高橋専門職、町野専門職

5. 配布資料

資料1 フェナミホス農薬評価書（案）

資料2 論点整理ペーパー

参考資料 農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方（一部改正）

机上配布資料 フェナミホス参考資料（非公開）

6. 議事内容

○栗山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第11回農薬第一専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中御出席いただき、ありがとうございます。

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、新型コロナウイルス感染症のまん延の防止のため、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。

なお、このような事情から、本日は傍聴者を入れずに開催することとし、本会議の様子をYouTubeによりライブ配信することにより、公開に代えさせていただきます。

本日、農薬第一専門調査会の専門委員12名、専門参考人1名に御参加いただく予定でございます。

また、食品安全委員会から2名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を小野座長にお願いしたいと思います。

○小野座長

それでは、議事次第に沿って議事を進めます。

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公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

まずは、資料の確認を事務局よりお願いします。

○栗山課長補佐

それでは、本日の資料の確認をお願いいたします。

本日の資料は、議事次第、農薬第一専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として、フェナミホス農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

資料3として、フェナミホス農薬評価書（案）26ページ部分の一部修正になります。

参考資料として、農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方。

机上配布資料として3点ございまして、1点目がEFSA②の評価書抜粋、2点目がRAR2017からの抜粋、3点目が改訂されましたRAR2018からの抜粋、これらはいずれも発達神経毒性に関する部分となっております。

資料は以上でございます。

不足等がございましたら、事務局までお申しつけください。

資料は、公開のものについてはホームページにも掲載されてございます。

なお、本日はWeb会議形式で行いますので、そちらの注意事項を3点お伝えします。

1つ目は、常時の内容となりますが、カメラは基本的にオンにさせていただきますようにお願いします。

また、マイクは、発言者の音質向上のため、発言しないときはオフにさせていただくようにお願いいたします。

2つ目は、発言時の内容となりますけれども、御発言いただく際は、まず、お手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。

万が一、映像機能が途中で機能しなくなるなどの障害がございましたら、挙式機能を使用して挙手いただきます。

なお、途中で挙手機能及び映像機能が機能しなくなった場合は、一度退室していただき、再度入室を試みていただきますようお願いいたします。

次に、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにし、冒頭にお名前を発言いただいた上で御発言を開始いただき、発言の最後には「以上です」と御発言いただいて、マイクをオフとする形で対応をお願いいたします。

3つ目、接続不良時ですが、会議中、通信環境により音声途切れて聞き取りにくい状況になってしまった場合は、カメラ表示を切ることで、比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のカメラのボタンをクリックいただくと、オン・オフができます。

それでも状況が変わらず、議論の内容が分からない状態が続くようでしたら、お手数ですが、チャット機能を使用して状況を御連絡ください。予期せず切断されてしまった場合は、再度入室いただくようお願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。

よろしくお願いいたします。

○小野座長

続きまして、事務局から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報告を行ってください。

○栗山課長補佐

それでは、本日の議事に関す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御報告いたします。

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。

○小野座長

先生方、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。

（同意の意思表示あり）

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、議事農薬（フェナミホス）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局から説明をお願いいたします。

○糸井専門官

フェナミホスは有機リン系の殺虫剤で、日本では農薬として登録されておらず、海外の基準値等を参照したポジティブリスト制度導入に伴う残留基準、いわゆる暫定基準が設定されている剤でございます。

最初に、参考資料と書かれているものを御覧ください。

こちらは、前回第10回の第一調査会で改正の御議論をいただきましたもので、評価書評価に関する考え方でございます。暫定基準につきましては、詳細なデータの入手が困難であるものが多くて、特に海外でしか使っていないものについてはなかなか評価が進んでいないというところだったのですけれども、今後、一定の評価を行うということで、その具体的な進め方を改正案として入れていただいたというものでございます。

今回、これに従いまして、海外の評価書を基に各試験結果の評価書へのADI等の設定に係る評価結果を整理、検討することを中心として評価書を記載整備しておりますので、こちらについて御議論いただければと思います。

そうしましたら、資料1をお願いいたします。

めくっていただきまして、審議の経緯のところでございます。2ページですが、こちらは2009年に厚生労働省から食品安全委員会において要請事項説明がされたものでございます。

続きまして、評価対象農薬の概要、9ページをお願いいたします。

用途は殺虫剤でございます。化学名、分子式、分子量、構造式につきましては記載のとおりでございます。

また、10ページに8ポツで作用機序・海外登録状況等と記載しております。本剤につきましては有機リン系の殺虫剤（殺線虫剤）であり、アセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することにより殺虫作用を持つ剤となっておりまして、国内では農薬登録されておらず、海外の基準値を参照した暫定基準が設定されています。海外ではオーストラリア、ニュージーランド等で登録されておりまして、アメリカ、EUでは過去に登録されていたが、現在は登録がございません。

この書き方につきまして【事務局より】ボックスを作っておりますが、評価書評価におきましては、「8. 開発の経緯」として開発者等を記載することは困難と考えられるため、項目を「8. 作用機序・海外の登録状況等」としております。

続きまして、11ページをお願いいたします。

安全性に係る試験の概要でございます。この評価書につきましては、JMPR、EFSA及びEPAの評価書等を基に遺伝毒性に関する科学的知見を整理しております。

まず、【事務局より】ボックスでございますが、最初に紹介しました評価書評価に関する考え方の2の（5）に基づき、土壌中動態試験、水中動態試験、土壌残留試験、作物残留試験等については記載を省略しております。

次に、1の植物、家畜等における代謝試験でございますが、【事務局より】ボックスで

すが、海外の評価機関が作成した評価書等から評価に用いられた試験結果を表にまとめております。植物代謝試験については、植物名、処理条件、部位、総残留放射能、認められた成分を、家畜代謝試験については家畜名、投与条件、部位、総残留放射能、認められた成分を記載しております。

事前に送付させていただいておりますが、清家専門委員、與語専門委員からは、コメントはありません。いずれも了解しましたといただいております。

植物代謝試験につきましては、海外評価書のほうから認められた成分を記載しております。そして、こういった代謝物が認められるかというところを御確認いただければと思います。

13ページをお願いいたします。

與語専門委員から2点コメントをいただいております。

まず、①にんじんについてでございますが、JMPR④の評価書の記載を取り上げる場合、根部でM12、茎葉部でM13が主たる代謝物となります。一方、参照15を参照すると、根部ではM01とM02、葉部ではM12とM13が主たる代謝物ですといただいております。

また、②タバコについては、定植前又は後に処理されており、表の値は定植後です。定植前処理では、M01が55～95、M02が5～45になりますといただいております。

11ページから12ページにかけてにんじんの記載をコメントのとおりを整備させていただいておりますが、この点、御確認いただければと思います。タバコについても定植後としております。

次に、表2は植物代謝試験の概要及び結果の後作物の試験でございます。海外評価書から後作物において得られた植物代謝の代謝物等をまとめております。

植物代謝試験結果としましては、最後に食品健康影響評価で10%TRR以上認められているものというのをまとめております。

次に、家畜代謝試験でございますが、泌乳牛、泌乳山羊、産卵鶏において試験が行われておりまして、JMPRの評価書から内容を記載しております。こちらについても認められた成分のところに代謝物を記載しております。

まとめについては最後のほうで説明させていただきます。

植物代謝と家畜代謝試験については以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

最初に説明いただいたように、評価書評価ということで通常の評価書とは記載の様式が若干異なっておりますが、最初の概要の部分です。説明いただいたように、8番の項目は通常は開発の経緯となっているのが、評価書評価では作用機序・海外の登録状況等という記載になっております。この部分は先生方から特にコメント等はいただいていないので、よろしいかと思います。

それから、安全性に係る試験の概要も、説明がございましたように、土壌中動態試験、水中動態試験、土壌残留試験、作物残留試験等については記載を省略ということになって

おります。

代謝試験に関しましては表の形式でまとめられており、與語先生より記載について2点ほどコメントをいただいていた、事務局のほうでそれに対応した修正がされているようですが、與語先生、この修正でよろしいでしょうか。

○與語専門委員

與語です。

事務局の修正で結構です。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

清家先生、特にコメントはありませんということですが、よろしいですか。

○清家専門委員

これで大丈夫だと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

後作物の試験、家畜代謝試験も同様の形でまとめられています。こちらについては、先生方から特にコメント等はいただいております。

全体を通してここまでの部分、何か追加でコメント等ございましたらお願いします。

よろしいですか。

それでは、先に進みたいと思います。動物体内動態試験の部分ですね。説明を引き続きお願いいたします。

○糸井専門官

動物体内動態試験、19ページでございます。

海外の評価機関が作成した評価書等から、評価に用いられた試験結果を吸収、分布、代謝及び排泄を中心にまとめております。

事前に小澤専門委員から特段の意見はありませんといただいております。

中島専門参考人からは、別添のところについてコメントを1点いただいております。

まず、(1)ラットの試験でございますが、JMPR、EFSA及びEPAでそれぞれ同じ試験を基に記載されている内容でございました。

試験が行われていまして、表4に血中薬物動態学的パラメータをまとめております。フェナミホスの特徴としまして、吸収は速やかで、投与後24時間以内に92%以上のフェナミホスが吸収されております。また、体内に広く分布することが認められております。生体での蓄積性は認められなかったという結果でございました。吸収は速やかに代謝、排泄されるということです。表5に排泄物中に認められた代謝物をまとめております。M1、M7など各種たくさんの代謝物が認められております。

20ページでございますが、投与後4時間以内に40～80%が腎臓を経由して排泄されるという内容でございました。

中島専門参考人からいただいているコメントは、後ろの42ページのところでございます。別紙2の検査値等略称のところで、 $T_{Cmax/2}$ のところにコメントをいただいていた、修正しております。

動物体内動態試験につきましては以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

動物体内動態試験は今御説明いただいたとおりですが、小澤先生からは特に意見はございませんということですのでよろしかったと思います。

中島先生からは後ろの別添2の表の記載の修正をいただきました。ありがとうございます。

ほかに追加でコメント等はございますか。2ページほどではありますが、よろしいですか。

ありがとうございます。それでは、先生方、今の事務局案でよろしいということですので、先に進みたいと思います。

急性毒性試験の部分からですね。毒性の部分、説明をお願いいたします。

○糸井専門官

21ページからでございます。

海外評価機関が作成した評価書から、評価に用いられた試験結果のうち、経口投与の急性毒性試験を原体及び代謝物についてそれぞれ表にまとめております。

平林専門委員、美谷島専門委員、義澤専門委員から特にコメントはありませんと事前にいただいています。

まず、(1)に原体の結果をまとめておりまして、結果は表6のとおりでございます。急性毒性が強いものというような結果でございます。観察された症状についても表にまとめております。

代謝物につきましては22ページの表7にまとめております。代謝物の種類によっては親化合物と同様の急性毒性がみられていて、22ページの下の方、代謝物M11以降のものについては、急性毒性は親化合物に比べて高くないという結果でございます。

続きまして、24ページからの各種毒性試験及び無毒性量をまとめたものでございます。こちらは原体を用いた亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発がん性試験、神経毒性試験、生殖発生毒性試験等について、動物種ごとに試験名、系統、性別、匹数、投与方法、投与量、並びに海外の評価機関それぞれの無毒性量等及び最小毒性量で認められた毒性所見を表にまとめております。

代謝物を用いた試験でございますが、今回の剤につきましては海外評価書中に該当はありませんでした。

あと、APVMAの評価書も参照しておりますが、ADI及びARfDの根拠試験やその無毒性量の情報は確認できたのですが、その根拠になっている試験のほかにもどのような試験、どのような種類を基に評価されたのかという経緯は明確ではなかったため、この表には入れておりません。

また、表の中でADI、ARfDの根拠とされた無毒性量等については、表中にADI等の四角囲みの記号を記載しております。

あと、ADI等の設定根拠に係る毒性所見について、本剤はアセチルコリンエステラーゼの活性阻害が毒性としてみられるのですが、ADI等のポイントになるところについては括弧の中に阻害率等を記載しているという形でございます。

また、4ポツの最後に海外の評価機関におけるADI等の設定に係る評価結果について整理しております。

堀本専門委員からコメント等はありませんといただいております。

まず、①がラットの結果でございますが、亜急性毒性試験、慢性毒性試験、急性神経毒性試験、発達神経毒性試験、2世代繁殖試験等が行われております。

本剤につきまして、25ページの急性神経毒性試験でございますが、EPAの評価において、こちらの試験のEPAの枠のところに0.11でaPADと記載をしておりますが、単回による影響でこちらの値が一番低いということで、EPAではこれを基にaPADを設定しております。

また、26ページの発達神経毒性試験につきまして、資料1では系統や投与方法のところがハイフンになっているのですが、資料3のほうでここを修正したものを用意しております。

食品健康影響評価のところでもここはポイントになる場所ですので、また説明させていただきます。

めくっていただいて、マウスの試験やイヌの試験が行われておりますが、③イヌの試験の28ページ、1年間慢性毒性試験、JMPR、EFSA、EPAはこの試験の結果を基にADI等を定めているということでございました。

EPAにつきましては、1999年に行われた評価で、まず、ここをcPADと一旦設定していて、一番新しい評価書については、2010年のEPAの評価書がございますが、同じ枠内にありますが、0.030をcPADと設定しているということでございました。

EPAのほうは、2010年の評価についてはBMDL₁₀と書いておりますが、ベンチマークドーズ法を用いて評価しておりました。その点、29ページに【事務局より】ボックスで記載しております。

EPAでの評価については両方の評価結果を記載しております。1999年の評価では、血漿のコリンエステラーゼ活性阻害を基にNOAELを決めていますが、一方で、全身毒性に係るNOAELも1999年の評価書には記載されているので、その点も28ページに記載しております。0.08という値です。この辺り、ADI設定の検討に必要な情報と考えましたので、検

討のために記載しております。

小野専門委員から、確認しました。事務局案で結構だと思いますといただいております。

そのほか、④にウサギの試験、⑤にニワトリの試験について記載しております。

本剤につきまして、毒性試験については、フェナミホス投与による影響で発がん性や繁殖能に対する影響、催奇形性については認められていないというものでございます。また、最小毒性量で認められた主な所見については、赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害という内容でございました。

31ページから結果をまとめておりますが、海外評価書について、JMPR及びEFSAではイヌを用いた1年間慢性毒性試験及び2年間慢性毒性試験を総合評価しまして、フェナミホス投与による無毒性量の最小値は0.08 mg/kg体重/日と判断しております。

1年間慢性毒性試験について、EFSAでは赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性阻害が最小毒性量における有害影響とされましたが、JMPRでは赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性阻害は対照群でも認められるとされ、脳アセチルコリンエステラーゼ活性阻害を最小毒性量における有害影響としておりました。

2年間慢性毒性試験については、JMPRでは2 ppm投与群以上で血漿アセチルコリンエステラーゼ活性阻害が認められたとされたが、その所見での無毒性量は設定されておられません。

今度はEPAの評価でございますが、1999年の評価において当該試験では最小投与群で血漿コリンエステラーゼ活性阻害が認められ、当該影響による無毒性量は設定できないとされ、さらに追加試験が行われた結果、フェナミホス投与による無毒性量の最小値は0.01 mg/kg体重/日と判断されておりました。2010年の評価では、先ほど説明いたしましたが、ベンチマークドーズ法を用いて、BMDL₁₀は0.03 mg/kg体重/日と判断されております。

そのほかの情報で、APVMAではイヌを用いた2年間慢性毒性試験での無毒性量0.014 mg/kg体重/日を基にADIが設定されていることを確認しております。その毒性所見は血漿コリンエステラーゼ活性阻害と評価されておりました。

また、APVMAではどのような試験の種類を基に評価されたかの経緯が明確でなかったということでしたので、その旨を記載しております。

32ページには、単回経口投与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、最小値は何かというところについて記載していただき、JMPR及びEFSAではイヌを用いた急性神経毒性試験の0.25 mg/kg体重と判断されております。

すみません。説明を飛ばしておりました。29ページのイヌの試験の一番最後のところで、急性神経毒性試験、これをJMPRとEFSAでは最小値としております。

EPAでは、ラットの急性神経毒性試験での毒性影響を基にBMD法を用いてBMDL₁₀は0.11 mg/kg体重と判断しています。

APVMAでは、JMPR等と同じイヌを用いた急性神経毒性試験の0.25 mg/kg体重を基にARfDが設定されていることを確認しました。ただ、APVMAはほかにどういう試験が行わ

れているかというのは経緯が明確でなかったもので、同じように記載しております。

参考としまして、ADI及びARfDの比較の表を記載しております。JMPRとEFSAが同じ値という形になっております。APVMAは参考ということで、その内容を脚注に記載しております。

各種毒性試験につきましては以上でございます。

○小野座長

追加で資料を配布された発達神経毒性に関しての説明はなくてもよろしいですか。

○糸井専門官

すみません。ありがとうございます。

発達神経毒性につきまして、事前に送付させていただいた段階では、EFSAの評価書に書かれているNOAELが幾つだったという根拠の試験があるのかないのかが明確でなかったのですけれども、そこはEFSAに問合せた結果、机上配布資料3に当たるものの情報が確認できております。評価書の記載を修正したのは資料3でございます。

発達神経毒性試験は実施されていまして、EFSAに提出されて、EFSAはそれを基に評価しているという内容でございます。

机上配布資料3でございますが、試験の結果は、195ページに表が載っておりまして、どれをNOAELと考えているかは、196ページの”Conclusions”のところにまとめた記載がございます。

まず、親動物につきましては、195ページの表の”Lactation Day21”のところのデータがありまして、親動物では10 ppmのところでは赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害の有意な差が見られるということで、10 ppmのところにマークがついております。これを基にNOAELが2.5 ppmとなりますので、0.5 mg/kg体重/日ということでございます。

児動物につきましては、195ページの”Offspring”のところでございますが、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害で言いますと、50 ppmのところでは有意な差が見られたということでございまして、EFSAでのNOAELは10 ppm、摂取量でいくと2.1 mg/kg体重/日と判断されておりました。

試験の条件などは資料3で修正しております。

各種毒性試験につきましては以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

あと、32ページのAPVMAの評価年が違う気がするのですが、よろしいですか。

○糸井専門官

失礼しました。2015年でございます。

○小野座長

修正をお願いいたします。

では、今御説明いただいたとおりですが、毒性試験に関しては原体のもので、代謝物に

については今回調査をした評価書では毒性試験の結果は得られていないというような形で、ラット、マウス、イヌ、ウサギ、ニワトリという形で動物種ごとにまとめていただいた上で、各評価機関がADIやARfDの設定に用いている値のところには、表のほうにADI、ARfDという形で四角枠で分かるようになっていきます。

また、参考として、最後に32ページに各評価機関のADI、ARfDの比較が改めて記載されるというような形で、APVMAに関してはADI、ARfDの根拠試験以外にどのような評価がされたかといったところまでは評価書からは読み取れない、公開されていないということです、参考という形でADI、ARfDのみ記載されるというような形でまとめていただいております。

先生方から特にコメントはいただいていないのですが、今、いかがですか。特によろしいですか。追加でコメント等はございませんでしょうか。

では、特に追加でコメントはないようですので、先に進みたいと思います。

遺伝毒性の部分、説明をお願いいたします。

○糸井専門官

遺伝毒性につきまして、33ページからでございます。

試験結果のうち、原体及び代謝物についてそれぞれ表にまとめております。まず（１）が原体で、表13に試験結果の概要をまとめております。復帰突然変異試験、DNA修復試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、UDS試験、SCE試験、マウスリンフォーマ試験が行われておりまして、*in vitro*では染色体異常試験①、②で陽性が認められております。

陽性の結果のところにはa、b、cと注釈をつけておりますが、どういう条件で認められたかというのを表の下に注釈に記載しております。

まず、aの注釈です。JMPRの記載でございますが、陽性が認められたのですけれども、細胞毒性によるものと考えられたという記載でございました。

bの注釈につきましてはEFSAの注釈でございますが、こちらも陽性が認められているのですけれども、細胞毒性の認められる濃度で染色体異常が認められたという記載でございました。

cにつきましてはJMPRの記載で、こちらも有糸分裂指数の有意な増加が見られたが、細胞毒性によるものと考えられたという記載でございましたので、その旨を記載しています。

*in vivo*の試験につきましては、小核試験と優性致死試験が実施されておりまして、陰性という結果でまとめられておりました。

JMPR及びEFSAでは、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において、細胞毒性用量で軽度の染色体異常誘発性があることが認められたが、*in vivo*小核試験を含むその他の試験では全て陰性であったことから、フェナミホスは生体において問題となる遺伝毒性はないものだと判断されたということでございました。

（２）は代謝物の試験でございまして、代謝物M09については復帰突然変異試験が行わ

れておりました。こちらについては陰性の結果でございます。

遺伝毒性の次のところにボックスをつけておりますが、その他の試験やヒトにおける知見につきましては、フェナミホスについては参照した海外評価書中に該当がありませんでしたということでございます。

井上専門委員から、事前に現時点では特にコメントはございませんといただいております。

以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

遺伝毒性については、染色体異常試験で陽性の結果があるのですが、いずれも細胞毒性によるものと海外の評価書では記載があり、小核試験、*in vivo*では陰性ということのようですが、杉山先生、特にコメントはございませんということですが、これは陰性でよろしいということでしょうか。

○杉山専門委員

私はこの事務局どおりで問題ないかと考えています。

○小野座長

ありがとうございます。

これは今、JMPR及びEFSAではという形で海外評価を記載していますけれども、EPAは何か結論とかはないのですか。

○糸井専門官

EPAの評価書においては、遺伝子突然変異試験とUDS試験と*in vivo*の優性致死試験が評価されていまして、それぞれが陰性だったということで、遺伝毒性はないということでまとめられておりました。

○小野座長

分かりました。

では、遺伝毒性については今御説明いただいたとおりです。

ヒトの試験を含むその他の試験についてはいずれの評価書でも記載がないということで、得られている試験結果は以上ということのようでありました。

これらを総合して食品健康影響評価ということですが、それでは、説明をお願いいたします。

○糸井専門官

食品健康影響評価ですが、36ページからでございます。

【事務局より】ボックスをつけておりますが、評価書評価に関する考え方の2の(6)に「当該評価結果は、海外評価書の限られた情報の中から評価したものであり、リスク管理機関において、新たな試験結果に関する情報が得られた場合には、評価を見直すことを前提として作成した点に留意する必要がある」ということを明記すると記載していますの

で、その旨をこの評価書にも記載しております。

小野専門委員から了解しましたといただいております、與語専門委員からは事務局が追記した内容でよいと判断しますといただいております。

食品健康影響評価でございますが、6行目、7行目に植物代謝試験の結果のまとめとして、主な代謝物としてM01、M02、M09、M12、M12グルコース抱合体、M13、M13のグルコース等の抱合体及びM18が認められたと記載しています。

また、家畜代謝試験の結果についても、主な代謝物としましてはM01、M02、M08、こちらは漏れておりますので追記しております。M11、M12、M13、M15、M16及びM17が認められております。

植物代謝試験と家畜代謝試験につきましては、10%TRR以上認められたものをまとめております。

続いて、ラットでの動物体内動態試験の結果は10行目からまとめておりまして、フェナミホスの吸収は速やかであること、体内では広く分布が認められたことを記載しております。また、主に尿中に排泄される。排泄物中の代謝物としてM01、M07、M11、M12、M13、M15、M16、M17、及びM18の硫酸抱合体が認められたということで、認められた代謝物を全て列挙しております。

また、フェナミロス投与による発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。最小毒性量で認められた主な影響は赤血球コリンエステラーゼ活性阻害であったとまとめています。

17行目からは、ばく露評価対象物質について海外評価書での記載をまとめました。

JMPRでは、各代謝試験の結果及び分析法においてフェナミロス及び代謝物M01の両方が最終的にはM02に酸化されることから、フェナミロスとM01、M02をばく露評価対象物質として設定するとされております。

EFSAでは、植物代謝試験で多くの作物でM01とM02がフェナミロスよりも多く主成分として認められること、並びに一部の作物で代謝物M12及びM13も多く認められるが、これらの急性毒性はフェナミロスと比較して低いことを踏まえて、農作物はフェナミロスとM01とM02と設定されております。

EFSAでは畜産物の試験は提出されておらず、畜産物のばく露評価対象物質の設定はされておられません。

EPAでは、コリンエステラーゼ活性阻害を示す代謝物という記載になっておりまして、農産物はフェナミロス、M01、M02、畜産物はフェナミロスとM01、M02、M06と脱メチル体のM07、M08と設定されておりました。ただし、評価書内で設定根拠に係る情報は確認できませんでしたので、その旨を記載しました。

EPAにおける評価は設定根拠に係る情報が不足してしまっており、一方のJMPR及びEFSAにおける評価の記載について評価は妥当と判断して、農作物及び畜産物中のばく露評価対象物質をフェナミロス、代謝物M01及びM02と設定したという案にしております。

37ページからはADIについてでございますが、各試験で得られた無毒性量等のうち、最小値は、JMPR及びEFSAではイヌを用いた1年間と2年間の慢性毒性試験を総合評価して0.08 mg/kg体重/日と判断されていまして、EPAではBMD法を用いてイヌの1年間慢性毒性試験での影響を基に、BMDL₁₀は0.03 mg/kg体重/日と判断されております。

EPAでは、コリンエステラーゼ活性阻害の成体及び若年動物での感受性比較に係るデータ要求がなされておりました、現在入手可能な試験の範囲では幼少児の感受性を考慮した追加の安全係数（FQPA係数：10倍）が必要と判断されたという評価書の内容でございました。

EFSAでは、その点、ラットを用いた発達神経毒性試験を含めて評価しております、追加の安全係数は設定されず、100で除すという評価になっておりました。

という海外評価の内容を記載しておりますが、食品健康影響評価につきましては案①と案②という形で、案①はJMPR及びEFSAの評価内容、案②はEPAにおける評価内容を記載しております。

ARfDにつきましては、同様に14行目から記載しておりますが、各試験で得られた無毒性量等のうち、最小値は、JMPR及びEFSAではイヌを用いた急性神経毒性の0.25 mg/kg体重と判断されております。

EPAでは、BMD法を用いてラットを用いた急性神経毒性試験の毒性影響を基にBMDL₁₀は0.11 mg/kg体重と判断されたという内容でございます。

同じくEPAでは、コリンエステラーゼ活性阻害の成体及び若年動物での比較データが要求されていまして、現状はFQPA係数：10倍が必要と判断されているというところでございます。

こちらも案①と案②として、案①のJMPR及びEFSAにおける評価と案②のEPAという形で両方記載しております。

【事務局より】ボックスでございますが、EPAの評価書は2010年が今最新版なのですが、コリンエステラーゼ阻害の成体と若年動物での感受性比較データを要求しているということでございます。FQPAという法律に基づいて、コリンエステラーゼ活性の阻害が認められるような剤につきましては、この感受性比較試験データを要求していて、それがない場合は追加の安全係数10倍を掛けるというものでございます。

EFSAの評価書は2019年ということで、EPAより9年後に評価されておりますが、発達神経毒性試験を含めて評価されているという内容でございました。

「なお」以下に書いている点については、今、EFSAに聞いていますということですが、直前になってしまいましたが、先ほどお配りした机上配布資料3のとおり、データが確認できているというところでございます。

小野専門委員からは、EFSAの評価書に記載の発達神経毒性について確認された場合は、ADI、ARfDとも案①でよいと判断しますといただいております。

栗形専門委員からは、EFSAの評価は2019年と比較的最近であること、RARの発達神経

毒性に係る報告書に記載された内容を踏まえて案①でよいと考えますといただいております。

また、表 8 の発達神経毒性試験の項目：DNT試験を要求したのはEPAであるが、DNT試験結果を反映した評価を実施したのはEFSAという理解でよいでしょうかといただいています、この点については、EPAのほうはDNT試験を要求しているというよりかは、法律に基づく比較コリンエステラーゼ試験を求めているという形になっていて、それより後にEFSAは評価していますが、EFSAはDNT試験を受け取って評価しているという内容でございます。

與語専門委員からもコメントいただいています、案①と案②のいずれを選択すべきかについては、毒性を専門とする委員の御判断に委ねますということと、評価書内でばく露評価と毒性評価が関連すべきであれば、いずれを選択するかによってばく露評価の設定の文章が変わると思いますということで御意見をいただいております。

38ページの下のところには、先ほど最初に説明しました、この評価結果は海外評価書の限られた情報の中から評価したものであるということを記載しております。

ばく露評価対象物質につきましては、39ページの真ん中のところに各海外評価書の記載をまとめております。

【事務局より】ボックスでございますが、EPAの畜産物のばく露評価対象物質につきましては、ほかの海外評価書に出てこなかった代謝物の名前がありましたので、代謝物M07の脱メチルという形で記載しております。

その点について與語専門委員から了解しましたといただいております。

食品健康影響評価につきましては以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

まず初めに、前半のばく露評価対象物質の部分に関して與語先生からコメントをいただいています、ばく露評価と毒性評価について関連すべきであればと書いていますが、これはばく露評価が例えばある国際機関のものであったら、それに毒性評価も合わせなくてはいけないとかという関連はないということで、事務局、よろしいですね。

○糸井専門官

合わせないといけないということはないです。それぞれで御判断いただければ。

○小野座長

それぞれの妥当なものを選べばよいということです。

ということで、與語先生、よろしいでしょうか。

○與語専門委員

與語です。

今の内容で了解しました。

以上です。

○小野座長

ということで、それを前提に踏まえて、ばく露評価に関しましては、今、事務局から説明があったとおり、対象物質フェナミホスと代謝物M01、02ということですが、これでコメントは特にいただいているのですが、與語先生、清家先生、よろしいですか。

○與語専門委員

與語です。

さっき言っていた関連付けないということであれば、この表現で僕は結構だと思います。以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

清家先生は。

○清家専門委員

清家です。

ばく露評価対象物質は、今回の事務局案で問題ないかと判断しています。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ほか、小澤先生、特にコメントはいただいているですけれども、何かありますでしょうか。よろしいですか。

○小澤専門委員

いえ、私からは追加のコメントはございません。

以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

中島先生もよろしいですか。

○中島専門参考人

特にありません。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、前半、36ページの部分の記載については、今の事務局案どおりとさせていただきたいと思います。

37ページのほうに入りまして、毒性、ADI、ARfDの設定に係る部分です。EPAではベンチマークドーズを用いているといった違いがあるのですが、一番大きいのが幼若動物での感受性に係る試験要求がされていて、それについての試験がない場合は、これは米国の法律ですが、FQPAに沿って10倍のFQPA係数という安全係数の追加がされた評価になっていますが、EFSAの評価書にDNT試験の記載がありまして、EFSA、JMPRではそれらを

総合的に判断して、幼若期の感受性について追加の係数は必要ないだろうといった判断をされているということで、DNTの試験についてはあまり細かく記載がされていなかったもので、その中身について事務局を通してEFSAに確認いただいた結果が追加で送っていただいた試験結果というかRARになります。その内容も加味した上で、僕は、この試験がございましたので、内容も加味した上で、JMPR、EFSAの評価で妥当なのではないかと考えましたが、この辺り、堀本先生、いかがですか。

○堀本専門委員

堀本です。

今の小野先生の判断でいいと思います。

ただ、追加で送っていただいた机上配布資料3の196ページ、「Conclusions」の最後のパラに書いてある内容を評価書の37ページの7行目から8行目にかけてのところに少し記載したほうがいいのではないかという気がします。単に安全係数は設定されなかったというのではなくて、もう少しきちんと、「not more sensitive」ということを判断しているという記載に書き換えたほうがいいのではないかと思います。それに基づいて我々は妥当だという判断をしましたという形になるのではないかと思いますので。

○小野座長

ありがとうございます。確かにそのとおりのようですね。

栗形先生はいかがでしょう。

○栗形専門委員

栗形です。

栗形も、2004年にDNT試験がちゃんと実施されていて、それを加味してEFSAあるいはJMPRは判断したという案でよろしいかと考えます。

今、堀本先生がおっしゃったことは入れたほうがよいと栗形も思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方は特にコメント等はいただいていないようですが、いかがですか。

義澤先生はいかがでしょう。

○義澤専門委員

EFSAの試験が確認できましたので、案①でいいと思いますし、堀本先生のきちんとした御説明も入れるというのはやはり必要だろうと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、文案を事務局で御検討いただけますでしょうか。現在の文章だと「ラットを用いた発達神経毒性試験結果を含めて評価しており、追加の安全係数は設定されなかった」

となっていますが、もうちょっと具体的に幼若期の感受性が高い懸念はないというのですか、そういったことを判断してというようなことを記載することになろうかと思いますが、事務局に質問なのですけれども、これは食安委としてこう判断したみたいにかかなくていいのですか。

○栗山課長補佐

本日、案①を取るということであれば、それを取った決め手のようなところ、総合的に検討した結果ということで、例えば今、堀本先生からいただいたようなお話を考えますと、EFSAではラットを用いた発達神経毒性試験結果も検討して、若年動物というのが成体よりも感受性は高くないということが評価されていることからということで案①の文につなげていくというののもいかがかと思いますが、いかがでしょうか。

○小野座長

そういうことだと思います。

堀本先生、そんな感じでよろしいですか。

では、栗形先生も御同意いただきましたので、そういった形の文案を事務局で御検討いただいて、堀本先生、栗形先生に一度確認いただくという形で進めるということよろしいですか。

○栗山課長補佐

そういった形でお願いできればと思います。

○小野座長

では、そのような形で進めたいと思います。

なので、ADIとARfD、EPAはいずれもFQPA係数を掛けた形になっていますが、同様の理由でARfDもJMPR、EFSAの判断を食安委としては妥当なものだという判断にすることにしたいと思います。

先生方、何か追加でコメント等はございますでしょうか。

與語先生、お願いします。

○與語専門委員

與語です。

細かいところで申し訳ないです。確認なのですけれども、37ページの17～18行目のところ、説明だと少なくとも18行目のmg/kg体重は入るのですが、何か修文されるのでしょうか。

以上です。

○小野座長

17～18行目は「BMDの信頼区間の下限値」というところは削除になると思います。BMDL₁₀がそれですので。

○與語専門委員

そうですね。どうなるのかなと思っていましたので、確認でした。

○小野座長

それで0.11 mg/kgの後ろに体重という形だと思います。

○糸井専門官

そのように修正いたします。

○與語専門委員

細かいところで申し訳ありません。

以上です。

○小野座長

あと、これは今、評価値、EPAはPAD、“population-adjusted dose”だと思いますけれども、これは略語表にはないのですが、なくていいのですか。

○栗山課長補佐

すみません。追加させていただきます。個別の注では入れていたのですが、最後のほうにも入れます。

○小野座長

個別の注に入っていましたか。

○栗山課長補佐

PADの表記については、例えば27ページとか29ページ、表の下部のところに注を入れているのですが、略語表には記載しておりませんでしたので、改めて巻末の別紙2にも追加させていただければと思います。

○小野座長

あったほうがいいような気がしたので、よろしくお願いいたします。

先生方、ほかに追加でよろしいですか。

それでは、健康影響評価の部分については色々修文が必要ではありますが、本日の審議を踏まえて、フェナミホスの許容一日摂取量（ADI）につきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験結果及び2年間慢性毒性試験の総合評価による無毒性量である0.08 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除したADI0.0008 mg/kg体重/日。また、フェナミホスの急性参照用量（ARfD）につきましては、イヌを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である0.25 mg/kg体重を根拠として安全係数100で除したARfD0.0025 mg/kg体重としたいと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、今後の進め方について事務局より御説明をお願いいたします。

○栗山課長補佐

それでは、評価書案、先ほどのまとめの部分の追記、発達神経毒性のところの点について、堀本先生と栗形先生に修文案を御確認させていただければと思います。

それ以外の点につきましては、記載整備しまして、食品安全委員会に進めさせていただければと思います。

○小野座長

結構だと思います。

それでは、そのようにお願いいたします。堀本先生と栗形先生は文案の確認をお願いいたします。

それでは、この議題についてはこれで終わりとなりますが、その他に移らせていただきます。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○栗山課長補佐

次回の農薬第一専門調査会の予定につきまして、日程及び開催方式等を追って御連絡させていただければと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

全体のその他、先生方を含め、ほかに何かございますでしょうか。

特にございませんようでありましたら、以上をもちまして第11回農薬第一専門調査会を閉会いたします。どうもありがとうございました。

以上