

メタミドホスの食品健康影響評価に関する審議結果（案）

についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成20年3月6日～平成20年4月4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 5通（1通に複数意見の記載の場合あり）
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

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
<p>【意見1】</p> <p>そもそも、中国側と日本側における食品の調理工程をみても、先方は農薬が不安だからと洗剤で洗う事から始めています。</p> <p>また、禁止指定にされたメタミドホスさえ、購入農家に在庫も多数存在する事ですし、売買さえされているという情報すらあります。</p> <p>そのような、国と日本で共通の意識が持てることを認識し、食料自給率の低下に何ら歯止めをせず、唯々諾々とアメリカ、中国等の危険食品を輸入し国民に消費させているあなた達内閣（限定です。水際で防ごうとしている方々は大変に良くやって頂いております）の、まるで違う惑星を見るかのように他人事である事に大きく怒りを覚えています。</p> <p>このような、政府であるならばちょっと脅されれば何でも勝手に没交渉に持ち込められるだけでしょう。</p> <p>福田氏に申し上げますが、北京オリンピックを支援する議員の会も結構ですが、こういった食品の安全性は基より、選手、サポーター等の安全面は考慮しているんですか？</p> <p>あなたからはそのような対策が全く見えません。</p> <p>現状の問題を放置する方に、将来が何故できるのか。是非、食品に関しては至急に安全、国内自給率の底上げをお考え頂き、中国政府に対しオリンピックにおける上記を日本側の危惧を重要事項として伝えてください。</p> <p>宜しく願いいたします。</p>	<p>【回答1】</p> <p>いただいたご意見はリスク評価に係る事項ではございませんので、ご意見として頂戴いたしました。</p>

【意見 2】

日本国民の食の安全を守るための一手段として残留農薬による被害防止策を講ずることは非常に重要であると考えております。

一方、中国製餃子によるメタミドホス中毒問題の件では、混入経路の点については意を異ならせているものの、日本側も中国側も「残留農薬による食品安全問題ではなく人為的な事件である」との見解については共通していると認識しております。

一日許容摂取量の引き下げは人為的に大量投与された場合のリスクを低減することにはならないと愚考いたしますが、今回の中国製餃子中毒事件と一日許容摂取量の見直しとの関連、および、何故従来の一日常許容摂取量の設定では問題があるのかという点につき、見解をお聞かせください。

【回答 2】

ポジティブリスト制度導入に際して、暫定基準が設定された農薬等については、厚生労働省が年度計画を定めて、順次、食品安全委員会へ食品健康影響評価の依頼を行っており、食品安全委員会は、その依頼に基づいて、適切に評価を実施してきているところです。

メタミドホスについては、今回の事件を受け、緊急的に評価が必要となったことから、2月12日付けで厚生労働省から食品安全委員会に評価依頼があり、今般、農薬専門調査会において審議を行い、一日摂取許容量（ADI）を設定しました。メタミドホスに関する毒性試験結果等を科学的に評価することで、メタミドホスの毒性プロフィールが一層明らかになり、正確な情報の提供とリスク管理機関における適切な管理の実施が可能になると考えています。

なお、メタミドホスのADIについては、我が国においてこれまで設定されていたものではなく、この度、初めて設定されるものとなります。

【意見 3】

ADIを0.0003mg/kg体重/日とすべきである。

(理由)

アメリカ、オーストラリアでは、毒性試験で得られた最も低い無毒性量0.03mg/kg体重、安全係数100をもとに、0.0003mg/kg体重/日としている。

【回答 3】

農薬専門調査会ではメタミドホスの毒性の評価にあたって、中枢神経系及び末梢神経系コリンエステラーゼ(ChE)活性の代用測定項目として赤血球ChE活性阻害が有用と考えられることから、毒性所見の指標としています。さらに、毒性と判断する基準については、ご指摘のアメリカ、オーストラリアでは、ChE活性が対照群と比して統計学的に有意に阻害された場合を毒性としているのに対し、本調査会ではJMPRにおける評価と同様にChE活性が20%以上減少した場合を毒性の判断基準とすることが妥当であると結論しました。

以上の判断基準で米国及び豪州でのADI設定根拠となったラット56日間亜急性毒性試験を評価した場合、本調査会では当該試験の無毒性量を2ppm(雄0.13mg/kg体重/日、雌0.17mg/kg体重/日)とすることが科学的に妥当であると判断いたしました。

【意見 4】

参考としてあげられているARfDについて、ラットの急性神経毒性試験で得られた0.3mg/kg体重を基に、0.003mg/kg体重/日とされたが、その理由及び安全係数を100とした根拠を教えてください。

また、他の農薬についても、ARfDを算出するのか。その場合、無毒性量の根拠となる毒性試験はなにか。

(理由)

- 1、急性毒性試験は、健康で若い成熟した動物をもちいて行われており、発達・発育途上の胎児や乳幼児、子どもへの影響が評価されない。
- 2、妊婦の一時期の農薬の高摂取が胎児の組織形成、生殖系、脳・神経系、免疫系などの発達にどのような影響を与えるかの評価がどのようになされるか不明である。
- 3、発達・発育段階にある乳幼児や子どもへの影響は成人とは異なると考えられるが、この点の毒性評価が不明である。
- 4、化学物質過敏症患者や高齢者への影響評価がなされているかどうか不明である

【回答 4】

参考として示したARfDは、ラットを用いた急性神経毒性試験において脳及び赤血球のChE活性の阻害が20%未満である0.3mg/kg体重/日を根拠として算出しました。安全係数として、ラットの試験結果からヒトの毒性に関する指標を算出するため、種差を考慮して10倍、またヒトの個人差を考慮して10倍を勘案し、100としました。ご指摘の高感受性グループへの配慮は、個人差として10倍の安全係数をかけることにより担保されていると考えます。これらは諸外国も同様で、一般的な考え方となっております。

また、メタミドホスを含む冷凍食品による急性的な食中毒事例の発生を受けて、メタミドホスの急性的な毒性影響を評価する指標としてARfDを参考として示しました。

他の農薬についてもARfDを算出するかどうかは、リスク管理機関とも相談の上、検討したいと考えています。

【意見 5】

現行の食品衛生法では、ADIとフードファクターを基に設定された残留基準を超えた食品の流通規制が実施されているが、ARfDは食品衛生法上の流通規制にどのように反映されるか。明らかにされたい。

(理由)

- 1、個人嗜好により個々の食品の摂取量が異なる点や季節食品を一時期にたくさん食べる場合があるが、ARfDは、個々の食品における残留規制にどのように反映されるのか不明である。
- 2、成人、乳幼児、子ども、高齢者、妊婦に対する規制はどのようにされるか不明である。たとえば、厚労省は、魚介類からの水銀摂取について、妊婦に対して、特別の注意事項を公表している。

【回答 5】

農薬専門調査会は、メタミドホスによる食中毒事例の発生を受けて、当該農薬の急性毒性影響を判断する参考値としてARfDを示しました。

ARfD値を食品衛生法上の流通規制にどのように反映させるかについては厚生労働省において検討されるべきことと考えます。ご指摘の事項については厚生労働省に情報提供いたします。

【意見6】

今後、食品の残留基準の見直しを早急に実施されたい。

ちなみに、その他の野菜の30ppmや1ppm以上の暫定基準が設定されている食品は、次のものである。

小豆類：2

だいこん類（ラディッシュを含む）の葉：1

かぶ類の葉：5

西洋わさび：3

はくさい：2

キャベツ：1.0

芽キャベツ：1.0

きょうな：2

カリフラワー：1.0

ブロッコリー：1.0

その他のあぶらな科野菜：3

レタス（サラダ菜及びちしやを含む）：1.0

にんにく：1

セロリ：5

トマト：2.0

ピーマン：2.0

なす：1.0

その他のなす科野菜：2.0

きゅうり（ガーキンを含む）：1.0

たけのこ：2

その他の野菜：30

みかん：1

なつみかんの果実全体：1

レモン：1

オレンジ（ネーブルオレンジを含む）：1

グレープフルーツ：1

ライム：1

その他のかんきつ類果実：1

もも：1.0

ぶどう：3

かき：1

茶：5

ホップ：5.0

【回答6】

メタミドホスについては、今後、食品安全委員会の食品健康影響評価結果を踏まえ、厚生労働省において必要に応じて残留基準値の見直しがなされるものと考えられます。ご指摘いただいた事項については厚生労働省に情報提供いたします。

<p>【意見 7】</p> <p>メタミドホスの残留基準設定において、アセフェートの数値より高い数値を設定しないようにすべきである。</p> <p>(理由)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1、メタミドホスは、殺虫剤アセフェートの代謝物のひとつである。 2、ポジティブリスト制度の第二案についてのパブリックコメント募集で、私たちは、『アセフェートとその代謝・分解物メタミドホスについての農作物毎の残留基準は、それぞれについて、低い方の基準を採用する。』よう求めたが、採用されなかった。 	<p>【回答 7】</p> <p>メタミドホスについては、今後、食品安全委員会の食品健康影響評価結果を踏まえ、厚生労働省において必要に応じて残留基準値の見直しがなされるものと考えられます。ご指摘いただいた事項については厚生労働省に情報提供いたします。</p>
<p>【意見 8】</p> <p>「メタミドホスについては、国民の関心が高く、また、科学的知見に基づいてメタミドホスの摂取による健康影響を評価する」としていましたが、農薬評価書案及び議事録を見ると、毒性に関する主な科学的知見を、JMPR (2002年)、米国 EPA (2006年、2000年、1999年) 及び豪州 APVMA (2008年) の評価書を基に整理したとされています。</p> <p>一方、いわゆる「優先物質」は、十分な審議を行うため、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施しています。</p> <p>「国民の関心のある」今回のメタミドホスも「優先物質」に準じるものとして、実際の試験成績を参照して十分に吟味して評価を行うべきではないでしょうか。</p>	<p>【回答 8】</p> <p>優先物質 (注) 以外の農薬等については、我が国政府機関が過去に作成した評価書や国際機関、外国政府機関の評価書を用いることとしております。</p> <p>メタミドホスは、優先物質以外の物質に該当しますが、毒性影響の発現が、主に、ChE 活性阻害によるものでしたので、国際機関、外国政府機関の評価書のほか、当該指標に関するデータが不足していた毒性試験については、実際の試験成績も入手し、評価に用いました。よって、迅速かつ十分な評価が実施できたものと考えております。</p> <p>(注) 国際機関において ADI が設定できないとされた物質や食品を通じて国民が摂取する量が比較的多い物質。</p>

【意見 9】

今回の貴委員会の評価において、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 (0.06 mg/kg 体重/日) を根拠として、安全係数 100 で除した 0.0006 mg/kg 体重/日が ADI として設定されておりますが、以下のとおり、ADI を 0.0024 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えます。

メタミドホスの評価書 (案) 表 3 にあるとおり、JMPR、米国、豪州では下表の通り ADI が設定されています。

【回答 9】

メタミドホスによる影響が AUC よりも Cmax に依存するため、トキシコカインेटイクスの種間差および個体差の変動を 1/2 に減じて安全係数を 25 とするのが適切であるのご指摘ですが、以下の理由により安全係数は 100 とすることが妥当であると考えます。

ChE のメタミドホスに対する感受性は、*in vitro* においてラット及びマウスの脳とヒトの赤血球で同様であるとの指摘について

	JMPR	米国	豪州	食品安全委員会
ADI(mg/kg 体重/日)	0.004	0.0003	0.0003	0.0006
NOAEL(mg/kg 体重/日)	0.1	0.03	0.03	0.06
安全係数	25	100	100	100
設定根拠資料	ラット2年間慢性毒性/発がん性	ラット 56 日間亜急性	ラット 56 日間亜急性	イヌ1年間慢性毒性

メタミドホス投与により各種試験で認められた脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性阻害から、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 (0.06 mg/kg 体重/日) を ADI の設定根拠とすることは適切であると考えます。しかしながら、安全係数につきましては、次の理由から、JMPR で採用されている安全係数 25 を採用するのが妥当であると考えます。

実験動物をヒトに外挿する際に用いられる安全係数 100 は、種間差 (10) 及び個体差 (10) を考慮したのですが、IPCS の「健康リスク評価における不確実性係数検討企画グループ」のガイダンスドキュメント (添付 1 : http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546786_eng.pdf) では、chemical-specific adjustment factors (CSAFs) の概念が示されており、トキシコカインेटイクス及びトキシコダイナミックスの観点から、それぞれの不確実係数が更に下表のように分配されています。また、この考え方は、英国食品基準庁 (FSA) の「毒性学における変動性と不確実性」に関するドキュメント (添付 2 : <http://cot.food.gov.uk/pdfs/vutreportmarch2007.pdf>) にも引用されており、データ

では、ヒトと各種動物の赤血球 ChE 活性阻害を *in vitro* で直接的に比較したデータが示されていない等、データが不足しているため、ヒトと動物の感受性の差を直接的に比較することは困難と考えられます。

また、農薬専門調査会が評価に用いた毒性試験結果では、各動物種の無毒性量は、ラットで 0.13mg/kg 体重/日、マウスは 0.67mg/kg 体重/日、イヌでは 0.06mg/kg 体重/日と、動物種によって大きく異なります。

メタミドホスによる毒性影響が Cmax に依存する根拠として提示いただいた、メタミドホスと ChE の複合体の再活性化については、添付された Langenberg らの文献では、ChE がメタミドホスにより不活性化された後、37℃の条件下で自然に再活性化する割合は 47%とするデータも示されており、エイジングを完全に否定することはできないと考えられます。

また、メタミドホスを LD50 の 1/5 量投与しても死亡動物が出ないことについては、解毒代謝系が活性化される可能性なども否定できず、これらの情報をもってメタミドホスの影響が AUC よりも Cmax に依存すると結論することは難しいと考えます。

がある場合にはトキシコカインेटィクス及びトキシコダイナミックスを個別に考慮した係数を取り入れるべきだとされています。

	トキシコカインेटィクス	トキシコダイナミックス
種間差(10)	10 ^{0.6} (4)	10 ^{0.4} (2.5)
個体差(10)	10 ^{0.5} (3.16)	10 ^{0.5} (3.16)

2002年のFAO/WHO合同残留農薬専門家会議(JMPR)では、対象となる化学物質の影響が総摂取量(血漿中濃度の曲線下面積[AUC])よりも血漿中の最大濃度(Cmax)に依存している場合には、Cmaxの変動がAUCの変動に比べて小さいと考えられることから、トキシコカインेटィクスの種間差及び個体差の変動をそれぞれ1/2に減じて安全係数を25とするのが適切であるとしており、同年のメタミドホス評価においても安全係数25が採用されています。

コリンエステラーゼのメタミドホスに対する感受性は、in vitroにおいてラット及びマウスの脳とヒト赤血球で同様であることが示されており(添付3: Hussain et al, 1985)、またメタミドホスのコリンエステラーゼ阻害の影響は、以下の理由からCmaxに依存するものと考えられます。

- 1) メタミドホスがコリンエステラーゼと形成する複合体は速やかに再活性化し、エイジングを起こさないこと(再活性化されない複合体を形成しないこと)(添付4: de jong et al, 1982、添付5: Langenberg et al, 1988)
- 2) メタミドホスで抑制されたコリンエステラーゼ活性はオキシム剤により再活性化されること(添付6: Work et al, 2007)
- 3) メタミドホスを経口LD50の1/5の用量で20日間マウスに経口投与した試験において、死亡例は認められず、メタミドホスの蓄積は認められなかったこと(JMPR評価書(Guo et al, 1986))から、抑制されたコリンエステラーゼ活性の速やかな再活性化が示唆されたこと

以上より、メタミドホスの影響はC_{max}に依存していると考えられ、従って安全係数をJMPRの採用した25とするのが適切であると考えます。なお、ヒトの試験(添付7)では、メタミドホス:アセフェートの混合物(混

なお、ヒトの試験については、動物試験の無毒性量よりも低いレベル(最高で0.03mg/kg体重/日)で投与が行われており、投与期間も動物試験に比べて短い(21日間)ことから、この試験において影響が出なかったことをもってメタミドホスの影響の蓄積の有無を判断することは困難と考えられます。

以上から、農薬専門調査会では現在のデータではヒトと毒性試験に供した動物との種差あるいは類似性について、安全係数を25とすることは困難と考えます。

また、ご指摘のとおり米国、豪州においても安全係数は100とされています。

合比 1:4 または 1:9) を 0.1mg/kg/日で 21 日間、0.2mg/kg/日で 21 日間、更に 0.3mg/kg/日 (1:9 混合物のみ) を 21 日間連続投与 (用量を上げて連続投与後、7 日間の回復期間) した結果、投与による影響が認められなかったことから、JMPR では無毒性量を 1:9 混合物で 0.3mg/kg/日 (メタミドホスとして 0.03mg/kg/日) であるとしており、ヒトにおいてこの用量でメタミドホスの影響の蓄積が起こらないことが示されています。

従って、メタミドホスの ADI は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 (0.06mg/kg 体重/日) を根拠として、安全係数 25 で除した 0.0024mg/kg 体重/日と設定すべきと考えます。