

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第27回会合議事録

1. 日時 令和5年11月16日（木） 13:59～15:47

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを併用）

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）

小野座長、佐藤座長代理、太田専門委員、杉原専門委員、永田専門委員、
中山専門委員、納屋専門委員、藤井専門委員、安井専門委員

（専門参考人）

赤池専門参考人、小林専門参考人、高木専門参考人、本多専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、紀平評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、
柴田室長補佐、糸井専門官、落合専門官、鈴木専門官、駒林係長、
原田係長、山守係長、藤原専門職、川井技術参与

5. 配布資料

資料1 アセフェート農薬評価書（案）（非公表）

資料2 メタミドホス農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料1 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づ
く報告について

参考資料2 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順

机上配布資料 アセフェート及びメタミドホス参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第27回農薬第四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、Web会議システムを併用として、登庁又はWebにて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第四専門調査会の専門委員9名、専門参考人4名に御出席いただく予定です。なお、○○と○○については、御都合により遅れて出席すると御連絡いただいております。

なお、神経毒性に関する御議論が想定されたことから、座長に御相談させていただき、専門の○○に専門参考人として御参加いただいております。

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○○にお願いしたいと思います。

○ ○○

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いたしましたように、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。

まず初めに、事務局より資料の確認をお願いします。

○ ○○

ただいま○○から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないよう、お願いいたします。

お手元に議事次第、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として、アセフェート農薬評価書（案）。

資料2として、メタミドホス農薬評価書（案）。

資料3として、論点整理ペーパー。

参考資料1として、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について。

参考資料2として、参考資料1の基になります実施手順。

それから、机上配布資料として3点御用意してございます。1つ目がアセフェート及びメタミドホスについて、2つ目がメタミドホスのADI及びARfDについて、3つ目がメタミドホス評価書案（第3版）の記載に関連したコメント。

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つけください。

それでは、本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項についてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしく願いいたします。

○ ○○

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。

○ ○○

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日委員会決定の2の（1）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でした。

○ ○○

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。

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を始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

よろしく願いいたします。

まず、お配りしている資料の机上配布資料1を御覧ください。

こちらは、アセフェート及びメタミドホスについての概要を説明している資料になります。

これらの剤につきましては有機リン系殺虫剤でございまして、アセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することによって殺虫効果を示すと考えられている剤になります。

現在、国内で登録されている農薬はアセフェートのみになりますが、アセフェートの代謝物のうちの一つとしてメタミドホスが生成されることが分かっております。

今回につきましては、アセフェートについてミニトマト及びブロッコリーの適用拡大申請がなされておまして、それに合わせてメタミドホスのほうでも食品健康影響評価の要請が出されております。

それでは、まずアセフェートについて説明させていただきます。

資料1、アセフェート農薬評価書を御覧ください。

まずは審議の経緯についてです。表紙の【事務局より】に記載しておりますが、今回は適用拡大による評価依頼に関して第4版の評価をお願いするものになります。

こちらの剤につきましては、ADI及びARfDは設定済みになります。

本件に合わせまして、今回、申請者よりアリスタ農薬原体及び丸紅農薬原体の同等性の考察というものが提出されておまして、アセフェートのADIを高い値に変更する提案がなされています。追加された試験及び考察について御確認いただくとともに、食品健康影響評価に影響が及ぶかどうかについて御検討ください。

こちらの下のほうに、今回追加された試験等として追加された試験を記載しております。続きまして、審議の経緯です。6ページの4行目からが今版の記載になっております。こちらについては、今回、2023年の7月18日に第906回食品安全委員会にて要請事項の説明をさせていただいております。

○ ○○

○○、1点よろしいでしょうか。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

御説明申し上げる順番なのですけれども、今回、○○が一時御退席される御都合と伺っております。そういった点を考慮して、まず毒性ですね。6の急性毒性試験以降について、先に御説明させていただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

先生方、それでよろしいでしょうか。

では、先生方に御了解を取りましたので、そのとおりでお願いいたします。

○ ○○

54ページの6行目からが急性毒性試験の記載になっております。

こちら、上に【事務局より】のボックスを記載しておりますが、経口投与による急性毒性試験と亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験並びに神経毒性試験については、今回新たに追加された試験成績はございません。

新しい評価書の標準的記載順序に基づき、代謝物について後ろにⅢとして別にまとめております。そちらについて御検討くださいと記載しておりました。

○○より、追加された試験の記載については事務局案で結構です。ADI、ARfDについて当日議論したいと思いますといういただいております。

また、○○より、特段のコメントはありませんといただいております。

急性毒性試験については以上で、その後、続きまして生殖発生毒性試験になります。

74ページの4行目から記載しております。

こちらにつきましても、今回新たに追加された試験成績はございません。

こちらにつきまして、○○、○○、○○より、今回追加資料がないことから、したがってコメントや修正等はございませんとコメントを頂戴しております。

その次は、79ページの11行目から遺伝毒性試験になります。遺伝毒性につきましても、今回追加された試験成績はございませんので、○○、○○よりコメント等はございませんと意見を頂戴しております。

続きまして、82ページの7行目から経皮投与、吸入ばく露等試験になります。こちらにつきましても、今回新たに追加された試験成績等はございません。

その次、その他の試験に移らせていただきます。85ページの2行目を御覧ください。

まず、一番上に【事務局より】ボックスを記載しておりますが、アセフェート原体を用いたその他の試験については、今回QSARによる毒性評価が新たに追加されまして、ADIについての考察が提出されております。御検討くださいとしております。

追加された試験成績につきましては、91ページの27行目から記載しております。

QSARによる毒性評価についてです。こちらにつきましては、アセフェートのほかに原体中の混在物、不純物についても併せて試験が実施されておりまして、概要としましては、Derek Nexus（知識ベースのQSARシステム）及びSarah Nexus（統計ベースのQSARシステム）を用いて、哺乳動物及び細菌に対する構造活性の相関分析が実施されております。

アセフェートの結果は92ページの5行目からの表84に記載しております。こちらにつきましては、変異原性についてSarah Nexusで陽性という結果が得られております。

その下のボックスに〇〇よりコメントを頂戴しております。アセフェートの遺伝毒性は審議済み（陰性）であるにもかかわらず、なぜQSARの変異原性を今回追加されたのでしょうかといただいております。

こちらにつきましては、下の【事務局より】に記載しておりますが、今回追加されたQSARによる毒性評価について、アセフェートのADIをより高い値に変更するという考察が提出されておりまして、その中でアリスタ製原体と丸紅製原体、アセフェートはこちらの2つの製造原体がございますが、こちらの同等性を確認する際に、長期毒性及び発がん性試験の比較で丸紅製原体を用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①でのみ鼻腔の腫瘍性病変が認められまして、毒性上の同等性を示すことができなかつたことから、規格値のレベルで含まれる不純物が毒性試験に用いたアリスタ製原体の毒性に影響を与えていないことを確認するために実施したと考察されておりました。

続きまして、代謝物、原体混在物の試験についてです。92ページの8行目から記載しております。

今回、代謝物を用いた安全性に係る試験については、代謝物にメタミドホスの*in vitro*アセチルコリンエステラーゼ活性阻害試験（ヒト、イヌ、ラット及びマウス）と、先ほど申し上げましたQSARによる毒性評価の代謝物、原体混在物の結果が新たに追加されております。

こちらにつきましては、説明に移らせていただく前に1点修正がございます。97ページの4行目から記載しております、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験をご覧ください。こちらにつきましては、9行目の【事務局より】に記載しております。試験結果について報告書を改めて確認しましたところ、これまで皮膚感作性は認められたと記載しておりましたが、正しくは認められなかったと記載されておりましたので、修正をしております。御検討くださいとしましたところ、特にコメント等はいただいておりますませんでした。

その次に、98ページからその他の試験になります。

まず、代謝物Ⅱ、メタミドホスの*in vitro*アセチルコリンエステラーゼ活性阻害試験に

ついてです。こちらにつきましては、成人男女、ビーグル犬、SDラット及びICRマウスの赤血球をメタミドホス存在下でインキュベートしまして、アセチルコリンエステラーゼ活性のIC₅₀を求めた試験になります。

試験結果は14行目から記載しております表89に示しております。こちらの結果から、代謝物Ⅱの赤血球アセチルコリンエステラーゼのIC₅₀は、イヌにおいてラット、マウス及びヒトの約2倍高かったと記載しております。

こちらにいただいたコメントにつきましては、アセフェートの評価書には全てを記載していないため、メタミドホスの評価書で説明させていただきます。

お配りしている資料のうち、資料2のメタミドホス（第3版）評価書の51ページを御覧ください。

こちらにつきましては、先ほど申し上げました結果のまとめについて二重下線にて示しております。

こちらにつきましては、まず〇〇よりコメントを頂戴しております。イヌの雌、マウスの雌でIC₅₀値に対応する濃度での阻害結果のほうが強いので、IC₅₀値は表中の数値よりも小さいように思いますと頂戴しております。上に記載しております5行目からの表42の波線の部分について、IC₅₀値が対応するデータとの阻害結果と一致するでしょうかとコメントを頂戴しました。

確認しますと、イヌの雌でIC₅₀が31.6 μMのところ、30 μMで39.2%、マウスの雌でIC₅₀が10.2 μMとなっているところ、10 μMで39.3%、いずれも50%阻害よりも低い結果となっております。そのほかについてはそれなりに合っていますと頂戴しております。

また、先生のほうで使用しているソフトにてIC₅₀を計算した結果を頂戴しましたので、その次の52ページに載せております。確認しましたところ、イヌの雌では、報告値では約30のところ、計算いただいた結果では20になっている。また、マウスの雌では、報告値では約10となっているところ、6という結果になったということで、あくまで気になるというレベルですということで報告いただいております。

また申請者からいただいている、イヌにおいて感受性が低い傾向が見られたが、マウス、ラット、イヌ及びヒトを通じて顕著な種間差は見られなかったという考察につきまして同意いたしますと頂戴しております。

続いて、〇〇より、イヌでアセチルコリンエステラーゼ活性の影響がIC₅₀値比較で2～3倍感受性が低い、顕著な差ではないため、種間差は考慮しなくてよいとの考えには疑問が生じました。また、下記の第2版の評価の2と3番目の項目については未解決のまま残されていますとコメントを頂戴しております。

前回（第2版）の評価結果につきましては、詳細を机上配布資料2で配布しております。

こちらの資料の1ページの真ん中あたりに、2.前回（第2版）の評価として記載しております。こちらにつきましては、前回、申請者からJMPRでの評価と同様の安全係数25の適用を提案する考察が提出されたが、食品安全委員会での評価の結果、以下の理由から

メタミドホスの影響がAUCよりもC_{max}に依存すると説明することは難しいことから、係数を小さくすることは認められないとして、安全係数を100として評価をしておりました。

安全係数を25にするというのは、後ほど説明いたしますCSAFの考え方を採用したものであるのですが、認められなかった理由として、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の赤血球で同様であるものの、ヒトと各種動物の赤血球コリンエステラーゼ活性阻害を*in vitro*で直接的に比較したデータが示されていないなど、データが不足しているため、ヒトと動物の感受性の差を比較することは困難と考えられること。メタミドホスとコリンエステラーゼの複合体が速やかに再活性化すると考察がなされたが、根拠とされた文献において再活性化する割合は47%とするデータも示されておりまして、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ること。メタミドホスをIC₅₀の5分の1量で反復投与しても死亡例が出ないことから、蓄積性がないとの考察がなされたが、解毒代謝系が活性化される可能性を否定できないこと、以上の3点を理由に係数を小さくすることは認められないとしておりました。

こちらにつきましては、〇〇によるコメントを頂戴しましたところですが、今回申請されている内容に直接関係のない部分ではございますので、この説明のみとさせていただきます。

評価書に戻っていただいて、〇〇よりのコメントです。2～3倍であれば種間差はないとしてよいでしょうか。判断しかねております。種間差がないとするのであれば、二重線部の記載は「ヒトの2～3倍高かったが、顕著な差はみられなかった」としたほうがよいのではないのでしょうかと頂戴しておりました。

また、評価書が戻るのですけれども、アセフェートの評価書の該当の試験成績の部分、99ページを御覧ください。

ボックスの下のほうに、〇〇よりもう一点コメントを頂戴しておりまして、表89の左上の添加濃度の部分についてなのですけれども、こちらはメタミドホスと記載しておりまして、文中では代謝物Ⅱとありますが、正しいでしょうかとコメントを頂戴しておりました。こちらについては事務局の誤記でございましたので、代謝物Ⅱとして修正をさせていただきます。

その他の試験については以上になります。

続きまして、アセフェートの食品健康影響評価になります。

102ページの【事務局より】を御覧ください。

今回、申請者よりアセフェートのADIについて考察が提出されておりまして、現在、アセフェートのADIは、アリスタ製原体を用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②、NOAELは0.24 mg/kg体重/日に基づき設定されておりますが、今回、丸紅製原体を用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①、NOAELは0.49 mg/kg体重/日に基づき、ADIをより高い値に変更する考察が提出されております。

また、海外評価資料について1点補足がございまして、105ページから106ページを御覧ください。

11行目から、米国の評価結果について記載しておりまして、今回、2023年のレポートが新たに公表されておりましたので更新しております。その中で基準値の設定の根拠資料としてコリンエステラーゼ活性比較アッセイ試験が提出されておりました。こちらのBMDL₁₀に基づきまして基準値が設定されておりました。こちらの試験につきまして、リスク管理機関に当該試験成績が提出可能か確認しましたところ、回答がございまして、こちらの試験成績の権利関係の詳細については現在確認中でして、回答期限には間に合いませんでした。ただし、提出依頼がありましたことから、引き続き調査を継続しまして、権利がない場合には入手に向けて対応を進めたいと頂戴しております。

それでは戻っていただいて、申請者の考察の概要について説明させていただきます。

まず、アリスタ製原体と丸紅製原体の同等性についてです。各種毒性試験について、アリスタ製原体を用いた試験結果、丸紅製原体を用いた試験結果の比較により、両原体の毒性プロファイルの同等性について考察がされておりました。結果、急性毒性試験、遺伝毒性試験、短期毒性試験、生殖毒性試験では同等と考えられましたが、長期毒性及び発がん性試験の比較では、丸紅製原体を用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①でのみ鼻腔の腫瘍性病変が認められまして、毒性上の同等性を示すことができなかったとしております。

これより、アセフェート純品を用いた90日間反復経口投与毒性試験等の結果と各原体不純物を用いた急性経口毒性試験の結果、また、今回提出されましたQSARによるアラート情報及び原体中規格値について考察され、結果、規格値のレベルに含まれる不純物は毒性試験に用いたアリスタ製原体の毒性に影響を与えていないとして考察されております。

以上の点により、鼻腔の腫瘍性病変を除く毒性試験については、アリスタ製原体と丸紅製原体を合わせた評価が可能とされておりました。

続きまして、ラットの試験結果についてです。アリスタ製原体を用いた毒性試験で得られた最小のNOAELは、2年間慢性毒性/発がん性併合試験②の0.24 mg/kg体重/日、LOAELは2.4 mg/kg体重/日であり、公比が10と大きかったことから、こちらの所見でございまして脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性阻害20%以上が測定されておりましたアリスタ製原体を用いた3試験（コリンエステラーゼ活性阻害試験⑤、90日間亜急性神経毒性試験②、2年間慢性毒性/発がん性併合試験②）について、ベンチマークドーズ法を用いてコリンエステラーゼ活性阻害率のBMDL₂₀が算出されておりました。

結果は103ページの表に記載してございます。各試験の最小のBMDL₂₀は0.55～0.84 mg/kg体重/日となりました。

また、発達神経毒性試験（ラット）の結果では、0.5 mg/kg体重/日の児動物の雄でコリンエステラーゼ活性阻害が20%以上認められておりましたが、超過は軽微であったという結果になっております。このことから、算出したBMDL₂₀の最小値0.55 mg/kg体重/

日は、コリンエステラーゼ活性阻害の出発点（POD）と考えることが妥当と考察されております。

次に、丸紅製原体についてです。こちらの最小のNOAELは2年間慢性毒性/発がん性併合試験①の0.49 mg/kg体重/日でございます。こちらの試験につきましては、丸紅製原体固有の鼻腔の腫瘍性病変が認められておりますが、NOAELは認められております。以上より、アリスタ製原体のPODである0.55 mg/kg体重/日と丸紅製原体のNOAELは同等であり、ラットにおける最小のNOAELは丸紅製原体の0.49 mg/kg体重/日であるとして提案がされております。

次に、イヌの試験です。アリスタ製原体の最小のNOAELは1年間慢性毒性試験②の0.27 mg/kg体重/日であり、LOAELは3.08 mg/kg体重/日となっております。一方、丸紅製原体の最小のNOAELは1年間慢性毒性試験①の1.1 mg/kg体重/日となっております。これら2試験を総合評価しまして、イヌにおける最小のNOAELは丸紅製原体のNOAELである1.1 mg/kg体重/日を採用することが提案されております。

その下、全体の結果になります。以上のラット及びイヌのNOAELのうち、より低かったラットにおけるNOAELの0.49 mg/kg体重/日に基づいて、アセフェートのADIを0.0049 mg/kg体重/日と設定することを提案されております。

以上につきまして、〇〇よりコメントを頂戴しております。NOAELとLOAELの公比10というのは大きいのでしょうかといただいております。

こちらにつきましては下の【事務局より】に記載しておりますが、OECDガイドライン（452）等では、公比10を超えるものは避けるべきとされております。

アセフェートの食品健康影響評価まで以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございました。

〇〇が途中で退席されるということで、毒性の部分を先に説明してもらいましたが、順番が前後してしまいますけれども、取りあえず先生方の御意見を聞きたいのは、今回アセフェートのほうで98ページに追加されている代謝物Ⅱのアセチルコリンエステラーゼ活性の*in vitro*の阻害の比較試験、メタミドホスのほうだと51ページになりますけれども、これは同じ試験です。アセフェートのADI、ARfDにこの試験は特に絡んでこないのですが、メタミドホスのほうではADI、ARfDを考える上で検討いただきたいということで、メタミドホスの*in vitro*の試験、ヒト、イヌ、ラット、マウスのアセチルコリンエステラーゼのこの結果から、種差はないと言っていかどうかと端的に聞きますけれども、この辺りはどのように評価されますか。*in vitro*です。

〇〇、コメントをいただければと思います。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。〇〇です。

難しい判断になるとは思いますけれども、逆の言い方をすると、少なくともこのデータだ

けで種差がないと。特にこれはADIにも関わってくると理解していますので、ADIといえますか、安全係数を考える上で関わってくるデータかなと思います。私が色々こういったアセチルコリンエステラーゼ関係の阻害活性を見ている実験のデータを見ている限りではということですが、これだけの実験で種差があるかないかということは、結論を出すのはかなり難しい。多分ほかの先生方もあるとも言えないしないとも言えないというような感覚でいらっしまったのではないかと思いますけれども、やはりもう少しデータはきちんとしたものがないと、そこまで言うことは難しいのかなと。

農薬でそこまで要求するのは無理なのかもしれませんけれども、少なくとも医薬品では基本的にリコンビナントのタンパクですね。酵素を使ってアッセイをするということが一般的になっていますので、そこまではないとしても、もう少し精密な実験をやっただかないと、種差があるというところまでの結論は難しいのではないかと考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、今、この試験について追加でコメント等がもしございましたら、お願いできればと思うのですけれども、いかがでしょうか。

ほかの先生方は特にございませんか。

○○、これは質問なのですけれども、数字だけ見ると、今回の試験でイヌはIC₅₀がちょっと高いという数字になっていますけれども、これを基にイヌは感受性が低いと言っていいのですか。

○ ○○

このデータだけを見ればそういうことになると思います。ただ、実際に本当にサイエンティフィックにそう言えるかどうかという点については、例えばこれを論文に投稿したということを考えた場合、査読者として見れば言えないと言わざるを得ないと思います。

○ ○○

分かりました。では、この試験では種差がないとは言えないということなのですね。

○ ○○

あるともないとも言えない。

○ ○○

あるともないとも、これで結論するのは不足だということですよ。

あともう一つ、僕がお聞きしたいのが、メタミドホスの評価書の53ページで、これは前回議論されたことなのですが、メタミドホスとコリンエステラーゼの複合体が速やかに再活性化すると考察がなされたが云々と書いてあるのですけれども、僕の勝手な知識では、有機リン剤はコリンエステラーゼと非可逆的に結合して、再活性化は一部の代謝酵素で再活性化する部分があるのかもしれないのですが、これはその酵素反応でということでもいいのですか。

○ ○○

現象として再活性化ということがあったとしても、それがどういうメカニズムによって、要は一回阻害されたものがだんだん戻ってくるということだろうと思いますけれども、そのメカニズムが何かというのはきちんと解析をしないと何とも言えないと思います。極端なケースを考えますと、まず何よりも有機リン剤がアセチルコリンエステラーゼと反応したときの阻害作用というのは基本的には不可逆的であると考えることが妥当だろうと思います。ただ、見かけ上、活性が戻ってくるということはよくあることですが、その場合、今、先生がおっしゃったように、何らかの酵素反応によって一回結合したものが取れてくるということはないとは言えませんし、実際にそういうケースもあるようです。ただ、もう一つは、アセチルコリンエステラーゼ自体ターンオーバーがありますので、当然新しいホストが生合成されてきます。そういったものが増えてくれば、当然酵素活性は上がってきますので、そういったことによる見かけ上の再活性化ということもあります。ただ、それ以外にももしかしたらあるかもしれませんが、どういうメカニズムかというのは、きちんと解析をしなければ分からないということになります。

ただ、少なくとも何もなしで再活性化するということは考えられないですし、もしそれを主張するのであれば、そういった現象が起こっているということを *vitro* で結構ですのできちんと証明していただく必要があると思います。

○ ○○

その辺の酵素反応にしろ、ターンオーバーにしろ、そういったところというのは種差とかはやはりあると考えたほうがいいですか。

○ ○○

それは種差はあり得ます。もっと言うと、個体差も当然あると思います。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

先生方、ほかに何か追加でございますか。

ということで、先に○○のコメントをいただきましたが、メタミドホスのほうの議論は後ということで、実際にメタミドホスの評価をどうするかはまた後で議論したいのですけれども、今度はアセフェートのほうです。アセフェートに関しては、代謝物にということで追加というか、その他の試験で評価書には追記してもらっていますが、むしろアセフェートのほうに関してはQSARのデータが追加で提出されまして、92ページ、それから、代謝物、原体混在物については100ページ、まず聞きたいのですけれども、Ames試験とか変異原性の試験は、データがあって陰性となっているので問題ないと思うのですけれども、QSARの結果は陽性となっている。これについてはどう扱ったらいいというか、これはどうお考えになりますか。

○○。

○ ○○

〇〇です。

今、私自身は**QSAR**の研究をしているわけではなくて、専門としているわけでもありませんが、**QSAR**は、今、開発途上で、あくまでも予測のツールとして使われています。

それで、〇〇もワーキンググループとして入っておられる「食品健康影響評価において**QSAR**を活用して変異原性を評価する場合の手引き」があるのですけれども、ここに書いてあるとおり、**Ames**の実試験ができないときに**QSAR**をやるということになっています。今回のこの評価書は**Ames**実試験がありますので、**QSAR**のデータは評価書に書かなくてもいいのではないかというのが個人的な意見です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もコメントをいただけたらと思うのですが。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇が言ったとおりなのですけれども、これは予測手段でありますので、実際の試験がなされておれば全く問題ないわけです。**QSAR**のほうで陽性となっていますけれども、実試験でも *in vitro* の染色体異常関係は大体陽性になっております。だから、そこから当たっているということで、矛盾はないと思っております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、ここの予測結果自体は陽性となっても、實際上矛盾はないということですね。

しかも、今回、申請者がこれを出してきた理由の一つが、この試験結果を基にアリスタ製原体と丸紅製原体が同等であるということを言うためにこの試験結果を出している。先ほど事務局から説明があったとおりなのですが、具体的には発がん性試験でアリスタ製原体を用いたものと丸紅製原体を用いたもののうち、丸紅製原体を用いた発がん性試験でのみ鼻腔の腫瘍性病変が認められたという違いがあって、今、この試験**QSAR**の結果を基に同等だという考察がされているということで、全く理解ができなかったのですけれども、先生方、これをもって何がどうしてこれで同等だと言えるのかを誰か説明いただける先生がいたら、説明いただけるとありがたいのですけれども、いかがですか。これで同等だと言っていいと思われるかどうか、コメントをいただければと思うのですけれども、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

これは同等ではない。**Derek**で同等とか、**QSAR**で同等とか言えたら、全部何でも同等になってしまうような気がするのですけれども、現状あるデータでは、申請者のほうも言

われているように、長期毒性及び発がん性試験の比較では違うのだということですよね。同等性が得られなかったということですよね。これは今、追加のデータでは否定はできないと思います。

○ ○○

ほかの先生方はいかがですか。

関係がありそうなのが、○○はいないですね。

○○、何かコメントがあれば。

○ ○○

○○です。突然の御指名に驚いております。

私も○○のお考えと全く同じで、無理やりQSARで何とか説明しようと悪あがきをしているとしか考えられませんでした。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生、何かもしコメントがございましたら。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

遺伝毒性については、同等性についてはここからは全く何も言えないと思っております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

QSARの結果がそもそも、アリスタ製原体と丸紅製原体のQSARとやっているわけではないですし、何をもちいて同等かよく分からないのですけれども、恐らく先生方はこれで同等性をどうのというのは議論が飛躍し過ぎではないかと御同意いただけると思うのですけれども、さらに、仮に同等だということだとする場合、同等ではないと言っておきながら説明するのもなんですけれども、ラットの2年間の慢性毒性/発がん性試験が2つ、要するに先ほど言ったアリスタ製原体を用いたものと丸紅製原体を用いたものと2種類あって、一つでは無毒性が0.24 mg/kg体重/日、LOAELが2.4 mg/kg体重/日。それから、もう一方の試験では、丸紅製原体のものは無毒性量が0.49 mg/kg体重/日となっていて、こちらのLOAELは23.5 mg/kg体重/日とかという値らしいのですけれども、これを総合評価する形ですかね。ほかにBMDLを計算すると0.5 mg/kg体重/日ぐらいだとか色々な議論がされていますが、最終的にこの2つの発がん性試験を総合評価して、今は0.24 mg/kg体重/日、低いほうの無毒性量をADIの設定根拠としているものを総合評価した0.49 mg/kg体重/日でいいのではないかとといった提案がされているということであると思うのですが、この点について、先生方、何か問題がある、若しくは御同意、先ほど同等ではないと言っ

ているのに同意というのも変ですけれども、いかがですか。何かコメントがございましたらお願いします。

〇〇、何かコメントがあればお願いします。

〇 〇〇

明らかに丸紅のほうで鼻腔の腫瘍性病変が認められていて、不純物ではないということなら原因は何なのかということで、それは全く解明されていないと考えられます。同等と扱うのは無理があるのではないかなと思います。

以上です。

〇 〇〇

ほかの先生方、何か。

隣にいたので、〇〇、何かコメントはございますか。

〇 〇〇

〇〇です。

同等性は別問題としまして、慢性毒性試験の用量設定が、丸紅のほうで50倍になって全然公比になっていないということと、アリスタのほうも15倍ぐらいと、どちらも公比になっていません。違う剤でイヌの試験の長期間の試験の用量の高いほうをとるということがあったので、もし同等であれば、高いほうをとってもいいのかもしれないのですけれども、同等でなければ低いほうをとるべきだと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生は何かございますか。

もし総合評価が可能であれば、0.49 mg/kg体重/日という値になるという話なのだと思いますのですけれども、これは0.49 mg/kg体重/日は丸紅。

ちょっと思ったのは、仮に同等だとしたら、73ページに90日間亜急性神経毒性試験というのがあるのですけれども、雌の無毒性量は0.41 mg/kg体重/日未満と書いてあるのですよね。0.41 mg/kg体重/日未満という試験が90日間であるのに、0.49 mg/kg体重/日とは何事だと今思ったので、どう考えても0.49 mg/kg体重/日は問題ありですよね。より短い試験でより低い用量で毒性が出ているのですから。今、BMDLは計算し直して、毒性が出ているより高いBMDLが無毒性量だと言えるのですか。

だから、この0.45 mg/kg体重/日前後がまだ毒性が出る領域なのではないかというのを非常にこの辺のデータは示唆しているのではないかと僕は思うのですけれども、今みられている毒性は脳コリンエステラーゼ活性阻害20%以上ですが、〇〇、ここはいかがですか。毒性ととるべきですよね。

〇 〇〇

〇〇です。

当然これは毒性ととるべきと考えます。

○ ○○

ありがとうございます。

ということを見ると、今ある結果からNOAEL 0.49 mg/kg体重/日を採用して、ADIを今よりも高い値というのはどうかなというのが僕の感想ではあるのですが、先生方、いかがですか。何かコメントを。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

今、先生方のおっしゃった意見に同意なのですが、まず、2年間の2つの試験で、投与量の違いだから高いほうを見てよねというのは、きちんと真面目に投与量設定をしているという前提の試験があればこそです。それで、○○がおっしゃったように、公比10よりも大きい。公比は50ぐらいですよ。低用量と中間用量。そういうふうなすごい生意気ないかげんな試験設計をしておいて、両方の試験ともそうですけれども、投与量の公比がまともでないような2つの試験を総合的に判断しておくれよというのはあまりにも厚かましいし、それから、今、座長の先生がおっしゃったように、ちょっと高いところでも神経毒性が出ているという話があれば、当然これは申請者の提案というのは受け入れられないと考えますが、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生、いかがでしょうか。

○○、お願いします。

○ ○○

先ほどの5 ppmのところ、脳のコリンエステラーゼ活性阻害20%以上というところですが、ちょっと気になりましたのは、私、注まで見ていなかったものですから、阻害が認められたのは、5 ppm投与群では投与13週の海馬のみということになっています。ですから、それを毒性と見るかどうかというのは微妙なところかなとは考えますが、ただ、1点とはいえ、特に脳機能の中で認知機能等に非常に重要な海馬において20%以上の有意な阻害が出たということは、神経毒性とみなしたほうが良いと考えます。ただ、その点は、先生方、お考えいただいたほうが良いかもしれません。

以上でございます。

○ ○○

ということです。

先生方、いかがでしょうか。

○○は、御同意いただきました。

○○、いかがですか。御同意いただきました。

ということで、この2つの原体が同等だということの根拠も受け入れ難いものがありますし、仮に同等だとして総合評価して0.49 mg/kg体重/日というのも安全を担保できるとは判断できないというのをこの調査会の結論としたいと思いますが、よろしいですか。御同意いただけますか。

御同意いただきました。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

主要な議論内容とずれるのですけれども、この両方の原体の純度とかというのは出ているのでしょうか。

〇 〇〇

事務局、お願いします。

〇 〇〇

恐れ入ります。

各試験に使われた原体という意味でおっしゃっているのか、通常の実体のスペックという意味でおっしゃっているのか、いずれを御紹介したらよろしいでしょうか。いずれも分かるようにはなっておりますが、公表しない事項として扱っていきまして、評価書に記載していないというものなのですが、情報自体は得られています。

〇 〇〇

両方の原体ともほぼ同じぐらいの純度なのでしょうか。

〇 〇〇

しばらくお待ちください。

〇 〇〇

後からでもよいかと思います。

〇 〇〇

では、〇〇、お願いします。

〇 〇〇

黙っておこうと思っていたのですけれども、今、〇〇からあった、僕もそこを思っていて、これは純粋なアセフェートの評価だと思って最初から読んでいたら、2つのメーカーが作った。それも、どうも不純物がかなりありそうだと。それを比較するというのがそもそも無理な問題で、もう一つ、僕もちょっとくだらないコメントをしたのですけれども、試験されている試験日が非常に古い。新しいものもあって、それを比較して、しかも、今言ったように各原体の試験が別個別個にされている。これを対等に比較するというのは僕は無理だと思うのですよね。だから、基本的にもしこれをやるのであれば、同時にやるか、内容物、不純物に対してどれがどれだけ入っているかというのをきちんと示してもらわないと、はっきり言って、我々としては評価できないというのが正直なところだと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

事務局から説明してもらいます。

○ ○○

少し背景だけ私の承知している範囲で御紹介しますと、この2つの丸紅製とアリスタ製という原体は、御承知のとおり、別の会社が製造してしまっていて、それぞれの原体の純度ですとか混在している混在物の同一性については確認がされていないので、それぞれのメーカーがそれぞれのデータパッケージを作って登録されたという経緯があります。ただ、食品安全委員会はその原体を使ったデータに基づいて評価をしていただくので、原体丸ごとのデータを使って評価していただくので、そのデータを全部並べて、前回の審議では一番小さいNOAELを使ってADIを設定していただいたというような経緯になります。

一方、今回この申請者が説明したかったのは、原体混在物が若干違う可能性があるけれども、それでQSARをやってみたら、原体なのかな、有効成分なのかな。その毒性の今出ている毒性の内容に影響が及ばないようなQSARの結果が出ましたというようなことを言ってきました。なので、スペック同士がきちんと同じかどうか比較したわけではないのだけれども、毒性面では同じような結果が出ているのではないかと思ったので、同等なものとして総合評価してもらえませんかというような考察がなされているというような形かと思えます。

というような背景の中で、先生方、今回2種類の御検討をしていただきまして、QSARの結果から同等と言えるかどうかという御議論と、仮に同等だとした場合に、これらのデータを並べて総合評価できるかという2つの御検討をしていただいたもので、同等かどうかは判断がつかないということであれば、それはそういった御結論でよろしいかと思えます。

データ自体は全部出ていますので、このデータの中身を御覧いただいて、用量設定の違いとかそういったものを見て、出ているデータの質、こういったものを見比べて総合評価できるものかどうかというところ、御意見をいただければいいのかなと聞いておりました。

○ ○○

ということですが、先生方、何か追加でコメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、先ほど申しましたように、今回申請者から提案されたような形でADIを現在設定されているものよりも高い値に設定するのは安全が担保できないであろうというのをこの調査会の結論ということにさせていただきたいと思いますが、先ほど毒性の部分から説明が始まってしまったので、実はこれで終わるわけにいかなくて、最初のほうの毒性以外の部分を少し説明してもらわないと終われないと思えますので、最初のほうに戻って、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

よろしく願いいたします。

それでは、アセフェートのほうの評価書を御覧ください。

14ページを御覧ください。

こちらは評価対象農薬の概要になります。今回、以前調査会で審議されました評価書の記載様式が変わったことにより、物理的・化学的性状について追記をしております。

ページをめくりまして、15ページに開発の経緯を記載しております。アセフェートの概要に戻ってしまうのですけれども、日本においては1973年に初めて農薬登録がされております。

こちら、海外の評価状況につきまして削除させていただいていたのですけれども、改めて確認しましたところ、米国、豪州で農薬登録されているのが確認できましたので、事務局追記として記載をしております。

次の16ページから安全性に係る試験の概要になります。こちらにつきましても、新しい評価書の標準記載順序に基づきまして、修正後のおり記載を修正しております。

こちら、下から環境動態試験の結果になっております。

まず、土壌中動態試験になります。こちらの試験につきましては、今回新たに追加された試験はございません。

〇〇より、特に意見はありませんでしたと頂戴しております。

17ページの8行目からを御覧ください。

こちら、好氣的湛水土壌中動態試験、あと、その次に続いております嫌氣的湛水土壌中動態試験でも同様のコメントを頂戴しておりますが、〇〇より、修正前原稿について、分解物として推定代謝物X（メチルメルカプタン）が記載されています。修正後の原稿にはXに関する記載はないように思いますが、同定されていないため削除されているということでしょうか。Xは推定と注釈をつけ、記載しても良いと思いますと頂戴しております。

こちらにつきましては【事務局より】に記載しております。本試験では、非滅菌区の処理30日後の回収率が79.4%と低かったことについて、ほかの試験の結果から分解物Xの生成によるものと考察はされておりました。ですが、この試験自体ではXの捕集などもされていないことから、認められた分解物としては記載しない案としております。扱いについて御検討くださいとしております。

また、修正前の16ページの23～24行目に分解物Xについて推定される揮発性物質が処理21日後に最大19.9% TARまで増加したと記載しておりましたが、こちらにつきましては、確認したところ、誤りで、21日後に19.9%認められたのはCO₂でございました。

その次、(2)の嫌氣的試験につきましても、メチルメルカプタンについて同様のコメントを頂戴しまして、こちらについても事務局で確認しましたところ、報告書では同様に分解物Xの生成については考察がされているものの、検出はされていなかったことから、記載しない案とさせていただいております。

続きまして、20ページの2行目から好氣的及び嫌氣的土壌中動態試験になります。

こちら、修正前の記載について、処理濃度が乾土当たりの濃度として記載してござい

たが、報告書を確認しましたところ、ほ場容水量に相当する水分を含む土壌当たりの濃度であることが確認できましたので、記載を修正しております。

こちらの試験から、続いて（６）の好氣的及び嫌氣的土壌中動態試験、その次、（８）の代謝物Ⅱの土壌中動態試験については詳細が不明でしたので、乾土当たりというのを削除させていただいております。

続いて、水中動態試験になります。25ページの16行目を御覧ください。

16行目の上に【事務局より】ボックスを記載しております。こちらの試験につきましても、今回新たに追加された試験はございません。

こちらにつきまして、〇〇と〇〇より特にコメント等はございませんと頂戴しております。

続きまして、土壌残留試験になります。33ページの1行目からになります。

こちらにつきましても新たに追加された試験成績等はございませんということで、いずれの先生方からもコメントはございませんと頂戴しておりました。

こちらにつきましては以上で、次に、34ページの4行目から植物、家畜等における対象及び残留試験になります。

植物代謝試験、家畜代謝試験及び家畜残留試験について新たに追加された試験はございません。

新たに実施された作物残留試験（ミニトマト、ブロッコリー）については、別紙3、場所ですと141ページにミニトマト、134ページにブロッコリーが新たに追加されたので、結果を記載しております。

こちらにつきまして、〇〇、〇〇より、いずれも意見はございませんと頂戴しております。

41ページの6行目から、今回追加された作物残留試験の結果を記載しております。こちらにつきましては、追加された試験成績により変更が必要な事項等はございませんので、このままの記載としております。

また、これまで下には推定摂取量について記載させていただいておりましたが、こちらについては記載せず、評価結果を通知後、リスク管理機関よりばく露量について報告を求め、確認することになりましたので、このままの記載とさせていただきます。

植物、家畜の残留、代謝等については以上になります。

〇 〇〇

一度止めたいと思います。

土壌中動態試験から動物代謝の前まで、特に新しい試験はございません。いずれも記載を最近の評価書の形式に合わせて修正いただいております。

17ページ、18ページのほうに、〇〇より、代謝物Xの記載が以前の修正前の原稿には記載されていますが、修正後に記載されていないことについて、今、事務局から説明があったように、こちらはそもそも元の記載が間違いだったということのようですが、〇〇、

いかがでしょうか。

○ ○○

事務局で御確認いただいたとおりで結構だと思います。ちょっと大丈夫かなと思ってコメントをつけただけですので、私も同定されていないことは確認していますので、書かなくてもいいのかなと思いながらコメントを入れただけです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、今の事務局案でよろしいということとさせていただきますと思います。

○○は今、中座されているということで、○○から特にコメントはございませんといただいておりますので、結構かとは思いますが。

作物残留試験については新しい試験が提出されて、別紙3に追記されておりますということで、先生方から特にコメントはいただいております。

では、先に進みたいと思います。41ページ、家畜代謝試験からですね。説明をお願いいたします。

○ ○○

家畜代謝試験につきまして説明させていただきます。

こちらにつきましても、特に新たに追加された試験成績はございません。

続きまして、畜産物残留試験も同様に試験成績は提出されておられませんので、47ページ9行目からの動物体内動態試験に移らせていただきます。

こちらにつきましても今回新たに追加された試験成績等はございませんでしたが、1点コメントを頂戴しております。54ページの4行目を御覧ください。

こちら、ラットの動物体内動態試験につきまして4試験提出がされておりますが、こちらについて、○○より、試験時期が古くなるほど代謝産物Ⅱ（メタミドホス）の検出量が低下していますが、その理由はなぜでしょうかといただいております。

こちら、まず2番目に古い試験ラット③の試験について報告書を確認しましたところ、一番古い試験ラット④では代謝物にメタミドホスが検出されなかったことから、収集した試料を直ちに分析した旨が記載されておりました。結果、代謝物Ⅱについて検出されておりましたので、④の結果を改良して実施した結果になると思われれます。

動物体内動態試験までは以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。

家畜の代謝試験、それから、畜産物の残留試験については、特に新しい試験の提出はございません。先生方からも特にコメントはいただいております。

動物の体内動態試験も新しい試験成績はないようですが、○○から試験時期が古くなるほど代謝物Ⅱの検出量が低下しているということでコメントをいただきましたが、今、事

事務局から説明いただきましたが、〇〇、いかがでしょうか。お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

これはちょっと意地悪な質問で、しかも、上を向いて唾を吐いているような質問なのです。過去に私が評価に何度も関わって、いわゆるこの辺のところをよく見なかったという後悔もあってこういう質問をさせてもらったのですが、基本的にやはり古いデータで非GLPというのはあまり信用できない。メタボライトのⅡはメジャーな代謝産物で、しかも、メタミドホスのほうは本来毒性を見ても強いので、これをディテクションできなかった、あるいはそのときに掲載しなかったというのは、私としては非常に大きなミスだと思うのです。

結果的に何を申したいかというのと、やはり今後、こういう古いデータ、特に非GLPのようなデータはもっと再検討して、採用すべきかしないかをその辺でもう一度検討すべきではないかと考えて、今回あえてこの質問をさせていただきました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今の評価書の記載についてもこのままで致し方ないということですよ。ありがとうございます。

〇〇は特にコメントいただいているようですが、何かコメントはありますか。

〇 〇〇

〇〇の御意見に賛同いたします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

分析機器の進歩などもあると思いますので、なるべく新しい試験を採用できればというのが望ましいと思います。

これで一通り説明はいただいたということによろしかったですか。食品健康影響評価も先ほどの議論で説明の追加はございませんか。大丈夫ですか。

先生方、これで一通りアセフェートに関しては、議論は。

お願いします。

〇 〇〇

97ページの4行目から眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験について、当初皮膚感作性が認められたと記載していたところについて確認したところ、正しくは認められなかったということで修正しておりました。こちらの件につきましては、こちらの修正内容で問題はないかどうか、御意見をいただければ。

〇 〇〇

ということで、この事務局で確認して修正いただいた部分について特に問題はないかどうかということですが、先生方、よろしいですね。

〇〇、よろしいですか。

ありがとうございます。先生方、御同意いただきましたので、問題ないと思います。

それでは、これでよろしかったですね。

本日の審議を踏まえて、アセフェートの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じラットを用いた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ADI 0.0024 mg/kg体重/日、また、急性参照用量（ARfD）につきましても、以前と同じ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、こちらは安全係数10で除したARfD 0.1 mg/kg体重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）

〇 〇〇

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説明をお願いいたします。

〇 〇〇

本日の御審議では評価書の修正内容を具体的にお示しいただきましたので、そちらに従いまして評価書を修正しまして、その後、食品安全委員会へ報告する予定でございます。

〇 〇〇

よろしくをお願いいたします。

それでは、アセフェートの議論についてはここまでとさせていただきたいと思います。

引き続きまして、農薬（メタミドホス）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

〇 〇〇

よろしくをお願いいたします。

それでは、メタミドホスの評価書になります。

9ページを御覧ください。

こちら、メタミドホスの評価対象農薬の概要になっております。こちらにつきましても、アセフェートと同様に新しい評価書の記載順序に基づいて物理的・化学的性状を追記しております。

その隣の10ページに開発の経緯を記載しております。メタミドホスについては、国内での農薬登録はされておられません。

次に、11ページから安全性に係る試験の概要についてです。

まず、土壌中動態試験につきましては、今回新たに追加された試験成績はございません。こちらについても、新しい記載順序に基づいて、修正後のとおり、記載を変更しております。

す。

こちらについて、〇〇より特にコメントはございませんと頂戴しております。

続きまして、14ページの24行目一番下から15ページの1行目、水中動態試験についてになります。こちらにつきましても新たに追加された資料はございませんので、〇〇より特にコメントはございませんと頂戴しております。

また、16ページから土壌残留試験についても同様に新たに追加された資料はございませんので、特にコメントはございませんと頂戴しております。

次に、17ページの4行目から植物、家畜等における代謝及び残留試験になります。こちらにつきましても上のボックスに記載しております。新たに追加された試験成績はございませんとしまして、〇〇により特にコメントはございませんと頂戴しております。

19ページの2行目から植物代謝経路の概要について記載しておりますが、こちらにつきまして〇〇より修正のコメントをいただいております。詳細は配布しております机上配布資料3を御覧ください。

こちらにつきまして、〇〇より、メタミドホスについて、今回の追加部分ではありませんが、こちらの該当の部分の記載を修正しましたとコメントを頂戴しております。

詳細につきましては、現版の記載内容につきまして、ばれいしょの代謝経路について詳細を現版には記載しておりますが、こちらについては上の記載とほぼ同じ内容であることと、ばれいしょの各試験結果についてこちらと同様の内容は認められないことから、削除いただくという案をいただいております。本件につきましては、再評価における申し送り事項として進めさせていただければと思います。

植物、家畜等における代謝、残留試験については以上になります。

〇 〇〇

土壌中動態試験、水中動態試験、土壌残留試験、植物、家畜代謝、残留試験、いずれも新しく提出された試験成績はございませんで、〇〇からコメントいただいた部分は、次回以降というか再評価の際に検討いただく事項として申し送りとさせていただきたいというのですが、こちらは後で〇〇に確認したいと思います。

〇〇、ここまでのところで何かコメントはございますでしょうか。

〇 〇〇

特にありません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、先に進みたいと思います。動物の体内動態試験ですかね。説明をお願いいたします。

〇 〇〇

それでは、24ページの11行目から動物体内動態試験になります。

こちらにつきましては、今回新たに追加された試験成績はございません。

続きまして、26ページの2行目から急性毒性試験等になります。

こちらにつきまして、25ページの一番下の13行目から【事務局より】ボックスを記載しております。今回メタミドホスを用いた経口投与による急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験並びに神経毒性試験については、今回新たに追加された試験はございません。

こちらにつきまして、〇〇、〇〇よりコメントはございませんといただいております。続きまして、生殖発生毒性試験になります。37ページの13行目を御覧ください。

こちらにつきましても、今回新たに追加された試験成績はございません。

いずれも〇〇、〇〇、〇〇よりコメント等はございませんと頂戴しております。

続きまして、42ページの1行目から遺伝毒性試験になります。

こちらの試験につきましても、今回新たに追加された試験成績はございませんということで、〇〇、〇〇より特にコメントはございませんと頂戴しております。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇が戻られたのでちょっと戻りたいと思いますが、植物の代謝試験の19ページの上の параグラフの記載で、ばれいしょに関しての記載で、〇〇からばれいしょの記載は削除という修正をいただきましたが、先ほど事務局から説明がありましたように、机上配布資料3のほうにあるように、この部分については再評価の際に検討いただく事項として申し送りというのが事務局の御提案ですが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

そうなのですか。では、それはそういうことで大丈夫です。

〇 〇〇

明らかな間違いだということであれば、今、削除でもよろしいのかとは思いますが、これはいかがなのですか。

〇 〇〇

今、書いたのを見直しているのですがけれども、重複していたように感じたのではなかったかな。もう一回検討するというのだったら、それで大丈夫だと思います。重複したような感じがしたので整理したぐらいの感じだったと思います。

〇 〇〇

それであれば次回以降でよろしいかと思えます。明らかな間違いの場合は今回修正ということも可能だと思います。

では、今回に関しては、今の事務局案のとおりということにさせていただきたいと思えます。

それから、動物の代謝の部分も新しいデータは提出されていませんということで、先生方から特にコメントはいただいておりますが、何かございますでしょうか。よろしいですか。

〇〇もよろしいですか。ありがとうございます。

それから、毒性の部分も、急性毒性の部分から亜急性、慢性毒性、神経毒性、発生毒性も先ほど説明いただきましたか。遺伝毒性も説明いただきましたか。基本的に新しい追加の試験はございませんということで、先生方、何かコメント等はございますでしょうか。よろしかったですか。

では、先に進みたいと思います。それでは、その他の部分ですか。説明の続きをお願いいたします。

〇 〇〇

そうしましたら、その他の試験に移らせていただきます。

47ページの18行目を御覧ください。

【事務局より】のボックスになります。メタミドホス原体を用いたその他の試験について、今回*in vitro*、コリンエステラーゼ活性阻害試験を追記しております。

合わせて、今回提出されましたメタミドホスの抄録88～97ページにイヌを用いたコリンエステラーゼ活性阻害試験が2件記載されておりますが、これらの試験については、以前データの捏造が発覚した試験施設で実施されていること、また、JMPRの評価書では記載のあったものの、“Comments”セクションにおける総合評価には用いられていないこと等から、前版の審議にて評価書には記載しないこととされておりました。そのため、今回も評価書に記載しない案としております。

こちらにつきまして、〇〇より事務局案に同意いたしますと頂戴しております。

先ほど紹介しましたアセチルコリンエステラーゼ活性阻害試験について説明いたします。50ページの18行目から記載しております。

説明は先ほどしたとおりになるのですけれども、メタミドホスの評価について御検討いただきたい点が2点ございまして、詳細は51ページの7行目からの【事務局より】ボックスに記載しております。

まず1点目ですが、先ほど申し上げました代謝物Ⅱ（メタミドホス）のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害作用についての記載につきまして、イヌにおいて感受性が低い傾向が見られたが、マウス、ラット、イヌ及びヒトを通じて顕著な種間差はみられなかったと申請者は考察しておりまして、安全係数について、化学物質特異的評価係数（CSAF）の考え方を採用して、安全係数を40とするのが適当であるという考察がされております。

CSAFの詳細については、お配りしております机上配布資料2を御覧ください。

こちらの資料にCSAFの概要について記載しております。詳細は3ページの「安全係数に関するルール及び国際動向」において記載しております。

CSAFにつきましては、IPCS（WHO）にてガイダンスが最新では2020年に公表されております。こちらの考え方につきましては、現在、安全係数については種間差10、個体差10にそれぞれ不確実係数を分けまして設定されておりますが、さらにそれぞれトキシコキネティクスとトキシコダイナミクスのサブファクターに分割し、その評価対象物質

のそれぞれのトキシコキネティクス、トキシコダイナミクスのデータに基づいてCSAFを設定することができるという考え方になります。

今回の結果ではメタミドホスについて、当初マウス、ラット、イヌ及びヒトに種間トキシコダイナミクスでは種間差は認められなかったとして、デフォルトの2.5のサブファクターを1として計算して40とするのが適当であるという考察がされております。

2点目としましては、抄録の1～9ページにおいて、メタミドホスのADIの設定について、こちらの試験結果から種間差は認められなかったことから、メタミドホスの無毒性量はイヌの1年間慢性毒性試験の0.056 mg/kgに代えてラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.095 mg/kgとするのが適当であると考察がされております。

こちら、①及び②について御検討くださいとしております。

先生方からいただいたコメントについては、先ほど御説明したとおりになります。

また、53ページの下ボックスに〇〇よりCSAFについてコメントを頂戴しております。追加された試験の記載については、事務局案で結構です。ADI、ARfDについて当日議論したいと思いますが、議論の参考としてこれまでに食品安全委員会でCSAFを採用した例があればお示しいただければと思いますと頂戴しておりました。

こちらにつきまして、事務局で評価事例を確認しましたところ、これまでCSAFが採用された事例はございませんでした。食品用器具及び容器包装では評価指針を設定しております、「対象物質のトキシコキネティクス又はトキシコダイナミクスに係る科学的妥当性の高い十分な知見があれば、種間又は個体間の際の不確実係数の設定に当たり、当該知見を活用する。」としてCSAFを適用できるような指針が作成されておりましたが、こちらについても策定されてから採用された事例はないということでした。

食品健康影響評価の前までは以上になります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

その他の試験も、先ほど御議論いただいた*in vitro*のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害試験以外は新しいものがございません。

この活性阻害試験は、今、事務局から説明がございましたCSAF、化学物質特異的評価係数という考え方がWHO (IPCS) のほうでは示されていますが、それを採用して、トキシコダイナミクスの種差がない根拠という意味づけで提出されたものということですが、先ほどの御議論から、これで種差がないというのは無理だろうという〇〇のコメントもございましたので、【事務局より】にあるトキシコダイナミクスの係数を1に減ずるとするのは不適當であるというのが結論かと思いますが、先生方、いかがですか。よろしいですか。

御同意いただきました。ありがとうございます。

それから、そこにも引き続くのですけれども、51ページの【事務局より】の②です。これも種差がない、感受性に差がないことが前提の議論なので、そもそも議論が成り立た

ないのかもしれないのですけれども、現在、もともとの評価書、前版ではイヌの1年間慢性毒性試験の無毒性量0.056 mg/kg体重/日をADIの設定根拠としています。これとラットの試験を総合評価するような形でラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.095 mg/kg体重/日を採用してほしいというか、採用できるのではないかというような提案が申請者のほうからされているようですが、これについてはいかがですか。別の動物で総合評価をするということはそもそも通常はあり得ないと思うのですが、先生方、何かコメントをいただけますか。

〇〇。

〇 〇〇

〇〇のおっしゃるとおりだと思います。

〇 〇〇

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇に賛成です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生方で何かコメント等がございましたらお願いします。

それでは、こちらについても、そもそも種差があまりない、顕著な種差がないということと言えるものではないということで、この総合評価は成り立たないのではないかということにさせていただきます。

では、議論すべき部分はここまででよろしかったですか。

では、食品健康影響評価の部分の説明をお願いいたします。

〇 〇〇

それでは、54ページを御覧ください。

こちら食品健康影響評価になります。今回追加された試験成績によって記載が変更になる点は特にございませんでした。

1点、〇〇よりコメントを頂戴しております。54ページの37行目から55ページにかけて記載しております。該当の部分が54ページの26行目から29行目の記載につきまして、論拠が示されている部分がうまく見つからなかったこともあり、0.0375 mg/kgを基準にしない理由が分かりませんでしたので、当日説明いただけませんか。よろしくお願いたしますといただいております。

こちらにつきまして確認しましたところ、平成20年2月27日に開催されました第36回農薬専門調査会幹事会において、各試験のNOAELの最小値はイヌを用いた90日間亜急性毒性試験の0.0375 mg/kg体重/日（LOAELは0.125 mg/kg体重/日）でしたが、イヌを用いた1年間慢性毒性試験のNOAELである0.056 mg/kg（LOAELは0.221 mg/kg体重/日）をADIの設定根拠に用いるのがより適切であるとされておりました。

また、〇〇よりコメントを頂戴しております。ADI、ARfD設定は、種差をどう考えるかにあるかと思えます。イヌでアセチルコリンエステラーゼ活性への影響がIC₅₀値比較で2～3倍感受性が低いようですので、ここは慎重に議論したほうがよいかと思いましたがと頂戴しておりました。

食品健康影響評価については以上になります。

〇 〇〇

説明ありがとうございました。

〇〇から、イヌの無毒性量ですね。ADIの根拠にされているもの、0.056 mg/kg体重/日について御質問いただきましたが、今、事務局から説明いただいたとおりですが、〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

私はこういう毒性の専門家ではないのですが、何でわざわざこういうロジックを展開するのがよく分からなくて、普通に0.0375 mg/kg体重/日を基準にすればいいだけなのではないかなと思うのですが、何でわざわざ。

〇 〇〇

こちらは先ほどのイヌとラットとは違って、イヌを用いた試験同士の比較で、そもそもより長期の1年間のイヌの試験で0.056 mg/kg体重/日まで安全が担保されているという判断になりますので、90日間の試験で毒性が見られたのは0.125 mg/kg体重/日ですから、0.056 mg/kg体重/日より長期の試験で毒性が担保されている0.056 mg/kg体重/日で妥当だというのが毒性評価の基本だと思いますが。

〇 〇〇

そうなのですか。でも、より低い値で毒性が見つかるのだったら、そちらの。

〇 〇〇

無毒性量というのは毒性がない。毒性が認められた量は今0.125 mg/kg体重/日ですから。

〇 〇〇

でも、その間、どこで毒性が見えるか分からないですよ。ごめんなさい。私、専門ではないのですが。

〇 〇〇

そうです。0.125 mg/kg体重/日と0.0375 mg/kg体重/日のどこまでが安全で、どこからが有害かというのは、この試験ではどうか普通の毒性試験では投与量は飛び飛びなので、その途中は分からないですが、より長期の試験で0.056 mg/kg体重/日までは、これは毒性がない量ですから、安全だということが確認されていますので、そこまでは問題ないと判断するものですが、いかがですか。

〇 〇〇

私、この専門ではないので、よく分からないと言うしかありません。

○ ○○

同種の動物の試験の場合、短期の試験はどちらかというとも長期の試験の予備試験的な意味合いがありますので、このような総合評価をするのは特に問題はないというか、一般的なことだと思えますので。

○ ○○

そういう位置づけなのですね。分かりました。

○ ○○

ほかの先生方も御納得だと思われそうです。よろしいですか。

それ以外の部分については、今回多少文言の訂正等はされていますが、特に先生方からコメント等はいただいておりますが、いかがですか。何か追加でコメント等はございますか。

○○から種差をどう考えるかということでコメントをいただきましたが、先ほど○○からコメントをいただいたように、そもそもこの試験でイヌが3倍感受性が低いとかというのとも言えないみたいな話でしたので、議論が成り立たないようにございます。

僕、1点だけコメントというか質問ですけれども、54ページの3行目のところの *in vitro* と赤字になっている前に黒字でCとあるのですが、これは消し忘れですか。では、そこは削除をお願いします。

ということで、全体を通して、若しくは食品健康影響評価の部分で、先生方、何か追加でコメント等はございますでしょうか。よろしかったですか。ないですか。

そうしましたら、ありがとうございます。

そうしましたら、本日の審議を踏まえ、メタミドホスの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じイヌを用いた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ADI 0.00056 mg/kg体重/日、また、急性参照用量（ARfD）につきましても、以前と同じ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ARfD 0.003 mg/kg体重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）

○ ○○

御同意いただきました。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説明をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございました。

評価書の修正点につきましては具体的にお示しいただきましたので、その点を修正いたしまして食品安全委員会へ報告する予定でございます。

○ ○○

そのようにお願いいたします。

それでは、この議題についてもここまでとさせていただきますと思います。

次に、議題の（２）というのがございます。本日、その他の議事としまして、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告があるそうです。

事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、お手元に参考資料１と２の準備をお願いいたします。

本件につきましては、参考資料２の通知に基づく報告でございます。いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴います暫定基準が設定された剤の評価手順の手続の一つで、参考資料１の上の表では各集団におけます推定摂取量のADIに対する比率、下の表では推定摂取量のARfDに対する比率の最大値を示しております。

今回、パラコートにつきましては、対ADI比は幼少児の15.0%等となっていることの報告が来ております。また、対ARfD比は30%以下となっていることの報告が来ております。

もし問題等がございましたら、厚生労働省に対しまして意見を言うことができるようになっております。

以上でございます。

○ ○○

以上、事務局から説明いただきました。

何か御意見、御質問はございますでしょうか。よろしいですか。

特にないようですので、こちらの議題についてもここまでとさせていただきますと思います。

それでは、その他でございます。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、次回は12月14日木曜日、午後の開催を予定しております。

○ ○○

ありがとうございます。

以上でよろしいでしょうか。ほかに先生方、何かございますか。よろしいですか。

では、ございませんでしたら、本日の会議はこれにて終了とさせていただきますと思います。どうもありがとうございました。

以上