

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第一部会 第24回議事録

1. 日時 平成20年8月6日(水) 14:00～18:03

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(アセフェート及びブタミホス)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)

上路座長、相磯専門委員、赤池専門委員、佐々木専門委員、
田村専門委員、長尾専門委員、中澤専門委員、西川専門委員、
平塚専門委員、堀本専門委員、山崎専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

(他部会からの出席専門委員)

鈴木調査会座長、林専門委員

(事務局)

北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、高橋評価専門官、渡邊評価専門官

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 ブタミホス農薬評価書(案)(非公表)

資料4 アセタミプリド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(非公開)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから、第24回「農薬専門調査会総合評価第一部会」を開催いたします。

本日は、総合評価第一部会の全委員に御出席いただいております。

確認評価第三部会より鈴木調査会座長、林専門委員が出席されています。

親委員会から、見上委員長、長尾委員、廣瀬委員に御出席いただいております。

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

○ 上路座長

お暑いところ全員の出席ということで、とても大変な内容になっていますので、今日は一生懸命頑張らましようという気がいたします。

今日はアセフェートとブタミホスの食品健康影響評価です。それと先日終了しましたアセタミプリドのパブコメをいただいておりますので、その回答についても審議したいと思います。

今日は今、都築さんの方からお話がありましたけれども、鈴木先生と林先生、親委員会の方の先生方にも御参加いただいておりますので、是非御意見をいただきたいと思います。

今日は非公開で行いますので、それについてもよろしくお願ひしたいと思います。

事務局から資料の確認をお願いしたいと思います。よろしくお願ひします。

○ 都築課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿。

資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2として「アセフェート農薬評価書（案）（非公表）」。

資料3として「ブタミホス農薬評価書（案）（非公表）」。

資料4として「アセタミプリド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」を配付しておりますので、御確認願ひします。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

それでは、まずアセフェートの食品健康影響評価からはじめたいと思います。非常にボリュームの多いものですから、説明をいただきまして、その後にはできる限り簡潔な御意見をいただきたいと思います。

それでは、事務局の方からよろしく申し上げます。

○ 高橋評価専門官

では、説明させていただきます。資料2の7ページを御覧いただきながら、説明をさせていただきます。アセフェートは米国シェブロン・ケミカル社によって開発された有機リン剤で、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴い、2008年に厚生労働省より意見聴取されたものでございます。

日本においては1973年に初回登録されていまして。また、今回はそれとは別に登録された別の原体のアセフェートを併せて審議することとしております。そのために2種類の原体による各試験に基づいて評価資料を作成しております。各資料につきましては、事前に御意見をいただきまして、これを見え消しにしております。

ボリュームがありますので、修文については反映させていただいた形で、特に問題になる点を御議論していただければと思っております。よろしくお願いたします。そのほか、テーブルの方に海外の評価書、農薬のガイドラインを置かせていただいておりますので、よろしくお願いたします。

○ 都築課長補佐

すみません。初めにこのアセフェートという農薬の代謝物でメタミドホスができますので、アセフェートとメタミドホスの関係。特に規制という着眼点から御説明をさせていただきますと思います。

皆さん御存じのように、このアセフェートという農薬は環境中あるいは昆虫の体内で容易に分解をして、メタミドホスが生成をいたします。メタミドホスについては今年の2月に農薬専門調査会で審議を行いまして、ADIを決定していただいております。

今回、アセフェートについて審議を行うんですけれども、アセフェートの例えば作物残留試験成績を御覧いただきますと、作物からメタミドホスも一定量検出されてまいります。この毒性をどういうふうにかえるかということなんですけれども、メタミドホスについては我々が設定したADIを基に、現在、作物残留基準値を厚生労働省において検討しているところでございます。

このアセフェートの散布によってできましたメタミドホスにつきましては、メタミドホスとして個別に設定された残留基準値との比較で安全性の評価がされますので、今回アセフェートの散布によってできたメタミドホスはアセフェートの毒性とはカウントいたしません。親化合物として残っている部分だけを今回我々が設定するADIに基づく残留基準値と比較するということになります。

今回、動物代謝試験などを御覧いただきますと、動物体内でもメタミドホスはできますし、毒性試験成績はアセフェートを経口投与して、体内で生じたメタミドホスも含めた毒性が評価されていると判断できるんですけども、口に入った段階ではアセフェートだけでございますので、口に入ったアセフェートによる毒性がどの用量で出るかという観点で最終的にはADI、作物残留基準値を評価していくことになります。

ですから、規制という観点ではアセフェートとメタミドホスは、全く切り離して考えて結構でございます。今回はアセフェートとして残留している残留物、アセフェートを経口投与したときのアセフェートのADIについて、メタミドホスに引っ張られることなく審議をしていただいて結構かと思えます。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。そういう前提の下とお話がありましたけれども、よろしいでしょうか。

それでは、動物体内運命試験からよろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

では、説明させていただきます。「1. 動物体内運命試験」になります。3種類の標識体を用いた運命試験を実施されております。

まず血中濃度推移です。①と②の2本の試験が実施されております。いずれも吸収は非常に早く、消失の方も α 相、 β 相の二相性の減衰を示しますけれども、 α 相で2時間程度、 β 相で50～59時間くらいの減衰で半減期を示しております。

(3) (4) が単回投与による排泄試験でございます。2つの用量で排泄試験を実施しておりますして、いずれも主要代謝経路は尿中となっております。いずれも24時間ないし168時間の測定時では80～95%程度のものが排泄されております。

(5) (6) が反復投与による排泄試験になります。いずれの場合も最終投与後の168時間ないし48時間でほぼ全量が排泄されておりますして、主要代謝経路は尿中となっております。

(7) が胆汁中排泄になっております。こちらにおきましては、メインは尿中排泄で、胆汁排泄の方は0.4～0.6%という排泄の状態でございます。

体内分布に移ります。こちらが単回投与、反復投与で、合わせて4本の試験が実施されております。いずれの場合も腎臓、血漿、血液等に分布が認められております。

(12) の代謝物の同定に移ります。性別にかかわらず、尿中の残留放射能は親がメイン

でございました。そのほか、代謝物の IV、II、これがメタミドホスになるんですけれども、そういったものが排泄されておりました。

ここで平塚先生の方から、数値が確認できないという御指摘をいただいているんですけれども、参照ページが間違っておりましたので、修正いたしました。

(13) 畜産動物における体内運命試験になります。こちらにつきましては、牛、ヤギ、鶏を用いて試験が実施されております。牛、ヤギの試験で認められますとおり、乳汁中にアセフェートないしメタミドホスが検出されております。どちらも排泄が早いので、投与後しばらく経つと検出されないという結果になっております。

主要代謝物としましては、メタミドホス、そのほか代謝物 III といったようなものが考えられます。主要な代謝経路としましては、有機リン酸構造の加水分解であり、アセトアミドまたはアセチル基並びに *O* 及び *S*-脱メチル化が含まれると考えられました。鶏につきましても、ヤギと同様の代謝経路が認められております。

動物体内運命試験につきましては、以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、平塚専門委員から御指摘がありましたけれども、平塚専門委員、山崎専門委員で何かございますか。

○ 平塚専門委員

数値の確認はさせていただきました。どうもありがとうございました。

それから、あと2か所なんです、11ページの14行目のところ。腎臓の低用量群雄の単位が μg でないかと思えます。その次の行の同じく血漿中濃度も μg 。

あとこれは確認をしていただきましたんですが、10ページの体内分布の34行目の「組織中最高濃度は投与0.5～1時間後に認められ」となっているんですが、ほとんどが1時間なのですが、脳ではたしか2時間が最高だったと思うので、その確認をしていただきたいんです。したがって、0.5～2時間後ということかなと思えます。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。山崎専門委員の方でお気づきの点はありますでしょうか。

○ 山崎専門委員

平塚専門委員の御指摘のとおりです。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、今の数字のところの確認をお願いします。

植物体内運命試験の方をお願いします。

○ 高橋評価専門官

続きまして「2. 植物体内運命試験」にまいります。レタス、インゲンマメ、ワタ、トマト、オレンジで実施されております。いずれも似たような代謝経路をたどっておりまして、主要成分としては親化合物が90%程度、そのほか、メタミドホス、代謝物のV、VI、IXといったものが検出されております。上路先生と田村先生から御丁寧な修文をいただきまして、反映しております。

レタスにつきましては、親化合物が53.1%、メタミドホスが0.27%という結果になっております。インゲンマメにつきましても、メインが親化合物という結果になっております。ワタ、トマト、そのほかの作物につきましても、同様の結果となっております。

植物代謝につきましては、以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。田村先生からたくさんの修正をいただきましたけれども、この場でこれを全部確認するというのは、なかなか難しいと思いますので、もう一回持ち帰っていただいて、御確認を願いたいと思います。これで、キャベツのところまで行ったことになるんですね。

今回の抄録のまとめ方は、必ずしも結論の達し方が科学的でないという語弊があるんですけども、もう少しきちんとしたメタミドホスの生成の経路とか、あるいは生成した代謝物うち未同定物質が5~6割ありそれが一番多かったりと、非常に信頼性がないんです。そういうところのまとめ方を整理してくださいということも申請者の方に要求していただきたいというのが私の意見です。

田村専門委員、そういうまとめ方をしていただいて、よろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

結構です。

○ 上路座長

よろしくをお願いします。

先ほど鈴木調査会座長を交えて相談をさせていただきました。このアセフェートについては非常にたくさんの注文が出ていて、本日この場でADIの検討に行くにはかなりの議論をしなくてはいけないだろうという話になりました。

今日、皆様からいただいた意見を検討させていただいて、それをまた申請者の方に要求して、その回答をいただくということを前提にして、今日ここで検討させていただくとい

うことにしたいと思います。

ですから、今日はいただいている意見の中で、これはどうしても申請者に聞かなくては
いけないということを中心に意見を出していただきたいと思っています。

そういう進め方をさせていただきたいんですけれども、よろしいでしょうか。そういう
前提の方がスムーズに審議できるように思いますので、あらかじめお願いしたいと思いま
す。

植物の方はそれでよろしいですか。

○ 田村専門委員

結構です。

○ 上路座長

それでは、環境の方をお願いします。

○ 高橋評価専門官

堪水土壤運命試験が2本行われております。好氣的な条件では、土と水に約半々くらい
分布しておりまして、30日後には水の方が大きく減衰して14%程度。嫌氣的な条件では水
の方に80%以上分布しておりまして、最終的には水の方が分解が早く、やはり14%程度に
減衰しております。主要分解物としましては、II～IVとなっております。

続きまして、好氣的土壤運命試験が2本行われております。開始時には親化合物が90%
以上という形で分布しておりましたが、終了時には検出されておられません。いずれも半減
期は早く、2～4日程度ということになっております。

主要な分解経路としましては、C-NまたはO-P、P-N結合の開裂によって、分解物II～I
Vの生成と考えられました。

(5) (6)が好氣的または嫌氣的土壤運命試験になります。こちらにつきましても、半
減期は2～4日と非常に早い分布をしておりまして、分解物につきましても、この前の試験
と同様、II～IVの分解物が生成されております。

(7) 土壤表面光分解試験になります。こちらにつきましても、自然光下の土壤表面で光
分解は起こらないと考えられております。分解物としてはIIのみが同定されております。

(8) (9)が土壤吸着試験になります。こちらはちょっと幅があるんですけれども、有
機炭素含有率で補正した土壤吸着係数は3.77～138となっております。

続きまして、水中運命試験にまいります。加水分解試験が4本行われております。こち
らにつきましても、アルカリ側で分解が早くなっておりまして、また高温側で分解が早い
という結果になっております。

(5) の水中光分解試験になります。こちらにも 4 本の試験が実施されておりまして、分解物としましては II～IV、XII といったものが検出されております。東京における春の太陽光に換算した半減期は 131 ないし 269 日となっております。

「5. 土壌残留試験」にまいります。結果の方は表 13 にまとめてございます。アセフェートとメタミドホスを分析対象としておりまして、いずれの結果も半減期は短い結果となっております。

「6. 作物残留試験」にまいります。ここではアセフェートとメタミドホスを分析対象とした作物残留試験が実施されております。結果は別紙 3 に示したとおりでございますが、可食部においてはアセフェートの最高値は、最終散布 14 日後に収穫したハウレンソウの 12.4 mg/kg、メタミドホスにつきましても同じくハウレンソウの散布 14 日後の 1.78 という結果となっております。ここにつきましては、田村先生の方から御意見をいただいております。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。田村先生、何かございますか。

○ 田村専門委員

コメントとして出したものを反映していただきました、作物残留試験のところの下に書いていただいているコメントは、作物残留試験に関するコメントだけではなくて、植物代謝とかそういうものも含めたコメントですので、メーカーの方に御確認をいただきたいと思っております。よろしく願いいたします。

○ 上路座長

30 ページの作物残留試験の下のところですね。ありがとうございます。もう一回、確認をしていただくということでよろしく願いします。

それでは、一般薬理試験の方に移ってください。お願いします。

○ 高橋評価専門官

「7. 一般薬理試験」の方にまいります。こちらは 2 つのソースの原体がありまして、1 本の表にまとめているんですけども、便宜的に片方の原体を用いたものについて、星印を付けております。

一般薬理試験の結果は表 14 にまとめてございます。修正等を反映してございます。全般的に中枢神経、その他の器官に影響が見られております。中澤先生の方から御指摘をいただきましたとおり、無処理対照区といった部分の処理について、一部確認できない部分がありましたので、申請者の方に確認したいと考えております。

「8. 急性毒性試験」にまいります。急性毒性試験につきまして、原体の方は表 15 にまとめさせていただきます。マウスの方が若干高い結果が出ております。経皮の方はそれほど高くない結果でございました。

一方、表 16 の代謝物につきましては、II がメタミドホスなので当然強くて毒物相当の値となっております。そのほか原体混在物 7 種類を実施しております、ものによっては原体よりも、ものによっては原体よりも高い値となっております。

「(2) 急性神経毒性」にまいります。こちらにつきましては、ラットを用いて経口投与で実施しております。結果としましては、20mg の投与群で一般状態及び FOB に影響が認められております。したがって、無毒性量は雌雄とも 5mg/kg であると考えられました。

神経毒性試験のラットになります。SD ラットを用いて強制経口投与で実施されております。こちらにつきましては 10 mg/kg の投与群で脳のコリンエステラーゼ活性阻害が 20% 以上が認められましたので、無毒性量としましては雌雄とも 10 mg/kg 未満ということで考えられております。

(4) 急性遅発性神経毒性の鶏を用いた試験が 3 本行われております。いずれも遅発性神経毒性については認められなかったという結論になっております。

眼、皮膚の刺激性及び皮膚感作性でになります。原体につきましては、眼、皮膚の刺激はごく弱いもので、感作性は陰性でございました。原体混在物③につきましては、眼で軽度から重度の刺激、皮膚に対しても軽度の刺激が認められました。皮膚感作性試験につきましても感作性が認められる結果となっております。

ここまでは、以上でございます。

○ 上路座長

それでは、前に戻っていただきまして、一般薬理のところから、中澤先生、何か御意見はございますか。コメントの 4、6 は表を修正ということと、それ以外について申請者の方に問い合わせると。

○ 中澤専門委員

それで結構です。

○ 上路座長

ありがとうございます。あとは西川先生の方からコメントが上がっています。

○ 都築課長補佐

これは事務局の問いかけに対して、西川先生から、これまでと整合性をとってまいります。

○ 上路座長

ありがとうございます。西川先生の方から修文が入っていて、それは直っているということですね。39 ページまでで西川先生の方から何かお気づきの点がありましたら。

○ 西川専門委員

指摘した点は直っていますので、それ以外はありません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、39 ページの亜急性毒性からお願いします。

○ 高橋評価専門官

「10. 亜急性毒性試験」の方に説明を移らせていただきます。

まず(1) ラットの90日間亜急性毒性試験①になります。SDラットを用いて混餌投与で試験が実施されております。500 ppm投与群以上で雌雄での脳のコリンエステラーゼ活性が認められたため、無毒性量は雌雄とも10 ppmという結果になっております。

(2) ラットの90日間亜急性毒性試験②なんですけれども、こちらの試験は、抄録ではその他ということで扱われているんですけど、海外ではこちらをADIの根拠にしているため、亜急性毒性試験の方に掲載させていただいております。SDラットを用いて混餌試験が行われております。

150 ppm投与群で赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性が20%以上阻害されましたので、無毒性量は雌雄とも10 ppmという結果になっております。

EPAの方につきましては、コリンエステラーゼ活性の阻害は20%以下で取っておりますので、もう一段階低いNOAELとなっております。

(3)～(7)の試験ですけれども、こちらは非GLPの試験ということで、試験の詳細も抄録の方に記載されておられません。先生方からも削除ないしは参考ということでコメントをいただいております。削除の方で考えていますので、説明の方を割愛させていただきます。

(8)のイヌを用いた90日間の亜急性毒性試験になります。ビーグル犬を用いて混餌投与試験を行っております。こちらは50 ppm投与群の雌雄で赤血球の減少が認められておりますので、無毒性量が取れなかったため、雌雄とも無毒性量は50 ppm未満という結論になっております。

(9)のラットを用いた亜急性神経毒性試験にまいります。SDラットを用いた混餌投与で実施しております。脳重量及び神経病理学的検査においては、検体投与の影響は認めら

れておりませんでした。

10 ppm 投与群以上の投与群で円背位及び傾眠、雌で脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められましたので、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 10 ppm 未満であると考えております。

ボックスの中に事務局から、それに対する西川専門委員と相磯専門委員からの御意見を掲載させていただいております。

(10) 同じくラットを用いた 90 日間の亜急性神経毒性試験です。SD ラットを用いまして、混餌で行われております。こちらにつきましては、50 ppm 以上の投与群で脳のコリンエステラーゼ活性阻害が見られまして、5 ppm 投与群以上でも同じく阻害が認められております。

この結果から、無毒性量は雄の方で 5 ppm、雌の方は 5 ppm 未満と考えられました。また、700 ppm で自発運動量の低下が認められたことから、神経毒性に対する無毒性量としましては、雌雄とも 50 ppm と考えております。

JMPR につきましては、一般毒性につきましては、雌雄とも 5 ppm、神経毒性につきましては 50 ppm ということで評価がされております。こちらにつきましても、事務局からの質問に対して、西川専門委員、相磯専門委員から御判断をいただいております。

EPA の結果につきましても、ここに示したとおりの評価結果となっております。

(11) 49 日間の亜急性神経毒性のラットの試験になります。SD ラットを用いた混餌試験が行われておりまして、50 ppm 投与群以上の投与群で脳コリンエステラーゼ活性阻害が認められております。そのほか神経毒性に関わる検査では、検体投与の影響は認められておりません。

したがって、一般毒性に関する無毒性量は雌雄とも 50 ppm 未満、神経毒性は認められなかったという結論になっております。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。39 ページの亜急性毒性からですけれども、まず 40 ページの (3) ~ (7) までは削除するという方向で事務局から説明がありました。西川先生、相磯先生の方もそういう御意見ですけれども、それはそういう方向でよろしいでしょうか。

○ 西川専門委員

削除するという複数の意見があるようですので、それはそれでいいと思うんですけれども、参考程度として、これも評価したという形を残した方がいいのかなという気もします。

○ 上路座長

相磯先生はいかがでしょう。

○ 相磯専門委員

私も事務局の方からの問いかけで、申請者の方に表3に記述させるべきか、あるいは削除するべきかと問いかけてきたので、削除という回答をしましたがけれども、参考データとして残してもいいかなと思っています。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、確認できるところを確認した上で、参考という形にさせていただきます。

○ 上路座長

鈴木先生、そういう方向でよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

いいと思います。

○ 上路座長

では、そのように取り扱わせていただきます。その亜急性毒性試験全体に見て御指摘いただきました、西川先生の修文はよろしいですね。

その次の43ページの西川先生と相磯先生からの御指摘ですけれども、これはいかがでしょう。

○ 西川専門委員

神経毒性をどういう所見からとるかは専門外ですので、詳しいことはわかりませんが、症状から見ると明らかに神経毒性を想定するような所見が出ていますので、組織において変化はなったということですがけれども、これは神経毒性と考えた方がいいのではないかと思います。御議論いただければと思います。

○ 上路座長

赤池専門委員の方からコメントをいただけますか。

○ 赤池専門委員

それ以前のこの脳のコリンエステラーゼ活性阻害というものを神経毒性と見るかどうかというところが多分一番大きなポイントになるのではないのでしょうか。今の項目より前の方では、脳のコリンエステラーゼ阻害が見られた場合に毒性ありということにはなっておりますので、こちらの方の記述も一応神経毒性とみなすとすれば、ここも10 ppm以上の投与から神経毒性が出たという評価をせざるを得なくはなるんです。

確かに全身の作用との比較ということになった場合に、非常に悩ましいところでありますので、これは今まではどうしていたんでしょうか。少なくともここの基準がぶれると後で非常に問題が生じると思うんです。

○ 都築課長補佐

過去は神経毒性かどうかというところで厳密な御評価をいただいていたように思います。脳のコリンエステラーゼの活性阻害が見られたところを毒性とするということはしていました。あとは、コリンエステラーゼの阻害剤ではないような神経毒性のあるものについては、一般症状が見られた段階で神経毒性としたという例がございます。

○ 赤池専門委員

この剤はオルガノホスフェートですから、当然コリンエステラーゼの阻害活性は出てくるわけです。多分、一般の薬物でしたらこういった作用が出て毒性とは見ないんですけども、農薬の場合は、ある種の薬理活性というかこういう酵素に対する活性が見られた場合に、少なくとも毒性とすることは問題ないと思うんです。

ただ、それを神経毒性というカテゴリーに入れるべきかどうかというところで、私もこの質問を拝見して、私自身もはっきりとした結論は非常に出しにくかったんですけども、鈴木先生、いかがですか。

○ 鈴木調査会座長

非常に悩ましくて、赤池先生にそう言われてしまうと困ってしまうんですけども、確かに酵素阻害自体が20%程度の話というのは、実際あまり問題ないんです。従来は行動上の変化が出ているということと、形態的に神経系のところに何らかの基質的な変化があるということとを併せた上で、神経毒性という言葉を使っていたような気がします。

ですから、先生の言われるように、農薬について酵素阻害に関して毒性であると扱うことについて問題がないというのは、全くそのとおりだと思っているんです。

○ 上路座長

西川先生、いかがですか。

○ 西川先生

脳のコリンエステラーゼの活性阻害は、例えば44ページの9行目にあるように、当調査会では一般毒性として取っています。ですから、それも問題があると思います。EPAですと、「コリンエステラーゼの活性阻害に対する無毒性量」というとらえ方をしていますので、どちらにも属さないような気がします。

○ 赤池専門委員

機能という面を見た場合に、コリンエステラーゼの活性が阻害されただけでは、機能的な神経障害が生じたとは言えないと思います。そういう意味では鈴木先生がおっしゃったように、運動機能なり何なり、あるいは組織学的にどうか、そういった明らかに神経の組織的あるいは機能的な障害のエビデンスが伴った場合は、神経毒性ということは断定できると思うんです。

ただ、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性をせっかく測ってしまして、それが低下したという知見も提供されていて、これを全く神経毒性から外していいかどうかというと、少し難しい面はあるかなと思います。

ですから、逆にこの委員会で、先ほど西川先生がおっしゃったように、毒性とは見ると。ただ、はっきりとした神経毒性というエビデンスにするためには、少なくともほかは全く異常が生じていなくて、脳のアセチルコリンエステラーゼ活性だけが低下したという場合は、毒性ありとするけれども、神経毒性とはみなさないという基準をもしここで決めれば、それでよろしいかと思います。

○ 都築課長補佐

過去の例を見つけました。メタミドホスの評価のときに90日間亜急性神経毒性試験において、低い用量で赤血球や脳のコリンエステラーゼの活性阻害が見られましたが、この段階で神経毒性はこの試験としては認められなかったという評価を過去の農薬専門調査会で下しております。これは一般的な行動異常といったものが認められなかったということで、このような判断をしております。

○ 上路座長

一般毒性として置いておくということになりますね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 上路座長

西川先生、それでよろしいですか。

○ 西川専門委員

繰り返しですが、EPAの立場ですと、一般毒性としてとっておらず、「コリンエステラーゼの活性阻害に対する無毒性量」という評価をしているんですが、考え方の問題ですから、どちらでもいいです。

○ 赤池専門委員

これは妥当かどうかわからないんですけども、確かにそれぞれの農薬に特徴がありま

して、オルガノホスフェートの場合は確実にコリンエステラーゼ活性を低下するという、もともとそういう化合物なわけですから、一般毒性、神経毒性から分けて、この農薬に特異的に附随する毒性というカテゴリーをつくってもよろしいのかもしれないですね。後でパブリック・コメントの方で問題になっています、例えばネオニコチノイドでしたらば、ニコチン受容体に対する結合というのがある種の毒性とみなすことができるわけで、ただそれは、ほかのカテゴリーのものではあり得ないというか、ほとんどないものですから、それぞれの特徴に合わせて一般毒性とか神経毒性にしないで、ある種の生化学的な毒性なんでしょうけれども、そういったもので一応表現を分けるとわかりやすくはなるように思っています。

○ 上路座長

有機リン剤のもともとの作用はそこですからね。

もう一つ、相磯先生の方からコメントが出ております。

○ 相磯専門委員

これも一般毒性にするか神経毒性にするかというので困るような所見が出ておまして、例えば、1,500 ppm で出ている体重増加の抑制なども酵素阻害の結果、やはり摂食行動が落ちて体重増加が落ちる。あるいは抄録の毒性の45ページを見ますと、ハンドリングによる観察で被毛の光沢の消失、粗毛、汚れといったものをとっているんです。

被毛の光沢が悪くなるだとか、粗毛とか汚れといったものも酵素阻害の二次的な影響として、食餌効率が悪くなったりして出てきたと考えると、これはあまり一般毒性なのか神経毒性なのか切り分けができないのではないかという気がしまして、コメントをいたしました。

○ 上路座長

ありがとうございます。今、行われた議論に非常に関係してくるものだと思いますけれども、リン剤特有の毒性ということで、相磯先生の方からも、果たしてこれが神経毒性なのか、あるいは一般毒性なのかという区別がしにくいということで、そこであえて無毒性量を出す必要はなかろうかということになりますと、この表の全体のまとめ方に少し工夫をしなくてはいけないことになりますね。どうなのでしょう。

○ 鈴木調査会座長

非常に悩ましいところでして、そもそも神経毒性は何なのというところまで行ってしまいそうな気がするんですけれども、よく全身症状の悪化に伴う変化だから、これは神経症状とはしないというような解釈がされる場合があつて、本当にそうなのかという話はまだ

徹底的に議論はしたことがありません。この辺のところは今すぐには結論が出ないとは思っています。特に赤池先生は何かコメントがあれば、その辺で是非伺っておきたいと思えます。

○ 赤池専門委員

病理的な所見がありますと非常に簡単なんですけれども、まさにそれがない場合ですね。いわゆる神経症状が出た場合に、どこまでを神経毒性としていいかどうかというところなんです。

これは私自身の考えとしては、農薬ですので、そういう意味では若干厳しい形にはなるのかもしれませんが、少なくとも全身的な神経症状が出た場合には、仮に病理的な所見がないとしても、神経毒性という見方をせざるを得ないのではないかと思うんです。

ただ、先ほどの毛の問題とかいったところまで行くと非常に難しいのですが、表 19 で見た場合に例えば異常歩行、前肢の握力低下、自発運動量低下といった、いわゆる運動系の障害がはっきりと出ていますので、少なくとも 1,500 ppm については神経毒性が必ずあるとは言えませんが、少なくとも示唆する知見が提供されているというふうに考えるべきだろうと思えます。

ただ、問題は 100 ppm の体温低下、前肢脱毛といったものもコリンエステラーゼ活性阻害と合わせて神経毒性とみなすべきなのかどうかというと、グレーゾーンだろうと思うんです。ただ、こちら先ほどの考え方から行きますと、脳のコリンエステラーゼ活性阻害があつて、なおかつ必ずしも神経毒性と言い切れるかどうかわかりませんが、それに伴った中枢神経系の変化の影響と思われるような 2 つの症状が出ていますので、そういう意味ではグレーゾーンですけれども、もし厳しく見るのであれば神経毒性という考え方をした方がいいのかなというようには感じますが、これは非常に判断を迷うところで、なかなか難しいところです。

ただ、少なくとも脳コリンエステラーゼ活性の阻害が表れていて、更にそれに伴った中枢神経系の影響を伴う変化が出た場合には、やはり神経毒性としておいた方がいいのではないのでしょうか。

○ 上路座長

わかりました。ほかに先生方、コメント等はございませんでしょうか。

それでは、44 ページの「事務局より」ということに対して、西川先生はこれでいいですか。

○ 西川専門委員

事務局から、「JMPR の評価書には神経毒性の無毒性量が示されていない」というコメン

トがありましたが、直前の JMPR の評価として「神経毒性に関する無毒性量云々」と書いてあります。だから、この事務局のコメントが何だろうかと。

○ 高橋評価専門官

JMPR の本文そのものには、神経毒性の方を分けて、こういうふうは無毒性量を書いていないので、事務局の方で、神経毒性についてこういう案を加筆しました。

○ 西川専門委員

それはまずいです。

○ 上路座長

これは全部削除した方がいいですか。

○ 西川専門委員

加筆したところを削除してください。その部分が既に 17 行目からの文章に入っているということですね。

○ 上路座長

どこからどこまでですか。

○ 西川専門委員

「神経毒性に関する無毒性量」以下がそうだと思います。JMPR の 21～23 行目です。したがって、その 21～23 行目を削除すればいいと思います。

○ 上路座長

相磯先生の方からはいかがですか。

○ 相磯専門委員

JMPR の評価書の 17 ページの冒頭なんですけれども、ここに機能観察併合試験で検体投与に関連した影響はなかったというふうにはっきり書いてあるんです。それ以下にそれぞれの理由として、700 ppm での試験 3 週目の立ち上がりの増加、試験 7 週でのタイムの短縮。これらの平均値は投与前とほぼ同じということで、毒性として取り上げたと思うんです。

自発運動量ですけれども、700 ppm の雌で試験 7 週で平均運動距離と総自発運動量の減少といったものがあると。試験 12 週で平均移動距離の値。これは 4 回目は 10 分間やって評価時の減少といったものが書いてありまして、自発運動に関しては一過性のものとして、毒性として取り上げなかったのではないかと思います。

そうしますと、ここでは神経毒性は認められなかったということで、神経毒性に関する無毒性量は雄雌ともに 700 ppm 以上よりも大きいということになるのではないかと思います。

です。

○ 西川専門委員

そのとおりだと思いますが、最終評価として JMPR は神経毒性の無毒性量を示していません。相磯先生のおっしゃったようなことを想定している可能性もありますが、あえて事務局の案を採用する必要はないと思います。

○ 相磯専門委員

了解しました。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。

それでは、亜急性の神経毒性のところを御議論いただきましたけれども、11 の慢性毒性の方に移ってください。

○ 高橋評価専門官

続きまして「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」にまいります。

(1) イヌを用いた 1 年間の慢性毒性試験になります。ビーグル犬を用いて混餌投与で試験が行われております。この試験におきましては、750 ppm 以上の投与群で血球及び脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められました。そのほかに血液系への影響も認められております。無毒性量としましては、雌雄とも 30 ppm という結果になっております。

(2) 同じくイヌを用いた慢性毒性試験になります。こちらにつきましても、120 ppm 以上の投与群で血球及び脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm ということになっております。

(3) の慢性毒性／発がん性併合試験になります。ラットを用いて混餌投与で実施されております。主な所見は表 22 に示してあります。こちらで 500 ppm 投与群以上で若干鼻の方に影響が見られております。腫瘍性病変は特段認められておりませんでした。

500 ppm 以上投与群で血液系への影響が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm ということになっております。

(4) ラットを用いた慢性毒性／発がん性併合試験になります。SD ラットを用いて混餌投与で行っております。結果につきましては、50 ppm 以上投与群で血球及び脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 5 ppm という結論になっております。

(5) マウスを用いた 18 か月発がん性試験になります。ICR マウスを用いて混餌投与で試験が実施されております。こちらにおきましても、鼻腔の病変が見られておりまして、

その発生頻度等について表 24 にまとめてございます。これにつきましては、報告書の方での考察としましては、資料に混合された検体を口及び鼻から連続的に吸入した結果と考えられるという考察がされております。500 ppm 投与群の雌の方で、肝腫瘍の発生頻度が増加しております。

以上から、50 ppm 以上投与群の雌雄で血球及び脳のコリンエステラーゼ活性阻害、そのほかの所見が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm 未満と考えられております。

もう一本のマウスの発がん性試験になります。同じく ICR マウスを用いて混餌試験が実施されております。こちらでは鼻の所見としましては、急性鼻炎程度の所見となっております。

こちらにつきましても 1,000 ppm 投与群の雌で肝増殖性結節及び肝細胞がんの発生頻度の増加が認められております。それにつきましては、表 26 にまとめてございます。この試験につきましては、250 ppm 投与群以上で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm となっております。

この表 26 の肝臓の腫瘍性につきましては、統計検定が実施されていないという状況でございます。ここにつきましては、西川先生、相磯先生から御意見をいただいております。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。今、事務局から御説明がありましたけれども、統計検定をしてほしいということを申請者の方へ要求することが必要かと思えます。ということで、西川先生、相磯先生の方から、慢性毒性試験、発がん性試験のところコメントはございますでしょうか。お願いします。

○ 西川専門委員

(6) の 2 年間のマウスの発がん性試験ですが、最初 1999 年と書いてあったのですが、1982 年と訂正していただきました。これは 1978 年にスタートしている試験であって GLP ではないと思いますが、そうであれば参考データとして、改めて統計を求める必要もない、とは思いますが。これが GLP かどうか確認していただけますか。

○ 上路座長

そうすると表 26 も参考データになるというと、扱いが変わるかもしれませんので、確認をお願いします。

相磯先生の方からはいかがですか。

○ 相磯専門委員

西川先生の意見と同じです。これが non-GLP とあるならば、参考データとしてとどめるべきです。ただし、表 26 の肝増殖性病変の発生頻度の検索動物数は参考データとしても、2 年間きっちり見たという動物数は、中間地点の解剖動物数が入っていますので、それを除いたデータを載せていただきたいと思います。可能であればですけども。

○ 上路座長

表 26 について整理をしていただきたいと。見直しをお願いします。

ほかの先生方、この慢性毒性／発がん性試験でお気づきの点はございますか。

○ 鈴木調査会座長

評価書 47 ページの (3) の 2 年間のラットの試験でも、やはり鼻に影響が出ているという記載があります。やはり扁平上皮過形成であるとかいったものが出てきている部分もあって、そのほかのマウスの試験とかいろいろと見た場合に、これはやはりもうちょっと丁寧に、例えば表 24 のような形の表を入れた方がいいのではないかというふうに思っているんですけども、その辺のところは病理の先生方はいかがでしょうか。ちなみに抄録の方は②の 62 ページ以降です。

○ 西川専門委員

表 22 の 1,500 ppm の雌雄で扁平上皮過形成と書いてありますが、これは恐らく鼻腔ですね。鼻腔であれば鼻腔と書くべきだと思います。高い用量だけの群であるので、過形成として別個に表をつくる必要はないと思います。また、鼻腔の変性やら炎症がもっと低い用量から出ていますが、腫瘍ではないので、改めて表をつくる必要はないと思います。

○ 上路座長

鈴木先生、いかがですか。

○ 鈴木調査会座長

腫瘍ではないから、これでよいだろうというのであれば、別に強くこだわるものではありませんけれども、幾つかの試験で共通して出てきている、これを特に注意しなければいけない、どの辺だということは考えなくてよいということですね。何でこんなふうに出てくるのかわからないところがあって、鼻炎とかその他いろいろあるので、それはこの剤の一つの一般毒性的な特色であると見ておけば、閾値もある話だしということで、いいということですね。

○ 西川専門委員

私はそう思います。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。

○ 上路座長

ありがとうございます。ほかに先生方、何かございますか。

○ 高橋評価専門官

先ほどの(6)マウスの2年間の発がん性試験で、1982年のものなんですけれども、non-GLPの試験でした。

○ 上路座長

GLPに対応するのは、ちなみに何年ごろのものなのでしょうか。

○ 都築課長補佐

大体1987年くらいからGLP対応のテストが多くなっています。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、50ページの「12. 生殖発生毒性試験」をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

続きまして「12. 生殖発生毒性試験」にまいります。

まず1本目の試験としましては、2世代のラットの繁殖試験になります。SDラットを用いて混餌投与で試験が実施されております。主な所見につきましては、表27に整理してございます。表中につきましては、相磯先生の方から細かな修文をいただきまして、どうもありがとうございました。

本試験におきましては、親動物で70 ppm以上投与群で脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められました。また、雌で摂餌量減少が認められております。児動物では500 ppm以上で新生児数減少が認められております。したがって、無毒性量は親動物で雌雄とも10 ppm、児動物で雌雄とも70 ppmであると考えられました。

相磯先生から修文をいただいておりますので、反映をさせていただいております。長尾先生から抄録の整理が非常に悪いということで御指摘をいただいております。この点につきましては、抄録の再整理が必要ではないかと考えております。

(2)3世代繁殖試験にまいります。SDラットを用いた混餌で試験が実施されております。親動物では500 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制が見られ、児動物では500 ppm投与群で新生児数減少が認められております。

したがって、無毒性量としましては、親動物、児動物とも雌雄とも50 ppmと考えられました。繁殖に対する影響は認められておりません。

ここにつきましては、長尾先生から抄録中に根拠が見られない等のコメントをいただいておりますので、後ほど御議論をよろしくお願いいたします。

(3) にまいります。発生毒性試験でラットを用いた試験が実施されております。SD ラットを用いまして、強制経口投与で試験が行われております。50 mg/kg 投与群で親動物が 1 例死亡しております。胎児では 50 mg/kg 投与群で低体重が認められております。したがって、無毒性量としましては、母動物、胎児とも 25 mg/kg であると考えられました。催奇形性は認められておりません。

(4) のラットを用いた発生毒性試験の方にまいります。こちらにつきましても SD ラットを用いて強制経口投与で行われております。母動物では 75 mg/kg 投与群で振戦、運動機能低下、20 mg/kg 投与群で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められております。胎児の方は 75 mg/kg 投与群で低体重が認められました。

したがって、母動物の無毒性量は 5 mg/kg、体重は 20 mg/kg であると考えられました。催奇形性は認められておりません。こちらにつきましても、長尾先生から御意見をいただいております。

(5) のウサギを用いた発生毒性試験にまいります。ウサギを用いて強制経口投与で試験を実施しました。母動物では 5 mg/kg 投与群で死亡が 1 例、流産、体重増加抑制、摂餌量の減少が認められております。胎児では検体の影響は認められておりません。本試験における無毒性量としましては、母動物で 25 mg/kg、児動物では 50 mg/kg であると考えられました。催奇形性は認められておりません。こちらにつきましても、長尾先生から抄録の整合を持たせるということで、コメントをいただいております。

(6) ウサギを用いた発生毒性試験の方にまいります。こちらにつきましては、母動物で 10 mg/kg で 2 例の流産が認められております。胎児では検体投与の影響は認められておりませんでした。

したがって、無毒性量としましては、母動物で 3 mg/kg、児動物で 10 mg/kg であると考えられました。催奇形性は認められておりません。

(7) 発達神経毒性試験がラットを用いて実施されております。ラットを用いて強制経口投与をして、投与期間としましては、P 世代は妊娠 6 日から保育の 6 日、F1 世代は生後 7～21 日の間に投与をしております。母動物では検体投与の影響は認められておりませんでした。

児動物につきましては、10 mg/kg 投与群で血球及び脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。自発運動量、神経病理学的検査等において、検体投与の影響は認め

られておりません。したがって、無毒性量としましては、母動物で 10 mg/kg、児動物で 1 mg/kg であると考えられました。発達神経毒性は認められなかったと結論しております。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、生殖発生毒性試験についての御意見をいただいております。まず最初に 51 ページの相磯先生からの御意見が出ていますけれども、これに関して、申請者の方に要求すべき事項はどことどこなのかを中心にお願ひします。

○ 相磯専門委員

私の方からは、申請者に要求すべき事項はありません。

○ 上路座長

あと何かコメントとして残された問題はございますか。

○ 相磯専門委員

統計的に有意なものだけをまず拾い上げて、表 27 に書き加えました。そのほかに事務局の方から統計的に有意がなくても、はっきりとした変化として書いているものは残してございます。

事務局の方から繁殖に対する影響をどのように考えるべきかという問いかけが来ていますので、考えてみました。そうしますと、繁殖に対する影響については、この表 27 の親が P の世代ですけれども、親世代で着床数と新生児数の減少が見られています。毒性抄録の 86 ページを見ていただいた方がはっきりするんですけども、特に親の右側のコラムに、親の場合の着床数が統計的に有意に減少してございます。親が F1 の場合も着床数が 500 ppm で統計的に有意に減少しています。親が P のところで左側のコラムでは著明な減少はございません。統計的にも有意でない。

新生児数ですけれども、これは親が P の世代、親が F1 の世代と両方ともに 500 ppm で減少しているといったところで、この辺りで毒性があるということで、無毒性量を 70 ppm としていいのではないかと考えています。

農薬抄録の方で無作用量を 10 ppm としているのは、恐らく 70 ppm の着床数の減少傾向があると言うのでしょうけれども、70 ppm のところの着床数の減少を見てみますと、親は P の世代でも着床数が、コントロールでは 15.5、10 ppm では 15.6、70 ppm では 15.0 とほとんど減少はありません。

F1のところでは2くらいありますか。この70 ppmの着床数の減少傾向は、特に親のPの世代でないということは、数字的にほとんど下がっていないので疑問に思いました。

○ 上路座長

ということで、繁殖性は決められないという結論になるわけですね。

○ 相磯専門委員

そうです。これはどうなのでしょう。

○ 上路座長

長尾先生の方から何かコメントはありますか。

○ 長尾専門委員

今の繁殖に関しては、たたき台の私のコメントの2番と6番がそれに相当すると思うんですが、申請者は確かに70 ppmで着床数の減少傾向と言っているんです。確かに数字だけを見ると13.6なんですけど、その下の10 ppmでは14.6です。

では、これは減少傾向がないのかということで、その辺の判断基準が非常にあいまいなので、そこをはっきりさせないと、もう有意差があるなしだけで判断せざるを得ません。だから、申請者はその減少傾向について何をもって、ただ数字だけで言っているのかどうか。その辺がはっきりわからなかったんで、こういうコメントを出したんですね。

一番高い500 ppmに関しては有意差があるので、これは出産児数の減少ということも伴ってきますから、繁殖性に影響がないとはやはり断言できないと。児動物への影響というよりは、むしろ繁殖性でいいのではないかということで、そのときに下の70 ppm、10 ppmの扱いをどうするかというのはわからない。

○ 鈴木調査会座長

実際は今の長尾先生の説明で大体いいんだけど、もう少し言うと、ここに出てきている一番高い用量の着床数とか出産児数とか腹ごとの出産児数とか、これは繁殖試験をやっていると、恐らくこのくらいの数字は出てくるんですよ。その意味で、対照群との間に差があるという同時並行的な問題で、統計的に有意差があればこれを毒性とせざるを得ないという話が、背景データとか、そういうようなもの話を示していないので非常にわかりにくいんです。

そういったようなところを含めて、果たしてどうなのかという形の総合的な判断をしないと評価を誤ることになるんだと思います。そういう部分を含めて、長尾先生の言われている部分を何らかの格好でもう少しきちんとメーカーの方から回答してもらうような対応をしたらいかがかなと思います。長尾先生、いかがでしょうか。

○ 長尾専門委員

はい。

○ 上路座長

相磯先生はいかがですか。

○ 相磯専門委員

それで結構です。

○ 上路座長

長尾先生の方から 52 ページのボックスの中に、ほかにもコメントが出てきていますけれども、いかがですか。

○ 長尾専門委員

あとのコメントは、やはり最初の①で非常にあいまいな表現があるということで、はっきりとわからないではないかというコメントなので、あえてここで細かく議論しても結論は出ないような気がするので、まずは申請者に投与の影響の有無の根拠があいまいなので、それを影響とするのかどうかということに関して、まず申請者の立場で明らかにしてもらってというステップを踏んでからでないと感じます。

○ 上路座長

全体としてデータの結果に対する考察のつくり方とか、非常にあいまいなんですね。そこをきちんと出してくださいということだと思います。

54 ページの方にも長尾先生からのコメントが3つほどありますけれども、いかがですか。

○ 長尾専門委員

これも申請者は違うのかもしれませんが、内容的には今、言ったように、例えば用量反応性があって有意差があるけれども、それを影響とするのかどうか、その辺がはっきりとしていない。54 ページの①、②のコメントはそういうことです。③に関しては試験の実施はかなり古いので、同時期のそういうデータがあるかどうかはちょっと難しいなという気はしますが、あれば背景データを示してくださいということです。

○ 上路座長

では、今の先生からのコメントは、申請者の方へ問いかけをしていただいて、答えを出していただくことにしたいと思います。先生の方から 55 ページもありますね。

○ 長尾専門委員

これも同じです。

○ 上路座長

堀本先生はいかがですか。

○ 堀本専門委員

私もコメントを出したんですけれども、遅かったもので反映されていないんです。

○ 都築課長補佐

申し訳ございません。

○ 堀本専門委員

全く同じで、基本的に抄録の記載のところがあいまいな部分ですから、必ずしもデータを反映された形で書いていないものですから、そこは抄録をもとに書かれているもので、その意味ではきちんと抄録の部分を正確な形に変えていただきたいというコメントは同じコメントです。

抄録の中に流産とか死亡とか、5番の試験ですけれども、抄録のところの記載の誤りとかをコメントしてあるんです。

○ 上路座長

長尾先生からの御指摘と類似するようなですね。

○ 堀本専門委員

その部分はされていないところを追加で。

○ 都築課長補佐

基本的にいただいたコメントは申請者に伝えて、修正させるようにしたいと思います。

○ 上路座長

よろしくお願いします。ありがとうございました。

それでは、ここの試験で発生毒性試験全体を通しまして、なければ「13. 遺伝毒性試験」に移ってください。

○ 高橋評価専門官

「13. 遺伝毒性試験」にまいります。結果の表は原体につきましては、表 29 に示してございます。前進突然変異試験、染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験につきましては、陽性の結果が出ております。小核試験の方では陰性の結果でございました。

UDS 試験の一番下の試験になるんですけれども、こちらは農薬抄録の方には入っていませんが、JMPPR の評価書に記載されていまして、GLP 試験ということで追記してございます。

表 30 につきましては、代謝物及び原体混在物の遺伝毒性試験の結果となっております。代謝物 II がメタミドホスです。Ames 試験なんですけれども、結果としましては陰性、原体混在物 3 につきましても陰性の結果となっております。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。佐々木先生、お願いします。

○ 佐々木専門委員

一部の *in vitro* の試験で陽性が出ていますけれども、エンドポイントが同じ他の *in vivo* の試験の結果がネガですから基本的には問題ないと思うんですけれども、58 ページの事務局のコメントにあります、EPA の資料に気になる記載があるんです。

16 ページなんですけれども、「acephate was mutagenic in bacteria, yeast and cultured mammalian cells.」とはっきり書いてあるんです。これが気になるんです。確かに詳細がわからないので、詳細がわからなければわからないんですけれども、この農薬抄録のデータと整合性がとれないんです。

恐らく、はっきりわかりませんが、EPA の資料のこの記載で、「acephate was mutagenic in bacteria」ですから、これは多分 Ames ポジとなっている気がするんです。もし詳細がわかればと思うんです。私からはそれだけです。

○ 都築課長補佐

これは見ても試験の詳細はわかりませんので、申請者に聞くなりして、バクテリアで毒性があるという評価をされているけれども、どうかという形で聞いてみたいと思います。

○ 上路座長

お願いします。

○ 佐々木専門委員

ですから、もし聞けるのであればなんですけれども、このバクテリアとイーストなんです。cultured mammalian cells は農薬抄録に含まれますから、それはいいと思うんです。

○ 林専門委員

今の点なんですけれども、聞いていただいて、データが出てくれば、それに越したことはないんですけれども、イーストの試験は最近ではほとんど行われていないで、恐らく non-GLP の試験だろうと思います。

バクテリアの方でもし mutagenic なことが確認されたとしても、*in vivo* の方で UDS と、佐々木先生がずっとやっておられたスポットテストの GLP の試験があつて、それがネガティブということですから、gene mutation についても *in vivo* では恐らく発現しないだろうということは言えるのではないかと思います。染色体異常についても小核試験でそ

れはそれなりに in vivo での評価は可能だと思います。

最後の結論というか、まとめの 58 ページの 3~4 行目のところなんですけれども、要するに in vivo 試験で全部ネガティブだから遺伝毒性はないものと考えられたというのは、やはり少し言い過ぎだと思います。やはり in vitro では、これだけ出ているし、mutagenic と考えざるを得ないんですけれども、それが in vivo で発現する可能性は低いという書きの方がよろしいのではないかと思います。

○ 上路座長

わかりました。文章を書いていただければ、それを反映します。

○ 林専門委員

文章を書いていたんですけれども、書いたものを今日持ってくるのを忘れてしまったので、後ほど送ります。

○ 上路座長

お願いします。ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性の方は、佐々木先生、いいですか。

○ 佐々木専門委員

林先生が言われたように、結論としては変わらないと思います。仮にバクテリアがポジであっても。ですけれども、一応この表の中に入っていた方がいいかなと思っています。

○ 上路座長

わかりました。もしデータがあるのであればですね。それは申請者の方へ確認をしてください。

それでは、そこまで終わったとして、その他の試験を簡単をお願いします。

○ 高橋評価専門官

「14. その他の試験」について説明いたします。

「(1)アセフェートの解毒試験 (ラット)」になります。ラットにアセフェートを投与した後、硫酸アトロピンと PAM を投与して、その解毒効果を見ております。

この試験の結果から、硫酸アトロピン及び PAM によって、アセフェートの毒性が軽減されると考えられております。

(2)~(7) につきましては、ラットまたはサルを用いたコリンエステラーゼ阻害の所見が実施されております。

いずれにおきましても、赤血球または血漿中のコリンエステラーゼ活性が阻害されるという結論となっております。

(1) のアセフェートは、メタミドホスよりも作用が弱いという結論もされてございます。

「(8) ヒト志願者による経口投与試験①」が行われております。成人男子に対してアセフェートとプラセボを投与しております。

血中濃度は速やかに上昇し、Tmax は 1~4 時間で行われました。T1/2 は 4~5 時間で、48 時間後には、血漿中にはアセフェートは検出されておられません。

それぞれのアセフェートまたはメタミドホスは、大部分が尿中に排泄されております。

結論としましては、アセフェート投与による影響は認められず、無毒性量は男性で 1.25 mg/kg 体重、女性で 1.0 mg/kg 体重であると考えられました。

続きまして、同じくヒトの試験になります。アセフェートとプラセボの投与を 28 日間行っております。

この結果、体重、臨床検査等で検体投与の影響は認められておりません。試験期間中、血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性の変化は対照群と投与群で同等でありました。

したがって、無毒性量は 0.25 mg/kg 体重であると考えられました。

もう一つ、ヒトの試験が行われております。こちらはアセフェートまたはプラセボを 21 日間投与してございます。

21 日間経口投与の一般毒性に関する無毒性量は 0.75 mg/kg 体重/日、コリンエステラーゼ活性に関しては同じく 0.75 mg/kg 体重/日投与群で 1 名、コリンエステラーゼ活性阻害が認められましたので、無毒性量はその下の 0.5 mg/kg 体重/日と結論されております。

(11) につきましては、アセフェートとメタミドホスの混合物、比率をいろいろ変えたもの、またはプラセボを 42 日間または 73 日間投与しました。

各種検査で検体投与の影響は認められておりません。

また、一部の組み合わせで血漿コリンエステラーゼ活性の 20% 以上の阻害が認められておりますが、赤血球コリンエステラーゼ活性は影響を受けておりませんでした。

したがって、赤血球コリンエステラーゼ活性に対する無毒性量は、アセフェートとメタミドホスが 4:1、9:1 のもので、それぞれ 0.2 mg/kg 体重/日（アセフェートとして 0.1 mg/kg 体重/日）及び 0.3 mg/kg 体重/日（アセフェートとして 0.27 mg/kg 体重/日）という結論となっております。

(12) ~ (15) につきましては、in vitro でそれぞれ、ラット、サル、ヒト、ウシ等の細胞を用いて、in vitro のコリンエステラーゼ活性阻害試験が実施されております。

その結果、(14) にありますとおり、アセチルコリンエステラーゼ活性阻害作用の感受

性は、脳、赤血球ではヒト、サル、ラットの順に高くなるというふうに結論されました。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

「14. その他の試験」として、コリンエステラーゼ阻害試験と経口投与試験について行われていまして、西川先生の方から、ヒトの経口投与試験が重視すべき問題であるから、やはり、その結果について総合評価、いわゆる食品健康影響評価の中に入れてらいかがかというコメントがありました。

これについては、西川先生の方でどういう形で入れるか、御提案いただけますでしょうか。

○ 西川専門委員

そもそも、このヒトのデータを評価に使わない理由を書くべきだと思います。人数が少ないとか、いろんな理由があるのですが、やはり、それを示さないと、ヒトのデータの方が重要ではないかという考えがありますので、ヒトのデータを参考データにするにしても、できれば、最後の評価のところで考察した方がいいのではないかと思います。

○ 上路座長

鈴木先生、今のヒトの毒性試験は、どのようにお考えでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

十分に再現性があると評価できるようなヒトのデータは、それなりに評価に使うべきだろうと思っています。

今回の話がどうなのかというのは、今、私は断定的に結論が出せなくて、もう少しデータを見たいと思っている段階なので、皆さんの議論を是非、聞かせていただきたいと思います。

○ 上路座長

林先生の方から何かございますでしょうか。

○ 林専門委員

私も先ほどの西川先生の御意見に賛成で、やはりヒトのデータはそれなりに尊重すべきだと思いますし、あるデータは、先ほど、ほかの試験もそうだったんですけども、参考としてでも残して、それを、評価に使えない物であれば使わなかった根拠をきちっと示してディスカッションをすべきではないかと思います。

○ 上路座長

基本的に、その他の試験として残すということですか。ここに掲載されたものは、そういうことを想定されて書かれたものだと思うんですが、いかがでしょうか。事務局としてはそうなんです。

○ 都築課長補佐

参考データと言うと少し位置づけが下がってしまうので、普通にこのまま残しておいてもいいんですけども、あと、先生方の御議論は ADI 設定根拠にもう少し入れるのかとか、総合評価のところでは評価に用いないのであればそれなりの理由を書くとか、そういうことであったと思います。

この中で、今までのヒトのデータとの違いということでは言わせていただきますと、GLP 対応でヒトのデータが出てきたのは今回が初めてかだと思います。

○ 鈴木調査会座長

だから、再現性という言葉を使ったのは、実はそういうところにあります。実際上、それでは、本当にどのくらい使えるのか。あと、ADI のときのセーフティファクターのところ、この成績をどういうふうに反映させるのかということになると、もう少し厳密に見て議論をしていただきたいと思っていたので、あまり結論がましいことは申し上げませんでした。

例えば (8) のヒト志願者による話は、一応、血中濃度推移のところを見て、代謝の話の T_{max} とか $T_{1/2}$ とか、そういったようなところが大分検討されてはいるんですけども、それはそれで非常に有用なデータだと思うんですが、これは単回投与の成績なんです。だから、実際上はある程度、もう少し複数回、繰り返し投与した場合にプラトーに達するようなことがあるのか、ないのかとか、その次の試験などとの関係で、直接、推測ができるような話になっていると具合がよかったんですけども、この話が結構たくさんのヒトを使っていますから、恐らく何か処理をすればシミュレーションができてくるような話にもなるのかなとは思いますが、そういうことが可能かどうかとかというようなことを代謝の先生方も含めて話が聞ければ使えるという話になるんだと思います。

○ 上路座長

代謝の先生方で、この試験のデータはどういうふうに評価されますか。

どうぞ。

○ 山崎専門委員

GCP ということを明記してありますので、GLP、GCP ということを記載いただくことで、いわゆるヒトの臨床試験の倫理を通してということなので、GCP のことも書いていた

だいて、それと、御指摘はシミュレーションができるかということですが、15人が結構ばらついているようで、平均でこういう議論だと思いますので、やればいいのかもかもしれませんが、今、この場で我々がすぐできる問題ではないかと思います。

○ 上路座長

そう簡単ではないということですか。

○ 山崎専門委員

専門の方がいれば、これはポピュレーション PK を持っていくことは可能だと思います。最初に申し上げたことは、2001年と2003年がGCP及びGLP対応、2つの基準に対応していることを明記いただければ、その試験の信頼性がよりしっかりするのではないかということも最初に申し上げました。

2点目についてはヒトですから、いろんなことがあるということが背景にあって、貴重なデータがあることは変わりないと思いますけれども、扱いはいろいろ難しいということだと思います。

以上です。

○ 上路座長

すぐに、これを評価の材料に使えるかどうか結論を持っていくことは、もう少し先の方がよろしいでしょうか。

○ 都築課長補佐

いずれにせよ、今日はADIを出せないでしようからと言いますと悪いんですけども、ポイントとして先生方に次回までに検討しておいていただきたいのが、たしか、クロルピリホスの評価をやったときだったと思うんですけども、あのときにもヒトのデータが出ていて、投与期間が3週間だったと思うんですけども、3週間の間、コリンエステラーゼの活性がずっと落ち続けて、プラトーに達することがないまま試験を終わって、影響がありませんでしたという結論が書いてあって、これは認められないという話が議論としてあったんです。

今回の試験で28日間の試験があるんですけども、それが定常状態にまで達していて、本当に毎日、経口投与をし続けたとしても問題ないという判断ができるのかどうかというところは一つの重要なポイントになるのかなと思います。

○ 上路座長

今、事務局からも考え方を出示していただきましたけれども、そういうことも含めて、このヒトのデータが使えるかどうかを検討して、もしかすると、評価するときに安全係数の

ところにまで反映される可能性もあることとなりますので、次回までによく御検討願いたいということだと思えます。

ほかにアセフェートについて、全体を通して何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

一番初めに、ADIの決定には行かないというお話をしましたがけれども、全体を通しまして、まず1つは、直していただきましたけれども、その直していただいたものが的確に直っているかどうか。それでいいのかどうかということを確認していただいて、もし不都合があれば、できるだけ早いうちに、お盆が入るので、来週の半ばぐらいまでには事務局の方へ回答をお願いしたいと思えます。

それでよろしいですね。

○ 都築課長補佐

もう少し遅くても大丈夫です。いずれにせよ、申請者にいろいろ聞くこともありますので、すぐ審議はできませんから。

○ 上路座長

わかりました。

鈴木先生どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

特に、繁殖毒性とか生殖の関係で非常に抄録の書き直しが悪いという話があって、書き直してくださいという話になっているんですけども、具体的にどこをどういうふうに直してという話をしなさいと書き直せないのかなという印象がありまして、その辺のところと、繁殖の先生方と座長、私も含めて事務局と若干相談をさせていただきたいと思っているんですけども、そういうことをお含みおいた形でよろしいかどうかをお聞きいただけるでしょうか。

○ 上路座長

長尾先生、随分、抄録の見直し、訂正などを要求されていまして、たくさんありましてあれでしょうけれども、よろしく願います。

あと、相磯先生の方も抄録の書き直しを要求されておられましたね。

○ 相磯専門委員

抄録の書き直しまでは要求していません。

○ 上路座長

わかりました。いずれにしても、事務局の方でまとめてください。願います。

これでよろしいでしょうか。

すみません、そういうことで、ADI は次回にもう一遍、検討した後に決定するという
ことです。

西川先生どうぞ。

○ 西川専門委員

指摘した誤植が直っていないので確認させていただきたいのですけれども、64 ページの
ADI は、0.0024 mg/kg 体重/日ですね。0 が 1 つ少ないですね。

それから、53 ページの 15 行目の表 28 のタイトルは「2 世代」ではなくて「3 世代」で
すね。

○ 上路座長

そうですね。

そういうことも含めて、御指摘いただいたところで、直っているところ、直っていない
ところの確認をお願いしたいと思います。

そういうことで、まず、これで終わりにしたいと思います。

それでは、一休みをさせていただきたいんですけれども、後ろが詰まっていますので、
何分ぐらいにしましょうか。

○ 都築課長補佐

5 分ぐらいで。

○ 上路座長

それでは、15 時 55 分までをお願いします。

(休 憩)

○ 上路座長

それでは、次の審議に入りたいと思います。ブタミホスの食品健康影響評価でございま
すけれども、まず経緯も含めまして、事務局の方から説明してください。お願いします。

○ 渡邊評価専門官

お手元の資料 3 に基づきまして説明させていただきます。ブタミホスでございます。

ブタミホスは除草剤でございまして、メロン、スイカ等に登録がございまして、いわゆる
ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴って、2008 年 3 月 25 日に厚生労働
省より意見聴取をされたものでございます。

更に、魚介類に対する残留農薬基準設定に関連して、本年4月1日付けで厚生労働大臣により追加で意見聴取されているものでございます。

評価資料につきましては、事前に送付しておりまして、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。農薬評価書（案）たたき台につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

それでは、以下、資料3に基づきまして内容の説明をさせていただきます。

評価書（案）たたき台の6ページでございます。ここにブタミホスの概要が書かれてございます。

用途は除草剤でございます。その構造式は6に書かれているような有機リン系の除草剤でございます。作用機構としては、微小管重合の阻害であることが知られております。我が国におきましては1981年に初回農薬登録がなされております。

7ページで「II. 安全性に係る試験の概要」でございます。

各種運命試験につきましては、ブタミホスのフェニル環の水素をトリチウムで標識したもの及びフェニル環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの、更にアリアルメチル基の炭素を¹⁴Cで標識した3つの標識体を使って、それぞれ試験が実施されております。

「1. 動物体内運命試験」です。(1)はトリチウム置換の標識体を使って行われた試験でございます。

まず「① 排泄」でございます。SDラットを使って単回経口投与した試験が実施されておりまして、投与された放射能は投与後24時間で80%近くの放射能が尿を主要排泄経路として排泄されております。

「② 体内分布」でございます。こちらでは単回経口投与と静脈内投与によって試験が実施されております。

いずれの投与経路におきましても、速やかな消失を示しております。

「③ 代謝物同定・定量」です。

主要な代謝物としては、P-O-アリアル結合が開裂して生成したH、I及びJといったもの。また、それらの硫酸やグルクロン酸抱合体といったものが検出されております。

続きまして、(2)、¹⁴Cで標識したブタミホスを使った代謝試験でございます。

「① 血中濃度推移」でございますが、こちら先々の試験と同様に、投与されたブタミホスは速やかな吸収を示しております。

「② 排泄」も先ほどの試験と同様に、投与後168時間でほとんどの放射能が主に尿中

を主要排泄経路として排泄されております。

「③ 体内分布」でございます。

いずれも速やかな減衰を示すことが結果として書かれてございまして、低用量の投与群におきましては腎臓や肝臓といったところ。また、高用量投与群におきましては肝臓や脂肪といったところに高い放射能が分布するという性質が示されてございます。いずれにしても、速やかな減衰を示すということが書かれてございます。

「④ 代謝物同定・定量」でございますが、こちらでは、まず血液、肝臓及び腎臓中の主要代謝物としては、P-0-アリアル結合の開裂の結果生成するHや、更に酸化反応を受けたIといったものが同定されております。

また、尿中の主要代謝物としてはH、I及びJの硫酸またはグルクロン酸抱合体。一方で、糞中の主要代謝物としては、C、D、E及びGが同定されております。

平塚先生より2つほどコメントをいただいております。①につきましてはたたき台の方に反映させていただいております。

また、②につきましては申請者に確認する事項になるかなということが考えられるかと思っております。

動物代謝につきましては以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

平塚先生の方から何かございますでしょうか。

○ 平塚専門委員

一応、反映させていただいたということと、表3なんですけれども、非常にマイナーなところなんです。投与後168時間の合計の数字が少し違っているように思うんですが、低用量の雄が96.2。そして、高用量の雄が97.8、雌が97.9。それから、24時間尿の高用量の雌が54.4。非常にマイナーですが、足し算をすると合わないのので、修正していただければと思います。

○ 上路座長

修正してください。お願いします。

あとは先生の方からコメントをいただければと思いますが、いかがでしょうか。

○ 平塚専門委員

あとは結構でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

山崎先生の方からはよろしいでしょうか。

○ 山崎専門委員

特にありません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、その次の「2. 植物体内運命試験」の方をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「2. 植物体内運命試験」です。水稲、きゅうり、はくさいを使って試験が実施されております。

まず「(1) 水稲」です。田面水処理をいたしまして試験が実施されております。

玄米の方では、残留放射能は主としてデンプンのグルコース単位の天然成分に取り込まれることが示されております。また、稲わらでは、代謝物 B、これはブタミホスのオキソンでございますが、こういった代謝物が検出されるとともに、多くのリグニンへの取り込みが示唆されております。

主要代謝経路としては、酸化的脱イオウ反応による B の生成や、ブタミホス由来の二酸化炭素及び低分子が天然成分に取り込まれて高極性の残留物並びに多数の微量成分の生成が考えられております。

「(2) きゅうり」でございます。こちらは土壌表面に散布処理して試験が実施されております。

検出された放射能としては、親化合物のほかに B、I といったものが検出されておりますが、大部分は極性の代謝物でございます。

主要代謝経路は、先ほどと同じように、酸化的な脱イオウ反応による B、オキソン体の生成や P-O-アリアル結合の開裂及びフェノール 5 位のメチル基の水酸化による I の生成が考えられております。

「(3) はくさい」でございます。こちらも土壌表面に散布処理して試験が実施されております。

同定された放射能の成分としては、親化合物、B 及び I といったものが少量検出されております。大部分の放射能は多数の微量成分より成る極性代謝物ということがわかっております。

主要代謝経路としては、先ほどのきゅうりとほぼ同じような代謝経路が考えられており

ます。

田村先生より2点ほどコメントをいただいております、①の方につきましては申請者の方に抄録を修正するように申し上げたいと思います。

また、②のコメントでございますが、実際、にんじん、ばれいしょ、さつまいもについては残留試験が行われておりました、恐らく、これは残留試験ではなくて、代謝試験がなぜ行われなかったのかというコメントになるのかなと思うのですが、一応、テストガイドライン上におきましては、少なくとも3種類の植物を使った代謝試験をやりなさいという規定がございますので、本剤につきましては、一応、この条件を満たしているのではないかということが言えるかと思えます。

植物代謝については以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

田村先生、今の回答でよろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

はい。結構ですが、私の理解が間違えていたかもしれませんので確認させていただきたいんです。

農薬のテストガイドラインの別添表2で、随分、後ろのところにある表ですが、そこに植物体内運命に関する試験の対象植物の分類というものがあまして、そこで植物群というものが決定されております。それを見ていくと、ここで残留値が出ているような作物は、根、茎を可食部とする植物という対象植物の分類に相当するということであれば、これらの群に含まれている植物体内運命に関する試験は必要ではないのかと思って御確認させていただきただけです。

○ 上路座長

そういうことになりまして、今、事務局からありましたけれども、植物群の中で3つやればいいというのが今のテストガイドラインですね。今の説明はそうですね。

○ 都築課長補佐

すみません、補足をいたしますと、基本的に適用のある作物の群について全部やるのが一番望ましいんです。ただ、少なくとも3種類をやって、その3種類において代謝のプロファイルに違いがあまり見られない場合にはそれ以上の部分を省略して構わないという規定がございます、このテストガイドラインは局長通知なんですけれども、その下の運用通達の方でそのような規定をしております。今、渡邊から説明をさせていただいた3種類

で一応認めているのは、その運用通知に書かれている内容でございます。

○ 田村専門委員

確認させていただきますけれども、そうすると、植物群に関係なく3種類の作物について試験しているとよろしいということですね。

○ 都築課長補佐

そうですね。今、運用通知を読ませていただきますと、申請に係る適用作物が属する植物群ごとに1種類以上の農作物を選定して試験を行うことが原則とあるので、群ごとにそれぞれ1つ以上やっていただくのがいいんです。

ところがこれとは別に、申請に関係のない植物群を含めた3種類の植物群で、各植物群に係る農作物における代謝に大きな差がないことが示される場合、申請に係る植物群による試験成績の有無にかかわらず、更に試験を実施する必要はないということで、後の方で3つやって大差がなければ、あとはそれ以上やらないでいいという省略規定を設けていますので、恐らく、それで省略したんだと思います。

もし、これを御覧いただいて、先生の方で代謝のデータに差がないとは言えないという御判断をされて、追加試験をやるべきであるというような評価をされるのであれば、その場合には試験を追加でお願いすることも可能かと思えます。

○ 上路座長

異なる代謝経路だったり、あるいはものすごく特異的に代謝物の量的な変化があるとかいう場合には、そういうふうに見ていいわけですね。

○ 都築課長補佐

そうですね。特に強い毒性の代謝物が出る可能性があるので、どうしても調べたいということがあれば、これは合理的な理由かと思えます。

○ 上路座長

そういう判断ですけれども、いかがでしょうか。

○ 田村専門委員

わかりました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、環境の方をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

11ページの「3. 土壌中運命試験」です。

まず「(1)好氣的湛水土壌中運命試験」です。砂壤土を使って試験が実施されております。

放射能につきましては、親化合物につきましては経時的に減少するということが書かれています。主要分解物としてはCやOといったものが検出されているんですけども、こちらもある時点をピークに徐々に、経時的に減少するという結果となっております。

主要分解経路につきましては、31行目から12ページの2行目辺りまで書かれておりでございます。推定半減期としては、ブタミホスは3.9日、主要分解物のCにつきましては93日という値が出されております。

「(2)好氣的土壌中運命試験」です。砂壤土を使って試験が実施されております。

こちら親化合物は経時的に減少しております。微量分解物としてはB、C、Dなどといったものがわずかながら検出されております。

主要分解経路につきましては18行目以降に書かれておりでございます。ブタミホスの好氣的条件下における推定半減期は71日というように算出されております。

「(3)土壌吸着試験」でございます。4種類の国内土壌を使って行われております。

個々の係数につきましては29行目以降に書かれておりでございます。ブタミホスの土壌中における移行性は低いことが言えるかと思えます。

「4.水中運命試験」です。

「(1)加水分解試験」でございますが、pH5からpH9の緩衝液を使って試験が実施されておりまして、アルカリ側にpHが傾きますと推定半減期は若干短くなり、分解が促進されることがわかるのですが、ブタミホスについては加水分解に対して比較的安定であるという結論がなされております。

「(2)水中光分解試験①」でございます。蒸留水や2%アセトン水、水田水や土壌浸出水、腐植酸水を使って試験が実施されております。

各試験水中のブタミホスの分解は速やかでありまして、推定半減期はいずれの試験水においても0.5日以内という結果となっております。光の関与が非常に大きいことがわかるかと思えます。

「(3)水中光分解試験②」でございます。こちらは緩衝液と河川水を使って実施されておりまして、この試験でもブタミホスの推定半減期が非常に短いことがわかるかと思えます。

続きまして「5.土壌残留試験」です。国内土壌を使って、ブタミホスを分析対象化合物として試験が実施されております。

容器内試験での半減期が40~150日という結果となっております。圃場試験では8

～28日と、好氣的な土壤条件や太陽光の暴露によって分解が促進されていることが示唆される結果となっております。

「6. 作物等残留試験」です。

「(1) 作物残留試験」でございますが、水稻やらっかせい、ばれいしょ等を用いて、ブタミホスを分析対象化合物として作物残留試験が行われております。

最大残留値は、散布109日後に収穫したばれいしょで認められた0.031 mg/kgでございます。増しした。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」でございます。ブタミホスの水産PECは0.038 μ g/L、生物濃縮係数(BCF)はコイを使って算出した値でございますが、このBCFの128を使って算出した最大推定残留値は0.024 mg/kgでございます。

ここまでは以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。環境のところ以降で、田村先生、いかがでしょうか。

○ 田村専門委員

問題はないんですが、先ほどのもので、ばれいしょに一番残るといっているので、この作物に対して運命試験をやっていなかったというのがやはりずっと気になっていたんですけど、そこで局長通達に従っているということで問題がないのであれば、私の方は何も異論はございません。

○ 上路座長

作物残留試験で、ばれいしょに残るといえることですか。

○ 田村専門委員

ばれいしょの作残値が一番大きいということですか。

○ 上路座長

でも、0.03ですから、それほど大きな数値ではないというように思います。

○ 田村専門委員

わかりました。

○ 上路座長

それでは、環境の方はよろしいですね。

それでは、14ページの「7. 一般薬理試験」からお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「7. 一般薬理試験」です。ラットとウサギ等を用いて試験が実施されております。試験

の概要につきましては表5にまとめられているとおりでございまして、高用量で降圧作用や心筋収縮力の増加作用が認められております。

16 ページにございますように、中澤先生より5つほどコメントをいただいております。そのうち、たたき台の方に反映できるものに関しましては、既にお配りしておりますたたき台の方に反映した形で掲載しております。また、①と③のコメントにつきましては、専門調査会終了後に申請者の方に確認するような形で対応させていただきたいと思っております。

「8. 急性毒性試験」でございます。

まず原体を使った試験で、原体の方は普通物相当で、18 ページにございますように、原体混在物4種類を使って同様の試験が実施されておりました。混在物につきましても普通物相当の化合物であることがわかるかと思っております。

なお、急性毒性試験の方で、一部、相磯先生よりコメントをいただいておりますので、このコメントにつきましても評価書(案)たたき台の方に反映しております。

「(2) 急性神経毒性試験(ラット)」でございます。Wistarラットを用いた強制経口投与によって実施されております。

結果でございますが、70 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で神経症状が認められておりますので、無毒性量としては雌雄とも10 mg/kg 体重と考えられております。

「(3) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)①」でございます。

こちらでは963 mg/kg 体重以上投与群で、遅発性神経毒性症状が発現しておりましたので、遅発性神経毒性に関する無毒性量としては482 mg/kg 体重と考えられております。

「(4) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)②」でございます。

こちらでは、1,050 mg/kg 体重以上投与群で、遅発性神経毒性を示唆する所見が認められておりますので、遅発性神経毒性に関する無毒性量として525 mg/kg 体重と考えられております。

相磯先生よりコメントをいただいておりますので、このコメントにつきましても評価書(案)たたき台の方に反映させていただいております。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございますが、いずれの試験につきましても刺激性がないということと、感作性はネガティブという結果となっております。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、一般薬理の方から、中澤先生のコメントに対しての対応はよろしいでしょう

か。

○ 中澤専門委員

この対応で結構です。

ただ、これはもとの表がそうだったんですが、サクシニルコリンを SCC といきなり書いてしまって、読んだ人がすぐわかるかどうかというのは疑問です。ほかのものは、AD がアドレナリンというのはかなり苦しいですけども、わからないことはないんですけども、SCC はさすがに無理なのではないかという気がするんです。

○ 上路座長

そうですね。わかりました。

あとは、申請者への確認ということでよろしいですね。

○ 中澤専門委員

はい、結構です。

○ 上路座長

わかりました。

それでは、その次の急性毒性のところ、これについても相磯先生の方から出されていて、それは直っているということでもよろしいですね。

○ 相磯専門委員

はい。直ってございます。

○ 上路座長

20 ページにも相磯先生の方からコメントが出ていますが、これもよろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい。これも同様に直っています。

○ 上路座長

それでは、ここまでは直っているということで、ほかの先生方で何かお気づきの点がありますでしょうか。

よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

それでは、20 ページの「10. 亜急性毒性試験」の方へ移ってください。お願いします。

○ 渡邊評価専門官

20 ページの「10. 亜急性毒性試験」です。

まず「(1)1カ月間亜急性毒性試験(ラット)」でございます。SDラットを用いた試験です。

この試験では、100 ppm以上投与群の雌雄で脳と赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害(20%以上)が認められておりますので、無毒性量としては雌雄とも30 ppmとなっております。

(2)では、マウスを使った90日間の亜急性毒性試験が実施されております。混餌による試験でございます。

毒性所見につきましては表10にまとめられているとおりでございます。250 ppm以上投与群の雌雄で脳と赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害(20%以上)等が認められておりますので、無毒性量として雌雄とも25 ppmと考えられております。

(3)では、イヌの5週間亜急性毒性試験がカプセル経口投与によって実施されております。

この試験につきましては、10 mg/kg体重/日以上を投与した雌雄で赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害(20%以上)が認められましたので、無毒性量としては雌雄とも2.5 mg/kg体重/日と考えられております。

「(4)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」でございます。

この試験では、100 ppm以上投与群の雌雄で脳、赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害(20%以上)が認められておりましたので、無毒性量として雌雄とも10 ppmと結論付けられております。

(5)では、ニワトリを使った亜急性遅発性神経毒性試験が実施されております。

45 mg/kg体重/日以上投与群になりますと、遅発性の神経毒性症状の発現が認められております。以上のことから、遅発性神経毒性に関する無毒性量としては22 mg/kg体重/日と考えられております。

本試験につきまして、西川先生より以下のコメントをいただいております。

「(6)6カ月間亜急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)[1989年、GLP]」でございます。

この試験につきましては、32 mg/kg体重/日以上投与群で遅発性神経毒性を示唆する所見が認められましたので、遅発性神経毒性に関する無毒性量としては22 mg/kg体重/日であると考慮されております。

亜急性毒性試験につきましては以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

西川先生からコメントが出ていますけれども、これは申請者の方に確認するということ

でよろしいのでしょうか。

○ 西川専門委員

説明させていただきますと、卵巣萎縮があるということで、抄録の 151 ページに該当する部分があるのですが、真ん中辺りに「卵巣の萎縮がこういうふうに認められたが、この変化が後述の組織所見のように卵巣の変性を伴っておらず」とか書いてあるにもかかわらず、この後をずっと見ていっても神経系の組織検査の結果しか出ていないんです。だから、卵巣について変性がないことを確認できないんです。念のため確認したいということです。

○ 上路座長

確認をお願いします。

○ 鈴木調査会座長

若干、追加します。ニワトリなので、雌で産卵鶏だと黄身が相当いっぱいある形の卵巣が見られるんです。ですから、それが萎縮すると、肉眼的にそういったものは非常に小さいものしか出てこなくなるので、それは明らかなことだというのは一つあります。

2つ目は、鳥の場合、若干、神経系の関与が卵巣にはあって、神経細胞が見られるので、その辺のところは本当に見たいという部分はあるのですが、萎縮だけについて言いますと、肉眼的に十分に見える話です。

○ 西川専門委員

抄録にありますように、「組織所見のように卵巣の変性変化はない」と書いてあるんです。それが確認できないことが問題だと思います。

○ 鈴木調査会座長

多分、何か出てくると思います。

○ 上路座長

ほかに亜急性の毒性試験結果でコメントはございませんけれども、お気づきの点がありますでしょうか。

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

1つ、書き方だけの話だと思うのですが、23 ページの 18 行目の後ろの方で「遅発性神経毒性を示唆する所見が認められたので」という書き方があるのですが、今まで、こういう「示唆する所見」という言葉はあまり使っていなかったように思うのですが、これは何か、もう少し限定した書き方にした方がいいのではないかと

す。

○ 上路座長

それでは、これは抄録に該当するところがあるかどうか。もし、それがなければ、確認をお願いします。

事務局の方、よろしいでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 上路座長

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」からお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」です。

「(1)2年間慢性毒性試験(イヌ)」です。ビーグル犬を用いたカプセル経口投与によって試験が実施されております。

12.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で脳のコリンエステラーゼ活性阻害(20%以上)が認められておまして、また、雌では赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害(20%以上)も認められましたので、無毒性量としては雌雄とも2.5 mg/kg 体重/日と考えられております。

「(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」です。SDラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

一部、西川先生より修正案をいただいております。また、西川先生と相磯先生よりコメントをいただいております。

24ページの1行目に書かれております「80 ppm投与群の雌雄において、赤血球ChE活性阻害(20%以上)が認められたが、脳ChE活性の20%以上の阻害を伴わなかったことから、この変化には毒性学的意義はないものと考えられた」という書きぶりがなされているんですけども、これまでの当農薬専門調査会における基本的な考え方としては、赤血球のコリンエステラーゼ活性が20%以上阻害されたところを一つの指標としてまいりましたので、80 ppmの雌雄で認められた赤血球コリンエステラーゼ活性の20%以上の阻害については投与の影響によるものとする必要があるかと思っております。

したがって、これまでの考え方に基づきますと、この試験のNOAELにつきましては、5行目にございます80 ppmではなくて、その1つ下の20 ppmになるかと思っております。いずれにいたしましても、この試験を通しまして発がん性は認められておりません。

25ページで「(3)2年1カ月間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」です。Wistarラ

ットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

この試験では、400 ppm 以上投与群の雌雄で脳と赤血球コリンエステラーゼ活性阻害（20%以上）が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm 未満と考えられております。発がん性はございませんでした。

「(4)16 カ月間発がん性試験（マウス）」です。混餌投与によって試験が実施されております。

本試験におきましては、雄の最高用量群で体重増加抑制等が認められております。また、雌では毒性所見は認められませんでした。したがって、無毒性量として雄で 600 ppm、雌で 2400 ppm と考えられております。なお、発がん性は認められておりません。

ここまでは以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。

今「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について説明いただきましたけれども「(2)2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）」ですけれども、いわゆる 80 ppm で 20% 以上の赤血球コリンエステラーゼ活性阻害の問題。それと、脳コリンエステラーゼ活性阻害の問題。これから見て 80 ppm を毒性評価しないということだったんですけれども、下の方の相磯先生のコメントのような内容で、今、訂正がありました。そういうことですね。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 上路座長

そういうことで、相磯先生のコメントとして「80 ppm 群での赤血球コリンエステラーゼ活性（雌雄）または脳コリンエステラーゼ活性（雄）の低下をブタミドホスの影響とした場合は、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：0.8 mg/kg 体重/日、雌：1.0 mg/kg 体重/日）となる」ということで、今、事務局の方から訂正がありました。

相磯先生、何かコメントはありますでしょうか。

○ 相磯専門委員

やはり、ここに該当するデータが抄録の 179 ページの表になると思うんですけれども、80 ppm を見てみますと、赤血球のコリンエステラーゼ。これは雌雄ともに阻害されてございます。雌では 130 ppm で 76% ですから 24%。雄の方は、20% までには行かないところがあるんですけれども、途中の方で、25 週辺りで 12%、8 週辺りで 20% 以上の阻害を認めています。

申請者によるように、JMPRの基準に従って、脳のコリンエステラーゼの阻害が80 ppmの雄で85%、20%に満たないから、この赤血球コリンエステラーゼ阻害も同じく影響なしとするには少し違和感を覚えるということでコメントしました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

西川先生からも同じようなコメントが出ておりますが、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

それが、当専門調査会でのこれまでの判定方法であればいいと思うのですけれども、それでいいですね。

少し問題にしたいのは、当専門調査会での判定基準と、JMPRでの判定基準は、やはりずれがあると思います。その辺は調整といいますか、ハーモナイズしなくてよろしいのでしょうか。

○ 上路座長

事務局の方、いかがですか。

○ 都築課長補佐

このJMPRの考え方が示されたのは1998年なんですけれども、その後、2000年にアメリカのEPAが有機リン剤の毒性の評価に関するガイダンスドキュメントを発表しております。その中で中枢神経系のコリンエステラーゼの活性阻害に加えて、末梢神経系のコリンエステラーゼの活性阻害についても併せて評価をしたいと書いてあって、ただ、それについて、どうしても実験的に計測するのが難しいので、代用測定項目として、その剤ごとに、血漿中のコリンエステラーゼとか、赤血球中のコリンエステラーゼの測定を行って、末梢神経系の代用測定項目として評価をしましょうという考え方が書かれております。

これまで農薬専門調査会も、アメリカのEPAの考え方が比較的妥当なのではないかということで、赤血球のコリンエステラーゼの活性阻害を末梢神経系の代用測定項目として評価をしましょうという考え方をしておりました。確かにJMPRの1998年の時点の評価、ガイドラインとは多少ずれていて、上乘せでやや厳しいような評価になっているかとは思いますが。

○ 上路座長

赤池先生、何かございますでしょうか。

○ 赤池専門委員

今の御説明のとおりで結構だと思います。

○ 上路座長

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

この追加資料のアペンディックス D の最初のページの 2~5 行目ぐらいにありますように、基本は脳のアセチルコリンの活性阻害であって、赤血球のアセチルコリンの活性阻害は、脳のデータが使えないときのみを使うと書いてあります。だから、その辺も違います。

更に、2 ページ目の 2 つ目のパラグラフに書かれているように、赤血球にしる、脳にしる、コリンエステラーゼの活性についての判定は、3 行目にありますように、20% 以上の阻害、かつ、統計学的に有意なものを原則として取るわけです。これも当専門調査会は、統計学的有意差とは関係なしに、20% のみで判定しているわけですね。だから、その辺が大分違うような気がします。したがって、その辺を調整しなくてもいいのかなという素朴な疑問です。

○ 都築課長補佐

これは西川先生にも御指摘いただきましたので、1 回、考え方を明文化した上で比較した方がいいかもしれないですね。大変だと思うんですけども、事務局の方でたたき台をつくらせていただいて、神経毒性の先生はこの部会に非常に多いので、できましたら、幹事会というよりは、この総合評価部会でガイダンスドキュメント的なものを検討させていただければと思います。

○ 上路座長

そういうことになりますと、やはり、そこの基準はどういう判断基準を出すのか。それによって、こここのところの健康影響評価の最後のまとめにかかってくる数値なので、その検討が終わった後にやることになりますけれども、よろしいですか。

○ 都築課長補佐

一応、明文化はされていないんですけども、うちの専門調査会としての考え方は、ある程度、これまでの実績があるかと思しますので、その延長で、この剤も評価いただければとは思っています。

○ 上路座長

けれども、結局、無毒性量が 80 ppm になるのか、20 ppm になるのかによって、最後の ADI にひっかかってくるのではないですか。かからなければいいんですけども、ひっかかってきますね。

○ 都築課長補佐

ポイントは、この2年間慢性毒性/発がん性併合試験の80 ppmで見られた赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害を毒性影響とするか、しないかというところに直接的にかかってくると思うんですが、これについて、これまでの原則に照らせば、恐らく毒性影響と取るということだと思えるんですけども、西川先生に御指摘いただいたような、統計的に有意、かつ20%以上の阻害というところについては、統計的にも有意で、20%以上の阻害が赤血球で見られていますので、ポイントとしては、この赤血球を毒性と取るかどうかということについては個別に御判断いただければ非常にありがたいです。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 廣瀬委員

赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害の増加は今までも原則的に、末梢神経のコリンエステラーゼの指標になるということで毒性に取ってきたと思うんです。ですから、ここでまた毒性と取らないとすると非常に混乱が起きますので、少しまずいかと思うんです。

それから、統計学の話は、私は以前からして、そのとき、私がした質問の回答では、20%以上あれば有意差があるはずだから問題がないということだったんです。そこで、そのディスカッションは終わっていたんです。また、それをここで新たに提起することになるんですか。

○ 鈴木調査会座長

今の廣瀬先生の言われる話が、今までのところ、コンセンサスになっておりまして、もう一度、見直す必要が私自身、個人的にはほとんどマイナーと思っております。

實際上、追加資料の2ページ目の脳と赤血球のところに書いてありますけれども、いろんな考え方があってということで出だしで書いてあるんですけども、統計的有意差という話だけでやってしまいますと、阻害度がそんなに高くないのに有意差がついてしまって、そこからという話になると、現在の酵素活性が20%阻害されるという話であったとしても、実際には生化学的な反応はほとんど問題なく行われているという流れの中で見たときに、あまりにも過剰に反応していることになりましてという話もあって、その意味で20%阻害というところで見えていくと、ほとんど統計的には有意差が出るはずだということを、確かに前のときに議論しているの、その辺りでほとんど落ち着くのではないかと考えていたんです。

○ 上路座長

赤池先生、どうぞ。

○ 赤池専門委員

私も同じ理解でした。少なくとも、有意差がつくというのはかなり差が少ない場合につくことが多くて、それが、この農薬の毒性として評価する場合に、今、鈴木先生がおっしゃったように、妥当かどうかというところから、むしろ、有意差がつくのは前提にして、もう少し数値を大きく取るということで20%ということがこういったEPA等の数値からも含めて出てきたと理解しておりますので、20%というのは統計的な有意差がなくてもというよりは、むしろ統計的な有意差があって、なおかつ、それが出た場合でも20%まで活性が下がらなければ、一応、毒性とは見ないでおきましょうというロジックで考えていたと思いますので、そういった意味では、少なくとも、統計的な有意差と20%の問題はあまり問題にならないのではないかと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

当専門調査会がそういう方針でやることをはっきり決めれば、それはそれでいいのですが、JMPRとのすり合わせは必要ないかということが私の意見でして、例えば追加資料のアペンディックスDの2ページ目に、先ほどの4行目からの続きですが、統計学的に有意であっても20%未満とか、あるいは統計学的に有意でなくても20%を超える場合は詳細な解析がなされるべきであると書いてあるんです。だから、こういうことも考慮しなくてよろしいのですかということなんです。

○ 廣瀬委員

それは、私が前にした質問と全く同じなんです。やはり1998年のデータを見てそう書いてあるので、単なる20%で切ってしまうかという疑問がありまして、それで質問したんです。それでの回答はさっき説明されたような回答で、そういうことにしましょうということになったと思うんです。

○ 西川専門委員

そういう方針で突き進むのであれば、異論はありません。

○ 廣瀬委員

私自身は、あの回答に必ずしも満足しているわけではないんです。

○ 上路座長

いろいろ、今までの経緯があって、みんな、基本の共通な確認ができていなかったみた

いですから、そのところは一遍まとめていただいて、今までの方針と変えるというのではなくて、今までのものを確認するという意味で、事務局でもう一遍、整理をしていただくことにしていただきたいと思います。

差し当たって、そうはいえども、このブタミホスに関して ADI の数値にこの値が影響してくるということなので、そのところをこの場で決めておきたいということなんですけれども、今の考え方から行きますと、相磯先生から出てきた、下の方に出ている、いわゆる無毒性量、雌雄とも 20 ppm になるということで結論になると思うんですけれども、いかがなものでしょうか。そういうまとめ方でよろしいですか。

どうぞ。

○ 相磯専門委員

私のコメントの中で、80 ppm の影響を取り上げるという中で、赤血球コリンエステラーゼは雌雄とも問題ないんですけれども、脳のコリンエステラーゼ活性は雄で有意差がついているんですけれども、15%の低下なので、これは削除してほしいと思います。

○ 上路座長

この文章をということですね。それでは、24 ページの 4 行目から修文をしていただくということになります。

ほかにはよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

それでは、25 ページの「12. 生殖発生毒性試験」について説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「(1)3 世代繁殖試験 (ラット)」です。SD ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

本試験においては、親動物ではいずれの投与群でも毒性所見は認められておりません。一方、児動物では 300 ppm 投与群で生存児数の減少が認められておりますので、無毒性量としては親動物の雌雄ともに 300 ppm、児動物では 80 ppm と結論付けられております。繁殖能に対する影響は認められないという結論となっております。

この試験について、西川先生、長尾先生よりそれぞれコメントをいただいております。

「(2)発生毒性試験 (ラット) [1989 年、GLP]」です。

この試験におきまして、125 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制等、また、胎児では毒性所見は認められませんでしたので、無毒性量として母動物で 25 mg/kg 体重/日、

胎児では 125 mg/kg 体重/日と考えられております。催奇形性は認められておりません。

「(3)発生毒性試験(ウサギ) [1974年、非GLP]」です。

本試験においては、80 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、胎児では毒性所見は認められませんでしたので、無毒性量として母動物で 40 mg/kg 体重/日、胎児では 80 mg/kg 体重/日と結論付けられております。催奇形性はございませんでした。

ここまでは以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

西川先生から、繁殖能に対する影響をちゃんと書くべきではないかということだと思っておりますけれども、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

長尾先生のコメントにもありますので、併せて説明していただければと思います。

○ 上路座長

それでは、長尾先生の方からお願いします。

○ 長尾専門委員

この生存児数の減少、あるいは児動物の死亡率の増加というのは確かに繁殖能に対する影響と考えていいかなと思うんですが、この試験ではわからないんですけれども、母動物の哺育能力の低下に起因したものであれば、よりはっきりするかなと思います。

ただ、これは言葉だけの問題かもしれませんが、それがはっきりしなければ児動物への影響というふうにとってもいいかなということなので、確かに難しいんですけれども、いずれにしても繁殖能に対する影響はなしとは言えないかなと思います。

もう一つ、私のコメントの真ん中辺り。これは抄録の 219 ページの表の中に平均生存児数の減少があるんですが、300 ppm で有意に生存児数が減少しているというのを取り上げてはいるんですが、この表を見ますと、一番低い 20 ppm から有意差がついている。しかも、いずれの世代においてもほぼ用量に依存して、この生存児数の減少が見られているということで、この 20 ppm あるいは 80 ppm の生存児数の減少を検体投与の影響としなかった理由を明確にしなければ、最高用量の 300 ppm だけを影響にした理由が生きてこない。そういうコメントです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

鈴木先生どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

特に、低用量、中間用量での哺育児数の減少を薬物投与の影響としなかった理由をお聞きしたいということだったんですが、私はこれは必要ないと思います。先生の御指摘の抄録 219 ページの親の F0 の哺育日 12 日のデータだけ見ますと、対照群から 20 ppm、80 ppm、300 ppm という形で、一見、用量相関的な減少があるように見えるんですけども、これは生まれたときから離乳するまでの間でどれだけ減少したのかという形で比較をしないと物が見えない。

それで見ると、死亡率について有意差が出てくるのは 300 ppm だけのことでして、20 ppm とか 80 ppm のところは、生まれたところから離乳するまでの間にそんなに大きな変化はないです。そうすると、ここの 12 日のところで、特に対照群が 13.2、20 ppm が 11.9、80 ppm が 11.2 で、300 ppm が 11.5 という話の問題は、偶然、有意差がついたにすぎないんだという話になると思います。

全体として、そういうデータの読み方が私はできると思うので、聞くまでもないとは思っております。いかがでしょうか。

○ 上路座長

長尾先生、いかがでしょうか。

○ 長尾専門委員

非常に難しい問題で、私はそのような方向で考えていなかったもので、今、即答はできないんです。

○ 鈴木調査会座長

データを見ていただければ、要するに 0 日のところから後の 4 日、10 日、21 日というふうに進行しているところと、その上の平均死亡率の辺りの変化を比較していただければ、比較的、すぐに判断できることだろうと思います。

死亡率のところでは、たまたま、F0 で 300 ppm のところについて有意差がついていますが、実は、これは親の F1 のところなどを見ても、あるいは F2 のところを見ても、有意差はついていませんけれども、300 ppm では結構死んでいるんです。ですから、そういったところも加味すると、300 ppm のところは明らかに影響があるけれども、それより下は影響がないと見て問題はないと読みました。

○ 長尾専門委員

死亡率に目を向けて、確かに F0 の死亡率に関しては、先ほどの平均生存児数をサポートするようなデータかもしれませんが、今、先生がおっしゃったように、次の世代で F1

あるいはF2の世代になってくると、死亡率では先ほどの生存児数の変化をサポートするような数字にはなっていませんのでね。

○ 鈴木調査会座長

いや、逆ではないですか。有意差は死亡率のところについていないけれども、死亡率を加味すると、300 ppmでは10日、21日のところでやはり有意差はつきますということです。だから、それでいいのではないんですか。

○ 長尾専門委員

今、先生がおっしゃったように、300 ppmで死亡率のところは非常にクリアーに有意差がついているということで、それでいいとは思いますが。

○ 上路座長

そうしますと、繁殖能に関して影響はなかったということは削除していただいて、300 ppmがNOAELになるということですか。

○ 鈴木調査会座長

NOAELは80 ppmです。

○ 上路座長

80 ppmですね。そのところの書き直しをお願いします。

長尾先生、よろしいですか。

○ 長尾専門委員

はい。

○ 上路座長

堀本先生から、何かコメントはございますでしょうか。

○ 堀本専門委員

何点かございます。

例えば抄録の内容で、申請者へのコメントにはなるんでしょうけれども、ラットの発生毒性試験の方で、226ページの下から3行目の125 mg/kg体重/日のところでは体重増加抑制及び摂餌抑制などがという形で書いてあるんですけども、摂餌抑制はないのではないかと思います。むしろ、これは増加しているというふうに書いてあるのかなと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、確認して、申請者に直すように指示いたします。

○ 堀本専門委員

もう一点確認していただきたいのは、226ページの1行目から2行目にかけてのところ

の妊娠 15 日に、呼吸困難及び流産が 1 例で見られたのが検体投与に関連したものと考えられたとしているんですが、その根拠がいまわかりません。

○ 上路座長

それも事務局の方から申請者に確認してください。

○ 堀本専門委員

それとウサギの方の発生毒性試験なんですが、抄録には 80 mg で死亡例が 1 例出ているんですが、一応、死亡と体重増加抑制が NOAEL、LOAEL の根拠になっているんですが、評価書の方は母体の死亡の記載がない。

○ 都築課長補佐

先生、どこですか。

○ 堀本専門委員

223 ページの以上の結果からのところで、80 では死亡及び体重増加抑制と書かれています。死亡例が見えています。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

それでは、評価書の方を直してください。お願いします。

○ 堀本専門委員

それとこの試験は非 GLP 試験ですけども、これは評価の対象試験として使うと理解してよろしいんですか。

○ 都築課長補佐

GLP 試験でない場合に、内容を見て、例えば病理所見の検査が不十分であるとか、途中で死亡例が多過ぎるとか、そういったものがあれば参考データにしてしまうというのはあるんですけども、もしそうでなければ、内容的に評価できるということであれば、そのまま評価に使っております。

○ 堀本専門委員

わかりました。

○ 上路座長

申請者への確認等をよろしくお願いします。

それでは、最後の「13. 遺伝毒性試験」のところをお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、27 ページでございます。「13. 遺伝毒性試験」です。

表 14 に挙げたような原体を使った遺伝毒性試験が実施されております。一部染色体異常試験で代謝活性化系存在下におきまして、数的異常が認められたんですけれども、その他の試験、*in vitro*、*in vivo* の試験はすべて陰性でありましたことから、本剤には生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられております。

原体混在物につきましては、細菌を用いた復帰突然変異試験が行われたんですけれども、4 種類ともすべて陰性でございました。

「13. 遺伝毒性試験」につきましては、以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

佐々木先生からコメントございますか。

○ 佐々木専門委員

事務局から御説明があったとおりにかと思えます。

染色体異常試験で数的異常が出ていますけれども、これはこの剤が微小管の重合抑制というものが作用機序であることからすれば、当然と言えば当然かと思えます。ですけれども、そのような数的異常は *in vivo* の小核試験では陰性ですので、多分 *in vivo* では発現しないんだろうと思われれます。ですから、基本的には問題ないかと思えます。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。

全体を通してみて、何か御質問やおかしいというところはありますでしょうか。

○ 林専門委員

すみません。今のところの確認なんですけれども「倍数体細胞の低頻度増加」というのは、どういう意味だったんでしょうか。倍数体細胞の頻度が増加したのであればいいんですけども、低頻度増加というのは日本語としてどういう意味なのか。これは単に倍数体細胞の増加でいいのではないかと思えます。

○ 上路座長

それは抄録の方も確認してみてください。

○ 佐々木専門委員

たしか抄録にそのように記載されていたと思えます。

○ 上路座長

そうなんですか。

○ 佐々木専門委員

多分、抄録の文章です。

○ 林専門委員

抄録のデータならいいです。

○ 上路座長

低頻度増加ですね。

○ 佐々木専門委員

私は単純に上がった頻度が低いと理解してしまいました。

○ 林専門委員

抄録には低頻度ながらと書いてあるみたいですが、だから、これをここに書くのであれば「倍数体細胞」の増加でいいと思います。

○ 上路座長

そうですね。

○ 佐々木専門委員

そうすると「低頻度」の後ろに「の」を入れて「低頻度の増加」という形かと思います。

○ 上路座長

これは事務局で確認して、言葉の使い方をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 上路座長

それでは、全体を通しまして、ブタミホスに関して更にコメント等がありますでしょうか。幾つかの先生方から申請者への確認をお願いしたいということが出ていました。これが ADI の決定に関係するものかどうかというところが一番問題なんですけれども、どうでしょうか。

中澤先生からも申請者への確認をお願いしますということがありました。

○ 都築課長補佐

堀本先生からも発生毒性試験のところについて、抄録の修正の要求がございました。

○ 上路座長

そうですね。

あと、西川先生からのコメントもあります。お願いします。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 上路座長

そういうことなんですけれども、コメントを出していただいて、回答をいただければ ADI を決定することができないような内容ですか。よろしいですか。

中澤先生、よろしいですか。

○ 中澤専門委員

はい。

○ 上路座長

西川先生、よろしいですか。

○ 西川専門委員

はい。

○ 上路座長

そういうことですので、最後の「Ⅲ．食品健康影響評価」の説明をお願いしたいと思います。

○ 渡邊評価専門官

「Ⅲ．食品健康影響評価」でございます。

詳細につきましては、これまで御議論いただいた内容がここにまとめられておりますので、省かせていただきます。

最後 ADI の設定根拠となる毒性試験結果でございますが、こちらは先ほど御議論いただきましたように、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の NOAEL が 3.0 から 0.8 mg になりました。

ラットの試験で得られた全体の NOAEL を比較してみますと、表 16 でございますが、90 日間の亜急性神経毒性試験の雄で得られた 0.6 というのがラットの一番小さな値となりますが、より長期の試験において得られた NOAEL をラットにおける無毒性量と考えるのが妥当であろうということで、2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で得られた NOAEL 0.8 を ADI の設定根拠の値とするのが妥当であろうと考えられるかと思えます。

そして、30 ページでございますとおり、96 年に審議された薬食審では、セーフティーファクターを 500 として ADI を求めております。この部会でセーフティーファクターについて最後に 1 点だけ御議論いただいて、最終的に ADI を決定していただければと考えております。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。

西川先生からも、いわゆる遅発性神経毒性で安全係数 500 というのは妥当であるのかどうかというコメントがありました。

鈴木先生には、1996 年に検討された 500 としたときの経緯について調べていただいております。

そこで、本当に 500 というのが安全係数として妥当なのかどうかということを再度検討させていただきたいと思います。確かにほかの有機リン剤ですと、遅発性神経毒性がある剤を見ても、安全係数が 500 というものは今のところないと思います。

そういうことで、鈴木先生から今までの経緯について何かございますか。

○ 鈴木調査会座長

30 ページの枠の中に、事務局から 1996 年の薬食審の経過が書かれておりまして、2 つ理由が示されているわけです。これは調べてみますと、議事録等々をいろいろひっくり返して見たんですけれども、まず最初の段階で薬食審に提出された時点では、安全係数を 300 にしていたわけです。300 についてなぜかというのは調べたんですけれども、出てきませんでした。恐らくは②の遅発性神経毒性を考慮してということだったのではないかと思います。

それは議論の中で、ある 1 人の委員の方が、マウスの亜急性毒性の NOAEL が 0.6 で非常に低い。それに対してイヌの慢性毒性の NOAEL を用いて ADI を決めるというのはいかなるものかというところで、大変に議事が混乱いたしまして、結局、議事抜粋という形でしたので途中の経過はわからないんですけれども、座長の方が引き取って、今のような亜急性毒性のことも含めて考えると 500 が適当ではないかと考えるという結論が出されておりました。

この 2 つの点をいろいろ考えてみますと、ちょうど 10 年以上経って少しは毒性学の方も進歩してきたし、我々もかなり評価を繰り返してきて幾つかの経験を積んでいる。その辺から見ますと、まず座長の言われたような遅発性神経毒性について特別に追加の安全係数を求める必要があるのかということになるわけですが、その点については、EPN という非常に有名な遅発性神経毒性の剤があるんですが、それについても追加の安全係数をかけるようなことはしておりません。

今回の剤を見ても、遅発性の神経毒性のところ非常に明確な閾値がとれております。

更に遅発性神経毒性というのは、一般的にはアトロピンとかそういったようなレセプターの抗剤みたいなものを用いて、普通だったら死んでしまうかもしれないところを救済しつつ、長期間にわたって観察をすることになっていきますから、遅発性神経毒性の NOAEL もしくは LOAEL というのは、慢性毒性あるいは亜急性毒性の NOAEL、LOAEL よりは普通は高いところに出てくるのは当然のことです。

そういう話から考えると、遅発性神経毒性というのはやはり毒性の指標の 1 つと考えて、それを基にして NOAEL を考えるというもののうちの 1 つであると考えていけばいいのではないかと。そうすると、ここで遅発性神経毒性があったから追加の安全係数をつける必要はないだろう。

更に今回の試験全体を見ますと、亜急性毒性と慢性毒性の間の違いといったところが出てくるんですが、先ほど事務局の渡邊さんが説明してくれたように、より長期間のところ、特に評価書 31 ページの 90 日亜急性のところでは 0.6、0.8 という NOAEL が出ているんですが、LOAEL は 6.5、7.7。それに対して 2 年間の慢性毒性の方では、NOAEL が 0.8 と 1.0 で、LOAEL が 3.0、3.8 ということになっておりますから、その間のことを勘案しますと、長いというだけではなくて、LOAEL との接近度といったところからしても 2 年間の慢毒のところでは NOAEL を設定するという話ができるのだろうと思います。

恐らく 1996 年のときの亜急性毒性の話と慢性毒性の話は、相当混乱した議論だったと思われまして、通常の場合、参照すべき慢性毒性試験の NOAEL がなくて、亜急性毒性試験を基に ADI を決めなければならないということになりまして、追加の安全係数は 10 倍ぐらいになります。いずれにしても、それとはちょっと違う。

結論を言いますと、今回のところは 500 にする必要はなくて、100 でよいのではないかと考えております。

○ 上路座長

ありがとうございました。

今までの経緯も含めて、今回の安全係数は 100 というのを御提案いただきましたけれども、西川先生いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

ごもっともな御意見だと思いますが、1 つ気になるのは、JMPR とか EPA で遅発性神経毒性があった場合、どういう取扱いをしているのかわかりましたら、教えていただきたいと思っております。

○ 上路座長

事務局で何か情報を持っていらっしゃいますか。

○ 都築課長補佐

即答できません。

ただ、これまでの例で、有機リン剤はむしろ安全係数を 100 より小さくした例というのは何回かございましたけれども、たしかメタミドホスなどはヒトで遅発性神経毒性が見られたという症例が JMPR のレポートに載っていましたが、そのときも安全係数は 25 だったと記憶しております。

○ 西川専門委員

遅発性神経毒性は、一般毒性よりも恐らく重くとらえないといけない気もしますので、その辺は JMPR とか EPA の評価の方法といえますか情報があれば、是非教えていただきたいと思います。

○ 上路座長

よろしく願いいたします。

赤池先生、このところいかがですか。

○ 赤池専門委員

鈴木先生が御説明になって、そのとおりだと私も思います。

ただ、やはりラットの 90 日間亜急性神経毒性が 0.6 mg/kg と、先ほどの発がん性試験が 0.8 mg に下がりましたけれども、それよりも低い 0.2 mg だけですけれども、低い値になっておりますので、それを単純に無視はできないのではないかと思います。

そういった意味で、ここにある説明のほかに鈴木先生が説明された LOAEL との接近度といったような様相も、やはり理由の中に書き加えた方がよろしいのではないかと思います。

それだけでございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

そうすると、今、御指摘がありましたけれども、いわゆる亜急性神経毒性の数値の考え方を加えていただき、ADI の根拠を動物種はラットにして、慢性毒性／発がん性併合試験、無毒性量を 0.8 mg、安全係数 100 ということで 0.008 ということで ADI が決まることとなりますけれども、御意見でございますでしょうか。

どうぞ。

○ 西川専門委員

いいと思います。

先ほどの赤池先生の90日間の亜急性神経毒性試験についてですが、評価書の31ページの表を見ますと、0.6の上の量は6.5になっています。10倍以上あいていますので、こういう用量設定が原因で低く出ているのではないかと思います。

○ 上路座長

それもあります。そこは検討していただいて、26行目からはこのままでいいかどうか。今まではこの調子できました。

そういうことで、まだまだ宿題が残ったような気がします。

○ 赤池専門委員

よろしいですか。今、西川先生が御指摘のように、私も多分同じ趣旨で言ったので重複していると思うんですが、要するに、用量設定の関係でLOAELとNOAELとの差は2つの試験でかなり食い違いが生じているので、より適切な方に合わせたということを加えて、発がん性試験の方を採用するという根拠を入れていただければ、それでよろしいのではないかと思います。

○ 上路座長

お願いします。

ありがとうございました。これでブタミホスのADI決定ということになったと思います。

それでは、この剤の今後の進め方について、事務局から説明してください。

○ 渡邊評価専門官

本日ADIの評価をいただきましたので、これを審議結果（案）として、農薬専門調査会幹事会に報告する予定でございます。

農薬評価書（案）につきましては、本日御指摘がありました事項を踏まえまして、修正させていただきます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

実はこの次にもう一つありまして、資料4のアセタミプリドのいわゆるパブコメに関する意見に対して、事務局の回答があります。これについて、都築さんからお願いします。

○ 都築課長補佐

すみません。いましばらくお願いいたします。

アセタミプリドにつきましては、国民の皆様から意見・情報の募集を行いまして、全部で6件の意見がございました。それに対しまして、既に先生方に御覧いただいているところですが、座長とも相談をしながら、専門調査会の回答（案）というドラフトを事

務局で書かせていただきました。ここでちょっと御説明をした上で、回答（案）について御意見をいただければと思います。一つひとつやっていきます。

まず、意見1でございます。これは病院のお医者様からの報告でございます。ネオニコチノイド系による中毒症状と思われる患者さんについて御報告しますということで、症状としては抑うつ気分、全身倦怠感、思考抑制、易怒性、衝動性の亢進、手指振戦、筋肉痛、眼瞼下垂、吐き気が認められたそうです。

このお医者様は殺人事件が連日報道されているけれども、これはネオニコチノイド系農薬の中毒による衝動性、易怒性の亢進があるのではないかと疑っている。

ネオニコチノイド系農薬の精神かく乱作用に関する危険について、理解してください。

それから、Casidaの論文で脳に残留しやすいということについても言及されています。

これについて回答ですけれども、まず脳に蓄積するという点に関しましては、評価書に脳の分布ということに記載していなかったんですが、これは血中濃度に比べて脳の放射能の分布が低かったために記述をしていなかったんですけれども、指摘を踏まえて、評価書に血中濃度推移がどうであったかということを書き加えるようなことを考えたいと思っております。

結論なんですけれども、アセタミプリドとその代謝物は、脳に残留性、蓄積性は認められなかったと言えるかと思います。

ここで御指摘いただいている精神症状とアセタミプリドとの関係なんですけれども、これが本当にアセタミプリドそのものの直接的な投与によるという証拠が十分ではないと判断いたしまして、これを評価に用いることは困難と書かせていただいております。

こういった中毒症例を評価する場合に、因果関係というものが重要なんですけれども、通常はこういったお医者様が中毒を見た場合や、最寄りの保健所に御報告いただきますと、それが厚生労働省にいきまして、厚生労働省の方で因果関係を含めた上で、やはり本当にこれは何かの化学物質による中毒であるということであれば、食品健康影響評価の依頼が食品安全委員会にくるというシステムがございますので、そのルートに乗せていただくためには、今回いただきました患者様の情報について、食品衛生法に基づく症例報告をしていただくようお願いしたいということを書かせていただいております。

また、この情報については、厚生労働省に食品安全委員会の方からも報告したいと思っております。

どうでしょうか。通して6番目までやってしまいますか。

○ 上路座長

お願いします。

○ 都築課長補佐

続きまして、意見 2 でございます。文献を全部で 7 報付けて、このような御意見をいただいております。

論文 1 ですけれども、お付けしております論文を御覧いただきながら、お聞きいただきたいと思っております。腸管吸収が非常に速やかであるということを書いた論文でございます。

論文 2 は、Kevin さんと Casida さんが書いた論文なんですけれども、これは評価書でも引用させていただいたものでございます。この御意見で言っているのは、親化合物だけではなくて、代謝物についても 149 ページのところを御覧いただきますと、代謝物についても 240 分後に脳に蓄積している可能性が高いんだということをおっしゃっています。

3 つ目の論文なんですけれども、ネオニコチノイド系殺虫剤はニコチン様アセチルコリン受容体、特に $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプに作用するんだ。そして、この論文の 146 ページを御覧いただきますと、アセタミプリドはイミダクロプリドに次いで哺乳類の脳のニコチン性アセチルコリンレセプターへの親和性が高いんだということをおっしゃっています。

文献 4 ですけれども、京大の赤松先生のグループが書かれたものなんです、親化合物よりもイミダクロプリドについては、脱ニトロ化した代謝物の方がニコチン性アセチルコリンレセプターに親和性が高いんだということをおっしゃっています。

参考文献 5 ですけれども、精神疾患とニコチン受容体との関与ということで書かれたものでございます。これは精神分裂病、うつ病及び不安などの精神病疾患と喫煙の間に正の関連があることが示されている。その原因としては、ニコチンの中樞刺激作用により精神疾患の症状を自ら改善しようとする試み、患者さんが進んでたばこを吸う傾向があるのではないかと。また、ニコチン退薬症候に伴う症状の悪化をニコチンを吸うことによって軽減させているのではないかとというような考察をしている論文でございます。

文献 6 でございます。こちらはニコチン性アセチルコリンレセプターの中でも $\alpha 7$ サブユニットが特に関与しているのではないかと。精神分裂病や精神分裂病に基づく注意障害や情報処理障害といったものが関連しているということ。この文献の中で、血液細胞であるマクロファージにもニコチン受容体が存在することが明らかになったので、免疫にも影響があるかもしれないということにも言及しています。

最後の文献 7 ですけれども、群馬県衛生環境研究所感染制御センター長さんのごあいさつで、「我々のネズミの神経細胞を使った研究では、有機リン、ピレスロイド系、ネオニコチノイド系の農薬は神経様細胞の突起伸長を抑制する結果が得られ、神経の発達を阻害

する可能性が認められた。」と書いております。

これらの論文を挙げた上で、結論といたしまして3ページです。以上、幾つかの点について述べてきましたが、速やかに吸収されて脳に蓄積をして、精神や体の機能に影響を与える可能性があるということを考えると使用禁止が望ましいんですが、それが無理な場合にはADI、ARfD、残留基準値を小さくしてくださいという意見でございます。

それに対する回答でございます。

まず、アセタミプリドが脳に蓄積するということに関しましては、回答1と同様にアセタミプリド及びその代謝物が脳に残留、蓄積することがないと判断しておりますということで書いております。

神経の発達の障害に関しましては、発達神経毒性試験がアセタミプリドについても行われておりまして、NOAELがございまして。このNOAELはADI設定根拠としたNOAELよりも高いということで、ADI、急性参照用量に基づく管理を行うことによって、安全性は担保されると考えるというお答えをさせていただきました。

意見3でございます。これは農薬専門調査会が決めましたADIですとかARfDに対して反対するというところでございます。

理由が全部で6つございまして、1つ目はマウスの腹腔内投与試験でもっと低いNOAELがある。

2つ目は、ウサギの静脈内投与試験でもっと低いNOAELがあるのではないかと。

3つ目は、アセタミプリドは吸入急性毒性試験でもいろいろ影響が出ている。

これらについて、回答の方では、農薬専門調査会では経口摂取による健康影響を評価しておりますので、腹腔内投与、静脈投与、吸入試験といったものについては、ADIの設定根拠には不適切と考えられましたとしております。

4つ目は、アセタミプリドを含有するマツグリーンを大型散布車によって地上散布されたことによって、健康被害が出ている。

5つ目は、ガス体やミストを吸入する農薬使用者といったところを評価すべきではないかと。シロアリ防除剤として使用される場合も考えろという御指摘でございます。

これにつきましては、食餌由来の食品健康影響評価を行うのが我々の仕事ですので、いただいた御意見は農林水産省、環境省等の関係官庁に情報提供させていただきますということで答えております。

6つ目は、シロアリ防除剤を使うことによって、室内の空気が汚染され食品が二次汚染されるおそれがある。

これにつきましては、同様の御指摘を同じ方からクロルピリホスに対する御意見・情報の募集の際にもいただきました。確かにクロルピリホスをシロアリ防除剤として使用した場合に、室内に保管しているお米等から微量のクロルピリホスが検出されるという論文がございました。この論文も添えて、その際には厚生労働省に情報提供しております。今回も食品中の残留基準値を設定する際に参考になるかと思しますので、厚生労働省に情報提供させていただきたいと思います。

意見 4 でございます。こちら大変たくさんの論文を添えて御意見をいただいております。

「はじめに」ということで、ニコチン受容体の意義ですとか、アセタミプリドがニコチン性のアセチルコリン受容体に作用する機序等について、論文を添えて情報提供いただいております。

「生体におけるニコチン受容体の意義について」。大腸菌にもニコチン受容体があって、ニコチンによって腸内大腸菌の病原性が高まって、小児髄膜炎の発症リスクが増加するという報告がある。参考文献 1 として、提出いただいております。

5 ページの一番下のところ、経口摂取の場合、腸内での吸収はほぼ 100% であるという論文を提供いただいております。これは先ほどの意見 2 でも同じ論文を提示いただいております。

6 ページにまいりまして、アセタミプリドはニコチン受容体のうちでも、特に $\alpha 4 \beta 2$ という主に脳に分布するサブタイプのものに親和性があることが明らかにされている。これは文献の中の 346 ページ図 4 のところで、特に神経のところにあるレセプターであると書いてあります。

アセタミプリドの代謝物がどういう受容体との親和性を持つのか明らかにしたものはないんですけども、イミダクロプリドについては、代謝物の方がニコチンに匹敵する受容体活性を持つとしてを文献 4 をお示しいただいております。これは Tomizawa 先生と Casida 先生の論文でございます。

参考文献 5 といたしまして、同じ Casida 先生と Tomizawa 先生の文献でございますが、昆虫と脊椎動物のニコチン性アセチルコリンレセプターへの親和性の差なんですけれども、文献 5 の 257 ページテーブル 4 にあるんですが、昆虫のレセプターには非常に親和性が高く、脊椎動物のレセプターに親和性が低いというのがいい薬剤だということです。そういった観点に立つと、アセタミプリドは昆虫と脊椎動物の親和性の差が 84 倍であって、ほかの剤に比べると比較的低いことを御指摘いただいております。

参考文献 6、7 でバレニクリンというニコチン性アセチルコリンレセプター作動薬である禁煙補助剤について、評価資料を出していただいております。これに詳細な毒性試験の結果が出ておまして、特にこの方が注目しているのが、サルにおいて心臓の影響が出ていて、4匹のうち2匹にQT時間の延長が見られたということのを特に重視されています。

この資料の20ページのところ、サル単回経口投与試験で、3 mg/kg 強制単回経口投与すると、4分の4例で嘔吐、投与初日に4分の3例で心拍数の減少、うち2例でQT間隔延長が見られた。4分の1例ではQT間隔の減少が認められたとしております。ただ、この資料の後ろの方をごらんいただきますと、これについては偶発であるというような申請者の見解が係れております。

参考文献 8 ですけれども、群馬県においていろいろな農薬の散布をしたときと健康被害を訴えた受診者数の相関についてまとめたものでございまして、この結果、アセタミプリドの散布によると思われるSTの変化ですとかQT時間の延長、頻脈の訴えがきているというようなものを書いた文献でございまして。

これを踏まえて、この意見をくださった方はアセタミプリドによってヒトにQT延長が起こる可能性は高いと考えられるとしております。

参考文献 9 でございますが、インドをフィールドとしてまとめられた文献でございまして、チオシアンイオンの摂取と甲状腺腫の相関について述べたものでございます。

以上の論文を踏まえまして、もう一度7ページ御説明をさせていただきます。

意見 4-1、ヒトのニコチン受容体に対するアセタミプリドの親和性について、評価書に記載されていないのではないかとということでございます。

これにつきましては、可能であれば農薬評価書にアセタミプリドがニコチン受容体にとどの程度親和性があるのかということのを、いただいた論文を基に追記をしたいと考えております。追記をする場所ですとか、追記の内容等については、また御意見をいただきたいと思っております。

意見 4-2 でございます。α4β2アセチルコリン受容体への親和性です。これを踏まえて、脳への蓄積性についてもっとしっかり書くべきではないかということです。

これは先ほど来申し上げているとおり、農薬専門調査会ではアセタミプリド及びその代謝物が脳に蓄積、残留することはないという判断をお示ししたいと思っております。

意見 4-3 でございます。バレニクリンという先ほどの禁煙補助剤でございますが、これについてアセタミプリド投与と同じような症例が出ている。アセタミプリドも同じようにα4β2アセチルコリン受容体に作用している可能性があるのではないかとということでご

ございます。

これに対する回答でございます。アセタミプリドを用いた各種毒性試験で、御指摘のような所見が確かに出ております。ただ、それぞれについて閾値がとれておりますので、算出された ADI あるいは急性参照用量に基づく管理を行うことによって、安全性が担保できると考えておりますという答えを書かせていただいております。

意見 4-4 でございます。QT 時間の延長があるのではないか。これはバレニクリンの評価資料のサルにおいて、特に QT 時間の延長が認められたという記述がある。

それから、参考文献 8 で群馬県をフィールドとして行われた検査によって、ヒトで QT 延長を訴える受診者が多かったということでございます。

それに対する答えでございます。今回申請された資料には、アセタミプリド投与の結果、心臓がどのような影響を受けるのかということについて心電図のデータはございませんでした。

ウサギを用いた一般薬理試験では、アセタミプリドを 10 mg/kg 体重の用量で静脈内投与した場合でも、心拍数への影響は認められませんでした。

また、心臓への影響がどの程度出るのかということについて、高用量の長期投与を含む各種毒性試験をもう一度見直したんですけれども、こちらには心臓の異常は観察されておりました。

ウサギの影響を ADI 設定根拠にすることについては、先ほどの御意見に対して述べたのと同じように、経口摂取による食品健康影響評価を行っておりますので、ADI 設定根拠とするには不適切と判断しておりますということを書かせていただいております。

9 ページにまいりまして、意見 4-5 でございます。アセチルコリンに影響する有機リン剤、ニコチンレセプターに直接作用する本剤のようなものが複合的に影響することについて、検討する必要があるのではないか。

これに対する答えでございます。回答 4-5 でございますが、FAO/WHO では、こういった複合影響については 100 倍の安全係数の範囲で考慮できるのではないか。相互作用については、農薬以外のものも含めて組み合わせが非常に高いということ。非常に低いレベルでしか存在しない残留農薬の相互作用のみを特別の懸念として取り上げる必要はないとしております。

これは農薬専門調査会の判断というよりは、FAO/WHO ではこういった判断をしているということを述べるにとどめております。

意見 4-6 でございます。シアンの影響でございますが、農薬評価書にはチオシアンイオ

ンが尿から検出されるかどうかというのを、ラットへの投与試験を行った結果を書いているんですが、この検出限界が約 5.8 ppm と非常に高い。これに対して、キャッサバなどの食餌性慢性シアン暴露による甲状腺肥大を起こす事例というものを挙げて、5 ppm でもチオシアンイオンの影響というのは考えられるんだ。もっと検出限界を下げてもシアンの影響を判断すべきであるという御意見でございます。

これに対する回答でございますが、アセタミプリド投与によってシアン基が放出される可能性、影響について、これは高用量長期間投与した試験についても甲状腺肥大といったものは観察されておりません。いずれにしても、すべての試験で NOAEL がとれているという観点に立てば、ADI、ARFD に基づく管理を行えば、安全性は担保できるのではないかと書かせていただいております。

意見 4-7 でございます。安全係数の設定に当たって、老人や子どもなども評価に含めるべきであるということ。

ニコチン受容体というのは、脳内のアセチルコリンですとかいろいろなところに関与するということですので、ニコチン受容体作動薬は子どもの発達障害あるいは老人の痴呆を生じせしめる可能性がある。意見 4 の参考文献 10 で、こういった多彩な影響を御紹介いただいております。こういったところも踏まえると、種差、個人差に加えて、年齢差も考慮して、安全係数を 1,000 とすべきという御意見をいただいております。

これに対する回答でございますが、安全係数は 100 が妥当であるということ。

発達障害については、発達神経毒性試験あるいは 2 世代繁殖試験で評価を行っておりますということを書いております。

意見 4-8 として「結論」でございます。ADI 設定根拠とする NOAEL は、ウサギの静脈内投与試験に基づく 1 mg、安全係数は 1,000 で 0.001 とするのが妥当である。現実的な対応としては、残留農薬基準値をもっと引き下げて、今後、数年以内にもう一度 ADI の評価をし直すことが推奨されるということをお意見としていただいております。

これに対する回答でございますが、安全係数 NOAEL は農薬評価書に書いてあるものが妥当と考える。

残留農薬基準値については、リスク管理機関にお伝えしたいと思います。

それから、新たな知見が得られた場合には、その時点で再度評価を行うことも考えられるということを書いております。

今度は別の方の意見でございます。意見 5 として、心筋障害を引き起こし、また人の精神に影響を及ぼして心を狂わせる物質により、一般生活環境が脅かされることのないよう、

緊急に規制が必要ですよということで、以下、審議に関する問題点を書いていただいております。

もう既にお読みかと思っておりますので、回答だけ御紹介させていただきます。まず心臓への影響についてはないと判断いたしました。

それから、人の精神症状とアセタミプリドの関係につきまして、これ以外にも一般の方から情報をいただいております。その結果、御指摘の症状がアセタミプリドの摂取によるものであるとする直接的な根拠が欠けるため、評価に用いることは不適切と判断しております。

脳への蓄積性についても言及をされているんですけども、先ほど来御説明しており、脳への蓄積性はないと判断しております。

Casida先生の文献、腹腔内投与したという理由だけで参考資料としているのはよくないのではないかということについて、これはあくまで経口投与された場合の体内動態を評価する上では、不十分と判断したと書かせていただいております。

農薬抄録を公開すべきという意見がきているんですけども、これについては、農薬メーカーに公開するよう働きかけているということ。それから、いただいた御意見は農薬メーカーに伝えたいということを書かせていただいております。

また別の方の意見でございます。意見6-1といたしまして、今回の農薬専門調査会の努力に感謝するという御意見。

意見6-2といたしまして、緊急にアメリカと同じような残留基準値に引き下げるべきであるということでございます。

意見6-1に対しては、御意見は感謝いたしますということ。

意見6-2に関しましては、残留基準値に対する御意見でございますので、厚生労働省において設定されることですので、厚生労働省に情報提供させていただきたいと書いております。

意見6-3で、問題点として安全係数の問題、NOAELのとり方について御意見をいただいております。

安全係数についての答えは、100で妥当と書かせていただいております。

NOAELをもっと低くとるべきだということで、アメリカの評価書HIARCを引用されて御意見をいただいております。今回、先生方のお手元にもHIARCをお配りさせていただいております。

ラットにおける無毒性量は7.1としているんですが、これが投与の途中の79週から91

週で雄マウスでラ音発生率が有意に増加しているのではないかという御意見をいただき、更に下げるべきということをお意見としていただいております。ただ、これにつきましては、アメリカ EPA も評価した上で、最終的には 160 ppm の投与群を NOAEL としているということで、農薬専門調査会と同じ結論に至っております。

アセタミプリドで急性毒性試験を行ったときに、ラットの体温低下というものが観察されているんですけれども、これを踏まえて、急性参照用量をもっと下げるべきであるという御意見なんですけど、アメリカ EPA もサンプルサイズが小さいので決定的な結論に至らなかったとしております。アメリカ EPA も当該試験の NOAEL を 10 mg としております、農薬専門調査会もアメリカ EPA の結論を支持しております。

意見 6-4、今後の対策の進め方について、工程表をつくっていただいております。それから、今後、研究等を行うべき領域についても御意見をいただいております。

まず今後の進め方なんですけれども、我々が ADI を決めた後、厚生労働省において残留基準値を設定いたしますので、御意見は厚生労働省に情報提供させていただきたいと答えております。

今後、新たな知見が得られた場合には、再評価を行うこともあるのだということもここにも書いております。

付記意見として幾つか書いてあります。

①資料の公開が不十分ではないかということ。アメリカは申請者が提出した資料も直接ダウンロードすることができるようにしていると書いてあります。

アメリカが公開している資料は、HIARC はアメリカ EPA が作成した評価資料であること。それから、農薬抄録の公開については、申請者に伝えさせていただきますと書いております。

数字の記述の仕方が平均値±標準偏差といったような形で表記されていないものが多くて、真に科学的な文書とみなすことができないのではないかと書いております。真に科学的に評価できるものでないものは、評価資料にすべきではない。再提出するよう指導すべきということでございます。

これは評価書の数字の丸め方がそうなっているだけであって、提出された資料自体は GLP 対応で実施されたものであって、科学的に評価できるものと判断しましたと書いております。

③MRL と ADI をそれぞれ評価する厚生労働省等と連絡を密にしてほしいという御意見でございます。

これについては、より連絡を密にするよう努力いたしますと書いております。

④代謝物の表記は化合物名だけではなくて、化学式も含めて書いてはどうかということとでございます。

これはもったいな御意見なんですけれども、事務局の労力が非常にかかるということで、今まで対応できておりません。ここでは御意見として承りますということで、書いております。

⑤ネオニコチノイド系の殺虫剤が同じ作用機序を有するということが明確に立証されている。こういった観点に立って、同様な作用機序を持つものについて包括的な規制をすべきではないか。複合暴露による健康への影響が速やかに科学的に解明されるべき。こういったものへの資金援助をすべきということとでございます。

御意見として承って、リスク管理機関へも情報提供させていただきたいということで書いておきました。

カーバメート系有機リン剤、ネオニコチノイド系との相乗作用についても研究予算を優先的に配分することが望ましい。

これについても、リスク管理機関へ情報提供させていただきますと書いております。

⑦⑧⑨のところで、残留基準値の算定について提案をいただいております。

これは厚生労働省に情報提供させていただきます。

⑩冷凍食品の残留農薬問題ですとか、食品に対する安全性を脅かすような問題がいろいろ起きていることもあるので、日本として独自の食の安全システムを構築して、科学的で適正な農薬の管理適正を実現されるよう、一層努力してくださいという御意見でございます。

これは御意見として承ります。また、厚生労働省や農林水産省にも情報提供させていただきますということで、お答えをさせていただきます。

以上です。

○ 上路座長

非常にたくさんの回答を出していただきまして、事務局の努力に感謝申し上げます。

さて、ここに出していただきました回答ですけれども、これは書き方がおかしいあるいは不都合だ、間違っているという御意見がありましたら、いただきたいと思っております。どこからでも結構です。

回答1のところで、何かお気づきの点はありますでしょうか。

○ 都築課長補佐

事務局から是非伺いたいのは、アセタミプリドかどうかはわからないんですけれども、ネオニコチノイド系による症状として抑うつ気分、全身倦怠、思考抑制、易怒性、衝動性、手指振戦、筋肉痛、眼瞼下垂、吐き気といったものが書かれているんですけれども、これらのうち、ネオニコチノイド系の作用として、こういったものが一般的に言えるのかどうか先生方の御意見を伺いたいと思います。

○ 上路座長

赤池先生、お願いします。

○ 赤池専門委員

私は臨床医ではないので人の症状は詳しく存じませんが、ただ、確実に当てはまるのは、振戦は可能性があると思います。極端なことを申し上げますと、ネオニコチノイド系の人に対する中毒症状というのは、基本的にニコチンと同じこととなります。これは多くの方が喫煙してニコチンを摂取されていますから、それと比べれば当然弱いものですので、それこそそのまま原液を飲んでしまうとか、そういう事故は除きまして、一般的に農薬として入ってきた場合の中毒症状というものは、喫煙者がずっと生じているよりはそれほど重篤なものは生じないと思われまして、ここで書かれている精神症状というのは、少なくとも喫煙されている方にこういったものは一切表れませんので、問題はないと思います。

ただ、禁断症状時にこういったものが出ることはありますけれども、農薬の場合に禁断症状が問題になるようなことはないと思います。勿論、絶対に否定できるものではないですけれども、喫煙との関係で考えれば、それほど重視する必要はないのではないかと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 都築課長補佐

後ろの方の意見で、参考文献として付けていただいているバレニクリンなんですけれども、この投与試験を行っているときに、うつ症状が高じて自殺してしまった方もいます。これはもともとうつ病を患っていた方で、バレニクリンを服用しながら、恐らくたばこを吸うのをやめていたということで、直接バレニクリンがうつを引き起こして自殺に至ったのではないかと考えるという意見が申請者から出されております。

○ 赤池専門委員

それは恐らくそのとおりだろうと思います。少なくともニコチン受容体がうつを引き起

こすというエビデンスは全くありません。

○ 上路座長

ほかの先生方で何かございますか。

○ 都築課長補佐

確認しておきたいのは、農薬評価書に脳への蓄積性や脳について一切言及していなかったんですけども、動物代謝のところでは脳について少し言及することについては、よろしいでしょうか。

○ 上路座長

平塚先生、いかがですか。

○ 平塚専門委員

言及しても、私は結構だと思います。

○ 上路座長

それは動物代謝のところですね。

○ 都築課長補佐

あと、確認したいのは、心電図がないというのが私も非常に悩ましくて、QTが延長しているとバレンクリンでも出ていて、群馬県をフィールドとした試験でも、健康被害を訴えた患者さんでQTの延長が見られた。こういったことを今のデータベースでとらえ切れていないのではないかとということなんですけれども、案の文章では高用量を長期投与した場合でも心臓への病理試験等は出ていないということで書いていたんですが、これでよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

薬理試験も書いてありますね。

○ 都築課長補佐

一般薬理ですね。

○ 赤池専門委員

確かにおっしゃるとおり、これに関しては心電図のデータが入っていませんので、我々として対応のしようはないと思います。ただ、心電図の実験の場合、急性実験が多くなりますので、経口投与で変化を見るということ自体がなかなか難しい。中毒量で急に出る変化を追うことは可能ですけれども、それ以外はなかなか難しいのではないかと思います。そういった意味で、ここに書かれている案による回答ぐらいしかないと思います。

ただ、気になりましたのは、8ページの回答4-4です。1段落目で心電図に与える影響

に関するデータはありませんでしたという次に、一方、ウサギを用いた云々というところで、心拍数への影響は認められませんでしたと書かれているんですけども、これは余り心電図との関係でいうと根拠にはなりません。

その後で静脈内注射は採用していないということも書かれていますし、それとも矛盾しますので、この段落は削除してしまったらどうなんでしょうか。

○ 都築課長補佐

「一方、ウサギを」という段落ですか。

○ 赤池専門委員

そのこのところですか。すぐに「高用量の長期投与を含む各種毒性試験においても心臓への異常は観察されておりません」という、ここだけをシンプルに出した方がよろしいのではないかと感じました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

あと、事務局としてございますか。

○ 都築課長補佐

あと、ニコチン性アセチルコリンレセプターとの親和性について、評価書に何ら記載がないという御批判に対して、いろいろと文献もいただいたものですから、是非載せたいと思っているんですけども、動物代謝のところでは載せるかあるいはその他の試験のところでは参考情報として提供させていただくか。いずれにせよ、アフィニティーが高いから ADI を引き下げるということではなくて、アフィニティーの結果、こういう NOAEL になっているんだと考えられますので、むしろ、補強するデータといたしますか、アセタミプリドの性質をより深く情報として補強する。そういう位置づけになると思っております。

場所については、また先生方と相談させていただきたいとは思っているんですけども、載せることそのものについては、よろしいでしょうか。

○ 上路座長

確かにネオニコチノイド系の親和性の問題が論文としてたくさん出てきていますから、全くそれを記載しておかないこと自体おかしい、不思議だと言われればそのとおりだと思いますので、どこかでわかるような形で追加してください。どこがいいんだろうね。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

確認ですけども、1 ページ目の回答の中で、「脳への残留性、蓄積性は認められませ

んでした」という結論が書いてありますが、Cacida の論文には腹腔内投与で残留性があるということでしたので、経口投与での残留性がなかったと書いた方がいいのではないかとと思いますが、いかがでしょうか。

○ 上路座長

そうですね。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

都築さん、この取扱いなんだけれども、何日ぐらいまでですか。先生方が御覧になって、また意見を出すということが可能であるのか。日程的なことも含めて、お願いします。

○ 都築課長補佐

追加の御意見がある場合には、できましたら 1 週間以内ぐらいにいただきたいと思います。それを踏まえて、事務局で回答案と農薬評価書に記載する原案を考えた上で、一度先生方にフィードバックさせていただいて、御了解が得られましたら、親委員会に報告をしたいと考えております。

○ 上路座長

今、スケジュールが示されましたけれども、お盆が終わるころまでに出してくださいということですか。

あと、都築さん、今すぐ聞いておいた方がいいというようなことはありますか。

○ 都築課長補佐

大体、知りたいというか、確認したいところは聞かせていただきました。

○ 上路座長

それでは、ほかに御意見がなければ、これで終わりにさせていただきます。今日はたくさん検討をしていただきました。

これからの進め方について、事務局から御説明ください。

○ 都築課長補佐

今後の予定でございますけれども、8月19日に第42回幹事会を開催。

8月20日に確認評価第一部会を開催。

9月にまいりまして、9月3日に確認評価第一部会を開催。

9月10日に確認評価第二部会を開催。

9月19日に総合評価第一部会を開催。

9月30日に幹事会を予定しております。

本部会につきましては、次回9月19日以降、10月8日、11月4日、12月2日の開催を予定しております。また、先生方にはeメール等でスケジュールを御紹介させていただきます。

○ 上路座長

長時間にわたりましたけれども、どうもありがとうございました。たくさん宿題もいただきまして、夏休み中、御検討をよろしくお願ひしたいと思ひます。どうもありがとうございました。