

食品安全委員会農薬専門調査会

幹事会 第 36 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 2 月 27 日（水） 9:58～12:25

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（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）

鈴木座長、小澤専門委員、三枝専門委員、西川専門委員、林専門委員、柳井専門委員、
山手専門委員、吉田専門委員

（他部会からの専門委員）

赤池専門委員、小林専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

齊藤事務局長、北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官、
渡邊評価専門官

5. 配布資料

資料 1 メタミドホス農薬評価書（案）

参考資料 1 食品による薬物中毒事案への対応について（1 月 31 日関係会合申し合
わせ）

参考資料 2 食品による薬物中毒事案の再発防止策について（原因究明を待たずとも
実施すべき再発防止策）（2 月 22 日関係会合申し合わせ）

参考資料 3 食品による薬物中毒事案（第 25 報）

参考資料 4 メタミドホスハザード情報シート

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

先生方がおそろいようですので、ただいまから、第 36 回「食品安全委員会農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

本日は、お忙しいところ、御出席ありがとうございます。

本日は、10 名のうち 8 名の専門委員に御出席いただいております。

総合評価第一部会から、赤池先生、小林先生に御出席いただいております。

食品安全委員会から、3 名の委員が出席しております。

○ 鈴木座長

では、本日の議事を始めたいと思います。

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

本日御出席の親委員会の先生方にも、是非審議に参加いただきたいと思います。

事務局から、資料の確認をお願いいたします。

○ 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のほか、資料 1 として「メタミドホス農薬評価書(案)」。

その後ろに参考資料を幾つか付けさせていただいております。

参考資料 1 として「食品による薬物中毒事案への対応について(1 月 31 日閣僚会合申し合わせ)」。

参考資料 2 として「食品による薬物中毒事案の再発防止策について(原因究明を待たずとも実施すべき再発防止策)(2 月 22 日閣僚会合申し合わせ)」。

参考資料 3 として「食品による薬物中毒事案(第 25 報)」。

参考資料 4 として「メタミドホスハザード情報シート」を配付しておりますので、御確認願います。

○ 鈴木座長

皆様、お手元に資料は全部おそろいでしょうか。よろしゅうございますね。

それでは、議題 1「農薬(メタミドホス)の食品健康影響評価について」ですが、審議の前

に、事務局から、簡単に経緯などの御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

先生方は、もう既に報道等で御存じかと思うんですけれども、中国製の冷凍食品ギョウザによる健康被害が1月30日に厚生労働省より公表されました。その後、政府として直ちに閣僚会合を開催いたしまして、参考資料1にお示しするような、これから取り組むべき方針をお示しさせていただきました。

内容といたしましては「被害拡大の防止」「原因の究明」「再発防止策の検討」を3大原則として定めております。

直近の事例等は、参考資料3にお示しさせていただきましたので、また御覧くださいませ。

食品安全委員会としての対応は、参考資料4にあるようなメタミドホスの毒性に関する情報提供を、ホームページ等を通じて行っているところでございます。

それでは、資料1に移りまして、メタミドホスの審議の経緯について、簡単に御説明させていただきます。3ページでございます。

メタミドホスは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている農薬でございます。

今回、厚生労働省より、資料の準備が整ったということで、2月12日付けで評価依頼を受けました。厚生労働省と海外の政府機関から、情報、資料をいただきまして、今回審議することとなりました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。今、事務局から御説明があったように、本案件の重大性、緊急性にかんがみて、慎重かつ迅速に食品健康影響評価を行うために、総合部会や確認部会で行わずに、本日の幹事会で審議することにいたしました。

本日は、総合評価第一部会から、神経毒性の専門家であります赤池先生、植物代謝の専門家であります小林先生にも御参加いただきまして、毒性から残留の全分野の専門委員を招集いたしております。農薬専門調査会の総力を挙げて審議するつもりでございます。

それでは、審議に入りたいと思います。

メタミドホスについて、事務局から説明をしてもらいたいと思っておりますが、これは従来ですと、農薬抄録などをあらかじめ専門委員に目を通していただき、この場で専門委員から説明をしていただくというやり方をとっていたんですけれども、今回の場合は、

厚生労働省から回ってきた資料等々のほとんどが外国のものでございますし、非常に緊急であったということもあって、複雑な状況がたくさん絡んでおります。

ですから、やり方を変えて、言わば確認評価部会的な仕方になるんですけれども、事務局から説明をしていただいて、それに対して各専門委員から、いろいろな追加説明とか論点を出していただきたいと思います。そういう意味で、説明のコメント等々は簡潔にいただければと存じます。迅速な審議に御協力いただけるとありがたいです。

それでは、事務局、よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、6 ページから御説明させていただきます。

メタミドホスは、有機リン系の殺虫剤でございます。

構造は、6.に掲げているような形のものでございます。

開発の経緯は、1970 年に開発されたものでございます。日本では農薬として登録されたことがございません。ですので、過去農業用途に使用されたことはないとお考えいただいていたと思います。

続いて、動物代謝に移りたいと思います。7 ページでございます。

この試験には、S-メチル基に付いている炭素を ^{14}C で標識したものと、構造中のリンを ^{32}P で標識した 2 つの標識化合物を使っております。

まず、ラットを用いた動物体内運命試験でございます。

単回経口投与を行いまして、その後の体内動態を見ているんですけれども、非常に速やかに吸収、分解、排泄されていることが言えると思います。主に呼気中から CO_2 として出ていくということが書かれております。

代謝のされ方は、6 ページの構造を見ながら考えていただきますと、まず最初に P と N の結合のところが切れてアンモニアが生成し、脱メチル化が進んでいって分解していくという形で分解が進んでいくと考えられます。

7 ページの(2)に家畜における動物体内運命試験がヤギとニワトリを使って行われております。こちらでも経口投与されましたメタミドホスは、さまざまな分解を受けて、生体成分と同じようなものができていくということが書かれております。

簡単ですが、以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。ただいまの御説明に関して、御意見をいただきたいと思います。

小澤先生、どうぞ。

○ 小澤専門委員

今日いただいた資料の中で、小林先生の御指摘をいただいて、適切に構造代謝物並びに名前を修正していただきましたので、動態としては、先ほどの事務局からの御説明でよろしいかと思います。全般に解毒的代謝が支配しているということでございます。

○ 鈴木座長

特に有機リンで問題になるようなオクソン体といったものは、この剤については心配しなくていいんですね。

○ 小澤専門委員

そのとおりです。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。ほかに御意見ございますでしょうか。

小林先生、何かございますか。

○ 小林専門委員

私もありません。直していただいたとおりです。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

ほかに御意見がなければ、植物代謝に移りたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、8ページの植物体内運命試験について御説明させていただきます。

レタスとバレイショを使って実験が行われております。

代謝経路は、主に P-S の開裂によって代謝物 F が生成して、それが酸化を受け G に至り、更にその G の C-S 結合が開裂して CO₂ が生成するという形で代謝が進んでいくことが考えられております。

バレイショとその加工産物における残留も調べられております。10回散布して収穫した塊茎を6日間保存して、皮をむいて加工するという事で、最終的なポテトチップから 0.006 mg/kg のメタミドホスが検出されたと書かれております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。ただいまの御説明に何か御意見ございますか。

小林先生、どうぞ。

○ 小林専門委員

レタスとバレイショにつきましては、レタスは P・N が切れまして、脱アミノ体ができ、D の抱合体ができにくくなるという順序で進んでおりまして、バレイショはメルカプタンの方に行きまして、炭酸ガスになり、糖への取り込みが行われているという差があります。

あとは事務局の説明どおりです。

以上です。

○ 鈴木座長

基本的に構造は簡単ですし、炭酸ガスまで分解されてしまうとか、生体内成分に取り込まれるということで、特に動物体でできるものと異なって、非常に危険なものが出るという話ではないと考えていいわけですね。

○ 小林専門委員

そう思いますね。

○ 鈴木座長

小澤先生、追加はございますか。

○ 小澤専門委員

特にございません。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

ほかに何か御追加の方がいなければ、土壌中運命試験以下に移りたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、8 ページ「3.土壌中運命試験」について御説明させていただきます。

まず「(1)湛水土壌中運命試験」でございまして、メタミドホスの推定半減期は 41 日と算出されております。

続いて「(2)好氣的土壌中運命試験」の推定半減期は非常に短くて 14 時間、「(3)土壌表面光分解試験」の推定半減期は 62.6 時間と推定されておりまして、土壌中では比較的早く分解が進んでいくと言えるかと思います。

「(4)土壌吸着試験」でございしますが、メタミドホスの土壌吸着係数は、有機炭素含有率によって補正したもので、Koc 1.5 ということで非常に低く、土にあまりくっ付かないということが言えるかと思います。

「4.水中運命試験」でございます。

まず「(1)加水分解試験」は、pH に非常に依存していて、有機リン剤ですので、アルカリ側で分解が進むということで、pH5 では安定なんです、pH7 で半減期が 27 日、pH9 では 3.2 日と推定されております。

「(2)水中光分解試験」が、水銀ランプ光と太陽光で行われているんですが、いずれも安定で、推定半減期は 200 日という数字が書かれております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。これについて御意見のある方、解説も含めて、小林先生お願いいたします。

○ 小林専門委員

基本的には、湛水状態のときには、A と、デメチル体のデスメチルメタミドホスがございます。

好氣的土壤に関しては、炭酸ガスが試験終了時に 49% と約半分ぐらいできているのがメインです。

そのほかには C が出ていますけれども、これは経時的に分解してくるということです。

土壤表面光分解試験に関しましては、土壤表面での光分解は非常に早いということです。

加水分解に関しましては、先ほどの御説明どおりで、酸性では安定だということです。

この場合も、アルカリになりますと、非常に簡単なメチル基 2 つと S-S で結合している dimethyldisulfide になっております。

水中光分解試験に関しましては、あまり分解率は高くないです。水中に関しましては、暗所でも多少分解しているので、半減期については補正がかかっているのが長くなっています。

○ 鈴木座長

実際は、光分解がほかの土壤中の話等々と比べると、どうしてこんなに長いのかと思うんですけども、これはどういうことなんでしょうか。

○ 小林専門委員

代謝物としては A なので、アミンが取れたのがメインですけれども、あまり分解は起きていないですね。ですから、ほとんどが加水分解の方が起きやすいと解釈した方がいいかと思います。O-メチルが取れる方が多いです。

○ 鈴木座長

特に問題になるようなことというのは、ないと考えていいんですね。

○ 小林専門委員

そうですね。代謝物は少ないです。

○ 鈴木座長

小澤先生、何か御追加ありますか。

○ 小澤専門委員

代謝物も少ないですし、特段の追加はありません。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

事務局、次の項目に移ってください。

○ 都築課長補佐

10 ページの下に「5.土壌残留試験」「6.作物残留試験」「7.一般薬理試験」とあります。

「5.土壌残留試験」については、参照した資料には記載がございませんでした。

「6.作物残留試験」については、国内登録がございませんので、国内における作物残留試験成績は提出されておられません。

「7.一般薬理試験」については、参照した資料には記載がございませんでした。

続いて、11 ページ「8.急性毒性試験」でございます。

ラット、マウス、ウサギ等を使って、経口投与試験、経皮、腹腔内、吸入試験が行われております。いずれも数字が小さくて、急性毒性は強いことが言えると思います。

12 ページに「(2)急性神経毒性試験」がございます。ラットを用いて①、②と書かれているんですが、これは①の試験をやって NOAEL が取れなかったので、すぐ②の試験をやったということで、一連の試験とお考えいただいてもいいのかなと思います。

13 ページですが、JMPR では、この試験を1つの試験のようにまとめて書いてあります。

こちらで EPA、JMPR の方では、赤血球や脳のコリンエステラーゼ活性の抑制を指標にして、無毒性量を設定しております。

「(4)急性遅発性神経毒性試験」が、ニワトリを用いて 1979 年と 1990 年に行われております。

1979 年の試験では、0、10、15、22.5、33.8、50.6、75.9 mg/kg 体重で行われているんですが、30 mg 投与群の 10 羽中 2 羽、50.6 mg 投与群の 12 羽中 4 羽が死亡したということなんですけれども、遅発性神経毒性を示すような変化は認められなかったとしています。

一方、1990 年の試験では、100、200、400 ということで、用量を上げて試験が行われ

ておりまして、これによりますと、特に高用量側で遅発性神経毒性症状が現れたことが書かれております。

また、NTE 活性の抑制等もこちらでは測定されております。

続けて、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験まで御説明させていただきたいと思います。

まず、ウサギを用いた眼刺激性、皮膚刺激性試験ですが、眼刺激性試験は、投与後に 1 例死亡が見られました。全個体で振戦、流涎、縮瞳等の症状が見られたということでございます。

皮膚刺激性試験でも、9 例中 5 例が死亡したということでございます。

皮膚感作性試験については、Hartley モルモットを使って行ったんですが、こちらは陰性であったということです。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。基本的に、一般薬理試験はないんですが、急性投与に関わる問題として、急性毒性、遅発性神経毒性に関するニワトリの試験、そのほかに刺激性試験と感作性試験の成績を今、簡単に説明していただきました。今回の事件的な問題のこともございますし、比較的慎重に審議をしていきたいと思います。

急性毒性については、赤池先生、少し解説も含めてお話しをしていただくとありがたいです。

○ 赤池専門委員

メタミドホスは、今、いろいろ御説明がございましたように、基本的には有機リン系の製剤で、それに見られるような特徴的な毒性が急性毒性試験でも見られていると考えられます。

先ほど、鈴木先生がおっしゃっていましたように、農薬としては比較的低い LD₅₀ を持っている化合物であろうと考えられます。

SD 系ラットで経口投与の場合に観察された症状ということで、振戦、流涎等が書かれていますけれども、これは有機リンで見られる急性の毒性症状が現れているものです。経皮のところでも縮瞳が先に書かれていますし、そういった毒性でここに示されているような投与量で LD₅₀ をもって毒性が出ていると考えられます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。この急性毒性試験に関して、どなたか追加等々ござい

ますか。

どうぞ。

○ 山手専門委員

急性毒性試験の症状の所見で、2点ほど気になるところがあるので、お聞きしたいと思います。

確かに **apathy** を訳すと感情鈍麻となるんですが、これは脳の統合野の異常によって出てくるということは聞いているんですけども、感情が動物にあるかどうかというのは非常に疑問なんで、例えば無関心とか無反応という表現はできないのかというのが1点。

次に、水腎症は、確かに英語では **hydronephrosis** という言葉が書いてあるんですけども、これが有機リンの中毒で、こういう水腎症が急激に起きるのかどうかというのは非常に疑問なんです。

赤池先生、その辺何か推測されることがあれば教えていただきたいです。もし症状としてこれが十分説明できないようだったら、別な表現をするとか、考えた方がいいのではないかなと思います。

○ 赤池専門委員

まず、感情ですけども、これは一応行動心理学、薬理学では、動物でも感情は観察できるということになっています。いわゆる喜怒哀楽です。その下が情動で快・不快ということで、心理学的な階層をとっています。勿論、ヒトでいう感情とは少し意味が違うかもしれないかもしれませんが、例えば痛みを加えたときの怒りとかが行動として現れまして、そういった反応が非常に低下してくる場合に「感情鈍麻」という表現を使っています。

○ 山手専門委員

Apathy という英語で「感情鈍麻」という表現にしているんですね。

○ 赤池専門委員

はい。ですから、用語としては誤ってはいないと思います。

○ 山手専門委員

わかりました。

○ 赤池専門委員

あともう一つは、神経毒性の専門ということで私もちょっとわかりかねます。

○ 鈴木座長

どなたかなければ、私が説明しますが、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

先生、恐らくこれは死亡した動物がいるので、例えばここのガスの膨張とかは死後変化だと思うのですが、それが明らかでないので、一応毒性所見の中には入っていないですね。こんなのが見られたということだけだと思いますので、どちらでもいいのかなと思います。

○ 鈴木座長

確かに山手先生が言われるように、水腎症が急性期に本当に生じるのかという話が問題になりまして、基本的には先天性にも後天性にも尿路に閉塞があった場合、その閉塞部位の上のところで溶解的な変化が起こりまして、水腎症が生ずるとなっております。

今回のところは、急性投与の話からすると、まずあり得ないだろう。一般的な自然発症的なもの、先天的なものが固定されていて、それが紛れ込んだんだろうとは思いますが。その辺のところで、吉田先生が説明されていたように、毒性所見とはとらないよという意味合いだけでも、見えたので書いてあるという程度の話だと思います。

○ 山手専門委員

可能性としてどうなのでしょう。膀胱に尿があり、リテンションで鬱滞するようなことがこの中毒ではあるのでしょうか。それによって腎盂とかに尿が溜まったのが見えたとかね。

○ 鈴木座長

排尿障害が起こり得るかということですね。その辺、赤池先生どうでしょうか。

○ 赤池専門委員

アセチルコリン系が基本的には亢進します。アセチルコリン系は排尿促進に向かいますので、むしろ逆だろうと思います。

○ 山手専門委員

わかりました。

○ 鈴木座長

実際は、実験的に尿路を閉塞して見ますと、閉塞の度合いにもよりますが、1日以内に非常に強烈な反応が起こります。ですから、その意味ではないとは言えないんですが、どうも状況から察するに、尿路障害は尿路閉塞があって起こるようなことは考えにくいです。

事務局、これはどうでしょうか。どちらでもよいと言われているんですが、表現を残しておきますか。あまり関係ないんで、混乱しそうな気もするんです。

○ 都築課長補佐

私も後々見た人が誤解するような表現は、ない方がいいと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。そうしますと、取りますか。

○ 都築課長補佐

お任せします。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。急性のところは、そのほかにはないですか。

○ 三枝専門委員

どこまで取るかをはっきりさせた方がいいと思います。吉田先生がおっしゃったように、消化管のガスとかは、多分死後変化のものですから、水腎症だけではなくて、死後変化と思われるようなものは、むしろ除いた方がいいと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、問題になってきそうなのは、頸部リンパ節出血以降、消化管のガスによる膨張及び腸粘膜の赤色化のところでしょうか。

○ 三枝専門委員

私はそう思います。

○ 鈴木座長

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

肺の鬱血とか水腫も死戦期の変化と考えられますし、全部消した方がいいんじゃないかと思います。

○ 鈴木座長

「肉眼病理所見としては」というところの話ですね。

○ 西川専門委員

恐らく死亡例の病理所見と考えられますけれども、そうは書いていないのでわかりません。恐らくその可能性が高いのではないかと思います。

○ 鈴木座長

私も全体として書くまでもないなとは思っているんですけども、アセチルコリンエステラーゼ阻害に伴う異常所見、行動所見についてはきちんと書かれておりましたし、表に書かれている問題については特に問題がないので、この辺は取りましようか。そうしたらすっきりしますね。「肉眼病理所見」以下を取る形にしていきたいと思います。

○ 林専門委員

今のところ、取ることに全く問題はないんですけれども、毒性としての所見はなかったということを書いて残しておいた方がいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。肉眼病理所見について、何か記載をしておかないとまずいので「特に毒性と考えられるような所見はなかった」という形にしたいと思います。

経口 LD₅₀ がマウス、ラットともに 30 mg/kg 以下ということですから、これは毒物相当ということになりますか。

急性毒性は、このくらいでよろしゅうございますか。

○ 柳井専門委員

11 ページの表 1 の一番下の SD ラットのところに「肺暗色化」と紛れ込んでいるんですけれども、これは肺の鬱血なんでしょうか。

○ 鈴木座長

この記述は 6、7 ページですね。

○ 吉田専門委員

これは軽度の刺激性があるということもありますし、死後変化の可能性もかなりあると思うのですが、明らかでないものはとりあえず残しておく方がよろしいのではないのでしょうか。

○ 柳井専門委員

そうすると、先ほどの肉眼病理所見としては、何もなかったというのはちょっと矛盾します。

○ 吉田専門委員

生データがありませんので、その辺りの整合性をとることができないんです。

○ 柳井専門委員

その辺の整合性をとっていただければよろしいかもしれませんね。

○ 鈴木座長

一番下のところは吸入経路の毒性ですから、状況によってはこういうことは起こり得ると思うんですけれども、表に一応毒性と考えられるようなものを載せるというコンセプトでやっていますから、これはそれでよいのかもしれないですね。上の方の書き方だけですね。ちょっと工夫させてください。

ほかにはないでしょうか。よろしゅうございますか。

では、急性神経毒性に移りたいと思います。

これは2つ試験があつて、実施された時期も比較的近くて、たしか記憶では、後ろに書いてある試験の方が用量が低い。つまり、最初の試験で用量が高過ぎたということも含めて追加でやられたので、併せて評価していいのではないかと思います。ここでは、後ほどまた議論しなくてはいけなかなと思っていたところもあるんですけども、吉田先生からコメントが付いておりますので、まずその辺の説明をお願いいたします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。JMPRの評価書とEPAの報告書を拝見しますと、何を基準にしてこれを毒性ととったかという考え方がそれぞれ違うようでして、私が参加しました本調査会では、今まで脳と赤血球で判定するというので、血漿は取らないようにしておりましたので、これから続く複数の試験を評価するに当たり、同じ基準で判定すべきではないかと思ひまして、コメントさせていただきました。

以上です。

○ 山手専門委員

それに関して、私も今回のコリンエステラーゼ活性阻害をそれぞれ評価書の中に記載していると、非常に読みやすいと思います。是非ともそれはお願いしたいです。

○ 鈴木座長

実際上は、後でこの点を議論しようと思ったんですが、ちょうどここ出てきましたから、ひとつ議論を済ませてしまえますかね。

有機リン中毒のところで、どのようなエンドポイントを用いて中毒の基準をつくっていくかというところがございまして、基本的には、コリンエステラーゼ阻害で第一次的に出てくる神経症状という問題なんですけれども、それが中枢とか末梢でのアセチルコリンエステラーゼ抑制と関係をしているという部分で物を見たい。そのときに、なかなか中枢、末梢のアセチルコリンエステラーゼを測定するのが難しい場合が生じますから、赤血球中のコリンエステラーゼであるとか、末梢のコリンエステラーゼといったものも含めて評価をしたい。

評価をする際に、1つは、脳中枢などの問題があれば、そちらの方が第一義で考えるんですが、ない場合にどうするかというところで、一応は血漿のコリンエステラーゼというのは、感受性は強いんですけども、どうも行動の問題とは相関しないことが多い。剤によって異なるので慎重に判断はしなくてはいけないんでしょうけれども、通常そちらはあまり使わずに、脳と赤血球のコリンエステラーゼが相関することが多いので、そちらを状況

によって、つまり赤血球のアセチルコリンエステラーゼの阻害を使うことがある。それも剤によっていろいろ変えなければいけない部分はあると思いますけれども、原則は大体そういうことになっております。

その次の問題が、ではコリンエステラーゼの阻害というのは、どこから影響と考えるのかというところで、二通りの考え方があるようです。

1つは、対照群と比較をして、有意差が出たら影響だと考える考え方と、もう一つは、阻害の割合が20%ぐらいを目安にして、その辺りが悪影響と考えられる境目だとする二通りの問題があると思います。

その辺のところを議論しないといけないなと思っていたんですけれども、実際はこの問題は急性だけではなくて、もうちょっと長い投与のときにも関係することなので、当初、後回しにした方がいいのかなと考えていたんですけれども、ここでやってしまいますか。

○ 都築課長補佐

ここでやらないと、ここの結論が出なくなってしまうです。

○ 鈴木座長

そうですね。そうすると、今、言ったような話が原則だということなんですが、この件に関してはどうしましょうか。まず、赤池先生、解説をお願いいたします。

○ 赤池専門委員

なかなか難しい議論ですけれども、まず有意差で判断するか、あるいは20%という低下で見るかということについては、20%で見る方が適切ではないかと思います。これは何を見たいかということにもよるんですけれども、少なくとも神経毒性、あるいは薬理作用で見える場合には、勿論非常にばらつきの多い実験ですと、有意差でもかなり低下する場合がありますが、多分これは酵素活性を見ていますから、データを見ても結構整っています。

そうしますと、有意差の場合には、極端な場合、数%の変化でも変化として出てくる可能性があると思います。ただ、実際には酵素活性の阻害で、いろいろと毒性なり薬理効果が生じるので、20%が妥当かどうかというのはまた難しいところですが、やはりそういったある一定の低下でもって評価する方が、そういった機能や薬理作用を考えた場合には妥当性があると思います。そういう意味では、どちらをとるかといえば、20%の方が妥当だろうと考えます。

血漿につきましても全く同じことで、何かともかくトレースする、あるいはヒトでのデータ等、ある程度整合性を整えとか、そういった意味では、血漿も考えた方がよろしいかと思います。ただ、やはり毒性とか薬理効果ということを考える場合には、血漿のコリ

ンエステラーゼというのは、機能もよくわかっていませんし、実際のそういった毒性、薬理効果との関連もあまり肯定的にはとらえられておらず、むしろ否定的に考えられていることの方が多いと思われますので、そういった意味では、あまり血漿のデータは参考にしない方がよろしいのではないかと考えます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。非常に明快な説明でございました。

吉田先生、今の話のところはいかがですか。

○ 吉田専門委員

非常にいいと思います。

○ 鈴木座長

病理の関係の3名の方はいかがでしょうか。

○ 山手専門委員

こういう有機リン系のコリンエステラーゼ活性阻害という意味では、20%の上で画一的に切るという考え方を持つのか、あるいはヒトの経口投与をされていますが、この場合、男性45%、女性25%ぐらいでも回復すると書いてあるんですけれども、こういうデータがあった場合、それを基準に20%はいいかどうかを剤ごとに検討する必要性はないのでしょうか。

○ 鈴木座長

先生、どうしますか。

○ 赤池専門委員

勿論、できればそうした方がよろしいと思うんですけれども、ただ、例えばこの剤について、何%が妥当であろうかということを示す基礎データがあるかということ、なかなかないです。そういう意味では、20%というのは比較的厳しい条件で見ているのではないかと思います。

ですから、例えば40%とか60%の阻害の方が妥当かもしれませんが、より厳しく見る、安全にとっておくという意味では、20%で見ておけばいいのではないかと思います。

○ 山手専門委員

私が御質問させていただいたのは、ヒトの方でもたまたまデータがあったので、それから見ると20%というのは、ある意味では厳しい条件かなと思ったんですが、了解しました。

○ 鈴木座長

若干追加いたしますが、神経症状との関連で、このアセチルコリンエステラーゼの阻害を見ましょうというのは、恐らく原則だろうと思うんです。そういう話からしますと、何%の阻害を神経症状との阻害で見たらいいのかということになるんですけれども、一般に酵素ですから、反応過程で触媒として効くので、使いまわしがきくわけです。そうすると、基本的には、よく出てくるのは、劣性の遺伝的な病気の中で酵素阻害があるような場合があって、その場合というのは、ヘテロの動物では異常は生じない。つまり、基本的に 50%の酵素量があれば、普通はまず症状は出てこない。非常にキャパシティーが大きいというのが通例になっています。

その意味で、赤池先生が言っておられた 40%、60%を目安にするといっても悪くはないだろうという根拠があるんですけれども、それからすると、20%阻害というのは、普通症状は出るわけがないよということなんだけれども、影響であるのは明らかであるし、そういったところで厳しくとるという話になっていまして、通常、外国の場合とか我々のこれまでの審査のところでもそうなんですけれども、とりあえず 20%ぐらいを目安にして審査をしまいいりました。

ですから、今回のところも、それから大幅に外れるということがあれば別なんです、なければその辺で見てもいいのかなと思います。

林先生、何かございますか。

○ 林専門委員

以前、鈴木座長の代理で座長をさせていただいたときに、この問題を議論した経緯がありまして、そのときの結論としましても、やはり脳のデータがあった場合は、脳を一番優先して、その次は赤血球を考えましようとなりました。

それと、やはり 20%という線引きを置くところも一応議論になりまして、ここではその根拠と言われるとつらいものもあるんですけれども、一応 20%で線を引いて考えてはどうでしょうかというのが結論だったように記憶しています。

したがいまして、今、赤池先生からおっしゃっていただいたお話というのは、全く一致した話でしたので、ありがたいお話だと聞いておりました。

ですから、一応ここでそういう形でこれからもということを議事録にきちっと載せておいていただければいいんじゃないかと思います。

○ 鈴木座長

三枝専門委員、どうぞ。

○ 三枝専門委員

今のお話で特に異論はないんですけれども、実験という立場から考えてみますと、EPAの方ではドーズリレーティッド（用量相関性）ということをかなり強調して、それを根拠にして話をしています。コリンエステラーゼの測定方法の幅を考えれば、20%は妥当だとは思いますが、今回ここで見させていただいた生データからすると、かなりドーズリレーティッドの関係がある。一番軽いところでは20%はないんですけれども、確かにドーズに依存したコリンエステラーゼの減り方があって、その場合に、やはりこれは弱い毒性としてとるかからないかということが一方ではあると思うんです。その辺を赤池先生に伺いたいんです。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 赤池専門委員

なかなか私が答えられる問題ではないんですけれども、ただ、先ほどと重複すると思うんですが、結局酵素の阻害そのものをもし毒性ととらえるのであれば、当然有意差が出たところで毒性と考えないといけないと思います。

ただ、いわゆる有機リン製剤として、コリンエステラーゼ阻害によっていろんな神経症状が現れ、それによって急性毒性が出てくるということを考えると、そういった急性毒性が現れてくるものを毒性として考えた場合には、やはりある一定の酵素阻害があって、それによってアセチルコリンが増える。それだけではないかもしれませんが、主にそういった変化が起こってくることによって毒性が出てくるわけですから、その場合には、勿論濃度依存性というのは非常に大事だろうと思いますが、濃度依存性の中である非常に低い濃度でも、有意差をもって出たというよりは、ある一定以上の阻害が出たという切り方をした方が、そういった機能とか薬理作用との関係を見る上では重要なと考えます。

○ 三枝専門委員

ありがとうございました。

○ 鈴木座長

納得されましたか。

○ 三枝専門委員

というか、これは判断の問題ですから、例えば私たちが実験をしていて、ドーズリレーティッドの変化があれば、これは当然原因物質と関係するだろうという判断をしますけれども、機能的に影響がないという立場から考えれば、先生の説明で十分だと思います。

○ 鈴木座長

もう一つ付け加えておきますと、アセチルコリンエステラーゼが有機リン剤によって因果関係をもって阻害されるというのは、確定していることでございます。ですから、その影響をどこで悪影響、つまり毒性ととるかというところが絶えず問題になっておりまして、いわゆる NOEL と NOAEL の話の境目はここに出てきます。

NOAEL であると見るところは、今、赤池先生が言われたところに尽きることになっていまして、このアセチルコリンエステラーゼ阻害が神経伝達のところでの問題に直接関係する第一義的な問題なものですから、神経症状が出ていることとどのぐらい関係するかというところで、通常は有機リンの中毒については悪性度を判断することになっております。

三枝先生、今のことでよろしゅうございますか。

○ 三枝専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

○ 廣瀬委員

今まで、脳と赤血球のコリンエステラーゼの抑制の評価で、赤血球ではたしか 20% 程度を目安としてということは言われていたと思いますけれども、脳の場合に今まで 20% で評価したというのはないんじゃないかなと思うんです。ほとんどの場合、有意差で評価してきたんじゃないかなと思うんですけれども、事務局、その辺はどうでしたか。

○ 都築課長補佐

過去の例ということで言えば、脳のデータについては 20% の阻害で、クロルピリホスですとか、イミシアホスといったものを評価してきました。

○ 廣瀬委員

有意差ではなくて、20% ですか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 廣瀬委員

わかりました。

○ 鈴木座長

もう少し加えますと、実際は有機リン剤というのは、非常にブロードなスペクトラムで、エステラーゼを阻害いたします。ですから、その意味では、もしいろんなことを調べて、酵素阻害だけを見ていくと、全く生理機能とは関係のないような酵素が阻害されています

という話で、非常に神経質な人は問題に思うんですけども、實際上、最終的に毒性を見るというところでは、第一次の反応としてのアセチルコリンエステラーゼの阻害で、しかもそれも神経伝達のところに関係しているような部分を見ましょうということになっていると思います。

遅発性神経毒性との関係等々、急性神経毒性の話のところで見たいのがあって、後ろの方の話にそろそろ移りたいんですが、例えばニューロトキシックエステラーゼといったものが出てきますので、その辺のところもどういうエステラーゼなのかということも含めて、きちんとした合意に達しておきたいなと思っております。

急性に関しては、今のような形でよろしゅうございますか。一応、今回は 20% で切りましょうということです。

急性神経毒性の話のところなのですけども、再び赤池先生、お願いいたします。

○ 赤池専門委員

今の急性神経毒性の方ですが、2 つに分かれて実験をして、1 mg/kg 以上と 0.03 及び 0.7 mg/kg の実験をされていて、先ほど説明がありましたとおりですが、1 mg/kg 以上ですと、一番最低用量の 1 mg/kg でも自発運動量の低下等、いわゆる神経毒性に関連すると思われるような所見が見られましたので、無毒性量が取れず、更に低用量を見たということです。

0.7 mg/kg では、いわゆる行動学的には変化はありませんでしたけれども、先ほど来議論になっているところになりますが、赤血球及び脳でコリンエステラーゼ活性の抑制が見られたので、一応無毒性とはとらないということで、0.3 mg/kg はコリンエステラーゼ活性にも変化がなかったということで、こちらを無毒性量とされているということで、これが全体の無毒性量の 1 つの根拠になりますので、非常に重要なデータだろうと思います。

○ 鈴木座長

私も混乱していたかもしれません。再びやってしまったような気がします。ごめんなさい。

ここでは、LOAEL が 0.7 で NOAEL が 0.3 である。しかも、0.7 のところはコリンエステラーゼの活性阻害があって、これについては議論の問題からすると、活性抑制というところに 20% の抑制があったのだという書き方をすればよいということになるかということでしたね。

吉田先生、それでよろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

それでニューロトキシックエステラーゼとの関係というのは、実は急性遅発性神経毒性のところだったんです。すみません。

ここは、多分何人かは実際に試験をやっているのかわかると思うんですけども、ニワトリが非常に感受性が高いというところが1つあって、ニワトリで必ずやる試験になっています。この試験を見ると、もう一つは、非常に高濃度で投与する。高濃度で投与したら死んでしまうのではないかというところを、例えばアトロピンであったり、あるいはパムミたいなものを投与して、神経毒性の急性のところを遮断しておいて、ある程度生かした後に遅発性に現れてくるものを見るという試験だと思うんですけども、その辺のところを含めて、赤池先生、もう少しわかるようにお話ししていただくとありがたいです。

○ 赤池専門委員

それ以上の説明はありませんが、私自身、こういう遅発性の実験というのは自分自身でやっていないので、資料を見た知識やここに書いてあるだけの知識になりますが、鈴木先生がおっしゃいましたように、恐らく低い用量では変化は見られないということで、高用量を使って実験を行っているものだろうと思います。当然死亡しますので、急性毒性を抑制すると変化が見られるということで行われています。

この神経障害標的エステラーゼですけども、これはこういった有機リンによって生じる遅発性に現れる神経毒性、特に運動神経等に現れてくるわけですけども、こういった遅発性に現れるメカニズムにおいて重要な役割を果たしているであろうと考えられるタンパクの1つであろうということで同定されたものです。

たしかリン脂質系の代謝に関わるエステラーゼと言われていまして、まだ機能は十分には解明されていないと思われますけれども、有機リン製剤に非常に感受性が高く阻害されるということと、特にこれの遺伝子改変動物に使われていまして、ヘテロ動物ですと、更に感受性は高くなるということで、かなり遅発性毒性の重要な役割を果たすタンパクです。もともとはむしろこれが起こすのではないかと思われていたみたいですけども、このNTEが阻害されると遅発性毒性が現れるだろうと推定されているタンパクです。それでこの実験でもそうですけれども、NTEの阻害というものを指標に遅発性の毒性というものを見ていると思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。

小澤先生、追加があれば、特に NTE 活性のところを酵素活性で従来コンベンショナルにはかっていた方法と、今ちょっと赤池先生が言われていたリン脂質代謝に関わるもの、実際はリソホスホリパーゼのことと思われますけれども、その辺のところの関係等々にちょっと触れていただくとありがたいです。

○ 小澤専門委員

関心のあったところは、ヘテロ動物であると感じ性が高くなるということで、これは酵素活性ですから、不可逆的阻害でない限り、生合成で回復してくるということがあると思うのですけれども、これも阻害のキネティックと毒性の現れ方の問題ということもあるので、なかなか簡単に論ずるのは難しいところかと思いますが、やはりそういう阻害された後の酵素活性の回復とか、あるいは阻害の程度と反応性との関連とか、まさにそれに尽きるということでしょうか。

○ 赤池専門委員

基本的には、有機リン製剤はコリンエステラーゼに対しては不可逆的な阻害を示しますので、恐らく NTE に対しても不可逆的な阻害様式だろうと考えられます。当然、後から更に合成されてきますので、それによって回復が現れてきます。そうするとヘテロですと量が少なく、遅いということで回復が悪いということになるんだろうと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。基本的に、昔 NTE と言われていた酵素活性で、多分オクソン体の分解に関わるものと、そうでないものの差をとって NTE 活性としていた時代があるんですが、その本体がリソホスホリパーゼであるという話になってきて、今のようなノックアウトの動物でのヘテロ動物、つまり酵素活性が半分に減ってしまっているという動物で感受性が高いという実験もあるというお話にはなっていて、大筋流れは見たかと思います。

今、非常に活発にこの分野は研究が行われているようでございますが、基本的にどこがわからないかというと、この有機リン全般について、遅発性神経毒性というのは必ずあるんだねという話になると、そこがわからない。遅発性神経毒性を示すものもあれば、示さないものもある。そこのところで、この酵素の抑制が遅発性神経毒性を予言するのかということになると、そこのところにはまだなかなか行かないという状況がある。

私はそういうふうに理解していますが、赤池先生、今の私の理解で正しいでしょうか。

○ 赤池専門委員

それでよろしいかと思います。やはり、特に神経ガスですとか、非常に強い有機リン系

は遅発性毒性を非常に起こしやすいですし、その点、活性の低いものは起こしにくいという一般的なルールはあると思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。メタミドホスはどうなんだという問題もあるんですが、これは普通だったら死んでしまうような高濃度で初めて出ると見ておけばよいということですね。

○ 赤池専門委員

はい。ですから、多分あまり実際には見られないはずです。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。ほかにこの件に関して、御意見はございますでしょうか。

廣瀬委員、どうぞ。

○ 廣瀬委員

ここで言っているのかどうかちょっとわからないんですが、今、酵素阻害の話が出ましたので、1つ付け加えたいと思います。

最近、脳の脂肪酸アミド加水分解酵素の阻害作用が、有機リン系の化合物一般で見られて、その阻害がずっと続くことによって、急性中毒とは異なった慢性的な中毒が神経だとか、免疫、内分泌、生殖系に現れるという研究が徐々に進んできているということも言われておりますので、現時点でこういうことを評価するのは非常に難しいかとは思いますが、将来的に新たな情報が入れば、今後の問題として、こういうことも同時に評価していくことが必要かなとも思っております。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。今のコメントに関して、赤池先生、何か御存じのことがあればお願いいたします。

○ 赤池専門委員

すみません。私もそれ以上のことは存じません。

○ 鈴木座長

恐らく今の話は、Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) という酵素のことだと思います。最近、非常に活発に研究がされているということは、文献情報等々で存じ上げております。たまたま FAAH 活性についてメタミドホスで実験をしたという論文もあるんですが、これは非常に高濃度の場合に阻害があったという話になっておりまして、*in vitro* の

話のようでした。

ですから、実質的には、この酵素の阻害には、先ほどの NTE 活性の問題と似たようなところがございます、剤によって阻害の度合いがかなり違ってきますということ。

それから、この問題は、アナンダマイドという脳内の神経伝達物質があるんですけども、その代謝に関わっている酵素でございます、それがこの分解を抑制するので溜まってくると、脱力感といったものが出たり、状況によってはオピオイドと同じように多幸感を生ずるようなことがあるという神経伝達をしている部分がありまして、過ぎると四肢が麻痺してしまうような話になるよというので、遅発性神経毒性のうちの NTE 活性以外で説明されるような部分のところを説明するかもしれないという状況にはなっていると思います。

現時点では、ここの影響に関しては、アセチルコリンエステラーゼが一次的な有機リンによる阻害であるのに対して、この部分は二次的な影響と論じている論文が多くて、確定的なものがございません。とりあえずは、この間、ちょっと調べた結果を御紹介いたしましたけれども、そういう状況でございます。

したがって、先ほど廣瀬委員から指摘がありましたように、今後の研究の状況によって、この分野に関しても評価の中に組み入れるようなことを考えなければならないが、今回はこの件については、特に御異存がなければ、とりあえずこの議論をしたということでとどめたいと思いますが、いかがでございましょうか。よろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

これで急性遅発性神経毒性のところまでは、済んだと思います。刺激性とか感作性に関しては、いかがいたしましょうか。これはこのままでよろしゅうございますか。

○ 山手専門委員

1 点ございます。参考資料 4 の 6 ページになるんですけども、この 1 例が死亡したということに対して、この報告書では結膜を通じて容易に血流に吸収されやすいということが書いてあるんですけども、これは 1 文入れておいた方がいいんじゃないかという気がするんですが、どうなんでしょうか。要するに、投与経路というか、吸収される経路で、ここに書かなくても、どこかに書いてありましたか。

○ 鈴木座長

これは急性毒性の中の経皮のところの問題とも絡んできて、実際は経口的に摂取する ADI を決める際には、あまり問題はないからと思って飛ばしていたんですけども、諸外国では、今のような皮膚からの吸収であるとか、そういったものは一応神経質に調べておりまして、代謝のところでもどのぐらい吸収されるかとか、その辺のところは実験がされているようです。

その意味で、皮膚あるいは結膜から吸収されるというのを書いた方がわかりやすいと思いますので、ちょっと工夫させていただきたいと思います。

○ 山手専門委員

わかりました。

○ 鈴木座長

ほかにございますでしょうか。

よろしければ、急性関係は終わったので、亜急性毒性に移りたいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、事務局から御説明させていただきます。

15 ページ「10.亜急性毒性試験」でございます。

「(1)90 日間亜急性毒性試験」でございます。若干古いデータなんですけれども、最高 60 ppm までラットを用いた亜急性毒性試験が行われております。

60 ppm のところで毒性所見が観察されております。それより低い用量のところで酵素の活性が観察されていて、無毒性量は雌雄とも 2 ppm です。

「(2)56 日間亜急性毒性試験」でございます。これが EPA ですか、オーストラリアが最終的な ADI の設定根拠にしている試験でございます。56 日間で十分酵素活性の抑制がプラトーに達していると判断されているようです。こちらは、無毒性量は雌雄とも 2 ppm です。EPA とオーストラリアは更に低い用量 0.5 ppm を NOAEL としております。

「(3)90 日間亜急性毒性試験」のイヌを用いた試験でございます。こちらも 1970 年と古い試験でございますが、NOAEL は 1.5 ppm と考えられました。

「(4)90 日間亜急性神経毒性試験」のラットを用いた試験でございます。こちらは、無毒性量は雌雄とも 1 ppm と考えられております。ただ、EPA については、NOAEL はとれておらず、雄で 1 ppm 未満、雌で 1 ppm と考えられたとしております。オーストラリアは、雌雄とも 1 ppm が NOAEL としております。

亜急性の経皮や吸入試験が行われております。

まず、ラットで行われた亜急性の経皮試験でございますが、こちらも酵素の抑制を指標

といたしまして、無毒性量は雌雄とも 0.0749 mg/kg 体重/日としております。

吸入試験でございますが、雌雄とも 0.011 mg/L ということで、NOAEL を設定しております。

「(7)90 日間亜急性遅発性神経毒性試験」がニワトリを用いて行われております。死亡例はございませんでした。一般毒性の無毒性量は 1 mg/kg 体重/日と考えられましたが、遅発性神経毒性は認められませんでした。

一方、EPA とオーストラリアは、一般毒性の無毒性量は、血漿中の BuChE の抑制を指標といたしました 0.3 mg/kg 体重/日としております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。亜急性関係は、ラット、イヌの投与ルートの違うもの、経皮と吸入、もう一つは、遅発性神経毒性をニワトリで行われたものまで説明がございました。中には、かなり古いものもあるのですけれども、一応これらは評価に値すると考えてよろしゅうございますか。特に御異存がなければ、評価できるとして議論を進めます。

亜急性のラットに 90 日と 56 日の話のところがあります。これについて、全体を見るに、基本的には行動所見の話のことと、最終的なエンドポイントはアセチルコリンエステラーゼ阻害というところで決まっているようなんですが、細かい点で何か問題があるという方がございましたら、まずその辺のところで全般的な質問、コメントをお願いします。

最初の話が、事務局から 90 日亜急性の試験について、JMPR と EPA で摂餌量がちょっと違うよという話があったんですけれども、いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

事務局からの御質問ですけれども、恐らくこれは私の推測ですが、検体摂取量につきましては、体重からいつ小まめに割っていくか、全体でという辺りでかなり変わってくるので、この辺りの違いではないかなとも思います。

○ 鈴木座長

そうですね。基本的には、EPA に換算率が幾つと書いているところがありまして、物すごく正確に摂餌量をとっていたわけではないというのが明らかになっております。一応、そのくらいの水準で摂餌量の水準を見ていますよということですから、これはしようがないかなと思いますね。

柳井先生、何かございますか。

○ 柳井専門委員

細かいことなんですけれども、18ページの「(6)90日間亜急性吸入毒性試験」の7行目に「血漿 ChE 活性」とありますが、ほかのところにならえば、これを削除した方がいいのかなと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。どうもありがとうございました。これは確かにそのとおりだと思います。統一をとる意味で、血漿は消せばよいと思います。

90日亜急性、56日亜急性に関しては、どういうことが問題かということ、EPA、オーストラリアでは、血漿の話も影響をとらえているけれども、とりあえず本調査会では、赤血球、脳の値でという点は、先ほどの議論でもう終わっているのではないかと思うので、これは問題ないと思います。

そうしますと、56日に関しては、無毒性量は雌雄とも2 ppmという形でようございませうね。

○ 山手専門委員

1つだけ教えていただきたいんですけれども、私もこういう有機リン系の農薬のいろいろな剤をよく見たわけではないんですが、今、言われたように、これは確かにコリンエステラーゼ活性の抑制が毒性評価になるんですが、臓器毒性がほとんどないですね。こういうのは有機リン系のものとして一般的なのかどうかというのを、ほかの剤を経験された先生方から御意見をいただきたいと思います。素朴な質問なんですけれども、むしろない方が気持ち悪いぐらいのデータなので、そこら辺を教えていただきたいと思います。

○ 鈴木座長

まず、どなたか今の質問についてございますか。吉田先生ありますか。

○ 吉田専門委員

今まで数剤行ってきた、臓器毒性は出ますが、恐らくこれはかなり低い用量との問題だと考えております。実際、高い用量でALT等の増加とかは認められておりますので、用量との関連性ではないかと考えております。

○ 鈴木座長

西川先生、ございますか。

○ 西川専門委員

私も教えていただきたい方です。

○ 鈴木座長

赤池先生、その辺を何か御存じでしたらお願いいたします。

○ 赤池専門委員

臓器毒性に関しては、あまり存じません。

○ 鈴木座長

三枝先生、何かございますか。

○ 三枝専門委員

わかりません。教えていただきたい方です。

○ 鈴木座長

実際にあまりやられていないのかもしれませんが、私の経験も含めて全般的に見て、用量との関係というのと、剤の特性によって若干出方が違うというのはありますけれども、基本的には、例えば肝臓がどんどん壊れてしまいますとか、腎臓がおかしくなりますということは、有機リンの場合、まずめったにありません。

物によって、例えばもともとオクソン体になっていて、体の中でこれ以上酸化を受けないというものなどの場合には、肝臓が物すごく酵素誘導ではれ上がって、生き延びてしまうという場合があるんですけれども、その場合でも、細胞内の変性といったことが主体で、どちらかというと、肝臓の機能亢進に近いような状態になることはあります。毒性反応としての臓器毒性というのは、非常に見にくく、わかりにくく、ほとんどないと言っていいんじゃないかと思います。

○ 山手専門委員

有機リン系の剤は、それが一般的という理解にしておけばいいんですね。

○ 鈴木座長

ちょっと語弊があるかもということ承知しながら言うと、急性毒性があまりにも強過ぎて、通常の場合、毒性が出るよりも前に死んでしまう。ですから、これは後ほど林先生に話していただかないといけない部分があるんですけれども、発がん性があるものは、まずないですね。

そうしますと、56日のところもこれでよろしゅうございますか。

イヌの話に移って、70年のものと94年、96年の2つがあります。これは、似たようなところにNOAELが設定できているのですけれども、吉田先生は、ここでは表現の問題を問題にされているのでしょうか。神経毒性なしと書いてしまうのはまずいのではないかと、いう指摘があるように思うのですがね。

○ 吉田専門委員

これにつきましては、むしろ赤池先生にお伺いしたいのですが、活動性の低下というのが 12 ppm で所見があるのですが、これもコリナージックな変化と一括できるならば、別に神経毒性をあえて問題にしたいというわけではないのですが、全面に否定してしまっているのかなというのが疑問だったものですから、コメントさせていただきました。

○ 鈴木座長

赤池先生、その辺のコメントをお願いします。

○ 赤池専門委員

行動抑制だけでは神経毒性にはできないと思いますけれども、やはり組織学的な変化ですとか、あるいは行動抑制にしても、非常に強い、いわゆる運動失調を伴うような行動抑制が出ているかどうかということで判断すべきで、単に行動が抑制されたということで神経毒性にしてしまいますと、例えば催眠薬ですとか、いろんなものが見かけ上神経毒性があることになってしまいますので、少なくとも、それだけで判断するわけにはいかないと思います。

○ 吉田専門委員

そういたしましたら、これはあえて神経毒性を削除しなくて、いきということにしていただけばよろしいかと思います。

○ 鈴木座長

そうしますと、イヌの話のところも全体を見渡して 1 ppm でよろしゅうございますね。

残るは経皮と吸入の話なんですけれども、これについてはいかがいたしましょうか。ADI を決める上では、あまり重視しなくてもよさそうですね。

(5) の EPA の話の中で、コリンエステラーゼの活性抑制はどのぐらいだったのでしょうかというのですが、これは資料は付いてきていましたか。

○ 都築課長補佐

EPA のデータとしては載っていないんですけれども、オーストラリアから後になって提出された分厚い資料の中には、若干数字がございましたので、それを踏まえて書き込むことはできます。

○ 鈴木座長

詳しく書けば、その方が望ましいので、後ほど修文をすることを条件で、これはこれでよろしゅうございましょうか。吉田先生、いいですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

吸入毒性のところは、先ほど柳井先生から、血漿コリンエステラーゼについての話がございました。これ以外に何か問題はございますでしょうか。

どうぞ。

○ 三枝専門委員

確認なんですけれども、吸入毒性とか経皮というのは、恐らくは労働衛生を考えた実験だと思うんです。ですから、農家の方が散布するときにどういう影響があるかということが主目的であって、こういう経口的に入るものの中に入れるかどうか適切かどうかというのを実は御判断いただきたいと思うんです。

○ 鈴木座長

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

この辺のところは、今までの農薬の評価では、一応経口のものを中心に評価してきて、ほかの投与経路のものについては、参考ということにしていたと思うので、この文章の中でも、どこかに参考資料か参考データという言葉が入っていた方がわかりやすいかもしれないですね。

○ 鈴木座長

コンセプトは今、林先生が言われたようなことでございます。

書きぶりのところで、参考という形にすればわかりやすいので、事務局の方で少し検討していただきたいと思います。

ニワトリの 90 日間亜急性遅発性神経毒性については、基本的には急性の 1 回投与のときの物すごい高濃度の話とは違って、投与できる水準 3 mg/kg 体重/日を上限としてやっている実験なんですけれども、神経症状は見られたけれども、遅発性神経毒性は、神経病理の話も含めてなかったという形で、病理的な所見について、吉田先生から修文をされております。

これで問題がなければ、先に進みたいと思いますが、よろしゅうございましょうか。赤池先生、追加はございますか。

○ 赤池専門委員

ございません。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、先へ急ぎたいと思います。慢性毒性試験について、お願いいたします。

○ 都築課長補佐

18 ページ「11.慢性毒性試験及び発がん性試験」を御説明させていただきます。まず、イヌを用いた試験が行われております。

最高投与量は 32 ppm ですが、死亡例、臨床症状、体重、摂餌量等の影響はございませんでした。

酵素活性の阻害から、NOAEL は雌雄とも 2 ppm、0.06 mg/kg 体重/日と考えられました。

全体をながめていきますと、このところが一番低い NOAEL ということで、ADI 設定根拠になるのではないかと思います。

ただ、EPA は、こちらについて、2 ppm 未満という判断をしております。

(2)ラットを用いました 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が行われております。

最高 54 ppm まで行われておりまして、18 ppm 以上でいろんな影響が出ているんですけれども、酵素活性の阻害から、無毒性量は 2 ppm と判断しております。

マウスを用いました発がん試験が行われております。

最高 25 ppm まででございますが、NOAEL は 5 ppm と判断されました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。何ともはや、アセチルコリン以外のところが出てこないのですけれども、御意見がございましたらお願いいたします。病理の先生方が主体になるかと思うんですが、西川先生いかがですか。

○ 西川専門委員

2 年間慢性毒性/発がん性併合試験のところですが、無毒性量が雌雄とも 2 ppm と結論されています。けれども、今日、配付されたコリンエステラーゼ活性抑制の表がありますが、その 3 ページ目の一番下を見ますと、一過性ですけれども、雌の 2 ppm 投与群で 12 か月の時点で -24% という記載があります。これは無視していいかどうか議論する必要があると思います。

○ 都築課長補佐

座長、すみません。そのことに関して、酵素活性の抑制を表にしたものを本日、先生方にお配りしておりますので、こちらを御覧いただければ、わかりやすいかと思います。

○ 鈴木座長

今の御指摘は、脳のコリンエステラーゼ活性のところ、2 ppm 群に雌で 12 か月の時点で、率にして 24%の阻害があるのだけれども、これを無視してよいのか。つまり、無毒性量は 2 ppm と考えていいのか、2 ppm は LOAEL ではないのかというところの問題でございます。

今、西川先生からも、一過性の変化なんだけれどもという話がありましたが、どなたか御意見いただきたいと思います。

吉田先生、いかがですか。

○ 吉田専門委員

何でもかんでも赤池先生で恐縮なのですが、私も確かに一過性だとは思いますが、一応 20%ということを決めた以上、やはりこれについてどう考えるかは話し合っておかなくてはいけないという観点でございます。これが特にこれで毒性がということには考えにくいのですが、やはり気にしておかなければいけないだろうと思います。

○ 鈴木座長

三枝先生、何かいい知恵はありますか。

○ 三枝専門委員

先ほどからの議論では 20%ということですけども、私もほかの時期を比べても、そんなに問題ないというか、一過性の、測定の誤差の辺りから推測すると、先ほど座長からのお話にもありましたけれども、20%でもかなりセーフティーなという感じがありますので、これは特に問題にしないでいいように思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

西川先生、今、そういう御意見があったんですが、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

それでいいと思いますが、更に 3 ページの上の赤血球を見ますと、2 ppm 群の雄 18 か月のところで 20%抑制、雌でも 15 か月と 24 か月で 20%に近い抑制があったということです、これも一括して無視できるのであれば、問題はないと思います。

○ 鈴木座長

原則として、コリンエステラーゼが阻害をされるというのは、有機リンの作用機序からして当然なので、これは阻害を受けているというのは明らかでございます。どこからを悪性と見るかというところで考えるわけですけども、それからしますと、恐らくこの 20%というのは、相当厳しい水準であり、一応一過性に見えるというところからすると、2

ppm のコリンエステラーゼの赤血球の雄の 18 か月、あるいは脳コリンエステラーゼの雌の 12 か月での阻害を特に問題にしなくてもよいのかなということで、多分合意いただけると思うんですが、特にやはりまずいですという方がおられましたら、お願いいたします。小澤先生、その辺の判断はいかがですか。

○ 小澤専門委員

結構でございます。

○ 鈴木座長

よろしければ、そういう形で議論をいたしました、丁寧に見ましたよということで、ここに書いてある形で NOAEL を認める形にしようと思っておりますが、一応イヌの 1 年のところで、全体を通じて最も低い NOAEL が記録されているようでございます。

よろしければ、先に行きます。生殖発生毒性のところをお願いいたします。

○ 都築課長補佐

20 ページ「12.生殖発生毒性試験」を御説明します。

まず、(1)ラットを用いた 2 世代繁殖試験で、2 つの試験がございます。

1984 年に行われた試験は、3、10、33 ppm という投与量を設定しております。こちらは、最高用量群では、交配成功個体における分娩率の減少等が観察されております。

33 ppm で同じく児動物で体重増加抑制とか、生存率低下が認められております。

(2)で、1、10、30 ppm という用量設定で試験が行われておりまして、こちらは酵素活性が測られておりまして、NOAEL は 1 ppm ということで設定されております。

発生毒性試験に参ります。ラットとウサギで行われております。

ラットの試験が、1984 年と 1996 年に行われております。

1984 年の試験では、無毒性量は母子ともに 1 mg/kg 体重/日としております。

1996 年の試験では、胎児に骨化不全等が認められたので、無毒性量は 0.14 mg/kg 体重/日としております。

ウサギを用いた試験が行われております。こちらは無毒性量は、母動物で 0.5、胎児における無毒性量は 2.5 と考えられたとしております。

1996 年のウサギの試験では、コリンエステラーゼの活性を測定しておりまして、無毒性量を 0.2 mg/kg 体重/日としており、胎児については 2.47 mg/kg 体重/日としております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。繁殖試験が 2 本と、催奇形性試験が全体で 4 本。その

うちラットが 2 本とウサギが 2 本ということでございまして、基本的には、胎児毒性に類するものは幾つか見つかった、つまり、胎児がおなかの中で死ぬとか、低体重になってしまうといったことは共通して認められておりますけれども、いわゆる奇形ができてくるよといったことは認められていないという話になっていると思います。何か御質問などございましたら、お願いいたします。

なければ、このところは、繁殖毒性はない、催奇形性はないということが確認されたということで、遺伝毒性に移りたいと思います。

○ 都築課長補佐

遺伝毒性について御説明させていただきます。*in vitro*、*in vivo* などさまざまな試験が行われておりますが、ぽつぽつと陽性が出ております。*in vitro* のマウス脾臓細胞を用いました染色体異常試験、ホエジカ肺線維芽細胞を用いた試験で陽性が出ております。

in vivo においても、いずれも 1987 年に報告されている Swiss マウスを使った試験なんですけれども、一部陽性が出ているとの報告がございます。

以上です。

○ 鈴木座長

これについては、林先生に解説していただく以外にございません。よろしく願いいたします。

○ 林専門委員

テーブルを見ていただくのが一番わかりやすいかと思います。ここにありますように、*in vitro*、*in vivo* 両方の系について、かなり多くの試験が行われております。全体を見まして、今も事務局から御説明がありましたが、一部陽性というものがあって、そのほかにも陰性が大部分を占めるのかなという印象です。

この中で、やはり一番問題となりますのが、*in vivo* での陽性ということになります。その前に、*in vitro* の方で染色体異常試験でマウス脾臓細胞、ホエジカの細胞で SCE 等で陽性というのが認められていますが、姉妹染色分体交換試験につきましては、これまでもそれだけで最終評価したことはありません。ですから、あくまで参考的なデータという解釈で見ておりますし、いまだにこの評価が定まっているものではないということを御理解いただければと思います。

あと、染色体異常試験にしましても、マウスの脾臓細胞という細胞も非常に特殊な細胞で、これまでにあまり経験のない細胞ということで、どういうふうに評価していいのか、少しわからないところがあります。

一番問題なのが、1987年に報告された *in vivo* での小核試験の陽性というもののなんです
が、これにつきましては、基の論文を取り寄せていただきまして、その中身をいろいろ見
せていただきました。

結論から申し上げますと、これはかなり質的に問題のある論文でございます。まず、使
われている動物の数が、1群で2匹とか3匹で非常に少ないもの。

あと、数値の内容を見せていただいたときに、我々がこれまでに経験してきた常識的な
コントロールの値から大幅に逸脱しているというところがあります。

もう一つは、小核試験といいながら、通常は幼若な赤血球を使うんですけれども、どう
もそうではなくて、有核細胞と幼若赤血球を足し合わせたようなものを観察対象としてい
るという記載もありまして、実際これをどう評価していいのか、非常に難しいところがあ
ります。というか、現在の我々のスタンダードからすれば、この資料というのは、評価に
値しないというか、これを評価することによって、かえって混乱を招くというものだと判
断いたしました。

テーブルの中にもあるんですが、とにかく陰性対照の値が通常のもの10倍近くある
というのが、どうしても納得できませんし、これを使った評価というのは、かなり無意味
なものではないかと考えます。

そうしますと、この1987年と書かれています Amer & Sayed という2人の方の論文を
評価対象から外しますと、*in vivo* の陽性は消えてしまいますし、先ほどの *in vitro* のマ
ウス脾臓細胞を使った陽性も消えてしまうことになります。そうすると、いろいろ幅広く
試験が行われていて、中には GLP 試験も当然入っているんですけれども、それでほとん
ど陽性の結果は見られていないということで、このものにとって、少なくとも生体にとっ
て問題となるような遺伝毒性はないと結論してよろしいかと思います。

あと、これは皆さんの御意見もお伺いしたいんですが、今、申し上げましたように、87
年の論文は特になんですけれども、いろいろ問題があるということで、もしその評価対象
として使わないということでありまして、このテーブルからも一応外してもいいのではな
いかと思います。今、ここで説明させていただきましたので、議事録には当然残るわけで、
この論文も評価したということは残ると思いますので、そういうふうにした方が、誤解も
少なくなるのではないかと考えます。その辺、皆さんの御意見をお伺いしたいところです。

以上です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。今の最後の御提案の1987年の *in vitro* と *in vivo* の小核試

験、染色体異常試験についての問題は、この表から抜いた方がいいんじゃないかという御提案なんですけど、いかがでしょうか。どなたにお聞きしましょう。

目が合ったので、お願いいたします。

○ 山手専門委員

ちょっと確認させていただきたいんですけども、結局のところ、1981年は、基本的には GLP からの試験ですね。

○ 林専門委員

これは通常の論文に投稿されたもので、GLP 試験ではないと思います。

○ 山手専門委員

一般的な研究論文という理解でいいんでしょうか。

○ 林専門委員

どこにも GLP に関する記載はなかったと記憶しています。

○ 山手専門委員

1 つは、それが GLP であったか、ないかというのが非常に気になりました。

もう一つは、御説明がありましたように、この評価方法はスタンダードには合わないということで理解させていただいてよろしいでしょうか。あと、Swiss マウスに関しては、検査数が少ないということです。そういうことでネグレクトした方がいいという理解でいいんでしょうか。

○ 林専門委員

勿論、現行の OECD 等で定めているガイドライン、食品関係だと食品添加物もそうだし、農薬もガイドラインがありますね。それで定められている小核試験の基準には、全く合致しません。全く少ないです。

それよりか、中身的に非常にコントロールの値等が不自然であるということから、これは評価に用いない方がいいという判断でございます。

○ 山手専門委員

わかりました。私も今の御判断でいいかと思います。

○ 鈴木座長

それからすると、やはり載っていると混乱を招くので、外した方がよいという意見に賛成していただけますね。

○ 山手専門委員

はい。

○ 鈴木座長

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

それでいいと思いますが、この文献自体はドイツの雑誌でおそらくドイツ語で書かれていますね。これをすべて読まれた上での判断でしょうか。

○ 林専門委員

私がいただいたものは英文のものでして、ジャーナルの名前がはっきりしないんですけれども、とにかく英語の論文で、一応その論文のスタイルとしては、きちっとそろったものでございます。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますか。

○ 西川専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ホエジカ関係の問題、あるいは姉妹染色分体交換試験については、とりあえず残しておくということでよろしいですか。

○ 林専門委員

ホエジカに関しては、原文をまだ読んでいないもので、判断できかねているんですけれども、現時点としては、リジェクトするという判断材料もないということで、残しておいてもいいのかなと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。全体としては、*in vivo*の発がん実験が行われておりまして、それについてネガティブだったということもありますから、今のような全体の流れの中からすれば、遺伝毒性は心配するに当たらないという形で済むのではないかと考えております。よろしゅうございましょうか。

どうもありがとうございました。それでは、その他の試験に移りたいと思います。

○ 都築課長補佐

24 ページ「14.その他の試験」で、ヒトのデータが幾つかございます。

まず、(1)ヒト志願者における投与試験が 1973 年に行われております。男女 7 人ずつ、年齢 21～48 歳、体重 55～125 kg までの方に、アセフェートとメタミドホスの混合物(混合比 1:4 または 1:9)をカプセル経口投与いたしまして試験を行いました。

結果といたしまして、1:4 混合物では 0.2 mg 投与群で赤血球の活性抑制が認められなかったもので、無毒性量は 0.2。メタミドホスの割合で換算いたしますと、0.04 mg。

1:9 混合物では、男性で 0.3、女性で 0.4 のところで赤血球コリンエステラーゼの抑制が認められなかったもので、男性で 0.3、女性で 0.4 をメタミドホス換算でいきますと、0.03、0.04 を無毒性量としております。

1990 年に公表されました JMPR のレポートでは、こちらを ADI の設定根拠といたしまして、安全係数 10 で ADI を設定しておりました。

EPA の評価書でも、過去評価されておりました。

ヒト志願者による経皮投与試験もこちらにございまして、経皮吸収率 4.8% 等のデータが出されております。

中毒事例が幾つかレポートに載っていたものがございましたので、情報としてこちらに転記させていただきました。症状として、縮瞳、流涎、発汗等が認められている。致死量に近い量を飲んでしまった場合に、中毒発生の 10～30 日ごろに遅発性神経毒性の症状が認められた例があったということ。ただ、その後 6 週間～2 年で回復した。

26 ページの上の方に、妊娠 36 週に服用してしまったけれども、44 日後に健康な男児を出産したという事例が載っております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。ヒトにおける試験、あるいは偶然の中毒例が最後に載っているわけですが、最初のところの試験をどういう扱いにしますかというのが問題になるのかなと思います。

クロルピリホスのときにも、いろいろこれと類似の話がございまして、そのときの議論では、やはりヒトのデータは確かに非常に貴重なのだけれども、あいまいな部分もかなり残ってしまう。今回のところについても、投与の中断があったりとか、ほかにも測っている項目が 1 つだけでしかないということ、あるいは実験系が年齢のばらつきとか体重のばらつきを考えると、これで本当に評価できるのかなといったようなことを考えた上で、動物実験の方と比較をしますと、これは参考データにとどめた方がいいのではないかと聞いた話があるんですけども、その辺のところについて、忌憚のない御意見を伺いたいと思います。

小澤先生、いかがですか。

○ 小澤専門委員

クロルピリホスのときは、確かに私も審議に参加させていただいたのですけれども、一貫していた方がいいのではないかなというのが個人的な見解です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

赤池先生、この件について何かございますか。

○ 赤池専門委員

私も剤によって、ヒトのデータを入れたり、なかったりということは避けた方がよろしいと思いますので、統一して、今回も入れないということによろしいかと思います。

○ 鈴木座長

病理の吉田先生から何かございますか。

○ 吉田専門委員

クロルピリホスのときも、かなりヒトでどうするか、ヒトだったら安全係数は10なのにとというのはしたと思うんですが、やはりデータが十分でないということがございますので、私もむしろこの動物実験のデータからの方がいいと思います。

○ 鈴木座長

結構ややこしいですね。JMPRでは、このデータを使ってないんだけど、ここを参考にしてセーフティファクターを25にしますとかという裏技を使っているものですから、その辺りのこともちょっとあるんですけどもね。

○ 吉田専門委員

確かにヒトのデータは、非常に重要な参考にはなと思いますけれども、ADIを決めるときには参考データということにした方がよろしいのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

西川先生、何かございますか。

○ 西川専門委員

ヒトのデータは、当然尊重しないといけないと思いますが、このデータが不十分であるという根拠は、人数が少ないということですか。

○ 鈴木座長

人数が少ないこと、年齢の幅が、体重の幅も含めて非常に大きいこと、投与形態がメタミドホスそのものではなくて、アセフェートとの混合投与になっていること、投与の仕方が一定ではなくて、用量が変わっていたり、途中で中毒症状が出たら打ち切るといった、これは当然人道上の配慮があるから、そうならざるを得ないんですが、そういったような

ところを考えると、果たしてどのぐらいサイエンティフィックに耐えられるかというところが1つあるだろう。

測定項目のところでは、これは人間の場合ですから、なかなか難しいんですが、例えば肝臓とか筋肉であれば、一部バイオブシーということもあるんですけども、脳はそういうわけにはいかないでしょう。その辺のところを考えると、対象とできるデータの豊富さ、あるいはGLPという話もありましたけれども、そういうところでの精度管理を考えると、やはりこれはサイエンティフィックな内容としては若干落ちるかなということです。

○ 西川専門委員

よくわかりました。やはり安全サイドに立てば、実験動物の方が無毒性量は低くなるわけですから、そういうことも勘案すれば、こういう扱いでいいと思います。

○ 鈴木座長

林先生、最後のとどめはございますか。

○ 林専門委員

今、皆さんがおっしゃったことで尽きていると思うんですけども、私も個人的には、ヒトのデータというのは、やはり尊重されるべきものだと思いますが、やはり今回の場合は、投与したものが混合物だったというところが、一番大きな点かなとは思いますが。

したがって、これはここに残して、あくまでも参考データという形の取扱いがいいんじゃないかと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。ほかに御意見ございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

経皮毒性の話が、やはりADI設定のところでは、もともと参考にしかなりません。

急性中毒例というところなんですけど、これは実は用量がわからないという致命的な欠陥がございます。症状自体は、非常に有機リン中毒の特色がよく出ておりますので、これは理解できます。

遅発性神経毒性がヒトの場合に出る可能性があるということは、非常に重要な情報かと思えます。ただし、これは回復性があったということ。

妊婦の場合の問題では、やはり子どもには影響がなかったという点も、一応承知しておくべきことかなと思いますが、特にこれらをADI設定の際に使うということはないかと思えます。

もし御了承いただければ、最終的にADIの方に行こうと思うんですが、その前に、一応

当初、この問題で議論をどうしてもしないとまずいと思っていたことが3つございました。

それは、アセチルコリンエステラーゼをエンドポイントとした場合、20%阻害で本当にいいのだろうかという議論ですが、これは既に議論の中で終わりました。

2つ目の問題が、腫瘍性の問題ですね。変異原性のところで、若干陽性の結果が出ていたものですから、この問題をどう扱うか。やはり腫瘍ありなしとの関係で非常に重要だと思っていたんですが、これも議論の中で非常に明快な答えが得られたと思います。

3つ目の問題が、ここの問題でして、ヒトのデータがある場合にどうするかというので議論すべきと思っていたのですが、これも一応終わってしまいました。

それであればということなのですが、もう一つ残っているのが、急性参照用量という話が後で出てくると思います。それは、事務局からの説明を受けた上で、議論したいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、27ページの「Ⅲ.食品健康影響評価」を御説明させていただきます。

読み上げませんけれども、動物体内運命試験と植物体内運命試験の結果のサマリーをここに書かせていただいて、農産物の暴露評価対象物質をメタミドホス（親化合物のみ）と設定したと書かせていただいております。

影響が見られた部分は、コリンエステラーゼ活性ということで、吉田先生から、臓器特異性を示す明らかな毒性は観察されなかったということで書き加えていただいております。

ADI設定根拠なんですけれども、28ページを御覧いただきますと、JMPRはラットの2世代繁殖試験と慢性毒性試験の0.1 mgをNOAELとして、安全係数25をとって0.004にしています。

EPAの方は、先ほどありました56日間の試験の0.3 mg/kg体重/日をNOAELとして、安全係数100をとって0.0003としております。

我々なんですけれども、イヌを用いた試験の0.06ですが、もっと低いのはイヌの90日というのがあるんですけれども、これは用量設定の関係と投与期間の関係から、よりイヌの1年間慢性毒性試験の方が適切であろうということで0.06をとると、安全係数100で除して0.0006がADIとして候補になるかと思います。

急性参照用量のことについて、少し御説明させていただきたいと思います。

今回そもそもメタミドホスを審議するきっかけになったのが、食中毒の事例でございまして、急性的な影響が現れたということで、今回我々としても、毒性を急性的に経口的に摂取したときに現れる症状として、どの程度であれば安全なのかという目安を是非ここで

お示しをさせていただければと思います。

これは、ADI 設定とはちょっと位置づけを変えて、今回どちらかというと、試みのこと
でございますので、参考として 29 ページに書かせていただきました。今後、こういうも
のについて、必ず急性参照用量を設定するというよりは、この剤について、特別にこうい
う値をお示しさせていただければという思いです。

JMPR もオーストラリア、EPA もともに、ラットを用いました急性神経毒性試験の 0.3
mg を NOAEL といたしまして、JMPR は安全係数 25 で、EPA、オーストラリアは安全係
数 100 で割っております。我々も 0.3 をとるということであれば、安全係数 100 で 0.003
がアキュートリファレンスドーズの候補になるのかなと思います。

ただ、これを下回る場合には、急性影響は出ないだろうということが言えると思うんで
すけれども、これを超えたらすぐに急性影響が出るかということ、それはまた別かと思いま
す。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。通常のクロニクの参照用量、つまり ADI のところと
急性参照用量の話、2 つあったと思います。

最初に、ADI の話からなんですが、これは若干 JMPR あるいは EPA、オーストラリア
等々で、我々と見解が違っている点がございまして、どうするかということのある程度議
論しておかないとまずいのかなと思います。

基本的には、31～34 ページまでの JMPR、米国、豪州、我々のところでの各試験につい
ての評価結果というのが書いてあるんであるんですけれども、まず、この 56 日試験を根
拠にしている国があるよというところは、我々と全然違う用量を NOAEL としているんで
すが、この点については、事務局、何か説明はできますか。

○ 都築課長補佐

恐らく、アメリカとオーストラリアの方は、血漿も含めたコリンエステラーゼ活性の抑
制を見ていて、かつ統計学的な有意な差が出たところでしっかり線引きをしているという
ことが行われているんだと思います。そういったところで、NOAEL の取り方が違ってい
るかと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。ここでは赤血球のコリンエステラーゼ 20% 阻害というのを目安に NOAEL
を設定しましたので、有意差をもって設定しているところとはちょっと考え方が違ってい

ますよとなっていると思います。それがこの間、議論の中でクリアーできていると思いますので、日本としては、この試験は使わないという話になると思います。

JMPR の話というのが、これが 28 ページの 7 行目から何か理由が書いてあるんですが、コリンエステラーゼ活性抑制に関して、ヒト、ラット及びイヌの種差はごくわずかと考えられたため、安全係数 25 で除してという話がありまして、私はよく理解できないんですけども、何か非常にこの中には現れていないような問題があったのかと思うんですが、科学的に考えた場合、これが合理化できるような根拠は、私自身は見つからないんですけども、もしこの辺のところは問題がないということであれば、我々独自の考え方に基づいて決めたいと思っているんですが、どなたかこの辺の事情を御存じの方とか、あるいは事務局で今、ここに書いてあること以外に補足できるようなこととかありましたら、お願いいたします。

○ 都築課長補佐

特にありませんが、1990 年と 2000 年のレポートがそれぞれあるんですけども、結果として、2002 年に見直しがされたんですが、ADI の数値自体は 1990 年と同じ値に落ち着いております。

○ 鈴木座長

非常にアニュージャナルな形で決めた問題ですね。
どうぞ。

○ 西川専門委員

安全係数 25 というのは、それ程アニュージャナルなものではないと思います。

つまり、ケミカル・スペシフィック・アジャストメント・ファクターという考え方があって、トキシコキネティックス上の動物種差がないので、100 を 4×25 と分割して、その 4 を取った 25 が残った考え方だと思います。添加物の方では、結構使われることが多くなっています。

○ 鈴木座長

恐らく経験的な問題で、ケミカル・スペシフィック・アジャストメント・ファクターという考え方からだろうということなんですが、ここでは実質的に 0.004 という形で ADI が設定されていく部分になっているんですが、我々の場合ですと、イヌの 1 年間が実質的に一番低い NOAEL になっていて、なおかつ安全係数 100 で考えますから、0.0006 という値になると思います。

EPA とかオーストラリアよりは大きい値ではあるんだけど、JMPR より小さいと

ころでございまして、安全の問題側に立ったとすると、そんなに我々の判断は間違っていないのかなと思うんですが、その辺のところも含めて、西川先生、今の点をもう一度、我々の判断について、これでよろしいかどうかという点についてお願いいたします。

○ 西川専門委員

こういう考え方も十分成り立つと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。ほかに御意見ございますでしょうか。

三枝先生、どうぞ。

○ 三枝専門委員

今、座長から説明のあったように、この委員会としての一貫した考え方をベースにすれば、この ADI の設定でよろしいと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。そうしますと、慢性の ADI は、ここにありますように、イヌの 1 年間混餌で得られた NOAEL 0.06 を用いまして、安全係数 100 として、0.0006 mg/kg 体重/日としたいと思います。

最後に残りましたのが、急性参照用量の話なんですけれども、事務局から説明がございました。急性的な投与のところで一番低い NOAEL を見た上で、安全係数を 100 として除すという格好で求められるものだよというので、それ自体は恐らく問題はないと思います。

ここで急性参照用量という形でつくるというのは、今後どうなるかわかりませんが、この剤限りの話で、いずれにしても、この剤については、さまざまな事件等々の問題もあって、こういう目安の量をつくっておいた方がよいだろうという話がございました。恐らく、諸外国では急性参照用量の話が残留基準とか、そういうところに跳ね返る部分もあるので、そういうことを含めてやるとなると、とてつもない話が出てきてしまいますし、今回はあくまで中毒事例に対して、これ未満であれば中毒しないよという量を我々としてはつくったということの説明だったと思うのですが、何か御意見をいただければと思います。

○ 吉田専門委員

いろいろシステムを変えなくてはいけないというところで大変なのだと思いますが、今後はやはり、こういった事例も踏まえて、例えばリンゴを皮付きのままいっぱい食べてしまったというときもあるわけですから、こういう用量の設定は必要になってくるのではないかなと個人的には思います。これはあくまでも私の個人的な見解です。

○ 鈴木座長

なかなか残留レベルがどのぐらいで、更に私は冗談にばか食いファクターと言っているんですけれども、どのぐらい一遍に食べてしまうかというところの問題と、その辺で残留値が一応決まってきますね。それをかなり超える場合、つまりいろんな抜き取り検査とか、そういったものがあって、通常は非常に管理されている水準で問題ないんですけれども、それがたまたま検査をすり抜けて超えてしまった。その2つの掛け合わせで中毒が起こるよといった話のことではないかと思うんですけれども、なかなかその辺のところの全般的なデータ整備ということを考えますと、科学的に根拠をもってこうですよというところまでは、今の時点ではまだ言えないのかなと思います。

こういう量が、要するにアキュートリファレンスドーズみたいなものが、国民の健康影響を考えたときにあった方が望ましいとは思っているんですけれども、全部に当てはめるとするのはなかなか難しいのかなと思います。これは今後の議論にさせていただきたいと思っているんですけれども、よろしゅうございましょうか。

○ 山手専門委員

確かに ADI を、これまで農薬の剤では特定してきたんですけれども、これは人が一生涯1日食べても大丈夫だろうという基準値だと思うんですけれども、この急性の用量というのが、例えばここに書いてある「kg 体重/日」になりますね。ということは、この量を何日間食べたら危ないという話とつながってこないんでしょうか。どう理解したらいいのか、私も概念がつかめないんです。

○ 都築課長補佐

これは、24 時間以内にこの量を超えて食べると影響が現れるということで「/日」が入っております。

○ 山手専門委員

わかりました。それだったら理解できると思います。

ということは、この「日」を書くと、ADI とこんがらがらないですかね。24 時間としておいた方がいいような気がします。

○ 都築課長補佐

諸外国は、アキュートリファレンスドーズは「/日」と記載しております。

○ 鈴木座長

今のような説明で使っているということでございます。実質的には、一番低い動物実験のところ、NOAEL の更に 100 分の 1 ということになっていますから、それ未満であれば、当然 1 日に摂ったとしても影響はない。それを例えば若干超えたぐらいでも、安全係

数の範囲内ですから、まず問題ありません。

仮に暴論を言うと、100 倍ぐらいまでいってしまったとするとどうなるかということ、動物の NOAEL の水準にやっと近づきますよということなんです。ヒトの種差がどのぐらいあるかという問題もあるので、あまり強くは言えませんが、この剤全般で見ますと、先ほど参考にしたヒトのデータのところでも、大体 0.3 mg/kg のところが LOAEL になっているということからすると、JMPR でもヒトとイヌ、ラットでそんなに変わらないということを描しているの、この剤について見ると、LOAEL はほぼ同じレベルぐらいだろうとすれば、100 倍ぐらいまで仮にいったとしても、まずそう大きな問題はありません。それを超えて LOAEL に近づく、あるいは LOAEL を超えると影響が出ますよという、あくまでも目安ということになります。

ですから、一応計算上は、一番低い NOAEL の 100 分の 1 ということで計算してあります。したがって、それ未満であれば影響は出ませんという量と御理解いただけるとありがたいと思います。

どうぞ。

○ 柳井専門委員

ちょっと疑問なんです、今回の事件で入院された方に子どもさんが結構多かったんです。そういう意味でも、幼児に対しての影響も含まれていると理解してよろしいんでしょうか。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。アメリカなどの場合では、年齢水準のところも含めて、感受性の高い部分というのをいろいろに考えて、それでポピュレーション ADI という概念を出して、FQPA という法律が 1997 年にできたものですから、それに対して追加の係数をかけるということをやられているんです。

とりあえず、今の全般的な計算として考えると、日本の場合の考え方というのは、そういう生理的な違いといったものも含めて、とりあえずは考えてありますという考え方になるかと思います。

もし私が間違っているといけないんですが、事務局の方で何かございますか。

○ 都築課長補佐

急性参照用量について、幼児まで含めてきちんとカバレッジがなされているかという御指摘だったかと思うんですが、このラットは別に幼若ラットを使っているわけではありませんで、試験でそういった幼若のところまで含めているということは言えないと思いま

す。

ただ、先月、私 EPA に行きまして、この急性参照用量の設定の仕方というのをつぶさに聞いてきたんですけれども、この試験をもって、インファントから妊産婦まで全部含めた形でカバーをしているというお答えでございました。

○ 鈴木座長

若干、こちらの説明が足りなかったようで、すみませんでした。

ほかにございますでしょうか。

○ 三枝専門委員

これはお願いなんですけれども、先ほど山手先生から確認の発言があったんですけれども、この急性参照用量という言葉の意味する定義をどこかに入れておいていただければよろしいかと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

事務局の方でそれは対応できますか。

○ 都築課長補佐

なるべく書き込んだつもりだったんですけれども、更に書き込みたいと思います。

○ 鈴木座長

一応、29 ページの 13～15 行目に、今回なぜ使わなければいけないかとか、とりあえず外国の手法をまねて、急性参照用量を参考情報としてという形で事情あるいはつくり方等々も書いたつもりではいたんですが、もう少し詳しく参照用量について解説を試みる形にさせていただきたいと思います。

ほかにございますでしょうか。どうぞ。

○ 西川専門委員

細かいことですが、27 ページの 15～17 行目のところに追記した部分ですが、この内容に急性毒性試験も入るとすれば、追記する必要はないと思います。要するに、神経毒性は当然、急性の場合には含まれるわけですからね。

○ 鈴木座長

議論の中では、この臓器特異性を示す明らかな毒性は観察されなかったというのは、吉田先生おわかりですか。

○ 吉田専門委員

これを申し上げましたのは、ほかの国の評価書にも書かれているのですが、今回は特にコリンエステラーゼの作用がメインで、一般的に見られるような一般毒性は強くないとい

うことがたしか書かれていたと思うので、そういったニュアンスのことを書いておいた方がいいのかなと思ってしまいまして追記したんですが、確かに評価書の前のところを見ればわかることですので、それはあえてどうしても入れたいというわけではなかったです。

○ 西川専門委員

入れるとしても、もう少し表現を変えないと誤解されると思います。これには急性毒性が含まれていますからね。

○ 鈴木座長

これは確かに、議論は既にし尽くしたように思うので、ここのところであえて書かなくても、実際に使われているのはアセチルコリンエステラーゼの関係のところをエンドポイントとしていますから、それ以外にほとんど神経毒性のところといっても、あまり出てこないで、なくてもいいでしょう。

○ 吉田専門委員

でも、EPA の報告書を拝見しますと、コリナージックの変化は幾つからだった、それで一般毒性は幾つだと、わざわざ太字で書いてあったものですから、それをちょっと思っただけなんですけど、確かに誤解を招くような表現は避けたいと思いますので、もしここを残されるようであれば、1 回修文をさせていただきまして、また関連の先生方に見ていただきたいと思いますし、特にいいだろうと先生方がおっしゃるならば、あえてこれをどうしても記載していただきたいと強く希望するものではありません。

○ 鈴木座長

これは一応、先ほど、有機リン全般のところターゲットがあるんですかという議論をしたところもあり、それは議事録に残りますし、ここのところにあえて書かなくてもいいかなとは思いますが、もし御賛同いただければ、その方が世話はないねと思っているんですけれどもね。お忙しいところお手を煩わせても何でしょうから、もうこれは省くという形でよろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

そうしますと、一応メタミドホスに関して、ADI が決まったのと、急性参照用量が決まったということで、ここの審議は終わりになると思います。

事務局から、今後の話、その他がございましたら、お願いいたします。

○ 都築課長補佐

今回、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、食品安全委員会になるべく早く提出したいと思っております。本日、御指摘があった事項を踏まえて、事務局で一度評価書(案)を再整理いたします。それからまた、先生方に御確認していただきたいと思えます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。ほかに何かございますでしょうか。

○ 小澤専門委員

すみません、すごく小さいことで恐縮ですが、20 ページの生殖発生毒性試験の(2)です。

28～29 行目にかけて「脳及び赤血球 ChE 活性抑制」とありますが、ここは当専門調査会のたたき台ということですが、ここは「(20%以上)」というのは書いていないんですね。こういうところが幾つかあるみたいなので、我々としてはきちんと議論していますので、確認をしていただきながら、評価書をまとめていただければと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。御指摘のところを確認の上、「(20%以上)」を書き加える形に改めさせていただきます。

ほかにございますでしょうか。どうぞ。

○ 西川専門委員

資料の中に、私からの情報とした資料があります。これは別に配付していただくつもりは全くなかったものです。要するに、アップデートされた日付を見ますと、今年の 1 月 12 日となっており、EPA の手違いだと思います。中身を見ると非常に古いデータなのですが、それが今年の 1 月にアップデートされているということなので、これはまずいことだと思います。それだけです。

○ 鈴木座長

特に議論しなくてよろしいですか。

○ 西川専門委員

議論する必要はないのですが、EPA に対して何らかの確認をしておいた方がいいと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。問い合わせてみたいと思います。

○ 鈴木座長

それでは、問い合わせをするということによろしいかと思えます。

そのほかになれば、これで終わりたいと思いますが、北條課長どうぞ。

○ 北條評価課長

本日の御審議につきましては、非常に短期間にもかかわらず、先生方の御協力をいただきまして、無事評価を終了することができました。その点について、厚く御礼申し上げます。

それと、先ほどの急性参照用量の取扱いにつきましては、また幹事会なり専門調査会、場合によっては食品安全委員会の先生方にも御議論していただきまして、今後どう取扱いしていくかを決めていただければよろしいかと思います。特に厚労省サイドの意見というか、要望も聞いた上で、考えていったらどうかと思っております。

本日でございますけれども、マスコミから要望がございまして、夕方に本日の審議結果につきまして、ブリーフィングを行う予定になっております。ブリーフィングにつきましては、鈴木先生にお願いをすることになっておりまして、事務局と鈴木先生でブリーフィングの内容については御相談させていただいて、行いたいと考えております。以上です。

○ 鈴木座長

そのほかございませんか。

よろしければ、今日のところはこれで終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。