

アセタミプリドの食品健康影響評価に関する審議結果

についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成20年6月19日～平成20年7月18日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 6通（1通に複数意見の記載の場合あり）
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
<p>【意見1】</p> <p>私は〇〇病院〇〇科部長として、主に精神疾患に関わる診療を行っています。日常診療の中でアセタミプリドをはじめとしたネオニコチノイド系農薬の中毒症状と思われる患者が無視できない数で存在しております。</p> <p>ネオニコチノイド系農薬は広く使われており、農作物内残留も無視できないため、アセタミプリドに限定した中毒症状を的確に把握することは困難です。このため、ネオニコチノイド系農薬の中毒症状を呈していると思われる患者についてご報告いたします。</p> <p>30代男性、大手企業にて製品の研究開発を行っている。抑うつ気分を主訴に受診。抑うつ気分、全身倦怠感、思考抑制、易怒性、衝動性の亢進を認め、前医で抗うつ薬の処方を受けていたが、服薬後、会社で刃物を持ち出し傷害罪に至る可能性があった。精神症状にくわえ、手指振戦、筋肉痛、眼瞼下垂、嘔気を認め、ネオニコチノイド系農薬の中毒を疑った。ネオニコチノイド系農薬を使用していない農作物を摂取することと、グルタチオンの点滴による解毒治療を行った。2ヶ月ほどで抑うつ気分、意欲低下、易怒性、衝動性は改善。手指振戦が若干残りつつも、現在は元気に仕事をしている。</p> <p>このようなケースは私の外来患者の全体の約4～5%に存在します。彼の場合には、他殺の可能性も有りました。</p> <p>殺人事件が連日報道されている現在、この背景にネオニコチノイド系農薬の中毒による衝動性・易怒性の亢進が存在するのではないかと疑っています。</p> <p>Casidaの論文ではネオニコチノイド系農薬の代謝物が脳内に残留しやすいとの報告もあります。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性を理解していただければ幸いです。</p>	<p>【回答1】</p> <p>アセタミプリドの残留性、蓄積性については、代謝物も含め、動物体内運命試験（農薬評価書（案）Ⅱ. 1. 参照）で脳を含む多くの主要臓器における経時的なアセタミプリド濃度の測定がされております。農薬評価書（案）には、脳における濃度が血中濃度より低値であったため、脳における残留値を記載しておりませんでした。御指摘を踏まえ、同試験における脳放射能推移について農薬評価書に追記することとします。なお、最終投与96時間後においては、脳における残留放射能濃度は他の臓器同様低値であり、アセタミプリド及びその代謝物の経口投与による脳への残留性、蓄積性は認められませんでした。</p> <p>御指摘の精神症状とアセタミプリドの関係について、農薬専門調査会では、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証拠に欠けるため、評価に用いることは困難と判断しました。</p> <p>なお、今回いただきました患者様の情報については、食品衛生法第58条及び同法施行規則第72条の規定に基づき、食中毒が疑われる症例として、最寄りの保健所に届け出ていただきますようお願いいたします。</p> <p>いただきました情報は当方からも厚生労働省に情報提供させていただきます。</p>

【意見 2】

論文 [1] によれば、アセタミプリドは腸で素早く吸収されるということです。また、論文 [2] によると、アセタミプリドとその代謝産物が脳に蓄積することが分かっています。

論文 [2] は、農薬評価書 (案) 11 ページの「(参考) マウスにおける動物体内運命試験 (腹腔内投与)」で引用されています。この項での引用が親化合物に限定されているのが気になるのですが、引用元の論文 [2] の Figure7 には代謝産物のグラフもあり、こちらも 240 分後にかけて増加しています。この結果を見ると、1 日 3 回の食事を通じて、親化合物だけでなく代謝産物も脳に蓄積していく可能性が高いと言えます。

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 (nAChR) のうち、主に $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプに作用するものの、哺乳類の脳 nAChR への親和性は低いと言われています。しかし、論文 [3] では、アセタミプリドの親和性はイミダクロプリドに次いで 2 番目の高さであると指摘されています。どちらが正しいのか検討されるべき問題と考えます。

クロロピリジニル系に属するイミダクロプリドの場合、脱ニトロ化した誘導体は、nAChR の $\alpha 7$ サブユニットとの親和性が親化合物よりも増大します (論文 [4])。

近年の研究では、精神分裂病の注意障害と情報処理障害に、nAChR の $\alpha 7$ サブユニットの関与が示唆されています (論文 [5])。また、論文 [6] では $\alpha 7$ サブユニットが大脳皮質、海馬にも存在し、痴呆症やてんかん発症など神経機能に関与するという議論があることや、免疫系細胞に機能していることが報告されています。そして論文 [6] では、 $\alpha 7$ が免疫系に機能していることから、様々な細胞内情報伝達に関与していることが推察できるとしており、この分野での研究の必要性があることを述べています。以上から、クロロピリジニル系であるアセタミプリドの代謝産物の振る舞いについての検証が必要であると考えます。

2007 年 1 月 13 日に開催された群馬県主催のシンポジウム「シックハウスと有機リン問題の最前線」での群馬県衛生環境研究所感染制御センター長のあいさつ [7] の中に「我々のネズミの神経細胞を使った研究では、有機リンあるいはピレスロイド系、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効果が得られ、神経の発達を阻害する可能性が認められた。」

という発言があります。神経の発達が阻害されるとなると、成長期の子供への影響が懸念されます。

以上、いくつかの点について述べてきましたが、アセタミプリドは腸で速やかに吸収され、アセタミプリドの原体とその代謝産物が脳に蓄積する可能性が極めて高く、代謝産物については精神や体の機能に影響を与える可能性があること等を考慮すると、アセタミプリドは使用禁止が望ましいのですが、それが無理な場合は ADI、ARfD 及び残留基準の値をも

【回答 2】

アセタミプリドの脳 nAChR への親和性が高いということについては、御提供いただきました論文等を農薬専門調査会で確認いたしました。上記回答 1 に示すように、アセタミプリド及びその代謝物の経口投与による脳への残留性、蓄積性はないと判断しております。

また、神経の発達阻害に関しては、発達神経毒性試験 (ラット) が実施されており、高用量において児動物で聴覚驚愕反応の低下などの影響が見られましたが、発達神経毒性の無毒性量 (NOAEL) は 10 mg/kg 体重/日と考えられることから、算出された一日摂取許容量 (ADI) 及び急性参照用量 (ARfD) に基づく管理を行うことにより、安全性は担保されるものと考えます。

っと小さくするべきであると考えます。

参照論文：

[1]

Intestinal absorption of the acetamiprid neonicotinoid by Caco-2 cells: Transepithelial transport, cellular uptake and efflux

JEAN-LUC BRUNET, MARC MARESCA, JACQUES FANTINI and LUC P. BELZUNCES)

[2]

Chloropyridinyl Neonicotinoid Insecticides : Diverse Molecular Substituents Contribute to Metabolism in Mice (Received March 31, 2006)

Kevin A. Ford and John E. Casida

[3]

[3H] エピバチジン結合阻害試験法によるネオニコチノイド殺虫剤のラット脳ニコチン性アセチルコリン受容体に対する親和性の評価

奥本剛司、尾添嘉久

日本農薬学会誌 27 巻 2 号 p145-146

(2002-5)

[4]

ニコチン性受容体におけるネオニコチノイド結合部位のホモロジーモデリングによる予測

(近大院・農) 下村勝、横田麻衣子、松田一彦、駒井功一郎

(京大院・農) 赤松美紀

(University of Oxford) David B. Sattelle

[5]

精神疾患における中枢ニコチン受容体の関与

末丸克矢、荒木博陽、五味田裕

日薬理誌 119、p.295-300 (2002)

[6]

神経性 α 7型ニコチン受容体の新しい生理機能

松林弘明、酒井規雄

日薬理誌第122巻第5号 p456

(2003. 11)

[7]

ピコ通信/第101号 化学物質問題市民研究会

群馬県主催シンポジウム「シックハウスと有機リン問題の最前線」の報告から

群馬県衛生環境研究所における有機リンの毒性に関する研究

加藤雅彦 (群馬県衛生環境研究所感染制御センター長)

【意見3】

アセタミプリドの健康影響評価において、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量7.1 mg/kg体重/日を基に、ADIを0.071mg/kg体重/日に設定すること、

【回答3】

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、御指摘1.の試験は腹腔内投与、また2.の試験

及びラットの急性神経毒性試験で得られた無毒性量10 mg/kg体重を基に、A R f D を0.1mg/kg体重/日に設定することに反対する。

(理由)

1. マウスの腹腔内投与試験で、自発運動量低下、警戒性低下、身繕い減少、握力低下、異常姿勢、受動態、よろめき歩行、振戦、痙攣などが認められたが、この無毒性量は、5mg/kg体重であった。
2. ウサギの静脈内投与試験で、血圧増加、呼吸数増加がみとめられたが、この無毒性量は、1mg/kg体重であった。
3. アセタミプリドは、気化しにくいという理由で、ラットで、粉塵を用いた吸入急性毒性試験が実施されているが、>0.3mg/Lで脱毛、散瞳、振戦、間代性痙攣がみられたとある。経気毒性試験による無毒性量が評価されるべきである。
4. 2004年、群馬県下で、松枯れ対策として、アセタミプリドを含有するマツグリーンが、大型散布車により、短期間で広範に地上散布されたが、周辺住民に胸の痛み、不整脈など健康被害がでた。平久美子、青山美子らは、アセタミプリドによる心電図異常を疑わしめる所見を報告している（日本臨床環境医学会会誌 Vol.15, No.2 p114-123 (2006)）。
5. アセタミプリドのガス体やミストを吸入する恐れのある農薬使用者、使用場所周辺の住民の健康影響評価がなされていない。また、同成分が、シロアリ防除剤として、住宅に適用されるケースも配慮されていない。
6. シロアリ防除剤の室内空気汚染で、食品が二次汚染される恐れがある。

は静脈注射によりアセタミプリドを投与しているため、定性的な症状観察には役立つものの、経口摂取による健康影響の指標であるADIの設定根拠とするには不適切と考えられました。

3. の急性吸入毒性試験についても同様に経口摂取による健康影響を定量的に評価することが困難であるため、ADI設定根拠とするには不適切と考えられました。

4. 及び5. について、農薬専門調査会では、食品中の残留農薬による食品健康影響評価を行っております。いただいた御意見は農林水産省、環境省等の関係官庁へ情報提供させていただきます。

6. については、平成18年12月に実施した農薬クロロピリホスに対する御意見・情報の募集の際に、同様の御意見をいただき、御指摘の点及び事務局で入手したシロアリ防除に使用したクロロピリホスによる食品の二次汚染の研究論文を、厚生労働省に情報提供しております。今回の御意見も厚生労働省に情報提供させていただきます。

【意見4】

<はじめに>

アセタミプリドはニコチン様アセチルコリン受容体(以後ニコチン受容体と略す)に作用する物質として上市された殺虫剤である。類似の作用を持つものに、イミダクロプリド、チアクロプリド、クロチアニジン、ジノテフランなどがあり、これらをまとめてネオニコチノイド系殺虫剤とよぶ。ネオニコチノイド系殺虫剤のうち、アセタミプリド、イミダクロプリド、チアクロプリドは、共通のクロロピリジニルという構造をもつので、クロロピリジニル化合物とよばれる。アセタミプリドと同じクロロピリジニル化合物であるイミダクロプリドはフランスにおいて蜂群崩壊症候群の原因物質として使用が禁止されたもので、イミダクロプリドと比べると蜂に毒性が低いとされるアセタミプリドはUSAにおいても使用が許可され、ADIが設定されている。

<生体におけるニコチン受容体の意義について>

ニコチン受容体は細胞膜上に存在するタンパク質で、生理的に作用するのはアセチルコリンであるが、ニコチン受容体に作用する物質として最もよく知られているのはニコチン

【回答4】

【回答4-1】から【回答4-8】で個別に回答。

である。

ニコチンは、タバコの活性成分として、経気道、経口、経皮吸収され、脳のニコチン受容体に作用し、学習・記憶力、注意力を増強させるが、同時にドーパミンニューロンから快感を生じる物質ドーパミンを遊離させるため依存性を生じることがある。

ニコチン受容体は、脳以外に、自律神経節、運動神経と骨格筋の接合部（神経筋接合部）、白血球にも存在するため、ニコチンの過剰摂取により、高血圧、不整脈、心拍数異常、狭心症などの心血管症状、便秘、下痢などの消化器症状、ふるえ、筋肉がつる、筋肉痛、筋脱力などの神経筋症状、発熱、易感染性などの免疫症状を引き起こすことがある。このほか、大腸菌にもニコチン受容体があるため、ニコチンにより腸内大腸菌の病原性が高まり小児髄膜炎の発症リスクが増加するとの報告がある。（参考文献1）

医薬品として用いられるニコチン受容体作動薬として、脱分極性筋弛緩薬サクシニルコリン、禁煙補助薬バレニクリン、ニコチン受容体拮抗薬として、非脱分極性筋弛緩薬パンクロニウム、ベクロニウム、ロクロニウム、自律神経節遮断薬トリメタファンなどがある。

<アセタミプリドのニコチン様アセチルコリン受容体への作用機序について>

アセタミプリドは水溶性で、経気道、経口吸収される。

経口摂取の場合、腸内での吸収はほぼ100%で（参考文献2）、門脈から肝臓に達し、一部代謝を受け心臓から全身循環に入る。

アセタミプリドはニコチン受容体のうち、 $\alpha 4 \beta 2$ 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。（参考文献3）

最近 $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプニコチン様アセチルコリン受容体部分的作動薬バレニクリンが禁煙補助薬として製造販売が承認された。

アセタミプリドの代謝産物がどのような受容体活性をもつものか、明らかにした研究は現在のところないが、同じクロロピリジニル化合物（イミダクロプリド、チアクロプリド）で、代謝産物にニコチンに匹敵するニコチン受容体活性をもつものがあることがわかっている。（参考文献4）

<アセタミプリドの安全性評価について>

ニコチン受容体は、上記のように生命維持および神経活動に重要な意味を持つ受容体であるので、そこに直接作用するアセタミプリドの安全性評価には、下記の点が特別に考慮されるべきである。

1. 受容体との親和性の強さ
2. 生体内での代謝と排泄、各臓器における半減期、蓄積性
3. 代謝産物の活性と半減期、蓄積性
4. 受容体への作用により起こる反応の種類と大きさ
5. 他の物質との相互作用

<p>6. ニコチン様アセチルコリン受容体以外の作用点の有無 7. 種差、個人差、性差、年齢差</p> <p><今回出されたアセタミプリド農薬評価書（案）について> いくつかの点で不備があると思われるので、上記7つの点に分けて記述する。</p> <p><参考文献></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Chen YH., Chen SH., 2002. Enhanced Escherichia coli invasion of human brain microvascular endothelial cells is associated with alternations in cytoskeleton induced by nicotine. Cell Microbiol. 4 (8), 503&#8211;51446 2. Brunet JL, Maresca M, Fantini J, Belzunces LP, Intestinal absorption of the acetamiprid neonicotinoid by Caco-2 cells: Transepithelial transport, cellular uptake and efflux. Journal of Environmental Science and Health Part B (2008) 43, 261-270 3. Tomizawa M, Casida JE. 2003. Selective toxicity of neonicotinoids attributable to specificity of insect and mammalian nicotinic receptors. Annu. Rev. Entomol. 48:339&#8211;64 4. Tomizawa M., Casida JE., 1999. Minor structural changes in nicotianoid insecticides confer differential subtype selectivity for mammalian nicotinic acetylcholine receptors. Br J Pharmacol 127, 115-122 	
<p>【意見 4-1】</p> <p>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（案）に記載されていない。Tomizawaらにより示されているように（参考文献5）、昆虫と脊椎動物のIC₅₀の比は84倍であり、他のネオニコチノイド系殺虫剤と比べて脊椎動物のニコチン受容体に対する親和性は高い。</p> <p><参考文献></p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Tomizawa M., Casida JE., NEONICOTINOID INSECTICIDE TOXICOLOGY: Mechanisms of Selective Action. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2005. 45:252 	<p>【回答 4-1】</p> <p>御指摘の点につきまして、農薬評価書中に追記させていただきます。</p>
<p>【意見 4-2】</p> <p>2. Fordらによる評価書の文献5において、アセタミプリドがマウスの脳へ蓄積性があることが指摘されている。しかし評価書（案）に記載されているメーカーの施行した1. 動物体内運命試験（6）（7）（9）体内分布において、脳に関して全く言及されていない。記載されている臓器は、本来のアセタミプリドの標的である$\alpha 4 \beta 2$アセチルコリン受容体がほとんど存在しない部位である。した</p>	<p>【回答 4-2】</p> <p>アセタミプリドの残留性、蓄積性については、代謝物も含め、動物体内運命試験（農薬評価書（案）II. 1. 参照）で脳を含む多くの主要臓器における経時的なアセタミプリド濃度の測定がされており、農薬評価書（案）には、脳における濃度が血中濃度より</p>

<p>がって、これらの記載をもって、アセタミプリドが脳に蓄積されないと結論づけるのは不可能である。</p>	<p>低値であったため、脳における残留値を記載しておりませんでした。御指摘を踏まえ、同試験における脳放射能推移について農薬評価書に追記することとします。なお、最終投与96時間後においては、脳における残留放射能濃度は他の臓器同様低値であり、アセタミプリド及びその代謝物の経口投与による脳への残留性、蓄積性は認められませんでした。</p>
<p>【意見4-3】</p> <p>3. アセタミプリド原体、代謝産物についての急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験が評価書(案)中の文献2および3で施行されている。これらの毒性所見のうち、体重減少、間代性痙攣、強直性痙攣、振戦、体温低下は、同じく$\alpha 4 \beta 2$ニコチン様アセチルコリン受容体作動薬である禁煙補助薬バレニクリンの急性毒性実験でも観察されている症状であり(参考文献6、7)、アセタミプリドが哺乳類の$\alpha 4 \beta 2$ニコチン受容体に作用しバレニクリン類似の健康影響を起しうることを示す所見である。</p> <p><参考文献></p> <p>6. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構、チャンピックス錠0.5mg、同1mg審査報告書。平成19年10月26日。p20。 http://www.pfizer.co.jp/pfizer/development/clinical_development/new_medicine_info/index.html</p> <p>7. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構、チャンピックス錠0.5mg、同1mg審査報告書。平成19年10月26日。p11。 http://www.pfizer.co.jp/pfizer/development/clinical_development/new_medicine_info/index.html</p>	<p>【回答4-3】</p> <p>各試験において、御指摘のような毒性所見が得られておりますが、亜急性毒性試験、慢性毒性試験等の各試験において、NOAELが得られており、算出されたADI及びARfDに基づく管理を行うことにより、安全性は担保されるものと考えます。</p>
<p>【意見4-4】</p> <p>4. 評価書(案)のアセタミプリドの一般薬理実験呼吸・循環系において、NZWウサギにおいて血圧低下が認められたとあるが心電図に関しては全く言及されていない。同じ$\alpha 4 \beta 2$受容体作動薬バレニクリンの急性毒性実験において、サル単回経口投与実験において心拍数減少と心電図上QT延長が認められたとある。(参考文献6)QT延長は致死的不整脈および突然死の原因となる病態であり、安全性を考慮する際に重要度の高い所見である。バレニクリンと同様$\alpha 4 \beta 2$ニコチン受容体に作用を及ぼすアセタミプリドについても、サル、イヌ、ウサギなどにおいて、血圧、心電図に関する詳細な安全性のデータが提示されてしかるべきである。2005年のわれわれは、地域の松林の松食い虫防除を目的としたアセタミプリド散布後に、心電図上、心拍数の異常と、QT延長、ST変化を示</p>	<p>【回答4-4】</p> <p>今回、申請者から提出された資料にはアセタミプリド投与が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。</p> <p>また、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。</p> <p>なお、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、御指摘のウサギを用いた試験は静脈注射によりアセタミプリドを投与しているため、定性的な症状観察には役立つものの、ADI設定根拠とするには不適切と考えられました。</p>

<p>す患者が大量に発生したことを報告した（参考文献8）。アセタミプリドによりヒトにQT延長がおこる可能性は高いと考えられる。評価書中文献2によるNZWウサギ呼吸・循環器系無作用量は1mg/kg体重で、他の一般薬理試験の中でもっとも低い値である。評価書（案）要約において、動物実験における無毒性量の最小値は6.5-7.1mg/kg体重/日とあるが、1mg/kg体重/日とするのが妥当である。</p> <p><参考文献></p> <p>8. 平久美子、青山美子、2005年に一定地域のネオニコチノイド系および有機リン系殺虫剤散布後自覚症状を訴え受診した患者の心電図所見とその季節変動. 臨床環境医学第15巻第2号, 114-123</p>	
<p>【意見 4-5】</p> <p>5. 本来の受容体作動物質であるアセチルコリンの代謝に関係する物質（有機リンなど）の存在下では、作用が異常に増強または減弱することが予想される。また、肝臓における代謝酵素が共通のものが並存すると代謝が遅延することがある。これらは一般に医薬品では併用注意あるいは併用禁忌として記載される。殺虫剤として、有機リンがいまだ汎用されているわが国の現況では、有機リン系殺虫剤とネオニコチノイド系殺虫剤の同時曝露により、急性毒性がどのように変化するか検証する必要がある。</p>	<p>【回答 4-5】</p> <p>複数の農薬が同時に摂取された場合の人への健康影響について、FAO/WHOでは、</p> <p>①100倍の安全係数には、複数の化合物の曝露を受けた場合に起こりうる相乗作用も考慮されている。</p> <p>②相互作用については、農薬だけでなく人が曝露する可能性のある全ての化合物に付いての問題であり、その組み合わせは膨大となることから、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。</p>
<p>【意見 4-6】</p> <p>6. アセタミプリドはシアン基を有するため、代謝の過程でシアン基を放出するかどうかは詳細に調べる必要がある。評価書（案）1. 動物体内運命実験（1）において、放射性同位元素で標識したもののうち、ピリジン環を標識したものより、シアン基を標識したものの方が、血中放射能濃度半減期が短かった。代謝の過程で、シアン基の放出がおきる可能性を示唆する所見である。評価書（案）1. 動物体内運命実験（8）において、SDラットの単回投与実験で投与後18時間の尿中チオシアン濃度は検出限界未満であるとのことだが、検出限界が0.1mmol/L、約5.8ppmであり、高すぎる。一般にキャッサバなどの食餌性慢性シアン曝露により甲状腺肥大を起こすこと知られているが、その際の患者のチオシアン濃度は4-10ppmであり、文献2の実験における検出限界ぎりぎりの5ppmであっても、健康影響をまぬがれるとは限らない。（参考文献9）もっと検出限界を下げた精密な実験を施行すべきである。またシアンはチオシアンイオンとして尿中に</p>	<p>【回答 4-6】</p> <p>アセタミプリド投与により、シアン基が放出される可能性及びその影響については、アセタミプリドを高用量で長期間投与した試験においても、シアンによる慢性的な毒性影響として、御指摘いただいた甲状腺肥大は観察されておりません。いずれにしても、ADI及びARfDに基づく管理が適切に行われれば経口摂取による安全性は担保されると考えます。</p>

<p>排泄される他、血中ヘモグロビンと結合するため、投与直後には排泄されにくい可能性がある。急性曝露後の24時間以上の追跡調査および慢性曝露時の調査が必要である。</p> <p><参考文献></p> <p>9. Amar K Chandra PhD, Smritiratan Tripathy MSc, Dishari Ghosh MSc, Arijit Debnath MSc and Sanjukta Mukhopadhyay MSc, Goitre prevalence and the state of iodine nutrition in sundarban delta of north 24-parganas in West Benegal, Asia Pac J Clin Nutr 2006;15 (3): 357-361</p>	
<p>【意見 4-7】</p> <p>7. 安全係数の設定にあたって、成人と子供や老人、妊婦の間の感受性の差の検討がなされるべきである。ニコチン受容体は、脳内のアセチルコリン、カテコラミン、セロトニン、GABA、興奮性アミノ酸、など多くの神経伝達物質の放出に関与し、中枢神経に多彩な影響を及ぼすものである（参考文献10）、ニコチン受容体作動薬は、子供の発達障害、老人の痴呆を生じせしめる可能性がある。この点に関する評価がなされていない。したがって、安全係数は、種差、個人差にくわえて年齢差を考慮し、1000が適当であると考えます。</p> <p><参考文献></p> <p>10. Westfall TC., Westfall DP, Neurotransmission the Autonomic and Somatic Motor Nervous Systems. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 11th edition 154-155</p>	<p>【回答 4-7】</p> <p>安全係数は、種差を考慮して10、個体差を考慮して10としており、合わせて100と設定しております。個体差10については、幼小児、妊婦、高齢者等を考慮した数値となっております。</p> <p>また、御指摘の子供の発達障害については、ラットを用いた発達神経毒性試験、2世代繁殖試験が実施されており、これらも考慮してADIを設定しています。</p>
<p>【意見 4-8】</p> <p><結論></p> <p>現時点で、評価書（案）で採用された資料にもとづく無毒性量は1mg/kg体重/日、安全係数は1000、ADIは0.001mg/kg/日が妥当である。今回提案されたADIとは大きな乖離がある。現実的対応として、ADI同様、アセタミプリド食品残留基準をEPAと同じレベルまで引き下げ、今後数年以内に不足している安全性に関するデータを収集し、再度アセタミプリドのADIの評価をしなおすことが推奨される。</p>	<p>【回答 4-8】</p> <p>上記回答4-4、4-7等でお答えしたように安全係数及びADIは、100及び0.071 mg/kg 体重/日で妥当であると考えております。</p> <p>残留基準値については、今後リスク管理機関において設定されることとなります。御指摘の点については、リスク管理機関にお伝えします。</p> <p>なお、新たな知見が得られた場合には、その時点での最新の知見に基づき、食品安全委員会において、再度評価を行うことも考えられます。</p>
<p>【意見 5】</p> <p>心筋障害を引き起こし、また人の精神に影響を及ぼし、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。</p>	<p>【回答 5】</p> <p>農薬専門調査会では、各種毒性試験において、心臓への影響を示す所見は得られなかったことから、心筋障害等</p>

審議の問題点について

- ・農薬の新たなるタイプの慢性毒性である、心筋障害や情動、記憶障害、うつ症状等、精神への悪影響、感受性の高い発達途上の子供への配慮といった、今患者が出て問題になっている点については、ほとんど検討がなされていない。
- ・アセタミプリドの危険性を指摘する資料については、「アセタミプリドは脳に蓄積する」という海外の著名な研究者によるきわめて重要な論文も、権威の高い学術誌に掲載された非常に厳密で精度の高い内容であるにも拘わらず、参考資料とするのみであり、評価案には反映されていない。
- ・議事録の中の上記文献について、「投与方法が食餌によらず腹腔内投与である」「直接食品健康影響評価に使用できない」という点に関し、学識経験者に伺ったところ、「毒性評価として考えられない理由だ。腹腔内投与で脳に蓄積する場合、食餌による投与でも同様に考えるのが妥当」との回答を得た。
- ・日本曹達（株）から提出されたアセタミプリドの実験の詳細は未公開とされているので詳細が不明です。これでは、実験条件の妥当性を検討することも出来ません。問題が起きている以上情報公開して頂きたい。

の心臓への影響はないものと判断しました。

また、御指摘のヒトの精神症状とアセタミプリドの関係について、一般の方より提供を受けた資料を検証しました。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証拠に欠けるため、評価に用いることは困難と判断しました。

脳への蓄積性に関して、御指摘の文献（農薬評価書（案）中の参照5）については、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、御指摘の文献の試験は腹腔内投与によりアセタミプリドを投与しているため、経口投与された場合の体内動態を評価するには、不十分と考えられました。よって、御指摘の文献は参考として農薬評価書（案）に記載しております。

なお、脳への蓄積性については、代謝物も含め、動物体内運命試験（農薬評価書（案）Ⅱ．1．参照）で脳を含む多くの主要臓器における経時的なアセタミプリド濃度の測定がされております。農薬評価書（案）には、脳における濃度が血中濃度より低値であったため、脳における残留値を記載しておりませんが、御指摘を踏まえ、同試験における脳放射能推移について農薬評価書に追記することとします。なお、最終投与96時間後においては、脳における残留放射能濃度は他の臓器同様低値であり、アセタミプリド及びその代謝物の経口投与による脳への残留性、蓄積性は認められませんでした。

また、農薬抄録については、一般的に申請者の知的財産に係る内容が含まれているため非公表としておりますが、食品安全委員会では、関係省とも連携して、農薬抄録を自主的に公表するよう、農薬メーカー等に働きかけています。いただきました御意見は、申請者に伝えさせていただきます。

【意見 6-1】

アセタミプリドの一日摂取許容量 (ADI) を0.071 mg/kg 体重/日、急性参照用量 (ARfD) を0.1mg/kg体重/日と設定したことは、評価する。

アメリカ環境保護局 (EPA) では、アセタミプリドの一日摂取許容量 (ADI) を0.071 mg/kg体重/日、急性参照用量 (ARfD) を0.1 mg/kg体重/日と設定している (参考文献1)。今回、食品安全委員会農薬専門調査会が、アセタミプリドの一日摂取許容量 (ADI) を0.071 mg/kg体重/日、急性参照用量 (ARfD) を0.1 mg/kg体重/日と設定したことは、農薬に対する取り組みがEPAと同じレベルに到達したので、これを評価する。限られた時間と参考資料を用いて、このような結論に到達することができたことに対し、食品安全委員会農薬専門調査会専門委員の各位に感謝する。

参考文献1.

US EPA: Acetamiprid: Toxicology Chapter and Toxicology Data Evaluation Records (2002年)

【回答 6-1】

御意見、御言葉ありがとうございます。

【意見 6-2】

食品中の残留農薬基準 (MRL) を緊急にアメリカ環境保護局 (EPA) の基準と同じかそれ以下に改定すべきである。

アメリカ環境保護局 (EPA) では、ADIとARfDに加えて、食品中の残留農薬基準 (MRL) も詳細に設定している。日本、アメリカ、及びEUのMRLをまとめて一覧表にした (表1)。ほとんど全ての品目について、EPAの値よりも日本の値の方が高く、最大で250倍もの差がある。茶のMRLは日本では50ppmだが、EUでは0.1ppmで、その比は実に500倍に達する。日本の基準をクリアしたお茶が、ドイツの店頭サンプル調査され、ドイツのMRL (0.01ppm) を超過していた (0.017ppmおよび0.026ppm) という恥ずべき事態も既に発生している (参考文献2、表D2、2ページ)。今、ADIとARfDをEPA並みに設定するのであれば、MRLもEPAやEU並みかそれ以下に設定する必要がある。このMRLの改定は速やかに行われなければならない。食品安全委員会農薬専門調査会専門委員の各位のもう一層の努力と厚生省への申し送りをお願いする。

参考文献2.

Table D2: Details of Residues Exceeding non-harmonised MRLs including national MRLs, Surveillance sampling:
(URL:

http://www.bvl.bund.de/DE/01__Lebensmittel/00__doks__download/eg2005-psm-tab-D4,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/eg2005-psm-tab-D4.pdf)

表1. (省略)

日本とアメリカと欧州連合におけるアセタミプリドの食品中の残留農薬基準 (MRL) 一覧。数値はアメリカUSDAのMRLデータベース (<http://www.mrldatabase.com/>) と、イギリ

【回答 6-2】

食品中の残留基準値については、食品安全委員会においてADIを決定し、厚生労働省に通知された後、厚生労働省において設定されます。いただきました御意見は厚生労働省に情報提供させていただきます。

<p>スのPSDデータベースのMRLデータベース (https://secure.pesticides.gov.uk/MRLs/)を用いて検索した。検索日は2008年7月9日および16日(ハワイ標準時間)。(以下、省略)</p>	
<p>【意見6-3】</p> <p>問題点として、1. 安全係数(SF)の設定が低すぎる、2. ラットにおける無毒性量(NOEL)の設定が高すぎる、3. ラットの急性毒性試験におけるNOELの設定が高すぎる、の3つ挙げられる。</p> <p>1. 安全係数(SF)を100に設定しているが、これは過少に見積もりすぎている。NOELはラットを用いた2年間慢性毒性/発ガン性併合試験の7.1 mg/kg体重/日を採用しているが、これは成体への試験であり、未成熟体は試験されていない。したがって、SFは、次の式から算出された値、1000でなければならない。</p> $SF = 10 \text{ (生物種間の差)} \times 10 \text{ (個人間の差)} \times 10 \text{ (成人と子供の差)} = 1000$ <p>2. アセタミプリドのラットにおける無毒性量(NOEL)を7.1 mg/kg体重/日と設定しているが、これは適当でない。参考文献3の35ページに次のような記載がある。“79-91週での生存オスマウスのラ音の発生率は0/44、8/49、19/45、および17/48 (P<0.01、すべての投与群)”と全ての投与群で有意差があった。また、1週でのオスマウスの食餌効率が全ての投与群で減少した(P<0.05、すべての投与群)。したがって、LOELは低投与量である7.1 mg/kg体重/日に設定すべきである。これ以下の投与量が試験されなかったため、NOELは暫定的にその10分の1である0.71 mg/kg体重/日に設定すべきである。</p> <p>3. アセタミプリドのラットの急性毒性試験におけるNOELを10 mg/kg体重/日と設定しているが、これは適当でない。参考文献3のCD-BRラットによる急性神経毒性試験結果の項に、表1. 体温観察結果(176ページ)がある。それによると、オスのラットでは全ての投与群において2時間後もしくは5時間後において1℃以上の体温低下が観察された。具体的に、10 mg/kgでは-1.1℃、50mg/kgでは-1.0℃、100 mg/kgでは-1.4℃の体温低下が2時間後に観察された。体温低下は、ニコチン受容体作動剤の典型的な作用である。サンプル数はn=3で、統計学的有意差が得られるはずであるが、統計的な解析はなされていない。有意差がなかったことが統計的に確認されなかった以上、全ての投与群において著しい体温低下の作用があったとみなすべきである。したがって、LOELは低投与量である10 mg/kg体重/日に設定すべきである。急性毒性のNOELは暫定的にその10分の1である1.0 mg/kg体重/日に設定すべきである。</p> <p>参考文献3. US EPA: Acetamiprid: PC Code 099050. HIARC Briefing</p>	<p>【回答6-3】</p> <p>1. 安全係数は、種差を考慮して10、個体差を考慮して10としており、合わせて100と設定しております。個体差10については、幼小児、妊婦、高齢者等を考慮した数値となっております。</p> <p>2. ラ音については、0-65週、92-104週については対照群と同様であるとして、毒性的に重視しておらず、米国においても160 ppm投与群をNOELとしています。農薬専門調査会においても、米国EPAの結論を支持しております。</p> <p>3. 御指摘の資料で米国EPAは、10 mgと50 mgで観察された体温低下については、投与に関係しているとしつつも、サンプルサイズが小さいため、決定的な結論に至らなかったとしており、当該試験のNOAELを10 mg/kg体重としております。農薬専門調査会においても、米国EPAの結論を支持しております。</p>

<p>Packages. P.Hurley. Health Effects Division. September 20, 2001. HIARC Package. 265Pages. (URL: http://www.epa.gov/opp00001/foia/reviews/099050/index.htm)</p>	
<p>【意見 6－4】 事態の緊急性を鑑みると次のように工程表を定める必要がある。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. まずADIとARFDを今回の審議結果（案）通りに改定する。これは1ヶ月以内に実施されることが望ましい。 2. 次にMRLをEPA並みかそれ以下に改定する。これも1ヶ月から2ヶ月以内に実施されなければならない。 3. さらにSFを100から1000に改定し、NOELも慢性毒性が0.71 mg/kg体重/日、急性毒性が1.0 mg/kg体重/日に見直しを行う。これは6ヶ月以内に行うことが重要である。翌年の実施のためには、年内に目処を立てる必要がある。 4. 新たに得られたSFとNOELを用いて、ADIを0.00071mg/kg体重/日、とARFDを0.0001 mg/kg体重/日に設定する。これもウと同時に進行し、6ヶ月以内に行うことが望ましい。 5. さらにMRLをADIに準じて引き下げる。これは1年以内を目安とする。 6. 並行して、ラットにおける急性神経毒性試験と2年間慢性毒性試験の追試を行う。投与量について、過去の低投与量の10分の1以下を最低レベルに引き下げて、サンプル数も最低10で実施し、NOELをより厳密に設定する。これは、毒性試験の実施を伴うので、予算と実験期間により工程表が決まるが、2年以内に完了することが望ましい。 	<p>【回答 6－4】 食品中の残留基準値については、食品安全委員会においてADIを決定し、厚生労働省に通知された後、厚生労働省において設定されます。いただきました御意見は厚生労働省に情報提供させていただきます。</p> <p>また、新たな知見が得られた場合には、その時点での最新の知見に基づき、食品安全委員会において、再度評価を行うことも考えられます。</p>
<p>【意見 6－5】 付記意見</p> <ol style="list-style-type: none"> ①「アセタミプリドに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)」の参照2が未公表なので、一般国民がこの資料を準拠して科学的、かつ客観的に該審議結果を評価することができない。(参照2 農薬抄録アセタミプリド(殺虫剤)(平成19年7月31日改定)：日本曹達株式会社、未公表)。EPAでは提出書類をPDF形式でダウンロードすることが可能である(参考文献3)。日本でも最低限同程度の情報公開がなされなければならない。 ②提出資料の測定値が、科学的に評価できる形式(平均値±標準偏差)で標記されていないものが多い。このような資料は真に科学的な文書とみなすことはできない。今後、測定値が科学的に評価できない形式が含まれている場合は、申請時に受理せず、データを再取得させ、科学的に評価できる形式で標記してから再提出するように指導すべきである。 ③MRLとADIの設定はコインの表と裏の関係にある。ADIの改定が行われる際は、MRLの見直しも自動的に行われるよう、省庁間の連絡を密にし、縦割り行政の弊害をなくすよう心 	<p>【回答 6－5】</p> <ol style="list-style-type: none"> ①御指摘の米国EPAの資料(参考文献3)は、米国EPAが作成した評価資料であり、申請者が提出した書類ではありません。なお、農薬抄録の公開については、回答5に示したように、申請者に伝えさせていただきます。 ②提出資料はGLP対応で実施されたものであり、科学的に評価できるものと判断いたしました。 ③上記回答6－2のように食品安全委員会でADIを設定した後、厚生労働省で残留基準値を定めることとしていますが、御指摘を踏まえ、今後ますます連絡の緊密化を図っていきたいと考えています。

得られたい。万一これが速やかに行われないのであれば、日本もアメリカと同じように、農薬の登録・規制は環境省が一元化して行うことが必要である。

④代謝産物の標記は、化合物名のみならず、化学式の標記を含めるべきである（参考文献4）。代謝産物についてもCAS No. や化審法番号を併記し、科学的に検証することを容易ならしめることが必須である。

⑤ネオニコチノイド系殺虫剤が同じ作用機序を有することは、科学的に明確に立証されている（参考文献5）。いくつかのADI以下のネオニコチノイドによる複合曝露が、未確認の毒性作用をもたらすことが懸念される。有機リン系殺虫剤は同様な作用機序を有するため、EPAでは包括的な規制がなされている。ネオニコチノイドについても、複合曝露による健康への影響が速やかに科学的に解明されなければならない。この問題は企業の守備範囲ではないので、科学的に農薬の複合毒性を研究する学術グループへの公的な資金援助が行われなければならない。

⑥ニコチノイドと有機リンおよびカーバメート系殺虫剤との相乗作用については全く未知である。しかし、どちらもアセチルコリンの代謝や信号伝達に影響するため、相互作用や相加作用が生じることが予期される。ネオニコチノイドと有機リンおよびカーバメート系殺虫剤との相乗作用について、学術的な研究が行われるよう、研究予算を優先的に配分されることが望ましい。

⑦MRLの算出にフードファクターを用いているが、これは適当でない。フードファクターは国民健康・栄養調査結果の1日当り食品群別摂取量から計算される。この調査の目的は、「この調査は、健康増進法（平成14年法律第103号）に基づき、国民の身体の状態、栄養素等摂取量及び生活習慣の状態を明らかにし、国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基礎資料を得ることを目的とする」（参考文献6）とあるように、栄養学的評価をするときの指標とはなりうるが、これは、全国民の平均値であり、毒性学的評価の指標としては不十分である。例えば、果実類の摂取は、全体では107.5gなのに対して、1-6歳では94.8gである（参考文献6、29ページ、表2 食品群別摂取量（1日当たり平均）－性・年齢階級別－）。1-6歳の平均体重は、平均の3分の1以下なので、体重あたりの果実類の摂取量は3倍以上になる。このような大きな違いが各年齢群間にあるのにも関わらず、フードファクターを一括して与えられることは、1-6歳群に対するリスクファクターを過少に評価にする。MRLを設定するためのフードファクターは別個に、各年齢群に対して与えられるべきである。

⑧また、表5 果実類（ジャムを除く）摂取量の分布－20歳以上、性・年齢階級別－（参考文献7）では、果実類の摂取量に大きな分布のばらつきがあることが明らかである。果実類を全く食べない人は全体の36.5%を占める一方、400g以上食べる人も4.2%存在する。農薬は果実類に

④御意見として承らせていただきます。

⑤⑥御意見として承らせていただき、リスク管理機関へも情報提供させていただきます。

⑦⑧⑨いただきました御意見は厚生労働省に情報提供させていただきます。

⑩御意見として承らせていただき、厚生労働省及び農林水産省にも情報提供させていただきます。

多く残留するため、果実類を多く食べるグループは、全く食べないグループと比べ大きなリスクがある。MRLの設定には、これら年齢階級別、食品の摂取量別でリスクを評価し、最も高リスクとなる群を選んで行うことが必要である。

⑨MRLの経路による配分は化合物の化学的な特性により異なるべきである。全ての化合物にアприオリに一定の分配率を与えることは（食品80%、水10%、空気10%）、科学的に不合理である。化合物の物理化学的係数（オクタノール-水分配係数（Kow）、溶解度、蒸気圧、ヘンリー定数など）を用いて、より科学的に設定することが必要である。

⑩冷凍食品中の残留農薬問題や、加工食品の製造年月日の改ざんなどが毎日のように起き、食の安全に対する日本国民の関心は非常に高い。牛肉やうなぎの偽装表示で履歴の重要性が明らかになった。同様に農薬を使用した農作物についても、農薬の履歴表示を義務付けるべきである。農薬の履歴は以下のいずれかの様式で標記されるべきである。

- a. 科学的に分析された農薬の種類とその残留量
- b. 使用した農薬の種類と使用量
- c. 全ての使用可能な農薬の種類とそのMRL

茶など保存可能な食品にはaが最も望ましい。野菜や果実類は生鮮食品という性質上実施は困難である。したがって、bがその代替えとして望ましい。cの場合表示項目は、使用農薬名、使用量、該当農薬のMRLを一覧で明記する。もしこれを怠った場合、使用可能な全ての農薬のリストを添付する。このリストは農作物ごとに作られ、厚生省で管理配布する。別個に各農薬の毒性作用についても簡明に一覧表を作り配布する。このことにより、消費者が、食品残留農薬のリスクをある程度自分で判断することが可能になり、個人的に薬物への問題を抱える患者や高リスク群を薬害から守ることを可能にする。

日本国憲法

第25条 すべて国民は、健康で文化的な最低限度の生活を営む権利を有する。

第2項 国は、すべての生活部面について、社会福祉、社会保障及び公衆衛生の向上及び増進に努めなければならない。

今、日本の食の安全に大きな疑問が投げかけられている。欧米の模倣でなく、諸外国の見本となる日本独自の食の安全システムを構築し、真に科学的で適正な農薬の管理と規制を実現されるよう、関係者の一層の尽力をお願いする。

参考文献4.

Ford K A and Casida J E. Chloropyridinyl neonicotinoid insecticides: diverse molecular substituents contribute to facile metabolism in mice. Chem Res Toxicol. (2006) 19 944-51.

参考文献5.

Tomizawa M and Casida J E. Neonicotinoid insecticide toxicology: mechanisms of selective action. Annu Rev Pharmacol Toxicol. (2005) 45 247-68.

参考文献6.

厚生労働省：平成18年 国民健康・栄養調査結果の概要. 2008年4月. (URL:

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/04/d1/h0430-2a.pdf>)

参考文献7.

厚生労働省：平成16年 国民健康・栄養調査結果の概要. 2006年5月. (URL:

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/05/h0508-1a.html>)