

(案)

コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の評価のあり方について

ここに示した評価方法は、これまで農薬専門調査会においてコリンエステラーゼ (ChE) 阻害剤の評価を行った際の経験をまとめたものであり、今後の評価に当たり参考になるものと考えられる。

農薬の安全性評価は、固定的な判断基準に基づいて行われるべきものではなく、試験データを詳細に検証し、剤の特性に応じて柔軟になされるべきものであり、ここに示した評価方法を機械的に適用するべきではない。

また、農薬の評価方法は、科学の進歩を踏まえ、最新の情報により常に更新されるべきものであり、この文書も時間の経過とともに見直されるべきものである。

1. ChE 阻害の主要評価項目

食品安全委員会農薬専門調査会における ChE 阻害剤の評価には、生理的及び行動的・機能的影響の評価の他、以下の2つの主要な評価項目を用いている。

- 神経組織（脳及び末梢神経系）ChE 阻害データ
- 血液（赤血球及び血漿）ChE 阻害データ

(1) 神経系 ChE 阻害

一般的にコリン作動性有害影響を引き起こす主要な毒性機序は神経系（中枢、末梢ともに）アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害であると考えられており、有害影響の直接的証拠となる。

AChE と各化合物の薬物動態学的及び薬力学的特性は、中枢神経系と末梢神経系で異なる可能性があるため、有害性を適切に評価するには、それぞれで AChE 活性を測定する必要がある。

中枢神経系の測定は比較的容易であるが、末梢神経系の測定は技術的に困難である。

(2) 血液 ChE 阻害

血液（血漿及び赤血球）ChE 阻害は、それ自体が有害影響ではないものの、神経系への有害影響を示唆すると考えられる。末梢神経系 AChE 活性への影響を示唆する代用測定項目として、血液 ChE 阻害データを用いることができる。さらに、中枢神経系 ChE 阻害データがない場合でも代用測定項目として用いることができる。

なお、一般的に、赤血球 ChE 阻害データの方が血漿 ChE 阻害データよりも望ましい。赤血球は AChE のみ含有するが、血漿はブチリルコリンエステラーゼ、AChE の両方を含有し、その比率は動物種により様々である。よって、赤血球 ChE 阻害データは血漿 ChE 阻害データよりも神経系の AChE に対する影響を正確に反映すると考えられる。

なお、血液 ChE 活性の測定方法に問題があるために、赤血球 ChE 阻害データの信頼性が低いこともある。そのため、赤血球または血漿のどちらを選択するかは、試験計画の妥当性、データの質、反応の用量依存性、脳 AChE 阻害と機能的影響に関する利用可能なデータなど、情報データベースのすべての面を考慮する必要がある。

2. 毒性影響の判断基準

米国 EPA においては、原則として、対照データと比較して統計学的有意差がある場合を毒性影響ととっているが、データのばらつきが小さい場合などは、実際には毒性的な影響がないわずかな ChE 阻害であっても有意差がついてしまう場合がある。

農薬専門調査会では、統計学的有意差があることを前提に、ベースライン値からの 20%以上の阻害を毒性影響ととる判断基準としている。(20%以上の ChE 阻害があり、統計学的有意差がない場合は、その他のデータも考慮し、毒性影響か否かを判断する。)

基準値を「20%以上」とすることについては、安全性を考慮するとともに諸外国の基準値も参照して決定した。なお、毒性症状が現れるのは 60%を超える場合であると言われている。

総合的な毒性影響の判断は、脳（中枢神経系）、赤血球（末梢神経系の代用項目）のいずれかで 20%以上の阻害があった場合に毒性影響としている。血漿 ChE にのみ影響が見られた場合は、原則、毒性影響とはとらない。

各評価機関における評価項目及び判断基準の比較表を別紙に示す。

3. ヒトのデータと安全係数

ヒトの試験データは、ヒトの食品健康影響評価を行う上で、非常に有意義で活用すべきデータである。また、種差を考慮する必要がないため、安全係数は通常 10 となる。

しかし、以下のような例において、科学的評価を行うことが困難な場合があるので、留意する必要がある。科学的な評価が困難と判断された場合には、参考としての扱いとする。

(例)

- ・暴露が意図的であるなしに関わらず、評価・測定項目や試験規模が限られている場合が多い。
- ・毒性影響が見られた時点で投与を中断してしまうなど、人道的な観点からの制限がある。
- ・年齢の幅が大きい、体重差が大きいなど、データを取得するに当たって条件がそろっていないことが多い。

各評価機関における評価の比較

	農薬専門調査会	米国 EPA	JMPR
測定項目	脳または末梢神経 ChE 阻害を毒性とする。 末梢神経 ChE の代用測定項目として、剤ごとに赤血球 ChE または血漿 ChE のデータを考慮し、適切な項目を選択する。	生理的及び行動的影響の他、下記の中から重み付け解析により 1 つ以上を選択 ・中枢または末梢神経系 ChE 阻害 ・赤血球 ChE 阻害 ・血漿 ChE 阻害 神経データが望ましいが、血液データを用いることができる。赤血球データが利用可能な場合は、血漿データよりも望ましい。	基本は脳 AChE であり、赤血球 AChE は、脳データが利用できないときのみ使用する。 末梢神経データが得られない場合、代用としての赤血球データは、脳よりも赤血球においてより強い ChE 阻害をもたらす短期暴露において有用である。
判断基準	統計学的有意差があることを前提に、20%以上の阻害を毒性影響とする。 (20%以上の阻害があり、統計学的有意差がない場合は、その他のデータも考慮し、判断する。) 血漿 ChE にのみ影響が見られた場合は、原則、毒性影響とはとらない。	統計学的有意差がついた場合、毒性影響とする。 固定した阻害率(20%以上)はあらかじめ決定しない。 統計学的有意であるが、阻害は 20%未満である場合、試験ごとに生物学的意義の有無を判定する。	統計学的有意差がつく、かつ、20%以上の阻害を毒性とする。どちらか一方が欠けた場合は、より詳細な解析が必要。