



日本の農薬登録制度

その仕組みと背景、問題点

ネオニコチノイド研究会

一般社団法人アクト・ビヨンド・トラスト 発行

005	part 1：日本の農薬登録制度と世界情勢
006	第1章 農薬とは
008	第2章 農薬と日本の法律
009	Ⅰ．農薬全般に関わる法制度
009	A. 農薬取締法
011	B. 食品衛生法
011	C. 食品安全基本法
012	D. 農業改良助長法
012	E. 植物防疫法
013	F. 農林物資の規格化等に関する法律(JAS 法)
014	G. 飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律(飼料安全法)
015	Ⅱ．建築物に関する法律
015	A. 建築基準法
015	B. 住宅の品質確保の促進等に関する法律
016	C. 室内空気中化学物質の室内濃度指針値及び標準的測定法
016	D. 学校保健安全法
016	E. 学校環境衛生の基準
017	Ⅲ．化学物質全般に関わる法律
017	A. 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化学物質審査規制法、化審法)
018	B. 毒物及び劇物取締法(毒劇法)
019	C. 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法、化管法、PRTR (Pollutant Release and Transfer Register) 法)
020	D. 化学兵器禁止法
021	Ⅳ．環境に関わる法律
021	A. 環境基本法
021	B. 水質汚濁防止法
021	C. POPs 廃農薬の処理に関する技術的留意事項について
022	Ⅴ．健康と衛生に関わる法律
022	A. 水道法
022	B. 廃棄物の処理及び清掃に関する法律(廃棄物処理法、廃掃法)
022	C. 薬事法
023	D. 労働安全衛生法
024	第3章 農薬の登録や規制、評価に関わる国際的な枠組み
024	Ⅰ．背景
024	A. 自由貿易主義
025	B. 科学的なリスク評価とリスク管理
025	C. 生態系保全
026	Ⅱ．経済協力開発機構(OECD)
026	A. OECD の化学物質に関する決定
027	B. 環境政策委員会(EPOC)
028	C. 化学品・農薬・バイオ技術作業部会(WPCPB)
032	Ⅲ．世界保健機関 / 国際化学物質安全性計画(WHO/ IPCS)
032	A. 環境保健クライテリア(EHC)
033	B. 国際簡潔評価文書(CICADs)
034	Ⅳ．世界貿易機関(WTO)
034	Ⅴ．コーデックス委員会(CAC)
035	Ⅵ．FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(JMPR)
035	Ⅶ．化学品の分類及び表示に関する世界調和システム(GHS)
036	Ⅷ．国際がん研究機関(IARC)

037	第4章 日本の農薬登録制度
037	Ⅰ. 農薬登録とは
038	Ⅱ. 新規農薬登録に必要な書類——資料を揃えるのはかなり大変
038	A. 申請書の提出
038	B. ドシエの構成
039	C. ドシエに記載される試験成績と検査資料
041	Ⅲ. 登録審査までの大まかな流れ——とにかく手間がかかる
043	Ⅳ. 各省庁の役割
043	A. 農林水産省
043	B. 環境省
047	C. 厚生労働省
053	V. 基準値設定に関するパブリックコメント
054	A. 食品安全委員会の評価書へのパブリックコメント
054	B. 環境省の登録保留基準設定へのパブリックコメント
055	C. 厚生労働省の残留基準値の設定／変更へのパブリックコメント
055	Ⅵ. 登録
055	Ⅶ. 農薬登録の更新と適用拡大
056	Ⅷ. 登録後の残留値モニタリング
056	A. 農林水産省「国内産農産物における農薬の使用状況及び残留状況調査」
056	B. 厚生労働省
057	C. 環境省「農薬残留対策総合調査」
057	Ⅸ. 農薬登録制度に関する懇談会——白熱の議論が公開されています
057	Ⅹ. 農薬製造事業者と農薬関係団体

058 part 2：農薬登録制度の問題点と対策

059 第1章 ドシエで要求されている試験について

-- 目的に適った結果の記載はなされているか

059	Ⅰ. 物理化学試験
059	A. 酸解離定数と塩基解離定数
061	Ⅱ. 健康影響の予測のための試験
061	A. 薬理学試験
064	Ⅲ. 生態系影響予測のための試験
064	A. 実験に用いる生物種
065	B. 環境動態試験

069 第2章 無毒性量の求め方について

070	Ⅰ. 試験の種類は十分か？
074	Ⅱ. 毒性試験の結果の定性的な解釈はなされているか？
074	Ⅲ. 実験動物の種により毒性は低めに見積もられることがあることが検討されているか？
074	Ⅳ. 実験動物の種により蓄積性が低めに見積もられることがあることが認識されているか？
075	V. NOAEL とベンチマークドーズ
076	Ⅵ. 人体曝露の結果の解釈には慎重か？
077	A. ベンチマークドーズ(BMD)法について

080 第3章 一日摂取許容量(ADI)と急性中毒基準量(急性参照用量、ARfD)について

080	Ⅰ. ADI について
080	A. ADI の設定法
081	B. 曝露限度値(PDE)の設定方法
081	C. ADI と PDE の違い
082	Ⅱ. ARfD について
082	A. 日本の考え方
085	B. PDE の考え方

- 085 C. 環境保健クライテリアの考え方
- 085 D. アメリカ環境保護庁の取り組み
- 086 E. 欧州の取り組み
- 086 F. WHO/IPCS の取り組み

087 第4章 残留基準値(MRL)の求め方について

- 087 I. 一般農作物
- 087 A. 日本の設定法
- 088 B. 欧州の設定方法
- 088 C. 北米自由貿易協定(NAFTA)の設定方法
- 088 D. OECD MRL Calculator
- 089 E. JMPR の作物残留評価方法
- 090 II. マイナー作物

091 第5章 曝露評価について

- 091 I. JMPR の曝露評価方法
- 091 A. 曝露量の推定に使用するデータ
- 091 B. 長期経口曝露の指標
- 092 C. 短期曝露評価
- 093 D. 習慣的な消費者
- 093 II. 曝露評価の対象
- 093 III. MRL 設定農作物以外の食品、水、空気等を介した農薬の曝露への配慮
- 094 IV. MRL 設定後の見直し

095 第6章 生態影響評価について

- 095 I. 日本の現状
- 097 II. 欧米の取り組み
- 098 III. OECD の取り組み

099 part 3: 農薬登録制度のこれから

100 第1章 農薬のリスク評価方法の見直し

- 100 I. ドシエに記載する試験について
- 100 II. 無毒性量の求め方について
- 100 III. 一日摂取許容量(ADI)と急性参照用量(急性中毒基準量 ARfD)について
- 101 IV. 最大残留基準(MRL)の設定について
- 101 V. 曝露評価について
- 101 VI. 農薬登録の更新時のドシエの内容について

102 第2章 登録後の監視システムの拡充

- 102 I. 適正農業規範(GAP)の援用による農薬使用実態の把握
- 102 II. マーケットバスケット調査による適用の見直し
- 103 III. 環境水(用水、河川、湖沼、湾や地下水)汚染の調査
- 103 IV. 農薬のヒトへの健康影響を既定のものとして管理すること
- 103 V. 農薬中毒の診断を支援する仕組み
- 104 VI. 市販後調査(PMS: Post Marketing Surveillance)を行うこと
- 104 VII. 農薬を化学物質として包括的に管理すること
- 105 VIII. 農薬行政への農薬製造販売者の関与に制限を加えること
- 106 IX. まとめ

- 107 本文中にリンクした参考資料
- 110 著者プロフィール

* この色の語句には関連資料へのリンクがあります。

はじめに

本稿は、日々変化する日本の農薬登録制度の現在の姿をとらえ、その背景となっている事柄を解説するとともに、どのような特徴があるかを分析し、これから私たちがどのように農薬と付き合っていくのかを探ることを目的としています。

第1部では、まず農薬にかかわる日本の法律、次いで外圧と呼ばれる国際的な農薬の登録や規制、評価にかかわる枠組みを概観し、最後に日本の農薬登録制度について詳述します。行政の行動原理は、法令を遵守しつつ外圧による法令変更を円滑に行うことで、日本の農薬関連の法令や農薬登録制度は、国民の意見というよりは外圧により徐々に変貌を遂げてきたことを明らかにし、農薬の安全使用を目指すには国際的な協調が欠かせないことを示します。

第2部では、農薬登録制度の運用にあたっての問題点について述べます。農薬を新規に開発するに当たって、現制度での規制に抵触しないものを選ばれるのは自然なことです。新しい農薬や新しい使用法が導入された時には、何のために現制度があり、現制度のどこが弱点かを知って規制にあたらないと、思わぬ負の影響を見過ごす可能性があります。申請時点での試験の結果から生態系や人体への影響を推定し使用を始めるとしても、生物に関わる試験は不確実な要素が多く、実際に使い始めてから評価が十分でなかったと後で気づくことはしばしば起こりうるのです。

第3部では、農薬登録制度のこれからと題して、現制度の問題点に対する対策と、もし制度を変えたとしたらどんな方法が考えられるかを述べます。

本稿の想定する読者は、日本の登録制度に興味関心のあるすべての人です。若干専門的なことも含まれていますが、もともと農薬登録制度自体が、非常に複雑で多くの省庁が関わっていて、全体的に理解するためのよい教科書が今までになかったことが作成の動機です。教科書としてはいささか不十分ですが、まずは全体を見渡すための入門書と捉えていただければ幸いです。

part 1：日本の農薬登録制度と世界情勢

日本で「農薬」として流通する化学物質は、農薬登録制度によって管理され、農作物や環境中にたくさん残留しないよう使い方が決められています。また農業以外の目的に使用する場合にも使用のルールが一部設けられています。その背景には、そもそも農薬には人体や生態系に負の影響を及ぼす危険があり、適切なルールなしには安全に使うことができないという考え方があります。日本の農薬登録制度は、国際的な枠組みとの関わり、いわゆる外圧により成立し進化を遂げてきました。しかし未だ発展途上で、次々と登場する新しい農薬に十分対応仕切れていないようです。第1部では日本での農薬使用をめぐってどのような法制度と外圧があり、農薬が登録されるまでに具体的にどんな要件が求められるのかをまとめます。



農薬とは

そもそも農薬とは何を指すのでしょうか。まずこの章では、法律上の農薬の定義と、使用実態や種類について概説します。

「農薬取締法」で定義されている言葉

「農作物等（樹木及び農林産物）を害する病虫害（菌、線虫、ダニ、昆虫、ネズミその他の動植物又はウイルス）の防除に用いられる殺菌剤、殺虫剤、その他の薬剤（その薬剤を使用した資材で防除に用いられるもの）及び農作物等の生理機能の増進又は抑制に用いられる成長促進剤、発芽抑制剤その他の薬剤」をいいます。防除のために利用される天敵や微生物剤（生物農薬）も含まれます。

製剤を取り締まる

また同法では、「農林水産大臣は、農薬につき、その種類ごとに、含有すべき有効成分の量、含有を許される有害成分の最大量その他必要な事項についての規格（以下「公定規格」という）を定めることができる」とあり、農薬とは、有効成分を含んだ製剤を指すことが読み取れます。日本では、同法により製剤を取り締まりますが、後述する登録の過程で、有効成分についても詳細な検討がなされます。

農薬は日本独特のネーミング

人類は、農作物を害虫から防除するため、さまざまな天然物（タバコの粉、鯨油、ジョチュウギク、デリスなど）を用いてきました。本格的な化学物質の殺虫剤として最初のもは DDT で、1939 年スイスの化学者 P.H. ミュラーによって発明されました。農薬に相当する英語として、pesticide、agricultural chemicals、plant protection products があり、それぞれ直訳すると殺害虫剤、農業用化学物質、植物防疫用剤です。農薬という言葉は農業用の薬剤の略であるとされていますが、薬剤は「治療その他の目的で薬品を調合したもの」(広辞苑による)です。農薬は、農業で作物を守るために生き物を殺すことを目的として使う化学物質に、薬剤というややポジティブなイメージを込めた日本独特の言葉です。

使用の実態を数字でみると

日本国内の農薬使用の実態は、農林水産省の外郭団体である日本植物防疫協会から毎年出版される『農薬要覧』という冊子にまとめられています。

平成 26 農薬年度（平成 25 年 10 月～平成 26 年 9 月）の『農薬要覧』によれば、生産額は 4,063 億円（対前年比 106.7%）、生産数量は 24.4 万トン（対前年比 102.1%）と、増加しています。

出荷額は 3,821 億円（対前年比 102.8%）、出荷数量は 23.7 万トン（対前年比 100.1%）で、増加しています。輸出額は前年を上回り 1,571 億円、15%の増加となりました。主な国別輸出先は米国 395 億円、ブラジル 220 億円、韓国 149 億円などです。

輸入額は、前年に比べ 11.6%増の 965 億円となり、国別輸入先は中国が 20.9%、ドイツ 15.6%、韓国 12.9%、以下米国、インドと続きます。

平成 26 年 9 月末現在の登録農薬は、殺虫剤 1,092 件、殺菌剤 914 件、殺虫殺菌剤 509 件、除草剤 1,494 件、農薬肥料 64 件、殺鼠剤 28 件、植物成長調整剤 92 件、殺虫・殺菌植調剤 1 件、その他 145 件の合計 4,339 件で、前年と比べ 3 件減少しています。新たに登録された新規化合物は 12 化合物です。

3 年ごとの登録更新があるとする年間約 1,400 件以上の製剤について登録更新のための書類審査を行うことになります。

いろいろな農薬があります

有効成分については、下記のような分類で『農薬ハンドブック 2016 年度版』（日本植物防疫協会編）に、開発の経緯、名称、物理化学性、作用特性、主な製剤・用途、成分特性に係る留意点、安全性が記載されています。

殺虫剤 191 種（うち化学物質 163 種）

有機リン系 18 種、カーバメート系 9 種、ピレスロイド系 23 種、ネライストキシン系 3 種、ネオニコチノイド系 7 種、ジアミド系 3 種、フェニルピラゾール系 2 種、マクロライド系 4 種、スピノシン系 2 種、昆虫成長制御剤 12 種、その他の合成殺虫剤 10 種、天然物由来 10 種、殺ダニ剤 23 種、殺線虫剤 10 種、生物農薬 28 種、昆虫性フェロモン剤・誘引剤 23 種、倉庫くん蒸剤 4 種

殺菌剤 128 種（うち化学物質 114 種）

無機 4 種、有機銅 3 種、有機硫黄 6 種、有機リン系 3 種、メラニン生合成阻害 6 種、ベンゾイミダゾール系 3 種、ジカルボキシイミド系 2 種、アミド系 19 種、ステロール生合成阻害 20 種、ストロビルリン系 9 種、アニリノピリミジン系 2 種、土壌殺菌剤 4 種、その他の合成殺菌剤・天然物由来の殺菌剤 28 種、抗生物質 5 種、生物農薬 14 種

除草剤 139 種（うち化学物質 138 種）

無機 2 種、フェノキシ酸系 12 種、カーバメート系 8 種、アミド系 20 種、尿素系 7 種、アセト乳酸合成阻害 25 種（スルホニルウレア系 19 種、その他 6 種）、トリアジン系 11 種、ダイアジン系 5 種、ピラゾール系 4 種、ピリジリウム系 2 種、ジニトロアニリン系 5 種、芳香族カルボン酸系 3 種、アミノ酸系 3 種、ニトリル系 3 種、シクロヘキサジオン系 3 種、フェニルフタルイミド系 2 種、トリケトン系 3 種、その他の合成除草剤・天然物由来の除草剤 20 種、生物農薬 1 種

植物成長調整剤 32 種

エチレン 1 種、オーキシシン 6 種、サイトカイニン 2 種、ジベレリン 1 種、オーキシシン拮抗 1 種、矮化 8 種、蒸散抑制 1 種、その他 12 種

忌避剤 1 種

殺鼠剤 5 種

展着剤 1 種

その他 3 種

この小論では断りがない限り、農薬とは生物農薬を除く化学物質からなる農薬（化学農薬）を指すこととします。

農薬と日本の法律

第2章では農薬の登録や規制に関わる日本の法的な枠組みがどのようなものか、どのような規制が行われているのかについて概観します。

農薬にかかわるのは

殺虫剤や殺菌剤、除草剤の多くは致死性があり、使い方によってはヒトや家畜、生態系に影響を及ぼすことがあります。農薬の生産からそれを使用した食品の販売まで、安全を確保するための法制度として、「農薬取締法」、「食品衛生法」、「食品安全基本法」、「農業改良助長法」、「植物防疫法」、「農林物資の規格化等に関する法律」があります。

これらの法律に基づき、農薬のもたらすさまざまな危険から国民と国土を守るのが農林水産省、環境省、厚生労働省、食品残留農薬がどのくらいであれば安全かを評価するのが内閣府食品安全委員会、農薬の土壌残留が土壌環境に影響を与えるか、水産動植物への被害を防止し、飲料水の安全を確保するには水質汚濁がどのくらい以下であればよいかを評価するのが環境省中央環境審議会、農水省農業資材審議会です。

部分的に農薬に関係しているのは

これらの法律の他に、農薬の有効成分の化学物質について規制を加えることがある法制度として、「建築基準法」、「室内空気中化学物質の室内濃度指針値」、「学校保健安全法」、「化学物質審査規制法」、「環境基本法」、「水質汚濁防止法」、「水道法」、「化学物質排出把握管理促進法（PRTR法）」、「毒物及び劇物取締法、廃棄物の処理及び清掃に関する法律（廃棄物処理法、廃掃法）」、「薬事法」、「労働安全衛生法」、「化学兵器禁止法」があります。

農薬と関係がありそうでないのは

さらに、規制対象として農薬の成分の化学物質が含まれる可能性があるが今のところ対象となっていない法制度には、「海洋汚染防止法」、「建設リサイクル法」、「大気汚染防止法」、「家庭用品規制法」があり、どちらかというと農薬の使用を促進している法制度には、「感染症予防法」、「建築物衛生法」、「消防法」、「植物防疫法」、「森林病虫害等防除法」、「外来生物法」、「松くい虫被害対策特別措置法」があります。

I. 農薬全般に関わる法制度

A. 農薬取締法

i. 法の成り立ち

制定は戦後の GHQ 占領下

「農薬取締法」は、第二次世界大戦後の GHQ 占領下、農地改革の翌年の 1948 年に制定された法律です。所管は農林水産省です。目的は、「農薬の品質の適正化とその安全かつ適正な使用の確保、農業生産の安定と国民の健康の保護、国民の生活環境の保全に寄与すること」と謳われています。その根幹をなすのが農薬登録制度で、無登録農薬の製造、加工、輸入を禁止しています。同法の制定により、農薬の輸出入を行うことが合法化されました。

一気に増えた農薬使用

農薬取締法制定の後、化学農薬の使用が奨励され、有機塩素系殺虫剤の DDT（ジクロロジフェニルトリクロロエタン）や BHC（ベンゼンヘキサクロリド、リンダン）、有機リン系殺虫剤のパラチオン、有機水銀粉剤の酢酸フェニル水銀などが使用されました。戦後の食糧難や、第一次ベビーブームによる人口の急増に伴う食糧増産の社会的要請から、生産性を向上させる農薬の使用は増加の一途をたどりました。その後、経済の発展につれ食糧難は解消されましたが、農業人口の減少と高齢化が進行し、農家の作業量を減らすことができる農薬の使用は減ることはありませんでした。

使って初めて気付かれる毒性

使われる農薬は、3 年ごとの登録更新の際に、国際的に使用禁止となったものや、残留性や毒性の高いもの、害虫に対して効力を失う抵抗性が生じたものについて農薬メーカーが登録を更新せず失効することで、よりよいと考えられるものに置き換わってきました。事実上毒性が問題となって消えていったものに、有機リン系殺虫剤のパラチオン、有機水銀粉剤の酢酸フェニル水銀、PCP（ペンタクロロフェノール）、CNP（クロロニトロフェン）、有機塩素系殺虫剤の DDT、BHC、アルドリン、エンドリン、ディルドリンなどのドリンがあります。

ずさんな管理と使用法

失効した農薬の回収は農薬メーカーの努力規定に留まり、ほとんど実行されず、農家の納屋で放置されたり、引き続き使用されたりすることが日常的に行われていました。農薬を取り扱う農家を中心に、自殺目的や誤飲による農薬の急性中毒の事例が多発し、毎年多くの死亡者が報告されてきました。また、1990 年代、同じく農家の省力化の一環として全国各地で始まったヘリコプターによる農薬の空中散布により、周辺住民の健康被害の訴えが増加しました。

ii . 改正農薬取締法

国民の不安が高まり改正

2002 年、農薬取締法には大幅な改正が行われました。その背景として、中国から輸入した冷凍野菜から毒性の高い失効農薬（カプタホール、シヘキサチン）が検出されたこと、その後の調査で国内の生産農家で失効農薬がしばしば使用され作目指定が行われていない無登録農薬の使用や個人輸入農薬の使用の実態が明らかにされたこと、それらの実態に対してもっとしっかりとした規制が必要であるとの世論が高まったことがありました。

勝手に製造・輸入・使用は禁止

主な改正のポイントは、輸入農薬の規制強化と、無登録農薬の使用の法的禁止、農薬の使用の指導強化で、罰則規定です。改正以前は、販売しなければ「農薬を製造・輸入・使用」しても問題とならず、自分で使用する目的で個人輸入してもよかったのですが、この改正で、「個人輸入や海外で購入して持ち込むことも禁止」され、製造することも、「自分で特別調合した薬剤を作ること禁止」されました。

例外は特定農薬、天敵、特定防除資材

例外は特定農薬で、その原材料から照らして害を及ぼす恐れがないものと見なされるものとして、「重曹、食酢、（地場の）天敵、エチレン、次亜塩素酸水（塩酸又は塩化カリウム水溶液を電気分解して得られたものに限る）」が指定されています。同じ都道府県内で採取された天敵については、農薬効果を謳って販売することはできませんが、使用者が自分の判断と責任で使うことは可能とされています。有機農業で農家が自らの工夫によって使用している資材については、特定防除資材として、農薬とは呼ばないことになりました。

使い方はあらかじめ決められている

また、農薬を使用するに当たっては、農薬使用基準に従い、適用農作物等の範囲、使用時期、使用回数、使用量、希釈倍率を守ることが義務付けられ、農業改良助長法に規定する普及指導員もしくは植物防疫法に規定する病虫害防除員、またはこれに準ずる都道府県知事が指定するものの指導を受けることになり、推奨される登録農薬以外は事実上使用できなくなりました。

このほか罰則規定のない努力義務として、農家はどんな農薬をいつどのくらい使ったという農薬使用簿を付けることになり、最終有効年月日を過ぎた農薬は使用してはならないことになりました。

B. 食品衛生法

戦前からあった

「食品衛生法」は、1947年に制定され、所管は厚生労働省です。もともとは、1873年の司法省布達第130号「賈造ノ飲食物並ニ腐敗ノ食物ヲ知テ販売スル者」を起点とし、その後「飲食物其ノ他ノ物品取締ニ関スル法律」が1900年に公布されました。第二次世界大戦後、新憲法の成立に伴い、独立命令が1947年末に失効することが規定されたため制定されました。公衆衛生の観点から食品中の残留基準や製造・加工の基準を定め、基準に合わない食品の販売を禁止しています。同法により、農薬の食品残留基準値が設定され、それを超えた食品の流通が禁止されています。

衛生から安全へ

2003年の改正により、法の目的が、「飲食に起因する衛生上の危害の発生を防止し、公衆衛生の向上及び増進に寄与すること」から、「食品の安全性確保のために公衆衛生の見地から必要な規制その他の措置を講ずることにより、飲食に起因する衛生上の危害の発生を防止し、もつて国民の健康の保護を図ること」に変更され、ポジティブリスト制度が始まりました。

ポジティブリストと対象外物質

ポジティブリストに登録されていない農薬や動物飼料の添加物、動物用医薬品の残留基準値として、一律0.01ppmが設定されるようになりました。ただし、人の健康を損なわないことが明らかな65物質は対象外とすることが定められました。その後平成21年に1物質が追加され、現在66物質で、このうち農薬の用途のあるものは25物質、アザジラクチン、硫黄、塩素、オレイン酸、カリウム、クロレラ抽出物、ケイ素、ケイソウ土、ケイ皮アルデヒド、コリン、シイタケ菌糸体抽出物、重曹、ソルビン酸、鉄、銅、ニームオイル、乳酸、尿素、パラフィン、ヒドロキシプロピルデンプン、プロピレングリコール、マシン油、ミネラルオイル、レシチン、ワックスです。

C. 食品安全基本法

食品安全委員会を設置するためにできた

「食品安全基本法」は、2003年に食品衛生法の大改正に先立ち、食品の安全確保を目的とし、内閣府食品安全委員会の設置根拠法令として制定されました。所管は内閣府です。背景には、森永ヒ素ミルク事件や雪印集団食中毒事件、BSE問題の発生、無許可添加物の使用、原産地の偽装表示等があったといわれています。

食品安全委員会はリスク評価機関

食品安全委員会は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、規制や指導等のリスク管理を行う関係行政機関から独立して、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正にリスク評価を行う機関です。食品安全委員会は7名の委員から構成され、その下に12の専門調査会が設置されています。専門調査会は、企画等専門調査会に加え、添加物、農薬、微生物といった危害要因ごとに11の専門調査会が設置されています。

農薬の健康影響は、農薬専門調査会で評価します。農薬取締法の規定により農薬の公定規格を設定、変更、廃止しようとするとき、特定農薬を指定もしくは変更しようとするときには食品安全委員会の意見を聞かなければいけないとされています。

D. 農業改良助長法

普及指導員を配置する

「農業改良助長法」は、1948年に公布され、所管は農林水産省です。「農業者が農業経営及び農村生活に関する有益かつ実用的な知識を得、これを普及交換することができるようにするため、農業に関する試験研究及び普及事業を助長し、もって能率的で環境と調和のとれた農法の発達、効率的かつ安定的な農業経営の育成及び地域の特性に即した農業の振興を図り、あわせて農村生活の改善に資すること」を目的としています。

農業に関する普及事業の助長のために、都道府県に対し協同農業普及事業に交付金が交付され、普及指導センターが設置され普及指導員を置きます。

普及指導員は農家の指導者

普及指導員は国の資格試験に合格した人で定期的に研修を受け、「試験研究機関、市町村、農業に関する団体、教育機関等と密接な連絡を保ち、専門の事項又は普及指導活動の技術及び方法について調査研究」を行い、「巡回指導、相談、農場展示、講習会の開催その他の手段により、直接農業者に接して、農業生産方式の合理化その他農業経営の改善又は農村生活の改善に関する科学的技術及び知識の普及指導」を行います。具体的には、品種、栽培法の改良や、肥料、農薬の使用法による栽培技術の進歩と、農用機械による作業能力の増大、耕地整理等による能率増進などを指導することによって「能率的な農法、農業生産の増大」を図ります。

E. 植物防疫法

病虫害防除員を配置する

「植物防疫法」は、1950年に公布され、所管は農林水産省です。「輸出入植物及び国内植物を検疫し、並びに植物に有害な動植物を駆除し、及びそのまん延を防止し、もって農業生産の安全及び助長を図ること」を目的としています。

都道府県は、防除のため必要があると認めるときは、発生予察事業その他防除に関する事務に従事させるため、条例で定める区域ごとに、非常勤の病虫害防除員を置くことができます。

病虫害防除員設置規程第5条によると、病虫害防除員の業務は以下の数点です。

- (1) 農作物の病虫害（以下「病虫害」という。）の発生、被害及び防除の状況調査に関すること。
- (2) 病虫害の防除適期決定の調査に関すること。
- (3) 病虫害の発生予察に関する警報、速報その他必要な事項の収集及び伝達に関すること。
- (4) 特定毒物農薬の実地指導に関すること。
- (5) 病虫害の防除実施の推進に関すること。
- (6) 前各号に掲げるもののほか、病虫害の防除に必要な事項に関すること。

(5) について、2003年農林水産省は、「病虫害防除所の業務運営体制の充実強化について」の中の「2 防除の企画及び指導業務について」で、以下のように、化学農薬のみに依存した防除ではなく総合的防除を推進するという方向づけを通知しています。

（前略）病虫害の発生様相の変化や薬剤耐性菌及び薬剤抵抗性害虫の出現による防除効果の低下並びに土壌病害虫及びウイルス病等の難防除病害虫の防除対策については、重点的な対応が必要であるため、発生予察情報等を十分に活用し、化学農薬のみに依存した防除ではなく生物的防除、物理的防除及び耕種の防除等を積極的に導入した総合的防除を推進するとともに、地域の関係機関との連携を一層強化し、地域ごとに防除指導の改善を図る。

F. 農林物資の規格化等に関する法律（JAS 法）

JAS 規格の制定と格付けをする

JAS 法は、「農林物資の規格化に関する法律」の略で、1950 年に公布された「農林物資規格法」が前身です。1970 年の改正で改題され、その後何度か改正され、2015 年に食品表示に関する規定が「食品表示法」に移管され変更となり、現行では農林物資の JAS 規格を制定する法律となっています。所管は農林水産省です。

農林物資とは、「酒類、医薬品等を除く (1) 飲食料品及び油脂、(2) 農産物、林産物、畜産物及び水産物並びにこれらを原料又は材料として製造し、又は加工した物資 (1) に掲げるものを除く。）で政令で定めるもの（一般材、合板等）」をいいます。農林物資について「日本農林規格（JAS 規格）」を制定しています。

規格は 3 種類

2015 年 6 月現在、62 品目について 201 の規格が定められています。

- (1) 品位、成分、性能その他の品質：飲食料品及び油脂、木質建材、その他（畳表）
- (2) 生産の方法：有機（農産物、畜産物、加工食品）、生産情報公表（牛肉、豚肉、農産物、養殖魚）、その他（熟成ハム・ソーセージ・ベーコン、地鶏肉、手延べ干しめん）
- (3) 流通の方法：低温管理流通加工品

有機農産物

生産者、製造業者が有機農産物の JAS マークをつけて販売するには、登録認定機関や登録格付け機関による認定や格付けを受けなくてはなりません。規格はコーデックス規格に準拠しています。

有機農産物の生産方法の基準のポイントは、堆肥等による土作りを行い、播種・植え付け前 2 年以上及び栽培中に（多年生作物の場合は収穫前 3 年以上）、原則として化学的肥料及び農薬は使用しないこと、遺伝子組換え種苗は使用しないことです。

有機農産物の生産において使用することがやむを得ないとされる化学物質には、硫黄くん煙剤、硫黄粉剤、硫黄・銅水和剤、還元澱粉糖化物液剤、食酢、水和硫黄剤、生石灰、性フェロモン剤、石灰硫黄合剤、炭酸水素カリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液及び重曹、炭酸水素ナトリウム・銅水和剤、展着剤、天敵等生物農薬、銅水和剤、銅粉剤、二酸化炭素くん蒸剤、メタアルデヒド粒剤、硫酸銅、磷酸第二鉄粒剤並びにワックス水和剤があり、この中で重曹、食酢、天敵は農薬取締法により特定農薬に指定されています。

また、使用に当たって個別の基準が定められている化学物質には、除虫菊乳剤及びピレトリン乳剤、メタアルデヒド粒剤、硫酸銅、生石灰、性フェロモン剤、展着剤、二酸化炭素燻蒸剤、ケイソウ土粉剤、炭酸カルシウム水和剤があります。

有機畜産物

コーデックス規格に準拠し、生産方法の基準のポイントは、飼料は主に有機飼料を与えること、野外への放牧などストレスを与えずに飼育すること、抗生物質等を病気の予防目的で使用しないこと、遺伝子組み換え技術を使用しないことです。

有機加工食品

原材料である有機農産物及び有機畜産物の特性を製造加工の過程で保持することを旨とし、ポイントは、化学的に合成された食品添加物や薬剤の使用は極力避けること、原材料は水と食塩を除いて 95%以上が有機農産物、有機畜産物または有機加工食品であること、薬剤により汚染されないよう管理された工場で製造を行うこと、遺伝子組み換え技術を使用しないこと、です。

有機農産物及び有機農産物加工食品に関して、JAS 規格と同等性を有している国として 2015 年 1 月現在、アメリカ合衆国、アルゼンチン、オーストラリア、カナダ、スイス、ニュージーランド、及び EU 加盟国が省令で指定されています。

G. 飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（飼料安全法）

安全な畜産物は安全な飼料から

「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律」は、「飼料及び飼料添加物の製造等に関する規制、飼料の公定規格の設定及びこれによる検定等を行うことにより、飼料の安全性の確保及び品質の改善を図り、もって公共の安全の確保と畜産物等の生産の安定に寄与すること」を目的として、1953年に制定され、1975年に改正されました。飼料の製造方法等の基準・成分規格を設定することで、基準・規格に違反する飼料等の製造、輸入、販売、使用を禁止しています。

対象動物は、ウシ、ブタ、ニワトリ、ウズラ、ミツバチ、ブリ、マダイ、サケ（ギンザケ）、コイ（食用に供さない錦鯉は除く）、ウナギ、ニジマス、アユ、ヒツジ（綿羊）、ヤギ、シカです。ウマ、イヌ、ネコは対象外です。

農薬がたくさん残留した飼料を与えてはならない

残留農薬、重金属、かび毒、メラミンについて基準値を設定し、安全性承認手続を完了していない遺伝子組み換え生物（GMO）は輸入禁止し、BSEまん延防止に関する飼料規制を実施しています。

II. 建築物に関する法律

A. 建築基準法

クロルピリホスのみ規制

「建築基準法」は、1950年に公布され、所管は国土交通省です。建築基準法は、「建築物の敷地、構造、設備及び用途に関する最低の基準を定めて、国民の生命、健康及び財産の保護を図り、もって公共の福祉の増進に資する」ことが目的です。

2002年の改定で、シックハウス症候群対策が取り入れられ、第28条の2（居室内における化学物質の発散に対する衛生上の措置）として、第2号の石綿に関する文言に加えて第3号として「居室を有する建築物は、前2号に定めるものの他、石綿等以外の物質でその居室内において政令で定める化学物質の発散による衛生上の支障がないよう、建築材料及び換気設備について政令で定める技術的基準に適合するものとしなければならない」が追加されました。

政令で定めるものとして、2003年の「建築基準法施行令」で、化学物質に関しては、シックハウス症候群の原因とされるホルムアルデヒドと有機リン系殺虫剤のクロルピリホスが規制の対象となりました。居室を有する建築物にはクロルピリホスを添加した建築材料の使用が禁止されました。

B. 住宅の品質確保の促進等に関する法律

この家は安心して買えるのでしょうか？

1999年、「住宅の品質確保の促進等に関する法律」が、「住宅の性能に関する表示基準及びこれに基づく評価の制度を設け、住宅に係る紛争の処理体制を整備するとともに、新築住宅の請負契約又は売買契約における瑕疵担保責任について特別の定めをすることにより、住宅の品質確保の促進、住宅購入者等の利益の保護及び住宅に係る紛争の迅速かつ適正な解決を図り、もって国民生活の安定向上と国民経済の健全な発展に寄与すること」を目的として制定されました。所管は国土交通省です。

現在は農業に関する基準なし

住宅を購入する際の品質の確保を目的として、「日本住宅性能表示基準」及び「評価方法基準」が定められています。

「日本住宅性能表示基準」のうち、空気環境に関することとして、ホルムアルデヒド対策、換気対策、室内空気中の化学物質の濃度等の3項目があり、「一戸建ての住宅又は共同住宅等」については、「特定測定物質（ホルムアルデヒド、トルエン、キシレン、エチルベンゼン及びスチレン）の名称、濃度、濃度の測定、採取日、採取条件、分析者」の表示を義務付けられてきましたが、2015年4月より、空気環境に関することは選択項目となりました。農業は対象となっていません。

C. 室内空气中化学物質の室内濃度指針値及び標準的測定法

13 物質についてのみ指針値がある

2002 年、「室内空气中化学物質の室内濃度指針値及び標準的測定法」が、厚生労働省局長通知として定められました。

室内濃度指針値が策定されたのは、13 物質で、そのうちの 3 物質が農薬の有機リン系殺虫剤のクロルピリホス、ダイアジノン、カーバメート系殺虫剤のフェノブカルブです。

指針値にかかわらずシックハウス症候群が疑われたら病院へ

室内濃度指針値の意味は、「現時点で入手可能な毒性に係る科学的知見から、ヒトがその濃度の空気を一生涯にわたって摂取しても、健康への有害な影響は受けないであろうと判断される値を算出したもの」（シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会、室内濃度指針値一覧表）です。

したがって、「室内濃度指針値を一時的かつわずかに超えたとしても直ちに健康への有害な影響を生ずるわけではありません。しかしながら、その化学物質による身体の不調が疑われる場合には、医師等に受診・相談することが望ましいと考えられます」（化学物質の室内濃度指針値についての Q & A。厚生労働省医薬食品食審査管理課化学物質安全対策室。2004 年 3 月 30 日）としています。

その後 3 物質の代替物として多く使われるようになったネオニコチノイド系殺虫剤や、はるか昔に使用禁止となった有機塩素系殺虫剤、シアン基を付加することにより持続的効果を持つタイプ 2 のピレスロイド系殺虫剤についての規制はありません。

D. 学校保健安全法

校内で薬剤を散布してもよい

「学校保健安全法」は、1958 年に「学校保健法」として公布され、2008 年から「学校保健安全法」に改題され、所管は文部科学省です。「学校における保健管理及び安全管理に関し必要な事項を定め、児童、生徒、学生及び幼児ならびに職員の健康の保持増進を図り、もって学校教育の円滑な実施とその成果の確保に資すること」を目的としています。

同法施行規則 22 条の中に環境衛生検査に関する条文があり、この条文中の「常に、教室等の清潔の保持に努めるとともに、換気、採光、照明及び保温ならびに飲料水、学校給食用の食品及び器具、ゴミ処理場、便所などの衛生管理を適切に行い、環境衛生の維持または改善を図らなければならない」という文言が学校内での薬剤散布実施の根拠の一つとなっています。

E. 学校環境衛生の基準

パラジクロロベンゼンを使ってはいけません

1992 年に「学校環境衛生の基準」が文部省局長裁定として定められ、2004 年の改訂で、定期環境衛生検査の検査事項にホルムアルデヒド、トルエン、キシレン、パラジクロロベンゼン、エチルベンゼン、スチレンが定められ、毎学年 1 回の検査が義務付けられています。パラジクロロベンゼンは農薬ではありませんが殺虫剤です。

Ⅲ．化学物質全般に関わる法律

A. 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (化学物質審査規制法、化審法)

危ない化学物質を指定する

「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）」は、1968年に起こったカネミ油症事件のポリ塩化ビフェニル（PCB）による健康被害を契機に、1973年に厚生省（現：厚生労働省）・通商産業省（現：経済産業省）によって策定されました。主務官庁は、厚生労働省、経済産業省、及び環境省です。「新規の化学物質の製造又は輸入に際し、事前にその性状を審査する制度を設け、その性状等に応じて化学物質の製造、輸入、使用等について必要な規制を行うことにより、人の健康を損なうおそれ又は動植物の生息若しくは生育に支障を及ぼすおそれがある化学物質による環境の汚染を防止する」のが目的です。

対象となる化学物質から、放射性物質、毒物及び劇物取締法の特定毒物、覚せい剤取締法の覚せい剤、麻薬及び向精神薬取締法の麻薬は除かれます。

生態系保全も考慮

当初、環境を経由した人の健康被害の防止のみを目的とし、一般環境中の動植物への影響は考慮しませんでした。経済協力開発機構（OECD）から日本の化学物質管理政策に対して「生態系保全」の考え方を導入するように勧告がなされたため、2003年に改正されました。

化学物質を環境への危険度から分類

既存化学物質を含むすべての一般化学物質は、第一種特定化学物質、監視化学物質、第二種特定化学物質、優先評価化学物質、一般化学物質に分類されます。

第一種特定化学物質は、難分解・高蓄積・ヒトへの長期毒性または高次捕食動物への長期毒性があるもので、必要不可欠用途以外は製造・輸入が禁止で、環境中への放出を回避します。PCB、DDTなど28種が該当します。

監視化学物質は、難分解・高蓄積だが毒性が不明のもので、使用状況が詳細に把握されます。

第二種特定化学物質は、ヒト健康影響・生態影響のリスクがあるもので、環境中への放出を抑制します。トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンによる地下水汚染問題を契機に指定されました。

優先評価化学物質は、ヒト健康影響・生態影響のリスクがないとはいえないとスクリーニング評価で判定されたもので、有害性や使用状況を詳細に把握します。

一般化学物質（およそ 28,000 物質）は、リスクがないとスクリーニング評価で判定されたもので、使用状況を大まかに把握します。

登録農薬は優先評価化学物質である臭化メチルを除き、すべて一般化学物質に分類されています。2010年から、既存化学物質を含むすべての化学物質について1トン以上製造・輸入した事業者に対して、その数量等の届出が新たに義務付けられました。

B. 毒物及び劇物取締法（毒劇法）

生体毒性により化学物質を分類

「毒物及び劇物取締法（毒劇法）」は、1950年に公布され、所管は厚生労働省です。毒劇法は、化学物質を急性毒性（LD₅₀、LC₅₀）によって特定毒物、毒物、劇物、普通物に分類し、製造・販売・使用等を取り締まることを目的としています。農薬の場合、製品の濃度に応じて、指定が異なる場合があります。

毒物及び劇物の判定は、毒物劇物の判定基準により、動物またはヒトにおける知見（急性毒性、刺激性）、またはその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等も勘案して行うこととあります。その判定基準を以下に示します（表1）。

表1：毒物劇物の判定基準

経路	毒物基準	劇物基準
経口	LD ₅₀ が 50mg/kg 以下	LD ₅₀ が 50mg/kg を超え 300mg/Kg 以下
経皮	LD ₅₀ が 200mg/Kg 以下	LD ₅₀ が 200mg/Kg を超え 1000mg/Kg 以下
吸入（ガス）	LC ₅₀ が 500ppm(4hr) 以下	LC ₅₀ が 500ppm(4hr) を超え 2,500ppm(4hr) 以下
吸入（蒸気）	LC ₅₀ が 2.0mg/L(4hr) 以下	LC ₅₀ が 2.0mg/L(4hr) を超え 10mg/L(4hr) 以下
吸入（ダスト・ミスト）	LC ₅₀ が 0.5mg/L(4hr) 以下	LC ₅₀ が 0.5mg/L(4hr) を超え 1.0mg/L(4hr) 以下
皮膚・粘膜刺激性		硫酸、水酸化ナトリウム、フェノールなどと同等の刺激性を有する

農薬の多くは毒物、劇物

2014年8月末に、特定毒物指定を受けているのは殺虫剤1種類（パラチオン）、殺鼠剤1種類（モノフルオロ酢酸）です。毒物指定（経口LD₅₀が50mg/kg以下）を受けている農薬は殺虫剤10種類（EPNなど）、殺菌剤1種類（ジチアノン）、除草剤1種類（パラコート）、殺鼠剤1種類（ダイファシノン）、劇物指定（経口LD₅₀が50～300mg/kg）を受けているのは殺虫剤51種類（アセタミプリド、イミダクロプリドなど）、殺菌剤8種類（クロルピクリンなど）、除草剤4種類（ジクワットなど）、植物成長調整剤2種類（シアナミドなど）、殺鼠剤3種類（クロロファシノンなど）です。

取り締まりの実態は十分とはいえない

毒物、劇物の購入に際しては、住所、氏名の届けと押印が必要であり、鍵のかかる場所に保管することが義務付けられています。また、毒物劇物営業者は、「毒物又は劇物」を、「18歳未満の者、心身の障害により毒物又は劇物による保健衛生上の危害の防止の措置を適正に行うことができない者、麻薬、大麻、あへん又は覚せい剤の中毒者に交付」してはいけません。農薬については、該当物がネットで購入が可能など、法令が遵守されていない実情があります。2000年からは、毒劇物の販売・授与に際して、その物質の性状や取り扱いに関する情報を譲受人にMSDS（現在のSDSに該当）等で提供するよう行政指導されています。

また、「毒物若しくは劇物」は、「廃棄の方法について政令で定める技術上の基準」に従わなければ廃棄してはならず、「廃棄の方法が政令で定める基準に適合せず、放置しては不特定又は多数の者について保健衛生上の危害が生ずるおそれがあると認められるときは、その者に対し、当該廃棄物の回収又は毒性の除去その他保健衛生上の危害を防止するために必要な措置を講ずべきことを命ずることができる」とされていますが、今のところ使い残した農薬を回収するシステムはありません。

C. 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び 管理の改善促進に関する法律

(化学物質排出把握管理促進法、化管法、PRTR (Pollutant Release and Transfer Register) 法)

危ない化学物質の環境汚染を防ぐ

「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善促進に関する法律（化管法）」は、「化学物質排出把握管理促進法」、「PRTR (Pollutant Release and Transfer Register) 法」などと略されることもあります。1999年に公布され、所管は経済産業省です。化管法は、2010年の改正後、「PRTR 制度（環境汚染物質排出移動登録制度）」と「SDS 制度（安全性データシート制度）」を柱として、事業者による化学物質の自主的な管理の改善を促進し、環境の保全上の支障を未然に防止することを目的としています。

PRTR 制度で指定物質の排出・移動データを公表する

「PRTR 制度」は、1992年にブラジル・リオデジジャネイロで開催された「地球サミット」（国連環境開発会議）で採択された行動計画「アジェンダ 21」で取り上げられたのち、1996年には OECD（経済協力開発機構）からその加盟国に対して、導入するよう勧告が行われたものです。1999年の時点で既に、アメリカ、カナダ、オランダ、イギリス等の諸外国で法制化されていました。PRTR 制度とは、事業者が、対象化学物質を排出・移動した際にその量を把握し国に届け出ることを義務付け、国等は集計データを公表し、また国民は事業者が届け出た内容について開示を請求することができます。対象は第一種指定化学物質で、具体的には、人や生態系への有害性（オゾン層破壊性を含む）があり、環境中に広く存在する（暴露可能性がある）と認められる物質として、462物質が指定されています。中でも有害性ランクで発がん性クラス 1 の物質を特定第一種指定化学物質として指定します。

第一種指定化学物質の選定基準は以下の通りです。

表 2：第一種指定化学物質の選定基準

人健康影響に係る選定基準	発がん性	人に対して発がん性がある～疑いが強い（IARC で 2B 以上）
	変異原性	(1) in vivo 試験陽性、(2) Ames 比活性値：1000 rev/mg 以上かつ染色体陽性、(3) 染色体 D20 値が 0.01 mg/ml 以下かつ Ames 陽性、(4) Ames 比活性値が 100 rev/mg 以上かつ染色体 D20 値 0.1 mg/ml 以下、(5) その他 (1) ～ (4) と同程度以上の変異原性を有するもの
	経口慢性毒性	NO (A) EL0.01 ～ 1mg/kg/day 以下（化管法分類クラス 1 ～ 3）
	吸入慢性毒性	経口慢性毒性と同程度の基準となる吸入 NOAEL 値
	作業環境	吸入慢性毒性と同程度の基準となる TWA（時間加重平均値）
	生殖発生毒性	人の生殖能力を害する（発生毒性を引き起こす）～懸念を引き起こす物質
	感作性	気道感作性がある物質あるいは根拠となるデータのある物質
生態毒性に係る選定基準 ^{*1}	生態毒性	クラス 1：NOEC 0.1mg/l 以下または L (E)C50 1mg/l 以下または EUR50 ^{*2}
		クラス 2：NOEC 1mg/l 以下または L (E)C5 10mg/l 以下または EUR61 ^{*2}

^{*1} OECD テストガイドラインを用いて行った藻類、ミジンコ及び魚類にかかる試験結果等を用いる

^{*2} EU における分類表示については、根拠としうる定量的データがある場合に利用する

農薬については、使用形態からみて環境中に放出されやすい物質であることから、年間 10 トン以上の物質を第一種指定化学物質に選定することが適当であるとして 123 物質が指定されています。ただし、指定対象は活性成分のみで補助成分は指定対象外で、事業者として PRTR 提出が義務付けられているのは「常用雇用者数 21 人以上、年間取扱量 1 トン以上」のみで、農薬メーカーや販売業者は該当するものの、農薬を使用する中小及び個人の農林水産関連業者やシロアリ防除剤・防疫用薬剤散布業者が法の適用を受けることはありません。第二種指定化学物質には 17 種類が選定されています。

SDS 制度で危険性をわかりやすく伝える

「化管法 SDS 制度」* は、化学物質等の取引の際に有害性等の情報が譲渡・提供先の事業者には伝達されることを確保するためのルールで、国際的には、ILO（国際労働機関）条約における取り決め、ISO（国際標準化機構）での標準化をはじめとする国際的な枠組みが整備されていて、欧米等多くの国で SDS の提供が義務化されていることを背景として、我が国においても法制化が行われました。対象は、第一種指定化学物質と第二種指定化学物質で、事業者が、対象化学物質等を他の事業者へ譲渡・提供する際に、安全性データシート（Safety Data Sheet：SDS）の提供を義務付けています。第二種指定化学物質は、第一種指定化学物質と同じ有害性の条件に当てはまり、製造量の増加等があった場合には、環境中に広く存在することとなると見込まれる物質です。第二種指定化学物質として指定を受けているのは 100 物質です。

* 化管法 SDS 制度は、国内では平成 23 年度までは一般的に「MSDS（Material Safety Data Sheet：化学物質等安全データシート）」と呼ばれていましたが、国際整合の観点から、GHS で定義されている「SDS」に統一されました。ただし同じく GHS に基づく情報伝達に関する共通プラットフォームとして整備した日本工業規格 JIS Z7253 においても、「SDS」とされているため、ここでは化管法 SDS 制度と示しています。

D. 化学兵器の禁止及び特定物質の規制等に関する法律 （化学兵器禁止法）

農薬は化学兵器になることもある

「化学兵器の禁止及び特定物質の規制等に関する法律（化学兵器禁止法）」は、1995 年に公布され、所管は経済産業省です。「化学兵器の製造、所持、譲渡及び譲受けを禁止すると共に、特定物質の製造、使用等を規制する等の措置を講ずることを目的とする」とされています。この法律の化学兵器とは、人を直接死に至らしめる毒性物質で、農薬では、クロロピクリン、シアン化水素、有機リン系農薬等の製造原料と共通の物質などが指定され、これらを一定量以上製造する会社等はその数量の届出だけでなく、国際機関の指定する者の立ち入り検査を受けなければならない、とされています。

IV．環境に関わる法律

A. 環境基本法

前身は公害対策基本法

「環境基本法」は、1967年に公布された公害対策基本法に代わるものとして、1992年の地球サミットの成果を踏まえ、1993年に公布された法律で、所管は環境省です。第16条に「政府は大気汚染、水質汚濁、土壌汚染及び騒音に係る環境上の条件について、それぞれ、人の健康を保護し、及び生活環境を保全する上で維持されることが望ましい基準を定めるものとする」として、環境基準の設定が謳われています。

農薬の空中散布も規制

農薬に関しては、空中散布等による農薬の環境水汚染を防ぐため、空中散布等広範囲に使用される農薬について、「公共用水域等で検出された場合に水質の安全性に係る評価の目安」となる「公共用水域等における農薬の水質評価指針」が1994年に策定されました（平成六・四・一五 環水土八六 各都道府県知事・各政令指定都市市長宛 環境庁水質保全局長通知）。水質評価指針値が設定されたのは27農薬で、内訳は、ネオニコチノイド系のイミダクロプリドや有機リン系のマラチオンなどの殺虫剤が9、殺菌剤が9、除草剤が9です。

B. 水質汚濁防止法

農薬は水質汚濁の原因となる

「水質汚濁防止法」は、1970年に公布され、所管は環境省です。目的は、「工場や事業場から公共用水域への有害物質の排出を防止すること」です。2015年11月末までに、335農薬が評価を受け、223農薬について基準値が設定されました。

ゴルフ場は事業場として、この法の適用を受け、「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指針」として、殺虫剤8物質、殺菌剤22物質、除草剤11物質、植物成長調整剤1物質に基準値が設定されています。

農場や農耕地は対象外で、河川敷で除草剤を使うことについても規制がありません。

C. POPs 廃農薬の処理に関する技術的留意事項について

失効した残留性有機汚染物質農薬の後始末

2009年、「POPs 廃農薬の処理に関する技術的留意事項について」が環境省から改訂されました（環境省廃棄物・リサイクル対策部・適正処理・不法投棄対策室）。残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約（POPs条約）が、2004年に発効し、残留性有機汚染物質（POPs: Persistent Organic Pollutants）の製造・使用の原則禁止、在庫の適正な管理、廃棄物の適正な処分等が規定されています。

POPs条約対象物質21のうち、農薬は9（アルドリノ、クロルデン、ディルドリン、エンドリン、ヘプタクロル、DDT及びBHC。POPs 廃農薬）です。POPs 廃農薬は、農薬登録が失効し現在は農薬として使用されていませんが、1970年代以降の規制強化の際に未使用の農薬が回収され地中に埋設処分されました。そこで、POPs 廃農薬の適正な処理を確保するために必要な技術的留意事項が取りまとめられ、廃棄物処理法の規定に従い適正に処理することが求められています。

V．健康と衛生に関わる法律

A. 水道法

農薬は任意測定項目

「水道法」は、1957年に公布され、所轄は厚生労働省です。水道法では、第4条に基づく「水質基準に関する省令」で水道水中の有害物質の含有量を規定しています。農薬は、「水質基準項目」はなし、「水質管理目標設定項目」（任意測定項目）として120物質が定められています。内訳は、殺菌剤が11（ジアチノンなど）、フィプロニルや有機リン系のフェニトロチオンなどの殺虫剤が55、パラコートやグリホサートなどの除草剤が53、代謝物が1です。

B. 廃棄物の処理及び清掃に関する法律（廃棄物処理法、廃掃法）

農薬は勝手に捨ててもよい

「廃棄物の処理及び清掃に関する法律（廃棄物処理法、廃掃法）」は、1970年に公布され、所管は厚生労働省です。廃棄物を適正に処理し、生活環境の保全及び公衆衛生の向上を図ることを目的としています。産業廃棄物とそれ以外の一般廃棄物に分けて処分法が決められています。

産業廃棄物として特に有害で規制対象物質に指定され、埋め立て処分法や海洋投入の規制がある農薬成分は、数種類です。農薬廃容器の処理については、農家が捨てるものも含めて産業廃棄物として扱われていますが、未使用・不用農薬の回収システムはありません。

C. 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬事法）

農薬の殺虫剤としての使用はほぼ野放し

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬事法）」は、1960年に公布され、所管は厚生労働省です。人または動物に用いられる医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療器具の品質、有効性、安全性等を確保することを目的とし、動物用医薬品の所管は農林水産省です。

カ、ハエなどの衛生害虫の駆除を目的とする殺虫剤は、農薬取締法ではなく薬事法の適用を受け、薬事法による承認を受けた製品には医薬品または医薬部外品の表示が必要となります。薬事法における殺虫剤等の製造（輸入）承認申請は、「殺虫剤指針」に沿って処理され、申請に際して提出すべき資料は、起源または発見の経緯、外国における使用状況、特性及び他の医薬品との比較検討等、規格及び試験方法、長期保存試験、過酷試験、加速試験、単回投与毒性、反復投与毒性、局所刺激性、その他の毒性、効力を裏付ける試験で、農薬登録と比べてはるかに簡易です。

新成分を含有する製品は薬事審議会への諮問・審議を経ますが、既存成分のみで安全性に問題ないと見なされる製品については行政当局で処理されます。ヒトに使用する医薬品に適用される再審査制度はありません。

製剤の有効成分以外の添加物（界面活性剤、溶剤、噴射剤、共力剤など）についての表示義務はありません。ケムシ、ムカデなどの不快な気持ちにさせる不快害虫を駆除する薬剤は、薬事法や農薬取締法の対象外で、製品には含有成分の表示義務もありません。

D. 労働安全衛生法

農薬を使う人の検診システムはない

「労働安全衛生法」は、1972年に公布され、所管は厚生労働省です。「労働者の安全と健康を確保し、快適な作業環境の形成促進」を目的としています。この法律が適用されるのは仕事で農薬を取り扱う人のうち、農薬工場の労働者、雇用されて農薬散布に携わる労働者で、農薬を散布する農業者は対象外です。

労働安全衛生法に基づく「有機溶剤中毒予防規則」と「特定化学物質等障害予防規則（特化則）」は、対象物質について作業環境基準、取扱法、健康診断法を定めています。

特化則に定める特定化学物質は、労働者が健康障害を生じる可能性が高い物質で、がん等の慢性・遅発性障害を引き起こす物質のうち、特に有害性が高く労働者に重度の健康障害を生じるおそれがあるものを第一類、その他を第二類としています。

登録農薬で対象となっているものは、第二類特定化学物質として、ジクロロボス（DDVP）、臭化メチル、沃化メチル、青酸（シアン化水素）です。

農薬の登録や規制、評価に関わる国際的な枠組み

第3章では、日本の農薬登録制度が、経済協力開発機構（OECD）や国際連合に関連する機関が作成した「科学的な」「世界標準」に準拠すべきであるという、いわゆる外圧により改変されてきた経緯について概観します。

I. 背景

外圧にはわけがある

農薬の登録や規制に関わる国際的な枠組みとして、経済協力開発機構（OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development）、世界保健機関 / 国際化学物質安全性計画（WHO: World Health Organization / IPCS: International Programme on Chemical Safety）、世界貿易機関（WTO: World Trade Organization）、コーデックス委員会（CAC: Codex Alimentarius Commission）、FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（JMPR: Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues）、化学品の分類及び表示に関する世界調和システム（GHS: Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals）、国際がん研究機関（IARC: International Agency for Research on Cancer）などがあります。これらに共通するのは、第二次世界大戦後の戦勝国である連合国側が、世界平和を維持するために作った組織であるということです。その背景にある考え方として、自由貿易主義、科学的なリスク評価とリスク管理、生態系保全があります。

A. 自由貿易主義

商売がうまくいけば平和になる？

第二次世界大戦の引き金となったことの一つに、一部の国の保護貿易主義があったという考え方があります。世界平和と繁栄のために自由貿易の推進が不可欠と考えるのです。そのためには、関税引き下げ以外にも、自由貿易の障壁となり得るものは、なるべく取り除いていくのが正しく、そのために各国の協力は欠かせないし、自由貿易の担い手である企業がどのように制度を変えたらやりやすいか発言してかまわないとなります。

例えば、農薬の食品残留基準値は、国内で生産した作物をほぼすべて国内で消費する場合には、その国独自の残留基準値でもあまり問題は生じませんが、輸出入が盛んな作物では、国外と異なる農薬残留基準値を設定すると、輸出入に支障が出ます。輸出入に供される作物については、世界共通の食品残留基準値が適用すれば便利です。

また、外国で開発登録された農薬を輸入して登録する際、降雨量や土壌の質などの自然環境、作物の生育や害虫の活動性が異なる国のデータをそのまま適用することはできません。しかし農薬を作って売る側からすると、国によって登録に必要とされるデータが異なると、全世界で登録を受けるためには膨大な量の試験を行わなくてはならず、登録までに必要な時間とお金と実験のために犠牲となる動物の数に限りがなくなり、それが農薬の価格にも影響します。動物を使った毒性試験など、世界中どこで行っても結果は同じと考えられるもので目的が類似したものについては、世界共通の方法で行うことで試験数を減らすことができます。

したがって、自由貿易に逆行するような制度を日本で維持するには、単に「自分たちはこうしたい」というだけでなく、日本と同じような事情の国にも採用を勧めるぐらいの勢いが必要ですし、何よりも「なぜそうするのか」について世界の納得を得なくてはなりません。

B. 科学的なリスク評価とリスク管理

科学は伝家の宝刀

上述したような自由貿易主義は、ともすれば強い立場にある国が自分たちの利益に適う形に制度を恣意的に変えようとしているのではないかと疑われがちです。そこで持ち出されるのが、科学です。科学は、「同じ条件であれば誰がやっても同じ結論が出る」という普遍性があると信じられています。科学的に農薬使用に伴う危険性を評価し管理していくことは、公平感があり、互いのコミュニケーションも楽になるとの考えから受け入れられているようです。

C. 生態系保全

農業より大事な生態系

生態系保全という発想は、おそらく日本の行政と国民が最も苦手とする考え方であるように思います。日本には、国土の生態系は自分たちのもので、多少農薬を使って環境を汚すことになっても、食料を得るためには仕方ないと思っている人がたくさんいるでしょう。江戸時代の土農工商に基づけば、すなわち「農業は何より大事」で、農業をやってくださる方に「工」や「商」に携わる人があれこれ言うのは失礼にあたるし、「土」の役割は農民を大事にすることだ——という感覚は、国民全体に沁み渡っています。

しかし、世界的にみると、これはけっして普遍的な考え方ではありません。この地は神から恵まれたもので、人間の好き勝手にしていいということはありません。「生態系をないがしろにするのは、神をないがしろにしているのと同じこと」で許しがたい、——と考える人もいます。したがって、ある農薬を使うに当たって「自分たちはこれで満足しているのだから、放っておいてくれ」という考えは今や通用しません。使うのであれば、生態系に影響が出ていないことを科学的に示すことが要求されます。

II . 経済協力開発機構 (OECD: Organization for Economic Co-operation and Development)

前身は連合国の経済協力

OECD は、第二次世界大戦後、経済的に混乱状態にあった欧州各国の救済のために米国が提案した「マーシャルプラン」を契機として、1948 年に欧州 16 か国で発足した欧州経済協力機構（OEEC: Organization for European Economic Cooperation）を前身とし、1961 年、OEEC 加盟国に米国とカナダが加わって OECD が発足しました。1964 年以降、加盟国の地理的な制限が取り払われ、日本も 1964 年から参加しています。ロシアは加盟申請中、中国、インド、ブラジル、インドネシア、南アフリカは未加盟ですが、キー・パートナーとして OECD の政策提案の受け入れに協力しています。

A. OECD の化学物質に関する決定

化学物質行政を方向付ける

下記の文書（対象）があります（表 1）。

表 1：OECD による化学物質に関する勧告

文書名	内容
C(71)83/Final	陰イオン合成表面活性剤の生分解性の確定協議会についての勧告
C(73)172/Final	水銀の人為的な環境への排出低減のための手順についての勧告
C(74)215	化学物質の環境影響の可能性評価についての勧告
C(77)97/Final	化学物質のヒト及び環境への影響を予測するための手順と必要事項に関するガイドラインについての勧告
C(81)30/Final C(97)186/Final	化学物質評価資料の相互承認についての決定
C(82)196/Final	化学物質を上市する前に最低限評価しなければならない項目についての決定
C(83)96/Final	新規化学物質の届出における資料提出の優先権保護についての勧告
C(83)97/Final	化学物の機密情報の交換についての勧告
C(83)98/Final	化学物質の非機密情報の OECD リストについての勧告
C(84)37/Final	使用禁止または厳しい使用制限のある化学物質の輸出に関連する情報交換についての勧告
C(87)2/Final	PCB の規制による環境保護のためのさらなる手順についての決定 - 勧告
C(87)90/Final	既存化学物質の系統的調査に関する決定 - 勧告
C(88)84/Final	越境被害の原因となりうる事故についての情報交換協議委員会についての決定
C(88)85/Final	有害物質を含む事故の予防と対応に関する意志決定のプロセスにおいて公衆への情報提供と公衆参加についての決定勧告
C(89)87/Final C(95)8/Final	優良試験所基準の原則への準拠についての決定勧告
C(89)88/Final	不慮の汚染に対する汚染者負担原則の摘要についての勧告
C(90)163/Final	既存化学物質の共同調査とリスク軽減についての決定勧告
C(90)164/Final	統合的な汚染予防と規制
C(96)41/Final C(2003)87	汚染物質の排出と移動の登録実施評議会についての勧告

B. 環境政策委員会（EPOC: Environment Policy Committee）

環境政策は世界的に議論する

OECD は当初、「先進国間の自由な意見交換・情報交換による経済成長」、「貿易自由化」、「途上国支援」を三大目的としていましたが、1970 年代から、環境問題への世界的な関心の高まりを受けて、科学政策委員会から環境委員会が独立し、1992 年に環境政策委員会（EPOC: Environment Policy Committee）と改名され、「環境保健安全プログラム（EHS: Environmental, Health and Safety Programme）」と呼ばれる一連の政策立案を行っています。

EPOC には加盟国のほか、オブザーバーとして、欧州評議会（COE: Council of Europe）、国連欧州経済委員会（UNECE: United Nations Economic Commission for Europe）、国連環境計画（UNEP: United Nations Environment Programme）、国連持続可能な開発に関するハイレベル政治フォーラム（UNHLPF: The United Nations High-level Political Forum on sustainable development）、世界銀行（WB: World Bank）、世界保健機関（WHO: World Health Organization）、世界貿易機関（WTO: World Trade Organization）の他、中国、インドネシア、南アフリカといった OECD キーパーターナー諸国や欧州環境事務局（EEB: European Environmental Bureau）なども参加しています。

EPOC は規制機関ではなく、化学物質の製造使用廃棄に伴う危険性を合理的かつ実際に管理することを目的とし、各国政府が意見を表明し、経験を共有し、共通のアプローチを探るための討論の場で、合意に基づく決議を採択しています。EPOC の主な成果として、汚染者負担原則（PPP: Polluter-Pays Principle、1972 年）、環境汚染物質排出・移動登録制度（PRTR: Pollutant Release and Transfer Register、1996 年）、拡大生産者責任（EPR: Extended Producer Responsibility、2001 年）などが挙げられます。

EPOC の下部組織として、以下のものがあります（表 2）。

表 2：環境政策委員会（EPOC）の下部組織

ワーキングパーティーの名称（略称）	概略
生物多様性・水・生態系（WPBWE）	生態系サービスへの支払い（PES）、生物多様性オフセット、窒素サイクル
気候・投資・開発（WPCID）	気候変動、貿易・投資等グローバルな環境問題
環境情報（WPEI）	統計整備、指標開発
環境保全成果（WPEP）	環境政策の成果に関する国別レビュー
環境政策・経済政策統合（WPIEEP）	環境税、家庭の行動、環境コンプライアンス、エコイノベーション
資源生産性・廃棄物（WPRPW）	持続可能な物質管理、拡大生産者責任、ナノ物質含有廃棄物、物質フロー分析
化学品・農業・バイオ技術（WPCPB）	ワーキンググループ（GLP、農業、化学品事故、テストガイドラインプログラム国内責任者、生物工学規制監視調和） タスクフォース（新規食品・飼料安全性、殺生物剤、PRTR）
合同会議	貿易・環境、農業・環境、税・環境

C. 化学品・農薬・バイオ技術作業部会

(WPCPB: Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology)

i. 農薬作業部会 (WGP: Working Group on Pesticides)

農薬行政の仕組みの共有を目指す

農薬作業部会 (WGP: Working Group on Pesticides) は 30 の OECD 加盟国の公式メンバーと、欧州委員会やその他の国際機関の代表、農薬メーカー、環境団体、公益団体から構成され、9 か月おきに会合が持たれ、1992 年から農薬プログラム (Agricultural Pesticides Programme) に取り組んでいます。

農薬プログラムは、三大目的として、(1) 農薬登録と再登録の仕組みを各国が共有すること、(2) 農薬の危険性評価のためのデータや方法を標準化して各国で共有できるようにすること、(3) 農薬使用に伴う危険を減らし、各国は登録のために必要な試験を追加することや登録された農薬が適正に使用された場合に起こる危険も取り扱うこと、を掲げています。農薬プログラムの成果には以下のようなものがあります。

a. 農薬登録

農薬登録に関わる書式について二つのガイダンスについての合意が得られています。一つは、各国政府が使う評価報告書の書式 (モノグラフ、2008 年) と、もう一つは、農薬メーカーが使う登録申請用の書式 (ドシエ、2005 年) です。ドシエについては、日本でも 2015 年から採用されています。ドシエには、活性成分用と製剤用があります。

活性成分用に必要なデータは以下の通りです (数字は section 番号)。

- (1) 活性成分の identity、活性成分の物理的科学的性状、活性成分の詳細情報 (機能: 害生物への効果、使用分野、防除できる害生物と施用により守られる作物または食品、作用機序、抵抗性と抵抗性回避戦略についての情報、使用、貯蔵、運搬にあたっての注意、破棄と除染の手順)、活性成分の適正な分類とラベル表示の提案
- (2) 分析方法
- (3) 活性成分に関する毒性学試験と代謝試験
- (4) 施用作物、食品、飼料への残留 (残留物の性質、量、消費者リスク評価)
- (5) 環境中の運命とふるまい
- (6) 活性成分の環境毒性試験

製剤用に必要なデータは以下の通りです (数字は section 番号)。

- (1) 製剤の独自の特徴、製剤の物理的科学的技術的特性、適用に関する情報 (使用場所; 害生物への効果; 使用目的の詳細一駆除できる害生物、及びまたは、防除される植物及びまたは植物製品; 施用頻度; 施用する製剤中の活性成分濃度; 施用法; 施用回数と適切な施用時期; 防除できる期間; 連作作物への薬害を予防するために必要な休薬期間またはその他の予防手段; 使用上の注意)、植物防疫製品の詳細な情報 (梱包法の詳細と推奨する梱包材を用いた場合の運搬性; 散布用器材の洗浄方法; ヒト、畜産動物、環境を守るために必要な施用間隔、休薬期間、その他の注意; 推奨される取り扱い、保存、輸送、及び火災時の方法; 事故の場合の緊急手段; 植物防疫製品とその容器の破棄または除染の手順)、植物防疫製品の分類とラベル表示の正当化を含む提案 (危険と安全の言葉) 植物防疫製品の提案ラベル
- (2) 分析方法
- (3) 毒性学試験と暴露についての情報とデータ (取扱者一混ぜる人、散布機に入れる人、撒く人、作業する人、そばにいる人)
- (4) 施用作物、食品、飼料への残留 (残留物の性質、量、消費者リスク評価)
- (5) 環境中の運命とふるまい
- (6) 活性成分の環境毒性試験
- (7) 有効性のデータと情報 (有効性; 抵抗性; 植物とその産物の質への影響; 施用された植物とその産物の収量への効果; 標的作物とその産物への植物毒性; 経済; 利益)

b. 農薬残留

残留基準値計算ソフト (OECD MRL Calculator) :

OECD 加盟国における残留基準値 (MRL) の算出方法の調和を図るために開発されたソフトです。統計学についての知識がなくても、計測値を入力すると算出できるようになっています。

テストガイドライン :

作物における代謝、輪作作物における代謝、家畜における代謝、輪作作物における残留、家畜の残留、貯蔵食品の農薬残留の安定性、加工食品の実際の農薬残留 (高温・加水分解)、加工食品の農薬残留の程度、圃場試験について、テストガイドラインが出版されています。

このほか、ガイダンス文書として、家畜の残留、圃場試験、化学物質残留試験のあらまし、残留の定義、加工食品の農薬残留、残留農薬分析法が出版されています。

c. 生物農薬

生物農薬について、評価及び規制のためのガイダンス (2014) と書類 (2014) が合意されています。

d. リスク軽減

農薬の漂流飛散 (スプレードリフト) 管理 :

スプレードリフトとは、地上噴霧器やヘリコプターなど機械により農薬を散布した場合の標的外への漂流飛散をいいます。緩衝地域の設置、漂流飛散を低減する技術、表示などが、2008 年に出された文書で述べられています。このほか近隣住宅地域での農薬使用リスク低減のための管理についての調査報告が 2014 年に出されています。

農薬リスク指標 :

農薬のリスク指標については、政府が農薬のリスク軽減を図るための、科学的にしっかりとした使いやすい指標の開発を目指し、1997 年から取り組まれています。陸上のリスク指標についての報告書が 2005 年に出されています。

統合的病害虫管理 (2014) :

IPM (Integrated pest management) の指標についてのセミナーの会議録です。IPM とは、作物の状態をきめ細かく観察して必要な時にだけ農薬を使うというアプローチです。近年増加した農薬の予防的使用、すなわち病害虫が発生する前から持続的作用のある農薬を使用することが、農薬の費用ばかりかかって収量増につながっていないのではないか、とか、標的外生物まで殺してしまい却って収量減につながっているのではないか、という懸念から、脚光を浴びている概念です。

農薬のコンプライアンスと施行 (2014) :

農薬の製造から販売、使用、貯蔵、リサイクル、廃棄までの過程を、どのように行い、監視するかという、農薬のリスク管理の原則についてのガイダンスです。そのための情報、手法、技術が述べられています。

農薬の不法貿易の防止と発見、規制によるリスク軽減 :

農薬の不法貿易は、農薬によるリスク軽減に悪影響を及ぼすとの危機感から生まれたプロジェクトの報告書が 2010 年に出版されています。

農薬の送粉昆虫へのリスク管理 :

ハチ／送粉昆虫に関連した各国の取り組みの調査結果 (農薬シリーズ No.52, 2010) が出版されています。

陳腐化した農薬 (2014) :

過去の陳腐化した農薬が処分されずに放置されているリスクについての報告書です。

農薬トレーニング (2008) :

農薬のリスク軽減を、農薬作業従事者の安全と訓練教育及び指導員の訓練により達成するためのセミナーの報告書が 2008 年に出版されています。

農薬リスク軽減の経済学（2010）：

2010 年に報告書が出されています。

e. マイナー使用（2014）

マイナー使用とは、小規模に栽培され一般に摂取量は少ない作物（バニラなど）に農薬を使う場合を指します。たとえその作物が高価でも従来通りの登録のための試験は費用対効果が折り合わないため、どのようにして登録のための費用を軽減し、かつ食品としての安全を確保して使用できるようにすればよいかについて議論していて、2014 年にガイダンス書類（農薬シリーズ No.49）が出版されています。

f. 試験と評価

農薬及び殺生物剤の試験と評価については、OECD 化学物質テストガイドライン（section 1-5, 1981-2015）、OECD Guidelines for the Testing of Chemicals が出されています。これは、化学物質やその混合物の物理化学的特性（No.101-123）、生態毒性（No.201-241）、残留性及び蓄積性（No.301-317）、哺乳類への毒性（No. 401-493）、その他（No. 501-509）について知見を得るために、国際的に合意された最低限の試験のデザインと方法です。このガイドラインによってなされた試験の結果は、データの相互承認（Mutual Acceptance of Data）により、OECD 加盟国で承認されます。ただしこれらは各国政府への提案で強制力を持つものではなく、時代に即して次々と改訂されます。農薬についても、登録時の試験の方法は、このガイドラインに示された方法に従うことを要求するのが世界の趨勢です。

g. 土壌消失（terrestrial field dissipation, TFD）

土壌消失は農薬が環境に与える有害作用の一つで、実際の農場での試験では、実験室での試験と異なった結果が得られることが多いので、それをどのように行うかについて、ガイダンス文書が出されています。

h. 殺生物剤

殺生物剤について、以下のような試験と評価に関するガイドラインと書式が合意されています。

- 試験と評価シリーズ No.223：貯蔵安定性試験についてのガイダンス文書
- 試験と評価シリーズ No.204：単一試験所での定量分析法の評価
- 試験と評価シリーズ No.202（殺生物剤シリーズ No.8）：多孔質及び非多孔質抗菌処理材の抗菌活性の定量評価法
- 試験と評価シリーズ No.186（殺生物剤シリーズ No.7）：クロアリに対して屋内で使用する防蟻剤の効能試験
- 試験と評価シリーズ No.187（殺生物剤シリーズ No.6）：硬質非多孔性表面に用いる殺菌剤の活性評価のための定量的方法
- 試験と評価シリーズ No.183（殺生物剤シリーズ No.5）：ゴキブリ駆除剤の効能試験法
- 試験と評価シリーズ No.170（殺生物剤シリーズ No.4）：プール及び温泉の消毒液の効能説明と野外試験
- 試験と評価シリーズ No.107：木材防腐剤で処理された木材から環境への排出の推定
- OECD 化学物質試験ガイドライン 試験 No.313：木材防腐剤で処理された、淡水や海水に接触する被覆されない木材からの排出の推定
- ENV/JM/MONO (2008) 27（殺生物剤シリーズ No.1）：外的効果を期待して抗菌処理された物品の効能評価
- ENV/JM/MONO (2007) 4：処理物品 / 処理材の効能試験の試験方法の調和と妥当な性能基準の開発についての最近の手法の分析と評価

ii . その他

GLP も OECD

このほか、化学品・農薬・バイオ技術作業部会（WPCPB）の成果として、以下のものがあります。

a.OECD 優良試験所基準（GLP）適合性モニタリング原則 OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring (1995-2015)

1970 年代にアメリカで製薬・化学業界においてデータの改ざん・誤認事件が相次ぎ、1979 年に試験検査の精度確保確認のため標準作業手順法として「優良試験所基準（GLP: Good Laboratory Practice）」がアメリカで実施されました。それに引き続き 1981 年に OECD で GLP 基準が策定され、その後各国で各種の GLP が制定されました。

GLP とは、非臨床・環境安全試験が計画、実施、監査、記録、資料保管及び報告される際の組織的な手順及びその条件に関する品質システムのことです。GLP では、標準作業手順書（試験計画書や試験法ガイドライン）に詳細に記されていない検査や操作の通常の実施方法を記した文書。SOP: Standard Operation Procedures）に記された手順を遵守しなければなりません。日本では GLP は「優良試験所規制」あるいは「優良試験所基準」と訳されていて、2007 年に新医薬品の開発のために行われる非臨床試験のデータの信頼性を確保するための実施基準として初めて導入され、以後、農薬の毒性試験、動物用医薬品の非臨床試験、飼料添加物の動物実験、新規化学物質の試験について導入されています。

b. OECD 試験と評価シリーズ OECD Series on Testing and Assessment (2002-2014)

さまざまな目的の試験をどのように行うかが述べられていて、231 編あります。

環境中運命試験 14 編、環境毒性試験 58 編、ヒトの健康のための試験 84 編、内分泌攪乱物質の試験 62 編、共同化学物質評価 1 編、実験以外の方法 24 編、分類と表示 18 編、作業部会報告 / 会議報告 25 編、排出と曝露 18 編、その他 23 編です。

c. 遺伝子組換え生物の安全性評価

近年、多種多様な遺伝子組み換え生物が上市されていますが、もともと自然界になかったものなので、環境中での安全性への懸念があり、それに関する文書が作成され、2015 年に第 6 巻が出ています。

d. 化学物質事故の防止、準備、対応

化学物質事故は環境への脅威です。どのように防止し、準備し、対応するのかについて、1992 年からガイドラインが作成され、最新版は 2015 年に出ています。

e. OECD の EHS がいかに各国政府と企業の負担を減らしたか

OECD は貿易、すなわち商売がバックグラウンドになるので、最終的には金銭的なメリットがあることをアピールすることが政策推進の要となっています。2010 年に発表された Cutting Cost in Chemicals Management によれば、1998 年から 2008 年の間に、世界の化学物質の売上は 35% 増えたが、OECD の EHS に関連する事務費用は 8% 増で、その結果、政府と工業界の費用節約は 64%、1 億 5 千万ユーロだったとしています。

Ⅲ．世界保健機関 / 国際化学物質安全性計画 (WHO/ IPCS)

A. 環境保健クライテリア (EHC)

曝露を受ける側の視点から書かれている

1972 年の国連人間環境会議（ストックホルム）の勧告、世界保健機関（WHO）総会のいくつかの決議、及び国連環境計画（UNEP）の管理理事会の勧告に応じて、環境汚染による健康影響の総合的評価に関する計画が 1973 年発足しました。当初、事務局が評価原案の作成を外部の専門家に委託する方式で行い、1977 年までに水銀、PCB、鉛、窒素酸化物、それぞれについて人の健康に及ぼす影響を総合的に評価し、「環境保健クライテリア (EHC: Environmental Health Criteria)」として公表しました。その後この事業のさらなる発展を目指して、1978 年の WHO の総会決議に基づき、各国の主な研究機関の協力による「国際化学物質安全性計画 (IPCS: International Program on Chemical Safety)」が、1980 年から開始されました。本計画には、WHO (CENTRAL UNIT)、UNEP 及び国際労働機関 (ILO) が参加しています。

IPCS の主な活動は、a) 既存の公表文献を収集、検討し、化学物質が人の健康及び環境に及ぼす影響を評価すること、b) 化学物質の安全性評価のための方法の確立及び改善を行うこと、c) 化学物質災害対策を推進するため国際協力を実施すること、d) a) ～ c) を行うための人材の養成、訓練を推進すること、です。

なお、この評価の対象にされる化学物質の範囲は、家庭用化学物質、大気・水・食品中の汚染物質、化粧品、食品添加物、天然毒物、工業薬品、農薬等とされており、医薬品は除外されています。1994 年までに 164 編の EHC が出版されました。

EHC は、2015 年までに 243 編出され、主に化学物質、電磁界、食品、嗜好品などについての具体的な記述ですが、リスク評価の方法論を示したものも数多くあります。通底するのは各リスク評価の限界を明示していることで、あるものの使用が可能としても 100% の安全安心を保証するものではなく、公衆に積極的にリスクを開示し理解を得るリスクコミュニケーションが必要であるとしています。またリスク評価の結果、使用が国際社会に受け入れられないと判断されたもの（例えば水銀）については、削減に向けて持続的な活動を行う拠り所となっています。

農薬に関連するものとして以下のものがあります。

- No.6 化学物質の毒性評価の原則と方法, Part I (1978)
- No.27 環境疫学研究のガイドライン (1983)
- No.30 妊娠中の化学物質曝露による次世代の健康リスク評価の原則 (1984)
- No.46 ヒト集団における遺伝的影響についてのガイドライン (1984)
- No.47 発がん物質の短期試験評価のまとめ (生体試験の共同研究) (1985)
- No.51 変異原性及び発がん性化学物質検出のための短期テストのガイド (ICPEMC) (1985)
- No.57 毒理学研究の原則 (1986)
- No.59 新生児期及び小児期の化学物質の健康リスク評価の原則：特殊なアプローチの必要性 (1986)
- No.60 化学物質曝露に関連する神経毒性評価の原則と方法 (1986)
- No.70 食品添加物及び汚染物質の安全性評価の原則 (1987)
- No.72 化学物質が原因として疑われる病気についての研究と予防の原則 (1987)
- No.104 食品残留農薬の毒性評価の原則 (1990)
- No.109 発がん性物質の短期試験の評価 (生体試験の共同研究) についてのまとめ報告 (1990)
- No.119 化学物質曝露にともなう腎毒性評価の原則と方法 (1991)
- No.141 化学物質安全性試験の質の管理 (1993)
- No.155 バイオマーカーとリスク評価：概念と原則 (1993)
- No.170 化学物質のヒトへのリスク評価；健康を指標としたガイダンス曝露限界値のばらつき (1994)

- No.180 化学物質曝露にともなう直接免疫毒性の原則と方法（1996）
- No.210 化学物質曝露によるヒトの健康リスク評価の原則（1999）
- No.212 化学物質曝露にともなうアレルギー性感作増強の評価の原則と評価（1999）
- No.222 リスク評価のバイオマーカー：妥当性と承認（2001）
- No.223 化学物質の神経毒性評価の統合的アプローチ（2001）
- No.225 化学物質曝露にともなう生殖への健康影響評価の原則（2001）
- No.234 ヒトの健康リスク評価の要素分類（2006）
- No.235 経皮吸収（2006）
- No.236 化学物質曝露に伴う自己免疫評価の原則と方法（2006）
- No.237 化学物質曝露にともなう子供の健康リスク評価の原則（2006）
- No.239 化学物質リスク評価の量反応モデル化の原則（2009）
- No.240 食品中化学物質のリスク評価の原則と方法（2009）
- No.241 DDT 室内残留噴霧：ヒトへの健康影響について（2011）
- No.242 経皮曝露（2014）
- No.243 飛行機による害虫駆除の殺虫剤（2013）

農薬をはじめとする化学物質の健康影響を評価する方法は、EHC210「化学物質の健康リスク評価」に示されていて、具体的には下記の手順となります。

- (1) ヒトにどのような健康影響を与えるかを、現実起きた中毒の症例報告や症例研究、疫学調査、実際に使用した人の血液や尿の濃度を調べる生物学的モニタリング、環境測定、動物実験、構造活性相関などから検討する。
 - (2) 各健康影響と曝露量の関係、すなわち量－反応関係を調べることで、これ以下であれば影響が見られないという閾値である最大無毒性量（NOAEL）を見出し、1日の摂取許容量を決める。
 - (3) 実際に使用した場合、どのような使用法で、どのような経路から、どの程度の曝露が予想されるかを見積もる。
 - (4) 算定された予想曝露量が摂取許容量を上回らなければ、そのシナリオの範囲内での使用は容認できるとする。
- 食品中の化学物質のリスク評価の手順は、EHC240に示されています。

B. 国際簡潔評価文書（CICAD）

OECD とのコラボ

1995年に開催されたIPCSとOECDの合同会合で、IPCSは、世界的に利用可能なリスク評価文書を策定するためのプロジェクトを進展するように勧告されました。同年、新しい評価文書の様式、作成の仕組み、内容が検討され、名称を「国際簡潔評価文書（CICADs: Concise International Chemical Assessment Documents）」とすることが決定されました。CICADは、選別された国／地域の評価文書や既存のEHCに基づいた簡潔な文書で、科学者やリスク評価に責任を持つ専門家が用いることを意図し、ヒトの健康及びまたは環境に対する化学物質の潜在的影響に関する種々の科学的な知見を要約し、化学物質の曝露による有害性と用量の特性付けが目的です。

IV．世界貿易機関（WTO）

食品安全行政は科学的に

WTO は自由貿易促進を主たる目的として創設された国際機関で、ガット・ウルグアイ・ラウンド（GATT: General Agreement on Tariffs and Trade Uruguay Round、関税貿易一般協定・多角的貿易交渉）における合意による設立協定（マラケシュ協定）に基づいて 1995 年に GATT を発展解消させて成立しました。WTO の基本原則は自由（関税の低減、数量制限の原則禁止）、無差別（最恵国待遇、内国民待遇）、多角的通商体制です。日本は発足時から加盟しています。

衛生と植物防疫措置に関する協定（Sanitary and Phytosanitary Measure: SPS 協定）は、WTO 協定を構成するものの一つとして 1995 年に発効し、人の生命と健康、動物の生命と健康、植物の生命と健康について、WTO 加盟国の食品安全に関する措置は、科学的原則に則っていなければならない、科学的根拠なしに維持してはいけない（第 2.2 項）、コーデックス委員会（国際食品規格委員会）の規格が存在するならば、それに基づいていなければならない（第 3.1 項）、コーデックス委員会によって確立されたリスク評価手法を使った人へのリスク評価に基づいていなければならない（第 5.1 項）とし、コーデックス委員会の勧告を、食品の安全性についての唯一の参考規格として認識しています。

関連するコーデックスの基準がある場合、加盟国は原則としてそれに基づき措置を採ることが義務付けられ、それより厳しい措置を講じることができるのは、科学的に正当な理由がある場合等に限られるとされます。

V．コーデックス委員会（CAC: Codex Alimentarius Commission）

消費者保護を目的とした規格を作る

「コーデックス」は、コーデックス・アリメンタリウス（Codex Alimentarius）という食品規格を意味するラテン語からきた言葉で、19 世紀末のオーストリア・ハンガリー帝国でも使われたことがある伝統的な言葉です。

1962 年、国連の専門機関である国連食糧農業機関（FAO）と世界保健機関（WHO）が合同で、国際的な食品規格を作ることを決め、その実施機関として食品規格委員会、通称コーデックス委員会、英語名コーデックス・アリメンタリウス・コミッション（CAC: Codex Alimentarius Commission）が設立されました。コーデックス委員会の目的は、世界の消費者の健康を保護し、公正な食品貿易の実施を促進するための食品規格、コーデックス規格を作ることです。

コーデックス委員会で作られる食品の国際規格・基準には、大きく分けて二つのタイプがあります。

- (1) 一つは、農畜産物の生産段階から私たちの食卓に並ぶまで、すべての段階で守られるべき安全に関する基準です。例えば、食品に香りや色をつけるための物質（食品添加物）を使うときの基準、農薬や自然に存在する有害な物質（ヒ素・カドミウムなどの汚染物質）が食事により体内に入っても害を及ぼさないと考えられる基準、食中毒を防止するために必要な食品中における微生物基準、食品を製造する際に遵守すべき衛生規範などがこれに該当します。
- (2) もう一つは、食品の品質に関する規格です。この品質規格は、公正な貿易を促進するために必要と考えられています。例えば、ある特定の食品に含まれるべき成分とその量などです。また、製造方法、その内容を表示に関する指針、検査方法、これらの食品貿易に必要な輸出証明の方法・手続きなども策定されています。

農薬については、コーデックス委員会の下部組織のコーデックス残留農薬部会（CCPR: Codex Committee on Pesticide Residues）が担当し、食品・飼料中の残留農薬基準（MRL: Maximum Residue Limits）、JMPR によって評価すべき農薬の優先度リスト（priority list）、残留農薬定量のためのサンプリング・分析法、残留農薬を含む食品・飼料の安全性の問題、農薬様の性質を示す環境・産業汚染物質の食品・飼料中の残留基準（外因性最大残留許容量。EMRL: Extraneous Maximum Residue Limits）等を策定しています。

CCPR は後述する JMPR の評価結果に基づき、MRL を審議します。目的は消費者の健康保護ですが、各国の農業・食品産業・貿易の事情も考慮されます。MRL への適合性を検査するためのサンプリング法、分析法、GLP、分析すべき食品の部位、MRL 設定のための食品・飼料分類なども審議されます。

VI . FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 (JMPR: Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues)

コーデックスの科学的助言機関

FAO、WHO、それらの加盟国及びコーデックス委員会に対する科学的な助言機関です。1963 年に第 1 回がローマで開かれ、以後通常年 1 回開催され、日本は 1966 年から参加しています。JMPR は FAO と WHO が合同で運営しますが、参加者の専門家は個人として参加し、国や機関を代表してはいけないことになっています。

JMPR では、農薬を適正農業規範（GAP: good agricultural practice）に従って使用した結果として食品・飼料中に存在する残留物及び以前農薬として登録されていたが現在は使用していないにもかかわらず、分解されにくいいため環境汚染物質として食品・飼料中に存在する物質の中から、毎年数十物質を選んで評価を行い、結果を会議の報告書（Report）と食品中の残留農薬評価書（Evaluation: Part 1- 作物残留 residue、Part 2- 毒性 toxicological）にまとめます。

作物残留試験評価と毒性学的評価を行い、続いて曝露評価を行います。

ちなみに食品添加物に関しては、コーデックス委員会設立に先立ち、1956 年に WHO が食品添加物の合同専門委員会（JECFA: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives）を設立し、動物を用いて慢性毒性、急性毒性、発がん性、催奇形性などを評価し、一日摂取許容量を算出しています。

VII . 化学品の分類及び表示に関する世界調和システム (GHS: Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals)

危険性をひと目で表示する

化学品の分類及び表示に関する世界調和システム（GHS）とは、化学品の危険性（危険有害性）に関する国際的な危険有害性分類基準と表示方法（ラベルと化学物質安全性データシート。MSDS: Material Safety Data Sheet）に関するシステムです。1992 年の国連環境開発会議（UNCED）において採択されたアジェンダ 21 の第 19 章第 27 項である「安全データシート及び容易に理解できるシンボルも含めた、世界的に調和された危険有害性に関する分類および表示システムを、可能であれば西暦 2000 年までに利用できるようにするべきである」という文言が、この作業を完成させるための推進力となりました。

GHS では、化学物質分類の安全性評価において制限なく利用できる試験結果は、OECD テストガイドラインに基づいた試験が望ましいとされています。

日本では 2005 年に労働安全衛生法の改正を経て、2006 年 12 月 1 日から、従来の表示対象物である有害物に加え、危険物を対象として、GHS に対応したラベル表示が義務付けられています。

VIII．国際がん研究機関

(IARC: International Agency for Research on Cancer)

発がん性の有無を評価する

IARC は、フランスの主導で 1965 年の WHO 総会で設立が決まり、がん予防のための研究機関として、西ドイツ（当時）、イタリア、イギリス、アメリカ合衆国の協力により本部がフランスのリヨンに設置されました。その後オーストラリア、ベルギー、カナダ、デンマーク、フィンランド、インド、日本、ノルウェー、オランダ、韓国、スペイン、スウェーデン及びスイスも参加しています。

主な目的は、がん研究の国際協力で、学際的組織として、疫学、実験科学、生物統計学の粋を集めて、がんの原因を究明し、予防手段を探し、がん及びがんに関連するさまざまな苦しみを減らすことです。

がん発症の背景に遺伝子の問題があるのは周知のことですが、ほとんどのがんでは、遺伝子への環境因子や生活習慣の直接あるいは間接の作用が発症に関連していることが公衆衛生研究や適切な実験モデルで明らかにされていて、その点で予防可能だと考えられています。

中心となる事業は IARC モノグラフ・プログラムで、特定の要因の発がん性を国際的な専門家のワーキンググループが評価します。同時にがんの早期発見の方法の研究や予防戦略の評価も取り扱っています。

このほかの事業として、がん情報の世界標準化のための WHO の腫瘍分類（Blue Book）や、がん細胞の生物銀行（バイオバンク）、研究者の教育訓練、世界のがん対策政策のためのエビデンスに基づいた科学情報の提供も行っています。

IARC モノグラフは 1971 年以来、900 以上の項目について評価を行い、うち 400 以上でヒトの発がんとの関連性が認定されています。評価は、化学物質、混合物（大気汚染など）、職業曝露（コークス生産業など）、物理的因子（日光など）、生物学的因子（B 型肝炎ウイルスなど）、個人的習慣及び家庭での曝露（タバコ喫煙など）に対して行われます。

評価に際して考慮されるデータは、その要因について、ヒトが曝露される状況、ヒトの発がんの疫学研究、動物実験、発がんのメカニズムに関して考察した科学論文が対象です。評価は、その要因の発がん性の有無について 5 つに分類することで行い、実際の曝露によりどの程度発がんが起こるかという発がんの可能性について言及するものではないので、IARC の分類を基にただちに農薬の登録が保留されることはありません。

5 つの分類とは、下記です。

- グループ 1：発がん性がある
- グループ 2A：恐らく発がん性がある
- グループ 2B：発がん性の恐れがある
- グループ 3：発がん性を分類できない
- グループ 4：恐らく発がん性はない

グループ 1 に分類される農薬は、ヒ酸とその無機化合物、リンデンです。

グループ 2 A に分類されている農薬は、カブタホール、DDT、ダイアジノン、グリホサート、マラチオンです。

グループ 2 B に分類されている農薬は、酸化エチレン、酸化プロピレン、DBCP、クロロタロニル、クロロフェノキシ系除草剤（2,4-D）、メタンアルソン酸ナトリウム及びメタンアルソン酸二ナトリウム、ニトロフェン、スルファレート、パラジクロルベンゼン、クロルデン、ヘプタクロル、テトラクロルビンホス、DDT、ジクロルボス、キーボン、マイレックス、パラチオン、ヘキサクロルベンゼン、ペンタクロロフェノール、農薬の分解産物のクロレンド酸があります。

日本の農薬登録制度

第4章では、日本での農薬登録がどのようなものか、新しい製剤がどのような評価を受けて農薬登録されるかについて概観します。

Ⅰ．農薬登録とは

決められたものを決められた方法で使う

「農薬取締法」は、農薬の製造、加工、輸入に際して、登録を義務付け、無登録の農薬の販売を禁止しています。国内で販売される農薬には「登録番号」のほか、登録内容が表示されています（表1）。2014年度時点での登録原体数は563種、登録農薬数は4,339件です。各農薬の登録内容の詳細については、独立行政法人農林水産消費安全技術センターの「農薬登録情報提供システム」で閲覧することができます。

農薬を食用・飼料用作物に使用する際には、ここに定める適用作物、使用量、使用回数、使用時期などを遵守しなければならず、違反があった場合には「農薬を使用する者が遵守すべき基準を定める省令」に基づき、農薬取締法違反として罰則の対象となります。しかし、今までのところ、行政指導の対象となっても、実際に罰則が適用された例はないようです。

表1：登録農薬の表示内容

表示事項 (下線の項目は違反に罰則)	何を説明しているか	記載例（例：ダントツ水溶剤）
登録番号	農薬取締法による登録番号	農林水産省登録第20798号
製品名	製品の名称	ダントツ水溶剤
用途	製品の用途	殺虫剤
種類	製品の種類（主要成分、剤形）	クロチアニジン水溶剤
物理的・化学的性状	製品の見た目、性質の分類	青緑色水溶性細粒
有効成分とその他の成分	製品の成分	クロチアニジン（(E)-1-(2-クロロ-1,3-チアゾール-5-イルメチル)-3-メチル-2-ニトログアニジン）16.0% 界面活性剤等84.0%
内容量	製品の内容量	〇〇g入
<u>適用作物</u> 、病害虫	何の作物の、何の病害虫防除に有効か	稲／ウンカ類、ツマグロヨコバイ、カメムシ類、イネドロオイムシ……
<u>希釈倍率</u> と使用量	原剤を水で薄める倍率、施用する量	4,000倍／10a当り使用液量60～250ℓ……
<u>使用時期</u>	収穫の何日前まで使用可能か	収穫7日前まで……
<u>使用回数</u>	製品を使ってよい回数、同じ成分を含む製品を使ってよい合計回数	本剤3回／クロチアニジン剤4回[移植時までの処理は1回、本田での散布、空中散布、無人ヘリ散布は合計3回]……
<u>使用方法</u>	製品の施用の方法	散布
<u>使用上の注意</u>	水質汚濁の危険性、人畜の有毒性と解毒方法、水産動物等への毒性、保管上の注意など	ミツバチに対して影響があるので、以下のことに注意してください。……／本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入らないように注意してください。……
製造者の名称、所在地	製品製造者の情報	住友化学……
有効期限	使用の有効期限	〇年〇月

II . 新規農薬登録に必要な書類 ——資料を揃えるのはかなり大変

A. 申請書の提出

メーカーもしくは輸入販売業者が、新規に開発した農薬の製造・輸入・販売・使用を行うには、まず農薬登録の申請を行います。下記の書類を独立行政法人農林水産消費安全技術センター経由で農林水産大臣に提出します。

- (1) 農薬登録申請書
- (2) 適用作物への薬効*、薬害**、哺乳類及び生態系の動植物への毒性***、そして作物・水質・土壌への残留性****に関する試験成績を記載した書類一式（ドシエ）
- (3) 農薬の見本（見本品、分析方法、分析結果、原体組成等）
- (4) 農薬製剤に関する資料（物理科学的性状、処方、製造方法、経時安定性等）

*「薬効」とは、適用病害虫に対する効果をいいます。

**「薬害」とは、適用農作物、周辺農作物、後作物への害をいいます。

***「毒性」とは、化学物質の生物への作用のうち悪い影響（Adverse Effect）の総称です。農薬は農作物を害する生物に毒性を及ぼすことで効果を発揮しますが、標的外生物にも毒性を及ぼすことがあります。どのような毒性があるのかを知ることが適正使用の第一歩であるので、毒性に関する試験は登録に際して最重要視されています。

****「残留性」は、「農薬取締法」で「農薬の使用に伴いその農薬の成分である物質（その物質が化学的に変化して生成した物質を含む）が農作物等や土壌に残留する性質」と定義されています。残留性は、薬効、薬害、毒性と並んで、農薬登録の際の重要なポイントです。

B. ドシエの構成

ドシエに記載する試験については、「農薬取締法施行規則」（昭和26年農林水産省令第21号）、「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知）、及び「農薬の登録申請書等に添付する資料について」（平成14年2月11日付け13農産第3987号農林水産省生産局長通知）に示されています。

内容は、1982年にOECDから出された「化学物質の評価における上市前最少データセットに関する理事会決定（MPD: Minimum Pre-marketing set of Data in the Assessment of Chemicals [C(82)196/Final]）」に示されたデータを満たす形で作られています。ドシエの書式は、国際的な調和のため、「農薬製剤及びその有効成分に係る試験成績提出に関するOECDガイダンス（ドシエガイダンス）」（第2版、2005年5月）に示されている様式をもとに、日本固有の要求項目について追加・修正を行ったものが、平成26年5月に農水省から示されました。英語による申請も可能となりました。ドシエの大まかな構成は以下の通りです。

i . 試験成績及び検査資料

検査資料は、農薬の製剤及び有効成分ごとに取りまとめることとされています。ただし、製剤に関する試験成績または検査資料でも、有効成分の評価に用いる場合は、有効成分に取りまとめることとされています。

ii . 試験成績一覧表

製剤については、(1) 基本情報及び物理的・化学的性状、(2) 分析法、(3) 毒性、(4) 水産動植物への影響、(5) 薬効・薬害、の5つの分野ごとに作成し、有効成分については、(1) 基本情報及び物理的・化学的性状、(2) 分析法、(3) 毒性、(4) 残留、(5) 環境動態、(6) 環境毒性の6つの分野ごとに、一覧表を作成することとされます。

それぞれについて、報告書の著者、報告年、題名、試験施設、報告書番号、GLPに準拠しているか否か、報告書が公表されているか否か、報告書の提出者を記載します。

iii . 試験成績品質報告書

試験成績が法令（12 農産第 8147 号）に従っているかどうかについて、製剤については(1) 毒性、(2) 水産動植物への影響の 2 つの分野ごと、有効成分については(1) 毒性、(2) 残留、(3) 環境動態、(4) 環境毒性の 4 つの分野ごとに作成します。物理的・化学的性状、作物残留、土壌残留、環境中予測濃度算定、薬効及び薬害に関する試験成績については、品質報告書を作成する必要はありません。

法令（12 農産第 8147 号）に規定している試験方法で実施した場合には、データ要求（どんな試験か、識別番号と試験の種類を記載）、項目番号、試験成績、試験施設、試験実施日、秘剣物質、試験方法（準拠したガイドライン、逸脱があった場合はその理由）、GLP 準拠の有無（準拠していない試験ではその妥当性）を記載します。

法令（12 農産第 8147 号）に規定されている以外の方法で実施している試験成績については、その妥当性を証明する、より詳細な資料と参考文献、非公表データも添付します。

iv . 試験成績の概要及び考察

試験成績の概要及び考察は、提出された試験成績、検査資料その他の情報により作成されます。必要な項目は、(1) 試験成績の参照番号及び参照情報（著者、報告年、題名、報告書番号）、(2) 準拠した試験ガイドライン、(3) GLP に関する情報、(4) 試験方法、(5) 試験結果及び考察、(6) 結論の 6 つです。

v . 試験成績確認表

必要書類が添付されていることを確認した表を添付します。

C. ドシエに収載される試験成績と検査資料 (下線は OECD の MPD に該当がないもの)

【製剤】

1. 基本情報：申請者、製造者、名称、コード番号、成分組成、製造方法、剤型
2. 物理化学的性状：物理化学的性状、経時安定性
3. 適用に関する情報：適用病害虫の範囲、使用上の注意事項
4. 分析法：製剤
5. 薬効および薬害：薬効・薬害、限界薬量薬害、茶の残臭、タバコの喫味、後作物、周辺作物
6. 毒性：急性経口毒性、急性経皮毒性、急性吸入毒性、皮膚刺激性、眼刺激性、皮膚感作性、使用時安全上の注意事項
7. 水産動植物への影響：水産動植物被害予測濃度、魚類急性毒性、ミジンコ類急性遊泳阻害、藻類生長阻害、水産動植物に対する注意事項

【有効成分】

1. 基本情報：申請者、製造者、一般名、化学名、コード番号および商品名、CAS 番号、分子式、構造式および分子量、製造方法、有効成分の純度、異性体及び混在物の含有量、ロット分析結果、ダイオキシン類分析結果、ダイオキシン類以外の有害混在物分析結果、毒性試験に用いた原体の組成
2. 物理化学的性状：融点、沸点、密度、蒸気圧、外観（色調・形状）、臭気、スペクトル、紫外可視吸収（UV）、赤外吸収（IR）、核磁気共鳴（NMR）、質量分析（MS）、水溶解度、有機溶媒への溶解度、n- オクタノール / 水分配係数、加水分解性、水中光分解性、解離定数、熱安定性
3. 適用に関する情報：用途、適用病害虫・雑草への作用、使用分野、活性の範囲、使用機作
4. 分析法：原体、作物中及び家畜中残留（作物、家畜）、土壌中残留、水中残留
5. 毒性：急性毒性（急性経口毒性、急性経皮毒性、急性吸入毒性、皮膚感作性）、短期毒性（90 日間反復経口投与毒性（ラット）、90 日反復経口投与毒性（イヌ）、1 年間反復経口投与毒性（イヌ）、90 日間反復吸入毒性、

- 21 日間反復経皮投与毒性)、遺伝毒性 (復帰突然変異、染色体以上、小核)、長期毒性及び発がん性 (1 年間反復経口投与毒性 (ラット)、発がん性 (ラット)、発がん性 (マウス)、メカニズム)、生殖毒性 (繁殖毒性、催奇形性 (ラット)、催奇形性 (ウサギ))、神経毒性 (急性神経毒性、急性遅発性神経毒性、28 日間反復投与遅発性神経毒性、反復経口投与神経毒性)、生体機能への影響、代謝物の毒性、事故例、解毒方法等 (製造時、使用時等における事故例、解毒法及び治療法)、毒性の総合考察
- 6. 残留:** 保存安定性、代謝 (植物、家畜)、使用方法 (GAP)、作物残留、家畜残留、後作物残留、魚介類残留 (生物濃縮性、水産動植物被害予測濃度、魚介類推定残留量)、残留の総合考察 (評価対象化合物の提案、残留農薬基準値の提案、曝露評価 (TMDI (理論最大一日摂取量)、EDI (推定一日摂取量)、総合考察)
- 7. 環境動態:** 土壌中動態 (好氣的湛水土壌、好氣的土壌、嫌氣的土壌)、土壌残留、土壌吸着、加水分配、水中光分解、環境中予測濃度算定 (水質汚濁性、模擬水田田面水中濃度測定、実水田田面水中濃度測定、模擬ほ場地表流出、ドリフト、河川における農薬濃度のモニタリング、水産動植物被害予測濃度、水質汚濁予測濃度)、環境動態の総合考察 (評価対象化合物の提案、総合考察)
- 8. 環境毒性:** 鳥類への影響 (鳥類強制経口投与、鳥類混餌投与)、水産動植物への影響 (魚類 (魚類急性毒性、魚類 (ふ化仔魚) 急性毒性、魚類急性毒性共存有機物影響、生物濃縮性)、水棲無脊椎動物 (ミジンコ類急性遊泳阻害、ミジンコ類 (成体) 急性遊泳阻害、ミジンコ類急性遊泳阻害共存有機物影響、ユスリカ幼虫急性毒性、ヌマエビ・ヌカエビ急性毒性、ヨコエビ急性毒性、ミジンコ類繁殖)、藻類成長阻害、節足動物への影響 (ミツバチ、蚕、天敵昆虫等)、環境毒性の総合考察

【その他の附録】

- 付録 1: 開発の経緯 (起源、発見の経緯、開発の経過、諸外国での開発・登録状況)
- 付録 2: 代謝分解物一覧表
- 付録 3: 代謝分解物経路図

Ⅲ．登録審査までの大まかな流れ ——とにかく手間がかかる

たらい回しではありません

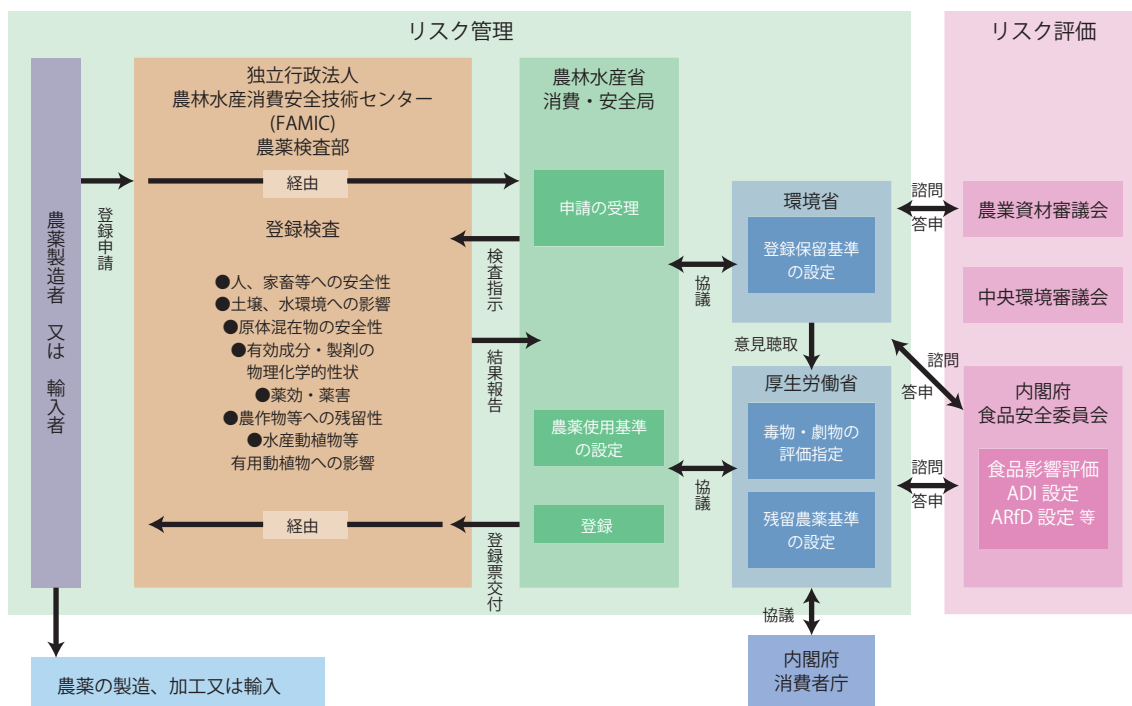
申請後の一連の審査は、農林水産省、厚生労働省、環境省、内閣府の連携により行われます。メーカー等から提出された試験成績は、独立行政法人農林水産消費安全技術センターにより、書類上でチェックを受け、問題がなければ、その旨が農林水産省に報告されます。その後、書類は農林水産省から環境省、環境省から有効成分の食品残留の健康影響については厚生労働省を経て食品安全委員会、有効成分の環境影響については農業資材審議会と中央環境審議会で評価を受け、最終的に環境省が登録保留基準を設定して農林水産省に報告し、農林水産大臣が製剤の登録を許可します。一つの農薬が登録するまでにたくさんの部署を通りますが、各専門委員会に農林水産省から出向した人が入っているのが通例で、評価に当たって農林水産省の意向も反映されます。どこで何が行われるかをまとめました（表2）。

表2：登録の担当部署と用務

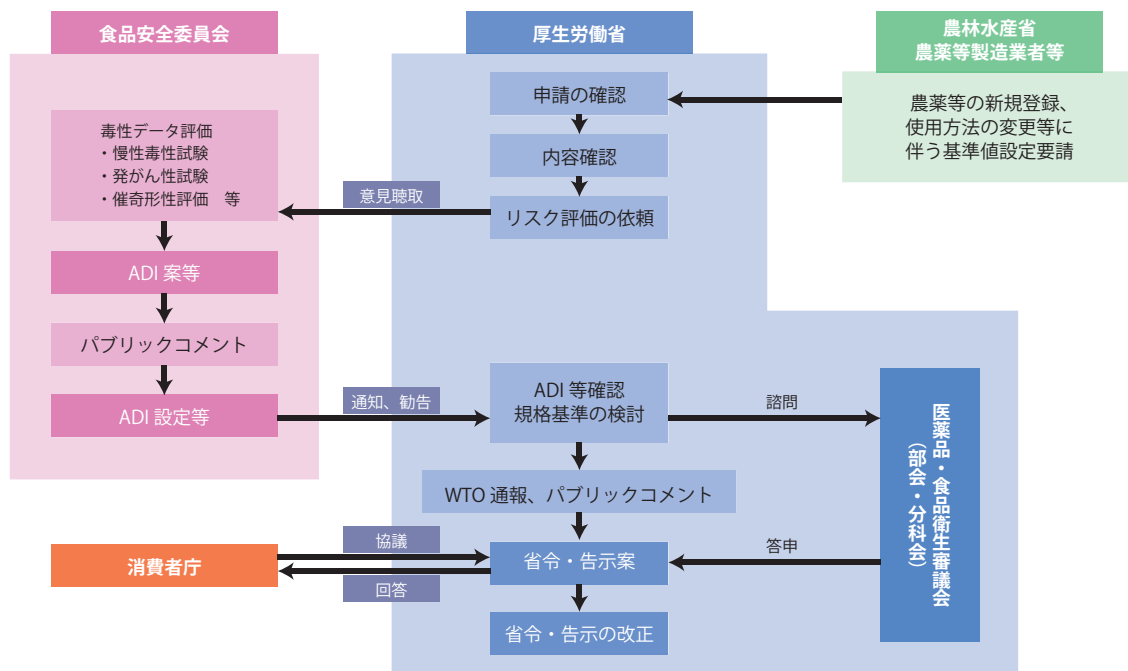
誰が	何をするか
農薬メーカー、輸入販売業者	申請書を FAMIC に提出する。
FAMIC	申請書を農林水産省に送る。
農林水産省	申請を受理する。 登録を保留するかどうか、環境省、厚生労働省と協議する。 農薬登録を許可する。
環境省	登録保留基準（作物残留、土壌残留、水産動植物、水質汚濁）を設定する。 作物残留については、厚生労働省に意見を求める。
厚生労働省	毒物・劇物の評価指定をする。 残留農薬基準を設定し作物残留に係る登録保留基準として環境省へ伝える。 消費者庁と協議する。
食品安全委員会	厚生労働省の諮問を受けて ADI、ARFD を設定する。
薬事・食品衛生審議会	厚生労働省の諮問を受けて残留基準値を設定する。
中央環境審議会 農業資材審議会	環境省の諮問を受け、水産動植物に対する毒性・水質汚濁・土壌残留に係る農薬登録保留基準を設定する。

日本の農薬登録の手続きは、関与する省庁が多いにもかかわらず、登録にかかる費用は安く、2016年2月の新規申請の手数料は、268,000円です。一説によると米国では約5000万円で、この手続きに対する各国の考え方には開きがあります。

図1：農薬登録の仕組み（農林水産省のホームページより）



基準値設定までの概略



IV．各省庁の役割

A. 農林水産省

まとめ役はつらいよ

申請を受けた農薬について、下記の 10 項目の要件について検討し、審査の結果、問題がある場合は登録できない、すなわち登録保留となります。

- (1) 申請書に虚偽がある。
- (2) 使用により農作物に害がある。
- (3) 危険防止方法を講じた場合でもなお人畜に著しい危険を及ぼすおそれがある。
- (4) 農作物への残留の程度から、この汚染が原因となって人畜に被害を及ぼすおそれがある。
- (5) 土壌への残留の程度から考えると、これが農作物等の汚染の原因となり人畜に被害を及ぼすおそれがある。
- (6) 水産動植物への毒性の強さ及びその持続性からみて、水産動植物の被害が著しいものとなるおそれがある。
- (7) 公共用水域の水質の汚濁が生じ、その利用が原因となって人畜に被害を生じるおそれがある。
- (8) 農薬の名称が効果についての誤解を生じるおそれがある。
- (9) 薬効が著しく劣り、使用価値がないと認められる。
- (10) 公定規格がある場合、これに適合しない。

(3) については、厚生労働省が毒劇法に基づき分類しますが、どんなに毒性の高いものでも、しっかり管理すれば使用そのものには問題ないとの考え方から、毒性が高いからといって登録保留にはなりません。しっかり管理できない可能性が生じる例として、農薬散布時の職業被曝、ドリフトの周辺住民や家畜、生態系の被曝があり、これらについては事実上評価されないし、規制もない状態です。

(4) から (7) の農作物への残留、土壌への残留、水産動植物への毒性、公共用水域の水質汚濁については、環境大臣が関連省庁の意見を聞いて、基準（農薬登録保留基準）を設定し、告示します。このうち作物残留については、食品衛生法に基づく残留基準を準用することとされています。

B. 環境省

少ないデータで結論を出さなくてはならない

農薬取締法に基づき、その農薬が、土壌への残留が少なく後作される農作物の汚染が少ないこと、水産動植物への影響が少ないこと、水質汚濁による飲料水からのヒトの摂取が一日摂取許容量の 10% 以下であること、作物残留によるヒトの摂取が一日摂取許容量の 80% 以下であることを確認して、それぞれについて登録保留基準を設定します。

i．土壌への残留

使用した農薬の土壌残留によって農産物が汚染される場合、登録は保留されます。そもそも土壌中に長期残留し、農作物に移行するものは農薬として認可されないため、残留基準値案も作成されません。土壌の生態系サービスや生物多様性に関する影響は考慮されません。

土壌への残留については、環境省の諮問を受けた中央環境審議会で審議され、登録時に提出されたデータの土壌中動態試験成績、残留性試験成績により、土壌中半減期に応じて、「土壌残留に係る農薬登録保留基準」に適合するかどうか答申します（表 3）。メーカーが提出した試験成績に疑義がある場合には、追加の試験が要求されることもあります。

表 3：土壌半減期と登録保留

土壌半減期	影響	登録
180 日以上	残留土壌に植えた農作物に 0.01ppm 以上移行する	保留
180 日未満	使用後 1 年以内に植えた作物に通常の作物残留基準値を超える移行が認められる	保留
180 日未満	家畜の体内に蓄積する性質を持ち、使用後 1 年以内に植えた家畜飼料に農薬が残留する	保留

ii . 水産動植物

農薬を使い始めて河川や湖沼、海の汚染が起これ、そこに住む動植物が死んでしまつては困ります。そこで環境省は、まず、(1) 登録時に提出されたデータをもとに、どのくらいの汚染であれば水産動植物に問題ないか（水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準）を決めます。次に、(2) 農薬使用基準に従って使用した場合に、どのくらいの汚染が起きるか（環境中予測濃度：水産 PEC）を算出します。水産 PEC が登録保留基準を上回れば、登録は保留となります。

a. 水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準

どのくらいの汚染であれば水産動植物に対して心配ないかどうかの基準です。登録時に提出された下記の水産動植物への影響試験成績のデータのうち、最小の値を採用します。

魚類急性影響濃度（96 時間曝露半数致死量 × 不確実係数 0.1）

甲殻類急性影響濃度（48 時間曝露半数効果濃度 × 不確実係数 0.1）

藻類急性影響濃度（72 時間成長阻害濃度）

ここで検討される種は、魚類はコイ、甲殻類は日本では生息していないオオミジンコ、藻類は淡水緑藻の各 1 種ずつです。

b. 水産 PEC（PEC = Predicted Environmental Concentration）

登録時に提出されたデータの環境中予測濃度算定試験成績により、環境中予測濃度（水産 PEC）を求めます。水産 PEC を求めるに当たって、試験及び評価コストの効率化を図るため、まず簡便な方法で計算し、それが登録保留基準を上回った場合のみ、より精密な方法を行うという、段階制がとられています。

水田使用農薬については 3 段階、非水田使用農薬については 2 段階の算出法が定められ、両方で使われる場合には、水田使用時水産 PEC、非水田使用時水産 PEC のうち大きい方の値を水産 PEC とします。

水産 PEC が (1) で求めた登録保留基準を上回ると、登録は保留となります。

算出方法の詳細は、「水産動植物に対する毒性に係る登録保留基準の改定について（平成 15 年 1 月 30 日第 6 回農業資材審議会農薬分科会資料）」（別添 6）において示されています。

iii . 水質汚濁

公共用水域の水質について、まず (1) 厚生労働省が設定した農薬の一日摂取許容量（ADI）に基づき、どのくらいの水質の濃度であれば、ヒトが飲料水により健康影響を起こす心配がないか（水質汚濁に係る登録保留基準）を設定します。次いで (2) 農薬の成分物質の公共用水域における環境中予測濃度（水濁 PEC）を求めます。水濁 PEC が登録保留基準を上回ると登録保留となります。

a. 水質汚濁に係る登録保留基準

ヒトにおける毒性評価が行われ、一日摂取許容量（ADI）が決定されてから設定されます。

飲料水からの摂取許容濃度（水質汚濁に係る農薬登録保留基準）は、摂取許容量を ADI の 10%、日本人の平均体重 53.3kg、一日飲料水摂取量 2L として計算し、飲料水の摂取許容濃度 = $0.1 \times \text{ADI} \times 53.3/2$ となります。

b. 水濁 PEC (PEC = Predicted Environmental Concentration)

登録時に提出された試験成績の中の環境中予測濃度によって得られた水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）を用います。

水田で使用する農薬では、作物に散布された農薬が水面に落下するだけでなく、直接水田に施用されるものもあります。使用された農薬は水田の土壌に吸着したり、水中で分解したりしますが、排水路などに流出し、河川を経由して飲料水として摂取されることも考えられます。また、水溶性の農薬は、雨の多い日本では土壌から河川や地下水に流入し、摂取されることもあるでしょう。水道水の基準には農薬に関する法的拘束力を持つ基準はほとんどありません。そこで水濁 PEC 算出に当たって、考慮される環境モデル及び標準的シナリオは、表面流出（水田、非水田）、河川へのドリフト（水田・非水田）、排水路へのドリフト（水田のみ、地上防除、航空防除）で、土壌から地下水への浸透は原則考慮されません。

水濁 PEC の一般式

$$\text{河川予測濃度} = \frac{\text{地表流出量} + \text{河川ドリフト量} + \text{排水路ドリフト量}}{\text{年間河川流量}}$$

水濁 PEC の算定は段階的に行われます。第 1 段階の数値計算で上記登録保留基準を上回らなければそこで終了で、登録されます。上回った場合には、第 2 段階として水質汚濁試験等のデータより算出し、それでも上回る場合には、第 3 段階として圃場での試験データより算出されます。これは通常第 1 段階が最も高い値で、段階が上がるにつれて低い値になっていくという前提に基づいています。

公共用水域の水質汚濁は、そこに生息して食用に供される魚介類の農薬残留にも影響しますが、魚介類への残留を推定するために用いる水濁 PEC はどの段階のものを用いるかは公表されていません。

現在のところ（最終更新 2016 年 5 月 9 日）、評価の終了した農薬は 346 種で、基準設定済みの農薬は 230 種、基準設定が不要と判断された農薬は 116 種です。全体の半数以上の農薬が未評価のまま使用されています。

iv . 作物への残留

作物残留に係る登録保留基準は、食品については、厚生労働省が食品衛生法に基づく食品規格として定めた残留農薬基準を準用することになっていますが、この他飼料に残留する場合にも登録が保留される場合があります。

a. 食品衛生法の規格に適合しない場合

厚生労働省が各食品について残留基準値を定め、これが農薬登録保留基準となると、これが守られないような農薬の使用は禁止となります。すなわち、登録の際に考慮されなかった作物への使用や別の使用法、登録を受けていない製剤の使用は禁止され、それを希望する場合には新たに登録のやり直しをしなければなりません。

b 飼料作物に残留する場合

飼料用の農作物を対象として農薬を使用した場合に、使用された農作物に当該農薬の成分物質などが残留する場合には、残留量がきわめて微量である、その毒性がきわめて弱い等の理由により有害でないと認められる場合を除いて、登録保留としています。どのくらいを微量とするかや、毒性がきわめて弱いとするかは、明示されていません。

生態系への影響評価はこれでいいの？

もともと日本の農薬登録における環境への影響評価は、土壌残留による後作物被害、水産動物被害、水質汚濁など、ヒトが農水産物を得るための環境が汚染されないかどうかに力点が置かれ、生態系への影響はほとんど考慮されていませんでした。2002年のOECDの勧告ののち、閣議決定された環境基本計画で、「自然資源を利用する社会経済活動は、人間がその構成要素となっている生態系が複雑で絶えず変化し続けているものであることおよび生態系が健全な状態で存在していることそれ自体に価値があることを十分に認識し、このことを前提として行わなければならない」という立場から、生態系影響評価が導入されました。

それを受けて、農薬登録に必要なドシエにおいては、いくつかの環境毒性試験が要求されています。製剤については、水産動植物への影響として、(1)水産動植物被害予測濃度、(2)魚類急性毒性、(3)ミジンコ類急性毒性、(4)藻類成長阻害について試験を行い、水産動植物に対する注意事項の記載が求められています。有効成分については、評価のために、(1)有効成分の性状、安定性、分解性、(2)水産動植物、(3)節足動物、(4)鳥類に対する影響の項目が要求されています。

しかし、この要求項目によって生態系への実質的な影響が十分に考慮されているかという点、必ずしもそうとはいえません。

例えば、魚類ではコイ、甲殻類はミジンコ類のうち日本には生息しないオオミジンコ、藻類では植物プランクトンの *Pseudokirchneriella* 種を供試生物として実施した試験成績を求めています。用いられる種が限られているので、ある農薬がたまたまその種への毒性が低く、その他の種に毒性が高いと水生生物への毒性そのものが見逃されてしまいます。また、魚毒性試験では処理96時間における半数致死濃度(LC₅₀)を、ミジンコ遊泳阻害試験の場合には、処理48時間の半数遊泳阻害濃度(EC₅₀)を求めています。影響があることが分かっても、農薬の使用上の注意に反映されるのみで実効性が疑われます。

節足動物に関する評価では、有用昆虫(カイコ、ミツバチ、天敵昆虫等)への影響をみるため、各有用昆虫を用いた試験が行われ、ミツバチでは半数致死量LD₅₀、蚕では残毒期間等が調べられますが、これも農薬の使用上の注意に反映されるのみです。トンボなど、元来農業に有用と認識されていない昆虫の評価は要求されていません。

鳥類に関する影響評価を見ても、ドシエに要求される影響評価は、主にハザード評価すなわちどんな害があるかという質的なリスク評価で、製品ラベルへの注意事項によるリスク管理に留まっています。

以上のように、日本の農薬生態影響評価は、対象生物が少ない、水生動物以外の毒性試験法が十分に確立されていない、などの特徴があり、毒性があることが分かっても、基本的にはリスク管理、すなわち使い方に気をつければ使っていける、根拠のない楽観論が主流だったようです。

とはいえ、近年の農薬の生態系影響を疑う国民の声の高まりもあり、環境省はいくつかの新たな取り組みを始めています。

水産動植物に対する毒性に係る登録保留基準について実質的な生態系の保全を視野に入れた取り組みを強化するため、魚類、甲殻類、藻類に対する毒性値と公共用水域における予測濃度を比較して評価する手法に改める旨の環境省告示改正が行われ、平成17年4月から施行されることとなりました。

農薬の陸域生態系への定量的リスク評価法は、水生生物より遅れていたのですが、平成25年5月に鳥類の農薬リスク評価・管理手法マニュアルが環境省水・大気環境局から出されました。

平成26年よりネオニコチノイド系農薬について環境影響調査をトンボについて行っています。

環境省は、農薬登録に際して、図1にもあるように生態系影響に関するリスク評価について責任を負っています。遠慮せずに、せめてOECD基準並みに仕事をしていただきたいと思います。

C. 厚生労働省

ドシエのデータをもとに評価する

提出された試験成績に基づき、まず食品安全委員会が毒性評価を行い、どの程度以上の被曝まで許容できるかという許容量を決めます。次に、食品について、厚生労働省が、医薬品・食品衛生審議会に諮問し、作物からの経口摂取量がどのくらいかを見積もる曝露評価を行い、予想される経口摂取量が許容量の80%を超えないかどうかを調べ、最終的に残留基準値を決めます。

i. 毒性評価

農作物への残留による人畜被害のおそれについて、2003年7月1日から内閣府に食品安全委員会が設置され、食品安全委員会の農薬専門調査会で毒性評価を行っています。毒性評価とは、どのくらいであればまったく毒性が出ないかという量の評価と、曝露によりどのような毒性が出るかという質の評価があります。

量の評価は、長期曝露については、試験成績から最大無毒性量（NOAEL）を見出し一日摂取許容量（ADI）を導きます。短期曝露については、急性曝露試験で明らかな症状が出ない NOAEL から急性中毒基準量（急性参照用量、AR_{1D}）を導きます。質の評価は、発がん性、遺伝毒性、生殖毒性、催奇形性、神経毒性、発達毒性、神経発達毒性について、特に慎重に評価されます。

a. 無毒性量（NOAEL: No Observed Adverse Effect Level、最大無毒性量）

各毒性試験の結果から、明らかな毒性が出ない最大の量を見出し、無毒性量 NOAEL とします。NOAEL の根拠となりうる試験は、体重当たりの各経口投与量（通常、ゼロを含めて最低4段階）に対する何らかの反応の有無、すなわち量反応関係が得られるよう計画されたもので、検討対象となるのは以下の試験です（表4）。

表4：NOAEL 算定に必要な試験

急性毒性	急性経口毒性、急性経皮毒性、急性吸入毒性、皮膚感受性
短期毒性	90日間反復経口投与毒性（ラット）、90日反復経口投与毒性（イヌ） 1年間反復経口投与毒性（イヌ） 90日間反復吸入毒性 21日間反復経皮投与毒性
遺伝毒性	復帰突然変異、染色体以上、小核
長期毒性・発がん性	1年間反復経口投与毒性（ラット）、発がん性（ラット）、発がん性（マウス）、メカニズム
生殖毒性	繁殖毒性、催奇形性（ラット）、催奇形性（ウサギ）
神経毒性	急性神経毒性、急性遅発性神経毒性、28日間反復投与遅発性神経毒性、反復経口投与神経毒性
生体機能への影響	
代謝物の毒性	

b. 一日摂取許容量（ADI: Acceptable Dose of Intake）

NOAEL を不確実係数（UF、安全係数（SF）と呼ばれることもある）で除することにより、ADI を設定します。不確実係数は、種差が10、個体差が10で、 $10 \times 10 = 100$ とします。NOAEL は急性毒性だけでなく慢性毒性に関する実験結果も参照して見い出された値であるので、ADI は、毎日一生食べ続けても健康に悪影響が出ないと推定される体重当たりの量と定義されています。

遺伝毒性発がん性がある場合には、閾値がないとの考え方から NOAEL はゼロで、ADI もゼロ、したがって、農薬としての登録はできないこととなります。

c. 急性参照用量 (ARfD: Acute Reference Dose、急性中毒基準量)

日本の農薬のリスク評価は、主に長期間の経口摂取による健康影響の指標として ADI を設定することにより行われてきましたが、農薬の代謝及び毒性の性質・程度によっては、短期間の経口摂取においても、健康影響が懸念される場合があります。

農薬の短期間の摂取により健康に及ぼす影響について、海外では JMPR 等多くの評価機関において評価が実施され、その評価指標として急性参照用量 (ARfD) が用いられているため、2014 年 2 月に農薬専門調査会の「農薬の急性参照用量における基本的考え方」が承認され、日本でも設定されることになりました。大筋は EHC を踏まえた内容です。

ARfD は、「ヒトがある物質を 24 時間またはそれより短い時間経口摂取した場合に健康に悪影響を示さないと推定される一日当たりの摂取量」(農薬の急性参照用量における基本的考え方)と定義され、「急性参照用量」と訳されることが定着していますが、もともと reference は基準という意味で使われているので、ARfD という言葉の本来の意味は、「急性中毒基準量」あるいは「急性曝露基準量」です。ARfD は急性毒性試験の NOAEL を用い、種差 10、個体差 10 の不確実係数を適用して設定されます。

ii . 残留基準値 (MRL: Maximum Residual Limit) 案

残留基準値は、厚生労働省の諮問機関の医薬品・食品衛生審議会において審議・評価します。

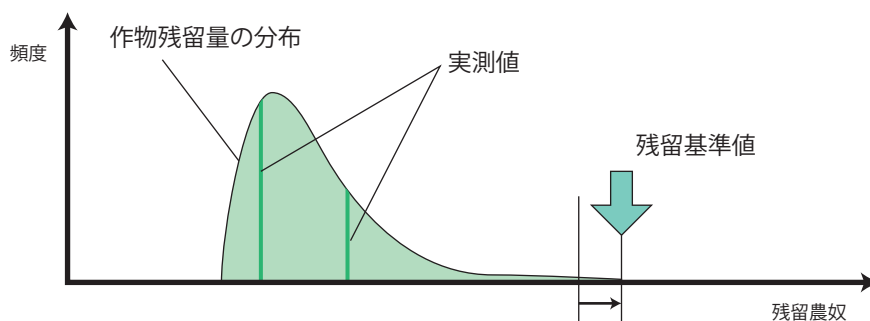
a. 農作物

作物ごとに申請書に記載された防除に必要な最大条件で施用した 2 例の結果を用いて、「食品に残留する農薬、飼料添加物及び動物用医薬品の限度量」(残留基準値、MRL) の案を設定します。2010 年に厚生労働省により示された設定に関する考え方によれば、基準値案の作成にあたって、「国際基準が設定されている農作物にはこれを採用することを基本とするが、品種、気候、栽培条件、使用条件の影響を受けるため、国際基準より高い値を設定することもありうる」としています。

また、現行は作物残留試験は 2 例以上ですが、今後「主要作物については 6 例以上、準主要作物については 3 例以上となる見込み」であるとしています。

作物残留試験の実測値から残留基準値案を作成するに際しては、残留の変動のほか、分析誤差も考慮して、試験の実測値からある程度の許容幅において基準値案を測定していると述べています (図 3)。

図 3：実測値の変動と基準値の関係 (出典：厚生労働省「食品中の農薬の残留基準値の設定について」)



注) 作物残留量の分布は、対数正規型の分布をとることが多いと考えられている。

b. 畜産物

畜産物の飼料の基準値は、牧草、食用農作物の副産物（麦わら、稲わら、豆のつるなど）、食品加工の副産物（ビートパルプ、みかんの皮）などについて、原則乾燥重量当たりで算出されます。

畜産物の基準値作成に当たっては、飼養試験（家畜残留試験）を行い、低～高濃度（通常は1倍、3倍、10倍）の農薬を含む飼料を家畜に一定期間投与し、畜産物中（筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳）における残留濃度を測定します。飼料となる作物中の残留基準値と家畜への飼料給与割合から、飼料中の最大残留農薬濃度（ X_m ）を算出し、飼料中残留濃度が X_m であった場合の畜産物中残留濃度を算出して、畜産物の残留基準とします。

農薬が動物用医薬品や飼料添加物として使われる場合には、その際の残留濃度も測定し、より高い数値を基準値とします。

c. 魚介類

魚介類については、平成18年に滋賀県、島根県、鳥取県が行ったシジミの残留農薬検査で、一律基準を超えて農薬が検出され、水田等に使用した農薬が何らかの理由で河川等に流出し、河口、湖沼に生息するシジミに残留したものと考えられました。そこで、厚生労働省では、魚介類について、

推定残留量＝水産 PEC × 生物濃縮係数（BCF）× 5

を算出し、これを残留基準値として設定することとしました。

厚生労働省研究班報告書では、魚介類への推定残留量の算出に用いる水産 PEC として、「水田使用農薬についてはその第2段階を、非水田使用農薬についてはその第1段階を、両方に用いる農薬についてはいずれか大きい方を採用すること」としました。

iii. 食品を介した経口曝露量の評価と残留基準値の設定

設定された残留基準値案をもとに、現実にはどのくらい曝露があるかを推定し、それが長期曝露では ADI、短期曝露では ARID より少ないかどうかを確かめ、最終的な残留基準値を設定する過程を「曝露評価」と呼びます。いずれの曝露評価も、農家が使用基準を守り農薬が適正に使用されることを前提としています。

a. 長期曝露評価

一生にわたり毎日食品から農薬を摂取しても人の健康に悪影響を及ぼさないことを確保するために行われます。作物残留試験結果から求められた各作物の平均的な農薬の残留濃度と、各作物の一日当たりの平均摂取量から一日当たりの農薬摂取量を算出します。この摂取量が ADI の 80% を超過しないかどうかを調べます（各作物や畜水産物の総和で規制）。

残りの 20% には水及び空気経由の農薬曝露量としてそれぞれ 10% が割り当てられます。水経由の農薬曝露は、水質汚濁による飲料水からの曝露量を予測し、ADI の 10% を超えないかどうかを調べます。空気経由の農薬曝露については特に何も検討されません。

長期曝露評価は、国民平均に加えて、幼小児（1～6歳）、妊婦、高齢者（65歳以上）を対象にして実施されます。ヒトへの長期曝露量の指標は二つあり、一つは TMDI（Theoretical Maximum Daily Intake＝理論最大一日摂取量）で、もう一つが EDI（Estimated Daily Intake＝推定一日摂取量方式）です。前者より後者の方がより精密な方法といわれています。

(1) 理論最大一日摂取量（TMDI：Theoretical Maximum Daily Intake）

各作物の残留基準値案に、「国民栄養調査」から得られた一日当たりの平均摂取量（フードファクター）を掛け合わせた値を、すべて足して TMDI（＝理論最大一日摂取量）を算出します。

TMDI が ADI に日本人の平均体重 53.3kg を掛け合わせた値の 80%（食物から摂取する推定割合）を超えなければ問題ないとしています。TMDI が ADI の 80% を超えた場合には、以下に示す日本型 EDI 方式により、さらなる曝露評価を行うこととしています。

(2) 推定一日摂取量 (EDI: Estimated Daily Intake、日本型 EDI)

日本では食品からの暴露評価について、従来、理論最大一日摂取量 (TMDI) による試算を基本としてきました。しかし、TMDI は、ある農作物のすべてが、特定の農薬で処理されることはないこと、ある農薬で処理された農作物のうち残留基準の上限までその農薬が残留しているものはほとんどないこと、残留農薬は、多くの場合、農作物の保管、輸送、加工、調理等の過程で減少すること、残留基準は原則として農作物全体に適用されるが、残留する大部分が非可食部を取り除く過程で除かれることから、実態に即していない場合も多いと考えられます。

また、WHO は実際の農作物への残留を調べた試験 (作物残留試験) 成績に基づく残留量等を基本とする推定一日摂取量 (EDI) からなる指針を公表し、米国等においても同様の方式が採用されました。コーデックス委員会も、WHO の指針をもとに基準を定めることになると考えられ、SPS 協定 (衛生植物検疫措置の適用に関する協定) を踏まえると、日本でも EDI の導入は必須と考えられます。

そこで農薬専門調査会は、2008 年の答申「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」で、以下のような新しい暴露評価の基本方針を示し、日本型 EDI 方式を導入しました。

- 1) 作物残留試験成績、可食部の残留農薬に関する試験成績、加工調理の残留農薬への影響に関する試験成績等に基づく科学的な暴露量試算方式 (日本型推定一日摂取量方式) の採用
- 2) 国民平均に加え、幼小児、妊婦、高齢者ごとの暴露評価の実施
- 3) 基準設定農作物以外の食品、水、空気等を介した農薬の暴露への配慮
- 4) 基準設定後の定期的見直し
- 5) マーケットバスケット調査等による基準設定後の残留農薬の暴露実態の把握

なお、上記により試算された暴露量又は基準設定後に調査された暴露量が許容量を超える場合には、それぞれ、基準値 (案) 又は基準値を厳しくする等適切な措置を講ずることとする。

日本型 EDI は、農作物ごとの農薬の残留濃度に、当該農作物の摂食量を乗じて、その総和をもって暴露量とする点においては ADI と同じですが、以下のような特徴があります。

- 1) 作物残留試験で得られた残留濃度の平均値を用いる。
- 2) 可食部における残留濃度を用いる。
- 3) 加工調理により残留濃度が低下することがあるので加工調理して食べるものには加工調理後の残留濃度を用いる。
- 4) 幼小児の暴露評価は、幼小児の摂食量を用いて行う。
- 5) 基準が設定される農作物以外の食品、水、空気等を介した農薬の暴露を考慮する。具体的には、基準が設定される農作物からの曝露が ADI の 80% を超えないこととする。

平均摂食量については、食品摂取量を調査している国民栄養調査が、従来、個人別でなく世帯別であったため、国民平均の一日一人当たり摂食量を用いてきましたが、2006 年の調査より、個人別調査に変更されたため、幼小児等については、別途、試算が可能となりました。

このほか、基準設定後の定期的見直しやマーケットバスケット調査等による残留農薬の暴露実態の把握にも言及されました。

また、偏った食事をする個人を含むすべての人々を考慮に入れることは実質的に困難であり、健康増進の観点からも、偏食の習慣等を避け、バランスの取れた食生活を習慣付けることが肝要として、通常よりかけ離れて種類の食品を大量に摂取することを戒めています。

b. 短期暴露評価

短期暴露評価は、2014 年から導入されています。

短期間 (24 時間以内) に、農薬が高い濃度 (最大残留濃度) で残留した作物を多く摂取 (一日最大摂取量) しても人の健康に悪影響を及ぼさない (ARfD を上回らない) ことを確保するために行われ、各作物ごとに評価します。

最大残留濃度は、作物残留試験結果から予測しますが、現行の 2 例では十分な例数とはいえないため、暫定的

に4例を超える場合に設定し、それ以外の場合には残留基準値を代替として用います。数種類ブレンドされるもの（穀物、豆類、種実など）については、その平均値または中央値を用います。

一日最大摂取量は、日本人における短期摂食量の調査から、摂食者における一日摂取量の97.5パーセンタイル（一日摂食量が1,000人のうち多い方から25番目の人の摂取量）を用います。使用する調査データは以下のものが挙げられています（表5）。

表5：一日最大摂取量に使用するデータ

食品摂食量調査		摂食量データベース
対象	25市町村の一般住民（1歳以上）	全員（1歳以上 n=40,394 人・日）と幼小児（1～6歳 n=1,609 人・日）における、非摂取者も含めた全員の平均摂取量（g/日）、摂取者人数、摂取者における平均摂取量（g/日）と97.5パーセンタイル値（g/日）を求めた。
調査内容	食物摂取状況調査（世帯に対する秤量記録、比例案分法）で、学校給食については献立表等を収集した。	
実施時期	H17～19年度、5～6月「春」、8～9月「夏」、11～12月「秋」、2～3月「冬」。原則として、すべての季節に連続しない3日間（平日の2日及び休日の1日）	

農作物のユニット重量は、国民健康・栄養調査等を含む複数の情報を考慮した上で、Lサイズを基準として、可食部のユニット重量を設定します（例えばトマト1個194gなど）。

また一部の食品では摂食者人数が少ないため、最大摂取量の推定には十分とはいえないので（JMPRでは、原則120以上のデータが必要とされています）、摂食者人数が一定数以上得られている食品のみ曝露評価の対象とすることも検討されています。

作物ごとに農薬摂取量（最大残留濃度×一日最大摂取量）がARfDを超過しないように規制します。短期曝露評価は、国民平均に加えて、幼小児、妊婦または妊娠している可能性のある女性（14～50歳）を対象にして実施されます。短期曝露評価により作物ごとの農薬摂取量がARfDを上回った場合には、使用基準の変更を行って調整します。

また、農林水産省は、以上の短期曝露評価でARfDを上回りそうな場合は、より現実的な評価として、可食部のみを評価するとか、調理加工後の濃度を評価する、類似の使用方法や類似の作物での残留試験がある場合には統合して使用する、わずかな超過であれば追加試験を行う、などの救済法を検討しています。

2014年農林水産省は、農薬製造者に対して、自ら短期曝露評価を実施し、登録を受けている農薬の使用方法を変更する必要があるかを確認した上で、使用方法を変更する必要がある場合は、ARfDの設定や残留基準値の改定を待たずに、十分な時間的猶予をもって変更の登録の申請をするよう要請を行いました。

また、各都道府県に、「短期曝露評価により変更される農薬の使用方法」について通達を行い、変更の登録を受ける前であっても、容器に表示された使用方法ではなく、変更後の使用方法に基づいて農薬を使用するよう農薬使用者を指導すること、変更の登録を受ける前であっても、変更後の使用法に基づいて都県の防除指針等に反映するよう努め、かつ、生産者団体等が作成する防除暦の変更の指導等に努めることとしています。

短期曝露評価により、使用方法に変更のあった農薬は、アセフェート、カルボスルファン、ペンフラカルブです。

c. 代謝物の毒性曝露評価

施用された農薬は、動植物の体内ならびに土壌、水系等の環境中で、代謝または分解を受け時間の経過とともに減っていきます。この代謝／分解の過程で、農薬成分と同じくらいまたはそれ以上の毒性のある化合物が生成され、農産物、畜産物、魚介類等を介してヒトの体内に取り込まれることがあると考えられます。

そこで、2013年から、このような親化合物に由来する化合物（代謝物等）について、相当の検出量があり、毒性の強いものについてADIが設定されることになりました（農薬専門調査会「農薬の食品健康影響評価における曝露評価対象物質に関する考え方」）。代謝物等のADI設定までの具体的な流れは以下の通りです（表6）。

表 6：代謝物の ADI 設定までのプロセス

ステップ 1：以下の目安で対象となる代謝 / 分解物を選びます。

残留部位	実験	投与するもの	代謝物等の検出量（ヤギ、ウシ、ニワトリ等）
農産物 可食部	植物体内運命試験	親化合物	TRR（総残留放射能）の 10%以上
農産物 飼料として利用する部位（稲わら、麦わら、とうもろこし茎葉など）	植物体内運命試験	親化合物	TRR の 10%以上
畜産物 食品として摂取する部位（乳汁、卵、筋肉等）	家畜体内運命試験 c 畜産物残留試験 乳汁移行試験	飼料中残留量に相当する親化合物	TRR の 10%以上

* 動物体内運命試験（ラット、マウス等）で検出される代謝物等については参考程度の取り扱い。
* 魚介類については、現時点では、ポジティブリスト制度導入に伴い検討された「魚介類の残留基準の設定方法」（平成 19 年度厚生労働科学研究）に従い、水産動植物被害予測濃度（PEC）及び生物濃縮係数（BCF:実測値または計算値）に基づき、最大推定残留値を算出する。代謝物等の検討は、知見が得られる場合のみ可能であり限定的である。

ステップ 2. 以下の目安で、代謝 / 分解物の毒性の強さを検討し、ADI の設定を検討するかどうかを決めます。

親化合物の毒性との相対的な強さ	LD50	ADI を設定するかどうか
親化合物よりも強い		検討
親化合物と同等	2,000mg/kg 体重未満	検討
	2,000mg/kg 体重以上	場合により検討
親化合物よりも弱い		場合により検討（親化合物自体が強い毒性を有する物質であって、代謝物等の毒性も強い場合にはその取扱いを慎重に検討）

* 毒性の判定にあたって参考にされる試験は、急性毒性試験（経口）、遺伝毒性試験、その他毒性試験（実施されている場合）です。

ステップ 3. 一日摂取許容量（ADI）設定を以下の基準で検討します。

毒性	ADI の設定
代謝物等が親化合物よりも毒性が強い場合（特に、代謝物等が活性本体である場合）	代謝物等（例、フルオビコリド） 親化合物 + 代謝物等（例アゾシクロチン、シヘキサチン）
親化合物と代謝物等の毒性の特徴（プロファイルまたはエンドポイント）が異なる場合	代謝物等または親化合物 + 代謝物等
代謝物等の毒性が親化合物と同等と判断された場合	親化合物の NOAEL を基に、親化合物総体として代謝物等を含めて設定（例、フェンビロキシメート）
以上に当てはまらない場合	設定なし

留意事項は下記の通りです。

- (1) 植物体内で生成される抱合体については、動物体内で脱抱合され生成される代謝物等との関連にも注意すること
- (2) 残留試験の残留値は、毒性の程度、親化合物と代謝物等の検出濃度の比率、分析の難易度等を総合的に検討すること
- (3) 代謝物等の取扱いは暴露及び毒性に関わる科学的知見に基づいて決定されるが、以下の場合については慎重な対応が必要である。
 - 1) 残留が特定の作物や特定の部位に限定される場合
 - 2) 親化合物、代謝物等ともに毒性が低く、毒性面からは代謝物等について検討する必要がないと判断されても、代謝物等が親化合物より多量に検出される（遺伝子組換え作物で特有に生成される代謝物等を含む）場合

- 3) いずれの体内運命試験で 10%TRR 未満であっても、代謝物等の化学構造から毒性が親化合物より強いもしくは蓄積性が高い場合、または毒性が極めて強い親化合物から生成する代謝物等である場合など、代謝物等による健康への影響が予測される場合
- (4) 代謝物等が新たな毒性を発現することが懸念されるものについては、ケースバイケースで追加データを求めることがある。
- (5) 海外評価機関（JMPR、EPA、EFSA 等）における「曝露評価のための残留物定義（Residue Definition for Exposure Assessment）」の設定状況を把握し、検討に当たっての参考とする。

残留基準値の設定——目的は農薬の適正使用

こうして、ADI または日本型 EDI で曝露が ADI の 80% 以下で、急性曝露評価でも問題なく、代謝物についても心配ないと判断されると、残留基準値案が、食品衛生法に基づく残留基準値として設定されます。

残留基準値とは農薬使用基準に準拠した使用での予測最大残留値という意味で、これを超えた場合には、農薬使用基準を超えた使用があった疑いが強いとされ、出荷停止などの処置を受けることになります。

V 基準値設定に関するパブリックコメント

いちおう国民の納得を得たことを確かめる

以上の審査の過程で、ADI、ARfD の設定、各登録保留基準値の設定の際には、意見募集（パブリックコメント）が行われます。パブリックコメントの内容は詳細に検討され、評価に生かされることになっています。

パブリックコメントの募集は、主として関連省庁のホームページで告知されます。募集期間は通常 1 か月くらいで、頻繁に検索しない限り見落としてしまうこともあるでしょう。より簡便な検索方法として、電子政府のホームページで、「意見・要望を提出する」のボタンをクリックし、パブリックコメントのページへ行くと、一覧を見ることができます。

また日本化学工業会の化学物質リスク評価支援ポータルサイト「JCIA BIGDr」のケミマガアーカイブスの農薬・バイオサイドのページでは、国内外の情報を一覧できます。

同じ農薬についてのパブリックコメントでも、募集期間が食品安全委員会、環境省、厚生労働省で異なるのが普通で、募集期間が終了すると、評価書案や残留基準値案などの資料の直接入手が難しくなることがあります。

農林水産省では、農薬登録に関する直接的なパブリックコメントの募集を行っておらず、農薬登録の最終判断についてのパブリックコメントはありません。

A. 食品安全委員会の評価書へのパブリックコメント

詳細情報は公開されない

農薬の新規登録時、適用拡大時、残留基準値の変更の際に作成する評価書についてのパブリックコメントが、「XXXXX（原体名）に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集について」というタイトルで出されます。評価書の構成はだいたい以下のようになっています。

- (1) まえがき：審議の経緯、食品安全委員会委員名簿、食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿、要約
- (2) 評価対象農薬の概要：用途、有効成分の一般名、化学名、分子式、分子量、構造式、開発の経緯
- (3) 安全性に係る試験の概要：
 - 動物体内運命実験（主にラット、畜産動物）、植物体内運命実験、土壌中運命試験、水中運命試験、土壌残留試験、作物等残留試験、
 - 一般薬理試験（主にラット）、急性毒性試験、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験
 - 亜急性毒性試験、慢性毒性および発がん性試験、生体発生毒性試験、遺伝毒性試験、その他
 - 食品健康影響評価
- (4) 別紙：代謝物 / 分解物略称、検査値等略称、作物残留試験成績、畜産物残留試験成績
- (5) 参照

B. 環境省の登録保留基準設定へのパブリックコメント

データ不足で反論のしようがないことがほとんど

新たに水産動植物または水質汚濁に係る登録保留基準が設定される場合に、次のようなタイトルのパブリックコメントが募集されますが、タイトル内に農薬の名称は記載されないのが慣例のようです。

i . 水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準値（案）」に対する意見の募集（パブリックコメント）について

資料の構成はだいたい以下のようになっています。

- (1) 評価対象農薬の概要：物質概要、作用機構等、各種物性等
- (2) 水産動植物への毒性：魚類、甲殻類、藻類
- (3) 環境中予測濃度（水産 PEC）：水田使用時、非水田使用時
- (4) 総合評価

ii . 水質汚濁に係る農薬登録保留基準値（案）」に対する意見の募集（パブリックコメント）について

資料の構成はだいたい以下のようになっています。

- (1) 評価対象農薬の概要：物質概要、作用機構等、各種物性等
- (2) 安全性評価：許容一日摂取量（ADI）
- (3) 水質汚濁予測濃度（水質汚濁 PEC）：水田使用時、非水田使用時
- (4) 総合評価：水質汚濁に係る登録保留基準値（案）、リスク評価

C. 厚生労働省の残留基準値の設定／変更へのパブリックコメント

適当に設定した数字だから農家がよければそれでいいとする

残留基準が新たに設定される場合、あるいは変更される場合に、「食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部改正（食品中の農薬 XXXXX（原体名）の残留基準設定）」に関する意見の募集について、というタイトルのパブリックコメントが募集されます。主な内容は、以下の通りです。

- (1) 改正の趣旨
- (2) 改正の内容（別紙の「命令の案」の通り食品中の XXXXX の残留基準を設定する）
- (3) 根拠法令
- (4) 公布日等：公布日（予定）、適用日

VI 登録

安い、ゆっくり、情報公開は最小限

以上の過程で問題なければ最終的に農林水産省に登録がなされ、製造、輸入、販売、使用することができるようになります。日本の農薬登録の手続きは、関与する省庁が多いこともあり約 4 年間かかります。米国では 2 年間です。

農薬メーカーによる試験成績の概要は、後述する食品健康影響評価が済んだものについては、「農薬抄録」として公開されますが、製造者の権益保護の理由から非公開とされる項目も多くあります。米国ではデータの占有権は 10 年間です。登録時の各種試験成績で得られた知見は、「登録後原則として 3 年以内に専門の学会、学術雑誌、ホームページ等に公表するよう努めるものとする」とされるものの、努力目標に留まっていて実際に公表されることは少なく、学術雑誌の査読を通過しないレベルの記載に留まっていることがしばしばです。

日本の農薬登録制度は、「安くて遅くて国内で使う分には情報公開も最小限」という特徴があり、国際競争力はないけれど国内に特化した企業向きの制度です。

VII. 農薬登録の更新と適用拡大

再評価すべき事項に国が気付かなければスルーできる

農薬登録の有効期限は 3 年間で、製造販売を続行するためには更新申請を行います。更新申請を行わないと、農薬登録は失効し、使うことができなくなります。新規登録時と同様の試験成績を提出し、再評価を受けます。変更のない更新の手数料は 71,000 円（2016 年 2 月現在）です。

少しぐらい増えても大丈夫という結論に必ずなる

すでに登録された農薬を使用できる作物や対象病害虫の種類、使用回数を増やしたい場合（適用拡大）には、農薬登録事項変更登録申請を行います。その際、変更後の内容について、新規登録時と同様の試験成績を提出し、再評価を受け、作物残留基準値が新たに設定または修正されます。変更登録の手数料は 99,000 円です。適用拡大を申請すると、申請を受けた農林水産省からの依頼によって、厚生労働省は食品安全委員会の再評価を元に、作物残留基準値の修正を行います。

ADI と日本型 EDI に若干の余裕がある場合、問題なくクリアできることがほとんどです。

VIII. 登録後の残留値モニタリング

いちおう調べてはいる

登録後の残留値モニタリングは、関連省庁（農林水産省、厚生労働省、環境省）がそれぞれの目的から小規模で行っており、結果を公開しています。

A. 農林水産省

「国内産農産物における農薬の使用状況及び残留状況調査」

ほとんどは低い値に留まっている

農薬使用方法に関する農家への聞き取り調査、サンプル農作物の残留調査を行っています。

各農薬の一日摂取量が理論値内に収まるためには、登録時に設定した使用方法が遵守される必要があります。農家に対して適正使用の推進を広報し、指導を行うための資料（適正に使用すれば農薬残留は基準値内に収まるというデータを示す）という意味合いが強いようです。

B. 厚生労働省

i. 「食品中の残留農薬検査結果」

——基準値内だと公表しない県が大半を占める

食品衛生法に基づく「食品衛生法に基づく都道府県等食品衛生監視指導計画等に関する命令」によって各都道府県が実施した収去検査（市場流通品の抜き取り検査）結果をまとめたものです。最後の更新は2012年ですが、各都道府県は毎年実施しているため、都道府県の食品衛生に関わる部署にアクセスすると結果を知ることができます。ただし、どの食品を調べるか、どの農薬を調べるかといった検査内容は、各都道府県の裁量に任されており、公開の程度（農薬名や検出値を公開するかどうか）についてもバラつきがあります。

ii. 「食品中の残留農薬等の一日摂取量調査」

——中毒レベルになったことは一度もない

日常の食事ではどのくらいの農薬摂取があるかを推定するため、マーケットバスケット方式（ここでは、食品群別摂取量統計からモデル献立を作って、食品群別の残留値を計る）で行った調査の結果で、2005年より実施しています（最新の結果公開は2014年度）。

マーケットバスケット方式は、広範囲の食品を小売店等で購入し、必要に応じて摂食する状態に加工・調理した後、分析し、食品群ごとの化学物質の平均含有濃度を算出します。これに、特定の集団（例えばすべての日本人）におけるこの食品群の平均的な消費量を乗じて、食品群ごとにこの化学物質の平均的な摂取量を推定します。この結果を全食品群について足し合わせ、この集団の化学物質の平均的な摂取量を推定します。

このほか、厚生労働省の管轄では水道法によってさまざまな細菌や化学物質について「水質基準項目」として基準値を定めモニタリングをしています。農薬はこの必須項目に含まれていません。「水質管理目標設定項目」という任意項目として、120種の農薬の総和が任意検査されています。

C. 環境省「農薬残留対策総合調査」

貴重なデータの集積

農薬登録時に定められた使用方法を遵守して使用した場合に残留基準値の超過が生じないかどうか確認し、農薬の環境負荷を調査するため、毎年実施しています。年度ごとに調査対象の農薬（登録保留基準値と環境中予測濃度が近接しているものなど）を定め、擬似環境での実験を行うほか、河川のモニタリング調査や後作物残留調査（圃場実験）などを行っています。

このほか、環境省は農薬登録基準とは別途に「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針」を設定しており、水質汚濁基準値の10倍を指針値として、各都道府県が各地のゴルフ場排水の残留農薬モニタリングを行い、結果を取りまとめて公表しています。

IX. 農薬登録制度に関する懇談会 ——白熱の議論が公開されています

農林水産省は、平成14年の農薬取締法の大改正の後、その結果の検証や、海外からの農薬登録制度に関する改変の要請についての検討のために、平成19年にこの会を立ち上げました。議事の概要や資料が公開されています。

第12回農薬登録制度に関する懇談会（平成26年8月20日開催）の参加者のリストは、以下の通りでした。
メンバー：天野昭子（岐阜県病害虫防除所指導係長）、有田芳子（主婦連合会環境部長）、小田敏晴（全国農業協同組合連合会肥料薬部次長）、鬼武一夫（日本生活協同組合連合会安全政策推進部長）、小林正伸（神奈川県農業技術センター病害虫防除部専門員）、服部光雄（農薬工業会技術委員長）、藤田俊一（一般社団法人日本植物防疫協会 理事）、山本廣基（独立行政法人大学入試センター理事長（農業資材審議会薬分科長））

アドバイザー：山田友紀子（農林水産省 顧問（FAO/WHO（JMPR）メンバー））

関係府省からの参加者：堀部敦子（内閣府食品安全委員会事務局評価第一課長補佐）、大田光恵（厚生労働省医薬食品局安全部基準審査課 課長補佐）、朝倉健司（農林水産省 消費・安全局 農産安全管理 課長）、瀬川雅裕（農林水産省 消費・安全局管理課薬対策室長）

事務局：松井美樹（農林水産省消費・安全局管理課薬対策室 調査官）、楠川雅史（農林水産省消費・安全局管理課薬対策室 課長補佐）

X. 農薬製造事業所と農薬関係団体

「農薬要覧 2015年版」によれば、日本の農薬製造事業所数は約150（生石灰を除く）、農薬貿易会社は9社、農薬販売会社は組合14、商業系約200、主要緑化、一般・ゴルフ場防除業者等51、農林水産関係航空会社は有人ヘリコプター9社、無人ヘリコプター2社、防除機械製造業者は24社です。

農薬関係団体として記載されているのは、（社）日本植物防疫協会、農薬工業会、（財）残留農薬研究所、（社）農林水産航空協会、（財）日本植物調節剤研究協会、（社）全国植物検疫協会、（社）日本くん蒸技術協会、（公社）全国農業共済協会、（社）全国農業改良普及支援協会、全国農業協同組合連合会、全国農業協同組合、全国農業協同組合中央会、全国共済農業協同組合連合会、日本園芸農業協同組合連合会、（社）日本果樹種苗協会、（社）日本種苗協会、クミアイ安全防除推進協会、（公社）緑の安全推進協会、（公財）日本葉たばこ技術開発協会、（社）林業薬剤協会、（公財）報農会、日本石灰協会、日本鋳業協会、日本石灰窒素工業会、（公社）農林水産・食品産業技術振興協会、（社）日本草地畜産種子協会、クロルピクリン工業会、メチルブロマイド工業会です。

part 2：農薬登録制度の問題点と対策

農薬登録制度の目的は、健康影響、生態系影響、及び環境影響を適切に評価することにより、農薬の施用によって起こりうる危害を予防することです。その目的を達成するには少なくとも、第1部で述べたように、第一にドシエで要求されている試験結果の記載が妥当であること、第二に試験から導かれる無毒性量（NOAEL）が妥当であること、第三に NOAEL から導かれる一日摂取許容量（ADI）と急性中毒基準量（急性参照用量、ARfD）が妥当であること、第四に残留基準値（MRL）から導かれる推定曝露量が妥当であること、第五に ADI 及び ARfD をそれぞれ慢性及び急性の推定曝露量と比較する方法が妥当であることが必要です。そこで、第2部では、この5点について検討します。



ドシエで要求されている試験について

目的に適った結果の記載はなされているか

農業登録制度では、製造者に各種試験の成績をドシエ（関係書類一式）に記載することを要求しています（第1部第4章「申請書の提出」を参照）。ヒトへの健康影響、生態系影響、及び環境影響を適切に評価するためには、試験成績が必要かつ十分でなければなりません。そこで、はじめにドシエで要求されているさまざまな試験、物理化学試験、薬理学試験、毒性試験、環境動態試験、及び生態系への影響を評価するための試験について、問題点を概観します。

I. 物理化学試験

物理化学特性は、環境動態や生態系への影響を予測するためだけでなく、臨床中毒学においても重要です。物理化学特性には、外観（色や形状）、臭い、比重、沸点、融点、蒸気圧、溶解度（水や有機溶媒）、酸解離定数、溶液の酸性度、加水分解性、熱安定性、光反応性（分解性）など基本的なものから、オクタノール-水分配係数(K_{ow})、有機炭素-水分配係数(K_{oc})、土壌-水分配係数(K_{dw})、ヘンリー定数(KH)、水中半減期、土壌中半減期など環境での運命や生物濃縮を予測するための環境科学に特化したものが含まれます。これらの試験方法はOECDのガイドラインに準じています。物理化学試験に関しては格別に問題はありませんが、農業評価書の中に酸解離定数の取り扱いに十分な配慮がなされていない例が見受けられましたので、以下に概説します。

A. 酸解離定数と塩基解離定数

誤飲事故に対応するために

農薬の誤飲事故はしばしば起こることがあるため、急性の経口中毒の救命救急措置を行う際に酸解離定数*や塩基解離定数**は重要な情報です。典型的な毒物としてニコチンを例にとります。ニコチンは毒劇法で毒物に指定され（第1部「毒物及び劇物取締法（毒劇法）」を参照）、LD₅₀はラット経口：50mg/kg-53mg/kg、マウス経口：3.3mg/kgです。致死量は成人40-60mg、乳幼児10-20mgと推定され、2-5mgで嘔吐などの中毒症状が出現します。

*酸解離定数：酸の電離平衡の平衡定数で、酸の強さを示す1つの尺度。

**塩基解離定数：同じく、塩基の電離平衡の平衡定数。

ニコチン(N)は弱い塩基性なので、中性ではプロトン(H⁺)が付加し、過半数は陽イオン(NH⁺)として存在します(式1)。このイオン付加体を共役酸と呼び、その解離しやすさを表す指標が塩基解離定数(pK_b)で、ニコ



チンの場合pK_{b1} = 6.16 (15 °C)であることが知られています。共役酸の酸解離定数(pK_a)とpK_bには、pK_a + pK_b = 14の関係があり、ニコチンの共役酸のpK_aは7.84となり、共役酸が50%解離するときのpHを意味します。したがって、ニコチンは、塩基性(pH > 7.84)では過半数がプロトンが解離してオキソニウムイオンとなり(H₃O⁺)、中性の状態が存在します(式2)。



タバコを大量に食べてニコチン中毒を起こしかけている患者の救急措置を行う場合、この情報が役に立ちます。ニコチンは酸性の胃液中ではイオン化しているので、胃の膜からの吸収率はあまりよくありません。しかし、吐かせようと水や牛乳を飲ませると腸の方に押しやっしまい、ニコチンが非イオン化した状態で存在する割合が増え、ニコチンの吸収率が上がり、ニコチン中毒が進んでしまうおそれがあるので、水や牛乳の経口投与を一切禁じて様子を見る方がよい、ということが明らかにされるのです。

すなわち、農薬の誤飲事故を想定した場合、解離定数については、酸解離定数(pK_a)だけでなく、塩基解離定

数(pKb)も確実に記載される必要があります。

酸解離定数は基本的な物理化学特性のひとつですが、過去の農薬評価書での酸解離定数に関する記載は必ずしも十分ではありません。

例えばネオニコチノイド系殺虫剤の評価書では、親化合物と共役酸の酸解離定数が区別されずに用いられ、酸解離定数が記載されていなかったりします。評価書の情報を元にネオニコチノイドの物理化学的性質をまとめたものを表1に示します。

表1：ネオニコチノイド系殺虫剤の物理化学的性質

原体名	分子量	共役酸の pKa	pKa	溶解度 (g/L)		
				水 (pH 7)	オクタノール	アセトン
チアメトキサム	291.7	N/A	N/A	4.1	0.62	48
クロチアニジン	249.7	N/A	11.1	0.327	1.64	15.2
アセタミプリド	222.7	0.7	N/A	2.95	18.5	>200
イミダクロプリド	255.7	1.56	11.1	0.48	0.78	47
チアクロプリド	252.7	N/A	N/A	0.185	3.36	64
ニテンピラム	270.7	3.1	11.5	840	192	290
ジノテフラン	202.2	N/A	12.6	40	-	58
スルホキサクロル	277.3	N/A	N/A	0.568	1.66	217

注：この表は、Marfo ら (2015) の PLOS ONE 誌の論文の S3 Table. Physicochemical characteristics of neonicotinoid insecticides を元に作成しました。
Mw は分子量、pKa は親化合物 (M) もしくはその共役酸 (MH⁺) の酸解離定数、N/A は値が入手できないことを示します。
チアメトキサム、クロチアニジン、チアクロプリド、およびジノテフランの共役酸の pKa は知られていませんが、質量分析器の陽イオンモードで擬似分子イオン ([MH⁺]) が定量的に観測できることから、計測可能と考えられます。データは、本節の最後に記載した文献を参照。

親化合物の酸解離定数のみを記載しているのはクロチアニジン (pKa = 11.1) とジノテフラン (pKa = 12.6) で、いずれも弱い酸であることを意味します。

共役酸の酸解離定数のみを記載しているのはアセタミプリド (pKa = 0.7) で、強い共役酸、すなわち弱い塩基であることを意味します。しかし酸解離定数としか明示されていないため、親化合物の酸解離定数と誤解するおそれがあります。

親化合物と共役酸の酸解離定数を記載しているのはイミダクロプリド (pKa = 1.56、11.1) とニテンピラム (pKa = 3.1、11.5) で、いずれも弱い酸及び弱い塩基であることを意味します。しかし酸解離定数としか明示されていないため、いずれも親化合物もしくは共役酸の酸解離定数と誤解するおそれがあります。

酸解離定数の記載がないのが、チアメトキサムとチアクロプリドです。

ネオニコチノイド系殺虫剤が中性の化合物で、弱酸性から弱アルカリ性の間ではほぼイオン化しないことは一部の有機化学者にとっては既知ですが、急性中毒患者を扱う救急医療の現場で周知されているとは限りません。酸解離定数の情報は、親化合物だけでなく必要に応じ共役酸についても測定し、正確に記載することが、中毒学の立場から求められます。

参考文献(表1)：

1. Marfo JT, Fujioka K, Ikenaka Y, Nakayama SMM, Mizukawa H, Aoyama Y, et al. (2015) Relationship between Urinary N-Desmethyl-Acetamiprid and Typical Symptoms including Neurological Findings: A Prevalence Case-Control Study. PLoS ONE 10(11): e0142172. doi:10.1371/journal.pone.0142172
2. US Environmental Protection Agency (USEPA) Factsheet-Acetamiprid. 2002.
3. National Pesticide Information Center. 1.800.858.7378. Imidacloprid Technical Fact Sheet
4. A Rule by the US Environmental Protection Agency (USEPA) on 03/02/2012.
5. Thiamethoxam; Pesticide Tolerance. Fed Regist 78:18512-18513
6. US Environmental Protection Agency (USEPA) Factsheet-clothianidin. 2003.
7. US Environmental Protection Agency (USEPA) Factsheet-thiacloprid. 2003.
8. US Environmental Protection Agency (USEPA) Factsheet-dinotefuran. 2004.

II. 健康影響の予測のための試験

A. 薬理学試験

動物実験結果をヒトに援用するために必須

薬理学試験の目的は、農薬の生体機能に及ぼす影響、すなわち、毒性作用にどのようなものがあるか知ることのほかに、薬物動態(Pharmacokinetics、毒物動態(Toxicokineticsともいう))や薬物動力学(Pharmacodynamics、毒物動力学(Toxicodynamicsともいう))に関する情報を得ることです。薬物動態や薬物動力学に関する情報は、動物実験の結果をヒトに援用する際に必須で、とりわけ、生物学的利用能(Bioavailability)や半減期は重要な知見です。毒性実験の量反応関係の解釈する際には、投与方法や種差による生物学的利用能の差や、種による感受性の差を考慮しなくてはならないのですが、残念ながら、過去の農薬登録に際して常に十分に検討されているとはいえないようです。そこで、種差と生物学的利用能、半減期などの薬物動態(毒物動態)に関して、問題と考えられる点を以下に述べます。

i. 種差と生物学的利用能

生物学的利用能とは、もともと薬剤学の用語で、服用した化学物質が全身循環に到達する割合をいいます。医薬品の開発では、生物学的利用能を得るために薬物動態試験を行っているといっても過言ではないくらい重要な薬物動態パラメータです。ビタミンEやベータカロチンのような脂溶性物質の場合、食事の脂肪の量により生物学的利用能が大きく異なることや、動物種により生物学的利用能に差があることはよく知られています。生物学的利用能が分かると、各実験ごとに異なる結果が得られた場合、それを解釈する助けとなります。

種差や生物学的利用能が毒性試験の評価と関係していると思われる例がありましたので紹介します。ネオニコチノイド系殺虫剤のジノテフランの評価書によると、神経毒性のひとつの自発運動量に関して、いくつか整合性に欠けた成績が見られたので、以下に要約しました。

- (1)一般薬理試験(マウス雌雄N=5)では、850 mg/kg 体重以上投与群で自発運動低下及び群居性低下が見られ、無毒性量は550 mg/kgでした。
- (2)自発運動量の試験(マウス雄N=10)では、2,000 mg/kg 体重で顕著な自発運動量の低下が見られ、無毒性量は1,300 mg/kgでした。
- (3)急性毒性試験(マウスおよびラット雌雄N=5)では、いずれにも自発運動低下が見られ、マウス及びラット雌では2,000 mg/kg 体重以上で死亡例が見られ、LD50はそれぞれ2,800mg/kg、2,450mg/kgでした。
- (4)急性神経毒性試験(ラット雌雄N=10)では、神経毒性に関連する所見は得られず、無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量1,500 mg/kg体重でした。

(1)のマウスの一般薬理試験では、850 mg/kg体重以上投与群で自発運動低下という神経毒性と考えられる所見が見られましたが、(4)のラットの急性神経毒性試験の無毒性量は1,500 mg/kg体重で、種による感受性の差がありそうです。毒性試験の動物種にはラットが選ばれることが一般的ですが、EHC240によれば、JECFA (FAO/WHO合同食品添加物専門家会議)は一般的に最も感受性の高い種で無毒性量の最小値を用いてADIを設定する、とあります(JECFA generally sets the ADI on the basis of the lowest relevant NOAEL in the most sensitive species)。種の選択が適切でなかった可能性があります。

投与方法は、(4)では単回強制経口(原体：0、325、750及び1,500 mg/kg体重、溶媒：0.5%CMC溶液)と記載されていますが、(1)では経口であるという以外は不明で、また、生物学的利用能についてはまったく分からないので、比較することができません。(3)の急性毒性試験ではマウスもラットもほぼ同じような結果が得られていますが、死に至らないまでもどのくらいの濃度で症状が出始めるのかを比べる参考にはならないのです。さらに、(2)の場合、(1)と種が同じなのに、無毒性量が約3倍違います。(1)と(2)の生物学的利用能が約3倍異なっていた可能性があります。

毒性試験で用いられるのはマウスやラットやウサギなどですが、無毒性量の評価には最も感受性の高い種（ジノテフランの神経毒性の場合を例にとるとマウス）が用いられるべきです。そして、投与方法など通常の査読付き科学論文に掲載される場合には最低限要求されるような情報を欠いた結果報告は、農薬登録という法的措置の根拠とはならず、やらなかったのと同じになってしまいます。

農薬登録に用いられたすべての結果は、登録後、速やかに論文として発表されるか、そうでなければ、一定期間の後は生のデータを閲覧できるようにする必要があります。そして、不十分な場合は調査することも必要です。

ii. 毒物動態

哺乳類を用いた毒性試験が数多く網羅的に要求されていますが、毒物動態に関する試験での要求項目が少なく、十分な毒性評価ができない可能性があります。

一般に化学物質の体内動態を考える場合に、コンパートメント (Compartment、区画) という概念を使います。1つのコンパートメントは均一な箱と仮定し、コンパートメントが1つの場合、吸収と排泄がこのコンパートメントに対して起こると考えます。コンパートメントが2つある場合、直接吸収が起きる方を中枢コンパートメント、その他を末梢コンパートメントと呼びます。排泄がどちらのコンパートメントで起きるかで、2通りのパターンがあります。

- 1-コンパートメントの場合、1回曝露が起きると全身に分布したのち、体内の濃度は指数関数的に減少していきます。
- 2-コンパートメントの場合、1回の曝露後、いったん中枢コンパートメントから末梢コンパートメントに移動し、やがて徐々に中枢コンパートメントに戻ってくるという過程を経るので、中枢コンパートメントの濃度減少は2相性となり、前者を α 相(分布相)、後者を β 相(消失相)と呼びます。中枢コンパートメントでの濃度がいったん上昇してから減少していくグラフを毒物動態曲線といいますが、投与後の観察期間が十分に長く、有効成分および代謝産物の分析法の検出加減が十分に低くないと、 β 相は検出できないことがあります。 β 相を見逃すと、繰り返し曝露により徐々に末梢コンパートメントの農薬濃度は上昇し、やがて曝露レベルに応じて一定のレベルに到達する可能性を検証できないことがあります。

例えば、ネオニコチノイド系殺虫剤のクロチアニジン (Clothianidin) の血清中の毒物動態パラメータの一覧表は以下の通りです(表2)。

表2：クロチアニジンの血清中の毒物動態パラメータ

Parameter	Dose (mg/kg bw)				平均 (mean)	標準偏差 (SD)
	2.5	2.5	25a	2.5b		
	Tests 2-3	Tests 2-3	Test 5	Test 7		
	Male	Female	Male	Male		
AUC (μ g·h/ml)	10.3	7.3	116	10.2	9.3	1.4
t _{lag} A (h)	0.045	0.05	0.06	0.078	0.058	0.015
t _{1/2} A (h)	0.51	0.27	0.022	0.0036	0.26	0.21
t _{1/2} E α (h)	1.2	1.49	1.89	0.88	1.2	0.2
t _{1/2} E β (h)	54.1	22.6	28.3	37	37.9	12.9
CL (μ g/ml)	4.1	5.7	3.6	4.1	4.6	0.8
T _{max} (h)	1.5	1.4	2.7	2.1	1.7	0.3
C _{max} (μ g/ml)	1.8	1.3	15	1.3	1.5	0.2
MRT _{disp} (h)	5.9	5.5	4.3	9.2	6.9	1.7

出典：Weber E (2000) [Nitroimino-14C] - and [thiazolyl-2-14C] TI-435 toxicokinetic behaviour and metabolism in the rat including whole body autoradiography. Study No. THM-0032. Bayer AG, Report No. MR 348/00; Takeda Chemical Industries, Ltd, Report No. DTOX062. Unpublished report submitted to WHO by Sumitomo Chemical Co., Ltd.

表中略称(上から)：AUC: area under the concentration-time curve = 濃度-時間曲線下面積 / T_{lag} A: lag time between gavage and onset of absorption = 吸収ラグタイム / T_{1/2} A: absorption half-life = 吸収半減期 / T_{1/2} E: elimination half-life (α , rapid phase; β , slow phase) = 排泄半減期 (α は分布相; β は消失相) / CL: total clearance of drug from plasma = クリアランス / T_{max}: time of highest concentration after gavage = 最高濃度到達時間 / C_{max}: highest observed concentration = 最高濃度 / MRT_{disp}: mean disposition residence time = 平均滞留時間
a: Preceded by 14-day pretreatment period with 25 mg/kg bw.
b: Position of 14C label on thiazolyl-2 instead of nitroimino.

● Study conditions:

(Tests 2-3) Four rats of each sex received [nitroimino-14C]clothianidin at 2.5 mg/kg bw (low dose) for the assessment of urine, faeces, organs and blood plasma.

(Test 5) Four male rats received [nitroimino-14C]clothianidin at 25 mg/kg bw, subsequent to a pretreatment period of 14 days with unlabelled clothianidin at 25 mg/kg bw, for the assessment urine, faeces, organs and blood plasma.

(Test 7) Four male rats received [thiazolyl-2-14C]clothianidin at 2.5 mg/kg bw for the assessment of urine, faeces, organs and blood plasma.

表2の結果から、クロチアニジンの毒物動態には分布相半減期(1.2時間)だけではなく消失相半減期(37.9時間)があり、薬剤移動の速い中枢コンパートメント(Fast compartment)と薬剤移動の遅い末梢コンパートメント(Slow compartment)の2つのコンパートメントがあることが分かります。かつ消失相半減期が1日より長いため慢性少量曝露により、クロチアニジンが末梢コンパートメントに滞留することが示唆されます。

ただ残念なことに、生物学的利用能(Bioavailability)が計算されていないため、薬理学的試験で得られた経静脈(IV)投与による無毒性量(NOEL)を、経口による摂取で得られるNOELに換算することができません。

農薬のヒトへの毒性を評価する場合も、経口による生物学的利用能は重要な薬物動態パラメータとして記載が不可欠だと思います。

また、同じネオニコチノイド系殺虫剤のイミダクロプリドの半減期は、ラットで分布相が3h、消失相が26-118hとあります(Patrick H Rose. Nicotine and the Neonicotinoids. Mammalian Toxicology of Insecticides, Chapter 6, 2012, 184-220, Royal Society of Chemistry)。ネオニコチノイドはニコチン受容体の作動剤で、ニコチン受容体と親和性が高いことが知られています。末梢コンパートメントには親和性の高い受容体が含まれると推測され、消失相半減期が長い場合、受容体に蓄積する可能性があります。神経毒性のある受容体作動剤の場合、これらの毒物動態パラメータは、慢性毒性を予測するために必要不可欠です。

ところで、ニコチン受容体の作動剤であるネオニコチノイド系殺虫剤のアセタミプリドでは、農薬評価書に記載されている毒物動態パラメータは以下の通りです(表3)。

表3：アセタミプリドの毒物動態パラメータ

標識体	[pyr-14C] アセタミプリド				[cya-14C] アセタミプリド	
投与量	1 mg/kg 体重 / 日		50 mg/kg 体重 / 日		1 mg/kg 体重 / 日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Tmax (時間)	0.5 ~ 2.0	0.5 ~ 1.0	3.0 ~ 5.0	3.0 ~ 5.0	1	1.0 ~ 2.0
Cmax (μg/mL)	0.91	1.01	40.5	31.5	0.97	0.98
T _{1/2} (時間)	7.11	5.84	8.07	15	5.53	5.13

表3の結果から、アセタミプリドの毒物動態には1-コンパートメントモデルが適用されていることが分かります。クロチアニジンやイミダクロプリドの例から類推すると、もし2-コンパートメントモデルを適用した場合、消失相の半減期(T_{1/2} β)は、分布半減期(T_{1/2} α)の10倍かそれ以上の可能性があります。アセタミプリドの毒物動態の試験期間が消失相半減期を検出するために十分に長くなかった可能性があります。

この表には半減期(T_{1/2})はありますが、その他の重要な毒物動態パラメータ、血中濃度下面積(AUC)、クリアランス(CL)、分布容積(Vd)、平均滞留時間(MRT)などがまったく記載されていません。アルブミンなどのタンパクへの結合定数も、慢性曝露による環境毒性を考える上で重要なパラメータです。

また、半減期については、分布相半減期(T_{1/2} α)と消失相半減期(T_{1/2} β)の少なくとも2種類が計算されていなければなりません。表のT_{1/2}はおそらくT_{1/2} αと考えられます。その平均値は低用量の場合は約6時間ですが、高用量の場合は、T_{1/2} βと重なり、見かけのT_{1/2}が長くなったように観測されます。しかし、十分長い時間観測すれば、約6時間のT_{1/2} αの後に、24時間以上のT_{1/2} βが現れるはずです。

ネオニコチノイド系殺虫剤などのニコチン受容体作動剤は、ニコチンと同様に末梢コンパートメントに長く滞留する性質があるので、毒物動態試験を詳細に行い、各パラメータの解析を慎重に行う必要があります。

III. 生態系影響予測のための試験

A. 実験に用いる生物種

日本の生態系の実情にあった評価が必要です

生態系影響予測のための試験として、ドシエでは、OECDのテストガイドラインにある実験が多く取り入れられ、水産動植物に対する毒性、魚毒性、水生生物以外の環境生物への毒性を調べるために、コイ、ミジンコのほか、必要に応じて、ミツバチ、カイコ、有用昆虫(天敵等)が用いられます。これらの生物種は、日本での自生種と異なっていたり、重要な種が含まれていなかったりして、日本での生態系での安全性を立証する試験とならないことが、多方面から指摘されています。

第一に、水産動植物への影響試験に用いられる生物種のひとつであるオオミジンコは日本の自生種ではないため、たまたまそれらが耐性を持つ農薬に関して、他の多くの日本の水生生物種への有害性が評価できないことがあります。より妥当な自生種の選択が課題として残っています。

第二に、日本の生態系にとって重要と考えられるトンボやホタルの幼生といったその他の水生昆虫、両生類、鳥類などへの水系汚染による影響は、登録時のデータでは勘案されていません。

第三に、土壌汚染について、生態系サービスに重要と考えられる土壌中の微生物やミミズなどへの環境影響が考慮されていません。土壌汚染の指標は、すべて「後作物への残留があるかないか」という基準で定められており、土壌中の微生物やミミズなどへの環境影響は考慮しません。

行政当局も、現制度では生態系への影響の事前評価が不十分であることを表明しています。「我が国の農業

制度は野生生物全般や生態系への影響を事前評価するといった制度ではないものの、水産動植物に対する被害防止の観点から登録を保留すべきかどうかの基準を次のように定めている(後略)」(環境庁水質保全局「21世紀における我が国の農薬生態影響評価の方向について～中間報告」平成11年1月)。

B.環境動態試験

気候風土にあった試験と使用開始後のフィードバックを

環境動態には、土壌中動態(湛水性好気性土壌、好気性土壌、嫌気性土壌)、土壌吸着、加水分解、水中光分解などについて試験が行われます。これらの試験は、薬剤の土壌や農作物への施用後の運命を予測することが目的です。日本の場合、国土の特徴から環境中に放出された農薬は、揮発性と難分解性がない限り土壌に移行し、土壌収着性がない限り降雨によりやがて水系に移行します。したがって、揮発性や難分解性、土壌収着性と並んで、水系での分解性が新規登録農薬の評価のひとつの重要なポイントです。土壌での分解性が高い場合、水中での分解性が低くても登録が許可されることがありますが、日本の降雨の状態を考慮すると、あまり適切な判断とはいえません。以下、環境動態試験の主なものを概観し、それらの問題点について議論します。

i. 土壌中動態

土壌中動態は、少量の土壌サンプルに施用条件より高濃度の薬剤を添加したものをインキュベートし、土壌中微生物による代謝物の同定と定量が行われます。土壌残留試験では、親化合物の動態のみならず、主要な代謝物、特に生物活性や毒性が高いものについても分析されます。土壌残留試験の結果から土壌中分解半減期(DT₅₀)や分解速度定数(K)が求められます。好気性土壌でのDT₅₀が100日以下の場合、嫌気性土壌の試験は求められません。湛水性好気性土壌の試験は、化合物が水田に施用される場合のみ求められます。土壌中動態はカラム中で行われ、土壌には無農薬・有機肥料処理中された土壌を用い、微生物が多い理想的な条件で行われます。実際の慣行農法の土壌とは、微生物の種類や量が異なることが考えられ、有機農法の土壌での試験成績を慣行農法の土壌にどの程度応用できるかは問題です。

ii. 土壌残留

土壌残留は、試験ほ場に施用条件に従って薬剤を処理し、長期間(180日)にわたり試料を採取し、残留する親化合物と主要な化合物の濃度を測定し、それらのDT₅₀を求めます。また、土壌の試料に親化合物と主要な化合物を低濃度で添加し、試験期間中密封保存後、残存する濃度を測定し、保存安定性を求めます。土壌には農作物などは一切ない裸地で、植物による吸収や代謝の影響はありません。したがって、土壌残留は、土壌に吸着した薬剤の代謝による分解と、拡散や流出による飛散を免れた薬剤の量を意味します。土壌残留率が高ければ、薬剤の土壌への滞留・蓄積のおそれがあり、他方、土壌残留率が低ければ、環境水や地下水への流出のおそれがあり、土壌残留試験の成績は、土壌のみならず水への汚染を考える上で重要です。

iii. 土壌吸着

土壌吸着(脱着)は、数種類の異なる有機炭素量(OC%)の土壌試料を用い、試料を乾燥後、数種類の濃度の異なる薬剤を含む水溶液と混合し、遠心分離後水溶液中に残存する薬剤の濃度を分析して、吸着量を求めます。次に、脱着試験として土壌試料は薬剤を含まない水と混合され、脱着量を求めます。そして、複数の結果から吸着係数(K_F)を求めます。最後に有機炭素量から、有機炭素-水分配係数(K_{oc})が求められます。吸着係数は、土壌残留率と関連し、土壌動態を考える上で重要な因子ですが、土壌の種類により大きく異なるので、実際の農地土壌の値が大きく異なる場合には、施用方法を遵守していても環境への曝露が起こる可能性があります。

iv. 加水分解

加水分解は、pHの異なる緩衝液(pH=4、5、7、9)を用いて、薬剤を低濃度混合し、常温暗所下で長期間(30日)保存し、親化合物と主要な代謝化合物の濃度を分析し、それぞれのpHでの半減期を求めます。この値は、地下水中動態を求めるために重要な因子で、水溶性が高く、土壌残留率が低く、加水分解の半減期が長い薬剤は、地下水に長く滞留する可能性があります。

v. 水中光分解

水中光分解試験は、薬剤を低濃度含む中性の水溶液に、太陽光に近い人工光を照射し、親化合物と主要な分解物の濃度を測定し、それらの半減期と反応定数を求めます。この値は、河川や湖沼などの表層水での動態を求めるために重要な因子です。また、自然水を用いて同様に半減期と反応定数を求めることができます。水溶性が高く、土壌残留率が低い薬剤に関してはこの因子が関係しますが、水が濁っていると、光透過率が下がるため、光分解がどの程度実際の環境水の薬剤の分解に寄与しているかはケースバイケースです。

vi. その他

そのほか、水質汚濁性、水田濃度、模擬ほ場地表流出、ドリフト、河川中濃度などが必要に応じて調査される場合もあります。これらの結果から、水産動植物被害予測濃度(水産PEC)や、水質汚濁予測濃度(水濁PEC)が算出されます。これらの予測濃度と想定される登録保留基準値の比較により、環境への危害のおそれがないことを確認します。予測濃度が実際の使用で想定通りとなっているかどうかは、市販後に調査しなければ分かりません。現実には、欧州ではネオニコチノイドが水や土壌に滞留することが明らかにされました。大規模な環境汚染を未然に予測し、予防するため、マイクロコスムやメソコスム試験などにより、生態系を含む環境動態を総合的に調査する必要があります。

vii. 実例の紹介

ここで、河川から検出された水田農薬の研究結果を紹介します(今泉圭隆「水田農薬の環境中濃度を予測する」国環研ニュース vol.33, no.3, 2014)。環境中の農薬の実態把握は上市前の安全性評価と同様に大切と考えます。農薬の実態調査は環境省で実施されていますが、モデル(多媒体環境動態モデルG-CIEMS: Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System)の検証や実態の把握のためにはより多くの農薬について複数の場所で同じような条件で調査することが必要です。今泉は、地方環境研究所や大学との共同で実態調査を実施しました。実態調査は、2012年の7、8月に全国6地点で河川水中農薬を測定しました。測定対象とした64物質(農薬とその分解産物)のうち54物質を検出しました。そのうち、水産基準が設定されている28農薬に関して調査結果と関連する情報をまとめたのが表4です。

表4：河川から検出された水田農薬リスト(2012年度の結果)

農薬名	出荷量 (トン/年)	検出率 (%)	最大実測濃度 (μ g/L)	水産基準 (μ g/L)	最大実測濃度 / 水産基準比
イソプロチオラン	81.9	100	11	920	0.012
ジノテフラン	156	100	9.7	24000	0.0004
イプロベンホス	25.1	98	8.7	270	0.032
ピロキロン	164	100	6	3300	0.0018
フェリムゾン	115	95	1.7	620	0.0027
メトミノストロビン	54.1	100	1.4	480	0.0029
フラメトピル	9.6	58	1.4	140	0.01
フルトラニル	85.5	88	1.1	310	0.0035
フェノブカルブ	65.5	74	0.56	1.9	0.29
プロモブチド	455	100	0.38	480	0.00079
プレチラクロール	183	95	0.14	2.9	0.048
シメトリン	42.6	70	0.14	6.2	0.023
ダイムロン	195	100	0.077	42	0.0018
メチダチオン	166	21	0.07	0.11	0.64
キノクラミン	87.5	16	0.048	6.3	0.0076
アゾキシストロビン	55.4	100	0.04	28	0.0014
オキサジクロメホン	27	100	0.033	830	0.00004
ベンスルフロンメチル	20.9	100	0.031	56	0.00055
イミダクロプリド	68.5	88	0.028	8500	0.0000033
ジメタメトリン	16.2	100	0.028	12	0.0023
ブタクロール	130	12	0.025	3.1	0.0081
メフェナセット	72.1	100	0.022	32	0.00069
フェントエート	83.9	12	0.021	0.077	0.27
フェントラザミド	61.2	9	0.016	6	0.0027
ピリブチカルブ	26.2	2	0.015	10	0.0015
カフェンストール	44.3	26	0.01	2	0.005
ピラゾスルフロンエチル	5.2	44	0.0041	0.87	0.0047
ベンゾフェナップ	74.2	19	0.0022	37	0.000059

表4では28農薬を最大実測濃度順に並べました。出荷量は検出率や検出濃度にはあまり相関していません。これは、農薬の使用量や使用時期のばらつきや、環境動態が異なることによると考えられます。水産基準値には大きな差があることが分かります。最小のフェントエート(0.077 μ g/L)と比べ、最大のジノテフラン(24,000 μ g/L)は31万倍以上もあります。ジノテフランやイミダクロプリド(8,500 μ g/L)の基準値は、同じネオニコチノイドのアセタミプリド(5.7 μ g/L)と比べ大きな差があります。しかし、「日本の農薬制度は野生生物全般や生態系への影響を事前評価するといった制度ではない」ことから鑑みると、基準値は参考値と解釈し、生態系への影響をきちんと評価することが重要です。さらに、同じネオニコチノイドのクロチアニジンやチアメトキサムについては、基準値が未だに設定されていません。MRLのポジティブリストと同じように、基準値の設

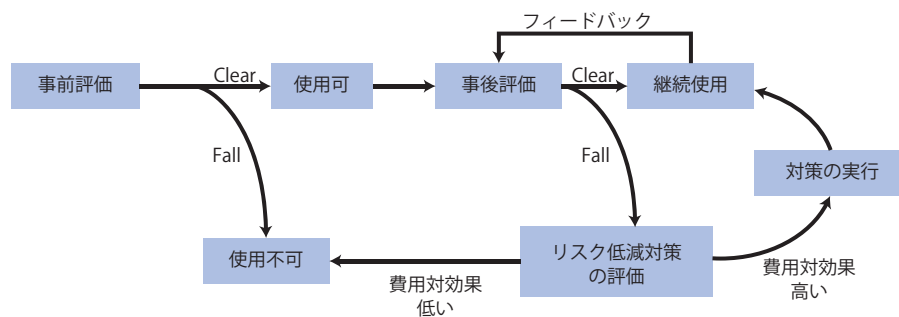
定されていない化合物については、検出下限を暫定の基準値として、環境への汚染を詳しく調査することが必要です。環境動態を調査し、その結果が事前の予測から外れていないかを検証し、フィードバックする必要があります。そして、その結果を生態系影響にも反映する必要があります。

viii. フィードバックの例

フィードバックの例として、永井(2008)は、順応的管理を提案しています(図1) (永井孝志「農業の生態リスクの評価と管理」資源環境対策 vol.44, pp82-87, 2008)。具体的には、農業の水生生物に対する生態影響の管理体制として、登録申請時の事前評価に加え、散布使用中のモニタリングによる事後評価、事前評価で一定の安全性が担保された上でのリスクとベネフィットとの比較及びリスク低減対策の費用対効果などから効率的な管理を実現するループ状のスキームからなります。

- そもそも生態系は現場の情報が不確実であり、また絶えず変動し得る非定常系である、という特徴があります。よって生態系の保全は当初の予測がはずれる事態が起こり得ることをあらかじめ管理システムに組み込み、その時点での状況に合わせて対応を変えるという「順応的管理」が必要となるのです。リスク評価が必要な理由はこの不確実性への対処ということになります。
- この順応的管理を農業の生態リスクにあてはめると、理想的には以下のような管理体制のあり方が考えられます。
- 農業の登録審査時にスクリーニングレベルのリスク評価(事前評価)を行い、生態リスクに関する基準を満たしたものを使用可とする。そして使用中に常に環境中濃度のモニタリングを継続的にを行い詳細なリスク評価(事後評価)を行う。この結果を受けてリスクの懸念がある場合には、使用方法の再検討など柔軟に管理体制を変更してゆくというフィードバック体制を築くのが望ましい。

図1：順応的管理の概念図



出典：永井孝志「農業の生態リスクの評価と管理」資源環境対策 vol.44, pp82-87 (2008)。

無毒性量の求め方について

第1部で述べたように、無毒性量とは、さまざまな動物を使った各種の毒性試験の結果から、毒性が出ない最大の量を見出し、無毒性量 = NOAEL (No Observed Adverse Effect Level、最大無毒性量) とするものです。この章では、世界保健機関 / 国際化学物質安全性計画 (WHO/ IPCS) の「環境保健クライテリア」に示される無毒性量推定時の注意点と対照しながら、日本の NOAEL 設定の問題点を検証します。

毒性試験は解釈のしかたが大切です

一般に、動物試験の結果からヒトや家畜の健康影響を推測するには、いくつかの注意点があることが、世界保健機関/国際化学物質安全性計画(WHO/ IPCS)の「環境保健クライテリア(EHC) No.240」(EHC240)に記載されています。

(1)OECDのテストガイドラインは最低限のもので、必要に応じて追加すること

動物実験は、動物用医薬品における3-Rsの原則(Replacement [代替]、Refinement [改善]、Reduction [削減])の法則など、世界的に無駄に多くの動物を犠牲にすることは自粛する傾向にあります。しかし、それを隠れ蓑にしてヒトの健康に関わる必要な動物実験を適切に行わないのは好ましくないとしています。

(2)毒性試験の結果は定性的に解釈するのが基本であること

農薬の使用基準に従った場合の食品残留農薬の濃度で、死亡が起きることは現実的にありえないとしても、何らかの健康影響が出る可能性はあるので、急性投与実験で死亡に至らない量で実験動物にどのような健康影響が出たかは重要な情報です。現実にはどのくらいの量でヒトに同様の症状が出るかを知るのはきわめて難しいので、実験動物に出た症状や所見をリストアップし、同じことがヒトで起きる可能性として認識すべきとしています。また、必要に応じて、栄養への作用、神経行動学的作用、神経毒性、発達神経毒性、免疫毒性についての実験を追加するよう勧めています。

(3)実験動物の種により毒性は低めに見積もられることがあること

実験動物の種の選択は、重要なポイントです。毒性学的にヒトとまったく同じという動物はいないのは当然として、なるべくヒトと似た毒物動態、特に代謝が似ている実験動物を選択するのが望まれます。一般的にげっ歯類、必要に応じてもう一種、げっ歯類以外(イヌなど)を選ぶことが多いですが、代謝に関しどちらもヒトとかなり違っていたということは、往々にして起こります。したがって、実験動物では大したことがないように思えた症状や所見が、ヒトでは強く出る可能性は常に念頭に置く必要があるとしています。

(4)動物実験の用量反応モデリング(Dose-response modeling, DRM)については、実際の人の曝露を念頭に置いて、用量の設定を行うこと

(5)実験動物の種により蓄積性が低めに見積もられることがあること

農薬が、人体に負の影響を及ぼしうかどうかを知るには、農薬がどこから摂取され、どのように分布し、どこで代謝され、どこから排泄されるかという毒物動態と、どの場所で実際の影響を及ぼすのかという毒力学の検討が必要です。それが明らかにされない限り、量反応関係や蓄積性についての判断は慎重でなくてはならないとしています。

(6)人体の曝露実験の結果の解釈には慎重であること

人体に微量とはいえ農薬を投与する臨床実験は倫理面の問題が多く、ほとんど行われていませんが、行ったとしても1回投与に限られ、繰り返し投与の結果の推測にはあまり役に立ちません。またその知見は実験を行った年齢性別層(成人男性など)以外に援用することはできないことを銘記すべきとしています。

そこで、以上の注意点について、日本の無毒性量の求め方について、Q&A形式の形で検討します。

I. 試験の種類は十分か？

日本の食品安全の規制は世界一厳しいという人がいますが 少なくとも農薬登録制度には当てはまりません

日本のドシエで要求される試験とOECDのテストガイドライン、米国(EPA、環境保護庁)、欧州連合(EU)との比較を下記の表5に示しました。よく日本の食品安全のための規制は世界一厳しいという文言を主に行政の側から聞かれることがありますが、少なくとも農薬登録制度には当てはまっていないことが分かります。

表5：OECDのテストガイドラインと日本、米国、EUとの試験の比較

毒性試験	OECD	日本	米国	EU
Acute toxicity 急性毒性				
Acute Oral Toxicity 急性経口毒性試験	○	○	○	
Acute oral toxicity: fixed dose procedure 急性経口毒性試験－固定用量法	○			○
Acute toxic class method 急性経口毒性試験－毒性等級法	○			○
Acute oral toxicity: up-and-down procedure 急性経口毒性試験－上げ下げ法	○			
Acute Dermal Toxicity 急性経皮毒性試験	○	○	○	○
Acute Inhalation Toxicity 急性吸入毒性試験	○	○	○	○
Acute Inhalation Toxicity – Acute Toxic Class Method 急性吸入毒性試験－急性毒性区分法	○			
Acute Dermal Irritation/Corrosion 急性皮膚刺激性／腐食性	○	○	○	○
In vitro Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test In vitro 皮膚腐食性：経皮電気抵抗試験	○			○
In vitro Skin Corrosion: Human Skin Model Test in vitro 皮膚腐食性：ヒト皮膚モデル試験	○			○
In vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method In vitro 皮膚刺激性：再生ヒト表皮試験法	○			○
In vitro Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion 皮膚腐食性評価のための in vitro 膜バリア試験法	○			
Acute eye irritation/corrosion 急性眼刺激性／腐食性	○	○	○	○
Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants 眼腐食性および強度刺激性物質を同定するためのウシ角膜を用いる混濁度および透過性試験法	○			○
Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants 眼腐食性および強度刺激性物質を同定するためのニワトリ摘出眼球を用いる試験法	○			○
Skin Sensitisation 皮膚感作	○	○	○	○
Skin Sensitisation – Local Lymph Node Assay 皮膚感作：局所リンパ節試験	○			○
Skin Sensitisation – Local Lymph Node Assay: DA 皮膚感作性：局所リンパ節試験：DA	○			

毒性試験	OECD	日本	米国	EU
Skin Sensitisation – Local Lymph Node Assay: BrdU-ELISA 皮膚感受性：局所リンパ節試験：BrdU-ELISA	○			
In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test In vitro 3T3 NRU 光毒性試験	○			○
UV-VIS Absorption Spectra UV-VIS 吸収スペクトル	○			
Toxicokinetics 毒物動態（生体内運命）試験	○		○	○
Short-term toxicity 短期毒性				
Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents げっ歯類における 28 日間反復経口投与毒性試験	○		○	○
Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験	○	○	○	○
Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Non-Rodents 非げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験	○		○	○
Subacute inhalation toxicity: 28-day study 亜急性吸入毒性試験：28 日試験	○			○
Subchronic inhalation toxicity: 90-day study 亜慢性吸入毒性：90 日試験	○	○	○	○
Repeated dose dermal toxicity: 21/28-day study 反復投与経皮毒性試験 21 日または 28 日試験	○	○	○	○
Subchronic dermal toxicity: 90-day study 亜慢性経皮毒性 90 日試験	○		○	○
Reproductive toxicity 生殖毒性				
One-Generation Reproduction Toxicity Study 一世代生殖毒性試験	○			
Two-Generation Reproduction Toxicity 二世代生殖毒性試験	○	○	○	○
Extended One-generation Reproduction Toxicity 拡張一世代生殖毒性試験	○			
Prenatal Development Toxicity Study 出生前発生毒性試験	○		○	○
Teratogenicity 催奇形性試験		○		○
Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test 生殖／発生毒性スクリーニング試験	○		○	
Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test 反復投与毒性試験と生殖発生毒性スクリーニング試験の複合試験	○		○	
Neurotoxicity 神経毒性				
Neurotoxicity Study in Rodents げっ歯類の神経毒性試験	○	○		○
Neurotoxicity Screening Battery 神経毒性スクリーニングバッテリー			○	
Repeated dose oral neurotoxicity 反復経口投与神経毒性試験		○		
Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances Following Acute Exposure 急性曝露後の有機リン化合物の遅延性神経毒性試験	○	○	○	○

毒性試験	OECD	日本	米国	EU
Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances: 28-day Repeated Dose Study 有機リン化合物の遅延性神経毒性試験：28 日反復投与試験	○	○	○	○
Developmental Neurotoxicity Study 発達神経毒性試験	○		○	
Schedule-Controlled Operant Behavior スケジュール制御オペラント行動			○	
Peripheral Nerve Function 末梢神経機能			○	
Neurophysiology Sensory Evoked Potentials 神経生理学的誘発電位			○	
Chronic toxicity 慢性毒性				
Carcinogenicity Studies 癌原性試験	○	○	○	○
Chronic Toxicity Studies 慢性毒性試験	○	○	○	○
Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies 慢性毒性／癌原性併合試験	○	△	○	○
Stably Transfected Transactivation In Vitro Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists and Antagonists 安定細胞株の転写活性化を指標としてエストロゲン受容体アゴニスト及びアンタゴニストを検出するための in vitro 試験	○			○
H295R Steroidogenesis Assay H295R 細胞ステロイド産生試験	○			○
BG1Luc Estrogen Receptor Transactivation Test Method for Identifying Estrogen Receptor Agonists and Antagonists エストロゲン受容体アゴニストとアンタゴニストを特定するための BG1Luc エストロゲン受容体転写活性化試験	○			
Fluorescein Leakage Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants 眼腐食性物質および眼に対する重篤な刺激性物質を同定するためのフルオレセイン漏出試験法	○			
Uterotrophic Bioassay in Rodents A short-term screening test for oestrogenic properties げっ歯類における子宮肥大試験：エストロゲン様作用の短期スクリーニング試験	○			○
Hershberger Bioassay in Rats, A Short-term Screening Assay for (Anti) Androgenic Properties ラットにおけるハーシュバーガー試験：（抗）アンドロゲン様作用の短期スクリーニング試験	○			○
Genotoxicity 遺伝毒性				
Bacterial Reverse Mutation Test 細菌復帰突然変異試験	○	○	○	○
In Vitro Mammalian Chromosomal Aberration Test 哺乳類の in vitro 染色体異常試験	○	○	○	○
Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test 哺乳類赤血球小核試験	○	○	○	○
Mammalian Bone Marrow Chromosomal Aberration Test 哺乳類骨髓染色体異常試験	○		○	○
In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xprt genes Hprt 遺伝子と xprt 遺伝子を用いる哺乳類細胞の in vitro 遺伝子突然変異試験	○		○	○
Sex-Linked Recessive Lethal Test in Drosophila melanogaster ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験	○		○	
Rodent Dominant Lethal Test げっ歯類を用いる優性致死試験	○		○	

毒性試験	OECD	日本	米国	EU
Mammalian Spermatogonial Chromosomal Aberration Test 哺乳類の精原細胞を用いる染色体異常試験	○		○	○
Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test with Mammalian Liver Cells in vivo 哺乳類肝細胞を用いる in vivo 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	○		○	○
In vitro Sister Chromatid Exchange Assay in Mammalian Cells 哺乳動物細胞を用いる in vitro 姉妹染色分体交換試験	○		○	
In vivo Sister Chromatid Exchange Assay in vitro 姉妹染色分体交換試験			○	
Saccharomyces cerevisiae, Gene Mutation Assay 酵母を用いる遺伝子突然変異試験	○			
Saacharomyces cerevisiae, Mitotic Recombination Assay 酵母を用いる体細胞組み換え試験	○		○	
DNA Damage and Repair, Unscheduled DNA Synthesis in Mammalian Cells in vitro DNA 傷害及び修復／哺乳動物細胞を用いる in vitro 不定期 DNA 合成試験	○			
Bacterial DNA Damage or Repair Tests 細菌を用いる DNA 損傷あるいは修復試験			○	
Mouse Spot Test マウススポットテスト	○			
Mouse Heritable Translocation Assay マウス転座試験	○			
Mouse Visible Specific Locus Test マウス可視特定座位試験			○	
Mouse Biochemical Specific Locus Test マウス生化学特定座位試験			○	
In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test 哺乳類細胞を用いた in vitro 小核試験	○			
Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays トランスジェニックげっ歯類の体細胞および生殖細胞を用いた遺伝子突然変異試験	○			
In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay In vivo 哺乳類アルカリコメットアッセイ	○			
In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene チミジンキナーゼ遺伝子を用いた哺乳類細胞の in vitro 遺伝子突然変異試験	○			
Short Time Exposure In Vitro Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage In vitro 眼刺激性試験代替法 STE 試験	○			
Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage 重症眼損傷物質同定用再構築ヒト角膜様上皮 (RhCE) 試験	○			
Performance-Based Test Guideline for Human Recombinant Estrogen Receptor (hrER) In Vitro Assays to Detect Chemicals with ER Binding Affinity 組換えエストロゲン受容体を用いてエストロゲン受容体親和性を評価するための In vitro 試験法に関する性能に基づいたテストガイドライン	○			
Gene Mutation in Aspergillus nidulans 糸状菌アスペルギルス・ニデュランスの遺伝子変異			○	
Gene Mutation in Neurospora crassa 糸状菌アカパンカビの遺伝子変異			○	

II.毒性試験の結果の定性的な解釈はなされているか？

特に定性的な知見として重要な神経発達毒性や生殖毒性の試験の種類が不十分です

毒性試験全般のまとめとして、どのような症状が出たかを表を作成することが義務付けられているのは有用です。農薬の作用機序や物理化学的特性と対応させて検討することは、ヒトの中毒の早期発見に有効と考えられます。しかし前述のように、特に定性的な知見に重要と考えられる神経発達毒性や生殖毒性について、日本のドシエで要求する試験の種類は十分とはいえません。

III.実験動物の種により毒性は低めに見積もられることがあることが検討されているか？

残念ながら毒物動力学の記載が不十分でまったく検討されていません

異なる種の結果の外挿には不確実さがあることに十分留意する必要があります。毒性発現に種差が影響する要素として、第1章に述べたように毒物動態は綿密な記載が必要です。毒物動力学については、昆虫類と哺乳類など綱レベルの違いだけでなく、哺乳類の中の種や亜種における差についても述べる必要がありますが、過去の評価書を見ると、そこまで検討されているものは、見つかりませんでした。

IV.実験動物の種により蓄積性が低めに見積もられることがあることが認識されているか？

薬物動態及び薬物動力学の検討が必須です

農薬が、人体に負の影響を及ぼしうるかどうかわかるには、農薬がどこから摂取され、どのように分布し、どこで代謝され、どこからどの程度排泄されるかという毒物動態と、どの場所で実際の影響を及ぼすのかという毒物動力学の検討が必要で、その分析のために必要なパラメータを得る努力が必要なことを前述しました。

毒物動態及び毒物動力学で、蓄積性が懸念される物質の特徴としては以下の数点が考えられます。

a.曝露経路が複数ある

経口曝露だけでなく吸入曝露や経皮曝露でも摂取される。

b.末梢コンパートメントがある

脂溶性が高い。細胞膜・受容体・その他のタンパク質など特定の部位に親和性が高くその近傍で作用する。血液脳関門・血液胎盤関門・血液精巣関門が弱い。

c.中枢コンパートメントでの半減期が長い

動物の種差がある（主に代謝酵素や結合するタンパク質の違い）。個人差（主に代謝酵素の発現、機能の違い）。同時に曝露する物質の存在。肝臓および腎臓の機能低下。

d.末梢コンパートメントでの半減期が長い

末梢コンパートメントで代謝されない、または代謝が遅い。

e.代謝産物にも生物活性がある

有機リン系殺虫剤の多くは硫黄原子が代謝により酸化されて生物活性の高いオキシソニドとなり、これが殺虫作用やヒトへの毒性を現します。また、ネオニコチノイドは虫類に選択毒性がありますが、代謝産物の中には哺乳類への毒性が親化合物よりも高いものがあります。

以上をチェックするには、まず、毒物動態実験で、 β 相（消失相）をよく調べることで、ヒトと実験動物の代謝の類似性の検討が必要で、十分な検討が不可能な場合には、ヒトへの蓄積性の有無については確立していないと認識しなくてはなりません。

このように、毒物動態的、毒物動力学的情報が不足していると、毒性試験から量反応関係を導くには大きな制限が付き、もしヒトに蓄積性があれば、蓄積性のない動物での実験から導いたNOAELは適用できません。すでにいくつかの化学物質について出された国際化学物質簡潔評価文書(CICAD)では、曝露による有害性と用量を調べるのに、動物実験の結果だけでなく、ヒトにおける知見(症例報告、臨床研究、疫学調査、サーベイランス)を重要視しています。限られた動物実験からヒトの毒物動態及び毒性発現を完全に予測することは困難であることを常に念頭に置く必要があります。

とはいえ、新規に登録する化合物の場合、毒性は未知で、既存の毒性試験では見つからない毒性もあり得ます。薬理試験を充実することにより、未知の毒性の見落としを少なくすることはある程度は可能ですが、現行の制度では薬理試験の成績はNOAELには考慮されません。偽陰性を少なくするため、薬理試験の成績をNOAELの設定に生かすことが望まれます。さらに、NOAELは最大無作用量(NOEL)と比べ定義が厳しく、ある作用を毒性作用とするか、ただの生体反応で有害ではないとするかは、実験担当者や登録審査者の主観によります。ADIを導くためにはNOAELではなく、NOELを用いる方がより保守的です(ADIと医薬品中の不純物の曝露限度値(PDE)の設定方法の比較、の項を参照)。

さらに、以上のことを活性のある代謝産物についてもよく検討する必要があります。農薬取締法には原体のみならず、同様の活性のある代謝物も農薬と同様に取り扱い、規制することが定められていますが、実際には、活性のある代謝物の基準値がない農薬もたくさんあります。

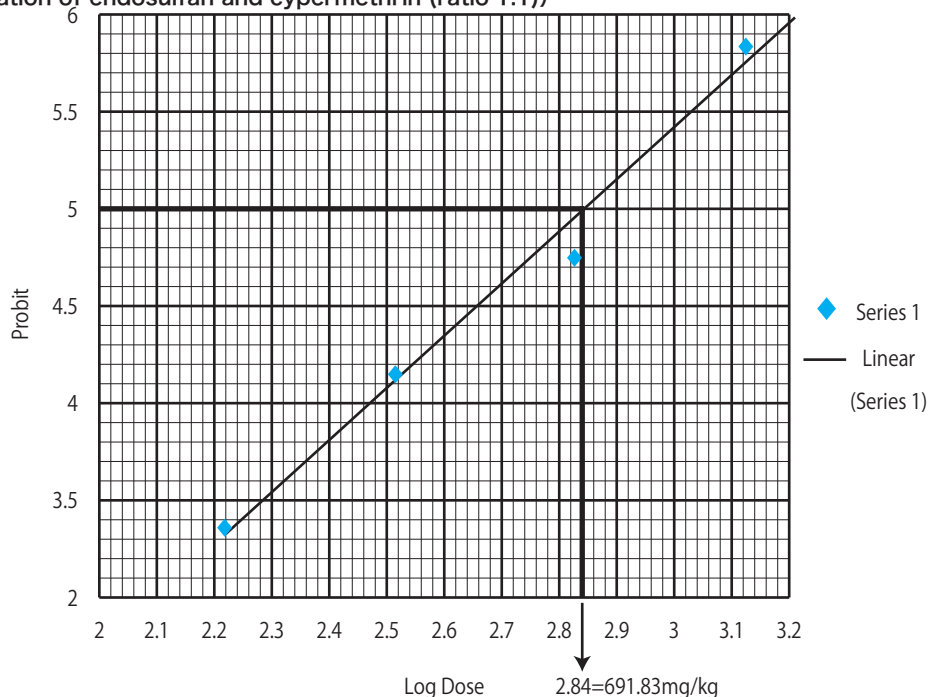
V.NOAELとベンチマークドーズ

NOAELによる無毒性量の設定そのものに問題がある

最後にNOAELを設定するための毒性試験には、原理的な問題があります。それは、用量が飛び飛びの値を取るために、真のNOAELがあると仮定すると、真のNOAELと測定されたNOAELは等しくならない、という問題です。すなわち、LOAELの次に低い用量がNOAELに設定されるという方法に起因する問題です。

これは、LD₅₀と比べると違いが明らかなです。LD₅₀は、数点もしくはそれ以上の用量における死亡率からプロビット変換という方法を用いて半数が死亡する用量を算出するので、実験で用いた用量に依存しない結果が得られます。対数変換した用量とプロビット変換した死亡率の関係からLD₅₀を求めるグラフを図2に示します。試験に用いた数点から直線を求め、死亡率が50%となるときの用量がLD₅₀になり、この場合は、LD₅₀ = 692 mgが得られます。この例からも明らかなように、LD₅₀は実験で用いた用量や用量間隔とは関係がありません。

図2. エンドスルファンとサイパーメスリンの混合物(比=1:1)の経口LD₅₀計算のための対数換算用量-プロビット変換死亡率のグラフ(Plot of log-doses versus probits from Table 2 for calculation of oral LD₅₀ of combination of endosulfan and cypermethrin (ratio 1:1))



Reference: Raj J, Chandra M, Dogra TD, Pahuja M, Raina A. Determination of median lethal dose of combination of endosulfan and cypermethrin in wistar rat. *Toxicol Int* 2013;20:1-5. Available from: <http://www.toxicologyinternational.com/article.asp?issn=0971-6580;year=2013;volume=20;issue=1;epage=5;aulast=Raj>

一方、NOAELは、定義によりLOAELの次に低い用量に設定されるので、NOAELは実験で用いた用量や用量間隔に依存します。ここで、真のNOAELを仮定します。真のNOAELと測定されたNOAELには次の2つのどちらかの関係が成り立ちます。

- (1) 測定されたNOAEL < 真のNOAEL < 測定されたLOAEL
- (2) 真のNOAEL < 測定されたNOAEL

(1)の場合、真のNOAELは測定されたNOAELよりも高いので、毒性試験としては過大評価になりますが、真のNOAELは測定されたLOAELよりも低いので、その誤差にはLOAELという上限があります。他方、(2)の場合、すなわち、測定されたNOAELが偽陰性であった場合、真のNOAELには下限がなくなります。これは原理的には全ての用量で起こりうるので、NOAELの設定には、(2)の場合、偽陰性すなわち「**真のNOAELが測定されたNOAELよりも限りなく低い可能性**」があることを念頭に入れ、保守的に判断することが望ましいことを示唆します。

VI. 人体曝露の結果の解釈には慎重か？

更新時の健康影響に関する論文の引用が恣意的になる可能性があります

初回の申請時には人体のデータはほとんどないことが多いですが、ドシエには項目として含まれているので、ヒトにおける知見の記載が登録更新時には記載されるようになるのは、いいことです。ただし、論文の検索法が明示されていないし、申請者に調査義務があるわけではないので、引用が恣意的になるおそれがあります。また、仮に報告を引用するとして、成人男性での結果が、より化学物質の感受性が強い可能性のある女性や子どもにそのまま適応することは厳に慎まなければなりません。

A.ベンチマークドース(BMD)法について

NOAEL法に替わり得るリスク評価の方法としてベンチマークドース(BMD)法が提案されています。そこで、第2章を終わりにする前に、欧州食品安全機関(EFSA: European Food Safety Authority)から公開された「リスク評価におけるベンチマークドース法の利用 科学委員会の指針」(Use of bench mark dose approach in risk assessment, 2009)をもとに、BMD法について概観します。

i. あらまし

ADIなどの健康指針値(Health-based guidance value)は、ほとんどNOAELを用いて設定されてきました。前述の通り、NOAELは、用量間隔に依存したデータと対照データの比較により決まり、すべての用量－反応データを活用していないという問題があります。BMD法では、実験に用いられたすべてのデータを用いて、測定可能な標的臓器影響を低い割合(5%や10%)で引き起こす用量を推定し、この信頼下限値をBMD信頼下限値(BMDL)という基準点(Reference Point)に設定します。

科学委員会は、BMD法とNOAEL法の長所・短所を比較し、BMD法が基準点の導出方法としてNOAEL法よりも科学的に進んだ方法と結論しました。その理由は、BMD法が広い範囲の用量－反応データを用いること、および用量－反応データにおける不確実性を数量化できることの2点です。BMD法を用いて設定される健康指針値は、NOAEL法で導出される値と同程度に保護的と考えられます。ただし、過去にNOAEL法で評価された健康指針値のすべてをBMD法で再評価する必要はないと考えられます。

BMD法は、農薬など食品に含まれる化学物質の種類に関係なく適用が可能です。特に、(1) NOAELを同定することが難しい場合、(2) 遺伝毒性や発がん性を有する物質などで曝露マージン(MOE)のための基準点を設定する場合、(3) 観察的疫学データを用いて用量－反応評価を行いたい場合などに価値があります。

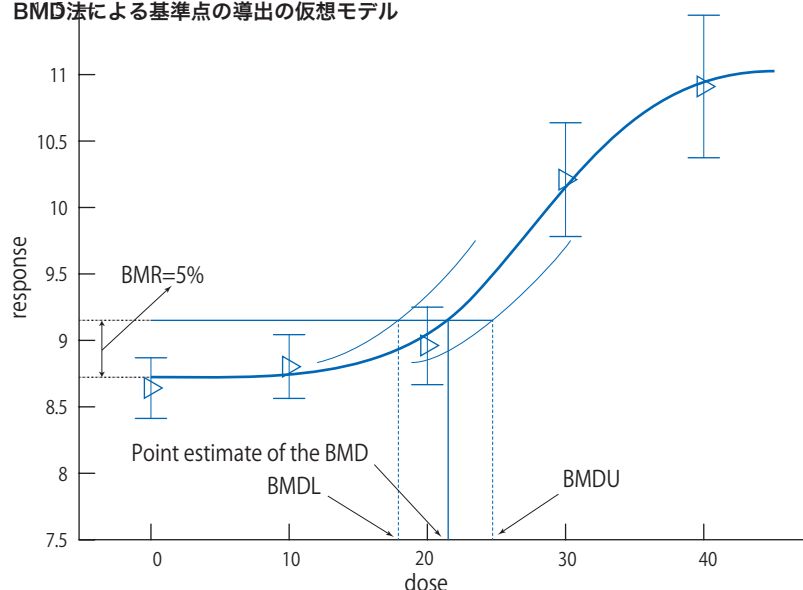
BMD法の解析用のソフトは、アメリカEPAから「ベンチマークドースソフトウェア」(Benchmark Dose Software (BMDs))が出ています。また、EPAは2012年に「ベンチマークドースの技術指針」(Benchmark Dose Technical Guidance Document (U.S. EPA, 2012))を公開しています。解析ソフトは未だ開発途上にあり、改善が必要です。

OECDガイドラインにはBMD法は用いられていませんが、将来の改定の際に、BMD法が考慮される可能性があります。2010年のOECDガイドライン「慢性毒性及び発がん性試験の企画と実行」(OECD GUIDANCE DOCUMENT FOR THE DESIGN AND CONDUCT OF CHRONIC TOXICITY AND CARCINOGENICITY STUDIES)の第4章：ベンチマークドースや直線的外挿法、NOAELとNOEL、LOAELとLOEL法を含む統計および用量反応分析(Section 4: Statistical and Dose Response Analysis, Including Benchmark Dose and Linear Extrapolation, NOAELS and NOELS, LOAELS and LOELS)には、BMD法が概説されています。その中で、「今では、NOAELを出発点(POD: Point of Departure)として利用することから、BMD法を利用することに移るべきだ」という考えに十分な科学的な裏付けがあります」と述べられています(156. There is now an appreciable body of thought that there should be a move away from the use of the NOAEL as the POD towards the use of the Benchmark dose methodology)。IUPACは、2003年に「ホルモン活性物質のヒトのリスク評価のためのNOAELやBMDやその他のモデルの使用」について、Pure and Applied Chemistry誌に公開しています(Use of NOAEL, benchmark dose, and other models for human risk assessment of hormonally active substances. Pure Appl. Chem., Vol. 75, Nos. 11-12, pp. 2151-2158, 2003.)。

ii. BMD法の基準点の設定方法

BMD法は、すべての用量－反応データを用いて用量－反応曲線を導出し、ベンチマーク反応値(BMR: Benchmark response)に対応する用量を算出します。その仮想モデルを図3に示します。仮にBMRを5%として計算する場合のBMDLをBMDL05とします。曲線(実線)には誤差を含むので、その95%信頼上限と下限(破線)も算出されます。BMDの上限値をBMDU、下限値をBMDLと呼び、このうちBMDLが基準点となります。したがって、BMDLは、5% (もしくは10%)の影響が起こりうる用量の95%信頼下限値となります。

図3. BMD法による基準点の導出の仮想モデル



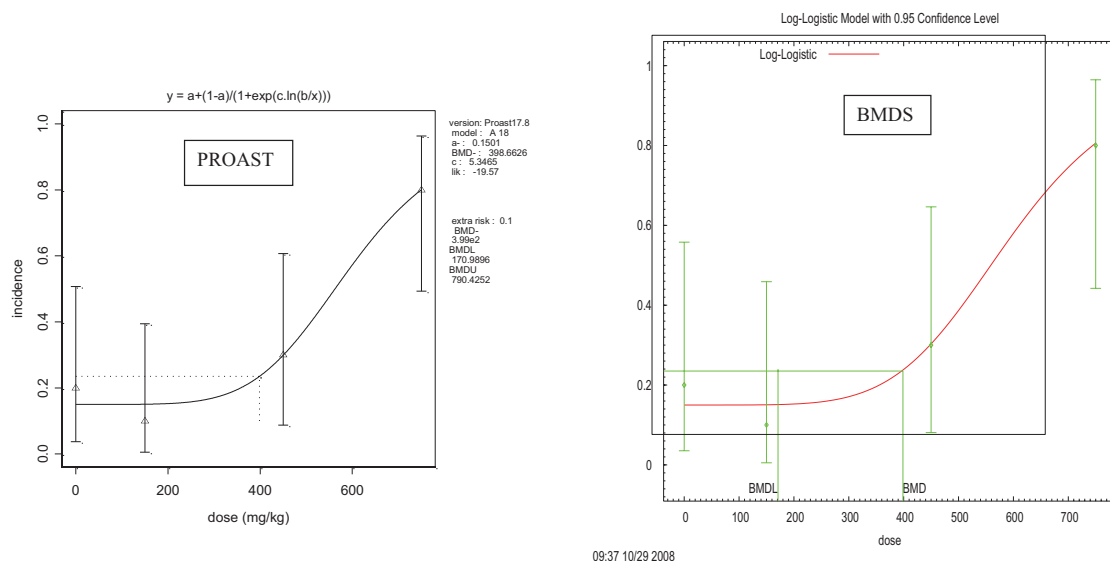
データが連続の場合、BMRは5%が推奨され、非連続の場合、すなわち毒性試験のような用量間隔のある場合、BMRは10%が推奨されています。この値は大きいようですが、NOAELの過剰リスクと比べるとそうでないことが分かります。NOAELのデータは対照と比べて有意差がないことが条件ですが、対照とまったく差がないわけではありません。いくつかの化合物について、科学委員会がまとめたNOAELの過剰リスクは、2.7－30%の間でした。NOAELに関する誤解に、「NOAELではまったく影響がない」ことがあります。実際は「NOAELでは影響があってもその差が有意でない」ことに留意すべきです。

NOAEL法では、データの一部を用いて2群間の比較により設定するので、NOAELは事前に設定した用量に限られ、その対応する潜在的な影響の大きさは計算されません。NOAEL法では、データの有用性は研究デザイン(用量群の数や群の大きさ)だけでなく、実際に選択される用量、観察される反応の変動などの研究の質にも依存します。一方、BMD法は、データセット一式の情報を用いてBMDLを設定し、それにはBMRによって定義される影響の上限値を示すことにより、多くの情報を提供します。BMD法は、BMDを信頼区間を示すことにより、不確実性を評価できるという意義があります。これは、NOAEL法では通常行われません。

結果を紹介します。

NOAEL法では低用量と中間用量の発症率が対照の発症率と比べ有意差が認められず、中間用量の450mg/kgがNOAELと設定されました(図4左)。この場合の過剰リスクは47%と大きくなります。一方、BMD法では、対数ロジックモデルを用いて用量－反応データをモデル化し、BMD10を求めたところ、BMDL10は171mg/kgに設定されました(図4右)。NOAELよりも低いBMDL10はなりましたが、これは定義により過剰リスクが

10%に設定されているためです。



Analysis of quantal data as obtained by PROAST and BMD software. Fraction of affected animals in a toxicity study with 10 animals in each dose group. A dose-response model has been fitted to the data (solid curve) and the horizontal line indicates the BMR of 10% extra risk compared to the response at zero dose (according to the curve). Log-logistic model was fitted by PROAST and BMD (see Table 3); the figures presented reflect the way in which the software generates the graphs.

図4：NOAEL法とBMD法の非連続反応データの解析例

この比較例では、 $BMDL < NOAEL$ となりましたが、その逆の結果が得られる場合もあります。一般的には、BMD法はNOAEL法と比べ比較的近い基準値を導出することが知られています。そのため、動物の毒性試験から得られたNOAELをBMD法で再評価する必要がないという結論に達したと考えられます。

しかし、ヒトの用量－反応データに関しては、交絡因子の存在や曝露推定値における不正確さがあるため、動物実験よりも複雑で、NOAEL法を適用するためには、対照群の設定やデータのカテゴリー化などが必要で、それは情報の損失につながります。一方、BMD法では、カテゴリー化をせずに、用量－反応関係をモデルを用いて曲線化し、それから過剰リスクが10%の曝露レベルを推定することが可能です。また、BMD法は対照群が存在しない場合にも適用できます。

BMD法は、科学的な基準点の導出という観点からはNOAEL法よりも優れています。ただし、それが威力を発揮するのは、ヒトの疫学的データや発がん性物質などに対してであり、NOAELを導出するために行われる動物の毒性試験に対しては同じ様な基準値が得られるだけです。BMD法を代替として用いるのであれば、動物実験の方法も最適化することが必要です。ヒトの健康影響を評価するために最も信頼の置けるデータはヒトの臨床成績や疫学的データです。それらは、NOAEL法で評価するには向いていませんが、BMD法で評価することは可能です。BMD法は、ヒトの用量－反応データから基準値を導出する方法として今後活用することが望まれます。

一日摂取許容量(ADI)と急性参照用量(ARfD、急性中毒基準量)について

次に、ADIとARfDについて考察します（第1部第4章毒性評価の項を参照）。ADIとARfDは、農薬のヒトへの健康影響を評価する唯一の指標で、残留基準値（MRL）を設定する根拠にもなる重要な指標です。ところが、その元となる数値は、動物実験から得られた無毒性量（NOAEL）です。このことから生じる問題点を以下に概説します。

I. ADIについて

動物実験により導き出されたADIを超えなくても、ヒトに何らかの症状が出ることはあります

環境保健クライテリア（EHC）No.240では、一日の摂取量が一日摂取許容量（ADI）を超えないことは、ヒトに何も起こらないことを保証するものではないことを銘記すべきとしています。その理由として、

- NOAELは、行った20種余の既存の毒性試験の範囲の中での最小値に過ぎないこと
- ADIの設定方法は、無毒性量（NOAEL）から、不確実係数（UF）として、種差10、個人差10を除いて導かれるが、種差として10、個人差として10は、最小限の値であること
- データ数が限られ、その間隔が有限なので、NOAELが真の閾値と異なることは避けられないこと

が挙げられています。

また、農薬取締法には原体のみならず、同様の活性のある代謝物も農薬と同様に取り扱い、規制することが定められていますが、実際には、活性のある代謝物の基準値がない農薬もたくさんあります。

すでにいくつかの化学物質について出されたCICADでは、曝露による有害性と用量を調べるのに、動物実験の結果だけでなく、ヒトにおける知見（症例報告、臨床研究、疫学調査、サーベイランス）を重要視しています。ヒトにおける知見からADIを導き出すには慎重を期さなくてはなりません。限られた動物実験からヒトの毒物動態及び毒性発現を完全に予測することは困難であること、現行のADIが余裕を持った値であるとする根拠は何もないことを念頭に置き、農薬登録時のADIについては、常に懐疑的である必要があります。

このことは、医薬品中の不純物の曝露限度値（PDE）の設定方法と比べるとより明らかです。農薬のADIはPDEの設定方法に準じて行くと、値が異なることもあり得ます。そこで、ADIとPDEの設定方法を概観し、ADIとPDEの違いについて考察します。

A. ADIの設定法

ADIとは、食品に用いられたある特定の物質について、生涯にわたり毎日摂取し続けても影響が出ないと考えられる一日当たりの量を、体重1kg当たりで示した値（単位：mg/kg/day）です。各農薬の一日許容摂取量（ADI）は、リスク評価機関である食品安全委員会が、食品健康影響評価（リスク評価）を行い、設定します。

具体的には、式1のように、動物実験によって悪影響が見られなかった最大の無毒性量（NOAEL）から導かれます。

$$ADI = NOAEL / UF [F1 \times F2] \text{ (式1)}$$

UFとしては、種差、すなわち一般にマウスやラットなど実験動物とヒトとの種の違いを考慮した因子（F1）として10、さらに個人差を考慮した因子（F2）として10が用いられます。

種差には、実験動物からヒトへの用量を換算するためヒト等価用量（HED: human-equivalent dose）が関係しています。HEDは医薬品開発においてヒト初回投与試験の安全性を確保するために、動物実験の結果から臨床試験で投与する用量を決めるために用いられます。ヒトは実験動物より化学物質に対する感受性が高く、動物の無毒性量ではヒトには毒性を示す可能性があるからです。HEDには通常は比表面積による換算係数が用いられ、例えば毒性試験に多く用いられるラットでは係数6が用いられます。すなわち、化学物質に対してヒトはラットの6倍感

受性が高いことを示します。HEDの換算方法には議論がありますが、HEDを用いることには議論の余地はありません。種差にはHEDという比較的確かな項が含まれるので、種差10は過剰な見積もりとはいえません。

個体差には、成人と子どもや老人、男女差、さらにプアーメタボライザーと呼ばれる薬物の代謝速度の低い人たちが関係します。プアーメタボライザーでは、薬物代謝が遅いため血中濃度が高くなり、薬効や副作用が強く出やすいことが知られています。日本人にはアルコール代謝する酵素(アルデヒドデヒドロゲナーゼ)の活性が低い人口亜集団が外国より多いことが知られています。薬物代謝やアルコールなどの例を考え合わせると、個体差10も化学物質への反応の差として、過剰な見積もりとはいえません。

B. 曝露限度値(PDE)の設定方法

医薬品中の不純物による健康被害を防ぐための計算方法です

医薬品中の不純物の曝露限度値(PDE)は、式2のように、最も適切な動物実験における最大無作用量(NOEL)または最小作用量(LOEL)から導かれます。

$$\text{PDE} = \text{NOEL} \times \text{ヒトの体重} / \text{修正係数} [F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5] \quad (\text{式2})$$

PDE値は、NOELから求めるのが望ましいが、NOELが得られない場合には、LOELを用いることもできます。

修正係数(F1 ~ F5)は、実験データを一般のヒトに外挿するためのもので、環境保健クライテリアNo.170(1994)で用いられる不確実係数(UF: uncertainty factor)や米国薬局方フォーラムで用いられる安全係数(safety factor)と同種のものです。F1 ~ F5)は以下の通りです。

- F1は、種間で外挿を行うための係数です。ラットからヒトへの外挿では5、マウスからヒトへの外挿では12、イヌからヒトへの外挿では2、ウサギからヒトへの外挿では2.5、サルからヒトへの外挿では3、その他の動物からヒトへの外挿では10を用います。なお、F1は、試験に用いた動物とヒトの比表面積(体表面積:体重の比)の違いを考慮に入れています。
- F2は、個体間のばらつきを考慮した係数で、10を用います。
- F3は、毒性試験の期間が短い場合に適用する変数で、少なくとも半生涯(げっ歯類またはウサギでは1年、ネコ、イヌ及びサルでは7年)継続する試験の場合や器官形成の全期間を試験期間に含む生殖毒性試験の場合は1、げっ歯類の6か月の試験または非げっ歯類の3年半の試験の場合は2、げっ歯類の3ヵ月の試験または非げっ歯類の2年の試験の場合は5、より短期の試験の場合は10を用います。
- F4は、重篤な毒性、例えば、遺伝毒性を伴わない発がん性、神経毒性または催奇形性の場合に適用される係数です。生殖毒性試験の場合には、母体毒性を伴う胎児毒性には1、母体毒性を伴わない胎児毒性や母体毒性を伴う催奇形性には5、母体毒性を伴わない催奇形性には、10を用います。
- F5は、NOELが得られていない場合に適用する変数で、LOELしか得られない場合には、10までの係数を毒性の重篤度に応じて用います。

C. ADIとPDEの違い

農薬の一日許容量の設定法は医薬品の不純物の曝露限度値より緩やか

第一に、ADIでは最大無毒性量(NOEL)を用い、PDEではNOELを用いるという点です。NOELはNOELよりも低い濃度となることがないので、通常NOEL $\geq$ NOELとなります。その結果、ADI $\geq$ PDEとなることが分かります。

第二に、ADIの不確実係数とPDEの修正係数の違いです。ADIでは、種差の係数(F1)と個体差の係数(F2)のみが考慮されます。毒性試験の期間が短い場合に適用する変数(F3)や重篤な毒性(神経毒性など)の場合に適用される係数(F4)、NOELが得られていない場合に適用する変数(F5)は通常用いられません。

農薬登録の際に、NOAELが得られなかったごく少数の事例(ジクロトホスやジクロルミド)では、UFとして3が用いられました。

このように医薬品のように一生摂取とは限らない化学物質の曝露限度値よりも、食品や水のように一生摂取する化学物質の一日許容量の設定方法が緩やかなことには矛盾があります。

II. ARfDについて

A. 日本の考え方

すべての評価対象農薬に対してARfDの設定を行うのが原則

農薬の摂取許容量については、以前はADIのみでしたが、第1部第4章で述べたごとく、近年ARfDが設定されるようになりました。2014年2月に示された農薬専門調査会の「農薬の急性参照用量における基本的考え方」によれば、基本方針は下記の9項目です。

- (1)原則として、全ての評価対象農薬に対してARfDの設定を行う。
- (2) ARfDを設定しなかった場合は、その理由を評価書に明記する。
- (3)単回経口投与で発現する又は発現する可能性のある毒性影響を根拠として設定する。重篤な毒性影響であっても反復投与でのみ発現するものは考慮しない。
- (4)想定される短期間の摂取量を踏まえ、カットオフ値を設定し、設定値以上であれば当該農薬に対してARfD設定は必要ないと判断する。なお、「設定の必要がない」とは、短期間での摂取量について評価する必要がないことを意味するのではなく、評価の結果、短期間の経口摂取によるヒトの健康への悪影響の懸念がない又は極めて低いと判断されるため、ARfD値を設定する必要がないことを意味する。
- (5)評価対象農薬に関する全ての試験並びに化学構造及び作用機序が類似する化学物質の毒性プロファイルを考慮して設定する。
- (6)農薬は食品を通じて摂取されるものであることから、原則として全年齢のヒトを対象として設定する。ただし、発達期には化学物質に対して感受性が高い臨界期が存在し、単回暴露によっても一生継続不可逆的な影響が生ずることに留意し、発生毒性試験における胎児毒性を根拠としてARfDを設定する場合は、その値が妊婦のみに適用されるべきか、他の集団に対して別のARfDを設定するべきか検討する必要がある。
- (7)設定に当たっては、得られている全ての試験データからARfDの設定根拠となる試験(4.参照)を選択し、それらの試験において単回経口投与により惹起されると考えられる毒性影響を選定する。単回投与試験において適切なエンドポイントが得られない場合は、反復投与試験において投与初期に認められた毒性影響をARfD設定の根拠として用いることを検討する。
- (8)安全係数について、種差・個体差及び追加の係数についてはADIと同様に考える。
- (9)ヒトのデータが得られている場合には、ヒトのデータを重視する。

この中で、ARfD設定の根拠とすべき試験、エンドポイント(物質の毒性の指標)及び留意点として下記が記載されています。

(1)急性毒性試験

死亡を根拠にARfDを設定すべきではないが、急性毒性試験における投与直後の臨床症状を根拠としてARfDを設定することは妥当な場合がある。急性毒性試験において半数致死量がカットオフ値(5.(4)参照)の近傍にある場合は、その他の試験において急性影響が認められない場合であってもARfD設定を検討すべきである。

(2)急性神経毒性試験

単回経口投与で行われる試験であり、詳細な行動観察等が実施されることから、ARfD設定において考慮すべき重要な試験である。

(3)発生毒性試験

- 1)母毒性が認められるが発生毒性が認められない場合は、認められた母毒性が急性暴露による毒性影響であるかどうか慎重に判断すべきである。
- 2)発生毒性について、胎児の低体重、骨化遅延、矮小及びその他発育遅延に起因すると考えられる変化については、急性暴露による毒性影響であることが明らかな場合を除き、ARfDエンドポイントに選定しない。
- 3)発生毒性である胚・胎児死亡、過剰肋骨等の骨数増加、胸骨分節癒合並びにその他の骨格変異及び内臓変異は、単回投与で起こり得る毒性影響と判断して、ARfDエンドポイントに選定する。
- 4)3において重篤な母毒性が発生毒性と同用量以下で認められ、発生毒性が母毒性に起因すると判断された場合は、原則として当該発生毒性はARfDエンドポイントに選定しない。重篤な母毒性の例としては、重度の振戦等の神経症状、流産、死亡、体重の急激な減少等が挙げられる。
- 5)発生毒性試験における胎児の肛門生殖突起間距離の変化等は、単回投与であっても起こり得る毒性影響であることから、ARfDエンドポイントとなり得る。

(4)繁殖試験

2世代繁殖試験における新生児の肛門生殖突起間距離の変化、出生児の死亡及び性成熟の遅延/早発は、臨界期暴露の影響であるかを慎重に判断する必要がある。生殖器の萎縮について、その影響が認められる時期が性成熟後であっても同様である。これらの変化が栄養不良等による二次的影響と判断された場合は、ARfDエンドポイントに選定しない。

(5)薬理試験

経口投与で行われた一般薬理試験における一般状態の変化は、ARfDエンドポイントとして考慮する。ただし、片性かつ動物数がその他の毒性試験と比較して少ないことが多いため、ARfD設定の根拠としてのデータが不足していると判断した場合は、ARfDエンドポイントに選定すべきではない。

(6)一般毒性試験

一般毒性試験においてARfDエンドポイントと判断し得る毒性影響として、以下のような変化が挙げられる。

- 1)メトヘモグロビンの形成：メトヘモグロビン形成は単回投与でも起こり得る変化であるが、通常反復投与毒性試験結果から判定する影響であることから、観察された変化が単回投与で生じたものであるか慎重に検討する必要がある。
- 2)コリンエステラーゼ活性阻害赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性阻害については、赤血球より脳における阻害を優先的に考慮する。信頼できるヒト単回投与のデータがある場合は、動物試験よりもヒトの試験を重視する。
- 3)グルタミン酸合成阻害：血中又は脳内のグルタミン酸合成阻害は、単回投与であっても起きる変化であることから、ARfDエンドポイントとなり得る。

(7)その他の試験

上記のほかに、発達神経毒性試験、ヒトの試験等、単回又は短期間の摂取により健康に及ぼす影響を評価するに当たり考慮すべき試験成績が得られている場合は、ARfD設定根拠試験とすることについて検討する。

(8)ARfDエンドポイントを選定する際の留意点

- 1)反復投与試験で認められた神経毒性に対する影響については、単回投与による非可逆的な影響であると考えられ得ることから、当該影響が反復投与でのみ認められた影響でない場合は、ARfDエンドポイントに選定することを検討する。
- 2)肝臓及び腎臓に対する影響について、一般的に下記の影響はARfDエンドポイントには選定しない。ただし、適応変化及び持続的な暴露による影響ではないと考えられる場合は、ARfDエンドポイントに選定することについて検討する。
(エンドポイントの考慮対象から除外すべき変化の例)
 - ・肝臓関連(血清コレステロール増加、肝硬変、薬物代謝酵素活性増加、過形成、肝細胞肥大、線維化等)
 - ・腎臓関連(重量変化、過形成、血清カルシウム及びリン変動等)

3)消化管に対する影響をARfDエンドポイントに選定しようとする場合は、検体の刺激性によるものではないか慎重に検討する。

4)反復投与試験において投与初期に認められた体重・体重増加量、摂餌量及び摂水量の変動は、摂食(摂水)忌避による影響ではないことが明確であれば、ARfDエンドポイントに選定することができる。

実際のARfDの設定の手順は以下の通りです。

(1)エンドポイントの選定

入手可能な全ての試験結果から、評価対象農薬の毒性プロファイルを検討し、単回経口投与により惹起されと考えられる毒性影響をエンドポイントとして選定する。

(2) ARfD設定根拠及びARfD設定根拠試験の選定

選定したエンドポイントの中から、当該エンドポイントに対する最小毒性量又は無毒性量が最も低いエンドポイントをARfD設定の根拠とし、当該エンドポイントが認められた試験をARfD設定根拠試験とする。

(3)安全係数

安全係数は種差と個体差を考慮し、100（種差10、個体差10）を基本とする。ただし、安全係数については以下のとおり認められた毒性の性質や利用可能な試験データなどを踏まえて剤ごとに検討する。

1)ヒトの試験データを用いる場合、種差を考慮する必要はなく、個体差を考慮して、調査集団数等から安全係数1～10を用いる。

2)情報が不十分な場合、エンドポイントがヒトに外挿可能であり、極めて重篤と判断される場合等においては、それぞれの要因に対して追加の安全係数1～10を用いる。

3)最小毒性量を根拠にARfDを設定する場合、原則として追加の安全係数を10とする。ただし、最小毒性量が他の試験で認められた同じエンドポイントに対する無毒性量と近い場合には、追加の安全係数を3とする。

(4)カットオフ値

1)ARfDを設定しないためのカットオフ値は500mg/kg体重とする。ただし、1,000mg/kg体重以下での投与で死亡例が認められ、観察された死亡とヒト暴露の関連が考えられる場合は、ARfDの設定について検討する。

2)ARfD設定根拠試験における無毒性量がカットオフ値以上である場合は、短期間の経口摂取によるヒトの健康への悪影響の懸念がないまたは極めて低いと考え、ARfDを設定する必要はないと評価する。

3)全ての毒性試験において最小毒性量がカットオフ値以上である場合は、急性及び慢性暴露による毒性がともに弱い農薬であると考えられることから、このような場合には、ARfD設定の必要性について慎重に判断すべきである。

(5)ADIとの比較

導出されたARfDが過去に設定したADIより低い場合は、ADIの値について再検討を行うべきである。例えば、ADIの設定から長期間が経過し、その間にADIに影響を及ぼす可能性がある追加データが提出されている場合は、当該評価対象農薬の毒性プロファイルを改めて確認し、ADIの変更が必要ないかどうか検討を行う。検討の結果、ADIを変更すべき根拠がない等の場合には、ARfDの値をADIとして設定する。

(6)代謝物/分解物に対するARfD設定

代謝物/分解物に対してARfD設定の必要がある場合は、原則として親化合物と同様に評価を行う。なお、ARfDを設定すべき代謝物/分解物の選定に当たっては、「農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方」（平成25年6月27日農薬専門調査会決定）を参照する。

B. PDEの考え方

医薬品の不純物の考え方ではADIは必ずARfDの10分の1以下

ところが、医薬品の不純物におけるPDEの考え方でARfDをNOAELを用いて計算すると、短期の試験成績なのでF3 = 10を用います。

$$PDE = ARfD / F3 = ARfD / 10$$

さらに、神経毒性や発達毒性などの重篤な毒性が明らかになった場合は、さらにF4の変数が用いられます。したがって、ARfDが設定されたら、その10分の1の値、0.1 ARfDと従来のADIを比較し、そのうちの低い値を新たなADIに設定し直すことになるのです。

C. 環境保健クライテリアの考え方

同じ作用機序のものについては加算

また、EHCNo. 240では、同一の作用機序を持つ農薬が複数ある場合には、積算してARfDを設定することとしています。例えば有機リン系殺虫剤のように同じ毒性メカニズムを持つが毒性の強さが異なるものが複数ある場合、それぞれのADI、ARfDごとに重み付けをして積算することがありますが、日本の登録制度ではその仕組みはありません。

JMPRでは、コリンエステラーゼ阻害、一時経口投与による致死性、母体への毒性の結果として起きる発達毒性、繰り返し投与の初期に見られる影響、急性神経毒性、ホルモンその他生化学的变化について、同一作用機序のものを包括して重み付けして、ARfDを設定するよう推奨しています。

環境省は、「平成24年度化学物質複合影響評価手法検討調査」で、複合影響評価の濃度加算法(CAモデル)による評価が妥当であるかについて、欧米では、共通の作用機序である化学物質の複合影響評価は、デフォルトでCAモデルによる評価が推奨されているが、その妥当性はあまり検証されていないとしています。

濃度加算は、過大な見積もりになる可能性もあるものの、他方で相乗作用の可能性があれば過小評価になり得るので、そこそこ妥当な方法と考えられます。作用機作が共通する農薬の累積リスク評価に関しては、第一段階として、予測性がよく、欧米などの諸外国が採用する濃度加算法を用いてARfDを設定することは、妥当と考えられます。

D. 米国環境保護庁の取り組み

同一作用機序のものは濃度加算します

米国環境保護庁(EPA)では、1999年に、「毒性の作用機作が共通する(CMG: Common Mechanism Groups)農薬やその他の化学物質を同定するための説明」を示しました(Guidance For Identifying Pesticide Chemicals and Other Substances that have a Common Mechanism of Toxicity)。続く2002年には、「作用機作が共通する農薬の累積リスク評価(CRA: Cumulative Risk Assessment)に関するやり方」を示しました(Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals That Have a Common Mechanism of Toxicity)。

2015年までに、農薬プログラム部(OPP)では5つのCMG群を確立しました。有機リン系(OP)、N-メチルカーバメート系(NMC)、クロルアセトアニリド系、トリアジン系、及び天然のピレスリンと合成ピレスロイド系で、ネオニコチノイド系殺虫剤はまだ含まれていません。

EPAの「作用機作が共通する農薬の累積リスク評価(CRA)に関するやり方」によれば、毒性の評価は用量加算(Dose Addition)で行われます。用量加算は、濃度加算(Concentration Addition)とも呼ばれます。その背景は、共通の作用機序(Mode of Action)をもった化学物質は共同に作用して、混合物の個々の要素が単独で及ぼす影

響より大きな複合影響を生成するかもしれないこと、これらの影響は相加的で、用量や濃度の加算によって記述することができるという仮説です。

ちなみに複合毒性の評価には、用量/濃度加算の他に影響加算(Effect Addition)があります。これは、作用が異なる化合物の複合毒性を評価する時に用いられます。影響加算の特徴として、共通する作用機序をもった化学物質の複合影響を過少評価する可能性が指摘されています。

E. 欧州の取り組み

複合毒性の影響評価の必要性を指摘しています

欧州の農薬規制(2005年)において、「有効成分と植物保護製品は、当局が認めた科学的方法で効果の評価可能な既知の累積効果および相乗効果を考慮する。人間の健康に悪影響を及ぼさないこととする」とした後、欧州委員会環境総局は、2009年に「複合毒性に関する最新の報告書」(State of the Art Report on the Mixture Toxicity)を発表しました。

また、欧州委員会は2012年に「化学的混合物の毒性と評価」(Communication from the Commission to the Council: Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures)を発表し、複合毒性の影響評価の必要性を指摘しています。いろいろな化学物質や生物や環境に対し、濃度加算の予測性が評価方法として優れていることが示されました。影響加算を用いた独立作用モデルでも問題はないが、当面は濃度加算を優先的に用いるとしています。ただし、データは水棲生態系が多く、陸生生態系に関しては知見がほとんどありません。

F. WHO/IPCSの取り組み

用量加算を用いて複合毒性を評価することを提案しています

WHO/IPCSは、2011年に「複数の化学物質による複合曝露に関する毒性リスク評価：WHO/IPCSフレームワーク」(Toxicity Risk Assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS Framework)を科学誌に公開し(Meek et al. Reg Tox Pharm 60, S1-S14, 2011)、複合曝露のリスク評価に関する枠組みを提案しました。その中で、最初の段階として用量加算を用いて複合毒性を評価することを提案しています。

残留基準値(MRL)の求め方について

MRLは農薬を使用基準に従って使用した場合、最大どのくらいまで作物に残留するかという目安です(第1部第4章残留基準値(MRL)案参照)。たくさんの標本について調べれば、それだけ実態に近い値を得ることが可能ですが、現実には多くの適用作物にその農薬を使用基準に従って施用し、作物への残留量を計測するには、多大な労力と資金が必要となります。ここでは日本や欧州、NAFTA(北米自由貿易協定、アメリカとカナダとメキシコ)のMRLの設定方法を概観し、それらの違いや問題点について考察します。

I. 一般農作物

登録に必要な各作物ごとの標本数は、日本2例、ニュージーランド4例、オーストラリア8例、EU16例、NAFTA24例、です。試験に際しての施用法も、日本以外では、クリティカルGAP*で行うことが定められていますが、日本ではそのような規定はなく、そもそもGAPが義務付けられていません。GAPは後述するように、いいことばかりではないのですが、将来的には日本にも取り入れられる可能性はあります。試験結果からMRLを設定する方法も各国で違いが見られますが、統計学的方法を用いていないのは日本だけです。

* クリティカルGAP(クリティカル適正農業規範、critical GAP(cGAP))
クリティカルGAPとは、GAPのうち最も農薬の施用量が多く、最終施用時期から収穫期までの時間が最も短い、したがって最も残留量が多いものを指します。

A. 日本の設定方法

日本では作物残留試験成績の標本数は2で、その平均値から残留濃度の分布を考慮して、MRLを設定します。平成22年に厚生労働省により示された「食品中の農薬の残留基準値の設定について」によれば、

農作物への農薬の残留基準値の設定にあたっては、

- ① 国際基準や提出された作物残留試験成績に基づき基準値案を作成し、
 - ② 当該基準値案を採用した場合に予想される暴露量を試算し、これが食品健康影響評価の結果設定された許容一日摂取量(ADI)等に基づく許容量を超えないことを確認して、当該基準値案を残留基準として設定している。
- ①の基準値案を作成するとき、国際基準が設定されている農作物には、それを採用することを基本とするが、作物中の残留量は下記の(1)～(4)等の要因で変動することを踏まえ、国内の作物残留試験成績からみて国際基準を超える残留が国内で生産される農作物に想定される場合や、外国において国際基準より高い残留基準値が設定されており、その根拠となる作物残留試験成績が提出された場合には、それらの作物残留試験成績を踏まえて、基準値案を作成する。

- (1) 品種(作物の大きさや形態の違い、葉の茂り方の違い等)
- (2) 気候(降雨量、日照量、気温 等)
- (3) 栽培条件(施設/露地、植栽密度 等)
- (4) 農薬の使用条件(剤型、処理の方法、時期 等)

国際基準が設定されていない作物に残留基準を設定するときは、提出された国内又は海外の作物残留試験成績^{注)}を踏まえて基準値案を作成する。

注)基準値案作成の基礎となる作物残留試験成績は、国内で使用される農薬については、農薬取締法に基づく農薬登録の申請に際し、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)に従って、原則として適用作物ごとに2例以上の試験成績が提出される。また、外国で使用される農薬についても、当該国等で実施された作物残留試験成績につき同通知を基本とした資料が提出される。評価対象とする作物残留試験成績については、定められた使用方法の範囲での最大残留量を科学的に評価できるもの(当該使用方法からの逸脱の許容幅は、原則として±25%以内)であることが必要。

としています。また、作物残留試験成績からの基準値案の作成については、

農作物への農薬の残留は、上記(1)～(3)のような要因により変動することが知られていることから、作物残留試験の実測値から残留基準値案を作成するに際しては、こうした残留の変動のほか、分析誤差なども考慮して、試験の実測値からある程度の許容幅(アローアンス)をおいて基準値案を作成している。

と述べていますが、具体的にアローアンスの算出法を示しているわけではありません。すなわち、農薬残留基準値案は、作物残留試験成績より多い“任意の”数字を設定することができます。さらに、

諸外国の残留基準値や国際基準の設定においての考え方も基本的に同様である。作物残留試験の実測値と作成される基準値案との間のアローアンスは、実際の残留の変動幅を試験結果からどれだけ正確に推定できるかに影響され、一般に試験の例数が多ければ多いほど、よりアローアンスの少ない基準値案を導くことが可能となる。

現在、我が国では、作物残留試験成績については、上記1.の通知に基づき、原則として適用農作物ごとに2例以上とされているが、農林水産省では「農薬登録制度に関する懇談会」において、農薬の登録申請に際して提出が求められる作物残留試験の例数について別添*のとおり検討を進めているところであり、今後、主要作物については原則として6例以上、準主要作物については原則として3例以上となる見込みである。その場合、より多くの試験例数に基づいたより適切な基準値の設定を行っていくことが可能となる。

とあり、現状のたった2例の結果から、許容幅を恣意的に用いて、農薬残留基準値案を作成することについて、懸念を示しています。

* 農薬登録制度に関する懇談会第4回(平成20年7月29日)～第6回(平成21年1月22日)における議論の結果
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/dl/s0127-15s.pdf>

B. 欧州の設定方法

欧州では、EU Calculationを用いてMRLを設定しています。EU Calculationには二つの方法があり、方法Iによれば、残留農薬濃度は正規分布すると仮定し、その95%信頼限界上限(UCL)をMRLに設定します。方法IIによれば、残留農薬濃度は正規分布しないと仮定し、その代わりに75パーセンタイルのサンプルを計算し、その2倍の値をMRLに設定します。

C. 北米自由貿易協定(NAFTA)の設定方法

NAFTAでは、残留農薬濃度を対数換算したセットのデータを用いてMRLを設定します。具体的には三つの方法があります。

- the 95% upper confidence limit on the 95th percentile
- the 99th percentile estimate
- the product of 3.9 and the upper prediction limit of the median (this quantity is referred to as “UCLMedian95”).

方法Iは、95%信頼区間上限をMRLに設定します。方法IIは、99パーセンタイルを見積もり、それをMRLに設定します。方法IIIは、中央値の予測上限値(UCLMedian 95)と3.9の積をMRLに設定します。

サンプルの数に決まりはありませんが、少なくとも3つ以上であることが求められます。また、異常値については、けっして除外しないことも求められます。

D. OECD MRL Calculator

OECDでは、OECD MRL Calculatorを開発してきました。初期の版では、NAFTAの方法と似た対数分布が用いられ、正規分布およびワイブル分布に従い、方法aでは、95%信頼区間上限をMRLに設定し、方法bでは、99

パーセンタイルを見積もり、それをMRLに設定します。もしデータセットが少なくこれらの分布に従わない場合、分布に依存しない方法、例えば、 $\text{平均値} + 3 \times \text{標準偏差}$ 、を用いてMRLを設定します。

初期の版では、対数最大値の2倍、もしくは中央値の3倍を規制値の上限とするように導入されました。

現在の版では、データセットの中にLOQ（定量下限）やLOD（検出下限）以下の値が含まれる場合と、すべての値がLOQ以上の場合を区別します。

まず、データセットの中にLOQやLOD以下の値が含まれる場合は、まず、「最大値」をMRL案を必ず下回る値として設定し、「 $\text{平均値} + 4 \times \text{標準偏差}$ 」を算出してMRL案として仮定し、「 $3 \times \text{中央値} \times \text{補正係数(CF)}$ 」法を用います。ここで、補正係数は、「 $1 - 2/3 \times \text{LOQ以下のデータの割合}$ 」。したがって、「最大残留値」、「 $\text{平均値} + 4 \times \text{標準偏差}$ 」、「 $3 \times \text{中央値} \times \text{補正係数}$ 」のうちの最大値がMRLに設定されます。

E. JMPRの作物残留評価方法

JMPRの作物残留評価は、FAO Manual on the Submission and Evaluation of Pesticide Residues Data for the Emission of Maximum Residue Levels in Food and Feed（FAO, 2009, 初版1997）により行います。

まず、植物と家畜における代謝、環境中の動態、分析法、農薬の登録と使用に関する情報から、何を残留物として分析すべきなのかを、毒性学的重要性、残留濃度、分析可能性などを考慮して、決定します。分析対象とするものは、MRL用とリスク評価用に分けて決定され、リスク評価用には毒性のある代謝物も含まれます。

次に、こうして決められた物質について、作物残留試験を、GAPに従った各作物ごとに行います。検体数については特に規定はありませんが、MRLを推定するのに統計学的に意味のあるサンプル数は最低15であるとし、データが十分でない場合は基準値は推定できないとして、その作物には残留が認められません。OECD各国で最低限必要とされているサンプル数の合計が19を上回るのをこれを用いるのは一つの安全の方法であるとしています。

加工食品の基準値は、ワイン、ジュース、油、ビール、パン、トマトペーストなどについて、実際の加工と同等（スケールは小さいことが多い）の加工試験を行って、原料農作物から加工食品への加工係数を計算し、加工食品のSTMR-P（作物残留試験で得られた残留濃度の中央値に加工係数を考慮したもの）を計算、摂取量推定に用い、残留物濃度が高くなるものには基準値を設定します。

動物性食品の基準値は、飼料として使用される農作物に基準値がある場合に設定され、飼料中の理論的最大残留濃度と平均的残留濃度を計算し、動物移行試験における飼料中の濃度と上記の濃度を比較し、動物性食品（肉、内臓、乳、卵など）中の残留濃度を計算します。その際、農薬の脂溶性が考慮されます。

国際化学物質安全性計画(IPCS)の環境保健クライテリア(EHC)には、MRL設定後に定期的に見直し、トータルダイエットスタディ(TDS)等によるMRL設定後の残留農薬の暴露実態の把握をすることが指針として示されています。

II. マイナー作物

栽培規模の小さい作物についてMRLを設定する際、すべての作物について試験を行うのは大変です。そこで、似たような毒物動態をとると考えられるマイナー作物については、一括して1種についての試験の結果をそのグループ全体に適用しようという試みがなされています。その場合、マイナー作物間の残留量のばらつきの程度や、代表する種の残留量がどこに位置するかがMRLの設定が適切かどうかに関係するので、注視する必要があります。

マイナー作物は国によって定義が異なります。例えば、米は日本では主要作物ですが、アメリカではマイナー作物です。マイナー作物の場合、平均摂取量は少なくなるので、MRLが高くても農薬の摂取量に換算すると少なくなり、問題となりません。しかし、それを輸入した国では主要作物になる場合、輸出国で設定したMRLでは想定以上に農薬の摂取量が多くなることがあり得ます。国際間の規格の調和が求められた場合、MRLに関しては、なるべく低い値を国際規格とすることが保守的といえます。

第5章 曝露評価について

この章では、ヒトが農薬を食物などからどのくらい摂取するかを推定する方法について、日本が参考にするJMPRの評価方法を例に解説し、主な問題点を整理します。

I. JMPRの曝露評価方法

日本のお手本です

JMPRの曝露評価方法は、食品残留農薬の経口曝露がADI、ARfDを超えないかどうかを確認します。

長期経口曝露評価として、残留物質の平均的な経口曝露の推定値とADIの比較、短期経口曝露評価として、食品ごとの最大可能摂取量の推定値(全国民及び6歳以下の子供)とARfDの比較を行い、それぞれ許容量の基準値を超える場合は、それを明示します。

A. 曝露量の推定に使用するデータ

各食物の摂取量を知る方法として、EHC 240では、WHOの地球環境監視システム/食品汚染監視システムの食事摂取群(GEMS/Food consumption cluster diets)を用いた方法とトータルダイエツスタディ (TDS: Total diet studies)を例示しています。

前者は、GEMS/Food consumption cluster dietsに登録されたデータにより、ヒトへの汚染物質の曝露による健康影響を評価するものです。GEMS/Food食事摂取群はJMPRおよびJECFAによる食品からの汚染物質の曝露評価に用いられています。この方法の問題点は、一人平均食物消費量を国や地域での摂取可能な全食物を総人口(該当する食物を摂取する人と摂取しない人が含まれる)で除しているため、GEMS/Food食事摂取群は、特定の食物の消費者の摂取量を少なく見積もる傾向があります。また、GEMS/Food食事摂取群では高摂取群(High Consumers)の挙動を説明することは意図されていません。

後者のTDSは、食品に含まれる化学物質の慢性的な食事曝露を評価することを目的とし、食品に含まれる化学物質の濃度をすべて摂取したと仮定して摂取量を国に住む人口集団や、可能であれば亜集団ごとに計算して求めます。TDSでは国ごとの平均的な人口集団への食事曝露が求められます。特定の因子を応用することにより、高摂取群に対する食事曝露を見積もることができます。また、食品摂取データが利用できれば、乳幼児や子どもなどの特定の亜集団に対する食事曝露を見積もることもできます。

B. 長期経口曝露の指標

i. 理論最大一日摂取量(TMDI: Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI方式は、一生(毎日)の間、全MRL対象食品を、MRLすなわち予想される最大残留濃度で、平均的食品消費量で摂取したと仮定し、各作物のMRLと年間平均摂食量の積の総和として算出します。

TMDIは、もともと各作物の残留値を最大限に見積もった上での計算なので、消費者が残留農薬を摂取して中毒を起こす可能性を限りなくゼロに近づけるという目的には、適っています。しかし、「もしADIの80%以上になった場合に、本当に登録してはいけないのか」という問題が生じます。使用する側の言い分とすれば、農薬によっては、農作物の保管、輸送、加工、調理の過程で減少したり、残留する大部分が非可食部を取り除く過程で除かれたりすることもあるかもしれないので、そこまで厳しくしなくてもいいのではないかとあります。

2007年に公表されたWHO指針において、長期の農薬への暴露について、TMDI方式による曝露量の試算を、

許容量を超えないことを確認するスクリーニングの手段と位置付け、TMDI方式により試算された曝露量がADIの80%を超えた場合、次項に示すEDIを用いて、より現実的な試算を行うべきであるとしています。

ii. 推定一日摂取量(EDI: Estimated Daily Intake)

EDI方式は、各農作物ごとの農薬の残留量にその農作物の摂食量を乗じて、その総和を曝露量とするという点でTMDI方式と同じですが、各農作物における農薬の残留量や、その農作物の摂食量について、次の事項を考慮し、より現実的な値を導き評価します。

●国際的にも各国レベルにも適用できる事項

- 作物残留試験で得られた残留レベルの中央値
- 可食部における残留
- 加工調理の残留レベルへの影響
- 当該農薬の農薬目的以外への使用

●各国レベルにのみ適用できる事項

- 当該農作物が当該農薬で処理される割合
- 当該農作物の国産と輸入の割合
- モニタリング及び監視データ
- マーケットバスケット方式等による一日摂取量の調査
- 幼小児等の摂食量のデータ

具体的には、作物残留試験等の平均的残留濃度(STMR)と平均的食品消費量(kg/日/人)の積の総和で求めます。この方式で計算されたEDIをIEDI (international EDI、国際的EDI)と呼んでいます。

平均的残留濃度は、GAPの許す最大条件の下で使用した場合の可食部の残留濃度の中央値(STMR: Supervised trials median residue)を用います。加工食品については、食品加工試験データによる加工係数を用います。

平均的食品消費量は、FAO Food Balance Sheetデータに基づくCluster diets (13)を用います。

IEDIを、 $ADI \times 60$ (東アジアは55)と比較して、曝露評価を行います。

C. 短期曝露評価

短期曝露評価は各食品について行います。

EHC No.240では、平均的な人々への曝露の他に、高摂取群に対する曝露を数学的モデルにより検討することが述べられています。この場合、最悪のシナリオとして、一日間に、最大残留濃度HR (Highest residue)で、大量摂取(Highest large portion)をしたと仮定して行います。HRは、GAPの許す最大条件の下で使用した場合に、最もありそうな最大濃度と定義され、IUPACなどの過去の研究結果から、HRはSTMRの3倍程度ということが分かっているので、STMRの3倍を用います。Highest large portionは、摂食者のうち97.5パーセントの人の一日摂取量(1,000人のうち多い方から25番目の人が摂取する量)を各国からの提出データから算出します。加工せずに摂取する場合と大規模に加工した場合で、計算式が異なります。

このモデルは、個人個人の食事記録の一次データへアクセスする必要がなく、大規模な食生活群の中間値及び高摂取値のデータがあれば適用が可能であるという利点があります。この方法は、最初に食品消費データの食品分類が20以下のEFSAで用いられ、その後JECFAで食品添加物の慢性摂取曝露でも使われ、食品群の数が限られている場合にはこのモデルは妥当であるという前提に基づいています。

D. 習慣的な消費者

EHC No.240では、また、習慣的な消費者(Regular Consumers)についても述べています。習慣的な消費者は、同じ商品を繰り返し消費する傾向にあり、ある特定の商品に起因する化学物質への曝露が起りやすい傾向があります。このような消費者は、一般的には農薬の曝露に対しては関連性が低いのですが、有機食品とそうでない食品の選択や地域限定食品を選択する場合には、考慮に入れる必要があることを指摘しています。

JMPRによる曝露評価は、国内では入手・活用できるデータ(モニタリング、サーベイランス、トータルダイエットスタディ、詳細な分析値、食品摂取量、加工調理の影響、当該農薬の使用量、使用率)が、国際レベルでは活用できないこと、他の起源からの暴露を考慮するのも困難なこと、などの限界があります。

II. 曝露評価の対象

EHC No.240では、ヒトへの曝露評価の対象は、一般人口集団で行われなければならないとされ、さらに、一般人口集団と比べ、著しく異なった曝露が予測される危害を受けやすい亜集団についても行うこととされています。そのような亜集団には、乳幼児、子ども、妊婦、および老人などが挙げられます。

日本でも、国民全体以外に幼児、妊婦、高齢者に対する曝露評価を行っています。しかし各集団の高摂取群に対する曝露評価は行われていません。高摂取群のモデルについても、人口集団の食生活のデータから見積もる方法のほかに、個人の食事記録から見積もる方法などがあり、それぞれに長短があります。消費者の行動の違いによる曝露の変動に関しても考慮されていません。ヒトへの曝露評価の充実は今後の課題です。

III. MRL設定農作物以外の食品、水、空気等を介した農薬の曝露への配慮

食品からの曝露量は80%と仮定されていますが、MRL設定農作物以外の食品からの曝露に関しては考慮されていません。また、TMDIにせよEDIにせよ日本の標準的な平均的な食事を想定しているので、それから極端に外れた食生活をする人々(例えばベジタリアンなど)にとって、曝露量が計算値を大きく上回ることは十分にあり得ます。また、野菜や果物は季節による摂取量のばらつきが大きく、ネオニコチノイドのようにそれらのMRLが高めに設定されるものについては配慮が必要です。

水からの曝露は10%と仮定されていますが、飲用水中の残留濃度の調査は体系的に行われておらず、その実態を市販後に調査することが求められます。とりわけ、井戸水を飲用に利用している人々にとって、その水の残留農薬の化学分析を行っている例はほとんどなく、井戸水からの曝露はまったく考慮されません。

空気からの曝露は10%と仮定され、大気中の濃度の調査は通常必要ありません。ただし、農地や市街地や森林へ空中散布された周辺の地域には、飛散による曝露のおそれがあり、監視調査することは不可欠です。空中散布の場合、飛散による大気中の濃度の調査は単独で行われることが多く、曝露と住民への健康影響の調査が同時に行われることはほとんどありません。ヒトへの臨床試験は倫理的に実施できないので、空中散布はヒトへの吸入/経皮曝露試験となり、大規模な住民への健康影響を臨床医学的に調査することがEHCを遵守するために求められます。

IV. MRL設定後の見直し

EHF No.240は、MRL設定後に定期的に見直し、TDS等によるMRL設定後の残留農薬の暴露実態の把握をすることが指針として示されていますが、日本の取り組みは限定的です。TDSはマーケットバスケット方式のことを指したり、マーケットバスケット方式と陰膳方式の両方を意味することがあります。日本では、TDSは両者を意味します。

マーケットバスケット方式の利点は、対象とする化学物質について、特定の集団(例えば、すべての日本人や特定の年齢の集団)における平均的な摂取量を推定できること、対象とする化学物質をどの食品群から多く摂取しているか推定できることです。留意点は、対象とする化学物質の含有濃度が高い食品が存在する可能性がある場合(例：カビ毒)には適さないこと、食品群別消費量データがない人口集団(例：特定の食品を多食する人や菜食主義者等特殊な食習慣を持つ人)については、対象とする化学物質の平均的な摂取量を推定できないこと、などです。

陰膳方式は、調査対象者が食べた食事とまったく同じものの一日分を食事試料とし、食事全体を一括して分析し、一日の食事中に含まれる化学物質の総量を測定します。これにより、調査対象者が食べた食品に由来する化学物質の摂取量を推定します。利点は、調査対象者に対して化学物質の吸収、代謝、分布、排泄等に関する検査を併せて行うことにより、対象とする化学物質の体内動態に関するデータを得ることができること、マーケットバスケット方式に比べてTDSにかかる費用、時間が少なく、緊急を要する摂取量推定に活用できることです。留意点は、対象とする化学物質をどの食品から多く摂取しているか推定することができないこと、調査対象者の化学物質の摂取量を特定の集団(例えば、すべての日本人、当該地域の住人)の平均的な摂取量として推定した場合、不確かさが大きくなること、などです。

いずれの方法にも長短があり、その目的に応じて使い分ける必要があります。MRLの見直しに関しては、対象とする化学物質の摂取量を推定できるマーケットバスケット方式が適しています。ただし、食品群別消費量データがない人口集団(例：特定の食品を多食する人や菜食主義者等特殊な食習慣を持つ人)については、対象とする化学物質の平均的な摂取量を推定できないという欠点があります。そこで、欠点を補うためマーケットバスケット方式と陰膳方式を併用しながら調査を行う必要があります。

もう一つは、MRLを実際の残留量から直接見直すことです。市場のサンプルから実際の曝露レベルが分析できます。そのデータから判断して、MRLに近い値が検出される場合には、使用基準いっぱいもしくはそれ以上施用している可能性があり、害虫などがその薬剤に耐性を持つおそれがあります。その場合は、MRLを引き上げるのではなく、対象とする農作物に対する適用を停止することで、耐性を有する害虫が広まることを防ぐ必要があります。MRLを引き上げることは、ヒトへの健康影響だけでなく、生態系影響も大きくなる可能性があることを意味します。その上、MRLは複合毒性の危険性がまったく考慮されておらず、用量加算などの考えを応用して複合毒性の評価をすることが必要です。MRLは安易に引き上げるべきではなく、耐性の獲得と複合毒性の恐れがあることを鑑みて、保守的に設定することが望まれます。

この章では、生態系影響評価に関する日本の現状に指摘される問題点と、米国、EUにおける生態系影響評価の考え方、OECDによるガイドライン設定の概要を解説します。

I. 日本の現状

さまざまな問題点が指摘されていますが棚上げされたままです

農薬の生態影響評価をめぐる現行制度の課題と今後の検討課題について、日本の行政当局から以下が示されています（「農薬生態影響評価検討会第2次中間報告について」環境省水環境部、平成14年5月）。

現行制度上の課題

- 1.現在、農薬取締法に基づく登録保留基準として、水産動植物に対する被害防止の観点から、水田使用農薬についてコイに対する48時間半数致死濃度及び毒性消失日数等に基づく基準が定められている。当該基準には以下の課題がある。
 - 1.1.比較的感受性の低いコイの魚毒性のみに着目しており、他の魚種やエビ等甲殻類、のり等藻類への影響が評価されていない。
 - 1.2.農薬の種類に係わらず一律の基準として設定され、当該農薬の安全性評価に環境中での農薬の曝露量が十分考慮されていない。
 - 1.3.水田以外で使用される農薬については適用されない。
 - 1.4.田面水中での分解が早い農薬は魚毒性が強くても適用されない。
- 2.また、使用段階での規制として、登録農薬の不適切な使用による水産動植物への被害を防止するための農薬安全使用基準の設定や、まとまった使用による水産動植物への被害を防止するため一定地域における使用を許可制にする水質汚濁性農薬への指定が行われている。しかし、水産動植物被害防止の観点からの水質汚濁性農薬への指定は昭和46年に指定された2農薬にとどまっている。

今後の検討課題

- 1.当面の施策の具体化に向けた課題
 - 1.1.既登録農薬の効率の評価に向け、毒性試験データ等のデータベースの整備、モニタリングデータの具体的収集方法の検討等を行う。
- 2.水域生態系の評価手法の更なる充実に向けた課題
 - 2.1.「持続可能な社会」、「自然共生型社会」の実現に向けた生態系保全目標の検討
 - 2.2.慢性毒性と他の生物種の導入の是非と具体的な手法の検討
 - 2.3.一過性の散布の際の回復性試験の必要性和具体的な手法の検討
 - 2.4.複数農薬による相加的・相乗的あるいは拮抗的な影響に関する検討
 - 2.5.生態影響モデルであるマイクロコズム試験に関する研究の推進
 - 2.6.水域生態系をめぐるその他の問題
- 3.陸域生態系及び遷移帯生態系の評価手法の確立に向けた課題
 - 3.1.農地内生態系を含め、これまで評価の対象とされていない全ての生態系においても、生態系保全の在り方や、評価手法の検討が必要である。
 - 3.2.陸域生態系及び遷移帯生態系影響評価に関して、実態の把握、曝露シナリオ、定量化のための手法の開発を進める。
 - 3.3.蓄積のおそれのある農薬について、食物連鎖を通じた高次の生物の生息に関与する可能性もあることから、幅広く影響の可能性を検討する必要がある。

また、同省からその3年前に公開された「21世紀における我が国の農薬生態影響評価の方向について：中間報告」でも以下の課題が示されています。

①試験法の国際調和の必要性

②日本の自然条件を反映した生態影響評価の必要性

農薬は国際流通する商品であり、複数国での登録の取得を念頭に開発されることが多くなっており、多くの場合、複数国のデータ要求に合った試験成績を整備するケースがほとんどです。少雨・畑作という条件下にある欧米各国における制度で必要な試験と生態影響評価が行われた農薬であっても日本で登録しようとする場合、データ要求の国際調和とともに、日本の自然条件等を的確に反映した評価が求められます。

③魚毒性評価に由来する課題

最近、少ない薬量で高い効果を示す除草剤等が増えつつあり、非標的生物に活性が高い農薬であっても投下量自体が少なればリスクは小さく、従来の魚類やミジンコへの有害性を指標とした評価では十分ではない可能性があります。このため、通常の使用方法に基づき使用した場合にいくつかの生物種に対する有害性について曝露量の予測も含めて総合的に評価することが求められています。

④評価基準・規制方法の透明化

ミツバチ、カイコ等のように登録時にデータ要求しているにも拘わらず、その評価法と評価基準を明確に定めていない分野についても明確なガイドラインを示す必要があります。

⑤モニタリング制度の必要性

環境中の農薬濃度等を把握するためのモニタリング調査は自主的に実施されているものの制度化されていません。また、モニタリング結果を事前評価に反映する仕組みも未整備です。

生態系への影響評価は、現行の登録制度はまだ不十分で大幅な見直しが必要なことは行政当局も理解しています。必要な事前評価の方法や基準については、可及的速やかな制度化が望まれます。

さらに、大規模な生態系の破壊を未然に予測し、予防するため、マイクロコスム(Microcosm)やメソコスム(Mesocosm)試験などを用いることにより、生態系への影響を環境動態を含めて総合的に調査する必要があります。マイクロコスム試験については研究を推進することになり、慢性毒性や複数の農薬による相加的・相乗的あるいは拮抗的な影響についても検討することが謳われています。また、生態系への影響調査は、日本固有種の保護のため、それらが含まれることが必要です。農薬の生態影響評価について、2002年に「農薬生態影響評価検討会第2次中間報告」が出てから時間がたちますが、最終報告は未だに出ていません。モニタリング制度などを含む中間報告で示された課題を一刻も早く制度化することが求められます。

なお、マイクロコスムやメソコスム試験については、過去に「限定された物質と生物種の組合せであることから、今後、より高等生物も含めた試験法を確立するための研究の推進を図る必要があります。したがって、現段階では、再現性のある急性又は慢性の試験データを主として評価に用いるものとします」という見解が日本の行政当局から出されていました(21世紀における我が国の農薬生態影響評価の方向について：中間報告)。高等生物も含めた試験を確立することは望ましいですが、現在までに確立した方法でも、単なる毒性試験より生態系に近い条件で評価ができるというメリットがあります。そのうえ、マイクロコスムやメソコスム試験は、生態系への影響と後述する環境動態への影響を同時に調査することが可能なので、それらの試験だけで従来の生態系影響と環境動態の試験を置き換えることも可能です。マイクロコスムやメソコスム試験のコストは従来の毒性試験よりも高く付きますが、その結果、ミツバチの減少などの生態系への危害を予防できるとしたら安いものです。行政当局にはマイクロコスムやメソコスム試験のさらなる推進と検討が求められます。

また、長期的な施用による環境や生態系への汚染のモニタリングや、生態系サービスへの影響は市販後に調査しなければ分かりません。実際に、欧州ではネオニコチノイドがミツバチの蜂群崩壊(CDC)と関連することが明らかにされ、部分的、一時的な禁止措置が取られました。市販後の環境モニタリングと生態系影響調査の制度化が必要です。

II. 欧米の取り組み

登録に際し野生生物への影響に関するデータが要求されるのが一般的です

米国では、連邦殺虫剤殺菌剤殺鼠剤法(FIFRA: Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act)に基づき農薬登録に際し野生生物への影響に関するデータが要求されています。その登録基準は、当該農薬が環境に対するかなりの悪影響(FIFRA 3(c)(5))を及ぼすことなくその意図する効果を発揮することを求めている。EPAは、農薬の規制を決定するに当たって当該農薬の使用に伴う経済的、社会的及び環境面のコストと便益を考慮に入れた上で判断することとしています。

EU諸国では、加盟各国によって多少の差異はあるものの、基本的な部分は共通の制度的枠組みが構築されており、EC指令に基づき各加盟国で国内法を整備しています。例えば、ドイツは植物防疫法に基づき農薬の生態毒性に関するデータ要求が行われています。

水生生物の室内生態毒性試験については国による試験生物種はほぼ一致しています。総じて、魚類、ミジンコ、藻類の急性毒性試験を必須としており、また、ケースに応じてマイクロコズム試験、メソコズム試験、野外試験、モニタリングを用いて評価しています。一方、陸生生物の生態毒性試験については、鳥類、有用昆虫(ミツバチ)、ミミズ、土壤微生物、陸生植物等の試験が行われています。

欧米では、毒性学的有害性と、通常の使用方法で使用した場合に想定される環境中での農薬濃度とを比較して評価する手法が一般的です。また、生態影響評価に段階的(Tier)システムを採用しています。このシステムは第1段階における簡便な試験成績による評価から始まり、ある評価基準をクリアできない場合には、順次、次の段階に移行し、より精密な試験等を行い得られた結果を用いて評価を行います。

生態毒性試験法についての国際調和は進んでいますが、評価に用いる毒性値(エンドポイント)は国によって異なります。また、生態系に影響がないと考えられる濃度(予測無影響濃度: PNEC)はこれらの毒性値から推定されますが、半数致死濃度(LC₅₀)、半数作用濃度(EC₅₀)、最大無作用量(NOEC)を評価に用いている国が多いです。

曝露経路として米国では地表流出とドリフト(飛散)を考慮していますが、ドイツではドリフトのみを対象としており、作物の種類、生育状態及び散布地点からの距離に応じて散布した農薬が水系に流入する割合を示す標準表が作成されています。これらの国々においては、環境中の農薬濃度を予測する手法として数理モデル(コンピュータシミュレーション)の導入が進んでいます。

農薬の生態影響評価は、有害性と環境曝露をそれぞれ予測環境濃度(PEC: Predicted Environmental Concentration)と予測無影響濃度(PNEC: Predicted No Effect Concentration)として定量化し、その毒性曝露比($PNEC/PEC = TER$: Toxicity Exposure Ratio)を、評価基準に照らしリスク判定を行います。このTER値では生物に対する安全性が確保できないと判断された場合、曝露量をより低い値とするため使用量の削減や使用方法の制限が検討されますが、ドイツや米国では、使用の制限に対応した安全距離として散布地と水系との間に緩衝帯(バッファゾーン)を設定するという考え方を採用しています。

III. OECDの取り組み

試験法ガイドラインの開発を進めています

OECDでは従来より化学物質の管理に関し化学物質の試験方法(試験法ガイドライン)、優良試験所規範(GLP: Good Laboratory Practice)、化学物質のリスク削減等の分野で活動してきました。1994年より開始された農薬プログラム及び関連するプロジェクトでは、データ要求に関する国際調和を図るため、データと評価に係る様式の統一や、健康影響(毒性)、環境運命、生態毒性等に係る試験法ガイドラインの開発等を進めています。これは、先進国における科学技術の水準を踏まえ、試験法の国際的な標準化を図ろうとするものです。生態毒性に関しては、水生生物や陸生生物を対象とした室内試験、野外試験の策定に関する活動のほか、生態影響に関連する分野として環境曝露量予測のためのモデリングや農薬の曝露評価に関する検討を行っています。

part 3：農薬登録制度のこれから

第1部では、日本の農薬登録制度が、どのような歴史と背景を持つものかを調べ、第二次世界大戦の後、勝者である連合国側の農薬管理の方法を後追的に導入し成立したものであることを明らかにしました。第2部では、そうして成立した農薬登録制度に科学的根拠が乏しい部分があり、本来の農薬取り締まりの目的を果たせない可能性が潜在することを指摘しました。

第3部では、この日本の農薬登録制度の機能不全をどのようにしたら打破できるのかを論じます。その方向性には大きく分けて三つあると考えられます。第一は農薬のリスク評価の方法を見直すことです。第二は農薬登録後に多角的かつ系統的に監視を行うことです。第三は農薬に依存しすぎた農業からの脱却です。日本の農家にはどちらかというと、高齢、低収入、低能力という弱々しいレッテルが貼られ、農薬をたくさん使うことを正当化する理由として用いられてきました。しかしそれは私たちが出会う、多くの志ある高度に知的でたくましい有機農業を実践する農家の姿とはかけ離れています。農薬に依存しすぎない農業を目指すことは日本のこれからのきわめて大切なことで、潜在能力はあると考えますが、本稿の範囲を超えます。

そこで、前二者に論点を絞り、まず第2部で述べた制度の問題点に対する改善案を示し、次に科学的かつ効果的な農薬登録後の監視を目指した制度改変の可能性を探ります。



まず第一に挙げられるのは、農薬のリスク評価の方法を科学的に見直すことです。第2部で指摘した問題点と、その解決のための私たちの提案をまとめると下記ようになります。

I. ドシエに記載する試験について

- 日本は世界でも有数の農薬大量使用国であるにもかかわらず、米国や欧州連合（EU）より試験項目が少ない。
提案：行う試験の種類を増やす。
- 物理化学試験の内容が不十分である。
提案：急性経口中毒の処置に役立てるため、解離定数は酸解離定数と塩基解離定数両方を記載する。
- 薬理学試験の内容が不十分で、動物実験の結果がどの程度ヒトに適用しうるかが分からない。
提案：連続摂取後の中毒発症の予測に役立つ毒物動態試験、特に生物学的利用能と半減期（分布半減期と除去半減期の両方）を記載する。
- 生態系影響予測のための試験の内容が、日本の生態系の実態に即していない。
提案：実験に用いる生物種には、日本の自生種、日本の生態系サービスや生物多様性に重要な種を含める。
- 土壌中動態試験の内容が、日本の土壌の実態に即していない。
提案：有機農法の土壌だけでなく、慣行農法での土壌を用いた試験を加える。
- 作物残留試験成績の標本数の現状の2は統計学的に意味がない。
提案：標本数を3以上とするのが望ましい。

II. 無毒性量の求め方について

- 実験動物の選択により、毒性が低めに見積もられる危険がある。
提案：毒物動態試験の結果を反映させる。
- NOAELを用いると、算出のための最小毒性量（LOAEL）が偽陰性であった場合（これは実験動物の数が少ないため有意差が出ないことがしばしば起こる）、真のNOAELには下限がなくなり、不当に大きいNOAELを得ることになる。
提案：BMD（Benchmark Dose = ベンチマークドーズ）も検討する。

III. 一日摂取許容量(ADI)と急性参照用量(急性中毒基準量 ARfD)について

- ARfDが設定された場合のADIの設定法に一定のルールがない。
提案：医薬品の例に準じて、ADIはARfDの10分の1以下とする。
- 同一作用機序を持つ農薬が複数ある場合のARfDの設定について、明確なきまりがない。
提案：同一作用機序を持つ農薬が複数ある場合には、使用量に応じてARfDを下げる。

IV . 最大残留基準（MRL）の設定について

- ある国ではマイナー作物であるものが、別の国では主要作物であることがある。例えば、コメは日本やEUでは主要作物だが、米国ではマイナー作物で、リンゴやブドウやイチゴやキャベツやレタスはEUでは主要作物だが、日本や米国ではマイナー作物である。

提案：MRLの国際規格はなるべく低い値を選択する。

V . 曝露評価について

- 各年齢集団ごとに感受性が異なる可能性がある。

提案：各年齢集団ごとの曝露評価を推進する。

- 日本では農薬使用地域と居住地域が近接していることが多く、シロアリ駆除など農業以外での農薬使用も多い。

提案：気中や井戸水からの摂取など食物以外からの曝露をより精密に検討する。

VI . 農薬登録の更新時のドシエの内容について

- 初回登録時には、ヒトへの実際の暴露による事故例は該当なしと記載されることが多いが、更新時には、新たに記載される可能性がある。しかし、現実のヒトの暴露レベルを調べるための生物学的モニタリングや土壌・水系汚染、作物残留、環境影響の実態の報告が義務付けられているわけではなく、それらに関する学術論文があっても添付する義務はない。すなわち、もし農薬によって生態系影響や健康影響が生じていても、メーカーがそれを認めない場合や、政府や国民が技術的にそれを立証できない場合には、ないものとして登録更新ができてしまう。農薬の製剤や有効成分、代謝産物の分析、動物実験の結果などの情報について、メーカーは圧倒的に優位であるにもかかわらず、その情報及び試料を知財保護のもとに公開せず、被害が疑われる事例の原因解明に協力しないのは、企業の保護にはなるが、時として取り返しのつかない環境汚染あるいは健康被害を長期間放置する素地となっている。

提案：更新時に添付すべき試験成績として、健康影響や生態系影響に関するものを義務付ける。

登録後の監視システムの拡充

農薬を取り締まる現行の法令は、第二次世界大戦後に、当時の世界情勢や農薬の特徴を前提として成立し、農薬使用の増加に伴い一度見直しがなされました。しかし、新しい作用機序や特徴を持つ農薬がその後も次々と登場し、その毒性は未知の部分が多く、限られた登録前の試験だけではヒトや生態系への影響が予測できないようです。このまま立法・行政が、農薬製造販売者や農家に配慮するふりをして、効果的な登録後の監視を遂行するための法整備を行わず、監視システムを構築しなければ、国民の健康や自然環境が損なわれるような事態が放置され、何よりも大切な食の安全を保つことができなくなる危険があります。

第2章では、望ましい登録後の監視システムのポイントを以下に列挙し、まとめに望ましい登録システムの一例を示します。

I . 適正農業規範(GAP)の援用による農薬使用実態の把握

適正農業規範(GAP: Good Agricultural Practice)、並びにそれを国際化したグローバル GAP という制度があります。GAP では、農薬使用を含む農業作業が作業標準書(SOP: Standard Operation Manual)に準じていることや、とりわけ農薬の使用に関して使用量や施用方法が適切だったかを記録し、書類で確認できることが求められます。

グローバル GAP そのものは外国の大規模農家を前提としているため、日本の農家にそのまま適用すべきかどうかは議論の余地があります。日本は、農地が小規模で気候や地理的な違いが大きく、作物の種類や有害生物の種類も地域ごとに異なることから作業の標準化が難しいことが問題です。また、作業標準書などの膨大な書類の作成が小規模農家にとって大きな負担になります。

しかし、少なくとも農薬の使用については、作業指図書に従って行ったことを署名し、使用量と施用方法を記録保存することが、農薬使用の実態を把握するためにも必須と考えます。この情報があれば、ある地域もしくは流域における農薬使用の実績を経時的に可視化することができるようになります。農薬使用量は環境残留濃度と並んで農薬の環境影響と危険を議論するための要です。

適正農業規範の援用による農薬使用の実態の把握が望まれます。

II . マーケットバスケット調査による適用の見直し

原則として農薬は必要かつ最小限使うことが求められるもので、不必要な大量使用は、常に生態系への悪影響と隣り合わせです。現在の農薬登録制度は、農家が農薬の使用基準を守ることが前提です。そのために、マーケットバスケット調査が行われますが、結果を評価する際に気をつけなければならないのは、検体数と基準値、複数農薬の検出です。

ある作物の一群の農薬使用状況を残留濃度から推測するには、最低でも3検体、できれば8検体以上が必要で、2検体以下では推測は不可能です。農薬を使用した作物の残留農薬濃度にはばらつきがあり、通常検出される残留濃度は最大残留基準(MRL)の3分の1から5分の1を平均値あるいは中央値とします。MRL 近傍の残留量が検出されるのは、統計学的には稀な事象です。検体数が少ない場合、調査結果がMRLより低くても、使用基準いっぱい、あるいはそれを上回る使用が常態化している可能性が否定できないし、さもなくばその農薬の土壌への残留が生じている可能性も考慮しなくてはなりません。

使用基準いっぱいの使用が常態化する原因の一つとして考えられるのは、各作物の害虫に対するその農薬の効果が低く、大して効かない、という耐性の出現です。その場合、追加して別の農薬を使うこともあるでしょうし、大量に使い続けることで、環境汚染により標的外生物に負の影響を与える危険も高まります。

マーケットバスケット調査結果の評価に当たっては上記の点を考慮し、必要とあらば検体数を増やし、土壌や環境中の残留濃度も調べ、適用の継続が妥当かどうかを検討する必要があります。

Ⅲ．環境水(用水、河川、湖沼、湾や地下水)汚染の調査

農薬の生態系への影響を調べるためには、環境への汚染を把握することが必須です。とりわけ水溶性の高いネオニコチノイドの場合、環境水への汚染を調べることは生態系のみならずヒトへの影響からも重要です。

ネオニコチノイドの生態系への毒性影響がヨーロッパで著しく現れた理由の一つとして、ヨーロッパ大陸は河川の勾配が緩く流速が遅いので環境中であまり希釈されず水系に滞留しやすいこと、その結果、水棲動物や土壌動物への長期間における低濃度曝露が生じたことが挙げられています。一方、日本は降水量が多く、河川の勾配がきついため、河川への汚染は比較的短期間に海水に流され希釈されます。

しかし、日本においても移動の緩やかな地下水や湖沼は存在し、地下水の水文学的な移動や汚染についての調査は十分になされていません。移動の緩やかな環境水への汚染を監視し調査する必要があります。

Ⅳ．農薬のヒトへの健康影響を既定のものとして管理すること

医薬品の場合、目的とする影響すなわち薬理学的作用と、目的外の悪い影響すなわち毒性を合わせ持つことが多く、薬理学的作用を得るために多少の毒性は容認されるのが普通です。これは投与を受ける個体の中で、利益と不利益が相殺されるからです。

ところが農薬の場合、施用により製造販売者、農家は利益を受けますが、標的外生物は不利益を受け、消費者は食料受給という利益と残留農薬の作用という不利益の両方を受けるといふ、利益の非対称があります。製造販売者や農家の利益のため、どこまで標的外生物や消費者の不利益を容認しうるかは、農薬取締法にも明快に述べられていません。毒性は容認できないとして、薬理学的作用はどうなのかという問題もあります。農薬の中でも、殺虫剤の多くは神経毒で慢性曝露によりさまざまな神経機能影響が生じることは医学の常識となっています。除草剤も細胞毒として人体機能に影響を与えるほか、神経毒として作用するものがあります。発がん性の疑いがあるものも未だに多く登録されています。

農薬の施用は曝露と隣り合わせですから、農薬を自ら取り扱う農家や、その周辺の住民に、農薬使用に伴う健康障害が発生していないかどうか調査する仕組み、すなわち農薬検診が必要です。同じ化学物質を取り扱う仕事でも、工場においては従業員の検診、生物学的モニタリングや作業環境測定による曝露評価が幅広く普及しているにもかかわらず、農業分野ではそうした仕組みが一切ないのは異常です。

農薬使用により、ヒトにどのような健康影響がどの程度生じているかを、行政が適確に監視、把握、管理するには、農薬検診は必要不可欠な制度です。少なくとも農薬を大量に使用する地域や流域において、農薬検診を導入することが望まれます。

Ⅴ．農薬中毒の診断を支援する仕組み

農薬の環境曝露による慢性中毒の診断には一定の困難が伴います。急性中毒については、農薬が登録後使い始められた後、作業曝露や誤飲、自殺企図の事例が出て気づくことが可能ですが、慢性中毒については、まずその存在を証明するために、曝露が多い集団と少ない集団で、特定の症状の出現率を比較しなくてはなりません。したがって慢性中毒の診断には、どのくらいの曝露があったかを、何らかの形で客観的に測定する必要があります。例えば、尿や血液など体液中の農薬の原体または代謝物の定量的な分析は有効な手段です。

が、物質の同定には標準物質の存在が不可欠です。近年の分析技術の進歩は目覚ましいものがありますが、中毒の診断のために農薬の原体および代謝産物を分析化学者が手軽に入手し利用できるようにすることが必要不可欠です。

ところが、そのための情報提供や代謝産物の提供に農薬メーカーや行政が積極的ではない、という現状があります。メーカーによる試験成績の概要は、食品健康影響評価が済んだものについて「農薬抄録」として公開されていますが、製造者の権益保護の理由から非公開の項目も多くあります。製造者の権益は、その化合物の特許により十分保護されているので、中毒の診断に必要な薬理学的試験や毒性学的試験の結果については、登録後速やかに公開されるべきです。とりわけ、臨床中毒医学の専門家には情報を優先的に提供することが望まれます。

農薬を始めとする環境化学物質による健康影響と考えられる症状や所見がみられた場合、従来は被害者側に立証責任があるとされてきましたが、国際的には加害者（と推定される）側に一定の立証責任が課される流れにあります。農薬メーカーや行政が、慢性農薬中毒の診断に必要な情報や代謝産物を積極的に提供しないのは、この立証責任を遂行していないことになります。

VI . 市販後調査(PMS: Post Marketing Surveillance)を行うこと

市販後に実際に起きたヒトへの曝露による中毒の情報を集め、その情報をフィードバックすることは、危害の予測や危険評価が正しく行われたかどうかを検証することにもなります。それはまた、環境保健クライテリア（EHC）に示された農薬のリスク管理の枠組みを実行することにもなります。市販後調査は製薬業界では一般的に行われています。医薬品の開発では、ヒトに投与する臨床試験によりヒトへの毒性や薬理が調査済みですが、被験者の数が少ないため、大規模な被験者による第4相臨床試験を市販後に行います。その結果、毒性が想定を上回ったり、薬効に有意差がなかったりした場合、行政当局により使用法の見直しや登録の失効が行われます。医薬品の場合、被験者の投与量が明らかなので、用量－毒性関係を導くのは比較的容易です。

他方、農薬の場合、毒性を示すと推定される量を被験者に投与することは倫理的に実施できず、用量－毒性関係を導くことは困難です。にもかかわらず、市販後は使用による急性曝露や残留農薬による慢性少量曝露が不特定多数の人々に起こります。したがって、ヒトへの健康影響を把握するため、一般人集団への正確な曝露実態を調査したり、曝露群と対照群を用いて疫学的な研究を行ったり、急性や慢性中毒による事例や、事故的な曝露による健康被害の事例を集めたりして、臨床医学的に検討することが求められます。そして、その結果を農薬登録の見直しにフィードバックする体制が必要です。

また、ヒトへの健康影響だけでなく、環境や生態系への影響についても市販後に調査を行いフィードバックする体制が必要です。登録前試験では、環境への影響に関する情報もほとんど得ることができません。ミクロコスムやメソコスム試験を行い、ある程度精度が高い知見は得ることは可能ですが、実際の環境への曝露とは規模が違い、市販後調査に勝るものではありません。市販後に環境中濃度や生態系への影響をいち早く計画的に収集し、登録前の危険評価と矛盾はないか、想定外の危害を被る生物種はないかを確認することは、生態系保全のために必要不可欠です。

VII . 農薬を化学物質として包括的に管理すること

OECD では、農薬を（agricultural）pesticide、農業以外の目的に用いられる生物を殺す化学物質を biocide（殺生物剤）と呼んでいます。コーデックス委員会と JMPR では、農薬 pesticide を、"Any substance intended for preventing, destroying, attracting, repelling, or controlling any pest including unwanted species of plants or animals

during the production, storage, transport, distribution and processing of food, agricultural commodities, or animal feeds or which may be administered to animals for the control of ectoparasites" と定義し日本の農薬の定義とほぼ同じです。

なお、コーデックス委員会と JMPR の定義の日本語訳は、「厚生労働省：関連用語の説明」のページにあります。「農薬（殺虫剤）とは、あらゆる有害生物の予防・駆除・誘引・撃退・管理に用いられるあらゆる物質、あるいは外部寄生生物を管理するために動物に投与されるあらゆる物質を意味します。有害生物には、食品や農産物あるいは動物飼料の生産・保存・輸送・流通・加工時に生じる望ましくない植物種や動物種が含まれます。この用語には、植物生長調節剤、枯れ葉剤、乾燥剤、摘果剤、発芽抑制剤として使用される物質、および保存・輸送時の劣化を防ぐために収穫前もしくは収穫後の農産物に使用される物質が含まれます。肥料、植物栄養剤および動物栄養剤、食品添加物、動物用医薬品は通常含まれません。」

日本の農薬登録制度による取り締まりの対象となるのは、農薬（pesticide）に限られていますが、近年、農薬登録されている化学物質が、農業以外の目的の殺生物剤（biocide）として用いられる事例、例えば、カ、ハエなどの衛生害虫、ケムシ、ムカデなどの不快な気持ちにさせる不快害虫、ペットや家畜に寄生するダニなどの駆除、建物や建材のシロアリ防除への使用が増加しています。これらの使用は、ごく一部を除いて取り締まりの対象ではなく、使用の実態も把握されていません。

第1部に示したように、農薬のヒトへの曝露について、食品や飲料水による経口曝露は取り締まることができるが、空気を介した経気道曝露、皮膚を介した経皮曝露はまったく取り締まることができない、農薬の環境汚染について、農業目的使用の場合は取り締まることができるが、農業以外の目的で使用された場合には取り締まることができないなどの法制度の不備があります。これは特に人体中および環境中での半減期が比較的長い物質では大きな問題となる恐れがあります。ちなみに EU では、農耕地、非農耕地を問わずすべての植物防疫剤（plant protection products）を対象として、欧州議会及び理事会規則 EC No 1107/2009 があり、家庭園芸用、家庭用防疫剤、業務用／工業用防疫剤も取り締まりの対象となっています。

VIII．農薬行政への農薬製造販売者の関与に制限を加えること

農薬行政の使命は、農薬取締法などの法律や農薬取締法施行規則などの省令や諸制度に基づき、農業に必要な農薬の使用を認めつつも、農薬＝毒性化学物質の影響からその国の住民や環境を守ることであると考えられます。

農薬は輸出入の盛んな化学物質の一つです。国際貿易機関は、世界平和の実現に貢献するために自由貿易を推進するという信念に基づいて設立されましたが、物を売るということに関して企業の国籍で差別するのはいけないこととしていて、それを補完する形で、JMPR による科学的な農薬の安全性についての評価が存在します。このいわゆる外圧を踏まえた農薬行政の方針決定がなされるのは既定のことです。

一方、農薬製造販売者が生き残っていくためには、農薬の製造または販売により利益を得なければなりません。農薬は、大量生産可能な新規化学物質＝商品であり、たくさん売ればたくさん儲かるので、なるべく開発コストが少なくて済み、広範囲に大量に消費され、残った製品の回収や残留実態調査など売ったあとの面倒な作業がないのがいいことです。

この農薬製造販売者の立場は、農薬＝毒性化学物質による健康影響や生態系影響を未然に防止することを目指す行政の立場とはすべからく対立し、農薬行政の方針決定の場に農薬製造販売者を参加させ、意見を入れれば、必ず骨抜きにされる運命といえます。

したがって、農薬行政に関する方針決定は行政主導を堅持し、農薬を製造または販売する事業者の意見は参考にとどめることが望まれます。

IX. まとめ

まとめとして、望ましい農薬登録制度の一例を以下に示します。新たな制度は、登録前試験と市販後調査のセットからなります。登録前試験は現状を踏まえつつさらなる改良を加え、市販後でなければ得られない生態系や臨床中毒のデータについては市販後調査を義務付け、その結果を適宜農薬登録の可否に還元します。

A) 登録前試験

- i. 物理化学試験：親化合物と共役酸の酸解離定数を追加する。
- ii. 薬理学的試験：薬物動態や薬物動力学試験を追加する。
- iii. 毒性学的試験：発達神経毒性試験などを追加する。
- iv. 農作物や畜産物への残留試験：検体数を増やす。
- v. 環境や生態系への曝露の見積もり：ミクロコスムやメソコスム試験を追加する。
- vi. 危害の同定と危険評価：農薬の作用機序に応じた評価の方法を採用する。

現在の毒性学的試験のみを重視し、薬理試験を考慮しない仕組みを見直し、物理化学試験と薬理学的試験を充実し、毒性学的試験の評価と薬理学的試験の評価を相補的に行います。物理化学試験では、親化合物と共役酸の酸解離定数を取得することが必要不可欠です。薬理学的試験では、薬物動態や薬物動力学試験、とりわけ、生物学的利用能（Bioavailability）や半減期（分布相および消失相）、血中濃度下面積、クリアランス、分布容積、平均滞留時間などのパラメータを求める必要があります。

B) 市販後調査

- i. ヒトへの曝露と健康影響の疫学的調査：市販後速やかに始める。
- ii. 中毒患者の臨床医学報告の収集と解析：市販後速やかに始める。曝露指標の分析に必要な方法や化学物質の標準品を準備し提供できるようにする。
- iii. 環境（水、土壌、空気、生態系）汚染の分析：農薬の施用実態を、農家の施用履歴を元にいつどこで何がどのくらいどのように施用されたかをデータベース化する。マーケットバスケット方式と陰膳方式を併用して農薬の摂取量をさまざまなケースで推定することができるようにする。飛散と健康影響を総合的に調査する。環境動態や生態系への影響を総合的に調査する。
- iv. ヒトや生態系への危害の同定とその危険評価：ヒトの臨床中毒医学・疫学的データから BMD などの科学的な方法を用いて健康影響の評価する。医学や環境科学や生態学の専門家の協力を得ながら調査をする枠組みを作る。政策の決定には予防原則を適用する。

農薬登録に用いられたすべての結果は、登録後、速やかに論文として発表されるか、そうでなければ、一定期間の後は生のデータを閲覧できるようにすべきです。そして、不十分な場合は市販後に調査報告することを義務付けるべきです。農薬登録により、毒性のある化学物質を販売する「権利」を得たのですから、関連する情報を包み隠さず公開することは製造する者の「義務」といえます。農薬は、医薬品と異なり、事実上誰でも取り扱うことが可能であり、民主的な情報の管理と情報公開は、中毒や事故の予防と安全性を高めるために必要不可欠です。

完全な危険評価の仕組みはありませんが、無謬主義に陥ることなく、予防原則を片手にしながら、科学的可謬主義を先導として、少しずつより良い危険評価をするための登録制度を構築することが必要です。そして、動物を用いた毒性試験の NOAEL を唯一の Gold Standard、伝家の宝刀とする、“唯我毒尊”に陥ることなく、薬理学的試験や臨床知見、疫学試験、環境動態、生態影響などの成果を統合し、フィードバックすることが、環境にばら撒くことを主な使用法とし、ヒトが慢性的に摂取する運命にある農薬の危険評価には欠かせないのではないのでしょうか。

本文中にリンクした参考資料

言及されている国内の法令などを参照できるようにしました。

Part1：日本の農薬登録制度と政界情勢

第2章

- p.6 「農薬取締法」→法律条文 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S23/S23HO082.html>
- p.11 「食品衛生法」→法律条文 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S22/S22HO233.html>
- p.11 「ポジティブリスト制度が始まりました」→全農「食品残留基準のポジティブリスト制対策情報」
<http://www.agri.zennoh.or.jp/hiyaku/positivelist/>
- p.11 「食品安全基本法」→法律条文 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H15/H15HO048.html>
- p.11 「食品安全委員会」→食品安全委員会「食品安全委員会とは」 <http://www.fsc.go.jp/iinkai/index.html>
- p.12 「農業改良助長法」→法律条文 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S23/S23HO165.html>
- p.12 「植物防疫法」→法律条文 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S25/S25HO151.html>
- p.13 「農林物資の規格化等に関する法律」→法律条文 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S25/S25HO175.html>
- p.13 「日本農林規格(JAS規格)」→農林水産省「JAS規格一覧」 http://www.maff.go.jp/j/jas/jas_kikaku/kikaku_tiran.html
- p.14 「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律」→法律条文 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S28/S28HO035.html>
- p.14 「基準値」→独立行政法人農林水産消費安全技術センター「飼料中の有害物質の基準値」
http://www.famic.go.jp/ffis/feed/r_safety/r_feeds_safetyj22.html
- p.15 「建築基準法」→法律条文 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S25/S25HO201.html>
- p.15 「建築基準法施行令」→政令条文 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S25/S25SE338.html>
- p.15 「住宅の品質確保の促進等に関する法律」→法律条文 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H11/H11HO081.html>
- p.15 「日本住宅性能表示基準」→国土交通省告示より基準条文
<http://www.mlit.go.jp/jutakukentiku/house/torikumi/hinkaku/061001hyouji.pdf>
- p.15 「評価方法基準」→国土交通省告示より基準条文 <http://www.mlit.go.jp/common/000052960.pdf>
- p.16 「室内空气中化学物質の室内濃度指針値及び標準的測定法」→厚生労働省通知より測定法
http://www.oureimhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=3059
- p.16 「シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会、室内濃度指針値一覧表」→厚生労働省文書
<http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/situnai/hyou.html>
- p.16 「化学物質の室内濃度指針値についてのQ&A.厚生労働省医薬食品食審査管理課化学物質安全対策室2004年3月30日」
→厚生労働省文書 <http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/situnai/sickindex.html>
- p.16 「学校保健安全法」→法律条文 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S33/S33HO056.html>
- p.16 「学校環境衛生の基準」→文部科学省基準条文
http://www.mext.go.jp/component/b_menu/other/_icsFiles/afieldfile/2009/04/01/1236264_9.pdf
- p.17 「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)」→法律条文 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S48/S48HO117.html>
- p.18 「毒物及び劇物取締法(毒劇法)」→法律条文 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S25/S25HO303.html>
- p.18 「判定基準」→厚生労働省薬事・食品衛生審議会内規「毒物劇物の判定基準」 <http://www.nihs.go.jp/law/dokugeki/kijun.pdf>
- p.19 「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善促進に関する法律(化管法)」→法律条文
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H11/H11HO086.html>
- p.19 「PRTR制度」→経済産業省「PRTR制度」 http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/
- p.19 「以下の通り」→経済産業省化学品審議会「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律に基づく第一種指定化学物質及び第二種指定化学物質の指定について(答申)」
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/information/pdf/toshin.pdf
- p.20 「化管法SDS制度」→経済産業省「化管法SDS制度」
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/msds/msds.html
- p.20 「化学兵器の禁止及び特定物質の規制等に関する法律(化学兵器禁止法)」→法律条文
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H07/H07HO065.html>
- p.21 「環境基本法」→法律条文 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H05/H05HO091.html>
- p.21 「公共用水域等における農薬の水質評価指針」→環境省通知条文
http://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/law_data/f406kansuido0086.htm
- p.21 「水質汚濁防止法」→法律条文 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S45/S45HO138.html>
- p.21 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指針」→環境省通知条文
https://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/golf_course.html
- p.21 「POPs廃農薬の処理に関する技術的留意事項について」→環境省文書 <http://www.env.go.jp/recycle/misc/pops.pdf>
- p.22 「水道法」→法律条文 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S32/S32HO177.html>
- p.22 「水質基準に関する省令」→厚生労働省令条文 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H15/H15F19001000101.html>

- p.22 「「水質管理目標設定項目」(任意測定項目)として 120 物質が定められています」→厚生労働省「水道水質基準について」
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/kijunchi.html>
- p.22 「廃棄物の処理及び清掃に関する法律(廃棄物処理法、廃掃法)」→法律条文
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S45/S45HO137.html>
- p.22 「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(薬事法)」→法律条文
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S35/S35HO145.html>
- p.23 「労働安全衛生法」→法律条文 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S47/S47HO057.html>
- p.23 「有機溶剤中毒予防規則」→規則条文 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S47/S47F04101000036.html>
- p.23 「特定化学物質等障害予防規則(特化則)」→規則条文 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S47/S47F04101000039.html>

第 4 章

- p.38 「農薬取締法施行規則」→規則条文 <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S26/S26F00601000021.html>
- p.38 「農薬の登録申請に係る試験成績について」→農林水産省通知 <https://www.acis.famic.go.jp/shinsei/8147/8147.pdf>
- p.38 「農薬の登録申請書等に添付する資料について」→農林水産省通知 <https://www.acis.famic.go.jp/shinsei/13-3987.pdf>
- p.43 「農林水産省のホームページ」→農林水産省「農薬の基礎知識 詳細」 http://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_tisiki/tisiki.html#kiso4_1
- p.43 「土壌残留に係る農薬登録保留基準」→基準値 <https://www.env.go.jp/water/dojo/nouyaku/dozan/kijun.html>
- p.44 「水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準」→基準条文 <https://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun.html>
- p.44 「算出方法の詳細」→環境省「環境中予測濃度(水産 PEC)算定方法」 <https://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun/method.pdf>
- p.44 「平成 15 年 1 月 30 日第 6 回農業資材審議会農薬分科会資料」→農林水産省資料
<http://www.maff.go.jp/j/council/sizai/nouyaku/06/pdf/11.pdf>
- p.44 「水質汚濁に係る登録保留規準」→基準値 http://www.env.go.jp/water/dojo/nouyaku/odaku_kijun/kijun.html
- p.44 「環境中予測濃度(水濁 PEC)」→環境省「水質汚濁に係る環境中予測濃度(水濁 PEC)について」
http://www.env.go.jp/water/dojo/nouyaku/odaku_kijun/kijun/pec.html
- p.45 「最終更新 2016 年 5 月 9 日」→環境省「水質汚濁に係る農薬登録保留基準について」
http://www.env.go.jp/water/dojo/nouyaku/odaku_kijun/kijun.html
- p.46 「環境省告示改正」→環境省「水産動植物に対する毒性に係る登録保留基準の改定について」
<http://www.env.go.jp/water/dojo/sui-kaitei.pdf>
- p.46 「鳥類の農薬リスク評価・管理手法マニュアル」→環境省文書
http://www.env.go.jp/water/dojo/nouyaku/ecol_risk/man_avian.html
- p.46 「環境影響調査」→環境省「平成 26 年度農薬の環境影響調査業務報告書」
http://www.env.go.jp/water/dojo/nouyaku/ecol_risk/H26no-yakueikyohoukokusyo.pdf
- p.48 「農薬の急性参照用量における基本的考え方」→食品安全委員会文書
https://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kettei_tou/07_nouyaku_arfd.pdf
- p.48 「設定に関する考え方」→厚生労働省「食品中の農薬の残留基準値の設定について」
http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/dl/s0127-15s_0001.pdf
- p.49 「厚生労働省研究班報告書」→厚生労働省「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」
<http://www.env.go.jp/council/10dojo/y104-05/ref02.pdf>
- p.50 「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」→厚生労働省文書
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/05/dl/s0507-5d1.pdf>
- p.51 「農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方」→食品安全委員会文書
https://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kettei_tou/06_nou_bakuro_hyouka.pdf
- p.53 「電子政府のホームページ」→e-Gov サイト <http://www.e-gov.go.jp>
- p.53 「農薬・バイオサイドのページ」→日本化学工業協会「化学物質リスク評価支援ポータルサイト」
http://www.jcia-bigdr.jp/jcia-bigdr/chemimaga/chemi_maga_list?type=category&no=004&page=01
- p.56 「残留調査」→農林水産省「国内産農産物における農薬の使用状況及び残留状況調査の結果について」
http://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_monitor.html
- p.56 「食品衛生法に基づく都道府県等食品衛生監視指導計画等に関する命令」→命令条文
http://law.e-gov.go.jp/cgi-bin/idxselect.cgi?IDX_OPT=1&H_NAME=%90H%95i%89q%90%B6&H_NAME_YOMI=%82%A0&H_NO_GENGO=H&H_NO_YEAR=&H_NO_TYPE=2&H_NO_NO=&H_FILE_NAME=H21F10002006007&H_RYAKU=1&H_CTG=1&H_YOMI_GUN=1&H_CTG_GUN=1
- p.56 「2012 年」→厚生労働省「平成 19 ～ 23 年度 食品中の残留農薬等検査結果について」
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000107840.html>
- p.56 「2014 年度」→厚生労働省「平成 26 年度食品中の残留農薬等の一日摂取量調査結果」
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzenshu/0000115140.pdf>
- p.56 「モニタリング」→日本水道協会「水道水質データベース」
<http://www.jwwa.or.jp/mizu/index.html>

- p.57 「毎年実施」→環境省「農薬残留対策総合調査関係」 <http://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/report2/>
- p.57 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針」→環境省文書
https://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/golf_course.html
- p.57 「公表」→環境省「ゴルフ場暫定指導指針対象農薬に係る水質調査結果」 <http://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/golfchosa.html>
- p.57 「公開」→農林水産省「農薬登録制度に関する懇談会」 http://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_kaigi/

part2：農薬登録制度の問題点と対策

第1章

- p.61 「EHC240」→ The Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization「Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food」
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44065/8/WHO_EHC_240_8_eng_Chapter5.pdf
- p.65 「21世紀における我が国の農薬生態影響評価の方向について～中間報告」→環境庁水質保全局文書
<https://www.env.go.jp/water/noyaku/seitaiken01/honbun.pdf>
- p.66 「水田農薬の環境中濃度を予測する」→国立環境研究所ニュース(2014年度 33巻3号)
<https://www.nies.go.jp/kanko/news/33/33-3/33-3-02.html>

第2章

- p.76 「<http://www.toxicologyinternational.com/article.asp?issn=0971-6580;year=2013;volume=20;issue=1;spage=1;epage=5;aulast=Raj>」
→ Determination of median lethal dose of combination of endosulfan and cypermethrin in wistar rat
<http://www.toxicologyinternational.com/article.asp?issn=0971-6580;year=2013;volume=20;issue=1;spage=1;epage=5;aulast=Raj>

第3章

- p.82 「農薬の急性参照用量における基本的考え方」→食品安全委員会農薬専門調査会文書
https://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kettei_tou/07_nouyaku_arfd.pdf
- p.85 「平成24年度化学物質複合影響評価手法検討調査」→環境省文書 <http://www.env.go.jp/press/16792.html>
- p.85 「Guidance For Identifying Pesticide Chemicals and Other Substances that have a Common Mechanism of Toxicity」→ USEPA 文書
<https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/guidance-identifying-pesticide-chemicals-and-other>
- p.85 「Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals That Have a Common Mechanism of Toxicity」→ USEPA 文書
<https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/guidance-cumulative-risk-assessment-pesticide>
- p.86 「State of the Art Report on the Mixture Toxicity」→ The School of Pharmacy University of London (ULSOP) などが EU 理事会に提出した報告書
http://ec.europa.eu/environment/chemicals/effects/pdf/report_mixture_toxicity.pdf
- p.86 「Communication from the Commission to the Council: Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures」→ EU 指令条文
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52012DC0252>
- p.86 「Toxicity Risk Assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS Framework」→ Regulatory Toxicology and Pharmacology Vol.60, Is.2, 1 July 2011, Pages S1-S14
<http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/aggregate/en/>

第4章

- p.87 「食品中の農薬の残留基準値の設定について」→厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会(平成22年1月27日開催)配布資料 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/dl/s0127-15s.pdf>
- p.88 「農薬登録制度に関する懇談会第4回(平成20年7月29日)～第6回(平成21年1月22日)における議論の結果」→厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会(平成22年1月27日開催)配布資料(別添)
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/dl/s0127-15s.pdf>

第6章

- p.95 「農薬生態影響評価検討会第2次中間報告について」→環境省報告書
<https://www.env.go.jp/water/noyaku/seitaiken02/index.html>
- p.95 「21世紀における我が国の農薬生態影響評価の方向について：中間報告」→環境省報告書
<https://www.env.go.jp/water/noyaku/seitaiken01/honbun.pdf>

part3：農薬登録制度のこれから

第2章

- p.105 「厚生労働省：関連用語の説明」→ <http://www.mhlw.go.jp/topics/idsenshi/codex/06-01.html>

著者プロフィール

ネオニコチノイド研究会：

ネオニコチノイド系殺虫剤の健康影響をテーマとして、群馬の青山美子と東京女子医科大学東医療センター麻酔科の平久美子の共同研究から発足した、政治的に中立の科学者のネットワークで、代表は平(tfsp.phwg@gmail.com)です。

青山は、1990年代から盛んに行われるようになった有機リン系殺虫剤の空中散布後に症状を訴えて受診する患者の診断と治療に豊富な経験がありました。ところが、2004年頃から有機リンの代替物としてネオニコチノイド系殺虫剤の使用が増えたところ、異なる症状の患者の受診が急増しました。この青山の観察を手掛かりとして、平の考案した心電図の精密解析法を用いた臨床研究により、2006年頃に有機リン系殺虫剤およびネオニコチノイド系殺虫剤の環境曝露によりそれぞれ特有の中毒が起きるという結論に達しました。

以後、学際的な多くの研究者の協力と関連学会の励まし、官民の資金援助を得て、臨床及び基礎研究を継続し、海外からの研究者の招聘、学術論文の執筆と翻訳、国内外の学会での発表と一般向けの講演活動などを行っています。2012年以降、国際自然保護連合浸透性殺虫剤タスクフォース(TFSP)に参加し、平は公衆衛生グループ座長として、海外との共同研究、世界各地でのネオニコチノイドの健康影響についての講演活動にも力を入れています。

アクト・ビヨンド・トラスト様には、TFSPの活動に関連し、物心両面で助成をいただいています。今回の執筆に関して、アクト・ビヨンド・トラスト様から資金提供を受けましたが、内容についての指示は一切なく、文責および著作権はネオニコチノイド研究会に帰属します。

日本の農薬登録制度 ― その仕組みと背景、問題点

2017年3月1日発行（非売品）

著者：ネオニコチノイド研究会

デザイン・写真：谷口 岳

発行：一般社団法人 アクト・ビヨンド・トラスト

<http://www.actbeyondtrust.org>

Tel: 03-6665-0816

Fax: 03-6869-2411

〒113-0034 東京都文京区湯島 2-9-10-2F

問い合わせ：<http://www.actbeyondtrust.org/contact/>