

# 「農薬の再評価に係る食品健康影響評価」について ～試験データを私たちはどう判断するのか～

食品安全委員会 委員  
浅野 哲

# 本日の内容

1. 農薬の再評価の目的
2. 農薬の再評価における食品安全委員会の任務
3. (再)評価にどのような試験データが使われるのか  
(再評価のプロセスにおいて、透明性は確保されているのかを含む)
4. 試験データをどのように評価しているのかー再評価の実例



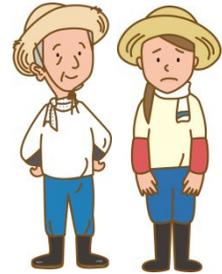
# 1. 農薬の再評価の目的

# 農薬登録の全体像－農薬による影響への対応

農薬を使用することによる、農薬を使用する人への影響、農薬の残留による消費者への影響、環境に対する影響が考えられ、これらへの対応が必要。

## 3つの安全を確保

① 生産者（＝農薬使用者）の安全



② 農薬が使用された農作物を食べた者の安全



③ 環境（生活環境動植物等）に対する安全



# 農薬登録の全体像－農薬の登録制度

農薬は様々な試験成績に基づき、申請された使用方法における審査を行い、安全と認められる農薬だけを登録。定められた使用方法の遵守を使用者に要求。

## 試験の実施

メーカー負担で、信頼性が高い試験施設において、毒性、作物への残留、環境影響等に関する様々な試験を実施

## 農薬の登録

国が審査し、申請された使用方法に従って使用した場合に**安全と判断したもののみ登録**

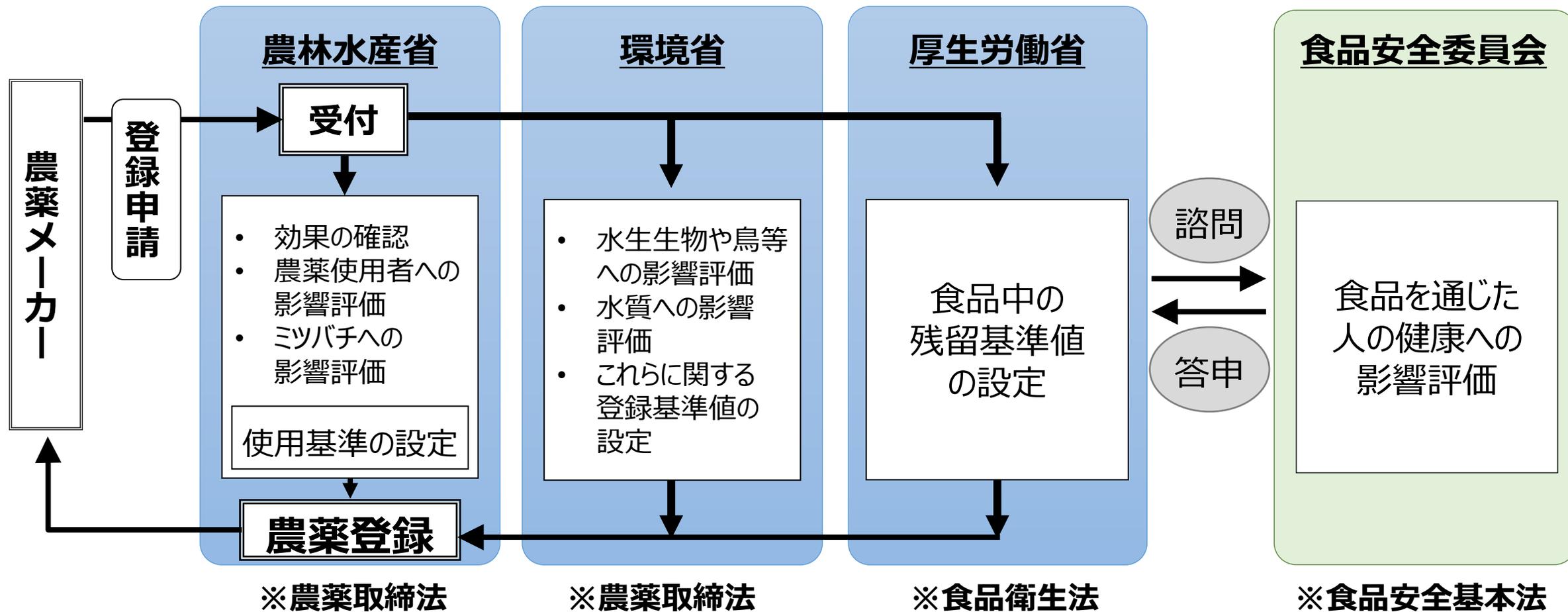
登録されていない農薬は使えない

## 使用方法の遵守

登録された農薬を**定められた使用方法に従って使用**

# 農薬登録の全体像-農薬登録制度に関する省庁と役割

安全性が確認された農薬だけを登録するために、関係省庁が連携して取り組んでいる。



平成30年（2018年）に農薬取締法が改正され、令和3年度から農薬の再評価を開始。食品の安全確保のためのPDCAの体制を構築。

- 科学の発展により蓄積される、農薬の安全性に関する**新たな知見や評価法の発達**を効率的かつ的確に反映できる農薬登録制度への改善が必要
- 農薬に係る規制を、**安全性の向上、国際的な標準との調和、最新の科学的根拠に基づく規制の合理化**、の観点から見直し



① **再評価制度**の導入

② 農薬の安全性に関する**審査の充実**

・農薬使用者    ・ミツバチ    ・生活環境動植物

# 農薬の再評価制度－再評価制度の概要

登録されている全ての農薬について最新の科学的知見に基づき15年毎に安全性等の再評価を行う。

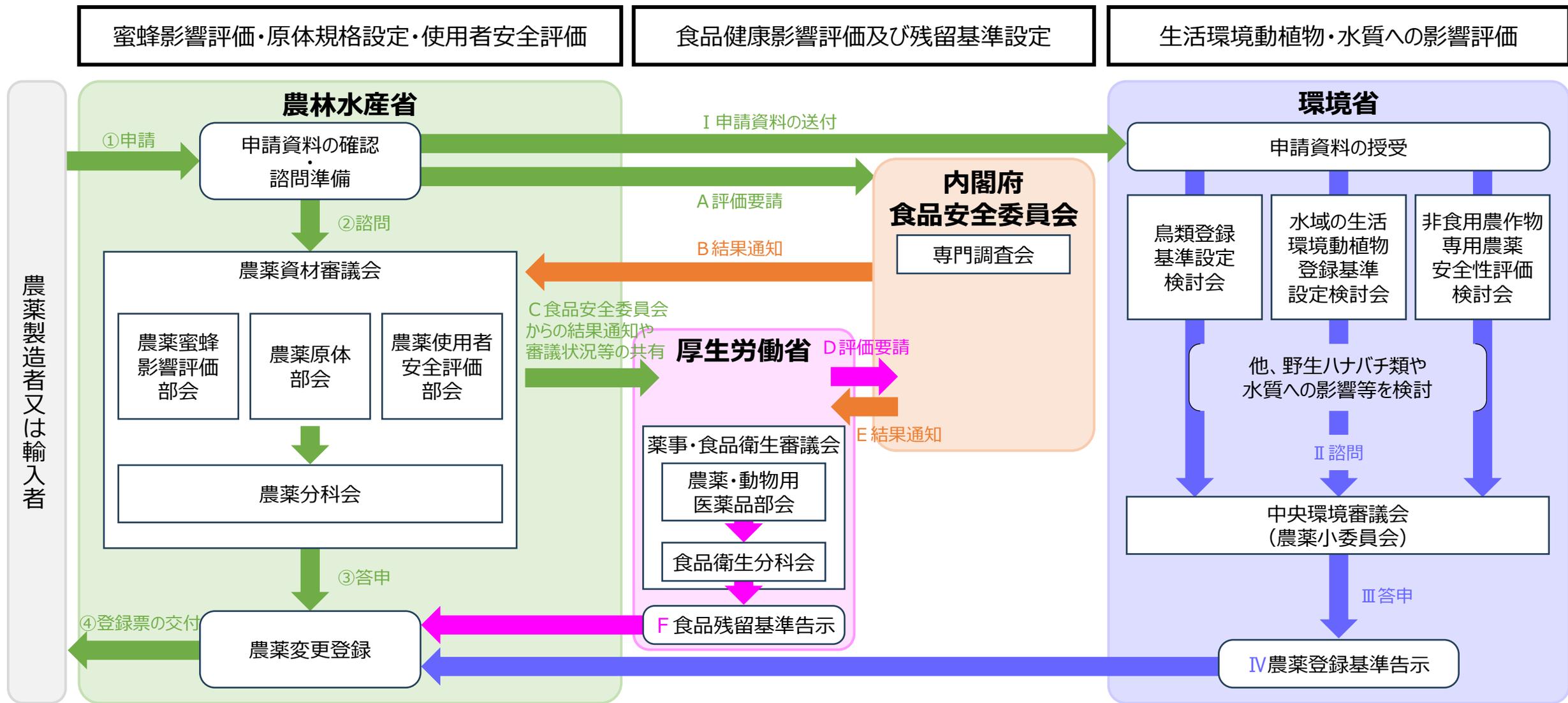
- 既に登録されている全ての農薬について、定期的（15年毎）に**最新の科学的知見**に基づき、安全性等の**再評価**を行う仕組みを導入
- 農薬の**安全性に関する科学的知見を収集**し、必要な場合には**随時、登録の見直し**を実施
- 再評価では、メーカーに対して**最新の試験法等**に則った**データの提出**を要求
- 国は農薬の安全性に関する**科学的知見を収集・分析**

# 農薬の再評価－農薬の登録時に必要な試験成績

農薬を登録するためには、効果や作物への害、健康への影響、農作物への残留、土壌や動植物への影響など多くの試験結果が専門家により評価される。

- ① 雑草や病害虫等に対する**効果**、**農作物の生育に対する害**に関する試験
- ② **毒性**に関する試験（人の健康に対する影響）  
（急性経口毒性、皮膚感作性、皮膚刺激性、眼刺激性、遺伝毒性、発がん性、繁殖毒性、発生毒性、発達神経毒性、急性神経毒性など）
- ③ 農作物等への**残留**に関する試験
- ④ 土壌や生活環境動植物等の**環境への影響**に関する試験  
（土壌への残留、土壌中の動態、魚類・甲殻類・ミツバチ等への影響など）

# 農薬の再評価の一般的な流れ



出典 : <https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/saihyoka/plan.html>

# 農薬の再評価制度－農薬の再評価に係る優先度の基準

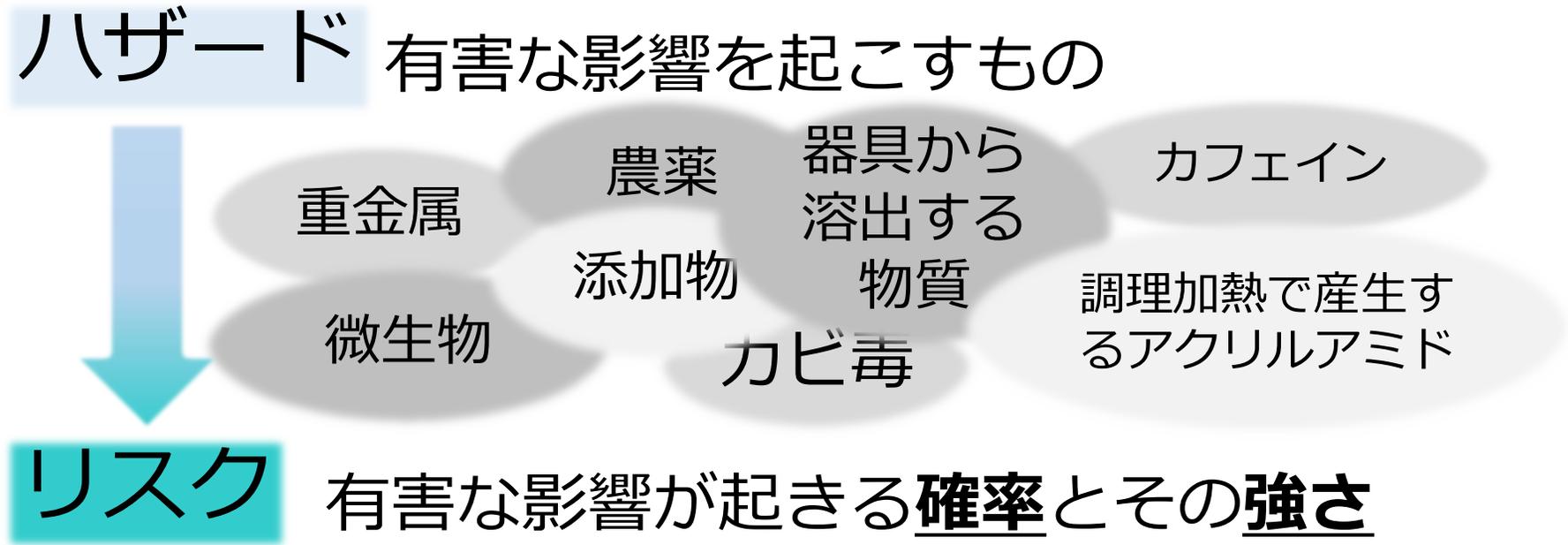
農薬の再評価に係る優先度は、我が国で多く使われているもの、許容一日摂取量等が低いものが高い。2021年度より、優先度Aのものから順次実施。

優先度	基準
優先度A (126成分)	我が国で多く使われているもの
優先度B (57成分)	使用量は少ないが許容一日摂取量等が低いもの
優先度C1 (157成分)	その他の農薬
優先度C2 (69成分)	2006年以降に評価・登録され、登録が比較的新しいもの
優先度D (171成分)	生物農薬及び植物検疫用途農薬 等



**2021年度から開始し、国内での使用量が多い農薬から順次実施**  
 (初年度：グリホサート、ネオニコチノイド系農薬など14有効成分が対象)

## 2. 農薬の再評価における食品安全委員会の任務



$$\text{ハザード} \times \text{摂取量} = \text{リスク}$$

**ハザード** 有害な影響を起こすもの



重金属

農薬

器具から  
溶出する  
物質

カフェイン

微生物

添加物

カビ毒

調理加熱で発生する  
アクリルアミド

**リスク** 有害な影響が起きる確率とその強さ

ハザード

X

摂取量

=

リスク

**ハザード** 有害な影響を起こすもの



重金属

農薬

器具から  
溶出する  
物質

カフェイン

微生物

添加物

カビ毒

調理加熱で発生する  
アクリルアミド

**リスク** 有害な影響が起きる確率とその強さ

ハザード

X

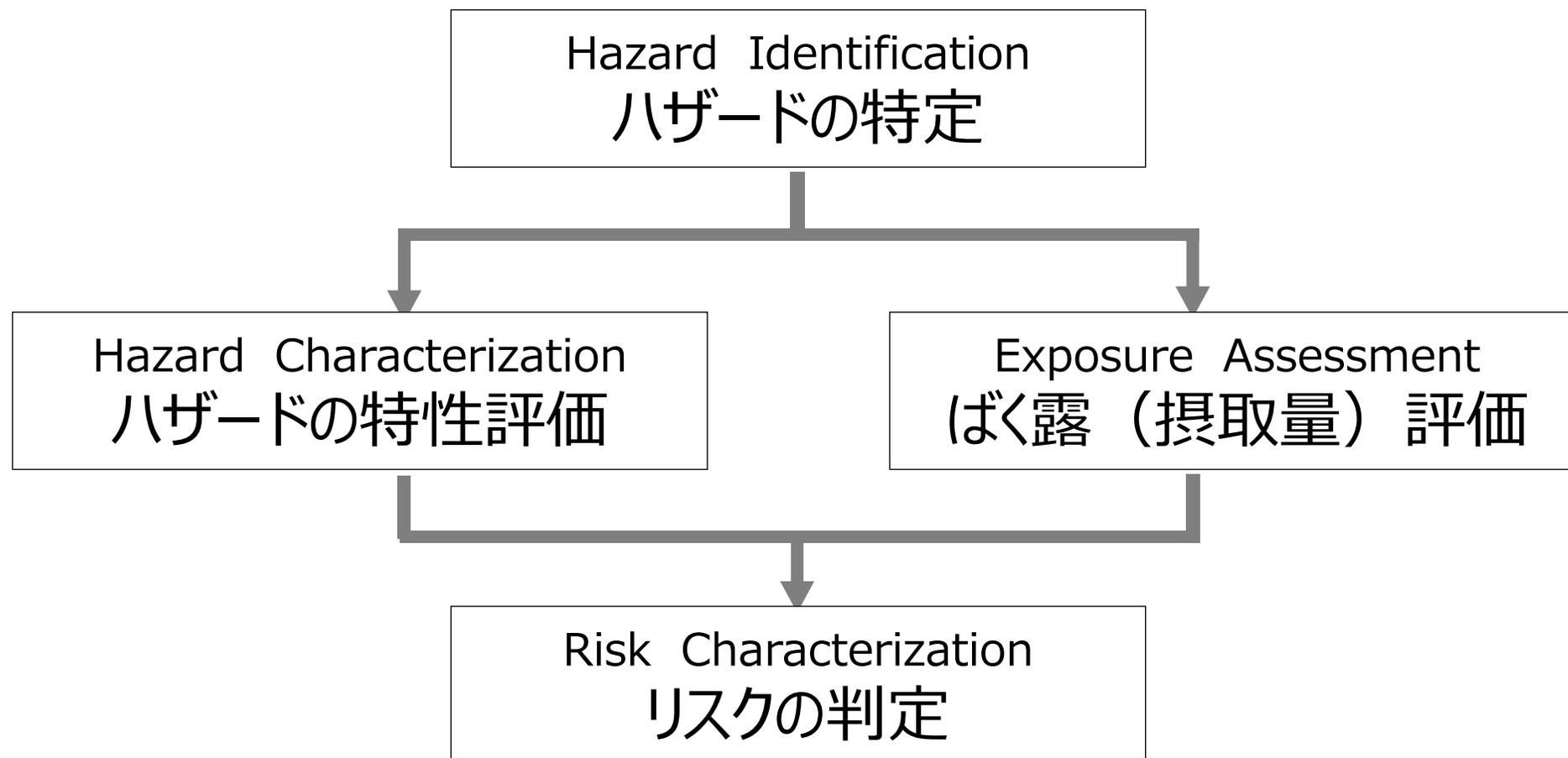
摂取量

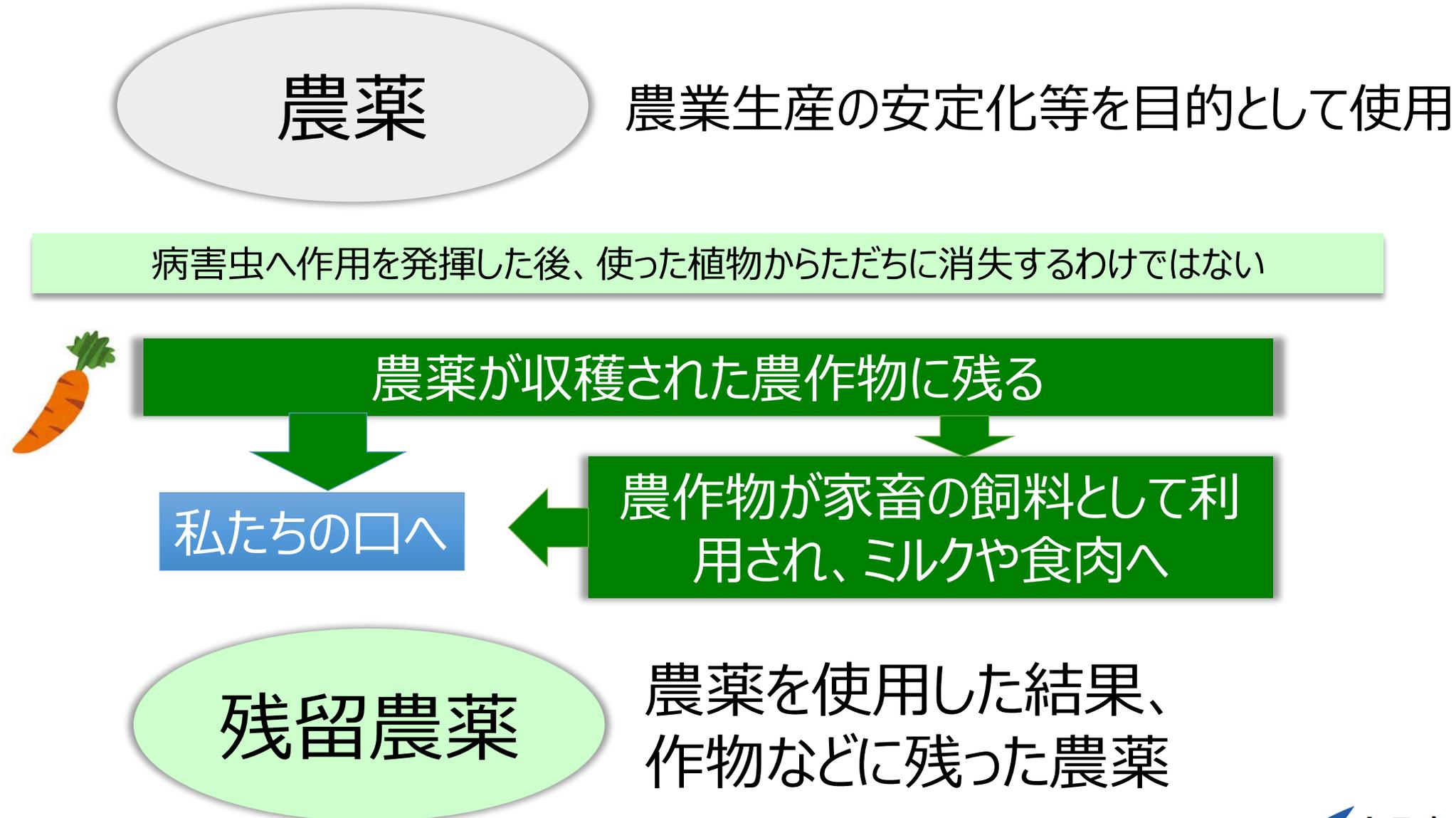
=

リスク

# リスク評価（食品健康影響評価）とは

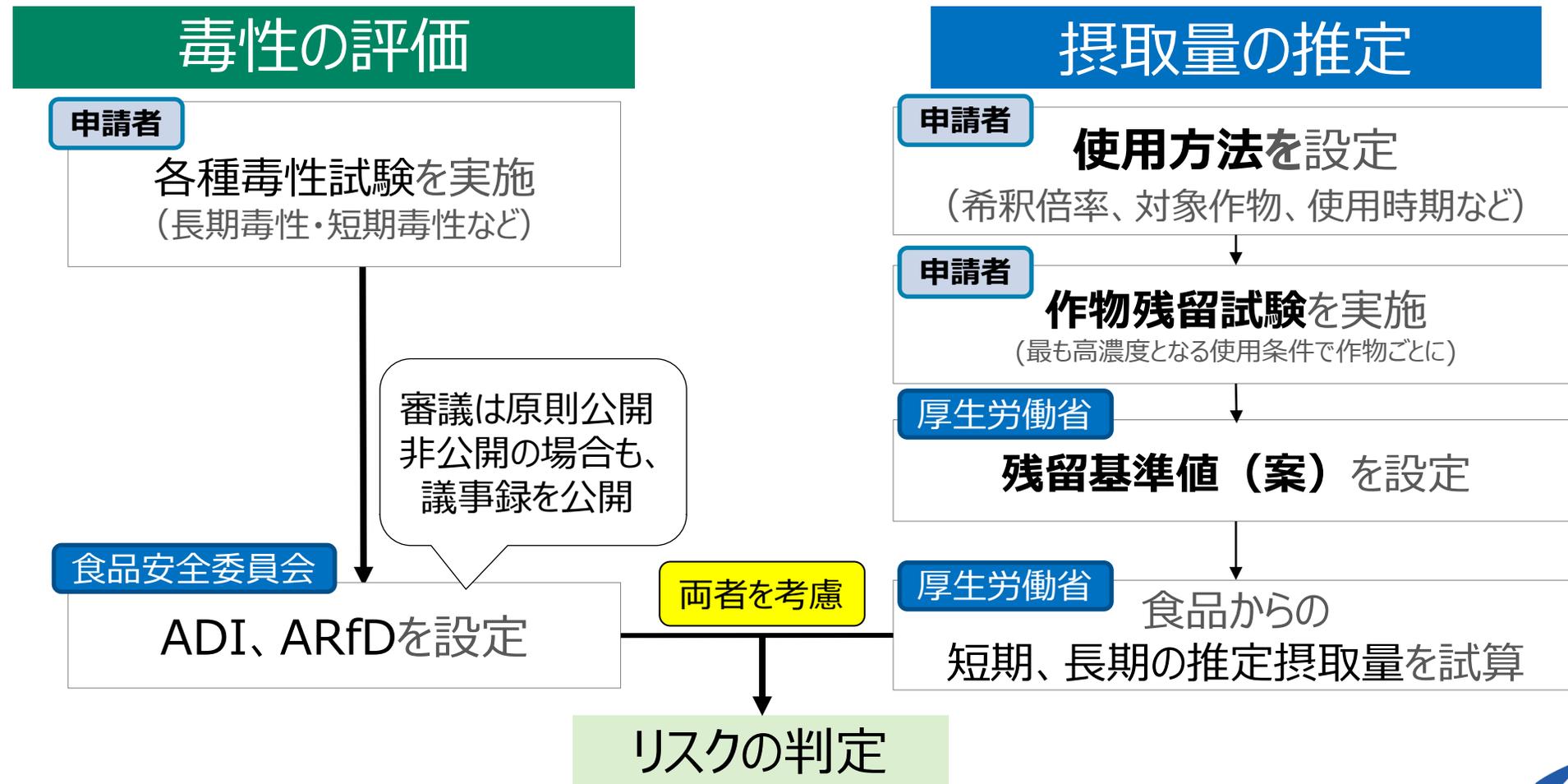
食品中に含まれる有害物質などを摂取することにより、どのくらいの確率でどの程度の健康への悪影響が起きるかを科学的に評価すること





# 残留農薬のリスク評価

残留基準値は作物残留試験などのデータに基づいて設定され、毒性評価結果を考慮してリスクを判定する。



# 毒性評価のゴール

## 長期摂取によるリスクの評価

一生涯摂取し続けたとしても(=長期摂取量)  
有害影響(毒性)が**認められない量**

**許容一日摂取量 (体重 1 k g あたり)**

Acceptable Daily Intake : **ADI**

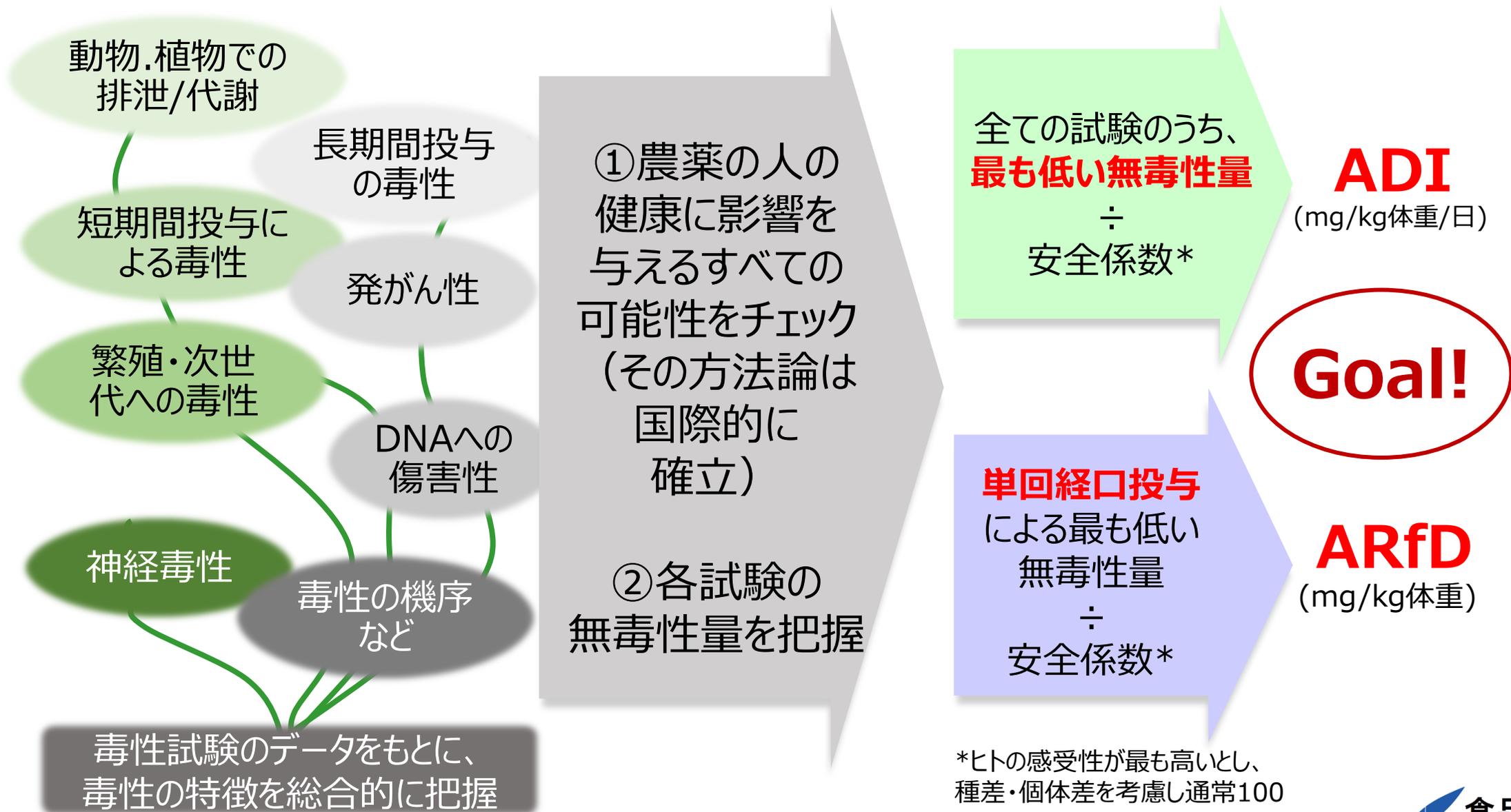
## 短期摂取によるリスクの評価

一度に大量の食品を摂取したとしても(=短期摂取量)  
有害影響(毒性)が**認められない量**

**急性参照用量(体重 1 k g あたり)**

Acute Reference Dose : **ARfD**

# 毒性試験データからADI/ARfDを導くまで



# 毒性を判断するデータは？

申請者(農薬メーカー)から提出  
→実験動物を用いた毒性試験のデータが主

後ほど  
詳しく解説



提出されたデータ一式

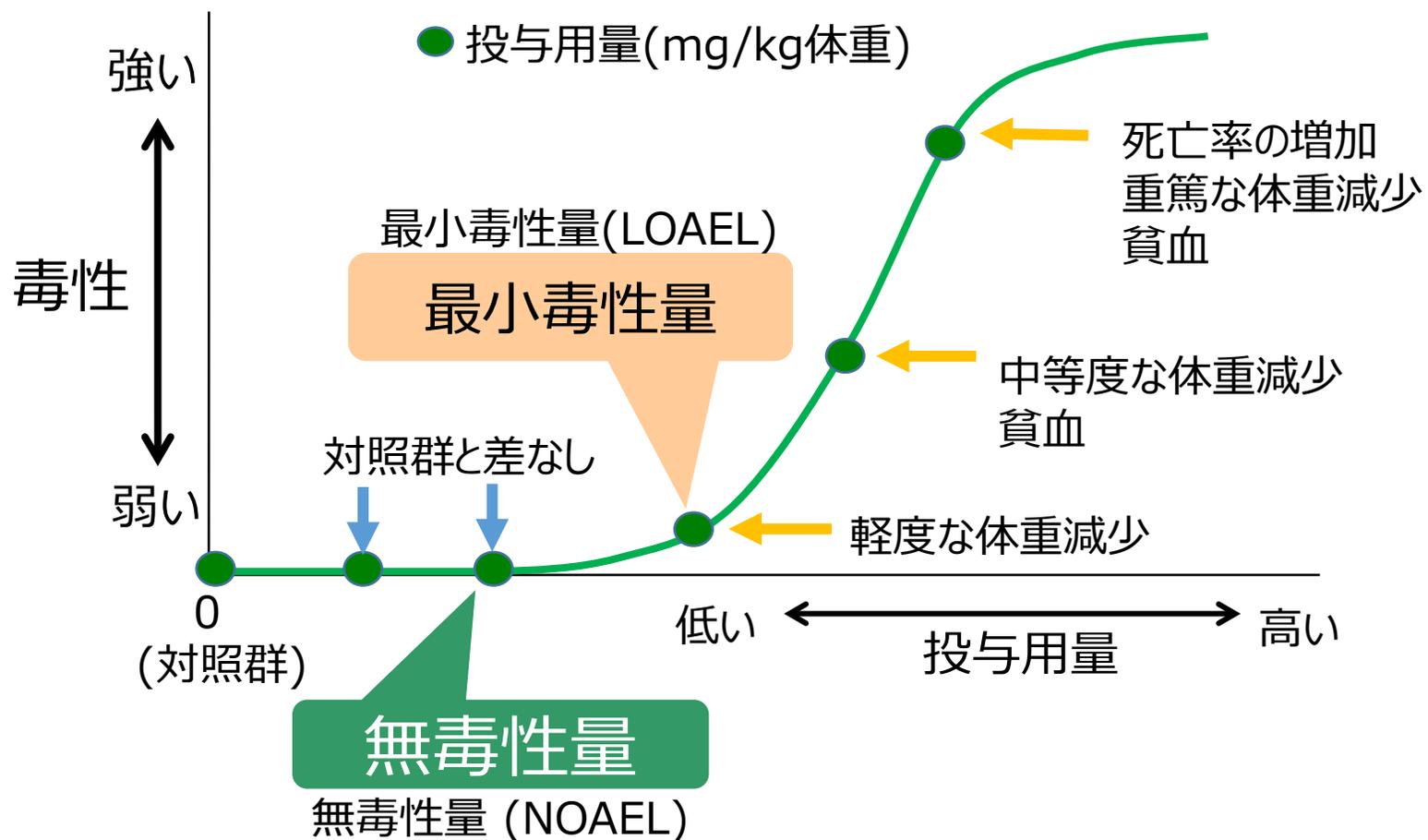
## リスク評価者がデータに求めるもの

- リスク評価に使用できる質の高いデータ
- データの質を第三者が保証していること
- 生データまで確認できること
- 教育・訓練された者により作成
- 精度管理・分析結果が正しい操作で実施

# 毒性が認められない量を求めるとは？

- 全ての毒性について用量反応関係を確認し、無毒性量を決定
- その中から一番小さい無毒性量（何ら有害作用が認められない量）を決定

## 用量-反応曲線

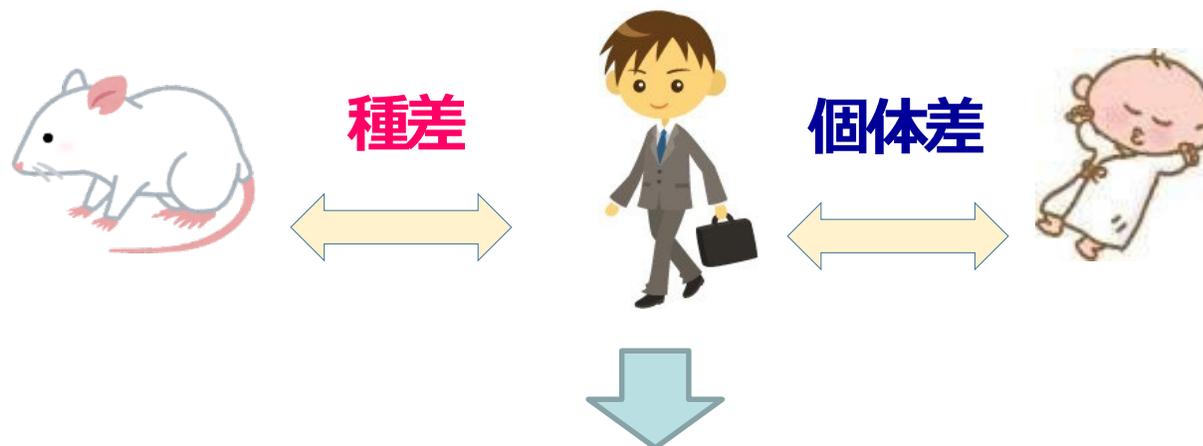


## 許容一日摂取量 (ADI) の設定

**無毒性量 (NOAEL)** : 実験動物を用いた毒性試験において、何ら有害作用が認められない用量レベル

÷

**安全係数 (SF)** : 動物データからヒトにおける安全性を確保するための係数  
(種差と個体差を勘案して100が一般的)



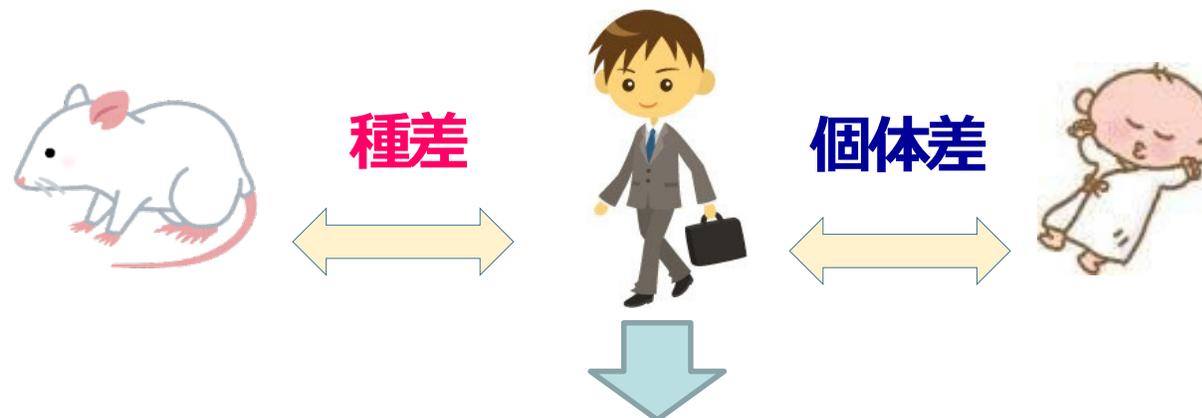
**許容一日摂取量 (ADI)** : ヒトが一生涯、毎日摂取しても有害作用を示さない量

## 急性参照用量 (ARfD) の設定

**無毒性量 (NOAEL)** : 実験動物を用いた毒性試験において、急性の有害作用が認められない用量レベル

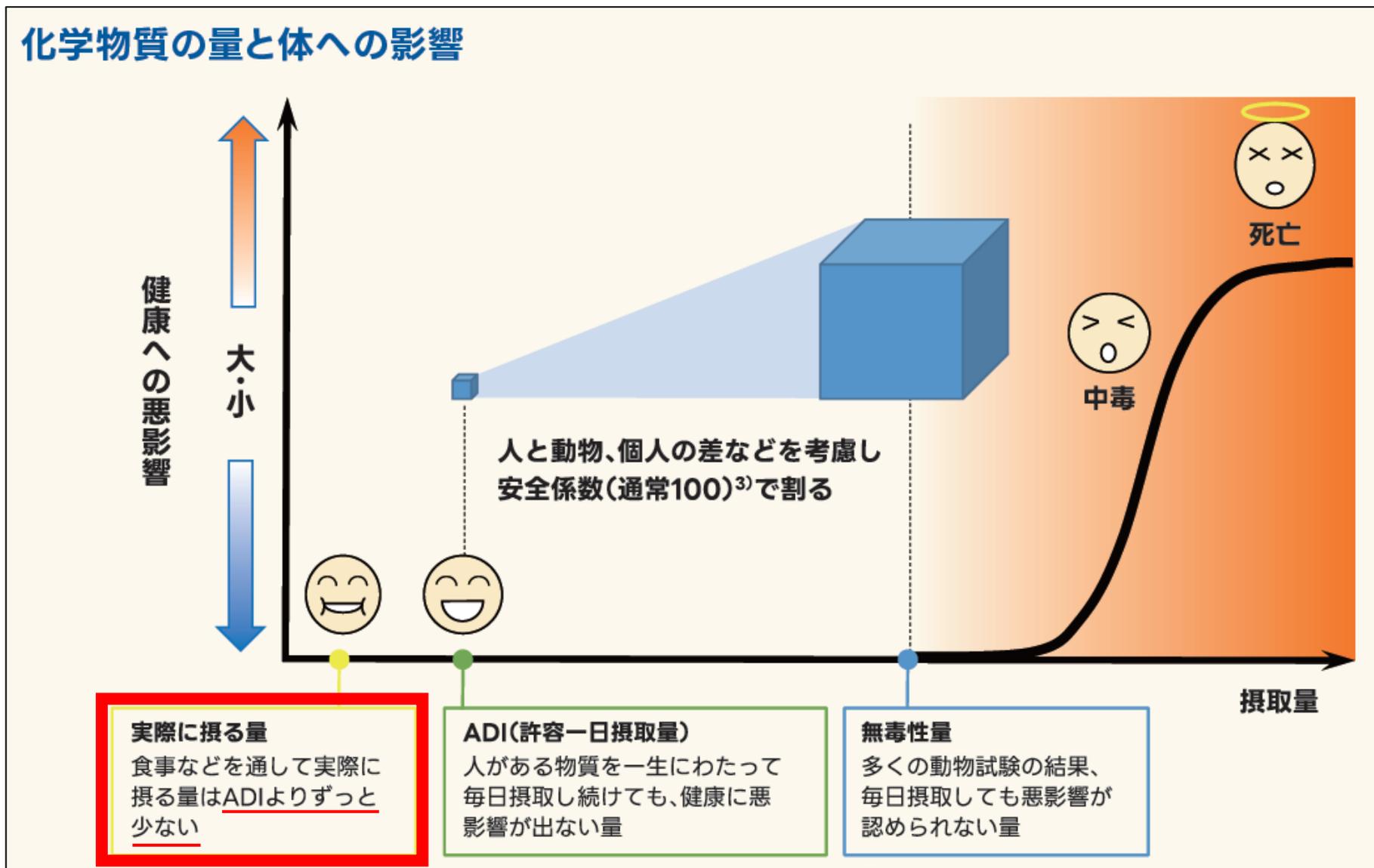
÷

**安全係数 (SF)** : 動物データからヒトにおける安全性を確保するための係数  
(種差と個体差を勘案して100が一般的)



**急性参照用量 (ARfD)** : ヒトが24時間またはそれより短時間に摂取しても有害作用を示さない量

# 実際の農薬摂取量は？



# 農薬の毒性評価と残留基準値の関係

## 毒性の評価

**申請者**

**各種毒性試験を実施**

- ・急性毒性試験
- ・亜急性毒性試験
- ・慢性毒性・発がん性試験
- ・生殖発生毒性試験
- ・遺伝毒性試験
- ・その他の試験 等

**食品安全委員会**

毒性試験の結果から  
**無毒性量**等々を評価

**食品安全委員会**

無毒性量に安全係数を除して  
**許容一日摂取量 (ADI)** 等々を設定

推定総摂取量等とADI等を  
考慮してリスクを判定し、  
食品ごとの**残留基準値**を設定

## 残留基準値の設定

**申請者**

**使用方法を設定**  
(希釈倍率、対象作物、使用時期など)

**申請者**

**作物残留試験を実施**  
(最も高濃度となる使用条件で作物ごとに)

**厚生労働省**

食品ごとの**残留基準値 (案)**を設定

**厚生労働省**

食品 A の残留基準値	×	食品 A の推定摂取量
食品 B の残留基準値	×	食品 B の推定摂取量
⋮		⋮
食品 Z の残留基準値	×	食品 Z の推定摂取量

**推定総摂取量**

食品ごとの残留基準値 (案) ※と推定摂取量  
から**推定総摂取量**等を試算

※ 残留基準値 (案) のほか、作物残留試験の平均値等を使用することがある



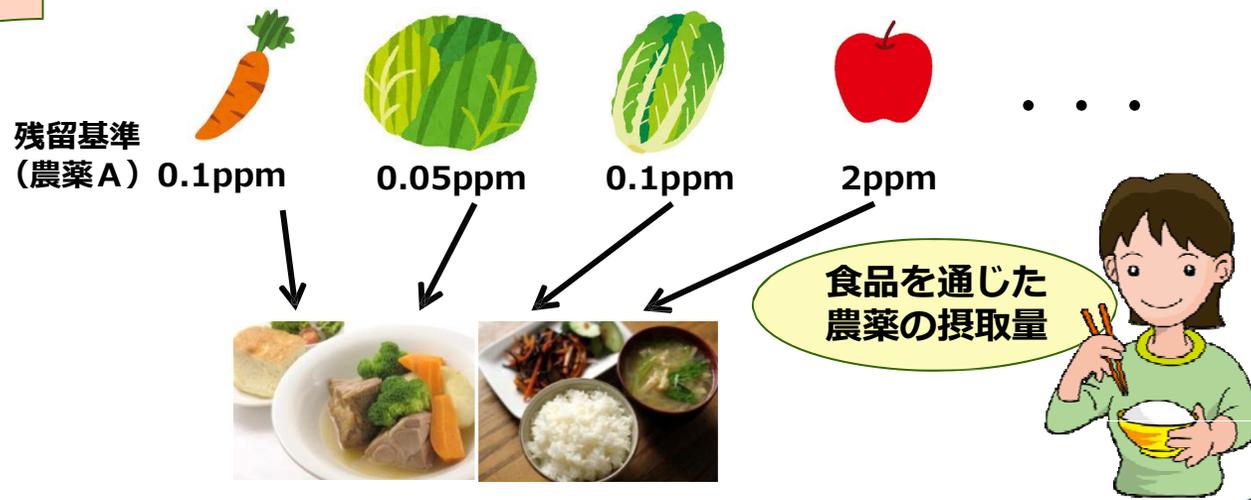
# ばく露（摂取量）評価（残留基準値の確認）



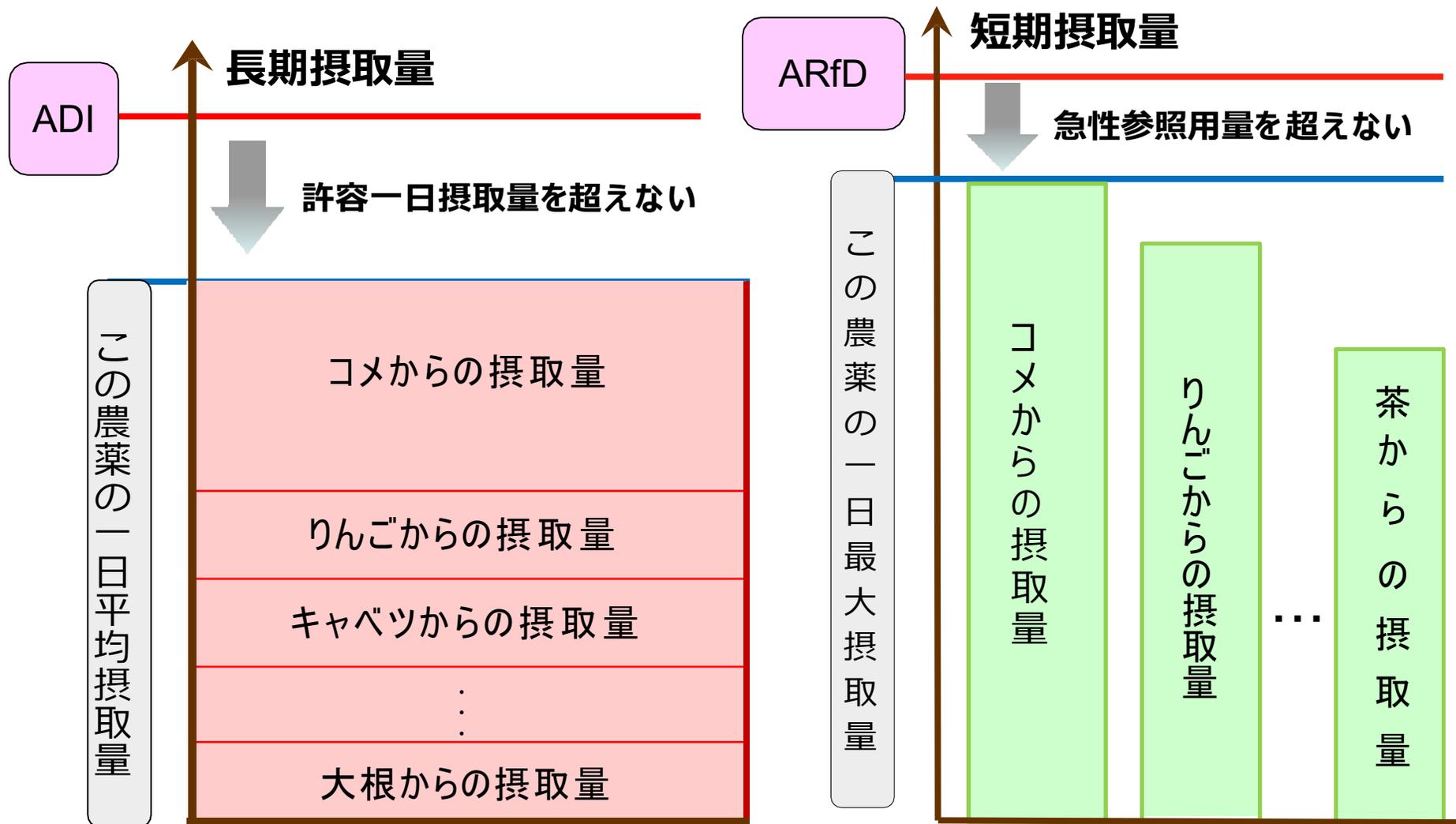
- 国民平均のほか、**幼小児、妊婦、高齢者**といった各集団ごとの摂取量を調査
- 一日の**平均的な摂取量**のほか、**一度にたくさん食べる場合の摂取量**を調査

これら調査結果に基づき、**残留基準を設定した場合の農薬の摂取量を推定。**

**\* ADIやARfDを超えないことを確認**



# ばく露（摂取量）評価（残留基準値の確認）



### 3. (再)評価にどのような試験データが使われるのか

# リスク評価に使う毒性試験データに大切なこと

申請者(農薬メーカー)  
から提出  
→実験動物を用いた  
毒性試験のデータが主

## 試験データの**質の確保**

- 内容が信頼できる
- 繰り返しても同じ結果が出る
- 試験データの詳細まで辿ることができる

資料の量が  
多いただけ  
ではありません

堅牢性

一定の技能を有する  
者が誰でも、同等の  
結果が得られる

透明性

第三者を含めた誰で  
も、後で試験プロセス  
の詳細を確認できる

一貫性

一定の技能を有する  
者が誰でも、同じ手  
順で試験をする

# 評価を支える試験データの質と信頼性を確保するために

- 試験を実施する機関が守るべき基準

**Good Laboratory Practice (GLP) に適合した施設**

**および人**で実施された試験であること

十分な試験実施能力

- ・人：能力・資格、教育訓練
- ・機器：管理・点検

明確な手順に従って正  
確に記録

- ・標準作業手順書、  
試験計画書、実施記録

**第三者**が記録を見て  
左記を確認

- ・信頼性保証部門、資料の記録

- 国際的に認められた共通の試験方法

**OECDの試験法ガイドラインに準拠**した試験であること

国や試験施設が異なっても、科学的に妥当な結果を得る

- ・試薬、機器、動物の種類・数、試験設計、手順、報告・・・

科学的に妥当な試験結果として信頼性が高く、各国規制当局が受入

# 学術雑誌の論文との違い

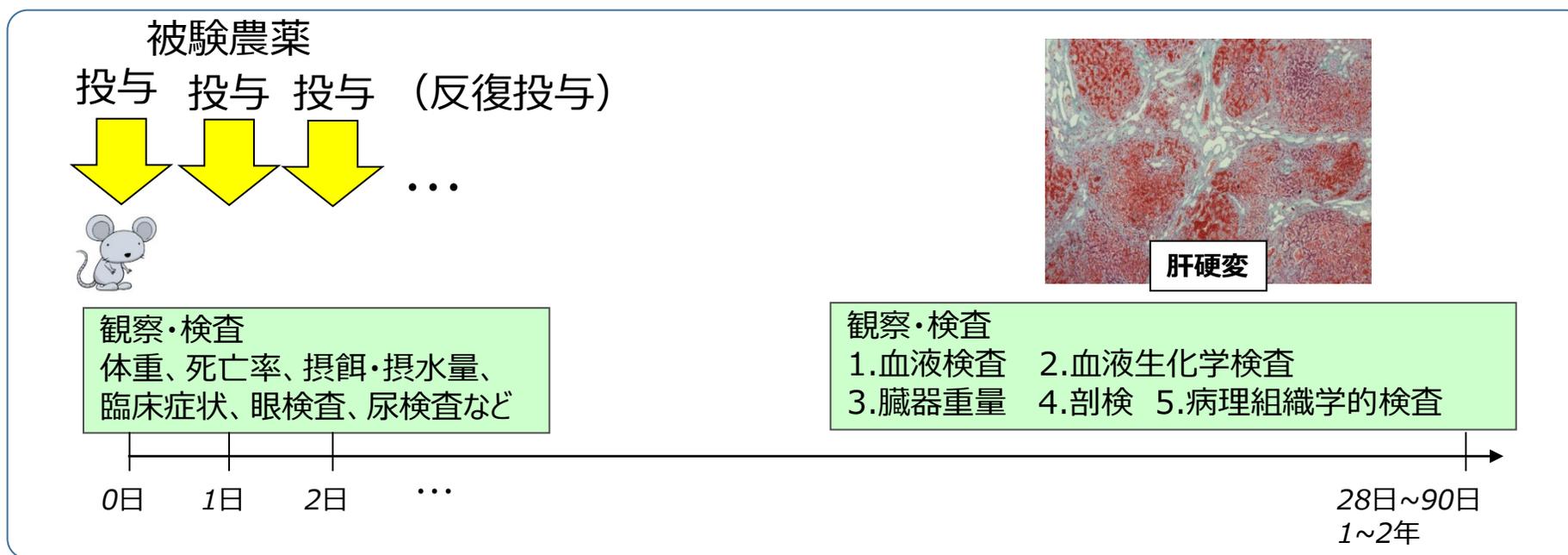
	論文	GLP施設でOECDガイドラインのもとに行われた毒性試験報告
目的	著者の研究のため	毒性評価のため
研究施設の質	簡潔記載 GLP適合はほぼなし	詳細な記載 GLP適合
機器精度管理・記録	研究者一任	実施 記録あり
試薬使用管理・記録	研究者一任	
方法	研究目的ごとに研究者選択	ガイドラインの規定内容全て
対象物質の質	研究者一任	純度、ロットまで記録 餌に混ぜる投与では餌中濃度や安定性も全て記録
結果の記載	目的とした内容のみ	ガイドラインに従い全ての項目&動物1匹ずつのデータまで
記載内容の保証	雑誌査読者のみ 動物実験では研究者所属倫理委員会	報告書・記録・保管状況すべてを社内で独立した部門(品質保証部門QAU)がチェック。 行政による(GLP査察)チェック

# OECDテストガイドラインの試験の例－反復投与毒性試験

- 農薬を動物に所定の期間、繰り返し投与し有害作用の誘発を検査

亜急性：28日～90日、慢性：1年～2年

※ 90日（げっ歯類）の場合、一群雌雄各10匹以上、3群以上の投与群及び対照群



确实毒性量

确实な毒性が発現される投与量

最小毒性量 (LOAEL)

毒性が発現する最小投与量

無毒性量 (NOAEL)

# なぜ再評価では、論文（公表文献）も使うのか

（食品安全委員会が行う再評価の前提）

- **すべてのデータに基づいて、最新の科学的水準**にたって実施

- 農薬登録後に、ガイドラインに基づきGLP適合施設で実施された試験に加え、第3者による研究により得られた知見も活用

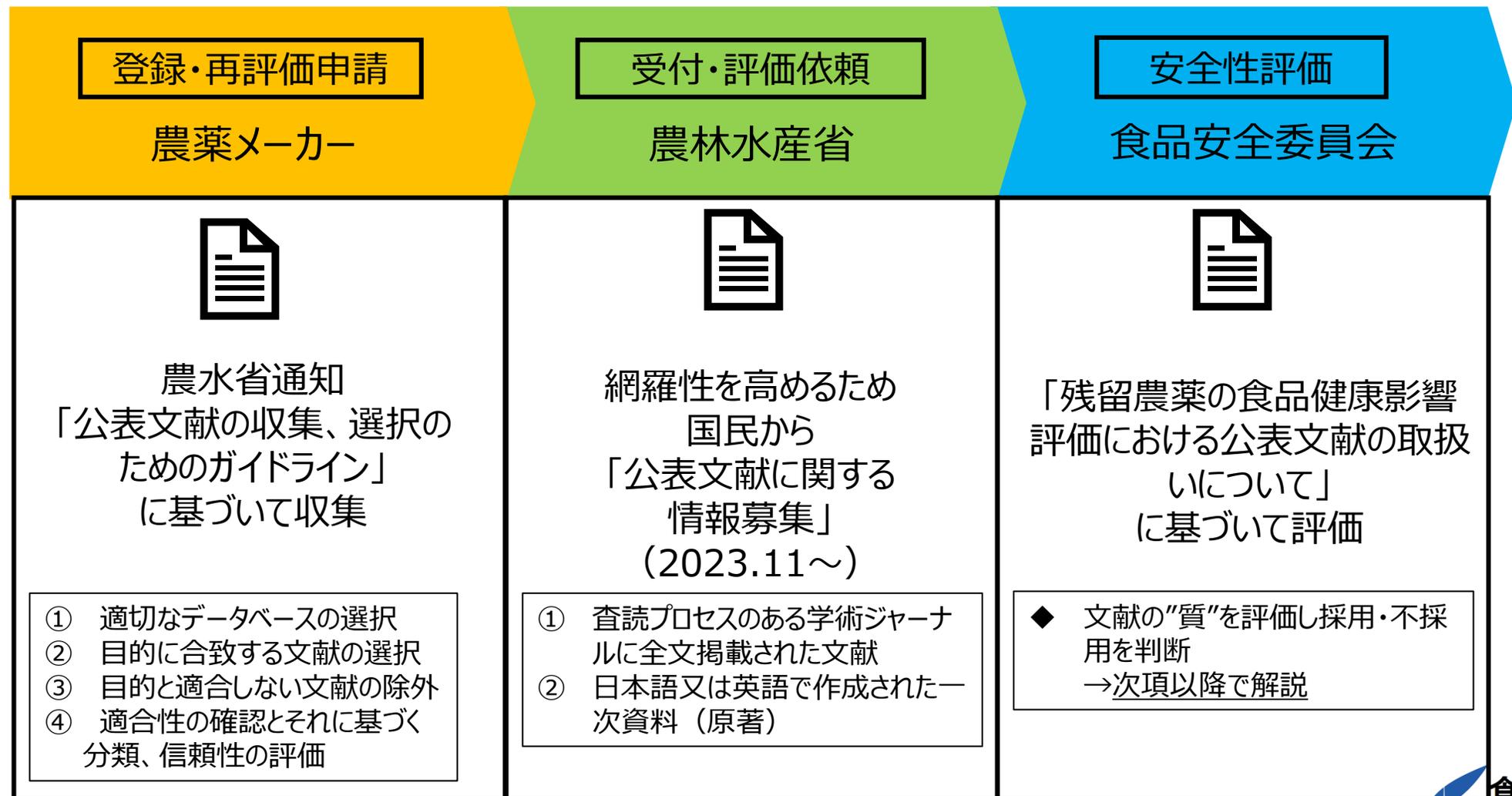
表. 入手可能なデータの違い

時期 主体 対象	登録申請時		再評価時	
	申請者 (農薬メーカー)	第三者 (大学、研究所)	申請者 (農薬メーカー)	第三者 (大学、研究所)
動物	○	×	○	○
ヒト	×		○	
	(人体実験はできない)		(疫学調査研究)	

公表文献として  
入手可能

# 農薬の再評価における公表文献の収集・選定・評価のフロー

- 文献の収集～選定の手続きの透明性確保のため、公表文献の取扱いルールを策定
- メーカー・農林水産省からの提出、国民からの情報募集、食安委の専門家による提供

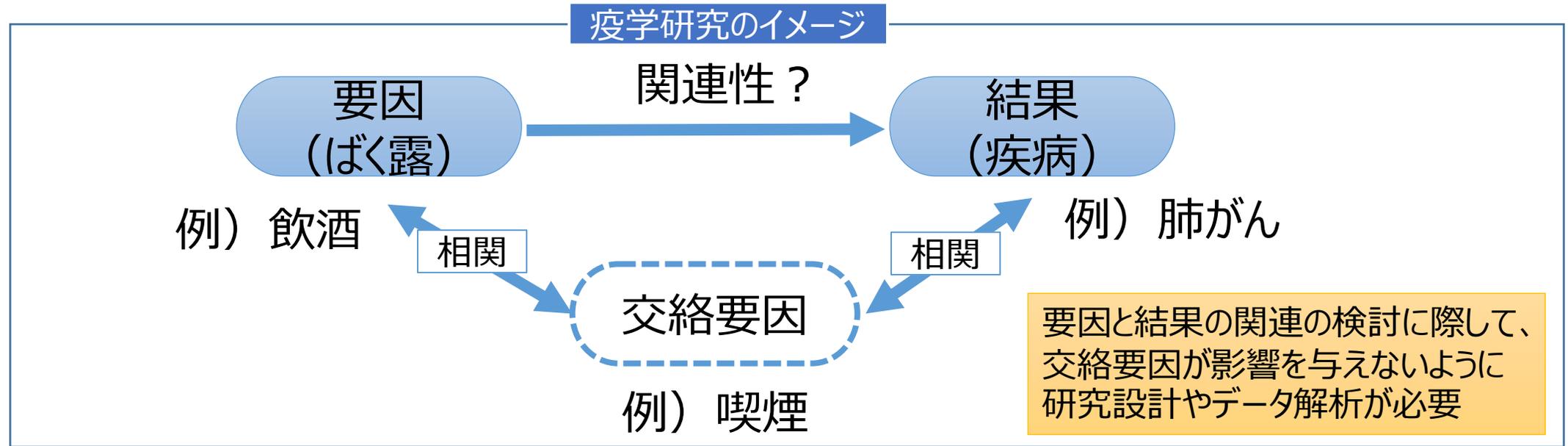


## 評価において検討対象となる公表文献

- ◆ 査読プロセスのある学術ジャーナルに全文掲載された文献であり、かつ、日本語又は英語で作成された一次資料（原著）であること
- ◆ 研究内容が評価に使用可能であること  
→具体的には、許容一日摂取量（ADI）、急性参照用量（ARfD）等の健康影響に基づく指標値である HBGV（Health-Based Guidance Value）の検討に使用可能な「人に対する影響に関する研究」であり、評価に使用する観点で妥当な被験物質や試験系等により実施されたものであること
- ◆ 被験物質、試験系（供試動物種、供試動物数等）、投与条件（投与経路、投与量、投与期間/頻度等）及び毒性影響の有無に係る情報が明記され、かつ、対照群が設定されている研究であること  
→海外評価機関が作成した評価書中に引用されている公表文献については、結果の信頼性について一定の確認が行われているものと考えられることから、原則として検討対象とする  
→一般的に GLP 適合施設で実施された研究は極めて限定的と想定されることから、公表文献に記載された研究内容が GLP 基準に準拠していない場合であっても、上記の結果の信頼性に関する基準を満たしていれば、原則として検討対象とする

# 疫学研究データの取扱い

- 人が摂取した農薬（食品を通じて又は農薬を使用した結果）と、特定の健康影響との関連性を調べる疫学研究の結果についても評価の対象



- 疫学研究結果について、評価の検討対象とするものの選定や、評価に使用するにあたって考慮すべき点を明文化※。（海外評価機関において、農薬ばく露と健康影響との関連の研究について、有効成分の多さ、ばく露測定の欠如や難しさ等に起因する困難さが報告。）

※ 「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて」の別紙「疫学研究結果の取扱いについて」を参照

- 評価の目的との適合性と結果の信頼性等に基づいて、次のいずれかに分類

① 評価において定量的に使用し、研究結果から得られた無毒性量（NOAEL）/最小毒性量（LOAEL）等に基づき、ADI 又は ARfD の設定根拠となりうる文献  
→「定量的データ」

② 評価において定量的には使用しないが、十分な結果の信頼性等があり、ハザードの特性評価における毒性の解釈に係る追加の証拠等として使用可能な文献  
→「定性的データ」

③ 評価において定量的又は定性的データとして使用しない文献  
→「評価に使用しないデータ」



「テストガイドライン」と比較し分類



必要に応じ  
評価書に記載

## ①「定量的データ」に必須

- 公表文献で用いられた**用量**が、研究内容の同等である**安全性試験で用いられた最低用量よりも低いこと**
- 公表文献の研究結果が、**他の試験結果と比較できる単位**を用いて報告されていること
- 研究の**結論**、**エンドポイント**及び**用量が正確**で、**信頼でき、妥当であること**を実証するための十分な情報が公表文献中に提供されており、研究結果が**再現される可能性**があると判断できること

合致しない  
場合でも…

研究内容の**試験系**や**投与条件**等がテストガイドラインで定められた基準と**同等**である場合には、結果の**再現性**、安全性試験成績との**整合性**、当該研究結果の**毒性学的意義**も踏まえて、評価への**使用可能性を総合的に判断**

# 農林水産省による公表文献の情報募集について

リスク評価に活用する公表文献の網羅性をさらに高める観点から、  
公表文献に関する情報を募集を開始（2023/11/1より）

- ✓ 査読プロセスのある学術ジャーナルに全文掲載された文献であり、かつ日本語又は英語で作成された一次資料（原著）であることが条件
- ✓ 再評価に係る資料の提出があった農薬や新たに登録申請のあった農薬について、順次募集する
- ✓ 既に再評価の諮問を行った農薬についても随時募集

詳細は農林水産省Webサイトを参照ください。

[https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/saihyoka/kouhyoubunnken\\_jizen.html](https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/saihyoka/kouhyoubunnken_jizen.html)



## 4. 試験データをどのように評価しているのか—再評価の実例

# 食品安全委員会における農薬専門調査会の構成

## 食品安全委員会

委員長：山本 茂貴・微生物学

委員：浅野 哲・**毒性学**

委員：川西 徹・化学物質（代謝・動態）

委員：脇 昌子・公衆衛生学

委員：香西 みどり・消費者意識・消費行動（調理科学）

委員：松永 和紀・リスクコミュニケーション

委員：吉田 充・食品の生産・流通（生物有機化学）

## 専門調査会

- 企画等
- 添加物
- 動物用医薬品
- 器具・容器包装
- 汚染物質等
- 微生物・ウイルス

- 農薬第一**
- 農薬第二**
- 農薬第三**
- 農薬第四**
- 農薬第五**

- プリオン
- かび毒・自然毒等
- 遺伝子組換え食品等
- 新開発食品
- 肥料・飼料等

## ワーキンググループ

- 栄養成分関連添加物WG
- 薬剤耐性菌に関するWG
- 評価技術企画WG
- 有機フッ素化合物（PFAS）WG

最も評価件数が多い農薬の評価は  
5つの専門調査会（56名の専門委員等） に対応している

最新の科学に基づき、一貫性を持って評価するための指針や考え方を、常にアップデートし、整理  
→農薬の安全性評価のための指針を作成

1. 残留農薬に関する**食品健康影響評価指針**（2021年4月一部改訂）  
残留農薬のリスクを評価するための基本的な考え方。
2. 毒性試験での**有害影響の判断**に関する考え方（2021年2月22日策定）  
数多くの毒性試験の結果を一貫性をもって判断するための有害影響の判断のしかたを具体的に示したものの。
3. 食品健康影響評価に**必要なデータの考え方**（2018年3月19日策定）  
評価はリスク管理機関から提出されたデータを用い、最新の科学的水準で行う。
4. コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の取扱いについて(2020年5月20日策定)  
残留農薬の食品健康影響評価における ChE 活性阻害の取扱いについて整理した。
5. 公表文献の取扱い（2021年3月18日策定）  
公表文献（動物試験、疫学研究等）の取扱いに関する基本的考え方、手順等を明確化したもの。

## 再評価に係る評価の前後でのADI及びARfDの設定状況

農薬名 (直近評価年)	ADI (mg/kg体重/日)		ARfD (mg/kg体重)	
	評価前	再評価	評価前	再評価
イソチアニル (2009)	0.028	0.028	未評価	<b>設定不要</b>
チオベンカルブ (2010)	0.009	0.009	未評価	<b>1</b>
チフルザミド (2019)	0.014	0.014	0.25	0.25
ブタクロール (2011)	0.01	0.01	未評価	<b>0.49</b>
1,3-ジクロロプロペン (2019)	0.02	<b>0.025</b>	0.2	0.2

## ブタクロールの基本情報

登録年	1973
用途	除草剤（水稻等）
一般名	ブタクロール butachlor (ISO 名)
化学名	IUPAC 和名：N-ブトキシメチル-2-クロロ-2',6'-ジエチルアセトアニリド 英名：N-butoxymethyl-2-chloro-2',6'-diethylacetanilide
分子式	$C_{17}H_{26}ClNO_2$

# ブタクロール評価のポイント

- ✓ 評価書の記載様式が変更になった部分を記載整備  
→記載順序の変更、環境関係の試験を表形式に変更
- ✓ 既存の評価書に記載されていた試験も最新の考え方で再確認。  
→現行のOECDテストガイドライン (TG) との主な相違点について、提出された資料中の考察内容を踏まえて検討。
- ✓ ARfDが未評価であったため、ARfD設定について検討。  
→ADIについても既存のADIが適切か再確認。
- ✓ 追加された試験や公表文献について検討。
- ✓ 評価項目：  
作物残留試験（水稻）、急性毒性試験（経口投与、ラット）、  
復帰突然変異試験、公表文献報告書

## 相違点の例

- ✓ 90日間亜急性毒性試験(ラット、1987年、GLP)について、対応するOECD TG408(2018)「げっ歯類における90 日間反復経口投与毒性試験」との相違点
  - 血液凝固に関する項目の検査をしていない
  - 甲状腺ホルモンを測定していない 等

提出された資料中の**考察内容**を踏まえ、当該試験や他の関連する試験の結果を確認し、ブタクロールの**代謝・毒性プロファイル**を適切に把握できるか検討した結果、**評価は可能**と判断。

# 【参考】他剤の事例－OECD TGとの主な相違点の検討

## 提出された資料が不十分な事例

- ✓ 対応する最新のOECD TGからの相違点があるにもかかわらず、提出された資料に相違内容や考察が記載されていない
- ✓ 相違点について考察されているものの具体的な根拠が記載されていない
- 「本試験の目的を十分に満たした試験方法であり、相違点が試験結果に影響を及ぼさないものとする」と説明されているが…

なぜ、そう言えるのか？  
(例えば、具体的に、どの試験のどの検査項目での影響等の情報をもとに丁寧な考察が望ましい)

リスク管理機関に対し、**追加資料を要求。**

- ✓ 90日間亜急性毒性試験(ラット)について、「残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方」(R3/2/22 農薬第一専門調査会決定)：肝肥大の取扱いについてに基づき、見直し。

- 評価書に以下を記載  
「1,000 ppm投与群の雌で肝臓の絶対重量及び比重量の増加がみられたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから適応性変化であると考えられた。」
- 前版の毒性所見の表から「肝絶対及び比重量増加」を削除。

# ブタクロールの評価－ARfD設定の検討

表 60 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性 試験 (参照 26)	雄：1,500、1,740、2,018、2,341、 2,716、3,151、3,655、4,239、4,918 雌：2,018、2,341、2,715、3,150、 3,654、4,238、4,917、5,703	雌雄：－ 雌雄：不活発化、立毛、流涙
	急性毒性 試験 (参照 96)	雌：2,000	雌：2,000 毒性所見なし
	発生毒性 試験	49、147、490	母動物：147 母動物：体重減少(妊娠 6～9 日)
マウス	急性毒性 試験 (参照 27)	雄：3,000、3,600、4,320、5,184、 6,221 雌：3,600、4,320、5,184、6,221、 7,465	雌雄：－ 雌雄：立毛、尾の退色、軟便、皮膚温 の低下
	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：214、673、1,290 雌：248、729、1,490	雄：214 雌：729 雌雄：体重減少(投与 1 週)
ウサギ	発生毒性 試験	49、147、245	母動物：49 母動物：体重減少/増加抑制(妊娠 6～12 日以降)
ARfD			NOAEL：49 SF：100 ARfD：0.49
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量は設定されなかった。

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

ブタクロール評価書P62より引用

# ブタクロールの評価－公表文献：文献の分類の検討

- ✓ 文献リストを用いて、「研究結果の分類」と「分類の判断理由」を検討  
→ 専門調査会の資料として公開

2023/4/27 第15回農薬第一専門調査会 公表文献リスト(ブタクロール)

資料 3

No.	文献名	ジャーナル名等	公表年	著者名	著者の所属機関	書誌情報	研究分野	原著/総説	海外評価書での引用の有無	ドシエでの引用の有無	in vivo (動物種) / in vitro	用量(mg/kg体重又はmg/kg体重/日)	NOAEL/NOEL	LOAEL/LOEL	Klimischコード	評価の目的との適合性に関する情報	備考	研究結果の分類	分類の判断理由
1	Consensus Diagnoses and Mode of Action for the Formation of Gastric Tumors in Rats Treated with the Chloroacetanilide Herbicides Alachlor and Butachlor	TOXICOLOGIC PATHOLOGY, 42(2), 386-402	2014	Furukawa, S et al	Nissan Chemical Corporation (Former Nissan Chemical Industries Ltd)	DOI: 10.1177/0192623313484106	発がん性	原著	-	○	ラット	-	-	-	区分bに該当するため不要	5.5.4/05 胃腫瘍の病理学専門家によるパネルミーティングによる再評価(ラット)としてドシエ掲載済	6-1-2	評価に使用しないデータ	内容はドシエに記載された報告書から確認可能。
2	Chloroacetanilide-Induced Nasal Carcinogenesis in Rats	Book SeriesCancer Etiology Diagnosis and Treatments, 427-434	2010	Genter, MB et al	Univ Cincinnati	-	発がん性	総説	-	-	ラット	-	-	-	区分bに該当するため不要	クロロアセトアニリド除草剤のラット鼻部腫瘍の発がん機序に関するレビュー、リスク評価の際の補足データとして利用可能と想定。	6-1-3	評価に使用しないデータ	総説であり、一次資料が確認できない。
3	Chloroacetanilide herbicide-induced rat enterochromaffin cell tumors: a case study within the context of the IPCS framework, for analyzing the relevance of a cancer mode of action for humans	JOURNAL OF TOXICOLOGIC PATHOLOGY, 34(3), 213-222	2021	Yoshida, M	Food Safety Commiss, Cabinet off., Japan	DOI: 10.1293/tox.2021-0009	発がん性	原著	-	-	ラット	-	-	-	区分bに該当するため不要	クロロアセトアニリド除草剤のラット胃発がん機序に関するレビュー、リスク評価の際の補足データとして利用可能と想定。	6-1-4	定性的データ	NOAEL/LOAELの情報なし。
4	Comparison of rat olfactory mucosal responses to carcinogenic and non-carcinogenic chloroacetanilides	FOOD AND CHEMICAL TOXICOLOGY, 47(6),1051-1057	2009	Genter, MB et al	Univ Cincinnati	DOI: 10.1016/j.fct.2009.01.010	発がん性	原著	-	-	ラット	butachlor 3000 ppm in diet propachlor 3000 ppm in diet	-	-	区分cに該当するため不要	クロロアセトアニリド除草剤のラット鼻部腫瘍の発がん機序に関するマイクロアレイ遺伝子発現解析。エンドポイントがリスク評価の際の補足データとして利用可能とは判断できない。	6-2-6	評価に使用しないデータ	得られた結果は、本剤について現在得られている知見からは腫瘍発生メカニズム評価の補足情報には該当しない。

※備考欄に、公表文献報告書における文献番号を記載した。

【事務局より】(前回審議時)  
各公表文献の扱いについて、案を作成しました。定量的データ、定性的データに分類した文献については、評価書案に記載しておりますので、そちらも併せて各文献の扱いについて御検討ください。

【事務局より】(今回追記)  
前回の審議を踏まえ、No.4の文献(公表文献報告書:番号6-2-6)について、研究結果の分類及び分類の判断理由を修正しましたので、ご確認ください。

「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて」(令和3年3月18日 農薬第一専門調査会決定)の様式に基づき、リスク管理機関から提出。

「研究結果の分類」と「分類の判断理由」を専門調査会で検討。

# ブタクロールの評価—公表文献：評価書への記載(個別)

✓ 「研究結果の分類」で②「定性的データ」とされた文献を、評価書に記載。

## ① 腺胃腫瘍

各種試験の結果、本腫瘍の発生メカニズムとして、以下の経路が推察された。

- a. 胃底腺粘膜の萎縮（腺胃のグルタチオン減少が関与している可能性あり）
- b. 粘膜萎縮に伴う壁細胞の著しい減少による低塩酸症と、その結果引き起こされる胃液pHの上昇
- c. pH上昇による血清中のガストリン濃度の上昇、ガストリンの栄養効果によるエンテロクロマフィン細胞の長期的刺激で引き起こされる細胞活性の上昇増殖

神経内分泌細胞腫の発生メカニズムについては、食品安全委員会が作成した本剤の農薬評価書（参照100）を含む公表された資料を基に、発がん性メカニズムのヒトへの外挿性に関するIPCSフレームワークにより解析した結果が報告されている（参照99）。当該報告では、本剤が壁細胞数減少を誘導する分子レベルでのキーイベントは決定されていないが、各メカニズム試験の結果から、上記a.～c.のメカニズム経路を裏付ける十分な証拠が得られており、キーイベントとされている高ガストリン血症及びエンテロクロマフィン細胞過形成は、ヒトへの外挿性は低いとされている。

（中略）

以上から、ブタクロール投与によって認められた腫瘍は、いずれも閾値の存在するメカニズムによるものと結論された。また、いずれの腫瘍においても、その発生メカニズムからヒトへの外挿性又はヒトでの感受性は低いと考えられた。

ラットの試験で認められた腺胃腫瘍の発生メカニズムに関して、「定性的データ」に分類された公表文献の内容が用いられた。

ブタクロール評価書P53～より引用

- ✓ リスク管理機関から提出された公表文献報告書の概要及び食品健康影響評価に使用した文献数について、記載。使用した文献の内容は、各文献の内容（試験の種類等）に応じて、評価書中の該当項目にそれぞれ記載。

## (12) 公表文献における研究結果

ブタクロールについて、データベース [Web of Science (Core Collection) 及び J-STAGE] を用いて、それぞれ 2006 年 4 月 1 日～2021 年 3 月 31 日、2006 年 1 月 1 日～2021 年 12 月 31 日を検索対象期間とした公表文献検索が実施された結果、ヒトに対する毒性の分野（動物を用いた研究、疫学研究等）に該当するとして収集された公表文献 15 報（データベース間での重複含む。）のうち 4 報が選択され、リスク管理機関から提出された<sup>8</sup>。（参照 98、101）

評価目的との適合性等の観点から検討した<sup>9</sup>結果、食品健康影響評価に公表文献 1 報 [Ⅱ. 12. (11)] を使用した。

ブタクロール評価書P55より引用

- 公表文献報告書に、第 2 段階（文献の全文に基づく適合性評価）で「適合性なし」とされた文献のリストが添付されており、評価に使用する可能性のある文献がないかを各分野の先生がそれぞれ確認  
→該当なし
- 提出された文献以外に、専門委員等から提供された文献  
→該当なし

# ブタクロールの評価－参考：公表文献の絞り込みのイメージ

収集された  
文献の総数  
696報  
(重複含む)

「ヒトに対する毒性」の  
分野の文献数  
15報  
(重複含む)

評価目的への適合性  
ありとして選択され  
提出された文献数  
4報

最終的に評価に  
使用された文献数  
**1報**

- ヒトに対する毒性
- 農作物及び畜産物への残留
- 生活環境  
動植物及び家畜  
に対する毒性
- 環境動態
- その他

## ✓ 文献リストを用いて、「研究結果の分類」と「分類の判断理由」を検討 → 専門調査会の資料として公開

2023/10/16 第20回農薬第一専門調査会 公表文献リスト [1,3-ジクロロプロペン (疫学)]

**【事務局より】**

疫学の公表文献19報がリスク管理機関から提出されました。(文献1195及び1200は文献が入りできなかったと報告されています。)

文献で検討された健康関連の事象(疾病等)の列を追加し、事象ごとに並べ替え、研究結果の分類及び分類の判断理由の案を記載しました。

各文献の研究結果の分類(「評価に使用する可能性のある文献」/「評価に使用しない文献」)及び判断理由について御検討ください(「評価に使用する可能性のある文献」に分類した文献については、評価書案に記載しています。)

**【祖父江専門委員より】**

文献1184については、文献1190とさほど変わりはないので、評価に使用する可能性のある文献に変更した方がよいと思います。

**【井上専門委員より】**

文献1184のサンプル数が少ないことが理由になっていますが、症例対照いずれも1000、4000とサンプル数は少ないとはいえ、また、該当剤の症例対照それぞれのばく露量が解析に堪えないほどの数ともいえません。

両研究とも大規模な症例対照デザインで、異なるのはばく露の評価法のみで、該当剤をダイレクトに測定しているわけではないのは同じです。

資料3-1

疫学の文献は、健康関連の事象ごとに整理

No.	文献名	ジャーナル名等	公表年	著者名	著者の所属機関	書誌情報	原著/総説	海外評価書での引用の有無	ドシエでの引用の有無	備考	研究結果の分類	分類の判断理由	事象(疾病等)
1190	Pancreatic cancer mortality and organochlorine pesticide exposure in California, 1989-1996.	American Journal of Industrial Medicine, 43(3), 306-313.	2003	Clary, T., & Ritz, B.	United States Agency for International Development	<a href="https://doi.org/10.1002/ajim.10188">https://doi.org/10.1002/ajim.10188</a>	原著	EPA-HQ-OPP-2013-0154-0106	なし	・米国の農業地域における農薬使用量データと膵がんによる死亡率の相関関係を検討	評価に使用する可能性のある文献	(備考欄の補足) ・1,3-ジクロロプロペンの個人ばく露を地域ごとの農薬種別使用量記録から推定。 ・膵がん死亡率と他がん死亡率とではばく露を比較した症例対照研究。	1.膵がん
1184	Prostate cancer risk and exposure to pesticides in British Columbia farmers.	The Prostate, 71(2), 168-183.	2011	Band, P. R., Abanto, Z., Bert, J., Lang, B., Fang, R., Gallagher, R. P., & Le, N. D.	Cancer Control Research, BC Cancer Agency, Vancouver, British Columbia, Canada	<a href="https://doi.org/10.1002/pros.21232">DOI:10.1002/pros.21232</a>	原著	EPA-HQ-OPP-2013-0154-0106	なし	・慣用使用している農薬の総合的な暴露の影響に対する文献であり、1、3-Dのばく露影響としては適切ではない	評価に使用しない文献 評価に使用する可能性のある文献 祖父江専門委員修正	十分なサンプルサイズでない。 (備考欄の補足) ・1,3-ジクロロプロペンの個人ばく露を自己申告による職種とJob Exposure Matrixから推定。 ・前立腺がん罹患例と他がん罹患例とではばく露を比較した症例対照研究。 祖父江専門委員修正	2.前立腺がん

「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて」(令和3年3月18日 農薬第一専門調査会決定)の様式に基づき、リスク管理機関から提出。

「研究結果の分類」と「分類の判断理由」を専門調査会で検討。

# 疫学の公表文献の評価(1,3-ジクロロプロペン)：評価書への記載

✓ 「研究結果の分類」で「評価に使用する可能性のある」とされた文献を、評価書に記載。

## 1.3. ヒトにおける知見

### (1) 疫学研究

提出された疫学研究に該当する文献について、1,3-ジクロロプロペンへのばく露と健康影響との関連について検討した。

健康関連の事象（疾病等）との関連が検討された主な文献は、膀胱がん1報、前立腺がん1報、神経発達症3報及び呼吸器影響2報であった。

### • 疫学研究全体のまとめを記載

これらの疫学研究は、いずれも1,3-ジクロロプロペンの吸入等によるばく露と健康影響との関連が検討されており、一部の研究では、1,3-ジクロロプロペンばく露と事象（疾病等）との間に統計学的に有意な正の関連が認められたが、ばく露量の推定が地域の農薬使用量、大気中濃度データ等に基づき間接的に行われていること、ばく露と健康影響との関連が認められていない研究が複数存在し、結果が不一致であったこと等の理由から、いずれの事象（疾病等）についても、1,3-ジクロロプロペンばく露との因果関係に関する証拠は不十分であると判断した。

### • 健康関連の事象ごとに各文献の概要を記載

#### ① 膀胱がんとの関連

米国カリフォルニア州の農業地域において、1,3-ジクロロプロペンを含む農薬ばく露と膀胱がんとの関連が症例対照研究により検討された。

カリフォルニア州3郡（Fresno、Kern及びTurare）において、死亡データベース（1989～1996年）より把握した膀胱がん死亡例1,002例及び膀胱がん死亡例に対して1:10でランダムに選んだ非がん死亡例10,022例のうち、人種及び教育歴の確認された950例及び9,435例をそれぞれ症例群及び対照群とした。農薬使用報告データベース（1972～1989年）により1,3-ジクロロプロペンの累積使用量を郵便番号別に推定し、死亡時住所により対象者の個人ばく露量を推定した。1,3-ジクロロプロペンばく露量の上位四分位をばく露群、それ以下を非ばく露群とした場合（膀胱がん死亡例でのばく露群は130例）、1,3-ジクロロプロペンばく露と膀胱がん死亡との間に統計学的に有意な関連は認められなかった（オッズ比<sup>8</sup>：1.48、95%CI：0.95～2.31）。このうち死亡時住所に20年を超えて居住していた住民（膀胱がん死亡例でのばく露群は107例）に限定した場合は、1,3-ジクロロプロペンばく露と膀胱がん死亡との間に統計学的に有意な正の関連が認められた（オッズ比<sup>8</sup>：1.89、95%CI：1.13～3.15）が、量反応関係は認められなかった。

本研究には、農薬ばく露量が住所地に基づいて推定されていること、農薬使用報告データベースに過少報告の可能性があること、調査対象者の飲酒、喫煙等の交絡因子が考慮されていないことの限界があると考えられた。（参照281）

1,3-ジクロロプロペン評価書P53～より引用

# まとめ

## 【農薬の安全確保】

- 農薬は申請された使用方法における安全性の審査を行い、**安全と認められる農薬だけが登録され、使用できます。**
- 農薬の安全を確保するために、**関係省庁が連携**して取り組んでいます。

## 【食品安全委員会が果たす役割】

- **国民の健康保護が最重要**との基本的認識のもと、**科学に基づき中立公正に**、消費者が食品を通じて摂取する農薬について、どのような毒性があるかを評価し、健康への悪影響が生じない摂取量を設定します。

## 【再評価の意義】

- **農薬の安全性の一層の向上**のため、既存の農薬について、最新の科学的知見に基づき安全性を評価する**再評価を2021年度より開始**しています。
- 再評価は、**国内での使用量が多い農薬から**順次実施しています。

# まとめ

## 【再評価に使用する試験データ】

- 評価の目的に適合した試験設計で、誰がやっても同じ結果になることを保証できる施設で実施された試験のデータが、適切に評価する上で不可欠です。
- 再評価では、農薬の登録後に様々な研究で得られた最新の知見をとりこぼすことなくカバーするため、**申請者から提出される試験データ**に加え、第三者の学術論文（**公表文献**）も活用します。その際、**評価の目的に適合し、結果が信頼できる**ものであることが必須です。

## 【一貫性・透明性のある評価を行うために】

- 食品安全委員会は、最新の科学に基づき毒性試験データを評価するための**指針や考え方を公表し、常にアップデート**しています。また、専門家による総合的な判断を行います。
- **公表文献の収集・選定**の透明性を確保するため、**手続きを明確化**しています。
- 評価に有益な公表文献についてはリスク管理機関からの提出のみならず、**国民の皆さまからの情報・意見募集**に加え、食品安全委員会の専門家による提供も含めて、検討します。

# 参考：食品安全委員会の情報発信（SNS等）

• 食品安全委員会HP <https://www.fsc.go.jp/>



• X(旧Twitter) [https://twitter.com/FSCJ\\_PR](https://twitter.com/FSCJ_PR)



• Facebook <https://www.facebook.com/cao.fscj>



• Youtube <https://www.youtube.com/@user-px2zp7dq6o/featured>



## フォロー、チャンネル登録をお願いします！