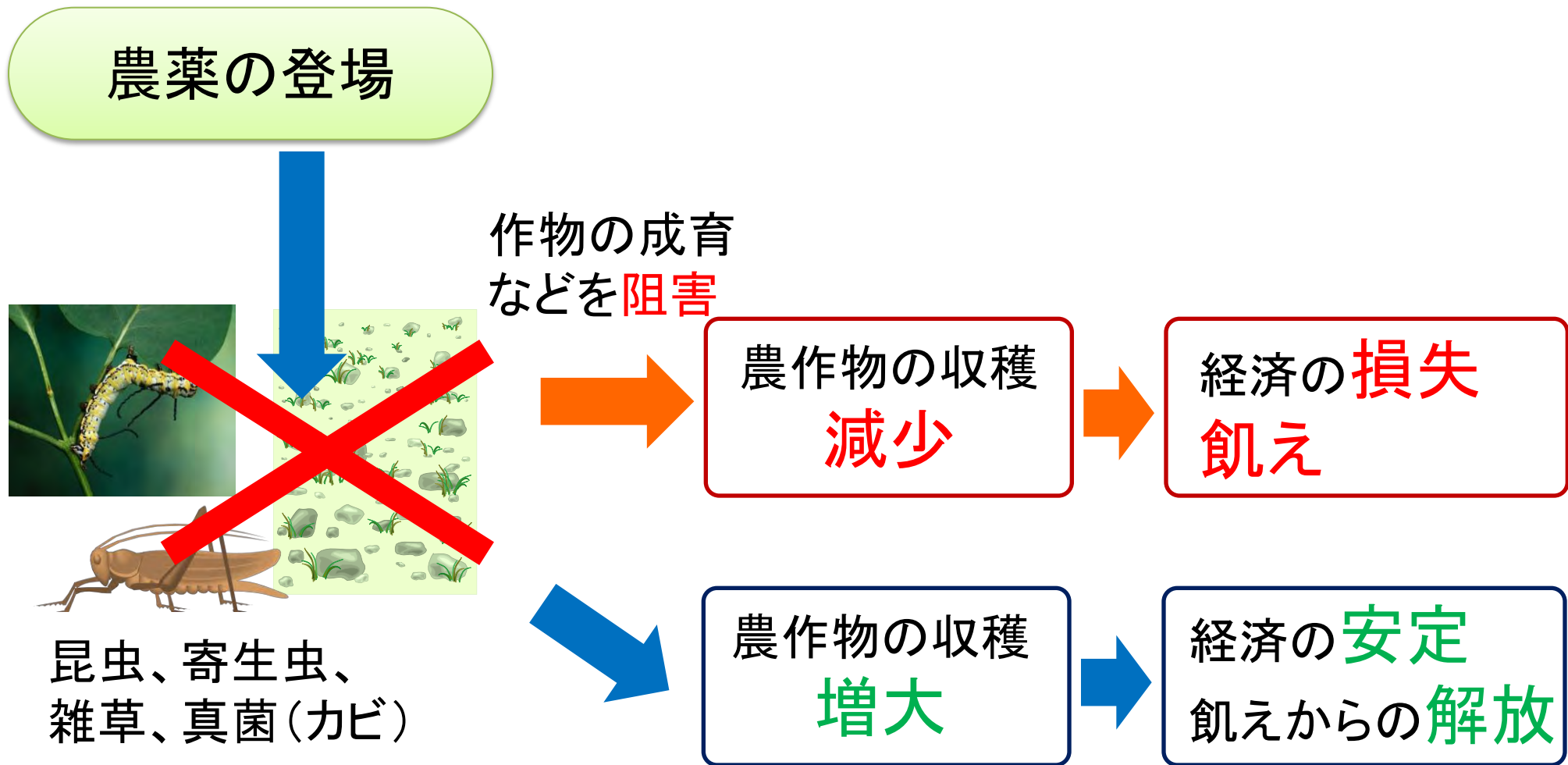




農薬を考えよう ～野菜や果物をおいしく食べるため～



農作物生産を脅かすもの <= 農薬の登場

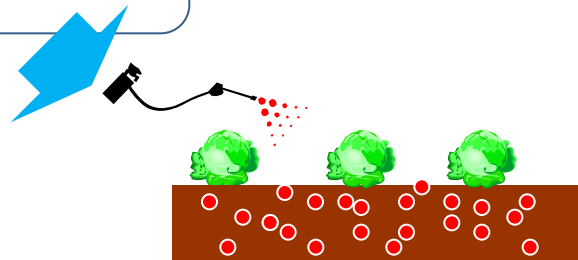
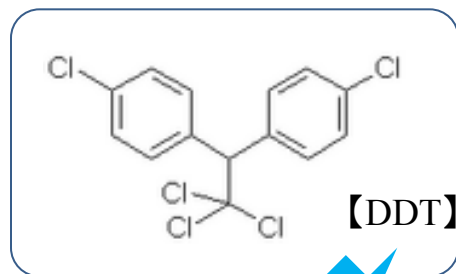


過去に使用されたが、登録が失効した農薬（１）

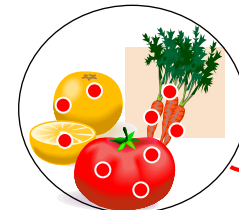
農薬は危険？

1) 有機塩素剤(DDTやBHC)

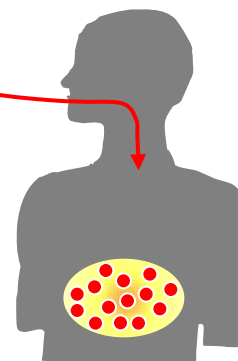
- ・ 戦後、殺虫剤として用いられた。
- ・ 安価、即効性であることから、大量に使用された。



土壌蓄積しやすい
土壌分解しにくい
➡ 環境中に蓄積



農作物を経由
してヒト摂取



生体の脂肪組織
に蓄積しやすい



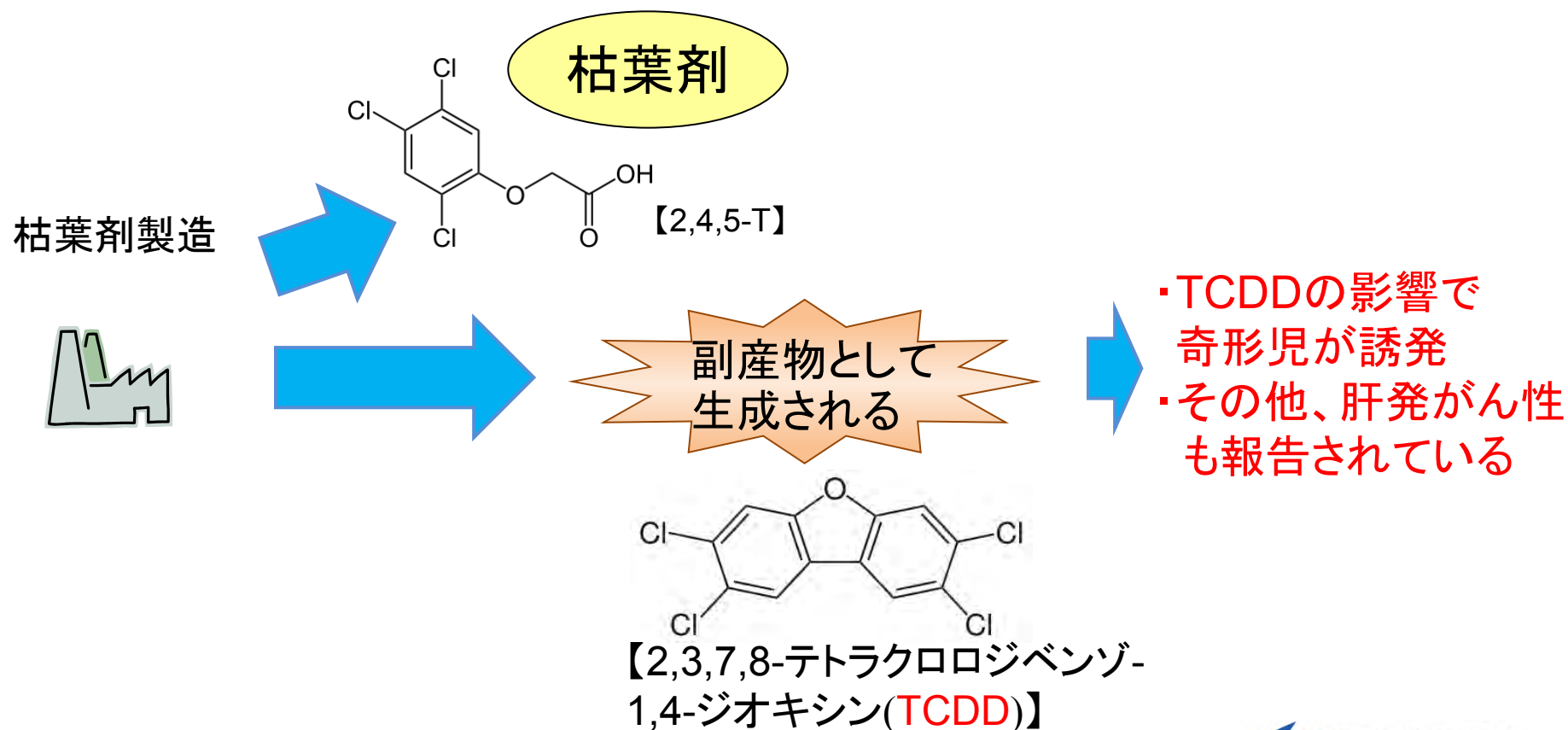
- ・ 肝毒性
- ・ 肝発がん性
- ・ 催奇形性

過去に使用されたが、登録が失効した農薬（2）

農薬は危険？

2) 2,4,5-T(2,4,5-トリクロロフェノキシ酢酸)

- ベトナム戦争で枯葉剤として使用された。



なぜこれらの農薬の登録は失効したのか？

- 1) 農薬として効果があればよいとの認識が強かった。
- 2) ヒトに対する有害作用(毒性)の可能性を認識していなかった。
- 3) 農薬の毒性を検出する試験法が未熟であった。

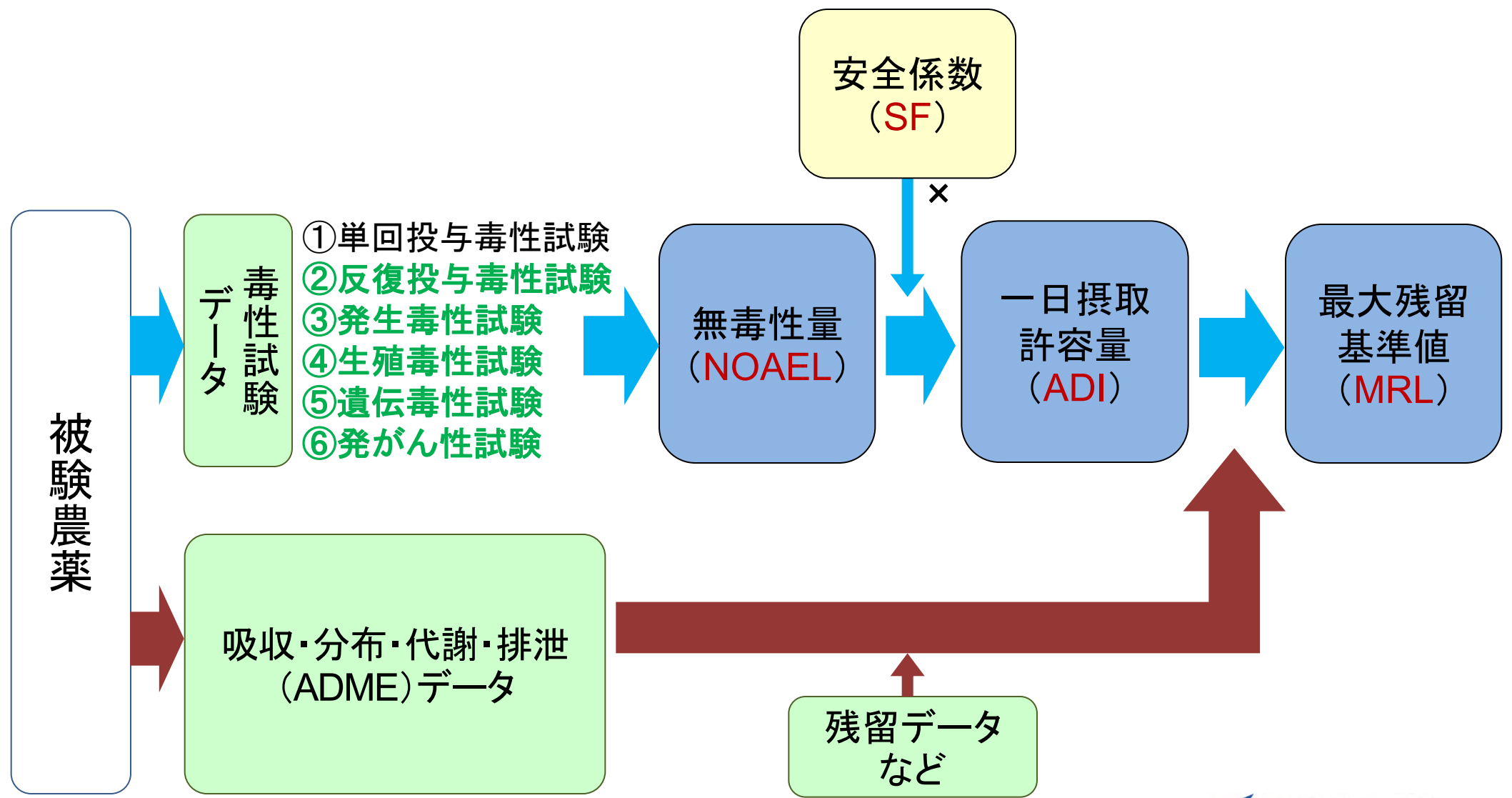


国際的な農薬の安全性評価手法の確立（1980年代）

★ **FAO/WHO 残留農薬専門家会議(JMPR)等**

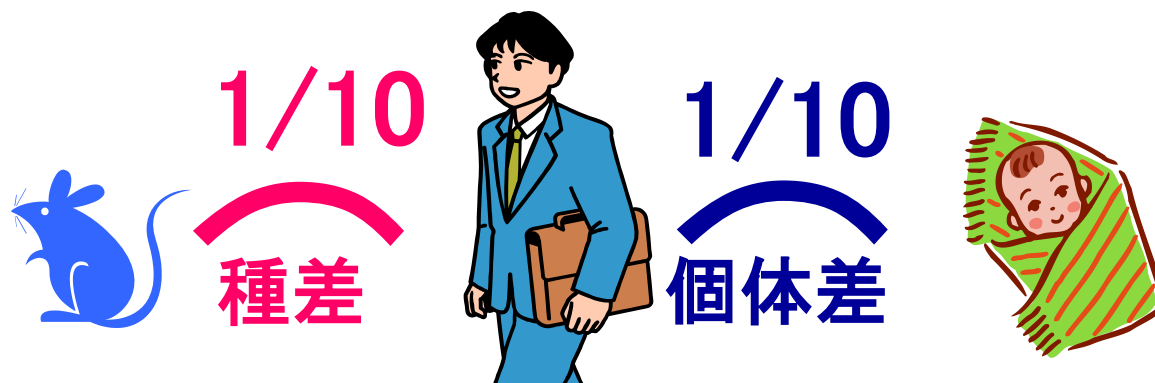
- ① どのような毒性試験で評価されるのか？
- ② 無毒性量(NOAE)はどのように決定されるのか？
- ③ 一日摂取許容量(ADI)の設定はどのようにするのか？
- ④ 残留基準値(MRL)はどのように設定されるのか？

農薬の一日摂取許容量/残留基準値の設定法



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最大の投与量

安全係数 (SF) : 動物データからヒトにおける影響を推定するための係数
(種差: 1/10、個人差: 1/10を乗じた1/100が通常の安全係数)



一日摂取許容量 (ADI) : 消費者がその農薬を含む食品を毎日摂取しても危険のない最高含有濃度をヒト1日の摂取量に換算した数値

残留基準値 (MRL) : 農作物ごとに許容できる農薬の残留量
(適正使用基準に準じて散布された時の作物中に残留する農薬の実際の分析値を基本とする)

農薬登録申請時に提出が必要な毒性などの試験成績

●急性毒性試験

- **急性経口毒性**
(ラット、マウス)
- 急性経皮毒性
(ラット、ウサギ)
- 急性吸入毒性(ラット)
- 皮膚刺激性
(ウサギ、モルモット)
- 眼刺激性
(ウサギ、モルモット)
- 皮膚感作性
(モルモット)
- 急性神経毒性(ラット)
(▪ 急性遅発性神経毒性:ニワトリ)

●中長期的な毒性試験

- 21日間経皮毒性(ラット)
(▪ 亜急性吸入毒性(90日間:ラット))
(▪ **亜急性神経毒性(90日間:ラット)**)
(▪ **28日間遅発性神経毒性:ニワトリ**)
- **亜急性毒性**(90日間:ラット、マウス、イヌ)
- **慢性毒性**(1年間:ラット、マウス、イヌ)
- **発がん性**(1.5-2年間:ラット、マウス)
- **繁殖毒性**(ラット)
- **発生毒性**(催奇形性:ラット、ウサギ)
- **遺伝毒性**(変異原性)
- その他

●代謝試験

- 動物体内運命試験
- 植物体内運命試験

●一般薬理試験

- 生体機能への影響

●環境中での影響

- 土壌中運命試験
- 水中運命試験

■残留試験

- 農作物への残留性
- 土壌への残留性
- 後作物への残留性

農薬登録申請時に提出が必要な毒性などの試験成績



農薬専門調査会資料
(一つの農薬分)

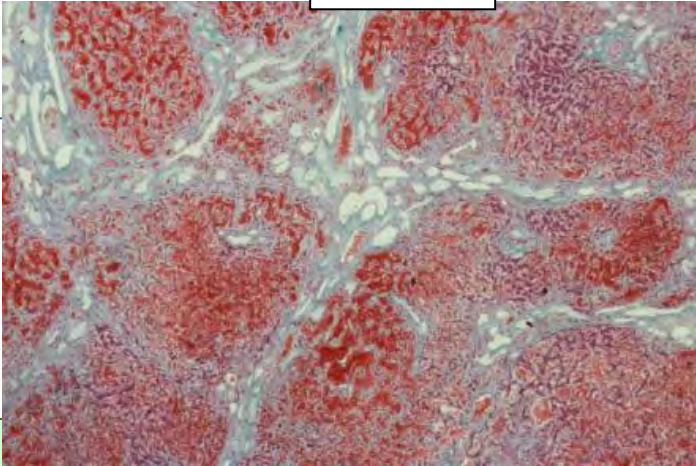


農薬専門調査会会議風景

毒性試験【②反復投与毒性試験】

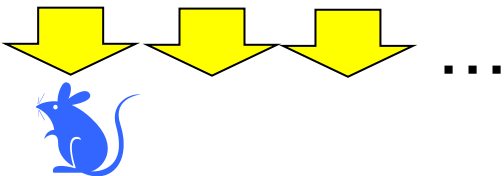
- 農薬を動物に所定の期間、繰り返し投与し有害作用の誘発を検査
短期:28日～3カ月、長期:1年～2年

肝硬変



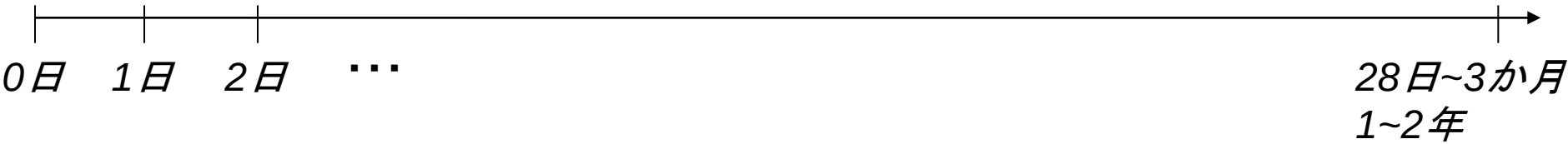
被験農薬

投与 投与 投与 (反復投与)



観察・検査

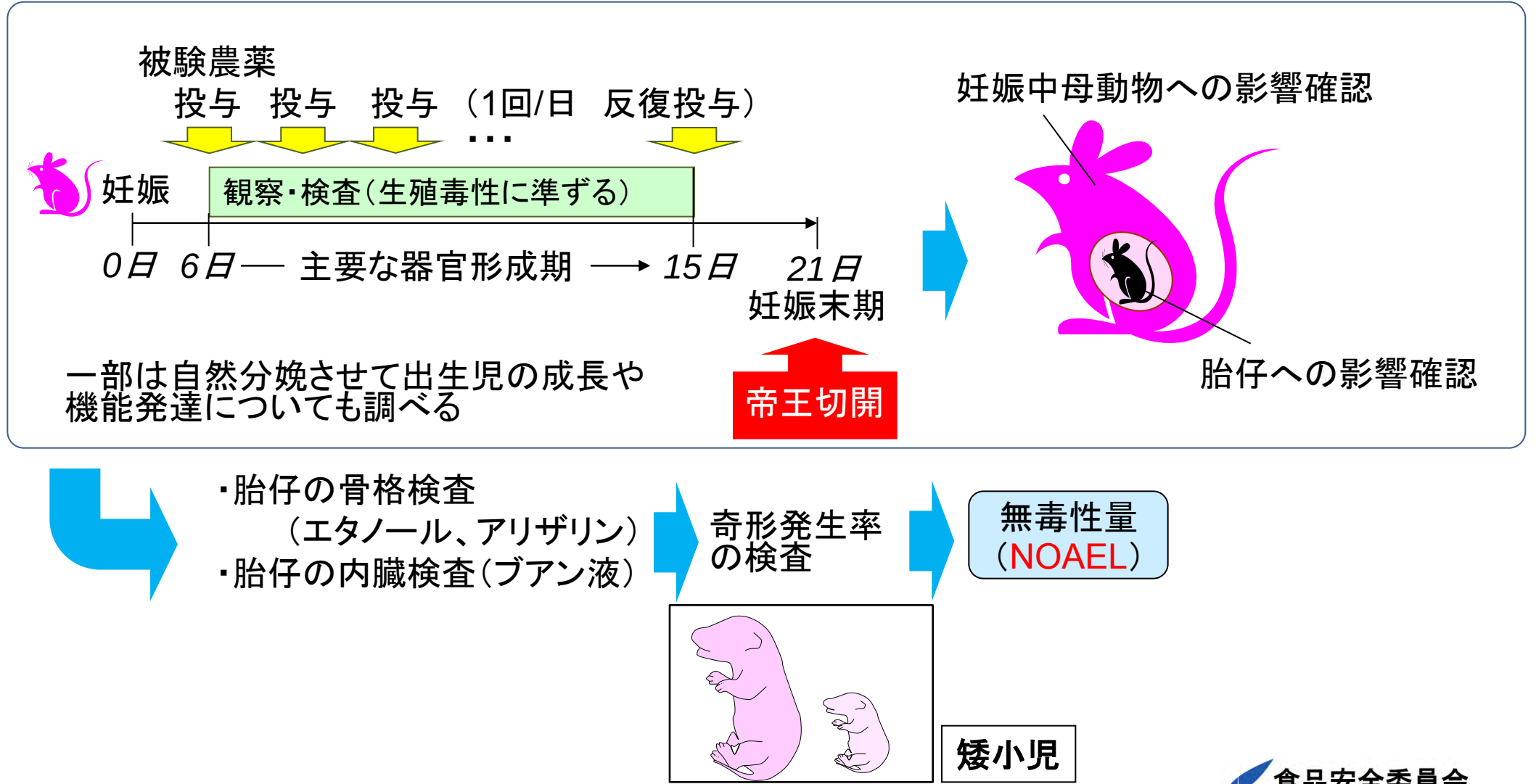
- | | | | |
|-----------------------|---------|--------|-------------|
| 1. 体重、死亡率、摂餌・摂水量、臨床症状 | 2. 眼検査 | 3. 尿検査 | 4. 血液検査 |
| 5. 血液生化学検査 | 6. 臓器重量 | 7. 剖検 | 8. 病理組織学的検査 |



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)	

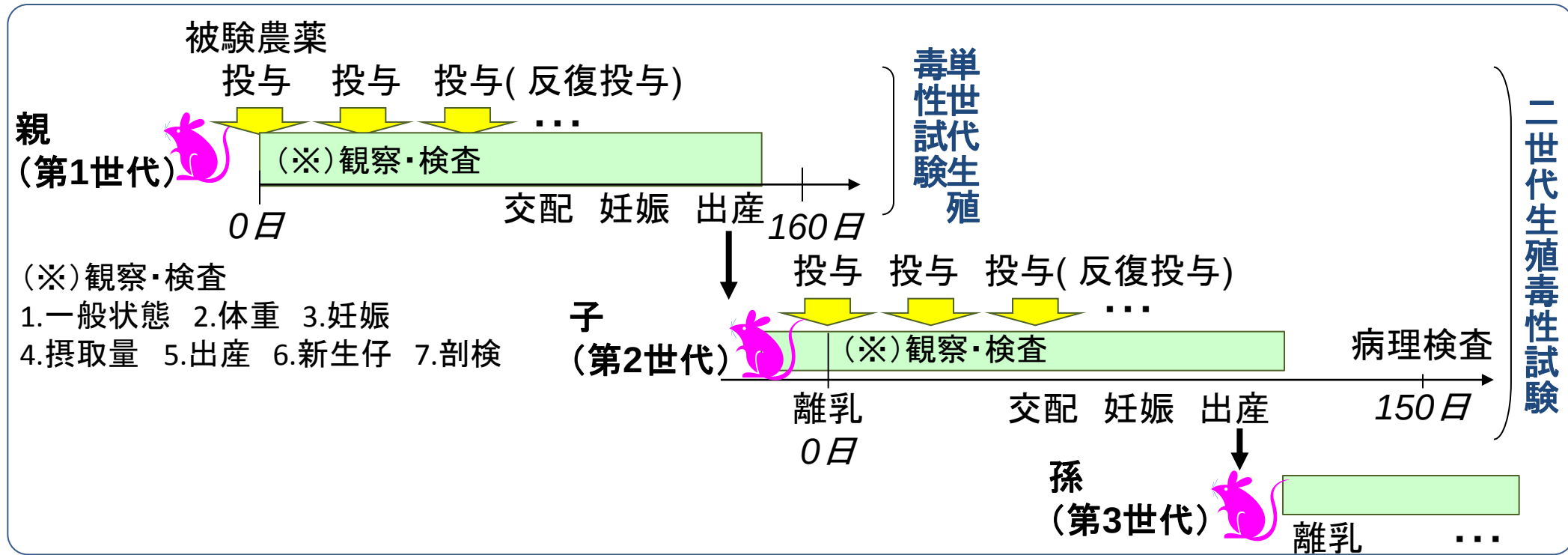
毒性試験【③発生毒性試験】

■ 農薬が先天異常の原因になるか否かを検査



毒性試験【④生殖毒性試験】

■ 二世世代試験：生殖過程全般（交配、着床、器官形成、胎仔期、授乳期）に対する影響を検査



親(第1世代)の生殖能
子(第2世代)と孫(第3世代)への影響
親(第1世代)と子(第2世代)の病理検査

無毒性量
(NOAEL)

毒性試験【⑤遺伝毒性*試験】

*遺伝子(DNA)や染色体に変化を与え、細胞又は個体に悪影響をもたらす性質。子孫への悪影響のことではない。



■ 農薬が生体の遺伝子の構成成分のDNAを損傷し、突然変異や染色体異常を誘発するか否かを検査

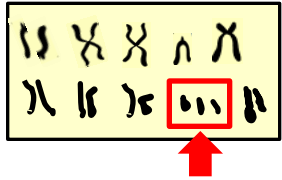
試験管内(in vitro)試験

・Ames試験
サルモネラ菌等を用いた野外株への**突然変異**を検出

突然変異の頻度を観察

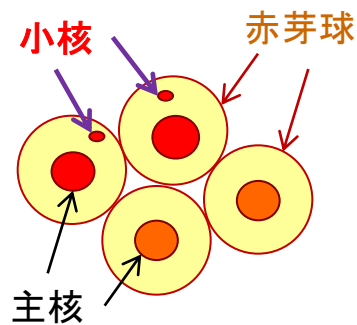


・染色体異常試験
哺乳動物培養細胞を用いた**染色体異常**の検出



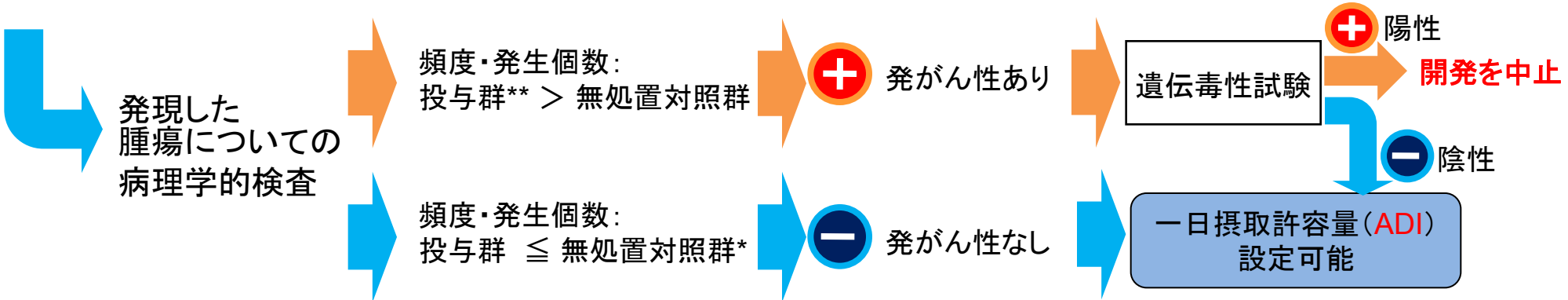
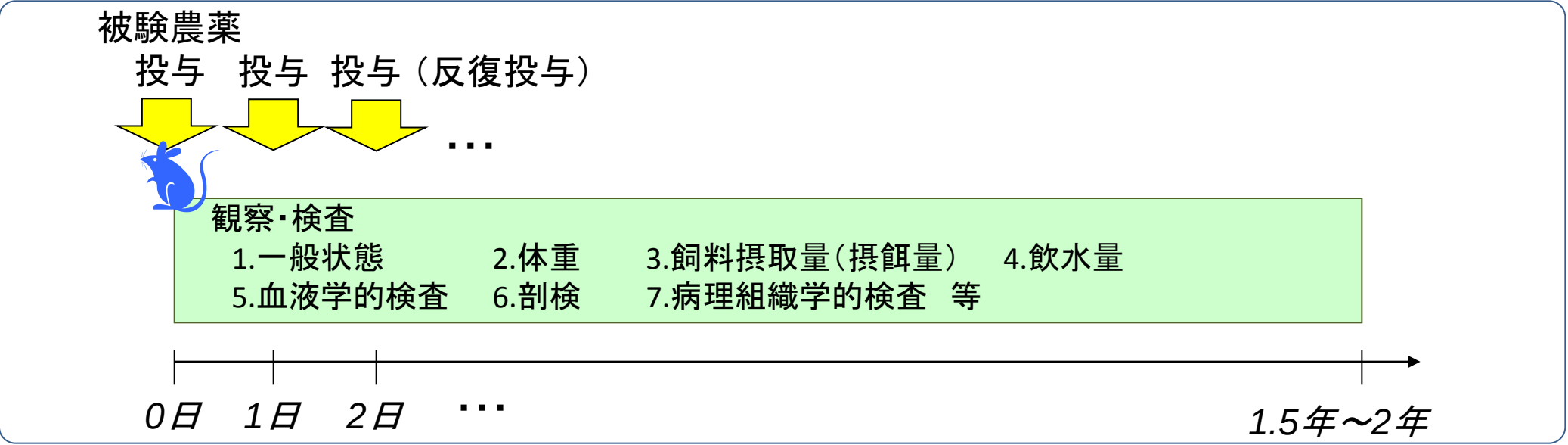
実験動物を用いた(in vivo)試験

・小核試験
哺乳動物の骨髓赤血球中の**染色分体断片**の検出



毒性試験【⑥発がん性試験】

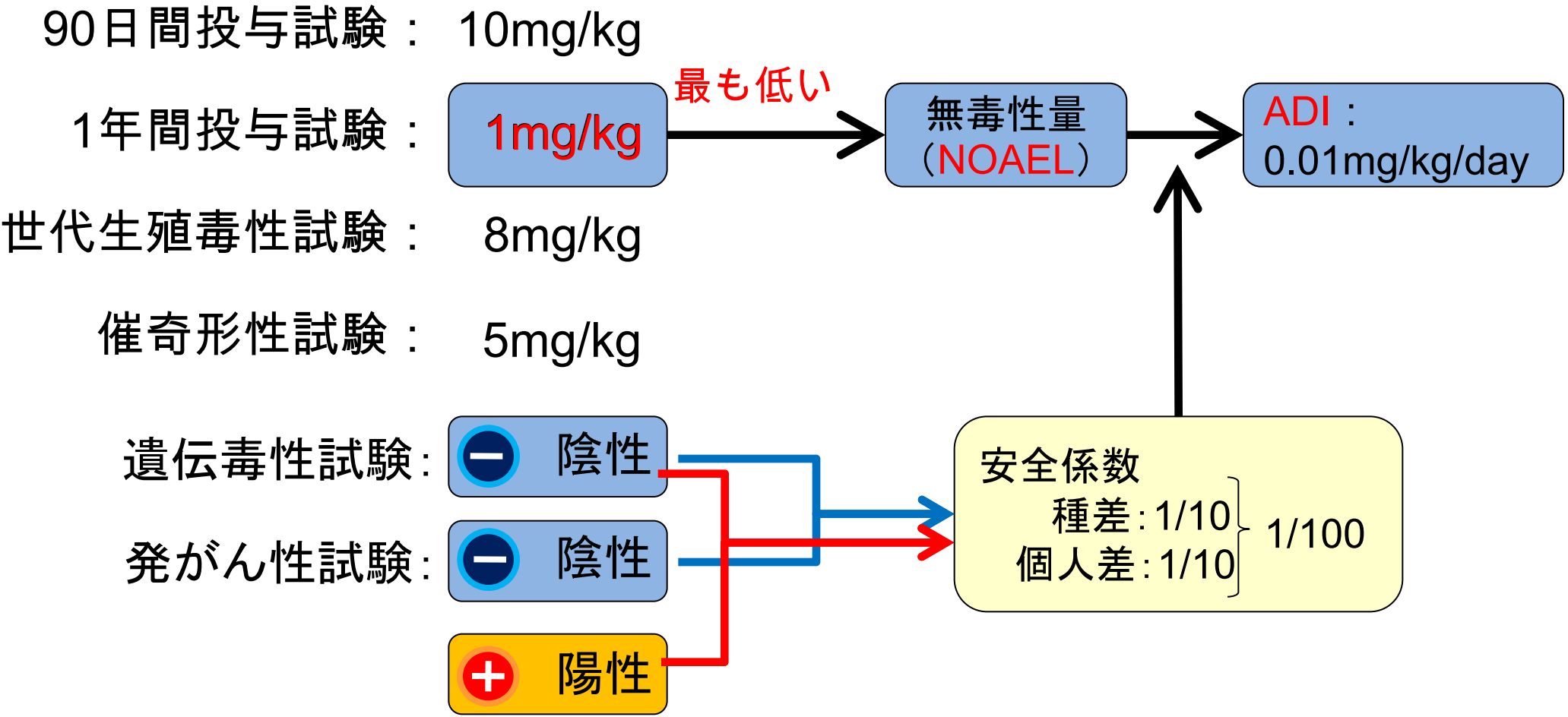
■ 農薬を長期間投与し、体内に腫瘍を発生させる、又は発生を促進するか否かを検査



*: ラットやマウスを2年間無処置で飼育しても種々の臓器・組織に種々の腫瘍が自然発生する。
**: 農薬に発がん性があると、自然発生腫瘍の数が投与群でさらに増加したり自然発生では見られない腫瘍が投与群に誘発される。

毒性試験成績からのADI設定法

■ ADIの設定: 提出された毒性試験資料の中で最も低いNOAELに安全係数で除す



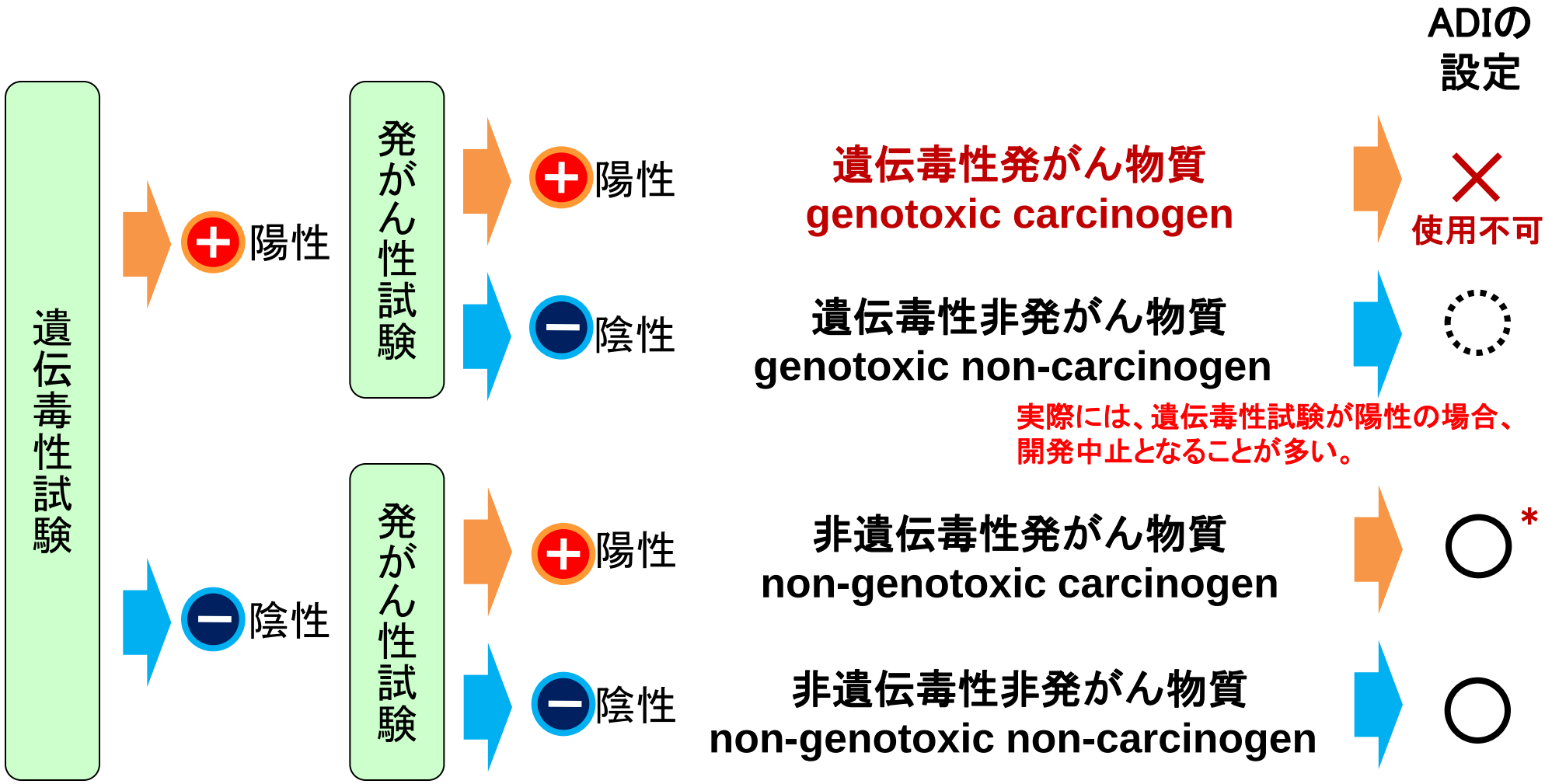
発がん性がある農薬になぜADIが設定される？

発がん物質を含む食品も食べられている

- 発がん物質には、
遺伝毒性発がん物質と非遺伝毒性発がん物質の
2種類がある。
- 遺伝毒性発がん物質の使用は許可されていない。
一方、**非遺伝毒性発がん物質**は使用が認められている。

➡ **なぜ、発がん性がある化学物質が使用されている？**

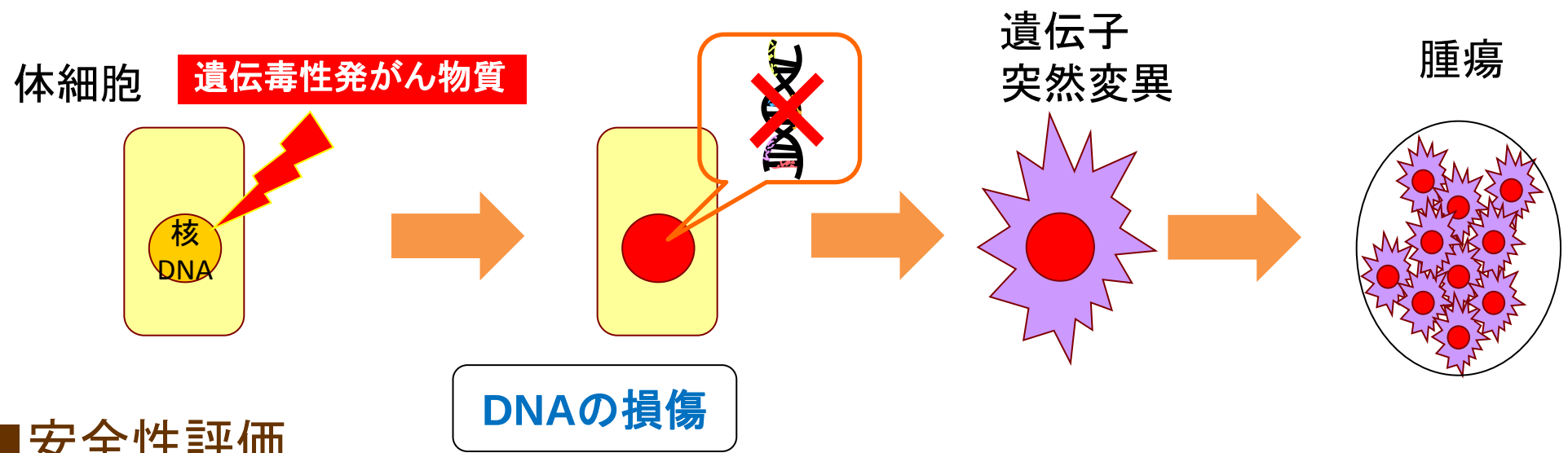
発がん性についての基本的考え方



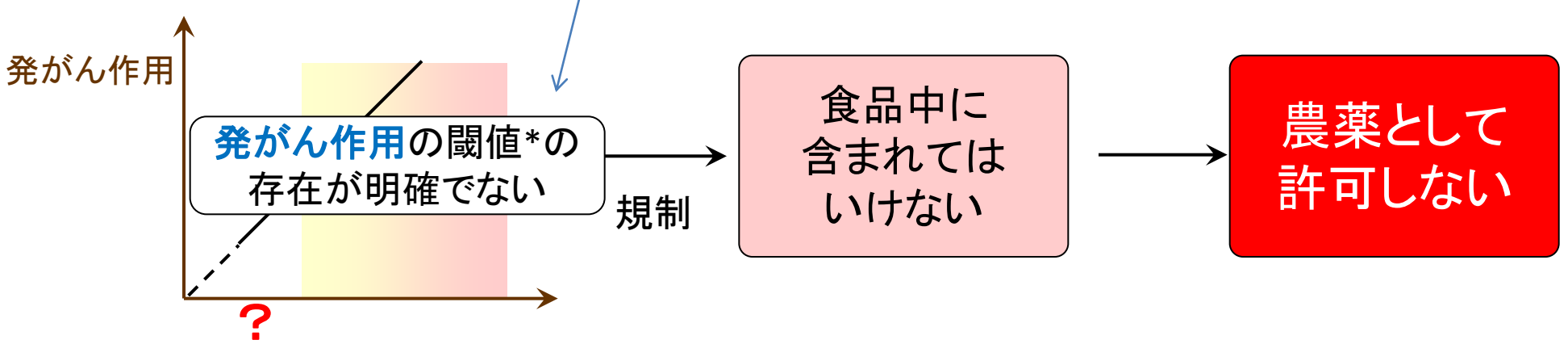
* 非遺伝毒性発がん物質であることを証明するメカニズム試験不可欠

遺伝毒性発がん物質

■メカニズム



■安全性評価



*閾値(いきち):ある作用によって生体に反応がおこる場合、反応をおこすのに必要なその作用の最小投与濃度

非遺伝毒性発がん物質

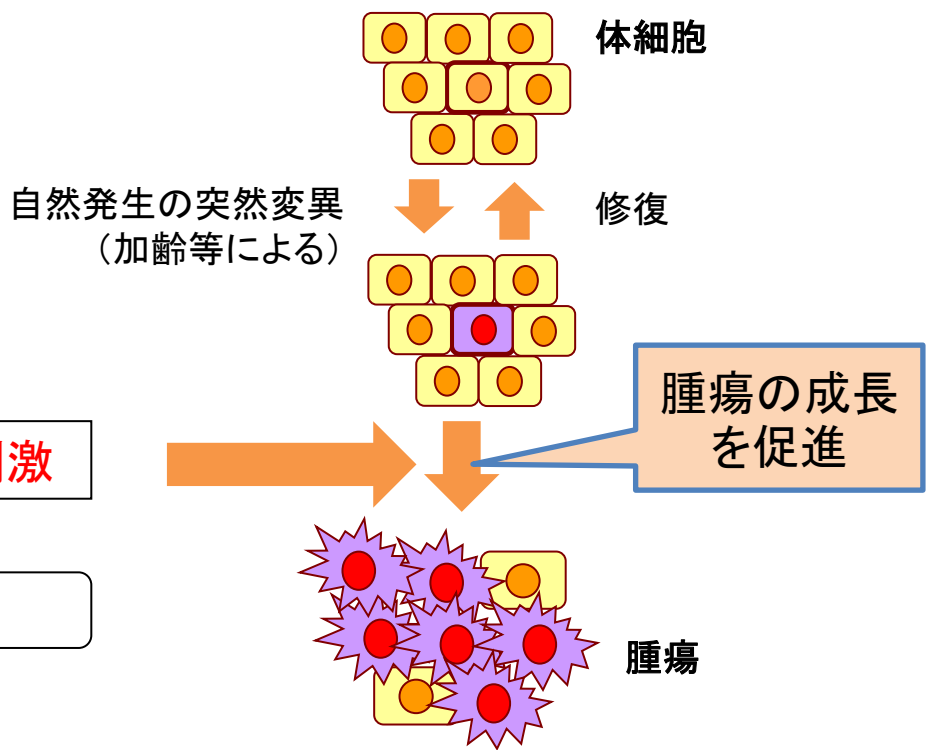
■メカニズム

非遺伝毒性発がん物質

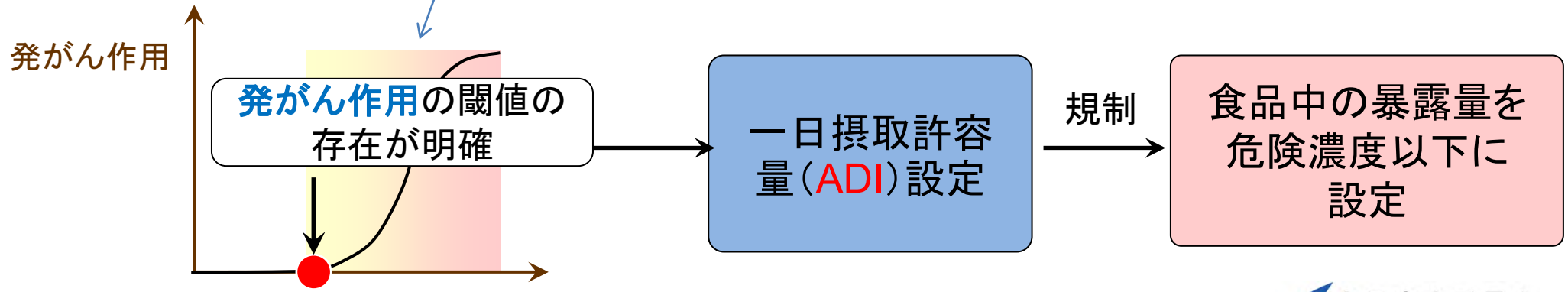
持続性組織障害
細胞増殖促進作用

細胞分裂刺激

DNAを障害しない



■安全性評価



残留基準値（MRL）はどのように設定されるのか？

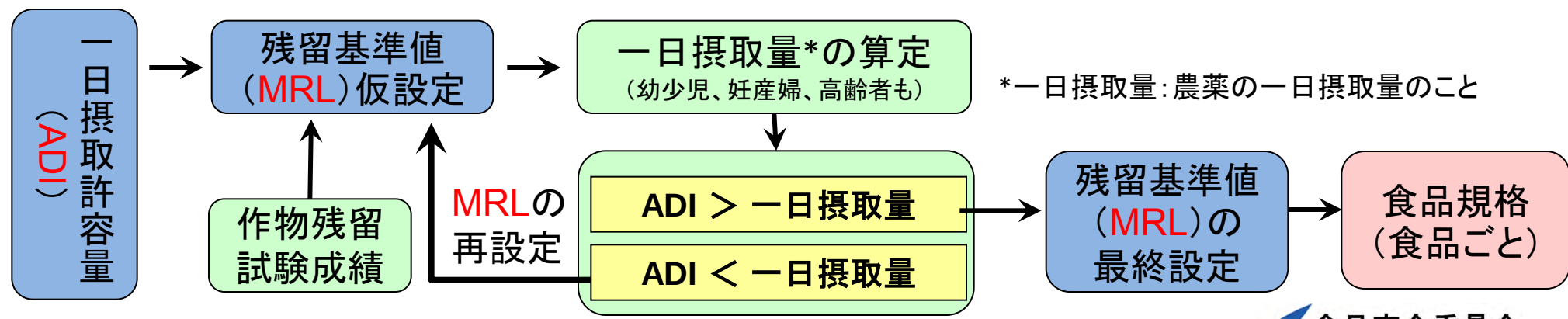
一日摂取量はどやうやって決めるのか？

【農薬の残留基準値(MRL)設定手順】

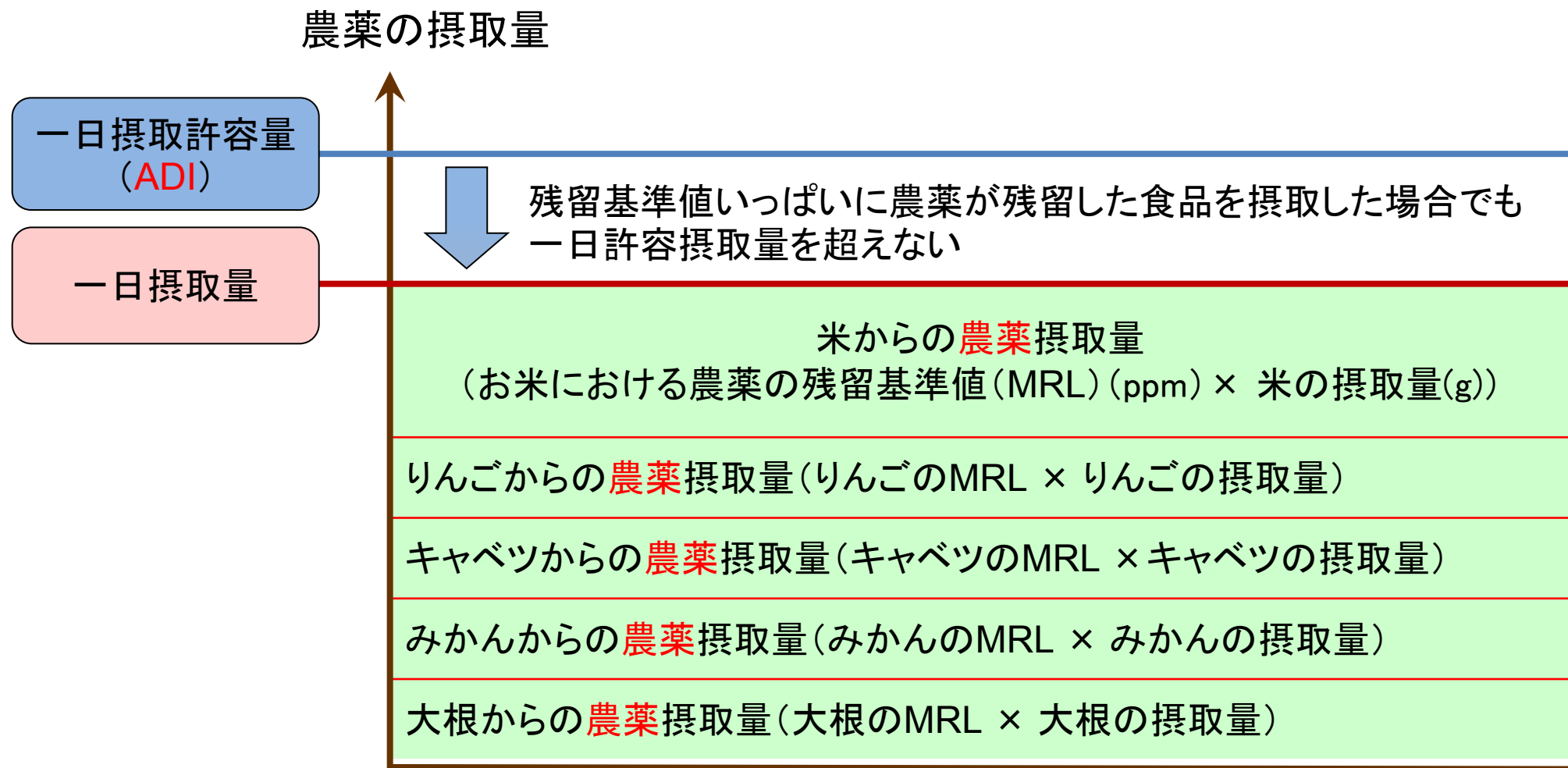
■ リスク評価: 食品安全委員会



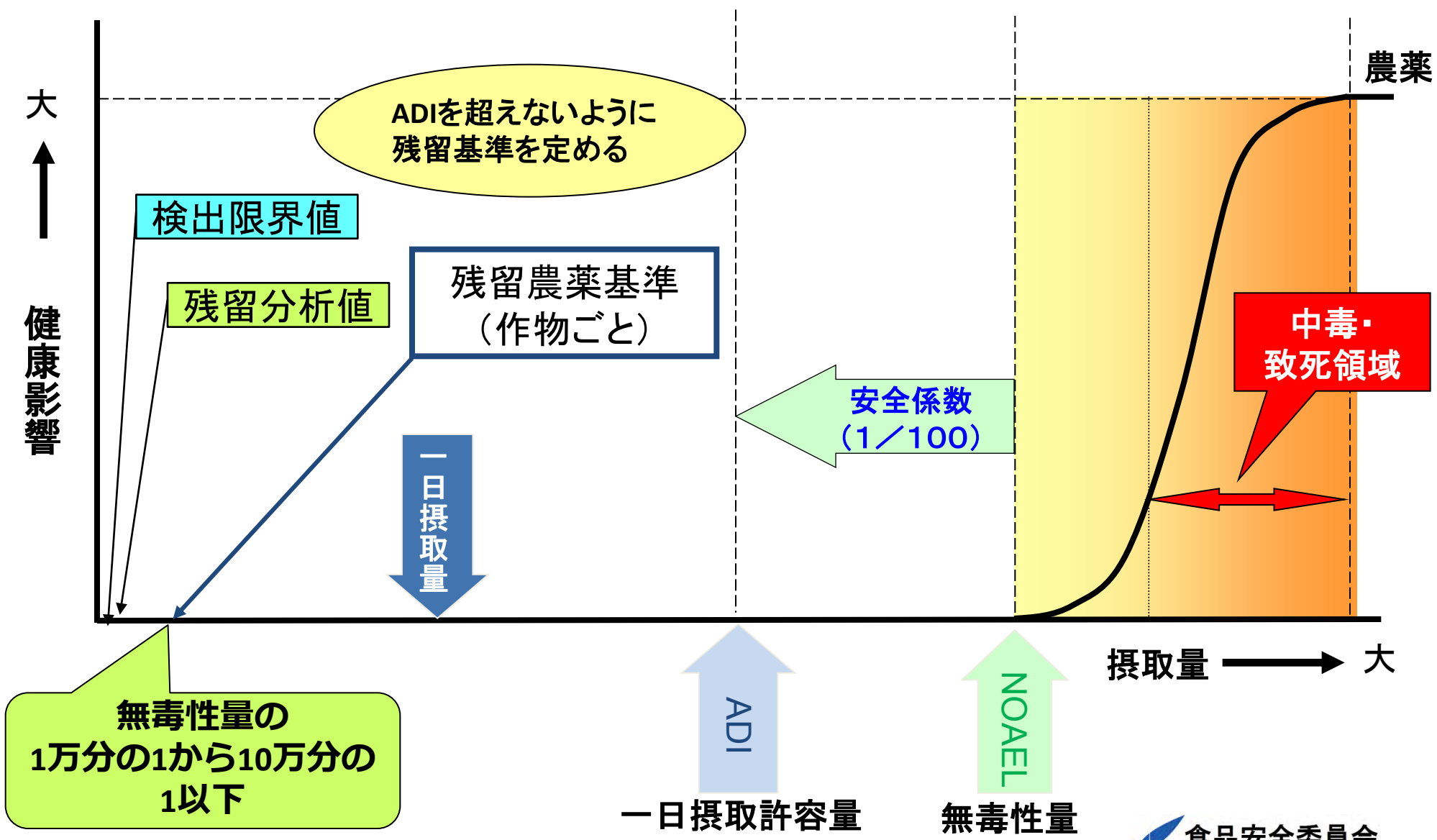
■ リスク管理: 厚生労働省



農薬についてのADIと一日摂取量の関係



食品に含まれる農薬における各規制値の関係



現代の農薬がクリアしている条件

さらに進化した農薬

【現代の農薬の特徴】

- ① 病虫害や雑草等に**選択的な効能効果**を有する。
- ② 農作物への**残留が少ない**。
- ③ 土壌**残留性が低い**（分解性がよい）。
- ④ **急性毒性が低い**。
- ⑤ 反復投与による**重篤な毒性が発現しない**。
- ⑥ **遺伝毒性が陰性**である。
- ⑦ 発がん性が陰性、または、
あっても**非遺伝毒性発がん物質**である。

過去の事件や事故を引き起こした農薬とは異なり、
現在使用されている農薬は、安全性は確保されている。

参考資料

(参考資料)

○ポジティブリスト制度 (1)

ネガティブリスト制度

すべての対象物

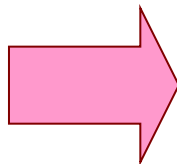
規制なし

ネガティブリスト

規制されるものを
リストアップし
指定禁止対象
・基準を設定

規制対象

平成18年5月
に移行



ポジティブリスト制度

すべての対象物

原則禁止

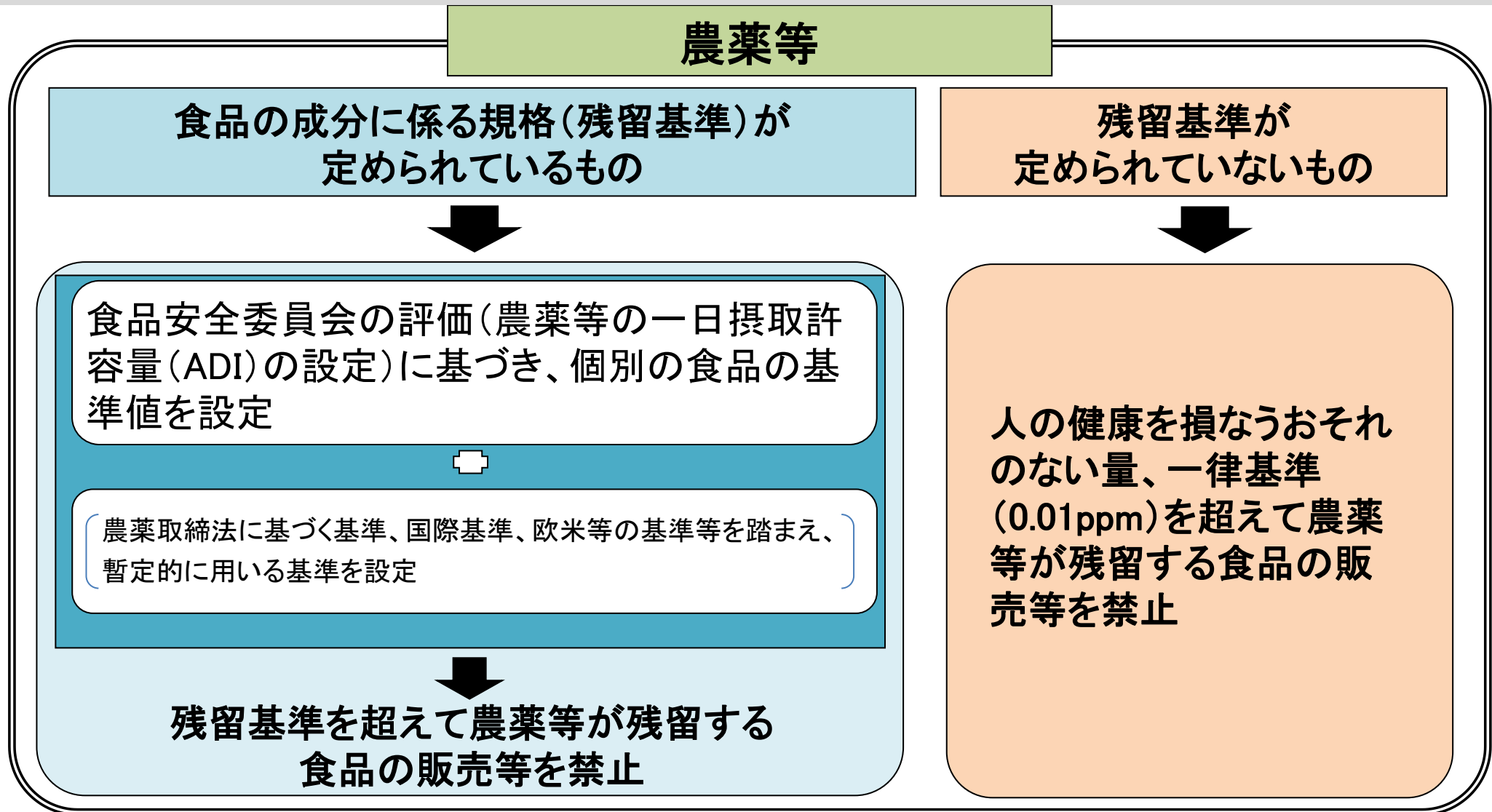
ポジティブリスト

使えるものを
指定基準を設定

規制対象

(参考資料)

○ポジティブリスト制度(2)



※ 人の健康を損なうおそれがない物質はポジティブリスト制度の対象外