

**残留農薬の食品健康影響評価における
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
(令和 2 年 5 月 20 日 農薬第一専門調査会決定)**

1. 背景

神経伝達物質であるアセチルコリンは神経系機能において重要な役割を担っており、コリンエステラーゼ (ChE¹) 阻害作用を有する有機リン系、カーバメート系等の農薬の毒性評価において、ChE 活性阻害データは検体投与による影響の有無を示唆する重要な指標となる。

食品安全委員会農薬第一専門調査会は、ChE 阻害作用を有する当該農薬の毒性評価について一貫性をもって判断を行うため、食品安全委員会におけるこれまでの農薬に関する評価経験のほか、海外評価機関における評価基準等も考慮し、科学的な観点に基づいて、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。

なお、本文書は、現時点における科学的知見に基づく基本的考え方を整理したものであり、国際的な評価基準の動向、国内外の科学的知見等を勘案して、必要に応じて見直すこととする。

2. ChE 活性阻害の主要評価項目について

ChE 阻害作用を有する農薬による影響の有無を判断する指標として、各試験で認められたコリン作動性²と考えられる生理的及び行動的・機能的影響のほか、以下に挙げる ChE 活性阻害データが毒性評価に利用されている。

(1) 神経組織（中枢及び末梢神経系³）AChE 活性阻害データ

一般的に、有機リン系及びカーバメート系農薬のばく露に起因した、振戦等のコリン作動性影響を引き起こす主要な毒性機序は、神経系（中枢及び末梢ともに）AChE 阻害であると考えられていることから、AChE 活性阻害は検体投与による影響の直接的証拠となる。

AChE と各農薬のトキシコキネティクス及びトキシコダイナミクスは、中枢神経系と末梢神経系とで異なる可能性がある⁴ことから、その影響を適切に評価するには各神経系における AChE 活性を測定する必要がある。中枢神経系

¹ コリンエステラーゼ (ChE) には、アセチルコリンを分解するアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 及びブチリルコリンを分解するブチリルコリンエステラーゼ (BuChE) がある。BuChE は肝臓で合成されることから、ばく露に伴い肝機能低下を起こしうる被験物質の場合、血中 ChE 活性低下が認められる場合がある。

² コリン作動性とは、アセチルコリンを伝達物質とする神経系を指す。

³ 中枢神経系とは脳及び脊髄、末梢神経系とは体性神経系及び自律神経系を指す。

⁴ 被験物質の特性やばく露された生体の特徴（血液脳関門に対する通過性等）が関与すると考えられる。

については一般的に脳 AChE 活性が測定されている。一方、末梢神経系については、コリン作動性所見の多くは末梢神経系への影響により生じることから、その AChE 活性阻害データが重要であると考えられるものの、現時点においては、中枢神経系に比べて利用可能なデータは限られている。

なお、中枢及び末梢神経系ともに、耐性の発達により臨床症状を伴わない場合があることや、AChE 活性阻害の経時的変化データが少ないこと等の理由により、コリン作動性と考えられる行動的・機能的影響の発現と AChE 活性測定結果に明確な相関性が認められない場合がある。このことから、中枢及び末梢神経系における AChE 活性の低下の有無を確認することは、毒性学的に重要である。（参照 1、2、5）

（2）赤血球 AChE 活性阻害データ

赤血球 AChE 活性阻害は、それ自体が毒性影響ではないものの、ばく露の程度と相関が認められる場合が多く、トキシコキネティクス及びトキシコダイナミクスの証拠となり、赤血球 AChE 活性阻害が認められる場合には神経組織の AChE 活性も阻害されると推測されることから、神経系に対する毒性影響の有無を示唆する生物学的指標になりうると考えられる⁵。

被験物質は動物体内で吸収された後、血液を介して末梢神経系へ運搬されることから、赤血球 AChE 活性阻害データは末梢神経系 AChE 活性への影響を検討するための代用測定項目として適切である。また、特にヒトにおいては神経組織の AChE 活性阻害データの直接的な評価が困難であることから、中枢神経系の AChE 活性阻害データを欠いている場合においても、赤血球 AChE 活性阻害データを代用測定項目として用いることができる。（参照 1～5）

（3）血漿 ChE 活性阻害データ

赤血球が AChE のみを含有するのに対して、血漿は AChE 及び BuChE 両方を含有し、その比率は動物種（ヒト、ラット、イヌ等）により大きく異なる。また、AChE 及び BuChE に対する結合親和性は、被験物質により異なることが報告されている。

BuChE 活性阻害については、被験物質へのばく露を定量的に示す指標にはなりうるが、コリン作動性影響との関連は無いと考えられている。

以上のことから、血漿 ChE 活性阻害データよりも赤血球 AChE 活性阻害データが神経系に対する毒性影響の有無を正確に反映すると考えられ、一般的に、

⁵ 赤血球 AChE は細胞膜外面に存在する膜結合性酵素であることから、有機リン及びカーバメート剤以外の化学物質による酸化ストレスによっても間接的に活性が阻害される可能性がある。

赤血球 AChE 活性阻害データを参照することが望ましいとされる⁶。（参照 1～5）

3. 食品健康影響評価における ChE 活性阻害の取扱い

（1）基本的考え方

ChE 阻害作用を有する農薬の毒性評価においては、AChE 活性阻害の明確な指標となる脳（中枢神経系）及び赤血球（末梢神経系の代用測定項目）の試験結果を評価対象項目とし、血漿 ChE 活性阻害データについては毒性影響の指標として採用しない⁷。

また、原則として、統計学的有意差を伴いベースライン値（（2）④参照）に比べて 20%以上の AChE 活性阻害が認められる場合には、生物学的意義があると考えられることから、毒性影響とする⁸。

ただし、評価に当たっては、コリン作動性所見の有無、AChE 活性測定（試料採取）時期、データの用量相関性等についても留意することとし、統計学的有意差を伴う AChE 活性阻害（20%以上）が認められない場合であっても、上記の留意事項のほか、利用可能なすべての試験成績も考慮して、毒性影響か否かを総合的に判断する。（参照 1～6）

（2）留意すべき事項

① コリン作動性所見との関連

ChE 阻害作用を有する農薬は、コリン作動性と考えられる生理的又は行動的变化が生じるより低い用量で AChE 活性を阻害し⁹、特定の生理・薬理作用が発現する AChE 活性阻害の程度を定めることは困難である。なお、ヒトにおいては、赤血球 AChE 活性阻害率が 50%を超えた場合に顕著なコリン作動性所見が認められるとの報告がある。

このことから、被験物質の AChE 活性阻害に対する影響を検討するに当たっては、コリン作動性所見の有無のほか、同所見が認められる用量及び発現時間に留意する必要がある。（参照 1、2、7～11）

⁶ EPA は、赤血球のほか血漿 ChE 活性阻害データも評価対象としているが、赤血球 ChE 活性阻害データの信頼性が高い場合は、血漿に比べて赤血球のデータがより望ましいとしている。

⁷ 全血は血漿由来の ChE も含まれることから、AChE 活性阻害の程度を踏まえてケースバイケースで検討する。また、全血及び血漿とも、AChE 活性が特異的に測定されている等、評価対象項目とすることが可能と考えられる場合がある。なお、全血 ChE 活性に検体投与の影響が認められなかった場合は、AChE 活性も影響を受けていないと推定される。

⁸ EPA においては、連続データからなる他の評価項目（ホルモン濃度、酵素活性の変化等）と同様に、判断基準となる固定した阻害率は設定されていないが、過去の経験では、検体ばく露に伴う ChE 活性阻害の程度が 20%以上の場合には統計学的有意差が認められる場合が多く、生物学的意義があるとされている。

⁹ 実験動物を用いた試験では、通常、コリン作動性所見に比べて AChE 活性阻害（20%以上）が、また、脳 AChE 活性阻害に比べて赤血球 AChE 活性阻害が、より低用量投与群から認められる。

② AChE 活性阻害測定のための試料採取時間

AChE 阻害作用は被験物質の薬物動態に基づき経時的に変化することを踏まえ、各試験におけるコリン作動性所見の有無及びその発現時間等も考慮した上で、採取試料の取扱い（試料採取時期、投与後時間、試料管理、測定条件等）の妥当性について留意する必要がある。

特に、カーバメート系農薬は、一般的に AChE 阻害に対して可逆性を有し、比較的短時間での回復が認められる場合が多いことから、AChE 活性阻害データの信頼性に対して、採取試料の取扱いが重要な要素であると考えられる。試料採取時期が遅い場合には阻害作用が過小評価となる又は適切な評価を行うことが不可能となる。このため、阻害作用の経時的变化データは AChE 阻害の強度及び回復性を検討するにあたり有益である。（参照 1、2、4、9～11）

③ 赤血球 AChE 活性測定に係る技術的課題

一般的な ChE 活性測定方法として用いられる Ellman 法（Ellman *et al.*, 1961）について、EPA は有機リン系農薬により生じる ChE 活性阻害の測定には適しているが、カーバメート系農薬においてはカーバメートエステルと AChE との結合が比較的不安定であることから過小評価となる可能性があり、Ellman 法に比べて放射能分析法（Johnson and Russell, 1975、Wilson *et al.*, 1996）が適するとしている。（参照 1、9）

④ ベースライン値の取扱い

AChE 活性は、供試動物種や系統、性別又は組織に応じて、経時的に変化することから、AChE 活性阻害の程度を比較するためのベースライン値について、一般的には投与前値に比べて対照群値を用いることが望ましい。

しかしながら、特に供試動物数が少ない場合（例：イヌを用いた試験）においては、個体差又は各投与群における投与前値のばらつきが統計学的有意差の有無に影響する可能性があることから、状況に応じて投与前値との比較により AChE 活性阻害の有無を検討する必要がある。（参照 1、9～11）

⑤ 成熟動物と幼若動物に対する感受性

神経毒性試験においては若齢成熟動物が用いられることが一般的であるが、幼若動物を用いた試験が実施されている場合においては、AChE 活性阻害の程度のほか、コリン作動性所見の発現状況を踏まえて、AChE 活性阻害作用に対する成熟動物と幼若動物の感受性差の有無に留意する必要がある。（参照 1、9）

⑥ 脳試料の取扱い

中枢及び末梢神経系におけるコリン作動性受容体の分布は均一ではなく、

AChE 濃度や AChE 分子型は脳の領域ごとに異なっていることが報告されている。一般的に、脳 AChE 活性阻害は全脳を用いて測定される場合が多いことから、脳の個別領域（例：大脳新皮質、海馬、小脳等）のデータがない場合には、中枢神経系の評価が限定的となるおそれがあることに留意する必要がある。（参照 1）

（3）ADI 及び ARfD の設定に当たっての考え方

有機リン系、カーバメート系等の ChE 阻害作用を有する農薬の ADI¹⁰及び ARfD の設定に当たっては、AChE 活性阻害が最も感受性の高い毒性指標と考えられる場合には、AChE 活性測定結果について（2）の留意事項も踏まえて審議する。なお、審議の結果、十分な評価が困難と判断した場合には、リスク管理機関に対して追加の試験成績等の情報の提出を要求する又はデータの不確実性を考慮した追加の安全係数を用いる。（参照 1、2、9～12）

4. ヒトを用いた試験成績の取扱い

ヒトを用いた安全性に関する試験成績がある場合には、それを重要な情報として取り扱うが、その試験の信頼性等を総合的に判断する。

なお、ヒトの試験成績では、中枢及び末梢神経系組織とも AChE 活性阻害データを直接的に評価することができないことから、代用測定項目として血液（赤血球）AChE 活性阻害データを用いることとなる。（参照 1、12）

¹⁰ AChE 活性阻害作用の可逆性、対象農薬の動物体内における蓄積性等に鑑みて、食品を通じた長期間のばく露による食品健康影響に当たって、AChE 活性を一時的に阻害する単回ばく露の反復により評価することは可能であると考えられる場合においては、単回経口投与による試験結果を長期間のばく露による食品健康影響評価に用いることは妥当と考えられる。（参照 9、10）

<参照資料>

1. EPA : Office of Pesticide Programs Science Policy on The Use of Data on Cholinesterase Inhibition for Risk assessments of Organophosphorous and Carbamate Pesticides. Office of Pesticide Programs US Environmental Protection Agency, August 18 (2000)
2. JMPR① : Pesticide residues in food 1998 Report, Interpretation of Cholinesterase inhibition, p.17-19 (1998)
3. JMPR② : Pesticide residues in food, WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues, Guidance document for WHO monographers and reviewers. WHO (2015)
4. Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food, Environmental Health Criteria 104 : WHO (1990)
5. Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food, Environmental Health Criteria 240 : Chapter 4, FAO/WHO (2009)
6. EFSA : Establishment of Cumulative Assessment Groups of Pesticides for their Effects on the Nervous System : EFSA Journal 2019; 17(9): 5800
7. Cholinesterase Monitoring for Agricultural Pesticide Handlers Guidelines for Health Care Providers in Washington State : Department of Labor & Industries Division of Occupational Safety & Health (DOSH), January (2010)
8. Laurence L. Brunton, Bjorn C. Knollmann and Randa Hilal-Dandan. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Edition, Chapter10, Mc Graw Hill Education (2017)
9. 農薬評価書 カルボフラン : 食品安全委員会、2020 年 2 月
10. 農薬評価書 カルボスルファン : 食品安全委員会、2020 年 2 月
11. 農薬評価書 ベンフラカルブ : 食品安全委員会、2020 年 2 月
12. 残留農薬に関する食品健康影響評価指針: 食品安全委員会、2019 年 10 月 (2020 年 4 月改訂)

○ 残留農薬に関する食品健康影響評価指針（令和元年10月 1 日食品安全委員会決定）新旧対照条文

（傍線の部分は改正部分）

現 行	改 正 案
Ⅱ 関係資料 8 コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の安全性評価のあり方について（平成 21 年 3 月食品安全委員会資料）（第 6 の 2 関係）	Ⅱ 関係資料 8 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（<u>令和 2 年 5 月 20 日農薬第一専門調査会決定</u>）（第 6 の 2 関係）

残留農薬に関する 食品健康影響評価指針

2019年10月
(2020年4月改訂)

食品安全委員会

目 次

	頁
第 1 はじめに	2
第 2 目的	2
第 3 定義	2
第 4 残留農薬の評価に関する基本的な考え方	3
第 5 評価に必要な資料、試験成績等の考え方	4
第 6 評価	5
第 7 評価の見直し	7
第 8 指針の見直し	7
▪ 別表 有効成分の評価に当たり評価書に記載する項目	8
▪ 参考	9

第1 はじめに

農薬は、農作物の病虫害、雑草の防除等のために、農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号）等に基づき定められた使用方法で使用された結果、ヒトが摂取する食品（農産物、畜産物、魚介類等）に微量に残留し、食品を通じて摂取されることにより、健康に影響を及ぼす可能性がある。そのため、食品安全委員会（以下「委員会」という。）は、残留農薬の食品健康影響評価（以下「評価」という。）を行っている。

委員会では、これまでの残留農薬の評価結果及び国内外の安全性評価の考え方を基本に、残留農薬に関する評価指針を取りまとめたことから、今後は原則としてこれに基づき評価を行うこととする。

第2 目的

本指針は、評価に用いるデータの明確化、評価案件間及び評価分野間における評価方法の整合並びに国際的な評価方法との整合を可能な限り確保し、調査審議の透明性の確保及び円滑化に資することを目的とする。

第3 定義

1 農薬

農薬取締法第 2 条第 1 項の規定に基づく薬剤¹をいう。

2 有効成分

食品衛生法（昭和 22 年法律 233 号）の規定に基づく食品中の農薬等の規格基準の設定等に当たり、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条の規定に基づき、厚生労働大臣から評価について意見を求められる物質²をいう。

3 暫定基準

ポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準の設定に当たり、委員会による評価を行っていないものの、国際機関、諸外国の基準等を参考にして、食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）

¹ 「農作物（樹木及び農林産物を含む。以下「農作物等」という。）を害する菌、線虫、だに、昆虫、ねずみ、草その他の動植物又はウイルス（以下「病虫害」と総称する。）の防除に用いられる殺菌剤、殺虫剤、除草剤その他の薬剤（その薬剤を原料又は材料として使用した資材で当該防除に用いられるもののうち政令で定めるものを含む。）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調整剤、発芽抑制剤その他の薬剤（肥料取締法（昭和 25 年法律第 127 号）第 2 条第 1 項に規定する肥料を除く。）をいう。」と規定されている。

² 農薬の原料である農薬原体については、有効成分以外にも不純物（原体混在物）が含まれる。

によって暫定的に定められた基準をいう。

4 再評価

農薬取締法第 8 条第 1 項に規定する、国内登録のある農薬について、一定期間ごとに行う評価をいう。

第 4 残留農薬の評価に関する基本的な考え方

- 1 コーデックス委員会が作成した「政府が適用する食品安全に関するリスクアナリシスの作業原則」（CAC/GL 62-2007）では、「リスク評価は、4つの段階、すなわち、危害要因特定、危害要因判定、ばく露評価、リスク判定を含むべきである」としている。（関係資料 1 参照）

委員会は、農薬ごとにリスク管理の状況が大きく異なることから、当分の間、リスク評価のうち危害要因判定を中心に、可能な範囲でばく露評価を含む評価を行うこととする。

- 2 評価は、基本的に“Principle and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food”〔食品中の化学物質のリスク評価の原則と方法、Environmental Health Criteria 240〕に則って実施する。（関係資料 2 参照）
なお、本指針では判断困難な場合等は、その都度、個別に専門家が判断する。

- 3 評価に用いる試験成績等については、原則として以下のとおりとする。
 - （1）農薬取締法に基づいて新規に登録申請される農薬に係る評価は、登録申請時に申請者から提出された安全性試験成績を用いて行う。
 - （2）暫定基準が設定されている農薬に係る評価は、要請者から提出された試験成績の概要（農薬抄録又はドシエ）、海外評価書等を用いて行う。（関係資料 3、4 参照）
 - （3）インポートトレランス制度に基づき残留基準を設定するために申請された農薬に係る評価は、申請者から提出された安全性試験成績を用いて行う。
 - （4）農薬取締法第 3 条第 1 項に規定されている特定農薬及び食品衛生法第 11 条第 3 項に基づいて定める残留基準が設定不要な品目（いわゆる対象外物質）については、当該物質が通常農薬として使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれがあると考えられるか否かについての評価を行う。（関係資料 5、6 参照）
 - （5）評価に当たり、追加の試験成績が必要と判断される場合又は提出された試験成績について追加データや要請者のコメントが必要と判断される場合は、

諮問したリスク管理機関に対して追加情報の提出を要求する。

- 4 遺伝毒性発がん物質³については、閾値の存在に関して国際的な議論が行われているものの、未だ合意に達していないことから、当分の間、原則として閾値が存在しないという考えに基づき評価を行う。なお、遺伝毒性発がん物質であるか否かの判断においては、作用機序等を考慮し、慎重に検討する。
- 5 農薬原体は、有効成分以外にも原体混在物を含み、また、動植物等において代謝・分解され、それらも食品を通じ摂取される可能性があることから、代謝・分解物及び原体混在物についても、評価の必要性を検討する。
- 6 ヒトを用いた安全性に関する試験成績がある場合には、それを重要な情報として取り扱うが、その試験の信頼性等を総合的に判断する。

第5 評価に必要な資料、試験成績等の考え方

- 1 評価に必要とされる試験項目の範囲や留意事項については、原則として、農林水産省ガイドラインを基本とし、別表に掲げるとおりとする。また、具体的な試験の実施方法は、原則として、同ガイドラインに規定する試験方法又は国際的に認められた OECD 等のテストガイドラインに準拠するものとする。

ただし、以下の場合には試験の一部を省略することができる。

- ① 当該農薬が食品常在成分である場合又は食品若しくは消化管中で分解して食品常在成分となることが科学的に明らかである場合
- ② 既に委員会での評価が終了している農薬と塩基部分のみが異なる等、科学的に合理的な理由がある場合

また、同一の農薬について複数の登録申請があることにより、複数の安全性試験成績のセットが存在している場合であって、それらの農薬原体の規格が同等であると判断された場合は、全ての安全性試験成績を総合的に判断できる。

- 2 評価に必要な資料は要請者がその責任において提出するものであり、資料の内容の信頼性は要請者が確保しなければならない。

要請者は、原則として、適正に運営管理されていると認められる GLP に対

³ 遺伝毒性発がん物質とは、当該物質又はその代謝物が DNA に直接作用し、DNA 損傷性、染色体異常誘発性、遺伝子突然変異誘発性等を示し、当該遺伝毒性に係わる作用が発がん機序の一部であると考えられるものをいう。当該遺伝毒性は *in vivo* で（可能であれば発がんの標的臓器で）確認されることが望ましい。

応した試験施設等において実施された試験成績、ガイドライン等で規定された試験方法によって実施された試験成績及び国際機関における評価書等の科学的に信頼できる資料を提出するものとする。

また、委員会は、農薬の安全性に懸念を示す資料及び別表に掲げる試験以外に得られている毒性、動態等に関する資料については、これらに加えて可能な限り提出を求める。

- 3 評価において、公表文献は、リスク管理機関から提出され、当該評価を行う専門調査会が使用可能と判断したもののみを用いる。

第6 評価

1 動植物の代謝試験の解釈

食品中に残留する農薬に関する健康影響評価を行うことから、動植物体内での代謝、残留性等に関する情報が重要であり、動物の代謝試験の成績は毒性の発現機序の解釈にも用いられる。農薬は動植物体内で吸収・分布・代謝・排泄され、親化合物とは異なる代謝・分解物もヒトが摂取する可能性があることから、農薬原体に加え、動植物体内等で生成する代謝・分解物の評価も必要に応じて行う。

2 毒性試験の解釈及び NOAEL の決定

- (1) 試験成績の解釈に当たっては、観察された影響等に対し、総合的に考察する。

体内動態、試験間での動物種、用量の違い等を考慮しつつ、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、病理学的検査等の関連する毒性指標について、統計学的有意差、用量相関性等を合理的かつ科学的に判定して、NOAEL を決定する。なお、観察された毒性の作用機序等については可能な限り明確にし、ヒトへの外挿性を重視する。

- (2) 同種の試験が複数実施されている場合、作用機序が動物種間で同様と考えられる毒性所見に対し複数の試験が行われている場合等においては、各試験の設計、その結果の妥当性等を考慮し、これらに対する総合的な NOAEL を決定することができる。
- (3) 毒性試験結果の共通的な解釈が必要となる考え方等については、農薬第一専門調査会において定める。（関係資料 8、9 参照）

3 ADI の設定

長期間にわたり食品の消費を通じて農薬を摂取した場合のヒトの健康に及ぼす影響を評価するため、その指標となる ADI の設定を行う。ADI の設定に係る基本的な考え方は、次のとおりとする。

- (1) 毒性試験を総合的に評価した結果、複数の NOAEL を基に ADI を設定するには、毒性試験の特性を比較・考慮した上で、原則として最も鋭敏に毒性が発現する試験結果を優先し、最小の NOAEL を ADI 設定のための根拠とする。
- (2) 安全係数は種差及び個体差を考慮し 100 とする。ただし、安全係数 100 は不変のものではなく、次のような毒性の性質、試験成績等を踏まえて設定する。
 - ① ヒトの試験成績を用いる場合、種差を考慮する必要はなく、個体差は調査集団数等を考慮して、1～10 とする。
 - ② 試験内容の妥当性、情報の充足性、毒性の重篤性等を勘案して、必要に応じて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 LOAEL を基に ADI を設定する場合には、追加の安全係数 1～10 を用いる。
- (3) 毒性が極めて低いと判断される物質及び代謝、排泄等が早く残留性が極めて低いと判断される物質については、評価対象物質に係る毒性や残留に関する情報に基づき、ADI を設定することが可能であっても根拠を示した上で「ADI の特定は必要ない」と判断することもできる。
- (4) 複数の農薬において、同様の作用機序があり、かつ同程度の用量で毒性発現がみられ、それら全体の摂取を考慮して管理される場合、リスク管理機関からの要請に応じて、いずれの農薬も評価に必要な試験結果が揃っていること等を基本に、それらの農薬に対するグループとしての ADI を設定する。グループ ADI の設定の際には、各農薬における試験結果を比較して、総合的に判断する。

4 ARfD の設定

短期間に特定の食品を多量消費することにより農薬を摂取した場合のヒトの健康に及ぼす影響を評価するため、その指標となる ARfD の設定を行う。(関係資料 10 参照)

5 ばく露評価対象物質の設定

動植物体内及び環境中での代謝・分解及び残留並びに毒性に関する試験結果

を踏まえ、ばく露評価対象物質の設定を行う。さらに、可能な範囲で食品由来のばく露評価対象物質の推定摂取量を算出する。（関係資料 11 参照）

第 7 評価の見直し

評価を行った後に、評価の見直し又は再評価が要請され、新たに得られた試験結果、国際的な評価基準の動向等を勘案して、毒性影響に関する判断を見直す必要が生じたと判断する場合は、最新の水準の科学的知見に基づいて評価の見直しを行う。（関係資料 12 参照）

第 8 指針の見直し

国際的な評価基準の動向、国内外の科学的知見等を勘案し、必要があると認めるときは、本指針の見直しを行う。

別表 有効成分の評価に当たり評価書に記載する項目

	新規 ^{※1}
評価対象物質の概要	
・ 用途	○
・ 有効成分の一般名	○
・ 化学名	○
・ 分子式	○
・ 分子量	○
・ 構造式	○
・ 開発の経緯等	○
安全性に係る知見	
・ 動物代謝試験	○
・ 植物代謝試験	○
・ 環境中動態試験	○ ^{※2}
・ 土壌残留試験	○ ^{※2}
・ 作物残留試験	○
・ 家畜代謝試験、畜産物残留試験	△
・ 急性毒性試験	○
・ 亜急性毒性試験	○
・ 慢性毒性・発がん性試験	○ ^{※3}
・ 生殖発生毒性試験	○
・ 遺伝毒性試験	○
・ その他の試験（一般薬理、神経毒性、免疫毒性、メカニズム、 眼・皮膚に対する刺激性に係る試験等）	△
・ ヒトにおける知見	△

○：添付すべき資料

△：試験を保有する場合、新たな知見がある場合等必要に応じて添付すべき資料

※1：既に ADI、ARfD 等の設定を含めて評価済みの剤で、再評価時を除き見直しを行う場合は追加される情報のみでよい。

※2：インポートトレランス申請に基づく評価である場合は、△とする。

※3：イヌの慢性毒性試験における取扱いについては、「農薬の食品健康影響評価におけるイヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験の取扱いについて（平成 29 年 12 月 21 日 農薬専門調査会決定）」（関係資料 7）を参照。

参考

I 用語の説明

1 ADI (Acceptable Daily Intake : 許容一日摂取量)

ヒトがある物質を毎日一生涯にわたって摂取し続けても、現在の科学的知見からみて健康への悪影響がないと推定される一日当たりの摂取量。

2 ARfD (Acute Reference Dose : 急性参照用量)

ヒトがある物質を 24 時間又はそれより短時間に摂取しても、現在の科学的知見からみて健康への悪影響がないと推定される摂取量。

3 NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect Level : 無毒性量)

ある物質について、何段階かの異なる投与量を用いて毒性試験を行ったとき、有害影響が認められなかった最大の投与量。

4 LOAEL (Lowest-Observed-Adverse-Effect Level : 最小毒性量)

ある物質について何段階かの異なる投与量を用いて毒性試験を行ったとき、有害影響が認められた最小の投与量。

5 毒性指標 (エンドポイント)

有害影響を評価するための指標となる、観察又は測定可能な生物学的事象。

6 安全係数

ある物質について、ADI、ARfD 等の健康影響に基づく指標値 (HBGV : Health-Based Guidance Value) を設定する際、NOAEL 等の POD (Point of Departure) に対して、動物の種差や個体差、その他の不確実性を考慮し、ヒトへの安全性を確保するために用いる係数。

7 GLP (Good Laboratory Practice)

化学物質等に対する各種安全性試験成績の信頼性を確保するために、試験所が備えるべき試験設備、機器、試験施設の組織及び人員、操作の手順等に関する基準を定めたもの。

8 農林水産省ガイドライン

「農薬の登録申請において提出すべき資料について」 (平成 31 年 3 月 29 日付け 30 消安第 6278 号農林水産省消費・安全局長通知) を指す。本通知では、

国内で農薬として登録申請する場合に必要とされる安全性試験成績の項目、試験指針（テストガイドライン）等が規定されている。

なお、我が国だけでなく、米国、EU 等の諸外国においても、登録申請時に提出が必要な試験成績の項目及び試験指針が規定されており、我が国を含む各国では、多くの試験について OECD の試験指針を採用している。

9 OECD ガイドライン (OECD Guidelines for the Testing of Chemicals)

経済協力開発機構（Organization for Economic Co-operation and Development: OECD）が作成する、化学物質やその混合物の物理化学的性質、生態系への影響、生物分解及び生物濃縮、並びにヒト健康影響等に関する知見を得るために、国際的に合意された試験方法。

10 インポートトレランス制度

ある国で使用が認められている農薬等であって、その農薬を使用した農畜水産物が他国に輸出される場合に、輸入国における残留基準値の設定を要請することができる制度。

11 ポジティブリスト制度

全ての農薬等について、残留基準を設定し、これを超えた食品の販売等を原則禁止するもので、平成 18 年 5 月に施行された制度。残留基準が定められていないものについては、一律基準（0.01 ppm）を適用。

本指針中で用いている上記以外の一般的な専門用語については、委員会が作成した最新の「食品の安全性に関する用語集」を参照する。（関係資料 13 参照）

II 関係資料

- 1 「政府が適用する食品安全に関するリスクアナリシスの作業原則」（CAC/GL 62-2007）：http://www.fao.org/input/download/standards/10751/CXG_062e.pdf（第 4 の 1 関係）
- 2 食品中の化学物質のリスク評価の原則と方法、Environmental Health Criteria 240：http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc240_index.htm（第 4 の 2 関係）
- 3 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順（平成 18 年 6 月 29 日委員会決定）（第 4 の 3 関係）

- 4 農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方（平成 24 年 10 月 26 日農薬専門調査会決定）（第 4 の 3 関係）
- 5 特定農薬の食品健康影響評価における考え方について（平成 25 年 6 月 27 日農薬専門調査会決定）（第 4 の 3 関係）
- 6 ポジティブリスト制度における対象外物質の評価について（平成 22 年 12 月 15 日農薬専門調査会幹事会資料）（第 4 の 3 関係）
- 7 農薬の食品健康影響評価におけるイヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験の取扱いについて（平成 29 年 12 月 21 日農薬専門調査会決定）（第 5 の 1 関係）
- 8 コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の安全性評価のあり方について（平成 21 年 3 月食品安全委員会資料）（第 6 の 2 関係）
- 9 農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて（平成 28 年 10 月 31 日農薬専門調査会決定）（第 6 の 2 関係）
- 10 農薬の急性参照用量設定における基本的考え方（平成 26 年 2 月 14 日農薬専門調査会決定）（第 6 の 4 関係）
- 11 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）（第 6 の 5 関係）
- 12 農薬の再評価における食品健康影響評価に必要なデータの考え方について（平成 30 年 3 月 19 日農薬専門調査会幹事会資料）（第 7 関係）
- 13 食品の安全性に関する用語集（<http://www.fsc.go.jp/yougoshu.html>）（参考）

(案)

コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の安全性評価のあり方について

平成 21 年 3 月
食品安全委員会

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

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

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

1. ChE 阻害の主要評価項目

ChE 阻害剤の評価における主要な評価項目には、生理的及び行動的・機能的影響の評価の他、以下の 2 つの項目がある。

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

(1) 神経系 ChE 阻害

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

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

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

(2) 血液 ChE 阻害

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

なお、一般的に、赤血球 ChE 阻害データの方が血漿 ChE 阻害データよりも望ましい。赤血球は AChE のみ含有するが、血漿はブチリルコリンエステラーゼ、AChE の両方を含有し、その比率は動物種により様々である。よって、赤血球

ChE 阻害データは血漿 ChE 阻害データよりも神経系の AChE に対する影響を正確に反映すると考えられる。

2. 毒性影響の判断基準

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

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

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

総合的な毒性影響の判断は、脳（中枢神経系）、赤血球（末梢神経系の代用項目）のいずれかで 20%以上の阻害があった場合に毒性影響としている。血漿 ChE については、毒性影響の指標として採用しない。

各評価機関における評価項目及び判断基準の比較表を別紙に示す。

3. ヒトのデータと安全係数

ヒトの試験データは、ヒトの食品健康影響評価を行う上で、非常に有意義で活用すべきデータである。また、ヒトでの試験結果を一日摂取許容量（ADI）の設定根拠とする場合には、種差を考慮する必要がないため、安全係数は通常 10 となる。

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

(例)

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

各評価機関における評価の比較

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