

1 海外評価機関における疫学研究結果の取扱いに関する情報（農薬関連）について

1. 海外評価機関のガイダンス等

(1) JMPR

疫学研究結果の取扱いに係るガイダンスは策定されていない。

なお、「Guidance document for WHO monographers and reviewers (2015)」において、“Human data”として、以下の情報の記述について示されている（Part 2 : 6.3、7.5、Part3 : 4）。

－ヒトボランティアのデータ

（アセチルコリンエステラーゼ阻害の様に、明確なエンドポイントを測定可能な場合が該当する。データが科学的に妥当で、倫理上の観点から試験実施に支障がないと考えられる場合、ADI/ARfD の設定に利用可能とされている。）

－製造工場労働者のモニタリング情報

（スポンサーは情報提供を行う必要があり、労働力のサイズ、ばく露期間/レベルが提供される。また、明らかなネガティブデータも重要とされている。）

－中毒事例（事故又は故意）

（実際の投与量が不明確な場合が多く、製剤に含まれる混在物や界面活性剤等が関与している可能性もあることから、事例の解釈は難しい場合があるものの、情報があれば記載される。）

※農業作業従事者に関する特段の記載はないが、実評価書では Human data の項目において記載されている。

【参照 10】

(2) EPA

「Framework for Incorporating Human Epidemiologic & Incident Data in Risk Assessments for Pesticides」（2016年12月公表）において、疫学研究及びヒトでの中毒事故情報をレビューする際の重要な概念（システムティックレビュー、疫学研究の種類、研究の質：ばく露、交絡因子、統計解析、バイアス等）や、各データを農薬のヒト健康リスク評価に組み込むための Bradford Hill 基準等を用いた WoE (Weight of Evidence) アプローチの考え方が示されている。

（参考：Scientific conference on the use of epidemiological findings in regulatory pesticide risk assessment（2017年11月、パルマ）、EPA：David J. Miller 氏のプレゼン資料より）

- ✓ 疫学情報の利点として、“Relevance”（ヒト集団における健康リスク）、“Real-World Evidence”（現実的なばく露）及び“Vulnerable Populations”（ばく露及び/又は疾患への感受性が高い集団を対象：農家、子供、妊婦等）が挙げられている。

- 1 ✓ Key Issue は、ばく露、健康関連の事象（疾病等）、交絡因子、統計解析及びバ
 2 イアス
- 3 ✓ 動物実験から得られた情報も含めた、MoA/AOP(Adverse Outcome Pathway)に
 4 基づく評価プロセスを重視
- 5 ✓ Tier 制による評価スキーム（システマティックレビューを要する潜在的リスクの
 6 高い課題を優先順位付け、研究の質及び WoE を重要視、“Fit-for-purpose”）
 7 －Tier I：AHS コホート研究（後述）に基づく既存情報の調査
 8 －Tier II：システマティックレビュー
 9 －Tier III：システマティックレビュー＋他の専門分野との情報統合（特定のター
 10 ゲットを絞る場合もあり）
- 11 ✓ 事故情報（incident data）も参照する（FIFRA6(a)(2)に基づく申請者からの提供
 12 情報：IDS(Incident Data System)、SENSOR(Sentinel Event Notification
 13 System for Occupational Risk)、NPIC(National Pesticide Information Center)
 14 等)
- 15 ✓ 農薬のリスク評価への疫学研究結果の利用に関して、EFSA のアプローチと顕著
 16 な差はない
- 17 ✓ なお、疫学試験/文献に係るデータ要求はされておらず、OPP 自ら収集及びレビ
 18 ューを実施している。

19
 20 (参考：ヒト健康リスク評価書における記載例、MCPA（除草剤）（米国、2020））

21 “MCPA is not included in the AHS, and, therefore, this study does not provide
 22 information for this report.”

23 【参照 1～3】

24 25 (3) EFSA

26 疫学研究結果の取扱いに係るガイダンスは策定されていない。

27 一方、2013年に、2006～2012年に公表された農薬に関する疫学研究結果に基づき、
 28 外部科学研究報告書として「Literature review on epidemiological studies linking
 29 exposure to pesticides and health effects」が公表された（対象とした疫学研究*にお
 30 ける方法論的限界（ばく露、研究デザイン、統計解析等）が報告）。

31 *除外された研究：対照群のない研究、偶発的な高用量ばく露の研究、オッズ比又は相対リスクの算
 32 定のされていない研究、ヒトの健康影響に係る情報のない研究、農薬の有効成分以外を対象とした
 33 研究等

34
 35 また、2017年に、EFSAにおける農薬に関するパネル（PPR パネル）の作成した科
 36 学的意見書「Scientific Opinion of the PPR Panel on the follow-up of the findings of
 37 the External Scientific Report “Literature review of epidemiological studies linking
 38 exposure to pesticides and health effects”」が公表された。この科学的意見書は、EU

1 における農薬ピアレビュープロセスの支援を目的とし、農薬に関する疫学研究の質に影響を
2 与える方法論的境界への対応のために作成された。疫学研究結果をリスク評価に適切
3 活用するための方法論的アプローチの提案、農薬の疫学研究の質と信頼性を向上させ
4 せるための提言、疫学的エビデンスと毒性試験データを統合するための方法論の提案等
5 が記載されている。

6 ＜農薬に関する疫学研究の質に影響を与える方法論的境界＞

- 8 ・農薬ばく露と健康影響との関連を研究することは、疫学に係る他の多くの分野に比
9 べて困難であると指摘（有効成分の多さ、ばく露測定(評価)の欠如や難しさ等に起
10 因）。
- 11 ・前向き研究でなく、症例対照研究の頻度が高い。健康影響の不十分な説明や欠損、
12 統計解析の欠損、研究結果の報告の質の低さがデータの不均一性や矛盾の要因と
13 なる。

14 ＜規制上のリスク評価への疫学研究の利用＞

- 15 ・農薬ばく露とヒト健康影響との関連性について、データが大量にあるにもかかわらず、
16 規制上のリスク評価におけるこのような研究の影響はまだ限られている。
- 17 ・ヒトのデータはリスク評価の多くの段階で利用できるが、同じ有効成分に関する他の
18 研究がない場合には、単一の疫学研究は、研究デザインや質が十分でなければハ
19 ザードの特性評価に利用すべきではない。システムティックレビューやメタアナリ
20 シス等のエビデンス統合技術が有用。
- 21 ・疫学研究は補完的なデータを提供し、それを *in vivo*、*in vitro*、そして最終的には
22 *in silico* 技術から得られるデータと統合して、利用可能なデータの総合的な WoE
23 アプローチの一部とすることができる。

24
25
26 (参考：EU での農薬登録における疫学研究の扱い)

- 27 ー「規則 (EC) No. 1107/2009」においては、ドシエへの公表文献の記載が求められ
28 ている（第 8 条第 5 項）。
- 29 ーまた、規則 (EC) No. 1107/2009 に基づき登録申請に必要な有効成分の試験成績
30 を定めた「規則 (EU) No.283/2013」においては、“Medical data”として、情報
31 があれば、モニタリングデータ、ヒトでの知見、事故情報、疫学研究結果、解毒方
32 法等を提出資料に含めることとされている。（Section 5.9）

33
34 【参考：上記の科学的意見書作成にあたり開催した conference 等】

- 35 ・2015 年、関係者によるワークショップを開催。
- 36 ・2017 年 11 月、農薬のリスク評価における疫学研究の利用に関する conference を開催。

37 【参照 4～7】
38

2. JMPRにおける評価事例（2016年、ダイアジノン、グリホサート及びマラチオン）

【参照 8、9、11】

(1) 基本的考え方

評価にあたり、事前合意された評価プロセスは以下のとおり。

①「評価対象文献」－IARC（2015）がダイアジノン、グリホサート及びマラチオンの評価に用いた 45 報に加えて、IARC 評価後に公表された 2 報【Lerro et al., 2015、Koutros et al., 2015】*及び前立腺がんに関する 1 報【Mills & Yang, 2003】を含め、合計 48 報が検討対象の疫学研究結果とされた。

* Pubmed（過去 5 年）及び Scopus（2014～2016 年）で文献検索を実施

②「関連性」－IARC が投与との関連を示唆した化合物/がんの組合せに基づき、以下の 6 つについて評価対象とされた。（対象となる疫学研究報告は 26 報）

- A. ダイアジノン－非ホジキンリンパ腫
- B. ダイアジノン－白血病
- C. ダイアジノン－肺がん
- D. グリホサート－非ホジキンリンパ腫
- E. マラチオン－非ホジキンリンパ腫
- F. マラチオン－前立腺がん

・上記 6 つの組合せについて、いずれも IARC では、“limited evidence”として、ばく露とヒトにおける発がん性との関連性が認められたと評価されている。（動物を用いた試験結果も踏まえ、ダイアジノン、グリホサート及びマラチオンとも、発がん性に対する評価結果は、グループ 2A とされた。）

・非ホジキンリンパ腫（NHL）について、個別の腫瘍に対するリスク評価は行われなかった。

・評価対象のエンドポイントは発がん性に限定され、他の健康関連の事象（発達神経毒性、神経変性、生殖発生毒性等）について示した疫学研究結果は評価に用いられなかった。がん以外の健康関連の事象（疾病等）に対する評価の制限は、以下の観点に基づく。

－がん以外の健康関連の事象（疾病等）に対しては、臨床的に関連する有害影響の大きさ（又は許容可能なリスクレベル）の設定が必要となる。

－がん以外の有害影響に対する観察的疫学知見に基づいたハザードの特定と特性評価を行う方法論について、未だ十分に確立されていない【（参照）Clewel & Crump, 2005、Nachman et al., 2011】。

③評価に用いる疫学研究報告の絞り込みにあたって、同一の集団を対象とした研究結果に関しては、以下の点が考慮された。

－より長期のフォローアップ結果が示されている文献を採用（例：コホート試験）

－より大きな母数により、完全（complete）な解析が実施されている文献を採用（例：プール解析）

④ばく露評価は評価対象物質に特異的であるかが検討された（明確でなければ、リスク

- 1 評価との関連性が不十分として評価に用いられない)
- 2 ⑤定量的なばく露評価が実施されているかが検討された(実施されていない場合は、当該
- 3 研究結果について、評価との関連性はあるものの、定量的評価には適さない)
- 4 ⑥定量的評価が可能な各研究結果に基づき、各化合物/がんの組合せに対するハザード
- 5 の特性評価が実施された(例：フォレストプロット)。また、証拠の強度について整
- 6 理・とりまとめが行われた。

8 (2) 評価に用いられた研究結果の概要

9 ① The Agricultural Health Study (AHS)

10 米国、アイオワ州及びノースカロライナ州の農業作業従事者(農家：52,394人、防除

11 業者：4,916人)及び農家の配偶者(32,345人)を対象とし、1993～1997年にかけて

12 コホートが登録された、農薬使用(家畜等への利用も含む)と発がん性等に関する前向

13 きコホート研究。症例やフォローアップ期間の違いにより、これまでに170本以上の

14 文献から研究結果が公表されている。

15 <AHSの概要>

- 16 ✓ 米国国立がん研究所、国立環境衛生科学研究所(国立衛生研究所)、EPA及び労
- 17 働安全衛生研究所により資金提供
- 18 ✓ 作業従事者の96%以上は白人男性
- 19 ✓ 使用履歴が確認された農薬は、およそ50剤(殺虫剤、殺菌剤及び除草剤。うち
- 20 20剤程度について詳細な使用状況が確認された。)
- 21 ✓ 農薬使用状況については、混用の有無、使用年数、年間使用日数、使用開始時期
- 22 等
- 23 ✓ 試験開始時の平均年齢は、農家：47.1歳、防除業者：38.0歳、配偶者：46.9歳
- 24 ✓ これまでに4段階の試験フェーズから構成。

フェーズ	内容
1 (1993～1997年)	・コホートの設定 ・農薬使用履歴、ライフスタイル等の確認(調査票を配布)
2 (1999～2003年)	・電話によるフォローアップ調査、農薬使用状況の更新 ・口腔内細胞の採取 ・食品摂取調査 [(フェーズ1のコホートのうち)64%の農家、59%の防除業者、74%の配偶者から回答]
3 (2003～2010年)	・電話によるフォローアップ調査、農薬使用状況の更新 ・受診歴の更新 [46%の農家、62%の配偶者から回答]
4 (2013～2015年)	・受診歴の更新 [61%のコホート参加者から回答]
2019年～	次期調査を実施予定

※発がん及び生存に関しては、フェーズ1以降、継続してフォローアップを実施。

- 25
- 26
- 27 ✓ AGRICOH (A Consortium of Agricultural Cohort Studies、農業と健康影響評
- 28 価に関するコホート研究コンソーシアム、12か国29研究が参加)にも参画中。

1 【De Roos et al., 2005、Beane Freeman et al., 2005、Koutros et al., 2013、Alavanja
2 et al., 2014、Jones et al., 2015、Lerro et al., 2015】

3
4 ② The United States Midwest case-control studies (Mid)

5 米国ネブラスカ州、アイオワ州、ミネソタ州及びカンザス州における、白人男性の農
6 薬の職業利用による非ホジキンリンパ腫の発生に関する症例対照研究（プール解析）。
7 【Waddell et al., 2001、De Roos et al., 2003、Lee et al., 2004】

8
9 ③ The Cross-Canada Study of Pesticides and Health (CCS)

10 カナダ 6 州において、1991～1994 年に血液がんと診断された 19 歳以上の男性を用
11 いた、非ホジキンリンパ腫、喘息/アレルギー等に関する症例対照研究（事前の電話によ
12 り、年間 10 時間以上の農薬使用者及び残りの 15%の調査対象者に対して書面で質問が
13 送付された。対象者の職業等は様々。非ホジキンリンパ腫：517 例、対照：1,506 例）。
14 なお、本研究ではサンプルサイズが大きく、得られた情報が詳細である一方、農薬にば
15 く露した者の割合は低い。【McDuffie et al., 2001、Pahwa et al., 2012】

16
17 ※上記①～③について、IARC は質及び情報量ともに高いものと評価している。

18 ※上記以外の研究については、以下のとおり。これらについて、IARC は、ばく露との関
19 連性、ばく露の誤分類の可能性、文献における情報不足、他の農薬利用との関連性が不
20 透明である等の理由から、データの利用には実質的な制限があると評価している。

21 -The Florida Pest Control Worker study (Flo) 【Pesatori et al., 1994、コホート内
22 症例対照研究】

23 -Nested case-control studies within the United Farm Workers of America cohort
24 study (Ncc) 【Mills & Yang, 2003、Mills, Yang & Riordan, 2005、コホート内症
25 例対照研究】

26 -A population-based case-control study of prostate cancer in British Columbia,
27 Canada (BCC) 【Band et al., 2011、症例対照研究】

28 -Case-control studies of NHL/haematopoietic cancers from Sweden (Swe)【Hardell
29 et al., 2002、Eriksson et al., 2008、症例対照研究】 and France (Fra) 【Orsi et al.,
30 2009、症例対照研究】

31
32 ④ 評価に用いられた疫学研究の強み (strengths) 及び制限 (limitations)

33 いずれも、主に職業ばく露（農家、防除業者等による農業実践に基づくばく露。主に
34 男性。）を対象とした疫学研究であり、食品摂取又は農作業上の環境ばく露（漂流飛散
35 等）に起因したばく露は評価されていない。従って、利用可能な科学的証拠は、その一
36 般化可能性と、残留農薬と関連するであろう一般集団のばく露シナリオやばく露量に
37 変換しうる程度において、限界がある。それにもかかわらず、上記の観察疫学的研究
38 は、現実世界でのばく露シナリオへの洞察を提供し、がんに関連した長期フォローアッ

1 プ期間にわたる対象種（ヒト）の観察を可能にしている。

2 ばく露を定量的に評価した研究は相対的に少なく、用量反応関係を提供/確立に利用
3 可能な疫学的証拠は非常に限られている。ばく露の誤分類はすべての研究において潜
4 在的な問題である。これはコホート研究（すなわち AHS）ではほとんど差がないと予
5 想され、結果としてリスクの見積もりが小さくなる。AHS 以外の症例対照研究ではリ
6 コールバイアスの影響を受けている可能性があり、ばく露の誤分類によってリスクの
7 見積もりを null に向けて、又は null から遠ざけるように偏らせる可能性がある。コホ
8 ート研究である AHS はリコールバイアスを回避している。

9 農家/農薬散布者における職業ばく露に焦点を当てた疫学研究であることを考えると、
10 彼らが 1 種類の農薬のみにばく露されたとは考えられないため、複合ばく露による交
11 絡、効果の修正、相加的/相乗的作用のいずれもが懸念事項となる。しかし、多くの研
12 究では、他の農薬への複合ばく露についてリスクの見積りを調整することが可能であ
13 ったため、より正確なリスクの見積もりが行われている。

14 利用可能な研究数が限られていることから、出版バイアスは考慮されていない。

16 (3) 評価の概要（グリホサート）【参照 8】

17 ○ 非ホジキンリンパ腫（NHL）

18 -7 本の文献及び 1 つのメタ解析結果に基づき評価が行われた。そのうち、3 つの文
19 献は定量的データとして用いられた（生涯ばく露日数:1 報、年間使用日数:2 報）。

20 -コホート研究（AHS）において、グリホサートばく露と NHL 増加との明確な関連
21 性は認められなかった。【De Roos et al., 2005】

22 -一方、米国における症例対照研究（Mid）では、ばく露と NHL 増加との関連性が
23 報告されている（使用歴の有無に基づく評価、①ロジスティック回帰モデル；オッ
24 ズ比：2.1、95%信頼区間：1.1-4.0、②階層的回帰モデル；オッズ比：1.6、95%信
25 頼区間：0.9-2.8）。【De Roos et al., 2003】

26 -カナダにおける症例対照研究（CCS）において、使用歴の有無に基づくリスク増加
27 は認められなかったが、年間使用日数が 2 日より大きいグループでは有意なリス
28 ク増加が認められた（オッズ比：2.12、95%信頼区間：1.20-3.73）。【McDuffie et
29 al., 2001】

30 -スウェーデンにおける症例対照研究（Swe）において、ばく露と NHL 増加との関
31 連性が報告されている（①使用歴の有無に基づく評価；オッズ比：2.02、95%信頼
32 区間：1.10-3.71、②10 年以上の使用歴；オッズ比：2.36、95%信頼区間：1.04-5.37）

33 【Eriksson et al., 2008】

34 -スウェーデンにおける 2 つの症例対照研究のプール調査において、使用歴の有無
35 に基づき、有意でないリスク増加（オッズ比：1.85、95%信頼区間：0.55-6.2）が
36 認められたが、ばく露事例は 8 件のみであったことから検出力に限界がある。

37 【Hardell et al., 2002】

38 -フランスにおける症例対照研究（Fra）において、リスク増加は認められなかった。

1 【Orsi et al., 2009】

- 2 - コホート研究及び 5 つの症例対照研究を用いたメタ解析の結果、リスク比は 1.5
3 (95%信頼区間：1.1-2.0) であった。【Shinasi&Leon, 2014】
4 - 以上の結果から、複数の症例対照研究においてばく露と NHL 増加との関連性が認
5 められたものの、規模が大きく質の高い唯一のコホート研究では、いずれのばく露
6 レベルでもリスク増加が認められなかった。

7
8 **(IARC におけるハザード評価)**

9 米国、カナダ及びスウェーデンにおける症例対照研究 (Mid、CCS 及び Swe) に
10 ついて、グリホサートばく露と NHL 増加との関連性が認められた (他の農薬のば
11 く露を考慮してもリスク増加)。一方、AHS コホート研究では関連性が認められ
12 なかった。

13 【De Roos et al., 2003、McDuffie et al., 2001、Eriksson et al., 2008】

14 【参照 11】

15
16 **《JMPR でのリスク評価における発がん性に対する結論》**

17 グリホサートに哺乳類での経口投与による遺伝毒性はなく、げっ歯類にヒトに関連する
18 用量での発がん性は認められなかったことも踏まえ、食品由来のばく露によりヒトに発が
19 んリスクをもたらす可能性は低いと判断された。
20

1 <参考 : IARC の発がん性分類 Classifications, IARC Monographs on the Identification
2 of Carcinogenic Hazards to Humans (食品の安全性に関する用語集より引用) >

3 国際がん研究機関 (IARC) が、ヒトに対する発がん性に関する様々な要因 (化学物
4 質、ばく露環境等) を評価し、4段階に分類したもの。各要因が発がん性のあるハザ
5 ド (cancer hazard) であるかどうかについて、入手可能な証拠の強さを評価し分類す
6 るものであり、発がん性の強さや発がんリスク (cancer risk) の大きさを示すものでは
7 ない。

8 なお、IARC は、「発がん性のあるハザード」は、発がんの原因となりうる因子のこ
9 とであり、「発がんのリスク」は、発がん性のあるハザードへの一定程度のばく露を前
10 提とした場合にがんが起きる蓋然性としており、ハザードとリスクの区別は重要である、
11 と説明している。

12 (参考) 分類の例

グループ	評価内容	例
1	Carcinogenic to humans (ヒトに対して発がん性がある)	コールタール、アスベスト、たばこ、 カドミウム、ベンゾ[a]ピレン、ディー ゼルエンジンの排気ガス、アルコール 飲料等
2A	Probably carcinogenic to humans (おそらくヒトに対して発がん性がある)	アクリルアミド、エピクロルヒドリン クレオソート (木材の防腐剤)、非常 に熱い飲み物 (65°C以上)、ヒドラジ ン等
2B	Possibly carcinogenic to humans (ヒトに対して発がん性がある可能性がある)	ベンゾフラン、フェノバルビタール、 わらび、ガソリン等
3	Not classifiable as to its carcinogenicity to humans (ヒトに対する発がん性について分類できない)	カフェイン、お茶、コレステロール等

14
15 【参照 12~14】

1 <参照資料>

- 2 1. EPA① : Office of Pesticide Programs' Framework for Incorporating Human
3 Epidemiologic & Incident Data in Risk Assessments for Pesticides, December 28,
4 2016, Office of Pesticide Programs US Environmental Protection Agency
- 5 2. EPA② : US EPA' s Approach to Pesticide Epidemiology: Similarities and Differences
6 with the EFSA Proposal, David J. Miller, EPA [Scientific Conference on the "Use
7 of Epidemiological Findings in Regulatory Pesticide Risk Assessment", EFSA, Parma,
8 Italy, 21 November 2017]
- 9 3. EPA③ : Guidelines for Carcinogen Risk Assessment, March 2005
- 10 4. EFSA① : Scientific Opinion of the PPR Panel on the follow-up of the findings of the
11 External Scientific Report 'Literature review of epidemiological studies linking
12 exposure to pesticides and health effects, EFSA Journal 2017;15(10):5007
- 13 5. EFSA② : EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT, Literature review on epidemiological
14 studies linking exposure to pesticides and health effects, EFSA supporting
15 publication 2013:EN-497
- 16 6. EFSA③ : Stakeholder Workshop on the use of Epidemiological data in Pesticide risk
17 assessment, EFSA Supporting publication 2015: EN798
- 18 7. EFSA④ : Conference Report on the "Use of Epidemiological findings in Regulatory
19 Pesticide Risk Assessment, EFSA Supporting publication 2018:EN1392
- 20 8. JMPR① : Pesticide residues in food-2016 evaluations, Part II -Toxicological
- 21 9. JMPR ② : Pesticide in food-2016. Special Session of the Joint Meeting of the
22 FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues, Report
- 23 10. JMPR③ : Guidance document for WHO monographers and reviewers (2015)
- 24 11. IARC① : IARC Monographs, Some Organophosphate Insecticide and Herbicides,
25 Volume 112 (2017)
- 26 12. IARC② : IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans,
27 Preamble (2019)
- 28 13. IARC ③ : IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to
29 Humans : CLASSIFICATIONS
30 <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/> (accessed 2021-03-03)
- 31 14. 食品の安全性に関する用語集 (<http://www.fsc.go.jp/yougoshu.html>)