

農薬の安全性とリスク評価

—“見過ごさず、見落とさず、見誤らない”のために

遠山千春
木村-黒田純子
星 信彦

とおやま ちはる
東京大学(環境保健学)
きむら-くろだ じゅんこ
環境脳神経科学情報センター(神経発生学)
ほし のぶひこ
神戸大学(環境分子遺伝学)

[目次]

- 1 農薬のリスク評価について
- 2 GLP 準拠経済協力開発機構(OECD)ガイドラインにもとづく毒性試験の本質
コラム 1 議事録から浮かびあがる杜撰な GLP 準拠の毒性試験：有機リン系農薬シアノホス
- 3 GLP 準拠 OECD ガイドライン試験では“見落とされる”毒性
 - (1) 発達神経毒性試験の実施は任意項目
 - (2) 農薬製剤に含まれる補助剤の毒性
- 4 最新の科学的知見をどう取り込むか
 - (1) 毒性が低いはずのネオニコチノイドによる神経細胞の攪乱
 - (2) 農薬原体より毒性が強くなりうる代謝物
 - (3) 疫学調査を軽視する日本のリスク評価：有機リン系農薬クロルピリホス
- 5 リスク評価の公正性と透明性を高めるために
 - (1) 科学的知見情報の非公開と知的財産保護という詭弁
 - (2) 情報非開示の農薬抄録
 - (3) 公表文献の収集・選択と公正性・透明性の確保のために
- 6 これからの農薬のリスク評価に向けて

コラム 2 農薬の再評価・登録に必要な新たな毒性

補論 ミツバチからの警告：“害虫”より感受性が高い“益虫”

込まれ、体中に運ばれて代謝を受けて体外に排泄されていく農薬。2020年2月末時点における登録農薬製剤の件数は4,263件。このうち、同一の防除効果を示す有効成分数は593件である(独立行政法人農林水産消費安全技術センター(FAMIC)調べ)。

農薬は、病害虫や雑草などから農作物を守り、生産性を向上させ、食料を安定的に確保するために用いられてきた。江戸時代のウンカ対策に使用された鯨油が日本での農薬の始まりとされている*1。明治時代に、除虫菊やニコチンなどの天然物や石灰などの無機化合物に加え、有機水銀やヒ素剤が、本格的な農薬として使われ始めた。1930年代以降、欧米を中心に合成化学農薬が開発された。日本には、戦後1950年代に有機塩素系農薬 DDT と BHC、および有機リン系農薬パラチオンが輸入された。その後、日本でも農薬産業が大きく発展した。しかし、欧米を中心に有機塩素系農薬の大量使用に伴う自然生態系の破壊が深刻化し*2、また、有機リン系農薬パラチオンでヒトの中毒事故が相次いだことから、現在では、そのほとんどの使用が禁止されている*3。しかし、日本では農薬登録の失効まで、これらの農薬は約20年間にわたり使用されてきた*4。有機塩素系

*1—大田博樹: 日本農薬学会誌, 382, 161 (2013)

*2—R. L. Carson: *Silent Spring*, Houghton Mifflin (1962) (邦訳: 沈黙の春)

*3—残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約(通称: POPs 条約)が2001年に締結された。

*4—農薬の販売の禁止を定める省令(平成十五年農水省令第十一号) https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_kinsi/

私たちが知らないうちに、いつしか体内に取り

農業は極めて分解されにくく体内に蓄積しやすいことから、今も地球規模で汚染が継続しヒトの体内からも検出されている*5。

農薬メーカーは、ヒトには低毒性で環境への負荷が低い合成化学農薬の開発を進めてきた。有機リン系、カーバメート系、ピレスロイド系、ネオニコチノイド系といった殺虫剤、グリホサートなどの除草剤である。しかし、ヒトへの毒性と、自然界の生物とりわけ花粉媒介昆虫(ポリネーター)に対する毒性については、事あるたびに社会的に大きな関心事となってきた*6。

農薬メーカーをはじめ関連業界は、「病害虫から農作物を守り、見栄えがする作物に仕上げ、収穫量と収益をあげること」「除草によって、過酷な労働から農業従事者を解放するとともに、農作物の生産性を上げること」を目的とし、ヒトへの毒性が低く、安全性が高い農薬の開発を目指して企業活動を行っている*7。一方、地球環境の限界(planetary boundaries)*8が提唱される現在、地球環境システムの健全性の保全を重視する立場の人々は、「農薬の過剰使用が引き起こすヒトと生態系への悪影響」「社会的共通資本である自然環境の営利企業による汚染」「減農薬・無農薬での農業の実現」「自然と人間の営みとの関係についての思想的背景」といった観点から、農薬の使用にはおしなべて批判的である*9。

この両論の溝は限りなく深く、橋渡しはなかなか難しい。この相克を仲介する行政のツールが導入されてきた。そう、それが科学的な知見にもとづく安全性・リスク評価(以下、リスク評価)*10である。ヒトの疫学調査や事故事例のデータだけから、曝露量と健康異常との関係を明らかにすることは困難であることから、実験動物を用いた一連の毒性試験が用いられる。この結果を、異なる動物種であるヒトに外挿する際には、科学的方法論上の脆弱性を伴うが*11、他にこれに代わる適切な手法もないがゆえに、一連の毒性試験をリスク評価に用いることが国際的な“約束ごと”となっている*12。その際、この約束ごとが成立する前提条件がある。それは、科学的証拠(エビデンス)、あるいは、それを参照して議論される内容の公正性と透明性を保つことである。このことは、昨今の研究不正を巡る問題*13からも明らかのように、学術全般に通じることである。利害を異にする関係者間で、上述の「両論の溝」を埋める作業であるリスク・コミュニケーションを成り立たせるうえで、公正性と透明性の確保は必要な条件である*14。

日本では、内閣府食品安全委員会(以下、食品安全委員会)が、厚生労働省(以下、厚労省)および農林水産省(以下、農水省)と連携して、農作物における残留農薬のヒトの健康に及ぼすリスク評価を担当し

*5—C. Li et al: *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **180**, 668(2019); L. Thompson et al: *J. Vet. Med. Sci.*, **79**, 751(2017); S. Sousa et al: *Sci. Total Environ.*, **806**, 150922(2022)

*6—TBS報道特集「ネオニコ系農薬 人への影響は」(2021年11月6日放映)のYouTubeにおける延べ視聴者数は、150万回(2022年1月28日現在)を超えている(<https://www.youtube.com/watch?v=0J1T-MO3t5U>)。また、この報道内容に関する農薬工業会の批判https://www.jcpa.or.jp/assets/file/news/news_211208.pdf(2021年12月8日改訂)と、それに対する専門家の反論のやり取りが行われている(<https://note.com/tbsnews/n/n04426dc77ea1>)。

*7—日本農薬工業会 <https://www.jcpa.or.jp/>; 日本植物防疫協会 <https://jppa.or.jp/guide/greeting>

*8—W. Steffen et al: *Science*, **347**, 1259855(2015)

*9—日本有機農業研究会: <https://www.1971joaa.org/>; 宇根豊: <https://hb7.seikyone.jp/home/N-une/>; Pesticide Action Network North America: <https://www.panna.org/>

*10—化学物質のリスクは、その物質の毒性・有害性の程度と、曝露量(摂取量)で決まる。<https://www.nite.go.jp/data/000084932.pdf>; 安全性評価とリスク評価は、方法論が同一であり、同一の結果が得られるはずのものである。安全性と有害性のどちらの観点から評価をするかというところに違いがある。農薬は、毒性を有することを前提に製造されていること、ならびに文章の簡潔性の観点から、この小論では、原則としてリスク評価と記す。

*11—例は、脚注19にある「安全係数」。動物種による違いを10、個体差を10と設定し、これらに乗じて100を用いているが、この数字に科学的な根拠はない。

*12—日本毒性学会教育委員会(編):『トキシコロジー(第3版)』。朝倉書店(2018)

*13—黒木登志夫:『研究不正——科学者の捏造、改竄、盗用』。中公新書(2016)

*14—この問題は、農業に限ったことではなく、医薬品、環境汚染物質、放射性物質などにおけるリスク・コミュニケーションに共通する。

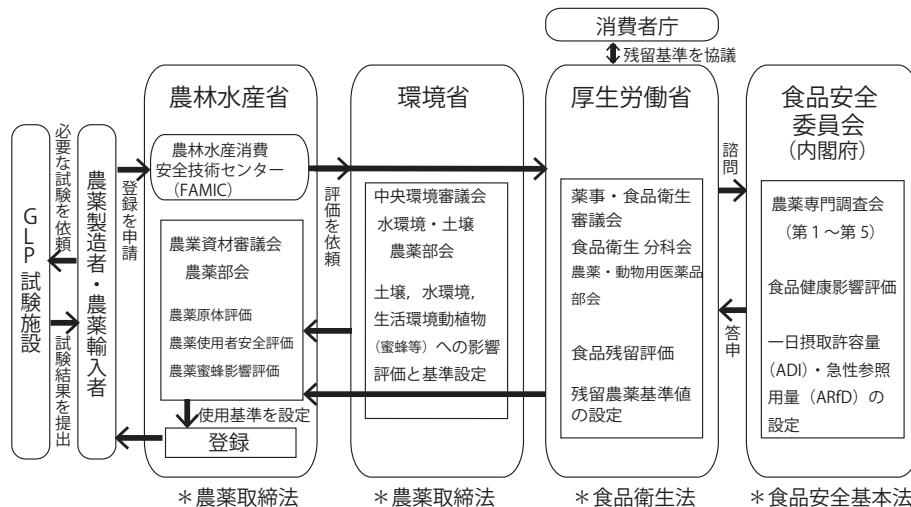


図1—農薬登録・農薬再評価に関わる省庁の関係

新規登録と再評価の申請に際しては、必要とされる試験結果とともに公表文献の資料が提出される。*：関連する法律。出典：FAMIC および食品安全委員会の資料をもとに筆者が作成。

ている（農業行政に関する省庁における業務分担は次節で述べる）。この農薬のリスク評価と密接に関係する農薬登録の“再評価”の仕組みが、2018年の農薬取締法改正により新たに始動している。

この小論では、農作物に残留する農薬のリスク評価における問題を、公正性と透明性に焦点を当てて論じたい。そして、人々の健康の保護と生態系の保全にとって、新たに導入される農薬登録・再評価制度と残留農薬リスク評価の仕組みが適切に運用されるための提言を記したい*15。

1 農薬のリスク評価について

農薬について、まず定義をしておこう。読者諸氏は、蚊取り線香やゴキブリ・ダニ・シロアリ退

治のために殺虫剤を使った経験をお持ちだろう。この殺虫剤に含まれる成分の多くは農薬と同一だ。だが、この殺虫剤は、農薬取締法の対象ではなく、医薬品医療機器等法(厚労省所管)や化審法(経済産業省、厚労省・環境省共管)の対象となる。大気・水・土壌由来の農薬については環境省の担当である。

この小論では、農薬取締法(農水省所管)の対象の農薬、すなわち、農作物を害する病害虫などの防除に用いられる農薬(殺虫剤・除草剤など)が、食品中の残留農薬としてヒトの健康に及ぼすリスク評価を検討する。

概括して述べると、農産物など食品中の残留農薬のリスク評価では、食品安全委員会が、摂取許容量を定めることになっている。リスク評価に際しては、社会経済的な要因を考慮せずに、専ら科学的根拠にもとづいて行うことが原則である。食品安全委員会のホームページによれば、「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(筆者註、厚労省、農水省など)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」とされている。一方、リスク管理においては、摂取許容量を超えないように、その時点での科学技術の水準に照らし、また社会経済的な要因

*15—筆者らは、すべての農薬を使用するべきではないとする反農薬原理主義からは距離をおいている。有機JAS認証においても、一部の農薬は認可されている(https://www.maff.go.jp/j/jas/jas_kikaku/youki.html#etc)。一方、人の健康や生態系の健全性を脅かす農薬は、農薬取締法の文言通り、厳格に規制をするべきと考えている。ちなみに、人間社会におけるいかなる問題についても、原理主義は「百害あって一利なし」という「反原理主義」という点で、私たちの認識は一致している。この小論は、こうした共通の立脚点にもとづいて構想されている。

(例えば、農水省であれば、その任務である農林水産業の振興)も勘案して、規制基準である残留農薬基準などを決めることになる*16。

実際には、農薬のリスク評価とリスク管理に関する業務には、図1に示すように、複数の省庁とその外郭団体が関わっており、これら省庁の役割は、農薬取締法、食品安全基本法、食品衛生法とそれぞれの下位の法令により定められている。

以下に具体的に説明する。

農水省が農薬登録認可を所掌しており、申請から登録及び登録農薬の審査は、次のように行われる。①農薬製造者・輸入者(以下、農薬企業と略す)は、農林水産省の外郭団体FAMICに申請書類を提出する。②農水省は、農作物中の残留農薬レベルの設定、生活環境の動植物への影響などについて、それぞれ厚労省と環境省に審議を依頼する。専門部会で審議が行われる。③厚労省は、食品安全委員会に対して、農薬ごとに食品健康影響評価*17を諮問する。④食品安全委員会*18では農薬専門調査会(第1から第5までの5部会)が中心となり、農薬のリスク評価を行い、評価書案を作成する。そして食品安全委員会は、摂取許容量(一日摂取許容量(ADI)と急性参照用量(ARfD))*19を含む審議結果をり

*16—このリスク評価とリスク管理の枠組みも「約束ごと」であって検討すべきことは多々あるが、この議論は別の機会に譲る。

*17—食品に重点をおいたリスク評価であり、この小論の主たる検討対象である。

*18—食品安全委員会は、2003年に制定された食品安全基本法のもとで、食品中の有害化学物質の健康リスク評価を行うリスク評価機関(註、下線は筆者による。以下同様。)として、食品行政や農業を推進・規制する立場のリスク管理機関である厚労省や農水省からは、独立した組織として設置された。同委員会HPでは、「国民の健康の保護を最優先に、科学に立脚したリスク評価(食品健康影響評価)を客観的かつ中立公正に」行うためと謳われている。

*19—一日摂取許容量(Acceptable Daily Intake, ADI):人が生涯にわたって毎日摂取しても健康上の問題が生じないとされる量;急性参照用量(Acute Reference Dose, ARfD):短時間(24時間以内)に摂取しても安全とみなせる量。通常、多種類の毒性試験を行い、その中で最も低い値の無毒性量(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)を安全係数100(種差10×個体差10)で除した値が使われる。ARfDは、急性毒性などが認められない場合などは理由を明記して設定されないこともある。<https://www.fsc.go.jp/senmon/>

スク評価書としてとりまとめ、厚労省に答申する。⑤厚労省は、食品安全委員会より答申された摂取許容量の基準値をもとに、消費者庁と協議し、野菜・果物・食肉などに残留しても健康に悪影響が生じない値とされる残留農薬基準値を設定する。厚労省は残留農薬基準値を告知するとともに、農水省に基準を提出する。⑥環境省は、土壌、生活環境動植物、水質などに関する農薬登録基準*20を決定し、告知するとともに、農水省に基準を提出する。⑦これらの基準について農水省は、農業資材審議会において検討し、農薬登録の是非を審議し、農薬登録が決まる。

農薬の新規登録及び登録農薬の再評価におけるリスク評価は、それぞれ農薬取締法や食品安全基本法において「最新の科学的知見」に依拠して行うと謳われている。以下、農薬のリスク評価について現状を検討する。

2

GLP 準拠 経済協力開発機構(OECD)ガイドラインにもとづく毒性試験の本質

農薬の登録申請時には、毒性試験などの信頼性を確保するために、基準(いわゆる Good Laboratory Practice, GLP: 優良試験所規範)に適合して行われた試験の成績を提出することが定められている*21。これに呼応して、食品安全委員会は、「残留農薬に関する食品健康影響評価指針(2019)*22」において、「要請者(筆者註:農水省担当部局)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およ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

nouyaku/kettei_tou/07_nouyaku_arfd.pdf

*20—https://www.env.go.jp/water/dojo/nouyaku/tourouki_jun.html

*21—特定試験成績およびその信頼性の確保のための基準に関する省令 <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=430M60000200076>; 2018(平成30)年11月30日付け30消安第4216号 <http://www.acis.famic.go.jp/glp/4216H301130.pdf>

*22—<https://www.fsc.go.jp/hyouka/>

している。

GLP 基準で担保される毒性試験の内容は、近年、質・量ともに高まってはいるとはいうものの、信頼性を毀損する問題は今日でも生じている(コラム1参照)。ちなみに、GLP 基準とは、利益を優先しがちな医薬品製造会社への規制であり、大学や国公立の研究機関が必要とする種類の認定基準ではない。また、GLP 準拠の試験は、大学や国公立研究所で行われる最新の科学的知見を得るための研究とは目的を異にする。GLP 試験施設でガイドラインなどで定められた試験方法に準拠していないという理由で、学術研究がリスク評価に採

コラム 1

議事録から浮かびあがる杜撰な GLP 準拠の毒性試験：有機リン系農薬シアノホス^{*23}

農薬専門調査会評価第三部会(名称、当時)の議事録が公開されている^{*24}。この資料は、審議状況を知るうえで有用である。専門委員と事務局との3時間半にも及ぶ真摯な議論の中で、GLP 準拠 OECD ガイドラインで行われた毒性試験の様々な問題が浮かび上がる。①動物の飼育環境が悪いために、肺炎で死亡した動物が多数発生した毒性試験結果を、一定数の動物数が生残しているということで評価に使用した事例、②不適切な試験成績の取り扱い、③データの信頼性に疑念を呈する専門委員と事務局とのやり取り、④矛盾がある事柄と事務局が断りつつ審議が進む様子、⑤申請者が信頼性に欠けるとして正式資料ではなくて参考資料として申請者が提出した試験成績を、審査側が評価書に用いる資料とした経緯などが記されている。今後、再登録が行われる過程で、申請者は新たな毒性試験結果の提出が必要とされていることから、このシアノホスの事例のような信頼性に欠ける毒性試験結果の見直し、ならびに、非公開の審議を改め、公開することにより、公正な審査が行われていることが可視化されることを望みたい。

^{*23}—<https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20170315209>

^{*24}—<http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20170719nol>

用されないとするならば、GLP 準拠による試験と学術研究との特性の違いについての認識が、関係者間で共有されていないところに、基本的な問題があるのかもしれない。

そもそも GLP 制度が導入された経緯は、1970年代はじめに米国の製薬企業と動物試験受託会社において、それぞれ別々に行われた深刻な不正行為に端を発している^{*25}。詳細は成書^{*26}に譲るが、米国食品医薬品局(FDA)の審査官が、製薬企業サークル社、および医薬品・農薬・食品添加物などに関する非常に多くの安全性試験を国内外から請け負っていた IBT 社から提出された申請書類に不備を発見した。その後の詳細な書類審査と現地査察から、データ・標本の紛失・改竄、不衛生・不適切な環境下での実験動物の管理、動物個体の取り違い、毒性所見を示すデータの意図的な削除、受託者にとって都合のよい結論への書き換えなどの問題が続出した。この反省から、1978年、米国 FDA の下で、非臨床の動物試験による医薬品の品質管理と品質保証を担保するために GLP 制度が作られた。その後、実験動物の飼育環境、試験施設の設備、分析機器の維持と精度管理、人材養成、査察、試験プロトコール、入手した原資料の保管など、逐次改正がなされてきた。農薬を対象とした GLP 制度は日本では1984年に導入、1999年に農水省局長通知として制定された^{*27}。

一方、GLP 基準のもとで行うことが求められる

^{*25}—Federal Register, 41: 225(1976); GLP 制度が導入されたきっかけは、サリドマイドによる薬害事件だとの説が、国内外のインターネット情報で流布している。サリドマイドは、げっ歯類(ラットとマウス)を用いた毒性試験では奇形が再現されず、ウサギで再現されたことで知られる。その後、医薬品などの安全性を調べる毒性試験に複数の動物種を取り入れるようになったが、このことと GLP 導入とは直接の関係はない。悲惨な被害をもたらした薬害事件を GLP 制定の主たる原因と述べることは、GLP 制定の本来の趣旨を曖昧にするという意味でも不適切である。

^{*26}—日本 QA 研究会 GLP 部会:『GLP とは——信頼性確保の軌跡』。薬事日報社(2015)

^{*27}—日本では、「農薬の毒性および残留性に関する試験の適正実施について」(1999(平成11年)10月1日付け農産第6283号農水省農産園芸局長通知)により、農薬 GLP 制度が定められている。

ている農薬の安全性試験は、様々な試験から構成されている。それらは、農薬の物理化学的性質、生態系影響、生物分解・濃縮、ヒト健康影響に関する試験である。そして、化学物質の分類および表示方法は、国際協調が必要であるという認識のもとに経済協力開発機構(OECD)がガイドラインを定めている。

ところで、この健康影響に関する毒性試験ガイドラインまでもが、世界保健機関ではなく、OECDによって作成されていることに、読者諸氏は違和感をお持ちにはならないだろうか。OECDは、経済成長、開発、貿易拡大をミッションとし、国際的協調の観点から安全性試験の規格化をはかり、製品の安全性を保証することを目的とする組織で、加盟国は38カ国(2022年1月現在)である。OECDが作成するガイドラインは、国際比較を可能にするため、一般的な方法を用いて、あらかじめ定められた試験項目に則して調べることが目的としている。そのため、想定されていない生命現象が起きていても、それらを見落とさず、見逃さず、見誤ることなく検出することは期待できない。なぜなら、あらかじめ定められた試験項目以外の現象が健康に悪影響をもたらす毒性かどうかを見極めることを、この試験ガイドラインでは目的とはしていないからだ。想定外の現象は、定式化された試験ではなく、特定の課題をテーマに焦点を絞り、最新の科学技術にもとづいて企画された研究によって発見することができる。そのような研究は、非営利団体の大学や国公立研究所において行われるものがほとんどである。

既に述べたように、農薬の健康影響を調べるリスク評価は、社会経済的な要因からは独立して、専ら科学的根拠にもとづいて行うことが原則である。残留農薬に関して言えば、食品安全委員会が健康に関わるリスク評価の役割を担っている。そのリスク評価結果にもとづいて、厚労省と農水省が、農薬の食品中残留基準ならびに農薬の使用法などリスク管理を行うことになる。

以上まとめると、一連の毒性試験内容とその申請に関わる詳細を、リスク評価機関の食品安全委

員会ではなく、リスク管理機関の農水省が決めているところに、農薬のリスク評価に関する問題が発生する根源がある。

3

GLP準拠 OECD ガイドライン試験では“見落とされる”毒性

(1) 発達神経毒性試験の実施は任意項目

胎児期から小児期にかけての化学物質曝露は、身体発達、先天異常、精神神経発達障害、免疫系・代謝・内分泌系の異常などに影響を及ぼしていないのだろうか？ 環境省は、この中心仮説のもとに、全国15地域の母子10万組を対象とした子どもの健康と環境に関する全国調査(通称、エコナル調査；期間、2011～2027年)を行っている。子どもの脳の健全な発達については、有害な化学物質や様々な社会的要因の影響が懸念されているため、農薬もこの疫学調査の対象となっている。

子どもの脳の健全な発達を阻害する毒性を調べる毒性試験は発達神経毒性試験と呼ばれる。この試験は、農薬登録申請の際の必須の試験とはなっていなかったが、2019年4月の改正により、OECDの発達神経毒性試験ガイドライン(OECD TG426^{*28})に準じた試験として、試験項目に追加された^{*29}。だが、この試験を実施するかどうかは、審査する側ではなく、審査される側の申請者(農薬企業)の判断に委ねられている^{*30}。

OECD TG426では、妊娠期と授乳期の母動物に農薬を経口投与し、仔動物が出生し、離乳(生後25±2日)および若齢成熟(生後60日以上)時の動物で検査を行う。仔動物は、胎盤と母乳を介して農薬(もしくは、その代謝産物)を体内に取りこむことになる。検査項目には、目視による観察、自発運動量・聴覚驚愕検査、学習・記憶検査、脳重量測定、

*28—<http://www.nihs.go.jp/hse/chem-info/oecd/tgi/tg426j.pdf>

*29—<http://www.acis.famic.go.jp/shinsei/6278/6278henkoukasyo.pdf>

*30—http://www.acis.famic.go.jp/shinsei/6278/6278_2nd.pdf#page=16

病理組織学的検査などが含まれている。だが、このガイドラインでは、仔動物に生じている毒性を見過ごしたり、見落とす恐れがある。どういうことかを、ネオニコチノイド(詳細は後述する)のクロチアニジンとアセタミプリドの事例を用いて、以下に説明する。

筆者の一人(星)は、リスク評価書^{*31}で無毒性量(NOEL)とされている用量と同じ量のクロチアニジンを妊娠・授乳期間中に母マウスに摂取させ、仔マウス(3および10週齢)の発達神経毒性を高架式十字迷路試験などにより検討した。クロチアニジンおよびその代謝物は、すみやかに母マウスから仔マウスに移行しており、曝露群のマウスは非曝露の対照群のマウスに比べて、顕著な不安様行動を示した^{*32}。情動をつかさどる神経細胞の活性化や神経新生の阻害ならびに関連遺伝子群の発現変化など神経回路形成が阻害された可能性も明らかとなった。OECD TG426では、自発運動量や聴覚驚愕反応を調べるものの、不安様行動を調べるために広く用いられている高架式十字迷路試験は含まれていない。また、行動試験で得られた結果を検証するとともに、異常のメカニズムを検討するための遺伝子解析も含まれていない。この一つの研究結果だけから、現在のADIを直ちに変更することにはならないが、この結果は、OECD TG426の試験だけではなく、発達神経毒性に関する新たな手法を取り入れる必要があることを示唆している。詳細は略すが、アセタミプリドの発達神経毒性を調べた研究でも、OECD TG426ガイドラインでは調べることができない不安様行動、攻撃行動、性行動における変化が観察されている^{*33}。

また、GLP準拠OECD TG426では、一般的な染色法を用いて病理組織学的検索を行うことと

なっているが、この手法では見落とす異常がある。それは、神経細胞の軸索や樹状突起にある微細構造の異常であり、特殊な染色や微細形態の数量化など最新の方法が検出のために必要である。極微量の有害化学物質(ダイオキシンや内分泌攪乱化学物質ビスフェノールAなど)への胎仔期の曝露で、成育後に行動異常を起こした動物において、その脳の微細構造を調べることで、脳機能の異常の原因解明ができることがある^{*34}。

したがって、脳を標的とする農薬やそのほかの化学物質の発達神経毒性を調べる際には、GLP準拠OECD TG426に固執せずに、解明したいことに焦点を当てた最新の方法論の適用が必須となる。このアプローチは、既に述べたように、通常、大学・国公立研究所において非営利的資金を用いて行われる研究で採用され、その研究成果は公表文献に掲載される。新たな科学的知見とは、GLP準拠OECD TG426といった定式化した毒性試験によって得られるものではなく、多くは大学・国公立研究所における研究によるものだ。

さらに、OECD TG426が根拠としている文献は、数十年前の古いものも多く、近年問題となっている発達障害における認知・情動に関わる行動を評価する試験項目も不十分であることから、ヒト小児への毒性を評価するためには、脳の構造と機能に関する神経科学の進歩を反映した新たな手法に置き換えるべきとの批判がある^{*35}。

ところで日本農薬工業会は、上述の星研究室の論文^{*32}に対して、「OECDや米国環境保護庁(EPA)の試験ガイドラインにおける発達神経毒性試験では、ラットを使用することが推奨されていること」「マウスは性周期の不安定さなどにより繁殖毒性試験には不向き^{*36}なので、次世代への影響を確認するための発達神経毒性試験には通

*31—食品安全委員会: リスク評価書 クロチアニジン(2008)
<http://www.fsc.go.jp/fscii/evaluationDocument/show/kya20081030040>

*32—S. Ohno et al.: *Toxicol. Lett.*, **322**, 32(2020); M. Maeda et al.: *J. Vet. Med. Sci.*, **83**, 542(2021)

*33—K. Sano et al.: *Front. Neurosci.*, **10**, 228(2016)

*34—木村栄輝・遠山千春: *実験医学*, **38**, 942, (2020); W. Ling et al.: *Front. Neurosci.*, **7**, 7(2016)

*35—C. Voorhees et al.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **354**, 176 (2018)

*36—星らの研究は繁殖毒性試験ではないことから、この指摘は当たらない。

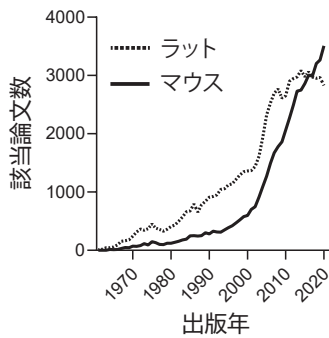


図2—ラットもしくはマウスを用いた行動試験の公表文献数の推移

常使われない」という趣旨の専門家の意見を引いて批判している*6。しかし、OECD TG426には「試験の動物種としては、ラットが望ましいが、適切であれば他の動物種を用いてもよい」と明確に記載されている。ちなみにラットを用いる理由は明記されていない。マウスには、行動学的・生理学的・解剖学的・薬理的・毒性学的な背景データと、試験法、試験技術についての膨大な蓄積がある。近年では、ゲノム配列情報は、ラットよりマウスのほうが充実している。マウスを発達神経毒性試験における代表的な動物モデルとして用いることについては、ラットと同様に高い科学的妥当性がある。このことを明快に示しているのが、ラットあるいはマウスを用いた行動試験に関する公表文献(原著・総説など)数の推移である(図2*37)。1960年から2020年までの文献を検索したところ、2020年ではマウスを用いた論文数がラットを用いた研究論文数を凌駕している。詳細は、脚注に記すが、この数十年にわたり、脳機能を調べる行動試験では、マウスを用いることは神経科学分野の国際的潮流となっている*37。

*37—医学・生物学の分野で広く使われている米国NIHが運営する無料検索サイトPubMed(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)を用いた。ラットを用いた行動試験については、次の検索式による。“(rat” or “rats”) and (“behavior” or “behaviour” or “behavioral” or “behavioural”) and (“test” or “testing” or “assay” or “analysis” or “assessment” or “conditioning”)。マウスの場合は、ラットの箇所を(“mouse” or “mice”)に置き換えた。マウスを用いた研究論文数は1990年代初期から急激に増え始めた。この理由は、1992年に利根川進研究室とE. R. Kandel研究室から発表された論文の影響が大きいと考えられる。それらの論文では、脳の海馬の遺伝子を人為的に欠損させたマウス

(2) 農薬製剤に含まれる補助剤の毒性

エンドユーザーが使用する農薬製剤は、正確には、有効成分と不純物を含む農薬原体、および農薬原体に加えらるる補助剤から成る。補助剤には、界面活性剤、乳剤、防腐剤、溶剤など多種類あり、補助剤は、農薬が効果的に働くために不可欠なものだ。しかし、ADIとARfDを定める毒性試験は農薬原体のみが対象である*38。改正農薬取締法では、農薬原体に含まれる不純物について規制値を導入するとしているが、補助剤に対する規制がない。したがって、安全基準であるADIやARfDには、製剤の毒性は反映されていない。製剤に含まれる補助成分は企業秘密とされ、非公開となっているからだ。

だが、田畑や森林など現場で実際に使われる製剤のほうが、商品の前段階の農薬原体よりも毒性が高いことがある。農薬製剤または農薬原体を培養細胞の培地に加えて、それぞれの致死毒性の強さを調べた研究がある(図3)*39。縦軸は、細胞の生残率、横軸は原体の量で、当然ながら、同じ量の原体を含む製剤との比較である。すると、原体よりも製剤のほうが細胞生残率を顕著に低下させることが判明した。それらは、除草剤のラウンドアップ(製剤)とグリホサート(原体)、ネオニコ系殺虫剤のポリセクト(製剤)とアセタミプリド(原体)、コンフィドール(製剤)とイミダクロプリド(原体)である。いずれも製剤のほうが原体よりも毒性が100倍以上強い。製剤の毒性が100倍高いと、原体の無毒性量を安全係数100で除した基準値ADIの安全性が担保されない可能性が出てくる。

を用いて空間学習試験を行ったところ、空間記憶異常が生じるという画期的な発見が報告された。

*38—農薬登録に必要な項目として、製剤の試験として、経口急性毒性、皮膚感作性、農薬使用者曝露量の推定は必須とされ、急性経皮毒性、急性吸入毒性、眼刺激性、経皮吸収、圃場における農薬使用者曝露は任意とされている。ただし、既に公表されている農薬評価書で、必須である製剤の急性毒性について記載されているのは限られている。製剤の毒性については一切記載されていないものも複数ある(例：チアメトキサム、フロニカミドなど)。

*39—R. Mesnage et al.: Biomed. Res. Int., 2014, 179691 (2014)

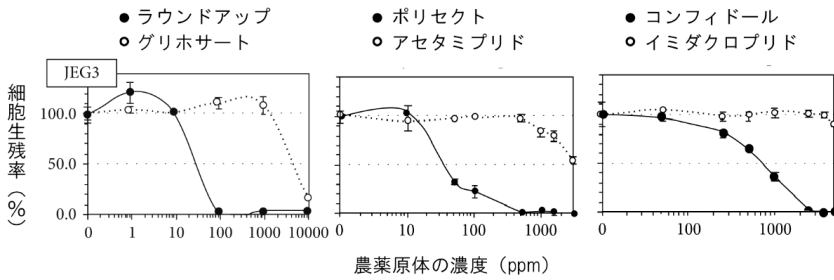


図3—ヒト胎盤由来細胞に対する細胞毒性*39
● 農薬製剤, ○ 農薬原体

表1—農薬の選択毒性*41

農薬の種類	農薬の標的作用部位 ^a	昆虫への致死毒性 LD ₅₀ (mg/kg) ^b	ラットへの致死毒性 LD ₅₀ (mg/kg) ^b	選択毒性係数
ネオニコチノイド系	nAChR	2.0	912	456
有機リン系	AChE	2.0	67	33
メチルカルバメート系	AChE	2.8	45	16
有機塩素系	Na チャネルなど	2.6	230	91
ピレスロイド系	Na チャネル	0.45	2,000	4,500

a : nAChR(ニコチン性アセチルコリン受容体), AChE(アセチルコリンエステラーゼ)
b : LD₅₀ は, 各殺虫剤の代表的なものの幾何平均で示している。

なお, 欧州食品安全庁(EFSA)によると, グリホサート製剤ラウンドアップに発売当初含まれていた界面活性剤は強い毒性を示した*40。リスク評価においては, 原体だけでなく, 製剤に含まれる補助剤の成分を明示することが必須である。

4 最新の科学的知見をどう取り込むか

(1) 毒性が低いはずのネオニコチノイドによる神経細胞の攪乱

理想的な農薬とは, 害虫には有毒で益虫やヒトには無毒なものだろう。害虫とヒトとの間で, 農薬の毒性の現れ方が大きく異なる現象は, 選択毒性と呼ばれる。害虫への選択毒性が高く, ヒトへの毒性が低いものほど, 理想に近い農薬ということになる。なお, “害虫”と“益虫”は, 人間の都合による呼び名である。ミツバチへの影響については, 末尾の補論を参照されたい。

表1に, 農薬の種類による急性毒性と選択毒

性との関係を示す。急性毒性の指標として半数致死量(LD₅₀)を用いている。5種類の農薬それぞれの代表的な農薬原体が使用されたとの記載があるが, 詳細は不明である。また, 投与経路は, 昆虫(塗布)とラット(経口)で異なる。こうした条件などの違いがあるので厳密な比較はできないが, 大まかな傾向を知ることはできるだろう。

選択毒性係数が高いほど, 昆虫への毒性が強くと, ラットへの毒性が低いことを示している。有機リン系農薬の選択毒性係数は33, それに比べてネオニコチノイドのそれは456であり, 有機リン系農薬に比べてネオニコチノイドはヒトへの急性毒性は低いことになる。こうした特長が謳われ, 1990年代初頭以降, ネオニコチノイドは世界中で大量に使用されてきた。

ネオニコチノイドとは, ニコチン類似物という意味である。すなわち, ニコチンに似た化学構造をしていることから, 動物の神経系に存在するニ

*41—M. Tomizawa & J. E. Casida: Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 45, 247(2005)

*40—<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4303>

コチン性アセチルコリン受容体(nAChR)に結合する。nAChRは、昆虫では中枢神経系に主として存在し、哺乳類では末梢神経系にも存在している。通常は、神経伝達物質アセチルコリンがnAChRに結合し、その刺激がシグナルとして伝達されて、記憶・学習、自律神経系の調節、筋肉への信号など多様な生理機能を担っている。その機能の一つとして、nAChRは、哺乳類の発達期の脳では、神経細胞のシナプスや神経回路網の形成に関わっている^{*42}。ところが、ネオニコチノイドはnAChRに結合しても分解されにくいために、神経細胞を攪乱させ続けることで、毒性を発揮する。

ヒトや昆虫では、nAChRは5個のサブユニットが集合した共通の基本構造をもっているが、生物種によって構造が微妙に異なるため、ネオニコチノイドの結合性に違いが出る。詳細は次節で述べるが、ネオニコチノイドは、ヒトのnAChRよりも昆虫のnAChRに結合しやすい。それゆえ、表1に示したように、ヒトでは昆虫に比べ致死毒性が低く、他の毒性も現れにくいとみなされてきた。

ネオニコチノイドへの曝露が、感受性の高い発達期の脳に悪影響を及ぼすことはないのだろうか。筆者の一人(木村-黒田)^{*43}は、ラット小脳から分離した神経細胞を用いた研究でネオニコチノイド(イミダクロプリドとアセタミプリド)がnAChRに結合し、神経細胞が興奮することを明らかにした。ネオニコチノイドは、血液脳関門を通過して脳内に移行することは、別の研究から示されている。そして、その後の一連の研究から、哺乳類においてもネオニコチノイドはnAChRを介して神経興奮を引き起こし、様々な行動異常を引き起こすことが新たに見出されている^{*44}。また、既に述べたように、発達神経毒性を調べた研究では、胎仔期・授乳期

に母動物を介して、ネオニコチノイド(クロチアニジン^{*32}やアセタミプリド^{*33})の曝露を受けた仔動物で、不安様行動・攻撃行動・性行動などが観察されている。

日本における複数の調査で、成人、子どもや新生児の尿から、有機リン系、ピレスロイド系に加えてネオニコチノイドが高い割合で検出されている。このことは、日常的に低濃度ではあるが食品から体内に取りこんでいることを示している^{*45}。今後、これら化合物への曝露量をモニタリングする必要がある。

食品中の農薬が健康に悪影響を及ぼさないようにするため、厚労省は、食品安全委員会が定めたADIとARfDの数値を超えないように、食品(野菜や果実など)に残留しても安全とみなせる残留基準値を定めている^{*46}。すなわち、リスク評価の結果を受けてリスク管理を行っている。厚労省によれば、個々の農薬の実際の一日摂取量(推定値)は、ADIに比べて十分に低いと推定されている。しかし、ADI設定の根拠となる毒性実験で得られた数値(通常、“無毒性量”が使われる)の信頼性が揺らいだ場合(例えば、前出3(1)クロチアニジンの事例；後出4(3)クロルピリホスの事例)、あるいは以下に示すような“極端”な摂取状況の場合、さらには、“新たな毒性”が見出される場合などを想定しておくことが必要と思われる。

しかしながら、2015年5月、厚労省はアセタミプリドとクロチアニジンの残留農薬基準値を大幅に緩めた。クロチアニジンについては、カブ(葉部)、シュンギク、ハウレンソウの残留基準値(単位はppm=100万分の1)を従来の0.02、0.2、3から、

*42—J. B. Dwyer et al.: *Pharmacol Ther.*, **122**, 125(2009)

*43—J. Kimura-Kuroda et al.: *PLoS One*, **7**, e32432(2012)

*44—N. Hoshi: in *Risks and Regulation of New Technologies*, T. Matsuda et al., eds., Springer(2021) pp. 235-247; T. Hirano et al.: *Toxicol. Lett.*, **282**, 57(2018); N. Yoneda et al.: *J. Vet. Med. Sci.*, **80**, 634(2018)

*45—J. Ueyama et al.: *Environ. Sci. Technol.*, **9**, 14522(2015); A. Osaka et al.: *Environ. Res.*, **147**, 89(2016); N. Oya et al.: *Sci. Total Environ.*, **750**, 141630(2021); Y. Ikenaka et al.: *Environ. Toxicol. Chem.*, **38**, 71(2019); G. Ichikawa et al.: *PLoS One*, **14**, e0219208(2019)

*46—残留基準値を設定するに際して、ADI値の80%を食品由来、残り20%分を環境(大気・水など)由来と振り分けている。厚生労働省 医薬・生活衛生局 生活衛生・食品安全部基準審査課、食品衛生法における農薬の残留基準について(2015) <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzentanbu/0000103770.pdf>

表2—ネオニコチノイドとその代謝物の昆虫と哺乳類 nAChR への結合性と致死毒性

農業とその代謝物	nAChR 結合阻害*IC ₅₀ (nM)		致死毒性 LD ₅₀ (mg/kg)	
	ハエ	マウス	ハエ	マウス
イミダクロプリド	4.6	810	0.05	45
代謝物	1,500	15	>5	8.0
デスニトロイミダクロプリド				
ニコチン	4,000	9.0	>50	7.0

*結合阻害実験は、放射線標識したイミダクロプリドもしくは、ニコチンの結合を50%阻害する濃度で示した。値が小さいほど、結合性が強いことを示す(脚注49より筆者作成)。

それぞれ40, 10, 40へ引き上げた。妊婦が1日に摂取するハウレンソウは国民栄養調査のデータから14.2gと推定してADI(正確には、この値の80%)を超えないとの見積もりによる。このときの厚労省の会議議事録^{*47}によれば、引き上げ提案に対して複数の委員から疑問が寄せられている。

厚労省は、一方で、妊婦に葉酸(ビタミンBの仲間)を十分にとるように推奨している。葉酸はハウレンソウなど緑黄色野菜類に豊富に含まれているので、葉酸摂取には欠かせない野菜である。しかし、推奨量の葉酸を摂取するために、残留基準値40ppmを含むハウレンソウを1日に210g(1株5本付で可食部26g)食べると仮定すると、1日に摂取するクロチアニジンの量はADIの1.5倍になってしまう^{*48}。いずれの推定も、多くの仮定にもとづいている。もっと正確に曝露実態を推定するために、リスク評価の際に曝露評価を行う仕組みをつくる必要があるだろう(この点については後述する)。

(2) 農業原体より毒性が強くなりうる代謝物

毒性の強さには、ネオニコチノイドとnAChRとの結合性が大きく関与している。イミダクロプリドの場合、原体は、哺乳類(マウス)のnAChRよりも昆虫(ハエ)のnAChRに高い結合性を示す(表2)^{*49}。イミダクロプリドとハエのnAChRとの半

数阻害濃度(IC₅₀値)は4.6nM、マウスのnAChRでは810nMである。半数阻害濃度が小さいほど、nAChRとの結合性が高いことを意味している。致死毒性はこの結合性を反映し、原体イミダクロプリドの半数致死量(LD₅₀)値は、ハエ(0.05mg/kg)のほうがマウス(45mg/kg)よりも小さくなる。すなわち、哺乳類(マウス)よりも昆虫(ハエ)に対する致死毒性が900倍ほど強い。

一方、イミダクロプリドが体内で代謝されて作られるデスニトロイミダクロプリドでは、マウスとハエにおける結合性が逆転し、IC₅₀値はハエで1500nM、マウスで15nMとマウスへの結合性が高くなった。その結果、代謝物デスニトロイミダクロプリドのLC₅₀値は、ハエでは5mg/kg以上、マウスでは8.0mg/kgとなった。表1で述べた選択毒性が弱まり、体内で化学構造が変化した代謝物のほうが、原体よりも哺乳類(マウス)に対する致死毒性が強くなる傾向を示した。なお、マウスにおけるデスニトロイミダクロプリドの半数致死量(8.0mg/kg)は、毒物に指定されているニコチンのそれ(7.0mg/kg)に匹敵する強さを有している。

イミダクロプリドの食品健康影響評価書^{*50}には、イミダクロプリドを投与されたラットの糞便や肝臓中に、投与経路にかかわらず、代謝物デスニトロイミダクロプリドが検出されたと記載がある。農作物中でも多数の検出例が記載されている。

*47—厚労省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会: 議事録2015年3月25日, <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000090241.html>

*48—遠山千春: デジタル毎日医療プレミア2019年12月27日 <https://mainichi.jp/premier/health/articles/20191225/med/00m/100/008000c>

*49—M. Tomizawa & J. E. Casida: Annu. Rev. Entomol., **48**, 339(2003); M. Tomizawa & J. E. Casida: Br. J. Pharmacol.,

127, 115 (1999)

*50—評価書に記載されているデスニトロイミダクロプリドのラットの致死毒性は、原体よりも高いがマウスほどの差はない。<https://www.fsc.go.jp/fscis/evaluationDocument/show/kya20151117469>

しかし、評価書には検出結果ならびにラットにおける代謝物の急性経口毒性が記載されているだけで、デスニトロイミダクロプリドのマウスでの毒性については考察されていない。代謝物の毒性が昆虫よりも哺乳類で高くなる結果は極めて重要である。ヒトの健康影響を評価するうえで、これらの科学的知見を詳細に検討すべきだろう。

なお、チアクロプリドについても、原体よりも代謝産物デシアノチアクロプリドのほうが哺乳類に対する毒性が強くなり^{*49}、致死毒性はニコチンよりも約6倍高いことが報告されている。

上述のように、ネオニコチノイドの代謝産物には、昆虫への選択結合性が減少し、哺乳類への結合性が高くなるものがあることから^{*51}、それらの毒性について丁寧に評価する必要がある。改正農薬取締法(第8条第4項)では、再評価においては、最新の科学的知見にもとづき、安全性その他の品質に関する審査を行うとされている。2022年には、アセタミプリド、イミダクロプリド、クロチアニジン、ジノテフラン、チアメトキサムなどのネオニコチノイドの再評価が行われる予定である。その際には、代謝物に関して検討した結果を評価書に明記することを求めたい。また、それぞれの農薬について、多くの公表文献が発表されている。公正性と透明性を確保したうえで、新たな科学的知見が、見過ごされず、見落とされず、見誤られることなく、検討されることを要望したい。

(3) 疫学調査を軽視する日本のリスク評価:有機リン系農薬クロルピリホス

有機リン系農薬が子どもの脳の健全な発達を阻害することを示唆する数多くの疫学研究がある。このうち、クロルピリホスの毒性に関する論文数は、1970年から2021年まで約5000編であり、このうち、ヒトの疫学に関する論文数は約90編である。クロルピリホスのリスク評価に際しては、多くの実験的研究に関する公表文献のほか、とりわけ、米国の3つの大学の研究者が別々に行っ

た疫学調査が、特に重要とみなされてきた。それらは、クロルピリホスの曝露を胎児期から小児期にかけて受けた同一の児童を長年にわたり追跡したコホート疫学研究である^{*52}。3グループのそれぞれの結果は、①建材中クロルピリホスの胎児期曝露で、曝露量が多いと精神発達への悪影響がより顕著となり、脳部位の厚さの変化と知能指数への影響が観察されたこと、②農業地帯の地区ごとの農薬散布量データと健康影響との関係を調べたところ、クロルピリホスなど有機リン系農薬への胎児期曝露と、記憶力・知能指数の低下、注意欠如症状の増加との関係が認められたこと、③胎児期の有機リン系農薬への曝露で、学童期に精神発達が遅延すること、などであった。

日本と欧州連合(以下、EU)および米国とのクロルピリホスのリスク評価における最も顕著な違いは、これらの疫学論文に対する対応の仕方である。EUは、2020年1月10日付でクロルピリホスの農薬再登録を却下した。EFSA 専門家会合(2019年8月)が「クロルピリホスには、遺伝子傷害性、脳の病理組織学的所見、ならびに疫学調査結果から、発達期の脳への悪影響への懸念が払拭できないため、現在の科学的な知見に照らすと安全な曝露レベルを設定できない」と判断したことが、却下の根拠となっている^{*53}。脳の病理組織学的所見とは、北欧の研究者らによる原資料の再解析^{*54}のことである(詳細は後述する)。EU 諸国では、クロルピリホスを市場から撤去することになった。

米国では、オバマ政権時代の2015年、クロルピリホス使用禁止案がFederal Register(連邦官報)で告知されていた^{*55}。しかし、農薬業界の支援

*52—遠山千春: デジタル毎日・医療プレミア, 2020年2月24日, <https://mainichi.jp/premier/health/articles/20200221/med/00m/100/008000c>

*53—EFSA: EFSA Journal, **17**(8): 5809(2019)

*54—A. Mie et al.: Environ. Health, **17**, 77(2018)

*55—Federal Register: Chlorpyrifos; Tolerance Revocations, 80, FR 69079 (2015) <http://www.govinfo.gov/app/details/FR-2015-11-06/2015-28083/summary>; ちなみに、学術雑誌に掲載された公表文献の情報が、国の施策を告示する米国連邦政府官報(Federal Register)にリスト化されているのは、国情の違いがあるにせよ、興味深い。

*51—D. B. Kanne et al.: Chem. Res. Toxicol., **18**, 1479(2005)

を受けたトランプ政権のもとで、禁止の流れが中断した。経緯は省くが、2021年9月、バイデン政権は、「子どもと農業従事者を含むすべての国民の健康を守るため、あらゆる食品へのクロルピリホスの使用を禁止する」として、すべての残留基準を取り消した。クロルピリホスの野菜や果実（大豆、ブロッコリー、カリフラワー、果実、ナッツなど）への農薬としての使用は認められなくなる。ただし、非食品用の使用（ゴルフ場、芝生、電柱、ゴキブリ・シアリ対策など）は認められている。

日本ではクロルピリホスの農薬登録は1971年に遡り、2003年に食品安全委員会が設立された後、2007年に最初リスク評価がなされている。2018年、食品安全委員会は、上述の疫学調査論文には一切言及することなく、リスク評価書（第4版）をとりまとめ、厚労省に答申した^{*56}。

リスク評価書（第4版）の実質的なとりまとめを行った農薬専門調査会評価第一部会（名称、当時）の議事録（2017年11月15日開催）が公開されている^{*57}。会合の議論は、第3版までの評価書の「結論を大きく変えることはない」「修正等を行う」「データの解釈は、これまでの議論を尊重しつつ、委員からの疑問を明らかにする」との座長からの提言の下で進められた。申請者提出の毒性試験データを原本に戻って審査するのではなく、第3版に記載された表現を、齟齬をきたさないように腐心している様子を窺い知ることができる^{*58}。疫学調査については、第1版以来、この会合でも検討の俎上に載せられていない。また、EFSAが研

究者の請求に応じて原資料の開示に応じたことは既に述べたが、この脳の病理組織学的所見に関する問題^{*54}については、この専門家会合が独自に発見して解析するには至らず、見過ごされたようだ。また、毒性試験結果の解釈に際して、原本の元データを参照して議論することなく、“エキスパートジャッジ”との一言で、判断が下された複数の事例がある。時には、専門家による決断が必要なこともあるだろう。だが、“エキスパートジャッジ”が、主観的で恣意的な判断ではないかとの追及を受けた場合、それに対する回答は用意されているのだろうか。

その後開かれた食品安全委員会の執行部の会合（2018年7月24日開催）では、パブリック・コメント公募に応じて一般国民から提出された意見に対する回答案について、妥当性が議論されている^{*59}。まず、「米国の疫学調査データをリスク評価に用いるべき」との意見に対しては、「リスク管理機関（農水省）からの提出資料をもとにリスク評価を行うことが原則であり、提出資料の中にこれらの疫学調査資料は含まれていなかったこと」「クロルピリホスの摂取との直接的な関連が不明確であり、評価に用いることが困難」との事務局からの回答案が了承されている。また、無人ヘリコプターなどによる散布により呼吸器系への曝露の懸念についての意見に対しては、「食品安全委員会の担当ではなく、厚労省と環境省に情報提供する」との回答案を了承している。

EUと米国それぞれのリスク評価機関は、疫学調査と毒性試験のそれぞれの結果を総合的に検討した結果、クロルピリホスへの曝露と健康異常との因果関係を否定できないため、ADIを決める根拠を見出せないと判断した。その判断にもとづくクロルピリホスの農薬としての使用禁止の措置は、その時点における最新の科学的知見にもとづく適切な選択であったと、筆者らは考えている。この判断は、“警戒心をもって事前対処する”予

*56—食品安全委員会：農薬評価書クロルピリホス第4版（2018）<https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20170721083>

*57—<http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20171115nol>

*58—有機リン系農薬によるコリンエステラーゼという酵素の阻害は、毒性の重要な指標である。マウスの発生毒性試験において、胎仔全体を磨り潰した状態（ホモジネート）で測定したところ、この酵素が有意に阻害されていた。会合では、このことだけを記載すると、他に影響を及ぼすので、「毒性的意義が見出されなかった」と修正することになった。ちなみに、これが学術研究であれば、胎仔から脳組織などを分離して、阻害の原因をより詳細に検討していたはずである。

*59—<https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20180724fsc>

防(precautionary)原則にも適うものだ。日本では、クロルピリホスの農薬としての使用は今も続いており、2023年度までの再評価対象の農薬リストにも入っていない。

日本とEUおよび米国のそれぞれのリスク評価機関における違いは、ヒトを対象としている疫学研究を軽視する傾向がある食品安全委員会の対応である。この問題は、後節でも記載する。

5 リスク評価の公正性と透明性を高めるために

農薬のリスク評価を行う際に、科学的証拠(エビデンス)、あるいは、それを参照して議論されることの公正性と透明性を保つことが基本的な要件である。実際に、どのようにリスク評価が行われてきたかを、公開されている資料をもとにみてみよう。

(1) 科学的知見情報の非公開と知的財産保護という論弁

食品安全委員会のリスク評価書および主だった議事録は、同ホームページから入手できるので、どのような資料をもとに検討が行われたかを推測することが可能となっている。近年、他省庁の情報秘匿と改竄が頻発している状況のもとで、食品安全委員会の姿勢は高く評価したい。だが、残念なことに、リスク評価書の巻末に参考文献として挙げられている文書のほとんどすべては、未公開資料と記載されている。これらは申請者(農薬企業)が提出した安全性試験結果の報告書であり、知的財産権(以下、知財権)に抵触するというのがその理由だ。「未公開」とは、いつか公開されるという含みがあるのだが、この文書は「非公開」で公開される予定はない。

一方、国外での対応は大きく異なる。既に述べたことだが、EFSAは、北欧の研究者らの情報開示請求に応じて、有機リン系農薬クロルピリホスのADI設定の根拠に用いた原資料の閲覧を認めた。北欧研究者らがこれを再解析した結果、最低

用量のクロルピリホスでもラット小脳部位の高さ(脳重量補正後)に、統計的に有意な影響が出ていた。この解析結果が発表された学術論文^{*54}は、EFSAがクロルピリホスの農薬再登録を却下する根拠のひとつになった^{*53}。筆者の一人(遠山)は、この原資料の閲覧を食品安全委員会に希望したが、農薬企業の知財権を理由に認められなかった。なお日本では、この該当資料についての解釈は第1版(2007年)以来、変更されていない。また、議事録^{*57}からは、この原資料の問題点について審議された形跡は見当たらない。

米国の場合は、連邦殺虫剤殺菌剤殺鼠剤法(FIFRA)^{*60}が日本の農薬取締法に相当する。FIFRAでは、農薬の登録後10年間との条件はあるが、企業秘密に該当する情報と公衆に開示するとされる情報とが明確に定義されている。開示可能な情報は、①登録農薬などを用いて実施された試験の目的・方法・結果に関するすべての情報、②当該農薬の魚類・野生生物・ヒトおよびその他の哺乳動物などの安全性に関するデータ、③環境中での挙動に関するデータなどである。一方、企業秘密として開示してはならないとされている情報は、①製造又は品質管理の工程に関する情報、②意図的に添加される農薬の不活性成分に関する情報などである。実際の場合で、FIFRAに記載通りに運用されるかは定かではない。しかし、農薬取締法は、企業秘密に関して何ら定義をしていない。この点を曖昧にして、あらゆる情報を知財権を盾に非開示にするようでは、科学に依拠したリスク・コミュニケーションは成り立たない。

(2) 情報非開示の農薬抄録

FAMICのホームページでは、食品安全委員会がリスク評価書の作成に用いた基本資料を、農薬抄録として公開している。この農薬検索システムは一見便利である。しかし、便利なのは農薬名検索までである。農薬ごとにまとめられた農薬抄録

*60—鶴居義之:「米国における農薬の登録規制制度について」、農薬調査研究報告, 8, 36(2016)

ファイルを開いて、個別の試験結果に辿り着くのは容易ではない。申請書類の印刷資料をPDF化しているため、単語検索ができないからだ。数百ページに及ぶものもあり、印刷も容易ではない。政府答弁によると、単語検索をできないようにすることで、農薬の登録を受けた者の権利、競争上の地位その他正当な利益を害するおそれがないようにするためだという^{*61}。

最近のメディア報道(日本経済新聞, 2021年12月29日)によると、①政府の基幹統計の7割にあたる34調査でオンライン集計が進んでいない、②アナログな紙の調査は非効率なだけでなく、書き換えなど統計不正の温床にもなる、③経済政策の基盤となるデータの収集・公開が不透明なままではデジタル社会の成長競争に取り残されかねない、と指摘されている。農薬や食品安全に関する行政でもデジタル化が不可欠ではないだろうか。

だが、農薬抄録のもっと重要な問題は、食品安全委員会がADIやARfDを設定した根拠となる試験結果の肝心な情報が白く塗り消されていることだ。平たくいうと、クロルピリホスの農薬抄録をプリンターで印刷しても、肝心な部分はほとんど真っ白であり、印刷に使った用紙を再利用できる状態なのである。上述の政府答弁^{*61}では、知財権のため「一部を不開示」とされるが、農薬によっては「一部を開示」が実態である。

(3) 公表文献の収集・選択と公正性・透明性の確保のために

改正農薬取締法では、農薬の新規登録再評価に際して、申請者が提出する毒性試験を含む書類一式だけではなく、公表文献(原著、総説、および成書)を収集することとしている。評価を最新の科学的知見にもとづいて実施するためには、公表文献を活用することが重要との認識による。そのため、農水省(農業資材審議会農薬部会)は、「公表文献の収集、選択等のガイドライン(2021年9月22日制定)^{*62}」を

定めた。このガイドラインにより、文献収集と選択の手順を明確化して、その使用に関して一貫性と透明性を確保する、とされている。また、食品安全委員会は、食品に残留する農薬のヒトへの健康影響評価における公表文献の取扱い方を、「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」(2021年3月18日制定;同年9月13日改定)として定めている。

ここで、懸念されることは、公表文献の収集のみならず、文献の評価目的との適合性や文献の信頼性の確認までを、審査をされる側(農薬企業)に委ねている点である。文献検索には、分野をカバーするキーワードを設定し、システムティックレビュー方式を採用することにより、誰が行っても同様の結果が得られるという思い込みが前提となっているようだ。しかし、適合性や信頼性を判断するためには専門分野に関する一定の語学力に加え、毒性試験の解釈に際して、個々の試験の原理を踏まえたうえで、取捨選択して解析する能力が要求される。また、農薬への曝露量と健康事象との間の関係を集団レベルで調べる疫学調査研究の論文では、曝露量に影響する要因、ヒト集団の特性などを考慮し、曝露と健康事象それぞれの発生頻度や分布から、疫学的因果関係を調べることになる。論文の取捨選択には専門的な解析が必要となる^{*63}。文献の取捨選択理由の記載は、AIに任せることができる業務ではないことから、担当者の裁量による部分も少なくない。利益相反のある農薬関連企業が担当する場合には、公正性を担保する仕組みを整える必要があるだろう。

筆者の一人(遠山)は10年間にわたって食品安全委員会の専門委員(汚染物質調査部会)を務めた。その限られた経験からではあるが、欧州EFSAや米国EPAや同FDAに比べても、食品安全委員会の予算と人員は大きく見劣りがする。こうした体制の中で、懸命に働いておられる方々に、これ以

/pdf/29-2.pdf

*63—『WHOの標準疫学, 第2版』, 第5章 疫学における因果推論, (2006)p.99 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43541/9241547073_jpn.pdf

*61—内閣衆質一九八第二一号: https://www.shugiin.go.jp/internet/itdb_shitsumon.nsf/html/shitsumon/b198021.htm

*62—<https://www.maff.go.jp/j/council/sizai/nouyaku/attach>

上の新たな負担を担う余力があるかは疑問である。食品安全委員会に問い合わせたところ、専門委員が指摘しない限り、公表文献の収集・選択を、同委員会事務局が自ら行うことはないとのことであった。

専門委員は公表文献を提出できることとされているが、彼らには、大学・国公立研究所の研究者の本来の業務が有り、その期待には早々応えられないだろう。とりあえずは、特定の農薬に関する公表文献の取捨選択に関する申請者提出の報告書を公開し、公表文献の取捨選択とその理由について広く一般国民の意見を求めることを提案したい。食品安全委員会関係者の新たな文献収集作業の軽減になると同時に、基本情報を開示することにより、何よりも評価プロセスの公正性と透明性の保証につながるだろう。

6

これからの農薬のリスク評価に向けて

改正農薬取締法において、農薬の登録・再評価の新たな制度のもとで、食品安全委員会を中心に、残留農薬の健康リスク評価が動き始めている。この小論では、これまでの農薬のリスク評価とそれをもとにしたリスク・コミュニケーションに関わる様々な問題を、公正性・透明性の確保の観点から検討した。

農薬の再評価に際しては、①安全性の確保が不十分な現行農薬の再登録の廃止(註、下線は筆者による)、②登録済み農薬は15年ごとに、最新の科学的根拠に照らして安全性などの再評価の実施、③必要な場合には随時登録を見直し、農薬の安全性の一層の向上を図ること、とされている。既に記したシアノホスやクロルピリホスで見られた形骸化したリスク評価から脱却し、内実のあるリスク評価へと改善されることを期待したい。

既に述べたことだが、リスク・コミュニケーションの根拠となるリスク評価文書とその中身となる様々な科学的知見については、公正性と透明性が必須であることを改めて強調したい。その際、最新の科学的知見をリスク評価に活かすために、

①申請者が提出する毒性試験データを公開すること、それらを補うものとして②公表文献の研究成果を幅広く取り入れて検討すること、③ヒトの疫学調査データを排除するのではなく、十分に検討すること、④以上の検討の結果を評価書には明記することを求めたい。

なお、残留農薬の定量的な曝露量評価を行うために十分なデータがない。ヒトは、農薬をはじめ様々な化学物質にも複合曝露していることから、多種類の環境汚染物質の濃度を測定するヒトのバイオモニタリング(Human Biomonitoring: HBM)システムを日本においても作る必要がある。HBMは、多世代をカバーする対象者から生体試料(血液・尿など)を地域、性別、季節などの観点から系統的に入手し、経年的に調べるシステムである。これにより、個人や集団に健康影響の懸念がないか、ADIの設定のエビデンス、新規の環境問題の把握などに活用することができる^{*64}。

また、近年の科学の進歩により、新しいタイプの毒性が注目されている。それらは、①内分泌攪乱(環境ホルモン)作用、②複合毒性、③DNAメチル化異常などエピゲノム毒性である(コラム2参照)。改正農薬取締法、農薬再評価のもとで、これらの知見が収集され適切に評価されることを望みたい。

地球規模の環境変容の視点からみると、農薬を含む有害化学物質などによる環境破壊と生物多様性の喪失、そして地球温暖化による極端な気象現象にみられるように、地球環境システムが回復力を失いつつある。ミツバチなどポリネーターの喪失はヒトの生存と健康維持にとって重大な影響をもたらすことも報告されている。こうした中、ヒトと野生生物の健康を一体として考えるワン・ヘルス、およびプラネタリー・ヘルスの活動が展開されている^{*65}。農業については、有機農業推進、化学農薬・化学肥料削減の動きが潮流となっている。日本でも農水省が「みどりの食料システム戦略」^{*66}を掲げ、2050年までに有機農業面積25%

*64—中山祥嗣: 学術の情報, 25, 80(2020)

*65—遠山千春・他: 科学, 92, 59(2022)

拡大、化学農薬 50% 削減(リスク換算)、化学肥料 30% 削減を宣言した。その実現に向けて、農薬

のリスク評価を行う際には、公正性・透明性の観点から適切な対応が求められている。

コラム 2

農薬の再評価・登録に必要な新たな毒性

新たな種類の毒性についての学術研究の成果が公表文献に報告されている。農薬の登録・再評価に際して、情報を収集し、適切な評価が必要となっている。新たな種類の毒性の主なものは、次の3つである。

①内分泌攪乱(環境ホルモン)作用：環境ホルモンは、学術研究が蓄積し、EU では農薬や化学物質の厳しい規制対象になっている。農薬には環境ホルモン作用が確認されているものも多く^{*67}、子どもの発達に悪影響を及ぼす可能性を WHO も指摘している。OECD ガイドラインの試験項目にも記載されている。

②複合影響：ヒトは、多種類の農薬や有害化学物質に日常的に曝露しており、低用量長期複合曝露影響が懸念される。農薬の安全基準は、単一の農薬原体の毒性試験が基になっており、複合影響は調べられていない。ADI レベルの低用量の6種の農薬を曝露した動物実験で、肝機能などに障害が起こると報告^{*68}されている。

③エピゲノム毒性：エピゲノム(エピジェネティクス)とは、DNA 塩基配列の変化を伴わない遺伝子発現を制御・伝達するシステム、およびその学術分野のこと。主なメカニズムとしてDNAメチル化やヒストン蛋白の修飾などが知られている^{*69}。農薬でもエピゲノム毒性が報告されている。発がん性、DOHaD(Developmental Origins of Health and Disease)、継世代影響にも関わるため、農薬の毒性評価において新たな毒性として検討すべき重要な項目である。DOHaD とは、受精から発達期におけるエピゲノムの変化が、成人後の健康や疾病に影響するという学説で、近年注目されている。また、内分泌攪乱作用を有する農薬などの有害化学物曝露により、DNAメチル化異常が親の生殖細胞に生じると、その異常が、直接の曝露を受けていない孫、ひ孫へと世代を超えて引き継がれる“継世代毒性”が起こる。この現象は、ピンクゾリン(農薬登録失効済み)、除草剤グリホサート、アトラジンを実験動物に曝露した研究により示されている^{*70}。

補論

ミツバチからの警告：“害虫”より感受性が高い“益虫”

ミツバチが巣から消え失せる蜂群崩壊症候群や巣箱周辺で大量死する事件が世界中で起きている。ネオニコチノイドが原因である事を示す報告が相次ぎ^{*71}、欧州では、クロチアニジン、イミダクロブ

リド、チアメトキサムの3種類のネオニコチノイド系殺虫剤の屋外使用が禁止された^{*72}。

日本では2003年に熊本でミツバチの大量死が初めて報告された。日本養蜂はちみつ協会の報告では、2009年に全国で農薬と考えられる被害は少なくとも1万1533群(1群2万~4万匹)で被害総額が2億5000万円という^{*73}。農水省傘下の農業環境技術研究所(現在、研究開発法人・農研機構)の研究^{*74}からも、

*66—<https://www.maff.go.jp/j/kanbo/kankyo/seisaku/midori/index.html>

*67—C. D. Kassotis et al.: Lancet Diabet. Endocrinol., **8**, 719(2020)

*68—R. Mesnage et al.: Commun. Biol., **4**, 471(2021)

*69—<https://www.nies.go.jp/kanko/kankyogi/59/column2.html>

*70—M. K. Skinner: Nat. Rev. Endocrinol., **12**, 68(2016)

*71—M. Henry et al.: Science, **336**, 348(2012); P. R. Whitehorn et al.: Science, **336**, 351(2012); R. J. Gill et al.: Nature, **491**, 105(2012)

*72—ラットの小脳から分離した神経細胞において、アセタミプリドやイミダクロブリドが、神経の異常な興奮を生じさせることが実証され(*43)、EUにおけるネオニコチノイド系農薬規制の科学的根拠の一つとなった。

*73—水野玲子:『新農薬ネオニコチノイドが日本を脅かす——もうひとつの安全神話』、七つ森書館(2012)

*74—https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_mitubati/qanda.html

「水田地帯における巣箱周辺でのミツバチ大量死の原因は、斑点米をもたらすカメムシ防除の殺虫剤による可能性が高いこと」「斃死したミツバチ体内から、有機リン系・ネオニコチノイド系・ピレスロイド系農薬が複数同時に検出されていること」が明らかとなった。一方、農水省は、「ネオニコチノイドは、他の殺虫剤に比べて、人や水生生物に対する毒性が弱く、水稻のカメムシ防除に重要」「農薬を使用する農家と養蜂家との情報共有、それぞれが行う対策の徹底により、蜜蜂の被害が生じないよう、農薬を使用することが重要」としている^{*74}。だが、ミツバチは、巣箱から少なくとも半径2 km 周辺の蜜源や花粉源となる花を訪れる。国土が狭い日本では、農薬を散布した田畑と養蜂場を、季節や1日の時間帯、そして地理的に切り離すことは至難な状況である^{*75}。

そもそも、害虫もミツバチも共に昆虫であり、ネオニコチノイドの作用強度が両者で大きく異なるとは考えにくい。しかし最新の技術を活用したnAChRの分子構造の研究によって、ネオニコチノイドは、nAChRを介して害虫よりもミツバチに、より強い影響を及ぼすことがわかった。

Iharaら(2020)^{*76}は、ショウジョウバエ(害虫のモデル)、ミツバチ、マルハナバチのnAChRが機能を保った状態の実験系を開発し、ネオニコチノイドによるそれぞれのnAChRへの興奮作用とアセチルコリンとの競合作用を詳細に比較した。その結果、イミダクロプリド、チアクロプリド、クロチアニジンは、ハエとハチ類のnAChRに興奮作用を起こす一方、本来の神経伝達物質であるアセチルコリンの反応を阻害した。すなわちネオニコチノイド3種は、ハエよりもハチ類のnAChRに対し約10倍低い濃度で阻害作用を起こすことが明らかになった。特に、クロチアニジンは、ミツバチが実際に農地で曝露する濃度(花の蜜7,600 pM; 花粉2,400 pM)よりもはるかに低い濃度(10 pM)でハチnAChRへのアセチルコリン結合を阻害する。Iharaらは、環境濃度のネオニコチノイド曝露により、ミツバチが死に至らずとも

行動異常を引き起こす恐れがあると注意喚起している。

まとめると、ネオニコチノイド微量摂取では行動異常・帰巢機能の喪失により蜂群崩壊症候群が生じること、急性中毒では巣門周辺での大量死^{*77}が生じると考えられる。ミツバチはじめポリネーターに及ぼす農薬の毒性は、分子レベルから野外調査までの研究結果を総合的に評価することで、明らかとなるだろう。なお、改正農薬取締法における農薬の再評価において、ミツバチに対する毒性試験が改正された。これまでの試験では、ミツバチ個体に農薬を直接塗布していたが、新たに導入された試験では、ミツバチが花粉や花蜜に残留する農薬を摂取した場合や、幼虫に対する影響など、ミツバチの生態を考慮した試験である。ネオニコチノイドはじめ様々な農薬の影響とそのメカニズムの解明を期待したい。

謝辞：この小論の執筆に際してご助言をいただいた、吉岡亘(麻布大学准教授)、中下裕子(弁護士)、田坂興亜(国際基督教大学元教授)、橘高真佐美(弁護士)の各氏に御礼申し上げます。

*75—https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_mitubati/attach/pdf/qanda-2.pdf; 松本文男, 養蜂大全, 誠文堂新光社(2019)

*76—M. Ihara et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **117**, 16283 (2020)

*77—大石桂輔・石原悟: 植物防疫, **70**, 63(2016)