

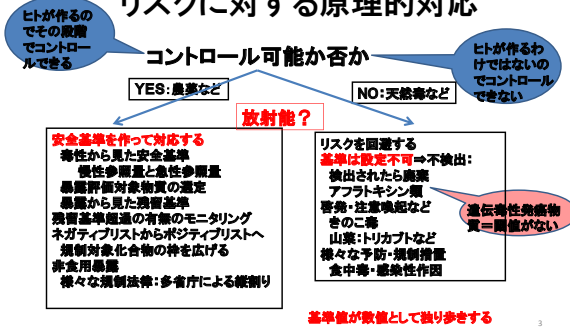
## 残留農薬

日本獣医生命科学大学 名誉教授  
農学博士 獣医師  
鈴木 勝士

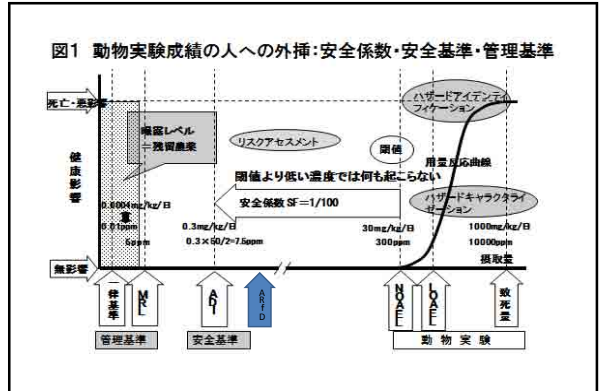
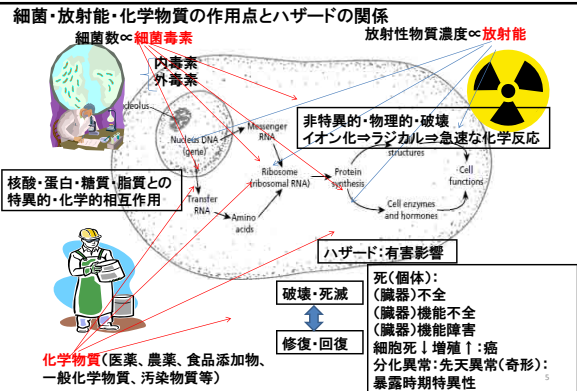
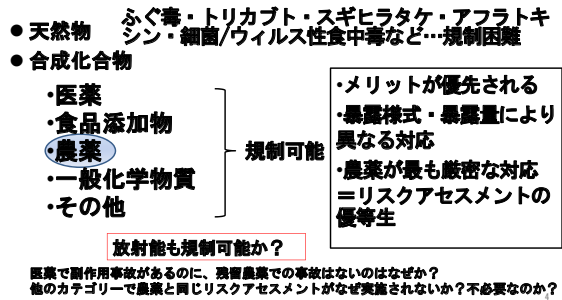
農薬はリスクアセスメントの優等生である！  
多面的な試験で閾値の確認  
動物実験からヒトへの外挿入  
安全基準を超えないように管理基準を定める  
暴露レベルのモニタリング  
管理実績：事故皆無

それでも農薬はあぶない  
リスク=0  
発がん性、催奇形性、繁殖毒性  
複合毒性

## リスクに対する原理的対応



## 化学物質の 카테고리と暴露規制



## パラケルスス

1493/94?~1541.9.24.スイス生れ本名:  
Theophrastus Philippus Aureolus  
Bombastus von Hohenheim

あらゆるものは毒であり、毒無きものなど存在しない。あるものを無毒とするのは、その服用量のみによってなのだ。

Alle Ding' sind Gift und nichts ohn' Gift; allein die Dosis macht, das ein Ding kein Gift ist.

直訳:全ての物は毒であり、毒なしにはなにもない。分量のみが、それを毒でない物とする。



閾値/確率事象/過敏集団/VitA欠乏・最適・過剰  
NOEL/NOAEL

7

## 「農業」とは

平成22年度  
有効登録数:4516件  
登録成分数: 538件



## 農薬(食用/残留)の暴露の特徴とリスクアセスメント

非意図的、非選択的、低濃度、長期暴露

農薬使用のメリット:基本的に「食べる前」の事象

除草、殺菌、殺虫、成長調整、ポストハーベストなどで薬効=メリット  
「食品」では基本的に低レベルの残留

農薬フリーの食品の入手:事実上不可能

検出感度の向上→不検出なし→全ての人が暴露→高感受性集団

**あらゆるリスクの可能性を網羅したアセスメントのスキーム**

ハザード同定、特徴づけ、リスク分析、閾値設定、安全係数  
多種多様な試験:動物代謝、植物代謝、エコトキシシティ  
GLP:実験の再構築が可能であることを要求  
全ての登録農薬に適用される(例外はない)

## 医薬品の暴露の特徴とリスクアセスメント

暴露対象:全ての人ではない→病気の人のみ(選択的)

使用目的:病気の治療(薬効>副作用)(意図的)

抗がん剤など副作用はあっても他に救命の手段がないなど

使用期間:発病後治療まで:限定的(非長期的)

その他の対応:医者の判断で投薬・休薬の決定/副作用に対する緊急措置  
人における臨床試験(治験):動物実験からの外挿より不確かさが低い  
インフォームド Consent:基本的にリスク回避は個人の責任

**ハザード同定の不十分さを機序説明試験により補う方式**

動物実験では最高用量群で対照群と比較して体重に軽度の変化が生じる程度の有害影響でよいとされている

## 食品添加物の暴露の特徴とリスクアセスメント

使用目的:(意図的)

保存改善→殺菌・防腐・酸化防止(保存料など)  
品質改善→甘味料・香料・着色料など  
加工用→「にがり」など

使用することのメリットが直視的に理解できるのでリスクが小さければ問題ない  
香料など使用量が極微量で長期連続摂取でもない場合大規模な毒性試験は不要  
天然物/合成物:基本的に食品として長い食文化の中で安全使用の経験がある  
天然物が安全とは限らない

暴露量、暴露期間等を考慮した妥当な試験によるリスクアセスメント(ステビア)  
不使用の食品が入手可能

**農薬のリスクアセスメントより不徹底で、例外的措置がある**

## 農薬のリスクアセスメントの手順とリスク分析

- 暴露評価
- ハザードアイデンティフィケーション  
高濃度でのハザードの確認:動物実験
- ハザードキャラクタライゼーション  
用量反応関係、閾値=無毒性量:動物実験
- リスクアセスメント  
評価対象化合物、人への外挿、SF、ADI、aRfD  
=安全基準
- リスクマネジメント  
MRL、一律基準超過の有無をモニターする  
=管理基準(安全基準ではない!)
- リスクコミュニケーション

ベスト  
サイエンス

科学で決着がつかない場合、安全の側に立って基準を決める

ポリシー

Best Science (最善の科学) VS The State of the Art of the Science (最先端の科学)

## 農薬の安全性評価

農薬登録申請時に提出が必要な毒性などの試験成績

<p><b>●急性毒性試験</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>急性経口毒性</li> <li>急性経皮毒性</li> <li>急性吸入毒性</li> <li>皮膚刺激性</li> <li>眼刺激性</li> <li>皮膚感作性</li> <li>急性神経毒性</li> <li>急性遅発性神経毒性</li> </ul>	<p><b>●中長期的な毒性試験</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>90日間反復経口投与毒性</li> <li>21日間反復経皮投与毒性</li> <li>90日間反復吸入毒性</li> <li>反復経口投与神経毒性</li> <li>28日間反復投与遅発性神経毒性</li> <li>1年間反復投与経口投与毒性</li> <li>発がん性</li> <li>繁殖毒性</li> <li>発生毒性(催奇形性)</li> <li>遺伝毒性(変異原性)</li> </ul>	<p>その他: 物化性・生物濃縮・有用生物への影響など</p> <p><b>●代謝試験</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>動物代謝</li> <li>植物代謝</li> </ul> <p><b>●一般薬理試験</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>生体機能への影響</li> </ul> <p><b>●環境中での影響</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>土壌中動態</li> <li>水中動態</li> </ul> <p><b>●残留試験</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>農作物への残留性</li> <li>土壌への残留性</li> <li>後作物への残留性</li> </ul>
---	---	--

## 農薬の毒性評価ガイドラインの特徴

**徹底したハザードアイデンティフィケーション**  
 経口毒性におけるリミットドーズ=2000mg/kg~1000mg/kg  
 反復投与(混餌経口)で最高用量群=最大耐量

**徹底したハザードキャラクタライゼーション**  
 用量反応関係(中間用量群)  
 閾用量(無毒性量:NOAEL)(低用量群)  
 対照群との比較

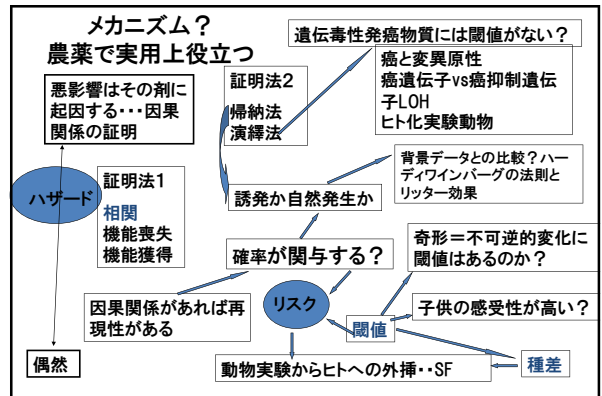
**毒性メカニズム試験は原則不要**  
全ての試験で閾値が確認できれば  
 残留レベルが最小のNOAELの1/100より大幅に低いので  
 ヒトで毒性が発現する可能性はほとんどない  
 実用上毒性メカニズム解明の意味がない

## 重大なリスクとメカニズムの関係(ガイドライン)

発癌のリスクの取り扱い  
 in vivoで発癌性が認められない  
 発癌性があっても変異原性試験が陰性=閾値あり  
 その他のin vivo, in vitroの発癌メカニズム試験→閾値の有無  
 閾値なしの場合は登録不可

ガイドライン上メカニズム解明が記載されている:発生毒性試験  
 不徹底:分割投与など時期特異性に関わる試験のみ  
 分子生物学的な機序解明による閾値の証明が必要

生体機能への影響の試験(薬理試験):日本のみ  
 自律神経系との相互作用、内分泌系(RAASなど)との相互作用  
 作用するチャネル、受容体の推定が可能な場合がある



## メカニズム? 解釈の方向(分析と総合)

メカニズム解明○

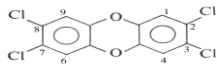
- ポピュレーション
- 個体(インビボ)
- 器官(インサイツ・器官培養など)
- 細胞(インビトロ)
- 再構成系(〇〇オミクス)
- 構造活性相関(インシリコ)

インビボへの外挿?

- State of the art of the science vs the best science
- 分子薬理学・薬理遺伝学→突然変異体の表現型と毒性がパラレルな状況を作り出している

閾値と用量反応相関  
 遺伝毒性陽性の発がん物質には閾値がない  
 催奇形性など不可逆性の変化は閾値があっても質的に異なるリスク  
 複合毒性  
 安全係数  
 種差(x10)、個体差(x10)  
 追加の安全係数:データギャップ(x2~x10)  
 特別なリスク:癌、不可逆性(奇形、生殖)  
 人間は最も感受性の高い動物よりさらに感受性が高い  
 ダイオキシンハラドックス、肝臓肥大・酵素誘導とげっ歯類特異性、選択毒性  
 安全基準と管理基準  
 管理基準を超えると食品としては不適→廃棄  
 再度審議会開催し、安全基準を参照にして食品としての適否を判定すべき  
 管理基準はGAP(農業取締法による適正使用)にかかわる基準  
 急性参照量の活用  
 ポジティブリスト  
 ネガティブリストでリストに載っていない農薬は素通りしてた→改善  
 分析法の進歩→登録作物以外での農薬の検出→一律基準  
 一律基準を超える農薬の残留が検出された→健康には特段の影響はない  
 食品衛生法による管理  
 細菌性の中毒などのように、放置すると菌の増殖によりさらに健康被害が拡大  
 →緊急に廃棄  
 残留農薬→貯蔵により残留量は漸減→

ダイオキシンはヒトが作った最強の毒物



2,3,7,8-Tetrachloro-p-dibenzodioxin

体内負荷 約 10 ng/kg

動物種 LD50 s 妊娠雌投与量胎児

ヒト	?	マウス	15~60	μg/kg
ハムスター	約2~4	mg/kg	2.0	μg/kg
ラット 雄	22	μg/kg	0.064~1.0	μg/kg
雌	45	μg/kg		
モルモット雌	0.6	μg/kg		

生後のアンドロゲン欠乏  
副生殖器官萎縮  
性行動一部耐性性  
AhRの種差に起因する

AhR(核内受容体)は動物で普遍的に存在・遺伝子が存在している

ヒト・サルでの催奇形性  
前歯の欠損 @ 超高濃度暴露

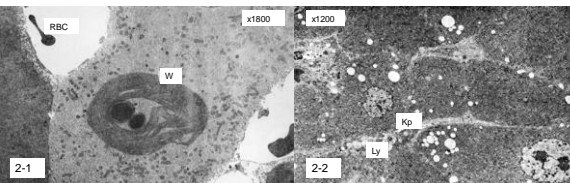
Hz < LE < HarW

ダイオキシンパラドックス

### 肝細胞肥大

- 毒性か適応反応(機能亢進)か
- 評価時点での有害影響の根拠は何か(肝機能障害の程度の評価)
- 回復性は良性反応の証拠か
- 発癌との関係はあるのか
- 剤固有の反応と一般化

USNTP: 帰納法的アプローチ



EDDP1000ppm 3か月 投与3か月後1か月休薬

常識は普遍的に成立するか?  
有機リン剤は生体内で代謝を受け、より毒性の強い物質に変化する  
パラチオン→ハラオクソン  
有機リン剤でも薬物代謝酵素が誘導され、解毒過程が進行する場合がある  
オクソン体であればそれ以上毒性の強い代謝物は産生されない