

EUにおける農薬使用者に対する急性曝露評価の調査

高橋めぐみ

独)農林水産消費安全技術センター 農薬検査部

EU では従前より、農薬の使用者への安全性を確保するため農薬使用者曝露評価が実施されている。2016 年からは反復影響評価に加え急性曝露評価が実施されており、評価の方針及び評価内容が公表されている。農薬使用者の曝露評価については、2020 年度より我が国においても導入が決定しており、農薬使用者の急性及び反復影響について評価することとしている。農薬使用者に対する曝露評価に先立ち、本調査では先行事例である EU の評価状況について調査し、急性農薬使用者曝露許容量 (AAOEL) 設定の根拠とする試験の選択基準及び評価における各試験結果の例外的な安全係数等の取り扱い事例等について分析した。

Keywords ; 農薬使用者, 急性曝露評価, 急性農薬使用者曝露許容量, AAOEL

緒言

我が国における農薬使用者への農薬曝露に関するリスク評価及び管理の導入にあたり、既に同様の評価法が導入・運用されている EU の評価状況を把握することが重要である。そこで2019年度は、欧州における農薬使用者への急性曝露に関するリスク評価結果及び手法を調査した。

1. 調査の背景

我が国においては、2020 年度より新規申請される農薬有効成分に加え、2021 年度より再評価を実施する有効成分について農薬使用者に対するリスク評価を開始する。このリスク評価法では、登録する使用方法・作物ごとに、農薬を散布した際の曝露量を推定し、各毒性試験成績から導いた農薬使用者曝露許容量 (反復: Acceptable Operator Exposure Level (AOEL)^a, 急性: Acute Acceptable Operator Exposure Level (AAOEL)^b) と比較し、必要な防護装備等のリスク管理を行うこととしている (図 1)。



図 1. 使用者曝露評価の概要

農薬使用時の安全性評価ではまず、申請者より提出された毒性試験成績を基に AOEL 及び AAOEL が設定される。AOEL は中長期的な影響を、AAOEL は短期的な影響を評価する指標として、それぞれの評価期間に適した毒性試験成績を根拠として設定される。一方、曝露量については、農薬の使用方法等から中長期及び短期の推定曝露量を求める。AOEL 及び AAOEL と、評価対象農薬を使用した際の中長期及び短期の推定曝露量をそれぞれ比較した結果、曝露量が許容量を超えなければ登録とする。推定曝露量は、適用作物、農薬の使用法、剤型などに依存するため、評価機関や登録する農薬等によって異なる推定量となるが、許容量設定の考え方は各国の評価機関で共通である。

我が国において導入される農薬使用者安全性の評価スキームは、欧州における農薬評価制度を踏襲している。EU においては、従前から導入されている AOEL を用いた反復曝露影響のリスク評価に加え、2016 年より AAOEL を用いた急性曝露による農薬使用者への影響についてリスク評価が実施されている。

^a Acceptable Operator Exposure Level (AOEL)

農薬使用者曝露許容量 (ヒトが農薬散布作業等により農薬に曝露した場合に健康に悪影響を示さないと推定される一日当たりの上限値)

^b Acute Acceptable Operator Exposure Level (AAOEL)

急性農薬使用者曝露許容量 (ヒトが農薬散布作業等により 24 時間又はそれより短い時間農薬に曝露した場合に健康に悪影響を示さないと推定される一日当たりの上限値)

本調査では、欧州食品安全機関（European Food Safety Authority (EFSA)）ウェブサイトにて公表されている評価書の情報から EU における AAOEL 評価にかかる考え方を調査・分析し、AAOEL 設定の方法について整理した。

2. EU における農業使用者に対する曝露評価手法

EU における農業使用者に対する曝露評価手法は、2014 年採択の「農業使用者の曝露評価手法に関するガイダンス」¹⁾において明示されており、このガイダンスの内容については調査研究課題として調査済みである²⁾。EFSA より当該ガイダンスが公表された時点では、急性曝露評価に用いる毒性指標の定義、また、評価手法等が確立されていないことを理由に AAOEL の設定及び急性曝露評価の導入は延期されていたが、2017 年に AAOEL の設定について補足的内容を示した文書³⁾が示され、現在の EFSA における評価はこの文書に則って行われている。

2.1. AAOEL 設定に関する補足文書について

AAOEL 設定に係る補足文書の概要を以下に記述する。

EFSA において新規に評価する有効成分及び再評価にて評価する有効成分について、有効成分の毒性プロファイルに基づいて AAOEL を設定する。設定に関する方針は以下の通り。

2.1.1. Tier 1. AAOEL 設定の必要性について

Tier1 として、当該有効成分について AAOEL の設定が必要かどうか、フローチャート（図 2）に従って判断する。

① AOEL との比較

AOEL の値は AAOEL 以下となることから、急性の推定曝露量が AOEL を下回る場合は、AAOEL を設定して比較しなくても、急性の推定曝露量が AAOEL を下回ると予想される。このような場合、AAOEL は設定不要。

② 急性参照用量（Acute Reference Dose (ARfD)^{c)} との比較

有効成分の評価の際には、必要に応じて急性参照用量（ARfD）が設定される。毒性試験成績から

ARfD が設定不要と判断された場合、あるいは、急性の推定曝露量が、経口吸収率で補正した ARfD を下回る場合、AAOEL は設定不要。ただし、ARfD 設定に用いた試験のエンドポイント^{d)}が AAOEL 設定に利用可能（Tier 2 の①の基準に従って判定する）である場合に限る。

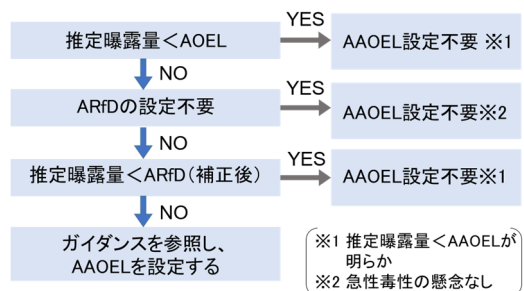


図 2. AAOEL 設定のフローチャート（Tier 1）

2.1.2. Tier 2. AAOEL を設定する

Tier 1 で AAOEL 設定不要と判定されなかった有効成分について、AAOEL が設定される。

① AAOEL 設定に利用する試験成績・毒性影響について

ARfD の設定根拠とされた試験における毒性影響が、経口曝露特有の影響でないことを確認する。

AAOEL の設定に用いることが適当なエンドポイント（毒性指標を設定するための根拠となる評価項目）の例は以下の通り。

- ・明確な発生毒性（奇形など）
- ・臨床における毒性徴候
- ・肝臓以外の臓器及び血液への影響

逆に、ARfD 設定の根拠となるが、AAOEL に設定には不適切なエンドポイントの例は以下の通り。

- ・被験物質の刺激性による食餌量の低下及び体重の減少
- ・消化器官への影響による嘔吐や下痢
- ・肝臓への影響（経口吸収された化学物質は体内循環前に肝臓を通過するが、経皮及び吸入により体内に吸収された化学物質は肝臓に直接到達しない）

^{c)} Acute Reference Dose (ARfD)

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）⁶⁾

^{d)} 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⁾

② 具体的な AAOEL の設定

AAOEL 設定の考え方は、急性曝露に関する結果に基づくという点を除き基本的に AOEL を設定する場合と同じ。無毒性量 (No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) ^e) に安全係数 100 (必要に応じて追加) を適用し、さらに、必要と判断される場合は経口吸収率で補正する。

2.2. エンドポイントに関するレポート

これまでに欧州で実施された健康影響評価については、海外の機関でも調査・分析が行われている。本調査の参考とするため、2013 年に英国健康安全局 (Health and safety executive; HSE) にて実施された調査のレポートを入手した⁴⁾。このレポートは、欧州で実施された農薬有効成分の健康影響評価に係る基準値の設定状況について調査したものである。HSE は 2012 年 12 月 1 日時点で EFSA ウェブサイトにおいて公表されている 224 有効成分について評価書を収集し、一日摂取許容量 (Acceptable Daily Intake (ADI) ^f)、ARfD 及び AOEL について、その根拠となった試験成績、エンドポイント、安全係数等について分析した。レポート公表当時は急性の農薬使用者曝露によるリスク評価はまだ導入されてはいなかったことから、AAOEL については調査されていなかったが、将来的に設定予定の AAOEL の設定根拠として ARfD と同様の数値を採用することが妥当か否かについて考察されている。

分析の結果によると、ARfD 設定において、33 有効成分で消化器官への影響 (食餌量の低下による体重減少などを含む) が、また、4 有効成分で局所的な刺激による影響がエンドポイントとされていた。これらの毒性所見は、全身性の影響ではなく、被験物質の経口摂取による局所的な影響によるものである可能性もある。筆者らは、使用者の農薬曝露の主な経路は皮膚あるいは吸入であることを考慮すると、ARfD と同じ毒性影響に基づいて AAOEL を評価することが適切ではない場合があると結論し、個々の有効成分の AAOEL 設定の際には専門家による判断が必要であると述べた。

3. 調査対象

本調査においては、2016 年 1 月から 2018 年 12 月までに EFSA ウェブサイトにて評価書が公表された有効成分を対象とした⁵⁾。調査対象の有効成分のうち、AAOEL について審議されていないもの (データ不足が理由で最終評価結果が出ていないもの、AAOEL の考え方が導入される以前から継続して審議されていたもの等) を除いた 58 有効成分 (2016 年: 13 有効成分、2017 年: 18 有効成分、2018 年: 27 有効成分) について評価結果を分析した。

4. 調査結果

58 有効成分のうち、18 有効成分は AAOEL が設定されなかった。この 18 有効成分のうち 17 有効成分は ARfD 及び AAOEL とともに設定不要とされ、1 有効成分は、ARfD は設定されたが、使用方法が種子消毒の製剤であったため、AAOEL は設定されなかった。残りの 40 有効成分のうち、23 有効成分は ARfD と AAOEL は同じ値が設定された。経口吸収率が低い 17 有効成分は、経口吸収率を用いて補正した値が AAOEL として採用されていた (図 3) (表)。この補正に用いられた経口吸収率は、ADI の値を AOEL に適用するために用いられる値と同様であった。

安全係数については、最小毒性量 (Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL) ^g) を根拠とする場合や毒性所見が重篤と判断されたものについては、通常的安全係数 100 に加えて追加の係数 (2 あるいは 3) が用いられていた。ただし、この安全係数は ARfD 設定のために用いられているものと同じ数値であり、AAOEL 設定のための特別な係数が採用されているものはなかった。

^e No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)

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)

^f Acceptable Daily Intake (ADI)

一日摂取許容量 (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) ⁶⁾

^g Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL)

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) ⁶⁾

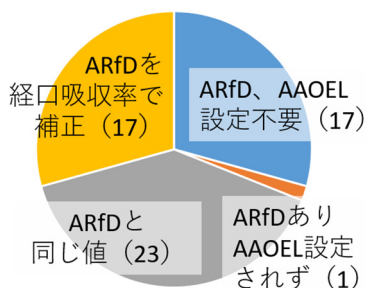


図3. 評価書を収集した58有効成分のAAOEL評価状況。括弧内の数字は有効成分の数を示す。

表. 今回調査した有効成分と分類
国内登録のある有効成分に下線

分類	有効成分名	数
AAOEL 設定不要 (ARfD も設定不要)	安息香酸, エトフメセート, <u>カルフェントラゾンエチル</u> , <u>シアゾファミド</u> , <u>プロボキシカルバゾン</u> , <u>マレイン酸ヒドラジド</u> , <u>メゾスルフロン</u> , <u>エトキサゾール</u> , <u>オキサスルフロン</u> , <u>ゾキサミド</u> , <u>カルボン</u> , <u>銅化合物</u> , <u>トリネキサパック</u> , <u>ホセチル</u> , <u>フロルピラウキシフェンベンジル</u> , <u>炭酸水素ナトリウム</u> , <u>ラミナラン</u>	17
AAOEL 設定不要 (ARfD は設定)	シルチオファミン	1
AAOEL 設定 (ARfD と同じ値)	<u>アセタミプリド</u> , <u>フラザスルフロン</u> , <u>プロピザミド</u> , <u>イマズスルフロン</u> , <u>クロルプロファミン (IPC)</u> , <u>チラム</u> , <u>デスメディファミン</u> , <u>ペトキサミド</u> , <u>ホルクロルフェニューロン</u> , <u>メコプロップP</u> , <u>メパニピリム</u> , <u>1-メチルシクロプロベン (1-MCP)</u> , <u>メフェントリフルコナゾール</u> , <u>シフルトリン</u> , <u>プロモキシニル</u> , <u>クロピラリド</u> , <u>トルクロホスメチル</u> , <u>デスメディファミン</u> , <u>ジメテナミドP</u> , <u>ジクロルプロップP</u> , <u>フルミオキサジン</u> , <u>メチオカルブ</u> , <u>プロパニル</u>	23
AAOEL 設	<u>イブロジオン</u> , <u>プロピネズ</u> , <u>イ</u>	17

定 (ARfD を補正)	ソキサフルトール, <u>トリフロキシストロビン</u> , <u>トリベヌロンメチル</u> , <u>ビフェナゼート</u> , <u>メトキシフェノジド</u> , <u>アルファ-シペルメトリン</u> , <u>クロロタロニル (TPN)</u> , <u>クロジナホップ</u> , <u>シペルメトリン</u> , <u>インドキサカルブ</u> , <u>フェンピコキサミド</u> , <u>スピノサド</u> , <u>リムスルフロン</u> , <u>ナプロバミド-M</u> , <u>イソキサフルトール</u>
--------------	--

それぞれの区分に分類された有効成分の評価具体例を下記に示す。

○ ARfD, AAOEL とともに設定不要 (17 有効成分)

例) ホセチル (Fosetyl, 2007 年登録, 2018 年再評価)
専門家会合にて, ARfD 及び AAOEL とともに設定不要と評価された。

○ ARfD は設定されたが, AAOEL は設定不要 (1 有効成分)

例) シルチオファミン (Silthiofam, 2018 年登録)
申請農薬は種子処理 (Seed treatment) のみ。農薬使用者の推定曝露量の AOEL に対する占有率は, 防護装備なしのとき 205.23 %, グローブのみ着用したとき 62.37 % と推定された。
専門家会合における具体的な検討内容は明らかとされていないが, 「代表的使用方法より判断し, 設定不要」との記載あり。

○ ARfD と AAOEL が同じ値 (23 有効成分)

例) トルクロホスメチル (Tolclofos-methyl, 2019 年登録)

ARfD, AAOEL とともに 0.14 mg/kg が設定された。設定根拠試験はマウスの短期毒性試験 (NOAEL : 13.8 mg/kg/day, 曝露経路: 経口, エンドポイント: 投与開始後 14 日に見られたコリンエステラーゼ活性阻害, 安全係数: 100)。経口吸収率がラット及びマウスで 90% 以上であったことから, 経口吸収率による補正は不要とされた。

○ ARfD を経口吸収率で補正した値を AAOEL に採用 (17 有効成分)

例) ビフェナゼート (Bifenazate, 2005 年登録, 2016 年再評価)

ARfD はラットの発生毒性試験成績 (NOAEL : 10 mg/kg/day, 曝露経路: 経口, エンドポイント: 投与初期に見られた体重増加抑制, 安全係数: 100) から, 0.1

mg/kg が設定された。AAOEL は、ARfD を経口吸収率 36% (ラット, 単回経口投与 (10 mg/kg)) で補正し, 0.036 mg/kg が設定された。

本調査より, EU における急性農薬使用者曝露評価について, AAOEL を設定するか否か, また, どの試験成績を根拠とするかは ARfD 設定基準に準じていることが明らかになった。

5. まとめ

本調査により, 以下の点が明らかになった。

- ・AAOEL 設定にあたっては, 基本的には ARfD 設定根拠となった NOAEL が用いられていた。必要に応じて経口吸収率 (AAOEL 設定に用いられた経口吸収率と同じ) で補正された数値が採用されており, 農薬使用者に対する特別な安全係数や経口吸収率が採用されている有効成分はなかった。
- ・AAOEL 設定に関するガイダンス補足文書によると, 推定曝露量を ADI あるいは ARfD と比較して AAOEL 設定の要/不要を判断することも可能とあったが, 実際の評価書では実施されていなかった。
- ・種子処理のみに適用がある製剤に含まれる有効成分について, AAOEL が設定されていなかった例があった。推定曝露量と防護装備を考慮し, 専門家の判断により決定されたものと推測される。
- ・農薬使用者への曝露経路は主に吸入及び経皮であることから, 経口毒性試験成績から得られた NOAEL のみを根拠として AAOEL を設定することが適切であるかどうか, 試験成績を精査して判断することが重要である。

引用文献

1) Guidance on the assessment of exposure of operators,

workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products, EFSA Journal 2014;12(10):3874
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2014.3874>

2) 工藤幹子, 大森正和: EU における農薬使用者に対する曝露評価手法の調査
https://www.acis.famic.go.jp/acis/chouken/chouken/ronbun04_2015.pdf

3) COMMISSION GUIDANCE DOCUMENT, SANTE-10832-2015 rev. 1.7, 24 January 2017
https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/plant/docs/pesticides_ppp_app-proc_guide_tox_accept-exp-levs-2015.pdf

4) Investigation of the state of the art on identification of appropriate reference points for the derivation of health-based guidance values (ADI, AOEL and AAOEL) for pesticides and on the derivation of uncertainty factors to be used in human risk assessment doi: 10.2903/sp.efsa.2013.EN-413
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/sp.efsa.2013.EN-413>

5) EFSA の評価書は下記ウェブサイトより入手可能
<https://www.efsa.europa.eu/en/publications>

6) 残留農薬に関する食品健康影響評価指針. 2019 年 10 月. 食品安全委員会
https://www.fsc.go.jp/hyouka/index.data/R20616_zanryuno_yakushishin.pdf

(全 URL のリンクについての確認は, 2020 年 10 月 5 日に実施)