米国における農薬使用者等に対する
リスク評価手法の調査

髙橋めぐみ*，勝山真多*，佐々木詩織**

* 独)農林水産消費安全技術センター　農薬検査部
** 農林水産省消費・安全局

農薬使用者の安全性を確保するため，ハザードに基づいた規制のみでなく農薬使用時の暴露評価に基づいたリスク管理措置が求められている．欧米においては，農薬使用者の暴露評価がすでに導入・運用されており，国内においても同様の評価手法を導入するための検討が進められている．そこで，国内の農薬使用者暴露評価手法の策定に資するため，米国における農薬使用者に対するリスク評価及び管理手法を調査した．本調査においては，リスク評価の基本的考え方や要求試験成績等を調査し，欧州における評価手法との比較も行った．また，公表されている評価結果を調査し，影響評価手法についても分析したので併せて紹介する．

Keywords；暴露評価，農薬使用者，作業シナリオ，毒性指標

緒　言

我が国における農薬使用者への農薬暴露に関するリスク評価及び管理の導入に向け，既に運用されている海外の手法を把握することが重要である．平成29年度及び平成 30 年度は，米国における農薬使用者への暴露に関するリスク評価及び管理手法を調査した．

本報告においては，まず第1項でリスク評価の枠組みについて概説し，次に第2項で農薬使用者暴露量の試算手法及びリスク管理措置について説明する．第 3 項では，現在米国にて登録されている製剤の評価内容の調査結果について紹介し，最後に第4項で米国と欧州の使用者暴露評価手法の差異について概要を述べる．

1. 米国における農薬使用者等に対するリスク評価手法

農薬使用者の農薬への暴露経路として，経皮及び吸入の2つの経路による暴露が想定される．米国においては，経皮及び吸入それぞれの経路について毒性指標を設定し，試算した暴露量と比較することにより，農薬使用者の安全性を担保する仕組みを導入している．

1.1. 毒性の評価

申請者から提出された試験成績を評価し，評価対象物質の毒性特性及び用量反応関係の同定，無毒性量（NOAEL）の導出等を行う．

米国では原則，暴露経路別（経皮/吸入）に安全性を評価しており，毒性指標の根拠試験として重要な試験となり得る反復経皮/反復吸入試験を要求している（CFR，Title 40, Part 158, K）（表 1）[1]．反復経皮試験については，食用作物に適用がある場合は， 21/28 日間試験の提出が要求され，経皮暴露が主な暴露経路の場合等はさらに 90 日間試験の提出が要求される．食用作物に適用がない場合は， 90 日間の試験の提出が要求される．また，反復吸入試験は繰り返し吸入する可能性が高い場合（ガス，エアロゾル等）に要求される．

提出された試験成績の他，適切な公表文献がある場合は，それらも評価に利用することとしている．

表 1. 毒性データ要求（Toxicology Data Requirements）

OPPTS No.	データ要求	利用パターン	
		食用	非食用
870.3200	21/28-day Dermal	○	×
870.3250	90-day Dermal	△	○
870.3465	90-day Inhalation - rat	△	△

被験物質は原体あるいは製剤.
○：要，×：不要，△：条件付要

1.2. 暴露経路に応じたエンドポイントの選択及び評価基準値の設定

提出された試験成績等に基づき，経皮及び吸入それぞれの暴露経路ごとに評価基準値（NOAEL 等）を設定する．

基準値は，製剤の使用頻度に依存して，以下の4種類のうち必要な項目について設定される．

①Short term (1-30 days)

②Intermediate Term (1-6 months)
③Long Term (greater than 6 months)
④Chronic
想定される使用回数が年間数回のみの製剤は③及び④の設定は不要とされる.

1.3. 安全係数の設定

評価基準値ごとに Level Of Concern（懸念レベル．以下「LOC」という）を設定する．LOC は基本的には 100（種差：10，個人差：10）であるが，製剤の特性，用いた毒性値の種類等により追加の係数（1，3，10 等）が用いられ，100 より大きな値を設定することもある.

2. 米国における農薬使用者等に対するリスク管理手法

農薬使用者のリスク管理措置のため，経皮及び吸入それぞれについて暴露量を推定し，安全性を評価する．必要に応じて，防護装備や製剤の剤型の限定などの措置をとる.

2.1. 使用者暴露量の推定

登録された使用方法で農薬を使用した際の暴露量を算出するため，「単位暴露量」を利用し，経皮及び吸入それぞれについて暴露量を推定する.

2.1.1. 使用者の定義

EPA は「使用者（Handler)」の定義として，以下の作業に関わる者を農薬暴露の可能性のある者としている.

- 調製/充填（Mixer/Loaders）：農薬散布の準備をする者．（例：液剤の希釈，飛行機タンクへの充填）
- 散布（Applicators）：農薬散布中，機器を操作する者.
- 調製/充填/散布（Mixer/Loader/Applicators）：調製から散布までの一連の作業を行う者.
- 旗振り（Flaggers）：農薬散布（空中散布）の際に指示をする者.

2.1.2. 使用者暴露量の推定のための要求試験成績

使用により経皮もしくは吸入暴露の可能性があり，当該農薬が下記 A あるいは B に該当する農薬の申請にあたっては，使用場面（以下，「シナリオ」という）毎の使用者の暴露量データの提出を要求する（表 2）．（CFR（Title 40, Part 158, K））[1)]

A：毒性試験結果から顕著な悪影響を及ぼす可能性が示唆される場合.
B：疫学研究や中毒事例から健康に悪影響を及ぼす可能性が示唆される場合.

表 2. 使用者暴露データ要求（applicator exposure data requirements）

OPPTS No.	データ要求
875.1100	Dermal outdoor exposure
875.1200	Dermal indoor exposure
875.1300	Inhalation outdoor exposure
875.1400	Inhalation indoor exposure
875.1500	Biological monitoring（尿検査による暴露量推定）
875.1600	Data reporting and calculations（報告書の様式）

被験物質は製剤.

評価対象シナリオの暴露試験結果から，農薬を散布した際にどの程度使用者が農薬に暴露するかを表す「単位暴露量」を設定する．単位暴露量は使用有効成分量に対する暴露量の割合（μg/lb）で表される．各シナリオには散布器具の種類，剤型，作業内容，防護装備レベル（Personal Protective Equipment; PPE）が含まれる.

評価対象シナリオそれぞれに単位暴露量を設定する必要があるが，表 2 に挙げる試験を実施し，信頼性の高いデータを得るのは難しい．試験結果は気象条件や個人差等に依存することから，ばらつきが生じやすいためである．また，作物・散布方法・製剤毎に暴露試験を実施するには莫大なコストがかかるという問題点もある．そこで，2.1.3 で述べるデータベースに利用可能な「代替データ」があれば，そのデータを利用して申請することが可能である（OPPTS 875.1000）[2)].

2.1.3. 使用者の作業シナリオ

評価にあたり，適用に該当する散布シナリオのデータが存在する場合，データベースの値を用いて評価が行われる[3)]．作業内容，剤型，散布/使用方法，経皮/吸入，防護装備毎にどのデータベースの値を用いるかが定められており，「Occupational Pesticide Handler Unit Exposure Surrogate Reference Table」にまとめられている[4)]．この Table には各シナリオにおける単位暴露量が記載されている.

データベースにはいくつか種類があり，主に利用される PHED (Pesticide Handlers Exposure Database)の他，農薬メーカーの結成したタスクフォースが構築

したデータベースも使用される.

以下，各データベースについて概説する[3].

○Pesticide Handler Exposure Database (PHED)

従来の農薬暴露評価の基礎として用いられてきた．EPA，カナダ保健省，カリフォルニア州農薬規制局，米国作物保護協会の加盟会社による特別委員会により構築されたソフトウェアであり，実際の農場で農薬使用に関わる使用者暴露量測定値を 1,700 以上含んでいる.

PHED に含まれる情報は「PHED Surrogate Exposure Guide」を通して利用可能である．EPA は「PHED Surrogate Guide」の値を多くの使用者暴露評価の基礎として用いているが，生産工程が年々変化すること及び PHED のデータに限界があることから，最新の知見を評価に取り入れるべきと考えている.

○Agricultural Handler Exposure Task Force (AHETF)

EPA からのデータ要求に対応するため 2001 年に設立された化学会社の共同企業体によって構築. AHETF のデータには最新の統計・分析手法が取り入れられている．また，現代の散布技術に対応しており，一般的に長袖のシャツ，長ズボン，靴下・靴，化学物質耐性グローブを着用した個人を想定．操縦席が覆われたトラクターの利用や暴露量を軽減できるパック剤といった工学的制御を反映している暴露モニタリングもある.

EPA は AHETF データを重要視しており，今後農薬使用者暴露の各シナリオにおいて AHETF による新たなデータが得られれば，既存のデータ（PHED 等）に取って代わる可能性があるとしている.

○Outdoor Residential Exposure Task Force (ORETF)

EPA の経皮・経気道及び散布後暴露にかかるデータ要求に先行し, 化学会社の共同企業体によって 1994 年に設立.

「手入れ業者（lawn care operators（LCO））による芝への散布」,「手押し式回転散布機の調製/充填/散布」及び「手持ち式散布機（液体，顆粒水和剤，水和剤）の調製/充填/散布」等のシナリオについては，既存の PHED シナリオデータに代わり，評価に採用されている.

1990 年代後期までは PHED 由来のシナリオの利用が推奨されてきたが，近年 ORETF 及び AHETF が PHED に代わる使用者暴露モニタリングデータとして評価に導入されている．最新の値は，PHED より信頼できるデータと判断されれば「Occupational Pesticide Handler Unit Exposure Surrogate Reference Table」に随時反映される.

2.1.4. 農薬使用者の暴露量の算出

推定暴露量（mg/kg/day）は，経皮及び吸入それぞれについて設定される．暴露量は，農薬使用シナリオごとの単位暴露量に単位面積当たり有効成分投下量，1 日当たり処理面積及び経皮/吸入吸収率を乗じ, 体重で除して推定する.

計算式は以下の通り.

$$\text{暴露量（経皮/吸入）} = \frac{\text{Rate(lb ai/A)} \times \text{UE(mg/lb ai)} \times \text{AF(\%)} \times \text{AT(A/day)}}{\text{BW(kg)}}$$

Rate (Application Rate) : ラベルに従って農薬を使用した際の面積あたりの最大散布量（有効成分換算）

UE (Unit Exposure) : 単位暴露量（データベース等より）

AF (Absorption Factor) : 吸収率．経皮吸収率は経皮吸収試験成績等から決定される．吸入吸収率は通常 100%

AT (Area Treated) : 1 日当たりの最大散布面積（デフォルト値）

BW (Body Weight) : 一般（70/80 kg），女性（60 kg）

繁殖・発達神経毒性試験等由来の NOAEL を使用する際に女性の値を用いることがある.

2.2. リスク管理措置の決定

適用通りに使用した場合の推定暴露量が各経路の評価基準値に比べて十分に小さいかどうかを評価する. 具体的には, 暴露幅（Margin Of Exposure : 以下「MOE」という.）を用いて評価する.

MOE とは，評価基準値を推定暴露量で除した値であり，次式の通り計算する.

$$\text{MOE} = \frac{\text{評価基準値（NOAEL等）}}{\text{推定暴露量（経皮/吸入）}}$$

MOE は, 経皮暴露, 吸入暴露それぞれの NOAEL を用い，それぞれの MOE を求める.

MOE が大きいほど，推定暴露量が評価基準値に対して小さいことを表している.

このとき推定暴露量が毒性上十分小さいかどうかの指標として，1.3.で定めた LOC を用いる.

MOE≧LOC であれば農薬使用者の安全性が担保されると判断され, MOE＜LOC であれば MOE≧LOC となるように防護装備等を追加する．基本防護装備は長袖・長ズボン（single layer），靴下・靴であり，そこに化学物質耐性グローブや防除衣（double layer），マスク（PF5, PF10）を追加する．防護装備を追加しても LOC を下回る場合は，工学的制御（可溶性フィルムで包装する，キャビン付き散布装置の利用等）を検討する.

3. 米国における評価の実態

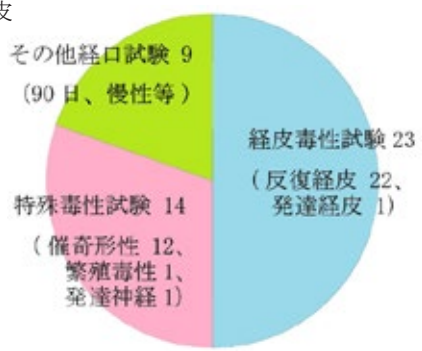
現在米国にて登録されている製剤の評価内容を調査し[5]，毒性指標根拠試験の種類，用いられる動物種，エンドポイント等について次のようにまとめた．

3.1. 毒性指標根拠試験の種類

60 有効成分の農薬評価書を調査し，暴露評価がなされている有効成分について，暴露期間（①Short-term，②Intermediate Term，③Long Term，④Chronic）ごとに，経皮経路/吸入経路の毒性指標根拠試験の種類を調べた．結果を以下に示す．

①Short-term (1-30 days)

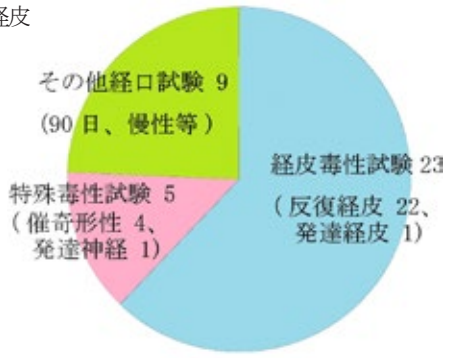
経皮



吸入

②Intermediate Term(1-6 months)

経皮



吸入

③Long Term (greater than 6 months)

経皮：反復経皮毒性試験 2，催奇形性試験 1，繁殖毒性試験 1，慢性毒性試験 2

吸入：反復吸入毒性試験 4，催奇形性試験 2，90 日経口試験 1，慢性毒性試験 3

④Chronic

経皮：慢性毒性 2

吸入：慢性毒性 1

経皮経路では反復経皮毒性試験，吸入経路では反復吸入毒性試験の割合が高い結果となった．これらの NOAEL は経口試験の NOAEL より総じて高い値を示していた．

このことから，暴露経路別（経皮/吸入）に暴露評価を行う米国において，反復経皮/反復吸入毒性試験は毒性指標の根拠試験として重要な試験であることが推察される．

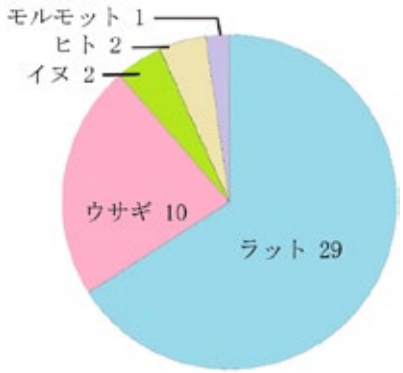
経口投与試験の中では，催奇形性試験が採用されていることが多い．これは投与期間が比較的短く（ラット：2 週間程度，ウサギ：20 日程度），短期暴露の評価に用いやすいことに加え，EPA が暴露評価にあたり催奇形性を重視しているからと考えられる．複数の評価書において「反復経皮毒性試験の NOAEL が 1000 mg/kg/day 以上かつ発達時の影響（developmental concern）がないためリスク評価が必要ない．」という旨の記載があることからも催奇形性試験の重要性がうかがえる．

3.2. 毒性指標根拠試験に用いられる動物種

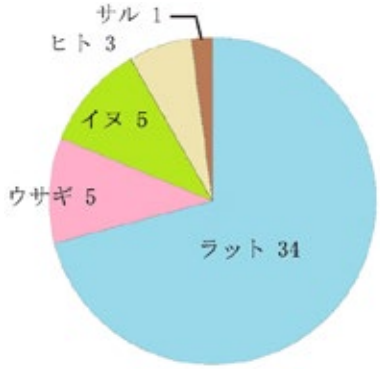
試験種と同様に，毒性指標根拠試験に用いられている動物種を調べた．結果を以下に示す．

①Short-term (1-30 days)

経皮

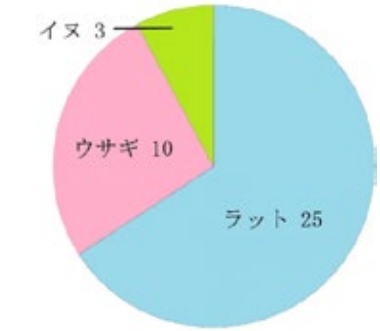


吸入



②Intermediate Term(1-6 months)

経皮



吸入

③Long Term (greater than 6 months)

経皮：ラット 4，ウサギ 1，イヌ 1

吸入：ラット 8，イヌ 1，サル 1

④Chronic

経皮：ラット 2

吸入：ラット 1

経皮経路では，反復経皮毒性試験及び催奇形性試験に用いられるラット，次いでウサギの割合が高かった．吸入経路では，反復吸入毒性試験，催奇形性試験及び反復経口試験（90 日，慢性）に用いられるラットの割合が一番高く，次に反復経口試験（90 日，慢性）に用いられるイヌの割合が高かった．

3.3. 毒性指標のエンドポイント

毒性指標が設定されている有効成分について，経路，試験種ごとに毒性指標のエンドポイントを調べたところ，評価期間の違いによる各毒性指標の根拠となるエンドポイントの採用に大きな違いはないことが明らかになった．主な結果を以下に示す．

ア．経皮

反復経皮毒性試験：体重減少/体重増加量減少，臓器重量変化，臨床症状/外観変化，コリンエステラーゼ活性阻害，臓器病理組織学的変化等

催奇形性試験：体重減少/体重増加量減少，骨格変異/奇形，摂餌量減少，臨床症状等

イ．吸入

催奇形性試験：体重減少/体重増加量減少，骨格変異/奇形，摂餌量減少，臨床症状等

反復吸入毒性試験：体重減少/体重増加量減少，鼻腔/鼻孔細胞肥厚・病理組織学的変化，コリンエステラーゼ活性阻害，臨床症状等

全体では体重減少/体重増加量減少や臨床症状（運動能減少，流涎等）が多数見られた．

試験種特有の毒性として，催奇形性試験では骨格変異/奇形，反復吸入毒性試験では鼻部の細胞における変化がエンドポイントとして設定されていた．また，数は少ないが，反復経皮毒性試験において皮膚刺激をエンドポイントとして採用している例も認められた．

催奇形性試験が採用されている場合においては，必ずしも催奇形性があるとは限らず，一般毒性のエンドポイントが選択されていることも多く認められた．

3.4. 安全係数

通常は種差（×10）及び個体差（×10）より 100 が設定されていた．NOAEL（無毒性量）がとれておらず，LOAEL（最小作用量）を毒性指標として採用している場合は，追加の係数（主に 3）を用いていた．Chronic の評価において，NOAEL がとれておらず，Chronic に相当するエンドポイントもない場合に LOC が 3000 に設定されているケースが認められた．

3.5. 経皮及び吸入吸収率

経口試験を経皮経路/吸入経路の指標に採用している場合の，吸収率による補正の有無を調べた．

経皮経路の場合は経口試験を採用している 24 有効成分のうち 13 有効成分で，経皮吸収試験等から導き出された経皮吸収率を暴露量計算に利用していた．値は 0.24～70%であった．残り 11 成分では利用できる経皮吸収率データが無いため，経皮吸収率を 100%とし

て計算していた．CFR（Title 40, Part 158, K）のデータ要求において，経皮吸収試験（OPPTS 870.7600 : Dermal penetration）は必須の試験とはなっていないため，これらは経皮吸収率のデータが無いと考えられる．

吸入経路の場合は吸収率を 100%とし，暴露評価は指標の値そのものとの比較で行われていた．

3.6. リスク評価パターン

基本的には，経皮・吸入の各経路を個別に評価するとされているが，２つの経路の暴露量を合算して評価する例も確認された．

今回の調査では 60 有効成分中 24 有効成分で経皮・吸入経路の暴露について合算して評価されていた．合算して評価する場合として，以下の 2 パターンが確認された．

①経皮・吸入経路で同じ試験から毒性指標を設定している．

②経皮・吸入経路で異なる試験を毒性指標として採用しているが，エンドポイントは同じ（コリンエステラーゼ活性阻害等）

このことから，両経路において毒性影響が同じ場合に合算して評価されていることが確認された．

4. 米国と欧州の評価方法の比較

米国と欧州では異なる使用者暴露評価手法を採用している．主な点について表 3 にまとめた．

欧州では経皮経路と吸入経路を合算して評価するため，経路特異的な影響が認められない場合は毒性指標根拠試験が経口投与試験に限られる．そのため，反復経口投与試験（90 日，1 年）に用いられるイヌ，ラットを根拠とするケースが多いという結果となった [6]．催奇形性試験等，特殊毒性を見る試験を重視する点は共通していた．

エンドポイントについて，米国の評価書では体重減少/体重増加量減少が多数採用されていたが，欧州では肝臓への影響が約半数を占めていた．これは米国では反復経皮毒性試験や反復吸入毒性試験等，一般的に経口投与試験に比べ感度が低いとされる試験を根拠試験として採用しているためと考えられた．

安全係数の考え方や経皮吸収率の採用状況は米国と欧州で同様と考えられた．

表 3. 農薬使用者のリスク評価方法の米国と欧州の比較

	米国	欧州
毒性指標根拠試験の種類	経皮経路 反復経皮毒性試験，催奇形性試験　等 吸入経路 反復吸入毒性試験，催奇形性試験　等 ※慢性毒性を根拠試験としている例も有り．	＜EU のガイダンス文書の規定＞ 以下の試験から選定 ①短期経口投与試験（90 日間反復経口，イヌの 1 年間反復経口　等） ②繁殖毒性，発生毒性，神経毒性等のエンドポイントを検討する試験 ※慢性毒性，発がん性試験は原則対象としない．
毒性指標根拠試験に用いられる動物種	ラット>ウサギ>>イヌ	イヌ，ラット>>ウサギ
主要なエンドポイント	体重減少/体重増加量減少，摂餌量減少，臓器重量変化，臓器病理組織学的変化，臨床症状/外観変化，骨格変異/奇形，コリンエステラーゼ活性阻害　等	肝臓への影響，神経系/臨床症状，腎臓への影響，臨床化学，コリンエステラーゼ活性阻害　等
安全係数	種差（×10），個体差（×10）＝100 NOAEL が確認できず，LOAEL を根拠とした場合，追加の不確実係数（主に×3）を用いる．	米国と同様．
吸収率	経皮経路： 利用できる吸収率データがある場合採用． 経皮吸収試験は必須の試験ではない． 吸収経路：通常,吸収率 100%	米国と同様．
リスク評価パターン	経皮経路暴露・吸入経路暴露について，別々に評価する場合と合算して評価する場合が混在．	全て合算して評価．

欧州における評価の特徴については，EFSA 評価書を調査した結果（68 農薬成分）及び *HSE Scientific Report on derivation of reference values (2013)*を参考とした [6]．

5. まとめ

1. 米国 EPA では農薬の使用者（Handler）として，「調製/充填（Mixer/Loaders）」，「散布（Applicators）」等と場合分けをしており，それぞれに対して推定被ばく量と毒性エンドポイントを比較することにより暴露評価を行っている．
2. EPA では，評価の対象となる使用「シナリオ」毎の暴露試験結果から導かれた「単位暴露量」を用い，農薬使用者暴露量を推定する．単位暴露量は，使用有効成分量に対する暴露量の割合で表される．各シナリオには散布器具の種類，剤型，作業内容，防護装備レベル（PPE）が含まれている．
3. 各シナリオの単位暴露量は主に PHED，AHETF 及び ORETF 等データベース由来の値が採用されており，「Occupational Pesticide Handler Unit Exposure Surrogate Reference Table」にまとめられ，HP で公表されている．
4. 米国において，毒性指標根拠試験は経路特有の試験（反復経皮毒性試験，反復吸入毒性試験）が重視されており，次いで催奇形性試験が多く採用されていた．用いられる動物についても，これらに使用されるラット及びウサギの割合が高かった．
5. 毒性指標のエンドポイントとして，全体では体重減少/体重増加量減少や臨床症状（運動能減少，流涎　等）が多数見られた．試験種特有の毒性として，催奇形性試験では骨格変異/奇形，反復吸入毒性試験では鼻部の細胞における変化がエンドポイントとして設定されていた．数は少ないが，皮膚刺激をエンドポイントとして採用している例も認められた．
6. 経皮・吸入経路を別々に評価することもできる米国と，全て合算して評価する欧州において，毒性根拠試験の選び方及びそれに基づく差異（用いられる動物種，エンドポイント）が認められた．暴露評価の考え方自体には大きな差異は認められなかった．

引用文献

1) CODE OF FEDERAL REGULATIONS, Title40, Chapter 1, PART 158-DATA REQUIREMENTS FOR PESTICIDES (2016 Office of the Federal Register) https://www.govregs.com/regulations/expand/title40_chapterI_part158_subpartK_section158.1010

2) Occupational and Residential Exposure Test Guidelines OPPTS 875.1000 Background for Application Exposure Monitoring Test Guidelines (1996 EPA) https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPPT-2009-0157-0002

3) Occupational Pesticide Handler Exposure Data https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/occupational-pesticide-handler-exposure-data

4) Occupational Pesticide Handler Unit Exposure Surrogate Reference Table (2016 EPA) https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-11/documents/handler-exposure-table-2016.pdf

5) EPA の評価書は下記ウェブサイトより入手可能 Pesticide Chemical Search https://iaspub.epa.gov/apex/pesticides/f?p=chemicalsearch:1

6) HSE Scientific Report on derivation of reference values (2013) https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/sp.efsa.2013.EN-413

（全 URL のリンクについての確認は，2019 年 7 月 17 日に実施.）