

I 章 ヒトの健康とネオニコチノイド系農薬

1. ヒトの健康への懸念

ネオニコチノイド系農薬は、神経細胞に働きかけ神経伝達を阻害することで殺虫作用を示す農薬です。神経細胞に働きかける作用をもつため、以前よりヒトの脳への影響を懸念する声がありました。2012年にはマウスの神経細胞を用いた *in vitro*¹の実験から、発達中の脳へ悪影響を与える可能性があるとの報告があり、これを受けて欧州食品安全機関（EFSA）の「植物防疫製品及びその残留物に関する科学研究班」（PPR パネル）がネオニコチノイド系農薬の一種であるアセタミプリド、イミダクロプリドの一日許容摂取量（ADI：ヒトが生涯にわたって毎日摂取し続けても健康上の問題が生じないとされる量）、急性参照用量（ARfD）を下げる勧告を出しました。

ネオニコチノイド系農薬はヒトの脳に悪影響を与えるのでしょうか。そもそも、日本の農薬管理制度や残留農薬から食品の安全を保つ仕組みはどのようになっているのでしょうか。

2. わが国のヒトの健康への影響を防ぐための仕組み

2-1. 農薬の登録制度

農薬は、その安全性の確保を図るため、農薬取締法に基づき、製造、輸入から販売そして使用に至る全ての過程で厳しく規制されています。その中心となっているのが、登録制度です。これは、国（農林水産省）に登録された農薬だけが製造、輸入及び販売できるという仕組みです。

農薬の登録を行うには、農薬の製造者や輸入者が、農薬の品質や安全性を確認するための様々な試験成績等の資料を整えて、農林水産省に申請します。農林水産省は、独立行政法人 農林水産消費安全技術センター（FAMIC）による農薬の薬効をはじめ、毒性や作物・土壌に対する残留性などの総合的な検査結果をうけて、登録するか否かを判断します。

農薬登録の有効期間は3年と定められており、3年たてば登録更新のための手続きが必要になります。更新までの3年間に必要な試験項目が追加されたときは、更新時に追加のデータを提出することが必要です。

農薬の登録には大きくわけて4つの分野の試験が必要です。

- ・薬効に関する試験（病害虫や雑草の防除に効くか）
- ・薬害に関する試験（使用した作物とその周辺の作物に対して害を与えないか）
- ・毒性に関する試験（農薬使用者に対して、農薬が使用された農作物を食べた場合について、散布された環境に対して等）

¹ *in vitro* とは培養細胞を用いるなど、生体外で行われた実験系を表す言葉です。これに対し、動物実験など生体内で行われた実験を表す言葉は *in vivo* になります。

・残留性に関する試験（農作物や土壌への残留について）
 試験の項目は、農林水産省の通知[1]で定められています（図1.）。

図1. 農薬登録時に提出される試験成績

（農林水産省ウェブサイト「農薬の基礎知識 詳細」より）
http://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_tisiki/tisiki.html

<p>(1) 薬効に関する試験成績 適用病害虫に対する薬効に関する試験成績 （農作物等の生理機能の増進又は抑制に用いられる薬剤にあっては、適用農作物等に対する薬効に関する試験成績）</p>
<p>(2) 薬害に関する試験成績 ア 適用農作物に対する薬害に関する試験成績 イ 周辺農作物に対する薬害に関する試験成績 ウ 後作物に対する薬害に関する試験成績</p>
<p>(3) 毒性に関する試験成績 急性毒性を調べる試験 ア 急性経口毒性試験成績 イ 急性経皮毒性試験成績 ウ 急性吸入毒性試験成績 エ 皮膚刺激性試験成績 オ 眼刺激性試験成績 カ 皮膚感作性試験成績 キ 急性神経毒性試験成績 ク 急性遅発性神経毒性試験成績 中長期的影響を調べる試験 ケ 90日間反復経口投与毒性試験成績 コ 21日間反復経皮投与毒性試験成績 サ 90日間反復吸入毒性試験成績 シ 反復経口投与神経毒性試験成績 ス 28日間反復投与遅発性神経毒性試験成績 セ 1年間反復経口投与毒性試験成績 ソ 発がん性試験成績 タ 繁殖毒性試験成績 チ 催奇形性試験成績 ツ 変異原性に関する試験成績 急性中毒症の処置を考える上で有益な情報を得る試験 テ 生体機能への影響に関する試験成績 動植物体内での農薬の分解経路と分解物の構造等の情報を把握する試験 ト 動物体内運命に関する試験成績 ナ 植物体内運命に関する試験成績 環境中での影響をみる試験 ニ 土壌中運命に関する試験成績 ネ 水中運命に関する試験成績 ノ 水産動植物への影響に関する試験成績 ハ 有効成分の性状、安定性、分解性等に関する試験成績 ヒ 水質汚濁性に関する試験成績</p>
<p>(4) 残留性に関する試験成績 ア 農作物への残留性に関する試験成績 イ 土壌への残留性に関する試験成績</p>

ネオニコチノイド系農薬は神経細胞に働きかけ、神経伝達を阻害することから、幼児期に農薬を体内に取り込むことによる学習、記憶への影響を懸念する説もあります。実験動物の成長過程で薬剤を与え、神経系への影響をみる毒性試験（発達神経毒性試験）は、試験項目としては含まれていません。しかし、農林水産省は通知[1]で“登録検査上必要があると認められる場合には、申請者に対し、申請に係る農薬につき、必要な試験

成績等の提出を要求することができる”とし、“申請者は、申請に係る農薬についてその品質及び安全性の確保に資するため、所定の試験成績以外から得た毒性に関する情報についても、可能な限り農林水産大臣に提出するよう努める”としています。

後述する食品安全委員会による食品健康影響評価、及び ADI の設定は、7 種あるネオニコチノイド系農薬のうちイミダクロプリド、アセタミプリド、チアメトキサム、クロチアニジン、ジノテフランの 5 種について行われており、これらは発達神経毒性の結果も踏まえて行われています。残るニテンピラム、チアクロプリドについても厚生労働省から評価要請がされており、食品健康影響評価（リスク評価）が順次行われる予定です。

国は、農薬取締法に基づき①農薬の作物残留、②土壌残留、③水質汚濁による人畜への被害、④水産動植物への被害、を防止する観点から基準を定めています。登録が申請された農薬は、申請された試験成績より、これらの基準を超えないことが確認されます。これらの基準は、審査の結果、基準を超えると判断された場合には登録が保留されることから「登録保留基準」と呼ばれ、②～④については環境省が定めて告示することとなっています。①については厚生労働省が設定する農薬の残留基準値がそのまま登録保留基準になります。

2-2. 農薬の残留基準値の設定

農薬の作物残留についての登録保留基準は残留基準値がそのまま使用されます。残留基準値の設定は、次の手順で行われます。

- 1) 許容摂取量の計算：厚生労働省から諮問を受け、食品安全委員会が食品健康影響評価に基づき ADI を設定します。許容摂取量は ADI に基づき計算されます。
- 2) 推定摂取量の計算：国際基準や提出された作物残留試験成績に基づき作成された基準値案を作成し、基準値案を採用した場合の推定摂取量を計算します。
- 3) 推定摂取量と許容摂取量の比較：計算した推定摂取量が、許容摂取量を超えないことを確認します。

1) ～ 3) を順に説明します。

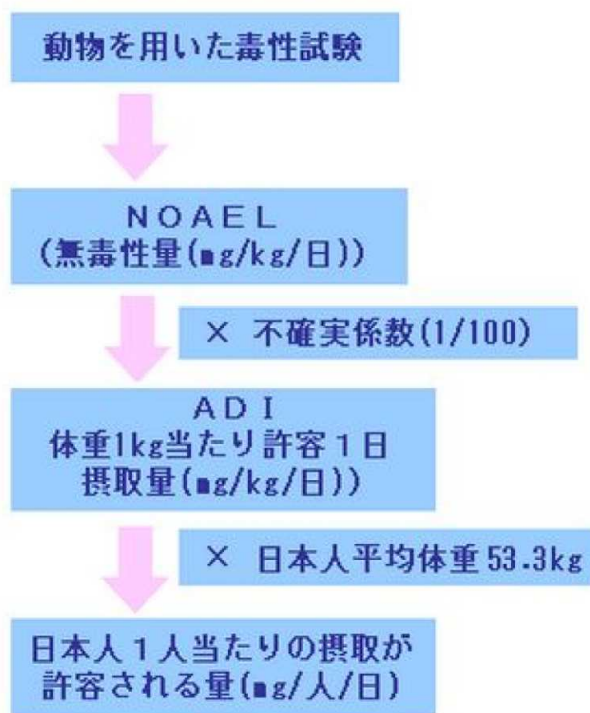
1) 許容摂取量の計算

許容摂取量は ADI に基づき設定されます。ADI を決めるためには、まず動物によるさまざまな毒性試験のデータをもとに、無毒性量（NOAEL）を見つけます。動物実験の結果で得られた無毒性量をヒトに当てはめるため、不確実係数で割って ADI を設定します。不確実係数は、通常 100（実験動物とヒトの差 10×個体差 10）が用いられます。

ADI は、体重 1kg 当たりの一日に許容される摂取量で表され、これに日本人の国民平均体重（53.3kg）をかけることにより、日本人 1 人あたりの一日の許容摂取量を求めます（図 2.）。例えば ADI=0.1mg/kg 体重/日の農薬の場合、体重 53.3kg のヒトであれば

図2. 許容摂取量の求め方

(農林水産省ウェブサイト「農薬の基礎知識 詳細」より)
http://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_tisiki/tisiki.html



許容摂取量は $0.1 \text{ (mg/kg 体重/日)} \times 53.3 \text{ (kg)} = 5.3\text{mg/日}$ となり、一日あたり 5.3mg まで摂取しても問題が生じないと考えられます。許容摂取量は、残留基準値の設定に大きな意味を持ちます。

2) 推定摂取量の計算

基準値から想定される推定摂取量は、各農作物の平均摂取量（フードファクター）から計算されます。例えば、先ほど計算した許容摂取量 5.3mg/日 の農薬について、大豆で 2ppm 、小豆類で 2ppm 、かんしょで 1ppm ・・・と基準値が設定されたとします（図3.）。この基準値と各作物の平均摂取量をかけることで作物ごとの推定摂取量を計算し、作物ごとの推定摂取量を合計することで推定摂取量が算出できます。この例では、推定摂取量は 0.2378mg/日 となります。

このように、すべての作物に残留基準値ぎりぎりまで農薬が残っていると考えて計算する方法を理論最大一日摂取量（TMDI）方式と呼びます。TMDI方式で計算された推定摂取量は、実際の摂取量よりも過剰に見積もられます。これに対し、作物残留試験成績、可食部の残留レベル、調理加工の影響などを考慮して計算する日本型推定一日摂取量（EDI）方式もあります。EDI方式では、より実態に近い摂取量が推定できます。

図3. 推定摂取量の求め方

(FAMIC ウェブサイト「農薬の基礎知識」より/一部改変)

<https://www.acis.famic.go.jp/chishiki/04.htm>

作物群	基準値 (ppm)	フードファクター ー(g)	推定摂取量 (mg)
大豆	2	56.1	0.1122
小豆類	2	1.4	0.0028
かんしょ	1	15.7	0.0157
てんさい	1	4.5	0.0045
キャベツ	2	22.8	0.0456
たまねぎ	1	30.3	0.0303
にんじん	1	24.6	0.0246
未成熟いんげん	1	1.9	0.0019
えだまめ	0.5	0.1	0.00005
いちご	0.5	0.3	0.00015
合計			0.2378

作物ごとの推定摂取量＝基準値×フードファクター

推定摂取量＝作物ごとの推定摂取量の合計

3) 推定摂取量と許容摂取量の比較

まず、TMDI 方式で計算された推定摂取量と許容摂取量を比較し、推定摂取量が許容摂取量の 8 割以下²であれば残留基準値として確定します。上記の例では、推定摂取量が **0.2378mg/日**、許容摂取量が **5.3 mg/日** ですので、推定摂取量は許容摂取量の 8 割以下となり、残留基準値として確定します。

ここで、推定摂取量が許容摂取量の 8 割を超えた場合は、より実態に近い EDI 方式で計算した推定摂取量と許容摂取量を比較します。EDI 方式で計算された推定摂取量が許容摂取量の 8 割以下であれば基準値として確定します。

TMDI 方式、EDI 方式いずれの方法で計算した推定摂取量でも許容摂取量の 8 割を超える場合は、残留基準値が見直されます。

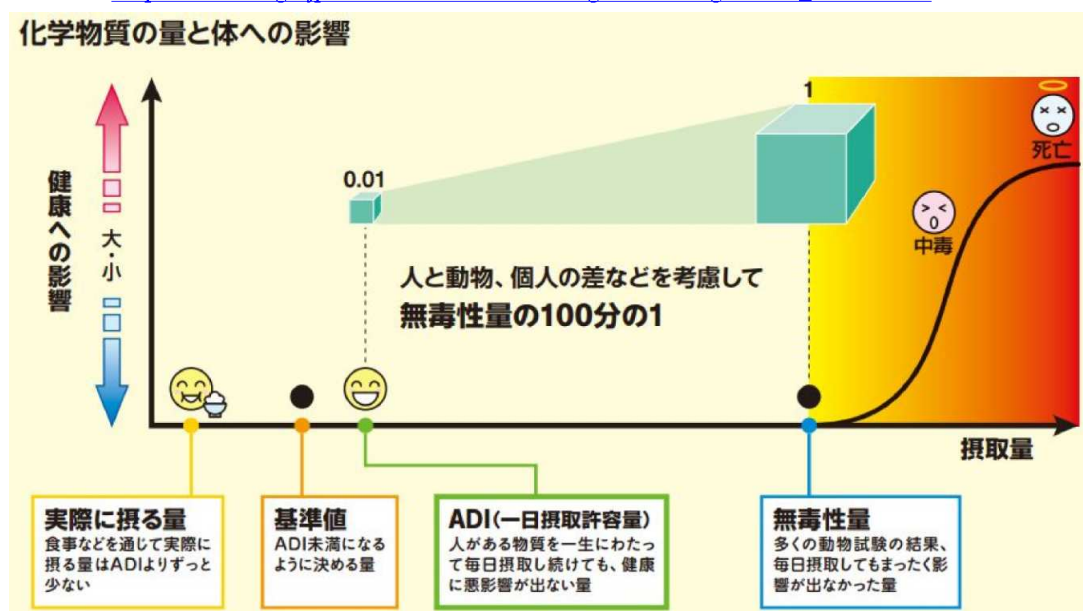
実際の推定摂取量と許容摂取量の比較は、今回計算した国民平均の他に、幼小児（1～6 歳）、妊婦、高齢者（65 歳以上）についても、各々の平均摂取量、平均体重を用いて同様の計算を行い、問題がないことを確認しています。この評価の方法は、「残留薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申／食調第 57 号 平成 10 年 8 月 7 日」[2] に基づくものです。この評価方法の制定にあたり、日本生協連は国民平均のみではなく、

² 残りの 2 割は、大気や水からの農薬の摂取に割り当てられます。

幼少者や高齢者などにも配慮するように求めており、評価方法は日本生協連の意見が反映されたものになっています。

なお、実際に作物に残留する農薬は残留基準値より大幅に低いことがほとんどですので、実際に摂取する量も許容摂取量より大幅に少なくなります（図4）。

図4. 無毒性量、一日許容摂取量、残留基準値の関係
 （食品安全委員会ウェブサイト「科学の目で見える食品安全（中学校技術家庭用副読本）」より）
http://www.fsc.go.jp/sonota/kids-box/foodkagakume/kagakume_index.html



国内産農産物への農薬の残留実態は、農林水産省のウェブサイトで確認することができます。現時点で公表されている最も新しい情報は2011年度検出状況です。ネオニコチノイド系農薬の検出状況を図5. に示します³。ほとんどの検体において定量下限⁴以下であること、検出されたとしても残留基準値より大幅に低い値であること、残留基準値を超えるものはなかったことがわかります。

³ この表は、定量限界以上の農薬が認められた農産物のみを抜粋していますので、すべてのサンプルで農薬が定量限界未満であった場合は記載されていません。

⁴ 検査で定量検知が可能な最小値、または濃度のことです。定量下限値未満とは、定量できるほどの量ではなかったという意味で、0（ゼロ）とは意味が異なります。

図5. ネオニコチノイド系農薬の検出状況（平成23年度）
 （農林水産省ウェブサイト「農薬の残留状況調査において定量限界以上であった農薬に係る調査結果
 （平成23年度）」のデータに基づき作成）

<http://www.maff.go.jp/j/press/syouan/nouyaku/pdf/130621-05.pdf>

農薬名	分析試料		定量限界以上の検体数	最高値 (mg/kg)	平均値 (mg/kg)	残留農薬基準値 (mg/kg)	基準値を超える検体数	定量限界 (mg/kg)
	農産物名	検体数						
アセタミプリド	えだまめ	7	2	0.09	0.037	3	0	0.02
	さやいんげん	20	5	2	0.145	3	0	
	いちご	28	9	0.73	0.089	3	0	
	ピーマン	15	4	0.45	0.061	1	0	
	トマト	17	8	0.07	0.031	2	0	
	ねぎ	12	1	0.52	0.062	4.5	0	
	ほうれんそう	1	1	0.08	0.080	3	0	
	にら	32	10	0.75	0.122	5	0	
	しゅんぎく	15	3	1.5	0.127	5	0	
	りんご	41	17	0.05	0.026	2	0	
	もも	39	6	0.14	0.032	2	0	
	ぶどう	29	4	0.08	0.023	5	0	
イミダクロプリド	さやいんげん	18	1	0.26	0.033	3	0	0.02
	はくさい	19	1	0.06	0.022	0.5	0	
	レタス	10	1	0.02	0.020	3	0	
	ピーマン	20	3	0.08	0.028	3	0	
	トマト	15	2	0.04	0.213	2	0	
	ほうれんそう	12	5	1.3	0.233	15	0	
	メロン	25	2	0.04	0.021	0.4	0	
	ぶどう	23	12	0.14	0.037	3	0	
クロチアニジン	えだまめ	15	1	0.05	0.013	2	0	0.01
	さやいんげん	7	2	0.14	0.034	0.5	0	
	レタス	21	4	0.06	0.013	20	0	
	ピーマン	13	4	0.27	0.044	3	0	
	トマト	11	1	0.04	0.045	3	0	
	ねぎ(一斉法)	54	9	0.09	0.014	0.7	0	
	にら	31	17	0.92	0.163	15	0	
	メロン	17	4	0.02	0.011	0.3	0	
	もも	12	4	0.04	0.014	0.7	0	
	ぶどう	16	6	0.15	0.024	5	0	
ねぎ(個別法)	1	1	0.014	0.014	0.7	0		
ジノテフラン	はくさい	11	10	0.075	0.030	1.4	0	0.005
	レタス	6	4	0.015	0.012	5	0	
	ピーマン	15	7	0.34	0.058	3	0	
	トマト	23	8	0.075	0.016	2	0	
	ねぎ	32	16	3	0.123	5	0	
	ほうれんそう	2	2	0.044	0.034	15	0	
	メロン	11	9	0.23	0.045	1	0	
	しゅんぎく	35	31	4.7	0.483	20	0	
	りんご	12	12	0.049	0.025	0.5	0	
	もも	9	5	0.13	0.030	3	0	
	ぶどう	11	3	0.012	0.006	10	0	
チアクロプリド	いちご	9	4	0.55	0.122	5	0	0.03
	トマト	4	1	0.05	0.035	1	0	
	りんご	25	3	0.04	0.030	2	0	
	もも	18	4	0.12	0.043	1	0	
	ぶどう	6	2	0.05	0.033	5	0	
チアメトキサム	さやいんげん	7	1	0.05	0.024	0.3	0	0.02
	レタス	17	1	0.03	0.021	3	0	
	ブロッコリー	8	1	0.17	0.039	2	0	
	ピーマン	6	1	0.04	0.023	1	0	
	ねぎ	14	3	0.26	0.049	2	0	
	にら	5	1	0.03	0.022	2	0	
ぶどう	6	1	0.06	0.027	2	0		

- 1) 農薬名は定量限界以上であった農薬のみを抜粋している。
- 2) 分析試料の農産物名は、定量限界以上の農薬が認められた農産物のみを抜粋している。
- 3) 分析試料の検体数は、農薬名の欄に示す農薬について分析した試料検体数を示す。
- 4) 定量限界以上の検体数は、定量限界以上の農薬が認められた試料検体数を示す。
- 5) 最高値は、定量限界以上の農薬が認められた試料のうち最高の分析値を示す。
- 6) 平均値は、定量限界以上の農薬が認められた試料については、分析値を用い、定量限界未満の試料については、定量限界を用いて試算した。
- 7) 残留農薬基準値は、食品衛生法に基づく厚生労働大臣が定める食品の規格のうち、食品中に残留する農薬の限度量を示す(平成23年度末時点)。

2-3. ARfD と残留基準値

これまで説明したように、日本の残留基準値は推定摂取量が ADI から算出される許容摂取量の 8 割以下になるように設定されています。一方、国際的には ADI に加えて ARfD も残留基準値の設定に用いられます。

ARfD は食品や飲料水を介して特定の農薬など化学物質のヒトへの急性影響を考慮するために設定される値です。ヒトの 24 時間またはそれより短時間の経口摂取（急性毒性）により健康に悪影響を示さないと推定される一日当たりの摂取量で表され、その設定方法については FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（JMPR）から文書が出されています[3]。

日本では基本的に農薬の ARfD は設定されておらず⁵、国際的な残留基準値の設定方法に遅れを取っている状況でしたが、2014 年 2 月 14 日に食品安全委員会から JMPR の方法に則った「農薬の急性参照用量設定における基本的考え方」が提示され[4]、同年 3 月 18 日の厚生労働省 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 農薬・動物用医薬品部会では「急性参照用量を考慮した残留農薬基準の設定について」が提示されました[5]。「急性参照用量を考慮した残留農薬基準の設定について」の中では“急性ばく露評価に基づく残留基準値設定のための基盤整備のめどが立った”と述べられ、今後の日本国内の残留基準値の設定には ADI と共に ARfD が用いられる方針が明らかにされました。

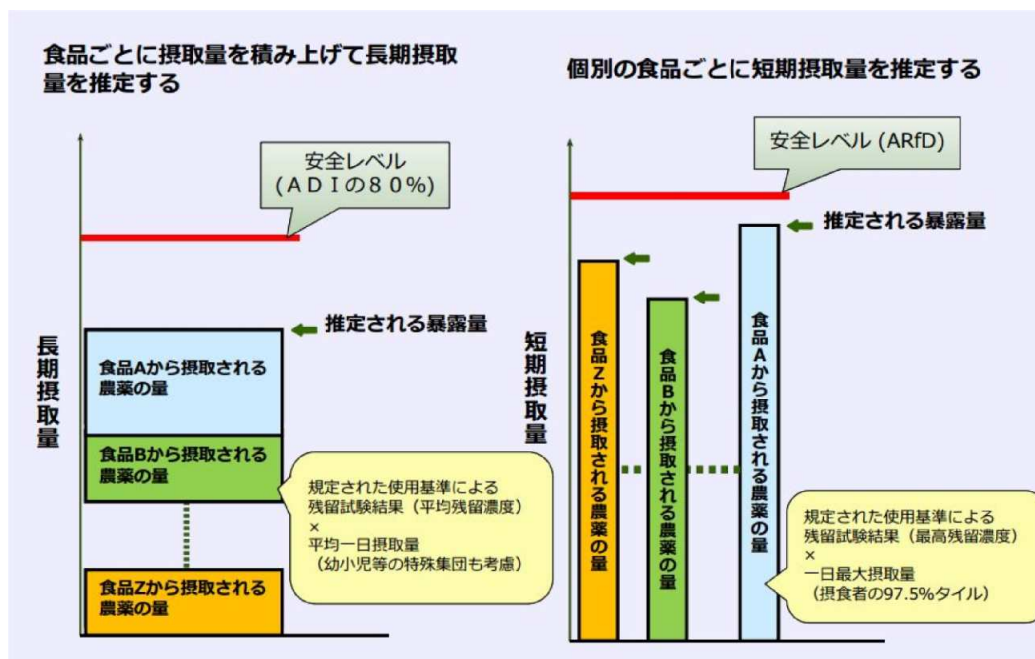
残留基準値は、今までどおり推定摂取量が許容摂取量の 8 割以下に収まることに加え、これからは個別の食品ごとに推定される短期摂取量が ARfD を超えないことも踏まえて設定されます（図 6.）。

短期摂取量には、摂食者の一日最大摂取量（97.5 パーセントイル⁶）が用いられます。これは、一日に非常に多くの対象作物を摂取する人（多食者）を想定し、これらの人でも ARfD を超えて農薬を摂取しないように残留基準値が設定されることを意味します。

⁵ 過去にはメタミドホス、アセタミプリドの 2 剤のみ ARfD が設定されています。これは、工業用に用途を限定して売却された事故米穀が食用に転用された 2008 年の事故米穀の不正規流通問題において、事故米からこの 2 剤が検出されたために設定されたものです。

⁶ パーセントイルとはデータを小さい順に並べ替え、指定された%目にある数値を表します。97.5 パーセントイルは、小さいほうから 97.5%目にある値を示します。例えば、1,000 個のデータがあった場合、小さいほうから数えて 975 個目のデータが該当します。

図6. これからの残留基準値の設定におけるADI、ARfDの使い方
 (厚生労働省 農薬・動物用医薬品部会資料 (2014年3月18日)「(別添スライド)急性参照用量を考慮した残留農薬基準の設定について」より)
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000040938.html>



今後、ARfD を設定する農薬の優先順位について、厚生労働省は「JMPR で設定された ARfD 及び ADI (特に ARfD が比較的小さく、ADI と近似しているもの)」「食品中の残留農薬のモニタリング結果における検出頻度」「国内における農薬の使用量」等を考慮して評価の優先順位を検討すると述べており、有機リン系、カーバメート系、ネオニコチノイド系農薬などが該当するとしています[5]。また、ネオニコチノイド系農薬のひとつであるクロチアニジンについて、ほうれんそう及びはくさい等への適用拡大申請に伴い 2013 年 10 月 4 日から 11 月 2 日まで実施されたパブリックコメントには非常に多くのコメント⁷が寄せられており[6]、このことが本年 3 月 18 日の農薬・動物用医薬品部会で「急性参照用量を考慮した残留農薬基準の設定について」の提示と同時に報告されたことから、クロチアニジンについては優先的に ARfD が設定され、これに基づき残留基準値の再検討が行われる見通しが高いと考えられます。

3. 昆虫と脊椎動物の受容体の親和性の差

昆虫の神経細胞には神経伝達物質が結合する、受容体と呼ばれる部分があります。受容体には様々な種類がありますが、ネオニコチノイド系農薬が結合するのはニコチン性

⁷ コメント総数は 1,657 件で、残留基準値が適切でない (高すぎる)、ヒトの脳への影響に対する懸念、ミツバチや環境への影響の懸念など、適用拡大に反対するコメントがほとんどでした。

アセチルコリン受容体と呼ばれる種類です。ネオニコチノイド系農薬は、神経伝達物質と同じようにふるまい、ニコチン性アセチルコリン受容体に結合します。神経細胞は、あたかも神経伝達物質が結合したかのように感じ、かく乱され、正常な神経伝達ができなくなります。これが、ネオニコチノイド系農薬が殺虫効果を示す理由です。

ヒトを含む脊椎動物の神経細胞にもニコチン性アセチルコリン受容体は存在します。また、ニコチン性アセチルコリン受容体にはタバコに含まれるニコチンも結合し、ヒトに強い毒性を示します。

ネオニコチノイド系農薬とニコチンが同じようにニコチン性アセチルコリン受容体に結合し、ニコチンがヒトに強い毒性を示すことから、ネオニコチノイド系農薬もヒトに強い毒性を示すはずであるとする説もあります。この懸念を考える上で重要な情報は、ネオニコチノイド系農薬とニコチン性アセチルコリン受容体の親和性（結合のしやすさ）です。ネオニコチノイド系農薬およびニコチンと、ニコチン性アセチルコリン受容体の親和性を（図7.）に示します。

図7. ネオニコチノイド系農薬のニコチン性アセチルコリン受容体への親和性
 （「食品安全委員会 農薬評価書（第2版）（2011年6月）」より/一部改変）

化合物		IC ₅₀ , nM		活性抑制の濃度比
		昆虫	脊椎動物 α4β2	
ネオニコチノイド	アセタミプリド	8.3	700	84
	クロチアニジン	2.2	3,500	1,591
	ジノテフラン	900	>100,000	>111
	イミダクロプリド	4.6	2,600	565
	ニテンピラム	14	49,000	3,500
	ニチアジン	4,800	26,000	5.4
	チアクロプリド	2.7	860	319
	チアメトキサム	5,000	>100,000	>20
ニコチノイド	ニコチン	4,000	7.0	0.002

注1)：「α4β2」とは、ニコチン性アセチルコリン受容体のサブタイプのひとつで中枢神経細胞での発現が多い受容体です。

注2)：「ニチアジン」とは、光に対して不安定であり実用化されなかった農薬です。

注3)：「活性抑制の濃度比＝脊椎動物のIC₅₀／昆虫のIC₅₀」となります。

ここで、IC₅₀とはニコチン性アセチルコリン受容体の活性を50%抑制する濃度のことで、この数値が大きいほど毒性が弱いことを意味します。また、活性抑制の濃度比は昆虫と脊椎動物のIC₅₀の比で、この数値が大きいほど昆虫と脊椎動物の親和性の差が大きい（ヒトなどの脊椎動物より昆虫の方がより影響を受けやすい）ことを意味します。

農薬登録されているネオニコチノイド系農薬の中で脊椎動物のIC₅₀が最も低く、活性抑制の濃度比も小さい（つまり、最も脊椎動物への影響が大きく注意が必要である）のはアセタミプリドです。しかし、そのアセタミプリドでさえ、IC₅₀はニコチンの100倍であり、活性抑制比の84はニコチンの0.002（この数値が1を下回るということは、昆

虫のニコチン性アセチルコリン受容体よりも脊椎動物のそれに親和性が高いことを意味します) に比べ相当に高い数値です。

ネオニコチノイド –新しいニコチノイド– という名称から、ネオニコチノイド系農薬もニコチンと同様にヒトへの毒性も強いと受け止められがちですが、実際はニコチンと比べるとニコチン性アセチルコリン受容体への親和性が非常に低く、ネオニコチノイド系農薬はヒトへの安全性が高いことがわかります。

4. EUにおけるネオニコチノイド系農薬のADI、ARfD見直しの動きと各国の見解

4-1. EU

木村・黒田らは、ラット小脳顆粒細胞を用いた *in vitro* 実験で、アセタミプリドとイミダクロプリドがニコチン同様にニコチン性アセチルコリン受容体に働きかけること、ほ乳類の神経系に影響を与える可能性があることを2012年に報告しました[7]。EUの執行機関であるヨーロッパ委員会はPPRパネルにネオニコチノイド系農薬の発達毒性の可能性についての科学的意見を述べるよう要請しました。PPRパネルは、木村・黒田らの実験には実験手法に基づく不確かさがあるものの、いずれの化合物も神経の発達及び機能に影響を及ぼす可能性があるとして結論づけ、アセタミプリドについてADI及びARfDを、イミダクロプリドについてARfDを引き下げるように勧告しました(図8.)。

図8. EFSA PPRパネルが勧告するアセタミプリド、イミダクロプリドのADI、ARfD

	アセタミプリド	イミダクロプリド
これまでのADI、ARfD	ADI : 0.07 mg/kg 体重/日 ARfD : 0.1 mg/kg 体重/日	ADI : 0.06 mg/kg 体重/日 ARfD : 0.08 mg/kg 体重/日
PPRパネルが勧告したADI、ARfD	ADI : 0.025 mg/kg 体重/日 ARfD : 0.025 mg/kg 体重/日	ADI : 0.06 mg/kg 体重/日 ARfD : 0.06 mg/kg 体重/日

PPRパネルの意見はEFSAより2013年12月17日に公表されました[8]。ただし、PPRパネルの意見は従来報告されていた発達神経毒性を再評価した結果であり、新たな知見が得られたことによるものではありません。なお、PPRパネルの科学的意見に基づいて、リスク管理を担うヨーロッパ委員会がどのような措置を取るのかは現時点では不明です。

4-2. FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 (JMPR)

JMPRが評価、あるいは再評価する化合物は、コーデックス残留農薬部会(CCPR)が加盟国メンバーやオブザーバーと協議して決定する「スケジュールおよび優先順位リスト」に基づくことになっています。EU加盟国等がコーデックス残留農薬部会にて、アセタミプリド、イミダクロプリドのADI、ARfDの見直しに言及するか否かは現時点では未定です。これら3農薬の見直しについて言及され優先順位リストに掲載された場合は、

JMPR が再評価をおこない、その際には EFSA PPR パネルの意見について評価することもありえます。

EFSA が PPR パネルの意見を公開した同日の 2013 年 12 月 17 日に、JMPR の毒性学的評価を行う WHO 側メンバーの一人であり、2003 年から 2009 年まで EFSA PPR パネルのメンバーを務めていたアラン・ブービス 氏のコメントが英国のサイエンスメディアセンターのウェブサイトに掲載されました[9]。アラン・ブービス氏は EFSA PPR パネルの意見について「基準値の引き下げは概ね適切に行われた。これらの物質が発達中の脳に影響を与えることが考えられるという、明らかな問題がある」とする一方、「PPR パネルの結論は、ヒトが食品や環境中から通常うける当該物質へのばく露が発達中の脳への影響に関係することを示唆するものではない」とも述べています

JMPR の公式見解ではありませんが、JMPR のメンバーという立場のアラン・ブービス 氏のコメントは意味のあるものと考えられます。

4-3. 米国

2013 年 12 月 23 日に、米国環境保護庁 (EPA) は EFSA PPR パネルの意見について見解を述べています[10]。EPA は、初期評価としては今までのリスクアセスメントに基づく結論を見直す必要はなく EPA が承認した用法に従って使用すれば安全である、引き続き EFSA 評価を詳細に確認すると述べています。なお、米国では EU で必須とされていない発達神経毒性試験についても 1999 年から必須とされています。

4-4. 日本

食品安全委員会は EFSA PPR パネルの意見について今のところ公式な見解は出しておらず、アセタミプリド、イミダクロプリドの ADI (アセタミプリドについては ARfD も) の見直しを行う動きはありません。

食品安全委員会 三森委員長代理は、1) ヨーロッパ委員会が PPR パネルに科学的意見を依頼したきっかけとなった木村・黒田らの報告は *in vitro* の実験によるものであり、*in vivo* での影響を見ていない、2) *in vivo* で行われた発達神経毒性のデータでは、高用量であっても木村・黒田らが懸念を示す記憶・学習への影響が見られていない、3) 木村・黒田らの報告で使用されたのは小脳顆粒細胞であり、学習・記憶を司る大脳皮質や海馬の細胞ではない、4) PPR パネルが毒性と判断したラット子どもの尾上核、および脳梁の厚み減少は食品安全委員会では毒性と判断しない (細胞数も数え、併せて判断すべき)、など PPR パネルの意見には慎重な姿勢です。一方で、これらの農薬の発達神経毒性試験については食品安全委員会としても注目しており、*in vivo* で影響を及ぼすことを示唆するようなデータが出てくるようであれば、積極的に行動を起こすべきであるとも述べています。また、ネオニコチノイド系農薬の毒性については「データセット (発達神経毒

性を含む一連の毒性データ) を見ても、他の農薬と比べ取り立てて懸念すべきものはない」とコメントしています[11]。

5. まとめ

日本国内では、毒性試験の結果に基づき、長期摂取による影響が出ないよう十分に余裕を見越した残留基準値が設定されています。このため、残留基準値を少々超えた作物を摂取した場合でも健康危害が生じるおそれはありません。また、国産農産物の残留農薬実態調査においても、残留基準値を超える農産物は(当然ですが)ほとんどの場合で見当たらず、農薬が検出されたとしてもその多くは残留基準値を大幅に下回ります。残留基準値そのものが実験動物で毒性を示す量から十分に余裕を見込んで設定されていることを併せると、日本において作物に残留する農薬で健康被害を起こす可能性は非常に低いと考えられます。

一方で、国際的には急性ばく露の影響を考慮し、急性参照用量 (ARfD) が残留基準値の設定に用いられていますが、日本では残留基準値の設定に ARfD を用いていませんでした。この点は国際的に遅れを取っており早急な改善が望まれましたが、本年 3 月の厚生労働省 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 農薬・動物用医薬品部会で「急性参照用量を考慮した残留農薬基準の設定について」が提示され、残留基準値の設定に ARfD も用いる方向が示されました。これらの行政機関の動きは、消費者の健康保護の観点から歓迎すべき方向であると考えます。

ネオニコチノイド系農薬は、その名称よりニコチンと同様の毒性を示すと受け止められがちですが、ニコチン性アセチルコリン受容体に結合するという作用機序こそ同じものの脊椎動物の受容体への親和性はニコチンより大幅に低く、ヒトへの毒性は低いと考えられます。他の農薬と同様に登録制度における審査を受けていますので、安全性についても確認されています。食品安全委員会の三森委員長代理は、「ネオニコチノイド系農薬のデータセット(発達神経毒性を含む一連の毒性データ)を見ても、他の農薬と比べ取り立てて懸念すべきものはない」とコメントしています。

欧州食品安全機関(EFSA)の「植物防疫製品及びその残留物に関する科学研究班」(PPR パネル)の科学的意見は注目すべき情報です。しかし、実際のばく露量で発達中の脳に影響を与えるという確かな知見が得られているわけではなく、FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(JMPR)のメンバーであるアラン・ブービス氏や米国環境保護庁(EPA)も現在のばく露量でヒトの脳に影響を与えることはないとの立場です。わが国の食品安全委員会 三森委員長代理は、これら海外の動向を踏まえ、より科学的な知見を収集し、*in vivo* で影響が出るということがあれば、食品安全委員会も積極的に行動を起こすべきであると述べています。

日本生協連としては、農薬については国による登録・評価制度が機能していること、課題であった急性ばく露の影響を残留基準値に反映させる準備が整いつつあることから、国の規制を上回る追加のリスク評価、リスク管理措置は当面の間、不要であると考えています。ネオニコチノイド系農薬が発達中の脳に与える影響については、引き続き情報を収集するとともに、食品安全委員会の動向を注視して行きます。

【I 章 文献・参考資料】

- [1] 農林水産省(2000), 農薬の登録申請に係る試験成績について／平成 12 年 11 月 24 日 付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知
<http://www.acis.famic.go.jp/shinsei/8147/8147%E5%8F%B7%E6%9C%AC%E6%96%87.pdf>
- [2] 食品衛生調査会(1998), 残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申／食調第 57 号 平成 10 年 8 月 7 日付
<http://www.ffcr.or.jp/Zaidan/mhwinfo.nsf/48b1f48352378e7e492565a1002ecd5e/b8825a2d690e8047492569d500229108?OpenDocument>
- [3] Roland Solecki, Les Davies, Vicki Dellarco, Ian Dewhurst, Marcel van Raaij, Angelika Tritscher(2005), Guidance on setting of acute reference dose (ARfD) for pesticides, *Food and Chemical Toxicology*, 43,pp. 1569–1593
http://www.who.int/foodsafety/chem/jmpr/arfd_guidance.pdf?ua=1
- [4] 食品安全委員会(2014), 農薬の急性参照用量設定における基本的考え方(平成 26 年 2 月 14 日農薬専門調査会決定)
http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kettei_tou/07_nouyaku_arfd.pdf
- [5] 厚生労働省(2014), 急性参照用量を考慮した残留農薬基準の設定について／平成 26 年 3 月 18 日 農薬・動物用医薬品部会
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000040984.pdf>
- [6] 厚生労働省(2014), クロチアニジンの基準改正に係るパブリックコメントの結果について／平成 26 年 3 月 18 日 農薬・動物用医薬品部会
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000041662.pdf>
- [7] Kimura-Kuroda J, Komuta Y, Kuroda Y, Hayashi M and Kawano H,(2012), Nicotine-like effects of the neonicotinoid insecticides acetamiprid and imidacloprid on cerebellar neurons from neonatal rats, *PLoS One* 2012; 7(2): e32432
<http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0032432&representation=PDF>
- [8] EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (2013), Scientific Opinion on the developmental neurotoxicity potential of acetamiprid and imidacloprid, *EFSA Journal* 2013;11(12):3471
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/3471.pdf>
- [9] Science Media Centre(2013), expert reaction to EFSA statement on neonicotinoids and the developing brain.
<http://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-efsa-statement-on-neonicotinoids-and-the-developing-brain/>
- [10] U.S. Environmental Protection Agency(2013), EPA’s review of the European Food Safety Authority’s conclusions regarding studies involving the neonicotinoid pesticides.
http://www.epa.gov/oppfead1/cb/csb_page/updates/2013/efsa-conclus.html
- [11] 日本生協連 安全政策推進部(2014), ネオニコチノイド系農薬のヒトへの影響に関するヒアリング：食品安全委員会