

諸外国・国際機関における「急性参照用量（ARfD）」設定に係るガイドラインの概要

● JMPR、OECD 等における ARfD 設定の基本的手順

JMPR、OECD、米国 EPA 及び EU ではすでに、それぞれ ARfD 設定に係るガイダンスドキュメントを策定しているが、内容的には互いに類似しており、概ね以下の手順で構成されている。

<ARfD の段階的設定方法>

- ① 評価物質のすべてのデータベースを評価し、毒性学的プロファイルを明らかにする。
- ② ARfD を設定しない原則を検討する【以下の 1－1）項参照】
- ③ ARfD 設定のための適切な毒性指標を選択する【以下の 1－2）項参照】
- ④ ARfD 設定のための適切な安全係数を選択する【以下の 1－3）項参照】
- ⑤ その他の因子を検討する【以下の 1－4）及び 5）項参照】

1－1）ARfD を設定しない原則

ARfD を設定しない場合には、その理由を明らかにする必要がある。

- (1) 急性暴露の影響を示唆する所見が高用量の投与によっても観察されない、または
- (2) 単回経口投与試験において、高用量の投与によっても死亡が観察されない、のいずれか、もしくはその両方が該当する場合
- (3) ARfD 設定を促す唯一の理由が死亡である場合、その死因がヒトの暴露でも意味があることを確認
- (4) LD₅₀ の値が十分に高い場合
- (5) ARfD の値が ADI に比べ十分に大きい場合
- (6) 排泄が速やか、または血中に分布せず、消化管からそのまま排泄される場合

1－2）ARfD 設定に重要な特定の毒性指標

ARfD 設定の必要可否の決定は、その農薬の危険性のプロファイル及び急性影響に関して特に重要と考えられる毒性指標に基づいて行う。

< JMPR の例 >

- (1) メトヘモグロビン形成及び溶血性貧血を含む血液毒性
- (2) 単回暴露で発現する可能性のある免疫毒性
- (3) 遅発性神経毒性、行動に対する影響及びアセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害を含む急性神経毒性
- (4) 単回投与試験または反復投与試験初期に観察された肝及び腎毒性
- (5) 単回投与試験または反復投与試験初期に観察されたホルモンまたは他の生化学的変

化を伴う内分泌系に対する影響

(6) 胚吸収、奇形、その他の出生児に対する影響等、生殖発生に対する影響

1-3) 安全係数

(1) 物質特異的補正係数 (CSAF) の採用が適切か否かを判断

(2) CSAFを用いるだけの情報が不足する場合、デフォルト値として 10 または 100 倍を採用

(3) デフォルト値以外の安全係数 (追加の安全係数または小さな安全係数) を用いる場合には、係数の導出についての明確な理由を明らかにする

1-4) 異なる集団への ARfD の適用

ARfD 設定に当たってはヒト全体をカバーする単一の値の設定が望ましい。しかし、発生に対する影響に基づく ARfD は必然的に出産年齢の女性に適用されることになるが、このような ARfD はより安全側に立っている。したがって、他の部分集団に対しては適切でないことがわかっている。このため、発生毒性指標から ARfD を求めた場合、発生毒性の NOAEL では他の毒性を示さないならば、発生毒性以外の指標に基づく第二の値を設定することを考慮してもよい。

1-5) 急性暴露評価におけるヒトのデータの使用

志願者による試験、その他のヒトの暴露に試験等、農薬に関するヒトのデータは動物実験のデータを解釈する上で非常に重要である。

ヒトのデータには、事故または故意の中毒、評価農薬に暴露されたヒト集団における急性影響の疫学研究、通常の農薬の使用で暴露されたモニタリング調査及び同一農薬のヒト医薬品としての使用等、数多くある。これらの試験や調査結果は単回または短期間暴露のことが多く、ARfD を求めるのに直接的または間接的に重要である。