

日本における農薬等の急性参照用量設定の 基本的考え方

平成23年度 内閣府食品健康影響評価技術研究
日本における農薬等の急性参照用量設定のためのガイダンス作成に関する
研究(課題番号:1105)結果より

吉田 緑
国立医薬品食品衛生研究所
病理部

2013年9月11日(水)食品安全委員会幹事会

1

内 容

- 急性参照用量 (Acute Reference Dose, ARfD)設定の必要性
- 内閣府食品健康影響評価技術研究(平成23年度採択)「日本における農薬等の急性参照用量設定のためのガイダンス作成に関する研究(課題番号:1105)」結果より
 - 1) 研究目的
 - 2) 研究計画
 - 3) 結果1 ARfD設定のシミュレーション
 - 4) 結果2 単回投与毒性試験
 - 5) 結果1,2の結論
- 日本におけるARfD設定の基本的な考え方

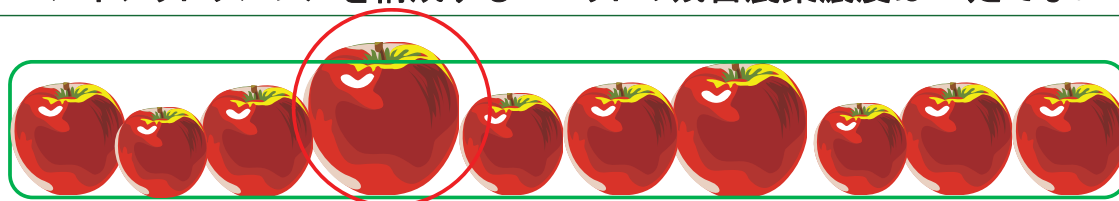


急性参照用量設定の必要性



サンプルを用いた食品中の残留農薬の分析
コンポジットサンプルの分析結果を超えるユニットが出現する必然

コンポジットサンプルを構成するユニットの残留農薬濃度は一定でない



コンポジットサンプルの分析結果を超える残留農薬濃度のユニットの可能性あり

ヒトが基準を超える残留農薬濃度の食品を摂取する可能性が普遍的に存在可能性あり

一時的な摂取

ADIではover estimation

短期影響によるヒト健康影響指標での対応が
適切

残留農薬基準値違反による食品の回収例

厚生労働省のホームページから

ひと、くらし、みらいのために

厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare

文字サイズの変更

テーマ別に探す 報道・広報 政策について 厚生労働省について 統計情報・白書

ホーム > 話題について > 分野別の政策一覧 > 健康・医療 > 食品 > 食品衛生法に違反する食品の回収情報

健康・医療 食品衛生法に違反する食品の回収情報

更新情報

厚生労働省や都道府県等が公表した食品衛生法違反食品等の回収情報

2012年04月27日	金箔片が混入した粉乳の回収について(群馬県ホームページ)
2012年03月26日	あずきばっとう等の真空包装品の回収について(岩手県ホームページ)
2012年02月07日	チョコレート菓子の自主回収について(大阪府ホームページ)
2011年10月21日	食品添加物の対象外使用による食品衛生法違反について(赤毛し加工食品)
2011年09月01日	残留農薬基準を超える農薬を抽出された県内農産物(りんご)について(山形県ホームページ) [7KB]
2011年06月23日	違反食品の回収について(中国産いんげん)(大阪市ホームページ)
2011年06月22日	「まゆり」及び「まづな」の回収について(横浜市ホームページ) [2KB]
2011年06月15日	フルーツブランデーの回収について(横浜市ホームページ) [4KB]
2011年04月22日	魚肉練り製品における食品添加物の基準値超過について(京都府ホームページ)
2011年04月18日	食肉製品の規格基準違反について
2011年02月25日	クラッカーの回収について
2011年02月18日	「食肉製品」の食品添加物の使用基準違反について
2011年01月28日	「食肉製品」の食品添加物の使用基準違反について
2010年12月03日	「違反食品(クラッカー)」の回収について
2010年10月26日	「違反食品(わしの油漬)」の回収について(大阪市ホームページ)
2010年05月14日	山口産「チンゲンサイ」の残留農薬の基準値超過について(山口県ホームページ)
2009年12月04日	山口産「春菊」の残留農薬の基準値超過について(山口県ホームページ)

http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/kaisyu/index.html

5

農薬等の曝露影響評価の基準

日本 一日許容摂取量(acceptable daily intake, ADI)←慢性暴露対象

~~急性毒性試験~~

毒性指標:個体の死

短期間に大量の農薬等を経口摂取した場合のヒト健康影響に対する基準値

欧米・JMPR

日本では存在しない

一日許容摂取量(acceptable daily intake, ADI)←慢性暴露対象

急性参照用量(acute reference dose, ARfD)

定義:消費者が24時間以内に摂取しても健康へのリスクがない量
(JMPR2001) ←急性暴露対象としてすでに評価が実施

急性参照用量の設定は日本においても早急に設定すべき基準である



グローバル化

生産者

消費者



平成23年度 内閣府食品健康影響評価技術研究
日本における農薬等の急性参照用量設定のための
ガイダンス作成に関する研究申請へ

平成23年度 内閣府食品健康影響評価技術研究

日本における農薬等の急性参照用量設定の
ためのガイダンス作成に関する研究
(課題番号:1105)

研究目的および計画

吉田 緑(主任)
松本清司(分担)
代田真理子(分担)
小野 敦(分担)
森田 健(協力研究者)

役割
総括
血液毒性の立場から
生殖発生毒性の立場から
不確実係数等、総合評価の立場から
遺伝毒性、総合評価の立場から

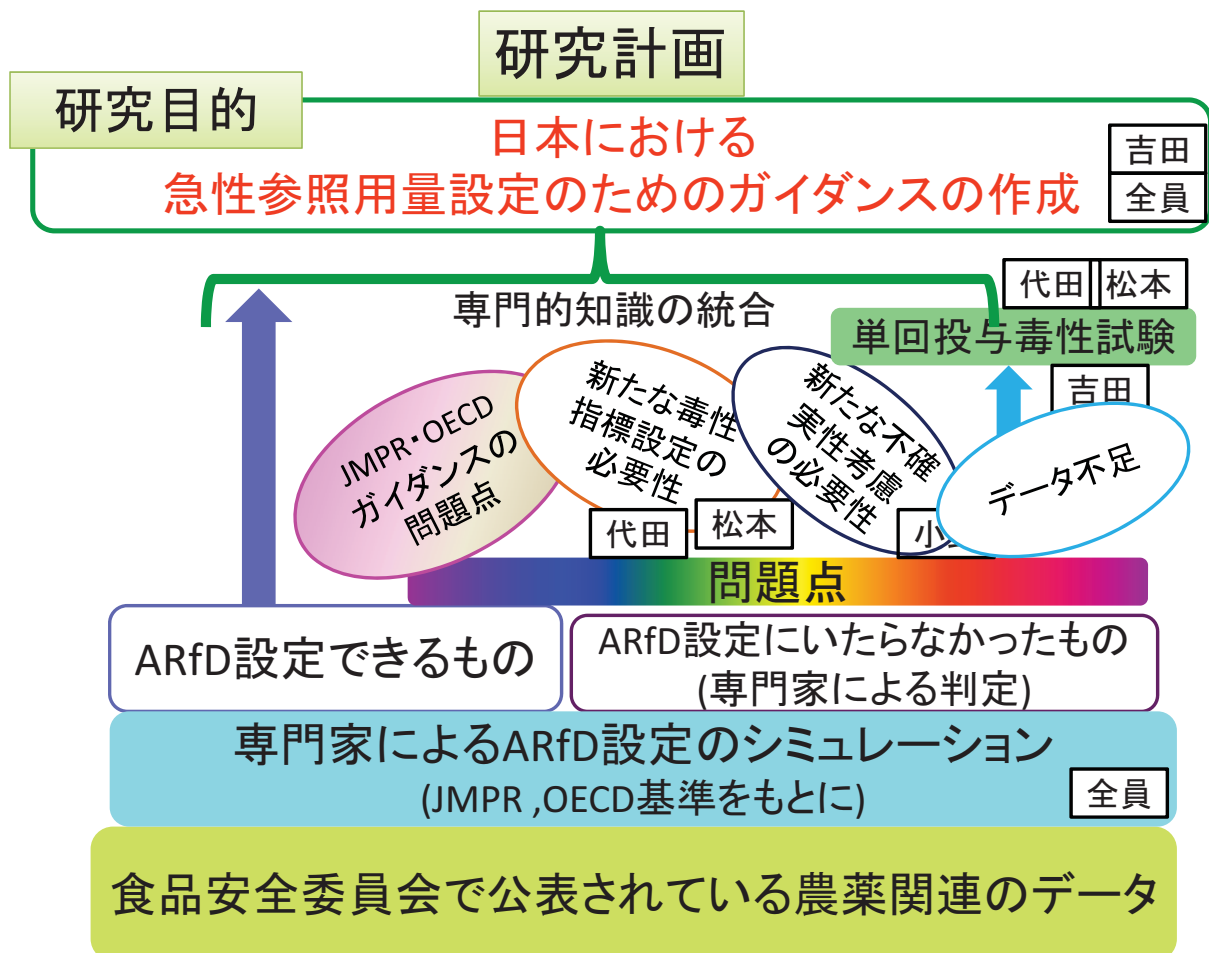
研究計画

- 農薬における急性参照用量の設定のシミュレーションと問題点
- 単回投与毒性試験の実施と評価

研究目的

急性参照用量設定のためのガイダンスの作成

平成23年度 内閣府食品健康影響評価技術研究
日本における農薬等の急性参照用量設定のためのガイダンス作成に関する研究
(課題番号:1105)



1. ARfD設定のシミュレーション



Yoshida et al., Simulation of acute reference dose (ARfD) settings for pesticides in Japan. J Toxicol Sci 38(2) 193-205, 2013.

シミュレーション 方法

対象農薬

食品安全委員会HPに掲載されている197農薬

得られたデータ

農薬評価書(食品安全委員会HPで公開)

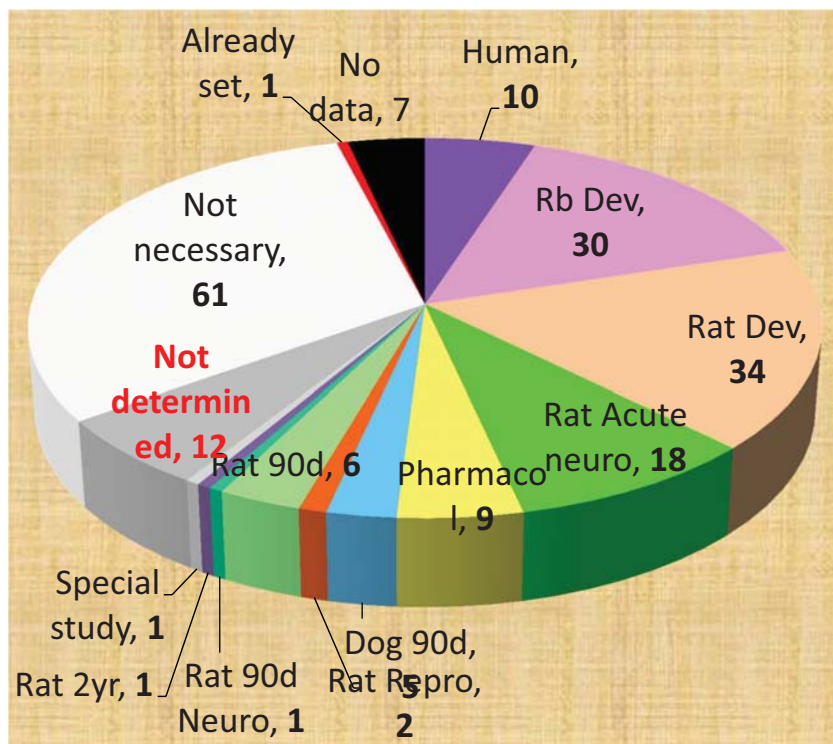
農薬抄録(FAMIC HPで公開)

設定に際し参考とした考え方

Solecki et al.

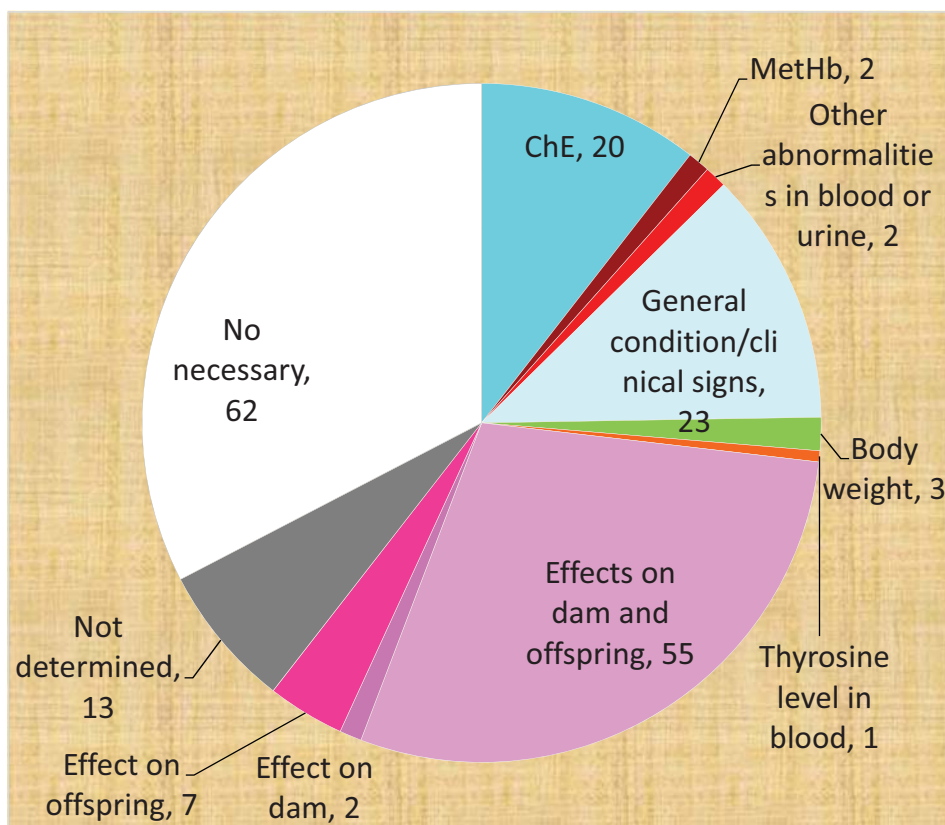
Guidance on setting of acute reference dose (ARfD) for pesticides. Food and Chemical Toxicology, 43, 1569-1593, 2005 (JMPRにおけるARfDの基本的考え方)

結果



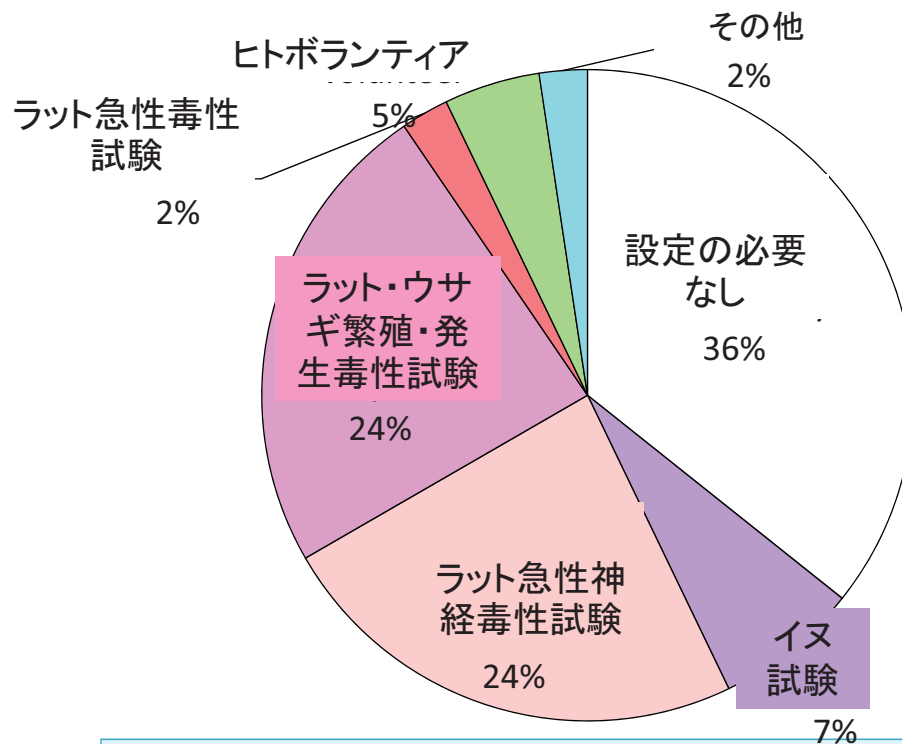
Human ヒト試験
 Rb Dev ウサギ発生毒性
 Rat Dev ラット発生毒性
 Rat Acute neuro
 ラット急性神経毒性
 Pharmacol 薬理試験
 Dog 90d イヌ90日
 Rat Repro ラット繁殖
 Rat 90d ラット90日
 Rat 90d neuro
 ラット亜急性神経
 Rat 2yr ラット発がん
 Special study
 その他の試験
 Not determined
 設定不可
 Not necessary
 設定必要なし
 Already set 既設定
 No data 評価書なし

食品安全委員会HPに掲載されている197農薬のARfD設定根拠試験



ChE
 コリンエステラゼ阻害
 MetHb
 メトヘモグロビン出現
 Other abnormalities in blood or urine
 その他の血液・尿検査異常
 General condition/clinical signs
 一般状態および臨床症状異常
 Body weight 体重変化
 Thyrosine levels in blood
 血中チロシン値
 Effects on dam and/or offspring
 母毒性及び/または児動物影響
 Not determined
 設定不可
 Not necessary
 設定の必要なし

ARfDシュミレーションのエンドポイント(190農薬) (評価書が公開されていない農薬7農薬)

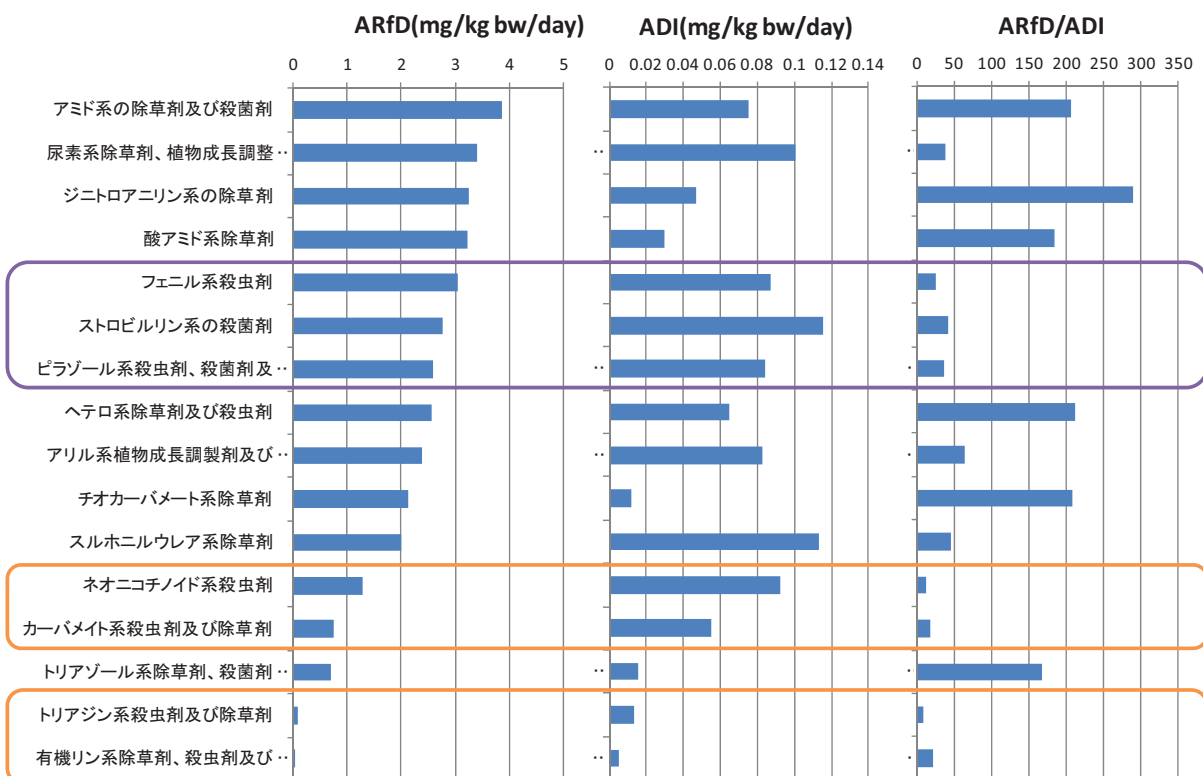


2008-2011 JMPR ARfDの設定(42剤)

設定試験根拠としては今回のシミュレーション結果はラット急性神経毒性試験を除き、ほぼ同様

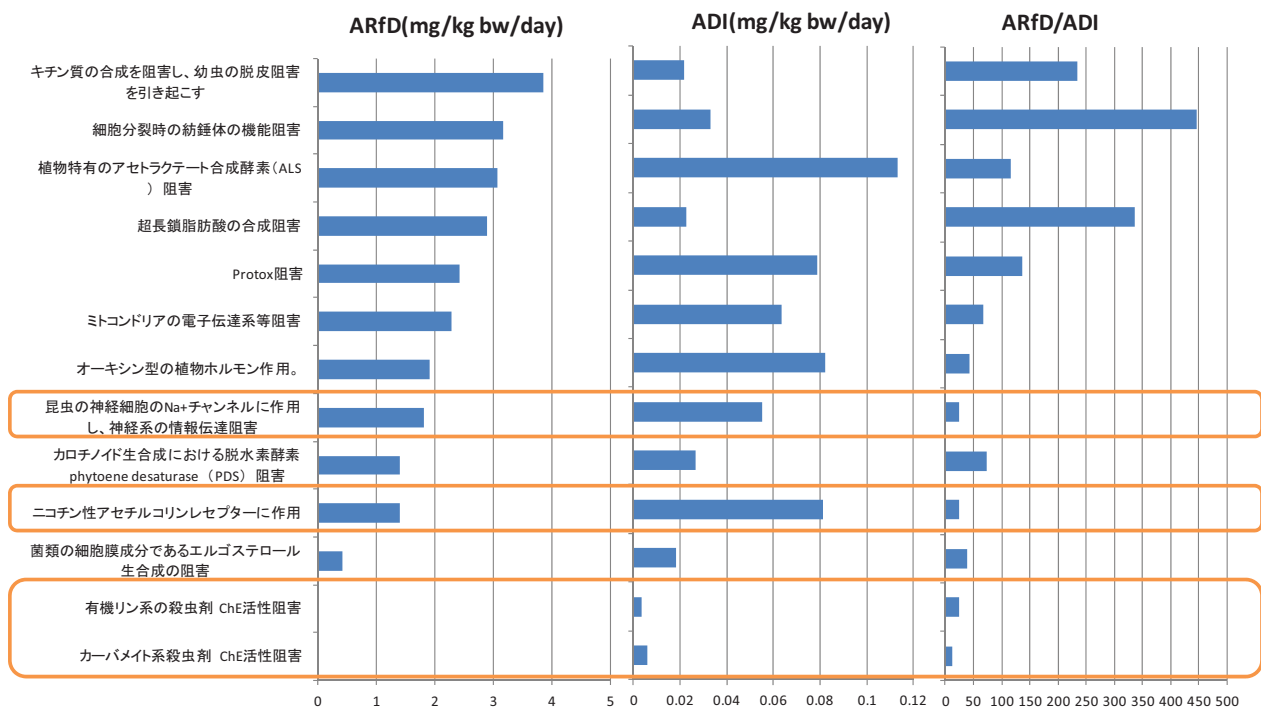
15

代表構造別にみたARfDとADIの比較



16

作用機序別にみたARfDとADIの比較



構造や作用機序によってARfDとADIが非常に近い農薬群が存在する

17

2. 単回投与毒性試験



単回投与毒性試験

単回投与試験標準プロトコル



使用動物種：他の毒性試験から急性影響に感受性が高いと予想される動物

検査項目：臨床症状観察 投与後0.5, 1, 2, 4, 24時間、その後1~2回/日
体重・摂餌量・血液・生化学検査、他の毒性試験から急性影響指標と成る可能性のある検査項目

19

必須ではないが、ARfD
設定根拠になり得る試
験として提唱

被験物質

ピコリナフェン
(母毒性・胎児影響と溶血性貧血)

インドキサカルブ
(母毒性と溶血性貧血)

メフェナセット
(溶血性貧血)

オリサストロビン(LD50が低い)

グリホサート(前委員長コメントより)

結果と考察

メトヘモグロビン(MetHb)、ハインツ小体と急性期影響

ピコリナフェン、メフェナセット及びインドキサカルブ
(シミュレーション検索農薬でMetHbやハインツ小体が11剤で増加)

MetHbやハインツ小体はARfDの設定の重要な指標となる



注意点

採血の時期に注意が必要

MetHbの測定法としてEvelyn-Malloy法を推奨

溶血性貧血はARfDの指標になるかどうかは今後の更なる検討が必要

非妊娠動物と妊娠動物との血液学的変動の差異

インドキサカルブMP(発生毒性試験で用量依存性の溶血性貧血が妊娠動物で観察)

妊娠動物の無毒性量が非妊娠動物より著しく低い場合は、
妊娠期固有の急性影響を考慮する

溶媒による急性毒性の差異

オリサストロビン

雌ラット急性毒性(1%Tween 80) LD50 356mg/kg bw, 死亡168-765mg/kg bw

ラット発生毒性試験(0.5%CMC) NOAEL 母動物120mg/kg (体重増加抑制による)

急性期影響の判定には、**溶媒**に注意する必要がある

ARfD設定シミュレーションおよび 単回投与毒性試験の結論

- ✳ 大部分の農薬について急性参照用量設定のシミュレーションを行うことができた



問題点はあるものの農薬評価書および農薬抄録を用いて急性参照用量の設定は可能

- ✳ 単回投与毒性試験の結果と併せて、さらにシミュレーションが進むと期待
(実際には急性神経毒性試験で評価可能では?)



日本におけるARfD設定の
基本的な考え方



吉田ら 日本における農薬等の急性参照用量設定の基本的考え方. 食品衛生学雑誌 54(4)331-334, 2013.

ARfD設定の原則

- 24時間経口摂取に対する急性影響指標
- 全ての剤を対象として評価
- 単回投与で発現する毒性のみから設定
- カットオフ値の設定
- 全ての人を基本的に対象とする
- すべての試験のデータから設定根拠を選択
- 発達期・臨界期曝露による悪影響に留意する
- 安全係数はADIと同様
- ヒトのデータの重視

ARfD設定の際して注意すべき点 その1

毒性プロファイルを考慮したARfD設定が重要

1. 急性毒性試験の用い方

急性毒性試験の致死量がカットオフ値近傍でないことに留意

2. 急性神経毒性試験はARfD設定に重要な試験

3. 発生毒性試験評価の注意点

- 母毒性が急性影響であるか注意深く判断する
- 発育遅延(胎児低体重、骨化遅延、矮小)は急性影響が明らかでない限りARfD設定指標にはせず
- 胚・胎児死亡、骨格変異及び内臓変異は、単回投与で起こり得るとしてARfD設定根拠の一つとする
- 重篤な母毒性量＝発生毒性発現量の場合は、急性影響が明らかでない限りARfD設定指標にはせず
- 胎児の肛門生殖突起間距離の変化は、単回投与で起こり得るとしてARfD設定根拠の一つとする

25

4. 繁殖毒性試験

臨界期曝露影響(新生児の肛門生殖突起間距離、出生時の死亡および成熟期の遅延/早発等)に留意すべき
成熟後であっても同様である

5. 薬理試験の用い方について

経口投与試験での一般状態の変化はARfD設定根拠となりうる
データ不足に注意する

6. 一般毒性試験

- メトヘモグロビン形成の考え方
- ARfD指標としての赤血球及び脳におけるコリンエステラーゼ活性阻害
- 血中あるいは脳内のグルタミン酸合成阻害について

26

ARfDの設定 その1

1.エンドポイント

単回経口投与により惹起されうる毒性変化をエンドポイントとし、Lowest NOAELが最も低い試験よりARfDを設定する

2.安全係数

通常は個体差種差より100とする。ヒトデータを用いる場合は10。追加の係数として、エンドポイントの毒性が重篤な場合、LOAELで判定する場合は安全係数は基本的に1000とする

3.カットオフ値

●カットオフ値は500mg/kg体重とする。全ての試験のLOAELがカットオフ値以上であるときは、ARfD設定の必要性を考慮すべき

27

ARfDの設定 その2

4.対象者

基本的にすべてのヒトを対象とする。胎児毒性から設定する場合は適用について慎重に検討すべき

5.ADIとの比較

ARfD<ADIの場合は、ADIをARfDとする

6.代謝物

ARfD設定が必要な場合は親化合物と同様に評価する
個別対応が基本

28

謝辞

- 平成23／24年度 内閣府食品健康影響評価技術研究
日本における農薬等の急性参照用量設定のためのガイダンス
作成に関する研究班(課題番号:1105)

班員:

小野 敦(国立衛研)
松本 清司(信州大学)
代田 真理子(麻布大学)

研究協力:

国立衛研
森田 健
鈴木 大節
井上 薫
高橋 美和

- 農薬の急性参照用量の考え方に係る勉強会(平成22年)
食品安全委員会事務局の皆様

29



ご清聴ありがとうございました。