

## 急性参照用量について

平成 22 年 3 月 16 日

## これまでの動き

- (1) 農薬専門調査会ではこれまで、「アセタミプリド」と「メタミドホス」の 2 剤に、参考値として急性参照用量を設定している。
- (2) 第 47 回農薬専門調査会幹事会（2009 年 1 月 21 日開催）において、別添資料を元に海外の評価機関の急性参照用量設定に係るガイダンスを説明したところ。
- (3) OECD 急性参照用量ガイダンスドキュメント専門家会合に参加
- (4) 第 37 回総合評価第一部会（2010 年 2 月 22 日開催）で審議した「カルボフラン（いわゆる評価書評価の農薬）」について、海外で急性参照用量が設定されている例もあり、設定の方向で審議が進んだ。ただし、ADI 設定は、国内登録されている他の 2 剤と一緒に評価することになっており（共通代謝物のため）、その際、急性参照用量も再検討することになっている。

## 今後

我が国でも、急性参照用量ガイダンスを作るために、以下のようなことを取り組んではどうでしょうか。

- ・海外で、急性参照用量が設定されている農薬の種類、根拠となる毒性試験の情報収集
- ・既に評価が終わった農薬について、急性参照用量が設定できるかどうかのシュミレーション
- ・実際に作業に携わっている専門家を呼んでの勉強会 等

## アセタミプリド評価書食品健康影響評価部分抜粋

## ○参考：急性参照用量（ARfD）※

アセタミプリドの急性的な毒性影響について、諸外国の手法を参考に、急性的な毒性影響の指標を参考情報として示すこととした。アセタミプリドの単回投与試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットの急性神経毒性試験で得られた 10 mg/kg 体重であったことから、これを安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重/日を急性参照用量（ARfD）とすることが妥当と考えられた。一度に摂取するアセタミプリドの量がこれを下回る場合、急性的な毒性影響は生じないと考えられた。

急性参照用量（ARfD） 0.1 mg/kg 体重/日

（設定根拠資料） 急性神経毒性試験

（動物種） ラット

（投与方法） 単回強制経口

（無毒性量） 10 mg/kg 体重

（安全係数） 100

※：ヒトの 24 時間またはそれより短時間の経口摂取により健康に悪影響を示さないと推定される量

## メタミドホス評価書食品健康影響評価部分抜粋

### ○参考：急性参照用量（ARfD）※

日本国内で高濃度のメタミドホスを含有する冷凍食品による中毒事例が生じたこと等を受けて、メタミドホスの急性的な毒性影響について、諸外国の手法を参考に、急性的な毒性影響の指標を参考情報として示すこととした。メタミドホスの単回投与試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験で得られた0.3 mg/kg 体重であったことから、これを安全係数100 で除した0.003 mg/kg 体重/日を急性参照用量（ARfD）とすることが妥当と考えられた。一度に摂取するメタミドホスの量がこれを下回る場合、急性的な毒性影響は生じないと考えられた。

急性参照用量（ARfD） 0.003 mg/kg 体重/日

（設定根拠資料） 急性神経毒性試験

（動物種） ラット

（投与方法） 単回強制経口

（無毒性量） 0.3 mg/kg 体重

（安全係数） 100

※：ヒトの24 時間またはそれより短時間の経口摂取により健康に悪影響を示さないと推定される量。

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) LD<sub>50</sub> 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。