

***International Symposium  
on the Risk Assessment of Pesticides***

***Selection of appropriate endpoints  
for setting  
Acute Reference Dose (ARfD)***

**Dr. Roland Alfred Solecki**

Head of Department Pesticide Safety  
Federal Institute for Risk Assessment, Berlin  
Germany

**農薬のリスク評価に関する  
国際シンポジウム**

**急性参照用量(ARfD)設定のための  
適切なエンドポイントの設定**

**Dr. Roland Alfred Solecki**

農薬安全部長  
ドイツ連邦リスク評価研究所(BfR)  
ベルリン、ドイツ

# **International Symposium on the Risk Assessment of Pesticides**

## **Selection of appropriate endpoints for setting**

### **Acute Reference Dose (ARfD)**

#### ➤ **Overview of Acute Reference Dose setting**

History and reasons for implementing ARfD setting within the EU and for JMPR.

Administrative practice between member countries in Europe.

## **農薬のリスク評価に関する国際シンポジウム**

### **急性参照用量(ARfD)設定のための適切なエンドポイントの選定**

#### ➤ **急性参照用量(ARfD)設定の概要**

EU 及びJMPRにおけるARfD設定の歴史及び理由  
欧州加盟国間での行政上の実務

# Overview of ARfD setting - Background

- **FAO/WHO JMPR (1962):**

*"Acceptable Daily Intake (ADI): The daily dosage of a chemical which, during an **entire lifetime**, appears to be **without appreciable risk** on the basis of all the facts known at the time.*

- *'Without appreciable risk' is taken to mean the practical certainty that injury will not result even after a lifetime of exposure.*
- *The acceptable daily intake is expressed in milligrams of the chemical, as it appears in the food, per kilogram of body weight.*
- **Prior to 1995, only health risks associated with long-term intake were assessed for pesticide MRL and ADI establishment.**

## ARfD 設定の概要 – 背景

- **FAO/WHO JMPR (1962):**

*一日摂取許容量 (ADI): ある化学物質を一生涯にわたって毎日摂取し続けても、その時点で知られている全ての事実に基づいて明らかなリスクがないと推定される一日当たりの摂取量*

- *「明らかなリスクがない」とは、生涯にわたってばく露しても悪影響が発生しないという実際的な確実性を意味すると解釈される*
- *一日摂取許容量は、食品中に出現する化学物質の体重1kgあたりの摂取量(mg)で示される*
- **1995年までは、農薬のMRL及びADIの設定において長期摂取に関連する健康リスクのみを評価していた。**

# Overview of ARfD setting - Background

- **IPCS (1990):**

Consideration should be given to potentially acute toxic effects that are **not normally considered** in the assessment of the ADI.

- **JMPR (1993):**

Discussion of ADIs based on acute effects (e.g. AChE inhibition) or a short-term exposure study (e.g. teratogenicity study).

Procedures for the evaluation of the potential for acute toxicity in the context of acute exposure scenarios should be incorporated into efforts to improve toxicological evaluations in general.

- **JMPR (1994):**

For the assessment of risks of short-term exposure to acutely toxic pesticides, the introduction of a “short-term ADI”, to be called the “**Acute Reference Dose**” (ARfD) is proposed.

## ARfD 設定の概要 – 背景

- **IPCS (1990):**

ADIの評価において**通常は考慮されない急性毒性影響の可能性**について検討すべき

- **JMPR (1993):**

急性影響(例 AChE阻害)又は短期ばく露試験(例 発生毒性試験)に基づくADIIに関する議論

一般的な毒性学的評価を改良する取り組みにおいて、急性ばく露シナリオに照らして急性毒性の可能性を評価する手順を組み入れるべきである。

- **JMPR (1994):**

急性の毒性がある農薬について、短期ばく露のリスク評価のために、「**急性参照用量(ARfD)**」と呼ばれる「**短期間のADI**」を導入することを提案する。

# Overview of ARfD setting - Background

- In **1998**, the European Commission started with a regular consideration of the ARfD during the Peer-Review Meetings in the Evaluation Programme of Existing Active Substances according to Directive 91/414/EEC for Annex I Inclusion.
- In **1998**, first regular consideration of all substances with regard to acute toxic alerts in the WHO panel of the JMPR and a first definition of the ARfD:
  - *"The **ARfD** of a chemical is an estimate of the amount of a substance in food or drinking-water, expressed on a body-weight basis, that can be ingested over a short period of time, **usually during one meal or one day**, without appreciable health risk to the consumer on the basis of all the known facts at the time of evaluation."*

## ARfD 設定の概要 – 背景

- 1998年、欧州委員会は、指令91/414/EECの附属書Iへの掲載のため既存の(農薬の)有効成分に関するの評価プログラムにおけるピアレビューミーティングでARfDの検討を開始。
- 1998年、JMPRのWHOパネルにおいて、全ての物質について急性毒性アラートの定期的な検討を始めるとともに、初めてARfDを定義
- *化学物質のARfDとは、評価を行う時点における全ての既知の知見に基づいて、消費者に明らかな健康リスクを生ずることなく短時間(通常一食又は一日)に摂取可能と推定される食品及び飲料水中の物質の量を体重あたりで示したもの*

# Overview of ARfD setting - Background

- **JMPR (2004):**

WHO Guidance and refined definition was published;

- ✓ *"The Acute Reference Dose (**ARfD**) of a chemical is an estimate of the amount of a substance in food and/or drinking-water, normally expressed on a body-weight basis, that can be **ingested in a period of 24 h or less**, without appreciable health risk to the consumer, on the basis of all the known facts at the time of evaluation."*

## ARfD 設定の概要 – 背景

- **JMPR (2004):**

WHOガイダンス及び改良した定義が公表された;

- ✓ 「化学物質の**ARfD**とは、評価を行う時点における全ての既知の知見に基づいて、消費者に明らかな健康リスクを生ずることなく**24時間又はそれ以内に摂取**可能と推定される食品及び飲料水中の物質の量を一般的には体重当たりで示したもの」

# Overview of ARfD setting - Background

## Stepwise process in setting an ARfD by JMPR 2004

1. Evaluate the total database and establish the toxicological profile for the substance
2. Consider the principles for not setting an ARfD
3. Select the appropriate end-points for setting an ARfD
4. Select appropriate safety factors for setting an ARfD

## ARfD 設定の概要 – 背景

### JMPR 2004 によるARfD の段階的設定方法

1. 評価対象物質に関する毒性データベース全体の評価及び毒性プロファイルの確立
2. ARfDを設定しないための原則の検討
3. ARfD設定のための適切なエンドポイントの選定
4. ARfD設定のための適切な安全係数の選定

# Overview of ARfD setting - Background

## Stepwise process in setting an ARfD by JMPR 2004

### 1. Evaluate the total database and establish the toxicological profile for the substance

- The setting of an ARfD should be considered for **all pesticides** whose uses may lead to **residues in food or drinking-water**.
- In the absence of data to the contrary, **all indications of acute toxicity** observed in repeat dose studies **should be considered** as potentially relevant to setting of an ARfD.

## ARfD 設定の概要 – 背景

### JMPR 2004 によるARfD の段階的設定方法

1. 評価対象物質に関する毒性データベース全体の評価及び毒性プロファイルの確立
  - 使用によって食品及び飲料水中に残留する可能性がある全ての農薬に対してARfD 設定を検討すべき
  - 相いれないデータが存在しない場合には、反復投与試験で認められた全ての急性毒性の指標について、ARfD 設定に関連する可能性を検討すべき

# Overview of ARfD setting - Background

## Stepwise process in setting an ARfD by JMPR 2004

### 2. Consider the principles for not setting an ARfD

- No findings indicative of **effects elicited by an acute exposure** are observed at doses up to about **500 mg/kg bw** per day.
- No substance-related **mortalities** are observed at doses up to **1000 mg/kg bw** in single dose oral studies.
- If mortality is the only trigger, the cause of death should be confirmed as being relevant to human exposures.
- If an ARfD is not set, the reasons must be justified and clearly explained.

## ARfD 設定の概要 – 背景

### JMPR 2004 によるARfD の段階的設定方法

#### 2. ARfDを設定しないための原則の検討

- 急性ばく露により誘発された影響を示唆する所見が約**500 mg/kg bw/日**までの用量で認められない
- 単回経口投与試験において**1000 mg/kg bw**までの用量で投与に関連する死亡が認められない
- 死亡が唯一のトリガーである場合、死因がヒトのばく露と関連することを確認すべき
- ARfDを設定しない場合、その理由は正当なもので明確に説明されなければならない

# Overview of ARfD setting - Background

## Stepwise process in setting an ARfD by JMPR 2004

### 3. Select the appropriate end-points for setting an ARfD

- Select the toxicological endpoints most relevant for a single (day) exposure in the most relevant species.
- Select the most relevant or adequate study in which these endpoints have been adequately determined.
- Identify the NOAELs for these endpoints, not for the study.
- Select the most relevant endpoint providing the lowest NOAEL.
- Endpoints from repeat-dose toxicity studies should be used if critical effects of a compound have not been adequately evaluated in a single-dose study.
- This is likely to be a conservative approach & should be stated.

## ARfD 設定の概要 – 背景

### JMPR 2004 によるARfD の段階的設定方法

#### 3. ARfD設定のための適切なエンドポイントの選定

- 最も関連性の高い動物種における単回(1日)ばく露に最も関連する毒性のエンドポイントの選定
- 適切に決定されたエンドポイントが認められる最も関連性の高い又は適切な試験の選定
- 当該試験のNOAELではなく、当該エンドポイントに基づくNOAELの同定
- 最も低い NOAELを導く最も関連性の高いエンドポイントの選定
- 反復投与毒性試験によるエンドポイントは、化合物の決定的な毒性が単回投与試験において十分に評価されない場合に使用すべき
- これ(反復投与毒性試験によるエンドポイントの使用)のは保守的アプローチであり、(そのことを)明確にすべき

# Overview of ARfD setting - Background

## Stepwise process in setting an ARfD by JMPR 2004

### 3. Select the appropriate end-points for setting an ARfD

- Particular weight should be given to observations at the beginning of repeat dose studies.
- When using end-points from repeat dose studies, it should be evaluated whether effects are likely to occur at the same dose levels also after acute exposure.
- NOAEL from **most sensitive species** should be used **unless** there is evidence - not appropriate for human risk assessment.
- If after consideration of all the endpoints in appropriate available studies, an ARfD is not set, then the reasons must be justified and explained.

## ARfD 設定の概要 – 背景

### 2004年JMPRによるARfD 設定における段階的工程

#### 3. ARfD設定における適正なエンドポイントの選定

- 反復投与試験の投与開始初期の観察に特別の重み付けをすべきである。
- 反復投与試験のエンドポイントを使用する場合は、急性ばく露後にも同じ投与量で影響が生じるかどうかを評価すべきである。
- ヒトのリスク評価に不適切とするエビデンスがなければ、最も感受性の高い動物種のNOAEL を用いるべきである。
- 適切に利用可能な試験全てのエンドポイント全てを考慮してもARfD が設定されない場合は、その理由を正当化し、説明されなくてはならない。

# Overview of ARfD setting - Background

## Stepwise process in setting an ARfD by JMPR 2004

### 4. Select appropriate safety factors for setting an ARfD

- In determining the appropriate safety factor, a **stepwise approach** is proposed.
- Determine whether the database is adequate to support the derivation of a **chemical-specific adjustment factor (CSAF)**.
- If a specific factor cannot be derived, **consider** if there is any information to indicate **reduced or increased uncertainty**.
- If not, the **100-fold** (or 10-fold) **default** should be used.
- Whenever a safety factor other than 100 is used, a clear explanation of the derivation of the factor must be provided.

## ARfD設定の概要 – 背景

### 2004年JMPRによるARfD設定における段階的工程

#### 4. ARfD設定のための適切な安全係数の選定

- 適切な安全係数を決定するために、段階的手法が提案されている。
- データベースが化学物質に特定の補正係数(CSAF)を算出するのに適切かどうか判断する。
- もし特定の係数が算出できなければ、不確実性を減らす又は増やす必要が示唆される情報がないか検討する。
- (そのような情報が)もしなければ、100×(又は10×)の既定値を用いるべきである。
- 100以外の安全係数を用いる場合は、係数を算出した明確な説明を示さなくてはならない。

# Overview of ARfD setting - Background

Unclassified

ENV/JM/MONO(2010)15



Organisation de Coopération et de Développement Économiques  
Organisation for Economic Co-operation and Development

08-Jun-2010

English - Or. English

ENVIRONMENT DIRECTORATE  
JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND  
THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY

ENV/JM/MONO(2010)15  
Unclassified

Cancels & replaces the same document of 07 June 2010



ORGANISATION FOR ECONOMIC  
CO-OPERATION AND DEVELOPMENT

Series on Testing and Assessment

No. 124

GUIDANCE FOR THE DERIVATION OF AN ACUTE REFERENCE DOSE

## ARfD設定の概要 – 背景

Unclassified

ENV/JM/MONO(2010)15



Organisation de Coopération et de Développement Économiques  
Organisation for Economic Co-operation and Development

08-Jun-2010

English - Or. English

ENVIRONMENT DIRECTORATE  
JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND  
THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY

ENV/JM/MONO(2010)15  
Unclassified

Cancels & replaces the same document of 07 June 2010



ORGANISATION FOR ECONOMIC  
CO-OPERATION AND DEVELOPMENT

Series on Testing and Assessment

No. 124

GUIDANCE FOR THE DERIVATION OF AN ACUTE REFERENCE DOSE

# Overview of ARfD setting - Background

## OECD Guidance – extended tiered approach



### Objectives of the OECD document

- harmonized use of all available data and application of common scientific principles,
- application an extended tiered approach for ARfD setting, including a refinement of exposure / intake assessment.
- providing guidance what is to do in single special cases, if more exposure or toxicological data are necessary;
- reduction of uncoordinated performance of animal testing to reduce the ARfD value.

## ARfD設定の概要 – 背景

### OECD ガイダンス – 拡張された段階的手法



### OECD文書の目的

- 全ての利用可能なデータの利用と一般的な科学的原則の適用を調和
- ARfD設定において、ばく露/摂取量評価の改良を含む拡張された段階的手法を適用
- 更にばく露又は毒性データが必要な場合に、単一の特別な事例において何をすべきかの指針を提示し、
- ARfDの値を削減するための一貫性のない動物試験の実施を減らす。

# Overview of ARfD setting - Background

## OECD Guidance – extended tiered approach

This document presents specific guidance

- **how to refine the exposure calculation** for the acute risk assessment in **Annex 1**, and
- **how to perform a tailored single exposure study** and what are the minimum parameters, depending on all available data, which allows the derivation of a NOAEL/LOAEL or benchmark dose for the most relevant acute effect(s) in the most appropriate species, but **not intended to become a routine data requirement** in the **Annex 2**.

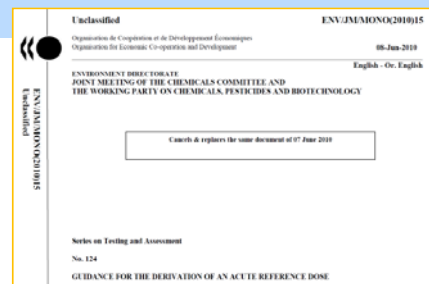


## ARfD設定の概要 – 背景

### OECD ガイダンス – 拡張された段階的手法

当文書は具体的指針を提示している

- **付属文書1**にある急性リスク評価に対するばく露算出方法をいかに改良するか。
- 入手可能な全てのデータを用い、最も適切な動物種における最も外挿性のある急性影響に対するNOAEL/LOAEL又はベンチマークドーズの算出を可能とする目的に応じた単回投与試験をどのように実施するか、最小のパラメーターは何か。  
ただし、**付属文書2**を通常のデータ要求とすることは意図していない。



# Overview of ARfD setting - Background

## OECD Guidance – extended tiered approach

### 6. Refinement of the exposure **Annex 1** calculation for the acute risk assessment

The main objectives in the exposure refinement should include inter alia the following specific issues:

- Uncertainty & variability of parameters used in the estimation;
- Ways to improve consumption, unit weight & body weight;
- Identification of additional subgroups of the population;
- Adequacy of the IESTI equations should be considered;
- Residues from monitoring/enforcement data might be used;
- Need of a specific probabilistic methodology.



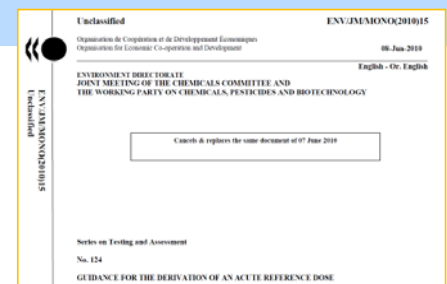
## ARfD設定の概要 – 背景

### OECD ガイダンス – 拡張された段階的手法

#### 6. 付属文書1 急性リスク評価のための ばく露量計算の改良

ばく露の改良における主な目的として以下の特別な論点を盛り込むべきである:

- 推計におけるパラメーターの不確実性及びばらつき;
- 摂取量、単位重量及び体重の改善手法;
- 評価をすべき集団の追加的サブグループの特定;
- IESTI算式の妥当性の考慮;
- モニタリング/法施行上のデータから得られた残留値の使用;
- 特別な確率論的手法の必要性



# Overview of ARfD setting - Background

## OECD Guidance – extended tiered approach



### 7. Experimental refinement

#### of the ARfD derivation according OECD Study protocol

- **Annex 2 SINGLE EXPOSURE TOXICITY STUDY**

- Important principle in the single exposure study is to consider all available information on the substance.
- Substance is administered orally as a single exposure in graduated dose levels to groups of experimental animals,
- one dose being used per group & a vehicle control group.
- Most toxicity should be manifested within 24 hours.
- Thus, animals are terminated at 24 hours.

## ARfD設定の概要 – 背景

### OECD ガイダンス – 拡張された段階的手法

#### 7. OECDの試験プロトコルに基づく ARfD算出のための試験の改良



- **付属文書2 単回投与毒性試験**
- 単回投与試験における重要な原則は、被検物質に関する入手可能な全ての知見を考慮することである。
- 被検物質は実験動物群に段階的な投与量を設けて単回経口投与され、
- 各群及び溶媒対照群にそれぞれ単回投与する。
- ほとんどの毒性は投与後24時間以内に認められるものである。
- よって、実験動物は投与後24時間でと殺させる。

# Overview of ARfD setting - Background



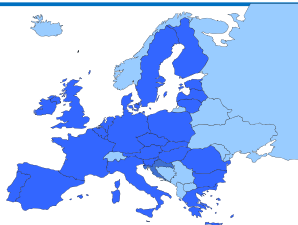
EUROPEAN COMMISSION

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE-GENERAL

Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international questions

E1 - Plant health

This guidance document is intended for use by the European Commission and Member States in the framework of the Standing Committee on Plant Health for setting of acute reference dose at inclusion of active substances on Annex I of the Directive 91/414/EEC. The guidance is also intended to be useful to the applicants for the submission of scientifically reasoned proposals for acute reference dose levels on the basis of all relevant toxicological information as required in Directive 91/414/EEC. The use of an ARfD, however, is part of the risk assessment and decision-making process for the registration of Plant Protection Products at Member State level and is therefore not covered in the scope of this document.



## GUIDANCE FOR THE SETTING OF AN ACUTE REFERENCE DOSE (ARfD)

# ARfD設定の概要 – 背景



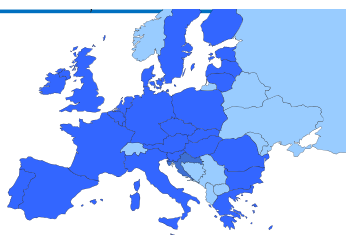
EUROPEAN COMMISSION

HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE-GENERAL

Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international questions

E1 - Plant health

本ガイダンスは、指令91/414/EEC付属文書Iへの有効成分の掲載に当たって急性参照用量を設定するための植物衛生常任委員会の枠組みの中で、欧州委員会及び加盟国が使用することを意図している。また、本ガイダンスは、指令91/414/EECで求められる全ての関連する毒性学的情報に基づきの科学的に根拠のある急性参照用量を提案する申請者にとって有用となることを意図したものである。しかしながら、ARfDの使用は、リスク評価及び加盟国における植物保護製品の登録のための意思決定プロセスの一部であるため、本文書の範囲には含まれない。



## GUIDANCE FOR THE SETTING OF AN ACUTE REFERENCE DOSE (ARfD)

# Overview of ARfD setting - Background

## Peer-Review Process for pesticidal active substances



Dossier submission



D/RAR  
Draft/Review  
Assessment  
Report

EFSA

PEER REVIEW  
EFSA,  
RapporteurMS,  
other MSs,  
EU  
Commission,  
Notifier, Public

1. Commenting phase

2. Evaluation comments

3. Expert's consultation

EFSA Conclusion

Commission +MSs  
Standing Committee on Plants,  
Animals, Food and Feed

Approval/Non Approval

National authorisation PPP by MSs

# ARfD設定の概要 – 背景

## 農薬用途の有効成分のピアレビュープロセス



ドシエ  
提出



D/RAR  
草案/再審査  
評価報告書

EFSA

ピアレビュー  
EFSA、  
評価書作成国、  
他の加盟国、  
欧州委員会、  
届出人、一般

1. 意見の提出

2. コメントの評価

3. 専門家会合

EFSAの結論

欧州委員会+加盟国  
植物、動物、食品、飼料に関する  
常任委員会

承認/非承認

加盟国によるPPPの国家認定

# Overview of ARfD setting - Background

The screenshot shows the EU Pesticides database interface for Acetamiprid. The ARfD value of 0.1 is highlighted with a red box in the 'Reference values' table.

| Reference values | Source     | Remark          |
|------------------|------------|-----------------|
| ADI              | 0,07       | 04/99/EC        |
| <b>ARfD</b>      | <b>0,1</b> | <b>04/99/EC</b> |
| AOEL             | 0,07       | 04/99/EC        |

# ARfD設定の概要 – 背景

The screenshot shows the EU Pesticides database interface for Acetamiprid. The ARfD value of 0.1 is highlighted with a red box in the 'Reference values' table.

| Reference values | Source     | Remark          |
|------------------|------------|-----------------|
| ADI              | 0,07       | 04/99/EC        |
| <b>ARfD</b>      | <b>0,1</b> | <b>04/99/EC</b> |
| AOEL             | 0,07       | 04/99/EC        |

# International Symposium on the Risk Assessment of Pesticides

## Selection of appropriate endpoints for setting Acute Reference Dose (ARfD)

### ➤ Finding adequate endpoints of acute effect

Data requirements, including the list of toxicological studies.  
Current practice at the BfR and EFSA to find adequate endpoints of acute effect from repeated dose studies.

### ➤ Consideration of specific effects for ARfD Derivation

Body weight, Fetal effects from developmental studies and neurotoxicity studies, use of human data.

## 農薬のリスク評価に関する国際シンポジウム 急性参照用量(ARfD)設定のための適切なエンドポイントの選定

### ➤ 急性影響の適切なエンドポイントの選定

毒性試験のリストを含むデータ要求

反復投与試験から急性影響の適切なエンドポイントを選定するための、  
BfR 及びEFSA における現在の手法

### ➤ ARfD設定における特定の影響に関する検討

体重、発生毒性試験及び神経毒性試験における胎児への影響、ヒトのデータの使用

# Finding adequate endpoints of acute effects

## Specific Guidance for Acute Toxic Effects JMPR and EU-Guidance

- Haematotoxicity
- Neurotoxicity
- Endocrine Effects
- Developmental Effects
- Hepatotoxicity & Kidney Effects
- Effects on other organs

# 急性影響の適切なエンドポイントの選定

## 急性毒性影響についての具体的なガイダンス JMPR 及び EU-ガイダンス

- 血液毒性
- 神経毒性
- 内分泌影響
- 発生影響
- 肝毒性 及び 腎臓への影響
- 他の臓器への影響

# Finding adequate endpoints of acute effects

## Specific Guidance for Haematotoxicity

### ● Data availability:

- Acute toxicity studies (e.g. clinical signs of Met-Hb),  
(not according agreed test guidelines)
- Repeat dose toxicity studies (routine investigations)
- Mechanistic studies (not according agreed test guidelines)

### ● Conclusions:

- Dog:  $\geq 4\%$  Met-Hb above background is considered adverse
- Rodents: statistically increase in Met-Hb is adverse
- Haemolysis: Evaluate pattern of haematological parameters, relation between exposure duration and effect, mechanism of action.

## 急性影響の適切なエンドポイントの選定

### 血液毒性についての具体的なガイダンス

#### ● データの利用可能性:

- 急性毒性試験 (例:メトヘモグロビン血症の臨床症状),  
(合意されたテストガイドラインに準拠せず)
- 反復投与毒性試験 (通常行われる試験)
- 作用機序試験(合意されたテストガイドラインに準拠せず)

#### ● 結論:

- イヌ:メトヘモグロビン濃度が背景データより4%以上高い場合は、有害影響
- げっ歯類:メトヘモグロビン濃度の統計学的に有意な上昇は有害影響
- 溶血: 血液学的パラメータのパターン、ばく露時間と影響の関係、作用機序を評価

# Finding adequate endpoints of acute effects

## Specific Guidance for Neurotoxicity

Pesticide residues\*

*Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues*

Geneva, December 2000

### Appendix D

#### **INTERPRETATION OF CHOLINESTERASE INHIBITION** (from 1998 JMPR report)

The Meeting considered the report of a Consultation on Interpretation of Inhibition of Acetylcholinesterase Activity, which was held in January 1998 (IPCS Document No. PCS/98.7) at the request of the 1997 JMPR. The Consultation made recommendations on several issues, as outlined below, which were adopted by the present Meeting.

[http://www.who.int/ipcs/food/jmpr/en/prst\\_wp\\_gls.pdf](http://www.who.int/ipcs/food/jmpr/en/prst_wp_gls.pdf)

Annex 1 of Appendix D

**Guidelines for evaluating substances with anticholinesterase properties**

# 急性影響の適切なエンドポイントの選定

## 神経毒性についての具体的なガイダンス

残留農薬\*

FAO/WHO合同残留農薬専門家会議の  
WHOコアメンバーのための毒性学的作業  
ペーパー作成のためのガイドライン  
ジュネーブ、2000年12月

付属書D

### コリンエステラーゼ阻害の解釈 (1998年のJMPR報告書より)

会合では、1997年JMPRの要請に基づき1998年1月に開催されたアセチルコリンエステラーゼ(AChE)活性阻害の解釈に関する会合の報告書 (IPCS文書番号PCS/98.7) について検討した。会合は、幾つかの論点について勧告を作成し、今回の会合で採択された。

[http://www.who.int/ipcs/food/jmpr/en/prst\\_wp\\_gls.pdf](http://www.who.int/ipcs/food/jmpr/en/prst_wp_gls.pdf)

Annex 1 of Appendix D

**抗コリンエステラーゼ特性を有する物質の評価指針**

# Finding adequate endpoints of acute effects

## Specific Guidance for Neurotoxicity

- **Data availability:**
  - Acute neurotoxicity studies (no further testing necessary)
- **Standard investigations** (general examination of clinical signs, behaviour, AChE inhibition, histopathology)
- **Specific investigations** (FOB for neuromuscular and sensory effects; learning and memory)
- **Conclusions:**
  - Neurotoxicity seen in repeat dose studies could be result of single exposure that is not reparable, i.e. any evidence of neurotoxicity relevant for ARfD .

## 急性影響の適切なエンドポイントの選定

### 神経毒性についての具体的なガイダンス

- **データの利用可能性:**
  - 急性神経毒性試験 (追加の試験は不要)
- **標準的な観察** (臨床症状、行動、AChE阻害、病理組織についての一般的な検査)
- **特別な観察** (神経筋及び知覚への影響の機能観察総合検査、学習及び記憶)
- **結論:**
  - 反復投与試験で見られる神経毒性は、単回ばく露による回復不能な影響、すなわちARfDに関連する神経毒性のエビデンスである可能性がある。

# Finding adequate endpoints of acute effects

## Specific Guidance for Developmental Toxicity

- **Data availability:**
  - Developmental toxicity studies (no further testing necessary)
  - Developmental neurotoxicity study (not mandatory in Europe)
  - Reproduction toxicity study (only in exceptional cases)
- **Relevant effects:**
  - Embryo-/fetotoxicity (e.g. death, growth retardation)
  - Structural defects (malformations, variations)
- **Conclusions:**
  - Developmental effects considered as relevant for ARfD
  - Consider length of the critical window, kinetics, mechanism
  - $C_{max}$  or AUC dependent effect,
  - Maternal toxicity not be considered significant for acute effects on the fetus, might be relevant for the dams.

## 急性影響の適切なエンドポイントの選定

### 発生毒性についての具体的なガイダンス

- **データの利用可能性:**
  - 発生毒性試験 (追加試験は不要)
  - 発達神経毒性試験 (欧州では義務ではない)
  - 繁殖毒性試験 (例外的な場合のみ)
- **関連する影響:**
  - 胚/胎児毒性(例: 死亡、発育遅延)
  - 構造上の欠損(奇形、変異)
- **結論:**
  - 発生影響はARfDに関連すると考えられる
  - 臨界期の長さ、動態、機序を考慮
  - $C_{max}$  又はAUCに依存した影響
  - 母毒性は、胎児に対する急性影響にとって重要とは考えられず、母体に関連している可能性がある。

# Finding adequate endpoints of acute effects

## Specific Guidance for Endocrine Effects

- **Data availability:**
  - Repeat dose toxicity studies (routine investigations)
  - Mechanistic studies (**not according agreed test guidelines**)
- **Relevant effects:**
  - Effects on female or male reproduction
  - Developmental toxicity
- **Conclusions:**
  - Effects on female reproductive function, development of their offspring should be considered relevant for setting an ARfD
  - Effects on male reproduction function, thyroid effects in rats not considered appropriate for setting an ARfD.

## 急性影響の適切なエンドポイントの選定

### 内分泌への影響についての具体的なガイダンス

- **データの利用可能性:**
  - 反復投与毒性試験 (通常行われる試験)
  - 作用機序試験 (**合意されたテストガイドラインに準拠せず**)
- **関連する影響:**
  - 雄又は雌の繁殖能への影響
  - 発生毒性
- **結論:**
  - 雌の繁殖能への影響、
  - 児動物の発育は、ARfDの設定に関連していると考えべき。
  - 雄の繁殖能に対する影響、ラットにおける甲状腺への影響は、ARfDの設定に適切とは考えられない。

# Finding adequate endpoints of acute effects

## Specific Guidance for Liver & Kidney Toxicity

- **Data availability:**
  - Repeat dose toxicity studies (routine investigations)
  - Mechanistic studies (**not according agreed test guidelines**)
- **Conclusions:**
  - Liver: increased serum cholesterol, enzyme induction, hypertrophy, hyperplasia, fibrosis, sclerosis, cirrhosis, neoplastic lesions are not applicable for ARfD
  - Kidney: increased organ weight, hyperplasia, altered serum calcium or phosphate are not applicable for ARfD
  - ARfD based on repeat dose study likely conservative; refinement possible by use of appropriate single dose study

## 急性影響の適切なエンドポイントの選定

### 肝毒性及び腎毒性についての具体的なガイダンス

- **データの利用可能性:**
  - 反復投与毒性試験 (通常行われる試験)
  - 作用機序試験 (**合意されたテストガイドラインに準拠せず**)
- **結論:**
  - 肝臓: 血清コレステロール濃度の増加、酵素誘導、肥大、過形成、線維化、硬化症、硬変、腫瘍性病変は、ARfDの設定に適用されない。
  - 腎臓: 臓器重量増加、過形成、血清カルシウム/リン酸濃度の変化は、ARfDの設定に適用されない。
  - 反復投与試験を根拠とするARfDは保守的である可能性; 適切な単回投与試験の利用により、精緻化が可能。

# Finding adequate endpoints of acute effects

## Specific Guidance for Effects on Other Organs

- **Data availability:**
  - Repeat dose toxicity studies
  - Mechanistic studies (**not according agreed test guidelines**)
- **Relevant effects:**
  - Irritation, ulceration, necrosis, degeneration, inflammation,
  - Diarrhoea, soft faeces
- **Conclusions:**
  - Direct effects on the gastro-intestinal tract carefully to determine the relevance to human exposure.
    - local irritation or a concentration related effect?
    - related to the method of administration (present with bolus dosing but not by dietary admixture)?
  - *Relevance considered on a case-by-case basis.*

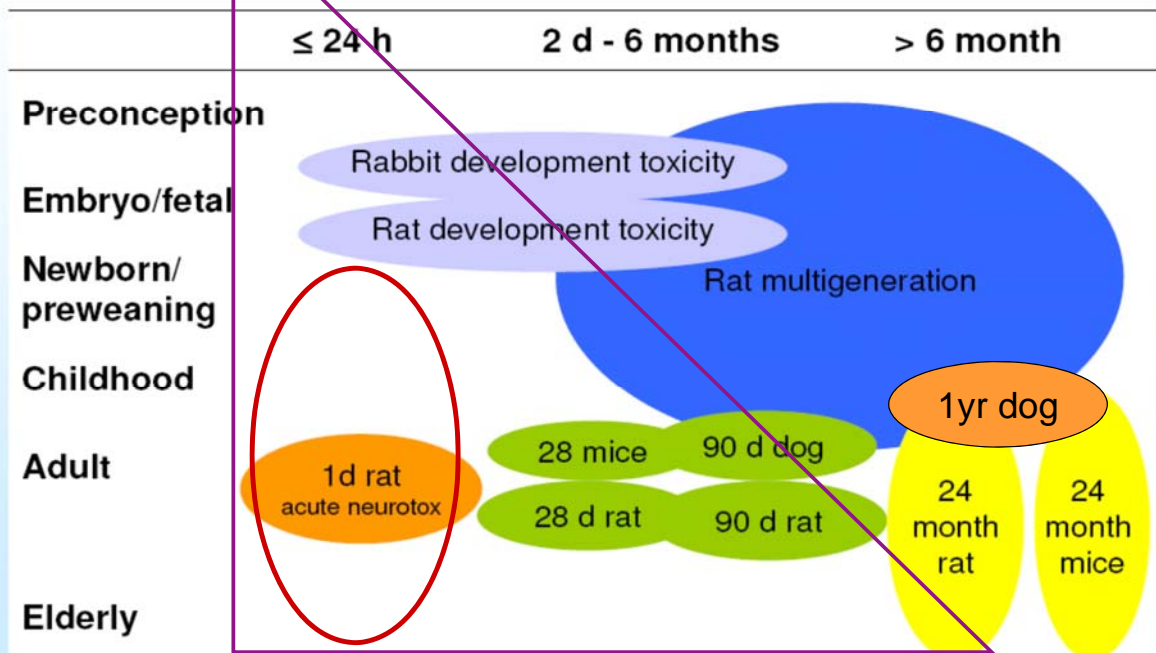
## 急性影響の適切なエンドポイントの選定

### その他の器官に対する影響についての具体的手引き

- **データの利用可能性:**
  - 反復投与毒性試験
  - 作用機序試験(**合意されたテストガイドラインに準拠せず**)
- **関連影響:**
  - 刺激性、潰瘍形成、壊死、変性、炎症
  - 下痢、軟便
- **結論:**
  - 消化管への直接的な影響は、ヒトへのばく露との関連性について慎重に判断
    - 局所刺激又はばく露濃度が、影響と関連しているか?
    - 投与方法(混餌投与ではなく、ボラス投与)と関連しているか?
  - **関連性については、ケースバイケースで検討**

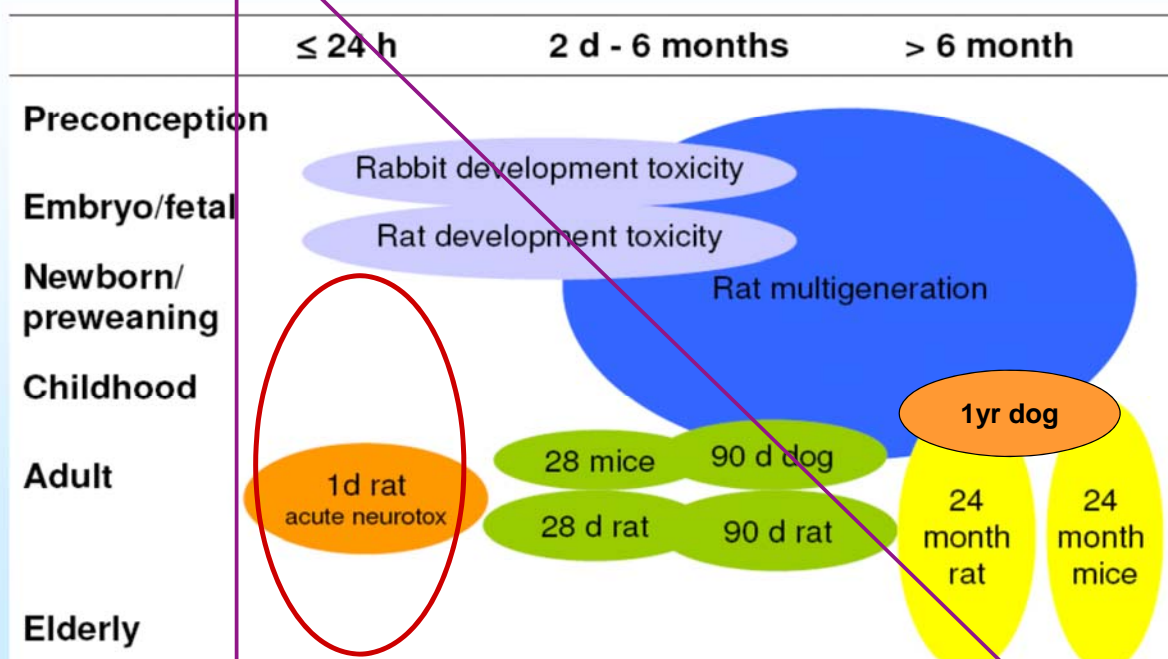
# Finding adequate endpoints of acute effects

## Identification of NOAELs / PODs (IV)



# 急性影響の適切なエンドポイントの選定

## Identification of NOAELs / PODs (IV)



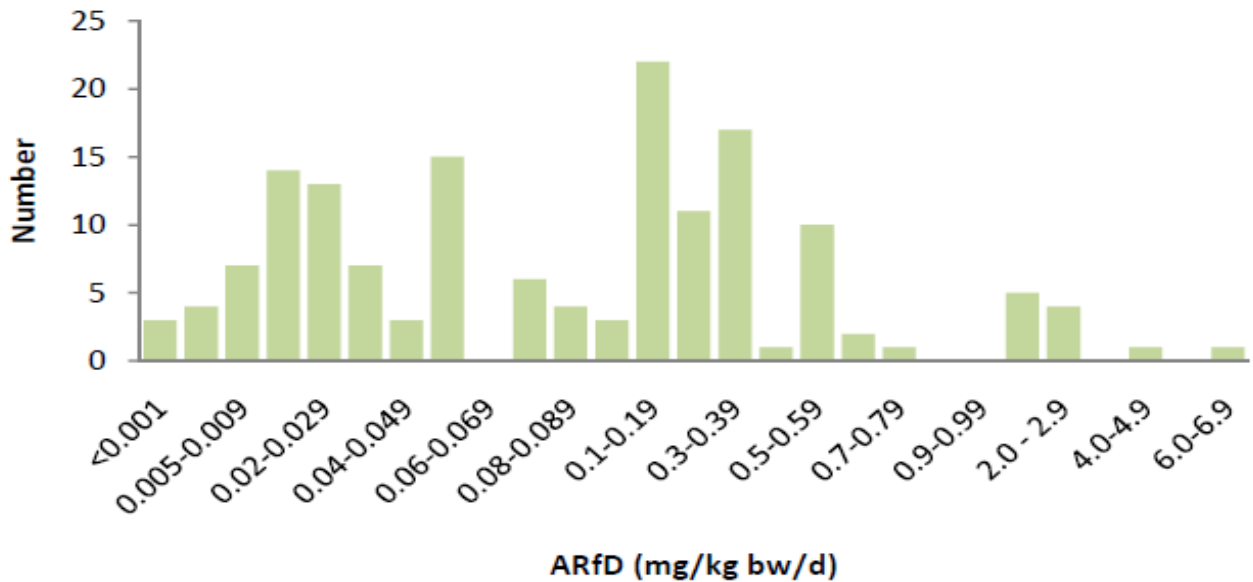
# Finding adequate endpoints of acute effects

Range of values (mg/kg bw/d)

0.00015 – 6.3

Mean 0.22

Median 0.08



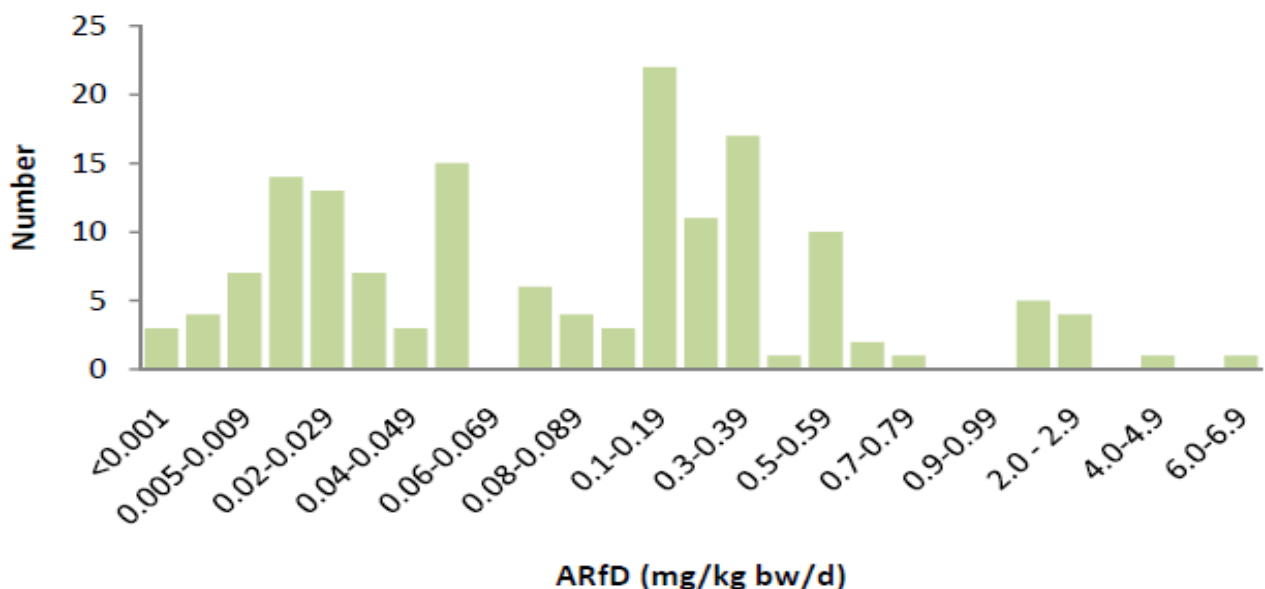
## 急性影響の適切なエンドポイントの選定

Range of values (mg/kg bw/d)


0.00015 – 6.3

Mean 0.22

Median 0.08



# Finding adequate endpoints of acute effects



Supporting Publications 2013:EN-413

EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT

Investigation of the state of the art on identification of appropriate reference points for the derivation of health-based guidance values (ADI, AOEL and AAOEL) for pesticides and on the derivation of uncertainty factors to be used in human risk assessment<sup>1</sup>


Chemicals Regulation Directorate, Health & Safety Executive, UK

Table 2 – Comparison of JMPR & EFSA ARfDs

| Criterion                          | Number    |
|------------------------------------|-----------|
| Both have same value               | 9         |
| Values differ only due to rounding | 4         |
| Agree ARfD not required            | 11        |
| JMPR value higher than EFSA        | 23        |
| EFSA value higher than JMPR        | 2         |
| Only JMPR conclude not required    | 7         |
| Only EFSA conclude not required    | 1         |
| <b>Total</b>                       | <b>57</b> |

[http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/413e.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/413e.pdf)

# 急性影響の適切なエンドポイントの選定



Supporting Publications 2013:EN-413

EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT

Investigation of the state of the art on identification of appropriate reference points for the derivation of health-based guidance values (ADI, AOEL and AAOEL) for pesticides and on the derivation of uncertainty factors to be used in human risk assessment<sup>1</sup>

Chemicals Regulation Directorate, Health & Safety Executive, UK

表2 – JMPR 及び EFSA の ARfD の比較

| 分類基準              | 数  |
|-------------------|----|
| 双方が同じ値を設定         | 9  |
| ラウンドの関係のみで異なる値を設定 | 4  |
| ARfDを必要としないことで一致  | 11 |
| JMPRの値がEFSAより高い   | 23 |
| EFSAの値がJMPRより高い   | 2  |
| JMPRのみが必要ないと判断    | 7  |
| EFSAのみが必要ないと判断    | 1  |
| 合計                | 57 |

[http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/413](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/413)

# Finding adequate endpoints of acute effects

A retrospective analysis of ARfD values of 198 pesticides in the European Union has shown that a **special ARfD study** was considered necessary only for very few pesticides.

Critical Reviews in Toxicology, 2010; 40(1): 24-34

informa  
healthcare

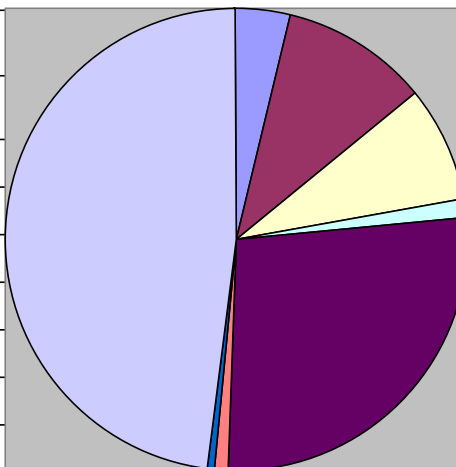
REVIEW ARTICLE

A retrospective analysis of Acute Reference Doses for pesticides evaluated in the European Union

Roland Solecki, Tomas Moeller, Michael Herrmann, and Bernd Stein

Department of Chemical Safety, Federal Institute for Risk Assessment, Berlin, Germany

| Studies used for ARfD derivation | N  | %    |   |
|----------------------------------|----|------|---|
| Special ARfD study               | 8  | 4.0  | A |
| Acute neurotoxicity study        | 20 | 10.1 | B |
| Repeated dose toxicity study     | 16 | 8.1  | C |
| Multigeneration study            | 3  | 1.5  | D |
| Developmental toxicity           | 53 | 26.8 | E |
| Developmental neurotoxicity      | 2  | 1.0  | F |
| Human study                      | 1  | 0.5  | G |
| No ARfD derived (not necessary)  | 95 | 48.0 | H |



## 急性影響の適切なエンドポイントの選定

EU域内における198農薬のARfDの遡及的分析においては、ごく少数の農薬のみにおいてARfD設定のために特別な試験が必要であると考えられたことが示された。

Critical Reviews in Toxicology, 2010; 40(1): 24-34

informa  
healthcare

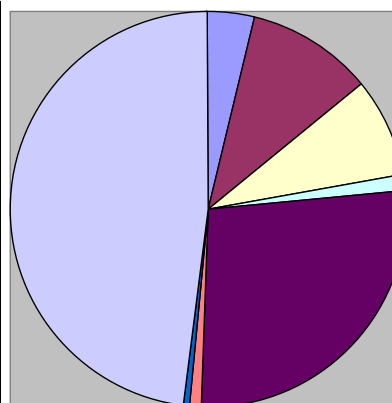
REVIEW ARTICLE

A retrospective analysis of Acute Reference Doses for pesticides evaluated in the European Union

Roland Solecki, Tomas Moeller, Michael Herrmann, and Bernd Stein

Department of Chemical Safety, Federal Institute for Risk Assessment, Berlin, Germany

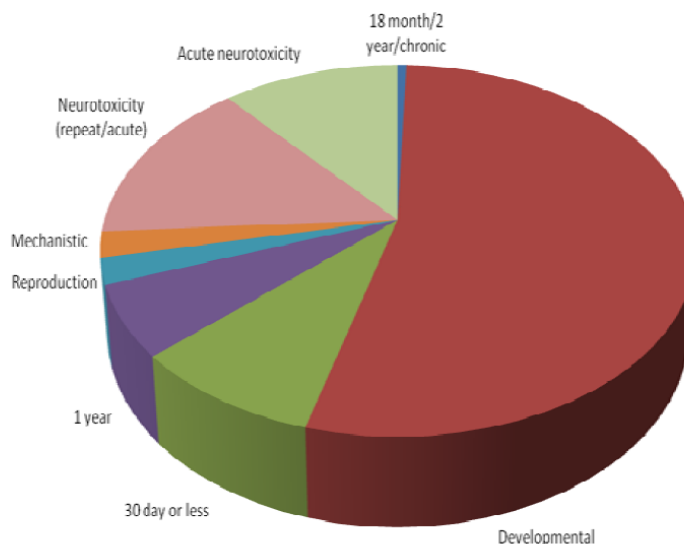
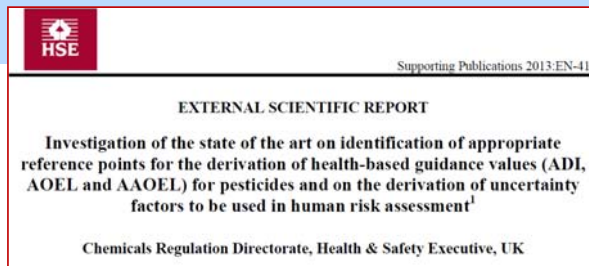
| ARfD算出に用いられた試験    | 数  | %    |   |
|-------------------|----|------|---|
| ARfD設定のための特別な試験   | 8  | 4.0  | A |
| 急性神経毒性試験          | 20 | 10.1 | B |
| 反復投与毒性試験          | 16 | 8.1  | C |
| 多世代(繁殖)試験         | 3  | 1.5  | D |
| 発生毒性              | 53 | 26.8 | E |
| 発達神経毒性            | 2  | 1.0  | F |
| ヒトの試験             | 1  | 0.5  | G |
| ARfDを算出しない(必要でない) | 95 | 48.0 | H |



# Consideration of specific effects for ARfD setting

## Frequency of main study types used to set ARfD

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| 18 month / 2 year / chronic   | 1%  |
| 1 year                        | 8%  |
| 90 day                        | 8%  |
| 2 - 30 day                    | 10% |
| Mechanistic                   | 3%  |
| Developmental                 | 58% |
| Reproduction                  | 3%  |
| Neurotoxicity (repeat /acute) | 19% |
| Acute neurotoxicity           | 16% |

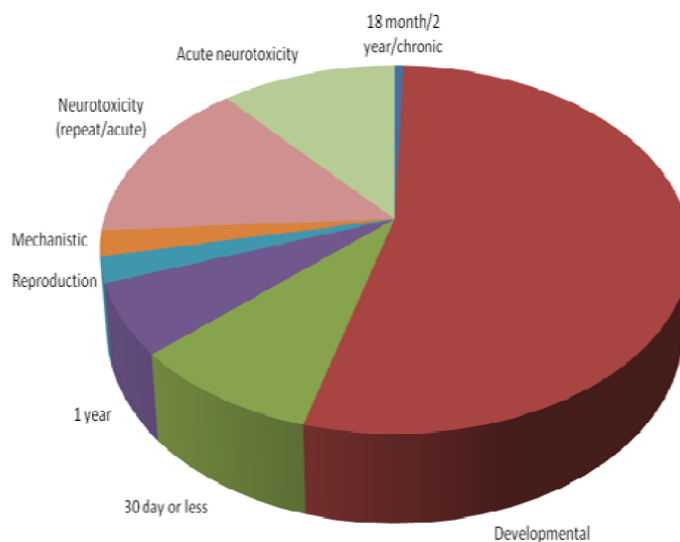
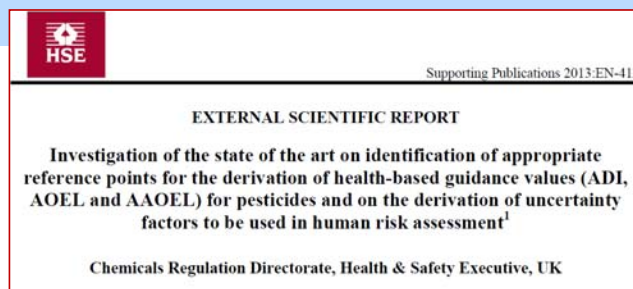


[http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/413e.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/413e.pdf)

# ARfD設定における特定の影響に関する検討

## ARfD設定に用いられた主な試験タイプの頻度

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| 18 month / 2 year / chronic   | 1%  |
| 1 year                        | 8%  |
| 90 day                        | 8%  |
| 2 - 30 day                    | 10% |
| Mechanistic                   | 3%  |
| Developmental                 | 58% |
| Reproduction                  | 3%  |
| Neurotoxicity (repeat /acute) | 19% |
| Acute neurotoxicity           | 16% |



[http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/413e.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/413e.pdf)

# Consideration of specific effects for ARfD setting



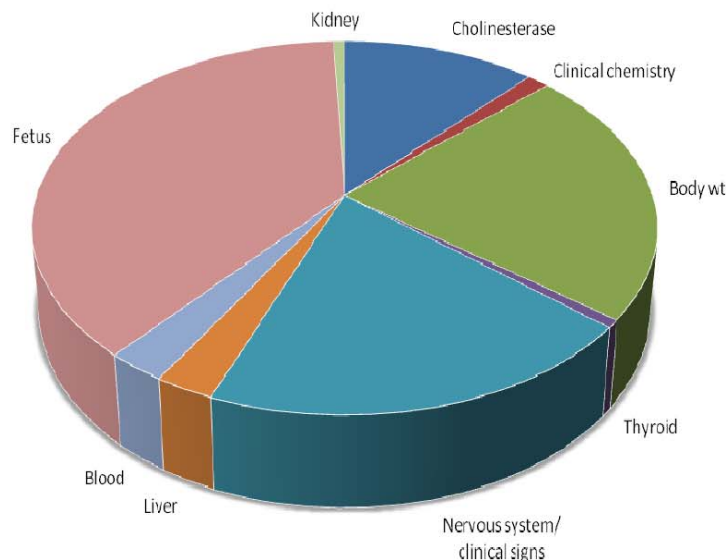
Supporting Publications 2013:EN-413

## EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT

Investigation of the state of the art on identification of appropriate reference points for the derivation of health-based guidance values (ADI, AOEL and AAOEL) for pesticides and on the derivation of uncertainty factors to be used in human risk assessment<sup>1</sup>

Chemicals Regulation Directorate, Health & Safety Executive, UK

### Main targets / end-points



|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| Liver                           | 3%  |
| Thyroid                         | 1%  |
| Blood                           | 3%  |
| Cholinesterase                  | 11% |
| Clinical chemistry              | 1%  |
| Body wt                         | 21% |
| Nervous system / clinical signs | 23% |
| Fetus                           | 34% |
| Kidney                          | 1%  |

[http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/413e.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/413e.pdf)

# ARfD設定における特定の影響に関する検討



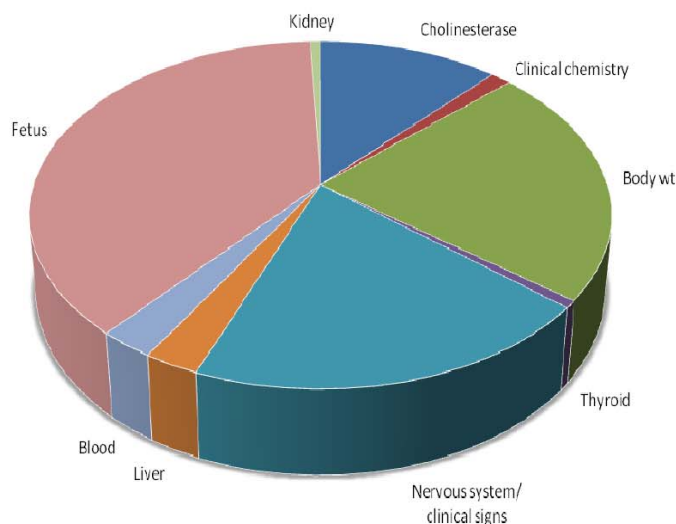
Supporting Publications 2013:EN-413

## EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT

Investigation of the state of the art on identification of appropriate reference points for the derivation of health-based guidance values (ADI, AOEL and AAOEL) for pesticides and on the derivation of uncertainty factors to be used in human risk assessment<sup>1</sup>

Chemicals Regulation Directorate, Health & Safety Executive, UK

### 主なターゲット/エンドポイント



|            |     |
|------------|-----|
| 肝臓         | 3%  |
| 甲状腺        | 1%  |
| 血液         | 3%  |
| コリンエステラーゼ  | 11% |
| 臨床化学       | 1%  |
| 体重         | 21% |
| 神経系 / 臨床徴候 | 23% |
| 胎児         | 34% |
| 腎臓         | 1%  |

[http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/413e.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/413e.pdf)

# Consideration of specific effects for ARfD setting

## Consideration on body weight



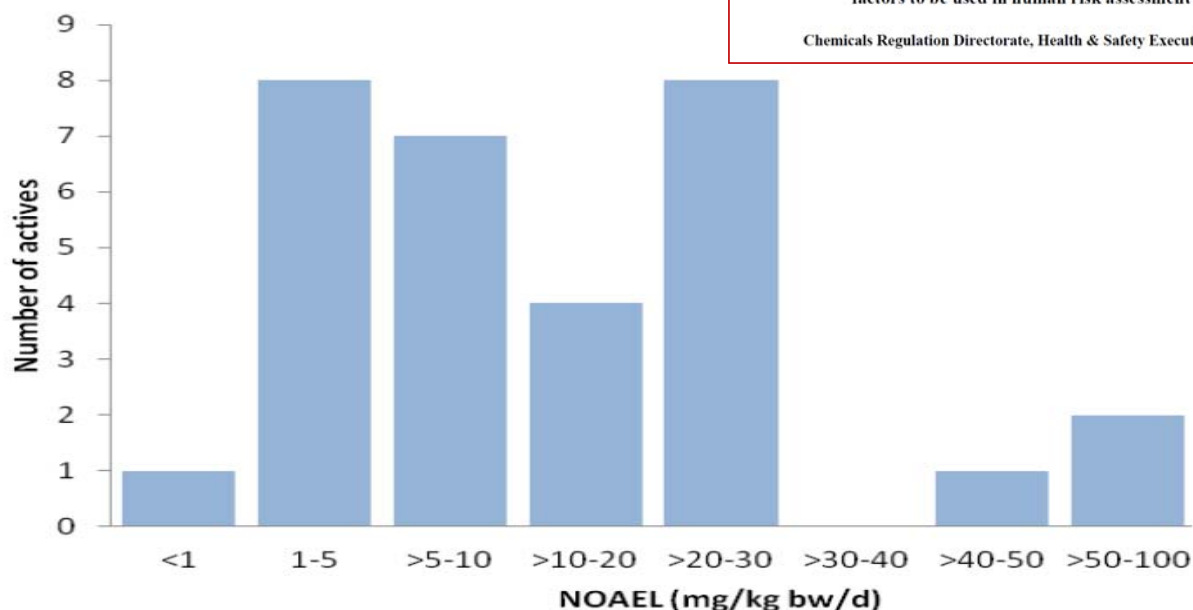
Supporting Publications 2013:EN-413

### EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT

Investigation of the state of the art on identification of appropriate reference points for the derivation of health-based guidance values (ADI, AOEL and AAOEL) for pesticides and on the derivation of uncertainty factors to be used in human risk assessment<sup>1</sup>

Chemicals Regulation Directorate, Health & Safety Executive, UK

ARfD bd wt



[http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/413e.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/413e.pdf)



# ARfD設定のための特定の影響に関する検討

## 体重に関する検討



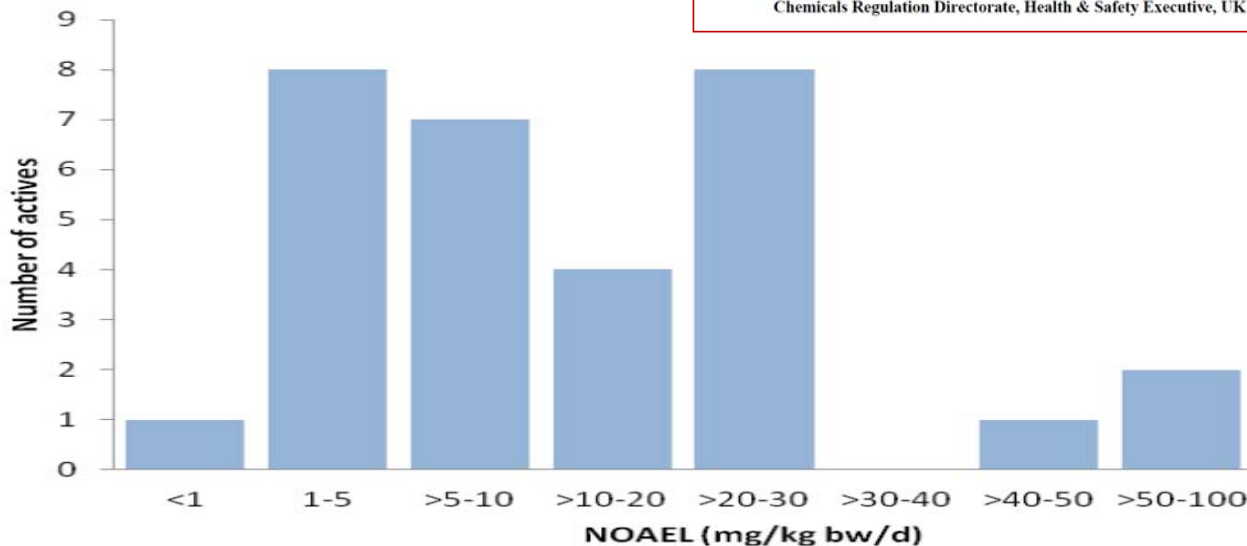
Supporting Publications 2013:EN-413

### EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT

Investigation of the state of the art on identification of appropriate reference points for the derivation of health-based guidance values (ADI, AOEL and AAOEL) for pesticides and on the derivation of uncertainty factors to be used in human risk assessment<sup>1</sup>

Chemicals Regulation Directorate, Health & Safety Executive, UK

ARfD bd wt




[http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/413e.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/413e.pdf)



# Consideration of specific effects for ARfD setting

## Consideration of fetal effects

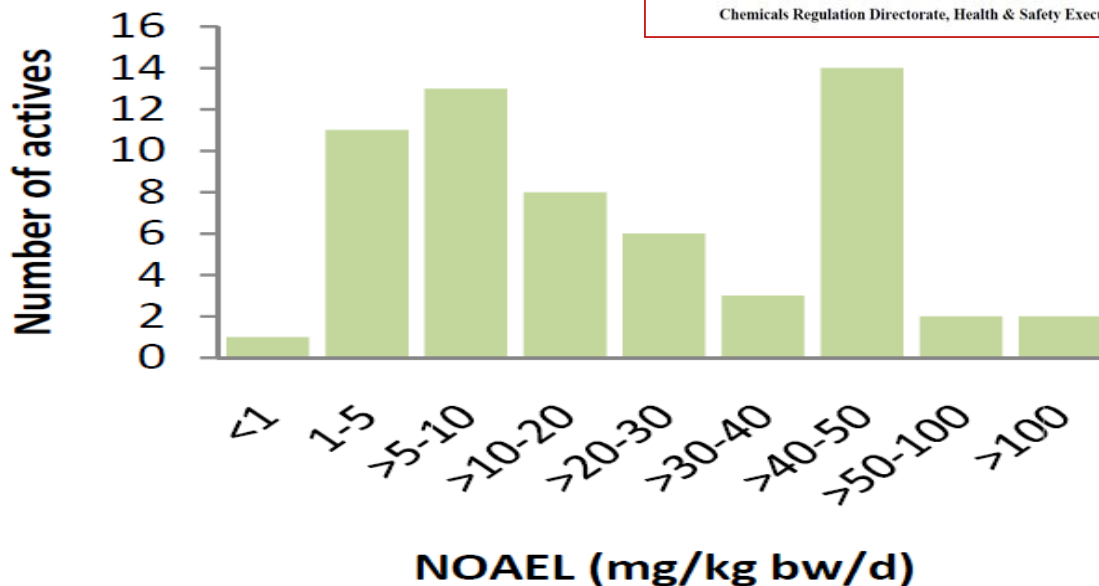
 Supporting Publications 2013:EN-413

EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT

Investigation of the state of the art on identification of appropriate reference points for the derivation of health-based guidance values (ADI, AOEL and AAOEL) for pesticides and on the derivation of uncertainty factors to be used in human risk assessment<sup>1</sup>

Chemicals Regulation Directorate, Health & Safety Executive, UK


ARfd Foetus



[http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/413e.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/413e.pdf)

# ARfD設定のための特定の影響に関する検討

## 胎児への影響に関する検討

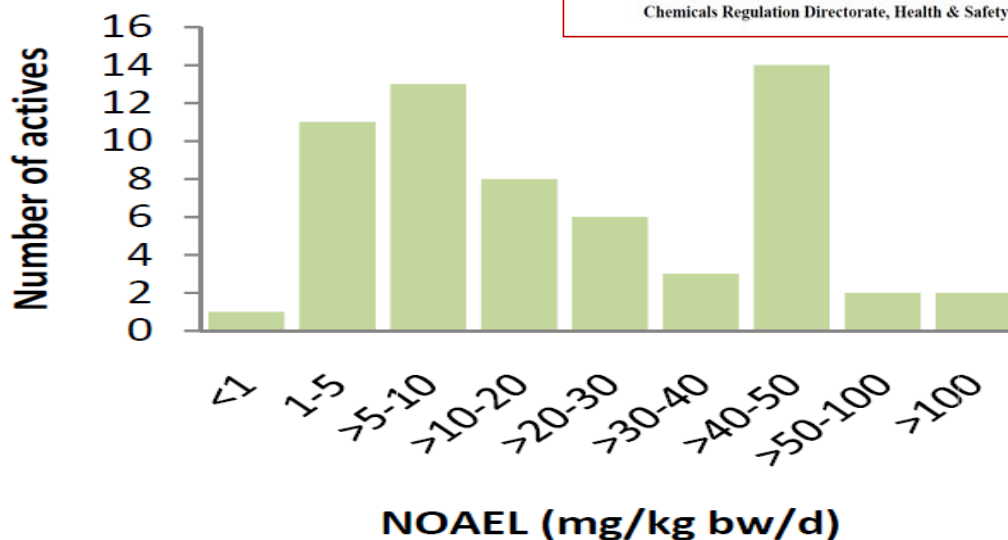
 Supporting Publications 2013:EN-413

EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT

Investigation of the state of the art on identification of appropriate reference points for the derivation of health-based guidance values (ADI, AOEL and AAOEL) for pesticides and on the derivation of uncertainty factors to be used in human risk assessment<sup>1</sup>

Chemicals Regulation Directorate, Health & Safety Executive, UK

ARfd Foetus

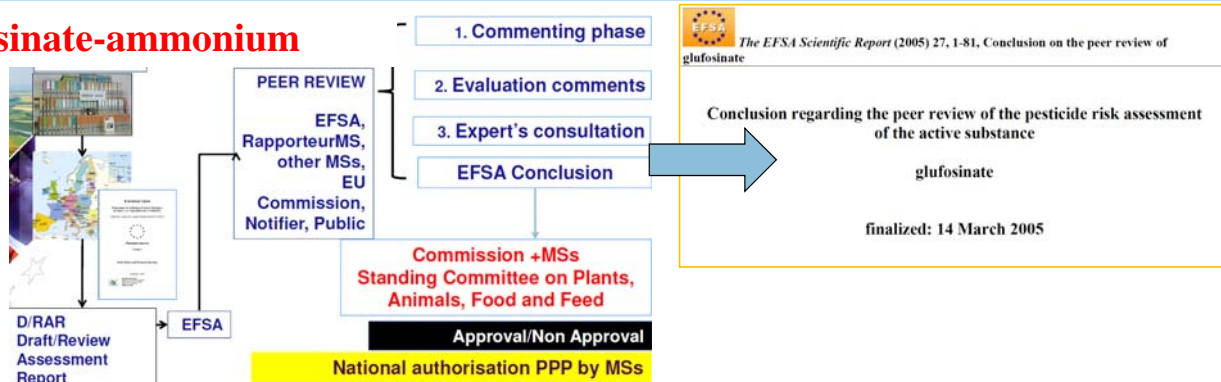


[http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/413e.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/413e.pdf)

# Consideration of specific effects for ARfD setting

## Consideration of fetal effects

### Glufosinate-ammonium



### ARfD

Initially in the DAR the **Rapporteur Member State** proposed **two ARfD** values.

The ARfD is based on the NOAEL of 6.3 mg/kg bw/day in the rabbit developmental toxicity study.

The effects are severe and seen both in the rat and rabbit an additional safety factor of 3 was suggested.

However, in a scientific point of view it is unlikely that these effects would occur in toddlers.

Thus, the additional safety factor should not be applied.

Therefore, the rapporteur Member State proposed:

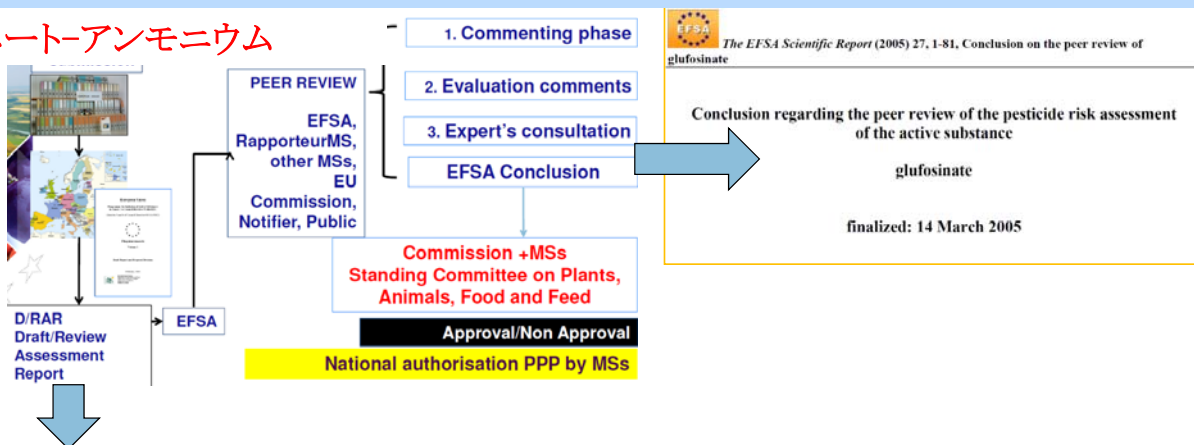
1. ARfD of 6.3 mg/kg bw/day/300 i.e. 0.021 mg/kg bw/day.

2. ARfD for the toddlers, no additional safety factor; 6.3 mg/kg bw/day/100 = 0.063 mg/kg bw/day.

## ARfD設定のための特定の影響に関する検討

### 胎児への影響に関する検討

### グルホシネート-アンモニウム



### ARfD

まず、DARにおいて、報告書作成国(Rapporteur Member State)は**2種のARfD**を提案した。

ARfDはウサギの発生毒性試験におけるNOAEL 6.3 mg/kg体重/日から算出した。

影響は重篤でありラット及びウサギの両方において観察されたため、追加の安全係数3が提案された。

しかし、科学的見地から幼児においてこれらの影響が表れるとは思われない。

従って追加の安全係数は適用されるべきでない。

そのため、報告書作成国は下記の通り提案した。:

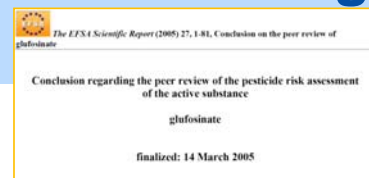
1. ARfDは6.3 mg/kg体重/日/300すなわち 0.021 mg/kg 体重/日

2. 幼児のARfDには追加の安全係数は使用せず、6.3 mg/kg 体重/日/100 = 0.063 mg/kg 体重/日

# Consideration of specific effects for ARfD setting

## Consideration of fetal effects

### Glufosinate-ammonium



The setting of ARfD(s) was discussed at the **EFSA-Expert meeting**.

It was agreed from a scientific point of view, it would be possible to set two ARfD.

The Expert Meeting agreed to use the NOAEL (6.3 mg/kg bw/day) in the rabbit developmental study should be used but assigned for the consumer group “**women of child bearing potential**”

Since the effects are of a severe character the Meeting agreed with the **additional safety factor of 3**.

Developmental toxicity effects not be applicable for the “**general population**”.

Meeting agreed to use NOAEL (overall 4.5 mg/kg bw/day) from 1-year dog study for second ARfD.

The effects observed are mortality during the initial phase of exposure and neurotoxic signs

28-day dog study a significant decrease in brain glutamine synthetase activity at 8 mg/kg bw/day noted.

These are common representative acute effects induced by glufosinate-ammonium.

**No additional safety factor** was appointed. The information is to be found in the revised DAR.

### Conclusion

Two ARfD values are proposed to be set for glufosinate-ammonium

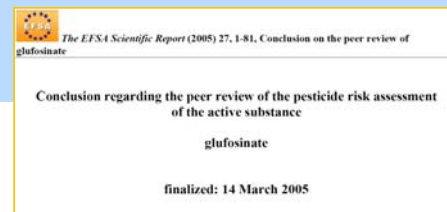
**1.ARfD for women of child bearing potential; 6.3 mg/kg bw/day/300 = 0.021 mg/kg bw/day**

**2.ARfD for the general population; 4.5 mg/kg bw/day/100 = 0.045 mg/kg bw/day**

## ARfD設定のための特定の影響に関する検討

### 胎児への影響に関する検討

### グルホシネート-アンモニウム



EFSA専門家会議においてARfD(s)の設定が議論された。

科学的見地から2種のARfDを設定することが可能であることに合意した。

専門家会議はウサギを用いた発生毒性試験におけるNOAEL (6.3 mg/kg 体重/日)の使用に合意した。このNOAELは使用されるべきだが、対象集団を「妊婦又は妊娠可能な女性」に設定するべきであるとされた。

影響は重篤であったことから、会議は追加の安全係数3の適用に合意した。

発生毒性の影響は「一般の集団」には適用されない。

会議は、第2のARfDとしてイヌ1年間試験のNOAEL (overall 4.5 mg/kg 体重/日)を使用することに合意した。

観察された影響はばく露初期の死亡及び神経症状、イヌを用いた28日間試験における8 mg/kg 体重/日投与群における脳のグルタミン酸合成酵素活性の有意な減少である。

これらはグルホシネートアンモニウムによる誘導される一般に代表的な急性影響である。

追加の安全係数は設定されなかった。情報は改訂DARに掲載される。

### 結論

グルホシネートアンモニウムについて、2種のARfDを提案する。

1.妊婦又は妊娠可能な女性に対するARfD ; 6.3 mg/kg 体重/日/300 = 0.021 mg/kg 体重/日

2.一般の集団に対するARfD; 4.5 mg/kg 体重/日/100 = 0.045 mg/kg 体重/日

# Consideration of specific effects for ARfD setting

## Consideration of fetal effects

Pesticide residues in food — 2012

Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues

### Glufosinate-ammonium

### Toxicological evaluation

The Meeting established an acute reference dose (ARfD) for glufosinate-ammonium of **0.01 mg/kg bw, based on the NOAEL of 1 mg/kg bw per day in the 28-day study in dogs** for an increase in spontaneous motor activity that occurred within a few days after the start of treatment and reductions in body weight gain and feed consumption observed during the 1st week of treatment with 8 mg/kg bw per day and application of a safety factor of 100.

**This ARfD is considered to be adequately protective for any reproductive and developmental effects.**

|        |  |                           |  |   |
|--------|--|---------------------------|--|---|
| Rat    | Developmental toxicity study <sup>c</sup>      | Maternal toxicity         | 10 mg/kg bw per day                    | 50 mg/kg bw per day                     |
|        |  | Embryo and fetal toxicity | 10 mg/kg bw per day                    | 50 mg/kg bw per day                     |
|        | Developmental neurotoxicity study <sup>c</sup> | Maternal toxicity         | 1000 ppm, equal to 69 mg/kg bw per day | 4500 ppm, equal to 292 mg/kg bw per day |
|        |  | Embryo and fetal toxicity | 200 ppm, equal to 14 mg/kg bw per day  | 1000 ppm, equal to 69 mg/kg bw per day  |
| Rabbit | Developmental toxicity study <sup>c</sup>      | Maternal toxicity         | 6.3 mg/kg bw per day                   | 20 mg/kg bw per day                     |
|        |  | Embryo and fetal toxicity | 6.3 mg/kg bw per day                   | 20 mg/kg bw per day                     |
| Dog    | Short-term study of toxicity <sup>f</sup>      | Toxicity                  | 1 mg/kg bw per day                     | 8 mg/kg bw per day                      |

Roland Solecki – ARfD Tokyo 2015

Page 79



## ARfD設定のための特定の影響に関する検討

### 胎児への影響に関する検討

Pesticide residues in food — 2012

Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues

### グルホシネートアンモニウム

### 毒性評価

会合はグルホシネートアンモニウムの急性参照用量 (ARfD) を、イヌを用いた28日間試験において8 mg/kg体重/日投与群の投与開始後数日以内に生じた自発運動量の増加並びに投与1週以内の体重増加量及び摂餌量の減少によるNOAEL 1 mg/kg体重/日に安全係数100を適用し、0.01 mg/kg体重と設定した。

**このARfDはいかなる生殖及び発生への影響に対しても十分保護的であると考えられる。**

|     |                       |        |                         |                          |
|-----|-----------------------|--------|-------------------------|--------------------------|
| ラット | 発生毒性試験 <sup>c</sup>   | 母毒性    | 10 mg/kg体重/日            | 50 mg/kg体重/日             |
|     |                       | 胚/胎児毒性 | 10 mg/kg体重/日            | 50 mg/kg体重/日             |
|     | 発達神経毒性試験 <sup>c</sup> | 母毒性    | 1000 ppm、69 mg/kg体重/日相当 | 4500 ppm、292 mg/kg体重/日相当 |
|     |                       | 胚/胎児毒性 | 200 ppm、14 mg/kg体重/日相当  | 1000 ppm、10 mg/kg体重/日相当  |
| ウサギ | 発生毒性試験 <sup>c</sup>   | 母毒性    | 6.3 mg/kg体重/日           | 20 mg/kg体重/日             |
|     |                       | 胚/胎児毒性 | 6.3 mg/kg体重/日           | 20 mg/kg体重/日             |
| イヌ  | 短期毒性試験 <sup>f</sup>   | 毒性     | 1 mg/kg体重/日             | 8 mg/kg体重/日              |




# Consideration of specific effects for ARfD setting

## Consideration of fetal effects


### Acetamiprid & Imidacloprid

<sup>4</sup>Kimura-Kuroda J, Komuta Y, Kuroda Y, Hayashi Kawano H. Nicotine-like effects of the neonicotinoid insecticides acetamiprid and imidacloprid on cerebellar neurons from neonatal rats. PLoS ONE 2012; 7 (2): e32432. doi: 10.1371/journal.pone.0032432


 European Food Safety Authority
 EFSA Journal 2013;11(12):3471

**Scientific Opinion on the developmental neurotoxicity potential of acetamiprid and imidacloprid<sup>1</sup>**

EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR)<sup>2,3</sup>  
European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy

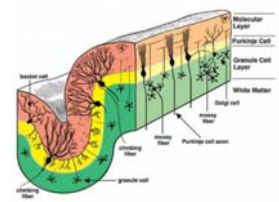

 European Food Safety Authority
 Developmental neurotoxicity potential of acetamiprid and imidacloprid

*Q3 Do the existing health-based guidance values provide adequate protection against any potential developmental neurotoxicity of acetamiprid and imidacloprid and if not what values would be necessary to provide such protection?*

Based on the indications provided by the available DNT studies and the associated uncertainties in establishment of the corresponding NOAELs, the Panel considers that the current ARfDs may not be protective enough for the possible developmental neurotoxicity of acetamiprid and imidacloprid. The same uncertainties do not allow us to set a reliable ADI for acetamiprid. However, the ADI set for imidacloprid would provide adequate protection against its potential adverse effects on the developing nervous system. Accordingly, more conservative reference values are proposed based on the existing toxicological data.

The PPR Panel recommends that a more conservative NOAEL of 2.5 mg/kg bw per day for acetamiprid should be used as a point of departure for the derivation of ADI, ARfD and AOEL, which should all be set at 0.025 mg/kg bw per day. When new and more reliable DNT data are available, the point of departure can be revised.

As the current ARfD and AOEL for imidacloprid may not be protective enough for potential developmental neurotoxicity of this active substance, the Panel also recommends to conservatively lower these reference values to the same level as the ADI (0.06 mg/kg bw per day).




# ARfD設定のための特定の影響に関する検討

## 胎児への影響に関する検討


### アセタミプリド及びイミダクロプリド

<sup>4</sup>Kimura-Kuroda J, Komuta Y, Kuroda Y, Hayashi Kawano H. Nicotine-like effects of the neonicotinoid insecticides acetamiprid and imidacloprid on cerebellar neurons from neonatal rats. PLoS ONE 2012; 7 (2): e32432. doi: 10.1371/journal.pone.0032432


 European Food Safety Authority
 EFSA Journal 2013;11(12):3471

アセタミプリド及びイミダクロプリドの発達神経毒性の可能性に関する科学的意見書

EFSA「植物保護製剤及びそれらの残留に関する科学パネル」(PPR)


 European Food Safety Authority
 Developmental neurotoxicity potential of acetamiprid and imidacloprid

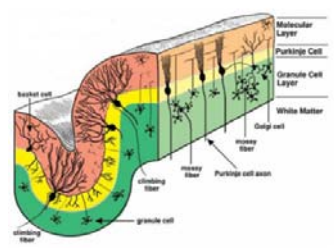
*Q3: 現行の健康に基づく参照用量は、アセタミプリド及びイミダクロプリドのいかなる発達神経毒性の可能性に対しても適切に保護されているのか、もしそうでなければ、そのような保護のためにどのような値が必要か?*

利用可能なDNT試験から得られた指標及び対応するNOAELの設定における不確実性に関連し、PPRパネルは、現在のARfDはアセタミプリド及びイミダクロプリドの発達神経毒性の可能性に対し十分に保護的ではないかもしれないと考える。

同様の不確実性のため、アセタミプリドについて信頼できるADIを設定することができない。しかしながら、イミダクロプリドに設定されたADIは、発達神経系への有害影響の可能性に対し適切な保護となるであろう。

PPRパネルは、アセタミプリドについて、より保守的なNOAEL 2.5 mg/kg体重/日をADI、ARfD及びAOEL設定の出発点(point of departure)として使用し、これらの値を、全て0.025mg/kg体重/日に設定すべきであると勧告する。新しくより信頼性の高いDNTデータが利用可能となれば、出発点は変更される。

イミダクロプリドの現行のARfD及びAOELは、発達神経毒性の可能性に対し十分に保護的でないため、PPRパネルは、これらの参照用量も保守的に低下させ、ADIと同レベル(0.06mg/kg体重/日)に引き下げることを勧告する。



# Consideration of specific effects for ARfD setting

## Consideration of fetal effects

### Carbendazim

Pesticide residues  
in food – 2005

FAO  
PLANT  
PRODUCTION  
AND PROTECTION  
PAPER

183

#### Toxicological evaluation

The Meeting established an ARfD of 0.1 mg/kg bw based on an overall NOAEL of 10 mg/kg bw per day for developmental toxicity from three studies in rats and one study in rabbits, and a safety factor of 100. The Meeting concluded that this ARfD applies only to women of childbearing age.

For the general population, including children, the Meeting established an ARfD of 0.5 mg/kg bw based on the NOAEL of 50 mg/kg bw in the study of toxicity to the male reproductive system in rats and supported by the studies on micronucleus or aneuploidy induction *in vivo*, using a safety factor of 100.

An additional safety factor for the severity of the effects was considered to be unnecessary, since the underlying mechanism is clearly understood and there is a clear threshold for these effects.

The acute reference dose (ARfD) of 0.02 mg/kg bw/day were based on the developmental data in rats and rabbits (NOAEL of 10 mg/kg bw/day), and applying a safety factor of 500.

Margin of safety of 2500 between ARfD and the NOEL for the induction of aneuploidy *in vivo*. This margin was considered adequate to cover uncertainties.



## ARfD設定のための特定の影響に関する検討

### 胎児への影響に関する検討

### カルベンダジム

Pesticide residues  
in food – 2005

FAO  
PLANT  
PRODUCTION  
AND PROTECTION  
PAPER

183

#### 毒性評価

会合は、ラット3本及びウサギ1本の発生毒性試験における総合的なNOAEL 10 mg/kg体重に基づき、安全係数100を適用してARfDを0.1 mg/kg体重と設定された。会合は、このARfDは妊婦又は妊娠可能な女性にのみ適用すると結論づけた。

子どもを含む一般の集団に対し、会合は雄ラットの繁殖系に対する毒性試験におけるNOAEL 50 mg/kg体重に基づき、0.5 mg/kg体重をARfDと設定された。これは、*in vivo*小核又は異数性誘発試験により裏付けられ、安全係数として100が適用された。

作用機序は明確に理解され、これらの影響には明白な閾値が存在することから、影響の重篤度に関する追加の安全係数は不要と考えられた。

急性参照用量(ARfD) はラット及びウサギを用いた発生毒性試験 (NOAEL 10 mg/kg体重/日)に追加の安全係数500を適用し、0.02 mg/kg体重/日とされた。

*In vivo*における異数性誘発のARfDとNOELの間の安全マージンは2500である。このマージンは不確実性を包含するために適切であると考えられた。



# Consideration of specific effects for ARfD setting

## Consideration of fetal and neurotoxic effects

### Pirimiphos-methyl

#### Developmental toxicity

Evidence of foetotoxicity, such as shifted pelvic position, was present at **48 mg/kg bw/day**.

However signs of maternal toxicity were observed at this dose level (reduction in acetyl cholinesterase activity).

The effect is rather reflect a foetotoxic effect than a teratogenic effect.

#### Neurotoxicity

Acute as well as short term (13-week) neurotoxicological studies were performed in the rat. The primary effect is inhibition of cholinesterase activity in both brain and erythrocytes.

**The acute NOAEL is 15 mg/kg bw** and the **short term NOAEL is 2.1 mg/kg bw/day**.

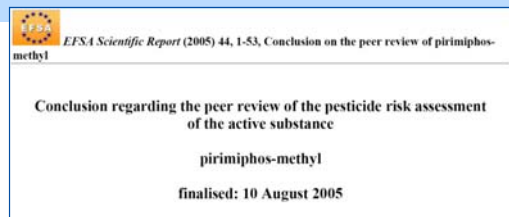
No evidence of delayed neurotoxicity (NTE activity) was recorded in hens

#### ARfD

The ARfD is based on the NOAEL of 15 mg/kg bw/day from the acute neurotoxicity study in the rat, with 100 as safety factor.

**The ARfD is 0.15 mg/kg bw.**

[http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/exist\\_subs\\_rep\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/exist_subs_rep_en.htm)



## ARfD設定のための特定の影響に関する検討

### 胎児及び神経毒性への影響に関する検討

### ピリミホス-メチル

#### 発生毒性

**48 mg/kg体重/日**投与群において、骨盤の位置異常等胎児毒性のエビデンスが認められるが、同用量投与群では母毒性 (AChE活性の低下) も認められた。

影響は催奇形性というよりは胎児毒性を反映したものである。

#### 神経毒性

ラットにおいて、急性及び短期(13週)神経毒性試験を実施。

初期の影響は脳及び赤血球コリンエステラーゼ (ChE) 活性阻害。

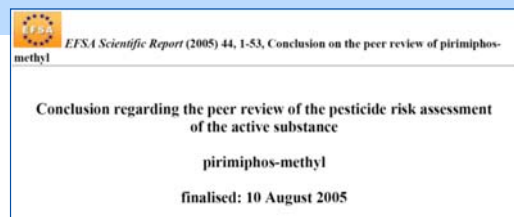
急性のNOAELは**15 mg/kg体重/日**、短期のNOAELは**2.1 mg/kg体重/日**。

産卵鶏では遅発性神経毒性(NTE活性)のエビデンスは認められない。

#### ARfD

ARfDは、ラットの急性神経毒性試験における NOAEL 15 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100を適用し**0.15 mg/kg bw**とする。

[http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/exist\\_subs\\_rep\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/exist_subs_rep_en.htm)



# Consideration of specific effects for ARfD setting

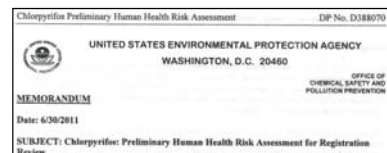
## Consideration of fetal and neurotoxic effects

### Chlorpyrifos

2005, an EU ARfD of 0.1 mg/kg bw was established, based on a default uncertainty factors (10x10) to the no-observed adverse effect level (NOAEL) established in the following studies in rats:

- acute neurotoxicity study in rats, resulting in a clear NOAEL of 10 mg/kg bw acute toxicity
- single oral gavage dose of chlorpyrifos, no inhibition of brain AChE at 10.0 mg/Kg bw
- scientifically and ethically valid study in volunteers, NOEL was 1.0 mg/Kg bw

As a part of the re-registration for chlorpyrifos, the USEPA called for a Comparative cholinesterase assay (CCA) study in rats to determine if age-related sensitivities to ChE inhibition exist.



The NOAELs after acute and repeated exposure are the same in both pups and adults. There is no clear evidence demonstrating that **pups are more sensitive**. After acute exposure, the NOAEL is 0.5 for chlorpyrifos.

New available toxicological data lead to the decrease of the reference values established in 2005: The Pesticides Peer Review meeting agreed on a new ADI and AOEL of 0.001 mg/kg bw per day, **ARfD of 0.005 mg/kg bw**, based on significant decrease of RBC ChE in rats, using an uncertainty factor of 100.



## ARfD設定のための特定の影響に関する検討

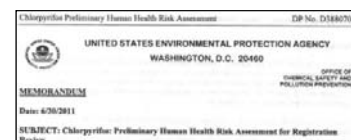
### 胎児及び神経毒性への影響に関する検討

#### クロルピリホス

2005年、EUはラットを用いた以下の試験で設定されたNOAELに通常の不確実係数(10×10)を適用してARfDを0.1 mg/kg体重と設定した。

- ラットを用いた急性神経毒性試験の結果、急性毒性に対する明確なNOAELである10 mg/kg体重
- クロルピリホスの単回強制経口投与により、10.0 mg/kg体重において脳AChEは阻害されず
- 科学的・倫理的に有効なボランティアによる試験のNOELは1.0 mg/kg体重

クロルピリホスの再登録の一部として、USEPAは、年齢に関連するChE阻害感受性の有無を確認するため、ラットを用いた比較コリンエステラーゼアッセイ(CCA)試験を要求した。



急性及び反復ばく露後のNOAELは児動物と成獣で同じであった。  
児動物の感受性がより高いことを示す明確なエビデンスはない。  
クロルピリホスの急性ばく露後のNOAELは0.5である。

新たに利用可能な毒性データにより2005年に設定された参照値を下げるようになった: 農薬ピアレビュー会合は、ラットの赤血球ChE低下を根拠として、不確実係数100を用い、新たなADI及びAOELを0.001 mg/kg体重/日、**ARfDを0.005 mg/kg体重**とすることで合意した。



# Consideration of specific effects for ARfD setting

## Consideration of neurotoxic effects

### Profenfos

#### Toxicological evaluation

Erythrocyte acetylcholinesterase activity was found to be significantly more sensitive to profenfos than was brain acetylcholinesterase activity in rats, mice, rabbits, and dogs. However, in no species were any signs of toxicity seen at doses that did not also produce significant inhibition of brain acetylcholinesterase. The Meeting thus concluded that inhibition of brain acetylcholinesterase activity was the more appropriate end-point for risk assessment of profenfos.

The Meeting established an ADI of 0–0.03 mg/kg bw per day based on an overall NOAEL of 2.9 mg/kg bw per day identified on the basis of inhibition of brain acetylcholinesterase activity in three short-term studies in dogs and using a safety factor of 100. This ADI was supported by the NOAEL of 5.1 mg/kg bw per day identified on inhibition of maternal and pup brain acetylcholinesterase activity in a study of developmental neurotoxicity in rats and a NOAEL of 4.5 mg/kg bw per day identified on the basis of inhibition of brain acetylcholinesterase activity in a 2-year study in mice.

The Meeting established an ARfD of 1 mg/kg bw based on a NOAEL of 100 mg/kg bw in studies of acute neurotoxicity in rats, identified on the basis of clinical signs of neurotoxicity seen  $\geq 200$  mg/kg bw and inhibition of brain acetylcholinesterase activity at 400 mg/kg bw and using a safety factor of 100. The appropriate study for establishing the ARfD was the study of acute neurotoxicity since there was no evidence of developmental effects. This ARfD was considered to be protective against any clinical signs of acetylcholinesterase inhibition seen in studies of acute oral toxicity.

## ARfD設定のための特定の影響に関する検討

### 神経毒性への影響に関する検討

### プロフェノホス

#### 毒性評価

ラット、マウス、ウサギ及びイヌにおいて、プロフェノホスに対する赤血球AChE活性は脳AChE活性に比べ感受性が有意に高かった。しかしながら、いずれの動物種においても毒性の徴候は認められず、脳AChEの有意な阻害も認められなかった。このため、会合は、プロフェノホスのリスク評価においては、脳AChE活性阻害がエンドポイントとしてより適切であると結論づけた。

会合は、イヌを用いた3本の短期投与試験における脳AChE活性阻害に基づくNOAEL 2.9 mg/kg 体重/日に安全係数100を適用して、ADIを0～0.03 mg/kg 体重/日と設定した。このADIは、ラットを用いた発達神経毒性試験における母動物及び児動物の脳AChE活性阻害に基づくNOAEL 5.1 mg/kg 体重/日や、マウスを用いた2年間投与試験における脳AChE活性阻害に基づくNOAEL 4.5 mg/kg 体重/日からも支持された。

会合は、ラットを用いた急性神経毒性試験において200 mg/kg 体重以上で認められた神経毒性の臨床症状及び400 mg/kg 体重認められた脳AChE活性阻害に基づくNOAEL 100 mg/kg 体重に、安全係数100を適用して、ARfDを1 mg/kg 体重と設定した。発生への影響に関するエビデンスはなかったことから、ARfD設定のための試験としては急性神経毒性試験が適切である。このARfDは、急性経口毒性試験で認められたAChE阻害のいかなる臨床症状に対して保護的であると考えられる。

# Consideration of specific effects for ARfD setting

## Consideration of neurotoxic effects

### Profenfos

#### DIETARY RISK ASSESSMENT

##### *Long-term intake*

The International Estimated Dietary Intakes (IEDIs) of profenfos were calculated for the 13 GEMS/Food cluster diets using STMRs/STMR-Ps estimated by the current Meeting (Annex 3 of the 2007 Report of the JMPR). The ADI is 0–0.03 mg/kg bw and the calculated IEDIs were 1–10% of the maximum ADI (0.03 mg/kg bw). The Meeting concluded that the long-term intakes of residues of profenfos, resulting from the uses considered by current JMPR, are unlikely to present a public health concern.

##### *Short-term intake*

The IESTI of profenfos calculated on the basis of the recommendations made by the current Meeting represented 0–10% of the ARfD (1 mg/kg bw) for children and 0–6% for the general population. The Meeting concluded that the short-term intakes of residues of profenfos resulting from the uses considered by the Meeting are unlikely to present a public health concern.

## ARfD設定のための特定の影響に関する検討

### 神経毒性への影響に関する検討

### プロフェノホス

#### 食事リスク評価

##### *長期摂取*

会合により推定されたSTMR/STMR-P(2007年JMPRレポート付属書3)を用いて、13のGEMS/食品クラスターにおいてプロフェノホスの食事推定摂取量(IEDIs)が算出された。ADIは0~0.03 mg/kg体重、算出されたIEDIはADI(0.03 mg/kg体重)の1~10%であった。会合は、JMPRが検討した結果から、残留により生じるプロフェノホスの長期摂取は、公衆衛生上の懸念にはなりそうにないと判断した。

##### *短期摂取*

会合の勧告を基に算出したプロフェノホスのIESTIは、子どもでARfD(1 mg/kg体重)の0~10%、一般の集団で0~6%であった。会合は、残留により生じるプロフェノホスの短期摂取は、公衆衛生上の懸念にはなりそうにないと判断した。

# Consideration of specific effects for ARfD setting

## Consideration of $C_{max}$ -dependent effects

### Pesticide residues in food 2008

Joint FAO/WHO Meeting  
on Pesticide Residues

FAO  
PLANT  
PRODUCTION  
AND PROTECTION  
PAPER

193

- 2. General considerations.....
- 2.6 Safety factors for acute  $C_{max}$ -dependent effects: specific considerations with respect to carbamates such as carbofuran.....
- 5. Evaluation of data for acceptable daily intake and acute dietary intake for humans, maximum residue levels and supervised trial median residue values.....
- 5.5 Carbofuran (096) (T).....

## ARfD設定のための特定の影響に関する検討

### $C_{max}$ 依存的な影響に関する検討

### Pesticide residues in food 2008

Joint FAO/WHO Meeting  
on Pesticide Residues

FAO  
PLANT  
PRODUCTION  
AND PROTECTION  
PAPER

193

- 2. 一般的な検討事項
- 2.6  $C_{max}$  依存的な急性影響のための安全係数:カルボフランのようなカーバメート系農薬に対する特別な検討
- 5. ヒトにおける一日食事摂取及び短期食事摂取、最大残留量及び作物残留試験における残留の中央値の評価
- 5.5 カルボフラン(096) (T)

# Consideration of specific effects for ARfD setting

## Consideration of $C_{max}$ -dependent effects

### Carbofuran

#### 2.6 SAFETY FACTORS FOR ACUTE $C_{MAX}$ -DEPENDENT EFFECTS: SPECIFIC CONSIDERATIONS WITH RESPECT TO CARBAMATES SUCH AS CARBOFURAN

##### General considerations

In deriving health-based guidance values for exposure-based risk assessment, i.e., ADI and ARfD, the JMPR uses the paradigm developed by the International Programme on Chemical Safety (IPCS) and widely adopted by risk-assessment bodies throughout the world. For toxicological effects that would be anticipated to have a biological threshold and for which there is an experimentally observable threshold, the ADI or ARfD, as appropriate, is derived from the NOAEL, or other suitable point of departure, by application of an appropriate safety factor.<sup>7</sup>

On the basis of the above considerations, the Meeting concluded that the default uncertainty sub-factors for toxicodynamic differences between and within species for carbofuran were conservative and that some modification of these sub-factors to account for the reduced variability expected for such compounds would be justified, on the basis of both chemical-specific and generic information. This, together with the arguments for categorical toxicokinetic factors for compounds where toxicity is dependent on  $C_{max}$ , provides strong support for the use of a combined uncertainty factor (safety factor) of no more than 25 for carbofuran.

## ARfD設定のための特定の影響に関する検討

### $C_{max}$ 依存的な影響に関する検討

#### カルボフラン

#### 2.6 $C_{MAX}$ 依存的な急性影響のための安全係数:カルボフランのようなカーバメート系農薬に対する特別な検討

##### 一般的な検討事項

ばく露を根拠としたリスク評価における健康影響に対する参照値、すなわちADI及びARfDを導くに当たり、JMPRは国際化学物質安全性計画(IPCS)が策定し、世界中のリスク評価機関で広く採用されている手法を使用する。生物学的閾値を持つと予想され、実験的に閾値が観察される毒性効果に関して、必要に応じてNOAELその他適当な出発点に適正な安全係数を適用し、ADI又はARfDを算出する。<sup>7</sup>

上記の検討事項を基に、会合は、カルボフランの種間及び種内での毒性動力学的な差異に係る既定の不確実副係数(sub-factors)は保守的であり、化合物特異的、一般的情報の両面から、このような化合物で予想されるばらつきの減少を考慮するとこのような副係数の変更が説明できると結論した。これに加えて、毒性が $C_{max}$ に依存している化合物の明確な薬物動態学的要因に関する議論は、カルボフランの総合的な不確実係数(安全係数)を25以下とすることを強く支持するものである。

# Consideration of specific effects for ARfD setting

## Consideration of $C_{max}$ -dependent effects

### Carbofuran

#### Toxicological evaluation

The Meeting established an ARfD of 0.001 mg/kg bw based on the overall NOAEL of 0.03 mg/kg bw per day identified on the basis of inhibition of brain acetylcholinesterase activity in rat pups aged 11 days (postnatal day 11) and a safety factor of 25. This NOAEL was supported by the BMDL<sub>10</sub> of 0.03 mg/kg bw extrapolated from data on inhibition of brain acetylcholinesterase activity in rat pups aged 11 days (postnatal day 11) in a second study. A safety factor of 25 was considered to be appropriate because the acute toxic effects of carbofuran are dependent on  $C_{max}$  rather than area under the curve of concentration–time (AUC) and data indicated that the sensitivity of humans and laboratory animals (rats, dogs) to inhibition of acetylcholinesterase activity by carbofuran was similar

The Meeting noted that this ARfD was lower than the current ADI of 0–0.002 mg/kg bw. This is plausible in view of the toxicological characteristics of inhibition of acetylcholinesterase activity by carbofuran, which shows very rapid recovery; long-term exposure can thus be likened to a series of acute exposures. The Meeting therefore concluded that the ADI and ARfD for carbofuran should be based on the same NOAEL and revised the ADI to 0–0.001 mg/kg bw based on the overall NOAEL of 0.03 mg/kg bw from the new studies of acute toxicity in rats and using a safety factor of 25.

## ARfD設定のための特定の影響に関する検討

### $C_{max}$ 依存的な影響に関する検討

#### カルボフラン

#### 毒性評価

会合は、生後11日のラット児動物における脳AChE活性阻害に基づくNOAEL 0.03 mg/kg体重/日に安全係数25を適用して、ARfDを0.001 mg/kg体重と設定した。このNOAELは、2本目の試験の生後11日のラット児動物における脳AChE活性阻害のデータから外挿されたBMDL<sub>10</sub> 0.03 mg/kg体重によって支持されている。カルボフランの急性毒性影響は濃度時間曲線下面積(AUC)ではなく $C_{max}$ 依存であり、カルボフランに対するヒト及び実験動物(ラット、イヌ)のAChE活性阻害の感受性は同様であったことから、安全係数を25とすることは適切であると考えられた

会合は、このARfDが現行のADI 0～0.002 mg/kg体重よりも低いことに注目した。急速な回復を示すカルボフランによるAChE活性阻害の毒性学的特徴の観点から、これは妥当と思われる;このように長期ばく露は、連続した急性ばく露に例えることができる。よって会合は、カルボフランのADI及びARfDは同じNOAELを根拠にすべきであり、ラットを用いた新たな急性毒性試験における総合的なNOAEL 0.03mg/kg体重を根拠として安全係数25を適用し、ADIを0～0.001mg/kg体重に改訂することとした。

# Consideration of specific effects for ARfD setting

## Use of human data

**Table 1.** Pesticides grouped by study type used for ARfD derivation in

| Studies used for ARfD derivation                                | Number of substances | Percentage (%) |
|---|----------------------|----------------|
| ARfD based on special studies                                   | 8                    | 4.0            |
| ARfD based on acute neurotoxicity studies in rats               | 20                   | 10.1           |
| ARfD based on repeated-dose studies in rats or dogs             | 16                   | 8.1            |
| ARfD based on multi-generation reproduction studies in rats     | 3                    | 1.5            |
| ARfD based on developmental toxicity studies in rats or rabbits | 53                   | 26.8           |
| ARfD based on DNT studies in rats                               | 2                    | 1.0            |
| ARfD based on human data  | 1                    | 0.5            |
| No ARfD was considered necessary                                | 95                   | 48.0           |

Critical Reviews in Toxicology, 2010; 40(1): 24-34

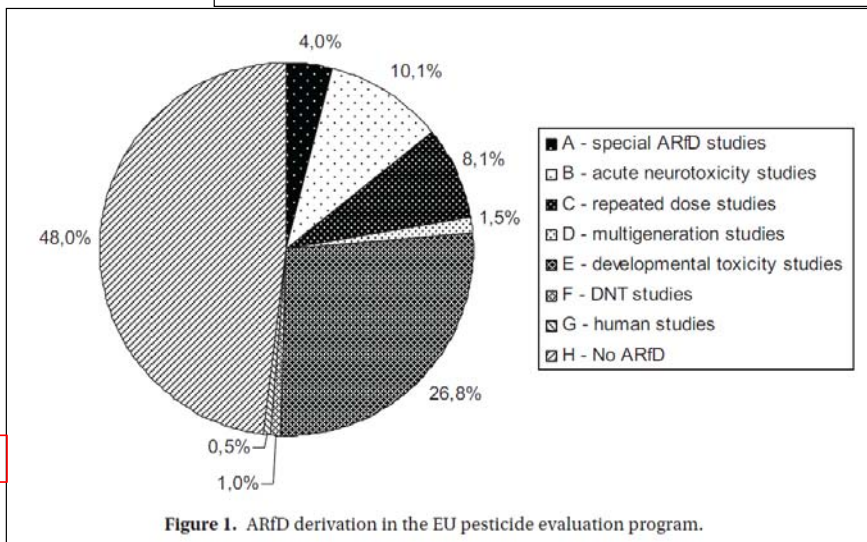
informa  
healthcare

REVIEW ARTICLE

### A retrospective analysis of Acute Reference Doses for pesticides evaluated in the European Union

Roland Solecki, Tomas Moeller, Michael Herrmann, and Bernd Stein

Department of Chemical Safety, Federal Institute for Risk Assessment, Berlin, Germany



# ARfD設定のための特定の影響に関する検討

## ヒトデータの利用

**表1.** ARfD算定に使用された試験の種類

| ARfD設定根拠試験             | 物質数 | 割合(%) |
|------------------------|-----|-------|
| 特別な試験に基づくARfD          | 8   | 4.0   |
| ラット急性神経毒性試験に基づくARfD    | 20  | 10.1  |
| ラット又はイヌ反復投与試験に基づくARfD  | 16  | 8.1   |
| ラット多世代繁殖試験に基づくARfD     | 3   | 1.5   |
| ラット又はウサギ発生毒性試験に基づくARfD | 53  | 26.8  |
| ラットDBT試験に基づくARfD       | 2   | 1.0   |
| ヒトデータに基づくARfD          | 1   | 0.5   |
| ARfD設定不要と判断            | 95  | 48.0  |

Critical Reviews in Toxicology, 2010; 40(1): 24-34

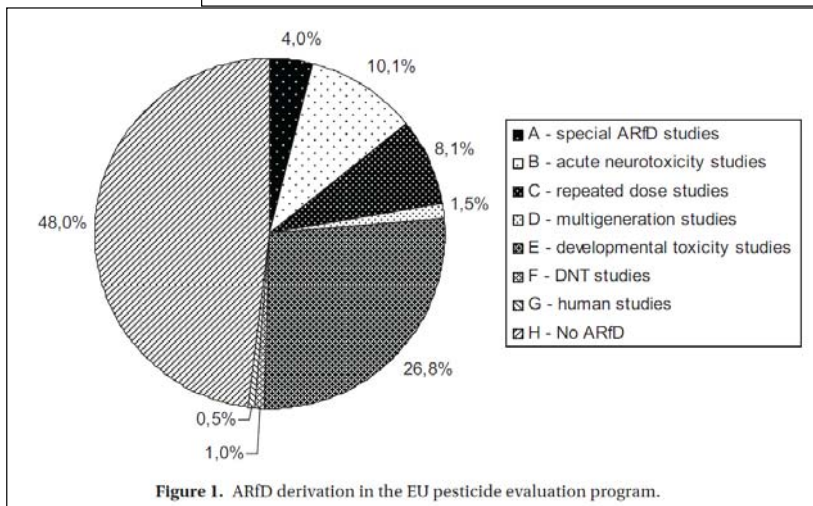
informa  
healthcare

REVIEW ARTICLE

### A retrospective analysis of Acute Reference Doses for pesticides evaluated in the European Union

Roland Solecki, Tomas Moeller, Michael Herrmann, and Bernd Stein

Department of Chemical Safety, Federal Institute for Risk Assessment, Berlin, Germany



# Consideration of specific effects for ARfD setting

## Use of human data

### Azinphos-methyl

#### Toxicological evaluation

The Meeting established an ADI of 0–0.03 mg/kg bw per day based on a NOAEL of 0.29 mg/kg bw per day for the absence of inhibition of erythrocyte acetylcholinesterase activity in a 30-day study of toxicity in male volunteers and a safety factor of 10. Since the database indicated that rodents and dogs of each sex and humans had similar NOAEL values for the most sensitive end-point, namely inhibition of acetylcholinesterase activity in erythrocytes, the NOAELs identified in the studies in humans were considered to be protective for the entire population. The Meeting also considered the

The Meeting established an ARfD of 0.1 mg/kg bw based on the NOAEL of 1 mg/kg bw and using a safety factor of 10. The NOAEL observed in a study of single doses in volunteers was the highest tested dose in males. Although the maximum dose given to females was only 0.75 mg/kg bw, there was no apparent observed difference in sensitivity between the sexes, so the NOAEL observed in males was also considered to be protective of effects in females. In a study of acute neurotoxicity in rats, the NOAEL was 2 mg/kg bw on the basis of inhibition of cholinesterase activity in the brain. At a dose of 2 mg/kg bw, significant inhibition of acetylcholinesterase activity in erythrocytes of male rats was observed, but not at 1 mg/kg bw in female rats. In rats, pup deaths as a result of inhibition of cholinesterase activity were observed at 6 mg/kg bw in females and at 12 mg/kg bw in males, suggesting a steep dose–response effect. Based on the median oral LD<sub>50</sub> value of 13 mg/kg bw (range, 4.4–26 mg/kg bw) in all available studies in rats, there would be about a 130-fold margin between the ARfD and the LD<sub>50</sub> in rats.

## ARfD設定のための特定の影響に関する検討

### ヒトデータの利用

#### アジンホスメチル

#### 毒性評価

会合は、男性のボランティアによる30日間毒性試験における赤血球AChE活性阻害の認められないNOAEL0.29mg/kg体重/日を根拠として、安全係数10を適用し、ADIを0～0.03 mg/kg体重/日と設定した。(毒性)データベースでは、げっ歯類及びイヌの雄雌並びにヒトでは、最も鋭敏なエンドポイントである赤血球におけるアセチルコリンエステラーゼ活性阻害に関しては、類似するNOAELが示されており、ヒトでの試験で確認されたNOAELは、集団全体に対し保護的であると考えられた。

会合は、NOAEL1 mg/kg体重に安全係数10を適用し、ARfDを0.1 mg/kg体重と設定した。ボランティアへの単回投与試験で認められたNOAELは、男性における最大投与量であった。女性に対する最大投与量は0.75 mg/kg体重であったが、男女間における感受性には明らかな差異は認められなかったことから、男性で得られたNOAELは、女性に対する影響に対しても保護的であると考えられた。ラットを用いた急性神経毒性試験においては、脳AChE活性阻害を根拠として、NOAELは2 mg/kg体重であった。2 mg/kg体重投与群では、雄ラットで有意な赤血球AChE活性阻害が認められたが、雌ラットの1 mg/kg体重投与群では認められなかった。ラットにおいては、雌では6 mg/kg体重、雄では12 mg/kg体重でChE活性阻害による児動物の死亡が認められ、用量反応関係が急激であることを示唆している。ラットを用いた全ての入手可能な試験における経口のLD<sub>50</sub> 13 mg/kg体重(4.4～26 mg/kg体重の範囲)に基づけば、ラットにおいて、ARfDとLD50との間のマージンは約130倍である。

# Consideration of specific effects for ARfD setting

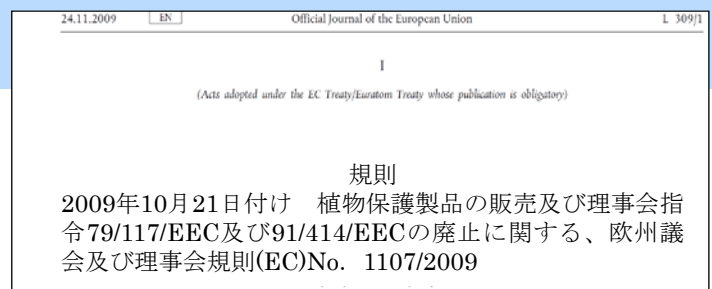
## Use of human data



- (13) For ethical reasons, the assessment of an active substance or a plant protection product should not be based on tests or studies involving the deliberate administration of the active substance or plant protection product to humans with the purpose of determining a human 'no observed effect level' of an active substance. Similarly, toxicological studies carried out on humans should not be used to lower the safety margins for active substances or plant protection products.

## ARfD設定のための特定の影響に関する検討

### ヒトデータの利用



- (13) 道義的理由により、有効成分又は植物保護製品の評価は、有効成分のヒトにおける無作用量(NOEL)を決定することを目的としたヒトへの意図的な投与による試験又は研究を根拠としてはならない。同様に、ヒトでお粉綿毒性試験は、有効成分又は植物保護製品の安全マージンを下げるために使用してはならない。

# **International Symposium on the Risk Assessment of Pesticides**

## **Selection of appropriate endpoints for setting**

### **Acute Reference Dose (ARfD)**

#### **➤ Concluding remarks and Discussion**

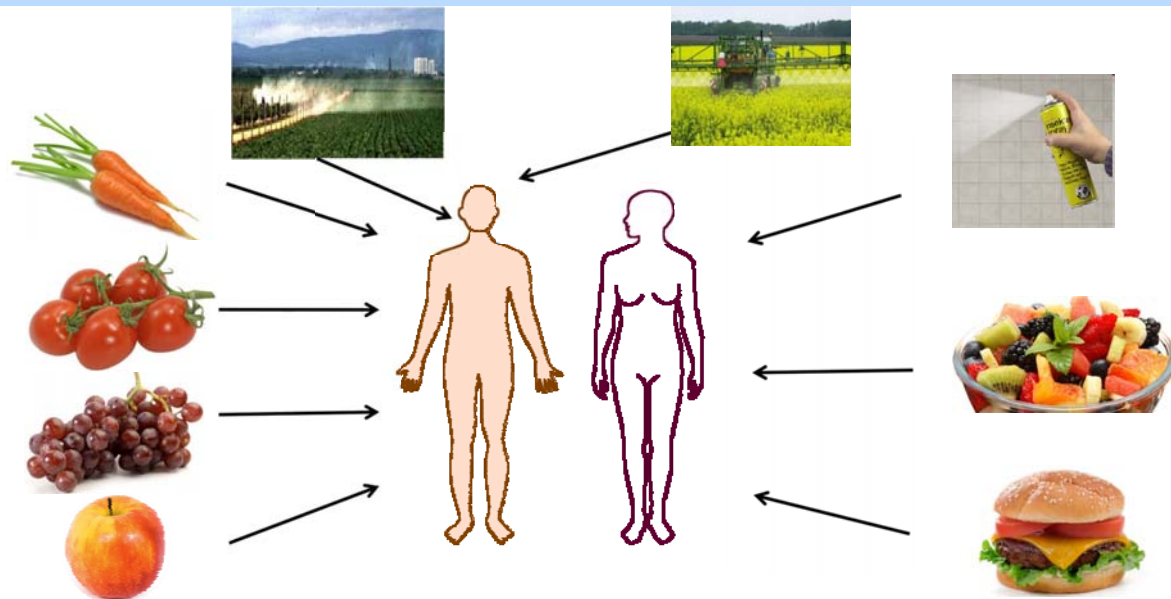
## **農薬のリスク評価に関する国際シンポジウム**

### **急性参照用量(ARfD)設定のための適切なエンドポイントの選定**

#### **➤ 結論及びディスカッション**

# Consideration of specific effects for ARfD setting

## Use of human data from monitoring

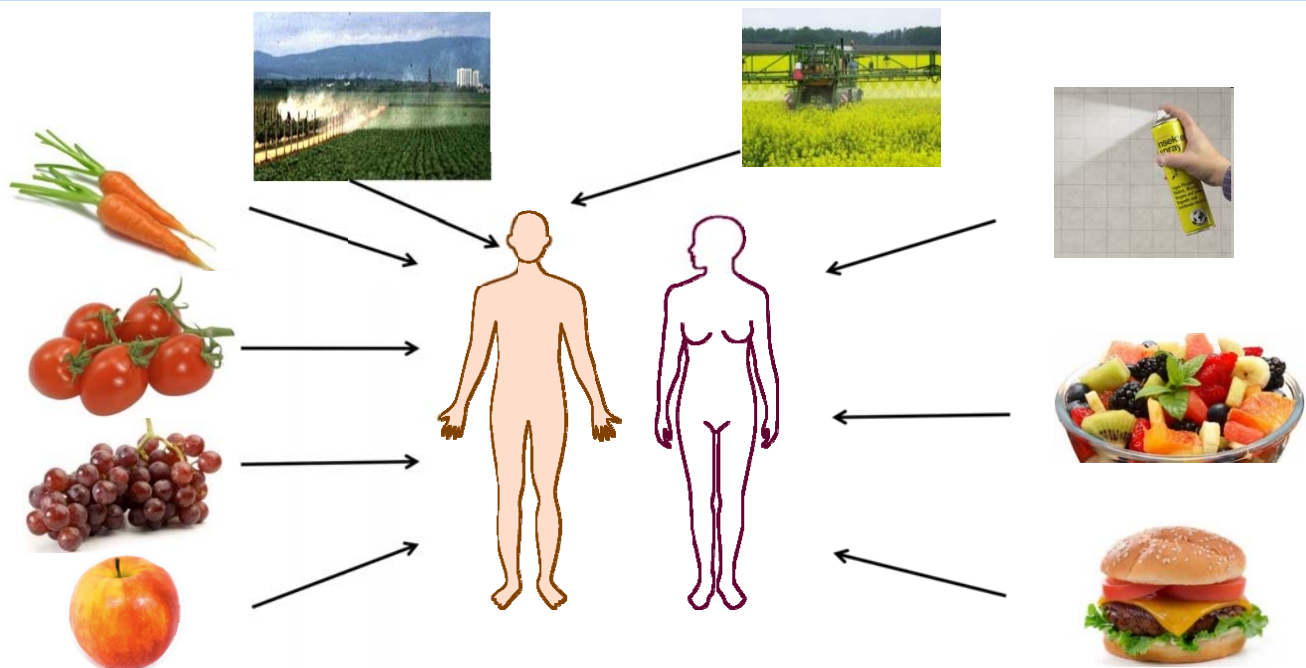


Dietary Exposure to mixtures; ARfD is set for single substances

Non-Dietary Exposure to mixtures; Acute AOEL is discussed in Europe

## ARfD設定のための特定の影響に関する検討

### モニタリングから得られるヒトデータの利用



混在物からの食事によるばく露; ARfDはそれぞれの物質に対して設定

混在物からの食事によらないばく露; 急性AOELはヨーロッパで議論されている

# Consideration of specific effects for ARfD setting

The screenshot shows the BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) website. The main navigation bar includes 'THE INSTITUTE', 'FOOD SAFETY', 'PRODUCT SAFETY', and 'CHEMICAL SAFETY'. The 'CHEMICAL SAFETY' menu is expanded, showing options like 'REACH - the new European chemicals legislation', 'Biocides', 'Pesticides', 'Transport of dangerous goods', and 'Poisonings'. The main content area features a breadcrumb trail: 'you are here: Homepage > FAQ > FAQ Residues of Plant Protection Products in Food'. The article title is 'Questions and Answers on Residues of Plant Protection Products in Food', updated on 8 January 2015. The text discusses the use of pesticides and the ALARA principle. A sidebar on the left contains links for 'Risk communication', 'Research', 'Press office', 'Publications', 'Events', 'FAQ', and 'New'. A search bar is located at the top right.

[http://www.bfr.bund.de/en/questions\\_and\\_answers\\_on\\_residues\\_of\\_plant\\_protection\\_products\\_in\\_food-60852.html](http://www.bfr.bund.de/en/questions_and_answers_on_residues_of_plant_protection_products_in_food-60852.html)

Roland Solecki – ARfD Tokyo 2015

Page 109



## ARfD設定のための特定の影響に関する検討

This is a duplicate of the screenshot above, showing the BfR website page on 'Questions and Answers on Residues of Plant Protection Products in Food'. The layout, content, and navigation elements are identical to the first screenshot.

[http://www.bfr.bund.de/en/questions\\_and\\_answers\\_on\\_residues\\_of\\_plant\\_protection\\_products\\_in\\_food-60852.html](http://www.bfr.bund.de/en/questions_and_answers_on_residues_of_plant_protection_products_in_food-60852.html)

Roland Solecki – ARfD Tokyo 2015

Page 110



# Consideration of specific effects for ARfD setting



## What happens if a residue exceeds the ADI or ARfD?

- A one-time exceedance of the ADI (acceptable daily intake) is not relevant and even the short-term exceedance (lasting for a few days) of the ADI does not constitute a risk for consumers, because this value is established on the assumption of daily lifelong exposure.
- In contrast, possible adverse health effects cannot be automatically ruled out if there is a single or short-term exceedance of the ARfD (acute reference dose). Whether adverse health effects could actually occur must be determined on a case-by-case basis.

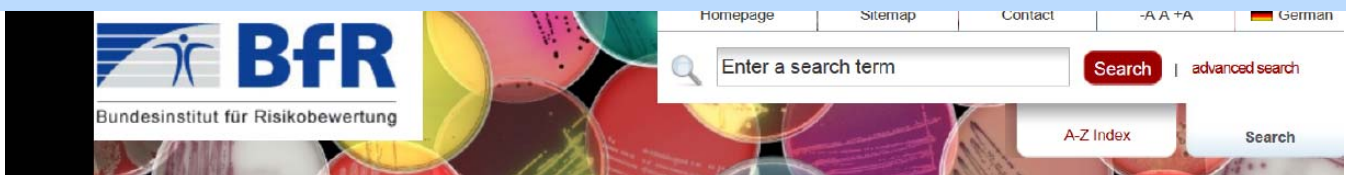
[http://www.bfr.bund.de/en/questions\\_and\\_answers\\_on\\_residues\\_of\\_plant\\_protection\\_products\\_in\\_food-60852.html](http://www.bfr.bund.de/en/questions_and_answers_on_residues_of_plant_protection_products_in_food-60852.html)

Roland Solecki – ARfD Tokyo 2015

Page 111



## ARfD設定のための特定の影響に関する検討



### 残留量がADIもしくはARfDを超過するとどうなるのか？

- ADIは生涯にわたり毎日ばく露されるという仮定を基にして設定されているため、ADI(一日摂取許容量)を一度超過したことに意味はなく、更にはADIを短期間(数日間継続して)超過しても消費者のリスクとなるものではない。
- 一方、ARfD(急性参照用量)を1度又は短期間超過した場合には、健康への有害影響の可能性を排除することはできない。健康への有害影響が実際に生じるかどうかは、ケースバイケースで決定しなければならない。

[http://www.bfr.bund.de/en/questions\\_and\\_answers\\_on\\_residues\\_of\\_plant\\_protection\\_products\\_in\\_food-60852.html](http://www.bfr.bund.de/en/questions_and_answers_on_residues_of_plant_protection_products_in_food-60852.html)

Roland Solecki – ARfD Tokyo 2015

Page 112



# Selection of appropriate endpoints for setting Acute Reference Dose (ARfD)

## Concluding remarks and Discussion

### ➤ Overview of Acute Reference Dose setting

Implementing of ARfD setting started 1998 in EU and JMPR.  
Legislation requires ARfD and short term intake calculation.  
Guidance is available from JMPR, OECD and EU.  
ARfD essential in European approval for active substances.

### ➤ Finding adequate endpoints of acute effect

Legal data requirements are supporting NOAEL finding.  
Current practice at BfR and EFSA is harmonized.  
Adequate endpoints mostly from repeated dose studies.

### ➤ Consideration of specific effects for ARfD Derivation

Body weight are not frequent, mostly from developmental studies.  
Fetal effects from developmental studies are very often used.  
DNT studies and use of human data no standard procedure.  
Methodology necessary to consider mixture effects for ARfD setting.

## 急性参照用量(ARfD)設定のための 適切なエンドポイントの設定 結論及びディスカッション

### ➤ 急性参照用量設定の概要

1998年に、EU及びJMPRがARfDの設定を開始。  
規制に当たり、ARfDと短期摂取量の計算を必要とする。  
JMPR、OECD及びEUのガイダンスが入手可能。  
欧州における有効成分の承認のためにはARfDは必須である。

### ➤ 急性影響の適切なエンドポイントの選定

法に基づくデータ要求はNOAELの設定を支援する。  
BfRとEFSAにおける最近の取り組みは調和されている。  
適切なエンドポイントは、主に反復投与試験から(見いだされる)。

### ➤ ARfD設定における特定の影響に関する検討

体重(から設定すること)は頻繁ではなく、大半は発生毒性試験から導かれる。  
発生毒性試験における胎児への影響は極めて頻繁に用いられる。  
DNT試験及びヒトのデータの利用には標準的な手順は存在しない。  
ARfD設定において混合影響を考慮するための方法論が必要。



THANK YOU FOR YOUR  
ATTENTION

Roland Solecki

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

Thielallee 88-92 ● D-14195 Berlin

Tel. +49 (0)188 - 8412-3232 ● Fax +49 (0)188 - 8412-3894

Roland.Solecki@bfr.bund.de ● www.bfr.bund.de



**ご清聴ありがとうございました**

Roland Solecki

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

Thielallee 88-92 ● D-14195 Berlin

Tel. +49 (0)188 - 8412-3232 ● Fax +49 (0)188 - 8412-3894

Roland.Solecki@bfr.bund.de ● www.bfr.bund.de