

農薬の急性参照用量の設定について ～現状と今後の課題～

1 経緯

食品安全委員会では、食品健康影響評価の指標として、一生涯にわたり毎日食べ続けても人の健康に影響しない慢性暴露を対象とした基準値、すなわち一日摂取許容量 (Acceptable Daily Intake: ADI) を用いることが多い。従来の安全性試験では、急性毒性試験の主な指標は死亡の発現であるが、この指標を食品健康影響評価に使用することは困難である。現在のところ、我が国においては、何らかの理由 (事故を含む) で短期間に大量の農薬を摂取した場合のヒトの健康影響に対する基準値は、過去に農薬混入等の中毒事例に関連した参考値として設定されたものしか存在しない。

一方、海外では 1990 年代に農薬等を短期間に大量摂取したための中毒症例が発生したことを発端に、農薬等の急性暴露影響に関する取り組みが始められている。FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 (JMPR) は、1999 年より急性暴露評価を開始するとともに、2002 年には、急性参照用量 (Acute Reference Dose: ARfD) を、「摂取 24 時間以内にヒトの健康に影響を及ぼさない量」と定義した。ARfD は原則としてすべての農薬を対象として設定し、必要がない場合には理由を明記することとされている。

JMPR ではこの ARfD 設定を透明でかつ堅牢なものとするため、2006 年にガイダンスを科学論文¹として公表し、OECD²も 2010 年に JMPR のガイダンスを踏襲したガイダンスドキュメントを公表した。しかしながら、個々の ARfD の設定に当たっては、現状の各種毒性試験が、本来、慢性影響の検出のために組み立てられているため、急性暴露に用いられる指標が多くないこと、急性影響であるという科学的根拠を示すための高い専門的知識が必要とされることから、その設定には、ADI 設定に比べ不確定な要素が残されている。さらに薬物動態・薬物動力学に関する不確定係数の考え方が ADI とは異なる点もあり、急性参照用量設定の過程は複雑なものとなっている。

我が国においても農薬等の急性暴露影響の基準策定に取り組む必要があるが、海外においても考え方の一部がまだ十分に確立されていないことを考慮すると、海外の方針や評価結果をそのまま受け入れることは適切でなく、我が国の状況も踏まえて検討を進めることが重要である。

2 農薬における急性参照用量 Acute Reference Dose (ARfD) 設定ワーキンググループにおける議論の概要

¹ R. Solecki *et al.*, Guidance on setting of acute reference dose (ARfD) for pesticides / Food and Chemical Toxicology 43 (2005)1569-1593

² Series on Testing and Assessment No.124 “Guidance for the Derivation of an Acute Reference Dose” / OECD (2010)

「農薬における急性参照用量 Acute Reference Dose (ARfD) 設定ワーキンググループ」においては、①JMPR 及び OECD のガイダンスの内容確認、②血液毒性や生殖発生毒性といった急性毒性に關与するエンドポイントについての検討、③ JMPR において評価が行われた農薬（シロマジン、ジメトモルフ、プロシミドン）について、ARfD の設定に用いられたエンドポイントの確認を行い、これらを通じ、ARfD の設定に関する毒性学的な考え方の整理を行うとともに、現段階で整理が十分でない点、すなわち今後の課題の洗い出しを行った。

(1) JMPR 及び OECD のガイダンスについて

① JMPR のガイダンス

ARfD の設定は、農薬のハザード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特定の毒性指標に基づいている。ADI の設定に適用される科学的概念のほとんどは ARfD の設定にも適用可能であるが、反復暴露試験で見られる影響が単回暴露でも起こりうるかどうかには留意が必要。JMPR では ARfD 設定に現実的なカットオフ値として 5mg/kg 体重を推奨している。

ARfD を設定する際に重要な毒性指標としては、以下のようなものが挙げられる。

- ・ メトヘモグロビン形成及び溶血性貧血を含む血液毒性
- ・ 単回暴露で発現する可能性のある免疫毒性
- ・ 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阻害を含む急性神経毒性
- ・ 単回投与試験又は反復投与試験初期に観察された肝及び腎毒性
- ・ ホルモン又はホルモン合成・代謝に関連して観察された内分泌系に対する影響
- ・ 胚吸収、奇形、その他の次世代に対する影響など、発生に対する影響

② OECD のガイダンス

ARfD 設定に当たっては、データを段階的に検討し、その結果を踏まえることが重要である。

- ・ 第1ステップ:既存のあらゆる経口毒性試験の入手可能なあらゆるエンドポイントの妥当性を考慮。急性暴露の影響のみならず、反復投与試験の開始時の観察と調査にもある程度の重きを置くべき。
- ・ 第2ステップ:ワーストケース推定に基づき、可能性のある急性経口暴露と ARfD との比較を含め、ヒトの段階的な健康リスク評価を実施。
- ・ 第3ステップ:暴露評価の精度を上げても、依然許容できない健康リスクがあり、安全性を見込んだ推定が ARfD 設定に用いられている場合、単回暴露試験を実施することを考慮（極めて限定的）。

ARfD 設定に関連する特に重要な毒性学的エンドポイントとして、血液毒性、免疫毒性、神経毒性、腎臓と肝臓への影響、内分泌系への影響、発達影響、発生毒性試験での母胎毒性影響、消化管への直接的影響などが挙げられる。また、急性経口毒性試験や反復経口暴露試験で投与初期に観察された臨床所見は ARfD 設定のエンドポイントとなり得るが、このためには関連する臨床症状を把握できるような観察が必要となってくる。

なお、回復性の有無と ARfD の設定について議論がなされたが、ARfD のポイントとなるのはあくまでも 24 時間以内に見られる毒性かどうかということにあり、回復性の有無はこの判断とは無関係であるとの見解が出された。また、ARfD の設定に当たっては、現時点では明らかな有害影響のみを指標としていくべきであるとの見解が示された。

(2) 特定の論点について

個別の剤についての確認を進める前に、ARfD 設定に関連して重要なポイントのうち、血液毒性、生殖発生毒性、安全係数の考え方についてそれぞれ WG メンバーから解説を受けて検討を行った。

(3) ARfD の設定に用いられたエンドポイントの確認

① シロマジン

ADI (0-0.06 mg/kg bw/day) 設定のエンドポイント

イヌ 1 年間慢性毒性試験における雄の血液学的影響により NOAEL を 5.7 mg/kg bw/day とし、これを根拠として設定 (SF=100)

ARfD (0.1 mg/kg bw/day) 設定のエンドポイント

ウサギ発生毒性試験における投与初期における体重増加抑制及び摂餌量減少により NOAEL を 10 mg/kg bw/day とし、これを根拠として設定 (SF=100)

※発生毒性試験において体重の変化等が細かく記録されていたことから、投与初期の変化を捉えることができ、これを ARfD の設定根拠として検討することができた点が重要。

② ジメトモルフ

ADI (0-0.2 mg/kg bw/day) 設定のエンドポイント

イヌ 13 週間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験における肝重量変化、血液生化学パラメータの変化、前立腺重量変化及び前立腺線維化により NOAEL を 15.2 mg/kg bw/day とし、これを根拠として設定 (SF=100)

ARfD (0.6 mg/kg bw/day) 設定のエンドポイント

ラット発生毒性試験における着床後死亡により NOAEL を 60 mg/kg bw/day とし、これを根拠として設定 (SF=100)

③ プロシミドン

ADI (0-0.1 mg/kg bw/day) 設定のエンドポイント

ラット2世代繁殖試験及び発生毒性試験における尿道下裂並びに精巣、前立腺及び精巣上体の重量変化により NOAEL を 12.5 mg/kg bw/day とし、これを根拠として設定 (SF=100)

※ラット2年間慢性毒性試験における NOAEL 14 mg/kg bw/day 及びマウス2年間慢性毒性試験における NOAEL 15 mg/kg bw/day により Support される

ARfD (0.1 mg/kg bw/day) 設定のエンドポイント

ラット発生毒性試験における単回投与の結果生じた尿道下裂により NOAEL を 12.5 mg/kg bw/day とし、これを根拠として設定 (SF=100)

※ラット2世代繁殖試験における臓器重量への影響は出生後の暴露に起因するものであり、ARfD の設定根拠として適切でない

※動態、代謝及び毒性学的感受性の種差を考慮すれば、ARfD は”conservative”であるが、ラット以外の種での潜在的な反応性の不確実さから、デフォルトの SF を変更することは不可能

3 得られた知見と今後の課題

- ・ 現在のガイドラインは、あくまでも慢性影響を見るための試験・観察項目となっており、必ずしも急性影響を判断できるものとはなっていない。例えば、亜急性・慢性毒性試験の投与初期（例えば投与1週間後など）に生ずる影響が十分に観察されるようにはなっていない。今後 ARfD を設定していく際には、これまでと異なった観点（観察された変化が投与初期のものであるか、また単回投与で起こりうる変化であるか等）で評価を行う必要がある。
- ・ 急性影響を見る場合に、一般的には血液などのデータを得ることは難しいことから、例えば一般状態の観察や発生への影響、体重や摂餌量等が重要と考えられる。また、急性神経毒性試験の結果も重要な要素となる。
- ・ 見られた影響が単回暴露で発生するのか、長期暴露により起こるのかについては、メカニズム試験を含んで投与時期を変えた試験を実施することが必要となる場合が想定される。
- ・ ARfD を設定する際の安全係数を検討する際に、体内動態のデータが参考になる場合がある。農薬に関する体内動態のデータが限られていることから安全係数について、より詳細な検討を行うことは難しいかもしれないが、定められた安全係数が”conservative”であるかどうかの判断の一助となりうる。