

農薬の急性参照用量設定における基本的考え方 (平成26年2月14日農薬専門調査会決定)

1. はじめに

現在、我が国における農薬のリスク評価は、長期間の経口摂取により健康に及ぼす影響の指標として一日摂取許容量 (ADI) を設定することを主眼として行われているが、当該農薬の代謝及び毒性の性質・程度によっては、短期間の経口摂取においても、摂取により健康に及ぼす影響が懸念される農薬も存在する。

短期間の経口摂取、すなわちある農薬が一定量を超え高濃度に残留する食品を一日以内 (又は一時的) に大量に摂取した場合のヒトの健康に及ぼす影響を評価する際に ADI を指標とすることは、過大評価となる可能性があるなど実態に即しておらず、より適切な評価指標を用いるべきである。

これまで、農薬の短期間の摂取により健康に及ぼす影響については、国際的にも JMPR 等多くの評価機関において評価が実施されており、その評価指標として急性参照用量 (ARfD) が用いられている。

このような状況を踏まえ、本資料では、食品安全委員会農薬専門調査会において、農薬の短期間の摂取による食品健康影響評価を行う際の指標として、ARfD を設定するに当たっての考え方を整理した。

なお、この資料は、現時点における科学的知見に基づく基本的考え方をまとめたものであり、国際的な評価基準の動向、国内外の科学的知見等を勘案し、必要があると認めるときは本資料を見直すこととする。

2. 定義、用語解説

(1) 急性参照用量 (ARfD : acute reference dose)

ヒトがある物質を24時間又はそれより短い時間経口摂取した場合に健康に悪影響を示さないと推定される一日当たりの摂取量。

(2) 一日摂取許容量 (ADI : acceptable daily intake)

ヒトがある物質を毎日一生涯にわたって摂取し続けても、現在の科学的知見からみて健康への悪影響がないと推定される一日当たりの摂取量。

(3) FAO/WHO合同農薬専門家会議 (JMPR : joint meeting on pesticide residues)

FAO と WHO が合同で運営する専門家の会合であり、農薬のリスク評価を行い、FAO、WHO、それらの加盟国及びコーデックス委員会に対して科学的な助言を行う機関。

3 . ARfD 設定に当たっての基本方針

- (1) 原則として、全ての評価対象農薬に対して ARfD の設定を行う。
- (2) ARfD を設定しなかった場合は、その理由を評価書に明記する。
- (3) 単回経口投与で発現する又は発現する可能性のある毒性影響を根拠として設定する。重篤な毒性影響であっても反復投与でのみ発現するものは考慮しない。
- (4) 想定される短期間の摂取量を踏まえ、カットオフ値を設定し、設定値以上であれば当該農薬に対して ARfD 設定は必要ないと判断する。なお、「設定の必要がない」とは、短期間での摂取量について評価する必要がないことを意味するのではなく、評価の結果、短期間の経口摂取によるヒトの健康への悪影響の懸念がない又は極めて低いと判断されるため、ARfD 値を設定する必要がないことを意味する。
- (5) 評価対象農薬に関する全ての試験並びに化学構造及び作用機序が類似する化学物質の毒性プロファイルを考慮して設定する。
- (6) 農薬は食品を通じて摂取されるものであることから、原則として全年齢のヒトを対象として設定する。

ただし、発達期には化学物質に対して感受性が高い臨界期が存在し、単回暴露によっても一生涯続く不可逆的な影響が生ずることに留意し、発生毒性試験における胎児毒性を根拠として ARfD を設定する場合は、その値が妊婦のみに適用されるべきか、他の集団に対して別の ARfD を設定するべきか検討する必要がある。
- (7) 設定に当たっては、得られている全ての試験データから ARfD の設定根拠となる試験（4. 参照）を選択し、それらの試験において単回経口投与により惹起されると考えられる毒性影響を選定する。単回投与試験において適切なエンドポイントが得られない場合は、反復投与試験において投与初期に認められた毒性影響を ARfD 設定の根拠として用いることを検討する。
- (8) 安全係数について、種差・個体差及び追加の係数については ADI と同様に考える。（5.（3）参照）

(9) ヒトのデータが得られている場合には、ヒトのデータを重視する。

4. ARfD 設定の根拠とすべき試験、エンドポイント及び留意点

ARfD 設定の根拠とすべき試験、ARfD 設定の根拠とすべきエンドポイント（以下4.において「ARfD エンドポイント」という。）及び当該試験成績を用いる際の留意点は以下のとおりである。

(1) 急性毒性試験

死亡を根拠に ARfD を設定すべきではないが、急性毒性試験における投与直後の臨床症状を根拠として ARfD を設定することは妥当な場合がある。急性毒性試験において半数致死量がカットオフ値（5.（4）参照）の近傍にある場合は、その他の試験において急性影響が認められない場合であっても ARfD 設定を検討すべきである。

(2) 急性神経毒性試験

単回経口投与で行われる試験であり、詳細な行動観察等が実施されることから、ARfD 設定において考慮すべき重要な試験である。

(3) 発生毒性試験

- ① 母毒性が認められるが発生毒性が認められない場合は、認められた母毒性が急性暴露による毒性影響であるかどうか慎重に判断すべきである。
- ② 発生毒性について、胎児の低体重、骨化遅延、矮小及びその他発育遅延に起因すると考えられる変化については、急性暴露による毒性影響であることが明らかな場合を除き、ARfD エンドポイントに選定しない。
- ③ 発生毒性である胚・胎児死亡、過剰肋骨等の骨数増加、胸骨分節癒合並びにその他の骨格変異及び内臓変異は、単回投与で起こり得る毒性影響と判断して、ARfD エンドポイントに選定する。
- ④ ③において重篤な母毒性が発生毒性と同用量以下で認められ、発生毒性が母毒性に起因すると判断された場合は、原則として当該発生毒性は ARfD エンドポイントに選定しない。重篤な母毒性の例としては、重度の振戦等の神経症状、流産、死亡、体重の急激な減少等が挙げられる。
- ⑤ 発生毒性試験における胎児の肛門生殖突起間距離の変化等は、単回投与であっても起こり得る毒性影響であることから、ARfD エンドポイントとなり得る。

(4) 繁殖試験

2世代繁殖試験における新生児の肛門生殖突起間距離の変化、出生児の死亡及び性成熟の遅延／早発は、臨界期暴露の影響であるかを慎重に判断す

る必要がある。生殖器の萎縮について、その影響が認められる時期が性成熟後であっても同様である。これらの変化が栄養不良等による二次的影響と判断された場合は、ARfD エンドポイントに選定しない。

(5) 薬理試験

経口投与で行われた一般薬理試験における一般状態の変化は、ARfD エンドポイントとして考慮する。ただし、片性かつ動物数がその他の毒性試験と比較して少ないことが多いため、ARfD 設定の根拠としてのデータが不足していると判断した場合は、ARfD エンドポイントに選定すべきではない。

(6) 一般毒性試験

一般毒性試験において ARfD エンドポイントと判断し得る毒性影響として、以下のような変化が挙げられる。

① メトヘモグロビンの形成

メトヘモグロビン形成は単回投与でも起こり得る変化であるが、通常反復投与毒性試験結果から判定する影響であることから、観察された変化が単回投与で生じたものであるか慎重に検討する必要がある。

② コリンエステラーゼ活性阻害

赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性阻害については、赤血球より脳における阻害を優先的に考慮する。信頼できるヒト単回投与のデータがある場合は、動物試験よりもヒトの試験を重視する。

③ グルタミン酸合成阻害

血中又は脳内のグルタミン酸合成阻害は、単回投与であっても起きる変化であることから、ARfD エンドポイントとなり得る。

(7) その他の試験

上記のほかに、発達神経毒性試験、ヒトの試験等、単回又は短期間の摂取により健康に及ぼす影響を評価するに当たり考慮すべき試験成績が得られている場合は、ARfD 設定根拠試験とすることについて検討する。

(8) ARfD エンドポイントを選定する際の留意点

① 反復投与試験で認められた神経毒性に対する影響については、単回投与による非可逆的な影響であると考えられ得ることから、当該影響が反復投与でのみ認められた影響でない場合は、ARfD エンドポイントに選定することを検討する。

② 肝臓及び腎臓に対する影響について、一般的に下記の影響はARfD エンド

ポイントには選定しない。ただし、適応変化及び持続的な暴露による影響ではないと考えられる場合は、ARfDエンドポイントに選定することについて検討する。

(エンドポイントの考慮対象から除外すべき変化の例)

- ・肝臓関連（血清コレステロール増加、肝硬変、薬物代謝酵素活性増加、過形成、肝細胞肥大、線維化等）
- ・腎臓関連（重量変化、過形成、血清カルシウム及びビリリン変動等）

- ③ 消化管に対する影響をARfDエンドポイントに選定しようとする場合は、検体の刺激性によるものではないか慎重に検討する。
- ④ 反復投与試験において投与初期に認められた体重・体重増加量、摂餌量及び摂水量の変動は、摂食（摂水）忌避による影響ではないことが明確であれば、ARfDエンドポイントに選定することができる。

5 . ARfD の設定

(1) エンドポイントの選定

入手可能な全ての試験結果から、評価対象農薬の毒性プロファイルを検討し、単回経口投与により惹起されると考えられる毒性影響をエンドポイントとして選定する。

(2) ARfD設定根拠及びARfD設定根拠試験の選定

選定したエンドポイントの中から、当該エンドポイントに対する最小毒性量又は無毒性量が最も低いエンドポイントを ARfD 設定の根拠とし、当該エンドポイントが認められた試験を ARfD 設定根拠試験とする。

(3) 安全係数

安全係数は種差と個体差を考慮し、100（種差 10、個体差 10）を基本とする。ただし、安全係数については以下のとおり認められた毒性の性質や利用可能な試験データなどを踏まえて剤ごとに検討する。

- ① ヒトの試験データを用いる場合、種差を考慮する必要はなく、個体差を考慮して、調査集団数等から安全係数 1~10 を用いる。
- ② 情報が不十分な場合、エンドポイントがヒトに外挿可能であり、極めて重篤と判断される場合等においては、それぞれの要因に対して追加の安全係数 1~10 を用いる。
- ③ 最小毒性量を根拠に ARfD を設定する場合、原則として追加の安全係数を 10 とする。ただし、最小毒性量が他の試験で認められた同じエンドポイ

ントに対する無毒性量と近い場合には、追加の安全係数を 3 とする。

(4) カットオフ値

- ① ARfD を設定しないためのカットオフ値は 500 mg/kg 体重とする。ただし、1,000 mg/kg 体重以下での投与で死亡例が認められ、観察された死亡とヒト暴露の関連が考えられる場合は、ARfD の設定について検討する。
- ② ARfD 設定根拠試験における無毒性量がカットオフ値以上である場合は、短期間の経口摂取によるヒトの健康への悪影響の懸念がない又は極めて低いと考え、ARfD を設定する必要はないと評価する。
- ③ 全ての毒性試験において最小毒性量がカットオフ値以上である場合は、急性及び慢性暴露による毒性がともに弱い農薬であると考えられることから、このような場合には、ARfD 設定の必要性について慎重に判断すべきである。

(5) ADIとの比較

導出された ARfD が過去に設定した ADI より低い場合は、ADI の値について再検討を行うべきである。

例えば、ADI の設定から長期間が経過し、その間に ADI に影響を及ぼす可能性がある追加データが提出されている場合は、当該評価対象農薬の毒性プロファイルを改めて確認し、ADI の変更が必要ないかどうか検討を行う。検討の結果、ADI を変更すべき根拠がない等の場合には、ARfD の値を ADI として設定する。

(6) 代謝物/分解物に対するARfD設定

代謝物/分解物に対して ARfD 設定の必要がある場合は、原則として親化合物と同様に評価を行う。なお、ARfD を設定すべき代謝物/分解物の選定に当たっては、「農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方」（平成 25 年 6 月 27 日農薬専門調査会決定）を参照する。

6. 評価書への記載について

単回経口投与により惹起されると考えられたエンドポイントを一覧表にまとめる。なお、反復投与試験における毒性影響をエンドポイントとして選定した場合は、発現時期を明確にすることにより、単回投与等で生じる可能性があることを明確にするとともに、各試験成績においても同様に発現時期を記載する。

ARfD を設定することとした場合は、ARfD 設定の根拠となった試験、エンドポイントに対する最小毒性量又は無毒性量、安全係数及び設定された ARfD

値を食品健康影響評価に記載する。

また、要約には ARfD 設定根拠試験、当該エンドポイントに対する最小毒性量又は無毒性量、安全係数及び ARfD を簡潔に記載する。

ARfD を設定しないこととした場合は、その理由を食品健康影響評価及び要約に記載する。

食品健康影響評価における記載例を別紙に示す。

農薬評価書における食品健康影響評価記載例

(1) ARfDを設定する場合

各試験の無毒性量等は表●に、単回経口投与により惹起されると考えられる毒性影響等は表●●に示されている。

(ADIに関する記載)

[農薬名]の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験で得られた■■ mg/kg 体重であったことから、これを安全係数 100 で除した▲▲ mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ARfD	▲▲ mg/kg 体重
(ARfD 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)	■■ mg/kg 体重
(安全係数)	100

(2) ARfDを設定しない場合

各試験の無毒性量等は表●に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表●●に示されている。

(ADIに関する記載)

[農薬名]の単回経口投与により惹起されると考えられる毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験で得られた 800 mg/kg 体重であり、カットオフ値 (500 mg/kg 体重) 以上であったことから、ARfD 設定は必要ないと判断した。

表●● 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日) ¹⁾
ラット	急性毒性試験	0、300、2,000	雌雄：300 雌雄：運動失調、呼吸障害、体温低下
	急性神経毒性試験	0、15、75、250	雌雄：75 雌雄：異常歩行、自発運動低下
	90日間亜急性毒性試験	0、100、300、1,200、5,000 ppm 雄：0、1.5、5.0、20、80 雌：0、1.2、4.5、16、70	雄：5.0 雌：4.5 雌雄：ChE活性阻害（雄：20 mg/kg 体重/日以上、雌：16 mg/kg 体重/日以上）
	発生毒性試験	0、1、5、25	胎児：5 胎児：過剰肋骨、骨格変異
マウス	一般薬理試験 (中枢神経系)	0、30、100、300	雌雄：30 雌雄：歩行異常
ウサギ	一般薬理試験 (中枢神経系)	0、30、100、300	雌雄：100 雌雄：自発運動低下
	発生毒性試験	0、1、4、20	胎児：4 胎児：肛門生殖突起間距離短縮
イヌ	一般薬理試験 (呼吸・循環器系)	0、10、30、100	雌雄：30 雌雄：心拍数減少
	90日間亜急性毒性試験	0、0.5、1.5、4.5、15	雌雄：4.5 雌雄：メトヘモグロビン増加
	1年間慢性毒性試験	0、2、6、20	雌雄：6 雌雄：メトヘモグロビン増加
ARfD			NOAEL：4 SF：100 ARfD：0.04
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。