参考資料　6

分科会　その他の報告事項

・急性参照用量を考慮した残留基準の設定について
（短期摂取量の推定等について）　・・・・・　1-1 ～ 1-12

・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）　・・・・　2-1 ～ 2- 9

急性参照用量を考慮した残留基準の設定について
(短期摂取量の推定等について)

平成26年11月27日
農薬・動物用医薬品部会

現在、食品安全委員会は、農薬の食品健康影響評価において急性参照用量(ARfD)の設定を含む評価を開始している。今後、本部会において各農薬の短期摂取量を推定し、ARfDを考慮した基準設定を開始することから、国際的な手法等を踏まえ、短期摂取量の推定方法等についてとりまとめる。

1. 短期摂取量の推定方法

基準値が設定される食品ごとに以下のデータに基づき、JMPR(FAO/WHO合同残留農薬専門家会議)において用いられている一点推定法により、短期摂取量を推定し、その摂取量がARfDを超えないことを確認する。

一日最大摂取量(97.5%タイル値) × 作物残留試験結果 最大残留濃度(HR) または 基準値(MRL) ⇨※ 短期摂取量(推定) ≦ ARfD

※別紙の計算式参照

ARfDの設定された農薬に対して、一般及び幼小児のそれぞれのグループについて、短期摂取量の推定を行う。

また、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」に対するARfDが設定された場合には、これに追加して女性のグループの短期摂取量の推定を行う。

2. 一日最大摂取量の取扱

平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成19～24年度の厚生労働科学研究の結果をもとにとりまとめられた以下のデータを、短期摂取量の推定に用いる。

○ 一日最大摂取量(97.5パーセンタイル値)及び摂取者平均体重
　一般(1歳以上)、幼小児(1～6歳)、女性(14～50歳)の各グループ別
○ 農作物の可食部ユニット重量

対象とする食品は、原則として、JMPRと同様に、統計学的に95%の信頼水準で97.5パーセンタイル値を求めるために必要な最小のデータ数である120人・日以上の摂食量データが得られた食品とする。

ただし、幼小児のグループについては、世帯ごとに食品摂取頻度・摂取量調査が実施されており、データ総数(延べ人・日)が一般のグループの約4%であることから、信頼

水準の程度を勘案して、データ数が64人・日以上の食品についても評価対象に含める。また、女性のグループについては、データ数が120人・日未満の食品には、体重や摂食量が近似していると考えられる一般のデータを代用する。(別紙参照)

３．作物残留試験結果の取扱

残留試験のデータ数が、4例以上の場合は最高残留濃度（HR）を、3例以下の場合は残留基準値案を用いて各農薬の短期摂取量の推定を行う。

４．ARfDを超過した農作物の残留基準の検討

農薬の短期摂取量の推定量がARfDを超過する場合には、基準値案の引き下げや必要なデータの追加などを個別に検討することとする。

＜参考＞

○急性参照用量を考慮した残留農薬基準の設定について（平成26年3月18日開催薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料）

http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000040984.pdf

http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000040985.pdf

○Submission and evaluation of pesticide residues data for the estimation of maximum residue levels in food and feed (FAO, 2009) 第7章

http://www.fao.org/docrep/012/i1216e/i1216e07.pdf

○International estimated short-term intake (IESTI)

http://www.who.int/foodsafety/areas_work/chemical-risks/guidance_for_IESTI_calculation.pdf?ua=1

○厚生労働科学研究

平成19～21年度　食品中残留農薬等の汚染実態と急性暴露評価に関する研究

平成22～24年度　食品中残留農薬等の急性暴露評価及び汚染実態把握に関する研究

(別紙)

一般(1歳以上)　[対象:122食品]

食品	摂取者数(人・日)[総数40,394]	最大摂取量(97.5%タイル値)(g/日)	摂取者平均体重(kg)	ケース ※最下の計算式参照	1ユニット重量(g)(可食部) ※最下の計算式参照
米	38519	350.4	55.2	3	–
小麦	14870	76.4	55.4	3	–
大麦	1767	45.3	52.8	3	–
麦茶	9969	42.4	52.5	3	–
スイートコーン	2656	230.0	52.3	2a	180
そば	1791	70.0	58.1	3	–
大豆	1886	49.7	52.0	3	–
いんげん	381	75.0	46.3	3	–
らっかせい	1331	77.0	54.7	3	–
ばれいしょ	16179	187.2	54.5	2a	162
さといも	3871	160.0	55.4	2a	68
かんしょ	4024	225.0	53.6	2b	270
やまいも	2540	150.0	55.4	2b	630
だいこんの根	20098	216.5	56.3	2b	1170
だいこんの葉	1432	151.9	55.2	2b	360
かぶの根	2357	160.0	56.4	2a	127
かぶの葉	576	76.1	54.9	2a	35
はくさい	9748	240.0	55.6	2b	1880
キャベツ	17662	176.0	55.3	2b	1275
ケール	134	160.0	59.8	2b	970
こまつな	4075	142.0	53.8	2a	43
きょうな	2783	117.5	55.6	2a	34
チンゲンサイ	1524	140.8	53.5	2a	128
カリフラワー	459	135.9	55.0	2b	300
ブロッコリー	5688	109.1	54.5	2b	200
たかな	714	148.9	56.9	2b	1840
菜花	812	153.0	55.5	1	–
ごぼう	6458	90.0	55.0	2b	180
しゅんぎく	1669	125.0	56.7	2a	30
レタス類	12663	105.0	55.8	2b	490
非結球レタス類	1929	75.0	55.8	2b	282
レタス	11165	106.7	55.8	2b	490
たまねぎ	26126	150.0	54.8	2b	244
ねぎ	21042	70.8	55.6	2b	97
にんにく	7466	11.3	54.2	2b	46
にんにくの芽	168	100.0	56.5	1	–
にら	4540	73.3	54.4	1	–
アスパラガス	1787	116.7	55.9	1	–
わけぎ	233	105.6	53.3	1	–
らっきょう	1423	60.0	56.4	1	–
にんじん	27689	81.6	54.7	2b	243
にんじんジュース	203	360.0	53.2	3	–
パセリ(生)	2595	8.7	55.1	1	–
パセリ(乾燥)	162	46.5	52.1	3	–
セロリ	1517	100.0	54.4	2b	860
みつば	2016	45.7	56.6	1	–

せり	193	94.2	57.5	1	−
トマト	17328	218.8	55.4	2a	194
ピーマン	9706	72.7	55.1	2a	34
なす	7486	207.0	57.2	2a	81
とうがらし(生)	175	95.0	58.9	1	−
ししとう	848	59.6	58.3	1	−
きゅうり	19730	155.3	55.4	2a	98
かぼちゃ	6027	180.0	55.0	2b	900
ズッキーニ	133	133.3	55.3	2b	173
しろうり	583	158.0	57.3	2b	1500
すいか	1499	600.0	54.6	2b	3000
メロン	1402	300.0	53.0	2b	550
とうがん	359	306.7	54.1	2b	2100
にがうり	1305	150.0	55.7	2b	340
ほうれんそう	8430	176.9	55.1	2a	45
たけのこ	5132	147.8	55.3	2b	600
オクラ	2110	81.0	54.9	1	−
しょうが	11658	16.9	55.3	2b	208
未成熟えんどう(さや)	2020	90.0	55.3	1	−
未成熟えんどう(豆)	2683	90.0	53.0	1	−
未成熟いんげん	3442	106.4	54.7	1	−
えだまめ	1612	137.5	54.3	1	−
マッシュルーム	256	56.0	50.3	1	−
しいたけ	12353	59.9	55.3	1	−
きくらげ	893	50.0	54.7	1	−
しめじ	5990	75.0	54.6	1	−
なめこ	1431	85.0	55.5	1	−
エリンギ	1603	84.3	55.0	1	−
ひらたけ	338	60.0	52.6	1	−
まいたけ	1698	70.0	55.5	1	−
えのきたけ	5202	69.0	54.2	1	−
ずいき	196	191.7	56.8	2b	1000
もやし	7713	125.0	54.5	1	−
れんこん	1942	114.8	55.4	2b	240
そら豆(生)	238	163.8	55.8	1	−
みかん	5962	309.4	53.7	2a	96
なつみかん	488	264.0	53.9	2a	203
レモン	456	38.7	55.4	2b	150
オレンジ	805	200.0	51.7	2a	143
オレンジ果汁	565	500.0	50.3	3	−
グレープフルーツ	1088	315.0	54.9	2b	315
きんかん	135	120.0	50.2	1	−
ぽんかん	333	379.0	54.7	2a	98
ゆず	1388	30.0	57.0	2b	100
すだち	386	30.0	57.3	2b	50
りんご	8982	256.8	53.9	2b	297.5
りんご果汁	513	500.0	47.2	3	−
日本なし	2394	308.5	54.1	2a	255
西洋なし	303	250.0	53.5	2b	255
びわ	203	301.1	53.7	2a	42
もも	1389	278.0	51.9	2a	213
プルーン	561	178.6	53.3	2a	67
うめ	4731	26.0	56.9	2b	26

おうとう	456	129.5	51.9	1	−
いちご	2588	200.0	52.5	1	−
ブルーベリー	435	80.0	55.8	1	−
ぶどう	1795	235.0	52.3	2b	425
かき	2683	360.0	55.4	2a	216
バナナ	6671	200.0	53.7	2b	763
キウィー	1643	140.0	54.0	2a	83
アボカド	287	132.0	55.6	2b	140
パイナップル	1230	250.0	50.1	2b	1100
マンゴー	171	242.0	53.8	2b	260
いちじく	265	250.0	54.8	2a	85
ごまの種子	11493	13.5	54.5	3	−
ぎんなん	456	30.0	56.8	3	−
くり	717	112.0	52.4	3	−
アーモンド	501	26.0	48.8	3	−
くるみ	561	26.7	52.6	3	−
緑茶類	23704	34.5	56.8	3	−
カカオ豆	1375	10.5	49.1	3	−
ホップ	4215	1.4	62.4	3	−
とうもろこし油	219	24.8	51.5	3	−
オリーブオイル	3210	19.2	54.6	3	−
大豆油	502	20.8	46.9	3	−
なたね油	1697	25.0	53.6	3	−

幼小児(1～6歳)　[対象:64食品]

食品	摂取者数 (人・日) [総数1,619]	最大摂取量 (97.5%タイル値) (g/日)	摂取者 平均体重 (kg)	ケース ※最下の計算式参照
米	1541	179.2	16.5	3
小麦	632	50.0	17.0	3
大麦	90	12.0	17.2	3
麦茶	770	29.1	16.4	3
スイートコーン	158	136.4	17.0	2b
大豆	100	19.5	17.0	3
らっかせい	66	20.5	17.6	3
ばれいしょ	758	128.0	16.9	2b
さといも	132	79.0	17.2	2a
かんしょ	209	138.0	16.4	2b
やまいも	82	78.0	17.2	2b
だいこんの根	530	120.8	16.6	2b
はくさい	306	87.5	16.7	2b
キャベツ	677	88.8	17.0	2b
こまつな	151	68.7	17.4	2a
ブロッコリー	271	82.4	17.2	2b
ごぼう	212	35.7	17.0	2b
レタス類	414	56.0	17.1	2b
非結球レタス類	78	84.4	18.2	2b
レタス	348	50.0	17.0	2b
たまねぎ	1199	97.0	16.6	2b
ねぎ	680	36.5	16.9	2b
にんにく	318	4.0	16.5	2b

にら	194	35.6	16.9	1
にんじん	1200	57.0	16.5	2b
パセリ(生)	108	3.0	17.2	1
トマト	660	148.5	16.4	2b
ピーマン	422	39.3	16.4	2a
なす	134	85.0	15.8	2a
きゅうり	717	82.0	16.9	2b
かぼちゃ	226	87.5	16.4	2b
すいか	66	450.0	15.6	2b
メロン	97	160.0	16.4	2b
ほうれんそう	352	102.0	17.1	2a
たけのこ	193	47.7	16.9	2b
オクラ	92	69.4	16.1	1
しょうが	345	8.3	16.8	2b
未成熟えんどう(さや)	66	20.0	16.1	1
未成熟えんどう(豆)	142	30.0	16.7	1
未成熟いんげん	125	66.9	16.6	1
えだまめ	81	46.8	16.7	1
しいたけ	432	30.2	16.7	1
しめじ	228	33.3	16.0	1
えのきたけ	232	30.0	16.8	1
もやし	372	70.0	16.7	1
れんこん	77	60.0	17.5	2b
みかん	277	264.0	16.7	2a
オレンジ	80	150.0	16.2	2a
オレンジ果汁	89	300.0	16.8	3
りんご	404	180.0	16.8	2b
りんご果汁	87	550.0	16.3	3
日本なし	100	160.0	16.7	2b
もも	122	261.8	16.2	2a
うめ	82	19.4	17.0	2b
いちご	219	179.2	16.6	1
ぶどう	102	164.7	16.1	2b
かき	79	117.3	16.8	2b
バナナ	362	200.0	15.6	2b
パイナップル	98	190.0	17.8	2b
ごまの種子	441	7.3	16.8	3
緑茶類	339	15.5	16.0	3
カカオ豆	145	5.5	16.2	3
オリーブオイル	133	6.8	17.7	3
なたね油	83	10.5	17.4	3

女性(14～50歳)　［ 対象:122食品 ］

食品	摂取者数 (人・日) [総数9,079]	最大摂取量 (97.5%タイル値) (g/日)	摂取者 平均体重 (kg)	ケース ※最下の計算式参照
米	8441	273.0	53.0	3
小麦	3519	73.3	53.0	3
大麦	213	42.5	53.0	3
麦茶	2530	39.6	53.0	3
スイートコーン	573	166.6	53.3	2b

	そば	319	53.0	54.3	3
	大豆	328	43.5	52.3	3
※	いんげん	381	75.0	46.3	3
	らっかせい	184	50.0	53.6	3
	ばれいしょ	3614	177.8	53.1	2a
	さといも	656	140.0	53.2	2a
	かんしょ	805	180.0	53.0	2b
	やまいも	499	144.0	52.7	2b
	だいこんの根	3785	180.0	53.0	2b
	だいこんの葉	198	147.9	53.1	2b
	かぶの根	362	135.0	53.3	2a
※	かぶの葉	576	76.1	54.9	2a
	はくさい	1950	206.3	53.4	2b
	キャベツ	3855	167.8	53.2	2b
※	ケール	134	160.0	59.8	2b
	こまつな	748	125.0	52.5	2a
	きょうな	612	100.0	52.4	2a
	チンゲンサイ	328	126.7	52.6	2b
※	カリフラワー	459	135.9	55.0	2b
	ブロッコリー	1282	109.1	52.4	2b
※	たかな	714	148.9	56.9	2b
	菜花	134	118.3	53.0	1
	ごぼう	1282	76.3	52.7	2b
	しゅんぎく	255	99.0	52.4	2a
	レタス類	3045	100.0	52.9	2b
	非結球レタス類	450	73.5	52.8	2b
	レタス	2710	100.0	52.8	2b
	たまねぎ	6064	136.8	52.9	2b
	ねぎ	4435	60.2	53.1	2b
	にんにく	1737	8.4	52.5	2b
	にんにくの芽	168	100.0	56.5	1
	にら	997	50.0	53.2	1
	アスパラガス	369	97.9	53.2	1
	わけぎ	233	105.6	53.3	1
	らっきょう	130	70.0	54.6	1
	にんじん	5996	80.0	52.9	2b
※	にんじんジュース	203	360.0	53.2	3
	パセリ(生)	701	7.0	52.9	1
※	パセリ(乾燥)	162	46.5	52.1	3
	セロリ	267	95.0	52.9	2b
	みつば	416	30.7	53.2	1
※	せり	193	94.2	57.5	1
	トマト	3989	174.0	53.1	2b
	ピーマン	2153	58.8	52.7	2a
	なす	1343	158.0	53.2	2a
※	とうがらし(生)	175	95.0	58.9	1
	ししとう	159	66.7	54.5	1
	きゅうり	4239	125.6	53.2	2a
	かぼちゃ	1170	166.7	52.4	2b
※	ズッキーニ	133	133.3	55.3	2b
※	しろうり	583	158.0	57.3	2b
	すいか	248	600.0	53.0	2b
	メロン	256	318.0	53.3	2b

※	とうがん	359	306.7	54.1	2b
	にがうり	241	150.0	51.7	2b
	ほうれんそう	1662	150.0	53.0	2a
	たけのこ	1086	111.1	52.8	2b
	オクラ	389	76.0	52.7	1
	しょうが	2492	13.3	52.9	2b
	未成熟えんどう(さや)	414	70.0	52.7	1
	未成熟えんどう(豆)	572	61.5	53.1	1
	未成熟いんげん	698	71.5	52.2	1
	えだまめ	278	117.2	51.7	1
※	マッシュルーム	256	56.0	50.3	1
	しいたけ	2554	49.7	52.7	1
	きくらげ	161	38.0	53.3	1
	しめじ	1307	68.6	52.6	1
	なめこ	240	84.5	51.8	1
	エリンギ	384	72.0	54.3	1
※	ひらたけ	338	60.0	52.6	1
	まいたけ	333	66.7	52.9	1
	えのきたけ	1235	62.3	52.3	1
※	ずいき	196	191.7	56.8	2b
	もやし	1760	119.5	53.4	1
	れんこん	401	107.5	53.2	2b
※	そら豆(生)	238	163.8	55.8	1
	みかん	1031	249.0	53.3	2a
※	なつみかん	488	264.0	53.9	2a
※	レモン	456	38.7	55.4	2b
	オレンジ	190	171.5	53.2	2a
	オレンジ果汁	137	400.0	55.0	3
	グレープフルーツ	242	286.4	53.1	2b
※	きんかん	135	120.0	50.2	1
※	ぽんかん	333	379.0	54.7	2a
	ゆず	213	25.7	52.9	2b
※	すだち	386	30.0	57.3	2b
	りんご	1598	238.0	52.4	2b
※	りんご果汁	513	500.0	47.2	3
	日本なし	531	253.3	52.4	2b
※	西洋なし	303	250.0	53.5	2b
※	びわ	203	301.1	53.7	2a
	もも	248	250.0	52.7	2a
※	プルーン	561	178.6	53.3	2a
	うめ	821	24.0	52.6	2b
※	おうとう	456	129.5	51.9	1
	いちご	552	175.0	52.2	1
※	ブルーベリー	435	80.0	55.8	1
	ぶどう	390	224.5	51.4	2b
	かき	421	244.2	52.8	2a
	バナナ	1117	195.0	52.5	2b
	キウィー	357	153.0	52.7	2a
※	アボカド	287	132.0	55.6	2b
	パイナップル	224	250.0	52.1	2b
※	マンゴー	171	242.0	53.8	2b
※	いちじく	265	250.0	54.8	2a
	ごまの種子	2255	11.2	52.8	3

※	ぎんなん	456	30.0	56.8	3
	くり	134	100.0	51.7	3
※	アーモンド	501	26.0	48.8	3
※	くるみ	561	26.7	52.6	3
	緑茶類	4585	29.9	53.4	3
	カカオ豆	375	10.9	52.4	3
	ホップ	446	1.0	52.7	3
※	とうもろこし油	219	24.8	51.5	3
	オリーブオイル	699	18.0	52.8	3
※	大豆油	502	20.8	46.9	3
	なたね油	405	22.3	52.9	3

- ユニット重量は各グループ共通
- 一般については、統計学的に95%の信頼水準で97.5パーセンタイル値を求めるのに必要な最小のデータ数である120人・日以上の摂取量データがある食品を暴露評価の対象とする。
- 幼小児については、64人・日（信頼水準80%）以上の摂取量データがある食品を暴露評価の対象とする。
- 女性(14～50歳）のグループの短期摂取量は、妊婦または妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量が設定された場合に、推定を行う。

※女性(14～50歳）のデータ数が120人・日未満であることから、一般のデータを用いる食品

<短期摂取量の推定方法>

○ ケース1

混成試料中の残留濃度が、摂食する食品中の濃度を反映している場合

(U＜25 g)

$$短期推定摂取量 = \frac{LP \times R}{bw}$$

○ ケース2

摂食する食品中の濃度が、混成試料中の残留濃度よりも高い恐れがある場合

(U≧25g)

✓ ケース2a ： 2～3ユニットを摂食 (LP＞U)

$$短期推定摂取量 (mg/kg\ bw/日) = \frac{U \times (R \times v) + (LP - U) \times R}{bw}$$

✓ ケース2b ： 1ユニットを摂食 (LP≦U)

$$短期推定摂取量 (mg/kg\ bw/日) = \frac{LP \times (R \times v)}{bw}$$

○ ケース3

大量に混合したり、ブレンドされる場合

$$短期推定摂取量 (mg/kg\ bw/日) = \frac{LP \times RM}{bw}$$

LP 最大摂取量（各食品の摂食者における1日あたりの摂食量の97.5パーセンタイル値）[kg]

R 作物残留試験における最高残留濃度(HR)または残留基準値(MRL) [mg/kg]

作物残留試験が4例以上ある場合にHRを用いることができる。3例以下の場合はMRLを用いる。

bw 各食品の摂取者の平均体重 [kg]

U 1ユニットの可食部重量 [kg]

v 変動係数：ユニット別残留濃度の97.5パーセンタイル値／平均値

原則、v=3を用いる。

RM 作物残留試験における中央値または平均値に加工係数を乗じたもの [mg/kg]

急性参照用量（ARｆD）の導入に関する経緯

急性参照用量（ARｆD：Acute Reference Dose）

ヒトが24時間または、それより短時間の間の経口摂取によって、健康に悪影響が生じないと推定される摂取量

［**一日摂取許容量**（ADI：Acceptable Daily Intake）
ヒトがある物質を毎日一生涯食べ続けても、健康に悪影響が生じないと推定される一日当たりの摂取量］

国際機関等

○1999年　JMPR※1で食品中残留農薬の急性食事リスク評価を正式に開始
○2002年　FAOマニュアル※2に国際短期暴露評価（IESTI）の評価方法を記載
○2005年　ARfD設定についてのガイダンス文書公表（論文掲載）

※1 Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide and Residues　（FAO/WHO合同残留農薬専門家会議）
※2 FAO Manual on the Submission and Evaluation of Pesticide Residues Data for the Estimation of Maximum Residue Levels in Food and Feed

厚生労働省

短期摂取量を推定するための基盤となる一日最大摂取量や農作物のユニット重量等のデータベース構築や急性暴露評価の方法の検討を行ってきた。

○厚生労働科学研究

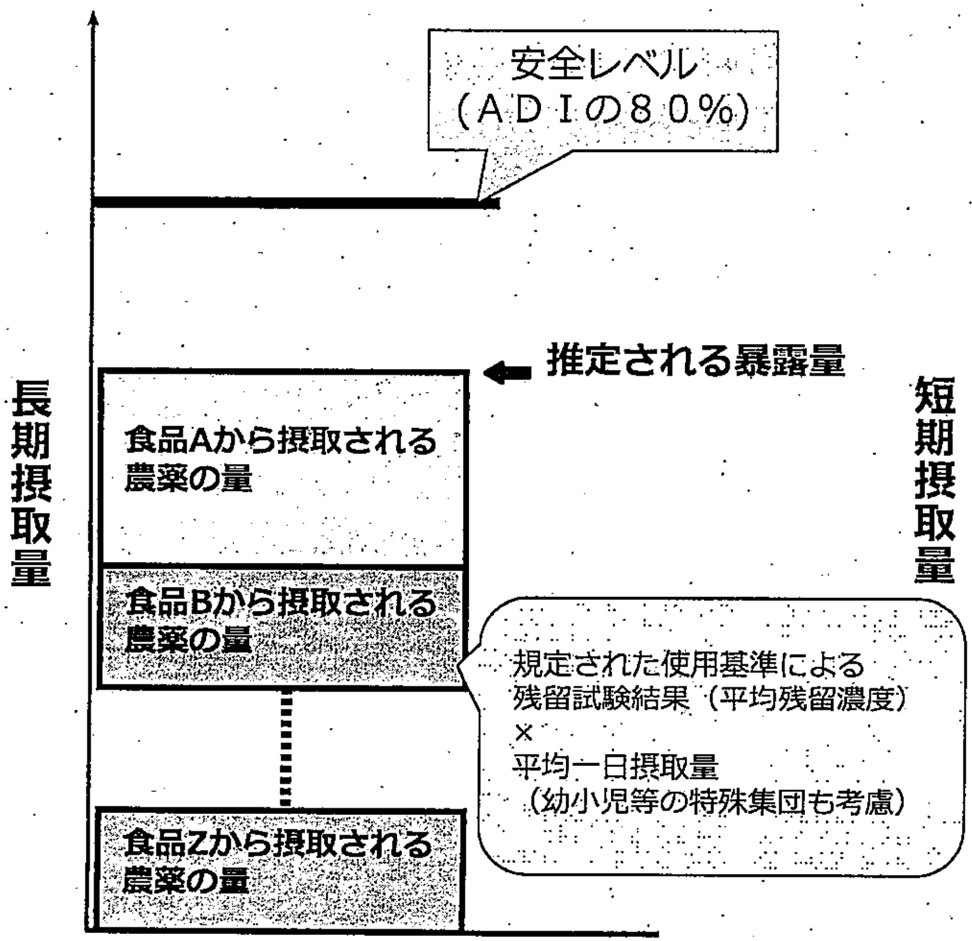
2004-2006年度　農薬等の一律基準と加工食品基準及び急性暴露評価に関する研究
2007-2009年度　食品中残留農薬等の汚染実態把握と急性暴露評価に関する研究
2010-2012年度　食品中残留農薬の急性暴露評価及び汚染実態把握に関する研究

○2013年度　上記研究結果等を踏まえ、データベースや暴露評価の方法等について整理

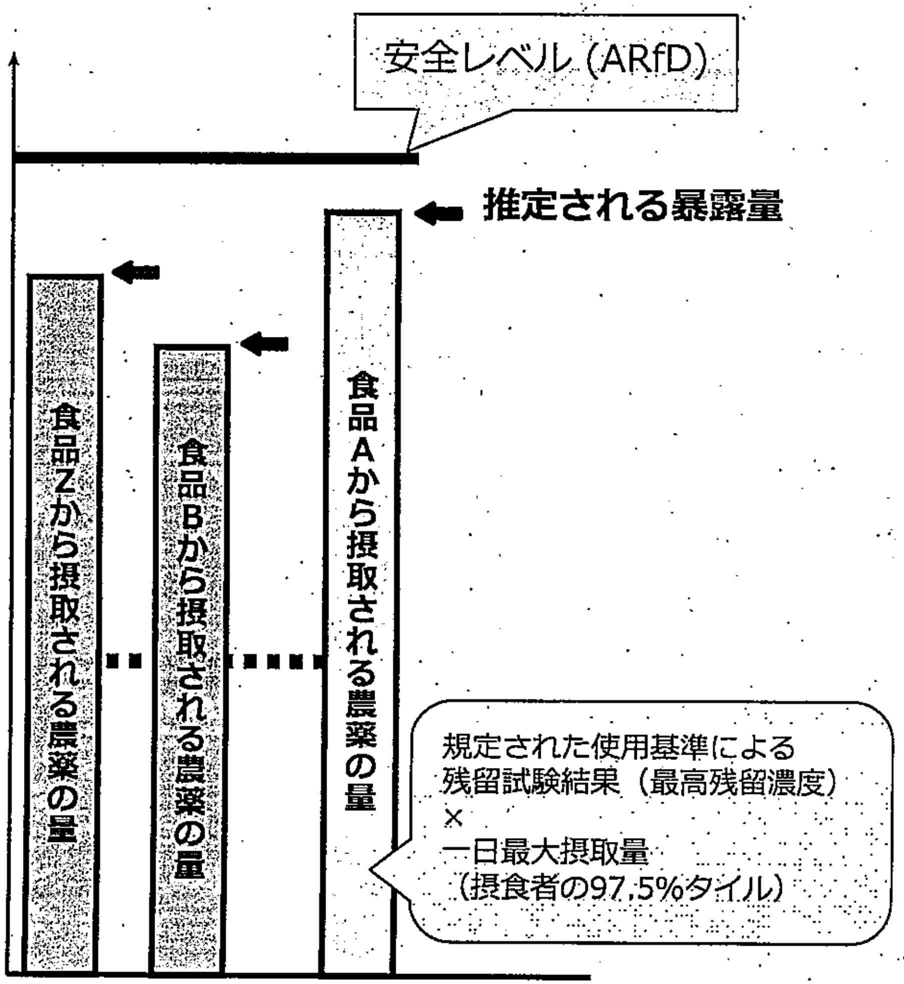
※食品安全委員会においては、平成26年2月14日に開催された第102回農薬専門調査会幹事会においてガイダンス（農薬の急性参照用量設定における基本的考え方）が審議・了承されている。
http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kettei_tou/07_nouyaku_arfd.pdf

慢性暴露評価及び急性暴露評価

食品ごとに摂取量を積み上げて長期摂取量を推定する



個別の食品ごとに短期摂取量を推定する



農薬の残留基準設定の流れ

食品安全委員会 → 厚生労働省 → 農林水産省

動物による毒性試験 → 無毒性量 × 安全係数 → 一日摂取許容量（ADI）
★急性参照用量（ARfD） → 農作物等の残留試験結果
↓
残留基準値案 → ★短期摂取量推定
・長期摂取量推定 → 農薬の残留基準 →（国内で使用される農薬）→ 農薬の使用基準等

無毒性量： ある物質について何段階かの異なる投与量を用いて毒性試験を行ったとき、有害影響が認められなかった最大の投与量。

安全係数： 動物実験のデータを用いてヒトへの毒性を推定する場合、通常、動物とヒトとの種の差として「10倍」、さらにヒトとヒトとの間の個体差として「10倍」の安全率を見込み、それらをかけ合わせた「100倍」を安全係数として用いる。

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。

急性参照用量（ARfD：Acute Reference Dose）： ヒトが24時間または、それより短時間の間の経口摂取によって、健康に悪影響が生じないと推定される摂取量。

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。

別紙

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。