

者の間には、どの計算モデルが「最良」であるかという合意もなければ、果してこれらの計算モデルに生物学的見地からの意味があるのかどうか、についても統一見解はない。

薬物動態に関する外挿を行う場合、ヒトの薬物動態データが必要になるが、農薬の場合はそのようなデータはほとんどない。この方法は、ヒトと実験動物の薬物動態の比較を行うものである。したがって、受容体部位の感受性の比較も考慮しておかなければならない。

JMPRの取り組み方は、一般に、前述の三種類の外挿法の第一番目すなわち安全係数の利用に限定している。この安全係数は実験動物のデータ、または、もし可能ならばヒトのデータから得られるNOAELに当てはめられる。

9.2 安全係数

9.2.1 背景

1963年のJMPRにおいて、データをヒトに外挿する際、経験的方法として、一般的に使われていた方法、すなわち「動物実験から得られた影響が見られない食餌中の量 (mg/kg 体重/日として表される) を係数、通常100、で割る」方法を採択した [35, p.11]。この概念は、第2回JECFA会議の報告以来採用されているものと思われる。この報告は次のように述べている。

「……用いた動物において影響が発現しない用量を設定することができる。この用量をヒトに外挿する際、種差による感受性の相違、危害に曝露されるヒトの母集団と実験に用いられた動物における数的相違、ヒトにおけるより複雑かつ多様な疾患発現の過程、ヒトにおける摂取量の概算の難しさ及び食品添加物間の相乗作用の可能性を考慮し、ある安全域を取ることが望ましい。」 [31, p.17] この委員会は影響が見られない最大量 (mg/kg 体重/日として表される) に当てはめられる100倍の安全域は適切であると確信している旨表明した。

1965年のJMPR [36] において、一日摂取許容量及び安全係数に関する概念が検討された。その結果、100倍の係数は状況に応じて修正することができると述べている (例えば、ヒトのデータがある場合、あるいは十分に研究されている有機リン剤の場合には係数を10または20に減じる)。

1966年のJMPRは、暫定ADIを設定する場合には、実験動物から得られたNOAELに当てはめる安全域は増大させるべきであると示唆した。この原則は、1966年のJMPRにおいてpyrethrinの暫定ADIを設定する際に適用された (250倍の安全係数) [39]。

WHOの科学グループは1967年に安全係数に関する検討を行った [169]。このグループは、安全係数は変わり得るものであると述べ、安全係数を高くとるべきである場合について提示した。その中には、毒性データに欠落がある場合及び暫定ADIを設定する必要がある場合が挙

げられている。一方、適切な生物学的データが種を問わず一定の反応を示す場合、初期の影響が明確かつ可逆的なものである場合、あるいはコリンエステラーゼ阻害または適応性肝肥大が初期の影響である場合には、安全域の縮小が考慮される。以上の場合を除き、100倍の安全係数は有用な指針であると考えられた。

1968年のJMPR [42] は、ヒトのデータがADIを設定する際に用いられるNOAELの根拠に含まれている場合は、より低い安全係数を当てはめてもよいと示唆した。この見解は1969年のJMPR [44] においてさらに拡大され、ヒトの毒性データと同様にヒトの生化学的データも安全係数を低くする際の判断規準に含むものとされた。

1975年のJMPRは、毒性評価における安全係数に関する疑問点を提示する際に、次の見解を述べている。

「それぞれ個別のケースに当てはめる安全域の範囲は、得られる全データの評価結果に基づいて定められるべきであることを強調する必要がある。特定の懸念を与えるデータはいかなるものでも検討し、安全域の範囲は増大させる。一方、データから安全の保証が得られる場合は、安全域の範囲は縮小することができる。したがって、すべてのケースに適用される安全域についての一定の規則を推奨することは不可能である。」 [54, p.9]

1977年、JMPRは次のように述べている。「ヒトに対するADI算出に至る安全係数の状況を明確にすることを希望する。安全係数は化合物ごとに大きく変化する可能性があるため、ヒトに対するADIの設定は作用が見られない量を基に単純計算によって得られるものではない。安全係数は経験に基づいて定められると言うものの、化合物の特性、得られる毒性データの量及び種類、化合物の毒性影響の特質、ADIまたはTADIのいずれを設定するか判断及び追加提出要求されたデータの性質に依存している。」 [57, p.4]

JMPRで採用している一般原則についての検討において、1984年のJMPR [72] では毒性評価に伴う不確実さを強調し次のことを述べている。

「JMPRがADI設定に当たり、多様な安全係数を用いることは、この不確実性を反映するものであり、また、農薬のヒトの健康に対する危害の評価が複雑であることを意味している。この安全係数の範囲を定めるための確たる規則等は作れない。なぜならば、種差、個体差、得られるデータの不完全さ等のさまざまな要因を考慮する必要があるためであり、また、残留農薬はあらゆる年齢の人々の全生涯を通じて摂取されること、病人あるいは健康人を問わず、子供も同様に摂食すること、個々の人の食生活は多種多様であること等の事実を考慮する必要があるためである。」 [72, p.3]

100倍の安全係数を採用するという当初の概念は、種間及び種内の変動を包括するという考え方に基づいている [114]。この概念では、系統間の変動、感受性の高い人々への配慮及び複数の化合物の曝露を受けた場合に起こり得る相乗作用も考慮されている。

100倍の安全係数は10倍の安全係数を二つ組み合わせたものであると解釈することができ、その一つは種間の変動を考慮し、一つは種内の変動を考慮するものである [111]。経験に基づいて定められたこれらの安全係数は、データをヒトに外挿する際に適切な安全域を与えるとして想定されるが、当然、疑問はあるであろう。1983年、Dourson & Stara [26] はこの安全係数の妥当性を証明する実験について発表した。また、この論文では、亜慢性毒性のデータから外挿する場合にはさらに10倍の安全係数を追加すること、最小毒性発現量からNOAELを換算する場合にもさらに10倍の安全係数（観察された影響の程度及び懸念度により係数1～10倍）を追加することを提案している。さらに、臨床及び疫学的調査を行うことにより、さまざまな農薬に対する反応についてヒトでの集団内変動の特徴をより明確にすることが可能となり、かつ、より正確な安全係数の設定に寄与することとなる。

9.2.2 原則

ADIを設定する際、実験動物のデータをヒトに外挿する場合は、まず100倍の安全係数を出発点として使用し、提出データ及びその評価の過程で喚起された問題点に照らし合わせ、適宜修正を加える。以下にその例をいくつか示す。

1. ヒトに関連するデータがある場合、種間変動を示す10倍の係数は不要となる。しかし、農薬の安全性評価に関するヒトの試験では、比較的検査項目が少なく、発がん性、繁殖性及び慢性的影響に関するデータはほとんどない。したがって、実験動物において測定された最も感受性が高く発現する有害影響と同じ検査項目についてヒトで測定したとしても（例えば赤血球コリンエステラーゼ阻害）、他の検査項目に対する潜在的影響については不明な点が残る。これにより、通常安全係数の増加が必要となる。その結果、JMPRでは10倍という小さい安全係数はほとんど採用していない。
2. 動物実験（及びヒトの試験）から得られるNOAELの基礎となるデータの質は、安全係数の選択に影響を与える。残念ながら、毒性試験においてすべての面で完全という例はほとんどない。ある試験は基本的な疑問の回答には役立つかもしれないが、一方ではその疑問に対する回答の正確性が減少する可能性がある。例えば発がん性試験の全群における死亡率の増加等により動物数が減少し、結果的に試験終了時点でかろうじて評価可能なデータが得られる場合である。再試験を実施すべきか否かの判断がつかなかった場合、このような状況のもとでは大きい安全係数を使用することができる。
3. 全体のデータベースの質が安全係数の採用に影響を与える。著しいデータの不足は不正確さが増大するため、大きい安全係数を使う正当な理由となる。
4. 初期の毒性反応の種類及び程度によって安全係数は変化する。例えば可逆的反応である