
場合、安全係数は結果的に小さくなる場合がある。

5. 発がん性試験に用いる動物数を限定すると、閾値用量を確認するための試験の感度が限定される。腫瘍の所見が認められた場合、補助データ及びNOAELの設定いかんで安全係数を大きく設定することができる。
6. 用量／反応曲線の形状（このような曲線の作成上、データに問題がない場合）を考慮し安全係数を算定する場合がある。
7. 代謝に関する問題点は安全係数の選択に影響を与える。例えば、毒性発現に至る代謝経路の飽和、二相性の代謝パターン及び比較代謝に関するデータは安全係数の範囲に影響を与える。
8. 実験動物とヒトにおける毒性作用機序についての比較検討に関する知見は、安全係数の選択に影響を与える。

いずれの化合物においても、上記要因の多くについて検討される。安全係数の最終決定においてある要因は高く作用し、その他の要因は低く作用する。したがって、適切な安全係数を定めるには根拠の総合評価が必要であり、その状況に応じて検討を行う必要があることに注目しなければならない。

9.3 ADIの設定

9.3.1 背景

FAO／WHO合同残留農薬に関する消費者の安全を確保するための原則に関する会議は、毒性調査の第一の目的はヒトが生涯にわたり毎日曝露を受けても害を及ぼさない農薬の量を検討することであり、「この（毒性）調査が完了した時点で、科学的判断があつて初めて、一日摂取許容量と呼べるものとなる」と述べている [32, p.9]。同会議はさらにADIについて以下のように定義している。

「その時点でのすべての知見に基づき、全生涯を通じて感知できる危害を及ぼさないと考えられるある化合物の一日摂取量。“感知できる危害を及ぼさない”ということは、生涯曝露を受けても害が発生しない実質的な確実性を意味するものと理解されている。一日摂取許容量は、食品中に含まれる化学物質の量として体重1 kg当たりのミリグラム (mg/kg) 数で表わされる。」 [32, p.5]

第一回JMPRはこの定義を採用し、ADIの概念について検討した。同JMPRはADIを設定するためには以下の資料が必要であると述べている。

- (a) 「残留物の化学的特性に関するデータ。農薬は化学的に変化し、しばしば別の農薬

で処理された植物及び動物組織中で代謝を受ける。単一の化学物質が使用された場合でも、残留物は性質の異なるいくつかの誘導体で構成され、その本質は動物及び植物により、また作物の種類によっても異なる可能性がある。」

(b) 「残留物を産生する化学物質の急性短期及び長期の動物試験から得られた毒性データ。これらに加え、代謝、作用機序及び摂取される残留化学物質の発がん性の可能性に関する知見が必要となる。」

(c) 「これらの化学物質のヒトに対する影響に関する十分な知見。」 [35, p.6]

同JMPRは、また次の見解を述べている。

「化学物質を含有する食品の同定は理論的には重要ではない；ADIは判断表現の一つであり、“絶対的な”安全性を保証するものではない；新たな知見またはデータが得られた場合にはいつでもADIを再評価することになる。JMPRは一つの農薬に対して一つのADIを提案するに留めるものとする。」最後に、同JMPRは、「提案されたADIのレベルは、通常、全生涯を通じて摂取が許容されるものとみなされる；このレベルは、短期間でも超えてはならないほどの正確度で設定されるものではない」と述べている [35, p.7] (第9.3.3項参照)。

短期間であればADIを超過しても許されるが、懸念を起こす時間的長さはどのくらいかを一般化することは不可能である。有害な影響が現れるまでの期間は農薬ごとの異なる要素に起因する。農薬の生物学的半減期、毒性の性質及びその曝露によってADIを超過するような量のすべてが重要である。

ADIを設定する時に一般的に使われる大きい安全係数は、そのADIを短期間超えても健康に有害な影響を与えないことを保証するためには有用である。しかし、通常ADIの検討の際には考慮されない潜在的な急性毒性については考慮する必要がある。

上で述べた原則は、その後のJMPRで採用されたが、予期していたとおり時としてさらに拡大された。すなわち、1968年のJMPR [42] は、ある条件を満たせば代謝物をADIに含んで考えるべきであると示唆した。一般に、食品中の代謝物が実験動物で認められる代謝物と定性的かつ定量的に同じであれば、ADIを親化合物と同様に代謝物にも当てはめることができる。代謝物が同一でない場合あるいは量的に異なる場合は、その代謝物に関する別の試験が必要となる。一つあるいはいくつかの農薬が別の農薬の代謝分解産物である場合、その農薬とその代謝物に対し同一のADIを設定することが妥当であるかもしれない。例えば、oxydemeton methyl, demeton-S-methyl sulfoneとdemeton-S-methyl [183] である。

1973年、ADIあるいはTADIを設定する際の精度の検討において、JMPRはADIを有効数字1けたで表すべきであると提案した [52]。2けた以上の数字を使うと、毒性に影響を与える広範囲な要因から危害を査定する際に得られる精度より、高い精度を表すことになるかも知れないからである。

9.3.2 暫定ADI (TADI)

TADIの使用は、最初、意図的・非意図的食品添加物の調査方法に関する科学グループ [169] により提案され、1966年のJMPRで採用された。どのような場合にTADIが設定されるかに関し、判断基準が決められた。これには、各化学物質の利点の検討期間を定めたTADIの設定（通常3～5年）並びに暫定期間の終了前における最初のデータ及び新しいデータの検討が含まれる。

TADIの設定には規定した期限内に追加試験を実行することの必要性及び増大した安全係数の適用が常に付随することとなった。1972年のJMPRでは、要求データが提出されなかった場合取るべき措置について検討し、そのような事態が生じた場合にはTADIを取り消すことが提案された。しかし、この措置は「必ずしも潜在的危害があることを示すものではなく、同JMPRが長期間にわたる摂取が健康に有害な影響を与える恐れはないことを合理的確実性をもって表明するには不十分な情報であるということを単に示すものである」と強調した [50, p.7]。

1986年 [76], JMPRは以前使用していた“追加試験実施あるいは追加資料提出の要求”または“追加試験実施あるいは追加資料提出の要望”という表現を次の表現に改めることを示唆した。前者を“ADI設定に必要不可欠な試験”とし、後者を“化合物の継続的評価上有益な情報を提供する試験”とする。これらの新しい表現は、以前の“要求”及び“要望”という表現よりJMPRで行われている実際の作業をより明確に伝えるだけでなく、JMPRのTADI設定に対する不本意さを示すと同時にADI設定後でも化合物の評価を継続する意志のあることを示すものである。

1988年のJMPR [79] は、新規化合物にはTADIを設定すべきではなく、適切なデータベースがない場合には、ADIを設定すべきではないと提案した。同JMPRは、ADI設定のいかんにかかわらず、評価を受けたすべての化学物質についてモノグラフを公表し、さらに十分なデータベースがない化学物質については要求データを明記することとした。

1969年のJMPR [44] によって採用された“条件付きADI”の概念は、当時その使用が必要ではあるが毒性データが不十分であった化合物についてのみ適用された。この概念は受け入れられるものではなく、すでに廃止されている。

9.3.3 現在の考え方

ADIを設定する際に通常使用する最小限のデータベースは、短期混餌試験、長期混餌試験、発がん性試験、多世代生殖試験、催奇形性試験並びに急性及び反復投与における代謝、毒性速度論及び毒力学に関するデータである。必要と考えられた場合には、さらに特定の追加試