

食品中の残留農薬 における毒性評価 の原則

*Principles for the Toxicological Assessment
of Pesticide Residues in Food*

厚生省生活衛生局食品化学課監修

社団法人 日本食品衛生協会

10

複数の残留農薬の評価

10.1 緒 言

実態調査データによると食品中に複数の残留農薬が検出されるおそれがあることを示している。この事実は、予測不可能な相互作用により最終的に有害な毒性影響を示す可能性があることに対する懸念を提起するものである。もちろん、実際にはさまざまな作物に対し数え切れない数の農薬の組み合わせがあり、さらに、農薬残留物を含む食品の膨大な数の組み合わせがある。

10.2 背 景

農薬の相互作用の可能性については、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がすでに1961年の時点で、「異なる農薬及びその他の化学物質が、業務上の使用中にあるいは食品を介してしばしば同時に曝露される」[32, p.10] ことを認識している。第一回JMPR [35] においてもADIの問題点に関する検討の中で化学物質の相互作用の可能性が指摘された。食品は単一の残留農薬を含むものとの前提でADIが算定されており、相加及び相乗作用については考慮されていないと述べている。

さらに、1967年のJMPR [40] において、農薬の相互作用の重要性についてさらに深く検討された。1981年のJMPRは残留農薬間の相互作用についてさらに検討を行い、次の結論に達した。

1. 相互作用については、単に農薬のみでなく、ヒトが曝露される可能性のあるすべての化

合物（食品中のものも含む）についての問題である。これについての検討は際限がなく、（非常に低いレベルでしか存在しない）残留農薬の相互作用のみ特別の懸念として取り上げる理由は特にない。

2. 入手可能な相互作用に関するデータはほとんどない。
3. 急性毒性増強試験から得られるデータは、ヒトのADIを評価する上ではほとんど意味がない [62, p.21]。

10.3 原 則

複数の残留農薬の混在に関する検討が、ADI算定に関する一般原則に変化を与えることはない。しかし、長期間にわたる食品中の残留物によるきわめて低レベルの曝露では影響を受けないであろうことを明確にするため、農薬相互間及びその他一般的な食品中の汚染物質（例えば、重金属、マイコトキシン）と農薬間の相互作用について、さらにデータを集積しておく必要がある。

10. EVALUATION OF MIXTURES

10.1 Introduction

Survey data indicate that residues of more than one pesticide may be detected in food. This gives rise to concern over the possibility of unanticipated interactions between such residues leading to adverse toxicological effects. There is, of course, a virtually unlimited number of combinations of pesticides on various crops. There is also a very large number of combinations of foods containing pesticide residues.

10.2 Background

The possibility of pesticide interaction was recognized as early as 1961 when the FAO/WHO Meeting on Principles Governing Consumer Safety in Relation to Pesticide Residues recognized that "different pesticides and other chemicals are often absorbed simultaneously during occupational use, or in food, by man or animals" [32, p. 10]. The first JMPR [35] also noted the possibility of interactions between chemicals in discussions on the shortcomings of the ADI. It was indicated that ADI values were calculated on the assumption that the diet was contaminated by a single residue, hence additive and synergistic effects were not considered. An extensive review of the significance of interactions of pesticides was performed by the 1967 JMPR [40]. The 1981 Joint Meeting gave further consideration to interaction between pesticide residues and concluded that:

1. "Not only could pesticides interact, but so could all compounds (including those in food) to which man could be exposed. This leads to unlimited possibilities, and there is no special reason why the interactions of pesticide residues (which are at very low levels) should be highlighted as being of particular concern;
2. "Very little data on these interactions are available;
3. "The data obtained from acute potentiation studies are of little value in assessing ADIs for man." [62, p. 12].

10.3 Principle

The consideration of mixtures of residues does not require any change in the general principles for estimating ADIs. However, there is a need for further data on interactions of pesticides with each

other and with other common contaminants of food (e.g., metals, mycotoxins) to ensure that, at the very low levels of pesticide exposure likely to occur via dietary residues, and over the prolonged time periods involved in such human exposure, no adverse effects are likely to occur.

9

データの評価

9.1 動物試験データのヒトへの外挿

食品中の残留農薬の安全性評価の目的は、ヒトの生涯のどの時点においても有害影響を及ぼさないと考えられる農薬の一日最大摂取量を定めることにある。多くの場合、ヒトのデータは一日最大摂取量を定めるには不十分であるため、他の動物種で認められた影響をヒトに外挿しなければならない。理想的に言えば、この外挿に当たりヒトとの比較薬物動態、比較代謝及び比較作用機序に関するデータを用いなければならない。しかし、ほとんどの場合、このようなデータはない。ヒト及び実験動物のDNAあるいはヘモグロビンのような血液タンパクに対する付加物の形成反応等、曝露－影響の適切な生物指標の使用も種間にわたる外挿を行う場合に有益であろう。今後この分野の研究を促進する必要がある。

動物試験の結果をヒトに外挿する場合、現在、次の三つの方法が一般に用いられている。安全係数の利用、薬物動態に関する外挿の利用（医薬品の安全性評価において広く採用されている）、あるいは低用量線形外挿モデルの利用である。

JMPRでは、上記三番目の方法（低用量線形外挿モデルの利用）は使用していない。しかし、ヒトに対する発がん性の「実質安全量（VSD）」を決めるために、多くの種類のモデルが一般的に使われてきている。これらのモデルの最大の欠点は、考慮しなければならない多くの生物学的要因の考察が欠落している点である。さらに、異なる計算モデル（Probit法、Wiebel法*等）を同じデータに当てはめてみるとVSD値は桁違いな差になることがある。現在、毒性学

（訳者注） *Weibullの誤りであると考えられる。

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は言うものの、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

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は言うものの、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

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

験，例えば変異原性試験等が要求される。

最も適切な試験から得られたNOAELを適切な安全係数で割ることによりADIを決定する。最も低いNOAELが必ずしもADI設定のもとになっているわけではない（第8.2.1項参照）。したがって，慢性毒性試験から得られたNOAELが生殖試験から得られたNOAELより低い場合であっても安全係数をより高く取ることにより（第9.2項参照），後者のNOAELをADI設定に使うこともある。この考え方に基づくと，ヒトの全年齢範囲をこのADIでカバーできる。したがって，完全なデータベースを持つ農薬について現在の方法を当てはめると，全人口に対する許容可能な安全域を設定できる。これ故，異なる年齢（または生理学的）のグループにそれぞれ別々のADIを割り当てることは，むしろ危害の高いカテゴリーではなく，危害の低いカテゴリーに入っていることを示すこととなり，利点は限られる。

1989年に“食品経由の残留農薬摂取量予測に関するガイドライン”と題された文書がWHOから発行された [177]。この文書はJMPRによって設定されたADIと比較検討することを目的とし，農薬残留物の食品経由の摂取量の予測に関する指針を提示している。この文書は，農薬処理された農産物の平均摂取量及び残留農薬の実質摂取量のより正確な予測を行う際に通常影響を与える多くの要因（例えば，加工，残留量の時間変動及び農薬で処理された農産物の割合等）について考慮し，段階的に摂取量の予測を行うよう提案している。ある農薬を仮想した摂取量の計算については“食品経由の残留農薬摂取量予測に関するガイドライン”の第3章に記載されている。

9. EVALUATION OF DATA

9.1 Extrapolation of Animal Data to Humans

The objective of the safety evaluation of pesticide residues in food is to determine the maximum daily intake of the pesticide that will not result in adverse effects at any stage in the human lifespan. Since, in the majority of cases, data on humans are inadequate to permit such a determination, effects observed in other species must be extrapolated to humans. Ideally, data on comparative pharmacokinetics, metabolism, and mechanism of action should be utilized in the extrapolation. However, such data are not available in the majority of cases. The use of relevant biomarkers of exposure and effect such as the formation of adducts to DNA or blood proteins like haemoglobin in humans and test animals may also be useful in the extrapolation across species. Further research in this area is to be encouraged.

Three basic approaches are now generally used in the extrapolation of the results of studies in experimental animals to humans: the use of safety factors, the use of pharmacokinetic extrapolation (widely used in the safety evaluation of pharmaceuticals), or the use of linear low-dose extrapolation models.

JMPR has not utilized the third approach (the use of linear low-dose extrapolation models). A number of these models have been used to determine the "virtually safe dose" (VSD) of carcinogens for humans. One major drawback of these models is the lack of consideration of many of the biological factors which should be taken into account. Furthermore, the Various mathematical models available (Probit, Wiebel, etc.), when applied to the same data, can result in VSD values which vary by orders of magnitude. There is no agreement among toxicologists on the "best" mathematical model available today, nor on whether these mathematical models have any biological meaning at all.

Pharmacokinetic extrapolation requires human pharmacokinetic data, which are rarely available for pesticides. The method involves a comparison of pharmacokinetics in human and experimental animals. The relative sensitivity of receptor sites must also be taken into consideration.

The JMPR approach has generally been limited to the first of the three approaches, that is the use of safety factors. These are applied to the NOAEL determined from the experimental animal data, or preferably, from data in humans, if available.

9.2 Safety Factors

9.2.1 Background

The 1963 JMPR adopted the commonly used empirical approach for the extrapolation of data to man, i.e. "the maximum no-effect dietary level obtained in animal experiments, expressed in mg/kg body weight per day, was divided by a 'factor', generally 100." [35, p. 11]. This concept appears to have been adopted from the report of the second JECFA Meeting which states that "... a dosage level can be established that causes no demonstrable effects in the animals used. In the extrapolation of this figure to man, some margin of safety is desirable to allow for any species differences in susceptibility, the numerical differences between the test animals and the human population exposed to the hazard, the greater variety of complicating disease processes in the human population, the difficulty of estimating the human intake, and the possibility of synergistic action among food additives." [31, p. 17]. The Committee then stated that the 100-fold margin of safety applied to the maximum ineffective dose (expressed in mg/kg body weight per day) was believed to be an adequate factor.

The 1965 JMPR [36] discussed the concept of the acceptable daily intake and safety factors. It noted that the 100-fold factor could be modified according to circumstances (e.g., reduction to 10 or 20 fold when human data are available or in the case of well-studied organophosphates). The 1966 JMPR indicated that when a temporary ADI was allocated, the margin of safety applied to the NOAEL derived from experimental animal data should be increased [38]. These principles were applied by the 1966 Joint Meeting when establishing a temporary ADI for pyrethrin (safety factor of 250) [39].

A WHO Scientific Group considered safety factors in 1967 [169]. This Group noted that safety factors could be varied and described circumstances where increased safety factors should be used. These included toxicological data gaps and when it was necessary to establish temporary ADIs. Decreasing the margin of safety was proposed when pertinent biological data indicates uniform species response, when the initial effect is clear-cut and reversible, or when cholinesterase inhibition or adaptive liver enlargement is the initial effect. Otherwise a 100-fold safety factor was considered to be a useful guide.

The 1968 JMPR [42] indicated that, where human data comprised the basis for the NOAEL used in determining the ADI, a smaller safety factor might be utilized. This statement was amplified by the 1969 JMPR [44] to include human biochemical as well as toxicological data as justification for reducing safety factors.

The 1975 JMPR, in addressing the question of safety factors in toxicological evaluation, stated that:

"It should be emphasized that the magnitude of the margin of safety applied in each individual case is based on the evaluation of all available data. In consideration of any information that gives rise to particular concern, the magnitude of the margin of safety will be increased. Where the data provide an assurance of safety, the magnitude may be decreased. Therefore, it is impossible to recommend fixed

When determining ADIs, the 100-fold safety factor is used as the starting point for extrapolating animal data to man and may be modified in the light of the data that are available and the various concerns that arise when considering these data. Some of these are given below:

1. When relevant human data are available, the 10-fold factor for inter-species variability may not be necessary. However, relatively few parameters are studied in man in the assessment of pesticide safety, and data on oncogenicity, reproduction, and chronic effects are rarely available. Thus, even if the parameter measured in humans is the same as the most sensitive adverse effects measured in the experimental animal (e.g., erythrocyte cholinesterase depression), uncertainty still remains with respect to the potential effects on other parameters. This usually necessitates an increased safety factor. Consequently, JMPR rarely utilizes safety factors as low as 10-fold.
2. The quality of the data supporting the NOAELs determined in the animal experiments (and also in human experiments) influences the choice of the safety factor. Unfortunately, toxicity studies are rarely perfect in all respects. While a study may serve to answer a basic question, the degree of certainty with which the question is answered may be reduced by, for example, increased mortality in all groups in an oncogenicity study, resulting in marginally-acceptable data being available at the termination of the study. When a request for a repeat study is not fully justified, an increased safety factor may be utilized under such circumstances.
3. The quality of the total data base may affect the choice of safety factor. Significant data deficits may warrant an increased safety factor due to increased uncertainty.
4. The type and significance of the initial toxic response may alter the safety factor. Thus a response which is reversible may result in a reduced safety factor.
5. The limited numbers of animals used in oncogenicity studies limits the sensitivity of the study in the identification of a threshold dose. When evidence of neoplasia has been identified, safety factors may be increased depending on the available ancillary data and the establishment of an NOAEL.
6. The shape of the dose/response curve (in those cases where data are adequate to permit derivation of such a curve) may also be considered in assessing safety factors.
7. Metabolic considerations may influence the choice of the safety factor. Thus, saturation of

metabolic pathways resulting in toxic manifestations, biphasic metabolic patterns, and data on comparative metabolism may all affect the magnitude of the safety factor.

8. Knowledge of the comparative mechanism of toxic action in experimental animals and man may influence the choice of safety factor.

Several of the factors cited above may apply in the consideration of any one compound. Certain factors may serve to increase and others to decrease the choice of the final safety factor. Therefore, it must be stressed that the total weight of evidence has to be considered in determining the appropriate safety factor to be used and that the determination of safety factors must be considered on a case-by-case basis.

9.3 Allocating the ADI

9.3.1 Background

The FAO/WHO Joint Meeting on Principles Governing Consumer Safety in Relation to Pesticide Residues indicated that the assessment of the amount of pesticide to which man can be exposed daily for a lifetime, without injury, was the primary aim of toxicological investigations. The Meeting indicated that "when the (toxicological) investigations are completed, it is possible, by the use of scientific judgement, to name the acceptable daily intake." [32, p. 9]. The meeting also defined the ADI as follows:

"The daily dosage of a chemical which, during an entire lifetime, appears to be without appreciable risk on the basis of all the facts known at the time. 'Without appreciable risk' is taken to mean the practical certainty that injury will not result even after a lifetime of exposure. The acceptable daily intake is expressed in milligrams of the chemical, as it appears in the food, per kilogram of body weight (mg/kg)." [32, p. 5].

The first JMPR adopted this definition and discussed the concept of the ADI. The Meeting stated that the following information should be available in order to arrive at an ADI:

- (a) "the chemical nature of the residue. Pesticides may undergo chemical changes and are frequently metabolized by the tissues of plants and animals which have been treated with them. Even when a single chemical has been applied, the residues may consist of a number of derivatives with

distinct properties, the exact nature of which may differ in animals and plants and in different crops and products.

- (b) the toxicities of the chemicals forming the residues from acute, short-term and long-term studies in animals. In addition, knowledge is required of the metabolism, mechanism of action and possible carcinogenicity of residue chemicals where consumed.
- (c) A sufficient knowledge of the effects of these chemicals in man." [35, p. 6].

The Meeting also noted that the identity of the food bearing the chemical should theoretically be immaterial; that the ADI was an expression of opinion, which carried no guarantee of "absolute" safety; that new knowledge or data could always lead to re-evaluation of an ADI; and that JMPR would confine itself to proposing a single set of ADI figures for pesticides. Finally, the Meeting stated that "The proposed levels (of ADIs) could normally be regarded as acceptable throughout life; they are not set with such precision that they cannot be exceeded for short periods of time." [35, p. 7] (see section 9.3.3).

Although the ADI can be exceeded for short periods of time, it is not possible to make generalization on the duration of the time frame which may cause concern. The induction of detrimental effects will depend upon factors which vary from pesticide to pesticide. The biological half-life of the pesticide, the nature of the toxicity, and the amount by which the exposure exceeds the ADI are all crucial.

The large safety factors generally involved in establishing an ADI also serve to provide assurance that exposure exceeding the ADI for short time periods is unlikely to result in any deleterious effects upon health. However, consideration should be given to the potentially acute toxic effects that are not normally considered in the assessment of an ADI.

The principles discussed above were adopted by subsequent Joint Meetings but, as would be expected, have been further developed with time. Thus the 1968 JMPR [42] indicated that metabolites would, under certain conditions, be considered to be included in the ADI. Generally, if the metabolites in food commodities are qualitatively and quantitatively the same as those observed in laboratory test species, the ADI would apply to the parent compound as well as to metabolites. If the metabolites are not identical or not present at the same order of magnitude, separate studies on the metabolites may be necessary. When one or several pesticides are degradation products of another pesticide, a single ADI may be appropriate for the pesticide and its metabolites, e.g., oxydemeton-methyl, demeton-S-methyl sulfone and demeton-S-methyl [183].

In 1973, when considering the accuracy with which ADIs or TADIs could be estimated, JMPR

recommended that ADIs Should be expressed numerically using only one significant figure [52]. The use of more than one significant figure might be taken to imply a greater degree of accuracy than that which can be achieved when assessing the hazard from the wide range of factors that influence toxicity.

9.3.2 Temporary ADIs

Use of the TADI, first proposed by the Scientific Group on Procedures for Investigating Intentional & Unintentional Food Additives [169], was adopted by JMPR in 1966. Criteria were set that had to be met prior to the establishment of the TADI. These included the consideration of each chemical on its own merits, the establishment of the TADI for a fixed period (usually 3-5 years), and the subsequent review of original and new data prior to the expiration of the provisional period.

The establishment of a TADI has always been accompanied by a requirement for further work by a specified date and by the application of an increased safety factor. The 1972 JMPR considered the course of action to be taken if requested data were not forthcoming and indicated that, under these circumstances, the TADI would be withdrawn. It emphasized, however, that such an action "did not necessarily indicate a potential health hazard, but only that insufficient information is available at the time of review to permit the Meeting to state with reasonable certainty that there is no likelihood of adverse effects on health resulting from ingestion over a prolonged period." [50, p. 7].

In 1986 [76], JMPR indicated that the previously utilized terms "Further work or information required" or "Further work or information desirable" were being replaced, the former by the statement "Studies without which the determination of an ADI is impracticable", and the latter by the statement "Studies which will provide information valuable to the continued evaluation of the compound." These new statement not only reflect the actual work performed by JMPR much more clearly than the previous terms "Required" and "Desirable", but they also reflect the Meeting's increasing reluctance to allocate temporary ADIS as well as the desire to continue the evaluation of a compound even after an ADI has been allocated.

In 1988 [79], JMPR recommended that TADIs should not be allocated for new compounds and that an ADI should not be allocated in the absence of an adequate data base. The Meeting intended that monographs be published for all chemicals which are reviewed, regardless of whether an ADI is allocated, and that data requirements will be clearly specified for those chemicals with an inadequate data base.

The concept of the "conditional acceptable daily intake", adopted by the 1969 JMPR [44], was limited to those compounds for which the use was at that time considered essential but for which the toxicological ,data base was incomplete. This concept, which is unacceptable, has been abandoned.

9.3.3 *Present position*

The minimum data base normally utilized in determining an ADI comprises short-term feeding studies, long-term feeding studies, carcinogenicity studies, multigeneration reproduction studies, teratogenicity studies, and acute and repeated exposure metabolic, toxicokinetic, and toxicodynamic data. Where deemed necessary, additional special studies may also be required, e.g., genotoxicity studies.

The NOAEL from the most appropriate study divided by the appropriate safety factor determines the ADI. The lowest NOAEL is not necessarily the basis for the ADI (see section 8.2.1). Thus, even though the NOAEL from a chronic toxicity study may be less than that from a reproduction study, the latter may serve as the basis for assessing the ADI, because of the potential use of a higher safety factor (see section 9.2). On this basis, the entire age range of the population is normally covered by the ADI. The present procedure therefore provides an acceptable margin of safety to the entire population for those pesticides with complete data bases. The advantage of providing separate ADIs for different age (or physiological) groups of the population, would therefore be limited to indicating those groups who may be in a reduced-risk category, rather than indicating those at increased risk.

A document entitled "Guidelines for Predicting Dietary Intake of Pesticide Residues" was published by WHO in 1989 [177]. This document provides guidance on the prediction of the dietary intake of residues of a pesticide for the purpose of comparison with the ADI allocated by JMPR. The document recommends a step-wise approach to predicting intake, considering average consumption of the treated commodities and a number of factors (such as processing, variations in residues level with time and the percentage of a given commodity that is treated) that usually have the effect of providing a more accurate prediction of real pesticide residue intake. An example of dietary intake calculations for a hypothetical pesticide is given in Chapter 3 of "Guidelines for Predicting Dietary Intake of Pesticide Residues."