

(案)

## 一日摂取許容量の設定根拠となる無毒性量の考え方について

平成 21 年 3 月 30 日

一日摂取許容量 (ADI) の設定を適切に行うためには、基本的に農薬の投与によって生じる毒性の特徴に着目し、最も低用量で発現する毒性所見を的確に捉えてその毒性が発現しない最大の無毒性量 (NOAEL) を選定する必要がある。

ADI の設定根拠となる NOAEL の選択に当たっては、上記の毒性の特徴を最も的確に捉えることができる試験をケースバイケースで選択すべきであり、単に長期試験だからという理由を機械的に当てはめるべきではない。

その上で、ADI の設定根拠とする NOAEL の選択に当たっては、以下の考え方を参考にすることができると思われる。

1 同一の動物種内で複数の毒性試験結果がある場合には、原則として各試験の最大無毒性量のうち最も低いものを、当該動物種の NOAEL とする。

2 ただし、NOAEL は用量設定によって数値が決まる実験値であることから、真に毒性が無くなる臨界点としての「真の NOAEL」は、実験的に捉えられた最小毒性量 (LOAEL) と NOAEL の間に存在すると考えられる。

ADI の設定根拠とする NOAEL の選択に当たっては、用量設定や公比、試験期間、観察された毒性所見などを総合的に勘案しつつ、真の NOAEL に最も近い値を選択する必要がある。

3 ADI の設定根拠とする NOAEL を選択する際には、以下の点に留意する必要がある。

① 最小の LOAEL に最も近い NOAEL を優先する。

② 観察項目が多い試験を優先する。

③ 短期間の反復投与試験よりも、長期の反復投与試験における NOAEL を優先する。短期で見られた毒性は長期試験の同用量において再現されるはずだが、その逆は必ずしも成り立たないためである。

ただし、長期間の飼育により自然発生する病理所見 (慢性腎症など) については、短期試験で観察された所見が長期試験で観察されなくなる恐れもあることから、注意を要する。

④ 妊娠動物を用いた試験や児動物で見られた影響など、異なる生物相で観察された所見に基づく NOAEL は、成獣を用いた試験で得られた NOAEL と単純に比較する

ことはできない。ただし、繁殖試験の雄親動物については、成獣を用いた一般的な反復投与試験の結果と同様に評価することができると考えられる。

- ⑤ 用量設定の公比が大きい場合には、NOAELが「真のNOAEL」と大きく離れた値になってしまうおそれがあることから、より適切なNOAELを推定するために、ベンチマークドーズを計算することも有効と考えられる。

4 以上の原則に則って動物種ごとのNOAELを設定し、そのうち最も小さいものをADI設定根拠とする。

なお、Toxicodynamics および Toxicokinetics から、最も鋭敏な毒性指標に基づく「真のNOAEL」が、動物種を超えて同じ用量になると説明できる場合は、全ての動物種のLOAELとNOAELを比較し、最小のLOAELに最も近いNOAELを優先することができると考えられる。

以 上