

び発がん性試験が陰性であることを考慮して、そのNOELを安全係数100で除し、ADIを設定する。安全係数とは、動物種とヒトとの感受性の差として10を、そしてヒト集団での感受性の個体差として10を考慮したものであり、毒性に問題がない場合は安全係数100が用いられている(図-15)。したがって、この動物薬の場合、NOEL 1mg/kgを安全係数100で除すことにより、ADIは0.01 mg/kg/日と算定される。

もし、提出された毒性データが不十分であった場合は、その不十分な毒性データを補うためにより高い安全係数として200、500、1,000、2,000等が用いられている。小さな数値は可逆性のある軽微な毒性変化が見られた場合に、大きな数値は不十分な毒性データを補うために用いられる。もし、ヒトの臨床データがあった場合は、種差の10が減じられ、NOELを安全係数の個人差の10のみで除してADIが設定される場合もある。

一方、抗生物質等の場合には、JECFAの算定式で計算された微生物学的ADIの方が実験動物を用いた毒性試験データからの毒性学的ADIより低いことが多いことから、このような抗菌剤については微生物学的ADIが最終ADIとして設定される。その例として、以下にJECFAが行ったサラフロキサシンのADI設定を示す。

サラフロキサシンはフルオロキノロン系抗菌剤であり、家禽の大腸菌やサルモネラ菌感染の治療と予防に用いられている。この薬剤については、ほとんどの毒性試験が実施されており、遺伝毒性も発がん性もなく、最も感受性の高い毒性指標は若齢イヌにおける関節炎であったことから、NOAELは若齢イヌの90日試験から5mg/kgとされた。一方、この薬剤は抗菌剤であることから腸内細菌への影響が問題となっており、微生物学的リスクに関する試験データからJECFAの算定式に従い、微生物学的ADIは0.3μg/kg/日と設定された。この値は、毒性試験におけるNOELに安全係数1/100を乗じた毒性学的ADIの50μg/kg/日に比較すると150倍低いことから、この薬物のADIは、最終的には微生物学的ADIから0.3μg/kg/日と設定されている。

1.1.5 ADIが設定できない場合

ADIが設定できない場合とは、被験物質が変異原性陽性かつ発がん性陽性の遺伝毒性発がん物質とみなされた場合である(図-16)。これは、生体の遺伝子に被験物質が直接作用し、遺伝子に突然変異を引き起こし、その結果として発がんや催奇形等が誘発されるものであり、このような物質には閾値がないと考えられている(図-17)ことから、ヒトにも同様な作用が起こる危険性があり、ADIは設定されない。

発がんのメカニズムには不明な点が多い。しかし、動物に長期間投与することによりがんの発生率を高め、あるいは発がん時期を早めるような作用をもつ物質は、大別して、標的細胞の遺伝子を障害する遺伝毒性発がん物質(genotoxic carcinogen、一次発がん物質)と、遺伝子を障害しない非遺伝毒性発がん物質(non-genotoxic carcinogen)の2つに、さらに後者は二次発がん物質と発がんプロモーターの2つに分けることができる(図-16)。WHOの定義に従えば、一次発がん物質、二次発がん物質、発がんプロモーターのいずれも発がん性があると判定されるが、その生物学的意義はまったく異なる。

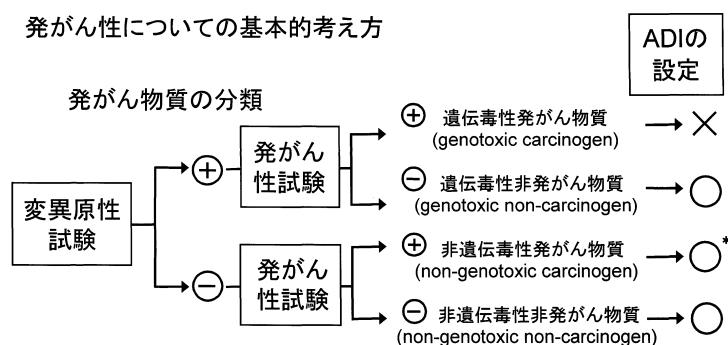


図-16 ADIが設定できない化学物質

*：非遺伝毒性発がん物質であることを証明するメカニズム試験不可欠