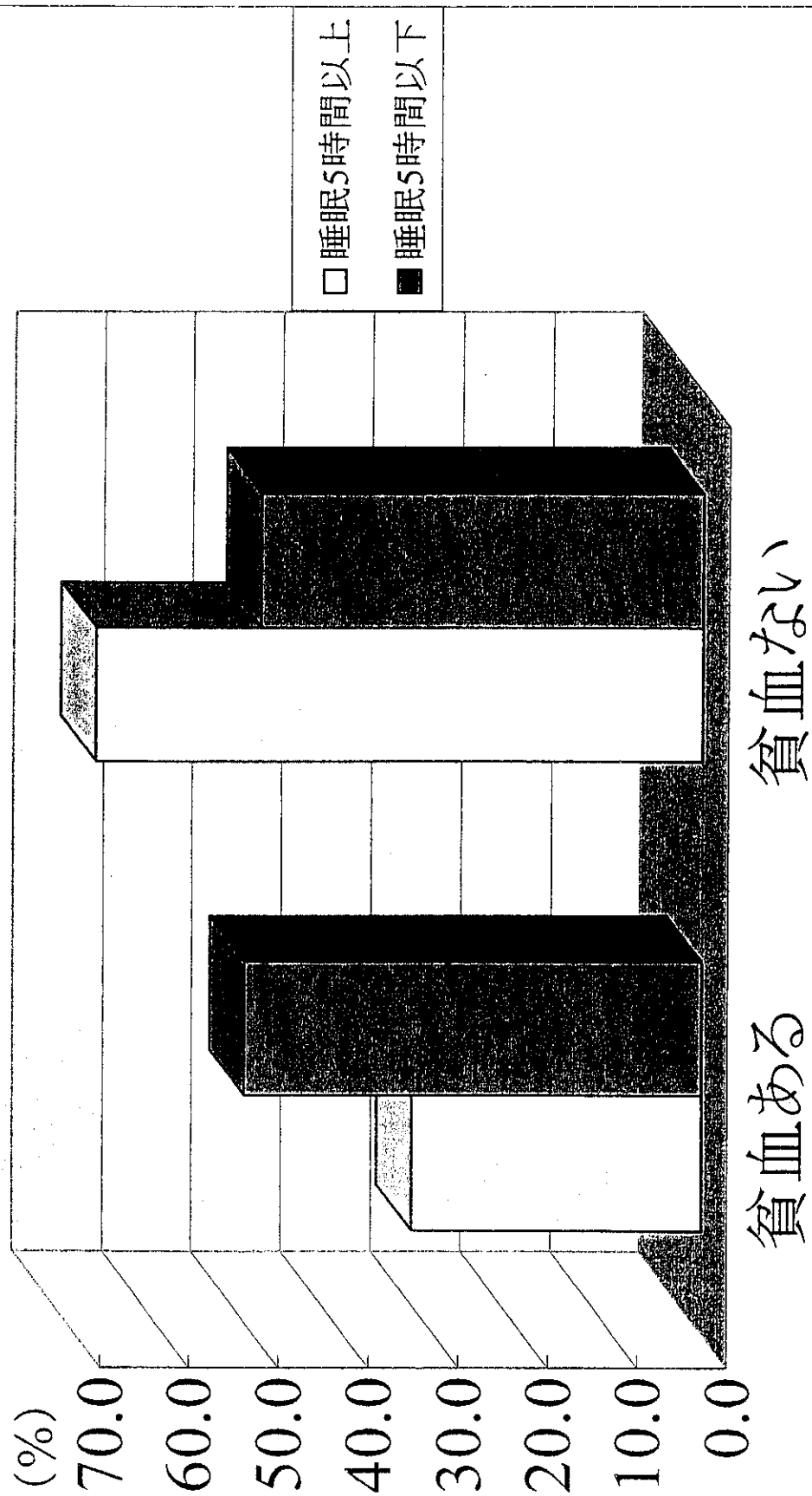


図6 睡眠時間と、貧血の関連

図6



平成 11 年度 厚生科学研究補助金（生活安全総合研究事業）

分担研究報告書

「国際的な健康リスク評価ハーモニゼーションにおける 不確実性分析研究の動向調査と、胎児曝露文献から 見たリスク評価における不確実性の事例研究」

分担研究者 関澤 純 国立医薬品食品衛生研究所化学物質情報部
研究協力者 江馬 真 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所
三森 国敏 国立医薬品食品衛生研究所病理部
西川 秋佳 国立医薬品食品衛生研究所病理部
今井 清 (財)食品医薬品安全センター秦野研究所
吉田 喜久雄 (株)三菱化学安全科学研究所技術グループ

研究要旨

- (1) 国際的な健康リスク評価のハーモニゼーションの一環として進められているリスク評価における不確実性係数の適用における改善のために、カナダ厚生省と米国環境保護庁、および欧州連合を中心としたグループはそれぞれ昨年ワークショップを開催した。両ワークショップの討議資料を入手し、一部を翻訳し検討を加えた。
- (2) 関澤は、IPCS (国際化学物質安全性計画) が2000年5月に開催を準備している健康リスク評価における不確実性分析の国際的なワークショップの企画メンバーの一員として、事例研究を行った。
- (3) 胎児曝露文献データベースの中から、内分泌攪乱化学物質の毒性評価に関連した興味あるいくつかの文献を入手し、リスク評価における不確実性要因について検討した。

A 研究目的

- (1) 健康リスク評価における不確実性係

数の適用のあり方を見直す国際的な動きについて、最新の欧米でのワークショップのレポートを基に検討する。

(2) IPCSが準備している健康リスク評価における不確実性分析の国際的なワークショップのための事例研究を行う。

(3) ダイオキシン、ノニルフェノール、フタル酸ジブチルの胎児期曝露文献につき、リスク評価における不確実性要因について検討する。

B 研究方法

(1) 1999年4月に欧州連合を中心とするグループがオランダで、またカナダ厚生省・米国環境保護庁ほかがここ数年間開催してきた健康リスク評価における不確実性係数の適用手法の検討に関するワークショップのレポートを入手し、検討を加えた。

(2) IPCSと協力して、健康リスク評価における不確実性解析の事例研究を内分泌攪乱化学物質のダイオキシン、植物エストロゲンのほか5物質について、行った。

(3) 胎児曝露文献データベースの中から、内分泌攪乱化学物質の毒性評価に関連した興味あるいくつかの文献を入手し、リスク評価における不確実性要因について検討した。

C 研究結果

(1) 健康リスク評価における不確実性要因を解析し、よりデータを重視した精密なものにしようとする気運があり、欧米では研究が重ねられてきた。この研究成果を踏まえて1999年に入り、欧州連合や、

米国・カナダでリスク評価への具体的な適用を目指したワークショップがあいついで開かれた。研究班ではこのレポートの部分和訳を行うとともに内容を検討、要約また一部分を和訳した(添付資料1, 2)。

(2) 検討結果の一部を図表を交えて紹介する。

A) 欧州連合のMargin of Safety (MOS) Workshopでは、既存の100という一律の不確実性係数(安全係数)はデータが十分完備しない時点でのリスク評価における実際的な必要性から出てきたもので、固定的に受け止められるべきでないと考えられた(表1)。

B) さらに試験データから低濃度曝露域への外挿などに用いられる数学的では、しばしば複雑な生物学的なプロセスやメカニズムが無視されることもあったとした(表2)。動物間のサイズによる代謝速度などの比例計算による調節の長所と短所も整理された(表3)。

C) 毒性影響評価について入手可能なデータの組み合わせに基づく、比較的シンプルな手法から複雑な手法にいたる定量的なリスク評価のさまざまなプロセスの例が挙げられた(図1)。

D) 毒性影響に閾値を示す物質についてのIPCSのリスク評価プロセスで、種間および個体間の違い(不確実性)を、トキシコキネティクスおよびトキシコダイナミク

スのデータに基づいて、推定する時のスキームを図2に示した。これを簡略化して示したのが図3である。

E) 摂取量から毒性影響に至る過程で、介在するプロセスの概略を図4に要約した。

(3) IPCSの健康リスク評価における不確実性分析の事例研究では、毒性影響の種類の異なる7種類の物質(ダイオキシン、植物エストロゲン、2-ブトキシエタノール、クロルフェンビンフォス、サイクロヘキシルアミン、メチルメタクリレート、トリクロロエチレン)について、人と動物の間の種差、人の間の個体差にわけ、さらにそれぞれをトキシコキネティクス、トキシコダイナミクスの2要素に分けて、種差および個体差を説明する適切なデータの有無と解釈、およびデータから推定される不確実性の大きさについて検討した(図5)。

(4) 胎児曝露文献データベースの中から、内分泌攪乱化学物質のリスク評価に関連した興味あるいくつかの文献を入手し、リスク評価における不確実性要因について検討した。以下にその概要を記す。詳細は添付資料3を参照。

A) ノニルフェノールの腹腔内投与試験の文献(Lee et al, 1999)では、妊娠ラットに0.8 mg/kg体重以上の15日間の曝露で精巣他の雄性生殖器の発達阻害が見られ、本作用はエストロゲンレセプターのアンタゴニストである ICI182780

により阻止されたことからエストロゲンレセプターを介する可能性が示唆された。しかし投与経路の新生仔への曝露経路としての適切さ、結果の記述、使用動物数、母体間のバラツキの処理についての記述が不明などの不備が見られた。

B)ノニルフェノールの4世代投与試験(餌中 0, 200, 650, 2000 ppm)の文献(Chapin et al, 1999)では、腎毒性に随伴して中用量群(650 ppm)以上で生殖器に限定した影響が誘発される。しかしF2雄ラットの精巣上体精子密度の減少データは統計学的あるいは生物学的なノイズによるものか、あるいは現時点で不明な薬物動態などによると推定され、再現性が確認されるまで慎重に評価されるべきと曝露によると考えられた。

C)ダイオキシンの胎児期曝露によるマウスの発生毒性における Ah レセプターの役割について Ah レセプターを欠くマウスと野生型との比較研究が行われた(Peters et al, 1999)。Ah レセプターを欠くマウスと野生型マウスの各対照群では、発生に大きな差異は認められなかったが、ダイオキシン投与による奇形発生は野生型の方が多かった。しかし Ah レセプターが成長因子の発現を制御するか否かなどダイオキシンの催奇形性に関する Ah レセプター関与の詳細なメカニズムは明らかでない。

D)周産期ラットにダイオキシンを経口投与(0, 0.064, 0.16, 0.40, 1.0 μ g/kg)し、雄仔の性行動と生殖能力の発達への影

響が調べられた(Peterson et al, 1998)。発現用量は最低用量から最高用量まで差があるが、F1 の肛門生殖器間距離、血漿中 testosterone, 5 α -dihydrotestosterone, 精嚢重量、前立腺重量の減少、精嚢下降の遅延、F1 の精嚢重量、精嚢上体、精嚢上体あたりの精子数、騎乗潜伏期間・陰茎挿入潜伏期間、射精潜伏期間ほかの増加、雌の特徴である腰部屈曲行動の増加などが認められた。この報告ではラット雄胎児あるいは新生児の生殖系への影響をすべて Ah レセプターを介した作用であろうと考察しているが人への外挿を行うための詳細なメカニズムは明らかでない。また人とラットでは周産期における臓器や組織の発達過程が必ずしも同じでないので、ラットの実験結果からそのまま人に適用するには検討が必要である。

E)フタル酸ジブチルを妊娠 12-21 日に強制経口(0, 100, 250, 500 mg/kg 体重/日)したラットにおいて、肛門生殖器間距離、胸部乳頭保持、包皮分離が調べられた(Mylchreest et al, 1999)。100 mg/kg で唯一の影響として包皮分離の遅れ(2日)が見られたが、投与群で仔の体重低下傾向が見られるため、これが性成熟の遅れにつながる可能性がある。母体毒性や仔の発育に対するあく影響をできるだけ排除した条件での実験が必要と考えられた。

D 考察

(1) IPCS(国際化学物質安全性計画)に協力して 5 月にはベルリンで健康リスク

評価における不確実性係数の適用の改善について、国際ワークショップを開催する。ここでは種差、個体差の要因として、キネティクスとダイナミクスのそれぞれについて、事例を用いて、どのようなデータが必要とされ、またどのような解析が適切かつ有用であるかについて検討する。

(2) IPCSのワークショップの成果と昨年の欧米でのワークショップの成果を紹介し、また独自に適用した成果を紹介するための国内のワークショップ開催を予定している。

E 結論

(1) 国際的に不確実性解析は、トキシコキネティクス、トキシコダイナミクスのデータの適切さについて、および定量的な検討を加えて、できるだけデータに基づいた不確実性係数を採用しようという方向に進みつつある。

(2) 内分泌攪乱化学物質について、いくつかの事例研究を行った結果、動物と人の胎児期発生過程の違い、動物試験結果を人に適用する上での適切さ、試験計画そのものあるいは試験結果の記述上の問題点が指摘された。

添付資料一覧

(1) 人に対するリスク評価における安全域の想定に関する EU/RIVM 共催ワークショップに関する報告(抄訳)

- (2) リスク評価におけるデータに基づく不確実性因子の導入についてのガイドライン (抄訳)
- (3) 胎児曝露文献から見たリスク評価における不確実性の事例研究

Otsu

F. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

- 1) Sekizawa J, Imai K, Ohya Y (1999) Uncertainty analysis of dioxin toxicity – its implication to human risk assessment, The 19th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs - DIOXIN '99, September 12-17, 1999, Venice
- 2) Sekizawa J (1999) Integrated approach for the risk assessment of chemicals – case studies on endocrine disruptors, The 2nd Pan-Pacific Conference on Pesticide Science, October 24-27, Hawaii
- 3) Sekizawa J (1999) An example of integrated approach for health and environmental risk assessment: case of organic compounds, The 3rd International Water Association Specialized Conference on Hazard Assessment and Control of Environmental Contaminants – ECOHAZARD '99-, December 5-8,

- 4) Sekizawa J (1999) Benchmark dose estimation for reproductive and developmental effects of dioxins, International Symposium on Environmental Endocrine Disruptors, December 9-10

- 5) 関澤 純(1999)内分泌攪乱化学物質のリスク評価における総合的なリスク評価のアプローチ, 日本リスク研究学会第12回研究発表会講演論文集、200–207

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. 実用新案登録 なし

表1 既定の不確実性係数について

MOS Workshop

Default Uncertainty Factors (UFs)

- are pragmatic, generic values for possible use by risk assessors in the absence of relevant & essential data
- are *not* intended to be applied universally & routinely
- are *not* intended to be binding or rigid
- should serve as “interim guides”
- should reflect the current state-of-the-science
- should avoid integration of science and policy in a composite value
- should be based on transparent assumptions

表2 数学的モデルの欠点

SHORTCOMINGS OF MATHEMATICAL MODELS

- ◆ OVERSIMPLIFICATION OF
COMPLEX PROCESSES.
- ◆ MECHANISM OFTEN NEGLECTED
- ◆ EXTRAPOLATION OUTSIDE RANGE
OF OBSERVATION
- ◆ FALSE IMPRESSION OF ACCURACY

表3 動物間のサイズによる代謝速度など比例計算手法の長所と短所

Scaling: pros and cons

PRO	CON
takes account of metabolic rates: detoxification, bioactivation and excretion scale with $BW^{0.67-0.75}$	metabolism of xenobiotics often organ-specific
scaling used in dose calculation for inhalation exposure	humans do not eat according to caloric demand
many biological functions related to energy production and use scale with $BW^{0.75}$	allometric scaling and experimental exposure period not independent
validation done for acute effects (Travis 91/92) and carcinogenicity (EPA 92)	not all effects correlate to metabolism (e.g. local effects)
	size independent factors: e.g. absorption, protein binding, bile excretion

(Vermeire, 1999)

図1 暴露から毒性影響に至るデータの入手可能性に基づく

定量的な評価の種々な方法

Different databases quantitative risk assessment may be required (Renwick, 2000)

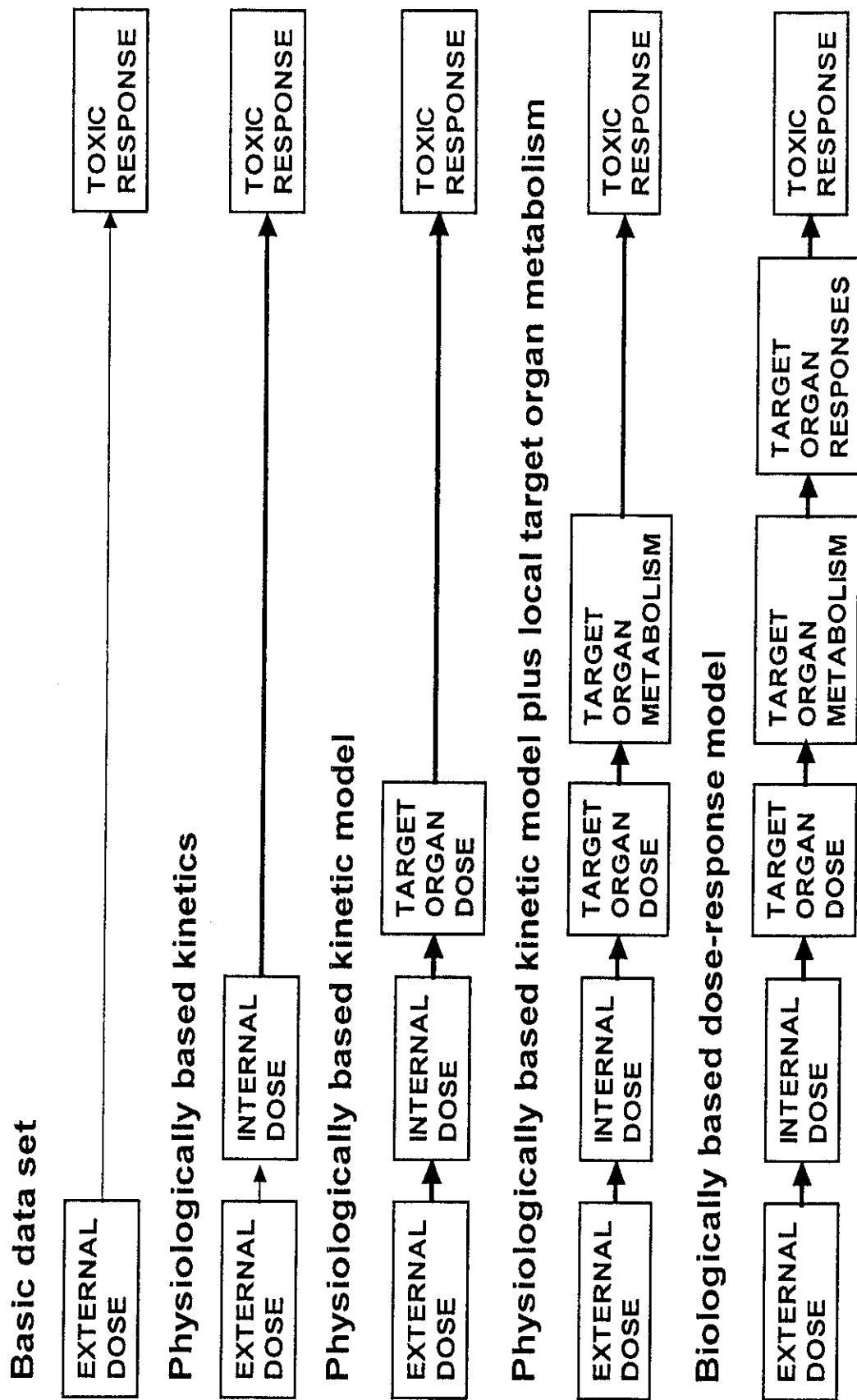
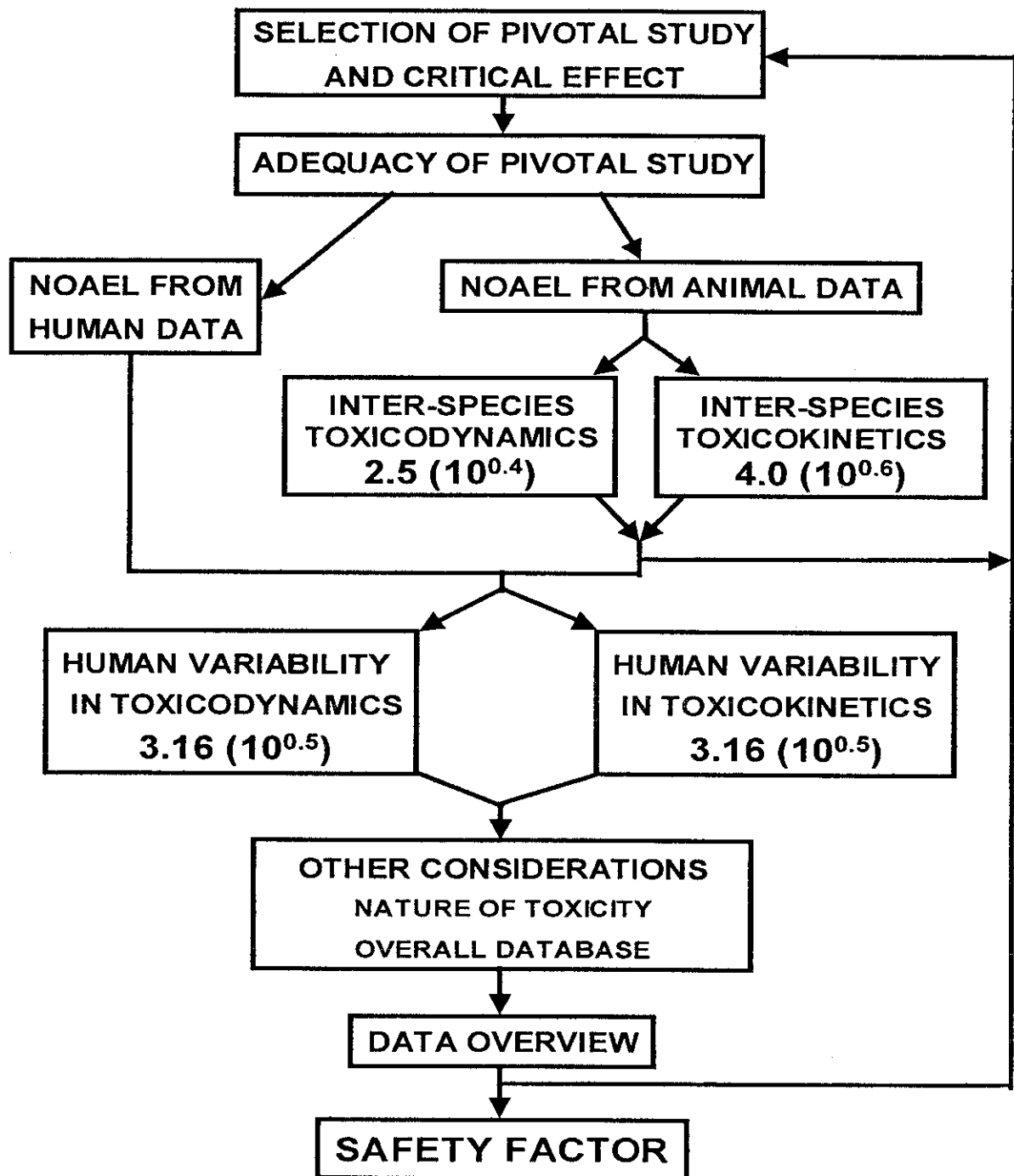
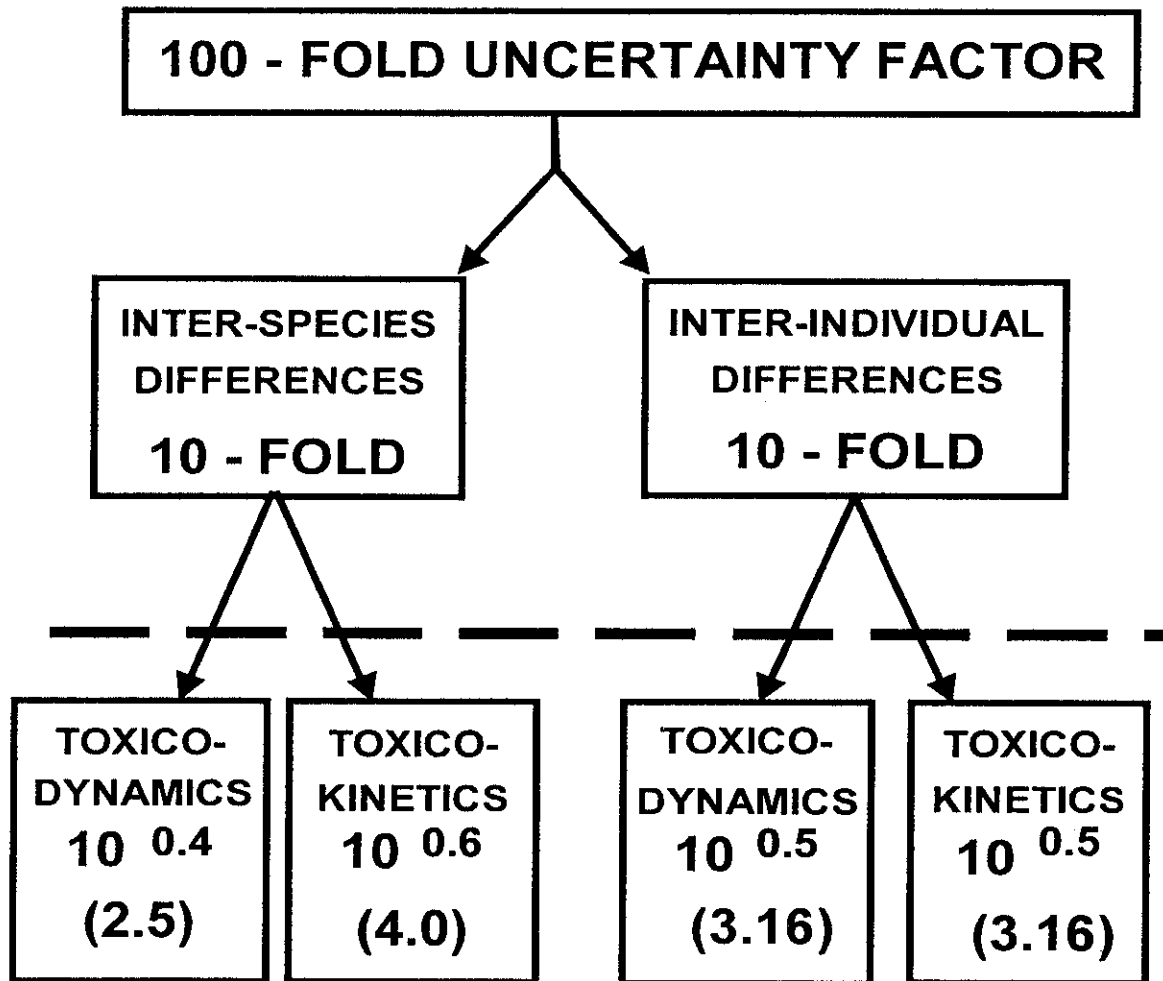


図2 閾値を有する毒性影響の定量的リスク評価



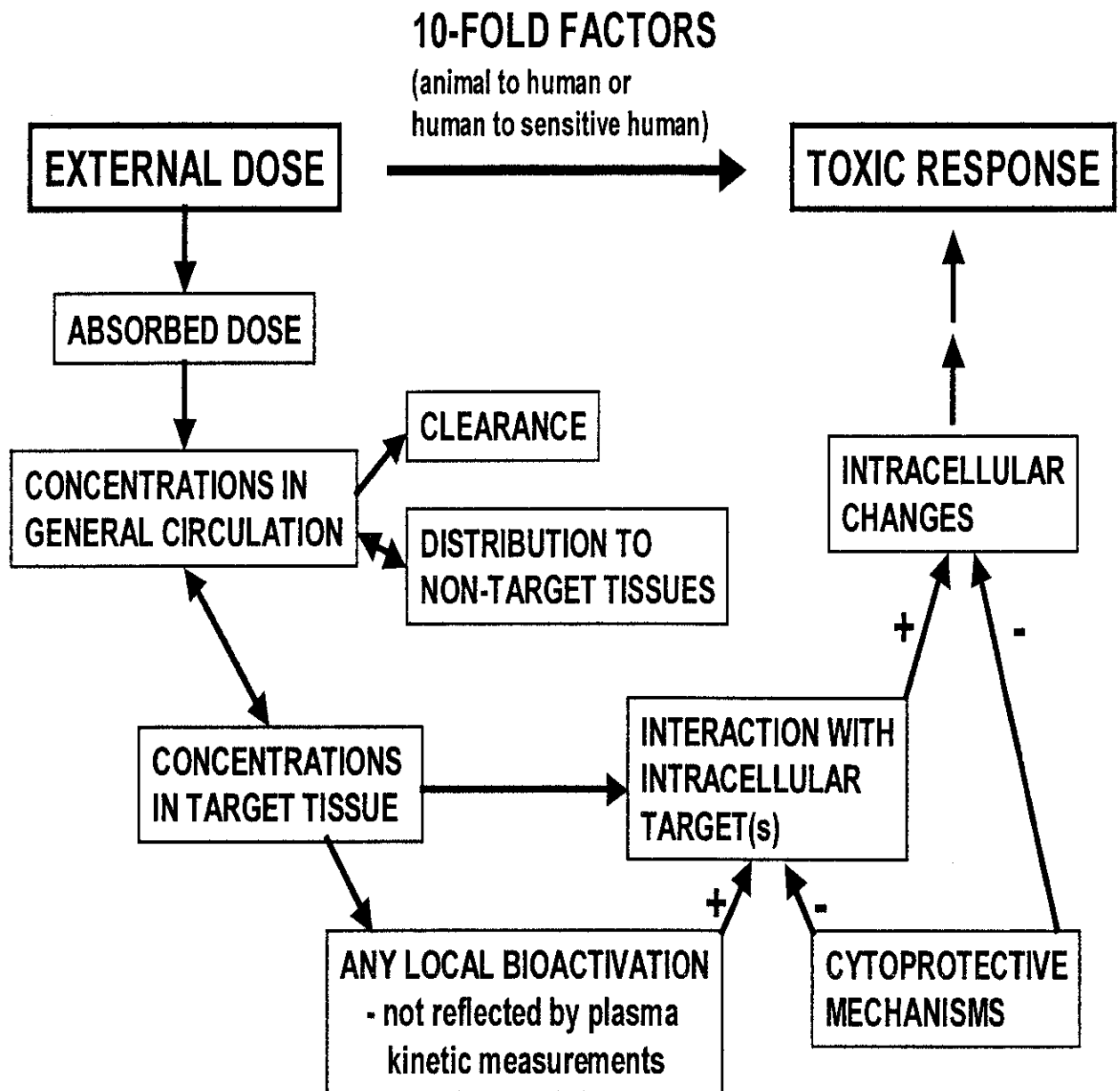
Risk Assessment for Threshold Toxicants (IPCS, 1994)

図3 トキシコキネティクスとトキシコダイナミクスのデータに基づく種差と個体差の評価 (IPCS, 1999)



**Subdivision of uncertainty factors
(IPCS, 1999)**

図4 外部暴露値から毒性影響の間に介在するプロセス
(Renwick, 2000)



Note – “CONCENTRATIONS” refers to the relevant active form delivered by the general circulation and may be the parent compound, or an active metabolite produced in another tissue and delivered to the target tissue/organ

Processes involved in the conversion of an external dose into a toxic response (Renwick, 2000)

図5 種差と個体差を説明する要素としての

トキシコキネチクス、トキシコダイナミックスデータ

EXAMPLES OF DATA WHICH ARE SUITABLE FOR THE REPLACEMENT OF DEFAULT UNCERTAINTY FACTORS

INTER-SPECIES

KINETICS

PHYSIOLOGICALLY BASED
KINETIC PARAMETERS
PB-PK MODELS

DYNAMICS

IN VITRO RESPONSE DATA
ACTIVATION/CYTOPROTECTION
IN VIVO PK-PD MODELLING

INTER-INDIVIDUAL

KINETICS

PHYSIOLOGICALLY BASED
KINETIC PARAMETERS
PB-PK MODELS

DYNAMICS

IN VITRO RESPONSE DATA
ACTIVATION/CYTOPROTECTION
IN VIVO PK-PD MODELLING

Types of data which may be used to replace a default uncertainty factor (Renwick, 2000)

添付資料

**REPORT OF THE JOINT EU/RIVM/TNO WORKSHOP ON
INTERPRETATIONS OF MARGINS OF SAFETY IN HUMAN
HEALTH RISK ASSESSMENT
21-22 APRIL 1999
RIVM, BILTHOVEN
THE NETHERLANDS**

AUGUST 30, 1999

Rapporteurs:
T. Vermeire (RIVM)(ed.)
P. Bos (TON)
A. van Haelst (TNO)
M. Pieters (RIVM)
M. Pronk (RIVM)
M. van Raaij (RIMV)
M. Rennen (TNO)

Supported by:

- ◆ European Chemical Bureau, Institute for Health and Consumer Protection, Joint Research Centre, Ispra (VA), Italy
- ◆ National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, the Netherlands
- ◆ TNO Food and Nutrition Institute, Zeist, the Netherlands

Contents

Introduction	3
Proceedings April 21: presentations	4
Part I . Current approaches to human effects assessment	4
Part II . Elements of uncertainty	9
Proceedings April 22: discussions	11
Plenary discussion, morning session	11
Subgroups discussions	12
General remarks	12
I . Interspecies extrapolations	12
II . Intraspecies extrapolations	13
III . Exposure duration extrapolations	14
IV . Route-to-route extrapolations	16
Plenary discussion and concluding remarks: afternoon session	17

Annexes

Annex I : List of participants	19
Annex II : Programme	19
Annex III : Workshop documents	22
Annex IV : Presentation materials ¹	25
Annex V : Human health risk assessments of example substance ²	26
Annex VI : Discussion statements/questions	27

¹ Only available in paper version

² Only available in Internet version

人に対するリスク評価における
安全域の想定に関する
EU/RIVM 共催ワークショップ
に関する報告

(抄訳)

このワークショップは、新規化学物質のリスク評価における管理委員会 (Commission Directive 93/07/EEC および既存化学物質のリスク評価における規制委員会 (Commission Regulation No 1488 /94) の枠内で行われたも
第1部：人への影響評価に関する現時点でのアプローチ

この部では7人の演者により人への影響評価に関するアプローチ法、特に不確実性係数(Uncertainty Factors: UFs)に関する以下の報告がなされた。人に対するリスク評価の最終到達点は、危険性を有する化学物質の人の健康への悪影響を、出来る限り不確実要素を少なくしてリスクの有無を明らかにすることであり、現在、リスク評価を行うに当たり、リスクの特徴と人の安全量を決定するのに不確実係数が役立っている。一方、これまでの一般的、形式的な数式を用いた方法による不確実係数の算出ではなく、各々化学物質個々の性質に基づいて適切な不確実係数を設定すべきであることが指摘されており、その1つとして、Toxicokinetics, Toxicodynamics, Pharmacokinetics, MOS (無作用量/無毒性量)を考慮した評価が推奨されている。特に、SCOELでは出来る限り不確実性係数の範囲を2~10の中におさめる様に努力がなされている(以上 Dr. Lally, Dr. S.Fairhurst, Dr. M. Younes, R. Hertel)。

人における毒性データは、しばしばリスク評価への利用が不適切で、結論的にはADIを判断するためには動物実験の成績に依存しているが、不確実性係数をさらに正確に算定するためには、実験条件の国際的な標準化等、さらに努力が必要であることを指摘している

ので、その目的は、動物実験で求められた無毒性量と人の暴露量との開き (Margin of Safety: MOS)に関するワークショップの方向性を検討するグループの会議"Steering Group Meeting"と位置付けている。

(Dr. G. J. Speijers)。また、新生児および小児においては、生後12週間以降はADIの概念を適用することは可能であり、小児と成人との間で特別な例を除いては Toxicokinetics に大きな差はないが、Toxicodynamics の相違に関しては case by case で判断すべきであると述べている (Dr. G. Würtzen)。さらに、小児における MOS 算定の1例として、おしゃぶり中に含まれる6種のフタル酸エステルの MOS を計算しており、DEHPの MOS が最も低い値になっている (MOS=19) (Dr. H. Greim)。

第1部 講演者氏名

- C. Lally (European Technical Centre, Belgium)
- G. J. Speijers (National Institute of Public Health and the Environment, NL)
- S. Fairhurst (Health and Safety Executive, UK)
- G. Würtzen (ILSI, Denmark)
- H. Greim (Institut für Toxicologie, DG XXIV, Germany)
- M. Younes (International Program on Chemical Safety/WHO, Switzerland)
- R. Hertel (Bundesinst. für gesundheitlichen, Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Germany)

第2部 Elements of uncertainty

耐用摂取量の算定は条件を満たしたヒトのデータに基づいて行うべきであるが、このようなデータがないときには動物実験を含めた情報がリスク評価に使われる。このときに **adjustment (extrapolation)** がそれらを補うために用いられる。データが限られているときには次の点について考慮する必要がある。1 その物質に関する情報が十分であるか否か、2 類似の性質を持つ他の物質に関する情報を用いることの可否、3 追加試験を行うことは経費、時間、動物福祉の面から有用か否か、4 **default values** を用いること、5 **default** の推定をその物質に関するデータにより修正すること、6 **extrapolation** できない情報を用いないこと、7 **extrapolation** の適正さを検討すること。

職業暴露限界の設定する際のヒトの用量-反応曲線の評価するには、不十分なデータにより設定するよりはデータの追加が望ましい。既存物質の規制では **defaults** を用いることもあり得る。不必要な動物実験を避けなければならないので、このような場合には不確実要因を用いて評価する。

I Interspecies extrapolation

ヒトのデータを広く使うべきであるが、限られた物質（薬物等）に関するデータがほとんどである。利用できるすべてのデータを収集し、特異的効果の傾向（標的組織における作用や酵素系に対する作用機序等）を探ることが重要である。予測が不可能なとき **safety factor** の導入によってリスクの過小評価を避けなければならない。**default** の選択は経験と実験的なデータベースに基づいて行われるべきである。

II Intraspecies extrapolations

利用できるデータが十分でないときには追加のデータが必要となる。サブグループが異なる生理的特性による高リスクを持つと予想されるとき追加データが有用となる。サ

ブグループにおけるただ一つの明確な差異は消費者（一般母集団）と労働者である。子供は一般母集団の一部であり、感受性の高いサブグループではない。同種間の変動に **factor 10** が用いられる。**default factor 10** は多くの経験に基づいた値であり、10と異なる値を用いるときには注意を要する。