

評価係数の議論を追求するため、下記論点が提案された：

第3部 曝露期間の外挿

最初に、議長が試験法の違いから曝露期間の外挿時に明らかに起りうる問題点を提示し、全参加者が、試験法の違いから亜慢性曝露の慢性曝露への外挿時の問題点に同意した。

曝露期間の調整

起こる可能性のある問題：

さらに、投与（強制と摂餌）法の違いとそれに伴う体内用量の問題が議論された。強制投与は、摂餌投与と比べて、他の毒性影響を発現する可能性がある。

次の議論は評価係数の定量化であった。参加者から、曝露期間に対する係数をNOAEL比で定量化したいくつかの研究結果が示された。それに対する意見を下記に示す：

- 定量的な解析で観測された時間－影響関係は、真の時間－影響関係に基づいていない
- いくつかの要因が最終結果に影響を及ぼしている：

- 経験的データの統計値、 P_{95} (95パーセント) 値：分布と P_{95} 値は化学物質と関係ない多くの要因の影響を受けている
- 化学物質の選択とその数が P_{95} 値に影響する
- NOAEL の科学的な解釈
- 種や系統の差
- 化学物質の毒性特性、例えば：
 - 排泄半減期（医薬品は比較的短い）
 - 短期間に反復されるピークレベルとそれに伴う組織ダメージ、または親化合物とその代謝物の標的臓器中での緩慢な増加
 - 毒性影響の特定と修復の可能性
 - 平らな、あるいは急激に変化する用量－反応曲線
- 幾何平均は多数データに基づいており、試験間比較は可能であるが（曝露経路と実験種は同じ場合）、定量的な結果の適用性に関して結論は得られなかった。

1. 28日間毒性試験は慢性曝露への外挿起点として適切か？

14日間試験は外挿起点として採用されない。28日間試験が特殊な試験が必要なエンドポイント（発がん、生殖毒性等）以外の最小限の試験と結論された。亜急性試験は範囲確認試験であり、用量間隔がLOAELとNOAELに影響する。

	亜慢性	慢性
群数	5	3
動物数	少数	比較的多数
組織病理	限定（全（？）動物）	全動物（高、低用量）
エンドポイント	選択されたもの	多数
影響を受けた臓器の変化	通常不可	可能
その他の影響	？	可能

下記文章について参加者の同意を得た：

“28日間試験は最小限にとどめるべきである。代替試験は、人での幅広い経験や一般反復投与毒性を考察する全体のデータベースの検討に基づいて考えるべきである。これには感作性刺激、生殖毒性を含めるべきでない。”

2. 2～3年の（生涯）試験は90日間試験で置き換え可能か？外挿しない理由は？

デフォルト係数は、透明性があれば使用できる。デフォルト値で外挿された場合、結果が再構築できるように正当化が必要である。

外挿を支持するか否か議論された。90日間以上の曝露の毒性結果への影響度と対象物質や一般的な試験方法（経口、吸収等）への結果の依存度は不明である。時間的影響を支配する一般的な定説はないが、データベース全体から得られた特定のデフォルト係数の使用は合理的であろう。しかし、異なる試験から得られたデフォルト係数は、真の時間－反応

曲線の傾きではなく観察された時間-反応曲線の傾きである。最終的に下記事項について参加者の同意を得た：

予想される人の曝露期間に比べて、動物データが短期間曝露に限られている場合に期間外挿を考慮すべきである（例：明確に適用状況を説明したデフォルト期間外挿係数の使用）。これらが適切でも、追加試験や情報等が必要な場合がある。

現在使われたデフォルトは期間中の真の影響ではなく観察された影響を反映しており、より確実なデフォルト値を得るために、さらに期間外挿の研究が必要である。

第4部 経路間外挿

経路間外挿が正当化されるか否かの議論

フランスは定量的なリスク評価を使用しない（毒性影響のタイプをいかに説明するかの一般的な合意がないため等）。

他の意見は：

- 必要な試験に関する明確な枠組みを産業界に提供するには透明性が必要
- 経路間外挿を行うよりも、適切な経路に必要なデータを提供するほうがよい
- 経口投与方法（強制：摂餌/摂水）が同一経路内の外挿問題とされた。強制投与の問題を考慮するために、局所及び全身の影響を区別する必要がある。

原則的に、起点としてデフォルト値の使用は原則的に容認された。調和を図る上での主な問題はデフォルト評価係数の大きさである。科学的知見から物質に特異的な他の値や最小の MOS を得る適切な値を評価係数のデフォルト値として使用すべきである。したがって、デフォルト評価係数の枠組みは硬直したシステムであってはならない。

経路間外挿が可能な場合

サブグループ内には、最初から2つの原則が存在した。

1. 反証がない限り経路間外挿は可能

2. 外挿が安全である理由がなければ、外挿は不可能（Pepelko の原則，下記参照）ほとんどの経路間外挿は、経口から経皮、あるいは経口から吸入である。

サブグループ内では、経口→経皮が、経口→吸入の外挿に比べ、リスクを過小評価する可能性は少ないとの雰囲気であった。参加者の一人が、経口 NO(A)EL から外挿されたほとんどの経皮 NO(A)EL は、実験的な真の経皮 NO(A)EL の安全サイド側であったことを、TNO レポートを用いて例示した。経口→吸入外挿では、より大きな変動が認められた。しかし、この結果の一般性を容認する際には、警告が重要である。現時点で、Pepelko の厳格な基準に基づいて経路間外挿を行うには、多くのデータが不足していると考えられ、第1原則を棄却し、第2原則を選択するには、多くの試験が必要である。吸入と経皮経路の毒性データに関する化学物質の全データベースを強化することは、経路間外挿が正当化された多くの場合の回顧分析を可能にする。

全体会議と結論：午後のセッション

4 サブグループ（種間、種内、曝露期間、経路間）での議論のまとめを発表後、議長が全体会議での基本的な問題点を提案した。

- MOS の解釈に関し現在の試験ガイダンスドキュメント（TGD）の機能に受託試験機関は満足しているか
- 定性的：定量的リスク評価
- 不確実性の最良の統合法

全体会議で扱われた要点

- ほとんどの参加者が、定性的、定量的に係わらずリスク評価報告書にさらに透明性が必要なことを表明した。実施されたリスク評価の明確な記述とプレゼンテーションの一貫性が既存化学物質規制（the Existing Substance Regulation）内の技術会議での今後の議論に有用であろう。これは、各々の手法の理解を増進し、考えを豊かにすることになるであろう。そのため、

ECB は現在、下記の会議 (N(L)OAEs, 曝露推定, 曝露と影響に関する所見, MOS と誘導される結論) を開催した。参加者の幾人かは MOS 値の解釈に対する解釈の構造を示唆し、加盟国により文書で扱われるべき全ての問題点を明らかにするために、文章の書きぶりをガイドラインに規定されるべきである。

- 透明性があり科学的である限り、異なるリスク評価手法は同意されたが、究極的な目標は異なる手法の収斂である。
- 手法が確実な場合、個別の手法で得られた最終的結論に同意することが最も重要である。
- MOS の解釈と確認に関する議論があった。定性的な評価でも、曝露を考慮したある種の最小の MOS を使用することが示唆された。灰色ゾーンでは、何が最小 MOS か、報告者が最小値とした理由を把握することが重要である。加盟国により異なる最小 MOS 値はの差違は、物質と曝露の詳細状況、加盟国の過去の経験に関する議論により補足される。
- 定量的なリスク評価の場合、現在、MOS を調整する合意された方法がない。過去のデータは、新規/既存物質のリスク評価の際に考慮すべきいくつかの要因の変動性を推定する上で有用であると合意された。

将来、確率論的手法が適切であろうと表明されたが、異なる評価係数の組合せとそれらの不確実性に関する問題点はワークショップで扱われなかった。これを実施するには、さらに研究が必要である。参加者は、将来よい結果を生む議論の準備のために、内部でこの問題を議論するように求められた。

議長は加盟国に MOS の解釈に関する TGD の改良法の提案を要請した。現時点で、TGD の改訂時にどこに焦点を当て優先するかの明確でないが、全ての提案は歓迎される。さらに、MOS ワークショップの報告が、TGD に関する新たな議論の起点として使用できるであろう。

MOS ワークショップのため、より少数のグループで各種項目について議論することが

提案された。ワークショップの報告書は、ワークショップの方向を議論するための技術会議の議題になる。

付属文書

- I. 参加者リスト
- II. プログラム
- III. ワークショップ資料
- IV. 発表用資料
- V. 例題物質の人健康リスク評価
- VI. 議論の陳述と質問

添付資料 2

Guidelines for Application of Data-Derived Uncertainty Factors in Risk Assessment

Prepared for:

Health Canada

And

U. S. Environmental Protection Agency

Prepared by:

**Toxicology Excellence
for Risk Assessment (TERA)**

May 28th, 1999

The opinions expressed in this text are those of the authors and do not necessarily represent the views of the sponsors.

Acknowledgments

Since the early 1980s several scientists have published improvements to methods by which the risks are assessed from the noncancer toxicity. Their efforts, which have often been instrumental to the overall improvement of this area of science, are not always directly acknowledged in this report. The work described here not only builds on these previous efforts, but can be viewed as only a small contribution to the overall effort. The reader is directed to the bibliographies of the full text references enclosed at the end of this text for additional work.

The authors acknowledge an American Industrial Health Council (AIHC) grant to support this work in part. The efforts of Dr. Lynne Haber are also valued for the development of background material and synthesis of authors' comments on an earlier draft of this text.

Guidelines for Application of Data-Derived Uncertainty Factors in Risk Assessment

<u>Table of Contents</u>	<u>Page</u>
Table of Contents	3
Authors	4
Abbreviations	5
Introduction	6
Criteria for Adequacy of Data for Replacement of Default for Animal To Human Toxicodynamics (UF _{AD})	11
Criteria for Adequacy of Data for Replacement of Default for Animal To Human Toxicokinetics (UF _{AK})	12
Criteria for Adequacy of Data for Replacement of Default for Human Toxicodynamics (UF _{HD})	14
Criteria for Adequacy of Data for Replacement of Default for Human Toxicokinetics (UF _{HK})	16
Future and Ongoing Research	17
Summary of the Report	18
References	20
Appendix A: Methods of Different Agencies	23
Appendix B: Summary of the Meeting	26
Agenda	26
Brief Notes	27

Authors

Michael Dourson
Toxicology Excellence for Risk Assessment
Cincinnati, Ohio
USA

Brian Lake
BIBRA International
Surrey
England

Bette Meek
Health Canada
Ottawa, Ontario
Canada

Bruce Naumann
Merck & Co., Inc.
White House Station, New Jersey
USA

Ed Ohanian
U.S. Environmental Protection Agency
Washington, D.C.
USA

Andy Renwick
University of Southampton
Southampton
England

Vanessa Vu
U.S. Environmental Protection Agency
Washington, D.C.
USA

Abbreviations

ADI	Acceptable Daily Intake
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion
ATSDR	U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry
AUC	Area Under the Curve
BMD	Benchmark Dose
C_{max}	Maximum Concentration
ECNC	Estimated-Concentration-of-No-Concern
ED ₁₀	Effective Dose, 10 th Percentile
ED ₅₀	Effective Dose, 50 th Percentile
EPA	U.S. Environmental Protection Agency
IPCS	International Programme on Chemical Safety
LOAEL	Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level
MRL	Minimal Risk Level
NAS	National Academy of Sciences
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect-Level
NOEL	No-Observed-Effect-Level
PBPK	Physiologically-Based Pharmacokinetic
RfC	Reference Concentration
RfD	Reference Dose
RIVM	Netherlands National Institute of Public Health and Environmental Protection
TC	Tolerable Concentration
TDI	Tolerable Daily Intake
TI	Tolerable Intake
UF	Uncertainty Factor
UF _{AD}	Animal to Human Toxicodynamic Uncertainty Factor
UF _{AK}	Animal to Human Toxicokinetic Uncertainty Factor
UF _{HD}	Intrahuman Toxicodynamic Uncertainty Factor
UF _{HK}	Intrahuman Toxicokinetic Uncertainty Factor
UMDNJ	University of Medicine and Dentistry of New Jersey
WHO	World Health Organization

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)

原文 7-15 ページ 分担 西川 秋佳
はじめに

世界各国の保健機関は、非がん毒性のアセスメントにおいて、安全量の考え方をを用いる。これらの非発がん物質のアセスメントは、一般にリスクアセスメントとリスクマネジメントに関する米国国立科学アカデミーの枠組みの中で行われている (NAS, 1983)。米国国立科学アカデミーは、リスクアセスメントとリスクマネジメントを明確に区別している。すなわち、リスクアセスメントが有害性確認、用量反応評価、曝露評価及びリスク判定の4つの科学的な評価過程に区分されるのに対して、リスクマネジメントの役割は経済的、政治的もしくは社会的な側面を考慮することである。

異なる機関で計算される安全量または閾値下量は、本稿では総称的に耐容摂取量と呼ぶが、それぞれ異なった名称を持つ。たとえば、

- Health Canada's Tolerable Daily Intake or Tolerable Concentration (TDI or TC) (Meek et al., 1994)
- International Programme on Chemical Safety's (IPCS) Tolerable Intake (TI) (IPCS, 1994)
- World Health Organization (WHO) Acceptable Daily Intake (ADI) (Truhaut, 1991; IPCS, 1987)
- Netherlands National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM)

Estimated-Concentration-of-No-Concern (ECNC) (Rademaker and Linders, 1994)

- U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry's (ATSDR) Minimal Risk Level (MRL) (Pohl and Abadin, 1995)
- U.S. Environmental Protection Agency's (EPA) Reference Dose or Concentration (RfD or RfC) (Dourson, 1994; Jarabek, 1994)

これらの機関は、仮説、深刻な影響に対する判断及び不確実（または安全）係数の選択において多くの部分を共有する。歴史的な ADI の概念の実際は Lu (1988) と Truhaut (1991) の文献にみられる。RfD の概念の展開は Barnes と Dourson (1988) の文献の中で考察されてきた。

このようなアプローチにおいて、研究者は利用可能な毒性、トキシコダイナミックス、トキシコキネティックスのデータを考慮して、適切な不確実（または安全）係数を決定する。閾値下量の予測に用いられる不確実係数 (UFs) は、データの欠如、実験動物とヒトとの間の集団的ばらつきやこれらの外挿につきものの不確実性を説明するために必要な換算の手段である。たとえば、ヒトのデータがない場合、多くの閾値下量は実験動物における毒性試験成績に基づいて決められる。

世界各国の保健機関は、不確実性のこのような範囲を同じように受け入れてい

る。たとえば、慢性（生涯）動物実験で観察された無毒性量（NOAEL）をヒトに対する閾値下量に外挿するためにデフォルト係数 100 が全ての機関で用いられている。この 100 倍のデフォルト係数は、実験動物によるヒトへの外挿に対する 10 倍の係数と平均的なヒトの NOAEL による感受性の高いヒトの NOAEL への外挿に対する 10 倍の係数を反映する。結果として得られる用量は、閾値下量の推定値と同義と考えられる。不確実性または安全性のその他の範囲には、慢性試験の欠如、NOAEL を示す試験の欠如、重大な毒性影響を十分に特徴づける試験の欠如など、欠如しているデータベースからの外挿が含まれる。

それぞれの範囲において、普通に用いられる係数は 10 であるが、利用できるデータ、研究者の判断および機関の方法により 10 より小さい値（しばしば 10 の半対数として 3、または 5）が時に用いられている。データがない場合、デフォルト係数 10 がそれ以上の修飾なしにこれらの各々の範囲に対してしばしば用いられる。明らかとなっていない科学的な不確実性を説明するために、追加の不確実性あるいは修飾係数がある機関では採用されることがある。すなわち、この値は通常 1 よりも小さく、不確実係数全体の複合した値を減少させる役目をする。重大な影響の NOAEL は、閾値下量の推定値を求めるために、これら組み合わせの

不確実係数によってわり算される。

最近の数年間において、多くの機関の研究者たちは、多くの方法を用いることによりより多くのデータを不確実係数の選択のために導入し始めた（Meek, 1999）。この作業は、デフォルト（おそらく、protective な）からより多くの生物学的データ（おそらく、生物学的に protective な）の導入に至る一連のアプローチの枠組みの中で不確実性とばらつきは最もよく考慮できるであろうという考えがきっかけとなって始められた。

この一連の過程において、アセスメントが既存のアプローチの中に属するかどうかは、その物質の経済的重要度とアセスメントの目的の働きであるデータの利用価値に依存する。この過程の一つの結論として、種差と個人差に対するデフォルト値（しばしば 10 x 10）の単なる導入がある。この一連の過程の中間に位置するものとして分類別のデフォルトの使用がある。分類別のデフォルトには、たとえば、異なる動物種に対する体表面積/体重比の計測、すなわち米国 EPA によって採用されている種々のタイプのガス・粒子に対する吸入濃度の参考値を決める異なったアプローチが含まれる。

この過程のさらなる結論として、Renwick (1993) によって提唱され、国際化学物質安全性計画 (IPCS, 1994) によって改訂されたように、追加データは従来のデフォルトの枠組みに関連して、

データに由来する値の種差や個体差の要素を置換しうる。より定量的なトキシコキネティクスのデータでさえ、生理学に基づく薬物動態学モデルに由来する値のこの面での動物種差の要素を置き換える可能性がある。まれではあるが、トキシコキネティクスやトキシコダイナミクスの面のより十分な定量的な特徴が存在する場合には、生物学に基づいた十分な用量反応モデルが採用できる(Meek, 1999)。

Renwick (1993) は、ADI 算定に際し、ヒトの感受性および実験動物からヒトへの外挿のために用いられる従来の 10 倍の安全係数を置換する一つ的手段として、トキシコキネティクスやトキシコダイナミクスのデータの活用を記述した。彼のデータに基づくアプローチは、それぞれの従来の 10 倍の安全係数の中で、トキシコキネティクスおよびトキシコダイナミクス双方の違いに対するデフォルト値を与える。特に、Renwick (1993) は種差および個体差の不確実係数をトキシコダイナミクスに対する 2.5 の係数とトキシコキネティクスに対する 4.0 の係数に分けることを提案した。IPCS (1994) のアプローチに一致して、もっと最近の仕事 (Renwick and Lazarus, 1998) では、個体間の不確実係数が二つの同等の部分、すなわちトキシコダイナミクスに対する 3.16 の係数とトキシコキネティクスに対する 3.16 の係数で、より適切に分けられることを示唆している。今後の重要な

努力目標として、Renwick (1993) はこれらのデフォルトを置換する化学物質特異的なトキシコキネティクスやトキシコダイナミクスのデータを可能な限りにおいて利用することを提案している。

我々は、この議論のために、トキシコキネティクスがその化学物質の体内での動き(ギリシャ語で *kineticos*、すなわち、吸収・分布・代謝・排泄)のみに関連していることに注目している。トキシコダイナミクスは、特に標的臓器で生ずる過程に関連している。標的臓器での代謝は、化学物質の生体内での動きの一部、すなわち動態ではない。したがって、標的組織に局所的に生じ毒性影響を示す組織と関連する全ての代謝は、局所的な細胞反応の一部、すなわちトキシコダイナミクスの一部と考えるのが便利である。この違いは、このような細胞内の出来事は血液ないし血清のサンプルに基づくトキシコキネティクスの測定値に影響を及ぼさず、ヒトにおいても測定可能であり、動物種差を比較する基礎となるために重要である。このトキシコダイナミクスの定義には、標的臓器での局所的な代謝活性化や解毒における動物種差の有意な要素が含まれる。

リスクアセッサーが *protective* である不確実係数の適用からもっと *predictive* な(すなわちデータに由来する)方に移った場合、国際機関の中での交流が増加するというような独特な機会が生まれ

てくる (Meek, 1999)。この共同作業は十分な調和に至らないかもしれないが、これらの発展初期段階の協力はデータの質と量に関連する諸問題のよりよい共通の理解をもたらすはずであり、そのことがデータに由来する数値のもつデフォルト係数を置換する基礎として役立つかもしれない。実際、この領域のプロジェクトが、化学物質の曝露に対するリスクアセスメントのアプローチの調和をめざす IPCS のより包括的な指導力の支援のもとで、現在実施されている (この努力に対する初期の出版物は、IPCS, 1994)。米国 EPA は、数年来、通常の 10 倍のデフォルト係数を修飾する判定法を用いている (Dourson, 1996)。ドイツの Federal Environmental Agency に委ねられた外挿係数についてレビューが最近出版された (Kalberlah and Schneider, 1998)。

IPCS (1994)は、個体差の不確実係数に多少の修飾を加えて、Renwick (1993)によって最初に提案されたデータ由来のアプローチを採用し、このアプローチを最近のいくつかの非がんリスクアセスメントに利用してきた (たとえば、ボロンの EHC, IPCS, 1998)。このアプローチにおける最も重要な点は、データがデフォルト値からかけ離れているかどうかをリスクアセッサが考慮することである。もしデータが存在すれば、それらはデフォルトの代わりに利用されうる。もし十分なデータがないのであれば、それぞ

れの領域以下のデフォルト値が利用される。動物種間の外挿として、これらのデフォルト値はトキシコダイナミクスに対して 2.5 の係数、トキシコキネティクスに対して 4.0 の係数から構成される。個体差として、デフォルト値はトキシコダイナミクスに対して 3.16 の係数、トキシコキネティクスに対しても 3.16 の係数から構成される。Health Canada でもまた、非がん健康リスクアセスメントにおいてデータ由来スキームの適応を用いている (Meek et al., 1994)。

データ由来の不確実係数の利用を奨励するようなさらなる仕事が出はじめている。たとえば、カナダ、米国、ヨーロッパ、太平洋岸地域からの代表者を含む一つの組織委員会が設立された (Meek, 1999)。追加の計画会議で、データ由来スキームに関するワークショップの内容がさらに方向づけられた。注意深く選択され、展開された事例研究による図式化を通して、この枠組みが最もよく発展するはずであるという感触があった (Meek, 1999)。

この領域において貢献した他の指導力には、ここ数年間にわたって University of Medicine and Dentistry of New Jersey (UMDNJ)で開催されてきた不確実係数に関する一連のワークショップが含まれる (Abdel-Rahman et al., 1995, Kadry et al., 1995; and Skowronski et al., 1995)。これらの会議でのいくつかの

発表は、直接的にデータ由来スキームの有用性を検証する印刷物となっている（たとえば、Naumann et al., 1995, 1997, 1999）。

この報告の目的は、データ由来不確実係数アプローチに関する小規模な研究者会議の概略を記載することである。この会議は、データ由来不確実係数の基礎として使用するためのデータとして十分かどうかの判断基準の記載を導入することにより、IPCS スキームのデフォルト不確実係数アプローチを改革するために企画された。この小規模な会議の結果は、関心のある他の研究者や政府によって検討され、促進されることになっている。

ヒトのトキシコダイナミクスに対する動物での既定値を置き換えるデータの妥当性に関するクライテリア (UF_{Ad})

デフォルトを置換する進歩のほとんどはキネティクスの領域においてなされてきた（分類別のデフォルトおよび以下に議論される PBPK モデル）。しかしながら、中間的毒性指標（たとえば、*in vitro* の毒性指標）もまたヒトと動物とのトキシコダイナミクスを比較する一つ的手段として検討されてきた。この部分に関する本会議の議論は、トキシコダイナミクスの動物種間の外挿に対するデフォルトを埋めるような実験データの種類、最も関係の深いデータを提供するような試験

の種類、デフォルトの代わりにそのようなデータを採用する際のクライテリア、およびどのような定量的比較がなされるべきかに向けられた。

動物種差の薬力学的要素に関するデフォルト値を埋める基礎として関連するデータは、しばしば *in vitro* 試験から得られる。薬力学（動物種差）に対するデフォルトの要素を埋める定量的データの開発の基礎となる *in vitro* データについて、ヒトおよび動物双方の組織に対するモデル（たとえば、完全な細胞、細胞下成分、細胞株）は、関連する指標として適切であるはずである。レファレンス用量・濃度は毒性影響に基づいているので、測定される指標は毒性影響に対してきわめて重要なものでなければならない。モデルの機能的な実行可能性や感度は、関連指標に対する陽性対照を含むことを通して、吟味されなければならない。

理想的には、動物種差に対するデフォルト値の薬力学的要素を埋める基礎となる定量的比較は、動物とヒトの両方において明らかな大きさの影響を誘導する濃度や用量（たとえば、ED₅₀）に基づいてなされるべきである。その比較の目的は、ヒト組織における関連指標に対する中心的な傾向を選び出し、それを動物組織でみられる傾向と比較することである。これら二つのグループの用量反応曲線が平行である場合には、比較のためのポイントの選択は、その用量反応曲線にそつ

ていればどこでも良い。曲線が平行でない場合には、比較のためのポイントは、そのデータ以下の外挿なしに信頼できる情報を提供するようなその用量反応曲線における最も低いところ（たとえば、ED₁₀）であるべきである。最も簡単な場合には、動物種間の薬力学に関するデフォルト係数の置換は、両動物種における値の比（たとえば、ED₁₀ 値のヒト・動物比）でありうる。もし、問題としている動物種の ED₁₀ 値がヒトよりも高ければ、ヒトはより感受性が高い。このことは、動物種間の薬力学に対する 1 よりも大きい不確実係数に反映される。もし、その動物種の ED₁₀ 値がヒトよりも低ければ、この比は 1 よりも小さく、動物はヒトよりも感受性が高いことになる。

理想的には、ヒト材料の年齢と性別は検索される指標にとって適切でなければならない。ヒトと動物に対する値は、同じ実験プロトコルに基づいて、なるべくなら同一の実験施設で実施された実験から得られるべきである。用いられる動物とヒトの組織は同じような安定性を有しているべきであり、組織材料における酵素の安定性を保証するような測定がなされるべきである。そのような測定は、新鮮な動物組織が死体のヒト組織と比較されている場合には特に重要である。

ヒトと動物の両方の組織材料の数は、それに基づいて比較値が決められるので、平均値が中心的傾向を示す正確な測定値

であることを保証するのに十分でなければならない（たとえば、バラツキの係数を低くするためのヒトに対する最低 3 つのサンプル）。いくつかの要因により、そのデータが動物種差に対するデフォルト値の薬力学的要素を埋めるのに本当に十分であるかどうかの信頼性を高めることができる。これらの要因には、重大な影響に関連する一連の指標に対する一貫した定量的な差異、影響量推測のために必要なより多くのサンプル数および複数の試験での同じ結果が含まれる。

ヒトのトキシコキネティクスに対する動物でのデフォルトを置換するデータの妥当性に関するクライテリア (UF_{A_K})

この部分に関する本会議の議論は、トキシコキネティクスに基づいて動物種間の外挿に対するデフォルトを埋めるのに利用可能なような実験データの種類、最も関係の深いデータを提供するような試験の種類、デフォルトの代わりにそのようなデータを採用する際のクライテリア、およびどのような定量的比較がなされるべきかに向けられた。

データ由来の要因の導入に関連して、動物種間および動物種内の要因に関するデフォルトは両方とも、クリアランスや血漿濃度時間曲線下領域(AUC)などの生理学を基礎とするパラメータに基づいていた (Renwick, 1993)。このようなパラメータは、毒性が親化合物による場合

に慢性ないし反復投与試験における全身曝露の有用な代用となるために選択された。等しく重要なことは、このようなパラメータは適切に計画されたヒトおよび実験動物を用いる試験において、経時的な血液採取により直接測定できることである。

動物種間の動態比較に対するデフォルト不確実係数（たとえば、1994年のIPCSのスキームにおける4.0の値）の置換には、数多くの重要な要因に関する情報が求められる。しかしながら、そのような情報を用いる有用性と適切性は動物における重大な毒性影響をヒトに直接的に関連づける上に打ち立てられる。

毒性標的臓器に運ばれる活性型化学物質の種類の同定。この種類は親化合物であるかまたは一つの器官で生成され別の標的臓器に運ばれた代謝物である可能性がある。デフォルト不確実係数をデータ由来値で置換するために、標的組織に局所的に生じ毒性影響を示す組織と関連する全ての代謝は、局所的な細胞反応の一部、すなわちトキシコダイナミクスの一部と考えるのが便利である。「はじめに」で注目したように、このような標的臓器での代謝は、化学物質の生体内での動きの一部、すなわち動態ではない。この違いは、このような細胞内の出来事が血液ないし血清のサンプルに基づくトキシコキネティクスの測定値に影響を及ぼさず、ヒトにおいても測定可能であり、

動物種差を比較する基礎となるために重要である。この定義は関連するデータ（血液濃度）を得るのが簡単であることのみに基づいて採用されている。同様に、このトキシコダイナミクスの定義のもとでは、トキシコダイナミクスにおける動物種差を評価する *in vitro* 実験は局所代謝における動物種差を同時に評価できるように考案されなければならない。

適切な動態パラメータの選択。 重要な最初の決定は、定常状態において血漿ピーク濃度または平均濃度のいずれかに関連するはずの動態パラメータ（たとえば、AUC）の決定である。経口曝露後のピーク濃度の主な決定因子は、用量、吸収および排泄率係数、明らかな分布の量およびバイオアベイラビリティである。経口曝露後のAUCの主な決定因子は、用量、バイオアベイラビリティおよびクリアランスである。これらは焦点を当てるべき重要な測定値である。血中と標的臓器における濃度の関係に影響する動物種差の可能性を考慮する必要がある。たとえば、胎盤や血液脳関門のような特殊なバリアーは、問題にしている動物種とヒトでは異なる可能性がある。大部分の化学物質および組織にとって、組織・血液濃度比には動物種差がないと思われる（PBPKモデルにおいて、通常、このパラメータは動物データに由来し、同じ値がヒトモデルに対しても用いられることがある）。

実験データ。動態パラメータは実験動物およびヒトでの直接的なトキシコキネティクス試験から引き出しうるが、次のような多くの考慮を払う必要がある。

1. トキシコキネティクス試験に用いられる実験動物は、同一の動物種、週齢、性別および系統であるべきであり、リスクアセスメントに供される重大な影響や NOAEL を引き出す経路と同じ経路で投与されるべきである。
2. ヒト対象者は年齢、性別、化学物質の投与経路に関して、できる限り動物と同等であるべきである。ヒトのバラツキが動物種内係数のもとで考慮されるので、対象者は正常集団の代表であるべきである。ヒトボランティアにおいて実施されるいかなる実験的研究も、適切な倫理的承認を受けインフォームドコンセントのもとに実施されなければならない。
3. 動物種間の比較は、重要な試験の実験条件下にある実験動物とリスクアセスメント手法から引き出される摂取レベルにあるヒトとの間の動態における違いを説明することである。したがって、動物データには、重要な試験の NOAEL 算定に用いられた投与量、投与経路および溶媒が盛り込まれなければならない。ヒトデータには、そのようなデータなしに承認され、有意な健康リスクを生み出すとは考えられない曝露レベルであることから、期

待される RfD や TI が適切に盛り込まれなければならない。動態の様相における用量相関効果が存在するかもしれないので、動物およびヒトでの投与量と血中レベルの間に直線的関係が期待される用量についてできる限り動態を比較することが望ましい。それぞれの動物種での動態の評価なしには、直線性の範囲は全ての信頼性をもって確立できないが、NOAEL や TI のレベルでの動態の比較は尤もな近似である。

4. *in vivo* での排除が（クリアランスの低い化学物質に対しては）酵素活性または（クリアランスの高い化学物質に対しては）臓器血流量によって決定されるので、*in vitro* のデータは通常、直接には利用できない。対照的に、*in vitro* での酵素活性データは、上述したトキシコダイナミクスの定義における違いについて注意を払う必要があるが、動物種間の動態におけるデフォルト係数を埋めるために用いられる PBPK モデルの作成に不可欠な部分である。PBPK モデルは、関連する動物種からの情報により有効性が確認されなければならない（たとえば、ヒトのモデルはヒトのデータによって、動物モデルは関連する動物からのデータによって有効性が確認されなければならない）。
5. 標的臓器内の代謝における動物種差

の予測が可能な PBPK モデルには、古典的な動態測定値に合致しない組織反応の部分が含まれ、それはこの関連ではトキシコダイナミクスの一部と考えられる。そのようなモデルが標的臓器における代謝を含む場合、トキシコダイナミクスの部分はそのモデルによって置換されていることになる。動態のデフォルトを置換するために用いられる値には、トキシコダイナミクスの側面が含まれることになるため、この係数はまた再考される必要があるかもしれない。動物とヒトの数は、そのデータが各動物種に対する集団の信頼できる平均値を予測するのに十分であるべきである。最も単純な場合には、動物種間の動態差に対するデフォルト係数の置換は、これら二つの平均値の比（すなわち、動態についてのヒト・動物比）である。

6. 動物種間の動態差に対する補正係数は分母に使われ、より高い AUC 値はヒトに対するより高い感受性を示すので、この場合の比はヒト／動物の形で表されるべきである。

原文 16-24 ページ 分担 三森 国敏
ヒトのトキシコダイナミクスについての既定値を置き換えるためのデータの妥当性の基準 (UF_{TD}) :

トキシコダイナミクスの欠落要素を置き換える、定量的基礎の作成のための *in vitro* のデータの利用にあたっては、生物系は適当なものでなければならない。異種間の比較と同様、モデルの機能的生育力や感受性は、陽性コントロールを含めてチェックされるべきである。ヒトにおける、異なった集団のそれぞれの値は、同じ実験プロトコールで、また同じ実験機関で実施された試験から導かれるべきである。同種間の変動における力学的欠落値の置き換えのための *in vitro* データの定量的比較は、ヒトの異なる集団において明確な規模の効果を引き起こす濃度や用量に基づくべきである。

ヒトのトキシコカインेटィクスについての欠落値の置き換えのためのデータの正当性の基準 (UF_{PK}) : 同種間比較における不確実係数の置き換えにあたっては、多くのトキシコカインेटィクスの重要な見地についての情報が要求される。データから導かれた値が正常なヒトの試験とリスクアセスメントが適用される集団との間の重大な毒性作用に関連することを保証するために適確な指針原則が必要である。そのためには、活性化学物質種の同定、適切な薬物動態パラメーターの選択、実験データが必要である。留意しなければ

ならない第一の原則としては、薬物動態における同種間の変動のためのデータ由来の調整因子が、欠落要因を置き換える上で、いくつかのクライテリアを満たすべきである。

将来的あるいは進行中の研究：不確実係数の研究は、Renwick の cyclohexamine の研究に続き、さらにそれは Dourson 等によりボロンに関する評価に用いられている。これらにより、欠落から移動させるに十分なデータが、欠落値の替わりのデータとして使うことが許される試験とみなすに有用な情報を得ることが出来る。Renwick 一派、Gargas 一派、あるいは Clewell 一派のような研究者の中には、pathway-specific default を発展させるという領域で研究がなされている。米国 EPA は非腫瘍評価のための線量測定法を開発中である。

報告書の要約：動物およびヒトのデータは、適切な臨界影響に有用な類似 endpoint の測定を基礎に比較せねばならない。この比較には、毒性メカニズムのポテンシャル、作用メカニズム、そして生物学のような利用できる試験を含む。In vivo 毒性試験はしばしば動態ないし機能的な違いを反映した結果をもたらす。ヒト、あるいはヒトと動物両方のトキシコキネチックス n 要素に対して欠落値に置き換えるためのデータが適切かどうかについて熟考するためには、次の点を考

慮しなければならない。1) 同じ種類の薬物か? ; 2) 同じ薬理作用か? ; 3) 適切な動物種か? ; 4) 血液経由で作用物質が運ばれるか? ; 5) 吸収・分布後に、局所的あるいは系統的な影響か? ; 6) 種間の比較のための動物もしくはヒトの数は十分か? ; 7) 個体差の比較のために用いたヒト試験の数と範囲は適切か。このような比較の重要な要素は、標的臓器への移行に対する特有な薬物の動態指標の定量化である。よい PBPK モデルは種間を量的に比較する場合の最良の基礎となり、続いて薬物種、投与経路、用量あるいは濃度、暴露期間が注意深く評価される実験動物とヒトのよい動態試験と考えられる。

原則的に、もっとも適切な動態データは環境暴露されたヒトでのそれであり、あるいはヒトの RfD もしくは TI を想定した用量や濃度に由来するものである。実験動物の動態情報は NOEL に近い benchmark dose (BMD) の範囲の用量あるいは濃度でなければならない。動物とヒトの動態パラメーターの比較のために、適切な平均動態値の比率を用いなければならない。その比率は、ヒトの感受性が高い場合は 1 より高く、感受性が低い場合は 1 より低いとみるようにセットアップすべきである。

特に、動物とヒト、もしくはヒトのデータ中の力学的比較には、次の点も考慮しなければならない。1) *in vivo* 試験は血液経由で運ばれた有効な薬物を使って

いたか? ; 2) *in vivo* 試験は、局所活性化と細胞保護プロセスが含まれているか? ; 3) 動物あるいはヒトの組織は、対応する安定性と活性化を確実にするような方法で処理されていたのか? ; 4) 適切な *in vitro* 濃度を用いていたか? ; 5) 測定された endpoint は NOAEL の根拠になった有害作用に対して重要であるか? ; 6) 種間の比較のために研究された動物もしくはヒトの数は適切であるか? ; 7) 個々間の比較に相当するヒトの数あるいは範囲で研究しているか。さらに、重要な endpoint または関連したプロセスは、意味ある比較のために細胞系、または他の *in vivo* 試験系で維持されねばならない。もし人間が反応しなければ、動物での endpoint の選択に疑問が残る。このデータの活用は、「データに基づく」ではなく、他の判定あるいは欠落値の位置を修正することに利用され得る。

力学的な比較の基礎は、RfD あるいは TI の基礎として用いられる重要な endpoint と関連づけなければならない。ヒトの トキシコダイナミクス データに基づく因子の量的決定は、平均値を 2 ないし 3 の標準偏差と比較せねばならない。感受性の高いサブグループは、全体の母集団の平均値を、感受性の高い母集団の 2 ないし 3 の標準偏差と比較すべきである。