

作成が目安となることが分かった。これらの解析方法による評価は、アンケート調査の設問の適切さを判断する上でも有意義であるといえる。

本年度の調査で、高注入事業体における水質基準等に関する意識は、極めて高いことが改めて確認された。一方、受水による希釈で対応を図っている事業体の中には、次亜塩素酸ナトリウムの品質や、管理などについて、全く気に掛けていない事業体もあることから、今後も幅広い調査と的確な情報提供が必要である。

E. 研究発表

- 1) 寺嶋勝彦, 国包章一. ニュージーランドにおける水道の水質管理制度. 水道協会雑誌, 2010; 79(1): 24-34.
- 2) 寺嶋勝彦: オーストラリアにおける水道の水質管理制度. 水道協会雑誌 (投稿中).
- 3) 国包章一: ドイツの水道水質管理及び水源保全に関する規制と取り組み. 水道協会雑誌 (投稿中).

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

飲料水の水質リスク管理に関する統合的研究

—リスク評価分科会—

研究代表者	松井 佳彦	北海道大学大学院工学研究科 教授
研究分担者	長谷川 隆一	国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部 部長
研究分担者	広瀬 明彦	国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室 室長
研究分担者	小野 敦	国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室 主任研究官

研究の要旨

本研究は、食品安全委員会や WHO が新たに健康影響を評価した化学物質や新たに健康影響が懸念される化学物質の毒性情報、さらには化学物質の安全性評価手法に関する最新情報を収集・整理し、得られた知見の基準値設定等への適用の妥当性について検証することを目的としている。本年度は、水道水の浄水過程で凝集剤として使用されているアルミニウム化合物の毒性及び体内動態に関する情報を収集・整理した。アルミニウムは、ヒトにおいて、アルツハイマー病との関連性が疑われているが、現時点では明確な結論は得られていない。実験動物を用いた多くの研究が行われているが、アルミニウムの難吸収性や飼料中のアルミニウム濃度を考慮した研究は少なかった。飼料中のアルミニウム含量を考慮した混餌投与試験では、50 mg Al/kg bw/day 以上の投与により、雄生殖器への影響、神経行動学的な影響や児の発達への影響が認められた。アルミニウム化合物の毒性影響を適切に評価するためにはさらなる研究の実施が望まれる。次に、我が国の水道水質基準における要検討項目として新たに追加された N-nitrosodimethylamine (NDMA) について毒性情報を収集したところ、発がん性以外の慢性影響に関する評価はほとんど行われておらず、生殖発生毒性に関する情報も限られていた。WHO や米国 EPA 等での安全性評価法を検証した結果、低用量外挿に適したモデルの選択という観点からすると、WHO で採用された評価手法がより適切であり、水道水中の NDMA に関する健康影響評価値は $0.1 \mu\text{g/L}$ とすることが適当であると考えられた。化学物質の安全性評価手法の一つとして、種差及び個体差に関する不確実係数 (UF) の PK(キネティクス)/PD(ダイナミクス)分割手法に関する情報を収集・整理し、昨年度、確率論的アプローチを用いて求めた、動物毎の新規 UF を PK と PD に分割する試みを実施した。その結果、例えば、ラットの場合、UF: 100 は種差と個体差の関与が 25 と 4 になり、WHO/IPCS の基本的考え方に基づいてそれぞれを PK:PD に分割すると 7.0:3.6 及び 2:2 となった。さらに、用量反応評価において、近年導入されつつある、ベンチマークドーズ手法及び化学物質特異的調整係数の適用法について、米国の TERA (Toxicology Excellence for Risk Assessment) より、最新情報を入手し、整理した。これらの手法を用いることで、科学的な根拠に基づいた評価が可能になりつつあることから、これらの新しい評価手法を積極的に取り入れた、基準値等の設定を推進していくことが望ましいと考えられる。

A. 研究目的

本研究は、飲料水中の化学物質の基準値設定及び改定に資するために、食品安全委員会やWHOが新たに健康影響を評価した化学物質や、新たに健康影響が懸念される化学物質の毒性情報を収集し整理すると共に、化学物質の安全性評価手法に関する最新知見の動向調査を行い、得られた知見の基準値設定等への適用の妥当性について検証することを目的としている。

本年度は、水道水の浄水過程で凝集剤として使用されているアルミニウム化合物の毒性及び体内動態に関する情報を収集し、整理すると共に、我が国の水道水質基準における要検討項目として新たに追加された N-nitrosodimethylamine (NDMA) について健康影響評価値を算出した。また、化学物質の安全性評価における種差及び個体差に関する不確実係数 (Uncertainty factor; UF) の PK(キネティクス)/PD(ダイナミクス)分割手法に関する情報を収集・整理した上で、昨年度、確率論的アプローチを用いて求めた、動物毎の新規 UF に対する PK/PD 分割値を提案した。さらに、用量反応評価において、近年、導入されつつある、ベンチマークドーズ手法及び化学物質特異的調整係数 (Chemical-specific adjustment factors; CSAF) の適用法について、最新動向を調査し、まとめた。

B. 研究方法

1. アルミニウム化合物の毒性情報収集・整理

アルミニウム化合物の体内動態及び毒性に関する情報を収集し、整理した。文献検索は、2009年にまで公表された review (Krewski et al. 2007) や評価文書 (EFSA 2008; IPCS 1997, 2007) を基に、関連する original 文献を入手し、それ以後の最新情報については Medline を用いて検索を行った。アルミニウム化合物の体内動態及び毒性については多くの報告があるため、経口暴露に関する情報を中心にまとめた。

2. N-nitrosodimethylamine (NDMA) の健康影響評価値の検討

我が国の水道水質基準における要検討項目として新たに追加された N-nitrosodimethylamine (NDMA) について、毒性情報を収集・整理し、用量反応関係の評価に最も適した試験結果を用いて健康影響評価値算出のための検討を行った。

3. 不確実係数の分割に関する研究

リスクアセスメントに関する新しい文献として Falk-Filipsson ら(2007)による報告を中心に情報解析を行った。また、UF 分割に関しては Renwick が以前より WHO/IPCS と共同で検討し、進めてきたので、その基本的考え方を採用した。本研究では、昨年度、確率論的アプローチを用いて求めた動物毎の種差・個体差 UF を基とし、それぞれの種差と個体差の関与比を考慮して分割を実施した。

4. 用量反応評価手法に関する情報調査

化学物質のリスク評価に関して総合的な手法開発や情報発信を行っている米国の TERA (Toxicology Excellence for Risk Assessment) より、ベンチマークドーズ手法と CSAF の適用法に関する最新動向を調査し、まとめた。

C. 研究結果と考察

1. アルミニウム化合物の毒性情報収集・整理

1.1 体内動態

アルミニウム化合物のバイオアベイラビリティの評価は、修飾因子の影響や用量依存性、さらに古い研究では分析法の問題により、難しいものとなっている。しかし、ヒトボランティアや実験動物を対象とした研究の多くは、アルミニウムの吸収率が 1%未満であることを示している。飲料水からの吸収率に関しては、ヒトでは 0.22~0.39% (Priest et al. 1995; Priest et al. 1998; Stauber et al. 1999)、ラットでは 0.1~0.97% (Jouhanneau et al. 1997; Yokel et al. 2001; Zafar et al. 1997)、ウサギでは 0.27~2.18% (Yokel and McNamara 1985, 1988) という値が報告されている。

化合物種はアルミニウムの吸収率を決める重要な要素であり、一般的には、塩化物や乳酸塩のような水溶性のアルミニウム化合物は水酸

化物やケイ酸塩のような不溶性化合物によりも吸収されやすいと考えられている。アルミニウムは、pH、イオン強度、共存する錯化剤や競合イオンなどに依存して様々な化学種を形成するため、その吸収率は変動しやすい。例えば、有機アニオン（特にクエン酸塩）の同時摂取ではアルミニウムの吸収量は増加するが、一方で、その他のケイ酸塩やリン酸塩のような食品成分はアルミニウムの吸収を低下させる可能性がある。さらに、アルミニウムの吸収量は、年齢、腎機能や鉄及びカルシウム状態によっても異なることが知られている。

ヒトの標準的な血漿中アルミニウム濃度は1~3 ug/Lと考えられており、定常状態では血清中濃度と全血液中濃度はほぼ等しい。血漿中のアルミニウムの90%以上がトランスフェリンに結合しており、およそ7から8%がクエン酸塩、<1%がリン酸塩及び水酸化物として存在する(Yokel and McNamara 2001)。体内負荷量のおよそ60、25、10、3および1%がそれぞれ骨、肺、筋肉、肝臓、脳に由来するが、その組織中濃度については軟部組織より骨の方が高く、骨の濃度よりも肺の濃度が高い（環境中の粒子の取り込みによる）ことが報告されている(Krewski et al. 2007)。脳や骨中のアルミニウム濃度は年齢とともに増加することが明らかになっており、尿毒症患者や透析性脳症(Dialytic Encephalopathy Syndrome: DES)患者の組織中アルミニウム濃度は健常人と比較して高い。さらに、いくつかの研究では、アルツハイマー病患者の脳、神経原線維のもつれやプラークのアルミニウム濃度が高いことが示されているが、健常人との間に差がみられていなかったことを示す結果も報告されている。

アルミニウムの体内分布に関しては、実験動物に経口投与した試験の結果が多く報告されている。一般的には、アルミニウムは、脳、筋肉、心臓や肺よりも脾臓、肝臓、骨及び腎臓に高濃度に蓄積する(Greger and Sutherland 1997)。血中では、ヒトと同様、主としてトランスフェリンに結合し、

わずかではあるがアルブミンへの結合も認められている(Trapp 1983)。実験動物においては、アルミニウムは、胎盤を通過して胎児に、さらには母乳中にも移行することが報告されている(Cranmer et al. 1986; Yokel 1985; Yokel and McNamara 1985)。月齢の異なる実験動物にアルミニウムを投与した試験や未投与動物を対象とした研究において、肝臓、腎臓、脾臓や精巣中のアルミニウム濃度が加齢とともに増加することが報告されているが(Gomez et al. 1997; Greger and Radzanowski 1995; Massie et al. 1988)、脳及び血中のアルミニウム濃度と加齢との関係についてはデータが限られている。

吸収されたアルミニウムは主として腎臓から尿中に排泄される。6名のヒトボランティアにクエン酸アルミニウム(84 ng ²⁶Al)を静脈内投与したところ、24時間以内におよそ59%が尿中に排泄され、5日間で72%が尿中に、1.2%が糞中に排泄された(Talbot et al. 1995)。8名の成人男性に1.71 mg Al/kg bw/dayの乳酸アルミニウムを20日間摂取させたところ(その他に食事から0.07 mg Al/kg bw/day摂取)、0.09%が尿中に、96%以上が糞中に排泄された(Greger and Baier 1983)。動物においても、同様な結果が得られている。Sprague-Dawleyラットに種々のアルミニウム化合物(24~35 mg Al)を単回強制経口投与した試験では、0.015-2.27%が尿中に排泄された(Froment et al. 1989)。Sprague-Dawleyラットに11 mgのアルミニウムを単回強制経口投与し、尿中アルミニウムレベルを調べた結果、多くは投与後24時間以内に排泄され、その尿中レベルは5日後には対照群と同レベルにまで低下した(Ittel et al. 1987)。Sprague-Dawleyラットに6.7-27 mg Al/kg bwの乳酸アルミニウムを含むクエン酸溶液を単回強制経口投与し、胆汁中のアルミニウムを測定した結果、投与の15分後には濃度が増加し、3時間後までに0.06-0.14%が胆汁中に排泄された(Sutherland and Greger 1998a)。

1名の男性のボランティアにクエン酸アルミニウム(²⁶Al)を静脈内投与し、体内保持量(全

身の放射活性)を3年以上モニタリングした試験では、半減期はおよそ7年と報告された(Priest et al. 1995)。しかし、投与の10年後に再調査を行ったところ、半減期はおよそ50年となることが報告された(Priest 2004)。実験動物においても、ヒトと同様に、サンプリング期間が長いほど、長い半減期が報告されている。New Zealand white ウサギに乳酸アルミニウムを静脈内投与した試験では、48時間後まで血液を採取した際には半減期は27時間と算出された(Yokel and McNamara 1988)が、128日後まで採血した際の血清半減期は42日と報告されている(Yokel and McNamara 1989)。Sprague-Dawley ラットに6.7-27.0 mg Al/kg bwの乳酸アルミニウムを強制経口投与(クエン酸の同時投与)した試験では、血清排出半減期は102-119分と算出されているが、この試験では、投与の6時間後までしか血液を採取していない(Sutherland and Greger 1998b)。

アルミニウムの生理学的薬物動態学的モデル[physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling]に関する公表データはないが、アルミニウムのトキシコキネティクスに関する結果を取り入れた数種のモデルが開発されている(Kislinger et al. 1997; Nolte et al. 2001; Steinhausen et al. 2004)。

1.2 ヒトの健康への影響

アルミニウムは、慢性透析患者において、言語障害、間代性筋痙攣、認知症などの神経症状が現れる、透析性脳症(DES)の原因物質と考えられている(IPCS 1997; Liu et al. 2008)。DES患者の血液、骨、筋肉及び脳組織からは、高濃度のアルミニウムが検出されており(Goyer and Clarkson 2001; Starkey 1987)、6つの透析センターの55名のDES患者を対象とした研究では、透析液を介したアルミニウム暴露の増加に伴い、DESの発症率が増加した(IPCS 1997; Schreeder et al. 1983)。

アルツハイマー病などの認識機能障害とアルミニウム暴露との関連性を調査した多くの疫学研究が行われている。多くは飲料水を介した

アルミニウム暴露に関するもので、アルツハイマー病との関連性を示すものもある(Forbes et al. 1995; Gauthier et al. 2000; Martyn et al. 1989; McLachlan et al. 1996; Michel et al. 1991; Neri and Hewitt 1991; Rondeau et al. 2000)が、一方で、この関連性を否定する結果も得られている(Forster et al. 1995; Gillette-Guyonnet et al. 2005; Martyn et al. 1997; Wettstein et al. 1991)。これらの研究では、最も重要な交絡因子と考えられる、食事を介したアルミニウム摂取が考慮に入られていない。

食事中のアルミニウム摂取と神経学的状態との関連性に関してはほとんど情報が得られていない。アルツハイマー病を評価するためのパイロットケース・コントロール研究が行われているが、この研究は予備的な段階のものである(Rogers and Simon 1999)。

制酸剤を介した暴露に関する疫学研究の多くは、検出力の低いものであるが、その結果は一貫しており、制酸剤による高用量のアルミニウム摂取がアルツハイマー病の重要なリスクファクターではないことを強く示唆している(Flaten 2001)。一方、アルミニウムを含有する制酸剤の頻繁な使用に関連した骨格変化について、数例の症例報告(成人、乳児もしくは小児)がある(ATSDR 2008; Foldes et al. 1991; Neumann and Jensen 1989; Shetty et al. 1998)。制酸剤によるリン酸欠乏が骨を変化させた可能性が考えられる。

1.3 実験動物における毒性影響

アルミニウムの毒性に関しては、実験動物を用いた多くの研究が行われている。しかし、多くは特定のエンドポイントや作用メカニズムを調べるために行われたものであり、用量反応性に関する情報が十分に得られていない。さらに、多くの研究で、動物飼料中のアルミニウム含量が報告されておらず、アルミニウム化合物の毒性が過大評価されている可能性がある。飼料中のアルミニウム濃度は60~8300 mg/kg diet と、ブランド毎に、さらには、ロット毎に大きく異なる(ATSDR 2008)ため、飼料中のアルミニウム

含量はアルミニウム化合物の毒性を評価する上で必須の情報と考えられる。以下に、実験動物を用いた毒性試験の結果を無毒性量設定根拠となりうる複数の用量群を設定した試験の結果を中心にまとめた。

1.3.1 一般毒性

雄の albino ラット (strain は不明) に硫酸アルミニウム (17, 22, 29, 43, 86, 172 mg Al/kg bw/day) もしくは硫酸アルミニウムカリウム (29, 43 mg Al/kg bw/day) を 21 日間強制経口投与した結果、すべての投与群で、肝臓 (細胞質変性、核の過染性など) 及び腎臓 (尿細管の腫脹、変性など) に病理組織学的変化が観察され、その重篤度は用量に依存して増加した (Roy et al. 1991b)。さらに、より高い用量群では脳、精巣、骨や胃への影響も観察された。

雄の Sprague Dawley ラットに 2 種の塩基性リン酸アルミニウムナトリウム [basic sodium aluminum phosphate: SALP basic (30000 ppm) 及び SALP basic II (7000 もしくは 30000 ppm)] もしくは水酸化アルミニウム (14470 ppm) を 28 日間混餌投与した結果、いずれの投与群においても、投与に関連した有害影響は見られなかった (Hicks et al. 1987)。この試験では飼料中のアルミニウム濃度が測定されており、対照群、SALP basic、SALP basic II 低用量、SALP basic II 高用量及び水酸化アルミニウム投与群のアルミニウム摂取量はそれぞれ 5, 141, 67, 288 及び 302 mg Al/kg bw/day と算出されている。

雌の Sprague-Dawley ラットに、硝酸アルミニウム九水和物を 375, 750 もしくは 1500 mg/kg bw/day の用量 (硝酸アルミニウムの量か水和物としての量か不明確) で 28 日間飲水投与した結果、最高用量群で、肝臓の充血および門脈周囲のリンパ単球浸潤や脾臓の充血が観察された (Gomez et al. 1986)。一方、同じ研究者らによって実施された、雌の Sprague-Dawley ラットを用いた硝酸アルミニウムの 100 日間飲水投与試験では、最高用量群 (720 mg/kg bw/day) でも病理組織学的変化は観察されなかった (Domingo et

al. 1987a)。

雄の Wistar ラットに塩化アルミニウム (5 もしくは 20 mg Al/kg bw/day) を含む飲料水を 6 ヶ月間与えた試験では、体重低値に加え、赤血球数、ヘモグロビン、赤血球のグルコース 6 リン酸脱水酵素及びアセチルコリンエステラーゼ活性の低下が認められたが、これらの変化に用量依存性は認められなかった (Somova and Khan 1996)。病理組織学的検査では、脳及び腎臓に用量依存的な変化 (側頭葉皮質の海綿状変化、海馬の神経原線維変性、腎臓では尿細管の拡張、委縮や間質性線維症など) が観察された (Somova et al. 1997)。

ビーグル犬に 3000, 10000 もしくは 30000 ppm の SALP acidic を含む餌を 26 週間与えた結果、投与に関連した有害影響は見られなかった (Katz et al. 1984)。この試験では、それぞれの投与群のアルミニウム摂取量は、摂餌量から、雄では 10, 27, 88 mg Al/kg bw/day、雌では 9, 31, 93 mg Al/kg bw/day と算出されているが、基礎飼料中のアルミニウム濃度は報告されていない。一方、同用量の SALP basic をビーグル犬に 26 週間混餌投与した試験では、最高投与群の雄で、一時的な摂餌量の低下とそれに伴う体重低値、精巣重量の低下、肝臓、腎臓及び精巣の病理組織学的変化 (肝細胞の空胞化、胆汁うっ滞、精細管の精上皮細胞変性及び委縮、尿細管-糸球体腎症など) が観察されている (Pettersen et al. 1990)。餌中のアルミニウム濃度と摂餌量から、対照群とそれぞれの投与群のアルミニウム摂取量は雄では 4, 10, 27, 75 mg Al/kg bw/day、雌では 3, 10, 22, 80 mg Al/kg bw/day と算出された。

1.3.2 遺伝毒性

アルミニウムイオン (Al^{3+}) は、*in vitro* で DNA と相互作用をすることが知られている。NMR 分光法及び円変更二色性分析法を用いた研究によると、アルミニウムイオンはリン酸の酸素に結合するが、水酸化されたアルミニウムは DNA 塩基などの他の部位に選択的に結合すると考え

られる (Rao and Divakar 1993)。仔ウシの胸腺を用いた塩化アルミニウムのDNA結合試験では、アルミニウムはリン酸骨格及びG-C塩基対のグアニンN-7位にキレート化反応により結合することが報告された (Ahmad et al. 1996)。

Salmonella typhimurium や *Escherichia coli* を用いた変異原性試験では、多くのアルミニウム化合物が陰性結果を示したことが報告されており、*Bacillus subtilis* を用いたDNA修復試験 (rec-assay) や哺乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験においても陰性結果が得られている (EFSA 2008)。一方、培養ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 試験では、硫酸アルミニウムもしくは乳酸アルミニウムの添加により、小核形成、染色体異常及び姉妹染色分体交換頻度の増加が認められている (De Boni et al. 1980; Roy et al. 1990)。Phytohemagglutinin (PHA) で刺激したヒトリンパ球を硫酸アルミニウムに暴露させた試験においても、用量依存性は認められないものの、小核形成が認められた (Migliore et al. 1999)。セントロメア特異的DNAプローブを用いて、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーションを行った試験の結果から、アルミニウムが染色体構造異常と異数体形成、両方を誘導することが示唆された (Banasiik et al. 2005; Migliore et al. 1999)。

ヒト末梢血リンパ球を用い、G₀/G₁期、S/G₂期もしくは全細胞周期に塩化アルミニウムに暴露させた結果、いずれの細胞周期の暴露によっても小核頻度が用量依存的に増加したが、高用量群では、アポトーシスの増加に伴い、小核頻度が低下した (Banasiik et al. 2005)。この結果から、アルミニウムによる遺伝毒性は酸化的ストレスもしくはリソソームからのDNaseの放出によって起きると考えられる。同様に異なる細胞周期の培養ヒトリンパ球を塩化アルミニウムに暴露させた試験では、いずれの細胞周期に暴露させたリンパ球にも染色体の構造異常がみられた (特にS期)。さらに、G₁期及びG₂期に暴露させたリンパ球では核内倍加体及び倍数体の増加が認められたが、この試験ではすべての濃度

で細胞毒性が認められている (Lima et al. 2007)。

げっ歯類を用いた *in vivo* 短期試験においても、アルミニウムによる染色体異常が報告されている。マウス (strain は不明) に塩化アルミニウムを腹腔内投与した結果、明確な用量依存性は認められなかったものの、骨髄において切断や転座等の染色体異常が増加した (Manna and Das 1972)。雄のalbinoラット (strain は不明) に硫酸アルミニウムもしくは硫酸アルミニウムカリウムを21日間強制経口投与した結果、骨髄で用量依存的な細胞分裂阻害及び染色体異常が増加した (Roy et al. 1991a)。硫酸アルミニウムを24時間毎に2回腹腔内投与したSwiss albinoマウスの骨髄では、用量依存的な小核の増加が認められた (Roy et al. 1992)。雄のSwiss albinoマウスに硫酸アルミニウムを単回腹腔内投与した試験では、24時間後に骨髄で姉妹染色分体交換の用量依存的な増加が認められている (Dhir et al. 1993)。

ヒトの培養星状細胞を用いた試験では、乳酸アルミニウムの添加によって、不定期DNA合成が増加したことが報告された (De Boni et al. 1980)。ヒトの皮膚線維芽細胞を硝酸アルミニウムに暴露させた試験 (³H-チミジン取り込みをシンチレーション計測法により測定) においても、暴露2日後からDNA合成が増加したことが報告されている (Dominguez et al. 2002)。

塩化アルミニウムに暴露させたヒトリンパ球を放射線照射した結果、DNA修復能の低下が認められた (Lankoff et al. 2006)。著者らは、このような影響は数種の重金属に共通した作用であり、恐らく、ジンク・フィンガータンパクドメインとAl³⁺の相互作用による、DNA修復酵素の阻害に起因しているだろうと考察している。

ヒトの末梢血リンパ球を用いた塩化アルミニウムのコメットアッセイでは、用量依存的なDNA損傷の増加が認められている (Lankoff et al. 2006; Lima et al. 2007)。Limaら (2007)の試験では、高用量群において、アポトーシスの増加に伴うDNA損傷の減少が認められたことから、

損傷した細胞が選択的に排除されていると考えられた。さらに、Endonuclease III 及び formamidopyrimidine DNA glycosylase 処理により一重鎖切断量が増加したことから、アルミニウムはプリン塩基及びピリミジン塩基の酸化を引き起こすと考えられる。DNA の酸化損傷に関しては、アルミニウム・ニトリロ三酢酸錯体を雄の Wistar ラットに腹腔内投与した試験では、腎臓の DNA の 8-hydroxydeoxyguanosine 生成レベルの増加は認められていない (Umamura et al. 1990)。一方、最近、雄の Wistar ラットにの乳酸アルミニウムを 12 週間強制経口投与した結果、大脳皮質、線条体及び海馬において、ミトコンドリア DNA の 8-hydroxydeoxyguanosine 生成レベルが増加したことが報告されている (Kumar et al. 2009)。これらの組織では、DNA の断片化がみられ、p53 及び cyclin D1 発現レベルの増加が認められた。

1.3.3 発がん性

職業暴露に関する疫学研究により、アルミニウム粉じんやアルミニウム化合物への吸入暴露と発がんとの関連性が示唆されているが、国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer: IARC) は、“アルミニウム生産工場における暴露がヒトに癌 (肺及び膀胱癌) を誘発することを示す疫学研究は限られている”と結論している (IARC 1984; Straif et al. 2005)。アルミニウム暴露は、多環芳香族炭化水素、芳香族アミン、ニトロ化合物やアスベストなどの他の化学物質への暴露を伴っており、IARC は、原因物質はピッチフェームである可能性があるとも結論している。非職業的に暴露されたヒトで発がんリスクが増加したことを示す証拠は報告されていない。アルミニウム化合物の発がん性に関しては、実験動物を用いた研究も限られている。経口投与試験の結果を以下に示す。

Long-Evans ラット及び Swiss Webster マウスに、離乳後から生涯にわたって、5 ppm の硫酸アルミニウムカリウムを含む飲料水を与えた (Schroeder and Mitchener 1975a, b)。動物は、金属

汚染物質を排除した環境下で飼育し、金属含量の少ない飼料 (実際のアルミニウム含量は不明) を与えた。その結果、雄ラットでは、肉眼的腫瘍が増加し (アルミニウム投与群 13/25, 対照群 4/26)、アルミニウム投与群の 6 例に悪性腫瘍 (腫瘍の種類は不明) が観察された (対照群では 2 例)。雌ラットでは肉眼的腫瘍の増加は見られなかった。雌マウスでは、多発性腫瘍 (アルミニウム投与群: 12/41, 対照群: 4/47) 及びリンパ腫白血病 “lymphoma leukemia” (アルミニウム投与群: 10/41, 対照群: 3/47) の発生頻度が増加したが、雄マウスではこのような変化は見られなかった。この研究では、飲水量が測定されていないため、アルミニウム摂取量が不明である。

B6C3F1 マウスに 1、2.5、5 もしくは 10% の硫酸アルミニウムカリウムを含む餌を 20 ヶ月間与えた結果、腫瘍性及び非腫瘍性病変の増加は認められなかった (Oneda et al. 1994)。最高用量群では、肝細胞癌の発症頻度が低下したが、著者らは体重増加抑制に伴う二次的変化と考察している。この試験では、摂餌量に影響は見られなかったことが報告されているが、各群の被験物質摂取量は算出されていない。

Phostoxin® は、リン化アルミニウムとカルバミン酸アンモニウムの混合物であり、穀物やその他の農産物の燻蒸の際にホスフィンガスの供給源として使われている。飼料に Phostoxin® 48~90 mg/kg を混ぜ、燻蒸してホスフィンガスを放出させて通気させた後に、Wistar ラットに 2 年間与えた結果、腫瘍発生頻度の増加は認められなかった (Hackenberg 1972)。Phostoxin® には 0.67 g/g のリン化アルミニウムが含まれるため、燻蒸前の飼料中には 32~60 mg/kg のリン化アルミニウムが含まれていたと考えられるが、燻蒸後の飼料中アルミニウム濃度や基礎飼料中のアルミニウム濃度は報告されていない。

1.3.4 生殖毒性

雄の Swiss マウスに 50、100 もしくは 200 mg/kg bw/day の硝酸アルミニウム九水和物 (硝酸アルミニウムの量か水和物としての量か不明確) を

週に5日、4週間腹腔内投与した結果、すべての投与群で体重が低値を示した (Llobet et al. 1995)。最高用量群では、精巣および精巣上体重量が低下し、100及び200 mg/kg bw 投与群の精巣では精母細胞及び精子細胞の壊死が観察された。精子検査の結果、100及び200 mg/kg bw 投与群では精巣の精子細胞数の低下、200 mg/kg 投与群では精巣上体の精子数の低下が認められた。投与終了後に、未投与マウスと4日間交配させた結果、100及び200 mg/kg bw 投与群で妊娠率の低下が認められた。着床数、初期吸収胚数及び生存胎児数に変化は見られなかった。

7もしくは13 mg Al/kg bw/day の塩化アルミニウムをCD-1マウスの雄に14日間皮下投与した後、未投与雌マウスと同居させ、交配が確認された場合は、別の未交配雌マウスに入れ替え、9週間連続的に交配させた (Guo et al. 2005)。その結果、両投与群で、同居後2週目から交配頻度の顕著な低下がみられたが、この変化は同居9週間後には認められなかった。さらに、同居後2及び3週目には妊娠率の低下が認められた。雌を妊娠16日に剖検したところ、同居後1から6週目に交配した雌で、着床前胚致死、吸収胚及び胎児致死率の増加、点状出血を示す胎児の増加、生存胎児体重の低下がみられた。同様にして塩化アルミニウムを皮下投与し、1、3及び9週間後に剖検した結果、投与終了3週間後に精巣、精巣上体及び精囊重量が低下し、精巣では精子細胞及び精子の壊死が観察されたが、この変化は投与終了9週間後には認められなかった。

Sprague Dawley ラットの雄には交配前60日間、雌には交配前14日から交配、妊娠及び授乳期間を通して180、360もしくは720 mg/kg bw/day の硝酸アルミニウム (硝酸アルミニウムの量か水和物としての量か不明確)を強制経口投与した (Domingo et al. 1987b)。その結果、高用量群で黄体数の低下が認められたが、妊娠率、着床数、吸収胚数、生存及び死亡胎児数に影響は見られなかった。720 mg/kg bw 投与群ではリッター数が低下し、生後21日には360 mg/kg bw

以上の投与群で生存同腹児数が低下した。さらに、すべての投与群で、児の体重、体長及び尾長の低下が認められた。

Sprague Dawley ラットの雌に、50もしくは100 mg Al/kg bw/day の用量で硝酸アルミニウムを含む飲料水を15日間与え、未投与雄ラットと交配させた (Colomina et al. 2005)。この研究では、アルミニウムの消化管吸収を促進させるために、それぞれ355及び710 mg/kg bw/day のクエン酸が飲料水に添加された。飼料中には41.85 ug Al/kg のアルミニウムが含まれたことが報告されている。妊娠及び授乳期中、さらに児の離乳後にもアルミニウム暴露を継続させた結果、妊娠期間、同腹児数や出生時体重に変化は見られなかった。

New Zealand ウサギの雄に6.9 mg Al/kg bw の塩化アルミニウムを一日おきに16週間強制経口投与した結果、体重、精巣及び精巣上体の相対重量が低値を示した (Yousef et al. 2005)。投与期間中に精液を収集したところ、射精量、精子濃度、精子の総生産量及び運動能が低下し、さらに性欲の低下 (反応時間の増加)も認められた。

上述のビーグル犬を用いたSALP basicの26週間混餌投与試験では、高用量群 (75 mg Al/kg bw/day)の雄で、精巣重量が低下し、2/4例の精細管に精上皮細胞変性及び萎縮が観察された (その他の試験結果については3.1.1参照) (Pettersen et al. 1990)。

1.3.5 発生毒性

水酸化アルミニウムをWistar ラットの妊娠6～15日に強制経口投与し、妊娠20日に剖検した (Gomez et al. 1990)。投与量は66.4、133もしくは266 mg Al/kg bw/day となるように1日2回、同用量を投与した。その結果、母毒性は認められず、胚吸収率、生存胎仔数、胎児重量、奇形や変異の発症率に影響は見られなかった。

硝酸アルミニウムを22.8、45.6もしくは91.2 mg Al/kg bw/day の用量でSprague Dawley ラットの妊娠6～14日に強制経口投与したところ、

すべての投与群で母体重増加抑制が認められた (Paternain et al. 1988)。妊娠 20 日に帝王切開を行った結果、すべての投与群で矮小児が増加し、胎児重量が低値を示した。最高用量群では、主に腎形成不全や右心症などの奇形や血腫が観察され、すべての投与群で骨格奇形や変異、骨化遅延の発現率が増加した。

Swiss マウスの妊娠 6 日から 15 日に 23、46 もしくは 92 mg Al/kg bw/day の水酸化アルミニウムを強制経口投与し、妊娠 18 日に剖検した結果、投与に関連した母毒性は認められず、形態学的異常を含めた胎児毒性も観察されなかった (Domingo et al. 1989)。

Swiss (CD-1)マウスの妊娠 6~15 日に水酸化アルミニウム、乳酸アルミニウム、もしくは水酸化アルミニウム (いずれも 57.5 mg Al/kg bw/day)と乳酸 (570 mg/kg bw/day)を強制経口投与した (Colomina et al. 1992)。乳酸アルミニウム投与群及び水酸化アルミニウム+乳酸投与群の母動物に体重増加抑制が認められたものの、着床数、吸収胚数、着床後胚致死及び生存胎児数に影響は見られなかった。乳酸アルミニウム投与群では、胎児重量の低下に加え、口蓋裂、重度の脊柱後湾症、骨化遅延を示す胎児が増加した。

Swiss マウスの妊娠 6~15 日に水酸化アルミニウム (104 mg Al/kg bw/day)もしくは同用量の水酸化アルミニウムとアスコルビン酸 (85 mg/kg bw/day)を強制経口投与した結果、母毒性は認められず、着床後胚損失率、胎児重量、奇形及び変異発現率に変化は見られなかった (Colomina et al. 1994)。

CD-1 マウスを用い、妊娠 8~12 日のいずれか一日に硝酸アルミニウム(71.6 mg Al/kg bw)を単回強制経口投与した結果、すべての投与群で体重増加抑制が認められ、妊娠 8、9、10 及び 12 日に投与した群では、各群 12~14 例中 1 例が死亡した (Albina et al. 2000)。妊娠 8 及び 12 日に投与した群では 1/14 例が流産し、妊娠 8 日に投与した群の 1/14 例では全胚吸収が認められた。

さらに、すべての投与群で胎児重量が低下し、骨化遅延が観察された。

Sprague Dawley ラットの雌に、50 もしくは 100 mg Al/kg bw/day の用量で硝酸アルミニウムを含む飲料水 (355 及び 710 mg/kg bw/day のクエン酸含有)を 15 日間与え、未投与雄ラットと交配させた後、妊娠及び授乳期中、さらに児の離乳後にもアルミニウム暴露を持続させた結果、100 mg Al/kg bw 投与群では、出生後 12、16 及び 21 日の児の体重が低値を示した (Colomina et al. 2005)。また、両投与群で臍開口の遅れ、さらに 100 Al mg/kg bw 投与群では精巣下降の遅れが認められた。この試験では、飼料中には 41.85 ug Al/kg のアルミニウムが含まれていたことが報告されている。

Wistar ラットの妊娠 8 日から出産まで 155 もしくは 192 mg Al/kg bw/day の塩化アルミニウムを混餌投与した結果、母動物の体重に影響は見られなかった (Bernuzzi et al. 1986)。両投与群で、児の生存率が低下したが、この変化に用量依存性は見られなかった。さらに、出生後 1 及び 4 日の児の体重が低値を示したが、その後の児重量に変化は見られず、眼瞼開裂の完成日齢にも影響はみられなかった。感覚・運動機能への影響として、児の正向反射 (生後 4 日)及び背地走性 (生後 9 日)の抑制が認められた。

Wistar ラットの妊娠 1 日から出産まで、塩化アルミニウム (96、273、399 mg Al/kg bw/day) もしくは乳酸アルミニウム (96、195、378 mg Al/kg bw/day)を含む餌を与えた結果、273 及び 399 mg Al/kg bw の塩化アルミニウムを与えた群と 378 mg Al/kg bw の乳酸アルミニウムを与えた群で、妊娠 18 日の母動物体重が低値を示した (Bernuzzi et al. 1989a)。同群では、出生時の平均同腹児数に変化は見られなかったものの、出生後死亡率が高く、生存児の出生時の体重は低値を示した。乳酸アルミニウム 378 mg Al/kg bw 投与群では、生後 4 及び 14 日にも体重が低値を示したが、生後 9 及び 18 日には有意差は見られなかった。授乳期間中に実施された神経行動試験

では、正向反射 (273 及び 399 mg Al/kg bw 塩化アルミニウム投与群と 195 及び 378 mg Al/kg bw 乳酸アルミニウム投与群)、握り反射 (273 及び 399 mg Al/kg bw 塩化アルミニウム投与群とすべての乳酸アルミニウム投与群)、背地走性 (399 mg Al/kg bw 塩化アルミニウム投与群)、運動協調性 (399 mg Al/kg bw 塩化アルミニウム及び 378 mg Al/kg bw 乳酸アルミニウム投与群)に影響がみられた。

Sprague Dawley ラットの妊娠 14 日から分娩後 21 日まで 13、26 もしくは 52 mg Al/kg bw/day の硝酸アルミニウムを強制経口投与した結果、特に最高用量群でリッター数が減少したものの、同腹生存児数に変化は見られなかった (Domingo et al. 1987c)。授乳期間中、児の体重、体長及び尾の長さが低値を示し、生後 21 日の体重及び尾の長さはすべての投与群で低かった。この研究では、飼料中のアルミニウム含量 (60 mg Al/kg) が明記されていたものの、母毒性データが報告されていない。

Swiss Webster マウスの妊娠 0 日から出産後 21 日まで 100、500 もしくは 1000 ppm のアルミニウム(乳酸アルミニウムとして)を含む餌 (実際のアルミニウム含量はそれぞれ 80-91、413、844 ppm) を与えた (Golub et al. 1987)。この試験では、100 ppm を標準的な飼料中のアルミニウムレベルであるとし、100 ppm 投与群を対照群として扱っている。その結果、500 及び 1000 ppm 投与群で運動失調、歩行異常などの神経毒性が観察され、500 ppm 投与群の 1 例と 1000 ppm 投与群の 5 例が麻痺及び呼吸困難を呈し、死亡した。また、出産後の摂餌量が低下し、それに伴い、母体重が低下した。同腹児数に変化は見られなかったものの、児の体重および頭殿長が用量依存的に低下した。それに伴い種々の器官の絶対重量の低下し、肝臓及び脾臓では相対重量の低下も認められた。さらに、出生後 8-18 日に反射及び行動パターンの評価を含む神経行動バッテリーが実施され、総合スコアが低下したことが報告されているが、具体的な結果について

は報告されていない。

Swiss Webster マウスの妊娠 0 日から授乳期間を通して 25 (対照群)、500 もしくは 1000 mg Al/kg diet の乳酸アルミニウムを含む飼料を与えた結果、母毒性は見られず、妊娠率、同腹児数、児の出生後死亡率及び体重にも変化は見られなかった (Donald et al. 1989)。離乳前に神経行動試験を実施した結果、総合スコアに影響はなかったが、高用量群では vertical screen climb task の成功率が低かった。離乳後の神経行動テストバッテリーでは、着地開脚幅の増加 (500 及び 1000 mg Al/kg diet) 及び温度感受性の低下 (1000 mg Al/kg diet) が認められた。さらに、1000 mg Al/kg diet 投与群では、生後 39 日に前肢の握力が増加したが、500 mg Al/kg diet 投与群では生後 39 日の前肢の握力は低値を示した。生後 25 日には 500 及び 1000 mg/kg diet 投与群で後肢の握力が増加したが、この変化は生後 39 日には観察されなかった。それぞれの投与群のアルミニウム摂取量は、妊娠初期は 5、100 及び 200 mg Al/kg bw/day、授乳期の後期には 10.5、210 及び 420 mg Al/kg bw/day と報告されている。

Swiss Webster マウスに、25 mg Al/kg diet (対照群) もしくは 1000 mg Al/kg diet の乳酸アルミニウムを含む餌を、受胎時から妊娠期及び授乳期を通して与えた結果、妊娠後期及び授乳期中期に母動物の摂餌量が低下し、授乳期中の体重が低値を示した (Golub et al. 1992b)。出生後 10 日から児の体重が低値を示し、離乳時まで同様な傾向が見られた。出産時から児を cross-fostering させ、生後 21 日に神経行動試験を実施した結果、妊娠期暴露群では、児の前肢の握力が低下し、授乳期暴露群では背地走性の反応時間の延長がみられた。さらに、両暴露群において後肢握力の増加及び温度感受性の低下が認められた。

Swiss Webster マウスを交配させ、妊娠 0 日から児の離乳までもしくは離乳後も継続して、500 もしくは 1000 mg Al/kg diet の乳酸アルミニウムを含む餌を与えた (Golub et al. 1995)。対象

群の餌中のアルミニウム濃度は7 mg Al/kg dietであった。試験の結果、1000 mg Al/kg diet 投与群の児には成熟後に同じケージ内のマウスに攻撃性を示す例が増加した。50日齢時に実施した学習試験(オペラント条件付け)では、訓練試行時に判定基準の達成が早まったが、その後に行われた空間的遅延交替試験や弁別逆転試験では影響は見られなかった。150-170日齢で実施した神経行動テストバッテリーでは、両投与群で前後肢の握力の低下が認められた。さらに、500 mg Al/kg diet 投与群のみで物理的刺激(air puff)に対する驚愕反応の低下が認められた。これらの変化に関して、離乳前まで暴露した群とその後暴露を継続した群との間に違いは見られなかった。

Swiss Webster マウスの妊娠0日から授乳期間を通して7(対照群)、100、500もしくは1000 mg Al/kg diet の乳酸アルミニウムを含む餌を与え、離乳後は生後35日まで児に同用量の乳酸アルミニウムを含む餌を与えた(Golub and Germann 2001)。アルミニウムの吸収は、食事成分に依存することが知られていることから、ヒトが日常的に摂取する食事と同じ成分を含む基礎飼料を用いた。著者らによると、成熟マウスがこの餌を摂取した場合、アルミニウム摂取量は、それぞれ<1、10、50及び100 mg Al/kg bw/dayとなる。その結果、母動物の妊娠期体重増加量や児の出生時体重に変化は見られなかったものの、500及び1000 mg Al/kg diet 投与群では離乳時の児の体重が低値を示した。3ヶ月齢時に雌児を対象としてMorris型水迷路試験を実施したところ、1000 mg Al/kg diet 投与群では学習能力の低下、さらに500及び1000 mg Al/kg diet 投与群では手がかり利用の低下が認められた。雄児には5ヶ月齢時に行動テストバッテリーを実施した結果、1000 mg Al/kg diet 投与群で後肢握力の低下が見られたが、体重補正を行ったところ、有意差は見られなかった。一方、1000 mg Al/kg diet 投与群では、ロータロッド試験成績が低下し、500及び1000 mg Al/kg diet 投与群ではハン

ギングワイヤー試験成績が用量依存的に低下したが、これらのエンドポイントと体重との関連性は認められなかった。

Wistar ラットの妊娠1~7日、妊娠1~14日もしくは妊娠1日から出産まで、400 mg Al/kg bw/day の乳酸アルミニウムを混餌投与した結果、全妊娠期間に投与を行った群で、妊娠16及び19日の母体重が低値(26%及び35%の低下)を示した(Muller et al. 1990)。同腹児数や児の死亡率及び体重には変化は見られなかったものの、妊娠1~14日及び妊娠1~出産まで投与した群では、背地走性(生後9日)が低下し、さらにすべての投与群で、運動協調性の低下も認められた。生後65日に実施したオペラント条件付け学習試験では、自発運動の低下が認められたものの、学習能力には明確な影響は見られなかった。

雌雄のSwiss Webster マウスに、受胎期から生涯を通して、1000 mg Al/kg diet の乳酸アルミニウムを含む餌を与えた(Golub et al. 2000)。成熟マウスのアルミニウム摂取量は、100 mg Al/kg bw/day に相当し、基礎飼料(7 mg Al/kg diet)を与えた対照群では<1 mg Al/kg bw/day と報告されている。18及び24月齢に実施した神経行動テストバッテリーでは、24月齢に前後肢の握力及び温度感受性の低下が認められた。18月齢には背地走性の高進が認められたが、この変化は24月齢にはみられなかった。一方、Swiss Webster マウス及びC57BL/6J マウスについて同様の暴露を行った試験では、どちらのマウスでも握力や温度感受性に影響は見られなかった。この結果について、著者らは、二回目の試験では対象動物数が少なかったためと考察している。22-23月齢に実施したMorris型水迷路試験では、どちらのマウスについてもアルミニウム投与による成績の向上が認められた。

Wistar ラットの出生後5から14日まで100、200、300 mg Al/kg bw/day の乳酸アルミニウムを強制経口投与した結果、200及び300 mg Al/kg bw 投与群で死亡率が増加し、用量依存的な体重

増加抑制が認められた (Bernuzzi et al. 1989b)。神経行動試験の結果、200 及び 300 mg Al/kg bw 投与群では背地走性、さらに 300 mg Al/kg bw 投与群では懸垂試験および運動調整性に影響がみられた。

Wistar ラットの生後 5-14 日に 100 もしくは 200 mg Al/kg bw/day の乳酸アルミニウムを強制経口投与した結果、高用量群で前脳及び新線条体のコリンアセチルトランスフェラーゼ活性の低下が認められた (Cherret et al. 1992)。生後 50 及び 100 日に、異なる動機づけ [嫌悪刺激(光)の回避もしくは食事による] と異なる達成方法 (レバーを押すもしくは迷路を走る) による 2 種の試験を行った結果、特に放射状迷路試験で一般的な活動性の低下が認められたものの、学習能力への影響は認められなかった。

1.3.6 神経毒性

アルミニウムは実験動物において神経毒性を示し、その影響には種差があることが明らかになっている (IPCS 1997)。ウサギ、ネコ、モルモット及びフェレットのような感受性の高い動物種では、進行性の脳障害が特徴的に観察され、その後、てんかん重積症による死亡が認められる。進行性の神経障害は、主として脊髄、脳幹及び大脳皮質の特定の部位 (海馬や帯状回) の、大から中サイズのニューロン内の神経原線維の病変を伴う。これらの変化は形態学的にも生化学的にもアルツハイマー病で認められるものとは異なる。アルミニウムは、霊長類、げっ歯類および魚類など多くの動物種で、てんかん性発作を引き起こすことが明らかになっている。これらの影響は、アルミニウム化合物を非経口的に投与した際に観察されているが、経口的に投与した研究では、進行性の脳障害やてんかんは認められていない。以下に示すように、ラット及びマウスにアルミニウム化合物を経口投与した研究では、明確な神経病理組織学変化を伴わない行動障害が引き起こされたことが報告されている。

Swiss Websterマウスの雌に1000 mg Al/kgの塩

化アルミニウムを含む餌(3.5%クエン酸ナトリウム含有)を5もしくは7週間与えた結果、物理的刺激 (air puff) に対する驚愕反応が増強し、さらに、前後肢の握力の低下が認められた (Oteiza et al. 1993)。この試験では、対照群の餌中アルミニウム濃度は 3 mg Al/kg と報告されている。体重及び摂餌量が報告されていないため、アルミニウム摂取量を算出することはできない。

Swiss Webster マウスの雄に 7 (対照群)、100、500、750 及び 1000 mg Al/kg の乳酸アルミニウムを含む餌 (3.2%のクエン酸を含む) を 4 もしくは 8 週間与えたところ、最高用量を 4 週間与えた群で脳重量の低下がみられたが、8 週間投与した群ではこの変化は見られなかった (Golub and Keen 1999)。握力や聴覚性驚愕反応には用量依存的な影響は見られなかった。それぞれの投与群のアルミニウム摂取量はそれぞれ 1、12-17、69-78、98-122 及び 137-152 mg Al/kg bw/day と算出された。

Swiss Webster マウスの雌に 1000 mg Al/kg diet の乳酸アルミニウムを 90 日間混餌投与した (Golub et al. 1992a)。対象群の餌中のアルミニウム濃度は 25 mg Al/kg diet と報告されている。試験の結果、自発運動の低下、握力の低下及び驚愕反応の低下が認められた。この試験では、摂餌量が報告されていないため、アルミニウム摂取量を算出することはできない。

4 及び 18 ヶ月齢の雄の Wistar ラットに 10.1 mg Al/kg bw/day の塩化アルミニウムを 6 ヶ月間飲水投与し、脳波を測定した結果、海馬の CA1 及び CA3 領域の多ニューロン発射活動の増加が認められた (Setni et al. 2008)。オープンフィールド試験では立ち上がり行動や歩行活動、糞数の増加がみられ、Morris 型水迷路試験では空間学習及び記憶能力の低下が認められた。病理組織検査の結果、海馬の CA1 及び CA3 領域の細胞数が低下し、錐体神経細胞の収縮、細胞配列の乱れや細胞質への色素沈着が観察された。

3、10 及び 24 ヶ月齢の Wistar ラットの雄に 0.5、1.0 もしくは 2.0 g/L の塩化アルミニウムを

90 日間飲水投与し、前庭動眼反射への影響を調べた結果、月齢に関わらず、最高用量群で、回転後眼振への有意な影響が認められた (Mameli et al. 2006)。飲水によるアルミニウムの摂取量は 11.1、21.5 及び 43.1 mg Al/kg bw/day と算出された。飼料中には、90 mg/kg diet のアルミニウムが含まれることが報告されているが、摂取量が測定されていない。

妊娠及び授乳期のラットやマウス、もしくは新生児期のラットにアルミニウム化合物を経口投与した試験においても、反射や行動への影響が認められたことが報告されている。詳細な結果は、“1.3.5 発生毒性”の項に示した。

2. N-nitrosodimethylamine (NDMA)の健康影響評価値の検討

2.1 NDMA の毒性

NDMA の経口あるいは吸入暴露による急性毒性は強く、高濃度暴露により、肝臓に出血性の壊死や血液凝固時間の延長が報告されている。

1 ヶ月程度の反復経口投与では、マウス等の様々な実験動物において、死亡率の増加と共に肝障害（肝細胞空胞変性、門脈性の静脈症、壊死/出血）が認められ、肝臓、肺、脾臓、心筋などの臓器のうっ血や消化管の出血が報告されている。

慢性影響に関しては、ほとんどの試験で、標準的な発がん性試験に比較すると（動物数や群数が少ない、限定的な病理検索などの）限定された情報しか報告されていないが、すべての動物実験で発がん性が認められている。

げっ歯類への暴露（経口、吸入、気管内投与）で一貫して催腫瘍性が認められるほか、ラットへの飲水あるいは混餌投与によって肝臓と精巢ライディッヒ細胞の腫瘍発生率の増加、マウスへの飲水投与では肝臓、肺および腎臓の腫瘍発生率の増加等が報告されている。

NDMA は細菌および哺乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験で一貫して変異原性と染色体異常誘発作用を示す他、*in vivo* 試験においても様々な臓器において遺伝子傷害性が報告されて

いる。

NDMA 暴露と消化器系及び肺腫瘍との関連性を示唆する疫学調査が限定的に報告されているが、用量反応関係の評価が可能な調査は報告されていない。

発がん性以外の慢性影響に関する知見や評価はほとんど行われておらず、生殖発生毒性に関する情報も限られている。

2.2 評価値の提案

最も用量反応関係の評価に適した研究としては、4080 匹（雌雄各々 16 群）のラットを用いた大規模な飲水投与発がん性試験 (Brantom 1983; Pet et al. 1984; Peto et al. 1991a,b) の結果を用いて行うことが適切であると考えられる。この実験は、全動物が死亡する（約 3 年）まで飼育する実験となっており、2 年目の発がん率について用量相関関係を調べようとする高用量群ではほとんど死亡しており、用量が高いほど早く腫瘍ができて死亡するという関係を表している。

この実験を用いて、米国 EPA の IRIS (Integrated Risk Information Service) では、1993 年時点の評価で、Peto らの解析に従って、ワイブルモデルの適用により、投与 3 年後の腫瘍発生リスクを計算し、体表面積法による種差の補正も考慮して、ユニットリスクを算定し、 10^5 過剰発がんリスクに相当する飲料水中濃度として $0.007 \mu\text{g/L}$ (7 ng/L) を算出している。

一方、WHO の飲料水ガイドライン第 3 版の第 2 次追補では、Peto らの解析結果をもちいて、CICADVol.38 の評価文書 (WHO 2002) で TD_{05} を算定するのに使用したマルチステージモデルを用いたモデル化 [Global82 (Howe & Crump, 1982)] というプログラムを使用] による解析結果を用いた。良好なフィッティングを得ることができた低用量群のみを対象として得られた TD_{05} の 95%信頼下限値 (5%反応率の BMDL_{05} に相当) うち最も低い値を用いて直線外挿することによりユニットリスクを算定している。 10^5 過剰発がんリスクの 95%信頼限界上限リスクに

相当する値としてNDMAのGV値を $0.1\mu\text{g/L}$ と設定している。

両者の手法の違いには、使用したモデルの違いが挙げられるが、これは全投与群の結果をモデル化に用いたか、低用量域の用量反応性だけに着目したかの違いと関連している。

近年の手法(EPAの新ガイドラインやJECFA等)のベンチマークドース法においては、最適なモデルを選択する際に、ベンチマーク反応(10%誘発率)付近におけるフィッティングを重要視している。このことから、より新しい評価手法の考え方に近く、さらに低用量外挿に適したモデルの選択という観点からすると、WHO飲料水ガイドライン第3版で評価された手法がより適切と考えた。

この場合、我が国の評価値の算定法に従って、体重50kgのヒトが一日2Lの飲料水を摂取することを前提として評価値は $0.1(=0.093)\mu\text{g/L}$ と算定されることになる。

また、WHOの飲料水ガイドライン第3版の第2次追補使用したのと同じCICADVol.38の評価文書(WHO2002)でTD05を算定するのに使用されたデータをEPAのBMDS Ver.2プログラムに適用して、近年重要視され得ている10%反応率のBMDL₁₀を算出すると、 $38\mu\text{g/kg/day}$ (0.038mg/kg/day)となり、直線外挿によって得られるユニットリスクは、 $0.1\div 0.038 = 2.62(\text{mg/kg/day})^{-1}$ と算出された。計算に用いたプログラムやベンチマクドースの反応率が異なる(5% vs 10%)という違いはあるものの、この算定方法を用いた場合の評価値も、体重50kg一日2Lの飲料水を摂取する場合には $0.1(=0.0953)\mu\text{g/L}$ が算定される。

以上の検証結果を総合的に判断すると、我が国の水道水中のNDMAに関する健康影響評価値は $0.1\mu\text{g/L}$ とし、当面、引き続き要検討項目として、その存在状況や生成機構等について知見の集積を図ることが適当であると結論される。

3.不確実係数の分割に関する研究

3.1. 基本的な不確実係数

1954年に米国で食品添加物を規制するための指針として安全係数の100が導入され(Lehman & Fitzhugh, 1954)、これがその後ADIを求めるために使用されてきたが、その科学的根拠はなかった。一方、1988年には、米国EPAがこのADIアプローチに多くの変更を加えて、環境汚染物質を規制するための数値を導き出すために、不確実係数 uncertainty factor (UF)という用語の使用を開始した(US EPA, 1988, 1993)。そこでは、5要素(種間のばらつき:種差、ヒトのばらつき感受性:個体差、生涯より短い試験でのNOAELの使用、LOAELの使用、データベースの充分さ)についてそれぞれ一般的にはUF10を採用した。UFはそれぞれの積として適用されたが、最近ではUFの最大値を3000としている(米国EPA, 2002)。

種差に関する係数の内容として、体表面積補正やカロリー需要補正が想定され、体表面積補正としては体重の0.67乗をカロリー需要補正としては体重の0.75乗を採用している(Feldman & McMahon, 1983; Vermeireら, 1999)。理論的な根拠として、例えば、大動物より小動物でより代謝速度が速いことに基づいている。現在は、カロリー需要に基づいた補正の方がより一般的に使用されており、その結果として種差のUFはマウスで7、ラットで4、ウサギで2.4、イヌで1.4となる。これらのことから種差のUF10は充分であるとされている。

個体差に関しては、Calabrese(1985)は外来物質を代謝する能力が個人間で大きく異なることを示し、有害影響に関してヒト集団の80-90%をカバーするのにUF10で充分であるとした。残りの5-20%はPKのばらつきの10倍の外側となる。しかし、これらの個人の高リスクの程度に関しては一般的に知られていないとした。実際にはヒトのデータで適切なデータはなく、主にラットのLD₅₀のデータを参考に個体差のUF10が適切であるとされている。

3.2. 種差及び個体差のUF分割に関する考え方
Renwick(1991, 1993)はUF100に対する新しい

アプローチを提案した。それは種差とヒトの個体差のUF 10を科学的根拠で分割しようとする試みである。このアプローチは種差とヒトの個体差をPK:キネティクス(血中動態)とPD:ダイナミクス(毒性強度)に分けるというものである。IPCS(WHO/IPCS 1994, 1999)はRenwickによって提案された基本的考え方を採用し、種差UF 10については4(PK)と2.5(PD)分割し、個人差UF 10については両者ともに3.2に分割することを推奨した。IPCSは最近の報告書で、可能であれば上記の分割UFの代わりに物質に特異的な毒性データを使用することを提案している。この基本的な考えはPKやPDの違いに関してそれを説明できる研究からCSAF: Chemical-specific adjustment factors(物質特異的評価係数)で分割UFを入れ替えようとするものである。CSAFは仮の分割UFより増加するかもしれないし、減少するかもしれないが、その違いが重要である(WHO/IPCS, 2005)。最近、このCSAFの概念とIPCSのガイドラインがethylene glycolの慢性曝露のリスク評価で使用された(Palmer & Brent, 2005)。

UFをPK/PDに分割するにあたっては、PK/PDデータを比較する上で重要な問題は主要な毒性を引き起こすのが親化合物か代謝物か、及び毒性発現機構に関する情報が十分かどうかである。もう一つの重要な点はその毒性が標的器官におけるその物質あるいは代謝物の最大濃度に関係しているかそれとも総投与量に関係しているかである。その他の重要な点は、研究対象集団、曝露濃度、患者数やサンプル数との関連性である。個人間あるいはヒトと動物間の比較のための定量的PKデータを得るためにはヒトのデータが必須である。これらはクリアランスやAUCなどのパラメータを使ったボランティアでのin vivo実験から得られる。IPCSの報告(WHO/IPCS, 2005)では、動物実験での投与量はNOAELに近い用量であるべきだと述べられている。ヒトでの用量は推定または可能性のあるヒト曝露量に類似するべきである。In vitroで

測定した酵素活性も使用可能である。

定量的なPDデータは毒性そのもの又は、一連の反応性の比較データから得られる。この一連の反応性として用いられる毒性指標は、しばしばバイオマーカーとして引用されているものである。PDデータは、PKのばらつきが含まれない実験条件で、毒性発現様式の理解に基づいていなければならない。毒性反応の代替マーカーは重要な毒性指標に対して質的に量的に代表されることが証明されなければならない。ヒトでのPKに関するデータが必要とされ、それは急性毒性またはその代替指標を測定するin vivo研究又はヒト組織を用いたin vitro研究から得られるかもしれない。In vitro研究は一般にヒトのばらつきの評価には不適切である。実際にはヒトのin vivoのデータはなく、動物とヒトのPDの比較は動物とヒト組織サンプルで並行して実施されるin vitro用量反応性研究に基づかなければならない。In vitroシステムはin vivoで起こるものの代表であり、測定される指標は重要な毒性反応又はそれに密接に関連したものであることが重要である。

科学的データを使用する試みであるため、CSAFアプローチは魅力的である。原則的にすばらしいが、提案アプローチには限界があり、適用した場合、通常研究されないような危険なデータを用いることになるかもしれない。多くの場合、特にPDデータとしては、実験データは証拠能力が低いか、または存在しない。そのアプローチは、言うまでもなく、必要な定量データが得られる場合には適用される。そのような場合には、行われた研究の質を注意深く精査し、評価基準を確立しなければならない。最も重要な疑問点は、その研究集団は関連性があり、代表的であるかどうか、患者数やサンプル数が充分であるか、用量反応データが充分であるかである。もちろん、曝露経路と用量の関連性は重要である。もし、in vitroデータが使用されるなら、毒性発現機構に明確にリンクしていなければならない。

3.3. 種差：UF の PK/PD 分割に関する情報

TNO (Vermeire ら, 1999)は、経口投与の研究では種差のUFとしてメタボリックサイズスケール補正に関する係数とばらつきに関する係数3を推奨している。ECETOC (2003)は経口曝露にはカロリー需要に基づく係数のみの使用を推奨し、PDに関する係数は不要としている。ICHでは体表面積修正を推奨している(EMEA/ICH, 1997)。Kalberlah & Schneider (1998)は、文献のレビューに基づいて、PDのばらつきとして係数2-3をメタボリックサイズスケール補正に組み込むべきであるとした。その結果、総種差UFは、ラットで8-12、マウスで14-21となる。

Renwick ら (1998)は種差UFにおけるPKの信頼性の検討をヒトと動物の公表されたPKデータの解析により実施した。総クリアランスをCYP1A2により代謝される化合物群の経口投与試験について比較した(Walton ら, 2001a)。動物とヒトのクリアランス値比はマウスで10.6、ラットで5.4、ウサギで2.6、イヌで1.6であった。このように、クリアランスの顕著な種差があり、メタボリックサイズのスケール補正より僅かに上回っているが、良く一致している。同様に、Walton ら(2004)はヒトでも動物でも未変化体で排泄される医薬品のデータを解析した。静注後の平均クリアランス比はマウスで13、ラットで5.2、ウサギで3.3、イヌ1.6でと良く一致し、メタボリックサイズスケール補正を僅かに上回る値であった。しかし、殆どがグルクロン酸抱合化される医薬品のPKデータは非常に大きなばらつきを示した(Walton ら, 2001b)。経口投与後の平均クリアランス比はマウスで4.5、ラットで9.1、ウサギで8.7、イヌ9.7であった。このように全ての動物で係数は4を超えており、その比はメタボリックサイズの違いを反映していなかった。

PDに関する種差のばらつきを推測するために、Vermeire ら(1999)は184物質のNOAELを比較した。マウス、ラット、イヌに同じ経路で同期間投与したデータを採用し、投与期間を亜急

性と亜慢性/慢性の2つに分類し、動物間の外挿の不確実性の大きさは動物からヒトへの外挿の不確実性と同等であると仮定した。これはヒトでのデータが得られないからである。経口NOAELをメタボリックサイズの違いに対するものとして補正した。補正後、残りのばらつきはPDの違いを含んでいるが、代謝酵素の発現の違いのような種特異的PKの違いも含んでいる。NOAEL比の分布は対数正規分布を示す。補正後のNOAEL比の幾何平均(GM)は平均1で、この分布はヒトと動物間の種差の違いと同等であるので、幾何標準偏差(GSD)はヒトのNOAELデータに相当する。このデータベースの拡大と再解析でも同じGMが得られ、GSDは低値となった(4.5)(Vermeire ら, 2001)。

この確率論的分布の特定のパーセンタイル値を相対スケールの残りのばらつきを含めて動物からヒトへの外挿係数のデフォルト値を設定するために使うことが提案された(Vermeire ら, 1999)。90、95、99パーセンタイルが分布から求められれば、デフォルト値はそれぞれ7、12、33となる(カロリー需要の要素を含まない、Vermeire ら, 2001)。ラットからヒトへの外挿では、PDが2.5は分布の73%タイル値に相当する。彼らはNOAELにおける多分大きなノイズが観察された分布の分散を押し広げている可能性を考えている。

種間の感受性のばらつき、すなわち、PDを説明する分布のさらなる詳細解析がSchneider ら(BAuA, 2005; Schneider ら, 2004)によって実施された。Vermeire らと同様に、彼らはマウス、ラット、イヌでの農薬の長期NOAELを比較した。加えて、ヒトを含めた6種に対する抗がん剤の毒性データを比較した。63の抗がん剤の毒性データはGMが1でGSDが3.2の対数正規分布であった。この分布から計算した90、95、99パーセンタイル値はそれぞれ4、7、15(カロリー需要を含まない)であった。しかしながら、抗がん剤は全ての化学物質の代表ではなく、抗がん剤により治療中のヒトも一般のヒトの代表で

はないことを記しておかなければならない。さらに、ヒトのデータはMTDであるがげっ歯類のデータはLD₁₀である。また、Schneiderらはヒトを含む6種からの医薬品のPKデータと8種の動物のLD₅₀をベースとして解析した。PKのばらつきに関して、LD₅₀を除く3つのデータセットはカロリー需要に従った相対スケールと良く一致していた(BAuA, 2005; Schneiderら, 2004)。

以上、現時点ではRenwick(1993)による解析に基づき、またその後、IPCSのヒト曝露限界のガイダンス値に関する環境保健クライテリアWHO作業グループのレビューに基づいて、種差UF 10を60:40に分割してPK 10^{0.6}:4.0とPD 10^{0.4}:2.5が適切であると結論された。

3.4 個体差：UFのPK/PD分割に関する情報

Hattisら(1987)は、49物質(殆どが医薬品)に関する101のデータセットに基づいて、健康な成人における各種のPKパラメータ(AUC, C_{max})のばらつきを解析した。Kalverlah & Schneider(1998)によると、これらのデータの評価で、factor 10は物質の平均的動態をベースにするとPKに関して集団の99%以上をカバーする。物質のばらつきが大きい場合には、factor 10は集団の99%をカバーする。それらの物質に関して、およそ95%のレベルを達成するためにはfactor 4.5が必要となる。健康な成人ではPKデータだけが使用可能であるが、ばらつきはPDにも存在することを考慮する必要がある。すなわち、PDを3.2とした場合、ヒトのばらつきの全体を10とすればそれは過小評価となる。

Hattisら(1993a)はPDの違いを呼吸器への影響、目、鼻、皮膚刺激性のような局所影響と全身性の影響の両方のデータをまとめて研究した。これらのパラメータのばらつきは、以前に報告されたPKのばらつきよりも大きかった。Hattisら(1999a)は、伝統的なUF 10の使用することでカバーできない場合があるかもしれないとした。このように、対数正規反応性のばらつきの範囲の基本的な推定が概ね適切であるなら、伝統的

なUF 10の使用は、他の追加factorなしでは、充分心配な応答発生の危険を冒すことになるかもしれないという。

BAuA(2005)の最近のレポートでは、ヒトのばらつきの分布は実験データにも続いて記述されている。89の物質特異的分布が利用でき、中央値と5%タイル値の比は全物質のUF_Hの分布を作るために使われた。この分布は、大人に対する種内外挿に適用できるようである。Factor 5が集団の伝統的なリスク評価に使われるならば、報告によれば対象分布の中央値は4.8なので、集団の95%が物質の50%までカバーされることになる。比較として、factor 11が使われるならば、集団の95%は物質の75%までカバーされる。さらに、集団の95%が物質の95%までカバーされるために、factor 44が必要であった。しかし、上述したように、分布のどのタイルを選択するかはポリシーの問題である。中央と95%タイル値の違いの大きさは使用されたデータセットの物質間のばらつきに起因することを記すべきである。結果として、これらの外挿factorに関連した不確実性は大きくなる。その上、平均と中央値の大きな違いにより示されるように分布はゆがめられる。

Renwick(1991)はPKとPDのばらつきを別々に議論した。分割PKの正当性を評価するために健康な成人で8物質に関する7つのPK試験から開始した(Renwick, 1993)。PDに関しては、6物質に関する8つのPD試験を使用した。PKの違いは一般的にPDの違いよりも大きかった。1つの例外を除けば、PKパラメータの最大値と平均値の比はおよそ4であった。Renwickはfactorの3-4が健康な成人集団の99%で80%の物質に対してPKの違いとして充分であると結論した。その結果、Renwickは個人差UF 10の分割に関してPK 4とPD 2.5を提案した。

Kalverlah & Schneider(1998)はPK 8とPD 3の2つのサブファクターからなる個体差係数として25を提案した。PK 8は健康成人テストでの研究に関するHattis et al. (1987) & Renwick(1993)

によって実施されたPK評価をベースとしたファクター5と酵素多型に基づくfactor 3からなる範囲を3-10としたものである。Kalverlah & Schneiderに従えば、PKデータは独立性がないので、相乗よりも相加的である(5+3=8)。PKとPDを独立パラメータと考えれば、相乗的になる(8x3=25)。PDデータベースを用いて一般集団のPDの違いを考えるのは無理である。殆どの物質がfactor 3を使用することで良いが、数個の例に基づいた評価では感受性は最大で7倍も異なっていた。

Renwick & Lazarus (1998) は、ヒトのばらつきの暫定UF、特にPKのばらつきに関して比較的広範囲なデータベースの評価に基づいて解析した。その結果は60物質のPKについてのデータから、その平均変動係数が38% (9-114%) であることが判明した。PDデータでは、49物質について、主な変化は心血管系又は中枢神経系の値の短期変化であるが、ばらつきの変動係数は51% (8-137%) であった。これらのデータは、PKよりPDの方がばらつきは大きいことを示している。標準的な暫定UFである3.2 (PKおよびPD) は対数正規分布を仮定したとき、人口の95%をカバーしていることになる。ヒト集団解析で考えられるいくつかの要因はつぎのようなものである。たとえば、すべてのデータは正規分布ではなく対数正規分布であると仮定され、対象集団は全グループを代表であるべきであるが、しかし、ここでは、大部分のデータは健康な若い成人である。老化や病気プロセスのような要因がばらつきの推定を高めるかもしれない。ばらつきは反復慢性曝露に関連しているのに、単回曝露からの情報であり、遺伝子多型はPKに対する暫定値: 3.2の確実性に、大きな影響を及ぼすことがある。

以上、現時点ではWHO/IPCS (1994)はヒトのばらつきのUF: 10を50:50に分割したPK $10^{0.5}$: 3.2、PD $10^{0.5}$: 3.2を採用している。

3.5. 新規のPK/PD分割値の考え方と提案

昨年度の研究報告では、種差と個体差の二つの

要素を合わせたUFは実験動物毎に異なった値を提案した。具体的には、マウスでは150、ラット及びハムスターでは100、ウサギ、サル、イヌでは40としたため、ラットやハムスターのUF 100の場合でも10x10に基づいた100ではない。そこで、WHO/IPCS(1994)に設定された種差のUFはPK/PDを60:40に分割し、個体差のUFはPK/PDを50:50に分割することを踏襲することとして、新規のPK/PD分割値を設定することとした。その結果を表-1に示した。

表-1: 種差及び個体差のUFの分割案

動物種	UF (種差・ 個体差)	UF(種差) UF(個体差)	分割UF PK x PD
マウス	150	38 4	9.0 x 4.3 2 x 2
ハムスター ラット	100	25 4	7.0 x 3.6 2 x 2
ウサギ サル イヌ	40	10 4	4.0 x 2.5 2 x 2

ラット及びハムスターの場合について、種差のUF (95%タイル値) (ハムスター: 34.4、ラット: 27.5)と個体差のUF (95%タイル値: 5.09)を元に計算した。種差UFの平均値が約30、個体差UFが約5であることから、それらの関与比を6:1とした。種差・個体差のUFを100としたため、 $6a \times a = 100$ とするためには $6a^2 = 100$ から $a = 4.08$ となることから、24:4が適切であるが、積を100とするために25:4とした。従って、種差関与比UF: 25 x 個体差関与比UF: 4 = 100となる。種差関与比UF 25の分割はPKが $25^{0.6} = 6.9445$ から7.0、PDが $25^{0.4} = 3.5999$ から3.6とし、PK: 7.0 x PD: 3.6 = 25.2となる。個体差関与比UF 4の分割はPK/PDが等分割であるため、PK: 2 x PD: 2 = 4となる。以上から、種差のPK分割UFを7.0、PD分割UFを3.6とし、

個体差のPK分割UFを2、PD分割UFを2とし、いずれの場合も適切な実データが得られる場合はそれらを用いる。

マウスの場合は、種差のUF (95%タイル値：48.2) と個人差のUF (95%タイル値：5.09) を元に計算した。ラットとハムスターの場合に得られた個体差関与比4を採用すれば、 $37.5 \times 4 = 150$ となるので、種差関与比を38とした。その結果、 $38^{0.6} = 8.87$ から9.0、 $38^{0.4} = 4.28$ から4.3とし、 $9.0 \times 4.3 = 38.7$ となる。個体差の分割に関してはラットとハムスターのバイト同様である。以上から、種差のPK分割UFを9.0、PD分割UFを4.3とし、以下はラットとハムスターの場合と同様とする。

ウサギ、サル及びビヌの場合は、種差のUF (95%タイル値) (ウサギ：13.8、サル：12.4、イヌ：9.63) と個人差のUF (95%タイル値：5.09) であるが、個人差関与比4を採用すれば、 $10 \times 4 = 40$ となるので、種差関与比を10とした。その結果、 $10^{0.6} = 3.98107$ から4.0、 $10^{0.4} = 2.5119$ から2.5とし、 $4.0 \times 2.5 = 10.0$ となる。個体差の分割に関してはラットとハムスターのバイト同様である。以上から、種差のPK分割UFを4.0、PD分割UFを2.5とし、以下はラットとハムスターの場合と同様とする。

本稿ではFalk-Filipssonら(2007)が取りまとめた資料に基づいてPK/PD分割の情報を整理した。PK/PD分割の考え方は種差、個体差の2つのUFをそれぞれPKとPDに分割し、もしそれらについて直接的に適用することが出来る実データがある場合は、出来る限りそれらを活用しようというものである。これは、採用可能なPK/PDデータが存在する場合は大変価値のあることである。

種差に関しては、AUCやクリアランスの比較データの得られる可能性があり、実際TCDDなどのダイオキシン類のクリアランスが実験動物に比べてヒトで非常に遅い(半減期が非常に長い)ことから、これを要素として取り入れた評価がすでに実施されている。WHO/IPCSでは

種差のUFを10として、それを $4.2 \times 2.5 (10^{0.6} \times 10^{0.4})$ に分割しているが、PDの信頼ある比較データはないと考えられる。ただ、PDの関与はPKに上乗せした形で存在し、種差をメタボリックサイズで補正した残りのばらつきにPDの違いが含まれるという考え方もあるようである。しかし、我々は種差のUFを動物種毎に異なるものと捕らえていることから、単純に10を4.2と2.5に分割することは出来ない。そこで、WHO/IPCSで採用した分割比である60:40だけを受け入れることとした。個体差に関しては、一般的に健康な成人でのばらつきを解析し、PK/PDを当分に分割している。しかし、我々が採用しているヒトでのばらつきのUFとは、一般的な成人のばらつきのUFではなく、一般の成人集団での対象物質のNOAELと高感受性集団での対象物質のNOAELとの比である。この比が両集団間におけるPKとPDがどのような比で関与しているかということになるが、これに関する適切で十分な資料はないため、WHO/IPCSで適用している等分割を採用することとした。

以上の条件で確率論的アプローチによって得られた各動物の種差・ヒトのばらつきのUFを分割したところ、Table 1のような結果が得られた。結果として、ヒトのばらつきのUFは全ての場合で4となり、さらに分割は 2×2 となったことからバランスのとれたものとなった。実際に、この分割を適用できる場合は非常に少ないと思われるが、各動物の種差・ヒトのばらつきのUFがたとえ100の場合でも、その内訳が 10×10 ではないことから、本分割法を適用させることが必須であると考えられる。

4. 用量反応評価手法に関する情報調査

4.1 ベンチマークドーズ手法

化学物質のヒト健康影響リスクアセスメントにおいて、暴露量と発現する有害影響の関係を定量的に解析する用量反応評価は、ヒトにおいて推定される暴露量に伴うリスクが許容できる用量を確立するための重要なステップである。