

	19 20 21 2 150 100 40

研究成果報告書(研究要旨)

研究課題名	毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究
主任研究者名	所属： 国立医薬品食品衛生研究所 氏名： 長谷川 隆一 (研究課題番号 0704)

食品中の汚染化学物質の曝露による健康影響から国民を守ることを使命とし、科学的かつ適正な安全性評価手法の原則を提案することを目的とする。平成 19 年度は情報収集とその解析、平成 20 年度はそれらを参考として安全性評価手法の原則一次案を作成した。平成 21 年度は食品安全委員会の専門委員、関連する学会に所属する専門家並びに関連する研究機関に所属する専門家から本原則一次案に対する意見を聴取し、それらの意見を幅広く取り入れた安全性評価手法の原則二次案を完成させた。本原則の最も新規性のある特徴は、実験動物からヒトへの外挿とヒトのばらつきに関する 2 つの要素を合わせた不確実係数を、新規のデータを用いて確率論的手法により実験動物ごとに設定したことで、マウスで 150、ラット、ハムスターで 100、イヌ、サル、ウサギで 40 となった。本原則二次案を参考に、国レベルでの安全性評価手法が設定・活用されることを期待する。

研究成果報告書

研究課題名	毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究 (研究期間：平成19年度～平成21年度)
主任研究者名	所属： 国立医薬品食品衛生研究所 氏名： 長谷川 隆一 (研究課題番号 0704)

1. 研究の概要

食物や飲料水からは各種の汚染化学物質が検出されており、ヒトの健康への多様な影響が懸念されている。そこで、国際機関や各国の行政当局は主に動物実験結果に基づいて安全性評価を行い、汚染化学物質を生体摂取し続けても健康に影響を及ぼさないと推定される TDI(耐容一日摂取量)などを設定し、それに基づいて安全対策を実施しているところである。安全性評価の過程では、実験データの不十分さ、動物からヒトへの外挿(種差)、ヒトでのばらつき(個体差)などを考慮した UF(不確実係数)を用いるが、その係数の根拠や使い方についての的確な方法を記した文書は少なく、特に日本独自の文書はない。そこで本研究では、このように実験動物を用いた毒性試験結果からヒトへの外挿の過程に存在する不確実性の解釈や大きさの設定を含め、科学的かつ適正な評価手法の原則を提案することを目的とする。

食品添加物や農薬はヒトが摂取することが前提とされているため、ADI(許容一日摂取量)を設定し、それに基づいて食品中などの安全基準が決められる。これらの物質に対しては、標準化された長期反復投与毒性試験、発がん性試験、生殖・発生毒性試験などが要求・実施されていることから、一般に最も低い NOAEL(無毒性量)を安全係数「100」で割って ADI が求められている。一方、汚染化学物質は、非意図的に食物や飲料水中に紛れ込む化学物質で、完全な回避が不可能であると考えられるため、耐容という用語が用いられるが、ADI と類似した方法で TDI を求める。TDI も、原則的には NOAEL を UF で割って求めるが、十分な毒性試験の行われていない場合があるため必要に応じて、より大きな数値の UF「300～5,000」を用いることが多く、米国 EPA(環境保護庁)の IRIS(Integrated Risk Information System)でも約 6 割の物質について「100」より大きな UF が使用されている。このような 100 に追加される UF の使用については、これまでは各国の評価機関で独自に研究、設定されてきていた。通常適用される「100」についても、種差:10 X ヒトのばらつき:10 からなっているとされているが、その根拠は必ずしも明確とは言えず、その他の UF についても未だコンセンサスは得られていない。さらに、汚染化学物質には、食品添加物や農薬では一般に認められない遺伝毒性発がん物質も含まれ、その評価方法は国際的にもまだ調和されていない。我が国においても、こうした UF の適用方法や発がん物質の評価方法について、コンセンサスの得られた原則が示されたものはなく、リスク管理の要求に応じてケースバイケースで国際的な評価結果を参考に評価が行われてきていた。しかし、食品安全委員会の科学的独立性を保つためには、現在までに行われてきた国際機関や欧米各国の評価法を解析し、国際的調和を視野に入れて、最も我が国に適した安全性評価手法の原則を設定する必要がある。そのためには、その一次案を作成してそれに対する食品安全委員会の委員、関連する専門家などにコメントを求め、出来るだけ多くの意見を適切に反映した二次案を作成することが必要である。

本研究成果(二次案)はあくまでも研究班として有識者の意見を出来る限り取り入れて作成したものであり、今後この安全性評価手法の原則二次案及び聞き取り調査報告書を充分活用して、国レベルで合意の得られた安全性評価手法が設定されることを期待する。それにより、安全性評価書等の作成時の論点の整理や、重要な論点の提示、効率的な議論展開に貢献できる。また、一般的な化学物質の安全性評価の観点からは、各省庁で個別に行われている化学物質の安全性評価手法の整合化に貢献できると共に、日本独自の評価手法に基づいた評価の実施を対外的にも公表することができ、国際貢献にも繋がる。

本研究では、以上の必要性の下に以下のような役割分担で安全性評価手法の原則一次案を作成した。非発がん毒性に関する種差、個人差及び長期毒性試験がない場合の不確実性、NOAEL が求められなかった場合の BMD(ベンチマーク ドース)アプローチの適応、及び確率論的アプローチを用いた UF の考え

方については長谷川主任研究者が、毒性の重篤性に関する不確実性、UF の PK（キネティクス：血中動態）、PD（ダイナミクス：毒性強度）分割に関する情報、発がん性の評価手法の解析に関しては広瀬分担研究者が、発がん性の評価における病理学的観点からの解析並びに動物に特異的な毒性発現に関しては西川分担研究者が、遺伝毒性発がん性物質としての判定原則に関しては能美分担研究者が各々担当し、国際機関及び欧米の現状等を文献検索並びに関連学会に参加して情報収集し、解析・評価した。各担当者はその調査結果を解説としてまとめ、班員全体でそれらの情報に基づいて安全性評価手法の原則一次案を作成した。また、解説はそれを説明する形で再整理するとともに、西川分担研究者は発がん分子機構に関する検証的研究を、能美分担研究者は遺伝毒性発がん物質の特性に関する検証的研究を実施した。最後に、安全性評価手法の原則一次案並びに解説について、約 30 名の食品安全委員会専門委員、日本トキシコロジー学会、日本環境変異原学会等の関連学会や産業技術総合研究所、化学物質評価研究機構などの評価研究機関に所属する有識者に聞き取り調査を実施した。

以下に一次案に対する有識者からの聞き取り調査の結果をまとめた。

基本 UF 設定のための新規データの採用については、種差についての新規データの採用に関しては同意する意見と採用を検討する必要があるとする意見が多かったが、個体差についての新規データに関しては種差よりも慎重な意見が多く寄せられた。基本 UF の新規設定法の適否では多くの有識者が、確率論的アプローチとカロリー需要補正による UF の算出に同意したが、データの信頼性や用いる手法の詳細について更なる検討を求める意見も寄せられた。続いて、追加 UF 採用の適否に関して、短期毒性試験からの NOAEL を使用した場合や LOAEL しか得られなかった場合の追加 UF としては、提案値である UF4 を適用するべきとする意見が最も多く得られた。毒性の重篤性を考慮した追加 UF についても、本一次案で提案されている適用実態を参考に UF3-10 を適用とする意見が多かったが、毒性の重篤性の判断方法をどのようにするのか等の疑問も挙げられた。BMD アプローチの採用については、ほとんどの意見が採用に賛成とするものであった。ただし、使用するパラメータには検討の余地があるとする意見も含まれていた。さらに UF の分割についても、分割に同意する意見が多かったが、これについては分割に必要なデータが揃っていない事を必要とする条件付の賛成も多く含まれている。続く追加遺伝毒性試験の実施要請についても、試験を要請する事が望ましいとする意見が得られた。ただし、評価が滞る懸念があると反対する意見も少数ながら挙げられている。最後の総合的な評価の実施については、意見が細かく分かれた。試験が行われていない事に対する UF の考慮と、構造類似性等から推測される可能性に対する UF の考慮とが混在していた事がその理由と考えられる。

上記の懸案事項に加えて、本一次案に寄せられた意見についても分類を行った。意見を「ガイドライン作成に賛同する意見」、「ガイドラインの適用に係る意見」、「本一次案の内容に関する意見と要望」、「本調査についての要望」、「人材育成について」の 5 つに分類した。本一次案のようなガイドラインの作成については、賛同する意見がほとんどであったが、従来の評価方法や国際的な動向との整合性、行政手続き上の困難さやリスクコミュニケーションにおける問題等が指摘され、科学的なガイドラインが完成しても、実際に運用するには高いハードルがあると考えられているようである。本一次案の内容に関する意見と要望としては、表現の不明瞭な点に対する指摘や EPA で採用されている UF 値の明記等の要望があった。その他、確率論的アプローチについては、普及の度合いを問題とする意見や妥当性についての疑問等も寄せられた。本訪問調査そのものに対する要望として、結果のフィードバックを望む声が複数あった。更に、今後の有害性評価を考慮する上で人材育成は重要であるとの意見も寄せられた。これらの意見を踏まえて、本一次案の課題を抽出し分析を試みた。得られた課題を「本一次案の検討すべき箇所」と「新しい評価方法の妥当性の検証」とに分類した。「本一次案の検討すべき箇所」では特に慎重な意見が多かった個体差の新規データの採用についての意見をまとめた。また、総合的な評価について収集した意見において、試験が行われていない事に対する UF と構造類似性等の情報から推測される可能性に対する UF の問題が混在している点を問題として抽出した。「新しい評価方法の妥当性の検証」については、従来のリスク評価方法と新しいリスク評価方法の比較を求める意見や国際的な評価方法との整合性を求める意見についてまとめた。

以上、コメントの取りまとめであるが、実際には多くの詳細な指摘や考え方の提起があり、それらを出来る限り取り入れた二次案を作成した。以下に安全性評価手法の原則二次案の概要を記す。

①基本的な用語の説明と適用法：基本評価値として TDI 及び発がんユニットリスクの説明、NOAEL の

定義をおこなった。UF の定義と適用法としては、1. 種差：実験動物からヒトへの外挿係数で、実験動物での NOAEL を一般ヒト集団の NOAEL に外挿する際の係数：実験動物とヒトとのメタボリックサイズの違いを採用し、確率論的アプローチで対応する。評価対象物質の PK・PD データがある場合は UF を PK と PD に分割して適用。2. ヒトのばらつき：一般のヒト集団の NOAEL から高感受性集団、例えば新生児や高齢者などの NOAEL への変換係数で新生児と若齢ラットの NOAEL 比較試験からデータの分布を含めて適用。評価対象物質の PK・PD データがある場合は UF を PK と PD に分割して適用。3. 投与期間の不十分さ：生涯暴露を原則として評価するため、暴露期間が不十分な場合に適用する短期暴露から長期暴露への外挿係数。確率論的アプローチから得られた UF を採用。4. 毒性データの不十分さ：LOAEL しか得られなかった場合の外挿係数で BMD アプローチを適用できる場合は優先的にそれを使用するが、適用が不適切な場合は確率論的アプローチから得られた UF を適用。5. 毒性の重篤性：重大な毒性影響で回復性も悪いことから、追加 UF の適用を考慮すべき場合がある。その毒性影響とは発がんポテンシャル、器質的な変化を伴った神経毒性、母体影響のない投与量での奇形発生など。種差及びヒトのばらつきに関する UF の適用法に関しては、1. 確率論的アプローチを使用する場合：信頼性のある PK または PD に関するデータが得られない場合の UF は、実験結果に基づく実データから確率論的アプローチによって得られた数値を丸めた UF を用いる。マウスで 150、ハムスター及びラットで 100、ウサギ、サル及びイヌで 40 とする。2. UF の分割手法：種差またはヒトのばらつきに関して、信頼性のある PK または PD に関するデータが得られる場合の UF は、PK および PD に関する係数に分割し、採用可能な実データあるいは適切な PBPK 手法により得られた PK あるいは PD に関する補正係数に置き換えて種差やヒトのばらつきに関する係数を補正する。

②経口暴露による非発がん性指標の評価は、ヒトのデータがある場合はそれを最優先すること、NOAEL が求められなかった場合は出来るだけ BMD アプローチを実施すること、追加 UF の検討（毒性データの不十分さ、投与期間の不十分さ及び LOAEL（最小毒性量）を採用した場合には UF 4）を、毒性の重篤性に対する追加 UF については 3-10 の UF を使用することとした。

③経口暴露による発がん性指標の評価は、同様にヒトのデータの評価を最優先とする。発がん性に対する遺伝毒性の関与が強く疑われる、または関与があると判断される場合は原則として数理モデルを用いて発がんユニットリスクを求め、遺伝毒性の関与がないと判断される場合は TDI を算出する。さらに、発がん性試験結果における用量依存性を注意深く評価し、ケースバイケースで発がんユニットリスク及び TDI の両方または一方を算出する。

④遺伝毒性試験結果の的確な評価が出来ない場合に、適切な遺伝毒性試験の実施によって評価手法の選択が明確となる場合には、遺伝毒性試験の実施を要請する。

⑤最後に、対象化学物質の非発がん性指標及び発がん性指標の両方に対して基本評価値を求めたのち、総合的な観点から適用した UF について再評価を行う。

以上の内容の安全性評価手法の原則二次案（全文）、その解説及び有識者からの意見を取りまとめたものを最終報告書とした。

2. 研究の成果

(1) 研究の成果と概要

1) 平成 19 年度研究成果の概要

国際機関や欧米で実施されている安全性評価法を基に、主に不確実性の取り扱いや考え方、根拠情報の解析等を行うと共に、最近の文献情報や学会発表等を収集・解析し、安全性評価原案を作成する上で適切な手法や考え方の導入に資するための情報をまとめることを目的とする。非発がん毒性における種差・個体差の UF の根拠並びに非発がん毒性における BMD アプローチの適用を主任研究者が、BMD アプローチを用いた発がんリスク評価法を広瀬分担研究者が、発がん性の評価における病理学的観点の現状を西川分担研究者が、遺伝毒性発がん性物質の判定原則の現状を能美分担研究者が主にまとめた。

①非発がん毒性における種差・個体差の UF の根拠について：最新の情報として、種差については、63 種の抗がん剤による毒性影響評価で体表面積比よりもメタボリックサイズ比の方がより適切であるとの結論の得られたことが判明した(2004 年)。このサイズ比をヒトとラット及びマウスで求めるとそれぞれ 3.6 及び 6.7 となる。個体差については、新生児ラットと若齢ラットでの反復経口投与試験での NOAEL を 18 物質について比較した主任研究者らのデータ(2007 年)があり、10 倍以内に 94%の物質が入るとの結果であった。一方、各化学物質の種差及び個体差の分布は対数正規分布を示すことから、2 つの要素を合わせる際に単純な掛け合わせではなく、中央値及び幾何標準偏差を考慮することが適切であると結論した。

②非発がん毒性における BMD アプローチの適用について：BMD アプローチとは実験で得られた用量反応データからコンピュータシミュレーションでその曲線を求め、通常 10%の反応率での投与量の 95% 信頼下限値(BMDL)を求めるもので、NOAEL と同等であると評価されている。BMDL には投与用量、動物総数、信頼限界など統計的要素を含むが、実験投与量領域内の値であるため、どの計算モデルを用いても値に大きな違いを生じない。主任研究者らは 10 年以上前から BMD アプローチの適用を検討して来たが、欧米の行政当局では公式文書において BMDL を NOAEL と同等に用いると記載されるようになった。今回の調査でも最新の専門誌に BMD アプローチを用いた化学物質の TDI 提案値の掲載があった(2007 年)。

③BMD アプローチを用いた発がんリスク評価法：遺伝毒性物質による発がん性の評価については、近年定量的評価をリスク管理者に提示する必要性や数理モデルの違いによる定量評価値の違いを少なくするために、BMD アプローチを用いたリスク評価法の適用性に関する議論が高まってきている。基本的な手法は米国 EPA によって開発され、発がん性に関する実験結果から BMDL を求めて、直線外挿による低用量リスク計算を行うというものである。米国 EPA では 2005 年の 3 月に最終化された発がん性評価ガイドラインの中で直線外挿による評価手法が採用され、FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)でも食品汚染物質の評価に 2005 年 2 月に初めて採用された。しかし、定量的評価結果の解釈や BMD アプローチの適用法の標準化に関しては、今後の課題であると考えられる。

④発がん性の評価における病理学的観点の現状について：実験動物を用いた毒性試験の成績をヒトに外挿する際の不確実性の中に動物種差が大きなウェイトを占めているが、最近、主に病理学的観点から、動物に特異的に或いは比較的特異的に発現する毒性の評価に関する概念の枠組みが提唱され、個別の化学物質を対象とした評価成績が近年幾つか報告されている。現時点で、実験動物に特異的でヒトに外挿できないと結論づけられている影響として、*d*-limonene などによる雄ラットでの腎毒性あるいは腎腫瘍誘発がある。この機構として、その代謝物と α 2u-globulin が結合し、近位尿細管で吸収されるが分解されないために尿細管上皮への毒性を発現することが明らかにされ、 α 2u-globulin は雄ラットに飲み存在し、ヒトには存在しない蛋白であることが証明されている。その他に、atrazine による雌 SD ラットの乳腺発がんは動物特異的であり、phenobarbital や PPAR α アゴニストによる肝発がん等はヒトでは起こりえない可能性が高く、melamine による膀胱発がんや女性ホルモン、ポルフィリンおよび細胞傷害に起因する肝発がんはヒトでも起こりうる可能性があるとされている。

⑤遺伝毒性発がん性物質の判定原則の現状：国際機関でほぼ同意が得られている遺伝毒性評価のストラテジーは遺伝子変異、染色体構造異常誘発性、染色体数的異常誘発性に対する影響を評価する試験の組み合わせである。一つの変異原性試験で得られた明確な陽性は、たとえ他の複数の変異原性試験が陰性の結果であっても「陽性」と分類する。*in vitro*試験が陽性の場合には*in vivo*試験が必要かどうかの検討

が必要である。*in vitro*で陽性であるにもかかわらず、*in vivo*で結果が陰性の場合、もう一つ試験を追加することを考慮する。陽性の場合には*in vivo*体細胞変異原性物質と判断され、さらに生殖細胞毒性試験が必要になることもある。

以上の情報の中で特に新規性の高いものとして、種差並びにヒトのばらつきに関するデータが基本的に対数正規分布を示し、それぞれについて中央値と幾何標準偏差の得られることが判明した。また、2つの分布の積は標準的統計手法を用いて確率論的アプローチで実施することが適切であることも判明し、これらの情報を取り入れることで、実験動物種ごとの不確実係数の計算が可能となった。

2) 平成 20 年度研究成果の概要

前年度の調査・解析結果に基づいて、経口摂取された汚染化学物質の安全性評価手法の原則一次案を作成することを目的とした。本評価手法の特徴は、種差及びヒトのばらつきに関しては最新の実験データを適用したこと、確率論的アプローチを導入したこと、BMD アプローチを採用したこと、UF 分割手法を採用したこと、遺伝毒性試験が不十分な場合に効果的な遺伝毒性試験の実施指示を示したこと、最終的に総合的な評価の実施を取り入れたことの 6 点で、主任研究者、分担研究者 3 名、研究協力者 5 名で十分討議したものである。原則一次案の要点を以下にまとめる。

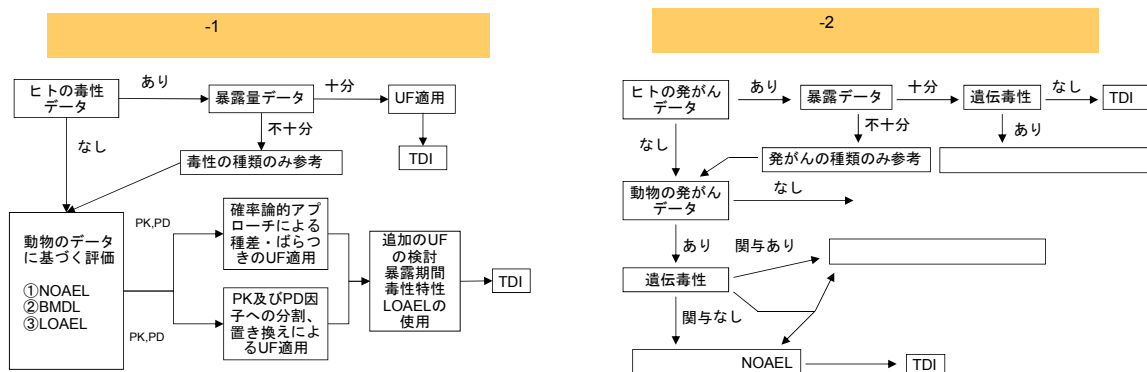
①基本的な用語の説明と適用法では、基本評価値として TDI 及び発がんユニットリスクの説明、NOAEL の定義をおこなった。UF の定義と適用法としては、1. 種差：実験動物からヒトへの外挿係数で、実験動物での NOAEL を一般ヒト集団の NOAEL に外挿する際の係数：実験動物とヒトとのメタボリックサイズの違いを採用し、確率論的アプローチで対応する。評価対象物質の PK・PD データがある場合は UF を PK と PD に分割して適用。2. ヒトのばらつき：一般のヒト集団の NOAEL から高感受性集団、例えば新生児や高齢者などの NOAEL への変換係数で新生児と若齢ラットの NOAEL 比較試験からデータの分布を含めて適用。評価対象物質の PK・PD データがある場合は UF を PK と PD に分割して適用。3. 投与期間の不十分さ：生涯暴露を原則として評価するため、暴露期間が不十分な場合に適用する短期暴露から長期暴露への外挿係数。確率論的アプローチから得られた UF を採用。4. 毒性データの不十分さ：LOAEL しか得られなかった場合の外挿係数で BMD アプローチを適用できる場合は優先的にそれを使用するが、適用が不適切な場合は確率論的アプローチから得られた UF を適用。5. 毒性の重篤性：重大な毒性影響で回復性も悪いことから、追加 UF の適用を考慮すべき場合がある。その毒性影響とは発がんポテンシャル、器質的な変化を伴った神経毒性、母体影響のない投与量での奇形発生など。種差及びヒトのばらつきに関する UF の適用法に関しては、1. 確率論的アプローチ：信頼性のある PK または PD に関するデータが得られない場合の UF は、実験結果に基づく実データから確率論的アプローチによって得られた数値を丸めた UF を用いる。マウスで 150、ハムスター及びラットで 100、ウサギ、サル及びイヌで 40 とする。2. UF の分割手法：種差またはヒトのばらつきに関して、信頼性のある PK または PD に関するデータが得られる場合の UF は、PK および PD に関する係数に分割し、採用可能な実データあるいは適切な PBPK 手法により得られた PK あるいは PD に関する補正係数に置き換えて種差やヒトのばらつきに関する係数を補正する。

②経口暴露による非発がん性指標の評価はスキーム 1 に示したように実施するが、ヒトのデータがある場合はそれを最優先すること、NOAEL が求められなかった場合は出来るだけ BMD アプローチを実施すること、追加 UF の検討（毒性データの不十分さ、曝露期間の不十分な及び LOAEL を採用した場合には UF 4）を、毒性の重篤性に対する追加 UF については 3-10 の UF を使用することとした。

③経口暴露による発がん性指標の評価はスキーム 2 に示したように実施するが、同様にヒトのデータの評価を最優先とする。発がん性に対する遺伝毒性の関与が強く疑われる、または関与があると判断される場合は原則として数理モデルを用いて発がんユニットリスクを求め、遺伝毒性の関与がないと判断される場合は TDI を算出する。さらに、発がん性試験結果における用量依存性を注意深く評価し、ケースバイケースで発がんユニットリスク及び TDI の両方または一方を算出する。

④遺伝毒性試験結果の的確な評価が出来ない場合に、適切な遺伝毒性試験の実施によって評価手法の選択が明確となる場合には、遺伝毒性試験の実施を要請する。

⑤最後に、対象化学物質の非発がん性指標及び発がん性指標の両方に対して基本評価値を求めたのち、総合的な観点から適用した UF について再評価を行う。



以上の安全性評価手法の原則一次案の作成に加え、主任研究者は種差・ヒトのばらつきのUFの根拠並びに非発がん毒性におけるBMDの適用、確率論的アプローチ等に関する解説を、広瀬分担研究者および協力研究者はBMDアプローチを用いた発がんリスク評価法、UFのPK/PD分割等に関する解説を作成した。西川分担研究者及び協力研究者は実験動物に特異的な毒性/発がん性及び非遺伝毒性発がん機構に関する解説、並びにそれらに関連する検証研究として、ラット短期イニシエーション活性探索モデルを用いた実験を実施し、生体内で産生される脂質過酸化生成物が軽度な発がんイニシエーション作用を有する可能性が示された。能美分担研究者及び協力研究者は、遺伝毒性並びに遺伝毒性とがん原性に関する解説、並びにそれらに関連する検証研究として、高速シーケンス技術を用いて遺伝毒性試験に用いられる *gpt delta* トランスジェニックマウスにおける、複数コピーの導入遺伝子（トランスジーン）のゲノム中の挿入部位および挿入様式を決定した。これにより、解説中の遺伝毒性試験の結果の解釈に適用できる貴重な知見が得られた。

3) 平成21年度研究成果の詳細

1. 研究全体の成果

① 平成21年度全体の研究目的

前年度に作成した安全性評価手法の原則一次案及びその解説に対して、関連する有識者から直接意見を聴取すること、さらにそれを参考に研究班としての原則二次案（最終案）を完成させることである。

② 平成21年度全体の研究方法

意見聴取の実施方法として、有識者は食品安全委員会専門家から20名、関連する学会として毒性病理学会、リスク研究学会、食品衛生学会、水環境学会から各一名（日本トキシコロジー学会並びに環境変異原学会についてはすでに食品安全委員会の専門家として複数の有識者を登録済み）、関連する評価研究機関として（独）産業技術総合研究所、（独）国立環境研究所、（財）化学物質評価研究機構、三菱化学メディアエンス（株）メディケム事業本部、住友化学（株）生物環境科学研究所から各1名の化学物質リスク評価に憧憬の深い合計29名の専門家から聞き取り調査を実施した。聞き取り調査に当たって、事前に安全性評価手法の原則一次案（10ページ）及びその解説（50ページ）を送付した。また、最初に簡単に内容を説明するための資料（10ページ）並びに意見聴取の要点資料（3ページ）を用意した。有識者数が多いため、約2割を主任研究者及び分担研究者が実施し、約8割を（株）みずほ総研に依頼した。全ての聞き取り調査結果は聞き取り者がA4で2～4枚にまとめた。最終的な調査結果は（株）みずほ総研がコメント総括資料として全体を取りまとめた。この取りまとめた資料に基づいて、主任研究者、分担研究者3名、研究協力者5名で討議・合意したものを研究班としての最終的な安全性評価手法の原則二次案とした。

③ 平成21年度全体の成果

日本における安全性評価手法に関する文書や書物は国際機関や欧米諸国で実施されている方法を記述したもので、実際に評価作業をするに当たってどの方法や考え方で実施するかを示したものはない。今回、本研究で作成した安全性評価手法の原則二次案は次の明確な特徴を持っている。第1に具体的な評価手法を明確に記述し、第2に関連する有識者の意見を出来るだけ入れ、第3に最新の根拠資料やアプローチ法を導入したことである。研究班としてはこの安全性評価手法の原則二次案を参考として、日本としての安全性評価手法が設定されることを期待している。以下に一次案の6つの特徴、一次案に対

する有識者からの意見聴取のための要点、有識者の意見の概要、二次案の作成とまとめを記述する。

◎一次案の6つの特徴

1. 最新の関連実験データを調査・解析して適用した。種差に関しては63種の抗がん剤の5種の実験動物とヒトでの最大耐量の比較、113種の農薬の3種の実験動物間のNOAELの比較から、メタボリックサイズの違い：(ヒトの体重/実験動物の体重)^{1/4}を中央値とし、データのばらつきの幾何標準偏差を採用した。ヒトのばらつきに関しては18種の化学物質の新生児ラットと若齢ラットのNOAELの比較したデータを用い、その比の中央値とばらつきの幾何標準偏差を採用した。2. 従来は種差とヒトのばらつきのUFを10x10=100として全ての実験動物のデータに適用していた。もし、種差とヒトのばらつきのUFがいずれも10が適切であったとしても、各UFは対数正規分布に従うため、単純な掛け合わせの10x10は過大評価である。一方、上記最新データから種差とヒトのばらつきに対して中央値と幾何標準偏差が得られたことから、確率論的アプローチを用いた計算を実施した。さらに、短期毒性試験のNOAELから慢性毒性試験のNOAEL、LOAELからNOAELへのUFも確率論的アプローチにより求めた(ただし、後者はBMDを優先)。3. 非発がん性評価又は非遺伝毒性の発がん性評価でTDIを求める際、LOAELしか得られていない場合、あるいは得られたNOAELが必ずしも適切でない場合にBMDアプローチを用いてBMDL₁₀を求めることとした。この方法は、用いた動物数、データのばらつき、用量反応性を考慮した統計学的方法である。また、遺伝毒性発がん性評価では、発がんの用量反応性を同様にBMDアプローチでBMDL₁₀求め、その点を出発点として原点まで直線を引き、一定の投与量での発がん率(発がんユニットリスク)を求めることとした。BMDアプローチはカーブフィッティングを肉眼で確認でき、どのモデルを用いても結果に大きな違いのないことが特徴である。4. 種差やヒトのばらつきに関して、代謝(PK)あるいは毒性(PD)の違いについての実データがある場合はそれを出来る限り用いる。そのために種差とヒトのばらつきのUFを分割するが、そのUFは確率論的アプローチで得られた種差とヒトのばらつきを掛けたものである。ラットの場合は100となるが、種差とヒトのばらつきの関与は25:4で、PK、PDの分割は6:4及び5:5である。その結果、UF100の分割デフォルト値は種差のPKが7.0、PDが3.6、ヒトのばらつきのPKが2.0、PDが2.0となる。この中で実測値等が得られている場合はその数値を用い、その他はこのデフォルト値を使用する。5. 発がん性を評価する場合には遺伝毒性の有無は非常に重要である。しかし、しばしば遺伝毒性試験結果の的確な評価が出来ない場合があり、その場合は適用する評価手法の選択に苦慮することとなる。そこで、比較的短期間、かつ安価で実施しうる遺伝毒性試験の実施によって評価手法の選択が明確となる場合には、遺伝毒性試験の実施を評価委員会として要請する。6. 対象物質の評価は、非発がん性指標及び発がん性指標の両方に対して実施するが、それらを終了後に、適用したUF等について総合的な観点から再評価を行う。具体的な例としては、発がん性指標の評価において、経口摂取で発がん性の疑いはあるものの、定量的な評価が出来なかった場合は、非発がん性指標の評価値に対して発がんポテンシャルを考慮した追加のUF4を適用して最終的な評価値とする。

◎聞き取り調査で意見を聴取するための要点

29名の有識者に一次案に対する意見を聴取するため、その要点と考えられる項目を7つに分類し、以下の内容について質問形式で聞き取り調査した。さらに、終了後に全体に対する意見も聴取した。

1. UF設定のための新規データの採用

種差(実験動物とヒト一般集団のNOAELの差異)について、・本新規データの採用は適切、・本新規データの採用について検討する必要がある、・本新規データが不十分又は不適切なため採用すべきでない、・採用するのに適切な別のデータがある、・本事項に関わる意見、コメント等。

個体差(ヒト一般集団と高感受性集団とのNOAELの差異)について、・本新規データの採用は適切、・本新規データの採用について検討する必要がある、・本新規データが不十分又は不適切なため採用すべきでない、・採用するのに適切な別のデータがある、・本事項に関わる意見、コメント等。

2. UFの新規設定の適否

・実験動物種ごとにカロリー需要補正を用い、確率論的アプローチで設定 [マウス：150、ラット：100、イヌ：40]、・実験動物種ごとに体表面積補正のみを用いて設定(個体差のUFは10) [マウス：126、ラット：56、イヌ：16]、・従来のUF(10x10：100)を全ての実験動物のデータに適用、・その他の意見、方法等、・本事項に関わる意見、コメント等。

3. 追加 UF の採用の適否

- ・従来は短期毒性試験からの NOAEL を使用した場合、LOAEL しか得られなかった場合はそれぞれ UF 10 を適用していたが、文献実データと確率論的アプローチからそれぞれ UF 4 を適用することへの適否
 - ・提案の UF 4 をそれぞれに適用、・EPA で採用している UF 3 をそれぞれに適用、・従来どうりそれぞれに UF 10 を適用、・その他の意見、方法等、・本事項に関わる意見、コメント等。
- ・毒性の重篤性として、器質的な変化を伴った神経毒性の発現、母体に毒性影響の発現しない投与量での奇形の発症、あるいは非遺伝毒性物質による発がん性を NOAEL の根拠とした場合の対応
 - ・いずれの場合も前出の追加 UF と同様に UF 4 を適用、・いずれの場合も UF 3 を適用、・UF の適用実態を参考に UF 3-10 を適用、・いずれの場合も UF 10 を適用、・追加の UF は不要（追加の意味が不明）、・その他の意見、方法等、・本事項に関わる意見、コメント等。

4. BMD アプローチの採用

- ・採用は適切
 - ・動物数、データのばらつき、用量反応性が含まれるため、NOAEL や LOAEL より信頼性が高い、・すでに EPA でも採用されていることもあり、積極的に採用すべき、・その他の方法(意見等)。
- ・採用は不適切
 - ・一般的にまだ内容が理解されていない、・計算方法がブラックボックスである、・その他の方法(意見等)。

5. UF 分割の適否

- ・提案の分割に同意：実験動物ごとに UF を設定した場合には、それぞれに対して分割した数値を採用すべき
- ・10x10 を基本とした分割を全ての実験動物に採用：細かく分割する価値と意味がない
- ・分割は不採用：PK に比べて PD のデータはほとんどない。この状態で PK と PD に分割することは不適切である
- ・その他の意見、コメント

6. 追加遺伝毒性試験の実施要請

- ・遺伝毒性試験結果の的確な評価が出来ない場合は、効果的な遺伝毒性試験を実施(GLP、Test guideline)することが望ましい
- ・評価判定作業の中で、試験を要請することは好ましいことではない
- ・その他の意見、コメント

7. 総合的な評価の実施

- ① 発がんの可能性を示唆するデータはあるが、発がん性の評価値を求めることが出来ない場合は
 - ・発がんポテンシャルとして非発がん指標評価値に対して UF: 4 を追加
 - ・発がんポテンシャルとして非発がん指標評価値に対して UF: 3 を追加
 - ・発がんポテンシャルとして非発がん指標評価値に対して UF: 10 を追加
 - ・発がんポテンシャルとして非発がん指標評価値に対して UF: 1-10 を追加
 - ・発がん性要因を非発がん性指標の評価値の追加 UF として考慮すべきではない
 - ・その他の意見、コメント
- ② 生殖発生毒性試験が行われていないが、構造類似性等から生殖毒性や発生毒性の可能性が高いと考えられる場合には
 - ・UF 4 を追加、・EPA と同様に UF 3 を追加、・UF 10 を追加、・直接的根拠ではないので追加 UF の検討不要、・生殖発生毒性試験が行われていないことに対して UF を検討
- ③ 発がん性試験が行われていないが、構造類似性等から発がんの可能性が高いと考えられる場合
 - ・UF 4 を追加、・EPA と同様に UF 3 を追加、・UF 10 を追加、・直接的根拠ではないので追加 UF の検討不要、・発がん性試験が行われていないことに対して UF を検討

◎有識者の意見の取りまとめ

有識者 29 名にから聞き取り調査した結果を要約すると以下のようなになった。UF 設定のための新規データの採用については、種差についての新規データの採用に関しては同意する意見と採用を検討する必要があるとする意見が多かったが、個体差についての新規データに関しては種差よりも慎重な意見が

多く寄せられた。UF 新規設定の適否では多くの有識者が、確率論的アプローチとカロリー需要補正による UF の算出に同意したが、データの信頼性や用いる手法の詳細について更なる検討を求める意見も寄せられた。続いて、追加 UF 採用の適否に関して、短期毒性試験からの NOAEL を使用した場合や LOAEL しか得られなかった場合の追加 UF としては、提案値である UF4 を適用すべきとする意見が最も多く得られた。毒性の重篤性を考慮した追加 UF についても、本一次案で提案されている適用実態を参考に UF3-10 を適用とする意見が多かったが、毒性の重篤性の判断方法をどのようにするのか等の疑問も挙げられた。BMD アプローチの採用については、ほとんどの意見が採用に賛成とするものであった。ただし、使用するパラメータには検討の余地があるとする意見も含まれていた。さらに UF の分割についても、分割に同意する意見が多かったが、これについては分割に必要なデータが揃っている事が必要とする条件付の賛成も多く含まれている。続く追加遺伝毒性試験の実施要請についても、試験を要請する事が望ましいとする意見が得られた。ただし、評価が滞る懸念があると反対する意見も少数ながら挙げられている。最後の総合的な評価の実施については、意見が細かく分かれた。試験が行われていない事に対する UF の考慮と、構造類似性等から推測される可能性に対する UF の考慮とが混在していた事がその理由と考えられる。

上記の質問事項以外について本一次案に寄せられた意見についても分類を行った。意見を「ガイドライン作成に賛同する意見」、「ガイドラインの適用に係る意見」、「本一次案の内容に関する意見と要望」、「本調査についての要望」、「人材育成について」の5つに分類した。本一次案の様なガイドラインの作成については、賛同する意見がほとんどであったが、従来の評価方法や国際的な動向との整合性、行政手続き上の困難さやリスクコミュニケーションにおける問題等が指摘され、科学的なガイドラインが完成しても、実際に運用するには高いハードルがあると考えられている様である。本一次案の内容に関する意見と要望としては、表現の不明瞭な点に対する指摘や EPA で採用されている UF 値の明記等の要望があった。その他、確率論的アプローチについては、普及の度合いを問題とする意見や妥当性についての疑問等も寄せられた。本訪問調査そのものに対する要望として、結果のフィードバックを望む声が複数あった。更に、今後の有害性評価を考慮する上で人材育成は重要であるとの意見も寄せられた。

これらの意見を踏まえて、本一次案の課題を抽出し分析を試みた。得られた課題を「本一次案の検討すべき箇所」と「新しい評価方法の妥当性の検証」とに分類した。「本一次案の検討すべき箇所」では特に慎重な意見が多かった個体差の新規データの採用についての意見をまとめた。また、総合的な評価について収集した意見において、試験が行われていない事に対する UF と構造類似性等の情報から推測される可能性に対する UF の問題が混在している点を問題として抽出した。「新しい評価方法の妥当性の検証」については、従来のリスク評価方法と新しいリスク評価方法の比較を求める意見や国際的な評価方法との整合性を求める意見についてまとめた。

◎安全性評価手法の原則二次案の作成とまとめ

多くの意見を聞き取り調査し、それらに基づいて注意深く一次案の改訂を行い、二次案とした。なお、意見は広範にわたるため、それらを全て反映することは不可能であることから、研究班として合意した事項や表現のみを取り入れた。一方、それぞれの意見としてどのようなものが多いかを分類・整理するとともに、個別の意見もすべて網羅した聞き取り調査報告書を安全性評価手法の原則二次案に添付することとした。

一次案の改訂に於いて上述した6つの特徴のうち最後の事項のみを改訂した。すなわち、7. 総合評価での具体的な例とした挙げた発がん性の疑いはあるものの、定量的な評価が出来なかった場合に、非発がん性指標の評価値に対して発がんポテンシャルを考慮した追加の UF 4 を適用としていたが、総合的な観点から必要に応じて UF： 1-10 の追加を考慮するに変更した。また、同様に他の毒性の重篤性の評価や、重要な毒性試験が欠落している場合も必要に応じて UF： 1-10 の追加を考慮するとした。これは、有識者への質問事項の7. 総合的な評価の実施において、非常に広範な意見を頂いたことに基づいている。本研究結果はあくまでも研究班として有識者の意見を出来る限り取り入れて作成したものであり、今後この安全性評価手法の原則二次案並びに聞き取り調査報告書に基づいて、国レベルでの合意の得られた安全性評価手法が設定されることを期待する。

2. 各分担研究者(分担研究課題)の成果

1) 「研究課題：安全性評価手法の原則案の完成」

本内容は主任研究者、3名の分担研究者、5名の協力研究者全員で実施し、その内容は1. 研究全体の成果(上述)の項に記述した。

2) 「分担研究課題：発がんの分子機構に関する研究」

① 研究の目的

発がんの分子機構として脂質過酸化の過程で生成する物質について、DNA付加体やタンパク質への付加体形成の検索は重要である。本年度は、p53遺伝子に特異的な突然変異を介した発がんおよび *in vivo* 変異原性を同時に検索できる高感度検索モデルである p53+/-*gpt delta* マウスを用いて、アクロレインについて検討する。アクロレインは、脂質過酸化の生成物の一つであり、DNA やタンパク質に付加体を形成し、マウス皮膚などに発がんを引き起こすことが報告されているが、経口投与による2年間の発がん性試験では腫瘍性病変の発生は認められていない。

② 研究の方法

p53+/-*gpt delta* マウスにアクロレインを1および5mg/kg体重の用量で5日間経口投与し、その2週間後に採取した肝臓を用いて、タンパク質付加体量および遺伝子突然変異頻度を検索した。

③ 研究の成果

アクロレイン付加体タンパク量は投与量依存的に増加した。点突然変異頻度は投与により増加したが、低用量の方が高い値を示した。さらに得られた変異体の遺伝子配列を決定し、遺伝子変異スペクトラムを解析した結果、低用量群における変異頻度の増加も投与による影響であると考えられた。これらの結果から、アクロレインは低用量から、生体に付加体を形成させ、また *in vivo* 変異原性を示す可能性が示唆された。本検証実験による発がん分子機構の研究成果は、遺伝毒性および非遺伝毒性発がん物質の判定に関する評価手法の原則案及び解説に反映させた。

3) 「分担研究課題：遺伝毒性発がん物質の特性に関する研究」

① 研究の目的

発がん物質の遺伝毒性をどのような試験で規定すべきかについて検討する。

② 研究の方法

2,4-diaminotoluene (2,4-DAT)と2,6-diaminotoluene (2,6-DAT)の *in vitro* および、*in vivo* 遺伝毒性試験を実施した。二つの化合物は構造が類似しているが、2,4-DATがラット、マウスの肝臓に発がん性を示すのに対し、2,6-DATは発がん性を示さない。*in vitro* の微生物変異原性試験では、サルモネラ菌 TA98株および YG1024株を2,4-DAT及び2,6-DATで処理して、ヒスチジン非要求性復帰変異株数を比較した。

③ 研究の成果

両化合物は共に代謝活性化のある条件下において、用量依存的に顕著な遺伝毒性を示した。YG1024株を用いた場合、より強い遺伝毒性を示したことから、代謝活性化の中でも、O-アセチル化が重要な役割をすることが示唆された。*in vivo* の遺伝毒性試験では、標的臓器における長期発がん性試験の結果と対応するかを調べるため、7週齢の雄性 F344 *gpt delta* トランスジェニックラットを6群に分け、それぞれ2,4-DATを125, 250, 500 ppm、2,6-DATを500 ppmで13週間にわたり混餌投与した。陽性対照として、20 mg/kgの diethyl nitrosamine を用い、陰性対照群にはケミカルを添加しない基礎食を与えて肝臓と腎臓における変異頻度を検討した。発がん物質 2,4-DAT 投与群では、肝臓において変異頻度が基礎食群に比較して有意に上昇したが、非発がん物質である 2,6-DAT 投与群ではバックグラウンドレベルであった。腎臓ではいずれの化合物もバックグラウンドレベルであった。また、陽性対照群は基礎食群に対して、肝臓では250倍以上、腎臓では30倍以上の高い変異頻度を示した。このことから、2,4-DATと2,6-DATに関して *gpt delta* ラットを用いた *in vivo* 遺伝毒性試験結果は、発がん性試験の結果と相関することが示された。発がん物質の遺伝毒性を規定する際には、*in vivo* 遺伝毒性試験を用い発がんの標的臓器で遺伝毒性を検出することが重要である。以上、得られた結果を含めて遺伝毒性発がん物質としての判定原則の提言を行い、評価手法の原則案及び解説に反映させた。

4) 3年間の研究成果のまとめ

① 研究全体の目的

食物や飲料水中の汚染化学物質の曝露による健康影響から国民を守ることを使命とし、科学的かつ適正な安全性評価手法の原則案を作成し、提案することを目的とする。

② 研究全体の方法

国際機関や欧米で実施されている安全性評価法を基に、主に不確実性の取り扱いや考え方、根拠情報の解析等を行うと共に、最近の文献情報や学会発表等を収集・解析し、実験動物を用いた毒性試験結果からヒトへの外挿の過程に存在する不確実性の解釈や大きさの設定に関して、科学的かつ適正な評価手法の原則一次案並びにその解説を作成する。この一次案に対して、関連する有識者(約30名)から意見を聞き取り調査し、さらにそれを参考に研究班としての評価手法の原則二次案(最終案)を完成させる。

③ 研究成果

安全性評価手法の原則二次案及び解説を以下に記す。

食品及び飲料水等に含まれる汚染化学物質の安全性評価のための評価値算出手法の原則(二次案)

1. はじめに

本文書の目的は、日常生活で口から摂取する食物、水道水、清涼飲料水などに含まれる汚染化学物質による、ヒトの健康への有害影響を推測する科学的根拠とするために、基本評価値(耐容一日摂取量(TDI)あるいは発がんユニットリスク)を求める原則的手法を提案することである。これらの値に基づいて、関連省庁が食品中の基準値を設定・管理するなどの方法で、国民の健康を守ることに寄与することが出来る。ここで提案する手法は、他に関連する有用な情報がない場合に適用する原則であり、個別の対象化学物質について適用可能な情報がある場合は、出来るだけそれらを取り入れて評価するものとする。また、対象化学物質の評価に当たっては、非発がん性指標及び発がん性指標の両方の基本評価値の算出を検討する。

本評価手法の特徴は、種差及びヒトのばらつきに関しては最新の実験データを適用したこと、確率論的アプローチを導入したこと、ベンチマークドース(BMD)アプローチを採用したこと、UF分割手法を採用したこと、遺伝毒性試験が不十分な場合に効果的な遺伝毒性試験の実施要請を示したこと、最終的に総合的な評価の実施を取り入れたことである。また、本評価手法は、対象が汚染化学物質であることから、一部の毒性試験が不十分な場合、欠落している場合、また複数の毒性試験や関連試験結果のある場合も想定した評価手法である。

2. 基本的な用語の説明と適用法

基本評価値

耐容一日摂取量(Tolerable Daily Intake: TDI): 対象化学物質をヒトが生涯経口摂取しても健康に影響を及ぼさないと推定される1日の摂取量で、通常、mg/kg 体重/日の単位で表示する。JECFA (Joint Expert Committee on Food Additives) では暫定値として表記している。[解説-1]

発がんユニットリスク(Cancer Unit Risk): 対象化学物質を1mg/kg 体重/日の用量で生涯にわたり経口摂取した時に発がんの生じる確率で、単位は(mg/kg 体重/日)⁻¹として表示される。これは Linearized multistage model による計算では slope factor: q に相当する。発がん確率 = q x dose の関係から、例えば、10⁻⁵の発がんリスクレベルでの摂取量は 10⁻⁵/q (mg/kg 体重/日)により算出できる。

NOAEL: No-Observed-Adverse-Effect Level (無毒性量) の定義

対象とした疫学調査や毒性試験において、全ての有害影響指標について、偶発的な変化と考えられるものを除き、対照群に対して有意差のある変化が生じない最大の投与量。臨床症状や病理組織学的変化は通常それだけで有害影響と見なすが、臓器重量変化あるいは血液生化学値変化のみで、病理組織学的

影響を伴わない場合は、一般的には有害影響とは判断しない。しかし、臓器重量と生化学指標が共に増加した場合、例えば、明確な肝重量と AST の増加や、腎重量と BUN の増加などは有害影響と判断することができる。

実験動物に特異的な毒性および発がん性:雄ラットに特異的に出現する $\alpha_2\mu$ -グロブリン腎症/腎腫瘍は、免疫組織化学検査等で $\alpha_2\mu$ -グロブリンが証明された場合にのみ、その結果をヒトに外挿出来ない。その他、動物種や系統に特有な臓器に発現する毒性については、関連臓器や他の動物種に類似の病変が見られない場合にはヒトにおけるリスクは低いと判断し、類似の病変が見られる場合にはヒトでの健康影響として検討する必要がある。[解説-2]

BMD: Benchmark Dose (ベンチマークドース) アプローチの定義と適用法

用量反応性評価により一定の影響を及ぼす投与量が BMD で、その値の 95%信頼限界値が BMDL(L: Low-bound)である。経験上、NOAEL に相当する値である。適切な NOAEL が求められなかった場合、あるいは反応性全体のプロファイルから BMDL を求めた方が適切な場合には BMD アプローチを実施する。US EPA が開発した Benchmark Dose Software (BMDS)を用い、発症頻度に対しては Dichotomous モデルタイプで変化率 10%の BMDL を、連続数値データに対しては Continuous モデルタイプで推定 SD 変化(増加または減少)の BMDL を求める。モデルへの適合性は Akaike information criteria (AIC)及び目視によって、特に変化率 10%又は推定 SD 変化付近のフィティングで判定して採用する。通常は何れのモデルを採用しても値は大きくは異ならない。[解説-3]

PK・PD: Pharmacokinetics・Pharmacodynamics 比較データの定義

PK は TK: Toxicokinetics、PD は TD: Toxicodynamics と表記されることもあるが、ここではいずれも対象化学物質またはその活性代謝物の体内動態と毒性作用の強さを意味する。基本的考え方として、2 つのグループの毒性発現の違いは、その体内動態(実質的には血中濃度)の違いと毒性反応性(毒性が発現する対象組織での反応性)の違いの 2 つに分割することができる。例えば、ヒトと実験動物での PK 比較データがある場合とは、対象化学物質の血中半減期のデータなどがヒトと実験動物の両方で得られている場合を指す。PD 比較データのある場合とは、例えば、赤血球直接溶血作用物質の場合は、ヒトと実験動物での 50%溶血惹起濃度の比較から PD の違いのデータが得られる。[解説-4]

UF: Uncertainty Factor (不確実係数) の定義と適用法

疫学調査や動物実験で得られた NOAEL などを、ヒトの高感受性集団へ外挿する際に使用する係数で、以下のように大きく 5 成分から構成される。

各 UF の定義と内容:

1. 種差 (Extrapolation factor from experimental animals to humans, Interspecies differences): 実験動物からヒトへの外挿係数で、実験動物の NOAEL を一般ヒト集団の NOAEL に外挿する際の係数。[解説-5] なお、対象化学物質の PK・PD 比較データがある場合は、UF を PK と PD に分割して適用する。[解説-4]
2. ヒトのばらつき (Human variability, Intra-species differences): 一般のヒト集団の NOAEL から高感受性集団(例えば新生児、乳幼児など)の NOAEL への変換係数。[解説-6] なお、対象化学物質の PK・PD 比較データがある場合は、UF を PK と PD に分割して適用する。[解説-4]
3. 投与期間の不十分さ (Uncertainty factor from sub-chronic NOAEL to chronic NOAEL): 生涯曝露を原則として評価するため、曝露期間が不十分な場合に適用する短期曝露から長期曝露への変換係数。[解説-7]
4. 毒性データの不十分さ (Uncertainty factor from LOAEL to NOAEL): LOAEL (最小毒性量)しか得られなかった場合の変換係数。なお、BMD アプローチを適用できる場合は優先的にそれを使用する。[解説-3]
5. 毒性の重篤性 (Uncertainty factor for the potential of critical toxicity): 発現した変化が重大な毒性影響で回復性も悪い場合などに、追加 UF の適用を検討する。[解説-8]

種差及びヒトのばらつきに関する UF の適用法

1. 確率論的アプローチ [解説-7]：化学物質の NOAEL の種差及びヒトのばらつきは、いずれも対数正規分布を示し、その 2 つの積も対数正規分布となると想定される。そこで、標準的統計手法を用いた確率論的アプローチによる計算を行い、95%タイル値を求めた(表-1)。種差は、メタボリックサイズの違い(実験動物とヒトの体重比の 0.25 乗)を中央値とし、63 種の抗がん剤の実験動物とヒトの中毒量比の幾何標準偏差(3.23)を用いて計算した。ヒトのばらつきは、新生児ラットと若齢ラットにおける 18 種の化学物質の反復投与毒性の NOAEL 比の中央値(3.0)と、その幾何標準偏差(1.38)を用いて計算した。最終的に、それらを丸めた下記の値をそれぞれの実験動物からヒト高感受性集団への外挿 UF とする。

表-1 動物実験結果のヒト高感受性集団への外挿係数

動物種	動物の体重	種差の計算値	種差 x ヒトのばらつきの計算値	各種実験動物からの外挿 UF
マウス	0.030kg	48.2	155	150
ハムスター	0.125kg	34.4	111	} 100
ラット	0.350kg	27.5	88.7	
ウサギ	4kg	13.8	44.3	} 40
サル	7kg	11.7	37.7	
イヌ	16kg	9.63	31.0	

マウスの場合の計算例

種差は、ヒトの体重を 60kg、マウスの体重を 30g とすると、メタボリックサイズ比は $(60\text{kg}/0.03\text{kg})^{0.25} = 6.69 \div 7$ で、これを中央値(M)として、5 種の実験動物に対する調整後の幾何標準偏差(GSD)を 3.23 として計算した。

95%タイル値は、 $UF(95) = \text{Exp}[\text{LN}(7) + 1.645 \times \text{LN}(3.23)] = 48.2$ となる (1.645 は上側確率 95 パーセント点の値)。

ヒトのばらつきは、新生児と若齢ラットの NOAEL 比から M を 3、GSD を 1.38 とした。

2 つの対数正規分布 A と B の積の 95%タイル値は、以下の様に計算できるので、

95%タイル値 $(A \times B) = \text{Exp}[\text{LN}(M_A) + \text{LN}(M_B) + 1.654 \times ((\text{LN}(GSD_A))^2 + (\text{LN}(GSD_B))^2)^{0.5}]$

種差[マウス vs ヒト] x ヒトのばらつきの 95%タイル値は、

$\text{Exp}[\text{LN}(7) + \text{LN}(3) + 1.654 \times ((\text{LN}(3.23))^2 + (\text{LN}(1.38))^2)^{0.5}] = 155$ となる。

2. UF の分割手法 [解説-4]：種差またはヒトのばらつきに関して、信頼性のある PK または PD に関する比較データが得られる場合の UF は、PK および PD に関する係数に分割し、採用可能な実データあるいは適切な PBPK 手法により得られた PK あるいは PD に関する補正係数(AF: adjustment factor)に置き換えて種差やヒトのばらつきに関する係数を補正する。

ラット又はハムスターの NOAEL 等を基にして基本評価値を計算する場合は、種差とヒトのばらつきの係数(UF: 100)は、種差の UF: 25 とヒトのばらつきに関する UF: 4 に分割し、さらにそれぞれの係数を PK と PD 関与に分割する。種差の UF 25 はデフォルト値として AKUF (種差の PK に関する不確実係数): 7.0 と ADUF (種差の PD に関する不確実係数): 3.6 に分割し、ヒトのばらつきの UF 4 は HKUF (ヒトのばらつきの PK に関する不確実係数)、HDUF (ヒトのばらつきの PD に関する不確実係数) とともに 2.0 に分割する。それぞれの分割部分について実データあるいは PBPK による算出データがある場合は、それらに基づいた補正係数を採用し、ない部分については上記のデフォルト値を用いる。

マウスに関する種差とヒトのばらつき係数(UF: 150)は、種差の UF: 38 とヒトのばらつきに関する UF: 4 に分割する。この場合は種差 PK/PD のデフォルト値として AKUF: 9.0 と ADUF: 4.3 に分割し、ヒトのばらつきのデフォルト値は上記と同様に分割する。ウサギ、サル、イヌに関しては、種差とヒトのばらつき係数(UF: 40)は種差の UF: 10 とヒトのばらつきに関する UF: 4 に分割して、この場合の種差 PK/PD のデフォルト値は AKUF: 4.0 と ADUF: 2.5 に分割し、ヒトのばらつきのデフォルト値は上記と同様に分割する。

遺伝毒性の意味と評価手法 [解説-9]

遺伝毒性とは遺伝物質に対する毒性の総称であり、DNA 損傷性から突然変異誘発性、染色体異常誘発性までを包含する広い意味に用いられている。突然変異や染色体異常は、発がんの分子的基础をなしていると考えられており、遺伝毒性は発がん性と相関を示す場合が多い。また、遺伝毒性物質は、たとえ一分子でも DNA と反応して突然変異を起こすことができることから、遺伝毒性発がん物質については、その発がんリスクに閾値がないと考えられている。また、生殖細胞への遺伝毒性結果は、次世代に対する遺伝的リスクを増大させる可能性を考慮して扱うべきである。

遺伝毒性の有無は発がん性指標の評価において極めて重要な要素である。発がん性に遺伝毒性の関与が強く疑われる、関与が不明確、あるいは関与がない、のいずれの判断になるかによってその後の基準評価値の算定法が異なる。この判断は、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験の結果、それらがコア試験であるかどうか、発がん標的臓器との関連性、発がん機序との関連性等を考慮し、遺伝毒性並びに発がんの専門家によって行われる。

3. 経口曝露による非発がん性指標の評価 (Assessment of non-cancer endpoint by oral exposure) : スキーム-1

1. ヒトのデータ評価

疫学調査などでヒトのデータに基づいた経口摂取による健康影響への評価が可能な場合は、それを最優先して評価を実施する。ヒトでのデータに関して、定量的な数値（健康影響と摂取量との相関性、NOAEL と推定される摂取量又は BMDL）が得られる場合はデータの信頼性を考慮して評価し、TDI を求める。この場合に適用する UF は、調査対象が高感受性集団である場合を除いてヒトでばらつき及び長期曝露を考慮した UF(通常は 10)を適用する。この場合の実験動物を用いた毒性試験結果はあくまでも参考資料とするが、動物実験で明確な生殖・発生毒性が認められた場合などはこれとは別に TDI を求めて比較する。ヒトでの定量的な評価ができない場合は、重要な有害影響を考慮しつつ、動物実験の結果をヒトに外挿する。

2. 動物実験データの評価

経口反復投与毒性及び経口生殖・発生毒性に関するデータを試験条件、試験期間、報告書の記述等を勘案しながら評価し、毒性発現の特性及びそれぞれの毒性指標に関する最も適切な NOAEL を求める。

3. 動物実験で NOAEL が求められなかった場合

適切な NOAEL が求められなかった場合、BMD アプローチの適用を検討する。[解説-3]

4. BMD アプローチの適用が不適切な場合

NOAEL が得られず、BMD アプローチの適用が不適切な場合は、LOAEL を採用する。

5. 種差・ヒトのばらつきの UF 適用

信頼性のある PK または PD に関する比較データが得られない場合は、確率論的アプローチにより実験動物毎に求めた種差とヒトのばらつきに関する UF を適用する【表-1】。

6. 種差・ヒトのばらつきの UF 分割の適用

信頼性のある PK または PD に関する比較データが得られる場合は、default 値を得られたデータに置き換えて UF を算出する。[解説-4]

7. 追加 UF の検討 (毒性データ及び投与期間の不十分さ・毒性の重篤性)

反復投与毒性に関しては生涯曝露を前提としている。短期間反復投与試験としては1ヶ月あるいは3ヶ月の試験が実施されている場合が多いため、生涯曝露への外挿が必要である。また、LOAEL を採用する場合には追加の UF が必要である。さらに、毒性の重篤性として、器質的な変化を伴った神経毒性の発現を NOAEL の根拠とした場合、あるいは母体に毒性影響の発現しない投与量で奇形が発症した場合などは、その程度や種類を十分検討する必要がある。

曝露期間が不十分な場合は原則として UF 4 [解説-8] を用い、LOAEL を採用した場合には、評価者の合意により適切な UF を適用し、UF の適用が不適切な場合には TDI の算定対象から外す。毒性の重篤性に対する追加 UF については、科学的根拠に基づいて判断できないため、適用実績を参考にリスク評価者らの合意により 1-10 の値を決定する。[解説-8]

その他：実験動物では吸入曝露による非発がん性指標に関する定量的情報のみがある場合

1. ヒトで経口曝露により有害影響が明白、あるいは有害影響が発現していると推定されるが、ヒトでの定量的曝露情報が十分でない場合

発現した毒性の種類や代謝データなどから吸入曝露試験の結果を経口摂取による毒性発現に変換して評価する。この場合は、以下の変換式を用いて経口投与としての摂取量を求めて評価する。

曝露濃度：A ppm から mg/m^3 へ変換式（室温：摂氏 25 度）

$$\frac{n}{V} = \frac{P}{RT} = \frac{A \times 10^{-6} (\text{atm}) \times MW \times 10^3 (\text{mg}/\text{mol})}{0.08205 (\text{L atm K}^{-1} \text{mol}^{-1}) \times 298 \text{ K}} = \frac{A \times MW}{24.45} (\text{mg}/\text{m}^3)$$

n：気体のモル数、V：容積、P：圧力、R：気体定数、T：絶対温度 (K)、MW：分子量

ラット及びマウスの1日吸入量を $0.29 \text{ m}^3/\text{日}$ および $0.043 \text{ m}^3/\text{日}$ 、体重を 0.425 kg 及び 0.028 kg として計算する。例えば、ラットが1日6時間、週5日曝露された場合の1日摂取量は以下のように計算される。

$$1 \text{ 日摂取量} = \frac{\text{曝露濃度}(\text{ppm}) \times MW}{24.45 \text{ m}^3} \times \frac{0.29 \text{ m}^3}{1 \text{ 日}} \times \frac{6 \text{ h}}{24 \text{ h}} \times \frac{5 \text{ 日}}{7 \text{ 日}} \times \frac{1}{0.425 \text{ kg}} (\text{mg}/\text{kg 体重}/\text{日})$$

2. ヒトでの経口曝露による健康影響の情報がない場合

ヒトでは経口曝露による毒性発現の懸念が特にない場合は評価値の算出は行わない。但し、懸念のある場合は、上記の変換式等を使用して経口摂取量を求め、評価値を算出する。いずれの場合も、その理由を結論の項に記載する。

4. 経口曝露による発がん性指標の評価 (Assessment of cancer endpoint by oral exposure)：スキーム-2

発がん性の評価は、IARCにおける対象化学物質の評価情報を参考として、ヒトでの発がん性及び曝露経路を確認する。経口曝露による発がん性が認められている場合は、発がんユニットリスクあるいは（及び）TDIを求め、経口曝露で発がん性が認められると評価されていない場合は原則として発がん性の評価は行わない。また、実験動物に特異的な発がん性と判断される場合も発がん性の評価は行わない。

[解説-2]

1. ヒトの発がんデータの評価

疫学調査などのヒトでの発がん性データに基づいて、経口摂取による発がん性評価が可能な場合はそれを最優先して評価を実施する。発がん性評価に当たって、遺伝毒性の判断が重要であり、その発がん性への関与の推定が評価方法の分かれ目となる。特に発がんの標的臓器における遺伝毒性の有無が評価において重要である。[解説-10] & [解説-11] ヒトでの発がん性に関して、定量的な数値（曝露量依存性あるいは発がん性に関するNOAEL）が得られる場合はそれに基づいて以下の2, 3, 4のように発がん性を評価する。

2. 発がん性に対する遺伝毒性の関与が強く疑われる、または関与があると判断される場合の評価

遺伝毒性が明白であり、発がん性に曝露量依存性が認められる場合は、原則として数理モデルを用いて発がんユニットリスクを求める。すでに公表された計算値があり、それが妥当な場合は公表値を用いる。新規に発がんユニットリスクを算出する場合は、低用量への外挿を説明できる適切な数理モデルが存在する場合はそれを用いるが、そのようなモデルが利用できない場合は、BMDアプローチによる統計学的な数理モデルへのフィッティング (US EPA BMDs) 等により、Dichotomousモデルタイプで10%の発症頻度、95%信頼限界下限値から $1 \text{ mg}/\text{kg 体重}/\text{日}$ の用量で生涯にわたり経口摂取した時に発がんの生じる発がんリスク ($\text{mg}/\text{kg 体重}/\text{日}$)¹ を求める。この値から、 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} などの発がんリスクレベルでの摂取量を求めることができる。[解説-12]

3. 発がん性に対する遺伝毒性の関与がないと判断される場合の評価

遺伝毒性が陰性で、発がん性に関するNOAELが得られる場合は、TDIを算出する。TDIの算出は、

発がん性に関する NOAEL に対して高感受性集団を考慮した UF: 10 を適用し、さらに毒性の重篤性(非回復性など)を総合的に評価して UF: 1-10 の追加を検討する。[解説-8]

4. 発がん性に対する遺伝毒性の関与が不確実な場合の評価

遺伝毒性の関与が不明確、あるいは遺伝毒性そのものの結果が不明確な場合は、発がん性の曝露量依存性を注意深く評価し、ケースバイケースで発がんユニットリスク及び TDI の両方または一方を算出する。

5. ヒトでの発がん性に関するデータがない場合あるいは発がん性は認められるが曝露データが不十分な場合

いずれの場合も動物実験での発がん性データを以下の 6, 7, 8 のように評価するが、実験動物に特異的な発がん、あるいは動物実験で発がん性に関するデータが不十分な場合は、発がん性に関する評価は実施しない。[解説-2]

6. 動物実験で発がん性が認められ、その発がん性に遺伝毒性の関与が強く疑われる、または関与があると判断される場合の評価

遺伝毒性が明白であり、発がん性に用量依存性が認められる場合は、2 と同様に原則として発がんユニットリスクを求める。なお、種差の不確実係数は適用しない。

7. 動物実験で発がん性が認められ、その発がん性に遺伝毒性の関与がないと判断される場合の評価

遺伝毒性が陰性で、発がん性に関する NOAEL が得られる場合は、TDI を算出する。TDI の算出は非発がん性指標の評価における種差・ヒトのばらつきの UF を適用する(表-1)。また、毒性の重篤性(非回復性など)を総合的に評価して UF: 1-10 の追加を検討する。例えば、NOAEL の根拠を前がん病変とした場合は小さい UF を用いる。[解説-8] NTP の発がん性試験のように 2 用量による試験では低用量でも発がん性の認められる場合が多いが、その場合には BMD アプローチの適用又は発がん性に関する LOAEL への UF の適用を検討する。

8. 動物実験で発がん性が認められ、その発がん性に遺伝毒性の関与が不確実な場合の評価

遺伝毒性の関与が不明確あるいは遺伝毒性そのものの結果が不明確な場合は、発がん性試験結果における用量依存性を注意深く評価し、ケースバイケースで発がんユニットリスク及び TDI の両方または一方を算出する。複数の動物で、また複数の臓器に発がんが認められる場合は、一般に遺伝毒性発がん物質の特徴であるため、発がんユニットリスクが求められれば TDI を求める必要のない場合もある。

上記に当てはまらない場合の評価法

1. ヒトで経口曝露により発がん性が認められるものの、定量的な数値(曝露量依存性あるいは発がん性に関する NOAEL)が得られず、動物実験では吸入曝露によってのみ発がん性が用量依存的に認められる場合

発がんの種類や代謝データなどから、動物実験の吸入曝露による発がん性試験のデータに基づいて経口摂取による発がん性を評価することの妥当性を判断する。妥当な場合は、上述(3. 経口曝露による非発がん毒性の評価: その他の 1)の変換指数を用いて摂取量を求め、評価する。

2. ヒトで吸入曝露によってのみ発がん性が認められ、動物実験では経口摂取により発がん性が用量依存的に認められる場合

ヒトでの経口曝露による発がん性の可能性が無視できない場合は、動物実験での経口摂取による発がん性試験を評価する。なお、ヒトで十分に経口曝露されていても発がん性がないと考えられる場合は、ヒトでの経口摂取による発がん性はないと評価する。

3. ヒトで吸入曝露によってのみ発がん性が認められ、動物実験でも吸入曝露によってのみ発がん性が用量依存的に認められる場合

体内動態の特性等からヒトが経口摂取した場合の発がん性の可能性が強く示唆される場合には、上述の変換式を用いて摂取量を求め、評価する。それ以外の場合には、ヒトでの経口摂取による発がん性はないと評価する。

5. 追加的遺伝毒性試験の実施要請 (Requisition of implementation of additional genotoxicity testing)

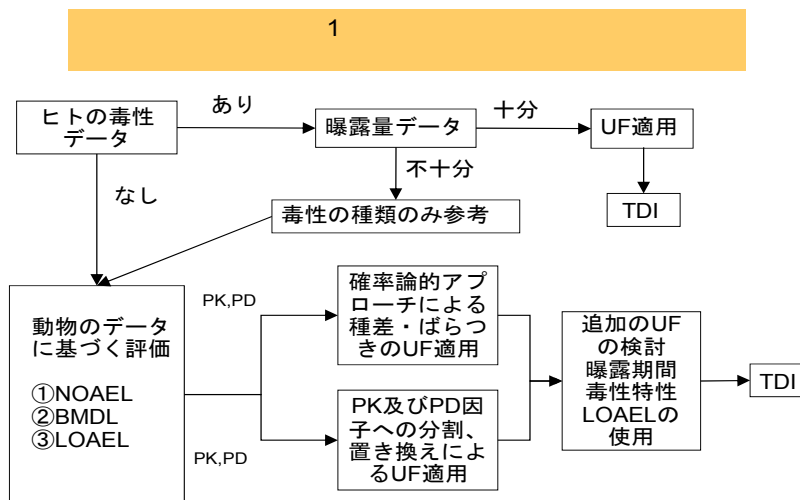
発がん性を評価する場合には遺伝毒性の有無は非常に重要である。しかし、しばしば遺伝毒性試験の結果が不十分、不適切、あるいは矛盾しているなどの理由で、的確な評価が出来ない場合があり、その場合は発がん性を評価する手法の選択に苦慮することとなる。そこで、比較的短期間、かつ安価で実施しうる遺伝毒性試験の実施によって評価手法の選択が明確となる場合には、適切な遺伝毒性試験の実施を要請する。

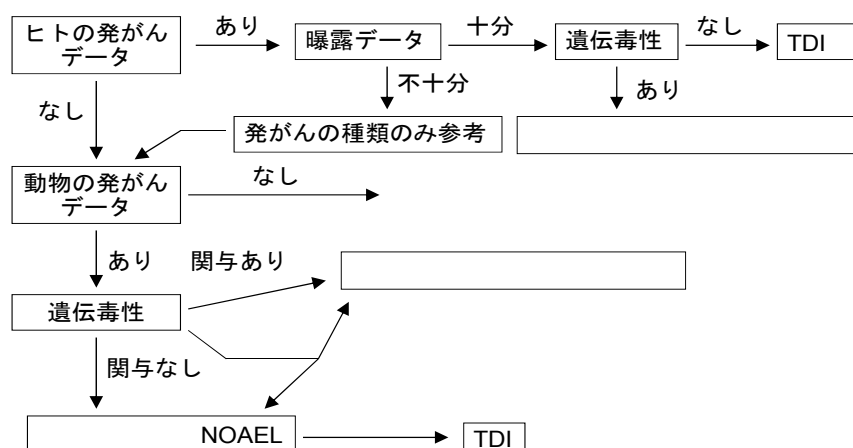
6. 総合的な評価 (Overall assessment)

第一段階として、対象化学物質の非発がん性指標及び発がん性指標の両方に対して基本評価値を求め、第二段階として、適用したUFの妥当性について総合的な観点から再評価を行う。具体的には、以下の状況を精査し、必要に応じてUF: 1-10の追加を検討する。

1. 発がん性を示唆する試験結果があるが、発がんの定量的な評価が出来ない。
2. 重要な毒性試験（生殖発生毒性試験、発がん性試験など）が欠落している。
3. 発がん性がない、あるいは発がん性は不明であるが、明確な遺伝毒性がある。
4. その他の考慮すべき情報がある場合。

なお、最終的なUFは大きすぎると信頼性が低下することから、原則最大5,000とし、それを超える場合は、不確実性が大き過ぎるため評価値を算出できないと結論する。





[解説－1]

耐容一日摂取量 (TDI: Tolerable Daily Intake)

JECFA における食品汚染物質の安全性評価は、暫定最大一日耐容摂取量 (PMTDI) または暫定一週間耐容摂取量 (PTWI) の設定に基づいてなされる (JECFA, 2009)。PMTDI は、蓄積性を持たない汚染物質が食品中に天然に存在する場合に、ヒトが許容できる曝露量を意味する。食品中の必須の栄養成分であり、不可避免的な微量成分の場合は範囲で示され、低い方の値が必要量で、高い方の値が PMTDI となる。PTWI は、蓄積性を有する重金属のような汚染物質が、健全で栄養価のある食品の消費に伴い不可避免的に摂取される場合に、許容できるヒトへの一週間当たりの曝露量として表される。さらに蓄積性の高い汚染物質に対しては、暫定月間耐容摂取量 (PTMI) を用いることもある (WHO, 2004)。JECFA の評価値は、安全性を重要視した厳しい値となっているが、その時点での情報は必ずしも十分ではなく、今後適切な情報が提供された場合にはそれに基づいて改訂することが想定されるため暫定値と表記している。

参考文献

Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA 1956-2007) (First through sixty-eighth meetings), Part 1, Internet Edition, 2009

WHO food additives series 52: Cadmium (addendum), 2004

実験動物に特異的な毒性／発がん性
(Experimental animal specific toxicity/carcinogenicity)

実験動物に特異的な毒性／発がん性

α_{2u} -グロブリン腎症／腎腫瘍

d-リモネン、ジクロロベンゼンなどを雄ラットに投与すると、近位尿細管に α_{2u} -グロブリン陽性の硝子滴の沈着を特徴とする α_{2u} -グロブリン腎症が起こる。この腎症の発症には、雄ラットに特異的な蛋白質である α_{2u} -グロブリンが必須であり、性および動物種特異的な変化であると結論されている。硝子的変性の他に好酸性小体として発現するが、いずれの病変も免疫組織化学等で α_{2u} -グロブリンが証明された場合にのみ、ヒトへは外挿できないと結論できる。長期投与により α_{2u} -グロブリン腎症に伴って雄ラットに好発する腎腫瘍（腎腺腫・腺癌）は、 α_{2u} -グロブリンが雄ラットに特有の蛋白であることから、ヒトへは外挿できないと結論されている (Meek *et al.*, 2003)。

実験動物に感受性の高い毒性／発がん性

げっ歯類における甲状腺濾胞上皮びまん性過形成／甲状腺腫瘍

げっ歯類では、サイロキシン結合グロブリンが欠如しているため、血中の蛋白結合型甲状腺ホルモンが少なく、甲状腺ホルモンの半減期も短いため、抗甲状腺物質や肝薬物代謝酵素誘導による甲状腺ホルモン分解亢進によって、血中の甲状腺ホルモンレベルの低下が起きやすい。negative-feedback 機構を介して甲状腺刺激ホルモン (TSH) の分泌が促進される結果、濾胞上皮のびまん性過形成を生じ、さらには濾胞性腫瘍の発生がみられる。ヒトではげっ歯類に比較すると甲状腺ホルモンの血中半減期が長く、抗甲状腺物質により TSH の上昇は起こりにくいため、抗甲状腺物質の長期投与による甲状腺腫瘍発生はげっ歯類に比べて感受性が非常に低いと考えられている (Capen & Martin, 1989; Hard, 1998; Elcombe *et al.*, 2002)。

実験動物に特異性の高いことが予想される発がん性

マウス特異的発がん

マウスの肝および肺に腫瘍を誘発するジクロロメタンなどは、同じ曝露条件でラットには同じ腫瘍を誘発しない。それらの代謝産物が発がんに関係していると考えられるが、マウスではそれらの代謝に関わる酵素活性が、ヒトやラットに比較して著しく高く、発がん作用機序には動物種差があることが示されている (Gaylor, 2000; Pereira, 1985)。

Fischer ラットの LGL 白血病

LGL (大型顆粒リンパ球) 白血病は F344 ラットで特異的に自然発生率が高く、他の系統のラット、マウス及びヒトでは稀であるため、ヒトへの外挿は困難と考えられるが (Thomas *et al.*, 2003; Frith *et al.*, 1993)、その発生増加の意義については結論されていない。

実験動物に固有の臓器における発がん

Zymbal 腺や前胃はヒトには存在しないため、関連臓器や他動物種に類似の病変が認められない場合は、ヒトにおけるリスクは低いと考えられるが、その発生増加の意義については意見が分かれる。

げっ歯類におけるペルオキシソーム増生／肝細胞肥大／肝腫瘍

クロフィブレートなどの抗高脂血症剤や可塑剤などをげっ歯類に投与すると、ペルオキシソームの増生を伴って肝細胞が肥大する。このような薬剤はペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (PPAR) 作動薬と呼ばれ、げっ歯類では肝細胞肥大に加えて肝細胞腫瘍を誘発するが、ペルオキシソーム増生反

応には動物種差が大きく、ヒトにおける反応は極めて低いことが知られている。このようなメカニズムから、ヒトでの肝発がんのリスクは否定的であったが (Bentley *et al.*, 1993; Klaunig *et al.*, 2003)、最近になって PPAR 作動薬の中には肝腫瘍以外にも血管肉腫、腎・膀胱腫瘍、線維肉腫、脂肪(肉)腫などの腫瘍を誘発することが明らかとなり、現在メカニズム検証中となっている (Aoki, 2007)。

実験動物に特異性の高いその他の発がん

薬物代謝酵素誘導とげっ歯類の肝肥大及び肝腫瘍
結石形成とラット膀胱腫瘍
高カルシウム血症に伴うラット副腎髄質腫瘍
ラット精巣間細胞腫
プロラクチンとげっ歯類の乳腺腫瘍
異物とラット皮下腫瘍
ラット心内膜神経鞘腫
トリプシンインヒビターとラット膵腺房細胞腫瘍
アドレナリン受容体刺激とラット卵巣間質腫瘍
胃酸分泌抑制とラットのカルチノイド腫瘍
ラットの下垂体腫瘍
マウスの卵巣管状腺腫または管状間質腺腫

一般に、ホルモンによって生ずる腫瘍は動物種差が顕著であり、実験動物で得られたデータをヒトに外挿することは困難なことも多い。上記の腫瘍は、同様な作用機序がヒトではないか、あっても感受性の違いから、ヒトにおいては腫瘍発生に至る可能性は低いと考えられている。

実験動物に特異的な毒性の一般論的な評価のスキーム

病変発現の機序が実験動物特異的である場合 (例: α_{2u} -グロブリン腎症)

病変発現機構 (α_{2u} -グロブリンの蓄積) が動物種特異的であることを確認できれば、ヒトには外挿されない。

病変発現の機序が実験動物高感受性である場合 (例: 甲状腺濾胞上皮びまん性過形成など)

病変発現機構 (TSH の上昇など) が動物種高感受性であることを確認できれば、ヒトへの外挿性は高くない。

病変が動物種や系統に特有な臓器に発現した場合 (例 Zymbal 腺、前胃、タペタムの病変など)

関連する臓器や他動物種に類似の病変が認められないことを確認できれば、ヒトにおけるリスクは低いと考えられ、関連・類似する臓器 (食道、網膜など) に毒性が認められれば、ヒトへの毒性影響を検討する必要がある。

参考文献

1. Meek ME, Bucher JR, Cohen SM, Dellarco V, Hill RN, Lehman-McKeeman LD, Longfellow DG, Pastoor T, Seed J, Patton DE. A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action. *Crit Rev Toxicol.*; 33: 591-653, 2003.
2. Capen CC, Martin SL. The effects of xenobiotics on the structure and function of thyroid follicular and C-cells. *Toxicol Pathol.*17: 266-293, 1989.
3. Hard GC. Recent developments in the investigation of thyroid regulation and thyroid carcinogenesis. *Environ Health Perspect.* 106: 427-436, 1998.
4. Elcombe CR, Odum J, Foster JR, Stone S, Haslam S, Soames AR, Kimber I, Ashby J. Prediction of rodent nongenotoxic carcinogenesis: evaluation of biochemical and tissue changes in rodents

- following exposure to nine nongenotoxic NTP carcinogens. Environ Health Perspect. 110: 363-375, 2002.
5. Bentley P, Calder I, Elcombe C, Grasso P, Stringer D, Wiegand HJ. Hepatic peroxisome proliferation in rodents and its significance for humans. Food Chem Toxicol. 31: 857-907, 1993.
 6. Klaunig JE, Babich MA, Baetcke KP, Cook JC, Corton JC, David RM, DeLuca JG, Lai DY, McKee RH, Peters JM, Roberts RA, Fenner-Crisp PA. PPAR α agonist-induced rodent tumors: modes of action and human relevance. Crit Rev Toxicol. 33: 655-780, 2003.
 7. Aoki T. Current status of carcinogenicity assessment of peroxisome proliferator-activated receptor agonists by the US FDA and a mode-of-action approach to the carcinogenic potential. J Toxicol Pathol. 20: 197-202, 2007.
 8. Gaylor DW. New issues in cancer risk assessment. Drug Metab Rev. 32: 187-192, 2000.
 9. Pereira MA. Mouse liver tumor data: assessment of carcinogenic activity. Toxicol Ind Health. 1: 311-333, 1985.
 10. Thomas J, Haseman JK, Goodman JI, Ward JM, Loughran TP Jr, Spencer PJ. A review of large granular lymphocytic leukemia in Fischer 344 rats as an initial step toward evaluating the implication of the endpoint to human cancer risk assessment. Toxicol Sci. 99: 3-19, 2007.
 11. Frith CH, Ward JM, Chandra M. The morphology, immunohistochemistry, and incidence of hematopoietic neoplasms in mice and rats. Toxicol Pathol. 21: 206-218, 1993.

[解説-3]

非発がん毒性指標へのベンチマークドース(Benchmark Dose)アプローチの適用 (Application of Benchmark Dose approach to non-cancer endpoint)

BMD アプローチを用いることによる利点は2つある。一つは毒性試験結果としてNOAELが得られなかった場合にBMDL (BMD Low bound)を求めることが出来れば、LOAELを用いた場合に比べより適切な値を用いることが出来るばかりでなく、追加の不確実係数UFを用いる必要がなくなる。2つ目は、NOAELはあくまでも実験で得られた最大無毒性投与量であるため、設定投与量以外の値をとることは出来ず、閾値設定の根拠として必ずしも相応しくない。

動物実験のデータをヒトに外挿する場合に、種間差及び種内差のUFは常に必要であり、また、短期試験の場合は、長期への外挿UFが必要である。これら3要素については、特別に根拠のある場合を除いて一般的な情報を当てはめるのが適切である。しかし、LOAELを用いた場合の適用UFについては評価者によってUFの数値が大きく異なる場合がある。一方、用量反応性曲線から概略のNOAELが予測出来る場合があるが、評価者によりその推定値がかなり異なる可能性がある。近年、BMDLは一般的にNOAELに相当することが認められるようになってきたところで、これには用量反応性とデータのばらつきを考慮した統計学的要素が含まれることから、むしろ推奨されるようになっている。通常は、95%信頼下限界値が用いられている。(Crump 1984)

このようにBMDLは用量反応性とデータのばらつきを考慮した統計学的要素が含まれることから、実験結果としてNOAELが得られている場合でもより適切な閾値設定の根拠としてBMDLを用いることが推奨されている。Fig 1にBMDLの概念図とTDIとの関連性を示す。

次に、BMDL適用の有用例を以下に示す。Fig 1で、A、B共に投与量30mg/kg/dayで初めて奇形発生率が0となるため、NOAELはいずれも30mg/kg/dayであり、NOAELを根拠とすれば、両物質共に同等の毒性強度となる。しかし、図から推定される毒性強度は明らかにAの方が強い。そこで、BMDLを求めると、Aは15.7mg/kg/day、Bは52.3mg/kg/dayとなり、AはBのおよそ3倍毒性強度が高いことがわかる。これは実際の用量反応曲線を良く反映していると判断でき、また、BMDLがNOAELに相当することの適正も判断できる。

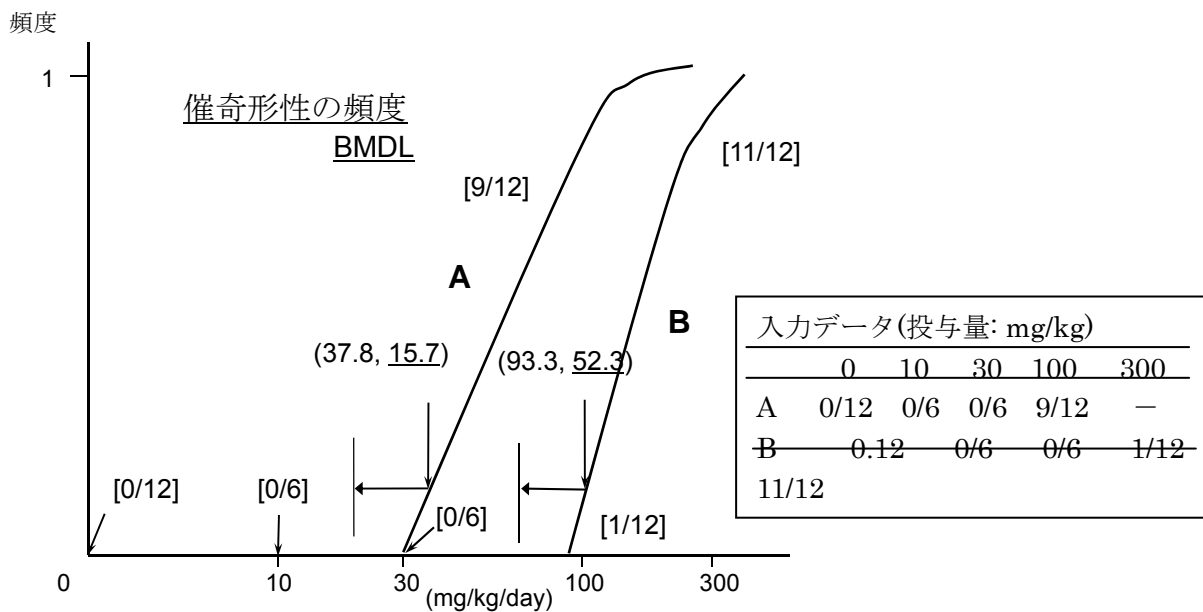
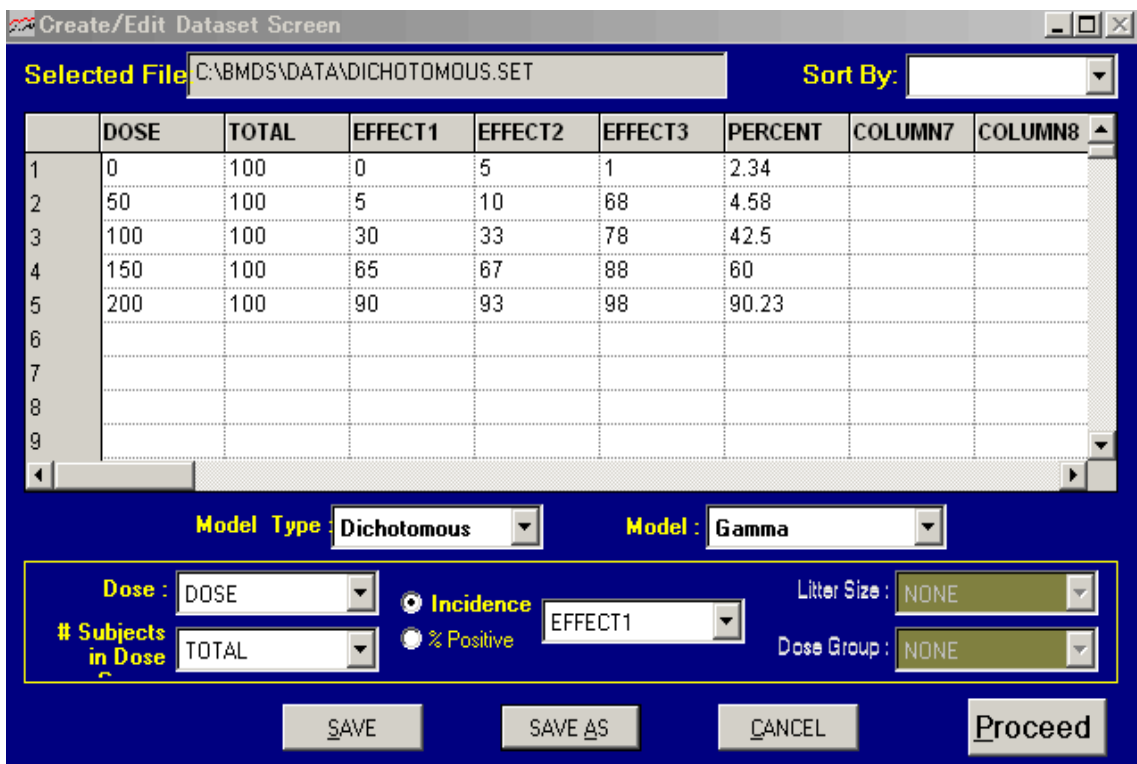


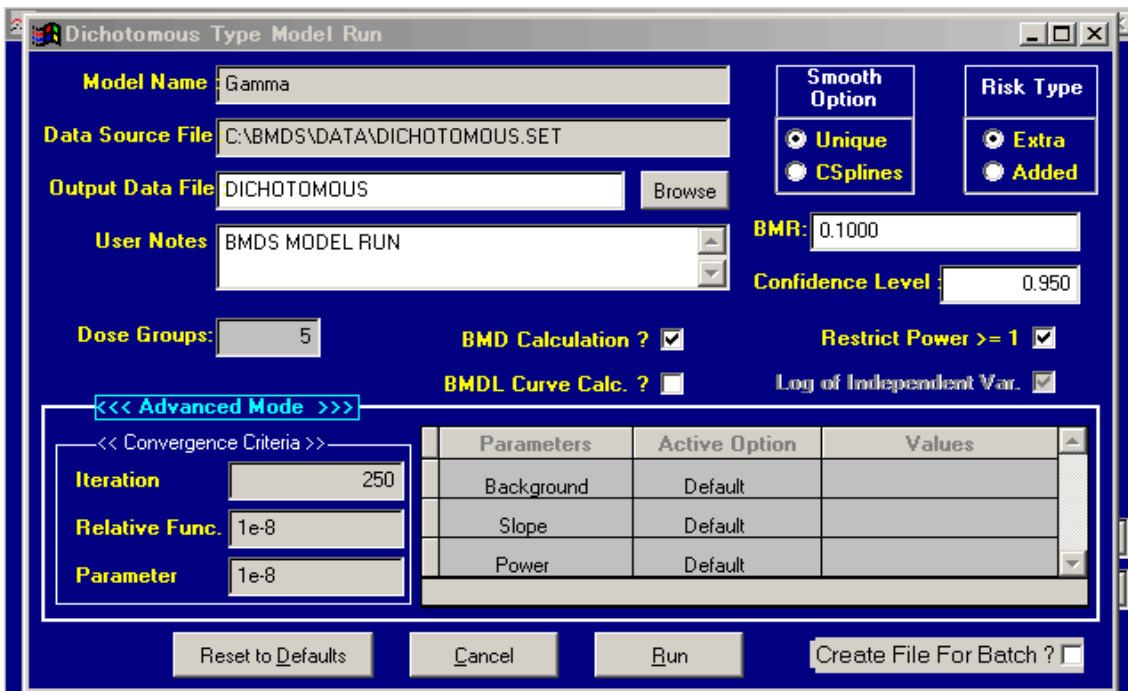
Fig1 : ベンチマークドースの実例

BMDL の計算方法

US EPA の BMDS Version 1.4.1 を download し、file を open する。毒性発現率のデータ解析には Dichotomous.set の file を開く(下図)。Dose、Total、Effect1 にそれぞれ投与量、その総動物数、発現動物数を入力し、Model Type で Dichotomous を選択し、Model の中から適切なものを選ぶ。



Model には Gama Multi-Hit、Log-Logistic、Multistate、Probit、Quantal-Linear、Weibull がある。ここでは Gamma を選択し、Proceed をクリックすると、下図のスクリーンとなる。



通常、Smooth Option は Unique を、Risk Type は Extra を選択し、BMR: Benchmark Response は 10%、Confidence Level は 0.95 として Run をクリックすると表-1 のように計算される。また、同時に下図のように用量反応関係が図示され、実際のデータとシミュレーション曲線との関係を目視で確認できる。表-2 は US EPA で提供されているすべての Model での計算結果を示した。P-value はそれが 0.1 以上の場合に適合度合格となる。Quantal-Linear は不合格である。さらに AIC の値を比較し、値が低いほど入力データと用量反応曲線の適合度が良いことになる。この表からは AIC が Weibull Model で最も低い値をとっているが、目視評価ではいずれの Model でも適合しており、従って、BMDL の値は Model 間であまり違いのないことがわかる。

表-1 モデルデータの BMDL10 値

Dose	Est. Prob.	Expected	Observed	Size
0	0.0000	0.000	0	100
50	0.0379	3.793	5	100
100	0.3208	32.083	30	100
150	0.6711	67.109	65	100
200	0.8784	87.843	90	100

Goodness of Fit AIC: 361.607, P value = 0.7446, Specified effect = 0.1,

Risk Type = Extra risk, Confidence level = 0.95, BMD = 66.037, BMDL = 57.63

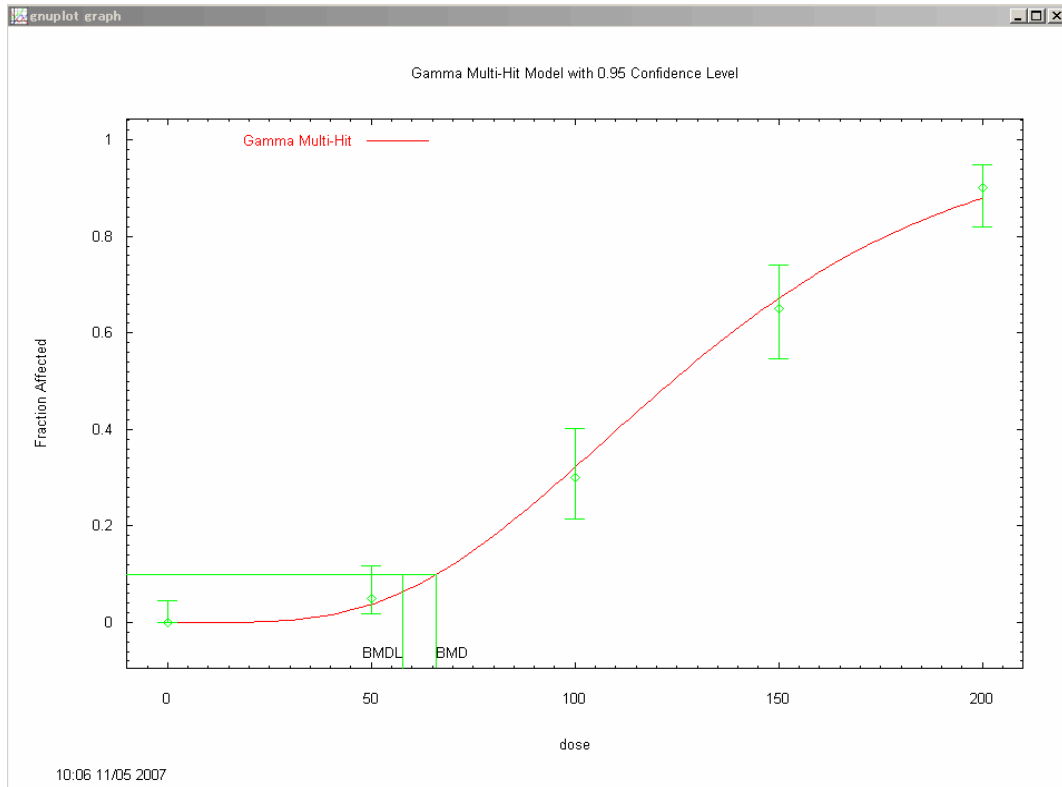


Fig 2 : 用量反応曲線と BMDL (US EPA: BMDS Version 1.4.1)

表-2 各種 Model による BMDL10 値

Model	AIC	P-value	BMD	BMDL
Gamma Multi-Hit	361.607	0.7446	66.0	57.6
Log-Logistic	362.982	0.4538	68.2	59.8
Multistage	360.474	0.9929	63.9	52.3
Probit	364.271	0.2652	66.1	58.7
Quantal-Linear	423.594	0.0000	17.7	15.6
Weibull	360.400	0.9994	64.2	55.2

BMD アプローチの使用例

我々は新生児ラットと若齢ラットの感受性比較のため、両試験の pNOAEL (予備試験結果を含めて評価し、出来る限り適切な NOAEL 相当値を導き出した。一点値が不適切な場合は範囲として表記) を比較した。また、同時に各試験における BMDL を算出し、AIC 及び目視による適合性で評価した結果、BMDL と pNOAEL はかなり類似した値であった。そこで、すべてのデータを両対数軸にプロットし、相関係数を求めたところ、 $r=0.904$ と良い相関性が示された (Fig 3)。

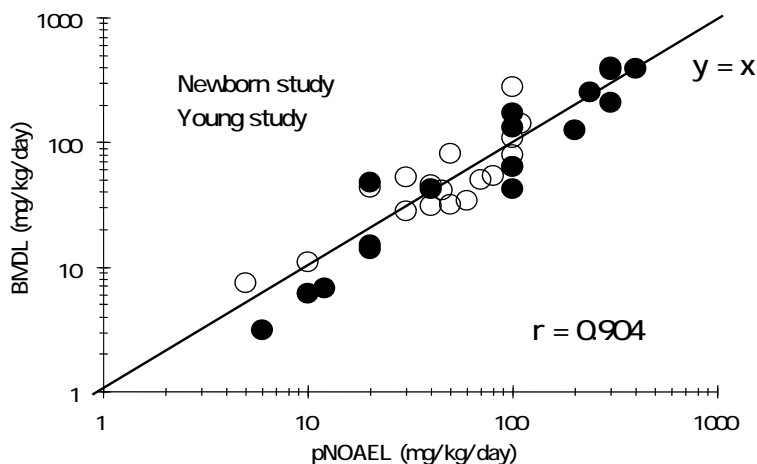


Fig3 : 新生児及び若齢ラット試験のBMDL10とpNOAELとの相関性

参考文献

Crump KS (1984) A new method for determining allowable daily intakes. *Fund Appl Toxicol* **4**, 854-871.

Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Dourson M, Parker A, Hirose A, Nakai S, Kamata E, Ema M (2007) Pediatric Susceptibility to 18 Industrial Chemicals, A Comparative Analysis of Newborn with Young Animals. *Regul Toxicol Pharmacol*, **47**, 296-307.

[解説-4]

不確実係数の分割および置き換えに基づく種差・個体差の不確実係数（化学物質特異的調整係数：CSAF）の適用について
 (Application of subdivision and replacement of uncertainty factors for inter- and intra-species differences (chemical specific adjustment factors))

化学物質による毒性の発現は、通常投与部位における吸収、標的組織/器官への分布、標的組織/器官による体循環からの取り込み、および標的組織/器官中での反応というような過程を通して起きると考えられている。この一連のプロセスのうち、親化合物または活性代謝物が体循環を通して標的組織/器官へ送達されるまでの過程を薬物動態（ファーマコキネティクス：PK）に関わる様々な因子に支配される過程であると考え、標的組織/器官内における反応は薬物作用様式（ファーマコダイナミクス：PD）に関わる因子に依存すると考えた。このようなキネティクスとダイナミクスに分ける理由は、種差および個人差の係数をこの二つの見解に分割するために使用するデータが、動物種差についてはげっ歯類とヒトとの生理学的な差から、個人差については臨床薬理学の文献からおもに算定することが可能であると考えられるからである。それらの算定は、血漿濃度の測定（キネティクス）、およびモデル化された *in vitro* 試験またはヒト *in vivo* 試験から得たデータ（ダイナミクス）に基づいている。また、キネティクス用に使われるデータは、通常化学物質または活性代謝物の一般的な体循環濃度（血中濃度）に基づくことになり、生理学的薬物動態（PBPK）モデルによる解析結果もPKに関わる因子の算定に使用できる。

一方、慢性動物試験から得た無毒性濃度（NOAEL）または最小毒性濃度（LOAEL）に基づいて健康についての参考指針値（許容1日摂取量（ADI）、耐容1日摂取量（TDI）、レファレンスドーズ（RfD）

など)を設定するために、FAO/WHO 合同食品添加物・汚染物質委員会 (JECFA)、FAO/WHO 合同残留農薬会議 (JMPR) などの国際的な機関では、デフォルトの安全/不確実係数として通常 100 という値を 40 年以上にも渡って使用してきている。この値は、動物種差および個人差を考慮した 2 つの係数の積つまり 10×10 を表しているとされている。化学物質特異的調整係数 (CSAF) の概念は、PK または PD に関する上記のような実験的または理論的な定量的データを用いることにより、種差または個人差についてのデフォルトの不確実係数 10 を変更することによって、リスクアセスメントの用量反応評価手順に組み入れる方法を提供するために導入された概念である。種差または個人差の各係数 10 を適切に配分されたサブファクターに分割することにより、PK または PD を組み入れることが可能となる。このサブファクターの適切な配分に関しては、国際化学物質安全性計画 (IPCS) の 1994 年の会議で国際的に最初に討議された。Renwick (1993) は、限定した数の化学物質 (その大多数は経口または静脈注で健常人および患者に投与された) に対する、PK および PD の種差および個人差に関するデータを解析した。10 の不確実係数を分割することは、主に CL、血漿または組織濃度-時間曲線下面積 (AUC) のような薬物動態パラメータのデータに基づいていた。これらのデータが長期投与期間中の定常状態の身体負荷に直接関与しているからである。ヒトのダイナミックデータは、ヒト組織を使用した *in vitro* 用量/反応データ、または *in vivo* の薬理学的および治療反応の範囲に対する薬物動態-薬力学モデリングに基づいていた。モデルを個人のデータに適用することにより、個人間の反応のバラツキは、キネティクス個人のバラツキと相関している。得られたデータに基づいて、各係数 10 を PK に対し $10^{0.6}$ (4.0)、PD に対し $10^{0.4}$ (2.5) に分割することが可能であることが提案された。一般的に、げっ歯動物はヒトよりも速く化学物質を代謝する。心拍出量や腎肝の血流量など、化学物質のクリアランスおよび排泄の主な決定因子である基本的生理学的パラメータにおいて、その分割値の差はラット (最も一般的に試験動物として使用される) とヒトでは約 4 倍と一貫している。この Renwick (1993) による解析に基づいて、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 作業グループが引き続きレビューし、種間係数の 4.0×2.5 分割は、種間の根本的な生理的違いに基づいているので適切であると結論付けたが、Renwick (1993) の解析データベースは、個人差について 10 倍の係数を不均等に分割することを正当化するには不十分であり、それゆえ、個人差の係数は $10^{0.5}$ (3.16) ずつ PK と PD に均等に 2 分割された。この個人差係数の均等分割は、その後の化学物質 60 種の適切な速度論的パラメータと、化学物質 49 種に関連する毒性作用の濃度-作用データにより支持された。

その結果、種差と個人差の不確実係数は以下の様に分割されることになった。

$$\begin{aligned}
 100 &= \text{種差 (10)} \times \text{個人差(10)} \\
 &= \text{種差 (AK}_{UF}(4.0) \times \text{AD}_{UF}(2.5)) \times \text{個人差 (HK}_{UF}(3.0) \times \text{HD}_{UF}(3.0)) \\
 &\quad \text{AK}_{UF} = \text{動物とヒトとの種差に対するPKのデフォルトサブファクタ} \\
 &\quad \text{AD}_{UF} = \text{動物とヒトとの種差に対するPDのデフォルトサブファクタ} \\
 &\quad \text{HK}_{UF} = \text{ヒトの個人差に対するPKのデフォルトサブファクタ} \\
 &\quad \text{HD}_{UF} = \text{ヒトの個人差に対するPDのデフォルトサブファクタ}
 \end{aligned}$$

不確実係数の分割手法を適用する場合は、これらの分割された不確実係数を実験データや理論的数値データで置き換えることになるが、それぞれの係数は化学物質特異的調整係数 (CSAF) として、以下のように置き換えることになる。

$$\begin{aligned}
 \text{AK}_{UF} &\leftarrow \text{AK}_{AF} = \text{種差に関連するPKの補正係数} \\
 \text{AD}_{UF} &\leftarrow \text{AD}_{AF} = \text{種差に関連するPDの補正係数} \\
 \text{HK}_{UF} &\leftarrow \text{HK}_{AF} = \text{ヒトの個人差に関連するPKの補正係数} \\
 \text{HD}_{UF} &\leftarrow \text{HD}_{AF} = \text{ヒトの個人差に関連するPDの補正係数}
 \end{aligned}$$

例えば、動物とヒトとの標的器官における化学物質濃度の違いに関して、CSAF を算定し動物とヒトのトキシコキネティクスとの差に対する AK_{UF} サブファクター (4.0) をトキシコキネティクスの種差に関連する補正係数 AK_{AF} に置き換えることが可能となる。リスクアセスメントに使用される種差と個体差を合わせた総合の不確実係数は、このデフォルトサブファクタの置き換えに使用した AK_{AF} を、適合するデータが得られない残りのデフォルトサブファクタ ($AD_{UF} \times HD_{UF} \times HK_{UF}$) と積算して得られる複合値となる。

$$UF (\text{種差} \times \text{個人差}) = AK_{AF} \times (AD_{UF} \times HD_{UF} \times HK_{UF}) = AK_{AF} \times 25$$

このような方法で、化学物質特有なデータを、ADI、TDI または RfD などの健康についての参考指針値を算定するために定量的に導入することが可能となり、データの不確実性を少なくすることが可能になる。但し PK 用にデフォルトサブファクタを置き換えるデータは、通常化学物質または活性代謝物の血中濃度に基づいているので、使用する PBPK モデルに標的組織/器官内の生物活性と解毒過程が組み入れられている場合は、キネティクスとダイナミクスへの分割を再考慮する必要がある。また毒性発現モデルが接触部位における作用に関するものに限定される場合にも同様に分割の再考が必要である。

これまでの慣習的な概念として、種差とヒトの個人差のデフォルトの不確実係数を 10×10 として、PK および PD のデフォルトサブファクタ値を設定してきているが、今回の提案では、解説-5 にあるように、種差ヒトの個人差デフォルト値の考え方に新しい概念を取り入れている。その結果として下記に示した考え方から、ラットまたはハムスターの場合は、種差とヒトの個人差の係数はそれぞれ 25×4 となるので、種差の 25 の中の AK_{UF} と AD_{UF} の分割に関しては、上記の種差分割の指数の比 $0.6 : 0.4$ を適用して、 AK_{UF} : ($25^{0.6} = 7$) と AD_{UF} ($25^{0.4} = 3.6$) に分割した。一方、個人差の 4 の分割に関しては、 HK_{UF} と HD_{UF} について等分割が行われているので、 HK_{UF} : ($4^{0.5} = 2$) と AD_{UF} ($4^{0.5} = 2$) に分割した。同様の考えに基づき、マウスに関する種差と個人差の不確実係数は、 $UF = 150$ (37.5×4) なので、 AK_{UF} : 9.0 と AD_{UF} : 4.2 に分割し、ウサギ、サル、イヌに関しては、 $UF = 40$ (10×4) なので AK_{UF} : 4.0 と AD_{UF} : 2.5 に分割した。どちらの場合も、ヒトの個人差のデフォルト値は動物種に関係ないので、 HK_{UF} : (2) と AD_{UF} (2) に分割した。

ラットまたはハムスターの場合について、種差の 95%タイル値(ハムスター: 34.4、ラット: 27.5)と個人差の 95%タイル値(5.09)を元に計算した。種差の平均値が約 30、個人差が約 5 でその比は 6:1 であり、種差と個人差の 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、掛け合わせたとき 100 とするために 25:4 とした。従って、 $25 \times 4 = 100$

$25^{0.6} = 6.9445$ から 7.0、 $25^{0.4} = 3.5999$ から 3.6 とし、 $7.0 \times 3.6 = 25.2$ となる。

マウスの場合は、種差の 95%タイル値(48.2)と個人差の 95%タイル値(5.09)であるが、個人差を 4 とすれば、 $37.5 \times 4 = 150$ となる。 $37.5^{0.6} = 8.8646$ から 9.0、 $37.5^{0.4} = 4.2526$ から 4.2 とし、 $9.0 \times 4.2 = 37.8$ となる。

ウサギ、サルまたはイヌの場合は、種差の 95%タイル値(うさぎ: 13.8、サル: 11.7、イヌ: 9.63)と個人差の 95%タイル値(5.09) であるが、個人差を 4 とすれば、 $10 \times 4 = 40$ となる。 $10^{0.6} = 3.98107$ 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。

参考文献

Renwick AG (1991) Safety factors and establishment of acceptable daily intakes. Food Addit Contam, 8, 135-150.

Renwick AG (1993) Data-derived safety factors for evaluation of food additives and environmental contaminants. Food Addit Contam, 10, 275-305.

WHO/IPCS (1994) Assessing human health risk of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. Environmental Health Criteria, No. 170. International Program on Chemical Safety, WHO/UNEP/ILO, World Health Organization, Geneva, Switzerland.

WHO/IPCS (1999) Principles for assessment of risks to human health from exposure to chemicals. Environmental Health Criteria, No. 210. International Program on Chemical Safety, WHO/UNEP/ILO, World Health Organization, Geneva, Switzerland.

[解説-5]

動物からヒトへの外挿 (種差, **Extrapolation of animals to humans, Interspecies differences**)

関連する重要な文献情報を整理すると以下の 5 文献、7 種の情報があつた (表-1)。

表-1: 実験動物からヒトへの外挿に関する文献情報

分析条件	結果	引用文献
ヒトと動物での 18 種の抗がん剤の MTD 比較	MTD の投与量を体表面積補正することにより全ての動物種で同じ値となる	Freireich et al. (1966)
184 化合物のラット、マウス、イヌの NOAELs; 代謝サイズ補正	NOAEL 比の幾何平均は 1, 幾何標準偏差は 6	Vermeire et al. (1999)
上記解析で化合物数を増加	NOAEL 比の幾何平均は 1, 幾何標準偏差は 4.5	Vermeire et al. (2001)
ヒトと 5 種の動物間で 71 物質の PK データ比較	caloric demand による補正でヒトと動物間の違いが消失	Schneider et al. (2004)
ヒトと 5 種の動物間で 63 種の抗がん剤の MTD 比較	caloric demand による補正でヒトと動物間の違いが消失	Schneider et al. (2004)
ラット、マウス、イヌでの生涯曝露による農薬の NOAEL 比較	caloric demand による補正で動物間の違いが消失	Schneider et al. (2004)
アセスメントファクターに焦点を当てた総説	アプローチ法としては保守的な、安全サイドに立った方法を推奨	Falk-Filipsson et al. (2007)

種差とは動物種間の違いであるが、リスクアセスメントでは実験動物で得られたデータをヒトに外挿する際に用いる因子を指す。これは化学物質毎に異なることが推定され、特にその代謝経路が異なった場合は単純ではない。そこで、実際に評価の対象とする化学物質についての直接的データがある場合はそれを用いることとする。しかし、化学物質固有のデータ (代謝経路を含めて) が得られていない場合が多いため、その場合には実験動物とヒトで生物学的には同等であり、身体の大きさの違いからくる生理学的要素が異なっているだけと仮定して違いを求める。通常はこの不確実係数を 10 として用いてきた。

当初は、生理学的違いを体重当たりの体表面積に比例すると想定し、[Freireich ら\(1966\)](#)の報告がその基盤となっていた。解析内容は、18 種の抗がん剤について、ヒト、サル、イヌでは 5 日間の継続投与で耐えられる最大耐量(MTD)を、ラット、マウス、ハムスターでは LD₁₀ をそれぞれ MTD とし、投与量を体表面積当たりで表示する (体表面積補正する) とヒトを含めた全ての動物間で修正投与量当たりの毒性が同等であることが示された。その一部を **Fig 1** に示す。そこで、ラット、マウスでの投与用量をヒトに外挿するときは、それぞれ 5.6、12.6 で割ることになる。但し、これはあくまでも一部の医薬品についての結果で、またヒトの場合はがん患者であることから、不確実係数を一般的には 10 とすることが適当であろうとされていた(**Fig 2**) ([Dourson & Stara, 1983](#))。なお、投与量のヒトへの外挿

を体表面積補正している例としては、ICH の残留溶媒基準値の設定方法の原則がある (Connelly ら, 1997)。

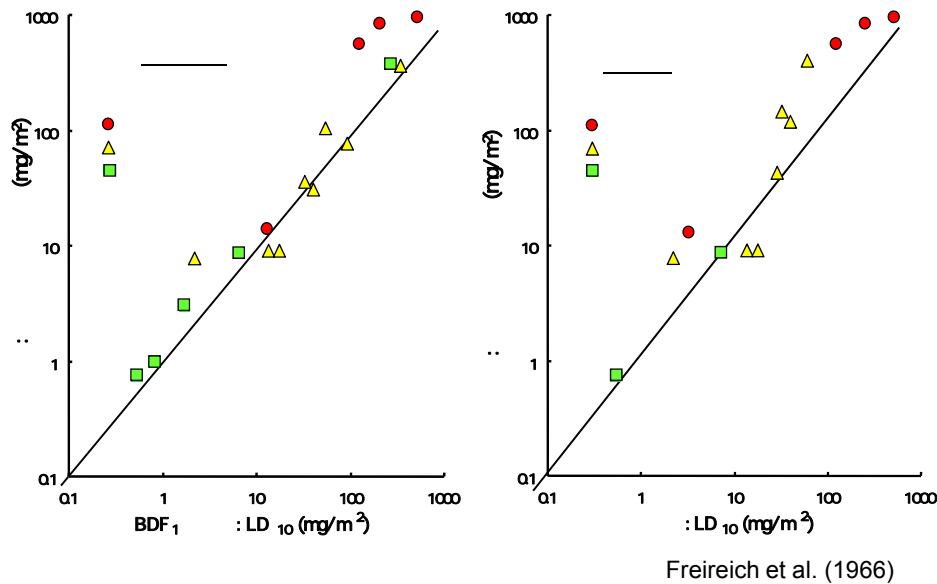


Fig1 : げっ歯類とヒトでの抗がん剤の毒性比較

$$\text{体表面積 (BS)} = \frac{K \times W(\text{g})^{2/3}}{10^4} (\text{m}^2) \quad \frac{\text{BS}}{W} = \frac{K}{10^4 \times W^{1/3}} (\text{m}^2/\text{g})$$

K value: ヒト; 9-11, マウス; 9.0, ラット; 9.0

$$\frac{\text{実験動物}}{\text{ヒト}} = \frac{K_a}{10^4 \times W_a^{1/3}} \times \frac{10^4 \times W_h^{1/3}}{K_h} \cong \frac{W_h^{1/3}}{W_a^{1/3}}$$

ヒト; 60kg, マウス; 30g, ラット; 350g

$$\text{マウス;} \frac{60000^{1/3}}{30^{1/3}} = 12.6 \quad \text{ラット;} \frac{60000^{1/3}}{350^{1/3}} = 5.6$$

Freireich et al. (1966)

UF: 10

Fig2 : 実験動物からヒトへの体表面積補正

Vermeire ら(1999)は、農薬、EU 既存化学物質、IPCS EHC、JMPR 及び文献データから 184 物質のラット、マウス、イヌでの経口 NOAEL を比較した。このデータには発がん性に関する NOAEL は含まれていない。それぞれの動物の投与量を metabolic size の違いで補正して比較すると、NOAEL 比の分布は対数正規分布となり、3つの組合せで geometric mean (GM)が平均 1、geometric standard deviation (GSD)が平均 6 となった。Vermeire ら(2001)はさらにこのデータベースを拡充し、再評価して、GM の平均が 1、GSD の平均が 4.5 となることを示した。

最近、Schneider ら(2004)は 71 物質について、ヒトと 5 種の実験動物での体重当たりの CL_{tot} の違いは caloric demand に基づく尺度補正と比較的良く一致していることを示した。さらに、上述の

Freireich ら(1996)の 18 種の抗がん剤のデータに加えて、その後に公表された 6 文献から 63 種の抗がん剤について解析し、ヒトと 5 種の実験動物での体重当たりの MTD 中央値の違いを比較した (表-2)。これら 5 つの組合せの結果は、体表面積補正よりも caloric demand 補正と良く一致しており、これは caloric demand による補正でヒトと実験動物の違い、すなわち種差の中央値が概ね解消されることを示している。ところで、リスクアセスメントにおける動物からヒトへの外挿とは、動物集団における NOAEL とヒト集団における NOAEL の違いを意味し、MTD の違いを意味するものではない (Dourson ら, 2002)。そこで、216 種の農薬の毒性試験結果から NOAEL の得られているものについて、ラット及びマウスでは 13 週投与、イヌでは 1-2 年投与データを比較すると、3 種の動物間での違いは上述と同様に体表面積補正よりも caloric demand に基づく尺度補正とより一致していた (表-3)。さらに、Schneider ら(2004)は抗がん剤のヒト MTD と 5 種の実験動物 MTD の比が caloric demand 補正で中央値と分布がほぼ重なることを示し、上記の CL_{tot} 及び抗がん剤のデータについて、いずれも caloric demand 補正により中央値が約 1、95%タイル値が約 7、標準偏差が約 3 となることを示した (表-4)。

表-2：ヒトと実験動物の抗がん剤 MTD 比較

(/ヒト)	マウス	ハムスター	ラット	サル	イヌ
試験数	55	18	16	35	63
中央値	8.0	7.6	2.6	2.4	1.2
5-95%タイル	2.3-51	1.3-52	1.4-22	0.5-15	0.2-7.0
補正法					
体重	1	1	1	1	1
Caloric demand	7.4	5.9	4.9	2.2	1.7
体表面積	14	11	8.3	2.9	2.0

Schneider et al. (2004)

ヒトと実験動物の最大耐量に関して：Caloric demand による補正で、ヒトと実験動物の違い (種差) の中央値が概ね解消

表-3：実験動物間での農薬の NOAEL 比較

	マウス/ラット	ラット/イヌ	マウス/イヌ
試験数	43	113	33
中央値	2.22	1.70	6.00
5-95%タイル	0.2-24	0.1-17	0.3-45
補正法			
体重	1	1	1
Caloric demand	1.9	2.5	4.5
体表面積	2.6	3.4	7.4

Schneider et al. (2004)

NOAEL に関して：実験動物間の違い (種差) の中央値の補正は体表面積より Caloric demand の方が適切

表-4：Caloric demand 補正後の中央値と分布

	医薬品の総クリアランス	抗がん剤の毒性
中央値	1.11	0.96
75%タイル	1.96	1.94
95%タイル	6.49	7.04
幾何平均	1.21	0.97
幾何標準偏差	2.62	3.23

Schneider et al. (2004)

医薬品は 71 種、抗がん剤は 63 種に関する動物データを caloric demand で補正した後、ヒトのデータで割った値の中央値と分布

最近、Falk-Filipsson ら(2007)は以上のデータを総合評価し、種差に関する中央値は動物からヒトへの体表面積補正よりも caloric demand で評価し、さらにそのばらつきを Schneider らの 95% タイル値を用いて 7 とするのが適切であるとした。例えば、ラットの場合は種差を 4 として、 4×7 から 28 が不確実係数として適切である(Fig 3)。このように確率分布を考慮した不確実係数の取り扱いはより適切であると考えられる。

$$\begin{array}{l} 1 \text{ _____} \\ \qquad \qquad \qquad =12.6 \qquad =5.6 \\ \\ 2 \text{ Caloric demand} \\ \\ \text{マウス ; } \frac{60000^{1/4}}{30^{1/4}} = 6.69 \qquad \text{ラット ; } \frac{60000^{1/4}}{350^{1/4}} = 3.62 \\ \\ \qquad \qquad \qquad \text{UF 10} \\ \qquad \qquad \qquad 4 \times 7 \quad 28 \end{array}$$

Fig3 : 動物実験からヒトへの外挿のまとめ

結論

Verimeire ら及び Schneider らの解析報告から、実験動物とヒトとの毒性感受性については体表面積補正よりも caloric demand (メタボリックサイズ) の尺度補正の方が適切であること、従って、動物種によって相当の値の違いがあり、一律に UF 10 を適用することは不適切であると判断する。そこで、動物種毎に (実際には体重を基準に) caloric demand を平均的違いとし、幾何標準偏差値の 3.23 を用いることが適当であると結論する。

参考文献

Connelly JC, Hasegawa R, McArdle JV, Tucker ML (1997) ICH Guideline Residual Solvents. *Pharmaeuropa* 9, suppl. 1 S1-S68.

Dourson, M, Charnley, G, Scheuplein, R (2002) Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. II. Risk and regulation. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **35**, 448-467.

Dourson ML, Stara JF (1983) Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors. *Regul Toxicol Pharmacol*, **3**, 224-238.

Falk-Filipsson A, Hanberg A, Victorin K, Warholm M, Wallén M (2007) Assessment factors—Applications in health risk assessment of chemicals. *Environ Res*, **104**, 108-127.

Freireich EJ, Gehan EA, Rall DP, Schmidt LH, Skipper HE (1966) Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. *Cancer Chemother Rep*, **50**, 219-244.

Schneider K, Oltmanns J, Hassauer M (2004) Allometric principles for interspecies extrapolation in toxicological risk assessment--empirical investigations. *Regul Toxicol Pharmacol*, **39**, 334-347.

Vermeire T, Peiters MN, Rennen M, Bos P (2001) Probabilistic assessment factors for human health risk assessment. RIVM report 601516 005. National Institute of Public Health and the Environment, The Netherlands.

Vermeire T, Stevenson H, Peiters MN, Rennen M, Slob W, Hakkert BC (1999) Assessment factors for human health risk assessment: a discussion paper. *Crit Rev Toxicol*, **29**, 439-490.

[解説-6]

ヒトのばらつき

(個体差, Human variability, Individual differences, Intraspecies differences)

リスクアセスメントでは NOAEL が評価の対象となるため、一般の成人集団の NOAEL に対する高感受性集団の NOAEL の比がヒトのばらつきの不確実係数の対象となる(Dourson ら; 2002)。高感受性集団とは乳幼児、妊婦、高齢者などである。妊婦に関しては、単に妊婦のみならず、胎児への影響も重要であるが、生殖発生毒性試験があり、それを評価することでカバーされる。高齢者に関しては、通常は生涯曝露、すなわち、げっ歯類では 2 年間の投与試験を実施するため、その試験でカバーされると考えられる。このことから、実際には乳幼児の NOAEL と成人の NOAEL の比較がヒトでのばらつきの対象となる。しかし、通常ヒトのデータは得られないので、実験動物のデータを評価することになる。なお、肝不全、腎不全患者や、遺伝的特異体質者などは特定の化学物質に対して極端に感受性の高い可能性があるが、そうした状況を含めることは不可能であるため、リスクアセスメントでは対象としない。以上のことを踏まえて、関連する情報を収集・解析・評価する。

ヒトのデータ解析 (表-1)

表-1: ヒトのばらつきに関する文献 (ヒトのデータ)

解析条件	結果	引用文献
17 種の抗がん剤の成人と子供での毒性比較	MTD の違いは非常に小さい	Glaubiger et al. (1981)
ヒトでの代謝速度の比較	最大で 80-95%のヒトが総範囲として 10 倍以内に収まる	Calabrese (1985)
5 名以上のヒトで、49 種の医薬品についての 101 の個人 TK データセットの解析	総範囲として 96%のばらつきの範囲が 10 倍以内に収まる	Hattis et al. (1987)
45 医薬品について、成人と乳幼児での PK データベース解析	半減期は未熟児で 4 倍、成熟新生児で 2 倍、6 ヶ月児では成人よりも短かった	Ginsberg et al. (2002)
子供の半減期が大人の 3.2 倍を超える率の解析	生後 1 週間が 27%(16/59)、1 週間から 2 ヶ月で 19%(5/26)、2 ヶ月から 18 歳までが (0/87)	Hattis et al. (2003)

Glaubiger ら(1981)は 17 種の抗がん剤について、患者での MTD (最大耐量) を比較した。MTD 値は体表面積当たりの投与量として、子供の MTD を大人の MTD で割ると殆どが 0.83~2.0 となり、

2.2 を超えたものが 1 剤のみあった。この 1 剤は子供での MTD が 2.750 mg/m² 以上と特定出来なかったためである。16 剤の比は 1.31±0.33 であった。子供の体重を 8 kg としたときの体表面積は 0.4 m² であり、大人の体重を 70 kg としたときの体表面積は 1.85 m² であることから、体重当たりの体表面積の違いは子供の方が約 50% 大きいことになる。従って、体重当たりに換算すると 1.98±0.50 となり、子供の感受性が大人より体重当たりでは約 2 倍程度低いということになる。

Calabrese (1985) はヒトでの外来物質に対する反応性、生体高分子への結合性のばらつきや抗酸化酵素のばらつきを比較し、ヒト集団の 80~95% が 10 倍以内に入ると判断した。

Hattis ら(1987) はヒトでの薬物動態に関する文献情報を収集解析した。49 物質（ほとんどが医薬品）を用いた 101 の PK パラメータセットを解析し、データのばらつきの 96% が 10 倍以内に入るとを示した。

Ginsberg ら(2002) は 45 薬剤に関するデータベースを用いて、大人と子供での PK を比較し、未熟児では大人に比べて薬物の半減期が平均 4 倍長いことを示した。成熟新生児や乳児（1 週~1 ヶ月）では 2 倍の長さであったが、生後 6 ヶ月で半減期は大人よりむしろ短くなった。当然、薬剤特異性があり、CYP1A2 の基質の場合の半減期は大人に比べて成熟新生児で約 9 倍、乳児で約 4 倍であった。

Hattis ら(2003) はさらに情報を解析し、生後 1 週間まででは大人の半減期の 3.2 倍以上が 27%(16/59)、1 週間から 2 ヶ月では 19%(5/26)、2 ヶ月から 18 歳までの子供では大人と差は認められなかった(0/87)としている。

以上のように、ヒトのデータはほとんどが PK の比較であり、成人集団と子供集団の適切な NOAEL を比較する情報を得ることはできなかった。

動物実験のデータ解析 (表-2)

表-2: ヒトのばらつきに関する文献情報 (動物のデータ)

解析条件	結果	引用文献
490 化学物質のラット急性毒性試験	Probit スロープが 3 以内 (10 倍) に 92% の化学物質が含まれる	Dourson & Stara (1983) Data from Weil (1972)
238 化学物質の成獣と新生児動物の LD ₅₀ 比較	平均値が 2.6 で、10 倍以内に 86% の化学物質が含まれる	Sheehan & Gaylor (1990) Conf Abst
246 医薬品の成獣と新生児動物の LD ₅₀ 比較	平均値が 8.7 で、10 倍以内に 87% の医薬品が含まれる	Goldenthal (1971) Application data to FDA
313 化学物質の若齢と高齢動物間での LD ₅₀ 比較	化学物質の 54 % が若齢動物の感受性が高く、10 倍以内に 86% の化学物質が含まれる	Calabrese (2001)
動物の発がん性試験	47% の物質では若い動物が低感受性で、40% の物質では若い動物が高感受性であった	Charnley & Putzrath (2001), Bruckner JV (2000)
18 化学物質を新生児と若齢ラットに反復経口投与して NOAEL を比較	2 倍以内に 5 物質、2-5 に 12 物質が含まれ、5 倍以内に 94.4% が含まれた	Hasegawa et al. (2007)

Dourson & Stara (1983) は Weil (1972) のラットを用いた 490 物質の単回投与毒性データを解析した。解析では、縦軸に死亡率の probit 変換値（パーセント点を標準正規分布表から読み取り、それに 5 を足したものをプロットし、横軸に dose を mg/kg で対数プロットする。これらのプロットは直線性を示し、probit 値の 5 が LD₅₀ に相当する。Fig 1 に示したように、slope は probit の変化を対数 dose で割ったものである。中央値の LD₅₀ の位置 (Probit 値 5.0) から slope を横軸の 2 まで降りる (死亡率が 0.001%) ような追加線を引くと、probit 値は 3 減少し、投与量としては 10 分の 1 となる。従って、slope が 3 よりも大きければ、中央値からの死亡率 0 の点(ばらつきの範囲)が投与量として 10 倍以内ということになる。490 物質についての slope は、92% の化学物質が 3 以上であることから、10 倍以内に 92% の化学物質が入ることになり、これをヒトでのばらつきの不確実係数 10 の根拠になると考えている。

Sheehan & Gaylor (1990)は 238 物質の LD₅₀ を成獣と新生児で比較し、成獣の LD₅₀ の方が新生児の LD₅₀ より約 2.6 倍高く、10 倍以内に 86%が入ることを報告している。しかし、これは学会発表の要旨であるため、詳細については不明である。

Calabrese (2001)は 313 物質の LD₅₀ を若い動物と老齢動物で比較し、54%で若い動物の方が感受性の高いことを示した。また、13.7%(43)の物質については若い動物で 10 倍以上高い感受性を示した。すなわち、化学物質の 86.3%は若い動物での感受性が 10 倍以内に入ることになる。

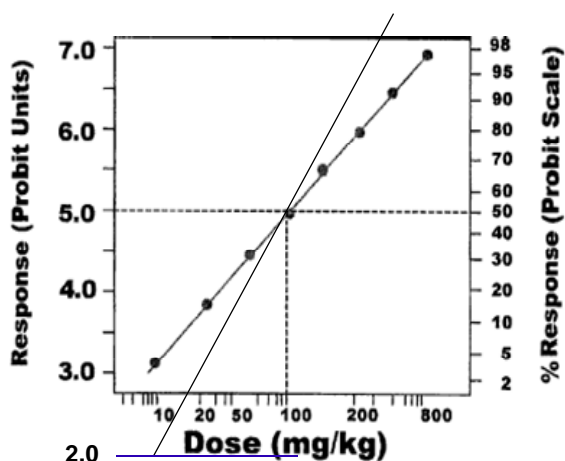


Fig1 : ラット急性毒性試験データのバラツキ範囲

Charnley & Putzrath (2001)はげっ歯類における発がん性に関する年齢の影響を以前のとりまとめに最新情報を加えてまとめた。その結果、若い動物で感受性の低いものが 47%、高いものが 40%であり、発がん性に対して年齢の因子は関与しているものの、若い方が発がんし易いとの結論は出せないとした。また、これらの発がん性試験は 1 用量のみでの試験であり、用量反応性の評価が出来ないことを指摘した。一方、Bruckner (2000)は The National Academy of Sciences (NAS)委員会の結論として、不確実係数 10 は乳幼児の安全性確保の観点から十分であるとしている。

最後に、Hasegawa ら(2007)は新生児ラット (生後 4 日齢) 及び若齢ラット (5~6 週齢) にそれぞれ 18 日間及び 28 日間連日強制経口投与して、全毒性項目を試験・解析し、pNOAEL を求めた。

表-2 18 化学物質の新生児における毒性感受性試験

新生児ラット (生後 4 日齢から 21 日齢まで 18 日間) 及び若齢ラット (5~6 週齢から 28 日間) に連日強制経口投与し、全毒性項目を試験・解析した。
用量設定試験の結果も試験項目や投与期間の不足を十分考慮した上で活用する
推定無毒性量 : 有害影響の認められないと推定される最高投与量 (<u>pNOAEL</u> : presumed No Observed Adverse Effect Level)
pNOAEL を単一用量とすることが適切できない場合は用量の範囲として適用

対象とした化学物質は 18 で、若齢ラット pNOAEL を新生児ラット pNOAEL で除すると、2.0 倍未満が 5 件、2.0 から 5.0 倍までが 12 件あり、5.0 倍以内に 94.4%が含まれていた (表-3)。従って、不確実係数 10 を用いることで新生児~乳幼児の安全性がほぼ確保できると考えられた。

表-3：新生児及び若齢ラットの反復投与毒性の pNOAEL(mg/kg/day)とその比

化学物質名	新生児試験	若齢試験	若齢/新生児
4-Nitrophenol	110	400	3.6
2,4-Dinitrophenol	10	20	2.0
3-Aminophenol	80	240	3.0
2-Chlorophenol	40	200	5.0
4-Chlorophenol	100	100	1.0
2- <i>tert</i> -Butylphenol	20	100	5.0
2,4-di- <i>tert</i> -Butylphenol	5	20	4.0
3-Methylphenol	60-80	300	4.0-5.0
3-Ethylphenol	100	300	3.0
4-Ethylphenol	30	100	3.3
p-(α,α -Dimethylbenzyl)phenol	30	100	3.3
1,3,5-Trihydroxybenzene	100	300	3.0
2,4,6-Trinitrophenol (Hydroxyphenyl)methylphenol	40-50	20	0.4-0.5
	100	40	0.4
Trityl chloride	60	12	0.2
1,3-Dibromopropane	40	10	0.2
1,1,2,2-Tetrabromoethane	50	6	0.1
Tetrabromobisphenol A	40	1000	25

その他

Birnbaum (1991)は環境化学物質や医薬品に対する老化に伴う感受性の変化についてまとめており、その中で共通した感受性の変化を論ずるのは難しいが、腎臓の血流量や構造変化のために排泄が減少すること、肝臓や肺による排除の減少が重要で、主に動態に基づく感受性の変化の重要性を指摘した。

結論

平均的ヒト集団と高感受性集団との違いは、ヒトのデータでは毒性関連での十分な情報なく、また、げっ歯類のデータも殆どが LD₅₀ の比較解析であった。唯一、新生児ラットと若齢ラットの反復投与の NOAEL を比較した報告があり、5.0 倍以内に 94%が含まれていた。従って、不確実係数 10 でヒトでのばらつきは十分にカバーできるものと考えられる。なお、このデータを対数正規分布とすれば、中央値が 3.0、95%タイル値が 5.1 となる。

参考文献

- Birnbaum LS (1991) Pharmacokinetic basis of age-related changes in sensitivity to toxicants. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, **31**, 101-128.
- Bruckner JV (2000) Differences in Sensitivity of Children and Adults to Chemical Toxicity: The NAS Panel Report. *Regul Toxicol Pharmacol*, **31**, 280-285.
- Calabrese EJ (1985) Uncertainty factors and interindividual variation. *Regul Toxicol Pharmacol*, **5**, 190-196.
- Calabrese, E.J. (2001) Assessing the default assumption that children are always at risk. *Hum Ecol Risk Assess*, **7**, 37-59.
- Charnley, G., Putzrath, R.M. (2001) Children's health, susceptibility, and regulatory approaches to reducing risks from chemical carcinogens. *Environ. Health Perspect.* **109**, 187-192.
- Dourson, M, Charnley, G, Scheuplein, R (2002) Differential sensitivity of children and adults to

chemical toxicity. II. Risk and regulation. Regul. Toxicol. Pharmacol. **35**, 448-467.

Dourson ML, Stara JF (1983) Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors. Regul Toxicol Pharmacol, **3**, 224-238.

Ginsberg, G., Hattis, D., Sonawane, B., Russ, A., Banati, P., Kozlak, M., et al., (2002) Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. Toxicol. Sci. **66**, 185–200.

Glaubiger, D.L., von-Hoff, D.D., Holcenberg, J.S., Kamen, B., Pratt, C., Ungerleider, R.S. (1981) The relative tolerance of children and adults to anticancer drugs. Front. Radiat. Ther. Oncol. **16**, 42–49.

Goldenthal, EJ (1971) A compilation of LD50 values in newborn and adult animals. Toxicol Appl Pharmacol, **18**,185-207.

Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Dourson M, Parker A, Hirose A, Nakai S, Kamata E, Ema M (2007) Pediatric Susceptibility to 18 Industrial Chemicals, A Comparative Analysis of Newborn with Young Animals. Regul Toxicol Pharmacol, **47**, 296-307.

Hattis D, Erdreich L, Ballew M. (1987) Human variability in susceptibility to toxic chemicals--a preliminary analysis of pharmacokinetic data from normal volunteers. Risk Anal, **7**, 415-426.

Hattis D, Ginsberg G, Sonawane B, Smolenski S, Russ A, Kozlak M, Goble R (2003) Differences in pharmacokinetics between children and adults--II. Children's variability in drug elimination half-lives and in some parameters needed for physiologically-based pharmacokinetic modeling. Risk Anal, **23**, 117-142.

Krupka L, Verner A (1979) Hazards of drug use among the elderly. Gerontology, **19**, 9-95.

Sheehan, D.M., Gaylor, D.W. (1990) Analysis of the adequacy of safety factors. Teratology **41**, 590-591.

Weil CS (1972) Statistics vs safety factors and scientific judgment in the evaluation of safety for man. Toxicol Appl Pharmacol, **21**, 454-463.

[解説－7]

不確実係数設定のための確率論的アプローチ (Probabilistic Approach to establish uncertainty factors)

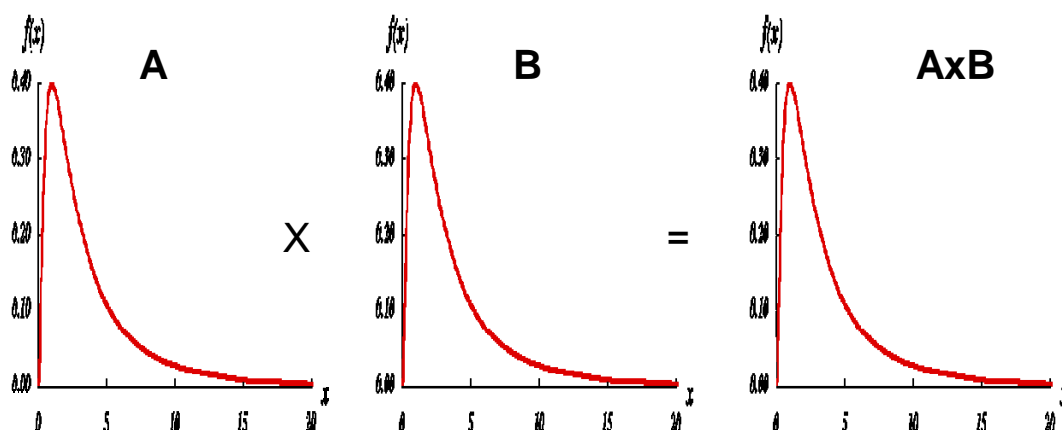
リスクアセスメントにおける各不確実係数はその分布が対数正規分布に従うと想定されていること (Swartout et al. 1998, Dourson et al. 1996) から、Kodell & Gaylor (1999)の方法に従って、その中央値と幾何標準偏差を用い、95%をカバーできる確率の不確実係数を求め、複数の不確実係数の積の計算にもこの考えを踏襲する。平均値よりも中央値を用いる理由は、平均値は実際の数値の算術平均であるが、いつもその正確な値が得られるとは限らないため、概ねの値として中央値を採用することとした。

正規分布の基本式は平均値 + 95%点 (=1.645) x SD = 95%タイル値である。この時、1.645 は上側確率 95 パーセント点の値である。また、対数正規分布を自然対数で表示すれば基本式は LN(中央値 :

Median : M) + 1.645 x LN(幾何標準偏差 : Geometric Standard Deviation: GSD) = LN (95%タイル値)
 となる。そこで、

$$95\% \text{タイル値} = \text{Exp} [\text{LN}(M) + 1.645 \times \text{LN}(GSD)]$$

次に 2 つの対数正規分布を掛け合わせた場合も Fig1 に示すように対数正規分布となることから、2 つの 95%タイル値 A と B の積 (2 つの不確実係数の積) の計算法は、



$$2 \quad 95\% \quad (\text{AxB}) = \text{Exp} [\text{LN}(\text{MA}) + \text{LN}(\text{MB}) + 1.645 \times ((\text{LN}(\text{GSDA}))^2 + (\text{LN}(\text{GSDB}))^2)^{0.5}]$$

Fig1 : 不確実係数の積の計算法 (対数正規分布の積も対数正規分布)

以下に 6 種の実験動物の反復毒性試験データからの外挿法の計算を示す。

ラットの試験結果に対する計算

1. 動物からヒトへの外挿に関するデータ

Schneider ら(2004)による解析を用いる。動物とヒトの違いの caloric demand を採用して計算し、それを中央値(M)とする。ヒトの体重を 60kg、ラットを 0.35kg とすると 3.62 となるが、4 として計算する。GSD は 5 種の動物に対する補正後の分布から、GSD を 3.23 とする。計算に用いる値は $\text{LN}(4) = 1.39$ 、 $\text{LN}(3.23) = 1.17$ 。

$$\text{LN}(4) + 1.645 \times \text{LN}(3.23) = \text{LN}(95\% \text{タイル値})$$

$$1.39 + 1.645 \times 1.17 = \text{LN}(95\% \text{タイル値})$$

$$95\% \text{タイル値} = \text{UF}(95) = \text{Exp}[1.39 + 1.645 \times 1.17] = 27.5$$

2. ヒトのばらつきに関するデータ

Hasegawa ら(2007)のラット新生児における反復投与毒性の NOAEL と若齢ラットの NOAEL の

比を求めた結果から計算する。18物質の比のMは3であることから $\text{LN}(3) = 1.10$ 、5倍が94.4%に相当することから、 $\text{LN}(5) = 1.61$ 、 $1.590 = 94.4\%$ に相当するパーセント点
 $\text{LN}(3) + 1.590 \times \text{LN}(\text{GSD}) = \text{LN}(94.4\% \text{ タイル値})$
 $1.10 + 1.590 \times \text{LN}(\text{GSD}) = 1.61$
 $\text{LN}(\text{GSD}) = (1.61 - 1.10) / 1.590 = 0.321$ となる。
 $95\% \text{ タイル値} = \text{UF}(95) = \text{Exp}[1.10 + 1.645 \times 0.321] = 5.09$

以上の2つのデータから計算すると、

$$1.39 + 1.10 + 1.645 \times (1.17^2 + 0.321^2)^{0.5} = 4.48 \quad \text{Exp}[4.48] = 88.7 \text{ となる。}$$

単純計算では $27.5 \times 5.09 = 140$ 、default では $10 \times 10 = 100$ である。

3. SubchronicからChronicへの変換に関するデータ

Weil & McCollister (1963)と Hasegawa(1991)の Subchronic と Chronic の101のNOAEL比からMは1.7であることから $\text{LN}(1.7) = 0.531$ 。10倍が93.1%に相当することから、 $\text{LN}(10) = 2.30$ 、 $1.483 = 93.1\%$ に相当するパーセント点
 $\text{LN}(1.7) + 1.483 \times \text{LN}(\text{GSD}) = \text{LN}(93.1\% \text{ タイル値})$
 $0.531 + 1.483 \times \text{LN}(\text{GSD}) = 2.30$
 $\text{LN}(\text{GSD}) = (2.30 - 0.531) / 1.483 = 1.20$ となる。
 $95\% \text{ タイル値} = \text{UF}(95) = \text{Exp}[0.531 + 1.645 \times 1.20] = 12.1$

以上の3つ目のデータを加算すると、

$$1.39 + 1.10 + 0.531 + 1.645 \times (1.17^2 + 0.321^2 + 1.20^2)^{0.5} = 5.82 \text{ で}$$

$$\text{Exp}[5.82] = 337 \text{ となる。}$$

単純計算では $27.5 \times 5.09 \times 12.1 = 1,700$ 、 $10 \times 10 \times 10 = 1,000$ である。

4. 最後にLOAELからNOAELの外挿は、確率的要素よりもLOAELでどの程度の毒性が発現しているかの方が重要であることから、この場合は出来る限り Benchmark Dose Approach を適用し、UFを用いない方向で進める。

但し、BMDLを用いるのが適切でない場合は、Abdel-Rahman & Kadry (1965)のデータ解析で24物質のMが3.5であることから $\text{LN}(3.5) = 1.25$ 。10倍が96%に相当することから、 $\text{LN}(10) = 2.30$ 、 $1.751 = 96\%$ に相当するパーセント点
 $\text{LN}(3.5) + 1.751 \times \text{LN}(\text{GSD}) = \text{LN}(96\% \text{ タイル値})$
 $1.25 + 1.751 \times \text{LN}(\text{GSD}) = 2.30$
 $\text{LN}(\text{GSD}) = (2.30 - 1.25) / 1.751 = 0.600$ となる。
 $95\% \text{ タイル値} = \text{UF}(95) = \text{Exp}[1.25 + 1.645 \times 0.600] = 9.39$

以上の4つ目のデータを加算すると、

$$1.39 + 1.10 + 0.531 + 1.25 + 1.645 \times (1.17^2 + 0.321^2 + 1.20^2 + 0.6^2)^{0.5} = 7.24 \text{ で}$$

$$\text{Exp}[7.24] = 1400 \text{ となる。}$$

単純計算では $27.5 \times 5.09 \times 12.1 \times 9.39 = 16,000$ 、 $10 \times 10 \times 10 \times 10 = 10,000$ である。

マウスの試験結果に対する計算

ヒトの体重を60kg、マウスを0.03kgとすると6.69となるが、7として計算する。GSDは5種の動物に対する調整後の分布から、GSDを3.23とする。計算に用いる値は $\text{LN}(7) = 1.95$ 、 $\text{LN}(3.23) = 1.17$ 。
 $95\% \text{ タイル値} = \text{UF}(95) = \text{Exp}[1.95 + 1.645 \times 1.17] = 48.2$

以上のデータから計算すると、

$$1.95 + 1.10 + 1.645 \times (1.17^2 + 0.321^2)^{0.5} = 5.04 \quad \text{Exp}[5.04] = 155 \text{ となる。}$$

単純計算では $48.1 \times 5.09 = 245$ 、 $10 \times 10 = 100$ である。

以上の3つ目のデータを加算すると、

$1.95 + 1.10 + 0.531 + 1.645 \times (1.17^2 + 0.321^2 + 1.20^2)^{0.5} = 6.38$ で

Exp[6.38] = 589 となる。

単純計算では $48.1 \times 5.09 \times 12.1 = 2,970$ 、 $10 \times 10 \times 10 = 1,000$ である。

以上の 4 つ目のデータを加算すると、

$1.95 + 1.10 + 0.531 + 1.25 + 1.645 \times (1.17^2 + 0.321^2 + 1.20^2 + 0.600^2)^{0.5} = 7.80$ で

Exp[7.80] = 2440 となる。

単純計算では $48.1 \times 5.09 \times 12.1 \times 9.39 = 27,900$ 、 $10 \times 10 \times 10 \times 10 = 10,000$ である。

ハムスターの試験結果に対する計算

ヒトの体重を 60kg、ハムスターを 0.125kg とすると 4.68 となるが、5 として計算する。GSD は 5 種の動物に対する調整後の分布から、GSD を 3.23 とする。計算に用いる値は $\text{LN}(5) = 1.61$ 、 $\text{LN}(3.23) = 1.17$ 。

95%タイル値=UF(95) = $\text{Exp}[1.61 + 1.645 \times 1.17] = 34.4$

$1.61 + 1.10 + 1.645 \times (1.17^2 + 0.321^2)^{0.5} = 4.71$ Exp[4.71] = 111 となる。

単純計算では $34.4 \times 5.09 = 175$ 、 $10 \times 10 = 100$ である。

以上の 3 つ目のデータを加算すると、

$1.61 + 1.10 + 0.531 + 1.645 \times (1.17^2 + 0.321^2 + 1.20^2)^{0.5} = 6.04$ で

Exp[6.04] = 421 となる。

単純計算では $34.4 \times 5.09 \times 12.1 = 2120$ 、 $10 \times 10 \times 10 = 1,000$ である。

以上の 4 つ目のデータを加算すると、

$1.61 + 1.10 + 0.531 + 1.25 + 1.645 \times (1.17^2 + 0.321^2 + 1.20^2 + 0.600^2)^{0.5} = 7.46$ で

Exp[7.46] = 1740 となる。

単純計算では $34.4 \times 5.09 \times 12.1 \times 9.39 = 20,000$ 、 $10 \times 10 \times 10 \times 10 = 10,000$ である。

ウサギの試験結果に対する計算

ヒトの体重を 60kg、ウサギを 4kg とすると 1.97 となるが、2 として計算する。GSD は 5 種の動物に対する調整後の分布から、GSD を 3.23 とする。計算に用いる値は $\text{LN}(2) = 0.693$ 、 $\text{LN}(3.23) = 1.17$ 。

95%タイル値=UF(95) = $\text{Exp}[0.693 + 1.645 \times 1.17] = 13.8$

$0.693 + 1.10 + 1.645 \times (1.17^2 + 0.321^2)^{0.5} = 3.80$ Exp[3.80] = 44.3 となる。

単純計算では $13.8 \times 5.09 = 70.0$ 、 $10 \times 10 = 100$ である。

以上の 3 つ目のデータを加算すると、

$0.693 + 1.10 + 0.531 + 1.645 \times (1.17^2 + 0.321^2 + 1.20^2)^{0.5} = 5.13$ で

Exp[5.13] = 168 となる。

単純計算では $13.8 \times 5.09 \times 12.1 = 850$ 、 $10 \times 10 \times 10 = 1,000$ である。

以上の 4 つ目のデータを加算すると、

$0.693 + 1.10 + 0.531 + 1.25 + 1.645 \times (1.17^2 + 0.321^2 + 1.20^2 + 0.600^2)^{0.5} = 6.55$ で

Exp[6.55] = 698 となる。

単純計算では $13.8 \times 5.09 \times 12.1 \times 9.39 = 7,980$ 、 $10 \times 10 \times 10 \times 10 = 10,000$ である。

サルの試験結果に対する計算

ヒトの体重を 60kg、サルを 7kg とすると 1.71 となるが、1.7 として計算する。GSD は 5 種の動物に対する調整後の分布から、GSD を 3.23 とする。計算に用いる値は $\text{LN}(1.7) = 0.531$ 、 $\text{LN}(3.23) = 1.17$ 。

95%タイル値=UF(95) = $\text{Exp}[0.531 + 1.645 \times 1.17] = 11.7$

$0.531 + 1.10 + 1.645 \times (1.17^2 + 0.321^2)^{0.5} = 3.63$ Exp[3.63] = 37.7 となる。

単純計算では $11.7 \times 5.09 = 59.5$ 、 $10 \times 10 = 100$ である。

以上の 3 つ目のデータを加算すると、

$0.531 + 1.10 + 0.531 + 1.645 \times (1.17^2 + 0.321^2 + 1.20^2)^{0.5} = 4.96$ で

Exp[4.96] = 143 となる。

単純計算では $11.7 \times 5.09 \times 12.1 = 722$ 、 $10 \times 10 \times 10 = 1,000$ である。

以上の 4 つ目のデータを加算すると、

$0.531 + 1.10 + 0.531 + 1.25 + 1.645 \times (1.17^2 + 0.321^2 + 1.20^2 + 0.600^2)^{0.5} = 6.39$ で

$\text{Exp}[6.39] = 593$ となる。

単純計算では $11.7 \times 5.09 \times 12.1 \times 9.39 = 6,780$ 、 $10 \times 10 \times 10 \times 10 = 10,000$ である。

イヌの試験結果に対する計算

ヒトの体重を 60kg、イヌを 16kg とすると 1.39 となるが、1.4 として計算する。GSD は 5 種の動物に対する調整後の分布から、GSD を 3.23 とする。計算に用いる値は $\text{LN}(1.4) = 0.336$ 、 $\text{LN}(3.23) = 1.17$ 。

$95\% \text{タイル値} = \text{UF}(95) = \text{Exp}[0.336 + 1.645 \times 1.17] = 9.63$

$0.336 + 1.10 + 1.645 \times (1.17^2 + 0.321^2)^{0.5} = 3.43$ $\text{Exp}[3.43] = 31.0$ となる。

単純計算では $9.63 \times 5.09 = 49.0$ 、 $10 \times 10 = 100$ である。

以上の 3 つ目のデータを加算すると、

$0.336 + 1.10 + 0.531 + 1.645 \times (1.17^2 + 0.321^2 + 1.20^2)^{0.5} = 4.77$ で

$\text{Exp}[4.77] = 118$ となる。

単純計算では $9.63 \times 5.09 \times 12.1 = 595$ 、 $10 \times 10 \times 10 = 1000$ である。

以上の 4 つ目のデータを加算すると、

$0.336 + 1.10 + 0.531 + 1.25 + 1.645 \times (1.17^2 + 0.321^2 + 1.20^2 + 0.600^2)^{0.5} = 6.19$ で

$\text{Exp}[6.19] = 488$ となる。

単純計算では $9.63 \times 5.09 \times 12.1 \times 9.39 = 5,590$ 、 $10 \times 10 \times 10 \times 10 = 10,000$ である。

以上の各動物種からヒトへの外挿中央値、GSD、95%タイル値、ヒトでのばらつき、短期から長期、LOAEL から NOAEL へのそれぞれ中央値、GSD、95%タイル値をまとめると表-1 のようになる。また、これらの値に基づいて計算した値、及び種差とヒトのばらつきに関する計算値をまとめた不確実係数を表-2 に示した。

表-1：6 種の実験動物からヒトへの外挿及びその他の不確実係数に関する中央値、幾何標準偏差、95%タイル値

	中央値	GSD	UF(95%)
<u>実験動物からヒトへの外挿</u>			
マウスからヒト	7	3.23	48.2
ハムスターからヒト	5	3.23	34.4
ラットからヒト	4	3.23	27.5
ウサギからヒト	2	3.23	13.8
サルからヒト	1.7	3.23	11.7
イヌからヒト	1.4	3.23	9.63
<u>ヒトでのばらつき</u>	3	1.38	5.09
<u>投与期間の不十分さ</u>	1.7	3.30	12.1
<u>LOAEL から NOAEL</u>	3.5	1.82	9.39

体重: 60kg (ヒト), 0.03kg (マウス), 0.125kg (ハムスター), 0.35kg (ラット), 4kg (ウサギ), 7kg (サル), 16 kg (イヌ)

表-2：6種の動物の実験結果をヒトに外挿する際の確率論的アプローチ（95%タイル値）：

まるめた不確実係数

動物種	F(A)	F(AH)	F(AHS)	F(AHL)	F(AHSL)
マウス	48.2	155:150	589	684	2440
ハムスター	34.4	111:100	421	488	1740
ラット	27.5	88.7:100	337	391	1400
ウサギ	13.8	44.3:40	168	195	698
サル	11.7	37.7:40	143	166	593
イヌ	9.63	31.0:40	118	137	488
Monte Carlo	10	51	234	234	1040
Default	10	100	1000	1000	10000

F(A): 実験動物からヒト UF, H: ヒトでのばらつき, S: 投与期間の不十分さ, L: LOAEL から NOAEL

結論

慢性毒性試験で得られた NOAEL に対して適用する種差+個体差の不確実係数は、caloric demand と確率的アプローチを用いた結果、マウスでは 150、ハムスター及びラットでは 100、ウサギ、サル及びイヌでは 40 とする。Subchronic to chronic および LOAEL to NOAEL の確率的アプローチによる追加の不確実係数は、3.8、4.4 およびその両方で 15.7 となる。そこで、これらをまるめて 4、4 および 16 とする。

Probabilistic Approach（確率論的アプローチ）適用の比較

実験動物からヒトへの外挿、ヒトのばらつき、短期試験から長期試験への外挿、LOAEL から NOAEL への外挿について、4つの方法：Kodell & Gaylor (1999)、Swartout et al. (1998)、Baird et al. (1996) 及び本評価原案を比較する。表-1 に 4つの項目に関する各方法で用いた中央値又は幾何平均値、幾何標準偏差(GSD)を示した。

Kodell & Gaylor (1999)はヒトへの外挿に関して、Calabrese & Baldwin (1995)の 500 種以上の物質を用いた 2 種の水生動物の急性毒性値比較から得られた値を使用した。なぜこのデータの適用が適切かは不明であるが、中央値は 1 で 97.5%タイル値を 26 とし、GSD の 5.27 を導き出している。ヒトのばらつきに関しては Dourson & Stara (1983)による Weil (1972)の 490 化学物質のラットの急性毒性試験から LD50 を

表-1：4種の評価法におけるそれぞれの不確実性の中央値 (M)又は幾何平均(GM)、幾何標準偏差(GSD)

ヒトへの外挿		ヒトのばらつき		短期曝露		LOAEL の場合	
M/GM	GSD	M/GM	GSD	M/GM	GSD	M/GM	GSD
Kodell&Gaylor (中央値 : M)							
1	5.27	1	5.15	2	3.67	3.5	1.82
Swartout et al.							
	10*		10*		10*		10*
Baird et al. (GM)							
a*	4.9	2.7	2.3	2.0	2.1	3.4	1.7
本案 (中央値 : M)							
b*	3.23	3.0	1.38	1.7	3.30	3.5	1.82

10*: すべての不確実性として 10 を適用、a*: 体表面積補正、b*: caloric demand 補正

中央値としたため、中央値は 1 となり、10 倍が 92%に相当することから GSD を 5.15 と算出した。短期試験から長期試験への外挿は Swartout (1996)の報告で、100 物質のラット試験で中央値を 2、17 倍が 95%に相当することから GSD の 3.67 を算出した。LOAEL から NOAEL に関しては Adbel-Rahman & Kadry (1995)で 24 物質についての解析から中央値を 3、10 倍が 96%に相当することから GSM の 1.82 を算出した。

Swartout ら(1998)は全ての UF は default 値の 10 を採用した。

Baird ら(1996)はヒトへの外挿に関して、Dourson ら(1992)の 69 農薬についてのマウス、ラット、イヌの試験結果を解析し、幾何平均はそれぞれの動物からヒトへの体表面積補正値を、GSD はマウスとイヌの場合を採用して 4.9 とした。体表面積補正値はヒトの体重を 70kg、マウス、ラット、イヌをそれぞれ 0.03kg、0.35kg、16kg として計算し、13.3、5.8、1.6 とした。ヒトのばらつきに関しては Dourson & Stara (1983)による Weil (1972)の 490 化学物質のラット急性毒性試験から 3 を slope (probit/log dose)で割った値(種内補正係数)の分布の中央値を 2.7、GSD を 2.3 と算出した。短期試験から長期試験への外挿は Weil & McCollister (1963)の 22 物質のラットデータを用いた Dourson & Stara (1983)の解析から中央値を 2、GSD を 2.1 とした。LOAEL から NOAEL に関しては Weil & McCollister (1963)及び Lewis (1994)の 55 物質の 78 種のデータセットを解析し、中央値を 3.4、GSD を 1.7 と算出した。

本評価原案を含めた4つの評価法による95%タイル値を用いた不確実係数算出の確率論的アプローチを行い、その結果を表-2 に示した。Kodell & Gaylor (1999)は論文中で自らの計算結果 A を、Swartout ら(1998)の default 値に対して Monte Carlo シミュレーション法を用いた計算値、及び Baird ら(1996)の種差因子を含まない計算値 C を比較し、比較的類似した結果が得られたとしている。しかしながら、Baird らの方法に種差因子を含めて計算すると D のようになり、全体がおよそ 6 倍の値となって、大きく異なることとなる。

表-2：4 種の評価法による 95%タイル値を用いた不確実係数算出の確率論的アプローチ

	Kodell&Gaylor ^a	Swartout ら ^{a,b}	Baird ら ^c	Baird ら ^d	本案 ^d
UFs	A	B	C	D	E
U _{AH}	46	51	50	300	89
U _{AHS}	161	234	126	764	337
U _{AHL}	184	234	192	1156	391
U _{AHSL}	629	1040	484	2919	1400

a: 全ての動物種を対象, b: Monte Carlo シミュレーション法, c: 種差因子を含まず, d: ラットのデータを対象, U_A: 実験動物からヒト UF, U_H: ヒトでのばらつき, U_S: 投与期間の不十分さ, U_L: LOAEL から NOAEL

ここで、各手法の問題点、あるいは違いを比較すると、A では実験動物からヒトへの外挿に水生動物の急性毒性比較値を用いており、実験動物のサイズや代謝速度が全く考慮されていない。B でも動物種の違いを考慮した計算方法ではない。実験動物ではマウスからイヌまで相当の体重差や寿命差があり、同じ補正係数で調整するのはいかにも不適切であると考えられる。従来は D のように体表面積補正が適切であるとの見解であったが、データが集積されるにつれて、むしろ代謝速度補正すなわち caloric demand 補正がより適切であるとの結果に至っている(Schneider ら、2004)。一方、本案ではヒトのデータと各実験動物のデータを直接比較して caloric demand の適切性を評価し、それに基づいて GSD を採用していることから、最も適切であると考えられる。さらに、ヒトのばらつきに関しては、Kodell & Gaylor の急性毒性試験値の取り扱い是不適切であると考えられるが、本案ではラットの新生児の NOAEL と若齢ラットの NOAEL を比較したもので(Hasegawa ら、2006)、新生児を高感受性集団の代表と考え、このデータを採用することが妥当であると考えられる。また、Baird ら(1996)はヒト集団に比べて実験動物は均一性が高いため、ヒト集団は実験動物よりも 50%ばらつきが大きいと仮定して計算したところ、表-2 の各値は約 30%高い値となったことを示した。しかしながら、本案ではすでにヒトへの外挿の際にヒトでのばらつきを含んだ GSD を採用していることから、さらなる不確実性の追加は不要であると考えられた。

以上のことから、本案で用いた手法並びにデータは適切であり、ここで提案する不確実係数を採用すべきであると結論する。

参考文献

- Abdel-Rahman MS, Kadry AM (1995) Studies on the use of uncertainty factors in deriving RfDs. *Human Ecol Risk Assess*, **1**, 614-624.
- Baird SJ, Cohen JT, Graham JD, Shlyakhter AI, Evans JS (1996) Noncancer risk assessment: A probabilistic alternative to current practice. *Human Ecol Risk Assess*, **2**, 79-102.
- Calabrese EI, Baldwin LA (1995) A toxicological basis to derive generic interspecies uncertainty factors for application in human and ecological risk assessment. *Human Ecol Risk Assess*, **1**, 555-564.
- Dourson, M.L., Felter, S.P., Robison, D. (1996) Evolution of science-based uncertainty factors in noncancer risk assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **24**, 108-120.
- Dourson ML, Knauf LA, Swartout JC (1992) On reference dose (RfD) and its underlying toxicity data base. *Toxicol Ind Health*, **8**, 171-189.
- Dourson ML, Stara JF (1983) Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors. *Regul Toxicol Pharmacol*, **3**, 224-238.
- Hasegawa R (1991) Unpublished 68 ratio data of subchronic/chronic NOAELs.
- Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Dourson M, Parker A, Hirose A, Nakai S, Kamata E, Ema M (2007) Pediatric susceptibility to 18 industrial chemicals, A comparative analysis of newborn with young animals. *Regul Toxicol Pharmacol*, **47**, 296-307.
- Kodell RL, Gaylor DW (1999) Combining uncertainty factors in deriving human exposure levels of noncarcinogenic toxicants. *Ann N Y Acad Sci*, **895**, 188-195.
- Lewis SC (1994) Personal communication of results from CMA report.
- Schneider K, Oltmanns J, Hassauer M (2004) Allometric principles for interspecies extrapolation in toxicological risk assessment--empirical investigations. *Regul Toxicol Pharmacol*, **39**, 334-347.
- Swartout J (1996) Subchronic-to-chronic uncertainty factor for the reference dose (Abstract F2.03). Society for Risk Analysis Annual Meeting. New Orleans.
- Swartout JC, Price PS, Dourson ML, Carlson-Lynch HL, Keenan RE (1998) A probabilistic framework for the reference dose (probabilistic RfD). *Risk Anal*, **18**, 271-282.
- Weil CS (1972) *Toxicol Appl Pharmacol*, **21**, 454-463
- Weil CS, McCollister DD (1963) Safety evaluation of chemicals: Relationship between short- and long-term feeding studies in designing an effective toxicity test. *Agr Food Chem*, **11**, 486-491.

追加の不確実係数(UF)の使用例

毒性の重篤性等に対する追加 UF 及び発がんポテンシャルに対する UF

(Practical examples of additional uncertainty factor: Additional UFs for toxicity severity and cancer potential)

毒性の重篤性に関して、TDI を算出するための NOAEL/LOAEL の根拠とした毒性が、回復が見込まれないような重篤な毒性エンドポイントである場合に、十分な安全性を見込むために追加の不確実係数を用いることがある。これには、その毒性の重篤性を考慮して、リスク評価を行う際の曝露量との安全マージンを予め十分に確保しておくためと、通常の実験条件では明らかに影響が検出されていない用量として NOAEL が設定されていたとしても、その実験用量では毒性が重篤化する前の予兆を通常の測定条件では検出できていないことを保証するために使用されるものであると考えられる。具体的には、発がん性、神経毒性、母毒性の現れない用量での催奇形性などの影響に対して、最大 10 の追加の UF の適用が検討される。しかし、その適用には明確な基準が設定されているわけではなく、Environmental Health Criteria(EHC 70 & 104, IPCS)や、WHO の飲料水ガイドラインの中でも、NOAEL の根拠として催奇形性などの非可逆的発生毒性や発がん性をエンドポイントとして使用したときや、用量相関性がなだらかな非遺伝毒性発がん作用を使用したときといった表現で、記述されているに過ぎない。採用する不確実係数の大きさについても、WHO 飲料水ガイドラインでは、毒性の重篤性として 1-10 の不確実係数を採用するとか、EU の XXX に関する application of acceptable operator exposure levels (AOELs) の設定に関するガイダンスでは、催奇形性や非回復性の神経毒性について、10 までの係数について用量相関を考慮してケースバイケースで決定するというような抽象的な表現となっている。医薬品の残留溶媒基準設定に関するガイダンスでは、催奇性の発現状況に応じて、以下のような不確実係数の設定基準が示されている。

ICH Q3C (RC) Impurities: Guideline for Residual Solvents

F4 は毒性の重篤性(非遺伝毒性発がん性、神経毒性、催奇形性)について使用される係数

生殖発生毒性試験について以下の係数が使用される

F4 = 1 for fetal toxicity associated with maternal toxicity

F4 = 5 for fetal toxicity without maternal toxicity

F4 = 5 for a teratogenic effect with maternal toxicity

F4 = 10 for a teratogenic effect without maternal toxicity

以上のように、毒性の重篤性や発がん性に関する追加の不確実係数の適用は、専門家によるケースバイケースによる運用が行われてきているのが実態であり、今回の評価手法の原則においても、明確な基準を設定することは困難である。そこで、WHO や米国の評価文章で TDI の設定等実際に使用されて具体例を収集して整理することは、この追加の不確実係数を使用する際の参考になると考えられた。

WHO の飲料水ガイドライン、EPA の IRIS、JMPR モノグラフ、ATSDR (合計 769 物質) の評価文書の解析を行った。その結果、下図にあるように評価物質の重複あるため、約 20 化合物の評価において、毒性の重篤性に関する追加の不確実係数が使用されていたが、そのほとんどは発がん性の懸念を単独の理由として UF:10 を採用されており、毒性の重篤性に関しての不確実係数の適用状況については、そのほとんどが発がん性の懸念に関して適用されているという状況であった。

一方、発生毒性に関して、上記の解析結果より、実際に発生毒性の重篤性を根拠に採用された UF は、以下の 2 例のみであった。

Avermectin B1 (EPA/IRIS) での評価で、追加の UF : 3 として①ラットでの発生毒性異常の重篤性とマウスでの母体致死作用や発生奇形 (口蓋裂) を根拠に採用している。

Nitroguanidine (EPA/IRIS) での評価で、追加の UF : 3 として、ウサギに対する、equivocal な発生毒性（奇形はない）と生殖毒性試験の不足を根拠に採用している。

しかし、IRIS では、生殖あるいは発生毒性に関する情報が不足している場合に対しても、追加の不確実係数（デフォルト値 : 3）を適用している。

JMPR での追加 UF 採用状況

農薬名	UF	理由
Carbaryl	20	which incorporated an extra safety factor of 20 in view of the occurrence of this rare and malignant type of tumor, for which a no-effect level could not be identified.
Atrazine	10	to reflect potential neoplasia
Chlorotoluron	10	to for evidence of carcinogenicity
Isoproturon	10	because there is evidence of non-genotoxic carcinogenicity in rats
Metolachlor	10	because of some concern regarding carcinogenicity
Simazine	10	for possible carcinogenicity
2,4,5-T	10	for the suggested associated between 2,4,5-T and soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin lymphoma in epidemiological studies
Dieldrin	2.5	JMPR applied an uncertainty factor of 250 based on concern about carcinogenicity observed in mice (FAO/WHO, 1978)
Dicloran	2	A larger than normal safety factor was used because of the inadequacy of the long-term studies in rats for assessing the carcinogenic potential of dicloran and because of the lack of a NOAEL for maternal and developmental toxicity in rats

WHO 飲料水ガイドラインでの追加 UF 採用状況

汚染物質名	UF	理由
1,4-Dioxane	10	for non-genotoxic carcinogenicity
Atrazine	10	for reflect potential neoplasia
Bromate	10	for possible carcinogenicity
2,4,5-T	10	for the suggested associated between 2,4,5-T and soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin lymphoma in epidemiological studies
Chlorotoluron	10	for evidence of carcinogenicity
Cyanazine	10	for limited evidence of carcinogenicity
Dichloromethane	10	reflecting concern for carcinogenic potential
Epichlorohydrin	10	for the use of a LOAEL instead of a NOAEL, 10 reflecting carcinogenicity
Hexachlorobutadine	10	for limited evidence of carcinogenicity and the genotoxicity of some metabolites
Isoproturon	10	because there is evidence of non-genotoxic carcinogenicity in rats
Methoxychlor	10	for concern for threshold carcinogenicity and the limited database

Metolachlor	10	because of some concern regarding carcinogenicity
Nitritotriacetic acid	10	for carcinogenic potential at high doses
Simazine	10	for possible carcinogenicity
Styrene	10	for carcinogenicity and genotoxicity of the reactive intermediate styrene-7,8-oxide
Tetrachloroethene	10	for carcinogenic potential
Bromoform	10	for possible carcinogenicity
Monochlorobenzene	5	for limited evidence of carcinogenicity
Chloral Hydrate	3	to account for limited evidence of carcinogenicity

参考文献

WHO/IPCS (1987) Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. Environmental Health Criteria, No. 70. International Program on Chemical Safety, WHO/UNEP/ILO, World Health Organization, Geneva, Switzerland.

WHO/IPCS (1990) Principles for the toxicological assessment of pesticide residues in food. Environmental Health Criteria, No. 104. International Program on Chemical Safety, WHO/UNEP/ILO, World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Connelly JC, Hasegawa R, McArdle JV, Tucker ML (1997) ICH Guideline Residual Solvents. *Pharmaceuticals*, **9**, suppl. 1, S1-S68.

[解説－9]

遺伝毒性の評価法 (Genotoxicity Assessment)

遺伝毒性試験法は、細菌や哺乳類培養細胞などを用いる *in vitro* 試験と、マウス、ラットなどの個体を用いる *in vivo* 試験に分類できる (Mutat Res. 2008 657: 84-90)。 *in vitro* 試験は *in vivo* 試験に比べて、一般に簡便、廉価であり、迅速に遺伝毒性を検出する (risk identification) のに適している (Mutat Res. 2005 584: 1-256)。 *in vivo* 試験は、化学物質の代謝、吸収、排泄などを反映した結果を得ることができるため、ヒトに対するリスク評価 (risk assessment) を行う場合には、より重きをおいて考えられている。 *in vivo* 試験の結果をヒトへのリスク評価に用いる際には、動物種差、系統差、臓器特異性などに留意することが重要である (Mutat Res. 2007 627: 78-91)。遺伝毒性試験は、通常、いくつかの *in vitro* 試験、 *in vivo* 試験を組み合わせ実施する。医薬品の遺伝毒性試験においては、標準的なバッテリー (組合せ) として (1) 細菌を用いる遺伝子突然変異試験 (*in vitro* 試験) (2) 哺乳類細胞を用いた染色体異常試験、あるいはマウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験 (*in vitro* 試験) (3) 齧歯類を用いる小核 (micronucleus) 試験あるいは染色体異常試験 (*in vivo* 試験) が推奨されている (Mutat Res. 1999 436: 195-225)。近年、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験や遺伝子突然変異試験では、偽陽性 (動物には発がん性を示さないが当該試験で陽性となる物質) の率が高いことが明らかになり、哺乳類細胞を用いる *in vitro* 試験の代わりに第二の *in vivo* 試験 (トランスジェニック遺伝子突然変異試験、 *in vivo* コメットアッセイ、UDS 試験など) を実施する標準バッテリーが提唱されている (Mutat Res. 2007 628: 31-55)。

参考文献

Blakey D, Galloway SM, Kirkland DJ, MacGregor JT, Regulatory aspects of genotoxicity testing: from hazard identification to risk assessment. *Mutat Res.* 657: 84–90, 2008

Kirkland D, Aardema M, Henderson L, Müller L. Evaluation of the ability of a battery of three in vitro genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens I. Sensitivity, specificity and relative predictivity. *Mutat Res.* 584: 1-256, 2005

Tweats DJ, Blakey D, Heflich RH, Jacobs A, Jacobsen SD, Morita T, Nohmi T, O'Donovan MR, Sasaki YF, Sofuni T, Tice R; IWGT Working Group. Report of the IWGT working group on strategies and interpretation of regulatory in vivo tests I. Increases in micronucleated bone marrow cells in rodents that do not indicate genotoxic hazards. *Mutat Res.* 627: 78-91, 2007

Müller L, Kikuchi Y, Probst G, Schechtman L, Shimada H, Sofuni T, Tweats D. ICH-harmonised guidances on genotoxicity testing of pharmaceuticals: evolution, reasoning and impact. *Mutat Res.* 436: 195-225, 1999

Kirkland D, Pfuhler S, Tweats D, Aardema M, Corvi R, Darroudi F, Elhajouji A, Glatt H, Hastwell P, Hayashi M, Kasper P, Kirchner S, Lynch A, Marzin D, Maurici D, Meunier JR, Müller L, Nohynek G, Parry J, Parry E, Thybaud V, Tice R, van Benthem J, Vanparys P, White P. How to reduce false positive results when undertaking in vitro genotoxicity testing and thus avoid unnecessary follow-up animal tests: Report of an ECVAM Workshop. *Mutat Res.* 628: 31-55, 2007

【解説－10】

非遺伝毒性の発がん機構 (Mechanisms of non-genotoxic carcinogenesis)

発がん性指標の評価は、最初に各種遺伝毒性試験によって総合判定される遺伝毒性の有無に着目して実施される。現行では、遺伝毒性を有する発がん物質には閾値が想定できないが、遺伝毒性を有しない発がん物質には閾値が想定できるとの前提に基づいて評価がなされている。後者をいわゆる非遺伝毒性発がん物質と総称することが多いが、その発がん機構には細胞増殖亢進、アポトーシス抑制、内分泌異常、免疫抑制など実に様々な要因が含まれることが知られている。その中で、直接的に DNA を傷害するか代謝活性化を介して DNA を傷害する遺伝毒性機構とは異なり、生体反応によって生成する酸化的ストレスや脂質過酸化生成物を介する二次的な DNA の傷害機構の存在が示唆されている (Chung *et al.*, 2000; 1999; 1993; Nath *et al.*, 1994; Foiles *et al.*, 1993; Toyoda *et al.*, 2007)。このような機構に基づく遺伝毒性は、従来の遺伝毒性試験では検出されない可能性が高く、二次的 DNA 傷害機構が証明された場合には発がん性評価における新たな位置づけが必要になるものと考えられる。

そこで、生体内で惹起される酸化的ストレスや脂質過酸化を介する二次的な DNA の傷害機構を検証するため、以下の実験が実施された。発がんイニシエーション活性を調べる目的で、7 週齢の雄性 F344 ラット 100 匹を各群 25 匹ずつ 4 群に配し、部分肝切除を施行した。肝切除施行 18 時間後にヒドロキシノネナール (HNE) を 100 mg/kg 体重及び 300 mg/kg 体重の用量で強制経口投与し、陽性対象として diethylnitrosamine (DEN) を 10 mg/kg 体重の用量で、陰性対象として溶媒 (コーン油) のみを同様に投与した。実験開始後 2 週目から 2-acetylaminofluorene (AFF) を 0.015% の濃度で 2 週間混餌投与し、5 週間後に剖検し、肝臓を採取した。DEN 投与群では絶対及び相対肝重量がともに増加したが、HNE 投与群では相対肝重量のみが増加した。肝前がん病変のマーカーである胎盤型グルタチオン S トランスフェラーゼ (GST-P) 陽性肝細胞巢を定量解析した結果、DEN 投与群では GST-P 陽性肝細胞巢

の面積及び肝組織単位面積当たりの数において有意に増加した。一方、HNE 投与群では GST-P 陽性肝細胞巢の面積が用量相関性の増加傾向を示し、300 mg/kg 投与群において、肝組織単位面積当たりの数がわずかであるが有意に増加した。以上より、生体内で生成する脂質過酸化生成物 HNE に弱いながら発がんイニシエーション作用のある可能性が示された。脂質過酸化を介して二次的 DNA 傷害を誘発する非遺伝毒性発がん物質の存在をさらに検証していく必要がある。

参考文献

Chung FL, Nath RG, Ocando J, Nishikawa A, Zhang L. Deoxyguanosine adducts of t-4-hydroxy-2-nonenal are endogenous DNA lesions in rodents and humans: detection and potential sources. *Cancer Res.* 60: 1507-1511, 2000.

Chung FL, Nath RG, Nagao M, Nishikawa A, Zhou GD, Randerath K. Endogenous formation and significance of 1,N²-propanodeoxyguanosine adducts. *Mutat Res.* 424: 71-81, 1999.

Nath RG, Chen HJ, Nishikawa A, Young-Sciame R, Chung FL. A 32P-postlabeling method for simultaneous detection and quantification of exocyclic etheno and propano adducts in DNA. *Carcinogenesis* 15: 979-984, 1994.

Chung FL, Chen HJ, Guttenplan JB, Nishikawa A, Hard GC. 2,3-epoxy-4-hydroxynonanal as a potential tumor-initiating agent of lipid peroxidation. *Carcinogenesis* 14: 2073-2077, 1993.

Foiles PG, Miglietta LM, Nishikawa A, Kuśmierk JT, Singer B, Chung FL. Development of monoclonal antibodies specific for 1,N²-ethenodeoxyguanosine and N²,3-ethenodeoxyguanosine and their use for quantitation of adducts in G12 cells exposed to chloroacetaldehyde. *Carcinogenesis* 14: 113-116, 1993.

Toyoda K, Nagae R, Akagawa M, Ishino K, Shibata T, Ito S, Shibata N, Yamamoto T, Kobayashi M, Takasaki Y, Matsuda T, Uchida K. Protein-bound 4-hydroxy-2-nonenal: an endogenous triggering antigen of anti-DNA response. *J Biol Chem.* 282: 25769-25778, 2007.

【解説－11】

遺伝毒性とがん原性 (Genotoxicity and Carcinogenicity)

遺伝毒性の一部はがん化の過程で重要な位置を占めるため、ある化学物質が遺伝毒性を示せばがん原性を示す可能性は高まる。しかし、遺伝毒性試験の結果からがん原性を単純に予測することはできない。遺伝毒性を示す物質の全てががん原性を示すわけではないからである (EXS. 99: 87-110, 2009)。遺伝毒性の評価にはさらに、物質の構造の情報も重要で、構造活性相関から遺伝毒性を予測するソフトの開発も進められている (Toxicol Sci. 2007 96: 16-20)。

遺伝毒性試験の種類には、次のようなものがある。①微生物を用いる復帰突然変異試験:ランダム起こる突然変異により、ヒスチジン要求性が非要求性となり、最小培地でコロニーを形成することを利用し、コロニーの数を数える②哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験:細胞分裂の中期像を観察し、染色体の構造や数の異常を調べる③マウスリンフォーマアッセイ:チミジンキナーゼの活性の有無をチミジンの取り込みを指標に調べる④小核試験:細胞分裂の異常を細胞質内に形成された小核の出現を指標に調べる⑤不定期 DNA 合成試験:DNA 損傷の修復の際に(不定期に)生じる DNA 合成を検出する⑥コメットアッセイ:損傷による DNA 鎖切断を検出する。

この他に、トランスジェニックマウス試験がある。これは、全ての細胞が、標的となるレポーター遺

伝子をもち、動物個体の全組織を対象として遺伝子突然変異頻度の測定および変異 DNA の分子解析を行うことができる系である(Environ Mol Mutagen. 2005 45: 150-161)。個体における投与経路や吸収、代謝、排泄等を反映した総合的な *in vivo* 遺伝毒性試験系として期待されている。国内で開発されたものは、より安価である、入手しやすいなど利点も多い。この試験系を精査し、その中の *gpt delta* マウス(Environ Mol Mutagen. 1996 28:465-470)のゲノム中に導入されたレポーター遺伝子の挿入端の配列を明らかにした。これは、マウスがレポーター遺伝子をヘテロで持つかホモで持つかを PCR で迅速に調べることを可能にし、*gpt delta* マウスの安定な供給にも寄与するだけでなく、現時点での遺伝毒性試験の結果がより詳細に解析できるようになる。

遺伝毒性を示す損傷の種類には、酸化的損傷、アルキル化（特にメチル化）、付加体の形成、ピリミジン二量体の形成、切断、脱プリン、脱ピリミジン、平面構造を持つ化学物質の塩基対の間への挿入、架橋形成などがある。中でも、好気性生物にとって、酸化 DNA 損傷は突然変異や細胞死の主たる要因として注目されている。これらの損傷にはそれぞれ修復系が存在することが知られる。修復系はある程度の重なりを持つが、特異性も高く、特定の修復系を破壊すれば特定の損傷が細胞内に蓄積する(Genes & Environ. 2007 29: 75-88)。この原理を用いて、遺伝毒性試験に用いる株を改良することで、内在性のピリミジン酸化損傷の生成についてのメカニズム研究、たとえば、食品成分、食品添加物を含む広範な化学物質が酸化損傷を引き起こす可能性を検索できるようになった。既存の微生物を用いる復帰突然変異試験の改良が、突然変異のメカニズム研究に応用できることは、食品健康影響評価技術向上につながるものである。

化学物質の遺伝毒性は、物質の DNA に対する反応性が基本であることから、微生物や培養細胞を用いた *in vitro* 試験が遺伝毒性試験の第一の選択肢となる。もちろん、DNA に対する作用だけでは遺伝毒性を決められないこと、DNA に対して作用した後の生体内反応の違いなどから、*in vitro* 試験をヒトに外挿することには限界があり、実験動物を用いる *in vivo* 試験の結果もコア試験に含まれる。しかし、実験動物とヒトの間にもまた容易に埋められない多くの違いがある。したがって、最終的にヒトの安全性を考えるためには、既存の試験といえども精査が不可欠であり、メカニズムについてもより詳細に知る必要があるだろう。

参考文献

Phillips DH, Arlt VM. Genotoxicity: damage to DNA and its consequences. EXS. 99: 87-110, 2009.

Jacobson-Kram D, Contrera JF. Genetic toxicity assessment: employing the best science for human safety evaluation. Part I: Early screening for potential human mutagens. Toxicol Sci. 96: 16-20, 2007

Nohmi T, Masumura K. Molecular nature of intrachromosomal deletions and base substitutions induced by environmental mutagens. Environ Mol Mutagen. 45: 150-61, 2005.

Nohmi T, Katoh M, Suzuki H, Matsui M, Yamada M, Watanabe M, Suzuki M, Horiya N, Ueda O, Shibuya T, Ikeda H, Sofuni T. A new transgenic mouse mutagenesis test system using Spi^r and 6-thioguanine selections. Environ Mol Mutagen. 28: 465-70, 1996

Nohmi T. Novel DNA polymerases and novel genotoxicity assays. Genes & Environ. 29: 75-88, 2007

[解説-12]

発がん性評価のベンチマークドース(Benchmark Dose)アプローチ (Benchmark dose approach for carcinogenicity assessment)

遺伝子に直接作用して誘発される発がん性は、そのメカニズムから演繹学的推論により、曝露量が

0(ゼロ)にならない限り、発がんの可能性も 0 にはならないと考えられている。このため規制当局では、1960 年代の米国によるデラニー条項に始まる歴史的な経緯として、「いかなる量であっても発がん物質を含む物質を食品に使用してはならない」として、定量的な評価が行われずに規制されていた。また、JECFA (WHO/FAO 食品添加物合同専門家会議) においても遺伝毒性発がん物質について閾値の存在の証拠がないときには、その摂取量は合理的に到達可能でもっとも低くなければならぬ (ALARA : As Low As Reasonably Achievable) と勧告してきた。しかし、このような規制や勧告そのものには、健康影響に基づいた情報を持たず、リスク管理上の政策実行に対して有用な情報を示すことはできない。さらに、近年の分析技術の進展に伴い検出される遺伝毒性発がん物質の数は増えてきている。しかし、その後、同じ発がん性を誘発する物質であっても、そのメカニズムによっては、閾値を設定できる場合があることが示され、一方で、生涯の発がんリスクが 100 万人に 1 人だけ増加するリスクレベル (実質安全量: Virtually safe dose (VSD)) は無視できるという考え方が、米国を中心として国際的にも受け入れられるようになった。そのため遺伝毒性による発がん物質について、数理モデル等を用いた定量的な評価が行われるようになり、モデルより得られた計算結果が大気汚染濃度や飲料水の水質基準などの策定に使用されている。実質安全量 (VSD) の定義としては、リスクが通常の生活で遭遇する稀なリスクと同程度の非常に低い確率となるような曝露量と考えられ、ヒトが生涯曝露されたとき、10 万分の 1 (10^{-5}) から 100 万分の 1 (10^{-6}) の確率で発がんを誘発する用量として使用されることが多い。

VSD の推定に使用されるモデルとしては、様々な統計確率に基づくプロビット、ロジック、ワイブルなどのモデルや発がんメカニズムに基づくワンヒット、マルチヒット、マルチステージなどの数理モデルが知られている。これらの中で一般的にはマルチステージモデルの低用量域での直線性を想定した線形マルチステージモデル (linearized multi-stage model : LMS モデル) が多くの場合に、実験データによくフィッティングするモデルとして用いられてきた。LMS モデルでは、実験データを代入することにより、求めるリスクに対応する直線の傾き q^* が算出され、次の式でリスク 10^{-x} に相当する投与量が求められる。

$$\text{Dose at } 10^{-x} \text{ (mg/kg/day)} = 10^{-x} \text{ (Risk)} \div q^* \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$$

一方、このようなモデルを使用した低用量外挿による VSD の算定結果は、実験用量域でのモデルのフィッティングが適正である場合でも、採用するモデルの違いによる変動が大きいことや、フィッティングの適合度以外に低用量外挿を説明する生物学的理由が存在しないことが、この手法の問題点として議論されてきた。

この問題に対して、米国 EPA より 1996 年に提案され、2005 年に改正された発がん性評価ガイドラインでは、生物学的に適正なモデルが得られない場合のデフォルトの手法として、10% 過剰発がんリスクの 95% 信頼下限値 (LED₁₀) であるベンチマークドース (BMDL₁₀) を出発点 (Point of Departure: POD) として、原点まで直線外挿して VSD を算出する方法が提案されている (図参照)。多くの場合、10% という過剰発がんリスクは実験投与用量域内であり、LED₁₀ の値はモデルの違いによる変動をほとんど受けず、信頼性も高いと考えられる。また、低用量外挿の観点からは、もっとも保守的なリスクの見積になると考えられる。現在 LMS モデルについては、商用ソフトウェアを入手することはできないが、ベンチマークドースである LED₁₀ (=BMDL₁₀) の計算は、EPA よりフリーで入手可能な BMDS をもちいて行うことが可能である。

ベンチマークドース法にて VSD を求める場合、POD から原点への直線外挿を行うため、直線の傾きは $(10^{-1}/\text{BMDL}_{10}) \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ となる。例えばリスク 10^{-5} での VSD は、BMDL₁₀ を 10^4 で除することで算出されることになる。

$$\text{Dose at } 10^{-x} \text{ (mg/kg/day)} = 10^{(x-1)} \text{ (Risk)} \times \text{BMDL}_{10} \text{ (mg/kg/day)}$$

現在このベンチマークドース手法は、米国 EPA の IRIS と WHO の飲料水ガイドラインの一部で使用されているが、直線外挿による VSD 算出は行わないが、曝露量との比較のためベンチマークドースを算出する手段としては、JECFA や EFSA (欧州食品安全庁) の専門家会議でも、食品汚染物質の評価手法として、2005 年より作用されている。

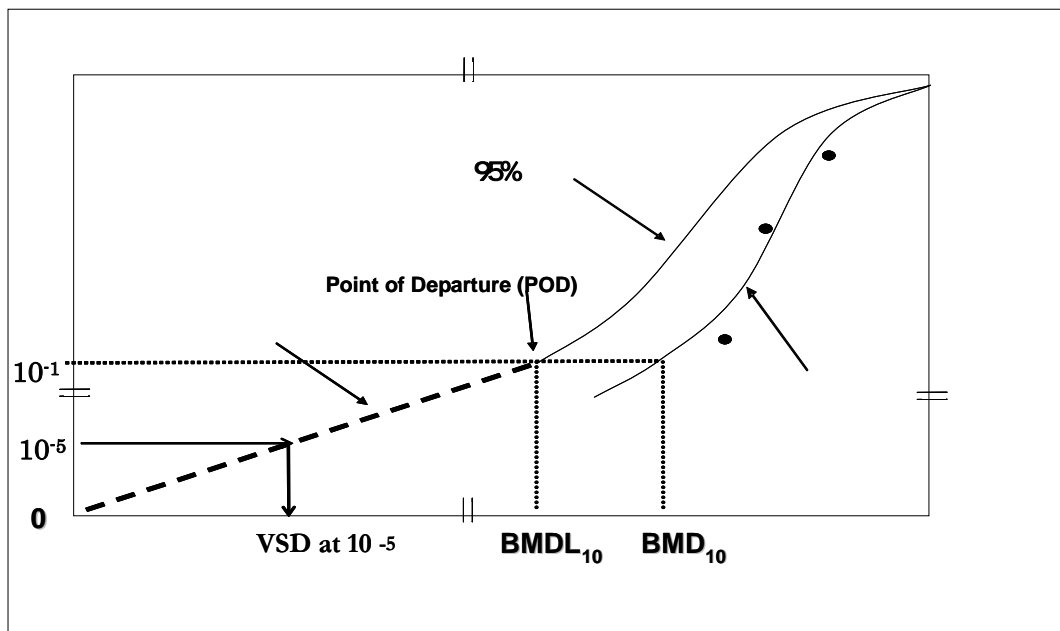


図 直線外挿による VSD の設定

参考文献

EPA (2005) : Guidelines for carcinogen risk assessment.

<http://cfpub.epa.gov/ncea/raf/recordisplay.cfm?deid=116283>

以下に安全性評価手法の原則一次案に対する聞き取り調査を取りまとめる。

1. 調査の目的、方法

1.1.

人間が健康に生存するために食物と飲料の問題は基本的な問題であり、食の安全性を確保する事は重要である。しかしながら、食品や飲料中への汚染化学物質の混入を完全に防ぐ事は不可能である。このような食品に混入する化学物質に対しては人体への安全性評価を実施し、その耐容一日摂取量(Tolerable Daily Intake, TDI)や発がんユニットリスクを定める事が求められる。安全性評価に関しては WHO の International Programme on Chemical Safety (IPCS)のように国際機関や諸外国の行政機関が各自の基準を用いて実施しているが、日本では食品及び飲料水等に含まれる汚染化学物質に対する安全性評価に関して公式に合意を得られたガイドライン的文書が無いのが現状である。

1.2.

平成 19～21 年度食品健康影響評価技術研究 (内閣府食品安全委員会)「毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究」の研究班により、毒性情報に基づいて対象化学物質の TDI 又は発がんリスクを求める方法を明確に示したガイドラインを提案する目的で「食品及び飲料水等に含まれる汚染化学物質の安全性評価手法の原則一次案」(本一次案)が作成された。この文書は、日常生活で口から摂取する食物、水道水、清涼飲料水等に含まれる汚染化学物質によるヒトの健康への有害影響を防ぐために、基本評価値を求める原則的手法を提案するものとされている。本調査の目的はこの本一次案に記載されている評価スキームに対する有識者の意見を収集する事で、本一次案に含まれる課題を明らかにし、本一次案を汚染化学物質の TDI 等を求めるガイドラインとして提案する為のブラッシュアップを図るものである。

1.3.

本調査にご協力頂いた有識者は 29 名であり、内閣府食品安全委員会及び国立医薬品食品衛生研究所よりご協力を依頼し、承諾を頂いた方々を対象とした。有識者の方には、事前に本一次案を含んだ資料及びヒアリング項目を記載した聞き取り調査用紙を送付し、訪問調査までに資料について検討をして頂いた。訪問調査では、聞き取り調査用紙に記載されている質問事項を中心として、有識者の本一次案に対する意見の収集を行った。資料と聞き取り調査用紙はヒアリング実施後に回収した。聞き取り調査用紙は次項に示した。このヒアリング調査で得られた意見を分類、集約した。この結果を受けて本一次案に対する意見の分析や課題の抽出を試みた。

聞き取り調査用紙（ご意見をお伺いしたい主な内容：参考資料）

1. UF 設定のための新規データの採用

種差(実験動物とヒト一般集団の NOAEL の差異)

- ・本新規データの採用は適切
- ・本新規データの採用について検討する必要がある
- ・本新規データが不十分又は不適切なため採用すべきでない
- ・採用するのに適切な別のデータがある（ ）
- ・その他の提案（ ）
- ・本事項に関わる意見、コメント等（ ）

個体差(ヒト一般集団と高感受性集団との NOAEL の差異)

- ・本新規データの採用は適切
- ・本新規データの採用について検討する必要がある
- ・本新規データが不十分又は不適切なため採用すべきでない
- ・採用するのに適切な別のデータがある（ ）
- ・その他の提案（ ）
- ・本事項に関わる意見、コメント等（ ）

2. UF の新規設定の適否

- ・実験動物種ごとにカロリー需要補正を用い、確率論的アプローチで設定
[マウス：150、ラット：100、イヌ：40]
- ・実験動物種ごとに体表面積補正のみを用いて設定（個体差の UF は 10）
[マウス：126、ラット：56、イヌ：16]
- ・従来の UF(10x10：100)を全ての実験動物のデータに適用
- ・その他の意見、方法等
- ・本事項に関わる意見、コメント等（ ）

3. 追加 UF の採用の適否

- ・従来は短期毒性試験からの NOAEL を使用した場合、LOAEL しか得られなかった場合はそれぞれ UF 10 を適用していたが、文献実データと確率論的アプローチからそれぞれ UF 4 を適用することへの適否
 - ・提案の UF 4 をそれぞれに適用
 - ・EPA で採用している UF 3 をそれぞれに適用
 - ・従来どおりそれぞれに UF 10 を適用
 - ・その他の意見、方法等
 - ・本事項に関わる意見、コメント等（ ）
- ・毒性の重篤性として、器質的な変化を伴った神経毒性の発現、母体に毒性影響の発現しない投与量での奇形の発症、あるいは非遺伝毒性物質による発がん性を NOAEL の根拠とした場合の対応
 - ・いずれの場合も前出の追加 UF と同様に UF 4 を適用
 - ・いずれの場合も UF 3 を適用
 - ・UF の適用実態を参考に UF 3-10 を適用
 - ・いずれの場合も UF 10 を適用
 - ・追加の UF は不要（追加の意味が不明）

- ・その他の意見、方法等
- ・本事項に関わる意見、コメント等 ()

4. BMD アプローチの採用

- ・採用は適切
 - ・動物数、データのばらつき、用量反応性が含まれるため、NOAEL や LOAEL より信頼性が高い
 - ・すでに EPA でも採用されていることもあり、積極的に採用すべき
 - ・その他の方法(意見等)
- ・採用は不適切
 - ・一般的にまだ内容が理解されていない
 - ・計算方法がブラックボックスである
 - ・その他の方法(意見等)

5. UF 分割の適否

- ・提案の分割に同意
 - 実験動物ごとに UF を設定した場合には、それぞれに対して分割した数値を採用すべき
- ・10x10 を基本とした分割を全ての実験動物に採用
 - 細かく分割する価値と意味がない
- ・分割は不採用
 - PK に比べて PD のデータはほとんどない。この状態で PK と PD に分割することは不適切である
 - ・その他の意見、コメント ()

6. 追加遺伝毒性試験の実施要請

- ・遺伝毒性試験結果の的確な評価が出来ない場合は、効果的な遺伝毒性試験を実施 (GLP、Test guideline) することが望ましい
- ・評価判定作業の中で、試験を要請することは好ましいことではない
- ・その他の意見、コメント ()

7. 総合的な評価の実施

- 発がんの可能性を示唆するデータはあるが、発がん性の評価値を求めることが出来ない場合は
 - ・発がんポテンシャルとして非発がん指標評価値に対して UF: 4 を追加
 - ・発がんポテンシャルとして非発がん指標評価値に対して UF: 3 を追加
 - ・発がんポテンシャルとして非発がん指標評価値に対して UF: 10 を追加
 - ・発がんポテンシャルとして非発がん指標評価値に対して UF: 1-10 を追加
 - ・発がん性要因を非発がん性指標の評価値の追加 UF として考慮すべきではない
 - ・その他の意見、コメント ()
- 生殖発生毒性試験が行われていないが、構造類似性等から生殖毒性や発生毒性の可能性が高いと考えられる場合には
 - ・UF 4 を追加
 - ・EPA と同様に UF 3 を追加
 - ・UF 10 を追加
 - ・直接的根拠ではないので追加 UF の検討不要
 - ・生殖発生毒性試験が行われていないことに対して UF を検討
 - ・その他の意見、コメント ()
- 発がん性試験が行われていないが、構造類似性等から発がんの可能性が高いと考えられる場合には
 - ・UF 4 を追加
 - ・EPA と同様に UF 3 を追加
 - ・UF 10 を追加

- ・直接的根拠ではないので追加 UF の検討不要
- ・発がん性試験が行われていないことに対して UF を検討
- ・その他の意見、コメント ()

2. 訪問調査で得られた意見の集約

本章では訪問調査で得られた意見を項目毎に集約し、整理した。ただしここで引用されている意見は抜粋であり、また項目毎の分類及び掲載している順序は筆者の判断によるものである。

2.1. UF 設定の為の新規データの採用

2.1.1. 種差(実験動物とヒト一般集団の NOAEL の差異)

本一次案の UF 設定の為の新規データの採用の種差の項目について有識者に質問し、得られた意見の集計結果を「得られた意見の集計」節に示した。また、得られた意見を分類し、代表的な意見を「得られた意見の抜粋」節にて整理した。

2.1.1.1.

ヒアリングにより収集した本項目における意見の集計結果を表 1 に示した。

表 1. UF 設定の為の新規データの採用 (種差) に関する意見の集計

本新規データの採用は適切	12 件
本新規データの採用について検討する必要がある	11 件
本新規データが不十分又は不適切なため採用すべきでない	0 件
採用するのに適切な別のデータがある	0 件
その他の提案	0 件
本新規データの採用に関しての判断は控えたい	6 件
合計	29 件

2.1.1.2.

得られた回答に付随した意見の抜粋を下記に示した。

- ・ 科学的な根拠を持ったデータを用いて、現状の不確実係数を再検討する事に異論は無い。
- ・ 現在は種差の UF に 10 を適用しているが、動物種ごとに異なるべきだと考えていた。
- ・ この程度のデータで十分だと思う。データの量が多ければ良いというものでもないと考えている。質の良いデータを使う事が大事であろう。
- ・ 根拠のあるデータであり、採用は適切であると考えているが、新規データの使用にコンセンサスが得られるのかという点は気になっている。
- ・ 一般的な補正は体重当たりの補正であるが、データがカロリー需要補正の方が良いという傾向を示しているのであれば、採用して良いと考えている。
- ・ Caloric demand による調整は、比較試験数もかなり多く、データ比較の結果から判断すると、確度の高い方法のように思う。ただし、このような係数は基礎となる試験データの積み重ねが重要であるので、常に up-date が必要であると考えている。
- ・ 基本的には、本新規データの採用には賛成するが、例外がある事についてどのように対処するかについて考えておく事が必要と思われる。
- ・ NOAEL の比の分布が、対数正規分布であることを統計学的に検証しておく必要がある様に思う。
- ・ データに関しては検討する必要があると考えているが、今回のアプローチの方向性については賛成である。
- ・ アメリカでは 92 年に発がん性物質について表面積補正ではなく PK を考慮して体重の 3/4 乗で補正するようになった。今回のカロリー需要補正はアメリカと似た方向だと考えており、採用に向けた検討が出来ると思う。

- ・ 種差や個別差について更に再分化していく今回の方向性については充分納得のいくところである。今後我が国でも検討していかなければならないところなので、更なるデータの集積が望まれる。
- ・ 既存データによる検証が必要になって来るのではないか。
- ・ 本一次案で示されているデータは農薬と抗がん剤のデータであり、農薬は低用量暴露での影響がより重要であり、医薬は薬効とのトレードオフの元に設定される高用量暴露での有害性が問題になる。そのため環境汚染物質の評価において、これらのデータを根拠とするには十分な検討が必要であると考えている。
- ・ 経験則的に体重の 3/4 乗で値が揃っているに過ぎないと言う事に、無理にカロリー需要という理由付けを行っていないかという点が気になっている。特に、種毎のデータのエンドポイントが揃っていない事を考えると、体重の 3/4 乗で補正する種差の補正は、あくまで経験則に過ぎず、補正が出来るその根拠が本当にカロリー需要の差から来ているのかについては不明である様に思う。厳密には、エンドポイントが揃っている比較可能なデータで検討する必要があると考えている。
- ・ ヒトと動物の比較に使用されているデータは主に抗がん剤であるが、抗がん剤は細胞分裂や遺伝子レベルでの作用点が多い為、一般的な化学物質における種差を補間出来るデータとなっているのかは疑問である。
- ・ 農薬試験では 1985 年以降の試験ならばほぼ good laboratory practice (GLP) 試験であり、データの要求事項をカバーしていると思われる。ガイドライン改定を考えると 2000 年以降の試験であれば、さらに信頼度は高いであろう。
- ・ 発生、発達期の受容体原性毒性が考慮されていない。
- ・ Caloric demand についてももう少し勉強してから検討したい。
- ・ 自分の様に生物を専攻して来た人間に対しても導出の根拠や方法論が理解出来る様に平易に記載して頂ければと思う。

2.1.1.3.

種差に関する新規データの採用については、採用は適切とする意見が 12 件、採用には検討を要するという意見は 11 件であり、ほぼ同数であった。採用に検討を要するという意見では、その主な理由としてデータが充分ではないという点や抗がん剤のデータが多い為に一般化は難しいという点が挙げられた。新規データの採用には既存データとの比較による検証が必要とする意見も得られた。同様に、新規データの採用に賛成とする意見の中にも、常にデータを更新していく事を求める意見や質の良いデータの使用を求める意見があり、根拠となるデータの信頼性を確保する事が強く望まれている事が伺えた。また、毒性として、受容体原性毒性の考慮が不足しているという指摘もあった。

Caloric demand による補正に関しては、本当にカロリー需要が補正の根拠となっているのかを問う意見やカロリー需要補正の定義と説明を資料中に明記した方が良いという指摘があった。Caloric demand についてももう少し勉強してから検討したいという意見もあり、caloric demand による補正については更に詳細な説明が求められている様である。一方で、従来の 10×10 ではない科学的根拠に基づいた不確実係数を設定するという方向性に対しては、新規データの採用には検討を要すると回答した有識者からも賛同する意見が多く寄せられた。他に動物毎に異なる UF を設定するべきだと考えていたという意見やアプローチの方向については賛成するといった意見が挙げられている。

2.1.2. 個体差(ヒト一般集団と高感受性集団との NOAEL の差異)

本一次案の UF 設定の為の新規データの採用の個体差の項目について有識者に質問し、得られた意見の集計結果を「得られた意見の集計」節に示した。また、得られた意見を分類し、代表的な意見を「得られた意見の抜粋」節にて整理した。

2.1.2.1.

ヒアリングにより収集した本項目における意見の集計結果を表 2 に示した。

表 2. UF 設定の為の新規データの採用（個体差）に関する意見の集計

本新規データの採用は適切	9 件
本新規データの採用について検討する必要がある	9 件
本新規データが不十分又は不適切なため採用すべきでない	5 件
採用するのに適切な別のデータがある	2 件
その他の提案	0 件
本新規データの採用に関しての判断は控えたい	4 件
合計	29 件

2.1.2.2.

得られた回答に付随した意見の抜粋を下記に示した。また、「その他の個体差に対する意見」を別にまとめた。

- 根拠となるデータがジャーナルの査読を経たデータであれば、妥当なデータとして取り扱って良いのだろう。
- 実際にライフステージによって半減期が異なるのは良くある事である。参考書籍「臨床薬物動態学」231 頁の図 XII-9 [テオフィリンのクリアランスと年齢の関係]では新生児が出生直後に体重当たりのクリアランスが急上昇し、その後の成長と共に徐々に低下していく事が示されているが、大人と乳児の体重比を考慮して計算すると乳児の半減期は大人の 5 倍程度になり、本一次案で提示されたデータとほぼ一致している。
- 採用して良いと思う。但し、新規データで使用されている物質がフェノール類ばかりなので、幅広い物質に一般化するには別の根拠が必要だろう。
- 根拠としたラット試験データは有用であるが、それ以外のデータも必要である。例えば、他のカテゴリーの物質についても調べたらよいのではないかな？
- 新生児及び若齢ラットの presumed no observed adverse effect level (pNOAEL)のデータを拠り所としているが、個体差については高齢者や実験動物であれば血統の違い等もある。更に試験に使われている化合物はフェノール類が多く、他のカテゴリーの化合物を入れるともっと揺らぎが大きくなる可能性もあるのではないかな？
- 遺伝子均一性の高いラットを用いた動物実験からヒトの遺伝子の不均一性が推定出来るのかという問題がある。動物実験からヒトの個体差を推測するための根拠となる実験データが不足しており、採用については検討させて頂きたい。
- ヒトのデータで関連情報が無いという事だが、感受性を左右する要因という点、ライフステージの他、性、遺伝的多型、基礎疾患の有無等があり、ラットの新生児期と young adult での短期投与に対する感受性差のみで代表させるのは危険の様に思う。また、ラットでの比較データでは、試験間でのばらつきが多く、もっとデータ蓄積が必要と思われる。
- 発生、発達期の受容体原性毒性が考慮されていない。
- 実験動物はヒト集団と異なり遺伝的な差異が少ない事、提示された数値を導く根拠とされた動物実験で用いられた化学物質の数も 18 と多くない事を考慮すると、本データでは根拠は十分ではない様に思う。
- ヒトのばらつきの指標としてラット新生児と若齢動物の pNOAEL の比を用いているが、化合物数が 18 と限られている事に加えて 13 物質が phenol 類となっており、一般性の観点から妥当性に問題がある様に思う。
- [解説-7]の冒頭に書かれている「高齢者に関しては、通常は生涯暴露、すなわち、げっ歯類では 2 年間の投与試験を実施するため、その試験でカバーされると考えられる」については異論があり、

生涯暴露のデータをもって高齢者集団の感受性を議論する事は出来ないのではないか。高齢者集団では代謝や排泄速度が低下していると考えられる事から、毒性に対する感受性が高い可能性がある。一方、発がん性については感受性が低くなっている事を示すデータを集める事が出来るかもしれない。NOAELではなくLD50であるが、むしろ資料35頁の表-2に記載されているCalabrese(2001)を引用して説明して頂いた方が、根拠が解りやすいと思う。

- ・ ヒトの生活様式の変化と共に疾病のパターンも変化している。生活様式の違いは必ずしも動物実験に反映する事が出来ず、ヒトのデータを使わなければ分からないのではないかな。
- ・ この新規データを採用した場合、個体差における分布の裾となる部分を考慮した事にはならず、新生児集団を評価対象として、そのばらつきを評価した事になるのではないかなと思う。一般集団の感受性の分布の裾（高感受性側）を、新生児だけで一般化出来るのかについては疑問を感じる。
- ・ 子どもや老人の感受性の違いをどの様に評価に反映させるのかは難しい課題である。事故等での暴露以外にはほぼデータが存在しない上に、暴露期間によっても判断が異なる場合がある。例えば母乳中のダイオキシン濃度がTDIの10倍程であっても、乳児が母乳を摂取する期間が短いために影響は小さいと判断されている。このような暴露期間等も判断材料の一つとして考えなければならず、ガイドライン化は難しい課題であろう。
- ・ 細かい点にまで資料に目を通す余裕が無かった為、データの妥当性については判断しかねるが、一般論として新生児の方が感受性は高いという点には同意出来る。
- ・ 他に使用可能と思われるデータを挙げたい。疫学における「化学物質のヒトでの用量反応関係を示したデータ」を用いる事で、個体差を示すばらつきが得られるのではないかなと考えている。例えば図1左のようなある化学物質における用量反応関係を示すグラフが得られているとして、それを微分すると個々人のtoxic dosesの頻度分布(図1右)に相当する分布が得られると考えている。これは、感受性の個体差のばらつきに他ならない。
- ・ ヒトの医薬品に関するデータを利用出来るならば利用した方が良いと思う。

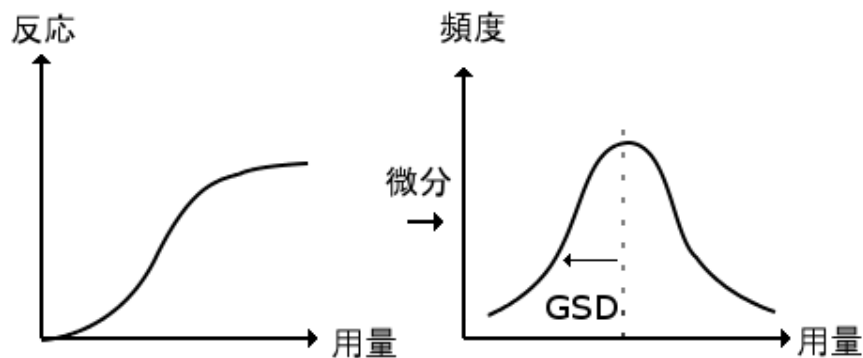


図 1. 用量反応関係データから「個体差のばらつき」を示す手順

- ・ 高感受性集団の定義が大切であろう。一般集団としてカバー出来る範囲とそうでない範囲を定義しなければならない。Ageingは一般集団に入れてしまっても良いだろう。妊婦や幼児も毒性試験の中で考慮されていると考えている。
- ・ 高リスク集団の例としてはspecific life stageが挙げられる。Geneticなファクターが関与しているものは別に扱うべきではないだろうか。

2.1.2.3.

当項目では種差の新規データの採用に比べると、採用すべきでないという意見が 29 件中 5 件に上る等、慎重な意見が多く見られた。採用に検討を必要とする理由もしくは採用に反対する主な理由としては以下の 5 つが挙げられている。

- ・化合物数が 18 物質であり、そのうち 13 物質が phenol 類であるという点
- ・新生児ラットと若齢ラットのばらつきだけでヒトのばらつきを考慮している点
- ・ヒトの疾病に影響する生活様式は動物実験からは考慮出来ないという点
- ・生涯暴露のデータからでは高齢者の感受性はカバー出来ないとする点
- ・動物実験で用いられる動物は遺伝的な差異が少ない点

このように、ライフステージ以外にも多くの要因に左右されるヒトの感受性を動物実験のみから外挿する事に対して慎重な姿勢が伺える。また、一般集団としてカバー出来る範囲とそうでない範囲の定義を求めるコメントも寄せられている。

その一方で、新しい提案として疫学における化学物質のヒトでの用量反応関係を示したデータを用いる事で、感受性の個体差のばらつきが得られるのではないかと案や、ヒトの医薬品に関するデータを用いてはどうかとする案が寄せられた。

2.2. UF の新規設定の適否

本一次案の UF 新規設定の適否の項目について有識者に質問し、得られた意見の集計結果を「得られた意見の集計」節として示した。また、得られた意見を分類し、代表的な意見を「得られた意見の抜粋」節に整理した。

2.2.1. 得られた意見の集計

ヒアリングにより収集した本項目における意見の集計結果を表 3 に示した。

表 3. UF 設定の適否に関する意見の集計

実験動物種ごとにカロリー需要補正を用い、確率論的アプローチで設定 (カロリー需要補正と確率論的アプローチの使用には賛成だが、提案値には検討を要する)	21 件 (内 8 件)
実験動物種ごとに体表面積補正のみを用いて設定 (個体差の UF は 10)	0 件
従来 of UF(10x10 : 100)を全ての実験動物のデータに適用	1 件
その他の意見、方法等 (カロリー需要補正の使用には検討を要するという意見) (「提案された手法には賛成出来ない」という意見で得られたコメント)	4 件 (内 2 件) (内 2 件)
意見なし・判断保留	3 件
合計	29 件

2.2.2. 得られた意見の抜粋

得られた回答に付随した意見の抜粋を下記に示した。また、集計項目以外に寄せられた意見については以下の 2 つに分類し、代表的な意見を抜粋した。

- ・ 「従来 of UF100 との整合性に関しての意見」として得られたコメント
- ・ 「提案値の取り扱いに対する意見」として得られたコメント

- ・ 我が国から、国際的な科学団体に対してこのような積極的アプローチを提案して行うべきである。
- ・ ラットの提案値が 100 である事は以前までの試験との連続性も考慮されていて良いと思う。
- ・ 今までの 10x10 は根拠が明確でなく、過大評価していた面もある。今後、ヒトと動物を比較した実験データが大幅に増加する事も無いと考えており、現在までのデータが反映されている[マウス:150、ラット:100、イヌ:40]の設定に同意する。

- ・ 抗がん剤のデータでは体表面積補正を用いると、AUC が一定となる傾向が挙げられる為、抗がん剤に関してはヒトでは体重補正よりも体表面積補正が良いというイメージを持っている。しかしながら提示されたデータから判断すると、カロリー需要補正を用いる事で良いのだろう。
- ・ 個体のばらつきの UF をどうとるかによって具体的な数値は変化すると思うが「実験動物種ごとにカロリー需要補正を用い、確率論的アプローチで設定する」という考え方については十分検討の余地があると思う。ただし現状の種差の UF10、個体差の UF10 からすぐに新規設定の値へと変更する事は難しいと考えている。従来 of UF を用いた評価を実施すると同時に、新規設定 UF の妥当性についても検証を重ねて行くべきだろう。
- ・ 考え方としては良いと思う。根拠となるデータの母集団は大きい方が良い。今後データが充実するに従って数値が変化するのではないか？
- ・ UF の新規設定の適否において、根拠となる化学物質は抗がん剤であり、その事自体は適切であると考えますが、化学物質毒性一般に広げて新規 UF を適用する根拠として十分かどうかは検討の余地があると思う。具体的には、抗がん剤以外の毒性について、体表面積補正やカロリー需要補正を行って実験的根拠を示す事が考えられる。
- ・ 少なくとも、個体差の検討で使用したグループの化合物については、この値を使用しても良いと思われる。しかし、それ以外のグループの化合物について、異なる UF 値や追加の UF 値が必要かどうかについて検討が必要かも知れない。

UF(10x10 100)

- ・ TDI を決定する際の効率や試験結果のばらつきを考慮すると、UF を一律 10×10 とする事にも利点はあると思う。
- ・ カロリー需要補正を用いる事に概ね問題は無いのだろうが、実験動物の寿命等の要素も UF に反映させる事も考えられるかもしれない。カロリー需要補正に加え、体表面積補正や寿命による補正を用いて総合的に判断する事が理想だと考えている。
- ・ 医薬品等では表面積補正がよく使われているので、もしカロリー需要補正を採用するならば事前にしっかりと根拠を示す必要があるだろう。本一次案に記載されている引用文献のみではまだ不十分であると感じる。
- ・ 体表面積補正やカロリー需要補正といった補正方法については、障害の種類と作用機作との関係で考慮した方が良いだろう。例として International Programme on Chemical Safety (IPCS) で UF の精細化を検討した際に、ある物質の溶血性についてヒトと動物を比較したケーススタディがあるが、この様な場合には適切な補正方法は異なってくるのではないかと思う。
- ・ 化学物質毎に代謝は異なるため、例え分布を考慮していようとも caloric demand で一律に補正すべきではないと考えている。どの様なデータがあればヒトに外挿出来るのかを研究し、この結果に基づいて評価方法を検討する方が合理的だと思う。もちろん本一次案は、メカニズムが分からない場合の指針である事は理解しているが、今回の提案には更なるデータの収集、検討が必要であると感じている。また、UF あるいは safety factor (SF) については、暗黙の了解として、ヒトが最も感受性が高いとの共通認識がある。十分な実験的裏付け(メカニズム等を含む)をもってヒトを含む多種の動物で感受性が比較出来、ヒトが最も感受性が鈍いと認識されるような場合には UF を再検討する必要がある。

UF100

- 新たな UF の設定を議論する前に、現在用いられている UF 100 という数字を何故変える必要があるのかを議論する必要がある。まず UF 100 を使って起こったヒトに対する有害事象を丁寧に調査する必要があるのではないか。
- 種差で 10、個体差で 10 の UF は一般消費者への説明が容易であったと言うメリットもあった様に思う。UF を変更するならば、一般消費者への説明についても考慮する必要があるろう。
- 既存のデータとの関わりをどうするのか疑問である。従来の UF10×10 で計算したデータについては、どの様に取り扱う事になるのか？
- マウスからヒトへの UF が 150 となると、これまで使われていた 10×10 = 100 について一般消費者に誤解を与えかねない。これまで設定されてきた TDI は、通常多種類の動物による様々な毒性試験の結果を総合的に判断した結果であり、100 が過小評価では無かった旨の説明が必要になると思う。
- マウスの UF が提案値の 150 という場合もあるが、得られたデータによってはそうでない値を用いるべき場合もあり得るだろう。これは行政の仕事となるのかも知れないが、提案値の 150 ではない値を用いる場合には根拠を書かせる様にしてはどうだろう。

2.2.3. まとめ

本項目では、確率論的アプローチやカロリー需要補正を用いた UF を算出する方法に対して賛成とする意見が 21 件寄せられており、現状の 10×10 の不確実係数を掛ける手法に替わる科学的根拠のある方法が求められている事が伺える。ただし、具体的な UF の値に対しては採用されるデータや算出方法によって変わってくる為、提案値については判断を保留とする意見が 21 件中の 8 件を占めている。この点は前述の新規データの採用にも密接に関連している為、そちらも参照頂きたい。また、既存の不確実係数 100 で算出されたデータとの整合性についての疑問や、消費者に説明する際にも考慮が必要とする意見があった。更には、本一次案の新規設定 UF が採用された場合でも従来の UF10×10 から移行する事は困難とする意見や、現状の UF100 を何故変更する必要があるのかを議論する必要があるとする意見も得られており、従来の UF との整合性やその取り扱いについては多くの有識者が気になっている点であると推測できる。一方で、ラットの提案値 100 が以前までの試験との連続性が考慮されていて良いという様にラットの提案値が従来の値と同一である点を評価する意見も寄せられた。

カロリー需要補正に関しては化学物質毎の有害性の種類や代謝メカニズムの差異を理由に、一律な補正には反対とする意見や、根拠不足なのでもっと多くのデータが必要といった慎重な意見も挙げられている。

2.3. 追加 UF の採用の適否

2.3.1. 短期毒性試験からの NOAEL を使用した場合や LOAEL しか得られなかった場合の追加 UF について

本一次案の、短期毒性試験の結果や LOAEL から NOAEL を算出する際の追加 UF について、得られた意見の集計結果を「得られた意見の集計」節に示した。また、得られた意見を分類して、代表的な意見を「得られた意見の抜粋」節に整理した。

2.3.1.1.

ヒアリングにより収集した本項目における意見の集計結果を

表 4 に示した。

表 4. 短期毒性試験の NOAEL を使用した場合や LOAEL しか得られなかった場合の追加 UF の採用の適否に関する意見の集計

提案の UF 4 をそれぞれに適用	18 件
EPA で採用している UF 3 をそれぞれに適用	0 件
従来どおりそれぞれに UF 10 を適用	0 件
その他の意見、方法等 (UF3 もしくは 4 を追加するべきという意見) (データに応じた UF を用いるべきという意見) (UF4 の値にさらに補正が必要という意見)	8 件 (内 2 件) (内 3 件) (内 3 件)
意見なし・判断保留	3 件
合計	29 件

2.3.1.2.

得られた回答に付随した意見の抜粋を下記に示した。

UF4

- ・ 文献実データと確率論アプローチの結果から得られた値という事で、提案された UF4 を用いる事に賛成である。
- ・ 確かに追加 UF10 は大きいと考えていた。提案の UF4 で良いと思う。
- ・ 日米 EU 医薬品規制調和国際会議(international conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, ICH)に準じて、UF 4 の案に賛成である。本件における UF 4 の起源についてきちんと理解している訳ではない。しかし、以前に ICH でイヌを使った慢性毒性試験の試験期間を 12 カ月から 9 カ月にする議論の折に、様々なデータを集めてしっかりとしたプロセスを経て決めていた。そのため今回の UF についても、その様な議論が成されていると期待し、ICH に準じた基準にする事に賛成する。
- ・ 提案の UF4 をそれぞれに適用する事に賛成する。UF4 の科学的妥当性を高めるため更なる根拠データの蓄積が望まれる。
- ・ 暫定的運用値としては、提案の UF4 をそれぞれに適用することは良いだろう。今後データが追加されれば、何年後かには見直しすると良いと思う。
- ・ 提案の UF4 をそれぞれに適用する事に賛成である。提案の UF4 の計算の根拠が不明であったが、用いた文献データ (101 組、24 組) に偏りがないのであれば、UF4 は採用すべきであると思う。ただし、もっとデータ蓄積が必要であろう。
- ・ 提案の UF4 を適用する事に賛成である。ただし日本人は海外で既に使用されていると安心する国民性がある様に思うので、消費者が納得する事を重視して EPA に合わせる事を考えても良いだろう。
- ・ 提案の UF4 を採用する事に賛成である。ただし、使用される確率論的アプローチに関しては検討する余地があると考えている。
- ・ 過去のデータについて、BMD ベースでの (短期試験と長期試験の) 比較解析を行いそれでも、結果として UF4 が適切であると導き出せるなら、採用に同意する。

UF3 4

- ・ UF3 もしくは UF 4 の適用に賛成であるが、UF3 とするべきか UF4 とするべきかの判断は困難であった。EPA の示す UF3 にも科学的根拠があるので、それをあえて日本では UF4 と設定するならばそれなりの根拠を示す必要があるだろう。しかしながら良い方向性の提案であると評価させて頂

いている。

- ・ 提示された資料からでは EPA で使用されている UF3 と提案された UF4 との科学的根拠の差異や計算方法の違いを把握出来なかった。UF3 と UF4 との違いでは残留基準等の設定に対して現実的に大きな影響は生じない様にも思う。一律に UF10 を採用する事は根拠に乏しいので、科学的根拠を元に計算した UF があればその UF を採用して良いと考えている。

UF

- ・ 短期毒性試験からの NOAEL を使用した場合の追加 UF については、UF3 ではなく UF4 を使用する為の積極的な理由が不足しているため、EPA に合わせて UF3 で良いのではないかと。ただし、あくまでも UF3 はデフォルトの値としておき、実際には UF1-10 程度の幅を持たせて最終的に専門家が判断すべきであろう。
- ・ LOAEL/NOAEL については試験の設計に依存するところが大きいと考えており、NOAEL の推定では BMD 法を使える限りは BMD 法を使用すべきだと考えている。BMD 法を用いる事が出来ない場合は UF1-10 の範囲で専門家が判断するのが良いのではないかと。
- ・ 専門調査会でもよく議論となるのだが、やはり一律に 10 を使うのは大き過ぎるという意見がある。UF4 という数値の根拠にもよるが、一律の数値を用いるという点では良いとも悪いとも言えない。データの条件を見て、弾力的に決定してはどうか。
- ・ 今までのデータを精査して、エンドポイントとの関係を検討した上で判断していくべきだと考えている。一律に UF4 や 10 が良いという話ではないと思う。

UF4

- ・ 短期毒性試験から長期毒性試験の NOAEL を算出する場合については提案の UF4 を採用して良いだろう。LOAEL から NOAEL を算出する場合については基本的には提案の UF4 を採用するが、投与量の設定の公比や LOAEL で観察された毒性の強弱によって補正する必要がある。
- ・ Subchronic から Chronic、LOAEL から NOAEL への追加の UF については、確率論的な計算に基づいて 4 という係数が導出されているが、それは種間差と個人差をフルに考慮した場合（丸めの数字としてラットの場合で 100）の計算である。UF を分割していくつかの UF をデータに基づく値に置き換えた場合、4 という値が適当でないケースが出てくるように思う。確率論的に行うのであれば、一貫して確率論的に行うべきではないかと。
- ・ 確率論的アプローチの採用については良いと考えている。しかし、95%タイル値が十分な値であるかについては状況に応じた判断が必要になると思う。95%タイル値では不十分となる事も考えられ、UF4 以外の値を採用すべき場合もあるのではないかと。
- ・ 研究結果から 4 という数値が算出されたのであれば、サイエンスとしてはその数値を採用すべきだと思うが、しかしながら安全性の担保の為に、サイエンスとしての UF4 に加えて更に UF を追加するべきであると考えている。例えば、短期毒性試験の結果から得られた NOAEL を使用した場合にはこれまで追加 UF として 10 を適用していたが、この追加 UF を 3 や 4 に設定した場合には、企業が新たな化学物質を試験する際に短期毒性試験のみを実施して、その結果に UF3 や 4 を適用する事で評価を済ませてしまうという様な事態を懸念している。

2.3.1.3.

本項目では、文献データから計算した値である UF4 に同意とする意見が 29 件中 18 件と多い。しかしながら、根拠とした文献データに偏りが無い事や、更なる根拠データの蓄積、過去のデータの短期試験と長期試験の比較解析が必要といった条件付きの賛成意見も 6 件程度含まれており、根拠となるデータの信頼性が前提となっている事が伺える。また、EPA では UF3 を採用している事に関連して、日本で独自の UF4 を採用する場合は根拠を明確にする必要があるという指摘もあった。その他、企業が短期毒性試験のみを実施し、結果に UF3 や 4 を適用する事で評価を済ませてしまうという様な事態を懸念して、サイエンスとしての UF4 に安全性の担保の為に更に UF を掛けるべきとするガイドラインの運用を考慮した意見や、確率論的アプローチの採用は良いとしながらも 95%タイル値が十分な値かどうかは状況に応じた判断が必要となり、UF4 とは異なる値となる場合があるのではないかとする意見も寄

せられている。

一方で一律の UF ではなく 1-10 程度の幅から専門家が判断するべきという意見や、エンドポイントとの関係性を判断した上で検討するべきという意見の様に、データに応じて弾力的に UF を決定するべきとする意見も複数挙げられている。

2.3.2. 毒性の重篤性を考慮した追加 UF について

本一次案の追加 UF の採用の適否における毒性の重篤性を考慮した追加 UF について、得られた意見の集計結果を「得られた意見の集計」節に示した。また、得られた意見を分類し、代表的な意見を「得られた意見の抜粋」節に整理した。

2.3.2.1.

ヒアリングにより収集した本項目における意見の集計結果を表 5 に示した。

表 5. 毒性の重篤性を考慮した場合の追加 UF の採用の適否に関する意見の集計

いずれの場合も前出の追加 UF と同様に UF 4 を適用	3 件
いずれの場合も UF 3 を適用	0 件
UF の適用実態を参考に UF 3-10 を適用	13 件
いずれの場合も UF 10 を適用	1 件
追加の UF は不要（追加の意味が不明）	4 件
その他の意見、方法等	4 件
意見なし・判断保留	4 件
合計	29 件

2.3.2.2.

得られた回答に付随した意見の抜粋を下記に示した。また本項目全体に対して寄せられた意見を「重篤な毒性に対する追加 UF に関しての意見」として別にまとめた。

UF 3-10

- ・ 化学物質によって毒性の発現パターンが異なるので追加 UF は必要であると考えている。毒性の重篤性や発生頻度を考慮して UF3-10 から適切な値を選択するのが良いであろう。
- ・ 重篤な毒性に対して UF3 や 4 と決めてしまうと、この値が独り歩きする事が懸念される。もう少し UF の値や方法論に幅を持たせて、柔軟に検討出来る様にした方が良いと思っている。
- ・ 健康影響度を定量的に取り扱う指標の例として障害調整生存年数（Disability-adjusted Life Years, DALYs）を挙げておきたい。（※DALYs は、早期死亡によって失われた生存年数（Years of Life Lost:YLL）と、障害を持って生存する年数（Years Lived with Disability:YLD）との和で表し、傷害の重篤度で重み付けを行っている。その単位は年である。）
- ・ 非遺伝毒性メカニズムが明らかで閾値が設定出来る様な発がん性については、追加の UF は必要ないと考えている。TDI 算出のための NOAEL/LOAEL の根拠とした毒性が、器質的な変化を伴う神経毒性、母体に対する毒性影響のない投与量での奇形の出現である場合は、UF を追加すべきだと思うが、メカニズム等によりケースバイケースと思う。適用実態を参考に UF を設定するべきであろう。
- ・ 催奇形性等の重篤な毒性に対する NOAEL から TDI が決まる場合は、追加 UF として 10 を適用するべきであると考えているが、現実的にはデータに応じて 3-10 としても良いかもしれない。

UF10

- ・ いずれの場合も UF10 を適用する方が良い。

UF4

- ・ 毒性の重篤性に対しては前出の追加 UF と同様に UF4 を適用する事に賛成。

- ・ 神経毒性の発現の場合には追加 UF4 を採用するべきであろう。

UF

- ・ UF を追加しなければならない根拠が薄弱であると思う。UF を追加せずとも、殆どの場合従来の 10×10 の中に収まっていると考えている。追加 UF については慎重にして欲しい。
- ・ 追加の UF は不要であると考えている。FAO/WHO の Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) や Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR) では非遺伝毒性発癌物質を評価した場合は、UF は 100 のままである。食品に含まれる化学物質のリスク評価との違いについて検討しておくべきである。
- ・ 重篤な毒性以外の毒性に対する NOAEL が得られており、重篤な毒性が示される用量がその NOAEL の 10 倍以上ならば、NOAEL に対する追加 UF は特に必要ないだろう。逆に 2 倍程度ならば追加 UF を考慮するべきかも知れない。
- ・ 毒性が重篤であっても、明らかに閾値が設定出来る場合には、追加 UF は必要無いと考えている。
- ・ UF1 という事はないであろうから UF 2-10 で設定するべきだと考える。毒性の重篤性に応じて決定するべきであろう。UF に 3 や 4 という一律の値を採用するには根拠となるデータが不足しているように感じている。
- ・ 追加 UF については毒性の重篤性やデータの詳細に応じて UF1-10 から決定するべきだと考えている。自身としては、毒性の重篤性として子どもの神経発達への有害性等も気になっている。
- ・ 追加の UF は必要だが、追加 UF 値の数値の妥当性は判断できない。一般的に設定する追加 UF とは別に、特に注意すべき特定の物質群や特定の高感受性集団などに対して予測できる UF については、総合的判断のときに別途上乗せで追加すべき。

UF

- ・ 例えば動物用医薬品のガイドラインでは、ラットで試験を行って催奇形性が確認された場合、次にウサギで試験を行う。ラット特有の催奇形性である場合も多い。ウサギでも催奇形性が確認された場合は非常に警戒すべきであるが、ウサギでは催奇形性が確認出来なかった場合は他の毒性試験データの NOAEL と奇形が確認される閾値の関係から判断する事となる。
- ・ 母胎毒性の発現しない投与量での催奇形性の場合、例えばサリドマイドの場合では、催奇形性はヒトでは 0.8-1.7mg/kg、サルでは 5.0-45mg/kg、ウサギでは 150mg/kg で発現する。感受性の種差が非常に大きい。サリドマイドは特殊なケースと考えられるが、催奇形性に関しては、サリドマイドの例を考慮せずに化学物質のリスク評価を行うには抵抗を伴う。
- ・ 非遺伝毒性機序であるとの実験データがあるにも係わらず、多臓器発がん性が認められる場合には追加の UF が必要だという議論があるが、この場合は UF を追加するのではなく、がんが発生した臓器の細胞でコメントアッセイを行って非遺伝毒性の機序である事を確認して評価の方がベターである。
- ・ 毒性の重篤性を判断するガイドラインが必要であると思う。症状にも多くの要素があり、重篤性の判断は難しい。
- ・ あえて UF を追加する理由としては万一の為であり、科学的というよりは心理的なものになるであろう。

2.3.2.3.

本項目では、重篤な毒性に関する追加 UF は一律にするべきではなく幅を持たせておくのが望ましいと考えている有識者が多い様であり、適応実態に応じて 3-10 の UF を適用するという提案に同意という意見が 29 件中 13 件であった。同様に適用する UF の幅を「2-10」や「1-10」として、重篤性から判断するという意見が 2 件、総合判断時に別途上乗せするべきとする意見も 1 件挙がっている。いずれの場合も UF10 を適用すべきという意見は 1 件であった。また、毒性の重篤性を判断するのは難しいという指摘があり、重篤性に対する判断基準が必要であるとする意見も寄せられている。一方で、閾値が明

確ならば追加 UF の必要は無いとする意見も 4 件挙げられており、毒性が重篤である事を理由に UF を追加する事は避けるべきとする有識者も少なくない。その他の意見として、サリドマイドの例を考慮せずに化学物質のリスク評価を行う事に抵抗があるとする意見が挙げられている。

2.4. BMD アプローチの採用

本一次案の BMD アプローチの採用の項目について、得られた意見の集計結果を「得られた意見の集計」節に示した。また、得られた意見を分類し、代表的な意見を「得られた意見の抜粋」節に整理した。

2.4.1. 得られた意見の集計

ヒアリングにより収集した本項目における意見の集計結果を表 6 に示した。

表 6. BMD アプローチの採用に関する意見の集計

採用は適切（動物数、データのばらつき、用量反応性が含まれるため、NOAEL や LOAEL より信頼性が高い）	22 件
採用は適切（すでに EPA でも採用されていることもあり、積極的に採用すべき）	4 件
採用は適切（その他の方法(意見等)）	0 件
積極的に採用する必要はない	2 件
採用は不適切(一般的にまだ内容が理解されていない)	0 件
採用は不適切(計算方法がブラックボックスである)	0 件
採用は不適切(その他の方法(意見等)）	0 件
意見なし・判断保留	1 件
合計	29 件

2.4.2. 得られた意見の抜粋

得られた回答に付随した意見の抜粋を下記に示した。また、質問事項とは別に本項目に対して寄せられた意見については以下の 2 つに分類し、代表的な意見を抜粋した。

- ・ 「BMD アプローチに対する意見」として得られたコメント
 - ・ 「BMD における virtual safety dose (VSD)算出についての意見」として得られたコメント
-
- ・ 用量反応性が含まれるため、採択は適切であると考えている。
 - ・ 現時点の NOAEL 推定手法では最も科学的根拠が明確であると考えている。
 - ・ EPA で使用される様になって時間が経っており、データや実績も出ているので採用して良いだろう。
 - ・ NOAEL や LOAEL より信頼性が高い。但し、BMD の概念をもっと広く人々が理解すべきであり、そのためには familiarization 的行動を推進すべきである。
 - ・ 最近の報告では、得られたデータを重回帰や GAM（一般加法モデル）等でフィッティングするのみで dose-response を推計している様なケースも目にする。信頼性の高い BMD 等の手法を採用すべきだろう。
 - ・ NOAEL や LOAEL より信頼性が高いが、一般的にはまだ内容が理解されていない。
 - ・ 実験の NOAEL より BMDL の方が正確だと考えている。ただし、専門家以外の人が見ると「10% の反応率の BMDL を NOAEL と言えるのか」と思う人も出て来るであろう。NOAEL の意義を理解してもらう必要がある様に思う。
 - ・ BMD は汎用性もあると思う。僅か数用量の試験データから無毒性量を選ぶよりは良いだろう。ただしさまざまな理由で不確実性が大きい結果が得られる場合は、その理由を明確にする事が大切である。
 - ・ すでに EPA でも採用されていることもあり、積極的に足用すべきであるが、どのモデルを採用するか判断の考え方は十分に検討して欲しい。

- NOAEL を設定出来るだけのデータが揃っていない場合には BMD によるアプローチも重要だと考えている。NOAEL を算出出来ない場合には積極的に採用するべきであろう。だが従来の NOAEL 算出でも安全面の問題は無いと考えており、従来通り NOAEL を設定可能である場合には、特に BMD を適用する必要はないと考えている。
- 積極的に採用する必要は無いと考えている。Hazard identification、hazard characterization のデータが無く、リスクアセスメントが急がれているような場合に限定して用いるべきであろう。また、どの用量反応曲線を当てはめるかについて合理的な説明が必要である。現状では恣意的な印象は否めない。

BMD

- 農薬の一日摂取許容量(Acceptable Daily Intake, ADI)を決める際のデータでは十分な用量反応性がない場合も多い。BMD を適用出来る場合と適用出来ない場合の条件を決め、周知しておく必要があると考えている。資料の 14 頁の Fig.1 についてはあくまでも例という事であろうが、用量反応性を示すデータ数が少な過ぎる様に思う。実際に BMD を用いる場合には用量反応性を示すデータが 3~4 点程度は必要となるのではないか。
- BMD で使用するパラメータについては物質毎に毒性の重篤性を考慮して十分に議論した方が良いと考えている。BMD では BMR として 5%や 10%を使用する事が多いと思うが、場合によっては異なる値を採用する事を検討しても良いのではないか。
- 発生毒性試験において、同一の母体から生まれた動物では母獣効果がありうるので、nested model の option を活用すると良いだろう。
- BMD の妥当性に関しては Crump (1984)が根拠として示される事が多い様に思うが、それ以外の根拠は無いのか疑問に思っている。Crump (1984)から随分と時間も経っており、他に BMD の妥当性を示す根拠となるデータがあるのならば記載して頂きたい。

BMD virtual safety dose (VSD)

- これまで、遺伝子障害性発がん物質に対しては、数理モデルを適用しリスクレベル 10^{-5} に相当する VSD 値を算出する事自体が安全側の評価であるとされてきたと思う。この為、得られた VSD 値は実験動物における値であるが、それに不確実係数等は適用せず、そのままヒトの VSD 値として採用している。また、飲料水の水質基準設定においては、TDI 法の場合には飲用寄与率を考慮するが、VSD 値を用いた場合には考慮していない。ベンチマークドース法における VSD 算出においても、これまでと同様に、より安全側にたった評価法であるという立場を取れるだろうか？それは暗に、TDI 法よりも安全側の評価法である事を示唆するものと思う。この考え方は、VSD 値を算出した後、基準値設定段階において値の取扱い方法に影響を与える為、見解を加筆しておいて頂きたいと思う。
- 遺伝毒性発がん物質の発がんリスクレベルについては 10^{-5} ~ 10^{-6} の場合を VSD とするケースが多いという事だが、この値の妥当性については判断出来かねるので、この点については病理学の専門家の意見を尊重したい。

2.4.3. まとめ

BMD の採用について賛成するという意見が 29 件中 26 件と非常に多く寄せられた。海外で使用されている実績がある事、用量反応性が含まれており信頼性が高い事が支持される主な理由となっている。ただし、BMD が適用可能な条件を明確にしておく必要があるという意見や、BMD で用いるパラメータに関して十分な議論が必要とする意見が挙がっており、詳細についてはさらなる議論を要するだろう。逆に、現状では恣意的な印象を拭えないとして必要な場合のみの適用に留めるべきという意見や、従来の NOAEL 算出でも安全面の問題は無いと考えているという意見も寄せられており、必ずしも積極的な採用に賛成する意見が全てでは無かった。

以上の NOAEL を推定するケースとは別に、遺伝子障害性発がん物質に対する BMD での VSD 算出においては、動物実験より得られた VSD 値には飲料寄与率や種差の UF が適用されない点が指摘され、TDI 法と比べて安全側にたった評価法であるという立場を取れるだろうかという疑問が寄せられてい

る。また Crump (1984)以外の BMD の妥当性の根拠や、BMDL で一般に用いられる発生毒性で 5%、一般毒性で 10%の反応率という数値の根拠を求める意見もあった。

2.5. UF の分割の適否

本一次案の UF 分割の適否の項目について、得られた意見の集計結果を「得られた意見の集計」節に示した。また、得られた意見を分類し、代表的な意見を「得られた意見の抜粋」節に整理した。

2.5.1. 得られた意見の集計

ヒアリングにより収集した本項目における意見の集計結果を表 7 に示した。

表 7. UF の分割に関する意見の集計

提案の分割に同意 (分割にはデータが揃っている事が必要)	24 件 (内 8 件)
10x10 を基本とした分割を全ての実験動物に採用	0 件
分割は不採用	3 件
その他の意見、コメント	0 件
意見なし・判断保留	2 件
合計	29 件

2.5.2. 得られた意見の抜粋

得られた回答に付随した意見の抜粋を下記に示した。また本項目全体に対して寄せられた意見を「UF の分割に対する意見」として別にまとめた。

- 動物のデータでヒトの評価を行う場合には、PK がどの程度ヒトに近いのか遠いのかという点を考慮する事は重要であろう。
- 提案の分割に同意する。実験動物毎に UF を設定した場合には、それぞれに対して分割した値を採用すべきであろう。
- 半減期が明確な物質には使用出来るだろう。現在では使えるケースは少ないかも知れないが、このような手法を検証していく事は意味があると考えている。
- PD はともかく PK についてはデータもあり、分割を採用する価値があると思っている。種差の UF の内どの程度が PK の違いに依存するのかが分かるのは有用であろう。PK に種差がある事が示されている例はかなりある。
- UF 分割の意義が今ひとつ理解出来ていないが、適用するのであれば、動物種により代謝機構が異なるので、種に応じた適用が必要であると考えている。
- 研究者としては PK/PD 分割の考え方は面白いと感じており、提案の分割に賛同したい。しかしながら現状のデータで、ステークホルダーを納得させられるのかについては難しいところであると思っている。
- 基本的には同意するが根拠となるデータの更なる蓄積が必要である。
- UF 分割の根拠となるデータが示されるならば分割に同意する。すぐに採用というのは難しいであろうが、分割する方向で検討して行くべきであろう。
- データがしっかり得られている場合ならば UF を分割しても問題無いであろうが、分割する意義が少し弱い様に思う。
- 重要な点は適切なデータセットがあるのかが前提である。適切なデータセットがあるのであれば、適用は可能であろう。データセットが不十分な時は自ずから限界があり、その理由とどこに問題があるかを明らかにしておく事が必要である。
- PK と PD の分割に必要なデータが揃っており、UF の分割が容易であるならば賛成出来るが、実際

には分割する為に十分なデータは揃っていない事が多いのではないかと。基本的には UF を 10 としておき、有効なデータが存在する場合には分割も受け入れるとするならば賛成である。その場合に用いる指針としては提案された方法で良いと思う。

- 機械的に分割するべきではないと考えている。ただし明らかに PK が異なっているというデータや、毒性のメカニズムについて説明出来る程の PD のデータが存在する場合には分割を検討しても良いと思う。
- 種差の PK/TK に限った AF (調整係数) の適用については同意するが、全体に分割法を適用するには、それ以外の 3 つの AF を決定するに足るデータが必要であろう。
- 現状では判断出来るほどデータが十分にあるとは思えず、また物質毎に PK と PD の分割割合は異なる事があると考えられるので、一律に決める事には抵抗がある。個人差については Renwick (1993)の文献では不十分として個人差の PK と PD を 2 等分しているが、この根拠となるような文献や経緯についての報告等を教えて頂ければ、もう少し考えられるかもしれない。
- 余りに例外が多過ぎるので合理的とは思えない。現状で、農薬ですら、種差の判断に用いる事が出来るに足る代謝データが存在していないと感じている。
- PK に比べ PD のデータはほとんどない。この状態で PK と PD に分割することは不適切である。論理が後付なので、科学的根拠に乏しいように思う。

UF

- UF を細かく分割すると、その為の解析も必要になり作業量が増大する。「UF を正確な値に絞り込む事がどの程度安全性を高める事に寄与するか」についても検討が必要となろう。
- 採取した細胞を用いて *in vitro* で感受性個体差を調べても *in vivo* での個体差を反映していない場合がある。真の意味での PD に関するデータを得るのは難しいのではないかと。
- UF 分割した場合の計算においては確率論的アプローチが適用されていない様に思う。項目を単純に分割しては確率論的アプローチとの整合性が取れないのではないかと。分割についても確率論的アプローチに対応させて欲しい。
- メチル水銀の場合にはコンパートメントモデルを用いた摂取量の算出がうまく機能したが、常に PK/PD モデルが良いモデルにはなっていないとは限らないと思っている。

2.5.3. まとめ

本項目では分割に同意するという意見が 29 件中 24 件と数多く寄せられた。種差の UF の内どの程度が PK の違いに依存するのかが分かるのは有用という意見や、PK がどの程度ヒトに近いのか遠いのかという点を考慮する事は重要とする意見等が挙げられている。ただし、実際に分割する為に十分なデータは揃っていない事が多いのではないかとという指摘があり、分割にはデータが揃っている事が前提との条件付きで賛成とする回答が 24 件の賛成意見中の 8 件を占めていた。また、農薬ですら種差の判断に用いる事が出来るに足る代謝データは存在していないという意見の様にデータの不足を理由に不確実係数の分割に反対する意見も寄せられている。さらに、UF を正確な値に絞り込む事がどの程度安全性を高める事に寄与するかについても検討が必要という様に、正確な値に絞り込む為の作業量と安全性のバランスを考慮する意見もあり、UF 分割の詳細に関しては更なる検討を要するだろう。それ以外の意見として、本一次案全体の確率論的アプローチとの整合性の為に UF 分割した場合の計算についても確率論的アプローチに対応させて欲しいとするコメントが寄せられている。

2.6. 追加遺伝毒性試験の実施要請

本一次案の追加遺伝毒性試験の実施要請の項目について、得られた意見の集計結果を「得られた意見の集計」節に示した。また、得られた意見を分類し、代表的な意見を「得られた意見の抜粋」節に整理した。

2.6.1. 得られた意見の集計

ヒアリングにより収集した本項目における意見の集計結果を表 8 に示した。

表 8. 追加遺伝毒性試験の実施に関する意見の集計

遺伝毒性試験結果の的確な評価が出来ない場合は、効果的な遺伝毒性試験を実施(GLP、Test guideline)することが望ましい (実施指示には賛成だが、詳細を検討する必要がある)	23 件 (内 4 件)
評価判定作業の中で、試験を要請することは好ましいことではない	4 件
追加試験に関して別の提案がある	1 件
意見なし・判断保留	1 件
合計	29 件

2.6.2. 得られた意見の抜粋

得られた回答に付随した意見の抜粋を下記に示した。

- ・ 効果的な遺伝毒性試験の実施については積極的に要請する事が必要である。
- ・ もちろんデータが無い場合には、*in vivo* の試験があった方が良い。この場合、発がんの対象臓器の細胞を使った試験である事が望ましい。
- ・ 的確な評価が出来ない場合には、必要に応じて指示すべきである。基本的に、エームス試験、小核試験、クロモソーム試験において疑わしい点があれば、追加試験を実施するべきであろう。
- ・ 汚染化学物質に対する責任を負うのがメーカーなのか国なのかという問題はありますが、データを取る事には賛成である。特に発がん性がある場合には遺伝毒性のある発がん性なのかを調べる事は重要であろう。
- ・ 食品安全委員会に諮問があった化合物については、遺伝毒性の懸念がある場合には、食品安全委員会から厚労省に追加のデータを要求することが必要である。食品安全委員会専門調査会の審査方針として決めておくことだと思う。汚染物質ではデータが不足していることがよくあるので、これまでの食品安全委員会の審議では、不足データが遺伝毒性試験である場合には追加試験の実施を厚労省に求めてきていると聞いている。状況によっては、食品安全委員会が検討作業班を設置して追加遺伝毒性試験の実施計画を作成し、食品安全委員会から外部委託することがあってよいと考える。
- ・ 遺伝毒性試験については実施しても結果の判断が難しい場合も多い様に思う。そのため「専門家が事前に遺伝毒性試験を実施する事で判断が可能とした場合」の様子、試験結果の取り扱いが明確であるならば、試験を要請する事に賛成である。
- ・ 遺伝毒性試験の陽性結果をどのように解釈（閾値等）するか、どのようにリスク評価に取り入れるかが問題と思う。
- ・ 追加遺伝毒性試験の実施を要請する事が望ましい。基本的にデータが全く無い、もしくは重要なデータが欠落している場合は要請するという方向で良いだろう。試験結果を評価に使用する場合に、どの様に使用するかについては事前に明確にしておく必要があるだろう。例えば、人への暴露濃度が低い場合の物質の評価に対して高濃度の暴露試験の結果をどう反映するのかについては、ストラテジーを明確にしておくべきであろう。
- ・ ドキュメントの強制力にも因るが、一般論としては良いと思う。ただし、不必要な場合でも要請されるケースが出て来る事が懸念される。
- ・ 農薬の場合は企業の責任で試験データを取っているが、環境汚染物質に対しては国が税金を使ってデータを取らなければならないのであろう。国がデータを取る場合には時間が掛かる事も考えられるので、データが出るまでの暫定的な方法論も考える必要があるのではないかと。
- ・ 遺伝毒性試験の実施を要請する事が望ましいが、現実的な問題も多く予想される。汚染物質について

ては製造者が不明確である場合が多く、誰が責任を負って試験を行うのかが曖昧となるケースが多いであろう。その場合に最終的には国が責任を持つとしても、試験を実施する機関についても考慮しなければならない。国で予算を確保し、毒性試験を外注する事が理想だと考えている。

- 実施を要請する事が望ましいと考えているが、遺伝毒性試験のプロトコールの承認までも評価委員会で行うという点は疑問である。実施の指示に関する詳細については更に検討が必要であろう。
- 追加遺伝毒性試験の実施を要請するにあたり、評価委員会によるプロトコールの承認まで必要とするのは疑問である。試験が遺伝毒性試験のガイドラインに従って行われれば、十分ではないだろうか。
- 科学的には試験を追加した方が良いと思うが、ガイドラインに明記してしまうのには少し抵抗がある。明記してしまうと物質の評価が滞ってしまう事も考えられる。
- 現実的な問題もあるのであるであろうが、比較的安価な試験であるからと言って追加遺伝毒性試験を要請するには賛成出来ない。その場合は不可逆性の高い毒性全てに対して試験を要請するべきであろう。実際には不確実であっても入手可能なデータから判断する必要があり、試験の要請が評価を先送りする為の口実にならない様にするべきであろう。
- 遺伝毒性を過度に重視する必要があるのだろうか。エンドポイントとの関係を考慮した上で決定すべき話であろう。
- 評価判定作業の中で、追加試験を要請する事は好ましくないと思っている。追加試験には時間と費用がかかる。もちろん遺伝毒性発がん性物質と分類されてしまうと影響が大きいのであるが、その追加試験によりステークホルダーを説得出来る様な見通しがある場合等の条件も検討された方が良く考えている。
- ガイドラインの中に画一的に試験の要請についての記載をする事には疑問がある。現実的にはケースバイケースに対応すべき問題であろう。医薬や農薬等の申請試験や Reach の遺伝毒性試験の考え方を基に、以下の通りの追加試験を提案する（表 9）。世界的な基準が出来ており、それに合わせる事を提案したい。

2.6.3. まとめ

追加試験の実施指示に賛成という意見が 29 件中 23 件と多く寄せられているが、どこが責任を持って試験を行うのかが問題という意見や、評価委員会によるプロトコールの承認までは必要無いのではないかという意見の様に、詳細については検討するべきとする意見が 4 件含まれている。また、ガイドラインに明記してしまうと物質の評価が滞ってしまうのではないかという運用面での懸念も示されており、それを理由に評価判定作業の中で、追加試験を要請する事は好ましくないとする意見も 3 件ある。その他、遺伝毒性のみを過度に重視する必要があるのかという疑問を呈する意見や状況によっては食品安全委員会が検討作業班を設置し、追加遺伝毒性試験の実施計画を作成して外部委託する事もあって良いとする意見もある。

別の提案として、追加遺伝毒性試験に関しては世界的な基準が出来ており、それに合わせてはどうかというコメントも寄せられている。

表 9. 提案する追加試験一覧

ケース	発がん性	In vitro 遺伝毒性	In vivo 遺伝毒性	必要な追加遺伝毒性試験
1	陽性	陽性 i) 遺伝子突然変異性が陽性的の場合 ii) 染色体異常誘発性が陽性的の場合	(小核) 陰性	i) in vivo UDS 試験 ii) 追加試験必要なし
2	陽性	陰性 遺伝子突然変異性、染色体異常誘	未実施	in vivo 小核試験

		発性がいずれも陰性の場合		
3	陽性	陽性 i)遺伝子突然変異性が陽性の場合 ii)染色体異常誘発性が陽性の場合	未実施	i)in vivo UDS 試験 ii)in vivo 小核試験
4	陽性の 疑い	i)遺伝子突然変異性が陽性の場合 ii)染色体異常誘発性が陽性の場合		i)in vivo UDS 試験 ii)in vivo 小核試験
5	陰性	陰性の可能性が高い場合		追加試験必要なし

2.7. 総合的な評価の実施

2.7.1. 発がんの可能性を示唆するデータはあるが、発がん性の評価値を求めることが出来ない場合

本一次案の総合的な評価の実施の項目中の発がんの可能性を示唆するデータはあるが、発がん性の評価値を求めることが出来ない場合について有識者に質問し、得られた意見の集計結果を「得られた意見の集計」節に示した。また、得られた意見を分類し、代表的な意見を「得られた意見の抜粋」節に整理した。

2.7.1.1.

ヒアリングにより収集した本項目における意見の集計結果を表 10 に示した。

表 10. 発がんの可能性を示唆するデータはあるが、発がん性の評価値を求めることが出来ない場合の評価に関する意見の集計

発がんポテンシャルとして非発がん指標評価値に対して UF 4 を追加	6 件
発がんポテンシャルとして非発がん指標評価値に対して UF 3 を追加	0 件
発がんポテンシャルとして非発がん指標評価値に対して UF 10 を追加	1 件
発がんポテンシャルとして非発がん指標評価値に対して UF 1-10 を追加	13 件
発がん性要因を非発がん性指標の評価値の追加 UF として考慮すべきではない	6 件
特定の UF 値を定めるべきではない	2 件
意見なし	1 件
合計	29 件

2.7.1.2.

得られた回答に付随した意見の抜粋を下記に示した。また、本項目全体に対する意見を「評価全体に関する意見」として別にまとめた。

UF UF4

- ・ 発がんポテンシャルとして非発がん指標評価値に対して UF4 を追加する事に賛成である。
- ・ 遺伝毒性が明確な場合や、吸入暴露では経口暴露が正しく評価出来ないと考えられる場合には UF4 を設定するべきであろう。
- ・ UF を 3 もしくは 4 とする事に賛成であるが、しっかりと UF の根拠が示される事が必要だと考えており、根拠の議論については今後詰めていく必要があるだろう。少なくとも一律に 10 という追加 UF は必要ない様に思う。また UF1-10 を対象化学物質毎に判断していくのは難しい。実際に UF の値を決定するためのそれぞれの根拠を示せるかどうかは疑問である。

UF UF10

- ・ 発がんポテンシャルとして非発がん指標評価値に対しては UF10 を追加すべきであろう。

UF UF1-10

- 一律の UF を決定するのではなく、状況に応じて UF1-10 の範囲で設定する方が妥当だと考えている。
- UF1-10 の案を支持する。有害性評価はケースバイケースであり、UF を一律に決める事には無理がある。
- 一口にがんと言っても発見の容易さ、発生率、治療法の有無といった要素により多くのタイプに分類出来る。一律に UF を決めるのでは無く、がんの危険性に応じて UF1-10 の範囲で考慮すべきだと考えている。
- UF を 3 や 4 と一律の値に決定する事は出来ないと考えている。状況に応じて UF を設定するのが望ましい。ただし、遺伝毒性がない事が前提とされるべきである。
- 発がんの可能性を示唆するデータの内容に応じて UF を判断するべきであろう。UF1-10 程度の幅の中から専門家が判断するのが良いと思っている。
- 一律に UF を決めるべきではない。UF1-10 の幅で状況に応じて決定するのが良いと考えている。
- 例えば *in vivo* 試験で発がん性を見る場合は部位によってもがん化率が異なるが、それらをどう判断するかも課題である。予め部位差・種差といった差異に対する判断をリスト化しておく事が出来れば、UF1-10 という案でも良いと考えている。
- 非発がん性指標評価値に対しては初期値を UF10 として、他の試験の結果から判断して下げていくのが良いのではないか。
- UF の最大値を 10 とするにあたって、その妥当性を考慮して、個々に判断すべきである。
- International Agency for Research on Cancer (IARC) の評価を考慮して判断してはどうだろうか。例えば Group2B 以上の物質に対しては UF を検討しても良いだろう。UF についてはデータに応じて設定するべきであろう。
- 具体的な UF 値は、発がんの可能性を示唆するデータと類似構造化合物での評価を参考に、ケースバイケースの判断で UF 値を設定するしかないと思う。

UF

- 発がん以外の毒性要因により発がんの NOAEL よりも低い NOAEL が得られている場合には追加 UF は不要であろう。
- 示唆されている発がんが遺伝発がんでない場合は UF を追加するべきではないだろう。示唆されている発がんが遺伝発がんの場合は、非発がん性指標評価値を使用せずにデータ自体の評価を試みるべきであろう。
- がんのリスクは通常閾値が存在しないと仮定するので、非発がん性評価値に UF をかけても解消出来ないのではないか。
- 評価指標が根本的に異なるので非発がん指標から追加 UF は出来ない。更なる検討が必要。
- VSD も同様に求め、両者を比較して総合的に考えるべきであろう。これら *retrospective* な解析から経験的に UF を決定すると良いと思う。
- 追加データを取る事が可能な場合や不可能な場合もあるだろう。そのため予め UF を設定する事は元々出来ないはずである。

UF

- ケースバイケースであり、データによるだろう。例えば、高塩濃度の塩漬は恐らくはプロモーション的な効果から IARC に Class1 に分類されているが定量的なデータはおそらく無い。この様な例もあり、一律に UF を設定する事は難しいだろう。
- 総合的な評価の実施において用いられる UF を全て同じ 4 にすると「異なった懸念に対して同じ値の UF をかけて良いのか？」と思う人が出る可能性があるのではないか。値を明記せずに「UF の追加を考慮する」という記載のみとするならば、その方が良いだろう。
- ガイドラインに追加 UF を 4 と明記してしまうと、機械的に追加すると誤解される可能性があるの

ではないか。

- ・ 医療コスト等を考慮して UF を大きめに設定しておくという考え方もあるだろう。
- ・ 様々な毒性の中で発がん性のみを特別視する必要性は無いと考えている。

2.7.1.3.

当項目については「追加 UF として UF4 を適用する」という意見、「追加 UF として UF10 を適用する」という意見、「追加 UF として UF1-10 を適用する」という意見、「追加 UF を考慮すべきではない」という意見、「UF の設定値を定めるのは難しい」とする意見の 5 つに分類された。提案値である UF4 に同意するコメントは 6 件寄せられており、10 という UF では大き過ぎる等が理由として挙げられている。続いて 13 件集まった「追加 UF として 1-10 を適用する」とする意見の主な理由としては、有害性評価はケースバイケースであるという点や、がんは発見の容易さ、発生率、治療法の有無といった要素により多くのタイプに分類出来る点が挙げられている。また、基本の UF を 10 としておき、データに応じて徐々に下げていくという案や IARC の評価を考慮して決定する提案が寄せられている。「追加 UF として 10 を適用する」という意見も 1 件得られた。一方で「UF の設定値を定める事は難しい」とする意見もあり、総合的な評価の実施で用いられる UF を全て 4 という同じ値に設定してしまう事で、異なった懸念に同様の UF4 を掛ける事を疑問視されるのではという指摘が寄せられている。最後に「追加 UF を考慮すべきではない」という意見では、示唆される発がんが遺伝的発がんか否かによってデータの評価方法が異なるという意見や、評価指標が根本的に異なるので非発がん指標に発がん性ポテンシャルを考慮することは出来ないとする意見が挙げられた。

2.7.2. 生殖発生毒性試験が行われていないが、構造類似性等から生殖毒性や発生毒性の可能性が高いと考えられる場合

本一次案の総合的な評価の実施の項目中の生殖発生毒性試験が行われていないが、構造類似性等から生殖毒性や発生毒性の可能性が高いと考えられる場合について有識者に質問し、得られた意見の集計結果を「得られた意見の集計」節に示した。また、得られた意見を分類し、代表的な意見を「得られた意見の抜粋」節に整理した。

2.7.2.1.

ヒアリングにより収集した本項目における意見の集計結果を表 11 に示した。

表 11. 生殖発生毒性試験が行われていないが、構造類似性等から生殖毒性や発生毒性の可能性が高いと考えられる場合の評価に関する意見の集計

UF 4 を追加	3 件
EPA と同様に UF 3 を追加	1 件
UF 10 を追加	3 件
直接的根拠ではないので追加 UF の検討不要	4 件
生殖発生毒性試験が行われていないことに対して UF を検討	7 件
その他の意見、コメント	9 件
意見なし・判断保留	2 件
合計	29 件

2.7.2.2.

本項目では、設定した選択肢に含まれない回答が多く見られた。その為、ヒアリングにより収集した意見を以下の 8 つに再分類し、分類毎に代表的な意見を抜粋した。

- ・ 「追加 UF として UF4 を適用するべき」という意見で得られたコメント
- ・ 「追加 UF として UF3 を適用するべき」という意見で得られたコメント
- ・ 「追加 UF として 3 もしくは 4 を適用するべき」という意見で得られたコメント
- ・ 「追加 UF として UF1-10 を適用するべき」という意見で得られたコメント
- ・ 「追加 UF として UF10 を適用するべき」という意見で得られたコメント

- ・ 「その他の UF を設定すべき」という意見で得られたコメント
 - ・ 「構造類似性からは生殖発生毒性評価が難しい」とする意見で得られたコメント
 - ・ 「追加生殖毒性試験の実施を必要」とする意見で得られたコメント
- また、本評価全体に対する意見を「評価全体に対する意見」として別にまとめた

UF UF4

- ・ 追加試験を課すよりは、UF4 を追加するという事で良いのではないか。

UF UF3

- ・ EPA と同じく 3 を用いるのが適当であろう。独自に UF4 を使用するには根拠が不明確であり、UF10 は大きすぎる様に思う。

UF 3 4

- ・ 暴露をコントロール出来ない化学物質に対する TDI であり、安全性を考慮して UF3 もしくは UF4 を掛ける事に賛成する。ただし 3 か 4 についての判断は難しい。
- ・ 試験が実施されていない事に対して UF を設定するべきであると思うが、UF を 3 とするべきか 4 とするべきかについては判断出来ない。

UF UF1-10

- ・ 生殖発生毒性試験が行われていないので、最大で 10 までの追加 UF を適用するべきと考えている。これには、遺伝毒性がない事が前提とされるべきである。
- ・ 構造類似性の程度や暴露によっても異なるので、UF1-10 の範囲を持たせておき、データに応じて判断するべきであろう。

UF UF10

- ・ 試験が行われていない事に対して UF を適用すべきであろう。安全性を考慮して試験が実施されていない間は高い UF として 10 を設定しておくべきだと考えている。
- ・ データがないので安全サイドに立って評価すべき。
- ・ 構造類似性から生殖発生毒性を類推する事は困難である。UF10 を追加すべき。構造類似性から生殖発生毒性の可能性が高いと考えられる場合には、構造類似の化合物の例から UF を設定出来るかもしれない。

UF

- ・ UF を検討すべき。
- ・ 生殖毒性試験が無い時には、追加 UF を導入する事を前提に検討するべきであろう。
- ・ 構造類似化合物のデータを参考に評価するべきである。構造類似性と構造類似化合物の毒性の強さからケースバイケースの判断で UF3~10 を検討すべきである。
- ・ 対象の物質の評価値と構造類似性を示す物質の評価値とを比較し、低い方を採用してはどうだろうか。
- ・ 構造類似性と生殖毒性や発生毒性の関連がどれ程言えるのかは疑問である。構造類似性の取り扱いについてもガイドラインが必要なのではないかと思う。EPA が UF3 としているのであれば試験が行われていない事に対して UF1-3 を検討するべきであろう。
- ・ 試験が行われていない事に対しての UF を設定するべきであろう。特に生殖毒性に対しては他の試験からの推測が難しいと思う。例えば慢性毒性試験等から精巣への影響等を考察する事は出来るが、交尾能力の有無等は生殖毒性試験でなければ分からない。ただし、どの程度の UF が適当かについては判断出来ない。他のデータが揃っている場合は 10 とするのも良いが、追加の UF でカバー出来ない場合もある様に思う。
- ・ ケースバイケースであり、データによるだろう。例えば、女性のダイエットにより胎児への imprinting による影響があるとされるが、定量的なデータは無い。この場合は epigenetic な話とな

り、判断が異なってくるだろう。

- ・ 試験が行われていない場合には、安全性を考慮して最大値 UF10 を適用しておき、試験が実施されて、その結果として生殖毒性等の重篤な毒性が見られた場合には「毒性の重篤性への追加 UF」で回答した適切な追加 UF3-10 を再設定するのがよいであろう。
- ・ 検討すべきではあるが、UF は AF 的に化学物質ごとに検討する必要がある。特に受容体原性毒性を考慮する必要がある。
- ・ 構造類似性を根拠に生殖毒性を評価する事は難しいと考えている。
- ・ 日本には化合物の構造類似性から判定するためのデータベースがない。お金を出して海外から辞書的なデータベースを買う事が出来るようであるが、日本としても時間とお金をかけて地道なデータベースを構築して行く方向を打ち出して欲しい。現状では化合物構造の類似性から判断するのではなく、追加試験の方向で検討した方がよいであろう。
- ・ 生殖発生毒性の可能性があるという判断をするのが難しく、従って、UF を追加するのは難しい様に思う。根拠のある説明が出来るだろうか。生殖発生毒性について構造類似性からの推定が可能かどうか疑問を感じる。明らかに根拠となるデータがある場合のみ、データに応じて UF を設定するのが良いだろう。
- ・ QSAR 等によって可能性が指摘された場合にのみ考慮するという事で良いと思う。
- ・ 生殖毒性試験が行われていない事に対する追加 UF を検討する必要がある。具体的な UF の値は、構造類似性等によって判断するべきであろう。しかしながら生殖発生毒性試験を実施する事の方が望ましい。
- ・ 動物実験を減らそうとする動きがあるとは言え、生殖毒性や発生毒性の可能性が高い場合は生殖毒性試験を実施するように要請するべきであろう。
- ・ 参考となるデータがある程度揃っている場合には設定した追加 UF を掛ける事で対応出来るかも知れないが、そうでない場合は 90 日間試験だけでなく 1 年以上の長期試験のデータを参考にして追加 UF を決定するのが良いと思う。その場合には「長期毒性と生殖毒性との関係性を根拠として、長期試験のデータから生殖毒性に対する追加 UF を設定した」等という説明が必要となるだろう。
- ・ 国民の健康を重視するのであれば、国でデータを取るべきだと考えている。
- ・ 試験が行われてデータが出るまでの規制値として、UF を掛けておくという判断は間違っていないと考えている。但しメーカー等の規制を受ける側が、試験を実施するコストと追加 UF を受け入れるコストとを選択出来てしまうのは問題だと思う。
- ・ UF を高めに設定して試験を実施させようとする事は UF の意味を曖昧にしてしまうと考えている。
- ・ 構造類似性よりはむしろ mode of action を考慮するべきであると考えている。

2.7.2.3.

当項目では有識者によって意見が細かく分かれた。挙げられた UF の数値だけでも「UF4 を適用」、「UF3 を適用」、「UF4 もしくは UF3 を適用」、「UF1-10 から適用」、「UF10 を適用」と 5 つに分類する事が出来た。UF を導入する根拠についても、構造類似性に対する UF と生殖発生毒性試験が行われていない事に対する UF の 2 つに分かれた。これに加えて「UF を考慮すべきではない」という意見や「生殖発生毒性試験の実施が必要」とする意見、またいずれにも分類出来ない意見が複数寄せられている。

「UF3 を適用するべき」の項目では、EPA と同じく 3 を用いるのが適当であり、独自の UF4 では根拠が不明であるという指摘がなされた。また「UF1-10 から適用するべき」の項目では、評価はケースバイケースである為、データに応じて設定するのが良いとするコメントが寄せられている。「UF10 を適用すべき」の項目においては、UF を 10 という大きな値とする理由として安全性が挙げられている。そ

の他、生殖発生毒性について構造類似性からの推定が可能かどうか疑問を感じるという意見や、構造類似性の取り扱いについてもガイドラインが必要なのではないかとする意見があり、構造類似性からの生殖発生毒性の推定方法に関する問題が指摘されていた。逆に構造類似性は重要な情報として、構造類似化合物のデータを参考に評価すべきとする意見も1件得られた。また、ガイドラインの運用に関わる意見として、メーカー等の規制を受ける側が試験を実施するコストと追加UFを受け入れるコストとを選択出来てしまうのは問題だとするコメントや、UFを高めに設定して試験を実施させようとするUFの意味を曖昧にしてしまうというコメントが寄せられている。

2.7.3. 発がん性試験が行われていないが、構造類似性等から発がん性の可能性が高いと考えられる場合

本一次案の総合的な評価の実施の項目中の発がん性試験が行われていないが、構造類似性等から発がん性の可能性が高いと考えられる場合について有識者に質問し、得られた意見の集計結果を「得られた意見の集計」節に示した。また、得られた意見を分類し、代表的な意見を「得られた意見の抜粋」節として整理した。

本項目では前項目の「2.7.2. 生殖発生毒性試験が行われていないが、構造類似性等から生殖毒性や発生毒性の可能性が高いと考えられる場合」と同様とするコメントが多く、幾つかの意見については前項目の意見を再掲している。

2.7.3.1.

ヒアリングにより収集した本項目における意見の集計結果を表12に示した。

表12. 発がん性試験が行われていないが、構造類似性等から生殖毒性や発生毒性の可能性が高いと考えられる場合の評価に関する意見の集計

UF4を追加	3件
EPAと同様にUF3を追加	0件
UF10を追加	2件
直接的根拠ではないので追加UFの検討不要	4件
発がん性試験が行われていないことに対してUFを検討	4件
その他の意見、コメント	13件
意見なし・判断保留	3件
合計	29件

2.7.3.2.

本項目では、設定した選択肢に含まれない回答が多く見られた。その為、ヒアリングにより収集した意見を以下の8つに再分類し、分類毎に代表的な意見を抜粋した。

- ・ 「追加UFとしてUF4を適用すべき」という意見で得られたコメント
 - ・ 「追加UFとしてUF3もしくはUF4を適用すべき」という意見で得られたコメント
 - ・ 「追加UFとしてUF1-3を適用すべき」という意見で得られたコメント
 - ・ 「追加UFとしてUF1-10を適用すべき」という意見で得られたコメント
 - ・ 「追加UFとしてUF10を適用すべき」という意見で得られたコメント
 - ・ 「その他のUFを適用すべき」という意見で得られたコメント
 - ・ 「構造類似性からは発がん性評価は難しい」とする意見で得られたコメント
 - ・ 「追加発がん性試験の実施を必要とする」という意見で得られたコメント
- また本項目全体に対する意見を「評価全体に対する意見」として別にまとめた。

UF UF4

- ・ UF4を追加するという事で良いと思っている。

UF UF3 UF4

- 安全性を考えて、UF3 もしくは UF4 を掛ける事に賛成する。
- UF の設定は必要だと考えているが、適当な値については判断出来ない。

UF UF1-3

- EPA と同じく 3 を用いる、もしくは追加 UF を課さない事も考えられるが、発がん性の可能性の程度を考慮する余地を残して、実際のデータから UF1-3 程度の幅の中で判断するのが良いかもしれない。

UF UF1-10

- 遺伝毒性がないとの前提の上では、発がん性試験が行われていないので最大で 10 までの追加 UF を適用すべきだと考えている。
- 構造類似性の程度や暴露によっても異なるので、UF1-10 の範囲を持たせておき、データに応じて判断すべきであろう。
- 「発がんの可能性を示唆するデータはあるが、発がん性の評価値を求める事が出来ない場合」と関連して考慮すべきである。UF1-10 を追加すべきであろう。
- 発がん性試験が行われていない事に対して UF を検討すべきであろう。UF の値についてはケースバイケースであり、エビデンスに基づいて進めると良いと思う。

UF UF10

- UF10 を追加。データがないので安全サイドに立って評価すべき。
- 発がん性の可能性が高いのに試験が実施されていない事が問題である。試験が実施されていない間は高い UF を設定しておく必要があると考えている。UF10 を設定すべきだと考えている。

UF

- 試験が行われていない事に対しての UF を設定すべきであろう。ただし、どの程度の UF が適当かについては判断出来ない。他のデータが揃っている場合は 10 とするのも良いが、追加の UF でカバー出来ない場合もある様に思う。
- 対象の物質の評価値と構造類似性を示す物質の評価値とを比較し、低い方を採用してはどうだろうか。
- 日本産業衛生学会の許容濃度等委員会において特定物質の職業暴露に対する許容量を決定する際に発がん性を考慮して値を 1/2 や 1/3 とする場合もあったが、本一次案の対象が一般国民である事を考えると UF は 3 や 4 よりも大きな値を用いる事が適当の様にも思う。
- 試験が行われていない場合には、安全性を考慮して最大値 UF10 を適用しておき、試験が実施されて、その結果発がん性等の重篤な毒性が見られた場合には「毒性の重篤性への追加 UF」で回答した適切な追加 UF3-10 を再設定するのがよいであろう。
- 評価対象物質で既に実施された試験 (A 試験) での毒性スペクトルと (発がん性試験が陽性の) 類似構造体に関して A 試験と同等の試験における毒性スペクトルを比較し、それらの試験結果が似ていけば、TK/TD が類似であると仮定して、類似構造化学物質の規制値をそのまま適用し、似ていないときは、例えば両試験のベンチマークドースを比較する等して、UF の設定を検討するという手順が良いと思う。
- 直接的ではないので、QSAR 等によって可能性が指摘された場合にのみ考慮すれば良いと思う。
- 日本には化合物の構造類似性から判定するためのデータベースがない。お金を出して海外から辞書的なデータベースを買う事が出来るようであるが、日本としても時間とお金をかけて地道なデータベースを構築して行く方向を打ち出して欲しい。現状では化合物構造の類似性から判断するのではなく、追加試験の方向で検討した方が良いであろう。
- 発がん性の可能性があるという判断をするのが難しく、従って、UF を追加するのは難しい様に思

う。根拠のある説明が出来るだろうか。発がん性について構造類似性からの推定が可能かどうか疑問を感じる。明らかに根拠となるデータがある場合のみ、データに応じて UF を設定するのが良いだろう。

- ・ 参考となるデータがある程度揃っている場合には設定した追加 UF を掛ける事で対応出来るかも知れないが、そうでない場合は 90 日間試験だけでなく 1 年以上の長期試験のデータを参考にして追加 UF を決定するのが良いと思う。
- ・ 発がん性試験が行われていない事に対する UF を検討するべきであろう。UF の値は構造類似性等のデータを元に判断するべきだと思うが、やはり可能な限り発がん性試験の実施を要求するべきであると考えている。
- ・ 試験のデータを出させるという観点からは UF を設定しておく必要があると思う。
- ・ 少なくとも発がん性試験の代替法をもって評価するべきであろう。
- ・ ここでは「発がん等の有害性が認められる可能性が高いことに対する UF の設定という問題」と「試験が行われていないことに対する UF の設定という問題」が混ざってしまっている様に思う。
- ・ 構造類似性よりはむしろ mode of action を考慮するべきであると考えている。

2.7.3.3.

当項目に寄せられた意見の半数以上は前述の「生殖発生毒性試験が行われていないが、構造類似性等から発がん性の可能性が高いと考えられる場合の評価」と同様とするものであった。その為、意見の分類数も前項目と同数になり、その他の構造類似性からの発がん性の推定に対する疑問や試験が実施されていない事に対して安全サイドに立つべきといった意見も共通している。また、試験が行われていない事に対する UF の問題と発がんの可能性に対する UF の問題とが混在しているという指摘も寄せられた。他に評価対象物質で実施された試験の毒性スペクトルと類似構造物質の同等の試験での毒性スペクトルを比較して判断するべきという意見も得られた。

3.

3.1. 訪問調査時に寄せられたその他意見

本節では訪問調査時に得られた、質問事項への直接の回答以外の意見について、「3.1.1. ガイドライン作成に賛同する意見」節、「3.1.2. ガイドラインの適用に係る意見」節、「3.1.3. 本一次案の内容に関する意見と要望」節、「3.1.4. 本調査についての要望」節、「3.1.5. 人材育成について」節の 6 つに分類してまとめた。

3.1.1. ガイドライン作成に賛同する意見

- ・ 全体的に非常に良く考えられている内容であると感じている。今まで種差・個体差で一律に 10 とされていた UF に対し、出来る限り科学的根拠を用いた本提案は高く評価されて良いと思う。
- ・ UF を種差 10 並びに個体差 10 とする従来の数値から、より科学的根拠を持った考え方で評価しようとする姿勢は高く評価されるべきだと思う。
- ・ 本一次案は毒性学の進展が反映された良い提案であると思う。
- ・ 本一次案の評価の流れは科学的にリーズナブルであると思う。
- ・ 本一次案は大変に意欲的なアプローチだと思う。日本ではリスク評価の新しい提案は少なく、今回の案の様な根拠を持った評価方法の検討が重要だと感じている。自身も汚染物質のリスク評価書の土台を作った経験があり、ガイドラインをまとめる事には大きな意義があると考えている。
- ・ 飲料水における汚染物質についての評価に関しては、国際統一規格はなく、各国の科学的考え方に基づいて基準値が出されている現状から、今回のような積極的なアプローチが提案される事は非常に良い事である。欧米を追い抜くようなら今回の戦略は評価出来るものである。
- ・ 日本独自の方法をツールとして持つておくのは大事な事だと考えている。

- ・ 自身らが 150 程の化学物質に対しリスク評価を行った際には、各々のガイドラインを自分たちで定めて進めていた。この様に最新の情報を反映させたガイドラインの作成は有意義な事だと思う。
- ・ リスク評価を少しでもサイエンスとして進めるといふ全体的なコンセプトには同意したい。自身の考えていた方向性と一致する。また、挙げられていた 6 つの特徴についても賛同出来る。
- ・ US EPA と異なった原則案であったのが意外であった。安全性評価を行う研究者にとっては大きな決断であると思う。風当たりも強いであろうが、この様な方向の提案はサポートして行きたいと考えている。
- ・ これまで殆ど何も議論されずに 10×10 の UF が使われており、この様な研究が成された事は大きな一歩であると思う。この様な研究を通してデータの穴が明らかになり、毒性学の進歩に寄与出来るものと思っている。
- ・ 現在は評価可能なデータがあった場合でも、デフォルトの安全係数を使っている場合が多いように思う。
- ・ このガイドラインがリスク評価に採用されれば、非常に有用なものとなるであろう。

3.1.2. ガイドラインの適用に係る意見

本節ではガイドラインの適用に関連した意見を、「実際の適用の困難さに対する指摘」、「国際的な動向への対応について」、「行政への対応」、「リスクコミュニケーションについて」とまとめた。

- ・ 評価に関しての論理的なスキームを設定する事は可能だと思うが、実際に評価を行う場合には物質毎の特徴によって考え方を考える必要があるのではないかと考えている。
 - ・ この原則 1 次案に記載されている内容が、ここ数年程度で基準値の決定に反映されるとは思っていない。
 - ・ 一般的に用いられている UF10×10 を変更するとなるとかなりの根拠が必要となり、難しい試みとなるであろう。
 - ・ 今回は汚染物質に対する研究班としての報告であるが、実際に方針を変更する際にはパブリックコメントを集める等の手続きが必要になる。また食品安全委員会でのみ基準を変えると言う訳にはいかないだろうし、農薬等でこの様なガイドラインを策定する場合には紆余曲折が予想される。
 - ・ TDI の評価手法を変更した場合には、既存の決定やこれまでのパブリックコメントをどう取り扱うかについても大きな課題となり、この点についてもガイドラインが必要になるのかもしれない。
 - ・ 本ガイドラインによるリスク評価が実施されるようになった場合、これまでの評価値との整合性をどうするのかについては疑問である。
 - ・ 新しいガイドラインに沿ったリスク評価に急に切り替える事は難しい。しばらくは従来の評価方法と併走し、新しいリスク評価方法の妥当性を検討していく必要があるだろう。
 - ・ 提案された本一次案の日本国内でのハーモナイズをどうするかという問題もある。
 - ・ 評価に関しての論理的なスキームを設定する事は可能だと思うが、実際に評価を行う場合には物質毎の特徴によって考え方を考える必要があるのではないかと考えている。
-
- ・ リスク評価のガイドライン構築では、外国の評価方法や国際的なトレンドを全く無視する訳にはいかないだろう。
 - ・ リスク評価の世界的な動向についても留意する必要があるだろう。
 - ・ 種差や個体差についての数値はユニークな値であり欧米とは異なると思うが、国際的な整合性が要求される時代に違った基準を設ける事についての検証が欲しい様に思う。それらの検証や比較による妥当性を証明出来れば良いと思う。
 - ・ 科学的な指標を使っていくのが良いと思っており欧米のガイドラインを流用しない点は評価したいが、国際的な残留基準等の数字が異なった場合にどうするのかという懸念はある様に思う。ただし、

今回のガイドライン案では結果的には大きく数値が変わる事は無いだろうと考えている。

- ・ 海外とのハーモナイゼーションも必要であり、日本だけで適用と言うわけには行かないだろう。海外では低用量暴露に対する有害性を評価し、この結果を規制値に反映させようと言う流れがあると感じており、本一次案とは異なる方向性の議論もなされている。
- ・ 本一次案で示された以外のリスク評価、特に EU のとの比較はしておいた方がよいのではないかと。EU とは暴露対象が異なるという事であれば、その点は説明を頂けると良いかも知れない。
- ・ 本一次案の手法が国際的に認められるという事も必要だと思う。
- ・ 今回得られたデータは、少なくともわが国ではこれまで行われた事のない貴重なものであり、海外に広く発信して、国際的な議論を深めることが重要と考える。
- ・ US EPA 等では専属で TDI の設定等を研究しているグループがあるので、こう言った海外の人達とも議論した方が良いでしょう。
- ・ 国際的なアセスメントハーモナイゼーションと違う事を言うのであれば、それなりの研究と evidence に基づいて説明出来る事が必要であろう。
- ・ IPCS において食品中の化学物質について多くのレポートが出されているので、確認しておくべきであろう。IPCS のレポート以外の事を言うのであれば、それ以上の研究、evidence を用意する必要があると思う。
- ・ UF4 を採用した場合に、欧米に対して何故 EPA の UF3 ではなく 4 としたのかを判りやすく国内外の関係者に説明出来る専門家が日本にどれほどいるのかが心配である。私自身には無理である。事前に欧米諸国の専門家にも十分な説明をしておいて、UF4 が受け入れられる環境を作っておく事が課題となるのではないかと。その環境が整うまでは UF を 10 とした方が議論も容易となるであろう。
- ・ アカデミアの分野では認められているが、行政では認められていない考えをまとめて資料として添付すると有用となるであろう。例として、本一次案の解説 2 で取り上げられている「実験動物に特異的な毒性」を挙げたい。
- ・ 確率論的アプローチについては理解してもらう事が難しい様に思う。トキシコロジストが理解していなければ、行政官は理解出来ないだろう。現在の記載で毒性学の専門家が理解出来るか、あるいはどの部分が理解出来ないかについては研究班のメンバーで検討する事を勧めたい。
- ・ 不確実な要素への UF 値を 3 とするか 4 にするかについては判断出来ないが、10 でなくて良いとは考えていた。今回のご質問には UF4 に賛成と回答させて頂いたが、消費者が分かり易い様にガイドラインとして統一される事が重要であり、3 等の値でも構わないと考えている。
- ・ 研究者が議論する中では UF に 3 や 4 が有って良いが、ガイドラインとして外部に公表する際には消費者が納得し易い様に 4 等に統一するべきであろう。消費者に納得してもらう為にはある程度の単純さが必要だと思う。
- ・ 一般消費者とのリスクコミュニケーションは、リスク評価以上に難しい問題を含んでいる。厳しくする方向ならば説明は容易だが、UF を小さくする様な話では企業や行政のために規制を緩和すると捉えかねられない。本一次案の採用にあたっては、委員に説明するよりも国民に説明する方が遥かに難しい事が予想される。
- ・ リスクコミュニケーションでは国民性や文化、社会情勢が絡んでくる。どんなに科学的正当性を主張しても、消費者に理解されなければ適用する事が出来なくなってしまう。自然科学だけでなく人文科学も考慮しなければならぬ事が、研究者に問題を難しくさせている。

3.1.3. 本一次案の内容に関する意見と要望

本節では本一次案の記載内容についての指摘を、「本一次案の明確化に関する要望」、「本一次案へのその他の要望」、「評価スキームについて」、「UF の考え方に関する意見」、「確率論的アプローチに関する意見」、「データの質と量に係る課題」、「今後の検証の必要性について」、「本一次案全体への意見」、「本一次案に関連した提案」と分類した。

- 毒性の研究において NOEL と NOAEL の判断に迷う事が多くある。NOEL と NOAEL の判断基準を明確に記載して欲しい。
 - 「どの病変を前がん病変とするか？」という前がん病変の定義についても明記するべきであろう。
 - 「疫学調査などでヒトのデータに基づいた経口摂取による健康影響への評価が可能な場合は、それを最優先して実施する」との記載があるが、この場合の方法論が記載されていない。現実的には動物実験からの外挿がほとんどになるのは認めるが、ヒトのデータが存在する場合の詳細なスキームも記載する必要があるのではないか。例えば、疫学のデータは動物実験以上にばらつきがあるが、その様なデータの取り扱いはどうするのか。
 - 「疫学調査などでヒトのデータに基づいた経口摂取による健康影響への評価が可能な場合は、それを最優先して実施する」という記載があるが、「それを最優先」の「それ」が示す内容が明記されていない。記載するべきであろう。
 - 遺伝毒性が関与した発がん性についての判断基準に関するガイドラインも必要であろう。例えば 2 次的 DNA 損傷の場合はどう判断するべきか？
 - 物質の毒性に関する閾値の有無に対する取り扱いが明記されていない様に思う。発がん性に関しては実質安全量について触れられていたが、その他の毒性についても閾値がある場合と無い場合でデータの取り扱いも変化するのではないか。
 - 複数の動物種を用いた場合に UF をどの様に設定するのかについての手順も記載して欲しい様に思う。
 - PK, PD データの採用の基準についての記載が無い様に思う。採用するにもデータの質をチェックする必要があると考えている。
 - 種差の PK データ等で動物の方が高感受性を示す場合の UF は 1 以下になる事も有り得るのか？ 1 より小さい係数を認めるか否かについての記載も欲しい様に思う。
 - 資料の中で「通常は BMDL は発生毒性で 5%、一般毒性で 10%の反応率をとり」と記載があるが、この数値の根拠は経験則なのか？明確な根拠があれば示したほうが良いだろう。一般に BMD の妥当性に関しては Crump (1984)が根拠として示される事が多い様に思うが、それ以外の根拠は無いのか疑問に思っている。Crump (1984)から随分と時間も経っており、他に BMD の妥当性を示す根拠となるデータがあるのならば記載して頂きたい。
 - 本一次案がカバーする化学物質の範囲が文章からでは不明確である。主な対象となる物質については、文章中に明記されていた方が良いだろう。
 - 本ガイドラインを適用する化合物の範囲が明確に記載されていない様である。農薬等への影響は無いのか。
 - 対象が食品なので経口データを利用するとしていると明記するべきではないだろうか。また、ヒトの経口の疫学データは医薬品を除き限られているといった状況も併せて記載すると良いだろう。
-
- 新たに別の実験データが得られた際の取り扱いはどの様にするのか。随時、最新の情報を反映して評価を実施するのであれば、ガイドラインを見直す際の基準も考慮しておくべきであろう。
 - 評価対象となる物質及び関連化合物のデータの蓄積に伴い、種差・個体差等の UF や追加の UF の低減・あるいは当てはまるべき数値が事例に応じて準備されているような考慮が必要なのではないか。
 - EPA ではどの様な数値を使ってリスク評価を行っているのかについても併記してはどうだろうか。EPA で使用されている数値等も知りたい様に思う。
 - 本一次案で採用されたアプローチ手法以外に、新しいアプローチ手法の候補が無いのかも知りたいところである。例えば、採用されたものとは別の手法を用いて計算すると、UF4 の根拠となるデータから UF3 が算出される様なケースがあるかも知れない。
-
- 実際に評価を行う際には UF の数値が明確に定まっている方が評価し易いが、本来は幅がある中か

ら議論の上に数値を決定する事が重要であると考えている。化学物質毎にデータを考慮し、科学者が知識を用いて UF を判断して行くべきだとも思っている。

- 安全性の評価では、医薬品、農薬、食品・飲料水、一般化学物質等があるが、それぞれの規制で求められるデータは異なり、これらの評価方法を同一にする事は出来ない。リスク評価では、**hazard identification**、**hazard characterization** のデータが必要になるが、どこまでのデータが得られているのかを区別して整理する必要があるのではないか。香料等の暴露レベルの係わる問題もあり現実的対応の妥当性について整理が必要ではないか。
- 医薬品の試験では、まず変異原性試験を実施する。本一次案で示されているスキームについても、最初に遺伝毒性試験を実施し、続いて発がん性試験を実施するのが望ましいと考えている。遺伝毒性の有無と発がん性の有無の判定後に、本一次案で提示された方法による評価を進めるのが良いだろう。遺伝毒性が認められ、且つ発がん性が不明である場合には、**TDI** は決定出来ないとするケースがあってもよいのではないか。
- 遺伝毒性が重視されている様だが、発がん性評価において今後どれだけ重視されるのかは疑問である。リスク評価において発がん性と非発がん性とで分ける事に関しても、そのうち変わってくるのではないだろうか。
- 本評価手法案では、どうにかして発がん性に関する分類をしなければならないという意図が見られる様に思う。むしろ現実には、明確に分類するのが困難な場合には、複数の方法で算出し、その後安全側として小さい値を採用する方針を採るのが賢明と考える。
- なぜ **IARC** での発がん性評価が陰性の場合には、発がん性評価を行わないとしているのだろうか？ 欧米における評価機関は複数存在している。その他の機関についても考慮すべきではないか。
- **IARC** ではヒトのデータがどの程度存在しているのかという点を重視している為、同じグループ 3 という評価でも程度差がある。グループ 3 でも発がんの懸念がある場合にはしっかり評価する事が重要であろう。グループ 3 に関してはケースバイケースで考えるべきだと考えている。
- 本資料中のスキーム-1 でヒトの毒性データがあり、かつ暴露量データも十分にある場合には **TDI** を決定する際に **UF10** が適用される様だが、全体として確立論的アプローチを用いるのであれば、ここでの計算方法も確率論的アプローチで統一する事が望ましい様に思う。
- ダイオキシン等の物質は暴露経路別に考慮する必要があるのだが、本一次案による安全性評価において経口以外の暴露経路についても考慮しなくて良いのか。

UF

- 農薬の様に多様な毒性実験が実施されていない場合、発がん性が示唆されると追加の UF が必要であるという意見があり、これらは本来データギャップに基づく追加の UF 設定のはずなのに、発がん性があれば追加と言う様な誤謬がある。
- 動物の非遺伝毒性発がん性データに対する発がん性による追加 UF は必要無いと考えている。
- 発がん性のメカニズムの証明があり、閾値の設定が出来て、その値が十分に高い場合は遺伝毒性の有無に係らず、ユニットリスク評価も追加 UF も必要無いと考えている。
- 非遺伝毒性発がん性に関しては、化学物質によって扱いが違おうと思うので、これに UF が必要かどうかはもう少し議論が必要であろう。
- 資料の「3. 経口暴露による非発がん性指標の評価」中にヒトデータへの追加 UF に関して「ヒトでのばらつき及び長期暴露を考慮して **UF10** を適用する」と記載があるが、個体差と暴露期間とで追加する UF を分けて考慮する必要があると思う。
- 確率論的アプローチの世界的な採用状況についてはどうなっているのか？
- 資料に「ヒト集団のばらつきの評価方法として、集団の $95\%(m\pm 2\sigma)$ を含む事でほぼ問題ないと考えられるので」との記載があるが、前後 2.5% を切り捨てる根拠が不明である。この分野では一般的に使用される数値なのか？
- 確率論的アプローチの導入に関して、その理論体系に本当に無理が無いのかが気になる。「リスクアセスメントにおける各不確実係数はその分布が対数正規分布に従う」という記述があるが、この「分

布が対数正規分布に従う」という前提は保証されているのだろうか。ある程度の保証がされているのであれば問題は無いと考えているので、その根拠についても示した方が良いでしょう。

- 一般に、複数のワーストケースを想定し、それを重ねて算出（和または積）した値は統計的にほとんどあり得ない過大または過小な値となる事が知られている。本一次案では、確率論的アプローチを取り込み、UF が過大な値となるのを防ぐ事に成功していると思う。ただ、4つの段階全てに対数正規分布を仮定し、95%タイル値を理論的に算出しようとしているところに無理があるかも知れない。各不確実係数の分布は適合するものを自由に設定出来るものとしておき、モンテカルロシミュレーションによって、最終の不確実係数の中央値や95%タイル値を求められる手法を獲得しておくことより一般的であると考えている。そうすれば、各不確実係数での95%タイル値を意識する必要も無いだろう。実際に、資料37頁の表・3のデータを解析させて頂くと、対数正規分布よりもStudent t分布の方が適合していると評価された。
- 本一次案では Monte Carlo 手法は使用されていない様だが、私としては Monte Carlo 手法も有効な方法だと考えている。
- 種差にだけ確率論的アプローチを用いたデータを使用すると個体差と掛け合わせた際に値が大きくなってしまう。個体差についても仮の分布（uncertainty distributions）を持つ UF10 となるデータを用いてはどうか。

- 評価委員は大学の先生や公的機関を中心に選定されるが、研究所の試験は GLP 試験であるのに対し、大学の先生が行う試験はそうでない試験が多い。その為にリスク評価の際に GLP 試験データの適切な評価がスムーズに行かない場合がある。
- 実際には評価のためのデータが存在しない物質が多いので、リスク評価よりも汚染化学物質のデータ要求が先になるのかも知れない。この時、どこが責任を持ってデータを出すのかについても問題となろう。例えばクリーニングの溶剤の様な出所が明確な物質場合には企業が、鉍毒等の様に責任の明確化が難しい物質であれば国が責任を持つ等が考えられる。
- ガイドラインの適応は十分なデータセットが存在し、その吟味がなされている事が前提である。そうでない場合のガイドラインの一律適用は危険性が大きい様に思う。IPCS でもデータセットが揃っている化学物質を中心に評価を進めてきたがその数は医薬品、農薬や食品添加物等の認可や登録が必要な場合を除くと、数百程度である。比較出来るデータがあるのかどうかを要となると思う。

- 全体の評価スキームは良いと思うので、あとは各評価手法に対してそれぞれ十分な根拠を示していく事が重要だと考えている。
- 具体的な数値の検証については、様々な専門家の意見を聞く必要があるだろう。
- 本評価手法により求められた TDI や発がん性リスクの合理性について検証する必要があるが、そのようなシステムの構築が可能かどうかの検討が必要と思う。

- この様なガイドラインが受け入れられる為には科学的な信頼性が重要である。その為には以下の事項を満たす必要があると考えている。
 - 国際機関の考え方を取り入れる事
 - 用語の説明や定義がなされており、理解し易い資料である事
 - 国の機関が作成した資料である事
- リスク評価のガイドラインにおいては、科学的で明確な根拠のあるぶれる事のない指標を提示する事が大切だと考えている。
- 農林水産省などが食品の安全のみでなく安心に言及している例があるが、リスク評価は安全性を担保する為にデータを評価するもので、心の問題となる安心を担保するのは難しいだろう。リスクアセスメントとリスクマネジメントが混同されている様に思う。
- サイエンスに属する問題とポリシーに属する問題とに分けて指針を作成されてはどうか。

- ・もう少しこのガイドラインの使い方についても示して欲しい。このガイドラインの今後の位置づけが良く分からない様に思う。省庁がこのガイダンスを用いてリスク評価を行うように要請して来るのか？その場合は、どの様な法律に基づいた要請となるのか？
- ・本評価手法に対応したインターフェースを備えたソフトウェアを作ると良いのではないか。そして、誰でも評価過程をフォロー出来るように情報公開に努める事が望まれる。
- ・本一次案で示されている評価方法は汚染物質を対象としており、ある程度明確にヒトへの有害性が出る場合の判定には有効かもしれない。しかしながら自身の食品安全委員会での経験では、食品のアレルギー反応や医薬品の吸収阻害と言った NOAEL や LOAEL では評価が出来ない影響についても議論の対象となっており、この様な有害性をどの様に TDI に反映させるかについては手探りで行われているのが現状である。このような課題に対しても何らかのガイドラインが必要となってくるかも知れない。
- ・分析技術の向上に伴い非常に微量ながら多くの化学物質が検出されるようになった。検出される全ての化学物質に試験データを要求する事は現実的には不可能である。このため International Life Sciences Institute (ILSI)でも Threshold of Toxicological Concern (TTC)についての検討を行っている。本一次案はデータがある事を前提とした評価手法であるが、データが無い化学物質への対応についても考慮されてみては如何だろうか。
- ・データが無い化学物質に対する試験の優先順位付けも現実的には重要な課題である。優先順位の決め方についても、本一次案の様なプロポーザルがあって良いと思う。
- ・飲料水の水質基準は、将来的に化学物質に関する項目と微生物に関する項目共に DALYs によって統合化されていく方向にあると考えられる。既に一部、成功している項目もある。DALYs の食品や飲料水の分野への取り込みは、WHO や FAO 等で推進されている事をご承知の通りである。もちろん、DALYs の評価は幾多の課題があるのであって、統合化され基準値設定の場に登場するのは決して近い将来の事とは言えないが、確実にこの方向に向かっているものと考えられ、我が国でも調査研究が推進される事が望まれる。
- ・微生物のリスク評価との情報交流があると良いと思っている。オランダでは浄水処理過程および配水過程に塩素を使用していない。このため、微生物の定量的リスク評価(Quantitative Microbial Risk Assessment, QMRA)手法を用いており、各水道会社は法律によって感染リスクが 10^{-4} 以下の安全な水道水を供給する義務がある。微生物リスク評価と化学物質リスク評価とを連携させた研究も進めて欲しい。

3.1.4. 本調査についての要望

- ・食品安全委員会で問題となっている課題に対する調査も期待している。そのためには現在食品安全委員会で何が本質的に問題となっているのかも調べる必要があるだろう。
- ・この研究の結果については非常に興味があり、これまでに述べた疑問点や、研究結果についても是非ともお知らせ頂きたい。
- ・ヒアリングのコメントがどの様に本一次案に反映されたのかについてはフィードバックが欲しい。どの様なコメントで案のどの部分がどの様に変わったのか知りたいと思う。
- ・聞き取り調査で収集した先生方の意見を直接取り入れていては、案をまとめる事は困難だと思う。まずは収集した意見を分類、解析した後に価値がある意見を取り入れる事が大切であると考えている。また意見がどの様に最終資料に反映されたかを確認してもらう事も重要であろう。

3.1.5. 人材育成について

- ・リスク評価の方法論を提案出来る研究者が日本には少ないと感じている。有害性評価の分野で若い人材が減少している点も心配である。若手の育成についても更に検討を行わなければならない課題である。
- ・リスク評価には多くの専門領域に係わる判断が必要になるが、自身の専門分野以外に対する判断は難しい。評価全般に対応可能な評価専門の人材を養成していく必要がある。

- ・ 発がん性の判断に関しては病理学を中心とした領域で専門家も多いが、生殖毒性の分野は専門家が少ない。

3.1.6. まとめ

本節では訪問調査時に寄せられた様々な意見を分類、集約した。提示した本一次案に対して、質問事項以外にも積極的に多数の意見があった事は、本一次案への関心の高さが表れていると考えられよう。大変お忙しい中で、貴重な時間をご提供頂いた先生方に改めて感謝したい。

本一次案の様なガイドラインの作成については、賛同する意見が殆どであった。しかしながら各論については様々な意見があり、ここではガイドラインの適用に関する意見と内容そのものに関する意見に大きく分類を行った。

ガイドラインの適用に関しては、他の医薬品や農薬との整合性に関する懸念、国際的な動向を無視する事は出来ない事、行政手続き上の困難さやリスクコミュニケーションに対する意見が見られた。科学に基づいたガイドラインを作成しても、これを実際に運用するには高いハードルがあると考えていると解釈が出来、この事がこれまで本一次案の様なガイドライン作成の障害になっていた可能性もある。特に既存の評価やパブリックコメントの取扱いやこれまでの評価方法との整合性については多くの有識者が触れる点であった。

本一次案の内容に対する意見も数多くあり、そのため分類も9項目にまで及んだ。本一次案の不明瞭な表現に対する指摘は13件あり、更に本一次案へのその他の要望として、追加データの取り扱い方法やEPAで採用されているUFの値の明記等の意見があった。本一次案の評価スキームに関する意見としては9件が分類され、UFの考え方についての指摘も5件あり、ある程度多様な主張が集まったと考えている。遺伝毒性と発がん性の様な閾値に関する話題やIARCの分類の取り扱い方等、遺伝毒性と発がん性に関する意見が半分以上を占めた。これらの考えを全て満たすガイドラインを作成する事は困難であると思われるが、ガイドライン策定時に想定される意見とも考えられるだろう。本一次案の特徴の一つである確率論的なアプローチについては、分布の仮定の妥当性やMonte Carlo法の適用等の意見があり、普及の度合いや信頼性に対する不安等の意見も得られた。データの信頼性と収集に係る課題や、今後の検証の必要性等の指摘も受けた。また本一次案に関連した発展的な提案についても6件程寄せられており、今後の研究課題となるのかもしれない。

本訪問調査そのものに対する要望として、結果のフィードバックを望む声が複数あった。更に有害性評価で必ず挙がる話題として、人材育成についての意見もやはり寄せられた。

4. 調査結果の分析

訪問調査によって得られた意見から、本一次案に関する課題の分析を試みた。得られた課題を、「本一次案の検討すべき箇所」、「新しい評価方法の妥当性の検証」に分類した。

4.1.

本一次案の記載内容に対して特に検討を要するという意見が多い箇所を抽出し、問題とされている点を分析した。課題としては「個体差に関する新規データの妥当性」、「総合的な評価におけるUF適用の根拠」の2項目とした。

4.1.1. 個体差に関する新規データの妥当性

個体差(ヒト一般集団と高感受性集団とのNOAELとの差異)についての新規データについては、採用に慎重な意見が多かった。化学物質数が18物質と少ない事に加えて、18物質中phenol類が13物質を占める事から一般性に問題があると指摘されている。また、多くの要因に左右されるヒトの感受性を新生児ラットと弱齢ラットのデータから推定するのは難しいという指摘もある。疫学における「化学物質のヒトでの用量反応関係を示したデータ」や「ヒトの医薬品に関するデータ」等を用いてはどうかという提案もあり、他のデータも加えた上で個体差について検討する事も考えられる。

4.1.2. 総合的な評価におけるUF適用の手順

総合的な評価において、「生殖発生毒性試験が行われていないが、構造類似性から生殖毒性や発生毒

性の可能性が高いと考えられる場合」や「発がん性試験が行われていないが、構造類似性から生殖毒性や発生毒性の可能性が高いと考えられる場合」に対する意見が細かく分かれた。これは、当質問が主に構造類似性等の情報に対する判断としてUFをどの様に設定するかについて尋ねたものだったのに対し、多くの有識者が特定の評価試験が行われていない事態についてもUFを考慮すべきと判断したことに起因する。その為、試験が行われていない事に対するUFへの判断と構造類似性等から推測される発がん性や生殖発生毒性の可能性に対するUFへの判断が混在してしまった様だ。総合的な評価においては、試験が行われていない事に対するUFと構造類似性等から推測される発がん性等の可能性に対するUFとを区別して検討する事も考えられる。

4.2.

本ガイドラインに対して専門家から、①従来の評価方法と比較して、新しい評価方法の妥当性を示すこと。②既存のリスク評価により行われた多くの決定の取扱いについても考慮し、さらに、従来の評価値との整合性を説明すること。③新しいリスク評価方法が国際的な評価方法と異なる点についても妥当性の検証すること等の意見があったが、既に、本研究の主要な内容は、研究論文として専門誌に掲載されたが、さらに、新しい評価方法の妥当性については他の国内外のリスク評価手法と比較した検証することが必要であると考え。また、新しいガイドラインに沿ったリスク評価が実施されるようになるためには、しばらくは従来のリスク評価方法と同時に評価を行いながら、新たなリスク評価方法の妥当性を検証していく必要があると考える。

④ 今後のリスク評価への貢献、リスク評価との関係

本研究成果はあくまでも研究班として有識者の意見を出来る限り取り入れて作成したものであり、今後この安全性評価手法の原則二次案及び聞き取り調査報告書に基づいて、国レベルでの合意の得られた安全性評価手法設定に貢献するものと考え。それにより、安全性評価書等の作成時の論点の整理や、重要な論点の提示、効率的な議論展開に貢献できる。また、一般的な化学物質の安全性評価の観点からは、各省庁で個別に行われている化学物質の安全性評価手法の整合化に貢献できると共に、日本独自の評価手法に基づいた評価の実施を対外的にも公表することができ、国際貢献にも繋がると考える。

(2) 本研究を基に発表した論文と掲載された雑誌名のリスト (論文は、添付すること。)

Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Dourson M, Parker A, Sweeney L, Nishikawa A, Yoshida M, Ono A, Hirose A: Proposal of New Uncertainty Factor Application to Derive Tolerable Daily Intake. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (印刷中)

(3) 特許及び特許出願の数と概要

「なし」

(4) その他 (各種賞、プレスリリース、開発ソフト・データベースの構築等)

以下の論文が2008年3月にシアトルで開催された第43回米国トキシコロジー学会(SOT)において、リスク評価特別部会(RASS)から2007年に発刊された最優秀論文として表彰された。

R Hasegawa, M Hirata-Koizumi, M Dourson, A Parker, A Hirose, S Nakai, E Kamata, M Ema, Pediatric Susceptibility to 18 Industrial Chemicals, A Comparative Analysis of Newborn with Young Animals. *Regul Toxicol Pharmacol*, **47**, 296-307 (2007).

学会発表

Hasegawa R, Hirata-Koizumi K, Hirose A: Proposal of New Uncertainty Factor Application to Derive Tolerable Daily Intake, 44th Congress of the European Societies of Toxicology, Rhodos, Greece, October 2008.

3 今後の問題点等

「なし」