

WHO の不確実係数の分割根拠（案）

種差・個体差におけるファーマコキネティクス（PK）又はファーマコダイナミクス（PD）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）の報告では、いくつかの化学物質（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）に対する PK 及び PD の種差及び個体差に関するデータが解析された。不確実係数の分割に関しては、主に長期投与期間中の定常状態の身体負荷に直接関与するクリアランス（CL）、血漿又は組織濃度-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。ヒトのダイナミクスに関するデータは、ヒト組織を使用した *in vitro* 用量/反応データ又は *in vivo* の薬理的及び治療反応に対応した薬物動態-薬力学モデリングに基づいていた。このモデルを個体データに適用することにより、個体間の反応のバラツキは、個体間のあらゆるキネティクスのバラツキで説明できることが示されている。

これらのデータに基づいて、種差及び個体差 10 に対し PK $10^{0.6}$ (4.0)、PD $10^{0.4}$ (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が、心拍出量や腎肝の血流量など、化学物質の CL 及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も、最も一般的に試験動物として使用されるラットとヒトでは約 4 倍の差があり、これがキネティクスの分割係数と一致していることからサポートされる。

引き続き、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 作業グループがレビューを行い、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、個体差については 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、個体差の係数は PK 及び PD $10^{0.5}$ (3.16) に均等に分割されることとなった。その後、この個体差係数の均等分割は、化学物質 60 種のヒトにおける適切な速度論的パラメータと、化学物質 49 種に関連する影響の濃度-作用データを用いたより広範な解析結果により支持された。

以上の結果、種差と個体差の不確実係数は以下の様に分割されることになった。

$$\begin{aligned}
 100 &= \text{種差 (10)} \times \text{個人差(10)} \\
 &= \text{種差 (AKUF(4.0) x ADUF(2.5))} \times \text{個人差 (HKUF(3.0) X HDUF(3.0))} \\
 \text{AKUF} &: \text{動物とヒトとの種差に対する PK のデフォルトサブファクタ} \\
 \text{ADUF} &: \text{動物とヒトとの種差に対する PD のデフォルトサブファクタ} \\
 \text{HKUF} &: \text{ヒトの個人差に対する PK のデフォルトサブファクタ} \\
 \text{HDUF} &: \text{ヒトの個人差に対する PD のデフォルトサブファクタ}
 \end{aligned}$$