

平成 20 年 6 月

動物試験データをヒトに外挿する場合の 安全係数／不確実係数（SF/UF）について

評価課

1. 現在の基本的な考え方

(1) 清涼飲料水／水道水

- 食品安全委員会では、第 1 回汚染物質・化学物質専門調査会合同 WG(平成 18 年 2 月)において、「清涼飲料水（化学物質）に係る評価書記載項目」として不確実係数も含めた評価の基本的考え方を検討しており、これに基づいて評価を実施している。（別紙 1）
- 具体的には、WHO の飲料水水質ガイドラインの考え方を参考にして、以下の係数の範囲で、専門調査会が判断することとしている。
- 一般的には、不確実係数 100（種差 10×個体差 10）が使用されているが、たとえば種間において実験動物よりもヒトが影響を受けにくいなどの場合には、適切な係数とすることとしている。

不確実性の要因	係数
種差	1～10
個体差	1～10
NOAEL の代わりに LOAEL を用いる	1～10
実験あるいはデータ・ベースの妥当性(長期毒性試験の報告がない、TDI 設定に用いた試験が短期等)	1～10
毒性の重篤性(神経毒性、生殖・発生毒性、発がん性の疑い等)	1～10

(2) 添加物・農薬・動薬・飼料添加物

- 安全係数について定めたガイドライン等は国内では未作成。
- 食品安全委員会の評価においては、JECFA 又は JMPR における考え方を参考にしており、上記（1）の清涼飲料水の場合と同様の範囲で係数を定めている。

2 これまでの食品安全委員会による評価の事例

- 試験成績が十分そろっている場合には、安全係数／不確実係数として 100（種差 10×個体差 10）が用いられているケースが殆どである。
- 100 以上の係数が用いられた事例は別紙 2 のとおり。

3 今後の方針(案)

現在、食品安全委員会においては、国立医薬品食品衛生研究所の長谷川隆一部長を主任研究者として、動物実験による毒性試験結果からヒトへの外挿過程に用いる不確実係数に関する研究を実施している。この研究は、平成 19～21 年度実施され、国際機関や欧米諸国の現状を調査・解析し、不確実係数の設定根拠や適用状況などについて整理することとしている。この整理された原案については、今後、関係学会の意見を広く聴取し、我が国のリスク評価に適した不確実係数としてとりまとめられる予定である。

今後、食品安全委員会では、この研究結果を踏まえ、各調査会における統一した安全係数（不確実係数）の考え方を整理し、健康影響評価に応用していくこととする。

なお、現時点における安全係数（不確実係数）の取り扱いについては、各調査会における取り決めに従い、各調査会における専門委員の判断に委ねることとする。

清涼飲料水(化学物質)に係る評価書記載項目

(平成 18 年 2 月 17 日 第 1 回汚染物質・化学物質専門調査会合同 WG の取決め)

はじめに

本評価書記載項目は、清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価書を作成する際の標準的な記載項目を示したものであり、清涼飲料水に係る化学物質の適切な食品健康影響評価に資することを目的とする。

様々な化学物質を評価する中で、毒性に関する科学的知見については、同一項目の知見が得られるとは限らない。したがって、得られた知見が科学的に評価に資するものである限り、必ずしも、ここに示した記載項目を固守するものではない。

I. 当該化学物質の概要

厚生労働省 2003. 水質基準の見直しにおける検討概要(平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会)を基にその概要を整理する。

1. 物質特定情報

名称、CAS No.、分子式、分子量

2. 物理化学的性状

物理的性状、沸点、融点、比重(水=1)、水への溶解度等

3. 主たる用途

用途について、記載。

可能な場合は、原水に入る経路について、記載。

4. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水質基準値、環境基準値、その他基準等

(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO(第3版、第2版)、EU、USEPA

II. 毒性に関する科学的知見

WHOが飲料水水質ガイドライン(第3版及び第2版)を作成する際に参考とした論文、国際機関や諸外国で当該物質を評価する際に参考とした論文及び最新の論文を基に、毒性に関する科学的知見を整理する。

1. 体内動態及び代謝

ヒトまたは実験動物における当該物質の吸収、分布、代謝、排泄 についての論文に基づき、知見を整理する。

2. ヒトへの影響

ヒトにおける疫学研究に関する論文、事故事例、ボランティア試験等に関する論文等に基づきヒトへの影響の知見を整理する。

3. 実験動物等への影響

実験動物等における各種毒性試験に関する論文に基づき、実験動物等への影響の知見を整理する。なお、各試験において、必要に応じて、毒性発現の機序あるいは、ヒトへの外挿についての知見を記載する。

次の項目ごとに知見を整理する。

- (1) 急性毒性試験
- (2) 短期毒性試験
- (3) 長期毒性試験
- (4) 特殊毒性試験（神経毒性、免疫毒性等）
- (5) 生殖・発生毒性試験
- (6) 遺伝毒性試験

in vitro 試験（Ames 試験、染色体異常試験等）、*in vivo* 試験（小核試験、不定期 DNA 合成試験等）ごとに記載する。必要に応じて、国際機関や諸外国の評価機関がまとめた当該物質の *in vitro* および *in vivo* での遺伝毒性試験結果表があれば記載する。

- (7) 発がん性試験

III. 国際機関等の評価

国際機関等における評価内容、結果を簡潔に記載する。

- 1. International Agency for Research on Cancer (IARC)
- 2. Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) Monographs and Evaluations
- 3. WHO 飲料水質ガイドライン（第2版、第3版）
- 4. 米国環境保護庁 (US EPA)
Integrated Risk Information System (IRIS)
- 5. 我が国における水質基準の見直しの際の評価

厚生労働省 2003. 水質基準の見直しにおける検討概要、「7. 毒性評価 及び 9. 水質基準

値」から、抜粋。

6. その他 参考となる国際機関、国があれば、その評価について記載する。

※WHO等による国際機関においての各物質のリスク評価を表としてまとめ添付

例) 表① WHO等による [物質名] のTDIリスク評価

根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL	不確実係数	TDI (μg/kg 体重/日)
WHO/DWGL				
第2版 ラットを用いた13週間の 混餌投与試験 (NTP 2000 ²⁰) による肝毒性	580		1000 10(種差) × 10(個体 差) × 10(短期試験 の採用に対して)	580
第3版				

表② モデル外挿法による過剰発がんリスクの定量的評価

根拠	リスクレベル	濃度 (μg/L)	用量 (μg/kg 体重/日)
WHO/DWG (第3版)			
ラットの飲水投与 (NCI 1978 ³⁰) における鼻腔がん	10 ⁻⁵	88	3.0 ^a
EPA/IRIS ラットの飲水投与 (NCI 1978 ³⁰) における鼻甲介腫瘍	10 ⁻⁴ (1/10,000)	300	9.09
	10 ⁻⁵ (1/100,000)	30	0.909
	10 ⁻⁶ (1/1,000,000)	3	0.091

^a 成人体重 60kg、1日の飲水量を 2L と仮定し、飲料水ユニットリスク: $1.1 \times 10^{-7} / \mu\text{g/L}$ (当該物質を 1L あたり 1μg 含む飲料水を生涯にわたり摂取するときの過剰発がんリスク)、経口傾斜係数: $3.3 \times 10^{-3} / \text{mg/kg 体重/日}$ 及び用量を算出。

IV. 食品健康影響評価

評価の基にした評価書名 (WHO 飲料水水質ガイドライン (第2版、第3版)、我が国の水質基準見直しの際の評価 等) を記載。

評価に供した毒性試験についても記載。TDI を設定する物質については、各試験における無毒性量 (または、最小毒性量) を表にまとめる。

1. 有害性の確認

各種の疫学調査や毒性試験結果等から、対象化学物質の有害性、毒性の種類、質・程度を明らかにするという定性的な毒性の評価である。実際には、一般毒性、生殖・発生毒

性、発がん性についてそれぞれ無毒性量（または、最小毒性量）を判断するとともに、*in vitro* および *in vivo* の遺伝毒性試験結果を評価し、遺伝毒性の有無を記載する。

☆ TDI 設定の場合

2. 用量反応評価

ヒトが一生毎日連続して摂取したときに有害影響が生じないと推定される量を動物実験等から外挿する定量的な毒性評価である。通常、閾値があると考えられる物質（遺伝毒性物質による発がん以外の毒性）については、許容 1 日摂取量または耐容 1 日摂取量を求める。用量と毒性反応から、根拠とする試験（一般的に一番低い用量）を選択し、理由を記載する。

※ 根拠としなかった試験の中で、TDI 設定した用量より、低用量の試験がある場合には、根拠としなかった理由を明記する。

例) 表 各試験における無毒性量（または最小毒性量）

	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	期間 試験種	エンドポイ ント	NOAEL mg/kg 体重 /日	LOAEL mg/kg 体重/ 日	備考
①	ラット SD 雄 5	9 日間 経口投与（5 日，2 日休み，4 日）	肝毒性 （血清酵素 の増加及び 病理組織学 的变化）		20	

3. TDI の設定

（１）NOAEL（または、LOAEL）：用量を記載。

〈根拠〉 論文、試験内容、エンドポイントを記載。

※NOAEL（またはLOAEL）より適切な参照値（ベンチマークドース等）があれば、代換えとして使用する場合もある。

（２）不確実係数：不確実性の原因および係数を記載。

専門家による判断と使用可能な科学的証拠の慎重な考察を原則とする。

なお、一般的な集団における曝露としては、通常、不確実係数 100（種差、個体差：各 10）が使用されているが、例えば、種間において実験動物よりもヒトが影響を受けにくいなどの場合は、適切な係数とする。

また、下表のとおり、NOAEL の代わりに LOAEL を用いる、実験あるいはデータベースの妥当性（長期毒性試験の報告がない、TDI 設定に用いた試験が短期等）、毒性の重篤性（神経毒性、生殖・発生毒性、発がん性の疑い等）の不確実性の要因がある場合、係数は 1-10 の間で適切な数値とする。

（個体差、種差各々：10 などの詳細を記載。下記表；参照）

不確実性の要因	係数
種間の差異（動物からヒトへ）	1-10
個体間の差異（種内の個体差）	1-10
NOAEL の代わりに LOAEL を用いる	1-10
実験あるいはデータベースの妥当性 （長期毒性試験の報告がない、TDI 設定に用いた試験が短期等）	1-10
毒性の重篤性（神経毒性、生殖・発生毒性、発がん性の疑い等）	1-10

（3）以上を適用して、TDI を設定する場合は、〔用量〕 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 とする。

V. まとめ

物質名：

耐容一日摂取量：

〈根拠〉論文、試験内容、エンドポイントの記載

NOAEL：

不確実係数：

☆遺伝毒性発がん物質の場合

V. まとめ

物質名：

TDI は設定できない。

〔参考〕閾値なしとしたモデルでの値を記載。参考文献

専門調査会で安全係数を100としなかった事例

種類	名称	SF/ UF	100としなかった理由	設定根拠
農薬	ジクロトホス	300	設定根拠はラットの慢性毒性試験だが、NOAELが設定できず、LOAELからADIを設定した。	米国EPAが安全係数を300としていた。ラットの慢毒試験でNOAELがとれなかったが、他の動物種の試験から、LOAELとNOAELに大きな差はないと考えられたことから、追加で3倍程度の安全係数をかけることでADIが設定できると考えられたため、米国の判断が妥当と認められた。
	インドキサカルブ	200	光学異性体のうち活性成分の比率を高めた原体での慢性毒性試験がない。	ラセミ体での慢性毒性試験結果からADIを設定するため、2倍の追加係数をかければ十分に安全が担保できると考えられた。
	ジクロルミド	300	慢性毒性試験がラットのみで、イヌの慢性毒性試験成績がない。	米国EPAが安全係数を300としていた。亜急性毒性試験結果などから、ラットとイヌの種差は3倍程度と考えられ、追加で安全係数をかけることによりADIが設定できると考えられたため、米国の判断が妥当と認められた。
	ヨウ化メチル	300	吸入毒性試験結果から経口投与毒性を換算するため。	動物代謝試験から、吸入した場合の血中濃度が経口投与した場合の1/3程度であったことから、換算係数は3倍が妥当と考えられた。
動薬(抗生物質)	ピルリマイシン	1000	慢性/発がん性試験を欠くことから判断した。	慢性/発がん性試験を欠くことから、追加係数を10とし、安全係数1000を適用した。
	ツラスロマイシン	1000	生殖発生毒性試験から得られたLOAELを採用したことから判断した。	LOAELを採用してADIを算出することから、追加係数を10とし、安全係数1000を適用した。
動薬(合成抗菌剤)	マルボフロキサシン	1000	慢性/発がん性試験を欠くことから判断した。	慢性/発がん性試験を欠くことから、追加係数を10とし、安全係数1000を適用した。
	オフロキサシン	1000	毒性学的ADI設定指標とした関節毒性試験の試験期間が短いこと、及び慢性/発がん性試験を欠くことから判断した。	関節毒性試験の試験期間が短いこと及び発がん性/慢性毒性試験の知見がないこと等を総合的に考慮して追加係数を10とし、安全係数1000を適用した。
動薬(駆虫薬)	プラジクアンテル	200	十分な慢性毒性試験が実施されていないこと及び加齢に対する影響を考慮し判断した。	十分な慢性毒性試験が実施されていないこと及び亜急性毒性試験において認められた肝臓重量の増加について生理機能の低下した高齢者等への影響を考慮して追加係数を2とし、安全係数200を適用した。
動薬(抗炎症薬)	メロキシカム	200	周産期及び授乳期投与試験において妊娠期間延長に有意差が認められたこと、ヒト臨床用量において副作用があること及びヒト臨床で妊娠時に適用外であることを考慮し判断した。	周産期及び授乳期投与試験において妊娠期間延長に有意差が認められたこと、ヒト臨床用量において副作用があること及びヒト臨床で妊娠時に適用外であることを考慮し、追加係数を2とし、安全係数200を適用した。
汚染・化学物質(清涼飲料水)	四塩化炭素	1000	ラットを用いた亜急性毒性試験(12週間の経口投与)の結果により判断した。	WHOの飲料水水質ガイドラインでは10(種差)×10(個体差)×10(亜急性毒性試験)×0.5(大量投与を考慮)=500を適用している。またEPAの評価では10(種差)×10(個体差)×10(亜急性毒性試験)=1000を適用している。我が国の清涼飲料水のNOAEL設定根拠となった研究の投与量は大量投与には当たらないため、EPAと同様の1000を適用した。

種類	名称	SF/ UF	100としなかった理由	設定根拠
汚染・化学物質 (清涼飲料水)	1,4-ジオキサン	1000	ラットを用いた慢性毒性試験(2年間の飲水投与)の結果および毒性の重篤度(発がん性)を考慮して判断した。	WHOの飲料水水質ガイドラインでは $10(\text{種差}) \times 10(\text{個体差}) \times 10(\text{発がん性})=1000$ を適用している。 また、IARCではグループ2B(ヒトに対して発がん性が高い)としており、我が国でも発がん性を考慮してのWHOと同様の1000を適用した。
	シス-1,2-ジクロロエチレン トランス-1,2-ジクロロエチレン	1000	マウスを用いた亜急性毒性試験(90日間の飲水投与)の結果により判断した。	WHOの飲料水水質ガイドラインでは $10(\text{種差}) \times 10(\text{個体差}) \times 10(\text{亜急性毒性試験})=1000$ を適用し、EPAではトランス体のみの評価で、 $10(\text{種差}) \times 10(\text{個体差}) \times 10(\text{亜急性毒性試験})=1000$ を用いている。
	ホルムアルデヒド	1000	ラットを用いた慢性毒性試験(2年間の飲水投与)の結果および毒性の重篤度(発がん性)を考慮して判断した。	IARC,WHO,EPAにおいて、吸入での発がん性ありと分類されているが、経口での発がん性は明らかになっていない。そのためWHOの飲料水水質ガイドラインおよびEPAともに $10(\text{種差}) \times 10(\text{個体差})=100$ を用いている。 我が国の水道水のTDIIにおいて、吸入暴露による発がん性を考慮して $10(\text{種差}) \times 10(\text{個体差}) \times 10(\text{発がんの可能性})=1000$ を用いており、清涼飲料水も同様とした。
	1,1,2-トリクロロエタン	1000	マウスを用いた亜急性毒性試験(90日間の飲水投与)の結果により判断した。	EPAの評価で $10(\text{種差}) \times 10(\text{個体差}) \times 10(\text{亜急性毒性試験})=1000$ を適用しており、我が国も同様とした。
	塩素酸	1000	ラットを用いた亜急性毒性試験(90日間の飲水投与)の結果により判断した。	WHOの飲料水水質ガイドラインで $10(\text{種差}) \times 10(\text{個体差}) \times 10(\text{亜急性毒性試験})=1000$ を使用しており、我が国も同様とした。
	ジクロロアセトリル	3000	ラットを用いた亜急性毒性試験(90日間の経口投与)の結果およびLOAELの使用したことにより判断した。	WHOの飲料水水質ガイドラインでは $10(\text{種差}) \times 10(\text{個体差}) \times 10(\text{亜急性毒性試験}) \times 3(\text{NOAELに近いLOAEL使用})=3000$ を使用している。 我が国の水道水水質基準においては、 $10(\text{種差}) \times 10(\text{個体差}) \times 10(\text{亜急性毒性試験})=1000$ を使用しているが、限られたデータベースから算出したこの値は暫定的であるとし、WHO同様の3000を適用した。
	抱水クロラール	3000	マウスを用いた慢性毒性試験(2年間の飲水投与)の結果、LOAELを使用したことおよび発がん性を考慮して判断した。	WHOの飲料水水質ガイドラインでは $10(\text{種差}) \times 10(\text{個体差}) \times 10(\text{発がんの可能性}) \times 3(\text{NOAELに近いLOAEL使用})=3000$ を適用している。また、EPAではヒトによる研究結果により、 $10(\text{個体差}) \times 10(\text{LOAEL使用})=100$ を適用している。 我が国の水道水水質基準においては、WHOと同様に3000 を使用している。清涼飲料水では $10(\text{種差}) \times 10(\text{個体差}) \times 10(\text{LOAEL使用}) \times 3(\text{発がんの可能性})=3000$ を適用した。
	1,1,1-トリクロロエタン	1000	ラットを用いた亜急性毒性試験(13週間の混餌投与)の結果により判断した。	WHOの飲料水水質ガイドラインで $10(\text{種差}) \times 10(\text{個体差}) \times 10(\text{亜急性毒性試験})=1000$ を使用しており、我が国も同様とした。
汚染・化学物質 (水道水)	メチルtertブチルエーテル	1000	ラットを用いた慢性毒性試験(2年間の強制経口投与)の結果および毒性の重篤性(発がん性)を考慮して判断した。	WHOの飲料水水質ガイドラインおよびEPAの評価ともに基準値はなく、IARCではグループ3(ヒトに対する発がん性について分類できない)と評価している。 我が国の水道水のTDIIにおいては、 $10(\text{種差}) \times 10(\text{個体差}) \times 10(\text{発がんの可能性})=1000$ を用いており、清涼飲料水もこれと同様とした。
	塩素酸	1000	マウスを用いた亜急性毒性試験(90日間の飲水投与)の結果により判断した。	WHOの飲料水水質ガイドラインで $10(\text{種差}) \times 10(\text{個体差}) \times 10(\text{亜急性毒性試験})=1000$ を適用しており、我が国も同様とした。