

分担研究報告書

「国際的な健康リスク評価ハーモニゼーションにおける 不確実性分析研究の動向調査と、胎児曝露文献から 見たリスク評価における不確実性の事例研究」

分担研究者 関澤 純 国立医薬品食品衛生研究所化学物質情報部
研究協力者 江馬 真 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所
三森 国敏 国立医薬品食品衛生研究所病理部
西川 秋佳 国立医薬品食品衛生研究所病理部
今井 清 (財)食品医薬品安全センター秦野研究所
吉田 喜久雄 (株)三菱化学安全科学研究所技術グループ

研究要旨

- (1) 国際的な健康リスク評価のハーモニゼーションの一環として進められているリスク評価における不確実性係数の適用における改善のために、カナダ厚生省と米国環境保護庁、および欧州連合を中心としたグループはそれぞれ昨年ワークショップを開催した。両ワークショップの討議資料を入手し、一部を翻訳し検討を加えた。
- (2) 関澤は、IPCS(国際化学物質安全性計画)が2000年5月に開催を準備している健康リスク評価における不確実性分析の国際的なワークショップの企画メンバーの一員として、事例研究を行った。
- (3) 胎児曝露文献データベースの中から、内分泌攪乱化学物質の毒性評価に関連した興味あるいくつかの文献を入手し、リスク評価における不確実性要因について検討した。

A 研究目的

- (1) 健康リスク評価における不確実性係

数の適用のあり方を見直す国際的な動きについて、最新の欧米でのワークショップのレポートを基に検討する。

(2) IPCSが準備している健康リスク評価における不確実性分析の国際的なワークショップのための事例研究を行う。

(3) ダイオキシン、ノニルフェノール、フタル酸ジブチルの胎児期曝露文献につき、リスク評価における不確実性要因について検討する。

B 研究方法

(1) 1999年4月に欧州連合を中心とするグループがオランダで、またカナダ厚生省・米国環境保護庁ほかがここ数年間開催してきた健康リスク評価における不確実性係数の適用手法の検討に関するワークショップのレポートを入手し、検討を加えた。

(2) IPCSと協力して、健康リスク評価における不確実性解析の事例研究を内分泌攪乱化学物質のダイオキシン、植物エストロゲンのほか5物質について、行った。

(3) 胎児曝露文献データベースの中から、内分泌攪乱化学物質の毒性評価に関連した興味あるいくつかの文献を入手し、リスク評価における不確実性要因について検討した。

C 研究結果

(1) 健康リスク評価における不確実性要因を解析し、よりデータを重視した精密なものにしようとする気運があり、欧米では研究が重ねられてきた。この研究成果を踏まえて1999年に入り、欧州連合や、

米国・カナダでリスク評価への具体的な適用を目指したワークショップがあいついで開かれた。研究班ではこのレポートの部分和訳を行うとともに内容を検討、要約また一部分を和訳した(添付資料1, 2)。

(2) 検討結果の一部を図表を交えて紹介する。

A) 欧州連合のMargin of Safety (MOS) Workshopでは、既存の100という一律の不確実性係数(安全係数)はデータが十分完備しない時点でのリスク評価における実際的な必要性から出てきたもので、固定的に受け止められるべきでないと考えられた(表1)。

B) さらに試験データから低濃度曝露域への外挿などに用いられる数学的では、しばしば複雑な生物学的なプロセスやメカニズムが無視されることもあったとした(表2)。動物間のサイズによる代謝速度などの比例計算による調節の長所と短所も整理された(表3)。

C) 毒性影響評価について入手可能なデータの組み合わせに基づく、比較的シンプルな手法から複雑な手法にいたる定量的なリスク評価のさまざまなプロセスの例が挙げられた(図1)。

D) 毒性影響に閾値を示す物質についてのIPCSのリスク評価プロセスで、種間および個体間の違い(不確実性)を、トキシコキネティクスおよびトキシコダイナミク

スのデータに基づいて、推定する時のスキームを図2に示した。これを簡略化して示したのが図3である。

E) 摂取量から毒性影響に至る過程で、介在するプロセスの概略を図4に要約した。

(3) IPCSの健康リスク評価における不確実性分析の事例研究では、毒性影響の種類異なる7種類の物質(ダイオキシン、植物エストロゲン、2-ブトキシエタノール、クロルフェンビンフォス、サイクロヘキシルアミン、メチルメタクリレート、トリクロロエチレン)について、人と動物の間の種差、人の中の個体差にわけ、さらにそれぞれをトキシコキネティクス、トキシコダイナミクスの2要素に分けて、種差および個体差を説明する適切なデータの有無と解釈、およびデータから推定される不確実性の大きさについて検討した(図5)。

(4) 胎児曝露文献データベースの中から、内分泌攪乱化学物質のリスク評価に関連した興味あるいくつかの文献を入手し、リスク評価における不確実性要因について検討した。以下にその概要を記す。詳細は添付資料3を参照。

A) ノニルフェノールの腹腔内投与試験の文献(Lee et al, 1999)では、妊娠ラットに0.8 mg/kg体重以上の15日間の曝露で精巣他の雄性生殖器の発達阻害が見られ、本作用はエストロゲンレセプターのアンタゴニストである ICI182780

により阻止されたことからエストロゲンレセプターを介する可能性が示唆された。しかし投与経路の新生仔への曝露経路としての適切さ、結果の記述、使用動物数、母体間のバラツキの処理についての記述が不明などの不備が見られた。

B) ノニルフェノールの4世代投与試験(餌中 0, 200, 650, 2000 ppm)の文献(Chapin et al, 1999)では、腎毒性に随伴して中用量群(650 ppm)以上で生殖器に限定した影響が誘発される。しかしF2雄ラットの精巣上体精子密度の減少データは統計学的あるいは生物学的なノイズによるものか、あるいは現時点で不明な薬物動態などによると推定され、再現性が確認されるまで慎重に評価されるべきと曝露によると考えられた。

C) ダイオキシンの胎児期曝露によるマウスの発生毒性における Ah レセプターの役割について Ah レセプターを欠くマウスと野生型との比較研究が行われた(Peters et al, 1999)。Ah レセプターを欠くマウスと野生型マウスの各対照群では、発生に大きな差異は認められなかったが、ダイオキシン投与による奇形発生は野生型の方が多かった。しかし Ah レセプターが成長因子の発現を制御するか否かなどダイオキシンの催奇形性に関する Ah レセプター関与の詳細なメカニズムは明らかでない。

D) 周産期ラットにダイオキシンを経口投与(0, 0.064, 0.16, 0.40, 1.0 μ g/kg)し、雄仔の性行動と生殖能力の発達への影

響が調べられた(Peterson et al, 1998)。発現用量は最低用量から最高用量まで差があるが、F1 の肛門生殖器間距離、血漿中 testosterone, 5 α -dihydrotestosterone, 精嚢重量、前立腺重量の減少、精巣下降の遅延、F1 の精巣重量、精巣上体、精巣上体あたりの精子数、騎乗潜伏期間・陰茎挿入潜伏期間、射精潜伏期間ほかの増加、雌の特徴である腰部屈曲行動の増加などが認められた。この報告ではラット雄胎児あるいは新生児の生殖系への影響をすべて Ah レセプターを介した作用であろうと考察しているが人への外挿を行うための詳細なメカニズムは明らかでない。また人とラットでは周産期における臓器や組織の発達過程が必ずしも同じでないので、ラットの実験結果からそのまま人に適用するには検討が必要である。

E)フタル酸ジブチルを妊娠 12-21 日に強制経口(0, 100, 250, 500 mg/kg 体重/日)したラットにおいて、肛門生殖器間距離、胸部乳頭保持、包皮分離が調べられた(Mylchreest et al, 1999)。100 mg/kg で唯一の影響として包皮分離の遅れ(2日)が見られたが、投与群で仔の体重低下傾向が見られるため、これが性成熟の遅れにつながる可能性がある。母体毒性や仔の発育に対するあく影響をできるだけ排除した条件での実験が必要と考えられた。

D 考察

(1) IPCS(国際化学物質安全性計画)に協力して 5 月にはベルリンで健康リスク

評価における不確実性係数の適用の改善について、国際ワークショップを開催する。ここでは種差、個体差の要因として、キネティクスとダイナミクスのそれぞれについて、事例を用いて、どのようなデータが必要とされ、またどのような解析が適切かつ有用であるかについて検討する。

(2) IPCSのワークショップの成果と昨年の欧米でのワークショップの成果を紹介し、また独自に適用した成果を紹介するための国内のワークショップ開催を予定している。

E 結論

(1) 国際的に不確実性解析は、トキシコキネティクス、トキシコダイナミクスのデータの適切さについて、および定量的な検討を加えて、できるだけデータに基づいた不確実性係数を採用しようという方向に進みつつある。

(2) 内分泌攪乱化学物質について、いくつかの事例研究を行った結果、動物と人の胎児期発生過程の違い、動物試験結果を人に適用する上での適切さ、試験計画そのものあるいは試験結果の記述上の問題点が指摘された。

添付資料一覧

(1) 人に対するリスク評価における安全域の想定に関する EU/RIVM 共催ワークショップに関する報告(抄訳)

- (2) リスク評価におけるデータに基づく不確実性因子の導入についてのガイドライン (抄訳)
- (3) 胎児曝露文献から見たリスク評価における不確実性の事例研究

F. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

- 1) Sekizawa J, Imai K, Ohya Y (1999) Uncertainty analysis of dioxin toxicity – its implication to human risk assessment, The 19th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs - DIOXIN '99, September 12-17, 1999, Venice
- 2) Sekizawa J (1999) Integrated approach for the risk assessment of chemicals – case studies on endocrine disruptors, The 2nd Pan-Pacific Conference on Pesticide Science, October 24-27, Hawaii
- 3) Sekizawa J (1999) An example of integrated approach for health and environmental risk assessment: case of organic compounds, The 3rd International Water Association Specialized Conference on Hazard Assessment and Control of Environmental Contaminants – ECOHAZARD '99-, December 5-8,

Otsu

- 4) Sekizawa J (1999) Benchmark dose estimation for reproductive and developmental effects of dioxins, International Symposium on Environmental Endocrine Disruptors, December 9-10
- 5) 関澤 純(1999)内分泌攪乱化学物質のリスク評価における総合的なリスク評価のアプローチ, 日本リスク研究学会第12回研究発表会講演論文集、200–207

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. 実用新案登録 なし