

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)

このワークショップは、新規化学物質のリスク評価における管理委員会 (Commission Directive 93/07/EEC および既存化学物質のリスク評価における規制委員会 (Commission Regulation No 1488 /94) の枠内で行われたも
第1部：人への影響評価に関する現時点でのアプローチ

この部では7人の演者により人への影響評価に関するアプローチ法、特に不確実性係数(Uncertainty Factors: UFs)に関する以下の報告がなされた。人に対するリスク評価の最終到達点は、危険性を有する化学物質の人の健康への悪影響を、出来る限り不確実要素を少なくしてリスクの有無を明らかにすることであり、現在、リスク評価を行うに当たり、リスクの特徴と人の安全量を決定するのに不確実係数が役立っている。一方、これまでの一般的、形式的な数式を用いた方法による不確実係数の算出ではなく、各々化学物質個々の性質に基づいて適切な不確実係数を設定すべきであることが指摘されており、その1つとして、Toxicokinetics, Toxicodynamics, Pharmacokinetics, MOS (無作用量/無毒性量) を考慮した評価が推奨されている。特に、SCOEL では出来る限り不確実性係数の範囲を2~10の中におさめる様に努力がなされている(以上 Dr. Lally, Dr. S.Fairhurst, Dr. M. Younes, R. Hertel)。

人における毒性データは、しばしばリスク評価への利用が不適切で、結論的にはADIを判断するためには動物実験の成績に依存しているが、不確実性係数をさらに正確に算定するためには、実験条件の国際的な標準化等、さらに努力が必要であることを指摘している

ので、その目的は、動物実験で求められた無毒性量と人の暴露量との開き (Margin of Safety: MOS)に関するワークショップの方向性を検討するグループの会議"Steering Group Meeting"と位置付けている。

(Dr. G. J. Speijers)。また、新生児および小児においては、生後12週間以降はADIの概念を適用することは可能であり、小児と成人との間で特別な例を除いては Toxicokinetics に大きな差はないが、Toxicodynamics の相違に関しては case by case で判断すべきであると述べている (Dr. G. Würtgen)。さらに、小児における MOS 算定の1例として、おしゃぶり中に含まれる6種のフタル酸エステルの MOS を計算しており、DEHP の MOS が最も低い値になっている (MOS=19) (Dr. H. Greim)。

第1部 講演者氏名

- C. Lally (European Technical Centre, Belgium)
- G. J. Speijers (National Institute of Public Health and the Environment, NL)
- S. Fairhurst (Health and Safety Executive, UK)
- G. Würtgen (ILSI, Denmark)
- H. Greim (Institut für Toxicologie, DG XXIV, Germany)
- M. Younes (International Program on Chemical Safety/WHO, Switzerland)
- R. Hertel (Bundesinst. für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Germany)

第2部 Elements of uncertainty

耐用摂取量の算定は条件を満たしたヒトのデータに基づいて行うべきであるが、このようなデータがないときには動物実験を含めた情報がリスク評価に使われる。このときに adjustment (extrapolation) がそれらを補うために用いられる。データが限られているときには次の点について考慮する必要がある。1 その物質に関する情報が十分であるか否か、2 類似の性質を持つ他の物質に関する情報を用いることの可否、3 追加試験を行うことは経費、時間、動物福祉の面から有用か否か、4 default values を用いること、5 default の推定をその物質に関するデータにより修正すること、6 extrapolation できない情報を用いないこと、7 extrapolation の適正さを検討すること。

職業暴露限界の設定する際のヒトの用量-反応曲線の評価するには、不十分なデータにより設定するよりはデータの追加が望ましい。既存物質の規制では defaults を用いることもあり得る。不必要な動物実験を避けなければならないので、このような場合には不確実要因を用いて評価する。

I Interspecies extrapolation

ヒトのデータを広く使うべきであるが、限られた物質（薬物等）に関するデータがほとんどである。利用できるすべてのデータを収集し、特異的効果の傾向（標的組織における作用や酵素系に対する作用機序等）を探ることが重要である。予測が不可能なとき safety factor の導入によってリスクの過小評価を避けなければならない。default の選択は経験と実験的なデータベースに基づいて行われるべきである。

II Intraspecies extrapolations

利用できるデータが十分でないときには追加のデータが必要となる。サブグループが異なる生理的特性による高リスクを持つと予想されるとき追加データが有用となる。サ

ブグループにおけるただ一つの明確な差異は消費者（一般母集団）と労働者である。子供は一般母集団の一部であり、感受性の高いサブグループではない。同種間の変動にファクター 10 が用いられる。default factor 10 は多くの経験に基づいた値であり、10 と異なる値を用いるときには注意を要する。

評価係数の議論を追求するため、下記論点が提案された：

第3部 曝露期間の外挿

最初に、議長が試験法の違いから曝露期間の外挿時に明らかに起りうる問題点を提示し、全参加者が、試験法の違いから亜慢性曝露の慢性曝露への外挿時の問題点に同意した。

曝露期間の調整

起こる可能性のある問題：

さらに、投与（強制と摂餌）法の違いとそれに伴う体内用量の問題が議論された。強制投与は、摂餌投与と比べて、他の毒性影響を発現する可能性がある。

次の議論は評価係数の定量化であった。参加者から、曝露期間に対する係数を NOEL 比で定量化したいいくつかの研究結果が示された。それに対する意見を下記に示す：

- 定量的な解析で観測された時間-影響関係は、真の時間-影響関係に基づいていない
 - いくつかの要因が最終結果に影響を及ぼしている：

- 経験的データの統計値、 P_{95} (95パーセント) 値：分布と P_{95} 値は化学物質と関係ない多くの要因の影響を受けている
- 化学物質の選択とその数が P_{95} 値に影響する
- NOEL の科学的な解釈
- 種や系統の差
- 化学物質の毒性特性、例えば：
 - 排泄半減期（医薬品は比較的短い）
 - 短期間に反復されるピークレベルとそれに伴う組織ダメージ、または親化合物とその代謝物の標的臓器中での緩慢な増加
 - 毒性影響の特定と修復の可能性
 - 平らな、あるいは急激に変化する用量-反応曲線
- 幾何平均は多数データに基づいており、試験間比較は可能であるが（曝露経路と実験種は同じ場合）、定量的な結果の適用性に関して結論は得られなかった。

1. 28 日間毒性試験は慢性曝露への外挿起点として適切か？

14 日間試験は外挿起点として採用されない。28 日間試験が特殊な試験が必要なエンドポイント（発がん、生殖毒性等）以外の最小限の試験と結論された。亜急性試験は範囲確認試験であり、用量間隔が LOAEL と NOAEL に影響する。

	亜慢性	慢性
群数	5	3
動物数	少数	比較的多数
組織病理	限定（全（？）動物）	全動物（高、低用量）
エンドポイント	選択されたもの	多数
影響を受けた臓器の変化	通常不可	可能
その他の影響	？	可能

下記文章について参加者の同意を得た：

“28 日間試験は最小限にとどめるべきである。代替試験は、人での幅広い経験や一般反復投与毒性を考察する全体のデータベースの検討に基づいて考えるべきである。これには感作性刺激、生殖毒性を含めるべきでない。”

2. 2~3年の（生涯）試験は90日間試験で置き換え可能か？外挿しない理由は？

デフォルト係数は、透明性があれば使用できる。デフォルト値で外挿された場合、結果が再構築できるように正当化が必要である。

外挿を支持するか否か議論された。90 日間以上の曝露の毒性結果への影響度と対象物質や一般的な試験方法（経口、吸収等）への結果の依存度は不明である。時間的影響を支配する一般的な定説はないが、データベース全体から得られた特定のデフォルト係数の使用は合理的であろう。しかし、異なる試験から得られたデフォルト係数は、真の時間-反応

曲線の傾きではなく観察された時間-反応曲線の傾きである。

最終的に下記事項について参加者の同意を得た：

予想される人の曝露期間に比べて、動物データが短期間曝露に限られている場合に期間外挿を考慮すべきである（例：明確に適用状況を説明したデフォルト期間外挿係数の使用）。これらが適切でも、追加試験や情報等が必要な場合がある。

現在使われたデフォルトは期間中の真の影響ではなく観察された影響を反映しており、より確実なデフォルト値を得るために、さらに期間外挿の研究が必要である。

第4部 経路間外挿

経路間外挿が正当化されるか否かの議論

フランスは定量的なリスク評価を使用しない（毒性影響のタイプをいかに説明するかの一般的な合意がないため等）。

他の意見は：

- 必要な試験に関する明確な枠組みを産業界に提供するには透明性が必要
- 経路間外挿を行うよりも、適切な経路に必要なデータを提供するほうがよい
- 経口投与方法（強制：摂餌/摂水）が同一経路内の外挿問題とされた。強制投与の問題を考慮するために、局所及び全身の影響を区別する必要がある。

原則的に、起点としてデフォルト値の使用は原則的に容認された。調和を図る上での主な問題はデフォルト評価係数の大きさである。科学的知見から物質に特異的な他の値や最小の MOS を得る適切な値を評価係数のデフォルト値として使用すべきである。したがって、デフォルト評価係数の枠組みは硬直したシステムであってはならない。

経路間外挿が可能な場合

サブグループ内には、最初から2つの原則が存在した。

1. 反証がない限り経路間外挿は可能

2. 外挿が安全である理由がなければ、外挿は不可能（Pepelko の原則、下記参照）
ほとんどの経路間外挿は、経口から経皮、あるいは経口から吸入である。

サブグループ内では、経口→経皮が、経口→吸入の外挿に比べ、リスクを過小評価する可能性は少ないとの雰囲気であった。参加者の一人が、経口 NO(A)EL から外挿されたほとんどの経皮 NO(A)EL は、実験的な真の経皮 NO(A)EL の安全サイド側であったことを、TNO レポートを用いて例示した。経口→吸入外挿では、より大きな変動が認められた。しかし、この結果の一般性を容認する際には、警告が重要である。現時点で、Pepelko の厳格な基準に基づいて経路間外挿を行うには、多くのデータが不足していると考えられ、第1原則を棄却し、第2原則を選択するには、多くの試験が必要である。吸入と経皮経路の毒性データに関する化学物質の全データベースを強化することは、経路間外挿が正当化された多くの場合の回顧分析を可能にする。

全体会議と結論：午後のセッション

4 サブグループ（種間、種内、曝露期間、経路間）での議論のまとめを発表後、議長が全体会議での基本的な問題点を提案した。

- MOS の解釈に関し現在の試験ガイダンスドキュメント（TGD）の機能に受託試験機関は満足しているか
- 定性的：定量的リスク評価
- 不確実性の最良の統合法

全体会議で扱われた要点

- ほとんどの参加者が、定性的、定量的に係わらずリスク評価報告書にさらに透明性が必要なことを表明した。実施されたリスク評価の明確な記述とプレゼンテーションの一貫性が既存化学物質規制（the Existing Substance Regulation）内の技術会議での今後の議論に有用であろう。これは、各々の手法の理解を増進し、考えを豊かにすることになるであろう。そのため、

ECB は現在、下記の会議 (N(L)OAEs, 曝露推定, 曝露と影響に関する所見, MOS と誘導される結論) を開催した。参加者の幾人かは MOS 値の解釈に対する解釈の構造を示唆し、加盟国により文書で扱われるべき全ての問題点を明らかにするために、文章の書きぶりをガイドラインに規定されるべきである。

- 透明性があり科学的である限り、異なるリスク評価手法は同意されたが、究極的な目標は異なる手法の収斂である。
- 手法が確実な場合、個別の手法で得られた最終的結論に同意することが最も重要である。
- MOS の解釈と確認に関する議論があった。定性的な評価でも、曝露を考慮したある種の最小の MOS を使用することが示唆された。灰色ゾーンでは、何が最小 MOS か、報告者が最小値とした理由を把握することが重要である。加盟国により異なる最小 MOS 値はの差違は、物質と曝露の詳細状況、加盟国の過去の経験に関する議論により補足される。
- 定量的なリスク評価の場合、現在、MOS を調整する合意された方法がない。過去のデータは、新規/既存物質のリスク評価の際に考慮すべきいくつかの要因の変動性を推定する上で有用であると合意された。

将来、確率論的手法が適切であろうと表明されたが、異なる評価係数の組合せとそれらの不確実性に関する問題点はワークショップで扱われなかった。これを実施するには、さらに研究が必要である。参加者は、将来よい結果を生む議論の準備のために、内部でこの問題を議論するように求められた。

議長は加盟国に MOS の解釈に関する TGD の改良法の提案を要請した。現時点で、TGD の改訂時にどこに焦点を当て優先するかの明確でないが、全ての提案は歓迎される。さらに、MOS ワークショップの報告が、TGD に関する新たな議論の起点として使用できるであろう。

MOS ワークショップのため、より少数のグループで各種項目について議論することが

提案された。ワークショップの報告書は、ワークショップの方向を議論するための技術会議の議題になる。

付属文書

- I. 参加者リスト
- II. プログラム
- III. ワークショップ資料
- IV. 発表用資料
- V. 例題物質の人健康リスク評価
- VI. 議論の陳述と質問