

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)

原文 7-15 ページ 分担 西川 秋佳
はじめに

世界各国の保健機関は、非がん毒性のアセスメントにおいて、安全量の考え方をを用いる。これらの非発がん物質のアセスメントは、一般にリスクアセスメントとリスクマネジメントに関する米国国立科学アカデミーの枠組みの中で行われている (NAS, 1983)。米国国立科学アカデミーは、リスクアセスメントとリスクマネジメントを明確に区別している。すなわち、リスクアセスメントが有害性確認、用量反応評価、曝露評価及びリスク判定の4つの科学的な評価過程に区分されるのに対して、リスクマネジメントの役割は経済的、政治的もしくは社会的な側面を考慮することである。

異なる機関で計算される安全量または閾値下量は、本稿では総称的に耐容摂取量と呼ぶが、それぞれ異なった名称を持つ。たとえば、

- Health Canada's Tolerable Daily Intake or Tolerable Concentration (TDI or TC) (Meek et al., 1994)
- International Programme on Chemical Safety's (IPCS) Tolerable Intake (TI) (IPCS, 1994)
- World Health Organization (WHO) Acceptable Daily Intake (ADI) (Truhaut, 1991; IPCS, 1987)
- Netherlands National Institute of Public Health and Environmental Protection(RIVM)

Estimated-Concentration-of-No-Concern (ECNC) (Rademaker and Linders, 1994)

- U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry's (ATSDR) Minimal Risk Level (MRL) (Pohl and Abadin, 1995)
- U.S. Environmental Protection Agency's (EPA) Reference Dose or Concentration (RfD or RfC) (Dourson, 1994; Jarabek, 1994)

これらの機関は、仮説、深刻な影響に対する判断及び不確実（または安全）係数の選択において多くの部分を共有する。歴史的な ADI の概念の実際は Lu (1988) と Truhaut (1991) の文献にみられる。RfD の概念の展開は Barnes と Dourson (1988) の文献の中で考察されてきた。

このようなアプローチにおいて、研究者は利用可能な毒性、トキシコダイナミックス、トキシコキネティックスのデータを考慮して、適切な不確実（または安全）係数を決定する。閾値下量の予測に用いられる不確実係数 (UFs) は、データの欠如、実験動物とヒトとの間の集団的ばらつきやこれらの外挿につきものの不確実性を説明するために必要な換算の手段である。たとえば、ヒトのデータがない場合、多くの閾値下量は実験動物における毒性試験成績に基づいて決められる。

世界各国の保健機関は、不確実性のこのような範囲を同じように受け入れてい

る。たとえば、慢性（生涯）動物実験で観察された無毒性量（NOAEL）をヒトに対する閾値下量に外挿するためにデフォルト係数 100 が全ての機関で用いられている。この 100 倍のデフォルト係数は、実験動物によるヒトへの外挿に対する 10 倍の係数と平均的なヒトの NOAEL による感受性の高いヒトの NOAEL への外挿に対する 10 倍の係数を反映する。結果として得られる用量は、閾値下量の推定値と同義と考えられる。不確実性または安全性のその他の範囲には、慢性試験の欠如、NOAEL を示す試験の欠如、重大な毒性影響を十分に特徴づける試験の欠如など、欠如しているデータベースからの外挿が含まれる。

それぞれの範囲において、普通に用いられる係数は 10 であるが、利用できるデータ、研究者の判断および機関の方法により 10 より小さい値（しばしば 10 の半対数として 3、または 5）が時に用いられている。データがない場合、デフォルト係数 10 がそれ以上の修飾なしにこれらの各々の範囲に対してしばしば用いられる。明らかとなっていない科学的な不確実性を説明するために、追加の不確実性あるいは修飾係数がある機関では採用されることがある。すなわち、この値は通常 1 よりも小さく、不確実係数全体の複合した値を減少させる役目をする。重大な影響の NOAEL は、閾値下量の推定値を求めるために、これら組み合わせの

不確実係数によってわり算される。

最近の数年間において、多くの機関の研究者たちは、多くの方法を用いることによりより多くのデータを不確実係数の選択のために導入し始めた（Meek, 1999）。この作業は、デフォルト（おそらく、protective な）からより多くの生物学的データ（おそらく、生物学的に protective な）の導入に至る一連のアプローチの枠組みの中で不確実性とばらつきは最もよく考慮できるであろうという考えがきっかけとなって始められた。

この一連の過程において、アセスメントが既存のアプローチの中に属するかどうかは、その物質の経済的重要度とアセスメントの目的の働きであるデータの利用価値に依存する。この過程の一つの結論として、種差と個人差に対するデフォルト値（しばしば 10×10 ）の単なる導入がある。この一連の過程の中間に位置するものとして分類別のデフォルトの使用がある。分類別のデフォルトには、たとえば、異なる動物種に対する体表面積/体重比の計測、すなわち米国 EPA によって採用されている種々のタイプのガス・粒子に対する吸入濃度の参考値を決める異なったアプローチが含まれる。

この過程のさらなる結論として、Renwick (1993) によって提唱され、国際化学物質安全性計画 (IPCS, 1994) によって改訂されたように、追加データは従来のデフォルトの枠組みに関連して、

データに由来する値の種差や個体差の要素を置換しうる。より定量的なトキシコキネティクスのデータでさえ、生理学に基づく薬物動態学モデルに由来する値のこの面での動物種差の要素を置き換える可能性がある。まれではあるが、トキシコキネティクスやトキシコダイナミクスの面のより十分な定量的な特徴が存在する場合には、生物学に基づいた十分な用量反応モデルが採用できる(Meek, 1999)。

Renwick (1993) は、ADI 算定に際し、ヒトの感受性および実験動物からヒトへの外挿のために用いられる従来の 10 倍の安全係数を置換する一つ的手段として、トキシコキネティクスやトキシコダイナミクスのデータの活用を記述した。彼のデータに基づくアプローチは、それぞれの従来の 10 倍の安全係数の中で、トキシコキネティクスおよびトキシコダイナミクス双方の違いに対するデフォルト値を与える。特に、Renwick (1993) は種差および個体差の不確実係数をトキシコダイナミクスに対する 2.5 の係数とトキシコキネティクスに対する 4.0 の係数に分けることを提案した。IPCS (1994) のアプローチに一致して、もっと最近の仕事 (Renwick and Lazarus, 1998) では、個体間の不確実係数が二つの同等の部分、すなわちトキシコダイナミクスに対する 3.16 の係数とトキシコキネティクスに対する 3.16 の係数で、より適切に分けられることを示唆している。今後の重要な

努力目標として、Renwick (1993) はこれらのデフォルトを置換する化学物質特異的なトキシコキネティクスやトキシコダイナミクスのデータを可能な限りにおいて利用することを提案している。

我々は、この議論のために、トキシコキネティクスがその化学物質の体内での動き(ギリシャ語で *kineticos*、すなわち、吸収・分布・代謝・排泄)のみに関連していることに注目している。トキシコダイナミクスは、特に標的臓器で生ずる過程に関連している。標的臓器での代謝は、化学物質の生体内での動きの一部、すなわち動態ではない。したがって、標的組織に局所的に生じ毒性影響を示す組織と関連する全ての代謝は、局所的な細胞反応の一部、すなわちトキシコダイナミクスの一部と考えるのが便利である。この違いは、このような細胞内の出来事は血液ないし血清のサンプルに基づくトキシコキネティクスの測定値に影響を及ぼさず、ヒトにおいても測定可能であり、動物種差を比較する基礎となるために重要である。このトキシコダイナミクスの定義には、標的臓器での局所的な代謝活性化や解毒における動物種差の有意な要素が含まれる。

リスクアセッサーが *protective* である不確実係数の適用からもっと *predictive* な(すなわちデータに由来する)方に移った場合、国際機関の中での交流が増加するというような独特な機会が生まれ

てくる (Meek, 1999)。この共同作業は十分な調和に至らないかもしれないが、これらの発展初期段階の協力はデータの質と量に関連する諸問題のよりよい共通の理解をもたらすはずであり、そのことがデータに由来する数値のもつデフォルト係数を置換する基礎として役立つかもしれない。実際、この領域のプロジェクトが、化学物質の曝露に対するリスクアセスメントのアプローチの調和をめざす IPCS のより包括的な指導力の支援のもとで、現在実施されている (この努力に対する初期の出版物は、IPCS, 1994)。米国 EPA は、数年来、通常の 10 倍のデフォルト係数を修飾する判定法を用いている (Dourson, 1996)。ドイツの Federal Environmental Agency に委ねられた外挿係数についてレビューが最近出版された (Kalberlah and Schneider, 1998)。

IPCS (1994)は、個体差の不確実係数に多少の修飾を加えて、Renwick (1993)によって最初に提案されたデータ由来のアプローチを採用し、このアプローチを最近のいくつかの非がんリスクアセスメントに利用してきた (たとえば、ボロンの EHC, IPCS, 1998)。このアプローチにおける最も重要な点は、データがデフォルト値からかけ離れているかどうかをリスクアセッサが考慮することである。もしデータが存在すれば、それらはデフォルトの代わりに利用される。もし十分なデータがないのであれば、それぞ

れの領域以下のデフォルト値が利用される。動物種間の外挿として、これらのデフォルト値はトキシコダイナミクスに対して 2.5 の係数、トキシコキネティクスに対して 4.0 の係数から構成される。個体差として、デフォルト値はトキシコダイナミクスに対して 3.16 の係数、トキシコキネティクスに対しても 3.16 の係数から構成される。Health Canada でもまた、非がん健康リスクアセスメントにおいてデータ由来スキームの適応を用いている (Meek et al., 1994)。

データ由来の不確実係数の利用を奨励するようさらなる仕事が出はじめている。たとえば、カナダ、米国、ヨーロッパ、太平洋岸地域からの代表者を含む一つの組織委員会が設立された (Meek, 1999)。追加の計画会議で、データ由来スキームに関するワークショップの内容がさらに方向づけられた。注意深く選択され、展開された事例研究による図式化を通して、この枠組みが最もよく発展するはずであるという感触があった (Meek, 1999)。

この領域において貢献した他の指導力には、ここ数年間にわたって University of Medicine and Dentistry of New Jersey (UMDNJ)で開催されてきた不確実係数に関する一連のワークショップが含まれる (Abdel-Rahman et al., 1995, Kadry et al., 1995; and Skowronski et al., 1995)。これらの会議でのいくつかの

発表は、直接的にデータ由来スキームの有用性を検証する印刷物となっている（たとえば、Naumann et al., 1995, 1997, 1999）。

この報告の目的は、データ由来不確実係数アプローチに関する小規模な研究者会議の概略を記載することである。この会議は、データ由来不確実係数の基礎として使用するためのデータとして十分かどうかの判断基準の記載を導入することにより、IPCS スキームのデフォルト不確実係数アプローチを改革するために企画された。この小規模な会議の結果は、関心のある他の研究者や政府によって検討され、促進されることになっている。

ヒトのトキシコダイナミクスに対する動物での既定値を置き換えるデータの妥当性に関するクライテリア (UF_{AD})

デフォルトを置換する進歩のほとんどはキネティクスの領域においてなされてきた（分類別のデフォルトおよび以下に議論される PBPK モデル）。しかしながら、中間的毒性指標（たとえば、in vitro の毒性指標）もまたヒトと動物とのトキシコダイナミクスを比較する一つ的手段として検討されてきた。この部分に関する本会議の議論は、トキシコダイナミクスの動物種間の外挿に対するデフォルトを埋めるような実験データの種類、最も関係の深いデータを提供するような試験

の種類、デフォルトの代わりにそのようなデータを採用する際のクライテリア、およびどのような定量的比較がなされるべきかに向けられた。

動物種差の薬力学的要素に関するデフォルト値を埋める基礎として関連するデータは、しばしば in vitro 試験から得られる。薬力学（動物種差）に対するデフォルトの要素を埋める定量的データの開発の基礎となる in vitro データについて、ヒトおよび動物双方の組織に対するモデル（たとえば、完全な細胞、細胞下成分、細胞株）は、関連する指標として適切であるはずである。レファレンス用量・濃度は毒性影響に基づいているので、測定される指標は毒性影響に対してきわめて重要なものでなければならない。モデルの機能的な実行可能性や感度は、関連指標に対する陽性対照を含むことを通して、吟味されなければならない。

理想的には、動物種差に対するデフォルト値の薬力学的要素を埋める基礎となる定量的比較は、動物とヒトの両方において明らかな大きさの影響を誘導する濃度や用量（たとえば、ED₅₀）に基づいてなされるべきである。その比較の目的は、ヒト組織における関連指標に対する中心的な傾向を選び出し、それを動物組織でみられる傾向と比較することである。これら二つのグループの用量反応曲線が平行である場合には、比較のためのポイントの選択は、その用量反応曲線にそっ

ていればどこでも良い。曲線が平行でない場合には、比較のためのポイントは、そのデータ以下の外挿なしに信頼できる情報を提供するようなその用量反応曲線における最も低いところ（たとえば、ED₁₀）であるべきである。最も簡単な場合には、動物種間の薬力学に関するデフォルト係数の置換は、両動物種における値の比（たとえば、ED₁₀ 値のヒト・動物比）でありうる。もし、問題としている動物種の ED₁₀ 値がヒトよりも高ければ、ヒトはより感受性が高い。このことは、動物種間の薬力学に対する 1 よりも大きき不確実係数に反映される。もし、その動物種の ED₁₀ 値がヒトよりも低ければ、この比は 1 よりも小さく、動物はヒトよりも感受性が高いことになる。

理想的には、ヒト材料の年齢と性別は検索される指標にとって適切でなければならない。ヒトと動物に対する値は、同じ実験プロトコルに基づいて、なるべくなら同一の実験施設で実施された実験から得られるべきである。用いられる動物とヒトの組織は同じような安定性を有しているべきであり、組織材料における酵素の安定性を保証するような測定がなされるべきである。そのような測定は、新鮮な動物組織が死体のヒト組織と比較されている場合には特に重要である。

ヒトと動物の両方の組織材料の数は、それに基づいて比較値が決められるので、平均値が中心的傾向を示す正確な測定値

であることを保証するのに十分でなければならない（たとえば、バラツキの係数を低くするためのヒトに対する最低 3 つのサンプル）。いくつかの要因により、そのデータが動物種差に対するデフォルト値の薬力学的要素を埋めるのに本当に十分であるかどうかの信頼性を高めることができる。これらの要因には、重大な影響に関連する一連の指標に対する一貫した定量的な差異、影響量推測のために必要なより多くのサンプル数および複数の試験での同じ結果が含まれる。

ヒトのトキシコキネティクスに対する動物でのデフォルトを置換するデータの妥当性に関するクライテリア (UF_{A_K})

この部分に関する本会議の議論は、トキシコキネティクスに基づいて動物種間の外挿に対するデフォルトを埋めるのに利用可能なような実験データの種類、最も関係の深いデータを提供するような試験の種類、デフォルトの代わりにそのようなデータを採用する際のクライテリア、およびどのような定量的比較がなされるべきかに向けられた。

データ由来の要因の導入に関連して、動物種間および動物種内の要因に関するデフォルトは両方とも、クリアランスや血漿濃度時間曲線下領域(AUC)などの生理学を基礎とするパラメータに基づいていた (Renwick, 1993)。このようなパラメータは、毒性が親化合物による場合

に慢性ないし反復投与試験における全身曝露の有用な代用となるために選択された。等しく重要なことは、このようなパラメータは適切に計画されたヒトおよび実験動物を用いる試験において、経時的な血液採取により直接測定できることである。

動物種間の動態比較に対するデフォルト不確実係数（たとえば、1994年のIPCSのスキームにおける4.0の値）の置換には、数多くの重要な要因に関する情報が求められる。しかしながら、そのような情報を用いる有用性と適切性は動物における重大な毒性影響をヒトに直接的に関連づける上に打ち立てられる。

毒性標的臓器に運ばれる活性型化学物質の種類の同定。この種類は親化合物であるかまたは一つの器官で生成され別の標的臓器に運ばれた代謝物である可能性がある。デフォルト不確実係数をデータ由来値で置換するために、標的組織に局所的に生じ毒性影響を示す組織と関連する全ての代謝は、局所的な細胞反応の一部、すなわちトキシコダイナミクスの一部と考えるのが便利である。「はじめに」で注目したように、このような標的臓器での代謝は、化学物質の生体内での動きの一部、すなわち動態ではない。この違いは、このような細胞内の出来事が血液ないし血清のサンプルに基づくトキシコキネティクスの測定値に影響を及ぼさず、ヒトにおいても測定可能であり、

動物種差を比較する基礎となるために重要である。この定義は関連するデータ（血液濃度）を得るのが簡単であることのみに基づいて採用されている。同様に、このトキシコダイナミクスの定義のもとでは、トキシコダイナミクスにおける動物種差を評価する *in vitro* 実験は局所代謝における動物種差を同時に評価できるように考案されなければならない。

適切な動態パラメータの選択。重要な最初の決定は、定常状態において血漿ピーク濃度または平均濃度のいずれかに関連するはずの動態パラメータ（たとえば、AUC）の決定である。経口曝露後のピーク濃度の主な決定因子は、用量、吸収および排泄率係数、明らかな分布の量およびバイオアベイラビリティである。経口曝露後のAUCの主な決定因子は、用量、バイオアベイラビリティおよびクリアランスである。これらは焦点を当てるべき重要な測定値である。血中と標的臓器における濃度の関係に影響する動物種差の可能性を考慮する必要がある。たとえば、胎盤や血液脳関門のような特殊なバリアーは、問題にしている動物種とヒトでは異なる可能性がある。大部分の化学物質および組織にとって、組織・血液濃度比には動物種差がないと思われる（PBPKモデルにおいて、通常、このパラメータは動物データに由来し、同じ値がヒトモデルに対しても用いられることがある）。

実験データ。動態パラメータは実験動物およびヒトでの直接的なトキシコキネティクス試験から引き出しうるが、次のような多くの考慮を払う必要がある。

1. トキシコキネティクス試験に用いられる実験動物は、同一の動物種、週齢、性別および系統であるべきであり、リスクアセスメントに供される重大な影響や NOAEL を引き出す経路と同じ経路で投与されるべきである。
2. ヒト対象者は年齢、性別、化学物質の投与経路に関して、できる限り動物と同等であるべきである。ヒトのバラツキが動物種内係数のもとで考慮されるので、対象者は正常集団の代表であるべきである。ヒトボランティアにおいて実施されるいかなる実験的研究も、適切な倫理的承認を受けインフォームドコンセントのもとに実施されなければならない。
3. 動物種間の比較は、重要な試験の実験条件下にある実験動物とリスクアセスメント手法から引き出される摂取レベルにあるヒトとの間の動態における違いを説明することである。したがって、動物データには、重要な試験の NOAEL 算定に用いられた投与量、投与経路および溶媒が盛り込まれなければならない。ヒトデータには、そのようなデータなしに承認され、有意な健康リスクを生み出すとは考えられない曝露レベルであることから、期

待される RfD や TI が適切に盛り込まれなければならない。動態の様相における用量相関効果が存在するかもしれないので、動物およびヒトでの投与量と血中レベルの間に直線的関係が期待される用量についてできる限り動態を比較することが望ましい。それぞれの動物種での動態の評価なしには、直線性の範囲は全ての信頼性をもって確立できないが、NOAEL や TI のレベルでの動態の比較は尤もな近似である。

4. *in vivo* での排除が（クリアランスの低い化学物質に対しては）酵素活性または（クリアランスの高い化学物質に対しては）臓器血流量によって決定されるので、*in vitro* のデータは通常、直接には利用できない。対照的に、*in vitro* での酵素活性データは、上述したトキシコダイナミクスの定義における違いについて注意を払う必要があるが、動物種間の動態におけるデフォルト係数を埋めるために用いられる PBPK モデルの作成に不可欠な部分である。PBPK モデルは、関連する動物種からの情報により有効性が確認されなければならない（たとえば、ヒトのモデルはヒトのデータによって、動物モデルは関連する動物からのデータによって有効性が確認されなければならない）。
5. 標的臓器内の代謝における動物種差

の予測が可能な PBPK モデルには、古典的な動態測定値に合致しない組織反応の部分が含まれ、それはこの関連ではトキシコダイナミクスの一部と考えられる。そのようなモデルが標的臓器における代謝を含む場合、トキシコダイナミクスの部分はそのモデルによって置換されていることになる。動態のデフォルトを置換するために用いられる値には、トキシコダイナミクスの側面が含まれることになるため、この係数はまた再考される必要があるかもしれない。動物とヒトの数は、そのデータが各動物種に対する集団の信頼できる平均値を予測するのに十分であるべきである。最も単純な場合には、動物種間の動態差に対するデフォルト係数の置換は、これら二つの平均値の比（すなわち、動態についてのヒト・動物比）である。

6. 動物種間の動態差に対する補正係数は分母に使われ、より高い AUC 値はヒトに対するより高い感受性を示すので、この場合の比はヒト／動物の形で表されるべきである。