

原文 16-24 ページ 分担 三森 国敏
ヒトのトキシコダイナミクスについての既定値を置き換えるためのデータの妥当性の基準 (UF_{HD}) :

トキシコダイナミクスの欠落要素を置き換える、定量的基礎の作成のための *in vitro* のデータの利用にあたっては、生物系は適当なものでなければならない。異種間の比較と同様、モデルの機能的生育力や感受性は、陽性コントロールを含めてチェックされるべきである。ヒトにおける、異なった集団のそれぞれの値は、同じ実験プロトコールで、また同じ実験機関で実施された試験から導かれるべきである。同種間の変動における力学的欠落値の置き換えのための *in vitro* データの定量的比較は、ヒトの異なる集団において明確な規模の効果を引き起こす濃度や用量に基づくべきである。

ヒトのトキシコカインेटィクスについての欠落値の置き換えのためのデータの正当性の基準 (UF_{TK}) : 同種間比較における不確実係数の置き換えにあたっては、多くのトキシコカインेटィクスの重要な見地についての情報が要求される。データから導かれた値が正常なヒトの試験とリスクアセスメントが適用される集団との間の重大な毒性作用に関連することを保証するために適確な指針原則が必要である。そのためには、活性化学物質種の同定、適切な薬物動態パラメーターの選択、実験データが必要である。留意しなければ

ならない第一の原則としては、薬物動態における同種間の変動のためのデータ由来の調整因子が、欠落要因を置き換える上で、いくつかのクライテリアを満たすべきである。

将来的あるいは進行中の研究：不確実係数の研究は、Renwick の cyclohexamine の研究に続き、さらにそれは Dourson 等によりボロンに関する評価に用いられている。これらにより、欠落から移動させるに十分なデータが、欠落値の替わりのデータとして使うことが許される試験とみなすに有用な情報を得ることが出来る。Renwick 一派、Gargas 一派、あるいは Clewell 一派のような研究者の中には、pathway-specific default を発展させるという領域で研究がなされている。米国 EPA は非腫瘍評価のための線量測定法を開発中である。

報告書の要約：動物およびヒトのデータは、適切な臨界影響に有用な類似 endpoint の測定を基礎に比較せねばならない。この比較には、毒性メカニズムのポテンシャル、作用メカニズム、そして生物学のような利用できる試験を含む。In vivo 毒性試験はしばしば動態ないし機能的な違いを反映した結果をもたらす。ヒト、あるいはヒトと動物両方のトキシコキネチックス n 要素に対して欠落値に置き換えるためのデータが適切かどうかについて熟考するためには、次の点を考

慮しなければならない。1) 同じ種類の薬物か? ; 2) 同じ薬理作用か? ; 3) 適切な動物種か? ; 4) 血液経路で作用物質が運ばれるか? ; 5) 吸収・分布後に、局所的あるいは系統的な影響か? ; 6) 種間の比較のための動物もしくはヒトの数は十分か? ; 7) 個体差の比較のために用いたヒト試験の数と範囲は適切か。このような比較の重要な要素は、標的臓器への移行に対する特有な薬物の動態指標の定量化である。よい PBPK モデルは種間を量的に比較する場合の最良の基礎となり、続いて薬物種、投与経路、用量あるいは濃度、暴露期間が注意深く評価される実験動物とヒトのよい動態試験と考えられる。

原則的に、もっとも適切な動態データは環境暴露されたヒトでのそれであり、あるいはヒトの RfD もしくは TI を想定した用量や濃度に由来するものである。実験動物の動態情報は NOEL に近い benchmark dose (BMD) の範囲の用量あるいは濃度でなければならない。動物とヒトの動態パラメーターの比較のために、適切な平均動態値の比率を用いなければならない。その比率は、ヒトの感受性が高い場合は 1 より高く、感受性が低い場合は 1 より低いとみるようにセットアップすべきである。

特に、動物とヒト、もしくはヒトのデータ中の力学的比較には、次の点も考慮しなければならない。1) *in vivo* 試験は血液経路で運ばれた有効な薬物を使って

いたか? ; 2) *in vivo* 試験は、局所活性化と細胞保護プロセスが含まれているか? ; 3) 動物あるいはヒトの組織は、対応する安定性と活性化を確実にするような方法で処理されていたのか? ; 4) 適切な *in vitro* 濃度を用いていたか? ; 5) 測定された endpoint は NOAEL の根拠になった有害作用に対して重要であるか? ; 6) 種間の比較のために研究された動物もしくはヒトの数は適切であるか? ; 7) 個々間の比較に相当するヒトの数あるいは範囲で研究されているか。さらに、重要な endpoint または関連したプロセスは、意味ある比較のために細胞系、または他の *in vivo* 試験系で維持されねばならない。もし人間が反応しなければ、動物での endpoint の選択に疑問が残る。このデータの活用は、「データに基づく」ではなく、他の判定あるいは欠落値の位置を修正することに利用され得る。

力学的な比較の基礎は、RfD あるいは TI の基礎として用いられる重要な endpoint と関連づけなければならない。ヒトの トキシコダイナミクス データに基づく因子の量的決定は、平均値を 2 ないし 3 の標準偏差と比較せねばならない。感受性の高いサブグループは、全体の母集団の平均値を、感受性の高い母集団の 2 ないし 3 の標準偏差と比較すべきである。

(1)各国、国際機関の手法

(A)カナダ保健省 (Meek et al. 1994)

人の健康への発癌性、非発癌性の両方の影響についてカナダ環境保護法により次のように決めている。

NOAEL or LOAEL or Benchmark dose / Uncertainty Factor (UF) = TDI or TC
UF はケースバイケースに以下の組み合わせにより選ぶが最大 10,000 を超えない

- 1-10 それぞれ種間と個体間の変動について
- 1-100 データベースの質(発生、慢性、生殖毒性データの欠如、LOAELの使用、不適切に行われたクリティカルな影響についての試験など)
- 1-5 他の化合物との相互作用を示す十分な証拠
催奇形性のような不可逆的な影響が認められるときは例外的に追加のUFを適用

(B)IPCS/WHO

非発癌性影響について評価手法は類似しているが、用語に違いがある

JECFASafety Factor (SF),
Acceptable Daily Intake(ADI) /
Tolerable Intake (TI)

Environmental Health Criteria
(IPCS)(IPCS, 1994..... EHC 170).....

Uncertainty Factor (UF), Guidance Values (GV) / Tolerable Intake (TI)

NOAEL or LOAEL / SF or UF = ADI or GV
UF の既定値は Interspecies、Inter-individual とともに 10 でその中味は下記の表による (Renwick, 1993)

既定値	Interspecies	Inter-individual
Toxicokinetics	2.5	3.16
Toxicodynamics	4	3.16

さらに LOAEL の使用に対して不定の、またデータの適切さに対して 1-100
重篤な不可逆的影響に対して不定のUFを適用
最大 10,000 を超えない

(C)RIVM (オランダ国立公衆衛生環境研究所) (Rademaker & Lidens, 1994)

非発癌性影響について評価手法は類似しているが、用語に違いがある

NOAEL or LOAEL / Uncertainty Factor = ECNC

ECNC:

Estimated-Concentration-of-No-Concern
UF の既定値は必要に応じて種間と個体間の変動について、それぞれ 10

データセット、曝露期間および LOAEL 使用に応じて 10

データセットが不十分な場合には別のUF

(D)米国 (ATSDR FDA EPA)

用語の違い

	ATSDR	FDA	EPA
不確實性係数	UF	SF	UF (+MF)
許容摂取量	MRL	ADI	RfD/RfC

EPA (Barnes & Dourson, 1988; Dourson, 1994; Jarabeck, 1994; US EPA, 1994)

UF: Intra-species, Inter-species, From subchronic to chronic, LOAEL to NOAEL, Database incompleteness to address all possible adverse effects

MF : Others $10 \geq$

Total : $10,000 \geq$

IRIS : Examples of composite UF
(US EPA, 1996a)

Appendix B: Summary of the Meeting Agenda

The purpose of the meeting is to assist Health Canada, U.S.EPA and others in improving the existing methodology for applying uncertainty factors in non-cancer risk assessment, and specifically in developing guidelines for the use of data in modifying default uncertainty factors. The intent of the workshop is to develop draft material using a small group of scientists who are very familiar with the existing data-derived schemes. Material prepared at the workshop will afterwards be used in other, larger workshops on similar topics.

Draft Agenda:

March 25th, 1999

9:00 Welcome and Introductions

9:15 Overview of the Project
(Meek/Ohanian)

9:30 Presentations of relevant work
(all)

Noon Lunch

1:00 Development of criteria for data use in animal to human toxicodynamics

3:00 Development of criteria for data use in animal to human toxicokinetics

5:00 Adjourn

March 26th, 1999

9:00 Development of criteria for data use in human toxicodynamics

11:00 Development of criteria for data use in human toxicokinetics

Noon Working Lunch

1:00 Outstanding issues

2:00 Adjourn

(2) 討論のメモ

(A) はじめに

- UF の判断基準の進展
- FQPA による見なおし
- Cancer / Non Cancer の融合
- データに基づくスキームの適用に際して、Clearance, AUC, PBPK 利用の判断基準をよく理解せずに使う傾向
- ボロンの事例研究： 評価の対象とする時間の違い (4 時間と 4 8 時間)
- クリティカルエンドポイントと、データを基にした不確実性係数の適用がマッチしているか？ 推定に用いた動物種は同じか？ 用いた組織は適切か？ 濃度は適切か？
メカニズムはマッチしているか？
- 組織間のこれまでの手法について
IPCS： judgement based
WHO 飲料水基準： data derived
理想は、Dose dependent UF
- 動物と人のキネティクスは dose が TDI 推定の場合に近いレベルで比べる
- 感受性の高いサブグループ (2 相性の場合) の扱いについて
- ADME に基づく key kinetic parameter を使う

(B) 変動を記述するための最小データセットは？

(B-1) 動物から人への外挿におけるトキシコダイナミクスの扱い

- インビトロではデータが比較可能となるように条件を設定するための判定基準
代謝における遺伝的多形性はないか？
人の組織がインビボを反映するものか？
動物におけるクリティカルエンドポイントが人にふさわしくない例
Peroxisome proliferator が関わる時
人の代わりにサルのインビトロデータを用いる問題
- 人における NOAEL を判定できない時に人と動物の間で同様な影響が見られた濃度を比較する。
ダイナミクスの比較がクリティカルエンドポイントにふさわしいこと
- データに基づく判断をくだすためにどの程度のデータが必要か？
年齢と性の適切さ
試験数の問題よりも例数が適切にあること
3 用量以上で SD が 50% 以下であること
再現性と一貫性
クリティカルな影響の種間での一致

種間のクリティカルなバイオマーカーの一致

人と動物で変動の範囲の比較

統計的に有意な違いの確認

人のデータと動物のデータが同じラボでとられていること

平均的な人と感受性の高い人における変動の比較

Nitrate の例 (大人と子供の感受性の違い)

(C-2) 平均的な人と感受性の高い人におけるキネティクスの比較

(B-2) 動物から人への外挿におけるキネティクスの扱い

- 細胞内代謝はダイナミックスとして扱う
- 生体内の代謝一般はキネティクスとして扱う
- 人のデータが環境中のバックグラウンドレベルにおけるキネティクスであること
- 種間の ADME の比較は、PBPK における適切な定量的データがあるか、動物と人のキネティクスデータがしっかりしている時にのみ有用

(C) 平均的な人と感受性の高い人の間
ダイナミックスの違いについて

(C-1) 平均的な人と感受性が高い人のダイナミックスは適切なバイオマーカーを用いて比較

人のダイナミックスのデータは中央値と限界値の違いを定量的に説明できること

組み合わせ試験

感受性の高い人のデータ

より良い感受性の代替マーカー