

平成 11・12 年度 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) リスク評価における不確実性分析に関する最新の国際的な研究動向を調査し、海外との共同研究を行った。欧州連合および米国・カナダではそれぞれ、化学物質のリスク評価に際して動物試験における無毒性量から人の安全性を確保するための許容（耐容）量を設定する時に、じゅうらいのように100という値を不確実性係数として半自動的に適用するのではなく、種間、個体間のトキシコキネティクスやトキシコダイナミクスの差異に関してできるかぎり詳細な情報を収集、解析して、種差による外挿、および人の個体差の幅の推定を精密化し不確実性を減らそうと研究プロジェクトを進めている。

内分泌攪乱化学物質についても同様な考え方は重要と考えられ、初年度は欧州でのプロジェクトを推進している中心的な研究者を招待して不確実性解析の手法について討議し、共同研究の成果の一部を国際ワークショップで発表した。しかし内分泌攪乱化学物質の場合は外挿や分布の「パラメータにおける不確実性」の問題もさることながら、影響メカニズムの詳細につき不明な点が存在するいわゆる「真の不確実性」と呼ばれる部分のリスク評価における不確実性への寄与が大きいと考えられた。特にクリティカルウィンドウと呼ばれる発生の特定時期における曝露による不可逆的な影響の存在の有無、またそれと関連したいわゆる「逆U字型用量-反応曲線」あるいは「低用量問題」の解釈などがもっとも大きな不確実性をもたらす要因と推定された。これらの問題を解明するためのリスク評価の枠組みを検討中である。

(2) 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。

(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

化学物質のリスク評価を、より科学的かつデータに基づいたものとするような手法へとハーモナイズする国際的な動きが進行している。わが国ではリスク評価は行政レベルでしか行われず、それも不確実性の要因と幅を考慮したものとはなっていない。

リスク評価における不確実性の評価についての国際的な動向を調査した。

B 研究方法

(1) 国際化学物質安全性計画(IPCS)が中心となって化学物質の健康リスク評価のハーモニゼーションへと検討を進めている。関澤はその企画メンバーの一員としてこれまで研究を進めてきたが今年度は研究成果を基に、国際的なワークショップを開いていくつかの事例について検討し、最終的にガイダンスドキュメントを作成しつつある。この過程を通して基本となる参考資料を収集し、分析した。

参考としたのは次の資料である。

1. IPCS (Unedited draft, September 2000) Guidance Document for the Use of Data in Development of Chemical-Specific Adjustment Factors (CSAF) for Inter-species Differences and Human Variability in Dose /Concentration Response Assessment
2. Zhao Q, Unrine J & Dourson M (1999) Replacing the default values of 10 with data-deraived values: A com-parison of two different data-derived unceratinty factors for boron, Human Ecol. Risk Assess., 5 (5), 973-983
3. Abdel-Rahman MS, Suh DH, Kadry AM, Skowronski GA (1999) Inter- and intra-species extrapolation in risk assessment of different classes of pesticides, Human Ecol. Risk Assess., 5 (5), 985-996
4. WHO (1998) Environmental Health Criteria 204, Boron, IPCS/World Health Organization, Geneva
5. Sekizawa J (1998) Uncertainty analysis using database on chemical risk, in Risk Research and Manage-ment in Asian Perspective, Proc. First China-Japan Conference on Risk Assessment and Management, 456-461 (Beijing, 1998)
6. IPCS (1994) Assessing human health risks of chemicals: derivation of guid-ance values for health-based exposure limits, Environmental Health Criteria 170, World Health Organization, Geneva
7. Renwick AG (1993) Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental

contaminants, Food Addit. Contam., 10, 275-305

(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言われた(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) IPCS は閾値のある毒性について人の健康の安全性確保のために許容量を設定する際の指針として、従来国際機関や各国で行ってきた種差と個体差におけるばらつきを感受性が高い人の保護を目標として、それぞれ10倍づつの安全性係数を適用(あわせて100倍の安全性係数を適用)する手法について、データを基により精密な評価を行うべきであると提言した(IPCS 1994)。

しかし、この安全係数を適用する手法は曝露のあった局部での影響というよりも、曝露部位から吸収された後、体内に分布し、標的部位に到達して影響を及ぼすような物質について有効である。Renwick (1993)は種差の10という係数をいくつかの化学物質についてのデータを分析した結果、トキシコキネティクス部分の4と、トキシコダイナミクス部分の2.5に分解できると提案した(図1、IPCS 1994)。

(D) Sekizawa (1998) はFAO/WHO 合同残留農薬専門家会議の農薬安全性評価と許容摂取量設定の内容を検討して、どのようなデータがあった時にどのような考慮に基づいてある安全係数が選択されているかを分析した。その結果、データの内容が十分でない場合、無毒性量が観察さ

れず最小毒性発現量のみ観察された場合、特定の毒性（たとえば次世代への影響）について懸念がある場合、種差のばらつき具合を考慮した場合に分けられることがわかった（表4）。

Abdel-Rahman ら(1999)は、IPCS(1994)、Renwick AG (1993)の考え方に基づいて、4種類の農薬について、不確実性係数の見直しを行った。結果の要約を表5に示す。一例をあげると、Carbaryl についてはまず、肝組織を用いた *in vitro* の試験からヒトとラットの間で生成する活性代謝物について定性的に差がないことが確かめられた。ヒトとラットでの比較可能なキネティクスのデータがあり、Carbaryl 投与後の血漿中の最高血中濃度到達時間の比は0.6(ヒト/ラット)で、最高濃度の比は1.5(ヒト/ラット)であり、排泄の半減期の比は0.5(ヒト/ラット)であったことから、これらのキネティクスに関するパラメータの平均値として、1.1が算出された(表6)。このような動物とヒトとの間での比較可能なデータについての検討の結果、不確実性係数として表5に示すような値が推定された。

(E) 化学物質の安全性評価について責任を持つ世界保健機関に属するふたつの国際機関、IPCS (WHO, 1998)と「飲料水中の化学物質作業グループ(WGCSDW)」がボロンの安全性評価を行い、異なる耐受摂取量を導出した(Zhao ら 1999)。これは耐受摂取量の導出における不確実性係数の評価において、両者とも基本的に IPCS (1994)の原則を適用したが、それぞれが耐受摂取量の導出のベースに用いたデータが異なったからである(表7)。

ボロンは体内に受動拡散により吸収され体内にほぼ均一に分布(骨中レベルは継続的に上昇)し代謝されず、ラットとヒトでその排泄経路が同様であることから、IPCS、WGCSDWの両グループともにボロンの安全性評価における種差および個体差のキネティクス要因として、排泄のスピードにおける違いが寄与していると考えた。

IPCS グループはラットとヒトにおける排泄の半減期がほぼ同様であることからキネティクスにおける種差要因の寄与は1.3とし、ダイナミクスにおける種差要因は不明なのでデフォルト値を認めて合計の種差を3.2であるとした。

しかし WGCSDW はボロンの半減期は短く、多量に意図的に摂取させたヒトでのデータは生理的な状況を反映せず、定常状態における排泄のクリアランスはラットがヒトの3-4倍早いということから、種差は10とすべきであると考えた。

個体差について IPCS グループはボロンが体内で代謝されないことからキネティクスについての個体差については2.5で良いとし、ダイナミクスとあわせた個体差を7.9と評価した。しかし

WGCSDW はもっともクリティカルなエンドポイントがボロンの場合胎児の体重減少であることから妊婦が感受性を考慮すべき対象であり、またボロンは尿中のみ排泄されることから、妊婦の間の糸球体濾過率の違いが排泄に大きく関係するとして妊婦の平均濾過率と標準偏差の2倍を差し引いた場合との違いを基にキネティクスについて1.8という個体差を適用し、ダイナミクスとあわせて個体差

の不確実性係数を 5.7 とした。

不確実性係数の全体を見ると IPCS グループの場合は 25、WGCS DW の場合は 60 という結果になる。この場合前述の議論を踏まえると、WGCS DW の方が入手可能なデータをより適切に適用したと考えられた。

(F) 筆者を含む IPCS の「健康リスク評価における不確実性係数検討企画グループ」は、化学物質の安全性評価における不確実性係数の適用のルールをより科学的にすることを国際的な協力を進めている。企画グループの研究成果に基づいて、2000 年 5 月にはベルリンで国際的なワークショップを開いていくつかの事例について検討し、最終的にガイダンスドキュメントを作成しつつある (IPCS, draft September 2000)。

この中では IPCS (1994) で示された考え方をさらに押し進めて、さまざまなレベルのデータセット (図 2) が入手可能な場合に、それらを可能な限り有効かつ適切に活用すべきであるとした。その上で安全性評価に関連するキネティクスとダイナミクスの種々の要因に関連する種々のデータの入手可能性を実際的に検討する (図 3)。図 4、5、6 のように個々のステップについて必要なデータの入手可能性に応じて、データを吟味した結果を不確実性係数の選択に反映させようとしている。

不確実性係数選択のフローチャートを図 3 に示す。このスキームに沿って IPCS 主催の国際ワークショップでは、実際のデータをベースとした 5 つの事例を使ってこのスキームのフィージビリティに

ついて、検討した (IPCS, draft September 2000)。

(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、クロロフェンピフォス、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 7)。

(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。

D 考察

(1) 欧州連合および米国・カナダではそれぞれ、化学物質のリスク評価に際して動物試験における無毒性量から人の安全性を確保するための許容 (耐容) 量を設定する時に、100 という値を不確実性係数として一律に適用するのではなく、種間、個体間のトキシコキネティクスやトキシコダイナミクスの差異に関する詳細な情報を収集、解析して、種差による外挿、および人の個体差の幅の推定を精密化し不確実性を減らすための研究プロジェクトを進めている。

(2) 内分泌攪乱化学物質についても同様な

考え方は重要と考えられ、国際化学物質安全性計画 (IPCS) が企画した国際ワークショップ (2000 年 5 月) において、植物エストロゲン物質を含むいくつかの事例研究を用いて討論した。しかし内分泌攪乱化学物質の場合は外挿のため、あるいは分布における「パラメータの不確実性」もさることながら、影響メカニズムの詳細につき不明な点が存在するいわゆる「真の不確実性」と呼ばれる部分のリスク評価における不確実性への寄与が大きいと考えられた。特にクリティカルウィンドウと呼ばれる発生の特定時期における曝露による不可逆的な影響の存在の有無、またそれと関連したいわゆる「逆U字型用量-反応曲線」あるいは「低用量問題」の解釈などがもっとも大きな不確実性をもたらす要因と推定された。

(3) 筆者らは、内分泌攪乱化学物質によるリスクについてあまり根拠を確かめず物質をリストして不安のみを増長させてきた点については、その不確実性の解析における寄与要因とメカニズムの解明の重要性を踏まえるべきこととした。またスクリーニング試験法の制約などからこれまで受容体経由の影響にのみ重点が置かれていることに対しては、生体の発生、生殖や恒常性にさまざまな因子が調節、制御に複雑に関与している点を踏まえて、これらの関係を踏まえたより広い視点からの研究が必要とされていると考えている。

この視点から次世代影響リスクを評価する新しい枠組みを検討しつつある。

E 結論

リスク評価における不確実性分析に関する最新の国際的な研究動向を調査し、海外との共同研究を行った。

IPCSでは安全性評価に関連するキネティクスとダイナミクスの種々の要因に関連する種々のデータの入手可能性を検討しながら、個々のステップについて必要なデータの入手可能性に応じて、データを吟味した結果を不確実性係数の選択に反映させ、より科学的で実際のリスク評価手法を国際的にハーモナイズされた手法として確立する努力を筆者を含めた国際的な企画グループが進めている。

実際の研究例を交えて、その適用可能性について検証した。ただし現在問題となっている内分泌攪乱化学物質のリスク評価における不確実性については、キネティクスやダイナミクスにおける分布や変動要因だけでなく、メカニズムの不明によるいわゆる「真の不確実性」の解明が重要と考えられた。

内分泌攪乱物質のリスク評価において不確実性の解析は、重要な位置を占めている。これまでの検討結果を踏まえて、発生・生殖について次世代への影響のリスクを包括的に評価する枠組みを構築すべき研究を進めている。

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

- (1) 関澤・花井・毛利 監訳(2001)化学物質の健康リスク評価、丸善、東京 119 頁
- (2) 関澤(2001)化学物質のリスク評価における不確実性、日本リスク研究学会誌 12(2), 4-9
- (3) Sekizawa J & Ema M (2001) Discussion of risk of chemicals as endocrine disruptors, *Env. Sci.*, 8 (2/3) 118-119

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
- (6) 関澤 純 (2000) 環境ホルモン物質によるリスクを考える、第 3 回内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム (2000 年 12 月、横浜)
- (7) 関澤 純, 江馬 真(2000) 環境ホルモン物質としてのリスク評価の検討、第 3 回内分泌攪乱化学物質学会研究発表会、 (2000 年 12 月、横浜)
- (8) 関澤 純, 内山巖雄, 松井三郎(2000) 環境を經由した化学物質による次世代影響リスクの統合的な評価 医薬品を例とした予備的評価と文献的考察 第 13 回日本リスク研究学会研究発表会 (2000 年 11 月、東京)
- (9) 関澤 純, 今井 清, 松木容彦, 吉岡 義正(2000) 医薬品その他の生理活性物質の環境中運命と環境中生物に及ぼす影響の評価、第 14 回日本動物実験

代替法学会研究発表会(2000年11月、
市川)

G. 知的所有権の取得状況

- 1.特許 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし