

## ヒト健康影響評価における不確実性係数の考え方 (亜慢性・慢性毒性を例にして)

亜慢性・慢性毒性(全ての臓器毒性を含む)の評価の場合、文献情報あるいは評価者実施試験等から得た各種データより主要な試験データを選定し、エンドポイント毎に Critical effect (NOAEL 等を確定するために採用した有害影響)を確認し、無毒性量(NOAEL)、最小毒性量 (LOAEL)、あるいは 10%ベンチマーク用量(Benchmark Dose:BMD)を決定する。この場合、本システムでは可能な限り BMD を用いることを推奨する。このようにして得られた NOAEL、LOAEL または 10%BMD を不確実性を十分に考慮して選択した不確実性係数 (UF1 ~ UF6) で割ることにより、ヒトが長期間あるいは一生涯暴露されても有害影響を生じないと考えられる TDI (耐容 1 日摂取量) を推定する。なお、ここで得られた TDI は NOAEL 等を得た実験に基づく暴露経路のものであるので、必要に応じて経路 - 経路の外挿を行うことにより、シナリオによるヒト暴露経路に対応する TDI に変換する必要がある。

また、本システムでは不確実性係数 (UF) は 10000 を超えないものとし、もし超える場合は不確実性が大きいためにヒトへの外挿ができないものとする。

不確実性係数を用いる手法によりヒト暴露経路に対応する TDI を算出する手順を示すと以下ようになる。

- Step 1 各エンドポイント毎の NOAEL、LOAEL あるいは 10%BMD に対して、
- Step 2 UF1 ~ UF6 の不確実性係数を選択し、
- Step 3 入手データの暴露経路に対する TDI (Tolerable Daily Intake) を求め、
- Step 4 必要に応じ経路 - 経路の外挿によりヒト暴露経路に対する TDI に換算する。

$$TDI = NOAEL, LOAEL \text{ あるいは } 10\% BMD / (UF)_i$$

亜慢性・慢性毒性(全ての臓器毒性を含む)の評価の手法と手順、並びにそのフローを図 1 に示した。得られたデータから不確実性係数 UF1 ~ UF6 を選択していく手法と手順、および経路 - 経路の外挿手法について以下に説明する。( [図 1 はここをクリック](#) )

### 1) TDI 算定に用いる不確実性係数の選択の手法と手順

#### (1) 個体の感受性に対する不確実性 (UF1)

UF1 の Default 値は 10 であるが、シナリオの対象が健康従事者の職業的暴露のみである場合、当該労働者の集団では老人、子供あるいは疾病者などの高感受性集団が含まれないことから UF1 を 3.2 とすることができる。UF1 はトキシコキネティクス (TK) に関する Default 値 3.2 と、トキシコダイナミクス (TD) に関する Default 値 3.2 に分けて取り

扱うこととする。

TK に関しては、ヒト薬物代謝酵素 (CYP の分子種、抱合酵素) を用いた *in vitro* 試験あるいは既存の構造類似物質の TK や信頼性の高い構造活性相関 (QSAR) の評価などからで個体差が少ないとの証拠がある場合や、個体差は大きい (CYP2A6, N-アセチル化酵素) が、採用データが代謝の遅いヒトから得られた情報であるなど、合理的理由がある時は UF1 の TK に関する値を 1 にすることが可能である。

また、実データはないが、類似化合物や構造活性相関による評価等で、Genotype や Phenotype の相違により健康影響に差が出る可能性がある場合は、TK=3.2 を採用する。

TD の値は、採用情報が高感受性集団から得られたと見なせる場合は 1 とすることができる。

なお、エンドポイントの種類やシナリオ対象者で特定の人口 (代謝異常者、病人等) を考慮する必要がある場合には、特に理由がなければ Default 値の採用を薦めることとする。

#### (2) 種差に対する不確実性 (UF 2)

採用情報がヒトデータであるときの UF2 は 1 である。

採用情報が動物データである時の Default 値は 10 とし、下記のように TK の 4 と TD の 2.5 に分けて取り扱うこととする。

TK に関しては、ヒトと毒性データを得た動物種の薬物代謝酵素 (CYP の分子種、抱合酵素) に関する *in vitro* 試験で種差が小さい、あるいは動物の方が消失が遅いとの証拠がある場合など合理的理由がある時は UF2 の TK に関する値を 1 にすることが可能である。

TD に関しては、実験動物の感受性がヒトと同等あるいは高いとの証拠がある場合、1 とすることができる。

なお、用いた実験系に妥当性があれば、*in vitro* のデータで同等と判断しても差し支えない。

#### (3) 観察(実験)期間による不確実性 (UF 3)

UF3 は、シナリオによる暴露期間に関するもので、中期暴露 (1 日以上 3 か月未満) と長期暴露 (3 か月以上) に分けた。さらに、暴露期間毎に採用情報を疫学データと動物実験データに分けた。なお、短期暴露 (1 日未満) の場合は、急性毒性評価で別途行う。

中期暴露 (1 日以上 3 か月未満) での採用情報が動物試験の場合、実験期間がシナリオによる暴露期間以上である場合や実験期間がシナリオによる暴露期間の 1/3 以上で、影響の蓄積性と物質の蓄積が認められない場合は、UF1=1 が適用される。また、実験期間がシナリオによる暴露期間の 1/3 以上で、影響の蓄積性はみられないが、物質の蓄積による新たな影響が発生する可能性がある場合には、UF=3.2 とすることができる。ヒトの場合、観察期間がシナリオによる暴露期間以上の場合のみ、UF を 1 とすることができるが、その他の場合には、Default 値 10 が適用される。

長期暴露（3か月以上）での採用情報が動物試験の場合，実験期間が慢性とみなせる場合や実験期間がシナリオによる暴露期間の1/2以上で，影響の蓄積性と物質の蓄積が認められない場合は，UF=1が適用される．また，実験期間がシナリオによる暴露期間の1/2以上で，影響の蓄積性はみられないが，物質の蓄積による新たな影響が発生する可能性がある場合には，UF=3.2とすることができる．ヒトの場合，観察期間が慢性とみなせる場合や観察期間5年以上で，影響の蓄積性と物質の蓄積が認められない場合は，UF=1が適用される．観察期間5年以上で，影響の蓄積性はみられないが，物質の蓄積による新たな影響が発生する可能性がある場合には，UF=3.2とすることができる．その他の場合には，Default値10が適用される．

なお，動物での28日間試験しかなくてそれから長期暴露（3か月以上）を外挿する場合，NOELまたはNOAELが得られていなければ慢性への外挿を不可として取り扱う．NOELまたはNOAELが得られているが，蓄積毒性が認められる場合も慢性への外挿を不可として取り扱う．したがって，NOELまたはNOAELが得られており，かつ蓄積毒性が認められない場合のみDefault値10が適用される．

#### (4) LOAELからNOAELに外挿する場合の不確実性(UF4)

NOAELが得られている，あるいは10% BMDが算出されている場合のUF4は1である．LOAELしか得られていないが，現れた変化に対して明確な用量相関性があるなど，LOAEL値がNOAEL値に十分近接しているとの証拠がある場合のUF4は3.2を，その他の場合は，Default値の10が適用される．

#### (5) 採用情報の不完全性に対する不確実性(UF5)

採用情報がヒトデータの場合，質の良い疫学データが得られておりしかも2集団での成績が一致している場合のUF5は1とすることができる．また，疫学データの質が十分とは言えないが，異なる3集団以上で同様の結果が得られているときのUF5は3.2とし，それ以下の質の疫学データの場合，Default値の10が適用される．

採用情報が動物データの場合，その試験がGLPおよびガイドラインに適合して実施されている場合のUF5は1とすることができる．また，試験がGLPやガイドラインに適合していない場合，異なる2試験以上で同様の結果が得られているときのUF5は3.2とし，それ以下の質のデータの場合，Default値の10が適用される．

#### (6) 暴露経路に対するデータの不備の不確実性(UF6)

UF6は，シナリオによるヒト暴露経路と採用データの暴露経路の一致に関する不確実性係数である．シナリオによるヒト暴露経路が，吸入暴露，経口暴露，あるいは経皮暴露の場合で，3とおりに分かれる．

シナリオによるヒト暴露経路が吸入暴露の場合，UF1 から UF5 までの選択が採用データの吸入暴露情報によりなされている場合は，UF6 は 1 が適用される．また，吸入暴露情報以外で UF を選択しているが，呼吸器局所への影響や蓄積がない証拠がある場合も，UF6 = 1 が適用される．しかし，吸入暴露情報以外で UF を選択しているが，物性等の情報から呼吸器局所への影響や蓄積が小さいと推定できる場合は，UF6 を 3.2 とし，それ以外の場合，Default 値の 10 が適用されることになる．

シナリオによるヒト暴露経路が経皮暴露の場合，UF1 から UF5 までの選択が採用データの経皮暴露情報によりなされている場合は，UF6 は 1 が適用される．また，経皮暴露情報以外で UF を選択しているが，肝 1 回通過効果，消化管や経皮吸収率等を考慮すると，経口暴露時以上の血液中濃度にはならない場合は，経皮の場合の Default 値である UF6 = 3.2 が適用される．

シナリオによるヒト暴露経路が経口暴露の場合は，採用データが経口暴露しか採用されないため UF6 = 1 が適用される．

## 2) 経路 - 経路の外挿

得られた情報の暴露経路とシナリオによるヒト暴露経路が一致しない場合には，経路間の外挿を行う必要がある．

経路-経路の外挿については，動物実験あるいは疫学調査で得られた NOAEL 等を不確実性係数で割ることにより求めた TDI に対して，ヒト経口 TDI ヒト吸入 TDI およびヒト経口 TDI ヒト経皮 TDI に限定し，通常，以下の式により算定される．なお式中，LC50 および LD50 については，通常，動物での値が使用される．

また，経路 - 経路の外挿を行うにあたり，データがない場合の Default 値を表 1 に示す．

経口 吸入 (量,  $\text{mg} \cdot \text{kg}_{\text{bw}}^{-1} \cdot \text{event}^{-1}$  または  $\text{mg} \cdot \text{kg}_{\text{bw}}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ )

$$\begin{aligned} \text{TDI}(\text{ヒト吸入}) &= [ \text{TDI}(\text{ヒト経口}) \times \text{Foral} / \text{Finh} ] / \text{UF6} \\ &= [ \text{TDI}(\text{ヒト経口}) \times \{ \text{LC50}(\text{吸入}) / \text{LD50}(\text{経口}) \} \times (\text{IHair} / \text{BW}) ] / \text{UF6} \end{aligned}$$

経口 吸入 (濃度,  $\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$ )

$$\begin{aligned} \text{TDI}(\text{ヒト吸入}) &= [ \text{TDI}(\text{ヒト経口}) \times (\text{Foral} / \text{Finh}) \times (\text{BW} / \text{IHair}) ] / \text{UF6} \\ &= [ \text{TDI}(\text{ヒト経口}) \times \text{LC50}(\text{吸入}) / \text{LD50}(\text{経口}) ] / \text{UF6} \end{aligned}$$

経口 経皮 (量,  $\text{mg} \cdot \text{kg}_{\text{bw}}^{-1} \cdot \text{event}^{-1}$  または  $\text{mg} \cdot \text{kg}_{\text{bw}}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ )

$$\begin{aligned} \text{TDI}(\text{ヒト経皮}) &= [ \text{TDI}(\text{ヒト経口}) \times \text{Foral} / \text{Fder} ] / \text{UF6} \\ &= [ \text{TDI}(\text{ヒト経口}) \times \text{LD50}(\text{経皮}) / \text{LD50}(\text{経口}) ] / \text{UF6} \end{aligned}$$

なお、気体、蒸気等の t における濃度単位の換算は、理想気体を仮定して、次式により行う。

$$\boxed{\text{mg} / \text{m}^3} = \left[ \boxed{\text{ppm}} \times \text{化学物質の分子量}(\text{g/mol}) \right] / \left[ 0.082054 \times (273.16 + t) \right]$$

$$\boxed{\text{ppm}} = \boxed{\text{mg} / \text{m}^3} \times \left[ 0.082054 \times (273.16 + t) \right] / \text{化学物質の分子量}(\text{g/mol})$$

表 1 実測データがない場合の Default 値（可能なかぎり日本人向データを使用）

Finh :	吸入利用率（気体・蒸気・呼吸可能微粒子 10 μm）		0.75
Foral :	経口利用率		1
Fder :	経皮利用率		
	高親水性物質（log Kow < -1）		0
	高分子量物質（MW > 700）		0
	その他の物質		1
BW :	ヒト体重（kg <sub>bw</sub> ）		
	成人	男	65
		女	50
	小児（1～6歳）		15
	乳児（1歳以下）		6
IHair :	ヒト吸入量（m <sup>3</sup> /day）		
	成人	男	18
		女	13
	小児（1～6歳）		10
	乳児（1歳以下）		7
	成人作業者吸入量（m <sup>3</sup> /hr）	（OECD ワークショップ）	1.25

## 一般的な留意事項

- 1) 動物実験では「生体反応」と判断される慢性影響でも、人の慢性影響を考慮する場合には「受容できない影響 (adverse effects)」と判断すべき場合がある。
- 2) ヒトと動物では、同じ臓器ではあっても影響の種類が異なる場合や、人の感受性が明らかに高いことが予想される場合には、人のNOAELまたはLOAELデータのみ用いるべきである。
- 3) 経気道動物暴露実験のNOAEL(LOAEL)は、暴露物質(ガス、エアロゾル)の気道内動態が人と被験動物とで異なる場合には人への影響を過小評価することがあり、注意を要する。
- 4) 神経系への影響のうち、神経行動、視/聴/嗅/味/平衡機能、精神機能、自覚症状等については、軽度だが重要な影響を動物実験で検出することは非常に困難であることを認識し、情報の取捨選択の判断をすべきである。

## 亜慢性・慢性毒性(全ての臓器毒性を含む)の評価の実際例

シナリオ： B物質を6か月間製造する作業者の健康影響を評価する

B物質(対象物質)のラットを用いた28日間反復経口投与毒性試験データがあり、B物質を6か月間製造する作業者の健康影響を評価する。

当該試験はGLPおよびガイドラインに従い実施され、かつ良質なデータがある。

試験群の構成：

1群雌雄各10匹、0、30、100および300mg/kgの4群、28日間強制経口投与。0、100および300mg/kg群については、別に14日間の回復群を設けた。

試験結果：

30および100mg/kg群では被験物質に起因した変化は認められない。300mg/kg群では以下の変化が見られた：体重増加の減少(雄)、肝、脳、腎の相対重量増加、胸腺重量の増加、胃潰瘍形成と出血、前胃の可逆性変化、総コレステロールの増加。回復群では、上記の変化はいずれも消失し、可逆性であった。

以上の結果から、B物質の無毒性量（NOAEL）と最小毒性量（LOAEL）は下記のようになる。

NOAEL = 100 mg/kg/day

LOAEL = 300 mg/kg/day

### 1) 不確実性係数の選択

TDI(耐容1日摂取量)算出のための不確実性係数選択の手法と手順に従い、当該試験データに関して不確実性係数を選択すると以下ようになる。

#### (1) 個体の感受性に対する不確実性(UF1)の選択

本物質については、個体の感受性に関する適切なデータはないが、職業的暴露であるので、 $TD=1$ を採用する。したがって、 $UF1=TK \times TD=3.2$ を採用する。

(2) 種差に対する不確実性 (UF2) の選択

本物質については、種差について十分な情報はないので、UF2=10 を採用することになる。

(3) 観察(実験)期間による不確実性 (UF3) の選択

当該不確実性の選択では、ラットでの28日間亜急性毒性試験からヒトシナリオ暴露期間6カ月への外挿であり、「NOAEL が得られており、かつ B 物質による蓄積毒性はない」ことから、UF3=10 を採用することになる。

(4) LOAEL NOAELによる不確実性 (UF4) の選択

本試験では、NOAEL が得られており、ここでの不確実性はない。したがって、UF4=1 となる。

(5) 採用情報の不完全性に対する不確実性 (UF5) の選択

本試験は、GLP と OECD ガイドラインに従って実施されており、かつ得られたデータに不備はなく良質のデータである。したがって、UF5=1 を採用。

(6) 暴露経路に対するデータの不備の不確実性 (UF6) の選択

本試験で得られた NOAEL はラットへの経口暴露により確定されたものであるが、作業者の暴露経路は吸入と経皮である。したがって、シナリオによるヒト暴露経路が吸入の場合と経皮の場合について UF6 を選択することになる。

吸入暴露の場合

呼吸器局所への影響はなく、また B 物質の蓄積もみられない。したがって、UF6=1 を採用する。

経皮暴露の場合

肝一回通過効果、消化管や経皮吸収率等を考慮すると、経口暴露時以上の血液中濃度にはならないことより、UF=1 を採用する。

以上より選択された UF1 ~ UF5 を用いて、ラット経口 NOAEL からヒト経口 TDI への外挿を以下のように行う。

$$\begin{aligned} \text{TDI (ヒト経口)} &= \text{NOAEL (ラット経口)} / (\text{UF1} \cdot \text{UF2} \cdot \text{UF3} \cdot \text{UF4} \cdot \text{UF5}) \\ &= 100 \text{ mg/kg/day} / (3.2 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1) \\ &= 0.313 \text{ mg/kg/day} \end{aligned}$$

## 2) 経路 経路の外挿

次いで、得られたヒト経口 TDI からヒト暴露経路であるヒト吸入 TDI あるいはヒト経皮 TDI へ変換するために、経路 経路の外挿を以下の式により行う。

### (1) ヒト吸入 TDI の算出

まず、ヒト経口 TDI からヒト吸入 TDI への経路間外挿は、以下の式により算定される。

$$\begin{aligned} \text{TDI (ヒト吸入)} &= [ \text{TDI (ヒト経口)} \times \text{Foral} / \text{Finh} ] / \text{UF6} \\ &= [ \text{TDI (ヒト経口)} \times \{ \text{LC50(吸入)} / \text{LD50(経口)} \} \times (\text{IHair} / \text{BW}) ] \\ &\quad / \text{UF6} \end{aligned}$$

B 物質の急性毒性値は以下のとおりである。

経口	: ラット	LD50 = 1200 mg/kg
吸入	: 利用できるデータなし	
経皮	: ラット	LD50 = 1500 mg/kg
	: モルモット	LD50 = 1800 mg/kg

以上より、吸入による急性毒性値 (LC50) が得られていないことから、Default 値を用いることによりヒト吸入 TDI を以下の式より求める。

$$\begin{aligned} \text{TDI (ヒト吸入)} &= [ \text{TDI (ヒト経口)} \times \text{Foral} / \text{Finh} ] / \text{UF6} \\ &= [ 0.313 \text{ mg/kg/day} \times 1 / 0.75 ] / 1 \\ &= 0.417 \text{ mg/kg/day} \end{aligned}$$

### (2) ヒト経皮 TDI の算出

まず、ヒト経口 TDI からヒト経皮 TDI への経路間外挿は、以下の式より算定される。

$$\begin{aligned} \text{TDI (ヒト経皮)} &= [ \text{TDI (ヒト経口)} \times \text{Foral} / \text{Fder} ] / \text{UF6} \\ &= [ \text{TDI (ヒト経口)} \times \text{LD50(経皮)} / \text{LD50(経口)} ] / \text{UF6} \end{aligned}$$

B 物質の急性毒性値は以下のとおりである。

経口	: ラット	LD50 = 1200 mg/kg
吸入	: 利用できるデータなし	
経皮	: ラット	LD50 = 1500 mg/kg

モルモット LD50 = 1800 mg/kg 以上

以上より、ラットの経皮投与による急性毒性実測値（LD50）が得られていることから、ここでは Default 値を使用しないで、ヒト経皮 TTDI を以下の式より求める。

$$\begin{aligned} \text{TDI (ヒト経皮)} &= [ \text{TDI (ヒト経口)} \times \text{LD50(経皮)} / \text{LD50(経口)} ] / \text{UF6} \\ &= [ 0.313 \text{ mg/kg/day} \times 1500 / 1200 ] / 1 \\ &= 0.391 \text{ mg/kg/day} \end{aligned}$$