リスクアセスメントの現状と展望

和田 攻, 栗原伸公, 高 強
東京大学医学部衛生学教室

Risk Assessment ; Present and Future

OSAMU WADA, NOBUTAKA KURIHARA and GAO QIANG

*Department of Hygiene and Preventive Medicine, Faculty of Medicine, University of
Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan*

Risk assessment is a scientific endeavour to evaluate and estimate the exposure to a substance and its consequent adverse health effects by the use of the available scientific information. The four phases of the risk assessment include hazard identification, exposure estimation, dose-response assessment and risk characterization. Recently, risk management and risk communication have been added as its final components. At present, however, methods for identifying toxicants and exposed individuals and populations, models for inferring human health effects from animal studies, techniques for estimating risks and predicting health effects with few data are all in need of improvement or development. Fortunately, remarkable advances in biotoxicology and molecular biology have promoted new understandings in the mechanism of disease. Incorporation of these new data moved the evaluation closer to the goal of estimating actual human risks. Recently developed physiologically-based pharmacokinetic models for the estimation of active chemical levels at critical organs and their conjugation with biologically-based pharmacodynamic models of the process of carcinogenesis seem to be not only an essential part of a rational approach to quantitative cancer risk assessment, but also raise fundamental questions about the nature of the events leading to malignancy. These scientific progress will develop sound risk assessment, dissolve the wide divergency in regulatory decisions of agencies in different countries, and lead to better health protection.

Keywords — risk assessment ; risk management ; risk communication ; physiologically-based pharmacokinetic model (PBPK) ; biologically-based pharmacodynamic model (BBPD)

1. リスクとリスクアセスメント

リスクとは、ある状況のもとでの傷害、疾病、死亡など望ましくない事柄の起きる確率をいう。通常、数字で表示され、0（望ましくない事柄の起きる確率は皆無）から1（望ましくない事柄が必ず起きる）の間にあり、“白か黒か”でなく、定量的に表示されるものである。例えば 10^{-6} というのは、100万回に一度（または100万人に1人）の割合で望ましくない事柄が起きることを意味している。

リスクアセスメント（リスク評価）とは現在までに知られている知見を総合して対象とする化学物質などの要因のヒトに対する有害影響の性格と程度を

評価する作業あるいは過程をいう。この手法は、現在、一般生活環境や労働環境中の有害物の評価に用いられるほか、医薬品、食品添加物などの安全性評価も、本質的には、リスクアセスメントの手順に従って行われる。

リスクアセスメントには、①健康リスクアセスメントと②環境リスクアセスメントがある。本項では、主として①の健康リスクアセスメントについて現状と展望をまとめることにする。

健康リスクアセスメントには、①環境中の因子が、人の健康にどのように有害影響を及ぼすかを予測し、適切な予防対策をたてること、②現におきてい

る被害について、原因の究明を的確に行い、早急に被害の防止と救済に役立てること、の二つが含まれ、前者を安全性アセスメント、後者を有害性アセスメントということがある。

広い意味でのリスクアセスメントには、行動などもその対象となるが、狭義には、主として化学物質のヒトへの影響を評価するのに用いられ、したがって、その基本学問はトキシコロジー（中毒学、毒性学）である。一方、その前段階の状況の把握には、疫学手法などが用いられる。

2. リスクアセスメントの現行の基本的な手法

リスクアセスメントは現状では、Table Iのごとき手順で行われる。これは、1986年、米国の環境保護局（EPA）¹⁾が、NASの提案を発展させて確立させたもので、国際的にも広く用いられている手順である。

全体の道筋は、まず、有害性があるのかを確認し、その量と有害事象の発生の関係を推定し、実際にどの様に曝露されているかを観察しながら、総合的にヒトの有害事象の発生確率を推定し、そのデータを基に、現実を眺め行政はマネージメントを行い決定を下す。その決定を広く人々に知らせ、お互いに情報交換しコミュニケーションを計るというものである。

1) ハザードの同定・確認（有害性の確認） ある化学物質が有害な影響を及ぼすか否か、その影響はどのようなものであるか、また、その根拠はどのようなものであるかなどを解析するもので、リスクアセスメントの最初に行われる。一般には、動物、ときにはヒトの事件などで、高濃度曝露実験、通常、最大耐容量（maximum tolerable dose; *MTD*）を

用いて実験し、ポジティブなデータが一つでもあれば採用して有害性とその種類を確認し、ついで作用機序、体内動態、代謝などの知見、あるいは関連化学物質のデータを参考にして、ヒトに現われる可能性のある有害影響の有無を推定する。

しばしば問題となるのは、高用量を用いたものであること（一般環境下での量より著しく大な量での知見であること）、ポジティブなデータのみを採用すること、通常、動物への毒性をヒトにあてはめること、定性的なデータであるということである。

2) 量・反応アセスメント（量反応評価） 原因物質に曝される量と健康影響の強さとの関係の解明である。有害物質に曝される濃度と期間、あるいは、その物質の体内への摂取量と有害性の発現との関係を定量的に評価する。動物実験や疫学調査によってデータを入手する。

最も問題となるのは、量である。健康影響に直接関連するのは、体内で代謝され活性化された化学物質の奏効部での量である。かつてのトキシコロジーでは、環境量か曝露量を量とした（Fig. 1）。²⁾しかし近年、バイオトキシコロジーの発展により、内部量から生物学的有効量の推定も可能になったものの、現状のリスクアセスメントでは今なお曝露量が用いられ、しかもその曝露量には、次の項で述べる問題点がある。³⁾

3) 曝露アセスメント 環境中でヒトがその物質に実際に曝露されている濃度の調査をいう。曝露ルート、様式その他を詳細に評価すべきであるが、現状では、おおまかな曝露評価が行われることが多い。

したがって、問題点は、ある時点での曝露が一生

TABLE I. Framework for Risk Assessment, Management and Communication

研 究	リスク評価	リスク管理
特定の物質による健康への有害影響と、その物質への曝露に関する実験的及び現場の知見	有害性の確認	規制選択肢の提案
高濃度曝露から低濃度曝露へのあてはめと、動物から人へのあてはめの仕方に関する情報など	量-反応評価	規制選択肢の公衆衛生、経済、社会、政治面での影響の評価
現場での測定値、曝露量の見積り、曝露集団の特性	曝露評価	行政措置の決定及び実行
[リスクコミュニケーション] 一般の人々、機関間、国際間での情報の交換と ハーモナイゼーション

Fig. 1. Eco-biotoxicology and Risk Assessment²⁾

つづくものとして計算する。この間の変動は考慮せず一定の曝露とする。室内、室外の区別は全て無視する。ある集団では平均的な曝露量を代表値とする、通常最悪のケースを代表とする、などである。

4) リスクアセスメント(リスク判定) その有害物質による健康リスクの種類と大きさを総合的に評価するもので、上記①から③までの各段階の結果をもとに、ヒトに対する健康影響の発生を定量的に解析する。多くの場合、健康リスク評価のためのデータや情報が完備しているわけでないで、データの不十分なことによる不確実性の程度についても吟味し、評価結果の信頼性の程度も併せて検討することになる。

ここで問題となるものには、次のものがある。

i) 動物からヒトへの外挿と高用量から低用量曝露への外挿

ii) 有害影響の閾値の有無の問題、通常、遺伝子毒性、すなわち発癌性に関しては、放射線の影響からの推定より閾値なしとし、その他の一般毒性に関しては閾値ありと考えることの妥当性、である。これらについては、別項で論議することにする。

5) リスクマネジメント(リスク管理) 以上の結論を基に、対策の立案のために技術的な可能性、

また費用と効果の検討、関係者間のコンセンサスなどを検討、考慮して、政策的な判断を行い、意志決定し、対策を実施することをいう。⁴⁾近年、とくに社会経済的配慮も考慮する傾向がある。

6) リスクコミュニケーション⁴⁾ リスクの受けとめ方(リスク認知)は、リスクの種類、リスクを受けとめる人の経験、知識などによりさまざまである。今までは、リスクのコミュニケーションは専門家から非専門家への一方的なメッセージの伝達であると考えられてきた。しかし、科学的なリスク評価と人々によるリスクの認知の間に大きな解離が生じ、その原因についての研究もすすみ、個人間、集団間、組織間、機関間の情報と意見の交換の重要性が認識され、決定リスクマネジメント手法の一般の人々の理解と需要の促進、選択リスクマネジメント手法の有効性の評価と改良などが重視されてきた。もちろん、機関間や国際的ハーモナイゼーションも、これを通して達成すべきである。

3. 健康影響アセスメントの三つの基本手法

リスクアセスメントの健康影響評価には、動物実験法(狭義のトキシコロジー)、疫学およびヒト志願者の実験室内の研究の三つの手法が用いられている(Table II)。²⁾ 疫学手法は、ヒトへの影響を直接みる

TABLE II. Advantages and Faults of Epidemiology, Animal Experiments and Laboratory Human Studies²⁾

	利 点	欠 点
疫 学	曝露状態が現実的 多因子の総合結果 ヒトの影響をみる 広い感受性の全範囲を表現 対象数を大にできる	費用, 時間がかかる 結果をみる—非予防的 正確な曝露量不明 攪乱因子が多い: 原因の同定不良 影響量が大でないと不検出 (2倍以上) 影響指標が粗 (罹患率, 死亡率など) 機序の解明不良
動物実験	曝露条件が正確 多くの反応が測定できる 反応に対する宿主・影響因子を設定できる: 原因の同定良好 機序解明も可能 他の発展科学の応用が容易	ヒトへの外挿が困難 曝露濃度・時間が非現実的 環境・食事などが非現実的
ヒト研究	曝露条件が正確 ヒトの反応が分かる 特定群で実施可 (喘息患者など) 軽い早期の反応を観察できる	費用と倫理問題 曝露は低濃度で短時間に限る 対象数が少ない (多くて50人) 影響が短期, 軽微, 可逆性のみ 最大感受者の研究が困難

Fig. 2. History of Risk Assessment²⁾

ことができるが、攪乱因子も多く原因の同定がむずかしいことも多く、また機序の解明もできない大きな欠点がある。ある環境でのその代表値としてのある化学物質質量、しかも外部量と必ずしもその化学物質によらないかも知れない健康影響とのおおまかな量反応関係が得られるものと考えておくべきであろう。ヒト志願者の研究も、倫理的な問題があり、詳しいデータの入手は困難である。したがって特殊な場合を除き、詳細で正確なデータが得られ、原因同定や機序解明も良好な動物実験が基本的手法として用いられることになる。

リスクアセスメントの歴史 (Fig. 2)²⁾ をみても、1500 年頃、食品中に添加された重金属による中毒の発生とその規制のため動物実験法が確立され、第二次大戦後の環境問題から安全性の追及と検出法の鋭敏化によるゼロ志向から、通常の食品中の有害物質の普遍的な存在の発見などによる検知から定量的な概念、すなわち、どの位曝露されるとどの位の影響がでるかという考え方から、動物実験値に更に安全係数をかけて許容量 (*ADI*, *RfD* など, Table III 参照) や耐容量 (一般に安全性の観点から許容しうるとして設定された化学物質のヒトの摂取量あるいは曝露量を許容量といい、混入が避けられない時、安全性の観点からヒトに影響を及ぼさないと考えて良いとして設定される有害物あるいは汚染物質の量を耐容量とよんでいる) としたり、確率的に低い発癌量は実際に安全とみなす (*VSD*) などの方法が導入された。さらに今後は、あとで述べるように、より科学的な根拠に基づいたリスクアセスメント手法 (生理学的ファルマコカインेटィックモデル, 生物学的ダイナミックモデルなど) が用いられると思われる。

る。この際の基本命題は、すでに 1500 年頃に薬師パラケルススが断言した“全ての化学物質は有害性があり、有益であるか有害であるかはその量によって決まる”というもので、動物実験による奏効部での有効量を量としたリスクアセスメントが行われつつある。

4. 高濃度曝露動物実験値の低濃度曝露ヒト推定値への外挿と問題点

前述の如く、現在のリスクアセスメントの基本的データ入手法は動物実験であるが、通常、高濃度 (最大耐容量 *MTD* 値を使うことが多い) 曝露での健康障害観察であり、動物からヒトへの外挿と、高濃度曝露データから一般環境の低濃度曝露での推定値へ外挿することが必要になる。

1) 一般毒性 (非遺伝子毒性) の外挿 一般毒性は、通常、閾値のある毒性とされ、動物実験での無作用量 (*NOAEL*, Table III 参照) に安全係数 (不確定係数) (*SF*, *UF*) をかけ、必要に応じ修正係数も考慮して、ヒトの値とする方法が用いられている (Fig. 3)。通常、安全係数は、1/100 であるが、条件によって種々の値が用いられる (Table IV)。²⁾ Table IV には、その欠点も示したが、最も重要であるのは、量・反応関係の曲線のスロープを考慮していないこと、すなわち、閾値以上での健康障害の出現が急であり、十分な配慮が必要かどうかなどを配慮していない安心値であるということ、安心値のため、大きな安全巾がとられていることである。伝統的に食品添加物などの 1 日許容摂取量 (*ADI*) に用いられている ($ADI = NOAEL / SF$)。最近では、毒性ないし影響が生死や病気のみでなく、科学の進歩により肝の酵素の誘導など、有害かどうか分らな

TABLE III. Terms and Abbreviations Frequently Used in Risk Assessment

<i>NOEL</i> : non-observable effect level 無影響量	<i>GV</i> : guidance value ガイダンスバリュー
<i>NOAEL</i> : non-observable adverse effect level 無毒性量	(<i>TDI</i> を媒体の実際の比率に応じ配分したもの)
<i>LOAEL</i> : lowest observable adverse effect level 最小毒性量	<i>UR</i> : unit risk ユニットリスク
$NOEL \geq NOAEL$, $NOEL \cdot NOAEL = LOAEL \times 1/10$	(各媒体一定量のリスク: 大気 $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりの生涯リスク)
<i>SF</i> : safety factor 安全係数	<i>ILR</i> : individual lifetime risk 個人生涯リスク
<i>UF</i> : uncertainty factor 不確定係数 = <i>SF</i>	(<i>UR</i> に実際の曝露濃度をかけあわせたもの)
<i>MF</i> : modifying factor 修正係数	<i>VSD</i> : virtually safe dose 実質的安全量
<i>ADI</i> : acceptable daily intake 一日許容摂取量	(極めて低いリスク確立を安全とみなすもの)
<i>RfD</i> : reference dose 参照量	De minimis risk ドウミニミスリスク
<i>TDI</i> : tolerable daily intake 一日耐容摂取量	(無視できるレベルのリスク)
$ADI = NOEL \div SF$	<i>TD</i> ₅₀ : toxic dose 50 50%中毒量
$\approx RfD = NOEL \div (UF \times MF)$	(対象の50%に中毒がおきる量)
$\approx TDI = NOAEL \text{ (or } LOAEL) \div UF$	<i>MTD</i> : maximum tolerable dose 最大耐容量
	(影響がみられない最大の量)

Fig. 3. Schema of Quantitative Risk Assessment of Nongenotoxic Agents

い指標が用いられるようになってきたこと、絶対的な安全で許容されると誤解されることなどの理由で ADI の代わりに参照量 (RfD, Table III 参照) という言葉が用いられるようになり、さらには安全係数 (SF) も、不確定の部分を補うという意味で不確定係数 (UF) とよばれ、また UF では明確に処理できない不確定なデータ全体を信頼性や対象実験数などを考慮して専門家が評価して決める修正係数 (MF) を加えることも行われている。すなわち、

$$RfD = NOEL / (UF \times MF) \text{ となる。}$$

無作用量 (NOEL) も、その中で有害な影響に注目するという意味から無毒性量 (NOAEL) が用いられている。

2) 遺伝子毒性 (発癌) の外挿⁵⁾ 発癌の機序は、放射線障害の確率的影響の機序と同じであり、後者は閾値がないと考えられていることから、遺伝子毒性すなわち、とくに発癌のイニシエーション影響は、閾値がない量反応関係であるとして取り扱われている (Fig. 4)。一般に最大耐容量を用いた動物発癌実験値を低用量外挿するが、グラフでは無理で、種々の数理モデルが用いられることになる (Table V)。²⁾そして、安全性は、実質的安全量、すなわち、極めて低い確率は安全と考えるという立場をとり (閾値なしであるから、ゼロリスクが要求されれば、量はゼロとなり、現実にむかない)、自然災害によって 1 人のヒトが一生に死亡する確率とほぼ同じか、その 1/10 である 10^{-6} という確率を実質的安全量とし (Table VI)、²⁾それを数理モデルに入れて、その時の曝露量を計算して出している。

ここで問題となるのは、①高用量を用いたポジティブな結果を用いていること、②現在、数理モデルとして、Table V の中の多段階線形モデル (linealized multi-stage model, Armitage-Doll model) が世界各国で用いられているが、より科学的な二段階モデルなどの使用が期待されていること (これは多段階線形モデルが低用量域では直線となり、しかも 95%、上限をみているなど過剰安全性に片寄っていること、発癌の機序が十分考慮されていないこと、などによる)、③発癌影響は閾値なしとしてよいかということ (Table VII)、④不確実な事象に対して、容易なコンセンサスが用いられていること (Table VIII)、²⁾⑤数理モデルによって、横軸の量を大きくとると、割合と一致するが、より細かく、低用量で

TABLE IV. Safety Factor (Uncertainty Factor)²⁾

1. 合意による値 (科学的根拠希薄)	
① ヒトの長期曝露のデータがあるとき	1—10
② ヒトのデータが限られ、長期の動物データがあるとき	100
③ ヒトのデータが少なく、動物のデータも少ないとき	1000
④ 最小毒性量→無影響量	10
⑤ ②で神経毒性のあるとき	500—1000
⑥ 動物発癌実験で最小発癌量のあるとき	5000
2. 定性的な不確定性は補償できない	
3. 定量的な不確定性	
① データの不十分性—常に改良する必用あり 実験データ、動物数 (検出力)、種間・種内差	
② 真の NOEL に基づいていない (任意の量の設定のため)	
③ 量・反応関係、すなわち曲線のスロープを考慮しない	
4. 生物学的な意味がない	
5. アセスメントへの応用 (数値) は、機関などによって異なる

toxicity : none slight moderate severe
 ○動物実験値、*過剰発癌なし：毒性なし、
 **過剰発癌あり $I(D)$: 生涯量 D で毒性あることとし、
 この点からの外挿は過剰リスクアセスメントとなる
 De VSD (過剰アセスメントとなる)

Fig. 4. Schema of Quantitative Risk Assessment of Genotoxic Agents

一般環境値をとると、大きく値が異なること (Fig. 5),⁶⁾ ⑥国際間, 国内機関間で考え方の相異によって誘導される基準値が大きく異なること, とくに発癌物質のうち, プロモータ作用を閾値ありとするか無しとするかで, 前者では数理モデル, 後者では安全係数法が用いられることによる相異が大で, 例えばダイオキシンに対する各国の許容量で大きな相異がみられている (Table IX).^{2,7)}

具体的には, WHO は, ガイダンスバリューの考えのもと, 閾値なしの発癌物質とありの一般毒性物質の健康に害がない量の決め方を提示している (Table X) し, 発癌物質に対するリスクアセスメント手法は, 国際的に広く Table XI の方法が用いられている. 最終基準値は表の如く安全許容量を決めたり, ユニットリスク (UR) や個人生涯リスク

Fig. 5. Low-Dose Risk Assessment by Different Statistical Models⁶⁾

TABLE V. Low-Dose Extrapolation Methods for Carcinogenesis²⁾

1. 直接外挿法：グラフ曲線，直線，回帰式
2. 用量・反応の数理モデル使用法
①耐容量分布モデル：プロビット，ロジット，ワイブル各モデル個体閾値あり，そのレベルは確立分布に従う
②発癌機構モデル：ワンヒット，多段階， ^{a)} マルチヒット各モデル ^{a)} リスクを高くみる．低濃度域は直線で信頼上限
③時間・腫瘍モデル：用量・発生時期・発生率
④生物学的モデル：②と③の組み合わせ MVK モデル（生物学的二段階モデル） ^{b)}
いずれも不確実
ゼロ量発癌の性質，発癌機構，化学物質の体内動態，標的細胞内の濃度，生存期間の情報を入れる必要あり
a) 多段階線形モデル：ヒトの成人の癌は年齢とともに指数関数的に増える E_0 （正常細胞）→ $E_1 \cdots E_m$ （癌）
b) 二段階モデル（二変異モデル）：ヒト網膜芽腫の観察から強力な癌遺伝子＋第13染色体の部分欠損→癌（オンコジン）（腫瘍抑制遺伝子） これを発展させ，癌になるには2つの変異が必要とした．

TABLE VI. Introduction of Virtually Safe Dose (VSD)²⁾

導 入 根 拠	1. 通常の食品中に発癌物質が存在する 2. 発癌物質の無作用量は存在しない 3. 発癌は確率的事象である 4. 食物中発癌物質とヒトの発癌の関係不明
安 全 量 の 設 定	1. 発癌の確立がきわめて低ければ実質的に安全と考える = VSD 2. 1人のヒトが一生の間に癌になる確率を $\frac{1}{10^6}$ ($\frac{1}{10^4} - \frac{1}{10^8}$) → 1人のヒトが1年の間に癌になる確率 $= \frac{1}{10^6} \times \frac{1}{70} = 1.5 \times \frac{1}{10^8}$ = 1億人の人口中1年間に1.5人が癌になる確率
安全量の推定法	1. 動物発癌実験より，数学モデル ($Y=f(x)$) を作成し，Yに VSD 値を入れ，1日摂取量 x を求める 2. 実際に通常の食品中の存在量と測定し，そのかね合いで評価

TABLE VII. Absence or Presence of Thresholds for Carcinogens²⁾

1. 無閾値論	①1分子の発癌物質より不可逆性の遺伝子障害が生ずる ②実験放射線発癌では，閾値がないとされる ③一般の癌と化学発癌の差はない ④発癌実験で閾値のあるようにみえるのは，動物数が少ないか，観察期間が短いためである ⑤閾値があるとしても，その量を定める手法がない ⑥ヒトは非純系であり，全てのヒトが一定の閾値をもつとは考えられない
2. 有閾値論	①化学発癌は，閾値のある多くの過程（曝露，吸収，分布，活性化，代謝，排泄など）を含んでいる ②有効な DNA 修復，免疫学的除去などの修復機構が優位の量があるはずである ③発癌過程には，閾値のある一般影響と同じ機序を有する過程があるはずである ④低量では発癌物質の活性化機構が動かないこともある ⑤イニシエーションは無閾値でも，プロモーション，進展は閾値がある反応である

TABLE VIII. Consensus for Risk Assessment²⁾

1. ヒトにデータがないとき、動物実験データはヒトへの影響を示すと仮定する
2. 量反応モデル結果は観察値外へ外挿可能で、低用量リスクの推定ないし上限値が得られる
3. 適切な基準スケールを用いれば実験値は種を越えて外挿できる
4. 発癌には閾値がないが、その他の影響には閾値がある
5. 用量が一定しないときは、平均値を用いる
6. カイネティクスデータがないときは、影響量（標的濃度）は投与量に比例する
7. 同一物質による頻回または非同暴露リスクは、相加的と考える
8. 吸収率に種差はない（データがないとき）
9. ある曝露による結果は、他の経路にも応用できる

TABLE IX. Acceptable Levels for Dioxin (TCDD) in Different Countries²⁾

国	名	根拠	算出法	安全係数	許容値 (pg/kg/日)
カナダ	オンタリオ州(1985)	Kociba (1978) のデータ	閾値法	1/100	10 (ADI)
デンマーク	(1990)	Kociba (1978) のデータ	閾値法	1/200	5 (ADI)
ドイツ	(1990)	Kociba (1978) のデータ	閾値法	1/100—1/1000	1—10 (ADI)
オランダ	(1982)	Kociba (1978) のデータ	閾値法	1/250	4 (ADI)
スイス	(1985)	Kociba (1978) のデータ	閾値法	1/100	10 (ADI)
英国	(1989)	生殖毒性 (サル)	閾値法	1/100	1 (ADI)
		免疫毒性 (モルモット)	閾値法	1/100	60 (ADI)
		発癌 (ラット)	閾値法	1/1000	10 (ADI)
米国 EPA	(1985)	Kociba (1978) のデータ	無閾値法・直線化多段階モデル ・体表面積換算		0.0064 (VSD)
EPA	(1988)	Kociba (1978) のデータ	無閾値法・直線化多段階モデル ・体表面積換算		0.1 (VSD)
CDC	(1984)	Kociba (1978) のデータ	無閾値法・直線化多段階モデル ・体重換算		0.028—1.4 (VSD)
FDA	(1983)	Kociba (1978) のデータ	無閾値法・外挿法・体重換算		0.057 (VSD)
FDA	(1991)	病理作業グループの 新しい基準 (1990)	無閾値法・外挿法・体重換算		0.12 (VSD)

ADI, 1 日許容摂取量, 1 日最大許容量。 VSD, 1/10⁶ 発癌確率の増加リスク (実質的安全量)。

TABLE X. Guidance Value (GV): WHO

- ・ある化学物質の全ての媒体中の濃度で、一生この濃度で曝露されても健康に害がない濃度
- ・閾値なし物質 (発癌): GV 設定しない
 - (方法) ・数学モデルによる実質的安全量の算出
 - ・5%発癌率を示す投与量と実際の曝露量の比較
 - ・閾値ありと同じ手法
- ・閾値あり物質 (一般毒性): GV を次の手法で設定
 - (方法) ・NOAEL の決定
 - ・安全係数 (UF) で割り, TI (tolerable intake: ADI と同じ) を誘導
 - ・各媒体よりの実際の摂取量を求め比率を算出
 - ・TI をその比率に配分し, 各媒体中の GV を算出
- ・実状に合わせ基本値を設定したり, 対策を立てる時の数値的情報を提供するもの (行政上の規制値でない)

(ILR, いずれも Table III 参照) を出して, 提示している。とくに問題となっているのは, 発癌物質に対する手法で, その問題点は今まで述べてきたとお

りであるが, まとめると Table XII の如くである。手法の不正確さも指摘されており (Table XIII), これらを改善するとリスク評価値は 16—10800 分の 1

TABLE XI. Risk Assessment Method Presently Used by Many Agencies

動物慢性実験—どんな方法でも過剰発癌あり
↓
平均1日量の計算—平均体重, 平均摂取量・率などから (mg/kg 動物体重/d)
↓
定常生涯曝露量の計算—5日/週→7日/週, 18月実験→生涯 (mg/kg 動物体重/d)
↓
量反応関係をコンピューターへ入れる
↓
多段階線形モデルで最大耐容量データから 1×10^{-6} リスクの低用量外挿し, 95%上限値を求める (mg/kg 動物体重/d)
↓
体重, 体表面積でヒトの値とする (mg/kg 動物体重/d)
↓
ヒトの最大許容量の指針 (10^{-5} — 10^{-6}) により, ヒトの安全許容量を決める (mg/kg ヒト体重/d)
↓
ヒトの標準平均摂取量から, 各媒体中の濃度を定める (水, 空気, 食物中, ppm など)

TABLE XII. Problems in Risk Assessment of Carcinogens

A. 最も過敏な動物の高用量曝露データからヒトの低用量長期曝露への外挿による癌の発生数や確率の統計的算出でよいか
1. 動物データからの単一点の統計的推定
2. 最大耐容量を用いた実験
3. ネガティブデータは用いない
4. 高用量と低用量の作用の相違を無視
5. 動物とヒトは代謝学および生物学的に同じと仮定
6. 最も感受性の高い動物とヒトは同じと仮定
7. ヒトの代償力, 適応力は無視
8. 発癌物質は全て同一とみなし同一の方法で検出し, 計算する
B. 新しい知見が取り入れられていない
1. 発癌性は閾値なしとする プロモーターなど可逆性, 代償性, 有閾性の non-genotoxic 発癌物質のとりあつかいは統一されていない
2. 自然発症癌の増加も発癌とみる
3. 良性腫瘍も悪性化すると考えられる
4. 解明された機序, 代謝その他の知見は応用されていない
C. 人々に十分理解されていない
1. 95%上限をみている (リスクはこれ以上にならない=最大推定頻度)
2. 最悪の状態で, しかも過剰安全性をみた値が通常の発癌頻度とみなされている
D. 国内, 国際間の不一致
英国—全て閾値あり (ADI 法)
仏—ほとんど ADI 法
スウェーデン—大部分 ADI 法
カナダ—ダイオキシンは ADI 法, 農薬・添加物は現実的な最小達成量
オランダ—genotoxic は閾値なし (VSD 法), non-genotoxic は ADI 法
ドイツ—耐用量なしとする
米国—全て VSD 法
例: ダイオキシンの規制値1500倍の相異あり

TABLE XIII. Uncertainty of Presently Used Assessment Methods

1. 動物種の選択—最も鋭敏な動物
2. 動物の体重—長い期間の平均値を用いる
3. 量の表現 (mg/kg/d) —奏効部の量を表すか
4. 量の正確性—各群の平均値を量とする
5. 発癌率—診断の問題
6. 癌の一致性—ヒトと動物と同じか
7. 量反応関係モデル—多段階線形モデルでよい か
8. 量反応の計算—95%上限でよいか
9. 種間の外挿法—体重などで換算できるか
10. ヒトの量の表現 (mg/kg/d) —奏効部の量を 表すか)
11. 標準ヒトの基準は—70kg の成人でよいか
12. 曝露量—吸入, 摂取 ppm でよいか
13. 投与経路—どんなルートでも同じか
14. 環境曝露—通常, 最悪のケースで計算

TABLE XIV. Reduction of Risk Ranges of Carcinogens by Improvement of Present Methods⁸⁾

要 因	推定癌リスク の軽減範囲
A 体重 <i>vs.</i> 体表面積	2—12
B 最大ないし平均推定 <i>vs.</i> 95% 上限	2—3
C 悪性腫瘍 <i>vs.</i> 悪性+良性腫瘍	1—2
D 平均動物感受性 <i>vs.</i> 最大感受 性動物	2—5
E ファルマコダイナミックス <i>vs.</i> 投与量	1—6
F 全期間より短い期間のリスク	2—5
計	16—10800

TABLE XV. International Discrepancy of Pesticide Regulation (1992)⁷⁾

ダミノジド	
規制なし：オランダ	
非食品のみ許可：オーストラリア, ドイツ, 日本, スウェーデン, 英国, 米国	
禁止：ブルガリア, エジプト, インド, タイ	
理由 ①発癌性：ブルガリア, ドイツ, 日本, 米国, スウェーデン	
②代替品あり：ブルガリア	
③自主的規制：オーストラリア, 英国	
④国民の圧力：英国	
⑤他の国で規制：ブルガリア	
トリフルラリン	
規制なし, 一部規制：オーストラリア, エジプト, ドイツ, 日本, 英国, 米国	
(リスクは少ない, 使用量少ない, 情報少ない)	
専門的用途のみ：ブルガリア	
禁止：スウェーデン, インド	
理由 ①毒性：ブルガリア	
②残留性：スウェーデン	
③水棲動物毒性：日本, スウェーデン, 米国	
DDT	
殺虫用途のみ：エジプト, インド, タイ	
禁止：オーストラリア, ドイツ, 日本, オランダ, 英国, 米国	
理由 ①発癌性：米国	
②蓄積性：オーストラリア, ドイツ, 日本, 英国, 米国	
③鳥類毒性：英国	
その他	
調査した16種の農薬すべてに相異あり	

となるという試算もされている (Table XIX).⁹⁾

また, リスクマネージメントについても国際間で, 大きな相異があり, 例えば農業について調べた報告では, Table XV の如き国際間の相異があった.⁷⁾

5. リスクアセスメントの展望

今後のリスクアセスメント, とくにその手法は, 近年, 次々と解明されつつある科学的知見を導入したものとなりつつある. 主な科学的根拠は, 分子生

TABLE XVI. Biological Parameters Used for Carcinogenesis

エンドポイント	方 法	部位, 種類
内部曝露量		
発癌物質・代謝物	物理化学的方法：イムノアッセイ	体液, 組織
チオエーテル	物理化学的方法	尿
変異原性	細菌変異原性	体液
チミン/チミジングリコール	高速液クロ-紫外吸収	尿
生物学的影響量		白血球
付加物 (DNA)	イムノアッセイ, ポストラベリング法, 蛍光光度法	赤血球
付加物 (タンパク)	質量分析法, アミノ酸分析装置, 高速液クロ	
遊離付加物	高速液クロ, 蛍光検出法	尿
UDS	細胞培養, チミジン取り込み	白血球
SCE	細胞培養	白血球
小核	細胞培養	白血球
染色体異常	細胞培養	白血球
体細胞変異 (HGPRT)	オートラジオグラフィー, 光学顕微鏡	白血球
体細胞変異 (Glycoprotein A)	イムノアッセイ	赤血球
精子異常	数, 形態, 致死性	精子

生物学の発展による試験法の開発と、バイオトキシコロジーの発展による数学モデルへの応用である。

1) 分子生物学の応用 i) 曝露指標の開発——近年、発癌とその機序の分子生物学的研究の発展は著しく、それを応用したバイオマーカーの曝露指標としての応用は、単なる外部量よりも、より奏効部の量を示すものと考えられ、生物学的指標 (Table XVI) として広く応用されている。その位置づけは Fig. 6 の如くである。⁹⁾ その中でも、とくに奏効部量を表わす指標として、DNA 付加体の測定が行われるようになり、ある程度の成績がみられている (Table XVII)。¹⁰⁾ 今後発展する方法であろう。

ii) 発癌性試験法の開発——現在までの発癌性のチェックは、エームス法、その他の短期試験法で行われ、最終的には動物発癌実験が行われてきた。これらの方法は、時間と経費がかかること、多量の化学物質が必要なこと、しかも毒性機序が不明なこと、結果も不定で比較も困難なことなど欠点があった。最近、これらの欠点を解決した迅速で低費用のマイクロアッセイ法が開発され、機構の解析も可能で、また比較も可能であることなどから注目されている (Xenometric 法と、その成果をデータベース化し、新しい発癌物質の性状を比較できるようにした Xenomatrix; Table XVIII)。¹¹⁾ 細菌に化学物質の解毒・薬物代謝の特定の遺伝子を導入し、化学物質と培養することで、その活性化をみたり、遺伝子の損傷の修復にあたる遺伝子の活性化をみたり、細菌や動物、ないしヒトの培養細胞を用いて遺伝子の損

傷 (欠失, 交換, 挿入など) をみることができるような遺伝子を導入して、短時間 (2-3 日) で正確な機構も同時に判定できるものである。また多くのこれらのデータを三次元で一連のものとしてみられるようにコンピュータ化し、ある化学物質の反応を、過去のデータと比較し類似性、機構などを迅速に判定できるようにしたものである。

2) 新しい数理モデルの開発 化学物質の生体影響は、奏効部位での活性化された化学物質の量に

TABLE XVII. Exposure Monitoring Methods Using Specific Antibodies for Carcinogen-DNA Adducts¹⁰⁾

発癌物質	分 析 法
アフラトキシン	ELISA IAC+ELISA 免疫組織化学
4-アミノビフェニル	ELISA IAC+RIA IAC+ ³² p ポストラベル
ベンツピレン	IAC+HPLC+GC/MS
シスプラチン	ELISA
ジカルバジン	ELISA
ニトロサミン	HPLC+ELISA (RIA) IAC+GC/MS
多環芳香族炭化水素	ELISA USERIA
紫外線	ELISA

Fig. 6. Biomarkers Used in Molecular Epidemiology⁹⁾ Fig. 7. Application of Animal Toxicokinetic Data to Human Risk Assessment²⁾

よって決まる。したがって、より正確なリスクアセスメントには、第一に奏効部での活性型の量を把握することである。この分野は、近年、バイオトキシコロジーの発展により大きく進歩した。体内に入った化学物質とその活性型の存在をコンパートメント化し、標的臓器での血流、組織へのとり込み、特殊結合蛋白、代謝活性化、臨界毒性の機序と関与活性化学物質およびその奏効部における量を、まず動物実験で詳しく調べ、数学モデルをコンピュータで作成し、ついでヒトの入手可能なデータ（血中レベル、組織レベル、代謝速度など）を動物のモデル式に入れ、実際の観察値と一致させるよう係数を設定し、これでヒトの奏効部での活性化の化学物質の量を推定し、これを毒性量として用いる方法で、生理学的ファルマコカインेटィックモデル (physiologically-based pharmacokinetic model; PBPK)¹²⁾ とよばれている (Fig. 7).²⁾ さらに PBPK モデルで得られた量を発癌物質の数理モデルに結びつける方法

(Fig. 8),¹²⁾ 発癌機構と結びつける試み（機構モデル；Fig. 9にダイオキシンの例を示した。¹³⁾ ダイオキシンの分布と肝における薬物代謝酵素 CYP の誘導、エストロゲン E との相互作用、最終的には成長因子 TGF を介した作用を一連のものとして組み入れた数理モデルを作る）がある。実際にジクロモメタンの肝での有効量の推定では、体表面積、線形モデルなどによるものと比べ、2 ケタほど低い値が得られ、前 2 者では過剰安全性評価となることが示されている (Fig. 10).¹²⁾ 数理モデルも、前述の如く、現在では、多くの国で多段階線形モデルが用いられているが、その問題点が多いことも前述の通りである。近年、注目されているのは、Moolgavkar らの生物学的二段階モデルである。¹⁴⁾ このモデルは、もともとは、ヒトの網膜細胞芽腫の臨床的、基礎的、遺伝子的研究から、発癌には網膜細胞芽腫のオンコジンの変異と癌抑制遺伝子 (p 53) の不活性化の二つが必要なことから発し、多くの実験的臨床的観察所

TABLE XVIII. Molecular-Biological Methods for Risk Assessment¹¹⁾

1. Xenometrix法

米国のXenometrix社が開発した短期毒性評価系である

- ①Pro-Tox (E)：広範囲な細胞毒性ないし遺伝毒性に対するストレス誘導性遺伝子群を大腸菌に入れて、その反応をみるものである
- ②Pro-Tox (P)：上記と同様であるが、大腸菌ではなく、環境をみるため土壌や水の中にいるシュードモナス菌を使ったもの
- ③Pro-Tox (DNA)：種々のDNA損傷に反応する大腸菌のストレス誘導遺伝子群を大腸菌に入れたものの
- ④Cat-Tox (liner)：広範囲の細胞毒性および遺伝子毒性に関するストレス誘導性の遺伝子をヒト肝細胞培養系に入れてあるもの
- ⑤Cat-Tox (skin)：ヒトの皮膚角質細胞にストレス遺伝子を入れたもの
- ⑥Cat-Tox (eye)：ヒトの眼の角膜細胞にストレス遺伝子を入れたもの
- ⑦Cat-Tox (neuronal)：ヒトの神経細胞にストレス遺伝子を入れたもの
- ⑧Dot-Tox：試験管内および生体内で同時にストレス遺伝子の測定が出来るDNA—ハイブリダイゼーションに基づいた測定法

2. Pro-Tox (DNA)に入れられている遺伝子

- ①gyr A：ギラーゼA（酵素）のサブユニットで、DNA損傷化学物質（マイトマイシンCや4-ニトロキノリン-1-オキシドなど）に対し反応する
- ②umu DC：SOS修復での主な反応物で、DNA損傷化学物質（ベンツピレンやマイトマイシンCなど）によって誘導される
- ③usp A：全体的ストレス遺伝子でDNA損傷化学物質に反応する
- ④ada：アルキル化適応遺伝子でメチル基付加体の存在に反応する
- ⑤rec A：SOS反応の中心遺伝子でDNA損傷化学物質やメチルメタンスルホネートやマイトマイシンCに反応する
- ⑥din B：DNアーゼ阻害物でH₂O₂やナリジキシ酸などに反応する
- ⑦din D：SOS反応の時にDNA損傷で誘導される。ニトロキノリン、マイトマイシンC、 β -ナプトフラビンなどに反応する

Fig. 8. Physiologically-Based Pharmacokinetic Models

Fig. 9. Mechanistic Models Incorporating Distribution and Genetic Expression Data of Dioxin¹³⁾

Fig. 10. Dichloromethane Tissue-Dose Assessment by Different Extrapolation Methods¹²⁾

Fig. 11. Two-Stage Model for Carcinogenesis (S.H. Moolgavkar, *et al.*, 1991)¹⁴⁾

見では、発癌は二段階とみなせること、発癌の過程は変異が中心となり、その変異が2回起きることが発癌となること（正常→中間細胞→悪性細胞）を基本にしている（Fig. 11）。これにより、幼小児にピークのある白血病や、更年期の子宮癌などの発生曲線が、全て加齢と共に指数関数的に発癌が増加することを主な根拠としている多段階線形モデルと異なっており、Fig. 11の各細胞の変化速度を適切に選ぶことで描けること、プロモータの作用は、中間細胞の数を増やし、悪性細胞の発生確率を高めることで説明し、挿入できることなどの利点を有するものである。今後発展するモデルが確立されるものと思われる。

ファルマコカインेटック

曝露→内部量→活性型の奏効部量

奏効部相互作用 → 初期の組織反応 → 不可逆的障害

ファルマコダイナミック

Fig. 12. Conjugation of Pharmacokinetic Model and Pharmacodynamic Model

Fig. 13. A Newly Developed Method of Risk Assessment

Fig. 14. Advances of Risk Assessment Methods for Dioxin¹⁶⁾

TABLE XIX. Re-examination of Kociba's Data by the Pathologist Work Group (A) and Re-assessment of Hepatoma Incidence by the Biological Two-Stage Model¹⁵⁾ (B)

A

データ	投与量 (μg/kg/d)				全頻度
	対照	0.001	0.01	0.1	
Kocibaら					
観察値	1	0	2	11	14
理論値	0.60	0.56	2.21	10.4	13.3
作業グループ					
観察値	0	0	0	4	4
理論値	0.08	0.05	0.06	3.75	3.94
NOELは、新しい病理基準では0.01μg/kg/dとなる。					

B

肝 腫 瘍 デ ー タ				
	Kocibaら (1978)		作業グループ (1990)	
	肝 癌	肝 癌 + 増殖巣	肝 癌	肝 癌 + 増殖巣
二段階モデル	150 (70—2620) ^{a)}	10	26500 (120—50000)	80
多段階線形 モデル	130	35	370	100

a) 最も感受性が大。

b) 最良推定値 (最低値-最大値)。

いずれにしても、これらの手法は、ファルマコカイネティック(奏効部の量)とファルマコダイナミック(作用機序)を結びつけたもので生物学的モデルとよばれている (Fig. 12)。その道すじは Fig. 13 の如くである。

実際には、例えばダイオキシンの発癌の基本データである Kociba のデータの新しい病理基準による病理標本の見直しと、二段階モデルにより、VSD 値が、かなり変化することが示されている (Table XIX).¹⁵⁾ Fig. 14 にダイオキシンのリスクアセスメント法の変遷をまとめておいた。¹⁶⁾ 今後の発展が望

TABLE XX. Recent Trends of Risk Assessment in U.S.A. and in the Netherland¹⁷⁾

オランダ Health Council	
1978年の①閾値の有無の明確化	
②不明のものは閾値なしとする	
③閾値なし→多段階線形モデル	
1993年 見直し追認、但し①をより明確化	
米国 1. クリントンの改善	
Dept. Environ. Protection Act of 1993	
Environ. Risk Reduction Act of 1993	
Environ. Res. Develop. Demonst. Authorization Act of 1993	
①リスクの程度と性質を考慮する	
②コストベネフィットを導入する	
③コストもベネフィットもアセスメントする	
④最大限に科学的、技術的、経済的情報を利用する	
2. EPA, FDAも新しい科学的知見を考慮開始	
3. National Toxicology Program 1993	
①ハザード同定からリスクアセスメントへ力点を移す	
②テスト法 (最大耐用量MTDでよいか)、デザイン (外挿など) の改良	
③曝露の見直し	
4. NAS, Committee on Risk Assessment Methodology	
①現状ではMTDもやむを得ないが、より低濃度も重視する	
②2段階モデルの奨励、一層の研究 (多くの化学物質で検討、機序の解明)	

まれる。

6. おわりに—各国の動き¹⁷⁾

以上、主として環境中の化学物質のリスクアセスメントの現状とその問題点、および将来について、まとめた。今後、より科学的で妥当なリスクアセスメントが行われることが期待される。国際的にも、主として米国でより科学的な手法、費用と効果の検定など新しい動きがみられつつあり (Table XX)、リスクアセスメントは変動期にあるともいえる。この方面への関心と研究への協力が切に望まれる。

引用文献

- 1) L.D. Grant, A.M. Jarabek, *Toxicol. Industr. Health*, **6**, 217 (1990).
- 2) 和田 攻, 産業医学レビュー, **4**, 10 (1991); *idem*, 日衛誌, **47**, 89 (1992).
- 3) Si Duk Lee, *Toxicol. Industrial Health*, **6**, 245 (1990); R.C. Barnard, *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, **19**, 211 (1994).
- 4) P.J. Sparks, M. Cooper, *J. Occup. Med.*, **35**, 13 (1993); P. Veneis, C.L. Soskoine, *ibid.*, **35**, 902 (1993).
- 5) J. Whysner, G.M. Williams, *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, **15**, 41 (1992); B. Straus, P. Hanawalt, J.

- Swenberg, *Cancer Res.*, **54**, 5493 (1994).
- 6) C.J. Portier, *Pharmacol. Toxicol.*, **72**, Suppl. 1, 28 (1993).
 - 7) R. Nilsson, M. Tasheva, B. Jaeger, *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, **17**, 292 (1993).
 - 8) E. Anderson, "Risk Assessment in Environmental Health," Harvard School of Public Health, Boston, 1984.
 - 9) G.N. Wogan, *Environ. Health Perspect.*, **98**, 167 (1993).
 - 10) M.C. Poirier, *Drug Metab. Rev.*, **26**, 87 (1994).
 - 11) Xenometrix Inc.; Molecular Toxicol. and Information Assay (1994), 2860 Wildeness Place, Suite 150, Boulder, Colorado 80301, U.S.A.
 - 12) M.E. Andersen, K. Krishnan, *Environ. Health Perspect.*, **102**, Suppl. 1, 103 (1994).
 - 13) M.C. Kohn, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **120**, 138 (1993).
 - 14) R.B. Conally, M.E. Andersen, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **31**, 503 (1991); S.H. Moolgavkar, *Basic Life Sci.*, **58**, 387 (1991); R.L. Sielken, "Receptor-Mediated Biological Process," 1994, p. 237; C.B. Frederick, *Toxicol. Lett.*, **68**, 159 (1993); B.D. Goldstein, *Toxicol. Pathol.*, **22**, 194 (1994).
 - 15) D.J. Panstenbach, *et al.*, *J. Toxicol. Environ. Health*, **34**, 11 (1991).
 - 16) 和田 攻, 食品等の安全性評価の在り方に関する研究, 平成5年度厚生省科研費報告書 (1994).
 - 17) J. Whysner, G.M. Williams, *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, **15**, 41 (1992); J. Ziegler, *Environ. Health Perspect.*, **101**, 402 (1993); J.O. Wiener, *ibid.*, **101**, 408 (1993); J.I. Goodman, *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, **19**, 51 (1994); R.E. Albert, *Crit. Rev. Toxicol.*, **24**, 75 (1994); Health Council of the Netherlands, *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, **19**, 14 (1994).