

ワークショップA3



詳細リスク評価における 有害性評価



平成19年1月
川崎 一
岩田光夫
納屋聖人



詳細リスク評価における有害性評価

- CRMで評価した化学物質の有害性
 - ✓ 概観と動物試験データからヒトへの外挿：川崎
- 発がんリスクのヒトへの外挿
 - ✓ 疫学データの評価から：岩田
- 催奇形性物質などの不確実性：納屋

CRMで評価した化学物質の有害性 概観と動物試験データからヒト への外挿

健康リスク評価チーム
川崎 一



詳細リスク評価とヒト健康影響評価

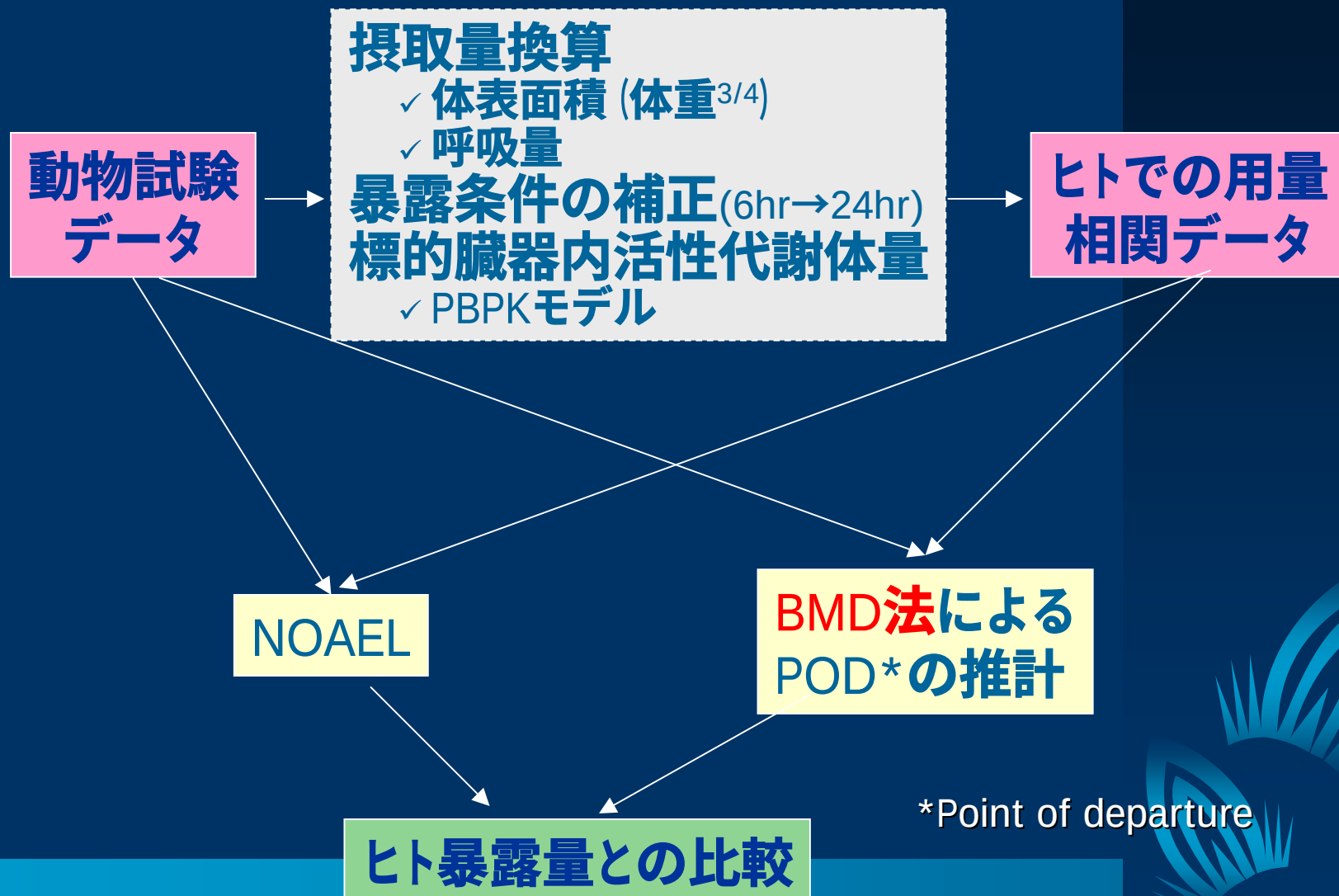
	化 合 物	リスク評価に用いたエンドポイント
	1,3 - ブタジエン	卵巣萎縮、リンパ肉腫
	ノニルフェノール	(水生生物への影響)
1	フタル酸エステル*	精巣毒性、生殖毒性
2	1,4 - ジオキサン	鼻刺激性、肝毒性、腎毒性、肝発癌
3	トルエン*	神経影響 (ヒト)
4	ジクロロメタン	肝毒性、肝癌、肺癌
5	単鎖塩素化パラフィン*	腎毒性、生殖発生毒性
6	ビスフェノールA *	肝毒性\$, 生殖発生毒性\$
7	p - ジクロロベンゼン*	肝毒性
8	トリブチルスズ	(海洋生物への影響)
9	鉛*	小児への神経影響

*ヒトに対する発がん性の可能性は低い (あるいは、ない) と判断; \$:BMD法

リスク評価に用いたエンドポイント

エンドポイント		率
肝毒性	脂肪変性、多核細胞、逸脱酵素、壊死	4/9
生殖・発生毒性	精巣毒性、卵巣萎縮、妊娠率の低下、生存仔数の減少、催奇形性作用、次世代動物の精巣重量減少など	4/9
発がん性	肝細胞腺腫、肝細胞癌、肺胞・気管支腺癌、リンパ肉腫	3/9
腎毒性	近位尿細管の空胞化、重量増加、尿細管色素沈着など	2/9
神経毒性 (ヒト)	色覚異常、IQなどを含めた総合的な中枢神経障害	2/9

動物試験データからヒトへの外挿



BMD法について

- 少ない動物数による検出感度の補正
- 実験的にNO(A)ELが無くても推計できる
 - ✓ 用量-反応曲線の活用

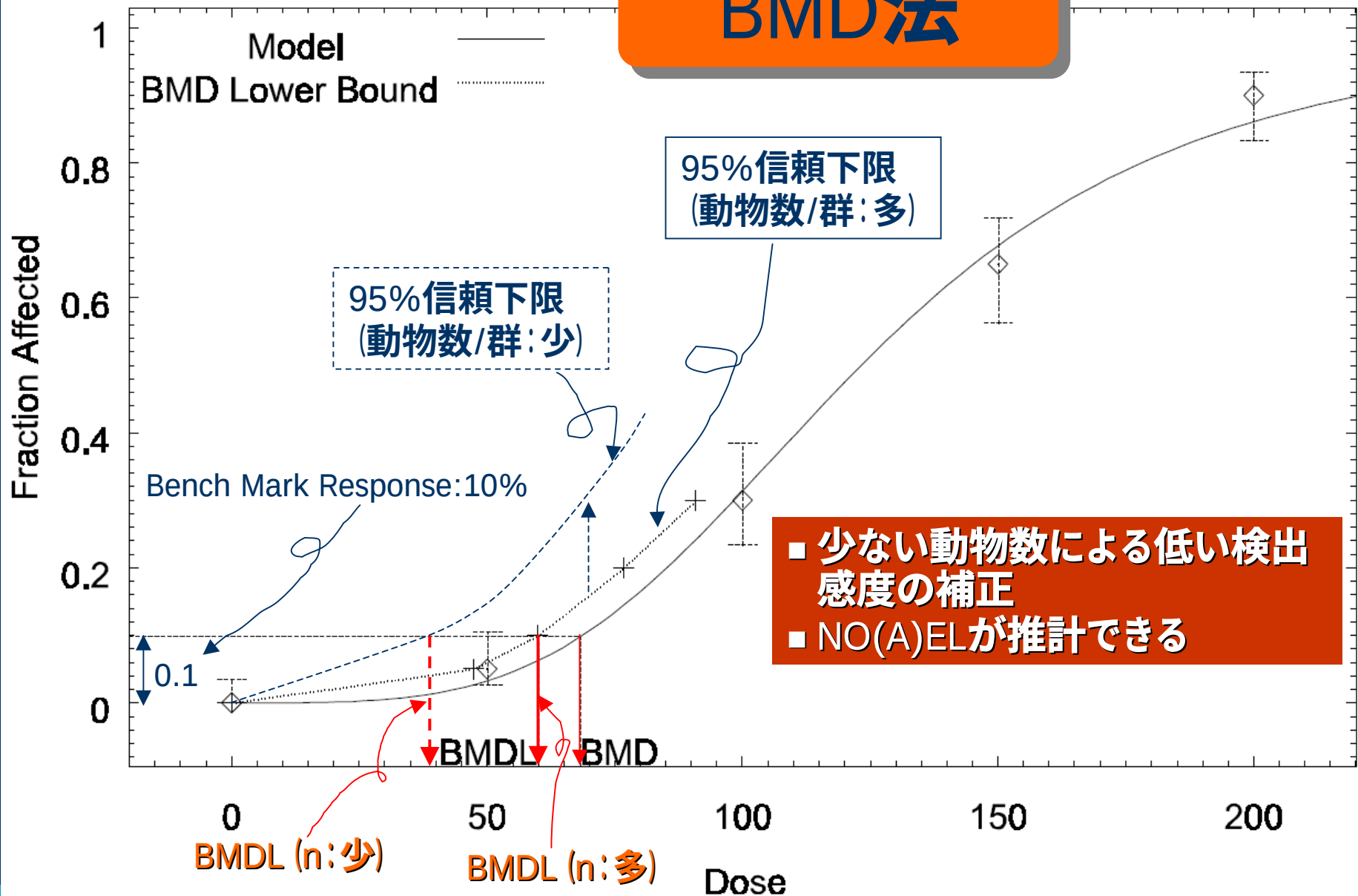
Benchmark Dose Technical Guidance Document, U.S. EPA 2000
(EPA/630/R-00/001)



- Point of Departure (POD) という概念の導入
 - POD: 低用量への外挿起点
 - ✓ 閾値なし: Slope factor の計算
cf. Linearized Multistage (LMS) Model
 - ✓ 閾値あり: Reference dose (conc.)

Guidelines for Carcinogen Risk Assessment, U.S. EPA 2005 (EPA/630/P-03/001F)

BMD法



BMD法の実際/アクリロニトリルの例

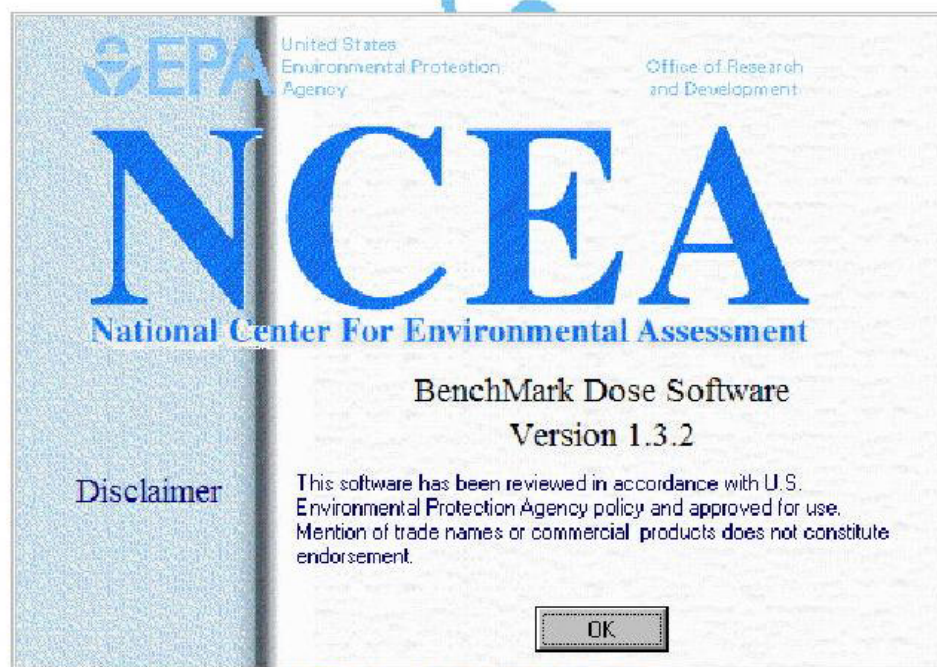
■ 評価対象とするエンドポイントの選択

- ラット知覚神経活動電位の増幅(ASAP) (Gagnaire *et al.*, 1998)
- アクリロニトリルによる神経毒性は動物、ヒトともに認められている

経口投与量(mg/kg/日)		ASAP $\pm$ S.E (μ V)
(5日/週)	(7日/週)	
0	0	167 $\pm$ 10 (n=10)
12.5	8.9	157 $\pm$ 9 (n=12)
25	17.9	158 $\pm$ 9 (n=12)
50	35.7	126 $\pm$ 12 (n=12)

対照群の標準偏差(SD)を反応レベルとする

(ASAPは、薬理データであり、そのまま毒性学的指標とはできない)



Selected File C:\DOCUMENTS AND SETTINGS\KAWASAKI-HAJIME\MY

Sort By:

	COLUMN1	COLUMN2	COLUMN3	COLUMN4	COLUMN5	COLUMN6	COLUMN7	COLUMN8
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								

Model Type :

Model :

Dose : NONE

Subjects in Dose NONE

☒ **Incidence**

☐ % Positive

NONE

Litter Size : NONE

Dose Group : NONE

SAVE

SAVE AS

CANCEL

Proceed

Selected File: C:\DOCUMENTS AND SETTINGS\KAWASAKI-HAJIME\MY

Sort By:

	COLUMN1	COLUMN2	COLUMN3	COLUMN4	COLUMN5	COLUMN6	COLUMN7	COLUMN8
1	0	10	167	10				
2	8.9	12	157	9				
3	17.9	12	158	9				
4	35.7	12	126	12				
5								
6								
7								
8								
9								

Model Type:

Model:

Dose:

Std. Dev.:

Subjects in Dose:

Mean:

Response:

SAVE

SAVE AS

CANCEL

Proceed

Selected File C:\DOCUMENTS AND SETTINGS\KAWASAKI-HAJIME\MY

Sort By:

	COLUMN1	COLUMN2	COL	Rename Column Transform Column	MN5	COLUMN6	COLUMN7	COLUMN8
1	0	10	167					
2	8.9	12	157	9				
3	17.9	12	158	9				
4	35.7	12	126	12				
5								
6								
7								
8								
9								

Model Type: Continuous

Model: Linear

Dose: COLUMN1

Std. Dev.: NONE

Subjects in Dose: COLUMN2

Mean: COLUMN3

Response: NONE

SAVE

SAVE AS

CANCEL

Proceed

TRANSFORMATION

COLUMN A

COLUMN B

ENTER AN X VALUE:

Log () Base 10 of a Single Column

Log () Base e of a Single Column

Exp () Base 10 of a Single Column

Exp () Base e of a Single Column

Raise Column to Power X

Multiply Column by X

Add two Columns

LOG10

LOG

EXP10

EXP

POW

MULTCOL

ADD

OK

Cancel

Model Type : Continuous

Model : Linear

Dose : COLUMN1

**# Subjects
in Dose :** COLUMN2

Mean : COLUMN3

Std. Dev. : NONE

Response : NONE

SAVE

SAVE AS

CANCEL

Proceed

TRANSFORMATION

COLUMN A

COLUMN B

ENTER AN X VALUE:

Add two Columns
Subtract two Columns (A - B)
Multiply two Columns
Divide two Columns (A / B)
Quantalize Column
Add X to Column
SE to Standard Deviation (SD)

ADD
SUB
MULT
DIV
QUANTAL
ADDX
SE2SD

OK

Cancel

Model Type : Continuous

Model : Linear

Dose : COLUMN1

Subjects in Dose : COLUMN2

Mean : COLUMN3

Std. Dev. : NONE

Response : NONE

SAVE

SAVE AS

CANCEL

Proceed

Variable Transformation...

TRANSFORMATION SE to Standard Deviation (SD)**Standard Error:** COLUMN4**Subj. in Dose Grp:** COLUMN2

OK

Cancel

Sort By:

COLUMN6 COLUMN7 COLUMN8

Model Type: Continuous**Model:** Linear**Dose:** COLUMN1**# Subjects
in Dose** COLUMN2**Mean:** COLUMN3**Std. Dev.:** NONE**Response:** NONE

SAVE

SAVE AS

CANCEL

Proceed



Selected File C:\BMDS\UNSAVED1

Sort By:

	COLUMN1	COLUMN2	COLUMN3	COLUMN4	COLUMN5	COLUMN6	COLUMN7	COLUMN8
1	0	10	167	10	31.6227766			
2	8.9	12	157	9	31.1769145			
3	17.9	12	158	9	31.1769145			
4	35.7	12	126	12	41.5692194			
5								
6								
7								
8								
9								

Model Type: Continuous

Model: Linear

Dose: COLUMN1

Std. Dev.: COLUMN5

Subjects in Dose: COLUMN2

Mean: COLUMN3

Response: NONE

SAVE

SAVE AS

CANCEL

Proceed

Continuous Type Model Run



Model Name :	Linear	Restriction	Adverse Dir.	BMR Type
Data Source File :	C:\BMDS\UNSAVED1	☒ None	☒ Automatic	☒ Rel. Dev.
Output Data File :	UNSAVED1 Browse	☐ Non-Positive	☐ Up	☐ Abs. Dev.
User Notes :	BMDS MODEL RUN			☐ Std. Dev.
Degree Poly.	1	☒ Non-Negative	☐ Down	☐ Point
Constant Variance (Rho=0)?	☒	BMR: 0.1000		☐ Extra
Confidence Level	0.950	BMD Calculation ? ☒		Smooth Option
		BMDL Curve Calc. ? ☐		☒ Unique
				☐ CSplines

<<< Advanced Mode >>>

<< Convergence Criteria >>

Iteration 250

Relative Func. 1e-8

Parameter 1e-8

Parameters	Active Option	Values
Alpha	Default	
Rho	Default	
Beta0	Default	
Beta1	Default	

Reset to Defaults

Cancel

Run

Create File For Batch ? ☐

Continuous Type Model Run



Model Name :

Linear

Data Source File

C:\BMDS\UNSAVED1

Output Data File

UNSAVED1

Browse

Restriction

- ☒ None
☐ Non-Positive
☐ Non-Negative

Adverse Dir.

- ☒ Automatic
☐ Up
☐ Down

BMR Type

- ☐ Rel. Dev.
☐ Abs. Dev.
☒ Std. Dev.
☐ Point
☐ Extra

User Notes :

BMDS MODEL RUN

Degree Poly.

1

Constant Variance (Rho=0)? ☒

BMR:

1

**Smooth
Option**

- ☒ Unique
☐ CSplines

BMD Calculation ? ☒

BMDL Curve Calc. ? ☐

Confidence Level

0.950

<<< Advanced Mode >>>

<< Convergence Criteria >>

Iteration

250

Relative Func.

1e-8

Parameter

1e-8

	Parameters	Active Option	Values	
	Alpha	Default		
	Rho	Default		
	Beta0	Default		
	Beta1	Default		

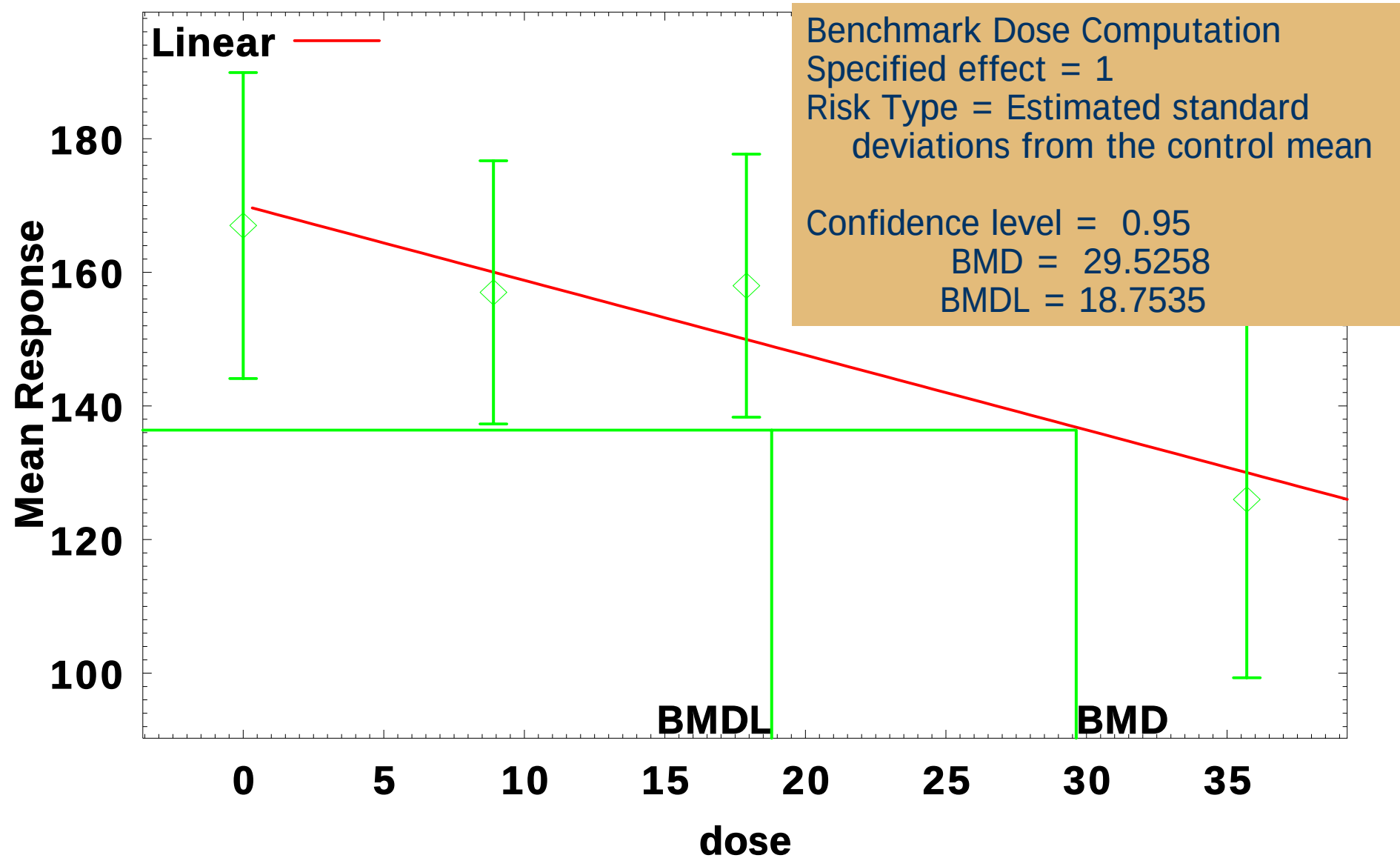
Reset to Defaults

Cancel

Run

Create File For Batch ? ☐

Linear Model with 0.95 Confidence Level



Model Name

Linear

Data Source File

D:\BMDS\UNSAVED1

Output Data File

UNSAVED1

Browse

User Notes

BMDS MODEL RUN

Restriction

☒ None
☐ Non-Positive
☐ Non-Negative

Adverse Dir.

☒ Automatic
☐ Up
☐ Down

BMR Type

☒ Rel. Dev.
☐ Abs. Dev.
☐ Std. Dev.
☐ Point
☐ Extra

Degree Poly.

1

Constant Variance (Rho=0)?

☒

BMR:

0.1

Smooth Option

☒ Unique
☐ CSplines

BMD Calculation ?

☒

Confidence Level

0.950

BMDL Curve Calc. ?

☐

<<< Advanced Mode >>>

<< Convergence Criteria >>

Iteration

250

Relative Func.

1e-8

Parameter

1e-8

Parameters	Active Option	Values
Alpha	Default	
Rho	Default	
Beta0	Default	
Beta1	Default	

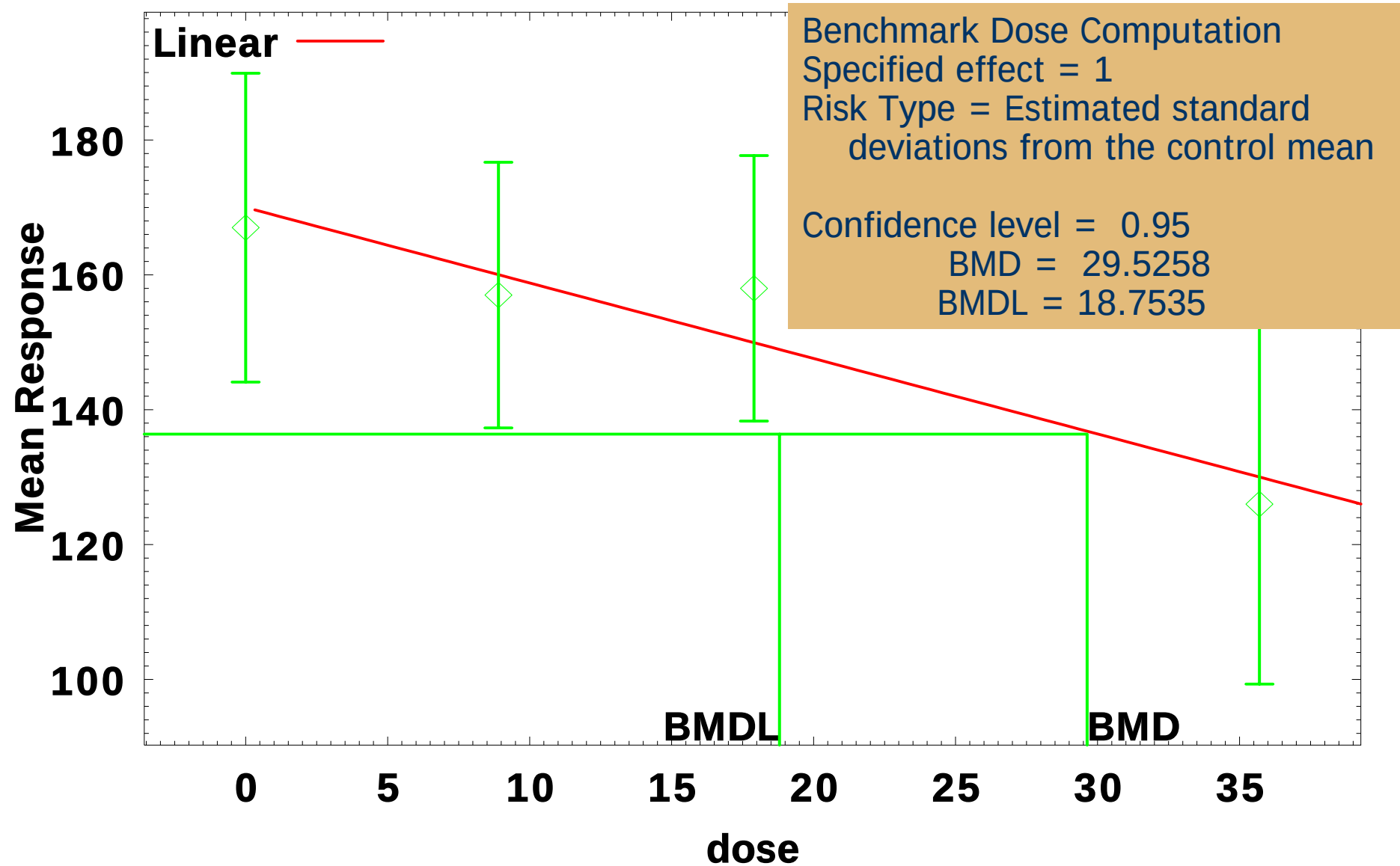
Reset to Defaults

Cancel

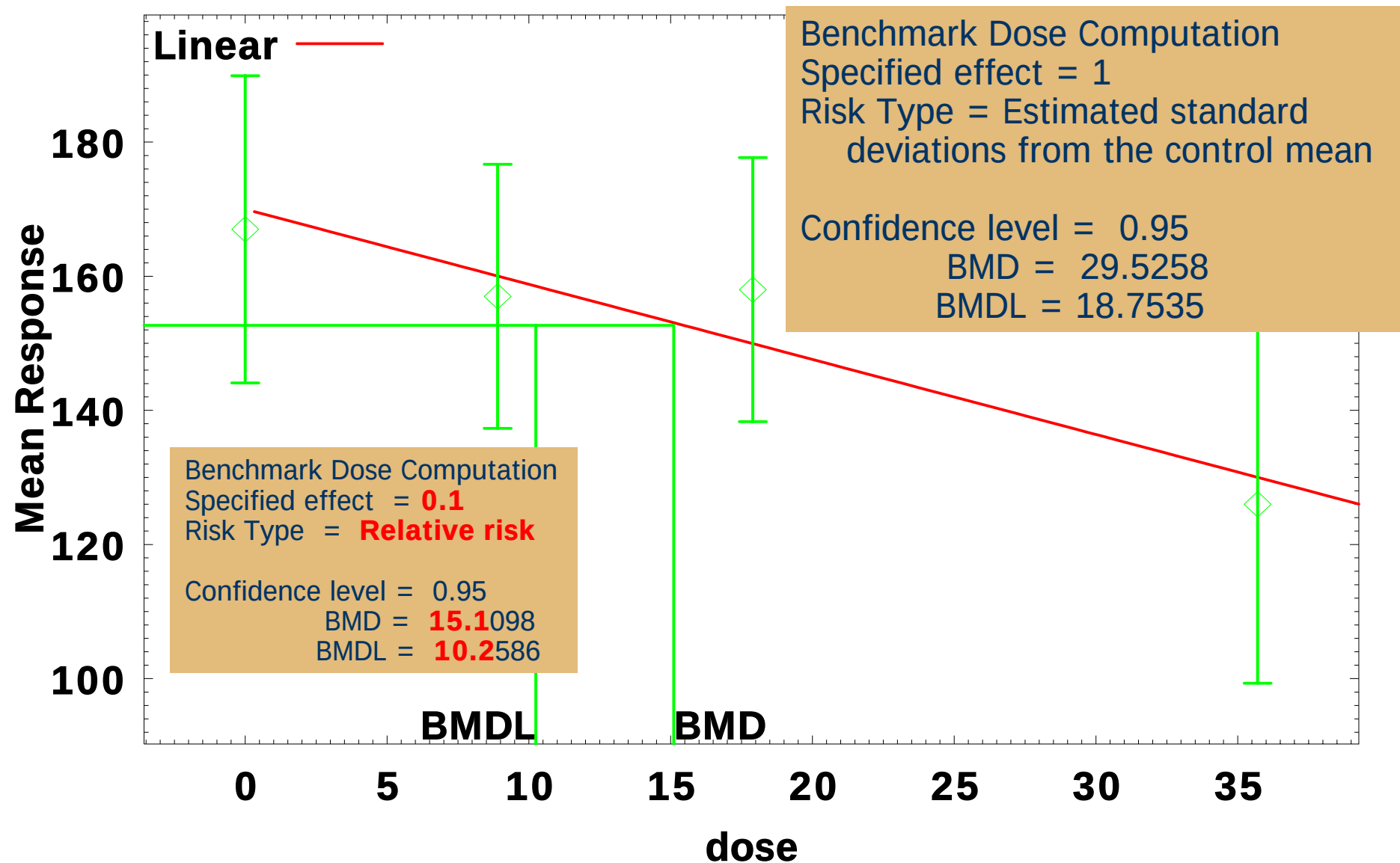
Run

Create File For Batch ? ☐

Linear Model with 0.95 Confidence Level



Linear Model with 0.95 Confidence Level



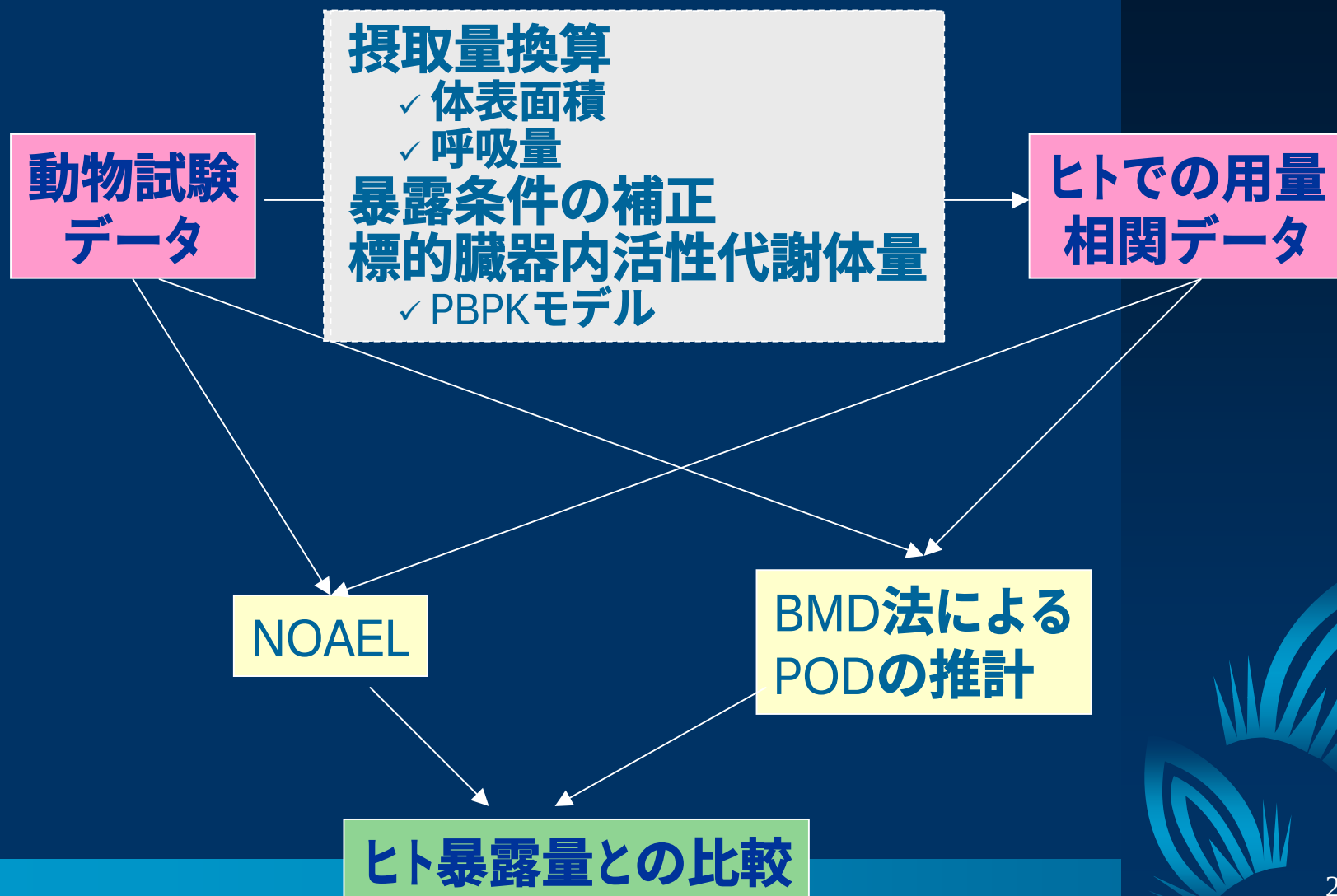
SDを反応レベルとしたBMD法による解析

モデル	ベンチマークドーズ値(mg/kg/日)		p 値
	BMD	BMDL	
Linear	29.6	18.8	0.588
Polynomial	33.1	17.6	0.503
Power	34.1	19.7	0.510
Hill	適合せず		
平均	32.3	18.7	-

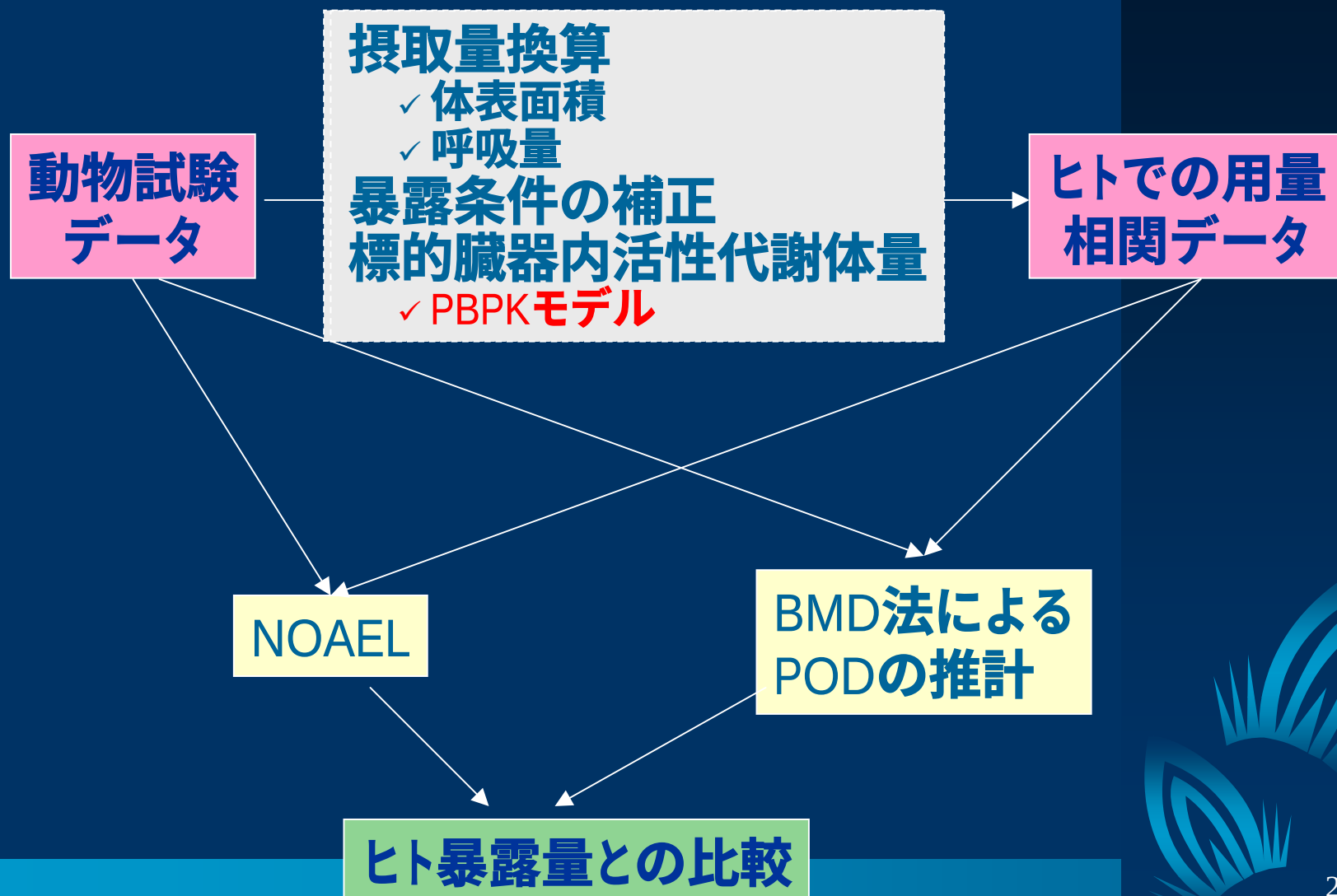
米国飲料水基準でのNOAEL: 1 mg/kg/日

(マウスの精巣毒性、60日間強制経口投与試験)

動物試験データからヒトへの外挿



動物試験データからヒトへの外挿



PBPKモデルの原型

スチレンの体内動態についての *Ramsey & Andersen* モデル(1984)



$$C_{art} = (Q_{alv} \cdot C_{inh} + Q_t \cdot C_{vein}) / (Q_t + Q_{alv} / P_N)$$

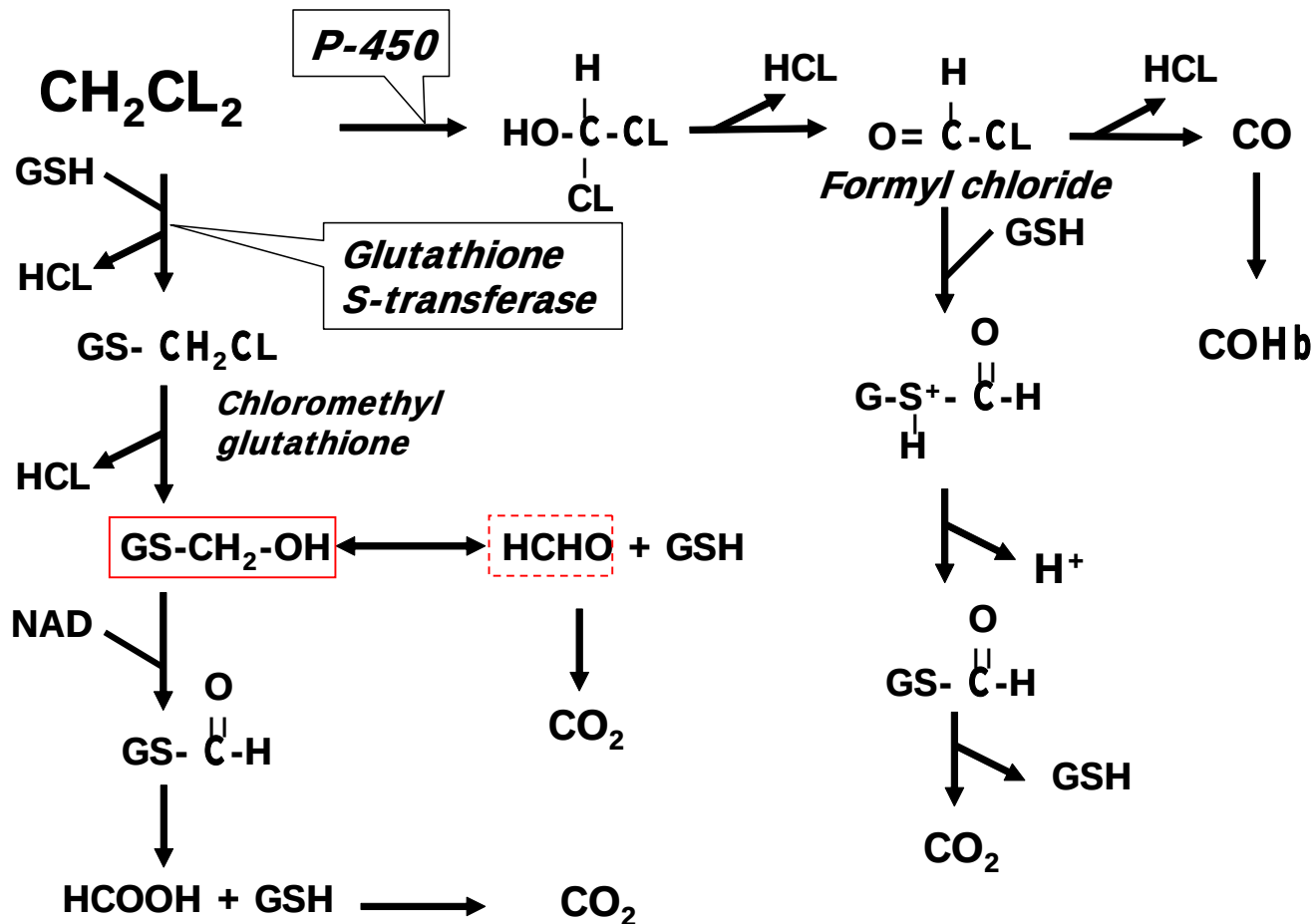
$$C_{vein} = \left\{ \sum_i \left(Q_i \cdot C_i / P_i \right) \right\} / Q_t$$

$$dA_i / dt = Q_i \cdot \left(C_{art} - C_i / P_i \right)$$

$$dA_l / dt = Q_l \cdot \left(C_{art} - C_l / P_l \right) - V_{max} \cdot (C_l / P_l) / (K_m + C_l / P_l)$$

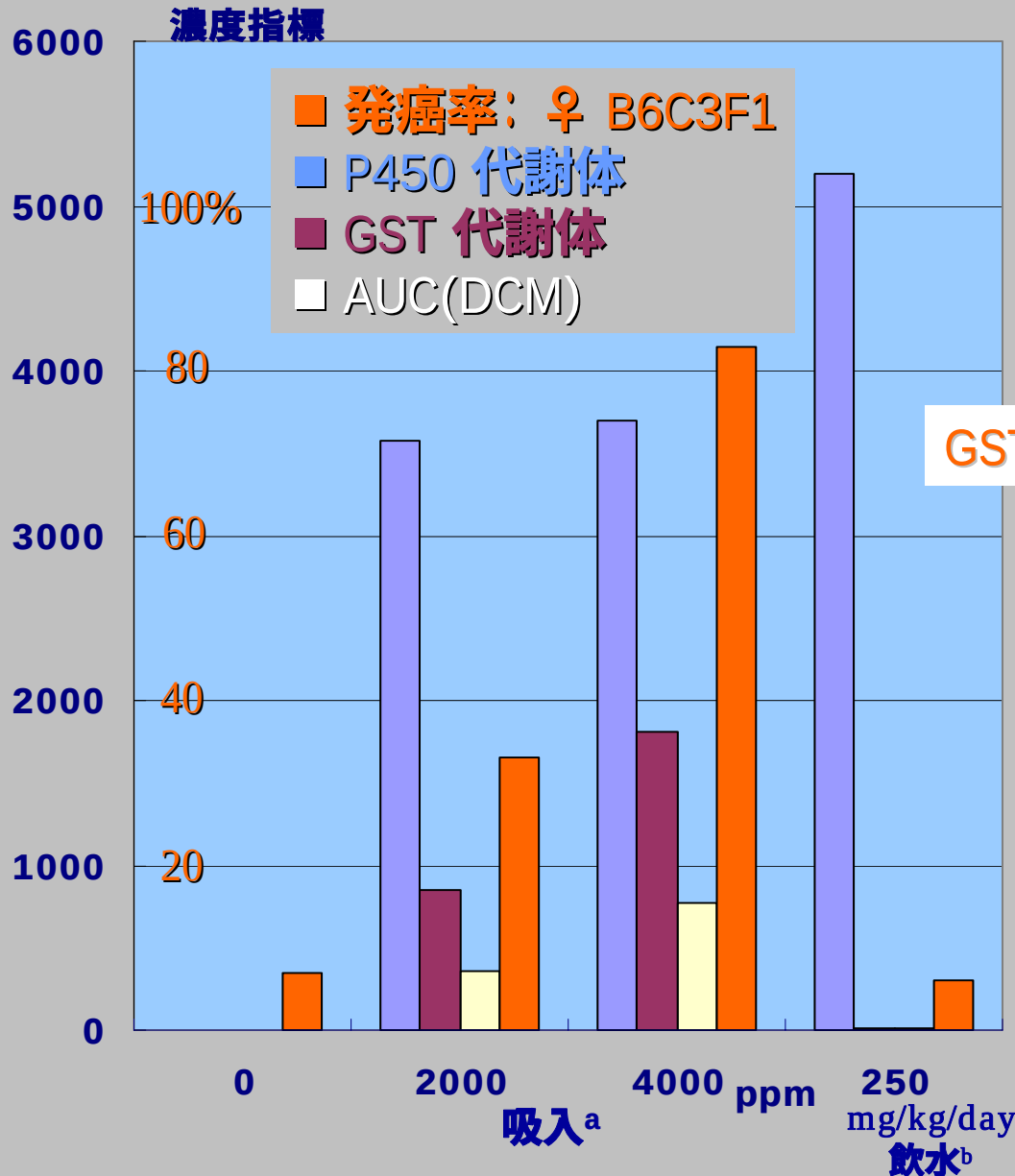
Q_{alv} = 肺換気量、 C_{inh} = 吸気中濃度、 Q_t = 心拍出量、
 P_N = 血液・空気間分配係数、 P_i = 臓器・血液間分配係数、
 Q_i = 臓器内血液流入速度、 V_{max} = 最大反応速度、
 K_m = Michaelis-Menten定数、 l = 肝臓

ジクロロメタン(DCM)の代謝



DCM: 肝臓中代謝体濃度と発癌性

(Andersen et al., 1987)



GST代謝体が発癌性の原因物質

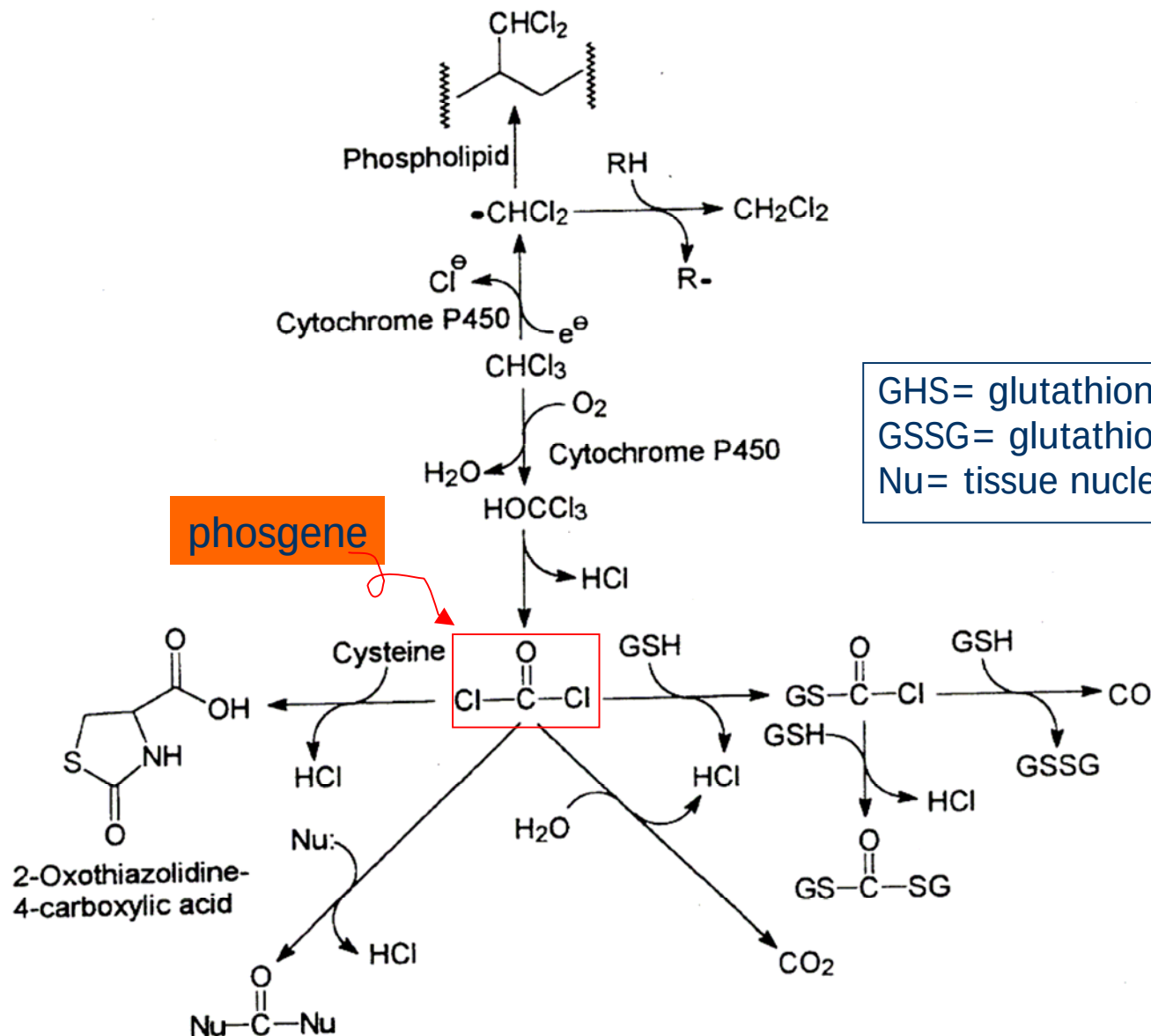
濃度指標	単位
P450代謝体	mg DCM/liter tissue/day
GST代謝体	mg DCM/liter tissue/day
AUC(DCM)	(mg/liter) x hr

$$AM_L = \int_0^t dAM_L / dt$$

^a NTP, 1986

^b National Coffee Association, 1983

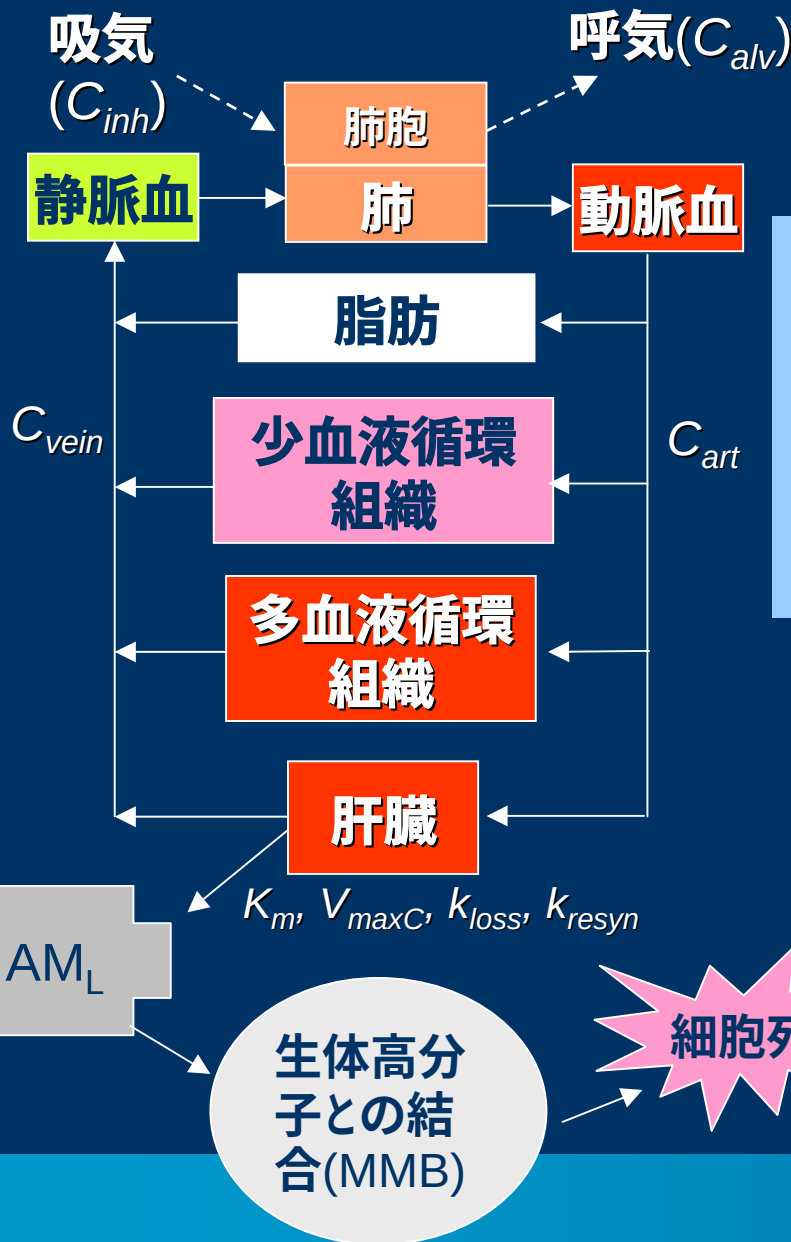
クロロホルムの代謝と活性代謝体



GHS= glutathione;
GSSG= glutathione disulfide;
Nu= tissue nucleophiles;

クロロホルムのPBPKモデル

(Reitz *et al.*, 1990)



代謝体と生体内高分子との結合量

$$MMB_L = fMMB_L \cdot AM_L$$

ここで、 $dAM_L / dt = (Vmax_L \cdot C_L) / (Km + C_L)$

$$AM_L = \int_0^t dAM_L / dt \, dt$$

dAM_L / dt = クロロホルムの時間あたり
代謝体生成速度 ($\mu\text{mol/hr}$)

$AM_L = \int_0^t dAM_L / dt \, dt$ = クロロホルムの t 時
間生成量 (μmol)

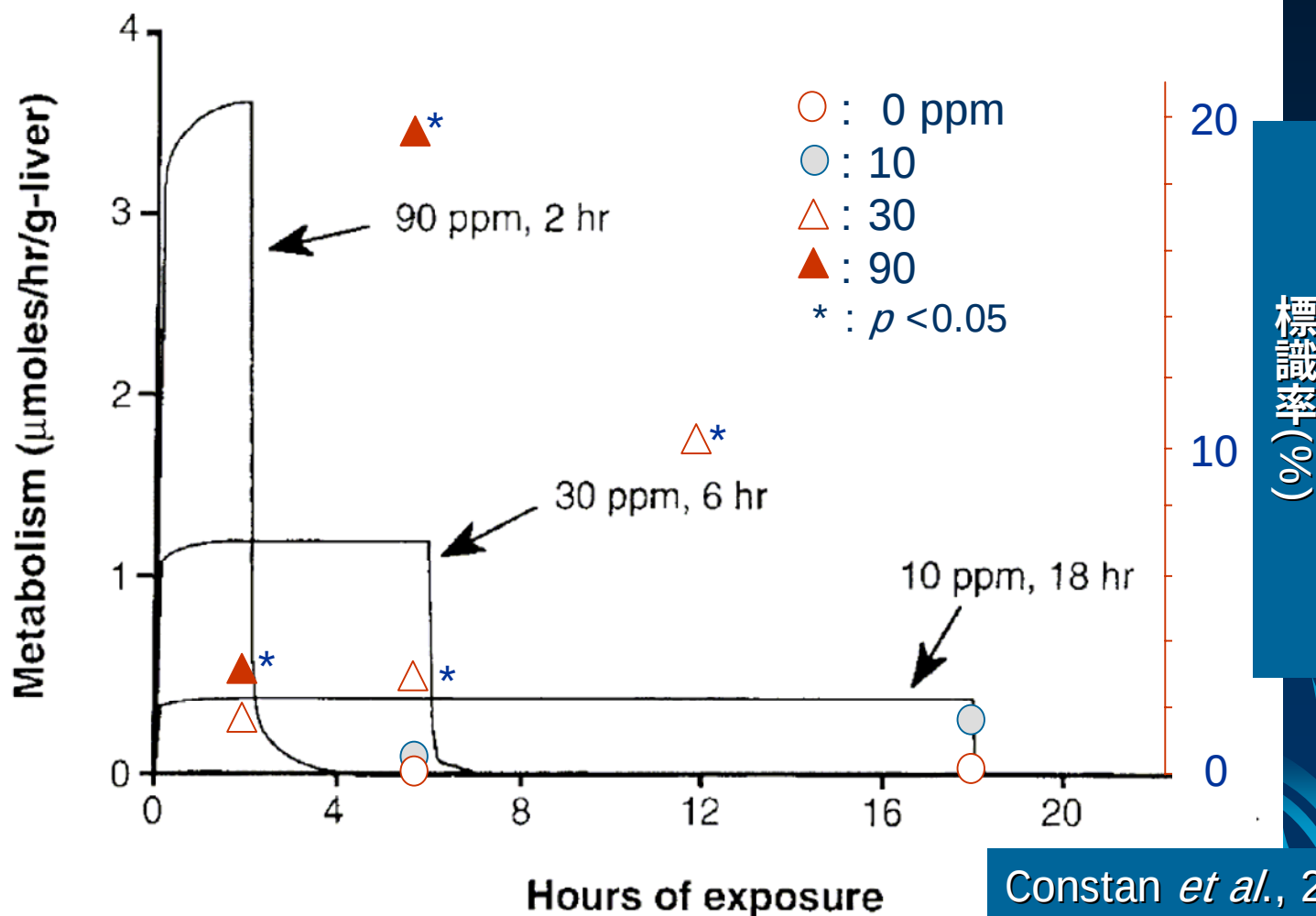
C_L = 肝臓中の CHCl_3 濃度

t = 暴露時間

$fMMB$ = 生体高分子と結合する代謝体の割合

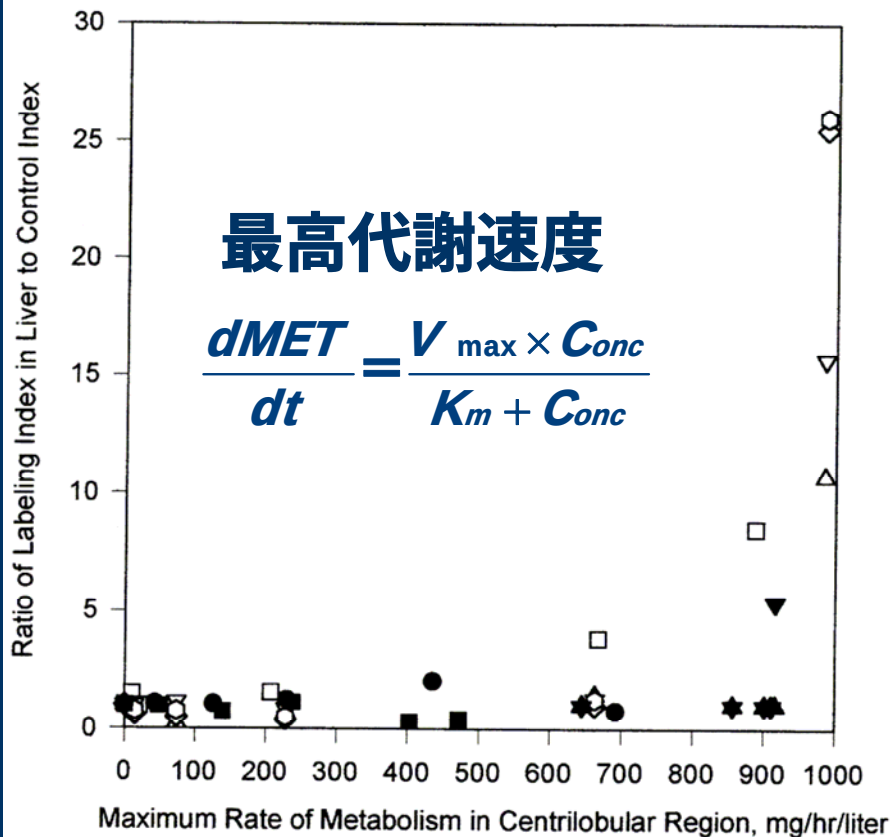
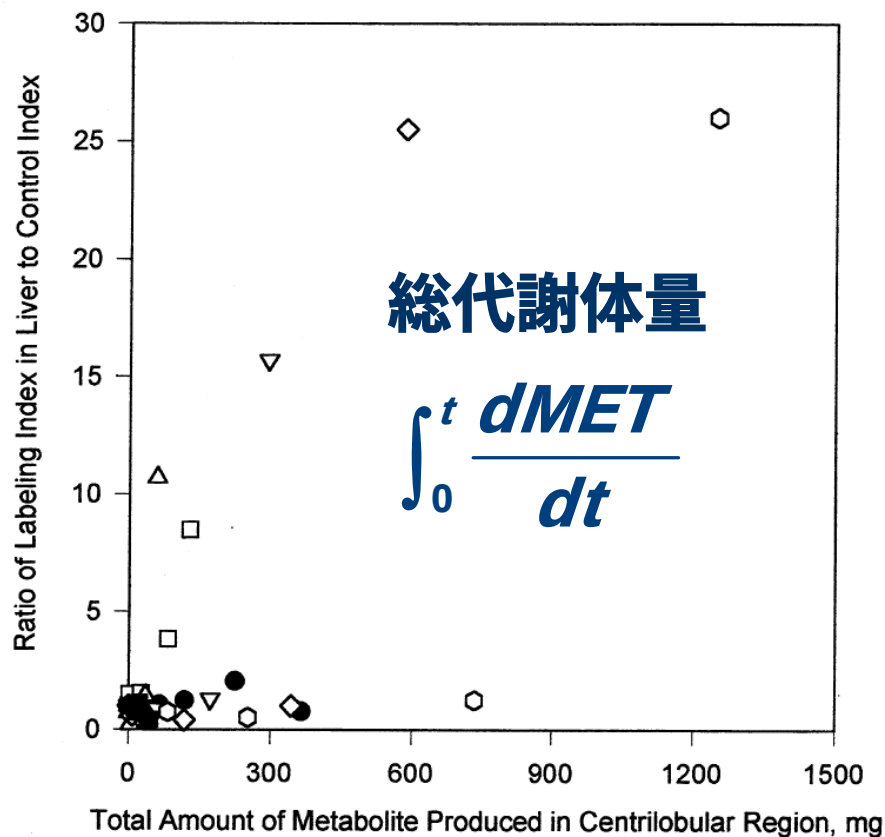
クロロホルムの暴露濃度と細胞障害性

クロロホルムの暴露濃度×時間 vs. 細胞増殖



Constan *et al.*, 2002

各種の暴露指標と細胞標識率 - クロロホルム (ILSI, 1997)



活性代謝体：総量か？ピーク濃度か？

■ 生成量

$$AM_L = \int_0^t dAM_L / dt$$

■ ピーク濃度 (血中濃度最大時の生成速度)

$$dAM_L / dt = (V_{max} \cdot C_L) / (K_m + C_L)$$

$$C_{art} = (Q_{alv} \cdot C_{inh} + Q_t \cdot C_{vein}) / (Q_t + Q_{alv} / P_N)$$

$$C_{vein} = \left\{ \sum_i \left(Q_i \cdot C_i / P_i \right) \right\} / Q_t$$

$$dA_i / dt = Q_i \cdot \left(C_{art} - C_i / P_i \right)$$

$$dA_l / dt = Q_l \cdot \left(C_{art} - C_l / P_l \right) - V_{max} \cdot (C_l / P_l) / (K_m + C_l / P_l)$$

発癌性と暴露指標 (メカニズム)

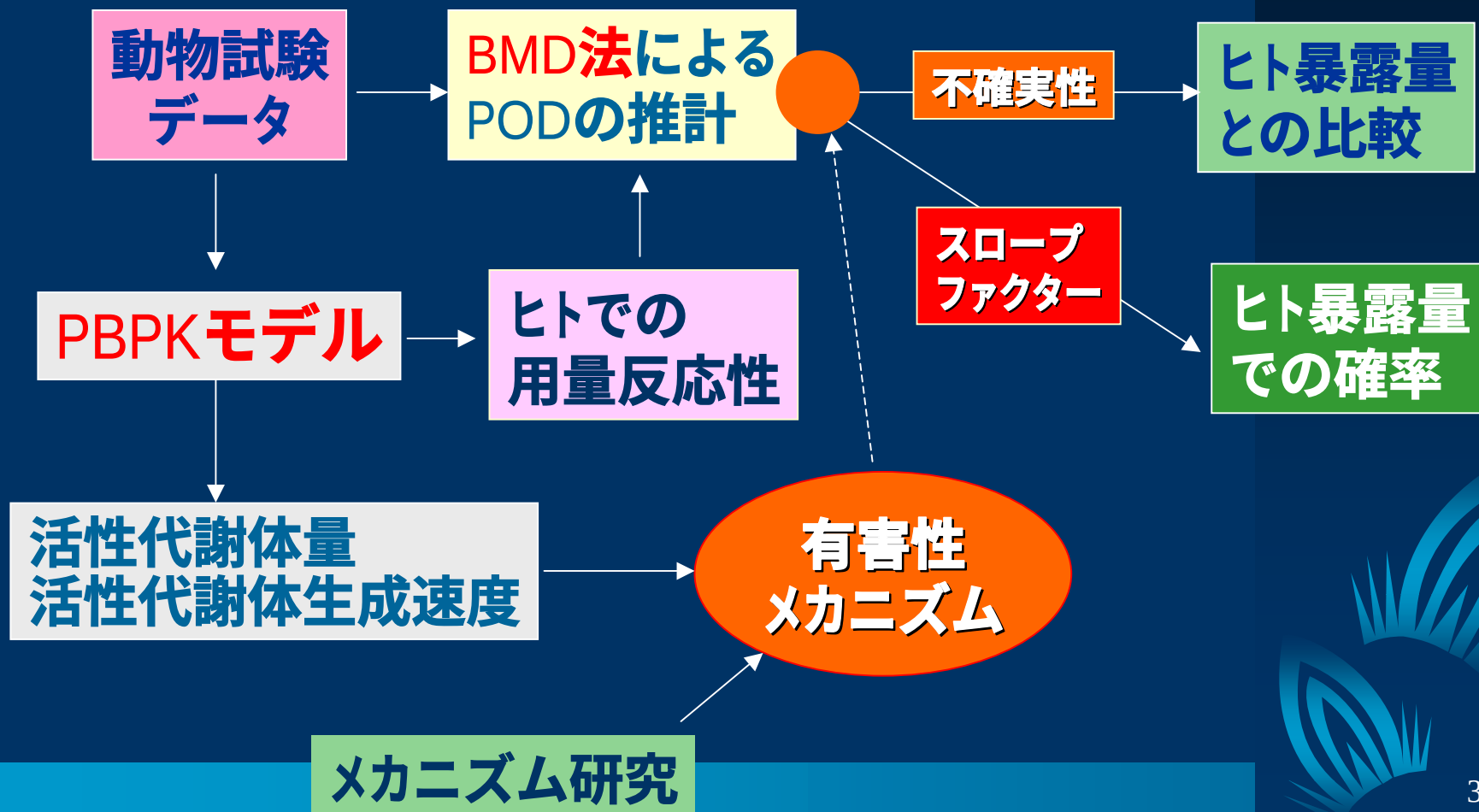
化学物質	腫瘍	内部暴露指標
ジクロロメタン	肝臓	GST代謝体生成量
1,4-ジオキサン	肝臓	未変化体の肝臓中濃度
ホルムアルデヒド	鼻腔	DNA-蛋白との結合量
塩ビモノマー	血管	肝臓における代謝体生成量
アクリロニトリル	脳	脳における代謝体ピーク濃度 (最高生成速度)
クロロホルム	肝臓	肝臓における代謝体の 最高生成速度

PBPKモデルによるメカニズム解析

**PBPKモデルからの暴露指標の決定
＝有害性メカニズムの推定
→ 合理的なリスク評価方法の選択**

- **総代謝物量 → 遺伝毒性による発がん**
 - ✓ 閾値なし
 - ✓ 総摂取量/総代謝物量の算出
 - ✓ スロープファクターの算出
 - ✓ 10^{-5} あるいは 10^{-6} のリスクレベル
- **ピーク濃度 → 細胞障害性による発がん**
 - ✓ 無影響量 → 無影響濃度
 - ✓ 不確実性係数 (感受性の差)

動物試験データからヒトへの外挿



定量的なリスク評価をする前に必要なこと

- 事実の確認
- メカニズムの確認・見直し
- ヒトへの外挿方法の確認・見直し

ワークショップA3

詳細リスク評価における有害性評価

- CRMで評価した化学物質の有害性
 - ✓ 概観と動物試験データからヒトへの外挿：川崎
- 発がんリスクのヒトへの外挿
 - ✓ 疫学データの評価から：岩田
- 催奇形性物質などの不確実性：納屋



ワークショップA3

詳細リスク評価における有害性評価

- CRMで評価した化学物質の有害性
 - ✓ 概観と動物試験データからヒトへの外挿：川崎
- 発がんリスクのヒトへの外挿
 - ✓ 疫学データの評価から：岩田
- 催奇形性物質などの不確実性：納屋



おわり

