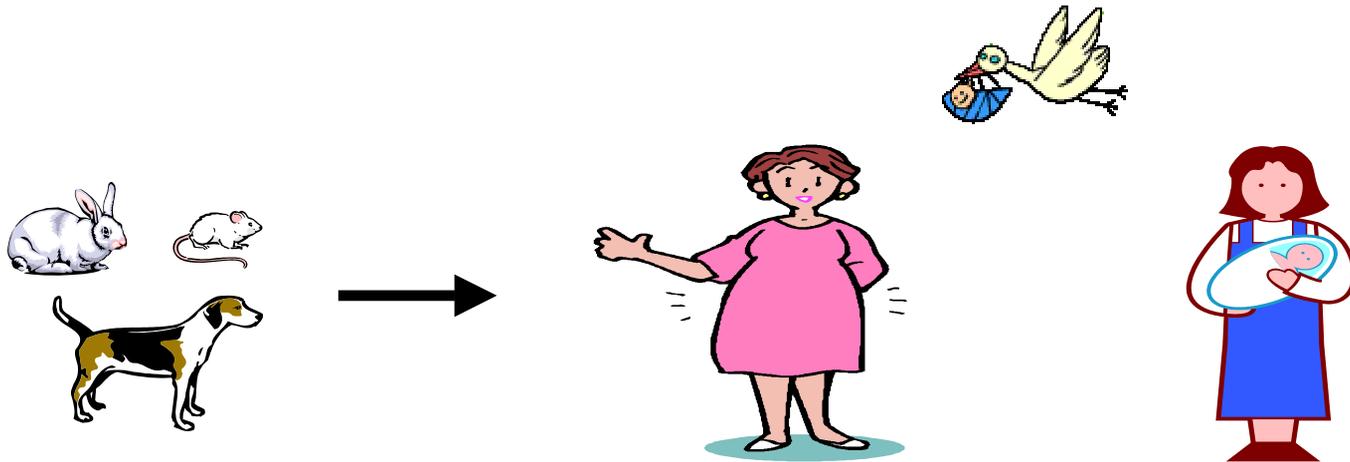


# 詳細リスク評価における有害性評価 - 催奇形性などの不確実性 -



# 有害性評価における用語の定義



## ヒトへの外挿とは

動物実験で得られたデータを，ヒトにあてはめること  
動物実験では化学物質を大量投与  
⇒ヒトが少量の暴露を受けたときを推定

## 不確実性とは

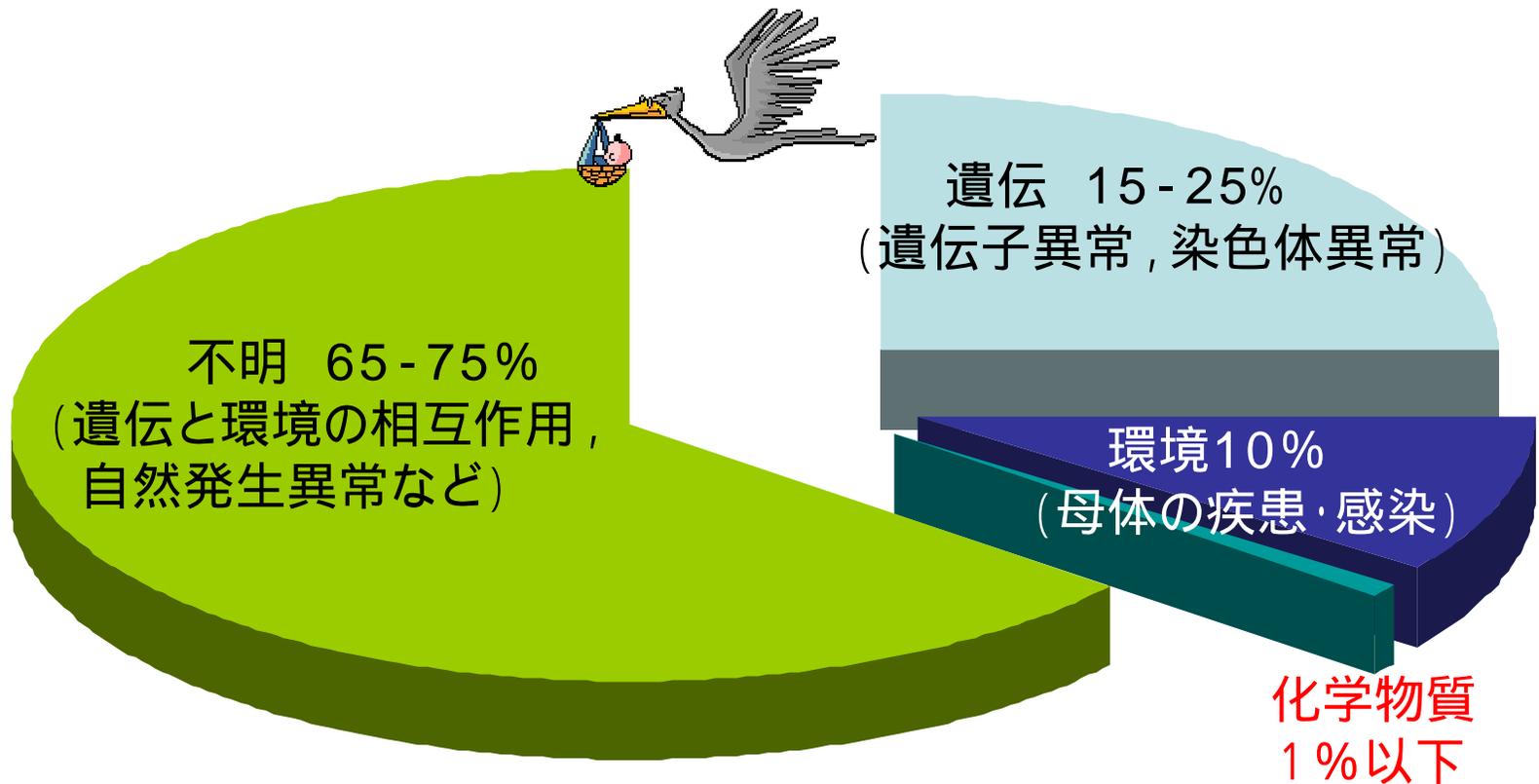
実験動物でみられた所見がヒトで生じる可能性は？  
ヒトは動物よりも感受性が高い？

サリドマイドの悲劇

種差，ヒトの個体差，暴露期間のちがい，低濃度への  
外挿をすること，などで 不確実性が変化する

# 催奇形性(先天異常)の成因は？

催奇形性とは、出生時にみられる形態異常  
先天異常には、形態異常と機能異常を含む



# 先天異常の発現率は？

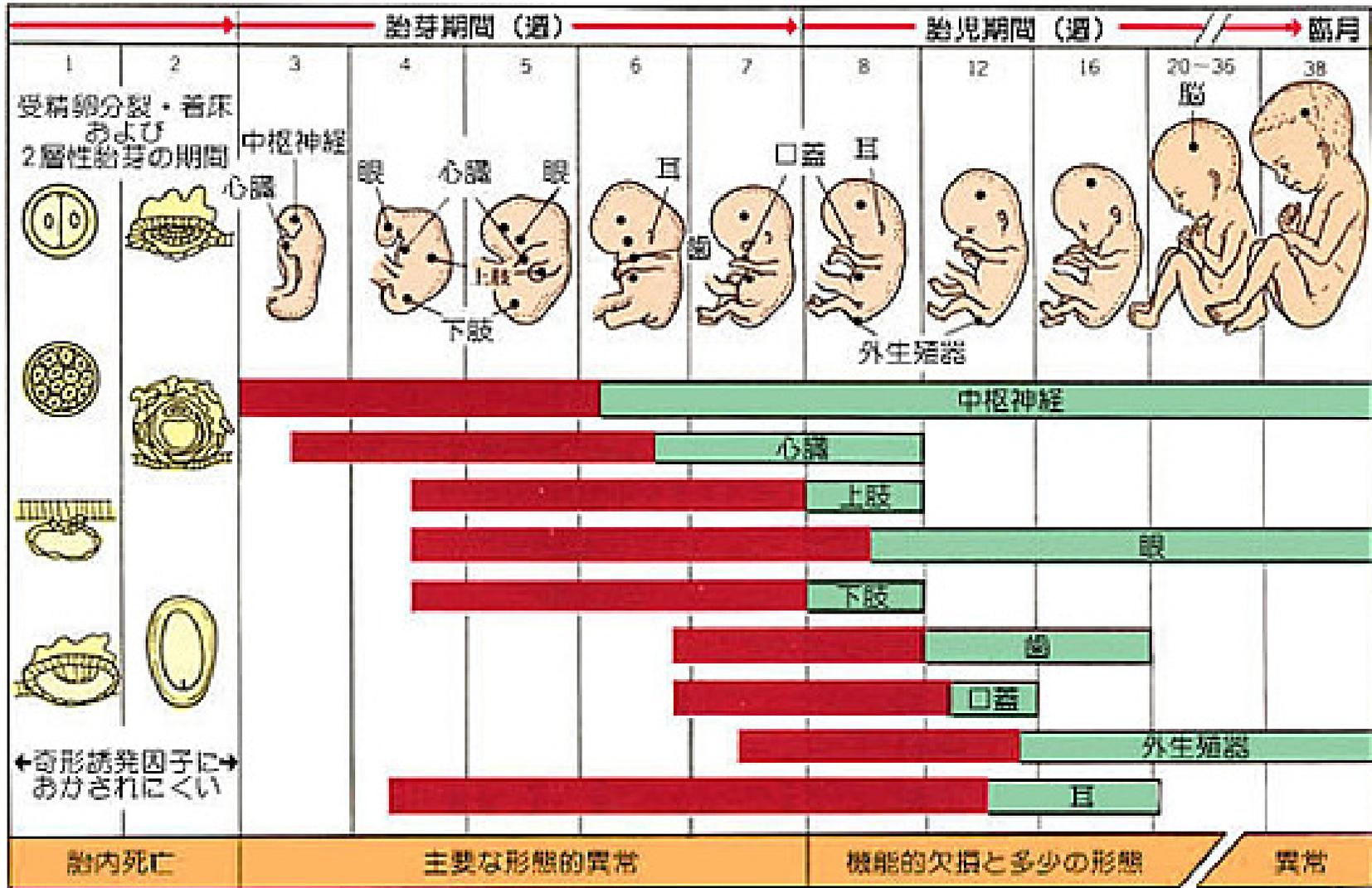


## 日本における発現頻度

年度	出産数	奇形児数	頻度	頻度の多い奇形
2005	72,229	2,519	1.95%	心室中隔欠損, 口唇・口蓋裂, ダウン症候群
2004	77,233	1,366	1.77%	心室中隔欠損, 口唇・口蓋裂, ダウン症候群
2003	84,644	1,555	1.84%	心室中隔欠損, 口唇・口蓋裂, ダウン症候群
2002	89,255	1,577	1.77%	心室中隔欠損, 口唇・口蓋裂, 耳介低位
2001	97,389	1,651	1.70%	心室中隔欠損, 口唇・口蓋裂, 耳介低位
2000	91,354	1,294	1.42%	心室中隔欠損, 口唇・口蓋裂, ダウン症候群

平成18年人口動態: 出生数は1,086,000人  
上記のデータは国内の約7 - 9%に相当

# 奇形が起きやすい時期



受精後3 - 8週 (妊娠2 - 3ヶ月)



# 不確実性の例

## 制癌剤による奇形発現 (米国 1991)

薬剤	累積投与量 mg/m <sup>2</sup>	奇形発現率
ダクチノマイシン	2 - 16	15.0 (3/20)
クロランブシル	92 - 709	14.3 (1/7)
プロカルバジン	1,257 - 7,056	12.5 (1/8)
ビンクリスチン	7 - 95	9.5 (4/42)
シクロホソファミド	5,785 - 48,320	8.7 (2/23)
アスパラギナーゼ	30,000 - 300,000	7.7 (1/13)
メルカプトプリン	22,545 - 130,393	6.3 (1/16)
メトトレキセート	48 - 15,827	4.3 (1/23)
カルムスチン	154 - 1,439	0 (0/8)
ドキソルビシン	232 - 540	0 (0/7)
メクロルメタミン	17 - 18	0 (0/5)
ダカルバジン	10,800	0 (0/3)
シスプラチン	400 - 860	0 (0/3)

個体差, 暴露期間のちがいか?

# 不確実性の例



非ステロイド系解熱鎮痛剤による奇形発現 (カナダ 2006)

	最初の3ヶ月間に服用	非服用
例数(1997-2003年)	1,056人	35,331人
妊娠時の年齢	27.3	27.1
糖尿病併発%	11.7	9.3
甲状腺機能低下%	5.7	5.1
副腎皮質ホルモン剤服用%	10.2	7.9
奇形発現医薬品服用%	2.9	1.3
37週未満の出産%	8.1	6.4
2500g未満の新生児体重%	8.1	5.4
<b>奇形児%</b>	<b>8.8</b>	<b>7.0</b>

8.8%と7.0%の差をどう考えるか？

# 不確実性の例

## 奇形発現量の比較(ヒト = 1)



	マウス	ラット	ウサギ	サル
アルコール		4		
アミノプテリン (制癌剤)	8	8		
女性ホルモン				10
メチル水銀	400	50		
エックス線	8	1		10
サリドマイド	陰性	陰性	150	5

サリドマイドによる奇形の原因はいまだ不明,  
しかし, ヒトで最も感受性が高い(種差が大きい)

# 不確実性の例

## 催奇形性発現率の比較

ヒトで	陽性	陰性
動物での陽性率		陰性率
マウス	85%	35%
ラット	80%	50%
ウサギ	60%	70%
ハムスター	45%	35%
サル	30%	80%
2種以上	80%	50%
いずれか	97%	-



2種以上の動物で陽性となったものは、  
ヒトでも陽性となる可能性が高い

# 不確実性の例



## ダイオキシンの急性毒性の比較

動物	半数致死量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	半減期 (半分に減る時間)
ハムスター	1000 - 5000	11日
マウス	300	11 - 24日
ウサギ	100 - 250	
ラット	20	21日
サル	2 - 50	1年
モルモット	0.6 - 2	30 - 90日
ヒト	?	7-10年

半減期が長くなると毒性は強くなる

受容体 (AhR) をロックアウトすると毒性は出なくなる

# 人種差が知られているもの



- アルコール代謝

アジア系はお酒に弱い（アルコール分解酵素に差）

- 喫煙による肺がんの発生頻度

アフリカ系は発生頻度が高い（ニコチン代謝に差）

- C型肝炎

アフリカ系は罹患率が高く，治療効果が低い

- ある種の自己免疫疾患

遺伝子多型に人種差がある（免疫グロブリン，抗原シグナル抑制酵素など）

# 個人差が知られているもの

- 全遺伝子解析（遺伝子多型）

25,000個の遺伝子のうち3,000個に個人差あり

- 化学物質過敏症

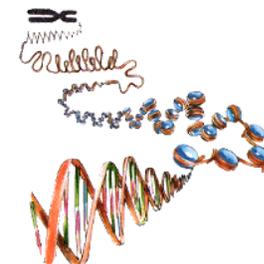
遺伝的要因（多型）と環境の相互作用

- ある種の肺がん治療薬

腫瘍に対する効果に個人差がある

- インスリン遺伝子の多型

糖尿病発症に個人差がある



# 不確実性を減らす



## 種差はあるのか

雄ラットの腎臓障害( 2u-グロブリン腎症)  
無鉛ガソリン, ジクロロベンゼンなどが原因



ラット膀胱腫瘍

膀胱結石が原因

マウス肝臓腫瘍 / 乳腺腫瘍

ある種のウイルスが原因

マウス・ラット甲状腺腫瘍

ペルオキシゾーム増殖剤活性化レセプターが原因



これらは, ヒトでは発現しない

# 不確実性を減らす

「すべての物質は毒であり、用量が毒と薬を区別する」

P. Paracelsus (1493 - 1541)

種差はあるのか

個体差は大きいのか

毒性メカニズムは何か

経験的な不確実係数；

種差：10倍，個体差：10倍，その他：1 - 100倍



ご清聴を感謝します