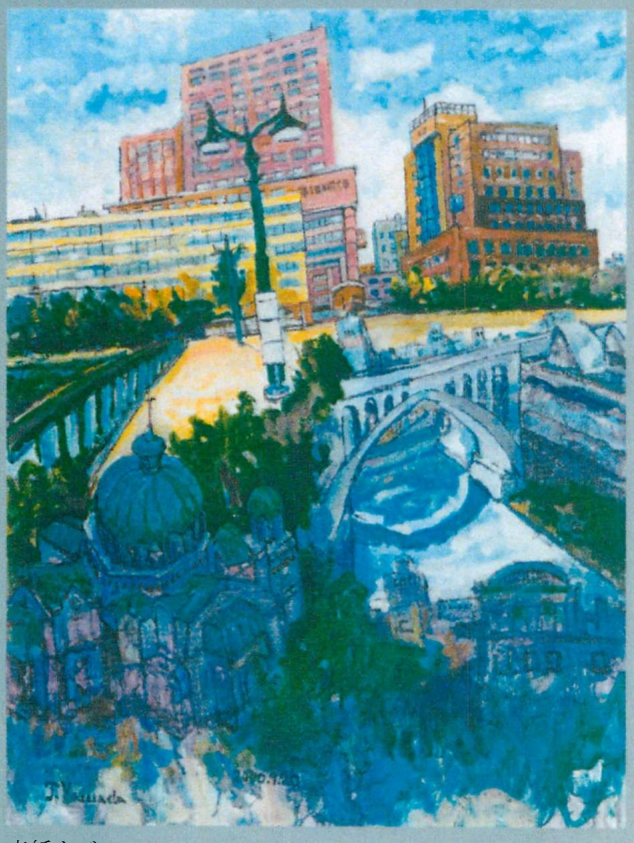
毒性学ノート

林裕造

化学物質との共存





表紙カバー

東京医科歯科大学のあるお茶の水風景

画：獨協医科大学名誉教授　山田　喬博士

東京医科歯科大学医学部付属病院16階　レストラン“Medico”内

毒性学ノート

化学物質との共存

元国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター長

林 裕造

まえがき

医学の基礎知識をたよりに人の健康や環境に及ぼす化学物質の影響についての科学，トキシコロジーを手掛けて40年余の年月が流れました。臨床医を目指して医学部を選んだので，トキシコロジストへの方向転換にはためらいもありましたが，兎に角，半世紀の長期に亘ってひとつの仕事に集中しえたことに幸せを感じています。

ここで20世紀を生きた人々が化学物質とどのように接してきたかを振り返ってみますと，そこには無関心から超過敏を経て，共存を求める気持ちに向けた流れがはっきりと見られます。1996年の第一回地球サミットにおいて提案されたアジェンダ21に示されているように，化学物質との適切な共存を計りつつ生きることがこれからの社会づくりに不可欠な条件であり，このような社会づくりの基盤となる学問のひとつとしてトキシコロジーは更に重視されると考えられます。その意味で著者はトキシコロジストの一人として21世紀に生きる多くの人々がトキシコロジーに益々の関心をもたれる事を願っています。本書の刊行を企画した理由もそこにあります。

本書は人々の生活に係わりのあるトキシコロジー問題について，著者がここ数年間に書き貯めた小論を単行本にまとめたものですが，トキシコロジーが奥行きが深く，巾の広い学際領域の学であることを考えますと，これだけでは不十分で，心許無いように感じら

れました。そこでトキシコロジーを正しく理解していただくために，著者が日頃尊敬しております三名の先生方，㈱実験動物中央研究所所長，野村達次博士，国立医薬品食品衛生研究所名誉所長，内山充博士及び杏林大学医学部教授，遠藤仁博士にお願いしてトキシコロジーについてのお考えを本書の序にかえて追加していただきました。トキシコロジーのあり方が本書の冒頭で巾広く語られていると思います。

本書の表紙カバーには著者の大学における同級生，獨協医科大学名誉教授，山田喬博士の御厚意により，同氏の大作“東京医科歯科大学のあるお茶の水風景”を使わせていただきました。それはこの画の中に化学物質と適切に共存する理想的とも言える人々の生き方が感じとられたからです。なお，この原画は東京医科歯科大学医学部付属病院の16階にあるレストラン“Medico”の壁に飾られています。

平成13年2月1日

林 裕造

序にかえて

国立医薬品食品衛生研究所
名誉所長 内山 充

林裕造先生と私は,かって厚生省の試験研究機関である旧国立衛生試,験所において,医薬品や医療用具,食品や環境中の各種の化学物質など,人間の生命.健康に直接影響を及ぼすものを研究対象とし,大学や企業の研究機関には期待できない多くの基礎研究を始め,最終的なリスクアセスメントに至るまで,広い範囲での健康影響評価に取り組み,人々の生活を守るための行政に反映させるべくともに努力をした仲である。

林先生は主として生物学的な,私は主として化学的なアプローチではあったが,トキシコロジーを単なる毒性学あるいは毒物学と見るのではなくて,行政を通じて実生活の条件や環境を改善するなど,現実における意味を持っ学問と理解していた。

それは,1980年代後半以来,旧国立衛生試験所の調査·研究業務の独自性と重要性を示す概念として所内に行き渡っていたレギュラトリーサイエンスの概念に基づくものである。すなわち,レギュラトリーサイエンスとは,科学技[1]の所産を人間との調和の上で最も望ましい姿に調整(レギュレート)し方向付けるための,予測と評価の科学である。化学物質規制に則していえば,対象物質の本質,機能,作用などに関するトキシコロジーを始めとする諸研究の成果を活用しながら,対象物質の安全性,有用性,及び品質を適切に評価し,それが人体や環境にもたらすインパクトを正確に予測する科学である。そして最終的には行政による適切な規制措置の意思決定

の根拠となる科学である。

したがって既存の基礎·応用科学とは異なる目的と価値観を持つ。トキシコロジーについて例を挙げれば,ある化学物質の有害性あるいはその機構の発見は,既存の科学の価値観から見れば立派な業績だが,レギュラトリートキシコロジーとしてはそれだけでは不足であり,それに無作用レベルと量-反応関係が付随して初めて価値を認められる。あるいは,有害物質を初めて検出したと大騒ぎしても,それが増えているのか減っているのかという変動傾向や,局部的か普遍的かのデータが無ければ価値が低い。

このような考えを加味したレギュラトリーサイエンスは,時には公的試験法,判定法の開発,またある時は公的判定基準やガイドラインに結び付くが,それには適切な予測理論と,それを支える正確で豊富な実,験根拠が付随している必要があるのはいうまでも無い。

レギュレーションは,今日もはやわが国一国だけの問題としては通用しない。国際的に矛盾しない妥当な結論が要求される。そこでは,前例や形式は根拠とならない。あくまでもレギュラトリーサイエンスに基づく科学的根拠のみが共通の言葉として通用する。

人は,科学技術の進歩のスピードに比べるとかなり未熟であるという。現に,化学物質のみならず,原子力にも,エレクトロエクスにも,ゲノムにもついていけないところがある。しかし人は一度冒した過ちを2度とは犯さないだけの知恵は持っている。林裕造先生

が, 20世紀後半の動きとして紹介された化学物質と適切な共存を図るというのはまさにこの知恵の現れである。

本書が, レギュラトリートキシコロジーの意図を次世代に伝え, より良い社会環境の確保に役立つことを大いに期待している。

一序にかえて一

安全性試験と実験動物

財団法人実験動物中央研究所

所長 野村達次

社会の工業化と経済活動のグローバリゼイションによって,人類の生活環境は100年前とは比較にならぬほど変化している。輸送手段の発達により食品の流通は世界的に拡大し,工業の発展で莫大な数と量の化学物質が使用されて環境への影響も無視できない時代になった。一方で,食品,医薬品,農薬などの規制基準についても,各国がばらばらに定めるのでなく,統一を計ろうとする国際的な動きが活発化している。

ヒトの健康に影響を与えるおそれがある危険因子の安全性評価は,疫学調査と動物試験を主体とする生体影響評価に立脚している。この二つは車の両輪であって,いずれが欠けても不確実なものとなる。分析科学の進歩によって,有害物質の濃度はナノグラムまで精密に測定されるようになったが,微量暴露の生体影響についての我々の知見はまだまだ不完全なものに止まっている。

安全性試験におけるバイオアッセイは生体影響とそのメカニズムを明らかにし,対策を立てる上に無くてはならない方法であるが,テストに長期間を要し,コストがかかり,ヒトへの外挿エ,実験動物との種差,実験動物自体の系統差や個体差などの問題点もある。そこで,安全性試験における実験動物のあり方について少々考えを述べてみたいと思う。

バイオアッセイでは実験動物を生きた測定器として用い,その結

果は製品の管理や行政規制に反映されるのであるから,試験結果の再現性と定量性が最も厳しく求められる。同じ実験動物でも研究目的に使用される場合は,仮説の証明に足りるデータがあればよく,未解決の問題は論議の対象として残すこともできるが,安全性試験の結果は管理上,行政上の処置に直結するのである。

安全性試験に用いる動物はこのような厳しい品質規格を要求されるので,実験用動物は遺伝的ならびに微生物的品質が統御され,規格が管理された生産システムで,均質な実験動物として供給される必要がある。しかも,開発された実験動物は専門研究者によって有用性と限界を評価,確認した後に初めて実用に供されねばならない。我々が開発したポリオワクチンの安全性試験用TgPVR21マウスは日,米,露,英,独,中国の各国で合計5万匹を使った実用化試験の後,サルに替わる神経毒力検定用動物としてWHOから承認されるにいたった。また,医薬品の短期発がん試験に用いられるrasH2マウスは実用上の優秀性が評価されるまでに,世界50ケ所以上の施設で合計1万5千匹を使って実用化試験が行われている。

今後,安全性試験のさらなる改良のために新たな実験動物の開発が望まれるが,その展望を一言付け加えるならば,二つの方向に特化する必要があろう。一つは目的に向かって,さらに,特異性,感度,速さなどを改良した動物である。ヒトのポリオウイルスレセプ

ターを遺伝子導入したTgPVR21マウスや,発がん遺伝子を導入したTgrasH2マウスはその実例である。将来は,ヒトの遺伝子多型を持った動物により,個体の反応差を反映する実験動物を作ることも夢では無いであろう。

他の重要な方向は幅広い感受性を備え,未知の因子に対しても漏れなく危険性を予知できる動物である。近交系のマウスやラットは感受性に偏りがあって毒性試験や発がん試験に必ずしも適しないことが経験されている。単なる雑系動物では無く遺伝的に明確に規定された非近交系(アウトブレッド)動物のグローバルスタンダードの確立が安全性試験に不可欠である。

ゲノム解析の知識を基礎に,複雑なヒト個体の反応を科学的しかも総合的に評価できる未来の実験動物はバイオアッセイを一層高めるに違い無い。

一序にかえて一

ポストゲノム時代のトキシコロジー

杏林大学医学部薬理学教室

教授 遠藤 仁

ヒトゲノムの解析結果の全貌が21世紀に入って早々の2001年2月15日にNatureに公表された。ヒトの遺伝子は,諸々に未決定ないし不完全の部分が認められるものの全体像が示されて,当初予測の約10万といわれた機能遺伝子が3〜4万と少ないことが判明した。ヒトと実験動物の間には遺伝子の差がさ程大きくないという事実は今世紀の機能遺伝子と病態の解明には少なからず新たな視点の導入が必要とされる。

トキシコロジーとヒトゲノム,換言すればポストゲノム時代のトキシコロジーを展望してみたい。化学物質の数は年と共に増え続け,その中の相当数はヒトを含む動物の体内に入り込んで作用する。化学物質と生体を構成する細胞との接点は,生体の特異的ないし非特異的な化学物質の認識である。脂溶性の高い低分子物質は細胞膜の脂質二重層を非特異的に通過する。これらに対して極性基をもつ水溶性の化学物質は脂質二重層を通過しない代わりに,特異的な膜輸送タンパク(トランスポーターという名で呼ばれるようになった)あるいはチャネルを通って細胞内に侵入する。化学物質の種類は生体に存在する各種トランスポーターやチャネルの数よりもはるかに多いので,トランスポーターやチャネルの各単一分子は生体に取り込まれる可能性を持つ化学物質の多くを受け入れることになり,この性質を輸送基質の多選択性と呼ぶ。従ってポストゲノムの21世紀

のトキシコロジーでは物質の膜輸送の多選択性を含む分子機序の解明が必要不可欠となる。化学物質の生体による認識は必ずしも経細胞膜輸送に限った訳ではなく,細胞膜表面に存在する受容体やイオンセンサーなどへの結合を介したものも多く見い出されるに至った。その例を次に挙げる。

有機物質の生体影響には原体によるものとこれらの代謝物によるものが考えられる。生体異物である化学物質の多くは薬物代謝と同様に代謝を受けて解毒されると言われているが,極性基が付与されるが故に,特異的なトランスポーターに認識されて標的細胞内に取り込まれることが判明してきた。有機水銀の中枢作用は有機水銀のシステイン抱合体が血液脳関門を構成する中性アミノ酸トランスポーターL(分子クローニングもなされた)を介して中枢神経組織内に入り込むなど,解毒機構と思われた抱合反応が組織障害に関与することが示される等,新しい分子毒性試験法が構築されつつある。

無機物質においても同様の進歩が見られる。金属元素の中には生体反応に必須の微量元素群が知られている。例えばカルシウムのトランスポーターは決してCa^{2+}のみを輸送する訳ではなく,亜鉛やカドミウムをも認識する。カドミウムは微量元素の中には入らないものの生体にとって必須のカルシウムの輸送と同じ経路で細胞内に高親和性に入り込むことが判明した。

トキシコロジーが化学物質と生体との関わり合いを明らかにし，その共存を追求する学問とすれば，モレキュラートキシコロジーと無縁ではいられない。最先端の学問を積極的に取り入れてこそ，トキシコロジーの学問的意義が鮮明になり，その発展が期待される。

Contents 目 次

まえがき..... 1

序にかえて

国立医薬品食品衛生研究所名誉所長　内山　充先生..... 3

財団法人実験動物中央研究所 所長　野村　達次　先生..... 6

杏林大学医学部薬理学教室教授　遠藤　仁先生.....9

I.　素顔のリスクアセスメント..... 15

II.　安全と安心 リスク対策への提言..... 34

III.　食品事故における危機管理 “まさか”への対策とその対応..... 38

IV.　これからのIPCSに対する期待と要望..... 58

V.　ダイオキシンと内分泌かく乱化学物質

a.ダイオキシン類はヒトの健康障害を起こしているか.....62

b.内分泌かく乱化学物質問題からの出発..... 73

VI.　CODEX Standardsと日本..... 82

VII.癌の予防対策をたてるために..... 94

VIII. ICHを契機とした前臨床試験の進歩
発がん性の短期代替試験法を中心に..... 99

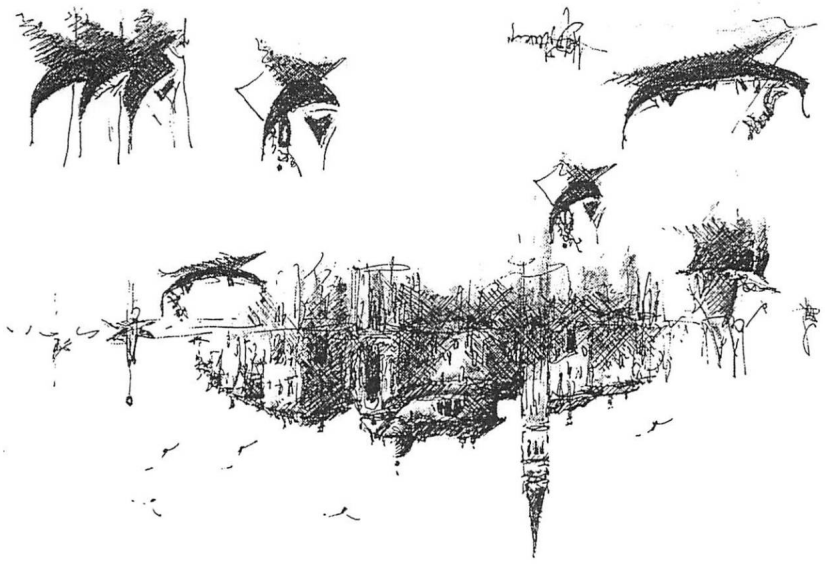
IX. 動物実験の倫理を考える..... 119

X. 開発者による安全性データの正当性をどう判断するか..... 129

XI. 毒性/安全性評価のキーワード..... 139

XII. 動物に教えられた30年 一毒性病理学事始め一..... 153

あとがき..... 173



Ⅰ素顔のリスクアセスメント

1.リスクアセスメントが意味するもの

リスクアセスメントという用語は,交通事故に遭うリスク,病気にかかるリスク,事業に失敗するリスク,ダムが決壊するリスク等,さまざまな対象に使われ,具体的な内容はそれぞれの目的によって異なるが,意味合いが間違って受けとめられている例も少なくない。本書の主題である化学物質による健康障害を対象としたリスクアセスメントについても,二つの極端な誤解がみられる。

第一は,リスクアセスメントを分子生物学や遺伝子工学のような新しい技術と方法に裏付けられた科学分野とみなし,リスクアセスメントを行えば問題とするリスクが解消してしまうという,いわば魔法の弾丸のように受け止められている誤り,第二はリスクアセスメントを一種の帳尻合わせの操作に見立てて,リスクアセスメントでなく“理屈合わすメント”であるとする誤解である。

一理あるようにもみえるが,いずれも大きな誤解である。そこで本書全体を通じての考え方の統一を計るために,化学物質による健康障害を対象としたリスクアセスメントを“既存の科学的情報に基づいて,ある物質もしくは物質群が定められた条件下で人に対してどのような有害影響をどの程度に及ぼすかを予測すること”と定義する。定められた条件とは,日常生活における人とその物質との接

触条件，あるいは，その物質の使用目的に沿った曝露条件のことである。定義付けると硬い表現になるが，よく考えてみると，リスクアセスメントは単純な内容の素朴な概念であることが理解される。決して，魔法の弾丸や理屈合わせの遊びではない。

2.リスクアセスメントが意図するもの

外から人の身体の中に入り込んで健康障害を起こす要因としては，生物学的要因（細菌，ウイルス，寄生虫等の病原体），物理学的要因（放射線，温度，振動等）および化学的要因（化学物質）が挙げられる。これらの中で化学物質による人の健康障害は，今世紀の始め頃の知識によると，事故あるいは故意に基づく急性中毒を中心とした特殊な事例に限られていたが，その後，化学物質の長期曝露/摂取による癌（特に職業癌），神経障害（メチル水銀や有機溶媒等），腎障害（カドミウム）等の発生が明らかになり，病気の原因としての化学物質のはたす意義が重視されるようになった。

化学物質を健康障害の原因として悪の根源とみなす極端な考えもある。特にダイオキシンや内分泌撹乱化学物質の健康影響が社会的問題に取り上げられて以来，この考えは拡大傾向すら示している。一方，人が衣･食･住を通じて化学物質に依存して生きている現実，言い換えると化学物質がなくしては，人類の繁栄どころか，その存在すらなかったことも明白である。すなわち，人類の生存と繁栄は，人と化学物質の間に適切な共存関係が維持されていたためと言える。

化学物質と共存するための原則は，従来，_然由来の物質を対象として，長い生活経験に基づいてつくられたものであろう。試行錯

誤を伴ったと予想される食経験による毒か,毒でないかの判断はその例として挙げられる。しかし,今世紀の中期から始まった化学工業の急速な進歩により,数多くの新しい化学物質が人の生活環境中に導入されるにおよび,従来の経験則のみによる共存関係の維持が不可能な状況になり,科学的データに基づく新しい原則の確立が模索されるに至った。自然由来の化学物質を対象とした,生活経験に基づく原則に不備が見出されたことも一因である。

科学的データに基づいて化学物質と適切に共存するための原則をつくり出す究極の目的は,対象とする物質による健康障害を未然に防ぐことである。この点を具体的に考えてみよう。

先ず科学的データ/情報がいくらあっても,それだけでは健康障害の予防につながらない。第一段階として,入手した科学的情報を基礎に対象とする物質の人に対する健康障害を評価する(リスクアセスメント)。次に評価の結果を行政機関および社会に正しく伝達し(リスクコミュニケーション),更に評価結果から予測されるリスクへの対応策を立て,それを適切に実施する(リスクマネジメント)〇すなわち,リスクアセスメント,リスクコミュニケーション,リスクマネジメントの三者が相俟って始めて予防の効果が現れることになる。

従って,リスクアセスメントは,科学的データ/情報をリスクマネジメントに反映させる橋渡しの役を意図していると言える。ちなみに,労働環境における有害物質への曝露に伴うさまざまな病気の発生,いわゆる職業性疾患についての研究を通覧すると,時代による相違はあるにせよ,いずれの場合においてもリスクアセスメントが疾患の予防に有用な情報を提供している。逆に,既存の科学的情報が不十分で,対象とする化学物質への対応が適切でないと判断さ

れる場合には, リスクアセスメントの結果から必要とする情報を得るための研究の方向性が示される。

3.リスクアセスメントを支えるもの

1953年に米国科学アカデミーと環境保護庁は, リスクアセスメントを4段階の手順, 即ち, 有害性確認, 用量反応評価, 曝露評価及びリスク判定(特定)に従って進める方式を提案しているが, この方式は現在においても国際的に広く用いられている。この場合, 各段階における評価の拠り所は, いずれも科学的情報そのものである。従って, リスクアセスメントは科学的情報に支えられていることになる。次に, 各段階で判断される内容とそれに必要な科学的情報について述べる。

1)有害性確認 hazard identification

対象とする物質が, 人にどのような有害性を示す能力(例えば発癌性)を持っているかを判断する段階をいう。この判断に最も役立つ情報は人を対象とした適切な疫学的成績(分析疫学)である。しかし, 人で十分な知見が得られることは希なので, 多くの例では, 動物実験や細胞を用いた実験(変異原性試験等)による実験データに基づいた評価が行われるが, この場合には動物でのデータが, どの程度人に当てはまるかを判断するための検討が必要とされる。逆に, 疫学的調査で対象とする物質への曝露とヒトでの健康影響の間に因果関係がみられた場合においても, その確認あるいは機序の解明のために動物実験等が追加される例もある。

2) 用量反応評価 dose-response assessment

対象とする物質の人に対する有害影響がどの程度に強いかを評価する段階で, 人についての適切なデータがない場合には, 動物実験での投与量/投与期間と有害影響の程度との関係が主要な情報として用いられる。一般に, 動物実験では有害影響を明確に発現させるために, 人での曝露量に比べてかなり高用量の投与が行われるので, 高用量でのデータから低用量でのリスクを予測(低用量外挿)することが用量反応評価における重要な仕事になることが多い。

3) 曝露評価 exposure assessment

対象とする物質に人がどの様に曝露されているか, 即ち, 曝露量, 曝露濃度, 曝露経路, 曝露期間等を評価する段階。有害影響が現れるか否かは, 一般に曝露量と曝露期間に左右される。従って, 曝露評価はリスクアセスメントにおける最も重要な要素であるが, 実際には曝露に関する正確なデータが得られず, 推定値で代用する例が多い。この場合, どの様な推定値を用いたかにより, リスクを過大もしくは過小に評価する結果を招く。

4) リスク判定(特定) risk characterization

有害性確認, 用量反応評価, 曝露評価の結果を総合して, 対象とする化学物質が予想される曝露条件において, 人に対してどの程度の有害影響を及ぼすかを予測する段階で, リスクアセスメントの最終段階に相当する。一般には次のいずれかの方式による評価が行われる：対象とする化学物質は, (1)日常の曝露条件で人に対して, どの程度の有害影響を及ぼすか；あるいは,

⑵どの程度の曝露条件(多くの場合には曝露量)ならば,人に対して有害影響を与えないと判断されるか(実質安全量)。

4.リスクアセスメントを援けるもの

リスクアセスメントは,対象とする化学物質についての科学的情報に基づいて行われるので,得られる結果は実施者が誰であっても常に同じであると予想されるが,実際には必ずしもそうではなく,異なった結論が導きだされることもある。その原因はさまざまである。

第一に,内容が異なった科学的情報に基づいて実施された二つのリスクアセスメントの間では,当然,その結論が違ってくる。例えば,小麦粉の改良剤として使用されていた臭素酸カリウムについてみると,1980年代の前期を境にしてその前後で,この化学物質の有害性に関する科学的情報の内容が著しく違っている。

即ち,1983年に臭素酸カリウムを長期間与えるとラットに腎癌が発生する事実が報告され,その後,この物質の発癌性が遺伝子障害によることを示唆する知見が相次いで発表された。そこで,臭素酸カリウムの取扱に関するFAO/WH○の見解を年代別に比べてみると,リスクアセスメントが科学的情報に深く依存していることがわかる。

まず,1966年の資料によると臭素を含んだ無機物質の取扱について,臭化物として1日当たりの摂取量が1 mg/kg体重までならば許 容する(ADI : 0–1 mg/kg/day)としているが,1983年になると“最 終製品のパン中の残留量が無視し得る程度であるという条件で,小 麦粉に最高75 ppmの濃度まで添加することを認める”と変更し,次

いで, 1992年には“小麦粉への臭素酸カリウムの添加は適切ではない”と勧告している。

第二に, 科学的情報が足りなかったり, 解釈が難しい情報が含まれていたりする場合が挙げられる。一般にリスクアセスメントを始めるに当たって, 必要とする全ての科学的情報が集められることは極めて希で, 大抵の場合には, 情報の不足または欠陥のためにその実施が妨げられる。実際に, このような情報の不足や欠陥によって生じる不確実性uncertaintyを, どのように補償して適切な結論を導き出すべきかがリスクアセスメントにおける最も重要な課題となっている。

具体的にはリスクアセスメントの各段階で, 情報の不足や欠陥による問題を乗り切る手段として, 毒性学, 代謝学, 病理学, 薬理学等の知識と概念, あるいは類縁化学物質についての知見等を参考にして仮説を立て, それを適用して不確実性を補うという方法がとられている。

例えば, 遺伝子を障害して癌を起こすような発癌物質は, どのように低い濃度でも作用がゼロになることはない(閾値がない)というのも仮説であり, 化学物質の有害影響に対する人と動物の種差, 及び人の間での個体差をそれぞれ10倍とするのも仮説である。この方法は, リスクアセスメントを進める上で有用であるカヾ, アセスメントの結果が適用した仮説に左右されることを理解しておく必要がある。実際に, 複数の機関で実施されたリスクアセスメントが同じ情報から出発しているにもかかわらず違った結論を導くこともありうる。これが, リスクアセスメントを理屈合わせに例えられる所以でもある。

不確実性の補償と関連して, 本年1月に開かれたある国際会議に

おいて, 複数の仮説がある場合に, どれを採用すべきかの基準があるかが話題になった。討論の末, 基準はあり得るだろうが, 突き詰めると一番大切なのは良識だという結論になった。

以上をまとめると, 安全性評価に関連する科学分野における広い知識と物事を健全に判断する能力, 即ち, 良識がリスクアセスメントを援けるための大切な要素と言える。

5. リスクアセスメントを活かすもの

リスクアセスメントは科学的情報に基づいて実施され, 得られた結論(リスク判定)はリスクマネジメントに反映されて, その結果, 人と化学物質とを共存させる体制の整備が強化される。この流れを円滑にすることはリスクアセスメントを活かす道でもあるが, そのためには科学的情報を提供する人(risk scientist), リスクアセスメントの担当者(risk assessor)及び, リスクマネジメント担当者(risk manager)が, 十分な相互理解の下に, それぞれの仕事をいかに実施すべきかの議論を交わすことが必要である。

一方, リスクアセスメントに基づいて実施された対策(リスクマネジメント)は, 究極的にみると一般市民のためのものである。しかし, 科学的に判断されたリスクと一般の人々が肌で感じるリスク(risk perception)との間には大きな開きがある。従って, 一般の人々に対象となっているリスクの内容を, 正しく理解してもらえるように伝達すること(risk communication)も, リスクアセスメントを活かすことになる。

Risk communicationは決して特殊な仕事ではない。つい先日, ア

メリカの雑誌に掲載された化粧品の広告に次のような説明文が目についた。“当社の製品には化学物質は一切入っていません”。それでは容器の中身は真空なのかということになるが, 多分, 製品担当者は合成化学物質は入っていませんと言いたいのであろう。そうだとすると, その説明は天然由来の物質は安全で, 合成化学物質は有害であるという決して正しいとはいえない概念を伝えていることになる。天然由来の物質と合成化学物質の違いは, 単に天然物の中には新規合成化学物質と異なり, 人との接触経験を持っているものがあるというだけのことである。しかも, 人との接触経験の程度はものによってさまざまである。

従って, 製品に含まれている物質については, たとえ人との接触経験があっても, 十分に安全性が保証されているものでない限り, 安全であることをほのめかすような説明文を載せることは一般の人々に間違った概念を伝える結果になる。

6 .有害と無害

すべての化学物質が有害な物質と無害な物質に分けられるならばリスクアセスメントは極めて容易になるが, 状況はそのように単純ではない。化学物質がもっている(内在している)有害性が人に現れるか否かは, その物質と人との接触条件(量, 期間, 経路等)に左右されるからである。例えば, いかに強力な毒物でも摂取量が著しく低ければ毒性は現れないし, 逆に有害性が極めて弱い化学物質であっても大量に長期間摂り続ければ障害を起こすことになる。有害か無害かについてのこのような原則を, パラケルサス(Paracelsus,

1493～1541)は,「すべての物質は有毒であって, 有毒でない物質はない。用量だけが毒と薬の違いを決めるものである」という言葉で表現している。医師としてのParacelsusの言葉を超訳すると「有害でない物質はない。有害でない使い方があるだけだ」(自須泰彦博士訳)となる。

このように考えると, リスクアセスメントは対象とする化学物質について有害でない使い方を決めるための方法であるとも言える。この場合, 有害でない使い方についてのリスクアセスメントによる勧告は, 化学物質によって違いはあるが,「今まで通りの使い方で結構ですよ」から,「この化合物の使い方は, 現在のところ, 研究用と博物館の展示用に限られますね」までさまざまなものが含まれる。

7.ハザードとリスク

リスクアセスメントでは, 3つの基本的な用語, hazard, exposure, riskが使われる。

Hazardは対象とする化学物質が人に与える健康障害, 例えば癌, 腎障害, 視力低下等, あるいはそのような障害を起こす化学物質の性質を意味し, 一般に有害影響または有害性と訳されている。

Exposureは, 人または人集団が化学物質に曝されること, およびその際の条件(濃度/量, 期間, 経路 : 呼吸器, 消化管, 皮膚)を意味し, 一般に曝露と訳される。

Riskは, 日常生活での暴露条件あるいは労働環境での曝露条件等の定められた条件において対象とする化学物質が人に有害影響を発生させる確率を言う。例えば, 100%のリスクとは有害影響が必ず

起こること, リスクが０（ゼロ）とは有害影響が起こらないことを意味する。

リスクは有害影響と曝露の関数として扱われる。まず, 有害影響の中には生命との関わり合いの程度, 影響を受ける器官, 作用機序を異にするさまざまな内容のものが含まれ, リスクの大きさは有害影響の種類によって異なる。一方, 有害影響の発現に関与する要因としては, 化学物質の量と個体の感受性が挙げられるが, 一般的には化学物質の量が重視される。従って, 対象とする化学物質の人の健康に対するリスクを予測するためには, ①その物質がどのような有害性を持っているか, ②有害影響の発現と化学物質の量との関係, および, ③人が日常生活あるいは労働環境などにおいて, その物質にどの程度曝露されるかについての情報が必要となる。

以上をまとめてみると, 対象とする化学物質が人にとってどの程度に危険であるかは, ハザードではなくリスクの立場から判断すべきであるということになる。しかしながら実際には有害影響, ハザードに関する知見のみで人に対する危険性を論議している場合がある。ちなみに, 大量の被験物質を長期間に亘って投与したマウスに肝癌の発生が対照群に比べて増加したという知見だけで, この化学物質を強力な発癌物質と同様に危険視している例がある。産業界の科学者と消費者団体との間の論争の中にはこのような例が多い。

この場合, 科学的にみると分は産業側にあるようにみえるが, 消費者団体側の考えが間違っていると言い切れない例も多い。それは, 有害性影響, ハザードについては明快な知見が得られることが多いのに反し, リスクの判断に必要な曝露および用量反応評価に関する適切な知見が提供されないことがあるからである。実際に, 不十分なデータに基づいたリスクの判断に対して危惧の念を持つのは当然

であろう。リスクアセスメントに際し, 曝露に関する情報が強く求められる所以である。

8.閾値について

話題を有害でない使い方に戻そう。先に述べたように, すべての化学物質が有害性を潜在している以上, 有害でない使い方を工夫することが人と化学物質とを適切に共存させるための前提となる。まず, 有害性を現さない量を見つけ出すことが手近な方法として取り上げられる。そこで閾値thresholdという概念が登場する。閾値はいろいろな分野で使われている。容器に水を徐々に注ぎ, それ以上になると容器の外に溢れ出る直前の量が閾値と呼ばれている。

大学や高校で生理学, 生物学を学んだ人は, 筋肉や神経についての刺激と興奮の関係を扱った実験で閾値の存在を実感したはずである。即ち, 刺激の強さがある一定以上に達すると興奮が起こる。そこで, 興奮を起こさない最大の刺激の量を刺激の閾値と呼ぶ。

リスクアセスメントの領域においては, 閾値をそれ以下では有害影響を発現しない最大用量と定義している。従って, 理屈から考えると閾値は有害性がない使い方を考えるための重要な基準になる。新しい食品添加物や農薬などの開発に際しても, 対象とする化学物質についてその日常での使用量あるいは曝露量が閾値より少なければ安全性が保証されることになる。その意味で閾値はゼロリスクと並んで安全を保証するキーワードと言える。残された問題は閾値をいかに求めるかであるが, ここに難関がある。

砂糖水の濃度と甘さの感覚, あるいは皮膚に加えられる外力や電

流の強さと痛みの感覚の関係から考えると,生体の反応を引き起こすのに必要な外からの刺激の強さには閾値があると推測される。しかし,その閾値は個人によって違いがあることも予想される。同様の事情はリスクアセスメントでの閾値についても当てはまる。例えば,疫学的調査あるいは動物実験によって,対象とする化学物質の人に対する有害影響がある用量までは現れないという知見が得られたとしても,その値を閾値とみなすことはできない。何故なら,もっと大規模な調査あるいは実験を行えば,より低い用量によって影響が現れる個体がみられる可能性があるからである。

一般的に言うと,化学物質による有害性については,各個人に対して閾値があるとしても,その値は個人差を反映して低用量から高用量へと幅広く分布しているとみなされる。問題をさらに複雑にしているもうひとつの理由がある。それは有害影響の種類によっては,閾値がないとみなされる例があるとの論議である。米国EPAでは従来より,発癌物質については閾値は存在しないという前提に立った評価が行われている。

日本およびヨーロッパ諸国においては,発癌性評価のあり方が米国と異なり,通常,遺伝子に対する直接的な障害以外の機序による発癌物質については閾値があるという立場がとられている。なお,米国EPAにおいても発癌リスクアセスメントの新しいガイドラインには,作用機序に関する情報を取り入れた評価の考え方が加えられている。いずれにしても,閾値を求めるための一般的な方法が整備されていないのが現状である。

このように書くと一部の読者から「現在でも動物実験データ等を使って50%発癌量,10%発癌量,50%毒性量等を算出する方法があるのだから,その数式を使って50%,10%をの代わりに0%を代入

すれば閾値の算出も可能ではないか」との質問がでると思う。しかし, 実際にはこれらの計算に用いられている数理モデルの多くが閾値がないという前提でつくられているのである。

ここで有害でない使い方を決める際の閾値の意義を整理してみよう。まず, 閾値の概念は, 有害でない使い方を考える上で極めて有用である。しかし, 個々の化学物質について具体的な数値としての閾値を算出することには技術的な問題がある。そうなると化学物質の安全性評価あるいは有害でない使い方の検討に当たって次の2段階の方策を取るのが実際的である。まず, 対象とする化学物質を有害性の発現に関して閾値があると判断される物質か, 閾値がないと判断される物質かのいずれかに分ける。

次いで, 判断されたそれぞれの立場で安全とみなされる用量を推測する。この手順は, 現在, 食品添加物や農薬等の許容一日摂取量(acceptable daily intake, ADI),食品汚染物質の耐容一日摂取量(tolerable daily intake, TDI)等の設定に用いられている。なお, 第一段階の手順である閾値があるか, ないかの科学的判断はむずかしい面もあるが, 一般的に遺伝子に対する直接的な障害による有害影響には閾値がなく, それ以外の有害影響は閾値があるとして取り扱われる。第二段の手順については次節で述べる。

9 .無毒性量と実質安全量—種差と個人差—

有害影響を示さない用量や実質的に安全とみなされる用量を判断するためには, 通常, 動物実験, 疫学調査からの情報が用いられるが, ここでは動物実験データによる方法について述べる。

1)閾値があるとみなされる化学物質

安全係数あるいは不確実係数を用いて許容一日摂取量(ADI),耐容一日摂取量(TDI)を算出する方法がとられる。

まず, 適切に実施された長期投与毒性試験のデータから動物に有害影響を与えなかった最大投与量を求め, この値を最大無毒性量(No-Observed-Adverse-Effect-Level, NOAEL)とする。このNOAELを適切に決めた安全係数(Safety Factor)で割って, その値をADIあるいはTDIとする。

安全係数には, 通常, 100の数値が用いられるが, これは化学物質の有害性に対する感受性について, 人と動物の種差および人の間での個体差がそれぞれ10倍を越えることはないであろうという経験則に由来するものである。ちなみに, NOAELの値が200mg/kg/dayならば, ADIはその100分の1,即ち, 2 mg/kg/dayとなる。

リスクアセスメントの実施に際し, NOAELを求めるために使われた実験データが不備な場合, 対象とする物質が引き起こす有害影響が発癌や催奇形のように医学的にみて著しく重篤な場合, ならびに用量反応関係の傾斜が著しく急な場合(用量を少し上げただけで有害影響の程度が著しく増強する)には, 100より大きな安全係数を用いる。

最近, 安全係数を経, 験則からではなく, 個々の物質について, 有害影響の作用機序および体内動態(吸収, 分布, 蓄積, 代亂排泄)のデータに基づいて設定し, 種差, 個体差の問題に対応しようとする試みがなされている。別章で述べるように, 1998年5月にWHOの専門委員会で実施されたダイオキシン類についてのTDIの再評価はその例である。なお, 前述のように, 安

全係数によるADIやTDIの算定法は遺伝子に対する直接障害による有害影響については原則として用いられない。

2)閾値がないとみなされる化学物質

有害影響の発現に閾値がないということは,どのように微量であっても人に対して何らかの影響を与えることを意味する。従って,このような化学物質によるリスクをゼロにする方策は,その物質への曝露を避けるだけである。実際,この部類の化学物質を生活環境から取り除くことが人と化学物質の共存を図るための,言い換えると,リスクと生きるための基本的な方策の ひとつである。

しかし,閾値がない有害影響を持った物質の中には自然界に広く分布していて生活環境からすべてを除去することが困難なもの(例:アフラトキシンB1等の発癌性かび毒)や産業上その使用を中止できないもの(例:ベンゼン)も含まれる。これらの物質については曝露を出来るだけ低減する試みが有害影響を 避ける最も重要な対策となる。

この場合,曝露低減の目標値を決めるために,通常,疫学調 査データや動物実験データに数値モデルを適用して,その物質 の人に対する有害影響が実質的に現れないとみなされる量(実 質安全量)が求められる。実質的に安全であることの目安とし て,その量に一生涯曝露した時の有害影響の発現率が10万分の 1 (10-5リスク),あるいは100万分の1(10-6 リスク)になるような量が選ばれる。

確率論から考えると,実質安全量は安全が保証される量とみなされるが,その算出に当たり有害影響の発現を認めていると

いう点で心情的には受け入れ難い面がある。従って,リスクアセスメントの今後の課題として,科学的データ,心理学的影響,社会的インパクトなどを総合的に取り入れて,人々が対象とする化学物質による有害影響の懸念を感じなくなる量,言い換えると有害影響の懸念についての閾値を決める方法の検討が必要になるであろう。この課題は次章で述べる安全と安心を如何に近づけるかの問題でもある。

10.まとめと将来課題

化学物質による健康障害を対象としたリスクアセスメントの基本的な考え方と問題点について述べた。最後に,書き足りなかった点の補足を含めて将来課題について触れたい。

リスクアセスメントは新しい概念ではなく,基本的な方法/考え方はすでに確立され,職業性疾患などの予防に実効を上げている。この概念が,近年,以前にも増して重要視されている背景には,1996年の第一回地球サミットにおいて提案されたアジェンダ21において,持続可能な開発と人類の生活水準の向上のための必要条件が述べられ,化学物質の安全性対策を促進するための作業プログラムのひとつとして,化学物質のリスクアセスメントの実施を国際的規模で拡大促進する必要性を強調している国際的総意がある。その意味で21世紀を生きる人々にとってリスクアセスメトは常識として確実に理解しておくべき概念になると思われる。

リスクアセスメントの知見は,リスクマネジメントに正しく反映され,且つ,一般の人々に広く共有されなければならない。言い換

えるとリスクアセスメント,リスクマネジメント及びリスクコミュニケーションの三者は密に連携していなければならない。その意味で,FAO/WHOの専門家会議では,これら三者をまとめてリスク アナリシスの名称が提案されている。

リスクアセスメントは科学的情報に基づいて進められる。従って,急速な進歩をとげつつある科学の成果のリスクアセスメントへの導入は急務である。しかし,リスクアセスメントが直接に必要とする科学と,現代における最先端の科学との間には開きがあるように感じられる。その意味で,社会の期待に沿った方向へ科学を転換させていくことも必要である。実際に,リスクアセスメントの具体的な局面をみると,新しい研究成果の導入は徐々ではあるが着実に進められている。ちなみに,1996年に米国で立法化された食品品質保護法(Food Quality Protection Act,FQPA)には,複数媒体(大気, 水,食品)を通じて人体に取り込まれる農薬の総合評価,共通な作 用機序を持つ複数農薬による影響の複合評価の必要性が述べられているが,これは科学研究の方向性の転換を求める呼びかけでもある。

その他,ダイオキシン類による健康障害の評価にみられるように,有害性影響の作用機序を確認するために特定の遺伝子をノックアウトしたマウスによる試験が取り上げられている。今後,分子生物学や細胞生物学等を基盤とする新しい解析的知見が評価の資料として広く使われるようになると予想されるが,このような体制を実現させるためには,リスクアセスメント自身も解析と統合の新しい学としての飛躍的な転換が必要となる。(平成13年2月11日)

付記：この原稿は1999年に同じ表題でTASC MONTHLYに掲載した下記小論を書き直したものである。

林 裕造：素顔のリスクアセスメント(1) ーリスクアセスメントは理屈合わすメ ントか？一, TASC MONTHLY No.280, 4-11, 1999.

林 裕造：素顔のリスクアセスメント(2) ーリスクと生きるために–, TASC MONTHLY No.281, 5-10, 1999.

ハザードhazardについて：化学物質に関するリスクアセスメントでは、ハザードは“対象とする要因がもっている(潜在している)有害性”としている。例えば, 対象とする要因が肝障害を起こす物質とすれば, 肝毒性がハザードである。しかし, 1995年に開催されたFAD/WHO専門家会議では, リスクアセスメントの対象を化学物質のみならず, 細菌, 原虫, ウィールス, プリオンなどの生物要因にまでひろげているために, 要因そのものをハザードとしている。例えば, 食品中に大腸菌0157が存在すれば0157がハザードである。 その意味で従来の定義になれている人には違和感がある。しかし, FAO/WHO専門家会議でもハザードが要因のもつ有害性を意味する場合もあ るという文章をつけ加え, これまでの考え方との調整を計っている。従って, ハザードの意味を微生物などの場合には要因そのもの, 化学物質の場合には 要因のもつ有毒性と使い分ければ問題はないように思われる。

II 安全と安心

リスク対策への提言

食品添加剤, 農薬, 環境化学物質についいて企業が実施したリスクアセスメントの結果や政府が定めた許容一日摂取量(ADI),耐容一日摂取量(TDI)等の規制値に対して一般市民(消費者)の理解が得られない例が多い。なぜなのか？。情報の提供が不十分なためであるならば, 情報公開を徹底すれば問題は解決する。情報の内容あるいは評価の過程が間違って理解されているためならば, リスクコミュニケーションによる解決の方法があるはずである。科学者を含む中立の有識者からなるNGOを仲介に立てることも有効な策であろう。このような対策で解決する例はあるとしても決して多いものではない。原因の根は別の所にあるように思われる。例えば原因が科学的問題にあると判断される例でも, 直接的な要因は試験成績や調査成績等の科学的事実ではなく, それらの事実をどのように解釈して最終的な結論を導いたかの考え方にあるのが通常である。

一方, 企業や行政側からは消費者が日常の生活の中で危険を伴う行為をしながら, 一方では起こる可能性が極めて低いリスクを心配しているのは無意味であるとの意見がある。例えば, 米国の統計によると自動車事故による年間の死亡者数は46,000人なので, 生涯にわたってのリスクは65分の1となる。このように高いリスクの行為に身を置きながら, リスクレベルを10万分の1や100万分の1として 決めた規制値に懸念を抱くのは確かに理屈に合わない気がする。この点についての興味深い分析がある。即ち, 消費者は化学物質をリ

スクの観点から3つに分類しているというのである。

第一は絶対に安全(リスクが0), 第二は絶対に危険(リスクが 100%),第三はその中間である。中間にはリスクが限りなくゼロ (0)に近いものから限りなく100%に近いものまで多様なはずであ るが, 消費者にとってはすべてが同一で, 100万分の1のリスクも 50%のリスクも同じに取り扱うのではないかという分析である。極 端に思える分析であるが, この結果が正しいとしても, この様な種 類の問題ならば前述のリスクコミュニケーションの方法で解決する はずである。一方, 性質が全く異なる二種の事例を比較することそ のものが無意味であり, このような比較を試みる事自体に規制値を 無理に正当化しようとする意図が隠されているのではないかという 考えもあろう。やはり両者間の溝は深いのである。

米国の海岸に行くと「ここにはライフガードはいません。御自身の責任(at your own risk)で泳いで下さい」と書かれた立て札を見かける。従って, そこで泳いでいる人達は, その日の気象状況, 自分の体力と健康状態及び水泳の力量を考えて, リスクが低いであろうとの判断に基づいた自分自身の意志決定に従って行動しているはずである。前述のリスクが高いとみなされている自動車の運転についても, その日の交通状況, 車の状態, 自身の体調を考慮に入れて, 自分自身が行動への意志決定を行っている。電車, 船舶, 航空機等による事故の可能性も単純な確率計算では生涯リスクとして100万分の1より高いはずであるが, 多くの人々はそれ程の問題を感じることなくこれらの交通機関を利用している。その背景には, 乗るという意志決定が自分自身にあることの他に, これら交通機関の安全度を自分自身の体験を通じて熟知しているからである。他方, 企業からの安全情報や政府が決めた規制値の場合には, 無理やりに,

見慣れない, 未知の, 他者の意のままになる, 自身の判断が入らない等の心理的な要素が加わっている。その意味で心理的要素を考えると, 交通機関のリスクと化学物質のリスクとを比較することに無理があると言える。

化学物質の使用について国と企業は安全を求め, 消費者は安心を期待しているとも言われている。従って, 安全と安心の間に相容れないものがあるならば, 国, 企業と消費者の間に協調点を見出す事は困難である。しかし, 安全と安心の間に何等かのつながりがあれば, そこに三者間の問題を解決する糸口があるはずである。ここで, 安心は「心を安らかにすること, 心を落ち着かせること, 心配がないこと」と定義されている。従って, 示された安全を安全と受け止めることが出来るならば, 示された安全がそのまま消費者の安心につながる。逆に, 示された安全が安全として受け止められなければ, 安心は生まれてこないことになる。このように考えると, 問題の解決は消費者が国や企業がしめしたものを何故安全として受け入れることが出来ないかの理由を探し当てることである。

米国Rutgers大学環境情報伝達センターのSandman博士によると, 消費者はリスクについての専門研究者が問題にしていないリスクの一面に焦点を当てている。ここで言うリスクの一面とは, 消費者の感情を動揺させる要因の事であるが, 前述の「示された安全から安心が生まれない心理的理由」と共通するものがある。従って, 「国や企業の専門家が化学物質による身体的な障害のみに焦点を当てて, 消費者の感情の動きを無視している」というリスク対策の現状が問題の解決を阻んでいるとも言える。繰り返しになるが, このように考えると, 高いリスクをもつ自動車の運転と極めて低いリスクを想定して決められた規制値との間には, 消費者が受け入れる際

の考え方に本質的な相違のある事が理解される。即ち,前者は自分自身の意志決定による行為であり,後者には他者の意のままになる,自身の判断が反映されない等の心理的要素が加わっている。

消費者が持っているリスクに対する感情的要素はさまざまであろうが,現状のリスク対策を受け入れない理由の根底に企業や行政に対する不信感があるとすれば,それをいかに取り除くか,あるいはいかに和らげるかが問題を解決する道であろう。

(平成13年1月2 日)

参考文献

林裕造(1999):安全と安心,生活と環境6月号,13,
(財)日本環境衛生センター

林 裕造(1999):素顔のリスクアセスメント(2)−リスクと生きるために一, TASC MONTHLY, 3, 4一 11,(財)喫煙科学研究財団

III 食品事故における危機管理 "まさか"への対策とその対応

はじめに

食品事故の問題がほとんど毎日のようにメディアに取り上げられ,消費者はそのたびに「またか」という怒りや動揺とともに,科学技術が進歩したこの時代に「なぜか?」とのとまどいを感じています。

確かに,過去四半世紀における科学技術の飛躍的な進歩に伴い,食品産業における開発·生産技術の向上や食品流通の国際的拡大には目覚ましいものがあります。しかし,現在注目されている食品事故のほとんどすべてが,技術革新などに関連するような次元の問題ではなく,むしろ食品の安全性確保に不可欠な基本的姿勢と具体的な対策の見直しによって解決できる問題なのです。

安全性については万全の対策が講じられているとの反論もあるでしょう。実際にわが国ではリスクアセスメントとリスクマネジメントに基づく安全対策が食品企業を含む多くの分野に定着しつつあります。食品の生産現場を解説つきで見学すると,どこの企業においても現時点における最善の安全対策が施されているように感じられます。しかし,食品事故が発生している現実を考えると,万全とされる安全対策自体,あるいはその運用のどこかに問題,もしくは不備があるはずなのです。これが安全対策の見直しを必要とする理由

です。

安全対策の見直しにあたり,そのよりどころとして危機管理の考え方が有用です。その理由は後で述べますが,危機管理の立場から見ると,安全性の確保に必要なすべての要因,特に“まさか”と思われるような要因への慎重な対応が求められるからなのです。

1.危機管理とは何か

危機管理は従来より「その時点では予測することができないで発生した緊急事態への組織的な対応」と解釈されています。したがって文字どおりに考えると,危機管理の中心課題は緊急事態の発生に伴う二次的災害への対策,すなわち事後対策にあるようにみえます。しかし人的被害,経済的損失などを含め損害を減少させるためには,管理の目標を緊急事態への事前対策,すなわち事故の発生防止に向けるほうが有効なのです。

1)危機管理における「事前対策」と「事後対策」

危機管理が意味している「緊急事態への組織的な対応」には,次に述べる事前対策と事後対策の二つの事項が含まれています。

① 事前対策：緊急事態(事故)の発生に関係があると推定されるさまざまな要因を分析して,事故の発生を防止する方策を検討し,それを実施する。

② 事後対策：予想される事故の発生に対応するための準備,教育,訓練を行い,事故の発生に際してこれらの方策や準備に基づいて被害の減少に努め,さらに回復計画をなるべくすみやかに実

行に移す。

なお危機管理を事後対策に限り，事故の発生防止対策をリスクマネジメント（リスク管理）として別に扱う考え方が一般的なのかもしれません。しかし，実際には事前対策と事後対策を合わせることにより，初めて効果的な危機管理が可能になるのです。リスク管理と危機管理はお互いに補い合ってより完全な安全対策がつくられるともいえます。

2) “予測しえなかった”ことの解析が重要

本稿では危機を「その時点において予測することができないで発生した緊急事態（事故）」と定義しましたが，この“予測しえなかった”には，次のようなさまざまな意味があるのです。

① 事故の発生条件についての知見があまりにも乏しくて，予測がまったく立てられなかった。

② 事故の発生条件についての解析が間違っていた。その結果，事故が発生する可能性を低く見積りすぎていた。

③ 事故の発生予測について大きな間違いはなかったが，対策が不適切であったために事故が発生した。

なお，不適切な対策のなかには，初めから不適切であった場合と，当初は適切にとられていたが，なんらかの理由で不十分になった場合，の二種類があります。

“予測しえなかった”ことの解析が危機管理の体制を改善するための重要な鍵になるのです。ちなみに，新潟水俣病の発生（1965年），カネミ油症事件（1968年），大腸菌0157による食品汚染（1996年），黄色ブドウ球菌毒素による乳製品の汚染（2000年）等の食品事故の 実例について“予測しえなかった”のいずれの部類に属するかを考

えてみてください。答えのなかから危機管理あるいはリスク管理の不備な面が浮かんでくるのではないかと思います。

3)危機が何であるかを明確に

ここで述べた危機管理の考え方あるいは枠組は食品事故だけではなく, 原則的には, すべての種類の危機に通じますが, 具体的な管理の内容は対象とする危機の種類(自然災害, 犯罪, 経済状態の急変, 事故など)によって変わってきます。したがって, 役に立つ危機管理の組織. 体制をつくるためには, 対象とする危機が何であるかを明確にしておくことが大切です。

2.食品事故に由来する危機とは何か

1)食品事故における危機

食品事故における危機とは, 食品の摂取が原因となった健康障害および社会的影響を意味しますが, ここでは健康障害すなわち広義の食中毒に由来する緊急事態を取り上げることにします。

これらの緊急事態のなかには, 重篤な健康障害の発現によって見い出されたきわめて深刻な例(実例：メチル水銀の長期摂取による中枢神経障害)から, 動物実験の結果に基づいて人に対する健康障害が疑われた例(実例：サッカリンの摂取による膀胱がん発生の懸念)に至るまで, さまざまなもの：ˆ含まれています。

そこで食品事故における危機の実態を明確にするために, 食中毒とは何かを考えてみます。

2) 食中毒とは

食中毒は食品衛生法によって定義された概念ではありませんが,一般に,「食品,添加物,器具または容器包装に含まれた,もしくは付着した微生物,化学物質,_然毒などを摂取することにより起きる衛生上の危害」,すなわち飲食に起因する危害と解釈されています。ただし,食品衛生法の目的から考えると,食中毒はこれらの危害のうち行政的対応(調査,拡大防止の措置,再発防止の措置)を必要とするものに限定されます。

医学的にみますと食中毒は,従来,食品の摂取後に起こり,急性の経過を示す健康障害のみが対象とされていたのですが,現在ではその範囲がアフラトキシンB1(カビ毒)の長期摂取による肝がん,カドミウムの長期微量摂取に伴う腎障害,メチル水銀への長期微量暴露による脳障害などの化学物質の慢性影響にまで拡大されています。

さらに,厳密には食中毒とはいえませんが,栄養の過不足やかたよりに伴う健康障害も食品事故に由来する危機に入れられることもあります。

3) 食中毒の原因の分類

食中毒の原因は多様ですが,次のように分類されます(小島康平:食品衛生誌33,314〜316,1992)。

① 食品中の天然有害成分:キノコ毒,カビ毒,魚毒,貝毒などの有害成分

② 生物的汚染:微生物,微生物の生産する有害物質,原虫,寄生虫など

③ 添加物質:意図的添加物質,残留農薬,飼料添加物の移行など

④ 環境汚染物質:ダイオキシン類,PCB,メチル水銀,カドミ

ウム, ヒ素など

⑤　保存, 製造加工あるいは調理の過程において生成される有害物質：ニトロソ化合物, ヘテロサイクリックアミン類など

⑥　過誤による有害物質の混入

これらの原因のうち, ②の生物的汚染については専門書を参考にしてください。

4)食品添加物による中毒の実例

誤解を避ける意味で追加しますと, ③の意図的添加物質である食品（添加物）については, 「使用が許される食品」と「使用してよい最大量」が決められています○したがって, 適切に使用されている限り食品添加物により中毒が起こることは, 通常考えられません。

しかし, 許可された時点では予想しなかったような使い方をしたために, 中毒が起こった例もあるのです。わが国での例としてニコチン酸を, 外国での例として亜硫酸塩類を紹介します(表1)。

表1食品添加物による中毒の実例

食品添加物	内　　容
ニコチン酸（日本での実例）	主な用途は栄養強化と食肉加工品の色調保持であるが, この物質を古い肉に使用して新鮮な肉に見せかけるような使い方をする者が現れ, それとともに, 昭和55 (1980)年から56年にかけてニコチン酸の過剰摂取による中毒症状（皮膚の紅潮, 発疹, せき, まれにショック様症状）を呈する例が日本各地にみられた。昭和57 (1982)年より食肉および鮮魚介類には使用してはならないこととなった（環食第52号, 昭和57年）
亜硫酸塩類（米_での実例）	米国のサラダバーでは, 以前, 野菜, 果実の褐変を防ぐ目的で亜硫酸塩類が用いられ, そのために喘息様発作を起こす中毒例が頻発し, 死亡事故も発生した。昭和61(1986)年に米国食品医薬品庁（FDA)は, 10ppm以上の亜硫酸塩類を含む食品に表示を義務付けた

「食中毒予防必携」P165～p166 (1998年)（社）日本食品衛生協会発刊

これらの例についても,先に述べた“予測しえなかった”のどれにあてはまるかを考えてみてください。

3. 食品事故を防止するための基本的方策

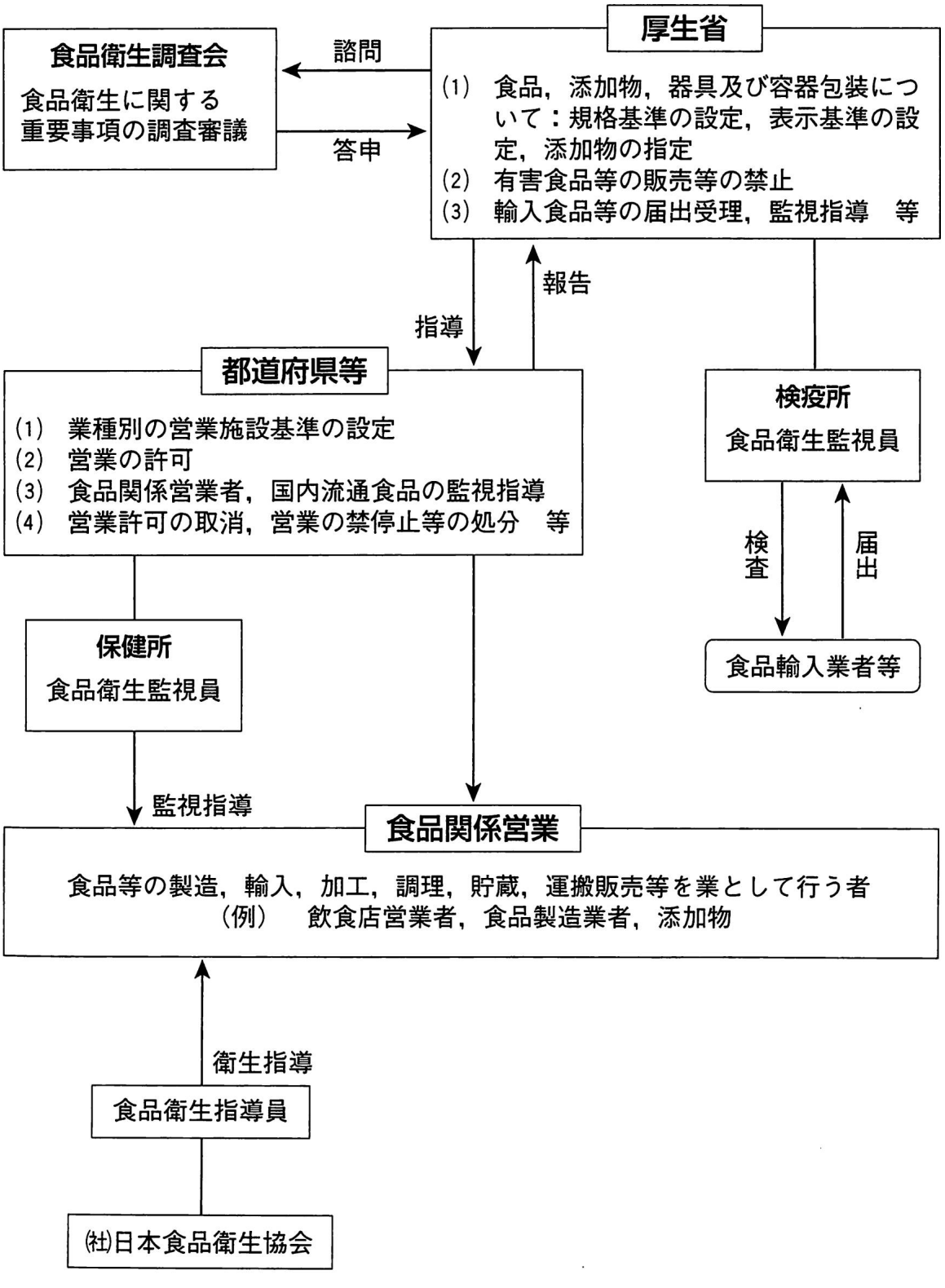
1)生産現場から食卓までの管理

食品事故を防ぐための最善の方策は,安全が保証された食品を消費者に提供することといえます。そのためには,食品が生産･加工される現場から消費者の食卓に至るまでの食品の流れを,安全確保の立場から厳重に管理する体制をつくり,その機能を十分に発揮させることが基本になります。このような体制は,食品の安全性が確保されているかどうかをモニターする役割を果たすので,適切に運用されれば,危機の発生を実質的被害が生じる前に防止することが可能になります。

現在,生産現場の段階で食品の安全性を確保するためにHACCP（後述）が導入され,その他の流通段階については食品添加物,残留農薬,汚染物質の検査を中心に,保健所および検疫所の食品衛生監視員による監視･指導がなされています。加えて,社団法人日本食品衛生協会の各都道府県市支部単位に養成された食品衛生指導員による自主的な衛生指導が実施されています。

食品衛生法は,本来,飲食に起因する衛生上の危害の発生の防止を目的とした法律です。食品衛生監視員による業務を含め,日本における食品衛生行政の概要を(図1)に示します。

図1.食品衛生行政の概要



《危機に対する高度な管理体制の整備が必要》

わが国では食品の供給を国外に求める比率が高く，さらに消費者の過半数が大都市に集中しているので，生産現場から食卓までの全過程が物理的に著しく長大で複雑です。そのような関係から，危機の発生とその影響の波及に対して，高度な管理体制の整備が要求されます。

そのための具体的な対応として，関係省庁間あるいは自治体間の綿密な協力体制，現場における監視･指導の強化，食品衛生監視員の増員と適正配置，試験研究機関の補強，全国の食品衛生協会ならびに食品衛生指導員の活動の拡充･強化とレベルアップなどがあげられます。

最も重要な事項は，食品関連企業における安全対策に関する基盤を整備し，行政との協力体制を強化することにあると思います。

2) HACCPと総合衛生管理製造過程

ＨＡＣＣＰ（危害分析重要管理点=Hazard Analysis Critical Control Point)は，1960年代に開始されたアポロ計画における宇宙食の開発にあたり，微生物学上の安全性を確保するために，アメリカ航空宇宙局(NASA)が中心となって策定した制度です。

わが国においては平成7年の食品衛生法の一部改正に伴い「総合衛生管理製造過程」の承認制度が設けられましたが，この承認制度は各工場の食品ごとにHACCPによる衛生管理について厚生大臣の承認を受けるというものです。

HACCPによる安全性の確保

HACCPによる安全性確保の手法は，これまでのように最終製

品の検査によって食品の安全性を保証しようとするものではなく，危害分析(HA)に基づき，食品の原材料，製造工程において重点的に管理すべき事項をCCP（重要管理点）として定め，それらを連続的に管理することにより，製品の一つひとつの安全性を保証しようとする衛生管理の方法です(表2)。

表2 HACCP手法の7原則

原則	分析･設定等	内　　容
原則1	危害分析 (Hazard Analysis)	原材料の仕込みに始まる食品の全製造･加工の工程で発生するおそれのある危害の原因，重篤度，発生頻度を調査分析する(HA)
原則2	重要管理点の決定 (Critical Control Point)	危害分析の結果に基づき，全工程のなかで何らかの措置を講ずれば危害の発生を防止でき，工程を重要管理点(CCP)として定める
原則3	管理基準の設定	重要管理点ごとに管理の基準を定める
原則4	モニタリング方法の設定	危害の発生が防止できていることを確認するためのモニタリング方法を設定し，常時活用する
原則5	改善措置の設定	重要管理点の管理状態が不適切な場合に講じるべき改善措置を設定する
原則6	検証方法の設定	HACCP手法が適切に機能していることを確認するための方法を定める
原則7	記録および 各種文書の保存	HACCP手法に従って，行った管理内容をすべて記録･保存する

HACCPは食品の安全性を確保するための最善の手法とされていますが，それは適切につくられたHACCPが正しく運用されているという条件での話です。その条件が満たされないと，この手法は大きな被害を招きかねないのです。次にこの点を考えてみましょう。

HACC Pが正しく運用される条件

① HACCPは食品ごとにつくられますが,危害が同じで,重要管理点もほぼ同じであれば,食品をグループ化して同じHACCP計画に包括してよいことになっています。この考えは効率および経済性の立場からすると,賢明ですが,グループ化が適切でないと安全性の保証に反することにもなります。したがってグループ化を考える際には,そのグループ化が「安全性の確保に影響を与えないこと」の確認が必要です。

② ある食品もしくは食品グループについて,つくられたHACCPは決して固定したものではなく,技術の進歩などに伴って必要に応じて改正されるべきであると考えられています。当然のことなのですが,この場合においても改正が「安全性確保の観点から適切か否か」の慎重な判断が必要です。

③ HACCPでは防止しえない問題があるといわれています。そのとおりと思いますが,この考えを強調して,HACCPの適用に手を抜くと安全対策の弱体化につながります。HACCPが及ばないと判断される問題については,HACCP以外の方法による対応を積極的に考えることが先決です。

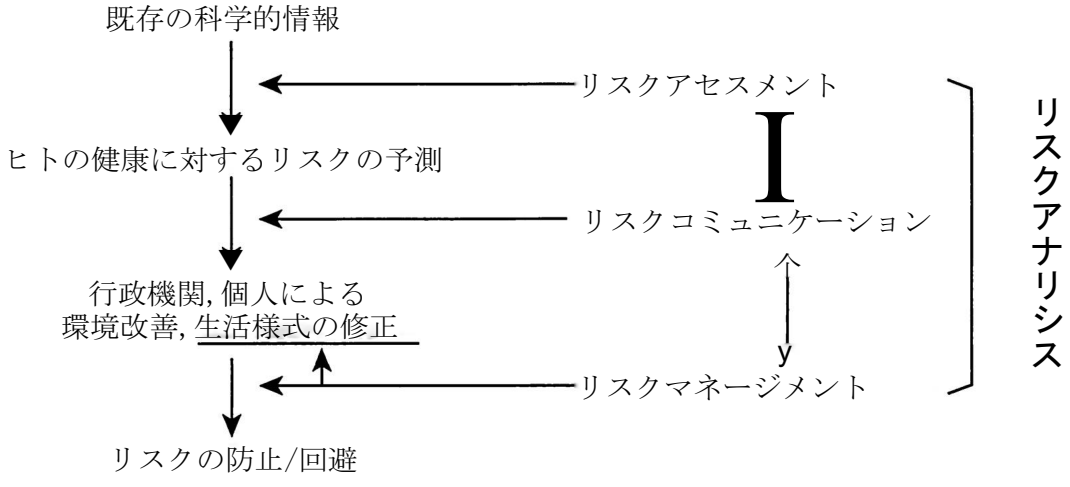
3)リスクアナリシス(リスク分析)

化学物質や病原菌がヒトの健康に対してどのような有害影響を,どの程度に及ぼすかを評価し,その評価結果に基づいて,それらの要因による障害を防止する方策を立てる一連の仕事は,さまざまな安全対策の検討の場で行われてきました。

1995年にWHO(世界保健機関)は,それらの方法を食品の安全性評価に応用する基本的な考え方と,具体的な方策をリスクアナリ

シス(リスク分析)の名称で提案しています。(図2)

図2.科学的情報を食品の安全性確保に反映させるための手順



リスクは科学的に判断されるが, その結果を実生活へ適切に反映させることによりリスクの防止/回避が実現する

リスク分析はリスクアセスメント, リスクコミュニケーションおよびリスクマネジメントの三つからできています。リスク分析の言芋細は別論文(東野正明：リスク･アナリシスの食品規格問題への応用について, 食品衛生研究45: 7～18,1995)に譲り, ここでは危機管理と関係のある用語の説明にとどめます。

表3用語の説明(1)

リスクアセスメント：

化学物質への曝露による有害影響を評価する作業/方法

リスクマネージメント：

有害影響の発現を回避/減少させるための方法の検討/選択/実施

リスクコミュニケーション：

リスクアセッサー, リスクマネジャーおよびリスクに関心をもつ人々の間で情報交換

表4用語の説明(2)

ADI: Acceptable Daily Intake

許容一日摂取量：健康上のリスクを伴うことなく生涯にわたり毎日摂取することができる単位体重当たりで表現された量(食品添加物, 農薬等)

NOEL: No-Observed-Effect-Level

無作用/影響量；毒性試験/疫学調査において, 対照と区別されるような変化を起こさない最大用量

NOAEL : No-Observed-Adverse-Effect-Level

無毒性量；毒性試験/疫学調査等において, 毒性の発現が認められなかった最大用量

付：動物の種, 系統, 年齢, 数によって値が相違する

LOAEL: Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level

最小毒性量：毒性試験/疫学調査等において, 毒性の発現が認められた最小用量

4. 緊急事態発生時の対策と危機管理体制の整備

1)基本理念

食品企業は人びとに対する食品の供給者として, 製品の安全確保と品質保証に万全を期する社会的責任をもっています。危機管理体制の整備もこの理念のもとに進められるべきものでしょう。そのためには緊急事態の発生に対して, 当事者意識をもって, 明確な責任体制下で対応する方針を示す必要があります。

2)情報の収集と解析･評価

食品事故の発生あるいはその懸念に関する情報は, 通常生産現場から食卓に至る全過程のいずれかの段階から思いがけない時期に発信されます。そのために企業は情報を受け入れる部所を設置し, 夜間. 休日を問わずに機能する体制をとることが大切です。

窓口の段階で, 寄せられた情報が正しいか, 意味があるかを判断して, ふるい分けることは慎しむべきです。そのような行為は責任の所在を曖昧にし, 情報の評価を誤らせることにもつながるからです。情報の意味づけは解析･評価の段階にゆだね, すべての情報は, まず受け入れるべきものです。

情報の解析･評価には, ①その情報が緊急事態の発生につながるか否かの判断のほかに, ②原因の追求についての解析もあり, 厳密には両者を区別しえないのですが, 当面は①についての解析が重要です。

危機の発生がありうると判断された場合には, それを確認するために情報の収集を広げるとともに, 対策の決定の段階に入る必要があります。

3)対策の決定と実施

責任体制が明確な対策本部を設置し, 事態への迅速かつ適切な対応をはかります。対応すべき事項には, 主として次の五項目が含まれます。

① 緊急事態の正確な状況把握
② 被害の発生予防と拡大防止を含む対策の決定
③ 行政への報告
④ 情報の公開

⑤原因の究明

被害の発生予防と拡大防止を含む対策の決定には,迅速で的確な対応が必要とされますが,対策の決定にあたっては消費者の安全を最優先に考えるべきです。その意味で,簡易包装の弱点をつかれて異物を混入したとの脅迫を受けたS製薬およびT薬品工業が,犯人から指摘された製品のみでなく,同様の包装をした他製品の回！(又にも踏み切った対応が高く評価されています。

情報の公開に関して,日本大学国際関係学部の大泉光一教授のグループは,危機広報の原則として四つの事項を示していますが,企業にとって参考にすべき意見と思います。

① できるだけ早く,できるだけ多くの事実を公表する
② 経営トップが事態収拾に参加していることを示す
③ 決してうそをつかない
④ 経営トップが誠心誠意,反省を示し,過失を率直に認める(以上,毎日新聞大阪,2000年7月11日夕刊)

原因究明は当該事態への対応だけでなく,これまでの安全対策への改善措置を検討するための重要な事項といえます。なお,原因の究明は,生産現場から食卓までの全過程について,異常の有無を追求すれば可能なように思われますが,実際には技術的に困難な面があり,企業以外の専門家の協力が必要とされる場合が多いと考えられます。

4)教育と訓練

危機管理は一部の人にまかせるだけでなく,企業全体の理解と協力による対応を必要とする問題です。そのためには,現在,企業内で実施されている安全対策や危機管理の方策についての教育.訓練

が必要です。

たとえば,過去に起こったさまざまな食品事故とその際にとられた対策の実例についての検討,およびそれらを参考にしたシミュレーション(模擬体験)が効果的な学習法と考えられます。

5)危機管理での注意事項

「まさかの発想の盲点をつかれるな」という警句があります(竹村健一.佐々淳行著『日本の危機管理はこれでよいのか』致知出版社)。

“まさか”とは発生する確率がきわめて低いことを意味しているので,“まさか”の判断で多少の手抜きをしても危機は起こらないと考えがちです。しかし,危機が起こることはあるのです。何故か?実は多くの場合,危機の発生には複数の原因が直接的または間接的にからんでいるのです。したがって,ある要因について“まさか”の判断で多少の手抜きをしても,ほかのさまざまな要因への対応がしっかりしていれば,“危機”が発生する可能性は低いといえます。しかし,一つの要因について手抜きをするような例では,ほかの要因についても“まさか”の判断による手抜きが加わっている場合が多いと考えられます。

一つの要因についての“まさか”は,ほかの要因についての対応がしっかりしているからこそ,“まさか”なのです。“まさか”の判断での手抜きが積み重なると,“まさか”がまさかでなくなり,危機が発生するのです。

5.　行政による対応

1)　『健康危機管理基本指針』

厚生省は腸管出血性大腸菌0157などによる食中毒の発生や, 新 型インフルエンザを含む新興. 再興感染症などが原因となる国民の 健康危機に迅速かつ適切に対応するために, 『健康危機管理基本指 針』を示しています。

そのなかで健康危機に対する全体的な扱いを, 厚生大臣官房厚生科学課健康危機管理対策室に一本化し, 危機の種類によってそれぞれの担当部局が対応する管理体制を定めています。

2)　『食中毒健康危機管理実施要領』

食中毒による健康危機管理については, 生活衛生局がその担当部局として『食中毒健康危機管理実施要領』を公示し, 食中毒発生時における対応について述べています。

それによると食品保健課が窓口となって, ·情報の収集と分析, ·対策の決定, ·食品衛生調査会および研究会での検討, ·輸入食品への対策, ⑤情報提供を中心に対応する方策がとられることになっています。

厚生省では, 食品保健課のほかに次の課が食中毒に関連をもっています。

乳肉衛生課：乳肉その他動物性食品の場合

食品化学課：添加物, 農薬, 容器包装の場合

水道整備課：飲料水に関係する場合

結核感染症課：感染症である場合

『食中毒健康危機管理実施要領』では情報の収集と伝達がかなり

具体的に示されているので,その内容の一部を紹介しますが,その他の事項についても内容はかなり具体的に示されていますので,熟読する価値は十分にあります。

なお,この『実施要領』に盛られている内容が十分に機能していくためには,今後,インフラの整備などの準備期間が必要でしようが,政府が危機管理に積極的な取り組みを示していること自体,高く評価されると思います。

付.　食中毒健康危機管理実施要領(抜粋)

1. 都道府県からの情報収集

(1)都道府県等の食品衛生主管課を窓口として,当該地域における食中毒の発生情報等の収集に努める。

⑵ 食品保健課は夜間休日における連絡先を都道府県,政令都市および特別区に示し,都道府県等からの緊急報告を受ける。

(3)重大な食中毒が発生した場合,その必要性が認められる際には,食品保健課は現地へ職員を派遣し情報収集を行う。

2. 食中毒に関連する情報の収集

食品保健課は国立感染症研究所,国立医薬品食品衛生研究所等の国立試験研究機関と連携して,また世界保健機関(WHO),食品規格委員会(CODEX),米国食品医薬品庁(FDA)および米国防疫センター(CDC)等を通じて,食中毒に関連する情報の収集に努める。

3 .食中毒情報の関係部局等への伝達

⑴ 食品保健課は, 入手した食中毒に関する情報のうち, 生命への危険が懸念されるもの, または生命への危険は小さいが発生規模が大きいもしくは広域にわたると懸念されるものについては, 生活衛生局企画課および生活衛生局長に伝達する。生命への危険が強く懸念される場合等には, 厚生大臣にすみやかに伝達し, 重篤かつ大規模な食中毒が発生した場合には, 必要に応じて内閣総理大臣に伝達する。

⑵ 食中毒の発生情報については, 生活衛生局長, 企画課, 乳肉衛生課, 食品化学課, 大臣官房, 結核感染症課, 国立感染症研究所, 国立医薬品食品衛生研究所等にすみやかに配布する。

⑶他省庁の所管する事務にかかわる健康危険情報については, 必要に応じて当該省庁に情報を提供するとともに, 密接に情報交換を行う。

文部省体育局：学校給食に関連する場合

農林水産省担当部局, 水産庁, 食糧庁, 林野庁：食品製造, 流通業に関係する場合

おわりに…危機管理における重要な留意点

執筆にあたり危機管理やリスク管理に関する多くの資料に目を通しました:ˆ, その際に三つのことを痛感しました。

第一に, 適切な危機管理の体制がつくられたとしても, それが意図する機能を発揮するためには, その危機に関連をもつ多くの人びとの理解と協力が必要であることです。

その意味で, 米国においてHACC Pを各種食品の安全性対策に導入する準備段階として, 産･官. 学および消費者を含めた教育,

訓練, 公聴会が積極的に行われているとのことですが, このような取り組みは問題への対応としてきわめて有用と思います。

第二に, 食品事故による危機の事例を分析してみると, 科学的情報を安全対策に反映させる際の考え方の不備が, 原因の根底にあったと思われる例が, 多いのに驚かされました。前述の”まさか”との判断による手抜きはその代表ですが, 逆に, 感度の高い, 新しい分析技術や検査技術による成績を, その意味づけを十分に考えることなく危機管理に取り入れて事態を混乱させた例も少なくありません。

やはり人びとの健康危機を対象とした管理体制を確立し, それを適切に運用していくためには, ヒトの健康に対する影響を正しく評価するうえで, 真に役立つ安全性科学の理解が不可欠と考えられます。

第三に, 健康障害とは直接的な関係のない食品事故による危機もあるのです。その多くは地域に特有な食文化を軽視したために起こった社会的困乱です。食文化はそれぞれ地域における生活様式, 食習慣, 気候, 風土, 宗教の戒律等を背景に長い歴史を経てそこに住む人々の暮しの支えとしてつくりあげられたものであり, 科学的根拠に乏しいというような単純な判断で軽視すべきではありません。例えば, イスラムの教えに適合していることを示す「ハラル」と呼ばれる認証制度についての判断のあやまりが原因となったインドネシアにおけるA社の事件は宗教の戒律に関する認識の甘さに基づくものであり, 危機管理の立場からすると事前対策の不備が指摘されます。（平成13年1月18日)

付：この原稿は(社)日本食品衛生協会から刊行されている「食と健康11: 8-23(2000)」に掲載した小論を書き直したものです。

IVこれからのIPCSに対する期待と要望

国際化学物質安全性計画(IPCS)は設立後はや20年, その間に刊行された環境保健クライテリア(EHC)は200冊を越えるが, それぞれのEHCが各国における関連行政課題に対応するための基礎資料として適切に使用されているとすれば, それだけでも国際協力事業としてのIPCSの意義は素直に認められるであろう。同時にEHCの作成と編集の作業そのものがリスクアセスメントおよびレギュラトリーサイエンスに関する国際的な情報交換と意見調整の場として機能している事実も見逃すべきでない。従って, 様々な批判があるとしてもこれまでに経過したIPCSの20年は, 兎に角も, 国際的協力事業としての評価が認められる20年であったと言える。

一方, 現在の20年間は科学技術の急速な進歩と社会情勢のめまぐるしい変動からみると決して短い期間ではなく, ちなみにEHCの内容についても1980年代の初頭と1990年代後半に刊行されたものの間には著しい相違がみられる。その意味でIPCSがこれからも引き続き国際協力事業としての有意義な役割を担っていくためには, 生命科学を中心とする新しい研究成果の導入と社会変動への対応を心掛ける必要がある。IPCS内部でも, 1994年における“化学物質安全性に関する政府間会合(IFCS)の中核としての位置づけ, 更には本年2月における実行責任者の交代に伴って体制の基本的な変革が計画されているようであるが, ここではEHC, HSG, CICAD等のIPCSからの各種刊行物

のユーザーの立場からIPCSへの要望を述べたい。

化学物質の安全性に関する国内の調査会や審議会において参考資料として配布される関連EHCを通読していると, 何時もの事ではあるが, それがもつ国際機関刊行物としてのメリットとデメリットの両面が感じられる。メリットとは関連情報の調査と評論の信頼性であり, 特に個々の公表データについてその信憑性が科学的/技術的立場から慎重に調べられている。一方, デメリットとはデータの解釈·考察および最終の安全性評価に使われている科学的考え方·手法が最先端のアカデミアに比してかなり立遅れている点である。EHCを読み終わった時に感じられる物足りなさの原因もそこにあるような気がする。

勿論, 国際的な機関による評価である以上, 理論や概念の適用についても慎重であるべきではあるが, 専門学会において注目されている理論を全く無視した評価に終始することは, 国際機関が安全性に関する基礎研究を精神的に阻害する結果につながりかねない。やはり国際学会において完成度が高いと目されている安全性評価に関連する考え方は多少の問題が残されているとしても, 考慮すべき問題点を併記する等の条件で最終評価に適用する方が, アカデミア, 行政, 消費者を含めた大方の納得が得られるように思われる。ちなみに, EHCではないが国際問題に対応した評価作業として1998年に実施されたダイオキシン類の基準値の見直しに関する専門家会議(WHO欧州環境保健センターとIPCSの共催)では1990年における同物質についてのWHO専門家会議とは全く異なった方式の評価が行われている。即ち, 1990年の会議では毒性発現の機序あるいはヒトへの外挿性からみて適切ではない事が推定されていながらラットの長期試験による肝発がん

のデータに基づいた評価が行われており, 一方, 1993年の評価ではダオキシンの毒性発現が標的細胞に存在するアリル炭化水素受容体(AhR)との結合から始まること, ダイオキシンAhRの親和性には著しい種差がある事およびダイオキシンの体内動態に関する研究知見を導入している。ダイオキシンについての1998年の評価は分子生物学レベルでの作用機序と体内動態の知見を全面的に導入したWHOとしては始めての試みとして注目されるが, 実際面では, 今後実施される作用機序等に関する新しい研究知見を取り入れて修正·補足しうるメリットをもっている。

現在トキシコロジーは関連生命科学分野の研究成果をふまえて飛躍的な進歩を遂げつつあり, リスクアセスメントの革新に応用しうる多くの知見が得られている。その意味で現在IPCSが新しく計画している課題“ Harmonization of Approaches to Risk from Exposure to Chemicals”の進展が期待される。更に近い将来, 遺伝子多型の知見の導入による毒性発現の個体差についての研究がIPCSの課題として取り上げられるべきであろう。

EHCは水銀に関する報告から始まり, 現在までに個別物質についての評価および評価手法を含めて214冊が刊行されている。しかし, それらの中には内容的にOECD, IARC等の他国際機関からの刊行物と共通しているものがあり, IPCSに特異性の高い課題の選択を真剣に考え直す時期に来ている。今後の方針としてPCSはEHCの対象に中毒症例を中心とする化学物質のヒトに対する健康障害の調査が大きく取り上げるとの事であるが, その成果が期待される。逆に, 物質としては他機関と重複してはいるが, ヒトへの影響に関しては別々の評価

を必要とする場合があり, その例としてカドミウム(Cd)が挙げられる。Cdのヒトに対する健康障害としては労働環境における比較的高濃度のCdへの短期あるいは中期の経気道曝露による影響と自然環境に存在する低濃度Cdへの経口による長期曝露の影響がある。OECDでの評価の対象は主として前者になるが, IPCSでは後者についての評価が主体となるべきである。

しかし, 1992年に刊行されたCdについてのEHC134ではヒトの健康影響についての最終評価に際し, 労働環境での影響を微量·長期曝露の条件に外挿し, その結果の正当性を微量長期曝露に関する不十分な公表データで確認するという手法が取られている。Cdの体内動態は1日当りの摂取量により異なり, 特に微量曝露による生体内半減期は高用量曝露の場合にくらべて長いという特徴をもっている。従って, 労働環境での知見を単純に外挿しても微量長期曝露による影響に関する正しい結果は得られない。その意味でIPCSは一生涯にわたる経口曝露条件におけるCdの健康影響の評価に関する調査を独自に開始すべきであろう。

1992年の環境サミット(UNCED)で採択された行動計画アジェンダ21の第19章にはヒトと化学物質との適切な共存関係を維持するために必要な事項が提案され, IPCSはそれらを推進するための組織として位置づけられている。従って, 国際協力事業としてのIPCSの活動には今後更に期待が寄せられるはずである。　　(平成12年5月6日)

付：この原稿は平成12年10月に国立医薬品食品衛生研究所, 化学情報部が刊行した「国際化学物質安全性計画(IPCS)への協力1980-2000年」に掲載した小論である。

Vダイオキシンと内分泌かく乱化学物質

a-ダイオキシン類はヒトの健康障害を起こしているか

はじめに

セベソでの化学工場爆発事故(1976年)による汚染禍,および北九州(1968年)と台湾中部地方(1976年)で発生した油症事件にみられるように,短期間であっても高濃度のダイオキシン類に曝されると(大量のダイオキシン類を体内に取り込むと)重篤な健康障害が起こる。では,日常の生活を通じて,われわれがきわめて微量のダイオキシン類を生涯にわたって摂取し続けたならばどうなるのか?動物実験によると,きわめて微量の2, 3, 7, 8-TCDD(後述)を混じた餌を2年間ラットに与え続けると肝腫瘍が発生するが(Kocibaら, 1978)[1],ヒトではどうなのか?

これらの問題に答えるためには,短期間の高濃度曝露による健康影響に関する知見から長期間の低濃度曝露による影響の推測,化学物質に対する生体反応の種差の外挿など,リスクアセスメントに使われる考え方.理論が必要である[2]。そこで,表題の設問「ダイオキシン類はヒトの健康障害を起こしているか」について,リスクアセスメントの立場から解説してみたい。

1.ダイオキシン類についての基礎知識

ポリ塩化ジベンゾジオキシン(PCDD)とポリ塩化ジベンゾフラン(PCDF)をダイオキシン類と総称する。図に示すように, 化学構造の1～9の位置に付く塩素の組み合わせにより, PCDDには75種の, PCDFには135種の異性体が存在するが毒性について広範な情報が得られている物質は2, 3, 7, 8-TCDD (2, 3, 7, 8-tetrachloro-dibenzodioxin)に限られる。そのほかにポリ塩化ビフェニル(PCB)の異性体のなかで扁平構造をもつグループ, コプラナーPCB (Co-PCB)がPCDDやPCDFに似た生物作用を示すことから, わが国ではダイオキシン類にCo-PCBを加えている。

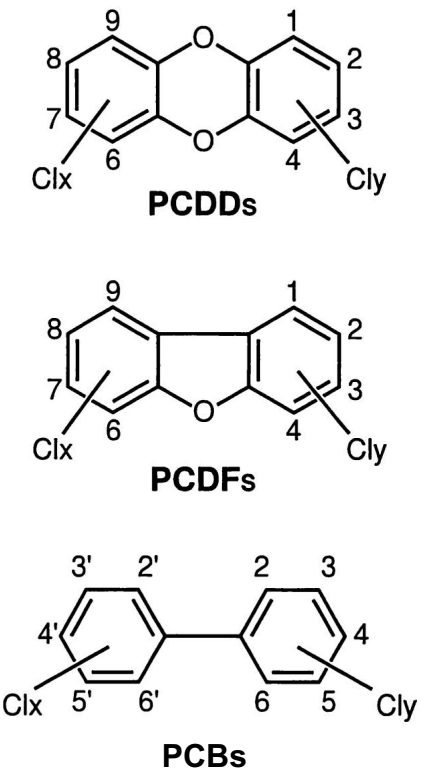


図 PCDDs, PCDFsおよびPCBsの化学構造式

1)体内動態：

ダイオキシン類は, 消化管, 皮膚, 肺から吸収されるが, 吸収の程度は吸収経路, 動物種, 異性体によって異なる。爆発事故などでは, ヒトは上記3経路を通じてダイオキシン類と接触するが, 日常生活でのダイオキシン類の摂取の80%以上は経口による。経口摂取での2, 3, 7, 8-TCDDの吸収率は, 油に溶解した場合には90%に近

いが, 通常の食物に混じた際には5〇～60%,土壌と. 混和した場合には, 10%以下になる。

ダイオキシン類は一般に代謝されにくいが, ラット, イヌでは一部がグルクロン酸抱合体となって尿中又は胆汁中に排泄される。代謝物の毒性は原体の1/100以下である。ダイオキシン類を動物に経口投与すると肝, 皮膚, 脂肪組織, 腎, 脾, 甲状腺, 肺, 脳, 筋などに広く分布するが, 次第に肝, 脂肪組織に集まり, 特に脂肪組織内濃度が高くなる。ダイオキシン類の排泄はきわめて遅く, 体内に長期間蓄積する。2, 3, 7, 8-TCDDの脂肪組織からの半減期はラットで24～53日, マウスで7～13日,マーモセットで10.5週間, ヒトで7.1～11.3年と報告されている 、[4)]

2) 一般毒性

2, 3, 7, 8-TCDDの毒性は動物の種, 系統によりその程度が著しく異なり, ちなみに単回経口投与による50%致死量 (LD_{50})についてモルモットで0.6/ μg/kg,ハムスターで5051μg/kgの値が得られ ており, 両者の差は8000倍に及ぶ。13週間の反復経口投与による無 毒性量についても種差が著しく, マウスで0.1μg/kg/day,ラット で 0.01μg/kg/day,モルモットで0.0006μg/kg/dayの値が得られている。ダイオキシン類は高蓄積性なので, 接触期間·曝露期間が長 くなるほど毒性が強く発現する。

2, 3, 7, 8-TCDDによって障害を受ける器官は肝, 心, リンパ組織, 骨髄, 卵巣, 子宮, 甲状腺, 副腎, 皮膚など多岐にわたっているが, いずれの器官においてもそれだけで死因に結びつくような変化はみられない。動物実験では食欲減退, 体重減少, 脂肪組織の減少, 腸管でのリパーゼ活性の低下がみられ, 消耗性症候群(wasting

syndrome)とみなされている。高濃度の2, 3, 7, 8-TCDDに曝露されたヒト症例においては, クロールアクネ(塩素座瘡)の発現のほかに, 頭痛, 神経過敏, 疲れやすさ, 筋力低下, 指趾のしびれなどの神経系への影響を思わせる症状がみられている。PCBによる油症の例でも, 主要症状としてクロールアクネ, 疲労, 食欲不振などの発現が報告されている。

3) 発がん性と遺伝毒性

2, 3, 7, 8-TCDDを体重lkgあたり10ng以上の用量でラットに2年間与え続けると肝腫瘍が発生する。そのほかに, ダイオキシン類の長期間投与により硬口蓋, 鼻甲介, 肺, 甲状腺などの腫瘍が増加したとの報告もある。国際がん研究機関(I ARC)では, 2, 3, 7, 8-TCDDをヒトに対する発がん性が明らかな物質のグループ(グループ1)に分類されている(1997)。しかし, 疫学的調査ではダイオキシン類が特定のがんをヒトに発生させたという証拠はない。高濃度のダイオキシン類に曝露されたヒト集団に軟部組織腫瘍の発生率が高い傾向がみられているが, 統計的な有意義はない。すべての腫瘍をまとめてその発生率を比較すると, 大量のダイオキシン類に曝露されたヒト集団は一般ヒト集団にくらべて高い値を示すというのが, ダイオキシン類のヒトに対する発がん性について現状で得られている唯一の明確な科学的知見である[5]、この点, ダイオキシン類の発がん性は通常の発がん物質と異なっていると言える。

4) 生殖毒性

1日あたり1μg/kgの2, 3, 7, 8-TCDDを妊娠マウスの器官形成 期に投与すると口蓋裂, 腎の形成異常が誘発される。ラットの実験

でも0.5μg/kg/dayの投与によって腎の形成異常の. 頻度が高くなる○ 2,3,7,8-TCDD 1μg/kgを妊娠25,30,35,40日目のサルに1回 投与しただけで16例中13例が流産したとの報告もある。動物実験で は ダイオキシン類の生殖毒性については多くの知見が報告されてい る が, ヒトでの生殖毒性についてはその可能性を示唆する報告はあ るが , 明確な証拠は示されていない。両者の相違の理由として, 現 状におけるヒトでの調査が不十分な点も挙げられるが, 後述のよう に, ダイオキシン類の作用メカニズムが一般の生殖毒性物質と異な っている可能性も考えるべきであろう。

このほかにアカゲザルを用いた興味ある実験として, 2,3,7,8-TCDDを添加した飼料で4年間飼育し, その後, 通常の飼料に戻し て10年後に腹腔鏡により検査した結果, 1日あたり1ng/kg以上の 量を与えた例に子宮内膜症の発生頻度の増加がみられている[6] 。

5)免疫毒性

2,3,7,8-TCDDの免疫毒性に関しては, 胸腺萎縮, 抗体産生と 細胞免疫の抑制, リンパ球サブセットの変動, 病原体に対する宿主 抵抗性の低下などの実験成績が報告されている[5)]。

2 . ヒトの健康影響についてのリスクアセスメント

対象とする要因のヒトに対する健康影響を既存の知見と各時点における標準的な科学的理論によって評価する手続きを, リスクアセ スメントと卩乎んでいる。WHOではダイオキシン類のリスクアセス メントに関して1990年の12月と1998年の5月に専門家会議を開催し

ている[7]、次に両会議における議論を紹介し, 併せて表題の設問「ダイオキシン類はヒトの健康障害を起こしているか」について現状での考え方を述べてみたい。

1)WHO専門家会議での議論(1)

第1回目の専門家会議は1990年にWHO欧州事務局の主催により開かれ, 2, 3, 7, 8-TCDDの耐容1日摂取量(TDI)が設定された。ここでTDIとは, それ以下の量ならば一生涯にわたって摂取し続けても健康障害を起こさないと判断される最大1日摂取量のことである。会合ではTDIの設定にあたってまず入手可能な長期毒性試験の中から前述のKocibaらによるラット発がん性試験を選び, その試験で肝に対する影響のみられなかった投与量lng/kg/dayを無毒性量(NO AE L)としている。次いでlng/kg/dayを安全係数100で除し, その値10pg/kg/dayをTDIとしている。ヨーロッパ各国はこの値をTDIとして採用し, 日本の厚生省も同様の手法を用いて10pg/kg/dayのTDIを提案している。

一方, スウェーデン政府と日本の環境庁ではNOAELについてはKocibaのデータを用いているが, 前述のアカゲザルを用いた長期試験においてlng/kg/dayの量で子宮内膜症の増加がみられたことからlng/kg/dayがNOAELとみなし得ないとして, その点を補 償するために安全係数を200に増加させている 5) 。その結果TDIはlng/kg/dayの1/200,即ち5pg/kg/dayと算出されている。ここで用いられているTDIの算出方法は発がん性以外の毒性ならびに遺伝子障害によらない発がん性(non-genotoxic carcinogenicity)の評価に汎用されており, かつ, ダイオキシン類の発がん性が遺伝子障害性ではないと考えられることから, この方法の使用については特に問

題はないようにみえる。

では, この専門家会議での結論から表題の設問に対して適切に答えることが可能か？ 次にこの点について考えてみよう。

2) WHO専門家会議での議論(2)

1998年にWHO欧州環境保健センターと国際化学物質安全性計画(I PCS)の共催による専門家会議が開かれ, ダイオキシン類のヒトに対する健康影響の再評価とTDIの見直しが行われた。再評価された理由のひとつは前回の評価に問題があると判断されたからである。先ずKocibaらの発がん性試験によると, 2, 3, 7, 8-TCDDは遺伝子障害性ではないが, 強力な肝発がん物質とみなされる。しかし, 前述のように疫学調査ではこの物質のヒトに対する発がん性は, 従来の発がん物質とは全く違っている。したがってヒトでの耐容量あるいは安全限界を推定するための資料としてKocibaらの試験データは適切とは言えない。安全係数についても経験則に従って100あるいは200を適用しているが, 2, 3, 7, 8-TCDDの毒性あるいは蓄積性にみられる著しい動物種差を十分に考慮した数値とは言えない。結論的に, 第1回目の専門家会議での議論から表題の設問に対して適格に答えることはできない。

第2回の専門家会議では1990年以降の新しい知見を取り入れ前回とは異なった方式によってTDIが設定された[7)]。まず, ダイオキシン類は長期間体内に蓄積する物質なので, 1日あたりの摂取量よりも 体内での蓄積量あるいは体内負荷量(body burden)の方が毒性の 発現をよく反映する。しかも疫学調査成績と動物試験成績を比較す ると, きわめてわずかな影響を生体に与えるのに必要な体内負荷量

については, ヒトと動物の間に大きな差異はみられないと判断される。

そこで最も低い体内負荷量で毒性を発現する知見が得られた動物実験としてラットおよびアカゲザルの生殖毒性と神経発達毒性についての試験を選び, それらのデータから動物にきわめてわずかな影響を与えるのに必要な体内負荷量を算出した。次にその体内負荷量に達した人体例を想定し, 平衡状態でその体内負荷量に到達するために必要なヒトでの1日摂取量を算定し, 14～37pg/kg/dayの値を得た。この値はきわめてわずかな影響をヒトに与える用量(LOAEL)と言える。

ダイオキシン類にみられる毒性発現の種差の問題を解決するための方法として, さらに分子生物学的研究の成果を取り入れいている。すなわち, ダイオキシン類は標的とする細胞の中に入ると, 細胞質内のアリル炭化水素受容体(AhR)と結合して核内に入り, そこで補助因子Ａｒｎｔと結合してAhR/Arntヘテロ 2量体となって遺伝子のエンハンサー配列と結合し, 特定の遺伝子発現を促進する。言い換えると, ダイオキシン類はAhRとの結合によって転写因子として標的細胞の遺伝子発現を変化させて毒性をひき起こすことになる。このような観点に立つとダイオキシン類の毒性の多様性は容易に説明される。更に, AhRを欠失させたマウスでは2, 3, 7, 8-TCDDの毒性は著しく低く, 催奇形性もみられない事実も確認されている8)。

AhRとの結合がダイオキシン類による毒性発現の第一段階であるとすると, AhRとの結合性が高いダイオキシン類ほど毒性が高い。また, AhRとダイオキシ類との親和性には種差があり, 親和性の高い種ほど強い毒性が発現することになる。そこでヒトのAhRのダイ

オキシン類に対する親和性について調べると, その値はほかの種に比し低いこと分かった。

以上の知見を総合してダイオキシン類の毒性の種差について考えてみると, 安全係数として1より大きい値を置く必要はないと判断された。以上の観点に立って, 前述のL 0 AE L(14〜37pg/kg/day) からTDIを算出するための安全係数として10を設定し, 最終的に TDIを1〜4pg/kg/dayとした。ここで第2回の専門家会議での議論 から表題の設問に対して適切な回答を与えることが可能であろう か？最後にこの点について考えてみよう。

おわりに

ダイオキシン類がAhRとの結合を介して毒性を発現するというメカニズムはすべての種に共通であり, ヒトにもあてはまる。健康影響をわずかにひき起こすために必要なダイオキシン類の生体負荷量に, 著しい種差がみられないという知見にも大きな誤りはないと思われる。従って2, 3, 7, 8-TCDDに換算した4pg/kg/day以上の量のダイオキシン類を長期間摂取し続ければ, なんらかの健康影響がヒトに現れると予想されるし, 現状における成人の生体内負荷量は健庚影響の発現に要する量の1/3あるいは1/2に達しているとの成績もある。その意味では十分な注意が必要である。しかし, ダイオキシン類による健康障害は体内負荷量に依存するので, 摂取量が短期間TDIを越えたとしても大きな問題にはならない。

一方, 過去10年間の分析データによると, ダイオキシン類の摂取 量は日本を含め, 国際的に減少している。従って, 適切な対策がと

られれば, すべての人々がダイオキシンによる健康障害の発現なしに天寿を全うすることも可能である。結論的に, 表題の設問に対して次の様に回答しうるであろう。

「微量のダイオキシン類への長期間の曝露はヒトに健康障害を起こす能力を潜在しているが, 実際に健康障害が発現するか否かは, 現在そして今後とられるべきダイオキシン対策にかかっている。」

文献

1) Kociba JC, Keyes DG, Beyer JE, et al:Result of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in rats. Toxicol Appl Pharmacol 1978 : 46:279-303.

2) 厚生省生活衛生局企画課生活科学安全対策室監修：化学物質のリスクアセスメント一現状と問題点一, 薬業事報社, 1997 ;15-113.

3) WHO : Consultation on tolerable daily intake from food of PCDDs and PCDFs, Summary report, Bilthoven, 1991.

4) 林 裕造, 藤原睦憲, 山邊志都子：ダイオキシンの種類とその人体に及ぼす毒性について. 日病薬誌 1998 ; 34 :1013-1017.

5) 環境庁：ダイオキシンリスク評価検討会報告書. 1997 :16-144.

6) Riers SE, Martin DC, Bowman RE, et al: Endometriosis in rhesus monkeys (Macaca mulata) following exposure to 2, 3, 7, 8- tetrachlorodibenzo -p-dioxin. Fundam Appl Toxicol 1993 ; 21:433-441.

7) WHO - ECEH/IPCS : Consultation on assessment of the Health risk of

dioxin : Re-evaluation of the tolerable Daily Intake, geneva, 1999.

8) Mimura JR, Yamashita K, Fujii-Kuriyama Y, et al:Loss of teratogenic response to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in mice lacking the Ah (dioxin) receptor. Genes Cells 1997 ; 2 : 645-654.

付：この原稿は日本医師会雑誌第121巻681-685(1999)に掲載された同表題の小論を書き直したものである。

補：

1. わが国においてもダイオキシン類の耐容一回摂取量(TDI)の再評価が中央環境審議会環境保健部会, 生活環境審議会および食品衛生調査会の合同部会により審議され, 4pgTEQ/kg/日を当面のTDIとすることが適正であると結論された(ダイオキシンの耐容一日摂取量, TDIについて, 平成11年6月)
2. 平成11年7月16日に, ダイオキシン類による環境汚染の防止や, その除去などを図り, 国民の健康を保護するための法律として, 「ダイオキシン類対策特別措置法」が公布され, その中で施策の基本とすべき基準として耐容一日摂取量(TDI)を取り上げ, その値を「ヒトの体重1kg当たり4ピコグラム以下で政令で定める値」としている。

b. 内分泌かく乱化学物質問題からの出発

要 曽

1948年にセント. ジエルジは生命の本質という表題で筋収縮に関するモノグラフ[1]を刊行し, その序文に生理学者, ヒル教授による次の言葉を引用している：“事実だけでは退屈だ。理論で結ばれなくてはならない。そこに始めて知的な味わいが伴ってくる。”化学物質の毒性/安全性についても, 個々の物質を対象とする枚挙的な試験·研究に終始することなぐ それらの成果を理論によって統合し, “ヒトと化学物質との適切な共存”更には“生物界(biosphere)と化学界(chemosphere)との適切な共存”を目指すグローバルな視野での目的研究に向けた大幅な転換を必要とする時期に入ったように感じられる。内分泌かく乱物質/環境ホルモン問題は転換への契機なのかも知れない。

はじめに

発がん性試験法ガイドラインの作成にたずさわっていた頃のある日, がんに引き続いて科学的に重要な課題となる毒性は何かが仲間内で話題になり, 神経系, 免疫系および内分泌系/生殖系への影響であろうとの結論になった。あれから20年経過して, 予測はまさに的中したことになるが, ただその当時, 内分泌系/生殖系への影響が環境ホルモン(内分泌かく乱物質の俗称)の形で, 大きな社会問題に

まで発展するとは想像もしていなかった。しかし,化学物質による内分泌系/生殖系の障害は新しい事柄ではなく,現在,内分泌かく乱化学物質に分類されている物質の中にも化学構造および生物作用の両面で以前から知られていたものが多く含まれている。ちなみに,1989年に開催されたトリブチルスズ(TBT)に関するWHO/IPCS(国際化学物質安全計画)の作業部会において,この物質のヒトに対する影響は免疫毒性および長期投与毒性の動物実験データにより評価され,生態系への影響は貝類のインポセックスや貝殻成長等の報告を中心に議論されているが,これらの報告の多くは1970年代および1980年代に公表されたものである。

ここで,個々の化学物質にっいての枚挙的な試験研究と環境保全に向けたグローバルな目的研究が,共通面はあるものの,次元的に異なった仕事である事を理解する必要がある。特に,後者については市民の協力が目的達成にとっての絶対的な必要条件であり,市民の協力によって問題点が浮き彫りにされ,市民の理解によって問題が解決に導かれる。1996年の第1回地球サミットで提案されたアジエンダ21に示されているように,人類と化学物質との適切な共存関係を確立/維持する対策はますます重視されるはずである。21世紀を生きる人々にとって,リスクアセスメントを自家薬箪中のものとする必要があるのかもしれない。そのためには化学物質の毒性/安全性についての基本的な理解をはかる事が大切である。

リスクアセスメントとブラックボックス

化学物質を単純に毒と毒でないものに分けて,安全性/有害性を

評価しようとする人はいるとしても,極めて稀であろう。“化学物質に内在している毒性が人に現れるか否かは,その物質と人との接触条件匱,期間,経路等)に左右される”というパラケルサス(1493-1541)以来の原則がようやく人々の間に浸透したと考えられるからである[3]、

一方,対象とする化学物質のヒトに対するリスクを動物実験における投与条件 佣量,期間,経路等)と毒性の発現(死亡率,成長抑制,器官障害の程度や発生率等)との関係のみで評価する方法も十分とは言えない。それは,丁度,毒性試験の入り口と出口での知見だけを使って対象とする物質のヒトに対する毒性の全体像を評価しようと試みていることになる。見方を変えると,それは動物データからヒトでの事象の推定に当たって必要な事項,作用メカニズム,体内動態等の知見をブラックボックスの中においたまま評価していることにもなり,大きな過ちの原因にもなる。実際に,2つの物質が動物に対して似たような毒性をおこしたとしても,作用メカニズムが相違すると,発現した毒性のヒトにおけるリスクの意義は両者の間で変わってくるからである。例えば,経口投与によって動物にがんが発生した事例を取り上げてみても,がんの発生メカニズムが化学物質の標的細胞に対する直接的な遺伝子障害によるものと,そうでないものとの間では,ヒトに対する発がんリスクの程度や意味が異なる。即ち,遺伝子障害性発がん物質(Genotoxic carcinogen)の場合には,動物の種に関係なく作用する例が多く (trans-species carcinogen),たとえ微量の投与/曝露であっても標的細胞に対して何らかの発がん影響を与える可能性が高いとみなされる。一方,非遺伝子障害性発がん物質(Nongenotoxic carcinogen)の場合には作用の発現に種差がみられる例があり,用量反応関係について閾値が

存在すると考えられている。

過去において,作用メカニズムや体内動態の知見をブラックボックスにおいたままリスクアセスメントを実施していた理由は一様ではないが,今から考えると,生命科学領域における新しい基礎的な研究知見と科学技術のトキシコロジー分野への導入の遅れが要因の一つに数えられる。

現在,分子生物学,細胞生物学および高感度の分析科学技術の導入により,トキシコロジーの内容が一新しつつあり,それに呼応してリスクアセスメントのブラックボックスも開かれようとしている。

ブラックボックスに入れられている内容の半分は作用メカニズムに関する情報である。リスクアセスメントの場で,個々の化学物質について作用メカニズムを確実に理解する事は困難であるが,次のように分類することは可能であろう。先ず生体のすべての活動が遺伝子によってコントロールされていることから,遺伝子に対する毒性(genotoxicity)は第1に取り上げるべき毒性の項目である。次に,遺伝子の情報は転写,翻訳の過程を経て,対応するタンパク質の形で生合成され,これらタンパク質の総合的な作用の結果として形態·機能を含めた個体の形質発現が実現される。従って一連のpost translation processに対する影響は第2の毒性項目であり,肝毒性,腎毒性,心毒性等,従来より一般毒性試験,器官毒性試験で扱われている毒性はこの項目に属する。第3の毒性は遺伝子情報発現の調節機構,特に転写過程に対する影響であり,ダイオキシンはこの作用メカニズムの毒物として評価されている。内分泌かく乱化学物質の作用もこの観点から検討されている。

内分泌かく乱化学物質とは[4]

内分泌かく乱化学物質は環境中におけるその存在と作用が疑われているものの実体が未だ明らかにされていない化学物質群についての名称なので現時点での正確な定義は困難であるが, WHO/IPCSでは野生生物における異常, ヒトにおける有害事象ならびに原因として疑われる化学物質について, それらの間での共通項を求め, それにホルモン作用に関する理論的考察を加味して, 「内分泌系に変化を与え, 無処置動物もしくはその後世代に, 障害性の健康影響をもたらす外来性物質もしくは混合物」と定義されている。この定義は曖昧のようにも思われるが, 実体が未知の内分泌かく乱化学物質を探索する出発点として適切な定義である。米国大統領府科学技術委員会とスミソニアン協会の共催によるワークショップでは, スクリーニング法の開発に有用な具体性のある定義として, 内分泌かく乱化学物質を「生体の恒常性, 生殖発生あるいは行動に関与する種々の生体ホルモンの生成, 分泌, 体内輸送, 受容体結合並びにホルモン作用自身あるいはそのクリアランス等の諸過程を阻害する性質をもつ外来性物質」と定めている。

内分泌かく乱化学物質には未知の点が余りにも多い。従って環境問題として適切に対応していくためにはスクリーニングと並んで基礎研究を実施していく必要がある。その中には, ホルモンの作用発現に関する本来の基礎研究の他に, ジェチルスチルベストロール(DES)を投与された母親から生まれた子供における膣がんの発生のように因果関係は確認されているが, 作用メカニズムについては十

分に分かっていない問題を新しい技術で解決しようとするテーマも含まれる。ヒトでの有害事象や野生生物の異常の中で社会的関心が大で早急な解決が望まれる課題への取り組みも重要である。その意味で精子数の減少は最優先の研究課題であり,その意味で現在展開されている正常男性生殖機能に関する国際的な比較研究の成果が期待される。

毒性/安全性評価におけるパラダイムの転換

近年,毒性試験·研究に新しい科学技術,特に分子生物学·細胞生物学の技術および高感度の分析化学技術が次々に導入され,その動きはダイオキシン.内分泌かく乱化学物質への行政的および科学的対応と共に加速されつつある。トキシコロジーの将来にとって喜ばしい面はあるが,ここで英国の生理学者,ヒルの言葉“事実だけでは退屈だ。理論で結ばれなくてはならない。そこに始めて知的な味わいが伴ってくる”を考えてみる必要がある。即ち,新しい技術による膨大なデータが何に使われたか?,あるいは,どのような目的に使おうとしているのか?,についてである。

今回のWHOおよびわが国において実施されたダイオキシンの耐容一日摂取量(TDI)の再検討においては,ダイオキシンとアリルハイドロカーボン受容体(AHR)との結合に始まるダイオキシンの作用メカニズムに関する分子生物学的知見が評価の理論的根拠に用いられ,ダイオキシとAHRとの親和性についての種差·系統差およびダイオキシンの体内負荷量(body burden)と健康影響発現との相関性に関する具体的なデータに基づいて安全係数(不確実係数)

が設定されている。言い換えるとダイオキシンのTDIの再検討においては新しいデータと考え方が中心的な役割を演じていることになる[5)]。

一方, 内分泌かく乱化学物質についてみると, 現状では新しい研究技術はスクリーニングの段階に用いられ毒性·安全性についての最終評価は従来の毒性試験に委ねられる形式が取られている。内分泌かく乱化学物質はその実体が複雑で, その中には構造面あるいは作用面で性格を異にした様々な物質群が含まれているので, ダイオキシンの場合のような割り切った対応は困難である。しかし振り返って, 医薬品, 農薬, 食品添加物等の安全性評価での過程をみてみると, やはり作用メカニズムに関する新しいデータは補足的に使われているに過ぎない。これらの分野では試験法ガイドラインが示されているのでやむを得ない面もあるが, 見方をかえると, 投与量·投与期間と障害の発現率を評価指標とした現状の方法に人々が慣れ過ぎているのかも知れない。一方, 人類と化学物質との適切な共存関係を維持していくための条件として, 新しい技術に基づいた安全性に関するより的確な試験法と評価法の確立が必要である。現在わが国において省庁間の境界をこえて実施されている内分泌かく乱化学物質に関する大規模な試験·研究を通じて, 作用メカニズムの解析に立脚した毒性/安全性評価の考え方が定着することが期待される。その意味で内分泌かく乱化学物質についての研究は, 毒性試験法の近代化, あるいは毒性/安全性評価におけるパラダイムの転換の契機になると言える。

おわりに

先に述べたトリブチルスズに関するWHO/IPCSの会議は英国MonkWoodの地球生態学研究所において同研究所のGilbert所長の司会で開催された。地球環境保全を目的とするこの研究所の広々とした自然そのものとも言える研究環境が印象に残っている。会議の最終日に英国環境大臣が出席され, 委員一人一人に握手を求め労をねぎらわれた。環境行政に対する英国政府の姿勢の一端がうかがわれた。会期中, 委員はHuntingdonのホテルに滞在したが, そこのレストランやバーでフランスの海洋資源研究所のAlzieu博士から, 海面の色が局所的に変わったという素朴な観察に始まったというトリブチルスズに関する研究の展開を聴く機会がもてた。会議の成果として刊行されたトリブチルスズに関するIPCSのモノグラフ[6](Environmental Health Criteria ll6,1990)を開く 度毎に, ヨーロッ パにおける科学の伝統, 科学者の研究への取り組みと研究環境を支 える社会のあり方について大きな感銘を受けた5日間の記憶がよみ がえってくる。わが国は科学研究の基本に関してヨーロッパから学 ぶべきことが残されているような気がする。

〈参考文献〉

1) セント･ジェルジ(丹羽小彌田訳)：生命の本質一筋肉に関する研究, 1952,白水社.
2) 林裕造：素顔のリスクアセスメント(1)　　−リスクアセスメントは理屈合わすメ ントか？一 TASC Monthly 280,5〜10,1999
3) 林裕造：素顔のリスクアセスメント(2)　　−リスクと生きるために TASC Monthly 281,4〜11,1999

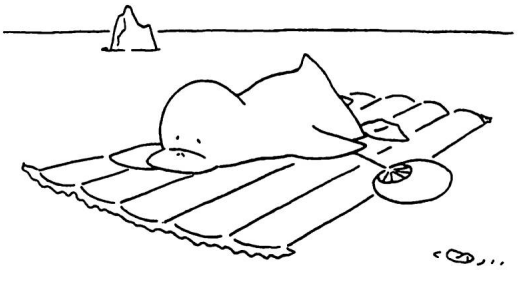
4) 井上達：エンドクリン問題の最近の動向, 季刊環境研究106, 24～33, 1997
5) 林裕造：ダイオキシン類はヒトの健康障害をおこしているか, 日本医師会誌, 121,681～685, 1999
6) IPCS Environmental Health Criteria 116, Tributyltin Compounds, 1990, WHO, Geneva

付：この原稿は1999年に刊行されたILSI60の巻頭言に掲載された小論を手直ししたものである。

補：現在, わが国においては内分泌撹乱化学物質の問題に対して省庁の境界を越えた取り組みがなされている。ちなみに環境省においては, 平成10年に環境ホルモン戦略SPEED'98を策定し, 環境実態調査を全国的に実施するとともに, 国際的な連携の下に諸外国との情報交換が進められている○

追加文献

1.井上達監修：内分泌撹乱化学物質の生物試験研究法, Springer Verlay Tokyo,2000
2星川欣孝：特別調査レポート「環境ホルモン」世界の取り組み, (株)ダイヤリサーチマーテック, 東京, 2000



4各のIは力しitヴる
（■□ˆ谷て..はあ¹ノきtし）

Ⅵ CODEX Standardsと日本

はじめに

CODEX Standardsと日本という命題には少なく共2つの論点, 1)いま何故CODEX Standardsが問題になっているのか？, および2)日本はCODEX Standardsにどのように対応したらよいか？が含まれている。本題に入る前に, 先ずCODEX Standardsとその策定母体であるCODEX委員会について触れる。

1962年に国際食糧農業機関(FAO)および世界保健機関(WHO)が合同で, 国際貿易上重要な食品について国際的な食品規格を策定するための組織としてFAO/WH○合同食品企画委員会, Joint FAO/WHO Codex Alimentarius Commission (CAC) を設立した。
この委員会は, 通常, CODEX委員会と呼ばれ, この委員会によって策定された食品規格をCODEX Standardsと呼んでいる。

CODEX委員会には30の下部組織があり, その他に, 3つの専門家会鼠 即ち, FAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA), FAO/WHO/IAEA合同食品照射専門家会議(JECFI)およびFAO/WHO合同残留農薬専門家会議(JMPR)が科学. 技術面でCODEX委員会に協力している。

1995年7月時点におけるCODEX委員会への加盟国数は151,日本は1966年に加盟している。1993年までにCODEX委員会が策定した規格(CODEX Standards)の数は, 食品規格が254品目, 残留農薬規格が120品目(勧告規格)に達する。加盟国はこの規格を受諾すると, それがその国の強制規格になる。加盟国でこの規格が受諾出来ない場合には, CODEX Standardsと自国の規制がどのように違うかを明らかにすることが必要とされている。

しかし, 1993年の時点ではCODEX Standardsを完全受諾した国はなく, 日本でも受諾した規格は「太平洋鮭·鱒」の缶詰の規格に限られていた。では, 各国のCODEX Standardsに対する関心が何故このように低かったか？ その理由は簡単である。即ち, 1993年までの時点では, CODEX Standardsは国際貿易において守ることが望ましい基準, いわば任意基準として扱われていたからである。CODEX Standardsについてのこのような位置づけは1994年におけるWTO協定の批准, 即ちガット·ウルグァイラウンドの終結を境に一変した。いま何故CODEX Standardsが問題になっているか？ についての議論はここから出発する。

1.WTO • SPS協定の食糧問題と食生活に及ぼす影響

ガット. ウルグアイラウンド交渉の終結U994年)は食糧問題に関連する3つの協定を含んでいる。

第1は, 世界貿易機関WTOの設立に関する協定である。この協定により1995年からWTOがガット(GATT,関税と貿易に関する 一般協定)に代わり国際貿易のルールの役割を担うことになった。

WTO協定はGATTに比べより膨大な内容を持ち, その中には各国 の国内政策に影響を及ぼし得る事項も含まれている。その意味でWTO体制への適切な対応は業界においても慎重に考慮すべき課題である。

第2は農業に関する協定であり, この協定が批准されたことは, 農産品の貿易障壁が緩和され, 食品の国際流通が増大する可能性の あることを意味している。

第3は衛生植物検疫措置の適用に関する協定, いわゆるSPS協定 である。この協定では, 食品の規格基準などの衛生上の規制につい て, 国内基準と国際基準との整合性を図るべきことが示されている。 この場合, 科学的正当性があれば, 国内基準として国際基準よりも 厳しい措置をとることが出来るとされている。

SPS協定での国際基準はCODEX Standardsであり, この中には 基準の他に指針及び勧告も含まれている。従って, WTO-SPS協 定が批准されたということは, 1993年の時点まで任意規格として扱 われていたCODEX Standardsが強制規格としての性格を持つに至 ったことを意味している。言い換えると, WTO-SPS協定が批准 されている以上, 加盟国はこれを履行する責任を持っており, その 意味で食品の流通, 特に食品の輸出入に際して, 各国はCODEX Standardsを意識しなくてはならない。日本においても輸入食品の 増大, 食品関連産業の海外事業の拡大が進む中で, 政府, 産業界共 にCODEX Standardsについての深い認識と適切な対応が必須とな ったと言える。次に第2の論点“これからCODEX Standards にど のように対応すべきか？”について考えよう。

2. CODEX Standardsへの適切な対応を図るために

先ずCODEX Standards及びSPS協定の内容を, 実際的な運用面 を含めて正しく理解することが必要である。

次にCODEX Standardsへの適切な対応によって, どのような効 果がもたらされるかを予想することも大切である。予想される効果 の中には次の3つの事項が含まれる。

1) 自由貿易の対象となる食品の安全性が国際的水準にまで引き上げられ, その結果,
2) 標準的な品質が保証された食品の生産·供給の促進につながる。
3) 不公正な貿易障害が排除される。

このような効果が得られるためには, CODEX Standardsへの対 応が適切である必要があるし, CODEX Standardsを受け入れるた めには, 先ず, CODEX Standards自身が適切に作られたものであ ることが必須条件となる。

次に毒性学の立場から, 適切なCODEX Standardsを策定するた めの条件について考えてみたい。先ず規格の策定に用いられる科学 的知見を慎重に見通し, その中に潜在する不確実性uncertaintyへの 対策を考慮する必要がある。安全性を例に挙げると, それを100% 正確に評価しうる科学的知見を得ることは実際上不可能である。科 学的知見に基づく評価には多少共不確実性がつきまとう。従って, 不確実性をどの程度に見積もって最終的な判断を下したかによって 規格が著しく変わってくる。不確実性を余りにも大きく見積過ぎる と非現実的な厳しい規格になるし, 不確実性を低く見積もりすぎる

と安全性の立場からみて不十分な規格になる危険がある。不確実性をどのように補償するかについての国際的な議論が適切なCODEX Standardsを策定するための重要な条件になる。

第2に, 規格の策定に際して地域的な特殊事情を考慮に入れる必 要がある。特に, 地域的な環境条件, 食文化, 食習慣は重要な事項 である。従って, CODEX Standardsの策定に当たって, 対象とす る品目についての一般的な科学的知見の他に, 地域的な事情につい ての配慮を必要とする場合がありうる。このような観点から, 第3 に, 規格/基準についての国内の統一見解をCAC会議の場に反映さ せる体制を強化することも必要である。

以上をまとめてみると, CODEX Standardsへの適切な対応を図 るための基本的な条件として次の2つの事項を挙げることが出来る。

1) 政府, 産業界および消費者による多面的な見解を考慮に入れた 総合的な対応が必要である。そのためにはこれら3者間の綿密 な情報交換と可能な限りの相互理解が大切であり, その前提条 件として,

2) 情報交換のための体制の確立と強化が必要である。現在, 食品 規格に関する情報交換の政府と業界の窓口として, 財) 食品衛生 協会の中に情報ライブラリー, ㈱食品産業センターの中にCODEX対策委員会が設けられているが, このような組織をもっと強化する必要がある。

次にCODEX Standardsに対する日本の政府および産業界の取り組みについて述べてみたい。

3. CODEX Standardsに対する政府の取り組み, 過去と現在

日本政府は1966年にCODEX委員会に加盟し, CAC総会や各種の部会に代表を派遣してきたが, 当初その対応は必ずしも積極的ではなく, 規格, 指針, 勧告等の策定への意見の反映や規格案の作成への参加も十分とは言えない状態であった。特に, 各部会における代表団の構成メンバーが会議ごとに異なることが多かったため, 継続審議事項の多い規格策定の論議では対応に困難を伴う場合があった。

CODEX Standardsに対応するための基本的な体制についても問題があった。即ち, CODEX委員会は, CODEXの作業を効率的に推進するため, 加盟国に対して国としての一貫したCODEX対応体制(National CODEX Committee)をとることを勧告しているが, 日本では農林水産省が品質規格を, 厚生省が保健衛生事項を主管しているため, 2省がそれぞれ別々に対応する傾向があった。更に国内のCODEX体制として, 当初よりContact pointが科学技術庁に置かれ, そこから厚生省, 農水省, 通産省, 公正取引委員会等の関係省庁に情報が伝達される仕組みがとられている。日本からCODEX委員会にコメントが送られる場合においても, 主務官庁から提案された見解が, 関係省庁の合議を経て, Contact pointを通じて公文書の形式でCODEX委員会に発信される。このような体制は主管業務の責任性を重視する面からみると利点もありうるが, 現状の体制のままではCODEX委員会に対する日本政府のコメント対応が遅れる可能性もあるので, 少なくとも省庁間の情報伝達/意見交換の機能

を強化する方策を考える必要がある。

CODEX Standardsの受け入れ状況についても, WTO-SPS協定の批准前までは, 食品衛生法およびJ AS法を中心とする国内法との関係から, それまでに策定されたすべてのCODEX Standards,特に品質規格を通じて日本政府の受け入れは皆無に近かった。受け入れた唯一の規格は, 日本から提案した「太平洋鮭·ますの缶詰」の規格のみであった。

WTO-SPS協定の批准を契機として, 日本政府のCODEX Standardsに対する取り組みは一変し, その積極性は各国政府および産業界が等しく注目する所である。規格案に対するコメントの提出や委員会への参加のみならず, 会議場内での発言も活発になった。また1996年にはCODEXアジア調整部会をはじめて主催した。更に, CODEX Standardsを取り入れた国内関連法規の改正が迅速に実施されるようになった事実も特記すべきであろう。この中には, 日付表示制度(1944年), 天然添加物の指定制度およびHACCPの導入に関連する食品衛生法の改正(1995年), 日付表示制度を取り入れたJAS法の改正(1994年), 栄養成分表示の導入による栄養改善法の改正(1995年)などが含まれる。

1996年3月には日本が主催国となりCODEXアジア地域調整委員会が東京で開催され, 14の加盟国, 7つのオブザーバー国, 国際機関及びNGO等の団体からの127名の参加者ならびに50名の傍聴者により3日間の討議が行われた。この会議では日本政府が作成した資料に基づいて, アジア地域の特性を反映した食品衛生規制のあり方について議論がなされ, タイ, 中国, インドネシア等の参加国の賛 同を得て満場一致でアジア地域における食品摂取量等の実態調査を 充実強化すべきことの勧告案が採択された。この成果を踏まえ, 厚

生省生活衛生局は1996年度から国立健康·栄養研究所等の日本の研究機関を中心として,アジア諸国との共同研究により,アジア地域における食品摂取量,食習慣等についての実態調査を開始している。この研究事業においては,アジア地域における食品.食習慣等に関するデータベースの構築を目標としているとのことで,その成果が国際的に期待されている。

4. CODEX Standardsに対する産業界の取り組み, 過去と現在

日本では従来より食品衛生法,JAS法等の国内法の遵守が優先するため,食品及び食品素材企業等の産業界のCODEX Standardsに対する認識が低かったというのが実状である。勿論,対国際ビジネスを展開している企業及び業界団体はそれぞれの関連する部会の動向についての関心が深く,代表をCODEX会議に派遣して対応を検討しているが,一般的にはCODEX Standardsの産業界に及ぼす影響についての認識は,現在でも,決して十分とは言えない。

CODEX委員会の各部会では特殊な技術的事項が議論の対象となる事が多く,このような状況に対応するために関連業界団体から専門家がテクニカルアドバイザーの立場で政府代表のメンバーとして会議に参加することがある。この場合,産業界の意見を集約して政府コメントの中へ反映させる必要があるが,その体制,手続きが不適切なために十分な成果が得られなかった例があったとのことである。しかし,食品添加物.汚染物質部会(CCFAC)についてみると日本食品添加物協会を中心とする団体が食品添加物の基準作成

の詳細な情報や意見の提供を通じて, 会議における政府代表の活動を技術面で積極的に支援している。同様にナチュラルミネラルウォーターの国際的規格対策においても(10)全国清涼飲料工業会を中心とする業界団体のとり組みは特記すべきであろう。

5 . CODEX Standardsへのこれからの対応

CODEX Standardsが自由な国際貿易推進のため強制規格であり, 各国の食生活や食糧問題に大きな影響を与えるものである以上, 日本においても今後の対応はより積極的かつ慎重でなければならない。そこで, これまでの議論を基礎に将来の対応における問題点を3つの事項に整理してみた。

1) 国内における明確なCODEX対応体制の確立と強化

(1) CODEX委員会が勧告しているように, 国としての一貫した統一性のあるCODEX対応体制(National Codex Committee)もしくはそれに準ずるCODEX対応体制を設立/整備する必要がある。

(2) CODEX委員会の各部会への対処方針を策定するためのプロセス, システムを明確にするべきである。

(3) 継続審議事項が多い部会には可能な限り同じ代表者を参加させる等, CODEX会議出席者の選任基準を改善する必要がある○

2) CODEX会議における対応

(I)CAC総会はもちろんのこと各部会の会議への積極的な参加を図ることが前提条件である。

(2) 日本側の統一見解を,コメント提出および会議での発言を通じてCODEX Standardsの策定に適切に反映させる。そのためには予め国内において省庁間あるいは政府と業界間の枠を超えた積極的な情報および意見の交換が必要である。

(3) テクニカルアドバイザーとしての専門家を有効に活用する。今後,バイオテクノロジー,高感度の化学分析,微生物汚染対策,リスクアナリシス等専門家の意見を必要とする課題が益々多くなるものと予想される。

3) CODEX Standardsに対する□業界の認識の向上

現状ではCODEX Standardsの産業界に及ぼす影響についての認識がすべての食品企業及び食品素材企業に徹底しているとは言えない。関連業界における認識の向上は急務である。その方法として関連業界団体による啓発が考えられるが,その前提として政府と産業界の窓口を整備することが重要である。現在,㈱食品衛生協会および⑽食品産業センターの中にそれぞれ厚生省との窓口(情報ライブラリー)と農林水産省との窓口 (CODEX対策委員会)が設置されているが,これらを強化し,必要に応じて両者が共同作業を行いうる体制を調えることも考慮すべきである。

おわりに -アジアにおける日本の役割-

最後にCODEX Standardsへの対応を中心に日本がアジア地域において果たすべき役割について考えてみたい。

CODEX Standardsは元来ヨーロッパ地域における食品の自由な流通のための統一規格を策定する目的で実施されていたEECの作業

を世界規模に拡大する形で始められた〇従って, CODEX Standards での食品の分類, 食品の品質等にはヨーロッパにおける食生活の影響が少なからず見受けられる。その結果, 日本及びアジア型食文化/食生活, ラテン地域における食文化/食生活を背景とした議論が展開されない限り, CODEX Standards自身がヨーロッパを中心とした欧米型の食文化/食生活を中心としたものになり兼ねない。

CODEXアジア地域調整委員会を有効に活用してアジア地域の意見をCODEX Standardsの策定に反映させることは, 欧米型の食文化/食生活に偏向しがちなCODEX Standardsの調整に重要な意味を持っている。ちなみに1996年3月に東京で開催された第9回アジア地域調整委員会において, 前述の如く, アジア地域の特性を反映させた食品衛生規制のあり方を検討するための基礎として, 1)アジア地域における食品, 食生活, 食習慣に関する情報収集, 2)アジア地域における食品摂取量の実態調査を推進するべきことを内容とした勧告案が採択された。これら調査研究の成果はアジア型食文化/食生活の国際的理解に役立つものと期待される。

その他アジア諸国の中には日本の食品関連法制度や具体的な法規を規範として国内法の整備や見直しをする例がみられる。この場合, 日本からの情報提供は国際的に重要な意義を持ち, 更に, アジア地域における食品関連法制度/法規の国際的ハーモナイゼーションも日本が取り上げるべき今後の課題に挙げられる。このようなアジア地域における役割を推進するためには, 先ず, 日本において, 国内のCODEX対応体制(National Codex Committee)を整備すること及び政府, 関連業界団体, NGO等の協力体制を強化することが必要条件になると思われる。

参考資料：

1) 「世界貿易機関を設立するマラケシュ協定」

2) 「衛生植物検疫措置の適用に関する協定」

3) 食品衛生法施行規制等の一部を改正する省令」（1994年12月27日, 厚生 省令第78号）

4) 食品衛生法及び栄養改善法の一部を改正する法律」(1995年5月24日, 法律第101号）

5)「This is Codex Alimentarius」(Secretariat of CAC)

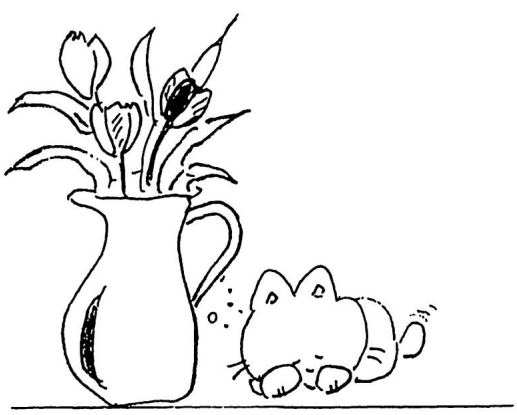
6) rCodex Facts and NotesJ (Secretariat of CAC)

7) 「米国のCodex戦略計画」(USDA,1995)

8) rPtoposed Draft Guidelines for Codex Contact Points and National Codex Committees」(Alinorm 97/15, Appendix V)

9) [Food Categorization System to be used in the GSC」(Alinorm 97/12, Annex V)

付：この原稿はイルシー 52巻1997年9月に掲載された小論に手を加えたものである。



VII癌の予防対策をたてるために

疫学調査によると，癌の大半は原因的にわれわれが衣食住を通じて日常接触する環境要因に由来している。この考えは実験科学の面からも着実に確かめられつつあり，癌予防に向けた生活指針の作成や食品医薬品の開発に反映されている。いまや癌予防は取り組みの段階に入ったと言える。以上の観点から，癌予防の具体策を立案し，それを生活に取り入れる際の基本原則について考えてみたい。

基本原則の1：始めに考えるべきこと

発癌の要因がすべて分からなければ予防は出来ないと言う考えにこだわってはならない。病気の歴史を見ると，原因の究明よりも予防の実践が先行し，逆に，予防の成果が原因の探究に反映された例が多い。癌の場合でも，日常生活に潜む要因を調査し，その知見に基づいた対策を実践に移すことが予防への近道である。衛生状態の改善に伴う子宮頸癌の著減はその例である。

基本原則の2:リスクマネジメントの立場から

予防の立場からみて最も効果のあるリスクマネジメントの方式は,ヒトに対して発癌リスクがあると判断される物質はすべて生活環境から排除するか,それとの接触を避ける対策を講じることである。技術的等の理由でその対策が無理な場合には,接触を出来るだけ低くする方法を考える必要がある。この場合に最も必要とされる事柄は,その物質が日常の曝露条件においてヒトに対して発癌リスクとなるか否かの判断であり,そのような判断の根拠として,用量反応関係を正確に求めるための大規模な長期動物試験よりも,作用機序に関する丹念な研究と曝露量についての地道な調査の方が役に立つ例が多い。なお,リスクマネジメントに際して,天然物や人類が以前から接触していた物質を理由なしに安全であるとみなす考えは絶対に避けるべきである。

基本原則の3:化学予防について

予防の原則は発癌促進要因との接触を避け,発癌抑制要因を生活に取り入れることである。後者は化学予防と呼ばれ,現在,抗酸化剤,セレン化合物等について研究されている。化学予防では,候補となる物質を長期間生活に取り入れることになるので,それによる生体への影響をメリットとデメリットの両面から慎重に検討する必要がある。

基本原則の4：予防の対象について

対策の中には,色々な癌の予防に共通に有用と思われるものと,特 定の癌の予防を目的としたものとが有り得る。明確ではないにせよ,両者の使い分けを必要とする場合があろう。カロリー摂取量の調節や体力に見合った適切な運動等は,前者に属する癌予防の基盤となる生活様式である。一方,高食塩食の長期間摂取を避けることは胃癌の予防を,禁煙は呼吸器癌の予防を主な対象としている。なお, 今後の課題として,一般集団についての対策の他に,特定の癌に対するハイリスク集団を対象とした予防対策を積極的に進める必要がある。

基本原則の5:データを総合して役に立つ対策を

発癌のすべてが分かっていない以上,予防に際して使える情報も限られている。従って,不十分で断片的な情報を総合して,合理的 で実施可能な方法を考えることが予防の出発点である。実例として,現在,動物実験,疫学調査および臨床観察の知見を総合して,大腸 粘膜におけるプロスタグランジンE2の過剰合成と過剰分泌が大腸癌のリスクになっていると言う作業仮説が立てられている。プロスタグランジンがどのような機作で大腸癌の発生に関与しているかについては不明の点が多いが,この仮説は大腸癌の予防対策の設定に有用である。

別の例として,基礎研究者への要望がある。現在,癌の多くは多

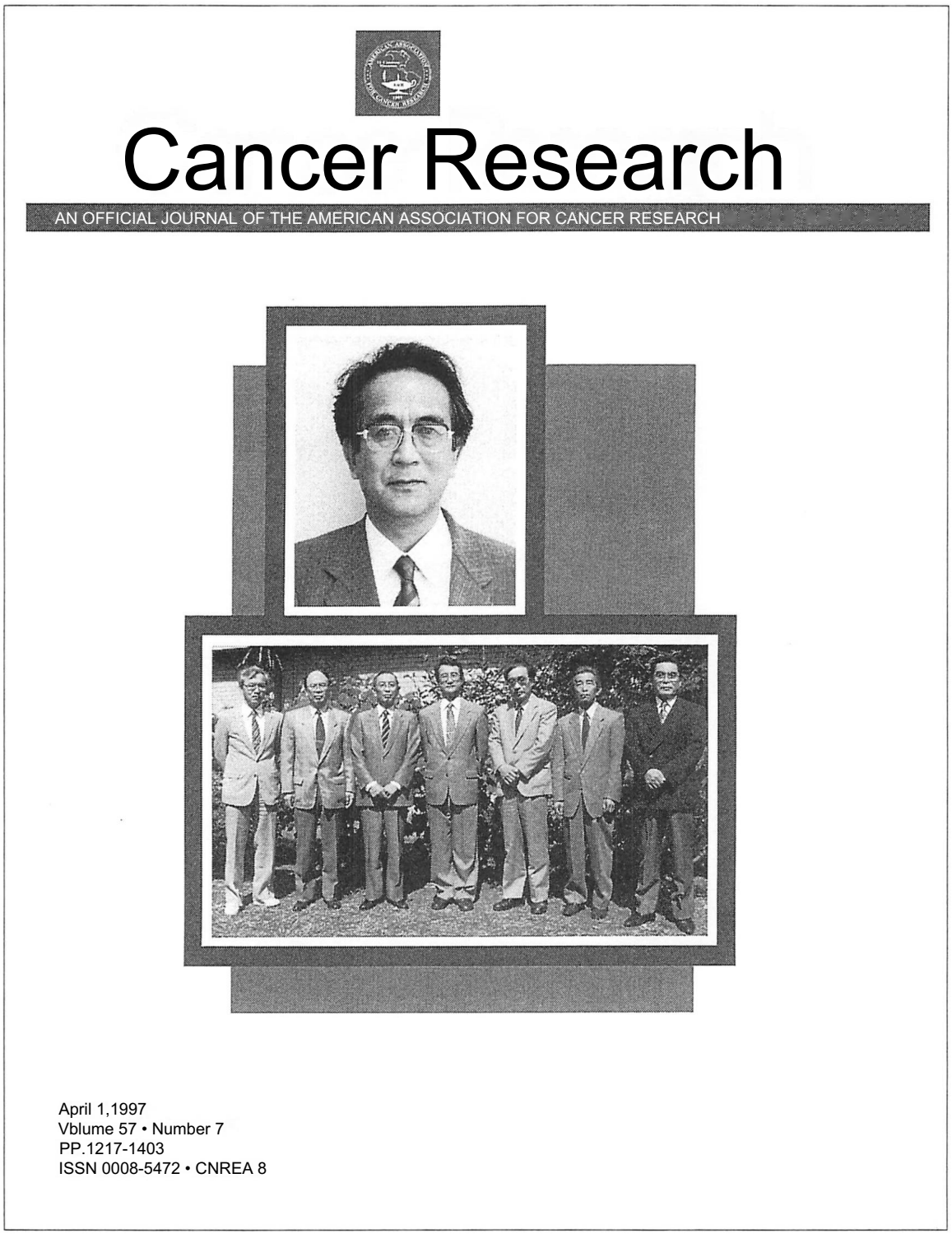
要因の影響が複雑に関与した多段階の過程を経て発生するとみなされている。その結果,複数の発癌要因への同時または経時曝露による影響の評価が重視され,複数物質についての長期動物試験が実施されている。このような研究は有意義ではあるが,問題となる物質について,考え得るすべての組み合わせの試験を行うことは現実的に不可能である。癌予防の立場からすると,単一要因についてのデータを基礎にして,それらの組み合わせによる影響,即ち,相加,相乗,拮抗等の複合効果を予知する方が現実的であり,そのための基礎研究がより重要に思える。

基本原則の6：情報の伝達コミュニケーションについて

癌予防は人々の理解と協力を前提としている。現在,癌研究は著しく進歩しているが,人々の考えの中には,癌が未だに原因が解明されていない不可思議な病気であると言う認識があり,この認識が予防の実践を躊躇させる要因となっているように見える。

ちなみに,各国で刊行されている食生活指針についても,人々の間では,このような単純な方法で癌予防が可能なのかと言う意見が聴かれる。このような意見の根底には癌が不可思議な病気であるとの認識があるように見える。やはり,癌予防の実践には人々に対する癌の基本的知識の教育,すなわち適切な情報伝達が必要であり,この面での積極的な活動をＩＬＳＩに期待したい。

付：この原稿は1996年12月に刊行されたイルシー 49巻の巻頭言に加筆したものである。



国立衛生試験所安全性生物試験研究センターは1997年4月発行の米国がん学会機関誌Cancer Researchの表紙に化学物質の発がんリスクに関する日本の代表的研究機関として紹介された

VIII ICHを契機とした前臨床試験の進歩 発がん性の短期代替試験法を中心に

はじめに

医薬品は本来国際的商品としての性格を有しているが,現状での国際的流通はそれ程高いものではない。自由な流通を妨げている重要な原因として,各国ごとの医薬品登録規制の相違が挙げられる(OECD科学技術政策委員会, 1992)。この問題を解決するためには,各国の関連行政機関が承認申請に必要とする資料,研究試験データを国際的にハーモナイズし,更に,資料,データの相互受け入れについて透明性の高い合意をつくる必要がある。以上の観点から,日本,USおよびEUの3極間で医薬品承認審査ハーモナイゼション国際会議,International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)が設立され,医薬品登録に関連する様々な問題を品質規格(Quality, Q),有効性(Efficacy, E),安全性(Safety, S)および多分野関連領境(Multidisciplinary, M)の4分野に分けて検討されることになった。本稿ではがん原性試験を中心にICHでの取り上げられた安全性評価の課題について述べたい。

1.毒性試験/前臨床安全性試験の歴史

ICHでの論議に入る前に毒性試験が国際的ハーモナイゼーションを必要るするほど各国間に違いが生ずるに至った歴史的背景について考えてみたい。

毒性試験は薬害の発生に対応して改善･拡充されてきた。1930年前半までに行われていた毒性試験の項目は単回投与での致死性と心臓,呼吸器系への影響が主体となっていた。現在,ICHにおいて安全性薬理試験Safety pharmacologyが新しい問題として取り上げられているが,歴史的にみると薬理試験は70年以上前から毒性評価に応用されていた事実に注目すべきであろう。1930年代の後半から1940年代にかけて反復投与毒性試験が強化され,その中で主要な器官･組織についての病理組織学的検査が行われるようになった。この背景には当時開発された新薬Sulfonamideの液体製剤を調製する際に溶媒として用いたエチレングリコールによる腎障害の発生,更に,アルキル錫による中枢神経障害の発生があげられる。すなわち,これらの薬物による有害影響は病理組織学的検査を含めた反復投与試験が適切に実施されていたら,予測が可能であったと考えられたからである。その後1950年代にかけて各国の行政機関から医薬品の安全性を評価するための毒性試験ガイドラインが公示されるようになった。ガイドラインの内容は医薬品による重篤な有害事象が報告されるごとに強化された。1960年になると,サリドマイド事件への対応として生殖-発生毒性試験の項目が毒性試験ガイドラインに追加された。1970年代では,変異原性,発がん性および体内動態に関する試験をガイドラインに導入するための基盤研究が各国において

精力的に実施され始めた。これは遺伝子障害を介する毒性発現および体内動態の相違による毒性発現の種差に関する知見が蓄積されてきたことが背景となっている。なお,この時期に毒性試験データの改ざん事件が起こり,これがGLP規制の発端となった。1980年代にはいると,GLP規制が施行され,毒性試験ガイドラインにも発がん性試験,変異原性試験,体内動態試験が加えられ,その内容は更に強化･拡充されるに至った。

各国における試験ガイドラインが強化される一方,1980年代の後半になって,試験ガイドラインの各国間における相違が議論の対象になり,1990年代に入りICHによる試験ガイドラインの国際的ハーモナイゼーションが積極的に進められた。丁度その時期に日本国内でソルビジン事件が起こり,薬物相互作用の重要性が再認識され,この問題をICHに取り上げるべきかが議論された。ICHは,その手順として,現状のガイドラインの国際的ハーモナイゼーションから始められているが,引き続き作用機序に立脚したin vitro試験法,短期動物試験の導入による毒性評価の近代化に向けた課題が取り上げられている。その意味で,発がん性評価系に短期代替試験を取り入れようとする試みはその第一歩とみなされる。今後の課題として,トリグリダゾン,ベンズブロマロンによる劇症肝炎のような特定の個体にあらわれる有害影響に対応するために,毒性発現のメカニズムを遺伝子レベルで解析する研究,Toxicogenomicsの導入が推進されると考えられる。

2. ICHにおける課題の選択

ICH安全性分野において論議されてきた課題は3つに大別される。

1) 各国の関連行政機関から公示されているガイドラインを国際的に比較し，見い出された技術的相違点を現状の科学的知見を基盤にしてハーモナイズする。ここでの最大の成果は，それまで各国間で大きく異なっていた生殖発生毒性試験法をハーモナイズして三極間の統一ガイドラインを作成したことである。

2) 新しい科学的知見を導入して，三極間の合意の〝下に試験法の質的向上をはかるものである。トキシコキネテイクスのガイドラインおよび日本製薬協が大きく貢献した雄性生殖能に対する影響を評価するためのガイダンスは代表例にあげられる。

3) 複数の試験とそれらの実施スケジュールを調整して目的に見合った安全性評価の系を確立しようとするものである。長期および短期毒性試験データ，トキシコキネティクスの知見，遺伝毒性試馬僉結果等を有効に活用して発がん性をより適切に判断するための評価系はこの観点から検討されている。短期代替試験法の導入もそのひとつである。

以上の他に，有効性と安全性あるいは安全性と品質規格の境界領域に属する課題がMultidisciplinary境界領域分野(ICH-M)で議論されている。

3. ICHにおける発がん性試験の課題

ICHでは発がん性試!ˆについて次の3課題が論議された。

1)用量設定

発がん性試験は従来より3カ月程度の反復投与試験での最大 耐容量MTDを最高用量として実施されていた。ICHでは医薬品 を対象とするがん原性試験における最高用量を設定する方式に ついて検討し,被験物質の性質を考慮して(1)毒性学的指標 (MTD),(2)薬物動態学的指標(AUC,吸収あるいは主代謝 経路の飽和),(3)薬力学的指標,(4)投与限界量に基づいて用量を決める方法を提案している。

薬審 第544号通達(平成8年8月6日)

医薬審 第551号通達(平成10年7月9日)

2)医薬品の開発におけるがん原性試験の必要性と実施時期

(1)どのような種類の医薬品について発がん性試験が必要か?

薬審 第315号:医薬品における発がん性試験の必要性に関するガイダンス(平成9年4月14日)

⑵発がん性試験を医薬品開発のどの段階で実施すべきか?

医薬審 第1019号:医薬品の臨床試験のための非臨床試験の実施時期についてのガイダンス(平成10年1月13日)

3)医薬品の発がん性を検出するための科学的方法

化学物質の発がん性は伝統的に2種類のげっ歯類を用いた長 期がん原性試験の成績に基づいて評価されていた。ICHでは10年間にわたる慎重な討議の結果,1種のげっ歯類を用いた長期 がん原性試験と1種の短期代替発がん性試験(トランスジェニ

ックマウスによる方法, 二段階発がんモデル, . 新生児法) によって従来の方法と同等あるいはそれ以上に適切な評価が可能であるとするガイダンスが提案され, 厚生省もこのガイダンスを受けて従来の指針を変更した。

医薬審 第548号：医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス(平成10年7月9日)

4 .短期代替発がん性試験に関する議論の経緯

1) 発がん性の評価に2種類のげつ歯類による長期試験を用いた根拠

1968年のWHOテクニカルレポートに示された次のような考えが, 2種動物による長期試験の必要性を強調する根拠になっている。すなわち, 「化学物質の発がん性には種差が知られているが, 種差を説明するための外挿理論は確立されていない。したがって化学物質のヒトに対する発がんリスクを判断するためには1種動物の試験結果よりも2種動物の試験結果に基づく方が適切である。」極めて単純な考え方に思えるが, 安全性を重視する立場からすると, 当時の科学的水準での妥当な意見といえる。その後, 発がんメカニズムや発がん物質の代謝について多くの研究結果が蓄積され, がん原性の評価方法についても1968年の時点とは考え方が変わってきた。

2) 2種のげつ歯類による長期試験の必要性に対する反論

ICHにおいて製薬企業の研究者から出された反論は, “マウスの長期実験ではヒトにおける発がんリスク評価の観点からみ

て偽陽’性false positiveの反応がみられることが多い”という事実に基づいている。確かにマウスの長期投与実験では,使用しているそれぞれの系統に固有の自然発生腫瘍がみられ,場合によってはそれらの腫瘍の発生が投与物質に対する特異的な反応のようにみられる。その意味でこの反論は妥当なように思えるが,この事実のみで,“医薬品のがん原性評価にはマウスの長期実験は不必要であり,ラットの結果で十分である。”と断定するのは早計である。次にその点について述べよう。

長期試験においてみられた陽性結果を偽陽性false positiveと真の陽性true positiveに識別することは科学的に可能であるが,陰性結果を偽陰性false negativeと真の陰性true negativeに区別することは技術的に極めて困難である。がん原性評価において避けなければならない最も重要な点はfalse negativeの誤りをおかすことである。したがって,false negativeの誤りを避けるためには,1種の動物よりも2種の動物を用いる方がよいと判断される。しかし,2種のげっ歯類による長期実験に固執することも科学的にみて正しいとは言えない。そこでICHでは原点に立ち戻って科学的により適切ながん原性評価のあり方について論議された。

3)発がん性評価の原則

1968年にWHOは発がん率や発がんまでの期間等の動物実験における現象面でのパラメータに基づく発がん性評価の原則を示した。この原則には作用メカニズムや体内動態等のデータは全く考慮されていない。言い換えると,この原則は次のデフォルトを基盤にしているとみなされる：1)化学物質によるがんの発生は質的には種差がほとんどなく,量的には種差がかなり

みられる生体反応であり，2)ヒトは発がん物質に対して最も感受性の高い動物種である。従って，この原則に基づいて化学物質の発がん性を評価する場合には，疑陰性false negativeの判断を避けるための策として，当然，2種動物による長期発がん性試験の実施が必要とされる。しかし，現在では発がん性の評価にあたり，遺伝毒性，細胞増殖活性，ホルモン活性，免疫抑制作用等の作用メカニズムに関する知見，体内動態についてのデータおよび臨床用量，臨床投与期間等の知見が提供され，これらの情報を総合してヒトに対する発がんリスクが判断される。そこでICHではこのような新しい状況で発がん性を評価する際にも2種動物による長期試験の結果が必要であろうか？という点について議論された。

4)短期代替発がん性試験の有用性

医薬品開発においては，一連の前臨床試験の実施によって被験物質がもつ様々な生物活性，すなわち遺伝毒性，細胞増殖活性，ホルモン活性，免疫抑制作用等および体内動態についての知見が提供される。このような制度に立って，短期代替発がん性試験の有用性を論議すると，その焦点は，1)これらのデータとあわせて総合評価する際に，“ 2種動物による長期発がん性試験データ”と“1種の動物による長期発がん性試験に短期代替発がん性試験を組合せたデータ”のどちらが被験物質のヒトに対する発がんリスクの判断に適切であるか，更に2)どの種類の代替試験が最終的な判断にとって最も必要な情報を提供するかの点に向けられるはずである。勿論，被験物質の生体影響が物質毎に多様であり，ICHが提案している代替試験についてもそれぞれの特性が明確に示されていない等の理由から，この問

題について一般的な結論を述べることはできない。問題解決の案として，現在，国際生命科学協会(International Life Science Institute, ILSI)の主催による国際研究チームが組織され，遺伝子改変動物による試験，新生児マウスによる試験およびSHE細胞による試験の特性と有用性について産官学の研究者による国際的規模での検討が実施されている。

このような状況をふまえ，米国FDAは医薬品を対象とする発がん性の評価について次の見解を公示した：医薬品の発がん性評価については，2種動物による長期試験を必ずしも必要とせず，一種の動物による長期試験データを中心に，遺伝毒性試験，反復投与毒性試験，体内動態試験等の成績ならびに短期代替発がん性試験データを加えて，全データの総合判断による評価でも容認が可能である。FDAの見解は医薬品がもつ下記の性格を考慮に入れた措置と言える。

(1)医薬品は，本来，強力な生物活性を有する物質として設計されている。

(2)医薬品はヒトと実験動物における作用機序と体内動態がよく調べられている。

⑶医薬品は医師の管理下で使用される。

⑷遺伝毒性が明確な物質を医薬品として開発する例は極めて限られている。

FDAの先見的な見解を反映して，ILSI主催による国際協カチームにおいても医薬品の発がん性評価については，2種動物の長期試験に基づく従来の方式よりも，短期代替発がん性試験を導入した新しい方式の方がより多くの情報を提供しうるという立場で研究が進められている。

5 .短期代替試験の活用

1)目的に見合った試験法の選択

ICHは短期代替試験として表1に示す方法を提案しているが, ICHガイダンスの中には試験法の選択にっいての具体的な記載はない。米国ではFDAの専門官と企業の担当者が議論して各事例について最も適切と判断される試験法を選択しているとのことであるが, このような産官の間での具体的な話し合いは新しい試験法や規制を適切に運用させるための効果的な方策と考えられる。わが国でも医薬品の開発段階において生ずる科学的あるいわ技術的問題点や疑問を産と官(審査センター, 医薬品機構)の間で専門的立場から検討する制度が設けられ, 今後の成果が期待されている。

表1国際協力研究の対象となった発がん性代替試験モデル

モデル	担当研究機関
rasH2 transgenicマウスモデル	(財)実験動物中央研究所(日本)他
TgAC transgenicマウスモデル	National Institute of Environmental Health Sciences (US)他
P53+/- knockoutマウスモデル	National Institute of Environmental Health Sciences (US)他
XPA-/- knockoutマウスモデル	National Institute of Public Health and the Environment (Netherlands)他
新生児マウスアッセイ	National Center for Toxicological Research (US)他
Syrian Hamster Embryo cell transformation assay (SHE cell assay)	Hoffmann-La Roche (US)他

科学的立場からすると, 選択の基本方針は被験物質の発がん性評 価に際してどの代替試験の導入がより多くの, より適切な情報を提 供しうるかの判断にかかっている。判断に当たって次の2点を考慮 する必要がある。

(1)ICHが提案している代替試験法のそれぞれについて発がん性評価における特性を理解すること。この場合, 個々の代 替試験法についての特性と有用性の判断には次の事項につ いての考察が必要である。

a.遺伝子障害性発がん物質, genotoxic carcinogensに対する反応性はどうか？

a) 既知のどの種類のgenotoxic carcinogensに対しても反応す るとみなされるか？

b) 明確な反応性がみられないgenotoxic carcinogensはあるか□

c) 6カ月以内の実験期間で評価が可能な反応がみられるか？

d) 発がん部位, 反応の程度は？

b.非遺伝子障害性発がん物質non-genotoxic carcinogensに対する反応性はどうか？

a) 既知のどの種類のnon-genotoxic carcinogens に対しても反 応するとみなされるか？：細胞増殖活性物質, ホルモン活 性物質, 免疫抑制物質, 酸化ストレス, ペルオキシゾーム 増殖活性, 重金属等

b) 明確な反応をしめさないnon-genotoxic carcinogensはある か？

c) 6カ月以内の実験期間で明確な反応がみられるか？

代替試験法としての特性と有用性を厳密に検証するためには試験 データを更に蓄積する事が必要であるとしても, ICHが提案してい る試験法についてはそれぞれの基本構造. 基本設計とこれまでに得 られたデータから発がん物質に対する反応性の概要を予測すること は可能であろう。例えばTgACマウスは皮膚に投与された発がんプ ロモーターに強く反応する；XPA-/-VウスはUV照射に強く反応す る知見が得られている；rasH2マウスは多種類の遺伝子障害牲発が ん物質に強く反応し, 非遺伝子障害性発がん物質に対する反応はペ ルオキシゾーム増殖物質に限られている；新生児マウスによる試験 は強力な遺伝子障害性発がん物質に反応する等々である。このよう な性質は今後更に蓄積されるはずであるが, 短期代替試験法はこれ らの特性に基づいて次のように大別しうると予想される。

1) TypeI代替試験：遺伝子障害性発がん物質に対し選択的に 反応するモデル。rasH2マウス, p53+/-マウスはこのモデ ルに近い性質をもつ。

2) TypeI代替試験の亜型：一部の遺伝子障害性発がん物質に 対し選択的に反応するモデル。XPA-/-マウスおよび新生児 マウスアッセイはこのモデルに相当する。

3) TypeII代替試験：非遺伝子障害性発がん物質に対し選択 的に反応するモデル。2段階発がんモデルはTypeII代替 試験に相当する。

4) Mixed Type :遺伝子障害性発がん物質, 非遺伝子障害性 発がん物質のいずれにも反応するモデル。TgACマウス, SHE cellアッセーはこのTypeに近い性質をもつが, 現状 ではそれぞれの特性が十分に調べられていない。特にSHE

cellアッセーについては偽陽性の結果が多すぎるので，発がん性評価系としては適切ではないとみなされている。

なお2000年11月に開催されたILSI主催の国際会議では，表1に示す6種の代替発がん性試験の特性と有用性が検討され，今後の検討が追加されるという条件でrasH2マウス，p53+/-マウス，XPA-/-マウス，および新生児マウスアッセイが代替試験として取り上げられる価値があるとの見解が述べられている。

特に，rasH2マウスとp53+/-マウスについては遺伝子障害発がん物質に対して選択的に反応するモデルとみなすことに大方の同意が得られている。

(2)被験物質について，これまでに得られた試験データ等の情報を慎重に検討し，発がん性の評価に際し，代替試験にどのような情報を期待すべきかを考察すること。被験物質の種類によって期待する情報は異なるはずである。すなわち，遺伝子障害性がないことを確認するための情報を必要する場合，変異原性試験で認められた遺伝子障害性が発がんに反映するか否かを判断するための情報を必要とする場合，発がんプロモータとしての作用についての情報を必要とする場合等様々である。

上記の(1)と(2)を慎重に考察して適切な代替試験法が選択されることになる。結論的に，選択のポイントはどの代替試験法を導入すれば被験物質の発がん性評価の目的に見合った適切な情報が得られるかであって，どの代替試験法が単独で最も多くの情報を提供するかの問題ではない。この点について十分な理解が必要である。

6.医薬品の発がん性評価の基本原則

がん研究の進歩に伴い新しい研究成果の導入により発がん性評価 の方法·技術は引き続き改善されると予想される。その意味で医薬 品の発がん性評価の現状と問題点を整理しておくことは重要である。

1)遺伝子障害性発がん物質について

(1) 遺伝子障害による発がん影響については種差はない。ある いは genotoxic carcinogensfitrans-species carcinogens である(デフオルト)。

(2) 特定の証拠がない限り, ヒトは遺伝子障害性発がん物質に 対して最も感受性が高い動物種であるという立場で評価す る(デフオルト)。

(3)遺伝子障害性発がん物質には閾値がないとするコンセンサ スが国際的に定着している。

(4)現行の遺伝毒性試験の結果のみでは遺伝子障害性発がん性 についての評価が十分でない例がある。その意味で現状の 遺伝毒性試験と統合して遺伝子障害性発がん性を高感度で 評価しうるような短期代替試験が求められている。

2)非遺伝子障害性発がん物質について

(1)Non-genotoxic carcinogens の影響には閾値があり, MTD を設定しうるというコンセンサスが国際的に定着している。

(2) Non-genotoxic carcinogensはヒトに対する発がんリスクから次の3種に分類される。

i) ヒトに対する発がんリスクはないと判断されるもの（例：a2u-グロブリンを介する雄ラットの腎発がん等のげっ歯類に特有な発がん影響）

ii) ヒトへの発がん影響が未確認のもの

iii) ヒトに対する発がんリスクが確定されているもの（性ホルモン活性を介する発がん，免疫抑制作用を介する発がん）

(3)開発研究における対応

非遺伝子障害性発がん影響に関連のある知見（細胞増殖活性，ホルモン活性，免疫抑制作用，ペルオキシゾーム増殖活性等）は反復投与毒性試験，薬理試験等で認められる場合が多い。従って，ラットの長期発がん性試験の結果と反復投与毒性試験等のデータとの比較によって発がん性評価における重要な情報が得られる。特に反復投与毒性試験において非遺伝子障害性発がん影響と関連する知見が明確にみられ，長期発がん性試験で明確ではないが発がんを懸念させるデータ（腫瘍発生率の僅かな増加等）が認められた場合には，被験物質が軽度ではあるが非遺伝子障害性発がん性を有する可能性がある。

3)発がん性評価と体内動態試験

従来より発がん性評価に適用されていた基本原理，デフォルト，国際的コンセンサスの中には，被験物質の体内動態に関する知見を考慮せずにつくられたものが多い。他の毒性試験の場合と同様に発がん性評価においても体内動態の知見を活用することによって，動物実験データを科学的根拠に基づいてより適切にヒトでの状況に外

挿することが可能になると考えられる。

7.短期代替試験の導入による発がん性評価の実際

医薬品の発がん性試験は,従来より被験物質にっいての長期発がん性試験,反復投与毒性試験,遺伝毒性試験,体内動態試験,薬理試験の知見および類縁物質にっいての関連情報等を考えにいれて評価されていた。従って,これらの知見にどのような短期代替試験のデータを追加すれば最終的評価の精度と信頼度が向上するかが今回の課題であると言える。しかし,短期代替試験法の特性に関する情報が不十分なため現状ではこの問題を体系的に論ずることはできない。そこで,本稿では問題を単純化し,前述の代替試験法の分類に基づき,Type1代替試験法(遺伝子障害性発がん物質に対して選択的に反応する代替試験法)としての特性をもっと判断されるrasH2マウスによる試験およびp53+/-マウスによる試験の導入による発がん性評価を考えてみたい。

医薬品の開発過程において,代替試験は長期発がん性試験(主としてラットによる長期発がん性試験)の後あるいは前に実施されるはずであるが,いずれの場合においても代替試験の開始にあたり遺伝毒性試験,反復投与毒性試験,薬理試験,体内動態試験の知見が提供されるとみてよい。これらの試験結果は被験物質の種類により異なるので評価の状況は複雑になり,すべての可能性を記述する事は困難である。そこで,本稿では代替試験を長期発がん性試験の後および前に実施する場合に分け,その他の試験では比較的に明解な結果が得られたという前提で,代替試験の導入による発がん性評価

の考え方を表示する(表2,表3)。なお,代替試験の適用が不適と思われる場合には標準的なマウスによる長期試験を用いる事とした。

表2 医薬品の発がん性評価における代替試験の応用(1)
ラット長期発がん性試験の終了時における応用

長脈がん性試験	遺伝毒性試験	代替試験もしくはマウス長期試験	評価
+	+	TgrasH2 or p53+/–	+遺伝子障害性発がん性 一非遺伝子障害性発がん性
+	—	マウス長期試験	+非遺伝子障害性発がん性 -非遺伝子障害性発がん性 (ラット特異的の可能性大)
一	+	TgrasH2 or p53+/–	+極めて弱い遺伝子障害性発がん性 一発がん性なし
一	一	マウス長期試験	+非遺伝子障害性発がん性 (マウス_異的の可能性大) 一発がん性なし

反復投与毒性試験のデータは非遺伝子障害性発がん性の評価に有用
TK-試験のデータは種差の判断に有用
表中の(+)には微弱から強力までの様々な段階が含まれるが、最終評価には影響の程度を考慮に入れる必要がある

表3 医薬品の発がん性評価における代替試験の応用(2)
ラット長期発がん性試験の実施前における応用

遺伝毒性代替試験or試験マウス長期試験		暫定評価	評価
+	TgrasH2 or p53+/-	〒 遺伝子障害性発がん性	
		- 非発かん性 or 非遺伝子障害性発がん性	+非遺伝子障害性発がん性ん性 - 非発かん性
一	マウス長期試験	+ 非遺伝子障害性発がん性	+非遺伝子障害性発がん性 一非遺伝子障害性発がん性 (マウス特異的の可能性大)
		一 非発がん性 or 非遺伝子障害性発がん性	+非遺伝子障害性発がん性 (ラット特異的の可能性大) 一非発がん性

反復投与毒性試験のデータは非遺伝子障害性発がん性の評価に有用
TK-試験のデータは種差の判断に有用
表中の(+)には微弱から強力までの様々な段階が含まれるが、最終評価には影響の程度を考慮に入れる必要がある

その他の代替試験法についても,今後,データ,の蓄積をまってそれぞれの適用が検討されると考えられる。ちなみに新生児マウスによる試験は強力な遺伝子障害性発がん物質に対してのみ陽性の結果をしめすために,従来より,医薬品開発の試験としては不適と思われているが,「遺伝毒性試験と長期発がん性試験の結果から遺伝子障害性発がん性が懸念されながら,しかも特定の疾患に対する臨床使用の有用性を期待したい被験物質」については開発の意志決定の判断に役立つ情報を提供する試験法のひとつに挙げられる。なお,近年EUにおいてXPA-/-マウスと並んで,XPA-/-．p53+/-マウスによる試験法が検討されており,Type I代替試験としての有用性が期待されている。

まとめ

ICHを契機として飛躍的な進歩を示しつつある前臨床試験の現状は次のように要約される。

1) 試験データの国際的な相互受け入れが可能になった。
2) 前臨床試験を臨床試験の進行にあわせて効率よく実施しうる体制が整った。
3) 作用機序,体内動態等の知見を考慮に入れたヒトへの外挿を指向するデータの総合評価の体制が定着した。発がん性評価における短期代替試験法の導入はその一例である。
3) Toxicogenomics/Pharmacogenomics の情報の導入により,実験動物とヒトとの溝が狭まり,更に,特異体質等の問題も含めた個人別の安全性評価を現実的な課題として検討する研究体制がひらかれつつある。

平成12年10月24日

付：本稿は㈱実験動物中央研究所主催による平成11年度学術講演会において
発表した小論に加筆したものである。

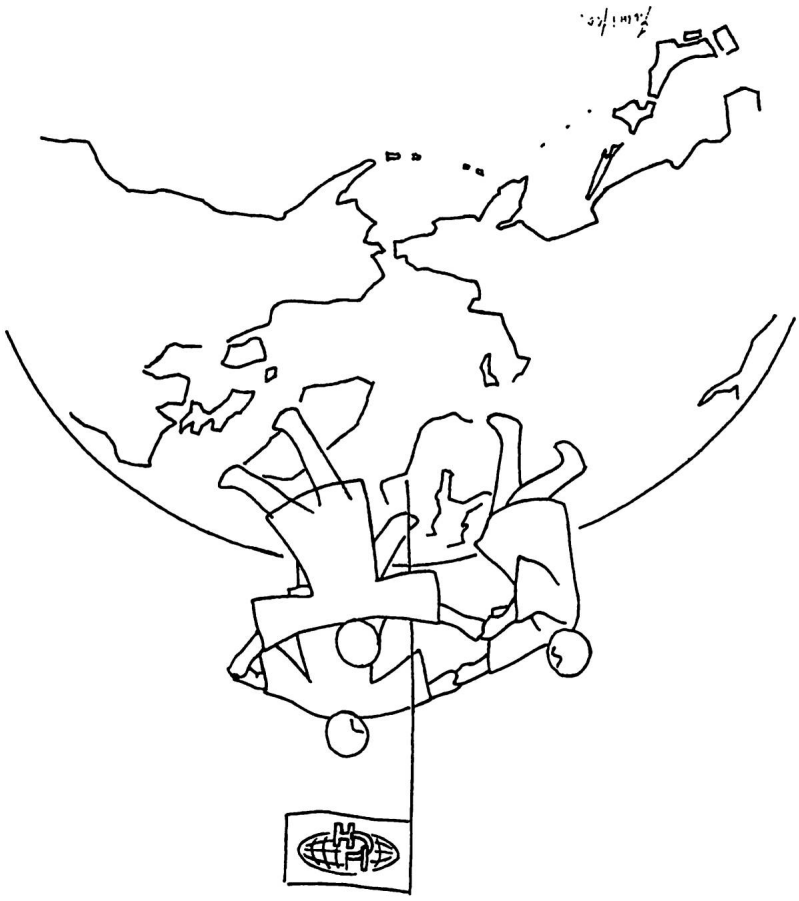
追記

発がん性の短期代替試験法についてのシンポジウム等に出席して，新しいモデルを実際の医薬品開発に応用することのむずかしさを痛感した。

1) どのような例にも適用できる万能なモデルはない。特に発がんのような生体に対する複雑な影響をひとつのモデルで適切に評価することは困難である。大切なことはそれぞれのモデルがもつ特性を理解して，事例ごとに正しい使い分けをすることである。

2) 新しいモデルの特性を判断する際に，従来の考え方に固執すると本質を見失うことになりかねない。一例を示そう。rasH2Tgマウスモデルはクロフィブレートなどのペルオキシゾーム増殖物質の投与によって腫瘍が発生する。現状の基準によると，ペルオキシゾーム増殖物質は非遺伝子障害性発がん物質に分類される。この点からrasH2Tgマウスは一部の非遺伝子障害性発がん物質に反応すると結論づけることは誤解のもととなる。素直に，ペルオキシゾーム増殖物質に反応するとすべきである。現在，遺伝子障害性発がん物質と非遺伝子障害性発がん物質の2分類を見直す必要があるからである。

3) 新しいモデルによる試験結果を評価する際に，研究者は理論による判断に走る傾向がある。しかし，理論を裏づける十分な知見が伴わない場合には，人に対する安全性の確保を優先した評価を行うべきである。



IX　動物実験の倫理を考える

“実験動物に感謝する集い”に演者としてご招待いただきまして光栄に存じます。どのような話題を取り上げるべきか迷いましたが，最終的に，これまで私が40年間にわたって手掛けてきました医薬品，農薬，食品，環境汚染物質についての毒性試験あるいは安全性試験での経験を中心に動物実験の倫理を考えてみることにしました。

動物実験については，“現時点の科学的水準では動物に頼らざるをえない面が多いので，実施は已むを得ない”という見方と，“人は自身の研究のために人以外の生命体を犠牲にしてはならない”との考え方があります。研究者の中には仕事への情熱と動物倫理の間で悩む方もあると聞いています。そこで動物保護と動物実験の関係，すなわち動物実験の倫理に関する具体的な問題が国際的にどのように扱われているかを見直してみたいと思います。

日本における動物慰霊碑の歴史と現状

動物慰霊碑や動物慰霊祭は欧米にはない日本に特有なしきたりと言われていますが，このならわしについてのドイツ人獣医学者，力ースト博士による調査を御紹介しましょう。

捕鯨港：1671年，和歌山県太地港に近い熊野灘海岸に鯨の墓が建立され，その後20世紀に入り，51ヶ所の捕鯨港に相次いで鯨の慰霊碑

がつくられています。

魚市場：全国90ヶ所の中央市場のうち神戸, 福岡, 川崎, 東京などioの市場に魚の慰霊碑が建てられています。神戸の魚市場には慰霊碑は1992年11月28日に建立され, “魚に感謝の碑”と彫られています。

屠殺場：明治になって肉食が庶民の間に普及し, 1886年に最初の屠殺場が横浜につくられ, 1891年に英国人による屠殺場が神戸に建設されましたが, この2ヶ所については慰霊碑の記録はありません。神戸にはその後1920年に新しい屠殺場がつくられ, 1923年に神戸牛を象徴する記念碑が建立されています。現在, 日本全国の365の屠殺場には「畜魂碑」がつくられています。

動物実験施設：実験動物を扱っているほとんどすべての大学(82医学部と16獣医学部)および製薬企業の研究室において動物慰霊祭がおこなわれています。記念碑には「動物の霊に捧ぐ」あるいは「実験動物慰霊の碑」の文が記されています。

動物慰霊碑や慰霊祭が日本に特有なならわしである理由として, カースト博士は神道および佛教の影響を指摘し, 「殺された動物から遊離した魂への畏怖」および「動物を殺した罪の贖罪への願い」が根底にあると分析しています。したがって, 日本における動物慰霊祭は欧米における動物保護とは本質的に異なるものであるが, 動物を保護するという点では共通の動きとみなされるというのがカースト博士の結論です。それ程単純ではないのでしょうが, 大学での動物慰霊祭の62%が神式又は佛式で行われ, 開催される時期の74%が秋又は春の彼岸に集中し, 動物愛護週間に開かれる例が6 %にみたない事(日本実験動物学会, 1996年アンケート調査)を考えると, カースト博士の意見は, 案外, 本質をついているように思われます。

ただ動物慰霊祭を一種のみそぎ(禊)とみなしますと,その時点で,動物愛護の心が失われることになりかねないのです。私達は毎年の動物慰霊祭を,少く共,動物愛護に基づく動物実験の倫理を真剣に見直す機会と考えるべきでしょう。

欧米における動物実験の倫理

19世紀の前半においては,医学の研究として野生動物あるいは家畜を用いた無麻酔の生体解剖(vivisection)が行われ,その行為に強く反対する人々(Antivivisectionists)が動物実験反対論者の母体になったと言われています。1846年に米国のボストン総合病院でエーテル全身麻酔による手術が行われ,その翌年から動物実験に麻酔薬が使用されるようになりました。1876年に英国において“動物実験を規制する法律, Cruelty to Animals Act”が制定されましたが,これは1820年頃から始められた動物保護活動の成果とみられています。

19世紀の後半には研究における使用を目的とした動物(Purpose bred laboratory animals)が生産されています。

20世紀になって動物実験の規模が拡大されるに伴い,動物実験および実験動物を近代化する動きが活発になってきました。科学面では1950年に実験動物研究会が英国と米国で設立され,1960年には実験動物学会が誕生しています。1957年には,倫理面を含めた実験動物・動物実験の問題を扱う国際団体としてICLA (International Committee on Laboratory Animals,国際実験動物委員会)が設立されています。これは現在のICLAS (International Council for

Laboratory Animal Science,国際実験動物科学協議会)の前身です。

1980年代になると医薬品,農薬,食品添加物の安全性を評価するための毒性試験指針とGLPガイドライン(Good Laboratory Practice,動物実験規範)が各国の関連行政機関から公示されていますが,1986年に動物実験の福祉に関してUFAW (Universites Federation of Animal Welfare)がICLASとの協力により,アンケート調査を実施しています。調査内容には法律の有無の他に,実験目的,実験者の資格,施設の登録,査察,倫理委員会,罰則などの規制項目が含まれています。調査の結果をみると,対象とした42ヶ国の中で33ヶ国は法律をもっていますが,その内容は原則論を主体としたもの(例:米国Animal Welfare Act 1976)から規制項目も含めた厳重なもの(英国 Animal Scientific Procedures Act 1986)まで様々です。

動物実験の歴史において記憶すべき事柄は1957年のシンポジウム(Human Technique in the Laboratory)でラッセル博士が動物実験の基本原則として3つのRすなわち,Replacement, Reduction, Refinementを提案したことです。

Replacement置き換え:まるごとの哺乳動物を無脊椎動物,細胞,無生物などに置き換えること(いわゆる代替)

Reduction削減:研究目的に見合った適切な動物を使うことにより使用数を減少させること。

Refinement洗練:麻酔薬などを使って動物の苦痛を減らすこと。

国際団体による動物実験倫理のガイドライン

ICLAのガイドライン(動物実験の規制に関するガイドライン

1976):まるごとの動物を使う実験が不必要になる時期が程遠いという前提で,各国が動物実験を規制する法律·基準をつくる際の基礎資料として,動物に対する苦痛の除去を基本としたガイドラインを作成。

CIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences)によるガイドライン(1984):各国が動物実験倫理を作成する際の基本原則を提案

1. 人ならびに動物の健康·安寧を維持するための研究には,動物実験は不可欠である
2. 各種の代替法, in vitro実験などは動物実験の補助あるいは動物実験での使用数減少に役立つ
3. 実験動物の不安,苦痛など減少させる方法の採用
4. その他:実験者の資格,責任の所在

各国の関連行政機関および大学·研究機関はこれらのガイドラインおよびラッセルによる3Rを考慮に入れてそれぞれのガイドラインあるいは基準を作成しています。

日本における動物実験の倫理

動物実験はわが国においても19世紀の後半から実施されていますが,動物実験の倫理の問題は欧米諸国にくらべ遅れ,動物の虐待防止と適正な取り扱いを目的とする「動物の保護及び管理に関する法律(略稱:動管法)」が英国の関連法にくらべて1世紀遅れの1973年10月1日に公布されています。動管法は1983年12月に改正され,

「動物を科学上の利用に供する場合,できるだけ苦痛を与えない方法によること,供試後回復の見込みのない動物についても,できるだけ苦痛を与えない方法で処分する」という条文(第11条)が追加されています。

この法律は1999年に動物保護を動物愛護にするなどを含めて広汎に改正され,更に,省庁再編に伴い2001年には所管が総理府から環境省に移されることになっています。

動管法に加えて,1980年3月に「実験動物の飼育及び保管等に関する基準(総理府公示第6号)」が公示され,実験動物の施設への導入から処理までの規制を示し,動物についてできるだけ安楽な状態での飼育管理と可能な限り苦痛を与えない配慮と実験後の安楽死を要請していますが,内容は原則論の色彩が強く,前述のUFAWによる規制項目は十分に取り入れられていません。この他に文部省学審学術資料部会による「大学等における動物実験の実施に関する基本的な考え方(1987年1月26日)」および文部省学術国際局長通知による「大学等における動物実験について(1987年5月25B)」においても動物福祉への対応が勧告されています。

動物実験の倫理とは

動物保護の立場からみると動物実験の実施には2つの考え方があるはずです。

1.医学の研究では未だに動物実験に頼らざるを得ない多くの分野が残されている。したがって人類全体の福祉のためには動物実験の実施は許される。但し,実施に当ってその研究の目的と方

法が適切であることの確認が必要である。

2.人は自身の研究のために人以外の生命体を犠牲にすべきではない。したがってどのような動物実験も許されない。

いずれの考え方を取るかは個人によって相違しますが,現時点では,動物実験に関係のある国際団体(ICLAS, CIOMS等),学会および各国の関連行政機関は前者の考えに立っています。言い換えますと,「動物実験の倫理の問題は,人あるいは動物の健康と福祉のために動物実験は不可欠であるという前提に立って,いかに動物に対応するかということである(野村,田嶋)」と言えます。

許される動物実験の基本条件

次の問題は動物倫理の観点からみて,どのような動物実験ならば許されるかの条件を考えることです。基本条件の中には科学的側面と倫理的側面があります。科学的側面の中には,1)その動物実験の必要性,有用性,意義についての判断,2)技術的立場からみたその実験の再現性についての判断が含まれます。倫理的側面とは人道的立場にたって動物に接すること,言い換えるとラッセルの3Rを実践することであります(野村,田嶋)。

このような基本条件を頭に入れて,研究者が動物実験を計画·実施する際の問題に触れてみましょう。第1に,動物実験の倫理に関係のある法律,ガイドラインに適合するように計画を組むことで,これは容易です。第2に,技術的立場からみた実験の再現性についてですが,この点の判断も決して不可能ではありません。しかし第3の問題,すなわち実験の必要性や有用性についての判断では困難な

場合があります。勿論, 医薬品や農薬等の開発における毒性試験のような目的研究の例では判断は容易です。一方, 基礎研究の場合には, 研究の有用性や結果の意義を研究の開始前に予測するのはむずかしい問題です。更に多くの研究においては, その根底に新規性を求める研究者の知的好奇心があります。好奇心のために実験動物を犠牲にするのは倫理に反するように考えられ勝ちですが, 決してそのようなことはないのです。動物実験の倫理に関係するのは研究の目的と方法なのです。実際に知的好奇心による裏づけのない研究は真の研究ではないとも云えます。科学史に残る動物実験の例として, 山極. 市川両先生による「石炭タールの反復塗布による家兎における皮膚がんの発生(1915)」と佐々木·吉田両先生による「0–ア ミノアゾトルオール(OAT)を添加した飼料の長期間摂取による ラットの肝がんの発生」を取り上げてみても, これらの実験はいずれも各時代における新しい科学的考えを基盤とした作業仮設と強い 知的好奇心を背景に実施されています。いずれの実験においても, 結果は作業仮設の証明と言うよりも, むしろ作業仮設から期待される以上のものになっていることは御承知の通りです。このような卓 越した研究でなくても, 一般論として, 真剣に考えられた作業仮設 と新規性を求める強い知的好奇心を背景に適切な方法で実施された 動物実験から得られた成果は, どのような場合においてもそれなり の意義があると言えます。

安全な環境づくりと動物実験

1996年にリオデジャネーロにおいて開催された第1回地球サミッ

トで環境と開発に関するリオ宣言；いわゆるアジェンダ21が示されました。これは21世紀に向けて人類が地球上の他の生物と共に繁栄を続けていくために必要な行動計画をあらゆる分野にわたって具体的に示したものです。大気汚染や水質汚染の防止および有害化学物質の適正な管理は安全な生活環境づくりの基本条件に挙げられ，具体的な計画のひとつとして化学物質のリスクアセスメントを国際的な観点から拡大･促進する必要性が指摘されています。更に，そのために必要な行動として，1)生産量等からみて優先的に評価すべきと判断された化学物質を対象とした試験の実施，2)有害化学物質（ダイオキシン類，アフラトキシン等）に対する受容可能な曝露量（一日耐容摂取量TDI等）についてのガイドラインの作成，3)動物試験の代替法の開発とその有用性の研究等が述べられています。すなわち，21世紀に向けた生活環境づくりの計画においても，それを実現させるための必要条件として動物実験があげられ，その際にラッセルの3 Rへの対応の重要性が強調されていることになります。

結論的に動物倫理の立場にたった動物実験のあり方とは，ラッセルの3 R，すなわちReplacement置き換え，Reduction 削減，Refinement洗練が求めている内容を具体的に検討し，それぞれの時代における科学･技術水準をふまえてそのひとつひとつの事項を適切に実践していく姿勢をもって実験にのぞむことであると言えます。（平成12年11月10日）

謝辞：この小論は2000年9月21日に神戸大学医学部で開催された“実験動物に感謝する集い”での講演原稿をもとにしたものであります。発表の機会

を与えて下さった同大学の佐藤茂秋教授，資料を提供して下さった(財)実験動物中央研究所長 野村達次博士，国立医薬品食品衛生研究所 前動物管理室長 降矢強博士，(株)ベーリンガーインゲルハイム 安全性研究所 力ースト博士に厚く御礼申し上げます。





X開発者による安全性データの正当性をどう判断するか

はじめに

医薬品, 農薬, 食品添加物等のヒトに対する安全性を予測するために行われる各種試験の望しいあり方は, それぞれの時点において最も適切と判断される科学的知見と技術に基づいて試験を企画·実施し, 得られた結果をそれまでに蓄積された様々な事例による経験を取り入れて評価する事である。しかし, 科学的および技術的に十分な吟味を重ねて実施された試験でありながら, 実施母体が企業であるという理由で結果の信頼性が疑われることがあり, 逆に, 現状の科学的水準からみると, とても受け入れられないような方法と技術で実施された試験の結果が, 企業でない機関で行われたというだけで重要な情報として安全性評価に取り入れられる事もある。

このような例は専門家を中心とする評価の場では極めて稀であるが, 消費者団体を含む広い分野から選ばれた委員による評価会議では時折見受けられる。しかし, この事を単に非科学的と決め付けるべきではなく, その背景に消費者の企業に対する不信感のあることを理解する必要がある。

以上の観点から本稿では, 科学的妥当性と社会的受容性public acceptabilityの両面から安全性試験のあり方と開発者による安全性評価の取り組みの姿勢について考えてみたい。

1.誰が安全性試験を実施すべきか

医薬品, 農薬, 食品添加物等, いずれの場合においても, それらの開発は有効性, 安全性, 経済性の3要素を慎重に配慮して行われる。ここで安全性の保証とは, 有効性が確実にみられる条件において有害性が発現しないこと, 厳密に言えば有害性の発現する可能性が許容限界以内であることの確認にある。食品あるいは食品に関連する物質については安全性の保証が特に重視され, この点については遺伝子組換え作物の開発もその例外ではない。技術的にみると, 安全性は生体に対する有害影響を調べるための試験(毒性試験·安全性試験)によって評価される。化学物質によって引き起こされる生体の障害は物質によって異なり, 標的部位(肝, 腎, 心, 肺, 脳等), 摂取期間, 作用機序, 生体側の条件(遺伝的素因, 性, 年齢, 健康状態, 栄養状態)等により変わってくるので, 発現する変化は極めて多様である。更に, 有害影響の発現には種差があるので実験動物においてみられた障害がヒトにおいてどのように現れるかを考える必要もある。従って, 新規の物質についてヒトにおける安全性を評価するためには, 数多くの試験の実施が必要であり, それぞれの試験の企画および全試験の結果に基づく総合的な安全性評価に際しては対象とする物質および関連物質についての多くの情報が要求される。では, このような安全性試験を誰が実施するべきなのか。試験の実施母体はその物質·品目の開発者がよいのか, それとも中立の公共機関を選ぶべきなのか。

新しい物質·品目のヒトにおける安全性を適切に評価するためには, 試験の企画. 実施に際し, その物質と関連物質についての多く

の科学的情報が必要である。先ず, これらの科学的情報の量に関しては, 開発者は公共機関よりも勝っている。開発品目の独自性が高いものであればある程, 情報量についての両者の差は大きくなる。従って, 試験の実施に必要な科学的情報量の点からすると, 開発者の方が公共機関よりも試験の実施母体として適切と言える。一方, 開発者による試験については, その企画と結果の評価に当たって経済性を優先した判断が加えられているのではないかとの懸念から, 公共機関による試験に比べて社会的受容性, 社会的信頼度が低く見積もられる傾向がある。（表1)この点だけが開発者を安全性試験の実施母体とする際の弱点となる。従って, 弱点となっている社会的受容性を補足する対策を講ずることができれば, 開発者による安全性試験は公共機関によるものと比較して質的に同等もしくはそれ以上に扱うことが可能になる。

表1安全性データは誰がつくるべきか

比較事項	公共機関	開発者
安全性試験の実施に必要な科学的情報*	＜	＜
データの見掛け上の信頼性**	＞	

*開発品目の独自性が高い程, 公共機関と開発者間での情報量の差が大になる。
**開発者によるデータの社会的信頼性と受容性を高めるための対策は何か？

現在, 行政当局への提出データを作成するための安全性試験は, 通常, 当該行政当局から公示されている試験ガイドラインと安全性試験の適性実施規範, GLP (Good Laboratory Practice)に準拠して実施される。本来, 試験ガイドラインは安全性試験の標準的な方法と考え方を示しており, GLPは試験データの信頼性保証を目的とした基準なので, 両規則を適用して実施された安全性試験は国際的な

評価会議においても受け入れられている。各国においても,安全性試験は開発者が試験ガイドラインとGLP基準に従って実施し,国が開発者の提出したデータに基づいて開発品目の安全性について最終的な行政上の判断を行う手順がとられている。(表2)

表2安全性評価の手順

1. 開発者が自身の責任で,国が公示した試験ガイドラインとGLP基準に則り,試験を企画/実施/評価する。 試験ガイドラインおよびGLP基準は開発者によるデータの正当 性と信頼性の保証に役立つ 2 . 国は開発者が提出したデータに基づいて開発品目の安全性についての行政上の判断を行う

2.安全性試験ガイドラインとGLP

a.安全性試験ガイドライン

安全性試験ガイドラインあるいは毒性試験ガイドラインとは,開発品目のヒトに対する安全性を確認するために必要な試験項目,それぞれの実施方法等について関連行政当局から公示された文書のことである。医薬品,農薬,食品添加物等,対象品目の種類別にガイドラインが作成されている。ガイドラインの内容は国によって相違がみられる場合があり,それが安全性評価についての国際問題を招くことがあった。現在,医薬品をはじめ多くの分野において,安全性試験データの各国間の相互受け入れを可能とするためにガイドラインの国際調整が進められている。

b. GLP

安全性試験データの信頼性確保を目的とした規制で, 試験プロトコールが試験ガイドラインに準じて適切に作成され, それぞれの試験がプロトコールに従って, 国際的に容認されうる技術と適切な資格を有する人材により実施され, 且つ, 試験結果が正しく報告書に 反映され, 更に, 関連資料が適切に保管されていることを保証する ための基準が示されている。GLPは, はじめは医薬品の安全性試験 に適用されたが, その後, 農薬や食品関連物質にも使われるように なり, 適用対象となる試験項目の種類も拡がりつつある。

c. 試験ガイドラインとGLPの意義

現在, 開発者による安全性試験のデータが信頼性や正当性を欠いているという考えは国際的に受け入れられない。国際的コンセンサスとして, 試験ガイドラインとGLP基準への対応が妥当であれば開発者による試験データは安全性評価の科学的資料に加えられる。従って, 開発者によるデータの信頼性や正当性は, データの根拠とな る各種試験が試験ガイドラインとGLP基準に適切に対応しているか 否かの判断にかかっている。このような判断は, 公共機関によるデ ータについても当てはまる。次に, 判断の要点について考えてみよう。

3.試験ガイドラインとGLPへの適切な対応とは

1)試験ガイドラインへの対応

医薬品, 農薬, 食品添加物等, いずれの場合においても, 安全性

試験ガイドラインにはそれぞれの標準的な方法が記載されている。従って,実際の試験プロトコールがガイドラインと同じに作成されて,それに沿って試験が実施されているような例ではガイドラインへの対応が適切か否かの判断は容易である。しかし,試験ガイドラインと同じ方法を採用することが技術的に困難な場合,あるいは試験ガイドラインをそのまま採用したのでは安全性評価の目的から妥当性を欠くとみなされる場合もあり,これらの例では試験プロトコールと試験ガイドラインの間に違いがでてくる。特に投与量の決定(最大耐容量ではなく薬物動態のデータに基づいて決める場合等),投与経路や投与頻度の選択(連日ではなく3日毎にする,1日1回 ではなく1日2回にする場合等)については標準的な方法よりもそ れぞれの被験物質の性質を考慮に入れて個別的に決定される場合が 多い。このような事例への対応に関連してガイドラインには次のよ うな記載がある。

> 平成9年4月14日薬審第316号:すべての医薬品について一律 の試験方法を定めることは合理的ではなく,また,試験の進展 に応じて新たな試験を追加する必要が起こることも少なくない。
>
> 平成8年3月22日衛化第29号:すべての食品添加物について一律の試験方法を定めることは合理的ではなく また,今後とも 科学技術の進歩に応じた試験方法の開発が行われることも考え られるので,得られた所見が安全性評価に資するものである限 り,必ずしも定められた方法に固執するものではない。

これらの記載に該当する例では,ガイドラインからの変更の内容と理由およびその変更が被験物質の安全性評価にとって適切な措置であることの根拠を示す必要がある。特に,遺伝子工学技術を応用

した医薬品, 食品関連物質等の科学的, 技術的に新しい領域の開発品目を対象とするガイドラインでは, 試験の具体的な方法が記されていることは稀で, 一般にはガイダンスの形で安全性試験の目的, 考え方, 方法の指針が述べられているに過ぎない。このような場合には, 試験方法の詳細は開発者に任せられていることになるので, 安全性試験の報告書の中には採用した方法の科学的根拠と安全性評価の立場からみた妥当性について詳細に示す必要がある。

2) GLPへの対応

GLPが要求している事項の多くは, 試験の実施に関連する実務手続きの強化あるいは施設の拡充等による対応が可能であり, また, これらの事項については国が行うGLP査察によって対応の良否が適格に判断される。ここでは科学·技術の立場から考慮すべき2つの事項を取り上げたい。

①試験業務を適切な研究者および技術者が実施する体制を確立する。これはGLPにおける最も基本的な事項であるにもかかわらず, 従来より極めて表面的な対応で処理されていた。現在, 毒性学領域の専門研究者の資格が学会レベルで取り上げられつつあり, 近い将来, 資格をもった研究者および技術者の確保と適正配置に関連する妥当なGLP対応が可能になると予想される。

②毒性試験も関連研究分野の進歩を導入して質的向上を計る体制を整える必要がある。新しい技術を受け入れるためのGLP上の手続きとして標準操作手順書(SOP)の追加. 改訂が不可欠である○

4.試験法の設定と評価の基本原則

1)試験法の設定

試験法のガイドラインは, 試験を国際的に標準的な方法で実施することを保証するための方策であるが, 結果的には異なった機関で実施された試験の結果, 特に複数の類縁物質について実施された試験の結果を相互比較するために設定された方策であるとも言える。一方, GLPは試験結果の信頼性を保証するための手法である。従って, 両規制に対応して実施された試験であるという事は, たとえその実施母体が開発者であったとしても, その試験データは安全性評価の資料として採用してもよいという有力な保証となる。しかし, 試験データが安全性評価の資料として認められることは, 試験データの内容についての評価が科学的に正しいことを意味するものではない。試験データの評価は両規制への対応とは次元を異にする科学的判断に基づく過程である事を理解する必要がある。以上の観点から開発者は被験物質についての安全性試験を計画する際には次の基本的事項を念頭におく必要がある。

①試験データの信頼性および社会的受容性を保証するために必要な事項

試験ガイドラインとGLPへの対応を考慮に入れて試験法を設定する○

②科学的観点から被験物質の性質, 特徴を考慮に入れて試験法を設定する。ちなみに長期毒性試験によって無毒性量を求める際にも, 被験物質の使用目的(例：医薬品か, 食品添加物か), 短期毒性試験における知見(例：有害影響が可逆的か, 非可逆

的か), 体内動態の性質(例：蓄積性か, 非蓄積性か)等によって試験法の詳細が変わってくる。この他に, 作業仮説の立証または棄却を必要とする場合には, その点を考慮に入れて試験法を設定する。短期毒性試験でみられた影響(中枢神経等への作用を示唆する症状の発現, 検査値の変化等)の毒性学的意義を長期毒性試験で検討しようとする場合；変異原試験での陽性結果の医学的意義(発癌性, 生殖毒性との関連等)を反復投与毒性試験等によって確認する場合はその例である。

2)評価の基本原則

試験データを安全性の観点からどのように評価すべきかについての詳細な論議は本稿の範囲を離れるが, データを正当に評価するための基本原則に関して触れておきたい。

①評価は科学的知見に基づいて実施されるべきであり(Evidence-Based-Evaluation),不必要な憶測を加えることは評価の正当性を著しく低下させる。

②科学的知見の蓄積により評価に有用な概念(Concept)あるいはデフォルト(Default)がつくられ, これらが実際の安全性評価に用いられることがある。例えば, 遺伝子障害に基づく発癌性には閾値がなく, 非遺伝子障害の発癌作用には閾値があるという概念は発癌性の評価によく用いられる。a-2u-グロブリンを介する腎腫瘍の発生が雄ラットに特異的であるとする判断は一種のデフォルトとみなされる。遺伝子組換え食品の評価に際して用いられる実質的同等性(substantial equivalence)も概念の部類に入れられるべき事項である。なお, 安全性評価に用いられるConceptやDefaultについては国によりあるいは個人

によりその解釈が相違する場合があるので,. それらを実際の評価に適用する際にはその妥当性を明確にしておく必要がある。

まとめ

安全性に関するデータが開発者の責任で作成されたという理由で信頼性と正当性が不十分であるとする判断はもはや国際的に受容されない。開発者によるデータを含め, 安全性に関する試験データは, その試験が関連行政機関あるいは国際機関から公示された試験法ガイドラインとGLPに適切に対応して実施されている限り, 評価の資料としての受け入れは可能である。

しかし, 提出された試験データが評価の資料として受け入れられたとしても, それはデータの評価が科学的に妥当であることを意味している訳ではない。試験成績の科学的な正当性と妥当性が認められる前提として, 試験法ガイドラインやGLPへの対応の他に, 目的 に見合った試験の企画, 実施および評価が必要である。

なお, 試験データの評価に際して特定のConcept, Defaultを用い る際には, その適用が科学的に妥当であることの確認が必要である。

付：本稿は平成12年12月9日に日本学術振興会の後援で日本生命科学協会(ILSI)が主催したシンポジウム“遺伝子組換え食品, 安全性を確認するためにどんな試験をしているのか一”における表題の講演をもとにしたものである。なお, シンポジウムの記録は㈱健帛社 凍京)から出版されている。

XI 毒性/安全性評価のキーワード

ゲノミクス, プロテオミクス等の生命科学における新しい研究成果を取り入れ毒性学は, 現在, 大きく様変わりしつつある。しかし, 新しい科学技術を基盤として, 実際に役立つ毒性学/毒性試験を確立するためには, 解決すべき多くの課題が残されている。特に, 新しい技術によって得られた知見が対象とする物質の毒性評価, 安全性評価にどのような意義をもつかの検討が重要である。その意味でゲノミクス, プロテオミクス等の最新技術を用いて毒性研究/試験を進める場合においても, 毒性/安全性評価の基本課題として, 用量相関性, 作用メカニズム, 試験データのヒトへの外挿の3課題を念頭におく必要がある。本稿ではこれらの課題をいくつかのキーワードに分けて考えてみたい。

1. NOEL (無作用量) とNOAEL (無毒性量)

NOEL (No-Observed-Effect-Level)とは, 特定の毒性試験において, それ以下の用量では動物に何らの影響を示さなかった最大用量 (対照群と比較して有意な影響がみられなかった最大用量) を指し, NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect-Level)とは, 特定の毒性試験において, それ以下の用量では動物に対して有害影響を示さない

と判断された最大用量を意味する。従来, 医薬品, . 食品添加物等のヒトに対する安全性を判断する基準としてNOELが繁用されていたが, ICH安全性分野での議論が契機となって, 安全性評価にはNOAELを用いるほうが適切であるとの考えに変わってきた。次にNOAELが適切な理由およびNOAELを求める際の問題点について 考えてみよう。

NOELは対象とする毒性試験にっいて実験群と対照群のデータを単純に比較するだけで求められる。一方, NOAELを求めるために は動物に見られたさまざまな変化および検査値にっいて有害性/毒 性に関係のあるものとそうでないものとを区別するための判断が必 要である。言い換えるとNOELは毒性試験が適切に実施してあれば, そのデータに基づいて自動的に決められる値(technology -based - value) であり, 一方, NOAELは毒性学にっいての知識と経験に基 づいて決められる値(knowledge-based-value)である。従って, NOELとNOAELは似てはいるが, 本質的に異なった内容の値であ ると言える。では安全性評価の指標としてNOELとNOAELのいず れが適切なのか。

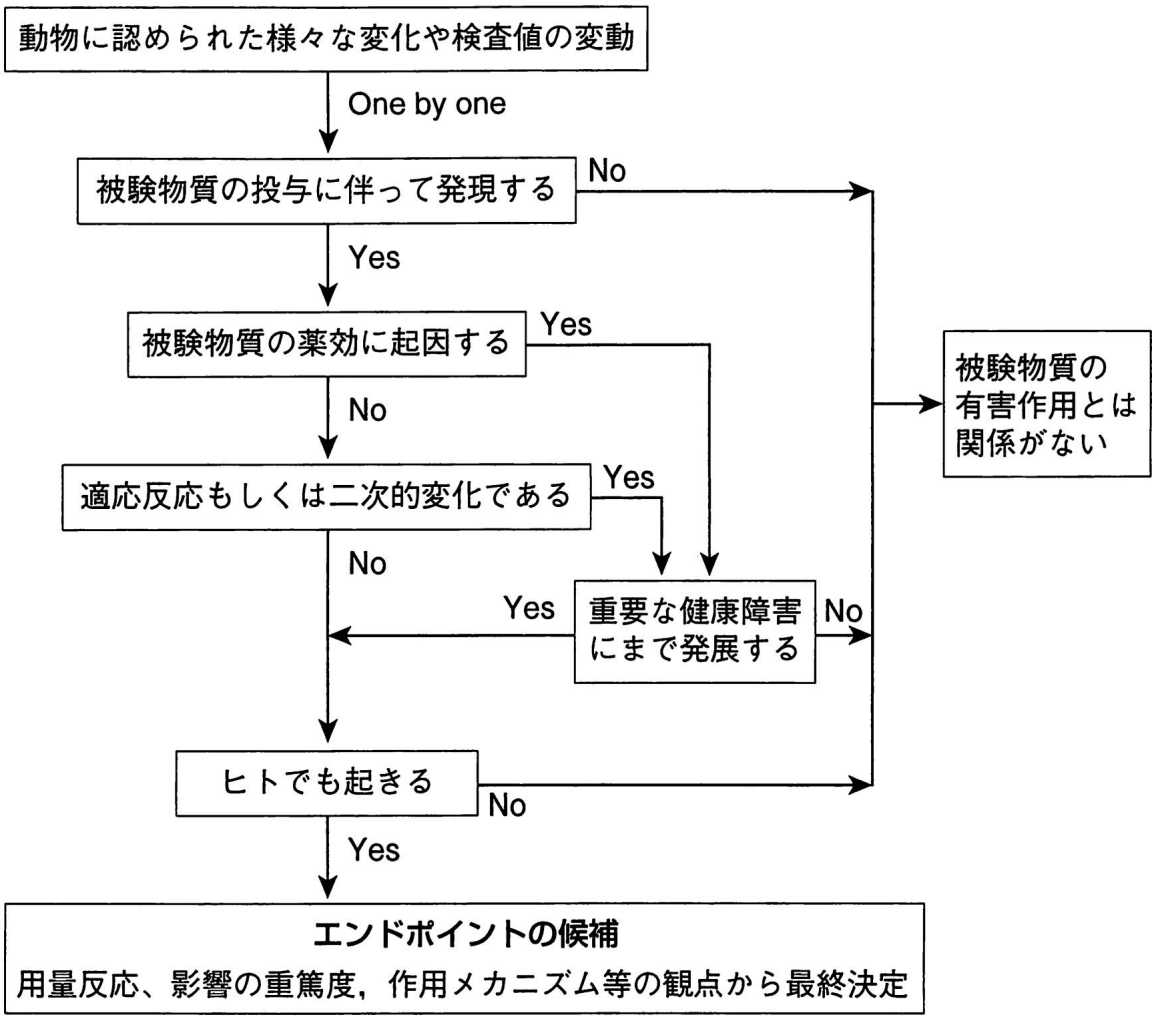
NOELは人為的な判断を加えることなしに求められるので客観性が高く, 且っ, 被験物質の持っ生物作用のすべてを対象としている ので, より安全側に立った値であるとの判断から安全性評価にとっ てより適切な指標とみなされていた。しかしNOELについては次の ような問題がある。先ず, ホルモン等のように極めて低い用量で薬 効を示す物質の場合にはNOELも小さい値になり, . その結果, 安全 性が著しく低い物質であるように誤解されることになる。その他に 毒性試験に用いられる動物数および群構成によってもNOELの値は 変動する。更に, 毒性試験に使われる検査法の感度が高くなると,

極めて低用量でも影響が検出されるようになり, その結果としてNOELが低い値になる場合がある。すなわち毒性試験の精度, 感度とNOELの値が反比例するということになる。以上の観点から, 現在では安全性評価の指標としてNOELよりもNOAELが用いられるようになった。

NOAELを求めるためには, 先ず, 実験群の動物にみられる様々の変化および検査値の中から, どれがNOAELを決めるための指標(エンドポイント)として適切であるかを判断する必要がある。第1回のICH会議以来, NOAELの決定法あるいはNOAELを求めるためのエンドポイントの選択について様々の議論が交わされているが, 現在においても統一的な見解は得られていない。しかし, 一般的には毒性試験においてみられた主要な変化や検査値のひとつひとつについて次のような手順によってエンドポイントとしての選択が判断されている(図1):1)その変化は被験物質の投与に伴っているか？ ; 2)その変化は被験物質の薬効と関係があるか？ ; 3)薬効による変化であるとしても, その変化が有害影響(毒性)に発展する可能性はあるか？ ; 4)その変化は毒性ではなく, 生理的変動あるいは適応反応と考えられるか？ ; 5)その変化は被験物質の有害影響(毒性)とみなすべきか？ ; 6)その変化はヒトにも起こると考えられるか？

要約すると, NOAELを求めるエンドポイントを選択するためには, 対象とする変化について, 1)有害影響か適応反応かの識別, 2)ヒトへの外挿に関する判断が出発点となる。有害影響に関しても, 薬効の延長線にある影響と薬効とは別の作用による影響がある。言い換えると, NOAELの決定には作用機序の立場からの判断が必要ということになる。将来課題として, 薬効に伴う有害影響, 薬効以

図1.NOAELを決めるためのエンドポイントの選択



外の作用による有害影響および適応反応の識別を含め, 薬物の健康影響に関して, ゲノミクス, プロテオミクスおよび現象の解析を主 流とする現状の毒性学手法の協力による系統的な研究が期待され る。

その意味で, 適応反応の概念は今後変わることもあるが, ここで は安全性評価の実際的な課題として, 適応反応であることを判断す るための現状での考え方を列記する。

1)変化が一過性である。

2)変化の程度が生体の恒常性を逸脱するまでに大きくなるこ とはない。

3)変化が重篤な障害の前駆病変ではないと判断される。

4)変化は可逆的である。

5)投与物質による影響に伴って2次的に起こった変化の場合もある。

2 . NOAEL（無毒性量）とLOAEL（最少毒性量）

LOAEL (Lowest- Observed -Adverse -Effect-Level)とは, 特定の 毒性試験において, 動物に有害影響を及ぼすと反応される最少用量 を意味し, NOAELとともに安全性評価の基準あるいは目安として 用いられる。

一般に, 毒性試験は被験物質が持つ有害影響の把握と有害影響が発現しない用量の推定を目的として企画される。ところが, 時折, 最低用量群においてもきわめて軽度の有害影響あるいは有害影響に 関連のある前駆病変がみられ, NOAELの決定ができないことがあ る。このような場合, その最低用量をLOAELとする。近年, 毒性試 験に分子生物学等の最新技術による検査が導入され, その結果, き わめて低い用量でも有害影響につながる作用が検出されるようにな り, NOAELの決定が益々困難になる傾向がみられる。実際に安全性評価にNOAELのかわりにLOAELを用いる事例が増加している。1998年のWHOにおけるダイオキシンのTDI（耐容一日摂取量）の設定においても, NOAELではなく LOAELが用いられている（本書 V—1参照）。

従来よりわれわれは影響がない（negative data)から安全だとす る考えに慣れているので, NOAELを安全性の基準に用いる評価法 には問題を感じない。一方, LOAELを用いる安全性評価は, 僅かで

はあるが有害影響を示すというデータ, いわばpositive dataに基づいた方法になるので素直には受け入れ難い面がある。ちなみに, LOAELをADI（許容一日摂取量), TDI（耐容一日摂取量)の設定に用いる際に過大な安全係数(SF)を適用する傾向があるように思える。しかし, 近年の毒性学の進歩からみると, この考えは改めていく必要がある。現在, 毒性研究にはゲノミクス, プロテオミクス等の新技術が導入されつつある。近い将来, positive dataのプロフイールから安全性を評価する時期を迎えることになるかもしれない。やはりpositive dataで安全性を評価する考え方に慣れなくてはならない。その第一歩として特定の毒性試験から得られたLOAELをADI、TDIの設定等の安全性評価に用いる際には, LOAELの用量を投与された動物にみられた影響の毒性学的意義を投与物質の作用機作, 作用強度の観点から明確に把握する必要がある。

3 ADIとTDI

1)定義

ADI (Acceptable Daily Intake,許容一日摂取量）: 健康への有害な影響を伴うことなく生涯にわたり摂取することが出来る一日当りの摂取量で, 単位体重当りの量として表現される。ADIは食品添加物, 行政的に許可されている農薬の安全性指標として使用される。

TDI (Tolerable Daily Intake,耐容一日摂取量) : 食品汚染物質, 環境汚染物質等の本来, 摂取すべきではない物質について, 既存のデータに基づいて生涯に亙って摂取しても健康障害を起こ

さないと判断された一日当りの摂取量を指し, 単位体重当りの量として表現される。

上述のようにADIとTDIは対象とする物質の種類によって使いわけられるが, いずれもNOEL, NOAEL又はLOAELを安全係数で割る方法で求められる。そこで, ここではADIを中心に述べる事にする。

註：食品汚染物, 環境汚染物質の中で体内での蓄積性が高いものについて はTDIのかわりに, TWI耐容週間摂取量を用いる場合がある。ダイオキシ ン, カドミウムがその例である。 TWI (Tolerable Weekly Intake)は単純 にTDIを7倍した値である。

2) ADIの概念

ADIは1957年に開催されたFAO/WH○による食品添加物合同専門家会議(JECFA)において, Truhauttf士が食品添加物の安全性評 価指標として提案した概念で, 次の考えに基づいている；1)どの食 品添加物についても絶対的に有害性がないとの証拠を示すことは不 可能であるが；2)生理学, 薬理学, 病理学, 生化学等の立場から慎 重に企画された動物試験によって, 特定の用量で使用した際の添加 物の安全性を評価することは可能である。；3)添加物は期待する有 効性を示す最低量を用いるべきであり, そのためには, それぞれの 使用量について上限界を設定する必要がある。

以上の観点から, JECFAではNOEL,NOAELあるいはLOAELを 安全係数で除した値がADI許容一日摂取量として用いられている。 なお, 1957年当時ではNOAELやLOAELを用いることは稀で主とし て長期毒性試験でのNOELが用いられていた。

3)安全係数と不確実係数

ADH±ヒト(厳密には一般ヒト集団)についての安全性指標であり, NOEL, NOAELは動物実験での値である(疫学調査でのデータを用いる場合もある)。従って, 動物でのデータからヒトでの問題に解答を与えることになるので, 当然, ヒトと動物の違いについての係数を考えなくてはならない。その意味でWHOでは安全係数(Safety Factor, SF)をADIの算定に際しNOEL, NOAELに適用する係数と定義している。

ADI = NOAEL/SF

JECFAではADIの算定に当たって, 一般的にSFとして100の値が用いられているが, その根拠は, 化学物質に対する反応性についてのヒトと動物の違い, およびヒトの間での個体差がそれぞれ10倍以上になる例が極めて稀という経験則に基づいている。

安全係数(SF)＝10 (ヒトと動物の差)X10 (個人差)=100

ちなみにNO AELが200mg/kgの事例ではADIはそれを100で割った値、2mg/kg/dayとなる。なお, 安全係数として100以外の値を用い るべきと判断される場合もあるが, この点については後述する。

理論的に考えると, 安全係数は動物試験データもしくは疫学調査データから一般ヒト集団における安全性指標としてのADIを求める際の不確実性を補償するための係数と見ることが出来る。その意味で安全係数のかわりに不確実係数(Uncertainty Factor, UF)の名称が用いられることがある。

4)不確実性

動物実験, 疫学調査からのNOAELに基づいてADIを求める際の

不確実性として次の事項を考慮する必要がある。

①種差：ヒトと動物の違いとして一般に10の値が用いられるが，試験に使用した動物の被験物質に対する反応がヒトに近いという証拠があれば，10より小さい値を用いることもありうる。

②個体差：通常10の値が適用される。

③投与期間：ADIは生涯摂取についての指標なので，NOAELの根拠となる試験期間が短い場合には1より大きい適切な値を加算する。

④投与経路：ヒトでの経路（食物の場合には経口）と実験での経路が異なる場合。

⑤有害影響の重篤度：被験物質による障害が極めて重篤な例では，係数を加算する場合がある。

⑥有害性についての量反応曲線の傾斜が急峻な例では係数を加算する場合がある。

©NOAELの根拠として用いた試験に不適切な面が見られる例では係数を加算する。

註：①安全係数，不確実係数によるADIの算定は一般に遺伝子障害性発がん物質には適用されない。

②近年，種差，個体差に関する係数を作用機序，体内動態のデータを用いて理論的に求めようとする試みがなされつつある。

4．作用メカニズムとそれに関連するキーワード

被験物質のヒトに対する毒性/安全性を適切に評価するためには，上述のように多くの事項についての考慮が必要である。ここでは有

害影響の発現メカニズムに関連する2つのキーワードについて触れる。詳細については林, 松本：医薬品の毒性評価とその作用メカニズム, 日薬理誌 113, 19-30, 1999を参照されたい。

1)作用メカニズムと体内動態

4半世紀前までに実施されていた毒性試験を調べてみると, その多くは被験物質とヒトとが接触する条件(経路, 期間, 量 等)に基づいて企画され, 動物に見られた事象をその生物学的性状(可逆性, 不可逆性, 進行性)と医学的判断による重篤度(例えば心筋壊死, 糸球体腎炎, 発がん等は重篤度が大)に基づいて評価されている。ヒトに対する毒性の強度を判断する際にも, 特別の根拠がない限り, “ヒトはその物質に対して最も感受性の高い動物種である”という前提がとられている。従って, その当時の毒性試験は極端な見方をすると, 作用メカニズムの検討を必ずしも必要としなかったことになる。この種の毒性試験は毒性の全体像を把握するという点で完成度の高い有用な方法であるが, 欠点として, 動物に見られた変化からヒトにおける影響を予測する際に過大評価する傾向のあることが指摘されていた。その後, 毒性評価に作用メカニズム(Toxicodynamics)および体内動態(Toxicokinetics)の知見が次第に取り入れられるようになり, ちなみに, 1976年の第一回国際毒性学会では“予知科学としての毒性学”が主題にとりあげられ, ヒトへの毒性予測における作用メカニズム解析の重要性が議論されている。1990年以降になると, ICH会合での議論を反映して医薬品の毒性試験では作用メカニズムおよび体内動態の研究が円滑に実施されるようになり, JECFAにおける食品添加物の安全性評価でも作用メカニズムおよび体内動態の知見を用いた安全係数の設定が試みられ

ている。今後, 分子生物学, 細胞生物学の技術を応用した動物代替試験が毒性試験に益々導入され, 試験系全体が作用メカニズムの解析を主体とした形式になるものと予想される。

2)動物代替試験

毒性試験に動物代替法を導入しようとする動きは動物愛護が端緒となっている面もあるが, 科学的には過去4半世紀における生命科学の進歩を基盤とした毒性試験の方法論に関する発想の転換のあらわれでもある。

動物を用いる従来の毒性試験は, 基本的に試験対象(動物)をヒトのモデルとみなし, 被験物質の投与によって試験系にみられる変化をヒトにおける有害影響のモデルとして取り扱うという立て前が取られる。一方, 試験対象(試験材料)に単離された器官, 組織, 細胞, 細胞小器官あるいは微生物等を用いて実施される動物代替試験ではこのように単純な原則をとることはできない。このような試験結果から被験物質のin vivoにおける有害影響をどのように判断するかが重要な課題になる。次にこの点について考えてみよう。

動物を用いる毒性試験は動物の個体が示す生命現象が被験物質によってどのように影響されるかを調べる作業である。同様に動物代替試験も単離された細胞, 細胞小器官あるいは微生物等の試, 験材料の中で営まれている生命現象に対して被験物質がどのような影響を及ぼしているかを解析する作業である。従って, 適切な試, 験材料を対象として, 適切に考案された条件で被験物質を作用させる一連の試験を系統的に実施し, それぞれの試験から得られた解析的知見を統合すればin vivoにおける安全性評価に見合った情報が得られると思われる。著者は動物試験, 動物代替試験を含めて, 毒性試験/研究

を次のようなものと考えている。

①毒性試験は研究者と試験材料との対話である。

②適切に選ばれた試験材料に対し，正しい問いかけ（目的に見合った条件での投与/暴露）を行えば正しい回答（反応）が得られるはずである。

③試験材料からの返答を間違いなく翻訳/解釈できれば，被験物質のヒトに対する有害影響の予測が可能になる。

以上，動物代替試験の毒性/安全性評価への応用について，多分に楽観的過ぎる考えを述べた。ここで著者が強調したいことは，動物代替試験は有害影響の発現メカニズムの解析に立脚した試験という点である。現在，毒性試験項目として定着している変異原性試験はメカニズムの解析に基づいて作られた完成度の高い試験系である。メカニズム研究が進んでいる他の分野，例えば免疫毒性，局所刺激性，腎毒性等においても，現在，動物代替試験法の開発が進められている。

5．　将来課題

毒性/安全性評価にも解決すべき問題が残されているとすれば，将来課題という言葉そのものが，当然この分野におけるキーワードのひとつにとり上げられるべきであろう。ではこのキーワードの中味は何か？

毒性/安全性評価に関する過去半世紀の歴史を振り返ってみると，初期における研究努力は有害影響を見逃しなく検出するための試験

系の確立に向けられていたと言える。この場合, アルキル錫製剤による神経障害, クロロマイセチンによる血液障害, サリドマイドの催奇形性等の薬害事例そのものがこの分野における研究を促進する動機となっていた。その結果, 医薬品, 食品添加物, 農薬等の承認申請に際し, 行政の立場から, 毒性評価に関する数多くの資料が要求されるようになった。近い将来, これらの資料の中には安全性評価にとっての科学的意義の少ないものが含まれているという批判が加えられると思われるが, 20世紀後半の時点においては, これらは安全性確保の面からみて適切な施策であったとみるべきであろう。

次いで研究の方向は動物又はヒトにみられる有害影響の発現メカニズムの解析に向けられ始めた。この背景には医薬品, 農薬等の開発研究の過程において, 有害影響の発現がヒトと動物の間, 更にはヒトの個体間で量的あるいは質的に大きな相違を示す例がみられ, これらの実例の解析により有害影響の発現についての種差, 個体差のメカニズムが解明されると考えられたからである。著者もその可能性を期待した一人であったが, 実際には, 1990年代の半ばまで, この方面の研究は僅かな歩みにとどまった。原因は多様であろうが, その当時の科学的水準から見て, 化学物質に対する生体反応を規定し, 種差, 個体差の基盤となっている遺伝子背景についての系統的な情報が提供され得なかった点が主要な理由にあげられる。

21世紀に入り, 毒性/安全性評価に関する研究環境が一変した。ヒトゲノムが正確に解読される日も近く, 種差, 個体差の基本的な要因と目されている遺伝子多型, 特にSingle nucleotide polymorphismについても系統的な研究が開始されている。更に遺伝子情報の発現に呼応して惹起される細胞, 組織, 器官の機能変化をタンパク質の

合成パターンの変動として検出する技術(プロテオミクス)も高い完成度に達しつつある。言葉を換えると,医薬品,化学物質等の投与により様々な種類の有害影響が発現するが,それぞれについて発現に関与する遺伝子を特定し,有害影響の発現についての種差,個体差を把握するための技術·方法を手中にすることができたと言える。従って,毒性/安全性評価における今後の課題はこれらの技術を適切に用いるか否かにかかっている。

当然ながら,ポストゲノム時代,厳密に言うとポストシークエンス時代の毒性研究は化学物質の生体影響に関与する遺伝子の特定とそれらについて個体レベルでの機能的役割を明確にすることである。そのためには,様々な医薬品,化学物質の投与によるゲノム,プロテオームおよび個体レベルでの影響発現(フェノーム)を関連付けたデータベースの作製が必要である。このようなゲノミクス,プロテオミクス,フェノミクスを一体化したデータベースあるいは知識ベースは毒性/安全性評価のみならず,薬効等の有用性予測にも応用しうると考えられる。言い換えると,被験物質の安全性と有効性を統一的に評価する方法を確立し,その体制を整備することが,毒性/安全性研究に求められている将来課題であろう(平成13年10月12日)。



XII　動物に教えられた３０年
—毒性病理学事始め—

はじめに

平成7年3月に15年程勤務した国立衛生試験所(現 国立医薬品食品衛生研究所)を定年退官しました。業務の引き継ぎと資料の整理に明け暮れていたある日,病理部第2研究室室長の西川秋佳博士から,退官記念講演会を予定しているので準備しておくようにとの申し出があり,これまでに御世話になった多くの方々へ御礼を申し上げる機会にもなるので有難くお引き受けしました。講演の内容として,始めは,国立衛生試験所での経験を中心に毒性評価の現状と将来展望をまとめてみようと思いましたが,このような話は学会等で発表したことがあるので,今回は別の切り口からの話題を選ぶ事にしました。

仕事に役立つ毒性学,毒性病理学をどのように勉強したらよいかと質問を受けることがあります。6年前に開催された毒科学研連シンポジウムにおいても,毒科学教育のあり方が議題に取り上げられました。その際に,製薬企業および受託試験機関から,大学の教育課程の中で毒科学をもっと充実させてほしいとの要望があり,一方,大学側からは現状での各学部の教育理念および教育目的からみて毒科学をこれまで以上に取り入れることが困難との意見が述べられま

した。その折に筆者も個人的意見として,毒科学に関連する基礎科目,薬理学,生化学,生理学,病理学,生物統計学等は,現状でも大学の教育課程に取り入れられており,毒科学教育として不足している部分は,これらの科目で学んだ知識と技術を毒科学の研究,試験,調査にどのように応用し,得られた知見を安全性評価にどのように反映させるべきかに絞られるのではないかという考えを述べ,更に,この課題についての教育と訓練は大学よりもそれぞれの職場に求められるべきとの意見を付け加えました。

毒科学会でのこのような討論を思い出しながら,筆者が毒性病理学の研究者として国立衛生試験所に勤務するに先立って,筆者自身がこのような専門分野の知識と技術をどのように学んできたかについて,実例を交え「動物に教えられた30年一毒性病理学事始め一」という題でお話ししたいと思います。なお,ここでお見せする実例はひとつを除いてすべてが30年程前のものです。

1.毒性病理学のLesson1

昭和29年,筆者が東京医科歯科大学医学部を卒業し,北海道の病院で臨床研修に励んでいた頃,東京大学薬学部の故落合英二教授とシオノギ製薬研究所の故武田健一所長から,化学物質の生体に及ぼす影響を病理学の立場から研究する仕事をライフワークとする気持はないかとのお誘いを受けました。そこで,大学での病理学の先生,太田邦夫教授にご相談した所,その様な仕事は,多分,労が多い割に学問的な注目をあびることの少ない地味な研究になるだろうが,

やってみる価値はあるだろうとの示唆を頂き, その翌年から先生の教室で人体病理学と実験病理学を平行して勉強していく事になりました。以上, 筆者が毒性病理学を選んだ理由です。

大塚の癌研究所と御茶ノ水の病理学教室において張り切って仕事を始めたのですが, 動物実験が思うように進みませんでした。今にして思えば, 地味であるにせよ病理学の新しい分野を開拓しようという気負いが先に立っていたためと考えられます。動物実験が何とか出来るようになったのは, 動物実験のもつ意味, すなわち「動物実験とは動物達が自身の体を使って伝えようとしている情報を理解する作業である。」ことに気づいてからの事であり, それは筆者が体をこわして市川市国府台の病院に入院し, 8カ月間程, 静かに考える時間が持てたからであると思います。その意味でこの8カ月間は筆者の人生にとって最も大切な時間であったわけです。その後, 霞ヶ浦のほとりにある結核療養所の臨床検査室で体を慣らし, 4カ月目に再び癌研究所で仕事を始めることになりました。

その当時, 癌研究所では中原和郎所長を中心に, 4 一ニトロキノリン1-オキシド(4NQ0)の発癌性についての研究が行われていました。4NQ0は東大薬学部の落合教授が合成し, 中原先生がその作用を発見された日本独自の研究による発癌物質であります。筆者もその仕事に参加させていただきましたが, その当時, 実験動物の条件が極めて悪く, 1年間の実験では90%以上が途中で死亡してしまう有様でした。そこで最初の実験として, マウスの皮膚に4NQOを塗布して, 数時間から72時間までの短期間の影響を調べることにしました。先ず, 4NQOを塗ってから6時間たったマウスを手のひ

らに乗せて背中の皮膚をルーペで観察した所, そこに小さな水泡の 発生がみられ, 組織学的に調べた結果, 表皮と真皮の間が解離して, いわゆるjunctional cleavageを起こしている事がわかりました。12 時間たちますと, その部分は壊死に陥っていました。このような変 化は毒ガスの一種であるマスタードガスによる皮膚病変に似ている ことから, 4NQOはマスタードガスと同じような作用機序で生体に 障害を与えると考えました。従来よりマスタードガスの皮膚に対す る作用として, SH基を封鎖して細胞の代謝障害を起こす機序が知 られています。4NQOもpHが中性の条件で酵素の介入なしにSH基 と結合し, 生化学的作用としてヘキソキナーゼ等の解糖系の代謝を 阻害する事実が知られていました。そこで4NQOを塗布したマウス の皮膚について, 皮膚内のタンパク質のSH基が減少するか否かを 調べた所, 4NQO処置群では塗布後3時間目から12時間目にかけて 対象群に較べてSH基の量が減少していました。皮膚から表皮だけ を剥離する技術を習得したのもこの頃でした。以上の知見に基づいて4NQOによる皮膚の急性障害がSH基との反応によるものであると いう内容の論文をまとめました(GANN50 : 219-226,1959) 。その 後, 4NQOを皮下注射した際の急性影響としてラット, モルモット, ハムスターに肺水腫を発生させる事実を知りました(JP. J. Pharmcal. 20 : 264-271, 1970)。 4NQOによる肺［水腫はラットやモルモットに較べ てマウスでは極めて起こりにく く, この種差の機序が今でも気にか かっています。4NQOによる肺水腫の発生には, 何らかのサイトカイ ンが関与し, そのサイトカインに対する反応性の違いが種差の原因 になっているのではないかと想像していますが, 実験の機会に恵ま れないのが残念です。

4NQOの発がん性と変異原性については, その後, 国立がんセン ター研究所の杉村隆先生(現国立がんセンター名誉総長)とシオノ ギ製薬研究所の岡林博士により生化学的な研究が進められ, In vivo およびIn vitroの実験で4NQOの代謝物として, 4−ヒドロキシアミ ノキノリン1—オキシド(4HAQO)が検出され, この物質にも発 がん性と変異原性が認められたことから4HAQOが4NQOの proximate carcinogenであると推定されました。要約しますと, 4NQOは2種類の反応すなわちSH基との置換反応および4HAQOに 還元されからの反応を通じて生体に影響を与えると推定されます。 次にどの反応がどのような生体影響を示すかを構造活性相関の立場 からみてみますと, 表1のような結果が得られました(GANN61: 347-532,1970)。簡単に言いますと, 皮膚の水泡形成と肺水腫の発 生はSH基との反応によるもの, 発がん性, 変異原性と核内封入体 の形成(後述)は4HAQOの作用によるものです。

表1　4-ニトロキノリン1-オキシド(4NQO)関連化合物の構造活性相関

化合物	発がん性*	変異原性	核内封入体形成	水疱形成	肺水腫誘発
4NQO	+	+	+	+	+
6-クロロ -4NQO	+	+	+	+	+
6-メチル-4NQO	+	+	+	+	+
4,6,8-NQO**	—	−	—	+	+
4 - ニトロキノリン	—	−	−	—	−
キノリン1-オキシド	−	−	−	—	—
4HAQO***	+	+	+	−	—

*局所適用によるマウス皮膚発がん
**4, 6, 8-トリニトロキノリン1-オキシド
***4·ヒドロキシアミノキノリン 1-オキシド

ここで, 筆者が表1を用いて4NQO誘導体の構造活性相関につい

て学会で報告したときの興味深いエピソードをご紹介します。発表を終了してほっとした時に, 会場から4 ーニトロキノリン(4NQ)にも4NQOと同様の発がん性があるという知見があるので表1を訂正すべきとのコメントがありました。帰宅後, その点を調べた結果, 興味ある事実が分かりました。4NQOは0.2mg程度の量をマウスに 1回皮下注射するだけで投与局所の肉腫と肺腺腫が発生しますが, 質問者の実験ではその10倍の4NQを5回皮下注射して注射局所に肉 腫が発生したという知見でした。4NQは不安定で合成がむずかしい 化合物とのことで, 筆者はシオノギ製薬研究所のH博士から提供さ れた純度が99.9%の検体を実験に用いましたが, 質問者の使った 4NQには不純物として2 %以上の割合で4NQOが含まれていること が分かりました。そこで単純な計算をしますと, 4NQの投与による 腫瘍の発生は不純物として含まれた4NQOによると推定されます。 日常の毒性試験においても不純物の混在が結論をあやまらせる事が ありますが, 今回の問題もその典型例であるように思います。

以上の4NQOについての動物実験に関する経験から毒性病理学に関して次の教訓を得たように思います。

1) 化学物質が生体に及ぼす影響と生体が化学物質に及ぼす影響の両面について適切な検討を行い, 得られた結果を総合的に解釈することが毒性評価のポイントである。
2) 化学物質は生体に単一の作用機序ではなく, 複数の異った機序で作用し, 複数の異った影響をもたらすことがある。医薬品や農薬の開発過程において, このような性質が見られた場合には, 化学構造の修飾により必要とする作用を強め, 有害影響につながる作用を可能な限り減

少させて, 目的に見合った物質を作り出す手続き(構造修飾による作用の分離)をとる必要がある。

3)不純物の混在が被験物質の有用性あるいは有害性の判断を基本的に誤らせる場合がある。

2. 毒性病理学のLesson2

40年程前に英国のHaddow教授は「発がん性をもつ物質は制がん作用をもち, その逆も真である。」という言葉を論文の中に述べ, Haddowのparadoxとして話題になったことがあります。その時代に取り上げられていた発がん物質の大半が現状の分類によるgenotoxic carcinogensであり, その頃の制がん剤のほとんどがアルキル化剤であったために, このようなparadoxは成立しますが, 現在では当てはまらない例もかなりあると思います。しかし先程述べた4 ーヒドロキシアミノキノリン1ーオキシド(4HAQO)については, このparadoxがよく当てはまることが分かりました。

先ず, 4HAQOがマウスのリンパ性白血病由来の可移植性腫瘍, L-1210に対してメトトレキセートやシクロフォスファミドと同程度 の抗腫瘍作用をしめす知見が得られました。そこで, 4HAQOを出 発点として抗白血病薬を開発する目的で, 手始めとして4HAQO自 身がもつ毒性のプロフィールを調べるためにラットを用いて1回静 脈注射による急性毒性試験を実施しました。4HAQO投与後に死亡 した動物を病理学的に検査した所, そのすべての例に膵腺房細胞の 壊死が見られました。そこで4HAQOがどのような機序で膵腺房細

胞に作用するかの手掛かりをっかむために, 4HAQOを1回投与してから数時間後に動物から膵を摘出して電子顕微鏡によってその微細構造の変化を調べた所, 膵腺房細胞の核に核小体分離nucleolar segregationという変化が見られました。Nucleolar segregationとは, 核小体の正常構造, すなわち線維性成分, 顆粒状成分および無定形 成分が混ざりあって構成している紐状構造nucleolonemaが消失し て, それぞれの成分が分離するという変化です。

その頃, 核小体の研究は国際的に盛んにおこなわれ, 特に微細構造の変化と生化学的機能との関係が調べられていました。Nucleolar segregationにっいては, 核内におえるRNA合成が阻害されていることを示す形態学的マーカーとみなされ, その原因のひとっとして化学物質との反応によりDNAが鋳型templateとしての性質を一過性に消失し, その結果RNA合成が抑えられることがわかりました。勿論, 現在では4HAQOがDNAと反応する生化学的過程はよく理解されていますし, DNAとの反応によって生成される4種類の付加体も同定されています。更に4HAQOを投与したラットの膵にっいてもP32·ポストラベル法によって4種類の付加体が検出されていますし, 免疫組織学的手法により付加体が膵腺房細胞に特異的に認められています(林：日病会誌77,3-24,1988)。これらは, いずれもその後の知見であって, 30年以上前の時代ではNucleolar segregationが見られたという事実と変異原性試験の知見に基づいて4HAQOが膵腺房細胞のDNAと反応すると予想し, この物質は膊腺房細胞に対して発がん性を持っと考えました。そこで4HAQOを1回だけ静脈内注射し, その後400日目屠殺して膊組織を調べた所, 期待通りに雄ラットの膵に黄白色の様々な大きさの腫瘍の発生がみ られ, 組織学的に膵腺房細胞腺腫と診断されました。この研究は高

松宮妃国際がんシンポジウムでの発表の機会が与えられ, ドイツのDruckrey教授とUS-NCIのWeisburger博士から励ましの言葉をいただきました。

4HAQOによる膵腺腫モデルは, その後, 奈良医大の小西陽一教 授によって幅広く検討されましたが, 30年前の著者はシオノギ製薬 研究所において医薬品の開発に関連して数多くの毒性試験を担当し ていたために膵の仕事には余り多くの時間が使えなかったので, 気 にかかっていた一つの問題だけを取り上げることにしました。それ は, 4HAQOが何故雄ラットだけに膵腺腫を発生させるのかという 疑問でした。先ず, 作業仮設として, 男性ホルモンが膵腺房細胞腺 腫の発生を促進すると考えて次の実験を行いました。雌雄ラットに 4HAQOを1回静脈注射し, 1群はそのまま400日間放置, 2群は注 射後1週間目に精巣または卵巣を摘出して400日間放置, 3群目は 同様の手術をした後にテストステロンプロピオネート(TP)を週 1回の割合で400日間投与しました。400日目に屠殺して病理検査を 実施した所, 次のような知見が得られました。4HAQOを投与した だけの群では, 前回と同様に雄では腫瘍が発生し, 雌には腫瘍がみ られませんでした。4HAQ○を投与してから精巣を摘出した雄には 膵腫瘍はみられませんが, その後TPを注射した雄には膵腫瘍の発 生がみとめられました。4HAQO投与後卵巣を摘出した雌動物にお いても膵腫瘍は認められませんでしたが, 手術後にTPを注射する と雄と同様に膵腫瘍の発生がみられました(Tox, Lett. 9 : 349-354,1981)。以上の結果を統合すると, 4HAQOはラットの膵腺房細胞に対して雌雄の区別無く作用するが, 腫瘍が発生するためにはテストステロンの作用が必要であること, 言い換えると, ラットの膵 腺房細胞腺腫の発生に対して男性ホルモンがプロモータとして作用

しているという結論が得られます。

ここで, 核小体の変化, nucleolar segregationの話に戻ります。Nucleolar segregation は4HAQOだけでなく, アクチノマイシン, アフラトキシンB1,エチオニン等様々な化学物質によっておこり, しかも形態像がはっきりしているので, 投与した化学物質の標的細 胞を探すためのマーカとして有用です。4HAQOを投与した例で は, この発がん物質の標的である膵腺房細胞, 肺胞上皮細胞, 気管 支上皮細胞等に核小体の変化がみられましたが, 興味あることに, 同様の変化が脊髄後根神経節細胞および三叉神経節細胞にも認めら れました(Experientia 27 : 925-926,1971)。よく知られているよう に神経細胞はもはや分裂をしない細胞, post-mitotic cellです。従っ て, このようなpost-mitotic cellのDNAに発がん物質が作用した場 合にどのような現象がおこるかということは科学的にも重要な課題 であると考え, その点を調べるために4HAQO 5mg/kgをラットに 1週間の間隔で計8回静脈注射してみました。投与終了後3週間ま では体重増加の抑制以外には特に問題はなかったのですが, 5週目 頃から四肢, 特に後肢に知覚麻痺とそれに伴う運動障害が現れ, そ れらの症状は時間の経過と共に増強していきました。解剖して神経 系を調べた結果, 脊髄と延髄の後索, 特にGoll-Burdach束に軸索変 性がみられ, 更にその変化が軸索の先端に初発し, 次いで細胞体の 方向に進行していくことが分かりました。いわゆる“dying-back axonopathy”の形で病変が 進展していくことが分かったのです。

ここで軸索の形態と機能が細胞体perikaryaからの軸索流によって維持されていることを考えると, 軸索にこのような変性が現れたことは, 当然, 変化の原因が細胞体perikaryaにある可能性を示唆

しています。そこで後根神経節および三叉神経節を取り出して,神経細胞を電子顕微鏡で丹念に調べてみると,リボゾームの減少,リポフスチンの増加,胞体の萎縮,核膜の陥入等の様々な変化がみられ,最終的に壊死に陥ることが分かりました。これらの変化は加齢に伴って神経細胞に徐々に起こってくる病変に類似しています。言い換えますと,4HAQOは神経細胞の加齢性変化を促進する作用を 持っていることになります。一般的に考えますと,遺伝子障害を起 こす物質は標的細胞に対して発がんや突然変異だけではなく,加齢 を促進する作用を有していると言えます。

4HAQOがこのように多彩な毒性を示すことになりますと,この物質自身は抗白血病薬にはなりませんので,次に構造を修飾して毒性を軽減させ,同時に抗がん性を高めることを考え,6-Diethylaminomethyl -4HAQOが合成されました。毒性試験の結果,この物質は4HAQOにくらべ神経毒性は極めて低く,膵腺房細胞に 対する影響も少なかったのですが,逆に膵ラ氏島のβ細胞に対する 作用が強くなり,糖尿病やインスローマを高率に発生させることが分かりました。すなわち,キノリンの6位につけたdiethylaminomethyl基がラ氏島のβ細胞に対する親和性を高めたと解釈されます。

以上の経験から毒性病理学について次のような教訓を得たように思います。

1) 化学物質の毒性機序を解明するための第一歩は標的細胞/標的部位を確認することである。
2) 毒性発現の種差は性ホルモンの影響によるものが多い。この中には性ホルモンが当該化学物質の代謝に影響を与える場合

と, 標的細胞との反応性を修飾する場合とがある。

3) 遺伝子に障害を与える物質は標的細胞もしくは標的器官に対し加齢性変化に類似した退行性病変を発生させる場合がある。

4) 化学構造の部分的な修飾よって, 標的細胞あるいは標的器官が変化する例がある。

3 .毒性病理学のLesson3

東京オリンピックの年に米国ウィスコンシン大学医学部に留学し, LaLich教授の病理学教室でCrotalaria spectabilisに含まれるアルカロイド, モノクロタリンの研究に参加しました。この物質はJamaica地方の風土病とみなされていたBudd-chiari症候群や肝の中心静脈狭窄症の要因と考えられていました。Lalich教授はこのアルカロイドの微量を餌に混じてラットに長期間与えると肺に動脈炎が起こることを知り, この事実からモノクロタリンはラットの場合には肺に蓄積するのではないかと推定し, この考えを確認するために体内動態を調べるようにとの依頼を受けました。苦心の末にモノクロタリンの定量法をつくり, 血中濃度, 組織内分布, 尿/胆汁/糞中排泄を調べてみましたが, 予想に反しモノクロタリンが肺に蓄積するというような知見は得られず, 注射後6時間までに投与した全量の90%が体外に排泄され, 24時間目には体内にはほとんど残留しない事がわかりました。

体内動態についての実験を行っている過程で今まで知られていな

かったモノクロタリンの毒性学的な特徴が見出されました。それは,これまでに微量の長期投与によって発生すると考えられてた動脈炎等の肺病変が40mg/kgの1回皮下注射によって発生するという事です。すなわち,注射したモノクロタリンのほとんどが24時間までに体外に排出されてしまうのですが,肺の病変はその後時間の経過と共に進行していく事実が認められたことになります。肺の病変は一種の間質性肺炎で,肺高血圧を伴い,そのために右心室は肥大します。このように,長時間に亘って徐々に,且つ着実に進行する複雑な肺の病変が1回の注射により,原因物質が極めて短期間体内に残留するだけで発生する事実を目撃した時には驚異を感じました。現在,モノクロタリンによる肺障害は肺高血圧症や間質性肺炎等の動物モデルとして各国で研究が進められていますが,ここでは,当時,著者自身が経,験した興味深い知見を紹介したいと思います。

モノクロタリンは1回の皮下注射だけで肺高血圧を伴う間質性肺炎を確実に発生させるので,このモデルを用いて間質性肺炎に対する治療法を開発しようと考え,ステロイドホルモン,非ステロイド性抗炎症剤,抗ヒスタミン剤等の様々な薬剤の影響を調べた結果,生存期間を有意に延長させるいくつかの例が見出されました。所が,有効と判断された実験データを通覧してみると,被験物質を投与された群には共通に飼料摂取量の減少と,体重増加の抑制が認められました。そこで被験物質の治療効果には飼料摂取の減少あるいは体重増加抑制が関与している可能性があると考え,次のような実験を行いました。先ず,雄ラットにモノクロタリン60mg/kgを1回皮下注射し,次いでそれらを2群に分け,第1群には飼料を自由に摂取させ,第2群は飼料摂取を自由摂取群の60%に制限しました。飼料

を自由摂取させた動物は注射後3週から5週の間で間質性肺炎で死亡しましたが, 制限給餌群では全例が生存しました。そこで40日目に第2群を更に2群に分け, 1群は飼料を自由に摂取させ, 2群はそのまま, 制限給餌を続けました。1群の動物は体重が急激に増加し始めましたが, 70日目頃より体重増加が止まり, 呼吸困難の状態となり, 90日目までに大半が死亡しました。一方, 2群では呼吸障害はみられず, 全例が生存しました。モノクロタリンによる肺障害の進展が食事制限によって抑制される機序のひとつとして, 肺に対する機能的負荷の軽減が関与していると考えられます(Tox, Lett. 3 :151- 159 ,1979)。ヒトの臨床においても肺性心Cor pulmonaleの病態が肺に 対する機能的負荷の増加によって悪化を示す例があり, 著者の実験 はこのような例に相当するものと考えられます。

モノクロタリンは遺伝子を障害する作用をもち, 肺胞上皮細胞, 気管支上皮細胞, 血管内皮細胞, 膵ラ氏島β細胞等の様々な細胞を 標的としています。ラットではモノクロタリンの投与により大半が 肺障害で死亡しますが, 生き残った例を, その後, 1年以上飼育す るとラ氏島冷細胞の腺腫が発生してきます。モノクロタリンについ ての上記の経験を通じて毒性病理学について次のような事項を学ん だように思います。

1) 化学物質の毒性によって生ずる病変の中には, 投与を中止すれば正常に戻る可逆的病変, 投与を中止しても元に戻らない非可逆的病変の他に, 投与中止にもかかわらず更に変化が増強する病変(進行性病変)がある。
2) 腫瘍, 特に悪性腫瘍は進行性病変の典型であるが, 非腫瘍性

で進行性の悪化を示す病変として放射線や遺伝子障害性物質による間質性肺炎, 腎糸球体障害があげられる。

3) 毒性の発現および進展は個体の栄養状態, 食事条件により著しく左右される場合がある。

4) 単一の化学物質が複数の細胞あるいは器官を標的とする例が多い。

4.毒性病理学のLesson4

これまでに毒性試験の対象として著者自身が扱った化学物質の種類は600以上になりますが, その中から医薬品の開発に関係のある2つの事例をご紹介します。

第1例は労作性狭心症の治療薬として米国で開発された化合物, perhexiline maleateで, 著者が(財)食品薬品安全センター秦野研究所において毒性を系統的に調べる機会をもった最初の物質でした。先ず単回投与および1カ月間の反復投与による毒性試験を行いましたが, 大量投与(1200mg/kg以上の単回投与, 160mg/kg以上の反復投与)を行った例に, 脱毛, 呼吸困難, 知覚過敏, 錐体外路系の異常を疑わせる運動障害等の多様な症状が認められました。これらの動物の器官/組織を取り出して病理組織学の方法で調べた所, 気管支上皮細胞, 肺胞上皮細胞, 肺胞毛細血管内皮細胞, 肝細胞, 腎糸球体上皮細胞, 甲状腺濾胞上皮細胞, 下垂体前葉細胞, 心筋細胞, 毛嚢細胞, 小脳purkinje細胞, 三叉神経節細胞, 脊髄後根神経節細胞を含む様々な細胞の細胞質内に層状構造をもつ多数の顆粒が認められました。これらの顆粒は組織化学的および生化学的検査により

リン脂質を主体としていることが分かりました。同時に進められた薬物動態に関する知見から, この薬物が体内蓄積性が高い物質であることが判明し, これらの知見を総合的に判断して, perhexilineが脂質症を誘発する典型的な薬物であり, 更に, 前述の毒性試験において認められた多彩な症状の発現が薬物誘発性脂質症の観点から一元的に説明されうると結論されました。

では動物実験におけるこれらの知見からperhexilineのヒトに対する影響をどのように考えたらよいのでしょうか。確かに, 脂質症を誘発する薬物の中にはquinacrine, triparanol, chlorophentermine, diethylaminohexestrol (DHA剤) 等のようにヒトに対して重篤な有害影響を起こす例が知られています。一方, 動物実験では脂質症を起こす作用が見られているにもかかわらず, ヒトに対しては通常の臨床使用の条件においてそのような作用がみられない薬物 (chlorpromazine, imipramine等) も知られています。一般に動物実験データからヒトへの影響を推定する際には, 対象とする薬物の作用機序, 体内動態等の知見が必要です。25年前のperhexilineの例についても, その時点で得られたすべての関連データを基にしてヒトに対する有害影響の問題を考えました。先ず脂質症に誘発する性質については, このような作用をもつ他の薬物に関するデータとの比較考察により, 質的には種差はないという立場をとり, 有害影響が臨床使用の条件でヒトに発現する可能性および発現した場合の重篤度については, 脂質症誘発の用量反応関係と脂質症が発現する部位に関する実験データを基礎に考察しました。その結果, perhexilineの場合には, 臨床用量の10倍以下の用量を反復投与したラットに脂質症が発現する事, およびDHA剤等のデータから投与中止による

脂質症の回復がラットにくらべてヒトでは極めて遅いと判断されること等を考慮に入れて, perhexilineの臨床使用は適切ではないと判断しました。更にこの薬が神経系にも有害影響を及ぼす点も考えて臨床応用は好ましくないという結論を下しました。この結論に対して企業側から反対意見が提出され, それぞれの実験データ等を相互に検討する等の会議が繰り返されましたが, この期間中にperhexilineを使用した症例に脂質症を伴う副作用が発現したとの報告が相次ぎ, 米国, ヨーロッパにおいてもこの薬の臨床使用は中止されました。現在, perhexilineは脂質症誘発性薬物の典型例とみなされていますが, 著者にとっても, この薬は動物試験データとヒトの有害影響との関連^^を突き詰めて考えた思い出になっています。

付：日本ではdiethylaminoethoxyhexestralの副作用に関する報告以来, 薬物の脂質症誘発性を極端に危険視し, 一部では投与した動物の諸器官の細胞に少数のミエリン様小体がみられたというだけの所見で, その物質の医薬品としての開発を中止する風潮すらある。しかし, 現在使用されている医薬品の中にもamphiphilic cationの構造をもち, 実験的にも脂質症を起こす事例が知られているが, 臨床上はそれによる副作用を伴わない物質もかなりある。脂質症誘発性に関する医薬品としての安全性評価は有効性と毒性の量的比較によって決定されるべきものである。この場合, 脂質症の誘発が薬物の細胞内蓄積に伴う現象であることを考慮して, 単なる薬効量と毒性発現量の比較のみでなく, その薬の予想される臨床上の投与期間を含めた慎重な検討が必要である。

第2の例は17α-位にエトキシ基を導入したステロイド, northisteroneです。従来より, 17α-位に置換基をもった経口ステロイド剤は臨床的に肝内胆汁鬱滞を主体とした肝障害を起こす事実

が知られていましたが, 適切な動物モデルがなく研. 究が遅れていました。 丁度30年前にシオノギ製薬研究所において, northisteroneを大量投与したマウスに黄疸が発生する事実が見出されました。この現象を病理学的に検討した所, 肝内の胆管内に胆汁栓bile plugがみ られ, 血中および尿中に検出されたビリルビンの大半が抱合型であ ることから, この肝障害は17α-位に置換基をもつステロイドによ る肝内胆汁鬱滞intrahepaticcholestasis の動物モデルと考えました。 更に, norethisterone による肝障害の発生には種差があること(ラ ットには起こりにくい等)が分かりました。その後, このモデルは 動物種の見られる薬物肝障害の例として国際的に広く引用されまし た。ただ, 発表した当時から, 知見としては間違いはないものの, 著者自身の頭の中に何か納得のいかないものが感じられました。そ の理由は, このモデルを用いて17α-位に置換基をもつ一連のステ ロイド剤について実験を行った所, 肝障害の程度がエチニル基をも つ化合物に強く, メチル基, エチル基等の場合には弱かったという 知見が得られた事, 更に, 胆汁栓が通常の肝内胆汁鬱滞とことなり, 毛細胆管よりも小葉間胆管に著明に見られ, 且つ, 障害を受けた肝 の色調が濃緑色を呈していたという事実によるものです。その後, 10年程して, 頭の中のしこりを除いてくれる研究が発表されました。 即ち, 1980年代になって, 末端にエチニル基等の3重結合を持った 基を有する化合物の中にはp450のヘムたんぱくをアルキル化して活 性を失わせるものがあるという事が明らかになり, しかもその際に 濃緑色の色素が生成される事も分かりました。その結果, norethisteroneによるマウスの肝障害は肝内胆汁鬱滞であるには違 いないが, p450への直接的な作用を伴った特殊型とみなすべきであ ると判断されました。この経験を通じて, 納得しえない点があった

場合には,その解決への努力を重ねる事が研究の進歩に不可欠であると痛感させられました。以上の研究から次のような教訓を得たように思います。

1) 被験物質の投与によって多彩な症状·病変が見られた場合,それらの発現メカニズムを可能な限り一元的に解決しようとする試みることが大切である。
2) 反復投与により障害の程度が着実に増強する例には,投与物質の体内蓄積による事例の他に,投与した物質の生体への影響が蓄積する場合(投与によってい惹起された障害の回復に必要な時間が投与間隔の時間より長い例等)とがある。
3) 既存の知識·概念にとらわれすぎるとデータの解釈をあやまる危険がある。

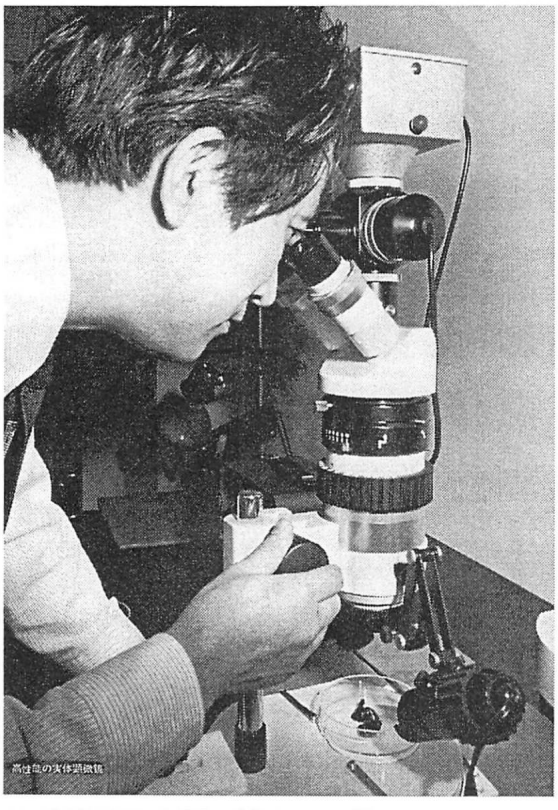
おわりに

著者が国立衛生試験所(現国立医薬品食品衛生研究所)に勤務する以前に携わった化学物質の毒性試験.研究のいくつかを簡単にまとめてみました。現状における毒性学のレベルからみるといかにも不十分でありますが,著者にとっては事例のひとつひとつに研究者として真剣に考えぬいて仕事に臨んだ記憶が残されています。事例の内容から見て,著者が研究的色彩の強い課題に恵まれていたように思われ勝ちですが,.ウイスコンシン大学での生活を除くと,実際には,持ち時間の80%以上をいわゆるルーチンの毒性試験に向けていましたし,厳密に言うと,著者は研究と試験の間に大きな差を考

えず, ひとつひとつの試験から少なく共ひとつづつの新しい知見あるいは考え方を得る事を期待して仕事に臨んでいました。実際に新規化学物質の毒性試験を適切に実施するためには, 新しい研究課題として取り扱う姿勢が必要であると今でも感じています。

最後に, 本章の初めに述べた企業の方々からの質問, “毒性学や毒性病理学をどのように勉強したらよいか？”にお答えします。最も役に立つ勉強法は, 日常の試験や研究において見出された疑問点を題材にして, 関連生命科学の新しい情報を参考にしながら, 毒性評価/安全性評価の基本的な考え方を学んでいくこと(learning while doing)であると理解しています。

(平成7年12月25日執筆, 平成13年8月7日改訂)

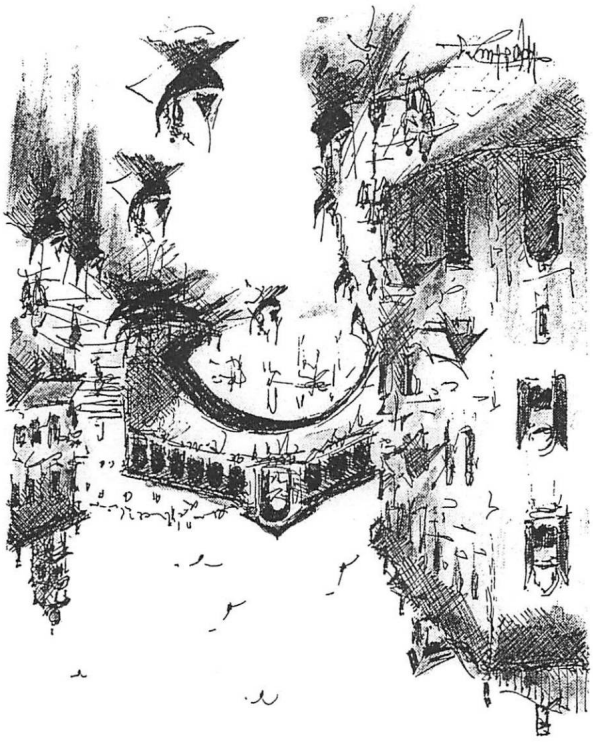


毒性学は注意深い観察から始まる

あとがき

本書の出版を企画した当初, 定年退官後にまとめた小論のいくつかを編集するだけと考えておりましたので, すべての作業は3ケ月間で終了すると予定していました。しかし, ひとつひとつ読み返してみると, 記述の内容がすでに古くなり, 現状での考えに沿った訂正や全面的な書き換えを必要とする部分が意外に多く見出され, 新しい文献を参照しながらその対応を考えている内に10ケ月が過ぎてしまいました。現在, トキシコロジーが最新の科学技術を基礎に近代的な予知科学に向けた移行期にあるという現実をまざまざと感じた次第です。その意味でこのまま10年もたちますと, 本書の内容のすべてが現実にそぐわないものになりかねませんが, 少なく共, 20世紀後半におけるトキシコロジストの標準的な考え方の記録として役立つと思います。なお, 本書はXIIを除き, 事例の記載よりも毒 性/安全性に関連する概念の紹介に重点を置きましたが, 機会があ れば事例を中心とした毒性評価の解説書を書いてみたいと思ってい ます。

この40余年を振り返ってみますと, 著者がトキシコロジーの研究者として生きてこられた背景に, 日常業務, 学会活動, 国内/国際委員会において多くの先生方からいただいた御指導, 御助言, 御協力があることをしみじみと感じます。稿を終えるに当り, 諸先生に心から御礼申し上げます。（平成13年10月12日）



著者略歴

林裕造はやしゆうぞう

昭和29年東京医科歯科大学医学部を卒業、昭和35年同大学大学院修了(病理学専攻)。塩野義製薬㈱研究所,米国ウイスコンシン州立大学医学部病理学教室,(財)食品薬品安全センター秦野研究所を経て,昭和55年国立衛生試験所病理部長。平成3年国立衛生試験所安全性生物試験研究センター長。平成7年国立衛生試験所(現国立医薬品食品衛生研究所)定年退官。

国内国外委員会経験:中央薬事審議会委員,食品衛生調査会委員,生活環境審議会委員,中央環境審議会特別委員,FAO/WHO食品添加物専門家委員会参与,国際がん研究機構評価委員など

教育歴:東京医科歯科大学難治研究非常勤講師,東京大学薬学部非常勤講師,北里大学薬学部客員教授

毒性学ノート
化学物質との共存

2001年12月27日発行　〈非売品〉

著者
発行者　林裕造
神奈川県相模原市鵜野森1-30-2-711
編集者　林妙子
小松美紀

印刷株式会社小松総合印刷
長野県伊那市美篶10243-4

落T·乱丁本はお取り替えいたします。

毒性学ノト

林　裕造

化学物質との共存