

# 「評価と管理の分界に関する考察」

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・毒性部

菅野 純

【本講演の内容は個人の経験に基づくものであり、所属する機関等の見解を述べるものではありません】

# 「役者」

- 評価者
- 管理者(政府)
- 被管理者(国民)

# リスク評価とリスク管理について: システム

## リスク評価:

- 科学的データに基づく
- データの不足不備による不確実性の介入に対しては、仮説を設定してそれを補償
- その物質の安全な摂取／曝露条件を判断する

## リスク管理: リスク評価の結論に基づいて、

- リスクを、そのまま受け入れる (risk acceptance)
- 最小限にとどめる策を講ずる (risk minimization)
- 減少させる策を取る (risk reduction)
- その他

の政策を決め、政策を推進するための具体的な方法についての選択肢を検討し、それらの中から適切なものを選びそれを実行するための一連の過程(必要に応じて経済的／社会的要請も考慮する)を開始するものである。

# リスク評価とリスク管理について: システム

評価(者) = データに責任、解釈に責任、  
評価会議

管理(者) = 実行に移す事柄を選択 政策の結果に責任  
管理決定会議

必要条件: とともに情報の公開・論議過程の透明性・後者の場合は決定過程の透明性

# 評価の実際(薬)

## 例: 薬の毒性判断

定型的な毒性試験の結果は参考程度。

重視するのは、メカニズムに関するデータ。

薬効の標的がどこか。

毒性の標的が、致命的(回復性か進行性か)か否か。

- 毒性評価: お作法の毒性試験結果では情報が限られる。  
メカニズム重視で考える必要が常にある

# 評価の実際(食品)

食品の特徴(添加物と違う点):

g単位で摂取すること:動物試験の投与量に限界がある。成分の濃縮によるMTD\*投与が不可能。

よって定型的な毒性試験は無意味。

であるから、「食経験」に基づいて判断してきた。

DAG油:食品、g単位で摂取。しかし、食経験がない!

定型的な毒性試験は無意味・・・感度のよい系を使う。

メカニズム解析に有効な系を使う。

感度のよい動物:遺伝子改変動物など。

感度のよいエンドポイント:遺伝子発現など。

これらのデータの分析をおこない判断するしかない。

MTD:最大耐量

# 評価の実際（食品）

すべての高感度実験で陽性所見を得ることが必要条件か？

メカニズムが合わなければ陽性にならない。

メカニズム的につじつまの合ういくつかの高感度系高感度指標が陽性になった際には、それを採用する必要がある。

グリシドール：これらで説明がつくかもしれない——この段階で評価一旦停止。

検証法：【例】TGにグリシドールあるいはグリシドール脂肪酸を添加し、同一高感度系を実施する。TGと比較-----実施していない。

DAGとTGの差を比較していない。（リパーゼ遭遇前と後：口腔・食道・（胃）・腸）

幼少期から家族を挙げてエコナ製品で統一して思春期まで摂取した児の摂取量は推定しておく必要があるかもしれない。成長期の感受性を考慮した毒性（発癌）試験は見当たらないため。

# 評価の実際(食品)

イソフラボン(ゲニスタイン):明確なホルモン作用・メカニズムの一部は明白。

- エストロゲン作用
- 抗エストロゲン作用(partial agonist)
- 高濃度でPKC阻害作用

含有食品:食経験により判断 大豆、きな粉、豆腐

過大と思われた評価:大量摂取すれば乳がん・前立腺がんがゼロになる  
(尿中代謝物による論議)

・当時、栄養学的な大量投与時データは、思いのほか乏しかった。

疫学データ:大豆摂取量よりも、むしろ日本食文化(味噌汁3杯/日)との関係を示唆。

成分濃縮サプリメント:食経験なしと認定するかどうか。-- 「豆乳」は製品種が多く、押しなべて、食経験は比較的浅い。

# 評価者の資質

## ●評価者の資質

1. データが読めること： 実験が正しく行われたか否かがデータから判断できること
2. 使用したプロトコールの限界が把握できること：
  - ★狭義には、プロトコール修正、検査項目の追加・削除が適切に指示できること。
  - ★広義には、蓋然性を理解できること。

## ●蓋然性が理解できること

例：内分泌かく乱： シグナル毒性：

- ★これは科学的な知識からの演繹に基づくものである。
- ◆曖昧な危惧感に根ざした当てずっぽうではない。

# リスク評価に際しての蓋然性 (Plausibility)

★必要十分な直接データが揃っていることは稀である

尤もらしさの程度

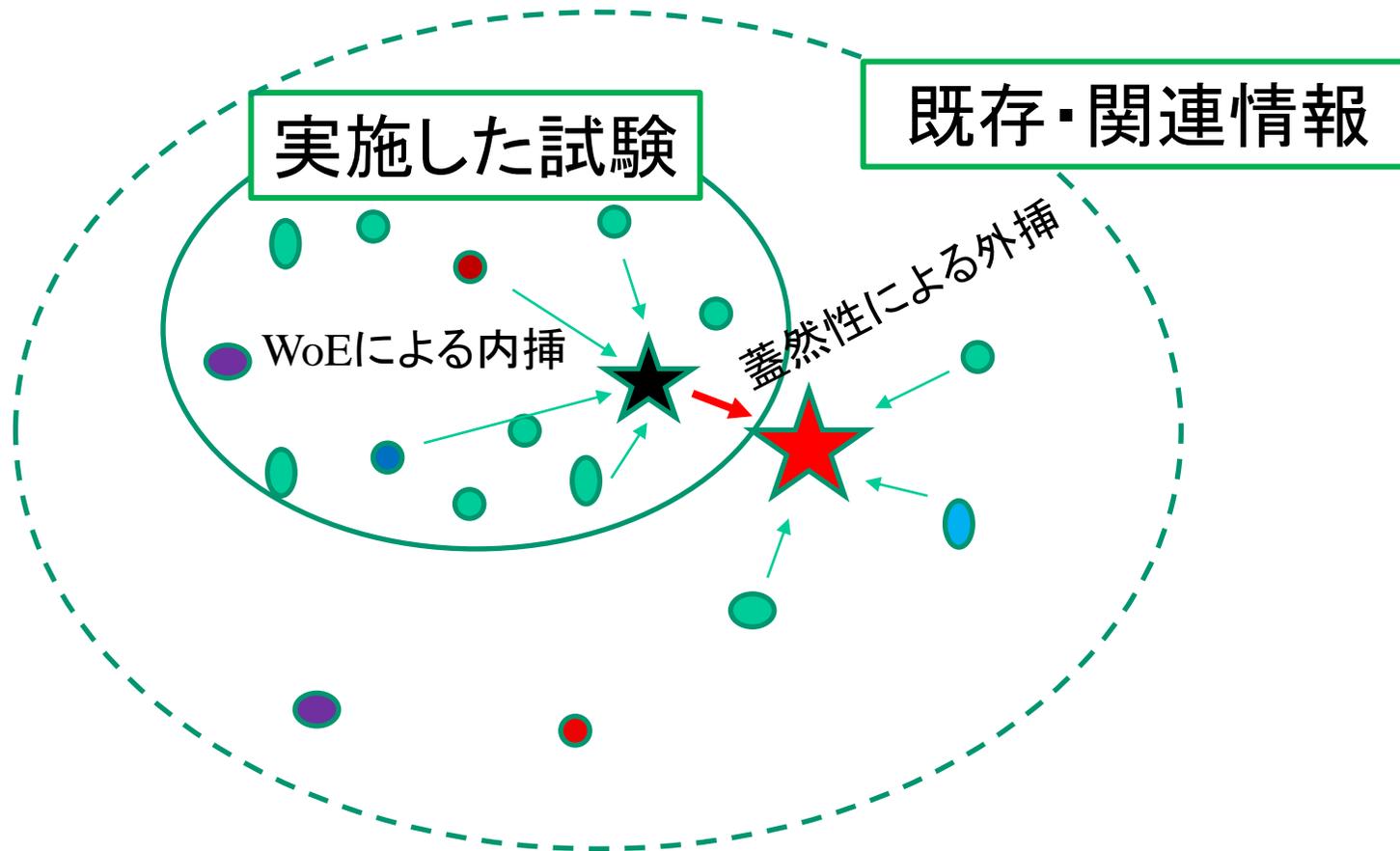
- 可能性がある (Possible)
- 十中八九そうである (Probable)
- 蓋然性／生物学的蓋然性がある (Plausible/ Biologically Plausible/ Biological Plausibility)

蓋然性 (Plausible) がある = 十中八九そうである (probableである) 事柄であり、関連する科学的情報に基づき、リスク評価に際しては判断材料として採用するのが妥当であること。

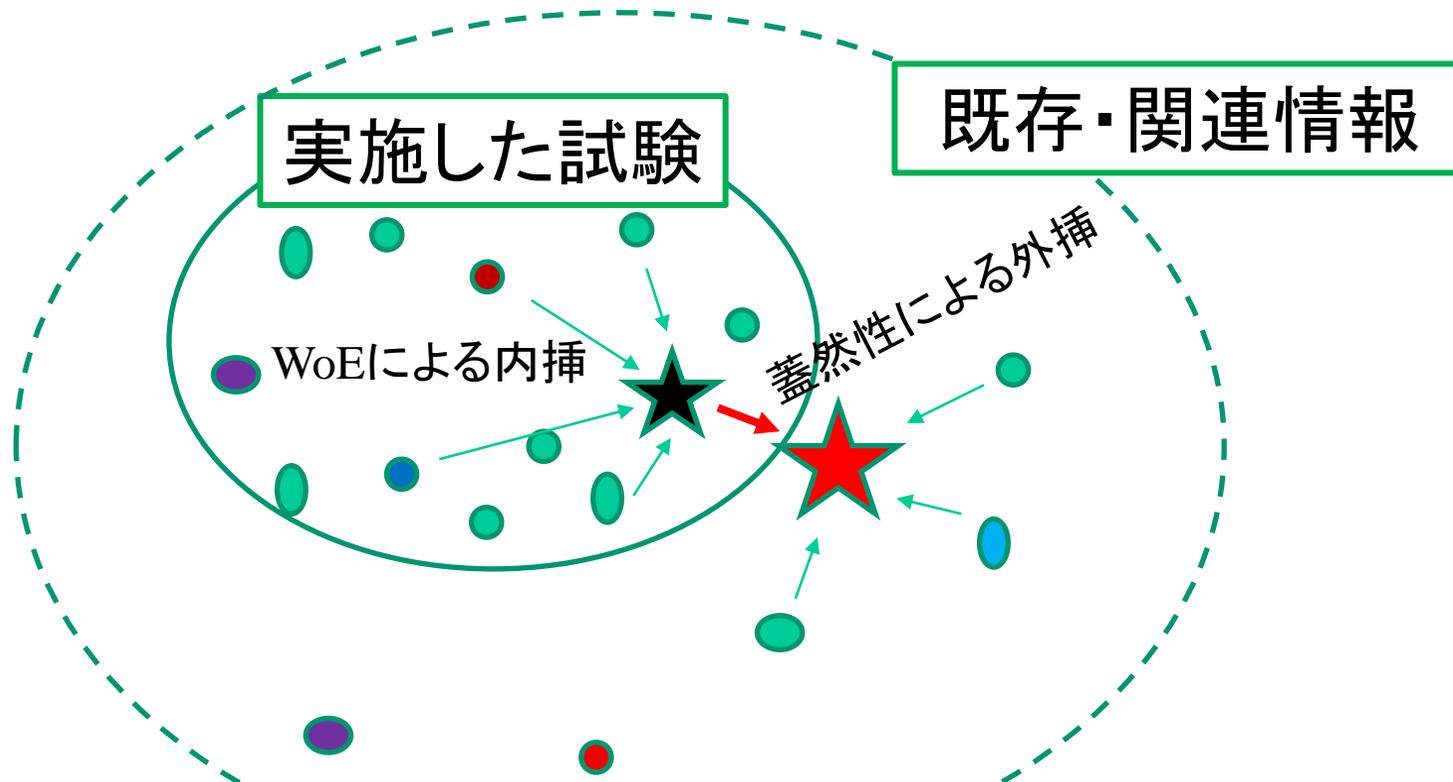
# 蓋然性を理解する能力

- 科学的な判断に基づき、適切な範囲までの外挿を行う能力。

# 蓋然性のイメージ



# 蓋然性のイメージ



**例**：「グリシドールの発がん性情報」+「消化管リパーゼの知識」から、グリシドール脂肪酸エステルを経口投与が、グリシドール経口投与と、モル濃度において同等であること。

# リスク評価とリスク管理について: 人材面

別人？同一人物？人材が足りない時どうする？

評価＝科学者

管理＝知識人・責任者

同一人物でもできるか？ 立場を明確に分ければ可能か？

「科学的にはAを信じるが、管理としてBを選択」

立場を分けない場合＝いわゆる「御用学者」

科学者が持論(自論)を持ち出して管理者となる。以後、管理者としての責任を取る必要がある:「中立」な研究者には戻れない。

# リスク評価とリスク管理について: 主催者面

名ばかりの評価会議:

= 結論ありきの管理決定会議

- ・ 国民には結論だけ: お上のお告げ
- ・ マスコミは情報統制: 自主規制の形

マスコミは、正しくは、すべての利害関係者 (Stakeholder) に、すべての正確な情報を報道すべき。

例: SPEEDI 情報など。

# 被管理者：国民の立ち位置

国民はどこまで『面倒くさがり屋』であるか、とマスコミは見ているか。  
国民はどこまで『面倒くさがり屋』であるか、と市町村長は見ているか。  
国民はどこまで『面倒くさがり屋』であるか、と行政府は見ているか。  
国民はどこまで『面倒くさがり屋』であるか、と立法府は見ているか。  
国民はどこまで『面倒くさがり屋』であるか、と司法府は見ているか。  
国民はどこまで『面倒くさがり屋』であるか、と研究者は見ているか。

## 『面倒くさがり』の程度

- ・聞こうとしない・知ろうとしない
- ・理解しようとするしない
- ・判断しようとするしない
- ・責任を取ろうとするしない

# 被管理者：国民の立ち位置

国民は本当はどこまで『面倒くさがり屋』なのか？

本当に『ゼロリスク』を国に保障してほしいと思っているのか。

科学者(評価者)の中に、「国民にはゼロリスクしか理解されない・国民はゼロリスクを欲している」「だからそれに合わせた評価をした方が良い」と主張する者がいる。

例：『発がん物質にも閾値があることにして、ゼロリスクで規制するのが良い』

？この関係が万事を解決するのか否か？

# 円卓会議

すべてのStakeholder(利害関係者)が一堂に会し、対応を決める会議。

●成立の条件:一つの共通目的があること

●よくある不成立の例:『同席しただけで政府の条件を呑んだとみなされるので、同席しない』

★可能な共通目的=国民のため

★「安心」へ向けての同席を可能とする状況整備

# 評価者と管理者と被管理者

- 「安心」は、手順を間違えると、遠退く。

例：

- LNTから閾値：宣伝不足 安全神話が元凶
- 今まで、「減塩」で高血圧や胃がんを減らし、県の平均寿命を一生懸命、何年もかけて少しずつ伸ばしてきた東北の人々に、「放射線での寿命短縮はたった1歳程度ですから」と言って受け入れられるか。

# 安心

- 「安全」の問題と「安心」の問題のうち、
  - 「安心」は、普段の対応と、事故時の対応に連続性と整合性が無ければ、獲得されないばかりか、信頼回復が遠のく。
  - 例：BSEの場合：何を言われても「ピッシング禁止」が実行されない状態では信用ならない。不安。--整合性の欠如。

# 円卓会議の問題点

- 本当の「円卓会議」を主催できる体制の整備。
  - 座長:
  - 事務局:
  - マスコミ:
- 論議の透明性、公平性、の確保。
- 責任の分担・所在の明確化

# 円卓会議から見て 評価者・管理者に求められること

- 自分はどの立場に立っているのか？
  - 自分で分かる事
  - 他人から見ても分かるように努めること
- 一人二役をこなせるか。
  - こなせるかもしれない
    - 専門知識と一般常識の摺り合わせ
    - 持論(自論)と管理者としての思慮の分界
  - こなさない方が良くかもしれない

# 円卓会議から見て 評価者・管理者に求められること

- レギュラトリー・サイエンスの内山充先生の和訳は『調整の科学』であり、このリスク評価・管理の手順の中にそれを採すとすると、狭義には

評価者と管理者の役割分担の明確化に伴う

「両者の密接な意見交換を正しく行うための学問」、「蓋然性の学問」

ということになる。

# そもそも、「リスク評価」と「リスク管理」は誰のため？

## 国民の為

- 目標は、円卓会議に利用可能なリスク分析
- 「評価」と「管理」は目標達成の為の**分担作業**

★レギュラトリーサイエンスは両者を適切に取り持つ科学的活動

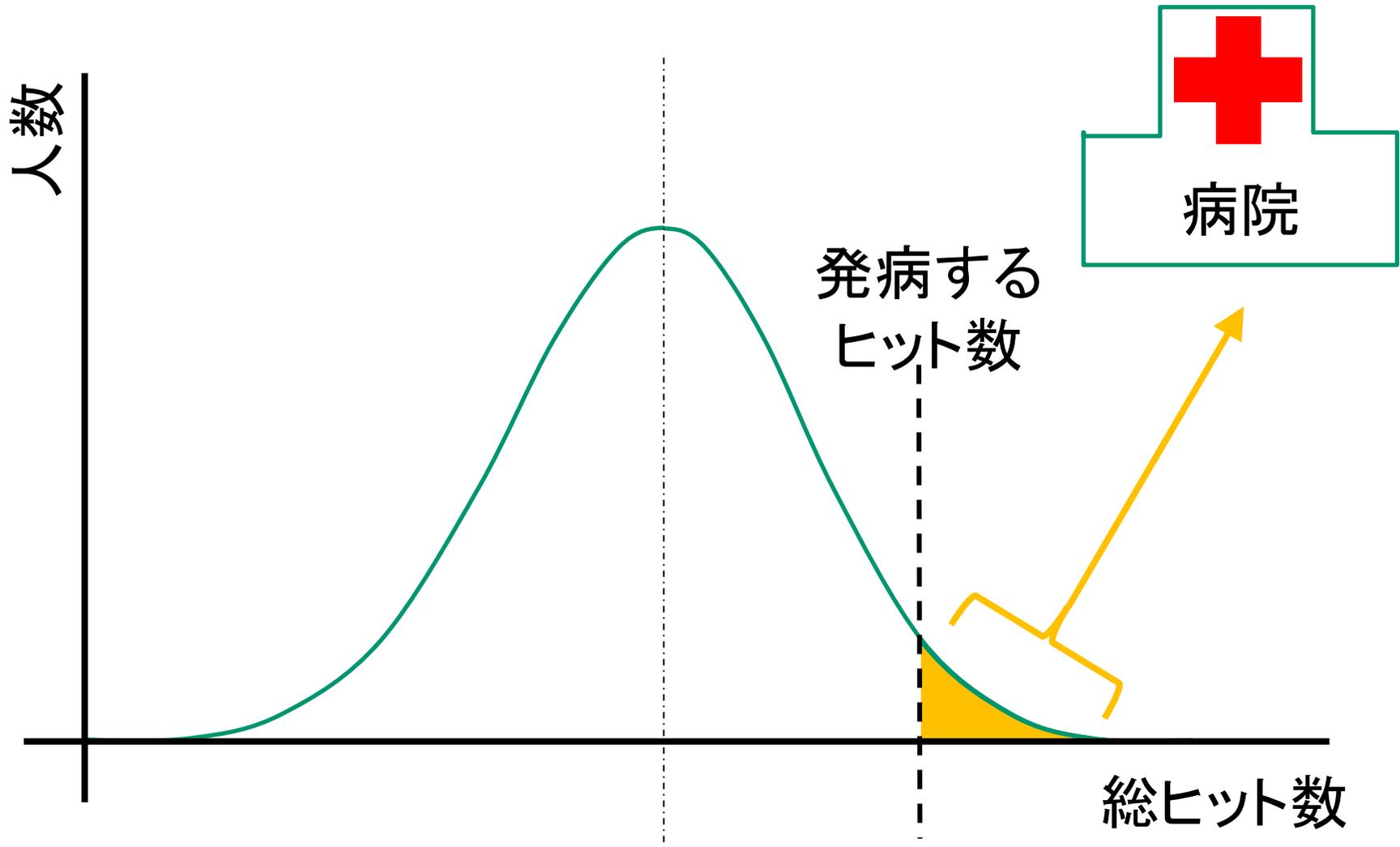
例：カルミン色素：食安委から厚労（国衛研）への伝達

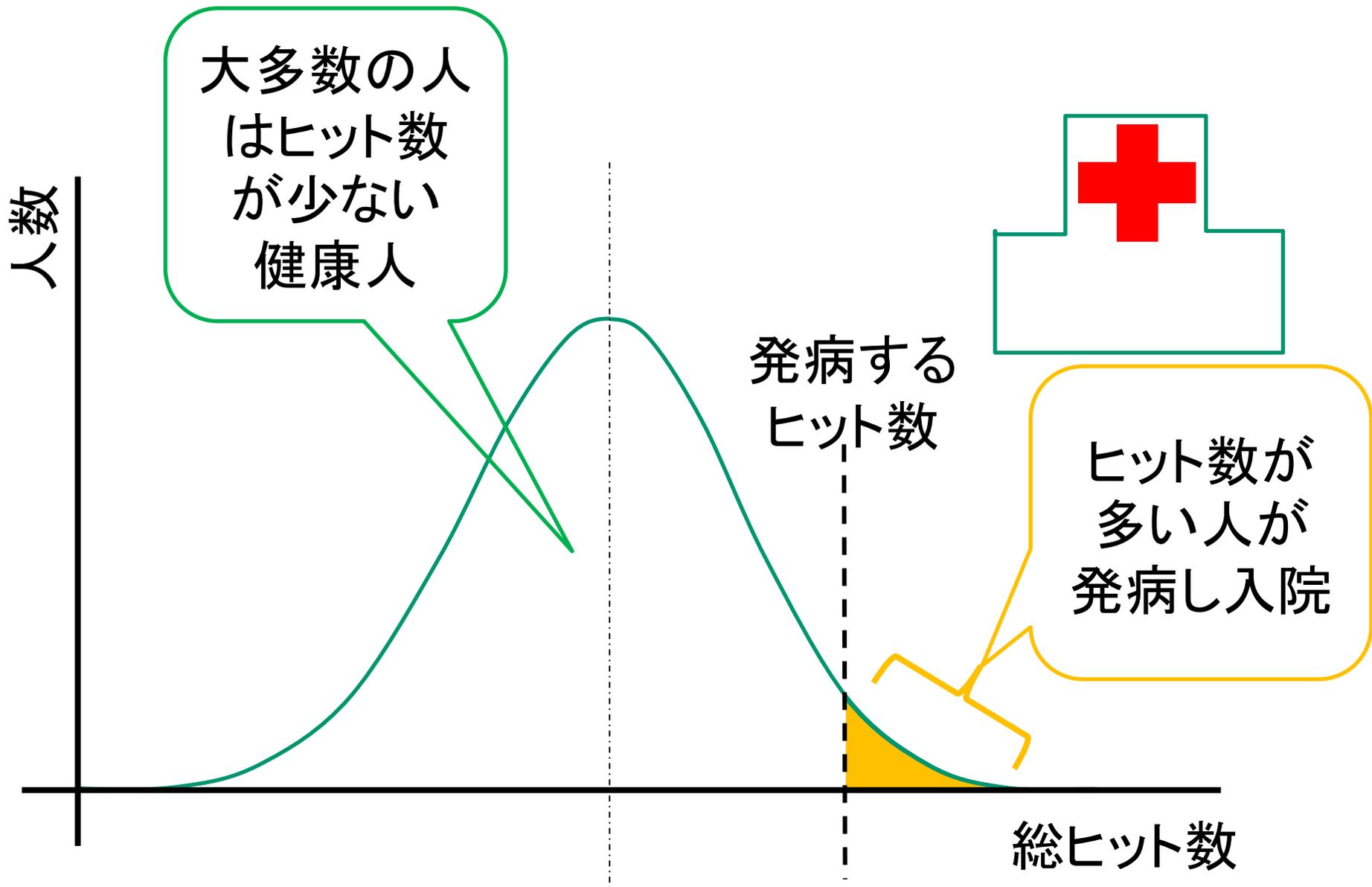
- 事務局が介在した段階の伝達内容：90日試験実施依頼
- 研究者同士が直接連絡した際の結論：短期経口投与時の色素吸収の有無と程度の確認実験：5日暴露、血清、尿等の分析

# 円卓会議から見て 評価者・管理者に求められること

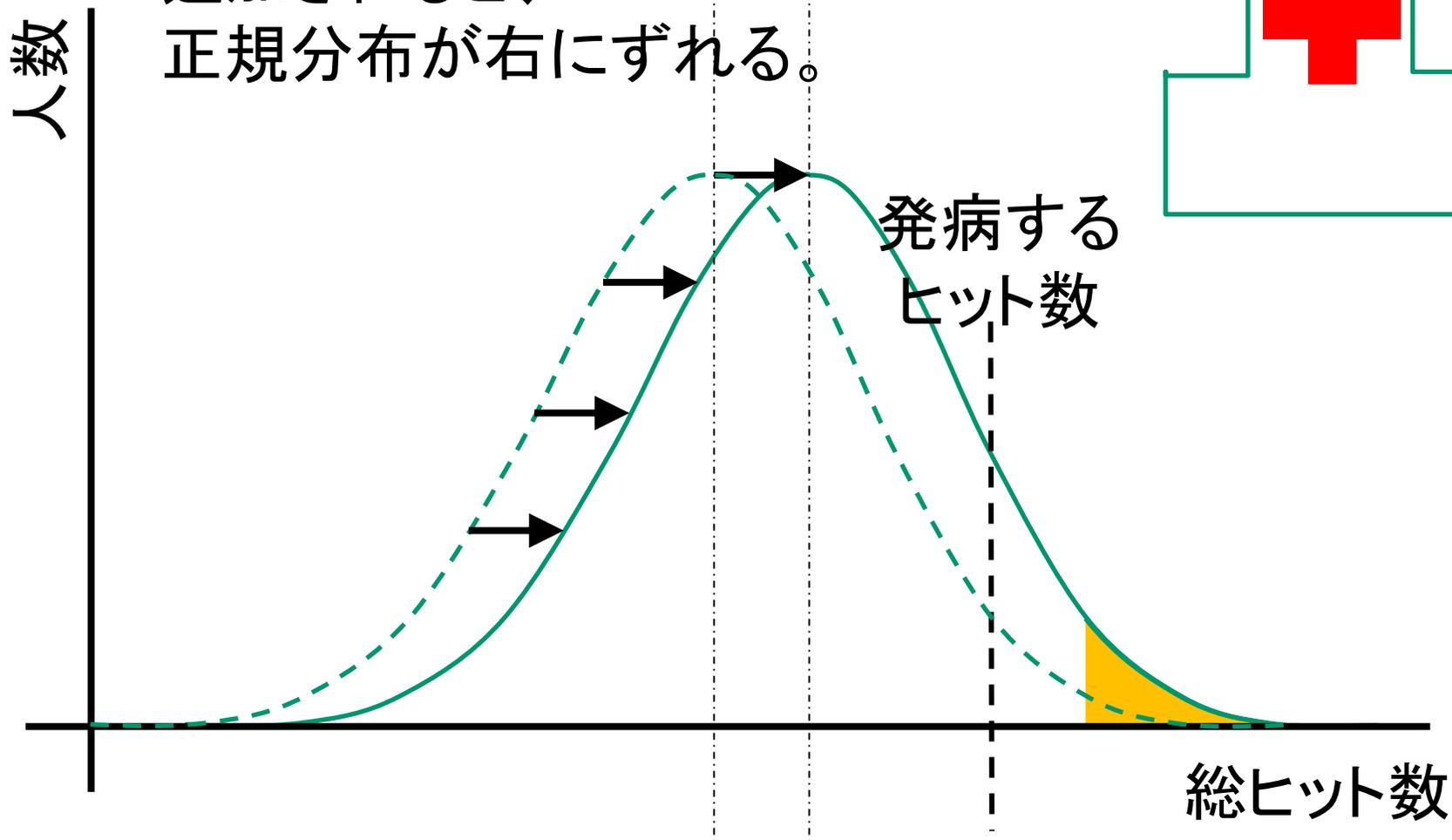
必要な、もう一つの認識:

「どこまで、我々の生活を汚してよいのか」

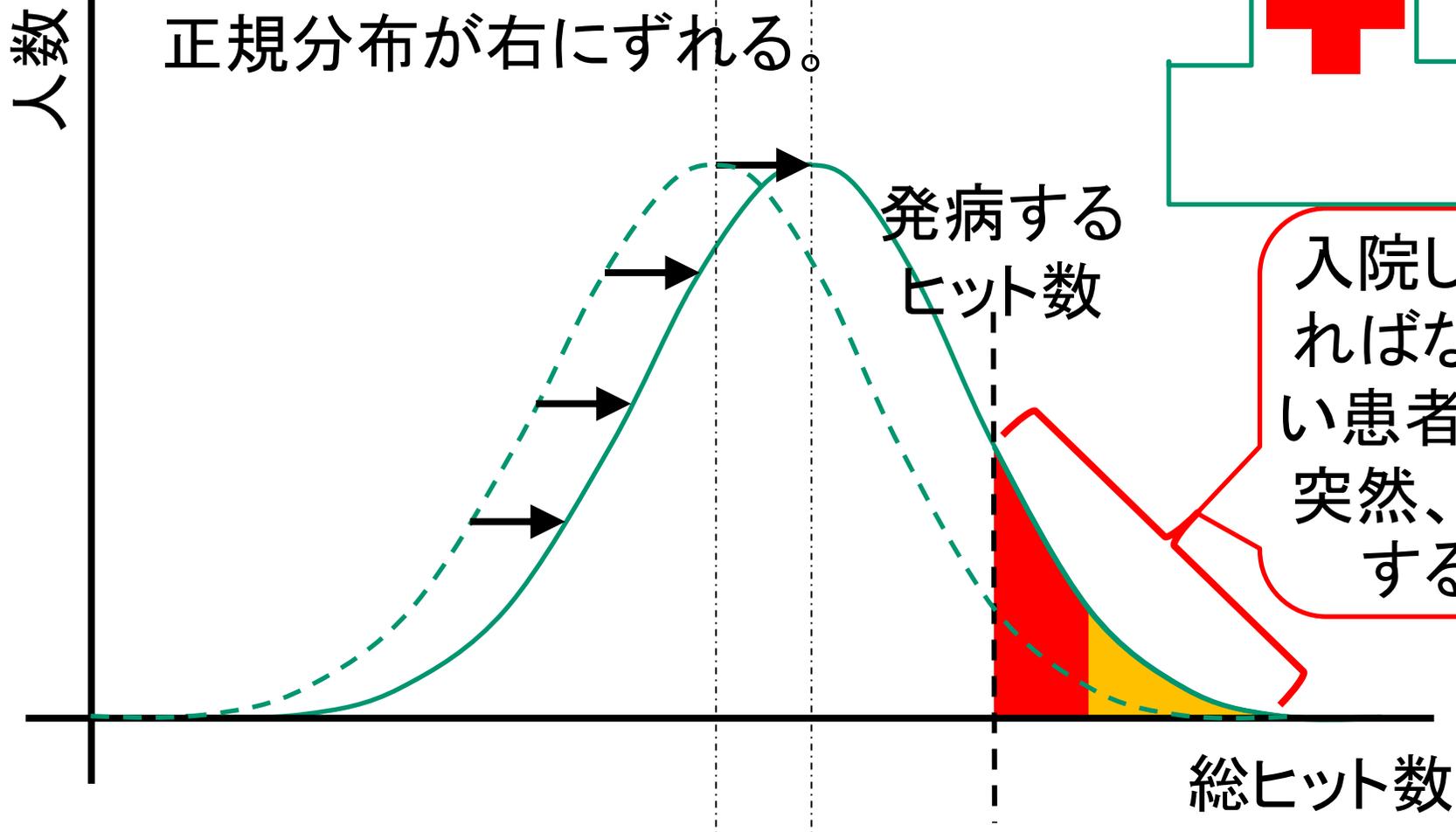


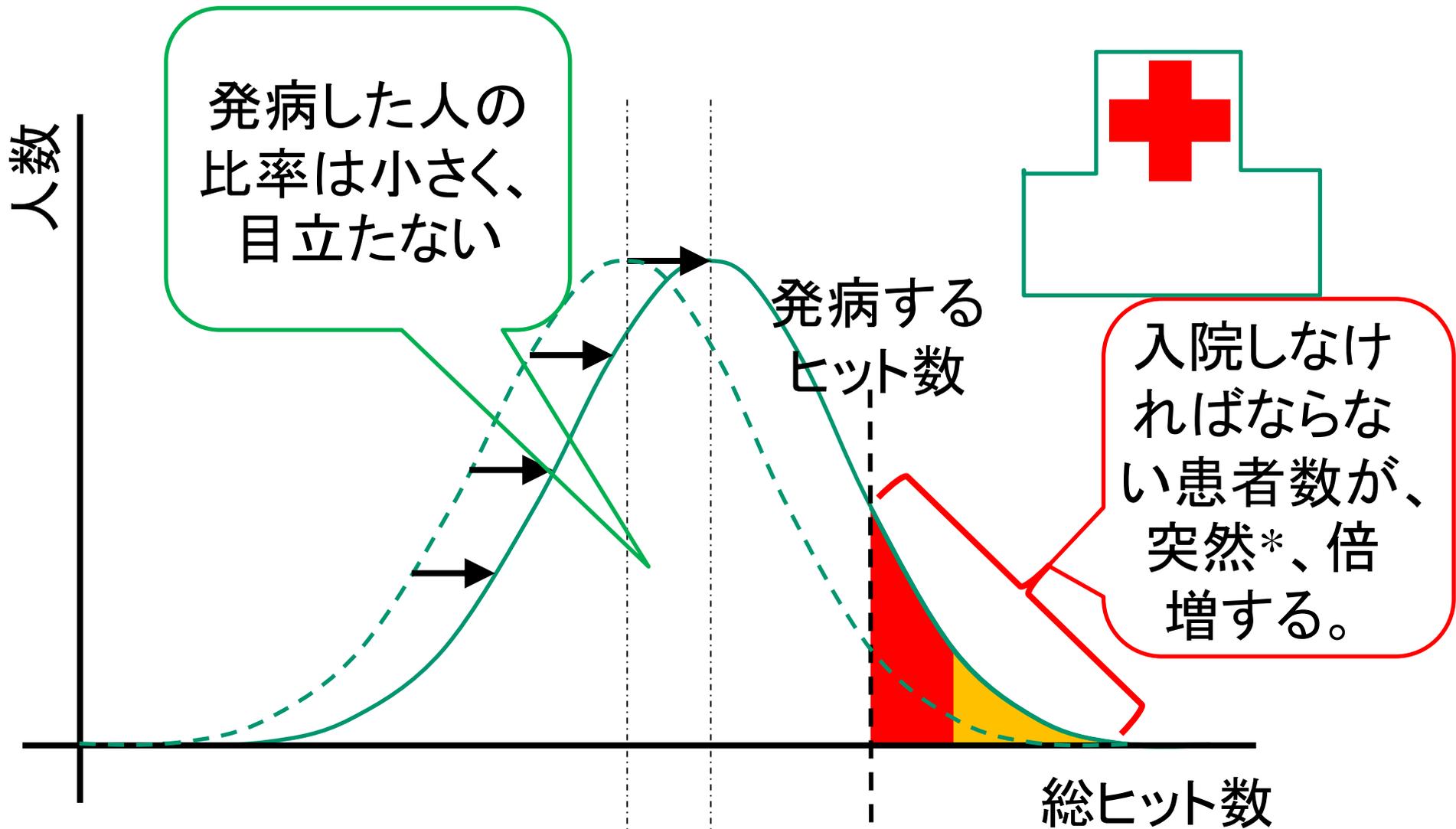


もしも、集団全員に暴露が生じ、それにより1ヒットが追加されると、正規分布が右にずれる。



もしも、集団全員に暴露が生じ、それにより1ヒットが追加されると、正規分布が右にずれる。





\*突然の時間: 癌などの慢性的な病気の場合は数年から十数年が「突然」にあたる  
 = 病院の増設が間に合わない様な短期間

# 円卓会議から見て 評価者・管理者に求められること

必要な、もう一つの認識：

円卓会議のメンバーには、

- 少数の「病気になった人々」=治療の対象
  - 多数の「健康な人々」=予防の対象
- の両方が存在すること。

# そもそも毒性学とは

# 毒性学 (トキシコロジー、Toxicology)

【科学文明】: 便利、安全、病気が治る (薬、治療法)



# 毒性学 (トキシコロジー、Toxicology)

【科学文明】: 便利、安全、病気が治る (薬、治療法)



【文明がもたらしたいろいろな便利なものの毒性を予測】



# 毒性学 (トキシコロジー、Toxicology)

【科学文明】: 便利、安全、病気が治る (薬、治療法)



【文明がもたらしたいろいろな便利なものの毒性を予測】



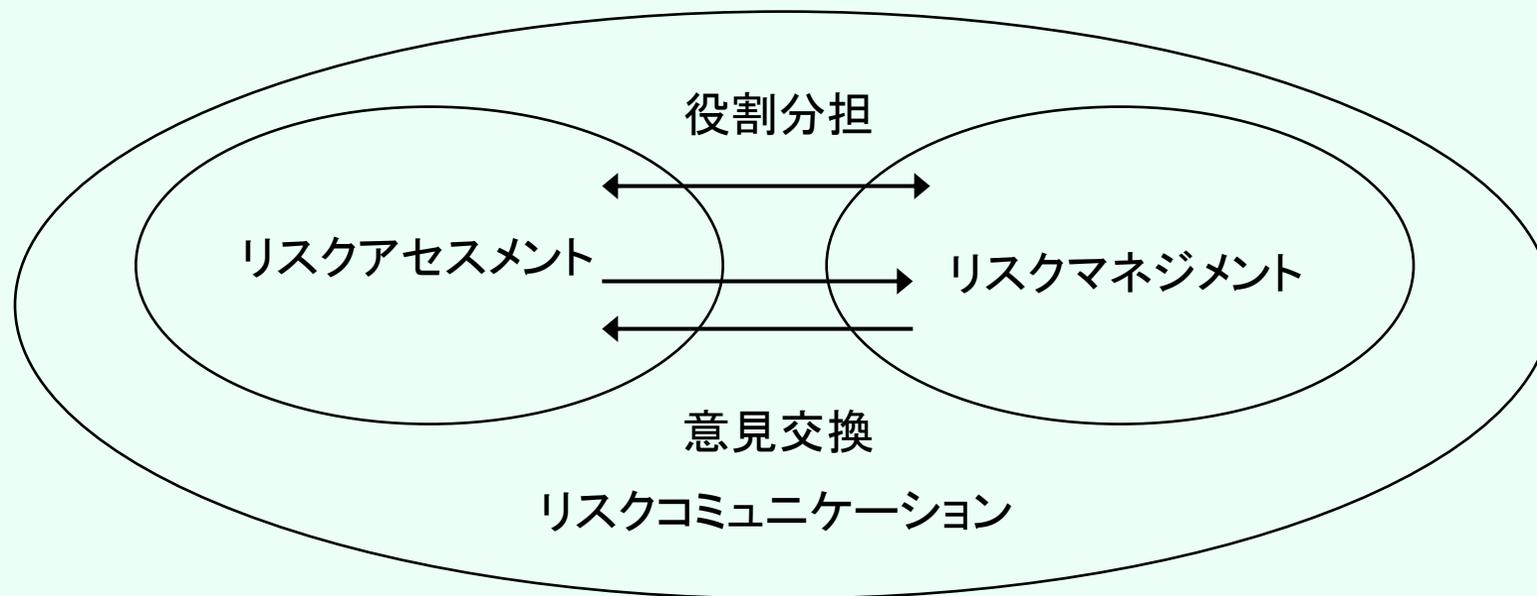
【被害を未然に防ぐ】

(+ 起きてしまった被害の対処法の検討)

対象: ヒト (健康人・病人) ∴ 医学の一部分、病理学の一部分  
薬学の一部分 (副作用学、毒物学)

終わり

## リスクアナリシスの枠組



リスクアナリシス: リスクアセスメント、リスクマネジメント、リスクコミュニケーションの3要素によって構成される意思決定の方策

- ① リスクアセッサーとリスクマネジャーの役割分担 (functional separation) の明確化と両者間の密接な意見交換 (interaction) が必要
- ② 規制・措置の決定に際し、すべての関係者による合意もしくは問題点の抽出と解析に向けた意見交換 (risk communication) が必要

## リスク分析におけるレギュラトリーサイエンスの意義

### レギュラトリーサイエンスの定義 (Uchiyama M)

- ・ 科学技術の所産を人間との調和の上で最も望ましい姿に調整し方向づけるための予測と評価の科学
- ・ 対象物質の本質、機能、作用などの研究成果を活用しながら、その安全性、有用性、品質を適切に評価し、人体や環境にもたらす影響を正確に評価する科学
- ・ 行政による規制措置についての意志決定の根拠となる科学

### リスク分析における主要な役割

- ① リスクアセスメントにおける仮説の設定
- ② 施策／措置の意志決定に係るリスクアセスメントとリスクマネジメント間の意見交換 (施策・措置の科学的裏付けに関する議論)

## 【参考】

- 閾値(いきち)の有る場合と無い場合の漫画的解説:

[http://www.nihs.go.jp/tox/ThresholdConcept\\_0A07.pdf](http://www.nihs.go.jp/tox/ThresholdConcept_0A07.pdf)

- 毒性学とは、、、:

[http://www.nihs.go.jp/tox/Toxicology\\_0A25.pdf](http://www.nihs.go.jp/tox/Toxicology_0A25.pdf)

- その他紹介:

<http://www.nihs.go.jp/tox/Default.htm>