

「海外のリスク評価機関におけるガイドライン等に関する調査」

調査のご報告

2012年6月1日
株式会社三菱化学テクノロジーサーチ

1

調査の目的、対象、内容

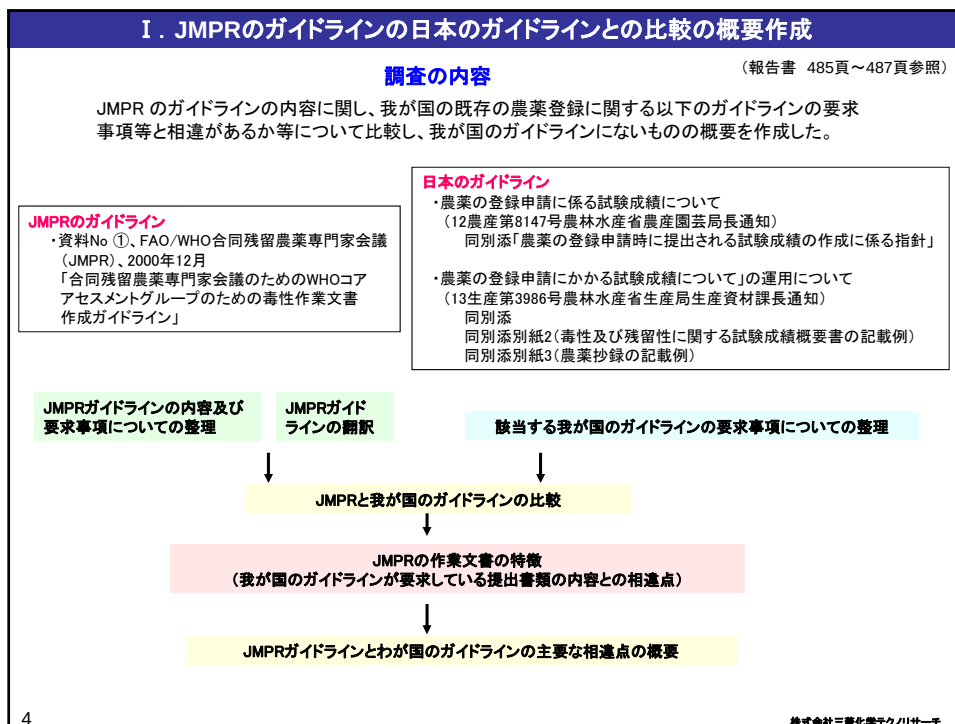
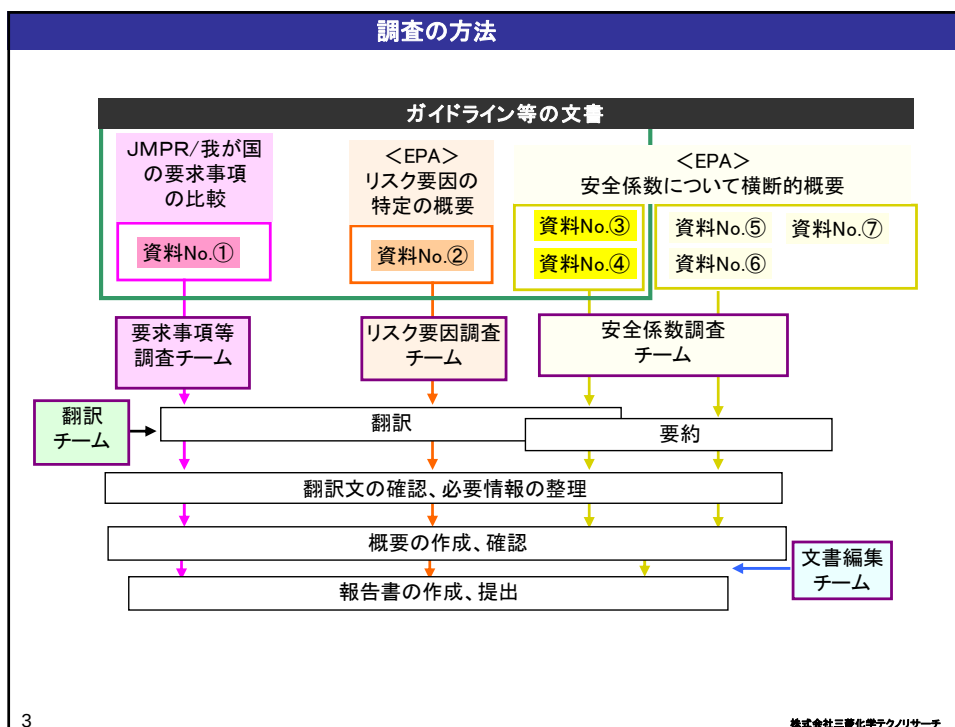
調査目的 海外のリスク評価機関で文書化されている農業のリスク評価に関するガイドライン等の内容をまとめ、JMPR評価書の構成と採用された試験成績の理解、及びEPAのガイドライン等のリスク評価の考え方等の理解に資する。

調査対象・内容

調査内容	資料 No.	ガイドラインタイトル	発行日	翻訳
Procedural guidelines for JMPR				
日本のガイドラインとの比較	①	合同残留農薬専門家会議のWHOコアアセスメントグループのための毒性作業文書作成ガイドライン	2000年12月	○
EPA Guidance & Tools				
リスク要因の特定について概要作成	②	リスク特定解析ハンドブック	2000年12月	○
参照用量又は参照濃度の決定に用いる安全係数に関する記述についての横断的概要作成	③	発毒性リスク評価に関するガイドライン	1991年12月	○
	④	変異原性リスク評価に関するガイドライン	1986年9月	○
	⑤	発がん性リスク評価に関するガイドライン	2005年3月	-
	⑥	神経毒性リスク評価に関するガイドライン	1998年3月	-
	⑦	生殖毒性リスク評価に関するガイドライン	1996年10月	-
	⑧	発がん性物質への若齢期暴露における感受性評価の補足ガイダンス	2005年3月	○

2

株式会社三菱化学テクノロジーサーチ



I. JMPRのガイドラインの日本のガイドラインとの比較の概要作成

JMPRの作業文書の特徴

(報告書 507頁～517頁参照)

- ・作業文書には、農業の定量的な安全性の決定に使用される毒性データ及び関連データを取りまとめる。
- ・一日摂取許容量ADI及び急性参照用量(aRfD)の設定を最終目的としている
- ・個々の毒性試験の要約に加えて、試験データをどのように整理してまとめるかに工夫
- ・農業のヒトに対するハザードをどのように評価するかを示している
- ・リスク評価の指標となる値(ADI及び急性参照用量(aRfD))をどのように導くかに重点が置かれている

JMPRの作業文書の構成

- | | |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 生物学的側面 <ol style="list-style-type: none"> (a) 2.4.1.1 吸収, 分布, 及び排泄 (b) 生体内変化 (c) 酵素及び他の生化学的パラメーターへの影響 2. 毒性試験 <ol style="list-style-type: none"> (a) 急性毒性 (b) 短期毒性 <ul style="list-style-type: none"> マウス ラット ハムスター ウサギ イヌ 豚 サル | <ol style="list-style-type: none"> (c) 長期毒性/発がん性 (d) 遺伝毒性(表形式で示す) (e) 繁殖毒性 (f) 特別試験 3. 代謝産物に関する試験 4. ヒトにおける観察所見 <ul style="list-style-type: none"> コメント 毒性評価 引用文献 |
|--|---|

5

株式会社三農化学テクニクス

I 日本のガイドラインとの比較の概要作成

JMPRガイドラインと我が国のガイドラインの主な相違点

JMPRガイドラインの特徴

JMPRに提出される毒性作業文書の作成方法についての手引きを示している
(特定の国における農業登録の審査のために作成されたものではない)
我が国のガイドラインにはみられない多くの手引きが示されている
(JMPRの作業文書における表現等の統一や調和をはかるもの、技術的な内容について手引きを与えようとするもの)

我が国のガイドラインにみられない手引きの内容

- ・餌中のppm濃度からのmg/kg体重/日で表した用量への換算
- ・遺伝毒性及び発がん性の評価における標準的記述とそれが適用される状況
- ・「重要な評価指標のまとめ」への情報の記入要領
- ・コリンエステラーゼ測定データの評価
- ・ヒトの試験データのレビューに際して考慮すべき事項
- ・急性参照用量(aRfD)の設定手順

JMPRのガイドラインの構成

- | | | |
|--|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. はじめに 2. 作業文書の構成及び内容 <ol style="list-style-type: none"> 2.1 表題 2.2 目次 2.3 導入 2.4 生物学的データ <ol style="list-style-type: none"> 2.4.1 生化学的側面 <ol style="list-style-type: none"> 2.4.1.1 吸収, 分布, 及び排泄 2.4.1.2 生体内変化 2.4.1.3 酵素及び他の生化学的パラメーターへの影響 2.4.2 毒性試験 <ol style="list-style-type: none"> 2.4.2.1 急性毒性 2.4.2.2 短期毒性 2.4.2.3 長期毒性/発がん性 2.4.2.4 遺伝毒性 2.4.2.5 繁殖毒性 2.4.2.6 特別試験 2.4.2.4 遺伝毒性 2.4.2.5 繁殖毒性 2.4.2.6 特別試験 | <ol style="list-style-type: none"> 2.4.2.4 遺伝毒性 2.4.2.5 繁殖毒性 2.4.2.6 特別試験 2.4.3 ヒトにおける観察所見 2.5 コメント 2.6 毒性評価 2.7 注記 2.8 引用文献 <ol style="list-style-type: none"> 2.8.1 本文中での引用 2.8.2 作業文書巻末の引用文献リスト <ol style="list-style-type: none"> 2.8.2.1 発表済みの試験 2.8.2.2 未発表の試験 2.8.2.3 会議議事録 2.8.2.4 書籍 2.8.2.5 機関報告書 2.8.3 リスト中の記載順序 | <p>付属書A: 作業文書のひな型</p> <p>付属書B: 毒性のまとめ</p> <p>付属書C: 急性毒性データの表による表示</p> <p>付属書D: コリンエステラーゼ阻害の解釈</p> <p>付属書E: 遺伝毒性データの表による表示</p> <p>付属書F: ヒトの生物医学的試験で得られたデータのハザード評価への利用</p> <p>付属書G: 報告事項の実例</p> <p>付属書H: 急性参照用量の推定手順</p> <p>付属書I: 餌中のppmとmg/kg体重/日のおよその関係及び単位の関係</p> <p>付属書J: 食事及び非食事暴露のためのガイダンス値設定に関する評価指標のリスト作成のための手引き</p> <p>付属書K: 極めて重要な経口毒性試験の表によるまとめ</p> |
|--|---|--|

6

株式会社三農化学テクニクス

Ⅱ EPAのガイドラインのリスク要因の特定について

(報告書 538頁～548頁 参照)

EPA の「リスク特定解析ハンドブック」(資料No ②)に記載されている、リスク評価を行う際に用いられるリスク要因の特定に関して、以下の項目について概要を作成した。

- ・リスク評価とリスク要因の特定
- ・TCGRの概念
- ・計画とスコーピング
- ・リスク要因特定の類型
- ・リスク要因特定の要素
- ・影響を受けやすい集団・生態系・動物種
- ・科学的仮定
- ・政策選択
- ・変動性
- ・不確実性
- ・バイアス
- ・腫瘍結論
- ・代替案
- ・テクニカルリスク要因特定
- ・リスク要因の特定の成果
- ・対象聴衆
- ・ピアレビュー
- ・リスク要因特定の形式と長さ
- ・リスク要因特定記録

7

株式会社三菱化学テクニサーチ

Ⅲ EPAのガイドラインにおける安全係数の記載についての横断的な概要の作成

EPA の以下のガイドライン(資料No ③～⑦)における、参照用量又は参照濃度の決定に用いる安全係数に関する記述について、横断的な概要を作成した。

資料No.	ガイドラインタイトル	発行年
③	発生毒性リスク評価に関するガイドライン	1991年12月
④	変異原性リスク評価に関するガイドライン	1986年9月
⑤	発がん性リスク評価に関するガイドライン	2005年3月
⑥	神経毒性リスク評価に関するガイドライン	1998年3月
⑦	生殖毒性リスク評価に関するガイドライン	1996年10月

8

株式会社三菱化学テクニサーチ

Ⅲ EPAのガイドラインにおける安全係数の記載についての横断的な概要の作成

項目	発生毒性	変異原性	発がん性	神経毒性リスク評価	生殖毒性
リスク評価の手順	・危害要因特定/用量-反応評価 ・暴露評価 ・リスク特定解析	・危害要因特定 ・用量-反応評価 ・暴露評価 ・リスク特定解析	・危害要因特定 ・用量-反応評価 ・暴露評価 ・リスク特定解析	・危害要因特定 ・用量-反応評価 ・暴露評価 ・リスク特定解析	・危害要因特定 ・用量-反応評価 ・暴露評価 ・リスク特定解析
リスク評価の特徴	・ベンチマークドーズの利用 ・母動物毒性と発生毒性の総合評価 ・評価最適種:最適動物種、感受性の最も高い動物種	・世代あたりの遺伝的疾患の増加の推定又はヒトの自然誘発突然変異の推定背景値の微増、という観点 ・用量-反応評価は <i>in vivo</i> の遺伝的哺乳類生殖細胞試験データのみ	・デフォルト・オプション ・各腫瘍タイプの発がん性機序の観点 ・証拠の重み付けナラティブを重視 ・幼少期を部分母集団ではなく一連のライフステージとして捉える	—	・全身毒性兆候の全範囲と重ね合わせて検討 ・評価最適種:最適動物種、感受性の最も高い動物種

9

株式会社三農化学テクニサーチ

Ⅲ EPAのガイドラインにおける安全係数の記載についての横断的な概要の作成

不確実性の要因と不確実性係数

項目	発生毒性	変異原性	発がん性	神経毒性	生殖毒性
種内	10				3 又は 10
種間	10		○(モデル間差、代謝・生理の種間差)		
LOAELのみ利用 ・評価指標の感度 ・試験用量の妥当性 ・LOAEL信頼性	1-10				1-10
データベース特性	1-10				○
データ(その信頼性)	1-10 (薬物動態)	○			○ (薬物動態、その他)
実験手法		○			
生殖影響のタイプ					○
影響が発生する背景					○
経路間	○	○			○
暴露期間	○				○
用量-反応曲線			○ (パラメータ不確実性)	○	○
設定した仮説		○		○	
修正係数 MFs	1-10				

10

株式会社三農化学テクニサーチ