

内閣府食品安全委員会事務局
平成23年度食品安全確保総合調査

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 報告書

第1部

株式会社三菱化学テクノロジーサーチ

平成24年3月

目次

I. 調査概要	1
1. 調査課題名	1
2. 調査の背景・必要性	1
3. 調査項目と方法	1
 第1部 海外のガイドラインの翻訳	3
 和訳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	7
序文	13
1. はじめに	14
2. 作業文書の構成及び内容	15
別添 A	29
別添 B	31
別添 C	35
別添 D	37
別添 E	45
別添 F	47
別添 G	51
別添 H	61
別添 I	65
別添 J	67
別添 K	77
略称	81
 和訳② 米国環境保護庁リスク特性解析ハンドブック	85
1. リスク特定解析概論	102
2. リスク評価及びそのリスク特定解析の作成・計画とスコーピング	125
3. リスク特定解析の要素	132
4. リスク特定解析・関連成果物	143
5. 意思決定者に報告すること	149
6 行政上の課題	153
件名索引	156
別添 A	161
別添 B	167
別添 C	193
別添 D	219
別添 E	241

略称.....	259
和訳③ 発生毒性リスク評価に関するガイドライン	261
パート A：発生毒性リスク評価に関するガイドライン	276
1. 序 論.....	276
2. 定義及び用語	278
3. 発生毒性を引き起こす物質に関する危害要因特定/用量-反応評価	279
4. 暴露評価	318
5. リスク特定解析（risk characterization）	320
6. まとめと必要な研究	324
7. 文献	325
パート B：パブリックコメント及び科学諮問委員会のコメントへの対応	338
1. 緒言	338
2. ガイドラインの趣旨	338
3. 基本仮説	339
4. 母動物／発生毒性	339
5. 機能的発生毒性.....	340
6. 証拠の重み付け（weight-of-evidence）スキーム	340
7. RfDDT 概念の適用とベンチマーク ドーズアプローチ	341
略称.....	343
和訳④ 変異原性リスク評価に関するガイドライン	345
パート A: 変異原性リスク評価に関するガイドライン	355
1. 緒言	355
2. 定性的評価（危害要因特定（Hazard Identification））	361
3. 定量的評価.....	364
パート B: 公共と科学的諮問委員会による意見への対応	367
略称.....	368
和訳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	369
1. 緒言	381
2. 方法	385
3. 結果.....	391
4. 考察.....	399
5. 若齢期暴露による発がんリスクを評価するためのガイダンス.....	405
6. 発がん性物質によるリスクの評価の際の暴露量と用量反応における年齢時期による差の統 合－突然変異作用機序により作用する発がん性物質の例	409
略称.....	413

第2部 海外のガイドライン等に関する情報の整理

I. JMPRのガイドラインと我が国のガイドラインの比較	485
概要	485
1. JMPRのガイドラインと我が国の農薬登録に関するガイドラインの比較	486
2. JMPRの作業文書の特徴	507
2.1 作業文書の構成	507
2.2 作業文書の位置づけ	508
2.3 生化学的側面	508
2.4 毒性試験	508
2.5 ヒトにおける観察所見	509
2.6 コメント及び毒性評価	509
2.7 引用文献	510
3. JMPRガイドラインと我が国のガイドラインの主要な相違点の概要	518
3.1 餌中のppm濃度からのmg/kg体重/日で表した用量への換算	519
3.2 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	520
3.3「重要な評価指標のまとめ」への情報の記入要領	522
3.4 コリンエステラーゼ測定データの評価	532
3.5 ヒトの試験データのレビューに際して考慮すべき事項	537
3.6 急性参照用量(aRfD)の設定手順	540
II. EPAにおけるリスク要因の特定についての概要	544
1. リスク評価とリスク要因の特定	547
2. TCCRの概念	547
3. 計画とスコーピング	547
4. リスク要因特定の類型	548
5. リスク要因特定の要素	549
6. 影響を受けやすい人口・生態系・種	550
7. 科学的仮定	551
8. 政策選択	551
9. 変動性	551
10. 不確実性	551
11. バイアス	551
12. 主な結論	551
13. 代替案	552
14. テクニカルリスク要因特定	552
15. リスク要因の特定からの産物	552
16. 対象聴衆	553
17. ピアレビュー	553
18. リスク要因特定の形式と長さ	553

19. リスク要因特定記録.....	553

III. EPAのガイドラインにおける参照用量(参照濃度)の決定に用いる安全係数に関する横断的概要	554
1. 発生毒性リスク評価に関するガイドライン(③)における参照用量(参照濃度)、安全係数に関する概要	554
1.1 ガイドラインの要約.....	554
1.2 安全係数に関する記述の要約	557
1.3 安全係数に関する記述の概要	559
1.4 安全係数に関する記述のまとめ	566
2. 変異原性リスク評価に関するガイドライン(④)における参照用量(参照濃度)、安全係数に関する概要	567
2.1 ガイドラインの要約.....	567
2.2 安全係数に関する記述の概要	569
2.3 安全係数に関する記述のまとめ	575
3. 発がん性リスク評価に関するガイドライン(⑤)における参照用量(参照濃度)、安全係数に関する概要	576
3.1 ガイドラインの要約.....	576
3.2 安全係数に関する記述の要約	582
3.3 安全係数に関する記述の概要	584
3.4. 安全係数に関する記述のまとめ	601
4. 神経毒性リスク評価に関するガイドライン(⑥)における参照用量(参照濃度)、安全係数に関する概要	606
4.1 ガイドラインの要約.....	606
4.2 安全係数に関する記述の要約	607
4.3 安全係数に関する記述の概要	608
4.4. 安全係数に関する記述のまとめ	609
5. 生殖毒性リスク評価に関するガイドライン(⑦)における参照用量(参照濃度)、安全係数に関する概要	611
5.1 ガイドラインの要約.....	611
5.2 安全係数に関する記述の要約	613
5.3 安全係数に関する記述の概要	613
5.4 安全係数に関する記述のまとめ	626
6. 安全係数に関する横断的概要.....	627

I. 調査概要

1. 調査課題名

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

2. 調査の背景・必要性

海外のリスク評価機関では農薬のリスク評価に関するガイドライン等を文書化している。

WHO/FAO合同残留農薬専門家会議（以下「JMPR」という。）では試験方法や試験結果等の報告書への記載方法を示したガイドラインを作成しており、これはJMPRの評価書の構成と採用された試験成績を理解する上で有益である。

米国環境保護庁（以下「EPA」という。）におけるガイドライン等はEPAにおける発がん性、繁殖毒性及び神経毒性等の各種毒性試験のリスク評価に関する基本原則と科学的方針を示したものとなっており、EPAのリスク評価の考え方等を理解する上で有益である。

このため、これらガイドライン等の翻訳を行い、JMPRのガイドラインの内容と我が国のガイドラインの要求事項等について比較する。また、EPAでリスク評価を行う際に用いられるリスク要因の特定について概要をまとめる。さらに、EPAのガイドラインにおける安全係数に関する記述について横断的な概要を作成する。

3. 調査項目と方法

（1）海外のガイドライン等の翻訳・整理

JMPR 及びEPA の下表のNo.①～④及び⑧のガイドライン等について、評価機関のホームページ等を調べて最新のものを入手し、原文に忠実に翻訳した。

なお、翻訳に際しては「食品の安全性に関する用語集（食品安全委員会第4版）」等を用いて翻訳し、原文に記載の略称等は英語での正式名称、日本語訳をまとめた表を作成した。専門用語については、日本語訳を行った上で原文の用語等がかっこ書で併記した。また、原文に明らかに間違いと思われる箇所がみられた場合には、翻訳を赤字で記入して「*」を付記し、欄外に赤字で修正理由を記入した。

表 JMPR及びEPAのガイドラインの調査

No	ガイドライン等	翻訳	情報の整理
Procedural guidelines for JMPR			
①	Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues.	○	○我が国のガイドラインとの比較
EPA Guidance & Tools			
②	Risk Characterization Handbook	○	○概要の作成
③	Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment	○	○不確実係数に関する記述
④	Guidelines for Mutagenicity Risk Assessment	○	
⑤	Guidelines for Carcinogen Risk Assessment	—	
⑥	Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment	—	
⑦	Guidelines for Reproductive Toxicity Risk Assessment	—	—
⑧	Supplemental Guidance for Assessing Susceptibility from Early Life Exposure to Carcinogens	○	

(2) 海外のガイドライン等に関する情報の整理

- ・JMPR のガイドライン「Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues」（上記のNo ①）の内容に関し、我が国の既存の農薬登録に関するガイドラインの要求事項等と相違があるか等について比較し、我が国のガイドラインにないものの概要を作成した。
- ・EPA の「Risk Characterization Handbook」（上記のNo ②）における、リスク評価を行う際に用いられるリスク要因の特定について、概要を作成した。
- ・EPA のガイダンス（上記のNo ③～⑦）における、参照用量又は参照濃度の決定に用いる不確実係数に関する記述について、横断的な概要を作成した。

第1部 海外のガイドラインの翻訳

第1部 目次

和訳① 残留農薬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	7
和訳② 米国環境保護庁 リスク特性解析ハンドブック	85
和訳③ 発生毒性リスク評価に関するガイドライン	261
和訳④ 変異原性リスク評価に関するガイドライン	345
和訳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	369

和訳①

Pesticide residues

Guidelines for the preparation of toxicological working papers for
the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting
on Pesticide Residues.

Geneva, December 2000

残留農薬

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
ジュネーヴ(2000 年 12 月)

ウェブサイト : http://www.who.int/foodsafety/chem/jmpr/en/prst_wp_gls.pdf

和訳（毒性作業文書作成ガイドライン）の目次

序文.....	13
1. はじめに.....	14
2. 作業文書の構成及び内容.....	15
2.1 表題.....	15
2.2 目次.....	15
2.3 導入.....	15
2.4 生物学的データ -	15
2.5 コメント.....	20
2.6 毒性評価.....	22
2.7 注記.....	24
2.8 引用文献.....	24
別添 A	29
別添 B	31
別添 C	35
別添 D	37
別添 E.....	45
別添 F.....	47
別添 G	51
別添 H	61
別添 I.....	65
別添 J	67
別添 K	77
略称.....	81

残留農薬*

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

ジュネーヴ(2000年12月)

1. はじめに	1
2. 作業文書の構成及び内容	2
2.1 表題	2
2.2 目次	2
2.3 導入	2
2.4 生物学的データ	2
2.4.1 生化学的側面	2
2.4.1.1 吸収, 分布, 及び排泄	3
2.4.1.2 生体内変化	3
2.4.1.3 酵素及び他の生化学的パラメーターへの影響	3
2.4.2 毒性試験	4
2.4.2.1 急性毒性	4
2.4.2.2 短期毒性	4
2.4.2.3 長期毒性/発がん性	5
2.4.2.4 遺伝毒性	5
2.4.2.5 繁殖毒性	5
2.4.2.6 特別試験	6
2.4.3 ヒトにおける観察所見	6
2.5 コメント	6
2.6 毒性評価	7
2.7 注記	8
2.8 引用文献	9
2.8.1 本文中での引用	9
2.8.2 作業文書巻末の引用文献リスト	9
2.8.2.1 発表済みの試験	9
2.8.2.2 未発表の試験	10
2.8.2.3 会議議事録	10
2.8.2.4 書籍	10

2.8.2.5	機関報告書	11
2.8.3	リスト中の記載順序	11
別添A:	作業文書のひな型	12
別添B:	毒性のまとめ	13
別添C:	急性毒性データの表による表示	16
別添D:	コリンエステラーゼ阻害の解釈	17
別添E:	遺伝毒性データの表による表示	22
別添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	23
別添G:	報告事項の実例	26
別添H:	急性参照用量の推定手順	32
別添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	36
別添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	38
別添K:	極めて重要な経口毒性試験の表によるまとめ	45

*注釈 :このガイドラインは、JMPRへ提出する作業文書を新規に作成する著者が利用することを目的としたものである。事務局はOECDの作成した書式に基づく国内評価の利用を推奨しており、その場合はこのガイドラインの書式には従わないことになる。しかしいずれの書式を使用するにせよ、このガイドラインに添付した別添の多くは、従うべき評価手順について記載したものであり、関わりのあるものである。

序文

FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(JMPR、以下合同会議、あるいは会議)の WHO コアアセスメントグループのための毒性作業文書の作成に関するガイドライン本版は、1998 年に発行された前版(IPCS/96.23)を置き換えるものである。

このガイドラインは主に、合同会議に提出する作業文書を作成する WHO 臨時顧問、及びピアレビューと評価の提案を担当する委員を対象とするものである。このガイドラインはまた、自らの提出するデータの要約を作成する製造業者にも有用である。WHO 事務局は製造業者によるこのような要約の提出を奨励している。

ガイドラインの前版からの主な変更点は以下のとおりである：

1. 種、試験、影響、無毒性量(NOEL)、及び最小毒性量(LOEL) を記載した、*リスク評価*に関するレベルという表題の新規の表を、**毒性評価**の節 (第2.6節及び別添G) に含めなければならない。この表は今回のものに比較して包括性に劣る *毒性影響を起こさないレベル*という表題の以前の表に置き換わる。
2. さまざまな状況で使うことのできる、遺伝毒性及びヒトに対する潜在的発がんリスクに関する標準的な記述を、第2.5節に含める。
3. 胎児、幼児及び小児への潜在的有害性を明らかにするために、その農薬に関して利用可能な情報が十分かどうかを示す記述を、**コメント**の節に記載しなければならない (第2.5節及び別添G)。
4. 著者が従った試験のガイドライン又はプロトコルに関する情報を示している場合は、常にその情報を引用文献と共に記載しなければならない(第2.4.2節及び第2.8.2節)。
5. 最近の合同会議での議論に基づき、摂餌量を測定していない繁殖毒性試験で用いるべき、ラットに対する適切な換算係数を15に決定した(第2.6節)。

このガイドラインは、WHO合同事務局 (WHO Jint Secretary)、合同残留農薬専門家会議(Joint Meeting onPesticide Residues)、国際化学物質安全性計画(International Programme on Chemical Safety)、世界保健機関(World Health Organization), 1211 ジュネーヴ 27, スイス ; herrmanj@who.intから入手可能である。2つの表、*リスク評価*に関するレベル及び**重要な評価指標**のまとめ(ともに別添Gに表示)の電子版テンプレートは、電子メールで要求すれば入手できる。このガイドラインへのコメント及び第2版以降のための提案を喜んで受け付ける。

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 毒性作業文書作成のためのガイドライン

1. はじめに

このガイドラインは、WHOの臨時顧問に対し、FAO/WHO合同残留農薬専門家会議(JMPR)での検討に用いられる毒性作業文書作成の手引きを与えることを目的としている。これらの作業文書では、農薬の安全性の量的な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。可能な場合、これらのデータに基づいて一日摂取許容量（ADI）が設定される。

臨時顧問は、本ガイドラインを用いて作業文書を作成することが求められる。作業文書には、**毒性評価**の節以外のすべての関連する節を含んでいなければならない。作業文書の草稿は次いで、その化合物担当の委員に送られ、コメントと評価の提案を求める。臨時顧問及び委員は、すべての関連の節を含む統合された作業文書を共同で作成しなければならない。その文書は、複写及び他の委員への配布に十分間に合うよう、会議に先立ってWHO事務局に提出される。

作業文書はほとんどの場合、合同会議の会議後に世界保健機関により毒性モノグラフとして発表される。編集作業の円滑化及び発行遅延の回避のため、WHO事務局は臨時顧問が本ガイドラインに記載された標準様式を守ってもらえると有難いと考えている。

作業文書のひな型を別添Aに示してある。ひな型では、項目の並び順、章建ての様式、及び見出しの中央揃え及び大文字化に関する書式設定を示している

作業文書は**行間を空けない**形で提出しなければならない。また、会議時に電子文書としてディスクで提出しなければならない。マッキントッシュコンピュータを用いる場合は、ファイルをPCのフォーマットに変換する。編集作業を円滑化するために、図表は作業文書本文中ではなく、別の電子ファイルとして提出する。

会議後に完全なモノグラフ（full monograph；以下「モノグラフ」）及びモノグラフの補遺（monograph addenda；以下「補遺」）の2種類の毒性モノグラフが発行される。完全なモノグラフは、会議で初めて評価された、又は定期的にレビューを受ける農薬について発行される。部分的に再評価が実施された場合は、通常、直近の評価以降に利用可能となった関連の安全性データをまとめた補遺が作成される；補遺は前報に記載された要約は含まない。補遺は通常、モノグラフより節が少ないが、ともに同じ形式に従う。

初めて評価される農薬の名称及び物理的、化学的性質の情報を含む節は、FAOの専門家パネルにより作成される残留農薬モノグラフに記載される。しかしこのモノグラフは通常、会議時にコアア

セスメントグループには利用できない。この情報はWHOコアアセスメントグループのレビューに有用であるため、臨時顧問はこの情報を作業文書に添付しなければならない。この節は会議後に発行される毒性モノグラフには含まれないため、添付書類として作業文書に添付する。情報は通常、製造業者によって提供されるが、農薬マニュアル (pesticide manual) から得られるであろう。それをこの目的のために複製してもよい。

2. 作業文書の構成及び内容

この節では、毒性作業文書に通常記載される情報の種類及び編集方法をまとめる。ここに挙げた試験は要求される試験のチェックリストではなく、通常記載される種類のデータのまとめ方及び編集方法の手引きを与えるために記載したものである (別添A参照)。

2.1 表題

- 表題は農薬の承認されたISO(国際標準化機構)名とする。通常、これが議題に掲載される農薬の名前となる。

2.2 目次

- 各節の見出し及びページ番号からなる目次を、作業文書の最初のページにおかなければならない (例として、最近発行された1994年以降のモノグラフを参照のこと)。

2.3 導入

- 合同会議で未評価の農薬については、その旨を記し、その物質の簡単な説明と主な用途を記載する。過去に評価されている場合は、過去の評価を、JMPR出版物の一本化されている引用文献リストの番号で引用する。この番号は、最近の報告書や評価書、及び国際化学物質安全性計画 (IPCS) により毎年発行される「*IPCS及び他のWHOの農薬の評価及びJMPRが実施した毒性評価の要約の目録*」で見つけることができる。したがって、1992年のJMPRの報告は(添付書類1、引用文献65)、会議後作成される毒性モノグラフは (添付書類1、引用文献67) と引用する。今回の再評価の理由を明示し、過去に評価された物質についてのモノグラフが作成されている場合は、以前に発行されたモノグラフの内容が拡張され、以下にその全体が再度作成された旨の記述がなされなければならない。モノグラフには農薬の化学構造を含める。

2.4 生物学的データ -

一日摂取許容量の評価という見出しの下まとめられるこれらのデータは、その物質の安全性評価に重要な試験についての説明を含んでいる。評価の根拠となる試験は、他の試験より詳細に要約しなければならない。試験設計が限定的な試験結果、あるいは評価への関連性が低い結果については一文、一段落の記述で十分である。

著者の結論をこの節に要約しなければならない。結論者が特定できない場合は、試験の著者と仮

定する。臨時顧問が著者の結論に賛成できない場合は、異論のある問題点について論じ、本人の結論を別の段落で示す。この段落は、臨時顧問の無毒性量(NOEL)の決定で締めくくられなければならない。

複数の動物種についての試験を1つの見出しの下で要約する場合は、試験を下位のグループに分け、小型齧歯類の試験を先に、より大型の種での試験を後に記載しなければならない。

隣接する段落が同じ見出しの下での異なる試験を要約している場合は、段落間を一行余計に空けなければならない。しかし両方とも同一の試験を要約している場合は、空白を空けてはならない。

生物学的データは、3つの見出し、**生化学的側面**、**毒性試験**及び**ヒトにおける観察所見**の下で下位のグループに分けなければならない。補遺ではそうしなくてよいが、モノグラフでは、これらの見出し又は**毒性試験**の下**の特別試験**を除く小見出し内に利用可能なデータがない場合は、作業文書には見出しを含め、「利用可能な情報なし」と記載しなければならない。

2.4.1 生化学的側面-

この試験は、体内のさまざまな臓器や組織における摂取された物質及びその代謝物質の濃度/時間プロファイルの測定を目的としている。会議はこれらを、毒性機序の解明も含めて、毒性試験の解釈に利用し、それにより、ADIの設定が容易になる。実験動物とヒトとの生化学的データの比較は、動物で観察された毒性がヒトにあてはまるかどうかの判断に役立ち、ヒトに対するリスクのより合理的な評価に繋がる；そのような比較をこの節の末尾にまとめなければならない。

植物での代謝試験は、FAOの招致委員が作成する残留物モノグラフにまとめられる。植物と動物(ヒトを含む)間に存在する代謝の質的又は量的違いの重要性が会議で評価される。FAOとWHOは異なるデータセットを評価しているため、通常、そのような違いは会議までに明らかにならない。このことは最近の会議において重要な問題として認識されるようになった。したがって、実験動物と植物の間で代謝プロファイルが異なっているという証拠がある場合は、データの提供者に植物での情報を要求しなければならない。臨時顧問がそのような違いに気付いた場合は、それについて記載し、それが安全性評価にもつかかもしれない意味について、コメントの節で論じなければならない。

各見出しの下で要約しなければならない生化学試験の種類を以下に示す。ヒトにおける生化学試験のうち、これらに分類される試験はこの節に記載しなければならない、他のヒトに関する試験は**ヒトにおける観察所見**に記載しなければならない。

2.4.1.1 吸収、分布、及び排泄

- 哺乳類の消化官における親化合物の加水分解/消化、及びその生成物。

- 未変化の化合物及びその加水分解又は消化生成物の生物学的利用能。
- 吸収された物質の動物体内での分布のパターン及び割合。
- 親化合物及び同定された代謝物の排泄又は除去の様式及び速度。

2.4.1.2 生体内変化

- 親化合物がそのまま吸収される場合は親化合物の代謝、またその生成物が通常の食事又は身体の構成成分でない場合はその生成物の代謝。同定された代謝物の毒性学的重要性を、蓄積されたか排泄されたかに関わらず考察しなければならない（分かる場合）。生化学的変換経路を、それがあてはまる種名とともに記載しなければならない。通常、そのような経路は製造業者により提供され、作業文書に含めるためにコピーすることができる。代謝経路がデータ提供者から提供されない場合は要求すべきである。

2.4.1.3 酵素及び他の生化学パラメーターへの影響

- 吸収された物質及び/又はその代謝物が細胞及び組織の酵素産生及び形態、化学組成、酵素活性又は物理化学的状态に及ぼす影響。

2.4.2 毒性試験

- 毒性試験のまとめは一般に作業文書の大半を占める。農薬に関する5つのカテゴリーの試験が所定のものである；すなわち、**急性毒性、短期毒性、長期毒性/発がん性、遺伝毒性及び繁殖毒性**。これらの所定の試験の結果、特定の標的臓器又は組織を見ることが必要になることがある。このような試験は**特別試験**に分類される。別添Bに毒性のまとめの構成に関する手引きを示す。

必要な情報が提供されている場合は、試験中に投与された用量レベルを被験物質 mg /kg 体重/日の単位で示さなければならない。試験の著者が投与量を mg /動物/日で示している場合は、報告書に動物の体重が書かれている場合、これを用いて mg/kg 体重/日に換算しなければならない。餌に混合した物質については、著者が用量レベルを ppm (百万分率)、mg/kg 飼料、又は飼料中の%で示していることが多い。餌のレベルがこのように表されている場合は、最低用量が 1,000 ppm 以上で飼料中の%で表す方が適当な場合を除き、ppm で表さなければならない。ただし NOAEL を決定する際には、これらの値を適切な変換係数を用いて mg/kg 体重/日当量に換算しなければならない（第 2.6 節参照）。単位が適切に表記されているよう、注意すること。たとえば、mg/kg という表記では mg/kg 体重/日と mg/kg 飼料のいずれか不明である。

試験の優良試験所基準(GLP)適合状況を、関係する機関とともに示さなければならない。GLP 認証がない場合、臨時顧問は最低限、試験が信頼性保証（QA）部門の監査を受けたかを、署名された

QA 陳述書の有無により記載し、プロトコルの一見される品質及び使用された手法の妥当性に関するコメントを記載しなければならない。加えて、著者が従った試験ガイドライン又はプロトコルの情報を提供している場合は、それを引用文献とともに記載しなければならない。

Industrial Bio-Test Laboratories の実施した試験は、以下のいずれでもない場合は、依拠してはならない。(1)研究所で問題が確認される前に試験が実施されている場合、又は(2)試験が米国環境保護庁 (U.S. Environmental Protection Agency) 又はカナダ保健省 (Health and Welfare Canada) により認証されている場合 (不明の場合は情報を提供した会社に照会する)。認証された試験を引用する方法の例は第 2.8.2.2 節を参照のこと。

別添 B に毒性試験の要約に記載すべき一般的な情報を示す。

2.4.2.1 急性毒性

- 適切に設計かつ実施された場合、急性毒性試験は極めて有毒な化合物を同定し、標的組織及び種、及び性差に関する有用な情報を提供する。複数の種を雄雌両方で試験する場合には、毒性がホルモン活性により仲介されるか、或いはある種を他の種より広範に調べるべきかを予想するのに役立つ情報が得られる。そのような試験は職業暴露の評価に有用な情報を提供する。

LD₅₀ (致死量、中央値；経口、筋肉内、腹腔内又は経皮投与に用いられる*)及び/又は LC₅₀ (致死濃度、中央値；吸入投与に用いられる)で表された急性毒性試験の結果は、別添 C に示すように、表形式で記載しなければならない。同一動物の同一経路による LD₅₀ 又は LC₅₀ が 3 つ以上利用可能である場合、結果を最低値から最高値の範囲で示してもよい。

*原文は、oral, used for intramuscular, intraperitoneal, or dermal administration であるが、used for oral, intramuscular, intraperitoneal, or dermal administration の誤りと思われる。

皮膚及び眼毒性はこの節に記載しなければならない。

毒性の性質や標的組織など、評価に重要な急性毒性に関するその他の情報は、表の下にまとめた形で示してもよい。

2.4.2.2 短期毒性

- 殆どの小動物種では1年以内の期間、イヌ及び霊長類では2年以内の期間、被験物質を定期的に反復投与する毒性試験をこの節にまとめなければならない。

適切に実施されたこれらの試験は、被験物質の主な毒性作用及び用量/反応関係に関する重要な情報を提供する。短期毒性試験は、しばしば長期毒性試験における適切な用量確認のために実施され、標的組織及び臓器を明らかにする。短期毒性試験が長期毒性試験でみられる影響に対する最小影響用量レベルを明らかにするのに役立つこともある。たとえば長期暴露後、腎臓あるいは肝臓に腫瘍が生

じたときに、これらの臓器における毒性の初期兆候といった、長期毒性/発がん性試験の解釈に役立つ適切的な情報を提供することもある。

カーバメート剤及び有機リン農薬の評価において、コリンエステラーゼ活性の阻害は重要な検討事項であり、会議で適切な評価ができるよう、短期試験の記述も長期試験の記述も十分に詳細でなければならない。別添 D に、コリンエステラーゼ活性の阻害が観察される試験の報告及び解釈に関わる臨時顧問への助言を記す。

短期試験の要約には、**長期毒性/発がん性試験**(第 2.4.2.3 節)で示すと同じ一般的書式及びタイプの情報を記載しなければならない。

2.4.2.3 長期毒性/発がん性

- 動物種の正常寿命の大半の期間、被験物質を定期的に反復投与する毒性試験を、この節にまとめる。これらの試験は、短期試験では観察できない慢性影響を発見するのに用いられる。発がん性のような特異的な影響を調べるための長期試験はこの節に記載しなければならない。

短期毒性、長期毒性及び発がん性試験の毒性の要約は、以下の情報を含んでいなければならない (別添B参照):

- ・ 種、系統、及び対照を含め、用量レベルあたりの性別毎の個体数。
- ・ ppm で表した用量レベル(混餌で投与される場合)、mg/kg 体重/日相当又は同等の用量 (第 2.6 節参照)。
- ・ 投与様式。
- ・ 投与期間(異なる場合は観察期間も)。
- ・ 調べた生物学的パラメーターの簡単なリスト、用いた手法、注目すべきと考えられる試験設計に関する情報。組織病理学的検査が実施された場合は、調べた組織を、評価において特に興味深い組織の名称と共に記載する。
- ・ 毒性所見及びそれが観察されたレベル。関係する統計解析の結果も本項に示すことができる。
- ・ 特定の毒性影響に対する無毒性量(NOAEL)。

陰性の所見の記載は、生存数、成長、繁殖、臓器重量、腫瘍発生頻度、臓器機能試験及び組織の肉眼的顕微鏡的外観についての一般的記述に限定すべきである。

2.4.2.4 遺伝毒性

- 適切な組み合わせの短期の*in vitro*及び*in vivo*遺伝毒性試験からのデータは、ある種の化合物の毒性機序の解明に役に立つ可能性がある。また、これらの試験結果は齧歯類の発がん性試験結果の評価、あるいは*in vivo*での発がん性試験がその物質の発がん性の適切な評価に必要なかどうかの決定の際に考慮することができる。データをより理解しやすい形にし、かつスペースを節約するために、短期遺

伝毒性試験の結果は表にして示さなければならない。表はレビューを円滑にする形で情報を示すが、プロトコルや結果の詳細が必要となる場合もある。それらの情報は脚注又は本文中に示さなければならない。別添Eに遺伝毒性データの表による表示の例を示す。

2.4.2.5 繁殖毒性

- この試験は雌雄の性的能力及び受胎能、及び発生毒性への影響の評価を目的としている。**多世代繁殖毒性試験**は、被験物質が性腺機能、発情周期、交配行動、受胎、分娩、授乳及び離乳時期までの出生児の成長と発達に及ぼす影響に関する一般情報を提供する。**発生毒性試験**は、(1) 発生中の個体の死亡、(2)構造異常、(3)成長の変化、及び(4)機能的欠陥を含む、発生中の個体への影響を評価するのに用いられる。

2.4.2.6 特別試験

- 特別試験は神経毒性、免疫毒性及びアレルギー誘発性のような特異的な影響を試験すること目的とした試験である。別添Aに予想される特別試験をアルファベット順に示す。特別試験はアルファベット順に列記しなければならない。

2.4.3 ヒトにおける観察所見

- ヒトにおける観察の結果は、動物試験の結果がヒトに当てはまるかどうかを評価し、ADIを確認する上で有用である。疫学調査、臨床経験、事例観察、職業暴露に関連する健康影響試験、不正利用の報告及び不耐性を測定するボランティア試験を含む、ヒトに関するすべての試験(生化学的側面でまとめるものを除く)はこの節に記載しなければならない。評価に重要である場合は、性別、年齢及び身体状況の一般的記述等、詳細を記さなければならない。

1998 年の JMPR において、ヒトを対象とした生物医学試験データのハザード評価への利用が検討された；報告事項を別添 F に再掲する。ヒトの試験をレビューする際には、この報告事項で示された点を考慮しなければならない。

2.5 コメント

- この節及び委員(第1節第2段落参照)により作成される**毒性評価**の節が、評価の出発点となる。これらの節は通常、報告書の第一稿の役割を果たす。したがって、臨時顧問が報告書に示されるのと整合した方法で**コメント**の節を作成すると、効率が大幅に増し、より整然としたプロセスが保証される。

以前はこの節は、評価に重要な試験における生物学的所見の短い要約を含んでいた。所見は作業文書本体でのまとめと同じ一般的順序で列記されていた。しかし 1998 年以降、異なるアプローチが採用され、個々の試験における所見の単なる繰り返しではなく、影響に基づき重要な所見を要約するようになっている。この結果、会議は評価において最も重要な問題に集中できるようになった。影響が観察されたレベル、あるいは NOAEL については、餌中のレベル及び mg/kg 体重/日で表した等量又は相当量を示さなければならない。NOAEL が雌雄で同一の用量レベル(ppm)である場合は、mg/kg

体重/日単位で1つの値のみ(より低い値の性)を記載すべきである。会議での決議が求められる問題は、この節、あるいは**注記の節**(第2.7節参照)に記載しなければならない。

遺伝毒性試験の結果をまとめる段落では、可能な限り遺伝毒性に関する標準的記述を用いなければならない。以下に例を示す:

記述	状況
「会議は、[農薬]は遺伝毒性を持つ可能性は低いと結論した」	- 結果は一貫して陰性。 - 一部の試験では弱い陽性反応を示す。
「会議は、[農薬]はある程度遺伝毒性をもつが、ヒトに対する遺伝毒性リスクを持つ可能性は低いと結論した。」	一部の試験では陽性。
「会議は、[農薬]は <i>in vivo</i> では遺伝毒性を持つ可能性は低いと結論した」	一部の <i>in vitro</i> 試験では陽性の結果が得られ、化合物が本来的に遺伝毒性をもつことを示す。
「会議は、[農薬]の遺伝毒性の可能性については未解決の問題があると結論した」	結果が様々である。このような暫定的な結論に至った場合は、通常、追加試験が要求される。

農薬のヒトに対する潜在的発がんリスクに関する結論を記述する段落は、結論の根拠となる発がん性データ、遺伝毒性試験及び機序に関する試験(実施された場合)の要約の後に記載しなければならない。最終結論の要約に使用する標準的記述の例を以下に示す:

記述	状況
「[.....]であることから、会議は[農薬が]ヒトに対して発がんリスクを与える可能性は低いと結論した。」	- 発がん性試験は陰性。 - 腫瘍性病変の増加は認められない。 - 腫瘍発生頻度の増加はヒトのリスク評価にほとんど関係しないと考えられた。
「[農薬が]ヒトに対する腫瘍形成能を持つ可能性はほとんどない。」 [文頭に理由を書く]	証拠の重みが、農薬には非常に弱い発がん性しかないという結論を支持する。
「会議は、[臓器又は組織]で観察される腫瘍発生頻度の増加は、種又は性に特異的な閾値現象であり、[農薬が]ヒトに対して発がんリスクを与える可能性は低いと結論した。」	文から自明。

「遺伝毒性の欠如、及び腫瘍が見られるのがマウ 文から自明。
スのみで、強い毒性が観察される濃度においての
み、見られることから、会議は[農薬が]ヒトに対
して発がんリスクを与える可能性は低いと結論
した。」

この節の最後に、胎児、幼児及び小児への潜在的有害性を明らかにするのに農薬に関する利用可能な情報が十分かどうかを示す段落を含めなければならない。十分でない場合は、有害性の評価に必要な試験を**毒性評価**の節に記載しなければならない。

別添 G に報告事項の例が示されている。コメント及び**毒性評価**の節を作成するためのモデルとなろう。

2.6 毒性評価

一会議がADIを設定するかどうか、また設定する場合、何を根拠に設定するかは委員が提案しなければならない。ADI設定の際の安全係数の選択には、*食品中の残留農薬の毒性評価の原則*（WHO 環境保健クライテリア、No. 104）、及びJMPRの報告書を参考にしなければならない。委員が暫定的ADIを提案する場合は、ADIの設定を可能にするために、未解決の問題解決に必要なデータを示さなければならない。ADIが設定できない場合は、もう一度その化合物をレビューする前に会議が得たいと思う情報をリストしなければならない。

1998 年以降は、初めて評価される、又は定期的レビューを受けるすべての農薬について、急性参照用量(急性 RfD)の設定を検討しなければならない。毒性プロファイルより、農薬が急性の有害性を示す可能性が低いと考えられる場合は、急性 RfD の設定は行わない (不要であることを記述しなければならない)。1998 年の JMPR の報告事項(別添 H)は急性 RfD 設定に関する手引きを示している。

この節は最大 5 つの見出しよりなっている:

リスク評価に関係するレベル

ヒトにおける(暫定的)一日摂取許容量の推定

急性参照用量の推定

それなしてはADIの決定ができない試験

この化合物の継続的評価に有用な情報を提供する試験

さらに食事及び非食事暴露のためのガイダンス値設定に関係する評価指標と題した表を含む。

種、試験、影響、NOAEL 及び LOAEL を含む表を、リスク評価に關係するレベルという見出しの下に記載しなければならない。ADI 及び急性 RfD 設定に利用されたものも含め、リスク評価に關係するすべての適切な NOAEL 及び LOAEL を一覽表にしなければならない(例は別添 G を参照)。繁殖毒性は親動物毒性及び出生児毒性に、発生毒性は母動物毒性及び胎児毒性に分けなければならない。NOAEL 及び LOAEL は mg/kg 体重/日単位で表すべきであり、一般に以下の 3 通りの方法でこの値を得る：

1. 試験の著者がデータをこれらの単位で表記している場合(強制経口投与試験)は、NOAELは「x mg/kg 体重/日」単位で記載しなければならない。
2. 著者が百万分率(ppm)、mg/kg 飼料、又は餌中の%単位でデータを示し、摂餌量及び体重データが入手可能である場合は、mg/kg 体重/日単位の摂取量を直接計算できる。計算値は通常、有効数字 2 桁に四捨五入しなければならない。NOAEL は「x ppm(あるいは mg/kg 飼料又は餌中の%)、y mg/kg 体重/日等量」と記載しなければならない。摂餌量及び体重データに基づき、より低い値を与える性から導いた 1 つの値のみを記載しなければならない。
3. 著者が ppm、mg/kg 飼料又は餌中の%単位でデータを示し、摂餌量データが入手できない場合は、摂取量の計算に別添 I の表を使用しなければならない。NOAELは「x ppm (あるいはmg/kg飼料又は餌中の%)、y mg/kg 体重/日相当」で示さなければならない。ラットの繁殖毒性試験では、幼若個体と成熟個体の中間の、時間加重変換係数15を使用すべきである。これは、摂餌量を測定すると、平均変換率が通常、幼若ラットや成熟ラットの値よりもこの値に近いためである。

ADI及び急性RfD (設定する場合)はmg/kg体重単位で表し、それぞれ有効数字を1桁に四捨五入しなければならない。ADIは、0からADIの上限値までの範囲で示さなければならない。これは、摂取量をできるだけ低く保つべきであることを示している。提案されたADI及び急性RfDとその安全係数の根拠は、コメントの節の後の部分に提示しなければならない(別添Gを参照)。

暫定的ADIが設定された化合物に要求される情報は、第4の見出しの下に示さなければならない；評価のために指示された試験結果をWHOに提出する期日を指定しなければならない。この見出しは、データが不十分あるいは不都合であるためADIが設定できない化合物にも使用することができる；その場合は、データを提出すべき期日は指定しない。

最後の見出しの下に示す試験の結果は、化合物の安全性に追加の保証を与えるために望ましいものである。「ヒトにおける更なる観察」という記述が通常用いられる。

重要な評価指標のまとめと題した表は、長期経口摂取に加え、農薬への職業的及び公衆衛生暴露の評価に有用な情報を提供する。別添Jにこの表の作成のための手引きを示す。

2.7 注記.

ーこの節は会議後発行されるモノグラフには含めない。臨時顧問が合同会議の決議のために注意を向けさせたい情報をここに記載しなければならない。

作業文書で要約している適切な試験で確認されたすべての NOAEL 及びクリティカルエフェクトは、別添 K に示すように、作業文書にまとめられている順序に従って一覧表にしなければならない。このようなまとめの表は毒性モノグラフには発表されないが、会議においては非常に有用である。

2.8 引用文献

2.8.1 本文中での引用

- 本文中の引用文献は、関連する要約のあとに括弧内に記載する(例えば、Williams, 1987a ; Dalidowicz & Babbitt, 1986 ; Dalidowicz et al., 1986 ; Dalidowicz, 1987)。

論文に2名以上の著者がいる場合は、第一著者のあとに「et al.」をつける。「et al.」には下線を付けず斜体にしないこと、「&」は「and」に換えること、句読点は正しく打つこと、一つの記述に複数の引用文献がある場合(同一著者による複数の文献を含む)は時系列順に配置することに注意する。

同一著者による同一年の複数の文献を引用する場合は、年の後に英小文字"a"、"b"、"c"等を付ける。

必ずしも常に著者名が提示されているわけではないので、そのような場合は、たとえば、(IARC, 1983)、(BIBRA, 1976)のように、データ作成に関わった組織名に年を付けて引用する。

私信は本文中にのみ引用する; 引用文献リストには加えない。著者名、受領者及び日付を記載する。もとの受領者が世界保健機関ではない場合は、その私信のWHOへの提出者を記載する。

例:

(Personal communication from Prof. R. Truhaut, Director, Toxicological Research Centre, Department of Pharmaceutical and Biological Sciences, René Descartes University, Paris, France, to WHO, 1975).

(Personal communication with attachments from R. Patterson, Northwestern University, Evanston, IL, USA, to S.A. Anderson, Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB), Bethesda, MD, USA; submitted to WHO by FASEB).

2.8.2 作業文書の末尾の引用文献リスト

一下記に指定したレイアウトを用いる。情報の記載順序は特に重要である。第2.4.2節のとおり、従った試験のガイドラインやプロトコルを記載する（著者により提供されている場合）。

引用文献はアルファベット順に示す。すべての著者の名前及びイニシャルを表記する。第一著者名により引用文献リストでの位置が決まる。同一著者の複数の文献を引用する場合は、時系列順に配置し、上述したとおり同一著者による同一年の複数の文献を引用する際には、小文字"a"、"b"、"c"を用いる。頭文字のみを大文字表記する。

著者名がない場合は、データ作成に関わった組織を引用の最初に表記する(「不明 (anonymous)」という語句は使用しない)。

翻訳された表題は角括弧内に入れ、原語を括弧内に表記する。論文の表題がもともとフランス語である場合は、翻訳せずそのまま表記する。

2.8.2.1 発表済みの試験

- 引用文献は、著者(記載されている場合)、発行年、論文のタイトル、雑誌及び巻番号、包括的ページ番号を含む。誌名は、ISDS(国際逐次刊行物データシステム)の誌名略記法リストに従って省略するか、あるいは略さずに記載する。各略称の頭文字は大文字で表記する。巻番号は太字で記し、ある場合には括弧内に号を続けて示す。最初と最後のページ番号を示す。

例:

Bartlet AL, Harvey S & Klandort H (1990) Contrasting effects of nitrofurans on plasma corticosterone in chickens following administration as a bolus or diet additive. J Vet Pharmacol Therap, **13**:261-269.

Laubstein VH & Niedegesass G (1970) [Examination of human sensitivities to nitrofurans]. Derm Mschr, **156**:1-8 (in German).

2.8.2.2 未発表の試験

—未発表の試験に記載すべき不可欠の項目を以下に示す:

- ・提供されている場合、その研究業務を行った著者名。
- ・実験作業の完了年。
- ・試験の表題；表題が英語以外の言語の場合、英語への翻訳が望ましい(フランス語の表題を除く)。
- ・提供されている場合、試験番号。
- ・試験が未発表であるという表記。
- ・試験を実施した機関名。
- ・世界保健機関へ報告書を提出した機関名。

例－以下の例は、著者名のない場合を含め、様々な条件下で使用する適切な書式の手引きである。著者名のない場合には、試験をWHOに提出する機関が試験を行っていない場合と、試験をWHOに提出する機関が試験を行っている場合がある。

Baker RC, Mastro CW, Kinoshita FK & Keplinger ML (1976) Acute irritation tests with a sample coded N252-C10406, Lot No. BL7668, in albino rabbits. Unpublished report No. 8530-08861 from Industrial Bio-Test Laboratories, Inc., Northbrook, IL, USA. Submitted to WHO by Uniroyal Inc., Bethany, CT, USA (validated by the Canadian Health Protection Branch).

Bailman JJ & Barber ED (1985) Evaluation of mono-t-butylhydroquinone in the CHO/HGPRT forward mutation assay. Unpublished report No. 85-0061 from Health and Environment Laboratories, Eastman Kodak Co., Rochester, NY, USA. Submitted to WHO by Eastman Kodak Co., Kingsport, TN, USA.

BIBRA (1976) A study of the haematological effects of caramel in human volunteers. Unpublished report No. 1/172/76 from the British Industrial Biological Research Association, Carshalton, Surrey, England. Submitted to WHO by International Technical Caramel Association.

2.8.2.3 会議議事録－以下の項目が必要である：著者の名前及びイニシャル、発行年、論文名、"In:" という単語；議事録の編集人；会議の完全な名称(短縮しない)；会議の場所及び日付；出版の場所；出版社；巻数(ある場合は)及びページ番号。

例:

Wassermann M (1984) L'étude de la toxicologie des pesticides en climat tropical In: Smith JH ed. Proceedings of the 14th international Congress of Occupational Health, Madrid, 16-21 May 1983. Amsterdam, Excerpta Medica, vol 3, 1728-1733.

2.8.2.4 書籍

例:

Windholz M ed. (1983) The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals, 10th ed. Rahway, New Jersey, Merck and Co., Inc.

書籍中の章の引用は、以下のように示す:

Rall TW (1990) Oxytocin, prostaglandins, ergot alkaloids, and other drugs; tocolytic agents. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS & Taylor P eds. the pharmacological basis of therapeutics, eighth edition. New York, Pergamon Press, pp 933-953.

2.8.2.5 機関報告書

例:

US EPA (1984) Mercury health effects update: health issue assessment. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA-600/8-84-019F).

2.8.3 リスト中での記載順序

以下の規則を適用する：

- a) 同姓の異なる著者による複数の論文は、イニシアルのアルファベット順に示す。
- b) 同一著者による複数の論文は、年代順に示す。
- c) 著者及び共著者による複数の論文は、アルファベット順に示す。
- d) 著者及び2名以上の共著者による複数の論文は年代順に示す。

例:

Smith DE(1985)

Smith JH(1983)

Smith JH(1984)

Smith JH & Barns MP(1986)

Smith JH & Jones TD(1979)

Smith JH, Jones TD, & Barnes MP(1981)

Smith JH, Barnes MP, & Jones TD(1983)

別添A

作業文書のひな型

この別添は、合同残留農薬専門家会議のための作業文書の作成に利用すべき書式を示すものである。このひな型に忠実に従うことにより、その後毒性モノグラフとして発行される作業文書の編集作業が容易になる。

この別添中で示す見出しの階層を厳守されたい。ここでの見出しは階層を明白に示すためにインデントしてあるが、本文中ではインデントする必要はない。作業文書冒頭の目次中では、見出しはこの別添に示すとおり、インデントしなくてはならない。すべての表題は太字にする。記載された動物種及び特別試験は、例として示すものであり、網羅的なリストを意図したものではない。

異なる研究を要約する場合は段落間に空白を空ける；隣接した段落で同一の研究を要約する場合は空白を空けない。

表題

[目次]

説明

一日許容摂取量の評価

1 生化学的側面

(a) 吸収、分配、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

(a) 急性毒性 [表形式で；別添C参照]

(b) 短期毒性

マウス }

ラット }

ハムスター }

ウサギ }

イヌ }

ブタ }

サル }

小型の齧歯類を先に、大型の動物を後に；

短期毒性試験に限らず、この順序を

すべてのカテゴリーの動物試験に対し適用する。

(c) 長期毒性及び発がん性

(d) 遺伝毒性 [表形式で；別添E参照]

(e) 繁殖毒性

(i) 多世代繁殖毒性

(ii) 発性毒性

(f) 特別試験

(i) 心血管系への影響

(ii) 白内障誘発性 (cataractogenicity)

(iii) 遅発性神経障害 (delayed neuropathy)

(iv) 免疫反応

(v) 巨大分子への結合

(vi) 光異性化産物

(vii) 甲状腺機能

3. 代謝産物に関する試験

4. ヒトにおける観察所見

コメント

毒性評価

引用文献

別添B

毒性のまとめ

実験データの要約が作業文書の大半を占める。それは、時に数百ページもの長さに及ぶ試験の最重要要素の概観を提示することをめざすものである。ADI の設定に使用された試験や、その他安全性に関する決定に使用された試験は、安全性評価に重要ではない試験よりも詳細に要約しなければならない。

良い科学的要約は以下の要素を含む:

- (a) 実験の狙いあるいは目的。
- (b) 投与した物質の名称、規格及び純度。
- (c) 試験に用いた動物種及び系統の指定。
- (d) 試験群及び対照群の個体数。
- (e) 性別。
- (f) 処理の用量レベル(単位は mg 被験物質/kg 体重/日が望ましい)。
- (g) 投与経路。
- (h) 処理期間及び/又は試験期間、長さが異なる場合。
- (I) 調べた生物学的パラメーター。
- (j) 観察された影響(長期毒性/発がん性試験では生存率 (パーセント) を含む)。
- (k) 著者の結論、及び著者のものと異なる場合は臨時顧問の結論 (結論が単純でない場合は、誰の結論か)。
- (l) 引用文献。

次の段落は、臨時顧問が会議の準備のために作成した、毒性試験の典型的な要約の例である。

(c) 長期毒性及び発がん性

ラット

マラチオン(純度、96.4%)を2年間、0、100/50、500、6,000、あるいは12,000ppmの濃度で、一群90匹の雌雄のフィッシャー344(CDF: F-344/CrlBR)ラットに混餌投与した; 赤血球アセチルコリンエステラーゼの活性阻害のため、18週目に最低用量を100 ppmから50ppmに減らした。その結果、試験全体における平均摂取量は雄で0、4、29、360及び740mg/kg体重/日、雌で0、5、35、420及び870mg/kg体重/日となった。各群、雌雄各10匹を3か月及び6か月後、各群、雌雄各15匹を12か月後、残りの動物を2年の時点でと殺した。健康状態、検眼鏡パラメーター (ophthalmoscopic parameter)、体重及び摂餌量を、処理前及び一定の間隔で測定した。網膜電図写真、血液学及び臨床化学分析(コリンエステラーゼ活性の測定を含む)を、一定の間隔及び一部の動物で実施した。12か月及び24か

月でと殺した動物の一部の臓器を秤量し、動物を肉眼的に調べた。高用量動物及び対照動物からの組織、及び低用量動物からの特定の臓器を、組織病理学的に検査した。

マラチオンは、6,000 及び 12,000ppm で雄の生存率を低下させ、最高用量群の雄では 14 か月から、次に低い用量では 20 か月から、早期の死亡が観察された。最高用量群の雌の生存率は試験終了が近づくにつれ減少した。ネフロパシー (nephropathy) 及び単核球白血病 (mononuclear-cell leukaemia) が主要な死因であったが、いずれの発症頻度も処理に関係していなかった。最高用量群の雌で肛門性器部の汚れ (anogenital staining) が観察された。二つの高用量群において、試験期間を通じて雌雄の動物で体重減少及び体重増加抑制がみられたが、雄では試験期間を通じて、雌では試験の 2 年目において平均摂餌量が対照よりも多かった。平均ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積及び平均細胞ヘモグロビンの減少が、二つの高用量群の雌雄で 6、12 及び 18 か月にみられたが、すべてのパラメーターがすべての期間で影響されるわけではなく、試験期間中に改善傾向がみられた。平均細胞ヘモグロビン濃度は、二つの高用量群の雄において 12 か月でのみ減少し、血小板数の増加を伴っていた。

3、6、12 及び 24 か月では、雌雄の動物で、主に二つの高用量群で血漿、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性が低下した。このように、最高用量群の雌雄の動物では常に血漿コリンエステラーゼ活性が低かった。6,000ppm の雄では、3 及び 6 か月、及び終了時点で 20%を超える活性低下がみられたが 12 か月ではわずかな低下しか見られなかった(対照の値の 83%)。500ppm の雄では終了時点でのみ活性の有意な低下がみられ、その時の活性は同時対照の活性の 71%であった。雌では、二つの高用量群で血漿コリンエステラーゼ活性が一貫して低下した；500ppm では終了時点で 18%のわずかに有意な低下がみられたほかは、活性はほとんど影響されなかった。雄では二つの高用量群で赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性の一貫した低下がみられ、500ppm では終了時点でのみわずかに有意な低下がみられた。その時の活性は同時対照の活性の 83%であった。赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性は、6,000 及び 12,000ppm の雌で同様に低下した。500ppm の雌では 3 か月及び終了時点で、>20%の低下がみられ、12 か月でもわずかな低下がみられたが (対照の値の 86%)、6 か月では低下はみられなかった。赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性は最低用量群の雌でも 3 か月で低下したため (対照の 75%)、113 日目に最低投与量を 100ppm から 50ppm に減らした。6 週間後に、赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性を、対照 10 匹及び 50ppm 処理の 10 匹で評価したところ、同等であった。その後、50ppm 処理個体における活性には注目すべき点はなかった。脳アセチルコリンエステラーゼ活性は 6,000ppm の雄で終了時点で>20%の低下を示した。最高用量で観察された低下は、3 か月時点では対照の 84%、6 か月では 81%、12 か月では 85%であった；終了時点では生存個体がなかったため、測定できなかった。6,000ppm では、活性は 3 か月で対照の 88%、6 か月で 88%、12 か月で 89%に低下していた。12,000ppm の雌では、脳アセチルコリンエステラーゼの活性は、同時対照と比較して大幅に低下した。6,000ppm 投与群ではより小幅な低下がみられ、3 か月(15%)、6 か月(17%)、12 か月(12%)、終了時点(18%)であった。それより低用量では有意な阻害はみられなかった。

アルカリフォスファターゼ活性は、雌雄の動物で、二つの高用量群では 6、12 か月、最高用量では 18 か月に同時対照と比較して低下していた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性は

雌で、500ppm では 12 か月、最高用量では 8 か月に低下していた。アラニンアミノトランスフェラーゼ活性も、三つの高用量群の雌で 12 か月に低下していた。g-グルタミルトランスペプチダーゼ活性は、二つの高用量群の雄では一貫して 12 か月以降、雌ではほとんどの時点で増加していた。コレステロール含有量は 6、12、18 及び 24 か月で二つの高用量群で雌雄とも増加した。肝臓及び腎臓の平均及び相対重量の増加は、二つの高用量群の雌雄の中間と殺、6,000 及び 12,000ppm の雌の最終と殺、及び 6,000ppm の雄の最終と殺において観察された。雄では、500ppm 処理でも相対腎重量が減少していた。脾臓の相対重量は、二つの高用量群の雄で、中間と殺で増加しており、また、脾臓の絶対重量は、6,000ppm の雄、12,000ppm の雌で、終了時点で減少していた。甲状腺及び副甲状腺の相対及び絶対重量は、二つの高用量群の雄で中間と殺時点、6,000ppm の雄で終了時点、6,000 及び 12,000ppm の雌で終了時点で増加していた。

有意な微視的所見は、鼻甲介組織 (nasoturbinal tissue)、腎臓及び肝臓にほぼ限られていた。二つの高用量群の雌雄で嗅上皮 (olfactory epithelium) の変性及び過形成 (hyperplasia) が観察された。過形成は局所的であり、上皮組織 (epithelium) の肥厚及び基底細胞 (basal cell) の増殖を伴い、固有層 (lamina propria) 中にクラスタを形成していた。局所的な変性が少数の対照及び低用量ラットで観察されたが、過形成は二つの高用量群でのみでみられた。数匹のラットでは、上皮が繊毛の有る、及び繊毛の無い円柱上皮 (columnar epithelium) に置き換わった。亜急性及び慢性の炎症、拡張した肥厚性の粘液腺 (mucosal gland) が数個体で観察された；亜急性及び慢性の炎症、鼻咽腔 (nasopharynx) の呼吸上皮 (respiratory epithelium) の過形成、及び拡張した粘液腺も観察された。鼻腔組織 (nasal tissue) の他の変化と同様、炎症細胞 (inflammatory cell) と細胞残屑 (cell debris) は二つの高用量群において最も高頻度に観察された。したがって、この影響に対する NOAEL は 500ppm であった。ネフロパシーの発生数及び重篤度は、対照に比べ 6,000 及び 12,000 ppm 処理で大きかった。

鼻甲介腺腫 (nasal turbinate adenoma) が 6,000ppm の雄 1 匹に、癌が 12,000ppm で雄 1 匹に観察された；観察数は少なかったが、Fischer ラットではまれな腫瘍である。肝細胞腺腫及び肝細胞癌が数匹の動物で観察された。雌ラットでは、腺腫と癌を合わせた罹患率は、最高用量で増加しており、腺腫の罹患率は、6,000ppm で増加していた(表 1 参照)。精巣間質細胞 (testicular interstitial-cell) 腫瘍は、実験終了時まで生存したほぼすべての雄で観察された。総合的な NOAEL は、生存数及び体重増加抑制、摂餌量の増加、血液学的パラメーターの変化、脳アセチルコリンエステラーゼ活性の低下、g-グルタミルトランスペプチダーゼ活性の上昇、肝臓、腎臓、甲状腺及び副甲状腺重量の増加、及び二番目に高い用量における嗅上皮の変性及び過形成に基づき、500ppm、29mg/kg 体重/日等量であった。雌で肝腫瘍の発生頻度の増加が観察されたが、そのような腫瘍の観察例が少数であることから、マラチオンは発がん性とはみなされなかった (Daly, 1996a)。

表 1. マラチオン処理後のと殺時点におけるラットの肝細胞腺腫及び肝細胞癌の罹患率

	投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	100/50	500	6000	12 000	0	100/50	500	6000	12 000
個体数	37	41	29	14	0	38	41	41	34	20
腫瘍										
腺腫	2	2	3	1	0	0	0	1	3	3
癌	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1

別添C

急性毒性データの表による表示

表 1. ジメチピン (dimethipin) ¹ の急性毒性

種	系統	性別	経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	LC ₅₀ (mg/L)	引用文献
マウス	?	M	経口	440	—	Shapiro, 1977a
		F		600	—	
ラット	?	M&F	経口	1180	—	Varner & Matthews, 1977
		M	i.p.	235	—	Shapiro, 1977b
		F		236	—	Babish, 1977
		M&F	吸入 (1 時間暴露)	—	>20	
ウサギ	?	M&F	経皮 (24 時間暴露)	>12000	—	Reagan & Becci, 1982

¹ 経口試験には純度>97.5%の工業用ジメチピンを用いた。

別添D

コリンエステラーゼ阻害の解釈 (1998 年の JMPR 報告書から)

会議は、1997 年の JMPR の要求により 1998 年 1 月に開催された「アセチルコリンエステラーゼ活性阻害の解釈に関する会議」の報告書(IPCS 文書 No. PCS/98.7)について検討した。会議は以下に概説するように、いくつかの問題点についての勧告を作成しており、本会議はそれを採択した。

末梢神経組織に対する影響の評価

JMPR は、脳のアセチルコリンエステラーゼ活性の阻害及び臨床兆候が、アセチルコリンエステラーゼを阻害する化合物の毒性試験で問題となる第一の評価指標であると考えている。脳の酵素に関するデータが利用可能でない場合、脳及び末梢神経アセチルコリンエステラーゼ阻害の代用として使用される場合に限り、赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性阻害も有害影響であるとみなされる。中枢の抗コリンエステラーゼ影響を末梢での影響と区別するのは時に困難であり、脳血液関門をあまり通過しない少数の抗コリンエステラーゼは赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性の阻害を伴って末梢でのコリン作動性の兆候を引き起こすが、脳のアセチルコリンエステラーゼ活性は阻害しない。そこで、会議は、末梢神経系又は神経筋接合部において起こるかもしれない影響に十分対応できていない可能性を懸念した。会議は、末梢の標的組織中のアセチルコリンエステラーゼ活性に関するデータが利用可能であるのでなければ、脳より赤血球でより大きなアセチルコリンエステラーゼ阻害を引き起こす急性暴露について、末梢における影響の代用として赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害の使用が正当化されたと考えた。神経系より赤血球の酵素の再合成速度が低いため、反復投与試験における赤血球の酵素阻害に依存すると、末梢組織における阻害の過大評価につながる可能性がある。これらの場合、赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害及び脳アセチルコリンエステラーゼ阻害の用量－反応曲線の比較、及び臨床兆候の発生が NOAEL の設定に役立つ。

急性神経毒性試験がより広範に行われるようになったため、状況は改善していると考えられるが、実験動物の臨床的評価は相対的に感受性が低いため、会議は、軽度の臨床影響が観察されない可能性があることも懸念した。会議は、コリンエステラーゼ阻害剤以外の神経毒性物質の試験での毒性評価指標が、通常、臨床兆候の観察であったことに注目した。

方法

コリンエステラーゼ活性阻害の正確な測定には多くの要因が影響を及ぼす。これらの要因として、試料採取のタイミング、試料の保存条件、及び、特に赤血球の場合、測定条件が挙げられる。会議は、多くの古い試験でコリンエステラーゼ活性測定に使用されたプロトコルについては、限られた情報しか利用可能でないこと、そしてそのような試験の受容可能性については前提条件を作成しなければな

らないかもしれないことを認識した。情報が足りないことや現代のプロトコルに従っていないことは必ずしも測定の結果を無効にするわけではないが、状況によっては、測定の質及びその信頼性に疑問が投げかけられる可能性がある。スポンサー企業によって供給されたデータベース中の情報を超えるさらに詳しい情報を、モノグラフ作成者が求めることができるかもしれないが、多くの古い試験ではそのような情報は利用可能ではない。このことは、と殺から測定までの時間及び組織の貯蔵条件が記録されていない脳アセチルコリンエステラーゼでよくあてはまる。これは、有機リン化合物に阻害されるコリンエステラーゼの生体外での再活性化の問題が、つい最近まで理解されていなかったためである。生体外での再活性化は不完全ではあるが、ジメチル有機リン化合物の場合にはかなり迅速である

コリンエステラーゼ阻害の毒性学的意味

ブチリルコリンエステラーゼ (*Butyrylcholinesterase*)

JMPR は一貫して、ADI の設定において、血漿及び脳ブチリルコリンエステラーゼ阻害は毒性学的に重要な影響ではないと考えてきた。この理由は、ブチリルコリンエステラーゼ阻害に有害影響の証拠がないためである。ブチリルコリンエステラーゼ阻害は阻害剤吸収の指標として利用でき、そのため、職業暴露を監視するためには有用な道具である。したがって、ブチリルコリンエステラーゼ活性の統計的に有意な阻害のデータは常に記載すべきである。

脳及び赤血球アセチルコリンエステラーゼ

規制当局は、酵素活性の生物学的に有意な低下を定義する際に、10%阻害、20%阻害あるいは統計的に有意な阻害といった、様々な閾値を伝統的に用いてきた。会議は 20%あるいはそれ以上の統計的に有意な阻害は明瞭な毒性影響を表し、そのような発見を棄却する決定については理由が必要であると考えた。会議はまた、20%未満の統計的に有意な阻害、あるいは 20%を上回る統計的に有意でない阻害は、データのより詳細な解析を行うべきことを示すものであることにも同意した。これらの所見の毒性学的意味は、個別に決定されるべきである。そのような決定に影響を与える考慮事項としては、とりわけ用量－反応曲線の形あるいは勾配、測定の変動性及び臨床兆候との相関性がある。

抗コリンエステラーゼ特性をもつ物質の評価のためのガイドライン

1. 背景

コリンエステラーゼ活性の測定を含む毒性試験を評価する場合、データの正確さ及び変動性に影響する方法論の問題を注意深く検討することが重要である。測定が最適条件、あるいはそれに近い条件で行われていない場合、組織中の実際の酵素活性は過小あるいは過大評価されているか、あるいは場合によっては、測定値が信頼できない可能性がある。

Hamernik (1992 年、1995 年)は、動物の全血、血漿、血清、赤血球、又は脳のコリンエステラーゼ活性を測定するために 11 の研究所で使用されていたエルマン法を改良したプロトコルの、米国 EPA による組織内解析の結果について論じている。要約すると、毒性データの提出書類では分析手順は通常、適切に記載されておらず、標準操作手順書(SOP)を入手してみると、研究所間で著しく異なっていた。この違いは、試料の洗浄及び希釈方法、色原体の種類、抗凝血剤、基質、及び選択された溶血剤、自動分析装置の使用に有効かが適切に検討されていない試薬キットの使用、試料として選択する組織の違い又は採取部位の指定不備(特に脳内)、試料採取のタイミング、試料の処理手順、試料の保存条件、使用する機器又はその設定の違い、測定温度、酵素活性の表記単位に関係していた。特に注目すべきは、試験間及び研究所間で、観察された対照動物のコリンエステラーゼ活性に、大幅な、時には過度とも思われるほどの統計的変動があったことであった。

この調査結果に応じて、コリンエステラーゼ活性測定の標準化の欠如に対応するために、米国 EPA によりラウンドロビン試験が組織された。8 つの研究所(臨床 4、研究 4)が、指定されたプロトコルに従って有機リン化合物処理したラットから得た血漿、赤血球及び脳試料中のコリンエステラーゼ活性を測定するよう依頼された(Wilson et al, 1996)。元のエルマンプロトコル (Ellman et al, 1961)中で詳述された緩衝液、波長、及び基質条件に従えば、マイクロプレート法あるいは自動分析装置のいずれかを用いた血漿と脳試料の分析で、異なる研究所でも「妥当な再現性のある結果」が得られることが報告された。しかし、これらの条件の下で分析された赤血球試料では、測定波長である 410~412nm におけるヘモグロビン吸収による干渉、ラット赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性がもともと低いこと、及び高い組織ブランクのため、大きな変動がみられた。最後の 2 つの要因は、試薬キットを用いた自動分析法を使用した際に複数の研究所で観察されたコリンエステラーゼ活性阻害の推定値の不正確さに寄与していた。

2. 作業文書の著者への助言

エルマン法、あるいは改良型エルマン分光光度法がコリンエステラーゼ活性の測定法として一般に用いられるが、生物学的方法、滴定法、放射分析法、蛍光測定法、ELISA 法等、他にも多くの方法が存在する。Dass ら(1994)は様々な方法のまとめを行い、各方法の長所及び欠点を確認している。しかし、エルマン法でさえ単一の標準プロトコルは用られていないことを認識することが重要である。実際、指定されたプロトコルを厳守することが要求されたにもかかわらず、上述のラウンドロビン試験の間、複数の参加研究室はプロトコルを変更したか、あるいは使用条件を報告しなかった(Wilson et al., 1996)。このことは、ただ、所見を評価しなければならない者が直面する困難を強調するのに役立つのみである。

コリンエステラーゼ測定を行う際に用いられた手順を評価する際に考慮すべきいくつかの要素を以下に示す。

2.1 試料採取時期

化合物の投与経路及び薬物動態プロファイルを考慮して、試料採取時に様々な組織で酵素阻害が観察されることが合理的に予想されるかどうかを明らかにしなければならない。試料は影響がピークとなる時(臨床兆候に関して)に採取されたか。有機リン化合物については、このことは長期の反復投与法よりも急性あるいは短期投与シナリオでよく当てはまる。カーバメート剤のような可逆的阻害剤の場合は、投与後、採取が遅れると実際の酵素阻害は過小評価されるか、又は全く検出されない。

2.2 試料の取り扱い

試料の取り扱いに関する幾つかの要因が、コリンエステラーゼ測定の結果に影響を与える。その例としては、貯蔵温度及び期間(−20℃は数日以上貯蔵には適さない；より長期の貯蔵では−60〜−80℃が望ましい)、組織の最初の処理（すなわち組織は全部貯蔵されたか、それともホモジネート(homogenate)としてか）が挙げられる。；試料処理の遅れ、試料の希釈、あるいは試料処理後の測定の遅れにより、阻害されたコリンエステラーゼの有意な自発的再活性化(例えばカーバメート剤又はリン酸ジメチル(dimethylphosphate)による)が生じることがある。組織を氷上に置くことにより、自発的再活性化を有意に遅延できる。

2.3 測定条件(エルマン法又は改良エルマン法に関連して)

作業文書の著者は、試験を実施した研究室が、測定条件の選択について説明する又は理由を示す情報を提供しているかを明らかにしなければならない。コリンエステラーゼ活性は、反応が直線を示している間(inear phase of the reaction)に計測しなければならない。結果に影響を及ぼす可能性のある測定実施における変動要因は以下である：

1. 緩衝液の選択：リン酸緩衝液が望ましい；他の緩衝液は酵素活性を阻害（例えばトリス（TRIS））、又は酵素の活性化に必要な二価イオンと錯体を形成する（例えばクエン酸塩（citrate））。緩衝液の pH は 8 を用いる。いくつかの研究所で使用されている pH7.2 では、アセチルコリンエステラーゼ活性の阻害が起こる。
2. 色原体（chromogen）の選択：
 - DTNB：412nmでの吸光度（optical density）のモニタリングが必要であり、組織あるいは試料中のヘモグロビンによる干渉（interference）の問題が生じる。480nmでの読み取りはヘモグロビンによる干渉を減少させるが、測定の感度も低下させる。またDTNBは感光性である。
 - DTNA：340nmでの吸光度の測定が可能であり、それによりヘモグロビンによる干渉を回避できる。またDTNAは感光性ではない。
 - DTNBとDTNAはいずれも高濃度で使用するとアセチルコリンエステラーゼを阻害し（Dass et al. 1994）、組織試料中に存在する還元グルタチオン系（reduced glutathione system）とも反応し得る（これは典型的な使用濃度ではさらに決定的な懸念であろう）。グルタチオン系との相互作用による干渉は、組織をDTNB又はDTNAとともに前培養（preincubation；例えば5~10分）することにより最小化できる。
 - 該当する場合は、上述の幾つかの影響の低減のために、組織ブランク（例えば試料+緩衝液+DTNB又はDTNA）あるいは基質ブランク（例えば基質+緩衝液+DTNB又はDTNA）を使用すべきである。
3. 基質濃度：基質が高濃度の場合（例えば5 mM）、非酵素的加水分解が増加し、アセチルコリンエステラーゼを阻害する。
4. 反応温度：典型的な試験温度は25、30、37℃である。最適温度は測定する組織による。しかし、自動分析装置には温度が一定温度に設定されており、容易に変更できないものがある。カーバメート剤では、より低い温度（すなわち23℃）が酵素の自然再活性化を防ぐ役にたつであろう（Nostrandt, et al., 1993）。

2.4 カーバメート剤

カーバメート剤がアセチルコリンエステラーゼ活性の可逆的阻害剤であるという事実は、酵素の自然再活性化（spontaneous reactivation）の問題を引き起こす。カーバメートにより阻害された組織の取り扱いには特別の注意が必要である。不適切な取扱いは酵素の再活性化を促し、コリンエステラーゼ活性の過大評価を招く（酵素阻害の過小評価）。しかし、エルマン法では以下の手順を用いてこれらの問題を最小化できる：赤血球を洗浄しない、試料は2倍を超えて薄めない、試料は-20℃から-80℃の間で保存する[上記参照]、測定開始前は組織ホモジネートをできるだけ低温に保つ、測定は室温で実施、測定時間は10分以内とする（Nostrandt, et al., 1993）。リン酸ジメチルではリン酸化酵素の同時的エイジングのため、自然再活性化はカーバメート剤の場合よりも遅く、完全ではないが、これらの手法はリン酸ジメチルにも当てはまる。

2.5 脳試料の採取

試験では通常、脳の全体あるいは半分ホモジネートを利用するか、あるいは特定の脳領域のコリンエステラーゼ活性を測定する。脳領域の測定の方が望ましい。脳の全体あるいは半分ホモジネートで得られるのは阻害の「平均値」であり、低レベルの阻害は検出されない恐れがある。脳の部位での酵素活性測定はイヌを用いるのがより实际的である。これまでに研究者が推奨した脳領域は、アセチルコリンニューロンの豊富な領域、あるいは、何らかの生理学的過程の制御に関する領域である。以下がその例である：新皮質（neocortex）、尾状核（caudate）、海馬（hippocampus）、小脳（cerebellum）及び橋（pons）。

2.6 データ分析

阻害を対照あるいは試験前の値のどちらと比較して計算するか。対照群中の酵素活性が有意な時間依存性の変動を示す場合は、対応する試験前の値と比較するのではなく、処理群と同時対照群の値を比較することが必要となる。対照動物のコリンエステラーゼ活性は、種、系統、組織及び性別により、時間経過により変化することがある(Hamernik(1992)に例がある)。試験前のレベル、あるいは同時対照群のどちらと比較して阻害を計算するかは、対照の活性における基礎値及び時間依存傾向の検討後に決定しなければならない。それぞれの解釈でのインパクトを確認するために、作業文書の著者は両方の見方でデータを見ることが推奨される。

2.7 投与量の間隔

投与量が適切に選択されていないために、コリンエステラーゼ阻害における最小毒性量 (LOAEL) の合理的な推定が困難になっていないか(例えば、コリンエステラーゼは、1つの用量で影響を受けず、次の用量でほぼ完全に阻害されているか)。

2.8 データの変動性

変動係数が大きい場合は、測定に問題がある可能性がある。このことは、生物学的に意味がある、あるいは統計的に有意とみなせる阻害のレベルにも影響する。

引用文献

- Dass P, Mejia M, Landes M, Jones R, Stuart B and Thyssen J (1994). Cholinesterase: review of methods, American Society of Clinical Pathologists, Check Sample, Clinical Chemistry No. CC94-10 (CC-258).
- Ellman GL, Courtney KD, Andres V and Featherstone RM (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, *Biochem. Pharmacol.* 7:88-95.
- Hamernik K (1992). Cholinesterase data collected from bioassays performed for hazard evaluations. In: Proceedings of the US EPA workshop on Cholinesterase Methodologies, Arlington, VA. December 4-5, 1991. Wilson BW, Jaeger B, and Baetcke K (eds). Washington, DC: Office of Pesticide Programs, US EPA pp 83-102.
- Hamernik K (1995). Assay of cholinesterase activity in toxicology studies submitted to the Office of Pesticide Programs, August 22, 1995, 13 pp. including attachments (US EPA document).
- Nostrandt AC, Duncan JA and Padilla S (1993). A modified spectrophotometric method appropriate for measuring cholinesterase activity in tissue from carbaryl-treated animals, *Fund. Appl. Toxicol.* 21:196-203.
- Wilson BW, Padilla S, Henderson JD, Brimijoin S, Dass PD, Elliot G, Lanz, D, Pearson R, Spies R (1996). Factors in standardizing automated cholinesterase assays, *J. Toxicol. Env. Health.* 48:187-195.

別添E

遺伝毒性データの表による表示

表 2.エトプロホスに関する遺伝毒性試験の結果

評価指標	試験対象	濃度	純度	結果	参考文献
<i>in vitro</i>					
復帰突然変異 ^{a,b}	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	DMSO に溶解 10~1,000 μg/プレート	NR	陰性±S9	Barfkencht et al. (1985a)
遺伝子突然変異 ^{c,d}	チャイニーズハムス ター子宮細胞 (CHO-K1-BH4) ; <i>Hprt</i> 遺伝子座	DMSO に溶解 -S9: 0~500 μg/ml +S9: 0~150 μg/ml	NR	陰性	Stampwski et al. (1985)
染色体異常 ^{c,e}	チャイニーズハムス ター子宮細胞 (CHO-K1-BH4)	DMSO に溶解 -S9: 0~300 μg/ml +S9: 0~60 μg/ml	NR	陰性 陽性 ^f	SanSebastian et al. (1985)
不定期 DNA 合成 ^{g,h}	ラット肝細胞 (雄 Fischer 344)	DMSO に溶解 0~330 μg/ ウェル	NR	陰性	Barfkencht et al. (1985b)
姉妹染色分体交 換 ^{c,i}	チャイニーズハムス ター子宮細胞 (CHO-K1-BH4)	DMSO に溶解 -S9: 0~350 μg/ml +S9: 0~60 μg/ml	NR	陰性 陽性 ^j	SanSebastian et al. (1986)
<i>in vivo</i>					
染色体異常 ^k	ラット(SD)骨髄	Methocel K4M premium に溶解し 0~20 mg/kg 体 重/日で 5 日間にわたり 強制経口投与 ; 投与後 6 時間後にと殺	95.7 %	陰性	Skinner et al. (1981)
優勢致死突然変 異 ^l	ラット (CrI: COBS CD(SD)BR))	カルボキシメチルセル ロースに溶解し 0~20 mg/kg 体重/日で 5 日間 にわたり強制経口投与	95%	陰性	Dearlove (1987)

NR=報告なし、S9=9,000×g ラット肝臓上清、DMSO=ジメチルスルホキシド、SD=Sprague-Dawley
^a3 連(トリプlicate)で試験。陽性対照群を含む。Aroclor 1254 で誘導されたラット肝臓の S9 画分。GLP
及び QA の記述を含む。

^b TA100 及び TA1538 において、1,700 μg/プレートで実施した予備試験では細胞毒性(矮小化コロニー:small colonies)、5,000 μg/プレートで実施した予備試験では生育阻害 (no growth)。

- ^c 2 連(デュプリケート)で試験。陽性対照群を含む。Aroclor 1254 で誘導されたラット肝臓の S9 画分。GLP 及び QA の記述を含む。
- ^d >170 µg/ml の用量において細胞毒性。相対初期生存率(relative initial survival)は S9 なしの 350 µg/ml で 18%、S9 有りの 150 µg/ml で 10%。
- ^e OECD が要求する 200 細胞/用量ではなく、100 細胞/用量で計数。S9 非存在下では >500 µg/ml、S9 存在下では 80 µg/ml で細胞毒性。それぞれの条件下で 400 µg/ml、60 µg/ml で平均増殖時間が増加。
- ^f 代謝活性化存在下で 60 µg/ml で染色体異常の統計的に有意な増加。50~70 µg/ml で実施した 2 回目の試験ではすべての濃度で、統計的に有意ではあるが用量依存的ではない増加 (対照群における 2 か所の切断に対し 14~22 か所の切断)。著者らはこの結果を弱陽性(weakly positive)であるとした。2 回目の試験結果は用量依存的ではなかったが、1 回目の試験の陽性結果を追認した。
- ^g 3 連 (トリプリケート) で試験。陽性対照群を含む。GLP 及び QA の記述を含む。
- ^h 用量=330 µg/ウェルにおいて細胞毒性(異常に低い核内及び細胞質内グレイン数)。
- ⁱ S9 非存在下の用量 500 µg/ml、S9 存在下の用量>80 µg/ml で細胞毒性。それぞれの条件下で 400 µg/ml、60 µg/ml で平均増殖時間が増加。
- ^j 50~60 µg/ml で代謝活性化存在下で統計的に有意で用量依存的な増加。50~75 µg/ml で実施した 2 回目の試験では、すべての濃度で統計的に有意で用量依存的な増加 (対照群での 1 細胞につき 16 の異常に対して 22~35 の異常)。増加がどの用量においても 2 倍未満であったことから、著者らはこの化合物を弱い誘発剤とした。
- ^k 1 群につき雄 5 匹を用いて染色体異常を解析。陽性対照群を含む。1 群につき 1 匹を用いて化合物の吸収を調べ、20 mg/kg 体重/日での 5 日間連続投与で血漿中のコリンエステラーゼ活性の最低でも 10 倍の低下によって吸収を確認。臨床兆候：高用量における自発運動の低下(試験 2 日目)、分裂指数 (mitotic index) は測定せず。骨髓細胞が試験物質と接触したかは不明。OECD が要求する 1 動物につき 100 細胞ではなく、50 細胞のみしか記録せず。
- ^l GLP 及び QA の記述を含む。

別添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 (1998年度のJMPRによる報告から)

リスク評価プロセスの危害要因特定 (hazard identification) 及び用量反応評価の段階では、時々動物の毒性データと併せてヒトの毒性データが検討のために提供されることがある。そのようなヒトでのデータは、場合により評価対象の農薬の危害要因特定 (Hazard Identification) に有用である。このような意図的且つ故意の暴露に関するデータは、規制当局による特別な要請や要求に応じて作成されるものではないため、研究のデザインや実施方法に関する標準プロトコルは存在しない。その結果、その妥当性に関してしばしば疑問が生じてくる。例えば、被験者の人数や多様性が十分か、などである。さらに、それらの試験が、他の種類の人での研究や臨床試験で順守が期待あるいは要求される倫理的基準に則って実施されてきたのかという懸念の声も上がっている。

今回の会議では以下の結論に達した。

I. 農薬のハザード評価においてヒトでの研究が考慮されるためには、ヘルシンキ宣言 (Declaration of Helsinki, 1964; 最近では 1996 年に改正^a) 又はそれと同等の国内又は国際機関による使用を目的として作られた声明に表現された原則に則って実施されたことが示されなければならない。これらの原則には被験者の生命及び健康の保護、自発的インフォームド Consent、独立した審査委員会(例えば倫理委員会)、及びその他の要素が織り込まれている。ここでの議論に適用されるヘルシンキ宣言の構成要素を以下に転載した。

「基本原則

「1. 人間を対象とする生物医学研究は、一般に認められた科学原則に即して実施されなければならない。また適切に実施された実験室や動物での実験、及び科学論文の深い知識に基づくべきである。

「2. 人間を対象とする実験手順のデザイン及び実行は、実験プロトコル上に明瞭に計画され、審議、検討、助言のために、研究者や出資者から独立した特別に任命された委員会に伝達されなければならない。但し、この独立した委員会がその研究実験が実施される国の法律及び条例に準拠しているという前提に基づく。

「3. 人間を対象とする生物医学研究は、科学的に資格がある人物により、臨床資格を有する医療専門家の監督下で実施されなければならない。被験者に関する責任は常に医師資格保有者にあらなければならない。被験者が同意の上であっても、決して被験者自身にあってはならない。

^a *World Medical Association- Declaration of Helsinki: Recommendations guiding medical doctors in biomedical research involving human subjects.* Journal of the American Medical Association 277:925-926, 1997.

「4. 人間を対象とする生物医学研究は、目的の重要性が被験者に対する内在するリスクと比例しない限り、合法的に実施することはできない。

「5. すべての人間を対象とする生物医学研究プロジェクトに先立ち、予測可能なリスクを、被験者あるいは他の人にもたらされる予期可能な利益と比較する慎重な評価が実施されなければならない。科学及び社会の利益よりも被験者の利益に関する配慮が常に優先されるべきである。

「6. 被験者が自身の尊厳を守る権利は常に尊重されなければならない。被験者のプライバシーを尊重し、被験者の身体的及び精神的尊厳、並びに被験者の人格に対する研究の影響を最小化するためのあらゆる予防措置が取られるべきである。

「7. 伴う有害性が予測可能であると医師が納得しない限り、医師は人間を被験者とする研究プロジェクトに従事することを控えるべきである。有害性が潜在的利益を上回ることが明らかになった場合、医師はいかなる研究も中断するべきである。

「8. 自身の研究結果の発表の際、医師は結果の正確性を保つ義務がある。本宣言にある諸原則に従わない実験の報告は発表を受諾してはならない。

「9. 人間を対象とするいかなる研究においても、被験者になる可能性のある人物はみな、目的、手法、研究の期待される便益と潜在的危険性、及び研究に伴う可能性のある不快感について、十分に知らされる必要がある。被験者は自身が研究に参加しない自由を有し、また自身の参加への同意をいつでも自由に取り下げることができることを知らされるべきである。医師はその上で被験者の自発的なインフォームドコンセントをできる限り書面で得なければならない。

「10. 研究プロジェクトのためのインフォームドコンセントを得る際、医師は被験者が医師自身と従属的関係にある場合や、あるいは強制的に同意する可能性がある場合は特に慎重にならなければならない。そのような事例においてはインフォームドコンセントの取得は研究に携わっていない、完全にこの公的な関係（official relationship）とは無関係な医師によって行われるべきである。

「11. 被験者が法的無能力者である場合は、国の法令に従い、法的保護者からインフォームドコンセントを得なければならない。身体的あるいは精神的無能力によりインフォームドコンセントの取得が不可能な場合、もしくは被験者が未成年である場合は、国の法令に従い、責任のある血縁者の同意が被験者の同意の代わりとなる。未成年者が実際には同意を表すことができる場合はいかなる時も、未成年者自身の同意が法的保護者の同意に加えて得られるべきである。

「12. 研究プロトコルは常に関連する倫理的配慮に関する陳述を含むべきであり、また現在の宣言において表明されている原則が順守されていることを示さなければならない。

「人間を対象とする非治療的生物医学研究(非臨床生物医学研究)

「1. 人間に対して実施される医学研究の純粹に科学的な応用において、生物医学研究が実施される対象者の生命と健康の保護者であり続けることは、医師の義務である。

「2. 被験者はボランティア — 健康人あるいは実験デザインが自身の疾病とは無関係である患者のいずれか、でなければならない。

「3. 研究者あるいは研究チームは、研究が継続された場合に被験者に対して有害であると自らが判断する場合は研究を中断するべきである。

「4. 人間を対象とした研究において、科学及び社会の利益は被験者の幸福への配慮よりも決して優先されるべきではない。」

II. 人間を対象とした研究の結果は、多様な生物学的及び生理学的特性を有する人間集団に対する潜在的ハザードを特定し、許容される暴露レベルを推定することに利用することができるであろう。仮にも実際にそのような研究が実施される場合は、そのような多様な人間集団に対するその研究の適用性を保証するために、十分な厳密性及び頑健性を持った設計がなされるべきである。そのためには研究デザインは最低でも下記の要素を含まなければならない。

研究には十分な数の、通常は男女両性の被験者が用いられるべきである。

研究に用いられる被験者数は、一つには、評価される影響に基づき、これらのパラメーターに内在する通常の変動を考慮に入れ、適切な統計的厳密性を保証するように決められるべきである。

被験者は成人とし、女性は妊娠してはならない。

III. 毒性試験における被験者の最大級の保護措置を保証するため、一日摂取許容量（ADI）の設定に必要な、適切な動物種での標準的毒性データベースの全部が得られているべきである。

IV. それが適切であり許容される場合は、ヒトとラットにおける薬物動態に関する比較がなされるべきである（すなわち吸収、分布、代謝、排泄及び動態に関するデータ）。

合同会議は生物医学実験が適切に設計され、尚且つ倫理ガイドラインを満たしている場合は、人間を対象とした生物医学実験の結果を活用し続けていくつもりである。将来実施されるいかなる研究も、研究が実施される国において表明された倫理原則を守っていることが示されなければならない。この議論は故意の意図的な暴露によるヒトのデータを無思慮に作りたいという願望、あるいはそれが望ま

しいとする考えを支持する議論として解釈されてはならない。より良い動物モデルや、ヒト細胞や組織を用いる試験を含む、*in vitro* 及びその他の短期試験の開発に向けて、精力的な努力が継続されるべきである。

今回の会合においては、人間を対象とした毒性試験のデザイン及び統計的頑健性に関するすべての関連側面について、十分な議論を行う時間は得られなかった。そのため、合同会議は将来の合同会議において本件についてさらに検討を行うことを提言した。

別添G

報告事項の実例

チオジカルブ

毒性

チオジカルブはアセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することにより作用するカーバメート系殺虫剤である。チオジカルブが最後に評価のために審査されたのは 1985 年度の FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(JMPR)においてであり、一日摂取許容量(ADI)として 0~0.03 mg/kg/日が設定された。チオジカルブは 2000 年の JMPR によりコーデックス残留農薬部会(CCPR)の定期評価プログラムの一環として検討された。

アセチミド*-¹⁴C-チオジカルブはラット、サル (*Macaca fascicularis*)、ヤギ、及び牛(cattle)では消化管から迅速に吸収され、アセトニトリル、二酸化炭素(CO₂)、及び低分子の極性成分へと広範に代謝される。代謝の第一段階はそれ自身もアセチルコリンエステラーゼの阻害剤であるメソミルへの加水分解である。アセチミド-¹⁴C-チオジカルブのラットへの 2 mg/kg体重の投与による放射能は血漿中において投与後1時間目に最大濃度に達し、主に呼気中の揮発性成分(約40%)及び尿中(約30%)へと排出された。揮発性成分はアセトニトリル及びCO₂と特定された。尿は主に水溶性溶媒中に抽出される成分を含んでいたが(尿中放射能の約90%に当たる)、ラットの尿中放射能の大半は特定されなかった。投与後7日目のカーカスに含まれた残留物は投与量の約7から9%に相当した。ラットの赤血球は投与後7日目において高水準の非抽出性の放射能を含んでいたが、これはメンドリでの所見と整合性のある結果であった。類似した代謝パターンがラット、サル、ヤギ、メンドリ及び乳牛(cow)において見られた。メンドリ、ヤギ、及び牛(cattle)を用いた研究はチオジカルブのアセチミド-¹⁴C部位が脂質、糖質、及び卵殻といった生体分子へと取り込まれることを示した。

*原文ではacetimide-とあるが、そのような化学物質は存在しない。Acetamideの誤表記であると考え、以降もそのように訳した。(JMPRの2000年時点での原文をチェックし、acetimidであることを確認した。)

7日間にわたってカプセルにより5~6 mg/kg体重/日の投与を受けたヤギ(餌相当量で200~300 ppm)において、乳汁中の残留物の最高放射能*は15~20 ppmであったが、その中に5 ppm以上を占める単一の成分はなかった。7 mg/kg体重(330 ppm相当量)での単回投与を受けた牛における乳汁中の最高レベルは7 ppmであった。可食組織のうち最も高い放射能は肝臓で見られた(ヤギにおいては25 ppm、牛においては9 ppm)。21日間にわたって飼料中に最大で100 ppmのチオジカルブの投与を受けた牛においても類似の放射性標識体の分布が見られた。21日間にわたって飼料中に最大で100 ppmのアセチミド-¹⁴C-チオジカルブの投与を受けたメンドリにおいて、可食組織中(肝臓で最大11 ppm)及び鶏卵(卵黄で最大15 ppm)の残留物は主に脂質あるいは非抽出性の成分に存在しており、<1 ppmがアセ

トニトリル又はアセタミドの形で存在していた。チオジカルブ、メソミルあるいは関連したカーバメート/オキシム類の残留物はアセチミド-¹⁴C-チオジカルブの投与を受けた動物由来の食用製品中には検出されず、特定された主な残留物はアセトニトリル、アセタミド及び酢酸であった。

*原文はpeak radioactivity residuesであったが、peak radioactivity of residuesと解釈して翻訳した。

チオジカルブの急性経口LD₅₀は50~100 mg/kg体重であり、いくつかの研究においては雄に比べて雌の感受性が高かった。世界保健機関（WHO）はチオジカルブを中程度に危険性がある（moderately hazardous）と分類している。チオジカルブはコーン油よりも水性媒体中で経口投与したときに毒性が高い。チオジカルブの吸入毒性は研究に用いた手法によって大きく異なるが（LD₅₀値0.1~2.0 mg/L）、全体として、チオジカルブは吸入により中程度の毒性を有する化合物であることを示した。チオジカルブは経皮投与では毒性が低く、LD₅₀値は通常>2,000 mg/kg体重である。チオジカルブは皮膚及び眼にはほとんど刺激を引き起こさなかった。モルモットを用いた皮膚感作性試験では弱い反応が見られたが、大規模なヒトでのパッチ試験では感作性の証拠の報告はなかった。会議はチオジカルブがヒトの皮膚感作物質である可能性は低いと結論した。

カーバメートに予想されるように、チオジカルブは660 mg/kg体重で単回投与されたメンドリに遅発性神経障害を誘発しなかった。

哺乳類を用いた強制経口投与による研究では、主な影響はコリン作動性の毒性（cholinergic toxicity）であった。ラットにおいて、コリンエステラーゼ活性阻害及び機能的観察総合評価法（functional observation battery）での影響がピークに達する時間は2時間未満であり、いくつかのパラメーターでは最初の観察時点（0.5時間）であったが、24時間以内には回復した。イヌの赤血球のコリンエステラーゼ活性の阻害において類似のタイムスケールでの影響が報告された。これらの所見はチオジカルブのトキシコキネティクスの性質や、速い再活性化を示すカーバメートによるコリンエステラーゼ活性阻害の一般的性質と一致する。本会議はチオジカルブを用いた多数の研究において、チオジカルブの最後の投与と赤血球あるいは脳のアセチルコリンエステラーゼ活性の試料採取の間の時間の遅れ（最大で48時間）は容認できない程長いと考えた。再活性化を最小限に留める措置が取られた混餌による反復投与試験においてさえ、チオジカルブは安定したコリンエステラーゼの阻害パターンを生じないことが多かった。チオジカルブは混餌投与された場合では、強制経口投与で有意なコリン作動性の影響を生じた濃度においてもコリン作動性の毒性を生じなかった。数カ月にわたって赤血球のコリンエステラーゼ活性の継時的測定を行った反復投与試験においては、累積的な阻害の証拠は認められなかった。複数の研究でコリンエステラーゼ活性の順応的増加が認められた。

チオジカルブのコリン作動性の影響に関する最も大規模な研究は、ラットを用いた急性及び反復投与による神経毒性試験であった。急性強制経口投与試験においては、投与に関連した影響が1時間及び4時間後に見られたが、24時間後及びそれ以降は見られなかった。20あるいは40 mg/kg体重の用量において、血漿、赤血球、及び脳のコリンエステラーゼ活性の顕著な低下（>75%の減少）とともに、機能的観察総合評価法（functional observation battery）及び運動研究において様々な影響が観察された。

調べた最も低い用量である5 mg/kg体重では、脳のアセチルコリンエステラーゼ活性の顕著な低下(>60%の減少)とともに、コリン作動性の影響の兆候がいくつか見られた(縮瞳(pinpoint pupils)及び体温低下)。反復投与試験において、ラットは13週間にわたってチオジカルブを0、100、400、あるいは800 ppm(6、23、及び46 mg/kg/日に相当)含む餌が与えられた。唯一見られた統計的に有意な所見は400及び800 ppmで見られた体重増加及び摂餌量の減少であり、無毒性量(NOEL)は100 ppm(6 mg/kg体重/日に相当)であった。どの用量あるいはどの時点においても機能的観察総合評価法(functional observation battery)及び運動研究には影響は見られなかった。コリンエステラーゼ活性測定に用いられた試料は給餌後すぐに採取されておらず、その間に再活性化が起こった可能性がある。急性強制経口投与試験でのLOELよりも9倍高い混餌用量を毎日13週間にわたって受けた動物で脳のアセチルコリンエステラーゼ活性の明確な低下が見られなかったのは、混餌では摂取量が長期間にわたって拡散し、全身濃度の最大濃度(C_{max})がより低くなったためであると考えられる。処理を受けた農作物中のチオジカルブ残留物の生体利用能が混餌投与と強制経口投与のどちらにより似ているかに関する情報は得られなかった。投与後2時間目に赤血球のコリンエステラーゼ活性を測定したイヌの混餌試験では、有意な阻害が ≥ 490 ppm(≥ 13 mg/kg体重/日に相当)で検出され、NOELは160 ppm(4.5 mg/kg体重/日に相当)であった。明白なコリン作動性影響(振戦など)に関するLOELは、ラットを用いた強制経口投与と発生毒性試験では10 mg/kg体重/日、ラットを用いた強制経口投与と急性神経毒性試験では20 mg/kg体重/日、イヌを用いた混餌毒性試験では38 mg/kg体重/日であり、それぞれのNOELは1、5、13 mg/kg体重/日であった。

チオジカルブの主な非コリン作動性の影響は体重増加抑制、摂餌量の減少、及び脾臓病変を伴う赤血球パラメーターの変化であった。これらの所見は調べたすべての動物種(マウス、ラット、イヌ)に見られ、特に感受性が高い種は見られなかった。摂餌量の減少と体重増加抑制は常にではないが、多くの場合は関係しており、試験開始時に最もよく見られ、全身性の毒性ではなく、おそらく局所作用あるいは食味への影響を示すものと考えられた。平均細胞容積及び網状赤血球の増加を伴うこともある、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビン量の減少が、90日間にわたり45 mg/kg体重/日の投与を受けたイヌ及び150 mg/kg体重/日の投与を受けたラットに見られた。ラットを用いた79週間試験のLOELは12 mg/kg体重/日であった。2週間にわたり ≥ 120 mg/kg体重/日のチオジカルブ投与を受けたラットでは、相対脾臓重量の増加が見られ、これは投与期間の長期化に伴って進み、2年間にわたる12 mg/kg体重/日の投与では脾臓の髄外造血(extramedullary haematopoiesis)の発生率の増加が見られた。脾臓に対する影響(ヘモジデリン沈着症(hemaemosiderosis)、重量増加、及び髄外造血)は大赤血球性貧血症(macrocyclic anaemia)やそれに対するホメオスタシス反応と整合していた。赤血球及び脾臓への影響に関する総合的なNOELは3 mg/kg体重/日であった。4週間にわたり $\geq 1,800$ ppm(350 mg/kg体重/日に相当)のチオジカルブ投与を受けたマウス及び13週間にわたり90 mg/kg体重/日あるいは26週間にわたり45 mg/kg体重/日の投与を受けたイヌにおいて、肝臓肥大の証拠が見られた。ラットでは肝毒性に関する一貫した証拠はなかった。カリウム濃度の変動(ラット試験では減少し、イヌ試験では上昇した)あるいは尿のpHや量の変化といった時折見られた所見に再現性はなく、病理組織的所見には関連しておらず、ヒトでのリスク評価には意味を持たないと考えられた。

チオジカルブの発がん性はマウスを用いた2つの試験及びラットを用いた2つの試験で調べられた。マウスの1番目の試験では、調べた最高用量（10 mg/kg体重/日）で、腫瘍発生頻度増加の証拠は見られなかった。この用量は、試験のある部分で、死亡率を上昇させた用量であった。2番目の試験では、マウスは急性経口投与でのLD₅₀値の10倍を超える用量である、最大1,000 mg/kg体重/日の投与量になる餌を与えられた。最高用量群において、肝細胞癌及び肝細胞腺腫の発生頻度の統計的に有意な増加が雌雄両方で見られた。混餌により70 mg/kg体重/日相当を摂取した雄マウスにおいて、肝細胞腺腫の発生頻度の増加が見られ、統計的に有意ではなかったが（ $p > 0.05$ ）背景データの範囲をわずかに超えていた（0-18%に対して22%）。この用量では雄において肝の血管腫（liver mass）及び肝細胞多形（liver cell pleiomorphism）の発生頻度も増加した。混餌により70 mg/kg体重/日相当を摂取した雌マウスでは、肝の腫瘍性及び非腫瘍性病変の増加は見られなかった。NOAELは5 mg/kg体重/日であった。会議は1,000 mg/kg体重/日が最大耐量を超えており、腫瘍が見られたのは有意な非腫瘍性影響を示す臓器であったため、肝腫瘍はヒトのリスク評価には意味を持たないと結論した。

ラットを用いた1番目の発がん性試験はF344系統を用いて実施され、最高用量は10 mg/kg体重/日であったが、確認された影響は、チオジカルブが最大耐量で試験されたことをはっきりと示すものではなかった。唯一見られた腫瘍形成の兆候は10 mg/kg体重/日の投与を受けた雄で低い発生頻度（約2%）で見られた胸腺腫（thymoma）のみであった。その値は同時対照値を上回るものであり、また胸腺のリンパ及び上皮細胞の過形成と整合していた。しかし、胸腺腫発生頻度の増加はこの試験の雌やSprague-Dawley系統を用いた2番目の試験の両性においては見られなかった。F344ラットのこの試験におけるNOAELは3 mg/kg体重/日であった。2番目の発がん性試験において、Sprague-Dawleyラットは最大で900 ppmのチオジカルブを含む餌（60 mg/kg体重/日に相当）を与えられた。最高用量群における良性及び悪性腫瘍の合計発生頻度は対照群のそれよりも低く、また生存率も高かった。肝臓あるいは胸腺の腫瘍の増加は見られなかった。最高用量群の雄で見られた甲状腺C細胞癌の発生頻度（2/50）は背景データの範囲（0~2%）を僅かに超えるものであったが統計的に有意ではなく（ $p < 0.05$ ）、C細胞腺種の発生頻度の減少を伴っており、雌ではこれは見られなかった。最高用量群の雄ではまた精巢間質細胞腺種の発生頻度の増加もみられ（12/50）、その値は背景データの範囲（0~10%）を上回り、精巢萎縮の発生頻度の増加を伴っていた。間質細胞腫はラットにおいては年齢と関連した所見であり、雄の最高用量群で見られた高い生存率がこの研究での高い発生率に寄与している可能性がある。生存率に関して補正した統計分析は、この所見が偶然によるものであることを明らかにした（オッズ比2.9、95%信頼限界0.9~9.4）。Sprague-Dawleyラットを用いた試験では、腫瘍に関する明らかなNOAELは200 ppm（12 mg/kg体重/日相当）であり、総合的なNOAELは60 ppm（3 mg/kg体重/日相当）であった。会議はチオジカルブがラットにおいて有意な発がん性を持つことを示す一貫した証拠はないと結論した。

チオジカルブに関する*in vitro*、*in vivo*両方での広範な遺伝毒性試験が実施された。マウスリンパ腫L5178Y細胞を用いた遺伝子突然変異試験の細胞毒性濃度、及び*S. cerevisiae*を用いた有糸分裂遺伝子変換試験の一連の濃度範囲にわたって、陽性の結果が報告された。その他の7つの*in vitro*試験及び3つの*in vivo*試験では陰性の結果が見られた。会議はチオジカルブが*in vivo*で遺伝毒性を持つ可能性は低いと結論した。

*in vivo*遺伝毒性の欠如、及び腫瘍の有意な増加がマウスのみで、明らかな毒性が観察された濃度でのみ見られたことを考慮して、会議はチオジカルブがヒトに対して発がんリスクを与える可能性は低いと結論した。

ラットを用いた繁殖毒性試験は、最大で3,000 ppmの用量（180 mg/kg体重/日相当）までは交配や出産時の同腹児数に有害な影響を与えないことを示した。三世代繁殖毒性試験では、10 mg/kg体重/日相当である最高用量で、児動物の生存率又は発生への影響は見られなかった。一世代用量設定試験及び二世代試験において、15 mg/kg体重/日相当以上の用量レベルでは児動物の体重及び生後4日目までの生存率が一貫して減少した。≥15 mg/kg体重/日以上用量では胃に母乳を含まない状態で死亡が確認された児動物が増加したが、その原因は明らかになっていない。15 mg/kg体重/日では母動物毒性の証拠が見られ、体重が10~15%減少していた。900 ppm投与群（母動物において72 mg/kg体重/日に相当）由来の生後21日目のF_{2b}児動物でコリンエステラーゼ活性を測定したところ、親やその他の世代で見られない、統計的に有意でない程度の障害を示した。三世代繁殖毒性試験における総合的なNOAELは10 mg/kg体重/日であった。

チオジカルブの発生毒性がマウス、ラット及びウサギを用いて、それぞれ最高200、100あるいは40 mg/kg体重/日で調べられ、どの事例も母動物の死亡や顕著な毒性を引き起こした。最も感受性が高い動物種であるラットにおける母動物毒性のLOAELは10 mg/kg体重/日であり、NOAELは1 mg/kg体重/日*であった。ラットを用いた1件の発生毒性試験*において、骨化の遅延及び胎児重量の減少が母動物毒性用量である10 mg/kg体重/日以上で見られたが、マウス、ウサギ、あるいはラットを用いたその他の2件の試験では見られなかった。会議はチオジカルブは催奇形性を示さないと結論した。

*原文では1 mg/mg/kg bw per dayとあったが、/mgが一つ余分であったため、削除した。

*原文ではdevelopmental studyであったが、文脈からdevelopmental toxicity studyと解釈して発生毒性試験と翻訳した。

会議は、チオジカルブに関する既存のデータベースは、胎児、乳幼児及び子供に対するチオジカルブのハザードを特性づけるのに十分であると結論した。チオジカルブは成人に対して神経毒性を有することが知られているが、出生前あるいは出生後の暴露において、出生児の感受性が同じ試験での成熟動物と比較して高いことを示す明らかな証拠がなかったため、会議は発達神経毒性試験の実施を勧告しなかった。

チオジカルブへの経皮暴露では、3週間にわたって15回の1,000 mg/kg体重/日の暴露を受けたラットにおいて脳のアセチルコリンエステラーゼ活性の低下（>20%）及び血液学的パラメーターの変化が見られ、それらの変化は経口暴露された動物において見られた変化と定性的に一致していた。

ボランティアによるチオジカルブの経口試験は実施されていない。チオジカルブの製造及び製剤工場で働く人を対象とした所定の医療モニタリングでは、20年間にわたる製造の間、チオジカルブに起因

する有害影響は何ら明らかになっていない。

[作業文書のコメントの節、臨時顧問が記入する]

[作業文書の毒性評価の節、委員が記入する]

会議は以前に設定された0~0.03 mg/kg体重*のADIを維持した。長期摂取によるリスク評価の基準として、依然として適切であったためである。この結論はラットを用いた長期毒性/発がん性試験で見られた赤血球及び脾臓のヘモジデリン沈着症/髄外造血への影響に関するNOAELの3 mg/kg体重/日及び安全係数100に基づくものである。

*原文のまま記載。

会議はチオジカルブの毒性プロファイルから、急性RfDを求めることが必要であり、最も適切な評価指標はコリン作動性の兆候及びアセチルコリンエステラーゼ活性の阻害であると結論した。会議はチオジカルブに関する急性RfDを0.04 mg/kg体重*に設定した。この値はチオジカルブを強制経口投与したラットを用いた発生毒性試験で見られた臨床兆候に関するNOAELである1 mg/kg体重/日に安全係数として25を適用して求めたものである。チオジカルブに関するデータはコリン作動性の影響が最大全身濃度 (C_{max}) と関連していることを示していることから、25倍の安全係数が用いられた。最大濃度と関連する影響は濃度と時間の積に係る影響よりも動物種間及び集団内における変動性が少ないことを示す証拠がある(さらに詳細については本報告書の別添として添付した単回経口投与毒性試験より得られたデータの解釈に関する手引書を参照のこと)。この急性RfDは投与後2時間のイヌで見られた赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性に関するNOAELである4.5 mg/kg体重/日によって裏付けられており、ラットの強制経口投与による急性神経毒性で見られたアセチルコリンエステラーゼ活性の阻害及び関連所見に関するLOAELである5 mg/kg体重/日に125倍の余裕を与えている。

*原文のまま記載。

前回の評価以降に受理されたデータをまとめ、前回のモノグラフ及びモノグラフ補遺由来の関連データを含めた毒性モノグラフが作成された。

毒性評価

リスク評価に関係するレベル

動物種	試験	影響	NOAEL	LOAEL
マウス	2年間毒性及び発がん性試験 ^{a,d}	毒性	5 mg/kg体重/日	10 mg/kg体重/日
		発がん性	70 mg/kg体重/日	1,000 mg/kg体重/日 ^f
	発生毒性 ^b	母動物毒性	100 mg/kg体重/日	200 mg/kg体重/日
		胚/胎児毒性	200 mg/kg体重/日	—
ラット	2年間毒性及び発がん性試験 ^a	毒性	60 ppm、3 mg/kg体重/日相当	60 ppm、5 mg/kg体重/日相当（52週間）
		発がん性	900 ppm、60 mg/kg体重/日相当 ^c	—
	複数世代繁殖毒性 ^{a,d}	親及び出生児毒性	10 mg/kg体重/日	300 ppm、15 mg/kg体重/日相当
	発生毒性 ^b	母動物毒性	1 mg/kg体重/日	10 mg/kg体重/日
		胚/胎児毒性	100 mg/kg体重/日 ^c	—
	急性神経毒性 ^b	—	—	5 mg/kg体重 ^e
ウサギ	発生毒性 ^b	母動物毒性	20 mg/kg体重/日	40 mg/kg体重/日
		胚/胎児毒性	40 mg/kg体重/日 ^c	—
イヌ	1年間毒性試験 ^a	毒性	160 ppm、4.5 mg/kg体重/日相当	490 ppm、13 mg/kg体重/日相当

^a 混餌投与

^b 強制経口投与

^c 試験した最高用量

^d 2つ以上の試験の総合的な結果

^e 試験した最低用量

^f 最大耐用量（MTD）を上回る

ヒトにおける一日許容摂取量の推定

0~0.03 mg/kg体重

急性参照用量の推定

0.04 mg/kg体重

この化合物の継続的評価に有用な情報を提供する試験

ヒトにおける更なる観察

チオジカルブに関する重要な評価指標のまとめ

哺乳動物における吸収、分布、排泄及び代謝

経口吸収の速度及び程度

分布

蓄積の可能性

排出の速度及び程度

動物における代謝

毒性学上重要な化合物

迅速（15分間で60%）及び大規模（>70%）

広範、赤血球中に最高濃度で分布

低い、赤血球は例外

迅速（主に0~12時間試料）及び大規模、かなりの割合が呼気中の揮発性物質として排出

非常に広範にわたり、主にはアセトニトリルとCO₂として排出。残留放射能は生体分子中に取り込まれた単純な炭素化合物による可能性がある

チオジカルブとメソミル

急性毒性

ラット経口LD₅₀

ラット経皮LD₅₀

ラット吸入LC₅₀

マウス経口LD₅₀

皮膚感作性（用いた試験法）

約50~100 mg/kg体重（媒体によって変動性有り）

>2,000 mg/kg体重

0.1~2 mg/L

75 mg/kg体重

モルモットにおいては陰性あるいは弱い反応（Buehler法）、ヒトのパッチテストにおいては陰性

短期毒性

標的/クリティカルエフェクト（critical effect）

最も低い適切な経口NOAEL

コリンエステラーゼ阻害、赤血球への影響（軽度の大球性貧血）及びそれに伴う脾臓の所見

4.5 mg/kg体重/日（イヌを用いた52週間試験）

遺伝毒性

*in vivo*では陰性

長期毒性及び発がん性

標的/クリティカルエフェクト

最も低い適切な経口NOAEL

発がん性

大球性貧血、脾臓への影響（ヘモジデリン沈着、髄外造血）、マウスでの肝臓の過形成

3 mg/kg体重/日（ラット）

毒性用量においてマウスで肝腫瘍。明らかなNOAELが確認された。ヒトにリスクを生じる可能性は低い。

繁殖毒性

繁殖における標的/クリティカルエフェクト

繁殖に関する最も低い適切なNOAEL

発生における標的/クリティカルエフェクト

発生に関する最も低い適切なNOAEL

児動物の生存率及び体重の低下

10 mg/kg体重/日(ラット)

催奇形性なし、明確な胚/胎児毒性なし

>40 mg/kg体重/日 (ウサギ)

神経毒性/遅発性神経毒性

急性神経毒性

90日間神経毒性

遅発性神経障害

<5 mg/kg体重、コリンエステラーゼ阻害、神経障害なし

6 mg/kg体重/日、神経障害なし

陰性

まとめ

	値	試験	安全係数
ADI	0~0.03 mg/kg	ラット、長期	100
急性参照用量	0.04 mg/kg	ラット、発生毒性試験 *、母動物毒性	25

*原文はdevelopmental study。本文中では発生毒性試験（developmental toxicity study）となっていたため、そちらを採用し、発生毒性試験と訳した。

別添H

2.13 急性参照用量の推定手順（1998年度 JMPR報告書より）

急性参照用量

化学物質の急性参照用量とは、評価の時点におけるすべての既知の事実に基づき、消費者に対する明らかな健康リスクを伴わずに、短期間、通常は1回の食事又は1日に摂取しうる、体重ベースで表された食品又は飲料水に含まれる物質の量の推定値である。通常、体重1 kg当たりの化学物質のmgで示される^a。

暴露がADIを超える逸脱期間においては、ADIは明らかな健康リスクを伴わずに摂取できる物質量の適切な毒性学的推定値とはならないであろうことが指摘されてきた。ADIの定義は、時折ADIを超えるレベルに暴露される日があることを許容している。そのような超過は一般に、長期間にわたってADIを超過しない限り、毒性学的懸念事項とは見なされない。しかし、ある種の農薬は、そのような超過が毒性学的懸念事項となるような急性ハザードを示すかもしれない。このような農薬については、急性参照用量を設定し、そのような短期間の逸脱に上限値を設けることが必要である。急性毒性を示すある種の化合物（例えばアルジカルブ）については、急性RfDはADIと同じ数値となる可能性がある。このケースにおいてはADIを超える変動はあってはならない。

一般的考慮事項

化合物は異なる用量において、異なる影響を示しうる。したがって、個々の化合物の量－影響曲線は投与方式（dosing regimen）によって変化しうる。そのような量－影響曲線のよく知られた例は、ある種の有機リン殺虫剤*でみられ、遅発性多発性神経障害はコリンエステラーゼが阻害される用量よりもずっと高用量で生じる。抗コリンエステラーゼ有機リン化合物は量－影響曲線が投与方式によって変化する別の事例を提供する。不可逆的アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の単回投与直後は赤血球の酵素阻害は脳内酵素のそれと同等であると仮定し、再合成速度が異なる（赤血球アセチルコリンエステラーゼ<<脳内アセチルコリンエステラーゼ）とすると、同じ化合物の反復投与後に得られる阻害は、脳よりも赤血球で大きくなると考えられる（すなわち、同程度の脳内アセチルコリンエステラーゼの阻害を得るには、より高い用量が必要である）。

*原文ではorganophosphorus insecticidesと記載されていたが、これはorganophosphorus insecticidesの（ミスタイプ）と判断した。

量－反応曲線も投与方式に依存する可能性がある。例えば、絶食動物への強制経口投与による抗コリンエステラーゼ化合物の投与では、日中に同等の用量を混餌投与した場合と比べてアセチルコリンエ

^{aa} *Food Consumption and Risk Assessment of Chemicals. Report of a FAO/WHO Consultation, Geneva, Switzerland, 10-14 February 1997 (WHO/FSF/FOS/97.5).* (脚注番号の修正要)

ステラーゼ阻害のより高いピークを生じる（カーバメートのような可逆性の阻害剤では特に）。

これらの検討から、急性RfDの設定に関しては一般的なルールがないことが明らかである。段階的なやり方でしか急性RfDを求めることができないため、特定の化合物に関して適切な試験を先験的に確認することは難しい。

現在の状況

殆どの急性RfD値は、よく研究されている化合物について、標準データベースの反復投与試験結果に基づいて設定されている。これは、LD₅₀及び短期試験の調査が不十分であったためである。そのため、得られている値は一般に厳しめ（conservative）である。主な例外は適切な毒性評価指標の測定を含む急性毒性試験がある抗コリンエステラーゼ剤、及び発生への影響を引き起こす化合物である。

懸念される毒性評価指標の特定

化合物のトキシコキネティクス及びトキシコダイナミクスの様相の分析は急性RfDの設定に用いる評価指標の確認を可能にすると考えられる。その評価指標はADIの設定に用いられたものとは異なる可能性がある。場合によっては、抗コリンエステラーゼ剤の場合のように、作用機序に関する知識が適切な評価指標の特定を助けることがある。ただし、その他の毒性作用も無視すべきではない。重要な系（例えば神経系）や機能に対して毒性を持つ化合物（例えば発生影響を引き起こす化合物）に関しては、急性RfD設定のための評価指標は容易に特定される可能性があるが、軽度あるいは疑わしい影響を持つ化合物については、特定はより難しいであろう。

試験の種類の特定

a) 標準的な試験

i) 急性経口毒性(LD₅₀)試験

このような試験では、通常、死が唯一評価される評価指標であり、その他の臨床及び病理学的観察は限られるか欠けている。さらに通常の場合、化合物は強制経口投与によって絶食動物に与えられ、その結果、より早い吸収が起こる。カーバメートのようなアセチルコリンエステラーゼを可逆的に阻害する化合物には適切であるが、通常、これはヒトにおける残留物への暴露をまねるのには適切でない。

ii) 毒性の短期試験

この試験では臨床、血液学、臨床化学、及び病理学的な検査が実施され、その結果は毒性が低い

化合物に用いることができるかもしれない。厳しめな値が得られると考えられる。

iii) 発生毒性試験

発生毒性は、発生過程のある特定時点での一回の投与によって誘導されうると推測されている。暴露期間が短いことから、その他の影響も急性RfDの評価に適切であると見なされるかもしれない。

iv) 繁殖毒性試験

動物を離乳期の時点から調べる唯一の試験であり、この年齢群における高い感受性の証拠を評価するのに意味がある可能性がある。

v) 毒性及び発がん性の長期試験

このような試験の結果は一般にADIの設定に用いられ、急性RfDの設定にはほとんど役に立たない。

b) その他の試験

i) 用量設定試験 (range-finding studies)

適切な評価指標が調べられている場合は、用量設定試験の結果を利用できる可能性がある。

ii) ヒトに関するデータ

毒性発現機構が既知の化合物に関してはボランティアの試験の結果が得られる可能性がある。適切な評価指標が評価されている場合は、これらの試験が急性RfDの設定に最も適切である。ヒトでの中毒事例から得られたデータは適切な毒性評価指標の特定に有用である可能性がある。

iii) 作用機序に関する試験

酵素あるいはホルモンへの影響についての試験は、その影響の時間的パターンを調べている場合は、急性RfDの設定に意味があると考えられる。

提案する手法

上記はケースバイケースで判断が下されなければならないことを示している。より具体的な指摘を以

下に示す。

A) カーバメート及び有機リン化合物

アセチルコリンエステラーゼ阻害が適切な影響である場合は、脳あるいはその代用として赤血球のアセチルコリンエステラーゼを投与後数分後から数時間後まで調べた試験は適切である。給餌試験は、絶食動物に強制経口投与した試験よりも、より適切である可能性がある。

B) 神経毒性化合物

短期試験が詳細な神経毒性評価を含んでいない場合は、急性神経毒性試験が要求される。

C) 発生影響を引き起こす化合物

より低い用量において他の適切な影響が見られない場合は、急性 RfD は発生影響の NOAEL に基づくことになる。

D) 急性 RfD の設定が通常必要でない化合物

急性 RfD が通常必要ではない農薬の種類を特定しようとすることは合理的であろう。今回の会議ではこの点について十分な議論を行うのに十分な時間がなかった。そのため、今後の合同会議においてこの点についてさらに検討を行うことが勧告された。

結論

急性 RfD 設定の可能性はすべての農薬について検討される。毒性プロファイルに基づき、ある農薬が急性ハザードを与える可能性は低いと考えられる場合は、急性 RfD は設定されない。急性 RfD の設定が必要であると判断されるが正確な値の設定にデータが十分でない場合は、急性 RfD は推定値の精緻化に必要と考えられる試験の種類を示して、利用可能な情報に基づいて設定される。摂取量が現行の急性 RfD を上回らないことが明らかになった場合は、精緻化の必要性はないであろう。

ADI は生涯にわたる食事経由の摂取量の参照点を提供するものであることから、単一の評価指標（最も感受性が高い）が選ばれる。急性暴露後に起こる影響は、出産適齢期の女性、乳幼児、子供といった異なる人口亜集団において異なっている可能性があり、また、異なる用量で起こる可能性がある。会議は最も感受性の高い亜集団における最も感受性の高い評価指標に基づく急性 RfD を定期的に設定するつもりであり、そのことを報告書において明確に確認する。感受性がより低い亜集団に対する急性 RfD は、摂取量データがその有用性を示す場合に設定される。

別添I

餌中のppmとmg/kg/体重/日のおよその関係¹

動物	kg表記の体重	g表記の1日当 たりの飼料摂 取量(液体は除 外)	餌の形態	飼料中1 ppmの mg/kg 体重/日 表記での相当 量 ²	餌 中 ppm 表 記 での1 mg/kg体 重/日相当量 ²
マウス	0.02	3	乾性研究用餌	0.15	7
ニワトリ	0.40	50	料	0.125	8
幼若ラット	0.10	10		0.100	10
成熟ラット	0.40	20		0.050	20
モルモット	0.75	30		0.040	25
ウサギ	2.0	60		0.030	33
イヌ	10.0	250		0.025	40
ネコ	2	100	湿性、半固形餌	0.050	20
サル	5	250	料	0.050	20
イヌ	10	750		0.075	13
ヒト	60	1,500		0.025	40
ブタ又はヒツ ジ	60	2,400	比較的乾性の 穀物と飼葉の	0.040	25
牛、維持管理中	500	7,500	混合物	0.015	65
牛、肥育中	500	15,000		0.030	33
ウマ	500	10,000		0.020	50

¹ Lehman, A.J. (1954). Association of Food and Drug Officials Quarterly Bulletin 18: 66. この表中の値は多数の資料から得られた値の平均値である。

² 1 ppm : 1 mg/kg飼料

例：物質Xを0.5%の割合でラットの餌中に混ぜた場合、mg/kg飼料並びにmg/kg体重/日表記ではどのような値になるか。

解：I. 0.5%は5,000 mg/kg飼料に相当する（下記を参照のこと）

II. 表より、ラット飼料中の1 mg/kgは0.050 mg/kg体重/日相当である。よって、5,000 mg/kg餌は250 mg/kg体重/日に相当する（5,000×0.050）。

単位の関係

$$\begin{aligned}
 1. \quad 1 \text{ g} &= 1,000 \text{ mg or } 10^6 \mu\text{g} \\
 0.1 \text{ g} &= 100 \text{ mg or } 10^5 \mu\text{g} \\
 0.01 \text{ g} &= 10 \text{ mg or } 10^4 \mu\text{g} \\
 0.001 \text{ g} &= 1 \text{ mg or } 10^3 \mu\text{g}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 2. \quad 1 \text{ mg} &= 1,000 \mu\text{g or } 10^{-3} \text{ g} \\
 0.1 \text{ mg} &= 100 \mu\text{g or } 10^{-4} \text{ g} \\
 0.01 \text{ mg} &= 10 \mu\text{g or } 10^{-5} \text{ g} \\
 0.001 \text{ mg} &= 1 \mu\text{g or } 10^{-6} \text{ g}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 3. \quad 1 \text{ mg/kg 餌} &= 0.0001\% \\
 10 \text{ mg/kg 餌} &= 0.001\% \\
 100 \text{ mg/kg 餌} &= 0.01\% \\
 1,000 \text{ mg/kg 餌} &= 0.1\% \\
 10,000 \text{ mg/kg 餌} &= 1\% \\
 100,000 \text{ mg/kg 餌} &= 10\% \\
 1,000,000 \text{ mg/kg 餌} &= 100\%
 \end{aligned}$$

4. 重量単位 (10進法)

1.001.001.001.001.001

$$\begin{array}{lcl}
 \text{キログラム(kg)} & \text{-----+} & \text{+-----ピコグラム(pg)} \\
 \text{グラム(g)} & \text{-----+} & \text{+-----ナノグラム(ng)} \\
 \text{ミリグラム(mg)} & \text{-----+} & \text{+-----マイクログラム(μg)}
 \end{array}$$

別添J

重要な評価指標のまとめの作成の手引き

はじめに

「ヒト及び動物の健康への影響(*Impact on Human and Animal Health*)」の節のための評価指標のリストがEUへの届出手続きのために作成された。評価指標のリストは、「指令91/414/EECの別添Iに有効成分を含める提案に関連する、加盟国報告者による関係書類 (Dossier) の評価及び欧州委員会への報告書作成のためのガイドライン及び規準」(*Guidelines and Criteria for the Evaluation of Dossiers and for the Preparation of Reports to the European Commission by the Rapporteur Member States Relating to the Proposed Inclusion of Active Substances in Annex I of the Directive 91/414/EEC*) (EU-doc. 1654/VI/94, Rev. 7, 22 April 1998) に初めて発表された。経済協力開発機構 (OECD) の農薬フォーラムはOECD加盟各国における登録手続きの調和のためにこの手引きを採用した。このOECDの手引書は1998年に「有効成分の評価、植物保護製品の登録、並びに最大残留基準値(MRLs)及びインポートトレランスの設定に関連する、OECD加盟国内の監督機関による関係書類の評価及び報告書作成に関するガイドライン及び規準」(*Guidelines and Criteria for the Evaluation of Dossiers and for the Preparation of Reports by Regulatory Authorities in the OECD Countries Relating to the Evaluation of Active Substances, the Registration of Plant Protection Products and the Establishment of Maximum Residue Limits (MRLs) and Import Tolerances*) (OECD Environmental Health and Safety Publications; Series on Pesticides No.8, 1998) として発表された。1998年のJMPRはOECD農薬フォーラムの作業を評価し、合同会議が受け取りそれに基づき評価が行われる科学的データセットの質及び体裁を高めるであろう、あらゆる努力を支持した。したがって、JMPRは国際的に統一された報告様式がよりしっかり確立されるのに従い、報告様式の国際調和に向けて進むことを確約する。1998年のJMPRはこの方向に一步足を踏み出し、食事及び非食事暴露に関するガイダンス値の設定にOECDの適切な評価指標のリストの簡略版を盛り込み、以後、報告書及び毒性モノグラフにそれを含めている。

代謝試験及び哺乳類毒性試験から得られたすべての適切な評価指標を含むこのリストはJMPRのために作成される作業文書に含められなければならない。この別添の目的は、作業文書を作成する際に臨時顧問が表に記入するための手引きを与えることである。この別添の添付1に評価指標のリストが含まれている。例は別添Gに示してある。

一般項目

評価指標のリストは有効成分の性質及び特徴の概略を提供することを意図したものであり、データベース全体により示される証拠の重み（その範囲、質及び一貫性）を勘案してデータを分析した科学者の考察に基づく意見を反映したものでなければならない。「ヒト及び動物の健康への影響(*Impact on Human and Animal Health*)」に関係する完全なデータセットの毒性評価の主要な結果を、要約し、わ

かりやすい形で評価指標のリストに含める。関係するデータの説明はできるだけ短くすべきである。

OECDのガイドラインにある以下の評価指標はJMPRの目的上、除外した。

飲料水中の限界値

AOEL

操作者、作業者、及び傍観者に関する許容される暴露シナリオ

分類及びラベル表示の提案

この別添の添付1の表中のすべての項目を埋めなければならない。ある特定の評価指標に関する研究が存在しない場合は、「データなし」と記入する。もし作業文書の著者が評価にはその研究が必要と考える場合は、「データなし、研究を要する」と記入する。もし著者に不明な点がある場合は、「データなし、説明を要する」と記入する。もし何らかの理由でデータが存在するが研究が評価されていない場合は、著者は「未評価」と記入する。

哺乳動物における吸収、分布、排泄及び代謝

経口吸収の速度及び程度:腸管腔から吸収された用量のおよその割合を推定値として（例えば約84%）、時間の推定あるいはタイムフレーム（例えば48時間以内）と共に提示する。通常、標準ADME（吸収/分布/代謝/排泄）試験の最低用量（NOAELに最も近い用量）がヒトでのリスク評価に最も意味がある。吸収速度に用量依存的な違いがある場合は、そのことを記す。（例えば、高用量レベルでは低い吸収率）。

分布:経口吸収後に体内で推定される残留物の分布を記す。残留物レベルに意味のある違いがない場合は、「広範に分布する」あるいは「均一に分布する」と記す。均一に分布していない場合は、高い値を示す臓器を列挙する。測定が行われた時点について注意する必要がある。同じ化合物でも4時間目には広範に分布するが、168時間目には特定の組織中に高い残留物があることがある。したがって、「初めは広範に分布。96時間目にはXとYに最も多い残留物」というように記すのがよいであろう。

蓄積の可能性:農薬が生物濃縮されるという証拠がある場合は、それについて記載する。生物濃縮を評価するための明確な試験は標準データセットに含まれていないため、このパラメーターの評価は難しい。生物濃縮を示唆する証拠には、単回投与と比べて反復投与後の組織中残留物濃度が高いこと、排泄半減期が長いこと（>24時間）、あるいは放射能の存在により投与数日後における特定臓器への蓄積が示されること等がある。もしADME試験において（ほぼ）全消失が見られ、その他の試験において累積毒性の顕著な証拠がない場合は、「蓄積の証拠なし」と記すことが適切である。長期毒性試験及び発がん性試験は蓄積による毒性学的な結果を示すことから、適切に実施された長期及び発がん性試験は、生物濃縮ハザードの十分な評価が実施されたことの保証になる。そのような結論を支持するデータが存在しない場合（すなわち証拠が曖昧であった場合）は、「適切なデータなし」と記入する。

排出の速度及び程度: 数値的に記述する。通常、調べた最低用量に関して、一定のタイムフレーム内（例えば、72時間以内）での推定排出割合（例えば、>95%）及び主な排出経路（例えば、主に尿を経由して）を、主な排出経路での推定割合（例えば、65-70%）と共に記す。代わりに、半減期及びクリアランスを記すこともできる。

動物における代謝: 通常はラットを用いて調べられる親化合物の代謝の程度の推定値を記す。この値は通常、回収された被験物質と代謝産物の比率に基づく（例えば、10%の代謝物を尿中に検出）。代わりに、「限定的」（代謝されるのは3分の1以下で、3分の2は親化合物として排出される）、「中程度」（3分の1から3分の2が代謝される）、あるいは「広範」（3分の2以上が代謝される）といった分類が使われることもある。排出経路を考慮すべきである（すなわち糞便中の親化合物は吸収されなかった物質と考えられ、代謝を受けないと考えられる。そのような場合は尿中の未代謝親化合物と代謝産物の比率を考えるのが適当である）。動物における主要な代謝産物の名前を記す、あるいは代謝産物の数を記す。主要な代謝経路について言及する。適切な記述は以下になる。

- ・ 「**o**-脱メチル化、**o**-脱エチル化、及び硫酸抱合によって>90%が代謝される。」「限定的、投与量の最大88%が親化合物として排出される。脱メチル化及びピリミジン環ヒドロキシル化が限定的に起こる」
- ・ 「広範に代謝される、約90%は（複数の加水分解物）となる、あるいは（最低でも32の画分）」
- ・ 「95%が代謝産物へ変換され、一つの主要な代謝産物（名前を挙げる）」

毒性学上重要な化合物（動物、植物及び環境）: 観察された毒性影響の原因である物質（例えば親化合物あるいは代謝産物、若しくはその両方）は、ヒトにとって毒性学上重要な主力物質である可能性があり、データが許す限り提示する。不純物については、毒性学上意味がある（例えばペンジメタリン中のニトロサミン、リンデン中の**a**-HCB、カルベンダジム中のDAP/HAP不純物）、あるいは不純物を含むバッチを用いた試験で特別な影響（例えば、純度の低いバッチでの感作性や突然変異誘発影響）を示したといった、例外的なケースでは記載しなければならない。適切な記述は以下になる。

- ・ 「親化合物及び代謝産物」（代謝産物の毒性に関する特別の試験が存在せず、親化合物と代謝産物が同程度毒性に寄与すると結論できる場合）。
- ・ 「植物代謝産物（名前を挙げる）の毒性は不明である」（関係する植物代謝産物が動物で検出されず、毒性情報が存在しない場合）。
- ・ 「毒性に寄与していないと考えられる混入物質（名前）」（毒性を調べた物質中に混入物質が存在し、それが関係していないとする証拠が存在する場合、例えば、その不純物を含むバッチと含まないバッチの間で毒性に違いがない場合）。

急性毒性

ラット経口LD₅₀ : ラットの最も感受性の高い性における適切な最小の経口LD₅₀をmg/kg体重で記す。

LD₅₀に明らかな性別による違いが認められた場合（例えば、LD₅₀の25%以上の違い）は、それを明記する。限界量においても死亡例が見られない場合は、LD₅₀は調べた最高用量よりも大きいと記す（例えば、>5,000 mg/kg体重）。急性毒性をOECDガイドライン421、423、425に従って試験した場合は、およそLD₅₀として記す（例えば、約500mg/kg体重）。

ラット経皮LC₅₀：ラットの最も感受性の高い性における適切な最小の経皮LD₅₀をmg/kg/体重で記す。LD₅₀に明らかな性別による違いが認められた場合（例えば、LC₅₀の25%以上の違い）は、それを明記する。限界量においても死亡例が見られない場合は、LD₅₀は調べた最高用量よりも大きいと記す（例えば、>5,000 mg/kg体重）。

ラット吸入LC₅₀：ラットの最も感受性の高い性における適切な最小の吸入LC₅₀をmg/L/4時間の単位で記す。LC₅₀に明らかな性別による違いが認められた場合（例えば、LC₅₀の25%以上の違い）は、それを明記する。限界量においても死亡例が見られない場合は、LC₅₀は調べた最高用量よりも大きいと記す（例えば、>5.5 mg/L/4時間）。試験で用いた暴露の形態（全身、鼻部のみ）及び被験物質の性質（蒸気、粉塵、エアロゾル）について記載する。

皮膚刺激性及び眼刺激性：記述は分類規準に基づき、「刺激物」あるいは「非刺激物」に限定される。「わずかに刺激性がある」と記述することは有用ではない。

皮膚感作性：記述はEUの分類規準に基づき、「感作性物質」あるいは「非感作性物質」に限定される。「わずかに感作性がある」と記述することは有用ではない。用いた試験法（例えば、Magnussen & Kligman法）を記載する。

短期毒性

標的/クリティカルエフェクト：短期毒性のNOAELの根拠となるものがクリティカルエフェクトである。被験化合物の経口投与の主な標的器官あるいは主なクリティカルエフェクトを記載するが、詳細な説明は不要である。例えば、仮に肝臓が主な標的であった場合、増加が見られたすべての血漿中の酵素を記述したり（「肝毒性」で十分）、器官重量の増加や肝細胞肥大があったことを記す必要はない（肝肥大で十分）。もしメトヘモグロビン貧血が主要なクリティカルエフェクトであると記載されている場合は、赤血球が標的器官であると言及する必要はない。主要なクリティカルエフェクトが1つの動物種においてのみ見られるのか、それともすべての動物種において見られるのかを記すべきである。また異例の事態ではあるが、LOAELを超える用量で他の重要な毒性影響が見られた場合はそれについて記述すべきである。例えば、ADIと急性RfDを得るのに異なるNOAELが用いられることがある。

最も低い適切な経口NOAEL：最も感受性の高い動物種を用いた適切なすべての短期試験における最も低いNOAELを示す。これは急性RfDの設定に特に重要であろう。初めに試験期間を示し、次いで

調べた種について記述する（例えば、90日、イヌ）。試験が混餌試験である場合は、それについて言及する必要はないが、用量はppm表記とともに推定用量をmg/kg体重/日で示す。例えば、40 ppm (1 mg/kg体重/日に相当)。総合的なNOAELが同じ種の二つの試験から推定された場合は、両方の試験について言及する（例えば、28日及び90日、イヌ）。混餌試験で餌の摂取量及び/又は体重に雌雄の違いがみられる場合は、異なる用量レベルとなる。推定された最低のmg/kg体重/日のみを記載する。

最も低い適切な経皮NOAEL：経皮試験を評価する場合は、最も低い該当する用量レベルを記載する。この試験で影響が見られない場合は、NOAELが調べた最高用量よりも大きいことを示す（例えば、>500 mg/kg/体重）。

最も低い適切な吸入NOAEC：吸入試験を評価する場合は、最も低い該当する用量レベルを記載する（mg/L又はµg/L）。この試験で影響が見られない場合は、NOAECが調べた最高用量よりも大きいことを示す（例えば、>0.5 mg/kg/L）。

遺伝毒性

評価したすべての*in vitro*及び*in vivo*遺伝毒性試験から、ヒトのリスク評価のための総合的な結果を示す。陰性の試験の名前は記載しないが、陽性の結果を示したすべての試験を示すことは重要であろう。

「弱い遺伝毒性の可能性」と書くことは有用ではなく、「弱い遺伝毒性、ヒトへの関連なし」と書く方が有用である。適切な記載を下記に示す。

- ・ 「遺伝毒性なし」
- ・ 「*in vivo*で陰性； *in vitro*で幾つかの陽性」
- ・ 「証拠の重みは遺伝毒性の懸念なしと示唆」
- ・ 「*in vitro*で幾つかの陽性反応； *in vivo*では遺伝毒性の明確な証拠なし」

長期毒性及び発がん性

標的/クリティカルエフェクト：長期のNOAELはクリティカルエフェクトに基づかなければならない。長期毒性試験及び発がん性試験での主要な標的器官や主要なクリティカルエフェクトを記載しなければならないが、詳細に記述する必要はない。例えば、仮に肝臓が主な標的であった場合、増加が見られたすべての血漿中の酵素を記したり、器官重量の増加や肝細胞肥大があったことを記す必要はない（短期毒性の項参照）。もしメトヘモグロビン貧血が主要なクリティカルエフェクトであると記載されている場合は、赤血球が標的器官であると記載する必要はない。主要なクリティカルエフェクトが1つの動物種においてのみ見られるものかどうかを示すことは有用である。例えば、「肝臓、マウスのみ」、あるいは「肝臓、ラット及びイヌ」。

最も低い適切なNOAEL：最も感受性の高い動物種を用いた適切なすべての長期試験における最も低いNOAELを確認しなければならない。これはADIの設定に特に重要であろう。最初に試験期間を示

し、次に調べた種を示す（例えば、2年間、ラット）。試験が混餌試験である場合はそのことを記載する必要はないが、用量はppm及びmg/kg体重/日表記の用量と同等あるいは相当と示さなければならない。例えば、20 ppm(1 mg/kg体重/日に相当)。混餌試験で餌の摂取量及び/又は体重に雌雄の違いが見られた場合は、用量レベルは異なることになる。両性から得られたNOAELの内、最も低いNOAELのみを記載する。

発がん性:すべての発がん性試験の評価から得られたヒトのリスク評価のための総合的な結果を表現しなければならない（例えば、「発がん性なし」）。増加が見られた腫瘍及び動物種を記載することは重要である（例えば、ラットに肝腺腫及び甲状腺腫、マウスに膀胱癌）。「弱い発がん性がある」と記しても有用ではない。ヒトには関係しない腫瘍発生頻度の増加があった場合は、簡単な理由が必要である（例えば、系統特異的な影響、ラットの他の系統やマウスでは見られず）。機序の研究の結果は重要となりうる。例えば、結果が、腫瘍の作用様式に閾値があることを示し、したがって、腫瘍促進能が最高用量レベルに限定される場合である。そのような事例では提案するADIに関して、発がん性に対する追加の安全幅について言及してもよいかもしれない。

生殖毒性

生殖における標的/クリティカルエフェクト:この項は複数世代試験から生じる、親動物ではなく繁殖に関する懸念事項を記述するために用いられる（例えば、OECD 415 and 416）。クリティカルエフェクトは繁殖影響に関するNOAELの根拠となるものである。親動物に対する影響（例えば、体重又は接餌量の減少）は、急性RfDを求めるのに親動物毒性が用いられない限り、記す必要はない。さらに、親動物で確認された繁殖成績に重要な影響（例えば、流産率、胎盤重量、精子数減少、発情周期延長）について記載する。

繁殖影響が親動物にも毒性を示す用量でのみ見られた場合は、そのことを示さなければならない（例えば、「親動物に毒性を示す用量で同腹児数の減少及びF₁及びF₂出生児の生存指数の減少」*）。親動物で非繁殖毒性影響が見られた用量以下で見られた繁殖影響を記すことが非常に重要である。

*原文はincreased viability indexであるが、文脈からdecreased viability indexの誤りと判断した。

繁殖に関する最も低い適切なNOAEL:複数世代試験より生じた繁殖影響あるいは出生児への影響に関する最も低い適切なNOAELを示す。通常これらの試験では化合物を混餌投与するため、餌中の濃度（ppmで）と同等量又は相当量の両方を示さなければならない。例えば、15ppm（1 mg/kg体重/日に相当）。ADIあるいは急性RfDを求める際に親動物のNOAELを用いる場合にのみ、親動物のNOAELの記載が必要である。“同等”の用量レベル（摂取量と体重から推定）は出生児と親動物では異なるため、親動物と出生児の両方に対して相当量（変換係数を用いて推定）を挙げる方が良いであろう。

発生における標的/クリティカルエフェクト:胚毒性、胎児毒性及び催奇形性を含む発生毒性試験（例えばOECD 414）において観察された主な標的及び/又はクリティカルエフェクトを示さなければならない。母動物毒性影響（例えば、体重又は摂取量の減少）については記載する必要はない。しかし、

繁殖成績にとって重要な母動物への影響（例えば、流産率、胎盤重量）については記載すべきである。母動物に対しても毒性を示す用量で発生影響が見られた場合は、例えば、「母動物毒性用量で骨化の遅延」と記載する。親動物に毒性を示す用量レベルを下回る用量で見られた発生影響を記載することが非常に重要である（例えば、母動物への毒性用量レベル未満で奇形（口蓋裂、水頭症））。主なクリティカルエフェクトが単一動物種でのみ見られたかを記載することは重要であろう（例えば、ウサギのみ）。

発生に関する最も低い適切なNOAEL:最も感受性の高い種を用いた発生毒性/催奇形性試験（例えば、OECD 414）で見られた発生影響に関する最も低い適切なNOAELのみを記載する。

神経毒性/遅発性神経毒性

急性神経毒性及び/又は遅発性神経毒性に関する特別試験の主な結果をまとめ、適切なNOAELを記載しなければならない。データの提出がない場合は、「データなし」の記載で十分であるが、他の試験データの質から説明できる場合は、「他の試験からも懸念なし」という追記も役に立つ。有機リンやカーバメートといった既知の神経毒性物質と構造的に関連性がない化合物であり、また神経毒性を示唆するような臨床兆候が観察されていない場合は、神経毒性に関する特別試験の実施に正当な理由はないであろう。

その他の毒性試験

代謝産物に対する特別試験、観察された影響（例えば、免疫毒性、酵素誘導、内分泌変調（endocrine modulation））に関する機序研究（mechanistic study）の主な結果を要約しなければならない。データの提出がない場合は、「データなし」の記載でよい。同様に、さらにデータが必要な場合はその旨を記載するのが適切である。もしADI又は急性RfDがこの項にある試験から導かれた場合は、その試験の記載及びNOAELの特定が必要である。

医療データ

製造工場職員及び製造過程で暴露した人に対する医学的監視、直接的な臨床観察、一般集団の暴露から生じた中毒及び疫学調査を含む、関連するすべての医療データを要約しなければならない（例えば、製造職員の健康に有害影響なし）。データの提出がない場合は、「データなし-研究を要する」の記載でよい。新規農薬では通常そういったデータが手に入らない。その場合は「新規農薬であるため情報なし」と書いてもよい。その他の適切な記述は以下のとおりである。

- ・ 「製造職員の健康に有害影響なし」
- ・ 「製造工場労働者、農業労働者、又は消費者に有害影響の証拠なし」
- ・ 「製造において有意な影響なし、また中毒の事例なし」
- ・ 「皮膚及び呼吸器への刺激あり。自殺及び事故による致死性中毒の報告多数あり」

- ・ 「労働者に皮膚刺激性/感作性の報告あり。消費者に有害影響の証拠なし」
- ・ 「製造工場職員の医学的監視で毒性学的懸念の証拠なし。利用可能な疫学データはヒトの暴露と癌の因果関係の判定には不十分」

まとめ

ADI： ADIに関する以下の情報を記載しなければならない。0からその値（mg/kg体重表記）、ADIの根拠となった試験、及び適用した安全係数。

急性参照用量： 急性参照用量に関する以下の情報を記載しなければならない。値（mg/kg体重表記）、急性RfDの根拠となった試験、及び適用した安全係数。農薬の特性に基づいて急性RfDを設定しなかった場合は、「設定なし（不要）」の記述を含める。

重要な評価指標のまとめ

哺乳動物における吸収、分布、排泄及び代謝

経口吸収の速度及び程度

経皮吸収

分布

蓄積の可能性

排出の速度及び程度

動物における代謝

毒性学上重要な化合物

急性毒性

ラット経口LD₅₀ラット経皮LD₅₀ラット吸入LC₅₀

皮膚感作性（用いた試験法）

短期毒性

標的/クリティカルエフェクト

最も低い適切な経口NOAEL

最も低い適切な経皮NOAEL

最も低い適切な吸入NOAEL

遺伝毒性

長期毒性及び発がん性

標的/クリティカルエフェクト

最も低い適切なNOAEL

発がん性

繁殖毒性

繁殖における標的/クリティカルエフェクト

繁殖における最も低い適切なNOAEL

発生における標的/クリティカルエフェクト

発生における最も低い適切なNOAEL

神経毒性/遅発性神経毒性

医療データ

まとめ

	値	試験	安全係数
ADI			
急性参照用量			

別添K

極めて重要な経口毒性試験の表によるまとめ

工業マイクロブタニルを用いた極めて重要な経口毒性試験のまとめ

種 (系統) 動物数	期間 (純度)	用量レベル	NOAEL (mg/kg 体重/ 日)	LOAEL (mg/kg 体重/ /日)	クリティカルエフェクト	引用文献
短期試験						
マウス (CrI:CD-1(ICR)BR) 1群当たり各性10匹	3ヶ月間 (純度 81.1%)	0、3、30、100、300、 1,000、3,000、10,000 ppm、雄では0、0.4、 1、5、4、8、14、43、 130、540、2,000 mg/kg 体重/日相当、雌では 0、0.6、2.1、6.9、23、 66、230、710、2,000 mg/kg 体重/日相当	43	130	1,000 ppm：肝細胞炎症(hepatocytic inflammation)、小葉中心性肥大(centrilobular hyper trophy)及び壊死(necrosis)、肝重量の増 加、SGPT 及び MFO 活性の上昇、コレステ ロール減少、好酸球増多症(eosinophilia)の増 加 3,000 ppm：副腎束状帯の肥大、体重減少、 SGOT 増加、グルコースの減少、脾臓リン パ球の壊死の僅かな増加 10,000 ppm：糞便量減少(few feces)、血液学 的及び血液化学的变化、胆汁管増殖、腎皮 質尿細管細胞の色素増加、胸腺及び腸間膜 リンパ節のリンパ球壊死、子宮の未熟及び	Golman et al, 1986

					黄体嚢胞の欠損、皮膚の細胞増殖の増加	
ラット(COBS CD(SD)BR) 1群当たり各性10匹	3ヶ月間 (純度 81.1%)	0、10、30、100、300、 1,000、3,000、10,000 ppm、雄では0、0.5、 1.6、5.2、15、52、160、 580、1,700 mg/kg 体 重/日相当、雌では0、 0.7、2.0、6.9、20、 66、200、660、1,800 mg/kg 体重/日相当	5.2	15	300 ppm : MFO 活性の増加 1,000 ppm : 肝重量及び小葉構造の増加 3,000 ppm : 体重減少、コレステロール、肝 細胞の肥大及び壊死の増加、腎臓鬱血(renal congestion)及び上皮の色素沈着を伴う腎臓 重量の増加、副腎、子宮、甲状腺及び胸腺 の病理組織的変化 10,000 ppm : 摂餌量の減少、僅かな血液学 的変化、GGT の増加、肝臓クッパー細胞の 色素沈着*、肝細胞の空胞化及び凝固壊死 (coagulative necrosis)、脾臓中の色素増加及 び慢性肺肺炎(chronic alveolitis) 30,000 ppm : 100%死亡	O'Hara & Didonato, 1984
長期毒性/発がん性試験						
マウス (CrI:CD-1(ICR)BR) 1群当たり各性110 匹 中間と殺 長期段階 : 3 及び 6	2年間 (純度 90.4%)	0、20、100、500 ppm、 雄では0、2.7、14、 70 mg/kg 体重/日相 当、雌*では0、3.2、 16、85 mg/kg 体重/ 日相当	2.7	14	100 ppm : MFO 活性の増加 500 ppm : SGPT の増加、肝重量増加、肝細 胞肥大、門脈周囲の空胞化(perportal vacuolation)、クッパー細胞の色素沈着、肝 細胞の壊死及び変化 (着色及び寸法)	Goldman and Harris, 1986a

カ月目に1群当たり 各性10匹、12か月 目に1群当たり各性 20匹						
発がん段階:24か月 目に1群当たり各性 70匹						
繁殖毒性						
ラット (Crl:CD(SD)BR) 1群当たり各性25匹	2世代(同 腹児2セッ ト/世代) 交配前8週 間 (純度 84.5%)	0、50、200、1,000 ppm、雄では0、3.6、 15、74 mg/kg 体重/ 日相当、雌では0、 4.3、17、87 mg/kg 体 重/日相当	3.6	15	200 ppm: 肝重量増加、肝細胞肥大、死産児 の増加 1,000 ppm: 親動物及び出生児の体重減少、 親動物の摂餌量減少、出産雌数の減少及び 平均出生児/同腹児の減少、雄の生殖器官へ の影響(精巣及び前立腺の委縮、精子数減 少及び/又は副睾丸の壊死性精母細胞	Costlow and Harris, 1985
催奇形性						
ラット (Crl:CD(SD)BR) 1群当たり25匹の交 尾した雌	妊娠6~15 日 (純度 84.5%)	0、31、94、310、470 mg/kg 体重/日	9431	31,094	母動物: 310 mg/kg 体重/日: 臨床兆候 470 mg/kg 体重/日: 体重減少 発生: 94 mg/kg 体重/日: 生存率の減少、吸収率の 増加	Costlow and Kane, 1984a

					310 mg/kg 体重/日：肋骨の骨格変異の発生増加（第 7 頸肋、第 14 痕跡状過剰肋骨）	
ウサギ(NZW) 1 群当たり 18 羽の人工授精した雌	妊娠 7~19 日 (純度 90.4%)	0、20、60、200 mg/kg 体重/日	2,060	60,200	母動物： 80 mg/kg 体重/日：体重低下 200 mg/kg 体重/日：臨床兆候 発生： 200 mg/kg 体重/日：流産の増加、全同腹児の吸収、同腹児当たりの吸収の増加、同腹児数及び胎児重量の減少	Costlow and Kane, 1984d

*原文では pigment であったが、pigmentation の誤りと判断した。

*原文では male とあったが、female の誤表記であると考えられたため

略称

略称	正式名称（英語）	日本語訳
WHO	World Health Organization	世界保健機関
JMPR	the joint FAO/WHO meetings on pesticide residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
IPCS	International Programme on Chemical Safety	国際化学物質安全性計画
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level	最小毒性量
ADI	acceptable daily intake	一日摂取許容量
PC	personal computer	パーソナルコンピューター
ISO	International Organisation for Standardisation	国際標準化機構
FAO	Food and Agriculture Organisation of the United Nations	国際連合食糧農業機関
GLP	Good Laboratory Practice	優良試験所基準
QA	Quality Assurance	品質保証
U.S.	United States	合衆国
LD50	1 ethal dose 50	50%致死量
LC50	lethal concentration 50	50%致死濃度
ppm	parts per million	百万分率
mg	milligram	ミリグラム
kg	kilogram	キログラム
bw	body weight	体重
RfD	reference dose	参照容量
et al	et alia	その他
etc	et cetera	など
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際がん研究機関
BIBRA	British Industrial Biological Research Association,	英国産業生物学研究協会
IL	Illinois	イリノイ州
USA	United States of America	アメリカ合衆国
MD	Maryland	メリーランド州
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology	米国実験生物学会連合

略称	正式名称（英語）	日本語訳
CT	Connecticut	コネティカット州
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣 由来の樹立細胞株
HGPRT	hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase	ヒポキサンチン・グアニン・ホ スホリボシルトランスフェラ ーゼ
Co	company	会社
NY	New York	ニューヨーク州
TN	Tennessee	テネシー州
vol	volume	巻
Inc	incorporated	法人
EPA	Environmental Protection Agency	環境保護庁
DC	District of Columbia	コロンビア特別区
CDF		
F-344	Fischer 344	フィッシャー344
CrIBR	Charles River. Breeding Laboratories	チャールズ リバー ブリーデ ィング ラボラトリーズ
M	male	雄
F	female	雌
i.p.	intraperitoneal	腹腔内
SOPs	standard operating procedures	標準操作手順
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
°C	degrees Celsius	セルシウス度
i.e.	id est	すなわち
e.g.	exempli gratia	たとえば
TRIS	tris(hydroxymethyl)aminomethane	トリスヒドロキシメチルアミ ノメタン
pH	potential Hydrogen	水素イオン指数
DTNB	5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic acid	5,5'-ジチオビス(2-ニトロ安息 香酸)
DTNA	dithionitrobenzoic acid	ジチオニトロ安息香酸
mM	millimole	ミリモル
ISDS	International Serials Data System	国際逐次刊行物データシステ ム

略称	正式名称（英語）	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日許容摂取量
ADME	Absorption/Distribution/Metabolism/Excretion	吸収/分布/代謝/排泄
CCPR	Codex Committee on Pesticide Residues	コーデックス残留農薬部会
CO ₂	Carbon Dioxide	二酸化炭素
Cmax	Maximum Concentration	最大濃度
DMSO	Dimethylsulphoxide	ジメチルスルホキシド
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
GLP	Good Laboratory Practice	優良試験所基準
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC ₅₀	50% Lethal Concentration	半数致死濃度
LD ₅₀	50% Lethal Dose	半数致死量
LOAEL	Loewest Observed Adverse Effect Level	最小毒性量
MRL	Maximum Residue Limit	最大残留基準値
MTD	Most Tolerated Dose	最大耐容量
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
NR	Not Reported	報告なし
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development	経済開発協力機構
QA	Quality Assessment	品質アセスメント
RfD	Reference Dose	参照用量
WHO	World Health Organization	世界保健機関
ppm	parts per million	百万分の一

和訳②

U.S. Environmental Protection Agency

RISK CHARACTERIZATION

HANDBOOK

EPA 100-B-00-002 December 2000

米国環境保護庁

リスク特性解析ハンドブック

EPA 100-B-00-002 2000 年 12 月

ウェブサイト : <http://www.epa.gov/spc/2riskchr.htm>

和訳②リスク特性解析ハンドブック 目次

和訳②.....	85
1. リスク特定解析概論	102
1.1 概観	102
1.2 リスク特定解析を理解する	107
1.3 リスク特定解析の原則.....	112
1.4 TCCR 原則の概観	117
1.5 リスク特定解析における人や組織の役割	118
2. リスク評価及びそのリスク特定解析の作成・計画とスコーピング	125
2.1 概観	125
2.2 計画及びスコーピング	125
2.3 リスク特定解析に関する類型学	129
3. リスク特定解析の要素	132
3.1 概観	132
3.2 リスク特定解析の要素	132
3.3 研究が完成するまで、決定は遅らせるべきか?	142
4. リスク特定解析・関連成果物	143
4.1 概観	143
4.2 リスク特定解析の成果物	143
4.3 リスク特定解析成果物のための読者	145
4.4 リスク特定解析の書式及び長さ	147
5. 意思決定者に報告すること.....	149
5.1 概観	149
5.2 意思決定における科学.....	149
5.3 意思決定の要因	149
5.4 非科学的要因の判定	152
6 行政上の課題.....	153
6.1 概観	153
6.2 リスク特定解析記録	153
6.3 予算計画	154
6.4 法的考慮	154
6.5 リスク特定解析ハンドブックの査読	155
件名索引.....	156
別添 A	161
別添 B	167
別添 C	193
別添 D	219
別添 E.....	241

米国環境保護庁

リスク特定解析ハンドブック

EPA 科学政策評議会の一グループである
リスク特定解析実施中核チームメンバーによって、
米国環境保護庁のために作成された

主 著 者

John R. Fowle III, Ph. D.

科学諮問委員会

長官室

Kerry L. Dearfield, Ph. D.

科学政策課

究開発局

科 学 政 策 評 議 会

米国環境保護庁

ワシントン、 DC 20460

免責条項

この文書は、米国環境保護庁の政策に従ってレビューされ、出版及び流通の承認を受けた。商標名や商品の記載は、使用のために、推奨、又は推薦するものではない。

目次

まえがき	vii
謝辞	x
このリスク特定解析ハンドブックの概観	1
リスク特定解析ガイドの基本構造の概要	2
リスク特定解析ガイド	3
1. リスク特定解析概論	5
1.1 概観	5
1.2 リスク特定解析を理解する	10
1.2.1 リスク特定解析とは、何であるか？	10
1.2.2 環境リスク評価の一部として書かれたリスク特定解析は、人の健康リスク 評価の一部として書かれたものと異なるか？	11
1.2.3 リスク評価とリスク特定解析は、同一か？	13
1.2.4 リスク特定解析とリスクコミュニケーションは、同一であるか？	13
1.2.5 規制開発プロセスにおけるリスク特定解析の価値は、何であるか？	13
1.2.6 規制交渉におけるリスク特定解析の役割は、何であるか？	14
1.2.7 リスク特定解析に、査読は、必要であるか？	14
1.3 リスク特定解析の原則	14
1.3.1 透明性に関する基準は、何であるか？	15
1.3.2 明確さに関する基準は、何であるか？	16
1.3.3 整合性に関する基準は、何であるか？	17
1.3.4 合理性に関する基準は、何であるか？	18
1.4 TCCR 原則の概観	19
1.5 リスク特定解析における人や組織の役割	20
1.5.1 リスク特定解析に関する最終的な説明責任は、誰であるか？	20
1.5.2 リスク特定解析に、EPA 職員の誰が関与するか？	20
1.5.3 リスク評価者としての私の責務は、何であるか？	20
1.5.4 リスク管理者としての私の責務は、何であるか？	22
1.5.5 1.5.5 リスク特定解析政策は、リスク評価者に何を伝えているか？	24
1.5.6 リスク特定解析は、どのようにリスク評価者を支援するか？	24
1.5.7 リスク特定解析は、どのようにリスク管理者を支援するか？	24
1.5.8 どの局/管区又は他の庁が、リスク特定解析を書く責任を有するか？	25
1.5.9 EPA にリスク評価を提出する組織の責務は、何であるか？	25

1.5.10 科学政策評議会の役割は、何であるか？	26
2. リスク評価及びそのリスク特定解析の作成・計画とスコーピング	27
2.1 概観	27
2.2 計画及びスコーピング	27
2.2.1 計画とスコーピングの間に、あなた方は、何を議論すべきであるか？	28
2.2.2 計画とスコーピングの議論では、リスク評価結果は、何であるべきかに、焦点を合わせるべきか？	29
2.2.3 計画とスコーピングから明らかになる可能な成果物は、何であるか？	29
2.2.4 計画とスコーピングの便益は、何であるか？	30
2.2.5 誰が、計画とスコーピングを行うのか？	31
2.2.6 リスク評価者/リスク管理者の話し合いは、いつ終わるのか？	31
2.3 リスク特定解析に関する類型学	31
3. リスク特定解析の要素	35
3.1 概観	35
3.2 リスク特定解析の要素	35
3.2.1 強調」や数値は、リスク特定解析であり得るか？	36
3.2.2 リスク特定解析の準備をするために、リスク評価プロセスの間に、どのような重要な情報が、確認される必要があるか？	37
3.2.3 私は、このリスク評価において、推定されたリスクを、他の類似したリスクに関する脈絡の中に、どのように置くか？	37
3.2.4 私は、影響を受けやすい集団、生態系、及び種に、どのように取り組むか？	38
3.2.5 科学的仮定とは何か、そして、それにより、どのように対処するか？	39
3.2.6 政策選択とは何か、そして、それにより、どのように対処するか？	40
3.2.7 私は、変動性に、どのように取り組むか？	40
3.2.8 私は、不確実性に、どのように取り組むか？	40
3.2.9 バイアス及び展望に、私は、どのように対処するか？	41
3.2.10 強みと弱みに、私は、どのように対処するか？	41
3.2.11 持ち越すために、主要な結論は、何であるか？	42
3.2.12 私は、検討された代替案を、どのように説明するか？	43
3.2.13 私は、必要とされる研究について、どのように対処するべきか？	43
3.3 研究が完成するまで、決定は遅らせるべきか？	44
4. リスク特定解析・関連成果物	45

4.1	概観	45
4.2	リスク特定解析の成果物	45
4.2.1	技術的リスク特定解析とは、何であるか？	46
4.2.2	リスク管理者のために、私が作成できるリスク特定解析成果物は、 何であるか？	46
4.2.3	一般公衆のようなその他の読者のために、私が準備できるリスク特定解析 成果物とは、何であるか？	47
4.3	リスク特定解析成果物のための読者	47
4.3.1	リスク特定解析成果物のための読者は、誰であるか？	47
4.3.2	私は、あらゆる読者に対して、たった一つのリスク特定解析成果物を 使用することができるか？	48
4.3.3	異なった読者のために、どのくらいの技術的詳細さが、 必要とされるか？	48
4.3.4	私は、簡略化できないひと組のリスク特定解析情報が、すべてのリスク 判定成果物に持ち越されることを、どのように保証するか？	49
4.4	リスク特定解析の書式及び長さ	49
4.4.1	リスク特定解析のための標準的な書式はあるか？	49
4.4.2	リスク特定解析に関する適切な長さは、何であるか？	50
5.	意思決定者に報告すること	51
5.1	概観	51
5.2	意思決定における科学	51
5.2.1	リスク評価は、意思決定を支えるただ一つの原動力であるか？	51
5.3	意思決定の要因	51
5.3.1	意思決定に影響する主要因子は何であるか？	51
5.4	非科学的要因の判定	54
5.4.1	経済的又はその他の非リスク評価は、リスク特定解析に従うか？	54
5.4.2	TCCR の原則は、その他の要因の判定に、適用されることが できるか？	54
6.	行政上の課題	55
6.1	概観	55
6.2	リスク特定解析記録	55
6.2.1	リスク特定解析記録とは、何であるか？	55
6.2.2	リスク特定解析記録は、どのように、リスク特定解析プロセスを改善するか？	55
6.2.3	リスク特定解析記録は、どこに、及びどのくらいの期間、 保管されるべきであるか？	56

6.3	予算計画	56
6.4	法的考慮	56
6.4.1	リスク特定解析政策からの法律上の面倒な問題があるか？	56
6.4.2	法律上の助言は、必要とされるか？	56
6.5	リスク特定解析ハンドブックの査読	57
件名索引		59
一般的に用いられる頭字語		61
付属文書 A		A-1
	リスク特定解析に関する政策	A-1
付属文書 B		B-1
	Waquoit 湾 事例研究	B-1
付属文書 C		C-1
	汎用ケトン(GENERIC KETONE) 事例研究	C-1
付属文書 D		D-1
	ミテック(MITEC) 事例研究	D-1
付属文書 E		E-1
	ミドロジアン(MIDLOTHIAN) 事例研究	E-1
付属文書 F		F-1
	リスク特定解析に関する参考文献	F-1
	EPA リスク評価ガイドラインに関する参考文献	F-2

まえがき

このハンドブックは、米国環境保護庁(EPA)職員及び管理者ならびにその他のために、リスク特定解析(risk characterization)の手引書として、科学政策評議会(Science Policy Council、SPC)によって、作成された。この手引書に従って、1992年2月のEPA組織内リスク特定解析政策を基盤として改善された1995年5月のリスク特定解析政策(Risk Characterization Policy)が実施された。1992年及び1995年の文書は、以下のように、指摘している。すなわち、「科学的不確実性は紛れもない事実である…信頼性のある結論とそれに関連した不確実性のバランスのとれた議論は、それぞれの評価の全体的な信頼性を損なうのではなく、むしろ向上させる…」。両文書においては、科学の役目とは情報を与えることであって、意思決定することではないと指摘している。これは、EPAやその他の大きなリスク評価及び管理団体では認識されている。しかし、一方、これらの団体においては、(意思)決定に通じる法的、経済的、社会的、及びその他の非科学的要因を、必ずしも明確に強調することなく、建前として評価数値を(意思)決定にしばしば用いている。

当初より、この政策の実施は、EPAでの意識改革が必要であり、この意識改革は上部からの強制では効果的に広まらなないと認識されていた。そのため、EPA全体のリスク評価者、リスク管理者、上級政策決定者などのEPAのキャリア職員が参加するように、あらゆる努力がなされた。そして、すべての局や管区から数百名におよぶ職員が、直接参加するほどの画期的な努力であった。政策を実施するための最初の努力を指導、指揮するために、リスク特定解析実施チーム(Risk Characterization Implementation Team)が発足され、そのメンバーは、総務室(Office of General Counsel)を含むすべての管区及び計画局(Program Office)から構成された。

単一のガイダンス文書を作成するために、その決定に導いた話し合いの間、SPCは、手引きが理解しやすく、またその実施を確実にするために、道具及び事例研究が必要であると云うことを計画局及び管区から聴取した。このハンドブックは、EPAのリスク評価者及びリスク管理者が、リスク特定解析プロセスを透明性(transparent)のあるものにして、リスク特定解析成果物が、明確さ(clear)及び整合性(consistent)があり、合理性(reasonable)(TCCR)のあるものにするために役立つ、一つの中心的ガイダンスを提供している。TCCRは、良いリスク特定解析(risk characterization)のための基本的な原則となった。リスク特定解析(risk characterization)の要素(その中には、例えば、重要な結果、政策選択、不確実性及び変動性)は、EPAのどんなリスク評価も有益なものにするため、良いリスク特定解析(risk characterization)が包含すべき要点を分かりやすいやり方で説明している。

「私が、誰かに、私のために、馬を買いに行かせたとしたら、私は、彼が、その馬の尾に何本毛があるかではなく、その馬の重要点について話すことを期待している。」 アブラハム・リンカーン

《ページ viii》

このハンドブックは 2 部に分かれている。第一部は、リスク特定解析ガイダンスそれ自体である。第二部は、別添であり、リスク特定解析政策、事例研究、及び参考文献により構成されている。

前述したとおり、このハンドブックは、SPC とそのリスク特定解析チーム (Risk Characterization Team) の指導のもとに、EPA の全域にわたって、数百名の寄与により作成された。彼らは、この取り組みを達成するために、不可欠であった。また、主な著者である Jack Fowle と Kerry Dearfield の努力と粘り強さがこのハンドブックの作成を現実化させたことを特筆したい。最近、退官した SPC の事務局長である Dr. Dorothy Patton の思慮的で有益な協力にも感謝したい。EPA は、彼女の指導、忍耐、協力を感謝している。

私が、このリスク特定解析ハンドブック (Risk Characterization Handbook) を提示することは、大変大変喜ばしいことである。

Norine E. Noonan, Ph.D.

局長 (Assistant Administrator)

研究開発局 (Office of Research and Development)

科学政策評議会(Science Policy Council)

W. Michael McCabe, OA, Chair	Norine Noonan, ORD, Vice-Chair
Donald Barnes, OA	Robert Brenner, OAR
Tudor Davies, OW	Steven Galson, OPPTS
Sylvia Lowrance, OECA	Albert McGartland, OPEI
William Muszynski, Region 2	Michael Ryan, OCFO
Michael Shapiro, OSWER	Elaine Stanley, OEI
Ramona Trovato, OCHP	

科学政策評議会運営委員会(Science Policy Council Steering Committee)

Donald Barnes, OA	Michael Brody, OCFO
Reginald Cheatham, OEI	Patricia Cirone, Region 10
William Farland, ORD	Michael Feldman, OCFO
Penelope Fenner-Crisp, OPPTS	Michael Firestone, OCHP
Jerri-Anne Garl, Region 5	Peter Grevatt, OSWER
Roland Hemmett, Region 2	Kate Mahaffey, OPPTS
Carl Mazza, OAR	James Nelson, OGC
Jennifer Orme-Zavaleta, ORD	Peter Preuss, ORD
Larry Reed, OSWER	Joseph Reinert, OPEI
Rosemarie Russo, Region 4	Vanessa Vu, ORD
Mary Ellen Weber, OPPTS	Jeanette Wiltse, OW
William Wood, ORD	

科学政策評議会職員(Science Policy Council Staff)

Edward Bender	Kerry Dearfield	James Rowe

謝辞

リスク特定解析実施中核チーム(Risk Characterization Implementation Core Team)及び EPA の局や管区から数百名の EPA 職員を含む様々な人々がリスク特定解析 (risk characterization) を施行するための取り組みに参加し、最終的に、このハンドブックに結実した。ここでは、枚挙にいとまがないが、私どもは、Don Barnes, David Bennett, Carol Braverman, Maggie Breville, Penny Fenner-Crisp, Jim Kariya, Barnes Johnson, Mary McCarthy-O'Reilly, Edward Ohanian, Dorothy Patton, Peter Preuss, Margaret Stasikowski, and Jeanette Wiltse に、特別な感謝を表したい。

以下の方々は、事例研究の作成に尽力された：

Waquoit 湾(Bay)

- a) Jennifer Orme-Zavaleta
- b) Suzanne Marcy
- c) William van der Schalie

汎用ケトン(Generic Ketone)

- a) Jennifer Seed
- b) Vanessa Vu

ミテック(Mitec)

- a) Debbie McCall
- b) Christina Scheltema

ミドロジアン(Midlothian)

- a) Gerald Carney
- b) Jeffery Yurk

米国環境保護庁

このリスク特定解析ハンドブックの概観

リスク特定解析ハンドブック(Risk Characterization Handbook)は、EPA のリスク評価者及びリスク管理者がリスク特定解析 (risk characterization) を行う上での中心的なガイダンスとして作成された。リスク特定解析政策は、**透明性(transparent)**のあるプロセス、及び**明確さ(clear)**、**整合性(consistent)**、ならびに**合理性(reasonable)** のあるリスク特定解析成果物を要求している。すべてのリスク評価は、リスク特定解析結果を有し、効果的な判定は、透明性、明確さ、整合性、及び合理性によって決まる(TCCR)。よって、TCCR は、リスク特定解析 (risk characterization) が成功するための鍵である。

このハンドブックは 2 部に分かれている：

効果的な判定は、透明性、明確さ、整合性、及び合理性によって決まる(TCCR)。

1. リスク特定解析ガイド

リスク特定解析ガイドは、リスク評価者、リスク管理者、及びその他の政策決定者がリスク特定解析 (risk characterization) の目的及び原則、リスク評価に関する計画とスコーピングの重要性、リスク特定解析 (risk characterization) において考慮すべき欠くことのできない要素、リスク管理者による政策決定で考慮すべき要因、及び様々な読者のために必要となるリスク特定解析 (risk characterization) の形式などを提供するように企画されている。その他に、リスク特定解析 (risk characterization) における様々な行政上の詳細な議論によって、このガイドは完成されている。

次のページでは、リスク特定解析ガイドの基本的な構造が、概要や表によって説明されている。

2. 別添

別添には、リスク特定解析政策及び事例研究が掲載されている。事例研究では、リスク特定解析ガイドに説明された原則に基づいて行われたリスク特定解析 (risk characterization) の例が含まれている。また、読者のために、参考文献も提供されている。

リスク特定解析ガイドの基本構造の概要

- **第 1 章** すべての読者に、TCCR の詳細を含むリスク特定解析（risk characterization）全般に対する序文が、提供されている。
- **第 2 章－第 4 章** リスク特定解析（risk characterization）における計画及びスコーピングから、最終結果までの一連の流れが説明されている。下の表には、作業工程の基礎的な流れ及びリスク評価ガイドラインが、この一連の流れのどこに当てはまるかが、示されている。
- **第 5 章** すべての読者のために、政策決定における科学とリスク評価の役割が、手短に論じられている。
- **第 6 章** EPA のリスク評価者とリスク管理者のために、彼らの絶対不可欠な役割と活動について、説明されている。

	第 2 章	リスク評価ガイドライン*	第 3 章	第 4 章	
成果物(products)	⇒ - 計画とスコーピング - 概念モデル - 分析計画	⇒ ⇒ ⇒ - 危害要因特定 - 用量反応評価 - 暴露評価	⇒ ⇒ ⇒ 統合的な分析を含めたリスク特定解析	⇒....⇒⇒ 要約	⇒ コミュニケーションの一例
読者	- リスク管理者 - リスク評価者	- リスク評価者 ↕ 対話 - リスク管理者	- 査読者 - リスク評価者	リスク管理者	一般公衆
査読	査読の対象	部分的に査読の候補	通常、査読のための主要な作業結果		

*リスク評価ガイドラインは、このハンドブックでは取り扱われていない。ガイドラインは、EPA におけるリスク評価プロセスの一部であるために、この表に言及されている。

米国環境保護庁

リスク特定解析ガイド

1. リスク特定解析概論

1.1 概観

米国環境保護庁(U.S. EPA)においては、政策決定に情報を提供することに役立たせるため、多くの判断と不確実性を有する多大な科学データと分析を必要とする評価プロセスを経由して、環境リスク評価を行っている。EPA は、環境物質への暴露に対するリスク評価を進めるために、ガイドラインをすでに公表している(本文書の末尾の EPA リスク評価ガイドライン(Risk Assessment Guidelines)の文献参照)。このような評価は、リスク特定解析 (risk characterization) で締めくくられる。私どものリスク特定解析 (risk characterization) に関する理解は、長年に亘って発展してきた。

リスク特定解析 (risk characterization) に対する最初の主要な言及は、1983 年に全米科学アカデミー (NAS) の 米国学術研究会議(NRC)によって出版された連邦政府におけるリスク評価：プロセスを管理する(一般に「Red Book」と呼ばれている)に見いだされる。その中で、リスク特定解析 (risk characterization) は、以下のように定義されている。

「…暴露評価で説明されているヒトの暴露の様々な状況のもとで、健康影響の発生率を推定するプロセスである。リスク特定解析 (risk characterization) は、暴露評価と用量反応評価を結びつけることによって、実施される。前のステップにおける不確実性は、要約された影響として、このステップにおいて説明される。」

この定義においては、リスク評価プロセスを透明にする方法は、十分に発展してはいないし、又は明白でもない。

次の年の 1984 年に、EPA は、リスク評価と管理：意思決定に関する枠組みを公表した。そこにおいて、リスク特定解析 (risk characterization) は、以下のような場として説明されている。

「規制に関して検討されている状況において、最終的に、特定の暴露に関連するリスクを推定する場である。最終的な計算は、単純であるが(暴露×影響力、又はユニットリスク (unit risk))、この情報が、提示される方法が重要である。最終評価においては、注目を集めている決定に関連するすべての情報を提示すべきである。それには、以下のような要因が含まれる。すなわち、プロセスのそれぞれのステップに関する本質(nature)及び証拠の重み(weight of evidence)、推定された構成要素の不確実性(uncertainty)、様々な母集団のセクターにわたるリスク分布(distribution of risk)、推定に含まれる仮定などである。」

リスク評価値(risk assessment number)に達することが、強調されている。しかし、一方では、次のような取り組みに、より重点が置かれている。すなわち、リスク評価プロセスを透明にすること、評価の強みと弱みに関する詳細な説明、及び評価の範囲内で、可能性のある代案を提供することである。

EPA のリスク評価における信頼及び一般公衆の理解を維持するために、適正なリスク特定解析 (risk characterization) に対する懸念から、前副長官である Henry Habicht は、1992 年 2 月 26 日に、リスク特定解析 (risk characterization) に関する EPA 全体の政策を発令した。その中で、彼は、次のように強調した。

「科学的不確実性は紛れもない事実である(そして)…信頼性のある結論とそれに関連した不確実性に関するバランスのとれた議論は、それぞれの評価の全体的な信頼性を損なうものではなく、むしろ強化する。…」

米国産業衛生審議会(AIHC)が、1992 年に公表した「リスク特定解析 (risk characterization) を改善する」では、リスク特定解析 (risk characterization) を改善する方法が、以下のように勧告されている。

- a) リスク評価プロセスの初めに、リスク特定解析 (risk characterization) の潜在的ユーザーを確認する。
- b) 評価プロセスの早期になされる必要がある意思決定の種類を確認する。
- c) リスク特定解析 (risk characterization) の技術的内容に、可能な限り、リスクに関する複数の局面及び推定値を含有させることによって、潜在的な意思決定の多様性に対して、評価の中身を関連づける。
- d) リスク評価プロセスの間ずっと、リスク評価者とユーザーの間での定期的な双方向コミュニケーションを保証する。
- e) 以下について、将来研究及び組織的研究を行う。すなわち、リスク特定解析 (risk characterization) のメッセージや取り組みの実効性、リスク評価のユーザーにおけるリスクを理解し、伝える能力(risk literacy)を改善する方法、リスクに関する技術情報とその他の社会的価値に関する情報を統合するプロセスなどである。その結果、リスクの社会的側面は、リスク管理の意思決定の正当な部分として認識され、リスク特定解析 (risk characterization) に

において、説明される。

この定義においては、リスク特定解析（risk characterization）の中心は、リスク評価値(risk assessment number)に到達するために、暴露と用量・反応情報を結合させる、純粋に技術的側面を重要視したものから、リスク評価の社会的側面の重要性へと転換した。この政策転換においては、リスク管理の意思決定によって影響を受ける集団に対して、意思決定者がリスク評価の結果を伝達する必要性について、リスク評価者が理解していることを保証するために、リスク評価プロセスの開始から終わりまで、リスク評価者とそのユーザー間での話し合いが必要とされる。

《ページ 7》

NAS は、1994 年の科学と判断(Science and Judgment)の中で、リスク特定解析（risk characterization）の中心を元の概念に戻した。NAS は、リスク特定解析（risk characterization）を次のように定義した。すなわち、

「1983 年の「Red Book」に定義されているように、懸念される物質に関連するどんな危害要因であっても、暴露された人に実現するであろう可能性を定性的に推定するために、リスク評価プロセスの最初の 3 ステップからの情報を統合することである。これは、リスク評価の結果が、表明されるステップである。リスク特定解析（risk characterization）においては、リスクの推定値に関連する不確実性について、十分な議論が包含されるべきである。」

長官 Carol Browner は、1995 年 3 月 21 日に、EPA 全体のリスク特定解析政策(別添 A で見いだされる)を公表することで、EPA のリスク特定解析（risk characterization）の中心的役割について、再確認を行った。その政策では、EPA で実施されるすべてのリスク評価において、リスク特定解析（risk characterization）は、以下の内容を保証することが、要求されている。すなわち、リスク評価プロセスは、透明であり、リスク評価は、明確で合理的である。そして、EPA を横断したプログラムによって作成された同様な範囲の他のリスク評価との整合性があることである。効果的なリスク特定解析（risk characterization）は、リスク評価プロセスの透明性(Transparency)及びリスク評価の成果の明確さ(Clarity)、整合性(Consistency)、及び合理性(Reasonableness)によって、達成される(TCCR)。

1996 年の報告、リスクを理解する(Understanding Risk)の中で、NAS は、リスク特定解析 (risk characterization) の定義を拡大した。NAS は、リスク特定解析（risk characterization）を以下のように定義した。すなわち、

「意思決定者及び利害関係者ならびに影響を受ける者のニーズや関心に対処する、潜在的に有害な状況に関する情報の統合及び要約である。リスク特定解析（risk characterization）は、意思決定への序曲であり、反復的で、分析・熟慮のプロセスである。」そして、NAS は、続けて、

リスク特定解析 (risk characterization) に、次のように言及している。すなわち、リスク特定解析 (risk characterization) とは、「ある特定の暴露から生じる有害な健康又は環境影響の可能性及び証拠の本質及び長所についての情報を体系化、評価及び伝達するプロセス」である。

ここにおいて、NAS は、評価の範囲、不確実性、制限、及び強みを完全に特徴づけること、及び反復的で、分析-熟慮のプロセスにおいて、意思決定者や評価のその他のユーザーと関係を持っている社会的側面について、同程度に重要視している。このプロセスの目的は、意図した目的に対して、評価は有用で、また、理解可能であることを保証することである。

《ページ 8》

リスク評価及びリスク管理に関する大統領諮問委員会(Presidential Commission on Risk Assessment and Risk Management) (CRARM)は、1990 年の改正大気清浄法(Clean Air Act Amendments)によって設置され、1994 年に発足した。CRARM に対する議会の指示は、次のようである。すなわち、リスクに基づいた手法について、より科学的な利用法を開発すること、大気汚染物質の固定汚染源に対して、技術に基づいた規制が取られた後、特に、Section112 に指定された有害大気汚染物質の残留排出に対して、どのように取り扱うかのガイダンスを提供することであった。CRARM は、1997 年に 2 巻に及ぶ報告書を公表した(CRARM, 1997a; CRARM, 1997b)。そして、人や環境に対するリスクを削減する戦略を評価するためと同様に、リスクをより理解して、定量化するために、リスク特定解析 (risk characterization) の重要性について、まとめを行った。CRARM は、以下のように言及している。

「リスク特定解析 (risk characterization) は、健康リスク評価の結果を伝達するための主要な手段である。リスク特定解析 (risk characterization) の多くは、健康リスク評価の結果を伝達するために、リスクの数学的な推定値に依存してきた。そして、科学的見解の範囲を伝えることをしないまま、しばしば、精度の意味については保証することなく伝えてきた。リスク特定解析 (risk characterization) は、リスク評価に馴染みのない読者にとっては、特に理解することが困難であった。効果的なリスク管理は、以下のような情報を効果的に伝達することなくしては、妨げられる。すなわち、誰がリスクにさらされているか、もしかしたら、どのように影響を受けるかも知れないのか、有害作用の重大性や可逆性とは、どのようなものであるかも知れないのか、意思決定に絶対不可欠である予測及びその他の定性的な情報に、リスク評価者は、どの程度、確信しているか。」

EPA におけるリスク特定解析 (risk characterization) に関する努力は、以下に基づいている。すなわち、リスク評価は、政策決定を通知するために、起こり得る環境リスクの本質、大きさ及び可能性について、重要な情報を提供することに関する EPA の理解と同様に、EPA 自身の 1995 年リスク特定解析政策、NAS、大統領諮問委員会、AIHC 及びその他の概念である。1995 年 8 月までに、EPA 計画局及び管区によって、それぞれの部局/管区において実施されるリスク特定解析

(risk characterization) の開発を導くために、リスク特定解析実行計画(Risk Characterization Implementation Plans)が起草された。次の 2 年間にわたって、事例研究に対して、この草案の実行計画プランを検証するため、そして、適切なリスク特定解析 (risk characterization) にまさに必要な要件を解決するために、リスク評価者のための学究的セミナー(colloquia)及びリスク管理者のための円卓会議(roundtables)が開催された。このような行事に、200 名を超える EPA 職員が参加し、それぞれの部局の文化及び経験、ならびにリスク特定解析 (risk characterization) についての展望を EPA の他部局の職員と共有した。その理由は、EPA の他部局の文化及び個人的経験ならびに展望は、しばしば異なっているからである。

もし、EPA が、リスク特定解析政策を、成功裏に実施するとしたら、EPA において、文化を変化させることが必要であることを、EPA は認識していた。リスク特定解析政策においては、透明性(Transparency)、明確さ(Clarity)、整合性(Consistency)、合理性(Reasonableness)、又は最初のセミナーで TCCR として新しく造語された理念が説明される。EPA のリスク評価から流れ出ているさまざまな成果物(例：報告書や状況説明など)は、リスク評価結果をリスク管理者及び一般公衆が理解するために作成されていることから、TCCR の理念は、EPA の日常業務で実践される必要がある。

《ページ 9》

EPA のリスク特定解析 (risk characterization) においては、判定されるリスク評価の本質によって決まる異なった水準の複雑さを仮定している。それぞれのリスク特定解析 (risk characterization) に含まれている情報量は、判定が書かれる評価の種類及び判定が意図している読者によって変化する。リスク特定解析 (risk characterization) の目標は、重要な結果及びその長所と短所を明確に伝達することである。そうすれば、意思決定において、リスク特定解析 (risk characterization) を使用することにより、規則、規制及び協議による合意に関する選択肢を評価するためには、絶対不可欠であるその他の情報の脈絡の中に入ることができる(例：経済、社会的価値、一般公衆の認識、政策など)。1995 年 3 月以来、EPA のリスク特定解析 (risk characterization) の概念は、EPA のリスク評価者や管理者の経験、AIHC、大統領諮問委員会(President's Commission)、そして、NAS の定義、リスクを理解する(Understanding Risk)に基づいて進化してきた。EPA におけるリスク特定解析 (risk characterization) は、リスクについて重要な考察をもたらす、意識的及び意図的プロセスであると見なされている。また、リスクについて重要な考察とは、リスクの可能性と同時に、評価の長所と短所、ならびに、統合された図の中に入っているリスクを、他者はどのように評価したかについての説明などである。統合された図として、リスク特定解析 (risk characterization) では、これらの要因がどのように互いに影響し合うかについて、焦点が置かれている。

リスク特定解析 (risk characterization) に関する議論において、強調された大部分は、人に対する健康リスク評価に集中していたことに注目すべきである。リスク評価及びリスク特定解析

(risk characterization) に関する一般原則は、人に対するものと同様に環境リスク評価にも等しく適用されるということはよく認識されている。EPA の取り組みは、環境リスク評価に関するガイドラインの公表で締めくくられた。このガイドラインには、環境リスク評価におけるリスク特定解析 (risk characterization) に関する議論が含まれている。このハンドブックもこの取り組みを基礎としている。

1995 年以来、EPA を横断して、リスク特定解析 (risk characterization) に役立たせるために、会議に出席したり、様々な文書を使用してきた職員の経験に基づいて、組織全体で一つの文書が必要であると決定された。リスク特定解析ハンドブックは、一般論としては、リスク特定解析政策とともに公表された元のガイドラインやそれに関連する「要素文書(Elements Document)」によって代わるものである。しかし、このハンドブックでは具体的に取り上げられていないが、元のガイドラインで取り上げられているある種のより技術的な側面については (例：1995 年ガイドライン・Section III-暴露評価とリスク因子(risk descriptors))、現在でも適切である。また、このハンドブックは、リスク特定解析方針のみでなく実施計画(草案) (draft Implementation Policy)に見られる理念や方向性を融合して、これらの計画に取って代わっている。しかしながら、EPA の部局及び管区においては、このハンドブックにある情報を補完し、整合性が維持されている、しかも、それぞれの個別の必要性にかなったガイドラインを作成すると良い(例：スーパーファンドに関するリスク評価ガイドライン(Risk Assessment Guidance for Superfund)：Volume I- ヒト健康評価マニュアル(Human Health Evaluation Manual) (RAGS/HHEM))。

《ページ 10》

1.2 リスク特定解析を理解する

1.2.1 リスク特定解析とは、何であるか？

リスク特定解析 (risk characterization) とは、環境リスク及び健康リスクの両者に関して、リスク評価プロセスに不可欠な構成要素である。すなわち、リスク特定解析 (risk characterization) は、リスク評価の最終的な統合ステップである。リスク特定解析方針 (別添 A)で説明されており、**リスク特定解析 (risk characterization) は、リスク評価について、これまでの構成要素からの情報を統合し、意思決定者のために、完全で、情報を与える、そして有用性のある、リスクに関する全体的結論を作り上げることである。**要するに、リスク特定解析 (risk characterization) とは、健康や環境リスクの本質及び存在(又は欠如)に関するリスク評価者の判断を伝えている。

NAS は、健康リスク評価について、4 ステップからなる理論的枠組み(paradigm)について説明している(NRC, 1983)。4 ステップのために、関連性があり、科学的に信頼性のある情報が評価される。それに加えて、関連する不確実性や科学的政策の選択肢についても説明されている。

- a) 危害要因特定(Hazard Identification)--特定の化学物質が、特定の健康影響の原因に関係があるか否かを決定すること。
- b) 用量反応評価(Dose-Response Assessment)--暴露量と問題になっている健康影響が発生する確率の関係を決定すること。
- c) 暴露評価(Exposure Assessment)--規制による管理が適用される前と後における人の暴露の程度を決定すること。
- d) リスク特定解析(Risk Characterization)--付随する不確実性を含めて、人におけるリスクの本質やしばしば、大きさを説明すること。

1998年に、EPAは、環境リスク評価に関するリスク評価ガイドライン(USEPA, 1998)を公表した。これは、以下を要求している。すなわち、

- a) 問題の明確化(Problem Formulation)--以下についての評価、すなわち、目標、リスク評価における評価指標の選択、概念モデルの作成、分析計画の開発。
- b) 分析(Analysis)--有害因子に対する暴露の評価及び有害因子の濃度及び環境影響との関係の確認。

《ページ 11》

- c) リスク特定解析(Risk Characterization)--環境リスクの推定、リスク推定値における全体的な信頼性の程度に関する議論、リスク推定値を裏付ける証拠に関する言及、及び環境リスクの悪化に関する解釈。

さらに、健康及び環境リスク評価に関する両方の理論的枠組み(paradigms)においては、全体的なリスク特定解析 (risk characterization) を作成するためには、それぞれのリスク評価の部分では、それぞれ個別の判定をもつ必要があることを、リスク評価者に提案している。人における健康リスクのために、危害要因特定(hazard identification)、用量・反応評価(dose-response assessment)、及び暴露評価(exposure assessment)のセクションには、別々の判定が伴われる。また、環境リスクのために、同様に、分析計画、有害因子・反応プロファイル及び暴露プロファイルには、別々の判定が伴われる。このような別々の要素判定によって、それぞれのセクションのために、重要な結果、仮定、効力と限界などが、持ち越される。そして、最終的な全体的リスク特定解析 (risk characterization) に伝えられなければならない、統合分析において用いられる基本的な情報セットが、提供される。

全体的リスク特定解析 (risk characterization) によって、利用可能データ及びその解析、不確実性、様々なデータの比較検討及びなされた選択の観点から、EPA がなぜこのように評価したかが、リスク管理者やその他に理解される。良いリスク特定解析 (risk characterization) においては、評価の適用範囲が、再度表明されて、明確に結果が表現されることになろう。そして、主要な仮定及び不確実性が明確に述べられて、合理的な別の解釈及び政策上の判断からの別の科学的結論が確認されることになろう。リスク特定解析政策は、選択肢の説明が、高度に、可視的になることを要求している。

重要なことには、リスク特定解析 (risk characterization) の意味は、科学だけではないことを覚えておきなさい。リスク特定解析 (risk characterization) は、科学は、私どもに、特定の物事を伝えてはいないし、そして科学政策の選択は行わなければならないことを、明らかにしている。また、リスク特定解析 (risk characterization) は、以下の理由を説明している。すなわち、リスク評価結果は、リスク評価プロセスの過程の間になされたすべての選択肢が与えられるやり方である。そして、EPA 以外の評価者は、同様に、生物学的に可能な方法で、作用物質を評価した場合に、たとえ、EPA の評価と一致していなかったとしても、EPA は、このように作用物質を評価したが、他者は、異なった方法で、評価したことをはっきりさせている。

リスク特定解析は、科学に関するだけではない--科学は、私どもに、特定の物事を伝えていないこと、そして、政策選択は行わなければならないことを、リスク特定解析は、明らかにしている。

1.2.2 環境リスク評価の一部として書かれたリスク特定解析は、人の健康リスク評価の一部として書かれたものと異なるか？

実際問題として、環境リスク評価と健康リスク評価の目標は、基本的に同一である。二種類の評価の間には、具体的な取り組みに、一部に差異が見られる (EPA が公表している個別に、適切なガイドラインを参照)。しかし、一方、両リスク評価は、おおむね、全体的なリスク評価及びそれに関連するリスク特定解析 (risk characterization) に、同じように、取り組みをしている。

《ページ 12》

a) 人の健康リスク評価においては、環境リスク評価から、問題を明確化する段階の概念が採用され、それを計画及びスコーピング(planning and scoping)活動に取り入れている。ここで留意すべきは、1983 年の最初の NAS の理論的枠組み(paradigm)においては、計画とスコーピングは、具体的に指定されたステップではないことである。しかし、計画とスコーピングは、人の健康リスク評価の初期段階に、ますます、取り入れられている(例: NRC, 1996; USEPA, 1997

を参照)。同様に、環境リスク評価においては、その評価プロセスの初期段階に、すでに、計画段階が取り入れられている(USEPA, 1998)。両方の種類の評価におけるこのような活動努力から、最終的に、懸念されている受容体問題/汚染物質を確認する概念モデル及び評価ために集中的に取り組むべき潜在的な暴露経路が作り出されている。第2章では、計画及びスコーピング活動の詳細が提供される。

b) 暴露評価及び影響評価又は用量・反応解析の両方が、環境リスク評価のもとで行われる解析フェーズは、人の健康リスク評価のもとで行われる用量・反応評価及び暴露評価に類似している。人の健康リスク評価においては、個人及び集団/亜集団に対するリスクに焦点が当てられるが、環境リスク評価においては、計画とスコーピング/問題の明確化の活動によってなされた決定に応じて、個体(希少種や絶滅危惧種に関する)、集団、地域社会、又は生態系に焦点が当てられる。EPAによって公表された多くのリスク評価ガイドラインでは、評価に必要な解析の詳細が提供されている(このガイドラインに関する参考資料は、ハンドブック参考資料の後にある別添Fの中に見いだされる)。

c) リスク特定解析 (risk characterization) は、環境リスク評価の枠組みに不可欠な要素であり、人の健康リスク評価に関する理論的枠組み(paradigm)における最終ステップである。例えば、リスク特定解析 (risk characterization) のもとでは、「それがどうしたと云うのか(So what)」と質問することによって、リスクの生態学的意義に取り組むことは、日常的である。すなわち、もしそのリスクが推測したように存在した場合、環境中に活動しているその他の動的因子を超えて、差異を生ずるのか、あるいは観測されるだろうか？同様に、その他の類似した危害要因及び活性に対して、人の健康リスク評価の重要性は、そのリスク特定解析 (risk characterization) において考察される。第3章でリスク特定解析 (risk characterization) の要素が詳細に説明されている。

《ページ 13》

1.2.3 リスク評価とリスク特定解析は、同一か？

いいえ、両者は同一ではない。リスク評価は、幾つかのステップから成り立っているプロセスである(詳細は、上の第1.2.1節を参照)。リスク特定解析 (risk characterization) は、リスク評価プロセスの最終的なステップである。明確で、整合性があり、そして合理性があることによって、リスクに関するすべての**重要な**考察を、総合解析に持ち込むために、リスク特定解析 (risk characterization) においては、意識的に及び意図的に透明性のある努力を介して、重要な結果及び評価の長所と短所が伝達される。そうではあるけれども、以下について、覚えておきなさい。あなた方が、実際に、リスク評価において、リスク特定解析 (risk characterization) をしない限り、リスク評価は完結していない。リスク特定解析 (risk characterization) は、それぞれのリスク評価において不可欠な構成要素である。例としては、ただ定量的なリスク推定(「数値」)を与えるだ

けでは、リスク特定解析 (risk characterization) ではない。

1.2.4 リスク特定解析とリスクコミュニケーションは、同一であるか？

リスク特定解析 (risk characterization) は、リスク管理者及びその他のために、重要な結果及び評価の長所ならびに短所が要約されているリスク評価において、不可欠な部分である。リスク特定解析 (risk characterization) は、一般公衆に知らせるために用いられるかも知れない情報を提供しているが、リスク特定解析 (risk characterization) は、リスクコミュニケーションと同義語ではない。リスクコミュニケーションは、個人や団体、及びその他の機関を含む一般公衆と健康又は環境リスクの水準に関して、情報や意見を交換するプロセスに重点を置いている。リスクコミュニケーションは、情報及び教育、行動変化 (behavior change) 及び防衛行動 (protective action)、災害警報 (disaster warnings) 及び緊急情報 (emergency information)、共同問題解決 (joint problem solving) や紛争解決 (conflict resolution) のような物事に使用される。リスク評価の最終的な文書の作成は (リスク特定解析 (risk characterization) を含めて)、一般公衆との意思疎通を図るために、使用することができる。しかし、一方、リスクコミュニケーションのプロセスは、特定の読者のためにデザインされた別の文書の作成によって、たぶん、より役に立つ (第4章では、さらにこの点が議論される)。

1.2.5 規制開発プロセスにおけるリスク特定解析の価値は、何であるか？

規制の制定行為を支えるリスク評価におけるリスク特定解析 (risk characterization) の部分は、政策決定のプロセスを知らせる重要で基本的なステップである。EPA の科学的信頼度は、リスク特定解析 (risk characterization) プラス専門家による査読 (peer review) によって、EPA が科学的に信用を得るために、役に立つメカニズムが提供される。TCCR のリスク特定解析基準は、必要不可欠なものである。なぜならば、新しい規則やその規則を支える作業成果物は、EPA の決定によって、影響を受ける一般公衆及び利害関係者による厳しい監視の目に、しばしば耐えなければならないためである。規則又は規制それ自体は、リスク特定解析政策に従っていないけれども、規則及び規制の通知に、役に立つリスク評価は、リスク特定解析政策に従っている。そのため、リスク評価は、いかなる規則において使用される前に、リスク特定解析 (risk characterization) を包含するべきである。

《ページ 14》

1.2.6 規制交渉 (Regulatory negotiations) におけるリスク特定解析の役割は、何であるか？

規制交渉は、リスク評価ではない。しかし、最終的な決定が、健全で信頼性のある科学に基づいていることを保証するため、規制交渉の間に用いられるリスク評価は、交渉が完結する前に、適切に、リスク特定解析 (risk characterization) がなされる必要がある。

1.2.7 リスク特定解析に、査読(peer review)は、必要であるか？

査読に関する政策(Peer Review Policy)の基礎になっている原則は、次の理由によっている。すなわち、EPA 内の政策決定に使用されるすべての主要な科学的及び又は技術的な作業成果物は、査読されることになるだろう。どんなリスク評価であっても、査読のための候補になる可能性がある。どの評価が査読される必要があるか決定するために、査読ハンドブック(Peer Review Handbook)の中にある基準を用いなさい(USEPA, 2000)。

リスク特定解析 (risk characterization) は、リスク評価に固有な部分である。一般的には、リスク特定解析 (risk characterization) のセクションを有するリスク評価全体が、査読のための候補である。場合によっては、リスク特定解析 (risk characterization) の記述それ自体が、査読のための候補であるかも知れない。査読を行うに当たり、リスク評価自体の妥当性や信頼性に加えて、TCCR 基準(詳細な議論に関しては、下の第 1.3 節を参照)にも、対応していることを確認しなさい。

査読は、リスク評価の科学的健全性を保証するために、決定的に重要な意味を持っている。

1.3 リスク特定解析の原則

リスク特定解析政策によると、「リスク特定解析 (risk characterization) は、明確さ、透明性があり、合理性があつて、及び EPA 内のプログラムを横断して作成された同様の範囲の他のリスク特定解析 (risk characterization) と整合性のある形で、作成されるべきである。」リスク特定解析 (risk characterization) は、それ故、透明性(Transparency)、明確さ(Clarity)、整合性(Consistency)、及び合理性(Reasonableness)の原則(TCCR)をどの程度達成したかによって判断される。

リスク特定解析政策は、リスク特定解析 (risk characterization) において、TCCR を必要としている。しかし、一方では、TCCR の原則は、リスク評価プロセスのあらゆる局面を通じて、十分に適用される必要がある。計画とスコーピングの段階から、実際のリスク評価を通じて、それから、リスク評価のすべての情報伝達及び文書化まで、TCCR の原則を適用することによって、全体のプロセスは、便益を得ることになるだろう。そして、評価に関するすべての努力及び成果物(リスク特定解析 (risk characterization) を含み!)の成功を保証することに、より役に立つだろう。

TCCR 原則を十分に実施して、成功を評価するためには、基準が必要である。政策において、要求されているように、リスク特定解析 (risk characterization) は、EPA の業務のやり方を明確にしている。そのため、リスク評価者は、リスク特定解析 (risk characterization) を作成する場合に、何が要求されているか知るために、一定の基準が必要である。また、リスク管理者は、リスク特定解析 (risk characterization) を読み取る場合に、何を探すべきかを知るために、一定の基準が必要である。そして、一般公衆は、リスク特定解析 (risk characterization) における EPA の成功を判断するのに役立たせるために、一定の基準が必要である。

以下の項は、TCCR に関する基準を説明している。それぞれのリスク評価に着手する前に、基準について、留意しておくべきである。そうすることによって、よく判定されたリスク評価を保証するために、役立たせられる。評価が完成した後、基準は、如何にうまく、評価は、判定されたかを測るために用いることができる。

1.3.1 透明性に関する基準は、何であるか？

透明性は、リスク評価プロセスにおける明示性を提供する。透明性は、いかなる読者であっても、リスク評価におけるすべてのステップ、論理、重要な仮定、制限、判断を理解し、そして、成果に至った裏付けとなる論拠についても把握することを保証している。透明性によって、次の観点から、完全な開示が達成される：

- a) 使用された評価方法
- b) 評価における仮定の使用及びその影響
- c) 評価における外挿の使用及びその影響
- d) 評価におけるモデル対測定結果の使用及びその影響
- e) 説得力のある代替案及びその中でなされた選択肢
- f) 評価における一つの選択肢対別の選択肢の影響
- g) データ欠損(data gaps)及び評価に対するその影響
- h) 初期仮定及び政策提言から、別に確認された科学的結論
- i) 主要なリスクに関する結論及び評価者の確信ならびにその中にある不確実性

- j) それぞれのリスク評価要因の相対的な強さ及び評価全体に対するその影響(例:危害を及ぼしている作用物質に関する事実は強いが、暴露に関する事実は弱いために、リスクの全体的な評価としては弱い)

TCCR に関する 4 種の価値の中で、透明性が第一の価値である。なぜなら、それに従えば、結局、明確さ、整合性、及び合理性に至るからである。

多くの場合、これは、定性的な議論であり、及び/又は、評価者は、不確実性のために、評価に対する影響を知らなかったことを認めることであるだろう。例えば、次のような場合である。すなわち、リスク評価に関する所定の入力に関して、測定値がなく、モデル又は仮定が用いられている。そして、特定のモデル又は適用した特定の種類に関する精度について、情報は極めて乏しい。そのような場合、評価者は、このモデル又は仮定の使用に固有の不確実性を認める以外に、モデルを使用している評価に与えられた影響について、何か意味のあることを云うことはできないかも知れない。同様に、複雑なリスク評価には、解析において、埋め込まれている多くの仮定があるかも知れない(そのすべては、開示されるべきである)。しかし、モデルにおいて、別の選択肢の影響を知るための唯一の方法は、もしかしたら、沢山の異なったやり方でモデルを走らせる必要があるかも知れないだろう。そして、このことは、資源(経費及び時間)を考えれば、可能ではないだろう。しかしながら、利用できる資源及び時間の中で、実行可能な範囲まで、上で述べられた点に、取り組むべきである。

1.3.2 明確さに関する基準は、何であるか？

明確さは、リスク評価の成果に言及する。成果を明確にするということは、評価から難解さをなくし、リスク評価プロセスの内と外をすべての読者に理解しやすくする。明確さは、以下によって達成される。

- a) 簡潔さ。
- b) 訳の分からない言葉を避ける。
- c) EPA リスク管理者及び見聞の広い一般人が理解できるように、分かりやすい言葉を使用すること。

d) 技術用語を避け、もし、使用した場合は、用語を定義すること。

e) いかなるリスクに関する定量的な推測値であっても、はっきりと説明すること。

《ページ 17》

f) 技術データを提示するために、理解可能な図及び表を使用すること。

g) 数学的関係を効果的に示すために、明確で適切な数式を用いること(複雑な数式には、脚注をつけるか、もしくは、技術的リスク評価の中で参照されるべきである)。

1.3.3 整合性に関する基準は、何であるか？

整合性は、読者に、脈絡を提供し、そして、リスク評価において、資料の提示に言及している。例えば、リスク評価の結論は、関連する政策、手続きのためのガイドライン、及び科学的根拠と調和しているか、そして、もしそうではないにしても、なぜ結論が異なるのか。同様に、評価は、他の EPA の対策の先例に倣っているか、あるいは、なぜそうでないのか。しかしながら、整合性のために、技術革新を阻害することを犠牲にして、リスク評価及びリスク特定解析 (risk characterization) に関するガイダンスに、やみくもに従うことを奨励するべきではない。整合性は、以下のようにして達成される。

a) 法的要件やプログラムの先例に従うこと(例：手引き、ガイドラインなど)。

b) 適切な EPA 全体の評価ガイドラインに従うこと。

c) 必要に応じて、統合的リスク情報システム(Integrated Risk Information System : IRIS)のようなシステムからの EPA 全体の情報を利用すること。

d) 他の類似したリスク評価の脈絡の中に、リスク評価を入れること。

1) 類似した作用物質又は場所に対する EPA の他の評価と、どのように比較されるか。

2) 他の科学又は規制機関(例：他の連邦政府又は州政府機関、他国及び又は各種利益団体；注記：類似した評価に関して、合理的な検索が期待される)と、どのように比較されるか。

i) 他者によって、導き出された結論は、EPA の評価とどのように異なっているか。

ii) EPA の評価と比較すると、長所と短所は何であるか。

e) リスク評価の目的を定義すること及び説明すること(例：規制目的又は政策分析、あるいは優先順位設定など)。

《ページ 18》

f) 評価の中に、努力水準を定義すること(例：迅速なスクリーニング、広範な判定)そして、なぜこの努力水準は選択されたか、その意味を明確にすること。

g) すでに行われている EPA の査読の手順に従うこと。

1.3.4 合理性に関する基準は、何であるか？

合理性は、リスク評価においてなされた最先端科学(state-of-the science)、初期仮定及び科学政策の選択肢の脈絡の中で、リスク評価の結果に言及することである。これによって、リスク評価プロセスが、容認できる明白な論理パス(logic path)に従っており、また関係する手引書を適用する場合には、良識を保っていることを証明している。評価は、健全な判断に基づいている。合理性は、以下のような場合に達成される。

a) リスク特定解析 (risk characterization) は、科学界、EPA リスク管理者及び一般公衆によって、健全であるように決定される。なぜならば、リスク特定解析 (risk characterization) の要因は、完全であり、情報を与えており、よく平衡がとれて、そして、政策決定のために有用である、リスクに関する全体的な結論に、うまく統合されているからである。

b) リスク特定解析 (risk characterization) は、利用可能である最良の科学情報に基づいている。

c) リスク分析をするために要求される政策判断は、法的要件及び EPA の手引き書を前提として、良識を用いている。

d) 評価は、一般的に受け入れられている科学的知見を用いている。

e) リスク管理の代案に関する様々な候補に基づいて、適切で可能性のある代替推測値が、確認され、そして、説明されている。

《ページ 19》

1.4 TCCR 原則の概観

以下の表は、TCCR 原則及び良いリスク特定解析（risk characterization）に関する基準について、カプセル化して、包括的に提示している。表は、リスク評価プロセスを通じて、TCCR を使用するために、独立型で、1 ページの要約案内書として役立つように意図されている。

原則	定義	良いリスク特定解析の基準
透明性(Transparency)	リスク評価プロセスにおける明示性。	✓ 評価の方法、仮定、外挿及び使用したモデルを説明する。 ✓ 可能性のある代替えの仮定を説明する。 ✓ データの欠損を確認する。 ✓ 科学と政策を区別する。 ✓ 不確実性を説明する。 ✓ 評価の相対的な長所を説明する。
明確さ(Clarity)	評価自体には、不明瞭な言語はない。そして、理解しやすい。	✓ 簡潔さを用いる。 ✓ 分かりやすい英語を使用する。 ✓ 技術専門用語を避ける。 ✓ 簡単な表、図及び数式を用いる。
整合性(Consistency)	リスク評価の結論は、他の EPA の対策と調和するように判定されている。	✓ 法律に従う。 ✓ EPA の手引書に従う。 ✓ EPA の情報システムを使用する。 ✓ 類似したリスクの脈絡の中に、評価を置く。 ✓ 努力水準を定義する。 ✓ 査読を用いる。
合理性(Reasonableness)	リスク評価は、健全な判断に基づいている。	✓ 査読を用いる。 ✓ 利用可能な、最良の科学情報を使用する ✓ 優れた判断を用いる。 ✓ 可能な代替案を用いる。

1.5 リスク特定解析における人や組織の役割

1.5.1 リスク特定解析に関する最終的な説明責任は、誰であるか？

1995 年 3 月 21 日のリスク特定解析 (risk characterization) に基づいて、環境保護庁長官 (Administrator) は、それぞれの組織において、政策の実施に責任がある者として、以下を指名した。すなわち、局長 (Assistant Administrators)、准局長 (Associate Administrator)、地方管区長 (Regional Administrator) (AA 及び RAs)、法律顧問 (General Counsel)、及び監察総監 (Inspector General)。上級 EPA 管理 (別添 A) への彼女の覚書において、長官は、次のように指摘した。

「透明性、明確さ、整合性、合理性に関する本質的価値は、個々の癌研究をレビューしている毒性学者から、暴露及びリスク評価者、リスク管理者、そして、最終的な政策決定者まで、我々の各自の日々の仕事を導くものではなくてはならない。このメモを公表するだけでは、どんな変化も、もたらされないだろうと認識している。あなた方は、この変化の重要性を信ずる必要がある。そして、この変化を起こすために、あなた方の信念を、言葉と行動を通じて、上司や同僚に、伝達する必要がある。また、あなた方は、計画のための実施政策及び手続きを確立することにおいて、不可欠な役割を果たす必要がある。」

上述した人々は、彼らの所属する組織からの健康及び生態リスク評価が、適正なリスク特定解析 (risk characterization) を持っていることを保証する最終的な責任を有している。しかし、リスク特定解析 (risk characterization) を包含するリスク評価が、TCCR 原則に従って、うまく行われていることを保証する責任の多くは、リスク管理者に委任されている。

1.5.2 リスク特定解析に、EPA 職員の誰が関与するか？

主要な EPA 職員は、リスク評価者及びリスク管理者である。リスク評価者は、リスク評価において、様々な構成要素を実際に実施する科学及び技術職員である。

1.5.3 リスク評価者としての私の責務は、何であるか？

リスク評価の全部又は一部を実行する人は、リスク評価者である。リスク評価者は、リスク評価を導くのに役立たせるために、そして、それぞれのガイドラインにおける評価指標に固有な科学政策問題及び科学的不確実性に対処するために、リスク評価ガイドラインに依存するところが大きい。あなた方は、リスク評価者の主要な 2 つの分類のどちらかもしくは両方に該当するかも知れない。

a) 化学物質又は有害因子に固有なリスク評価を展開するリスク評価者。

b) サイト又は媒体に固有なリスク評価を生み出すリスク評価者—このような評価者は、通常、既存のデータベース及びサイト又は媒体に固有な暴露情報に依存する。(例：IRIS、HEAST、OPP データベース、暴露因子ハンドブック(Exposure Factors Handbook))。

あなた方が、どちらのグループに属していたとしても、リスク評価者としてのあなた方の主要な責任は、主要な調査結果及び結論、ならびに、リスク評価のリスク特定解析セクションにおけるそれらに対する信頼を伝達することである。あなた方の基本的な職務は、技術的なリスク特定解析(risk characterization)を有するリスク評価を書くことである(第 4.2.1 節を参照)。

あなた方に固有な責任は、以下のようにすることである：

a) リスクが何であるのか、どんな個体、集団、又は、系が、影響を受けるか、そして、どんな暴露経路によるかを説明しなさい。

b) 結論に関するあなた方の快適さ、そして、どの程度の確信を、結論においているかを説明しなさい。

1) 評価にとって重要な情報の鍵となる要素を確認し、要約しなさい。

2) 評価のために使用されている重要なデータは、実験的な、最先端技術による、もしくは一般的に受容されている科学的知見と見なされるかどうかを、あなた方の管理者に知らせなさい。

c) 分かりやすい英語で、定量的にリスク推定値を説明しなさい。補足として、図や表を使用することは、役に立つかも知れない。

d) リスク評価に内在する不確実性、及び、リスク評価におけるこのような不確実性(uncertainties)、もしくは欠損(gaps)に対処するために用いられた初期設定(default positions)について、説明しなさい。

e) 専門用語を説明している EPA のリスク評価ガイドライン、又はその他の容易に入手できる参考資料を、読者に言及しなさい(例：どのようにして、RfC は、生み出されたか)。

f) あなた方に利用可能で、類似した他のリスク評価に関する脈絡の中に、このリスク評価を置きなさい。そして、この有害因子、作用物質、又は場所に関して推定されたリスクは、EPA

によって規制されている他のものと、どのように比較されるかについて、説明しなさい。

g) EPA の評価の長所及び短所は、過去に EPA によって作成された他の評価と、どのように比較されるかについて、説明しなさい。

h) この作用物質、有害因子又は場所について、EPA 以外の機関によって引き出された結論に関する論拠や基盤について、説明しなさい。

1) 他機関の結論が、あなたの方のものと異なる場合、それらが、合理的な代替案であるかどうかを、管理者に知らせなさい。

2) データセットから、彼らの結論が、合理的に導き出されることは可能か。

3) あなたの方のものと比較して、彼らの評価の長所及び短所を、管理者に報告しなさい。

i) もし、あなた方が、一つ以上の代替案に関して、個別に評価を行った場合、このように多様なリスク管理の代替案候補のもとでは、リスクにおいて、どのような変化が起きるだろうか、リスク管理者に知らせなさい。

j) もしかしたら、リスク管理者によって見落とされたり、又は誤解されたかも知れない部分を、強調しなさい。

k) あなた方のリスク評価及びリスク特定解析（risk characterization）に関する進捗状況について、意思決定者に、逐次報告しなさい。

l) EPA の手続きに従って、リスク特定解析（risk characterization）を、体系化して、実行、完成させなさい。

m) あなた方の組織の公文書保管手続きに合致する方法で、リスク特定解析（risk characterization）に関する記録を保管しなさい。

1.5.4 リスク管理者としての私の責務は、何であるか？

リスク管理者は、一般的には、彼らの組織における意思決定者である。AA/RA は、彼/彼女の組織に関する最終的な意思決定者であり、リスク特定解析プロセス及び彼/彼女の局における成果物の両方に責任がある。AA/RA は、最前線の意思決定者として、部長(Office Directors)、課長(Division Directors)及び又は支部長(Branch Chief)(又は他の適切な地位のライン管理者)を指名するかも知れない。一般的には、意思決定者は、完全なリスク特定解析（risk characterization）を含む適切

なリスク評価を保証するために必要とする資源に、責任を持っている。

リスク管理者として、あなた方は、リスク特定解析 (risk characterization) を包含するリスク評価が、適切に実行され、そして、文書化されることを保証する責任がある。あなた方は、同様に、もう一つの責任として、リスク特定解析 (risk characterization) からの重要な情報が、誠実に、そして、明確に、管理の鎖を上昇して、上層部に伝達されることを保証する責任がある。

《ページ 23》

あなた方は、意思決定者として、規制の判断を下し、正当化するために、リスク特定解析 (risk characterization) を、適用される法律に定められている他の考慮すべき事項、EPA 及び局の政策、実行命令及びその他の要因(例：第 5 章を参照)と統合する必要がある。

あなた方の具体的な職務は、以下のとおりである：

- a) リスク特定解析 (risk characterization) の作成を支援する文化を推進しなさい。そして、あなた方の組織によって作成され、又はあなた方の組織に提出されたすべてのリスク評価に関する作業成果物は、良い判定がなされていることを保証しなさい。
- b) それぞれのリスク評価に関する十分なリスク特定解析 (risk characterization) の準備、実施、及び完成のために、助言、指導及び支援を与えなさい。
- c) リスク評価の範囲の決定において、主要な役割を果たしなさい。
- d) それぞれのリスク評価に関して、リスク特定解析 (risk characterization) を実施するために、局の概算要求に、十分な財源が指定されていることを保証しなさい。
- e) リスク特定解析 (risk characterization) を含むリスク評価の現実的な予定表を定めなさい。
- f) リスク特定解析 (risk characterization) が適切である成果物の開発段階を指定しなさい。
- g) それぞれのリスク評価文書の一部分のために、個々のリスク評価者によって作成されたリスク特定解析 (risk characterization) は、それぞれのリスク評価のために、完全なリスク特定解析 (risk characterization) に統合されることを保証しなさい。
- h) あなた方の職員のために、リスク評価及びリスク特定解析 (risk characterization) の書き方を含む適切なリスク評価の研修を提供しなさい。

- i) あなた方の監督下で、リスク評価者によって作成されたリスク特定解析（risk characterization）を含むリスク評価の記録を維持するシステムを確立しなさい。
- j) リスク特定解析（risk characterization）からの重要な要点は、意思決定に関するすべての審議や検討の中に、持ち越されることを保証しなさい。

《ページ 24》

1.5.5 リスク特定解析政策は、リスク評価者に何を伝えているか？

この政策は、リスク評価者に、リスク特定解析（risk characterization）において、以下を含むように伝えている。

- a) 定性的情報、定量的情報及び不確実性に関する情報の組み合わせを用いて、危害要因特定（hazard identification）、用量・反応、暴露評価からの重要な情報を、持ち越しなさい。
- b) 分析水準にふさわしい不確実性や変動性について、議論しなさい。
- c) リスク評価にふさわしい水準における評価の長所と短所に関する情報及びリスクの結論を提示しなさい(例：もし、スクリーニング評価であるならば、リスク評価のリスク特定解析部分は、簡潔であるべきである)。

リスク特定解析においては、リスクに関するすべての重要な考察を、統合図に持ち込むために、意識的及び意図的な努力を通じて、評価の鍵となる長所と短所が伝達される。

1.5.6 リスク特定解析は、どのようにリスク評価者を支援するか？

リスク特定解析（risk characterization）は、リスク評価の全体の物語を明確に、容易に伝達されるようにしている。もし、あなた方が、リスクを適切に判定すれば、あなた方のリスク評価は、説明、正当化、そして、擁護が容易になる。

1.5.7 リスク特定解析は、どのようにリスク管理者を支援するか？

リスク特定解析（risk characterization）は、あなた方が、リスク評価の成果を理解し、より

うまく伝達できるようにしている。あなた方は、意思決定の鎖及び一般公衆に、よりうまく情報を伝達できる。透明性は、強力な道具である。あなた方は、十分な情報に基づいた上で決定することを達成するべく、明確さ、整合性及び合理性を保証するために、透明性を利用することができる。

リスク管理者は、リスク特定解析（risk characterization）に関して、以下のコメントを行ってきた：

a) 透明であることは、私が、十分な情報に基づいた上で、決定することを助ける。

1) 透明性は、通常、リスク評価の目に見えない部分を外に出す。

《ページ 25》

2) 私が、透明性を必要とするとき、私は、十分な情報に基づいた上で決定するために、明確さ、整合性及び合理性を組み入れることができる。

3) 透明性は、私の決定の科学的根拠を、私が理解することを助ける。

4) 透明性は、私が、職員、一般公衆及び利害関係者と信用及び信頼を構築することを助ける。

b) 情報伝達(communication)は、役に立つ。そして、二つの役割を持っている。

1) 私が質問をするときに、TCCR に到達することが、容易になる。

2) 私は、早期に質問をして、しばしば進捗状況を調べる必要がある。

1.5.8 どの局/管区又は他の庁が、リスク特定解析を書く責任を有するか？

リスク評価を作成している組織は、普通、リスク特定解析（risk characterization）を作成する責任を有する。二か所以上の庁の局、それぞれの管区又は他の庁が関与している場合、それぞれが、作成しているリスク評価の要素を判定する責任を有する。全体的なリスク特定解析（risk characterization）を作成する責任は、通常、意思決定をする局に認められている。しかし、これは、交渉することができる。

1.5.9 EPA にリスク評価を提出する組織の責務は、何であるか？

EPA は、それぞれのリスク評価において、リスク特定解析（risk characterization）に関する

EPA 自身の手引書に、従うことが期待されているように、EPA は、以下のように期待している。すなわち、EPA の検討及び使用の可能性のために、他のどんな組織によって実施されたどんなリスク評価であっても、透明で整合性があり、合理性のある適切なリスク特定解析（risk characterization）を包含し、そして、リスク特定解析（risk characterization）の要因に対処しているだろう。EPA は、EPA に提出されたリスク評価及びそのリスク特定解析(risk characterization) に関する受容性の決定に関する権利を有し、そして、それぞれの提出物を、このハンドブックにおける手引きに従って評価するだろう。

もし、提出している関係者が、リスク評価のどんな側面についても、質問を持っている場合、評価に関連したり、評価の受け手である庁の局又は管区と、連絡を取りたいと思っているかも知れない。また、以下について、明確にするように、注意を払う必要がある。すなわち、EPA は、リスク評価及びリスク特定解析（risk characterization）について提出された質問に喜んでコメントする。しかし、一方では、実際の最終提出物の評価に先立って、いかなる承認もしくは言質を与えることはしないだろう。

《ページ 26》

1.5.10 科学政策評議会(SPC)の役割は、何であるか？

科学政策評議会(Science Policy Council)(SPC)は、リスク特定解析（risk characterization）を実施するそれぞれの計画局及びそれぞれの管区と協議するだろう。同様に、SPC は、定期的に、EPA のリスク特定解析（risk characterization）に関する経験の評価するだろう。そして、必要に応じて、補足的な手引きを提供するだろう。あるいは、適切な場合には、このハンドブックを改訂するだろう。リスク特定解析政策の実施については、それぞれの局又は管区内での管理の責任である。

* ~~1.5.8~~ 1.5.10 What is the Role of the Science Policy Council (SPC)?

2. リスク評価及びそのリスク特定解析の作成-計画とスコーピング

2.1 概観

リスク特定解析 (risk characterization) は、リスク評価を要約するステップである。しかしながら、学究的セミナーや円卓会議の参加者は、TCCR のリスク特定解析 (risk characterization) の原則及びリスク特定解析 (risk characterization) の要素(第3章で説明される)は、リスク評価を開始する前に、リスク評価の計画及びスコーピングを支援する強力な道具になると指摘した。従って、この原則は、それぞれの新しいリスク評価を開始するときに、リスク評価者、リスク管理者及びその他によって、考慮されるべきである。計画とスコーピング(planning and scoping)は、それぞれのリスク評価は、明確な目的及び範囲を持って、綿密に考え抜かれていることを保証する重要な最初のステップである。これらは、リスク評価の成功を判断すること及び効果的なリスク特定解析 (risk characterization) に関する健全な基盤を提供している。

もし、あなた方が、計画及びスコーピングとともに、全体的なリスク評価プロセスを開始するならば、それが終わるときには、良いリスク特定解析のための健全な基盤を設けている。

2.2 計画及びスコーピング

4 ステップ NAS リスク評価の理論的枠組み(paradigm)に関する EPA の経験に基づいて(NAS, 1983)、リスク評価プロセスの初めに、計画とスコーピングの追加ステップが必要であることが明らかになってきた。このステップは、リスク評価が上手に実行され、そしてうまくリスク特定解析されることを保証するのに役立つだろう。1997 年に、EPA は、累積リスクの脈絡において、計画とスコーピングに関する予備的なガイドラインを公表した(USEPA, 1997)。さらに発展した計画とスコーピングの手引きは、現在、EPA の科学政策評議会の指揮下で作成されている。公開されたときは、特に、累積リスク評価及び利害関係者の関与に関する計画とスコーピングの詳細に関して、この手引きは、参照されるべきである。

計画とスコーピングは、リスク評価の目的と範囲を明示するレンズと考えられる。そして、評価を実行する際に、関係している問題点に焦点を合わせている。次に、リスク評価のリスク特定解析部分は、リスク評価の結論に焦点を当てて、評価を適用し伝達するために、理路整然とした理解しやすい図にする第二のレンズである。リスク評価の終わりには、リスク特定解析 (risk characterization) を含めたリスク評価を、計画とスコーピングの間に、定義された達成目標と比較することにより、成功の有用な手段が与えられることができる。

2.2.1 計画とスコーピングの間に、あなた方は、何を議論すべきであるか？

計画とスコーピングにおいては、リスク管理者、リスク評価者、及びその他のチームの構成員が、リスク評価において、対象は、何が期待されているかを定義するための機会、及びリスク評価の情報が使用されるための目的を説明する機会が、提供されている。リスク評価プロセスの計画とスコーピングの段階の間中、リスク評価者とリスク管理者は、以下を確認するために対話をするべきである：

- a) リスク評価の必要性を動機付けすること(法的な要求事項か？ 一般公衆の懸念か？ 科学的所見か？ その他の要因か？)。
- b) 対処されるべき管理目標、問題点、及び政策。
- c) リスクの脈絡。
- d) 取り組みの範囲と対象。
- e) 最新の知識。
- f) データは、何を、どこから入手できるか？
- g) 以下の確認を含めて、評価をどのように実施するかに関する合意。
 - 1) 評価を行うために利用できる資源。
 - 2) 評価プロセスの参加者。
 - 3) 局、他庁及び利害関係者との間での調整プラン。
 - 4) スケジュール(例：道しるべ)と時間枠。
- h) 上級管理者や一般公衆に、どのようにして、結果が伝達されるだろうかに関するプラン。
- i) チームの他の構成員が、分析をするための情報ニーズ/データ(例：経済的、社会的、もしくは法的分析)。

計画とスコーピングのプロセスの間のもう一つの議論は、重要なデータ欠損(data gaps)の確認及び情報ニーズにどのように応じるかについての考えと関係がある。例えば、あなた方は、短期間で、中期で、又は長期間をかけて、情報ニーズに応じられるか？短期間の場合は、既存のデータが使用される。また、中期では、関心のある作用物質に関するデータを提供するために、現在、利用可能な方法を用いて、試験が実施される。さらに、長期間にわたる場合では、暴露及び影響に関して、より良く、もっと現実的な理解を発展させ、そして、関心のある作用物質を評価するために、より実際の試験法が構築される。TCCR との調和を保つために、もっと研究がなされるまで、環境に対する決定を遅らせることによって、リスク評価を実施しないことにならないように、注意しなければならない。いかに情報/データの欠損を満たすことについての計画とスコーピング議論には、以下が包含されるべきである：

- a) あなた方は、情報に一定の欠損があるにも関わらず、リスク評価を実施するために、十分なデータを持っているか？
- b) いつ、その結果は、利用できるだろうか？
- c) その結果は、おそらく、実質的に評価に違いを生ずるだろうか？
- d) データが利用できないか、もしくは確実でない場合、政策要請は、どの程度まで、なされなければならないか？

2.2.2 計画とスコーピングの議論では、リスク評価結果は、何であるべきかに、焦点を合わせるべきか？

いいえ！EPA のリスク管理者は、リスク評価者やその他のチーム構成員とリスク評価の必要性及び脈絡について話し合うために、しばしば、集まるべきであるが、話し合いにおいては、リスク評価結果は、何であるべきかについては、明確に、触れるべきではない。このような話し合いの目的は、評価を実施する職員によって、リスク評価の必要性が良く理解されること、評価の範囲が適切に設定されること、そして、評価の結果は、時宜を得て、意図された目的にとって有用であることを保証するためである。

2.2.3 計画とスコーピングから明らかになる可能な成果物は、何であるか？

計画とスコーピングのプロセスから明らかになる成果物は、それに関連する物語及び分析プランに関する概念モデルである。概念モデルは、健康や環境に悪影響を及ぼす可能性のある汚染物質の発生源及び放出に関係する視覚的表現であり、あるいは人の健康及び生態に潜在的に有害影響を

生ずることになる、人々及び生態系への暴露に対する環境濃度の水準に関係する視覚的表現である。物語は、作成された概念モデルの本質に関する論理的根拠を説明している。

《ページ 30》

分析プランは、計画とスコーピングの最終段階であり、リスク評価への橋渡しである。分析プランは、リスク評価を実行し、EPA の必要性に対処するための実施戦略である。分析プランでは、計画とスコーピングのプロセスの間でなされた合意を文書化している。そして、リスク評価がどのように進められていくかについての詳細を提供する。これによって、評価プロセス全体の透明性が提供される。さらに、分析プランは、最終的なリスク評価及びそのリスク特定解析（risk characterization）が評価されることが可能である手段を提供する。リスク評価が進展するにつれて、分析プランは、リスク評価は、さらに、EPA の必要性にかなうことを保証するために、再び取り上げられて、精緻化される必要があるかも知れない。

一般的に、概念モデルと分析プランは、査読の候補である。リスク評価プロセスの早期の査読は、見識の追加、仮定の修正及びリスク評価の間、進むための適切な進路の方向を提供することができる(第 1.2.7 節を参照)。これらによって、EPA の事業活動の方法に対して、さらに価値が追加される。

2.2.4 計画とスコーピングの便益は、何であるか？

計画とスコーピングプロセスは、リスク評価及びリスク特定解析（risk characterization）が、全体的な環境に関する意思決定に どのように適合するかを、リスク評価者が理解するのを助ける。計画とスコーピングの段階においては、以下について、考察される。意思決定に対する様々な入力に関する予備情報、利害関係者の可能な役割及び参加、そして、分析は、どのように査読されるだろうかなどである。また、資金や人的資源、時間などの経営管理に関する懸念についても、話し合われる。これは、リスク評価者にとって、重要な情報である。

計画とスコーピングは、以下を推進する：

- a) 時間と資源を節約するために、初期計画を立てること、そして、現実的な予想を設定することで、利害関係者や当事者の積極的な参加。
- b) より情報に基づいた決定及び論争が少ない見込み(例：より少ない訴訟や批判)。
- c) このプロセスにおいて、多くの専門領域(例：経済学者や弁護士など)からの参加は、これによって、以下を保証することが支援される。すなわち、それぞれのリスク評価及びリスク特定解析（risk characterization）は、意図された読者にとって有用であり、その他の分析(例え

ば、経済学)と併せて、注目を集めている決定を知らせるために、必要な複雑さの範囲及び程度に関係している。

《ページ 31》

2.2.5 誰が、計画とスコーピングを行うのか？

計画とスコーピングのプロセスには、なされるべき決定に従事、関係しているリスク管理者、リスク評価者、及びその他の「チーム」構成員が含まれる。その他の構成員には、注目を集めている問題に取り組んでいる経済学者、弁護士、技術者、政策立案者などが含まれる。リスク評価が、EPA の必要性を満たし、結果を使用するだろう人々に、十分に伝達されることを保証するために、計画とスコーピングの段階の間に、開始されたチーム内における連絡は、最終的なリスク特定解析 (risk characterization) が、意思決定者に伝達され、そして、特定の事例(例：訴訟の援助)においては、その域を越えるまで、リスク評価プロセスの間中、継続されるべきである。

利害関係者(当事者及び影響を受ける者)は、問題の本質、関係者の利害及び寄与する能力に応じて、計画とスコーピングのプロセスの間、参加するかも知れない。影響を受けた者は、リスク及びそれがどのように管理されるべきかについての考え方を、共有することができる。彼らから情報の提供を受けることは、以下を決定するのに、役に立つ。すなわち、評価に何が含まれるべきなのか、彼らは、どのように、影響を受けたり、又はリスクに暴露されたかも知れないだろうか、そして、どんな追加データあるいは暴露シナリオを作成するべきなのかなどである。リスク評価の計画とスコーピングの早期に、利害関係者は誰であるのか、及び彼らは、どのように参画するだろうかについて、決定する必要がある。

2.2.6 リスク評価者/リスク管理者の話し合いは、いつ終わるのか？

リスク評価者は、チームとして、リスク管理者及びその他とともに、作業する。リスク評価を成功裏に完成させるために、評価の前及び評価の間、継続的な話し合いは、不可欠である。一般的には、一旦、リスク管理の決定がなされると、継続的な話し合いは終了する。しかしながら、リスク管理行為及び決定に関する実効性の評価を重要視することが、EPA における事業経営のやり方の一部となってきたことから(政府業績評価法(Government Performance Results Act、GPRA)のために)、リスク管理の決定がなされた後も、おそらく、リスク評価者とリスク管理者が評価について議論する必要がある、時々あるだろう。

2.3 リスク特定解析に関する類型学

政策に述べられているように、EPA は、様々な種類のリスク評価を行っている。人の健康や環境衛生に影響を与える広範囲の決定に対応するために、評価には、様々な水準の複雑性が包含されている。これには、新規化学物質に関するスクリーニング・レベルの評価、ダイオキシンや間接喫煙

のような汚染物質に関する詳細評価、及び有害物質廃棄物処理場に関する特定地域の評価が含まれる。スクリーニング技術で開始され、より包括的な評価が必要かどうかを決定するために、反復的なアプローチが用いられるかも知れない。リスク特定解析 (risk characterization) において、信頼性及び不確実性に関する取り組みの程度は、大部分、評価の範囲によっている。一般的には、リスク特定解析 (risk characterization) の範囲は、対応するリスク評価の長さ、深さ、広がりを反映すべきである。特別な事情(例：データ不足、極端に複雑な状況、資源の制限、法廷期限)により、完全な評価が妨げられる場合には、そのような事情及びリスク特定解析 (risk characterization) において、議論されたリスク評価に関する影響について、説明される必要がある。

《ページ 32》

リスク評価プロセスにおける計画とスコーピングの段階の間、取り組みの水準及び複雑さの詳細についての議論が、来るべきリスク評価に関して行われる。このような議論は、一旦、評価が進行すると、再び取り上げるかも知れない。NRC(NRC, 1996)から編集された決定の類型学(decision typology)は、下に提供されている。これは、あなた方が、意思決定のために可能性がある情報ニーズ及びそのような情報を開発するために必要な取り組みを考えるのに役立たせるためである。この類型は、すべての可能性のある状況を対象としていないが、リスク評価に必要となる取り組みの実例の範囲(リスク特定解析 (risk characterization) を含む)を提供している。

リスク評価におけるリスク特定解析 (risk characterization) の部分が、注目を集めている作業の課題に関して、適切な詳細さの水準であることを保証するため、リスク評価が、計画され、スコーピングされて、実行されるときに、NRC(1996)から導かれたこの類型学を、念頭においておくべきである。

a) 比類ないほどに、広範囲に影響を与える決定及びリスク特定解析。リスク特定解析 (risk characterization) は、比類ないほどに、多数の人々の健康もしくは環境の大部分に、しばしば長期間にわたって影響を与える、単回の決定に関する情報を提供する。典型的には、このような決定は、論争を巻き起こし、リスクの本質、範囲及び多種多様な影響を受ける関係者、ならびに目立って、関心を有する利害関係者に関しては、共通点のない展望を有している。

リスク評価プロセスを計画している者は、きっと、広範な参加を有する詳細なリスク分析のための支援を認識し、それを得ることになるだろう。しかしながら、プロセスの本質は、意思決定プロセスに有用であるだろうリスク特定解析 (risk characterization) を達成することにおいて、特に、重要であるだろう。

b) 日常的で、狭い範囲に影響する決定及びリスク特定解析。この種のリスク特定解析 (risk characterization) は、以前から行われてきたものに、大変、類似しているだろう。典型的には、検討中の影響には、小さな地理的地域及び少数の人々が含まれるだろう。この種のリスク特定解析 (risk characterization) の例には、小規模施設のための大気排出許可の決定を支援

するために、年間何千件も行われる特定地域向けのスクリーニングレベルのリスク特定解析（risk characterization）がある。その他の例としては、有害物質規制法（Toxic Substances Control Act、TSCA）に基づいた新規化学物質の製造前届出プログラム（premanufacturing notice program）のように、化学物質製造に関する状況を評価することで開発されたかも知れない、スクリーニングレベルにおける用途-固有なリスク特定解析（risk characterization）がある。

《ページ 33》

この種の個別のリスク特定解析（risk characterization）には、重要で、未解決な問題が根底にあるかも知れない。しかしながら、それぞれのリスク特定解析（risk characterization）に関して、仮定について論争したり、複数の説明を展開することは、实际的でもないし、望ましいことでもないだろう。最も合理的な方向は、プロセス及びリスク特定解析（risk characterization）の開発を日常的にすることであるが、要請のための機会を提供することでもある。同様に、日常的な手順についても、定期的な見直しがあるべきである。

c) 繰り返される、広範囲に影響を与える決定及びリスク特定解析。 この種のリスク特定解析（risk characterization）は、広範囲に影響を与える；すなわち、この種の判定は、大勢の人々又は広い地理的地域に影響を与えることができる決定を支援している。しかしながら、開発されたリスク特定解析（risk characterization）は、議論された問題点及びリスク評価を支援することに関して、以前になされたものと類似の構造を持っている。同様に、計画とスコーピングプロセスにおいても、問題点は、以前に取り上げられたものと、類似している可能性がある。

従って、一部の局面は、日常的になされることができる。しかしながら、その他のある局面に対しては、注目を集めている特定の決定に固有な必要性にかなうようにするために、特に配慮する必要があるかも知れない。同様に、その他の類似したリスク特定解析（risk characterization）の課題に基づいては、もしかしたら予想されないだろう決定に重要である問題点を明らかにしようと試みるために、開始時に、問題は、提起されるべきである。この種の判定の一例としては、もしかしたら、大型の廃棄物焼却施設の立地が適切であることの裏付けとして、実施されたものであるだろう。

d) 包括的な危害要因及び用量-反応の決定ならびにリスク特定解析。 この種のリスク特定解析（risk characterization）は、特定の化学物質の使用又は地域-固有のリスクに関する判定からは、一ステップ取り除かれている。実際、これらは、典型的には、前述した日常的なリスク特定解析（risk characterization）を支援している。また、これらは、注目を集めている固有な決定から外れていることから、あらゆる種類の問題点を認識することは、しばしば困難である。実際に、特定の決定をする脈絡がないかぎり、リスク評価又は判定の開発及び適切な参加者を持ったレビュープロセスを構築することは、挑戦であるかも知れない。

3. リスク特定解析の要素

3.1 概観

リスク特定解析 (risk characterization) は、独り立ちしてはいない。リスク特定解析 (risk characterization) は、リスク評価における 4 ステップの内の一つである。リスク特定解析 (risk characterization) は、リスク評価プロセスの最終的な構成要素であるために、リスク特定解析 (risk characterization) が、うまくいくことは大変重要である。評価の最終成果物として、ただ一つの技術的な(technical)リスク特定解析 (risk characterization) がある(第 4.2.1 節を参照)。この技術的な判定は、他の専門家(例：他のリスク評価者及び査読者)が、評価の間になされた仮定を確認できることを含めて、評価において行われたことを合理的に再構築できるように、十分に詳細な技術情報をもって、書かれなければならない。リスク特定解析 (risk characterization) は、それ自身、リスク評価の一部であることから、リスク特定解析 (risk characterization) の目標は、全体の評価を繰り返すことではなく、そのアウトカム(outcome)に、本当に影響を与える、評価からの鍵となる要素を、まさに確認することである。

リスク評価の最終成果物として、ただ一つの技術的なリスク特定解析がある。

評価の一員となる実際の要素は、EPA が公表している多くのリスク評価ガイドライン及びプログラム-固有の手引き書の中で、取り組まれている。あなた方は、リスク評価を実施している間ずっと、ガイドラインを参照する必要がある(これらのガイドラインに関しては、このハンドブックの最後にある文献リストを参照)。リスク評価の間中、あなた方を導く、このような資料については、ここでは繰り返されないだろう。このハンドブックは、リスク評価におけるリスク特定解析 (risk characterization) の部分に関する手引きを提供している。

この章は、あなた方のリスク評価におけるリスク特定解析 (risk characterization) の部分を起草するときに、考慮する必要がある多くの要素を提示している。あなた方は、ここで、チェックリスト方式を用いるべきではない。代わりに、あなた方は、リスク特定解析 (risk characterization) を書いている間ずっと、以下に提示されている要素を考慮すべきである。それぞれの要素が、実際に、判定に書き込まれるか、あるいはそうでないかは、リスク評価の目的及びそれを的確に判定するために必要な詳細さによって決まる。

3.2 リスク特定解析の要素

あなた方は、リスク評価を完成する時までに、リスク評価の結論と同様に、政策選択、管理上

の決定、及び不確実性の領域も確認してあるべきである。リスク特定解析（risk characterization）の要点は、全体のリスク評価を繰り返すことではなく、むしろ、人健康又は生態評価の理論的枠組みのそれぞれのステップから、重要な結果や他の要素(すなわち、すべての問題点及び結論ではなく、重要な情報のみ)を説明することである。重要な結果は、それぞれの評価によって異なるために、一般的に、それらが何であるか厳密に定義することは可能ではない。専門的な判断は、それらを定義するために必要である。あなた方は、リスク管理者に、判定に影響する主要な要素に注意するよう警告したいと思うだろう：

《ページ 36》

- a) 重要な情報(第 3.2.2 節)
- b) 脈絡(第 3.2.3 節)
- c) 感受性のある亜集団(第 3.2.4 節)
- d) 科学的な仮定(第 3.2.5 節)
- e) 政策選択(第 3.2.6 節)
- f) 変動性(第 3.2.7 節)
- g) 不確実性(第 3.2.8 節)
- h) バイアスと展望(第 3.2.9 節)
- i) 長所と短所(第 3.2.10 節)
- j) 重要な結論(第 3.2.11 節)
- k) 考慮された代替案(第 3.2.12 節)
- l) 必要な研究(第 3.2.13 節)

3.2.1 「強調」や数値は、リスク特定解析であり得るか？

いいえ！リスク特定解析（risk characterization）が、どんな形をとったとしても、ただ「数値」だけで示してはならない。目標は、調査結果及び評価の長所と短所について、理解できるよう

に詳細に説明することである。すなわち、一つの「強調的(bright line)」な形を避けることである。すべてのリスク特定解析(risk characterization)は、リスクを適切に判定するために、すべての読者に、伝達されなければならない重要な調査結果からなる、基本的で簡略化できない一組の情報を有している；重ねて云うと、リスク特定解析(risk characterization)は、単なる数値以上である。

《ページ 37》

3.2.2 リスク特定解析の準備をするために、リスク評価プロセスの間に、どのような重要な情報が、確認される必要があるか？

あなた方が、リスク特定解析(risk characterization)を作成する場合には、リスク特定解析(risk characterization)において、どんな情報が提示されるかについて考える必要がある。以下に、リスク特定解析(risk characterization)に持ち越すために、あなた方が、リスク評価からの重要な情報を獲得するのを助けるために、幾つかの考察が提供されている。人健康又は生態リスクに関する評価のそれぞれの段階に関して、評価者は、以下を確認する：

- a) 利用可能な試験及びそれらの頑健性(robust)はどうであるか(例：調査結果は、独立した研究室において、繰り返されているか)。
- b) 計算された主要なリスク推定値、推定に基づいたリスク計算の間になされた仮定及び外挿、ならびに未解決の不確実性ともっともらしいリスク推定値の範囲に対するそれらの影響。あなた方のリスク推定値の説明では、何が評価されているのかを、指摘すべきである(例：個人、集団、生態系)。そして、推定値に関する高位値(high end)及び代表値(central tendency)などが含まれるべきである。
- c) 使用された初期値(defaults)、政策選択及びなされたリスク管理上の決定(例：専門用語の意味を説明している EPA のリスク評価手引書、ガイドライン又はその他の容易に入手可能な情報源に、読者を差し向けなさい)。
- d) 評価のために使用された主要なデータは、実験に基づくものか、最先端であるか、又は、一般的に受け入れられている科学的知見であるかどうか。
- e) 容易に理解可能な形式における定量的データの意味--表及び図を用いることは、役に立つかも知れない。
- f) 変動性(第 3.2.7 節を参照)

3.2.3 私は、このリスク評価において、推定されたリスクを、他の類似したリスクに関する脈絡の中に、どのように置くか？

リスク管理者が、この作用物質又は場所から推定されたリスクが、類似したリスクと比較するとどのようなものであるかを知ることが、重要である。すなわち、二種類の比較が、検討されるべきである。第一は、今回のリスク評価を、以前の EPA の決定と比べることである。その結果、過去の EPA の評価に対して、今回の評価が比較されたときに、EPA がこの評価に関して持つであろう安心感、証拠の重み、及び起こりそうな問題に関する感触が与えられる。第二は、他の政府又は州の機関によって、他国及び又は様々な利益団体によって、同一の作用物質あるいは場所に対してなされた利用可能な評価と、この作用物質又は場所に対する EPA の結果と、全体的に比較することによって、一般的に、評価は、他の連邦及び州科学界や規制団体によって、どのように、容認されているかに関する感覚が与えられることである。

この有害因子、作用物質又は場所からのありそうなリスクは、EPA によって規制されている他のものと、比較するとどのようなものであるかについての議論は、リスク管理者に、有用な手段を提供する。

a) EPA の評価との比較

- 1) この作用物質又は場所、もしくは類似した作用物質又は場所に対して、他にどんなリスク評価が行われたかを、リスク管理者に知らせよう。
- 2) 過去に、EPA によって作成された他の評価と EPA の評価の長所と短所は、どのように比較されるかについて、説明しなさい。

b) 他によって行われた評価との比較

- 1) EPA の評価と異なる場合、この作用物質について、他が引き出した結論に関する論拠と基盤を説明しなさい。
- 2) EPA の評価と異なる場合、それは、合理的な選択肢か(すなわち、彼らの結論は、データセットから合理的に導かれるか)。
- 3) EPA の評価と比較すると、彼らの評価の長所と短所はなんであるか。

3.2.4 私は、影響を受けやすい集団、生態系、及び種に、どのように取り組むか？

リスク評価やリスク特定解析 (risk characterization) において、EPA は、以下について、確認しようと試みている。すなわち、傷つきやすい集団を含めて、影響を受けるかも知れない人々の母集団(例：子供、民族、性別、年齢、栄養状態、その他の遺伝的素因)、生態系又は生態系に存在するもの(例：絶滅危惧種)及び高度に暴露された集団(例：人、野生生物など)。計画とスコーピングの段階においては、暴露又は傷つきやすい集団に固有な有害影響に関する潜在性については、留意されるべきである。確認されたどんな傷つきやすい集団であっても、リスク評価において、評価されるべきである。そして、評価には、適切な判定が包含されるべきである。また、それぞれについて、定量的なリスク評価を行うことは、可能でないかも知れないし、又は、必要でないかも知れない。例えば、ある汚染物質に対して、多くの傷つきやすい集団があった場合には、最も傷つきやすい集団に対するリスクを推定することで、十分であるかも知れない。そして、彼らが、保護されている限り、他の集団は、適切に保護されるかも知れない。

《ページ 39》

すべての傷つきやすい集団は、考慮される必要がある。しかし、一方では、大統領命令 13045、題名「環境健康リスク及び安全リスクからの子供の保護(Protection of Children from Environmental Health Risks and Safety Risks)」(1997 年 4 月)及び長官による「子供に対する健康リスクの評価に関する政策(Policy on Evaluating Health Risks to Children)」(1995 年 10 月)においては、EPA のリスク評価、リスク特定解析 (risk characterization)、及び環境ならびに公衆衛生基準は、必要に応じて、幼児及び子供に対する健康リスクを判定することを、特に、要求している。

以下の要点は、子供のリスク評価及び判定において、有益であり得る情報を例証している。リスク評価者が、リスク評価を行うときには、リスク特定解析 (risk characterization) において、子供のリスクに関するこのような要因を考慮すべきである。考慮する最初の二点は、リスク特定解析 (risk characterization) の中に、繰り越される基本的で、簡略化できない情報セットの部分であるべきである：

- a) 子供に対する潜在的危害要因は、的確に判定されたか？
- b) 子供に対する暴露は、的確に判定されたか？

加えて、EPA は、大統領命令 13045 に基づき、子供のリスクにどのように取り組むかについて、ルールライター(rule writers)のために、具体的な手引書を公表した。これは、1998 年 4 月に暫定的な最終手引書として公表された「大統領命令 13045 のための EPA ルールライターの手引(EPA Rule Writer's Guide to Executive Order 13045)」(USEPA, 1998) から入手できる。

3.2.5 科学的仮定とは何か、そして、それにより、どのように対処するか？

子どもは、実験室、ヒト及び現地調査から、限られた量の情報しか持っていないため、環境汚染物質に暴露された後に起こるだろう影響を予測する必要がある。ある種の環境汚染物質に関しては、特定の発育段階のデータは、入手できるが、その他は入手できない。それとも、片方の性のみ、又は、特定の民族集団において、あるいは、アメリカの食習慣とは全く異なっている集団で、試験が行われた。そのような場合、他の複雑性と同様に(例：遅延反応の可能性)、もう片方の性又は、別の集団に対しては、異なった発生段階における毒物への暴露に対する反応が予測不可能であったり、変動性が生ずることを説明する必要がある。

EPA においては、リスク評価に対して、科学的に防御可能で整合性のある取り組みを保証するために、様々なリスク評価ガイドラインが書かれてきた。あなた方が、リスク評価のリスク特定解析部分を書くときには、あなた方が、ガイドラインに従ったかどうかについて、示しなさい、そして、評価の間に、あなた方がなした重要な仮定及び仮定によってもたらされた評価のアウトカム(outcome)に対する影響について、説明しなさい。例えば、懸念されている評価指標が、卵巣がんの場合、卵巣がんについて、男性が調査されなかったことは、重要でないし、注目に値しない。しかしながら、他の場合では、例えば、砒素に汚染された飲用水による発がんリスクが検討されている場合、疾患のアウトカムは、強調されるべきである。

《ページ 40》

3.2.6 政策選択とは何か、そして、それにより、どのように対処するか？

過去においては、EPA の別の局では、しばしば、リスクの仕方について、異なった政策をとっていた(例：異なった不確実性因子又は異なった水準の規制上の懸念)。様々なリスク評価ガイドラインの整備及び科学政策評議会(SPC)の設立は、そのような食い違いを是正するのに役立ってきた。しかし、一方では、リスク評価のアウトカムに影響を与えるような政策選択の可能性は、未だに EPA に存在している(すなわち、異なった法律及びそれらの施行規則は、まだ、相違した政策を命令するかも知れない)。同様に、EPA と他の機関のリスク評価に関する政策選択には、重要な違いがあるかも知れない。あなた方がそのような情報について、知っている範囲内で、あなた方の評価のリスク特定解析部分において、それを必ず説明しなさい。そして、代替の政策選択が、あなた方の評価のアウトカムに及ぼす影響について、あなた方のリスク管理者に必ず知らせなさい。

3.2.7 私は、変動性に、どのように取り組むか？

リスク評価者は、可能な範囲内で、変動性(変動性)と不確実性を区別するように努力すべきである(不確実性の議論については、第 3.2.8 節を参照)。変動性は、母集団内での用量反応の差異又は

環境における汚染水準のような特性における真の不均質性から生ずる。評価において用いられるある変数の値は、時間及び場所とともに、又は暴露が推定されている母集団全体にわたって変化する。リスク評価では、対象としている母集団の構成員が受けた用量に、結果として生じた変動性に対処するべきである。個々の暴露、用量、及びリスクは、大きな母集団においては、大きく異なる可能性がある。個々のリスク記述子における代表値(central tendency)及び高位値(high end)は、暴露、生活様式、及び母集団全体にリスクの分布を引き起こすその他の要因における変動性をとらえている(例：暴露評価に関するガイドラインを見よ、別添 F を参照)。

3.2.8 私は、不確実性に、どのように取り組むか？

不確実性は、追加試験でもって、減少するかも知れない有害影響又は汚染物質濃度のような因子に関する知識不足を表している。一般的に、リスク評価には、不確実性に関する幾つかの範疇があり、それぞれ検討してみる価値がある。測定不確実性は、科学的測定に伴う通常の誤差に言及する--標準的な統計的手法は、たびたび、測定不確実性を表現するために使用されることができる。不確実性の量は、たびたび、環境サンプリングに内在している。そして、評価においては、これらの不確実性に取り組むべきである。同じように、用量反応モデル、環境運命及び環境輸送モデルのような科学的モデルの使用に関連する不確実性がある。

モデルの不確実性の評価においては、モデルに関する科学的根拠及び利用可能な実験的検証について、考察される。さまざまな種類の不確実性は、データ欠損(data gap)から生じる；すなわち、評価に用いられている推定値や仮定。データ欠損は、化学物質による人への暴露の影響又は因子の生物学的作用メカニズムに関する情報の欠如のように、たびたび、範囲が広い。リスク評価者は、推定値及び仮定が適切にデータ欠損を満たしていることを、リスク評価者が確信している程度を反映する信頼性に関する記述を含めるべきである。共通性のある重要なデータ欠損に関して、EPA もしくはプログラム固有のリスク評価ガイドラインでは、初期設定(default)での仮定及び初期設定値(default values)を提供している。リスク評価者は、初期設定での仮定に頼ることを決定する前に、すべての利用可能なデータを注意深く考察するべきである。もし、初期設定が使用される場合、リスク評価は、初期設定での仮定もしくは初期設定値を説明している EPA のガイドラインを参照するべきである。

《ページ 41》

一般的には、それぞれのリスク特定解析(risk characterization)において、定量的な不確実性分析が、使用されることが好ましい。しかし、一方では、現在のところ、不確実性分析をどう実行するかについて、認められた手引書は、一つとして存在していない。それにもかかわらず、リスク評価者は、不確実性分析を行うべきである。たとえ、主観的に、結論に達したとしても、その結論は、やはり、リスク管理者にとって大きな価値があるだろう。不確実性分析は、理論的には、危害要因特定(hazard identification)、用量-反応評価、及びに暴露評価を含み、人健康及び生態リス

ク評価のあらゆる側面に対処すべきである。不確実性分析は、精度(precision)及び真度(accuracy)の議論に限定されるべきではなく、データ欠損及びモデルのような問題点を含むべきである。

もし、科学的不確実性が、減少したならば、もしかしたら、リスク評価に大きな影響を及ぼすだろう、そのような不確実性を確認しなさい(例：作用物質に、発がん性があるかどうかを、私どもが知っているかどうか、また、低用量では、何が起こるか、暴露は、ある特定の場所でのみ発生することを、私どもが知っているかどうか)。あるいは、同様に、政策選択及び管理上の決定が、もし、変更されたならば、もしかしたら、リスク評価に大きな影響を及ぼすだろう、そのような不確実性を確認しなさい

3.2.9 バイアス及び展望に、私は、どのように対処するか？

暗黙のそして固有の EPA バイアス(bias)がある。すなわち、EPA は、不確実性及び初期設定の選択肢を考慮して、一般公衆の健康を、より保護しない方向よりは、より保護する方向に、決定するだろう。しかしながら、そのようなバイアスが、EPA リスク評価のどこに入るか、必ずしも明確とは限らない。あなた方の評価のアウトカムにおいて、違いを生じるかも知れない範囲内で、関連分野を強調しなさい。そうすれば、影響は、リスク管理者によって、見過ごされたり、又は、間違っ

て解釈されないだろう。

3.2.10 強みと弱みに、私は、どのように対処するか？

リスク評価の構成要素中で、主要な不均衡を、確認しなさい。例えば、有害因子又は作用物質への暴露があるかどうかについて、データがないために、リスクの全体的な評価は、弱みである。しかし、一方、危害要因をもたらしている有害因子又は作用物質に関する事例は、強みであるかも知れない。

《ページ 42》

3.2.11 持ち越すために、主要な結論は、何であるか？

リスク評価のそれぞれの構成要素には(例：危害要因特定 (hazard identification)、暴露評価など)、それぞれの要約、「ミニ-リスク特定解析 (risk characterization)」が含まれる。これらは、統合されたとき、リスク評価の該当箇所を適切に判定するために伝達されなければならない、根本的で簡略化できない一組の要点であることが確認される。すべてのリスク評価は、多くの不確実性を有し、多くの仮定が含まれるという理由で、時間がなく、リスクの専門家でない意思決定者のために、リスク特定解析 (risk characterization) における課題は、評価のアウトカムに、実際に影響を与えるような、重要な結果の小さな部分集合及び長所と短所を伝達することである。

リスク特定解析の目的は、リスク評価全体を繰り返すことではなく、まさに、重要な結果及び結論である。

- a) TCCR に一致する分かりやすい英語で、重要な長所と短所を明らかにしなさい。
- b) リスクのいかなる推定値及び結論におけるあなた方の確信を含めて、リスクに関して、簡潔に、最終結果の声明を与えなさい。
- c) いかなるリスクであっても、本質、可能性及び規模について、読者が理解するのを支援しなさい。

意図するところは、率直で開かれた言葉で、リスク管理者に、評価の範囲、長所と短所を伝えることである。評価の可能な強みの一例は、もしかしたら、データの全体的な証拠の重みは、危害要因及び又は暴露を支持しているデータの品質及び量は、高いことを示唆していることであるだろう。また、もしかしたら、危害要因/暴露に関する事例を構築するために用いられた、特定の問題点に関する科学界における全体的な合意もある可能性があるかも知れない。

あなた方が、さまざまなリスク管理の代替案の候補のもとでは、リスク推定値に変化を生ずるだろうと云うような情報を知っている場合には、それを、リスク管理者に知らせなさい。例えば、異なった治療技術もしくは代替治療に関連するリスクについての実現可能性調査が行われた場合、可能性のあるアウトカムとそれぞれの影響の範囲について、議論しなさい。

あなた方が、リスク評価を行っている間、以下のことを覚えていることは重要である。すなわち、あなた方は、何が要点であるか、評価のリスク特定解析部分において、あなた方が、示したいと思うことについて、考える必要がある。

《ページ 43》

3.2.12 私は、検討された代替案を、どのように説明するか？

あなた方は、リスク評価のリスク特定解析 (risk characterization) のセクションを作成しながら、何が、危害要因の定性的な特性であるか？(例：自発的対非自発的、技術上対自然的など)、自分自身に問うてみるべきである。また、もしあれば、この危害要因又は類似した危害要因と関連しているリスク認知に関する調査から得られた成果について、コメントするべきである。そして、リスク管理者に知らせるべきである：

a) この危害要因の代替案は何であるか、また、危害要因は、どのように、比較されるか？

b) このリスクは、他のリスクと、どのように、比較されるか？

1) このリスクは、この規制プログラム(regulatory program)にある他のリスク、もしくは EPA が決定したことのある類似したリスクと、どのように、比較されるか？

2) 必要に応じて、このリスクは、過去の EPA の決定、又は、他の連邦政府又は州機関による決定、あるいは、適切な場合、一般の人々がよく知っている普通のリスクと、比較され得るか。

あなた方は、このような比較をすることに関する制限について、説明するべきである。そして、もし知られているなら、一般公衆のリスクに対する認知に影響する重要な地域的懸念について、コメントをするべきである。

あなた方は、同様に、EPA、その他の連邦政府機関、又は外部組織によって、類似した状況(例：特定の化学物質、類似した場所)において実施されたリスク評価についてもコメントをするべきである。例えば、議論に値する大きく異なった結論はあるか？前述されていないこの状況において、リスク管理者あるいは一般公衆にとって、もしかしたら、役に立つであろうその他の情報はないか？

3.2.13 私は、必要とされる研究について、どのように対処すべきか？

リスクを評価しているときに、多くのデータの必要性及び方法論のすき間が、確認されている。しかし、その一方、リスク評価のアウトカムにおいて、実際に、**違いを生ずる重要な点のみ**が、リスク評価のリスク特定解析部分において強調される。リスク特定解析 (risk characterization) の間に、確認されたそのような必要性を系統的にとらえることは、優先度の高い科学的支援の必要性を確認する効果的な方法を提供している。そして、それに加えて、今日的な規制のための当座の技術支援の必要性及び環境暴露からのより現実的なリスクを推定するための試験法とリスク評価モデルを改良するための必要性との間にある EPA 内部における緊張関係を減少させるメカニズムを確認する効果的な方法を、同様に、提供している。

3.3 研究が完成するまで、決定は遅らせるべきか？

リスク評価において、研究の必要性がそれを使用することによって、決定的に重要な意味を持つほど切実でない限り、その必要性を成就するために、決定は、過度に遅れるべきではない。研究は、決して、確実ではない。そして、たびたび、追加的な問題を生じさせる。リスク特定解析（risk characterization）の中心的な便益は、意思決定で使用するために、及び EPA の決定の科学的根拠を強化するために、利用可能な情報に関する脈絡を与えることである。

4. リスク特定解析-関連成果物

4.1 概観

リスク特定解析 (risk characterization) と称されるリスク評価の部分は、リスク評価プロセスが要約されている最終的な成果物である(要素は、第3章にて議論された)。これは、「技術的」リスク特定解析 (risk characterization) と称される。一旦、これが書かれると、リスク特定解析 (risk characterization) の技術系ユーザーの域を越えた読者のために、その後の伝達手段、又は、**成果物**に関する基盤として使用できる。リスク特定解析 (risk characterization) の伝達は、対象とする読者(例：リスク管理者、一般公衆)の要求に応えるために、異なった文書及び口頭での形式を必要とするだろう。したがって、リスクの伝達においては、その時々において、異なった読者のために、異なった**成果物**が要求される。言い換えると、多様性のある読者に、同等に役立つ一つの成果物を期待することは現実的ではない。

それぞれの成果物に含まれる情報の水準は、この成果物によって判定されているリスク評価の詳細さに従って、変化するだろう。さらに、対象とする読者に効果的に伝達するために、形式又は詳細さにおいて、たびたび変化するだろう。的確な判断力及び良識を用いなさい。

リスク特定解析 (risk characterization) は、リスクコミュニケーションと同義語ではないことを覚えておきなさい。最終的なリスク評価文書(技術的なリスク特定解析 (risk characterization) を含む)は、あらゆる読者が、利用できる。しかし、一方、リスクコミュニケーションプロセスは、特定の読者のためにデザインされた別の成果物による方が、ずっと、役に立つかも知れない。この章では、このような別の「リスク特定解析 (risk characterization)」成果物及びその読者について、取り扱っている。

4.2 リスク特定解析の成果物

それぞれのリスク評価に関しては、1 を越える読者があるという理由から、おそらく、リスク評価について、文書もしくは口頭の 1 を越えるリスク特定解析成果物があるだろう。長さや詳細の程度において、異なっている多くのリスク評価がある。そのため、それぞれのリスク特定解析 (risk characterization) は、それが導きだされた評価のように、あるいは、それが作成された対象の読者のように、単純であるか又は複雑である。そして、リスク特定解析 (risk characterization) から、その後、導き出された成果物も、同様に、単純であるか又は複雑であるだろう。リスク特定解析 (risk characterization) の目的は、完全なる開示であるが、それは、あなた方が、冗長であらねばならないことを意味してはいない。

さらに、それぞれの局及び管区は、異なった種類のリスク評価を作成している。そして、どんなときでも、しばしば、一種類を超えて、作成している。その違いは、授権法規(enabling legislation)の要求、なされる決定の種類、局の文化及びその他の要因に、起因している。

《ページ 46》

4.2.1 技術的リスク特定解析とは、何であるか？

「技術的」リスク特定解析 (risk characterization) は、リスク評価が統合されている、結びの成果物である。それは、リスク評価の理論的枠組み(paradigm)において、言及されるリスク特定解析(risk characterization)である。そして、通常、リスク評価者が、(データを)集めて、書くための領域に属している。それは、他の専門家が、その評価が実施されるために取られたステップを理解できるように、そして、評価の間になされた仮定を確認できるように、十分に詳しい技術情報で書かれている。リスク特定解析 (risk characterization) は、査読(peer review)を受けることができる。TCCR は、リスク特定解析 (risk characterization) に適用されている。そして、TCCR は、第 3 章で議論された要素に、十分に対処している。技術的リスク特定解析(事例研究)の例は、別添から入手できる。

4.2.2 リスク管理者のために、私が作成できるリスク特定解析成果物は、何であるか？

リスク管理者のために、リスク特定解析 (risk characterization) から作成された通常の成果物は、一般的には、要約の形式である。要約は、様々な形式をとることができる。そして、あなた方は、関与している特定のリスク管理者のために、そして、そのリスク管理者の必要性のために、どの形式が最も適切であるか、決定する必要がある。一般的に、リスク管理者は、技術的リスク特定解析に見られる技術的詳細の深さを必要としてはいない。リスク管理者は、要約の中で、明確に強調されている重要な問題点及び結論を望んでいる。もし、リスク管理者が、技術的な詳細を読んで、理解したいと思う場合は、リスク管理者は、技術的リスク特定解析又は完全なリスク評価を参照できる。

要約の成果物には、以下を含むことができる：

- a) 要旨様式(executive summary style) 成果物—ある程度の専門知識を有する読者のために、ある程度の技術的詳細を含んだ、多くても数ページ、例：第一線の管理者(この要旨は、時々、読者に応じて、技術的リスク特定解析それ自体の要旨であるかも知れない)。
- b) 技術的リスク特定解析から抜粋された重要な問題点及び結論を強調させた、黒丸で箇条書きのリスト—おそらく、1-2 ページ、ほとんどもしくは全く技術的知識を持たない読者のために、ほとんどもしくは全く技術的詳細を含まない、例：高級管理者、政策決定者。

* e.g., higher ~~level~~ level managers,

c) 概要説明パッケージ(briefing packages)

《ページ 47》

4.2.3 一般公衆のようなその他の読者のために、私が準備できるリスク特定解析成果物とは、何であるか？

リスク評価者及びリスク管理者に加えて、その他の読者のために、リスク特定解析 (risk characterization) から作成された成果物には、多くの形式がある。一般的には、これらは、ほとんど、又は全く技術的詳細を含まないコミュニケーションの言葉(communication pieces)であるが、それでも、重要な問題点や結論を、技術的な脈絡よりは、より一般人の脈絡の中に持ち込んでいる。この点について、一般公衆は、最も中心的な読者であると考えられる。

このようなコミュニケーション成果物が必要とする多くの様式は、以下のものである：

- a) ファクトシート－専門家でない一般の読者のために、重要な問題点及び結論を説明している、より散文のような成果物、例：関心のある一般公衆。
- b) 報道発表－専門家でない一般の読者のために、重要な問題点及び結論を説明している、別の散文のような成果物、例：影響を受けた及び又は関心のある一般公衆。
- c) スライド上映－主に、専門家でない一般の読者のために、重要な問題点及びその脈絡の視覚的表現(おそらく音声表現を伴う)、例：影響を受けた一般公衆。
- d) 連邦公報公示－決定事項及び参考情報(For Your Information、FYI)を含む。
- e) 広報(PR)通知。
- f) 決定文書－再登録企画決定(Reregistration Eligibility Decisions、REDs)及び決定理由書(Record of Decisions、RODs)を含む。
- g) 演説及び話し合い。

4.3 リスク特定解析成果物のための読者

4.3.1 リスク特定解析成果物のための読者は、誰であるか？

具体的に、定義されていない。しかし、一方では、リスク特定解析成果物は、リスク評価者からライン

管理者を経て、意思決定者、長官(最終意思決定者)、査読者、科学界、そして、一般公衆までの全域にまたがっている。リスク特定解析成果物は、深さと詳細さに関して、このようにはっきり限定された読者のそれぞれに合わせて作成する必要がある。

《ページ 48》

さらに、EPA の作業は、あたかも金魚鉢(透明性)の中にあるかのように、行われるべきであることから、読者の全体数は、潜在的に無限であることができる。そして、最も多くの場合は、誰でも含まれることができる。これは、たぶん、リスク特定解析成果物の筆者に対する課題を提示するだろう。しかし、それにもかかわらず、達成される必要があるものである。このような読者が確認されるにつれて、追加の成果物は、深さと詳細さに関して、読者の必要性に合わせて作成される。

4.3.2 私は、あらゆる読者に対して、たった一つのリスク特定解析成果物を使用することができるか？

一般的には、不可である。技術的リスク特定解析(risk characterization)それ自体は、実施された評価の詳細さ及び複雑さの水準に一致している。しかしながら、あなた方は、さまざまな、より技術志向でない読者のために、評価を判定するにつれて、その後の成果物は、そのような読者に合わせて作成する必要がある。技術的な科学は、長年にわたって、ますます、精密に、詳細に、そして、専門化してきた。専門外の人々が、科学データの詳細及び微妙な差異(nuances)を、完全に把握するのは容易ではない。さらに、科学者自身でさえ、彼ら自身の専門的知識の外の科学分野のデータの意味を十分に理解するのは、ますます困難になってきている。したがって、あなた方が、技術的リスク特定解析をもとに、書いている成果物は、あなた方が意思疎通をする必要がある特定の読者に合わせて作成する必要がある。

4.3.3 異なった読者のために、どのくらいの技術的詳細さが、必要とされるか？

これは、読者によって決まるだろう。一般的には、成果物の明確さを維持するのに役立たせるために、専門用語の使用は、最小限に抑えるべきである。しかしながら、リスク特定解析(risk characterization)から作成された成果物には、それぞれの読者の要求に応じて、適当量の技術的詳細が使用されている。技術的リスク判定に関しては、十分な技術的詳細が期待される。結局のところ、技術的リスク特定解析は、専門家による科学データの統合である。しかし、ここでも、技術的詳細及び方程式の大量使用は、実質的に、できる限り最小限に保つべきである。もし、例えば、多くの方程式に関して、極めて詳細さが必要とされる場合、このような資料は、他の専門家が、希望すれば、詳細に検討するために、あるいは査読のために、もしかしたら、別添に適しているかも知れない。同僚の専門家(例: 査読者)のためには、リスク評価の背景にある考えを再構成するために、十分な技術的詳細が必要であることを覚えておきなさい。

その他の読者のためには、はるかに、技術的詳細が少ないものが、適切である。いかなる成果物における明確さを維持するのに役立たせるために、技術用語の使用を避けるべきである。しかし、一方、リスク特定解析(risk characterization)から作成された成果物は、それぞれの読者に応じて、異なる量の技術的

詳細に関する情報を提示することができる(上の第 4.2 節を参照)。例えば、第一線リスク管理者は、技術的に優れているかも知れない。しかし、詳細をレビューする時間がない。このような読者のために、良い取り組み方は、もしかしたら、別添に含まれる技術情報を持った簡潔な要旨(executive summary)を提供すること、あるいはリスク評価自体(おそらく、第一線管理者のために、要約を伴っているだろう)を参照することであるだろう。上級リスク管理者及び又は政策立案者は、第一線管理者に比べると技術的専門知識を持っていない。そのため、技術用語及び方程式は、このような読者を対象としたリスク特定解析成果物から、適切に、除外されるかも知れない。EPA の上級職員のために、技術的詳細がほとんどもしくは全くない、1 ページ又はそれ以下であるリスク特定解析成果物の抜粋を提供するのが適切であるかも知れない。専門家でない一般の読者のために、とりわけ、あなた方が、一般公衆に判定を伝達するときは、分かりやすい英語で(明確さ)、書いて話さない。かさねて、技術的詳細は、实际的に、ほとんどもしくは全く必要ではない。しかしながら、概要及び単純化は、簡単過ぎる成果物を意味しないことに留意しない。

《ページ 49》

4.3.4 私は、簡略化できないひと組のリスク特定解析情報が、すべてのリスク特定解析成果物に持ち越されることを、どのように保証するか？

リスク特定解析(risk characterization)は、もしかしたら、異なった読者のために、異なった人々によって、その時々において、書かれるかも知れない、一連の成果物に導くことができる統合化プロセスである。重要なメッセージが、持ち越されることを保証するために、査読は、リスク評価プロセスのリスク特定解析部分における重要な構成要素である。なぜなら、査読は、とりわけ、抽出され、単純化されるにつれて、リスク特定解析(risk characterization)の科学的完全性が、維持されることを保証するのに役立つからである。現在のところ、要点は、忠実に伝えられて、そして、解釈されることを保証する必要がある。小規模で迅速なリスク評価に関しては、あるいはリスク特定解析成果物が、状況説明になるにつれて、公式の査読は、現実的ではないかも知れない。しかしながら、それぞれの局は、査読がなされるにつれて、リスク特定解析(risk characterization)の重要な点が忠実にとらえられていることを保証するために、適切に、手続きをする必要がある。

4.4 リスク特定解析の書式及び長さ

4.4.1 リスク特定解析のための標準的な書式はあるか？

そうでもない。多くの技術的リスク特定解析(risk characterization)は、似ているように見えるだろう。しかし、一方では、いかなる特定のリスク特定解析(risk characterization)に関して、規定の書式は要求されない。学究的セミナー及び円卓会議の経験に基づいて、書式に関する一般的な流れは以下のように提案されている：

- a) 要旨(Executive Summary) --リスク特定解析(risk characterization)の初めに、手短で、簡潔

な要約から始めなさい。

b) 脈絡--計画とスコーピングの唱導(initiatives)を含めて、リスク評価の脈絡を、簡潔に説明しなさい。

c) 要素--リスク特定解析(risk characterization)の主体は、第3章で要点が纏められているリスク特定解析要素のすべて、又は、できる限り多く、本気で取り組むことである。

d) 最終結論--重要な最終結論を端的に述べなさい。

《ページ 50》

4.4.2 リスク特定解析に関する適切な長さは、何であるか？

良識を用いるべきである。それぞれのリスク特定解析(risk characterization)は、対応するリスク評価の長さ、深さ、及び広がり及び対象とする読者を反映するべきである。例えば、スクリーニング評価に関するリスク特定解析(risk characterization)は、データ又は科学的知見が少ないために、大変、長くなりそうにはないだろう。また、使用される言語の複雑さは変わるかも知れないけれども、異なる読者のために作り替えられた場合は、利用できる情報は、通常、制限されているから、リスク特定解析(risk characterization)は、おそらく、大きく変化しないだろう。はるかに多いデータ及び技術的詳細を有する中間的又は包括的なリスク評価に関するリスク特定解析(risk characterization)の長さは、それ相応に、より長くなるだろう。このようなリスク特定解析(risk characterization)から作成されるその後の成果物は、専門家でない一般の読者のために、そのときは、たぶん、より短い長さを呈するであろう。評価のアウトカムに実際に違いを生じさせるような簡略化できないひと組の要点を、たとえ長さが何であろうとも、常に盛り込むことを、忘れないようにしなさい。

5. 意思決定者に報告すること

5.1 概観

リスク特定解析政策を実施するために、EPA の多くのリスク管理者及びリスク評価者との一連の学術的セミナー及び円卓会議の間に生じた第一の疑問は、「EPA にとって、意思決定プロセスにおける科学の役割とは、何であるか」。決定されたかれらの主要な結論は、科学は、リスク管理者に情報を与えるために重要である。しかし、一方では、意思決定を促進するその他の要因もある。この小さな章では、科学が、どのように、意思決定のために考察される要因のまさに一つであるかについて、手短な概観が提供されている。意思決定プロセスに関する十分な議論は、このハンドブックの範囲を超えている。

5.2 意思決定における科学

5.2.1 リスク評価は、意思決定を支えるただ一つの原動力であるか？

表面上、科学的リスク評価は、たいていの規制及びリスク管理の決定に関する第一要因及び原動力になってきている。しかし、一方では、科学的リスク評価(及び経済分析)に加えて、(それ以外の)要因も意思決定に重要な役割を果たしていることは明白である。この現実には、環境問題に関する意思決定においては、多くの他の要因が重要であるとする、リスク評価及びリスク管理に関する大統領/連邦議会委員会 (Presidential/Congressional Commission on Risk Assessment and Risk Management(1997))、及び外部の第三者(例: NAS(1994))によって、同様に、認識されている。科学的リスク評価及びその査読は、決定に関する健全な科学的根拠を与えている。しかしながら、それは、意思決定者が、環境問題に関する最終的な意思決定に到達する場合に、考慮する多くの要因のうちの一つに過ぎない。

5.3 意思決定の要因

5.3.1 意思決定に影響する主要因子は何であるか？

たいていのリスク管理の決定においては、科学に加えて、さまざまな要因によって、知識が与えられる(図 5.1)。一般的に、決定においては、科学的要因に加えて、以下のような多くの要因の検討が含まれる。

- a) 科学的要因は、毒性学、化学、疫学、生態学、数学などから得られた情報を含み、リスク評価の基盤を提供する。

- b) 経済的要因は、以下について、管理者に情報を与える。すなわち、リスクの経費及びリスクを削減による便益、リスクの緩和もしくは改善の選択肢のコスト及び分布による影響。
- c) 法律及び法的判断は、EPA のリスク評価、管理上の決定、及び場合によっては、リスク削減に関する予定表、水準又は方法などの基準を明示する要因である。
- d) 社会的要因とは、影響を受ける母集団の所得水準、民族的背景、社会価値、土地利用、(都市計画での)地区制(zoning)、医療の利用可能性、生活様式、及び精神状態などであり、特定の有害因子からのリスクに対して、個人もしくは定義できる集団の感受性に、影響を及ぼすかも知れない。
- e) 技術的要因は、リスク管理の選択肢における実現可能性、影響及び範囲を含む。
- f) 政治的要因は、連邦政府の支庁間、その他の連邦政府、州政府機関及び地方公共団体、さらに外国政府との相互関係に基づいている。これは、EPA の政策及び政権によって定義されている業務から、国会議員、特別利益団体、又は関係のある市民からの問い合わせまで、多岐にわたる。
- g) 公共的価値は、環境リスク及びリスク管理についての社会の大まかな姿勢を反映する。

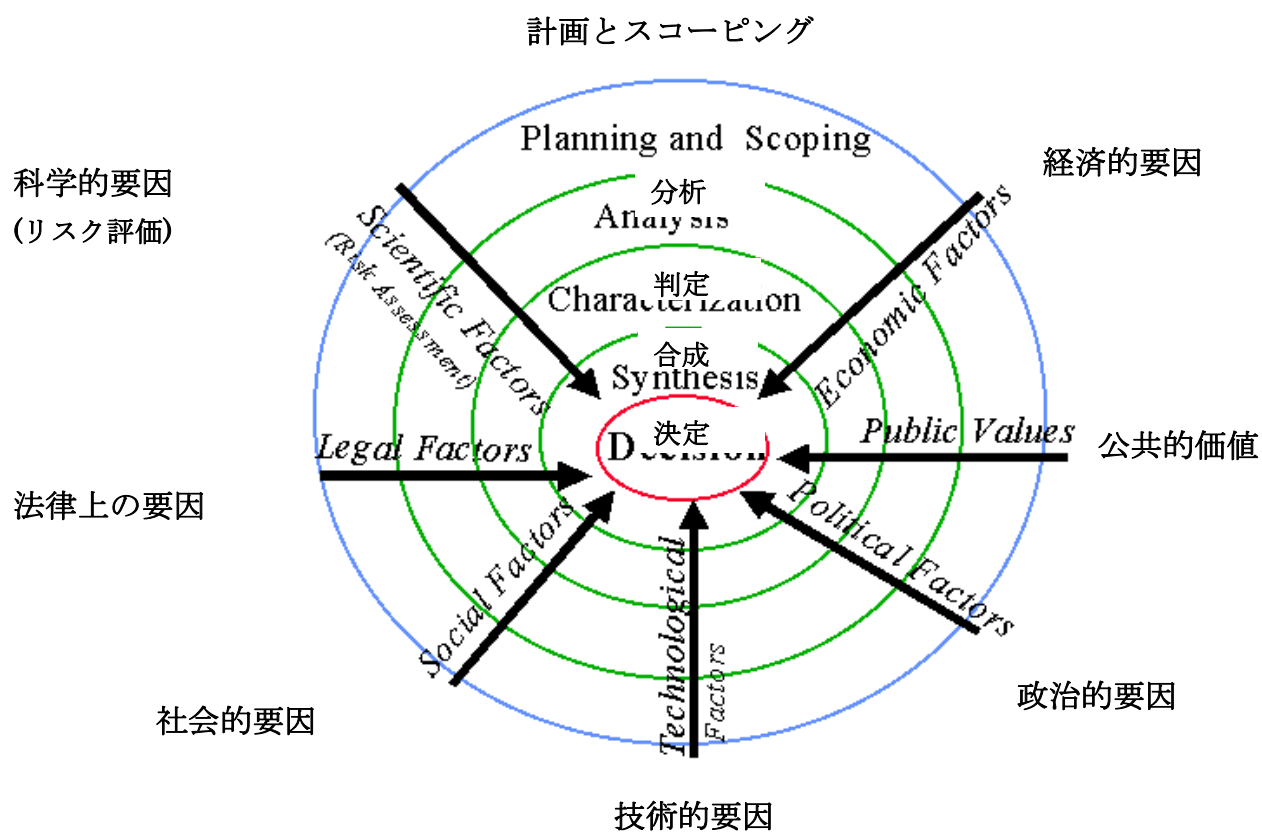


図 5.1 リスク管理の決定の枠組み。少なくとも、7 つの要因(矢印によって、示されている)が、リスク管理の決定に影響を及ぼし、情報を提供する。それぞれの要因は、リスク管理の決定に関する情報を統合するために、4 種類の分析ステップを経る。

5.4 非科学的要因の判定

5.4.1 経済的又はその他の非リスク評価は、リスク特定解析に従うか？

リスク特定解析政策は、意思決定プロセスに対するリスク評価の入力を明確にすることだけに適用される。リスク特定解析(risk characterization)の目標は、リスク評価を取り囲んでいるあらゆる種類の科学的要因を率直に伝達することである。この包括的な取り組みは、一般的には、他の要因の評価を含むすべての評価に、適用されることができる。包括的な情報、分析、及び判定の知識を与えられている意思決定者は、より容易に、決定を下すために、そして、一般公衆に彼/彼女の決定に関する根拠を、よりよく理解させることに役立たせるために、すべての要因を比較検討することができる。

5.4.2 TCCR の原則は、その他の要因の判定に、適用されることができるか？

TCCR の原則(透明性、明確さ、整合性及び合理性)は、容易に、判定される経済的評価/判定及びリスクに加えてその他の要因に、容易に、適用されることができる。リスク特定解析(risk characterization)の原則は、科学的要因だけでなく、それによって、作業をするようなやり方で、すべての要因に適用されることが、おそらく、望ましい。

6 行政上の課題

6.1 概観

リスク評価の構成要素であるリスク特定解析(risk characterization)は、長い期間をかけて、多くの人々によって行われている。リスク特定解析(risk characterization)は、本来、しばしば反復的である。したがって、リスク特定解析(risk characterization)は、それぞれのリスク評価の一部として、管区及び局によって、文書により、足跡を残すべきである。もし、リスク評価が、断片的に行われた場合、それぞれのリスク評価のセクションは、その評価のために書かれたリスク特定解析セクションが添付されるべきである。それぞれ個々のセクションのリスク特定解析(risk characterization)は、リスク評価の全体的なリスク特定解析(risk characterization)を作成するために、後で完成されるので、その他のセクションのリスク特定解析(risk characterization)とともに、綴じられることができる。同様に、リスク評価の一部が更新されたときは、その部分のリスク特定解析(risk characterization)も、文書にて更新されるべきである。

意思決定者は、それぞれのリスク評価に関して、リスク特定解析(risk characterization)が、書かれていること、及びリスク評価/判定の記録が維持されていることを保証することに対して、責任を有する。

リスク特定解析は、文書にしておかなければならない。

この章は、リスク特定解析(risk characterization)を書き、そして使用する人々及び組織の役割や責任について、概観を提供する。また、文書によるリスク特定解析(risk characterization)に関して、記録管理、予算計画、及び法的考慮のようなある種の行政上の課題が、取り組まれている。

6.2 リスク特定解析記録

6.2.1 リスク特定解析記録とは、何であるか？

リスク特定解析記録は、その中核においては、文書によるリスク特定解析(risk characterization)である。その上、記録は、以下を含むべきである。すなわち、計画とスコーピング資料、リスク評価者/管理者の決定の記録、いかなる最新情報とともに、個々の判定及び最終的なリスク特定解析(risk characterization)を含むリスク評価のあらゆる部分などである。組織の公文書保管手順に従って、維持される必要がある。

6.2.2 リスク特定解析記録は、どのように、リスク特定解析プロセスを改善するか？

良いリスク特定解析記録は、リスク評価の重要な結果及び強みと弱みに対して、将来の言及を可能にする。また、リスク特定解析記録は、当時、掌握されていた事実について、彼/彼女に、より良く情報を提供するために、リスク管理者によって、学習されることができる。その上、良い記録は、リスク特定解析政策が守られていることを保証する上で役に立つ。

《ページ 56》

6.2.3 リスク特定解析記録は、どこに、及びどのくらいの期間、保管されるべきであるか？

リスク特定解析(risk characterization)の活動の間、それぞれのリスク評価者は、おそらく、彼/彼女のリスク特定解析部分が完成するまで、リスク特定解析記録を維持するだろう。リスク特定解析記録が、最終的に存在する公文書保管所の設置及び維持は、組織の責任である。リスク特定解析記録は、リスク評価記録の一部である。

6.3 予算計画

計画とスコーピングのプロセスにおいて、リスク評価が行われるだろうことが知られるとすぐに、リスク評価及びそのリスク特定解析(risk characterization)を実施するために必要とされる資源は、指定される必要がある。通常の EPA の予算編成の一部として、必要な資源が要求されることを保証するのは、リスク管理者/意思決定者の責任である。リスク特定解析(risk characterization)は、査読がそうあるべきであると同様に、事業活動の正常部分として見なされる必要がある。リスク評価/リスク特定解析(risk characterization)の資源に関する考察については、EPA の規則制定行為に関する分析的な青写真において、対応されるべきである。

6.4 法的考慮

6.4.1 リスク特定解析政策からの法律上の面倒な問題(legal ramifications)があるか？

リスク特定解析政策は、法律上の権利又は義務を規定していないし、影響してもいない。むしろ、必要に応じて、リスク特定解析(risk characterization)の重要性を確認し、関連性がある原則の概要を示している。そして、EPA 職員がこの政策を実施するにあたって、考慮すべき要因を確認している。別に、法律によって定められている場合を除き、リスク特定解析(risk characterization)は、規則の制定及び裁定の手順に関する通知及び解説に関する形式上の一部又は代替品ではない。いかなる具体的事例において、リスク評価の一部として、リスクを判定する EPA の決定は、完全に、EPA の判断に任せられている。

6.4.2 法律上の助言は、必要とされるか？

リスク特定解析成果物に関しては、法律上の助言が必要とされるだろうと云うことは、ありそうもない。しかしながら、リスク特定解析プロセスの一部として、必要に応じて、弁護士は、意思決定者を支えるチームに含まれるべきである。そして、計画とスコーピングから最終的な決定まで、リスク評価者、経済学者及びその他とともに、仕事をするべきである。

6.5 リスク特定解析ハンドブックの査読

リスク特定解析ガイドの草案及び関連する事例研究(すなわち、リスク特定解析ハンドブック)は、EPA の外部の専門家グループによって、査読された。EPA は、査読を行うために、イースタンリサーチグループ株式会社(Eastern Research Group, Inc., ERG)と契約した(契約番号 68-C-98-1148)。査読を行うために、ERG は、外部の専門家を選定し、一般公衆に公開された作業部会(workshop)を開催した。作業部会は、1999 年 3 月 24-25 日に、バージニア州アレクサンドリアにおいて開催された。EPA は、この公開された査読からの意見、EPA 内部の校閲者から受けた意見、及び一般からの追加意見を用いて、ハンドブックを改訂し、その現在の形に完成させた。査読の意見を含めた概要報告は、1999 年 5 月 21 日に、研究開発局(Office of Research and Development.)にある科学政策局(Office of Science Policy)のもとで、公表された。

件名索引

これは、ハンドブックからの件名に関するアルファベット順のリスト及びそれらが見つけられる該当のページ数である。

－A－

Accountability (20)
Administrative issues (55)
Alternatives (43)
Analysis (10)
Analysis plan (29)
Assistant Administrators (20, 22)
Assumptions (11, 39)
Audiences (47)

－B－

Bias (41)
Branch Chiefs (22)
Briefing packages (46)
Bright line (36)
Budget (56)
Bullet list (46)

－C－

Chemical-specific risk assessment (20)
Children (38)
Clarity (16)
Communication (25)
Conceptual model (29)
Consistency (17)
Context (37, 49)
Criteria (15)

—D—

Decision makers (22)
Decision-making factors (51)
Division Directors (22)
Dose-response assessment (10)

—E—

Ecological risk assessment (10, 11)
Elements of risk characterization (35, 49)
Executive summary (46, 49)
Exposure assessment (10)

—F—

Fact sheets (47)
Factors (51)
Federal Register notices (47)
Format and length (49)

—H—

Hazard identification (10)
History (5)
Human health risk assessment (10, 11)

—I—

Implementation (8)
Information (24)
Informing Decision Makers (51)

—J—

Justify (24)

—K—

Key findings (11)

Key information (37)

—L—

Legal considerations (56)

—M—

Major conclusions (42, 50)

Manager (11)

—N—

NRC paradigm (10)

Number (13)

—O—

Office Director (22)

Office responsibility (25)

—P—

Peer review (14, 57)

People's roles (20)

Planning and scoping (27)

Policy choices (40)

Press releases (47)

Principles (14)

Problem formulation (10)

Public Relations notices (47)

—Q—

Quantitative risk (13)

—R—

Reasonableness (18)
Regional Administrators (20, 22)
Regulation development (13)
Regulatory negotiations (14)
Research needs (43)
Risk assessor (20)
Risk assessor/ risk manager dialog (31)
Risk characterization (10)
Risk characterization criteria (14)
Risk Characterization Policy (7)
Risk characterization record (55)
Risk characterization-related products (45)
Risk communication (13)
Risk estimates (37)
Risk manager (22)

—S—

Science Policy Council (SPC) (26)
Sensitive populations (38)
Site-specific risk assessment (21)
Speeches and talks (47)
Strengths and weaknesses (41)

—T—

TCCR (1, 7, 8)
Transparency (13, 15)
Typology (31)
“Technical” risk characterization (46)

—U—

Uncertainty (24, 40)

—V—

Variability (24, 40)

Visual presentation (47)

《ページ 61》

一般的に用いられる略語

AA	Assistant Administrator (局長)
EPA	Environmental Protection Agency (米国環境保護庁)
FYI	For Your Information (参考情報)
GPRA	Government Performance Results Act (政府業績評価法)
IRIS	Integrated Risk Information System (統合的リスク情報システム)
NAS	National Academy of Sciences (全米科学アカデミー)
NRC	National Research Council (学術研究会議)
RA	Regional Administrator (地方管区長)
RED	Reregistration Eligibility Decision (再登録企画決定)
RfC	Reference Concentration (参照濃度)
ROD	Record of Decision (決定理由書)
TCCR	<u>T</u> ransparency, <u>C</u> larity, <u>C</u> onsistency, and <u>R</u> easonableness (透明性、明確さ、整合性、合理性)
TSCA	Toxic Substances Control Act (有害物質規制法)

別添A

米国環境保護庁

リスク特定解析方針

1995年3月

リスク特定解析ガイドライン

緒言

米国環境保護庁(EPA)の多くの政策決定は、リスク評価、つまりヒトの健康と環境に関する既存及び推定リスクについての科学的情報分析に、ある程度基づいている。リスク評価では、EPAで実施されているように、多くの異なる種類の科学的概念及びデータ（例：暴露、毒性、疫学、生態学）を利用しており、特定の環境状況における特定の物質又は作用と関連して予想されるリスクを「解析する」ために、それらの全てが利用されている。多くの異なる情報源からの信頼性の高い科学情報を十分に知って利用することが、リスク評価プロセスの中心となる特徴である。

信頼性の高い情報はリスク評価の多くの側面に対して利用可能な場合とそうでない場合がある。科学的不確実性はリスク評価プロセスでの一つの避けられない事実であり、各機関の管理者はほぼ常に、重要な領域全てにおいて明白な訳でないような評価を用いて意思決定を行わなければならない。したがって管理者は各評価が持つ力と限界を認識し、その情報を全関係者及び国民に伝える必要がある。

本方針はEPAの1992年ガイドライン（リスク管理者及びリスク評価者のためのリスク特定解析 (risk characterization) に関するガイダンス、1992年2月26日 Guidance on Risk Characterization for Risk Managers and Risk Assessors, February 26, 1992）に記載されている原則及び方針を再確認するものである。このガイダンスはEPAのリスク評価に関するガイドラインに基づくものであり、そのガイドラインはピアレビュー及びパブリックコメントを受けたものである。1994年米国学術研究会議(NRC)報告「リスク評価における科学及び判断」はEPAのリスク評価に関するアプローチに言及しており、それには1992年のリスク特定解析ガイドラインも含まれる。その報告書に添付された声明文でNRCは次のように述べている。「（前略）リスク評価に関するEPAの全体的アプローチは、しばしば批判は聞かれるが基本的に健全であり、EPAはリスク推定のための科学及び方針の基盤をより明確に確立し、そのリスク推定における不確実性をより詳しく記述する必要がある」。

リスク特定解析 (risk characterization) のための本ポリシー・ステートメント及び関連ガイダンスは、リスク評価の各段階での重要な情報をリスクに関する結論を出すために用いること、及び、この情報がリスク評価者からリスク管理者（政策立案者）へ、中間管理層から上部管理層へ、及びEPAから国民へと伝達されることを確実にするために設計されている。さらに、本ガイドラインは、EPAの全プログラムのリスク評価における明確性、透明性、合理性及び一貫性を増強する基礎となるであろう。本ガイドラインにおける検討及び例示の大半は健康リスク評価から得たものであるが、これらの値は生態系リスク評価にも適用される。EPA生態系リスク評価に関するガイドラインを策定するためにリスク評価フォーラム (the Risk Assessment Forum) が並行して実施している取組には、生態系リスク特定解析 (risk characterization) に特化したガイダンスが含まれるであろう。

ポリシー・ステートメント

EPAにおける意思決定に資するために作成される各リスク評価は、本ガイドラインに概説される原則に従い、その価値観を反映したリスク特定解析（risk characterization）を含むべきである。リスク特定解析（risk characterization）は、明確で、透明性があり、合理的で、EPAにおける全プログラムで作成した同等規模の他リスク評価と一貫した方法で作成されるべきである。さらに、全てのEPA報告書、プレゼンテーション、意思決定パッケージ、及びその他文書におけるリスク検討は、そのリスク特定解析（risk characterization）と実質的に整合性がもたれるべきである。リスク特定解析（risk characterization）の本質は、利用可能な情報、リスク情報の規制適用、及び利用可能な（時間も含む）情報源に依存するであろう。しかしながら、どの場合においても、評価においては、リスクの本質及び範囲の決定に関わる全ての主要な問題を特定及び検討し、より充実した説明を制限する制約に対してはいずれにも解説を提示するべきである。

リスク特定解析の重要な側面

リスク評価とリスク管理の橋渡し。リスク評価とリスク管理の間のインターフェースとして、リスク特定解析（risk characterization）は明確に提示され、いかなるリスク管理上の検討からも分離されるべきである。リスク管理オプションはリスク特定解析（risk characterization）を用いて展開されるべきであり、全ての（科学的及び非科学的な）関連要因の検討に基づくべきである。

信頼性及び不確実性の検討。重要な科学的概念、データ及び方法(例：動物又はヒトのデータを高用量から低用量までの外挿に使用すること、薬物動態データを使用すること、暴露経路、サンプリング方法、化合物固有の情報の利用可能性、データ品質)は検討されるべきである。透明性を確保するために、リスク特定解析（risk characterization）は、リスク特定解析ガイダンス（the Guidance on Risk Characterization）(添付)と矛盾しないように、評価への影響力に関するコメントとともに、全ての主要な不確実性を識別している評価に対する信頼性を記述するべきである。（追記：「リスク特定解析に関するガイダンスthe Guidance on Risk Characterization」は「リスク特定解析ハンドブックthe Risk Characterization Handbook」に変わった。）

幾つかのタイプのリスク情報を提示。情報は、暴露シナリオから派生する暴露範囲及び、複数のリスク記述子（例：中心化傾向、個別リスクのハイエンド、集団リスク、重要な下位集団など、既知であれば）の使用に基づき、リスク特定解析（risk characterization）に関するガイダンス、EPAリスク評価に関するガイドライン、及びプログラム固有のガイダンスの用語と一貫性を保ちながら提示されるべきである。意思決定において、リスク管理者はそのプログラムの法規制に適したリスク情報を用いるべきである。

EPAは、新規化合物のスクリーニングレベル評価、ダイオキシン及び間接吸煙のような汚染物質の詳細な評価、及び有害廃棄場の場所固有の評価などを含む多様な種類のリスク評価を実施して

いる。より包括的な評価が必要であるかどうかを判断するために、スクリーニング技術に始まるリスク評価への実証的アプローチを用いる可能性がある。リスク特定解析（risk characterization）において信頼性及び不確実性に言及する程度は主に評価の範囲に依存する。一般的には、リスク特定解析（risk characterization）の範囲はリスク評価及びプログラム固有のガイダンスに提示されている情報を反映するべきである。特別な事情（例：データの欠損、極端に複雑な状況、情報源の制約、法定期限）により完全な評価が妨げられる場合は、その状況を説明し、リスク評価におけるその影響を検討するべきである。

コンテキストにおけるリスク特定解析

リスク評価は、ヒト及び/又は環境へのリスクに関する科学的情報に対する評価者の一連の質問に基づく。各質問は、利用可能な研究の分析及び解釈、最も科学的信頼性が高く当面の問題に最も関連している概念及びデータの選択、及び提示された質問に関する科学的結論を求める。例えば、健康リスク評価は次の質問を含む：

危害要因特定（hazard identification）—ヒト、実験動物又は野生生物種に対して癌又はその他の健康への有害影響を引き起こす環境物質の作用に関して知られていることは何か？それに関連する不確実性及び科学政策選択肢とは何か？

用量-反応評価—評価データを提供する実験室あるいは疫学的試験で観察される、任意の影響の根底にある生物学的メカニズム及び用量-反応関係に関して知られていることは何か？それに関連する不確実性及び科学政策選択肢とは何か？

暴露評価—ヒト又は野生生物の暴露の主要経路、パターン、大きさ、及び、暴露の可能性が高いヒト又は野生生物種の数に関して知られていることは何か？それに関連する不確実性及び科学政策選択肢とは何か？

これらと対応する、生態系リスク評価のための原則及び質問は、生態系リスクガイドラインを策定する取組の一環として議論されている。

リスク特定解析（risk characterization）は、リスク評価を要約する段階である。リスク特定解析（risk characterization）は、リスク評価に先立つ構成項目の情報を統合し、意思決定者にとって完全で、有用及び有益なリスクに関する総括的結論を総合的に扱う。

リスク特定解析（risk characterization）は、リスク評価に関連する信頼性及び不確実性の両方を明確に強調すべきである。例えば、数値的リスク推定では、リスク評価報告書及び規制文書において客観的でバランスの取れたリスク特定解析（risk characterization）を確保するために慎重に選択した記述情報を伴うべきである。基本的に、リスク特定解析（risk characterization）はヒトの健康又は

生態系のリスクの本質及び存在（あるいは不在）に関する評価者の判断を伝えるものである。リスク特定解析（risk characterization）が評価における限界を記載するとしても、合理的な結論及び関連する不確実性のバランスの取れた議論により、各評価の全体的な信頼性が高められるものであり、損なわれることはない。

「リスク特定解析（risk characterization）」は、「リスクコミュニケーション」と同義ではない。本リスク特定解析ガイドラインは、リスク評価とリスク管理の間のインターフェースに取り組む。それとは対照的に、リスクコミュニケーションは、（個人、グループ、及び他の機関を含む）国民との情報及び意見の交換プロセスを重視している。リスク評価の策定には、リスクコミュニケーションが関与する場合がある。例えば、有害廃棄物処分場に対する場所固有の評価の場合、国民との議論はリスク評価に含まれる暴露経路に影響を与える可能性がある。リスクコミュニケーションプロセスは、最終的なリスク評価文書が（リスク特定解析（risk characterization）を含め）一般に利用可能になるまでの間に、特定の聴衆向けに企画された別個のリスク情報文書によってより良く提供されるであろう。

透明性、比較可能性及び一貫性の促進

EPAが、リスク評価において、より透明性、一貫性及び比較可能性を追求すべきであるという理由は幾つかある。その一つは混乱を最小限にするためである。例えば、「平均的」個人に対する100万分の1のリスク推定は、「最も暴露された個人」に対する別の100万分の1のリスク推定とは比較できないということを、多くの人々は理解していない。そのように一見類似した推定を詳細な説明なしで用いることは、リスクの相対的重要性及びリスク低減措置の保護性に関する誤解を招く。

EPAの暴露評価に関するガイドライン（Exposure Assessment Guidelines）は暴露及びリスクの標準的記述子を提供する。これらの用語をEPAの全てのリスク評価で用いることにより、一貫性及び比較可能性が促進されるであろう。単一の記述子に比べ、幾つかの記述子を用いることにより、環境化学物質に暴露される様々な個人及び集団が遭遇する多様な暴露条件の範囲に対応するリスクについて、より完全に近い概要をEPAが提供することが可能になるであろう。

法的効力

このリスク特定解析（risk characterization）に関するポリシー・ステートメント及び関連ガイダンスは法的権限又は義務を設定したり影響を与えたりするものではない。むしろ、リスク評価の構成項目としてのリスク特定解析（risk characterization）の重要性を確認し、関連原則を概説し、EPAスタッフがガイドラインの実施において考慮すべき要因を特定するものである。

ガイドライン及び関連ガイダンスは単独で用いるものではなく、また取り組む課題の最終的な決定要因となる拘束的基準を設定するものでもない。他の法律によって定められる場合以外は、い

かなる特定ケースにおいても、リスク評価の実施に関するEPAの決定はEPAの裁量の範囲内である。したがって、ガイドライン及び関連ガイダンスの適用における変動は、EPA決定を遅延させたり混乱させる行為の正当な根拠とはならない。

適用性

他の法律によって定められ、上記に述べたガイドラインの法的効力に制限が生ずる場合以外は、EPAが作成するリスク評価及びEPAの決定を支持するために用いられる他機関が作成するリスク評価に対しては、本ガイドラインが適用される。

EPAは、EPAの評価の補足を行うため、又は異議を唱えるためにEPAに提出された評価を検討する際、本ガイドラインの原則を考慮するであろう。このEPA全体方針を遵守することは、EPAのリスク評価の理解を深めるとともに、より多くの情報に基づいた意思決定につながり、評価及び意思決定の両方の信頼性を高めるであろう。

実施

アシスタント管理者及び地域管理者は、組織単位内における本ガイドラインの実施に責任がある。科学政策評議会（the Science Policy Council）(SPC)はEPA全体の実施活動を組織している。その責務に含まれるのは、一貫性のある解釈の促進、EPA全体の進捗の評価、リスク特定解析課題及び方法に関する外部団体との共同作業、及び、ガイドラインとガイダンスの必要に応じた改訂提言の策定である。

各プログラム及び地域事業所は、本ガイドライン及び関連ガイダンスと一貫性を持つリスク特定解析（risk characterization）を行うための事業所固有の方針及び手順を作成する。各プログラム及び地域事業所は、EPA全体の実施チームの事業所代表としてリスク管理者又はリスク評価者を指名し、事務所固有の方針及び手順その他実施活動の展開を調整する。さらにSPCは、SPC及び実施チームの連絡役として機能する小規模なEPA全体アドバイザーグループを指名する。

EPA事業所間の連携及び整合性確保を図るため、実施チームは、法定及び法廷期限、情報源の影響、リスク評価に関する既存のEPA及びプログラム固有のガイダンスを考慮に入れる。グループは本部及び地域事業所のスタッフに緊密に協力し、リスク管理者のニーズに応えられる完全で十分なリスクの全体像を提示するリスク特定解析（risk characterization）の開発を促進する。

承認：1995年3月21日

管理者 Carol M. Browner

別添B

ワコイト湾ケーススタディ

ワコイト湾ケーススタディは完全なリスク特定解析（risk characterization）ではない。リスク評価に向けての計画及びスコーピングに基づく問題定式化の概要であり、提案されたリスク特定解析（risk characterization）を含む生態系リスク評価プロセスの初期の一例である。

目次

要旨	B-4
1. 背景	B-6
1.1 流域	B-7
1.2 流域ケーススタディチーム	B-8
1.3 問題の定式化	B-9
1.3.1 計画及び管理目標及び目的の選定	B-9
1.3.2 評価指標	B-10
1.3.3 概念モデル	B-11
1.3.4 分析	B-11
2. リスクの理論的枠組み	B-14
2.1 暴露の測定	B-14
2.1.1 流域及び吹く流域からの窒素負荷推定	B-14
2.1.2 窒素負荷モデルの検証	B-15
2.2 アマモに対する窒素の影響測定	B-16
2.3 計算及び不確実性	B-17
2.3.1 リスク要素	B-17
2.3.2 窒素暴露とアマモ反応の統合	B-17
2.3.3 異なる窒素負荷シナリオでのアマモ再生予測	B-18
2.3.4 アマモに対するその他のストレス要因の追加的影響	B-18
3. 結論	B-19
4. データ格差に関する勧告	B-19
4.1 その他のストレス要因が貴重な資源に影響を与える	B-19
5. 引用文献	B-20

表

表 1. 10の管理目的として解釈したワコイト湾流域管理目標	B-9
表 2. ワコイト湾流域への効果マトリックス	B-12
表 3. 全評価指標における全体的影響に基づくストレス要因ランキング	B-12
表 4. 大気、肥料及び排水からワコイト湾への窒素負荷の推定パーセント	B-15

図

図 1a. ワコイト湾生態系リスク評価の概念モデル。土地利用活動及びストレス要因を示す。 .	B-22
図 1b. ワコイト湾流域生態系リスク評価概念モデル。貴重な資源に対してストレス要因がどのような生態系システムと相互作用して影響を引き起こすかについての可能性を示す。	B-24
図 2. 静的及び動的窒素負荷モデル間の窒素到達時間の差。ワコイト湾流域のジェヒュ池支流の例	

.....	B-25
図 3. 窒素負荷の変化は浅い河口での総生産物に対する第一次生産者の相対的割合を 変化させる	B-26
図 4. 窒素負荷増加に対するアマモの反応の仮定	B-27
図 5. 高／低不確実性でのアマモ生息地と窒素負荷程度の関係の仮定。 説明については本文参照。	B-28

ワコイト湾流域生態系リスク評価：

問題定式概要及び提案されたリスク特定解析

要旨

背景

EPA(米国環境保護庁)は、人の活動によりもたらされるストレス要因の影響を評価し、湾を保護するために実行可能な選択肢を資源管理者に提供するため、ワコイト湾生態系リスク評価を後援した。

ワコイト湾はマサチューセッツ州ケープコッド南岸に位置する小さな河口である。その流域は、淡水の小川及び池、塩水の池及び沼、マツ及びオークの林、堤州（barrier beach）、及び開河口水域の約53平方キロメートル(21平方マイル)に広がっている。ワコイト湾は州で最も急速に発展している地域にあり、人口増加に伴い、その地域に人を引き寄せてきた貴重な天然資源へのストレスも増大している。

この文書では、サマリー情報及びリスク評価のための計画案とともに、リスク評価のための問題定式化のみを提示する。

問題の定式化

地域の資源管理者は、ワコイト湾及び関連する湿地、河川及び池の水質と動植物生息地状態を再構築し維持するための目標を設定した。この目標に基づき、リスク評価チームは目標達成に必要なと思われる10の管理目的を定めた。その後管理者は、リスク管理者にその目的を提示して検討と承認を求めた。

リスク評価チームはさらに検討すべきストレス要因、評価指標、及び関係性を決定するための優先順位を付ける一助とするため、比較リスク分析を行った。州内の利害関係者は、評価指標を同定する手助けをしたが、それには実在する物（例えばアマモ）と測定可能な特性（例えば分布）の両方が含まれた。これら評価指標は、質問、予測、モデル、及び分析が進展するための根拠だけでなく、評価の方向性を提供する。チームは、評価の焦点を選択した後、暴露と影響の適切な測定及びモデルを決定し、リスク特定解析アプローチを説明した。

比較リスク分析により、ワコイト流域の河口動植物生息地における主要なストレス要因として窒素負荷が同定され、水中水生植物、特にアマモ（*Zostera marina*）の生息地が最重要評価指標として同定された。多数の研究により、アマモの湿草地は、商業的娯乐的に重要な多くの魚介類の非

常に良質な生息地となることが分かっている。したがって、アマモを保護することは、魚類及び無脊椎動物種の保護を行うことになる。

アマモは成長するために多くの光を必要とする。ワコイト湾では、沿岸開発による窒素増加をエネルギー源として増え増加した植物プランクトン（微小な単細胞生物）と海藻群により、水を貫通する光の量が減少した。1951年には、ワコイト湾とその隣接する海岸沿いの池や川の大半がアマモに覆われていた。今日ではアマモは湾内に見られず、隣接する支流及び池で有意に減少した。アマモに依存する生物種、特にホタテも同様に減少した。

窒素負荷が水中の水生植物の消失原因となることは知られているが、窒素源や窒素負荷と、生物学的反応との間の予測的關係は、ワコイト湾のような河口に関しては研究されてこなかった。これらの調査結果、及び他の評価指標を評価するデータが限定的であるという制約により、リスク評価では隣接する流域からの窒素負荷によるアマモ生息地に対するリスクに焦点を当てた。

リスクの理論的枠組み

分析計画には、流域/河口への窒素負荷の評価（暴露の測定）、及び、いかにして窒素負荷がアマモ生息地に直接的又は間接的に影響を与えるかの評価（影響の測定）が含まれていた。

暴露

チームは河口の端に到達する窒素量を推定するために窒素負荷モデルを使用した。このモデルは窒素の過剰負荷の3大要因-大気降下、浄化槽系、そして肥料使用のうち、浄化槽系が河口への窒素の最大の源であることを示した。チームは、河口に流入する地下水中の窒素を実際に測定し、モデルによる予測を検証した。さらにチームは、モデルによる廃水窒素の予測が地下水中の窒素の安定同位体比と一致したことも明らかにした。

影響

窒素の増加は、それを受ける水中で、アマモ、海藻、及び植物プランクトンなどの一次植物生産者（primary plant producers）の構成を変化させる。チームは、増加する窒素負荷に対する異なる植物生産者の反応を予測するために河口シミュレーションモデルを使用した。

ストレス用量—反応関係は、静的及び動的な負荷モデルにより提供された窒素負荷率を、生態影響の測定に対してプロットすることにより計算した。湾沿岸の浅瀬のアマモに対する過剰窒素の有害影響は、主に間接的なものである。というのも、窒素は植物プランクトンや海藻の急速な成長を加速させる。したがって、窒素のアマモに対する影響を分析するには、まずは藻類の成長及び他の仲介物への窒素の影響を評価する必要がある。

計算及び不確実性

リスク評価チームは、窒素負荷モデルの結果と生態系反応モデルの予測を統合することにより、リスクを推定する。家屋の位置と地下水の移動時間の情報があれば、異なった管理シナリオ下で、どのぐらいの量の窒素が除去可能で、残りの窒素が後どのぐらいの時間、湾に移動する帯水層にとどまるのか、推定することが可能であろう。しかしながら、その情報だけでは、水質条件がアマモを維持できるようになる時期を予測するのに十分とは言えない。底生プロセス（benthic processes）や堆積物の条件の寄与も考慮に入れなければならない。これらのパラメータは再生時間推定の可能性を取り巻く不確実性を増加させている。

窒素が減少して、アマモが再生し、あるいは植えられる場合には、浚渫活動（dredging activities）、アマモ繁殖場所のドック建設、通過する船のプロペラ洗掘などの他のストレス要因が重要になるかもしれない。資金の許す限り、他のストレス要因と貴重な資源との関係性が評価されるであろう。

1. 背景

本文書には、ワコイト湾生態系リスク評価ケーススタディのために作られた計画と問題定式化報告の概要情報、及び、そのリスク評価の計画されたリスク特定解析（risk characterization）の構成項目の説明が含まれている。

EPAは、人の活動により引き起こされるストレス要因が貴重な水資源に及ぼすリスクを評価し、資源管理者に、資源を保護する実行可能な選択肢を提供するためのワコイト湾流域生態系リスク評価を支援した。定性的リスク分析では、窒素負荷を流域の河口動植物生息地における主要なストレス要因と同日し、アマモ生息地を最重要評価指標とした。これらの調査結果により、また、他の評価指標を評価するデータが限定的だという制約のため、リスク評価は、隣接流域からの窒素負荷からアマモ生息地が受けるリスクに焦点を当てた。

ワコイト湾リスク評価の目標は、重要な問題への答えを管理者に提供することである：

1. 栄養源と、その相対的寄与は何か
2. 栄養素減少の程度の違いによる影響はどうなるであろうか

1.1 流域

ワコイト湾はマサチューセッツ州ケープコッド南岸に位置する小さな河口である。その流域

には、淡水の小川及び池、塩水の池及び沼、マツ及びオークの林、堤州（barrier beach）、及び開けた河口水域の約53平方キロメートル(21平方マイル)が広がっている。その土地と水は、フェチドリ、アメリカオジサシ（絶滅危惧鳥類）、絶滅危惧植物（sandplain gerardia）、エールワイフ、冬カレイ、ワタリガニ、ホタテ、アサリ、他の河口を回遊する魚種を含む植物と動物の棲み家であり、産卵場所であり、成長場所である。当初は狩猟、農業、漁業のため大切であったが、現在のワコイト湾は主に景観鑑賞やレクリエーションの機会や、地域の海洋産業のための住宅開発とビジネスを生み出す需要を提供している。

ケーブコッドの経済性は、砂浜、シーフードレストラン、ボート遊び、及び水辺の娯楽エリアに引き寄せられる観光客に大きく依存している。したがって、ケーブコッドの経済とケーブコッドの環境は相互依存している。かつては田舎であった環境は、ベッドタウンと退職者コミュニティが出現するにつれ、ますます郊外化してきた。バーンステイブル郡はワコイト湾流域が位置する場所であるが、マサチューセッツで最も急速に発展している郡である。人口が増加するにつれ、人々をその地域に引きつけてきた貴重な自然資源にかかるストレスも増加する。

アマモ（*Zostera marina*）として知られる顕花植物は、北西大西洋の浅い湾の底質に生息する。多数の研究により、水中の水生植物は、アマモ繁殖域のように、商業的娯乐的に重要な多くの魚介類の非常に良質な生息地を提供することが分かっている。アマモは成長するために多くの光を必要とする。ワコイト湾では、沿岸開発による窒素添加を燃料源にして増えた植物プランクトン（微細な単細胞生物）と海藻群が、水を貫通する光の量を減少させた。1951年には、本来のワコイト湾とその隣接する海岸沿いの池や川の大半は、アマモに覆われていた。今日ではアマモは本来の湾で見られず、隣接する支流及び池では有意に減少している。アマモに依存する生物種、特にホタテも同様に減少した。1987年、1988年、及び1990年には、魚の大量死がワコイト湾で発生し、北部沿岸は何千もの死んだ冬ヒラメ、エビ、ワタリガニ、及び他の河口生物種で覆われた。

Ashumet and Johns Pondsでは、植物プランクトンの被覆により水の色が変化し、池の底層水中の酸素濃度が激減した。魚の大量死は1985年と1986年にAshumet Pondで発生した。

マサチューセッツ軍用地(ワコイト湾流域中のスーパーファンド地区)は、飲料水供給を脅かす幾つかの有害化学物質の噴煙（plume）の源である。

ワコイト湾地域では、海洋レクリエーションが重要な多くの沿岸地域と同様、ボートの数、ドック建設許可の申請数は、増加してきた。ボート活動による再懸濁堆積物、ドックの加圧処理木材からの有害化合物、ボートのモーターのプロペラ痕跡、そしてアマモ繁殖域の影は、全て貴重な海洋資源に対するストレスの潜在的な源である。

開発がケーブコッドに及ぼす影響についての懸念は、幾つかの取組につながってきた。これらの取組として、以下が挙げられる。地域的影響のある開発に対する権限を有する地域計画機関であ

るケープコッド委員会(The Cape Cod Commission)の設立、他の課題でケープの飲料水の供給保護に貢献したケープコッド保全協会(The Association for the Preservation of Cape Cod)の働き、ワコイト湾周辺地域生態系研究プロジェクト(Waquoit Bay Land Margin Ecosystem Research Project)といった、窒素過剰負荷問題の知見に貢献した多機関共同の学際的プログラムの活動である。また、米国魚類野生動物保護区(U.S.Fish and Wildlife Refuge)にワコイト湾の一部が指定され、多くの地域が開発から守られるであろう。更に、ワコイト湾が重要な環境懸念地域(Area of Critical Environmental Concern)の自然資源に影響を与える恐れのある変更に対する特別調査を提供するマサチューセッツ州の指定を受けたこと、湾とその隣接地の資源保護に寄与するワコイト湾国立河口研究保護区(Waquoit Bay National Estuarine Research Reserve)としてワコイト湾が指定されたこと等がある。

1.2 流域ケーススタディチーム

ワコイト湾流域で進行中のEPAが支援する生態系リスク評価は、様々な研究や計画活動の結果を統合して地域沿岸の意思決定者の管理オプションに組み込む仕組みを構築することによる、上記取組の上に成り立っている。ワコイト湾流域はEPAが支援する幾つかの生態系リスク評価ケーススタディの一つとして採択された。それは、以下のような要因によるものである。すなわち、流域内の地域、州、連邦の組織の興味、及び、流域の種類(河口)、ストレス要因の多様性(例えば栄養素、有害化学物質、障害物、流れの変化)、重要な既存データベース、ワコイト湾国立河口研究保全組織(WBNERR)と米国環境保護庁(EPA)領域1のリスク評価チームを主導する意欲である。

リスク評価の事前作業及び、現行そして計画されている作業は次に記載する。それは計画及び問題定式化(管理目標の展開、評価指標の選択、概念モデル作成、分析計画の策定)、及び提案されたリスク推定といった主要な要素を強調している。

1.3 問題定式化

1.3.1 計画及び管理目標及び目的の選定

管理目標は、チームが開始した多段階の計画プロセスを通じて策定された。そのプロセスには、プロセス開始の公開会議、流域関係機関による目標の検討、これらの機関のメンバーによる管理目標及びチームが提出した目的を検討し承認する会議が含まれた。管理目標は、ワコイト湾流域の様々な管理機関や公共の人々が示した重要な関心を汲んだ定性的な記述がされている。地域社会が関与して策定したワコイト湾流域リスク評価の目標は以下のとおりである。

ワコイト湾及び関連湿地帯、淡水河川、池の水質と生息地条件を再確立して維持し、(1)多様で自己持続(self-sustaining)する、商業用及びレクリエーション用の在来魚介群をサポートする、(2)流域の進行中の環境資源劣化を逆転させること。

リスク評価チームは、管理目標が生態系リスク評価を支持するように目標を評価し、その目標達成に必要なと思われる10の管理目的として示した（表1参照）。その目的は、総合的目標の記載に示された管理結果を明確に述べることを意図した。チームは、この種の評価を実行することにより、その目標の生態学的特性に関して管理者に意見を返し、管理目標に直接的に関連する可能性のある評価指標の設定のための体系的プロセスを開発して、リスク管理者に対して目標達成を図る方法を提供した

表1. 10の管理目的として示したワコイト湾流域管理目標

被影響地域	No.	コンポーネント管理目的
河口及び淡水	1	低酸素無酸素事象の削減又は排除
	2	水、堆積物、及び生物相中の有害レベル汚染防止
	3	自己持続する在来魚介群及びそれらの生息地の復元及び維持
河口	4	湾内アマモ生育域及び関連水生生物群（aquatic communities）の再構築
	5	実行可能なスポーツ漁業（sport fishery）を支える自己持続ホタテ群の再構築
	6	絶滅を招くような細菌汚染からの貝床保護
	7	妨害巨大藻の縮小又は除去
淡水	8	河川及び沼の富栄養化防止
	9	在来生物群の多様性維持
	10	水性野生生物の多様性維持

表1は、三つのカテゴリーに分類される。「河口及び淡水」カテゴリーは、両者の表層水系に共通な三つの目的を包含する。「河口」カテゴリーの四つの目的及び「淡水」カテゴリーの三つの目的は、それらの水質に固有のものである。10の目的は、暴露、ストレス要因及び貴重な環境資源の特定という側面からの目標として明文化されている。これらの目的に基づいて、評価指標が選択され、正当とされた。目標はリスク管理者が作成したが、具体的な管理目的については、流域の資源に関する利用可能な情報に基づいて、チームが作成した。その目的は、次に検討及び承認を得るためリスク管理者に提供された。

1.3.2 評価指標

チームは、流域について利用可能な情報に関する評価を行った後、流域での測定可能な生態学的価値と管理目標を直接リンクする八つの評価指標を選定した。評価指標は、生態系における生態学的に重要な構成要素を表しており、利害関係者が確認した貴重な資源の測定可能な属性となっている。評価指標は、実在するもの（例えばアマモ）及び測定可能な特性（例えば分布）の両方を含み、疑問、予測、モデル、及び分析の展開の基盤を提供するとともに評価の方向性も提供する。チームが選択した最初の七つの評価指標(以下)は、生態系の河口及び淡水構成に関する生態学的懸念を示して

いる。

- 2.1 河口アマモ生息地の存在度及び分布
- 2.2 河口域の定住及び河口幼若稚魚（nursery）の魚種の多様性及び存在度
- 2.3 河口底生無脊椎動物の多様性、存在度及び分布
- 2.4 移動(河川)魚の繁殖
- 2.5 淡水河川集合体、多様性、及び存在度
- 2.6 淡水池の栄養状態
- 2.7 湿地帯生息地
- 2.8 堤州（barrier beach）生息地

1.3.3 概念モデル

生態系リスク評価チームにより考案され利害関係者の情報を勘案した総合流域概念モデル(図1a及びb)は、流域における人の活動（源）、それらの資源の結果として生じると考えられるストレス要因、そして各評価指標で発生する可能性のある生態学的影響の関係性を広範に表している。ストレス要因の源から貴重な資源へ至る経路は、実際には生態系リスク評価の過程で分析され得るリスク仮説である。

アマモは河口生物群の基盤であり、その存在は良好な水質を表すため、この生態系リスク評価において高い優先順位を持つ評価指標として注目された。(図1a及びb)

1.3.4 分析

問題の定式化は、分析計画の策定で締めくくられる。ワコイト湾生態系リスク評価に対しては、リスク評価チームは最初に、どのストレス要因、評価指標、関係性を更に調査するかについての優先順位を付けるのに役立てるため、比較リスク分析を行った。一旦評価の焦点が定まると、チームは適切な暴露及び影響測定及びモデルを決定し、リスク特定解析（risk characterization）へのアプローチを説明した。

比較リスク分析

リスク評価に焦点を合わせるために、リスク評価チームは、最良の専門的判断(Harrisら、1994)に基づいて、「ファジィ集合（fuzzy set）」決定解析方法を使用して、流域の全ての資源に対する潜在的风险の観点からストレス要因をランク付けした。この分析では、設定した評価指標におけるストレス要因の通常の影響に基づいて、「影響なし」から「深刻な影響」まで、全体として最も大きい寄与の順にストレス要因をランク付けした。例えば表2では、アマモ生息地での栄養の影響は、3(深

刻な間接的影響)とみなされているが、アマモ生息地での物理的な変化の影響は、1(軽微な影響)とみなされている。

比較分析の結果は、流域における主要なストレス要因を栄養とランク付けし、生息地の物理的な変化、流れの変化、採取圧、再懸濁微粒子、及び有害化学物質がそれに続いた（表2、3）。

表2. ワコイト湾流域への効果マトリクス

各セルは、評価指標におけるストレス要因の推定影響を、0(影響なし)から3(深刻な影響)までの順位尺度で示す。

ストレス要因	評価指標							
	遊走性魚	淡水生物相	湿地生息地	池栄養状態	アマモ生息地	河口無脊椎動物	河口魚	堤州
有毒化学物質	1	1	1	0	0	1	1	0
流れの変化	3	2	2	0	0	0	1	0
再懸濁微粒子	1	1	1	0	1	1	1	0
栄養	1	1	1	3	3	2	2	0
物理的な変化	1	1	1	0	2	1	1	2
採取圧	2	1	0	0	0	2	2	0

表3. 全評価指標における全体的影響に基づくストレス要因ランキング

ストレス要因	非加重	持続性に対する加重	持続性及び相互作用に対する加重
栄養	1	1	1
生息地の物理的な変化	2	2	2
流れの変化	3	3	3
有害化学物質	4	4	4
採取圧	5	5	5
再懸濁微粒子	6	6	6

河口系の三つの評価指標に対して、栄養が様々な程度で影響したことが比較分析により確立された。すなわち、アマモ生息地（深刻な影響）、河口の無脊椎動物（中程度の影響）、河口魚（中程度の影響）であった。これらの評価指標は相互に関連している。というのも、アマモ繁殖域は河口魚群と無脊椎動物種の双方に生息地を提供しているからである。したがって、アマモを保護することは魚群及び無脊椎動物種を保護することになるであろう。

比較分析により、栄養に加えアマモに対する他のストレス要因をランク付けした：再懸濁微粒子（軽微な影響）、生息地の物理的変化（中程度の影響）。チームは、これらのストレス要因は、後述の理由により、栄養ほど重要ではないと結論した。

川はワコイト湾に入るが流砂を運んでこないのは、ケーブコッドの川が地下水によって供給されており、実際には帯水層に流入するからである。堆積物の外で浮遊した粒子は、ケーブの砂の氷成土壌の粒子サイズと組成のため、砂質土壌が急速に沈殿を吸収してしまうので、表面流出量はほとんどない。

ワコイト湾水中の再懸濁粒子は、腐敗した藻類、植物及び他の河口生物からの有機物である。水底をかく乱するモーターを付けたボートが通過した後の粒子沈降を研究すると、粒子が非常に速く沈降することが分かる。週末には湾及び隣接支流や池に多くのボートがあるが、平日の間のボート運航はほとんどない。ドックやマリナは、多くのボート利用が予想されるが、それはワコイト湾河口複合体の表面積に対して、非常に小さい部分を占めているにすぎない。

貝の採取、モーターボート操作、ドック建設のような活動に起因するアマモ生息地の物理的変化が、生息地を断片化又は消失させる可能性はある。これらの活動の数、頻度、場所からすると、その有害影響は河口複合体全体のうち狭い部分に限定されるであろう。

分析計画の焦点

水質をアマモの成長を支える状態に戻すためには、栄養負荷の減少こそが評価すべき最も重要なストレス要因-評価指標関係であり、再懸濁微粒子及び生息地の物理的変更のような重要性が低いストレス要因は、栄養負荷を低減することで一旦水質が改善された際に監視して評価することが重要であると、チームは結論を下した。

したがって、比較分析結果及びデータや資金の制限に基づき、リスク評価チームは一つのストレス要因（窒素）及び一つの評価指標（アマモ）に焦点を絞ることを決定した。河口水域における他の多くの貴重な資源は、アマモ繁殖域を利用する。例えば、若いホタテはアマモの葉に付着し、捕食者からのリスクを減らす。冬ヒラメは、アマモ繁殖域で産卵する。チームは、アマモ分布に焦点を当てることは他の貴重な資源へのリスクを網羅することになると確信した。

窒素負荷がワコイト湾及び他のケーブコッドの河口の富栄養化及び水中植物の減少の原因となっていることは以前から知られていたが、窒素源や負荷、及び河口の生物学的反応の関係の推定は、ワコイト湾のような河口用には開発されてこなかった。この分析の目的は窒素負荷のモデル化された推定値と、推定された河口部の生態学的影響の間の関係を確立することである。

窒素負荷がアマモ生息地に及ぼすリスク評価の分析計画に含まれるのは、(1) 流域及び河口への窒素負荷の推定（暴露測定）、(2) 一定の窒素負荷のアマモ生息地への直接あるいは間接的影響評価（影響測定）である。これらの分析は、様々な量の窒素河口流入を生じさせる、様々な程度の開発を経験した副流域(subwatersheds)及びその隣接河口で実行されている。土地利用に関する過去及び現在の情報は、将来的な窒素負荷に反応して起こる河口の将来的変化を予測するため用いられている。

2. リスクの理論的枠組み

2.1 暴露の測定

2.1.1 流域及び副流域からの窒素負荷の推定

この分析部分の根底にある仮説は、沿岸流域の開発によって沿岸水域に入る窒素量が増加するということである。ケーブコッドでは、家屋数が地下水中で測定される硝酸の中央値量に大いに関連している（Persky, 1986）。地下水中の窒素は最終的にワコイト湾河口複合体の流入水まで移動する。

分析では、河口先端部に届く窒素量を推定するために、窒素負荷モデルを用いている（Valielaら、1997）。モデルは、全ての栄養負荷を合計し、移動中の損失を減じ、河口（又は塩性湿地）先端に届く窒素の値を算出する。窒素負荷モデルは、50 以上の入力条件（例：戸数、農業地域、芝生に散布される窒素肥料の量、浄化槽系への一人当たりの窒素の寄与、浄化槽系における窒素損失のパーセント、肥料窒素の損失パーセント）を備えている。

窒素負荷計算におけるパラメータの多くは非常に不確かである。例えば、ケーブコッドのような砂質土壌にある浄化槽システムにおける窒素損失量は10~90%の範囲にわたる（Valielaら、1997）。大気中の窒素総量に対して、乾性沈着（dry deposition）及び溶存有機窒素の寄与の推定も、サンプル及び分析に限界があるため、非常に不確実である。モデルの入力及び出力に関わる不確実性の推定が算出され（Collinsらが提出）、最終的な窒素負荷の値に適用されるであろう。

地下水は流域で一年当たり約100メートルを移動するため、開発時点と窒素が河口に到着する時点には時間差がある。窒素負荷モデルは、河口に到着する実際の窒素負荷を決定するために任意の時間で動的モードでの実行ができる（図2）。また、窒素負荷モデルは、背景となる土地利用情報を利用して、窒素負荷を追算し、あるいは様々な将来の構築シナリオでの将来の窒素負荷及び影響を予測するために、静的又は動的モードで実行することもできる。

ワコイト湾流域には、幾つかの支流があり、それが更に涵養地域に分かれる。窒素負荷は全流域又はその構成部分ごとに推定できる。

窒素負荷モデルから、大気降下、浄化槽系、及び肥料利用が窒素過剰負荷の3大要因であることが示されている（表4）。大気中から流域には、もっと多くの窒素が供給されているが、その窒素の多くは河口への移動中に、植生、土壌、及び帯水層に取り込まれる。浄化槽系は、河口部への窒素の最大の源である（Valielaら、1997）。これら三つの源の相対的寄与率は、地域沿岸部の意思決定者にとって重要である。なぜなら、大気中の窒素のほとんどの源は流域からはるかに外側にあるからである。

表4. 大気、肥料及び排水からワコイト湾への窒素負荷の推定パーセント

源	流域へのパーセント	河口部へのパーセント
大気降下	56	30
浄化槽システム	27	48
肥料	14	15
上池	2	8

2.1.2 窒素負荷モデルの検証

河口先端部への窒素負荷のモデル予測値は2とおりの方法で検証された。まず、河口へ入る地下水中の窒素の実測値を対照としてモデル予測値を検証した。モデル予測値と同様、地下水計測値に関しては不確実性がある。次に、廃水中窒素のモデル予測値を地下水中の窒素の安定同位体比と比較した。廃水に由来する窒素の予測値は安定同位体由来の値と一致した。

窒素負荷モデルは塩性湿地(存在している場合)の端縁にあるいは水の端縁に到達する窒素濃度を予測するが、水中の一次生産者が実際に利用可能な窒素量を推定するためには修正が必要である。塩性湿地内で起こる生物学的プロセス(脱窒)は、最終的に湾内に入る窒素の量を削減する可能性がある。塩性湿地面積とワコイト湾堆積物の脱窒におけるデータが土地由来の窒素の潜在的遮断を推定するために利用される。これらの用語（term）は、モデル予測の補正項として適用されている。別の河口下流からの水柱（water column）の栄養及び塩分濃度データは、河口部を下って移動する間の希釈を上回る窒素の損失又は増加を推定するのに利用される。

流域からの窒素の有効な推定値から、湿地及び堆積物中、及び川を下って移動する間の損失を減じて、河口（部）第一次生産者が利用可能な窒素量を算出する。

2.2 アマモに対する窒素の影響測定

概念モデル(図1)で示されるように、浅い沿岸湾のアマモ(多くの光を必要とする)に対する過剰な窒素の有害作用は間接的である。植物プランクトンは水柱を日陰にし、海藻の成長はアマモを覆って日陰にし移動させる。したがって、アマモに対する窒素影響を分析するためには、まずは藻類の成長や他の媒介物に対する影響を見積もる必要がある。さらに、栄養の利用性及び他の植物成長の側面に影響を与える河口系の物理的及び一時的要因がこれらに加わる。

植物プランクトン、海藻及びアマモのシステム代謝における窒素入力、水滞留時間、水中での混合、光と温度の季節変化の影響をシミュレートするために、分析には河口モデルを使用する。モデルは、多様な副河口(subestuary)の異なる窒素負荷率に対する(特にアマモ減少の)反応を比較する。任意の一つの副河口が別の河口、あるいはワコイト湾系全体に及ぼす影響を評価する。モデル出力は、モデル開発に使用されていない河口からのデータを使って検証する。

窒素増加により、それが流入する水中における一次生産者(アマモ、海藻及び植物プランクトンのような植物)の構成が変化する。河口シミュレーションモデルは、窒素負荷量の増加に対する別の生産者の反応を予測する(図3)。

窒素負荷モデル及び河口系モデルは、負荷と応答を追算あるいは予測するために、多様な窒素負荷シナリオ(例: 拡大(build-out))の下に実行できる。リスク評価の分析段階の間に新しい情報が利用可能になれば、モデルは更新が可能である。

2.3 計算及び不確実性

現時点では、リスク計算は全く利用可能ではない。ワコイト湾及び他の地域における研究により、沿岸流域での開発が河口流域及びその隣接水域に入る窒素量を増加させることは知られている。ケープコッドでは、地下水の硝酸塩濃度は、自然植生地域より開発区域における方が高い(Persky 1986)。地下水中の窒素は湾の沿岸に移動し、そこで植生の肥料となる。研究によると、一旦湾の沿岸に行くと、窒素はある種の藻類(植物プランクトンと海藻)に急速に取り込まれ、その成長速度を速める。これらの藻類は水柱に陰を作り海底に届く光は少なくなる。

このように、沿岸開発による窒素負荷の増加は、河口系の機能を変化させる藻類の日和見種(opportunistic species)の異常繁殖に至る。これらの変化には、水の化学的性質(例: 溶存酸素濃度)の変化、生息地の喪失、及び幾つかの生物種の繁殖が含まれる。

2.3.1 リスク要素

ストレス要因—反応関係を規定するために、静的及び動的負荷モデルから導かれた窒素負荷

率を生態的影響の測定に対してプロットする。ワコイト湾への低窒素負荷を実現するためには、窒素源の制御が必要であり、同時に現在地下水中に存在する窒素が流出するのに十分な時間差も必要である。地下水の移動時間は流域内で異なり、したがって、河口への窒素負荷は時間における任意の一点での土地利用機能ではない。地下水移動時間、流域の家屋配置、異なる割合の窒素除去に掛かる時間、残存窒素が河口へ移動するのに必要な時間に関する情報を利用しつつ、2組のモデルとその推定不確実性を用いて、ワコイト湾の多様な養分管理シナリオの効果を予測することができる。

浄化槽系及び肥料は局所的窒素源である。しかし、大気降下はワコイト湾流域から何百マイルも離れた場所で発生する可能性がある。水質改善に必要な程度まで窒素を減少させる実行可能な選択肢は、異なる窒素源、除去の必要性がある窒素量、そしてその見積りを取り巻く不確実性の相対的寄与に依存するであろう。

2.3.2 窒素暴露とアマモ反応の統合

リスク特定解析（risk characterization）には、窒素負荷モデルの結果と生態系反応モデルの予測の統合が含まれる（それぞれのモデルの記載については2.1参照のこと）。窒素増加の影響に対するアマモの反応は図4のように描写できる。

2.3.3 異なる窒素負荷シナリオ下のアマモ再生予測

生態系は極めて複雑で変わりやすいシステムであり、種構成、分布及び存在度は時間とともに変化する可能性があるし、実際変化する。窒素負荷はアマモに対する主要ストレス要因であり、湾への窒素負荷を減少することがアマモの維持可能な水質条件をもたらす可能性があることについて、ワコイト湾水域で活動する科学者たちは同意している。アマモが自ら再生したり、再移植された場合に維持を継続できるという確実性は一切ない。

窒素負荷減少の結果、時間経過とともに生じる可能性がある水質変化を予測するには、地下水中の窒素移動時間を組み込む必要がある。家屋の配置と地下水移動時間の知見があれば、異なる管理シナリオで除去される窒素量、及びその残りの窒素が湾へ移動する帯水層中にとどまる時間を推定することが可能である。しかしその情報だけでは、アマモの維持可能な水質条件になる時期を予測するのに十分とは言えない。底生プロセス及び堆積状況の寄与も予測に織り込まなければならない。これらのパラメーターは、回復時間推定の可能性を取り巻く不確実性を高めている。

モデルの結果及び附帯管理オプションを検討するアウトプット

アマモの維持可能な水質条件をもたらす窒素負荷目標は、特定の副湾域又はシステム全体に対して特定できる。図5は、そのような関係がどのように描写できるかを示す。アマモが利用可能な生息地に占める割合が10%以下となる可能性を、河口への窒素負荷に対してプロットする。もしこれ

ら生息地において不確実性レベルが高い場合は、勾配の緩い曲線になる。もし不確実性が低い場合は、アマモの生息域と窒素負荷の関係緊密性が存在し、曲線の勾配は急になるであろう。アマモ生息地が利用可能な生息地の10%以下である可能性が25%（あるいは回復の可能性が75%）の場合については、高い不確実性の条件下では、必要とされる窒素負荷ははるかに低く見積もられるであろう。

2.3.4 アマモに対するその他のストレス要因の追加的影響

窒素が減少してアマモが再生するか移植される場合、他のストレス要因が重要になる可能性がある。例えば、残存するアマモの小群生は、自然事象により更に影響を受ける可能性がある（例えば1991年にハリケーンBobがウォッシュバーン島（Washburn Island）を襲い、イール池（Eel Pond）内側のアマモ繁殖域を埋没させた）。アマモ生息域上へのドック建設、浚渫活動、通過する船のプロペラ洗掘、そして係留による瘢痕など全てがアマモにストレスを与える。

3. 結論

本文書は、現時点では問題の定式化のみを示す。より完全な生態系リスク評価は今後行われる。リスク特定解析（risk characterization）の詳細情報については本文書の第2.3節を参照されたい。

4. データ格差に関する勧告

4.1 その他のストレス要因が貴重な資源に影響を与える

資金が許す限り、他のストレス要因と貴重な資源との関係が評価されるであろう。

生息地の物理的変化。砂輸送不足によるバリアビーチの消失は本評価では検討されていない。湿地は流域内での重要な生息地である。湿地の喪失に関してはこれまでに若干の研究が行われてきたが、結果が利用可能になれば、最終的なリスク評価書類に組み込まれるであろう。

流れの変更。ワコイト湾流域の砂質土壌は、大量の水分を保持する。今後の更なる開発は、今までも開発によって劣化してきた地下水の水質及び見込まれる井戸元数に影響する可能性がある。他の潜在的問題としては、流れの変化により、湿地機能の消失及びマス及びエールワイフ産卵のための生息地消失が含まれる。更に多くの研究を実施し、これらの問題に取り組むことができるようになることが望まれる。

有害化合物。科学者及び政策立案者から成る大部隊は、スーパーファンド地区から発せられている有毒噴煙の問題を評価している。このようなストレス要因は勾配を下ったところの淡水及び海水体と同様に、John&Ashumet ponds の質に影響する可能性がある。リスク評価チームは、結果が利用可能になった時に、可能であれば最終的なワコイト湾リスク評価結果に所見を含めるであろう。

採取圧。魚類の収穫は主に沖で行われるため、この評価の範囲外である。貴重な魚群に対するストレスの増加は、多くの沖合魚が放卵する河口環境の劣化から来る。

再懸濁微粒子。ボート遊び、浚渫及び貝採り活動が、貴重な資源を損なう沈殿物再懸濁を引き起こす可能性への懸念がある。これらの問題は、National Estuarine Research Reserve Research Coordinator の国立河口研究保全組織研究コーディネーターRichard Crawford 博士が研究中である。適切な結果は、可能であれば再びリスク評価文書に加えられるであろう。

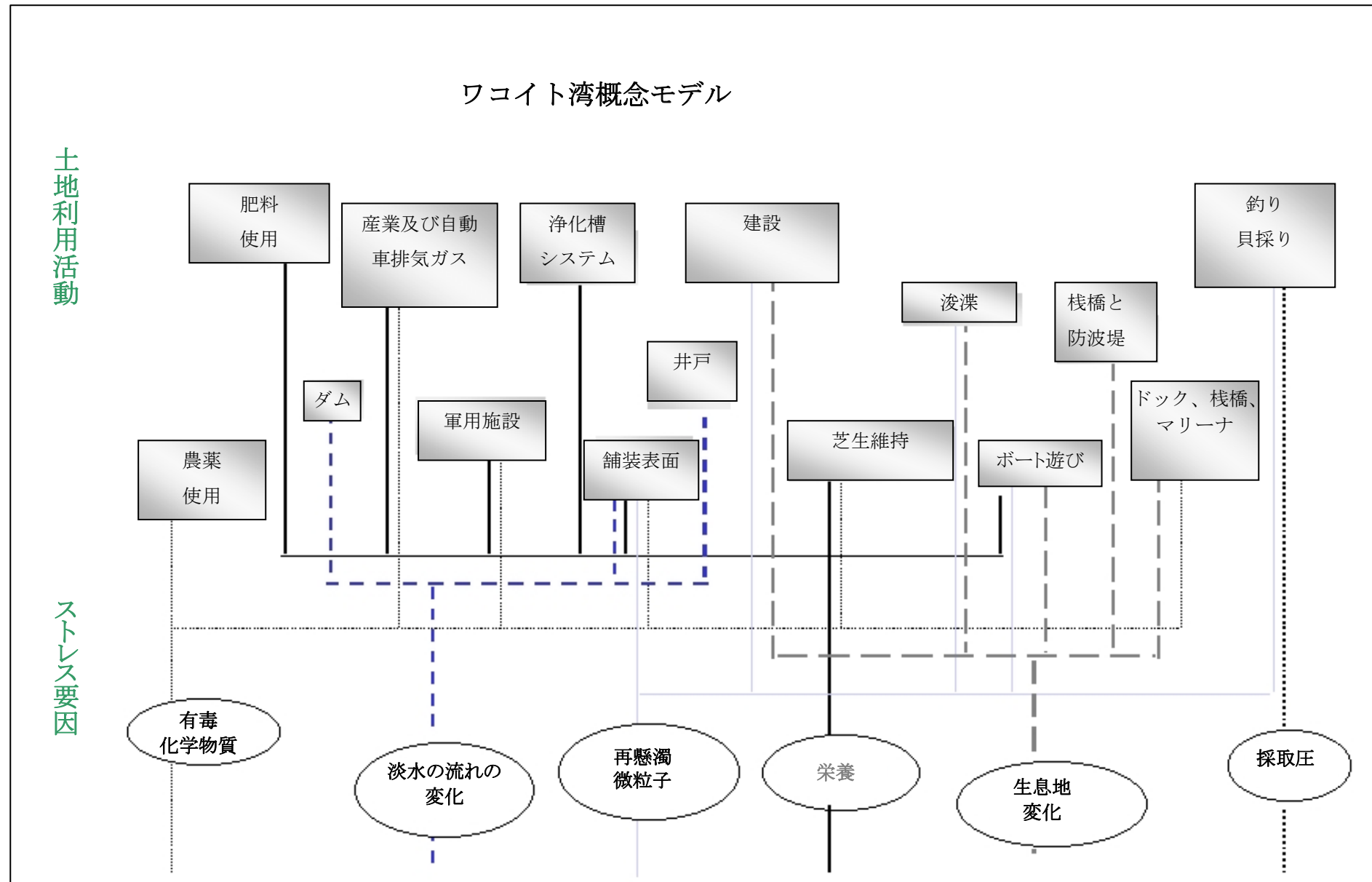


図 1a. ワコイト湾生態系リスク評価の概念モデル。土地利用活動及びストレス要因を示す

このページは、意図的にブランクにした

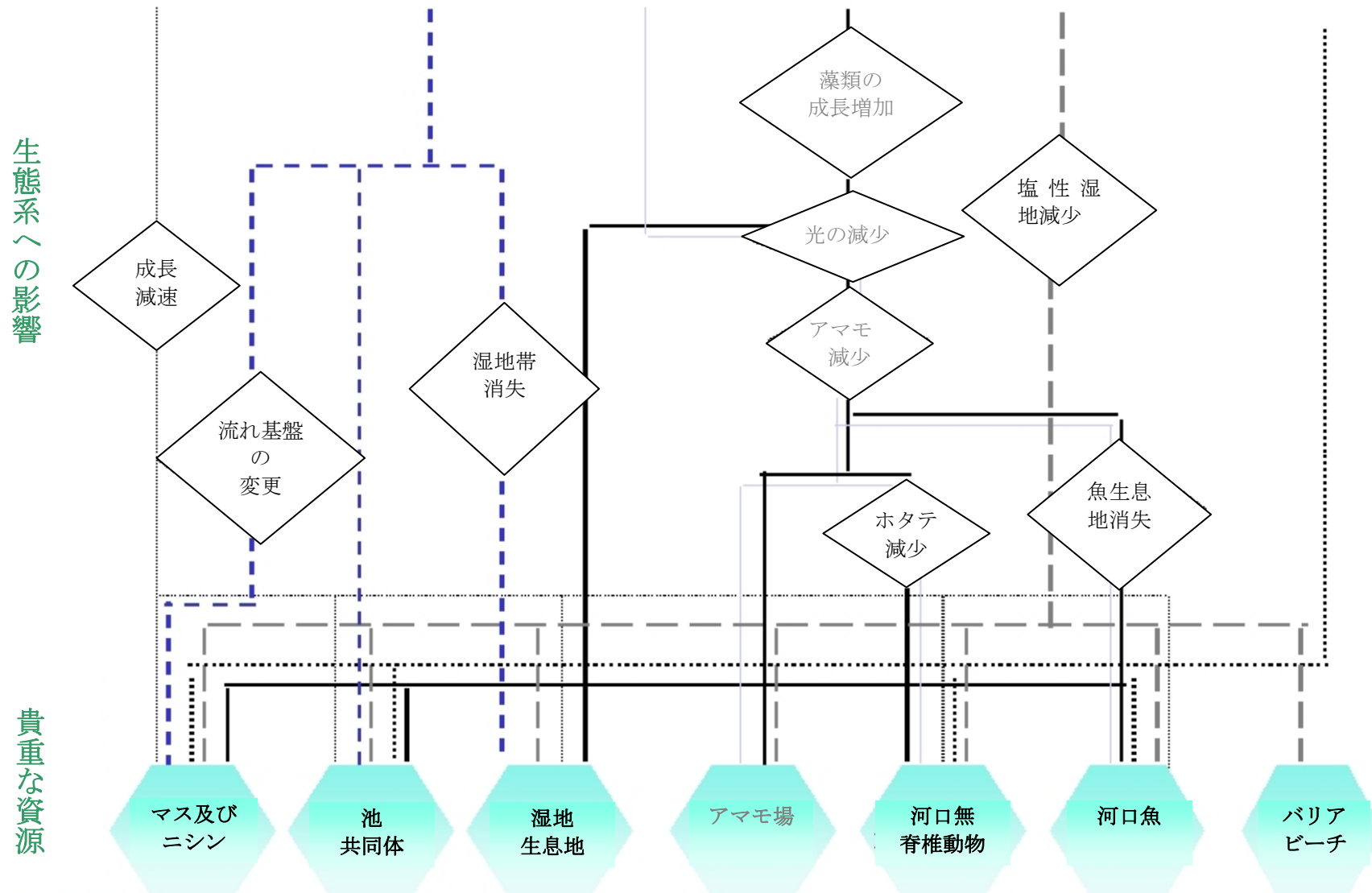


図 1b. ワコイト湾流域生態系リスク評価の概念モデル。貴重な資源に対してストレス要因がどのように生態系システムと相互作用して影響を引き起こすかについての可能性を示す。

このページは、意図的にブランクにした

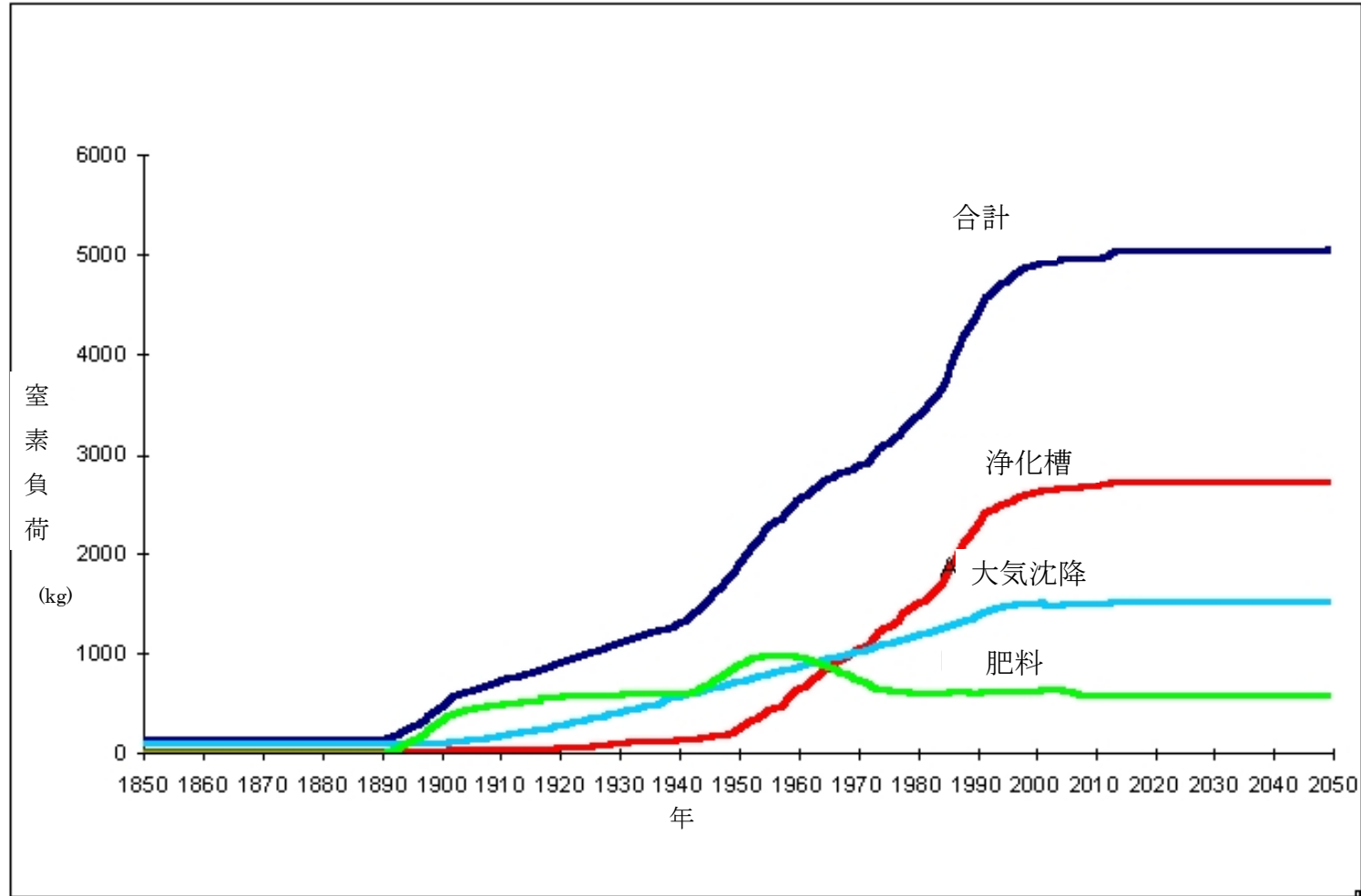


図 2. 静的及び動的窒素負荷モデル間の窒素到達時間の差。ワコイト湾流域のジェヒュ池支流域からの例

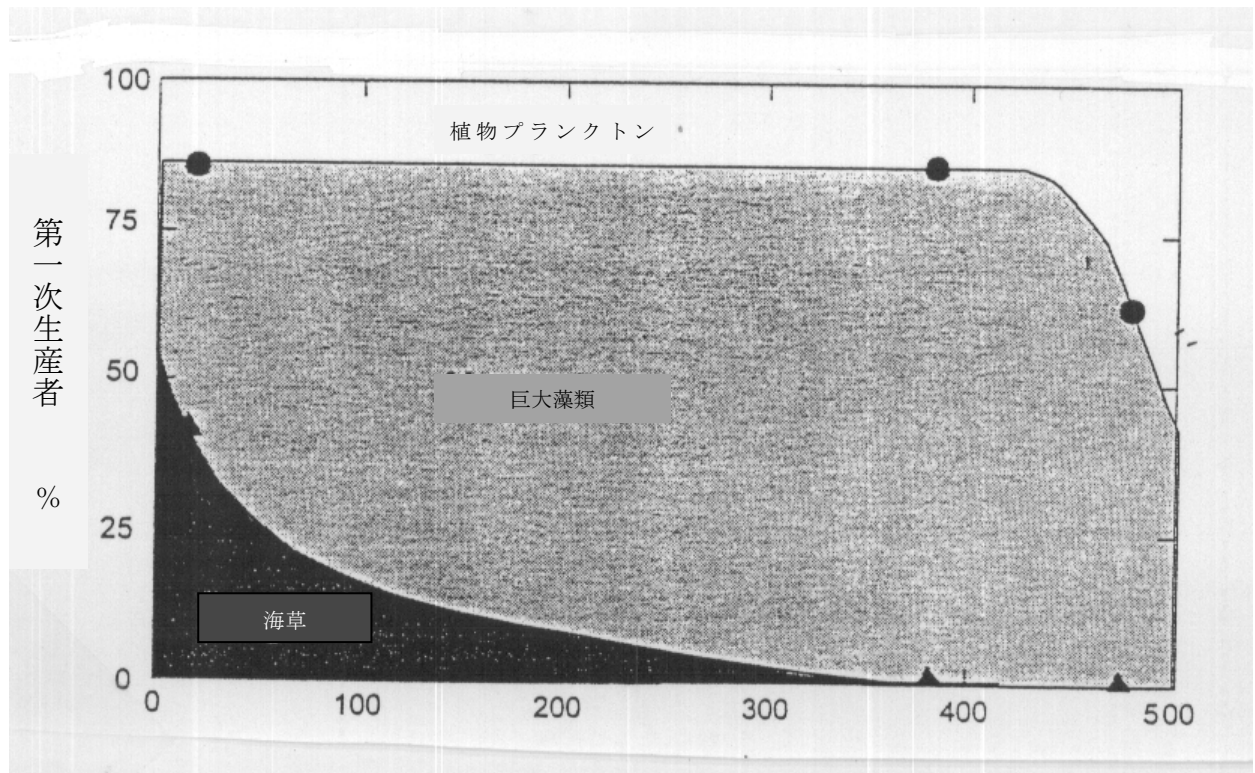


図 3. 窒素負荷変化は浅い河口における総生産物に対する第一次生産者の相対的割合を変化させる (Valiela ら, 1997)。

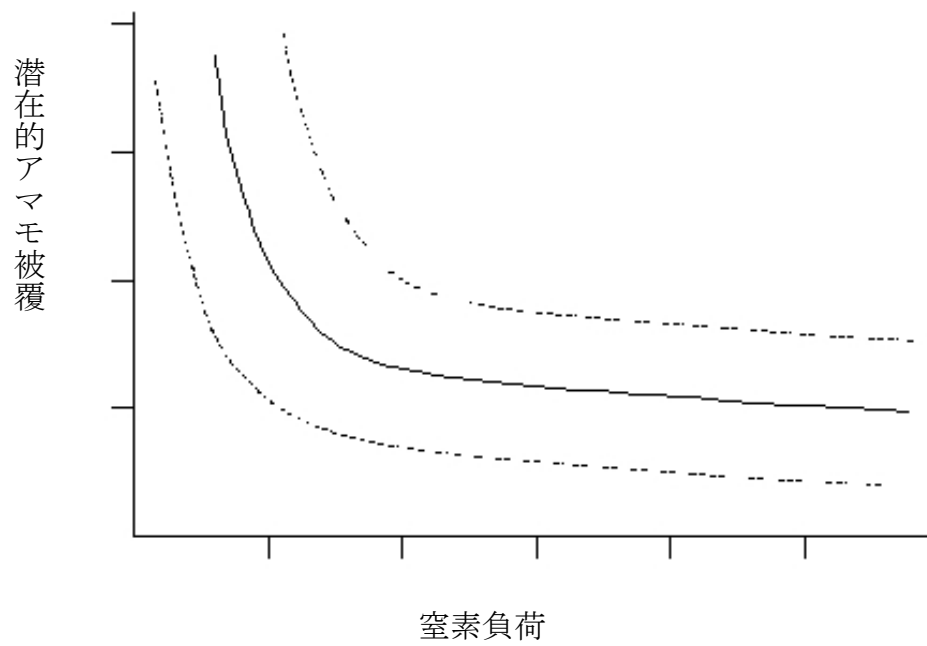


図 4. 窒素負荷増加に対するアマモの反応の仮定

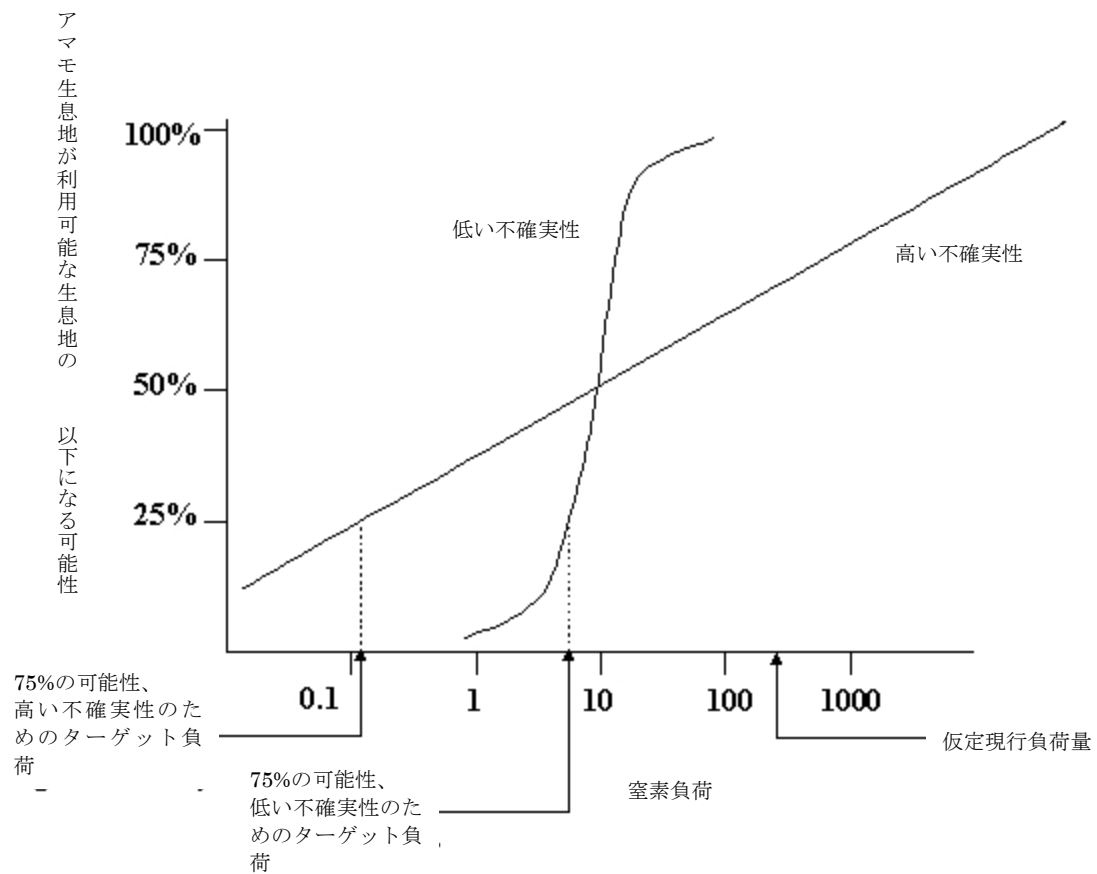


図 5. 高／低不確実性でのアマモ生息地と窒素負荷程度の関係の仮定（J.Gerritsen,Pers. Com）。説明については本文参照。

別添C

ケトン類ケーススタディ

内容

要旨.....	ページC-3
1. 背景.....	ページC-6
1.1 有害化学物質排出目録.....	ページC-6
1.2 ケトン類評価の範囲及び目的.....	ページC-7
2. リスク評価の枠組み.....	ページC-7
危害要因特定 (hazard	
2.1 identification).....	ページC-7
2.2 暴露評価.....	ページC-8
2.2.1 環境大気中濃度の推定値.....	ページC-9
2.2.2 表層水中濃度及び飲料水摂取量の推定値.....	ページC-10
2.3 用量反応、計算、及び不確実性.....	ページC-11
2.3.1 フェンスラインでの環境大気中濃度のMOEの計算.....	ページC-12
2.3.2 表層水への排出のMOEの計算.....	ページC-14
3. 結論.....	ページC-15
4. データ格差に関する注意.....	ページC-15
5. 引用文献.....	ページC-16
別添A ケトン類のハザード及び暴露評価.....	ページC-17
表	
表1. 三施設のケトン類推定環境大気中濃度.....	ページC-9
表2. ケトン類の推定環境大気中濃度 – 排出パターンの影響.....	ページC-10
表3. 表層水への排出による急性暴露.....	ページC-11
表4. 年間平均～最悪ケース日のMOE.....	ページC-13
表5. 飲料水摂取量のMOE.....	ページC-15

ケトン類のリスク特定解析(Risk characterization)

要旨

背景

米国環境保護庁(EPA; Environmental Protection Agency)は、ケトン類を有害化学物質排出目録(TRI; Toxic Release Inventory)から削除するよう申請を受けた。第三者はEPAに対し、TRIに現在含まれない化学物質を追加し又はTRIから化学物質を削除するよう申請できる。当初ケトン類は、発生毒性、神経毒性、肝毒性、及び腎毒性に対する懸念からTRIに加えられていた。申請者は、新情報によればケトン類の毒性プロファイルはTRIへの追加基準を満たさないと述べた。さらに申請者は、最も高い排出量が報告された施設の暴露推定値によっても、ヒト健康リスクへの懸念は裏付けられないと述べた。

EPAは削除申請への対応の補助としてケトン類のスクリーニングレベルのリスク評価を行った。EPAは180日以内に申請に回答しなければならず、通常スクリーニングレベルのリスク評価を実施するが、日程が厳しいためピアレビューは行われなかった。リスク評価者は、ケトン類はTRIへの追加基準を満たすかどうかを判断するため、入手可能な全ての疫学試験及び動物毒性試験を審査した。潜在的生態影響についてはケトン類の追加根拠となっておらず、元の評価に影響すると考えられる新情報も入手可能ではないことから、検討しなかった。

リスク評価の枠組み

暴露

EPAがTRIに加えられた化学物質に対するヒトの暴露を評価する際には、(1)特定の施設のフェンスラインの環境大気中濃度、及び(2)飲料水施設に流入する表層水中濃度、という二つのシナリオを検討する。施設が報告を義務付けられるのは排出量の実測又は推定に基づく年間合計排出量のみであるため、評価に際してケトン類の日々の大気中濃度及び水中濃度を各施設の一つの推定年間合計排出量から推定しなければならなかった。米国環境保護庁有害物質汚染防止局(EPA's Office of Pollution Prevention and Toxics)の方針に従ってこの推定を行うため、一日当たり24時間、一年当たり365日のデフォルト値を選択して、環境大気中濃度及び表層水中濃度を推定した。この濃度推定における不確実性の最大要因は、ケトン類が一年にわたり持続的に排出されるという仮定に関連するものである。

リスク評価者は、産業汚染源複合短期(Industrial Source Complex Short Term)モデルを用いて1994年の大気中排出量(煙突及び漏出)が最も高い3施設のフェンスラインのケトン類の環境大気中濃度を推定した。モデル作成者が入手できた敷地別データは、各施設のzipコードに基づく気象情報の

みであった。他のパラメータは全てデフォルト値であり、そのほとんどは控えめな想定に基づくものである。推定環境大気中濃度は0.25~4.8 ppmの範囲であったが、一年にわたる持続的排出(デフォルト)より短期間にわたって排出が生じたとすれば、この値は52倍に増加し得る。

リスク評価者は、リーチスキャンモデル (ReachScan model) を用いてケトン類の推定飲料水中濃度を産出した。第一のヒト健康上の懸念は潜在的発生毒性であるため、モデル作成者は、水への排出が最も高い3施設の表層水中濃度から一日当たりの飲料水摂取率を推定した(急性潜在暴露量と呼ぶ)。推定表層水中濃度は4.4~47 ppbの範囲であったが、ケトン類の排出が一年を通した持続的暴露のデフォルト値より短期間にわたって生じたとすれば、この値は37倍に増加し得る。

影響

ケトン類によって深刻又は不可逆的健康影響が生じることが合理的に予想され得るという十分な証拠が得られたのは、発生毒性試験でだけであった。また、化学物質のTRI追加基準に合致する評価項目も発生影響だけであった。データが不足し又はデータによりTRI追加基準に合致する懸念が裏付けられないために検討しなかった他の種類の潜在的健康影響(神経学的影響、肝臓影響、腎臓影響、生殖影響、及び癌)については、高い不確実性が存在する。

マウス及びラットにおいて吸入出生前発生毒性を観察したが、いずれの種にも母体毒性は観察されなかった。ケトン類に暴露されたマウスには、死亡胎児の発生率増加、胎児体重の減少、及び骨化遅延がみられた。ラットにおいては、ケトン類への暴露により胎児体重の減少及び骨化遅延が生じた。両種の最小毒性量(LOAEL; Lowest Observed Adverse Effect Level)は3,000 ppmであり、無毒性量(NOAE; No Observed Adverse Effect Level)は1,000 ppmであった。ケトン類の経口発生毒性データは入手できなかった。発生毒性リスク評価についてのEPAガイドライン(1991)によれば、ヒトへの潜在的ハザードを想定するには、一つの動物試験における発生毒性の証拠があれば足りる。

計算及び不確実性

リスク評価者は暴露マージン(MOE; margin of exposure)アプローチを用いて、ケトン類への暴露による発生毒性の可能性を評価した。MOEは、推定暴露量に対する発生毒性のNOAELの比として計算される。リスク評価者はEPAの方針に従い、計算にそれぞれ10という値の二つの不確実性係数を組み入れた。不確実性係数の一方は種内差を考慮するため、もう一方は種間差を考慮するためのものである。

全体としてリスク評価から、ケトン類の表層水又は大気中への排出(煙突排出又は漏出)により潜在的発生影響が生じる懸念が低いことが裏付けられている。飲料水暴露のMOE推定値は、 10^6 ~ 10^7 の範囲であった。このMOEは非常に大きいため、表層水への排出による大きな懸念は存在しないということに高い信頼性がある。ケトン類の水中への排出の持続期間に関する不確実性により、表層水

中濃度が37倍に増加し得るが、MOEが懸念レベルに影響するほど変化するには推定値が1,000倍に増加しなければならない。

フェンスラインの大気暴露のMOE推定値は3施設全てで100より大きく、これはEPAガイドラインによれば、ケトン類への暴露により生じる発生毒性への懸念レベルが低いことを示している。しかし、ケトン類の環境大気中への排出パターン及び持続期間については大きな不確実性があり、これにより推定環境大気中濃度は52倍に増加する可能性もある。このような増加があれば、発生毒性への懸念レベルは高くなる。不確実性を考慮すると、環境大気中濃度の暴露評価に伴う不確実性は、100のMOE値より高い可能性があることから、この場合100のMOE値を「明確基準」と考えるガイドラインは十分に控えめとは言えない可能性がある。

1. 背景

1.1 有害化学物質排出目録

1986年緊急対応計画及び地域住民の知る権利法(EPCRA; Emergency Planning and Community Right-To-Know Act)第313条の報告要件の下では、有害化学物質排出目録(TRI)に含まれるいずれかの化学物質を10,000 ポンド以上使用し、又は25,000 ポンド以上製造若しくは加工している施設は、EPA及び州当局に年間合計排出量を報告することを義務付けられている。EPAが化学物質をTRIに加えるかどうかを決定する基準には、以下のようにヒトの健康と生態影響の両方の検討が含まれる:

- a) 対象化学物質が、持続的又は頻繁に繰り返し排出された結果、施設の敷地境界線を越えて合理的に存在する見込みがある濃度レベルで、重大な急性有害影響をヒトの健康に対して引き起こすことが知られ、又は引き起こすことが合理的に予見され得る。
- b) 対象化学物質が、ヒトに発がん若しくは催奇形性影響、又は、生殖機能障害、神経障害、遺伝子変異 (heritable gene mutations)、若しくはその他の慢性的健康影響を含む深刻若しくは不可逆的な影響を引き起こすことが知られ、又は引き起こすことが合理的に予見され得る。
- c) 対象化学物質が、その毒性により、その毒性及び環境中の残留により、又はその毒性及び環境中での生体内蓄積傾向により、環境に重大な有害影響を引き起こすことが知られ、又は引き起こすことが合理的に予見され得る。

EPAの科学政策によれば、従来発がん及び遺伝子変異は非閾値影響であるが、非発がん影響は閾値影響であると考えられている。そのため、遺伝子変異及び発がん影響と非発がん影響とで対象化学物質をTRIに加えるために求められる分析が異なる。対象化学物質がヒトに遺伝性遺伝子突然変異若しくは癌を引き起こし、又は引き起こすことが合理的に予見され得るという証拠を提供するハザ

ード情報があれば、対象化学物質がTRIに加えられるのに十分である。これに対して非発がん影響の場合には、まずハザード情報が評価され、対象化学物質がヒトにハザードを引き起こすことが合理的に予見され得るという証拠を提供するのに十分であると決定されなければならない。ハザード例が十分強力であると決定された場合、その後具体的暴露条件下で対象化学物質がヒトに影響を及ぼすことが合理的に予見され得ることを示すリスク評価が行われる。

第三者はEPAに対し、TRIに現在加えられていない化学物質を追加し又はTRIから化学物質を削除するよう申請できる。申請された場合、EPAは180日以内に回答しなければならない。この日程でEPAは問題の化学物質のスクリーニングレベルのハザード評価及び必要に応じてリスク評価を実施する。日程が厳しいため評価については外部ピアレビューは実施されない。

1.2 ケトン類評価の範囲及び目的

本評価書中でケトン類と称する化学物質をTRIから削除するよう、EPAに対し最近申請があった。当初ケトン類は、発生毒性、神経毒性、肝毒性、及び腎毒性に対する懸念からTRIに加えられていた。申請者は、新情報によればケトン類の毒性プロファイルはTRIへの追加基準を満たさず、最も高い排出量が報告された施設の推定暴露値からも、ヒトの健康リスクへの懸念は裏付けられないとした。

EPAは削除申請に対する対応の補助としてケトン類のスクリーニングレベルのリスク評価を行った。対象化学物質が上記のEPCRA基準を満たすかどうかを判断するため、入手可能な全ての疫学試験及び動物毒性試験を審査した。潜在的生態影響についてはケトン類の追加根拠となっておらず、元の評価に影響すると考えられる新情報も入手可能ではないことから、検討しなかった。EPAのリスク評価に関するガイドラインに準拠して評価が行われた。本文書は、リスク評価のリスク特定解析 (risk characterization) の部分を構成する。リスク評価のハザード評価及び暴露評価の部分は、別添Aに記載している。

TRIに加えられた化学物質に対するヒトの暴露を評価する際には、二つの暴露シナリオを検討する。第一のシナリオは施設のフェンスラインの環境大気中濃度であり、第二のシナリオは飲料水施設に流入する表層水中濃度である。リスク評価者は、産業汚染源複合短期(Industrial Source Complex Short Term)モデルを用いて特定施設のフェンスラインのケトン類環境大気中濃度の推定値を算出した。またリーチスキャンモデル (ReachScan model) を用いて、ケトン類の飲料水中推定濃度を算出した。EPAの暴露ガイドラインに従って暴露評価が行われた。

2. リスク評価の枠組み

ケトン類のリスク特定解析 (risk characterization) を以下に示す。リスク評価から、フェンスラインの環境大気中濃度のケトン類に対する暴露又はケトン類の表層水への排出によるヒト健康影

響への懸念は低いと結論付けられた。

2.1 危害要因特定(Hazard Identification)

EPAは、ケトン類の全般的毒性プロファイルを決定し、ケトン類がヒトに重大又は不可逆的な健康影響を引き起こし得る、又は引き起こすことが合理的に予見され得ることを立証する十分な証拠が存在するかを決定するために、疫学及び動物毒性試験を評価した。一般にケトン類の潜在毒性に関する入手可能なデータは非常に限られている。ケトン類は100~500 ppmの濃度でヒトの目及び呼吸器に刺激性があるが、重大な神経行動学的影響には関連付けられていない。

動物試験では、ケトン類は経口、経皮、及び吸入経路で低い急性毒性を持つ。例えば急性経口毒性試験では、ラット、マウス、及びモルモットのLD₅₀は1.9~4.6 g/kgである。ウサギでは16 g/kg以上の経皮LD₅₀が報告されている。ラットの急性吸入毒性試験では、LC₅₀は2000~4000 ppm以上である。

亜慢性動物試験から、神経毒性、肝毒性、及び腎毒性の曖昧な証拠が得られている。しかし慢性試験データは得られなかったため、短期試験の所見を裏付けることも反証することもできなかった。同様に、ケトン類の潜在的生殖毒性又は発がん性に関する利用可能なデータもない。突然変異試験結果は、ケトン類に変異原性がほとんどないことを示している。

ラット及びマウスで吸入による出生前発生毒性試験が行われている。マウス及びラットで発生毒性が観察されたが、いずれの種にも母動物毒性は観察されなかった。マウスでは、ケトン類への暴露により死亡胎児の発生率増加、胎児体重の減少、及び骨化遅延が生じた。ラットでは、ケトン類への暴露により胎児体重の減少及び骨化遅延が生じた。両種のLOAELは3,000 ppmであり、NOAELは1,000 ppmであった。

ケトン類が重大又は不可逆的な健康影響を及ぼすことが合理的に予見され得るという十分な証拠を提供するような毒性試験は、発生毒性試験のみである。発生毒性リスク評価についてのEPAガイドライン(1991)によれば、ヒトへの潜在的ハザードを想定するには、一つの動物試験における発生毒性の証拠があれば足りる。これは非発がん評価指標であるため、EPCRA第313条に規定されているヒトへの潜在的ハザードがあるかを決定するためのリスク評価を実施することが必要である。

ハザード評価には、関連する複数の不確実性要因がある。主な不確実性は、ケトン類のヒトの健康影響及び毒性に関する情報の不足によるものである。発生影響への潜在的懸念を裏付ける十分な証拠は存在する。しかし、他の健康影響の可能性に関しては情報の不足のため高い不確実性がある。

2.2 暴露評価

環境大気中濃度及び飲料水中濃度の暴露評価の概要を以下に提供する(詳細は別添Aを参照)。ヒトの健康影響につきTRIに加えられた化学物質に対する暴露を評価する際には、二つの暴露シナリオを検討する。第一のシナリオは特定施設のフェンスラインの環境大気中濃度であり、第二のシナリオは飲料水施設に流入する表層水中濃度である。EPCRA第313条の報告要件に該当する施設は、EPAに対してTRIに加えられた化学物質の年間合計排出量を報告することが義務付けられている。この情報は単に年間合計排出量として報告され、排出量の実測又は排出量の推定に基づくものであろう。一年を通じた排出パターンに関する情報は提出されない。したがって本暴露評価では、各施設の一つの推定年間合計排出量からケトン類の日々の大気中濃度及び水中濃度を推定しなければならなかった。

有害化学物質排出目録システム(TRIS)のデータベースから、報告されている1994年のケトン類排出量を検索した。TRISによると、1994年には全国1,031の排出源から25,500,000ポンド以上のケトン類が排出された。そのうち27%が漏出又は非点源排出、72%が煙突排出又は点源排出により大気中へ排出されたものであった。さらに、より少量のケトン類(1%未満)が表層水に排出され、廃棄物の地下注入に伴って排出され、また土壌へ排出された。

2.2.1 環境大気中濃度の推定値

産業汚染源複合短期(ISCST3; Industrial Source Complex Short Term)モデルを用いて、ケトン類のフェンスラインの環境大気中濃度の推定値を算出した。本評価では、報告された1994年のケトン類大気中排出量(煙突排出及び漏出)が最も多かった3施設でモデル化を実施した。ISCST3モデルを用いて、一年の単独最悪日(最高濃度)、一年で50番目に悪かった日、及び平均日の三つのシナリオで環境大気中濃度の推定値を計算した。3施設の各推定値を表1に示している。

表1.3 施設のケトン類推定環境大気中濃度

施設	モデル化した日の種類	推定環境中大気濃度(ppm)
A	最高濃度の日	4.8
	濃度が50番目に高かった日	1.9
	平均の日	0.5
B	最高濃度の日	2.3
	濃度が50番目に高かった日	1.3
	平均日	0.3
C	最高濃度の日	2.0
	濃度が50番目に高かった日	1.2
	平均日	0.25

表1の推定値には多くの不確実性が伴う。ケトン類の排出パターンに関する異なる仮定による

推定環境大気中濃度への影響を表2に示す。上記のように、入手できた敷地別情報は施設のzipコードに基づく一定の気象情報のみであった。モデルに使用した他の全てのパラメーターはデフォルト値であり、ほとんどは控えめな想定に基づくものである。不確実性の最大要因は、ケトン類の排出のパターン及び期間に関するものである。表1の値は、ケトン類の排出が一年間365日持続的に生じるという仮定に基づいて算出した。入手可能な敷地別データは年間合計排出量の一つの推定値のみであり、したがって排出が生じた実際の日数は不明であるため、そのような仮定が必要となる。しかし、実際には排出がより短期間にわたって生じたとすれば、モデルにより推定される環境大気中濃度はより高くなる。

表2. ケトン類の推定環境大気中濃度 – 排出パターンの影響

仮定排出期間	大気中濃度の増加倍率
24時間/日、平日のみ	1.5
24時間/日 毎日、6か月/年のみ	2
365日、8時間/日のみ	3
24時間/日 毎日、1か月/年のみ	12
24時間/日 毎日、1週間/年のみ	52

2.2.2 表層水中濃度及び飲料水摂取量の推定値

リーチスキャンモデルを用いて、報告された表層水への排出により生じるケトン類の表層水中濃度の推定値を算出した。表層水に排出されるケトン類への住民の潜在的暴露は、飲料水の摂取を介して生じる。飲料水摂取量は、一日当たりあるいは生涯平均として計算できる。前者の推定値は一般に急性潜在暴露量(APDR; acute potential dose rate)と呼ばれ、後者は一般に生涯平均一日暴露量(LADD; lifetime average daily dose)と呼ばれる。化学物質の毒性影響が短期急性暴露の結果であると考えられる場合にはAPDRを計算し、毒性影響が長期暴露の結果であると考えられる場合にはLADDを計算する。ケトン類については、第一の懸念は潜在的発生毒性に対するものである。発生毒性リスク評価では、化学物質に対する単回暴露から発生影響が生じ得るとというのが中心的仮定である(EPA 1991)。したがって本評価ではAPDR推定値を用いるのが最も適切である。

本評価では、リーチスキャンにより表層水への年間排出量が最も高い3 施設をモデル化した。推定表層水中濃度とそれに関連する飲料水APDRを表3に示す。排出量が最も高い3 施設でのケトン類の水中濃度は4.4~47 µg/Lである。飲料水APDRは、 1.4×10^{-4} ~ 1.4×10^{-3} mg/kg/日である。

表3. 表層水への排出による急性暴露

施設	推定表層水中 濃度(μg/L)	急性潜在暴露量 (mg/kg/日)
1	47	0.0014
2	9	0.00028
3	4.4	0.00014

推定表層水中濃度及びこれに基づく推定APDRに関しては、幾つかの不確実性要因がある。不確実性の最大要因は、ケトン類が一年間365日持続的に排出されるという仮定に関する。しかし、排出が実際にはより短期間にわたって生じたとすれば、モデルにより推定される表層水中濃度はより高くなる。例えば、排出が一年当たり10日にわたり生じたとすると、表層水中濃度の計算値は37倍増加する。排出が一年当たり30日又は一年当たり250日にわたり生じたとすると、値はそれぞれ12倍又は1.5倍増加する。その結果APDRも同じだけ増加することになる。

2.3 用量反応、計算、及び不確実性

本評価は、ケトン類への暴露に伴う発生毒性の潜在的リスクに重点を置く。ハザードデータがEPCRA第313条に特定される基準に一致する評価指標は発生影響のみであるため、これを分析において検討する。その他の種類の健康影響は、入手可能なデータにより基準に合致する懸念が裏付けられず、又はデータが不足しているため、検討しない。

本評価においては暴露マージン(MOE)アプローチを用いてケトン類への暴露による発生毒性の可能性を評価した。MOEは、推定暴露量に対する発生毒性のNOAELの比として計算される。MOEは住民リスクの推定値を提供せず、単に暴露レベルとNOAELとの間の相対距離を表す。毒性影響への懸念に関連するMOE値は、一般に適用可能な不確実性と修正係数の積として表される。EPAが非発がん性影響について考慮する不確実性係数は、IRIS(1998)に記載されている。発生毒性の検討の際の適用可能な不確実性係数は、発生毒性リスク評価ガイドライン(EPA 1991)に記載されている。これには二つの不確実性係数が含まれ、その一方は種内差を考慮するため、もう一方は種間差を考慮するためのものである。EPAの科学政策に従い、これらの不確実性係数はそれぞれ10の値とする。したがって発生影響について100を上回るMOEは一般に懸念レベルが低いことを表し、値が100未満であれば懸念ありと判断される。

前述のように、マウス及びラットにおいてケトン類の吸入発生毒性試験を実施している。いずれの試験においても母動物毒性は認められなかった。両種で同様の発生影響が認められ、これには胎児体重の減少、骨化遅延、及び胎児死亡の増加(マウスのみ)が含まれた。両種のLOAELは3,000 ppmであり、NOAELは1,000 ppmであった。発生毒性試験に関するEPAの科学政策に従い、LOAEL及びNOAELは期間調整しなかった(EPA 1991)。さらに、ケトン類の血液:空気分配係数が入手可能ではな

かったため、ヒトの当量濃度は計算しなかった。RfCガイダンス(EPA 1994)は、血液:ガス分配係数がない場合にはデフォルト値の1を使用できる旨示唆しているが、その結果リスク評価が控えめではなくなる。そのような場合にはより控えめなアプローチを用いるのがOPPTの方針である。そのため本評価では1000 ppmのNOAELを用いてMOEを算出した。二つの暴露シナリオにつき別々の分析を実施した。それぞれを以下に示す。

2.3.1 フェンスラインでの環境大気中濃度のMOEの計算

ケトン類の排出が最も多い3施設のフェンスラインでの暴露MOEを決定するために、1000 ppmのNOAELを推定環境大気中濃度で除した(表1)。各施設につき三つの暴露シナリオ(ケトン類の環境大気中濃度が一年で最も高かった日、一年で50番目に高かった日、及び一年の平均日)でMOEを計算した。これらの値を表4に示す。各施設の三つ全ての暴露条件においてMOEは100を上回っており、これはEPAの科学政策によれば、フェンスラインでのケトン類に対する暴露による発生毒性への低レベルの懸念を表す。

ハザード/用量反応評価及び暴露評価に関しては、具体的MOEに影響する複数の不確実性要因がある。化学物質をTRIに加えるべきかどうかを評価するために用いる基準に従って、ハザード評価を行った。したがって、データがヒトに重篤又は不可逆的な影響が生じる可能性があるとは合理的確実性をもって判断するのに十分か、という枠組みの中でハザードデータを評価した。短期動物試験からの神経毒性、肝毒性、及び腎毒性の曖昧な証拠があったが、慢性毒性試験のデータはなかったため、短期試験の所見を裏付ける、又は反証する証拠は得られなかった。同様に、ケトン類の潜在的生殖毒性又は発がん性に関する入手可能なデータもなかった。したがって、発生影響以外の影響についての毒物学的データはEPCRAの目的上十分に強力ではなく、ケトン類への暴露により生じるその他の影響の可能性に関して不確実性が存在する。

表4. 年間平均~最悪ケース日のMOE

施設	モデル化した日の種類	MOE
A	濃度が最も高かった日	209
	濃度が50番目に高かった日	530
	平均日	1,944
B	濃度が最も高かった日	430
	濃度が50番目に高かった日	785
	平均日	3,710
C	濃度が最も高かった日	510
	濃度が50番目に高かった日	833
	平均日	4,082

ハザード/用量反応評価における第二の不確実性要因は、MOEの算出にげっ歯目試験のNOAELを用いていることである。EPAは、動物の吸入濃度のヒト当量濃度への処方学的換算のためのガイダンスを作成している。しかしケトン類のような化合物の場合、このような換算には血液:空気分配係数の情報が必要である。ケトン類の血液:空気分配係数は入手できなかったため、ヒト当量濃度は算出できなかった。このことによるMOEへの影響は不明である。

暴露評価に関連する多くの不確実性も存在する。前述のように、ケトン類の実際の排出についての入手可能な情報は、施設からの合計年間排出量のみである。そのため、ISCST3モデルを用いて環境大気中濃度を算出する。このモデルは様々なパラメーターの入力が必要であり、敷地別データがない場合にはデフォルト値を使用する。本評価で入手できた敷地別データは、施設のzipコードを用いて得られる一定の気象データのみであった。デフォルト値には、ケトン類が各施設から実際に排出された一日当たりの時間数及び一年当たりの日数につき不確実性の最大要因が存在する。OPPTの方針に従い、一日当たり24時間、一年当たり365日のデフォルト値を用いて環境大気中濃度を計算した。排出期間をより短期と想定すれば、これらの推定値は52倍まで増加し得る(表2)。

一年に365日、一日当たり8時間(1ワークシフト)のみ排出が生じたと仮定すれば、環境大気中濃度の推定値は3倍増加する。これにより推定値は14.4 ppm(施設A、濃度が最も高かった日)~0.75 ppm(施設C、平均日)となる。その結果MOEは70(施設A、濃度が最も高かった日)~1,333(施設C、平均日)となる。これにより施設B又はCの懸念レベルは変化しないが、施設Aのワーストケース日につき懸念レベルがより高くなる。ケトン類が一日当たり24時間、一年当たり1週間のみ排出されたと仮定すれば、環境大気中濃度の推定値は52倍増加する。これにより推定値は13 ppm(施設C、平均日)~250 ppm(施設A、濃度が最も高かった日)となる。環境大気中濃度が52倍増加すると、MOEは4(施設A、濃度が最も高かった日)~77(施設C、平均日)となる。EPAの政策によれば、この範囲のMOEは、潜在的発生影響への比較的高い懸念が存在することを示唆している。

2.3.2 表層水への排出のMOEの計算

表層水へのケトン類の排出に対する住民の潜在的暴露は、飲料水の摂取を介して生じる。この暴露のMOEの算出には、問題の経路である経口投与試験のNOAELを用いるのが理想的である。しかし、ケトン類の経口発生毒性データはない。したがって、飲料水による暴露MOEを決定する上では、吸入発生毒性データが経口暴露と関連性があると仮定する必要があった(EPA 1991)。したがって1,000 ppm のNOAELをmg/kg/日の単位に換算した。¹

このmg/kg/日の単位のNOAELを推定急性潜在暴露量(APDR)(表3)で除することにより、MOEを算出した。これを表5に示す。排出量上位3施設の表層水への排出により生じる推定APDRは、 2.8×10^{-5} ~ 1.4×10^{-3} mg/kg/日である。ラットのNOAELを用いると、これらの推定値のMOE値は 3.3×10^7 ~ 3.3×10^7 である。マウスNOAELを用いると、これらの推定値のMOE値は 2.3×10^7 ~ 4.6×10^6 である。

$[\text{ppm} \times (\text{分子量}/24.5) \times \text{齧歯目換気量}(\text{m}^3/\text{日})]/\text{齧歯目体重}=\text{mg/kg/日}$ 。ラットでは $[1,000 \text{ ppm} \times (100/24.5) \times 0.14 \text{ m}^3/\text{日}]/0.124 \text{ kg}=4,608 \text{ mg/kg/日}$ 。マウスでは $[1,000 \text{ ppm} \times (100/24.5) \times 0.04 \text{ m}^3/\text{日}]/0.025 \text{ kg}=6,531 \text{ mg/kg/日}$ 。

表5. 飲料水摂取量のMOE

施設	MOE (ラットNOAELを使用)	MOE (マウスNOAELを使用)
1	3.3×10^6	4.6×10^6
2	1.6×10^7	2.3×10^7
3	3.3×10^7	4.6×10^7

評価にはMOEの計算値に影響し得る不確実性が伴う。暴露評価における不確実性の最大要因は、ケトン類が施設から実際に排出された一日当たりの時間数及び一年当たりの日数に用いるデフォルト値である。一日当たり24時間、一年当たり365日のデフォルト値を用いて表層水中濃度を計算した。排出期間をより短く見積もれば、これらの推定値は37倍まで増加し得る。しかし、飲料水のMOE計算値は非常に大きいため、APDRが37倍増加しても懸念レベルが変わることはない。発生影響への懸念レベルに大きな影響を与えるには、ADPRが1,000倍近く増加しなければならない。したがって飲料水暴露に関して多くの不確実性が存在しても、MOEが非常に大きいため、表層水に排出されるケトン類に対する暴露により生じる発生影響への大きな懸念は存在しないということには高い信頼性がある。

3. 結論

全体として本評価は、大気(煙突排出又は漏出)又は表層水へのケトン類の排出により生じる潜在的発生影響の懸念が低いことを裏付けている。暴露評価には、推定環境大気中濃度を52倍増加させ、推定表層水中濃度を37倍増加させ得る高い不確実性が伴う。これらの推定値が1,000倍増加しなければMOEが懸念レベルに影響するほど変動しないため、この増加によって表層水への排出の懸念レベルは影響を受けない。推定環境大気中濃度が52倍増加すると、発生毒性の懸念レベルは高くなり得る。これらの不確実性を前提とすると、環境大気中濃度の暴露評価に伴う不確実性が100のMOE値より高い可能性があることから、この場合100のMOE値を「明確基準」と考える方針は十分に控えめとは言えない可能性がある」と指摘するのが賢明であろう。

4. データ格差に関する勧告

本評価で強調している複数の不確実性は、追加情報により低減され得る。毒性データベースに関しては、亜慢性試験による神経毒性、肝毒性、及び腎毒性の曖昧な証拠があった。慢性試験が実施されれば、これらの所見を裏付ける又は反証することが可能となるであろう。暴露データベースについては、ケトン類の大气への排出パターン及び期間に関して大きな不確実性がある。これらの不確実性は、正確な排出情報の作成により低減され得る。

5. 引用文献

EPA. 1991. 発生毒性リスク評価についてのガイドライン。米国環境保護庁。連邦公報 56(234): 63798-63826.

EPA. 1994. 吸入基準濃度の算出及び吸入線量測定法の適用方法。米国環境保護庁。EPA/600/8-90/066F。

別添 A

ケトン類のハザード及び暴露評価

1. ハザード概要

1.1 吸収及び代謝

動物を用いた吸収及び代謝試験から、ケトン類が肺、消化管、及び皮膚から良好に吸収され、良好に分布し、速やかに代謝されることが示唆される。ヒトにおける代謝試験は実施されていないが、ケトン類への短期暴露は、目並びに呼吸器への刺激及び中枢神経系(CNS; central nervous system)への可逆的影響の臨床症状を生じる。この所見は、ケトン類が速やかに吸収されることを示す動物試験と一致している。

1.2 急性毒性

入手可能なデータから、ケトン類は急性暴露後にヒト及び動物に低毒性を生じることが示される。ヒトでは、500 ppm までの濃度に対する毎日最長 30 分の短期吸入暴露により、目及び上気道並びに下気道系への刺激が生じた。これは溶媒暴露に特徴的な影響である。一部試験では、100 ppm に 8 時間暴露後に可逆的 CNS 及び刺激性影響が見られ、他の試験では、100 ppm により影響は生じなかった(本別添第 1.8 節に追加試験を記載している)。

急性吸入毒性試験では、ラットは 2,000~4,000 ppm の濃度で 6 時間まで耐容できたが、20,000 ppm を超える濃度では 1 時間以内に全動物が死亡した。ラットにおける 4 時間及び 6 時間の LC₅₀ 推定値は、それぞれ 3,000 及び 4,000 ppm 以上であった。900 ppm までの濃度のケトン類に暴露したマウスでは死亡は報告されなかったが、強制水泳試験 (behavioral despair swimming test) における不動時間の減少及び呼吸数の減少が観察された。急性経口毒性試験では、LD₅₀ はマウスで 1,900~3,000 mg/kg であり、ラットで 3,000~4600 mg/kg であった。ウサギの経皮 LD₅₀ は、16 g/kg 以上であると報告されている。

1.3 変異原性

一般に、ケトン類は *in vitro* 又は *in vivo* で遺伝毒性はないようにみえる。ケトン類は、代謝活性化の有無を問わずネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)株 TA98、TA100、TA1535、及び TA1538 において変異原性はない。活性化を伴わない *in vitro* の L5178Y TK^{+/+}マウスリンパ腫細胞では弱陽性であるが、活性化を伴う場合は陰性である。チャイニーズハムスター卵巣(CHO; Chinese Hamster Ovary)細胞及びラット RL4 細胞では *in vitro* で染色体変異原ではなく、腹腔内投与経路によるマウス小核試験においては *in vivo* において小核も誘導しない。ケトン類は出芽酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)ホモ

接合及び組み換え試験において DNA 効果を誘導せず、*in vitro* でのラット肝細胞の不定期 DNA 合成 (UDS; unscheduled DNA synthesis) 試験の結果は曖昧である。ケトン類は代謝活性化を伴わずに BALB/c 3T3 培養細胞の形態学的細胞形質転換を誘導し、代謝活性化を伴う場合も恐らく同様である。

1.4 発がん性

ヒト又は動物におけるケトン類の発がん性に関するデータはない。

1.5 反復投与による全身毒性

ヒトにおけるケトン類の潜在的影響については、1 件の疫学試験及び追跡試験のみが入手可能である。しかし、個体暴露に関する情報は提供されず、潜在的交絡因子は考慮されなかった。その結果、明確な結論は出せなかった。

ケトン類の潜在的全身毒性に関して入手可能な動物データは限られている。ラット及びマウスの 90 日吸入毒性試験が実施されている。その試験では、フィッシャー344 ラットの一群雄 14 匹及び雌 14 匹及び B6C3F1 マウスが、0 ppm、50 ppm、250 ppm、及び 1,000 ppm のケトン類を、6 時間/日、5 日/週、14 週間蒸気吸入暴露された。毒性評価パラメータには、臨床観察、体重及び臓器重量データ、飲水量、尿検査、血清化学検査、血液学的検査、肉眼的病理検査、及び組織検査が含まれた。マウス試験では投与に関連する影響は認められなかった。ラット試験では、250 ppm 及び 1,000 ppm (対照よりそれぞれ 23%及び 35%高い)に暴露した雄ラットにおいて、血清コレステロールレベルの用量関連増加により示される肝毒性の所見があった。さらに、雄ラット(1,000 ppm、250 ppm、50 ppm レベルでそれぞれ 55%、37%及び 23%)及び 1,000 ppm (対照値より 28%高い)の雌ラットにおける尿中グルコース排泄量の統計的に有意な用量関連増加、すなわち腎毒性の所見もあった。さらに、総尿タンパク質の増加も観察された。試験報告者らは、尿中グルコース及びタンパク質排泄が腎近位尿細管曲部における正常な再吸収の機能障害によるものである可能性があることを示唆した。中用量群及び高用量群の雄ラットで、腎硝子滴の増加も認められた。腎近位尿細管曲部の硝子滴の存在は雄ラットに特異的と考えることもでき、尿細管のグルコース及びタンパク質吸収機能障害の説明となり得るが、高用量では雌雄両方に尿中グルコースの増加が認められた。腎機能の他のパラメーターの有意な変化は認められなかった。

別の調査グループが、イヌ、ラット、及びサルで 90 日吸入毒性試験を実施した。8 匹のビーグル犬、100 匹のウィスターラット、及び 2 匹のサルが、宇宙キャビン条件(大気圧減少)下で 90 日間連続的に 100 ppm のケトン類に暴露された。イヌ及びサルには暴露に対する毒性反応は見られなかった。イヌの腎臓切片の特殊染色では、投与に関連した影響は見られなかった。一群 2 匹のサルしか使用されなかったため、暴露されたサル 1 匹の腎臓の慢性炎症の病因は定かではない。ラットには、硝子滴ネフローゼにより示される腎毒性が明らかに存在した。暴露の 2 週間以内に病変が生じ、90 日間の暴露後は可逆的であった。

さらに、ラットで亜慢性経口毒性試験が実施されている。この試験では、4 群の不特定数のスピローグドーリーラットに、0 mg、50 mg、250 mg、及び 1,000 mg/kg/日のケトン類が 90 日間毎日、経口強制投与された。250 mg/kg/日の用量により、雌雄両方の腎臓重量及び尿中ケトンの増加及び雄の上皮細胞の増加が生じた。50 mg/kg/日では投与に関連した影響はなかった。

まとめると、90 日ラット亜慢性吸入試験及び経口毒性試験の両方における主要標的臓器は、肝臓及び腎臓であった。経口強制投与では、肝毒性の指標となる臨床化学パラメーターの変化、尿検査、及び雄ラット腎臓の組織病理学的変化により見られる反応がより強く生じた。吸入試験における主影響は、雄ラットにおける肝臓及び腎臓の機能変化、肝臓重量の増加、血清コレステロール増加、及びタンパク質とグルコースの尿吸収障害により生じたように見えた。しかし、血清化学パラメーターの上昇は僅かであり、中用量及び高用量雄における腎臓硝子滴の増加を除いて組織病理学的病変の大きな徴候は見られず、吸入試験での肝臓及び腎臓への影響は比較的軽いと考えられた。

1.6 発生毒性

ラット及びマウスで出生前吸入毒性試験が行われている。その試験では、妊娠 CD-1 マウス一群 30 匹及び妊娠フィッシャー344 ラット 35 匹が、0 ppm、300 ppm、1,000 ppm、及び 3000 ppm のケトン類に、妊娠日(GD; gestation days)6~15 日目に 6 時間/日、蒸気吸入により暴露された。マウスには母動物毒性の所見はなかった。死亡胎児の発生率増加、1 腹当たりの胎児体重の減少、及び骨化遅延により示される発生毒性の所見があり、これは 3,000 ppm の高用量で観察された。1,000 ppm 又は 300 ppm では影響は認められなかった。

ラットには母動物毒性の所見はなかった。3,000 ppm への暴露により、1 腹当たりの胎児体重の減少及び骨格骨化遅延の影響が生じた。さらに 300 ppm では、1 腹当たりの胎児体重の減少の所見及び骨化遅延の増加が見られたが、これは 1,000 ppm では見られなかった。試験報告者らは、同じ研究室のフィッシャー344 ラットの過去の対照データから、1 腹児数と胎児体重の間に逆相関が見られると報告し、これにより 300 ppm の低用量群で観察される胎児体重の減少を説明付けた。用量ごと及び 1 腹ごとに 1 腹当たりの胎児体重が検査され、統計的に評価された。分析から、3,000 ppm 投与群における低産子数 1 腹子と高産子数 1 腹児の両方で胎児体重が対照と有意に異なることが示され、投与に関連する影響が示された。これに対して、1,000 ppm 投与群の胎児体重は、高産子数 1 腹児と低産子数 1 腹児の両方で対照と同等であった。300 ppm 投与群では、低産子数 1 腹児の胎児体重が対照と比較して有意に減少したが、高産子数 1 腹児では減少しなかった。報告者らは、300 ppm で見られる低産子数 1 腹児に見られる 1 腹当たりの胎児体重の有意な減少は、実は対照群の二つの低産子数 1 腹児の胎児が例外的に重かった結果であり、投与による影響ではないと主張している。さらに報告者らは、対照群の方が 300 ppm 投与群よりも、全体で低産子数 1 腹子の組数が多かったため、300 ppm での僅かな骨化遅延が、高 1 腹児数、これによる低い胎児体重、及び骨化減少と辻褄が合うと主張した。したがって、これらは投与による影響とは考えられない。

結論として、マウス及びラット試験において有害な発生影響が認められ、母動物毒性はいずれの動物種においても観察されなかった。両動物種の母動物毒性の NOAEL は 3,000 ppm であり、発生毒性の LOAEL は 3,000 ppm であり、NOAEL は 1,000 ppm であった。

1.7 生殖毒性

ケトン類について生殖/繁殖試験は実施されていない。上記のマウス及びラットの 90 日吸入毒性試験の情報のみが入手可能である。この試験では、高用量ラット及びマウスの卵巣、子宮、卵管、膈、頸部、精巣、精巣上体、前立腺、及び精囊の臓器重量及び組織学的データは対照と同等であった。しかし、この情報はケトン類の生殖毒性の可能性の判定には十分ではない。

1.8 神経毒性

ケトン類の神経毒性が複数のヒト試験により確認されている。データは少数の被験者による試験に限定されるが、結果は極めて一貫している。1 調査グループは、100 ppm のケトン類に 4 時間暴露した後の神経行動学的機能を試験した。五つの異なる精神運動試験、化学測定、及び感覚影響及び刺激影響の報告を測定した。顕著な神経行動影響は報告されなかったが、ケトン類に暴露された被験者の 20~30% が感覚影響及び刺激影響(すなわち臭気、頭痛、吐き気、のどの刺激、流涙)を報告した。別の試験では、8 人の被験者が 50 ppm のケトン類に、より短期間暴露された。単純反応時間又は暗算作業に有意な影響はなかった。しかし、被験者の 3 分の 1 が鼻、のどの刺激、頭痛、及び眩暈を報告した(アンケートに基づく)。被験者は、2.4 ppm と比較して 24 ppm 及び 48 ppm の暴露での刺激性症状及び CNS 症状の程度の増加を報告した。2.4 ppm 及び 48 ppm のケトン類への 2 時間の暴露でも同様の結果が報告され、被験者は疲労感及び気道への刺激を報告したが、反応時間又は計算試験成績の低下はみられなかった。

ケトン類の神経毒性の可能性を評価するための多数の動物試験が行われている。一般に神経機能の永久的障害の証拠は見付かっていない。例えば、脳、脊髄、及び末梢神経を含む神経系の組織学的検査に注目すべき結果はなく、蒸気吸入により 1,000 ppm までの用量のケトン類に 90 日間暴露したラット又はマウスに神経毒性の臨床症状は観察されなかった。

ラットにおけるスケジュール制御オペラント行動(SCOB; schedule-controlled operant behavior)の 90 日吸入試験も実施されている。この試験では、雄ラットが 0 ppm、250 ppm、750 ppm、及び 1,500 ppm のケトン類に 6 時間/日、暴露された。結果から、1,500 ppm に 1 時間暴露後のラットに活動減少及び唾液分泌(過度の流涎)が見られたことが示された。この影響は一時的であり、10 週間暴露後には持続しなかった。750 ppm に 2 時間暴露後の動物にも同じ影響が見られたが、これも第 1 週~8 週の間でしか見られなかった。250 ppm への暴露中には影響は見られなかった。スケジュール制御オペラント行動試験を用いて、いずれの試験用量での暴露後にも有意な行動影響は認められなかった。これらの

データは、ケトン類により一時的な神経学的影響が生じ得ることを示している。

要約すると、入手可能なヒトのデータは過去にまとめられたデータと一貫している。ケトン類への暴露は、高濃度では目及び呼吸器への刺激を伴うが、ケトン類への暴露と重大かつ不可逆的な神経学的影響との関連性を示すヒト又は動物データはない。

1.9 ハザード判定

ヒト試験により、100~500 ppm の濃度のケトン類吸入による頭痛、吐き気、及び眩暈(溶媒暴露に特徴的な影響)等の症状並びに眼及び粘膜の刺激が報告されている。しかし、これらの濃度で有意な神経行動影響は報告されていない。

動物試験では、ケトン類は経口、経皮、及び吸入経路により低急性毒性を持つ。例えば急性経口毒性試験で、ラット、マウス、及びモルモットの LD₅₀ は 1.9~4.6 g/kg である。16 g/kg 超のウサギの経皮 LD₅₀ が報告されている。ラットの急性吸入毒性試験では、LC₅₀ は 2,000~4,000 以上 ppm である。

突然変異試験の結果は、ケトン類が突然変異活性をほとんど有しないことを示す。ケトン類の潜在的発がん性については、ヒトのデータも動物のデータもない。50~2,000 ppm の濃度のケトン類に暴露されたラット、マウス、イヌ、及びサルにおける亜慢性吸入試験では、肝毒性及び腎毒性がみられる。しかし、必要な慢性データがないことから、このデータは重篤又は不可逆的な影響への懸念を裏付けるのに十分ではないと考えられた。ケトン類についてのラットの神経毒性試験は、高暴露レベルで一時的な CNS 抑制が生じる可能性があることを示す。しかし、重大又は不可逆的な神経学的影響への懸念を裏付ける証拠はない。ケトン類の生殖/繁殖試験は実施されていないため、生殖毒性の可能性に関する結論は出せない。

ラット及びマウスの吸入発生毒性試験は、ケトン類が母動物毒性に関連しないことを示している。マウス及びラットにおいて発生毒性が観察された。マウスにおいては、ケトン類への暴露は、死亡胎児の発生率増加、胎児体重の減少、及び骨化遅延に関連した。ラットにおいては、ケトン類への暴露は、胎児体重の減少及び骨化遅延と関連した。両動物種で LOAEL は 3,000 ppm であり、NOAEL は 1,000 ppm であった。発生毒性リスク評価についての EPA ガイドラインによれば(1991)、ヒトへの潜在的ハザードを想定するには、一つの動物試験における発生毒性の証拠があれば足りる。

2. 暴露概要

ヒトへの健康影響に関して TRI に追加された化学物質に対する暴露を評価する際には、二つの暴露シナリオを検討する。第一のシナリオは特定施設のフェンスラインの環境大気中濃度であり、第二のシナリオは飲料水施設に流入する表層水中濃度である。前述のように、EPCRA 第 313 条の報告要件に該当する施設は、TRI に追加された化学物質の年間合計排出量を EPA に報告しなければならない。

この情報は単純に年間合計排出量として報告され、排出量の実測に基づき、又は排出量の推定値に基づき得る。一年間の排出パターンに関する情報は提出されない。したがって、本暴露評価では、各施設の一つの推定年間合計排出量から、ケトン類の日々の大気中濃度及び水中濃度を推定しなければならなかった。

有害化学物質排出目録システム(TRIS)のデータベースから、報告されている 1994 年のケトン類排出量を検索した。TRIS によると、1994 年には全国の 1,031 の排出源から 25,500,000 ポンド超のケトン類が排出された。そのうち 27%が漏出又は非点源排出、72%が煙突排出又は点源排出により大気中へ排出されたものであった。さらに、より少量のケトン類(1%未満)が表層水に排出され、廃棄物の地下注入に伴って排出され、また土壌へ排出された。

産業汚染源複合短期(ISCST3)モデルを用いて、ケトン類のフェンスラインの環境大気中濃度の推定値を算出した。本評価では、報告された 1994 年のケトン類大気中排出量(煙突排出及び漏出)が最も多かった 3 施設でモデル化を実施した。ReachScan モデルを用いて、ケトン類の表層水中濃度の推定値を算出した。次にこの情報を用いて、飲料水源への表層水の放出により生じる一般住民暴露量を計算した。ISCST3 及び ReachScan モデルの説明を以下に提供する。

2.1 ケトン類の環境大気中濃度のモデル化

ISCST3 モデルを用いて短期の環境大気中濃度を推定した。モデルには、汚染物質排出速度、(点源の場合)煙突高さ、(面源の場合)排出高さ、排煙温度、煙突直径、排煙流出速度、周辺地形に対する排出点の位置並びに周辺地形の特徴、対象煙突付近の全構造物の詳細、及び問題の煙突源高さ付近にある他の重要なソースの同様の情報等、一定の情報の入力が必要とする。これらのパラメーターの入力は敷地別データに基づくのが理想的である。しかし、敷地別情報がない場合には一般的デフォルト値を用いる。

ケトン類につき入手可能な施設別情報は一部気象データのみであった。ISCST3 モデルは、排出現場の zip コード又は緯度及び経度を用いて、最寄りの気象観測所の気象データ(例えば風速及び方位)にアクセスできる。近くに複数の観測所がある場合には、ユーザーが排出現場を表すのに適切であると考えられるものを選択する。3 施設に以下の一般的パラメーターを用いた。

煙突パラメータ 仮定

排出期間: 24 時間
排出高さ: 10 メートル
煙突内径: 0.01 メートル
排気温度: 293° K
排気速度: 0.01 メートル/秒
フェンスラインとの距離: 100 メートル
敷地レイアウト: 平坦、地方
ケトン類半減期: 164,160 秒(1.9 日)
他のモデル化オプション: デフォルト

漏出(面)パラメータ 仮定

排出期間: 24 時間
排出高さ: 3 メートル
排気温度: 293° K
面源サイズ: 10 メートル×10 メートル
排気速度: 0.01 メートル/秒
フェンスラインとの距離: 100 メートル
敷地レイアウト: 平坦、地方
ケトン類半減期: 164,160 秒(1.9 日)
他のモデル化オプション: デフォルト

ISCST3 モデルを用いて、一年の単独最悪日(最高濃度)、一年で 50 番目に悪かった日、及び平均日の三つのシナリオで環境大気中濃度の推定値を計算した。3 施設の各推定値を表 1 に示している。

表 1.3 施設のケトン類の推定環境大気中濃度

施設	モデル化した日の種類	推定環境中大気濃度(ppm)
A	濃度が最も高かった日	4.8
	濃度が 50 番目に高かった日	1.9
	平均日	0.5
B	濃度が最も高かった日	2.3
	濃度が 50 番目に高かった日	1.3
	平均日	0.3
C	濃度が最も高かった日	2.0
	濃度が 50 番目に高かった日	1.2
	平均日	0.25

表 1 の推定値には多くの不確実性が伴う。上記のように、入手できた敷地別情報は施設の zip コードに基づく一定の気象情報のみであった。モデルに使用した他の全てのパラメータはデフォルト値であり、そのほとんどは控えめな想定に基づくものである。不確実性の最大要因は、ケトン類の排出のパターン及び期間に関するものである。入手可能な敷地別データが年間合計排出量の一つの推定値のみであり、したがって排出が生じた実際の日数は不明であるため、仮定を用いることが必要となる。表 1 の値は、ケトン類の排出が一年間 365 日持続的に生じるという仮定に基づいて算出した。しかし、実際には排出がより短期間にわたって生じたとすれば、モデルにより推定される環境大気中濃度はより高くなる。ケトン類の排出パターンに関する異なる仮定による推定環境大気中濃度への影響を表 2 に示す。

表 2. ケトン類の推定環境大気中濃度 - 放出パターンの影響

仮定排出期間	大気中濃度の増加倍率
24 時間/日、平日のみ	1.5
24 時間/日 毎日、6 か月/年のみ	2
365 日、8 時間/日のみ	3
24 時間/日 毎日、1 か月/年のみ	12
24 時間/日 毎日、1 週間/年のみ	52

2.2 ケトン類の表層水中濃度のモデル化

リーチスキャンモデルを用いて、報告されたケトン類の表層水への年間排出量により生じる表層水中濃度を推定した。ReachScan は、単一の排出施設からの持続的負荷による表層水中(主に河川流域)の定常状態化学的濃度を推定するために用いられる単純な希釈モデルである。以下を含む数個のデフォルトパラメータをモデル化に用いる。

排出期間: 一年当たり 365 日にわたり一定

検索距離: 200 km

検索方向: 下流

検索タイプ: 施設の検索

フロータイプ: 調和平均

モデルは、排出施設が位置する流域及び飲料水施設が位置する流域の河川濃度推定値を提供する。上掲のデフォルト仮定に加えて、ケトン類が河川から除去(例:揮発)又は飲料水施設で除去されないことも仮定した。したがって、飲料水施設での河川濃度の推定値は、飲料水中濃度と同じであると仮定される。

上記のように、不確実性の最大要因は、ケトン類が一年間 365 日持続的に排出されるという仮定に関する。しかし、排出が実際にはより短期間にわたって生じたとすれば、モデルにより推定される表層水中濃度はより高くなる。例えば、排出が一年当たり 10 日にわたり生じたとすると、表層水中濃度の計算値は 37 倍増加する。排出が一年当たり 30 日又は一年当たり 250 日にわたり生じたとすると、値はそれぞれ 12 倍又は 1.5 倍増加する。

2.3 飲料水摂取による急性潜在暴露量の推定

表層水に排出されるケトン類への住民の潜在的暴露は、飲料水の摂取を介して生じる。飲料水摂取量は、一日単位であるいは生涯平均として計算できる。前者の推定値は一般に急性潜在暴露量(APDR)

と呼ばれ、後者は一般に生涯平均一日暴露量(LADD)と呼ばれる。化学物質の毒性影響が短期急性暴露の結果であると考えられる場合には APDR を計算し、毒性影響が長期暴露の結果であると考えられる場合には LADD を計算する。ケトン類については、第一の懸念は潜在的発生毒性に対するものである。発生毒性リスク評価では、化学物質に対する単回暴露から発生影響が生じ得るとというのが中心的仮定である(EPA 1991)。そのため本評価では APDR 推定値を用いるのが最も適切である。

暴露評価に関する EPA ガイドラインに従い、以下の式を用いて APDR を計算した。

$$APDR = \frac{C \times IR \times CF1}{BW}$$

BW

式中、

C	=	表層水中濃度(μg/l)
IR	=	水摂取量(l/日)
CF1	=	μg から mg への換算係数(0.001)
BW	=	体重(kg)

以下を仮定した：

ReachScan で実行される単純な希釈水モデルを用いて計算する。水中濃度は施設ごとに異なる。ReachScan による最高推定河川濃度を用い、除去はない

C	=	ものと仮定する。
IR	=	2 L/日、水摂取量の最大値に当たる
CF	=	μg から mg への変換(1.0×10^{-3})
BW	=	65 kg、成熟雌に当たる

本評価では、ReachScan により表層水への年間排出量が最も高い 3 施設をモデル化した。推定表層水中濃度とそれに関連する飲料水 APDR を表 3 に示す。排出量が最も高い 3 施設でのケトン類の水中濃度は 4.4~47 μg/L である。飲料水 APDR は、 1.4×10^{-4} ~ 1.4×10^{-3} mg/kg/日である。

表 3. 表層水への排出による急性暴露

施設	推定表層水中 濃度($\mu\text{g/L}$) ¹	急性潜在暴露量 (mg/kg/日) ¹
1	47	0.0014
2	9	0.00028
3	4.4	0.00014

¹ 報告された 1994 年の水中排出量は、一年間 365 日にわたり排出されたと仮定。排出日数を 10、30、又は 250 に変更すると、表層水中濃度及び APDR はそれぞれ 37、12 及び 1.5 倍増加する。

2.4 暴露判定

環境中に排出されるケトン類の 99%は、煙突(点)及び漏出(面)による大気中への排出である。残りの 1%の排出は、表層水への排出、埋立て、及び深井戸注入に伴う排出である。本評価では、ケトン類の排出が最も多い 3 施設につき、環境大気中濃度及び表層水中濃度を推定した。ISCST3、及び ReachScan モデルの二つのモデルを用いてこれらの値を推定した。

敷地別情報がない場合には、両モデルで分析に不確実性を導入する様々なデフォルト仮定を用いることが必要である。不確実性の最大要因は、施設がケトン類を排出する年間数日に関する仮定である。この仮定は、各施設が合計年間排出量のみ報告し、排出パターンに関する情報を報告していないことに起因する。本評価では、ケトン類の大気及び水への排出が一年に 365 日間均等に生じたと仮定した。しかし、排出が一日に 24 時間未満(8 時間のワークシフト中のみ等)、又は一年に 365 日未満しか生じなかったとすると、計算値は大幅に高くなり得る。

別添D

マイテック事例研究

内容

要約	ページ D-4
1. 背景	ページ D-6
1.1 背景	ページ D-6
1.2 計画及び範囲決定	ページ D-7
2. リスクの理論的枠組み	ページ D-9
2.1 危害要因特定及び用量反応.....	ページ D-9
2.1.1 非癌	ページ D-9
全身性毒性	ページ D-9
急性毒性	ページ D-9
経路-経路外挿	ページD-10
2.1.2 癌	ページD-10
米国環境保護庁(EPA) 1996 年癌リスクガイドライン	ページD-10
米国環境保護庁(EPA) が提案した癌リスクガイドライ ン	ページD-12
2.1.3 食品品質保護法(FQPA) 考察	ページD-12
2.2 暴露評価	ページD-13
2.2.1 食事性暴露(食品)	ページD-13
2.2.2 食事性暴露(飲料水)	ページD-14
2.2.3 職業性及び居住環境暴露.....	ページD-15
2.3 リスク計算	ページD-15
2.3.1 攪拌者/積載者及び散布者の職業性非癌リスク.....	ページD-15
2.3.2 食事性(食品及び飲料水)リスク	ページD-16
2.3.3 子供へのリスク	ページD-17
2.3.4 職業性及び居住環境による癌リスク.....	ページD-18
2.4 長所及び不確実性	ページD-18
2.4.1 危害要因特定及び用量-反応	ページD-18
2.4.2 食事性暴露推定	ページD-19
2.4.3 職業的及び居環境暴露推定.....	ページD-20
2.4.4 ビッグ Corpのリスク評価	ページD-20
3. 結論	ページD-20
4. データ格差に関する勧告	ページD-21

表

表1. 選択商品からの推定癌リスク	ページD-16
表2. 線形及び非線形モデルオプションの比較	ページD-17

マイテック リスク特定解析 (risk characterization)

要約

背景

米国環境保護庁(EPA)農薬部(OPP)は、連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法(FIFRA)再登録過程において、マイテック (Mitec) の人への健康リスク評価を開始した。マイテックは、田畑、果実、ナッツ及び野菜作への農業用として登録された殺ダニ剤である。FIFRA 基準によれば、マイテックに対する予備的リスク評価によって、「不当な毒性作用」の可能性が示された。そのため、OPP の科学者及び規制職員は、リスク軽減策に何が必要かを決定するという課題に直面した。これを達成するために、OPP マイテックチームは、登録者、BigCorp とリスク軽減の議論を開始した。ちょうどこれらの議論を開始した時、EPA の別の課(農薬部外)が、癌リスク評価に関するガイドライン草案を発表した。これらのガイドライン案は幾つかの科学政策の変更を導入しており、マイテックのリスク評価に著しく影響を与えた。これらの科学政策変更は、事例研究で検討する。

また、マイテックの再登録過程の間に、新規殺虫剤法が導入された。1996 年 8 月 3 日、1996 食品品質保護法(FQPA)が成立した。この保護法は既存の殺虫剤法である、FIFRA 及び連邦食品・医薬品・化粧品法(FFDCA)を幾つかの重要な点で*修正した。FQPA は、EPA に対して、農薬それぞれに「無害の合理的確実性」の安全所見を作成するように要求している。全ての源(食品、水及び居住環境使用のような)の農薬残留物への一般人の総暴露及び毒性の共通メカニズムを共有する他の農薬の農薬累積作用と同様に、農薬に対する乳幼児の特別な感度を考慮することを、FQPA は EPA に更に要求している。マイテックの再登録を続行する機関は、FQPA によって義務付けられる基準に対応するために、リスク評価を修正しなければならない。

*: 原文 This Act amends the existing pesticide legislation, FIFRA and FFDCA is some important ways. の
‘is’ → ‘in’ として訳した。

リスクの理論的枠組み

危害要因特定及び用量反応評価

OPP 危険同定評価審査委員会(HIARC)は、食事性及び職業上のリスクを評価する適切な毒性評価指標を特定する全毒性データベースを再調査した。

HIARC は、農業労働者の短期及び中期暴露によるリスクを分析するため、ウサギの発生毒性試験から母動物の体重増加減少の評価指標を選択した。ウサギ発生試験の無有害性影響量(NOEL)は 6mg/kg 体重/日で、この値を職業上リスク評価に用いた。

HIARC はまた、マイテックのげっ歯類を用いた慢性毒性試験において発がん性が示されたため、OPP 癌評価審査委員会(CARC)による、マイテックの発がん性についてのデータベースの更なる評価を推奨した。CARC は、二つの異なる委員会においてマイテックの発がん性を検討した。最初の CARC では、マイテックは発がん物質リスク評価のための EPA1986 ガイドラインに従ってグループ B2 発がん物質に分類された。これは、悪性でごくまれな腫瘍タイプである未分化空腸肉腫を発症した、ラットを用いた生物学的試験の 2 試験に基づいて分類された。2 番目の CARC は、発がん物質リスク評価に関するガイドラインのための修正案の観点から、マイテックの発がん性を評価するために招集された。ガイドラインの改正試案の方向に基づいて、CARC は、二つの方法を用いて、マイテックの癌のリスクを評価することを推奨した。

乳幼児の保護ための食品品質安全法の係数は、下記に基づき、1X に引き下げられた。(1)毒性データベースの完全性 (2)胎児期及び出生後の暴露後の感受性の増加の証拠の欠如 (3)食事性及び非食事性暴露を十分に評価する適切なデータ(現物及び代用物)の使用。

暴露評価

OPP は、計画及び調査段階の間、マイテックの主要な暴露経路として食事性暴露及び職業性暴露を特定した。食品品質保護法(FQPA)は、食品、水及び居住環境暴露からの総暴露を EPA に要求している。マイテックは、ほとんどの環境条件において地下水及び表層水に達することがないと考えられ、また、マイテック使用に関連する残留リスクは全くないため、食品からの食事性リスクのみが総合的リスク評価に含められた。職業性暴露は、FQPA の中で評価されず、総合的リスク評価に含まれていない。

OPP は、食料品店に食品流通する時点における実際の残留物モニタリングデータを提供した BigCorp のマーケット・バスケット分析調査、米国農務省(USDA)の農薬データプログラム(PDP)によるモニタリング情報、現地試験、工程分析から、潜在的食事性暴露量を推定した。OPP は、飲食物による急性及び慢性母集団補正值用量(PAD)のパーセントを推定する食事性暴露評価モデル(DEEM™)を使用して、食事性リスク分析を実施した。また、OPP は、マイテック残留物を含有する商品の食事性食物消費パターンを決定するために、1989-1992 年の USDA 個人による食品摂取の継続調査 (CSFII) の食物消費データを使用した。OPP は、代表的マイテック製品使用者である民間の生産者及び空中散布者と同様に、拡散者、積載者、及び、散布者の潜在的暴露を推定するために、主として、農薬取扱者暴露データベース(PHED)の情報をを使用した。

リスク特定解析 (risk characterization)

非癌性リスク(暴露マージン、MOE)は限られた暴露と最小限の全身性毒性に基づき、余り懸念されていなかった。MOE は、総暴露で 33~30,000 であった。アーモンドとクルミに対するマイテックの攪拌者/積載者及び散布者では、全身性毒性の MOE は 100 未満であり、彼らの暴露は短期間であつ

たとえられる。影響の重要度及び経路から経路への外挿により、更に OPP の懸念は軽減される。全身性毒性評価指標に関連する不確実性は、主に強制経口投与から経皮経路への外挿と関係している。攪拌者/積載者及び散布者は、主として経皮経路によってマイテックに暴露され、吸入経路では僅かな範囲で暴露されている。経皮吸収係数 6%を推定するために OPP が用いた方法は、いまだ薬物動態試験によって検証されていない。

食事性癌リスク及び暴露に基づく信頼度は高い。マイテックの全ての公開農業用途による総食事性リスクは、リンゴ、モモ及びブドウから小児への暴露($2.5 \times 10^{-7} \sim 9.1 \times 10^{-6}$)に伴う 1.6×10^{-5} であり、結果としてリスク懸念の大きな原因となる。ブドウ(開放型及び閉鎖型運転台)に用いる水和剤及び業務用攪拌機/積載機(開放型混合システム)については、高リスクと推定される職業性癌リスク(経皮暴露)は、 $10^{-7} \sim 10^{-4}$ の範囲であった。OPP 労働者癌リスク対応ガイドラインに基づき、 $10^{-4} \sim 10^{-6}$ の範囲での職業性癌リスクは容認することができる。OPP は、この例について最も科学的に適切なモデルであると HIARC 及び CARC が信頼している時間-腫瘍統計モデルを用いて、 Q_1^* を導き出した。登録者により推定されている代替の(より低い)癌リスクは、時間-癌に関する知見への理由の説明とならないため科学的に妥当であると考えられない。

発がん性についての証拠及び全身性毒性(体重増加の減少)についての証拠は十分である。発がん性が検証されたラットを用いた生物学的試験の 2 試験では、まれに致命的な腫瘍が観察された。異なる 3 種において、同程度の投与量範囲内で体重増加の減少がみられた。

OPP は、食事性リスク推定に対して大きな自信を持っている。残留物データ(マーケット・バスケット調査及び USDA の PDP)の二つの信頼できる情報源は緊密に一致している。ここでは OPP は、利用可能な最新調査である 1989-1992 年の USDA CSFII 調査の食物消費データを使用した。

OPP では、データ数が少ないことやデータ品質が良くないことから、多くの職業性暴露の概要については全体的な信頼性が低い。それゆえに、職業性暴露推定は、予備的であると考えべきである。

1. 背景

1.1 背景

米国環境保護庁(EPA)の農薬プログラム(OPP)オフィスは、連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法(Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA))再登録手続の下、マイテックの人への健康リスク評価を開始した。連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法(FIFRA)への 1988 年の改正は、米国環境保護庁(EPA)に対してまず 1984 年 11 月 1 日以前に初登録された全ての農薬を再登録するよう要求している。再登録は、農薬登録の基礎となる科学データベースの見直しが含まれている。連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法(FIFRA)に基づく EPA の再登録手続の目的は、①現基準に従って現在登録されている農薬の使用

により発生している潜在的ハザード及びリスクを再評価するため、②殺虫剤に必要とされているデータが満足であったかどうか、また、健康や環境への影響についての追加データの必要性があるかどうかを決定するため、そして、③殺虫剤が FIFRA の「不当な毒性影響はない」の基準を満たすかどうかを決定することである。マイテックのリスク評価が潜在的に「不当な毒性影響」を示したため、OPP 科学者及び規制職員は、どのようなリスク軽減の基準が必要とされるかを決定するという課題に直面した。そのため、OPP マイテックチームは、登録者である BigCorp とのリスク軽減の議論を開始した。ちょうど、リスク軽減交渉を開始しようとした時、別の EPA 事務局(農薬プログラム外部)が、庁に癌リスク評価基準草案を公開した。これらのガイドライン案は幾つかの科学政策の変更を導入しており、著しくマイテックのリスク評価に影響を与えた。これらの政策変更は、事例研究で議論されている。

マイテックの再登録手続の間に、新規農薬法が提出された。1996 年 8 月 3 日には、現行の農薬規制、連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法(FIFRA)及び連邦食品・医薬品・化粧品法(FFDCA)を修正する、1996 食品品質保護法(FQPA)が成立した。食品品質保護法(FQPA)では新たな規制基準を定め、米国環境保護庁(EPA)に対して、全ての農薬それぞれに「無害の適正な確実性」の安全所見を作成するように要求した。この所見を作成するため、FQPA は、EPA に対して一定の基準を検討するように要求している：(1)農薬に対する乳幼児に特異的な感度 (2)全ての源(食品、水及び居住環境使用のような)からの農薬残留物への公衆の暴露総計 (3)毒性について共通メカニズムを共有する他の農薬とともに用いられた農薬の累積影響。マイテックの再登録を続行する OPP は、(FQPA によって義務付けられている基準に対応するために、リスク評価を修正しなければならない。

マイテックは、田畑、果実、ナッツ及び野菜作物に使用される殺ダニ剤である。リンゴ、ブドウ、オレンジ、モモ、アーモンド、クルミ、綿、飼料用トウモロコシ及びミントが、米国におけるマイテック使用の 80% を占める。マイテックの家庭用(非職業上の)使用は全くない。最も使用されるマイテック製品は、水和剤及び乳剤である。BigCorp は、市場に最終的に残っている殺ダニ剤の一つであるマイテックの唯一のメーカーであり、所有者である。大きなメリットの一つは、有益なダニを殺さないという理由から、総合的病害虫管理(IPM)プログラムで使用できることである。その他の登録された殺ダニ剤は少なく、それらのいずれもが有益なダニに害を与える。

1.2 計画及び範囲決定

リスク評価を立案する際に、リスクマネージャーがどのようにリスク評価を利用するかについて、OPP が検討し、二つのオプションに焦点が当てられた：(1) リスクが危険であった場合には、リスクマネージャーは、許容されているリスクに関する政府機関の食事性及び作業者の暴露基準との適合性を確認するために、いずれか又は全てのマイテックの使用についてリスク軽減対策を講ずることができるであろう。(2) リスクが既に受容可能なリスク基準以下であった場合には、リスクマネージャーは、僅かな措置を講じるか何もしないかを選択できる。このように、OPP はマイテックの再登録を続行することができた。

計画及び範囲の決定段階で、OPP は、食事性及び職業性(攪拌者/積載者、散布者、栽培者、業務的散布者)リスクを一次リスクとみなした。摂食パターンに基づき、小児への食事性リスクは特に懸念された。また、OPP は、マイテック残留物を含む商品の食事性食物消費パターンを決定するために、1989-1992 年米国農務省(USDA)摂食量測定データを使用した。また、事例研究により示されるであろうが、最高量のマイテック残留物を含む商品は典型的な小児の食事の大部分を占める食品である。事前推定では、新鮮なフルーツ商品の暴露は、成人、1 歳未満の幼児 (授乳期間外)、及び 1~6 歳の小児に対するマイテックの総食事性暴露の 75~89% を占めていることが示された。幼児については、加工フルーツ商品への暴露がフルーツへの総食事性暴露の 82% 以上を占める。しかし、食品消費パターンに基づいた小児のマイテック暴露に対する懸念はあるが、OPP は、小児がマイテックに対して特別な感受性を示す証拠は持っていない。

OPP は、BigCorp データと統合して食事性暴露を推定したマーケット・バスケット分析調査の結果、米国農務省(USDA)の農薬データプログラム(PDP)によるモニタリングデータ、野外試験及び工程分析を基にして、食事性潜在暴露を推定した。OPP は、食事性暴露評価モデル(DEEMTM)を用いて食品リスク分析を実施し、それぞれの集団で消費される急性及び慢性の母集団補正用量(PAD)の割合を推定した。(PAD は、マイテックでは 1X とされているような、FQPA 安全係数を考慮に入れて調整した化合物に関する急性又は慢性参照容量(RfD)を熟考している。) また、OPP は全米国民に対する癌リスクの推定に DEEM モデルを用いた。OPP は、マイテックの食事性暴露の推定には、1989-1992 年の米国農務省(USDA)食品消費調査のデータを使用した。

OPP は、代表的なマイテック商品を使用する、民間栽培者や空中散布者同様、攪拌者、積載者、散布者に対する潜在的暴露を推定するために、主として農薬取扱者暴露データベース(PHED)の情報を使用した。

OPP 危害要因特定評価審査委員会(HIARC)は、食事性及び職業上のリスクの特徴を有する全毒性データベース及び適切な評価指標について見直しを行った。委員の役割は、毒性についての結論を検証し、リスク評価として適切な評価指標を選択することである。HIARC は、OPP 癌評価審査委員会(CARC)によるマイテックの潜在的発がん性についてのデータベースを更に評価することを推奨した。

マイテックのリスク評価過程の間に食品品質保護法 (FQPA) が承認されたが、OPP は FQPA がリスク評価を著しくは変更しないであろうと判断した。マイテックの幼児及び小児の保護に関する食品品質保護法(FQPA)係数は、1X に引き下げられた。加えて、居住環境暴露がなく、飲料水暴露が無視できることから、総合的リスク評価は必要ないとされた。さらに、マイテックは他のいずれの農薬とも共通メカニズムを共有するとは考えられいため、累積リスク評価は必要ないとされた。

略語

CARC	Cancer Assessment Review Committee	癌評価審査委員会
DEEM TM	Dietary Exposure Evaluation Model	食事性暴露評価モデル
FQPA	Food Quality Protection Act	食品品質保護法
HIARC	Hazard Identification Assessment Review Committee	危害要因特定評価審査委員会
MOE	Margin of exposure	暴露マージン
OPP	EPA's Office of Pesticide Programs	農薬部
PAD	Population Adjusted Dose (RfD adjusted for FQPA factor)	母集団補正值用量 (FQPA 係数調整参考用量)
PDP	USDA's Pesticide Data Program	米国農務省農薬データプログラム
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database	農薬取扱者暴露データベース
DWLOC	Drinking Water Level of Comparison	飲料水レベルの比較

2. リスクの理論的枠組み

この項は、マイテックに関するヒトの健康リスク評価の重要な情報をまとめる。

2.1 危害要因特定及び用量反応

危害要因特定評価審査委員会（HIARC）はマイテックの毒性データベースを再評価し、癌及び全身性の毒性(すなわち、体重増加の低下)がリスク評価のための重要な評価指標である一方、マイテックの腐蝕性(第 2.1.1「急性毒性」参照)のため、取扱者が急性で重度の皮膚炎を経験する可能性があるとして判定した。

2.1.1 非癌性

全身性毒性

HIARC はマイテックについての毒性データベースを評価し、農業労働者への急性(1～7 日)及び亜急性(1 週間～数か月)の暴露に伴う非癌性リスクを評価するために適切な評価指標を選択した。ほとんどの取扱者は一年に数日から数週間のみマイテックの暴露を受けるため、比較的短期間の毒性試験を再評価した。HIARC が急性及び亜急性の職業性暴露の評価指標として選択したのは、ウサギ発生毒性試験の母動物の体重増加の低下であった。無有害性影響量(NOAE)は、6 mg/kg 体重/日である。この NOAE は、別のウサギ発生試験及びラット及びビヌ慢性混餌試験の NOAE が 6～8 mg/kg 体重/日の範囲であったことにより確認されている。

急性毒性

HIARC は、急性毒性、刺激性及び経皮感作性影響に関する動物試験を評価した。委員会は、発生影響が化学物質への単回暴露から起こり得るため、発生毒性データも考慮した。マイテックは、ほとんどの半数致死量(LD₅₀)値が > 5 g/kg と、低い急性毒性を有する。マイテックは動物で皮膚及び眼刺激性物質であることが報告されており、カリフォルニアでマイテック処理された農場に再び入った農場労働者に重度の皮膚炎が起こったことが報告されている。この問題の更なる評価は、現在進行中である(第4節「データ格差に関する勧告」参照)。HIARC は、発生毒性データを含む、収集した知見についての重要性は、急性毒性評価を支持するには不十分であると決定した。

経路間の外挿

ヒトの健康リスク評価に最適な毒性試験は、経口経路によって行われる。しかし、経皮接触の方が、攪拌者/積載者及び散布者の暴露として主要な暴露である(吸入は比較的重要ではない経路であると考えられ、そのためリスクへの寄与がより少ないと考えられる)ため、OPP は異なる経路の外挿に用いる吸収係数を推定した。十分な経皮吸収試験はなかった。OPP は、ウサギを用いた 21 日間経皮毒性試験から得られた無有害性影響量(NOAE)、及びウサギを用いた経口発生毒性試験から得られた母動物の体重増加の低下に対する NOAE を比較することにより、これを行った。全身性経皮吸収係数は、次のとおり推定される:

$$\text{経皮吸収\%} \sim \frac{\text{ウサギ経口発生毒性試験全身性 NOAE} \times 100}{\text{ウサギ 21 日間経皮毒性試験全身性 NOAE}}$$

ウサギを用いたマイテックについての 21 日間経皮毒性試験では、高用量の 100mg/kg 体重/日投与で血液系の変化が見られたが、審査官はこの作用が皮膚刺激性から起こる二次的な炎症に起因すると考えた。体重増加の低下のような全身性毒性の他の徴候は、この用量では認められなかった。そのため、100 mg/kg 体重/日はウサギを用いた 21 日間経皮毒性試験の無有害性影響量(NOAE)であると考えられた。経皮吸収係数 6% は次のように算出された:

$$\text{経皮吸収\%} \sim \frac{6 \text{ mg/kg/日}}{100 \text{ mg/kg/日}} \times 100 = 6\%$$

HIARC は、経皮吸収係数 6% が、リスクを過小評価することはないという結論を出した。

2.1.2 癌

EPA の 1996 年癌リスクガイドライン

マイテックは EPA の 1986 年発がん性リスク評価に関するガイドラインにおけるグループ B2 発がん物質に分類される。OPP のリスク評価者及び OPP の CARC¹は、ラットを用いた生物学的試験の 2 試験において悪性でごくまれな腫瘍タイプである未分化空腸肉腫が示されたことを基にして、この分類を作成した。OPP は第一の生物学的試験では、発がん性及び変異原性が知られている安定剤、プロピレンオキシドが結果に影響したのではないかと懸念した。しかし、腫瘍は安定剤としてエポキシ化大豆油を使用した第二の生物学的試験で確認された。

培養ほ乳類細胞における遺伝子変異の誘発、及び暴露マウスにおける染色体切断性の証拠は、発がん性としての知見の重要性に寄与した。

BigCorp は、マイテックが、小腸(空腸)における細胞増殖の後に腫瘍を形成するという非線形メカニズムを介する発がん性物質であると提唱した。BigCorp はその主張を裏付けるため、短期細胞増殖試験を提出した。HIARC 及び CARC はこれらのデータを再調査し、それらがメカニズムについての主張を裏付けるのには不十分であるとみなした。BigCorp は 65 週間細胞増殖試験を追加して実施することを計画しており、HIARC 及び CARC はこの試験の実施要綱について BigCorp にコメントを与えた。

細胞増殖データ以外には、マイテックの腫瘍誘導の作用様式を説明するデータは OPP に提出されなかった。変異原性活性以外の妥当な作用様式が欠如していること、腫瘍タイプがまれであること、悪性度及び腫瘍の誘発がヒトに関係しないという証拠がないことから、HIARC 及び CARC は見込まれるヒトへの暴露の低用量外挿モデルが使用可能な最適モデルであると決定した。

がんの作用様式は、リスク評価において重要な意味を持っている。マイテックが非線形の作用様式を示す発がん性があり、腫瘍が一定限界用量以上になったときのみ発症するとすれば、機関はヒトの健康リスクを評価するために、非線形モデルを用いるであろう。その場合は、リスクの数は恐らくより有意に低くなるであろう（第 2.3.1 節参照）。

CARC は、最初のラット生物学的試験でのデータが用量反応の定量化に適したものであると判断した。マイテックの発がん性ユニットリスクは、 Q_1^* と呼ばれ、雄においては $1.71 \times 10^{-1} (\text{mg/kg 体重/日})^{-1}$ である。ここで、 Q_1^* はヒトにおける値と同等である。 Q_1^* は雄ラットの致死的な空腸肉腫に基づき、時間-腫瘍マルチステージモデル及び体重^{3/4} 種間基準化係数(定量化には中間にと殺された動物を含まなかった)を用いて推定される。OPP は用量関連死亡率と致死性肉腫の高発生頻度を説明するために、時間-腫瘍モデルの致死性腫瘍解析を用いた。この外挿モデルの利用は、低用量域での線形用量反応関係を前提とする。 Q_1^{*2} は、空腸肉腫の用量反応曲線の 95% 上限の傾きを表している。 Q_1^* に

¹これは、OPP 内で実施された標準的内部ピアレビューである。CARC の結論は、外部のピアレビュー機関、通常は OPP 科学諮問委員会であるが、による評価は行われていない。

² このリスクの上限推定は一般にヒトの変動性の範囲を網羅すると考えられるため、本質的に公衆衛生に関して保守的であり、またリスクを過大評価する可能性があるため米国環境保護庁(EPA)は考えた。

基づく癌リスク推定は、当局のガイドラインとしての上限リスクを見積もっている。このガイドラインは癌リスクの真の値は不明であるとするものである。

BigCorp は、米国環境保護庁(EPA)が用いたモデルとは僅かに異なる統計モデルである量子力学マルチステージモデルを用いて、別の Q_1^* として $3.2 \times 10^{-2}(\text{mg/kg 体重/日})^{-1}$ を算出した。量子力学マルチステージモデルは、死亡率の格差を説明しておらず、同じ腫瘍データから雌雄両性の Q_1^* 値の幾何平均を示す。HIARC は、死亡が悪性で致死的な腫瘍に起因するため、投与量の異なる群間で認められた死亡率の差を説明する必要があることから、この同統計モデルが不適切であると確信している。時間-腫瘍マルチステージモデルを用いる癌リスク推定は、量子力学マルチステージモデルに対して 10 倍異なっている。

EPA が提案した癌リスクガイドライン

CARC は、発がん物質リスク評価ガイドラインに提案された見直し案の指示に基づき、別の線形外挿法を用いてリスク評価を行った。CARC は、時間-腫瘍モデルを使用し、マイテックの LED_{10} (10% 有効用量の下限值、又は ED_{10})を計算した。 LED_{10} は、低用量の外挿において原点を通る直線を引くため、観察されたデータの始点として用いられる。この直線に基づくユニットリスクは、非常に Q_1^* に近い。このように、 LED_{10} の使用は、癌定量化又は見込まれるリスク推定に、有為な影響を及ぼさない。 ED_{10} に対する LED_{10} は、ガイドライン案に端を発する始点についての現在の当局の統一見解である。

BigCorp は、マイテックの独自の LED_{10} を提出した（呈示されていない）。しかし、BigCorp は CARC が上記に述べられた理由には不適當であると確信している 量子力学マルチステージモデルをデータの適合に用いた。

2.1.3 食品品質保護法(FQPA)考察

食品品質保護法(FQPA)を遵守するために、OPP は以下のことを決定するためマイテックを評価した。すなわち、幼児及び小児がマイテックに対して特別な感受性を示したかどうか、全ての暴露源(食品、水及び居住環境使用、等)からのマイテック残留物に対する公衆の総暴露量、マイテック及び毒性の共通のメカニズムを持つ他の農薬の累積作用である。

FQPA 安全係数委員会(1999)は、FQPA 安全係数が正当であるかどうかを決定するため、マイテックを評価した。委員会は、マイテックが幼児及び小児に対する感受性の増加を示さないと結論した。これは、マイテックへ子宮内暴露したラット又はウサギの胎児に感受性の増加の徴候が認められなかった、ラットとウサギを用いた出生前発生毒性試験に基づく。

OPP は、全ての残留物源からの総暴露量を決定するために、マイテックへの暴露の可能性のある経

路を評価した。当局は、マイテックが飲料水を汚染する可能性は極めて低いと結論付けた。マイテックは居住環境には使用されないので、居住環境暴露は想定されない。したがって、マイテックの総暴露量は、食品の残留物からの食事性暴露のみを算入する。OPP は、マイテックが他の農薬と構造上類似するか、又は同じ毒性学的作用を示すかを判断するため、分析を実施した。当局は、マイテックが他の現在登録されている農薬と作用の共通メカニズムを共有しないことから、累積リスク評価は必要ないと結論付けた。

2.2 暴露評価³

2.2.1 食事性暴露(食品)

連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法(FIFRA)は、全ての食品用途農薬を確認する残留物化学試験データの提供を要求している。標準データセットは、以下についての試験を含む。すなわち、(1)動物及び植物における残留農薬の特性 (2)処理された作物、加工食品、飼料、及び、食肉、牛乳、卵のような家畜食品に含まれる残留農薬の規模 (3)食品加工の間の残留農薬の低減 (4)残留物を検出する分析方法 (5)化学的同一性、である。これらのデータは、実用化に際して懸念され確立される許容範囲の残留物を決定し、全国レベルで食品中の「予想される」残留農薬を推定するために使用される。

OPP は、食品及び続いて起こる食事性暴露における残留農薬の現実的状況を提供するため、マイテックについて予想される残留物を算出した。この評価に使用するデータは流通開始時点の実際のモニタリングデータに基づいた。すなわち、米国農務省(USDA)の農薬データプログラム(PDP)からのマーケット・バスケット分析調査データ及びその後のモニタリングデータに基づいた。マーケット・バスケット及び/又は PDP データは、ほとんどの食品、とりわけ、総食事性暴露の大部分に寄与する食品に用いられた。

BigCorp は、最初に、マイテックが使用される主要農作物のマーケット・バスケット方式による調査を実施した。マーケット・バスケット調査では、スーパーマーケットで回収される残留物を測定した。その後、米国農務省(USDA)PDP は、食事性リスク評価のために明確な残留物データを地域の食品流通センターから回収した。米国農務省(USDA)PDP データにより、登録者のマーケット・バスケット調査の結果が確認された。予想される残留物は概して、利用可能である場合には、野外試験、工程分析、米国食品医薬品局(FDA)・米国農務省(USDA)モニタリングデータ、及びマーケット・バスケット調査データからのデータに基づく。したがって、HIARC は、以下に示されるマイテックの残留物データが食品に付随する実際の残留物の現実的基準であると判断した。HIARC は、これらのデータに基づく暴露リスクが過大評価ではないと確信している。以下のリストの食品は、マーケット・バス

³食事性及び職業性暴露評価の基礎に関するより詳細な情報は、マイテックについての OPP 内部検討文書(1997年5月)及びその補遺文書に記載されている。これには、食品サンプル中からの検出により認められるマイテック濃度の範囲、マイテックの攪拌者/積載者及び散布者に用いられるパラメータ、そして、PHED データベースに基づくこれら労働者のための経皮、手、総経皮及び吸入暴露に対するユニット暴露推定に関する情報が含まれる。

ケット分析調査から検出された最高値を示す食品である:

商品	% 検出	検出/サンプル計
リンゴ	31%	62/200
幼児用アップルソース	52%	103/200
レーズン	99%	197/200
モモ	30%	44/146
幼児用もも	40%	79/199

OPP は、食事性暴露を推定するために米国農務省(USDA)の 1989-1992 年の調査データを使用した。米国農務省(USDA)のデータは、各種食品の個々の成分である食品形態に換算されている。OPP は、マイテックの推定平均生涯暴露を導き出すために、様々な食品への残留物に関する情報と米国農務省(USDA)の調査の食物消費パターンとを組み合わせることによって、マイテックの食事性暴露を計算した。

OPP は、推定残留農薬の値が、全国のスーパーマーケットで見いだされた試験食品の典型的残留物を表しており、また、OPP と BigCorp の残留農薬値が一致していることから、食事性リスク評価に用いられた推定残留農薬値に非常に高い信頼性を持っている。

2.2.2 食事性暴露(飲料水)

飲料水の農薬暴露は、地下水及び表層水の汚染を通じて起こる可能性がある。米国環境保護庁(EPA)は急性(1 日)及び慢性(生涯)の飲料水リスクの両方を考慮し、それらのリスクを推定するために、利用可能な場合には、モデル化データ又は実際のモニタリングデータを用いる。EPA は、全体のリスクのうちどの程度が食品によってもたらされるかの評価と、次に比較飲料水レベル (drinking water level of comparison, DWLOC)の確定を行う 2 段階のプロセスにより、食品に混入する可能性のある処理水の最大許容量を決定する。当局は、DWLOC を、飲料水の農薬暴露に関連するリスクを捕捉する代用とみなしている。DWLOC は、食事と居住環境暴露とを同時に考慮する場合、懸念すべきレベルを超えない飲料水の最高濃度である。

OPP は、「最悪のケース」の条件下で最上位の推定を提供するスクリーニング手法である、地下水スクリーニング濃度 (SCI-GROW) モデルを、地下水のマイテック濃度推定の基礎とした。OPP は、同様にスクリーニング手法の一つである、予測ルートゾーンモデル-暴露分析モデルシステム (PRZM-EXAMS)を、表層水のマイテック濃度の推定の基礎とした。モデルはいずれも、上限値を ppb (十億分率の単位)で表す。

EPA の地下水データベースには、現在まで提出された 3,341 件のサンプルにおけるマイテックの検

出報告はない。これは、土壌中へのマイテックの下降移動を示さなかった、研究室及び現地消散試験の結果と一致する。

マイテックはほとんどの環境条件において地下水及び表層水に達する可能性はなく、マイテック使用に関連する居住環境リスクがないため、DWLOC 算出の目的には、食品による食事性リスクのみを考慮する。その上で、DWLOC は地下水スクリーニング濃度 (SCI-GROW) モデル及び予測ルートゾーンモデル-暴露分析モデルシステム (PRZM-EXAMS) モデルの結果と比較された。表層及び地下水のマイテックのモデルによる濃度は、DWLOC を超えなかった。したがって、飲料水リスクは OPP の懸念レベル以下であった*。

*原文:drinking water risk below OPP's level of concern. を drinking water risk is below OPP's...として訳した。

2.2.3 職業性及び居住環境暴露

攪拌者/積載者及び散布者に対する暴露推定は、ブドウ、アーモンド、リンゴ、モモ、オレンジ、クルミ、トウモロコシ及び綿栽培におけるマイテックの使用から推定されている。これらはマイテックを多量に使用する代表的な作物である。解析で評価される適用方法は、選択商品に使用されている主な農業上の方法であり、空気噴射(果物とナッツの収穫物)及び農作物のための地上ブーム及び空中散布 (トウモロコシ及び綿) が含まれる。OPP は、農薬取扱者暴露データベース (PHED) で使用可能な一般労働者のモニタリングデータ、及び OPP の所有するマイテックの利用状況データを使用して、マイテックに対する職業性暴露をもたらす課題を確認した。PHED は、適切な化学物質固有のモニタリングデータの代わりに使用される。PHED は、モニタリングの反復によるより大きいサンプルプールを取得するため、適切な化合物固有のデータと併用される場合もある。BigCorp はマイテックの労働者暴露モニタリング試験を提出したが、これら試験は全て低品質であった。それらは、農薬査定ガイドラインの細区分 U に基づく基本ガイドライン要件を満たさなかった。居住環境(非職業)使用又は暴露は、マイテックと関係しない。

2.3 リスク計算

2.3.1 攪拌者/積載者及び散布者の職業性非癌リスク

OPP は、発がん性以外の作用について、推定暴露が動物試験で得られた無作用量に対する近接の指標として暴露マージン (MOE) を算出している。OPP は、マイテックについて、ウサギを用いた発生毒性試験における母動物毒性の無有害性影響量 (NOAEL) 6 mg/kg 体重/日に基づいて、全身性毒性(体重増加抑制)に対する MOEs を算出した。この作用は、他の動物種における他の経口投与試験においても認められた。OPP は、ラベルに表示された最大散布量を用いている攪拌者/積載者及び散布者に対する MOE を報告した。OPP は、吸入及び経皮暴露については MOE を別途報告した。吸入による吸収は 100% であると考えられ、経皮暴露では 6% 吸収され则认为られている。

MOE は、次式を用いて計算されている:

$$\text{MOE} = \frac{\text{無有害性影響量(NOEL)} (\text{mg/kg 体重/日})}{\text{暴露}(\text{mg/kg 体重/日}) \times \% \text{吸収}}$$

マイテックの MOE は、総暴露で 33~30,000 の範囲であった。攪拌者/積載者又は散布者に対する低い MOE(<100)の適用には、アーモンド及びクルミが含まれた。湿性粉末製剤にマイテックを使用している攪拌者/積載者には、アーモンドで 75、クルミで 58 の MOE(総暴露で)が適用された。栽培者(攪拌者/積載者/散布者)には、以下の暴露シナリオ下のアーモンド及びクルミに低い MOE(<100)が適用された。ここで、湿潤性粉末/屋根なし運転手台及び湿潤性粉末/閉鎖型運転手台。アーモンド及びクルミのための最高量では屋根なし運転手台での空気噴射によるマイテック散布は、ラベル制限によって、できないことになっている。これが、他の状態で、栽培者の MOEs<50 と関係する可能性のあるシナリオである。

HIARC は非癌リスクについては、MOE が 100 未満ではあるが、最も利用可能な暴露データに基づいて全般的に懸念が低い。攪拌者/積載者及び散布者は、二つの作物、アーモンド及びクルミで、全身性の毒性の MOE が 100 未満である。これらの作物について、一日当たり扱われた平均農場経営規模及び平均栽培面積に基づいて、マイテック暴露は短期間であると考えられる。HIARC は、短期又は間欠暴露のマイテック全身性毒性評価指標を支持していない。作用の重症性と経路間外挿により、アーモンド及びクルミの農薬散布に伴うマイテック暴露による潜在的全身性作用に対する HIARC の懸念は更に低くなっている。

2.3.2 食事性(食品及び水)リスク

OPP は、低用量外挿モデルを用いて、マイテックの食事性癌リスクを推定した。癌リスク推定には、典型的なマイテック適用量を用いる。全ての公開された使用による食事性リスクは、 1.6×10^{-5} である。この総食事性癌リスクは、次式を用いて、各職品について計算される全癌リスクの累計である:

$$\text{追加癌リスク} = Q_1^* \times \text{推定残留濃度 (ARC)}$$

$$\text{雄ラットの空腸肉腫に基づき } Q_1^* = 1.71 \times 10^{-1} (\text{mg/kg 体重/日})^{-1}$$

また、ARC は予測残留物と食物摂取に基づき各食品ごとに計算される。

幾つかの食品、すなわち、リンゴ、モモ及びブドウは、リスクをもたらすと考えられた。以下の表 1 は、これら個別の商品による食事性リスクを表す。表 2 は、線形及び非線形癌リスクモデルからの総食事性リスクの比較を表す。

表 1. 選択商品からの推定癌リスク

商品	癌リスク推定	コメント
リンゴ、合計	9.1×10^{-6}	全リスクの主要原因食品 高使用率、小児の一般的食品
新鮮	6.1×10^{-6}	
調理/缶詰	2.4×10^{-6}	
ジュース	6.0×10^{-5}	
もも、合計	2.5×10^{-6}	全リスクの主要原因食品
ブドウ、合計	1×10^{-6}	全リスクの主要原因食品 小児の一般的食品
ワイン/シェリー	4.4×10^{-7}	なし
レーズン	2.5×10^{-7}	小児の一般的食品

表 2. 線形及び非線形モデルオプションの比較

低用量での 線形反応	モデル	推定リスクユニ ット	推定全食事性リ スク	モデルの使用を 支持する団体
「1 ヒット」単回 暴露が一連の癌 発症誘導の引き 金となり得る	時間-癌 マルチステージ/ Q_1^*	0.171	1.6×10^{-5}	USEPA
	量子力学マルチス テージ/ Q_1^*	0.032	2.9×10^{-6}	BigCorp
	時間-癌マルチス テージ LED ₁₀	0.160	1.5×10^{-5}	USEPA, 1996 年癌ガイド ライン案
非直線 癌は限界用量以 上暴露したとき に発症する	暴露マージン (MOE)	無有害性影響量 (NOAEL)= 4 mg/kg 体重/日	MOE > 40,000 (影響なし)	BigCorp

米国民におけるマイテックの修正全食事性癌リスクは、 1.6×10^{-5} であった。OPP はこの推定が、実際の残留物データ、最新の米国農務省(USDA)食物消費量データ、まれな腫瘍タイプに基づく Q_1^* 、及び科学的に妥当な用量反応外挿に基づくため、非常に高い信頼を持っている。

2.3.3 小児へのリスク

マイテック残留物が、リンゴ、レーズン及び大量に小児によって消費される他の食品に高く検出されているため、OPP は、小児への潜在的リスクをとりわけ懸念した。現時点では機関には、小児の癌リスクに対応する適切な方法がない。OPP のリスクマネージャーに、マイテックへの短期暴露によ

る小児への潜在的癌リスクについての情報を提供するために、大まかな評価が実施された。前述のとおり、OPP は小児がマイテックに特別な感受性を示すという証拠を持っていない。したがって、OPP は、マイテックは小児でも成人と同様の発がん性を有するであろうと考えた。OPP は、マイテック残留物が1年まで食糧供給に残存する場合としては、マイテックへの単年暴露から小児への癌リスクを推定した。(小児へのリスクは次のアプローチにより計算された。すなわち年間リスクをそれぞれの下位集団の暴露に従って計算した。一年当たりのリスクを推定するために、このリスクを70年で割った。) 様々な年齢の授乳児及び非授乳中の乳幼児と小児の食物消費量の値を使用して、これらのリスク推定が算出された。小児の食物消費パターンは生涯にわたって同じであると仮定し、それぞれの下位集団の年間食事性リスクは、生涯70年以上としてならし計算された。同様のアプローチがエイラー (alar:果樹に散布される成長調整のための科学物質) による子供への食事性癌リスクを計算するために用いられた。

マイテックの1年間の暴露による小児の癌リスクは 10^{-6} の範囲であると推定された。

2.3.4 職業性及び居住環境による癌リスク

居住環境(非職業の)暴露はないため、マイテック使用に関わる居住環境リスクはない。しかし、経口及び経皮暴露を介するリスクはマイテックの職業的使用に関係しており、攪拌者/積載者及び散布者の暴露シナリオについて、吸収係数が経路間外挿に関して推定された(2.1.1 節参照)。

職業的癌リスク(経皮暴露)では、ブドウ(屋根なし及び閉鎖型運転手台)に水和剤を用いる栽培者及び空中噴霧機(開放式混合システム)を保持する職業的攪拌者/積載者に推定最高リスクが伴っており、それは、1000 万分の1(10^{-7})から1 万分の1(10^{-4})までの範囲である。これらのリスクは、OPP の取扱い労働者の癌リスク対応方針に記載の許容リスク($10^{-4} \sim 10^{-6}$)範囲内である。OPP は、 Q_1^* 値を使用して職業的癌リスク推定を次のとおりに計算した:

$$\text{追加癌のリスク} = Q_1^* \times \text{LADD}$$

Q_1^* = $1.71 \times 10^{-1}(\text{mg/kg 体重/日})^{-1}$ は、雄ラット(経口生物学的検査)における空腸肉腫に基づいて定められた。

LADD = 生涯平均一日用量、取扱い労働者の暴露の典型的適用率、生涯70年(35年職場生活として)でならし計算される。6%経皮暴露として調整される。

2.4 長所及び不確実性

マイテックのリスク評価には、毒性及び暴露データの存在、データ格差、及び科学的知見の格差に基

づく長所と不確実性の両方が含まれる。評価は、以下に関して標準的な仮定を加えている。すなわち、ヒトの体重、職場生活、種間及び種内不確実性(安全性)因子、他の暴露条件である。種間外挿、及び暴露については、癌リスクの推定では生涯にわたって比例配分した。HIARC は、経路間外挿に関して仮定を追加した。

2.4.1 危害要因特定及び用量-反応

発がん性評価指標については、既存の証拠は十分である。ラットの生物学的検査の 2 試験及びまれで致命的な腫瘍タイプ(空腸の未分化型肉腫)により、発がん性が確認された。CARC は、マイテックをグループ B2 のヒトへの発がん物質である可能性が高い物質と分類した。HIARC 及び CARC は癌の用量反応評価(Q_1^* 及び ED_{10})を用いた統計モデルに高い信頼を持っている。 Q_1^* は、当局の標準ガイドラインである用量反応曲線の 95% 信頼限界である。実際の発がん性は、この値を用いた推定より相当程度少ないと思われる。OPP は、げっ歯類を用いた生物学的検査における用量に関する死亡率の問題に生物学的所見を組み込むため、時間-腫瘍統計モデルを用いる Q_1^* を導いた。HIARC 及び CARC は、このモデルが該当する特別の場合に対して科学的に最も適切なモデルであると確信している。BigCorp は、作用の潜在的な非線形様式を提案したが、データベースはこの主張を支持していない。カリフォルニア環境保護局及びカナダ保健省は、データの米国環境保護庁(EPA)の解釈に賛同している。

全身性の毒性評価指標(体重増加抑制)の証拠も強固である。3 種の動物(ラット、ウサギ及びイヌ)において同程度の用量範囲でこの影響が認められた。ラット及びイヌを用いた慢性混餌試験及びウサギを用いた発生毒性試験(強制経口)では、体重増加の減少に基づいて、無毒性量(NOEL)は、全動物種の最小有害影響量(LOEL)を伴う 4-6 mg/kg 体重/日の範囲であった。

マイテックの推定暴露シナリオの全身性毒性評価指標についての妥当性には不確実性がある。HIARC は、この評価指標は一日の間欠暴露には関係がないと確信している。HIARC は、ヒトの暴露レベルでこの影響を受けるには、反復暴露でなければならないと確信している。ラベル上で指定された割合でマイテックを使用する栽培者は、1 回の処理当たり 1~5 日、1 シーズン当たり 2~12 日暴露されるであろう。暴露時間は、農場規模及び害虫問題の重大性によって変わる可能性が高い。業務的散布者は、特定の作物及び害虫に関して処置ウィンドウ (treatment window) 全体に暴露する可能性がある。

全身性毒性評価指標に関係する不確実性の追加領域は、経路間外挿である。全身性評価指標を支持するために使用されるほとんどの毒性データは、強制経口投与又は混餌投与による試験である。試験担当者は、リスク評価に使用するウサギの発達試験に強制経口投与を採用した。しかし、攪拌者/積載者及び散布者は、マイテックの暴露を経皮及び吸入経路によって受ける。強制経口投与と関連する瞬時大量投与 (bolus) 効果、経路、経皮暴露で見られる局所刺激性及び他の要因により、投与経路間の吸収及び薬物動態に有意な差がある可能性が高い。考慮すべき別の問題は、影響の重要度である。

体重増加の減少は、比較的軽い有害影響である。

2.4.2 食事性暴露推定

OPP は、この食事性リスク推定に極めて高い信頼を置いている。残留データの二つの信頼性の高い調査(マーケット・バスケット調査及び米国農務省(USDA)'s PDP)からの情報は緊密に一致している。OPP は、調査に利用可能な最新調査である 1989-1992 年の米国農務省(USDA)CSFII 調査の食物消費データを使用した。OPP の分析は、幼児と小児の食事の農薬についての全米科学アカデミーの 1993 年の報告によって推奨されている、適切に設計されたマーケット・バスケット調査に基づいている。全体として、マイテックの例はこれまでに機関で実施された最も微細な食事リスク評価の一つである。

2.4.3 職業的及び居住環境暴露推定

OPP は、反復回数が少ないこと、及び/又は、データ品質が拙劣であることのため、多くの職業性暴露シナリオには全体的に信頼が低い。マイテックは居住環境(非職業の)での使用はない。

職業性暴露推定は、多くの理由で予備的であると考えべきである。OPP は、職業性暴露評価を主要な作物及び適用方法に限定した。評価された多くのシナリオについて、PHED 暴露推定は、反復回数が少ない、及び/又は、データ品質が拙劣であるデータセットに基づいた。中程度又は高度の確信度を持った暴露シナリオには、液体製剤の開放系での攪拌、閉鎖形運転台による噴霧作業及び空中噴霧が含まれる。

OPP は、与えられた一日で扱える最大エーカーに基づいて、業務的農薬散布者(空中噴霧)の暴露推定を行った。業務的散布者が一年当たり散布する平均エーカー数についての情報は得られなかった。害虫駆除実施についての利用可能な最新情報によると、マイテックは生育期に 3 か月まで使用される可能性がある。したがって、癌リスク推定及び癌リスク評価のための生涯平均一日用量は、二つのシナリオについて推定した。すなわち、トウモロコシ及び綿花については、1~3 日 /年又は 3 か月間 5 日 /週のどちらかである。初めのシナリオは生涯暴露の過小評価であり、後者は過大評価である可能性がある。

2.4.4 BigCorp のリスク評価

1993 年に、BigCorp は、総合的なアメリカ住民の食事性リスクが 1.53×10^{-6} から 9.25×10^{-10} であり、職業上のリスクが 10^{-5} の中央値から 10^{-9} の範囲であるとした、食事性及び職業的リスク評価を提出した。しかし、BigCorp は、庁が使用したものとは有意に異なる仮定を用いた。BigCorp は、異なる Q_1^* 、異なる残留値、及び、異なる食物分析法(残量許容量評価システム又は TAS)を使用した。さらに、BigCorp は現行の食事性リスク評価に記載されている多くの仮定に反論した。しかし、OPP は、これらの仮定の相違点を内部で長い間議論しており、EPA の科学者がマイテックの食事性癌リ

スクに利用可能なデータについて、庁の立場を強く支持すると確信している。

3. 結論

マイテックの評価は、不確実性に対処するために使用される仮定について多くの選択肢がある場合の結果である。全てのリスク分析では、選択肢が組み合わされる範囲がある。OPP がマイテックに適切であると考えた選択肢のうち、職業性暴露では労働者に最大及び最小の両方のリスク推定を与えている。推定リスクのこの評価においてなされた選択肢の最良の混合に対する我々の判断は、子供の食事性癌のためであり、それは、計算されたリスク推定に基づく価値判断であり、その自発性を含む職業的リスクの政策検討であり、また、食事性と取扱者の暴露データの質の相違である。

マイテックの全ての公開農業用途による総食事性リスクは、リスク懸念の主要な原因である、リンゴ、モモ及びブドウ($2.5 \times 10^{-7} \sim 9.1 \times 10^{-6}$)の小児への暴露に伴い 1.6×10^{-5} である。職業的癌リスク(経皮暴露)は、ブドウ(開放型及び閉鎖型運転台)への水和剤散布及び業務的攪拌者/積載者(開放型混合)に対して推定された高リスクを伴い、 $10^{-7} \sim 10^{-4}$ の範囲である。 $10^{-4} \sim 10^{-6}$ の範囲での職業的癌リスクは、OPP 取扱者癌リスク対応方針に基づいて容認可能である。

食事性癌リスク及び暴露の根拠の信頼性は高い。職業性暴露推定は、予備的であると考えられる。登録者によって推定された代替の(より低い)癌リスクは、それらが時間-癌の情報を適用していないため、科学的に有効であるとは考えられない。非癌リスク(暴露マージン、MOE)は、限られた暴露と全身性毒性が軽微であることから余り懸念されていない。

マイテックのリスク評価の過程で食品品質保護法(FQPA)が承認されたが、FQPA はリスク評価をほとんど変更しなかった。前述のとおり、乳幼児及び小児の保護のための FQPA 係数は、マイテックについて 1X に削減された。加えて、居住環境暴露がなく、水暴露が無視できるとして、総合リスク評価は必要ないとされた。さらに、マイテックはいかなる他の農薬とも作用の共通メカニズムを共有すると思われず、したがって累積リスク評価は必要がないとされた。

4. データ格差に関する勧告

4.1 BigCorp は、マイテックが小腸(空腸)での細胞増殖の後で腫瘍を形成するという非線形メカニズムを介した発がん性物質であると主張している。この主張を立証するため、BigCorp は、65 週間細胞増殖試験を実施することを計画している。閾値(腫瘍形成のための非線形メカニズムを示す)が証明される場合は、庁は、リスク懸念を有為に変更し得る異なるモデルを用いることを考慮する可能性が高い。

4.2 皮膚透過推定には、科学的に認められている方法として一般的使用に使用されている経口及び経皮の無有害性影響量(NOAE)の比の確認と同様に、経皮吸収が 6%という仮定を検

証するために薬物動態データが必要である。

- 4.3 マイテックが使用される主要作物と農業従事者が使用する散布方法について、質の高い職業性暴露データが必要である。
- 4.4 マイテックの腐蝕性についての懸念に基づいて、マイテックが散布された畑に再び入る農業従事者が経験する暴露については、防護具の妥当性も含めた追加調査が必要である。

別添E

ミドロジアン事例研究

Multimedia Planning and Permitting Division

U.S. Environmental Protection Agency

Region 6

1445 Ross Avenue

Dallas, TX 75202

December 1998

目次

要旨	E-3
1. 背景.....	E-6
1.1 適用対象と目的.....	E-6
1.2 試験地域の特徴.....	E-7
1.3 スーパーファンド法との背景.....	E-7
2. リスクの理論的枠組み	E-8
2.1 暴露評価.....	E-8
2.2 危害要因特定、用量反応、リスク推定.....	E-10
2.3 限界及び不確実性.....	E-12
2.3.1 排出率.....	E-13
2.3.2 暴露パラメータの不確実性.....	E-14
2.3.3 ISCSTDFT大気モデリングの限界.....	E-15
2.3.4 暴露シナリオに伴う不確実性.....	E-15
3. 結論.....	E-15
4. データギャップに関する提言	E-18
5. 引用文献.....	E-19

地図1	E-25

表

Table 1. 全ての発がん性化学物質に関する総合がん罹患リスク（直接及び間接的）	E-10
Table 2. モデルによる濃度と実測濃度の比較	E-16
Table 3. 地点3における単位沈着速度と大気中濃度の比較	E-17
Table 4. 排出率の比較	E-17

ミドロジアン累積リスク評価リスク特定解析 (risk characterization)

要旨

背景

環境保護庁 (EPA) 第6管区は、資源保全再生法 (RCRA) の許認可手続の裏付けとして、またダラス・フォートワース大都市圏の約30マイル南にあるテキサス州ミドルトンにあるTexas Industries (TXI)のセメント窯で認可された有害廃棄物の焼却に関する市民の懸念に応えるべく、リスク評価を作成した。製鋼会社1社と別のセメント製造会社2社が近接していることから、第6管区は4棟全ての工業施設からの排出をリスク評価に含めた。Chaparral Steel CorporationはTXIの0.7マイル南西に位置し、またNorth Texas Cement CompanyとHolnam Cement CompanyはそれぞれTXIから4及び5マイル北東に位置している。研究対象地域はTXIから南へ3マイル、東へ3マイル、西へ6マイル、また研究対象地域へ飲料水を供給しているジョープール湖 (Joe Pool Lake) に向かって北へ8マイルにまで及ぶ。

TXIの約3マイル北東に位置するミドルトン市街 (人口約5,100) を除いて、研究対象地域の土地利用は主に農業関連であり、多少の工業開発を含む。この地区は数件の小規模な畜牛事業 (cattle operation) と農村宅地造成の拠点となっている。この地域にある住居の多くには庭がある。ジョープール湖に加えて、この地域には土壤保全サービス公社 (SCS) Lake 9と10として知られる二つの私有湖がある。

リスクの理論的枠組み

暴露

リスク評価は、3社のセメント会社と1棟の製鋼所からの排出に起因する直接暴露 (すなわち飲料水摂取及び吸入) 及び間接暴露 (すなわち食料摂取) に関するスクリーニングレベルのリスク推定の概観を提供する。有害廃棄物焼却施設でのスクリーニングレベルのリスク分析の手引の草案 (draft *Guidance for Performing Screening Level Risk Analyses at Combustion Facilities Burning Hazardous Wastes*) (U.S. EPA, 1994)において提案されているとおり、リスク監査員は自給自足農業者、成人の居住者、子供の居住者、及び自給自足漁業者の4種類の暴露群タイプを想定した。各径路に関する全体のリスクは、どの汚染物質がどの地点で最も早い速度で沈着したか、あるいはどの環境大気中の位置において高濃度で存在したかによって異なる可能性があることから、リスク監査員は各汚染物質の媒体中最高濃度が検討されたことを確認するため、各暴露シナリオにつき複数のレセプターの配置を検討した。

EPAは、吸入、偶発的な土壌の摂取、及び飲料水経由 (表面水摂取による) の直接的なヒトの健康への潜在的影響、並びに食物連鎖経由のモデル化された沈着及び体内への摂取による間接的なヒトの健康への潜在的影響の可能性を推定するための最新情報を評価した。施設周辺地域へ供給される飲料水の水源がジョープール湖ただ一つであることから、この水源由来の汚染飲料水経路の暴露は全てのシ

ナリオで検討された。

四つの事業由来リスクの主な発生源は、各施設関連の排出率と単位複合沈着（unit-combined deposition）と大気中濃度を比較することにより評価された。本分析で用いられた間接大気暴露モデルは、生物濃縮され、環境中に持続する化学物質に関する重要な様々な暴露径路に対処するためにEPAが推奨する唯一の大気拡散沈着モデルである。

影響及びリスク推定

懸念される規制レベルを超えるがん罹患リスクは特定されなかった。最も顕著な理論上のがん罹患リスクはSCS Lake 9及び10で漁獲された魚の摂取から生じると考えられ、ヒ素はそのリスクのうち最大で80%に寄与する。

理論モデル並びに控えめなモデル（conservative modeling）に基づいたリスク評価の結果から、飲料水中のアンチモン並びにSCS Lake 9及び10で漁獲された魚の摂取によるカドミウム及び水銀への暴露が原因となる非がん性健康障害の可能性が示された。しかしながら、実際の現場データ（居住及び出漁区域近くの土壌並びに水試料に関して）は、これらのモデルが汚染物質の本源であるアンチモン及びカドミウムの媒体中濃度を過剰に予測したことを示した。この過剰に予測された媒体中汚染物質濃度が、理論上の非がん性健康影響の可能性を引き起こした。

第6管区は、水銀の潜在的リスクに関して米国規制措置を採る根拠を何ら見いださなかった。リスク評価で予測された境界ぎりぎりの潜在的影響は、この化合物に関するリスクの控えめな推定（conservative estimate）を示している。また、水銀の実測媒体中濃度は米国の水銀のバックグラウンド濃度の範囲内にあった。それに加えて、テキサス州天然資源保護委員会（TNRCC）は、1995年にミドロジアン地域の水銀濃度が、地元や米国バックグラウンド濃度と同等かそれ以下であることを発見した。

質の高い化学物質特異的な排出率の欠如は、このスクリーニングレベルのリスク評価に付随する不確実性の最も大きな要因の一つである。もう一つの全般的な不確実性の最大要因の一つは、製鋼所に関する排出の化学物質特有の配分（compound specific allocation）は、製鋼所のバグハウスダスト中の汚染物質濃度と同等の濃度がバグハウスと漏洩排出（fugitive emission）に含まれているとの前提に基づいていることである。それとは別の不確実性のある領域は、標準的なEPAデフォルト値を分析に用いることに関係する。そこには、吸入及び摂取率、体重、暴露期間及び頻度が含まれており、これらは大抵のEPAリスク評価に用いられている。これらの変数に関して暴露パラメーター確率分布ではなく一点推定（single-point estimate）を用いることにより、結果に最大で2倍から3倍の違いを生じる可能性のある変動性を無視することができる。

これらの不確実性を考慮に入れると、スクリーニングレベルのリスク評価に関する結論はがん罹患リ

スクがないというものであった。控えめではあるが規制レベルを超す非がん性健康影響の可能性もあるにもかかわらず、理論モデルから暴露の程度が潜在的な非がん性影響の閾値レベルと同等かあるいは若干上回るものになると推定された。アンチモンとカドミウムに関連した理論上の非がん性健康影響の可能性の大部分は製鋼所から生じたものであり、セメント製造施設からのものではなかった。懸念されるアンチモン、カドミウム、水銀からの理論的な暴露は「境界域」にあった（閾値と同等、又は僅かに閾値を超えた）。さらに、第6管区は代替手法あるいは情報を用いることで推定リスクが減少すると考えており、結論を固めた。最後に、閾値を超える暴露を生じさせるとされる汚染物質の実測濃度は、媒体中ではモデルによる予測濃度よりも低い濃度で存在しているようである。

1. 背景

1.1 適用対象と目的

環境保護庁（EPA）第6管区は、テキサス州ミドルトンの市民によって表明されたTexas Industries (TXI) が所有するセメント窯での有害廃棄物の焼却案に関する懸念に応じて、リスク評価を実施した。TXI は、テキサス州天然資源保護委員会（Texas Natural Resources and Conservation Commission）に対して有害廃棄物焼却の資源保全再生法（RCRA）による許可を申請した。市民は主にTXIからの大気放出並びに近隣にある他のセメント窯2 棟及び1 軒の製鋼所由来の排出による累積的な健康影響を主に懸念していた。リスク評価の過程において市民は第6管区に対し、ダイオキシンの母乳を介した乳幼児へのリスク、また1995年12月にタイヤ破砕施設で起きた廃タイヤ火災による乳幼児へのリスクの考察も同様に要請した。

このリスク特定解析（risk characterization）はセメント会社3社及び製鋼所1棟からの排出に起因する直接的（すなわち飲料水摂取及び呼吸）及び間接的（すなわち食料摂取）な暴露に関するスクリーニングレベルのリスク推定の概観を提供する。リスクスクリーニング公文書である「ミドロジアン累積リスク評価」（*Midlothian Cumulative Risk Assessment*）は、第6管区のマルチメディア企画許可課（Multimedia Planning and Permitting Division）に属する監査員によって作成された。第6管区は、EPA の「有害廃棄物焼却施設でのスクリーニングレベルのリスク分析の手引」の草案（*draft Guidance for Performing Screening Level Risk Analyses at Combustion Facilities Burning Hazardous Wastes*）(1994)に概説されている手法に則って推定を作成した。

リスク監査員は燃焼資源に関連する排出を施設固有の排出率、排気筒特性（stack characteristics）、及び施設周辺の代表的なレセプターの配置（receptor location）を用いてモデル化した。検討されたレセプターの種類（暴露群）には成人及び子供の居住者、自給自足農業者、並びに自給自足漁業者が含まれる（これ以上の議論は第2.1節を参照のこと）。

リスク特定解析（risk characterization）で提示されたリスクの推定は、リスク評価に用いられたモデル特有の不確実性並びにモデルに用いられたデータの不確実性によって制限されたものとなってい

る。第6管区は不確実性を最小限に抑える以下の試みを行った。

- a.) テキサス州天然資源保全委員会（TNRCC）が収集した現地特有データの評価及び組み込み
- b.) 各施設由来の実測大気排出率の要請
- c.) 固有の排出率が提出されるまでは類似施設で実施された試験に基づいて排出率を推定
- d.) 施設に関して提供されたデータをその他の情報源と比較し、全体的な妥当性を評価

最終的なリスク評価報告書は、テキサス州天然資源保全委員会（TNRCC）によるTXIの有害廃棄物焼却許可の整備を裏付けるために、TNRCCへ提出された。また、報告書の結果は関係する市民団体、市長及び業界代表者にも提供された。

1.2 研究対象地域の特徴

ミドロジアンはダラス・フォートワース大都市圏の約30マイル南に位置する。研究対象地域はTXIの8マイル北、3マイル南、3マイル西、6マイル東にまで及ぶ（地図1）。Chaparral Steel Corporation (CSC) はTXIの0.7マイル南西に位置し、またNorth Texas Cement Company (NTCC)とHolnam Cement CompanyはそれぞれTXIから4及び5マイル北東に位置している。

研究対象地域は標高がTXIの南方では海拔約800フィート、またジョープール湖の北方では海拔約500フィートに至る小さな丘と谷で特徴付けられる。風向きは主に南からである。

TXIの約3マイル北東に位置するミドルトン市街（人口約5,100）を除いて、研究対象地域の土地利用は主に農業関連であり、多少の工業開発を伴う。この地域は数件の小規模な畜牛事業（cattle operation）と農村宅地造成の拠点となっている。数回の現地査察の際、この地域の住居の多くには庭が見られた。

ジョープール湖（表面積約7,600エーカー）のほかにもこの地域には土壤保全サービス公社（SCS）Lakes 9と10（合計表面積は約84エーカー）として知られる二つの私有湖がある。SCS Lake 9と10はそれぞれCSC/TXI複合施設から約2~3マイル北西と北に位置し、また宅地造成の現場にとっても近い。

1.3 スーパーファンド法の背景

EPAはスーパーファンドプログラムにおいて、1万分の1から100万の1の幅をもつ過剰許容生涯がん罹患リスクの理論値を設定した。この範囲は 1×10^{-4} から 1×10^{-6} とも表される。つまり、 1×10^{-6} のリスクとは、このリスク評価で調査された四つの施設由来の排出への暴露を生涯にわたって受けた結果、100万人に一人ががんに罹患することを意味する。スーパーファンドプログラムにおいて、理論リスクが 1×10^{-6} を上回る場合、EPAは現状での是正処置（汚染除去）実施の必要性を検討しなければならない。EPAは通常、算出された過剰がん罹患リスクが 1×10^{-4} を上回った場合、その現場での是正措置

を要求する（1万人の人口集団に1件の過剰がん罹患ケースが起こり得る）。

非発がん性汚染物質に関する関心の度合いは、ハザード比（HQ）又はハザード指数（HI）を計算することで求められる。HIとは、同じ標的器官に影響を与える複数の化学物質のHQの合計である。HQ又はHIが同等あるいは1の値を超える場合、現状の汚染物質への暴露の可能性の懸念がある。EPAは一般的には、暴露を受けると合理的と考えられるヒトに関してはHQとHI値が同等あるいは僅かに1.0よりも大きい場合に、現場での是正措置を採る必要性があると考ええる。EPAは通常、HQあるいはHI値が大きく1を上回る場合に、是正措置を要請する。

2. リスクの理論的枠組み

2.1 暴露評価

今回のスクリーニングレベルのリスク評価で検討された4種類の暴露群は「有害廃棄物焼却施設でのスクリーニングレベルのリスク分析の手引」の草案（*draft Guidance for Performing Screening Level Risk Analyses at Combustion Facilities Burning Hazardous Wastes*）（U.S. EPA, 1994）に提案されているとおり、成人及び子供の居住者、自給自足農業者、並びに自給自足漁業者である。各暴露シナリオで検討された暴露群は、排出源由来の汚染物質への暴露を粒子及び蒸気の吸入、葉菜（*above-ground vegetables*）の摂取、偶発的な土壌の摂取、並びに飲料水の摂取経由で受けたと仮定された。暴露群は主に特定の食品の摂取に関して異なっていた。具体的には、自給自足農業者のみが汚染された牛肉及び牛乳を摂取していたと仮定され、一方、自給自足漁業者のみが汚染された魚類を摂取していたと考えられた。施設周辺地域へ供給される飲料水がジョーポール湖から引かれていることから、飲料水経由の暴露は全てのシナリオにおいて検討された。

暴露群間の主要な違いは摂取された食品の量の違いによるが、その他の相違点も存在する。土壌及び葉菜の摂取率、並びに大気の吸入率は成人と子供の間で異なる。暴露期間も相違点の一つである。成人居住者及び漁業者は30年間、自給自足農業者は40年間、また子供は6年間にわたって汚染物質への暴露を受けていたと仮定された。

リスク評価で検討された三つの水塊は、ミドロジアンへの訪問時に収集された情報に基づいて選出された。これらの水塊—ジョーポール湖、SCS Lake 9、及びSCS Lake 10—並びにそれらの流域は魚類が生息するのに十分に大きく、またその場所柄により施設からの排出による影響を最も受けると考えられた。三つの水塊に関連した流域を明確にするため、また水塊及び流域の表面積を推定するために、米国地質調査所（USGS）の地形図が用いられた。

テキサス州保健局によると、ジョーポール湖はミドロジアン市の主要な飲料水源であり、そのためモデル化の取組にはそのような形で用いられた。SCS Lake 9と10の流域はジョーポール湖流域の支流であり、コットンウッド小川（Cottonwood Creek）とソーブ小川のニュートン支流（Newton Branch of Soap

Creek)の一部を含む。SCS Lake 9と10の流域が生活権漁業を支えるのに十分であるという仮定は、これまでに二つのSCS Lakeのみで生活権漁業を支えることができるのか否かが明らかにされてこなかったため、控えめに見積もっている。さらに、二つの湖は私有湖であり、またSCS Lake 10に至っては「立入禁止」の看板が掲げられている敷地にある。

汚染物質は四つの施設から1日24時間、1週間毎日、1年365日にわたって排出されていると推定された。EPAによる大気拡散モデルであるISCSTDFT（産業発生源複合物（ISC）モデルの短期版）が大気中の汚染物質の周辺地域への移動を推定するために用いられた。土壌は大気中の粒子や蒸気の湿性沈着及び乾性沈着によって汚染されるものと考えられた。ヒト及び動物が摂取する地上植物は、粒子の植物上への沈着、蒸気相汚染物質の植物への移行、また根を経由した土壌及び水に含まれる汚染物質の取り込みによって汚染されるものと考えられた。牛肉及び牛乳は、ウシの汚染された飼料、サイレージ、穀物、及び土壌の摂取によって汚染されるものと考えられた。魚類及び飲料水源は表面流出及び水塊への粒子の直接的な沈着によって汚染されるものと考えられた。

地図1は、推定の構成物質特有の排出率に基づいたモデルによって作成された最大大気中濃度（D、E、F）並びに複合沈着（combined deposition）（A、B、C）を示した地点を示す。各化学物質群に関して、これらの地点は大抵その化学物質を最も高い割合で排出している施設の近くに位置していた。地図1には、モデルの指示どおりに評価される予定の場所特異的なレセプターの概略位置（A₁、B₁、C₁）も示している。この地域の土地利用に関する地図に基づき、自給自足農業はC₁においては合理的な土地利用ではなく、そのため自給自足農業者に対するリスクはC₃地点で表される北部にある農業地域において算出された。

理論上のワーストケースのリスクを推定するのではなく、第6管区は施設による影響を最も受けやすいと考えられる複数の住居及び農場を特定した（現地視察による）¹。3か所の場所特異的（site-specific）な居住者、自給自足農業者、及び自給自足漁業者がモデル分析に用いるため特定された（表1）。各径路の総合的なリスクはどの汚染物質が最も早く沈着したか、あるいはどの環境大気中の位置（ambient air location）に高濃度で存在しているかによって異なることから、各汚染物質の最大濃度が取り入れられていることを確実にするために3地点の各暴露群が検討された。居住者A₁及び自給自足農業者A₁、居住者B₁、並びに居住者C₁及び自給自足農業者C₃らはそれぞれ複合沈着物A、B、Cが最大濃度であった地点に最も近く位置していた暴露群である。住居A₁、B₁、C₁に住んでいると思われる暴露群は成人及び子供の居住者並びに自給自足漁業者を含んだ。成人居住者と自給自足漁業者の間の違いは漁業者が汚染された魚類の摂取による追加の暴露を受けていたことである。

2.2 危害要因特定、用量反応、リスク推定

¹ これらの所在地はインタビューなどに基づいた実際の住居及び農場を必ずしも反映するものではなく、むしろ研究対象地域の中を車で走り回った際に目撃した活動に関する適度に控えめな分析を反映したものであることに注目すべきである。例えば、住居の所在地は家屋又はそれに類似した住宅型構造の所在地に対応している。農場はその地域での家畜の存在あるいは納屋型構造によって推定された。

懸念される規制レベルを超過したがん罹患リスクは特定されなかった。地図1に示されたとおり、最も顕著な理論上のがん罹患リスクである 1×10^{-4} は、地点B1に居住するSCS Lake 9 と10の魚類を摂取する自給自足漁業者に起こると考えられた。ヒ素が最大でリスクの80%に寄与している。その他の暴露シナリオで懸念される規制レベルに近い理論上のリスクを生じるのは、自給自足農業及びジョーパール湖での生活権漁業であった。ダイオキシン、ベンゾ - a-ピレン (BaP) 、及びジエチルヘキシルフタレート (DEHP) を含む有機汚染物質の組合せは自給自足農業におけるリスクを引き起こすが、ジョーパール湖での生活権漁業におけるリスクを主に引き起こすのはヒ素であった。

控えめな、理論上のモデルによる結果から、非がん性の健康影響を引き起こす可能性が示された。アンチモン及びカドミウム濃度のモデルによる推定では、非がん性健康影響を引き起こす。しかしながら住居及び漁業地区近くから採取された実際の土壌及び水試料から、このモデルが媒体中のアンチモン及びカドミウム濃度を過剰予測したことが示された。

理論上のモデルに基づいたリスク評価結果では、算出されたHQ値の幾つかが1と同等かそれ以上であったため、非がん性の健康影響を引き起こす可能性を示した。飲料水中のアンチモンへの暴露に関するHQは、各レセプターの所在(receptor location)において、成人に関しては3、また子供に関しては6であると推定された。SCS Lake 9及び10で漁獲された魚類中のカドミウムの摂取に関するHQは、自給自足漁業者に関しては 1 に等しく、また二つのSCS Lakeとジョーパール湖から漁獲された魚類中の水銀の摂取によるHQは自給自足漁業者に関しては 1 に等しかった。

アンチモンに関する慢性経口参照用量 (0.0004 mg/kg/日) には、不確定係数として1,000が含まれている。不確定係数が1,000であるということは、非がん性健康影響の可能性を推定するためにこの研究で用いられる以前の試験における不確実性を計上するため、実験室研究で明らかにされた潜在的な非がん性健康影響を与えるアンチモンの臨界量に1,000を乗じることを意味している。参照用量の根拠となっている動物実験において見られた重篤な健康影響 (critical health effects) には、寿命の中央値の低下、非空腹時血糖値の低下、コレステロールレベルの変化、及び雄動物における平均心臓重量の低下が含まれた。表1はリスク評価プロセスの総合的な結果を示す。

表1. 四つの施設に関連する全ての発がん性化学物質に関する総合的がん罹患リスク（直接的又は間接的）

シナリオ	理論的リスク	
成人居住者	地点A1	
	7×10^{-6}	
子供居住者	3×10^{-6}	
自給自足漁業者	SCS Lake 9と10 9×10^{-5}	ジョーパール湖 3×10^{-5}
自給自足農業者	5×10^{-5}	
成人居住者	地点B1	
	3×10^{-5}	
子供居住者	1×10^{-5}	
自給自足漁業者	SCS Lake 9と10 1×10^{-4}	ジョーパール湖 5×10^{-5}
自給自足農業者	4×10^{-5}	
成人居住者	地点C1	
	4×10^{-5}	
子供居住者	2×10^{-5}	
自給自足漁業者	SCS Lake 9と10 1×10^{-4}	ジョーパール湖 6×10^{-5}
自給自足農業者	6×10^{-5} （地点C3）	

カドミウムに関する慢性参照用量（食品に関しては0.001 mg/kg/日、水に関しては0.0005 mg/kg/日）には不確定係数として10が含まれている。カドミウムに起因する重篤なヒトへの健康影響には、貧血と肺疾患、浮腫、肺炎、内分泌系へ生じ得る影響、感覚機能の障害、及び骨の損傷が含まれる。

第6管区は同様に、1995年12月にミドロジアンにある廃タイヤ粉碎施設で起きたタイヤ火災由来のダイオキシンの母乳を介した乳幼児に対するリスクについても検討した。母乳経路のリスクに関して取り組むため、第6管区はスクリーニング手法の手引の草案（draft screening guidance methodology）を用いて、母親が居住者、自給自足農業者あるいは自給自足漁業者であった場合の乳児のダイオキシンの一日当たりの摂取量を推定した。これらの推定摂取量はその後、乳児の母乳摂取によるダイオキシンのバックグラウンド暴露量と比較された。モデルによる値に基づき、乳児の推定一日当たりのダイオキシン摂取量は、母親が居住者であれば0.01 pg/kg/日、自給自足漁業者であれば0.45 pg/kg/日、自給自足農業者であれば0.38 pg/kg/日である。これらの摂取量は全て母乳中のバックグラウンドレベルのダイオキシンから乳児が摂取すると考えられる平均一日用量（50 pg/kg/日）の1%を下回った。

第6管区は本評価に12月の廃タイヤ火災のリスク影響を含めることを検討したが、タイヤ火災の際の

実際の排出率が欠落していることから、評価を仕上げるができなかった。さらに、長期慢性暴露に基づいた手法を用いてタイヤ火災のような短期事象による影響を推定することには不確実性が伴う。

最後に、第6管区は風で飛散したセメント窯ダスト（CKD）及び汚染物質排出の複合効果の定性的分析を実施した。この分析はEPAによる「米国連邦議会へのセメント窯ダストに関する報告」（*Report to Congress on Cement Kiln Dust*）（U.S. EPA, 1993）に記載されたハイエンド基礎的リスク（high-end baseline risk）の最良推定値と、上記で論じられた最大理論上リスク（maximum theoretical risk）の推定とを比較することにより実施された。例を挙げると、このリスク特定解析（risk characterization）で特定された最も顕著ながん罹患リスクは、自給自足漁業者に対する 1×10^{-4} であった。このレベルのリスクに寄与する経路には、魚類の摂取、飲料水の摂取、偶発的な土壌の摂取、野菜の摂取、及び吸入によるものが含まれる。「米国連邦議会へのセメント窯ダストに関する報告」によると、CKD汚染魚類の摂取によるハイエンド基礎的リスクの最良推定値は、 1×10^{-6} である。CKD汚染表面水の摂取によるリスクは 1×10^{-8} と推定され、またCKD汚染土壌の摂取によるリスクは 1×10^{-7} である。野菜摂取によるリスクは 2×10^{-6} と推定され、また吸入によるリスクは 1×10^{-4} と推定された。したがって、セメント窯ダストからの排出由来のリスクを定量的に評価できなかったことに伴う不確実性は大きな問題ではない。

風で飛散したCKDと汚染物質排出の複合効果の定量分析は、2件の研究で用いられた暴露の前提、運命、輸送経路と幾つかの相違点があったため、実施することができなかった。しかしながら比較することにより、この地域に関して推定された理論上のリスクへのCKD排出の総合的な寄与に関する全体的な雰囲気が確かに提供されている。

2.3 限界及び不確実性

この節では、スクリーニングレベルのリスク評価に伴う限界及び不確実性について論じる。不確実性が定量化される必要性の程度並びに許容される不確実性の度合いは、解析の意図に応じて異なる。今回実施されたようなスクリーニングレベルのリスク評価においては、潜在的誤差に関してヒトの健康を守る方向にバイアスが掛かるように保守的な前提が採用されている条件下であれば、大抵の場合において高い度合いの不確実性は許容される。

不確実性は健康リスク評価プロセスの各段階に導入されることが可能である。リスク評価は以下の統合を必要とする複雑なプロセスである。

- a) 汚染物質の環境への放出
- b) 大抵の場合ほとんど解明されていない、あるいは複雑過ぎて正確に定量化できないプロセスによる様々な環境での汚染物質の運命及び輸送
- c) 動物試験から推定されるような、ヒトへの健康悪影響の可能性

d) 遺伝的、年齢、活動レベル、及び生活様式に多様性のあるヒト集団における悪影響の可能性

より精緻なリスク評価では、このスクリーニング評価で用いられた前提とモデルの両方における不確実性が大幅に減る可能性があるが、全ての不確実性をなくすことは不可能である。

リスクを推定するために用いられたデータの不確実性、すなわち排出率データのための潜在的な健康影響、暴露パラメーター、大気モデリング及び暴露シナリオについては、次節において述べる。「顕著な」不確実性とは、ここではリスク推定において潜在的誤りを生じてしまい、懸念される規制レベルの値を上下させる可能性を持つものである。

2.3.1 排出率

質の高い化学物質特有の排出率の欠如が、スクリーニングレベルのリスク評価に伴う不確実性の最大の原因の一つである。セメント製造会社において、排出率の大部分は NTCC が提供している燃焼試験データ (trial burn data) に基づく。燃焼試験中に得られたデータの質に関するデータ及び情報は限られたものしかなく (例: 回収率)、また燃焼試験中の運転条件の代表性 (representativeness) に関するデータ及び情報も限られたものしかなかったため、排出率の代表性は完全には評価することはできなかった。この不確実性の原因に対処するため、選定した排出率が妥当であり、なおかつ運用上の混乱 (operational upsets) 及びデータの質に伴う不確実性を考慮して十分に控えめなものであることを保証するために、本分析に用いられた排出率は現在利用可能なデータ源 (すなわち燃焼試験データ、TNRCC データ、及び企業報告データ) との比較が行われた。第 6 管区は提示された排出率が極めて妥当であると確信している。実際、外部の審査官の一人はダイオキシンに関する排出率が EPA による「ダイオキシン様化合物への暴露推定」(*Estimating Exposure to Dioxin-Like Compound*) (1994a) の素案準備での経験と合致していることに言及した。

もう一つのプロセス全体における不確実性の顕著な原因は、バグハウスと漏洩排出 (fugitive emission) に含まれる汚染物質濃度が製鋼所のバグハウスダスト中のものと類似しているという前提に基づいた CSC に関する化学物質特有の排出配分である。大気中へのバグハウスからの漏洩排出 (fugitive baghouse emission) に含まれる汚染物質濃度が、バグハウスダスト中におけるそれを上回る可能性は低い。しかしながら、漏洩排出が未処理のものであることから、バグハウスダスト中で見られる濃度より高い濃度を含むことはあり得る。CSC による実際の漏洩排出が未だ測定されていないことから、漏洩排出の容量が本研究で推定されたものよりも多いあるいは少ない可能性がある。その結果、CSC に関する排出推定における不確実性は顕著である。

外部専門家による報告書草案の審査の際から取り上げられてきた不確実性のある領域の一つは、バグハウスダスト排出プロファイルの前提に関連した不確実性である。排出を推定するために用いられた排出配分プロファイルは、プロファイルに含まれていなかったアンチモン及び 6 価クロム濃度を除いて、CSC のバグハウスダストデータとよく類似した汚染物質濃度を示した。実際に CSC から排出さ

れているアンチモン及び6価クロムの量は不明である。これら両方の汚染物質が全体のがん罹患リスク及び非がん性健康影響推定に影響していることから、アンチモン及び6価クロム排出推定の精度を評価する方法が欠如していることは重要な意味を持つ。アンチモン排出は「アーク炉に関する情報収集要請への応答の詳細概要」(*Detailed Summary of Information Collection Request Responses For Electric Arc Furnaces*) (ICR)に記載されたバグハウスダストプロファイルのみに基づいている。ICRはステンレスと非ステンレス製鋼所施設の両方から得られたデータに基づいているが、報告によるとCSCは非ステンレス製鋼所を操業している。6価クロム排出は、これが全体のクロム排出の2%を構成すると仮定して推定された。この仮定は有害物質疾病登録局(Agency for Toxic Substances and Disease Registry)による「クロムに関する毒性学的プロファイル」(*Toxicological Profile for Chromium*)に記載されている表に基づく。

2.3.2. 暴露パラメーターの不確実性

別の不確実性の原因は、解析での標準EPAデフォルト値の使用に伴うものである。その値は大抵のEPAリスク評価で用いられており、吸入及び摂取率、体重、並びに暴露期間及び頻度を含む。これらの値は実際にはその集団に変動性が存在する場合でも、大抵の場合において暴露集団が均一であると仮定する。これらの変数に関して、暴露パラメーター確率分布ではなく一点推定法を用いることにより、結果に最大で2あるいは3倍の違いを生じる可能性をもつ変動性を無視することができる。

不確実性の影響を受けるその他のデータは、媒体中の化学物質濃度及び関心のある場所についての推定である。例を挙げると、十分な質の場所特異的データは全く存在せず、その現場での気象条件の見積りはワース国営測候所(Worth National Weather Station)が提供した。異なる気象条件はリスク結果に対し、設備特性及び周辺の土地利用の同じ条件下でも最大で10倍の影響を与えられられる。

その他の不確実性のある領域は、EPAによって検証された癌傾斜因子、参照用量、及び参照濃度の使用についてである。これらの健康基準(health benchmark)の点推定はこの分析全般にわたって用いられた。これらの基準はそれ自身に伴う不確実性と変動性(変動性)の両方を持つ。しかしながら、EPAは全てのEPAリスク評価において、検証された健康基準値を設定するプロセスを作成した。これらのベンチマークは控えめかつリスク上限推定を見積もるように作られている。ダイオキシンとBaPの毒性等価手法(toxicity equivalency methodology)を除き、この分析に用いられた全ての健康基準はEPAの作業部会によって有効性が確認され、またEPAの統合リスクデータベース(IRIS)に記載されている。

2.3.3. ISCSTDFT 大気モデリングの限界

本分析で用いられた間接的暴露大気モデルであるISCSTDFTは、生物濃縮及び環境中で持続性をもつ化学物質に対して重要な様々な暴露経路に対処するEPAの現行手法である。ISCSTDFTは草案として公開され、また現行様式においてははまだ広く応用されてはいない。ISCSTDFTの実施には、様々

な状況下での湿性及び乾性沈着並びに粒子及び蒸気の大気中濃度に関する大気拡散モデリングの結果が必要である。ISCSTDFT は、複雑及び非複雑地形に位置している燃焼発生源に関する推定を提供できる、現在利用可能な EPA が推奨する唯一の大気拡散沈着モデルである(U.S. EPA, 1994d)。

2.3.4. 暴露シナリオに伴う不確実性

本スクリーニングレベルのリスク評価に含まれた暴露シナリオは、成人及び子供居住者、自給自足農業者及び自給自足漁業者を含んでいる。各レセプタータイプの特徴(例：吸収率)の分布は適度によく特徴付けられているが、モデル化された習性及び活動に関する集団分布については適切に検討されてこなかった。例を挙げると、自給自足農業者及び漁業者から成る一般集団の割合については、ほとんど分かっていない。これらのレセプターの集団分布なしには汚染された媒体への暴露にさらされる人数は求めることが不可能である。したがって、集団リスクの観点から、レセプターの妥当性について評価することはできなかった。

3. 結論

この控えめなスクリーニングレベルのリスク評価の結論は以下のとおりである。

1. 利用可能な現場データはがん罹患リスクがないことを示すのみでなく、懸念される規制レベルを超える非がん性健康影響の可能性もないことを示した。しかし理論上のモデルは、僅かながらも潜在的非がん性健康影響に関して閾値と同等かあるいは僅かに上回る暴露を推定している。
2. セメント会社ではなく、CSC が閾値を超える理論上の暴露の主因である。

第 6 管区が一つ目の結論に至ったのには二つの理由がある。一つには第 6 管区はリスク及び潜在的な非がん性健康影響の推定に用いられたモデルと暴露シナリオが控えめなものであると考えているからである。リスク特定解析 (risk characterization) を審査した専門家はこのリスク評価が控えめなものであることに同意した。リスク評価が控えめであることから、実際のリスク及び暴露は推定されたリスク及び暴露を下回るものと考えられる。この保守主義 (conservatism) 及び懸念されるアンチモン、カドミウム、及び水銀の理論上の暴露が「境界」閾 (閾値と同等あるいは僅かに超える値) にある事実を考えると、現時点において第 6 管区は緊急規制措置の必要性を正当化することはできない。さらに、第 6 管区は代替手法又は情報を用いることにより推定されたリスクが引き下げられる可能性が高いと考えているため、この結論が出された。

もう一つの理由は、媒体中の閾値を超える暴露を生じる汚染物質の実測濃度が、モデルによる濃度よりも低い値で存在しているように見えることである。ミドロジアン飲料水供給システム中のアンチモン(最大暴露を持つ汚染物質)の実測濃度の評価は、モデル化濃度に基づいた HQ 値である 3 ではなく、HQ が 0.05 であるという結果をもたらした。また、閾値を超える暴露を受けた土壌中のアンチモン及

びカドミウムの実測濃度は CSC の北部エリア(レセプター地点 C1 と C3)においてはモデル化濃度よりも低かった。実測とモデル化濃度は表 2 においてバックグラウンド濃度を添えて比較されている。実測濃度がモデル化濃度よりも約 60 倍低かったという事実は、CSC が 1975 年から操業していること(現在まで 20 年間)、TXI は廃棄物派性燃料の燃焼を 1987 年から実施していること(現在まで 9 年間)、またリスク評価は排出が 30 年間にわたるものとしてみなしたことを考えると非常に興味深い。時間に対する沈着の関係が直線関係であることから、この事実は幾つかの汚染物質に関し、リスク推定が 1 桁ほど控えめである可能性を示唆している。

第 6 管区は、水銀に関する HQ 値が 1 であった事実を受け、連邦規制措置を採る根拠を何ら認めない。リスク評価手法に伴う保守主義及び不確実性、並びに媒体中実測水銀濃度が水銀に関する米国バックグラウンド濃度の範囲内にあることから、措置実施への根拠はない。手法に内包される不確実性によって HQ の値が 1 と同等かそれ以上であるため、第 6 管区は現在推定された水銀による暴露の実現性に関して判断することができずにいる。それに加えて、TNRCC は「ミドロジアン産業からの排出の潜在的影響についての批判的評価：概略報告」(*Critical Evaluation of the Potential Impact of Emission from Midologian Industries: A Summary Report*) (1995)において、ミドロジアン地域における水銀濃度は地元及び米国のバックグラウンド濃度と同等かそれを下回ると述べている。

表 2. モデルによる濃度と実測濃度の比較

汚染物質	モデル化土壌濃度 (mg/kg)	実測 ² (mg/kg)	地方自治体バック グ ラ ウ ン ド (mg/kg)	米国バックグラウ ンド(mg/kg)
アンチモン	6.3	<3	<MDL	<1~8.8
カドミウム	11~50	<0.095~3.6	<MDL~0.5	0.01~7
水銀	0.38	<1.0	<MDL	<0.01~4.6

本評価に用いられたモデル及び暴露シナリオが控えめのもの (conservative) であり、また第 6 管区が実際のがん罹患リスク及び非がん性健康影響が懸念される規制レベルを下回ることを特定したにもかかわらず、市民や団体の中には四つの施設からの排出に懸念を抱くものがある可能性がある。四つの施設由来の理論上のリスクの主要原因を特定することは、地方自治体及び州政府の興味を引く可能性がある。四つの施設由来の主要リスクの原因は、各施設に関連した排出率並びに単位複合沈着及び大気濃度を比較することで評価することが可能である。地点 C3 に関する各排出源に関連した単位複合沈着速度及び大気濃度を、表 3 で比較した。排出率は表 4 で比較した。

表 3. 地点 3 における単位沈着速度と大気中濃度の比較

² 実測値は TNRCC による最新の *Critical Evaluation of the Potential Impact of Emissions from Midlothian Industries: A Summary Report*, 及び CSC による *Analytical Results- Off-Site Investigation, Chaparral Steel, Midlothian, Texas* から得られた。

施設	単位複合沈着 (g/m ² -年)/1 g/秒	単位大気濃度 (µg/m ²)/1 g/秒
CSC 漏洩	30.8	18
CSC バグハウス A	0.320	0.37
CSC バグハウス B	0.080	0.06
CSC バグハウス C	0.078	0.063
NTCC	0.005	0.006
TXI	0.012	0.013
Holnam	0.001	0.001

表 3 に記載されたとおり、CSC からの汚染物質の沈着速度は、セメント窯に関連する汚染物質沈着速度に比べて最低でも 10 倍は大きい。CSC からの漏洩排出(fugitive emission)は、その他全ての沈着速度に比べると 2~3 桁分は圧倒する。その一方で、Holnam 及び NTCC による C3 地点での沈着速度は無視できるほどであった。この場所での TXI による沈着速度は Holnam 及び NTCC によるそれよりも大きかったが、CSC による沈着速度よりも著しく少ない。

表 4. 排出率の比較

構成物質	Chaparral	NTCC	TXI	Holnam
	推定された代表 (g/秒)	推定された代表 (g/秒)	推定された代表 (g/秒)	推定された代表 (g/秒)
アンチモン	2.97×10^{-2}	9.09×10^{-5}	1.60×10^{-4}	NA
ヒ素	1.89×10^{-4}	1.07×10^{-5}	2.13×10^{-4}	9.00×10^{-5}
バリウム*	NA	2.65×10^{-5}	4.03×10^{-3}	8.82×10^{-4}
ベリリウム	NA	1.77×10^{-4}	2.08×10^{-4}	2.00×10^{-5}
カドミウム	3.02×10^{-3}	5.18×10^{-4}	6.50×10^{-4}	NA
6 価クロミウム	3.78×10^{-4}	2.65×10^{-5}	9.80×10^{-9}	1.11×10^{-5} (合計)
鉛	5.85×10^{-2}	4.17×10^{-3}	1.43×10^{-2}	8.00×10^{-5}
水銀	1.06×10^{-5}	4.67×10^{-4}	3.01×10^{-4}	2.52×10^{-4}
ニッケル	7.68×10^{-3}	2.78×10^{-5}	3.01×10^{-4}	3.78×10^{-4}
銀	NA	8.96×10^{-5}	5.33×10^{-5}	NA
タリウム	NA	1.26×10^{-5}	5.04×10^{-4}	2.00×10^{-5}
亜鉛	5.96×10^{-1}	5.43×10^{-6}	2.69×10^{-3}	8.82×10^{-4}

*原文ではこのセルの物質名が constituents の字と被って読み取りが困難であるため、予測して訳した。

同様に、CSC からの排出に関連した単位大気濃度(unit air concentrations)は、NTCC 及び Holnam に関連した値の最低 100 倍である。この場所での CSC の汚染大気濃度によるバグハウス排出レベルは、CSC に次いで重大な原因である TXI によるレベルの 6 倍に当たる。CSC の漏洩排出レベルは TXI に

よる排出レベルの 1,000 倍である。

表 4 の四つの施設からの排出率の比較は、この場合もやはり CSC からのアンチモン及びカドミウムの排出がその他の施設における排出に比べて大半を占めていることを示している。CSC によるアンチモンの推定排出は TXI による推定排出の 186 倍であり、また CSC によるカドミウム排出は TXI によるその約 5 倍にも上った。

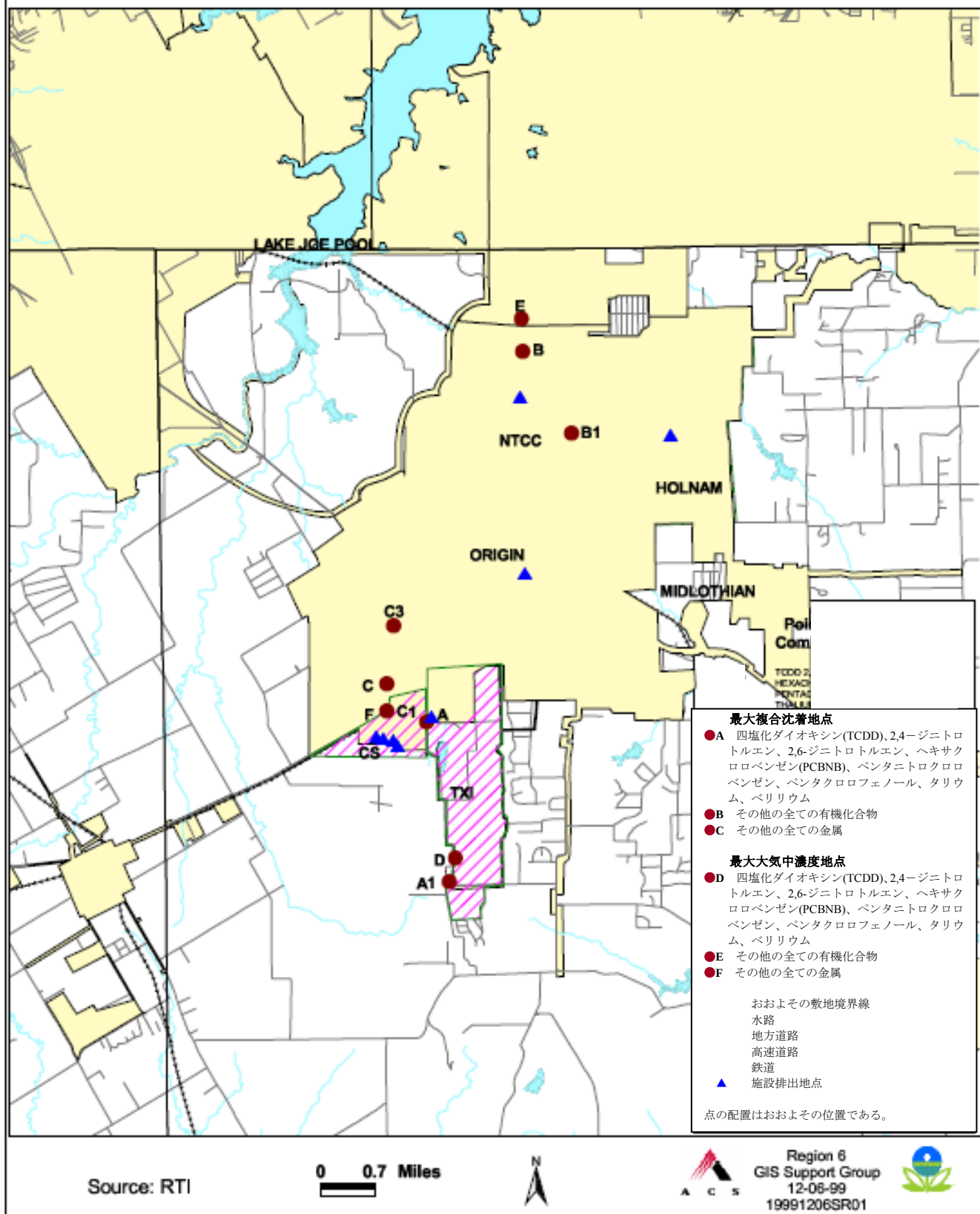
このように、アンチモン及びカドミウムに関連した理論上の非がん性健康影響の可能性の大部分がセメント製造施設ではなく、CSC から生じていることは明らかである。

4. データギャップに関する提言

今回のスクリーニングレベルのリスク評価に関して得られたデータは、研究目的である許可された運転条件のヒトの健康への保護性(protectiveness)の評価を十分に満たすものであった。本研究では、TXI での許可された有害廃棄物焼却に関連した懸念される規制レベルを超えるがん罹患リスクあるいは非がん性健康影響は、ないと結論付けられた。したがって、提示すべきデータギャップに関する提言はない。

地図 1

地図 1 :
最大複合沈着地点及び最大大気中濃度地点



略称

略称	正式名称（英語）	日本語訳
EPA	Environmental Protection Agency	米国環境保護庁
NRC	National Research Council	米国学術研究会議
SPC	The Science Policy Council	科学政策評議会
EPA	Environmental Protection Agency	米国環境保護庁
TRI	Toxic Release Inventory	有害化学物質排出目録
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level	最小毒性量
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
MOE	margin of exposure	暴露マージン
EPCRA	Emergency Planning and Community Right-To-Know Act	緊急対処計画及び地域住民の知る権利法
ISCST	Industrial Source Complex Short Term model	産業汚染源複合短期モデル
APDR	acute potential dose rate	急性潜在暴露量
LADD	lifetime average daily dose	生涯平均一日暴露量
CNS	central nervous system	中枢神経系
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
UDS	unscheduled DNA synthesis	不定期 DNA 合成
BaP	Benzo-a-pyrene	ベンゾ - a-ピレン
CKD	Cement Kiln Dust	セメントキルンダスト
CSC	Chaparral Steel Corporation	（原文表記のまま）
DEHP	Diethylhexyl Phtalate	ジエチルヘキシルフタレート
HI	Hazard Index	ハザード指数
HQ	Hazard Quotient	ハザード比
ICR	Information Collection Request	情報収集要請
IRIS	Integrated Risk Information System	統合リスクデータベース
NTCC	North Texas Cement Company	（原文表記のまま）
RCRA	Resource Conservation and Recovery Act	資源保全再生法
SCS	Soil Conservation Service	土壌保全サービス公社
TNRCC	Texas Natural Resources and Conservation Commission	テキサス州天然資源保全委員会
TXI	Texas Industries	（原文表記のまま）
USGS	United States Geological Survey	米国地質調査所
FQPA	Food Quality Protection Act	食品品質保護法
OPP	Office of Pesticide Programs	農薬部
FIFRA	Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act	連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法
FFDCA	Federal Food Drug And Cosmetic Act	連邦食品・医薬品・化粧品法

略称	正式名称（英語）	日本語訳
HIARC	Hazard Identification Assessment Review Committee	危害要因特定評価審査委員会
CARC	Cancer Assessment Review Committee	がん評価審査委員会
USDA	the U.S. Department of Agriculture's	米国農務省
PDP	Pesticide Data Program	農薬データプログラム
DEEM™	The Dietary Exposure Evaluation Model	食事性暴露評価モデル
PAD	The population adjusted dose	母集団補正值用量
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database	農薬取扱者暴露データベース
CSFII	Continuing Survey of Food Intakes by Individuals	個人による食品摂取の継続調査
IPM	Integrated Pest Management	総合的病害虫管理
DWLOC	Drinking Water Level of Comparison	飲料水レベルの比較
RfD	Reference Dose	参照用量
SCI-GROW	Screening Concentration in Ground Water	地下水のスクリーニング濃度
PRZM-EXAMS	Predicted Root Zone Model - Exposure Analysis Modeling System	予測ルートゾーンモデル - 暴露分析モデルシステム
ARC	Anticipated Residue Concentration	予測残留濃度
LED ₁₀	Lower limit on Effective Dose 10	95% 信頼限界
CALEPA	California Environmental Protection Agency	カリフォルニア環境保護局
NAS	National Academies of Science	全米科学アカデミー
TAS	Tolerance Assessment System	残量許容量評価システム

和訳③

Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment

Published on December 5, 1991, Federal Register 56(234):63798-63826

発生毒性リスク評価に関するガイドライン

1991 年 12 月 5 日

EPA/600/FR-91/001

Risk Assessment Forum
U.S. Environmental Protection Agency

ウェブサイト : <http://www.epa.gov/raf/publications/guidelines-dev-toxicity-risk-assessment.htm>

和訳③発生毒性リスク評価に関するガイドライン 目次

パート A : 発生毒性リスク評価に関するガイドライン	276
1. 序 論	276
2. 定義及び用語	278
3. 発生毒性を引き起こす物質に関する危害要因特定/用量-反応評価	279
3.1 発生毒性試験：評価項目とその解釈	280
3.2. 用量-反応評価	307
3.3. 健康-関連データベースの特性化.....	312
3.3. 健康-関連データベースの特性化.....	312
3.4. 発生毒性に関する参照用量(RfD _{DT})又は参照濃度(RfC _{DT})の決定.....	315
3.5. まとめ	316
4. 暴露評価	318
5. リスク特定解析 (risk characterization)	320
5.1. 概要	320
5.2. 危害要因特定/用量反応の評価及び暴露情報の統合	320
5.3. 発生毒性リスクの記述子	322
5.4. 結果の伝達	324
6. まとめと必要な研究.....	324
7. 文献	325
パート B : パブリックコメント及び科学諮問委員会のコメントに対する対応.....	338
1. 緒言	338
2. ガイドラインの趣旨	338
3. 基本仮説	339
4. 母動物／発生毒性	339
5. 機能的発生毒性	340
6. 証拠の重み付け (weight-of-evidence) スキーム	340
7. RfDDT 概念の適用とベンチマーク ドーズアプローチ	341
略称.....	343

Guidelines for Developmental Toxicity

Risk Assessment

(発生毒性リスク評価に関するガイドライン)

1991 年 12 月 5 日、米国連邦公報(Federal Register)56(234): 63798-63826 に掲載された。

リスク評価フォーラム

米国環境保護庁

ワシントン、DC

免責条項

この文書は、米国環境保護庁の政策に従って、レビューが行われ、公表に関して承認されたものである。商品名又は商品が言及される場合であっても、使用のために、保障又は推奨を意味するものではない。

注記：この文書は、最終的なガイドラインを示している。本書の精度を確保するために、改訂とそれに続く校正の間に多くの編集上の修正が行われた。

目 次

表及び図の目録.....	v
米国連邦公報序文.....	vi
パート A: 発生毒性リスク評価に関するガイドライン	
1. 序論.....	1
2. 定義及び用語.....	3
3. 発生毒性を引き起こす物質に関する危害要因特定/用量-反応評価.....	4
3.1. 発生毒性試験：評価項目とその解釈.....	5
3.1.1. 実験動物を用いる試験.....	5
3.1.1.1. 母動物毒性に関する評価指標.....	7
3.1.1.2. 発生毒性に関する評価指標：生存率、成長及び形態発生の変化.....	9
3.1.1.3. 発生毒性に関する評価指標：機能不全.....	13
3.1.1.4. 母動物毒性及び発生毒性に関する総合評価.....	17
3.1.1.5. 発生毒性に関する短期試験.....	18
3.1.1.6. 統計学的考察.....	20
3.1.2. ヒトに関する研究.....	21
3.1.2.1. 疫学調査.....	22
3.1.2.2. クラスター及び症例報告/シリーズ.....	31
3.1.3. その他の考慮すべき事項.....	31
3.1.3.1. 薬物動態.....	31
3.1.3.2. 分子構造の比較.....	32
3.2. 用量-反応評価.....	32
3.3. 健康-関連データベースの特性化.....	37
3.4. 発生毒性に関する参照用量(RfD _{DT})又は参照濃度(RfC _{DT})の決定.....	40
3.5. まとめ.....	42
4. 暴露評価.....	43
5. リスク特定解析.....	45
5.1. 概要.....	45
5.2. 危害要因特定/用量反応の評価及び暴露情報の統合.....	45

5.3. 発生毒性リスクの記述子	47
5.3.1. 懸念水準に対して暴露された個体数の推定	47
5.3.2. 特定シナリオの提示	47
5.3.3. 高度に暴露された個人に関するリスク特定解析	47
5.3.4. 高度に傷つきやすく又は影響を受けやすい個人に関するリスク特定解析	48
5.3.5. その他のリスク記述子	48
5.4. 結果の伝達	49
6. まとめと必要な研究	50
7. 文献	51

パート B：パブリックコメント及び科学諮問委員会のコメントに対する対応

1. 緒言	63
2. ガイドラインの趣旨	64
3. 基本仮説	64
4. 母動物／発生毒性	65
5. 機能的発生毒性	65
6. 証拠の重み付け（weight-of-evidence）スキーム	66
7. RfD _{DT} 概念の適用とベンチマークドーズアプローチ	67

表の目録

表 1. 母動物毒性に関する評価指標	8
表 2. 発生毒性に関する評価指標	10
表 3. 危害要因特定/用量-反応評価のための健康-関連データベースの分類	38

図の目録

図 1. グラフによるベンチマークドーズ法の説明	35

発生毒性リスク評価に関するガイドライン

[FRL-4038-3]

官庁：米国環境保護庁(U.S. EPA)。

措置：発生毒性リスク評価に関する最終ガイドライン。

まとめ：米国環境保護庁(以後、EPA と略す)は、現在、環境因子(environmental agents)に暴露したことによって生じた発生毒性(developmental toxicity)に関するリスク評価ガイドラインを公表している。このガイドラインは、最終的に修正されたものである。このガイドラインの背景となる情報として、この公示においては発生毒性を引き起こす作用物質(agents)への暴露に対する懸念に関する科学的根拠について説明している。また、環境汚染物質(environmental contaminants)が原因となってヒトにもたらされる潜在的リスク(potential risk)を評価するための一般的なプロセスについて、その概要を示している。さらに、このガイドラインの歴史を纏める中で、「発生毒性の疑いのある物質の健康評価に関するガイドラインの 1989 年修正案」[54 FR 9386-9403]に対するパブリックコメント及び科学諮問委員会(Science Advisory Board)のコメントにも対応している。「発生毒性リスク評価に関するガイドライン」(以後、「ガイドライン」と略す)と名称が変更されたこのガイドラインにおいては、ヒト及び動物からのデータ、暴露データ並びにその他の情報を評価するための原則及び方法について、その概要が説明されている。その他の情報としては、例えば、受精前の暴露、出生前又は幼児及び子供期に暴露したことによるヒトの発生、成長、生存及び機能に対するリスクの特定解析をするために必要となる情報が説明されている。このガイドラインは、EPA の 1986 年版の「発生毒性の疑いのある物質の健康評価に関するガイドラインの提案」[51 FR 34028-34040]を修正したものであり、さらに、以下の新しいガイドラインを付け加えることによって、置き換えられている。新しく付け加えられたガイドラインは、以下のとおりである。すなわち、母動物毒性と発生毒性との関係、発生毒性リスク評価に関係する健康についてのデータベースの特性化、発生毒性に関する参照用量(RfD_{DT})又は参照濃度(RfC_{DT})及びベンチマーク用量法(benchmark dose approach)の使用などである。

さらに、このガイドラインにおいては、危害要因特定(hazard identification)と用量-反応評価(dose-response evaluation)を結び付けるように再編されている。なぜなら、これらはがんを除いたヒトの健康影響に関するリスク評価において、通常一体で用いられるからである。

発効日：ガイドラインは、1991 年 12 月 5 日に発効する。

窓口、追加情報として：Dr. Carole A. Kimmel、影響確認及び特性化グループ、米国環境評価センター、ワシントン本部(8623D) (Effects Identification and Characterization Group, National Center for Environmental Assessment Washington Division)、EPA

住所：401 M Street, SW, Washington, DC 20460, TEL: 202-564-3307, FAX : 202-565-0078.

補遺情報：大気浄化法(Clean Air Act: CAA)、有害物質規制法(Toxic Substances Control Act: TSCA)、連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法(Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act: FIFRA)及びEPAが施行している他の法律は、環境汚染物質の有害影響に対して公衆の健康を保護するための権限を当局に付与している。大きな懸念を有する有害影響の一つの様式は、発生毒性である。すなわち、受精以前又は妊娠期間及び幼児期に生じた毒性影響である。発生に影響を与えるような作用物質(agents)に暴露されると、次のどれか一つ又は複数の発生毒性を発現する可能性がある。例えば、死亡(death)、形態異常(structural abnormality)、成長における変化(growth alteration)及び又は機能障害(functional deficit)などである。これらの毒性発現には、発生毒性に関する多様な毒性指標(endpoints)が包含されている。例えば、自然流産(spontaneous abortions)、死産(stillbirths)、奇形(malformations)、出生後早期死亡(early postnatal mortality)、出生時体重の減少(reduced birth weight)、精神遅滞(mental retardation)、感覚喪失(sensory loss)及び出生後に現れる他の有害な機能的又は身体的変化などがある。

発生毒性における環境因子の役割

複数の環境因子は、ヒトに発生毒性を生じさせることが証明されている。例えば、鉛(lead)、ポリ塩化ビフェニル(polychlorinated biphenyls)、メチル水銀(methylmercury)、電離放射線(ionizing radiation)などである。一方では、他の多くの環境因子については、実験動物を用いた実験から得られたデータに基づいて、ヒトに発生毒性を引き起こす疑いがもたれている。例えば、ある種の農薬、その他の重金属類(heavy metals)、グリコールエーテル類(glycol ethers)、アルコール類(alcohols)及びフタル酸エステル類(phthalates)などである。一方、ヒトに発生毒性を引き起こすことが確認された幾つかの作用物質(agents)に関するデータと、実験動物から得られたデータとの比較が行われた[Nisbet and Karch, 1983; Kimmel et al., 1984; Hemminki and Vineis, 1985; Kimmel et al., 1990a]。ヒトと動物のデータを比較した結果、ヒトに発生毒性を引き起こす作用物質は、ほとんど全ての場合において、実験動物に影響を及ぼすことが示された。また、試験された少なくとも1種類の動物において、ヒトと同種の影響が一般的に認められた。この情報は、ヒトの健康リスク評価を実施する上で、動物実験データを用いることに関する強い根拠となっている。その一方、実験動物を用いた実験において発生毒性をもたらすことが示された多数の作用物質について、ヒトの危害要因(hazard)の明確な証拠は示されなかった。しかし、利用可能なヒトのデータはしばしば極めて限定的であり、因果関係(cause and effect relationship)を検証することができなかった。また、暴露に関する経路(route)、時期(timing)及び期間(duration)における相違によって、用量-反応関係(dose-response relationships)を比較することは、困難であった。これらの要因を考慮しながら注意深く比較を行うと、最も感受性の高い動物種における最小有効用量は一般的にヒトの場合よりも高く、通常、ヒトの有効用量の10倍の範囲内であるが、しばしば、100倍あるいはそれ以上であった(例えば、ポリ塩化ビフェニル: polychlorinated biphenyls) [Tilson et al., 1990]。このように、実験動物から得られたデータから、一般的にはヒトの発生における有害影響が予測された。しかし、事例によっては、これらの毒性影響を発現するために必要な投与量又は暴露水準は、ヒトにおける有効用量よりも大幅に高い場合もあった。

多くの事例において、たとえ作用物質へのヒトの暴露が確証されたとしても、ヒトの発生に対する作用物質の毒性影響については十分に研究されてはいない。また、同時に、ヒトの発生に関しては、原因不明で環境因子への暴露との関係が明確でない多くの影響が知られている。例えば、Hertig(1967)によって見積もられたヒトにおける自然流産の自然発生率は、すべての妊娠の約 50%であった。そして、最近では、受胎後早ければ 9 日で妊娠を検出する高感度検査法を用いると、着床後の妊娠の 35%は、胎児消失(embryonic loss)又は胚損失(fetal loss)になって終了することが示された[Wilcox et al. (1985)]。また、生存児の内、約 7.4%は、出生時体重の減少(すなわち、2500 g 未満) (Selevan, 1981)、約 3%は、出生時に、一つ以上の先天性奇形(congenital malformations)及び約 3%以上は、生後 1 年の終わりまでに重篤な発育障害が認められることが示された(Shepard, 1986)。発生障害(developmental defects)をもって生まれた子どもの原因因子の内訳は、次のように推定されている(Wilson, 1977)。すなわち、遺伝子伝達(genetic transmission) ; 20%、既知の外因性因子(薬物、感染、電離放射線及び環境因子を含む) ; 10%、及び原因不明の要因 ; 残りの 70%である。一方、病院の患者を対象とした最近の調査研究から、先天性奇形の原因について次のように推定されている(Nelson and Holmes, 1989)。すなわち、遺伝子又は多因子性 ; 50.7%、外因性因子への暴露との関連性 ; 3.2%、双生児出産(twinning) 又は子宮因子(uterine factors) ; 2.9%及び原因不明の要因 ; 残りの 43.2%である。原因不明の要因において、個々の因子の影響がどのような割合であるかについては知られていない。原因不明の要因としては、環境因子又は多様な因子の複合の可能性がある。例えば、環境因子、遺伝的要因、栄養欠乏、アルコール摂取、タバコの煙に対する直接又は間接暴露、処方薬及び違法薬物の服用などである。

ヒト集団における発生障害の社会的影響及び経済的影響は極めて高い。入院中の子どものほぼ半数は、生前に獲得された奇形のためである(Shepard, 1980)。米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control)によれば、先天性異常(congenital anomalies)、乳幼児突然死症候群(sudden infant death syndrome)、及び未熟児(prematurity)を合算すると、米国のすべての人種間における乳児死亡率の 50%超を占めている(アメリカ全国保健統計センター、1988)。さらに、65 歳に達する前の死亡による推定生存可能寿命損失年数(estimated years of potential life lost : YPLL)の主な原因の中では、先天性異常、未熟児及び乳幼児突然死症候群を合算すると、順位は第 3 位である(アメリカ全国保健統計センター、1988a,b)。発生異常に関して推定された YPLL は出生前の死亡を含まないため、実際には公衆の健康影響を過小評価している可能性がある。推定値は、65 歳以前に死亡した症例のみに基づいており、制限された生活(生命)の質(quality of life)を考慮していない。また、出生前診断によって発生異常が分かった場合、妊娠は早期に終了する可能性がある。

これらのデータは、発生毒性を引き起こす物質への暴露からヒトの健康を守るために取り組んでいる連邦政府機関における長期にわたる関心の根拠となっている。そして、これらの規制機関の多くは、ヒトの健康を守るために、発生毒性に関するデータを考察するための規定を設けている。規制の背景において、毒性データを解釈するための手順を開発するステップとして、米国科学アカデミー/研究評議会(National Academy of Sciences/National Research Council)は 1983 年に、リスク評価プロセスに関する枠組みを公表した。EPA はリスク評価に関するガイドライン及び環境因子によるリスク評価のための根拠として、この枠組みを使用している。

リスク評価プロセス及び発生毒性への応用

リスク評価は、ヒトに毒性が生じる可能性に関して科学的に判断されるプロセスである。米国研究評議会(National Research Council) (1983)は、以下の特定の要素又はすべてを含むものとして、リスク評価を定義した。すなわち、危害要因特定(hazard identification)、用量-反応評価(dose-response assessment)、暴露評価(Exposure assessment)、及びリスク特定解析(Risk characterization)である。ヒトの発生毒性のリスクを評価するプロセスは、一般的にはこの形式に適合するであろう。しかしながら、実際には発生毒性及びその他の非発がん性の健康影響に関する危害要因特定 (hazard identification) は、通常、用量-反応関係の評価とともに行われる。なぜなら、危害要因(hazard)は、しばしば用量-反応関係(dose-response relationship)が存在しているかどうかによって決定されるからである (Kimmel et al., 1990b)。まず第一に、この取り組みにおける長所の一つ目は、用量(dose)、経路(route)、及び暴露期間(duration)、並びに時期(timing)の背景の中で、危害要因を反映させていることである。これらは全て、可能性のあるヒトの暴露シナリオに利用できる毒性情報を比較する場合に、重要である。二つ目として、この取り組みにより、純粹に定性的な根拠に基づいて化学物質を発生毒性物質として特定することが避けられる。このような理由から、このガイドラインでは、危害要因特定(hazard identification)、及び用量-反応評価(dose-response assessment)を一つの項目(第三節)に纏めている。そして、危害要因(hazard)及び用量情報の両方を、リスク評価に関する健康-関連データベースの一部として、特徴づけている。データがリスク評価に十分であると見なされた場合には、発生毒性に関する経口又は経皮参照用量(reference dose for developmental toxicity: RfD_{DT})、あるいは発生毒性に関する吸入参照濃度(reference concentration for developmental toxicity: RfC_{DT})が、ヒトの暴露推定値と比較するために算出される。ヒトに対するリスクの潜在性及び暴露結果に関する提示は、危害要因特定/用量-反応評価を、最終的なリスク特定解析(risk characterization)におけるヒトの暴露推定値と統合することによってのみ、もたらされる。1986年ガイドラインの改正は、 RfD_{DT} 及び RfC_{DT} の開発と同様に、危害要因特定と用量-反応評価を結びつけることにある。

危害要因特定/用量-反応評価においては、すべての利用可能な実験動物及びヒトのデータ及び関連する用量、経路、及び暴露の時期並びに期間について、検討することが求められている。対象とする動物種においては、原因物質がどのような暴露条件下で、発生毒性及び/又は母動物あるいは父動物への毒性を引き起こすかについて確定される。さらに、それぞれの試験及び影響の種類ごとに、無毒性量(NOEL)及び/又は最小毒性量(LOEL)が決定される。危害要因特定/用量-反応評価及びこのガイドラインで定められた基準に基づいて、健康関連データベースがリスク評価に利用するのに十分であるか又は不十分であるかを明らかにすることができる(第 3.3 節)。無毒性量の使用に関しては制約があるため、EPA は他の方法を用いることを検討している。それは、十分なデータが入手できる場合に、より定量的に用量-反応を評価するための、ベンチマーク用量法(benchmark dose approach)である (Crump, 1984)。ベンチマーク用量(benchmark dose)を用いれば、データの変動性(variability)及び用量-反応曲線の勾配(slope)を考慮に入れた無毒性量の近傍で、暴露に関係したリスク指標が提供されることになる。

RfD_{DT} 又は RfC_{DT} を決定するため、NOAEL(又は、NOAEL が定められていない場合は、LOAEL)に対して、不確実係数(uncertainty factors)が適用される。不確実係数は、実験動物からヒトへの外挿(extrapolation)及びヒト集団(human population)における変動性を考慮するために用いられる。RfD_{DT} 又は RfC_{DT} は一般的には短期間暴露に基づいており、典型的には実験動物を用いた発生毒性試験に使用される。用語としての RfD_{DT} 及び RfC_{DT} は、主として慢性的な暴露状況に関係している経口又は経皮参照用量(RfD)と吸入参照濃度(RfC)と区別するために用いられる(U.S. EPA, 1991)。また、不確実係数は、RfD_{DT} 及び RfC_{DT} を計算するためにベンチマーク用量にも適用される可能性もある。しかしながら、EPA はこの方法を適用することに関してはほとんど経験を持ち合わせていない。そこで、適切な方法を決定するために、現在のところ研究努力を支援している。さらに多くの情報が利用可能になれば、このガイドラインに対する補遺となるガイドラインが作成され、公表されることになるであろう。この手法に関しては、さらに第 3.4 節で考察する。

暴露評価では、作用物質に暴露する又は潜在的に暴露するヒト集団を特定し、集団の構成及び大きさを記述し、作用物質への暴露の種類、規模、頻度及び期間を提示する。そして、暴露評価により、特定の母集団に関して、すべての潜在的発生源からのヒトの暴露水準の推定値が与えられる。

一方、リスク特定解析(risk characterization)においては、危害要因特定/用量-反応評価及び特定の集団に関する暴露評価を組み合わせ、発生毒性に関するリスクのある測定値を推定することになる。主要な仮定及び科学的判断、並びに可能な限り、不確実性に関する定性的及び定量的推定値とともに、リスク特定解析の一部としてリスク評価のそれぞれの構成要素における強みと弱みを要約し、議論される。健康に関係するデータの信頼性については、常に用量-反応及び RfD_{DT} 又は RfC_{DT} に関する情報とともに示される。ヒトの暴露推定値が入手できる場合には、リスク評価に用いられた暴露の根拠について明確に説明される。例えば、高暴露集団又は高感受性集団もしくは非常に影響を受けやすい集団などである。暴露マージン(margin(s) of exposure : MOE)を計算するためには、無毒性量(NOAEL)とヒトの暴露に関する様々な推定値が比較されるであろう。MOE の妥当性を判断するために考慮すべき事項は、RfD_{DT} 又は RfC_{DT} を計算するために、適当な大きさの不確実係数を決定する際に用いられたものと同様である。

リスク評価は、規制プロセスの一つの要素にすぎないが、毒性物質に暴露した場合の潜在的な有害影響を明らかにするものである。また、もう一方の要素であるリスク管理(risk management)においては、社会経済的、技術的、政治的、及びその他の問題に関して、法で定められた指令とリスク評価を結び付けることによって、懸念されている毒性物質について適切な規制を行うために判断が下されることになる。このガイドラインにおいては、リスク管理は直接取り扱われていない。なぜなら、政策決定に関する根拠は、科学的観点単独による範囲を超えるからである。しかし、場合によってはこのプロセスに科学情報を用いることが議論される。例えば、MOE を容認するかどうかはリスク管理(risk management)の判断であり、ここではこの値を定めるための科学的根拠について議論されることになる。

本ガイドラインに関する歴史

1984 年に EPA は、「発生毒性の懸念を有する物質の健康評価に関するガイドラインの提案」[49 FR 46324-46331]を公表した。広範な科学的公開レビューが行われた後、最終的なガイドライン[51 FR 34028-34040] が 1986 年 9 月 24 日に発行された。1986 年ガイドラインにおいては、以下のような理由のために原則及び方法が説明されている。すなわち、このガイドラインを、EPA がリスク評価を実施する際の EPA の科学者のガイドラインにすること、高度な科学的品質及び EPA 全体における整合性の推進に役立たせること、及び、これらの手法を EPA の政策決定者及び一般公衆に周知することである。EPA はこのガイドラインを公表する際に、リスク評価ガイドラインの目的の 1 つは、新規なリスク評価手法及びデータを導くような研究及び解析を促進させることにあり、さらに、新規なリスク評価手法及びデータが順に、ガイドラインを改訂、改良するために用いられ、結果として、EPA のリスク評価者をより良い方向に導くことになるであろうことを強調した。このように、1986 年ガイドラインは、リスク評価は発展中の科学であり、継続的な研究により変化する可能性があることと云う認識のもとで作成され、公表された。

予想されたように、1986 年ガイドラインに関する EPA の経験から、EPA はガイドラインの特定の局面に関して、追加的又はこれまでのものに代わる手法が検討されるべきであると提案するに至った。1986 年 9 月にガイドラインが公表された後間もなく、ガイドラインの改正に関する提案が検討されることになった。その理由は、ガイドラインの中で研究に関して確認されていた幾つかの問題点に焦点をあててレビュー又は再評価がなされたことによる。この中には、このガイドラインの序論に挙げられていたワークショップ及びシンポジウムが含まれていた。さらに、1986 年ガイドラインを使用したこと及びガイドラインの使用法を指導したことから豊富な経験が得られた。

この経験に基づき、1986 年ガイドラインの改訂について 1989 年 3 月にパブリックコメント[54 FR 9386-9403] が発議された。パブリック・コメントの受理及びレビューに引き続き、これらは照合して要約され、EPA 内部の科学者によってレビューされた。1989 年 10 月 27 日に、EPA の科学諮問委員会(Science Advisory Board: SAB)は、修正案及び要約されたパブリックコメントのレビュー及び提案された対応に関して、EPA の科学者による概要説明の会合を開催した。

これと同時期に、がんを除く健康影響に関して示唆を与える問題点が、EPA 及び他で議論されていた。この問題点には、ベンチマーク用量(benchmark dose) (第 3.2 節参照)、暴露記述子(exposure descriptors) (第 5.3 節参照)、及びリスク特定解析(Risk characterization) (第 5 節参照)が含まれていた。従って、パブリックコメント及び SAB のコメントとともにリスク評価の問題点についての包括的な議論によって、このガイドラインの構造及び内容は影響を受けることになった。

このようにして改定されたガイドラインは、次に、EPA の多数の科学者及びリスク評価フォーラム(Risk Assessment Forum)、及びリスク評価委員会(Risk Assessment Council)を含む公式の公開討論会で

レビューされた。改正されたガイドラインも同様に、1991 年 3 月 27 日に最終コメントを受けるために SAB に提出された。さらに、省庁間で構成される生殖毒性に関する作業部会(the interagency Working Party on Reproductive Toxicology)、連邦科学・工学技術調整委員会(Federal Coordinating Committee on Science, Engineering and Technology)のリスク評価に関する小委員会によるレビューが行われた。上述したグループによるコメントは、このガイドラインを改正する際に検討された。最終的な「発生毒性リスク評価に関するガイドライン(Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment)」の全文がここに公表されている。このガイドラインは、各部門間のガイドライン整備プログラムの一部として作成された。また、作業はリスク評価フォーラム(Risk Assessment Forum)及び EPA の研究・開発局(Office of Research and Development)にある健康・環境評価局(Office of Health and Environment Assessment: OHEA)の後援のもとで行われた。EPA は、このガイドラインで提起されたリスク評価の問題点に関して研究を継続している。必要に応じ、新規な情報に沿ってこのガイドラインを改正していく予定である。

この序文に引き続き、二部構成になっている。パート A は、ガイドラインであり、パート B はパブリックコメント及び SAB のコメントへの回答である。また、パート B には、一般及び SAB によって提起された問題点に関する要約及びこれらのコメントに対する EPA の回答が含まれている。

最終ガイドラインのコピー、さらには文献、関係書類、及び修正案に対して寄せられたコメントは、情報公開参考資料部要覧(Public Information Reference Unit Docket)において、閲覧及びコピーのために利用可能である。(EPA 本部図書館、401 M Street, S.W., Washington, DC、午前 8:00 -午後 4:30 まで)

日付：1991 年 11 月 26 日

EPA 行政官によって、署名された。
William K. Reilly

パート A：発生毒性リスク評価に関するガイドライン

1. 序 論

このガイドラインは、環境因子へのヒトの暴露に関連した潜在的な発生毒性を評価する場合に、EPA が従う手順について説明している。EPA は、このような評価に関する問題に取り組んでいる会議に参加し、又、資金援助を行ってきた。この会議からは、このガイドラインに関する科学的根拠の一部が提供された(U.S. EPA, 1982a; Kimmel et al., 1982b, 1987; Hardin, 1987; Perlin and McCormack, 1988; Kimmel et al., 1989; Kimmel and Francis, 1990; Kimmel et al., 1990a)。ヒトの発生に潜在的に干渉する物質を規制する EPA の権限は、EPA 内部にある複数の局を通じて執行される多くの法律に由来している。ここに説明されている手順は、EPA 内部にある計画局を横断して、発生毒性影響評価における整合性を促進することを目的としている。

このガイドラインにおいては、リスク評価を実施するために利用可能なデータを整理して解析するための一般的な進め方が、提供されている。EPA は、以前に、試験ガイドライン(U.S. EPA, 1982b, 1985a, 1989a, 1991a)を発行した。この試験ガイドラインでは、発生の中に構造的影響及び/又は他の有害影響を誘発する試験物質の潜在性を判定するように意図されたプロトコルが、提供されている。このリスク評価ガイドラインは、規制措置を必要とするデータの種類に関して、定められた法令又は規制上のいかなる基準も変更しないばかりか、むしろ、試験ガイドラインに従った試験を解釈する際のガイドラインになっている。そしてさらには、特定の物質に関するデータがレビューされる場合には通常要求されないが、遭遇するかも知れない他の試験(例えば、疫学データ、機能発生毒性試験及び短期間試験)の解釈に関して、限定的な情報を提供している。

リスク評価の目的は、ヒトの健康に関する潜在的なリスクについて推測することにあるため、使用される最も適切なデータは、ヒトの調査から得られたものである。適切なヒトのデータが入手できない場合には、他の動物種から得られるデータを使用する必要がある。動物試験のデータをヒトに外挿する場合には、多くの未知数が存在している。従って、一般的にはヒトのデータが不在の場合に適用されることになるが、潜在的なヒトのリスクに対する影響の関連性に関しては、多くの仮定を置かなければならない。このガイドラインを用いてリスク評価を行う際に必要となる手法のための推定根拠は、この仮定によって与えられる。

まず、第一に、実験動物に発生毒性作用を生ずる物質は、発生の中に十分に暴露された場合、潜在的にヒトに危害を及ぼすであろうと仮定される。この仮定は、ヒトに発生毒性を引き起こすことが知られている作用物質のデータ比較に基づいている(Nisbet and Karch, 1983; Kimmel et al., 1984; Hemminki and Vineis, 1985; Kimmel et al., 1990a)。すなわち、作用物質に関するデータを比較した結果、ほとんどすべての場合において、実験動物のデータからヒトにおける発生影響が予測されることが示唆されている。

4 種類の発生毒性(死亡、形態異常、成長の変化、機能不全)について、そのすべての発現が懸念されることが仮定される。過去においては、懸念される評価指標(endpoints of concern)として、奇形のみ、又は奇形及び死亡が検討される傾向があった。

ヒトに発生毒性を引き起こすことが知られている物質のデータでは(Nisbet and Karch, 1983; Kimmel et al., 1984; Hemminki and Vineis, 1985; Kimmel et al., 1990a)、ヒトへの影響の種類に類似した症状を呈する、少なくとも通常一種類の実験動物種が存在する。しかし、試験された他の動物種においては、発生の攪乱の種類は異なっている可能性がある。従って、4 種類の発生毒性のどれが発現されても、生物学的に有意な増加があった場合は、発生の攪乱及び発生障害を生ずる作用物質の潜在性を示すものと見なされる。

動物実験で認められる発生影響の種類は、ヒトに発生するかも知れない影響と必ずしも同一ではないと考えられる。この仮定は、ヒトに認められる特定の種類の影響を予測することに関して、どれが最も適切な動物種であるかを決定することは不可能であることに起因する。それぞれの動物種が同じように反応しないかも知れないという事実は、臨界期(critical periods)における種特異的な差異、暴露の時期、代謝、発生の形態、胎盤形成における差異又は作用メカニズムに起因する可能性があるだろう。

データが利用可能な場合(例えば、薬物動態学)、最も適切な動物種が、ヒトにおけるリスクを予測するために用いられる。また、そのようなデータがない場合には、最も感受性の高い動物種が使用に適していると考えられる。この仮定は、次のような考察に基づいている。すなわち、ヒトの場合は、ヒトに発生毒性を引き起こすことが知られている大部分の作用物質に関して試験された最も高い感受性を示す動物種よりも、感受性があるか又はそれよりもずっと高い感受性を示すことである(Nisbet and Karch, 1983; Kimmel et al., 1984; Hemminki and Vineis, 1985; Kimmel et al., 1990a)。

一般的には、発生毒性を引き起こす物質の用量-反応曲線に関しては、閾値(threshold)があると仮定される。これは、発生中の生物体においては、細胞、組織又は器官の段階で、ある程度の損傷を補償又は修復する能力を有することが知られていることに根拠を置いている。その上、発生の特定の段階では細胞は多分化能を有するため、生物全体に影響を引き起こすには、分子及び細胞の段階で複数の損傷が必要になる可能性がある。

2. 定義及び用語

EPA は、発生毒性学の分野においては、用語の使用に差異があることを認識している。このガイドラインの目的のために、以下の定義が用いられる。

発生毒性学(Developmental toxicology)—受精よりも前(親のどちらか)、出生前、発生の期間中又は出生後、性成熟の時までの暴露の結果、生じる可能性のある、発生中の生物における有害影響に関する研究。有害な発生影響は、生物の一生におけるどの時点でも検出される可能性がある。発現する主要な発生毒性には、(1) 発生中の生物の死、(2) 形態異常、(3) 成長の変化、及び (4) 機能不全が含まれる。

成長の変化(Altered growth)—出生児の器官又は体重又は大きさにおける変化。一つの評価指標(endpoints)における変化が、成長の変化に関する他の所見を伴うかどうかは明らかではない(例えば、体重変化は、頭殿長(crown-rump length)及び又は骨格骨化(skeletal ossification)の変化を伴うかどうか明らかではない)。成長の変化は、発生におけるいかなる段階でも誘発される可能性があり、可逆的であるかも知れないし、又は、恒久的な変化を生ずるかも知れない。

機能発生毒性学(Functional developmental toxicology)—出生前又は出生後における発生の臨界期(critical periods)の間に作用物質に暴露した後に起こる、生物又は器官系における生理学的及び又は生化学的能力の変化又は遅滞に関する研究。

形態異常(Structural abnormalities)—奇形及び変異の両方を含む発生における形態変化。

奇形(Malformations)及び変異(Variations)—奇形は、生存、発生又は機能に有害な影響を与える可能性のある恒久的な形態変化として、通常定義される。このガイドラインにおいては、用語の催奇形性(teratogenicity)は、奇形(malformations)に対してのみ言及している。また、用語の変異(variation)は、生存又は健康に有害影響を与える可能性がない形態的構造における通常の範囲を超えた逸脱を示すために用いられる。正常から極端な逸脱までの一連の反応が存在するため、変異と奇形を識別することは困難である。また、一般的に認められている奇形及び変異に関する分類は知られていない。しばしば用いられるが、明確に定義されていない他の用語として、異常(anomalies)、変形(deformations)及び迷入(aberrations)がある。

3. 発生毒性を引き起こす物質に関する危害要因特定/用量-反応評価

この節では、ヒトと動物実験のいずれにおいても認められる様々な発生毒性の評価項目(endpoints)に関して、有害性の解釈及び評価について議論する。また、発生毒性に関するリスク評価を実施するための健康関連データベースについて、その十分性を特徴づける基準を説明する。潜在的な有害性を決定するための用量-反応の使用についても、詳しく述べる。ある作用物質に関して有害な発生影響を感知できるほどのリスクがないと推定される用量又は濃度である RfD_{DT} 又は RfC_{DT} の計算についても説明する。

発生毒性は、多くの可能な評価項目の一つ又は複数として表される。このような評価項目は、異常な発生を引き起こす作用物質の潜在性を評価するために、用いられるであろう。発生毒性は一般的には、用量-依存的な様式で発生する。発生毒性は、短期間暴露(単回暴露の状況を含む)又は低用量で長期間の暴露の結果、生ずる可能性がある。また、様々な暴露経路によって、生ずる可能性がある。さらに、様々な臓器及び機能システムに関する発生の臨界期が多いために、影響の種類は暴露の時期に依存して変化するであろう。

主要な発生毒性の兆候は、死亡、形態異常、成長の変化、機能不全の4種類である。これらの兆候間の関係は、用量を増加するとともに変化するであろう。特に、高用量においては受胎産物(conceptus)の死亡によって、他の兆候の発現が排除される可能性もある。これらの4種類のすべての兆候についてはヒトの研究で評価されてきた。しかし、伝統的には最初の3種類の兆候のみに関しては、多世代試験(multigeneration study)又は連続繁殖試験(continuous breeding study)のような他の試験プロトコルと同様に、従来の発生毒性試験プロトコル(又は催奇形性又はセグメント II(Segment II)という)を用いた実験動物によって評価されている。機能不全は、実験動物を用いた日常的な試験で評価されることはほとんどない。しかし、機能評価については、特定の規制状況下において要求が開始されている(U.S. EPA, 1986a, 1988a, 1989b, 1991a)。

発生毒性は、生殖毒性の一要素であると見なすことが可能である。親を介した間接的な影響と発生プロセスとの直接的な相互作用を区別することは、しばしば困難である。例えば、妊娠中又は授乳中に暴露されると、母動物システムに対する毒性物質の影響によって発生毒性が影響される可能性がある。その上、受精の前に親が暴露した場合には、発生毒性は出生児に、また潜在的には次世代に生ずる可能性がある。従って、このガイドラインと併せて、「雄性生殖リスクに関するガイドラインの提案(Proposed Guidelines for Assessing Male Reproductive Risk)」(U.S. EPA, 1988b) 及び「雌性生殖リスクに関するガイドラインの提案(Proposed Guidelines for Assessing Female Reproductive Risk)」(U.S. EPA, 1988c)を参考にすることは有益である。発生毒性に関する標準的な試験においては、発生毒性を引き起こす作用物質に暴露した結果、生じた突然変異事象と他の可能性のあるメカニズムを識別することは困難であろう。突然変異事象が疑われる場合には、遺伝性突然変異に関するリスクについて、具体的に扱う「変異原性リスク評価に関するガイドライン(Guidelines for Mutagenicity Risk Assessment)」(U.S. EPA, 1986c)を参考にするべきである。

ジエチルスチルベストロール(diethylstilbestrol)に暴露した後では、発がん性影響がヒトに認められた(Herbst et al., 1971)。追加された複数の作用物質(直接作用するアルキル化剤)については、実験動物において、発生期に暴露した後で発がん性が示された。これまでに集められたデータから、次のような考察ができる。すなわち、成人においてがんを引き起こす可能性のある物質は、同様に、経胎盤性に又は新生児に発がんを引き起こす可能性がある(Anderson et al., 1985)。現在のところ、発生途中の胎児又は成人のどちらが、作用物質の発がん作用に、より感受性があるかどうか予測する方法は知られていない。現在、発生期暴露に引き続く発がん性試験は、通常要求されていない。しかしながら、ある作用物質に関してこの種の影響が報告される場合、ヒトのリスク評価のために「発がん物質のリスク評価に関するガイドライン(Guidelines for Carcinogen Risk Assessment)」(U.S. EPA, 1986b)を用いることは適切であると考えられる。

3.1 発生毒性試験：評価項目とその解釈

3.1.1. 実験動物を用いる試験

この節では、機能性試験及び短期試験を含むその他の試験と同様に、日常的に使用されるプロトコルによって検査される評価項目について考察する。

実験動物を用いて、発生毒性を評価するために最も一般的に使用されるプロトコルには以下の項目が含まれる。すなわち、主要な器官形成期(organogenesis)を通した妊娠動物(通常、マウス、ラット、又はウサギ)への試験物質の投与、及び、妊娠期間を通した母動物反応の評価及び母動物並びに出産直前における子宮内容物(uterine contents)の検査である(U.S. EPA, 1982b, 1985a; Food and Drug Administration [FDA], 1966, 1970; Organization for Economic Cooperation and Development [OECD], 1981)。一部の試験では、特定の器官又は器官系における異常誘発に対して特有の感受性を有する期間を調べるために、1日から数日までの暴露が使用される。さらに、発生毒性に関しては次のような暴露を用いた試験によって、評価が可能である。すなわち、受精前の片親又は両親への暴露、妊娠期間を通した受胎産物への、及び数世代にわたっての暴露、又は出生前及び離乳期前の期間中の児動物への暴露などである(U.S. EPA, 1982b, 1985a, 1986a, 1988a, 1991a; FDA, 1966, 1970; OECD, 1981; Lamb, 1985)。このガイドラインでは、このような種類の暴露に関連する発生影響に対しても、解釈するために必要な情報を提供することを目的としている。

適切な試験計画には、多くの重要な要素が含まれている。例えば、試験動物は一般的には、動物種、系統、年齢、体重、及び健康状態の考察に基づいて選択される。層別無作為化法(stratified randomization)(体重に基づく)によって投与群に動物を割り当てると、バイアス(bias)が減少する。その結果、有効な統計学的検定を実施するための根拠が与えられることになる。少なくとも、高用量、低用量及び1つの中間用量が含まれる。高用量には、一定の母動物又は成体に対する毒性が生ずるように選択する。ここでいう毒性とは、少なくともわずかであっても有意な体重減少、体重増加の減少又は特定の臓器

に対する毒性、及び多くとも 10%を超えない死亡率を生ずる用量である。過剰な母動物毒性(すなわち、最小の毒性用量よりも有意に大きい)を引き起こす用量においては、発生影響に関する情報は解釈が難しく、またその意義は限定的であるかも知れない。低用量は、一般的には成体及び出生児への影響に関する NOAEL である。低用量において、生物学的にあるいは統計学的に有意に反応が増加する場合は、LOAEL(生物学的対統計学的有意に関する考察については、第 3.1.1.6 節を参照)と見なされる。作用物質の投与に使用される溶媒を投与される同時対照群は、適切にデザインされた実験における重要な要素である。

こうした試験における暴露経路は、通常、経口投与である。しかし、試験物質の化学的又は物理的特性あるいはヒトへの暴露形態から、経口よりも適切な投与経路が示唆される場合にはその限りではない。経皮暴露の場合、母動物毒性又は発生毒性の兆候を示していない発生毒性試験においては、吸収に関するデータが伴わない限り、リスク評価には不適當であると見なされる(Kimmel and Francis, 1990)。同様に、皮膚刺激性が過度に強い場合も(中等度紅斑及び又は中等度浮腫、すなわち、約 1 mm の隆起)、経皮発生毒性試験は不適當であると見なされる。その理由は、作用物質に対する全身暴露によるよりも、むしろ刺激によって過剰な母動物毒性が生ずる可能性があるからである。母動物毒性の評価は、皮膚刺激性のような局所作用によるよりは、むしろ全身毒性所見に基づいている。実験デザインを評価し、データを解釈する場合には、経皮発生毒性試験において収集された吸収データ及び限定的な薬物動態データは、非常に有用な情報を与える(Kimmel and Francis, 1990)。これらの点の多くは、他の経路による実験にも当てはまる。

母動物毒性及び発生毒性に固有な評価項目の評価については、後述の幾つかの節で説明する。適切な背景データ (historical control data) は、時にこれらの評価項目の解釈において非常に役立つ。しかし、投与動物群から得られたデータを比較する場合は、常に背景データとの比較に優先して、同時対照試験群と比較されるべきである。背景データに関しては、試験が実施された同一の実験室から得られたデータが最も適切である。しかし、同一実験室からのデータでさえ注意深く使用されるべきである。そして、時間経過に伴うわずかな変化に関しても、検討すべきである。背景データは、以下の原因によって変化が生ずる場合がある。例えば、使用された動物の系統又は品種における遺伝子変化、実験動物供給業者の繁殖コロニー及び実験室の両方における環境条件の変化、並びに、試験実施及びデータ収集をしている職員の変更などである(Kimmel and Price, 1990)。試験データは、これまでに累積された背景データのみならず、最近のデータとも比較されるべきである。対照群のデータに影響する可能性のある試験法におけるいかなる変化も書き留めるべきであり、以前のデータとは別にして収集するべきである。

後述の 3 つの節(第 3.1.1.1 節、第 3.1.1.2 節、及び第 3.1.1.3 節)では、従来型の発生毒性試験(conventional developmental toxicity study)、多世代試験(multigeneration study)及び利用可能である場合には出生後の試験において測定される、母動物毒性及び発生毒性における個々の評価指標(endpoints)について考察している。特に、生殖毒性に関するその他の評価指標に関しては、関連するリスク評価ガイドラインで、取り上げられている(U.S. EPA, 1988b, 1988c)。第 4 節(第 3.1.1.4 節)では、特定の物質に関する懸

念水準を評価する際に、重要となる母動物及びその出生児に対する暴露の相対的影響を含めたすべてのデータの総合評価について取り扱っている。

3.1.1.1. 母動物毒性に関する評価項目

母動物毒性の利用可能な指標として観察される多くの評価項目について、表 1 に記載する。母動物の死亡率は明白な毒性評価指標である。しかしながら、観察できる他の多くの評価指標については、作用物質のもっとわずかな毒性影響の兆候が示される。例えば、緻密に行われた試験における交尾率(mating indices)及び受胎率(fertility indices)は、使用した動物に関する一般的な妊娠率の情報を与えている。投与が交配(mating)又は着床(implantation)の前に開始された場合には、これらの生殖パラメータは成体に対する毒性影響の重要な指標となる。妊娠期間の変化は、出産プロセスに対する影響を示唆する。

体重及び体重の変化は、総じて多くの動物種において母動物に対する毒性の指標と見なされている。しかしながら、ウサギの場合は、このような指標は有用でないと思われる。なぜなら、ウサギの体重は通常変化しやすく(Kimmel and Price, 1990)、特定の系統においては妊娠状態の指標にならないからである。また、体重変化は、投与期間又は妊娠期間の間に測定される毎日の体重よりも、多くの情報を与える可能性がある。と殺前を除き、投与に引き続いて、代償性の体重増加が起こる場合があるため、投与期間に起きた体重増加の変化は妊娠期間を通じた全体的な体重変化を反映していない可能性がある。このため、投与期間における体重増加の変化は、母動物毒性とは別の指標として調べる。

と殺時に、妊娠子宮重量(gravid uterine weight)に対して補正した母動物の体重変化から、影響が主として母動物又は子宮内であったかどうかの示唆が得られることがある。例えば、妊娠期間を通じて、母動物の体重増加における有意な減少が認められた場合や、補正した母動物体重の変化が全くなしに、妊娠子宮重量における有意な減少が認められた場合は、子宮内に対する影響を示唆しているであろう。逆にいえば、補正された母動物の体重増加における変化があっても、妊娠子宮重量に変化がない場合は、一般的には、母動物毒性を示していると考えられる。そして、子宮内に対する影響は、ほとんど認められないだろう。また、胎児体重の合計を差し引くことによって、妊娠期間における母動物の体重変化に関する別の推定値を得ることができる。しかしながら、この重量には、子宮(uterine)又は胎盤組織(placental tissue)もしくは羊水(amniotic fluid)が含まれていない。

表 1. 母動物毒性に関する評価項目

死亡率 (Mortality)

交尾率 (Mating index) $[(\text{膣栓又は精子が確認された動物数}/\text{交配動物数}) \times 100]$ [(no. with seminal plugs or sperm/no. mated) $\times 100$]

受胎率 (Fertility index) $[\text{受精産物数(又は妊娠動物数)}/\text{交配動物数}] \times 100$ [(no. with implants/no. of matings) $\times 100$]

妊娠期間 (Gestation length) (動物が児動物を分娩できるときに有用)

体重 (Body weight)

妊娠 0 日 (Day 0)

妊娠期間中 (During gestation)

剖検日 (Day of necropsy)

体重変化 (Body weight change)

妊娠期間中 (Throughout gestation)

投与期間中 (投与期間内における時間増加分を含む) (During treatment (including increments of time within treatment period))

投与期間後と殺まで (Post-treatment to sacrifice)

補正後の母動物体重変化(妊娠期間中の体重変化ーと殺時の妊娠子宮重量又は同腹児体重) (Corrected maternal (body weight change throughout gestation minus gravid uterine weight or litter weight at sacrifice))

臓器重量 (Organ weights) (標的臓器毒性の疑いがあり、特に、組織病理学的毒性所見により支持された場合)

絶対重量 (Absolute)

相対重量 (体重に対する) (Relative to body weight)

相対重量 (脳重量に対する) (Relative to brain weight)

摂餌量及び飲水量 (Food and water consumption) (関連性がある場合)

臨床評価 (Clinical evaluations)

臨床所見の種類、発生頻度、重篤度及び期間 (Types, incidence, degree, and duration of clinical signs)
酵素マーカー (Enzyme markers)
臨床化学 (Clinical chemistries)

肉眼的剖検及び組織病理学検査(Gross necropsy and histopathology)

その他の評価指標における変化もまた重要であろう。例えば、相対臓器重量(relative organ weights)及び絶対臓器重量(absolute organ weights)の変化が認められる場合は、特に、母動物に対する影響の兆候の可能性もある。臓器重量は、作用物質が特異的な臓器毒性を引き起こす懸念を有している場合、そして、そのような所見が、特定の臓器において、病理組織学的な毒性所見によって支持される場合に变化する。作用物質が飼料又は飲水で投与される場合、摂餌量及び飲水量に関するデータは、特に有用である。このデータから、摂取量(総量及び体重に対する相対量)及び作用物質の用量(体重に対する相対量)を計算できる。そして、体重及び体重増加の変化に従って、投与に関係した摂餌量及び飲水量における変化を評価することができる。摂餌量及び飲水量に関するデータは、作用物質が食欲、水分摂取又は排泄機能に影響を及ぼすことが懸念される場合に、特に有用である。

毒性に関する臨床評価もまた、母動物毒性の指標として使用される。日常的な臨床観察は、母動物毒性及び一般的な恒常性における変化の特徴を説明する場合に、有用であろう。また、酵素マーカー (enzyme markers)及び臨床化学(clinical chemistries)は、暴露に対する有用な指標である。しかしながら、このような変化が毒性の構成要素となるかどうかに関しては、注意深く解釈する必要がある。肉眼的剖検及び組織病理学データ(プロトコルに定められている場合)は、毒性用量水準を決定する場合に役に立つであろう。母動物毒性を評価する上で有用と考えられる最小量の情報[「母動物及び発生毒性の評価に関するワークショップの会議録(Proceedings of the Workshop on the Evaluation of Maternal and Developmental Toxicity)の中で述べられているように」(Kimmel et al., 1987)]には、以下の指標が含まれる。すなわち、疾病率又は死亡率、母動物体重及び体重増加、毒性の臨床所見、摂餌量及び飲水量(特に、飼料又は飲水を経由して投与される場合)、並びに臓器毒性に関する肉眼的証拠のための剖検所見などである。綿密にデザインされた試験においては、母動物毒性は、妊娠期間及び又は新生児期の適切な時期にある妊娠中及び又は授乳中の動物を用いることによって決定される。成熟動物を用いた他の試験からは、推測又は外挿されない。

3.1.1.2. 発生毒性に関する評価指標：生存率、成長及び形態発生の変化

妊娠中は、受胎産物(conceptus)ではなく母動物が投与される個体であるため、一般的にはデータは 1 腹当たりの発生頻度(incidence per litter)又は特定の評価項目を有する腹数及びパーセント(number and percent of litters with particular endpoints)として計算される。表 2 に出生児(offspring)及び腹(litter)に関する評価指標の提示の仕方を示す。

雌への投与が着床(implantation)前に開始された場合には、着床前胚死亡率(preimplantation loss)の増加により、配偶子輸送(gamete transport)、受精プロセス(fertilization process)、子宮毒性(uterine toxicity)、発生中の胚盤胞(developing blastocyst)、又は着床プロセス自体に対する有害影響の可能性が考えられる。投与が着床周辺期に開始された場合(すなわち、マウス、ラット又はウサギでは、妊娠 6 日)は、着床前胚死亡率の増加は恐らく用いた動物における投与に関係しない変動性(variability)を反映する。しかしながら、用量-反応関係があるかどうかを決定するために注意深くデータを検討するべきである。着床前胚死亡(preimplantation loss)が投与量に関係している場合は、メカニズムやその影響の程度を決定するために追加試験が必要となるであろう。

表 2. 発生毒性に関する評価指標

着床を有する腹 (Litters with implants)

着床痕数/母動物 (No. implantation sites/dam)

黄体数(CL)/母動物^a (No. corpora lutea (CL)/dam)

着床前胚死亡率パーセント(Percent preimplantation loss)

$$\frac{(CL - \text{着床数}) \times 100^a}{CL}$$

CL

生存児^b数及びパーセント/1 腹(No. and percent live offspring^b/litter)

吸収数及びパーセント/1 腹(No. and percent resorptions/litter)

吸収を有する腹数及びパーセント (No. and percent litters with resorptions)

後期胎児死亡数及びパーセント/1 腹 (No. and percent late fetal deaths/litter)

非生存 (後期胎児死亡+吸収)着床数及びパーセント/1 腹 (No. and percent nonlive (late fetal deaths + resorptions) implants/litter)

非生存着床を有する腹数及びパーセント(No. and percent litters with nonlive implants)

影響を受けた(死亡+奇形)着床数及びパーセント/同腹児 (No. and percent affected (nonlive + malformed) implants/litter)

影響を受けた着床を有する腹数及びパーセント (No. and percent litters with affected implants)

全胚吸収した腹数及びパーセント (No. and percent litters with total resorptions)

死産数及びパーセント/1 腹 (No. and percent stillbirths/litter)

生存児を有する腹数及びパーセント (No. and percent litters with live offspring)

生存児を有する腹(Litters with live offspring)

生存児数及びパーセント/1 腹 (No. and percent live offspring/litter)
出生児の生存能力 (Viability of offspring)
性比/1 腹 (Sex ratio/litter)
平均出生児体重/1 腹 (Mean offspring body weight/litter^c)
平均雄又は雌体重/1 腹 (Mean male or female body weight/litter^c)
外表、内臓又は骨格奇形を有する出生児数及びパーセント/1 腹 (No. and percent offspring with external, visceral, or skeletal malformations/litter)
奇形を有する出生児数及びパーセント/1 腹 (No. and percent malformed offspring/litter)
奇形児を有する腹数及びパーセント (No. and percent litters with malformed offspring)
奇形を有する雄又は雌の数及びパーセント/1 腹 (No. and percent malformed males or females/litter)
外表、内臓又は骨格変異を有する出生児数及びパーセント/1 腹 (No. and percent offspring with external, visceral, or skeletal variations/litter)
変異を有する出生児数及びパーセント/1 腹 (No. and percent offspring with variations/litter)
変異を有する出生児を持つ腹数及びパーセント (No. and percent litters having offspring with variations)
個々の奇形の種類及び発生率 (Types and incidence of individual malformations)
個々の変異の種類及び発生率 (Types and incidence of individual variations)
個々の出生児及びそれらの奇形と変異 (腹及び用量に従って分類) (Individual offspring and their malformations and variations) (grouped according to litter and dose)
臨床所見(種類、発生率、期間、重篤度) (Clinical signs (type, incidence, duration, and degree))
肉眼的剖検及び組織病理学 (Gross necropsy and histopathology)

^a 投与が着床前に開始された場合に重要。マウスでの評価は困難かもしれない。

^b 出生児 (offspring) とは、出産予定日の前に観察された胎児及び出生後の児動物の両方を意味する。検査の評価指標については、各試験で用いられたプロトコルによって異なる。

^c 試験終了までに、選択された期間での測定。

全ての腹 (all litters) に基づいた、1 腹当たりの生存児数及びパーセント (number and percent of live offspring per litter) は、生存した着床をもたない腹数 (litters that have no live implants) を含んでいる可能性がある。吸収及び後期胎児死亡数並びにパーセント (number and percent of resorptions and late fetal deaths) は、受胎産物(conceptus)が死亡した場合の何らかの兆候を示している。また、1 腹当たりの非生存着床数及びパーセント(着床後胚死亡) (the number and percent of nonlive implants per litter (postimplantation loss)) は、これらの 2 種類の指標が組み合わされたものである。このような評価指標に関する発生率の増加が示された場合、腹数及びパーセント (the number and percent of litters) としてデータを表すと、1 腹当たりの発生率 (incidence per litter) に比較して有用性がより低くなるであろう。なぜなら、前者の場合は、1 腹 (a litter) は、1 つ又は全ての着床 (implants) が、吸収、死亡、

あるいは非生存のいずれであるかを数えているからである。

作用物質に暴露した後に着床後胚死亡率の有意な増加が認められた場合は、データは同時対照群に対してのみではなく、最近の背景データ (historical control data) (好ましくは、同一施設において)とも比較できる。その理由は、着床後胚死亡率においては、腹間でかなりの変動性があるからである (Kimmel and Price, 1990)。したがって、ある試験対照群が背景データ (historical control data) に比較して著しく高い又は低い着床後胚死亡率を示す場合には、リスク評価を目的とする試験の妥当性は科学的判断を用いて決定しなければならない。

評価指標である「影響を受けた着床」(“affected implants”) (すなわち、死亡及び奇形を有する受胎産物(the combination of nonlive and malformed conceptuses))は、しばしば、個々に観察された死亡又は奇形を有する出生児の発生率と比較すると、より優れた用量-反応関係(dose-response relationship)を反映している。このことは、特に、1 腹当たりの非生存受精産物の発生率が非常に増加した場合、用量-反応曲線(dose-response curve)の上端において当てはまる。そのような場合は、影響されていない出生児のみが生存した結果、奇形発生率は減少するかもしれない。胎児期の死亡又は奇形の発生率に変化がない場合には、影響された受精産物の発生率から、用量-反応に関する更に詳細な情報が得られることはないであろう。母動物が正常に児動物を分娩できる試験では、1 腹当たりの死産数にも同様に留意すべきである。

全ての腹において、非生存出生児の発生率がたとえ増加したとしても、1 匹以上の生存出生児を有する腹に基づく、1 腹当たりの生存出生児数は変化しないであろう。このことは、非生存出生児を有する腹数が増加したためか、若しくは、1 腹当たり受精産物数が増加したためか、そのどちらかによって起こる可能性がある。1 腹当たりの生存出生児数の低下には、一般的には、1 腹当たりの非生存受精産物の発生率の増加が伴っている。ただし、これは投与群間で受精産物数が異なる場合である。出生後の試験においては、出生児の生存率は、試験終了まで指定された期間で測定されるべきである。

作用物質によって片方の性が選択的に影響されたかどうかを明らかにするために、雄及び雌の体重と同様に、1 腹当たりの性比についても調べることができる。しかしながら、これは、通常では起こらない異例の出来事である。

出生児の体重変化は、一つには連続変数であるために、発生毒性の鋭敏な指標となる。場合によっては、出生児体重の減少は、発生毒性に関する唯一の指標であろう。体重減少が、不変的な又は一過性の影響であるかどうかに関しては、常に問題にされている。しかしながら、短期的な胎児又は新生児の体重変化が及ぼす長期的な影響については、ほとんど知られていない。したがって、影響として有意な体重減少が認められる場合には、体重減少は NOAEL を決定するための根拠として用いられる。胎児又は新生児の体重変化の評価においては、その他にも幾つかの要因について考察する必要がある。例えば多胎動物においては、胎児又は新生児の体重は、通常同腹子数に逆相関している。すなわ

ち、同腹児数が少ない場合、用量-反応曲線の上端は影響を受け、胎児又は新生児の体重は増加する可能性がある。その上、広く用いられている実験動物では、雄の平均体重は雌よりも大きい。

生存出生児は、一般的には、外表、内臓及び骨格奇形及び変異に関して検査される。同腹児の一部分のみが一つ以上の評価指標について試験される場合には、検査される児動物を無作為抽出することによりデータのバイアスを減少させることができる。奇形児の発生率が増加する場合には、以下の評価指標における一つ以上の変化が示されるであろう。すなわち、1 腹当たりの奇形児発生率、奇形児を有する腹数及びパーセント、又は用量依存的な増加が見られる特定の奇形を有する腹数あるいは出生児数 (個別の種類ごとの奇形発生率によって示されるように) である。

また、データを検討する他の方法としては、外表、内臓及び骨格奇形並びに変異の発生率の決定がある。これらの発生率から、影響を受けた臓器又は臓器系が示唆されるであろう。さらに、個々の出生児に関する奇形及び変異の一覧表から、発生における逸脱様式が示唆される。データを検討して、表されるこれらの方法は全て、形態発生に対する作用物質の影響を決定する場合に効果的である。しかしながら、出生児又は腹の数あるいはパーセントに基づく単一の評価指標による評価ではいかなる場合も、出生児を繰り返し数えることを避けるよう慎重であることも必要である。奇形(malformations)及び変異(variations)の発生率は、全ての奇形及び/又は変異に関するデータが収集された場合、隠されてしまうような有意な変化を示唆するかもしれない。とりわけ、正常では発生が低頻度で、個々の試験で用量依存性があるかどうか明らかでないような奇形及び変異を解釈する場合には、適切な背景データ (historical control data) を用いることが特に有用である。用量依存的に奇形が増加する場合は、作用物質への暴露に対する有害な発生影響として解釈される。しかしながら、解剖学的に変異発生率が増加した場合には、その生物学的意義は、評価はより困難である。そして、これまでに知られている次のような知見を考慮に入れなければならない。すなわち、発生段階(例えば、骨格骨化に関して)、特定の変異の発生率の背景値(例えば、ウサギにおける 12 又は 13 対の肋骨)、あるいは他の系統又は動物種に特異的な要因などである。しかしながら、変異が用量依存的に有意に増加する場合には、これらの要因についても可能性のある発生毒性の兆候として評価されるべきである。

一部の研究者は、これらの影響が同じ投与量で観察された母動物毒性の発現と関係していることは、確実であると考えている(Khera, 1984, 1985, 1987)。しかしながら、このような影響は依然として毒性発現に変わりはない。したがって、このような理由から、EPA は一般的にこれらの影響を、EPA の規制及び/又はリスク評価のための合理的な根拠とみなしている。幾分似たような話ではあるが、「生殖毒性におけるリスク評価に関するワークショップ(Workshop on Reproductive Toxicity Risk Assessment)」(Kimmel et al., 1986)における参加者の結論は、次のようなものである。すなわち、自発的に起こる可能性のある障害が用量依存的に増加した場合は、他のいずれの発生毒性の評価指標が用量依存的に増加した場合とも同様の関係にある。

3.1.1.3. 発生毒性に関する評価指標：機能不全

外因性の作用物質によって誘発される発生影響は、死亡、形態異常及び成長の変化に限定されることはない。それどころか、受精と性成熟の間に起こる発生の臨界期(critical developmental periods)に暴露されることによって、臓器又は多様な臓器系における機能能力(functional competence)に変化が生ずることが、多数の例において立証されてきた。これらの機能異常は、しばしば発生毒性の他の指標について明らかである投与量よりも低い用量で認められる(Rodier, 1978)。そのような影響は、本来一過性であるか又は可逆的であるかもしれないが、一般的には有害であると考えられている。機能発生毒性に関する試験は、米国の規制当局には通常要求されてはいない。しかし、他の情報から機能発生に関する有害影響の恐れが示唆されるときは、発生神経毒性(developmental neurotoxicity)に関する試験がEPAによって要求され始めている(U.S. EPA, 1986a, 1988a, 1989b, 1991a)。胎児及び新生児における所見の相対的重要性及び重篤度について更に詳細な評価を実施するために、出生後の試験データは、利用可能であれば大変有用であると考えられている。出生時に認められた発生毒性影響の長期的な結果については、あまり知られていない。そのため、潜在的な発生影響の全容を解明するために、出生後の発達及び機能に関する追加データが必要とされる。有用なデータは、緻密に実施された多世代試験からも得ることができるが、短期暴露試験に比べると、多世代試験で用いられる投与量のはるかに低用量であろう。

機能発生毒性に関する初期の研究の多くは、行動評価に関するものであった。専門用語の「行動先天異常学(behavioral teratology)」は、1970年代半ばには広く知られるようになった。この分野における最近の進歩は、幾つかの出版物の中でレビューされている(Riley and Vorhees, 1986; Kimmel, 1988; Kimmel et al., 1990a)。また、幾つかの専門家グループは、行動試験法の組合せの中に機能を取り込むことに重点を置いてきた(World Health Organization [WHO], 1984; Buelke-Sam et al., 1985; Leukroth, 1986)。取り込むべき機能としては、感覚系(sensory systems)、神経運動発達(neuromotor development)、自発運動活性(locomotor activity)、学習と記憶(learning and memory)、反応性(reactivity)、及び/又は習慣性(habituation)、及び生殖行動(reproductive behavior)などである。これらの機能の全てに完全に対応している試験法の組合せはないが、できる限り多くを含むことが重要である。これまでに幾つかの試験法の組合せが作成され、試験への使用が評価されてきた(Buelke-Sam et al., 1985; Tanimura, 1986; Elsner et al., 1986)。

EPA は、最近、農薬及び工業用化学物質に対して使用可能な「包括的な」発達神経毒性試験(developmental neurotoxicity test)に関するガイドラインを作成した(U.S. EPA, 1991a)。その試験計画に関して、発達神経毒性試験は別の試験として実施されるであろう。その試験は、発生毒性試験(Segment II)との同時試験として又は追加試験として、あるいはまた、第二世代を多世代試験に組み込んで実施される。試験は一般的にはラットで実施される。別の試験プロトコルでは、試験物質は妊娠6日から生後10日の動物を用いて、少なくとも3用量群及び1同時対照群に経口投与される(場合により、他の経路が用いられる可能性もある)。最高用量は、母動物に明確で一定の毒性兆候を誘発するが、妊娠及び授乳期間の間、20%を超える体重増加の抑制が起きないように選択される。また最高用量は、

発達神経毒性に関する意味のある評価を十分妨げる子宮内胎児死亡又は新生児死亡を避けるように選択される。少なくとも投与群当たり 20 腹が必要である。行動試験に関しては、1 腹当たり雄雌各 1 匹の児動物が無作為に抽出され、以下の試験の一つに割り当てられる。すなわち、離乳時の児動物及び成熟動物として、自発運動量(motor activity)、聴覚性驚愕反応(auditory startle)及び学習(learning)並びに記憶(memory)などが試験される。そして、生後 11 日及び試験終了時に、選択された児動物について、神経病理学的評価及び脳重量の測定が実施される。

発達神経毒性試験において、作用物質を選択するために、幾つかの基準が提案されている(Buelke-Sam et al., 1985; Levine and Butcher, 1990)。作用物質とは以下に示す物質を指している。中枢神経系に奇形を引き起こす物質、向精神薬及び精神活性物質、成熟動物に神経毒性を引き起こす物質、ホルモン活性物質及び発達神経毒性を引き起こす物質と構造的に相関性を有する化学物質あるいは、広範囲にわたる暴露又は放出が予想される物質などである。発達神経毒性試験から得られたデータは、利用可能な他の全ての毒性試験と同様に、その試験を開始した要因となったデータに照らして評価されるべきである。

その他の発生中の機能系に関しては、ほとんど研究されていない。しかし、生後の腎臓における形態及び機能発生に関する評価については、リスク評価プロセスにおいて生後の評価に使用するモデルとして有用であろう。例として、げっ歯類の胎児の腎臓に関する標準的な形態学的分析から、腎皮質に対する腎乳頭の相対的成長において用量依存的な変化が検出された。この影響はある場合には奇形(水腎症；hydronephrosis)とみなされているが、他の場合では変異(見かけの水腎症；肥大又は拡張した腎盂)とみなされている。一方では、一部の研究者(Woo and Hoar, 1972) は、形態的影響により一過性の発生遅延が示されることを示唆するデータを提供した。また、他の研究者は、形態的影響は、生後長く持続し得ること、及び影響を受けた個体は生理機能が障害されることを示した(Kavlock et al., 1987a, 1988; Daston et al., 1988; Couture, 1990)。このように、この影響を、胎児の検査のみに基づいて生物学的に解釈するには根拠が乏しいといえる(U.S. EPA, 1985b)。その上、腎臓の形態異常を誘発する臨界期(critical period)は生後の期間に及んでいる(Couture, 1990)。また周産期に誘発された腎臓の成長遅延に関する研究から(Kavlock et al., 1986, 1987b; Slotkin et al., 1988; Gray et al., 1989; Gray and Kavlock, 1991)、腎臓機能は一般的にはその条件で変化するが、その機能障害の兆候は容易には予測できないことが示された。したがって、出生後の腎臓に関する形態及び機能評価の両面から、発生毒性発現の生物学的重要性及び持続性に関する有用な補足情報が提供されることになる。

十分に研究されてはいないが、発生期に暴露されると、心臓血管系、呼吸器系、免疫系、内分泌系、生殖器系、消化器系もまた機能能力における変化を受けやすいことが、データから示唆されている(Kavlock and Grabowski, 1983; Fujii and Adams, 1987)。これまでのところ、これらの機能系に関する標準的な試験方法は知られていない。しかしながら、レビューのもとに化学物質関連データが見つかった場合は、リスク評価のプロセスにおいて検討される。

機能発生における影響を直接ヒトに外挿することは、発生毒性における他の評価指標に関する場合と

同様に限定的である。これは、毒性メカニズム及びそれらの重要性の基礎をなす知見が欠如しているためである。Adams (1986)は、発達神経毒性影響をヒトに引き起こすことが知られている限定された数の作用物質を評価した結果、これらの作用物質は動物及びヒトに類似した発達神経毒性影響を引き起こすと結論した。この結論は、最近開催された、EPA 及び国立薬物乱用研究所(NIDA)によって後援された「ヒト及び動物に関する発生神経毒性における定性的並びに定量的同等性に関するワークショップ」の結果により、強く支持された。このワークショップにおいては、参加者は、実験動物を用いた試験で認められた影響と、ヒトに発達神経毒性を引き起こすことが知られている作用物質の影響を厳密に評価して比較した(Kimmel et al., 1990a)。作用物質に関して評価されたヒト及び実験動物のデータ間の高い定性的相関性から、ヒトにおける発達神経毒性に関する潜在的リスクを評価する場合に実験動物を使用することが強く支持された。したがって、発生毒性における他の評価指標に関して以下のように仮定することができる。すなわち、動物試験における機能影響は、ヒトにおける発生の変化に関する可能性を示唆している。しかしながら、実験動物を用いた試験において見られた発生影響の種類は、必ずしもヒトに生じる可能性のある影響と同一とは限らないであろう。このように、特定の作用物質に関する機能発生毒性試験から得られたデータが見つかった場合には、リスク評価のプロセスで検討すべきである。試験計画及び機能発生毒性試験の評価において、重要な一般的概念に関する一定の手引について、以下に記載する。

★

- 試験計画を行うときの観点は、標準的な発達毒性試験における重要点と同様である(例えば、最高用量においては、少なくとも明白な母動物又は周産期毒性を生ずる用量依存性、適切な統計学的検出を持つために十分な腹数、投与群及び試験群に対する動物の無作為抽出、一般的に統計単位とみなされる1腹 (litter) など)。
- 反復を加えた試験計画は、データの解釈において一層信頼性を与える。
- 薬理学的/生理学的な課題は、機能进行评估する場合に有用であろう。ある程度機能に予備容量がある臓器系の場合は特に、他の方法では検出できない脱マスクング効果(unmasking effects) を評価するときに有用であろう。
- 中等度の背景変動性(background variability)を有する機能試験は、生死に関わることなしには中断できない低変動性(low variability)を有する試験よりも、作用物質の行動に関する評価指標への影響に対してより感受性が高いであろう(Butcher et al., 1980)。
- 機能試験の組合せは、単一試験と対照的に、通常動物に備わっている全ての臓器機能进行评估するために必要である。例えば、幾つかの年齢で実施された試験からは、成熟変化(maturational changes)及び持続性(persistence)に関してより多くの情報が得られるかもしれない。
- 機能能力(functional competence)の崩壊の臨界期(critical periods)には、性成熟時期に対して

出生前及び出生後の両方の期間が含まれる。その影響は、暴露の程度及び時期に依存して変化する可能性がある。

- 出生後の暴露が含まれている試験から得られたデータを解釈する場合には、母動物の行動、乳成分、児動物の授乳行動、投与された飼料又は飲水を経由する児動物の直接暴露の可能性など作用物質との相互作用をもつ可能性に配慮すべきである。

現時点では、機能に関するデータの解釈は限定的であろう。しかし、機能への影響については、発生毒性におけるその他の種類(例えば、形態異常、周産期死亡及び成長遅延など)を含めた他の毒性データと照らし合わせて評価されなければならないことは明白である。毒性影響における信頼性の水準は、認められた変化の種類と同様に重要であろう。同一の機能に関する別の試験によって、影響の再現性が認められたり、あるいは、同一の機能を測定しているとされる試験からのデータを収斂させることなどの要因によって、信頼性は増強するであろう。一方、用量-反応関係は化学的影響に関する重要な指標であるとみなされる。すなわち、機能に関する影響の場合、試験されている機能に依存して、用量-反応曲線には単調性及び二相性の両方の可能性がある。

最後に、これらの試験から得られたデータをリスク評価の目的に有用とするためには、少なくとも3種類の一般的な方法がある。すなわち、(1) 胎児及び新生児における長期的な影響を説明する場合に役立つこと。(2) 機能変化を引き起こす作用物質の潜在性を示唆すること。(3) 既存の環境因子に関しては、暴露されたヒト集団において評価されるべき臓器系を示唆することである。

3.1.1.4. 母動物毒性及び発生毒性に関する総合評価

上述したように、母動物毒性及び発生毒性に関する個々の評価指標に関しては、発生毒性試験によって評価される。データを十分に解釈するためには、母動物及び発生に関する全ての評価指標を考慮することによって、総合評価を実施しなければならない。

母動物に対して毒性を示さない用量で発生毒性を生ずる作用物質は、特に懸念される。その理由は、成体における影響は明らかでないが発生中の生命体は影響を受けているからである。しかしながら、もっと普通に起こる状況は、最小限の母動物毒性を引き起こす用量においてのみ有害な発生影響が生じたときである。このような場合においてもやはり、発生影響は発生毒性を示しているとみなされる。また、母動物毒性のために二次的に生じたものとして軽視するべきではない。過剰な母動物毒性(すなわち、最小毒性用量よりも有意に大きい)を引き起こす用量においては、発生影響に関する情報を解釈するのは、困難でかつ価値が限られていると考えられる。現在の情報では、母動物毒性用量における発生毒性が、母動物毒性のみから生じたと仮定するのは適切ではない。むしろ、成体及び発生中の生物に関する LOAEL が同一である場合、両者が単にその用量に反応しやすいことを示唆しているだけでも考えられる。さらに、発生への影響が母動物毒性のために二次的に生じたものであらうとなかろうと、児動物に対する影響は恒久的である。しかしながら、その一方では、母動物への影響は可

逆的である可能性がある。また、複数の作用物質(例えば、喫煙、飲酒、イソトレチノイン(isotretinoin)など)は、成人における最小毒性用量で有害な発生影響を生ずることが知られているため、自発的若しくは非自発的に関わらず、ヒトが作用物質に最小毒性用量で暴露したかもしれないと考察することは重要である。

最終リスク評価においては、作用物質の潜在的な危害要因のみならず、用量-反応関係の特性が考慮されるため、母動物及び発生毒性の関係が評価され、説明されることは重要である。その次に、暴露評価の情報は、それぞれの作用物質に関して母動物毒性用量の近傍における暴露の確からしさ及びヒトにおける発生毒性のリスクを決定するために用いられる。

発生毒性の評価が、この分野における標準的な試験の主たる目的である。しかしながら、発生毒性試験の脈絡の中で認められた母動物への影響は、特定の化学物質に関する総合的な毒性プロフィールの一部として評価されるべきものである。母動物毒性は、発生毒性を生じることなく又は発生毒性を生ずるよりも低用量で認められることがある。成体毒性に関する他の評価において母動物影響の用量がより低い場合、このことは、妊娠している雌は妊娠していない雌に比べてより反応しやすいことを意味している。妊娠している雌に関する生殖・発生毒性試験のデータは、リスクの総合評価に用いられるべきである。

相対的な母動物毒性及び発生毒性に従って作用物質を順位付けする方法が提案されてきた。Schardein (1983)は、これらの提案の幾つかをレビューした。それによると、複数の方法において、成体毒性用量を発生毒性用量に関係付ける比率の計算が必要とされている(Johnson, 1981; Fabro et al., 1982; Johnson and Gabel, 1983; Brown and Freeman, 1984)。そのような比率は、定性的及び概して定量的な方法で、母動物(成体)と発生毒性の関係を説明している可能性がある。しかしながら、U.S. EPA が主催した「母動物及び発生毒性の評価に関するワークショップ(Workshop on the Evaluation of Maternal and Developmental Toxicity)」(Kimmel et al., 1987)では、リスク評価プロセスの他の側面におけるこれらの方法の有効性又は有用性について、合意はされなかった。これは、部分的には比率に影響を与える因子に関する不確実性に起因している。例えば、投与する用量の数及び間隔、試験計画における差異(例えば、投与経路及び又は暴露の時期)、検査される母動物及び発生に関する評価指標の評価における相対的な完全性、反応性における種差、及び母動物並びに発生毒性に関する用量-反応曲線の勾配における差異など、これらの全てが、観察された母動物及び発生影響及びその結果として生じた比率に影響を与えることになる(Kimmel et al., 1987; U.S. EPA, 1985b)。比率に用いられる母動物及び発生に関する評価指標についても、同様に種間比較ができるようにより明確に定義される必要がある。そのような情報が利用できるようになるまでは、リスク評価におけるこのような取組の適用性は正当化されない。

3.1.1.5. 発生毒性に関する短期試験

発生毒性に関する短期試験の必要性は、次のような理由によって生じている。すなわち、おびただし

い数の作用物質が環境中に存在しており、あるいは環境中に入っているために、試験の優先順位付けを確立する必要があること、その他には、日常的な試験で使用されている動物数の削減に対する関心及び試験費用の抑制などがある。これらの取組は、潜在的な発生毒性に関する初期評価を行う際に有用であろう。また、構造-活性相関を評価する場合、さらにより広範な試験に関する優先順位を決める際にも、役立つかもしれない。

しかも、リスク評価プロセスでは、より多くの薬物動態学及びメカニズムに関するデータを取り込みはじめたことから、短期試験は特に役に立つはずである。Kimmel (1990)は、最近、化学物質のスクリーニングよりも更に幅広い視点から、リスク評価における *in vitro* 試験の利用可能性について検討した。しかし、EPA はこれまでのところ、リスク評価を実施するために、短期試験は単独では不十分であるとみなしている(第 3.3 節を参照)。

発生毒性に関する短期試験は、通常、要求されてはいないが、そのようなデータは、化学物質のレビューで出会うことがある。ここでは、全体的な試験プロセスに対する寄与の観点から、二種類の方法、すなわち、*in vivo* 哺乳類スクリーニング系及び *in vitro* 系について考察されている。

3.1.1.5.1. *In vivo* 哺乳類発生毒性試験

最も広く試験されている *in vivo* 短期試験法は、Chernoff 及び Kavlock によって開発されたものである(Chernoff and Kavlock, 1982)。この試験法は、出生前に受けた損傷は発生に変化を及ぼし、結果的に出生後に生存率の低下及び又は成長障害として出現することになるという仮説に基づいている。当初試験法が提案されたときは、試験物質は恐らくある程度の母動物毒性を誘発するような単回投与量で、主要な器官形成期(organogenesis)にわたってマウスに投与された。NIOSH「発生毒性のための Chernoff/Kavlock 試験の評価に関するワークショップ(Workshop on the Evaluation of the Chernoff/Kavlock Test for Developmental Toxicity)」(Hardin, 1987)においては、偽陽性の機会を潜在的に減少させることから、二番目に低い用量が奨励された。また、より正確に着床後胚死亡率(postimplantation loss)を見積もるために、着床痕(implantation sites)を記録することが勧告された(Kavlock et al., 1987c)。この方法においては、児動物は出生後すぐに数えられて体重測定が行われる。そして、3-4 日後も同様に行われる。評価において考慮される評価指標を、以下に示した。すなわち、一般母動物毒性(生存率及び体重増加を含む)、同腹児数、児動物の生存率及び体重、及び出生児の肉眼的奇形が含まれる。さらに、作用物質の追加試験の優先順位をつける方法として、結果の順位付けのスキームが幾つか提案された(Chernoff and Kavlock, 1982; Brown, 1984; Schuler et al., 1984)。

当初、費用が低いとの理由から、哺乳類発生毒性試験にはマウスが選択された。しかし同様に、ラットにも適用された(Wickramaratne, 1987)。この試験では、用いられた動物種における作用物質の潜在的な発生毒性を予測することが可能である。しかしながら一方では、ヒトを含む他の動物種にリスクを外挿するためには、他の試験プロトコルと同様に、同一の制約を有している。EPA の有害物質部門(EPA Office of Toxic Substances)では、この試験法に関するガイドラインを作成した(U.S. EPA, 1985c)。

そして、農薬プログラム部(Office of Pesticide Programs)では、場合によって同様のプロトコルを適用した(U.S. EPA, 1985b)。国家毒性プログラム(National Toxicology Program)も、標準的な発生毒性試験に必要とされる適切な暴露量に関する情報を提供する意図で、用量-設定試験(range-finding study)の考え方を取り込んだプロトコルを作成した(Morrissey et al., 1989)。試験ガイドラインは入手可能であるが、そのような試験法が場合によって要求される。EPA の有害物質部門(EPA Office of Toxic Substances)におけるリスク評価プロセスに、この試験法を適用することが説明された(Francis and Farland, 1987)。また、NIOSH 主催のワークショップの討議内容には、多数の研究室における経験が詳述されている(Hardin, 1987)。

最近、OECD は追加試験に関する既存化学物質の優先順位付けに用いるスクリーニングプロトコルを作成した(1990 年 3 月 22 日時点では、草案)。このプロトコルは、交配の 2 週間前、交配、及び授乳期間を通じて、及び出生後 4 日までの雄及び雌ラットの暴露を除き、Chernoff-Kavlock 試験の計画に類似している。雄動物は交配後引き続いて、雌動物の暴露期間に相当する期間、暴露される。成熟動物は、一般毒性及び生殖器官に対する影響に関して評価される。児動物は出生時及び出生後 4 日に、匹数及び体重が測定され、すべての肉眼的な形態異常及び行動異常について検査される。このプロトコルでは、作用物質の反復投与に引き続き、生殖及び発生毒性に関する評価が可能である。追加試験の実施の必要性に関する手引を与えている。現在、ヒトのリスクを推定するためには、この試験単独では不十分であり、観察を広げて確認するために追加試験を実施する必要がある。

3.1.1.5.2. *In vitro* 発生毒性スクリーニング

「*in vitro*」発生毒性スクリーニングの一般的項目に該当する試験系は、無傷の妊娠している哺乳類以外の試験材料を用いるいずれの系をも包含している。このような試験系の例には、哺乳類の全胚培養、組織/器官培養、細胞培養及び発生中の非哺乳類生物が含まれる。これらの試験系は、長い間、正常及び異常に関する事象を評価するために用いられてきたが、最近になって、試験におけるスクリーニング系としての可能性が検討されるようになった(Wilson, 1978; Kimmel et al., 1982b; Brown and Fabro, 1982)。これらの試験系の多くは、現在、無傷の哺乳類動物系が多様な作用物質の発生毒性を予測する能力に関して、評価されつつある。この検証プロセスには、試験計画で、毒性に関する明確な評価指標、及び多様な試験物質を処理する試験系の能力に対する理解を含むなど、一定の考慮すべき事柄が必要とされた(Kimmel et al., 1982a; Kimmel, 1985; FDA, 1987; Brown, 1987)。

in vitro 試験系は重要な情報を提供する。しかし一方では、これらの試験系は、リスク評価を実施するためには、単独では不十分であるとみなされている(第 3.3 節を参照)。このことは、部分的には動物全体の状況へのデータ適用における制限に起因している。しかし、入手できた幾つかの *in vitro* 系のレビュー(FDA, 1987; Brown, 1987; Faustman, 1988)、及び *in vitro* 催奇形性に関する最近のワークショップ(Morrissey et al., 1991)で指摘されているように、十分に検証された試験がないことにも原因がある。

3.1.1.6. 統計学的考察

発生毒性に関するデータの評価において、統計学的考察には特別な注意を必要とする。1 腹は、一般的にはほとんどの発生毒性試験における実験単位と考えられており、1 腹中の胎児又は児動物は、独立して反応しないことから、統計解析は一般的には特定の評価指標について、1 腹当たりの発生率又は腹数に関して関連データベースを分析するように計画されている。

リスク評価の目的でデータを評価する場合には、それぞれの評価指標における分散指標と同様に、使用された解析手順及び結果について注意深く評価されるべきである。モデルの用量内にネスト化された 1 腹に関して、分散分析(ANOVA)法は腹の変数を考慮に入れている。そして、ANOVA 法においては、個々の児動物データを使用しながら、用量効果と同様に、腹内分散及び同腹児間分散の両方の評価が可能である。ノンパラメトリック及びカテゴリー法は、幅広く、2 項(binomial)又は発生率データのために使用されている。その上、用量-反応関係試験にも適用できる。単一の統計学的手法に関するものはこれまでに合意されなかったが、発生毒性データの解析に関して、重要な多くの因子が議論されてきた(Haseman and Kupper, 1979; Kimmel et al., 1986)。

実験デザインが反復試験(20-30 同腹児/用量群を用いた単回試験よりは、むしろ、10 同腹児/用量/試験を用いた 2 又は 3 回の反復試験)の場合には、試験結果について、広範囲に解釈することが可能である。なぜなら、ANOVA 法を使用することによって、反復試験間の変動性が説明できるからである。試験又は実験室間と同様に、ある作用物質による影響を試験で再現させることは、リスク推定のために、データを使用することにおいて、一層の強みを与えている。

データを評価することにおいて考慮する重要な因子は、試験の検出力(すなわち、試験が真の影響を実証する確率) (power of a study)である。そして、試験の検出力は、次のような因子によって制限される。すなわち、試験に用いられた標本の大きさ、観察される評価指標のバックグラウンド発生率、評価指標の発生率における変動性及び分析法などである。例として、Nelson と Holson は、5%又は 10% の変化を検出するために必要な同腹児数は、吸収(大きな変動性を持った 2 項反応(binomial response))に関するよりも胎児体重(小さな変動性を持った連続変数)に関する方が劇的に少ないことを明らかにした(Nelson and Holson, 1978)。用量群当たり 20 匹のげっ歯類を用いる試験プロトコル(U.S. EPA, 1982b, 1985a)における最近の勧告では、検出可能な最小の変化は、対照群の水準を 5-12 倍超える奇形発生率の増加、子宮内死亡率の 3-6 倍の増加、胎児体重の 0.15-0.25 倍の減少である。したがって、同一試験においてさえ、胎児体重における変化の検出力は、測定される他の評価指標に関してよりも非常に大きい。その結果として、統計学的理由のみのために、胎児体重における変化は、しばしば、他の発生毒性の兆候を生ずるよりも低い用量で観察される。どんなリスク評価であっても、使用された試験計画に関する検出感度及び評価された評価指標を提示すべきである。

統計解析は、特定の作用物質の影響を決定することにおいて重要である。しかしながら、データの生物学的意義は、最も関連性があると云える。発生毒性試験に関する標準的なプロトコルにおいて観察されることができると評価指標の数に関して、統計学的に有意であるが僅かな差は、偶発的に起こるかもしれないことを知っていることは重要である。

反対に、たとえ、一対比較(pair-wise comparisons)において、統計学的に有意な影響が示されなくても、用量に関して明白な傾向は、生物学的関連性があるかもしれない。このことは、特に、奇形の発生率又は子宮内死亡に関して、正しいかもしれない。なぜなら、標準的な試験計画においては、検出力が低く、そのため、相対的に大きな差が、統計学的に有意であるために必要であるからである。この議論を通じて、以下の結論が明らかになったはずである。すなわち、多くの科学的判断には、発生毒性データ及び実験デザインの原則並びに統計解析に関する経験に基づいて、そのようなデータを適切に評価することが求められるかもしれない。

3.1.2. ヒトに関する研究

原則として、リスク評価のためには、ヒトのデータが推奨される。しかしながら、満足できるヒトのデータを得ることの複雑さのために、多数の潜在的な毒性物質に関しては、これらのデータは入手できないほどである。ヒトのデータを作成する方法、それらの評価及びリスク評価において、与えられるはずの重要性について、以下に説明する。

「ヒトに関する研究」の分野には、疫学研究(epidemiologic studies)及びその他、個々の症例(individual cases)報告又は事象クラスター(clusters of events)報告の両方を含んでいる。より正確な暴露の測定値があり、注意深くデザインされた疫学研究に対しては、最大の重要性が与えられるはずである。その理由は、そのような疫学研究は、最も良く、暴露-反応関係(第4節参照)を評価できるからである。暴露が、職業名称(occupational title)又は職業的居住(occupational residence)に基づく想定される疫学研究(例えば、ある種の症例対照研究(case-referent)及び全ての生態学研究(ecologic studies))は、一般的に、広く分類された集団のために、定性的なリスク評価にデータを提供するかもしれないが、定量的なリスク評価に関しては、余り役には立たない。個々の症例(individual cases)報告又は事象クラスター(clusters of events)報告は、暴露と結果の関連性に関する仮説をもたらすかもしれないが、綿密にデザインされた疫学研究又は実験室での研究によって、更に確認する必要がある。一方では、このような症例又はクラスターに関する報告は、リスク評価において、単独では耐えられない他のヒト又は動物データから示唆される関連性に対して、更なる裏付けを与えるかもしれない。リスク評価者は、疫学に長けている専門家の支援を求めるべきである(詳細な分析を実施する場合)。

3.1.2.1. 疫学調査

優れた疫学調査は、ヒトのリスクを評価するために、最も関連性のある情報を提供する。疫学調査に関しては、多種多様なデザインがあり、疫学調査を評価するための単純な規則は存在しない。

3.1.2.1.1. デザインに関する一般的考察.

リスク評価のために、調査を強化して、その有用性を増大させる要素については、多くの出版物の中で、言及されている(Selevan, 1980; Bloom, 1981; U.S. EPA, 1981; Wilcox, 1983; Sever and Hessol, 1984; Axelson, 1985; Tilley et al., 1985; Kimmel et al., 1986)。そのうち、より重要性の高い一部の要素につい

て、以下に示す。

(a) 調査の検出力：真の影響を検出する調査の検出力(power)又は能力(ability)は、実験集団の大きさ、母集団における結果の発生率及び確認される過剰リスクの程度に依存する。コホート研究(cohort study)においては、認められた胎児消失(fetal loss)のような共通するアウトカム(common outcomes)については、リスクにおける適度な増加を検出する高い確率を持たせるためには、数百もの妊娠例を必要とする(例えば、バックグラウンドの2倍を検出するために、暴露及び非暴露群の両者について、それぞれ133例： $\alpha=0.05$, power = 80%)。一方、出産時に認められた全ての奇形の合計のような余り一般的ではないアウトカム(less common outcomes)については、同一の確率を持つためには、数千もの妊娠例を必要とする(例えば、暴露及び非暴露群の両者について、それぞれ1200例を超える) (Bloom, 1981; Selevan, 1981; Sever and Hessol, 1984; Selevan, 1985; Stein et al., 1985; Kimmel et al., 1986)。症例対照研究(case-referent)の場合には、調査集団の大きさは、母集団の中での暴露頻度に依存している。陽性所見のない調査結果の場合、調査が持っている信頼性は、調べられた評価指標において、意味のある差を検出する調査の検出力と関係している。

検出力は、メタ分析(meta-analysis)を用いた幾つかの研究からの母集団を組み合わせることによって強化されるかもしれない(Greenland, 1987)。複合解析は、陰性所見を有する作用物質に関してリスクがない場合、信頼性を増加させるだろう。しかしながら、潜在的に異種の試験群を組み合わせる場合には、細心の注意を払わなければならない。

実際の調査において、検出力を帰納的に決定することは、リスク評価において、相反する調査結果を評価する場合に有用である。低い検出力の調査において、陽性所見がないことは、高い検出力があつて、陽性結果の調査又は無効な調査(有意差がないもの)のいずれかよりも、より重要性が低いだろう。非常に小さい母集団の調査からの陽性所見は、リスクの推定における不安定性及び高度に選択された試験群の潜在性のために、しばしば、疑問の余地がある。

(b) データ収集における潜在的なバイアス：バイアスの原因には、選択バイアス(selection bias)及び情報バイアス(information bias)があるかもしれない(Rothman, 1986)。参加する個人の意欲が、その個人の暴露の状態又は健康状態に関して、ある特性を伴って変化する場合に、選択バイアス(selection bias)が生ずるかもしれない。さらに、選択バイアスは、調査のために、対象を確認する際に作動するかもしれない。例えば、胚喪失(embryonic loss)の調査において、胚喪失又は早期胎児消失(early fetal loss)を確認するために、病院の記録を使用することは、その事象を確実に低く見積もることになる。その理由は、女性は、常に、これらのアウトカム(outcomes)のために入院することはないからである。調査対象の構成員からの妊娠状態に関する生物学的なデータ(例えば、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)の測定)を収集することによって、より完全な妊娠に関するリストが得られるような調査に対して、より大きな重要性が与えられることになるかもしれないだろう。このような調査も、同様に、バイアスによって、影響されるかもしれない。このようなデータの代表性は、調査の全期間にわたって、参加を継続することに関して、異なる女性集団の意欲に関連する選択因子によって、影響されるかもしれないからである。面談による確認により、データはより完全になるが、以下に、詳しく考察されるように、この対策は、データとともに、想起バイアス(recall bias)に関する潜在性を持ち込んでいる。

事象の確認に関して、異なった水準での第2番目の例は、先天性奇形(congenital malformations)の調査のために、病院記録(hospital records)を使用することに関するものである。病院記録は、出生証明書(birth certificates)よりさらに完全な奇形に関するデータを含んでいる(Mackeprang et al., 1972)。その結果として、病院記録の調査に基づいた先天性欠損症の登録の方が、出生記録に基づいたものよりも更に完全である(Selevan, 1986)。このように、先天性奇形を確認するために、病院記録を用いた調査は、出生証明書を用了ものよりも、リスク評価においては、より重要視されることになるだろう。働く女性についての調査から、バイアスが更に追加される可能性が提示されている。その理由としては、雇用形態に影響を及ぼす幾つかの要因も、生殖の評価指標に関係しているかもしれないからである。例えば、育児上の責任のために、女性は、退職するかもしれない。なぜなら、子供を欲しいと願っている女性で、生殖に何らかの問題がある女性は、もしかしたら、職場における暴露を懸念しているかもしれないからである(Joffe, 1985)。

情報バイアス(information bias)は、調査に関する個人の特性又は確認された事象についての誤った分類からも、生じるかもしれない。情報バイアスの一種である想起バイアス(recall bias)は、次のような場合に、起こるかもしれない。すなわち、具体的に暴露を受けた、又はアウトカム(outcomes)のある回答者は、暴露を受けたことがないか又はアウトカム(outcomes)のない回答者とは異なり、情報を思い出す場合に、想起バイアス(recall bias)が生ずるかもしれない。また、面接者バイアス(interviewer bias)は、以下の場合に、生ずるかもしれない。すなわち、面接者が、事前に、回答者が属している暴露の分類(コホート研究に関して)又はアウトカム(outcomes)(症例対照研究に関して)を知っている場合である。高度に構造化された質問表及び又は面接者の先入観をなくすことによって、そのようなバイアスの起こる可能性を減少させることになる。上述されたバイアスの起こる可能性が小さい調査は、リスク評価においては、より高い重要性を有している。

面接又は質問表によって、データが収集される場合、適切な回答者であるかどうかは、データ又は調査の種類によって、左右される。例えば、生殖に関する夫婦間の面接(husband-wife interviews)を比較すると、妊娠に係する事象に対する質問に関しては、夫の回答に比べると、妻の回答は、はるかに完全で、妥当であることが分かった(Selevan, 1980)。もっと最近の調査(Schnatter, 1990)では、父に比べると、母による出生時体重の報告に、小さいが、非有意な改善が見られた。そして、妻の協力の下で、男性が提供した早期胎児消失のデータは、より質の高いものになった(有意性は境界領域)。代理回答者からよりも、適切な回答者からの面接データに基づいた調査は、多分、より重要性があるだろう(例えば、暴露歴を調べている場合は、具体的な個人、又は妊娠歴を調べている場合は、女性又はパートナーの両者)。

情報源がどこであっても、誤り又はバイアスは生じやすい。どんな種類のバイアスも評価するのは困難である。しかしながら、独立した情報源(例えば、既述の出生記録又は病院の記録)又は暴露に関するバイオマーカーの利用あるいはアウトカム(outcome)に関する妥当性確認(validation)が、もし、可能ならば、実施された場合は、存在しているバイアスの程度が示唆されるかもしれない。その結果、調査結果における信頼性が増加するかもしれない。より低い確率でバイアスのあるデータを有する調査は、より重要性があるはずである(Axelsson, 1985; Stein and Hatch, 1987)。

系統的誤分類(differential misclassification)は、すなわち、ある下位集団が、ほかに比べて、誤分類さ

れたデータを持ちやすい場合、リスク推定を上昇させるか低下させるかのいずれかの可能性がある。一方、系統的ではない誤分類(nondifferential misclassification)は、「影響なし」の所見の方向に、結果をバイアスするだろう。

(c) その他の危険因子(risk factor)、効果修飾因子(effect modifier)及び交絡因子(confounder)に関するデータ収集：生殖及び発生毒性に関する危険因子(risk factor)には、年齢、喫煙、アルコール消費、薬物使用及び過去の妊娠歴のような特性が含まれる。その上、職業及び環境暴露は、生殖及び発生影響に関する潜在的な危険因子である。既知の潜在的危険因子については、効果修飾因子(effect modifier)又は交絡因子(confounder)である可能性があるかどうか、確認するために調べられるべきである。効果修飾因子(effect modifier)は、その異なった水準において、異なった暴露-反応関係を生じさせる因子である。例えば、もし、ある暴露に関連したリスクが母親の年齢とともに増加するとしたら、母親の年齢は、恐らく、効果修飾因子になることもあるだろう。交絡因子(confounder)は、変数であり、しかも調査中の疾病に関する危険因子である。そして、調査中の暴露と関連しているが、暴露の結果ではない。交絡因子は、関心の対象である暴露及びアウトカムの間にある関連の尺度(measure of association)の大きさと方向を共に歪曲させるかもしれない。例えば、社会経済的状態(socioeconomic status)は、もしかしたら、喫煙と受胎能の関連性の研究における交絡因子であるかもしれないだろう。なぜなら、社会経済的状態は、喫煙と受胎能の両者に関連性を有しているかもしれないからである。効果修飾因子(effect modifier)及び交絡因子(confounder)について、説明できない調査は、リスク評価においては、重要性が低下するはずである。重要な両方の因子については、研究デザイン及び又は暴露影響の推定を改善するための分析において、管理される必要がある(Kleinbaum et al., 1982)。もっと掘り下げた考察については、他の場所で、見いだすことができるかもしれない(Epidemiology Workgroup, 1981; Kleinbaum et al., 1982; Rothman, 1986)。これらの因子を制御するために使用される統計学的な技術は、それらの適用に際しては、注意深い考察及び解釈が求められる(Kleinbaum et al., 1982; Rothman, 1986)。

統計学的要因：動物実験の場合のように、同一の女性によって、経験された妊娠は、独立した事象ではない(Kissling, 1981; Selevan, 1985)。胚死亡/胎児消失をしたことのある女性は、その後の妊娠でも、流産しやすいことが報告されている(Leridon, 1977)。動物試験においては、同腹児は、非独立性の事象を取り扱う測定単位として、一般的に、用いられる。ヒトの調査の場合には、妊娠は、異なった妊娠に関して、危険因子の変化に、連続して起こる。このことは、事象を従属的とみなしている分析を非常に困難なものにしている(Epidemiology Workgroup, 1981; Kissling, 1981)。もしも、女性1人当たり1回を超える妊娠が含まれる場合には、しばしば、調査対象が小集団のために、必然的であるように、従属的観測を用いると、比較される集団の真の大きさを過大評価することになる。したがって、人為的に、統計学的有意に達する確率を増加させる結果となる(Stiratelli et al., 1984)。同様に、もしも、家族の大きさが、暴露とアウトカムの関係を交絡させる場合には、バイアスのあるリスク推定を生ずる結果となる。このような問題点に対処する幾つかの方法が提案されている(Kissling, 1981; Stiratelli et al., 1984; Selevan, 1985)。現時点では、この種の問題に対して、一般的に認められている解決法は確立していない。

3.1.2.1.2. 調査のためのアウトカムの選択

既に議論されてきたように、多くの評価指標は、有害な発生影響の評価において、考察することが可能である。しかしながら、ヒトの場合には、早期胚消失及び児の生殖能力のようなアウトカムの幾つかは、容易には観察されない。これまでのところ、疫学調査のために、最も適した評価指標は、ある種の妊娠アウトカム(例えば、胚死亡/胎児消失、出生時体重、性比、先天性奇形、生後機能及び新生児の成長並びに生存率)についての生殖歴の調査及び受胎/不妊についての測定である。また、受胎/不妊の測定においては、極早期の胚消失の間接評価を含むことになるだろう。調査のための生後アウトカムには、身体的な成長及び発達、臓器及び臓器系の機能及び暴露の行動影響などが含まれる。デザイン又は分析において、管理を必要とする因子(例えば、効果修飾因子(effect modifier)及び交絡因子(confounder)のような)は、調査のために選択された特定のアウトカムによって、変化するかもしれない。

疫学検査のために利用できる発生アウトカムは、相対的な暴露の大きさを含む多くの因子によって、制限される。なぜなら、アウトカムの範囲に、違いが生ずるかもしれないためであり、これは以下のような場合に起きる。すなわち、異なった暴露水準、母集団の大きさの違い及び人口統計的特性(demographic characteristics)並びにヒトにおける発生アウトカムを観察する能力の違いなどである。新しいhCG分析法を用いての極早期胚死亡のようなある種のアウトカムを同定するための改良法により、調査のために利用できるアウトカムの範囲が変わるかもしれない(Wilcox et al., 1985; Sweeney et al., 1988)。

結婚歴、年齢構成、教育、社会経済的地位(SES)及び以前の妊娠歴のような母集団の人口統計的特性(demographic characteristics)は、夫婦が子供を持とうと努力するかどうかの確率と関連している。受胎調節の使用における差も、同様に、調査のために利用できるアウトカムの数に影響するだろう。その上、生児出生をした女性は、不妊又は早期胚死亡のような他のアウトカムを持っている女性よりも、退職する傾向が強い。したがって、退職した女性被雇用者を含まない女性の後ろ向き調査(retrospective studies)は、リスク評価においては、余り役に立たないかもしれない。なぜなら、このようなアウトカムに対するリスクの水準は、過剰に評価される可能性があるからである(Lemasters and Pinney, 1989)。先に述べた因子に加えて、発生の評価指標については、受胎に始まって、児動物の死亡まで続く連続体において、様々な時点で認識される影響として、想定されることが可能である。したがって、たとえば、原因が同一であったとしても、奇形を持った死産については、生児出生で観察された異常の調査には、含まれることはないだろう(Stein et al., 1975; Bloom, 1981)。アウトカムの様式における変化については、暴露の時期又は暴露量における違いからも生ずる可能性があるだろう(Selevan and LeMasters, 1987)。

3.1.2.1.3. 妊娠歴の調査

(a) 受胎能力の測定：通常、比較的不妊症(sub-infertility)又は不妊症(infertility)の調査は、発生影響の評価に、含まれることはないだろう。しかしながら、ヒトにおいては、極早期胚死亡を確認すること

及びそれと比較的不妊症又は不妊症を区別することは困難である。したがって、比較的不妊症又は不妊症の検査に関する調査は、間接的に、妊娠期間における極早期の胚死亡を検査している。不妊症又は比較的不妊症は、非事象(nonevent)として、考えられるかもしれない。すなわち、夫婦は、特定期間内に子供を作ることができない。そのため、受胎率の減少に関わる疫学的な測定については、概して、間接的であり、そして、出生率を比較し、又は出生あるいは妊娠の間隔の期間を比較することによって、達成される。このような評価においては、子供をもうける夫婦の共同能力が推定される。一つの方法である標準化出生率(Standardized Birth Ratio)(SBR; Standardized Fertility Ratioとも呼ばれる)においては、観察された出生数が下のような因子によって階層化された観察人年(person-years of observation)に基づいて、期待された出生数と比較される。すなわち、期間、年齢、人種、結婚歴、経産回数(parity)、避妊具の使用などである(Wong et al., 1979; Levine et al., 1980, 1981; Levine, 1983; Starr et al., 1986)。SBRは、標準化死亡比(SMR; Standardized Mortality Ratio)に類似しており、しばしば職業的なコホート研究に用いられる測定単位である。そして、その解釈においては、似たような制限を持っている(Gaffey, 1976; McMichael, 1976; Tsai and Wen, 1986)。

妊娠の認定又は生児出生の間隔の期間の分析については、もう一つの間接的な受胎の指標として、提案されてきた(Dobbins et al., 1978; Baird et al., 1986; Weinberg and Gladen, 1986)。出産の間隔の期間は、経産回数(parity)とともに増加するために(Leridon, 1977)、出産順位(経産回数)内での比較がより適切である。同一女性におけるこのような事象の従属性の管理に役立たせるために、統計学的方法のCox回帰(Cox regression)を用いれば、出産又は妊娠順位によって、階層化させることができる。

同様に、受胎能力も、性行動における変化によって、影響を受けるかもしれない。しかしながら、毒性物質の暴露とヒトにおけるこのような変化を結び付けるデータについては、利用できるものは限られている。さらに、そのようなデータは、疫学調査においては、容易には得られない。この問題に関する詳細は、男性及び女性における生殖リスク評価に関するガイドラインの提案(U.S. EPA, 1988b, 1988c)から、入手できる。

(b) 妊娠アウトカム：ヒトの場合、親の暴露に関する調査において検査される妊娠アウトカムについては、胚死亡/胎児消失、先天性奇形、出生時体重、出生時における性比及び生後の影響(例えば、身体発育及び発達、臓器又は臓器系機能及び暴露による行動影響)などが含まれるかもしれない。生後の影響については、次節で詳述される。先に述べたように、アウトカムの連続性のために、1種類の妊娠アウトカムにのみ焦点を合わせている疫学調査は、暴露の真の影響を見逃すかもしれない。個々のアウトカムを検査する場合は、調査のための事象がより少なくなった結果、検出力が低下し、そのために、真の影響が隠されてしまう可能性があるだろう。複数の評価指標を検査する調査からは、より多くの情報が生まれることになるだろう。しかし、結果の説明は、困難であるかもしれない。

毒性物質への暴露評価においては、用量-反応関係に関する根拠は、通常、重要な基準である。しかしながら、伝統的な用量-反応関係では、ある種の評価指標に関しては、必ずしも観察されとは限らない。例えば、用量を増加させるにつれて、妊娠は、奇形を持った生児出生よりは、むしろ、胎児消失の結果になるかもしれないだろう。アウトカムの様式における変化は、暴露の程度又は時期のいずれかにおける違いから生ずる可能性もあるだろう(Wilson, 1973; Selevan and Lemasters, 1987) (より詳細な記述は、第 3.1.2.1.5 節を参照)。したがって、リスク評価においては、可能であれば、異なっ

た生殖の評価指標と暴露様式との相互関係を見ようと努めるべきである。

(c) 生後の発生影響：これらの影響には、成長、行動、臓器及び臓器系における変化又は癌腫が含まれる。神経及び生殖機能に関する調査については、例として、ここで、議論される。ヒトにおける生後の行動及び機能に対する影響については、環境及び職業に由来する少数の物質に関して、調べられている(例えば、鉛、PCB 類、メチル水銀、アルコールなど)。特定の物質(例えば、鉛、PCB 類)に関しては、他の発生影響に対してよりも、低暴露で、子供の集団に、僅かな変化が観察された(例えば、Bellinger et al., 1987; Needleman, 1988; Davis et al., 1990; Tilson et al., 1990)。このような変化は、全ての毒性物質に関しては、正しくないかもしれない。このような僅かな違いを、個人において確認することは、もしかしたら、困難であるだろう。しかし、暴露と暴露していない子供の集団を比較する場合には、全体的に平均値が移動する結果になる可能性があるだろう。幾つかの生後調査においては、標準的な発達尺度(後述)及び暴露に関するある種の生物学的尺度(例えば、血中の鉛濃度)を用いて、幼児(infants)又は低年齢小児(young children)の検査が行われた。使用された発達尺度は、例えば、Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale, Bayley Scales of Infant Development, Stanford Binet IV, and Wechsler Scales)などである。これらの検査法では、特定の評価指標を検査するように意図されている。そして、特定の年齢範囲を対象とするために考案されてきた。ある種の試験においては、発達に固有な特徴について検査している。例えば、Bayley 式尺度(Bayley Scales)では、運動及び言語の発達を見ているが、感覚機能の検査はしていない。したがって、適切に評価するためには、試験を組み合わせることが重要である。なぜなら、例えば、聴覚欠損と言語の発達のように、相互関係を有している影響の可能性があるためである。このように、試験を組み合わせることによって、生後の発達障害の原因となる暴露の直接的影響の兆候を、明らかにすることができる。

このような影響の検査に影響するかもしれない因子には、親の学歴、社会経済的地位(SES)、産科歴及び機能測定に影響するかもしれない暴露と無関係な健康上の特徴(けがや感染など)などが含まれる。多くの社会的及び生活様式に関わる要因もまた、このような尺度での採点に影響するかもしれない(例えば、新生児-母親の相互作用、SES、家庭環境など)。

早産児の調査は、特殊な問題を抱えている。比較を適正に行うために、特に、幼い小児の年齢に適合している検査(2.5 歳未満)の場合は、早産した幼児(infants)のために、満期で誕生したら、そうになっているであろう年齢に補正する必要がある。その上、早産児又は妊娠期間のために、出生時の体重が小さい幼児は、暴露に直接関係していない出生過程によって生じた問題を抱えているかもしれない(例えば、その後、発達障害を引き起こすかもしれない脳室内出血(intraventricular hemorrhage))。このように、暴露によって生じた発生影響は、それらに特有な後遺症を残すかもしれない。

その他の調査では、年齢を重ねてから生ずる影響について、検査されるかもしれない(子宮内暴露及び若い女性のがん)。そして、この発症までの長い時間間隔から、典型的には、後ろ向き調査(retrospective studies)に関する必要性が生ずることになる。しかしながら、このような後ろ向き調査において、暴露、効果修飾因子(effect modifier)及び交絡因子(confounder)を正確に決定する際には、固有の制約がある。がんに関するリスク評価法については、「発がん性物質リスク評価に関するガイドライン(Guidelines for Carcinogen Risk Assessment)」で、説明がされている(U.S. EPA, 1986b)。

生殖影響は、発生上での暴露によって、生ずる可能性がある。例えば、環境暴露によって、卵母細胞毒性(oocyte toxicity)を生ずるかもしれない。卵母細胞毒性においては、原始卵母細胞(primordial oocytes)が失われた結果、非可逆的に、女性の受胎能に影響を与えることになる。重大な暴露は、出生前期及び出生後の期間の両方で起きるかもしれない。また、女性の場合、要求されている試験の侵襲性のために、卵母細胞の枯渇を、直接、検査することは困難である。しかしながら、生殖老化(閉経)の年齢を評価することによって、間接的に、調査することは可能である(Everson et al., 1986)。女性の生殖影響に関するリスク評価法については、「女性の生殖リスクガイドラインの提案(Proposed Guidelines for Assessing Female Reproductive Risk)」の中で、説明されている(U.S. EPA, 1988c)。

男性の発生期暴露についても、生殖機能(例えば、潜在的に、精子産生に影響する幹細胞(stem cells)又はセルトリ細胞(Sertoli cells)の枯渇)に影響を与える可能性があるかもしれない(Zenick and Clegg, 1989)。もしも、どんな年齢であっても、暴露に伴って、幹細胞死が起こると、一定の幹細胞が生存している限り、回復は可能である。また、思春期前に、増殖が停止する場合を除いて、同じことがセルトリ細胞にも当てはまる。したがって、思春期の後では、細胞複製によっては、セルトリ細胞死を補うことはできない。ヒトの場合、幹細胞(stem cells)及びセルトリ細胞(Sertoli cells)に関する調査は、方法が侵襲性であるため、困難であろう。より直接的ではない指標、例えば、精子の数、形態及び運動性を用いて、評価することは可能であろう。しかしながら、このような指標では、精子形成のどんな段階又は細胞が影響を受けたか示されることはないだろう。男性の生殖影響に関するリスク評価法については、「男性の生殖リスクガイドラインの提案(Proposed Guidelines for Assessing Male Reproductive Risk)」の中で、説明されている(U.S. EPA, 1988b)。

上述した影響に加えて、生殖細胞(germ cells)に対する遺伝子の損傷も、発生期暴露によって、起こるかもしれない。生殖細胞の突然変異によって生じたアウトカムには、胚死亡/胎児消失の確率の増加と同様に、受精の確率の低下及びその他の発生影響が含まれている可能性もあるだろう。このような評価指標は、上述した方法を用いて、調査することは可能であろう。しかしながら、ヒトの生殖細胞に対する突然変異誘発物質は、いまだ、立証されていない(U.S. EPA, 1986c)。動物を用いた研究に基づくと、臨界暴露(critical exposures)は、生殖細胞(germ cells)又は早期受精卵(early zygotes)に対してである。生殖細胞の突然変異についても、次世代における遺伝病として、発現される可能性もあるだろう。残念なことに、このような研究は、ヒトの集団において、実施することは、非常に困難であるだろう。なぜなら、暴露とアウトカムの間には、長い時間差があるためである。詳細については、「変異原性リスク評価に関するガイドライン(Guidelines for Mutagenicity Risk Assessment) (U.S. EPA, 1986c)」を参照されたい。

3.1.2.1.4. 地域社会の調査/観察プログラム

疫学研究は、幅の広い集団、全国的な確率標本又は観察プログラム(例えば、出生異常登録など)に基づいているかもしれない。また、その他の研究においては、例えば、水系における毒性物質及び有害な妊娠アウトカムのような環境暴露について、調査が行われてきた(Swan et al., 1989; Deane et al., 1989)。あいにく、このような調査においては、母動物を介した影響は、父親を介した影響から、区別することは困難であるかもしれない。その上、恐らく低濃度暴露の場合(工業的環境に比べると)に

は、非常に大きい集団が、調査のために、必要とされるかもしれない。多くの症例対照研究(case-referent studies)では、特定の地域社会又は各国における父親の広範な職種と胚死亡/胎児消失(Silverman et al., 1985)、出生異常(Hemminki et al., 1980; Kwa and Fine, 1980; Papier, 1985)、小児がん(Kwa and Fine, 1980; Zack et al., 1980; Hemminki et al., 1981; Peters et al., 1981)との関係が調査されてきた。このような報告においては、職業は、一般的に、特定の暴露の種類又は暴露濃度に対する暴露の確率に基づいて、広範に分類される(e.g., Kwa and Fine, 1980)。このような調査は、追加調査のためのテーマを確認する際に、最も有用である。しかしながら、暴露の種類又は濃度に関する広範な分類のために、そのような調査は、特定物質のリスク評価に関しては、概して、有用ではない。

観察プログラムは、また、職業環境の場合にもあるかもしれない。この場合、暴露の生殖影響のために、妊娠歴及び又は臨床評価に関する追跡調査が行われる可能性があるだろう。この両方の調査は、リスク評価に関する非常に有用なデータをもたらすことになる。しかしながら、臨床評価プログラムを維持するには、経費がかかり過ぎるだろう。そして、職場においては、信頼性がある、確かな情報を収集することに対しては、多数の障害がある。そして、これらの点には、前述の問題点と同様な懸念に加えて、従業員の感受性及び守秘義務の懸念のために、潜在的に低い参加率が含まれている可能性があるかもしれない。

3.1.2.1.5. 発生影響に重要な暴露の確認

発生影響と潜在的な毒性暴露との関係を全て調べるために、適切な暴露を確認することは、不可欠である。親のどちらか一方に対する受精前暴露及び子宮内暴露については、より一般的に検査されているアウトカムと関連している(例えば、胎児消失、奇形、出生時体重及び不妊症の指標など)。このような暴露に付け加えて、母乳、食品及び一般環境からの生後暴露は、生後の発生影響(例えば、行動及び認知機能又は成長における変化)に関連しているかもしれない。そして、暴露の大きさは、観察されたアウトカムの範囲に影響を与えるかもしれない。この問題は、第 3.1.1.2 節及び第 3.2 節で、更に詳細に説明される。

幼児(infants)又は低年齢小児(young children)については、全てのものを口に入れる傾向(異食症 : pica)があり、そして、床の上で大半の時間を過ごすために、過度な暴露水準を受けるかもしれない。また、絨毯は、毒性物質の貯蔵所として働くかもしれない(殺虫剤及び鉛の塵埃)。そして、床付近の空気には、空中を浮遊する特定の毒性物質(例えば、ラテックス塗料からの水銀など)が、高濃度で含まれているかもしれない。また、暴露濃度は、環境を背景とする場合には、工業及び農業を背景とする場合に比較すると、しばしば低いことがある。しかしながら、暴露濃度に関するこの関係は、職場における暴露が減少し、そして、環境暴露(例えば、室内暴露、殺虫剤の使用など)について、更に多くを知るにつれて、変化するかもしれない。また、低濃度暴露の場合には、より大きい母集団が必要になる(Lemasters and Selevan, 1984)。その上、その他の因子も、多様な暴露濃度において、生殖又は発生事象の確認に影響する。また、暴露を被った個人は、暴露の種類及び濃度が異なっている地域を、行き来しているかもしれない。その結果、調査に必要な暴露及び比較する事象の数に影響を及ぼす場合もあるかもしれない。したがって、暴露は、短期的又は慢性的であることができる。

ヒトの調査から得られた暴露データは、職歴又は居住歴のように、しばしば、定性的である。さらに、

定量的なデータを得ることについては、特定の研究デザインの性質(例えば、後ろ向き調査)及び暴露濃度の測定における歴史的な制約のために、困難であるかもしれない。また、多くの発生アウトカムについては、特定の臨界期の間に、暴露することによって発生する。暴露の分類が適切であるかどうかは、以下の要因に依存している。すなわち、調査されたアウトカム、暴露によって影響される生物学的メカニズム及び作用物質の生物学的半減期などである。暴露の様式(例えば、継続的又は間歇的)とともに、生物学的半減期は、個人の身体負荷量及びその結果として、臨界期における「真」の用量に影響する。暴露状態を誤判別する確率は、調査において真の影響を見分ける能力に影響を与えるかもしれない(Selevan, 1981; Hogue, 1984; Lemasters and Selevan, 1984; Sever and Hessel, 1984; Kimmel et al., 1986)。さらに、前向き研究が実施されるにつれて、暴露に関して、より優れた推定値が開発されるだろう。

3.1.2.2. クラスター及び症例報告/シリーズ

有害な妊娠アウトカムが、個々の症例又はクラスターであるか確認する場合には、一般的には、調査に関係した女性又は、臨床的に、担当医によって確認された有害な妊娠アウトカムに、限定される。より容易に確認されるアウトカムの例には、中期-後期胎児消失又は、先天性奇形が含まれる。比較的不妊症(subinfertility)又は不妊症(infertility)の調査から、極早期の胎児死亡のようなその他の影響に関する確認を分離することは、困難であるかもしれない。そのように実際には起こらなかったこと(nonevents) (例えば、妊娠しなかった又は子供ができなかったこと)を認識することは、子宮内暴露によって生じた奇形のような発生影響に比べると、はるかに困難である。症例報告は、発生毒性を引き起こすある種の作用物質を認識する場合に重要であるが、一方では、症例報告は、更に調査を進めるために、テーマを示唆することにおいて、最も優れた利用法があるのかもしれない(Hogue, 1985)。クラスターに関する報告及び症例報告/シリーズで、動物において観察された影響は、ヒトにおいても起きることを示唆している強力な実験室データとともに、リスク評価において、使用されることが最適である。ヒトのデータの使用に関する先の議論についても、可能な限り、考慮すべきである。

3.1.3. その他の考慮すべき事項

ヒト及び動物データを評価及び解釈する場合には、その他の幾つかの種類の情報についても、考察されるかもしれない。薬物動態及び構造-活性相関に関する情報は、非常に有用であるかもしれないが、しばしば、発生毒性リスク評価に関しては、情報が不足している。

3.1.3.1. 薬物動態

動物種間で、毒性データを外挿する場合、試験された動物種における特定の作用物質の薬物動態に関するデータの利用可能性によって、相当、役に立つ。そして、ヒトに利用可能である場合には、特に、有用である。発生毒性に関するリスクを予測する場合、以下のような情報は、有用であるかもしれない。すなわち、吸収性、半減期、定常状態及び又は最大血漿中濃度、胎盤代謝及び移動、母乳からの

排泄、比較代謝、並びに親化合物の濃度及び代謝などである。そのようなデータは、動物種の感受性をより正確に比較することを可能にする用量-反応曲線を決める場合にも、参考になるかもしれない(Wilson et al., 1975, 1977)。そして、標的部位における作用物質濃度の決定及び多様な投与法又は投与経路に関する薬物動態プロフィール(pharmacokinetic profiles)の比較が、容易になるかもしれない。発生毒性の薬物動態に関する研究は、発生傷害が起こる場面で、動物が試験される場合に、最も利用価値がある。観察されている影響に対して、固有な薬物動態パラメータの寄与を決定する場合には、薬物動態パラメータ及び発生毒性データの相互関係は、有用であるかもしれない(Kimmel and Young, 1983)。ヒトの薬物動態データは、しばしば不足している。しかし、リスク評価の目的のために、動物モデルにおける発生毒性試験を解釈する場合、暴露に関係するいずれの経路において実施された実験動物の吸収データも、手助けになるかもしれない。なぜなら、実験動物を用いて実施された研究では、暴露に関係したどんな経路でも、吸収データを得られるからである。薬物動態データの整備と活用の両方に関する具体的な手引は、経皮発生毒性試験(dermal developmental toxicity study)の受容性及び解釈に関するワークショップ(Workshop on the Acceptability and Interpretation of Dermal Developmental Toxicity Studies)において、参加者によって合意された (Kimmel and Francis, 1990)。ワークショップでの結論は、次のとおりである。すなわち、経皮発生毒性試験において、発生影響が認められなかった場合及び発生影響が認められた場合の両方に、吸収データは必要とされる。有害な発生影響が観察されないで、しかも、血中濃度データ(皮膚吸収の根拠として)がない経皮発生毒性試験の結果は、潜在的に、誤解を招くおそれがある。そして、リスク評価のために、特に、陰性の結果として、解釈される場合には、恐らく、不十分であるだろう。発生毒性が検出された試験においては、リスクの外挿目的のために、母動物における内部暴露量を確立するために、暴露経路に関わらず、吸収データを使用できる。

3.1.3.2. 分子構造の比較

発生毒性を引き起こすことが知られている作用物質の化学又は物理学的性状を比較することによって、発生毒性に関する潜在性が示唆されるかもしれない。そのような情報は、以下のような場合に、有用であるかもしれない。すなわち、最小限のデータしか利用できないときに、作用物質の試験に関する又は潜在的毒性の評価に関する優先順位を決める場合である。発生毒性学においては、構造-活性相関は、よく研究されてはいない。しかしながら、ある種の化合物に関して、構造-活性相関を示唆しているデータについては、利用可能である(例えば、グリコールエーテル(glycol ethers)、ステロイド(steroids)、レチノイド(retinoids)など)。この方法は、特定の状況(例えば、新規化学物質の場合)の下で、データがないかほとんどない場合に、毒性に関する潜在性を評価するために、用いられる幾つかの手法のうちの一つである。

3.2. 用量-反応評価

発生毒性に関する用量-反応関係の評価においては、ヒト及び動物試験からの両方のデータを評価することが含まれる。ヒトの場合に、十分な暴露範囲を有する定量的な用量-反応データが利用可能である場合、用量-反応関係が調べられるかもしれない。しかしながら、ヒトの用量-反応関係に関する

データは、ほとんど利用できないから、用量-反応評価は、通常、実験動物で実施された試験からのデータの評価に基づいている。

用量-反応関係に関する根拠は、発生毒性の評価における重要な基準である。しかし、その根拠は、通常、3 用量群及び対照群を用いた標準的な試験から得られた限定的なデータに基づいている。ヒトにおいて、発生毒性を引き起こす多くの作用物質は、母動物の最小毒性量の近傍にある狭い範囲の用量において、発生を変化させる(Kimmel et al., 1984)。したがって、多くの作用物質に関しては、懸念される暴露の状況は、潜在的に、母動物における毒性用量の範囲の近傍にある用量であるだろう。母動物影響よりもはるかに低用量において、発生影響を生じさせる幾つかの作用物質の場合は、母動物及び発生毒性用量が似ている場合に比べると、受胎産物(conceptus)に損傷を与える用量に暴露する潜在性は、はるかに大きい。しかしながら、前述したように(第 3.1.1.2 節)従来の用量-反応関係は、特定の評価指標に関しては、必ずしも観察されるとは限らないかもしれない。例えば、暴露が増加するにつれて、胚性致死濃度(embryolethal levels)に達するかもしれない。その場合には、用量増加に伴った奇形の減少が観察される結果となる(Wilson, 1973; Selevan and LeMasters, 1987)。この反応様式に関する潜在性から、評価指標の組合せ(例えば、死亡と奇形の組合せ)と同様に、個々の評価指標の用量-反応関係についても、注意深く調べられて、解釈されなければならないことが示唆される。

用量-反応関係の評価においては、対照群と比較した場合に、有害影響の発生率の増加がないことに関連する用量と同様に影響用量を確認することが含まれている。関心の大部分は、臨界効果(critical effect(s)) (例えば、最小用量で観察された有害影響)及び発生影響に関する LOAEL 及び NOAEL を確認することである。そして、発生影響には、4 種類の発生毒性のうち、いずれかの発現が関係しているかもしれない。NOAEL は、次のように定義される。すなわち、リスク評価(第 3.3 節を参照)における使用のために、十分な根拠があるとして特性化されているデータベースにおいて、適切な対照群と比較された場合、いかなる可能な発生毒性の発現においても、統計学的に又は生物学的に、有害影響の発生率に、有意な増加がない最高用量である。

また、LOAEL とは、十分な根拠があるとして特性化されているデータベースにおいて、適切な対照群と比較された場合、統計学的に又は生物学的に、有害影響の発生率に、有意な増加がある最小用量として定義される。発生影響に関しては、閾値が仮定されているが、動物試験における NOAEL の存在は、生物学的な閾値の存在又は水準を証明してはいないし、又は反証してもいない。つまり、NOAEL とは、有害影響に有意な増加に関連していない試験条件の下で、単に、暴露の最高用量を定義しているにすぎない。

NOAEL を使用する場合、幾つかの制限については、これまでに説明されている(Gaylor, 1983; Crump, 1984; Kimmel and Gaylor, 1988; Gaylor, 1989; Brown and Erdreich, 1989; Kimmel, 1990)。すなわち、(1) NOAEL を使用する場合には、NOAEL である用量に関してのみ焦点を合わせる。そして、用量-反応曲線の勾配又はデータの変動性に関する情報を盛り込まない。(2) データの変動性は、考慮されていないから(すなわち、信頼限界は、用いられていない)、標本の大きさが減少するにつれて、又は、粗

末な実験では、NOAEL は、より高くなることが起こり得るだろう。そして、そのいずれかについても、通常、データにおける変動性の増加と関連している。(3) NOAEL は、実験の用量の一つに限定される。(4) 試験における用量の数及び間隔は、NOAEL が選択される用量に影響する。(5) NOAEL は、有害反応の観察において、対照群の水準から、増加を生じさせない用量として、定義される。そして、また、試験の検出力に依存している。そのため、NOAEL に関連するリスクは、理論上は、ゼロと対照群の水準から検出可能なほんの少し下の発生率の間のどこかに収まるかもしれない(量子データ(quantal data)に関しては、通常、7-10%の範囲)。Crump (1984)及び Gaylor (1989)は、NOAEL におけるリスクに関する信頼区間の上限について、幾つかのデータセットから、発生に関する特定の評価指標に関しては、2%-6%であると推定した。

NOAEL の使用に関連している制限のために(Kimmel and Gaylor, 1988; Gaylor, 1989; Kimmel, 1990)、EPA は、十分なデータが利用可能である場合、より定量的に、用量-反応を評価するために、追加の方法、すなわち、ベンチマークドーズ(benchmark dose (BD))を使用することを検討している(Crump, 1984)。ベンチマークドーズ(BD)は、10%発生率のように、特定の発生率の水準において、モデルから導かれた推定値に基づいている。さらに具体的には、ベンチマークドーズは、観察された範囲におけるデータをモデル化することによって導かれる。観察された範囲内又は近傍(例えば、反応の発生率を 10%増加させる影響用量、ED₁₀)に発生率を選択し、そして、モデル上に、信頼区間の上限を決定することによって、ベンチマークドーズは導かれる。例えば、10%過剰反応に相当する信頼区間の上限値は、BD を導き出すために使用される。BD は、過剰反応の水準に関して、用量上にある信頼限界の下限であり、この場合は、LED₁₀ である(図 1 参照)。発生毒性データに関するベンチマークドーズを導くために、様々な数学的方法が提案されてきた(例えば、Crump, 1984; Rai and Van Ryzin, 1985; Kimmel and Gaylor, 1988; Faustman et al., 1989; Chen and Kodell, 1989; Kodell et al., 1991)。そのようなモデルは、ベンチマークドーズを計算するために使用されるかもしれない。そして、使用された特定のモデルについては、重要な意味を持たないかもしれない。それは、ベンチマークドーズの推定は、観察された用量範囲に限定されているためである。モデルは、観察データに合わせるために使用されるのみであるから、閾値の存在又は存在しないことについての仮定は、適切ではない。したがって、実験データに合っているモデルは、ベンチマークドーズに関する合理的な推定値を、十分、与えるかもしれない。しかしながら、データに影響することが知られている生物学的因子についても、モデルに組み込まれるべきである[例えば、同腹児内相互関係、評価指標内相互関係など(Ryan et al., 1991)]。現在のところ、EPA は、以下に示すようなベンチマークドーズに関する幾つかの調査を実施している。すなわち、ベンチマークドーズを計算するために、実際のデータセットに対する幾つかのモデルの適用性を評価すること、モデル化に要求される最小データを決定すること及び連続データに適用するための方法を開発することである。さらに、このような調査からの情報は、RfD_{DT} 又は RfC_{DT} を計算するために、ベンチマークドーズ法の適用に関する手引を作成するために用いられることになろう。なぜなら、この手法に関する EPA の経験は、限定的であるである(RfD_{DT} 及び RfC_{DT} に関する考察については、第 3.4 節参照)。

ベンチマークドーズ法を使用することによって、作用物質のそれぞれの影響に関して、LED₁₀ を計算

することができる。この場合、作用物質には、リスク評価を実施するために十分な証拠を有しているデータベースの必要がある。ある場合においては、同様に、真の無作用量により近いはずの ED₀₅ 又は ED₀₁ を推定するために、十分なデータであるかもしれない。ED₀₁ と ED₁₀ の間にある用量は、通常、リスクの最小水準に相当する。また、リスクの最小水準は、標準的な発生毒性試験からの 2 項評価指標(binomial endpoints)に関して、推定することができる。

発生毒性試験に関する NOAEL、LOAEL 及びベンチマークドーズを決定するために、特に、一定の原則が適用される。まず、第一に、NOAEL、LOAEL 又はベンチマークドーズは、発生毒性が評価された試験から利用できる情報に基づいて、発生及び母動物毒性の両方又は成体毒性に関して、確認される。さらに、母動物又は成体毒性に関する NOAEL、LOAEL 又はベンチマークドーズは、他の成体毒性データからの対応する値と比較されるべきである。その理由は、一般的に、長期暴露期間を含んでいる他の毒性試験において、妊娠又は授乳中の雌又は雄親動物(もし、交配の前に暴露された場合)は、成熟雄又は非妊娠の雌に比べて、作用物質に対して、より感受性があるかどうかを決定するためである。

第二として、発生毒性影響に関する初期仮定は、次のように示される。すなわち、発生の臨界期における単回暴露により、有害な発生影響が生ずるかもしれない。すなわち、反復暴露は、発生毒性が現れる必要条件ではない。しかしながら、ほとんどの場合、発生毒性のリスク評価のために利用できるデータは、発生の数日間にわたった暴露を用いた試験からのものである。そして、NOAEL、LOAEL 及び又はベンチマークドーズは、1 日用量(daily dose) (例えば、mg/kg-日)に基づいている。通常、1 日用量(daily dose)は、暴露期間に応じて、調整されていない。その理由は、適切な薬物動態データが利用できないことによっている。そのようなデータが利用できる場合、懸念されているヒトの暴露シナリオにおける作用部位と等しい平均濃度の推定値が得られるように、調整されるかもしれない。例えば、吸入試験においては、発生の間中、しばしば、6 時間/日暴露が用いられる。もし、ヒトの暴露シナリオが連続的であり、そして、薬物動態学データから、連続暴露によって、蓄積が示唆される場合には、適切に調整されることになる。他方、懸念されているヒトの暴露シナリオが、短時間又は断続的である場合で、薬物動態学データから、長い半減期が示唆される場合にも、同様に、調整されるかもしれない。どんな暴露経路であっても、定量的吸収データが利用できる場合には、NOAEL は、しかるべく、調整されるかもしれない。例えば、投与量の 50%が吸収された場合、NOAEL においても、50%の減少を来す結果になる可能性があるだろう。もし、実験動物種における吸収が決定されたが、ヒトにおける吸収が知られていない場合、ヒトにおける吸収は、一般的には、最大の吸収率を持っている動物種と同一であると仮定される。吸入暴露試験からの NOAEL は、ヒト等価濃度(human equivalent concentration (HEC))を導くために調整される(U.S. EPA, 1991b)。

要約すると、NOAEL、LOAEL 又はベンチマークドーズを確認する用量-反応評価においては、ある作用物質に対して、発生毒性及び母動物毒性の発生に有効な用量範囲が定義される。すなわち、経路、時期及び暴露期間、影響に関する種特異性及び薬物動態学的又はヒトの暴露シナリオとの比較に影響する可能性があるその他のあらゆる考慮すべき事象などである。この情報には、常に、健康-関連デ

ータベースの特性化が伴われるべきである(次節で考察される)。

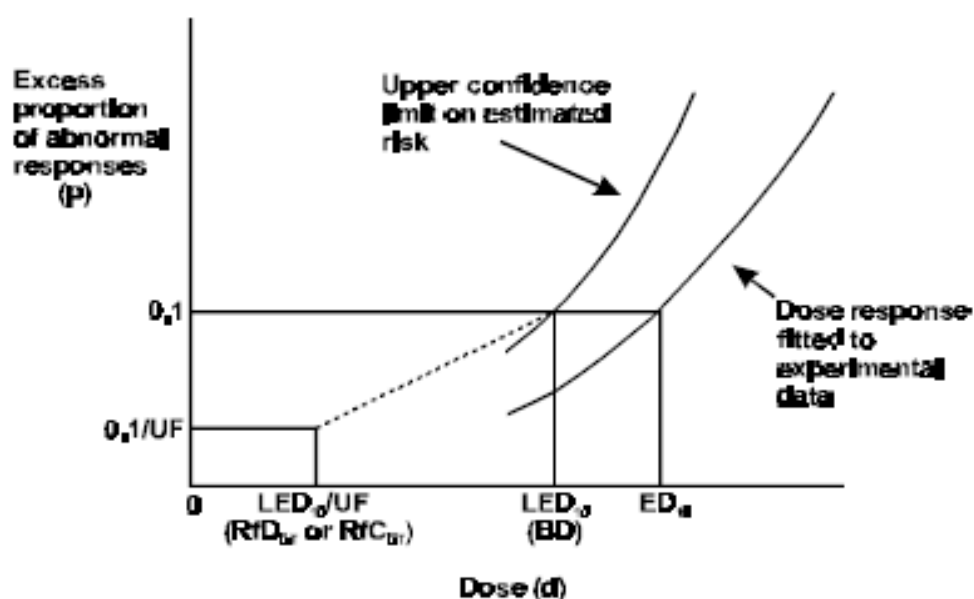


図 1. グラフによるベンチマークドーズ法の説明: このグラフを用いたベンチマークドーズ法の説明は、Crump (1984)、Kimmel 及び Gaylor (1988)に基づいている。ベンチマークドーズ(BD)は、観察された範囲において、データをモデル化することによって導かれる。すなわち、観察された範囲内又は近傍に発生率の水準(例えば、反応の発生率を 10%増加させる影響用量、 ED_{01})を選択し、モデル上で信頼区間の上限を決定することによっている。例えば、反応において、10%の過剰に相当する信頼区間の上限値は、BD を導き出すために用いられる。このようにして得られた BD は、過剰反応の水準に関して、用量上にある信頼限界の下限であり、この場合は、 LED_{10} である。また、得られた BD に不確実係数(UF)を適用することによって推定された RfD_{DT} 及び RfC_{DT} は、恐らく、 $NOAEL/UF$ よりも大きい、あるいは等しいであろう。

3.3. 健康-関連データベースの特性化

この節では、全体として、特定の作用物質に関する健康-関連データベースの評価のプロセスについて、説明される。そして、予想される暴露又は用量の中で、潜在的にヒトの発生に有害であると判定される証拠を特性化するために、必要な基準が示されている。このような決定によって、リスク評価プロセスを更に進めるために、十分なデータがあるかどうかを判断するための根拠が与えられる。この節では、ヒトの健康リスクの特質及び大きさについては、取り扱わない。これらの点については、潜在的なヒト暴露の推定及びヒトのリスクを推定するために、利用可能なデータの関連性に沿って、最終的なリスク特定解析（Risk Identification）の一環として、議論されている。暴露又は用量の脈絡の中で、危害要因ポテンシャルを特性化することは、特定のデータベースに関連している不確実性及び長所を明確にする上で、リスク評価者(risk assessor)を支援するはずである。多くの科学的判断は、発生毒性データに関する経験及び研究デザインの原則並びに統計解析に基づいて、なされている。そのため、科学的判断のためには、データベースを的確に評価する必要があるかもしれない。なぜなら、研究デザイン、統計解析及びデータの生物学的重要性の中には、複雑な相互関係が存在するからである。科学的判断は、常に、必要である。そして、多くの場合、特定の専門分野(例えば、発生毒性学、疫学、統計学など)における科学者との相互交流が推奨される。

発生毒性の証拠を特性化するための分類図式は、表 3 に示される。分類図式は、大きく 2 種類に分類される。すなわち、十分な証拠及び不十分な証拠であり、表中で定義されている。潜在的な危害要因を示しているかいないかに関わらず、利用可能な試験からの全てのデータは、評価されなければならない。そして、発生毒性に関する完全リスク評価を支援するために、データには、利用できる証拠の強みに応じて、判断が組み込まなければならない。まず、第一に考察されるものは、利用可能ならば、ヒトのデータであり、そして、実験動物のデータである。データが、十分か不十分かの判断には、以下の要素を検討すべきである。すなわち、データの品質、試験の検出力、検査された評価指標の数と種類、影響の反復度、ヒトと試験動物との関連性、ヒト及び動物試験の両方に関する暴露経路及び時期との関連性、動物試験における用量選択の妥当性及び試験された動物種の数などである。これらに加えて、証拠の強みに影響するかもしれない他の要因と同様に、薬物動態学的データ及び構造-活性に関する考察、他の毒性試験からのデータについても、考慮されるべきである。

一般的には、分類は、危害要因特定(hazard identification)/用量-反応評価(dose-response evaluation)を実施するために、必要とする最小限の証拠を定義している基準に基づいている。危害要因特定/用量-反応評価をするために必要である最小限で十分なヒトに関する証拠を確立することは、困難である。なぜなら、研究デザイン及び試験集団の選択には、しばしば、相当な変動性が存在するからである。ヒトデータの主要部においては、「ヒトにおける十分な証拠(Sufficient Human Evidence)」区分に、説明されているように、有力な証拠を含むべきである。因果関係があるのかどうかを判断するために必要なヒトデータは、一般的には、限定的であることから、これまでのところ、この区分に分類される作用物質は、僅かしかない。動物データの場合には、作用物質は、現行の試験ガイドラインに準拠して、実験動物において、適切に、試験されてきた。このように試験された作用物質については、「実験動

物における十分な証拠(Sufficient Experimental Animal Evidence)/制限のあるヒトデータ(Limited Human Data)」区分に入ることになるだろう。データベースにおける証拠の強さは、結果が反復されること及び追加されて試験された動物種とともに、増加する。薬物動態学又はメカニズムあるいは二つ以上の暴露経路に関する情報は、ヒトに外挿する場合の不確実性を減少させるかもしれない。

作用物質が、発生毒性に関して、潜在的な危害要因であると判断するために必要とする場合に比べて、危害要因でなさそうだと判断するためには、より多くの証拠が必要になる。このことは、生物学的及び統計学的の両方で、有害影響所見があることに比べると明白な有害影響所見がないことを支持するのはより困難であることによっている。例えば、特定の作用物質が、発生毒性に対する危害要因であると判断するために、必要とする最小の証拠は、もしかしたら、発生毒性が証明されれば、一つの動物種を用いて、適切にそして巧みに実施された1回の試験から得られたデータ及び又は適切に実施された臨床/疫学研究から示唆される証拠であるだろう。他方では、作用物質が、発生毒性の危害要因なさそうだと判断するためには、最小の証拠は、以下のようなデータを含むことになるだろう。すなわち、適切に、そして、きちんと実施された数種類の動物種(少なくとも2種類)を用いた実験動物試験から得られたデータである。使用される実験動物種においては、多様で潜在的な発生毒性の兆候が評価されており、そして、成熟動物に対しては、ほとんど毒性を示さない用量において、有害な発生影響が認められないことが求められる。これに加えて、有害な発生影響がないことを支持する適切な試験からのヒトデータが、必要であるかもしれない。

もし、特定の作用物質に関するデータベースには、リスク評価に必要な最小限の十分な証拠に満たない量(「不十分な証拠」(Insufficient Evidence) 区分)において、定義されているように)しか含まれていないが、しかし、一定のデータが利用できる場合においては、この情報は、もしかしたら、追加試験の必要性を決定するために、使用できる可能性があるだろう。万一、ある化学物質に関して、大量のデータベースが存在しているが、ただ一つの試験も現行の試験ガイドラインに適合しない場合には、リスク評価者は、複合されたデータベースが、「十分な証拠(Sufficient Evidence)」の基準に適合しているとみなされるかもしれないかどうかを決定するために、科学的判断を用いるべきである。また、ある場合には、データベースは、相反するデータを含むかもしれない。このような例においては、リスク評価者(risk assessor)は、発生毒性に関する潜在性を評価するため、データベースの証拠の強みを定義する試みにおいて、全体的なデータベースの脈絡の中で、それぞれの試験の長所及び短所を考察しなければならない。

潜在的な発生の危害要因(hazard)を示唆するために、健康-関連データベースは、十分であると判断することは、作用物質が、あらゆる暴露の水準(閾値の仮定のため)又はあらゆる状況(例えば、危害要因(hazard)は、暴露の経路及び時期に有意に依存して、変化するかもしれない)において、恐らく、有害であるだろうと意味するものではない。最終的なリスク特定解析(risk characterization)において、健康-関連データベースの特性化の場合には、常に、用量-反応評価(例えば、LOAEL、NOAEL 及び又はベンチマークドーズ)、暴露経路、時期に関する情報及びヒトの暴露推定値は、一緒に、提示されるべきである。

表 3. 危害要因特定/用量-反応評価のための健康-関連データベースの分類

十分な証拠

十分な証拠区分には、ヒトの発生危害要因が、用量、期間、時期及び暴露経路の脈絡の中で、存在する可能性があるかどうかを判断するために、十分な情報を、総合的に提供するデータが含まれる。この区分には、ヒト及び実験動物に関する両方の証拠が含まれる。

ヒトにおける十分な証拠：この区分には、科学者が、因果関係が支持されるか、あるいはされないかを判断するために、説得性のある証拠を提供する疫学研究(例えば、症例対照及びコホート)からのデータが含まれる。有力な証拠と合わせて、一連の症例研究も、用いられるかもしれない。因果関係を支持する動物データは、利用できるかもしれないし、又は、利用できないかもしれない。

実験動物における十分な証拠/限定的なヒトデータ：この区分には、科学者が、発生毒性に関する潜在性が存在しているかどうかを判断するために、説得性のある証拠を提供する実験動物試験及び又は限定的なヒトデータからのデータが含まれる。

潜在的な危害要因(potential hazard)が存在していることを判断するために必要な最小限の証拠については、一般的には、1種類の実験動物種を用いて、1回、適切に、きちんと実施された試験において、有害な発生毒性影響を証明しているデータであるだろう。潜在的な危害要因(potential hazard)が存在していないことを判断するために、最小限の証拠については、数種類の実験動物種(少なくとも2種類)を用いて、適切に、きちんと実施された実験動物試験からのデータが含まれるであろう。使用される実験動物種においては、多様で潜在的な発生毒性の兆候が評価されており、そして、成熟動物に対しては、ほとんど毒性を示さない用量において、有害な発生影響が認められないことが求められる。

不十分な証拠

この区分には、例えば、発生毒性に関するデータが全く利用できない場合のように、発生毒性に関する潜在性を評価するために必要な最小限の十分な証拠に満たない状況が含まれる。

このほかにも以下のような場合がある。すなわち、限定的な研究デザイン(例えば、少数、不適当な用量選択/暴露情報、その他の制御されていない要因)で行われた動物又はヒトにおける研究からのデータベース、又は、有害な発生影響が見られなかったと報告された1種類の動物種を用いた試験からのデータ、あるいは、構造-活性相関、短期試験、薬物動態又は代謝前駆体に関する情報に限定されたデータベースなどである。

3.4. 発生毒性に関する参照用量(RfD_{DT})又は参照濃度(RfC_{DT})の決定

RfD_{DT}(Reference Dose)又は RfC_{DT}(Reference Concentration)は、発生の悪影響に関して、感知できるリスクがないと仮定される、ヒト集団への 1 日暴露量に関する推定値である。下付き文字の DT を用いることにより、経口又は経皮暴露に関する参照用量(RfD)あるいは主として慢性暴露に言及する専門用語である吸入暴露に関する参照濃度(RfC)から、これらの専門用語が区別する(U.S. EPA, 1991b)。RfD_{DT} 又は RfC_{DT} は、NOAEL 又は LOAEL (NOAEL が利用できない場合)、又はベンチマークドーズ(benchmark dose)に、不確実係数(uncertainty factors)を適用することによって、得ることができる。今日まで、EPA は、RfD_{DT} 又は RfC_{DT} を導くために、NOAEL 又は LOAEL に対してのみ、不確実係数(uncertainty factors)を、適用してきた。EPA は、最終的には、RfD_{DT} 又は RfC_{DT} を算出するための根拠として、ベンチマークドーズ法を使用することを計画している。そして、現在進行中の EPA の調査から、情報が習得され、解析されるにつれて、手引を整備することになる。

RfD_{DT} 又は RfC_{DT} を算出する場合には、NOAEL、LOAEL 又はベンチマークドーズを決定する必要がある、そのためには、最も適切で及び/又は感受性の高い哺乳類の動物種から、最も感受性の高い発生影響(すなわち、臨界影響(critical effect))が用いられる(第 3.2 節)。NOAEL に適用された発生及び母動物毒性に関する不確実係数(UFs)は、一般的には、動物種間の差に対して 10 倍の係数及び動物種内の個体差に対して 10 倍の係数が含まれる。また、一般的には、不確実係数は、暴露期間の説明には適用されない。

さらに、他の不確実性又はデータベースに存在するかもしれない追加的な情報の説明のために、追加的な係数が適用されるかもしれない。例えば、発生毒性試験に関する標準的な試験計画においては、NOAEL を証明する低用量を必要としている。しかしながら、投与された低用量は、有意な有害影響を引き起こす場合がある。このような場合は、LOAEL として確認されることになる。そして、LOAEL のみが利用できるような状況下で評価された評価指標の感受性、試験された用量水準の妥当性又は、LOAEL の全体的信頼性に依存して、10 までの追加的な不確実係数の使用が求められる可能性がある。その上、ベンチマークドーズが計算されたならば、この値は、LOAEL が、対照からの違いを検出されない水準(NOAEL 相当)にどれくらい近いのか、そして、このように適用される不確実係数の大きさの説明に役立たせるために使用される可能性がある。また、データベースの特性(第 3.3 節)、薬物動態に関するデータ又はデータの信頼性の水準に影響する可能性のあるその他の考慮すべき事項に依存して、その他の修飾因子(modifying factors : MFs)が、使用されるかもしれない(U.S. EPA, 1991b)。不確実係数の全体的な大きさは、作用物質ごとに変化するだろう。そして、それを決めるためには、動物種差、動物種内の個体差、用量-反応曲線の勾配、背景における影響発生率、投与経路及び薬物動態データなどを考慮に入れた科学的判断の訓練が必要とされる。

前述したように、RfD_{DT} 又は RfC_{DT} を計算するために、ベンチマークドーズに不確実係数を適用することに関してはほとんど経験がない。この目的のために、ベンチマークドーズを使用するに先立って検討しなければならない幾つかの課題がある。例えば、RfD_{DT} 又は RfC_{DT} を計算するために、ど

のベンチマークドーズ(例えば、LED₀₁、LED₀₅、LED₁₀)が用いられるべきなのか、そして、RfD_{DT}又は RfC_{DT}を導くためにベンチマークドーズに適用されるべき適切な不確実係数とは何であるか、すなわち、LED₁₀に適用された不確実係数は、LOAELに適用されたものと同等であるべきなのか、又は、LED₀₁に適用された不確実係数はNOAELに適用されたものに満たないか、又は等しくあるべきなのか、ベンチマークドーズ法を使用したRfD_{DT}又はRfC_{DT}の計算に関するEPAの調査は、現在進行中であり、このような疑問点やその他の疑問点について、取り組まれている。その結果が入手できるようになれば、追加の手引が整備され、その情報はこのガイドラインの補遺として公開されることになろう。

RfD_{DT}又はRfC_{DT}を決定するために、選択された全体的な不確実係数は、最も適切な及び又は感受性の高い哺乳類の動物種における臨界影響に関して、NOAEL、LOAEL(又はベンチマークドーズ)に分割される。もし、母動物毒性に関するNOAEL、LOAEL又はベンチマークドーズが、発生毒性の値よりも小さい場合、リスク特定解析(risk characterization)において、この点は、留意されなければならない。そして、この値は、成熟動物が暴露された他の試験からのデータとも比較されるべきである。発生毒性に関して提案されてきたモデル化法は、大部分、根底にある生物学的プロセス又はメカニズムを考慮に入れていない統計学的確率モデルである(例えば、Crump, 1984; Rai and Van Ryzin, 1985; Kimmel and Gaylor, 1988; Faustman et al., 1989; Chen and Kodell, 1989; Kodell et al., 1991)。このようなモデルは、観察された用量の範囲において、データの用量-反応曲線を導くために、適用が可能である。しかし、低用量暴露におけるリスクを正確に、予測するかどうかは分からない。発生毒性に関しては、一般的には、生物学的閾値があると仮定されている。しかしながら、集団における特定の個人の感受性を増加させるかもしれない他の内因性又は外因性因子のために、個体集団(population of individuals)に関する閾値があるかどうかは分からない。したがって、毒性物質が付加されると、集団に関するリスクは、増加するかもしれないが、必ずしも、集団における全ての個人に関するものではないかもしれない。

より生物学に基づいたモデルにおいては、ヒトに対する低用量リスクのより正確な推定値が得られるはずである。発生毒性学における生物学に基づいた用量-反応モデルの開発は、以下に示す多くの要因によって、制限を受けてきた。すなわち、発生毒性の根本にある生物学的メカニズム、発生事象の種類における動物種内/種間差、適切な薬物動態データ及び用量-反応曲線に対する母動物効果の影響などの理解の欠如などが含まれる。EPAは、現在、発生毒性リスク評価のための生物学に基づいた用量-反応モデルを開発するために、幾つかの主要な研究努力を支援している。その中には、健康リスク評価の改善に関わるEPAの研究計画(Research to Improve Health Risk Assessment program)の下における、閾値の検討も含まれている。

3.5. まとめ

要約すると、発生毒性の危害要因特定(hazard identification)/用量-反応評価(dose-response evaluation)は、ヒト暴露の推定値に関する情報とともに、リスクの最終判定の一部として用いられる。しかしながら、

この解析は、健康-関連データの正確さ及び十分さ、有意な影響に関する生物学的関連性、ヒト暴露の状態及び動物データをヒトに外挿する場合に重要なその他の検討事項に関する科学的判断に依存している。科学的判断は、常に、必要である。そして、多くの場合、特定の専門分野(発生毒性学、疫学、統計学など)の科学者と交流することが望ましい。

4. 暴露評価

ヒト集団におけるリスクの定量的推定値を得るために、ヒト暴露の推定値が必要となる。しかし、ここでの議論は、暴露評価に関する明確な手引を与えることを目的としていない。すなわち、「暴露の推定ガイドライン(Guidelines for Estimating Exposures)」(U.S. EPA, 1986d)は、別に、公開されていることから、ここでは、詳しく、考察されないであろう。それよりは、むしろ、発生毒性リスク評価にとって、重要な問題が、取り扱われている。一般に、暴露評価においては、暴露の大きさ、期間、頻度及び経路について、説明がなされる。この情報は、通常、モニタリングデータ及び様々な環境暴露シナリオに基づいた推定値から作成される。

暴露評価においては、発生毒性に固有な幾つかの考察がある。例えば、発生中の個体への暴露は、しばしば、胎盤経由による二次的な場合や、又は母乳を介して行われる。したがって、胚/胎児又は小児への暴露は、妊娠中又は、授乳している母親とは、同一ではないかもしれない。そのため、発生中の暴露に関しては、母動物の血液又は臍帯血及び母乳の中にある作用物質を測定することにより、より優れた推定値が得られるかもしれない。新生児及び子供の直接暴露もまた、水、大気、及び土壌のような環境媒体を経由して、起こるかもしれない。そのため、複数の源からの暴露推定値が、必要になるかもしれない。暴露の継続期間や時期についても、可能ならば、発生段階と関連付けられなければならない(例えば、妊娠第1期、第2期又は第3期、幼児、早期、中期及び後期小児期、思春期など)。このような発生段階においては、作用物質に対して、異なった感受性を示すかもしれない。そして、暴露推定値は、できる限り多く導かれるべきである。その上、受胎に先立って、両親のどちらかに対する暴露についても、有害発生影響に関連して、考慮されなければならない。

有害発生影響を生ずるためには、単回暴露で、十分である可能性もあるかもしれない(例えば、反復暴露は、必ずしも、発生毒性が発現するための必要条件ではない。しかしながら、累積暴露の証拠がある場合や、作用物質の半減期が、十分に長く、長期にわたり、体内蓄積物が増加してゆく場合には、反復暴露についても、考察しなければならない)。それゆえに、次のような仮定がなされる。すなわち、ほとんどの場合、どの発生段階においても、発生毒性が発現するためには、単回暴露で十分であるかもしれない。リスク評価に利用できるデータの多くは、発生期における数日間の暴露に関するものである。したがって、暴露マージン(MOE、次節参照)の計算又は RfD_{DT} あるいは RfC_{DT} との比較に用いられるヒトの暴露推定値は、通常、暴露期間又は暴露様式に関して、調整されていない1用量に基づいている。例えば、発生毒性リスク評価において、連続暴露で蓄積することが示唆される薬物動態データが利用できない限り、実際の遭遇とは異なった時間枠内で(24時間暴露シナリオを説明するために、6時間吸入暴露の調整のような)、暴露の時間加重平均又は調整を用いることは、不適切であるだろう。断続的な暴露の場合には、暴露期間にわたる平均暴露と同様に、ピーク暴露についても、調べることは重要であろう。この発生毒性ガイドラインにおいて、使用されている定義に基づくと、ヒト集団においては、ほとんどの段階が暴露されても、発生中の生命体に対するリスクを引き起こすかもしれないことを認識すべきである。この点については、生殖可能な男女、発生中の胚及び胎児並びに性成熟年齢に達するまでの子供が含まれるだろう。発生中の暴露におけるある種の影響につ

いては、暴露が起こっている間に、出現するかもしれない(例えば、自然流産、出生時の形態異常、幼児期の精神遅滞など)。しかしながら、ある種の影響については、暴露がなくなってから長期間経って、後年になるまで、検出されないかもしれない(例えば、周産期に誘発された発がん性、生殖機能障害、短寿命など)。

5. リスク特定解析 (risk characterization)

5.1. 概要

リスク特定解析(risk characterization)は、リスク評価プロセスの頂点である。この最終段階において、リスク特定解析 (risk characterization) は、危害要因特定(hazard identification)/用量-反応評価(dose-response evaluation)からの毒性情報を、ヒトの暴露推定と統合することに関与している。そうすることによって、リスク評価の全体的品質に関する評価を提供して、危害の本質と程度の観点から、リスクについて説明している。そして、リスク管理者(risk manager)に、リスク評価の結果を伝えている。その結果、リスク管理者は、リスク管理のためのその他の要素とともに、環境衛生に関する判断を下すために、リスク評価を使用することが可能になる。次節においては、リスク特定解析 (risk characterization) における 3 種類の解釈について、更に詳細に、説明している。しかしながら、リスク特定解析 (risk characterization) に関して、本格的な議論を提供しようとしているわけではない。それよりは、むしろ、このガイドラインにおいては、発生毒性に関するリスク特定解析 (risk characterization) に重要な問題点が、指摘されている。

5.2. 危害要因特定/用量-反応の評価及び暴露情報の統合

危害要因特定(hazard identification)/用量-反応(dose-response)及びリスク評価の暴露部分を構築する場合、リスク評価者は、毒性データのヒトとの関連性に関して、多くの判断をすることになる。判断の対象としては、どのデータが利用できるかについて、いろいろな動物モデルの妥当性、予想されたヒト暴露と比較して、経路、時期及び暴露期間などがある。このような判断は、リスク評価プロセスのそれぞれの局面において、まとめられるべきである(例えば、解剖学的変異の生物学的関連付けは、有害性を確認する過程で、あるいは用量-反応評価における代謝様式の動物種差の中でなされるかもしれない)。よくあることであるが、そのような判断をするために、データが利用できない場合、背景情報及び序論(第1節)において、考察された仮定が、基本的な条件となる。リスク管理者は、このような判断の幾つかが、評価の他の部分と関わり合いを持つかどうか、そして、評価の他の構成要素と矛盾がないかどうかを、決定しなければならない。

関連データを説明することによって、データの利用可能性及び現在の毒性メカニズムにおける理解の限界から生じている評価における主要な強みと弱みが、伝達されるはずである。リスク評価の結果における信頼性は、これらの要素の解析結果における信頼性の関数である。これらの要素は、それぞれに、リスク評価の一部として、独自の特性を有しているはずである。データの解釈について、説明されるべきであり、そして、リスク管理者は、評価の重要な側面について、存在している合意又は合意が得られなかったことに関して、明確に伝達されるべきである。データによっては、一つ以上の見解が支持されたり、そして、特定の見解を選択することが困難であるときはいつでも、両方の見解が提示されるべきである。もし、ある一つの見解が他方に勝って選択された場合には、論理的根拠が示されるべきである。そうではない場合は、適正な結果の選択肢として、両方を提示すべきである。リス

ク特定解析 (risk characterization) においては、判断について、吟味するばかりでなく、利用可能なデータの制約及び判断する際に調査された現象に関する知見の状態についても、説明されるべきである。これには、以下の事項が含まれる。すなわち、

- 作用物質が、ヒト健康に特定の危害要因をもたらすかもしれない可能性に関する定性的な結論、観察された影響の本質、どんな条件(経路、用量水準、時期及び期間)の下で暴露されると、このような影響が起こるか、そして、健康-関連データは、リスク評価に使用するには十分であるかどうか、すなわち、
- 臨界影響に関する用量-反応様式の議論、いろいろな評価指標に関する用量-反応曲線の形と勾配のようなデータ、NOAEL、LOAELの決定及び又はベンチマークドーズを計算する場合に、背後にある論理的根拠、及びRfD_{DT}又はRfC_{DT}を推定する際に、根底にある前提条件、そして、
- ヒト暴露の大きさの推定値、経路、期間及び暴露様式、関連する薬物動態、並びに、暴露集団の大きさ及び特性などである。

作用物質のリスク特定解析 (risk characterization) については、最も適切な動物種からのデータ又は、そのような情報が利用できないならば、試験された最も感受性の高い動物種に基づいてなされるべきである。さらに、そのようなデータが利用できるならば、母体又は父親であろうと発生中であろうと、最も感受性の高い評価指標に基づいているべきである。そして、他の毒性様式と関連付けながら、考察されるべきである。予想されたヒト暴露以外の暴露経路からのデータが、リスク特定解析 (risk characterization) に用いられた場合には、暴露経路を横断して外挿するために、もし、利用できる場合は、薬物動態データが、使用されるべきである。そのようなデータが利用できない場合、EPA は、可能性のある吸収量又はある経路から別の経路へのデータの適用性に関して、一定の仮定をしている(U.S. EPA, 1984, 1985b)。

危害要因特定(hazard identification)/用量-反応評価(dose-response evaluation)における信頼性の水準については、健康-関連データの十分性に関して、適切な区分の決定も含めて、可能な限り、説明されるべきである。総合的リスク評価においては、理想的には、発生反応の全ての領域を知る上での手掛かりとなるいろいろな評価指標に関する情報が含まれている。ヒト及び試験動物種の両方を統合し、そして、広範囲な発生影響を組み入れているプロフィールについては、特定の作用物質に関するリスク評価において、より信頼性が与えられる。

ヒト暴露の特質を説明するための能力は、固有なアウトカム及び影響の永続性又は可逆性の可能性を予想するために重要である。この努力における重要な部分は、暴露集団の特質を説明することである。例えば、成人に対して発生中の個体が暴露した場合、結果は、著しく異なる可能性があり、しかも、その影響は、一過性かそれとも永続的かどうかに影響する可能性がある。ヒト暴露に係する他の考

察には、潜在的な相乗効果、他の作用物質に対する同時暴露によって生じた感受性の増加、併発症及び栄養状態が含まれる可能性があるかもしれないだろう。

5.3. 発生毒性リスクの記述子

リスクを説明するためには、多くの方法がある。これには、以下が含まれる。

5.3.1. 懸念水準に対して暴露された個体数の推定

RfD_{DT} 又は RfC_{DT} は、有意なリスクが起こる水準以下であると仮定される。したがって、RfD_{DT} 又は RfC_{DT} 以下「リスクがある可能性はない(not likely to be at risk)」及び RfD_{DT} 又は RfC_{DT} 超「リスクがあるかもしれない(may be at risk)」集団に関する情報は、リスク管理者のために、有用な情報であるかもしれない。

この方法は、集団のリスクを改善するために、実行可能な対策を検討しているリスク管理者にとって、特に、有用である。「リスクあり(at risk)」の区分に該当する人数が、推定できる場合は、そのときは、熟慮された対策が採られた後で、「リスクあり(at risk)」の区分から、潜在的に外れた人数をもって、採られた対策の効果の指標として、用いることが可能である。

5.3.2. 特定シナリオの提示

「もし〜としたらどうなるだろうか(what if)」の質問形式で、特定のシナリオを提示することは、とりわけ、基準、許容限度又は環境媒体の品質限度が設定されようとしている場合においては、リスク管理者に対して、全体像を与える点で、特に有用である。このような場合、次のような質問が、尋ねられる。「この提案された限度において、RfD_{DT} を超えて、発生毒性にもたらされるリスクは、何だろうか」

5.3.3. 高度に暴露された個人に関するリスク特定解析

この方法及び次項が、特定のシナリオについての例である。この方法の意図するところは、暴露分布の上限を説明することにある。これによって、リスク管理者は、ある個人が過度に高いリスク又は容認し難いほどのリスクにさらされているかどうかを、評価できるようになる。

暴露分布の上限を検討する目的は、相対的に、高度に暴露された個人の現実的な推定値を導くことである。例えば、集団における暴露の指定上限パーセンタイル値(specified upper percentile of exposure)を確認することによって及び又は最も高度に暴露された個人の暴露を推定することによって、導き出される。そして、可能ならいつでも、次のような取組が重要である。すなわち、高度に暴露された集団の構成人数を表現すること及び更に高度な水準にある暴露の潜在性を検討することである。

集団データがない場合、暴露変数に関する上限パーセンタイル値又は判断に基づいた値を用いて、高度暴露を表すシナリオを説明することが、しばしば可能になるだろう。このような例においては、合

理的な暴露推定値が達成されたかどうか、高度暴露値を過大評価しないように、注意する必要がある。

5.3.4. 高度に傷つきやすく又は影響を受けやすい個人に関するリスク特定解析

この方法の意図は、懸念された影響に対して、傷つきやすく又は影響を受けやすいことが確認された集団への暴露を、定量化することにある。傷つきやすく又は影響を受けやすい個人は、有害影響を発現するリスクが増大している暴露集団の内部にいる個人である。発生における全ての段階は、傷つきやすく又は影響を受けやすいとみなされるかもしれないだろう。しかしながら、特定の亜集団(subpopulations)においては、時に、暴露に関する臨界期(critical periods)のために、影響を受けやすいとして、確認することができる。例えば、妊娠又は授乳している女性、幼児、子供、青年がそれに当たる。

一般的に、全ての作用物質に関して、傷つきやすい亜集団を確認するために、必要とする毒性メカニズムは、十分に理解されてはいない。しかしながら、栄養、個人的習慣のような因子(例えば、喫煙、飲酒、違法な薬物乱用)、又は既にかかっている病気(例えば、糖尿病)は特定の個人を、多様な作用物質の発生影響に対して、より傷つきやすくするかもしれない。

5.3.5. その他のリスク記述子

リスク特定解析(risk characterization)においては、用量-反応情報とヒト暴露推定値は、 RfD_{DT} 又は RfC_{DT} とヒト暴露推定値を比較することによって、又は、暴露マージン(MOE)を計算することによって、結び付けられるかもしれない。MOE は、全ての潜在的な発生源から推定されたヒトの暴露水準に対して、最も適切な又は感受性のある動物種からの NOAEL との比である(U.S. EPA, 1985b)。もしも、NOAEL が利用できない場合、LOAEL が、MOE の計算に、用いられるかもしれない。しかし、LOAEL の場合は、NOAEL が用いられた場合とは、受容性に関して考慮すべき事項は、異なっているだろう。MOE の受容性に関して考慮すべき事項は、LOAEL、NOAEL 又はベンチマークドーズに適用された不確実係数(uncertainty factor)の場合に類似している。MOE は、データベースの特性化とともに、以下の情報を含めて、提示される。すなわち、毒性及び暴露データの強みと弱み、影響された動物種の数及び用量-反応、経路、時期、並びに継続期間情報などである。 RfD_{DT} 又は RfC_{DT} とヒト暴露推定値の比較及び MOE の計算は、概念的には似ているが、異なった規制状況において、使用される。もしも、MOE が、 RfD_{DT} 又は RfC_{DT} に関する根拠として用いられている不確実係数(uncertainty factor)に等しいか大きい場合、規制上、懸念に関する必要性は、低減する可能性はある。

取り組み方の選択は、複数の要因によって、左右される。すなわち、これには、関係する法規、取り組まれている状況、使用されているデータベース、政策決定者の必要性などが含まれる。リスクを説明しているこのような方法においては、それ自体、実際に、リスクの推定をしているわけではないが、リスク管理者に懸念される水準に、どのくらい、暴露が接近しているかのある種の判断力を与えている。リスク管理の意思決定においては、 RfD_{DT} 、 RfC_{DT} 及び又は MOE は、他のリスク評価及びリスク管理の問題点(risk management issues)とともに考察される。そして、これらを確認する上で、考慮されなければならない科学的な課題については、ここで、対処されてきた。

5.4.結果の伝達

一旦、リスク特定解析（risk characterization）が完了すると、焦点は、リスク管理者に、結果を伝達することになる。リスク管理者は、リスク特定解析（risk characterization）の結果、他の技術的な要因及び非技術的な社会経済的考察を用いて、政策決定の決断を下すことになる。リスク管理に関わる要因は、異なった事例に影響を与えるかもしれないために、リスク管理政策は、事例ごとに個別に、決定されなければならない。したがって、リスク管理政策は、一貫性があっても、必ずしも同一でない。その結果、特定のリスク特定解析（risk characterization）を伴っているある作用物質が、異なった法律の下で、違ったやり方で規制されるかもしれない。このことは、全く可能であり、そして適切である。このガイドラインは、リスク管理の決定における非科学的側面に関する手引を与えることを目的としていない。

6. まとめと必要な研究

このガイドラインは、EPA が、発生毒性を引き起こす作用物質の潜在性を評価するために、使用している手順について、まとめている。これは、1986 年に公表された発生毒性ガイドラインに対する最初の改正であるが、当該分野における進展がなされるにつれて、更に改訂及び更新がなされることになる。このガイドラインは、発生毒性に関するリスク評価においてなされるはずである仮定について、考察している。その理由は、根底にある生物学的プロセス及び動物種間を横切って、どのように比較されるかについて、我々の知見に隔たりがあることによっている。そして、リスク評価プロセスを改善するための研究は、多くの分野で必要とされている。例えば、以下のような研究が、必要とされている。すなわち、発生毒性に関するメカニズム及び詳細な病因の解明、そして、比較薬物動態データの提供、*in vivo* 及び *in vitro* 試験における短期試験の妥当性の検討、機能変化の可能性及び作用物質に対する暴露臨界期の解明、交配前期間及び交配後の初期段階並びに新生児における暴露による発生影響を調べるために改良された動物モデルの開発、母動物毒性と発生毒性の関係の更なる評価、閾値の概念に関する洞察を提供すること、有害な発生影響に関する数学モデル化のための改良法の開発、そして、多種類の暴露経路によって投与された作用物質の影響を調べるための動物モデルの改良などである。暴露に関する定量的な手段を伴った疫学的な研究も、また、強く推奨される。そのような研究は、発生毒性に関するデータの評価及び解釈に役立つことになる。そして、もっと正確にリスクを評価するための方法を提供することになるはずである。

7. 文献

- Adams, J. (1986) Clinical relevance of experimental behavioral teratology. *Neurotoxicology* 7:19-34.
- Anderson, L.M.; Donovan, P.J.; Rice, J.M. (1985) Risk assessment for transplacental carcinogens. In: Li, A.P., ed. *New approaches in toxicity testing and their application in human risk assessment*. New York, NY: Raven Press, pp. 179-202.
- Axelsson, O. (1985) Epidemiologic methods in the study of spontaneous abortions: source of data, methods, and sources of error. In: Hemminki, K.; Sorsa, M.; Vainio, H., eds. *Occupational hazards and reproduction*. Washington, DC: Hemisphere Pub., pp. 231-236.
- Baird, D.D.; Wilcox, A.J.; Weinberg, C.R. (1986) Use of time to pregnancy to study environmental exposures. *Am. J. Epidemiol.* 124:470-480.
- Bellinger, D.; Leviton, A.; Waternaux, C.; et al. (1987) Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *N. Engl. J. Med.* 316:1037-1043.
- Bloom, A.D. (1981) Guidelines for reproductive studies in exposed human populations. Report of Panel II. In: *Guidelines for studies of human populations exposed to mutagenic and reproductive hazards*. White Plains, NY: March of Dimes Birth Defects Foundation, pp. 37-110.
- Brown, J.M. (1984) Validation of an in vivo screen for the determination of embryo/fetal toxicity in mice. Prepared by SRI International for the U.S. EPA, Washington, DC, under EPA contract no. 68-01-5079.
- Brown, N.A. (1987) Teratogenicity testing in vitro: status of validation studies. *Arch. Toxicol. Suppl.* 11:105-114.
- Brown, K.G.; Erdreich, L.S. (1989) Statistical uncertainty in the no-observed-adverse-effect level. *Fundam. Appl. Toxicol.* 13:235-244.
- Brown, N.A.; Fabro, S.E. (1982) The in vitro approach to teratogenicity testing. In: Snell, K., ed. *Developmental toxicology*. London, England: Croom-Helm, pp. 31-57.
- Brown, N.A.; Freeman, S.J. (1984) Alternative tests for teratogenicity. *Altern. Lab. Anim.* 12:7-23.
- Buelke-Sam, J.; Kimmel, C.A.; Adams, J., eds. (1985) Design considerations in screening for behavioral teratogens: results of the Collaborative Behavioral Teratol. Study. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 7(6):537-789.

Butcher, R.E.; Wootten, V.; Vorhees, C.V. (1980) Standards in behavioral teratology testing: test variability and sensitivity. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 1:49-61.

Centers for Disease Control. (1988a) Trends in years of potential life lost due to infant mortality and perinatal conditions, 1980-1983 and 1984-1985. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 37:249-256.

Centers for Disease Control. (1988b) Premature mortality due to congenital anomalies - United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 37:505-506.

Chen, J.J.; Kodell, R.L. (1989) Quantitative risk assessment for teratological effects. *J. Amer. Statistical Assoc.* 84:966-971.

Chemoff, N.; Kavlock, R.J. (1982) An in vivo teratology screen utilizing pregnant mice. *Toxicol. Environ. Health* 10:541-550.

Couture, L.A. (1990) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced hydronephrosis: characterization of the peak period of sensitivity for placentally- and lactationally-induced renal lesions, and assessment of persistence [dissertation]. Chapel Hill, NC: University of North Carolina. Available from: University of Michigan, Dissertation Library, Ann Arbor, MI.

Crump, K.S. (1984) A new method for determining allowable daily intakes. *Fundam. Appl. Toxicol.* 4:854-871.

Daston, G.P.; Rehnberg, B.F.; Carver, B.A.; et al. (1988) Functional teratogens of the rat kidney. II. Nitrofen and ethylenethiourea. *Fundam. Appl. Toxicol.* 11:401-415.

Davis, J.M.; Otto, D.A.; Weil, D.E.; et al. (1990) The comparative developmental neurotoxicity of lead in humans and animals. *Neurotoxicol. Teratol.* 12:215-229.

Deane, M.; Swan, S.H.; Harris, J.A.; et al. (1989) Adverse pregnancy outcomes in relation to water contamination, Santa Clara County, CA, 1980-1981. *Am. J. Epidemiol.* 129:894-904.

Dobbins, J.G.; Eifler, C.W.; Buffler, P.A. (1978) The use of parity survivorship analysis in the study of reproductive outcomes. Presented at the Society for Epidemiologic Research Conference; June; Seattle, WA.

Elsner, J.; Suter, K.E.; Ulbrich, B.; et al. (1986) Testing strategies in behavioral teratology: IV. Review and general conclusions. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 8:585-590.

Epidemiology Workgroup of the Interagency Regulatory Liaison Group. (1981) Guidelines for documentation of epidemiologic studies. *Am. J. Epidemiol.* 114(5):609-613.

Everson, R.B.; Sandler, D.P.; Wilcox, A.J.; et al. (1986) Effect of passive exposure to smoking on age at natural menopause. *Br. Med. J.* 293(6550):792.

Fabro, S.; Shull, G.; Brown, N.A. (1982) The relative teratogenic index and teratogenic potency: proposed components of developmental toxicity risk assessment. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 2:61-76.

Faustman, E.M. (1988) Short-term tests for teratogens. *Mutat. Res.* 205:355-384.

Faustman, E.M.; Wellington, D.G.; Smith, W.P.; et al. (1989) Characterization of a developmental toxicity dose-response model. *Environ. Health Perspect.* 79:229-241.

Food and Drug Administration. (1966) Guidelines for reproduction and studies for safety evaluation of drugs for human use. Bureau of Drugs, Rockville, MD.

Food and Drug Administration. (1970) Advisory Committee on Protocols for Safety Evaluations. Panel on reproduction report on reproduction studies in the safety evaluation of food additives and pesticide residues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 16:264-296.

Food and Drug Administration. (1987) Report of the in vitro teratology task force. *Environ. Health Perspect.* 72:201-249.

Francis, E.Z.; Farland, W.H. (1987) Application of the preliminary developmental toxicity screen for chemical hazard identification under the Toxic Substances Control Act. *Teratogen. Carcinog. Mutagen.* 7:107-117.

Fujii, T.; Adams, P.M. (1987) Functional teratogenesis: functional effects on the offspring after parental drug exposure. Tokyo, Japan: Teikyo University Press.

Gaffey, W.R. (1976) A critique of the standard mortality ratio. *J. Occup. Med.* 18:157-160.

Gaylor, D.W. (1983) The use of safety factors for controlling risk. *J. Toxicol. Environ. Health* 11:329-336.

Gaylor, D.W. (1989) Quantitative risk analysis for quantal reproductive and developmental effects. *Environ. Health Perspect.* 79:243-246.

Gray, J.A.; Kavlock, R.J. (1991) Physiological consequences of early neonatal growth retardation: effects of a-difluoromethylornithine on renal growth and function in the rat. *Teratology* 43:19-26.

Gray, J.A.; Rehnberg, B.F.; Rogers, E.H.; et al. (1989) Prenatal a-difluoromethylornithine treatment: effects on postnatal growth and function in the rat. *Teratology* 40:105-111.

- Greenland, S. (1987) Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol. Rev.* 9:1-30.
- Hardin, B.D., ed. (1987) Evaluation of the Chemoff/Kavlock test for developmental toxicity. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 7:1-127.
- Haseman, J.K.; Kupper, L.L. (1979) Analysis of dichotomous response data from certain toxicological experiments. *Biometrics* 35:281-293.
- Hemminki, K.; Vineis, P. (1985) Extrapolation of the evidence on teratogenicity of chemicals between humans and experimental animals: chemicals other than drugs. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 5:251-318.
- Hemminki, K.; Mutanen, P.; Luoma, K.; et al. (1980) Congenital malformations by the parental occupation in Finland. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 46:93-98.
- Hemminki, K.; Saloniemi, I.; Salonen, T.; et al. (1981) Childhood cancer and parental occupation in Finland. *J. Epidemiol. Commun. Health* 35:11-15.
- Herbst, A.L.; Ulfelder, H.; Poskanzer, D.C. (1971) Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with appearance in young women. *N. Engl. J. Med.* 284:878.
- Hertig, A.T. (1967) The overall problem in man. In: Benirschke, K., ed. *Comparative aspects of reproductive failure*. New York, NY: Springer-Verlag, pp. 11-41.
- Hogue, C.J.R. (1984) Reducing misclassification errors through questionnaire design. In: Lockey, J.E.; Lemasters, G.K.; Key, W.R., eds. *Reproduction: the new frontier in occupational and environmental health research*. New York, NY: Alan R. Liss, Inc., pp. 81-97.
- Hogue, C.J.R. (1985) Developmental risks. Presented at: Symposium on epidemiology and health risk assessment; May 14; Columbia, MD.
- Joffe, M. (1985) Biases in research on reproduction and women's work. *Int. J. Epidemiol.* 14(1):118-123.
- Johnson, E.M. (1981) Screening for teratogenic hazards: nature of the problem. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 21:417-429.
- Johnson, E.M.; Gabel, B.E.G. (1983) An artificial embryo for detection of abnormal developmental biology. *Fundam. Appl. Toxicol.* 3:243-249.

- Kavlock, R.J.; Grabowski, C.T., eds. (1983) Abnormal functional development of the heart, lungs, and kidneys: approaches to functional teratology. *Prog. Clin. Biol. Res.*, vol. 140. New York, NY: Alan R. Liss, Inc.
- Kavlock, R.J.; Rehnberg, B.F.; Rogers, E.H. (1986) Congenital renal hypoplasia: effects on basal renal function in the developing rat. *Toxicology* 40:247-258.
- Kavlock, R.J.; Rehnberg, B.F.; Rogers, E.H. (1987a) The fate of adriamycin induced dilated renal pelvis in the fetal rat: physiological and morphological effects in the offspring. *Teratology* 36:51-58.
- Kavlock, R.J.; Rehnberg, B.F.; Rogers, E.H. (1987b) Critical prenatal periods for chlorambucil induced functional teratology of the kidneys. *Toxicology* 43:51-64.
- Kavlock, R.J.; Short, R.D., Jr.; Chernoff, N. (1987c) Further evaluation of an in vivo teratology screen. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 7:7-16.
- Kavlock, R.J.; Hoyle, B.R.; Rehnberg, B.F.; et al. (1988) The significance of dilated renal pelvis in the nitrofen exposed fetal rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 94:287-296.
- Khera, K.S. (1984) Maternal toxicity - a possible factor in fetal malformations in mice. *Teratology* 29:411-416.
- Khera, K.S. (1985) Maternal toxicity: a possible etiologic factor in embryo-fetal deaths and fetal malformations in rodent-rabbit species. *Teratology* 31:129-153.
- Khera, K.S. (1987) Maternal toxicity of drugs and metabolic disorders - a possible etiologic factor in the intrauterine death and congenital malformation: a critique on human data. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 17:345-375.
- Kimmel, C.A. (1988) Current status of behavioral teratology—science and regulation. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 19(1):1-10.
- Kimmel, C.A. (1990) Quantitative approaches to human risk assessment for noncancer health effects. *Neurotoxicology* 11:189-198.
- Kimmel, G.L. (1985) In vitro tests in screening teratogens: considerations to aid the validation process. In: Marois, M., ed. *Prevention of physical and mental congenital defects, Part C*. New York, NY: Alan R. Liss, Inc., pp. 259-263.
- Kimmel, G.L. (1990) In vitro assays in developmental toxicology: their potential application in risk assessment. In: *In vitro methods in developmental toxicology: use in defining mechanisms and risk parameters*. Kimmel, G.L.; Kochhar, D.M., eds. Boca Raton, FL: CRC Press, pp. 163-173.

Kimmel, C.A.; Francis, E.Z. (1990) Proceedings of the workshop on the acceptability and interpretation of dermal developmental toxicity studies. *Fundam. Appl. Toxicol.* 14:386-398.

Kimmel, C.A.; Gaylor, D.W. (1988) Issues in qualitative and quantitative risk analysis for developmental toxicology. *Risk Anal.* 8:15-20.

Kimmel, C.A.; Price, C.J. (1990) Developmental toxicity studies. In: Arnold, D.L.; Grice, H.C.; Krewski, D.R., eds. *Handbook of in vivo toxicity testing*. San Diego, CA: Academic Press, pp. 271-301.

Kimmel, C.A.; Young, J.F. (1983) Correlating pharmacokinetics and teratogenic endpoints. *Fundam. Appl. Toxicol.* 3:250-255.

Kimmel, G.L.; Smith, K.; Kochhar, D.M.; et al. (1982a) Overview of in vitro teratogenicity testing: aspects of validation and application to screening. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 2:221-229.

Kimmel, G.L.; Smith, K.; Kochhar, D.M.; et al. (1982b) Proceedings of the consensus workshop on in vitro teratogenesis testing. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 2:221-374.

Kimmel, C.A.; Holson, J.F.; Hogue, C.J.; et al. (1984) Reliability of experimental studies for predicting hazards to human development. National Center for Toxicological Research, Jefferson, AR. NCTR Technical Report for Experiment No. 6015.

Kimmel, C.A.; Kimmel, G.L.; Frankos, V., eds. (1986) Interagency Regulatory Liaison Group workshop on reproductive toxicity risk assessment. *Environ. Health Perspect.* 66:193-221.

Kimmel, G.L.; Kimmel, C.A.; Francis, E.Z., eds. (1987) Evaluation of maternal and developmental toxicity. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 7:203-338.

Kimmel, C.A.; Wellington, D.G.; Farland, W.; et al. (1989) Overview of a workshop on quantitative models for developmental toxicity risk assessment. *Environ. Health Perspect.* 79:209-215.

Kimmel, C.A.; Rees, D.C.; Francis, E.Z., eds. (1990a) Proceedings of the Workshop on the Qualitative and Quantitative Comparability of Human and Animal Developmental Neurotoxicity. *Neurotoxicol. Teratol.* 12(3):173-292.

Kimmel, C.A.; Kimmel, G.L.; Francis, E.Z.; et al. (1990b) An overview of the U.S. EPA's proposed amendments to the guidelines for the health assessment of suspect developmental toxicants. *J. Am. Coll. Toxicol.* 9:39-47.

Kissling, G. (1981) A generalized model for analysis of non-independent observations [dissertation]. Chapel Hill, NC: University of North Carolina. Available from: University Microfilms, Ann Arbor, MI.

- Kleinbaum, D.G.; Kupper, L.L.; Morgenstern, H. (1982) Epidemiologic research: principles and quantitative methods. London: Lifetime Learning Publications.
- Kodell, R.L.; Howe, R.B.; Chen, J.J.; et al. (1991) Mathematical modeling of reproductive and developmental toxic effects for quantitative risk assessment. *Risk Anal.* 11(4):583-590.
- Kwa, S.-L.; Fine, L.J. (1980) The association between parental occupation and childhood malignancy. *J. Occup. Med.* 22:792-794.
- Lamb, J.C., IV. 1985. Reproductive toxicity testing: evaluating and developing new testing systems. *J. Am. Coll. Toxicol.* 4:163-171.
- Lemasters, G.K.; Selevan, S.G. (1984) Use of exposure data in occupational reproductive studies. *Scand. J. Work Environ. Health* 10:1-6.
- Lemasters, G.K.; Pinney, S.M. (1989) Employment status as a confounder when assessing occupational exposures and spontaneous abortion. *J. Clin. Epidemiol.* 42:975-981.
- Leridon, H. (1977) Human fertility: the basic components. Chicago, IL: The University of Chicago Press.
- Leukroth, R.W., ed. (1986) Predicting neurotoxicity and behavioral dysfunction from preclinical toxicologic data. *Neurotoxicol. Teratol.* 9:395-471.
- Levine, R.J. (1983) Methods for detecting occupational causes of male infertility: reproductive history versus semen analysis. *Scand. J. Work Environ. Health* 9:371-376.
- Levine, T.E.; Butcher, R.E. (1990) Workshop on the qualitative and quantitative comparability of human and animal developmental neurotoxicity. Work group IV report: Triggers for developmental neurotoxicity testing. *Neurotoxicol. Teratol.* 12:281-284.
- Levine, R.J.; Symons, M.J.; Balogh, S.A.; et al. (1980) A method for monitoring the fertility of workers: I. Method and pilot studies. *J. Occup. Med.* 22:781-791.
- Levine, R.J.; Symons, M.J.; Balogh, S.A.; et al. (1981) A method for monitoring the fertility of workers: II. Validation of the method among workers exposed to dibromochloropropane. *J. Occup. Med.* 23:183-188.
- Mackeprang, M.; Hay, S.; Lunde, A.S. (1972) Completeness and accuracy of reporting of malformations on birth certificates. *HSMHA Health Reports* 84:43-49.
- McMichael, A.J. (1976) Standardized mortality ratios and the 'healthy worker effect': scratching beneath the surface. *J. Occup. Med.* 18:165-168.

Morrissey, R.E.; Harris, M.W.; Schwetz, B.A. (1989) Developmental toxicity screen: results of rat studies with diethylhexyl phthalate and ethylene glycol monomethyl ether. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 9:119-129.

National Center for Health Statistics. (1988) Advance report of final mortality statistics, 1986. *Monthly Vital Statistics Report* 37(6): Supp 1. NCHR, Hyattsville, MD. DHHS Publ. No. (PHS) 88-1120.

National Research Council. (1983) Risk assessment in the federal government: managing the process. Committee on the Institutional Means for the Assessment of Risks to Public Health. Commission on Life Sciences, National Research Council. Washington, DC: National Academy Press, pp. 17-83.

Needleman, H. (1988) The neurotoxic, teratogenic, and behavioral teratogenic effects of lead at low dose: a paradigm for transplacental toxicants. In: *Transplacental effects on fetal health*. New York, NY: Alan R. Liss, Inc., pp. 279-287.

Nelson, C.J.; Holson, J.F. (1978) Statistical analysis of teratogenic data: problems and advancements. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2:187-199.

Nelson, K.; Holmes, L.B. (1989) Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. *New Engl. J. Med.* 320:19-23.

Nisbet, I.C.T.; Karch, N.J. (1983) *Chemical hazards to human reproduction*. Park Ridge, IL: Noyes Data Corp.

Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). (1981) *Guideline for testing of chemicals—teratogenicity*.

Papier, C.M. (1985) Parental occupation and congenital malformations in a series of 35,000 births in Israel. *Prog. Clin. Biol. Res.* 163:291-294.

Perlin, S.A.; McCormack, C. (1988) Using weight-of-evidence classification schemes in the assessment of non-cancer health risks. In: *Proceedings of the 5th National Conference on Hazardous Wastes and Hazardous Materials (HWHM '88)*; April 19-21; Las Vegas, NV.

Peters, J.M.; Preston-Martin, S.; Yu, M.C. (1981) Brain tumors in children and occupational exposure of parents. *Science* 213:235-237.

Rai, K.; Van Ryzin, J. (1985) A dose-response model for teratological experiments involving quantal responses. *Biometrics* 41:1-9.

Riley, E.P.; Vorhees, C.V., eds. (1986) *Handbook of behavioral teratology*. New York, NY: Plenum Press.

Rodier, P.M. (1978) Behavioral teratology. In: Wilson, J.G.; Fraser, F.C., eds. Handbook of teratology, vol. 4. New York, NY: Plenum Press, pp. 397-428.

Rothman, K.J. (1986) Modern epidemiology. Boston, MA: Little, Brown and Co., pp. 83-94.

Ryan, L.M.; Catalano, P.J.; Kimmel, C.A.; et al. (1991) Relationship between fetal weight and malformation in developmental toxicity studies. *Teratology* 44:215-223.

Schardein, J.L. (1983) Teratogenic risk assessment. In: Kalter, H., ed. Issues and reviews in teratology, vol. 1. New York, NY: Plenum Press, pp. 181-214.

Schnatter, A.R.L. (1990) The development of methods for implementing industry-based reproductive surveillance [dissertation]. New York, NY: Columbia University. Available from: University Microfilms, Ann Arbor, MI.

Schuler R.; Hardin, B.; Niemeyer, R.; et al. (1984) Results of testing fifteen glycol ethers in a short-term, in vivo reproductive toxicity assay. *Environ. Health Perspect.* 57:141-146.

Schwetz, B.A.; Morrissey, R.E.; Welsch, F.; et al. (1991) In vitro teratology. *Environ. Health Perspect.* 94:265-268.

Selevan, S.G. (1980) Evaluation of data sources for occupational pregnancy outcome studies [dissertation]. Cincinnati, OH: University of Cincinnati. Available from: University Microfilms, Ann Arbor, MI.

Selevan, S.G. (1981) Design considerations in pregnancy outcome studies of occupational populations. *Scand. J. Work Environ. Health* 7:76-82.

Selevan, S.G. (1985) Design of pregnancy outcome studies of industrial exposure. In: Hemminki, K.; Sorsa, M.; Vainio, H., eds. Occupational hazards and reproduction. Washington, DC: Hemisphere Pub., pp. 219-229.

Selevan, S.G.; Hemminki, K.; Lindbohm, M-L. (1986) Linking data to study reproductive effects of occupational exposures. *Occup. Med.: State of the Art Revs.* 1(3):445-455.

Selevan, S.G.; Lemasters, G.K. (1987) The dose-response fallacy in human reproductive studies of toxic exposures. *J. Occup. Med.* 29:451-454.

Sever, L.E.; Hessol, N.A. (1984) Overall design considerations in male and female occupational reproductive studies. In: Lockett, J.E.; LeMasters, G.K.; Keyes, W.R., eds. Reproduction: the new frontier in occupational and environmental research. New York, NY: Alan R. Liss, Inc. pp. 15-47.

- Shepard, T.H. (1980) Catalog of teratogenic agents. Third edition. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.
- Shepard, T.H. (1986) Human teratogenicity. *Adv. Pediatr.* 33:225-268.
- Silverman, J.; Kline, J.; Hutzler, M.; et al. (1985) Maternal employment and the chromosomal characteristics of spontaneously aborted conceptions. *J. Occup. Med.* 27:427-438.
- Slotkin, T.A.; Lau, C.; Kavlock, R.J.; et al. (1988) Role of sympathetic neurons in biochemical and functional development of the kidney: neonatal sympathectomy with 6-hydroxydopamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 246:427-433.
- Starr, T.B.; Dalcorso, R.D.; Levine, R.J. (1986) Fertility of workers: a comparison of logistic regression and indirect standardization. *Am. J. Epidemiol.* 123:490-498.
- Stein, Z.; Hatch, M. (1987) Biological markers in reproductive epidemiology: prospects and precautions. *Environ. Health Perspect.* 74:67-75.
- Stein, Z.; Susser, M.; Warburton, D.; et al. (1975) Spontaneous abortion as a screening device. The effect of fetal surveillance on the incidence of birth defects. *Am. J. Epidemiol.* 102:275-290.
- Stein, Z.; Kline, J.; Shrout, P. (1985) Power in surveillance. In: Hemminki, K.; Sorsa, M.; Vaninio, H., eds. *Occupational hazards and reproduction*. Washington, DC: Hemisphere Pub., pp. 203-208.
- Stratelli, R.; Laird, N.; Ware, J.H. (1984) Random-effects models for serial observations with binary responses. *Biometrics* 40:961-971.
- Swan, S.H.; Shaw, G.; Harris, J.A.; et al. (1989) Congenital cardiac anomalies in relation to water contamination, Santa Clara County, CA, 1981-1983. *Am. J. Epidemiol.* 129:885-893.
- Sweeney, A.M.; Meyer, M.R.; Aarons, J.H.; et al. (1988) Evaluation of methods for the prospective identification of early fetal losses in environmental epidemiology studies. *Am. J. Epidemiol.* 127:843-850.
- Tanimura, T. (1986) Collaborative studies on behavioral teratology in Japan. *Neurotoxicology* 7:35-45.
- Tilley, B.C.; Barnes, A.B.; Bergstralh, E.; et al. (1985) A comparison of pregnancy history recall and medical records: implications for retrospective studies. *Am. J. Epidemiol.* 121:269-281.
- Tilson, H.A.; Jacobson, J.L.; Rogan, W.J. (1990) Polychlorinated biphenyls and the developing nervous system: cross-species comparisons. *Neurotoxicol. Teratol.* 12:239-248.

Tsai, S.P.; Wen, C.P. (1986) A review of methodological issues of the standardized mortality ratio (SMR) in occupational cohort studies. *Int. J. Epidemiol.* 15:8-21.

U.S. Environmental Protection Agency (1981) Spontaneous abortion and exposure during pregnancy to the herbicide 2,4,5-T: a pilot study. U.S. EPA, Washington, DC. EPA/560/6-81-006.

U.S. Environmental Protection Agency. (1982a) Assessment of risks to human reproduction and to development of the human conceptus from exposure to environmental substances, pp. 99-116. EPA/600/9-82-001. Available from: NTIS, Springfield, VA. DE82-007897.

U.S. Environmental Protection Agency. (1982b) Pesticide assessment guidelines, subdivision F. Hazard evaluation: human and domestic animals. Office of Pesticides and Toxic Substances, Washington, DC. EPA/540/9-82-025. Available from: NTIS, Springfield, VA.

U.S. Environmental Protection Agency. (1984) Pesticide assessment guidelines, subdivision K. Exposure: reentry protection. Office of Pesticides and Toxic Substances, Washington, DC. EPA/540/9-84-001. Available from: NTIS, Springfield, VA.

U.S. Environmental Protection Agency. (1985a) Toxic Substances Control Act test guidelines; final rules. *Federal Register* 50:39426-39428 and 39433-39434.

U.S. Environmental Protection Agency. (1985b) Hazard Evaluation Division standard evaluation procedure: teratology studies, pp. 22-23. Office of Pesticide Programs, Washington, DC. EPA/540/9-85-018.

U.S. Environmental Protection Agency. (1985c) Toxic Substances Control Act test guidelines; final rules. *Federal Register* 50:39428-39429.

U.S. Environmental Protection Agency. (1986a) Triethylene glycol monomethyl, monoethyl, and monobutyl ethers; proposed test rule. *Federal Register* 51:17883-17894.

U.S. Environmental Protection Agency. (1986b, Sept. 24) Guidelines for carcinogen risk assessment. *Federal Register* 51(185):33992-34003.

U.S. Environmental Protection Agency. (1986c, Sept. 24) Guidelines for mutagenicity risk assessment. *Federal Register* 51(185):34006-34012.

U.S. Environmental Protection Agency. (1986d, Sept. 24) Guidelines for estimating exposures. *Federal Register* 51(185):34042-34054.

U.S. Environmental Protection Agency. (1988a, Feb. 26) Diethylene glycol butyl ether and diethylene glycol butyl ether acetate; final test rule. *Federal Register* 53:5932-5953.

- U.S. Environmental Protection Agency. (1988b) Proposed guidelines for assessing male reproductive risk. *Federal Register* 53:24850-24869.
- U.S. Environmental Protection Agency. (1988c) Proposed guidelines for assessing female reproductive risk. *Federal Register* 53:24834-24847.
- U.S. Environmental Protection Agency. (1989a) FIFRA accelerated reregistration phase 3 technical guidance, Appendix D. Office of Pesticides and Toxic Substances, Washington, DC. EPA No. 540/09-90-078. Available from: NTIS, Springfield, VA.
- U.S. Environmental Protection Agency. (1989b) Triethylene glycol monomethyl ether; final test rule. *Federal Register* 54:13472-13477.
- U.S. Environmental Protection Agency. (1991a) Pesticide assessment guidelines, subdivision F. Hazard evaluation: human and domestic animals. Addendum 10: Neurotoxicity, series 81, 82, and 83. Office of Pesticides and Toxic Substances, Washington, DC. EPA 540/09-91-123. Available from: NTIS, Springfield, VA. PB91-154617.
- U.S. Environmental Protection Agency. (1991b) Integrated Risk Information System (IRIS). Online. Office of Health and Environmental Assessment, Washington, DC.
- Weinberg, C.R.; Gladen, B.C. (1986) The beta-geometric distribution applied to comparative fecundability studies. *Biometrics* 42:547-560.
- Wickramaratne, G.A. de S. (1987) The Chernoff-Kavlock assay: its validation and application in rats. *Teratogen. Carcinogen Mutagen.* 7:73-83.
- Wilcox, A.J. (1983) Surveillance of pregnancy loss in human populations. *Am. J. Ind. Med.* 4:285-291.
- Wilcox, A.J.; Weinberg, C.R.; Wehmann, R.E.; et al. (1985) Measuring early pregnancy loss: laboratory and field methods. *Fertil. Steril.* 44:366-374.
- Wilson, J.G. (1973) Environment and birth defects. New York, NY: Academic Press, pp. 30-32.
- Wilson, J.G. (1977) Embryotoxicity of drugs in man. In: Wilson, J.G.; Fraser, F.C., eds. *Handbook of teratology*. New York, NY: Plenum Press, pp. 309-355.
- Wilson, J.G. (1978) Survey of in vitro systems: their potential use in teratogenicity screening. In: Wilson, J.G.; Fraser, F.C., eds. *Handbook of teratology*, vol. 4. New York, NY: Plenum Press, pp. 135-153.

Wilson, J.G.; Scott, W.J.; Ritter, E.J.; Fradkin, R. (1975) Comparative distribution and embryotoxicity of hydroxyurea in pregnant rats and rhesus monkeys. *Teratology* 11:169-178.

Wilson, J.G.; Ritter, E.J.; Scott, W.J.; Fradkin, R. (1977) Comparative distribution and embryotoxicity of acetylsalicylic acid in pregnant rats and rhesus monkeys. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41:67-78.

Wong, O.; Utidjian, H.M.D.; Karten, V.S. (1979) Retrospective evaluation of reproductive performance of workers exposed to ethylene dibromide. *J. Occup. Med.* 21:98-102.

Woo, D.C.; Hoar, R.M. (1972) "Apparent hydronephrosis" as a normal aspect of renal development in late gestation of rats: the effect of methyl salicylate. *Teratology* 6:191-196.

World Health Organization. (1984) Principles for evaluating health risks to progeny associated with exposure to chemicals during pregnancy. In: *Environmental Health Criteria*, vol. 30. Geneva: World Health Organization.

Zack, M.; Cannon, S.; Lloyd, D.; et al. (1980) Cancer in children of parents exposed to hydrocarbon-related industries and occupations. *Am. J. Epidemiol.* 3:329-336.

Zenick, H.; Clegg, E.D. (1989) Assessment of male reproductive toxicity: a risk assessment approach. In: Hayes, A.W., ed. *Principles and methods of toxicology*. Second ed. New York, NY: Raven Press, pp. 279-309.

パート B：パブリックコメント及び科学諮問委員会のコメントへの対応

1. 緒言

このセクションでは 1989 年 3 月 6 日に公開された想定される発生毒性物質の健康評価に対するガイドラインの修正案 [54 FR 9386-9403] における、パブリックコメント及び科学諮問委員会（SAB）のコメントに見られる主要な問題を要約する。コメントは 25 の個人と組織から得られた。パブリックコメントについての、政府機関の最初の要約と、提案された対応は 1989 年 10 月 27 日に SAB の環境衛生委員会に提出された。SAB 委員会の報告は 1990 年 4 月 23 日に政府機関に提出された。

SAB コメント及びパブリックコメントは多岐にわたっており、多様な視点から問題が取り上げられていた。ほとんどのコメントは好意的で、ガイドラインの修正案を支持していた。多くが政府機関の取り組みを適切によく正当化していると賞賛していた。ほとんどの評者から、さらなる考察、説明や再評価のための、特別なコメントや批評も提供された。例を挙げると、ガイドラインが追加試験の要求や特別な機能試験を課すことが懸念されていた。また、多くの評者は、修正案が発生毒性における母動物毒性の役割を考慮していないと感じていた。加えて、提案された証拠の重み付け（weight-of-evidence）スキームでは、完全なリスク評価過程が完了する前に、作用物質が発生毒性の原因になるという分類づけを促進するという懸念があった。

SAB 委員会は提案された修正点が発生毒性についての的確に見出されたものであり、政府機関の進歩を示した。委員会は、政府機関が証拠の重み付け（weight-of-evidence）スキームを混乱を避けるために修正することを示唆した。さらに、SAB 委員会は、政府機関が現在の発生毒性に対する基準用量を見積もるための基礎として現在使われている無毒性量（NOAEL）と最低毒性量（LOAEL）から、用量反応関係の経験的モデルに基づいたベンチマーク用量と信頼限界アプローチへの脱皮を開始することを要請した。

コメントに対応して、政府機関はガイドラインの多くのセクションを修正するかもしれないと明確化した。パブリックコメントと SAB のコメントによって示された多くの問題が、この論文の目的に対して議論されている。ここでは特に議論しないが、これらのガイドラインの修正ではいくつかの細かい提案も政府機関によって検討された。

2. ガイドラインの趣旨

コメントに対応して、政府機関はガイドラインの多くのセクションを修正するかもしれないと明確化した。パブリックコメントと SAB のコメントによって示された多くの問題が、この論文の目的に対して議論されている。ここでは特に議論しないが、これらのガイドラインの修正ではいくつかの細かい提案も政府機関によって検討された。

1986年のガイドラインと1989年の修正案はこれらのガイドラインが政府機関の試験ガイドラインではないこと、むしろすべての既存の関連データに対して一定の解釈を確保することを意図するものであると明確に述べている。しかし、混乱を完全に回避するために、試験計画の議論ではこれらのガイドラインが試験の要求を定めるという印象を避けるよう変化している。リスク評価のための作用物質についてのデータ評価では、従来と異なる試験から生じた関連データに遭遇する。このような場合には、関連すると考えられるすべてのデータがリスク評価に含まれ、一定の説明がなされるために、政府機関がガイドラインを用意することが必須である。

3. 基本仮説

1986年のガイドラインでは、いくつかの仮定がリスク評価に対する取り組みに含まれていたが、明確には述べられていなかった。これらの仮定は1989年の修正案で詳しく述べられた。パブリックコメント及びSABのコメントでは、関連性が最も高いか或いは感受性を持つ動物種の使用に関連した4番目の案を除いて、これらの仮定の発表には好意的であり、全体的には文言に同意した。

1989年の修正案では、「感受性が最も高い動物種がヒトのリスク評価に使用されるべきだと見なししている。最適な動物種を示すデータが利用可能（e.g. 薬物動態、代謝）である場合、その種は外挿に使用されるであろう。」と述べている。SABはこの仮定に対して、政府機関の基本姿勢は関連性が最も高い動物種から得たデータを使用するべきであり、感受性が最も高い動物種のデータの使用は初期姿勢であるべきと提案している。加えて、SABは閾値仮説がいずれの作用物質の用量-反応評価においても注意深く考慮されること、及び、後述の項でさらに議論するように、政府機関がリスク評価に対してさらに総合的なアプローチを開発すべきことを推奨している。

SAB コメント及びパブリックコメントに沿った、仮定の意図を変えるのではなく明確化するような基本仮定の提示に変更された。

4. 母動物／発生毒性

1989年の修正案では、「発生上の悪影響が母動物毒性用量でのみ発生する場合、それらは発生毒性を表していると考えられ、母動物毒性に続発して起こるとして無視すべきではない」と述べられている。母動物毒性の存在下での発生毒性の解釈についてのこの提示及びその他は、多くのパブリックコメントの議題であり、SABにも取り上げられた。一般的に、評者は彼らの意見によって、政府機関の提示を支持するかどうかについての意見か、あるいは、発生毒性において母動物毒性の役割を軽視していると感じているかどうかの意見に分けられる。しかし一般的には、推奨された修正は政府の提示の意図を著しく変えるものではなかった。SABは提案された修正を承認し、政府機関が修正条項案に作成された提示を継続することを示唆した。

これらのガイドラインでは、母動物毒性が最小母動物毒性用量より著しく高い場合、その用量にお

ける発生影響の解釈は難しいと示されたことによりさらに位置づけが明らかになった。この提示は、母動物毒性と発生毒性の関係に関する提示の意図又は意義を明らかにするために加えられたものであり、変更するためのものではない。リスク評価の視点から、発生毒性影響が母動物毒性に続くものであるかどうかは、NOAEL の選択又は他の用量反応方法論には影響を与えない。

5. 機能的発生毒性

1989 年修正案は発生上での暴露から生じる機能的影響の評価に最新の情報を与えた。数名の評者は試験に切迫した必要性があることを見出し、このセクションに強い意見を表明した。あるものは機能試験に標準となる方法がないと指摘し、あるものは機能の評価指標が NOAEL を決定するために使われていないと感じた。また動物試験への出生後暴露の使用に関する問題について表明するものもあった。

最終ガイドラインは、政府機関による機能発生毒性試験の要求における最新の変更についての議論を含めるためにこの節をさらに更新しており、また、EPA/NIDA が後援した“ヒトと動物発生神経毒性における質的量的比較可能性のワークショップ”（1990）からの情報を取り入れて、このようなデータの解釈への最新のアプローチを反映している。これらのガイドラインの趣旨は上述したように、試験の必要性を変えるものではないが、これらのタイプのデータがリスク評価過程に存在した時に、筋道を与えることである。ガイドラインはまた、適切でよく管理された試験において最低用量で起こる不可逆的影響が出現した時、機能的発生毒性の評価指標が NOAEL の決定に使われることを示した。出生後暴露データの解釈は懸案事項で、母、その子孫、可能性のある血縁における影響を考慮に入れるべきであり、この影響に対する提示が加えられた。さらにデータの解釈が、政府機関によって開発されている神経毒性のリスク評価に関するガイダンスにおいて議論されるであろう。

6. 証拠の重み付け（weight-of-evidence）スキーム

1989 年の修正案では、ヒトの発生毒性のリスク推定において多種のデータの相対的重みを決定するに当たって重要な判断が述べられた。提案された証拠の重み付け（weight-of-evidence）（WOE）スキームの趣旨は、用量反応情報と暴露評価の分離に使用することではなく、統合するために、リスク評価過程の最初の段階として使用することである。

WOE スキームは相当数のパブリックコメントのテーマであり、SAB の主な懸念の一つであった。評者の懸念は、このスキームにおいてヒトの発生毒性に対する関連性が、リスク評価過程の終了以前にヒトにおける発生毒性を明らかとするので、化合物が早期に指定されおそらく分類することができることを示したことにあった。SAB はこのスキームの対象とする用途が、WOE が通常リスクについて判断するために利用できる情報の統合の評価と考えられることから、他の文脈での“証拠の重み付け（weight-of-evidence）”という言葉の用途と一致しないことを指摘した。加えて、SAB 委員会は政府機関が色々な結果についての関連を予測する決定分析技術を使って、さらなる概念のアプローチの

開発を検討するよう提案した。

最終ガイドラインにおいては、WOE スキームに使われた専門用語は完全に変更され、“健康関連データベースの特徴付け”と再び表題がつけられた。スキームの意図する目的は重要なデータがリスク評価を導くのに利用可能かどうかを決定するための枠組みと基準を提供することである。この決定は動物又はヒトの利用可能なデータを基礎としており、必ずしもヒトのハザードを暗示するものではない。この決定過程は、 RfD_{DT} 又は RfC_{DT} の算出、及びヒトの暴露情報も考慮に入れたものであり、リスクの特徴付けに至る WOE 評価の一部であり、全てではない。

最終ガイドラインは、健康関連データベースの充実性の解析において、ハザード情報と用量反応評価を統合することも強く強調している。このアプローチと一致して、ガイドラインは危害要因特定 (hazard identification) と用量反応評価を統合するよう再編された。最後に概念の土台を展開する上での SAB のコメントは興味深い課題を提供したが、最新データは発生毒性の評価指標についての関連性が化合物や動物種と一貫性があることを示している。政府機関は現在、多様な発生毒性評価手法と多くの影響を考慮する生物学的な基礎をもつ用量反応モデルの開発との関連を更に調査するために、モデリングの試みを支持している。

7. $RfDDT$ 概念の適用とベンチマーク ドーズアプローチ

1989 年修正案は、長期暴露に使用される参照用量 (RfD) と区別するために、短期暴露を基礎とした“発生毒性に対する参照用量- RfD_{DT} ”という用語を紹介した。パブリックコメントは一般的に RfD_{DT} アプローチを支持した。SAB も短期暴露を基礎とした、発生毒性のリスク評価に対する RfD_{DT} 概念に同意した。加えて、SAB は NOAEL に代わる更に量的な代替案に移行することによって RfD アプローチを強化していくことを考慮するよう政府機関に要請した。特に、NOAEL に代わるベンチマーク ドーズアプローチの使用を強く示唆した。

最終ガイドラインは RfD に対する更なる量的アプローチの開発に関する SAB 委員会の提案の多くを取り入れた。さらに政府機関は、NOAEL の解釈と NOAEL との比較に対してベンチマーク ドーズアプローチの使用を開始することを述べた。このアプローチにより、ベンチマーク ドーズ算出が用量反応データ、特にどのリスクレベルが NOAEL と関連するかをより良く解釈できる。政府機関は吸入参照濃度 (RfC) の概念も開発した。 RfC_{DT} は発生毒性を基礎とした吸入濃度に対して算出されるものである。 RfD_{DT} や RfC_{DT} の算出におけるベンチマーク ドーズの使用に対する助言は、このアプローチについての政府機関の経験が限られていたため、最終ガイドラインには含まれなかった。この目的に使用する前に取り組まなければならない幾つかの問題がある。例を挙げると、どのベンチマーク ドーズ (例えば LED_{01} 、 LED_{05} 、 LED_{10}) が RfD_{DT} や RfC_{DT} の算出に使われるべきか、及び RfD_{DT} や RfC_{DT} を導くためのベンチマーク ドーズに利用するのに適切な不確実性因子は何であるかである。また、 LED_{10} に利用される不確実性因子は LOAEL に利用されるものと同じであるべきか、若しくは、 LED_{01} に利用される不確実性因子は NOAEL に利用されるものと同じかそれ以下であるべきか。これらやその他の

疑問は、ベンチマークドーズアプローチを使った RfD_{DT} や RfC_{DT} の算出についての政府機関の進行中の研究で取り組まれている。結果は利用可能となり、更なる指針が作成された場合には、その情報はこれらのガイドラインの補遺として公表されるであろう。

略称

略称	正式名称（英語）	日本語訳
ANOVA	Analysis of Variance	分散分析
BD	Benchmark Dose	ベンチマークドーズ
CAA	Clean Air Act	(米国)大気浄化法
ED	Effective Dose	有効(影響)量
EPA	United States Environmental Protection Agency	米国環境保全庁
FIFRA	Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act	(米国)連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法
FR	Federal Register	連邦公報
hCG	human Chorionic Gonadotropin	ヒト胎盤(絨毛)性性腺刺激ホルモン
HEC	Human Equivalent Concentration	ヒト等価濃度
LED	Lower bound on the effective dose	(信頼限界) 最小影響量
LOAEL	Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level	最小毒性量
NIDA	National Institute on Drug Abuse	(米国)国立薬物乱用研究所
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health	(米国)国立労働安全衛生研究所
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect-Level	無毒性量
MOE	Margins of Exposure	暴露マージン
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
OHEA	Office of Health and Environment Assessment (USA)	(米国)健康・環境評価局
RfD	Reference Dose	参照用量
RfC	Reference Concentration	参照濃度
RfC _{DT}	Reference Concentration for Developmental Toxicity	発生毒性に関する参照濃度
RfD _{DT}	Reference Dose for Developmental Toxicity	発生毒性に関する参照用量
SAB	Science Advisory Board	(米国)科学諮問委員会
SBR	Standardized Birth Ratio	標準化出生率
SES	Socioeconomic Status	社会経済的地位
SMR	Standardized Mortality Ratio	標準化死亡比
TSCA	Toxic Substances Control Act	(米国)有害物質規制法
UF	Uncertainty Factor	不確実係数
U.S. EPA	(U.S.) Environmental Protection Agency	(米国)環境保護庁
WOE	weight-of-evidence	証拠の重み付け
YPLL	Years of Potential Life Lost	生存可能寿命損失年数

和訳④

**Guidelines for
Mutagenicity Risk Assessment**

Published on September 24, 1986, Federal Register 51(185):34006-34012

EPA/630/R-98/003

変異原性リスク評価に関するガイドライン

1986年9月24日公表、連邦広報 51(185):34006-34012

EPA/630/R-98/003

Risk Assessment Forum
U.S. Environmental Protection Agency

ウェブサイト : <http://www.epa.gov/raf/publications/guidelines-mutagenicityl-risk-assessment.htm>

和訳④変異原性リスク評価に関するガイドライン 目次

パート A: 変異原性リスク評価に関するガイドライン	355
1. 緒言	355
1.1. 遺伝的突然変異のリスクに関連している概念	357
1.2. 試験系	359
2. 定性的評価 (危害要因特定 (Hazard Identification))	361
2.1. 変異原性活性	361
2.2. 哺乳類の性腺における化学的相互作用	361
2.3. 証拠の重みの決定	362
3. 定量的評価	364
3.1. 用量－反応評価	364
3.2. 暴露評価	365
3.3. リスク特定解析 (Risk Identification)	365
パート B: 公共と科学的諮問委員会による意見への対応	367
略称	368

変異原性物質リスク評価に関するガイドライン

1986年9月24日、米国官報(Federal register 51(185): 34006-34012)

リスク評価フォーラム
米国環境保護庁、ワシントンDC

認可・証明の事項

本文書は米国環境保護庁(U.S. EPA)の政策に従って精査されたものであり、また公表を承認されたものである。商標あるいは商品名に関する記載については、使用するにあたって保証或いは推奨するものではない。

注釈: 本文書は最終ガイドラインとして公表している。編集上の訂正の多くは、内容の変更に続く校正がなされたために、本文書の正確性は確保されている。

内容

米国官報の全文	iv

項目A:変異原性リスク評価に関するガイドライン

1. 序論	1
1.1. 遺伝的変異原性に関連する概念	4
1.2. 試験系	5
2. 定量的評価 (危害要因特定 (Hazard Identification))	8
2.1. 変異原性活性	8
2.2. 哺乳類性腺における化学物質の相互作用	9
2.3. 証拠の重みの判定	9
3. 定性的評価	11
3.1. 用量反応	11
3.2. 暴露評価	12
3.3. リスク特定解析 (Risk Characterization)	12
4. 引用文献	14

項目 B: 国民と科学諮問委員会の意見に対する回答	17

変異原性リスク評価に関するガイドライン [FRL-2983-9]

担当庁: 米国環境保護庁(U.S. EPA、U.S. Environmental Protection Agency)

決議: 変異原性リスク評価に関する最終ガイドライン

要約: 米国環境保護庁(U.S. EPA)は、環境汚染物質の健康リスクを評価するために、現在以下に示す5つのガイドラインを発行している。

- ・ 発がん性リスク評価に関するガイドライン
- ・ 暴露評価に関するガイドライン
- ・ 変異原性リスク評価に関するガイドライン
- ・ 発生毒性物質の健康評価に関するガイドライン
- ・ 化学物質混合物の健康リスク評価に関するガイドライン

本通知には「変異原性物質のリスク評価に関するガイドライン」が含まれている。

「変異原性リスク評価に関するガイドライン」（以後はガイドラインという）は、米国環境保護庁(U.S. EPA)により執行される法令中の政策及び手順に沿って、当局(以後はU.S. EPAを指す)が変異原性データの解析を指導することを意図している。現時点のガイドラインは、当局の研究開発部 (Office of Research and Development) の環境衛生評価室 (Office of Health and Environmental Assessment (OHEA)) の指揮下の部局内ガイドライン開発プログラムの一部として開発された。このガイドラインは、1984年11月23日(49 FR 46314)に公表した「変異原性リスク評価に関するガイドライン草案」に関する国民と科学諮問委員会(public and SAB、Science Advisory Board)の意見に対する当局の考えを反映させたものでもある。

本ガイドラインをもって、作成中のリスク評価に関するガイドラインの第1段階を終了する。必要に応じて本ガイドラインは修正され、新ガイドラインが作成される予定である。

発効日: 本ガイドラインは1986年9月24日に発効される。

将来の問題点に対する相談先: Dr. Lawrence R. Valcovic, Effects Identification and Characterization Group, National Center for Environmental Assessment-Washington Division (8623D), U.S. Environmental Protection Agency, 401 M Street, SW., Washington, DC 20460(202-564-3314)

補足情報: 1983年に、米国科学アカデミー(NAS、National Academy Science)は、「連邦政府によるリスク評価(プロセス管理)」という表題の本を出版した。その出版物において、NASは連邦規制当局がリスク評価の一貫性と技術的な質を確保するための、またリスク評価プロセスがリスク管理から切り離れた科学的成果として維持されることを確保するためのガイドラインを制定することを勧告し

た。米国環境保護庁(U.S. EPA) 内の調査特別委員会は以上の勧告を受け入れ、当局の科学者らにより上述のガイドラインの策定を開始するよう要請した。

基本姿勢

今回公表されたガイドラインは、2年間にわたる米国環境保護庁 (U.S. EPA) 全体の努力の産物であるが、これらはより大きな科学コミュニティに属する多くの科学者らによるものでもある。本ガイドラインは原則に従い、当局のリスク評価の実施において、EPAの科学者に対してガイドラインを与えること、ならびに当局の評価基準に対する手順を公に告知することについて述べてられている。特に、本ガイドラインは、リスク評価をケースバイケースの原則で実施し、全ての関連科学情報を検討することを強調している。このケースバイケースの取り組みは、当局の専門家らが各物質に対して科学的情報をレビューしてリスクを評価するために最も科学的に適切な記述を用いることを意味している。また、本ガイドラインは、情報が当局のリスク評価書に全て記載され、当局の科学者が各々の評価の科学的根拠と理論的根拠、不確実性、仮定及び限界を記載することによって、各評価の強みと弱みを確認することを強調している。

最後に、本ガイドラインでは、リスク評価方法及びデータの欠落を埋めることを部分的ではあるが明確に述べている。これらの欠落やリスク評価過程の情報欠落の重要性を認識することにより、当局は新規リスク評価方法と新しいデータをもたらす研究及び解析を今後とも促進するつもりである。

変異原性リスク評価に関するガイドライン

変異原性リスク評価に関するガイドラインの作業は1984年1月から開始した。ガイドラインの草案は、当局全体の専門科学者らの作業グループにより作成された。本草案ガイドラインは、大学、環境団体、製造業関連省庁、労働関連省庁とその他の政府関連省庁からの遺伝毒性分野の専門科学者らによるピア・レビュー(peer review)を受けた。次に、専門科学者らは連邦広報(49 FR 46313、米国官報)にパブリックコメントを募集した。1984年11月9日付で、米国環境保護庁 (U.S. EPA) 長官は当局の担当職員らに、本ガイドラインが最終的に使用可能になるまで、リスク評価を実施する際にはこのガイドライン草案を用いることを命じた。

パブリックコメント募集期間終了後に、当局の担当者は収集した意見を要約し、意見提出者からの主な項目を解析して、これらの意見に対する当局の予備的対応策を準備した。これらの解析は、1985年3月4日と4月22-23に開催されたSABパネル、及び1985年4月25-26に開催されたSAB実行委員会に提出されレビューを受けた。以上のSAB会議については、1985年2月12日(50 FR 5811)、及び1985年4月4日(50 FR 13420と13421)に連邦広報に公表された。

米国環境保護庁 (U.S. EPA) の長官宛の1985年6月19日付け書簡において、SAB実行委員会は5つのガイドラインすべてに関して基本的には同意したが、幾つかの修正を提案し、適切なSABレビューパネル議長に修正ガイドラインを提出し、実行委員会の代理としてレビューと同意を求めるよう要請した。コメントへの対応で述べたように (項目Bの公共及び科学的諮問委員会のコメントへの対応参

照)、各書面は適切にSABの提案どおりに改訂され、修正したガイドライン草案はパネル議長に提出された。改訂された変異原性リスク評価に関するガイドライン草案は、1985年9月24日付の書簡で同意が得られた。この書簡のコピーは、本通知とは別に、Public Information reference Unit、EPA Headquarters Libraryでも公開している。

本序文は2つの項目から成る。すなわち項目Aは本ガイドラインが含まれ、また項目Bは公共及び科学諮問委員会のコメントに対する対応状況(主要なパブリックコメントとSAB要請の要約、ならびに当局の対応)が含まれている。

当局は本ガイドラインで生じたリスク評価の問題点について試験を継続し、新たな情報に沿って必要に応じてこれらのガイドラインを改訂する予定である。

提案されたガイドラインについて提出された引用文献、関係書類、及びコメントは、最終ガイドラインのコピーと同様に、Public Information Reference Unit(202-382-5926)、EPA Headquarters Library, 401 M Street, SW, Washington, DCで、午前 8:00 a.m.～午後 4:30 p.m.に、閲覧及び複写が可能である。

本ガイドラインは大統領令12291に定義されているように、主要規則ではないことを、著者は認識している。なぜなら、本ガイドラインは拘束力のない施政方針であって、しかも規制された団体に対して直接的影響は何も与えないためである。そのため、本ガイドラインは原価や市価に影響を与えないし、またその他の経済上に顕著な悪影響を与えない。これらのガイドラインは大統領令12291のもとで、Office of Management and Budgetによりレビューされたものである。

日付: 1986年8月22日

米国環境保護庁(U.S. EPA)長官: Lee M. Thomas

パートA: 変異原性リスク評価に関するガイドライン

1. 緒言

本項では、米国環境保護庁（U.S. EPA）が化学物質に対するヒト暴露に関連した遺伝的リスク評価を行う際の手順を述べている。健康リスク評価の中心的目的は、ある化学物質が伝播性の遺伝的変換を誘発する恐れのあるヒトに対する変異原性物質の可能性がある場合、その証拠の重要度に関する判定を提供することであり、また、ある化学物質がヒトの変異原性物質である場合、この変異原性物質が与える公衆衛生上の影響が如何に重大であるかという見解を提供することである。規制の判断には2つの事柄、つまりリスク評価とリスク管理が含まれる。リスク評価は、有害化学物質への暴露による健康有害性の程度を推測するものである。一方リスク管理は、済社会的、技術的、政治的、その他の検討を考慮して権限を付与するような規制の制定に関する指示と、リスク評価とを一体化し、将来の化学物質への暴露量を制御するかどうか、あるいはどの程度制御するのかについて決断に到達するものである。以上のリスク管理の問題については、本ガイドラインの内容では触れていない。

リスク評価は以下に述べる項目で成立っている。つまり、危害要因特定（Hazard Identification）、用量－反応評価、暴露評価、及びリスク特定解析（Risk Identification）である（規制手段の委員会、Committee of Institutional Means、1983年）。危害要因特定（Hazard Identification）は、定性的リスク評価であり、ある化学物質が固有にもつ毒性と関連している。変異原性の定性的評価は、ある化学物質がどの程度ヒトの変異原性物質でありそうかという質問への直接的な答えになる。残りの三つの項目は、定量的リスク評価から成立っており、ある化学物質の暴露が公衆衛生上の重要性について数値的な推定を提供する。定量的な変異原性リスク評価は、特定の暴露シナリオで当該物質に暴露されることによって、変異による損傷がどの程度生じるのかという疑問に取り組むことである。

用量－反応評価では、化学物質の用量と毒性影響を誘発する確率との間の相関関係を明らかにする。この用量－反応評価では、実験動物に対する高用量投与からの外挿、或いは環境中の化学物質へのヒトとの接触から推測される低暴露量に関する疫学調査が必要である。

暴露評価では、有害化学物質に暴露された集団を特定し、化学物質の成分及び規模を記述し、そして化学物質への暴露の種類、大きさ、頻度、及び継続期間を示す。この暴露評価は変異原性の他の部分の評価とは独立して作成されており、別のEPAガイドラインとして取り組まれている（米国環境保護庁、U.S. EPA、1986）。

リスク特定解析（Risk Identification）では、暴露評価と用量－反応評価のアウトプットを組み合わせ、変異原性リスクを推測する。ここでは、一世代あたり又は一生涯あたりの遺伝的疾患の推定増加、あるいはヒトの背景突然変異率の僅かな増加として表される。リスク評価の各段階では、主な仮説についての長所や短所を提示する必要がある、不確実性の性質及びその大きさを解析する必要がある。

これらのガイドラインに記載されている四つの手順は、突然変異の影響に関する当局の科学的リスク評価の一貫性を保証する。化学物質の変異原性リスク評価に関する一貫したアプローチの必要性は、変異原性をもつ可能性のある化学物質を規制する多くの法律により、当局への権限が与えられていることから生じている。これらのガイドラインは、殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法（Federal Insecticide, Fungicide, Rodenticide Act）、有害物質規制法（Toxic Substances Control Act）、大気汚染防止法（Clean Air Act）、連邦水質汚染防止法（the Federal Water Pollution Control Act）、飲料水安全法、資源保全再生法（Safe Drinking Water, Resource Conversion and Recovery Act）及び包括的環境対処・補償・責任法（Comprehensive Environmental Response, Compensation and Liability Act）と同様に、当局が施行する法律に必要に応じて適用する。各法律は別々の政府機関部署によって管理されているため、リスク評価を実施する機関全体にわたる一貫したアプローチが望ましい。

これらのガイドラインに準拠して作成された変異原性リスク評価は、変異原性に関する規制判断に到達するために適用可能な法律の要件及び制約とともに利用されるであろう。利用可能な法律及び規制の基準により、付加的な条件（例えば、化学物質の使用に関わる経済及び社会的な恩恵）が適切な規制判断への到達に関係することが、決定付けられるであろう。

当局は、変異原性メカニズムや突然変異の検出に用いる最新の多種多様な試験系に関する詳細な議論については、本ガイドラインで触れていない。突然変異誘発と変異原性試験系の背景となる情報は、他の近刊(Committee 1, 1983)と同様に、変異原性化学物質の遺伝的影響の同定及び推定、全米アカデミー化学環境変異原性物質委員会（Identifying and Estimating the Genetic Impact of Chemical Mutagens, National Academy of Sciences (NAS) Committee on Chemical Environmental Mutagens）（NAS, 1962）において利用可能である。

米国環境保護庁（U.S EPA）は生殖細胞変異と体細胞変異に関連したリスクに注目している。生殖細胞での突然変異は子孫に継承され、遺伝疾患の原因となる。これに対して、体細胞での突然変異は、がんを含む疾病病因のいくつかと関連している。しかしながら、本ガイドラインは生殖細胞の突然変異と関連する遺伝的損傷のみに焦点を当てている。発がん性の評価への変異原性試験結果の利用方法は、「発がん性リスク評価(Guidelines for Carcinogen Risk Assessment)」(米国環境保護庁、U.S. EPA, 1986)のガイドラインに述べられている。

感染症防御策の進歩、平均寿命の延長、及び遺伝疾患における診断技術のより一層の向上から、多くの継承性の遺伝的疾患負荷がヒト集団で確認されている。すべてのヒト疾患における少なくとも10%が、特異的な遺伝子異常、例えば異常成分、配列、或いは遺伝子や染色体の発現量（NAS, 196 ;NRC, 1972, 1977, 1980 ;UN, 2 1958, 1962, 1966, 1969, 1972, 1982)と関連していると推測されている。このような遺伝的疾患は、構造的あるいは機能的な健康障害を引き起こしている。このような障害は、おそらく子宮内、出生時、新生児時期、小児期、性成熟期あるいは成人期に発症し、また実際には急性的あるいは慢性的に生じる。その結果、これらの遺伝的疾患は、この罹患者や彼らの家族に対して肉体的及び精神的な苦痛と経済的損失を、さらに一般社会にも深刻な影響をしばしば与え、しばしば重症

な遺伝的疾患を収容する施設ケアが責任をとることとなる。遺伝的疾患のいくつかの例として、ダウン（Down）症候群、クラインフェルター（Klinefelter）症候群、嚢胞性線維症（cystic fibrosis）、血友病（hemophilia）、鎌状赤血球貧血（sickle-cell anemia）や軟骨形成不全性小人症（achondroplastic dwarfism）がある。その他一般的に認識されている遺伝的素因をもつとみられる症状は、高コレステロール血症、高血圧、幽門狭窄、緑内障、アレルギー、がんのいくつかのタイプと精神発育遅滞である。以上の遺伝的疾患の割合としては、少なくとも一部の遺伝子診断された患者の数千人に対して2～3例と、僅かであるが存在している(McKusick, 1983)。

ある特殊な症例（Crow and Denniston、1981年）を除いて、新たな突然変異から生じる僅かなヒトの遺伝的疾患を推定することは困難である。しかしながら、ある遺伝的疾患のうち、例えば染色体異常症候群（例えば、ダウン症候群）のいくつか、ならびに稀な優性疾患とX染色体劣勢疾患(例えば、軟骨形成不全症や血友病A)では、再現性のある突然変異がそれらの疾病の発症率を算出する際に重要な手がかりとなることが明らかになっている。その他の単一因子性疾患(例えば鎌状赤血球貧血)やある多因子性疾患(例えば、幽門狭窄)については、疾病の発症率に対して新たな突然変異が与える役割はおそらく小さい。しかし、表現型として発現する多くの新たな突然変異は、その突然変異が発症した生物にいくつかの点で有害性をもたらすことが一般に認識されている（NAS, 1962 ;NRC, 1972, 1977, 1980 ;UN, 1958, 1962, 1966, 1969, 1972, 1982）。この有害性は、生物の生化学的レベル、細胞内レベルあるいは生理学的レベルで明らかにされている。突然変異は生物種の進化的変化における基礎的要素ではあるが、突然変異率の増加は第1世代と後世代において遺伝的疾患の発症率の増加を引き起こすものと考えられている。

技術社会における生活は、天然物あるいは合成化学物質に対する暴露をもたらしている。天然物や合成化学物質の一部は変異原性活性をもつことが、哺乳類や準哺乳類を用いた試験系において示されており、その結果、ヒト母集団に遺伝的損傷を高める可能性がある。多種多様な試験系において変異原性活性を示した有害化学物質が、食品、タバコ、医薬品、食品添加物、化粧品、工業用化学物質、農薬や消費者製品に分布していることが判っている。天然物や合成環境化学物質への暴露の大きさは現在のヒト集団において遺伝的疾患を増加させるかもしれないが、次世代に伝達される変異原性の負荷に対する影響については現時点では不明である。しかしながら、上述の理由から、潜在的ヒト変異原性物質に対する暴露を制限することが賢明と思われる。

1.1. 遺伝的突然変異のリスクに関連している概念

本ガイドラインは、体細胞ゲノム又は生殖細胞ゲノムのどちらか一方に、遺伝子変換を誘導する有害化学物質、あるいはその有害化学物質を含む混合物について記載したものである。物理的に変異原性作用をもつもの(例えば、放射線)は、ここでは取り扱わない。当局が懸念している幾つかの変異原性の評価指標がある。これらには、点突然変異(すなわち、DNA塩基配列における微小な遺伝子変換)、ならびに染色体の構造異常あるいは数的異常である。構造異常は欠失、重複、挿入、反転や転移であるが、それに対して数的異常は全染色体数の増減（例えば、トリソミー、モノソミー）、及び半数体、

多数体がある。ある変異原性物質、例えばアルキル化剤類はDNA変換を直接的に起こす。また、変異原性作用はDNAの化学的変換以外のメカニズムからも生じる。例えば、通常のDNA合成阻害(幾つかの金属変異原性物質により誘発される)、DNA修復阻害、DNAメチル化の異常、核分裂過程の異常、あるいは非DNA標的での損傷(例えば、プロタミン、チューブリン)がある。

ある変異原性物質がヒトにおいて遺伝性の突然変異を誘導するという証拠は、化学物質の暴露と遺伝的影響との間に強い関連性が示される疫学データから得られている。特異的な突然変異は稀な現象であり、このようなデータを得るのは困難である。推定数千のヒト遺伝子のうちの極僅かな一部が最近になって突然変異率を算出する際に、有益なマーカーとして役立っている。ヒト遺伝子の可変性、少子化、長寿がこのような研究を複雑にしている。さらに、優性突然変異、伴性劣勢突然変異のいくつかと、ある種の染色体異常が原因となった疾患では、この疾患が発症した第1世代で検出できる。常染色体劣性疾患(優性疾患に比べて、より高頻度に誘発すると思われる)の素因と、多遺伝子性形質の素因は、おそらく多世代にもわたって見逃されている。それ故に、ヒト疫学データの不在下では、代替試験系やモデル試験系の限界が明確になるまで、実験動物の試験系からのデータに頼るのが妥当である。

代謝、DNA修復、その他の化学的変異原性に影響を及ぼす生理学的過程において種差はあるにも関わらず、DNAが遺伝物質及び遺伝コードとして実際に共通性があるため、被検化学物質の固有の変異原性を予測するために様々な非ヒト試験系を利用することには合理性がある。また、1つの種あるいは1つの試験系において遺伝的影響を生じる化学物質が、その他の生物種あるいはその他の試験系にもしばしば類似の影響を与えることが観察されており、このことでも、非ヒト試験系を利用することが支持されている。さらに化学物質が、暴露したヒトの体細胞にも遺伝的損傷を誘導するという報告もある。例えば、変異原性をもつ化学療法剤の高用量では、*in vivo*で暴露したヒトリンパ球において、染色体異常(Musilova et al., 1979)、姉妹染色分体交換(Musilova et al., 1979)及び点突然変異を誘発することが示されている (Strauss & Albertini, 1979)。このような結果は、生殖細胞にはみられていないが、*in vivo*においてヒト細胞に変異原性の損傷を生じる可能性があることを確かに示している。さらに、広範囲にわたる多種多様な突然変異型がヒトで観察されている。この突然変異型には、数的染色体異常、転座、塩基対置換やフレームシフト変異が含まれている。これらの突然変異を生じる原因は不明であるが、これらの観察から、ヒト生殖細胞のDNAはその他の生物種やその他の試験系にみられたものと同じ型の突然変異の損傷を受けることは明白である。

特定の試験系には注目すべき利点がある。それらは、試験費用、ヒトに対する解剖学的な、組織学的なあるいは代謝学的な類似性(又は、解剖学的な、組織学的な及び代謝学的な類似性)、試験系に用いる生物種の多くの種類を取扱う適合性、大きなデータベース、ならびに遺伝的事象を特製化するための基準である。

1.2. 試験系

多くの試験系により、様々な遺伝学的評価指標に関して被検化学物質の変異原性の可能性についての情報が蓄積されてきた。これらの試験系は、米国環境保護庁（U.S. EPA）の遺伝毒性プログラム（Gene-Tox Programs）によって評価され、その第1相の結果が公表された¹。米国環境保護庁（U.S. EPA）の農薬毒性物質部門（Office of Pesticides and Toxic Substance）は変異原性を検出するための様々な試験ガイドラインを公表している（U.S. EPA, 1982, 1983）。

点突然変異を検出するための試験系には、細菌、真核微生物、高等植物、昆虫、培養哺乳類体細胞、及び哺乳類の無傷生殖細胞を用いたものが含まれる。哺乳類生殖細胞を用いた遺伝学的試験系によるデータは、ある種の化学物質がヒト生殖細胞に変異原性を示す最も良い実験事実を提供する。なぜならこれらの試験系では、突然変異が生殖細胞で生じていること、及びその突然変異が次世代に伝達されることが必要だからである。

現在、子孫に遺伝する突然変異の誘導を調べるために、最も広範囲に用いられている試験系は、マウス特定座位試験である。この試験系では、毛色及び耳の形に関連した7つの遺伝子座位を指標にして、劣性突然変異が検出される。その他の生殖細胞を用いた試験系に比べて、マウス特定座位試験系は巨大なデータベースをもっているが、ヒトにその成果を外挿することが難しい。なぜなら、この試験系では優性突然変異よりも劣性突然変異が恒常的に頻発しており、結果として、被験物質による劣性突然変異の純粋な誘導が多く世代にわたって観察できないためである。誘発された突然変異が第1世代で健康障害を起こす頻度に関わる情報は、骨格異常、白内障、あるいは一般形態学的異常を検出するために計画されたマウス特定座位試験から得ることができる。しかしながら、これらのマウス特定座位試験系にはその適用範囲に限界があるため、マウス特定座位試験系をより精密に解析するためには、既知化学物質の変異原性物質を用いた生殖細胞による確認試験がさらに必要である。マウス特定座位試験系では、通常膨大な数の児動物が生まれるために、多くの化学物質についてこの試験系を用いて試験することは期待できない。環境中の多くの化学物質に関するデータを得るためには、遺伝子突然変異によるハザードを同定し特定する他の試験系に頼ることが必要である。

染色体構造異常を検出するための試験系では、高等植物類、昆虫類、魚類、鳥類や哺乳動物種のいくつかを含む種々の生物指標が開発されている。これらの多くの試験系が、*in vitro*及び*in vivo*において、かつ生殖細胞あるいは体細胞のどちらか一方を用いて実施可能である。哺乳類生殖細胞における染色体構造異常を検出する有益な手法として、遺伝性転座試験あるいは優性致死試験、ならびにげっ歯類の生殖細胞及び早期胚細胞における直接的細胞遺伝学的解析法などの手法が利用可能である。

化学物質のいくつかは唯一の変異原性として染色体の数的異常(例えば、異数体)を引き起こす。このような化学物質は、DNA損傷や遺伝子突然変異、あるいは染色体切断や染色体再配列を検出する試験系において試験した場合には、おそらく変異原性物質として検出されない。そのため、変異原性

¹ 1A complete reference of all Gene-Tox publications is available from the TSCA Industry Assistance Office (TS-794), Office of Toxic Substances, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC 20460.

を総合的に評価する場合、染色体の数的変化を検出するための試験系を含めることが重要となる。染色体数を調べるための試験系は、現在開発初期段階にあるが、この試験系には、真菌類、ショウジョウバエ、培養哺乳動物細胞、及び哺乳類の生体（例えば、マウス X 染色体欠損試験）のような様々な生物指標を用いたものがある。異数体は減数分裂に影響する多くの事象を乱すことから起こる（Parker and Williamson, 1974; Grell, 1979）。染色体不分離がどのようなメカニズムで生じるかはよく理解されていないが、DNAというよりも、その他の有糸分裂に関係する細胞構造物の少なくともいくつかのものが、誘発した染色体不分離メカニズムを司る標的分子である可能性がある。

化学物質の変異原性の情報に関与しているその他の試験系の評価指標は、多くの試験系において検出可能である。このような評価指標は、真核細胞あるいは原核細胞でのDNA損傷、哺乳類の体細胞や生殖細胞における不定期DNA合成、酵母の有糸分裂組換えや遺伝子変換、ならびに哺乳類の体細胞や生殖細胞における姉妹染色分体交換にみられる。これらの試験系における結果は有益である。なぜならば、これらの評価指標の誘発は、突然変異を誘発する化学物質と正の相関を示すためである。

基本的に、3つの評価指標（つまり、点突然変異、染色体の数的異常、及び構造異常）のすべてに対して、当局は体細胞よりも生殖細胞を用いて実施された試験系、*in vitro*よりも*in vivo*で行われた試験系、原核細胞よりも有糸細胞を使った試験系、また準哺乳類よりも哺乳類で行われた試験系における試験結果により比重を置く方針である。正式に数に重みをおいた試験系が開発されているが（Russel et al., 1984）、この試験系において用量範囲、暴露経路や反応の大きさといった変動要因があるため、当局はこの試験系は容易には適用できないものと結論している。

当局では、ヒトが化学物質の暴露によって生じる体細胞データはその時々利用可能であると見込んでいる（例えば、抹消血リンパ球の細胞遺伝学的マーカー）。可能になったときには、当局はこのようなデータを、リスク評価を行う際の1つの要点である*in vivo*の哺乳類試験系を用いた体細胞及び生殖細胞との比較と共に、使用するつもりである。

以上に述べた試験系は変異原性の証拠あるいはDNA関連の影響を提供する唯一のものではない。これらの試験系は変異原性ハザードを特定するために利用可能な技術の範囲内で、単に列挙しているにすぎない。さらに、これらの試験系では、当局が化学物質の変異原性能力を評価するときに考慮するデータのタイプを単に示したに過ぎない。これらの試験系の大部分は再考する必要がある。疑わしいどのような変異原性物質でも、ヒト暴露と関連したリスク評価を行うためには、適切な試験系を選択して、試験を実施した上で、堅実でかつ科学的な判断と経験とに基づくことを期待している。さらに、これらの試験系の選択と実施については、おそらく取扱う試験系の実験計画とその試験系の検出感度に詳しい遺伝学者との相談が必要となる。試験方法を早急に改善したいという観点からも、当局は、ヒトに対する遺伝的リスクを評価する手法の種類と質の両者が、時とともに進歩するものと期待している。当局は変異原性評価における進捗状況を密接にモニターし、より改良された試験系が利用可能であれば、変異原性リスク評価体系を再吟味する方針である。

2. 定性的評価 (危害要因特定 (Hazard Identification))

ヒト生殖細胞の変異原性リスクの評価には多段階の過程がある。第一段階は、化学物質が変異原性作用を誘発する可能性についての証拠の分析であり、第二段階は、化学物質が哺乳類性腺において変異原性作用を生じる可能性の分析を含む。次に、これらの関連情報をすべて、化学物質がヒト生殖細胞に突然変異を誘発する潜在的可能性に関連する情報の強さを示すような、証拠の重みスキーム (weight-of-evidence scheme) に統合する。このような可能性を示す化学物質に関して、推定されるヒト暴露に続いて起こる突然変異についての定量的な結果を評価することができる。

危害要因特定 (hazard identification) については、哺乳類の生殖細胞を用いた試験系において、例えば点突然変異を検出できるマウス特定座位試験、ならびに染色体の構造異常を検出できる遺伝性転移座試験あるいは生殖細胞の細胞遺伝学試験から得られたデータを得ることが、疑いなく望ましい。しかしながら、ほとんどの場合、これらのデータは利用可能ではないため、評価の代替手法が求められている。このような場合、当局は化学物質の変異原性活性、即ち哺乳類の性腺に接触するか或いは影響を与える化学物質の能力、に関する証拠を評価する。これらの特性の両方をもつ物質が存在したときに、その物質はヒト生殖細胞に対する変異原性物質であると推定するのが妥当と考えられる。

哺乳類生殖細胞の試験系は、大抵雄の動物を用いて実施されているが、雌雄の両動物を使って陰性を示さないかぎり、この化学物質が哺乳類の生殖細胞に対する非変異原性物質でないと考えることはできない。さらに、哺乳類における生殖細胞の試験系の大部分はマウスを使って実施されているが、放射線照射からのデータから、変異原性試験において、雌マウスの未成熟卵母細胞はヒト女性の同段階の細胞に適する代替物ではないという事実が示されていることにも、注意が必要である。とはいえ、マウスの成熟中や成熟した卵母細胞に関する変異原性データは、ヒトのリスク評価に有益な試験モデルを提供する。

2.1. 変異原性活性

化学物質の変異原性活性を評価する際には、次のような多くの要因が考えられる。(1)これらの試験系で検出される遺伝学的評価指標 (例えば、遺伝子突然変異、染色体の構造的、数的異常)、(2)種々のクラスの化学物質に対する試験系の検出感度とその予測値、(3)各遺伝学的評価指標の検出に使用した異なる試験系の数、(4)種々の試験系及び種々の生物種で得られた試験結果の一貫性、(5)用量-反応関係の観点、及び(6)突然変異の専門分野における専門家が同意した適切な試験プロトコールに従って実施されているか。

2.2. 哺乳類の性腺における化学的相互作用

哺乳類の性腺における化学的相互作用に関する証拠は、様々な範囲の種々のタイプの結果に及ぶ。問題となった化学物質の各々は広範囲に再吟味される必要がある (例えば、生殖、代謝、メカニズム研究)。なぜなら、この種の実験事実は、おそらく本来の変異原性活性とは無関係な生理活性を部分的に試験するためである。ある化学物質について利用可能な情報の各々について、明確に分類するこ

とが不可能なので、可能性のある2つのグループを示す。

1. 化学的相互作用が充分にある証拠(sufficient evidence)を次に示す。すなわち、ある化学物質がもつ作用が生殖細胞のDNAあるいは染色体構成物と相互作用するか、つまり生殖細胞において、不定期DNA合成、姉妹染色分体交換、又は染色体異常のような評価指標を誘発するかどうか。
2. 化学的相互作用が示唆される証拠(suggestive evidence) を次に示す。つまり、急性、亜慢性あるいは慢性の毒性試験後に、精子異常のような毒性影響が性腺にみられること、あるいは受精能力の低下がみられること。これらの事実があれば、生殖細胞に対する化学物質の相互作用と一致する。

2.3. 証拠の重みの決定

ある化学物質が突然変異を誘発して生殖標的と相互作用をする可能性があるという証拠は、その物質がヒト生殖細胞変異原性の可能性を持つハザードであることに関して、証拠の重み判定に組み込まれる。この主題に関する情報は、懸念の可能性があるかないかが示されていてもいなくても、すべて評価されなければならない。また、ヒトについて認められる如何なる証拠も、評価の要素に含めなければならない。

化学物質を評価するには、生殖細胞の全ての段階が重要である。なぜならば、化学物質のいくつかは生殖原細胞ではなく、その後の分化段階で陽性結果を示すためである(Russell et al., 1984)。ヒトに暴露が起こった場合、生殖原細胞後の分化段階に対する影響はこの段階の相対的感受性及び期間の長さによって重み付けされるべきである。化学物質は、特定の評価指標及び特定の試験系に陽性作用を示すが、その他では陰性結果を示す。各レビューでは、試験及び起こりうる反応型における限界を考慮に入れなければならない。

証拠の重みのカテゴリー化に関するガイダンスを提供するために、ヒト生殖細胞に対して懸念される変異原性についての情報の強さを簡潔な要点で示した、分類スキームを説明する。すべての可能な証拠の組み合わせを示すことはできないため、結論に到達するには多量の判断を行わなければならない。加えて、変異原性の評価指標を直接測定しないような試験(例えば、哺乳動物の生殖細胞におけるSCE誘導)における特定の結果については、それに基づいてあるカテゴリーから別のカテゴリーに証拠の重みを上げることになるであろう。カテゴリーを証拠の強さが低くなる順に示す。

1. ヒト生殖細胞の変異原性試験から得られた陽性反応データは、利用可能な場合、ヒト変異原性に対する最高レベルの証拠に相当する。
2. 哺乳類生殖細胞における遺伝的変異作用（いかなる種に関しても）についての試験から得られた、根拠が正当な陽性結果。
3. 世代間試験を含まない、哺乳類生殖細胞の染色体異常試験から得られた根拠が正当な陽性結果。

4. 化学物質の哺乳類生殖細胞への相互作用を示す十分な証拠 (sufficient evidence) で、根拠が正当な2つの試験系による変異原性陽性結果があり、その少なくとも1つが哺乳類を用いた試験 (in vitro又はin vivo) であるもの。陽性結果は、両者ともに、遺伝子突然変異試験であるかあるいは染色体異常試験であってよい。またその1つが遺伝子突然変異試験であり、もう1つが染色体異常試験である場合には、2つの試験は哺乳動物の試験系でなければならない。
5. 化学物質の哺乳類生殖細胞への相互作用を示す示唆的証拠(suggestive evidence)で、上記4に述べたように、2つの試験系による根拠が正当な変異原性の陽性結果であるもの。これに代替するものとしては、上記4の定義に比べて懸念される変異原性の証拠がより弱いもので、化学物質の哺乳類生殖細胞への相互作用を示す十分な証拠 (sufficient evidence) が組み合わされたもの。
6. 変異原性試験の陽性結果(positive mutagenicity results)が上記4の定義に比べて弱いもので、化学物質の哺乳類生殖細胞への相互作用を示す示唆的な証拠(sufficient) evidence)が組み合わされたもの。
7. 非変異原性の明確な証拠を得ることは不可能であるが、化学物質が関連するすべての評価指標について根拠の正当な陰性結果(valid negative results)を与えていれば、この化学物質はヒト生殖細胞に対する非変異原性物質として現実的に分類することが可能である。
8. 変異原性あるいは化学物質の哺乳類生殖細胞への相互作用のどちらかに関する、不十分な証拠 (inadequate evidence) 。

3. 定量的評価

前項では、危害要因特定 (hazard identification) 方法、すなわちある有害化学物質が生殖細胞に対する変異原性物質であるかどうかの特定方法について示した。利用可能な更なるデータの入手がしばしば困難であり、その場合、判定は主に定性的基準に基づく必要がある。

定量的リスク評価は、2 段階の過程からなる。すなわち、単位暴露量あたりの遺伝的影響の決定 (用量-反応)、及び突然変異率と遺伝的疾患の発症率との相関性の決定である。突然変異の増加の結果起こる疾患の増加の推定に関して現在受け入れられている手法が記載されている (NAS, 1962 ;NRC, 1972, 1977, 1980 ;UN, 1958, 1962, 1966, 1969, 1972, 1982)。用量-反応情報は、定量的評価 (リスク特定解析 (Risk Identification)) を実施するために、ヒトへの暴露の予測レベルと予測パターンとを組合せたものである。

3.1. 用量-反応評価

用量-反応評価は、現在、*in vivo*での遺伝的哺乳類生殖細胞試験(heritable mammalian germ cell test)のデータのみにより実施することができ、他のアプローチがこれと同等の予測可能性をもつことが証明される時期まで、実施されるであろう。形態学的特定座位試験と生化学的特定座位試験は、種々の化学物質の暴露レベルにより誘発される劣性突然変異の誘発頻度データを提供し、また同様のデータは、遺伝性転移座試験を用いた遺伝的染色体損傷から得ることもできる。第1世代で健康障害をもたらす誘発突然変異頻度に関するデータは、骨格異常、白内障あるいは一般的な形態異常を検出するように工夫された上述のマウスの試験系から得ることができる。第1世代の遺伝的健康障害を直接的に検出する試験は、変異原性物質の暴露から生じたヒト健康リスクを予測するための最も良い根拠となるであろう。誘発突然変異頻度に関する実験データは、通常ヒトが直面するかもしれない暴露量と比較して遥かに高い暴露量で得られている。ヒトに対するリスク評価は、誘発突然変異頻度、あるいはヒト暴露予測値の近似量を下回って観察された表現型の結果を外挿することによって求められる。当局は外挿を行うに際して、暴露量、及び試験においてヒト集団が経験し暴露量に最も厳密にシミュレートした暴露率から得られたデータに、より多くの重みを置いている。

当局はリスク解析に関して最も適切な外挿モデルを用いることに努め、この選択において、利用可能なデータと作用機序の考慮により導かれると考えている。しかしながら、すべての哺乳類生殖細胞を含む試験について、用量-反応関数を明確にするためには、少しの用量段階しか可能でないと推測される。当局は、哺乳類生殖細胞を用いた突然変異試験を行った少なくとも1つの化学物質については、低暴露量では直線性からの逸脱があり、また、エネルギー変換の直線性が低い電離放射線に見られる暴露率と同等の暴露率が曲がりなりにも存在していることを認識している(Russell et al., 1982)。当局は、低用量の外挿法を応用する際に、遺伝子及び染色体の突然変異に関するすべての関連モデルを検討し、最も適切なモデルを選択する考えである。この選択は、利用可能な実験データ、及び関連する突然変異の機序についての最新の知見の両方に、相互に矛盾がないように行う方針である。

遺伝的リスクを定量的に評価するための実験的アプローチは、将来実用性を持つものであり、これ

には、変異原性と合わせて無傷動物から得られた分子投与量データ(molecular dosimetry data)、及び他の検証済み試験系から得られた投与量測定データ(dosimetry data)を利用する (Lee, 1979)。無傷動物は、選択した化学物質の投与経路での生殖細胞量に対する暴露レベル、すなわち、変異原-DNA相互作用レベル、を関連付けるために最初に用いられる。次に、この情報は変異原性試験から得られた試験結果と併せて使用する。これは、突然変異の誘発と、化学物質のDNAへの相互作用との間に相関関係があることに基づいている。一般的な基準として変異原-DNA相互作用を用いることにより、哺乳動物の暴露量と、誘発突然変異頻度との間にある種の相関関係を構築することができる。ある特殊な化学物質に誘導されるDNA結合量は、しばしばヒト暴露の推定値レベルで確認される。

いくつかの突然変異作用に関しては、DNAは必ずしも決定的な標的ではないかもしれない。化学物質とその他の巨大分子、例えばチューブリン、との相互作用は、核分裂の間に染色体分離に係わっており、染色体不分離を生じる可能性がある。現在遺伝的アプローチは、これらのタイプの突然変異に関する用量-反応評価に利用可能ではない。このため、現在進められている研究で、染色体の異数性を生じる化学物質を将来評価できる手法が開発されるべきである。

3.2. 暴露評価

暴露評価では、有害化学物質に暴露された集団を特定する。すなわち、暴露評価では、集団の構成や規模を記載し、化学物質に暴露した暴露様式、暴露範囲、暴露頻度と暴露期間を表す。これらの暴露因子は、変異原性評価の他の因子とは独立して設定される (U.S. EPA, 1986)。

3.3. リスク特定解析 (Risk Identification)

変異原性リスク評価を行う際には、各遺伝学的評価指標を別々に検討することが重要である。例えば、DNAと相互反応する特定の化学物質は点突然変異と染色体突然変異の両方の原因となるが、これらの作用の比率は化学物質の種類やある化学物質の投与量によって異なるものと推定される。その上、遺伝する可能性のある染色体異常は、生殖細胞の増殖段階である有糸分裂や有糸分裂後の両時期には高頻度で回復している。この生殖細胞の両時期は、精原幹細胞に比べると存続期間が短い、各個体の生殖期間を通して遺伝的損傷が蓄積されている可能性がある。これらの理由から、データが利用可能であれば、当局は、可能な限り広い範囲まで、すべての遺伝学的評価指標と関連させてリスクを評価する考えである。

いかなるリスク評価も、データ、設定した仮説、実験手法における不確実性、及び結論に至る際に用いた倫理性、例えば、ヒトと試験動物の間の暴露経路、及び代謝経路の類似と相違について、長所及び短所を明瞭に説明すべきである。定量的リスク評価が可能な場合、そのリスク評価は世代あたりの遺伝的疾患の増加の推定、あるいは、ヒトの自然誘発突然変異の推定背景値の微増、という観点から表現すべきである (NRC, 1972, 1977, 1980)。定量的リスク評価の例は公表されている (NRC, 1972, 1977, 1980 ;UN, 1958, 1962, 1966, 1969, 1972, 1982 ;Ehling and Neuhauser, 1979)。以上に示した出版物は変異原性物質を定量的にリスク評価する際に有益な情報となる。

パートB: 公共と科学的諮問委員会による意見への対応

本項目では、1984年11月23日付で公表された、変異原性リスク評価に関するガイドライン案に関して、パブリックコメント及び科学的諮問委員会（SAB、Science Advisory Board）の意見に含まれる問題点のいくつかを要約した。同日付けで公表されたその他のガイドラインとは異なり、この変異原性リスク評価に関するガイドライン案には、1980年（45 FR 74984）の原草案に対するパブリックコメントを取扱った細目も含まれていた。1984年のガイドライン草案に応じた意見のいくつかは、1980年のガイドライン草案に応じた意見と同様であった。個々のパブリックコメントはここでは記載していない。なぜなら、当局は、パブリックコメントの問題点に対しては1984年に提案したガイドライン（49 FR 46315-46316）によって、その対応をすで実施したためである。合計44の意見が1984年の草案ガイドラインへの対応として寄せられた。すなわち、規制対象製品の製造業者から21、組織団体から9、教育機関から2、個人から1、民間コンサルティング会社から1の意見が寄せられた。ガイドライン草案とパブリックコメントは全て当局のSABに転送されたが、この転送は1985年4月22～23日に開催された草案ガイドラインの公共検討会の前であった。全意見のうちの大多数が好意的であり、ガイドライン草案はすべて突然変異の分野における知見の現状を正確に把握しているという意見が表されていた。意見提出者の数人は、特別な問題点をより深く解明するための改善案をも提供していた。

最も本質的な意見を受けた二つの領域は、「証拠の重みの決定」と「用量－反応」の項目に関するものであった。提案した証拠の重みスキームについては、このスキームを除外した改善案から、より可能性の高いスキームの拡張案までが含まれていた。SABはヒト生殖細胞の変異原性に関連する証拠のレベルを定義するために、順序立てた8 区分ランクのスキームを推奨した。当局は本ガイドラインのすべてに、このスキームを取込んでいる。意見提出者の数人とSABは、現行の手法よりも、用量－反応データの分子用量測定の実験手法の方が、将来にわたって有益であるとした考え方を示すべきと示していた。当局は、このアプローチを広範囲にわたる系統の化学物質について一般的に応用するよう推奨するには、現行のデータベースはあまりにも手薄であると考えている。そのため、本ガイドラインはこの状況を反映して改正した。しかしながら、分子投与量測定は用量－反応関係の理解とヒト暴露試験方法の両者に関係するため、当局は、分子投与量測定法の開発を強く支援していることは特筆すべきである。明確化を示唆する意見が極めて多く寄せられたため、修正編集を組み込み引用文献を拡張中である。

略称

略称	正式名称（英語）	日本語訳
EPA	U.S. Environmental Protection Agency	米国環境保護庁
SAB	Public and Science Advisory Board	国民と科学諮問委員会
OHEA	Office of Health and Environment Assessment	健康・環境評価事務局
NAS	National Academy of Science	米国科学アカデミー

和訳⑧

Supplemental Guidance for Assessing Susceptibility from
Early-Life Exposure to Carcinogens

EPA/630/R-03/003F, March 2005

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

EPA/630/R-03/003F, 2005 年 3 月

Risk Assessment Forum
U.S. Environmental Protection Agency

ウェブサイト :

http://www.epa.gov/raf/publications/cancer_guidelines/sup-guidance-early-life-exp-carcinogens.htm

和訳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

目次

1. 緒言	381
2. 方法	385
2.1 動物試験のデータソース	385
2.2 発がん性物質の作用機序の評価	387
2.3 定量的方法	387
2.4 電離放射線	389
3. 結果	391
3.1 データベースの定性的評価	391
3.2 データベースの定量的評価	393
4. 考察	399
5. 若齢期暴露による発がんリスクを評価するためのガイダンス	405
6. 発がん性物質によるリスクの評価の際の暴露量と用量反応における年齢時期による差の統合	
－ 突然変異作用機序により作用する発がん性物質の例	409
6.1 生涯暴露に伴う生涯リスクの計算	409
6.2 全生涯期間より短い期間の暴露に伴う生涯リスクの計算	410
略称	413

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

リスク評価フォーラム
米国環境保護庁
ワシントン、DC20460

免責条項

この文書は、米国環境保護庁の政策に従って、レビューが行われ、公表に関して承認されたものである。商品名又は商品が言及される場合であっても、使用の保障又は推奨を意味するものではない。

著者及び貢献者

この書面は、リスク評価フォーラムの技術パネルにより作成された。

著者

Hugh Barton, National Health and Environmental Effects Research Laboratory, ORD

Jim Cogliano, National Center for Environmental Assessment, ORD

Michael P. Firestone, Office of Children's Health Protection, OA

Lynn Flowers, National Center for Environmental Assessment, ORD

R. Woodrow Setzer, National Health and Environmental Effects Research Laboratory, ORD

Larry Valcovic, National Center for Environmental Assessment, ORD

Tracey Woodruff, Office of Policy, Economics, and Innovation, OA

貢献者

Neepta Choksi, Fellow to the Office of Solid Waste and Emergency Response

Resha M. Putzrath, Risk Assessment Forum Staff, National Center for Environmental Assessment, ORD

William P. Wood, Risk Assessment Forum Staff, National Center for Environmental, ORD

謝辞

David Bennettb には本作業当初の仕事の初期の尽力をいただき、また Bill Wood にはご支援、Julian Preston には書面のレビューをいただき、特に感謝いたします。また、Rebecca Brown、Rosemary Castorina、Ellen Phelps、及び Linda Poore には、基礎情報をまとめる際の努力に特に感謝いたします。

目次

序文.....	vi
1. 緒言.....	1
2. 方法.....	6
2.1 動物試験のデータソース	6
2.2 発がん性物質の作用機序の評価	8
2.3 定量的方法.....	9
2.4 電離放射線.....	12
3. 結果.....	13
3.1 データベースの定性的評価	13
3.2 データベースの定量的評価	15
4. 考察.....	23
5. 若齢期暴露による発がんリスクを評価するためのガイダンス	30
6. 発がん性物質によるリスクの評価の際の暴露量と用量反応における年齢時期による差の統合 - 突然変異作用機序により作用する発がん性物質の例	36
6.1 生涯暴露に伴う生涯リスクの計算	36
6.2 全生涯期間より短い期間の暴露に伴う生涯リスクの計算	38
別添 A: 表	A-1
表 1a. 実験動物を用いた出生前又は出生後暴露試験で発がん作用があることが示された化学物質で 総説に記載のあるもの	A-1
表 1b. 本分析で分析対象とした化学物質の一覧表。(これらの化合物は、実験動物を用いた同一試験 で若齢期と成体期の両時期における暴露が報告されている。)	A-4
表 2. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び成体期反復暴露試験における試験方法及び腫瘍発生 率.....	A-5
表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における 試験方法及び腫瘍発生率.....	A-17
表 4. 実験動物を用いた突然変異作用機序による発がん性物質への若齢期及び成体期反復暴露試験に おける若齢期対成体期発がん作用比	A-44
表 5. 実験動物を用いた突然変異作用機序以外の作用による発がん性物質への若齢期及び成体期反復 暴露試験における若齢期対成体期発がん作用比	A-45
表 6. 実験動物を用いた突然変異作用機序による発がん性物質への若齢期及び成体期急性暴露試験に おける若齢期対成体期発がん作用比	A-46
表 7. 実験動物を用いた突然変異作用機序又はそれ以外の作用機序による発がん性物質への若齢期及 び成体期に開始する生涯暴露試験における若齢期対成体期発がん作用比	A-57
表 8. 若齢期対成体期発がん作用比の定量的推定値のまとめ	A-60

表 9. 日本人被曝生存者の寿命に関する調査研究 (Life Span Study) におけるがん発生率からの過剰相対リスク(ERR)推定値	A-61
表 10. 日本人被曝生存者の寿命に関する調査研究 (Life Span Study) における甲状腺がん発生率からの過剰相対リスク(ERR)推定値.....	A-62
表 11. 死亡リスクモデルの修正法における係数(U.S.EPA, 1999 より).....	A-63
引用文献.....	R-1

図のリスト

図 1.* 試験計画	42
図 2.* 主として突然変異作用機序により作用する発がん性物質の発がん作用の強さに関する若齢期対成体期暴露比の事後、無加重幾何学平均及び 95%信頼区間	43
図 3.* 作用機序 (mode of action、MOA) フレームワークを用いた若齢期リスク評価の流れ図	44

*原文では、図 1～3 の順は逆に記されているが、本文の図番号に合わせて修正した。

序文

米国環境保護庁(EPA)は、例えば、新しい情報が得られる、科学的な理解が更新される、あるいは科学施策において別の判断が下されるといった種々の事情から、この補足ガイダンス(Supplemental Guidance)で想定されるものとは異なる方法でがんリスク評価を行うことがある。若齢期における毒物への暴露によるリスクを明らかにするため、その評価法の開発は続けられているため、この補足ガイダンスの一部が時代遅れになることも起こり得るし、またその評価法において前提として設定したそれぞれの項目に修正が必要になることも起こり得る。EPAの役割は、実施可能な範囲で、またEPAの法令及び規制に抵触しない範囲で、利用可能な最善の科学的な知見を用いてリスク評価や規制措置を行うことであることから、この役割を達成するにあたって、この補足ガイダンスによって実質上あるいは手続き上の何らかの障害となることがあってはならない。したがって、この補足ガイダンスは、EPAや規制対象となる組織に対して拘束力を持つものではない。EPAがリスク評価法を開発するにあたりこの補足ガイダンスに示されたアプローチを用いることがあれば、それは、当該リスクを適正に評価するにあたってこの補足ガイダンスに示されたアプローチが適切でふさわしいと判断したためである。その判断は専門家による審議(ピアレビュー)に付され、その結果、そのリスクを評価するにあたっては別のアプローチが適切であると判断されれば、それを用いるように修正される。

この補足ガイダンスは、ガイドラインのみを示すものであり、行政手続法(Administrative Procedure Act)やその他の法令の下での実質的な「規則」を新たに作るものではない。この補足ガイダンスは、EPAやその他の規制対象組織に対する拘束力を持つものではなく、拘束力のないガイドライン文書である。

この補足ガイダンスは、若齢期暴露によるがんリスクに関する数多くの問題を全般的に取り扱うが、突然変異作用機序を介して作用する発がん性物質についてのみ、その発がん性の強さを適性に評価するための具体的ガイドラインを示す。このガイダンスでは、突然変異作用機序を介して作用する発がん性物質に対しては、慢性試験で得られた推定値(すなわちがん傾斜因子)に若齢期における暴露に特異的なリスクの大きさを考慮して適切な修正を加える初期調整係数(default adjustment factor)を用いるデフォルト・アプローチを推奨している。但し、このアプローチを用いるのは、当該化学物質への若齢期暴露による発がん感受性を直接評価できるようなデータが得られていない場合のみである。

EPAでは、化学物質の発がん性の強さを適正に評価するために年齢に依存した調整係数を用いることを推奨したが、この係数を作用機序が不明な発がん物質にまで拡大して適用することの長所と短所の両方を検討した。EPAは、利用可能なデータの分析とEPAの総合的な発がんリスク評価方法、例えば、データがない場合には健康を守る立場から閾値を設けずに線形の外挿法を適用するなどとした長年にわたる科学的立場の組み合わせに基づいて、突然変異作用機序を介して作用する発がん性物質についてのみこれらの係数を用いることを推奨する。一般に、EPAでは全般的な初期値を用いるよりもデータ分析を行うことを優先する。ある化学物質によるリスクを受け易い年齢層に関するデータが得られている場合は、その化学物質とその年齢層に関するリスクをケースバイケースで評価するために、データを直接利用すべきである。変異原性のない発がん性物質であってその作用機序が不明の場合には、データが限定的過ぎて、かつ作用機序は多様過ぎるため全般的な初期調整係数を用いる方法を適用できるカテゴリーとしてこれを利用することは

できないとEPAは判断した。EPAの「発がん性物質リスク評価に関するガイドライン (*Guidelines for Carcinogen Risk Assessment*)」ではこのような場合には、線形の低用量外挿方法が推奨している。EPAの長年にわたる科学的立証から、当該化学物質に対する若齢期に特異的な感受性を示すデータがない場合やその作用機序が突然変異の機序ではない場合には、線形低用量外挿法(それ以上の調整無し)を用いて適切な公衆衛生を確保するための手立てを提供することになっている。

EPAは、他の作用機序に関しても、新しい研究や毒性試験で得られたデータからその妥当性が示されているので、補足ガイダンスを追加する予定である。EPAでは、若齢期における発がん性物質に対する暴露影響の理解を深めるために、研究の焦点をそこに当てるとともに米国内のパートナーと共同研究も行っていく。例えば、エストロゲン様物質やそれとは異なる機序で内分泌を攪乱し、その後の発がんにつながる化学物質に対するガイダンスを作ることは、ヒトにおけるジェチルスチルベステロールの経験や既存の若齢期の動物試験結果に照らしても、理にかなった優先事項であろう。内分泌攪乱に関する各作用機序については、おそらく個別の検討が必要となることは指摘しておかなければならない。

EPAでは種々の発がん性物質を追加して研究しているので、年齢によるグループ分けは、突然変異作用機序を介する化学物質への若齢期暴露によるがんリスクを評価するために推奨されるグループ分けとは異なる可能性がある。例えば、思春期とそれに関連した生物学的変化には、発がん性物質の作用機序によっては、その物質の作用に対する感受性における変化を引き起こす可能性のある生物学的過程が多くある。EPAは、特に発がん感受性の高い年齢層と、発がん感受性の低い年齢層を特定することに関心があり、EPAの「発がん性物質リスク評価に関するガイドライン」に記載された作用機序の枠組みがこれらの年齢層を解明するための適切な方法と考えている。今後評価される各作用機序のものについては、様々な年齢によるグループ分けが行われ、それぞれにおける特異的なリスクが明らかにされるが、そのグループ分けはこの補足ガイダンスの記載のものとは異なるかもしれない。例えば、年齢に依存した調整のために選定された年齢グループ分けは、当初利用可能であったデータ、すなわち、ヒトの生後2才未満に相当する年齢層の実験動物で得られたデータを根拠にして選定された。2才以上16才未満に関する科学情報に基づいた方針を決定するためには、より限定的なデータやヒト生物学に関する情報を用いている。後者の2才以上16才未満の年齢グループをさらに細分するためのデータは得られていなかった。今後突然変異性作用機序を介する発がん性物質に関してより多くのデータが得られれば、これらの年齢グループをさらに細分化する検討を実施する可能性がある。

がんガイドライン(Cancer Guidelines, U.S. EPA, 2005)及びこの補足ガイダンスに関するデータ及びその他の情報は、EPAリスク評価フォーラムのウェブサイトの出版物、ガイドライン、がんリスク評価のためのガイドラインの各コーナーから入手できる。URLは、<http://www.epa.gov/cancerguidelines>。分析のデータ及び結果は、表計算ファイルとして入手可能にしてある。

1. 緒言

米国環境保護庁(EPA)のがんガイドライン(U.S. EPA, 2005)の趣旨からすると、小児のがんリスクには、若齢期暴露によって小児のうちに発がんするリスクと、その後成人してから発がんするリスクの両方が含まれる。米国研究審議会の勧告(NRC, 1994)では、「EPAは、幼児や小児の方が成人よりも大きいと考えられるいかなるリスクも評価すべき」とされている。本文書は、成人期における暴露によるリスクとの比較において、若齢期暴露による発がんリスクに焦点を当てた。小児がんの評価は、小児期における暴露の結果としての成人のがんとは関連はあるが、切り離して考えることができる問題である。

長期暴露の結果として発がんに至るまでには長い潜伏期間を要することから、がんは歴史的に加齢関連疾患と考えられてきた。がんに関する疫学調査の多くは職業的な暴露に関するものであり、またげっ歯類を用いた発がん性試験では性成熟後のほぼ全生存期間(2年)を観察期間としているため、EPA及びその他の機関ががんリスク評価のために使用するデータベースは成人(又は性成熟した動物)を対象としたものである。しかしながら、広範な文献調査の結果、実験動物では若齢期(すなわち経胎盤、あるいは胎内期、出生後早期、授乳期)における暴露が発がんにつながる可能性が明らかとなっている(総説:Toth, 1968; Della Porta and Terracini, 1969; Druckery, 1973; Rice, 1979; Vesselinovich et al., 1979; Rice and Ward, 1982; Vesselovich et al., 1983; Anderson et al., 2000)。すなわち、成体期のみの暴露と比較して、若齢期暴露が成体期におけるがんの発生率に及ぼす影響を評価することが、分析を小児にまで拡大する際の要点の1つとなる (Anderson et al., 2000; NRC, 1993)。

がんを引き起こすリスク要因としては、遺伝的素因(Tomlinson et al., 1997)、食事、生活様式、先天奇形に関連した要因(Bosland, 1996)、さらに環境における生物学的、物理学的、あるいは化学的な物質や因子などへの暴露など、様々なものがある。成人の腫瘍と小児の腫瘍とを比較した事例はいくつかある (Anderson et al., 2000; Ginsberg et al., 2002)。リー・フローメニ症候群にみられるように、遺伝子及び染色体変異を受け継いでいる場合は、一般に、成人も小児も同じ腫瘍スペクトルを示す(Birch et al., 1998)。突然変異作用機序を介して作用する電離放射線では種々の腫瘍が発生するが、小児の方が多くの腫瘍タイプで感受性が高いという違いはあるものの、小児でも成人でも発生する腫瘍は同種のものである(NRC, 1990; U.S. EPA, 1994; UNSCEAR, 2000)。抗がん剤(細胞毒性・免疫抑制剤)を用いた試験では、小児と成人でみられる腫瘍の種類はほぼ同じであることが示されている(Hale et al., 1999; Kushner et al., 1998; Larson et al., 1996; Nyandoto et al., 1998)。エプスタイン・バーウイルス感染症ではリンパ腫の発生が、B型肝炎ウイルス感染症では肝臓がんの発生が、いずれも小児と成人の両方の年齢グループにおいてもみられる(Lindahl et al., 1974; Mahoney, 1999)。ヒトでのこれらの所見は、成人と小児におけるこれらの要因の作用機序は同じか、類似していることを示している。

小児と成人の腫瘍には類似点もあるが、著しく異なる点もあることが知られている(Grufferman, 1998; Israel, 1995)。一般に小児では胚細胞腫瘍が多いが、成人では悪性腫瘍が多い。小児では白血病、脳及び他の神経系腫、リンパ腫(リンパ節がん)、骨肉腫、軟部組織肉腫、腎臓がん、眼のがん及び副腎腺がんが最も一般的であるが、成人では皮膚がん、前立腺がん、乳がん、肺がん及び大腸がんが最も一般的であ

る(Ries et al., 1999; U.S. Cancer Statistic Working Group, 2002)。一部の腫瘍は小児に特有であり、それらの腫瘍には、腎臓の腫瘍(ウィルムス腫瘍)や眼の腫瘍(網膜芽細胞腫)のように、遺伝的根拠が十分確立されているものもいくつかある(Anderson et al., 2000; Israel, 1995)

ヒト小児がんの発生頻度に関するデータが比較的少ないことや周産期⁹における暴露に関する動物試験ガイドラインがないことが、環境中の化学物質への暴露によるヒト小児がんリスクのすべてを評価する際の妨げとなっている。化学物質への暴露によるヒト小児がんに関する確固たる知見はほとんどない(Anderson et al., 2000)。ヒト小児がん発生のリスク要因として明らかにされているものには、放射線や化学療法で用いられるある種の薬剤などが含まれる(Reise, 1999)。ヒト成人の腫瘍が周産期における暴露の結果であることを示す証拠はいくつかある。母親の妊娠中に流産防止のために用いられたジエチルスチルベステロール(DES)に胎内暴露した女兒数例で膣に明らかな細胞腺がんの発生が認められたが、この薬物に暴露された母親たちの方にはこの腫瘍の発生は認められなかった(Hatch et al., 1998; Robboy et al., 1984; Vessey, 1989)。ヒトにおける限られたデータの他には、動物試験において発がん性物質への経胎盤暴露の例がある。そのような例としては、ニッケルと砒素に関する最近の試験(Diwan et al., 1992; Waalkes et al., 2003)、また経胎盤暴露で生じた発生障害が、その後、別の化学物質への暴露により誘発されるがんに対する感受性¹⁰に影響を与える可能性を示唆する試験(Anderson et al., 2000; Birnbaum and Fenton, 2003)などがある。

動物においてではあるが、周産期における暴露が成体期における暴露で観察されるものとは違うタイプの腫瘍を発生させることが示されたこともある。サッカリンを用いた試験(Cohen et al., 1995; Whysner and Williams, 1996; IARC, 1999)及びアスコルビン酸を用いた試験(Cohen et al., 1998; Cohen et al., 1995; NTP, 1983)では、これらの物質への暴露を周産期に開始した場合にがんを認めた。これとは対照的に、米国食品医薬品局(the Food and Drug Administration)に提出された試験では、その他の十数種の成人では発がん性を示さない食品添加物と着色料が検討され、周産期にこれらの物質に暴露された場合でも、がんは生じなかった(U. S. EPA, 1996)。小児のがんと成人のがんに認められる違いからは、小児が受けた暴露と同様に母親が妊娠中に受けた暴露の影響を評価することが重要であることが示唆される(Anderson et al., 2000)。なお、母親の暴露と発がん物質への経胎盤暴露の影響は別々に評価する必要があるが、以下に示す分析では定量的な評価は行われていない。

以上、ヒトにおける限られた情報を簡単に述べたが、それらは実験動物を用いて周産期と成人期のそれぞれにおける化学物質への暴露を行った数多くの生物学的試験の結果からも支持される。標準的な実験動物を用いる生物学的試験では、一般的に、6~8週齢以降に投与が始まる。体の大きさとしてはその後も大幅な成長は続くが、器官や身体システムの多くはその時点でほぼ完全に出来上がっている(詳細については、

⁹ 周産期の定義は出産前後の期間であり、出産前(出生前)及び出産後(出生後)の両方の期間を含むことがある。

¹⁰ 感受性とは、ここでは有害作用を受ける可能性と定義され、ヒトの亜集団(例えば、年齢層別、人口統計学的特性別、遺伝的特性別などの集団)の特徴を示す要因との関連性を議論する際にしばしば用いられる。「感受性」と「感度」という用語は、既刊文献中でも多様な定義で使われているので、読者はそれらにおける用語の意味の違いを認識することが不可欠である。

Hattis et al., 2005を参照)。文献に報告されている暴露方法は、おおまかには3つのタイプ分けられる。①成体期における慢性投与との比較で行う生後早期から若齢期までの反復暴露。②成体期における慢性投与との比較で行う生涯(すなわち周産期から成人期まで合わせた期間)暴露。③若齢期及び成体期投与として行う、例えば、腹腔内(ip)や皮下への単回投与による急性暴露。以上の3つである。結果が得られている若齢期暴露試験は、一般に、標準的な生物学的試験で行われる成体期のみの暴露に比べて周産期の暴露では晩年期の腫瘍発生頻度が高くなることを示している。そのような例としては、ジエチルニトロサミン(DEN) (Peto et al., 1984)、ベンジジン(Vesselinovitch et al., 1979)、DDT(Vesselinovitch et al., 1979)、ポリ臭化ビフェニル(ポリ塩化ビフェニル) (Chhabra et al., 1993a)などがある。化学物質の数は限られているが、若齢期における発がんに関する生物学的試験と標準的な生物学的試験を比較検討した結果、以下のように結論が得られた(McConnell, 1992; Miller et al., 2002; 米国環境保護庁, 1996)：

- ・周産期及び成体期のどちらにおける暴露であっても、通常、同じ部位に腫瘍の発生が観察される。
- ・成体期と併せて周産期に暴露された場合、通常、担がん動物の発生率の増加、あるいは腫瘍が観察されるまでの期間の短縮がみられる。

若齢期における暴露とその後の暴露によって発生する腫瘍のタイプの違いや発生頻度の違いをもたらす作用機序に関する知見は限られたものしかない。化学物質を代謝し、除去する能力は年齢によって異なるが、その差によって体内における活性体の量は多くなったり、少なくなったりして、その結果、リスクを高めたり、弱めたりする可能性はある(Ginsberg et al., 2002; Renwick, 1998)。突然変異作用機序で作用する化学物質はDNAの不可逆的な変化を引き起こすと考えられるので、それらの化学物質への若齢期における暴露の方がその後の時期における暴露に比べて影響が大きいと推測される。いくつかの試験では、塩化ビニル暴露に対する感受性をDNA付加体形成で調べたところ、離乳期の児動物で感受性が高いことが示された(Laib et al., 1989; Morinello et al., 2002a; Morinello et al., 2002b)。さらに、本文書における分析では定量的な取り扱いはないが、*in vivo*の経胎盤暴露による小核試験の最近の分析では、変異原性物質による小核の誘発に関しては、一般的に母動物の組織よりも胎児の組織の方が、感受性が高いことを示しており(Hayashi et al., 2000)、若齢期における感受性の高さを定性的に示すものとなっている。同様に、発がんに関する新生児マウスのモデルでは、離乳期に先立ち2回投与し、その1年後に腫瘍の有無を観察するが、変異原性物質による発がん作用を観察することができる(Flammang et al., 1997; McClain et al., 2001)。これらの結果は、発がんに関与する生物学的プロセスについて現在明らかになっていることと矛盾することがなく、小児は成人よりも発がん性物質に対して感受性が高いと考えることが合理的であることを示している(Anderson et al., 2000; Birnbaum and Fenton, 2003; Ginsberg, 2003; Miller et al., 2002; Scheuplein et al., 2002)。小児期の感受性につながる可能性のあるものとしては、次の事項などがある。

- ・発生期においては細胞分裂が盛んであるため、DNAの損傷部分を修復するために使える時間は短く、したがって、突然変異原が固定されてしまう可能性は高くなる。また突然変異した細胞のクローン性増殖により突然変異体が多くなる(Slikker et al., 2004)。

脳細胞などのある種の胚細胞にはDNA修復に重要な役割をする酵素がない。

- ・発生期の間は免疫系の一部は、まだ十分には機能していない(Holladay and Smialowicz, 2000; Holsapple et al., 2003)。
- ・ホルモン系は、年齢によって異なるレベルで作用する(Anderson et al., 2000)。
- ・発生異常が誘発されると、それが後になって発がん作用の素因となることがある(Anderson et al., 2000; Birnbaum and Fenton, 2003; Fenton and Davis, 2002)。

米国EPAが経口暴露に伴う発がんリスクの推定に一般的に用いてきた方法論は、食習慣や体重といった暴露要因の点で成人と小児の違いを説明できる生涯平均一日投与量の推定量に依拠している。しかしながら、若齢期に関する感受性の違いは考慮されていない。なぜなら、がん傾斜因子¹¹はヒト成人あるいは性成熟した動物の暴露後に観察される影響に基づいているからである。ヒト成人あるいは性成熟した動物において発がん性を示す化学物質に関してははるかに大きいデータベースが存在しているので、若齢期暴露による発がんリスクを評価する際には、そのような成人のデータを基にしたがん傾斜因子を調整することが適切かどうかを決める必要がある。この文書で行う分析ではこの問題を取り扱うが、若齢期暴露(一般的に、出生直後から若齢期の動物の暴露)と定義される小児期における暴露から発生する可能性のある感受性の増加の程度とその持続期間を決める試験に焦点を絞る。これらの分析のいくつかは、用いられた方法に関する詳細とともに発表済みである(Barton et al., 2005)。この補足ガイダンス及び既発表論文に掲載された分析は、若齢期暴露に関するがん感受性評価のための補足ガイダンスを作成する基礎となる。

¹¹ がん傾斜因子-ある物質に対する生涯暴露により増加するがんのリスクの上限推定値。この推定は、通常、単位暴露(例えば mg/kg 日あるいは ug/m³)あたりのそれによって影響を受ける(母集団の)割合の単位で表され、一般に用量-反応関係の低用量領域において用いられる。しばしば、発がん性の強さ、したがってリスクの統計的上限である。ここで言う「上限」とは、真の確率の妥当な上限である。

2. 方法

本セクションでは、発がん性化合物への成体期暴露及び生涯暴露との比較において若齢期暴露に対する潜在的感受性を評価するためのステップを記述する。容易に入手できる文献を精査して、若齢期暴露と成体期のみの暴露との間で、又は若齢期及び成体期暴露と成体期のみの暴露との間で腫瘍発生率を比較した動物試験を洗い出した。また、試験を暴露の長さにより分類することにより、若齢期暴露及び成体期暴露のそれぞれの時間に対する腫瘍発生率を推定するための定量的情報が含まれる試験を洗い出した。後述のように、これらの試験が小児期暴露と成人期暴露に対する感受性の差を定量的に推定する基礎となった。最後に、小児期暴露と成人期暴露とでの腫瘍発生率の比較を念頭に、既存のヒト放射線暴露データの概要を精査した。

2.1 動物試験のデータソース

本分析で対象とした文献中の試験は、若齢期暴露及び成体期暴露の両方が別々の試験群として含まれる試験での腫瘍反応を報告したものである。総説から、また米国国家毒性学プログラム(NTP; National Toxicology Program)データベースの検索から検討する初期試験を特定した。動物における若齢期暴露による発がん感受性に関する総説は、McConnell(1992), Ginsberg(2003), Anderson et al.(2000), Miller et al.(2002)及びU.S. EPA(1996)などである。文献検索は、入手した総説に示された試験のキーワード及びMeSH見出し語(Medline)を用いて行った。本分析で定量的評価の対象とした化学物質のリストを表1a及び1bに示した。

要約又は論文を精査して、試験から定量的分析に使用できる情報が得られるかを判断した。ある試験を本定量的分析に含めうるかの判断に用いた基準は以下の通りである。

- ・同一試験又は同時に実施された試験でなければ同一試験機関が実施した試験における生後年齢の異なる暴露群(病理検査を含めて多くの実験データにみられる試験機関間変動性を統制するため)、
- ・同一种・同一系統(年齢依存的反応に系統特異的反応が交絡するのを避けるため)、
- ・明らかに年齢によって変動しうる摂餌・摂水量の範囲内でほぼ同一の用量(年齢依存的反応に用量依存的反応が交絡するのを避けるため)、
- ・暴露時年齢は異なるが若齢期暴露を最長約7週間行った全ての群において1年超でと殺を行うことにより、異なる年齢での暴露後の潜伏期間が同程度である(年齢依存的反応に交絡する腫瘍発現潜伏期間を統制するため)。潜伏期間の約10~20%の変動性は許容可能、

標準的な生物学的試験では6~8週齢で暴露を開始するが、これより若い若齢期のラット及びマウスの出生後暴露。本分析では、出生前(胎内)暴露は対象としない。出生後に暴露が行われていれば、出生

前に暴露が行われた試験でも(補正なしで)分析の対象とした。

- ・標準的な発がん性試験における処置開始齢とほぼ同じ6～8週齢又はそれ以降に開始された「成体」ラット及びマウスの暴露 (McConnell, 1992)。若齢期の動物のみによる試験からは、反応の年齢依存性を評価する上で適切な比較が得られない(新生児マウスを用いた多くの発がん性試験がその例)。他の動物種を用いた試験は多くはないが、その場合、異なる動物種の間で年齢を適切に比較することは容易ではないため、補助的な知見として用いた。
- ・対照群、若齢群、及び成体群の罹患動物数及び試験動物総数が示されているか、合理的に再構成されている(すなわち、反応率のみが報告されている試験や対照群が置かれていない試験は、その動物の系統における背景データからそれらについての合理的な推定値が得られない限り除外する)。

表2及び3には、表1bに示した動物試験の方法及び結果に関する情報を示した。すなわち、動物種、性別、投与方法及び腫瘍発生率に関する関連情報に加えて、腫瘍発生率、動物の初回投与時年齢、及び性別の関係についての一般情報を示した。表2及び3のデータは、後述の若齢期暴露により増加する発がんリスクを推定するための計算に用いた。

入手可能な文献には、様々な暴露方法が示されている。その原因としては、若齢期暴露試験については定められたプロトコルがないことや、離乳前に用量を標準化して投与することが困難であることなどが挙げられる。前述のように、文献に示されている暴露方法は大きく3種類に分類される。すなわち、①成体期における慢性投与との比較で行う出生後早期～若齢期までの反復暴露。②成体期における慢性投与と比較で行う生涯(すなわち周産期と成体期を合わせた)暴露。③若齢期及び成体期投与として行う、腹腔内(ip)や皮下单回投与による急性暴露の3つである。表2には、出生後早期～若齢期暴露、成体期慢性暴露、及び生涯暴露による試験を示した。表3には、急性暴露による試験を示した。異なる暴露時期の意味についてセクション3で論じる。

表2及び3にはリストされていない50以上の化学物質の試験では周産期暴露後に発がんがみられたが、異なる年齢での暴露について直接的な比較は行われなかった。多くの試験では、胎内(*in utero*)暴露の影響のみが検討されている。これまでに、(陰性となったものも陽性となったものも含めて)100を超える数の化学物質について新生児マウスを用いて試験が行われてきたが、この試験法では比較可能な成体期暴露は行われない(Flammang et al., 1997; McClain et al., 2001; Fujii, 1991)。使用試験動物の系統には、試験機関による変動性が多かった(例えば、AZTの試験では、Diwanら(1999)はCD-1マウスを、一方、NTP(1999)はB6C3F₁マウスを用いた)。タモキシフェンの試験ではウィスター由来の2系統が用いられ、腫瘍発現期間が大きく異なった。すなわち成体期暴露したラットは20ヶ月でと殺し、若齢期暴露したラットは最長35ヶ月まで飼育し自然死させており、22ヶ月以降の死亡例では子宮に腫瘍が観察された(Carthew et al., 2000; Carthew et al., 1996; Carthew et al., 1995)。このようなことから、この群の化学物質については定量的評価を行わなかった。また、動物における放射線暴露を評価した試験もある(Covelli et al., 1984; Di et al., 1990; Sasaki et al., 1978)。放射線と変異原性の発がん機序を有する化学物質とではトキシコキネ

ティクス及びトキシコダイナミクスに差が認められることもあり、放射線データは深く分析しなかった。原爆生存者のデータからは、あらゆる年齢のヒトにおける単回暴露による多様な発がん部位に関する情報が得られるが、多くの国の、また国際的専門家委員会がこれらのデータを分析し、モデル化して具体的な様々な場合についてリスクを推定している。さらに、放射線量、暴露時の在胎齢、また使用動物の系統が一定でないことにより、試験間の比較が困難である(Preston et al., 2000)。

2.2 発がん性物質の作用機序の評価

発がん性物質の作用機序については、知見重み付け法(a weight-of-evidence approach)により評価した。本データベースの化学物質は複数の作用機序を介するが、その多くは変異原性を示す(このような化学物質には、ベンゾ(a)ピレン、ベンジジン、ジベンゾアントラセン、ジェチルニトロサミン、ジメチルベンズ(a)アントラセン、ジメチルニトロサミン、エチルニトロソウレア、3-メチルコラントレン、メチルニトロソウレア、サフロール、ウレタン、塩化ビニルなどがある)。突然変異作用機序を介して作用する発がん性物質を特定するには、いくつかの化学物質で行われてきたように(例、Dearfield et al., 1999; McCarroll et al., 2002; U.S. EPA, 2000a)、遺伝的指標にした短期試験結果、代謝プロフィール、物理化学的性質及び構造活性相関(SAR:structure-activity relationship)分析を知見重み付け法(Dearfield et al., 1991; U.S. EPA, 1986, 1991; Waters et al., 1999)で評価することが必要である。突然変異作用機序を介することを示す最重要データは、その発がん性物質又はその代謝産物がDNAとの反応性とDNAとの結合性の両方かどちらか一方を示すという知見であろう。また、このような発がん性物質は通常、異なる遺伝的指標、特に遺伝子突然変異及び構造的染色体異常を指標とした複数の試験系で、また*in vitro*陽性試験により一般にサポートされる*in vivo*試験で陽性結果となる。以上のほか、発がん性物質が突然変異作用機序を介するものとして確立された特性及びSARを示すならば、突然変異作用機序を介して作用するものとして同定されることもある。

2.3 定量的方法

若齢期暴露と成体期暴露に対する感受性の差を推定するために、成体期暴露による発がん作用に対する若齢期暴露による発がん作用の比の推定値を計算した。腫瘍発症の累積発生率の推定に一般的に使用されるワイブルモデル(Weibull model)の制約形であるワンヒットモデル(one-hit model)から、発がん作用を推定した。その一般式は、次のとおり。

$$P(\text{用量}) = 1 - [1 - P(0)] \exp(-\text{発がん作用} \times \text{用量})$$

このモデルを各年齢群のデータに適合させることにより、成体期に対する若齢期の発がん作用の比を計算した。データが得られた試験のデザインに応じてモデルを適合させた。二つのデザイン、すなわち動物への暴露を①若齢期か成体期にのみ行う(それぞれの期間で単回又は複数回投与を行う)デザインと、②若齢期又は成体期から開始し、その後生涯にわたって行うデザインとは別々に扱わねばならない。

の1つ目のデザインに属する場合のモデル式は次のとおり。

$$\begin{aligned} P_A &= P_0 + (1 - P_0)(1 - e^{-m_A \delta_A}) \\ P_J &= P_0 + (1 - P_0)(1 - e^{-m_A e^{\lambda} \delta_J}) \end{aligned} \quad (1)$$

この式で

下付き文字の A は、それぞれ成体期を、また J は若齢期を意味し、
 λ は、発がん作用の強さの若齢期:成体期比の自然対数、
 P_0 は、モデル化で対象とする特定の腫瘍が発生する対照動物の割合、
 P_x は、年齢期 x における暴露による腫瘍動物の割合、
 m_A は、成体の単位時間あたりの「ヒット」蓄積率、すなわち発がん作用の強さであり、
 δ_x は、年齢期 x における暴露期間又は暴露回数である。

多くのデータセット(急性暴露によるデータ)では、 $\delta_J = \delta_A = 1$ である。この式から、若齢期暴露に対する感受性の指標として λ を、すなわち発がん作用の強さの若齢期:成体期比の推定値の対数を求める。

2つ目のデザインに属する場合のモデル式では、若齢期に開始された暴露が成体期を通して継続されることを考慮しなければならない。このデザインにおける成体期のみの暴露による腫瘍動物の割合についてのモデル式は1つ目のデザインと同じであるが、初回暴露が若齢期に行われた動物の割合は、次式で求める。

$$P_J = P_0 + (1 + P_0)(1 - e^{-m_A e^{\lambda} (\delta_J - \delta_A) - m_A \delta_A}) \quad (2)$$

式(2)における全ての文字は式(1)におけるものと同じであるが、ここの δ_J の J で示される期間には若齢期のみでなくこれに続く成体期も含まれる。

これらのモデルのパラメータの推定にはベイズ法を用い(例えば、Carlin and Louis, 2000を参照)、比は全て λ の周辺事後分布に基づいて推定した。これらの分析の一部は、手順についてのより詳細な説明(検討対象とした代替的なベイズ事前分布の潜在的な影響を含む)を含めて公表されている(Barton et al., 2005)。各比を推定するためのデータは、対照群、若齢期暴露群及び成体期暴露群の各々について供試動物数及び発がん動物数、並びに若齢期暴露群及び成体期暴露群の各々についての暴露期間の形式であった。若齢期暴露群と成体期暴露群とで対照群が別々であった少数のデータセットでは、これに応じて式1及び2を修正した。モデルのパラメータの尤度は、(単数又は複数の)対照群の腫瘍動物数、若齢期暴露群、及び成体期暴露群についての3つ(又は対照群が2つある場合には4つ)の二項確率の積である。対照群における発生率が相対的に低いという仮定に基づき、 P_0 (特定の腫瘍をもつ対照動物の割合)の事前分布は直角三角形(原点で直角)であった。(P_0 は1を上回ることがないため、分布の底辺は1である。この三角形は確率分布であるため、その面積は1である。したがって、原点での高さは2のはずである。)成体における暴露の影響は超過リスク(Q)により定量され、動物が腫瘍を有する確率は $P_0 + (1 - P_0)Q$ である。したがって

式1から $Q = 1 - e^{-m\lambda\alpha}$ であり、成体期暴露の超過リスクについては全く不明であることを反映して Q は区間 $(0,1)$ 上の一様事前分布とした。最後に、 λ の事前分布は、平均が0 (中央値又は幾何平均の比が1に相当) で標準偏差が3のガウス分布であった。成体期暴露に対する若齢期暴露による発がん作用の強さの対数比の事前分布は、その比の事後推定に影響する。その影響の大きさは、異なる値の対数比のデータ量に依存する。事前分布は、また成体期暴露に対する若齢期暴露による発がん作用の強さの比が極端に大きい値や小さい値となる場合にはその重みをかなり小さくする。最も大きい事前分布、すなわち情報量の最も少ない仮定を含む事前分布を見つけるために、3つの標準偏差の事前分布を評価した (Barton et al., 2005, 付録参照)。標準偏差が9の場合を試したが、一部区間は収束しなかった。標準偏差が3の場合は計算ができて、対象データの全てで比の推定値が算出できた。標準偏差がその間の6の場合も、情報量のより少ない事前分布を使用できるか否かを確認するために検討した。区間は収束したが、感度分析したところ、標準偏差を6とした場合は、データが分析結果に影響しない程度に情報が限られていると比の重みの著しい減少が生じることが示された。これは不合理なバイアスと考えられたため、以後の分析では標準偏差を3とした。これらの分析に関しては Barton et al. (2005) でさらに論じられている。

これらのモデルの未知のパラメータの事後分布は、データからの尤度と事前分布 (「非正規」事前分布) の積を、全てのパラメータの範囲に対する非正規事前分布の積分である正規化定数で除したものである。数値積分法を用いてこの正規化定数を計算し、対数比 λ の事後平均及び分散並びに周辺事後分布の分位点も計算した。全ての数値計算はR統計プログラム言語 (version 1.8.1; R Development Core Team, 2003) で実施した。

この方法により、発がん性物質への若齢期暴露に対する潜在的な感受性の推定値である若齢期暴露と成体期暴露による発がん作用の強さの比の事後平均を得た。この比が1より大きければ、その試験では若齢期暴露での感受性の方が高かったことを意味する。比が1未満なら、その試験では若齢期暴露での感受性の方が低かったことを示す。様々な試験における様々なグループ分けによる各用量群それぞれ比の集約も計算した (例えば、突然変異作用機序により発がん性を示す化学物質を用いた全ての急性暴露試験)。群内の個々の比から、各比の平均をその分散により重み付けすることにより集約比が構築した。個々の事後平均の重み付けは事後分散の逆数を用いて行った。この重み付け法は、分散、すなわち不確実性が小さい試験ほど重みが大きくなるので、一般的に用いられている。比は対数比として計算したため (式1参照)、得られた逆分散加重平均の累乗により比の逆分散加重幾何平均を得た。

2.4 電離放射線

ヒトにける放射線暴露に関する入手可能なデータとしては、原子爆弾 (原爆) に被曝した成人における発がん頻度を被曝時に子供であった人と被曝時には子供よりは高い年齢に達していた人の間で比較したものがあるが、これらは参考データに留めた。放射線と突然変異作用機序を有する化学発がん性物質との間ではトキシコキネティクス及びトキシコダイナミクスに差が認められるが、原爆生存者に関するデータからは、あらゆる年齢を含む単回暴露でのヒトの多様な発がん部位の情報が得られる。データが豊富であることに加え、多くの国の、また国際的な専門家委員会がこれらのデータを分析し、モデル化して、具体的な様々な場

合についてリスクを推定している。

原子力放射線の影響に関する国連科学委員会報告書(UNSCEAR, 2000、添付科学文書付)には80を超える数の試験がリストされており、それらの試験には、日本の原爆生存者に関する報告に加えて、意図的又は偶然に何らかの形で電離放射線に暴露されたヒトにおける少なくとも一種類のがんについて評価した試験が含まれる。しかし、若齢期暴露による発がん率に関する情報があるのは原爆生存者に関する報告書のみである。UNSCEAR報告書に引用されている近年の論文の1つであるThompson et al., (1994)には、37,270人の被爆生存者(非被爆者42,702人)における21の異なるがんの発生率に関する詳細なデータが含まれている。また、EPAでは、原爆生存者のデータを用いて、様々な方法で日本人母集団から米国人母集団へとリスクを移行することにより年齢別相対リスク係数を試算している(U.S.EPA,1994)。放射線データや様々な分析及びモデル化の試みに関する議論を全て提示することは、本論の範囲外である。むしろ、UNSCEAR(2000)及びU.S. EPA (1994; 1999)から、小児期暴露と成人期暴露による発がんリスクの比較に関係する情報を、放射線データが化学物質で得られている知見と定性的に同じか否かを判断するための代表的な知見として提示する。原爆生存者に関するより詳細なデータは、Delongchamp et al.(1997)及びPreston et al.(2000)にある。

前述の通り、放射線の影響を評価した動物試験はいくつかある(Covelli et al., 1984; Di et al., 1990; Sasaki et al., 1978)。しかし、放射線量、暴露時の在胎齢及び試験動物の系統が同じではないことから、出生前暴露後の発がんに関する試験データを比較することは困難である(Preston et al., 2000)。

3. 結果

3.1 データベースの定性的評価

本分析では、発がん傾斜因子を小児期暴露による発がんリスクの評価に用いる際に行うその補正に関するリスク評価の方針の選択に既存の科学的定量的データを反映させることができるか、またどのように反映させるのかという問題を取り扱う。発がん傾斜因子がんは、ほぼ例外なく、ヒト成人における疫学調査や成体のげっ歯類を用いる標準的な生物学試験に基づいており、これらの調査や試験では若齢期暴露による影響は検討対象となっていない。したがって、がん成人期となって発がんにいたる小児期暴露についてのヒト疫学データやげっ歯類を用いた試験でも生後早期の暴露のデータが重要となる。入手可能なヒトのデータは主として放射線暴露に関するもの(試験の要約は、表9～11)であり、ヒトにおける化学物質に対する小児期暴露のデータは非常に限られている(総説:Anderson et al., 2000; Miller et al., 2002)。

文献調査の結果、数百の文献がみつき、周産期暴露による発がん性が示された化学物質の数は50を超えることが明らかとなった(表1a)(総説:Toth, 1968; Della Porta and Terracini, 1969; Druckery, 1973; Rice, 1979; Vesselinovitch et al., 1979; Rice and Ward, 1982; Vesselovitch et al.; 1983; Fujii, 1991; Anderson et al., 2000)。動物の化学物質への生後早期暴露及び成体期暴露後の発がんに関する定量的データを直接提供する試験(又は1つの化学物質についての1つの試験機関が実施した一連の試験)は、18の化学物質について実施されており、それら化合物については表1b、2、及び3にリストした。それらの試験で、生後早期及び成体期における反復暴露が行われた化学物質は11(表1b)、異なる年齢での急性暴露(典型的には単回用量)が行われた化学物質は8つであった(表1b)。一部の試験では単一組織又は単一臓器(例えば肝臓のみ)における腫瘍のみが評価されていたが、他方では複数の組織や臓器について評価する試験もあった(表2及び3)。マウス、ラット、又はその両方、時には複数の系統を用いた試験もあった。これらの試験が、結果で後述する定量的分析の基礎となる。

表1bに示した試験に加え、定量的ではないが定性的には評価が行われた生後早期及び若齢期暴露試験があった。これらの試験のいくつかは注目に値し、重要な裏付け情報となる。近年実施された2つの試験では、トランスジェニックマウスがヒトの腫瘍モデルとして用いられた。アゾキシメタンへの暴露を若齢期に実施した場合、成体期に実施した場合に比べて結腸腫瘍の多重度が増加した(Paulsen et al., 2003)。エストラジオールへの暴露を8～18週齢で行った場合には、これよりも早い時期又は遅い時期の暴露と比較して暴露後の乳腺腫瘍発現までの期間の短縮がみられ、これはDMBAによる発がん率の分析結果と概ね一致する(Yang et al., 2003)。成体期では観察されていない発がん感受性が発育期においては認められることを示す注目に値する例が数件ある。DES、タモキシフェン及びゲニステインなど、いくつかの強力なエストロゲン様物質によるマウスにおける腫瘍発生部位には成体では系統差もみられるが、生後早期の暴露により発生する部位は子宮である(Gass et al., 1964; Greenman et al., 1990; Newbold et al., 1990, 1997, 1998, 2001)。サッカリン(Cohen et al., 1995; Whysner and Williams, 1996)及びアスコルビン酸塩(Cohen et al., 1998; NTP, 1983)の発がん性には発育期感受性が重要な役割を果たすと考えられており、若齢期暴露が行われた場合に膀胱腫瘍が生じている。ラット、マウス、及びオポッサムなど数種の動物を用いた試験で

は、ENU及びその他数種の化学物質への暴露に伴う神経系の腫瘍が、暴露が一定の時期に行われること、特に出生前の時期に行われることに強く依存していることを示している(Rice, 1979; Rice and Ward, 1982; Jurgelski et al., 1979)。

種々の時期における暴露による発がんリスクの差に関する分析は、感受性がある期間及び感受性の大きさの両方について検討するのが理想的である。既存の試験では様々な試験計画が用いられており(表2及び3を参照)、多様な情報が得られる点で貴重ともいえる(図1)。しかし、試験計画の変動性により化学物質の間での比較が不可能になることや、異なる作用機序により作用する様々な化学物質による影響の一貫性に関する情報も限定されることが起こりうる。急性投与(主に単回投与)試験(表3)は、用量及び期間が明確に定められた同一の暴露によるものであるため、腫瘍発生率における差が年齢依存的な感受性のみに起因することを示していることから貴重である。これらの試験では、感受性のある期間及び感受性の大きさの両方をみることができる。しかし、ほとんどの試験では皮下注射又はip注射が用いられており、これらの暴露経路はEPAによるヒトの発がんリスク評価では歴史的に環境からの暴露に代わる、定量的に意味のある経路とはみなされていないこと、またこれらの暴露経路では発がん作用の強さの推定値に影響する可能性がある代謝における初回通過効果が部分的にしか、又は全くないと考えられることなどの限界があることから、発がん作用の強さの推定値の定量的補正に使えるほどには適していなかった。

生後早期又は成体期の暴露による反復投与試験では、生涯の様々な時期における反復暴露による相対的影響に関する有用な情報が得られ、感受性のある期間があるとすればその期間内に暴露が行われている可能性が高い。試験計画における一つの顕著な違いは、生後早期における反復暴露試験では、より早期の母体暴露と出生前暴露、あるいはそのいずれかを行った場合でも、分析の対象となるが、出生前暴露のみを扱った試験ではその他の点ではこの分析の対象とならないことである。試験計画におけるもう一つの顕著な違いは、腫瘍を評価した組織に関するものである。一部の試験では単一組織、特に肝臓に焦点を当てているが、他の試験では複数の組織について評価している。

化学物質への暴露については、特に餌や飲料水を介した暴露による場合には、年齢が異なるとその影響は異なる可能性があるため、感受性の違いを評価するには1つの反復投与試験内で比較することには限界があると考えられる。PCBの試験は、そのような例として注目に値する(Chhabra et al., 1993a)。このような脂溶性化学物質は母乳に移行するので、乳児はその後の年齢時に比較してはるかに高い暴露を受けることになる予想される。授乳による移行はヒトの子育てにも同様に関連性があるが、この暴露量の差によって若齢期の感受性が定量的にどの程度高いのかが不明瞭になる(すなわち、若齢期における発がんリスクが高いことの1つの要因は暴露量が若齢期の方が成体期よりも高いことによるものである)。また、ジフェニルヒダントイン(DPH)(Chhabra et al., 1993b)などの化合物は母体により代謝されてしまうため、授乳による暴露量は低くなる可能性があり、親化合物が化学物質の活性本体である場合には若齢期におけるリスクを過小評価する可能性がある。食事及び水の摂取量は、通常、年齢に応じて変化するので、これによる同様の問題もある。このように、暴露量にも差がありうることから、動物試験で観察された化学物質の作用の差が年齢に依存した感受性のみに起因したものかどうかは慎重に判断しなければならない。したがって、一つの試験内で直接比較を行う場合には、試験に一貫性(例えば、同一種及び系統、病理評価の一貫性)があることが明

らに大きな利点である。

注目すべき一つの問題は、入手可能データの編成の根拠である。様々な作用機序をもつ広範囲の化学物質での結果に若干多様性があることが観察された。したがって、EPAがんガイドライン(U.S. EPA, 2005)に従って、作用機序を基本として分析することが共通の枠組みであると考えられる。多段階及び二段階発がんモデルを用いた理論的解析により、年齢依存的な感受性や作用機序の異なるものへの感受性にみられる多様性がさらに裏付けられた(Goddard and Krewski, 1995; Murdoch et al., 1992)。

3.2 データベースの定量的評価

セクション2.3で述べたように、若齢期暴露と成体期暴露に対する感受性の差は、成体期暴露による発がん作用に対する早期暴露による発がん作用の比の推定値として計算した。表4～7には、分析に十分な情報を含む適切な試験計画であると定性的に判断された試験(表2及び3)を用いた定量的な分析結果を示した。計算結果は、既報の試験に基づき以下の4つの表にまとめた。(1)主として突然変異作用機序を介して作用する化合物であり、成体期における慢性投与と生後早期における反復投与が行われているもの(表4)。(2)主として突然変異作用以外の機序を介して作用する化合物であり、成体期における慢性投与と生後早期における反復投与が行われているもの(表5)；(3)主として突然変異作用機序を介して作用する化合物であり、急性投与が行われているもの(表6)；(4)主として突然変異作用機序又はそれ以外の作用機序により作用する化合物であり、成体期における慢性投与と生後早期における反復投与が行われているもの(表7)。これらの表中、2.5%及び97.5%は事後分布のパーセンタイル値である。ベイズ分布におけるこれらのパーセンタイル値は、他の種類の統計解析における95%信頼限界と同様な意味をもつ。以下に、データベースの定量的な分析結果を、次いでヒトにおける放射線暴露に関する分析結果も述べる。

3.2.1 突然変異作用機序を有する発がん性物質

既知の突然変異作用機序を介して作用する化学物質(例えばジエチルニトロサミン、塩化ビニル)についてのデータベースは、若齢期における感受性に関する情報量が最も多い。このデータベースには、出生後暴露又は慢性暴露の期間、あるいはその両者の期間に実施した単回投与試験及び反復投与試験の両方が含まれる。これらの試験は、高感受性の期間及び感受性の大きさを特定するのに役立つ。暴露量が明確に制御されているため、急性投与試験は年齢依存的な反応が暴露量の違いに起因するものではないことを示す。

3.2.1.1 突然変異作用機序を有する化学物質の生後早期、若齢期及び成体期反復投与試験

変異原性の作用機序を有する6つの発がん性物質[ベンジジン、ジエチルニトロサミン(DEN)、3-メチルコラントレン、サフロール、ウレタン及び塩化ビニル]については、若齢期暴露、成体期暴露又は生涯暴露としての反復投与を比較した試験があり、DENについては急性投与試験もあった。DEN、サフロール及びウレタンについては成体期暴露と生涯(すなわち若齢期と成体期を合わせた期間)暴露の比較試験を分析し、

ベンジジン、3-メチルコラントレン、サフロール及び塩化ビニルについては若齢期暴露と成体期暴露の比較試験を分析した。これらの化学物質はいずれも発がん性活性本体への代謝活性化が必要である。暴露単位時間あたりに生じた腫瘍の分析から、各化学物質への若齢期暴露の方が成体期暴露よりも腫瘍誘発作用が高い可能性があることが分かった(表4及び7。図2、突然変異作用機序を介して作用する発がん性物質の若齢期対成体期発がん作用の強さの比の事後分布の非加重幾何平均とその95%信頼区間のグラフ表示)。反復及び生涯暴露の加重幾何平均は10.4であり、急性暴露の加重幾何平均は1.5である。ベンジジン及びサフロールでは顕著な性差が認められ、マウスの雄では生後早期暴露による肝腫瘍の発生が多かったが、雌では肝腫瘍の発生は観察されなかった。急性暴露のデータと反復／生涯暴露のデータの両方とも、個々の非加重幾何平均の95パーセンタイルは10を上回る(図2)。

本分析は、これらの試験の様々な期間に動物が投与された用量は同程度であるという本質的な仮定の上で、用量の代用として暴露期間に着目した。これらの試験では授乳(すなわち離乳前母体投与)、飲料水、食餌又は吸入を介した暴露が行われたことから、異なる年齢時に異なる用量で暴露された可能性があるため、上記仮定は分析の限界となる。しかし、若齢期対成体期暴露の腫瘍発生率比の大きさの範囲は、反復投与試験(0.12～111、加重幾何平均は10.5、42%の比が1を上回る)、生涯投与試験(0.18～79、加重幾何平均は8.7、67%の比が1を上回る)及び急性投与試験(0.01～178、加重幾何平均は1.5、55%の比が1を上回る)で同程度であり(表8)、投与法の違いのみが若齢期における腫瘍発生率の決定的増加要因ではないことが示唆され、不確実性と変動性が残る。これらの比較では組織特異性が異なる様々な化学物質を対象としているため、これらの化学物質の全てが作用する肝臓を標的臓器とすることが有益と考えられる。若齢期対成体期暴露の肝腫瘍発生率比の大きさの範囲は、反復投与試験(0.12～111、加重幾何平均は41.8、86%の比が1を上回る、表4)、生涯投与試験(0.47～79、加重幾何平均は14.9、80%の比が1を上回る、表7)及び急性投与試験(0.1～40、加重幾何平均は8.1、77%の比が1を上回る、表8)で同程度である。したがって反復投与試験により、突然変異作用機序による発がん性物質への若齢期暴露が、同様の投与期間及び用量による成体期暴露と比較して腫瘍発生率増加につながるという概念が支持される。

3.2.1.2. 突然変異作用機序を有する化学物質の急性投与試験

マウス又はラットに投与された変異原性の作用機序を有する8つの発がん性物質[ベンゾ[a]ピレン(BaP)、ジベンゾアントラセン(DBA)、ジェチルニトロサミン(DEN)、ジメチルベンズアントラセン(DMBA)、ジメチルニトロサミン(DMN)、エチルニトロソウレア(ENU)、メチルニトロソウレア(NMU)、及びウレタン(別名カルバミン酸エチル)](表1b)については急性投与試験がある。これらの化合物は、ENU及びNMUを除き、発がん性の活性本体への代謝活性化が必要である。これらの急性投与試験では一般に、生後数週間での単回暴露と若年成体動物の同一又は同程度の暴露とを比較している(表3及び6)。これらの試験の多くは、離乳前期(すなわち、ラット及びマウスでは概ね21日齢)暴露と、通常の慢性試験における動物への投与開始年齢である6週齢前後での暴露の影響を比較している。試験は主に皮下又はip注射により行われたが、これらはEPAによるヒト発がんリスク評価において歴史的に環境暴露と定量的に関連性のある経路とはみなされていない。腫瘍発現における年齢依存的な感受性を比較する目的においては、これらのデータは関連性が高い。経口又はその他の暴露経路と比較して、注射経路では吸収及び代謝に関する動態が異な

るので、通常は親化合物及び代謝産物の薬物動態の時間的経過も異なる。しかし、これらの化合物及び観察される全身的臓器影響については、年齢依存的な傾向は他の暴露経路と同様であると考え、薬物動態学的な理由が幾つかある。これらの化合物は、経口でも注射経路と同程度に良く吸収され、概して代謝活性化を必要とする。注射による暴露試験では、代謝による初回通過効果が一部又は全く認められないため、経口暴露した場合と同じであるか代謝活性化を過小評価する可能性がある。

若齢期暴露では成体期暴露よりも腫瘍発生率が高くなることが多く、感受性は若齢期には178倍まで高くなった(表6の非加重比は0.011~178、加重幾何平均は1.5、55%の比が1を上回る、図2、表8)。腫瘍反応に対する感受性に一般的にみられる年齢依存的な低下の例としては、BaP(肝腫瘍)、DEN(肝腫瘍)、ENU(肝腫瘍及び神経系腫瘍)及びウレタン(肝腫瘍及び肺腫瘍)などがある。1日齢及び15日齢時点では一般にその後の時点に比べて感受性は高く、いくつかの事例ではこれらの若齢期のいずれの時点でも同程度の腫瘍発生率が観察された(例えば、ENUによる腎腫瘍、表6及び8)。

一般に生後早期から春機発動期を経て早期成体期にかけて感受性の程度は低減するが、組織(例えば乳房組織)が発達したり、異物代謝酵素の発達する非常に初期にあたる春機発動期に起因すると思われる例外がある。そのような例外の1つは、5~8週齢のラットにDMBAを投与すると、これよりも週齢の高いラットや低いラットに投与した場合と比較して、乳腺腫瘍の発生率は高いことである(Meranze et al., 1969; Russo et al., 1979)。Meranze et al.(1969)の報告によると、DMBAの単回投与による乳腺腫瘍の発生率は、単回投与を2週齢未満にした場合には8%、5~8週齢でした場合には56%、生後26週齢でした場合には15%であった。したがって、5~8週齢と26週齢で暴露したラットにおける感受性の比は7.1となり、これに対して2週齢と26週齢での暴露した場合の比は0.2であった(表6)。Russo et al.(1979)でも同様の影響が観察された(表3を参照)。この観察は、春機発動期の乳房組織の発達と、これに伴う3~4週齢(Meranze et al., 1969の試験では2週齢以降の時点)での卵巣機能の開始、また乳管成長並びに乳腺枝発生が生じ5週齢までには約2/3が完了することと良く対応しており、Meranze et al.において5~8週齢が感受性の高い期間であったことと一致する(Silberstein, 2001)。これは前述の一般的な傾向とは異なり、若齢期の前期より後期において感受性が高いことを示している。年齢依存的な感受性の減少についての一般的傾向から逸脱する別の例はDENによって誘発される肺腫瘍であるが、生後1日目の暴露による発生率の方が15日目又は42日目の暴露による発生率よりもやや低かった(Vesselinovitch et al., 1975)(表3及び6)。急性試験で観察された様々な組織の若齢期における感受性には大きな差がある(表8)。化学物質により標的組織が異なる点に注意する必要があり、データがある化学物質の数は組織によって異なる。腎臓、白血病、肝臓、リンパ、乳房、神経、細網組織、胸腺リンパ及び子宮/膈などのいくつかの組織の腫瘍については、加重幾何平均比が1を上回る。神経及び乳腺腫瘍など、いくつかの組織の腫瘍については、上述したように、非常に特異的な高感受性期間があるものと思われ、この期間内に暴露が行われた場合には比がずっと高かった。加重平均比が1未満の腫瘍には、前胃、ハーダー腺、卵巣、及び甲状腺の腫瘍がある。肺腫瘍の加重幾何平均は1である。試験の多くでは年齢に関わらず肺腫瘍発生率が非常に高かったため、低用量でのみ若齢期の感受性増加が明らかなRogers(1951)によるウレタンの用量反応データに示されるように、結果の解釈は困難である。多くの試験で年齢に関わらず肺腫瘍の高い発生率がみられていることが、急性及び反復投与試験における加重幾何平均の差の一因となっている。

全体として、急性投与試験のデータは、突然変異作用機序を有する発がん性化学物質をほぼ同じ用量でほぼ同じ長さの投与期間で暴露した場合、成体期に比べて若齢期における暴露の方が腫瘍発生率が高いことを示している。これらの試験では一般に、いずれの年齢の動物に対しても同じ用量と同じ投与期間が用いられるため、反復投与試験で議論されるような種類の問題はない。一方で急性投与試験のデータには限界があり、発がん作用の強さの定量的な補正にそれらのデータを含むべきでない。第一に、前の段落で述べた通り、全用量及び全年齢でほぼ100%の反応が観察される多数の肺腫瘍の試験は、生物学的理由でなく試験計画に基づく理由から、平均比を1に向けて有意に偏らせる。第二に、発がん作用の強さの推定値は通常、慢性暴露から算出される。したがってそれらに対するすべての補正は、可能なら同様の暴露から行われるべきである。第三に、EPAが関心を持っている暴露の大半は急性暴露でなく反復又は慢性暴露である。最後に、急性試験の多くではip暴露が用いられたが、これは環境化学物質に対する通常の暴露経路ではない。したがって、反復試験及び生涯試験の方が本分析の目的上適切である。

3.2.2 変異誘発性以外の作用機序を有する発がん性物質

突然変異作用機序では作用しない6つの化学物質、[アミトロール、ジクロロジフェニルトリクロロエタン (DDT)、ディルドリン、エチレンチオウレア (ETU)、ジフェニルヒダントイン (DPH)、ポリ臭化ビフェニル (PBB)]については、1つの同じプロトコルで生後早期と慢性成体暴露を行い同一部位に観察される腫瘍を比較した試験がある(表5)。これらの化学物質の作用機序は、必ずしも明確でないが、複数の異なる機序により腫瘍を引き起こす。例えば、ETUは甲状腺ホルモンを攪乱して甲状腺腫瘍を引き起こし、一部のPBB類はアリール炭化水素(Ah)受容体を介して作用し、その他は肝臓の酵素や腫瘍のフェノバルビタール様の多面的な誘導物質である。これらのうち3化合物(アミトロール、DDT、ディルドリン)については、マウスにおける肝臓の腫瘍のみが評価され、他の3化合物(ETU、DPH、PBB)についてはマウス及びラットにおける多数の組織が評価された。これらの試験では一般に、周産期又は成体期のみに暴露した群に加えて、周産期と成体期を合わせた期間に暴露した群が設けられていた。これらの薬物については、周産期における急性投与による発がん試験はなかったことを述べておく必要がある。そのようなプロトコルでは一般に、突然変異作用や強いエストロゲン作用(例えばDES)以外の作用機序を介する作用はほとんど検出することができないと考えられるためである。

アミトロール、DDT及びディルドリンの試験では動物の肝腫瘍のみを評価しているが、5つの化学物質(アミトロール、DDT、ディルドリン、PBB及びDPH)では若齢期又は成体期における暴露、あるいは両者を合わせた期間における暴露で同じ腫瘍が観察された。ETUでは、周産期のみの暴露ではマウスやラットに腫瘍は観察されなかった(雄ラットの甲状腺腫瘍の統計的に有意でない僅かな増加を除く)が、成体ラットには甲状腺腫瘍が、成体マウスには甲状腺腫瘍、肝腫瘍及び下垂体腫瘍が観察された。暴露時間あたりの腫瘍発生率の分析では、若齢期における感受性が示された。若齢期暴露対成体期暴露の腫瘍発生率の比の大きさの範囲は、反復投与試験(0.06~13.3、加重幾何平均は2.2、27%の比が1を上回る、表5及び8)と生涯投与試験(0.15~36、加重幾何平均は3.4、21%の比が1を上回る、表7及び8)で同程度である。これらの範囲及び平均は、突然変異作用機序を有する化学物質のものと同程度であるが、平均及び最大値はやや低い。

ここでも肝腫瘍がこれらの化学物質に共通している。若齢期暴露対成体期暴露の肝腫瘍発生率比の大きさの範囲も、反復投与試験(0.06~13.3、加重幾何平均は2.6、43%の比が1を上回る、表5及び8)と生涯投与試験(0.15~36、加重幾何平均は5.8、33%の比が1を上回る、表7及び8)で同程度である。

結果の解釈を複雑にする大きな要因は、DDT及びディルドリンの場合を除き、これらの試験では母親への混餌投与が最初に行われたことにより児動物への用量が増加又は減少した可能性があることである。妊娠及び授乳期間中の母体への投与のため、児動物に対し若齢期及び成体期の異なる期間にどの程度同じ用量が投与されたかが、特にDPH、ETU及びPBBでは不確実である。若齢期の動物に対する経口強制投与用量は、DDT及びディルドリンの試験における標準推定摂餌量に基づいて成体期の動物を用いた混餌投与試験における平均一日用量に近くなるように選択されたが、アミトロール試験では出産後の母親に対して混餌投与が行われたため、児動物が授乳を介して暴露された。加えて、DDT、ディルドリン及び一部のPBB類はほとんどの化学物質よりも体内で分解されにくく、少量の投与でもその後長期間にわたって暴露されることになる。したがって、これらの試験は、突然変異作用以外の様々な発がん作用機序をもつ化学物質への暴露に対する感受性は若齢期においてより高い可能性があるという証拠を提供する。しかし、甲状腺を攪乱して作用するエチレンチオウレアの試験からは、それが全ての作用機序に当てはまるわけではないと言える。

3.2.3 電離放射線

前述のように、UNSCEAR、Annex I(2000)には、広範囲の意図的(多くは、診断又は治療目的の医療行為)並びに偶発的な放射線暴露から得られた情報が含まれる。ここでは、日本人原爆被曝者から得られた情報(UNSCEAR Annex IでLife Span Studyと称される)のみを示す。原爆生存者には放射線被曝に関連したがんとして食道、胃、結腸、肝臓、肺、骨とその結合組織、皮膚、乳房、尿道のがんや白血病がみられ、これらによる死亡率は統計学的に有意に高いことが明らかにされている。表9及び10は、UNSCEAR、Annex Iの表から引用したものである。過剰相対リスク(ERR)は、被曝していない群に対するがん発症率の増加分であり、ERRが1であれば、がん発症率は2倍であることを意味する。年齢幅を狭くとるとそれぞれの部位におけるがんの発症例数は少なくなるため、被曝時の年齢分類は20歳未満と20歳超の2つのみとし、種々の固形がんと白血病のERRを示した。甲状腺腫瘍は発症例数が多いことから、表10のようにさらに細かく区分できた。発がんリスクはほとんどの部位で高齢者より若齢者の方が高い。

U.S. EPA(1994)報告書は、原爆生存者に関する調査研究(ABSS; Atomic Bomb Survivor Study)並びにいくつかの医療被曝事例のデータを用いて米国民における低LET(linear energy transfer, 線エネルギー付与)放射線被曝による発がんリスクを評価するための方法論を提示している。同報告書は、測定された線量における年齢や性別に関する依存性、放射能によるリスク及び放射線以外の競合する死因並びに集団全体におけるリスクの移行を考慮したいくつかのモデルを用いて死亡リスク係数を算出した。リスク予測は、より新しい人口動態統計を用いて更新され、不確実性分析も含めて報告されている(U.S. EPA, 1999)。これらの係数の算出法の詳細の入手先アドレス:

http://www.epa.gov/radiation/docs/rad_risk.pdf

表11には、様々なモデルをABSSデータに適用して算出した年齢別リスク係数を示した。表中のほとんどの部位のがんのリスク係数は、若齢の群ほど高いが、肝臓、骨、皮膚及び腎臓のリスク係数には年齢依存性はなく、食道がんの係数のみは年齢とともに高かった。リスク係数は、一般に女性で高いことも注目に値する。UNSCEAR(2000) Annexの情報と同様に、ほとんどの部位において高齢者よりも若齢者においてリスクは高い。しかし、2つの表を比較すると、一部の部位におけるリスクは、被曝時年齢の関数として逆転しているように見える。このみかけの逆転には、一部の年齢層の疫学データのサンプリングにみられる大きい変動性が関与している可能性があるが、リスクモデルの選択や関連するパラメータの選択もその要因である。

4. 考察

本分析の課題は、成人又は性成熟した実験動物でしか発がん性の証拠が得られてない化学物質への小児期暴露のリスク評価を行うべきか、また行う場合にはどのように行うかについての科学的な方針の決定に、発がん性物質への生後早期及び若齢期における暴露についての既存の限られた科学的データベースを情報源としていかに用いるかであった。データベースは全体として(特に成人産業医学的疫学調査又は動物における慢性試験で検討されてきた化学物質の数と比較して)大きさが限られている。ヒトのデータの大部分は、電離放射線又はDESへの暴露に関するものである(Anderson et al., 2000)。50以上の数の化学物質が動物において周産期暴露により(成体期における暴露はなし)がんを引き起こすことが示されているが、異なる年齢層の比較試験は一部の化学物質でしか行われていない。比較試験には18の化学物質が用いられたが、うち12の化学物質は突然変異作用機序で作用するものであり、6つの化学物質については反復又は生涯暴露によるデータが得られている。同様のデータの他の分析でも同様の結果が得られている(Hattis et al. 2005)が、データの他の側面、例えば性差などに着目している。

U.S. EPAが行った分析について既に公表されているものや内部資料では、標準的な動物試験のプロトコルで通常は、周産期暴露が行われていれば発がん性物質と特定されたと考えられる化学物質が見逃されることはない結論している(McConnell, 1992; Miller et al., 2002; U.S. EPA, 1996)。動物を用いる慢性試験で周産期暴露を行うと、複雑さやコストが増すことから、実際に行われたこうした試験の数は限られている。しかし、これらの試験が本分析で利用可能なデータベースを構成する主なものである。周産期暴露を実施した慢性の動物試験の他には、様々な年齢における急性投与試験があり、また直接比較可能な成体期暴露試験を伴わない周産期暴露試験が多数ある。

科学的情報に基づいた方針を立てる上では、その他に2つの情報が役立つ。理論的解析とストップ試験(stop studies)の分析である。¹²理論的解析からは、感受性における差は作用機序(すなわち、化学物質が発がんプロセスのどの段階で作用していたか)に一部依存していることが示唆され、また暴露量が時間に依存する場合には、全生涯期間にわたって一日平均暴露量を用いると発がんリスクを過小又は過大に評価する可能性があることが示唆されている(Goddard and Krewski, 1995; Murdoch et al., 1992)。ラットにおいて高齢依存的みられるペルオキシゾーム増殖因子による好塩基性細胞巢のプロモーション作用は、これらの理論的解析と一致する具体例となると思われる(Cattley et al., 1991; Kraupp-Grasl et al., 1991)。米国毒性学プログラム(National Toxicological Program)で実施されたストップ試験では、標準の離乳後年齢で暴露を開始したが、様々な月数経過後に暴露を停止した。他の動物群に対しては、丸2年間暴露を行い、暴露期間に関わらず2年経過後に全動物の腫瘍を評価した(Halmes et al., 2000)。これと関連したデータは塩化ビニルによるストップ試験からも得られている(Drew et al., 1983)。Halmesら(2000)による分析では、11個のうち6個の化学物質と半数の部位の腫瘍については、濃度と時間の積(すなわちC×T)が一定であれば、発がんリスクが等しいという仮定は誤りであり、暴露終了時よりも開始時の方がリスクは大きいことから、この仮定では、通常、リスクを過小評価することになることが示された。このようにリスクが暴露期間と暴露強度の両方に依存することは、明らかに変異原性の強さとは相関しない。これらのストップ試験はいずれも動

¹² ストップ試験とは、暴露を所定期間後に停止する試験である。

物の若齢期に暴露を行った点に注意する必要がある(これらとは対照的に、高齢期に注目した発がん性試験の数は限られている。例、Drew et al., 1983)が、発生した腫瘍における違いにこれらの若齢期における感受性が高いことやがん発症までの期間が長いことがどの程度寄与しているかは評価できない。これらのストップ試験ではまた、2年間暴露で用いられた最高用量のみでなく、それよりも高い用量も用いられている。この後者の要因は2つの化学物質に明らかに有意な影響を与え、低用量では観察されない腫瘍が高用量では認められた。これらの結果から、薬物動態やその他の暴露用量率に依存した要因により、高用量での暴露と低用量での暴露とではその作用が異なる可能性が示唆される。これらの試験は、小児期の早期暴露についての直接的情報は提供しないが、特に若齢期における暴露が関与する場合、生涯期間に対し暴露量を平均するという一般的な発がんリスク評価の手法についての1つの見通しを示すものである。したがって、小児期における短期暴露によるリスクを推定するための代替的方法を考慮しなければならない。

ヒトの異なる年齢における発がんリスクに対する感受性に関する情報は、電離放射線によるものが得られている。異なる年齢における変異原性物質による発がん性については、動物試験で得られている。電離放射線と変異原性物質とではそれらによる発がんプロセスは同じではないが、どちらのプロセスでもDNAに対する直接的損傷が重要なステップである。いずれの場合にも、恐らくは若齢期における高い感受性と発がんまでの観察期間の長さとは何らかの形で組み合わせあって、若齢期暴露の影響が高齢期暴露の影響より大きくなりうる。表9及び10に示すように、原爆生存者では腫瘍部位により異なる年齢依存性が認められたが、放射線関連の腫瘍発生総数は暴露時年齢に伴って全体的に緩やかに減少した。しかし、上述のように一部の部位では2つの表の間で明らかな差がある。サンプリングやモデル化の違いに加えて、表9の過剰リスク値は日本人のベースラインに基づくものであり、表10の係数はUNSCEARが日本人母集団から米国人母集団へとリスクを移したものである。しかしながら、放射線関連の腫瘍発生総数は被曝時年齢が高くなるとともに全体的に緩やかな減少を示すことは明らかである。

げっ歯動物における突然変異作用機序を有する化学物質の試験からも、暴露時年齢に伴う発がんリスクの全体的な減少が同様に裏付けられ、腫瘍部位ごとの違いも同様に見られる。一般に、マウス及びラットでは生後最も早い時期の2週又は3週齢で感受性は最も高いことは明らかであるが、一部の種類の腫瘍については春機発動期(ラットでは5〜7週齢で、マウスでは4〜6週齢で始まる)においても感受性のある程度の増加はみられる。

急性投与試験では年齢の異なる動物を用いて発がん性が証明されているが、それらの試験はいずれも突然変異作用機序を有する化学物質を対象としたものである(表4及び6)。これらの試験では、年齢は異なっても暴露用量が一定であるため、感受性が異なる期間が最も鮮明になる。反復投与試験にも、周産期における発がんを評価するための情報量が最も多い試験がいくつかあり、特に塩化ビニルとDENの試験はそのような試験である(表2及び4)。Maltoniらによる塩化ビニル試験(Maltoni et al., 1984)は、若齢期を含めた様々な時期において様々な濃度でこの化合物への暴露を実施した一連の大規模試験の一部である。Peto et al.(1984)によるDEN試験では独特の慢性試験計画が用いられ、ラットを群分けし、飲水投与による種々の濃度のDEN暴露を3週齢、6週齢又は20週齢から開始した。このデザインからは、ほぼ生涯にわたる暴露の中でも若齢期暴露期間の感受性に関する情報が得られる。

今回の分析の範囲外ではあるが、DNAに損傷を与える物質が若齢期に大きく影響することを示唆する概念的な生物学的論拠がある。成体期では複製が非常に遅い臓器でも、成長時には細胞複製が盛んであることから、変異原性物質によるDNAの損傷が修復される前に細胞分裂が生じる可能性が高くなる。複製増加によりイニシエートされた細胞の分裂も増加し、特定用量あたりのイニシエートされた細胞数が増加する可能性がある。こうした細胞複製の期間は、組織によって異なるものと考えられる。例えば、DMBAはラットにおいて乳腺腫瘍を発生するが、そのイニシエーションには乳腺組織の発達過程にある6～8週齢の時期の方が、これよりも早い時期や遅い時期に比べて明らかに有効である(Meranze et al., 1969)。腫瘍のプロモーション過程はプロモーション期間に強く依存するが、イニシエーションは比較的短期間で起こる(例えば、単回投与による動物試験、ヒト放射線暴露など)。ほとんどの腫瘍は腫瘍の形になるまでには長い時間がかかるので、若齢期よりも後に受けた暴露に比べて若齢期に生じた損傷の方が死亡する前に腫瘍がみられる可能性は高い。これらの観察結果の一部は突然変異作用機序以外の作用機序による場合にもみられることもあるが、いずれの観察結果も(腫瘍部位間で多少違いはあるが)突然変異作用機序による場合の感受性は(若齢期よりも後の時期と比較して)若齢期が高いことに関連している可能性があるものと考えられる。

年齢時期における感受性に関する情報は、DNAとの直接的な相互作用以外の作用機序によりがんを引き起こす化学物質についてはさらに多様であり、成体期暴露と比べて周産期暴露による腫瘍発生率が高いもの(例、ポリ臭化ビフェニルによる肝腫瘍)、周産期暴露による腫瘍の発生がみられないもの(例、エチレンチオウレアによる甲状腺腫瘍)、周産期と成体期暴露の組み合わせ効果がみられないもの(例、ラット及び雌マウスにおけるDPHによる肝腫瘍)、また周産期と成体期の暴露とでは異なる腫瘍がみられるもの(例、DES、アスコルビン酸塩)がある。こうした多様性は、これらの化学物質の作用機序によるものと、暴露時年齢における薬物動態の違いに基づく暴露量の差によるものと考えられる。いくつかの変異原性物質の単回投与試験では、種々の年齢時期における投与をきちんと管理して行くと腫瘍反応に明らかに有意差がみられるが、これらの単回投与試験と直接比較可能な試験の評価は行わなかった。

ポリ臭化ビフェニル、アミトロール、DDT、ディルドリン及びジフェニルヒダントインの試験で知見が得られている。これらの試験では、ポリ臭化ビフェニルでのみ統計学的に有意であったが、マウスにおける周産期暴露による腫瘍発生率の増加が見られる。(雄ラットにおけるポリ臭化ビフェニルによる増加も統計学的に有意ではなかった。)ジフェニルヒダントインとポリ臭化ビフェニルの試験では、周産期と成体期暴露の組み合わせでは、必ずしもいずれの性でも、またいずれの種(ラットとマウス)でもというわけではないが、統計学的に有意な増加が全般的にみられた。

例えばタモキシフェン及びDESなど、突然変異作用機序以外の機序で作用する化学物質に対する若齢期暴露では、成体期暴露と比較して、発生する腫瘍の種類が異なることを証明した重要な試験がある(Carthew et al., 2000; Carthew et al., 1996, Gass et al., 1964; Newbold et al., 1990, 1997, 1998)。またアトラジン(Fenton and Davis, 2002)、DES及びヒ素(Waalkes et al., 2003)の胎内(*in utero*)暴露試験からは、化学物質への若齢期暴露により内分泌器官及び生殖器官の感受性が変化する可能性が示される。これらのうちの3化合物(DES、ゲニステイン及びタモキシフェン)は、エストロゲン受容体に結合する。

米国毒性学プログラム(National Toxicology Program)が現在行っているエチニルエストラジオール、ノニルフェノール及びゲニステインの試験も、エストロゲンのデータベースに加えられる(Laurenzana et al., 2002; Newbold et al., 2001)。これらの試験では、胎内(*in utero*)暴露、授乳期暴露及び食餌を介して成体期暴露された子孫におけるがん発生率を評価する。ゲニステインの試験では、子宮腫瘍の発生は若齢期暴露に依存することが分かった(Newbold et al., 2001)。エストロゲンの別の最近の試験では、8週齢と12週齢で暴露されたマウスは4週齢又は18週齢で暴露されたマウスと比較して乳腺腫瘍発生までの期間は短く、暴露に対する感受性が高いのは8～12週齢であることが示された(Yang, 2003)。このように、エストロゲン受容体を介して作用する化合物やその他の内分泌を攪乱する機序により作用する化合物への小児期暴露とがんの問題を検討するためのデータベースが活発に蓄積されている。

若齢期対成体期の暴露による発がん作用の強さの比をどのくらいの精度で推定できるかは、用いられた実験デザインに大きく依存する。生涯暴露デザインは、他のタイプのデザインに比べて若齢期における感受性の増加を識別しにくい。2つの異なる実験デザインを考える。1つ目の「生涯暴露」デザインでは、1つの動物群では若齢期から暴露を開始し、その後成体期を通して暴露を続ける。もう1つの群では成体期のみ暴露し、これらの2つの群における腫瘍発生率を比較することで、若齢期:成体期の比が得られる。2つ目の「反復暴露」デザインでは、1つの動物群では若齢期のみ暴露した後、成体期を通して腫瘍発生率を評価し、もう1つの動物群では、成体期のみ暴露する。若齢期:成体期比を推定する上で、生涯暴露デザインは特に低感度であることがわかる。

以下の例でこの問題の大きさを示す。1日当たりの化学物質の暴露のリスクは成体期に対して若齢期で10倍高く、成体期に特定用量レベルで暴露された動物に少なくとも1つの腫瘍が発生するリスクは60%高く、対照動物の1%は腫瘍を有するとする。成体期暴露期間は94週間、若齢期暴露期間は4週間であるとする。このように仮定すると、生涯暴露デザインでは若齢期にも暴露される動物群の暴露期間は合計98週間(若齢期4週間及び成体期94週間)となるが、成体期のみ暴露される動物群の暴露期間は94週間となる。反復暴露デザインでは、若齢期に暴露される動物群の暴露期間は4週間にとどまり、成体の暴露期間は生涯型デザインと同様に94週間となる。各群とも50例の動物で開始するものとする。以上の仮定の下では、セクション2.3の式(1)及び(2)を用いると、2つのデザインを用いた場合の3つの処置群(対照群、若齢期暴露群、成体期暴露群)において腫瘍を発症すると予想される動物の数は下表のようになる。

	<u>対照</u>	<u>腫瘍動物数</u>	
		<u>若齢期暴露</u>	<u>成体期暴露</u>
生涯暴露	1	36	30
反復暴露	1	16	30

「生涯暴露」デザインによる若齢期暴露群における腫瘍動物数は成体期暴露群より6例多いのみであるが、「反復暴露」デザインによる若齢期暴露群の腫瘍動物数は16例であることに注目されたい。生涯暴露デザインのデータは、若齢期には腫瘍が発生しないという仮説と一致する。36/50と30/50という比における差は、統計学的に有意でないためである。換言すれば、生涯暴露デザインのデータは、実際には若齢期暴露

によるリスクは10倍高いにも関わらず、若齢期におけるリスクは全くないという仮説と統計学的に一致する。2つの異なる試験計画による結果の違いはワンヒットモデルに起因する。すなわち、このモデルでは、暴露が行われた週が後になればなるほどその長期暴露による腫瘍動物総数への寄与は少なくなる。なお、ワンヒットモデルが誤りであったとしても、慢性暴露を若齢期を含めた生涯暴露とした場合には、成体期のみの暴露と比較しておそらくは統計学的に有意な増加はみられないことを指摘しておきたい。

成体期暴露に対する若齢期暴露の作用の相対的な強さの適切な指標は、2つの時期における暴露により腫瘍発生率が等しくなる用量の比である。しかし、本報告書で用いたデータセットの大半は非対照群の用量は1つしかなく、上記用量比を推定する上で必要となる広範な用量-反応関係の数理モデル化が不可能であった。しかし本報告書では、突然変異作用機序が確立された化学物質で、リスク評価で考慮される低用量範囲では線形で閾値なしの用量反応関数が仮定されるものを主に考慮した。線形の用量-反応関数においては、同用量によって生じる相対的な反応を分析することにより、腫瘍発生率が等しくなる用量の比と同じ値が得られる。

ワンヒット用量-反応式では、若齢期又は成体期における暴露の用量と期間の長さが同じ場合の腫瘍を発症する確率は、用量 x につき、次のようになる。

$$P_a = 1 - (1 - P_0)e^{-m_a x}$$

$$P_j = 1 - (1 - P_0)e^{-m_j x}$$

成体期又は若齢期の暴露後に所定の腫瘍発生率をもたらす用量 D_a 及び D_j は、式 1 から、次のようになる。

$$D_a = \frac{-\ln\left(\frac{1 - P_c}{1 - P_0}\right)}{m_a}$$

$$D_j = \frac{-\ln\left(\frac{1 - P_c}{1 - P_0}\right)}{m_j}$$

したがって、 $D_a / D_j = m_j / m_a$ となり、この比は本報告書で計算している比となる。

まとめると、本分析は、突然変異作用機序により作用する化学物質への暴露の結果としての腫瘍発現の

感受性は、暴露が若齢期に行われた方がその後の年齢期に行われるよりも高くなりうるという結論を支持する。したがって、本補足ガイダンス(Supplemental Guidance)は、突然変異作用機序を介して発がん性を示す化学物質については、若齢期暴露に関するデータがその物質では得られていない場合はフォルトアプローチを採用すること推奨する。このアプローチでは、慢性試験からの推定値(すなわち発がんスロープファクター)を若齢期における暴露に基づく特有のリスクの程度を考慮して適切な修正を加えて用いる。突然変異作用機序以外の機序で作用する化学物質、例えばホルモン系を介して発がん性を示す物質等については、既存データは、小児期暴露の発がんリスクの推定には別のアプローチを策定することの必要性を示唆している。これは、ホルモン系を介して作用を示す化学物質による腫瘍の場合は、比較的稀に観察されることではあるが、若齢期暴露と成人期暴露とでは、腫瘍発生部位が異なることがあるために特に問題となる。このようなアプローチの策定には、追加調査及び若齢期暴露を考慮した新たな毒性試験プロトコルの策定も含め、裏付けとなる幅広い科学的根拠を得るための追加研究が必要となる。

現在のデータからは、例えば胎内暴露や小児期暴露により小児がんリスクの増加など、リスク評価すべきいくつかの問題についても分析できない。小児がんにおける環境暴露の役割を評価することは困難であるが、疫学試験やヒト小児がんに似たがんを発現するように遺伝的に設計した動物を用いる実験的な試験などの追加研究が考えられる。実験的な試験で種々の年齢時期における暴露用量やげっ歯類の児動物に対する暴露用量を厳密に定量化することは、小児期における感受性の高まりを評価するために有用である。薬物動態の数理モデル化により内部用量をより正確に把握することが可能となり、その結果、感受性の増加の大きさもより正確に把握することができるものと考えられる。

5. 若齢期暴露による発がんリスクを評価するためのガイダンス

U.S. EPA発がんリスク評価に関するガイドライン(U.S. EPA, 2004)のアプローチ及び勧告に従い、一切のがん感受性の評価は既存情報の批判的分析から開始する。図3は、評価プロセスにおけるステップ案を示す。若齢期における暴露とその後の時期における同等の暴露とを比較した場合、発がん感受性が増加する可能性については、一般に評価ごとに明確な検討を要する。

EPAは、発がんリスクの定量的推定値を算出する際に、暴露量及び毒性/発がん性の強さの両方について年齢別の値があり、それらが妥当なものであれば、これらの値を積算することを推奨する。子供は一般に成人とは身体の大きさ、生理及び行動の違うことから、子供と成人とでは暴露量が異なるものと考えられる(子供で高い場合も、低い場合もありうる)。例えば、体重あたりで比べると、一般に子供は成人よりも食べる量も飲む量も多いと考えられる。また手を口に入れる、グラウンドで遊ぶといった子供では普通の行動から、大人が受けることのない汚染物質への暴露を受ける可能性がある。さらに、食物、水又は大気中に含まれる薬物への暴露が同じ濃度で起こった場合でも、子供と大人では摂取量、代謝、吸収速度などに差があることから、体内で起こる内部暴露量は異なる可能性がある(子供で高い場合も、低い場合もありうる)。子供が工場などの職場環境で使われる化学品などに暴露される可能性が大人より低く、また大人より限られたものしか食べないことが多い。リスク評価に際しては、評価に値するデータがあるなら、小児期の暴露及び成人期の暴露を含めて、全年齢時期につき測定され、モデル化された暴露量のデータを含めることが重要である。EPAでは、小児特異的暴露要因に関するハンドブック(Child-Specific Exposure Factors Handbook, U.S. EPA, 2002a)などの小児期暴露における違いを評価するためのより良いツールの開発、またヒトにおける暴露用量に関する確率論的シミュレーション(Stochastic Human Exposure and Dose Simulation; SHEDSと略)やヒトの活動に関する統合データベース(Consolidated Human Activity Database; CHADと略)(McCurdy et al., 2000; Zartarian et al., 2000)などのモデルの開発を続けている。

作用機序に関する研究は、子供と大人の定量的差についてのデータ源となりうる(図3、囲み1)。当該薬物による若齢期及び成体期暴露における作用機序を立証するのに十分な既存情報がある場合は、その作用機序による早期暴露で引き起こされるであろう結果を用いて、小児期暴露によるリスクを個別に推定することができる。関連した適切な情報は、薬物に特異的な研究や特定の作用機序についての全般的な特性に関するその他の研究の双方から得られる。小児期暴露を含む推定暴露量のリスク推定値の部分算出する際には、子供と大人にみられる定量的な差を示す全てのデータを考慮する。例としては、子供では発がん性物質への内部暴露量が異なる可能性や、がんに至るまでの重要な前段階が変化する可能性が挙げられる(がんリスク評価に関するガイドライン(Guidelines for Cancer Risk Assessment)のセクション2.4.3.4を参照)。

作用機序が明らかでない場合(図3、囲み2)に採られる考え方は、低用量への直線外挿であり、リスクの推定値をさら補正することなく、生涯平均一日暴露量に基づくようにすることである。現時点では、一般的な補正をすることは推奨しない。この考え方は、に米国EPAで過去に実践してきたことと整合性があり、その実践は長年にわたって良い評価を得てきた。その結果、用量反応曲線がどのような形なのかについての情報が

ない場合のデフォルトとして直線外挿法を用いることにより、信憑性のある上限リスク推定値が得られるものと考えられる。

突然変異作用以外の作用機序であることが明らかな場合には、その用量反応曲線が非線形(図3、囲み3)であっても、線形(図3、囲み4)であっても、現時点では、一般的な補正をすることは推奨しない。(前述の)既存の試験からは、若齢期暴露により発がんリスクが高くなることも、低くなることもあることが示されているが、現在得られている情報や分析結果現時点で一般的補正值を決定するには不十分である。他の作用機序についての理解が進めば、この情報には子供と大人にみられる定量的な差に関するデータも得られる可能性がある。そのようなデータが得られれば、その定量的な差の分析を用いて小児期暴露によるリスクの推定値を補正することができる可能性がある。EPAでは、十分なデータが得られ、その分析が行われるようになれば、本補足ガイダンスを突然変異作用以外の作用機序にも拡張する予定である。

データにより突然変異作用機序が示される場合¹³には、(上述の)既存の試験は、同量の成人期暴露と比較して、若齢期暴露による発がんリスクは高いことを示している。しかしながら、突然変異作用機序を有する化学物質であっても、当該化学物質の作用機序に関するデータ(例えば、トキシコキネティクス又はトキシコダイナミクスの情報)から、若齢期暴露によって発がんリスクは高くない可能性が示唆されることがある。年齢依存的な補正因子を適用する前に、そのようなデータを検討しなければならない。

当該化学物質について、小児期暴露の影響に関する疫学調査や若齢期暴露が行われた動物試験に関する既存情報がある場合には(図3、囲み5)、これらの試験を分析して、若齢期暴露による作用の強さにおける差についてのあらゆる可能性に特異的に対応したリスク推定値(すなわち発がん傾斜因子)を導き出す。この1例としては、塩化ビニルのIRIS評価がある(U.S. EPA, 2000b; c)。

検討対象とした化学物質に関する若齢期試験がない場合には(図3、囲み6)、開始点から低用量への外挿に直線外挿法が用いられる(U.S. EPA[2005]のがんガイドラインのセクション3.3.1を参照)。この方法を用いることは、変異原性物質による発がんでは低用量で直線的な用量反応がみられることを示す作用機序データに基づくものである。得られたリスク推定値を小児期暴露に関して明確に補正する。生涯にわたり配分された一日平均暴露量に基づくリスク推定値には若齢期暴露により発がんリスクが高くなる可能性が考慮されないため、このアプローチが採用される。

以下に記載する補正は、若齢期暴露がその後の発がんに大きく寄与する可能性を反映する。10倍補正

¹³ 突然変異作用機序により作用する化学物質を特定するには、遺伝的指標、代謝プロフィール、生理化学的性質及び構造・活性分析の試験結果についてそれらの知見に重み付けして評価することが必要である(Waters et al., 1999)。データは確立されたプロトコルを用いて生成される(Cimino, 2001; OECD, 1998; U.S. EPA, 2002b)が、ゲノミクスに基づくものなどの新しい方法や技術により突然変異作用機序に関する有用なデータや洞察が得られると考えられる。突然変異作用機序により作用する発がん性物質は、一般にDNAと相互作用し、DNA付加物を生成したり、DNAを切断したりして作用する。突然変異作用機序を有する発がん性物質は、異なる遺伝的指標、特に遺伝子突然変異及び構造的染色体異常についての複数の試験系で、また *in vitro* 試験により一般に裏付けられた *in vivo* 試験において、陽性結果を示すことが多い。この作用機序については、EPAのがんガイドライン、セクション2.3.5にさらに詳しく取り上げられている(U.S. EPA, 2005)。

は、反復投与試験における若齢期又は成体期暴露による腫瘍発生率の加重幾何学平均の比の近似である（表8を参照）。この補正は、子供と成人のトキシコキネティクス及びトキシコダイナミクスの差が最大である生後最初の2年間に適用される（Ginsberg et al., 2002; Renwick, 1998）。のトキシコキネティクスにおける成人との差は、出生時に最大であるが、およそ6ヶ月～1年で解消する。その一方で高い成長率はもっと長い期間継続する。3倍補正は、2歳過ぎから16歳未満まで適用される中間レベルの補正である。この年齢上限は、NHANESデータ（Hattis et al., 2005）に示されている思春期の急速な発達変化の期間及び身長増加が終了した後の青年期半ばである。動物試験開始時のマウスやラットの日齢（すなわち、60日齢）は、ヒトでは10.6～15.1歳に相当するとされた（Hattis et al., 2005）。2～16歳未満に年齢範囲を特定した場合の用量反応補正因子を計算するためのデータはないため、EPAでは3倍補正としたが、これは、生後最初の2年間の暴露についての補正を10倍とし、成体暴露については補正なし（すなわち1倍）としたため、対数スケール上で1と10の差が約半分（ $10^{1/2}$ ）となる中間点が3であるためである。EPAでは、寿命の終末期における暴露による生涯発がんリスクへの影響にほとんどないことも認識しているが、現時点では、この「無駄用量」効果を補正するための適切なデータはない。同様に、ほとんどの試験では1つの潜伏期間のみ検討対象しているため、観察された腫瘍の潜伏期に対する若齢期暴露の潜在的影響は評価できなかった。潜伏期への影響についてのデータの不足により、実施可能な分析の種類も限られ、例えば、多段階モデルやクローン性増殖モデル等のより複雑な用量反応関数は評価できなかった。このように、若齢期暴露による潜伏期に対する潜在的影響は評価されなかった。最後に、評価したデータの加重幾何学平均から補正因子が得られるため、これらの補正により、突然変異作用機序を有する化学物質の若齢期暴露による発がん作用の強さは過大評価されたり過小評価されたりする。表中のデータからも、比は一部では1未満であるが、他方では10を上回っていることが分かる。このため、本補足ガイダンスでは、その化学物質に関して既存データがある場合には、ここで示したデフォルト補正因子よりもそれらのデータを優先して使用すべきであることを強調する。

以下の補正は、若齢期暴露による発がんリスクの方がその後の同じ長さの暴露によるリスクよりも一般に高いと結論した先の分析結果を反映する実際的アプローチである。

2歳以前（すなわち、生後初日から子供の2回目の誕生日までの2年間）の暴露については、10倍補正。

2～16歳未満（すなわち、子供の2回目の誕生日から16回目の誕生日までの14年間）の暴露については、3倍補正。

16歳になった後の暴露は、補正なし。

思春期における生理学的変化を経ている9～15歳の年齢層等の他の年齢層グループでは、明らかに作用機序によっては一部の発がん性物質に対する感受性に影響を及ぼす可能性のある生物学的過程の変化が起こりえる。本補足ガイダンスは、突然変異作用機序を有する発がん性物質に焦点を当てている。EPAの関心は、いかなる作用機序による発がんに対しても、感受性が特に高い、あるいはその逆に不応である可能性のある年齢時期があるのであれば、それを特定することであり、EPAのがんガイドライン（U.S. EPA, 2005）の作用機序フレームワークは、そのような年齢時期を推定するための適切な仕組みであると考えてい

る。感受性が高い可能性のある年齢時期に関するEPAによる分析は、一般に、以下の三つの要素に依存する。(1)発がんの作用機序の確立すること (2)その作用機序において、年齢時期による影響を受ける可能性が高い主な生物学的及び毒物学的な現象についての知識利用すること (3)対象年齢時期にその作用機序により作用する化学物質の影響の分析を可能にするデータの利用可能にすることや作成すること。したがって、突然変異作用機序について提示されているものとは著しく異なる可能性はあるが、リスクに差があると判断される様々な年齢層を、評価する作用機序ごとにその他の作用機序とは別に評価することが求められる。その作用機序によって作用することが十分に確立されたものに関するデータを含めて、若齢期に発がん性物質への暴露に対する感受性の低減又は上昇をもたらすと考えられるトキシコネティクス又はトキシコダイナミクスにおける年齢時期による差に焦点をあてた評価が可能なデータが得られている場合には、EPAがんガイドライン(U.S. EPA, 2005)に一般的に記載されるように、それらのデータを本補足ガイダンスに記載のデフォルト処理に優先して用いなければならない。

突然変異作用機序により作用する発がん性物質への若齢期暴露による発がんリスクを推定する際には、傾斜因子の10倍又は3倍補正は年齢別推定暴露量と組み合わせるものである。これらの補正を年齢別推定暴露量と組み合わせる発がんリスクが評価されることを強調することが重要である。例えば、寿命を70年とした場合、子供への暴露が無視できることを示すデータがあれば、小児期暴露による発がんリスクも無視できると推定され、生涯における発がんリスクは成人期暴露の受けとえられる年数(具体的情報がない場合には55年)の間に生じるリスクのみになると考えられる。小児期暴露のデータ(測定値又はモデル値)がある場合には、その年齢に対応した傾斜因子の補正と合わせて年齢別暴露値を用いる。小児期暴露について適切なデータやモデルがなく、生涯平均暴露量のデータのみが得られている場合には、各年齢セグメントにおける傾斜因子の補正と合わせて生涯暴露量データを用いる。

暴露が生涯を通じてほぼ均一起こる場合には、これらの補正による推定生涯発がんリスクに対する影響は、かかる推定値の全体的な不確実性に比べて小さいものと思われる。これらの補正は、小児期暴露から生じる発がんリスクを推定に適用しうる。通常の動物試験や成人期暴露の影響についての疫学試験からリスク推定値を導き出す際にこれらの補正を適用する。次のセクションで例を示す。

EPAは、作用の強さに関するデフォルト補正係数を作用機序が不明の発がん性化学物質にまで拡張して用いることのメリットとデメリットについても慎重に検討した。EPAの長期的科学政策は、その化学物質について若齢期に特有な感受性を示すデータがない場合には、低用量域への直線外挿法(更なる補正をしない)を用いることが健康保護の観点から適切であるという立場に立脚している。したがって現時点でEPAは、入手可能なデータの分析及び前述の科学政策的見地を総合して、突然変異作用機序により作用する発がん性物質にのみこれらの年齢依存性補正ファクターを用いることを推奨する。一般に、EPAでは、データを分析する方が一般的デフォルト値を用いるよりも好ましいと考えている。感受性が高い年齢時期に関するデータがある場合には、これを直接用いて当該化学物質による当該年齢時期におけるリスクを個別に評価すべきである。本分析においては、作用機序が不明の非変異原性の発がん性物質については、データが少な過ぎ、また作用機序が多様過ぎるため、これを一般的なデフォルト補正係数を用いるアプローチを適用できるカテゴリとして取り扱うことはできないと判断した。

6. 発がん性物質によるリスクの評価の際の暴露量と用量反応における年齢時期による差の統合 – 突然変異作用機序により作用する発がん性物質の例

若齢期暴露による発がんリスクを評価する際には、暴露量と用量反応の双方における年齢時期による差を考慮することが重要である。セクション5で述べたように、発がんリスクを評価する際には、用量反応(すなわち傾斜因子)の年齢依存的補正係数(ADAF)を年齢別推定暴露量と組み合わせる。これは、リスクが生涯用量の一日平均に比例するという前提に基づいて発がんリスクを捉えてきたこれまでの方法からの脱却である。本補足ガイダンスは、生涯暴露を受けた場合、又は生涯の全期間より短い特定の期間における暴露を受けた場合の総生涯リスクを評価するために用いる統合的アプローチを推奨する。

以下の例は、暴露量又は用量反応(発がん作用の強さ)又はその両方における存在する年齢時期による差を統合する本ガイダンスの適用方法を示し、また計算されたリスクにどのような影響があるかを示す助けとなる。仮説として示したこれらの例は、経口による生涯暴露と生涯の全期間より短い期間の暴露の両方によるリスクを考える。突然変異作用機序を介して作用する発がん性物質の吸入暴露に伴うリスクは、妥当な暴露濃度推定値を用いて適切なADAF(単数又は複数)を対応する吸入単位リスク推定値に適用することにより同様に計算される。

ここでもADAFは、突然変異作用機序により発がん性を示す薬物についてのみ用いるべきであり、かつ当該化学物質についてのデータがない場合にのみ用いるべきであることに注意されたい。いずれの作用機序を介する化学物質であっても、若齢期暴露に関するデータがある場合には、そのデータを用いるべきである。

6.1 生涯暴露に伴う生涯リスクの計算

例1:突然変異作用機序以外の作用機序による発がん性物質に対する暴露シナリオを考える。典型的な動物試験(すなわち、春機発動期後に投与が開始される試験)における結果から、経口投与による発がん傾斜因子は2 per mg/kg-dと推定され、暴露率は0.0001 mg/kg-dで生涯にわたり一定である(これは、生涯用量の一日平均は0.0001 mg/kg-dというのと同じことである)とする。傾斜因子と暴露率を掛け合わせることで生涯暴露によるリスクが計算される:

$$\begin{aligned}\text{リスク} &= (2 \text{ per mg/kg-d}) \times (0.0001 \text{ mg/kg-d}) \\ &= 2 \times 10^{-4}\end{aligned}$$

例2:次に、春機発動期後に投与が開始される典型的な動物試験の結果から経口投与による発がん傾斜因子が同様に2 per mg/kg-dと推定される**突然変異**作用機序による発がん性物質について同じ暴露シナリオを考える。この場合、ADAFは、以下のように用いられる。

- a. 平均寿命70年の集団の生涯リスクを計算するために、以下に示すように、生涯を妥当な3つの期間

に分け、それぞれにおけるリスクを合計する。

- ・生後最初の2年間におけるリスク(ADAF = 10);
- ・2～16歳未満の期間におけるリスク(ADAF = 3); 及び
- ・16～70歳の期間におけるリスク(ADAF = 1)

したがって、リスクは以下に示すものの合計となる。

$$\begin{aligned}\text{・出生～2歳未満のリスク} &= (2 \text{ per mg/kg-d}) \times 10 (\text{ADAF}) \times (0.0001 \text{ mg/kg-d}) \times 2\text{年}/70\text{年} \\ &= 0.6 \times 10^{-4} \\ \text{・2～16歳未満のリスク} &= (2 \text{ per mg/kg-d}) \times 3 (\text{ADAF}) \times (0.0001 \text{ mg/kg-d}) \times (13\text{年}/70\text{年}) \\ &= 1.1 \times 10^{-4} \\ \text{・16～70歳のリスク} &= (2 \text{ per mg/kg-d}) \times 1 (\text{ADAF}) \times (0.0001 \text{ mg/kg-d}) \times (55\text{年}/70\text{年}) \\ &= 1.6 \times 10^{-4}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{リスク} &= 0.6 \times 10^{-4} + 1.1 \times 10^{-4} + 1.6 \times 10^{-4} \\ &= 3.3 \times 10^{-4}\end{aligned}$$

b. 暴露量が年齢により異なる場合には、そのような差も含める。今度は、1～12歳未満の暴露量が他のいずれの年齢時期における暴露量の2倍であることを除いては、直前の例と同じと仮定する。この場合、暴露率又は作用の強さ(傾斜因子)、あるいはその両方が異なると考えられる5の期間に分け、そのそれぞれにおけるリスクを合計する:

リスクは以下の合計となる。

$$\begin{aligned}\text{・出生～1歳未満のリスク(1年)} &= (2 \text{ per mg/kg-d}) \times 10 (\text{ADAF}) \times 0.0001 \text{ mg/kg-d} \times 1\text{年}/70\text{年} \\ &= 0.3 \times 10^{-4} \\ \text{・1～2歳未満のリスク(1年)} &= (2 \text{ per mg/kg-d}) \times 10 (\text{ADAF}) \times 0.0002 \text{ mg/kg-d} \times 1\text{年}/70\text{年} \\ &= 0.6 \times 10^{-4} \\ \text{・2～12歳未満のリスク(10年)} &= (2 \text{ per mg/kg-d}) \times 3 (\text{ADAF}) \times 0.0002 \text{ mg/kg-d} \times 10\text{年}/70\text{年} \\ &= 1.7 \times 10^{-4} \\ \text{・12～16歳未満のリスク(4年)} &= (2 \text{ per mg/kg-d}) \times 3 (\text{ADAF}) \times 0.0001 \text{ mg/kg-d} \times 4\text{年}/70\text{年} \\ &= 0.3 \times 10^{-4} \\ \text{・16～70歳のリスク(55年)} &= (2 \text{ per mg/kg-d}) \times 1 (\text{ADAF}) \times 0.0001 \text{ mg/kg-d} \times 55\text{年}/70\text{年} \\ &= 1.6 \times 10^{-4}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{リスク} &= 0.3 \times 10^{-4} + 0.6 \times 10^{-4} + 1.7 \times 10^{-4} + 0.3 \times 10^{-4} + 1.6 \times 10^{-4} \\ &= 4.5 \times 10^{-4}\end{aligned}$$

6.2 全生涯期間より短い期間の暴露に伴う生涯リスクの計算

暴露が限られた年数のみである場合(例えば、暴露源の近くに5年間住んでから引っ越しをした家族を考える)には、問題となる期間における暴露量と用量反応における年齢による差を組み合わせることが重要で

ある。以下の例は、作用の強さ又は暴露量、あるいはその双方の補正が発がんリスクの評価に与える影響について示す。

例3:経口投与による傾斜因子が2 per mg/kg-dである突然変異作用機序による発がん性物質への暴露期間が成人期の5年間のみであった場合には、暴露年数にリスクを配分するには生涯用量の一日平均が5/70倍で時間加重される。

$$\begin{aligned}\text{リスク} &= (2 \text{ per mg/kg-d}) \times (0.0001 \text{ mg/kg-d}) \times (5 \text{ 年}/70 \text{ 年}) \\ &= 1.4 \times 10^{-5}\end{aligned}$$

例4:この5年間の暴露が小児期であった場合には、若齢期暴露による発がん作用は高い可能性があることを考慮してリスク計算を補正する。突然変異作用機序による発がん性物質の年齢依存的な補正係数は16歳までの暴露期間のみに適用されることを忘れてはならない。

- a. 子供が5～10歳の間に暴露される場合には、2～16歳未満の間に全ての暴露が生じることから3倍のADAFを適用するのみでよい。

$$\begin{aligned}\text{リスク} &= 3(\text{ADAF}) \times (2 \text{ per mg/kg-d}) \times (0.0001 \text{ mg/kg-d}) \times (5 \text{ 歳}/70 \text{ 歳}) \\ &= 4.3 \times 10^{-5}\end{aligned}$$

- b. 13～18歳の間の暴露の場合には、16歳以前の3年間のみに3倍のADAFを適用する。

リスクは、以下の合計となる:

$$\begin{aligned}\bullet 13\sim 16\text{歳未満のリスク}(3\text{年}) &= 3(\text{ADAF}) \times (2 \text{ per mg/kg-d}) \times (0.0001 \text{ mg/kg-d}) \times (3\text{年}/70\text{年}) \\ &= 2.6 \times 10^{-5} \\ \bullet 16\sim 18\text{歳未満のリスク}(2\text{年}) &= 1(\text{ADAF}) \times (2 \text{ per mg/kg-d}) \times (0.0001 \text{ mg/kg-d}) \times (2\text{年}/70\text{年}) \\ &= 0.6 \times 10^{-5}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{リスク} &= 2.6 \times 10^{-5} + 0.6 \times 10^{-5} \\ &= 3.2 \times 10^{-5}\end{aligned}$$

- c. 子供が出生から5歳の間に暴露される場合には、2歳の前後で異なるADAFが適用される:

リスクは、以下の合計となる:

$$\begin{aligned}\bullet \text{出生}\sim 2\text{歳未満のリスク}(2\text{年}) &= 10(\text{ADAF}) \times (2 \text{ per mg/kg-d}) \times (0.0001 \text{ mg/kg-d}) \times (2\text{年}/70\text{年}) \\ &= 5.7 \times 10^{-5} \\ \bullet 2\text{歳}\sim 5\text{歳未満のリスク}(3\text{年}) &= 3(\text{ADAF}) \times (2 \text{ per mg/kg-d}) \times (0.0001 \text{ mg/kg-d}) \times (3\text{年}/70\text{年}) \\ &= 2.6 \times 10^{-5}\end{aligned}$$

$$\text{リスク} = 5.7 \times 10^{-5} + 2.6 \times 10^{-5}$$

$$= 8.3 \times 10^{-5}$$

例5:突然変異作用機序による発がん性物質に対する全生涯期間より短い期間における暴露に基づく生涯リスクの計算には、暴露量並びに作用の強さにおける年齢による全ての変化が関係してくる。この例では再び、突然変異作用機序による発がん性物質への5年間暴露のシナリオを考えるが、暴露率が最初の2年間は0.0002mg/kg-dで、後の3年間は0.0001mg/kg-dと変化したと仮定する。

a. 出生～5歳の期間に暴露された子供では、問題となる2つの期間におけるリスクを合計する:

リスクは、以下の合計となる:

$$\begin{aligned} \text{・出生～2歳未満のリスク(2年)} &= 10(\text{ADAF}) \times (2 \text{ per mg/kg-d}) \times (0.0002 \text{ mg/kg-d}) \times (2\text{年}/70\text{年}) \\ &= 11.4 \times 10^{-5} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{・2歳から5歳未満のリスク(3年)} &= 3(\text{ADAF}) \times (2 \text{ per mg/kg-d}) \times (0.0001 \text{ mg/kg-d}) \times (3\text{年}/70\text{年}) \\ &= 2.6 \times 10^{-5} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{リスク} &= 11.4 \times 10^{-5} + 2.6 \times 10^{-5} \\ &= 1.4 \times 10^{-4} \end{aligned}$$

b. 比較のため、成人期(16歳以降)の5年間の暴露について、作用の強さの補正を行わずに同様のリスク計算を行うが、ここでは最初の2年間の暴露量は、次の3年間の2倍であるとする。

リスクは、以下の合計となる:

$$\begin{aligned} \text{・成人期暴露初期2年間のリスク} &= 1(\text{ADAF}) \times (2 \text{ per mg/kg-d}) \times (0.0002 \text{ mg/kg-d}) \times (2\text{年}/70\text{年}) \\ &= 1.1 \times 10^{-5} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{・成人期暴露後3年間のリスク} &= 1(\text{ADAF}) \times (2 \text{ per mg/kg-d}) \times (0.0001 \text{ mg/kg-d}) \times (3\text{年}/70\text{年}) \\ &= 0.9 \times 10^{-5} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{リスク} &= 1.1 \times 10^{-5} + 0.9 \times 10^{-5} \\ &= 2 \times 10^{-5} \end{aligned}$$

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADAF	Age Dependent Adjustment Factors	年齢依存の補正係数
EPA	Environmental Protection Agency	環境保護庁
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際がん研究機関
NRC	National Research Council	米国研究審議会
NTP	National Toxicology Program	米国毒性学研究プログラム
UNSCEAR	United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation.	原子力放射線の影響に関する 国連科学委員会

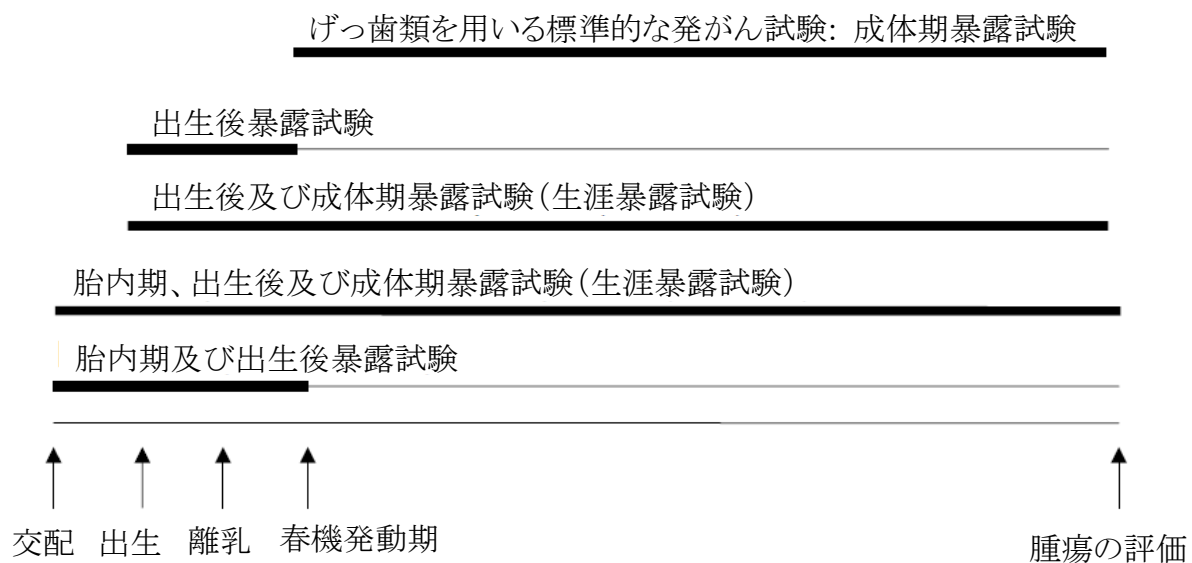


図 1. 試験計画

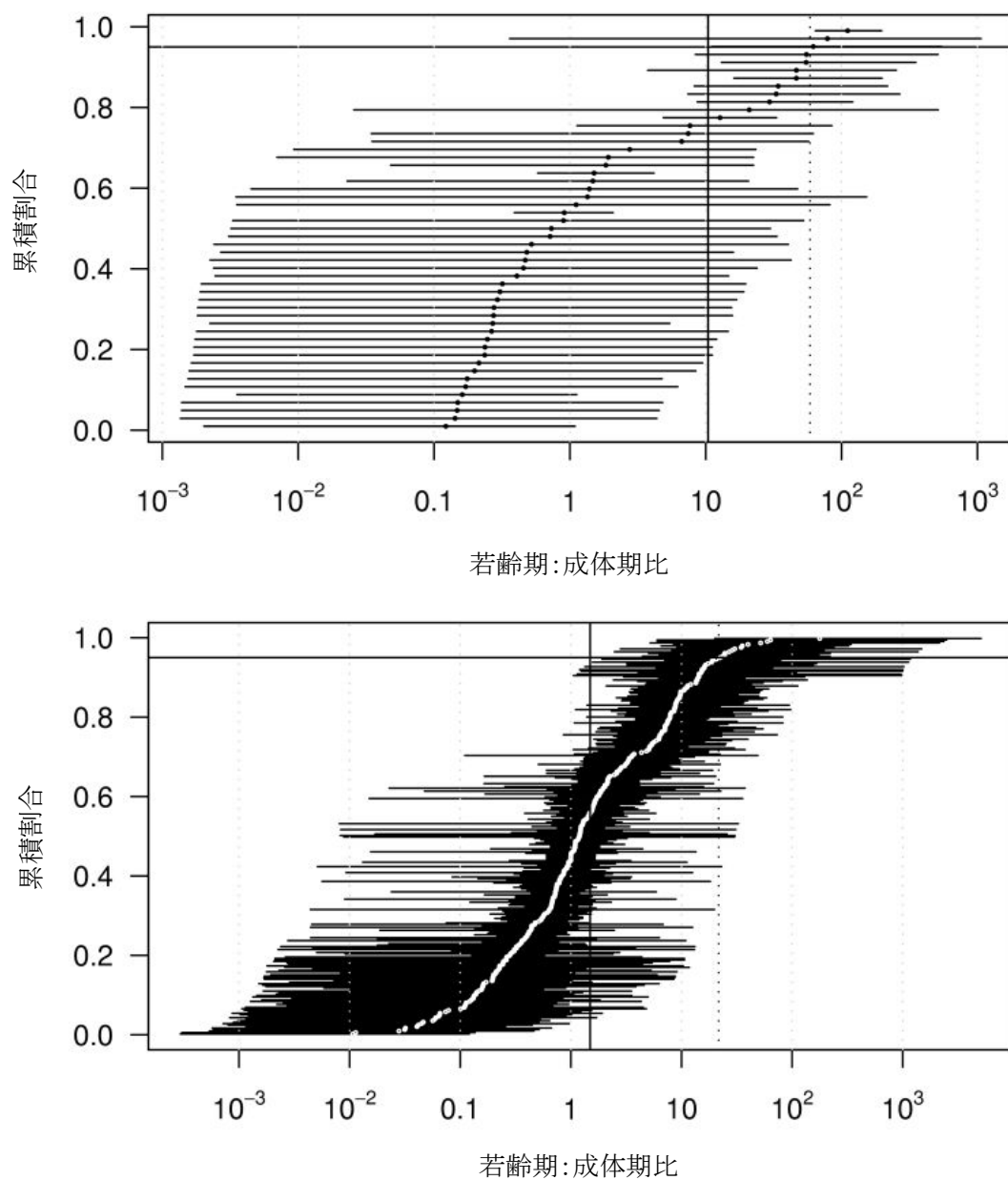


図 2. 主として突然変異作用機序により作用する発がん性物質の発がん作用の強さに関する若齢期対成体期暴露比の事後、無加重幾何学平均及び 95%信頼区間。上のパネルは反復及び生涯暴露試験（黒点：幾何学平均）、下のパネルは突然変異原急性暴露試験（白点：幾何学平均）。各幾何平均の左右の水平線は、95%信頼限界を示す。垂直の実線は、事後幾何学平均の逆分散加重幾何学平均を示す。水平の実線は無加重分布の 95 パーセンタイルを示し、垂直の点線はそのときの若齢期対成体期比の値を示す。

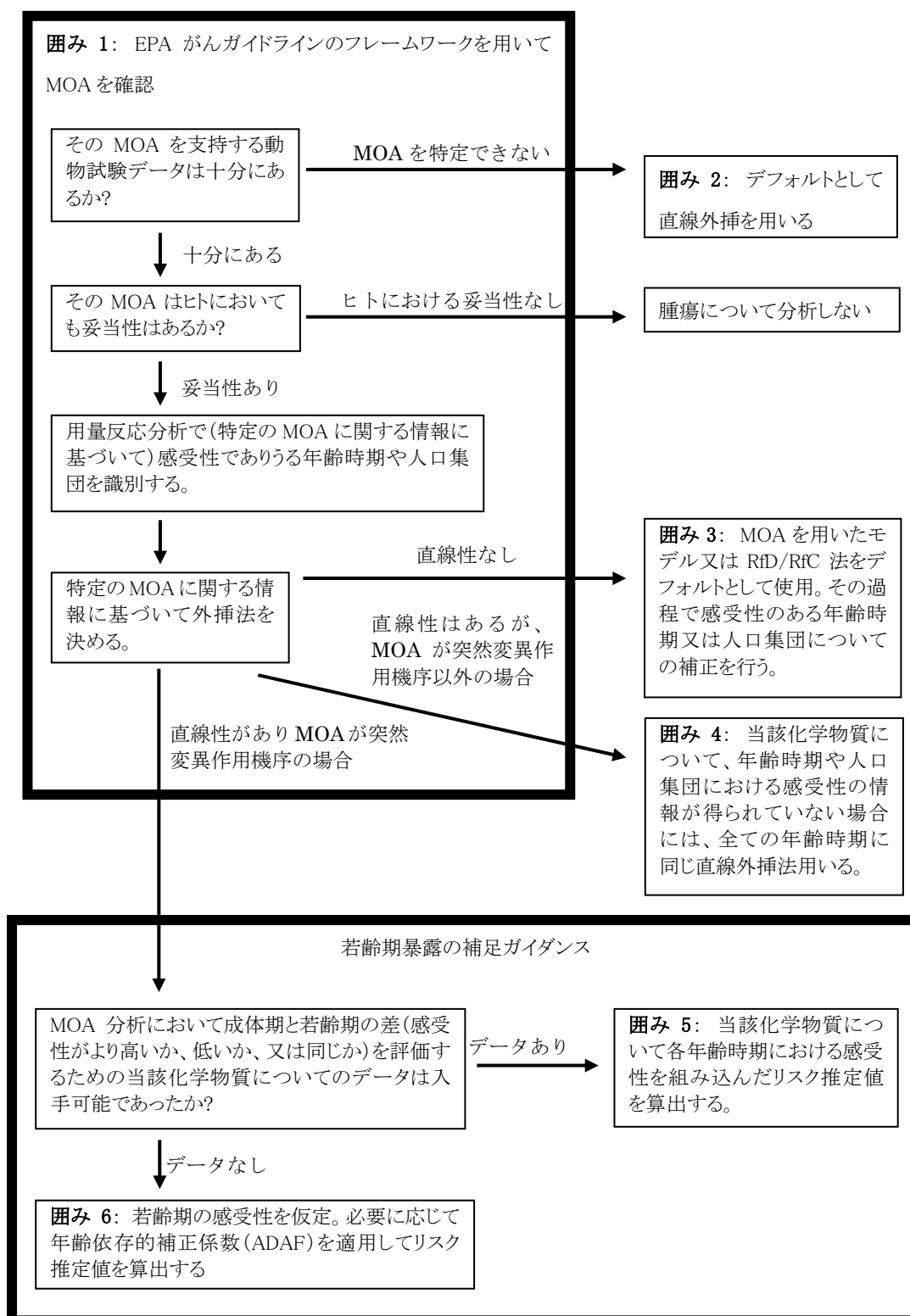


図 3. 作用機序(mode of action、MOA と略)フレームワークを用いた若齢期リスク評価の流れ図

表 1a. 実験動物を用いた出生前又は出生後暴露試験で発がん作用があることが示された化学物質で総説に記載のあるもの

化学名	出生前及び出生後の暴露試験に関する総説					定 量 分 析 の 対 象 と さ れ た 化 合 物
	Fujii (1991)	McClain et al. (2001)	Anderson et al. (2000)	Della Porta and Terracini (1969)	他の引用 文 献	
4-Acetylamino-biphenyl (AAB)	X					
4-Aminoazobenzene (AB)	X					
3-Amino-1,4,-dimethyl-5H-pyrido[4,3-b]indole (Trp-P-1)	X					
2-Aminodipyridol[1,2-a:3',2'-d]imidazole (Glu-P-2)	X					
2-Amino-6-methyldipyridol[1,2-a:3',2'-d]imidazole (Glu-P-1)	X					
3-Amino-1-methyl-5H-pyrido[4,3-b]indole (Trp-P-2)	X					
Amitrole						X
Arsenic					X	
5-Azacytidine			X			
3'-Azido-3'-deoxythymidine (AZT)			X			
Azoxymethane			X			
Benz[<i>a</i>]anthracene				X		
Benzidine			X			X
Benzo[<i>a</i>]pyrene (BaP)	X			X		X
1-(4'Bromophenylazo)-1-phenyl-1-hydroperoxymethane (BPH)	X					
N-Butyl-N-(3-carboxypropyl)nitrosamine (BCPN)	X					
N-Butyl-N-(3 hydroxybutyl)nitrosamine (BBN)	X					
Butylnitrosourea (BNU)	X					
Cyclophosphamide		X				
Dibenz[<i>a,h</i>]anthracene (DBA)				X		X
Dibutylnitrosamine (DBN)	X					
Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)						X
Dieldrin						X
2-Diethylaminoethyl-2,2-dephenylvalerate hydrochloride (SKF 525A)	X					

表 1a. 実験動物を用いた出生前又は出生後暴露試験で発がん作用があることが示された化学物質で総説に記載のあるもの（続き）

化学名	出生前及び出生後の暴露試験に関する総説					定量分析の対象とされた化合物
	Fujii (1991)	McClain et al. (2001)	Anderson et al. (2000)	Della Porta and Terracini (1969)	他の文献	
Diethylnitrosamine (DEN)	X		X			X
Diethylstilbesterol (DES)			X			
4-Dimethylaminoazobenzene				X		
1,2-Dimethylhydrazine (DMH)	X					
7,12-Dimethylbenz[<i>a</i>]anthracene (DMBA)	X		X	X		X
Dimethylnitrosamine (DMN)	X		X	X		X
5',5'-Diphenylhydantoin (DPH)						X
Estradiol	X	X				
6-Ethoxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline (Santoquin)	X					
Ethylene thiourea (ETU)						X
Ethyl methane sulphonate				X		
Ethylnitrosobiuret			X			
Ethylnitrosourea (ENU)			X			X
N-2-Fluorenylacetamide (FAA)	X			X		
Genistein					X	
3-Hydroxyl-4-acetylamino biphenyl (N-OH-AAB)	X					
N-2-Hydroxy-N-2-fluorenylacetamide (N-OH-FAA)	X					
2-Hydroxypropyl-propylnitrosamine			X			
9-Methylanthracene				X		
Methyl-2-benzylhydrazine			X			
Methylcholanthrene			X	X		
3-Methyl-4-dimethylaminoazobenzene (3'ME-DAB)	X					
4-(Methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)			X			
Methylnitrosourea (NMU)			X			
Methylnitrosourethane			X			
1-Methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine (MNNG)	X					

表 1a. 実験動物を用いた出生前又は出生後暴露試験で発がん作用があることが示された化学物質で総説に記載のあるもの（続き）

化学名	出生前及び出生後の暴露試験に関する総説					定量分析の 対象とされ た化合物
	Fujii (1991)	McClain et al. (2001)	Anderson et al. (2000)	Della Porta and Terracini (1969)	他の文献	
2-Naphthylamine				X		
2-Naphthylhydroxyamine				X		
Nickel acetate			X			
N-Nitrosobuylamine			X			
4-Nitroquinoline-1-oxide			X	X		
N-Nitrosomethyl(2-oxopropyl)amine			X			
2-Oxopropyl-propylnitrosamine			X			
1-Phenyl-3,3',-dimethylhydrazine			X			
1-Phenyl-3,3',-dimethyltriazene			X			
Polybrominated biphenyls (PBBs)						X
Safrole (3,4-methylenedioxyallyl benzene)	X		X			X
Soot	X					
Sterigmatocystin	X					
Tamoxifen					X	
1,3,5-Trimethyl-2,4,6-tris[3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl]benzene (Ionox 33)	X					
Urethane (ethyl carbamate)			X	X		X
Vinyl chloride						X

表 1b. 本分析で分析対象とした化学物質の一覧表。(これらの化合物は、実験動物を用いた同一試験で若齢期と成体期の両時期における暴露が報告されている。)

化学名	引用文献	化学名	突然変異の作用機序
Amitrole	Vesselinovitch (1983)	反復投与	
Benzidine	Vesselinovitch et al. (1975b)	反復投与	X
Benzo[a]pyrene (BaP)	Vesselinovitch et al. (1975a)	急性暴露	X
Dibenzanthracene (DBA)	Law (1940)	急性暴露	X
Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)	Vesselinovitch et al. (1979)	反復投与 生涯暴露	
Dieldrin	Vesselinovitch et al. (1979)	反復投与 生涯暴露	
Diethylnitrosamine (DEN)	Peto et al. (1984)	生涯暴露	X
	Vesselinovitch et al. (1984)	急性暴露	
Dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)	Meranze et al. (1969)	急性暴露	X
	Pietra et al. (1961)	急性暴露	
	Walters (1966)	急性暴露	
Dimethylnitrosamine (DMN)	Hard (1979)	急性暴露	X
Diphenylhydantoin, 5,5- (DPH)	Chhabra et al. (1993b)	反復投与 生涯暴露	
Ethyl nitrosourea (ENU)	Naito et al. (1981)	急性暴露	X
	Vesselinovitch et al. (1974)	急性暴露	
	Vesselinovitch (1983)	急性暴露	
Ethylene thiourea (ETU)	Chhabra et al. (1992)	反復投与 生涯暴露	
3-Methylcholanthrene (3-MU) ^a	Klein (1959)	反復投与	X
Methylnitrosourea (NMU)	Terracini and Testa (1970) Terracini et al. (1976)	急性暴露 急性暴露	X
Polybrominated biphenyls (PBBs)	Chhabra et al. (1993a)	反復投与 生涯暴露	
Safrole	Vesselinovitch et al. (1979)	反復投与 生涯暴露	X
Urethane	Chieco-Bianchi et al. (1963) Choudari Kommineni et al. (1970) De Benedictis et al. (1962) Fiore-Donati et al. (1962) Klein (1966) Liebelt et al. (1964) Rogers (1951)	急性暴露 急性暴露 急性暴露 急性暴露 急性暴露 生涯暴露 急性暴露 急性暴露	X
Vinyl chloride (VC)	Maltoni et al. (1984)	反復投与	X

^a 旧称 20-メチルコラントレン

表 2. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び成体期反復暴露試験における試験方法及び腫瘍発生率

化合物	種(系統)	標的部位	初回投与時年齢	投与経路、回数	用量	暴露期間	死亡時年齢	腫瘍発生率 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
アミトロール	マウス (B6C3F ₁)	肝臓	対照	なし	対照: 0 ppm	N/A	90 週齢	1/98 (1%)	0/96 (0%)	発生率は 腺腫又はがんの マウスである。	Vesselinovitch (1983)
			妊娠 12 日	混餌投与、 母動物に	500 ppm	妊娠 12 日から出 産まで		6/74 (8%) ^b	0/83 (0%) ^b		
			新生児	混餌投与、 母動物に	500 ppm	出生から離乳ま で		10/45 (22%) ^b	0/55 (0%) ^b		
			離乳時	混餌投与、 児動物に	500 ppm	離乳から 90 週齢 まで		20/55 (36%) ^b	9/49 (18%) ^b		
ベンジジン	マウス (B6C3F ₁)	肝臓	対照	なし	対照: 0 ppm	N/A	90 週齢	1/98 (1%)	0/100 (0%)	雄は周産期、雌 は成体期により 高感受性。 発生率は腺腫 又はがんのマウ スである。	Vesselinovitch et al. (1975b) Vesselinovitch et al. (1979a)
			妊娠 12 日	混餌投与、 母動物に	150 ppm	妊娠 12 日から出 産まで		17/55 (31%) ^c	2/62 (3%) ^d		
			新生児	混餌投与、 母動物に	150 ppm	出生から離乳ま で		62/65 (95%) ^c	2/43 (5%) ^d		
			離乳時	混餌投与、 児動物に	150 ppm	離乳から 90 週齢 まで		22/50 (44%) ^c	47/50 (94%) ^c		
			妊娠 12 日	混餌投与、 母動物に	150 ppm	妊娠 12 日から離 乳まで		49/49 (100%) ^c	12/48 (25%) ^c		
			妊娠 12 日	混餌投与、 母動物に	150 ppm	妊娠 12 日から 90 週齢まで		50/50 (100%) ^c	47/50 (94%) ^c		
DDT ジクロロジフェニル トリクロロエタン	マウス (B6C3F ₁)	肝臓	対照	なし	対照: 0 ppm	N/A	90 週齢	1/50 (2%)	—		Vesselinovitch et al. (1979b)
			1 週目	強制投与、 毎日	230 µg	1～4週齢		5/49 (10%) ^d	—		
			5 週目	混餌投与、 毎日	150 ppm	5～90 週齢		8/49 (16%) ^d	—		
			1 週目	強制投与、 毎日 4 週ま で、その後混 餌投与	230 µg 150 ppm (混餌投与)	1～90 週齢		10/50 (20%) ^c	—		

表 2. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び成体期反復暴露試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化合物	種(系統)	標的部位	初回投与時 年齢	投 与 経 路、 回数	用量	暴露期間	死亡時 年齢	腫瘍発生率 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
デイルドリン	マウス (B6C3F ₁)	肝臓	対照	なし	対照: 0 ppm	N/A	90 週齢	1/58 (2%)	—		Vesselinovitch et al. (1979b)
			1 週齢	強制投与、 毎日	12.5 µg	1-4 週齢		3/46 (7%) ^b	—		
			5 週齢	混餌投与、 毎日	10 ppm	5-90 週齢		7/60 (12%) ^b	—		
			1 週齢	強制投与、 毎日 4 週ま で、その後 混餌投与	12.5 µg 10 ppm	1-90 週齢		21/70 (30%) ^a	—		
DEN ^e ジエチルニトロサミ ン	ラット (Colworth)	肝臓	対照		対照	N/A		29/384 (8%)		早期年齢での投 与時に腫瘍発症 率が最大。発生 率は腺腫又はが んのラットである。	Peto et al. (1984)
			3 週齢	混 餌 投 与 (飲水中)、 毎日	16 通りの用 量を組み合 わせたもの ^f	3 週齢から死 亡まで	6 ヶ月～3 歳	105/180 (58%) ^b			
			6 週齢			6 週齢から死 亡まで		714/1440 (50%) ^b			
			20 週齢			20 週齢から死 亡まで		76/180 (42%) ^b			
		食道	対照		対照	N/A		0/384 (0%)			
			3 週齢	混 餌 投 与 (飲水中)、 毎日	16 通りの用 量を組み合 わせたもの ^g	3 週齢から死 亡まで		77/180 (43%) ^b			
			6 週齢			6 週齢から死 亡まで		663/1440 (46%) ^b			
			20 週齢			20 週齢から死 亡まで		88/180 (49%) ^b			

表 2. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び成体期反復暴露試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化合物	種(系統)	標的部位	初 回 投 与 時 年 齢	投 与 経 路、 回 数	用 量	暴 露 期 間	死 亡 時 年 齢	腫瘍発生率 ^a		備 考	引用文献
								雄	雌		
DPH ジフェニル ヒダントイン、5,5-	ラット (F344/N)	肝臓	対照	混 餌 投 与、毎日	0 ppm	N/A	2 歳	0/50 (0%)	0/50 (0%)	ラットの周産期暴 露は 63~630ppm、 成体期暴露は 240~2,400ppm の範囲である。 マウスの周産期 暴露は 21~210ppm。 成体期暴露は、 雄は 30~300ppm、 雌は 60~600ppm の 範囲である。 腫瘍発生率は腺 腫又はがんが発 生した動物数で ある。	Chhabra et al. (1993b)
			周産期		630 ppm	周産期から 8 週まで		1/50 (2%) ^d	0/49 (0%) ^d		
			8 週 齢		800 ppm	8 週～2 年まで		2/50 (4%) ^d	1/50 (2%) ^d		
			8 週 齢		2,400 ppm	8 週～2 年まで		4/50 (8%) ^d	1/50 (2%) ^d		
			周産期		630～800	周産期から 2 年 まで		1/49 (2%) ^d	0/50 (0%) ^d		
			周産期		630～2,400 ppm	周産期から 2 年 まで		5/49 (10%) ^c	0/50 (0%) ^d		
	マウス (B6C3F ₁)	肝臓	対照	対照雄 -----	0 ppm	N/A	2 歳	29/50 (58%)			
			周産期		210 ppm	周産期から 8 週まで		33/50 (66%) ^d			
			8 週 齢		100 ppm	8 週～2 年まで		29/49 (59%) ^d			
			8 週 齢		300 ppm	8 週～2 年まで		26/49 (53%) ^d			
			周産期		210～100 ppm	周産期から 2 年 まで		35/49 (71%) ^d			
			周産期		210～300 ppm	周産期から 2 年 まで		41/50 (82%) ^c			
			対照	対照雌 -----	0 ppm	N/A	2 歳			5/48 (10.4%) ^d	
			周産期		210 ppm	周産期から 8 週まで				12/49 (24.5%) ^d	
			8 週 齢		200 ppm	8 週～2 年まで				14/49 (28%) ^c	
			8 週 齢		600 ppm	8 週～2 年まで				30/50 (60%) ^c	
			周産期		210～200 ppm	周産期から 2 年 まで				16/50 (32%) ^c	
			周産期		210～600 ppm	周産期から 2 年 まで				34/50 (68%) ^c	

表 2. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び成体期反復暴露試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化学物質	種(系統)	標的部位	初回投与時 年齢	投与経路、 回数	用量	暴露期間	死亡時 年齢	腫瘍発生率 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
ETU エチレンチオ尿素	ラット (F344/N)	甲状腺	対照	対照	0 ppm	N/A	2 歳	1/49 (2%)	3/50 (6%)	腫瘍発生率は腺 腫又はがんが発 生した動物数であ る。	Chhabra et al. (1992)
			周産期	混 餌 投 与、毎日	90 ppm	周産期から 8 週齢まで		4/49 (8%) ^d	3/50 (6%) ^d		
			8 週齢		83 ppm	8 週齢～2 年まで		12/46 (26%) ^c	7/44 (16%) ^d		
			8 週齢		250 ppm	8 週齢～2 年まで		37/50 (74%) ^c	30/49 (61%) ^c		
			周産期		90-83 ppm	周産期から 2 年 まで		13/50 (26%) ^c	9/47 (19%) ^d		
			周産期		90-250 ppm	周産期から 2 年 まで		48/50 (96%)	37/50 (74%)		
	マウス (B6C3F ₁)	肝臓	対照	対照	0 ppm	N/A	2 歳	20/49 (41%)	4/50 (8%)		
			周産期	混 餌 投 与、毎日	330 ppm	周産期から 8 週齢まで		13/49 (26.5%) ^d	5/49 (10%) ^d		
			8 週齢		330 ppm	8 週齢～2 年まで		32/50 (64%) ^c	44/50 (88%) ^c		
			8 週齢		1,000 ppm	8 週齢～2 年まで		46/50 (92%) ^c	48/50 (96%) ^c		
			周産期		330-330 ppm	周産期から 2 年 まで		34/49 (69%) ^c	46/50 (92%) ^c		
			周産期		330-1,000 ppm	周産期から 2 年 まで		47/49 (6%) ^c	49/50 (98%) ^c		
		甲状腺	対照	対照	0 ppm	N/A		1/50 (2%)	0/50 (0%)		
			周産期	混 餌 投 与、毎日	330 ppm	周産期から 8 週齢まで		1/46 (2%) ^d	1/49 (2%) ^d		
			8 週齢		330 ppm	8 週齢～2 年まで		1/49 (2%) ^d	2/50 (4%) ^d		
			8 週齢		1,000 ppm	8 週齢～2 年まで		29/50 (58%) ^c	38/50 (76%) ^c		

表 2. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び成体期反復暴露試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化学物質	種(系統)	標的部位	初回投与時 年齢	投与経路、 回数	用量	暴露期間	死亡時 年齢	腫瘍発生率 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
ETU エチレンチオ尿素 (続き)			周産期		330-330 ppm	周産期から 2 年 まで		2/48 (4%) ^d	10/49 (20%) ^e		
			周産期		330-1,000 ppm	周産期から 2 年 まで		35/49 (71%) ^e	38/50 (76%) ^e		
		脳下垂体	対照	対照	0 ppm	N/A		0/44 (0%)	11/47 (23%)		
			周産期	混 餌 投 与、毎日	330 ppm	周産期から 8 週 齢まで		0/42 (0%) ^d	11/48 (23%) ^d		
			8 週齢		330 ppm	8 週齢～2 年ま で		0/42 (0%) ^d	19/49 (39%) ^d		
			8 週齢		1,000 ppm	8 週齢～2 年ま で		8/41 (19.5%) ^e	26/49 (53%) ^e		
			周産期		330-330 ppm	周産期から 2 年 まで		0/45 (0%) ^d	26/47 (55%) ^e		
			周産期		330-1,000 ppm	周産期から 2 年 まで		4/39 (10%) ^d	24/47 (51%) ^e		

表 2. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び成体期反復暴露試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化合物	種(系統)	標的部位	初 回 投 与 時年齢	投与経路、 投与回数	用量	暴露期間	死亡時年齢		腫瘍発生率		引用文献
							雄	雌	雄	雌	
2-メチルコラントレン(旧称 20- メチルコラントレン)	マウス (Albino)	肝臓	対照	強制投与、3 回/週	NA	NA	475 日 s	480 日 s	3/39 (7.7%)	0/36 (0%)	Klein (1959)
			8 日 齢		0.25 mg/g	10×	311 日 s	321 日 s	21/25 (84%) ^b	7/30 (23.3%) ^b	
			90 日 齢		0.25 mg/g	10×	330 日 s	366 日 s	1/26 (3.8%) ^b	0/29 (0%) ^d	
		肺	対照		NA	NA	475 日 s	480 日 s	17/39 (43.6%)	14/36 (38.9%)	
			8 日 齢		0.25 mg/g	10×	311 日 s	321 日 s	25/25 (100%) ^b	28/30 (93.3%) ^b	
			90 日 齢		0.25 mg/g	10×	330 日 s	366 日 s	25/26 (96.2%) ^b	27/29 (93.1%) ^b	
		前胃	対照		NA	NA	475 日 s	480 日 s	0/39 (0%)	0/36 (0%)	
			8 日 齢		0.25 mg/g	10×	311 日 s	321 日 s	12/25 (48%) ^b	12/30 (40%) ^b	
			90 日 齢		0.25 mg/g	10×	330 日 s	366 日 s	13/26 (50%) ^b	8/29 (27.6%) ^b	
		皮膚	対照		NA	NA	475 日 s	480 日 s	0/39 (0%)	0/36 (0%)	
			8 日 齢		0.25 mg/g	10×	311 日 s	321 日 s	4/25 (16%) ^b	4/30 (13.3%) ^b	
			90 日 齢		0.25 mg/g	10×	330 日 s	366 日 s	1/26 (3.8%) ^b	1/25 (4%) ^b	

表 2. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び成体期反復暴露試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化合物 I	種(系統)	標的部位	初回投与時 年齢	投与経路、 回数	用量	暴露期間	死亡時 年齢	腫瘍発生率 ^a		備考 nts	引用文献
								雄 _I	雌		
PBBs ポリ臭化ビフェニル	ラット (F344/N)	肝臓 ^g	対照	対照	0 ppm	N/A	2 歳	1/50 (2%)	0/50 (0%)	PBB による肝細胞がんの発生率は、マウス及び雌ラットにおいては、成体期にのみ暴露した場合と比較して、周産期と成体期の両期間に暴露した方が増加することを示唆する所見あり。 雌雄ラットにおける MCL 発生率増加と PBB 暴露との間に明らかな関連性。腫瘍発生率は、腺腫又はがんが発生した動物数で表現。	Chhabra et al. (1993a)
			周産期	混餌投与	10 ppm	周産期~8 週齢		5/50 (10%) ^d	0/50 (0%) ^d		
			8 週齢		10 ppm	8 週齢~2 年		12/49 (24%) ^c	12/50 (24%) ^c		
			8 週齢		30 ppm	8 週齢~2 年		41/50 (82%) ^c	39/50 (78%) ^c		
			周産期		10~10 ppm	周産期~2 年		16/50 (32%) ^c	39/50 (78%) ^c		
			周産期		10~30 ppm	周産期~2 年		41/50 (82%) ^c	47/50 (94%) ^c		
		単核細胞 白血病 (MCL)	対照	対照	0 ppm	N/A	2 歳	25/50 (50%)	14/50 (28%)		
			周産期	混餌投与	10 ppm	周産期~8 週齢		31/50 (62%) ^d	13/50 (26%) ^d		
			8 週齢		10 ppm	8 週齢~2 年		33/50 (66%) ^c	22/50 (44%) ^d		
			8 週齢		30 ppm	8 週齢~2 年		31/50 (62%) ^d	23/50 (46%) ^c		
			周産期		10~10 ppm	周産期~2 年		37/50 (74%) ^c	27/50 (54%) ^c		
			周産期		10~30 ppm	周産期~2 年		37/50 (74%) ^c	25/50 (50%) ^c		
	マウス (B6C3F1)	肝臓 ^g	対照	対照	0 ppm	N/A	2 歳	16/50 (32%)	5/50 (10%)		
			周産期	混餌投与	30 ppm	周産期~8 週齢		40/50 (80%) ^c	21/50 (42%) ^c		
			8 週齢		10 ppm	8 週齢~2 年		48/49 (98%) ^c	42/50 (84%) ^c		
			8 週齢		30 ppm	8 週齢~2 年		48/50 (96%) ^c	47/48 (98%) ^c		
			周産期		10 ppm	周産期~2 年		46/49 (94%) ^c	44/50 (88%) ^c		
			周産期		30~30 ppm	周産期~2 年		50/50 (100%) ^c	47/47 (100%) ^c		

表 2. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び成体期反復暴露試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化合物 Chemical	種(系統)	標的部位	初回投与時 年齢	投 与 経 路、回数	用量 Dose	暴露期間	死亡時 年齢	腫瘍発生率 ^a		備考 ents	引用文献 Reference
								雄	雌		
サフロール	マウス (B6C3F ₁)	肝臓	対照	なし	なし	N/A	90週	3/100 (3%)	0/100 (0%)	雄における腫瘍発生率は、 離乳前処置で最大。 雌における腫瘍発生率は、 成体期における感受性による。 腫瘍発生率は、腺腫又は がんが発生したマウスの数 で表示。	Vesselinovitch et al. (1979b)
			妊娠 12 日	強制投与、 母動物へ	120 µg/g 体 重	4×(12,14,16,18 日 目)		2/61 (3%) ^d	0/65 (0%) ^d		
			新生児	強制投与、 母動物へ、 隔日	120 µg/g 体 重	出生から離乳 まで		28/83 (34%) ^c	2/80 (3%) ^d		
			離乳時	強制投与、 児動物へ、 週 2 回	120 µg/g 体 重	離乳から 90 週齢まで		4/35 (11%) ^d	22/36 (61%) ^c		
			妊娠 12 日	強制投与、 母動物へ、 隔日	120 µg/g 体 重	妊娠から離乳 まで		22/68 (32%) ^b	1/72 (1%) ^b		
			妊娠 12 日	強制投与、 母動物へ、 離乳まで隔 日； 強制投与、 児動物へ、 週 2 回	120 µg/g 体 重	妊娠から 90 週齢まで		19/37 (51%) ^b	37/46 (80%) ^b		
ウレタン	マウス (B6AF1/J)	肝臓	1 週齢	強制投与	2.5 mg/子	1×	39-40 週齢	腫瘍発生率 ^a		対照群におけ る腫瘍データ なし。	Klein (1966)
								雄	雌		
								12/37 (33%) ^b	0/40 (0%) ^b		
			1 週齢		2.5 mg/子	16 回(1週で 1 回; 4 週齢から 開始して週 3 回 5 週間)	39 週齢	11/33 (33%) ^b	0/31 (0%) ^b		
			4 週齢		2.5 mg/子	15 回(4 週齢 から開始して 週 3 回 5 週間)	41 週齢	0/37 (0%) ^b	0/31 (0%) ^b		

表 2. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び成体期反復暴露試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化合物	種(系統)	標的部位	初回投与時 年齢	投 与 経 路、回数	用量	暴露期間	死亡時 年齢	腫瘍発生率 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
VC 塩化ビニル	ラット (スピローグ-ド ーリー)	肝臓血管 肉腫	対照	対照	0 ppm	N/A	135 週齢	0/22 (0%)	0/29 (0%)	出生時露出で腫 瘍リスクがより高 い、雌でより高 い。	Maltoni et al. (1984)
			新生児	吸入	6,000 ppm	4 時間/日、5 日/週、5 週	124 週齢	5/18 (28%) ^b	12/24 (50%) ^b		
					10,000 ppm			6/24 (25%) ^b	9/20 (45%) ^b		
			13 週齢		6,000 ppm	4 時間/日、5 日/週、52 週	135 週齢	3/17 (18%) ^b	10/25 (40%) ^b		
					10,000 ppm			3/21 (14%) ^b	4/25 (16%) ^b		
		ジンバル 腺	対照	対照	0 ppm	N/A	135 週齢	0/28 (0%)	0/29 (0%)		
			新生児	吸入	6,000 ppm	4 時間/日、5 日/週、5 週	124 週齢	1/12 (8%) ^b	1/17 (6%) ^b		
					10,000 ppm			1/17 (6%) ^b	0/17 (0%) ^b		
			13 週齢		6,000 ppm	4 時間/日、5 日/週、52 週	135 週齢	3/29 (10%) ^b	4/30 (13%) ^b		
					10,000 ppm			10/30 (33%) ^b	6/30 (20%) ^b		
		白血病	対照	対照	0 ppm	N/A	135 週齢	0/27 (0%)	1/29 (3%)		
			新生児	吸入	6,000 ppm	4 時間/日、5 日/週、5 週	124 週齢	N/A	1/7 (14%) ^b		
					10,000 ppm			2/6 (33%) ^b	0/15 (0%) ^b		
			13 週齢		6,000 ppm	4 時間/日、5 日/週、52 週	135 週齢	N/A	0/29 (0%) ^b		
					10,000 ppm			0/27 (0%) ^b	2/29 (7%) ^b		
		腎芽細胞 腫	対照	対照	0 ppm	N/A	135 週齢	0/22 (0%)	0/29 (0%)		
			新生児	Inhalation	6,000 ppm	4 時間/日、5 日/週、5 週	124 週齢	0/15 (0%) ^b	0/21 (0%) ^b		
					10,000 ppm			0/19 (0%) ^b	0/17 (0%) ^b		

表 2. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び成体期反復暴露試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化合物	種(系統)	標的部位	初回投与時 年齢	投与経路、 投与回数	用量	暴露期間	死亡時 年齢	腫瘍発生率 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
VC 塩化ビニル(続 き)			13 週齢		6,000 ppm	4 時間/日、5 日/週、52 週	135 週齢	4/18 (22%) ^b	1/26 (4%) ^b		
					10,000 ppm			3/21 (14%) ^b	2/25 (8%) ^b		
		血管肉腫: 他の部位	対照	対照	0 ppm	N/A	135 週齢	0/29 (0%)	0/29 (0%)		
			新生児	吸入	6,000 ppm	4 時間/日、5 日/週、5 週	124 週齢	1/15 (7%) ^b	0/21 (0%) ^b		
					10,000 ppm			0/19 (0%)	0/17 (0%) ^b		
			13 週齢		6,000 ppm	4 時間/日、5 日/週、52 週	135 週齢	1/29 (3%) ^b	2/30 (7%) ^b		
					10,000 ppm			2/30 (7%) ^b	1/30 (3%) ^b		
			対照	対照	0 ppm	N/A	135 週齢	0/28 (0%)	2/29 (7%) ^b		
		血管肉腫 及び 線維腫: 他の部位	新生児	吸入	6,000 ppm	4 時間/日、5 日/週、5 週	124 週齢	1/15 (7%) ^b	0/21 (0%) ^b		
					10,000 ppm			2/19 (11%) ^b	1/17 (6%) ^b		
			13 週齢		6,000 ppm	4 時間/日、5 日/週、52 週	135 週齢	2/29 (7%) ^b	2/30 (7%) ^b		
					10,000 ppm			2/29 (7%) ^b	1/29 (3%) ^b		
			対照	対照	0 ppm	N/A	135 週齢	0/19 (0%)	0/28 (0%)		
		肝細胞 がん	新生児	吸入	6,000 ppm	4 時間/日、5 日/週、5 週	124 週齢	9/18 (50%) ^b	11/24 (46%) ^b		
					10,000 ppm			13/24 (54%) ^b	7/20 (35%) ^b		
			13 週齢		6,000 ppm	4 時間/日、5 日/週、52 週	135 週齢	0/10 (0%) ^b	1/17 (6%) ^b		
					10,000 ppm			1/8 (13%) ^b	0/16 (0%) ^b		

表 2. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び成体期反復暴露試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化合物 il	種(系統)	標的部位	初回投与時 年齢	投与経路、 投与回数	用量	暴露期間	死亡時 年齢	腫瘍 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
VC 塩化ビニル(続き)		皮膚がん	対照	対照	0 ppm	N/A	135 週齢	0/20 (0%)	1/29 (3%)		
			新生児	吸入	6,000 ppm	4 時間/日、5 日/ 週、5 週	124 週齢	1/10 (10%) ^b	1/14 (7%) ^b		
					10,000 ppm			1/16 (6%) ^b	0/15 (0%) ^b		
			13 週齢		6,000 ppm	4 時間/日、5 日/ 週、52 週	135 週齢	0/15 (0%) ^b	2/19 (11%) ^b		
					10,000 ppm			2/13 (15%) ^b	1/21 (5%) ^b		
			神 経 芽 細 胞 腫	対照	対照	0 ppm	N/A	135 週齢	0/22 (0%)		
		新生児		吸入	6,000 ppm	4 時間/日、5 日/ 週、5 週	124 週齢	0/18 (0%) ^b	0/29 (0%) ^b		
					10,000 ppm			0/22 (0%) ^b	0/19 (0%) ^b		
		13 週齢			6,000 ppm	4 時間/日、5 日/ 週、52 週	135 週齢	2/21 (10%) ^b	1/27 (4%) ^b		
					10,000 ppm			2/22 (9%) ^b	5/26 (19%) ^b		

a 性別で区別していない場合は、その原著の著者によってデータが雌雄合わせて表示されているか、性別が示されない場合である。パーセントの値のみが表示されている場合は、被験動物数が明示されていない場合である。

b 原著の著者による評価が行われていない。

c 対照群に比べて有意差あり。

d 対照群に比べて有意差なし。

e 原著では NDEA (N-ニトロソジェチルアミン) として報告されている。

f 各用量における結果は報告されていない。

g 腫瘍は、腺腫又はがん。

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率

化合物	種(系統)	標的部位	初回投与時 年齢	投与経路、 投与回数	用量	暴露期間	死亡時 年齢	腫瘍 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
BaP ベンゾ[a]ピレン	マウス (B6C3F ₁)	肝臓	対照	対照	なし	N/A	142 週齢	7/100 (7%)	1/100 (1%)	一般にマウスにおける 肝細胞がん発生率は、 42 日齢での処置に比 べて、生後 24 時間以 内又は 15 日齢に処置 した方、が有意に高か った(0<0.01)。 +雄の方が高い。	Vesselinovitch et al. (1975a)
			1 日 齢	i.p.	75 µg/g 体 重	1×	86 週齢(雄) 129 週 齢 (雌)	26/47 (55%) ^b	3/45 (7%) ^b		
					150 µg/g 体 重	1×	81 週齢(雄) 121 週 齢 (雌)	51/63 (81%) ^b	8/45 (18%) ^b		
			15 日 齢	i.p.	75 µg/g 体 重	1×	81 週齢(雄) 116 週齢(雌)	36/60 (60%) ^b	4/55 (7%) ^b		
					150 µg/g 体 重	1×	81 週齢(雄) 90 週齢(雌)	32/55 (58%) ^b	4/55 (7%) ^b		
			42 日 齢	i.p.	75 µg/g 体 重	1×	108 週 齢 (雄)	7/55 (13%) ^b	0/47 (0%) ^b		
					150 µg/g 体 重	1×	87 週齢(雄)	4/47 (9%) ^b	0/46 (0%) ^b		
	マウス (C3AF ₁)	肝臓	対照	対照	なし	N/A	142 weeks	8/100 (8%)	1/100 (1%)	+雄の方が高い。	
			1 日 齢	i.p.	75 µg/g 体 重	1×	80 週齢(雄) 91 週齢(雌)	21/62 (34%) ^b	1/45 (2%) ^b	「死亡時年齢」欄には、 腫瘍が観察された平均 年齢を示した。	
					150 µg/g 体 重	1×	69 週齢(雄) 701 週 齢 (雌)	24/52 (46%) ^b	1/56 (2%) ^b		
			15 日 齢	i.p.	75 µg/g 体 重	1×	90 週齢(雄) 102 週 齢 (雌)	15/56 (27%) ^b	1/49 (2%) ^b		

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化合物	種(系統)	標的部位	初回投与時 年齢	投与経路、 回数	用量	暴露期間	死亡時 年齢	腫瘍 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
BaP ベンゾ[a]ピレン(続き)					150 µg/g 体重	1×	77 週齢(雄) 62 週齢(雌)	12/53 (23%) ^b	1/57 (2%) ^b	雌雄いずれにおいても BaP による肺腫瘍発生 率は、15 日齢又は 42 日 齢での処置に比べて、 出生時に処置した場合 の方が高かった (p<0.05)。	
			42 日齢	i.p.	75 µg/g 体重	1×		0/30 (0%) ^b	0/32 (0%) ^b		
					150 µg/g 体重	1×	79 週齢(雄)	1/32 (3%) ^c	0/40 (0%) ^b		
	マウス (B6C3F ₁)	肺	対照	対照	対照	N/A	142 週齢	13/100 (13%)	9/100 (9%)		
			1 日齢	i.p.	75 µg/g 体重	1×	103 週齢(雄) 126 週齢(雌)	20/47 (43%) ^b	22/45 (49%) ^b		
					150 µg/g 体重	1×	84 週齢(雄) 112 週齢(雌)	37/63 (59%) ^b	28/45 (62%) ^b		
			15 日齢	i.p.	75 µg/g 体重	1×	103 週齢(雄) 122 週齢(雌)	15/60 (25%) ^b	18/55 (33%) ^b		
					150 µg/g 体重	1×	82 週齢(雄) 101 週齢(雌)	20/55 (36%) ^b	18/45 (40%) ^b		
			42 日齢	i.p.	75 µg/g 体重	1×	119 週齢(雄) 131 週齢(雌)	20/55 (36%) ^b	12/47 (26%) ^b		
					150 µg/g 体重	1×	95 週齢(雄) 118 週齢(雌)	18/47 (38%) ^b	8/46 (17%) ^b		

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化学物質	種(系統)	標的部位	初回投与時 年齢	投与経路、 回数	用量	暴露期間	死亡時年齢	腫瘍 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
BaP ベンゾ[a]ピレン(続き)	マウス (C3AF ₁)	肺	対照	対照	なし	N/A	142 週齢	60/100 (60%)	50/100 (50%)	供試動物の 2 つの系 統のうち B6C3F ₁ 系よ り C3AF ₁ 系で腫瘍の 発生は有意に多かつ た(p<0.001)。	Vesselinovitch et al. (1975a)
			1 日 齢	i.p.	75 µg/g 体重	1×	78 週齢(雄) 82 週齢(雌)	58/62 (93%) ^b	42/45 (93%) ^b		
					150 µg/g 体重	1×	70 週齢(雄) 73 週齢(雌)	48/52 (92%) ^b	52/56 (93%) ^b		
			15 日 齢	i.p.	75 µg/g 体重	1×	87 週齢(雄) 98 週齢(雌)	52/56 (93%) ^b	46/49 (94%) ^b		
					150 µg/g 体重	1×	75 週齢(雄) 79 週齢(雌)	50/53 (94%) ^b	52/57 (91%) ^b		
			42 日 齢	i.p.	75 µg/g 体重	1×	91 週齢(雄) 93 週齢(雌)	28/30 (93%) ^b	28/32 (87%) ^b		
					150 µg/g 体重	1×	85 週齢(雄) 83 週齢(雌)	28/32 (87%) ^b	36/40 (90%) ^b		
			DBA ジベンゾアントラセン	マウス (Caracul × P stock)	肺	対照	対照	なし	N/A		
1 日 目	i.p.	4 mg/cm ³ 溶 媒				1×	181 日 齢	24/24 (100%) ^b			
2 ヶ月 齢	s.c.	4 mg/cm ³ 溶 媒				1×	189 日 齢	2/29 (6.9%) ^b			

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化学物質	種(系統)	標的部位	初回投与時 年齢	投与経路、 回数	用量	暴露期間	死 亡 時 年 齢	腫瘍 ^a		備考	引用文献	
								雄	雌			
DEN ジエチルニトロサミン	マウス (B6C3F ₁)	肝臓	対照	対照	溶媒(0.1トリオ クタノイン/g 体 重)	4×	142 週 齢 (雄) 137 週 齢 (雌)	7/98 (7%)	1/100 (1%)	新生児及び乳児期での 処置は若年成体期での 処置に比べて肝腫瘍の 発生は有意に多かった。 新生児及び乳児期での 処置による成体期にお ける肝腫瘍の発生は、雄 よりも雌で多かった。 悪性腫瘍のみの発生 率。	Vesselinovitch et al. (1984)	
			1 日 齢	i.p. (3 日、6 日 及び 6 日間 隔)	1.5μg/g 体重	4×	67 週 齢 (雄) 90 週 齢 (雌)	37/51 (73%) ^b	45/64 (70%) ^b			
					3μg/g 体重	4×	65 週 齢 (雄) 80 週 齢 (雌)	40/58 (69%) ^b	44/65 (68%) ^b			
					15 日 齢	1.5μg/g 体重	4×	86 週 齢 (雄) 117 週 齢 (雌)	41/57 (72%) ^b			40/71 (56%) ^b
						3μg/g 体重	4×	76 週 齢 (雄) 96 週 齢 (雌)	48/69 (70%) ^b			46/62 (74%) ^b
					42 日 齢	1.5μg/g 体重	4×	117 週 齢 (雄) 135 週 齢 (雌)	9/49 (18%) ^b			1/47 (2%) ^b
						3μg/g 体重	4×	123 週 齢 (雄) 133 週 齢 (雌)	6/38 (16%) ^b			4/57 (7%) ^b

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化学物質	種(系統)	標的部位	初 回 投 与 時年齢	投 与 経 路、 回数	用 量	暴 露 期 間	死 亡 時 年 齢	腫瘍 ^a		備 考	引用文献
								雄	雌		
DEN ジエチルニトロサミ ン(続き)	マウス (C3AF ₁)	肝臓	対照	対照	溶媒(0.1 トリ オクタノイン /g 体重)	4×	123 週 齢 (雄) 131 週 齢 (雌)	8/99 (8%)	1/97 (1%)	若 齢 期 投 与 で 腫 瘍 率 は 最 も 高 い。 新 生 児 及 び 乳 児 期 処 置 で は、雄 より も 雌 で 肝 腫 瘍 発 生 率 は 低 か っ た。 + 雄 の 方 が 高 い。	Vesselinovitch et al. (1984)
			1 日 齢	i.p. (3 日、6 日 及 び 6 日 間 隔)	1.5μg/g 体 重	4×	64 週 齢 (雄) 84 週 齢 (雌)	23/32 (72%) ^b	11/39 (28%) ^b		
					3μg/g 体 重	4×	59 週 齢 (雄) 76 週 齢 (雌)	39/58 (67%) ^b	26/50 (52%) ^b		
			15 日 齢		1.5μg/g 体 重	4×	82 週 齢 (雄) 102 週 齢 (雌)	22/46 (48%) ^b	8/65 (12%) ^b		
					3μg/g 体 重	4×	74 週 齢 (雄) 94 週 齢 (雌)	35/54 (65%) ^b	22/62 (35%) ^b		
			42 日 齢		1.5μg/g 体 重	4×	105 週 齢 (雄) 106 週 齢 (雌)	12/56 (22%) ^b	0/53 (0%) ^b		
					3μg/g 体 重	4×	105 週 齢 (雄) 103 週 齢 (雌)	9/57 (16%) ^b	0/56 (0%) ^b		
			マウス (B6C3F ₁)		肺	対照	対照	溶媒(0.1 トリ オクタノイン /g 体重)	4×		

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化学物質	種(系統)	標的部位	初 回 投 与 時年齢	投与経路、 回数	用量	暴露期間	死 亡 時 年齢	腫瘍 ^a		備考	引用文献				
								雄	雌						
DEN ジエチルニトロサミン(続き)		肺	1 日 齢	i.p. (3 日、6 日 及び 6 日 間隔)	1.5μg/g 体 重	4×	70 週 齢 (雄) 91 週 齢 (雌)	29/51 (57%) ^b	49/64 (77%) ^b						
					3μg/g 体重	4×	68 週 齢(雄) 81 週 齢(雌)	34/58 (59%) ^b	42/65 (65%) ^b						
			15 日 齢		1.5μg/g 体 重	4×	87 週 齢(雄) 115 週 齢 (雌)	51/57 (89%) ^b	61/71 (86%) ^b						
					3μg/g 体重	4×	77 週 齢(雄) 97 週 齢(雌)	51/69 (74%) ^b	53/62 (85%) ^b						
			42 日 齢		1.5μg/g 体 重	4×	123 週 齢 (雄) 129 週 齢 (雌)	38/49 (78%) ^b	38/47 (81%) ^b						
					3μg/g 体重	4×	121 週 齢 (雄) 127 週 齢 (雌)	33/38 (87%) ^b	43/57 (75%) ^b						
			マウス (C3AF ₁)	肺	対照	対照	溶媒(0.1トリ オクタノイン /g 体重)	4×	142 週 齢 (雄) 137 週 齢 (雌)			60/99 (61%)	50/97 (52%)	マウスの 2 つの系統 のうち C3AF ₁ 系は B6C3F ₁ 交配系より 肺腫瘍発生率及び多 様性が高かった。	
							1 日 齢	i.p. (3 日、6 日 及び 6 日 間隔)	1.5μg/g 体 重			4×	65 週 齢(雄) 84 週 齢(雌)		
			3μg/g 体重		4×	59 週 齢(雄) 76 週 齢(雌)	49/58 (84%) ^b		46/50 (92%) ^b						

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化学物質 I	種(系統)	標的部位	初回投与時 年齢	投与経路、 回数	用量	暴露期間	死亡時 年齢	腫瘍 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
DEN ジエチルニトロサミン (続き)			15 日 齢		1.5 µg/g 体重 body weight	4×	80 週 齢(雄) 101 週 齢(雌)	42/46 (91%) ^b	61/65 (94%) ^b		
					3 µg/g 体重 weight	4×	74 週 齢(雄) 94 週 齢(雌)	50/54 (93%) ^b	57/62 (92%) ^b		
			42 日 齢		1.5 µg/g 体重 body weight	4×	104 週 齢(雄) 110 週 齢(雌)	55/56 (98%) ^b	52/53 (98%) ^b		
					3 µg/g 体重 weight	4×	101 週 齢(雄) 102 週 齢(雌)	56/57 (98%) ^b	54/56 (96%) ^b		
	マウス (B6C3F ₁)	肝臓	対照	対照	なし	N/A	90 週 齢	1/98 (1%)	0/96 (0%)	雌雄とも成体期より乳児 期(15 日 齢)の方が暴露 に対する感受性は高か った。	Vesselinovitch and Mihailovich (1983)
			妊娠 18 日	i.p.	1.5 µg/g 体重 body weight	1×		2/50 (4%) ^b	1/51 (2%) ^b		
			15 日 齢	i.p.(3 日、6 日及び6 日 間隔)	1.5 µg/g 体重 body weight	4×		47/51 (92%) ^b	60/64 (94%) ^b		
			42 日 齢		1.5 µg/g 体重 body weight	4×		13/49 (26%) ^b	3/47 (6%) ^b		
			1 日 齢	i.p.	1.5 µg/g 体重 body weight	1×	73 週 齢	15/59 (25%) ^b	—	用量が1.5 µgのとき、マウ スにおいては乳児期(15 日 齢)より1 日 齢での暴露 の方が肝腫瘍は有意に少 なかった(p<0.025)。 処置群対対照群での腫 瘍発生率の比較なし。	Vesselinovitch et al. (1979a)
					5 µg/g 体重 weight	1×		29/45 (64%) ^b	—		
					10 µg/g 体重 body weight	1×		24/25 (96%) ^b	—		
			15 日 齢	i.p.	1.5 µg/g 体重 body weight	1×		13/24 (54%) ^b	—		
					5 µg/g 体重 weight	1×		40/54 (74%) ^b	—		

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化学物質	種(系統)	標的部位	初回投与 時年齢	投与経路、 投与回数	用量	暴露期間	死亡時年齢	腫瘍 ^a		備考 nts	引用文献
								雄	雌		
DEN ジエチルニトロサミン (続き)					10 µg/g 体重	1×		25/25 (100%) ^b	—		
DMBA ジメチルベンズ[a]ア ントラセン	ラット (Sprague-D awley 系)	乳腺肉腫	20 日齢	強制投与	10 µg/100 g 体重	1×	25 週齢	—	3/6 (50%) ^b	20 日齢で投与した 42 例中 36 例(86%)がそ の後間もなく死亡した。 動物あたりの腫瘍数 は、46 日齢群で最も高 く、高齢群ほど低かつ た。 動物は、投与から 22 週 後にと殺した。	Russo et al. (1979)
			30 日齢		10 µg/100 g 体重	1×	26 週齢	—	14/15 (93%) ^b		
			40 日齢		10 µg/100 g 体重	1×	27 週齢	—	8/9 (89%) ^b		
			46 日齢		10 µg/100 g 体重	1×	28 週齢	—	8/8 (100%) ^b		
			55 日齢		10 µg/100 g 体重	1×	29 週齢	—	33/34 (97%) ^b		
			70 日齢		10 µg/100 g 体重	1×	32 週齢	—	5/8 (63%) ^b		
			140 日目		10 µg/100 g 体重	1×	42 週齢	—	10/15 (67%) ^b		
			180 日齢		10 µg/100 g 体重	1×	47 週齢	—	14/26 (54%) ^b		
	ラット (Wister 系)	乳がん ^d	対照 5-8 週齢	対照	なし	N/A	17 ヶ月齢	0/22 (0%)	0/25 (0%)	腫瘍発生率は、5〜8 週齢で暴露した雌で 最も高かった。 動物の観察は、投与 後 16 ヶ月間実施した。	Meranze et al. (1969)
			対照 26 週齢	対照	なし	N/A	20 ヶ月齢	0/31 (0%)	2/20 (10%)		
			<2 週齢	強制投与	0.5-1.0 mg	1×	40-56 週齢	0/23 (0%) ^b	4/50 (8%) ^b		
			5-8 週齢		15 mg	1×	14-55 週齢	0/23 (0%) ^b	14/25 (56%) ^b		
			26 週齢		15 mg	1×	32-73 週齢	0/34 (0%) ^b	4/26 (15%) ^b		
	ラット (Wister 系、 去勢)	乳がん	5-8 週齢	強制投与	15 mg	1×	14-55 週齢	0/21 (0%) ^b	0/22 (0%) ^b		
			26 週齢		15 mg	1×	32-73 週齢	0/33 (0%) ^b	0/26 (0%) ^b		

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化学物質	種(系統)	標的部位	初回投与 時年齢	投与経路、 投与回数	用量	暴露期間	死亡時年 齢	腫瘍 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
DMBA ジメチルベンズ[a]ア ントラセン(続き)	ラット (Wister 系)	全腫瘍	対照 5-8 週齢	対照	なし	N/A	17ヶ月齢	0/22 (0%)	0/25 (0%)	全ての腫瘍には白血 病も含まれる。	
			対照 26 週齢	対照	なし	N/A	20ヶ月齢	2/31 (6%)	5/20 (25%)		
			<2 週齢	強制投与	0.5–1.0 mg	1×	40-56 週齢	16/23 (70%) ^b	36/50 (72%) ^b		
			対照 5-8 週齢		15 mg	1×	14-55 週齢	7/23 (30%) ^b	16/25 (64%) ^b		
			対照 26 週齢		15 mg	1×	32-73 週齢	12/34 (35%) ^b	13/26 (50%) ^b		
	マウス (BALB/c)	肺	対照: 1 日齢	対照 s.c.	水性ゼラチン	1×	40 週齢	0/12 (0%)	7/23 (30%)	DMBA (15 µg) 投与に よる肺腫瘍発生率は、 乳児期又は若年成体 期のマウスよりも新生児 のマウスにおいて有意 に高かった。	Walters (1966)
			1 日齢	s.c.	15 µg	1×	40 週齢 ^f	14/14 (100%) ^b	24/24 (100%) ^b		
			2-3 週齢 (乳児)	s.c.	15 µg	1×	42-43 週齢	12/23 (52%) ^b	16/22 (73%) ^b		
				s.c.	30 µg(合 計 60 µg)	2×	42-43 週齢	14/14 (100%) ^b	24/24 (100%) ^b		
			成体	s.c.	15 µg	1×	48-49 週齢	6/12 (50%) ^b	15/33 (45%) ^b		
				s.c.	30 µg(合 計 60 µg)	2×	48-49 週齢	9/10 (90%) ^b	21/23 (91%) ^b		
				s.c.	30 µg(合 計 180 µg)	6×	48-49 週齢	12/12 (100%) ^b	13/13 (100%) ^b		
			マウス (Swiss 系)	リンパ腫	対照	対照	なし	N/A	31-52 週齢		
	1 日齢	i.p.			30–40 µg	1×	13-33 週齢	6/31 (19%) ^b			
	1 日齢	s.c.			30–40 µg	1×	12-27 週齢	8/27 (30%) ^b			
	8 週齢	s.c.			900 µg	1×	30 週齢	1/13 (8%) ^b			

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化学物質	種(系統)	標的部位	初回投与時 年齢	投 与 経 路、 投与回数	用量	暴露期間	死 亡 時 年 齢	腫瘍 ^a		備考	引用文献 ^e
								雄	雌		
DMBA ジメチルベンズ[a]アン トラセン(続き) (continued)	マウス (Swiss 系)	肺	対照	対照	なし	N/A	31-52 週齢	4/408 (0.9%)			
			1 日 齢	i.p.	30-40 µg	1×	13-33 週齢	24/31 (77%) ^b			
			1 日 齢	s.c.	30-40 µg	1×	12-27 週齢	23/27 (85%) ^b			
			8 週 齢	s.c.	900 µg	1×	30 週 齢	2/13 (15%) ^b			
DMN ジメチルニトロサミン	ラット (Wister 系)	腎臓がん	1 日 齢	i.p.	20 mg/kg	1×	5 ヶ月 齢 以 上	1/33 (3) ^b		新生仔群ではほぼ同数の 生存例数をほぼ同達 成じとするために、新生 児群の用量がを減らして 20mg/kg に減少されとし た。 対照群なし。	Hard (1979)
			21 日 齢		30 mg/kg	1×		5/39 (13) ^b			
			1 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		2/33 (6) ^b			
			1.5 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		1/28 (4) ^b			
			2 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		1/26 (4) ^b			
			3 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		10/27 (37) ^b			
			4 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		7/32 (22) ^b			
			5 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		0/14 (0) ^b			
	ラット (Wister 系)	腎臓腺腫	1 日 目 齢	i.p.	20 mg/kg	1×	5 ヶ月 齢 以 上	1/33 (3) ^b			
			21 日 齢		30 mg/kg	1×		13/39 (33) ^b			
			1 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		11/33 (33) ^b			
			1.5 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		13/28 (48) ^b			
			2 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		11/26 (42) ^b			
			3 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		18/27 (67) ^b			
			4 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		17/32 (53) ^b			
			5 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		6/14 (43) ^b			

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化学物質	種(系統)	標的部位	初回投与時 年齢	投 与 経 路、 投与回数	用量	暴露期間	死 亡 時 年 齢	腫瘍 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
DMN ジメチルニトロサミン (続き)	ラット (Wister 系)	腎間葉性腫瘍	1 日 齢	i.p.	20 mg/kg	1×	5 ヶ月 齢 以上	8/33 (24) ^b		間葉性腫瘍の発生頻度 は、最も若い方から三 3 つの年齢群層で最も高か った頻繁に見られた(z 検 定試験、p<0.001)。	
			21 日 齢		30 mg/kg	1×		18/39 (46) ^b			
			1 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		23/33 (70) ^b			
			1.5 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		5/28 (19) ^b			
			2 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		2/26 (8) ^b			
			3 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		3/27 (11) ^b			
			4 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		7/32 (22) ^b			
			5 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		0/14 (0) ^b			
	ラット (Wister 系)	腎皮質上皮性腫 瘍	1 日 齢	i.p.	20 mg/kg	1×	5 ヶ月 齢 以上	2/33 (6) ^b			Hard (1979)
			21 日 齢		30 mg/kg	1×		16/39 (41) ^b			
			1 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		12/33 (36) ^b			
			1.5 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		14/28 (52) ^b			
			2 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		11/26 (42) ^b			
			3 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		18/27 (67) ^b			
			4 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		21/32 (66) ^b			
			5 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		6/14 (43) ^b			
	ラット (Wister 系)	全腫瘍	1 日 齢	i.p.	20 mg/kg	1×	5 ヶ月 齢 以上	11/33 (33) ^b			
			21 日 齢		30 mg/kg	1×		25/39 (64) ^b			
			1 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		25/33 (76) ^b			
			1.5 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		17/28 (63) ^b			
			2 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		13/26 (50) ^b			
			3 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		18/27 (67) ^b			
			4 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		22/32 (69) ^b			
			5 ヶ月 齢		30 mg/kg	1×		7/14 (50) ^b			

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化学物質	種(系統)	標的部位	初回投与時 年齢	投与経路、 投与回数	用量	暴露期間	死 亡 時 年 齢	腫瘍 ^a		備 考	引用文献 ^e
								雄	雌		
ENU エチルニトロソウレア	ラット	神経系	1 日 齢	注射	20 mg/kg	1×		100% ^b		年齢の増加と共に神経腫瘍形成作用に対する感受性は低下した。	Maekawa and Mitsumori (1990)
			30 日 齢	注射	20 mg/kg	1×		61% ^b			
	マウス (B6C3F ₁)	肝臓	対照	対照	なし	N/A	90 週 齢	1/98 (1%)	0/96 (0%)	雌雄両マウスでは雌雄がともに出生前及び乳仔児期間中における暴露に対して反応した。	Vesselinovitch (1983)
			妊娠 18 日	i.p.	60 µg/g 体重	1×		28/52 (54%) ^b	18/49 (37%) ^b		
			15 日 齢		60 µg/g 体重	1×		41/50 (82%) ^b	28/51 (55%) ^b		
			42 日 齢		60 µg/g 体重	1×		10/50 (20%) ^b	5/50 (10%) ^b		
	ラット (Wister 系)	神経組織	対照	対照	なし	N/A	4・7 週 齢	0/16 (0%)	0/10 (0%)	腫瘍発生率は、妊娠中又は出生直後の暴露で最も高かった腫瘍率が最高。 暴露時年齢の増加と共に伴う腫瘍発生率の減少が統計学的に有意に認められた減少。	Naito et al. (1981)
			妊娠 16 日	i.p.	40 mg/kg	1×		26/26 (100%) ^b	18/18 (100%) ^b		
			1 日 齢	s.c.	40 mg/kg	1×		12/12 (100%) ^g	16/16 (100%) ^g		
			1 週 齢		40 mg/kg	1×		12/17 (71%) ^b	18/20 (90%) ^b		
			2 週 齢		40 mg/kg	1×		10/14 (71%) ^b	14/18 (78%) ^b		
			3 週 齢		40 mg/kg	1×		6/13 (46%) ^b	5/17 (29%) ^b		
			4 週 齢		40 mg/kg	1×		8/15 (53%) ^b	2/10 (20%) ^b		

p.A-28

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化学物質	種(系統)	標的部位	初回 投 与 時 年 齢	投与経路、 投与回数	用量	暴露期間	死 亡 時 年 齢	腫瘍 ^a		備 考	引用文献
								雄	雌		
ENU エチルニトロソウレア(続 き)	マウス (B6C3F ₁)	肺	1 日 齢	i.p.	60 µg/g 体重	1×		49/55 (89%) ^b	49/50 (98%) ^b		Vesselinovitch et al. (1974)
			15 日 齢			1×		50/55 (91%) ^b	47/55 (85%) ^b		
			42 日 齢			1×		53/59 (90%) ^b	44/51 (86%) ^b		
			1 日 齢		120 µg/g 体重	1×		36/38 (95%) ^b	54/60 (90%) ^b		
			15 日 齢			1×		45/49 (92%) ^b	43/50 (86%) ^b		
			42 日 齢			1×		52/54 (96%) ^b	50/57 (88%) ^b		
	マウス (C3AF ₁)	肺	1 日 齢		60 µg/g 体重	1×		46/47 (98%) ^g	51/51 (100%) ^g		
			15 日 齢			1×		49/49 (100%) ^g	57/59 (97%) ^g		
			42 日 齢			1×		59/59 (100%) ^g	57/57 (100%) ^g		
			1 日 齢		120 µg/g 体重	1×		63/64 (98%) ^g	53/57 (93%) ^g		
			15 日 齢			1×		54/56 (96%) ^g	50/56 (89%) ^g		
			42 日 齢			1×		59/59 (100%) ^g	48/48 (100%) ^g		
	マウス (B6C3F ₁)	肝臓	1 日 齢	i.p.	60 µg/g 体重	1×		50/54 (93%) ^g	28/43 (65%) ^g		
			15 日 齢			1×		55/56 (98%) ^g	33/54 (61%) ^g		
			42 日 齢			1×		12/40 (30%) ^b	6/39 (15%) ^b		
			1 日 齢		120 µg/g 体重	1×		29/34 (85%) ^g	32/53 (60%) ^g		
			15 日 齢			1×		45/48 (94%) ^g	29/43 (67%) ^g		
			42 日 齢			1×		17/49 (35%) ^g	4/50 (8%) ^g		

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化学物質	種(系統)	標的部位	初 回 投 与 時 年 齢	投与経路、 投与回数	用量	暴露期間	死 亡 時 年 齢	腫瘍 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
ENU エチルニトロソウレア (続き)	マウス (C3AF ₁)	肝臓	1 日 齢	i.p.	60 µg/g 体重	1×		42/45 (93%) ^g	19/41 (46%) ^g		
			15 日 齢			1×		42/50 (84%) ^g	19/48 (40%) ^g		
			42 日 齢			1×		7/29 (24%) ^b	4/50 (8%) ^b		
			1 日 齢		120 µg/g 体重	1×		55/62 (89%) ^g	19/45 (42%) ^g		
			15 日 齢			1×		35/45 (78%) ^g	15/35 (43%) ^g		
			42 日 齢			1×		8/33 (24%) ^b	3/33 (9%) ^b		
	マウス (B6C3F ₁)	腎臓	1 日 齢	i.p.	60 µg/g 体重	1×		11/48 (23%) ^b	5/49 (10%) ^b		
			15 日 齢			1×		6/41 (15%) ^b	7/31 (23%) ^b		
			42 日 齢			1×		4/40 (10%) ^b	3/37 (8%) ^b		
			1 日 齢		120 µg/g 体重	1×		10/30 (33%) ^g	14/53 (26%) ^b		
			15 日 齢			1×		17/37 (46%) ^g	19/49 (39%) ^b		
			42 日 齢			1×		8/40 (20%) ^b	11/39 (28%) ^b		
	マウス (C3AF ₁)	腎臓	1 日 齢	i.p.	60 µg/g 体重	1×		7/44 (16%) ^b	6/45 (13%) ^b		
			15 日 齢			1×		7/41 (17%) ^b	8/46 (17%) ^b		
			42 日 齢			1×		3/42 (42%) ^b	3/43 (7%) ^b		
			1 日 齢		120 µg/g 体重	1×		4/52 (7%) ^b	6/29 (21%) ^g		
			15 日 齢			1×		8/35 (23%) ^b	12/29 (41%) ^g		
			42 日 齢			1×		6/41 (71%) ^b	3/39 (8%) ^b		

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化学物質	種(系統)	標的部位	初回投与時年齢	投与経路、投与回数	用量	暴露期間	死亡時年齢	腫瘍 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
ENU エチルニトロソウレア (続き)	マウス (B6C3F ₁)	ハーダー腺	1 日 齢		60 µg/g 体重	1×		7/40 (17%) ^b	5/43 (12%) ^b		
			15 日 齢			1×		10/51 (20%) ^b	17/59 (29%) ^b		
			42 日 齢			1×		14/50 (28%) ^b	14/45 (31%) ^b		
			1 日 齢		120 µg/g 体重	1×		9/30 (30%) [§]	6/52 (12%) ^b		
			15 日 齢			1×		15/41 (37%) [§]	8/31 (26%) ^b		
			42 日 齢			1×		25/48 (52%) [§]	14/49 (29%) ^b		
	マウス (C3AF ₁)	ハーダー腺	1 日 齢		60 µg/g 体重	1×		3/25 (12%) ^b	4/35 (11%) ^b		
			15 日 齢			1×		1/9 (11%) ^b	6/38 (16%) ^b		
			42 日 齢			1×		12/48 (25%) ^b	5/33 (15%) ^b		
			1 日 齢		120 µg/g 体重	1×		3/52 (6%) ^b	1/25 (4%) ^b		
			15 日 齢			1×		6/46 (13%) ^b	2/52 (4%) ^b		
			42 日 齢			1×		5/29 (17%) ^b	2/11 (18%) ^b		
	マウス (B6C3F ₁)	胃	1 日 齢		60 µg/g 体重	1×		3/48 (6%) ^b	4/43 (9%) ^b		
			15 日 齢			1×		10/42 (24%) [§]	7/45 (16%) ^b		
			42 日 齢			1×		9/51 (18%) [§]	8/36 (22%) ^b		
			1 日 齢		120 µg/g 体重	1×		2/29 (7%) ^b	9/53 (17%) ^b		
			15 日 齢			1×		10/35 (29%) [§]	12/33 (36%) ^b		
			42 日 齢			1×		12/53 (23%) [§]	12/50 (24%) ^b		

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化学物質	種(系統)	標的部位	初回 投 与 時 年 齢	投与経路、 投与回数	用量	暴露期間	死 亡 時 年 齢	腫瘍 ^a		備考 nts	引用文献
								雄	雌		
ENU エチルニトロソウレア (続き)	マウス (C3AF ₁)	胃	1 日 齢		60 µg/g 体重	1×		2/39 (5%) ^b	7/45 (16%) ^b		
			15 日 齢			1×		7/45 (16%) ^g	7/38 (18%) ^b		
			42 日 齢			1×		14/55 (25%) ^g	7/49 (14%) ^b		
			1 日 齢		120 µg/g 体重	1×		8/60 (13%) ^b	9/44 (20%) ^b		
			15 日 齢			1×		16/51 (31%) ^g	11/42 (26%) ^b		
			42 日 齢			1×		19/48 (40%) ^g	13/37 (35%) ^b		
	マウス (B6C3F ₁)	悪性リンパ腫	1 日 齢		60 µg/g 体重	1×		2/55 (4%) ^b	6/52 (12%) ^g		
			15 日 齢			1×		3/56 (5%) ^b	14/59 (24%) ^g		
			42 日 齢			1×		9/59 (15%) ^b	17/59 (29%) ^g		
			1 日 齢		120 µg/g 体重	1×		8/39 (20%) ^b	15/65 (23%) ^g		
			15 日 齢			1×		14/60 (23%) ^b	17/58 (29%) ^g		
			42 日 齢			1×		12/59 (20%) ^b	14/60 (23%) ^g		
	マウス (C3AF ₁)	悪性リンパ腫	1 日 齢		60 µg/g 体重	1×		6/49 (12%) ^b	8/49 (16%) ^g		
			15 日 齢			1×		3/49 (6%) ^b	13/61 (21%) ^g		
			42 日 齢			1×		6/60 (10%) ^b	9/55 (16%) ^g		
			1 日 齢		120 µg/g 体重	1×		3/66 (5%) ^b	10/58 (17%) ^g		
			15 日 齢			1×		10/56 (18%) ^b	18/60 (30%) ^g		
			42 日 齢			1×		3/49 (6%) ^b	13/50 (26%) ^g		

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化合物	種名	標的部位	初回投与時 年齢	投与経路、 投与回数	用量	暴露時間	死亡時年齢	腫瘍発生率 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
メチルニトロ ソウレア	マウス (BC3F1)	全腫瘍	対照	対照	N/A	N/A	60 週齢	1/20 (5%)	0%	対照群のマウスでは、雄 1 例で対照マウスの一つの肝細胞がんが 1 つ認めれたことを除き、標的部位に腫瘍は見みられなかった。	Terracini and Testa (1970)
		肺	1 日 齢	i.p.	50 µg/g 体重	1×	60 週齢	12/15 (80%) ^b	16/19 (84%) ^b		
			5 週 齢		50 µg/g 体重	1×	60 週齢	10/26 (39%) ^b	10/35 (29%) ^b		
		リンパ肉腫	1 日 齢		50 µg/g 体重	1×	60 週齢	23/39 (59%) ^b	23/45 (51%) ^b		
			5 週 齢		50 µg/g 体重	1×	60 週齢	11/35 (31%) ^b	21/45 (47%) ^b		
		肝臓	1 日 齢		50 µg/g 体重	1×	60 週齢	10/12 (83%) ^b	1/17 (6%) ^b		
			5 週 齢		50 µg/g 体重	1×	60 週齢	0% ^b	0% ^c		
		腎臓	1 日 齢		50 µg/g 体重	1×	60 週齢	3/15 (20%) ^b	3/18 (17%) ^b		
			5 週 齢		50 µg/g 体重	1×	60 週齢	2/21 (10%) ^b	0% ^c		
		前胃	1 日 齢		50 µg/g 体重	1×	60 週齢	0% ^b	4/17 (24%) ^b		
			5 週 齢		50 µg/g 体重	1×	60 週齢	8/22 (36%) ^b	12/18 (67%) ^b		
	ラット (Wistar)	乳房	1 日 齢	i.p.	50 µg/g 体重	1×	60 週齢	0% ^b	4/14 (29%) ^b	対照群のラットのにおける腫瘍発生率は過去の試験 (Della Porta et al., 1968) に基づいたものでありき、この文献で特に報告されたものではない。	Terracini and Testa (1970)
			5 週 齢		50 µg/g 体重	1×	60 週齢	0% ^b	3/5 (60%) ^b		
		リンパ肉腫	1 日 齢		50 µg/g 体重	1×	60 週齢	1/10 (10%) ^b	0% ^b		
			5 週 齢		50 µg/g 体重	1×	60 週齢	2/8 (25%) ^b	1/11 (9%) ^b		
		腎臓(未分化)	1 日 齢		50 µg/g 体重	1×	60 週齢	14/18 (78%) ^b	9/13 (69%) ^b		
			5 週 齢		50 µg/g 体重	1×		2/5 (40%) ^b	5/12 (42%) ^b		

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化合物	種名	標的部位	初回投与時 年齢	投与経路、 投与回数	用量	暴露時間	死亡時年齢	腫瘍発生率 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
メチルニトロ ソウレア(続 き)		腎臓(腺腫)	1 日 齢		50 µg/g 体重	1×	60 週 齢	3/14 (21%) ^b	2/6 (33%) ^b		
			5 週 齢		50 µg/g 体重	1×	60 週 齢	¼ (25%) ^b	0% ^b		
		前胃	1 日 齢		50 µg/g 体重	1×	60 週 齢	4/14 (29%) ^b	3/6 (50%) ^b		
			5 週 齢		50 µg/g 体重	1×	60 週 齢	0% ^c	0% ^b		
		腸	1 日 齢		50 µg/g 体重	1×	60 週 齢	3/10 (30%) ^b	2/2 (100%) ^b		
			5 週 齢		50 µg/g 体重	1×	60 週 齢	2/4 (50%) ^b	0% ^b		
	マウス (C3Hf/Dp)	胸腺	対照	i.p.	NA	NA	120 週 齢**	0/34 (0%)	0/25 (0%)	*胸せん腺リンパ腫による死亡時年齢が報告された用量群は、全用量群でではなく一部のみにあるの用量群で特に報告された。 **対照群のマウスは 120 週目齢で屠と殺された。 ***癌がんの種類に関わらずを問わずこの用量群の全てのマウスの死亡時年齢。	Terracini et al. (1976)
			1 日 齢		25 µg NMU/g 体重	1×	29±8.4 週 齢	2/16 (13%) ^b	5/25 (20%) ^b		
			70 日 齢		25 µg NMU/g 体重	1×	120 週 齢(雄) 100 週 齢(雌)	0/20 (0%) ^c	1/20 (5%) ^b		
			1 日 齢		50 µg NMU/g 体重	1×	16.5 ± 0.7 週 齢	16/24 (67%) ^b	30/44 (68%) ^b		
			21 日 齢		50 µg NMU/g 体重	1×	24.5 ± 2.5 週 齢	14/44 (32%) ^b	18/38 (47%) ^b		
			70 日 齢		50 µg NMU/g 体重	1×	31.4 ± 4.4 週 齢	9/30 (30%) ^b	6/41 (15%) ^b		

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化合物	種名	標 的 部位	初回投与時 年齢	投与経路、 投与回数	用量	暴露時間	死亡時年齢		腫瘍発生率 ^a		引用文献
							雄	雌	雄	雌	
メチルニトロソウレア (続き)	マウス (C3Hf/Dp)	胸 腺 外リン パ腫	対照	i.p.	NA	NA	120 週齢	120 週齢	1/34 (3%)	2/25 (8%)	Terracini et al. (1976)
			1 日		25 µg NMU/g 体重	1×	100 週齢	90 週齢	2/16 (13%) ^b	1/25 (4%) ^b	
			70 日		25µg NMU/g 体重	1×	120 週齢	100 週齢	0/20 (0%) ^b	0/20 (0%) ^b	
			1 日		50µg NMU/g 体重	1×	70 週齢	80 週齢	0/24 (0%) ^b	0/44 (0%) ^b	
			21 日		50µg NMU/g 体重	1×	100 週齢	90 週齢	1/44 (2%) ^b	0/38 (0%) ^b	
			70 日		50µg NMU/g 体重	1×	110 週齢	90 週齢	1/30 (3%) ^b	0/41 (0%) ^b	
		肺	対照	i.p.	NA	NA	120 週齢	120 週齢	4/34 (12%)	6/25 (24%)	
			1 日		25 µg NMU/g 体重	1×	100 週齢	90 週齢	7/16 (44%) ^b	13/25 (52%) ^b	
			70 日		25µg NMU/g 体重	1×	120 週齢	100 週齢	12/20 (60%) ^b	8/20 (40%) ^b	
			1 日		50µg NMU/g 体重	1×	70 週齢	80 週齢	5/24 (21%) ^b	11/44 (25%) ^b	
			21 日		50µg NMU/g 体重	1×	100 週齢	90 週齢	23/44 (52%) ^b	15/38 (39%) ^b	
			70 日		50µg NMU/g 体重	1×	110 週齢	90 週齢	18/30 (60%) ^b	24/41 (59%) ^b	
		肝臓	対照	i.p.	NA	NA	120 週齢	120 週齢	13/34 (38%)	1/25 (4%)	Terracini et al. (1976)
			1 日		25 µg NMU/g 体重	1×	100 週齢	90 週齢	9/16 (56%) ^g	2/25 (8%) ^b	
			70 日		25µg NMU/g 体重	1×	120 週齢	100 週齢	12/20 (60%) ^g	2/20 (10%) ^b	
			1 日		50µg NMU/g 体重	1×	70 週齢	80 週齢	4/24 (17%) ^g	3/44 (7%) ^b	
			21 日		50µg NMU/g 体重	1×	100 週齢	90 週齢	21/44 (48%) ^g	1/38 (2.6%) ^b	

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化合物	種名	標的部位	初回投与時 年齢	投与経路、 投与回数	用量	暴露時間	死亡時年齢		腫瘍発生率 ^a		引用文献
							雄	雌	雄	雌	
メチルニトロ ソウレア (続き)	マウス (C3Hf/Dp)		70 日齢		50µg NMU/g 体重	1×	110 週齢	90 週齢	8/30 (27%) ^g	2/41 (5%) ^b	
		胃	対照	i.p.	NA	NA	120 週齢	120 週齢	0/34 (0%)	5/25 (20%)	
			1 日齢		25 µg NMU/g 体重	1×	100 週齢	90 週齢	2/16 (13%) ^b	10/25 (40%) ^b	
			70 日齢		25µg NMU/g 体重	1×	120 週齢	100 週齢	3/20 (15%) ^b	7/20 (35%) ^b	
			1 日齢		50µg NMU/g 体重	1×	70 週齢	80 週齢	2/24 (8%) ^b	1/44 (2%) ^b	
			21 日齢		50µg NMU/g 体重	1×	100 週齢	90 週齢	19/44 (43%) ^b	9/38 (24%) ^b	
			70 日齢		50µg NMU/g 体重	1×	110 週齢	90 週齢	8/30 (27%) ^b	21/41 (51%) ^b	
		腎臓	対照	i.p.	NA	NA	120 週齢	120 週齢	0/34 (0%)	0/25 (0%)	Terracini et al. (1976)
			1 日		25 µg NMU/g 体重	1×	100 週齢	90 週齢	0/16 (0%) ^b	0/25 (0%) ^b	
			70 日齢		25µg NMU/g 体重	1×	120 週齢	100 週齢	0/20 (0%) ^b	0/20 (0%) ^b	
			1 日齢		50µg NMU/g 体重	1×	70 週齢	80 週齢	0/24 (0%) ^b	4/44 (9%) ^b	
			21 日齢		50µg NMU/g 体重	1×	100 週齢	90 週齢	1/44 (2%) ^b	4/38 (11%) ^b	
			70 日齢		50µg NMU/g 体重	1×	110 週齢	90 週齢	5/30 (17%) ^b	7/41 (17%) ^b	

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化合物	種名	標的部位	初回投与 時年齢	投与経路、 投与回数	用量	暴露時間	死亡時年齢		腫瘍発生率 ^a		引用文献
							雄	雌	雄	雌	
メチルニトロ ソウレア (続き)	マウス (C3Hf/Dp)	卵巣	対照	i.p.	NA	NA	120 週齢	120 週齢	NA	3/25 (12%)	Terracini et al. (1976)
			1 日齢		25 µg NMU/g 体重	1×	100 週齢	90 週齢	NA	2/25 (8%) ^b	
			70 日齢		25µg NMU/g 体重	1×	120 週齢	100 週齢	NA	4/20 (20%) ^b	
			1 日齢		50µg NMU/g 体重	1×	70 週齢	80 週齢	NA	0/44 (0%) ^b	
			21 日齢		50µg NMU/g 体重	1×	100 週齢	90 週齢	NA	9/38 (24%) ^b	
			70 日齢		50µg NMU/g 体重	1×	110 週齢	90 週齢	NA	16/41 (39%) ^b	
		乳房	対照	i.p.	NA	NA	120 週齢	120 週齢	NA	2/25 (8%)	
			1 日齢		25 µg NMU/g 体重	1×	100 週齢	90 週齢	NA	1/25 (4%) ^b	
			70 日齢		25µg NMU/g 体重	1×	120 週齢	100 週齢	NA	0/20 (0%) ^b	
			1 日齢		50µg NMU/g 体重	1×	70 週齢	80 週齢	NA	0/44 (0%) ^b	
			21 日齢		50µg NMU/g 体重	1×	100 週齢	90 週齢	1/44 (2%) ^b	0/38 (0%) ^b	
			70 日齢		50µg NMU/g 体重	1×	110 週齢	90 週齢	NA	4/41 (9.8%) ^b	
		子宮又は膣	対照	i.p.	NA	NA	120 週齢	120 週齢	NA	1/25 (4%)	
			1 日齢		25 µg NMU/g 体重	1×	100 週齢	90 週齢	NA	1/25 (4%) ^b	
			70 日齢		25µg NMU/g 体重	1×	120 週齢	100 週齢	NA	6/20 (30%) ^b	
			1 日齢		50µg NMU/g 体重	1×	70 週齢	80 週齢	NA	0/44 (0%) ^b	
			21 日齢		50µg NMU/g 体重	1×	100 週齢	90 週齢	NA	1/38 (3%) ^b	
			70 日齢		50µg NMU/g 体重	1×	110 週齢	90 週齢		7/41 (17%) ^b	

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化合物	種名	標的部位	初回投与時 年齢	投与経路、 投与回数	用量	暴露時間	死亡時年齢	腫瘍発生率 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
ウレタン	マウス (SWR)	肺腺種	新生児	s.c.	0.18 mg/g 体重	1×	10 週齢	100% ^b		マウスあたりの平均腫瘍の平均数は用量とともに線形直線的に増加した。	Kaye and Trainin (1966)
			11-22 週齢	s.c.	0.25 mg/g 体重	1×	23-34 週齢	0% ^b			
	マウス (C3H/f)	肝臓	対照	対照	なし	N/A	493 日齢(雄) 553 日齢(雌)	14/97 (14%)	1/77 (1%)		Liebelt et al. (1964)
			1 日齢	i.p.	0.8 mg/g 体重	1×	481 日齢(雄) 434 日齢(雌)	27/30 (90%) ^g	18/39 (46%) ^g		
			8-10 週齢	i.p.	1 mg/g 体重	1×	321 日齢(雄) -	6/25 (24%) ^c	0/32 (0%) ^c		
		肺	対照	対照	なし	N/A	493 日齢(雄) 553 日齢(雌)	0/97 (0%)	0/77 (0%)	対照群の肺腫瘍数は示されていない提供されなかった。	
			1 日齢	i.p.	0.8 mg/g 体重	1×	401 日齢(雄) 408 日齢(雌)	14/30 (46%) ^g	19/39 (48%) ^g		
			8-10 週齢	i.p.	1 mg/g 体重	1×	506 日齢(雄) -	2/25 (8%) ^c	0/32 (0%) ^c		
		細網組織	対照	対照	なし	N/A	493 日齢(雄) 553 日齢(雌)	2/97 (2%)	6/77 (8%)		
			1 日齢	i.p.	0.8 mg/g 体重	1×	285 日齢(雄) 343 日齢(雌)	4/30 (13%) ^c	22/39 (56%) ^g		
			8-10 週齢	i.p.	1 mg/g 体重	1×	- 453 日齢(雌)	0/25 (25%) ^c	4/32 (13%) ^c		

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化合物	種名	標的部位	初回投与時 年齢	投与経路、 投与回数	用量	暴露時間	死亡時年齢	腫瘍発生率 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
ウレタン(続き)	マウス (Swiss)	白血病	対照	対照	なし	N/A	8・10ヶ月齢	1%		出生時暴露による腫瘍率が最も高い。 新生仔児への暴露後に、平均年齢105日齢で21.6%に白血病が発生し生じた。	Fiore-Donati et al. (1962)
			1日齢	s.c.	0.05 mL 水 溶液中 2 mg	1×		13/60 (22%) ^b			
			5日齢		0.05 mL 水 溶液中 4 mg	1×		7/39 (18%) ^b			
			40日齢		0.1 mL 水溶 液中 20 mg	1×		2/63 (3%) ^b			
	マウス (Swiss)	肺腺種	対照 2週齢	対照	なし	N/A	9週齢	0/15 (0%)	-	腺腫のを発生した動物の割合は、暴露時年齢とともに着実に減少した。	Rogers (1951)
			対照 4週齢	対照	なし	N/A	11週齢	0/14 (0%)	-		
			対照 6週齢	対照	なし	N/A	13週齢	1/15 (7%)	-		
			対照 8週齢	対照	なし	N/A	15週齢	2/15 (13%)	-		
			対照 10週齢	対照	なし	N/A	17週齢	0/15 (0%)	-		
			2週齢	i.p.	1 mg/g 体重	1×	9週齢	24/24 (100%) ^b	-		
			4週齢	i.p.	1 mg/g 体重	1×	11週齢	23/25 (92%) ^b	-		
			6週齢	i.p.	1 mg/g 体重	1×	13週齢	22/25 (88%) ^b	-		
			8週齢	i.p.	1 mg/g 体重	1×	15週齢	21/25 (84%) ^b	-		
			10週齢	i.p.	1 mg/g 体重	1×	17週齢	19/25 (76%) ^b	-		

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化合物	種名	標的部位	初回投与時 年齢	投与経路、 投与回数	用量	暴露時間	死亡時年齢	腫瘍発生率 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
ウレタン(続 き)	マウス (Swiss)	肺腺種	3 週齢	i.p.	0.25 mg/g 体重	1×	12 週齢	16/19 (84%) ^b	-		
					0.5 mg/g 体 重	1×	12 週齢	16/20 (80%) ^b	-		
					1 mg/g 体重	1×	12 週齢	18/20 (90%) ^b	-		
			8 週齢	i.p.	0.25 mg/g 体重	1×	12 週齢	4/17 (24%) ^b	-		
					0.5 mg/g 体 重	1×	12 週齢	15/16 (94%) ^b	-		
					1 mg/g 体重	1×	12 週齢	18/18 (100%) ^b	-		

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化合物	種名	標的部位	初回投与時 年齢	投与経路、 投与回数	用量	暴露時間	死亡時年齢	腫瘍発生率 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
ウレタン(続 き)	マウス (Swiss)	肝臓	対照	対照	N/A	N/A	360-720 日 齢	10/227 (4.4%)	4/222 (8.22%)		Chieco-Bianchi et al. (1963)
			1 日 齢	s.c.	1 mg/g 体重	1×	180 日 齢	1/20 (5%) ^g	0/20 (0%) ^c		
			1 日 齢	s.c.	1 mg/g 体重	1×	240 日 齢	2/17 (12%) ^g	0/12 (0%) ^c		
			1 日 齢	s.c.	1 mg/g 体重	1×	300 日 齢	5/18 (28%) ^g	0/16 (0%) ^c		
			1 日 齢	s.c.	1 mg/g 体重	1×	360 日 齢	11/20 (55%) ^g	0/23 (0%) ^c		
			1 日 齢	s.c.	1 mg/g 体重	1×	420 日 齢	13/15 (87%) ^g	2/22 (9%) ^g		
			1 日 齢	s.c.	1 mg/g 体重	1×	480 日 齢	17/23 (74%) ^c	2/25 (8%) ^c		
			5 日 齢	s.c.	1 mg/g 体重	1×	420 日 齢	9/13 (69.2%) ^b	2/11 (18.2%) ^b		
			20 日 齢	s.c.	1 mg/g 体重	1×	420 日 齢	1/13 (8%) ^b	0/16 (0%) ^b		
			40 日 齢	s.c.	1 mg/g 体重	1×	420 日 齢	0/11 (0%) ^b	0/9 (0%) ^b		
	マウス (Swiss)	皮膚	対照	対照	N/A	N/A	180-550 日 齢	30/712 (4.21%)		日 齢 40 日 齢でクロトン 油処置投与 を開始。	Chieco-Bianchi et al. (1963)
			1 日 齢 齢	s.c.	1 mg ウレタ ン / g 体 重 ; 5%クロトン油	単回用量ウ レタンは単 回投与、クロ トン油をは週 2 回/週で、 10 ヶ月間投 与	660 日 齢	26/59 (44.1%) ^g			

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化合物	種名	標的部位	初回投与時 年齢	投与経路、 投与回数	用量	暴露時間	死亡時年齢	腫瘍発生率 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
ウレタン(続 き)			40 日齢	s.c.	1 mg ウレタ ン/g 体 重; 5% クロトン 油	単回用量ウ レタン、クロ トン油を2回 /週で 10 カ 月間投与	700 日齢	8/41 (19.5%) ^b			
	マウス (B6AF1/J)	肝臓	対照	強制投与	N/A	N/A	71 週齢	1/25 (4%)	0/25 (0%)		Klein (1966)
			1 日齢		1 mg/g 体重	1×	66 週齢	9/20 (45%) ^g	9/26 (35%) ^g		
			7 日齢		1 mg/g 体重	1×	67 週齢	20/22 (91%) ^g	20/26 (77%) ^g		
			14 日齢		1 mg/g 体重	1×	68 週齢	16/20 (80%) ^g	10/23 (43%) ^g		
			21 日齢		1 mg/g 体重	1×	69 週齢	13/23 (57%) ^g	1/20 (5%) ^g		
			28 日齢		1 mg/g 体重	1×	70 週齢	4/24 (17%) ^g	1/20 (5%) ^g		
		肺	対照	強制投与	1 mg/g 体重	1×	71 週齢	9/25 (36%)	6/25 (24%)		
			1 日齢		1 mg/g 体重	1×	66 週齢	20/20 (100%) ^b	25/26 (96%) ^b		
			7 日齢		1 mg/g 体重	1×	67 週齢	22/22 (100%) ^b	26/26 (100%) ^b		
			14 日齢		1 mg/g 体重	1×	68 週齢	19/20 (95%) ^b	19/23 (83%) ^b		
			21 日齢		1 mg/g 体重	1×	69 週齢	23/23 (100%) ^b	19/20 (95%) ^b		
			28 日齢		1 mg/g 体重	1×	70 週齢	24/24 (100%) ^b	20/20 (100%) ^b		
	マウス (B6AF1/J)	ハーダー腺	対照	強制投与	1 mg/g 体重	1×	71 週齢	0/25 (0%)	0/25 (0%)		Klein (1966)
			1 日齢		1 mg/g 体重	1×	66 週齢	0/20 (0%) ^c	1/26 (4%) ^b		

表 3. 実験動物を用いた出生後早期、若齢期及び若年並びに成体期急性暴露を含む動物試験における試験方法及び腫瘍発生率(続き)

化合物	種名	標的部位	初回投与時 年齢	投与経路、 投与回数	用量	暴露時間	死亡時年齢	腫瘍発生率 ^a		備考	引用文献
								雄	雌		
ウレタン(続 き)			7 日 齢		1 mg/g 体重	1×	67 週 齢	0/22 (0%) ^c	1/26 (4%) ^b		
			14 日 齢		1 mg/g 体重	1×	68 週 齢	0/20 (0%) ^c	2/23 (9%) ^b		
			21 日 齢		1 mg/g 体重	1×	69 週 齢	1/23 (4%) ^b	0/20 (0%) ^c		
			28 日 齢		1 mg/g 体重	1×	70 週 齢	0/24 (0%) ^c	0/20 (0%) ^c		
		前胃	対照	強制投与	1 mg/g 体重	1×	71 週 齢	0/25 (0%)	1/25 (4%)		
			1 日 齢		1 mg/g 体重	1×	66 週 齢	0/20 (0%) ^c	3/26 (12%) ^b		
			7 日 齢		1 mg/g 体重	1×	67 週 齢	1/22 (5%) ^b	1/26 (4%) ^b		
			14 日 齢		1 mg/g 体重	1×	68 週 齢	1/20 (5%) ^b	4/23 (17%) ^b		
			21 日 齢		1 mg/g 体重	1×	69 週 齢	0/23 (0%) ^c	1/20 (5%) ^b		
			28 日 齢		1 mg/g 体重	1×	70 週 齢	2/24 (8%) ^b	1/20 (5%) ^b		

^a 性別で区分けしていない場合は、その原著の著者によってデータが雌雄の合計として表示されているか、性別が示されていない場合である。パーセントの値のみが表示されている場合は、被験動物数が明示されていない場合である。^b 原著の著者による評価が行なわれていない。

^c 対照群と比較したが、有意差なし。

^d 乳房線維腺腫及び線維腫並びにその他のがんについても検討対象とした。

^e 8~9 週齢。

^f 40 週齢までの生存のみが対象。

^g 対照群と比較して有意。

i.p. = 腹腔内注射; s.c. = 皮下注射

表 4. 実験動物を用いた突然変異作用機序による発がん性物質への若齢期及び成体期反復暴露試験における若齢期対成体期発がん作用比*

化合物	種(系統)	性別	用量	腫瘍	非加重幾何学平均	2.5%	中央値	97.5%	引用文献
ベンジジン	マウス (B6C3F1)	雄		肝臓	111	64	110	198	Vesselinovitch et al. (1975b)
		雌		肝臓	0.16	0.004	0.22	1.1	
2-メチルコラント レン 20-メチル コラントレンとし て知られていた もの)	マウス (Albino)	雄	0.25 mg/g	肝細胞癌	33	7.4	30	268	Klein (1959)
		雌	0.25 mg/g	肝細胞癌	7.7	1.1	7.1	85	
		雄	0.25 mg/g	前胃	0.91	0.39	0.91	2.1	
		雌	0.25 mg/g	前胃	1.5	0.58	1.5	4.2	
		雄	0.25 mg/g	皮膚	1.8	0.048	2.1	22	
		雌	0.25 mg/g	皮膚	1.5	0.023	1.8	21	
サフロール	マウス (B6C3F1)	雄		肝臓	47	16	44	198	Vesselinovitch et al. (1979b)
		雌		肝臓	0.12	0.002	0.18	1.1	
塩化ビニル	ラット (Sprague-Dawley)	雄	6,000 ppm	肝臓・血管肉腫	6.7	0.035	9.8	57	Maltoni et al. (1984)
		雄	10,000 ppm	肝臓・血管肉腫	7.4	0.035	11	62	
		雌	6,000 ppm	肝臓・血管肉腫	13	4.9	13	33	
		雌	10,000 ppm	肝臓・血管肉腫	30	8.7	29	121	
		雄	6,000 ppm	ジンバル腺	0.73	0.0032	1.1	30	
		雄	10,000 ppm	ジンバル腺	0.27	0.0022	0.4	5.4	
		雌	6,000 ppm	ジンバル腺	0.48	0.0027	0.7	16	
		雌	10,000 ppm	ジンバル腺	0.15	0.0014	0.19	4.5	
		雄	10,000 ppm	白血病	21	0.026	37	514	
		雌	6,000 ppm	白血病	1.3	0.0035	1.7	153	
		雌	10,000 ppm	白血病	0.29	0.0019	0.35	17	
		雄	6,000 ppm	腎芽細胞腫	0.15	0.0014	0.19	4.8	
		雄	10,000 ppm	腎芽細胞腫	0.17	0.0015	0.21	6.2	
		雌	6,000 ppm	腎芽細胞腫	0.28	0.0018	0.33	16	
		雌	10,000 ppm	腎芽細胞腫	0.24	0.0017	0.29	11	
		雄	6,000 ppm	血管肉腫-他の 部位	0.9	0.0033	1.26	53	
		雄	10,000 ppm	血管肉腫-他の 部位	0.25	0.0017	0.30	12	

表 4. 実験動物を用いた突然変異作用機序による発がん性物質への若齢期及び成体期反復暴露試験における若齢期対成体期発がん作用比(続き)

化合物	種(系統)	性別	用量	腫瘍	非加重幾何学平均	2.5%	中央値	97.5%	引用文献
塩化ビニル(続き)		雌	6,000 ppm	血管肉腫-他の部位	0.24	0.0017	0.29	11	
		雌	10,000 ppm	血管肉腫-他の部位	0.32	0.0019	0.38	20	
		雄	6,000 ppm	血管腫及び線維腫-他の部位	0.72	0.0031	1.0	33	
		雄	10,000 ppm	血管腫及び線維腫-他の部位	1.4	0.0045	2.36	47	
		雌	6,000 ppm	血管腫及び線維腫-その他の部位	0.27	0.0018	0.33	16	
		雌	10,000 ppm	血管腫及び線維腫-その他の部位	0.52	0.0024	0.63	41	
		雄	6,000 ppm	肝細胞癌	62	11	58	543	
		雄	10,000 ppm	肝細胞癌	34	8.2	32	218	
		雌	6,000 ppm	肝細胞癌	55	13	51	352	
		雌	10,000 ppm	肝細胞癌	55	8.4	53	513	
		雄	6,000 ppm	皮膚がん	1.1	0.0035	1.5	82	
		雄	10,000 ppm	皮膚がん	0.41	0.0024	0.56	15	
		雌	6,000 ppm	皮膚がん	0.46	0.0024	0.59	24	
		雌	10,000 ppm	皮膚がん	0.31	0.0019	0.37	19	
		雄	6,000 ppm	神経芽細胞腫	0.21	0.0016	0.26	9.5	
		雄	10,000 ppm	神経芽細胞腫	0.20	0.0016	0.24	8.5	
		雌	6,000 ppm	神経芽細胞腫	0.27	0.0018	0.32	15	
		雌	10,000 ppm	神経芽細胞腫	0.14	0.0014	0.18	4.4	

* 2.5%及び97.5%は事後分布のパーセンタイルである。ベイズアン分布では、これらのパーセンタイルが他のタイプの統計解析における95%信頼限界と同様に機能する。

表 5. 実験動物を用いた突然変異作用機序以外の作用による発がん性物質への若齢期及び成体期反復暴露試験における若齢期対成体期発がん作用比*

化合物	種(系統)	性別	用量	腫瘍	若齢期対成体期発がん作用比				引用文献
					非加重幾何学平均	2.5%	中央値	97.5%	
アミトロール	マウス (B6C3F1)	雄	NA	肝臓	13	5.1	14	30	Vesselinovitch (1983)
		雌	NA	肝臓	0.14	0.0013	0.18	3.9	
DDT	マウス (B6C3F1)	雄	NA	肝臓	1.3	0.0044	2.5	25	Vesselinovitch et al. (1979a)
ディルドリン	マウス (B6C3F1)	雌	NA	肝臓	0.75	0.0031	1.2	27	Vesselinovitch et al. (1979a)
DPH	ラット (F344/N)	雄	630	肝臓	0.4	0.0024	0.54	16	Chhabra et al. (1993b)
		雌	630	肝臓	0.24	0.0017	0.29	12	
	マウス (B6C3F1)	雄	210	肝臓	1.5	0.0040	2.4	71	
		雌	210	肝臓	1.3	0.0056	2.6	15	
ETU	ラット (F344/N)	雄	90	甲状腺	0.37	0.0029	0.61	5.4	Chhabra et al. (1992)
		雌	90	甲状腺	0.23	0.0018	0.3	7.0	
	マウス (B6C3F1)	雄	330	肝臓	0.091	0.0011	0.12	1.9	
		雌	330	肝臓	0.057	0.0010	0.081	0.65	
		雄	330	甲状腺	0.41	0.0022	0.52	25	
		雌	330	甲状腺	0.4	0.0024	0.55	16	
		雄	330	脳下垂体	0.32	0.0019	0.38	22	
		雌	330	脳下垂体	0.24	0.0018	0.32	6.9	
PBB	ラット (F344/N)	雄	10	肝臓	0.59	0.0041	1.1	6.6	Chhabra et al. (1993a)
		雌	10	肝臓	0.063	0.0009	0.079	1.2	
		雄	10	単核細胞白血病	0.79	0.0035	1.4	18	
		雌	10	単核細胞白血病	0.21	0.0017	0.28	6.0	
	マウス (B6C3F1)	雄	30	肝臓	3.9	1.9	3.9	7.5	
		雌	30	肝臓	1.0	0.37	1.05	2.1	

* 2.5%及び97.5%は事後分布のパーセンタイルである。ベジアン分布では、これらのパーセンタイルが他のタイプの統計解析における95%信頼限界と同様に機能する。

表 6. 実験動物を用いた突然変異作用機序による発がん性物質への若齢気及び成体期急性暴露試験における若齢期対成体期発がん作用比*

化合物	種(系統)	性別	用量	腫瘍	日数	若齢期対成体期発がん作用比				引用文献
						非加重幾何学平均	2.5%	中央値	97.5%	
BaP*	マウス (B6C3F1)	雄	75 µg/kg	肝臓	1 日齢	9.3	2.9	8.4	55	Vesselinovitch et al.(1975a)
					15 日齢	11	3.5	9.6	61	
		雌	75 µg/kg		1 日齢	1.2	0.0083	1.6	31	
					15 日齢	1.7	0.015	2.1	36	
		雄	150 µg/kg		1 日齢	29	8.2	26	194	
					15 日齢	15	4.1	13	109	
	マウス (C3AF1)	雄	75 µg/kg	肝臓	1 日齢	11	2.1	10	112	
					15 日齢	7.5	1.1	7.0	83	
		雌	75 µg/kg		1 日齢	0.2	0.0018	0.26	9.1	
					15 日齢	0.2	0.0017	0.24	8.5	
		雄	150 µg/kg		1 日齢	14	3.0	12.8	130	
					15 日齢	3.6	0.11	3.8	49	
		雌	150 µg/kg		1 日齢	0.2	0.0017	0.24	8.8	
					15 日齢	0.2	0.0017	0.24	8.7	
	マウス (B6C3F1)	雄	75 µg/kg	肺	1 日齢	1.2	0.45	1.2	3.4	
					15 日齢	0.2	0.0046	0.31	1.4	
		雌	75 µg/kg	肺	1 日齢	2.8	1.096	2.7	9.5	
					15 日齢	1.4	0.41	1.4	5.1	
		雄	150 µg/kg	肺	1 日齢	2.2	1.0	2.1	5.4	
					15 日齢	0.8	0.2	0.82	2.3	
		雌	150 µg/kg	肺	1 日齢	7.9	2.6	7.2	43	
					15 日齢	3.7	1.1	3.4	22	
	マウス (C3AF1)	雄	75 µg/kg	肺	1 日齢	1.2	0.47	1.2	3.2	
					15 日齢	1.1	0.43	1.08	3.1	

表 6. 実験動物を用いた突然変異作用機序による発がん性物質への若齢気及び成体期急性暴露試験における若齢期対成体期発がん作用比(続き)

化合物	種(系統)	性別	用量	腫瘍	日数	幼若期対成体期発がん作用比				引用文献
						非加重幾何平均	2.5%	中央値	97.5%	
BaP*(続き)		雌	75 µg/kg	肺	1 日 齢	1.6	0.66	1.55	4.0	
					15 日 齢	1.6	0.71	1.63	4.2	
		雄	150 µg/kg	肺	1 日 齢	1.5	0.57	1.5	5.0	
					15 日 齢	1.9	0.71	1.8	6.0	
		雌	150 µg/kg	肺	1 日 齢	1.3	0.61	1.3	2.9	
					15 日 齢	1.2	0.54	1.1	2.6	
DBA	マウス			肺		178	20	143	5100	Law (1940)
DEN**	マウス (B6C3F1)	雄	6 µg/kg	肝臓	1 日 齢	9.0	3.5	8.3	37	Vesselinovitch et al.(1984)
					15 日 齢	8.9	3.5	8.2	36	
		雌	6 µg/kg	肝臓	1 日 齢	35	9.1	31	239	
					15 日 齢	25	6.3	226	175	
		雄	12 µg/kg	肝臓	1 日 齢	9.6	3.3	8.8	50	
					15 日 齢	9.8	3.4	8.9	51	
		雌	12 µg/kg	肝臓	1 日 齢	16	5.9	15	67	
					15 日 齢	19	7.1	18	79	
	マウス (C3AF1)	雄	6 µg/kg	肝臓	1 日 齢	7.3	2.9	6.9	26	
					15 日 齢	3.5	1.4	3.3	13	
		雌	6 µg/kg	肝臓	1 日 齢	17	3.2	16	166	
					15 日 齢	6.4	0.86	6.0	73	
		雄	12 µg/kg	肝臓	1 日 齢	11	3.7	9.5	53	
					15 日 齢	9.8	3.4	8.9	50	
		雌	12 µg/kg	肝臓	1 日 齢	40	8.5	36	340	
					15 日 齢	25	5.0	22	221	
	マウス (B6C3F1)	雄	6 µg/kg	肺	1 日 齢	0.5	0.27	0.52	0.93	
					15 日 齢	1.6	0.95	1.6	2.7	
		雌	6 µg/kg	肺	1 日 齢	0.9	0.54	0.89	1.5	
					15 日 齢	1.2	0.76	1.2	2.0	

表 6. 実験動物を用いた突然変異作用機序による発がん性物質への若齢気及び成体期急性暴露試験における若齢期対成体期発がん作用比(続き)

化合物	種(系統)	性別	用量	腫瘍	日数	幼若期対成体期発がん作用比				引用文献
						非加重幾何平均	2.5%	中央値	97.5%	
DEN**(続き)		雄	12 µg/kg	肺	1 日 齢	0.4	0.21	0.40	0.73	
					15 日 齢	0.7	0.39	0.66	1.1	
		雌	12 µg/kg	肺	1 日 齢	0.7	0.44	0.73	1.2	
					15 日 齢	1.4	0.88	1.4	2.3	
	マウス (C3AF1)	雄	6 µg/kg	肺	1 日 齢	0.7	0.22	0.67	1.7	
					15 日 齢	0.5	0.21	0.56	1.3	
		雌	6 µg/kg	肺	1 日 齢	1.1	0.45	1.1	2.5	
					15 日 齢	0.7	0.36	0.74	1.5	
		雄	12 µg/kg	肺	1 日 齢	0.3	0.084	0.33	0.76	
					15 日 齢	0.6	0.26	0.62	1.4	
		雌	12 µg/kg	肺	1 日 齢	0.7	0.35	0.75	1.6	
					15 日 齢	0.7	0.37	0.75	1.5	
DMBA [#]	ラット (Wistar)	雄		全ての腫瘍	2 vs 5-8 週 齢	3.3	1.3	3.2	10	Meranze et al. (1969)
					2 vs 26 週 齢	3.2	1.3	3.1	9.7	
		雌		全ての腫瘍	2 vs 5-8 週 齢	1.3	0.68	1.3	2.5	
					2 vs 26 週 齢	3.3	1.2	3.0	16	
				乳腺	2 vs 5-8 週 齢	0.0	0.0012	0.056	0.26	
					2 vs 26 週 齢	0.2	0.0023	0.29	5.3	
	マウス (Balb/c)	雄	15 µg	肺	1 日 齢	30	2.8	22	1482	Walters (1966)
					15-19 週 齢	1.0	0.28	1.0	3.5	
		雄	30 µgx2	肺	15-19 週 齢	14	1.056	10	978	
		雌	15 µg	肺	1 日 齢	60	6.0	46	2350	
					15-19 週 齢	3.1	0.51	3.0	22	
		雌	30 µgx2	肺	15-19 週 齢	15	1.2	11	1004	
	マウス (Swis			リンパ腫		2.7	0.60	2.5	19	Pietra et al. (1961)
				肺		9.1	2.9	8.7	40	

表 6. 実験動物を用いた突然変異作用機序による発がん性物質への若齢気及び成体期急性暴露試験における若齢期対成体期発がん作用比(続き)

化合物	種(系統)	性別	用量	腫瘍	日数	幼若期対成体期発がん作用比				引用文献		
						非加重幾何平均	2.5%	中央値	97.5%			
DMN***	ラット (Wistar)		3 週間	全ての腫瘍	1 ヶ月 齢	0.7	0.41	0.73	1.3	Hard (1979)		
					1.5 ヶ月 齢	1.1	0.58	1.1	2.1			
					2 ヶ月 齢	1.5	0.75	1.5	3.0			
					3 ヶ月 齢	0.9	0.50	0.94	1.8			
			24 時間		1 ヶ月 齢	0.3	0.13	0.28	0.6			
					1.5 ヶ月 齢	0.4	0.18	0.42	0.9			
					2 ヶ月 齢	0.6	0.24	0.56	1.3			
					3 ヶ月 齢	0.4	0.16	0.36	0.78			
			1ヶ月		1.5 ヶ月 齢	1.5	0.80	1.52	3.0			
					2 ヶ月 齢	2.0	1.0	2.0	4.2			
					3 ヶ月 齢	1.3	0.69	1.3	2.5			
ENU	マウス (B6C3F1)	雄		肝臓		7.8	3.9	7.7	18	Vesselinovitch (1983)		
		雌				7.1	2.9	6.9	21			
	ラット (Wistar)	雄		神経組織	1 日 齢	27	2.5	20	1374	Naito et al. (1981)		
					1 週 齢	1.6	0.61	1.6	4.6			
					2 週 齢	1.6	0.58	1.6	4.8			
					3 週 齢	0.7	0.12	0.72	2.3			
		雌			1 日 齢	64	6.0	50	2488			
					1 週 齢	9.6	2.6	8.9	59			
					2 週 齢	6.2	1.6	5.7	40			
					3 週 齢	0.7	0.0090	0.89	8.9			
	マウス (B6C3F1)	雄		肺	1*	1.0	0.60	1.0	1.7	Vesselinovitch et al. (1974)		
					15*	1.1	0.66	1.1	1.8			
		雌		肺	1*	2.1	1.17	2.1	4.1			
					15*	1.0	0.60	1.0	1.7			
		雄		肺	1*	1.0	0.60	1.0	1.7			

*訳者注:原文に単位なし

表 6. 実験動物を用いた突然変異作用機序による発がん性物質への若齢気及び成体期急性暴露試験における若齢期対成体期発がん作用比(続き)

化合物	種(系統)	性別	用量	腫瘍	日数	幼若期対成体期発がん作用比				引用文献
						非加重幾何平均	2.5%	中央値	97.5%	
					15	1.1	0.66	1.0	1.8	
ENU(続き)		雌	120 µg/g	肺	1	2.1	1.2	2.1	4.1	
					15	1.0	0.60	1.0	1.7	
	マウス (C3AF1)	雄	60 µg/g	肺	1	8.7	2.7	8.0	48	
					15	52	5.2	39	2141	
		雌	60 µg/g	肺	15	0.7	0.32	0.72	1.6	
					15	0.7	0.28	0.67	1.6	
		雄	120 µg/g	肺	1	0.9	0.38	0.92	2.2	
					15	0.7	0.28	0.67	1.6	
		雌	120 µg/g	肺	1	0.5	0.24	0.54	1.2	
					15	0.4	0.18	0.42	0.92	
	マウス (B6C3F1)	雄	60 µg/g	肝臓	1	8.8	4.2	8.5	22	
					15	14	6.2	14	37	
		雌	60 µg/g	肝臓	1	6.3	2.6	6.1	18	
					15	5.6	2.4	5.4	16	
		雄	120 µg/g	肝臓	1	5.2	2.5	5.1	11	
					15	7.6	3.9	7.5	17	
		雌	120 µg/g	肝臓	1	11	4.1	11	46	
					15	14	4.9	13	55	
	マウス (C3AF1)	雄	60 µg/g	肝臓	1	12	4.7	11	43	
					15	8.1	3.2	7.6	29	
		雌	60 µg/g	肝臓	1	7.5	2.6	7.0	32	
					15	4.8	1.8	4.6	18	
		雄	120 µg/g	肝臓	1	9.8	4.1	9.3	32	
					15	6.6	2.7	6.3	23	
		雌	120 µg/g	肝臓	1	5.4	1.7	5.0	25	
					15	5.4	1.7	5.1	25	
	マウス (B6C3F1)	雄	60 µg/g	腎臓	1	2.2	0.73	2.1	8.0	
					15	1.2	0.29	1.2	5.1	

表 6. 実験動物を用いた突然変異作用機序による発がん性物質への若齢気及び成体期急性暴露試験における若齢期対成体期発がん作用比(続き)

化合物	種(系統)	性別	用量	腫瘍	日数	幼若期対成体期発がん作用比				引用文献
						非加重幾何平均	2.5%	中央値	97.5%	
ENU(続き)		雌	60 µg/g	腎臓	1	0.7	0.024	0.85	5.9	
					15	2.6	0.61	2.5	15	
		雄	120 µg/g	腎臓	1	1.7	0.65	1.7	4.4	
					15	2.6	1.14	2.6	6.4	
		雌	120 µg/g	腎臓	1	0.9	0.37	0.87	2.0	
					15	1.4	0.67	1.4	3.2	
	マウス (C3AF1)	雄	60 µg/g	腎臓	1	1.8	0.17	1.9	15	
					15	2.0	0.25	2.0	16	
		雌	60 µg/g	腎臓	1	1.0	0.016	1.3	13	
					15	2.1	0.16	2.2	20	
		雄	120 µg/g	腎臓	1	0.2	0.0029	0.24	1.5	
					15	1.5	0.38	1.5	5.9	
		雌	120 µg/g	腎臓	1	2.3	0.17	2.4	20	
					15	7.1	1.8	6.5	47	
	マウス (B6C3F1)	雄	60 µg/g	ハーダー腺	1	0.3	0.018	0.41	1.4	
					15	0.5	0.075	0.52	1.4	
		雌	60 µg/g	ハーダー腺	1	0.1	0.0025	0.16	0.74	
					15	0.8	0.35	0.84	2.0	
		雄	120 µg/g	ハーダー	1	0.4	0.13	0.42	0.96	
					15	0.6	0.26	0.57	1.2	
		雌	120 µg/g	ハーダー	1	0.1	0.0030	0.18	0.85	
					15	0.7	0.17	0.77	2.1	
	マウス (C3AF1)	雄	60 µg/g	ハーダー	1	0.1	0.0023	0.20	1.3	
					15	0.1	0.0016	0.18	1.8	
		雌	60 µg/g	ハーダー	1	0.4	0.019	0.52	2.5	
					15	0.8	0.15	0.85	3.4	
		雄	120 µg/g	ハーダー	1	0.1	0.0010	0.086	1.0	
					15	0.3	0.0050	0.40	2.8	

表 6. 実験動物を用いた突然変異作用機序による発がん性物質への若齢気及び成体期急性暴露試験における若齢期対成体期発がん作用比(続き)

化合物	種(系統)	性別	用量	腫瘍	日数	幼若期対成体期発がん作用比				引用文献
						非加重幾何平均	2.5%	中央値	97.5%	
ENU(続き)		雌	120 µg/g	ハーダー腺	1	0.1	0.0012	0.094	1.2	
					15	0.1	0.0012	0.081	0.90	
	マウス (B6C3F1)	雄	60 µg/g	胃	1	0.3	0.0091	0.34	2.4	
					15	1.9	0.61	1.82	8.7	
		雌	60 µg/g	胃	1	0.2	0.0083	0.26	1.1	
					15	0.2	0.0072	0.24	1.0	
		雄	120 µg/g	胃	1	0.2	0.0059	0.20	0.90	
					15	1.2	0.50	1.2	2.9	
		雌	120 µg/g	胃	1	0.6	0.19	0.60	1.5	
					15	1.6	0.67	1.6	3.7	
	マウス (C3AF1)	雄	60 µg/g	胃	1	0.0	0.0009	0.063	0.51	
					15	0.3	0.023	0.41	1.3	
		雌	60 µg/g	胃	1	0.8	0.085	0.89	3.5	
					15	1.1	0.19	1.1	4.5	
		雄	120 µg/g	胃	1	0.2	0.010	0.19	0.56	
					15	0.7	0.32	0.70	1.5	
		雌	120 µg/g	胃	1	0.4	0.14	0.46	1.2	
					15	0.6	0.24	0.64	1.5	
NMU	マウス (BC3F1)	雄	50 µg/g	肺腺種	1	3.4	1.3	3.3	9.3	Terracini and Testa(1970)
		雌	50 µg/g	肺腺種	1	6.3	2.4	6.0	23	
		雄	50 µg/g	リンパ肉腫	1	2.5	1.1	2.4	6.4	
		雌	50 µg/g	リンパ肉腫	1	1.1	0.49	1.1	2.4	
		雄	50 µg/g	肝細胞がん	1	35	6.5	32	324	
		雌	50 µg/g	肝細胞がん	1	0.3	0.0023	0.39	13	
		雄	50 µg/g	腎臓腺腫	1	0.9	0.0093	1.2	13	
		雌	50 µg/g	腎臓腺腫	1	1.3	0.0081	1.7	33	
		雄	50 µg/g	前胃	1	0.0	0.0006	0.039	0.52	
		雌	50 µg/g	前胃	1	0.1	0.0027	0.15	0.69	

表 6. 実験動物を用いた突然変異作用機序による発がん性物質への若齢気及び成体期急性暴露試験における若齢期対成体期発がん作用比(続き)

化合物	種(系統)	性別	用量	腫瘍	日数	幼若期対成体期発がん作用比				引用文献
						非加重幾何平均	2.5%	中央値	97.5%	
	マウス (C3Hf/Dp)	雄	25 µg/g	胸腺リンパ腫	1	1.9	0.048	2.1	23	
NMU(続き)		雌	25 µg/g	胸腺リンパ腫	1	1.2	0.0089	1.5	30	
		雄	25 µg/g	肺腺種	1	1.0	0.013	1.2	11	
		雌	25 µg/g	肺腺種	1	0.4	0.018	0.46	1.7	
		雄	25 µg/g	肝腫瘍	1	0.2	0.0016	0.21	4.6	
		雌	25 µg/g	肝腫瘍	1	0.3	0.0026	0.39	4.4	
		雄	25 µg/g	胃	1	0.5	0.0045	0.67	6.8	
		雌	25 µg/g	胃	1	0.3	0.0046	0.43	3.8	
		雄		卵巣	1	0.1	0.0014	0.17	3.5	
		雌		子宮/膣	1	8.6	1.1	8.1	97	
		雄	50 µg/g	胸腺リンパ腫	1	7.9	3.1	7.4	30	
		雌	50 µg/g	胸腺リンパ腫	1	3.1	1.3	3.0	7.8	
		雄	50 µg/g	肺腺種	1	0.04	0.0008	0.058	0.45	
		雌	50 µg/g	肺腺種	1	0.1	0.0012	0.084	0.53	
		雄	50 µg/g	肝腫瘍	1	0.2	0.0021	0.33	7.8	
		雌	50 µg/g	肝腫瘍	1	0.1	0.0011	0.13	4.5	
		雄	50 µg/g	胃	1	0.01	0.0003	0.013	0.12	
		雌	50 µg/g	胃	1	0.1	0.0022	0.15	0.96	
		雄		卵巣	1	0.0	0.0003	0.014	0.14	
		雌		子宮/膣	1	0.0	0.0005	0.034	0.46	
		雄	50 µg/g	胸腺リンパ腫	21	4.3	1.6	4.1	17	
		雌	50 µg/g	胸腺リンパ腫	21	1.0	0.39	1.0	2.6	
		雄	50 µg/g	肺腺種	21	0.1	0.0022	0.22	1.1	
		雌	50 µg/g	肺腺種	21	0.7	0.30	0.75	1.7	

表 6. 実験動物を用いた突然変異作用機序による発がん性物質への若齢気及び成体期急性暴露試験における若齢期対成体期発がん作用比(続き)

化合物	種(系統)	性別	用量	腫瘍	日数	幼若期対成体期発がん作用比				引用文献
						非加重幾何平均	2.5%	中央値	97.5%	
NMU(続き)		雄	50 µg/g	肝腫瘍	21	0.1	0.0013	0.15	4.3	Chieco-Bianchi et al. (1963)
		雌	50 µg/g	肝腫瘍	21	0.9	0.0051	1.4	23	
		雄	50 µg/g	胃	21	0.1	0.001	0.08	0.64	
		雌	50 µg/g	胃	21	1.8	0.77	1.8	4.7	
				卵巣	21	0.0	0.0007	0.055	0.97	
				子宮/膈	21	1.7	0.59	1.7	6.4	
ウレタン	マウス (Swiss)	雄	1 mg/g	肝臓	1	24	4.4	21	220	
		雌	1 mg/g	肝臓	1	0.4	0.0044	0.54	13	
		雄	1 mg/g	肝臓	5	14	2.4	13	137	
		雌	1 mg/g	肝臓	5	1.2	0.017	1.4	26	
		雄	1 mg/g	肝臓	20	0.2	0.0018	0.28	10	
		雌	1 mg/g	肝臓	20	0.1	0.0011	0.12	4.8	
		両性	1 mg/g	皮膚	1	0.2	0.0027	0.32	5.4	
ウレタン+クロトン油	マウス (Swiss)	両性	1 mg/g	皮膚	1	2.9	1.2	2.8	8.2	
ウレタン	ラット (MRC Wistar 由来)	雄/雌	16%×6	神経鞘腫	1	0.2	0.0028	0.33	4.5	Choudari Kommineni et al. (1970)
		雄/雌	16%×6	神経鞘腫	28	0.4	0.0045	0.51	6.3	
		雄/雌	16%×6	肝臓	1	7.9	1.4	7.1	82	
		雄/雌	16%×6	肝臓	28	0.2	0.0026	0.4	11.7	
		雄/雌	16%×6	甲状腺	1	0.0	0.0006	0.039	0.67	
		雄/雌	16%×6	甲状腺	28	0.1	0.0011	0.1	1.5	
	マウス (Swiss)	雄/雌	1 mg/g	肺	1	15	1.2	11	997	De Benedictis et al. (1962)
	マウス (Swiss)			白血病		6.7	1.7	6.1	45	Fiore-Donati et al.

表 6. 実験動物を用いた突然変異作用機序による発がん性物質への若齢気及び成体期急性暴露試験における若齢期対成体期発がん作用比(続き)

化合物	種(系統)	性別	用量	腫瘍	日数	幼若期対成体期発がん作用比				引用文献
						非加重幾何平均	2.5%	中央値	97.5%	
						5.1	1.1	4.7	38	(1962)
ウレタン(続き)	マウス (B6AF1/J)	雄	1 mg/g	肝臓	21	5.1	1.4	4.7	30	Klein (1966)
		雌	1 mg/g	肝臓	21	0.2	0.0019	0.26	6.0	
				ハーダー腺	1	0.3	0.0021	0.33	11	
					7	0.3	0.0021	0.33	11	
					14	0.6	0.0044	0.85	20	
		雄	1 mg/g	ハーダー腺	21	0.3	0.0024	0.41	13	
		雄	1 mg/g	前胃	1	0.1	0.0009	0.079	1.9	
		雌	1 mg/g	前胃	1	0.4	0.0028	0.49	11	
		雄	1 mg/g	前胃	7	0.1	0.0017	0.19	3.5	
		雌	1 mg/g	前胃	7	0.1	0.0013	0.16	5.0	
		雄	1 mg/g	前胃	14	0.2	0.0018	0.21	3.9	
		雌	1 mg/g	前胃	14	0.8	0.0056	1.1	18	
		雄	1 mg/g	前胃	21	0.1	0.0008	0.072	1.7	
		雌	1 mg/g	前胃	21	0.2	0.0015	0.2	6.3	
			1 mg/g	肺	1	1.0	0.36	0.95	2.5	
		雄	1 mg/g	肺	14	0.8	0.26	0.8	2.3	
		雌	1 mg/g	肺	14	0.4	0.16	0.45	1.1	
					21	0.9	0.31	0.86	2.4	
	マウス (C3H/f)	雄	1 mg/g	肝臓	1	14	4.0	12	81	Liebelt et al. (1964)
		雌	1 mg/g	肝臓	1	16	3.2	15	155	
		雄	1 mg/g	肺	1	5.9	1.7	5.6	28	
		雌	1 mg/g	肺	1	22	4.5	20	203	
		雄	1 mg/g	細網組織	1	2.0	0.023	2.3	38	
		雌	1 mg/g	細網組織	1	8.6	2.3	7.7	60	
	マウス (Swiss)		1 mg/g	肺腺腫	2 vs 4 週	14	1.1	10.1	965	Rogers (1951)

表 6. 実験動物を用いた突然変異作用機序による発がん性物質への若齢気及び成体期急性暴露試験における若齢期対成体期発がん作用比(続き)

化合物	種(系統)	性別	用量	腫瘍	日数	幼若期対成体期発がん作用比				引用文献
						非加重幾何平均	2.5%	中央値	97.5%	
			1 mg/g	肺腺腫	2 週齢 vs 6 週齢	16	1.3	11.3	1025	
ウレタン(続き)			1 mg/g	肺腺腫	2 週齢 vs 8 週齢	19	1.6	13.3	1126	
			1 mg/g	肺腺腫	2 週齢 vs 10 週齢	21	1.9	14.5	1168	
			0.25 mg/g	腺腫	3 週齢 vs 8 週齢	7.1	2.3	6.7	29	
			0.5 mg/g	腺腫	3 週齢 vs 8 週齢	0.7	0.29	0.67	1.6	
			1.0 mg/g	腺腫	3 週齢 vs 8 週齢	0.7	0.28	0.68	1.6	

* 2.5%及び97.5%は事後分布のパーセンタイルである。ベイズアン分布では、これらのパーセンタイルが他のタイプの統計解析における95%信頼限界と同様に機能する。

表 7. 実験動物を用いた突然変異作用機序又はそれ以外の作用機序による発がん性物質への若齢期及び成体期に開始する生涯暴露試験における若齢期対成体期発がん作用比*

化合物	種(系統)	性別	用量	腫瘍	非加重幾何平均	2.5%	中央値	97.5%	引用文献
突然変異誘発性化合物									
DEN	ラット (Colworth)		複数回	肝臓	2.8	0.0093	5.6	23	Peto et al. (1984)
		食道		0.18	0.0015	0.23	4.8		
サフロール	マウス (B6C3F1)	雄		肝臓	50	3.7	50	253	Vesselinovitch et al. (1979b)
		雌		肝臓	4.0	0.007	4.0	23	
ウレタン	マウス (B6AF1/J)	雄	2.5 mg/子	肝臓	79	0.36	102	1,064	Klein (1966)
		雌	2.5 mg/子	肝臓	0.47	0.0022	0.55	42	
非突然変異誘発性化合物									
DDT	マウス (B6C3F1)			肝臓	23	0.0023	0.58	23	Vesselinovitch et al. (1979a)
ディルドリン	マウス (B6C3F1)			肝臓	91	0.014	14	91	Vesselinovitch et al. (1979a)
DPH	ラット (F344/N)	雄	630:800	肝臓	0.31	0.0019	0.37	18	Chhabra et al. (1993b)
			630:2,400	肝臓	0.36	0.0021	0.45	17	
		雌	630:800	肝臓	0.33	0.0019	0.39	21	
			630:2,400	肝臓	0.33	0.0019	0.39	21	
	マウス (B6C3F1)	雄	210:100	肝臓	0.71	0.0028	0.93	49	
			210:300	肝臓	14	0.03	23	214	
		雌	210:200	肝臓	0.32	0.002	0.42	13	
			210:600	肝臓	0.35	0.0023	0.53	8.8	
ETU	ラット (F344/N)	雄	90:83	甲状腺	0.23	0.0017	0.3	7.3	Chhabra et al. (1992)
			90:250	甲状腺	9.1	1.1	10.5	27	
		雌	90:83	甲状腺	0.37	0.0021	0.46	19	
			90:250	甲状腺	0.61	0.0034	1.1	10	

表 7. 実験動物を用いた突然変異作用機序又はそれ以外の作用機序による発がん性物質への若齢期及び成体期に開始する生涯暴露試験における若齢期対成体期発がん作用比

化合物	種(系統)	性別	用量	腫瘍	非加重幾何平均	2.5%	中央値	97.5%	引用文献
ETU(続き)	マウス (B6C3F1)	雄	330:330	肝臓	0.37	0.0022	0.5	14	
			330:1,000	肝臓	0.48	0.0027	0.75	12	
		雌	330:330	肝臓	0.33	0.0023	0.5	7.8	
			330:1,000	肝臓	0.42	0.0025	0.65	11	
		雄	330:330	甲状腺	0.44	0.0022	0.52	34	
			330:1,000	甲状腺	0.63	0.0035	1.12	10	
		雌	330:330	甲状腺	5.2	0.011	10	108	
			330:1,000	甲状腺	0.18	0.0016	0.24	4.2	
		雄	330:330	脳下垂体	0.40	0.0021	0.47	32	
			330:1,000	脳下垂体	0.18	0.0015	0.22	5.7	
PBB	ラット (F344/N)	雄	10:10	肝臓	0.39	0.0023	0.56	13	Chhabra et al. (1993a)
			10:30	肝臓	0.18	0.0016	0.25	4.3	
		雌	10:10	肝臓	36	15	36	86	
			10:30	肝臓	3.1	0.023	4.6	22	
		雄	10:10	単核細胞白血病	0.51	0.0025	0.69	23	
		雄	10:30	単核細胞白血病	0.77	0.0031	1.1	35	
		雌	10:10	単核細胞白血病	0.54	0.0026	0.74	24	
		雌	10:30	単核細胞白血病	0.34	0.0021	0.45	15	
	マウス (B6C3F1)	雄	30:30	肝臓	8.9	0.015	12.2	1,076	
		雌	30:30	肝臓	4.4	0.0075	6.2	786	
		雄	10:10	肝臓	0.15	0.0014	0.2	3.9	

表 7. 実験動物を用いた突然変異作用機序又はそれ以外の作用機序による発がん性物質への若齢期及び成体期に開始する生涯暴露試験における若齢期対成体期発がん作用比

化合物	種(系統)	性別	用量	腫瘍	非加重幾何平均	2.5%	中央値	97.5%	引用文献
		雌	10:10	肝臓	0.29	0.0021	0.43	7.0	

* 2.5%及び 97.5%は事後分布のパーセンタイルである。ベイジアン分布では、これらのパーセンタイルが他のタイプの統計解析における 95%信頼限界と同様に機能する。

p.A-60

表 8. 若齡期対成体期発がん作用比の定量的推定値のまとめ

投与法	組織	化合物数	逆加重幾何平均比	非加重最小値	非加重最大値	比の数	パーセンテージ>1
突然変異原性化合物							
反復		4	10.5	0.12	111	45	42
生涯		3	8.7	0.18	79	6	67
	反復暴露と生涯暴露の組み合わせ	6	10.4	0.12	111	51	45
急性	組み合わせ	11	1.5	0.01	178	268	55
	前胃	3	0.076	0.01	1.9	32	16
	ハーダー腺	2	0.48	0.06	0.8	20	0.0
	腎臓	2	1.6	0.17	7.1	18	78
	白血病	1	5.9	5.1	6.7	2	100
	肝臓	5	8.1	0.10	40	70	77
	肺	7	1.1	0.04	178	77	56
	リンパ	2	1.8	1.1	2.7	3	100
	乳房(5 週齡対 26 週齡)	1	7.1	NA	NA	1	100
	乳房(2 週齡対 5~8 又は 26 週齡)	1	0.071	NA	NA	2	0
	神経	2	2.3	0.24	64	8	75
	神経(1 日齡比較)	2	10	0.24	64	3	67
	卵巣	1	0.033	0.01	0.13	3	0
	細網組織	1	6.5	1.96	8.6	2	100
	胸腺リンパ腫	1	2.8	1.01	7.9	6	100
	甲状腺	1	0.05	0.03	0.08	2	0
	子宮/膣	1	1.6	0.03	8.6	3	67
	1 日齡	7	1.7	0.01	178	127	55
	15 日齡	3	1.5	0.06	52	74	65
非突然変異誘発性化合物							
反復		6	2.2	0.06	13	22	27
生涯		5	3.4	0.15	36	38	21

表 9. 日本人被曝生存者の寿命に関する調査研究 (Life Span Study) におけるがん発生率からの過剰相対リスク(ERR)推定値 ^a

部位	1 シーベルトにおける平均 ERR	
	<20 ^b	>20 ^b
胃	0.74	0.24
結腸	0.62	0.7
肝臓	1.3	0.31
肺	0.57	1.1
骨及び結合組織	11	0.42
皮膚	5.4	0.39
乳房	3.3	0.98
膀胱	0.71	0.79
白血病	6.1	3.7

^a UNSCEAR, Annex I (2000)の表から引用

^b 暴露時年齢

表 10. 日本人被曝生存者の寿命に関する調査研究 (Life Span Study) にける甲状腺がん発生率からの過剰相対リスク(ERR)推定値 ^a

暴露時年齢	1 シーベルトにおける平均 ERR(患者数)
0~9 歳	10.25 (24)
10~19 歳	4.5 (35)
20~29 歳	0.10 (18)
>30 歳	0.04 (55)

* UNSCEAR, Annex I (2000)の表からの引用

表 11. 死亡リスクモデルの修正法における係数(U.S.EPA, 1999 より)^a

癌の種類	リスクモデルタイプ ^b	年齢群				
		0-9	10-19	20-29	30-39	40+
男性:						
胃	R	1.223	1.972	2.044	0.3024	0.2745
結腸	R	2.290	2.290	0.2787	0.4395	0.08881
肝臓	R	0.9877	0.9877	0.9877	0.9877	0.9877
肺	R	0.4480	0.4480	0.0435	0.1315	0.1680
骨	A	0.09387	0.09387	0.09387	0.09387	0.09387
皮膚	A	0.06597	0.06597	0.06597	0.06597	0.06597
乳癌	R	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
卵巣	R	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
膀胱	R	1.037	1.037	1.037	1.037	1.037
腎臓	R	0.2938	0.2938	0.2938	0.2938	0.2938
甲状腺	A	0.1667	0.1667	0.1667	0.1667	0.1667
白血病	R	982.3	311.3	416.6	264.4	143.6
女性:						
胃	R	3.581	4.585	4.552	0.6309	0.5424
結腸	R	3.265	3.265	0.6183	0.8921	0.1921
肝臓	R	0.9877	0.9877	0.9877	0.9877	0.9877
肺	R	1.359	1.359	0.1620	0.4396	0.6047
骨	A	0.09387	0.09387	0.09387	0.09387	0.09387
皮膚	A	0.06597	0.06597	0.06597	0.06597	0.06597
乳癌	R	0.7000	0.7000	0.3000	0.3000	0.1000
卵巣	R	0.7185	0.7185	0.7185	0.7185	0.7185
膀胱	R	1.049	1.049	1.049	1.049	1.049
腎臓	R	0.2938	0.2938	0.2938	0.2938	0.2938
甲状腺	A	0.3333	0.3333	0.1667	0.1667	0.1667
白血病	R	1,176	284.9	370.06	178.8	157.1

^a 原爆生存者及びある種の医療被曝に関するデータに幾つかのモデルを適用して係数を算出した。

^b A = 10⁻⁴(Gy y)⁻¹ 係数単位の絶対リスク; R = Gy⁻¹ 係数単位の相対リスク。

