

第2部 海外のガイドライン等に関する情報の整理

第2部 目次

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. JMPR のガイドラインと我が国のガイドラインの比較

概要

FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 (JMPR) は 2000 年 12 月、「合同残留農薬専門家会議のための 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」という文書 (以下、JMPR のガイドライン、又はガイドラインと記述) を発表した。このガイドラインは、JMPR に提出される毒性作業文書の作成方法についての手引きを示したものである。

毒性作業文書 (以下、作業文書と記述) では農薬の毒性成績の評価を行い、それに基づき ADI (一日摂取許容量) 及び急性参照用量 (aRfD) の提案を行う。本ガイドラインには毒性試験のまとめ方や評価の仕方、ADI 及び急性参照用量 (aRfD) 設定に向けたこれら毒性データの整理の仕方、農薬の食事及び非食事暴露のための指針値設定に役立つ重要な評価指標のまとめ方等が示されており、JMPR における評価を理解する上で興味深い内容となっている。

本稿では第 1 章で JMPR のガイドラインと以下に示す我が国の農薬登録に関するガイドラインとの比較を行い、第 2 章で JMPR の作業文書の特徴をまとめた。その上で、第 3 章で JMPR のガイドラインが我が国のガイドラインと相違している主要な点について、概要を作成した。

- 農薬の登録申請にかかる試験成績について」について (12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)
- 農薬の登録申請にかかる試験成績について」の運用について (13 生産第 3986 号農林水産省生産局生産資材課長通知)

JMPR の作業文書は、特定の国における農薬登録の審査のために作成されたものではない、ADI 及び急性参照用量 (aRfD) の設定を最終目的としている、という特徴がある。そのため我が国のガイドラインとは異なり、個々のデータの整理のみでなく、様々な試験データから最終的にその農薬のヒトに対するハザードを評価すること、ADI 及び急性参照用量 (aRfD) を設定することを助けるための、多くの手引きが与えられている。特に、ADI 及び急性参照用量 (aRfD) の設定を助けるためにこれに関連する試験で見られる影響と NOAEL、LOAEL を整理した「リスク評価に関係するレベル」という表を作成すること、農薬の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をまとめた「重要な評価指標のまとめ」を作成することが指示されている。また、この表における表記事項、遺伝毒性及び発がん性の評価に関する表現、ppm から mg/kg 体重/日への用量換算の調和をはかるための手引きや、コリンエステラーゼ阻害データの解釈、ヒトの試験データのレビューに際して考慮すべき事項、急性参照用量 (aRfD) の設定手順等、技術的な手引きも示されている。さらに、作業文書作成にあたっての書式や引用文献の表記等、文書の形式統一に関しても手引きが示されている。

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

FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 (JMPR) は 2000 年 12 月、「合同残留農薬専門家会議のための 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」という文書 (以下、JMPR のガイドライン、又はガイドラインと記述) を発表した。このガイドラインは、JMPR に提出される毒性作業文書の作成方法についての手引きを示したものである。

JMPR のガイドラインの構成を下記に示す。

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 毒性作業文書作成のためのガイドライン ジュネーヴ (2000年12月)

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

- 2.8.2.2 未発表の試験
- 2.8.2.3 会議議事録
- 2.8.2.4 書籍
- 2.8.2.5 機関報告書
- 2.8.3 リスト中の記載順序

付属書 A:	作業文書のひな型
付属書 B:	毒性のまとめ
付属書 C:	急性毒性データの表による表示
付属書 D:	コリンエステラーゼ阻害の解釈
付属書 E:	遺伝毒性データの表による表示
付属書 F:	ヒトの生物医学的試験で得られたデータのハザード評価への利用
付属書 G:	報告事項の実例
付属書 H:	急性参照用量の推定手順
付属書 I:	餌中の ppm と mg/kg 体重/日のおよその関係及び単位の関係
付属書 J:	食事及び非食事暴露のためのガイダンス値設定に関する評価指標のリスト作成のための手引き
付属書 K:	極めて重要な経口毒性試験の表によるまとめ

JMPRのガイドラインと以下に示す我が国のガイドラインとの比較を行った結果を表1-1に示す。

- ① 農薬の登録申請に係る試験成績について（12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知）別添「農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針」
- ② 農薬の登録申請にかかる試験成績について」の運用について（13 生産第 3986 号農林水産省生産局生産資材課長通知）
- ③ 農薬の登録申請にかかる試験成績について」の運用について（13 生産第 3986 号農林水産省生産局生産資材課長通知）別添
- ④ 同別紙 2（毒性及び残留性に関する試験成績概要書の記載例）
- ⑤ 同別紙 3（農薬抄録の記載例）

なお、上記の①に記した「12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知」の別表1（試験を実施するにあたって必要とされる条件）、別表2（試験成績の提出を要しない場合）、及び上記②に示した「13生産第3986号農林水産省生産局生産資材課長通知」の別添の別紙1（薬効及び薬害に関する試験成績に関する試験成績概要書のとりまとめ表の記載例）には、比較すべき内容が全く含まれていなかったため、ここでは記載を省略した。

表1-1では、JMPRのガイドラインの見出し毎に内容及び要求事項を整理し、それに対する我が国のガイドラインにおける関連事項について記載した。なお、記載にあたっては、①については、＜指針＞、②については＜運用について＞、③については＜別添＞、④については＜成績概要書＞、⑤については＜農薬抄録＞と略記した。

表 1-1 JMPR のガイドラインと我が国のガイドラインとの比較

JMPR		我が国のガイドライン ¹
目次の見出し	内容及び要求事項の概要	該当する記載内容等
1.はじめに	ガイドラインの目的、作業文書の作成手順、作業文書の書式等記載要領、提出方法等、作業文書作成者に対する文書作成上の手引きを示す。 【要求事項】 ①本ガイドラインを用いて、標準様式に従って作業文書を作成。(ひな形は付属書 A) ②作業文書は行間を空けない形で作成し、電子版もディスクで提出。図表は本文中ではなく、別の電子ファイルとして提出。 ③農薬の名称及び物理的、化学的性質の情報を別途入手して添付。	①＜別添＞試験成績概要書と農薬抄録を、下記の記載例を参考にして作成すべきことを記述。 1. 薬効及び薬害に関する試験成績に関する試験成績概要書のとりまとめ表の記載例 2. 毒性及び残留性に関する試験成績概要書の記載例 3. 農薬抄録の記載例 ①＜農薬抄録＞目次に構成を示す。JMPR の構成とは異なる。 ②＜指針＞、＜運用について＞、＜試験成績概要書＞、＜農薬抄録＞のいずれにも該当する記述はない。 ③＜農薬抄録＞に記載
2.作業文書の構成及び内容	この節には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。	—
2.1 表題	【要求事項】 ①農薬の名称には ISO で承認された名称を使用。	①＜農薬抄録＞和名及び英名、また、ISO に申請中であれば ISO (申請中)、ISO 名が確定していれば (ISO 名) と記載

¹農薬の登録申請に係る試験成績について(12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)別添(「農薬の登録申請時に提出される試験成績の作成に係る指針」、農薬の登録申請にかかる試験成績について」の運用について(13 生産第 3986 号農林水産省生産局生産資材課長通知)、同別添、同別添別紙 2(毒性及び残留性に関する試験成績概要書の記載例)、同別添別紙 3(農薬抄録の記載例)。表中ではそれぞれ、＜指針＞、＜運用について＞、＜別添＞、＜試験成績概要書＞、＜農薬抄録＞と略記

JMPR		我が国のガイドライン ¹
目次の見出し	内容及び要求事項の概要	該当する記載内容等
2.2 目次	【要求事項】 ①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につける。	①＜農薬抄録＞目次をつける。
2.3 導入	【要求事項】 ①JMPR での最初の評価にはその旨記載し、農薬の簡単な説明と使用方法を記載する。 ②再評価の場合は、以前の評価書番号を引用し、再評価の理由を記載。以前評価されている農薬についてフルモノグラフを作成する場合には以前のモノグラフの内容を拡張され、全体を再度作成した旨を記述。 ③フルモノグラフには農薬の化学構造を含める。	①＜農薬抄録＞「開発の経緯」に、諸外国での開発・登録・使用状況、安全性等についての国際的な評価（FAO/WHO、米国 EPA 等の評価状況）等について最新情報を踏まえて記載する、と記述。 ②＜指針＞、＜運用について＞、＜試験成績概要書＞、＜農薬抄録＞のいずれにも再評価に関する記述はない。 ③＜農薬抄録＞「物理的・化学的性状」に化学構造を記載。
2.4 生物学的データ	農薬の安全性評価に重要な試験の説明を含む節であることを記述。書式も含め、生物学的データのまとめ方について記載。 【要求事項】 ①評価の根拠となる試験は詳述する。 ②複数の動物種の試験を要約する場合は、小型齧歯類の試験を先に、大型種での試験を後に記載。 ③異なる試験の要約の段落は間を一行余計に空ける。 ④試験の著者の結論をまとめるが、作業文書作成者が別の結論を持つ場合は別のパラグラフで記述する。 ⑤データは生化学的側面、毒性試験、ヒトにおける観察所見の見出しに分けて記す。	①、②、③、④、＜指針＞、＜運用について＞、＜試験成績概要書＞、＜農薬抄録＞のいずれにも該当する記述はない。 ⑤＜農薬抄録＞の「動植物及び土壌等における代謝分解」、「毒性」がそれぞれ、JMPR 指針の「生化学的側面」、「毒性試験」に当たるが、「ヒトにおける観察所見」は、＜指針＞、＜運用について＞において要求されておらず、＜試験成績概要書＞、＜農薬抄録＞のいずれにも記述はない。 ⑥＜農薬抄録＞急性神経および反復経口投与神経毒性試験等の神経毒性試験について、試験省略理由書等で対応する場合はその旨記載する。

JMPR		我が国のガイドライン ¹
目次の見出し	内容及び要求事項の概要	該当する記載内容等
	⑥見出し及び小見出し下に含まれるデータがない場合は、利用可能な情報なしと記載する。ただし、特別試験がない場合はこの小見出しを削除する。	
2.4.1 生化学的側面	試験の目的と ADI 設定における位置づけ、留意事項について記載。 【要求事項】 ①人と実験動物での生化学データの比較を末尾にまとめる。 ②実験動物と植物で代謝プロファイルが異なる証拠がある場合は、その情報を要求する。また、そのことを承知している場合は、安全性評価に及ぼす意味について、コメントの節で論じる。 ③ヒトでの生化学的試験はこの章に記述する。(それ以外は「ヒトにおける観察所見」に記述)	①、③<指針>、<運用について>、<試験成績概要書>、<農薬抄録>のいずれにもヒトにおける生化学的試験に関する言及はない。 ②<農薬抄録>の「動植物及び土壌等における代謝分解」に「代謝分解のまとめ」として、動物、植物、土壌における代謝、分解、残留の概要と代謝分解経路の記述が求められている。実験動物と植物で代謝プロファイルが異なる場合、それが安全性評価に及ぼす意味については、特に記述は要求されていない。
2.4.1.1 吸収、分布、及び排泄	【要求事項】(記載事項) ①哺乳類消化管における加水分解/消化、その生成物。 ②親化合物や加水分解物等のバイオアベイラビリティ。 ③吸収された物質の体内分布のパターンと割合。 ④親化合物及び代謝物の排泄/除去の様式と速度。	①～④<指針>において動物代謝に関する試験が求められている。ただし、<指針>、<運用について>、<試験成績概要書>、<農薬抄録>には「消化管における加水分解/消化、その生成物」という具体的な言及はない。 ②、③、④<試験成績概要書>の「動物体内運命に関する試験」の記述例では血中濃度推移、排泄及び胆汁排泄、吸収率、分布と分布率、代謝経路を記載。<農薬抄録>の「動植物及び土壌等における代謝分解」に、代謝分解物一覧、代謝分解のまとめ、代謝分解の概要を記載。
2.4.1.2 生体内変化	【要求事項】 (記載事項)	①～④<指針>において動物代謝に関する試験、植物代謝に

JMPR		我が国のガイドライン ¹
目次の見出し	内容及び要求事項の概要	該当する記載内容等
	①親化合物の代謝。代謝産物が通常の食事又は身体の構成成分でない場合はその代謝。 ②代謝物の毒性学的重要性の考察。 ③生化学的変換スキームとそれが当てはまる動物種。 ④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。	関する試験が求められている。 ②＜指針＞、＜運用について＞、＜試験成績概要書＞、＜農薬抄録＞には代謝物の毒性学的重要性の考察に関する言及はないが、＜運用について＞は主要代謝物について必要と判断された場合はその代謝物を被験物質とすることを記載。＜農薬抄録＞も毒性試験一覧表中に代謝物を用いた試験成績の記載例を示している。 ③＜試験成績概要書＞の「動物体内運命に関する試験」の記載例及び＜農薬抄録＞の「動植物及び土壌等における代謝分解」の、「代謝分解のまとめ」で代謝分解経路図を添付。それがあてはまる動物種についてはいずれでもとくに記述は求められていない。
2.4.1.3 酵素及びその他の生化学的パラメーターへの影響	【要求事項】(記載事項) ①吸収された物質/代謝物が酵素産生と形態、化学組成、酵素活性又は物理化学的状态に及ぼす影響。	①＜指針＞、＜運用について＞、＜試験成績概要書＞、＜農薬抄録＞のいずれにも特別な項目や言及はない。各種毒性試験の中で対応されている可能性も否定できない。
2.4.2 毒性試験	急性毒性、短期毒性、長期毒性／発がん性、遺伝毒性、繁殖毒性について試験を要約し、特定のターゲットに対する試験は特別試験に分類してまとめるべきことを記載。また、用量の表示や試験の信頼性保証についても言及。 【要求事項】 ①必要な情報がある場合は用量を mg/kg 体重/日で示す。 ②必要な情報がない場合は混餌試験の用量レベルを ppm で示す	＜指針＞急性毒性、短期毒性、長期毒性／発がん性、遺伝毒性、繁殖毒性を明らかにするための試験はいずれも要求されている。また神経毒性試験も要求されている。＜試験成績概要書＞の記述例によると、試験成績は各種毒性試験についてそれぞれ、まとめる。 ①投与量が ppm 表示の場合は被験物質の摂取量(mg/kg 体重/日)を計算して記載する(＜指針＞の要求事項)。

JMPR		我が国のガイドライン ¹
目次の見出し	内容及び要求事項の概要	該当する記載内容等
	が、NOAELを示す場合は、変換係数を用いて mg/kg 体重/日に換算する。 ③試験の GLP 認証状況を示す。認証がない場合は、QA 監査の有無を確認し、試験の信頼性に関するコメントを記載する。 ④既存の試験ガイドラインやプロトコルに従っている場合は引用文献に含めると共に、その旨を記述。 ⑤要約に記述すべき情報は付属書 B 参照。	②混餌試験の場合は NOAEL を ppm と mg/kg 体重/日の両方で示す。なお、＜指針＞、＜運用について＞、＜試験成績概要書＞、＜農薬抄録＞のいずれにも、変換係数に関する記載はない。 ③農薬の毒性及び残留性に関する試験の適正実施について（平成 11 年 10 月 1 日付け 11 農産第 6283 号農林水産省農産園芸局長通知）において、毒性試験について農薬 GLP 制度に基づき実施されていることを要求しており、＜試験成績概要書＞には GLP 対応についても記載。GLP 認証がない場合に記載すべきことについての記述はない。 ④＜指針＞は試験が指針に従っていることを要求している。＜試験成績概要書＞の記載例にはガイドライン準拠の記載や引用文献の記載はない。 ⑤については付属書 B の項参照。
2.4.2.1 急性毒性	急性毒性試験の意義、まとめ方について記述。 【要求事項】 ①LD₅₀、LC₅₀ データを付属書 C に示すように表にまとめる。 ②皮膚及び眼毒性もここに含める。	①＜試験成績概要書＞の記述例によると、急性毒性試験については個別の試験毎にまとめ、LD₅₀(LC₅₀)の結果は表にまとめている。なお、＜農薬抄録＞の「毒性試験一覧表」には急性毒性データの表示が含まれる。（付属書 C の項参照） ②＜試験成績概要書＞の皮膚刺激性試験、眼刺激性試験の記述例によると、それぞれ結果を表にまとめ、結果に基づき刺激性の有無についての判断を示している。

JMPR		我が国のガイドライン ¹
目次の見出し	内容及び要求事項の概要	該当する記載内容等
2.4.2.2 短期毒性	短期毒性試験として扱う試験の範囲、意義、要約法について記述。 【要求事項】 ①小動物では1年以内、大型動物(イヌ、サル)では2年以内の反復投与試験をこの節で要約する。 ②要約に含める情報と書式は長期試験と同様。 ③コリンエステラーゼ活性阻害データに関しては付属書Dを参考に、短期試験、長期試験いずれでも詳細に記述。	＜試験成績概要書＞の記載例によると個別の試験毎に概要をまとめる。結果は表を多用してまとめ、結果に基づき無毒性量についての判断を示す。 ①＜指針＞の90日間反復経口投与毒性試験、21日間反復経皮投与毒性試験、90日間反復吸入毒性試験がこれに該当すると考えられる。上述のように、個別の試験毎にまとめる。 ②＜試験成績概要書＞記載は原則として「1年間反復経口投与毒性及び発がん性」の記載例に準ずる。JMPRのガイドラインで要約に含めるべきとして要求されている情報をすべて含んでいる。 ③＜運用について＞の「急性遅発性神経毒性試験及び28日間反復投与遅発性神経毒性試験」に、「アセチルコリンエステラーゼ(AChE)活性の測定が評価の助けとなることもあるが、AChE活性は、<i>in vitro</i>において自然に再活性化を起こすことがあるので、被験物質のAChEが過小評価されることに留意する。」という記述がある。しかし、＜指針＞、＜運用について＞のいずれにもコリンエステラーゼ活性測定の義務付けはなく、＜試験成績概要書＞にも記載例はない。
2.4.2.3 長期毒性/発がん性	長期毒性試験の意義、要約に記載すべき事項等について記述。 【要求事項】 ①通常の寿命の大半を含む反復投与試験、長期発がん性試験についてまとめる。	＜試験成績概要書＞の記載例によると、個別の試験毎に概要をまとめる。結果は表を多用してまとめ、結果に基づき、催腫瘍性の有無、無毒性量についての判断を示す。 ①＜指針＞の1年間反復経口投与毒性試験、発がん性試験

JMPR		我が国のガイドライン ¹
目次の見出し	内容及び要求事項の概要	該当する記載内容等
	②要約に含める情報は下記の通り(付属書 B 参照)。 ・種、系、動物数(用量当たり各性、対照を含む) ・用量レベル(ppm 及び mg/kg/日等量) ・投与法、投与期間(観察期間も) ・調べた生物学的パラメーター、方法、その他試験設計における特筆すべき事項 ・組織病理学的検査の対象組織(注目すべき組織も) ・観察された毒性所見とそのレベル、統計解析 ・特定の毒性影響の NOAEL	(または両者の代わりに 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験)がこれに該当すると考えられる。上述のように個別の試験毎にまとめる。 ②<試験成績概要書>JMPR のガイドラインで要約に含めるべきとして要求されている情報をすべて含んでいる。
2.4.2.4 遺伝毒性	遺伝毒性試験の意義、まとめ方について記述。 [要求事項] ①データは表にまとめる(表の例は付属書 E)。 ②追加の情報は脚注又は本文に記す。	①、②<試験成績概要書>では個別の試験についてまとめる。記述例によると、結果は表にまとめ、結果に基づき、遺伝毒性の有無についての判断を示している。なお、<農薬抄録>の「毒性試験一覧表」には変異原性データの表示が含まれる。(付属書 E の項参照)
2.4.2.5 繁殖毒性	繁殖毒性試験、発生毒性試験の目的と内容について記述。	<試験成績概要書>繁殖毒性試験、催奇形性試験について、それぞれ個別にまとめる。記述例によると、結果は表にまとめ、結果に基づき、親動物、児動物に対する無毒性量についての判断を示している。また、繁殖毒性試験では繁殖毒性の有無について、催奇形性試験では催奇形性の有無についての判断を示している。
2.4.2.6 特別試験	神経毒性、免疫毒性、アレルギー誘発性等の特別な試験を含むことについて記述。	<試験成績概要書>の「急性神経毒性試験」、「急性遅発性神経毒性」、「反復経口投与神経毒性試験」、「28 日間反復投

JMPR		我が国のガイドライン ¹
目次の見出し	内容及び要求事項の概要	該当する記載内容等
	【要求事項】 ①試験はアルファベット順に並べて記述する。	与遅発性神経毒性試験」、「皮膚感作性試験」、「生体機能への影響試験」が JMPR の「特別試験」に該当すると考えられる。それぞれ、個別に記載例が示されている。 ①＜農薬抄録＞において試験成績の記述順序が示されている。これらの試験の中では「皮膚感作性試験」、「急性神経毒性試験」、「急性遅発性神経毒性」、「反復経口投与神経毒性試験」、「28 日間反復投与遅発性神経毒性試験」、「生体機能への影響試験」の順になっている。
2.4.3 ヒトにおける観察所見	ヒトにおける観察所見の意義、含めるべき試験や情報について記述。さらに生物医学試験データ利用に際する倫理的配慮についても記述。 【要求事項】 ①生化学的側面に含めた以外のすべての人でのデータ(疫学調査、臨床経験、事例観察、職業暴露に関する健康影響試験、不正使用事例、ボランティア試験)を含める。 ②評価に重要な場合は、性別、年齢、身体状態等についても詳細に記述する。 ③ヒトの試験をレビューする際には、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における考慮事項(付属書 F)も考慮する。	①～③＜指針＞、＜運用について＞、＜試験成績概要書＞、＜農薬抄録＞のいずれにも「ヒトにおける観察所見」に関係する言及はない。
2.5 コメント	コメントの位置づけ、まとめ方、遺伝毒性及び発がん性については標準的な表現等について記載。(コメントの例は付属書 G 参照。)	＜農薬抄録＞の「毒性」がこの項目に関係している。 ①＜農薬抄録＞では試験成績は「毒性試験一覧表」に示さ

JMPR		我が国のガイドライン ¹
目次の見出し	内容及び要求事項の概要	該当する記載内容等
	【要求事項】 ①影響に基づき重要な所見を要約する。 ②影響が観察されたレベル、NOAEL は、餌中のレベル及び mg/kg 体重/日等量(又は相当量)を示す。 ③NOAEL が雌雄で同一の用量レベル(ppm)の場合は、mg/kg 体重/日単位でより低い方の性の値のみを記載する。 ④会議での決議が求められる問題は、この節、又は注記の節に記載する。 ⑤遺伝毒性及び発がん性については標準的記述を用いる。 ⑥胎児、乳児、子供に対する潜在的有害性を明らかにするのに十分な情報があるかどうかを記す。	れ、所見の要約はない。ただし、添付される個別の試験の＜試験成績概要書＞の記載例には重要な所見の要約がある。 ②「毒性試験一覧表」では影響が観察されたレベルの記載はなく、混餌投与の場合は NOAEL を mg/kg (例示では餌中のレベル)で示している。ただし、＜試験成績概要書＞では影響が観察されたレベルの記載があり、混餌投与の場合は NOAEL を餌中のレベル及び mg/kg 体重/日で示している。 ③「毒性試験一覧表」および＜試験成績概要書＞では NOAEL を雌雄それぞれについて示している。 ④この項目に該当する項目はない。 ⑤＜指針＞、＜運用について＞、＜試験成績概要書＞、＜農薬抄録＞のいずれにも JMPR が示しているような遺伝毒性及び発がん性に関する標準的な表現は要求されておらず、手引きも示されていない。 ⑥JMPR ガイドラインが要求している「胎児、乳児、子供に対する潜在的有害性を明らかにするのに十分な情報があるかどうか」についての記載は要求されていない。
2.6 毒性評価	ADI の設定、急性参照用量 (aRfD) の設定、この節に含めるべき項目、表による情報のまとめ等について記述。 【要求事項】 ①ADI 設定の際の安全係数の選択は WHO や JMPR の報告書を参考にして行う。	＜農薬抄録＞の「安全性に関する考察」がこの項目に関係している。 ①、③b「安全性に関する考察」の中で ADI の推定が求められている。しかし、安全係数の選択に関する手引きは示されていない。

JMPR		我が国のガイドライン ¹
目次の見出し	内容及び要求事項の概要	該当する記載内容等
	②急性参照用量(aRfD)の設定を検討する。設定する場合は付属書Hを参考にする。 ③この節には下記を含む。 a リスク評価に関係するレベル(表、後述) b.ヒトにおける(暫定)一日摂取許容量の推定 c 急性参照用量の推定 d それなしではADIの決定ができない試験(必要な場合) e この化合物の継続的評価に有用な情報を提供する試験 f 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(又は重要な評価指標のまとめ)(表、後述) ④リスク評価に関係するすべてのNOAEL、LOAELとその元になった試験、種、影響を記載した「リスク評価に関係するレベル」と題する一覧表を作成する(例は付属書G参照)。繁殖毒性は親動物毒性和出生児毒性に、発生毒性は母動物毒性和胚/胎児毒性に分けてNOAELを記述する。 ⑤NOAEL、LOAELはmg/kg 体重/日単位で表す。混餌投与の場合は、ppmとmg/kg 体重/日の両方で示す。必要な情報がない場合は付属書Iを用いてppmから換算する。ラットの繁殖毒性試験で使用する換算係数は15とする。 ⑥ADI及び急性参照用量(aRfD)はmg/kg体重単位で表し、有効数字を1桁に四捨五入する。ADIは、0からADIの上限値までの範囲で示す。ADI及び急性参照用量(aRfD)とその安全係数の根拠	②、③c 急性参照用量(aRfD)の算出は求められておらず、そのための手引きは示されていない。 ③a、④「安全性に関する考察」の中に、安全性の考察で引用した毒性試験成績の表が作成されるが、必ずしもJMPRのガイドラインが要求している「リスク評価に関係するレベル」のようにADIあるいは急性参照用量(aRfD)に関係する試験成績に的を絞ったものではない。なお、表中に繁殖毒性、発生毒性のNOAELの記述が含まれる場合は、親動物と児動物(胎児)に分けて記述される。 ③d,e 該当する記載はない。 ③f「重要な評価指標のまとめ」のように、哺乳類における吸収、分布、排泄及び代謝から、各種の毒性に関するクリティカルエフェクトとNOAEL、遺伝毒性及び発がん性の評価、ADI及び急性参照用量(aRfD)とその算出根拠までを網羅し、かつコンパクトにまとめた表は<農薬抄録>では作成されない(付属書Gの項参照)。 ⑤「安全性に関する考察」の表の例示ではNOAELをmg/kg体重で表わしている。<指針>では、混餌投与(又は飲水投与)の場合には、摂餌量(また飲水量)及び体重の測定にもとづき、被験物質の摂取量を計算することを求めている。また、<試験成績概要書>も、投与量をppmで設定している場合についてはppmとmg/kg 体重/日で表した用量を記すことを

JMPR		我が国のガイドライン ¹
目次の見出し	内容及び要求事項の概要	該当する記載内容等
	は、コメントの節の後の部分に提示する(例は付属書Gを参照)。 ⑦暫定的 ADI が設定された化合物については評価のために必要な情報及び試験結果の提出期限を指定。 ⑧長期経口摂取に加え、職業暴露、公衆衛生暴露の評価に有用な情報を提供する表「重要な評価指標のまとめ」を作成。例は付属書G、記述方法は付属書J 参照。	例示により示している。被験物質の ppm で表された餌あるいは飲料水中濃度から mg/kg 体重/日で表した被験物質摂取量を推定するための換算係数は、＜指針＞、＜運用について＞、試験成績概要書＞、＜農薬抄録＞のいずれでも示されていない。 ⑥、⑦＜指針＞、＜運用について＞、試験成績概要書＞、＜農薬抄録＞のいずれにも該当する要求事項はない。 ⑧「安全性に関する考察」の中で、安全性の考察で引用した毒性試験成績の表が作成されるが、「重要な評価指標のまとめ」とは内容が異なっている(付属書 G の項参照)。
2.7 注記	この項は最終的なモノグラムには含めない。 [要求事項] ①合同会議の決議のために注意を向けさせたい情報を記載。 ②作業文書で要約した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の一覧表を作成。作業文書にまとめられている順序に記載(例は付属書K 参照)。	①＜農薬抄録＞には該当する項目はない。 ②＜農薬抄録＞の「毒性」の中で「毒性試験一覧表」という表が作成されるが、表中にはクリティカルエフェクトの記載がなく、JMPR のガイドラインが要求する「NOAEL 及びクリティカルエフェクトの一覧表」に相当するものはない。
2.8 引用文献		＜指針＞、＜運用について＞、＜試験成績概要書＞、＜農薬抄録＞のいずれにも文献の引用の仕方に関する要求事項や手引きはない。
2.8.1 本文中での引用	本文中での引用方法と例を記載。 [要求事項] ①関連する要約の後にカッコ内に記入。	①～⑤＜指針＞、＜運用について＞、＜試験成績概要書＞、＜農薬抄録＞のいずれにも文献の引用の仕方に関する要求事項や手引きはない。

JMPR		我が国のガイドライン ¹
目次の見出し	内容及び要求事項の概要	該当する記載内容等
	②著者が 2 名以上の場合は第一著者の後は et al.。 ③同一著者による同一年の複数文献は年の後に英小文字"a"、"b"、"c"等。 ④著者名がない場合はデータ作成に関わった組織名。 ⑤私信は本文中のみに引用。著者名、受領日付を記載。受領者が WHO でない場合は WHO への提供者を記載。	
2.8.2 作業文書巻末の引用文献リスト	引用文献リストの作成方法について記載。 【要求事項】 ①試験ガイドラインやプロトコルも記載。 ②すべての著者の名前とイニシアルを表記。 ③リストにはアルファベット順に配列。 ④同一著者の複数文献は時系列に配置。 ⑤著者名がない場合は組織名。 ⑥翻訳した表題は角カッコ、原語はカッコに記載。フランス語の表題は翻訳せずそのまま表記。	①～⑥＜指針＞、＜運用について＞、＜試験成績概要書＞、＜農薬抄録＞のいずれにも文献の引用の仕方に関する要求事項や手引きはない。
2.8.2.1 発表済みの試験	引用方法と例を記載。 【要求事項】 ①著者(記載されている場合)、発行年、論文の表題、雑誌及び巻番号、包括的ページ番号を記載。 ②誌名は、ISDS の誌名略記法リストに従って省略又は略さず記載。各略称の頭文字は大文字で表記。 ③巻番号は太字、ある場合には括弧内に号、最初と最後のページ番	①～③＜指針＞、＜運用について＞、＜試験成績概要書＞、＜農薬抄録＞のいずれにも文献の引用の仕方に関する要求事項や手引きはない。

JMPR		我が国のガイドライン ¹
目次の見出し	内容及び要求事項の概要	該当する記載内容等
	号を記載。	
2.8.2.2 未発表の試験	未発表の研究の引用方法と例を記載。 【要求事項】 ①下記を必ず記載。 ・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(表題が英語以外の場合はフランス語の場合を除き、英語への翻訳が望ましい)。 ・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。	①<指針>、<運用について>、<試験成績概要書>、<農薬抄録>のいずれにも文献の引用の仕方に関する要求事項や手引きはない。
2.8.2.3 会議議事録	会議議事録の引用方法と例を記載。 【要求事項】 ①下記を必ず記載。 ・著者の名前及びイニシアル、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)及びページ番号。	①<指針>、<運用について>、<試験成績概要書>、<農薬抄録>のいずれにも文献の引用の仕方に関する要求事項や手引きはない。
2.8.2.4 書籍	書籍及び書籍の章の引用例を記載。	<指針>、<運用について>、<試験成績概要書>、<農薬抄録>のいずれにも文献の引用の仕方に関する要求事項や手引きはない。

JMPR		我が国のガイドライン ¹
目次の見出し	内容及び要求事項の概要	該当する記載内容等
2.8.2.5 機関報告書	機関報告書の引用例を記載。	＜指針＞、＜運用について＞、＜試験成績概要書＞、＜農薬抄録＞のいずれにも文献の引用の仕方に関する要求事項や手引きはない。
2.8.3 リスト中の記載順序	リスト中での記載順序について記載し例を示す。 【要求事項】 ①引用文献の順序は以下の規則に従う。 ・ 同姓の異なる著者による複数論文は、イニシアルのアルファベット順。 ・ 同一著者による複数論文は、年代順。 ・ 著者及び共著者による複数論文は、アルファベット順。 ・ 著者及び2名以上の共著者による複数論文は年代順。	①＜指針＞、＜運用について＞、＜試験成績概要書＞、＜農薬抄録＞のいずれにも文献の引用の仕方に関する要求事項や手引きはない。
付属書 A: 作業文書のひな型	作業文書の書式と目次の項目について記載。 【要求事項】 ①見出しの階層を厳守する。作業文書冒頭の目次では、見出しをインデント。すべての表題は太字。 ②異なる試験を要約する場合は段落間を一行空ける。隣接する段落で同一試験を要約する場合は空けない。 (見出しとその階層については2章に記す。)	＜農薬抄録＞の目次に構成が示されているが、JMPR の構成とは異なる。 ①、②見出しの階層や段落、行間に関する指定はない。＜農薬抄録＞では改ページに関する指定がある。
付属書 B: 毒性のまとめ	毒性試験の要約方法について記載し要約例を示す。 【要求事項】 ①ADI の設定や安全性に関する決定に使用された試験は詳細に要約	＜試験成績概要書＞における個別の毒性試験の概要書が JMPR のガイドラインが要求している毒性のまとめに対応するものと考えられるが、概要書は表を多用しており、要約のしかたは JMPR のものとは異なる。

JMPR		我が国のガイドライン ¹
目次の見出し	内容及び要求事項の概要	該当する記載内容等
	②要約に含むべき要素は下記 (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(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。	①<試験成績概要書>にはこの項目に該当する指示はない。 ②<試験成績概要書>に含むべき要素は、基本的に JMPR のものと同じであるが、オリジナルデータであるため、(l)の引用文献の記述はない。一方、試験機関および GLP 対応の記述がある。
付属書 C:急性毒性データの表による表示	急性毒性データをまとめた表の例示 【要求項目】 ①種、系統、経路、LD₅₀、LC₅₀、引用文献を表にする。必要に応じて表下に注を記載。	①<農薬抄録>の「毒性試験一覧表」に急性毒性データの表示(供試験動物、1 群当たりの供試数、投与方法、投与量、LD₅₀ 値(LC₅₀ 値)、試験機関を記載)が含まれる。引用文献は添付される<試験成績概要書>の資料番号に該当するとみなせるが、<試験成績概要書>にはより詳細は情報が含まれている。
付属書 D:コリンエステラーゼ	コリンエステラーゼ活性阻害データの解釈をめぐるいくつかの問題に	①<運用について>の「急性遅発性神経毒性試験及び 28 日

JMPR		我が国のガイドライン ¹
目次の見出し	内容及び要求事項の概要	該当する記載内容等
阻害の解釈	ついて記載し、抗コリンエステラーゼ特性を持つ物質の評価のためのガイドラインを示す。 【要求事項】 ①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は下記について考慮する。 ・試料採取時期 ・試料の取り扱い ・測定条件 ・カーバメート剤における再活性化 ・脳試料の採取法 ・データ分析 ・投与量の感覚 ・データの変動性 (詳細を3章に記す。)	間反復投与遅発性神経毒性試験」に、「アセチルコリンエステラーゼ(AChE)活性の測定が評価の助けとなることもあるが、AChE活性は、<i>in vitro</i>において自然に再活性化を起こすことがあるので、被験物質の AChE が過小評価されることに留意する。」という記述があり、問題の一部は認識されていると考えられる。しかし、＜指針＞、＜運用について＞のいずれにもコリンエステラーゼ活性測定の義務付けはなく、＜試験成績概要書＞にも＜農薬抄録＞にもコリンエステラーゼ活性阻害特性を持つ物質の評価のための手引きはない。
付属書 E: 遺伝毒性データの表による表示	遺伝毒性試験結果の表によるまとめの例示。 【要求事項】 ①評価指標、試験対象、濃度、純度、結果、引用文献を記載。 ②脚注で試験方法や結果の詳細を記述。	①＜農薬抄録＞の「毒性試験一覧表」に遺伝毒性データの表示(試験の種類、試験対象、濃度、結果、試験機関を記載)が含まれる。純度の記述は要求されていない。ただし、＜農薬抄録＞に添付される＜試験成績概要書＞には純度を記述。 ②「毒性試験一覧表」における試験方法や結果の詳細の記述については言及がない。＜農薬抄録＞に添付される＜試験成績概要書＞には試験方法や結果の詳細を記述。

JMPR		我が国のガイドライン ¹
目次の見出し	内容及び要求事項の概要	該当する記載内容等
付属書 F:ヒトの生物医学的試験で得られたデータのハザード評価への利用	ヒトの生物医学的試験の取り扱いにおける問題点を挙げ、ヒトの試験データをハザード評価に利用する際に求められる条件を記している。 【要求事項】 ①試験がヘルシンキ宣言又は同等の原則にのっとって実施されていること。 ②研究に十分な数の被験者(通常男女両性)が用いられていること。被験者は成人、女性は妊娠していないこと。 ③ADI 設定に必要な動物での標準的毒性データベースがあること。 ④可能な場合はヒトとラットにおける薬物動態の比較を行うこと。 (詳細を3章に記す。)	①～④<指針>、<運用について>にはヒトの試験データに関する言及はなく、<試験成績概要書>にも<農薬抄録>にも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についての言及はない。
付属書 G: 報告事項の実例	作業文書のコメント部分と毒性評価部分の例示。毒性のまとめに加えて、ADI の提案と根拠、急性 RD の提案と根拠の記述を含む。また、以下の二つの表を含む。 ①「リスク評価に関係するレベル」:ADI 及び急性参照用量(aRfD)に関係する試験、影響、NOAEL, LOAEL をまとめる。 ②「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;急性毒性;短期毒性;遺伝毒性;長期毒性及び発がん性;繁殖毒性;神経毒性/遅発性神経毒性について、毒性評価上重要な影響と数値(LD₅₀や NOAEL)をまとめ、さらに ADI と急性参照用量(aRfD)の値と根拠を示す。記入方法は付属書 J。 (表の例を2章に示す。)	<農薬抄録>及びとくにその「安全性に関する考察」がこの項目に関係している。 ①「安全性に関する考察」の中で ADI の算出が求められている。ただし、急性参照用量(aRfD)の算出は求められておらず、そのための手引きや、安全係数選択のための手引きは示されていない。また、安全性の考察で引用した毒性試験成績の表が作成されるが、JMPR のガイドラインが要求している「リスク評価に関係するレベル」のように ADI あるいは急性参照用量(aRfD)に関係する試験成績に的を絞ったものではない。 ②「安全性に関する考察」の中で、安全性の考察で引用した毒性試験成績の表が作成されるが、毒性試験成績のみを含むものであり、JMPR ガイドラインが要求している「重要な評価指

JMPR		我が国のガイドライン ¹
目次の見出し	内容及び要求事項の概要	該当する記載内容等
		標のまとめ」のように、哺乳類における吸収、分布、排泄及び代謝から、各種の毒性に関するクリティカルエフェクトと NOAEL、遺伝毒性及び発がん性の評価、ADI 及び急性参照用量(aRfD)とその算出根拠までを網羅し、かつコンパクトにまとめた表は作成されない。
付属書 H: 急性参照用量の推定手順	急性参照用量(aRfD)の設定が必要とされるようになった背景を記し、急性参照用量(aRfD)の推定手順について記載。一般的なルールはないとしながら、対象となる毒性評価指標の決め方、使用する試験のタイプについて解説し、カーバメート及び有機リン化合物、神経毒性化合物、発生影響を引き起こす化合物についての考え方を提案している。 (詳細を 3 章に記す。)	＜試験成績概要書＞にも＜農薬抄録＞にも急性参照用量についての言及はなく、そのための手引きも示されていない。
付属書 I: 餌中の ppm と mg/kg 体重/ 日のおよその関係及び単位の関係	混餌暴露の場合に餌中濃度(ppm)から用量(mg/kg/日相当量)を求めるための変換係数のリスト。動物種ごとに、体重と摂餌量のデフォルト値を基に算出している。 (詳細を 3 章に記す。)	＜指針＞、＜運用について＞、＜試験成績概要書＞、＜農薬抄録＞のいずれでも JMPR ガイドラインが示しているような表は示されていない。
付属書 J: 重要な評価指標のまとめの作成の手引き	本文の「毒性評価」の部分で作成される表「重要な評価指標のまとめ」の記入方法について記述。評価指標のリストは EU における農薬登録申請用に作成され、その後 OECD に採用されたものを基にしていることを記載。 [要求事項] 各評価指標毎に一定の方法で記入することを要求している。	＜農薬抄録＞には「重要な評価指標のまとめ」に該当する表の要求はなく、表作成のための手引きはない。

JMPR		我が国のガイドライン ¹
目次の見出し	内容及び要求事項の概要	該当する記載内容等
	(詳細を3章に記す。)	
付属書 K:極めて重要な経口毒性試験の表によるまとめ	「極めて重要な経口毒性試験のまとめ」の表の例を示す。短期毒性試験、長期毒性試験／発がん性試験、繁殖毒性試験について、種/系統/動物数、試験期間/純度、用量レベル、NOAEL、LOAEL、クリティカルエフェクト、引用文献を整理している。 (表の例を2章に示す。)	＜農薬抄録＞の「毒性」の中で「毒性試験一覧表」という表が作成されるが、表中にはクリティカルエフェクトの記載がなく、JMPRのガイドラインが要求する「極めて重要な経口毒性試験のまとめ」に相当するものはない。

2. JMPR の作業文書の特徴

以下に JMPR のガイドラインから読み取れる作業文書の特徴を我が国のガイドラインが要求している提出書類の内容との相違点に留意しながら整理する。

2.1 作業文書の構成

ガイドラインは付属書 A において作業文書のひな型を示している。このひな型を以下に示す。ガイドラインは作業文書作成者にこの見出しと階層を厳密に守ることを求めている。

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 (表形式で示す)

- (b) 短期毒性

マウス }

ラット }

ハムスター }

ウサギ }

イヌ }

豚 }

サル }

小型の齧歯類を先に、大型の動物を後に置く。

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 (表形式で示す)

- (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

- (iii) 遅発性神経障害

- (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

なお、この目次の短期試験の項で示されている動物種、及び特別試験の項で示されている試験は例として挙げられているものであり、必須であることを示すものではない。

2.2 作業文書の位置づけ

JMPR の作業文書の最終的な目的は ADI 及び急性参照用量 (aRfD) の設定である。また、作業文書は特定の国における農薬登録の審査のために作成されるものではない。そのため、作業文書にまとめられる試験の項目やプロトコルには様々なものが含まれる可能性がある。作業文書では、個々の毒性試験の要約に加えて、様々な試験データをどのように整理してまとめるかに工夫が凝らされている。また、最終的にその農薬のヒトに対するハザードをどのように評価し、リスク評価の指標となる値 (ADI 及び急性参照用量 (aRfD)) をどのように導くかに、重点が置かれている。

2.3 生化学的側面

生化学的側面の節では、農薬の体内への吸収、分布、排泄、代謝についてのデータがまとめられる。JMPR ではヒトに関する生化学的データがある場合にはそのデータも含めることとし、ヒトと実験動物での生化学的データの比較を含めることを求めている。

2.4 毒性試験

毒性試験の節では、急性毒性、短期毒性、長期毒性/発がん性、遺伝毒性、繁殖毒性、特別試験に分けて、試験成績の要約を作成することになっている。

急性毒性試験、遺伝毒性試験は表により整理することとされている。我が国でも急性毒性試験や遺伝毒性試験は農薬抄録の毒性試験一覧の中に整理されるが、表に含まれる情報は JMPR と若干異なっている。

短期毒性試験、長期毒性/発がん性試験の整理では、JMPR が結果を文章で整理しているのに対し、我が国では表が多用されている。しかし、要約中に記載が要求されている事項は基本的に同じである。

短期毒性試験、長期毒性/発がん性試験の整理で大きく異なっている点がコリンエステラーゼ阻害に関する事項である。我が国のガイドラインでは「「農薬の登録申請にかかる試験成績について」の運用について」の中の「急性遅発性神経毒性試験及び 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験」の中で、「アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性の測定が評価の助けとな

ることもあるが、AChE 活性は *in vitro* において自然に再活性化をおこすことがあるので、「被験物質の（AChE）阻害作用が過小評価されることに留意する。」という記載があるが、アセチルコリンエステラーゼ活性の測定は義務付けられておらず、測定法についての留意点は示していない。JMPR のガイドラインは付属書 D「コリンエステラーゼ阻害データの解釈」において、アセチルコリンエステラーゼ活性阻害データの問題点について記し、抗コリンエステラーゼ特性を持つ物質の評価のためのガイドラインを示している。また、ガイドライン本文中で、作業文書を作成する際には、この付属書に示された助言を参考にして、コリンエステラーゼ活性の阻害を含む短期試験、長期試験のいずれについても詳細に記述すべきことを記している。

2.5 ヒトにおける観察所見

JMPR の作業文書には「ヒトにおける観察所見」という節があるのも一つの特徴である。生化学的側面に含めた以外のすべての人でのデータ（疫学調査、臨床経験、事例観察、職業暴露に関する健康影響試験、不正使用事例、ボランティア試験）をこの項目に含めることになっている。なお、ヒトの試験には、倫理的問題の他に、標準的プロトコルというものがないため、被験者の数や構成等に関して、ヒト集団を代表する試験設計になっているか等の問題点がありうる。そのことからガイドラインは、ヒトの試験をレビューする際には、ガイドラインの付属書 F に示した「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」における考慮事項を考慮するよう求めている。

2.6 コメント及び毒性評価

これらの節が作業文書の中の最も重要な部分である。

「毒性試験」の節では毒性試験データが試験毎に要約されるが、「コメント」の節ではそれまでの要約を総合して影響ごとに重要な所見が整理して示される。また、遺伝毒性や発がん性については、得られているデータを総合した判断が行われる。その場合、データの内容の状況に応じて一定の標準的な記述を用いることとし、データの内容の状況とそれに対応する標準的記述がガイドラインに示されている。

「コメント」の節の最終部分では、胎児、乳児、子供に対する潜在的有害性を明らかにするのに十分な情報があるかどうかを記すことが求められている。

「毒性評価」の節（あるいは「コメント」の節の最後）で ADI 及び急性参照用量（aRfD）が提案される。ADI は根拠となる試験とその試験における NOAEL、及び適用した安全係数と共に示される。

1998 年以降、JMPR ではすべての農薬について急性参照用量（aRfD）の設定を検討することとしており、急性参照用量（aRfD）も根拠となる試験とその試験における NOAEL、及び適用した安全係数と共に示される。急性参照用量（aRfD）の設定手順についてはガイドラインの付属書 H に手引きが示されている。また安全係数の選択については、ガイドラインの中には手引きは示されていないが、「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 の報告書を参考にすることとされている。

「毒性評価」の節には、「リスク評価に関係するレベル」、「重要な評価指標のまとめ」という二つの重要な表が含まれている。

「リスク評価に関係するレベル」は ADI 及び急性参照用量 (aRfD) の設定のベースとなるもので、ADI 及び急性参照用量 (aRfD) の設定に関連のある試験について、影響と NOAEL, LOAEL をまとめたものである。

「重要な評価指標のまとめ」はこの農薬の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をまとめたものである。代謝試験、哺乳類毒性試験、遺伝毒性試験等から得られた重要な所見、及びガイダンス値設定に関係するクリティカルエフェクトと最も低い NOAEL を含んでおり、まとめとして ADI 及び急性参照用量 (aRfD) とその根拠も記載している。この「重要な評価指標のまとめ」は、EU における農薬登録申請用に作成され、その後 OECD に採用された評価指標のリストに由来している。この表にはできるだけコンパクトに情報を記入するようになっており、付属書 J に「重要な評価指標のまとめの作成の手引き」が示されている。

その他に、JMPR の作業文書作成の過程で使用されるものとして、作業文書で要約されたすべての経口毒性試験についてクリティカルエフェクトと NOAEL を示した表「極めて重要な経口毒性試験のまとめ」がある。この表は作業文書には含められないが合同会議における討議の際に利用されるものであり、この実例がガイドラインの付属書 K に示されている。

2.7 引用文献

作業文書はその末尾に引用文献リストを含んでいる。ガイドラインは本文中での文献の引用方法及び引用文献リストでの引用文献の記載方法を、通常の文献、未発表の試験、機関が作成した報告書、私信について詳しく指定している。また、引用文献リストにおける文献の並べ方についてもその決まりを詳細に記している。

表 2-1、表 2-2 に作業文書の中でも特に重要な二つの表「リスク評価に関係するレベル」、「重要な評価指標のまとめ」を示す。また、表 2-3 に作業文書作成の過程で作成される「極めて重要な経口毒性試験のまとめ」を参考として示す。

表 1-2 リスク評価に関係するレベル（付属書 G より）

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/日 ^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

表 1-3 重要な評価指標のまとめ（チオジカルブの例）（付属書 G より）

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	迅速（15分間で60%）及び大規模（>70%）
分布	広範、赤血球中に最高濃度で分布
蓄積の可能性	低い、赤血球は例外
排出の速度及び程度	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
動物における代謝	非常に広範にわたり、主にはアセトニトリルとCO ₂ 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
毒性学上重要な化合物	チオジカルブとメソミル

急性毒性

ラット経口LD ₅₀	約50~100 mg/kg体重（媒体によってばらつき有り）
ラット経皮LD ₅₀	>2,000 mg/kg体重
ラット吸入LC ₅₀	0.1~2 mg/L
マウス経口LD ₅₀	75 mg/kg体重
皮膚感受性（用いた試験法）	モルモットにおいては陰性あるいは弱い反応（Buchler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）	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
最も低い適切な経口NOAEL	4.5 mg/kg体重/日（イヌを用いた52週間試験）

遺伝毒性

<i>in vivo</i> 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	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
最も低い適切な経口NOAEL	3 mg/kg体重/日（ラット）
発がん性	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

<5 mg/kg体重、コリンエステラーゼ阻害、神経障害なし

90日間神経毒性

6 mg/kg体重/日、神経障害なし

遅発性神経障害

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

表1-4 極めて重要な経口毒性試験の表によるまとめ（付属書Kより）
（工業用ミクロブタニル）

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 hypertrophy) 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、好酸球增多症 (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、子宮の未熟及び黄体嚢胞の欠損、皮膚の細胞増殖の増加	Golman et al, 1986

[illegible]

[illegible]

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
ラット (CrI: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 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）	Costlow and Kane, 1984a
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

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

1 章、2 章で述べたように、JMPR のガイドラインには我が国のガイドラインには見られない多くの手引きが示されている。このような手引きには、JMPR の作業文書における表現等の統一や調和をはかろうとするものと、技術的な内容について手引きを与えようとするものがある。このような手引きの主要なものを以下に示す。

- 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
- 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
- ③ 「重要な評価指標のまとめ」への情報の記入要領
- ④ コリンエステラーゼ測定データの評価
- 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
- ⑥ 急性参照用量（aRfD）の設定手順

①から③は JMPR の作業文書における表現等の統一や調和をはかろうとするものであるが、これらの手引きの内容を理解することは、作業文書に記述されている内容を理解する上で、極めて重要である。

④から⑥は技術的な内容に関するものであり、我が国では手引きを示していないものである。

本章では、これらについて、ガイドラインの本文や付属書等から概要をまとめる。

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

JMPR のガイドラインは付属書 I において、混餌投与等で投与レベルが ppm で示されている場合に、動物の体重及び摂餌量のデフォルト値に基づいて mg/kg 体重/日相当量を換算するための換算係数を示した表を示している。表 3-1 にこれを示す。

表1-5 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	0.15	7
ニワトリ	0.40	50	餌料	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	0.050	20
サル	5	250	餌料	0.050	20
イヌ	10	750		0.075	13
ヒト	60	1,500		0.025	40
豚又は羊	60	2,400	比 較 的 乾 性	0.040	25
牛、維持管理 中	500	7,500	の 穀 物 と 飼 葉 の 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

これらの係数は、摂餌量や体重が示されていないために実際の投与量が計算できない場合に用いられる。なお、ラットの繁殖毒性試験においては餌中 ppm から mg/kg 体重/日相当量を求める際の換算係数として、幼若ラットと成熟ラットの中間の値である 15 を使用することが決定されたことが、JMPR ガイドラインの序文に記されている。

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

JMPR ガイドラインはその本文中で、「コメント」の節における遺伝毒性及び発がん性の評価を記述する際に用いる標準的記述とそれが適用される状況を示している。表 3-2 及び表 3-3 にそれぞれ、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を示す。

表 1-6 遺伝毒性の評価における標準的記述とそれが適用される状況

標準的記述	適用される状況
「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。

表 1-7 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

標準的記述	適用される状況
「[・・・・・・・・]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。」	文から自明。

3.3 「重要な評価指標のまとめ」への情報の記入要領

JMPR の作成する作業文書では、毒性評価の中で、「重要な評価指標のまとめ」という表が作成される。この表は、EU や OECD で農薬の評価に利用されている評価指標リストを基にしたものであり、表には一定の方式に従ってデータが記入されるため、表中のデータの意味を十分理解するためには、その記入方式を理解することが重要である。

JMPR のガイドラインは付属書 J として「重要な評価指標のまとめの作成の手引き」という文書を作成している。また、付属書 J の添付として、「重要なポイントのまとめ」の様式が添付されている。本付属書の記述内容は重要であるため、以下にこの文書の概要を、ほぼ全訳に近い形で示す。また表 3-4 に「重要なポイントのまとめ」の様式を示す。

3. 3. 1 一般的事項

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、データベース全体の証拠の重み（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に関係するデータ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。

この付属書の添付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。

3. 3. 2 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。「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。

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だった場合）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）といった分類を使うこともある。例えば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。適切な記述は以下のようになる。

- 「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（例えばペンディメタリン中のニトロソアミン、リンデン中の α -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。適切な記述は以下のようになる。

- 「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）。

3. 3. 3 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、およそのLD₅₀として記す（例えば、約500mg/kg体重）。

ラット経皮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、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）。

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。

3. 3. 4 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及び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と急性参照用量（aRfD）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。これは急性参照用量（aRfD）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）。

3. 3. 5 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る。「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」

3. 3. 6 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、従って、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。

3. 3. 7 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、体重又は摂餌量の減少）は、急性参照用量（aRfD）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。

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あるいは急性参照用量（aRfD）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（摂餌量と体重から推定）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、体重又は摂餌量の減少）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。

3. 3. 8 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。

3. 3. 9 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又は急性参照用量（aRfD）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。

3. 3. 10 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」

3. 3. 1 1 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)、急性参照用量 (aRfD) 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参照用量 (aRfD) を設定しなかった場合は、「設定なし (不要)」の記述を含める。

表 1-8 「重要な評価指標のまとめ」の様式（付属書 J の添付 1）

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LD ₅₀	
ラット経皮LD ₅₀	
ラット吸入LC ₅₀	
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/遅発生神経毒性	
--------------	--

医療データ	
-------	--

まとめ			
	値	試験	安全係数
ADI			
急性参照用量			

3.4 コリンエステラーゼ測定データの評価

ガイドラインの付属書 D「コリンエステラーゼ阻害の解釈」はコリンエステラーゼ阻害データの解釈をめぐる幾つかの問題について論じ、作業文書の作成者に対し、コリンエステラーゼ阻害について報告している試験に関して、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幾つかの要素を示している。以下に付属書 D よりその概要をまとめる。

3.4.1 コリンエステラーゼ阻害データの解釈をめぐる幾つかの問題

末梢神経組織に対する影響の評価

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における第一の評価指標は、脳のアセチルコリンエステラーゼ活性の阻害と臨床兆候である。しかし、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阻害剤は、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。そのため、末梢神経組織に対する影響を評価する場合、急性暴露については、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ないときは、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を使用するのがよいと考えられる。ただし、神経系より赤血球の酵素の再合成速度が低いため、反復投与試験の場合は、赤血球の酵素阻害データを用いると、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。

試験方法の問題点

コリンエステラーゼ活性阻害の正確な測定に影響を及ぼす要因として、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。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、これらの点について十分な情報がなく、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。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ジメチル有機リン化合物の場合にはかなり速い。

コリンエステラーゼ阻害の毒性学的意味

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。ただし、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、職業暴露を監視するためには有用な道具であるため、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。

JMPR は脳及び赤血球アセチルコリンエステラーゼの 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すと考えている。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と考えている。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、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。

3.4.2 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

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。

米国 EPA が組織して 8 つの研究所（臨床 4、研究 4）が参加して行われたラウンドロビンテストでは、元のエルマンプロトコル（Ellman et al, 1961）²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」が得られたが、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。

作業文書の著者への助言

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要素は下記の通りである。

（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

² Ellman GL, Courtney KD, Andres V and Featherstone RM (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, *Biochem. Pharmacol.* 7:88-95.

素阻害は過小評価されるか、又は全く検出されない。

(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°C は数日以上貯蔵には適さない；より長期の貯蔵では $-60\sim-80^{\circ}\text{C}$ 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やリン酸ジメチル）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。

(3) 測定条件（エルマン法又は改良エルマン法に関連して）

試験を実施した研究室が、測定条件の選択の根拠を示す情報を提供しているかを確認する必要がある。コリンエステラーゼ活性は、反応が直線を示している間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には下記がある。

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）、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）。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（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のに有用である（Nostrandt, et al., 1993）³。

（4）カーバメート剤

カーバメート剤はアセチルコリンエステラーゼ活性の可逆的阻害剤であり、自然再活性化が起こる。したがって、カーバメートにより阻害された組織については、酵素の再活性化によりコリンエステラーゼ活性の過大評価（酵素阻害の過小評価）を生じることがないよう、取り扱いには特別の注意が必要である。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。すなわち、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）³。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。

（5）脳試料の採取

試験では通常、脳の全体あるいは半分の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。脳の全体あるいは半分の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ため、脳領域の測定の方が望ましい。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係する領域である。その例には、新皮質、尾状核、海馬、小脳及び橋がある。

（6）データ分析

³ 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.

アセリルコリンエステラーゼ阻害を対照の値と試験前の値のどちらと比較して計算するかは重要な問題である。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）⁴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、両方の見方でデータを見るのが推奨される

（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）を確認する必要がある。

（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。

⁴ 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.

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

JMPR のガイドラインでは、ヒトのデータがある場合はそれも利用して作業文書を作成することとなっている。しかし、ヒトの試験データをレビューする場合には、倫理的な配慮や標準プロトコルが存在しないこと等、考慮すべき点がある。そのため、ガイドラインの付属書 F「ヒトの生物医学的試験で得られ場データのハザード評価への利用」は、この点について記載している。以下に付属書 F より、その概要をまとめる。

倫理的配慮について

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⁵) 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。ヘルシンキ宣言の構成要素を以下に示す。

「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見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負うべきであり、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。

「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 *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.

「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測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關係にある場合や、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粋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。」

研究デザインの問題

人間を対象とした研究が実施される場合は、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なければならない。そのような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。

安全性の問題

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。

ヒトと動物における薬物動態の比較

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）。

JMPR のスタンス

JMPR は生物医学実験が適切に設計され、尚且つ倫理指針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。

3.6 急性参照用量 (aRfD) の設定手順

JMPR ではすべての農薬について急性参照用量 (aRfD) の設定を検討することとしており、「急性参照用量 (aRfD) の推定手順」と題する文書を付属書 H にまとめている。以下にこの概要を示す。

3.6.1 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⁶。

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しうる。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。

3.6.2 一般的考慮事項

化合物は異なる用量で異なる影響を示すが、化合物の用量－影響曲線は投与方式 (dosing regimen) によって変化する可能性がある。例えば、あ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。

⁶ *Food Consumption and Risk Assessment of Chemicals*. Report of a FAO/WHO Consultation, Geneva, Switzerland, 10-14 February 1997 (WHO/FSF/FOS/97.5).

また、用量-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）。

このような検討から、急性参照用量（aRfD）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参照用量（aRfD）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。

3.6.3 現在の状況

よく研究されている化合物については、殆どの急性参照用量（aRfD）値は反復投与試験結果に基づいて設定されている。これは、急性毒性試験や短期試験での調査が不十分であったためである。そのため、急性参照用量（aRfD）値は一般に厳しい値になっている。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や発生への影響を引き起こす化合物である。

3.6.4 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やトキシコダイナミクスの様相の分析は急性参照用量（aRfD）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。また、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見が適切な評価指標の特定を助けることがある。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）については、急性参照用量（aRfD）設定のための評価指標が容易に特定される可能性がある。

3.6.5 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、唯一評価される評価指標は死であり、その他の臨床及び病理学的観察はあまり行われない。また通常、化合物は強制経口投与によって絶食動物に与えられ、その結果として早い吸収が起こる。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、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、その結果は毒性の低い化合物に用いることができる可能性がある。厳しい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参照用量（aRfD）の評価に適切であると見なされうる。

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、急性参照用量（aRfD）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

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、この試験が急性参照用量（aRfD）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、急性参照用量（aRfD）の設定に意味があると考えられる。

3.6.6 提案する手法

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、急性参照用量（aRfD）は発生影響のNOAELに基づくことになる。

D) 急性参照用量（aRfD）の設定が通常必要でない化合物

急性参照用量（aRfD）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る。しかし、JMPR ではまだこの点に関して十分な議論が行われていない。

3.6.7 結論

急性参照用量（aRfD）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、急性参照用量（aRfD）は設定されない。急性参照用量（aRfD）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、急性参照用量（aRfD）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参照用量（aRfD）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と考えられる。

ADI の設定には単一の評価指標（最も感受性が高い）が選ばれる。しかし、急性暴露後に起こる影響については、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。JMPR 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参照用量（aRfD）を定期的に設定するつもりである。感受性がより低い亜集団に対する急性参照用量（aRfD）は、摂取量データから急性参照用量（aRfD）の設定が有用であると判断される場合に設定される。

Ⅱ. EPA におけるリスク要因の特定についての概要

EPA は 2000 年 12 月に「リスク特定解析ハンドブック」を公表した。このハンドブックは、EPA 内のリスク評価に関連する職員や管理者がリスク特定解析 (risk characterization) を行う際の手引書であり、科学政策評議会 (Science Policy Council、SPC) が作成した。これは、リスク特定解析プロセスを透明性 (transparent) のあるものにし、リスク特定解析成果物が明確さ (clear)、整合性 (consistent)、合理性 (reasonable) (TCCR) のあるものにするために、中心的ガイダンスを提供するものである。ここでは、EPA の全てのリスク評価において、重要な結果、政策選択、不確実性及び変動性等のリスク特定解析の要素を有益なものにするため、リスク特定解析が包含すべき要点を分かりやすく説明している。

内容は以下のとおりである。

1. リスク特定解析概論
 - 1.1 概観
 - 1.2 リスク特定解析を理解する
 - 1.3 リスク特定解析の原則
 - 1.4 TCCR 原則の概観
 - 1.5 リスク特定解析における人や組織の役割
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
 - 2.2 計画及びスコーピング
 - 2.3 リスク特定解析に関する類型学
3. リスク特定解析の要素
 - 3.1 概観
 - 3.2 リスク特定解析の要素
 - 3.3 研究が完成するまで、決定は遅らせるべきか？
4. リスク特定解析-関連成果物
 - 4.1 概観
 - 4.2 リスク特定解析の成果物
 - 4.3 リスク特定解析成果物のための読者
 - 4.4 リスク特定解析の書式及び長さ
5. 意思決定者に報告すること
 - 5.1 概観
 - 5.2 意思決定における科学

- 5.3 意思決定の要因
- 5.4 非科学的要因の判定

6. 行政上の課題

- 6.1 概観
- 6.2 リスク特定解析記録
- 6.3 予算計画
- 6.4 法的考慮
- 6.5 リスク特定解析ハンドブックの査読

付属文書 A リスク特定解析に関する政策

付属文書 B Waquoit 湾 事例研究

付属文書 C 汎用ケトン(GENERIC KETONE) 事例研究

付属文書 D ミテック(MITEC) 事例研究

付属文書 E ミドロジアン(MIDLOTHIAN)

付属文書 F リスク特定解析に関する参考文献、EPA リスク評価ガイドラインに関する参考文献

このハンドブックは、以下のような構造で記述されている。

表 2-1 リスク特定解析ハンドブックの構造

	第 2 章	(リスク評価ガイドライン)*	第 3 章	第 4 章	
成果物	⇒ • 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		

*このハンドブックではリスク評価ガイドラインは取り扱っていない。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。

本調査では、ハンドブックで述べられているリスク要因の特定に関して、リスク評価とリスク要因の特定、TCCR の概念、計画とスコーピング、リスク要因特定の類型、リスク要因特定の要素、影響を受けやすい集団・生態系・動物種、科学的仮定、政策選択、変動性、不確実性、バイアス、腫瘍結論、代替案、テクニカルリスク要因特定、リスク要因特定の成果、対象聴衆、ピアレビュー、リスク要因特定の形式と長さ、リスク要因特定記録について、概要をまとめた。

概要

環境問題、又は健康問題の政策についての決断が必要な場合、政策決定者は科学的要因、経済的要因、社会的要因、技術的要因、政治的要因など様々な要因を考慮して決断を下さなくてはならない。様々な要因の一つであるにすぎないのは確かだが、その中でも科学的要因の影響の強さは明らかである。政策的な決断を行う際に必要な情報を与えるため、米国環境保護庁（U.S. EPA）は膨大な量の科学的データや分析を考慮して環境や健康リスクを評価している。しかし、EPA内の各支局や管区においてリスク評価に関する思想や手法が異なっていたため、一貫性のあるリスク評価を導くためにEPAではガイドラインを設置している。その中でリスク要因の特定はリスク評価の要となっている。

全米科学アカデミーにおける健康リスク評価の4段階（NRC, 1983）によるとリスク評価には危険性の特定、用量-反応評価、暴露評価、リスク要因の特定の4段階がある。また、EPAによって発表された環境リスク評価のガイドライン（USEPA, 1998）では問題提議、分析、リスク要因の特定の項目が含まれており、どちらのリスク評価においてもリスク要因の特定が含まれている。環境と健康リスク評価は途中の過程は異なるが目的は同じである。また、EPAのリスク要因特定方針（1995）によるとリスク要因の特定とはリスク評価における情報を全て統合し、政策決定者に対してあるリスクについての完全で有益な最終結論を与えるものである。

1. リスク評価とリスク要因の特定

リスク要因の特定はリスク評価の 1 段階である。リスク要因の特定は主な鍵となる情報やリスク評価の長短所を統合し、伝えるものである。リスク要因の特定ければ完全なリスク評価とは呼べない。

2. TCCR の概念

リスク要因の特定を行うにあたって最も重要な概念として TCCR がある。TCCR とは透明性(Transparency)、明確性(Clarity)、一貫性 (Consistency)、及び合理性(Reasonableness)のことである。TCCR の原則をリスク評価の第一段階から最終段階まで適用し、またその評価に付随するコミュニケーションや報告書においても適用することで全工程が影響を受け、リスク要因の特定を含む全ての評価工程や結果の成功を保証することができる。

透明化はリスク評価過程を明白にする。これによって読者が評価における全ての段階、理論、主な仮定、限界、判断を理解し、最終結果に達した根拠も理解できるようにしている。また、透明性を追求すれば明確性、一貫性、及び合理性に繋がるため、TCCR の原則の中で透明性がもっとも重要である。

明確性はリスク評価の結論を対象としている項目であり、結論を明確にするということは曖昧さをなくすことで全ての読者が理解しやすい評価にすることができる。

一貫性は読者に背景を与える。例えば、それに関連する方針、ガイダンス、又は科学的根拠に沿っているか、などである。しかし、一貫性のために盲目的に既存のガイダンスに沿ってしまい、新しい発想を阻害するようなことがあってはならない。

合理性とはリスク評価の結果を最先端科学、デフォルト仮定や科学の方針選択などに当てはめて考慮することである。これによってリスク評価過程がすでに受け入れられている理論的な経路に沿って行われており、またガイダンスを適用する際には常識の範囲内で行っていることを示すことができる。

3. 計画とスコーピング

リスク評価においてまずリスク評価者が行うべきことは計画とスコーピングである。計画とスコーピングはリスク評価が明確な目的と範囲を持ち、良く考えられた上で行われることを保証する重要な第一段階と言える。計画とスコーピングでは以下のような項目が考

慮されるべきである。

- a) リスク評価の必要性
- b) 考慮されるべき管理的目標、問題点、及び方針
- c) リスクの背景
- d) 取り組みの範囲と対象
- e) 現在の知見
- f) 何がデータとして存在するのか、またどこにそのデータはあるのか
- g) どのように評価を進めて行くか
 - 1) 評価を行うために利用できる資源
 - 2) 評価過程の人員
 - 3) 他の支局、組織、利害関係者との連携
 - 4) スケジュール（例：道しるべ）と時間枠
- h) 結果をどのように上部管理者や一般市民に伝えるか
- i) 他のチームメンバーが分析を行うのに必要な情報やデータ

計画とスコーピングでもう一つ話し合われるべきなのはデータの欠落の特定とどのようにそれに必要な情報を集めるかである。TCCR を追求するがためにデータの欠落を埋めようとし、更なる研究を行い、結果、問題に対しての判断を遅らせることはあってはならない。

計画とスコーピングからはリスクに関連する背景や分析計画を含んだ概念モデルを得ることができる。分析計画では計画とスコーピングで取り決められた事項を記載し、リスク評価がどのように進められていくかを詳細に説明する。これによって評価過程全体を透明化する。また、分析計画は最終的なリスク要因の特定やリスク評価自体が評価される際の対抗対策となる。

4. リスク要因特定の類型

リスク要因特定の規模はそのリスク評価の長さ、詳細さ、幅などを反映すべきである。そのため、計画とスコーピング段階ではこれから行われるリスク評価に対する尽力の規模と複雑度の程度を議論する。その際には以下のような類型を念頭において行うべきである。

a) 異例的で広範囲に影響を及ぼす判断とリスク要因の特定

このリスク要因の特定は多数の人々の健康もしくは環境の広域に影響を及ぼす単発的な判断を下す際の情報となる。この判断は長期に亘って影響を及ぼすこともある。このようなリスク評価を計画している者には詳細なリスク分析に必要なサポートや多くの参加が得

られる。

b) 通例的で狭い範囲に影響を及ぼす判断とリスク要因の特定

このタイプのリスク要因の特定はそれまですでに行われてきたリスク要因の特定と類似する。通常、狭い地域又は少数の人々にのみ影響を与える。

このタイプには重要な未解決問題が各リスク要因の特定の裏に潜んでいることがある。しかし、仮定を討論したり各リスク要因特定に対して複数の記述をすることは現実的でも理想的でもない。最も理論的なのはリスク要因の特定を慣例的に行うが再検討する機会もあるようなものにするものである。

c) 連続的で広範囲に影響を及ぼす判断とリスク要因の特定

このタイプのリスク要因の特定は多数の人間や広範囲の地域に影響を与えるような判断の際に行われる。しかし、そのリスク要因の特定はそれまでにすでに行われたリスク要因の特定と扱っている問題やそのリスク評価が類似している。そのため、リスク評価の一部は慣例化されるが、その判断に特化した要求に応えるため、特別な配慮が必要である。また、当面の判断をするにあたってそれまで行われた類似したリスク評価からは予測できないような重要な問題があるかどうかを評価過程の初期に明らかにするべきである。

d) 一般的な危険及び用量-反応を基にした判断とリスク要因の特定

このタイプのリスク要因の特定は化学物質使用に関するリスク要因特定や場所特異的リスク要因特定に近い。実際、このタイプは前述したような慣例的なリスク要因特定を補助することが多い。このように判断材料として直接関係がない場合は適切なリスク評価やリスク要因特定を行いそれを検討するほどの人員が確保できないことがある。

5. リスク要因特定の要素

リスク要因特定の目的はリスク評価の全てを反復することではない。人間の健康もしくは環境リスク評価の枠組みの中の鍵となる重要な所見や要素を説明することである。何が鍵となるかはそのリスク評価によって異なるため、それらが何であることを一概には定義できない。リスク管理者は以下のようなリスク要因の特定に影響する主要な要素を知っておくべきである：

a) 鍵となる情報(3.2.2)

- b) 背景(3.2.3)
- c) 感受性のある亜集団(3.2.4)
- d) 科学的仮定(3.2.5)
- e) 政策選択肢(3.2.6)
- f) 変動性(3.2.7)
- g) 不確実性(3.2.8)
- h) バイアスと視点(3.2.9)
- i) 長短所(3.2.10)
- j) 鍵となる結論(3.2.11)
- k) 考慮された代替案(3.2.12)
- l) 必要な研究(3.2.13)

全てのリスク要因特定は根本的で、必要最低限な鍵となる所見に関する重要な情報があるはずであり、それを適切に伝えるには数値以上のものが必要となる。この鍵となる情報を適切に把握するために以下の点に留意すべきである。

- a) 既存の研究といかにそれが堅固であるか（例：独立した研究所において再現されているか）
- b) 主要なリスク予測計算値、リスク計算をするにあたって取り入れられた仮定や外挿、及び残存する不確実性とそれによる影響
- c) 使用されたデフォルトや政策選択及びリスク管理判断
- d) 評価に使用された主要なデータが実験的なのか、最先端なのか、一般的に受け入れられている科学的知見なのか
- e) 図表などによる理解しやすい定量的データ
- f) 変動性(3.2.7 参照)

6. 影響を受けやすい人口・生態系・種

リスク評価やリスク要因特定の中で影響を受けやすい人口（例：子供、人種、性別、年齢、栄養状態、その他の遺伝的素因）、生態系や生物（例：絶滅危惧種）に加え暴露度の高い人や野生動物などを明確にする。全ての影響を受けやすいものについての定量的なリスク評価をそれぞれやる必要性、もしくはそれをやる可能性はないかもしれない。例えば、ある汚染物質に対して数多くの感受性人口があった場合、最も感受性の高い人口のリスクを予想し、その人口が守られるようにすればその他の人口も十分に守られることになるかもしれない。影響を受けやすいものの中でも子供に対する規制は強く、EPA のリスク評価、リスク要因の特定、及び環境と健康基準には乳児及び子供に対する健康リスク要因の特定を適切に行わなければならないとしている。

7. 科学的仮定

研究、ヒト、現地調査から得られる情報は限られているため、環境汚染物質に暴露された場合の影響は予測しなければならない。リスク要因の特定を行う際にはガイドラインに沿って行ったかどうかを記載し、基にした仮定を説明し、評価結果に対するその過程の影響力を明確にするべきである。

8. 政策選択

EPA 内又は外部の間で政策選択に相違が発生することがある。このような不一致に気付いた場合にはそれを必ずリスク要因特定で説明し、リスク管理者に代替案を採用した場合のリスク評価に与える影響を知らせるべきである。

9. 変動性

変動性は人口内での用量-反応の違いや環境における汚染度の違いなどのように多様性によるものである。個人の暴露、濃度、及びリスクは大きな集団においては大きく差が生じることがある。

10. 不確実性

不確実性とは有害効果や汚染度などの要因に関する知見不足のことであり、これは追加研究によって補うことが可能である。通常、各リスク要因の特定において定量的な不確実性の解析を行うのが好ましいとされているが、不確実性解析をどう実行するかについての一括したガイダンスはまだない。不確実性を減らすことでリスク評価に多大な影響を与えるものや政策選択又は管理判断が変わることによってリスク評価に影響を与えるものは明確にされるべきである。

11. バイアス

リスク評価の結論を変えるほどの影響がある場合、それに関連した部分を明確にし、リスク管理者によって見逃されたり間違っ解釈されたりすることがないようにするべきである。

12. 主な結論

常に時間がなくリスクの専門家でもない政策決定者に対して評価結果に影響を与えるような主要な少量の情報だけを伝えることがリスク評価の課題である。これには以下の項目を含んだ情報を率直にリスク管理者に伝えることが必要とされる。

- a) TCCR に沿って一般的な言葉で主要な長短所を説明する
- b) 簡潔にリスクの主要な点を述べ、予測や結論についてどの程度確信があるかを含めて説明する
- c) リスクの性質、確率、規模について読者が理解できるようにする

13. 代替案

リスク評価を行う上で代替案がある場合はそれを説明しなくてはならない。その危険物もしくはそれに類似した危険物についてのリスク認識に関する研究による代替的な発見があればそれを比較し、リスク管理者に伝えるべきである。

14. テクニカルリスク要因特定

「テクニカル」リスク要因の特定とはリスク評価の統合的で締結的な最終結果である。他の専門家がその評価が行われた過程を理解し、評価中の仮定を理解するのに十分な専門的情報が必要であり、ピアレビューの対象となる。

15. リスク要因の特定からの産物

リスク要因の特定からの情報は一般へ発表されることもあるが、リスク要因特定とリスクコミュニケーションは同義ではない。リスクコミュニケーションは個人やグループ、その他の機関を含む一般との環境及び健康リスクに関する情報や意見の交換を意味している。テクニカルリスク要因特定はその後のコミュニケーションの道具、もしくは専門外の聴衆に対する産物（product）の基盤として使用できる。対象聴衆（例：リスク管理者や一般市民）のニーズに対応するため、リスク要因特定の伝達方法は文書や口頭など異なる形式になる。各産物に含まれる情報のレベルはその産物によって要因特定されているリスク評価自体の詳細度や対象聴衆の専門知見によって異なる。専門用語及び専門的な詳細や計算式などはできる限り最小限に抑えるべきである。多くの計算式のように細かい詳細が必要な場合は付録の部分に記載し、他の科学者やピアレビュー者が必要な時だけこれを参照するようにするほうが良い。

16. 対象聴衆

対象聴衆はリスク評価者からリスク管理者、政策決定者に続く流れ、長官（最終政策決定者）、ピアレビュー者、科学界、そして一般市民である。リスク要因の特定の産物はこれらの対象者それぞれに適した深さや詳しさをなければならない

17. ピアレビュー

EPA のピアレビュー方針により EPA で行われる決定に関する主な科学的又は技術的作業はピアレビューを受けることになっている。主要な内容が適切に伝えられていることを保証するためにピアレビューはリスク要因の特定段階において重要である。情報が単純化されていく中でピアレビューを行うことによってリスク要因特定の科学的完全性が維持されることを保証するからである。

18. リスク要因特定の形式と長さ

特に決まった書式はないが大体の流れとしては以下のようなになる。

- a) エグゼクティブ・サマリー－リスク要因特定の最初に簡潔な要約から始める
- b) 背景－計画とスコーピングの構想を含めたリスク評価の背景を簡潔に説明する
- c) 要素－リスク要因特定のメインとなり、第三章で説明されている全て、もしくはできる限り多くのリスク特定要素を考慮する
- d) 最終結論－主要な最終結論を簡潔に述べる

各リスク要因の特定はリスク評価自体の長さ、深さ、及び幅を反映するとともに対象者も考慮したものであるべきである。

19. リスク要因特定記録

全てのリスク評価は書面で行うことが原則である。計画とスコーピング資料、リスク評価者／管理者の判断の記録、改訂された最新の各リスク要因特定と最終的なリスク要因特定を含むリスク評価の全てを含むべきである。この記録は機関の保管手順や期間に則って保管される必要がある。

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

EPA の調査対象の③発生毒性リスク評価に関するガイドライン、④変異原性リスク評価に関するガイドライン、⑤発がん性リスク評価に関するガイドライン、⑥神経毒性リスク評価に関するガイドライン、⑦生殖毒性リスク評価に関するガイドラインのそれぞれについて、参照用量や参照濃度の決定に用いる安全係数に関する記述をまとめた上で、横断的な概要を作成した。

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

1.1 ガイドラインの要約

本指針は、Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment として 1991 年 12 月 5 日に EPA から出されたものである。このガイドラインは、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に関する指針であり、発生毒性を引き起こす作用物質(agents)への暴露の可能性について科学的根拠を説明している。また、環境汚染物質(environmental contaminants)からヒトへの潜在的リスク(potential risk)を評価するときの一般的プロセスの概要を示している。作成の経緯としては、EPA の 1986 年の「発生毒性の疑いのある物質の健康評価に関する指針の提案」[51 FR 34028-34040]に新しいガイドライン（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(RfDDT)又は参照濃度(RfCDT)及びベンチマークドーズ法(benchmark dose approach)の使用)を付け加えて、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、再編されたものである。内容は以下のとおりである。

パート A: 発生毒性リスク評価に関する指針

1. 序論
2. 定義及び用語
3. 発生毒性を引き起こす物質に関する危害要因特定（Hazard Identification）/用量-反応評価
 - 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
 - 3.1.1.1 母動物毒性に関する評価指標
 - 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
 - 3.1.1.3. 発生毒性に関する評価指標：機能不全

- 3.1.1.4. 母動物毒性及び発生毒性に関する総合評価
 - 3.1.1.5. 発生毒性に関する短期試験
 - 3.1.1.6. 統計学的考察
 - 3.1.2. ヒトに関する研究
 - 3.1.2.1. 疫学調査
 - 3.1.2.2. クラスタ及び症例報告
 - 3.1.3. その他の考慮すべき事項
 - 3.1.3.1. 薬物動態
 - 3.1.3.2. 分子構造の比較
- 3.2. 用量-反応評価
- 3.3. 健康-関連データベースの特性化
- 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
- 3.5. まとめ
- 4. 暴露評価
- 5. リスク特定解析 (Risk Characterization)
 - 5.1. 概要
 - 5.2. 危害要因特定 (Hazard Identification) /用量-反応評価及び暴露情報の統合
 - 5.3. 発生毒性リスクの記述子
 - 5.3.1. 懸念水準に対して暴露された個体数の推定
 - 5.3.2. 特定シナリオの提示
 - 5.3.3. 高度に暴露された個人に関するリスク特定解析 (Risk Characterization)
 - 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 (Risk Characterization)
 - 5.3.5. その他のリスク記述子
 - 5.4. 結果の伝達
- 6. まとめと必要な研究
- 7. 文献

パート B：一般及び科学諮問委員会のコメント対応

- 1. 序論
- 2. 指針の目的
- 3. 基本的仮定
- 4. 母体/発生毒性
- 5. 機能発生毒性
- 6. 証拠の重み付けスキーム(Weight-of-Evidence Scheme)
- 7. RfD_{DT} の概念及びベンチマーク用量法の適用

表の目録

表 1. 母体毒性に関する評価指標

表 2. 発生毒性に関する評価指標

表 3. 危害要因特定 (Hazard Identification) /用量-反応評価のための健康-関連データベースの分類

図の目録

図 1. グラフによるベンチマーク用量法の説明

1.2 安全係数に関する記述の要約

本ガイドラインにおける参照用量又は参照濃度の決定に用いる安全係数に関する記述について、以下に調査結果を要約した。

(不確実係数の適用)

- ・不確実係数は、実験動物からヒトへの外挿及びヒト集団におけるバラツキを考慮するために用いられる。例えば、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ような、ヒト集団への一日暴露量の推定値である RfD_{DT} 又は RfC_{DT} を導出するために、NOAEL(もしくは、LOAEL)、又はベンチマーク用量に、不確実係数が適用される。そのために、評価指標として、最も適切で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(臨界影響)が用いられる。

(不確実係数の適用除外)

- ・不確実係数は、一般的に、暴露期間の説明には適用されない。

(不確実係数の大きさ及び影響を与える因子)

- ・NOAELに適用された発生及び母体毒性に関する不確実係数は、一般的には、動物種間の差に対して10倍及び動物種内の個体差に対して10倍の係数が用いられる。
- ・データベースに他の不確実性が存在する場合、追加的な係数が適用される。例えば、標準的な発生毒性試験において、投与された最低用量で、有意な有害影響が認められた場合は、NOAELが得られず、LOAELとして確認されることになる。LOAELのみが利用できるような状況のもとでは、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の全体的信頼性によって、10までの追加的な不確実係数が使用される。
- ・データベースの特性、薬物動態に関するデータ又はデータの信頼性に影響するかも知れないその他の考慮すべき事項に依存して、不確実係数に、さらに、修飾因子(MFs)が追加される。
- ・その他、薬物動態学、メカニズム又は2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可能性がある。
- ・一方、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。そして、不確実係数の決定には、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とそのための訓練が必要である。

(その他の不確実係数の利用)

- ・MOEは、推定されたヒトの暴露水準に対するもっとも感受性のある動物種からのNOAEL

との比である。もしも、MOEが、RfDDT又はRfCDTに関する根拠として用いられている不確実係数に等しいか大きい場合、規制上、懸念に関する必要性は、低減する可能性がある。

(不確実係数に関する EPA の取り組み)

- 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、不確実係数を、適用してきた。従って、EPAは、RfD_{DT}又はRfC_{DT}を計算するために、ベンチマーク用量に、不確実係数を適用することに関しては、ほとんど経験を持っていない。
- そのため、ベンチマーク用量を使用する前に検討しなければならない幾つかの課題があった。例えば、RfD_{DT}又はRfC_{DT}の計算に、どのベンチマーク用量(LED01、LED05、LED10)が用いられるべきか。
- そして、ベンチマーク用量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様であるのか、それとも、LED01に適用された不確実係数は、NOAELに適用された値以下であるべきなのか？
- ベンチマーク用量を用いた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問題点について、取り組みがなされている。その結果が入手できるようになれば、追加の手引きが整備され、本指針の補遺として公開されることになる。

1.3 安全係数に関する記述の概要

(背景)

環境汚染物質からの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、発生毒性は、受精前、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、胎児死亡、形態異常、成長における変化及び機能障害などである。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が包含されている。例えば、自然流産、死産、奇形、出生後早期死亡、出生時体重の減少、精神遅滞、感覚喪失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。

(経緯)

米国環境保護庁(EPA)は、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指針の提案」[51 FR 34028-34040]を修正し、新たに、1991年12月に、環境因子に暴露したことによって生じた発生毒性に関するリスク評価指針(発生毒性リスク評価に関する指針[FRL-4038-3])を公表した。

本指針は、序文に引き続き、二部構成になっている。すなわち、パートAは、指針であり、パートBは、一般及び科学諮問委員会(SAB)のコメントへの回答などである。また、「発生毒性の疑いのある物質の健康評価に関する指針の1989年修正案」[54 FR 9386-9403]に対する一般及び科学諮問委員会のコメントにも対応している。

本指針では、1986年版に、母動物毒性と発生毒性の関係、発生毒性リスク評価に関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(RfDDT)又は参照濃度(RfCDT)及びベンチマーク用量の使用に関する手引きが、新たに付け加えられた。

(リスク評価、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 Characterization))

本発生毒性に関するリスク評価は、ヒトに生じる発生毒性の可能性に関して、科学的判断がなされるプロセスである。米国研究評議会(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、暴露評価及びリスク特定解析 (Risk Characterization) である。

ヒトの発生毒性に関するリスク評価のプロセスは、一般的には、この形式に適合する。

本指針では、発生毒性を引き起こす物質への暴露に対する懸念に関する科学的根拠、環境汚染物質によるヒトの潜在的リスクを評価するための一般的なプロセス、ヒト及び

動物からのデータ、暴露データなら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、概要が説明されている。

危害要因特定 (Hazard Identification) /用量-反応評価においては、実験動物及びヒトのデータ、用量、経路及び暴露の時期ならびに期間、生物学的/統計学的有意及び適切な試験計画などについて、考察される。また、がんを除いたヒトの健康影響に関するリスク評価では、危害要因特定 (Hazard Identification) は、しばしば、用量-反応関係があるかどうかによることから、本ガイドラインでは、この両者は一体で用いられるように再編した。そして、作用物質が、発生毒性又は母親あるいは父親に毒性を引き起こしたかどうかを検討し、それぞれの試験及び影響の種類ごとに、NOAEL (又はLOAEL)が決定されることになる。

本ガイドラインでは、リスク評価に利用するために、健康に関係しているデータベースの完全性について、十分か(ヒトにおける十分な証拠又は実験動物における十分な証拠/限定的なヒトデータ)あるいは不十分であるかを判定する基準の概要が説明されている。

しかしながら、NOAELの使用に関連する制約のために、十分なデータが入手できる場合にはより定量的に用量-反応を評価するために、ベンチマーク用量の使用が検討されている。その理由は、ベンチマーク用量を用いれば、データのバラツキ及び用量-反応曲線の勾配を考慮に入れたNOAELの近傍において、暴露に関係したリスク指標が提供されるからである。

実験動物を用いた短期間暴露による発生毒性に関する経口又は経皮参照用量(RfD_{DT})あるいは吸入参照濃度(RfC_{DT})は、リスク評価においてヒトの暴露推定値と比較するために算出される。

その他の情報としては、受精前の暴露、出生前又は幼児及び幼児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を特性化するために必要となる情報がある。

特に、母動物毒性(交尾率、受胎率、妊娠期間など)及び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など) ならびに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おける検出力、バイアス(選択、情報、想起等の各バイアス)、危険因子、効果修飾因子、交絡因子及びアウトカムなどについて、重要性や問題点などが詳細に考察されている。

暴露評価では、作用物質に暴露されたヒト集団の特定、集団の構成及び大きさの説明、

作用物質に対する暴露の種類、規模、頻度及び期間の提示などについて説明されている。そして、暴露評価によって、特定の母集団に関して、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。

リスク評価に用いられた暴露の根拠について、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、明確に説明する必要が生ずる。また、発生毒性に固有な暴露(胎盤経由や母乳を介する)、暴露の継続期間や時期、発生段階(妊娠期間、幼児期、小児期、思春期など)との関連づけが重要性である。有害な発生影響を生ずるためには、単回暴露で、十分である可能性があり、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。

リスク特定解析 (Risk Characterization) においては、危害要因特定 (Hazard Identification) /用量-反応評価からの毒性情報は、ヒトの暴露推定と統合される結果、危害の本質と程度の観点から、ある程度、発生毒性に関するリスクが推定されることになる。リスク特定解析 (Risk Characterization) の要点として、主要な仮定及び科学的判断、不確実性に関する定性的及び定量的推定値、リスク評価の構成要素における長所、短所について、詳細に言及されている。

本指針では、リスク特定解析 (Risk Characterization) に関して、本格的な議論を提供することを目的としていない。それよりは、むしろ、発生毒性に関するリスク特定解析 (Risk Characterization) に重要な問題点を指摘することに主眼を置いている。

(今後の取り組み)

1989年修正案(提案)に導入された短期試験に基づく発生毒性に関する参照用量 RfD_{DT} は、一般及び科学諮問委員会によって支持され、NOAELよりもより定量的であるベンチマーク用量法の使用が強く勧められた。そのため、EPAは、最終的には、 RfD_{DT} 又は RfC_{DT} を導出するための根拠として、ベンチマーク用量法を使用することを計画している。

EPA は、これまで、 RfD_{DT} 又は RfC_{DT} を導くために、NOAEL又はLOAELに対してのみ、不確実係数を適用してきた。そのため、EPA は、ベンチマーク用量に、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。現在進行中の調査から、それらに関する情報が習得、解析されて、新たに手引きが整備されれば、本指針の補遺として公開される。

3. 不確実係数に関する記述についての概要

(パート A)

まとめ：リスク評価プロセス及び発生毒性への応用.

- ・不確実係数は、実験動物からヒトへの外挿及びヒト集団におけるバラツキを考慮するために用いられる。
- ・ 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、不確実係数が適用される。
- ・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適用される。しかしながら、EPAは、この方法を適用することに関しては、ほとんど経験がない。現在のところ、適切な方法を決定するために、研究努力を支援しているところであり、より多くの情報が利用可能になれば、本指針の補遺として、手引きが作成され、公表されることになる。
- ・リスク特定解析 (Risk Characterization) では、危害要因特定 (Hazard Identification) /用量-反応評価及び特定の集団に関する暴露評価は、一体となって、発生毒性に関するリスクを推定する。そして、主要な仮定、科学的判断及び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 (Risk Characterization) 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が要約されて考察される。
- ・健康に関するデータの信頼性は、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。
- ・ヒトの暴露に関する推定値が入手できる場合には、リスク評価に用いた暴露の根拠について明確に説明する。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。また、暴露マージン(MOE)を計算する場合には、無毒性量(NOAEL)及びヒトの暴露に関する様々な推定値を比較する。
- ・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、用いられた事項と同様である。

3.1.1.4.母体毒性及び発生毒性に関する総合評価

- ・相対的な母体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が、その有効性又は有用性については合意されていない。その理由は、この方法は、成体毒性用量を発生毒性用量に関係づける比率の計算を必要としているが、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ためである。

- 例えば、投与する用量の数及び間隔、投与経路や暴露の時期など試験デザインにおける差異、母体及び発生に関する評価指標の評価に関わる相対的な完全性、反応性における種差、及び母体なら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、これらのすべてが、観察された母体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からである。
- また、比率に用いられる母体及び発生に関する評価指標についても、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。

3.3. 健康-関連データベースの特性化.

- 暴露又は用量に関係する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、リスク評価者を支援する。
- 一般的には、危害要因特定（Hazard Identification）/用量-反応評価のための健康-関連データベースの分類は、危害要因特定（Hazard Identification）/用量-反応評価を実施するために、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。しかし、ヒトの場合、危害要因特定（Hazard Identification）/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、相当なバラツキがあることによる。
- 一方、動物データの場合には、作用物質は、現行の試験指針に準拠して、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/制限のあるヒトデータ」区分に入ることになる。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2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可能性がある。

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}又はRfC_{DT}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、ヒト集団への一日暴露量の推定値である。下付き文字のDTを用いることで、経口又は経皮暴露参照用量(RfD)あるいは慢性暴露に言及する吸入暴露に関する参照濃度(RfC)から、識別される。

- RfD_{DT} 又は RfC_{DT} は、NOAEL (又はLOAEL、もし、NOAELが利用できないならば)、又はベンチマーク用量に、不確実係数を適用することによって、得ることができる。
- 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、最も適切で感受性の高い哺乳類の動物種における臨界影響に対して、NOAEL、LOAEL (又はベンチマーク用量)に分割される。
- RfD_{DT} 又は RfC_{DT} を導出する場合には、NOAEL、LOAEL 又はベンチマーク用量を決定する必要がある、そのために、最も適切で、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(臨界影響)が用いられる。
- NOAELに適用された発生及び母体毒性に関する不確実係数は、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。
- 他の不確実性又はデータベースに存在するかも知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。例えば、発生毒性試験に関する標準的な試験デザインにおいては、NOAELを証明する低用量が必要である。しかしながら、場合によっては、投与された低用量は、有意な有害影響を引き起こすかも知れない。従って、このような場合は、LOAELとして、確認される。
- LOAELのみが利用できるような状況のもとでの評価指標の感受性、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。
- また、ベンチマーク用量が計算されたならば、この追加的な不確実係数は、LOAELが、対照からの違いを検出されないであろう水準(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た不確実係数の大きさを説明するために使用される。
- データベースの特性、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かも知れないその他の考慮すべき事項に依存して、修飾因子(MFs)が、使用される。
- 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。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及びそのための訓練が必要となる。

- ・EPAは、RfDDT又はRfCDTを計算するために、ベンチマーク用量に、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。ベンチマーク用量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、RfDDT又はRfCDTを計算するために、どのベンチマーク用量(LED01、LED05、LED10)が、用いられるべきなのか、そして、RfDDT又はRfCDTを導くために、ベンチマーク用量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似ているべきなのか、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？
- ・今日まで、EPAは、RfDDT又はRfCDTを導くために、NOAEL又はLOAELに対してのみ、不確実係数を、適用してきた。EPAは、最終的には、RfDDT又はRfCDTを導出するための根拠として、ベンチマーク用量法を使用することを計画している。
- ・ベンチマーク用量法を使用したRfDDT又はRfCDT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って、情報が習得され、解析されれば、追加の手引きが整備される。そして、この情報は、本指針の補遺として、公開される。

5.3.5. その他のリスク記述子.

- ・MOEは、すべ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、もっと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。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。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。
- ・MOEの受容性に関して考慮すべき事項は、LOAEL、NOAEL又はベンチマーク用量に適用された不確実係数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、ならびに継続期間情報などである。
- ・RfDDT又はRfCDT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、しかし、異なった規制状況において、使用される。もしも、MOEが、RfDDT又はRfCDTに関する根拠として用いられている不確実係数に等しいか大きい場合、規制上、懸念に関する必要性は、低減する可能性がある。

(パート B)

7. RfD_{DT} の概念及びベンチマーク用量法の適用

- ・ 1989年修正案(提案)に導入された短期試験に基づく発生毒性に関する参照用量RfDDTは、一般及び科学諮問委員会(SAB)によって支持され、RfDDT法を強化すること、特に、NOAELよりもより定量的であるベンチマーク用量法の使用が強く勧められた。
- ・ EPAが、RfDDT法を適用するためには、解決しなければならない問題点がある。例えば、RfDDT 又は RfCDTの計算に、どのベンチマーク用量(LED₀₁、LED₀₅、LED₁₀)が使用されるべきか。ベンチマーク用量に適用される不確実係数は何であるか。LED₁₀に適用される不確実係数は、LOAELに適用される不確実係数に似ているべきか又は、LED₀₁に適用される不確実係数は、NOAEL に適用される不確実係数以下であるべきかなどである。

1.4 安全係数に関する記述のまとめ

参照用量又は参照濃度の決定に用いる安全係数(結論)	結論に関する概要	原文の項目
10	NOAEL に適用される発生及び母体毒性に関する不確実係数(UFs)は、動物種間の差に対して 10 倍の係数が含まれる。	3.4.
10	NOAEL に適用される発生及び母体毒性に関する不確実係数(UFs)は、動物種内の個体差に対して 10 倍の係数が含まれる。	3.4.
最大 10 まで	LOAEL のみが利用できるような場合、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する。	3.4.
(UFs) x (MFs)	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かも知れないその他の考慮すべき事項に依存して、修飾因子(MFs)が使用される。	3.4.
(全体的な大きさは、物質ごとに变化)	不確実係数の全体的な大きさを決めるためには、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を要する。	3.4.
未定	RfD _{DT} 又は RfC _{DT} を計算するために、どのベンチマーク用量(LED ₀₁ 、LED ₀₅ 、LED ₁₀)が、用いられるべきか、ベンチマーク用量に適用されるべき適切な不確実係数とは、何であるか。EPA の調査は、現在進行中である。	3.4.

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

2.1 ガイドラインの要約

本指針は、Guidelines for Mutagenicity Risk Assessment（変異原性リスク評価のガイドライン）として 1986 年 9 月に EPA から公表されたものである。
内容は以下のとおりである。

内容

米国官報の全文 Federal Register Preamble

項目 A: 変異原性リスク評価についての指針

1. 序論

1.1. 遺伝的変異原性に関連する概念

1.2. 試験系(Test Systems)

2. 定量的評価(危害要因特定) (Qualitative Assessment (Hazard Identification))

2.1. 変異原性活性 (Mutagenic Activity)

2.2. 哺乳類性腺と化学物質との相互作用 (Chemical Interactions in the Mammalian Gonad)

2.3. 証拠の重要度の判定 (Weight-of-Evidence Determination)

3. 定性的評価(Quantitative Assessment)

3.1. 用量-反応 (Dose Response)

3.2. 暴露評価(Exposure Assessment)

3.3. リスク特定解析(Risk Characterization)

4. 引用文献

項目 B: パブリックコメントと科学諮問委員会の意見に対する対応

有害化学物質は体細胞あるいは生殖細胞、又はその両方に変異原性活性を示す場合がある。本ガイドラインでは、有害化学物質が生殖細胞に変異原性を示すとき、その有害化学物質の定性的評価と定量的評価に分けて、ヒトに対する「変異原性物質のリスク評価」の判定基準を明示した。なお、有害化学物質が体細胞に変異原性活性を示す場合については、EPA がその評価ガイドラインをすでに公表している。

- ・本ガイドラインは、ヒトの遺伝的疾患が近年上昇傾向にあるために、有害化学物質のうちの変異原性物質がもつ生殖細胞への影響をどのように探索するかについて、試験方法や試験結果の定性的評価から、8段階のランク付けを設けた（生殖細胞に影響を示す変異原性物質と影響を示さない変異原性物質に対して）。次に、ヒトの環境中における用量-反応評価、暴露評価などを考慮した定量的評価(疫学的手法と現在 EPA が開発中の手法)、の2つの評価基準をもって、EPA は生殖細胞に作用する変異原性物質を規制する方針である。
- ・生殖細胞に対する変異原性物質の特定化では、原則として、哺乳動物細胞や哺乳動物を対象とした試験に限定している。以下の順でその試験結果により重い評価基準が置かれる。例えば、前核細胞を使った特定化<有核細胞を使った特定化(酵母系の試験も一部認可)、株化哺乳動物細胞を使った試験管内(*in vitro*)<動物全体を使った試験外 (*in vivo*)での特定化、哺乳動物の性腺を使った特定化(一般毒性試験に組入れる)<ヒト性腺での特定化である。
- ・変異原性物質が作用する生殖細胞へのエンドポイントは、基本的には点突然変異、染色体の構造異常と、染色体の数的異常の3つである。以上に特にヒトでの特定化を試験法として、現実的に取入れることが困難ではあるが、例えば医薬品を投与されている患者ら、農薬や一般化学物質に大量暴露されている地域住民らからのヒトリンパ球における染色体異常、姉妹染色体交換、DNA 不定期合成などのデータをもって、あらゆる可能性を追求して、以上の評価を行うとしている。なお、Russell らの開発したマウス特定座位試験は解決すべき諸問題が残されているために、本ガイドラインでは採用しないとしている。
- ・以上の試験系で検出されている最終評価として、(1) 遺伝子突然変異、染色体における構造的、数的異常、(2) 多種多様な化学物質に対する試験系の検出感度とその予測値、(3) 各種の遺伝学的評価指標を検出するための異なった試験系の数、(4) 異なった試験系と、それに用いた異なった生物指標で得られた試験結果の一致性、(5) 用量-反応の相関性における様相、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方法に沿って、その試験が実施されたかどうかの以上を総合して、本ガイドラ

インの評価基準としている。

2.2 安全係数に関する記述の概要

2.2.1 変異原性物質のリスク評価の手順

変異原性物質のリスク評価の手順は、有害物質の特定、用量-反応の評価、暴露評価と、リスクの特定化である。

有害化学物質を特定することは、定性的リスク評価であって、変異原性を定性的に評価することは、ある化学物質がどの程度まで、ヒトの変異原性物質かという質問に答えることである。

用量-反応の評価では、有害化学物質の用量と、毒性影響を誘発するという可能性との間における相関関係が明示される。この用量-反応の評価では、暴露の高用量による実験動物からの外挿性が基本的に必要となる。つまり、この用量-反応の評価は環境中の有害化学物質と、ヒトとの接触から推測される暴露の低用量に関する疫学調査のいくつかに示されている。

暴露評価では、有害化学物質に暴露された母集団が特定され、その成分と暴露量が記録されて、有害化学物質の暴露に関する暴露期間、暴露頻度、暴露量と暴露様式が表示される。この暴露評価は変異原性評価のその他もう 1 つの要因とは別に設定され、本ガイドラインとは別個に述べられている（米国環境保護庁、U.S. EPA、1986）。

リスクの特定化では、暴露評価と、用量-反応の評価の結果が、突然変異のリスクを定量的に推測するために組合されている。つまり、突然変異のリスクは世代あたり、あるいは一生涯あたりのどちらか一方の遺伝的疾患の増加が表示された場合、これはヒトの想定背景データから、ヒトの突然変異比の僅かな上昇傾向を表している。リスク評価の各段階で、主要な仮説についての長所や短所が表示されるべきであって、不確実な事柄については、その要因とその要因となる領域を解析することが必要である。

2.2.2 生殖細胞に対する変異原性試験の選定

変異原性試験の選択では、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将来の世代に伝播して、遺伝疾患を多分生じている。これに対して、体細胞での突然変異では、がんを含む疾病病因のいく

つかと因果関係が多分ある。しかしながら、ここでの本ガイドラインは前者の生殖細胞の突然変異と関連する遺伝的損傷のみに注意を注いでいる。伝播性のあるかなりの遺伝的疾患の症状がヒト母集団に認められてきた。当局は変異原性活性を示すとみられる証拠(実験事実)を評価したいし、また哺乳動物類の標的としての性腺に影響を与えるか、つまり性腺に相互作用を与えるかという能力をもつ変異原性物質を評価したい。以上に示した評価要因の両方(変異原性活性と性腺作用)をもつ対象物質が存在したとき、その対象物質はヒト生殖細胞に対する変異原性物質であると推測することが妥当と考える。

選択された変異原性試験の評価指標として、EPA が関心をもったものは点突然変異(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。ある変異原性物質が人類に遺伝する突然変異を誘導するという証拠は、どちらかという疫学的なデータから由来する。有核細胞あるいは原核細胞での DNA 損傷、哺乳動物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、ならびに哺乳動物の体細胞や生殖細胞における姉妹染色体交換にみられる。以上の試験系における結果は有益である。なぜならば、以上の評価指標(突然変異ではない以上の評価指標)の検出範囲をみると、突然変異を誘導する化学物質と明確に重複しているためである。基本的に、3つの評価指標(つまり、点突然変異、染色体の数的異常と構造異常)のすべてに対して、当局は体細胞よりも生殖細胞で行われた試験系、試験管内よりも試験管外で行われた試験系、原核細胞よりも有糸細胞を使った試験系、また準哺乳動物種よりも哺乳動物種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。膨大な試験系が正規に開発されているが(Russel et al.,1984)、当局はこの試験系における用量範囲、暴露経路や反応領域のような不安定要因の諸問題から、この試験系は容易には採用しないと結論している。

化学物質のいくつかは染色体の数的異常(例えば、異数体)を生じさせて、独特の変異原性作用を多分与えている。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ならば、変異原性物質として多分検出されない。そのために、変異原性的損傷を総合的に評価する場合、染色体数の変換を検出するための試験系を入れることが重要となる。

突然変異の事象のいくつかに対して、DNA が必ずしも決定的な標的ではないのかもしれない。化学物質による相互作用がその他の巨大分子の一部、例えばチューブリン(tubulin、細胞内の微小管)が核分裂の間に、染色体分離に係わると、チューブリンは染色体不分離を多分生じる。現在、以上のようなタイプの突然変異を用量-反応的に評価できる実験手法が一般化されていない。このために、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の開発がなされるべきである。

2. 2. 3 選択された変異原性試験の結果判定

変異原性物質による化学的相互作用が充分にあるとした証拠(sufficient evidence)を次に示す。

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、つまり以上の事柄が生殖細胞において、不定期 DNA 合成、姉妹染色体交換、又は染色体異常のような評価指標を誘発するかどうかである。また、化学的相互作用が示唆されたとした証拠(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、以上の事実があれば、生殖細胞と化学物質の相互作用が一致している。

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時として利用可能であることも予測している(例えば、抹消血リンパ球の細胞遺伝学的マーカー)。可能であれば、当局がリスク評価を行う際の 1 つの要因として、試験管外の哺乳動物試験系を使った体細胞と生殖細胞とを共にした試験データを使用する方針である。

以上の試験系の選択と実施については、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多分必要となる。試験方法を急速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ための手法の種類と質の両者が、時とともに進歩するものと予測している。当局は変異原性の評価における進捗状況を密接に追跡したいし、より改良された試験系が利用可能であれば、変異原性のリスク評価概要を再吟味する方針でもある。

2. 2. 4 定性的評価 (危害要因の特定)

ヒト生殖細胞の変異原性リスクを評価することは多段階様式である。初期段階は変異原性作用を誘導する化学物質のもつ能力を解析することにある。第二段階は哺乳動物類の性腺における変異原性作用を誘導する化学物質のもつ能力を解析することにある。以上の関連情報のすべては、ヒト生殖細胞に突然変異を誘導する化学物質がもつ能力として、説得力があるものとして、また重要な証拠として集約される。以上の能力を有する化学物質について、ヒト暴露が推測されれば、当局はこの突然変異における定量的結果の評価を行うことを推進するであろう。

2. 2. 5 哺乳動物類の性腺における変異原性物質による化学的相互作用

そのためには、哺乳動物類の標的としての性腺に影響を与える、つまり性腺に相互作用を与えるという能力をもつ変異原性物質を評価したい。変異原性活性と性腺作用の両方をもつ対象物質が存在したとき、その対象物質はヒト生殖細胞に対する変異原性物質であると推測することが妥当と考える。ある有害化学物質が生殖細胞に作用するという情報の各々について、詳細にわたって分類分けすることが不可能ではあるが、以下に示すような2つの分類分けが可能である。

- ・ 化学的相互作用が充分にあるとした証拠(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、つまり以上の事柄が生殖細胞において、不定期 DNA 合成、姉妹染色体交換、又は染色体異常のような評価指標を誘発するかどうかである。
- ・ 化学的相互作用が示唆されたとした証拠(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、以上の事実があれば、生殖細胞と化学物質の相互作用が一致している。

2. 2. 6 証拠の重要度に対する判定

証拠における重要度の分類についてのガイドラインを提供するために、その分類段階を説明する。簡単に言えば、これはヒト生殖細胞に変異原性を示す可能性を秘めた情報の信頼度について説明したものである。考えられるだけの証拠を完全に組合せて説明したいが、証拠の重要度を十分に判断・認識するための努力が結論を導くために必要である。加えて、変異原性の本質的な評価指標(例えば、哺乳動物の生殖細胞における SCE 誘導)を検出していない試験系からのある種のデータであるが、このデータによる証拠の重要度をある段階から他の段階へと下げた基準にしてある。つまり、以下の分類段階のすべてが順を追って、その証拠の重要度が低くなるように設定している (以下の①から⑧)。

- ・ 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、この試験結果が有効な場合にかぎり、ヒト変異原性に対する最高レベルものとする方針である。
- ・ ヒト生殖細胞の遺伝的変異反応 (いかなる種類に関しても) における試験結果から、妥当な陽性反応データ(valid positive)が生じている場合である。
- ・ 世代間試験を除く、哺乳動物の生殖細胞における染色体異常試験の結果から、妥当な

陽性反応データ(valid positive)が生じている場合である。

- ・ 化学物質と哺乳動物の生殖細胞とに、相互作用を示す十分な証拠 (sufficient evidence) が存在して、同時に 2 つの試験系からの変異原性が同じ陽性反応データ(valid positive) が存在している。後者のうち、1 つの試験系が少なくとも哺乳動物の試験系 (試験管内又は試験管外) であって、両陽性反応データは遺伝子突然変異の 2 つの試験系、あるいは染色体異常の 2 つの試験系であつてもよく、仮にその 1 つの試験系が遺伝子突然変異であれば、もう 1 つが染色体異常であつて、2 つの試験は哺乳動物の試験系でなければならない。
- ・ 化学物質と哺乳動物の生殖細胞とに、相互作用を示す示唆的な証拠(suggestive evidence) が存在して、上述の 4 に述べたように、2 つの試験系から変異原性の陽性反応データ (valid evidence)が存在している。これに代替するものとして、上述の 4 で、規定したものに比べて、変異原性活性がより低い変異原性の陽性反応データの証拠(positive mutagenicity evidence)が存在して、この場合には、哺乳動物の生殖細胞に対する化学物質の相互作用に関する十分な証拠 (sufficient evidence) とを組合せる。
- ・ 上述の 4 のもとで定義したものに比べて、変異原性の陽性反応データ (positive mutagenicity results)における変異原性活性がより低い場合であるが、この場合は哺乳動物の生殖細胞と被験物質との相互作用が示す示唆的な証拠(sufficient) evidence)とを組合せる。
- ・ 非変異原性の明確な事実(definitive proof、訳者の注釈、proof は信頼性という点では evidence よりも低い) を得るのは不可能であるが、仮にこの化学物質が変異原性のエンドポイントのすべてに対して、妥当な陰性反応データ(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多分可能である。
- ・ 不十分な証拠 (inadequate evidence) では、変異原性あるいは哺乳動物の生殖細胞に対する化学物質の相互作用がどちらか一方に存在している。

2. 2. 7 定量的評価

また、定量的リスク評価ではある化学物質の暴露が公衆衛生学上の結果から、数値的に判断を下すこととなる。変異原性リスクを定量的に評価することは、ある暴露の条件下で、化学物質に暴露されることによって、如何に多くの変異原性的損傷が生じるのかという質

問と関連してくる。定量的リスク評価は2段の階段方式である。つまり、暴露（用量-反応）の単位あたりの遺伝的影響を特定すること、及び突然変異比とその遺伝的疾患の発症率との相関性である。突然変異の上昇が生じる上述の疾患の上昇に対して、現在一般に公認されている推測手法が記載されている（NAS, 1962 ;NRC, 1972, 1977, 1980 ;UN, 1958, 1962, 1966, 1969, 1972, 1982）。定量的評価(リスクの特定化)を実施するために、用量-反応に関する情報はヒト暴露における予測値とヒト暴露様式とを組合せる。

- ・ 用量-反応の評価における用量-反応の評価は、試験管外(哺乳動物全体)を用いた、つまり哺乳動物の遺伝的生殖細胞試験(heritable mammalian germ cell test)からのデータをもって、つまり他の方法がこれと同等以上に予測可能性をもつことが証明される時期まで、本試験が目下実施されるだろう。第1世代で健康障害を起こしている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多分得ることができる。第1世代の遺伝的健康障害を直接的に検出する試験系は、変異原性物質の暴露から生じたヒト健康リスクを予測ための最高な根拠となるのかもしれない。誘発突然変異頻度に関する実験データでは、ヒトが直面するかもしれない暴露量に比較すると、よりはるかに高い暴露量をもって通常的に得られている。ヒトに対するリスク評価は、誘発突然変異頻度、あるいは予測されるヒト暴露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得ることができる。以上の外挿を行うに際して、当局は現在研究中ではあるが、ヒトに集団暴露した実績をもつものを最も注意深く想定した暴露状態(exposure)と暴露量比(exposure rate)から由来するデータにより大きな比重をおく方針である。

当局はリスク解析に対する最も適切な外挿モデルを探索することに一生懸命であって、この探索に答えるには、有益なデータと作用機序を考えることである。しかしながら、哺乳動物全体の生殖細胞に関与する試験系において、用量-反応の機能を明確にするという有効な用量設定の領域が少ししかないものと予想している。

遺伝的リスクを定量的に評価するための実験的な研究方法であるが、将来に多分役立つ方法であって、これには、変異原性と一緒にした完全動物(動物全身)から得られた分子用量測定データ(molecular dosimetry data)、及び他の確認済み試験系からの得られた用量測定データ(dosimetry data)を利用する (Lee, 1979)。完全哺乳動物(哺乳動物全身)は、化学物質の用量決定のための投与経路と暴露量を、生殖細胞の用量、つまり変異原性物質とDNAとの相互作用と関連させるために主に使用する。

突然変異の事象のいくつかに対して、DNAが必ずしも決定的な標的ではないのかもしれない

れない。化学物質による相互作用がその他の巨大分子の一部、例えばチューブユリン (tubulin、細胞内の微小管) が核分裂の間に、染色体分離に係わると、チューブユリンは染色体不分離を多分生じる。現在、以上のようなタイプの突然変異を用量-反応的に評価できる実験手法が一般化されていない。このために、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の開発がなされるべきである。

- ・ 暴露の評価において暴露を評価することは、毒性化学物質にさらされた集団を特定化することである。すなわち、暴露評価はヒトの構造集団やヒトの集団規模を調べて、暴露した化学物質に対する暴露様式、暴露範囲、暴露頻度と暴露期間を表すことである。以上の暴露要因は変異原性評価とは別の要因として開発されている (U.S. EPA, 1986)。

2.3 安全係数に関する記述のまとめ

変異原性試験の結果は、安全係数を設定する参考データから除外されてきた。つまり、変異原性試験は試験管内のものが主体にされてきたため、その試験結果が陽性又は陰性という基準が定性的に安全性評価に採用されている。EPA は変異原性物質のリスク解析に対する最も適切な外挿モデルを探索することに一生懸命であって、この探索に答えるには、有益なデータと作用機序を考えることにあるとしている。しかしながら、哺乳動物全体の生殖細胞に關与する試験系において、用量-反応の機能を明確にするという有効な用量設定の領域が少ししかないものと予想している。

EPA は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、これが生殖細胞において、不定期 DNA 合成、姉妹染色体交換、又は染色体異常のような評価指標を誘発するかどうかを問題している。このために、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を重視している。つまり、各種毒性試験と、以上に述べた突然変異の評価指標を検出できる組合せを、EPA は期待している。以上の組合せの試験系から、安全係数に関わる有益な情報が得られるものと、EPA は考えている。

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

3.1 ガイドラインの要約

本ガイドラインは、1986年9月24日に51 FR 33992として公表された米国環境保護庁EPAの「発がん性リスク評価ガイドライン」、及び1999年の暫定最終ガイドラインの改訂・差し替え版である。これらは、リスク評価の策定・使用にあたってのガイダンスをEPAの職員に対して提供し、EPAで実施されるリスク評価手法についての基本的情報を一般の人々に対して通知するものである。

本発がん性リスク評価に関するガイドラインの目標は、EPAの政策決定における科学的要素を裏付ける手続きに一貫性を持たせること、また技術革新や同時代の科学的概念を取り入れることを許容する融通性を持つことである。進歩する方法論やデータを迅速に利用できるように、補完的ガイダンスが刊行される。内容は以下のとおりである。

1.序論

- 1.1.ガイドラインの目的及び範囲
- 1.2.ガイドラインの構成及び適用
- 1.3.がんガイドラインの重要な特徴

2.危害要因の評価

- 2.1.危害要因の評価及び特定解析の概要
- 2.2.腫瘍データの分析
- 2.3.他の重要データの分析
- 2.4.作用機序—一般的な検討事項及び分析の枠組み
- 2.5.証拠の重み
- 2.6.危害要因の特定解析

3.用量-反応評価

- 3.1.用量の分析
- 3.2.観察範囲での分析 3.3.低用量の外挿
- 3.4.種々のヒト暴露シナリオの外挿
- 3.5.感受性集団及び生活段階の外挿
- 3.6.不確実性
- 3.7.用量-反応解析

4.暴露評価

- 4.1.評価論点の明確化

- 4.2.概念及び数学モデルの選択又は構築
- 4.3.データ収集又は利用可能なデータの選択と評価
- 4.4.暴露解析
- 5.リスク特定解析
 - 5.1.目的
 - 5.2.適用
 - 5.3.リスク特定解析の要旨の提示
 - 5.4.リスク特定解析の内容

別添 A：主なデフォルト・オプション

別添 B：データの品質評価の EPA ガイドライン

引用文献

本ガイドラインの要約を以下にまとめる。

<ガイドラインの目的と範囲>

本ガイドラインは、1986年9月24日に51 FR 33992として公表された米国環境保護庁 EPA の「発がん性リスク評価ガイドライン」、及び 1999 年の暫定最終ガイドラインの改訂・差し替え版である。これらは、リスク評価の策定・使用にあたってのガイダンスを、EPA の職員に対して提供するものである。また、EPA で実施されるリスク評価手法についての基本的情報を一般の人々に対して通知するものでもある。

本がんガイドラインは、「変異原性リスク評価ガイドライン」、「暴露評価ガイドライン」などの他のリスク評価ガイドラインと一緒に用いられる。リスク評価の実施にあたっては、総合的なリスク特定解析（Risk Characterization）において発がん性及びその他の健康影響に関する試験の情報をまとめて考慮したことを明確にするために、「発生毒性リスク評価ガイドライン」「生殖毒性リスク評価ガイドライン」「神経毒性リスク評価ガイドライン」など他の全ての EPA ガイドラインを参照すべきである。総合的なリスク特定解析（Risk Characterization）は、大統領命令 13045「環境健康リスク及び安全リスクからの子どもたちの保護」を始めとする広範な政策及びガイダンスのもとで実施される。

本発がん性リスク評価ガイドラインの目標は、EPA の政策決定における科学的要素を裏付ける手続きに一貫性を持たせること、技術革新や同時代の科学的概念を取り入れることを許容する融通性を有すること、の両方である。すでに確立されている科学的ピア・レビュープロセスに従って、がんガイドラインには現時点で得られた情報の評価に基づいた基

本原則及び科学方針が含められ、実質的な変更が必要な場合は改訂が行われる。リスク評価ガイダンスに変更が必要な場合は、ガイダンスを補完するものとして特別レポートが暫定的に刊行され、このような補完的ガイダンスは進歩する方法論やデータを迅速に利用できるように修正可能という利点がある。

本がんガイドラインはガイダンスのみを目的としたものであり、これによって行政手続法の下での実質的“規則”や他のいかなる法も制定されることはなく、EPA や他の規制エンティティに対して拘束力をもたらすこともないが、その代わりに法的拘束力のない政策方針を示すものである。

<ガイドラインの構成>

科学技術政策局（以下「OSTP」という。）と学術研究会議（以下「NRC」という。）の公報によれば、リスク評価とは、物質特性及び生理的システムにおけるその影響に関する利用可能な科学的情報を用いて環境暴露の結果としての有害可能性を評価するものである。リスク評価情報は、ハザード特定、用量-反応評価、暴露評価、リスク評価の4分野に分類される。特にがんガイドラインでは、ハザード特定ステップ（発現が予測される状況評価）に対して判定度合いを付加する際に、NRCの1994年レポートのアプローチを取り入れる。本ガイドラインにおいて取り組まれるリスク評価の論点を以下に記載する。

- ・ハザード：特定物質がヒトへの発がん性ハザードを示しうるか。もしそうなら、どのような条件においてか。
- ・用量-反応：どのレベルの暴露で影響が生じるか。
- ・暴露：ヒト暴露の条件は何か。
- ・リスク：リスクの特性は何か。様々な暴露由来のリスクの性質と程度についての結論を、データはどれほど良く裏付けできるか。

<評価の出発点としての情報精査>

発がん性の知見がますます利用可能になっているので、本がんガイドラインでは、科学の基本理念を支持しつつヒトの健康を守るというEPAのミッションに一致するデフォルト・オプションの観点を取り入れる。デフォルト・オプションを科学的情報によってここからの開始が証明される出発点として考えるのではなく、発がん性リスク評価に関する全情報の精査をデフォルト・オプションが起動される出発点とみなす。

本がんガイドラインで述べる健康保護リスク評価手順は、評価におけるハザードやリスクを誇張する傾向が強い。リスク評価が一通りの手順だけで実施されたとしたら、特定のハザード決定あるいはリスク特定解析（Risk Characterization）においてどれだけの健康保護

性が装備されているか、リスク管理者が判断するのは難しい。生物学的裏付けのある代替手順があれば、特定の評価や管理決定においてどの手順を重視すればいいかを認識しつつ、不確実性を明らかにするために実施すべき評価を後押しすることができる。

デフォルト・オプションを起動する根拠は、状況に依存する。一般に、基礎知見にギャップが存在する場合や物質特有の情報が欠落している場合はデフォルト・オプションが用いられるし、物質特有の情報は存在するが精査により不備が示された場合にもデフォルト・オプションが用いられる。

<作用機序>

潜在的発がん性物質の評価において作用機序を利用することが、本がんガイドラインの主な焦点である。科学的に正当な作用機序が特定の部位でがんをもたらすプロセスの根底にあることを保証するためには、たくさんの情報が作成されなければならない。科学的に正当な作用機序が十分でない場合、EPA は一般的に、毒性学的データ及び疫学的データの解釈に関連して公衆衛生保護的なデフォルト的立場を取る。この立場とは、動物の腫瘍に関する知見はヒトと関連があると判断され、がんリスクは低用量線形性に一致すると仮定される、というものである。

<証拠の重みづけ物語（ナラティブ）>

本がんガイドラインでは、物質のヒト発がん性についての結論を出す際に、全ての根拠を比較検討することを重要視する。これは全ての個別の根拠を評価した後に単一の統合的ステップにおいて行われ、このステップは 1986 年のがんガイドラインにおける段階的アプローチとは対照的なものである。検討する根拠として、ヒト及び実験動物における腫瘍に関する知見（あるいはその欠如）、物質の化学的及び物理的特性、他の発がん性物質と比較した構造活性相関(SAR)、潜在的発がん性プロセスや作用機序に取り組む *in vivo* 及び *in vitro* における研究、が挙げられる。

ハザード判定のための証拠の重みづけ物語（ナラティブ）は、ハザード評価の結果を要約し、ヒト発がん性に関する結論を提供する。物語とは、入手可能な根拠の種類やそれらが結論を導き出す際にどれほどお互いにフィットするかを説明し、データや結論についての問題・強み・弱みを指摘し、作用機序の情報を要約するものである。発がん性ハザード可能性に対する証拠の重みづけに関する結論を表現する際には、次の 5 種類の標準記述子が用いられる。

「ヒトへの発がん性あり（Carcinogenic to Humans）」

「ヒトへの発がん性がありそう（Likely to Be Carcinogenic to Humans）」

「発がん性を示唆する証拠あり（Suggestive Evidence of Carcinogenic Potential）」

「発がん性を評価するには情報が不十分 (Inadequate Information to Assess Carcinogenic Potential)」

「ヒトへの発がん性はなさそう (Not Likely to Be Carcinogenic to Humans)」

これらは証拠の重みづけ物語の文脈においてのみ使用され、一つの物質について一つ以上の結論に達することもあり得る。

<用量-反応評価>

用量-反応評価は、特定の暴露レベルでのヒトに対する潜在的リスクを評価するものである。特定物質に対する用量-反応評価のアプローチは、それぞれの腫瘍タイプに対する作用機序についての結論に基づいて行われる。一つの物質が多様な腫瘍タイプを誘導する可能性があることから、用量-反応評価には全ての腫瘍タイプの解析が含まれ、続いて腫瘍タイプ全体のリスク推定値、各腫瘍タイプの作用機序情報の強度、ヒトにおいて予測される各腫瘍タイプの関連性（感受性の高い集団やライフステージを含む）の判定からなる全体的な統合が行われる。

用量-反応解析は、出発点（POD）を導き出すための用量-反応データの解析と低用量における推定の二段階で行われる。解析のベースが動物試験の場合、用量の種間差についての情報を与えるため、適切なデータが入手可能であれば、ヒト等価用量の推定においてトキシコカインेटィック・データが用いられる。そうでなければ、デフォルト手順が適用される。経口量については、現時点での科学的根拠に基づいて「生涯にわたって受けた毎日の投与量を体重の 3/4 乗に比例してスケーリングする」のが適切なデフォルト・オプションである。吸入量については、現時点での科学的根拠に基づいた適切なデフォルト手法では、粒子とガスの呼吸による沈着を推定し、異なる吸着特性を持つガスの体内用量を推定する。トキシコダイナミック・モデルを使わずにトキシコカインेटィック・モデルを用いるときは、用量-反応評価はトキシコダイナミック相当量に取り組むためのアプローチを開発し裏付けるが、それには種間スケーリング係数が含まれている。成人から子どもへの用量調整についてのガイダンスも示される。

対象の環境暴露レベルへの関連を外挿するための POD は、それが観測データ範囲外の場合、モデルにおいてデータの裏付けがある最低用量レベルの 95%信頼下限値が用いられる。科学諮問委員会（以下「SAB」という。）は、「統計的下限を重要視することが適切」としながらも、「EPA は ED₁₀ 値（又は中央推計値）及び相当する 95%統計上限・下限値について日常的に計算し提示することが推奨される」としている。従ってリスク査定者は、実際の範囲において中央推計値及び相当する統計上限・下限値（信頼限界など）を算出・提示し、政策決定者に通知しなければならない。

<高感受性の集団及びライフステージ>

作用機序情報は、感受性の高い（影響を受けやすい）集団とライフステージの特定にも用いられる。感受性の高い個体について実施された疫学試験あるいは動物バイオアッセイはほとんど存在しない。作用機序の重要事象の特定と、それに続くリスク因子（遺伝的多型による差異、病気、臓器機能の変化、ライフスタイル、ライフステージなど、重要事象を増大させ得るもの）の特定により、感受性の高い集団とライフステージの特定が行われる。

<幼少期暴露によるリスク評価>

NRC は 1994 年に、「EPA は、幼児・小児に対するリスクについて、成人に対するものより大きいとみられる場合はいつでもリスク評価を行うべきである」と推奨した。また、大統領命令 13045 では、「各連邦政府機関は、子どもに偏って影響を与えるかもしれない環境健康リスク及び安全リスクを特定し評価することを最優先事項とし、それぞれの政策・プログラム・基準が環境健康リスクあるいは安全リスクによって生じる不均衡なリスクに取り組むものであるよう努める」ことを要求している。EPA は子どもへのリスク評価について、幼少期に現れる影響と、後の生涯のいつかに影響を与え得る若年期暴露の両方を考慮する。

本がんガイドラインでは、幼少期を部分母集団ではなく一連のライフステージとして捉える。この違いは、部分母集団が集団の一部であるのに対し、ライフステージは全母集団を含むものであることである。対象の暴露は、胎児から青年期にまでわたり、受胎前の両親に対する暴露も含む。本がんガイドラインでは、「幼少期」という用語をこのようにより包括的な意味で用いる。

若年期暴露によるリスクを直接的に評価する試験はほとんどないが、若年期暴露によるがんリスクはより高いという証拠がいくつかある。例えば、放射性物質による発がんリスクは幼少期暴露で最も高い、塩化ビニルなどの物質に対する周産期暴露が高い腫瘍発生率をもたらす、という結果が挙げられる。幼少期の感受性につながる可能性のある特徴を以下に挙げる。

- ・化学物質の代謝及び除去能力の差が、活性物質の体内用量の大小をもたらす
- ・発生段階には細胞分裂がより活発であり、DNA 損傷の修復のための時間が短縮されるため、変異の発現が増加する
- ・いくつかの胚細胞、たとえば脳細胞には、主要な DNA 修復酵素が欠けている
- ・発生段階には細胞分裂がより活発であり、先行する未修復の DNA 損傷由来の変異を有

する細胞のクローン性増殖をもたらす

- ・免疫系のいくつかの要素が、発育中は完全には機能していない
- ・ホルモン系は、異なるライフステージでは異なるレベルで働く
- ・発生異常の誘導は、高齢期に発がん作用をもたらす傾向にある

子どものリスク評価に対してはいくつかの制限要因があるが、それにある程度対処するために、EPA では本がんガイドラインと連動した補完的ガイダンス「**Supplemental Guidance for Assessing Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens**」を策定した。補完的ガイダンスは、通常は若年期暴露に関連するがんリスクに関わる多くの問題に取り組むものであるが、変異原性作用機序による発がん活性のみに対するがん可能性推定値を調整するための手順について特定のガイダンスを提供する。

EPA は、発がん性に対する推奨された年齢依存的な調整係数を、作用機序が未知の発がん性物質に拡大するために、メリット・デメリットを検討した。利用可能なデータの解析と長年来の科学的政策立場を組み合わせた結果、変異原性作用機序による発がん活性に対してのみこれらの係数を推奨する、と EPA は決定した。EPA では、一般的なデフォルトよりもデータ解析を信頼するため、感受性の高いライフステージに対してデータが得られるのであればそれらのデータを直接用いて、その化学物質のそのライフステージに対するリスクを事例ごとに評価する。異なる若年期感受性を示す化学物質別データがない場合、あるいは作用機序が変異原性でない場合は、線形低用量外挿アプローチの利用が適切な公衆健康保護につながる、というのが EPA の立場である。

＜判定の重視＞

がんガイドラインでは、ハザードの解析、反应用量、暴露評価を要約した、明確で有用な判定経緯の重要性を強調している。これらの判定は、証拠の範囲と重みづけ、それぞれの選択に対する解釈・論拠の主なポイント、証拠及び解析の強み・弱みについて説明するために評価を要約し、真剣な検討を加えるべき代替的結論と不確実性について論じている。それらは、リスク評価を完成させる総合的リスク特定解析（Risk Characterization）プロセスにおいて、開始材料としての役割を果たすものである。

3.2 安全係数に関する記述の要約

リスク評価情報は、危害要因特定、用量-反応評価、暴露評価、リスク評価の4項目で構成される。本がんガイドラインでは、危害要因特定の段階に判定度合いを付加する際に、NRC の1994年レポートのアプローチを取り入れている。

本がんガイドラインではデフォルト・オプションの観点を取り入れるが、これは科学の基本理念を支持しつつヒトの健康を守るというEPAのミッションに一致するものである。発がん性リスク評価に関する全情報の精査を重要視し、これをデフォルト・オプションが起動される出発点とみなす。

潜在的な発がん性物質の評価において作用機序を利用することが、本がんガイドラインを通じた主要な焦点である。作用機序情報は、用量-反応評価におけるアプローチの選択や、感受性の高い集団やライフステージの特定など、いくつかの過程で用いられる。

物質のヒト発がん性についての結論を出すにあたり、1986年のがんガイドラインでは段階的アプローチが採用されたが、本がんガイドラインでは全ての根拠を比較検討することを重要視する。これは個別の根拠をそれぞれ評価した後に単一の統合的ステップにおいて結論を出すもので、証拠の重みづけ物語（ナラティブ）として提示される。物語とは、入手可能な根拠の種類やそれらが結論を導き出す際にどれほどお互いにフィットするかを説明し、データや結論についての問題・強み・弱みを指摘し、作用機序の情報を要約するものである。発がん性のハザードの可能性に対して証拠の重みづけに関する結論を表現する際には、次の5種類の標準記述子が用いられる。「ヒトへの発がん性あり（Carcinogenic to Humans）」「ヒトへの発がん性がありそう（Likely to Be Carcinogenic to Humans）」「発がん性を示唆する証拠あり（Suggestive Evidence of Carcinogenic Potential）」「発がん性を評価するには情報が不十分（Inadequate Information to Assess Carcinogenic Potential）」「ヒトへの発がん性はなさそう（Not Likely to Be Carcinogenic to Humans）」

用量-反応解析は、出発点（以下「POD」という。）を導き出すための用量-反応データの解析と低用量における推定の二段階で行われる。第一段階の試験の観測範囲におけるデータ解析では、モデリングによって実験データを評価し、そこから観測範囲の下限付近でPODを導き出す。第二段階の低用量への外挿では、物質の作用機序に関する情報を検討して外挿アプローチが選択される。さらに、様々な暴露シナリオ、あるいは感受性の差に起因する違いについて検討が加えられ、不確実性やその他に問題となる事項についての議論を踏まえて判定がなされる。

大統領命令13045は、子どもに偏って影響を与えるかもしれない環境健康リスク及び安全リスクを特定し評価するように、連邦政府機関及び関連部局に対して命じた。これに従って、EPAでは幼少期に現れる影響と、後の生涯のいつかに影響を与え得る若年期暴露の両方を考慮して、子どもへのリスク評価を行う。本がんガイドラインでは、幼少期を部分母集団ではなく一連のライフステージとして捉えており、胎児から青年期、さらに受胎前の両親に対する暴露も含むようなより包括的な意味で「幼少期」という用語を用いる。若年期

暴露によるリスクを直接的に評価する試験はほとんどないが、若年期暴露によるがんリスクはより高いという証拠がいくつかある。子どものがんに関心を当てた用量-反応評価はかなり限定されており、これに対処するため補完的ガイダンス「Supplemental Guidance for Assessing Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens」が策定された。

本がんガイドラインでは、ハザードの解析、反应用量、暴露評価を要約した、明確で有用な判定物語（ナラティブ）の重要性を強調している。これらの判定では、証拠の範囲と重みづけ、それぞれの選択に対する解釈・論拠の主なポイント、証拠及び解析の強み・弱みについて説明するために評価を要約し、真剣な検討を加えるべき代替的結論と不確実性について論じる。これは、リスク評価を完成させる総合的リスク特定解析（Risk Characterization）プロセスにおいて、開始材料としての役割を果たすものである。

3.3 安全係数に関する記述の概要

3.3.1 用量-反応評価（Dose-Response Assessment）

用量-反応評価は、対象の暴露レベルにおけるヒトへの潜在的リスクを推定するものである。その用途として、様々な暴露レベルでのリスクの推定、様々な決定オプションに対するリスク軽減の推定、対処後に残るリスクの推定、様々な決定オプションの便益費用分析に必要なリスク情報の提供、様々な物質や様々な健康影響間でのリスクの比較、研究優先度の設定、が挙げられる。

用量-反応解析は、用量-反応データの出発点（POD）を導き出すための解析と低用量における推定の二段階で行われる。第一段階の試験の観測範囲におけるデータ解析では、モデリングによって実験データを評価し、そこから観測範囲の下限付近でPODを導き出す。第二段階の低用量への外挿では、物質の作用機序に関する情報を検討して外挿アプローチが選択される。さらに、様々な暴露シナリオ、あるいは感受性の差に起因する違いについて検討が加えられ、不確実性やその他に問題となる事項についての議論を踏まえて判定がなされる。

用量-反応評価の範囲、深さ、用途は、状況に応じて様々である。用量-反応評価は通常、「ヒトへの発がん性あり（Carcinogenic to Humans）」及び「ヒトへの発がん性がありそう（Likely to Be Carcinogenic to Humans）」とみなされた物質について完成される。示唆的な証拠（suggestive evidence）がある場合、データの性質が評価を裏付けるものでないという理由で、EPA は通常用量-反応評価を試みない。しかし、証拠がきちんと実施された試験を含む場合は、定量的解析はいくつかの目的に役立つ（潜在的リスクの程度や不確実性についての感觸の提示、潜在的ハザードの順位づけ、研究優先度の設定、など）。ただしこれらの解析は、EPA の合意した推定値とはみなされない。不適切な証拠がある場合は、用量-反応評価は行われない。

がんというのは、時間をかけた細胞や組織の変化を通じて発展するいくつかの疾患の集合である。これまで腫瘍発生率に基づく用量-反応評価手順は、全体の生物学的プロセスにおける主要な前駆事象の影響を考慮していなかった。それは、これらの事象について疫学的データや知見がなかったためである。本議論においては、腫瘍発生率に加えて、発がんプロセスに不可欠であるとみなされる主要な前駆事象（DNA 及び染色体あるいは他の高分子の変化、ホルモン変化の誘導を含む生育シグナル変換の影響、前がん状態と診断されるもののがんと判定される病状ではない増殖性事象を含めた生理的・毒性的影響）の測定を反応データに含む。物質の発がん性プロセスに関して非腫瘍性の主要事象についての用量-反応解析がより有益であるならば、全体的な用量-反応評価において、腫瘍発生率解析の代わりに、あるいはそれと併せて用いられる。

3.3.2 異種間スケーリング手順（Cross-species Scaling Procedures）

異種間スケーリング手順の目的は、サイズや寿命など試験動物とヒトの間のスケールの差を考慮しながら、ヒト及び動物に対して同程度の影響を与える暴露レベルを明確にすることである。

（1）経口暴露

経口暴露については、動物からヒトへのスケーリング係数として体重の $3/4$ 乗をベースとした「 $\text{mg/kg}^{3/4}\text{-d}$ 」（物質のミリグラム数を、一日当たり体重の $3/4$ 乗を用いて正規化したもの）を用いる。「 $3/4$ 乗」は、ヒト及び動物における効力比較ができる疫学データなど現時点での科学的知見と一致しており、また哺乳類の生理学的パラメータについての相対成長変動解析による裏付けがある。食物あるいは水の一日摂取量はおよそ体重の $3/4$ 乗に比例するので、食物と水の暴露濃度は同等とみなす。

動物及びヒトにおける等価性には、トキシコキネティクス等量（動物及びヒトにおいて同等の組織用量をもたらす投与量を決定するもの）、トキシコダイナミクス等量（動物及びヒトにおいて同等の生涯リスクをもたらす投与量を決定するもの）があり、それぞれ対応するモデルにより取り上げられる。トキシコダイナミクス・モデルなしでトキシコキネティクス・モデルが用いられる場合、用量-反応評価によりトキシコダイナミクス等量に取り組むためのアプローチが開発され裏付けられるが、それには種間スケーリング係数がいくつか含まれている。（その例として、吸入参照濃度を導くために現時点で行われているのは、種間スケーリング係数の平方根を用いる、あるいは動物とヒト間のトキシコダイナミクス差をカバーするための係数3を用いる、というものである。）

幼少期暴露からのリスク評価時には、「 $\text{mg/kg}^{3/4}\text{-d}$ 」のスケーリング係数を導くのに子どもの体重は用いない。これは、子どもに対するリスク外挿において、以下のようないくつかの不確実性に反映される。

- ・「 $\text{mg/kg}^{3/4}\text{-d}$ 」スケーリング係数を支持するデータは、種間差に対して導き出されたものであり、同種の異なるサイズの個体あるいは異なるライフステージに対して同様に

は適用されない。

- ・代謝差の他、トキシコダイナミクス差（例えば、子どもは成人より細胞分裂の速度が速い）も重要であり、よって異なるライフステージと異なる種を同時にスケーリングすることは非常に不確実性が高くなる。

（２）吸入暴露

吸入暴露については、実験に基づく暴露濃度を、吸入参照濃度を導くためのEPA法を用いて算出されたヒト相当濃度で置き換える。これには、トキシコキネティクス・モデルの利用が選択される。トキシコキネティクス・モデルが使えない場合は、実験暴露濃度からヒト相当濃度へ外挿にはデフォルトとして薬量測定モデルが用いられる。トキシコダイナミクス・モデルなしでトキシコキネティクス・モデルあるいは薬量測定モデルが用いられる場合、用量-反応評価によりトキシコダイナミクス等量に取り組むためのアプローチが開発され裏付けられる。

デフォルトである薬量測定モデルでは、物質の形態（粒子又はガスなど）に関連した種特異的な生理学的及び解剖学的ファクターが用いられ、反応が起こるのが局所的（気道内）か間接的かにより分類される。現行のデフォルト・モデルでは以下のパラメータを使用する。

- ・局所的な反応を誘発するガスに対する吸入速度と気道患部の表面積
- ・間接的に活性化するガスに対する血液：ガス分配係数
- ・局所的な反応を誘発する粒子に対する吸入速度及び気道患部の表面積を備えた沈着率
- ・間接的に反応を誘発する粒子に対する吸入速度及び体重を備えた沈着率

デフォルト・モデルで用いられるパラメータ（呼吸速度、気道表面積など）に対する現行のデフォルト値は、成人のデータに基づいている。ヒトの呼吸器系は、幼少期から青年期にかけて成長・成熟し、吸入毒性物質の体内動態に関わる特性も変わってくるため、同じ物質濃度の大気を吸い込んだ子どもと成人では体や肺に受ける用量は異なる。従って、初期ライフステージを表わす生理学的・解剖学的係数を考慮（子ども特有のパラメータで代替、など）しながらデフォルト・モデルを評価することが適当である。そのような評価では、評価時に用いられているデフォルト・モデルと薬量測定調整を使い、その時点での子ども特有のパラメータについて最上の知見（例：科学文献からの引用）を合わせて用いる。①活性レベル、呼吸速度、気道用量、体重の間の相関がある、②物質のタイプ（ガス又は粒子）及びその反応部位（気道内又は気道から離れた部位）と、評価時に用いられている薬量測定係数との不適合の可能性を避ける、という理由からこの解析は慎重に実施される。

3.3.3 ルート外挿 (Route Extrapolation)

投与ルート間外挿は、一つの暴露ルート試験に基づく評価を別の暴露ルートに適用するもので、これは質的側面と量的側面を有する。

質的側面は、一つの暴露ルートによる肯定的な結果によって、別のルートにおいても同様の結果が期待されるという判定がどの程度裏付けられるのか、という検討である。進入路から離れた部位で腫瘍が観測された場合、あるいは両ルートで吸収作用が同程度の場合は、その判定に対する確信が強まる。反対を示すデータがない限り、「暴露ルートを通じた吸収によりその物質が体内用量を与えるならば、そのルートにより発がん性が生じる可能性がある」という質的デフォルト・オプションを用いることができる。

質的外挿に対する裏付けがある場合でも、量的外挿を問題なく行うには適切なデータが必要である。生体内作用において暴露ルート（経口、吸入、経皮）間の差が大きい理由には、初回通過の影響、暴露パターンの違いによる異なる結果、などが挙げられる。対象物質に対する適切なデータがない場合、取り込み作用の違いを説明できる適切な手法がないので、用量データの投与ルート間外挿は得られたデータによるケースバイケースの解析に頼って行う。対象物質自身の適切なデータが限定的な場合、物質の物理的・化学的特性、構造類似化合物についての性質及びルート特異的データ、あるいは物質の*in vitro*や*in vivo*での取り込みデータからの予想に基づいて、外挿解析を行う。

投与ルート間外挿が用いられた場合は、質的外挿及び量的外挿における評価者の信頼度が、評価において議論され、用量-反応判定において明示される。

3.3.4 出発点 (Point of Departure : POD)

PODは、低用量への外挿の開始点を示すために、それぞれの腫瘍反応について観測データから推定される。線形外挿では“スロープファクター”の算出に、非線形外挿では“参照用量”“参照濃度”の算出に、リスク特定解析 (Risk Characterization) においては“暴露マージン”の決定に用いられる。様々な物質あるいは様々な健康影響を比較する“ハザード順位付け”のベースとして用いられる際は、適切な調整が加えられる。

データの裏付けがある中で最も低いPODを用いることで、その後に行われる外挿や解析における歪みや不確実性のバランスをとる。PODが複数のデータポイントより上にある場合、低用量での用量-反応曲線の形に反映できず、外挿においてバイアス（統計上の歪み）を持ち込む。逆にPODが全てのデータポイントよりずっと下にある場合、モデル不確実性やパラメータ不確実性が増加することになる。

対象とする環境暴露レベルに対する関連の外挿についてのPODは、対象レベルが観測データ範囲外であれば、データによる裏付けのある最低用量レベルの95%信頼限界、である。SABの提言では「スクリーニング解析において、また適切なヒト暴露値の設定を意図した活

動においては、統計的下限の重視することが妥当である。そのような活動では様々な不確実性を説明することが要求されるが、ED₁₀（あるいは中央推計値）の真の値における不確実性を説明するためには、中央推計値の下限というのが科学的根拠のあるアプローチだからである」とされている。一方で、SABの合意は「点推定と統計下限はいずれも様々な状況下で役立ち、EPAはED₁₀値（又は中央推計値）及び相当する95%統計上限・下限値について日常的に計算し提示することが推奨される」となっており、発がん性ハザードのランキング物質に関わる不確実性解析など、中央推計値を重要視することが妥当な場合もある。従ってリスク査定者は、中央推計値及び相当する統計上限・下限値（信頼限界など）を、実際的な範囲で算出・提示して、政策決定者に通知しなければならない。

腫瘍データを用いる場合は、PODは腫瘍発生率のモデル化から導かれる。PODとしてよく用いられるのは、10%又はそれ以下の反応レベルにおける値である。1%、5%、10%の標準反応レベルに関する用量下限を解析し、提示し、検討するのがモデル化における通例である。一つ以上のモデルがデータに当てはまった場合、一般的に最大無毒性量（NOAEL）は発がん性反応の可能性評価には用いられない。

良質の前駆体データが得られ、それが対象物質の作用機序に明確に関連がある場合は、腫瘍とその前駆体を両方含むモデルはPODを導き出すのに有利である。そのようなモデルは、腫瘍と前駆体の定量的関連に関する洞察を示し、最終的には腫瘍試験で観測された範囲以下に観測範囲を広げるために前駆データを用いることが目標である。EPAはこの課題の研究を続けており、そこで得られた知見や結論は本がんガイドラインの補完ガイダンスとなる見込みである。

3.3.5 POD の判定:POD の物語 (ナラティブ) (Characterizing the POD : The POD Narrative)

PODは、単一の用量-反応曲線を一点に要約したものであり、単独ではそれが導かれたデータに含まれる全ての重要情報を伝達するわけではない。不確実性の大きさを知らせるために、PODは上限・下限を備えた中央推計値として提示される必要がある。以下の項目を備えるPOD物語（ナラティブ）は、データベースやPODの他の特徴を要約するもので、低用量外挿あるいは他の解析において説明するために重要である。

(a) 反応の性質

PODの根拠は、腫瘍か、それとも前駆体か。腫瘍だとすれば、PODが測るのは発生率か、それとも死亡率か。寿命を測定したものか、それとも試験は早期に打ち切られたか。

前駆体と腫瘍、発生率と死亡率、生涯と早期終了結果、の関連は事例ごとに異なるが、モデル化はこれらの関連について定量的洞察をもたらすことができる。それは、PODでの反応の重要性を評価し、様々なPODを比較できるように調整する助けとなる。

(b) 反応レベル

どの反応レベルが POD と関連しているか。1%がんリスク、10%がんリスク、あるいは前駆体量の 10%変化、など。

(c) 試験集団の性質

POD の根拠は、ヒトか動物か。有効サンプルサイズはどのくらいか。試験グループが代表しているのは、一般集団か、健康な成人労働者か、感受性の高い集団か。両性（男・女）を代表しているか。暴露は感受性の高いライフステージの間に起こったか。

(d) POD における用量-反応曲線の傾き

用量が POD 以下に減少するにつれて、反応はどのように変化したか。

急勾配は、用量が減少するにつれてリスクが急激に減少することを示す一方で、暴露評価における誤差がリスク推定時に大きな誤差となる可能性をも示している。

また、傾きの考察によって、異なる影響（膀胱がんと肝臓がん、など）に対する用量-反応曲線が POD 以下で交差するかどうかを示され、低用量で見込まれる優先的な影響についての推測を導くことができる。

(e) POD と他のがんとの関連

対象としているがんに関する POD は、データベース中に見られる他のがんに対する POD とどのように関連しているか。（男性労働者に基づく POD は、雌のラットやマウスにおける乳腺腫瘍の結果に反映しない、など）

(f) 総合的がんデータベースの範囲

可能性のあるがん反応は適切に試験されているか（全ての組織が試験されたか、など）、それともデータベースは特定の影響・集団部分・ライフステージに限定されているのか。作用機序データは、データベースで観測されないがんについての可能性を示しているか（関連するがんをもたらす特定のエンドクリン経路の断絶、など）。

3.3.6 低用量への外挿（Extrapolation to Lower Doses）

低用量外挿の目的は、観測データ以下の用量範囲におけるリスクについて、可能な限り多くの情報を提供することである。低用量外挿には、環境暴露レベルの範囲にわたる確率としてリスクを判定する用量-反応モデルと、低用量のある一点における安全性を判定する安全性評価がある。前者は、様々な決定オプションに対してリスク軽減の推定、対処後に残るリスクの推定、便益費用解析などに用いられる。後者は、ある一点における判定であって広範囲の定量的リスク特定解析（Risk Characterization）を必要とする解析には向いていないが、現時点では非線形性作用機序により生じる腫瘍に対するデフォルト・アプローチとして用いられる。

3.3.7 外挿アプローチの選択 (Choosing an Extrapolation Approach)

低用量への外挿を行うためのアプローチは、それぞれの腫瘍部位における物質の作用機序の知見を検討して決められる。

線形外挿は、用量-反応曲線がPOD以下において線形要素を持つと予測されることを示す作用機序データがある場合に用いられる。①DNA反応性で直接的変異原活性を有する物質、②ヒト暴露量あるいは体内負荷量が高く、その用量が発がん性プロセスの前駆事象の用量に近い物質、がこの領域で線形であると考えられる。線形外挿は健康保護的アプローチであると考えられるため、得られた全データの評価が作用機序の確立に十分でない場合にデフォルト・アプローチとして用いられる。

非線形外挿は、作用機序を解明するためのデータ、及びそれが低用量で線形でないと結論付けるためのデータが十分にあり、かつその物質が変異原性あるいは低用量で線形性に一致するような他の活性を示さない場合に、選択されるアプローチである。データが非線形の作用機序を裏付けているが、変異原性の示唆もある場合は、特別な注意が必要である。変異原性示唆の強さに応じて、低用量では変異原性が作用しないことを示した上で非線形アプローチに絞る、あるいは線形アプローチと非線形アプローチの両方を用いる、という対応がある。

複数の作用機序がある場合は、線形アプローチと非線形アプローチの両方が用いられる可能性がある。複数の腫瘍部位があり、一つは線形作用機序でもう一つは非線形作用機序の場合、それぞれの部位で相当するアプローチが用いられる。単一の腫瘍部位において複数の作用機序がある場合、異なる用量範囲におけるそれぞれの作用機序の寄与を切り離して検討するために、両方のアプローチが用いられる。

3.3.8 低用量線形モデルを用いた外挿 (Extrapolation Using a Low-dose Linear Model)

線形外挿は、以下の二つの状況で用いられる。①用量-反応曲線がPOD以下で線形要素を持つことを示すデータがある場合。②作用機序が確立されていない腫瘍部位に対するデフォルトとして。線形外挿は、PODから原点に直線を引くことによりバックグラウンドを補正する。これは、低用量においてリスクと用量が比例（直線）関係にあることを示す。（用量-反応曲線は通常、高用量において直線でないことに注意）この線の傾きは、スロープファクターと呼ばれ、用量の増加量あたりのリスク上限推定値であり、異なる暴露レベルに対するリスク確率を推定するのに用いられる。

ユニットリスク推定では、傾きを（ $\mu\text{g/L}$ 飲料水）あるいは（ $\mu\text{g/m}^3$ 又は ppm 大気）という単位であらわす。飲料水ユニットリスクは、スロープファクターを（ mg/kg 体重）単位から（ $\mu\text{g/L}$ ）単位へ変換することにより導き出される。一方、吸入ユニットリスクは、既

に ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) 単位で表わされる等価ヒト濃度を用いて、用量-反応解析から直接設定される。ユニットリスク推定は、標準摂取率 (L/日 飲料水 又は $\text{m}^3/\text{日}$ 大気) 及び体重 (kg) を仮定して行っているため、暴露評価においては対象集団に対する暴露係数を用いて調整する必要がある。あるいは、吸入に対するスロープファクターが ppm 単位である場合、それが吸入ユニットリスクと呼ばれる場合もある。ユニットリスクは、以前は経皮暴露については算出されなかったが、体循環に吸収される暴露や皮膚に接触したまま残る暴露もいずれも重要となる。

リスク指標値は、特定リスクレベル (100万分の1増加した生涯リスク、など) に関する用量を推定するために、スロープファクターあるいはユニットリスクから算出されるものである。

3.3.9 低用量への非線形外挿 (Nonlinear Extrapolation to Lower Doses)

非線形外挿が用いられるのは、作用機序を解明し低用量では線形でないことを示す十分なデータがあるが、低用量で非線形あるいは線形のトキシコダイナミクス・モデルを裏付けるデータは十分でない、という場合である。得られたデータ及び証拠の重みづけ評価により非線形アプローチが裏付けられるが、EPAの作用機序フレームワークを適用した作用機序の解明にはデータが十分でない場合には、線形アプローチに加えて生物学的裏付けのある非線形外挿提示されることがある。作用機序及び他の情報によって低用量での化学物質別モデルを裏付けることができる場合は、その方がデフォルト手順より望ましい。

腫瘍が非線形作用機序により生じる事例については、経口参照用量あるいは吸入参照濃度、又はその両方を設定しなければならない。その際は、これらの値を設定するためにEPAが確立した手順に従って、PODの判定におけるファクターを考慮しながら行われる。これらの参照値はこれまでがん以外の影響のために用いられていたが、このアプローチにより非線形作用機序を有すると定められた発がん性影響を含むように拡大される。がんに対して算出された参照値を他の健康影響に対する値と比較することによって、暴露による全体的な健康影響の中にがんを含めて見るのが重要である。

がん以外の影響については、参照値は生物学的閾値の仮定に基づいたものとして記述されてきた。しかし、これらの影響に関するEPAの最近のガイドラインでは、低用量で非線形である用量-反応曲線から真の閾値を実験的に見分けるのは難しいとして、この仮定は用いられない。

「がんの確率が暴露によって参照値以上にどれほどばらつくか」「参照値以下に暴露量を抑えることによる健康有益性があるのか、そしてそれはどの程度なのか」という情報を経済アナリスト、政策アナリストに提供するために、より良い手法の開発が進められる。

3.3.10 複数の外挿の比較と組み合わせ (Comparing and Combining Multiple Extrapolations)

複数の推定値が設定され得る場合は、全てのデータセットを検討し、ヒトのがんリスクを提示するのに最適な方法について判断しなければならない。結果を提示するためには、以下のようないくつかのオプションがある。

- ・異なる腫瘍部位から導かれたリスク推定値をつけ加える
- ・ジョイント解析において、異なるデータセットからのデータを組み合わせる
- ・共通の作用機序により作用する反応を組み合わせる
- ・それぞれの実験における総合的な反応を、統計的に有意な増加を示した何らかの腫瘍を有する動物を計上することによって表わす
- ・複数のデータセットからの様々な結果を示す（この場合、用量-反応評価には、ある範囲からどのように適切な値を選択するかについてのガイダンスが含まれる）
- ・ヒトにおける総合的な反応を最もよく表わしていると判断できる場合、その単一のデータセットを選択する
- ・上記のオプションの組み合わせ

ヒト及び動物試験からの推定値について種間比較することにより、有益なリスク全体像を提示することができる。

- ・動物試験由来のスロープファクターを算出し、それをヒト試験において予測されるリスクの推定に用いることにより、ヒト試験のデザイン（暴露レベルや抽出サイズの妥当性、など）を評価するための情報が提供される。
- ・ポジティブ結果は示さないがよい暴露情報を有するヒト試験から上限スロープファクターを算出し、動物試験由来のスロープファクターと比較することにより、動物試験とヒト試験が一致しているかどうかを示すことができる。

3. 3. 1 1 不確実性 (Uncertainty)

リスク評価においては、適切な不確実性の判定が必要不可欠である。不確実性を省略あるいは過小評価した評価は、政策決定者をリスク推定における過信に陥らせることになる。一方で、不確実性が高レベルだからといって、リスク評価あるいはリスク管理行動を遅らせるべきだ、というものではない。

用量-反応評価における不確実性は、モデル不確実性あるいはパラメータ不確実性のいずれかに分類できる。また、関連する概念としてヒト多様性も挙げられる。評価においては、解析中に直面する不確実性について、もし可能であればモデル不確実性、パラメータ不確実性、ヒト多様性を区別しながら議論すべきである。

モデル不確実性とは、モデルの基盤としてどれが正しい科学的理論であるのかを決定するのに必要な知見の欠如に関わるものである。リスク評価においてモデル不確実性は、モデル構造、用量の測定基準、外挿アプローチに対する選択肢に影響を与える。代理データ（子どもに対する推測に成人のデータを用いること、など）が適切であるかどうか、モデル不確実性の原因となる。モデル不確実性は十分に定量化されないことが多く、各代替モデルからの個別の解析を比較し、必要に応じて各モデルの確からしさについて主観確率的意見を加えることによって表現される。

評価において取り組むべきモデル不確実性の局面として、以下が挙げられる。

- ・ヒトに対する代理としての動物モデルの使用
- ・代謝及び生理学における種間差の影響
- ・高用量で観測された影響を低用量での影響可能性の指標として用いること
- ・リスク推定に線形あるいは非線形外挿を用いることの影響
- ・ヒト集団全体や異なる感受性を有する集団についての推測を行うのに、少ないサンプルや部分集団を用いること
- ・さまざまなヒト暴露シナリオについての推測を行うのに、実験的な暴露計画を用いること

トキシコキネティクス・モデル及びトキシコダイナミクス・モデルは、異種間において部位一致性を前提としている（肝臓がんの発生率増加を予測するためには、投与量と肝臓組織濃度の関係をモデル化する、など）。この関係は、動物において観測されたものであり、一般にヒトに対しては推定されるのみである。しかし、異なる種において異なるがんを引き起こす物質の例はたくさんあるので、この形のモデル不確実性に影響を与えるデータについて議論しなければならない。

パラメータ不確実性とは、モデルにおけるパラメータの値についての知見の欠如に関わるものであり、これは各パラメータの値の分布につながる。パラメータ不確実性の原因としては、ランダム測定誤差、系統測定誤差、直接測定の代わりとしての代理データの利用、暴露状態の誤分類、ランダム抽出誤差、典型的でないデータの使用、が含まれる。パラメータ不確実性の多くは、統計解析により定量化できる。

ヒト多様性とは、生理的感受性あるいは暴露における個人個人の差に関わるものである。ヒト多様性と不確実性はどちらも範囲あるいは分布として特徴づけられるが、これらは根本的に異なる概念である。不確実性はモデルを支持する研究やパラメータ推測を改良する研究によって軽減することができるが、ヒト多様性は研究によってより良く特徴づけることはできても軽減することはできない現実である。リスク評価以外の分野では、多様性あるいは変動性を中央値からの分散の意味で用いるが、これに含まれる測定誤差及び他のラ

ンダム誤差については、リスク評価者は不確実性として対処する。

確率的リスク評価は、専門家の判断により通知されるものであるが、暴露評価において、生涯平均一日暴露濃度（用量）におけるヒト多様性及び不確実性を推定するために用いられてきた。この暴露評価には確率的手法が用いられるが、それは適切な変数（濃度、摂取率、暴露時間、体重、など）が特定されており、それらの分布を観測することができ、生涯平均一日暴露量の推測のための変数を組み合わせる公式がよく定義されているためである。確率的手法は同様に、ヒト多様性について主要な決定因子（代謝多型、ホルモンレベル、細胞複製速度、など）の特定、これらの変数の分布についての観測、これらの変数を組み合わせる妥当なモデルといった、主要なパラメータとそれらの関係についての知見がある場合には、用量-反応評価に適用することができる。

確率的リスク評価は、用量-反応評価においても、トキシコキネティクス・モデル及びトキシコダイナミクス・モデルにおける不確実性と変動性の程度を決定し区別するために用いられている。

不確実性解析における進歩が、発展しつつある分野として期待される。手法が確立されても、データ不足や研究の限界によってその適用が制限される。多くの科学的・工学的領域において、精査された手法やデータの不足に対処するために、研究者らは厳密な専門家聴取（聞き取り調査）手法を用いてきた。専門家聞き取り調査は環境リスク評価においては広く用いられてこなかったが、定量的リスクを理解するためのツールとしてこの方法論を適用している研究例もいくつかある。本がんガイドラインで示された方法を補完するものとして、がんリスク特定解析（Risk Characterization）のために専門家聞き取り調査を利用することは受容できる。

3. 3. 1 2 用量-反応の判定 (Dose-Response Characterization)

用量-反応判定は、全てのリスク特定解析（Risk Characterization）の中から用量-反応に関する情報を抽出するもので、以下の項目を含む。

- ・推奨推定値（スロープファクター、参照量量、参照濃度）及び生理学的裏付けのあるその代替値のプレゼンテーション
- ・これらの推定値を裏付けるデータの要約
- ・用いたモデル・アプローチの要約と解釈
- ・特別事項についての記述（複数の推定値の設定と統合、など）
- ・POD 物語（ナラティブ）
- ・引き合いに出したデフォルト値の要約

- ・高感受性の集団及びライフステージの特定と、それらの感受性の違いの定量化
- ・用量-反応評価の強み・弱みの議論（リスク推定値の設定における主な問題点、同等に妥当性があると考えられる代替アプローチ、これらの問題がどのように解決されたか、を明示）

全ての推定値には証拠の重みづけ記述子とそのナラティブを添付し、物質が発がん性であるかどうかという定量的不確実性に関する感度を伝えなければならない。

スロープファクターは、集団の平均リスクの上限、あるいはランダムに選ばれた個人に対するリスクを示すものであり、高感受性の個人やグループに対するリスクは示さない。ある人はより高いリスクに直面し、またある人はより低いリスクに直面する。上限の算出は高感受性データに基づいたものではないものの、高感受性の個人に対するリスクをカバーするためには上限の使用が健康保護的アプローチと考えられている。同様に、いくつかのライフステージにおける暴露は、他の時期における同様の暴露と比べて、総合生涯リスクに対する寄与に違いが出る。用量-反応評価は、可能な限りこれらの多様性の範囲を判定するものである。

裏付けできるデータやモデル化アプローチに応じて、リスクを正当評価、過大評価、あるいは過小評価しがちな形質が、スロープファクターには混在している。

過大評価しがちなリスクの例は以下のとおり。

- ・スロープファクターが高感受性の動物系統のデータから得られた場合
- ・線形外挿がデフォルトとして用いられ、数桁にわたって拡大された場合
- ・いくつかのスロープファクターの中で最大のものが選択された場合

過小評価しがちなリスクの例は以下のとおり。

- ・いくつかの腫瘍タイプが観察されたが、スロープファクターはそのうちの一部にしか基づいていない場合
- ・試験計画が、高感受性のライフステージの間の暴露（周産期暴露、など）を含んでいない場合
- ・試験集団が、平均以下の感受性に属する（健康な成人労働者、など）場合
- ・スロープファクターの算出に用いた試験において、暴露のランダム誤分類あるいは暴露のランダム誤差がある場合

本質的に過大評価も過小評価もしないリスクの例は以下のとおり。

- ・スロープファクターが、ヒトあるいはヒトと同じように反応する動物系統のデータから導かれた場合
- ・線形外挿が物質の作用機序に対して適切である場合
- ・環境暴露が観測データに近い場合
- ・同じ腫瘍に対するいくつかのスロープファクターの平均、あるいは複数の試験の統合データから導かれたスロープファクターである場合
- ・スロープファクターが、適切な試験のみから導かれた場合

3. 3. 1 3 高暴露集団及びライフステージに対するユニットリスクの調整 (Adjusting Unit Risks for Highly Exposed Populations and Lifestages)

用量-反応評価で設定されたユニットリスク推定値は、標準的な成人の摂取率を前提としたものである。異なる暴露を有する集団やライフステージに暴露評価の焦点を当てた場合は、適正暴露評価規範では、標準的な摂取率を暴露集団の代表値で置き換えることになる。暴露評価における微量の変化は直線的に比例する暴露パラメータの調整を用いて近似することができるが、より正確で統合的な解析では暴露時間によって分類された解析が必要となる。

＜例：一日に 4L（一日に 2L の代わりに）水を飲む活性化集団に対する飲料水ユニットリスクを調整するためには、ユニットリスクを 2 倍する＞

子どもは成人よりも体重に比べて多くの水を飲むので、幼少期暴露の評価に適用される場合は必ずユニットリスク推定値への調整をすべきである。

＜例：一日に 1L の水を飲む 9kg の幼児（一日に 2L の水を飲む 70kg の成人の代わりに）に対する飲料水ユニットリスクの調整は、ユニットリスクを 3.9 倍 $\{(1L/日) / (9kg)\} / \{(2L/日) / (70kg)\}$ する＞

吸入薬量測定は、吸入ユニットリスクと参照濃度のベースとなるヒト等価暴露濃度を導くために用いられるもので、利用できるデータや汚染物質の物質別特性に応じて様々な薬量測定法が用いられる。ライフステージ別の生理的特性を検討することにより、ライフステージをまたがったリスクアセスメントにおける関連性を保証するためにヒト等価濃度（以下「HEC」という。）に対する微調整が必要となったり、あるいは複数の HEC と相当する吸入ユニットリスク値（幼少期と成人期を分ける、など）という結論になったりするかもしれない。

用量-反応評価では、薬量測定の推定における不確実性の主な原因について、ライフステージに関するものも含めた議論を行う。この議論と薬量測定解析に関する精査は HEC 算出の過程で行われ、その結果得られたユニットリスクは、ライフステージをまたがる暴露に対する吸入ユニットリスク値が適切に適用されるのを助ける。

3.3.14 暴露の判定 (Exposure Characterization)

暴露判定とは、評価結果を提示してリスク特定解析 (Risk Characterization) を裏付ける技術的判定である。これは、扱われる暴露シナリオと集団部分を特定しつつ、評価の中で用いられた目的・範囲・アプローチについての意見を提示するものである。また、暴露集団

の構成員における暴露度合い・暴露頻度・暴露時間・暴露分布の推定値について、可能な限り示す。様々な暴露原因・暴露経路・暴露ルートの寄与についても、特定し比較を行う。特に、データ及びモデルに関する強み・弱み（不確実性）についての質的議論を提示するものである。

不確実性についての議論は暴露判定の重要な要素である。不確実性は、概念モデル及び数理モデルに関する問題、あるいは質の良くないデータや、対象集団やシナリオを完全に代表していないデータから生じる。以下のような不確実性の例を検討すべきである。

- ・全国的データ（すなわち、全米人口を代表するために収集されたデータ）は、地域的・局所的集団内で発生した暴露を代表していない可能性がある。
- ・慢性的な生涯暴露を推定するのに短期データを利用することは、慎重に行わなければならない。長期暴露の推定への短期データの利用は、暴露されるヒトの数を過小評価し、一方で暴露分布の上限（すなわち 90%以上）にいる人々が経験する暴露レベルを過大評価しがちである。
- ・子どもの挙動は（限定的な食生活を含め）、比較的高いが断続的という暴露をもたらす可能性がある。“発達段階にわたって徐々に減少していき、それ以降は比較的一定を保つ”というこの暴露パターンは、LADD モデルには含まれていない。さらに、子どもの生理的特性が暴露における大きな差につながるかもしれないが、これらの差の中のいくつかについては LADD モデルの中で説明できる。

暴露判定では、暴露原因・暴露経路・暴露ルートの十分に記述すべきである。また、評価された集団についても十分記載されなければならない。特に、高度に暴露されたあるいは感受性の高い集団・ライフステージについて、議論がなされる必要がある。

3.3.15 リスク特定解析（Risk Characterization）

（1）目的

リスク特定解析（Risk Characterization）は、EPA 及び OMB の情報品質のガイダンスに従って実施される。発がん性リスク評価への適用性について、以下にまとめる。

- ・リスク特定解析（Risk Characterization）は、公衆健康決定におけるリスク管理者に情報を与える科学的査定であり、主にリスク管理者を対象として専門用語の使用を最小限にした非専門的議論による要約が示される。
- ・リスク特定解析（Risk Characterization）は、対象の暴露シナリオに対するリスク評価を策定するために、ハザード評価、用量-反応評価、暴露評価を一つにまとめたものである。特定の状況（暴露レベル、暴露ルート、ライフステージ、など）に対する様々なハザード判定や様々な効力を含めてあるので、暴露時間を通じた適切なパラメータの

組み合わせを提供するには統合的解析を分類する必要があるかもしれない。

- ・ 査定者は、リスクの上限推定値を構築するにあたって「上限リスクはリスク分布の上限にいる人々にとって妥当なリスク推定値」ということを念頭におくべきである。過度に保守的な仮定は非現実的なリスク推定値をもたらすことがあり、それは政策決定者にとってあまり役に立たない。非現実的に高い推定値を避けるために、常識、仮定や方針の合理性、透明性というものが必須となり、またリスク推定値の最終分布をリスク管理者に知らせることも重要である。
- ・ リスク分析者は、証拠と結果を要約し、リスク推定値に組み入れたデータの質及び信頼度を説明しなければならない。また、データ使用やデフォルト・オプションについて選択が行われ場合は、その選択について明確な議論を示さなければならない。生物学的裏付けのある代替アプローチがある場合は、その代替案の強みと不確実性を備えたプレゼンテーションが政策決定者に提示される。

(2) 要約の内容

リスク特定解析 (Risk Characterization) には、ハザード、用量-反応、暴露判定で扱われた重要事項を取り込んだ上で、以下の項目を含むのが規定となっている。

- ・ ハザード、用量-反応、暴露についての主な結論（生理学的裏付けのある代替手段を含む）
- ・ 主要なサポート情報及び解析手法の性質
- ・ リスク推定値とそれに付随する不確実性（データが不足あるいは不確実な場合はデフォルト・オプションの利用を含む）
 - ー 線形外挿を用いる場合、POD 以下のリスクは、典型的に、スロープファクターに暴露推定値を掛ける（ $\text{リスク} = \text{スロープファクター} \times \text{暴露値}$ ）ことにより近似される。POD 以上の暴露レベルについては、この近似のかわりに用量-反応モデルが使われる。
 - ー 非線形外挿を用いる場合、リスク評価手法は用いられた手順に従う。非線形用量-反応機能がすでに決定されているなら、それが予測暴露と共にリスク推定に用いられる。参照用量 (RfD) 又は参照濃度 (RfC) が算出されているなら、ハザード比として、参照用量あるいは参照濃度に対する暴露推定値の比率 ($\text{HQ} = \text{暴露値} / (\text{RfD} \text{ 又は } \text{RfC})$) として、ハザードが表わされる。ハザード比については、対象の環境暴露レベルにおいて非線形作用機序が関係しているかどうか推定される。
- ・ 観測データから対象の暴露レベルに至るリスク推定外挿範囲、及びリスク定量における確実性あるいは不確実性に対する影響についての意見。外挿範囲は、暴露幅 (MOE) として、暴露推定値に対する POD の比率 ($\text{MOE} = \text{POD} / \text{暴露値}$) として表わされる。
- ・ データ及び解析の重要な強みと制限（主要なピア・レビュー事項を含む）
- ・ 同様の EPA リスク解析あるいは大衆に馴染みのある一般的リスクとの比較

- ・同様の問題についての他者による評価との比較

がんリスク評価の様々な結果を、当局経済専門家、政策アナリスト、政策決定者がどのように用いられることが多いか、を先験的に知るのは困難である。従って、もたらされた判定には、これらの解析について必要な情報が実用的な範囲で含まれることが重要である。便益費用解析に関する OMB と EPA のガイドラインで要求されているように、リスク期待値あるいはリスク中央推定値、及びリスク不確実性の判定に関する情報が、実用的な範囲で含まれるべきである。“Safe Drinking Water Act”“Food Quality Protection Act”“Clean Air Act”といった法定命令は特定の種類のリスク情報を作成するように EPA に命じており、そのためこの最新版のがん評価ガイドラインについてはリスク評価に関わる EPA の法定命令と併せて読むべきである。

3.3.16 別表：主なデフォルト・オプション (Appendix : Major Default Options)

＜トキシコキネティクス・プロセスと、種差、年齢差、ヒトの性差との関連について＞

動物試験からの外挿においてヒト等価用量をどのように推定するか、が主な課題となる。

経口暴露におけるデフォルトとして、成人に対するヒト等価用量は、他の種のデータを、体重の $3/4$ 乗を基礎とするスケーリング係数を用いた動物投与経口用量を用いて調整する。子どもに対しても、子どもの体重を用いるよりも保護的という理由から、同じ係数が用いられる。この調整係数は、様々なサイズの動物に対して代謝率のスケーリングを表わすものである。この係数がデフォルト・オプションより望ましいのは、新たなデータが利用可能になった場合に、最新のトキシコキネティクス・モデルに導入するパラメータを調節できるためである。

吸入暴露においては、成人に対するヒト等価用量は、肺沈着及び体内用量の推定値を示すデフォルト手法により推定される。この手法は、特定物質に対するトキシコキネティクス・パラメータ及び代謝パラメータにおけるデータを用いてより最新型に改良され得る。このデフォルト・オプションはより良いデータを取り込むための基盤となっており、経口暴露についてのものと同様、部分的に選択される。体内投与量から到達用量までの用量推定を改良するために推奨される情報利用には、データが得られるならば、デフォルトの代わりにトキシコキネティクス・モデルを利用するなどがある。

吸着・分布・排泄プロセスにおいて、幼児、成人、高齢者間には重要な違いがある。例えば、幼児は、年長の子どもや成人に比べて、より迅速に効率よく消化管から金属を吸収しやすい。また腎臓からの排泄も、幼児では効率的でない。これらのプロセスは離乳期頃

になると成人の能力に達するが、これらには重要な関連がある可能性がある。特に、物質の用量-反応関係が非線形で、かつ幼児に偏った暴露シナリオがある場合には、生涯にわたる平均用量の直線外挿における用量の度合いは通常アプローチよりも関連性が強い。高齢者の腸管吸収能力は、多くの化学物質に対して全体的に低い。他の注目すべき差異は、離乳後（1歳前後）の子どもは成人より高い代謝率を持っており、高率で物質を解毒することである。

投与ルート間暴露外挿におけるデフォルト・オプションは、一つの暴露ルートによって体内腫瘍を引き起こす物質は、体内用量を与える二番目のルートによって吸収されるならば、そのルートによる発がん性があるだろう、というものである。これは質的オプションであり、体内腫瘍については暴露ルートが何であれ体内用量が重要である、また体内用量については物質の代謝は質的に同じである、というのがその論拠である。一つのルートから他のルートへの用量-反応関係の量的外挿における問題は、事例ごとに対処される。量的外挿は、初回通過代謝のような検討事項により複雑になる。

3.4. 安全係数に関する記述のまとめ

項目	参照用量又は参照濃度の決定に用いる安全係数（結論）	結論に関する概要
用量-反応評価	腫瘍発生率に加えて、発がんプロセスに不可欠であるとみなされる主要な前駆事象についても用量-反応解析も行う。	主要な前駆事象には、DNA 及び染色体あるいは他の高分子の変化、ホルモン変化の誘導を含む生育シグナル変換の影響、前がん状態と診断されるもののがんと判定される病状ではない増殖性事象を含めた生理的・毒性的影響などが含まれる。
異種間スケールリング手順	経口暴露については、動物からヒトへのスケールリング係数として体重の $3/4$ 乗をベースとした「 $\text{mg/kg}^{3/4}\text{-d}$ 」（物質のミリグラム数を、一日当たり体重の $3/4$ 乗を用いて正規化）を用いる。	「 $3/4$ 乗」は、ヒト及び動物における効力比較ができる疫学データなど現時点での科学的知見と一致しており、また哺乳類の生理学的パラメータについての相対成長変動解析による裏付けがある。 幼少期暴露からのリスク評価時には、子どもの体重は用いない。
	吸入暴露については、実験に基づく暴露濃度を、吸入参照濃度を導くための EPA 法を用いて算出されたヒト等価濃度で置き換える。	ヒト等価濃度算出には、トキシコキネティクス・モデルの利用が優先的に選択され、それが使えない場合は、デフォルトとして薬量測定モデルが用いられる。
ルート外挿	投与ルート間外挿を用いるためには、質的側面と量的側面を検討する必要がある。	質的側面では、別のルートによって同じ反応が起こるかを判定する。質的デフォルト・オプションとして「暴露ルートを通じた吸収によりその物質が体内用量を与えるならば、そのルートにより発がん性が生じる可能性がある」を用いる。 量的側面では、初回通過の影響などによる生体内作用の差を検討する。
出発点	POD は、データの裏付けがある中で最も低い値を用いる。 また、環境暴露の対象レベルが観測データ範囲外の場合は、データの裏付けがある最低用量の 95%信頼限界値を用いる。	データの裏付けがある中で最も低い POD を用いることで、その後に行われる外挿や解析における歪みや不確実性のバランスをとる。 スクリーニング解析やヒト暴露値の設定においては、統計的下限が科学的根拠のあるアプローチとされる。

項目	参照用量又は参照濃度の決定に用いる安全係数（結論）	結論に関する概要
	腫瘍発生率から POD を算出する場合、10%以下の反応レベルにおける値が通常よく用いられる。	モデル化においては、1%、5%、10%の標準反応レベルに関する用量下限を解析し、提示し、検討するのが通例。一つ以上のモデルがデータに当てはまった場合、一般的に最大無毒性量（NOAEL）は発がん性反応の可能性評価には用いられない。
POD の 判定：POD の物語	POD が導かれたデータに含まれる様々な情報を説明するために、POD 物語（ナラティブ）を提示する必要がある。	POD は、単一の用量-反応曲線を一点に要約したものであり、単独ではそれが導かれたデータに含まれる全ての重要情報を伝達するわけではない。POD 物語は、反応の性質、反応レベル、試験集団の性質、POD における用量-反応曲線の傾き、POD と他のがんの関連、総合的がんデータベースの範囲について要約し、低用量外挿あるいはその他の解析において説明する手段となる。
低用量への外挿	低用量外挿には、環境暴露レベルの範囲にわたる確率としてリスクを判定する用量-反応モデルと、低用量のある一点における安全性を判定する安全性評価がある。	用量-反応モデルは、様々な決定オプションに対してリスク軽減の推定、対処後に残るリスクの推定、便益費用解析などに用いられる。安全性評価は、非線形性作用機序により生じる腫瘍に対するデフォルト・アプローチとして用いられる。
外挿アプローチの選択	低用量への外挿を行うためのアプローチは、それぞれの腫瘍部位における物質の作用機序の知見を検討して決められる。	線形外挿は、用量-反応曲線が POD 以下において線形要素を持つと予測されることを示す作用機序データがある場合に用いられる。非線形外挿は、作用機序を解明するためのデータ、及びそれが低用量で線形でないと結論付けるためのデータが十分にあり、かつその物質が変異原性あるいは低用量で線形性に一致するような他の活性を示さない場合に選択される。複数の作用機序がある場合は、両アプローチが用いられる可能性がある。
低用量線形モデルを用いた外挿	線形外挿における傾き（スロープファクター）を用いてユニットリスク推定を行う。	飲料水ユニットリスクは、スロープファクターを（mg/kg 体重）単位から（ $\mu\text{g/L}$ ）単位へ変換することにより導き出される。吸入ユニットリスクは、既に（ $\mu\text{g/m}^3$ ）単位で表わされる等価ヒト濃度を用いて、用量-反応解析から直接設定される。

項目	参照用量又は参照濃度の決定に用いる安全係数（結論）	結論に関する概要
低用量への非線形外挿	腫瘍が非線形作用機序により生じる事例については、経口参照用量あるいは吸入参照濃度、又はその両方を設定しなければならない。	参照値を設定するために EPA が確立した手順に従って、経口参照用量や吸入参照濃度算出する。これらの参照値はこれまでがん以外の影響のために用いられていたが、このアプローチにより非線形作用機序を有すると定められた発がん性影響を含むように拡大される。
複数の外挿の比較と組み合わせ	複数の推定値が設定できる場合は、これらを組み合わせることにより最適なリスク提示方法を選択する。 また、種間比較を行うことで、リスクの全体像を示す。	ヒト及び動物試験からのスロープファクターを用いて種間比較することにより、ヒト試験のデザインを評価したり、動物試験とヒト試験の一致性を示すことができる。
不確実性	モデル不確実性、パラメータ不確実性、ヒト多様性を可能な限り区別しながら、評価における不確実性を判定する。	不確実性は、モデル選択に関わるモデル不確実性、データの誤差が原因となるパラメータ不確実性、ヒトの個人差に関わるヒト多様性、に分類される。 不確実性を省略あるいは過小評価した評価は、政策決定者の判断を誤らせる。一方で、不確実性が高いからといって、リスク評価やリスク管理行動を先延ばしするべきではない。
用量-反応の判定	用量-反応判定で提示すべきスロープファクターは、平均リスクの上限を示すもので、これが健康保護的アプローチと考えられる。	スロープファクターは、集団の平均リスクの上限、あるいはランダムに選ばれた個人に対するリスクを示すものであり、高感受性の個人やグループに対するリスクを示したものではない。上限の算出は高感受性データに基づいたものではないが、高感受性の個人に対するリスクをカバーするためには上限の使用が健康保護的アプローチと考えられている。
高暴露集団及びライフステージに対するユニットリスクの調整	高暴露集団あるいは高暴露ライフステージに対する暴露評価については、それぞれの代表値で置き換えることによってユニットリスクを調整する。	用量-反応評価で設定されたユニットリスク推定値は、標準的な成人の摂取率を前提としたものである。異なる暴露を有する集団やライフステージに暴露評価の焦点を当てた場合は、適正暴露評価規範では、標準的な摂取率を暴露集団の代表値で置き換えることになる。

項目	参照用量又は参照濃度の決定に用いる安全係数（結論）	結論に関する概要
暴露の判定	暴露判定においては、特にデータやモデルに関する不確実性の議論が重要である。	暴露判定に関わるデータやモデルの不確実性として、地域的暴露に対する全国的データ、慢性的暴露に対する短期データ、子どもへの暴露に対するデータ、などが挙げられる。
リスクの判定	リスク特定解析（Risk Characterization）に含まれるリスク推定値の決定は、アプローチにより異なる。 線形外挿（POD 以下）：リスク = スロープファクター x 暴露値 線形外挿（POD 以上）：用量-反応モデル 非線形外挿：用量-反応関数、あるいはハザード比（HQ = 暴露値 / (RfD 又は RfC)）	線形外挿を用いる場合、POD 以下のリスクは、典型的に、スロープファクターに暴露推定値を掛ける（リスク = スロープファクター x 暴露値）ことにより近似される。POD 以上の暴露レベルについては、この近似のかわりに用量-反応モデルが使われる。 非線形外挿を用いる場合、非線形用量-反応関数が決定されているなら、それが予測暴露と共にリスク推定に用いられる。参照用量（RfD）又は参照濃度（RfC）が算出されているなら、参照用量あるいは参照濃度に対する暴露推定値の比率（HQ = 暴露値 / (RfD 又は RfC)）で定義されるハザード比として、ハザードが表わされる。
主なデフォルト・オプション	経口暴露では、成人に対するヒト等価用量は、他の種のデータを、体重の 3/4 乗を基礎とするスケーリング係数を用いた動物投与経口用量を用いて調整する。子どもに対しても、同じ係数が用いられる。	（前述）
	吸入暴露では、成人に対するヒト等価用量は、肺沈着及び体内用量の推定値を示すデフォルト手法により推定される。	（前述）

項目	参照用量又は参照濃度の決定 に用いる安全係数（結論）	結論に関する概要
	投与ルート間暴露外挿では、一つの暴露ルートによって体内腫瘍を引き起こす物質は、体内用量を与える二番目のルートによって吸収されるならば、そのルートによる発がん性がある、とする。 量的外挿は、事例ごとに対処される。	（前述）

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

4.1 ガイドラインの要約

本ガイドラインは、1984年に着手され、以降、様々な立場や視点から、様々な検討が加えられ、又、その都度、見直し、改定等の経緯を経て、1998年に、利用可能な最終稿として公表された。

本ガイドラインは、神経毒性リスクアセスメントを行う上での原理・原則と考え方（コンセプト）及びその手順について、明確性、透明性、合理性、そして整合性に関する基礎を提供し、概説している。又、最新の科学情報に基づき記述されているものの、不確実性、仮説、その限界等も同時に記載することにより、記載項目の強みや弱点も余すところなく公表している。

本ガイドラインは、パートAとパートB（概要は下記参照）から構成され、更に、パートAでは、6つのセクションに分け詳述している。以下に、各セクションの概要を記す。なお、セクション3. 以下は、リスクアセスメントを構成する4つの主要コンポーネント（ハザードの特性化、定量的用量-反応解析、暴露アセスメント、リスクの特定）について詳述したものである。又、その他のコンポーネントとして、リスクマネジメントについても記されている。尚、本ガイドラインにおけるリスクアセスメントプロセス構成は、発達毒性リスクアセスメントのガイドラインで検討されたものと類似しているが、主要な違いは、定量的用量-反応解析が、本ガイドラインでは別のセクションで検討されていることであるとしている。

- ・セクション1.：EPAでのリスクアセスメントの全体の枠組みにおける本ガイドラインの目的を要約するとともに、各セクションの内容を概説しており、いわば、本ガイドラインの概要の全てを網羅している。更に、実験動物データからヒトに対するリスクの推定が典型例であるが、不確定要素が多い状況下におけるdefault assumptions（省略時解釈：前記参照）の4点の基本的考え方についても言及している。
- ・セクション2.：神経毒性学分野で広く使用される専門用語やコンセプトを定義すると共に、潜在的神経毒性作用の指標（4点の妥当性）やその作用の可逆性/不可逆性、直接/間接的作用についても言及している。
- ・セクション3.：ハザードの特性化（定性的）について記述し、その特性化に当たって考慮すべき11の事項について記載しているが、これらの事項は、他の毒性試験においても共通する考え方である。

- ・セクション4.：ハザードの特性化の次のステップとして位置づけられた定量的用量-反応解析、即ち、定量解析について記述。参照用量(RfD)や参照濃度(RfC)算出に関しての考え方や方法（無毒性量(NOEL)や最小毒性量(LOEL)、又、データ情報によっては、ベンチマーク用量(BMD)法利用）について言及。不確実係数(Uf/Ufs)について記載されている主要セクションである。
- ・セクション5.：暴露アセスメントについての記述であり、ある物質によるハザードを受ける可能性のあるヒト集団を識別し、その物質の組成や物性、更には暴露タイプ、規模、頻度、時間、経路等を提示している。又、ヒトへの推定暴露量(EHE)についての説明もある。
- ・セクション 6.：リスクの特定に際しての考え方を概説しており、上記のハザードの特性化、用量-反応解析、暴露アセスメントを横断的に検討し、又、統合的に解析することによって、神経毒性リスクの程度（大きさ）の推定と結論化について記述。更に、得られた情報の開示とリスク管理者への正確な伝達の重要性についても言及している。

4.2 安全係数に関する記述の要約

本ガイドラインを端的に要約すれば、リスクアセスメントを実行するために、本ガイドラインは、①対象とするハザードは何で、その特徴は何かを定性的に調べ、②そのハザードの規模や発生の可能性を定量的に解析し、③そのハザードを受けやすいヒト集団は誰かを識別し、そして、④上記の①～③を含むあらゆる情報を総合してリスクを特定し、そのリスクにどの様に対応するかを決めるためのプロセスを、ある一定のルールに基づき提供するものである。

この中で、リスクアセスメント実行者は、最新の科学的情報を駆使し、その都度、様々な推測を含む判断を行うが、動物とヒトの種間やヒトの個人差に代表されるように、そこには、非常に多くの不明点（不確実性）が存在する。不確実係数(Uf)（本ガイドライン中には、安全係数と訳し得る用語は、出現しない）は、その不確実性の許容巾を設定し、対象リスクの安全サイドへのシフトを確保するための手段である。しかし、後記（4. 参照）するように、本ガイドラインにおけるその記述は多くはない。不確実係数(Uf/Ufs)について記載されている主要セクションは、4. 定量的用量-反応解析であるが、得られた情報の信頼度によっては、10未満のUfsや10以下の変更係数(a modifying factor)の使用の可能性があるとしている。Ufに限らず、本ガイドラインでは、あらゆる情報に関して、その科学的根拠を明示することの重要性を、再三、強調していることは、他の毒性試験においても共通する基

本コンセプトであろう。

一方、1.4. Assumptions（仮説）の項が設定され、本ガイドラインにおける様々なアプローチの基礎を成すとされるdefault assumptions(省略時解釈と訳されているが、要は不明点が多い中での仮説)が、4点に亘って概説されていることは、興味深い。

Uf に関連して、無毒性量(NOEL)や最小毒性量(LOEL)の記載があるが、通常使用している NOEL は、試験サイズや試験期間等によって、変動する可能性があるとし、その使用に制約があることを示唆している。更に、この制約をカバーする意味で、データのバラツキや、用量-反応曲線の傾きを説明するベンチマーク用量(BMD)アプローチを提唱しているが、後記するように、科学諮問委員会(SAB)からは、その使用は時期尚早との勧告を受けている。

4.3 安全係数に関する記述の概要

3-1. 1. 諸言：本項は、上記したように、セクション 2 以下の概要を説明したものである。

Uf(s)、1.1. これらのガイドラインの構成 に記述されているが、その内容は下表を参照されたい。

3-2. 4. 定量的用量-反応解析：本項は、RfD や RfC を決定するための幾つかの方法（LOEL/NOEL、及び BMD を含む）について記述している他、4.1. LOEL/NOEL 及び BMD の決定 の項では、例えば、NOEL 利用の限界等についても言及している。本項における Uf/Uf(s)の記述内容については、下表を参照されたい。

3-3. 6. リスクの特定：本項は、リスクアセスメントプロセスの、云わば、要約であり、統合的解析とまとめから成る。統合的解析は、①EHE を伴ったハザードの特性と用量-反応解析からの毒性情報の統合(6.2.項) ②アセスメント全体の質とリスクの推定と描いた結論の信頼性(6.3.項)を提供 ③ハザードの性質とその程度（大きさ）の視点から、リスクを記述(6.4.項)することであるとしている。又、まとめに関しては、幾つかの基本的課題を含む情報とその結果が、明確にリスク管理者に伝達(6.6.項)されることが肝要としている。

この意味で、決定に至るプロセスとその根底にある科学的解析や根拠、不確定性や仮説・仮定等々を開示し、更に、科学界とのコミュニケーションにも十分な配慮を要するとしている。この中で、Uf は、6.4.4. 高感受性又は多感な個々人に対するリスクの特性と 6.4.5.他のリスク記述法 の項にそれぞれ記載があるが、その内容は、下表を参照されたい。

3-4. パート B 科学諮問委員会への回答とパブリックコメント：本ガイドラインが、最終

稿として公表される前に、科学諮問委員会(SAB)への提示やパブリックコメントを求めるプロセスを経ているが、本項は、個別課題に対する SAB やパブリックコメントとの合意点やそれらからの問題点の指摘、勧告などの内容を記載している。

4.4. 安全係数に関する記述のまとめ

項 目	概 要
1.1.これらのガイドラインの構成	参照用量(RfD)あるいは参照濃度(RfC)が、様々な変動要因を説明するために、 無毒性量(NOEL)やベンチマーク用量(BMD)を不確実係数(Uf)で除することによって算出されることが記されている（原文 2 ページ下段）。
1.1.これらのガイドラインの構成	暴露マージン(MOE)の受容性を判断する考え方は、RfD や RfC を算出するための Uf の適正な大きさを決定する際の考え方と類似していることが記されている（原文 3 ページ中段）。
4. 定量的用量-反応解析	NOEL あるいは BMD を Uf で除する方法によって算出される RfD あるいは RfC は、普通では、生涯、有害な悪影響を受けないヒト母集団に対する日常的暴露の、一つの推定値であるとし、更に、定量的用量-反応解析を行う上では、使用した仮説や Ufs（複数の不確実係数）に関して、記述すべきとしている（原文 57 ページ上段）。
4.2.参照用量あるいは参照濃度の決定	ヒトでの用量-反応データの利用には限界があるので、動物からヒトのデータへの外挿は、通常、NOEL や LOEL、あるいは BMD への Uf の適用を含むことを記している（原文 58 ページ下段）。尚、続く文章にも Uf の記載があるが、前段(4.)と同じ文章なので、省略する。
4.2.参照用量あるいは参照濃度の決定	最終的に使用される Uf の大きさは、様々な要因によって変動するため、科学的判断を必要とするとし、また、通常、10 の倍数である Uf は、得られるデータを含む情報の信頼度によっては、10 以下の数字を使う場合もあることを記している（原文 59 ページ上段）。
6.4.4. 高感受性、又は、多感な個人に対するリスクの特定	10 と云う Uf は、小児や高齢者を含めての多様な集団の中での感受性の差を調整するために、通常、使われるが、それが適切でないことが実証される場合には、別の Uf の使用が考慮される場合もあるとしている（原文 65 ページ中段）。
6.4.5. 他のリスク記述法	暴露マージン(MOE)は、ヒトへの推定暴露量(EHE)と NOEL の比率で算出されるが、NOEL の利用が不可の場合には、LOEL の使用も考えられるとともに、BMD と EHE の比較による方法もあることを記述している。

項 目	概 要
	なお、MOE による評価の際には、LOAEL/NOAEL、あるいは、BMD に適用される Uf に対する考え方と同じであるとしている（原文 65 ページ下段）。
6.4.5. 他のリスク記述法	もし、MOE が、RfD や RfC 算出基礎として使われるいかなる修飾係数によって乗じられた Uf と同等、ないしは、それ以上である場合、懸案課題（調整的な関心ごと）に対するニーズは、小さくなる可能性が高いとしている（原文 66 ページ上段）。
パート B 2. 科学諮問委員会(SAB)コメントへの回答	本ガイドラインは、様々な感受性を持つヒト集団の全てに配慮するとしているものの、異なったリスクに関する特別な情報が利用可能でない場合、EPA は、感受性における潜在的差異を説明するために、a default uncertainty factor を適用し続けるであろうとしている。 尚、SAB は、BMD が、調整係数ベース(adjustment-factor-based)の安全性アセスメントへの迅速な取り込みや、より身近な NOAEL や LOAEL の代替あるいは交換として使用するための準備がまだ出来ておらず、今後の更なる研究に期待すべきと勧告している（原文 78 ページ中段）。

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

5.1 ガイドラインの要約

このガイドラインは、ヒトの生殖機能や子孫の発生に及ぼす環境要因の潜在的毒性を評価したデータの使用に関して、EPA が従う手順に関する指針である。生物学的過程に基づく知見のギャップのため、生殖毒性のリスク評価の際に必要な仮定と、それらを種間でどう比較するかについて論じている。ガイドラインは性行動、受精率、妊娠結果、泌乳能力に関連した生殖器官の機能と、これらの機能に直接影響しうる過程に焦点を当てた。

生殖への影響の評価において、変異原性や発がん性、その他一般的な全身毒性兆候の存在と、できればその影響を考慮することは重要である。生殖過程はこのような全範囲の影響と重ね合わせ、生殖リスク評価において全て検討すべきである。これらのガイドラインで論じる評価指標は、生殖過程の部分的損傷を検出できるが、非変異原性（細胞毒性など）と変異原性のメカニズムを効率的に判別できないかもしれない。どちらかのタイプのメカニズムによる影響を受ける評価指標の例として、精子頭部の形態や着床前胚損傷率がある。もし観察された影響が変異の結果によるものであったら、伝達性の遺伝子損傷かもしれない。このような場合は、これらのガイドラインと変異原性リスク評価のためのガイドライン(U.S.EPA, 1986c)を参照すべきである。もし生殖器官や発生誘導されたがんが見られたら、発がん性のリスク評価のためのガイドライン(U.S.EPA, 1986a,1996b)を参照すべきだ。

ヒトの生殖器官に対するリスクの評価では、最適なデータは適切な試験設計と規模で行われるヒトの試験から得られる。十分なデータが得られない場合は、ヒトの生殖的影響のリスク推定のために行った動物試験のデータで生殖調節のメカニズムに関する理解を補う。しかし、実験動物の試験からヒトにデータを外挿するのに必要な情報は大きく得られない。それゆえこれらの情報の隔たりをつなぐために大量の省略的な仮定が作られる。これらの省略的な仮定は、ヒトの潜在的リスク関連における審査の妨げとなってはならず、入手したデータがその必要性を示す場合にのみ引き合いに出すべきだ。これらの仮定はガイドラインにおけるリスク評価へのアプローチに対して、推測に基づいた基礎となる。各薬剤のヒトのリスクに対する最終的な判断を行う際に、それぞれの仮定を他の関連情報に従い評価し、その情報をリスク特定解析（Risk Characterization）において要約すべきである。

動物の試験において生殖に悪影響を及ぼした薬剤は、ヒトに対しても生殖上の脅威をもたらすとみなされる。これはヒトの生殖毒性を引き起こすとわかっている薬剤のデータとの比較に基づく。一般的に、試験動物で悪影響が見られたら、ヒトにおいても見られる。

多くのほ乳類において、雄と雌のメカニズムは似通っているので、雌雄の生殖過程における薬物動態の影響は、実施しなくても種にわたって同様であることが推測される。しかし実験動物の試験において見られる発生形態は特異的で、必ずしもヒトにおいて見られるものと同様ではないと考えられる。この仮説は、発生臨界、薬物動態（代謝を含む）、発生パターン、胎盤形成、もしくは行動様式と暴露のタイミングにおける種間差異によるものだ。しかし実験ほ乳類の試験で発生形態に見られた影響は、ヒトの発生への影響の危険性を予見させる。

判定の際は、十分なデータ（例 薬物動態）が得られるなら、ヒトのリスクの推定のために最も適当な種が用いられるべきである。このようなデータが欠如しているならば、最も敏感な種を最適な種と見なす。なぜなら、体重もしくは大気中濃度を基に用量を測定したデータに基づくと、ヒトに生殖毒性を引き起こすことが知られている薬物の大半は、最も敏感な実験動物よりもヒトに対してはより高い反応性が見られるからである。

反対に種の情報が欠如している場合は、一つの性の生殖機能に影響を与える化学物質は、他方の性に対しても影響を与えると見なす。生殖のリスク評価に対するこの仮定は、1 ほとんどの薬剤で、試験の性質や得られたデータには限りがあり、両性やその子孫に対する潜在的毒性の検討が充分行われて来たという信頼性は低い 2 雌雄どちらかへの暴露が発生毒性を引き起こす 3 生殖器官機能の重要な局面を制御するメカニズムの多くは雌雄で類似しており、そのため同じ薬剤の影響を受けると考えられる、という 3 点に基づいている。この仮説を否定する情報は、毒性作用を防ぐための性によって異なるメカニズム、もしくは、片方の性に薬剤投与しても生殖に影響を与えないという充分な試験のどちらかで立証される。異なるメカニズムとは、他方の性が持たない働き（例 授乳）、影響を受ける器官の発達や機能における内分泌系制御の違い、もしくは性による薬物動態や代謝の違いなどであろう。

性質に関する充分な情報が得られるなら、定量的用量-反応解析において用量-反応曲線を予想するのに作用機構、薬物動態、薬力学の情報をを用いるべきである。情報が不十分な時は、生殖毒性は非線形の用量-反応が一般的と考えられて来た。これは毒性症状が現れるまでに超えるべき恒常性、補償、もしくは適応メカニズムの知見や、生殖器官の細胞や組織、生物の発生は損傷を修復する能力を持つという論拠に基づいている。しかし集団において毒性薬物のバックグラウンドレベルや既往歴が、集団内の個人の薬剤に対する感度を上げるかもしれない。そのため、毒性薬物の暴露は、集団内の必ずしも全員ではなくとも何名かに影響を及ぼす危険性を招くかもしれない。生殖毒性の評価指標には閾値が存在するが、通常は本当の閾値と非線形の低用量相互作用を経験的に区別するのに適当ではない。非線形へ移行しても、不確実係数の使用を含めた生殖器官の健康障害のための RfD/RfC の算出

方法は変化しない。

データの解釈の改善と、種間外挿のための調査、(1)雌と雄の生殖に関する評価指標のより十分な特徴付けと定義(2)潜在的な発生毒性のタイプのより十分な特徴付け(3)評価指標間の相互作用の評価(4)評価指標（例 精子数）と機能（例 受精率）の間の定量的外挿の試験(5)生殖毒性とその他毒性の間の関係性に関するより深い理解(6)標的の薬物動態的性質の探索(7)薬物動態的性質に関連する機構的現象の試験、が必要である。これらのタイプの試験は、感受性の高い集団の非線形用量-反応の更なる評価と共に、より正確にリスクを評価する方法をもたらさなくてはならない。

5.2 安全係数に関する記述の要約

これらのガイドラインは、EPAが薬剤の生殖毒性を引き起こす可能性について評価する際に従う手順に関するまとめである。

ある薬剤のヒトの生殖に対する毒性の評価は、本来ヒトにおいて適切な計画と規模で実施される試験に基づくべきである。しかしそのようなデータはしばしば十分には得られず、その際は実験動物を用いた試験データをヒトに外挿することになる。ほ乳類において生殖メカニズムは似通っているため、実験動物で影響が見られた場合はヒトにおいても影響が現れることが懸念されるが、発生形態は種に特異的なものがあるため、必ずしもヒトで同様の影響が見られるとは限らない。

ヒトにデータを外挿するのに最適なのは、最も敏感な種である。なぜなら、これまでに調査された薬剤の大半は、他種よりもヒトにおいて最も高い感度を示しているからである。他方の性に対する暴露のデータしか得られない場合、例え一方の性のみであっても影響が見られた薬剤は、他方の性に対しても影響を及ぼすとみなす。これは、両性の生殖メカニズムの類似性や、他方のみへの暴露で生殖毒性が見られるなどといった点に基づく仮定である。性による内分泌系の働き、代謝、薬物動態や、機能面（授乳など）の違いなどがこの仮定を妨げるかもしれない。

定量的用量-反応の評価において、生殖毒性の用量-反応は非線形と考えられる。これは、毒性が現れるまでの恒常性、補償、適応機構などや、生体の損傷修復能力のためである。非線形反応用量と仮定した場合、生殖毒性のRfDもしくはRfC（ヒトが生涯通じて暴露しても生殖に有害性が認められない一日の暴露量の推定）は、NOAEL、LOAEL及びベンチマーク用量に適切な不確実係数を用いる事により求めることができる。不確実係数は種間差、種内差、個人差、データの信頼度に基づき設定する。

5.3 安全係数に関する記述の概要

生殖毒性のハザード判定 (原文 p 6)

データの質と有用性は、評価指標の選択や分解能などを含め、試験の計画と実施に依存する。リスク評価は、一つの試験ではなく異なるタイプの複数の試験で行うのが理想だ。種によって生殖毒性の評価にはある程度持続した投与期間が必要である。しかし長期間の投与によって耐性を獲得し、最初は影響が現れ得る薬物濃度でも許容してしまう可能性があるため、それを補うメカニズムが必要である。ガイドラインでは生殖にあまり直接的に関係しない他の評価項目は範囲外である。例えば生殖器官の毒性から生じた二次的健康被害などは、重要であるが含まない。ある特定の薬剤の影響を測定するには統計学的な解析も重要だが、データの生物学的意義が最も重要である。一方、ペアワイズ法で比較すると統計学的に意義のある影響は示されなくても、生物学的に意義がある影響は示すかもしれない。各試験で、大きな変化は悪影響とみなされる評価指標が判明している。NOAEL、LOAEL、ベンチマーク用量の設定では、悪影響の見られたデータが有用だ。受精率に基づく NOAEL、LOAEL、ベンチマーク用量では、全体の毒性影響を反映しきれないことがげっ歯類の試験で示唆されている。その場合は、更なる生殖評価指標のデータで、より低用量で悪影響が表れることを示せるだろうが、そのようなデータがない場合は、NOAEL、LOAEL、ベンチマーク用量に不確実係数を以て調整することが必要である。

定量的用量-反応解析(原文 p71)

定量的用量-反応の評価において、作用機構や薬物動態が他のデータを示さない限り、非がん性の健康生涯は非線形の用量-反応と考えられる。非線形反应用量と仮定して、全てのヒトが有意なリスクを伴わない暴露用量を、NOAEL、LOAEL 及びベンチマーク用量に適切な不確実係数を用いる事で求められるだろう。線形反应用量においては、いかなる用量でもある程度のリスクを伴い、暴露用量が減少すればリスクも減少すると考えられる。

NOAEL は対照と比較して生殖毒性が見られなかった最も高い濃度である。LOAEL は対照と比較して毒性が見られた最も低い濃度である。有意な増加とは、統計的な有意性もしくは生物学的な有意傾向に基づく。生物学的有意性の兆候は、低用量暴露において作用機構やその他生化学的兆候によって強められ、このような影響の因果関係を裏付けるだろう。動物における試験の NOAEL の存在は、試験条件下で毒性の有意な増加に関係しない暴露の最高レベルである。あるいは用量-反応関係の数学的モデルは試験範囲において施行する。このアプローチは、RfD、RfC、MOE やその他暴露推定値の計算の始点として NOAEL の代わりに用いるベンチマーク用量の測定に用いる事が出来る。

NOAEL の使用に関する制限を以下に述べる。(1)NOAEL の使用はその用量にのみ注目し、用量-反応曲線の傾きや、データの変動の情報は含まない(2)データの変動を考慮しないため、NOAEL はサンプル数や実施試験などの変動が大きくなる要因が少ない場合は高くなりがちだ(3)NOAELは試験用量のうちの一つに限る(4)試験の用量の数や間隔はNOAELのために選ばれた用量に影響を受けることができる(5)NOAEL は対照と比べても悪化が見られない

用量と定義され、試験の検出能力に依存するため、関連するリスクは理論上では 0 から、対照値から検出できる発生率（通常量子データの 7%から 10%の幅）以下のいずれかだ。NOAELにおける生殖毒性リスクの95%上限信頼限界は2%から6%にセットしたいくつかのデータで推定された。NOAELの使用に関連する限界のため、評価機関では十分なデータが入手できた際の定量的用量-反応評価へのアプローチにベンチマーク用量の使用を始めた。ベンチマーク用量の計算及び使用はEPA文書に記述されている。評価機関では現在ベンチマーク用量の適応に関するガイダンスの精査中である。ベンチマーク用量は、5%もしくは10%といった特定の発生率を推定したモデルに基づく。与えられた評価指標のBMD/Cは、低用量外挿への逸脱の共通点として働く。場合によっては、作用機構データは健康影響が懸念される範囲以下のレベルにおけるBMD/Cの推定に充分である。5%のベンチマーク反応(BMR)は通常、標準的な発生毒性試験に由来する二項評価指標を十分に予測できるリスクの最低値である。胎児体重において、対照群平均からの変動5%という連続する評価指標は、標準的な出生前毒性試験の検出限界に近い。発生毒性において提案されてきたアプローチモデルは、大部分が生物学的妥当性を持つが作用機構を加味しないカーブフィッティングモデルだ。同様のアプローチは他の生殖毒性データでも観察した用量範囲におけるデータの用量-反応曲線を導き出すためにも適用することができるが、低用量の暴露におけるリスクを正確に予測するかどうかわからない。BMD/Cの更なるガイダンスは評価機関によって発展中である。

生殖毒性のRfDもしくはRfCは、ヒトが生涯通じて暴露しても生殖に有害性が認められない一日の暴露量の推定である。RfDもしくはRfCは、NOAEL（NOAELが使用できない場合はLOAEL、もしくはベンチマーク用量）に不確実係数を適応して導き出す。発生毒性試験の大半は期間が短いため、発生への悪影響に対する固有値(RfD_{DT}もしくはRfC_{DT})が測定される。発生毒性以外の生殖の評価指標における悪影響に特別な表記は加えられていない。生殖毒性のデータ（発生毒性を含む）はRfDもしくはRfCの算出において特定の化学薬品の他のデータに一致すると考えられる。

RfDもしくはRfCの算出において、NOAEL、LOAELもしくはベンチマーク用量の測定は、最も適当な種（もしその種の情報がなければ、最も敏感だったほ乳類）の最も敏感な生殖毒の評価指標（すなわち深刻な影響）を用いた。NOAELやベンチマーク用量に適応した生殖やその他全身毒性の不確実係数は、それぞれの種間及び種内差に対して一般的に3もしくは10の係数を含む。データベースに存在しうるその他不確定要素を考慮する場合は追加係数を適応する。LOAELしか判らない場合、評価した評価指標の感度、試験用量の妥当性、LOAELの一般的な信頼度によって最大10までの追加不確実係数の適応が必要となる。

その他の部分の不確実性が認められたら、データベースの評価（例えば、一世代生殖影響試験で得られ得たデータのみの場合など）、薬物動態のデータ、もしくはその他データの信頼度を変えうる懸念などに基づき使用した係数を修正する。不確実係数の全体数は評価機関ごとに大きく変動しうるので、種間差異、種内の変異性、用量-反応曲線の傾き、観

察された生殖への影響のタイプ、その影響の発生した背景、投与経路、及び薬物動態データを加味した化学的判断が求められる。

RfDもしくはRfCの測定に、最適もしくは最も敏感なほ乳類における深刻な影響のために選択した総合的不確実係数からNOAEL、LOAEL、もしくはベンチマーク用量を導きだした。もしもその他全身毒性のNOAEL、LOAEL、ベンチマーク用量が生殖毒性のものよりも低い場合は、リスク評価に記載し、その値を成獣に暴露した他の試験からのデータと比較すべきだ。従って、生殖毒性のデータはその他毒性データの文脈中でも論じられるべきである。一般的に、生殖毒性の用量-反応は非線形と見なされている。これは毒性症状が現れるまでに恒常性、補償性もしくは適応メカニズムを乗り越えるという見識、もしくは生殖機能の細胞や器官、生命体の発生には損傷を修復する能力をある程度有しているという論理的根拠に基づいている。しかし、ある集団において、毒性薬物のバックグラウンドレベルと既往歴が個人の感度を上昇させる。従って、毒性薬物の暴露はいくらか悪影響のリスクの上昇を引き起こすが、必ずしも全員ではない。

より生物学的に基づいたモデルを発展させる試みが進行中だ。これらのモデルはヒトにおける低用量暴露のより正確なリスクの推定が可能になるべきだ。生物学的に基づく生殖毒性の用量-反応モデルの発展は、生殖毒性の根本的な生物学的メカニズムの知見が限られていること、生殖期の種類における種内及び種間差異、適当な薬物動態学的データの欠如、又は用量-反応曲線において他の種類の全身毒性の影響に関する情報不足などを含めた多数の要因で妨げられている。生殖毒性の作用機構に関する現在の調査は見込みがあり、近い将来適切なモデリングに有用なデータを提供するだろう。

ハザード評価と用量-反応の定量的評価は、ヒトの暴露を推定した情報を伴う最終的なリスク評価に含めた。解析は、精度に関する化学的判断や、実験動物や（可能ならば）人間の健康に関連する十分なデータ、有意な影響の生物学的関連、及びヒトにデータを当てはめ解釈するのに重要なその他の検討事項に基づき述べられるべきだ。常に化学的判断が必要で、多くの場合特定の分野（例えば生殖毒性、伝染病学、統計学）の科学者との交流で提言される。

暴露（本文 p 79）

発達影響の独特な検討事項は、発生のステージに対する暴露の長さや期間によって、単回暴露でも発達への悪影響に充分成りうるという点である。暴露の繰り返しは、累積暴露の兆候がある場合や、薬剤の半減期が徐々に体内負荷量を増加させるのに十分な長さである場合は検討すべきであるが、発生毒性の発露に必ずしも必要ではない。これらの理由から、多くの場合、発生の重要な段階における単回暴露で悪影響は充分もたらされると考えられる。それゆえ、発生の悪影響のためのMOEの計算、もしくはRfDもしくはRfCの比較に用いたヒトの推定暴露量は通常一日一回の投与に基づき、暴露の期間やパターン（持続的もしくは間欠的など）は調整しない。例えば、継続的な暴露の累積を示すための薬物動態データが得られた場合を除き、実際の状況ではなく、時間荷重平均値を使用する、異なる時間

枠に渡る暴露に調整する（6時間の吸入暴露を24時間暴露のシナリオに換算するなど）などは不適當である。間欠的な暴露の場合、ピークの暴露量と同様に暴露期間全体の平均暴露量も重要だろう。

これらのガイドラインにおいて用いられた定義に基づくと、ほとんどのようなヒトの集団も生殖影響のリスクに直面していると考えべきである。暴露による生殖影響は暴露中に現れるが（例えば月経不順、精子数減少、自然流産）、いくつかの影響は暴露終了後しばらく経つまで検出できない（例えば生殖管発達の内分泌かく乱、卵母細胞の喪失に依存する未熟生殖老化）。

リスク特定解析（Risk Characterization）（原文 p80）

リスク特定解析（Risk Characterization）は、明確で、十分な根拠があり、評価機関のプログラムで準備したその他同様の範囲のリスク特定解析（Risk Characterization）と一致する方法で行われるべきだ。リスクに関する主要な出版物の全てについて同定し議論し、いかなる制約についても注釈を与えるべきだ。リスク特定解析（Risk Characterization）の重要な側面は(1)リスク評価とリスク管理の橋渡し、(2)確実性と不確実性、(3)各タイプのリスク情報の存在、である。

リスク特定解析（Risk Characterization）は、以下のリスク評価構成要素の重要な側面をまとめたものである。

使用したデータの本質、信頼度、一貫性

重要な試験の選択の理由、及び重大な影響とヒトの症状への関連性

リスク評価結果の質的及び量的記述子

入手データの限度、実験とこれらデータの知見のギャップの橋渡しに用いた仮説、別の仮説を用いた場合の推測

リスク評価の強みと弱み及び評価の化学的根拠のレベル

不確実な部分、リスク評価の信頼度改善のための追加データ／調査、新しい調査の潜在的影響力

リスク特定解析（Risk Characterization）は最も有意に関連のあるデータ、結論、不確実性に限定すべきだ。評価全体で妨げとなる特別な事情がある場合は、その事情について説明し、関連する制限を同定すべきだ。

リスク査定人は入手した様々な試験動物モデルのデータの妥当性や、ヒトへの暴露で予測される経路、タイミング、暴露期間との比較などを含めたヒトの毒性データ関連について判断しなければならない。これらの判断はリスク評価の過程の各段階においてまとめられるべきである。よくあることだがこのような判断の材料が得られない場合、概説で論じたバックグラウンドの情報や仮説が基本姿勢となる。用いた基本姿勢や、各基本姿勢を用いる背景となった論理的根拠は明確に記すべきだ。

関連データの記述では、データの有効性や性質、及び毒性メカニズムの認識に対する現在

の限界から想起される評価の主な強みと弱みを伝えるべきだ。リスク評価の結果における信頼性は、これら解析結果の信頼である。各項目（ハザード判定、定量的用量-反応解析、及び暴露評価）はそれぞれ要約し、更にそれらをリスク特定解析（Risk Characterization）全体に統合すべきだ。データの解釈について説明されるべきで、リスク管理は評価の重大な側面に関するコンセンサスの有無の明確な図解を示すべきだ。一つ以上の解釈がそのデータを裏付ける場合は、他の妥当なアプローチをその選択肢の強み、弱み及びインパクトに添って示すべきだ。もし他をさしおき一つの解釈もしくは選択肢を選んだのであれば、その合理性を示し、そうでなければ妥当な代替案として両方とも示すべきだ。

リスク特定解析（Risk Characterization）は判断の分析のみならず、入手したデータの規制や、それらを作る際に試験した事実に関する情報の記述(以下)についても説明すべきだ。

化学物質が特定のハザードをヒトの健康にもたらすという見込みに関する定性的結論、観察された影響の性質、どのような暴露の状況下（経路、用量レベル、時間及び期間）でそれらの影響が生じるか、健康に関するデータは充分かどうか、そし評価に用いるのに適切かどうか

重大な影響に対する用量-反応パターンの議論と、その他様々な評価指標の用量-反応カーブの形や傾きなど、他の毒性データで観られた事象との関係性。NOAEL、LOAELまた／もしくはベンチマーク用量の測定、そしてRfD、RfCの推定もしくはその他の推定暴露が基づいた仮説の裏の合理性。

ヒトの暴露範囲(例えば代表値、最高値)、経路、期間、暴露のパターンの推定、関連する薬物動態、そして暴露の可能性がある様々な集団の大きさと特性に関する記述。

生殖毒性について評価する薬剤のリスク特定解析（Risk Characterization）は、最適な種に由来するデータに基づくべきであり、もしそのようなデータが得られなければ、試験した中で最も敏感な種に基づくべきだ。また雌（非妊娠もしくは妊娠）、雄における試験でも胚・胎児の試験でも、生殖への悪影響の指標の中でも最も敏感だったものに基づくべきであり、他の形の毒性との関係性を考慮が必要だ。ヒトの生殖で見られた症状とこの指標との関係性について記述し、これらの決定の合理性を示すべきだ。

もしリスク特定解析（Risk Characterization）に用いたデータがヒトへの暴露で予測される以外の暴露経路から得られた場合は、もし入手できるならば薬物動態データを投与経路にわたる外挿に用いるべきだ。もしそのようなデータが得られない場合は、評価機関は吸収量の見込み、もしくはある経路のデータを他方の経路に適用できるか、といったことに関する前提をいくつか作る。リスク特定解析（Risk Characterization）は暴露経路間の外挿で用いられた手法について同定し、その強みと限界について論じるべきだ。

ハザード判定と定量的用量-反応評価の信頼度は、健康に関するデータの充足性を配慮した適切なカテゴリーへの薬剤の配置を含め、可能な限り記述すべきだ。リスク評価の総合試験は、潜在的生殖反応の全てへの見解を与える多彩な評価指標における情報を含むのが理想だ。ヒトと実験動物のデータの両方を統合した分析結果と、精度の高い評価指標（例え

ば適切な施行と、組織病理学の完全な評価）及び機能的相互作用（例えば受精率）の両方の合体で、与えられた薬剤のリスク評価における信頼性を高める事が出来る。

ヒトの潜在的暴露の性質に関する記述は、特有の症状や持続性、もしくは別の亜集団の異なる暴露状況の影響の可逆性の予想に重要だ。

リスク評価過程において、リスクとは暴露に呼応していて、暴露が増加すれば悪影響のリスクも増加すると考えられている。別のメンバーによる集団で試験された暴露量の情報は、リスクが起こりうる幅の理解の鍵となる。可能であれば、集団の性質や幅に関するいくつかの記述と、それらの様々な暴露状況、主な傾向、暴露最高値の推定を示すべきだ。同じレベルとパターンで投与した場合の吸収率、代謝、もしくはその他要素の個人もしくは亜集団の平均値の個体差は、個体の感度の違いだろう。例えば、暴露の効果は永久的であろうと一時的であろうと、個体の年齢によって異なるだろう。ヒトへの暴露に関して考慮すべき点は他に、妊娠中もしくは授乳中、他の薬剤の暴露の可能性、既往歴、栄養状態、生活スタイル、民族的背景及び遺伝的多様性などを含む、潜在的因果関係である。

化学的に特異的なリスク評価に対する発生生殖リスク特定解析（Risk Characterization）を支援する、ガイドとなるアウトラインや書式設定について以下にまとめる。

生殖への影響に対する化学特異的なリスク特定解析（Risk Characterization）の発展のためのガイド

パート 1

リスク特定解析（Risk Characterization）における主要な結論の要約

I ハザード判定

A. 生殖毒性に対する健康問題の基準となる重要な毒性試験は何か

C 重要な試験はどのくらい優れているか

C データは研究所もしくはフィールド試験のどちらに由来するか。単独もしくは複数の種のどちらで試験しているか。

C どのような生殖の評価指標に対する悪影響が見られたか。臨界効果の基準となるものは何か。

C この所見をサポートする他の試験に記述。

C この所見に反する正当な試験の議論。

B. 主要な試験で見られた生殖毒性以外に、健康上の評価指標に他の問題はあるか。明らかなデータのギャップは何か。

C. 疫学的もしくは臨床的データの議論。疫学的試験は

C どのような種類のデータを使用したか（例えばヒト生態、症例管理もしくはコホート調査、もしくは症例報告もしくはシリーズ）

C 記述されている暴露の程度に関する記述

C 考察されている交絡因子の程度に関する記述

- C その他除外された原因因子の程度に関する記述
- D. (生物学的メカニズムを通じて) 化学物質が生殖毒性をもたらす機構に関してどの程度わかっているか
 - C 作用もしくは代謝のメカニズムに関連する試験の議論
 - C この情報は毒性データの解釈を補佐するか
 - C 潜在的生殖毒性から何が予想されるか
- E. 動物やヒトにおけるあらゆる非陽性データに関するコメント、そしてこれらのデータはハザード判定において考慮するかどうか
- F. もし健康への悪影響が野生種において見られた場合、上述の A から E のような当該の問題の議論によって影響を判定
- G. ハザード判定の要約と以下の各項目の有意性に関する議論
 - C 結論の信頼性
 - C データによって支持される代替的結論
 - C 有意なデータギャップ
 - C 主な仮説のハイライト

II 用量-反応の判定

- A. 用量-反応カーブの発展に用いたデータは何か。異なるデータに基づいたら結果に明らかな変化があるか。
 - C 実験動物のデータを使用した場合
 - どの種を用いたか
 - 全ての種の中で最も感度の高い種、平均的な種、その他の種
 - データを排除したか、またその理由
 - C 疫学的データを使用した場合
 - どの試験データを用いたか
 - 陽性試験のみか、全ての試験か、もしくは複数を組み合わせているか
 - データを排除したか、またその理由
 - 疫学的データと組み合わせるメタ分析を行ったか。どのようなアプローチを用いたか。
 - 試験を排除したか、またその理由
- B. 用量-反応カーブの発展のためにモデルを用いたか、また用いた場合はどのモデルか。その選択を支持する論理的根拠。このアプローチを支持する特定の化学的情報は得られたか。
 - C RfD/RfC (もしくは許容範囲) はどのように計算したか
 - C 使用した仮説もしくは不確実係数は何か
 - C 推定における信用は何か
- C 観察した暴露の経路、レベル、期間をヒトの暴露予測と比較した議論

C ヒトの暴露予測で同じ投与経路のデータは得られるか。もし得られなければ、暴露経路に外挿できる薬物動態データはあるか。

C 所見データから環境的暴露に外挿するために一人に必要な用量の程度はどのくらいか。1〜2桁の大きさか。数桁の大きさか。このような外挿の影響は何か。

D もし健康問題が野生種で見られた場合、上述 A から C で概要を述べた過程に用いた用量-反応情報の判定

III 暴露の判定

A 環境的暴露の最も明らかな源は何か

異なるメディアに由来する暴露の源のデータはあるか

暴露の異なる源の相対寄与は何か

最も有意な暴露の環境的経路は何か

B 一般的な集団、高暴露群、及び高感度群を含め、評価した集団に関する記述

C モンテカルロ法やクリギングのような、あらゆるモニタリング、モデリング、もしくはその他の暴露分布の解析を含めた、暴露評価の基準の記述

D. 暴露の重要な記述子は何か

暴露（の範囲）に関する記述；個人”平均”、個人、一般的集団、高暴露集団、子供、高感受性集団、男性、女性（非妊娠、妊娠、授乳期）“最高値”。

中心傾向の推測される発展はどの程度か。

この予想の要因及び／又は方法は何か。

最高値の推測される発達はどの程度か。

高暴露群の情報はあるか。

それは誰か。

彼らの暴露レベルは何か。

彼らをどのように評価に加えるか。

E. 生物学的、民族的、人種的、もしくは社会的な理由による累積もしくは複数回暴露を懸念する理由があるか。

F. もし生殖毒性が野生種で見られたら、上記 A から E のような当該問題の議論により野生種の暴露を判定する。

G. 暴露の結論に関して要約し、以下について議論する。

C 異なるアプローチの結果。すなわちモデリング、モニタリング、確率分布。

C 各々の制限、及び最も妥当な値の範囲

C 得られた結果の信頼性、及び結果の制限

パート 2

リスクの結論と比較

IV リスクの結論

- A. ハザード、定量的用量-反応、及び暴露判定に基づくリスクの全体像は何か
- B. 主な3つの解析（すなわち、ハザード判定、定量的用量-反応、暴露評価）それぞれにおいて、評価の主な結論と強みは何か
- C. 主な3つの解析において、主要な制限と不確実性は何か
- D. 主な3つの解析それぞれにおいて化学的方針の選択は何か
評価の代替的アプローチは何か
それらを選択した理由は何か

V リスク内容

- A. 生殖毒性の定量的判定は何か（すなわちボランティア vs 非ボランティア、技術的 vs 自然、など）。もしあれば、このハザードもしくは類似のハザードに関連するリスク認識試験から、この所見における意見
- B. この生殖毒性の代替は何か。リスクをどのように比較するか。
- C. この生殖リスクを他のリスクとどのように比較するか。
この規定されたプログラムにおける他のリスクや、EPAが決定してきた類似のリスクとこのリスクをどのように比較するか。
必要に応じてこのリスクを評価機関が過去に下した決定や、他の連邦政府関連評価機関の決定、もしくはこれまで人々が親しんで来た共通リスクと比較できるか。
- D. 流通しているリスクの共通認識に関する重要な類似性に関するコメント

VI 既存リスク情報

EPAやその他連邦政府関連評価機関、その他団体によってこれまでこの化学物質に関して行われた他の生殖リスク評価のコメント。議論に値するような重要な異なる結論があるか。

VII その他情報

リスク管理や、上述にない状況にも有用な他の情報はあるか。

リスク管理者の関心は、一般的に以下のような疑問への解答だ。(1)最も高いリスクを負う人々は誰か。そしてそれは何故か。(2)関係する集団の平均的リスク又は個人のリスク分布は何か。(3)彼らの行動でリスクを高める要因は何か。例えばどこに住んでいるか、など。個々の暴露及び生殖リスクの記述子はこれらの疑問に答えをもたらす。リスクの範囲を記述するため、ハイエンド及び中心傾向の記述子の両方を用いて集団の中の異なる個人により試験されたリスクレベルの分布を伝達する。評価機関の目的として、ハイエンドリスク記述子はリスク分布の最高地点における人々の個々のリスクを推定するのに相応しい。概念的には、ハイエンド暴露とは集団の分布の約90パーセンタイル値より上ではあるが、最

高値の暴露を受けた集団における個人よりは高くないということを意味する。中心傾向記述子は一般的には暴露や用量の中心的推測を反映している。中心傾向記述子は算術平均（推定平均）もしくは中央暴露（推定中央）のどちらかに基づき、どちらであるかを明確にすべきだ。リスク特定解析（Risk Characterization）を表すのにどの記述子を選ぶかは、得られたデータと評価の目的によって選択されるだろう。

集団リスクは、集団に対する有害性の程度の評価書全体を参照する。理論上は被験者集団内の個人全員に対する個々のリスクを合計すれば計算できる。その目的では通常得られるよりも多くの情報が必要となる。生殖毒性に対する集団リスクの記述子に向けられた疑問は以下が含まれる。集団のどの部位が、ある基準レベル（例えば RfD（用量）、RfC（濃度）やその他健康に関連するレベル以上）の特定の範囲内か。

生殖毒性において、Hattis and Silver(1994)がいくつか特異的な状況でのアプローチを提案してきたが、一般的にはリスク特性にどのように近接するかという点においてリスク評価技術は発展してこなかった。それゆえ通常妥当なのは、集団のパーセンテージの推定、もしくは集団の数、特定のリスクレベルよりも上、もしくはある基準レベルの特定の範囲内（例えば RfD、RfC、LOAEL、もしくはその他関心事の特定のレベル以上）、という記述子である。RfD もしくは RfC は、明らかなリスクが生じないレベルよりも下と見なされている。それゆえ、集団に対して RfD もしくは RfC 以下（リスクが起こりそうにない）、そして RfD もしくは RfC 以上（リスクが起こるだろう）の暴露の評価に由来する情報は、リスク管理に有用な情報となるだろう。作業完了後に「リスクが起こりそうな」カテゴリから潜在的に除外された人数の推定は、集団に対してリスクを改善する作用の可能性を考慮したリスク管理に特に有用だろう。この記述子は集団の分布の測定やシミュレーションを通じて得られなくてはならない。

リスク特定解析（Risk Characterization）において、用量-反応の情報とヒトの暴露推定は、RfD もしくは RfC とヒトの暴露推定との比較、もしくは暴露マージン(MOE)の計算のどちらかによって組み合わせられるだろう。MOE は最適種もしくは最高感度の種の NOAEL もしくはベンチマーク用量の比で、可能性のある全ての源から受けるヒトの暴露の推定である。もし NOAEL がわからなければ、MOE の計算には LOAEL を使用しても良いが、妥当性の考慮は NOAEL を使用した場合とは異なる。MOE の妥当性は、RfD の算出に NOAEL、LOAEL もしくはベンチマーク用量に適用した不確実係数の選択のそれらと類似する。MOE は毒性や暴露データの強みと弱み、影響を受ける種の数、そして用量-反応、経路、タイミング、期間の情報を含んだデータベースの判定に伴っている。ヒト暴露の推定及び MOE の計算と RfD もしくは RfC の比較は、概念的には類似しているが異なる調節状況で使用される。

アプローチ法の選択はいくつかの要因に依存し、中には関連する規制、取り組む状況、使用するデータベース、及び意思決定者の必要性などが含まれる。RfD、RfC、もしくは MOE はリスク管理の決定において他のリスク評価やリスク管理の論点と同調していると思われるが、ここでは彼らの設定で考慮すべき化学的論点について扱う。

リスク管理もまた以下のような被験者集団のいくつものセグメントに渡るリスク負荷の分布に関する質問に答えるだろう。どのように暴露し、生殖毒性影響を亜群に与えるか。特定のサブグループの集団リスクは何か。このような集団の一部の間の暴露分布や生殖毒性に関する疑問は、更なるリスク記述子を必要とする。

高暴露群を測定することは、暴露分布の上限を記述し、一部の人々が過度に高いもしくは許容外の高リスクにあるかどうかをリスク管理で評価できるようにすることが目的だ。対象は、比較的高く暴露した個人の現実的な推定を導きだすため、暴露分布のハイエンドで検討する。リスク分布のハイエンドは、実際の(測定もしくは計算)分布 90 パーセンタイル以上と定義されてきた。可能であればいつでも選んだ高暴露グループに属する人の数や比率を示すことが重要で、もしデータがなければ更に高レベルの暴露についても可能性を議論する。

高暴露亜群は同定でき、できれば判定し、リスクの大きさを定量化する。この記述子は、大きな集団とは明らかにことなる暴露や用量を受けている（又はそう思われる）亜集団が有用だ。これらの亜集団は年齢、性別、生活様式、環境要因やその他人口統計学的変数によって同定される。例えば、汚染された土壌で遊ぶ用事や大量の魚の消費者が主な集団は特定の化学物質の暴露が増大するかもしれない。

もし集団データが存在しなければ、しばしば上方パーセンタイルもしくは暴露の変動に基づき判断した値を用いたハイエンド暴露のシナリオを記述する事ができるだろう。これらの場合で、もし妥当な暴露推定値を達成しなければいけないならば、ハイエンド値の過大評価をしないように気をつける。

高感受性の亜群もまた同定し、できれば判定し、リスクの大きさを定量化することができる。この記述子は、特定の亜群に対する影響への感受性や感受性がより大きな集団と明らかに異なる場合（又はそう思われる場合）に有用である。それゆえこの測定の目的は懸念される物質へ敏感もしくは影響を受けやすいとされている集団の暴露の定量化である。敏感もしくは影響を受けやすい個人は、影響が現れるリスクが増加するレベルに晒された集団内にいる。妊娠もしくは授乳女性、卵母細胞数の減った女性、精子数が「ボーダーライン」の男性、もしくは新生児などが例である。これらの亜群のリスクを計算するために、時には異なる用量-反応相互作用を用いることが必要だろう。例えばある化学物質の暴露は、妊娠もしくは授乳中の女性、高齢者、様々な年齢の子供、ある病の罹患者の各々は集団全体よりもより敏感である。

一般的に、年齢、栄養、個人的習慣（喫煙、アルコール消費、薬の乱用など）、既往歴（糖尿病や性感染症など）、もしくは遺伝的多様性などの要因が個人の様々な薬剤の生殖毒性に対してより感受性を高めるが、高感度の亜群で毒性を引き起こすほとんどの薬剤のメカニズムについて十分な理解は得られていない。

しかし、基準容量と基準濃度(RfD と RfC)を発展させる現行の評価機関の方法を、敏感な集団を守るように設計することを検討することは重要だ。もしも敏感なヒトの集団のデータ

が得られたら（そしてそのデータが信頼できるならば）、RfD はこの集団で悪影響を及ぼさない用量レベルに基づく。もしそのようなデータが得られなければ（例えば、RfD を感受性が平均的、又は不明のヒトのデータを用いて発展させているならば）、平均的なヒトの反応とより敏感なヒトの反応の間の差の計算に 3 から 10 の追加係数が使われるだろう。

重要な暴露の状況に関する状況特異的なシナリオと、「もし〜だったら？」という形の疑問における亜集団の提示は、将来起こりうる出来事におけるリスク管理の見通しを立てるのにとりわけ有用だろう。あらゆる暴露レベルにおいて、これらの状況で問われる疑問は、値以上のレベルを暴露したと思われる個人の人数もしくは割合がどうなるのかだろう。

後述のような「もし〜だったら？」という疑問は、リスク管理の選択肢の候補を試験するのに用いる事が出来る。

C もし保護具を使用せずにこの薬を散布機で散布したら生殖毒性はどうなるか

C もしこの部分を将来的に住居にしたら生殖毒性はどうなるか

C もし基準を 100 ppb に設定したら生殖毒性はどうなるか

このような「もし〜だったら？」という疑問への答えには、評価内の前提要因の特異的な組み合わせに基づいたリスクの計算が含まれる。これらの「もし〜だったら？」という疑問の答えそれ自身は、実際の集団における値の組み合わせがどうなりそうか、将来的な潜在的生殖リスクのために何人を被験者とするかという情報をもたらすものではない。しかし、前提シナリオの可能性に関する情報は評価書に含めるのが望ましい。

取り組んでいる計画を集団のために変更する時（将来的な発展の予測か、違う規制の選択の考慮）は、上記で議論した全ての生殖毒性の記述子について計算し考慮することが通常適している。シナリオに合わせて中心傾向もしくはハイエンドの推定を発展させる場合は、これらの記述子は将来的活性に関する合理的な予想を反映すべきだ。例えば、部位特異的なリスク評価において、将来的な土地利用の現実的見込みがあるならば、将来的シナリオを評価し、その中で生殖リスクの記述子を発展させるべきである

生殖毒性記述子は、集団内のリスク変動と、集団の全体的悪影響の大きさについて対処しがちである。特に、ハイエンド及び中心傾向の推定の違いは集団の変動を反映しているが、リスク評価において化学的に不確実な先天性は反映されない。上記で論じたように生殖リスクの全ての推定において不確実性は存在するだろう。

定量的及び定性的な不確実性の評価は評価を使用する者にとって有用な情報をもたらす。定量的な不確実性の解析技術は急速に発展し、SAB と NRC の両方がこれらの技術を統合しリスク解析に入れることを評価機関に勧めている。しかし、評価者の集団変動性の分布に関する最良推定のみを用い、不確実性は使用していない可能性評価で変動性に取り組むことは注意すべきだ。リスク分布の推定における不確実性は別に評価が必要だ。がん以外のリスク評価における不確実性の分布の推定のアプローチが提案されている。

5.4 安全係数に関する記述のまとめ

項目	参照用量又は参照濃度の決定に用いる安全係数	結論に関する概要
生殖毒性のハザード判定		非線形の用量-反応解析であるという仮定のもと、LOAEL、NOAEL、ベンチマーク用量の設定にデータが不足している際は安全係数を以て調整する
定量的用量-反応解析	種間及び種内差に対して 3 もしくは 10 の係数。その他不確定要素を考慮する場合は追加係数を適応。 LOAEL しか判らない場合、最大 10 までの追加不確定係数の適応	
リスク特定解析 (Risk Characterization)	平均的なヒトの反応とより敏感なヒトの反応性の差の計算に 3 から 10 の追加係数	RfD、RfC は、最も敏感な集団を基準に設定する

6. 安全係数に関する横断的概要

本章では、上記でまとめた、EPA の発生毒性リスク評価、変異原性リスク評価、発がん性リスク評価、神経毒性リスク評価、生殖毒性リスク評価に関して、リスク評価における安全係数についての記述を横断的にまとめた。

EPA のリスク評価ガイドラインでは、全体としてリスク評価の手順を、危害要因特定、用量-反応評価、暴露評価、リスク特定解析としている。そのうち危害要因特定を定性的評価段階、それ以降を定量的リスク評価とし、安全係数及びその算定のための参照用量については、定量的リスク評価段階で考慮する。なお、生殖毒性リスク評価では、ハザードの特定の際に用量-反応関係をもつものという観点も含まれるため、危害要因特定と用量-反応評価の2段階を統合している。

参照用量を算定する際に用いる安全係数（不確実性係数）に関する考え方は、従来一般的に考慮されている種差としての 10、及び種内の個人差としての 10 の他に、リスク評価段階の中での不確実性を考慮に入れるべきであることが記されている。ただし、変異原性リスク評価では、定性的評価からの 8 段階のランク付けと、用量-反応評価や暴露評価などを考慮した定量的評価(疫学的手法と現在 EPA が開発中の手法) の 2 つの評価基準を定量的評価の重要性が述べられている。しかし、用量-反応評価での定量的試験方法としては *in vivo* 遺伝的哺乳類生殖細胞試験が掲載されているのみであり、パブリックコメントへの対応では定量的評価のためのデータベース拡充の必要性が言及されている。

各ガイドラインの安全係数に関する概要を以下の表にまとめた。

項目	発生毒性リスク評価	変異原性リスク評価	発がん性リスク評価	神経毒性リスク評価	生殖毒性リスク評価
リスク評価の手順	・ 危害要因特定/用量-反応評価 ・ 暴露評価 ・ リスク特定解析	・ 危害要因特定 ・ 用量-反応評価 ・ 暴露評価 ・ リスク特定解析	・ 危害要因特定 ・ 用量-反応評価 ・ 暴露評価 ・ リスク特定解析	・ 危害要因特定 ・ 用量-反応評価 ・ 暴露評価 ・ リスク特定解析	・ 危害要因特定 ・ 用量-反応評価 ・ 暴露評価 ・ リスク特定解析
リスク評価の特徴	・ 危害要因特定と用量-反応評価を統合* ・ ベンチマーク用量の利用* ・ 母動物毒性と発生毒性の総合評価 ・ 試験には最も適当な動物種を用い、そのデータが欠如している場合は、最も感受性の高い動物種を評価最適種とする	・ 定量的リスク評価が可能な場合、世代あたりの遺伝的疾患の増加の推定又はヒトの自然誘発突然変異の推定背景値の微増、という観点から表現 ・ 用量－反応評価は <i>in vivo</i> 遺伝的哺乳類生殖細胞試験データのみにより実施	・ 科学の基本理念を支持しつつヒトの健康を守るという EPA のミッションに一致するデフォルト・オプションの観点を取り入れる ・ 各腫瘍タイプの発がん性機序の観点を取り入れる ・ 証拠の重み付けナラティブを重視する ・ 幼少期を部分母集団ではなく一連のライフステージとして捉える	—	・ 生殖への影響の評価において、変異原性や発がん性、その他一般的な全身毒性兆候の存在と、できればその影響を考慮することは大切である。生殖過程はこのような全範囲と重ね合わせ、生殖リスク評価において全て検討すべきである。 ・ 試験には最も適当な動物種を用い、そのデータが欠如している場合は、最も感受性の高い動物種を評価最適種とする

項目	発生毒性リスク評価	変異原性リスク評価	発がん性リスク評価	神経毒性リスク評価	生殖毒性リスク評価
参照用量の考え方	・実験動物からヒトへの外挿とヒト集団における変動性を考慮する ・短期間暴露に基づく経口又は経皮参照用量 (RfD_{DT})、又は発生毒性に関する吸入参照濃度 (RfC_{DT})を設定し、ヒトの暴露推定値と比較 ・不確実係数には科学的判断が必要	・リスク評価の各段階で、主な仮説についての長所や短所を提示し、不確実性の性質及びその大きさを解析する必要がある。 ・リスク特定解析において、不確実性及び結論に至る際に用いた倫理性（ヒトと試験動物の間の暴露経路、代謝経路の類似と相違等）について、長所及び短所を明瞭に説明すべき。	・モデル不確実性、パラメータ不確実性、ヒト多様性を区別しながら議論すべき	・生涯、有害影響を受けないヒト母集団に対する日常的暴露の推定値 ・定量的用量反応解析を行う上で、使用した仮説や複数の不確実係数に関して記述すべき ・不確実性係数の大きさは様々な要因によって変動するため、科学的判断を必要とする	・ヒトが生涯通じて暴露しても生殖に有害性が認められない一日の暴露量の推定 ・生殖毒性の用量反応は、毒性発現までの恒常性、適応機構等や損傷修復能力のため非線形 ・発生毒性試験の大半は期間が短いため、RfD_{DT}/RfC_{DT}を測定 ・発生毒性以外の生殖の評価指標には特別な表記はない ・生殖毒性データ（発生毒性を含む）は RfD/RfC 算出において特定の化学薬品の他のデータに一致すると考えられる。 ・不確実係数の全体の値は評価機関ごとに大き

項目	発生毒性リスク評価	変異原性リスク評価	発がん性リスク評価	神経毒性リスク評価	生殖毒性リスク評価
					く変動しうるので科学的判断が必要
参照用量決定の手順	・ NOAEL、LOAEL、又はベンチマークドーズに不確実係数を適用して算出（ベンチマークドーズの利用は検討中）	・ 記載なし		・ NOAEL やベンチマークドーズを不確実係数で除することによって算出（ベンチマークドーズは検討中）	・ 非線形反应用量の場合、生殖毒性の RfD/RfC は、NOAEL、LOAEL 及びベンチマークドーズに適切な不確実係数を用いる事により求める（ベンチマークドーズは検討中）
不確実性の要因（係数）	・ 動物種間の差（10） ・ 動物種内の個体差（10） ・ LOAEL のみ利用できる場合、評価指標の感度、試験用量の妥当性、LOAEL の信頼性（10 まで） ・ データベースの特性、薬物動態データ/その信頼性、その他考慮すべき事項(不確実係数に修飾因子(MFs)を追加)	・ データ、設定した仮説、実験手法	・ モデル不確実性：代理動物モデル、代謝及び生理学の種間差、高用量での影響を低用量での影響可能性の指標として使用、リスク推定での線形/非線形外挿使用、ヒト集団全体や異なる感受性集団の推定での少ないサンプルや部分集団の設定、ヒト暴露シナリオでの実験	・ 動物からヒトへの外挿には、NOAEL、LOAEL、BMD への不確実性係数を適用する ・ 通常、10 の倍数であるが、データ等の情報の信頼度により 10 以下の数字を使う場合もある ・ 10 は小児や高齢者を含む多様な集団の感受性の差を調整するために使われる。	・ 動物種間及び種内差（一般的に 3 又は 10） ・ データベースに存在するその他不確定要素を考慮する場合は追加係数を適用 ・ LOAEL のみ設定される場合、評価指標の感度、試験用量の妥当性、LOAEL の信頼度（最大 10 まで） ・ データベースの評価

項目	発生毒性リスク評価	変異原性リスク評価	発がん性リスク評価	神経毒性リスク評価	生殖毒性リスク評価
	・ ヒトへの外挿時の薬物動態、メカニズム、複数の暴露経路の情報 ・ 用量-反応曲線の勾配、背景影響の発生率、投与経路等		的な暴露計画の使用 ・ パラメータ不確実性：ランダム測定誤差、系統測定誤差、代理データ利用、暴露状態の誤分類、ランダム抽出誤差、典型的でないデータの使用 ・ ヒト多様性：生理的感受性又は暴露の個人差	・ その他、別の不確実性係数の使用が考慮される場合もある	（一世代生殖影響試験データの場合等）、薬物動態データやその他データの信頼度 ・ 用量反応曲線の傾き、生殖影響のタイプ、影響発生の背景、投与経路
その他	・ 不確実係数は暴露期間の説明には適用しない	・ 変異原性活性評価の要因（参考）：(1)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)試験系の検出感度とその予測値(3)使用した試験系数、(4)種々の試験系/生物種の試験結果の一貫性(5)用量－反応関係(6)試験プロトコール	—	—	・ 生殖毒性のデータはその他毒性データの文脈中でも論じられるべきであり、全身毒性のNOAEL、LOAEL、ベンチマーク用量が生殖毒性のものよりも低い場合は、リスク評価に記載し、その値を成獣に暴露した他の試験からのデータと比較すべき

