

MEOGRT 試験の毒性値について（まとめ）

（NPE の有害性評価に関する審議会委員による意見交換会委員及び第二回交換会ご参加の専門家のコメントのまとめ）

令和2年6月10日版
NPE の意見交換会 事務局

MEOGRT 試験の毒性値について、NPE の有害性評価に関する審議会委員及び第二回交換会ご参加の専門家の御意見の集約とコメントをとりまとめた。なお、とりまとめの際にはリスク評価についてのコメントもいただいたため、末尾に参考としてまとめた。

MEOGRT 試験の毒性値について

MEOGRT 試験の毒性値については、第二回交換会では結論を得るまでには至らなかった。これについて後日、意見交換会の進行・報告役として議論をまとめてくださった広瀬委員から、意見交換会として有害性評価値の案をメールベースでまとめ、審議会に提案することを御提案いただいた。その後、4回に亘りやりとりをさせていただいたが、最終的に1つの案としてまとめることができず、以下の3つの考え方に集約された。

【毒性値に関する考え方】

- ① 「LOEC は 9.81 μ g/L 以下、NOEC は決定できない」
- ② 「9.81 μ g/L は生物学的に有意であることは問題ないので、LOEC として認定する。」
- ③ 「本試験条件下においては生物学的に 9.81 μ g/L で影響が見られると推定されるものの、温度の推移等が不明であったことからその影響の程度には不確実性があり、本試験から LOEC および NOEC は決定できない」

なお、これらの考え方に至るまで、4回ほど事務局より案をお送りし、ご意見をいただいた後に、以下のとおり修正、変更している。

- 【1】最初の提案：①「LOEC は 9.81 μ g/L 以下、NOEC は決定できない」、②「LOEC は 10 μ g/L 以下と推定し、NOEC は決定できない」
- 【2】1回目の修正案：②が取り下げられ、新たな②を追加、②「9.81 μ g/L は生物学的に有意であることは問題ないので、LOEC として認定する。」
- 【3】2回目の修正案：③を追加、③「本試験条件下では生物学的に 9.81 μ g/L で影響が見られるが、TG からの逸脱の影響に不確実性がある」

- 【4】3回目の修正案：③を修正、③「本試験条件下においては生物学的に9.81 μ g/Lで影響が見られると推定されるものの、温度の推移等が不明であったことからその影響の程度には不確実性があり、本試験からLOECおよびNOECは決定できない」

これらの考え方に対して、これまでに委員からいただいているご意見は次の通りである。なお、どの修正段階におけるご意見が明確にするため、それぞれのご意見の後ろに【】として、上記の修正段階を記した。

【委員からのご意見（各案に賛同またはそれに近い案ごとの整理）】

①案

- この質問に対しては、①と②の違いがよくわからない。「LOECは9.81 μ g/L以下、」を「生物学的に有意であることは問題ないので、LOECとして認定する」と言い換えると、何が違うのか？「NOECは決定できない」に言及しないことは、「NOECは？」と聞かれたとき、どう答えるのか？【2】
- ①を支持する。②案「9.81 μ g/Lは生物学的に有意であることは問題ないので、LOECとして認定する」だが、9.81=LOEC（②案）と9.81 \geq LOEC（①案）との比較になると思う。本試験ではより低い値でも有意差がついているが、水温変動等の影響を受けた可能性を最大限考慮して、明らかに毒性を示す用量として9.81なら合意できる、という議論と認識している。この内容に一番近いのは①案と思う。【2】

「①～③の意見があった」という形でとりまとめる、という提案には同意【3】

①または②案

- ①と②で何が異なるのか。LOECに以下がついても現実的には9.81 μ g/LをLOECとみなすことが行われるのではないか。あるいは、**以下とした場合、それを超過する地点数は++地点以上という結論になるのか。【2】

ご提案の3つを審議会にそのまま提案した場合、①と②の違いを明確にしておかないと混乱を招くと思う。①と②の違いは、9.81 μ g/Lという値をLOECにするかどうかという点であり、①案ではLOECが9.81 μ g/L以下としており、1つの値に固定していないが、現実的には9.81 μ g/LがLOEC相当になると思う。

【3】

②案

- 「9.81 は生物学的に有意であることは問題ないので、LOEC として認定する。」とすべきと考える【1】。②を採用する事で結構である。【2】客観的に見た際に、OP などの MEOGRT のデータがそろってきて、アミのデータなどを総合的に考えると、②となり、自動的に NOEC はその 1 つ下となる。
【2】

①及び②のどちらも反対ではない

- MEOGRT 試験について評価書には掲載するものの、この試験から NOEC は決定できない以上、PNEC 相当の算出には用いることができないため、「LOEC は 10 μ g/L 以下（数値を丸める）と推定し、NOEC は決定できない」と考えている。LOEC は 9.81 μ g/L 以下とする①案と、LOEC は 9.81 μ g/L とする②案では、だいぶ強さが違うものの、現段階では、どちらも不適當とは言えず、「どちらも反対ではない」としたい。【2】

②案

- 以下の理由に基づき、有害性評価値ではなく、補完的知見としての利用に限定。
【4】
 - 本試験から有害性評価値案を導出する際の考え方、論理を前提として付記する必要がある。その理由は、今後の国内外からの検証に堪える知見を提示することがむしろ重要である、と考えたため。以下に、その考え方を記載。
 - (a)MEOGRT 試験の検証結果判明した主要な事実：試験水槽水温と室温で管理されていること、希釈水の水温が明らかとなったが、室温データが限定された期間しかなかったため、試験期間を通じた水温管理状況は確認できなかった。TG240 からの逸脱があり、逸脱温度とその継続時間の定量的把握はできなかった。
 - (b)推論の架け橋：①証拠の重みを重視し、用量反応関係におけるコントロールとの比較、暴露濃度毎の用量反応曲線を検討し、NOEC のみならず、LOEC を指標に類推する。②ガイドラインからの逸脱という事実の重みを重視すること。今回提示されたデータには、証拠の重みを重視するほどのデータが提示されておらず、試験の質の全容が把握できない。そのため、

有害性評価値を類推するうえで、証拠の重みに対する見解が専門家により異なることから、評価値は求めず定性的知見、他試験結果の補完的活用と位置づけることが妥当。

- (c)提案に至った理由：上記の(b)、①,②を踏まえ、審議会における当該物質のリスク評価書の審議において、試験の証拠の重みとともに参考値として提示することに一定の意義がある、と判断したことによる。あくまで、試験の証拠の重みを踏まえ類推された参考値であって、定量的評価目的の PNEC 値の算出に用いられることを想定したものではない。

○ ①及び②は以下の理由により賛同できない。

- 水温の異常が毒性評価に対して統計的有意な影響を与えなかったという推定が成立したとしても、それはあくまでも偶然なことであるので、「9.81」という比較的精緻な数値を断言できるほどの生物実験条件が確認された研究成果とは認め難いため。【2】
- TG からの逸脱があったのは承認されておりますので、当然、9.81 という精緻な数値は算出できても、当然不正確なものとなるため。【3】

○下記の理由でご提案の3案（注：①、②、修正前の③）全てに反対。【3】

- OECD ガイドライン 240 の記載の如く、本試験は繁殖性および内分泌かく乱作用を検出することを目的としており、これらの作用を検出するための多くのエンドポイントが設定されている。NP の MEOGRT 試験報告書では、F1 産卵数、F1 受精卵数と亜成体（全長、湿重量）で毒性値が一番低値であるが、何故に、F1 産卵数の毒性値を MEOGRT 試験の LOEC にするのか不明。第二回意見交換会でもこの点が十分に議論されず合意されていない。
- 第二回意見交換会では F1 産卵数のグラフから明確な毒性が認められるとの議論があった記憶しているが、1.27、2.95 $\mu\text{g/L}$ では認められず 9.81 $\mu\text{g/L}$ から明らかに毒性が認められる明確な根拠が不明で、言わば、目視、感覚で決めたことになり、科学的妥当性がない。
- 試験環境により毒性値が変動するので、水温不明等の試験環境の制御が杜撰な試験での定量的評価（LOEC、NOEC）は不適切である。
- 前に提出した資料で基準物質（エストラジオール、エチニルエストラジオール）およびアルキルフェノール類（ノニルフェノール、オクチルフェノール、ペンチルフェノール）の FLCT もしくは MEOGRT/MMT 試験

での産卵数と ERαIC 値との相関性を検討したが、その結果から推定すると 9.81µg/L は F1 産卵数の LOEC には低すぎると推測する若干。恐らく受精率と同じ 30µg/L 程度が F1 産卵数の LOEC が妥当と考える。

【9.81µg/L が一つの指標となったと言えるかに関するご意見】

- いろいろな意見があるところで、①～③に意見を並べることで致し方ないのではないか。反対意見の委員も③（注：修正前の③）の表現で合意できるのであれば、9.81µg/L という数字の重みづけは①～③で異なるものの、9.81µg/L が一つの指標となったということぐらいの意義付けはできるのではないか。【3】
- （【4】の段階で上記の御意見に対し）この意見は少しおかしいと考える。③（注：修正前の③）では本試験条件下ではどの前提条件が付いている。即ち、この杜撰な環境管理の条件下では 9.81µg/L 濃度では影響が認められる可能性があることだけと言えるだけで、一般的に 9.81µg/L が一つの指標になるとは言えないと考える。【4】

【その他の御意見】

- 多くの化学物質について、たくさんのデータギャップがある中で、リスク評価の加速化と合理化の観点からも、GLP や TG への詳細な適合性だけに捉われることなく、科学的視点から利用可能なデータの有効活用（WoE、リードアクロスなど含めて）を迅速に進めることが全国民の利益につながるのではないか。

【参考】リスク評価を行う上での MEOGRT 試験の評価値の取り扱いについて

リスク評価での取り扱いにつきましては、いくつか御意見をいただいております、それを踏まえて、リスク評価書案を作成し、あらためてご相談させていただくことを予定しております。以下は、ご参考として、1回目（3月3日）の質問に対していただきました御意見を整理したものです。

【意見交換会及び委員コメント等を踏まえた当該知見の有害性評価値の取り扱い（案）】

- ① PNEC 相当の算出には用いず（本試験結果を用いた懸念地点の算出は行わずに）、他のキースタディの妥当性等の重み付けに用いる（参照データとして用いる）。
- ② 少なくとも毒性影響の現れる数値（推定も含めて）が得られているため、それ以下の数値を用いて PNEC 相当を算出し、定性的な根拠として、その結果を評価書に掲載する（（例えば）、LOEC を $10\mu\text{g/L}$ 以下とした場合、PNEC は $\text{XX}\mu\text{g/L}$ 以下、懸念地点は XX 地点以上等）
- ③ 少なくとも毒性影響の現れる数値（推定も含めて）が得られているため、それ以下の数値を用いて PNEC 相当を算出し、定量的な根拠としてリスク評価を行う（通常新規審査では LOEC のみ求められて、NOEC が求められない場合は公比等の然るべき係数で割り込むなどしている。）

これらの考え方に対して、これまでに委員からいただいているご意見は次の通りである。

【委員からのご意見（各案に賛同またはそれに近い案ごとの整理）】

①案

- MEOGRT 試験について評価書には掲載するものの、この試験から NOEC は決定できない以上、PNEC 相当の算出には用いることができないため。
- 試験は有害評価書に記載する価値はあると思うが、（結果に影響しなかったように見えるが・・・）ガイドラインからの逸脱があった以上、定量的には使えないと判断した。
- ガイドラインからの逸脱という事実の重みを重視する。提示されたデータには、証拠の重みを重視するほどのデータが提示されておらず、試験の質の全容が把

握できない。有害性評価値を類推するうえで、証拠の重みに対する見解が専門家により広く分布するため、定性的な知見として活用することが、もともとの試験の情報量にバイアスを掛けることなく活用できるとし、評価値は求めず定性的知見、他試験結果の補完的活用と位置づける。

③案

- 「少なくとも毒性影響の現れる数値（推定も含めて）が得られているため、それ以下の数値を用いて PNEC 相当を算出し、定量的な根拠としてリスク評価を行う」に同意する。算出方法は LOEC 9.81 $\mu\text{g/L}$ （以下の用量はここでは無視する）の場合の通常通りでよいと思う。（アミあるいは他のデータが優先される場合はそちらを採用する）

- 少なくとも毒性影響の現れる数値（推定も含めて）が得られているため、それ以下の数値を用いて PNEC 相当を算出し、定量的な根拠としてリスク評価を行う。定性と定量の定義が明確でないので私的解釈で回答する。定性は影響を確認できるが得られたデータの信頼性は低いので、直接何らかの判定に用いることができないと考えられる場合。定量はその数値を用いて直接何らかの判定に用いることができると考えられる場合。本試験は濃度測定等が実施され、Dose-response も見られている。かつ、当該濃度においては十分な阻害を示していることから LOEC を決定できないものの「9.81 $\mu\text{g/L}$ 以下」の知見は信頼できると考えられる。