

HPV 化学物質点検マニュアル

第 4 章: データの初期評価

4.3 健康への影響の初期評価の手引き 1

4.3.1 緒言

本文書は、完全な SIDS の存在する化学物質の健康への影響の初期評価のための手引きである。本文書は初め、国際化学物質安全性プログラム (IPCS) モノグラフの関連セクションを基に起草された。当該モノグラフを参照し、化学物質の評価を完全なものにどのように近づけるかについて情報を得るとよい。化学品の分類および表示に関する OECD 世界調和システム (Harmonised Integrated Hazard Classification System for Chemical Substances and Mixtures) (OECD, 2001) および欧州委員会技術指針書 (2002) も人の健康への影響に関する詳細な手引きである。

2. 方向性を定め直した HPV 化学物質プログラムにおいては、物質の初期有害性評価の焦点は有害性の特定および量 (濃度) -反応 (影響) 評価である必要がある:

- 有害性特定の目的は、懸念される影響を特定することである。
- 量 (濃度) -反応 (影響) の評価とは、量すなわち物質への暴露レベルと影響の発生率および重度との関係を推定することである。このステップにおいて、認められた影響に関して無影響量 (Non-Observed-Adverse-Effect Level ; NOAEL)、あるいはそれが不可能な場合には最小副作用用量 (Lowest-Observed-Adverse-Effect Level ; LOAEL) を、可能かつ適切な限りにおいて求める必要がある。しかるべき場合には量反応曲線の形状も検討する必要がある。

3. SIAM における採択の後、加盟国は有害性分類あるいはリスク評価のためにこの有害性評価を利用することが可能である。そのため、量 (濃度) -反応 (影響) 評価については、NOAEL および LOAEL の導出、ならびに物質への暴露時に認められる有害作用とその重大性の記述が焦点となる。分類のために必要となる詳細な記述レベルに関する詳細情報については OECD (2001) を参照。

4. 本セクションは入手可能な全ての関連情報の評価を取り扱っていることに留意すること。OECD HPV 化学物質プログラム内の要件については、本マニュアルの第 2 章を参照すること。人の健康への影響の初期評価については、第 2 章に記載の SIDS 要件が充足されていることが前提である。ただし、4.3.6 節で遺伝毒性に関する要件について説明する。

5. SIDS は OECD 既存化学物質プログラムにおける高生産量(HPV)化学物質の初期評価を行うための最低必要条件であるが、現在検討中の多くの化学物質については、SIDS の範囲を超えるデータが既に入手可能であろう。結論と勧告の作成時には当然そうしたデータを評価し考慮する必要がある。しかし、健康への影響の初期評価の際、関連性のある SIDS 項目は以下のとおりである:

- 急性毒性
- 反復投与毒性

¹本文書は、2003 年 10 月までに OECD 既存化学物質プログラム (OECD Existing Chemicals Programme) でなされた合意に基づき、OECD 事務局 (Secretariat) が作成したものである。

- 遺伝毒性
- 生殖／発生毒性

6. また、本文書は、試験結果が入手可能であれば次の非 SIDS エンドポイントに関する手引きも提供する：

- 皮膚および眼刺激性
- 感作性

7. 従来の反復投与毒性および生殖／発生毒性評価では、不確実性係数（UF）が用いられ、動物試験から導出された無影響量（NOAEL）、あるいはこれが入手可能でない場合は最小副作用用量（LOAEL）から推定低懸念量（Estimated Level of Low Concern (EDLC)）が計算される。方向性を定め直した OECD HPV 化学物質プログラムにおいては、EDLC の導出は不要であり、したがって UF の利用も不要である。

4.3.2 急性毒性

8. 化学物質の毒性評価においては、急性毒性の判定が第一ステップとなることが多い。一般に、急性毒性の調査目的は次の情報を得ることである（EC, 2002）：

- 動物試験において、致死量レベルおよび／または明白な毒性を生じる用量レベルの推定：および／または
- 経口、経皮、または吸入経路によって物質への単回暴露があった後にどんな毒性作用が誘発されるか、その発生時期、期間、および重度（これらは全て用量と関連している）；
- 入手可能な場合には量反応曲線の傾き；および
- 入手可能な場合には反応に明確な性差があるか
- 急性毒性に関して当該物質の分類とラベル付けに必要な情報を得ること

9. SIDS 化学物質の初期評価では、急性毒性データから追加試験の勧告措置に至ることは通常はないが、例外的な知見（高度の致死性、低用量で神経毒性が認められるなど）によって勧告措置が正当とされる場合がある。

4.3.3 刺激性

10. OECD HPV 化学物質プログラムの下では皮膚刺激性または眼刺激性の試験は義務付けられていない。しかし、入手可能な試験結果があれば記載し評価することが望ましい。その全体目標は次の情報を得ることである：

- 当該物質が腐食性であるかどうか、またはその可能性があるかどうか；
- 動物試験または *in vitro* 試験において、皮膚、眼、または呼吸器への有意な刺激性の証拠があるかどうか；
- 当該物質を用いた場合、当該物質への暴露後に人の皮膚、眼の粘膜、または呼吸器への刺激の徴候があるかどうか；
- 反応の発生時期および程度と重度、ならびに可逆性に関する情報。

11. *in vivo* 動物試験の結果が入手可能な場合には、十分な有害性特定を行うため、当該物質を所定の単回量で投与した後の局所反応（皮膚の紅斑および／または浮腫；眼の角膜混濁、虹彩への影響、結膜充血および／または腫脹）の情報を報告する必要がある。被験物質投与後、暴露動物毎に所定の間隔で局所反応を評価し等級付けを行う。可逆性が完全に成立する期間について（または可逆性の欠如について）、または他の局所作用（例えば、疼痛、眼分泌物、壊死、不可逆な眼の変色）あるいは他のいかなる毒性作用についても情報を報告する必要がある。解釈に関するしるべき詳細については OECD テストガイドライン 404 および 405 を参照。

4.3.4 感作性

12. OECD HPV 化学物質プログラムの下では感作性の試験は義務付けられていない。しかし、入手可能な試験結果があれば記載し評価することが望ましい。

13. 人に関するデータを評価する際、次のことに注意する必要がある：

- 暴露集団サイズに関して詳細に記載されているケースの数；
- 記載されたいかなるケースについても関連性があるかどうか、ならびに臨床症状・臨床試験結果・暴露間の関連；
- 暴露タイプ（適切な物質の識別情報、暴露の頻度・期間・規模、当該物質の物理的状态および他の構造類似物質への暴露）。暴露が健康な皮膚に対するものでなかった被験者または現症として喘息がある被験者から得られたデータは慎重に解釈する必要がある；
- 疫学的データの質

14. 皮膚感作性の予測のために試験から得られた結果を評価する際、特に考慮すべき点として次のことがある：

- 溶媒の選択；
- モルモット試験の誘発段階で皮膚刺激が認められるかどうか；
- モルモット試験の惹起段階で最大無刺激濃度が用いられているかどうか；
- 全身毒性の徴候があるかどうか；
- 局所リンパ節試験（Local Lymph Node Assay (LLNA)、OECD TG 429）が実施された場合、量反応解析および統計解析が行われたこと；
- 既知の感作物質に暴露した対照群において認められた影響

15. 刺激性と感作性を区別するため、モルモット試験の惹起段階における皮膚反応の評価は慎重に行う必要がある。さらに詳細な手引きについては EC（2002）を参照。

4.3.5 反復投与毒性

16. 反復投与毒性評価の主目的は、有害作用とそれらの重度の特定と記述（精査されている化学物質に関連する量反応特性を含む）である。また、通常 28 日以上投与期間を用いる反復投与試験の場合、無影響量（NOAEL）、あるいは最小副作用用量（LOAEL）の値を求めることがもう 1 つの目的である。NOAEL は、標的の形態学、機能的な能力、成長、発生等に有害な変化がない一日最高量または最高物質濃度と考えられる。一方、LOAEL は、こうした有害な変化が実際に一切認められない物質の一日最低量または濃度と考えられている。一般に物質の有害性評価において信頼性が高いのは、LOAEL より NOAEL であり；亜急性試験から得られた NOAEL より亜慢性試験から得られた NOAEL であり；明確な量反応関係を示す試験においてであり；毒性の発現が明確な試験においてである。NOAEL は原則として各反復投与試験で求める必要があり、また人における有害作用の可能性が殆どないと考えられる暴露レベルまたは用量であると考えられる基準の導出に用いることが可能である。しかし、信頼できる量反応関係は得られるが NOAEL の推定が不可能な場合には、LOAEL が用いられているという事実が明確に記載され量反応曲線の傾きに考慮が払われていれば LOAEL を用いてもよい。

17. この「古典的」NOAEL 法に代わるアプローチとして、実用可能ならばいわゆる「ベンチマークドーズ」法を採用してもよい。しかし、このベンチマークドーズ方式は、影響の発生率において毒性学的に有意であると判定され、また影響を示す2用量以上の用量レベルに基づいて計算される最低限の増加に対応する用量の最低信頼度限界を用いるので、十分な量的または連続的情報を入手できる反復投与試験の数が限られることが予期される。「ベンチマークドーズ」に関する詳細な手引きについては、US EPA (1995) および Slob & Pieters (1998) を参照。

18. 量-反応評価において極めて重要なのは「有害作用」の定義である。反復投与毒性試験においては、選択されたパラメータの値と同時に試験した未処置の対照動物から得られた平均値を比較する。対照値を基準とした有意な変化として純然たる統計学的な表現で有害作用を定義することは不可能である。生物学的有意性に関する判定が必要である。何を有害作用とみなすことができるかは専門家の判断に依る。例えば肝機能測定における臨床上の生化学的変化など臓器系をモニターするパラメータに有害作用が認められるケースでは、剖検所見やそれより程度は低い臓器重量の差異など当該臓器系の他の所見も有害作用を示唆している場合には、その有意性により重きを置くことが可能である。また、有害作用の用量反応、すなわち用量に伴う臓器系の変化の進行は、当該作用の有意性の重みを増す要因である。SIDS 項目を充足するために（例えば TG 421、422 に準拠して）承認される試験の一部はスクリーニング試験であることを念頭に置いておく必要がある。従って、有害作用を示唆するデータが高用量1段階でしか得られない可能性がある。そうした状況において、用量反応がない状態または統計学的有意性さえもない状態で有害作用がありそうかどうかを決定するには専門家による慎重な判断が必要である。データが十分に堅固な試験デザインでは、他に考慮すべき点として、毒性の可逆性、当該影響の重度、当該影響の発生までの潜時、および量反応曲線の形状がある。複数のパラメータの変化間に認められる相関、例えば臨床的または生化学的な影響と（組織）病理学的な影響の間の相関は影響の有害性の評価時に有用である。

19. 局所的な影響を物質に関連する有害作用とみなすべきか、あるいは処置手順により生じた（例えば、経口強制給餌試験におけるボラス投与後の上部消化器官、縦隔、および肺における有害作用）ものか判定する際には、専門家の判断に基づいて行う必要がある。反復投与後に局所的な影響が明確に特定される場合には、全身的な影響の N(L)OAEI と共に、局所的な影響に関する NOAEL または LOAEL を求める必要がある。

20. 反復投与毒性試験の解析および評価に関する詳細な手引きについては、OECD (2000) を参照。

4.3.6 遺伝毒性

21. 化学物質が体細胞（潜在的発がん性または他の結果）および胚細胞（子に遺伝する損傷を生じる可能性がある）の遺伝物質に対する遺伝性損傷を引き起こす可能性を評価できるように遺伝毒性の試験を実施する。

22. 化学物質が遺伝的損傷を引き起こす固有の可能性を調べるために主に用いられる *in vitro* 試験と、それらの固有の特性が動物全体で発現されるかどうかを調べる *in vivo* 試験の区別は不可欠である。

23. 初期評価の目的では、遺伝毒性に関する2つ以上の試験結果が一般に SIDS において提供される。それらには、*in vitro* 点変異試験および構造的染色体損傷試験 (*in vitro* または *in vivo*) の結果が包含されることが期待される。しかしながら、*in vitro* および/または *in vivo* で実施された試験から大量の遺伝毒性データが入手可能となる可能性はあるが、それらの試験の多くは標準的な OECD テストガイドラインとは異なる方法を用いて実施されているかもしれない。プロトコルデザイン（投与経路を含む）および試験系の意義に関するその時点での専門家の意見を考慮しながら、遺伝毒性の総合評価に対する各データセットの妥当性および有用性を個別に評価する必要がある。

24. 遺伝毒性試験データの評価は、入手可能な情報全部を考慮して慎重に行う必要がある。「陰性」の試験結果を評価する際に特に考慮すべき点として次のことがある：

- 当該被験物質の用量または濃度（十分に高用量・高濃度であったか？）
- 当該被験物質の揮発性（*in vitro* で行われた試験において濃度が保たれていたか？）
- 肝外臓器における試験を含め、*in vitro* 試験について試験系で代謝が活性でない可能性
- 標的臓器に対する当該物質のバイオアベイラビリティ
- 当該物質の反応性（例えば、加水分解速度、電子親和性、警告部分構造の有無、および当該化学構造の潜在的変異原性活性に関連する入手可能な他の徴候）
- 陽性対照および陰性対照の反応（*in vitro* 試験および *in vivo* 試験の両方にとって重要）

25. 異なる試験系間で相反する結果は、それらの個々の有意性に関して評価を行う必要がある。検討すべき点の例は次のとおりである。

- 非哺乳動物系および哺乳動物細胞試験において相反する結果が得られた場合には、考え得る代謝の差異または遺伝物質構成の差異を斟酌して扱う必要がある。矛盾を解消するために追加情報が必要な場合がある。
- *in vitro* SCE 試験における陽性結果は、この試験では擬陽性の結果の発生率が比較的高いので慎重に検討する必要がある。そのため、この試験の陽性結果は、*in vitro* 染色体異常試験で陰性結果が入手可能であった場合には、*in vitro* における有意な染色体異常誘発能の証拠とはみなされないであろう。
- 同様に、DNA結合試験はDNA損傷の指標とみなせるにすぎないので、この試験から得られた結果の解釈は慎重に受け取る必要がある。その結果、*in vitro* 試験からの陽性所見がない状態で *in vivo* DNA付加物だけが認められても、有意な *in vivo* 遺伝毒性の十分な証拠であるとは一般にみなされない。
- *in vitro* および *in vivo* で相反する知見が得られる場合には、一般に、*in vivo* 試験の結果のほうが高い信頼性を示す。しかし、*in vivo* における「陰性」結果の評価については、標的組織が暴露したという十分な証拠があるかどうかを検討する必要がある。

26. 高毒性／高細胞毒性でのみ「陽性」の所見がある場合、量反応関係の有無について検討が必要である。遺伝毒性化学物質に対する既定の前提は、それに反する機序の証拠がない限り、遺伝毒性物質は線形の量反応関係を有するということである。しかし、直接・間接のいずれにしても遺伝毒性の機序は非線形的または閾值的である可能性があり、またこの既定の前提が不適當である可能性も時にはある。陽性結果を解釈する際には、量反応関係とありそうな作用機序の検討が有害性評価の重要要素である。非線形的または閾值的な量反応関係を生じることが証明される可能性のある遺伝毒性の機序の例として、pH、イオン強度、およびオスモル濃度が極端な状態、DNA合成の阻害、DNA修復の変化、防御機序の過負荷（抗酸化物質または金属ホメオスタシス）、異数性に至る微小管重合(microtubule assembly)との相互作用、トポイソメラーゼ阻害、高細胞毒性、代謝過負荷、および生理学的な摂動（赤血球産生の誘発など）がある。

OECD HPV 化学物質プログラムにおける追加作業

注記：追加作業が必要かどうかを検討する一方、類似物質および／または構造活性相関に関する情報を含め、入手可能な関連情報全てが評価・考慮されていることが前提である。下記の手引きは、OECD HPV 化学物質プログラムに固有のものであること、また各国／地域の精査プログラムにおいては追加作業が適切である可能性があることも念頭に置いておく必要がある。

27. 一般に、SIDS 項目のみが入手可能な物質および点変異試験および染色体異常試験が共に陰性である物質は、遺伝毒性でないと考えることができる。

28. *in vivo* 試験の陽性結果が入手可能である物質はたいてい懸念物質であると考えられる。物質を遺伝毒性とみなすには通常は *in vivo* 試験で十分であると考えられるので、SIDS 提出後作業についての提案は、証明できる真の必要性がある場合にのみ検討すべきである。

29. *in vitro* 試験結果しか入手できず、また *in vitro* 試験 2 件のうち 1 件が陽性である場合には、通常 SIDS の範囲内で追加作業が必要となる：

- *in vitro* における哺乳動物細胞試験が陰性の場合、この段階で追加作業が必要であるかどうかをケースバイケースで決定する必要がある。追加試験は *in vitro* または *in vivo* のいずれでもよい。細菌試験で認められた陽性反応が被験物質の細菌による特定の代謝によるものであったのではないかという疑いがある場合、*in vitro* 試験によりさらに調べてもよい。あるいは、*in vivo* 試験が必要である可能性もある。
- *in vitro* 哺乳動物細胞変異原性試験において陽性結果が得られた後には、その可能性が *in vivo* で発現され得るかどうかを確認するために、微小核試験や骨髄染色体異常試験など、適切に実施される *in vivo* 試験が通常必要である。*In vitro* における陽性の結果が *in vivo* の状況とは関連性がないことが十分に推論できる例外的なケースでは、*in vivo* 試験は不要である。

In vitro 変異原性物質であり、かつ *in vivo* 変異原性物質であるかのような取り扱い・使用がなされる（技術的に実現可能な最低レベルまで暴露が低減されていることを証明できる）化学物質については、SIDS 提出後評価のためにいかなる追加 *in vivo* 試験を検討してもよい。

30. いかなる *in vivo* 試験もその実施前に、構造活性相関に関する入手可能な情報の検討と共に、*in vitro* 試験結果および当該被験物質のトキシコキネティクス特性およびトキシコダイナミクス特性に関する入手可能な情報全ての精査が必要である。当該試験プロトコル案（最も適切な投与経路を用いる）および当該被験物質の全特性から、特定の標的組織が十分に当該被験物質および／またはその代謝産物に暴露されることが合理的に予想される場合にのみ、個々の *in vivo* 試験を実施すべきである。必要であれば、*in vivo* 試験に進む前にトキシコキネティクスの調査を実施してもよい。*In vivo* 試験が陰性であっても、追加作業の必要性は依然として検討可能である（*in vitro* 点変異アッセイで陽性結果が認められている場合に *in vivo* アッセイが陰性であったことを補うための第二の組織における試験など）。これに関しては、全ての入手可能データの質と関連性、標的組織暴露の十分性、および人への暴露の可能性に注意する必要がある。

4.3.7 生殖／発生毒性

31. 生殖毒性とは、種の存続に対して有害作用を及ぼし得る受胎能および生殖に対するあらゆる影響のことである。発生毒性とは、発生期間中すなわち受精から青春期を通じて誘発されるあらゆる有害な影響のことである。発生毒性の主な現れとして、発生中の生物の死亡、構造異常、成長の変化および機能欠損がある。発生毒性は生殖毒性の要素と考えることができ、また親を通じて仲介される影響と発生過程との直接相互作用の間の区別が困難な場合がある。

32. 生殖・発達毒性の評価に関する情報の構成のしかたについては、これらのエンドポイントに関する多数の OECD テストガイドライン (TG 414、415、416) および反復投与毒性試験および生殖／発生毒性スクリーニング試験併合試験テストガイドライン (TG 422) ならびに生殖／発生毒性スクリーニング試験 (TG 421) に説明がある。例えば、毒性反応データは性別・用量別に検討する必要があり、また可能な場合には、生殖への影響と発生への影響に分ける必要がある。生殖への影響としては、特に、雌雄の受胎能指標の変化、交尾能力に対する影響、または生殖機能に影響を及ぼす他の因子、ならびに雌の哺乳能力に関連する場合には子の出生後生存率または出生後に認められる毒性の徴候がある。発生への影響は母動物に毒性が生じた結果あるいは発生中の動物への直接的な影響のいずれかとして認められるものであるが、そうした影響としては特に一腹あたりの生存子動物の数または割合の減少、ならびに影響を受けた一腹あたりの子動物（雌雄別または両性とも）の数および割合の増大がある。発生毒性の性質、重度、および関連性を決定する際には、母動物毒性データおよび特定の代謝または動態所見データの検討を行う必要がある。

33. 生殖および発生への影響は量反応関係を呈し、これらの影響が遺伝毒性でない（例えば遺伝性でない）場合には閾値が存在すると一般に考えられている。従って、反復投与毒性の場合と同様のやり方で、動物実験で得られた NOAEL に基づき、人における影響を生じる可能性の低い暴露レベルを推定することが可能である。

34. 明確な毒性を生じる用量レベルの存在は、生殖毒性試験において極めて重要であると考えられている。このことは、OECD テストガイドライン中の 2 種類のスクリーニング試験 421 と 422 の両方で要求されている。従って、毒性が認められない試験は、1000 mg/kg/日の濃度限界またはそれを超える用量レベル（関連性がある場合）が包含されていない限り十分性のある試験とみなすべきではない。

35. また、特定の組織学検査が実施されており毒性の影響について量反応曲線の雌雄間の比較が反復毒性試験および生殖毒性試験において実施可能であれば、例えば生殖器官の病理などの反復毒性試験から有用な情報を得ることができる。

36. 生殖毒性に関する SIDS 要件を充足するためには、生殖パラメータ（受胎能など）と発生毒性の両方を取り扱っている情報（動物試験から得た試験データなど）が必要である。容認可能な情報の例は次に挙げるとおりである：

- 当該化学物質に関する既存データに、生殖器が組織学的に検査されていることが十分に記述されており影響が無いことを示している発生毒性試験および 90 日（またはそれ以上）の反復投与試験が含まれていれば要件は充足される。発生毒性試験結果が入手可能でない場合には、発生毒性試験（OECD テストガイドライン 414 など）が必要である。
- 90 日以上（生殖器の評価無し）または 28 日反復投与試験のいずれかが唯一入手可能な反復投与試験である場合には、生殖／発達毒性エンドポイントの要件を満たすために少なくとも生殖／発生毒性スクリーニング試験（OECD テストガイドライン 421 など）の実施を勧告する。
- 28 日またはそれ以上の反復投与毒性試験が入手可能でない場合、反復投与および生殖／発生毒性の要件を満たすために反復投与毒性試験と生殖／発生スクリーニング試験の併合試験（OECD テストガイドライン 422 など）を実施できる。（この選択肢では、反復投与に関する要件と生殖毒性に関する要件の両方を満たす最低動物数が使用される。）
- OECD テストガイドライン 415 または 416（1 世代または 2 世代生殖毒性）に従って実施された良好な試験から信頼性の高い試験結果が入手可能な場合には、生殖／発達毒性に関する SIDS 要件は満たされる。

37. 理想的には、動物試験から得られたデータは、他の全身毒性作用がなければ特定の生殖毒性の明白な証拠となる。しかし、発生毒性が母動物における他の毒性作用と共に生じる場合には、全身有害作用の潜在的な影響を最大限評価する必要がある。望ましい方法は、まず胚／胎仔における有害作用を検討した後に、証拠の重みの一貫として、母動物に対する毒性とこれらの作用に影響を及ぼした可能性のある他のあらゆる要因を共に評価することである。一般に、母動物毒性量において認められる発生への影響を自動的に無視してはならない。母動物毒性量で認められる発生への影響を無視することは、ケースバイケースでのみ可能である。

38. しかるべき情報を入手できる場合には、発生毒性が母動物に仲介される特定の機序によるものか、母動物のストレスおよび恒常性攪乱などの非特異的な二次的機序によるものかの決定を試みるのが重要である。一般に、胚／胎仔への影響が非特異的な二次的影響であることを明確に証明できない限り、母動物毒性の存在を用いてそうした影響に関する知見を否認することはできない。子における影響が重大である場合、例えば構造奇形など不可逆な影響である場合には特にそれが言える。例えば当該化学物質の毒性が非常に強いために母動物が生存できず重度の飢餓衰弱がある場合；母動物が子動物に授乳できない場合；または母動物が衰弱状態または瀕死の場合には、生殖毒性が母動物毒性から生じた二次的な結果であるという前提をとり胚／胎仔への影響を無視することが適切である状況もある。発生毒性 vs 母動物への毒性の解釈に関する詳細な手引きについては OECD（2001）を参照。

4.3.8 人の健康に関する他のエンドポイント

発がん性

39. 本文書では発がん性の評価に関する詳細な手引きの提示は行わない。発がん性は SIDS 項目ではなく、また OECD HPV 化学物質プログラムの下で評価される物質については、情報が入手可能であることは稀である。物質の潜在的発がん性に関する情報が入手可能である場合には、SIDS 項目の情報と同様に SIDS 文書に当該情報を記載し評価を行う必要がある。発がん性試験の解析と評価に関する手引きについては、OECD (2002) を参照。作用機序の評価の概念的な枠組みが IPCS 内の調和作業部会によって構築され、最近出版された (Sonich-Mullin *et al.*, 2001)。SIAR において発がん性に関する既存の試験結果を評価する際には、こうした調和された方法を考慮する必要がある。国際的に合意された評価 (IARC によるものなど) が入手可能である場合には、そうした評価の結論を SIAR 中に反映させるべきである。

神経毒性

40. 本文書では神経毒性の評価に関する詳細な手引きの提示は行わない。神経毒性は SIDS 項目ではなく、また OECD HPV 化学物質プログラムの下で評価される物質については、情報が入手可能であることは稀である。物質の潜在的神経毒性の情報が入手可能である場合には、SIDS 項目の情報と同様に SIDS 文書中にその情報を記載し評価を行う必要がある。神経毒性試験の評価に関する手引きについては、IPCS (2001a) を参照。

参考文献

新規化学物質のリスクアセスメントに関する委員会指令 93/67/EECおよび既存物質のリスクアセスメントに関する委員会規則(EC)N⁰ 1488/94、ならびに殺生物剤の市販に関する欧州議会およびヨーロッパ会議指令 98/8/ECをサポートする欧州委員会 (2002) の技術指針書。第 1-4 部。第 2 版。(European Commission (2002) Technical Guidance Documents in Support of the Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Substances and the Commission Regulation (EC) N⁰ 1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances, and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market. Parts 1-4. 2nd Edition.) 出版物番号EUR20418/EN/1, EUR 20418/EN/2, EUR 20418/EN/3, EUR 20418/4. EC公式刊行物出版局、ルクセンブルク、印刷中[インターネット出版サイト <http://ecb.jrc.it/>]

IPCS (1978) Environmental Health Criteria document (EHC) No. 6, Principles and Methods for Evaluating the Toxicity of Chemicals, part I, 1978.

IPCS (1987) Environmental Health Criteria document (EHC) No. 70, Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food, 1987.

IPCS (1990) Environmental Health Criteria document (EHC) No. 104, Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food, 1990.

IPCS (1994) Environmental Health Criteria document (EHC) No. 170, Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance for Health-based Exposure Limit, 1994.

IPCS (1999) Environmental Health Criteria document (EHC) No.210, Principles for the Assessment of risks to Human Health from Exposure to chemicals, 1999.

IPCS (2001a) Environmental Health Criteria document (EHC) No. 223, Neurotoxicity Risk Assessment for Human Health: Principles and Approaches, 2001.

IPCS (2001b) Environmental Health Criteria document (EHC) No. 225, Principles for Evaluating Health Risks to Reproduction Associated with Exposure to Chemicals, 2001.

OECD (2000) Guidance Notes for Analysis and Evaluation of Repeat-Dose Toxicity Studies. Series on Pesticides No. 10, ENV/JM/MONO(2000)18

OECD (2001) Harmonised Integrated Hazard Classification System for Chemical Substances and Mixtures Series on Testing and Assessment Number 33, ENV/JM/MONO(2001)6.

OECD (2002) Guidance Notes for Analysis and Evaluation of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies. Series on Testing and Assessment No. 35 and Aeries on Pesticides No. 14, ENV/JM/MONO(2002)19

Slob, W and Pieters, M.N. (1998) A probabilistic approach for deriving acceptable human intake limits and human risks from toxicological studies: general framework, Risk Analysis, 18, 787-798.

Sonich-Mullin C., Fielder R., Wiltse J., Baetcke K., Dempsey J., Fenner-Crisp P., Grant D., Hartley M., Knaap A., Kroese D., Mangelsdorf I., Meek E., Rice J.M., Younes M. (2001) IPCS Conceptual Framework for Evaluating a Mode of Action for Chemical Carcinogenesis, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 34, 146-152.

US-EPA (1995) The use of the Benchmark Dose approach in health risk assessment. Washington DC, USA, Office of Research and Development, Environmental Protection Agency, EPA/630/R-94/007.