

## 発がん以外で選定した化学物質の一次評価の検討

## 第2回有害性評価小検討会(24.2.7)における主な意見

## 〈全般〉

- いろいろな毒性があるので、がんだけに限る必要はない
- 生殖・発生毒性とか、一般の臓器毒性も含めて本来は検討すべき
- 慢性の臓器毒性についても、ある程度の配慮を
- 発がん性以外の特殊毒性で、一次評価値を作るのはよい
- データが不完全であればあるほど不確実性係数は多くなり、第一次評価値が小さくなるという非常に難しい問題がある
- 一次評価値が二次評価値よりも大きくなるような場合というのは、一次評価値が不要
- 一次評価値が二次評価値が、1 桁違えば出すが、1 桁違わなかったら出す必要はないというような発想もあるかもしれない
- 生殖毒性だと二世代にわたり調査していないと使わないというルールを決めるとか、何かルールづけをしておかないと整合性が取れなくなる
- ある程度データが溜まってから、候補となった物質をずらりと並べて、
  - ・ トータルとして妥当なところに重篤度を取っているか
  - ・ 期間の補正等が適度にできているかということを全体としてバランスが取れているか検討しては
- 表を作ってみて、根拠とその実験の確かさを、横並びにして検討しては
- 呼吸器に対する毒性で、例えば、刺激性の物質を吸わせると呼吸数が減るが、それもとるのか
- 呼吸器の場合は、解剖してみて、病理学的な変化があれば当然重要な影響だということで採用するのは当然だと思う。その辺もやはり個別か
- 呼吸器の場合は、一過性の影響と、沈着して起きてくる、あとの間質性肺炎とか、そういう別のタイプの影響等もある

- 共通しているのは、神経毒性にしても、こういう呼吸器にしても、病理学的な変化があるのは間違いなくアウトだというのは当然だと思うが、もっと下流域をどう見るかというのは個別の論文や影響を見て判断せざるを得ないだろう
- 今年度の評価物質に関しては、評価書を作る作業の中で、この議論をもっと深めていき、ある程度の方角性、枠ができればいいのではないか
- 本日の議論を「リスク評価の手法」の最後の部分に足して、決定版ではないという意味で、案として記載し、それで有害性評価書を作成してもらえばよい
- 二次文献で毒性等、判断できない場合、オリジナルに当たらなくてはいけない(オリジナルに当たっても、必ずしも元まで辿り着けるかどうか分からないが)
- 特に、一次評価値を決めるために使った情報に関しては、一次文献に戻ることが必要
- 初めから全部確定的な判断をするのではなく、10 物質とか 20 物質を溜めて評価し、その中でどのようなデータを使って、どう判断をしたか、重篤性の UF を使ったか、ばく露期間の補正をどう行ったかを一覧表とし、トータルで眺めてバランスがおかしくないようにチェックした上で、最終判断という方法が必要
- ヒトに関する研究結果の場合、基本的には採用する

#### 〈生殖・発生毒性〉

- 現実的ではないばく露の経路(投与経路)を使って奇形性が認められたような場合をどう扱うか
- 有害性評価書を見ると、生殖毒性のほうで評価値相当を計算の次に、何を重篤な影響と取って UF を 10 余計に付けるか、あるいはばく露期間がいろいろ異なったのがあり、それでばく露期間の修正をどのようにするかというのはなかなか難しいところもある
- 妊娠期間の後期に短期間だけ投与して奇形が出たときに、その濃度とばく露日数の修正をどうやってするのか、しないのかということで計算結果はだいぶ違ってくる
- 発生毒性をどう扱うかというのは非常に難しい。通常、子どもに出てきた奇形の重篤性もあるが、母体の毒性がない用量で子どもに現れるのを真の奇形と判断することが多いので、そういう考え方をルールとして作ればよいのでは
- 生殖・発生毒性で一次評価値を決める場合の情報というのは、OECD なり何なりのガイドラインを満たしている実験のデータを使う、というようなルールづけもあると思う。数は途端に減るのかもしれないが、それがいちばん厳しいルールづけ
- 試験の内容以前に、GLP 基準で実施された試験がどうかといったものも試験の信頼性

を担保する1つの重要なところ

- 生殖・発生毒性に限ると、まず GLP 等を満たした動物実験施設で、OECD のガイドラインに則ってやったというのは、情報としては取るべき情報
- 母体毒性がなくて、子どもに対する毒性が出てくるものが1つの条件
- 投与経路に関しては、労働衛生なので基本的には吸入ばく露があればよいが、吸入ばく露の毒性情報は非常に少ないと思うので、経口投与の情報も、従来どおりに使用する

#### 〈神経毒性〉

- 末梢神経、中枢神経、不可逆的な毒性、可逆的な毒性、あるいは反応の範囲とかいろいろなものがあるが、確かに影響として出てくるのは反応。毒性とは言えないみたいなものもあるので、どのような線引きをして、どのような質のデータを使うか
- 神経毒性に関しては、生殖毒性と同様に動物実験の場合は GLP の施設でガイドラインに則ったもの
- 中枢神経毒性と、特に高次脳機能の結果は動物では得られない。ヒトでしかわからないけれども、ヒトで実験するわけにはいかないなので、その辺はどう考えるか
- 神経の場合も、一応ガイドラインに準拠した試験もあるでしょうし、神経症状だけでも毒性と言えば毒性だが、さらに組織変化を伴っているか、その重篤性についても重要なファクターになる
- 神経毒性で、スクリーニング試験は GLP 適応の試験施設が OECD のガイドラインで行ったものが非常に多い。その先を詳しく調べるような実験は、具体的なガイドラインがあるという状態ではないと思う。多くの論文は、大学等でそれぞれの方法に従って実験されたものが多いので、そういうものを初めから排除してしまうと採用する情報がなくなる可能性がある
- 試験方法の妥当性がそれなりに認められているような試験であれば、大学や研究機関で実施したものも一応採用せざるを得ない
- 神経毒性に関しては、必ずしも GLP ではない所でも、いろいろなアイディアで様々な研究が行われているので、そちらの情報も見えていく
- ヒトの調査で影響が出ているものについては、そのほうが参考になる
- 神経毒性の場合、反射を見ているようなものもある。その影響のレベルによって、反射

レベルの影響はアドバースエフェクトと、どこで線引きするのかというのは非常に難しい。それは、個別の物質、個別の論文、個別の影響を見て、この影響はやはり防ぐべき影響だという判断をしていくしかないか

- 単回投与による標的臓器毒性の部分と、反復投与による臓器毒性の部分の両方を比較し、総合的に判断しないと、本当に神経毒性であるか否かはわからない。例えば、2-アミノエタノールで自発運動の抑制とあるが、これが神経毒性によるものかどうかは、これだけでは判断できない