

## 平成 30 年度有害性評価小検討会における指摘事項への対応について (第 6 回有害性評価小検討会の検討を踏まえた『リスク評価の手法』の改定)

30年度の有害性評価小検討会において、リスク評価に係る有害性評価の方法に関し、ガイドラインの改定も含め検討すべきとされた以下の事項について、30年度第6回小検討会で検討。その結果を踏まえて事務局が『リスク評価の手法』の改定案を作成したところ、有害性評価小検討会でご検討いただきたい。

**検討事項1. 動物試験の結果、NOAEL と LOAEL が得られ、その差が 10 倍に満たない場合、LOAEL から不確実係数 1/10 を掛け求められた NOAEL の方が、試験結果から直接得られた NOAEL より小さくなる可能性がある。このような場合、試験結果から得られた NOAEL と LOAEL のいずれを採用すべきか、重篤度も踏まえ、判断すべきではないか。**

### (検討結果)

- ・ 常に NOAEL からスタートするというのではなく、重篤度、用量設定など試験の制度などを総合的に判断して、LOAEL から計算して判断することもあり得る

### (検討結果を踏まえた『リスク評価の手法』見直し事務局案)

- ・ 『リスク評価の手法』の「2 リスク評価手法の詳細」(2) 量-反応関係等の把握  
① 臓器毒性・全身毒性又は生殖毒性\_ア 無毒性量等の選択」の記載を以下のようにする。

主要文献から得られた無毒性量等のうち、最も信頼性のある値を評価に用いるものとして採用する。

なお、信頼性に差が無く値の異なる複数の無毒性量等が得られた場合には、その中での最小値を採用するものとする(最小毒性量から換算して得られた無毒性量も考慮することとするが、この場合、重篤度や用量設定等試験の精度などを総合的に勘案して判断する)。

※ 現行の記載に、下線部分を追加する。

### (参考) 議事録抜粋

○大前座長 まず1番です。LOAEL、NOAEL が得られまして、その差が10倍に満たない場合、これは実験で十分にあり得る話ですが、この場合はLOAELの不確実係数を10でとっていますので、それから計算すると、試験結果よりも小さくなる可能性があり、これをどのように考えようかということです。

前提としては、当然同じ影響を見ている場合というのが大前提だと思いますが、同じ影響を見て、LOAEL、NOAEL が同じ影響で逆転する可能性があり、実際にそういうものがあります。それをどうしようかということです。影響が違えばまた話は別ですが、ここに「重篤度」と書いてありますが、例えば発がんという影響と肝臓毒性のような影響では重篤度が違いますから、そこで逆転した場合は、LOAEL から求めたより低い値がベターだという可能性は当然あると思います。

まず、同じ影響の場合で、実験によって逆転した場合にどのように考えるかですが、これに関しまして御意見はいかがでしょうか。

○江馬委員 多分、総合的な判断ということになると思います。試験のクオリティやドーズの設定の仕方などを考えて、総合的な判断をせざるを得ないのではないかと思います。

○西川委員 まったく同じで、できればあまり近接したような場合は、両方から計算してより低い値を採るというやり方もあるのではないかと思います。

○平林委員 御二方がおっしゃるとおりだと思います。重篤度も踏まえ、濃度の設定の仕方、試験のクオリティ、そうしたことを総合的に判断して決めるべきだと思います。

○大前座長 そうしましたら、この NOAEL、LOAEL の逆転現象に関しては、今おっしゃった総合的な判断の余地をもたせておくと、そういう書き方をするというので、常に NOAEL からスタートするというのではなく、重篤度なり試験の精度などを総合的に判断して LOAEL から計算して判断することもあり得るという書き方にしておくということでもよろしいでしょうか。

今、動物実験においては、交差を 10 にとることはないですね。3 とか 5 とかが多いと思います。

○江馬委員 10 までとってしまうと、何かを設定する場合にあまりよくないと思います。

○大前座長 そうですね。2 つの実験で、最近の実験でしたら 3 とか 5 とかしか交差がないので、LOAEL や NOAEL は近い値をとる可能性はいくらでもあると思います。

○西川委員 NOAEL はよいとして、LOAEL の場合、実際に NOAEL がずっと下の場合もあるわけで、その辺りも専門家の判断が必要だと思います。

○大前座長 ドーズレスポンスがあまりはっきりしないならかなところは、LOAEL といっても本当に LOAEL か分からないです。そういう意味も含めて総合的な判断が必要だと思いますので、そのような書き方に変更するというのもよろしいでしょうか。ありがとうございます。

検討事項2. 一次評価値について、現行の「リスク評価の手法」では、発がん性を考慮して評価を行うことが必要な物質の場合、発がん性以外の有害性は考慮されていない。発がん性以外の有害性から求められた評価レベルが、発がん性から求められた評価レベル又は過剰発生率  $10^{-4}$  に対応する濃度より低くなる可能性もあり、見直しが必要ではないか。

(検討結果)

- ・ リスク評価対象物質が例えば「発がん性」に着目して選定された場合であっても、当該物質に関して「発がん性以外の有害性」(生殖・発生毒性、神経毒性など)についても評価レベルが得られる場合は、1 次評価値の検討に当たって、その値も考慮する。

(検討結果を踏まえた『リスク評価の手法』見直し事務局案)

- ・ 『リスク評価の手法』の「2 リスク評価手法の詳細」(4) リスクの判定方法等  
① 一次評価(スクリーニング)の「ア 発がん性を考慮して評価を行うことが必要な物質の場合」の前に、以下の文を加える。

(4) リスクの判定方法等

- ① 一次評価(スクリーニング)(発がん性以外については、当面「イ 発がん性以外の有害性を中心として行うことが必要な物質の場合」による)

一次評価値は、当該対象物質をリスク評価の対象として選定した際に着目した有害性の種類に応じて、以下のア又はイで述べる方法により設定するが、上記「(1) 有害性の種類及びその程度の把握」等の結果、発がん性に着目してリスク評価の対象として選定した物質であっても、発がん性以外の有害性に関し、評価レベルの情報が得られる場合は、その情報も考慮することとする。

※下線部分を追加

ア 発がん性を考慮して評価を行うことが必要な物質の場合

(参考)議事録抜粋

○大前座長 2番目は、一次評価値についてです。発がん性以外の有害性から求められた評価レベルが、発がん性から求められた評価レベル又は過剰発生率  $10^{-4}$  に対応する濃度より低くなる場合がありますが、この辺りについてはいかがでしょうか。

○西川委員 これは、他の国際評価機関でもやっているように、発がんのエンドポイントと非発がんの

エンドポイントを分けて計算して、それを比較することが大事ではないかと思ます。

○大前座長 そうしますと、場合によっては発がん以外の一次評価値が低くなればそれは記載すべきだという、そういう御意見ですね。それでよろしいでしょうか。では、今までは発がんの過剰発生率  $10^{-4}$  のみを重視しておりましたが、今後は、発がん以外で  $10^{-4}$  に相当する値よりも小さな値が出た場合は、それを一次評価値として考慮するというでよろしいでしょうか。

ありがとうございました。それでは、そのような方向で、事務局で案を作 っていたければと思ます。