

## 第2回 ケミカルリスクフォーラム 質問票

「化学物質のヒト健康影響の概論」  
 一般財団法人化学物質評価研究機構  
 安全性評価技術研究所 福島 麻子 様

1	<p>OECDでの試験が様々あるが、適した試験方法の提案の判断はどのように実施するべきか？</p> <p>どうい健康影響を評価したいか、というエンドポイントにもよりますが、類似物質の既知情報があれば、それをもとに選択することもあるかと思ひます。              また、皮膚腐食性・刺激性試験ですと複数の試験法が存在しますが、被験物質のpHなど、試験によっては適用可能な範囲が限定される場合もありますので、被験物質の特性に応じて適切な試験系を選択することが必要となります。              代替法を用いる場合には複数試験を組み合わせる評価を行う必要があるケースもあります。</p>
2	<p>発がん性と変異原性ですが、どのような違いがあるでしょうか。違いがわかりづらひと感じています。変異原性も最終的には、がん化するということで大丈夫でしょうか。</p> <p>変異原性試験は発がん性のスクリーニング試験と位置づけられ、変異原性を示す（Ames試験陽性）物質はメカニズムとしてDNAと反応し変異を誘発するイニシエーターと考えられていますが、全てのAmes試験陽性物質が発がん性を有するわけではありませひん。変異原性を示すが発がん性を有さない物質、また、変異原性を示さなくても発がん性を有する物質も存在します。</p>
3	<p>皮膚刺激性／腐食性試験（in vivo）においてドレイズ法では白色ウサギを6匹、皮膚刺激性試験（OECD TG404）では、白色ウサギを初期試験1匹、確定試験2匹使用することになっています。試験実施の可否に関しては、OECD TG404では”動物を用いた試験が適当と判断された場合に試験を実施する”とありますが、現在、主として行われているin vitroでの試験結果だけでの判断では出来ひない要因として具体的にどういったものがあるのか？をご教示頂けまひすと幸いです。</p> <p>試験内でのばらつきが大きく判定がでかひない、結果に再現性がなひい、被験物質の物理化学的性状によって操作（ばく露、洗浄等）が適切に行えず判定結果の信頼性が担保でかひない等が考えられるかと思ひます。</p>
4	<p>1つの化学物質のヒト健康影響がわかるまでの期間については、一定期間で確認可能であるのか？              また、化学物質によって差が大きいのかを知りたい。</p> <p>慢性影響を知りたい場合は、長期の試験結果があることが望まひしいです。ご質問にある「化学物質による差」が、物質によって入手可能な試験の実施期間が異なることを指すとしますと、法令で要求されるデータセットの違いや、ばく露シナリオを考慮した試験期間の設定の違いによることが考えられます。</p>
5	<p>○刺激性、腐食性（皮膚）・損傷性（眼）について              ・刺激性の試験を実施して、「区分に該当しなひい」という結果が出た場合、皮膚腐食性や眼に対する損傷性の試験は、省略可能でしょうか？</p> <p>ご質問のケースにおいては腐食性・損傷性試験は不要と考えまひます。</p>

6	<p>○皮膚感作性について</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>皮膚感作性の試験を行う場合、各Key Eventの試験が必須でしょうか？</li> </ul> <p>IATAの例で示された、DPRA, ARE-Nrf2 luciferase test, h-CLATの組み合わせが、一般的でしょうか？</p> <p>規制当局で導入している評価方法によりますが、医薬部外品・化粧品の安全性評価のための複数の皮膚感作性試験代替法を組合せた評価体系に関するガイダンス（薬生薬審発0111 第1号）で提案されている「ボトムアップ3 out of 3」では、記載頂いたIATAで示された3つの試験全てで陰性であれば皮膚感作性陰性と判定されます。</p> <p>また、テストガイドラインNo.497として本年6月に公表されたOECDのDefined Approachesでは、有害性評価についてはKE1～3のいずれか2つの試験の優勢な結果が採用されます（2 out of 3）。感作性強度（GHS細区分）を評価する場合はKE1、KE3、in silico評価（Derek） or OECD QSARToolboxの評価結果に基づくスコアが用いられ、今後、in silico評価の活用も進むものと思います。</p>
7	<p>マウスやラットを使用する有害性評価から、シミュレーションによる評価に移行していると思いますが、すべてがシミュレーションで可能となるには、どのくらいの年月が必要なのでしょう？</p> <p>それとも最終的には動物実験は必須な物なのでしょうか？</p> <p>現時点では、反復投与毒性や生殖発生毒性等の評価には、最終的には動物実験が必要になると考えています。現在、欧米を中心に3Rj実現に向けた大きなプロジェクトが進行していますので、将来的にはある程度のところまでin vitroやin silico手法の活用で評価可能となるかもしれません。</p>
8	<p>（資料p.35～）</p> <p>変異原性について、DNAに対してどのような反応を起こす化合物が該当するのか。遺伝毒性を持つ化合物が起こす反応、その標的は何か？。</p> <p>DNAへの作用としてはアルキル化、付加体形成、架橋形成、切断等が挙げられます。なお、変異原性の定義は「細胞あるいは微生物の遺伝物質（DNA、染色体）の量、あるいは構造の不可逆的かつ永続的な変化の誘発を指し、これらの変化は、単一の遺伝子あるいは遺伝子の一部、遺伝子群または染色体レベルにまで及ぶ」とされます（トキシコロジー3版）。遺伝毒性には、一過性のDNA損傷や染色体異常も含む広義の概念と理解しています。</p>
9	<p>（資料p.46）</p> <p>遺伝子傷害毒性での閾値の有無はどういった違いに起因するのか。</p> <p>現在のところ、アルキル化剤などの変異原性物質（DNAと反応し、最終的に遺伝子突然変異を誘発する物質）については1分子であってもその影響の可能性があり、閾値がないとの考えに立ってリスク評価が行われます。一方で、染色体の数的異常等については、作用の対象がDNAではなくタンパク質であるため、通常は閾値を有しているとの解釈が一般的です。</p>

## 第2回 ケミカルリスクフォーラム 質問票

「化学物質の生態毒性の概論」  
一般財団法人化学物質評価研究機構  
安全性評価技術研究所 関沢 舞様

1  
○水生環境有害性長期（慢性）について  
・慢性水生毒性データが十分に入手できない場合で、  
急速分解性の有無は、どのような試験で確認したらよいのでしょうか？

急速分解性の有無については、国連のGHS文書に記載がありますが、スライド34でも紹介しましたGHS分類ガイダンス中にも同様の記載があります。  
政府向けGHS分類ガイダンスの220ページには、急速分解性の受け入れ可能なデータの記載がありますのでご参照ください。OECD TG試験及びそれに相当する易分解性試験結果などが挙げられています。

2  
SDS作成は、科学的根拠のデータから算出されていることがわかりました。人による算出では間違いが発生する可能性があり、システムで算出可能な方法は無いのでしょうか？

SDSの自動作成ツールは、様々な企業から市販されているかと存じます。  
また、GHS分類ツールも市販されていますが、経済産業省やNITEからもGHS混合物分類判定システムやGHS混合物判定ラベル作成システム（NITE-Gmiccs）が公開されており下記よりダウンロードすることができます。  
●GHS混合物分類判定システム  
[https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/int/ghs\\_auto\\_classification\\_tool\\_ver4.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/int/ghs_auto_classification_tool_ver4.html)  
●NITE-Gmiccs  
<https://www.ghs.nite.go.jp/>

3  
（資料p.15）  
OECDテストガイドラインNo.203が2019年に改訂されているが、これは何を改訂し、何故改訂したのか？  
このようにテストガイドラインの見直しは、どれくらいの頻度で行われているのか？

スライド18に記載の通り、動物試験や試験動物数の削減、代替法の活用に関する内容が盛り込まれました。例えば、供試魚種、試験条件、魚の測定及び魚の人道的殺処分の項目などが追加されています。OECDのテストガイドラインは、OECDテストガイドライン作業グループ（WNT）で検討されており、WNTは毎年（通常4月）に開催されています。技術の進歩や新たな知見によって追加や見直しが行われます。