

別表1. 製造/輸入量に応じた有害性情報<sup>3(改変)</sup>

番号	試験項目	製造/輸入量(t/年)			
		1-10	10-100	100-1000	1000以上
8.1	皮膚刺激性または皮膚腐食性(in vitro)	○	○	○	○
8.1.1	皮膚刺激性(in vivo)		○	○	○
8.2	眼刺激性(in vitro)	●	○	○	○
8.2.1	眼刺激性(in vivo)		○	○	○
8.3	皮膚感受性	○	○	○	○
8.4	遺伝毒性				
8.4.1	エイムス試験	○	○	○	○
8.4.2	染色体異常試験または小核試験(in vitro)		○	○	○
8.4.3	哺乳類動物細胞における突然変異試験(in vitro)				
8.5	急性毒性試験				
8.5.1	経口	○	○	○	○
8.5.2	吸入		○	○	○
8.5.3	経皮		○	○	○
8.6	反復投与毒性				
8.6.1	短期(28日間)		○	○	○
8.6.2	短期(90日間)			○	○
8.6.3	長期(1年以上)				○
8.6.4	追加試験				○
8.7	生殖毒性試験				
8.7.1	スクリーニング		○	○	○
8.7.2	出生前発生毒性試験			○	○
8.7.3	二世代繁殖性試験			○	○
8.8	トキシコキネティクス		○	○	○
8.9	発がん性試験				○

●:まだ認証された代替法はない

別表2. 製造/輸入量に応じた環境影響評価<sup>3(改変)</sup>

番号	試験項目	製造/輸入量(t/年)			
		1-10	10-100	100-1000	1000以上
9.1	水生毒性				
9.1.1	無脊椎動物(ミジンコ)に対する急性毒性	○	○	○	○
9.1.2	水生生物(藻類)生長阻害試験	○	○	○	○
9.1.3	魚類急性毒性試験		○	○	○
9.1.4	活性汚泥呼吸阻害試験		○	○	○
9.1.5	無脊椎動物(ミジンコ)に対する長期毒性			○	○
9.1.6	魚類長期毒性試験(どれか一つ)				
9.1.6.1	魚類初期生活段階毒性試験			○	○
9.1.6.2	魚類の胚・仔魚類における短期毒性試験			○	○
9.1.6.3	魚類稚魚成長毒性試験			○	○
9.2	分解				
9.2.1	生物学的				
9.2.1.1	生物学的分解性-易分解性	○	○	○	○
9.2.1.2	表層中での究極分解シュミレーション試験			○	○
9.2.1.3	土壌シュミレーション試験			○	○
9.2.1.4	底質シュミレーション試験			○	○
9.2.2	非生物学的				
9.2.2.1	非生物学的分解性-pHに伴う加水分解		○	○	○
9.2.3	分解性生物の特定			○	○
9.3	環境中運命および挙動				
9.3.1	吸着/脱着スクリーニング試験		○	○	○
9.3.2	水生種(魚)生物濃縮度			○	○
9.3.3	吸着/脱着の追加試験			○	○
9.3.4	環境運命、分解生成物に関する挙動の追加試験				○
9.4	陸生生物への影響				
9.4.1	無脊椎動物への短期毒性試験			○	○
9.4.2	土壌微生物への影響			○	○
9.4.3	植物短期毒性試験			○	○
9.4.4	無脊椎動物への長期毒性試験				○
9.4.5	植物の長期毒性試験				○
9.5.1	底生生物への長期毒性試験				○
9.6.1	鳥類への長期毒性または生殖毒性試験				○

## 2. 化学物質の分類及び化学物質安全性評価の国際動向についての調査研究

分担研究者 森田 健 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部第四室室長  
研究協力者 佐々木史歩 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部第四室  
森川 馨 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部部長

### 研究要旨

化学物質の有害性の評価戦略構築の一環として化学物質の分類及び化学物質安全性評価の国際動向を調査した。すなわち、米国ならびにオランダの戦略ならびにその背景要因でもある REACH や GHS に代表される新たな化学物質管理政策、加えて、そこで展開される専門家判断の役割について概要をまとめ、内容を解析した。多数の化学物質の有害性を的確かつ効率よく評価するための戦略として、*in vitro/in silico* 評価系の推進とそれに付随するヒトを含む暴露モデルや用量反応モデルの構築が必要で、動物を用いる場合においても少ない動物数で多くの有用な情報の収集が可能な *in vivo* 評価系の確立が望まれている。トキシコゲノミクスもその一翼であろう。さらに専門家判断においては証拠の重み付けの基準の明確化が必要とされる。これらの実現のためには、長期的かつ効率的なリソースの投入が必要であろう。

### A. 研究目的

化学物質の安全性評価における限られたリソース（時間、経費、労力など）の利用を最適化し、より科学的検証に基づいた総合的な有害性評価手法確立のための研究戦略立案の一環として、国際動向、すなわち最近の先進諸国の取組ならびに国際的な規制状況を調査し、本邦における最適な研究戦略構築の一助とする。

### B. 研究方法

先進諸国の化学物質安全評価における最新動向に関する情報を文献検索を含むインターネット検索にて入手し、適切なものについて、その内容をまとめる。必要に応じ、当該文書の翻訳

を実施する。また、これらの動向は、新たな化学物質管理の国際的枠組みである国連勧告の GHS (Globally Harmonized System of classification and labeling of chemicals、化学品の分類および表示に関する世界調和システム、2003年に発表され国際的には2008年からの実施を目標) ならびに欧州の REACH

(Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals、化学物質の総合的な登録・評価・認可・制限の制度、2007年6月1日から実施) とも無関係ではないことから、それらの概略を説明する。両制度とも、化学物質の分類を行う必要があり、そこには Expert Judgement といわれる専門家判断の関与が不可

欠となる。そこで、専門家判断に対する考え方の国際的動向についても文献検索により調査し、その内容をまとめ、必要に応じ、当該文書の翻訳を実施する。

### C. 研究結果

先進諸国の化学物質安全評価に関する最新動向、GHS ならびに REACH の概略、ならびに専門家判断に対する考え方の国際的動向についての調査結果を以下に示す。

#### 1. 先進諸国の化学物質安全評価に関する最新動向

米国の学術研究委員会 (National Research Council, NRC) による報告書「Toxicity Testing in the Twenty-first Century: A Vision and a Strategy (21世紀の毒性試験：展望と戦略)」およびオランダ国立公衆衛生環境研究所

(National Institute for Public Health and the Environment, RIVM) による報告書

「Selected Integrated Testing Strategies (ITS) for the risk assessment of chemicals (化学物質のリスク評価のための選択的統合試験戦略 (ITS))」は、いずれも本邦における総合的有害性評価手法確立のための研究戦略立案に寄与する情報であると判断されたため、それらについて概説する。

#### 1) NRC : Toxicity Testing in the Twenty-first Century: A Vision and a Strategy (21世紀の毒性試験：展望と戦略)

トキシコゲノミクス、バイオインフォマティクス、システムバイオロジー、エピジェネティクスおよびコンピュータトキシコロジーの発展により、毒性試験は動物個体を用いる試験システムから、ヒトの細胞、細胞株、細胞成分を用いて生体内作用の変化を評価する *in vitro* 主体システムへと変更していくであろう。これにより、広範囲に渡る化学物質、混合物、影響指標およびライフステージを網羅し、試験に要す

る費用や時間を削減し、動物使用数や対象動物の苦痛を最小限にし、健康影響評価のためにより強固な科学的根拠を構築することができる。この可能性の要因の1つに細胞応答ネットワークの解明の大きな進歩がある。細胞応答ネットワークは、遺伝子、タンパク質、小分子の複雑な生化学的相互作用で構成される相互接続した経路のことであり、正常な細胞機能の維持、細胞間伝達の制御を行い、細胞が各々の環境に合わせて変化することを可能にしている。バイオテクノロジーの発展により、環境化学物質が毒性を発現する際に、どのように経路を乱すのか解明可能となってきた。健康に有害作用を及ぼすと予想される細胞応答経路は「毒性経路」と呼ばれる。主要な毒性経路における生物学的に重要な“乱れ”(ネットワークの変化)を、コンピュータバイオロジーによる新手法およびヒト生物学に基づいた包括的な *in vitro* 試験により評価する新しい毒性試験システムが必要であろう。

まず、化学的性質を特定するために、物質の物理化学的性質、使用状況、予想される環境中濃度、代謝産物および分解生成物、それらの分子相互作用や予想毒性データを収集する。

次いで実施される毒性試験は、毒性経路試験と標的試験からなる。毒性経路試験では、主要な毒性経路における妥当なネットワーク変化を評価するために、ヒト細胞等を用いた予測ハイスループットアッセイを実施する。これにより、細胞タンパク質と環境化学物質との結合およびそれによる遺伝子発現の変化といった比較的単純な応答が測定可能となる。細胞分裂および細胞分化といったより複合的な応答が測定可能なこともある。必要に応じ、細胞毒性、細胞増殖、アポトーシスといったより複合的/統合的な細胞応答についてはミディアムスループットアッセイを利用する。これらの進展により、従来の動物試験は大幅に減少し、場合によっては淘汰されるであろう。

標的試験は、毒性経路試験を補完し、確実に

適切な評価を下すために実施する。その目的は、

(1) 毒性経路データの解釈における本質的な不明点を明確化、(2) ナノ粒子などの、毒性経路を活性化する物質の分類による代表的類型化合物の影響の理解、(3) リスク推定値の高精度化、(4) 毒性代謝産物の生成調査、(5) 重要毒性経路の適切網羅のための毒性経路試験手法における空白部分の補填、である。標的試験は、利用可能な毒性試験に応じて、*in vivo*もしくは*in vitro*で実施し、既存の毒性試験システムを基本とするが、おそらく将来的には従来の試験と異なるものとなる。この試験では、トランスジェニック動物、同質遺伝子系統、新しい動物モデル、その他の斬新な試験システムが利用され、幅広い用量範囲における組織反応のトキシコゲノミクス評価も組み込まれる。

加えて、用量反応モデルと外挿モデルを構築する。用量反応モデルは、試験培養液中の濃度と*in vitro*応答との間にある関係を表現するものである。外挿モデルでは、*in vitro*での毒性経路のネットワーク変化と関連するヒト組織濃度を関連付け、宿主感受性要因となる環境暴露もしくは人体への摂取を推定する。

これらの知見に、ヒト集団暴露データとヒト個人暴露データを適用する。これらは、試験手法全体の整合性を確実なものとする。ヒト細胞における基本的な生物学的ネットワーク変化を機構的に解析するためのデータ収集には、大規模バイオモニタリングおよびヒトにおけるサーベイランス研究の利用が必要となる。人体へのバイオモニタリングから、その化合物の組織中濃度や血液中濃度、およびヒト集団において毒性経路に影響を与えるその他の関連暴露についての有益な情報が得られる。さらに、集団ベースの研究と毒性試験の間にある相互作用の研究により、個人および集団レベルでの健康リスクに影響を与える分子、細胞、遺伝要因における主要な疑問点が解明される。

これらの実現には、(1) 利用可能な一連の*in vitro*試験（可能であればヒト由来）が、毒性経

路活性化評価に十分包括的であること、(2) 利用可能な標的試験が*in vitro*試験を補完し、リスクマネジメントの意志決定に用いられる適切な毒性データベースが構築されること、(3) 毒性経路のコンピューターモデルが、有害変化を引き起こす可能性のある一般集団での暴露を予測した*in vitro*試験結果の利用をサポートしていること、(4) インフラの変更が、試験および経路モデルの構築に必要な基本的・応用的調査をサポートしていること、(5) 試験および試験手法の検証が、新しいアッセイ結果の解釈や結論導出の方向性を示す化学物質評価ガイドラインに組み込まれること、(6) 毒性経路のネットワーク変化に基づいた試験結果に、意志決定時に使用される有害な健康影響を適切に予測していることを正当化する根拠が存在すること、が必要である。それには、数十年にわたる改善と集中的な取り組みが必要であろうが、克服できるものと考ええる。

本報告書は、National Academies Press ([http://books.nap.edu/catalog.php?record\\_id=11885](http://books.nap.edu/catalog.php?record_id=11885)) において全文閲覧ならびに Executive Summary の入手が可能であり、Appendix3 として Executive Summary ならびにその日本語訳を添付した。

## 2) RIVM : Selected Integrated Testing Strategies (ITS) for the risk assessment of chemicals (化学物質のリスク評価のための選択的統合試験戦略 (ITS))

RIVM(オランダ国立公衆衛生環境研究所)は、化学物質のリスク評価に使用する実験動物を減らすための総合試験戦略 (ITS) に関する調査を実施した。総合的(あるいは知的)な試験戦略は、化学物質の危険性に関して効果的に試験を行うための戦略で、特定物質に対しどのような試験または数学的方法をどういった順序で用いるべきかを示すものである。ITSは、データベースの少ない多数の物質の規制に必要とされる試験需要の増大に応じることを目的とするもので、

特に、細胞レベルでの試験方法 (in vitro) および数学的方法 (in silico) に基づいた戦略の開発に焦点を当てている。数学的方法は、曝露評価および作用と化学構造との関係の評価に必要である。実験動物を用いた一部の試験 (in vivo) は今でも必要とされており、化学物質の影響に関しては、これらの方法を互いにうまく組み合わせることによって、十分に確実な情報を得ることができる。この方法によって、化学物質を安価で迅速に評価するとともに、使用する実験動物の数を減らすことができると期待される。ここでは、証拠の重み (WoE : Weight-Of-Evidence)、感作および生殖毒性に関し調査している。REACH の重要性は、多数の化学物質のリスクを比較的短時間で評価しなければならないことにある。動物の権利保護、コスト、流通といった理由から、実施する試験の数を制限することが重要で、代替法 (試験を行わない非試験的方法と in vitro 試験) を開発し、実証する必要がある。ITS は、分類と表示、および REACH の下でのリスク評価に関する試験要件の増加に対する解決策として広く提案されている。ITS は非試験法、in vitro、in vivo、曝露に関する情報を統合しており、それらは、実際は階層的であり、影響と曝露に関する従来データを最大限に利用することから始まる。その結果得られた決定図式に対する鍵は WoE のプロセスであり、続いて、結果の不確実性を測定するためにできるだけ明白にすべきものは何かを検討することで、一貫した透明な意思決定が可能になる。

EU では、非試験法 ((Quantitative) Structure Activity Relationship; (Q)SAR 分類法) および in vitro 法の規定使用は制限されており、加盟国により著しく異なる。この原因は、科学社会および規制社会ではそれらの適用に関して、また評価をどの程度信頼することができるかに関して、取り決めがなされていないためであり、ガイドランスの検証、適用範囲の制限解除、可用性の向上を図る必要がある。in vivo 試験の最適化は、

a) 関連データが得られる試験のみの実施、b) 冗長な試験の排除、c) 片性のみを使用、d) 同一動物による複数試験の同時実施、e) スクリーニングや予備試験の利用促進、により行われる。曝露を伴う試験が不要になる可能性は、特に (Q)SAR や類似性が伴うときは期待できるが、曝露モデルの開発にはさらに投資が必要で、化学物質の使用形態やリスク軽減手段に関する詳細な情報が必要である。トキシコゲノミクスアプローチは、既存アプローチの直接的代替法としてまだ十分には開発されていないが、ケースバイケースで有効な証拠が得られる可能性がある。これらの方法により、汚染物質の曝露および影響に関する証拠をさらに得ることができる。

WoE はリスク評価の文献で言及されることが多いが、WoE に関する考察はまだ歴史が浅く、適切な資料はない。多くの場合、どの方法を用いたか、どのようにして科学的証拠に適用したのか、結果はどのようなものであったのか、特定のリスク評価において決定を行うためにこれらがどのように用いられたか、については明らかではない。定性的および定量的手法が現在用いられている。WoE における重要な問題は、専門家判断の影響にあり、それを可能な限り明白にさせることが必要である。評価する情報の種類、評価する理由、用いられる品質基準を文書化するべきである。解釈手段ならびに評価判断手法は明快であるべきで、科学的証拠と専門家判断が明確に区別される必要がある。

皮膚感作性の評価に利用可能な多くの (Q)SAR やシステムがある。これらのアプローチは極めて多様で、in vivo データセットが異なれば、アプローチも異なる。多くの場合、これらのモデルは、皮膚感作における正確な予測は妥当であることが証明されているが、非感作物質の正確な予測には制限がある。非反応化学物質のみならず、化学変換または代謝変換を受ける化学物質に関する多くの知識や法則を探索すべきである。皮膚感作の機序は複雑なため、1 回の非動物試験では完全な in vivo 実験の代替とは

ならない。非試験および試験アプローチからなる段階的アプローチは現実性が高い。非動物試験法からなる段階的 ITS アプローチは、当面現実的であると思われる。皮膚感作性を測定する種々のモルモットとマウスの *in vivo* 試験の実施および適用に関し、多くの議論がなされている。REACH では、LLNA (Local lymph node assay) は *in vivo* 試験の第1選択法として述べられている。この種の試験が批判的に評価されると、他の *in vivo* 試験を実現する必要があると結論される可能性がある。REACH は呼吸器感作に関する試験要件を含めていない。低分子量化合物の呼吸器アレルギー性を検出するためのいくつかの試験法が発表されているが、いずれも検証はされておらず、広く受け入れられてもいない。利用可能な(Q)SAR および呼吸器感作の *in vitro* 試験がない場合は、呼吸器感作に関する非試験データの評価に関するガイダンスを追加提供することは不可能である。したがって、呼吸器感作に関するモデルおよび試験ガイダンスの開発を促進する必要がある。WoE 評価では、LLNA で陰性の化学物質、および皮膚感作ではないと考えられている化学物質は、気道のアレルギー感作を引き起こす可能性がないとみなすことができる結論することは可能だろう。

生殖毒性に関しては、ITS の効果を検証するために、毒性データを後ろ向き解析する必要がある。RIVM では、亜慢性試験が可能な場合の2世代生殖毒性試験のリスク評価に対する付加価値、2世代生殖毒性試験内の第2世代のリスク評価への影響、ラットの発生学的研究が利用できる場合のウサギの発生試験のリスク評価に対する付加価値、などに焦点を当て、求めた NOAEL (Non-observed adverse effect level; 無毒性量) および生殖力への毒性の分類を評価する。本評価では、2世代試験を行わない場合は分類されないと思われる生殖毒性物質の比率に関する情報や、2世代試験で求めた NOAEL と亜慢性試験で求めた NOAEL 間との差に関する情報も提供する。これらの解析から得られた結果は、専門雑誌に

公表するとともに国際会議で発表する予定である。

本報告書は、RIVM (<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601050001.html>) において入手可能であり、Appendix4 として Abstract ならびに「考察および結論」項の日本語訳を添付した。

## 2. GHS および REACH

国連勧告である化学物質の有害性伝達手段としての GHS、ならびに欧州の化学物質管理施策である REACH について概略を示す。

### 1) GHS

GHS は“Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals”の略語で、本邦では「化学品の危険有害性に関する分類および表示に関する世界調和システム」と訳されている。化学品の危険有害性を世界統一の基準で分類し、その結果を化学品の入った容器や包装のラベルおよび化学物質安全性データシート (SDS) に表示するためのシステムで、2003年7月に国連勧告として出され、国際的には2008年の導入が合意されている。GHSの対象者は、労働者、消費者、輸送関係者、緊急時対応者であり、GHSは、全ての化学品を扱う人および化学品による事故や障害に対応する人を対象とした危険有害性の情報伝達手段である。

GHSの実施により、①危険有害性の情報伝達に関する国際的に理解されやすいシステムの導入により、人の健康と環境の保護が強化される、②既存のシステムを持たない国々に対し国際的に承認された枠組みが提供される、③化学品の試験および評価の必要性が減少する、④危険有害性が国際的に適正に評価され確認された化学品の国際取引が促進される、などのメリットがある。

GHSは、純粋な化学物質、その希釈溶液、化学物質の混合物を分類の対象としており、成品は除外されている。化粧品、医薬品、食品中

の添加物は意図して摂取あるいは使用するという観点から GHS の表示対象とはなっていない。しかし、これらについても工場の製造ラインあるいは貯蔵場所等にある場合には対象となる。また、放射性物質など他の国際的規定があるものも GHS の対象から外れている。

GHS では化学品の危険有害性に関する分類ならびにその判定基準、容器や包装に貼付するラベルや SDS に記すべき項目およびその内容が規定されており、化学品が GHS の分類判定基準で危険有害性があると判断された場合には表示の対象となる。

生殖細胞変異原性、発がん性、生殖毒性および特定標的臓器毒性に関する GHS の分類判定基準においては、証拠の重み付けについて専門家の判断が必要とされている。

## 2) REACH

REACHは”Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals”の略語で、2007年6月1日から始まった欧州における化学物質の総合的な登録・評価・認可・制限の制度である。

REACHの目的は、人の健康と環境の保護ならびに欧州化学産業の競争力の維持向上などにあり、その特徴は、既存ならびに新規化学物質ともに対象であること（農薬や医薬品は対象外）、既存化学物質については、従来、政府が実施していた有害性評価を事業者の義務としたこと、サプライチェーン（流通経路）を通じた化学物質の安全性や取扱いに関する情報の共有を双方向として強化すること、成形品に含まれる化学物質の有無（濃度）や用途についても、情報の把握を要求していること、などである。

REACHの各項目の概要は次のとおりである：Registration（登録）では、年間の製造・輸入量が、事業者当たり1 トンを超える化学物質が対象で、製造・輸入事業者は、登録のため欧州化学物質庁に、技術書類一式（登録者情報、物質の特定、用途、分類・表示、有害性情報、

安全な使用に関するガイダンス等）を提出する。年間製造・輸入量が事業者当たり10トン以上の化学物質については、化学物質安全性報告書（CSR、有害性評価およびリスク評価が必要）が追加的に必要である。既存化学物質の登録は、事業者当たりの製造・輸入量の程度に応じて登録期限が設定されている。Evaluation（評価）では、CSRの内容を行政庁が評価し、必要に応じ、追加試験の実施又は追加情報を事業者に要求する。行政庁は、高懸念物質（SVHC）で、暴露があり、事業者当たり年間100トンを超えて使用される物質から優先的に評価を実施する。SVHCとして、①一定程度以上の発がん性・変異原性・生殖毒性物質（CMR）、②残留性、蓄積性、毒性を有する物質（PBT）、③残留性及び蓄積性が極めて高い物質（vPvB）、④上記以外の化学物質で、内分泌攪乱特性を有しておりヒト健康や環境に深刻な影響がありそうなもの（個別に特定）、があげられている。Authorisation（認可）では、SVHCを使用するには、事業者は行政庁に申請して認可を得る必要があり、また、認可を有する事業者及び川下使用者は、上市前にラベル上に認可番号を記載する必要がある。Restriction（制限）では、行政庁が実施したリスク評価の結果、リスク軽減措置が必要な場合には、製造、上市、使用が制限される。サプライチェーンにおける情報伝達では、化学物質類の供給者は、川下使用者に対し、それらの情報を伝達する義務があり、危険と分類される場合にはSDSの添付、PBTおよびvPvBについては登録番号、認可関連情報（付与又は拒否など）、制限の詳細、リスク管理対策に必要な情報などが含まれる。

## 3. Expert Judgement

“The role of professional judgment in chemical hazard assessment and communication”と題する専門家判断の役割についての興味深い論文が発表されており（Hamilton et al., 2006）、そこでは、有害性評価

における専門家判断を適用する際に、共通テーマとして6つの基本事項があることを述べている。その内容を概説する。

国内外を問わず、有害性評価ガイドラインおよび規制基準の多くは、有害性評価の専門家判断を肯定している。しかし、実際の専門家判断の適用は（いつ、どのようにその判断を適用すべきか）、評価者の裁量に任せられることが多い。これにより、化学物質の使用、取り扱い、廃棄に関する手引きに一貫性がなくなり、最終的には効果的でない危険有害性周知および化学物質管理を招く。ある専門家判断は、特に混合物の有害性に関して、別の専門家判断と大きく異なる場合があり、1) 自由裁量の行使に対し、法的もしくは技術的制限があるか？2) 判断適用基準はどうあるべきか？3) 有害性評価において、記録にある事実に基づく見解と専門家判断とをどのように差別化すべきか？といった疑問点が生じる。

これらに対し、専門家判断を有害性評価および危険有害性周知に適用するために、専門家判断を適用する一連のガイドラインを精査したところ、国際的な規制を完全に遵守し、評価の厳格さに関して中立的な判断を示すと考えられる以下の6つの基本事項が抽出できた。

- 1) 安全性への取り組み：専門家判断は、無理なく予測できる範囲内にある職場もしくは家庭での使用、誤使用、処理、輸送、貯蔵あるいは廃棄に対して、化学物質の危険有害性周知をさらに正確で妥当かつ透明性の高いものとする事で、安全性の確保に貢献するべきものである。
- 2) 暴露状況：専門家判断は、関連性のある現実的な暴露状況を伴った、化学物質もしくは混合物の有害性プロファイルを解釈・整合する際に適用されるべきである。
- 3) 用量反応に関する考慮事項：有害性評価における専門家判断には、危険にさらされている可能性のある集団に対する、化学物質/混合物の用量反応に関する考慮事項を盛り込むべきである。

4) 根拠の重み：専門家判断は、関連性、信頼性、およびデータ品質を考慮に入れつつ、代替の情報源から得られる十分な根拠の重みについての客観的な考察を推進し、反映するべきものである。

5) 混合物および製品の特異的性質：混合物が原因である有害性の専門家判断では、組成や内容物の性質が異なる混合物および配合物のいかなる特異的性質をも正確に表現するべきである。

6) 一貫した危険有害性周知：有害性評価における専門家判断では、対象者に対して、明確で理解できる危険有害性周知を推進すべきである。専門家判断は、文書化された基本原理とともに、そのようなものとして明確に識別されるべきものである。

専門家判断は、現在そして将来の有害性評価および危険有害性周知のプロトコールに組み入れることが可能である。合理的な毒性学上の原理に基づくことで、化学物質の有害性評価は、危険にさらされている集団の安全を確保し、負傷や病気の回避・緩和を効果的にし、さらにその範囲および適用を現実的なものとする。

GHS や REACH による規制の始まりの中で、有害性評価における専門家判断の役割を考察することは意味がある。さらなる具体例やケーススタディを整備すること、および有害性評価における合理的専門家判断を行使する方法について、さらに深く検討することが必要である。幅広い分野にわたり複数の関係者が話し合いを持つことで、一連のさまざまな原則および有害性評価における専門家判断の適用を規定する実施要綱の統一を正当化することができる。

本論文の Abstract および全文の日本語訳を Appendix 5 として添付した。

#### D. 考察

2007年6月からのREACHの実施、ならびに2008年におけるGHSの導入を迎え、化学物質管理の新たな施策が展開しようとしている。これらにおいては、化学物質の有害性評価あるいは



リスク評価、ならびにそれらに基づく分類が要求され、多くの化学物質を的確に効率よく試験/評価する必要が生じてきている。そのような背景の中、新たな科学の進展を受け、米国あるいはオランダにおける化学物質の有害性評価戦略が発表され、加えて、専門家判断の役割について考察した論文も発表された。それらの要点は以下のようにまとめられる：

① *in vitro* ならびに *in silico* による評価を推進させる。これらは、可能な限りヒト由来材料を用いハイスループット化する。

② その精度向上のために、適切な暴露モデルや用量反応モデルを構築する。

③ 上記モデルの適切化のために、ヒト集団あるいは個人におけるバイオモニタリングを推進させる。

④ 新規の動物を用いる *in vivo* 評価系では、*in vitro/in silico* の知見を受け、少ない動物数で多くの有用な情報を集めることが可能な方法やプロトコルを構築する。

⑤ トキシコゲノミクスの更なる発展が期待される。

⑥ 化学物質の分類や評価における専門家判断の証拠の重みづけ (WoE) の基準を明確にする。

上記アプローチは基本的概念としては妥当であるが、現実問題は、いかに具体的で実効性のある方法を構築していくかである。欧米の報告書でも述べているが、長期的展望に立ち、共同研究など効率的なリソースの投入を行い、この問題の解決のための活動を推進していく必要がある。

## E. 結論

化学物質の有害性の評価戦略構築の一環として化学物質の分類及び化学物質安全性評価の国際動向を調査し、米国およびオランダの戦略、ならびにその背景要因でもある REACH や GHS に代表される新たな化学物質管理政策、加えて、そこで展開される専門家判断の役割について概要をまとめた。今後期待される化学物質

の有害性の評価戦略として、*in vitro/in silico* 評価系の推進とそれに付随するヒトを含む暴露モデルや用量反応モデルの構築、少ない動物数で多くの有用な情報の収集が可能な新規の *in vivo* 評価系の確立、さらに WoE の基準の明確化があげられた。

これらの実現のためには、長期的かつ効率的なリソースの投入が必要と考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 学会発表

- 1) 森田 健、佐々木史歩、林 真、森川 馨：  
GHS 分類における専門家判断の役割、日本薬学会第 128 年回、横浜 (2008.3)。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

## H. 参考文献

Committee on Toxicity and Assessment of Environmental Agents, National Research Council (NRC), Toxicity Testing in the Twenty-first Century: A Vision and a Strategy, 2007

([http://books.nap.edu/catalog.php?record\\_id=11885](http://books.nap.edu/catalog.php?record_id=11885))

環境省、REACH 関連情報、  
<http://www.env.go.jp/chemi/reach/reach.html>

Hamilton JD, Daggett DA, Pittinger CA, The role of professional judgment in chemical hazard assessment and communication, Regul Toxicol Pharmacol, 46, 84-92, 2006.

RIVM, Selected Integrated Testing Strategies (ITS) for the risk assessment of chemicals,

2007, RIVM-report 601050001/2007  
(<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601050001.html>)

UN, Globally harmonized system of classification and labeling of chemicals (GHS),

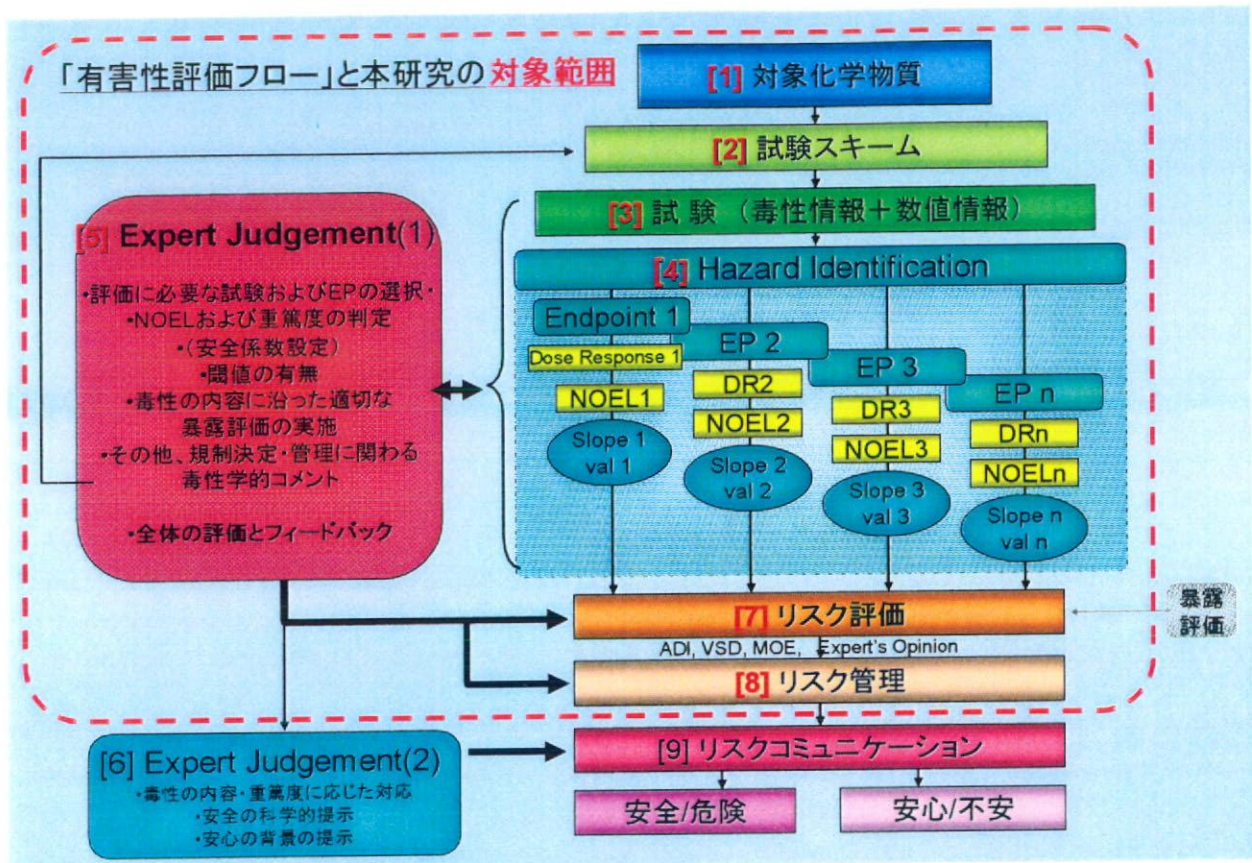
Second revised edition, ST/SG/AC.10/30/Rev.2, 2007. [First revised edition, 2005, [http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs\\_rev01/01files\\_e.html](http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev01/01files_e.html)]

平成19年度厚生労働科学研究費補助金  
(化学物質リスク研究事業)

II. Appendices

平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
「化学物質の有害性の評価戦略に関する研究」

有害性評価フローの現状・問題点と解決のための戦略に関する論点整理



[1] 対象化学物質の選択

【現状、現状の研究戦略】

- 化学物質は、用途別に分類すると医薬品、添加物、農薬、動物薬、工業製品などに分類されるが、それぞれにおける発がん性評価の方法は、根本的には同じであるが、画一的ではない。
- 薬理作用、TK など、比較的短期間における生体への影響を調べる研究としては、例えば、内分泌かく乱化学物質など、その時のトピックとなった化学物質について検討することが主であった。また、医薬品開発のいとぐちとなるような化学物質の作用についても、主体はアドホック的な研究であった。
- 遺伝毒性を持つ可能性のある一般化学物質と、その小生産量物質。
- 用途規制されていない化学物質は、ラベリングあるいは数段階のクラス分けによる評価が主体

【問題点・課題等】

- 同じ科学的概念で、発がん性を評価しているが、医薬品では、その他の化学物質と異なり、発がん性評価に遺伝子改変マウスを用いている。この概念を他の化学物質にも導入することについては、世界的なコンセンサスは得られていない。
- 単一物質のハザード評価が主体となっており、もちろん妥当と考えるが、化学製品など混合物としての毒性評価を実施する必要があるかどうかの検証も必要では？
- 化学構造の類似した多くの類縁化学物質を、半ば“しらみつぶし”で検討しなければならず、限られた化学物質の構造と作用との関係は解明できても、化学物質群としての傾向といったマクロな性質の解明は困難であったように思われる。
- 医薬品、農薬、食品添加物等との遺伝毒性評価方法の相違（国内外）。
- 同じ化学組成でも、用途によってハザードの質や程度は違うのでは？
- 数多くの未評価物質（ラベリングすらされていない）はどう扱うか？

【解決のための今後の研究戦略等】

- 現状では、法律別、用途別、あるいは物質別に対象を整理しているが、新しい事象として、新たなハザードに基づく新しい対象として、◎粒子の大きさによる新たな毒性としてのナノ粒子 ◎内分泌かく乱化学物質、情動異常誘発物質 ◎小生産量物質などが挙げられる
- 用途別の化学物質全てを対象とすることは難しい。具体的な戦略は、研究班全体で決定されるべきと思う。
- 化学構造など（分子サイズ等を含む）の類似性をもとに化学物質群を考慮し、その代表となる化学物質を選択して作用を検討すること。また、化学構造の一部を改変した際に認められる作用特性の変化を群を超えて比較検討することが、解決のための一助となると考えられる。（有機化学等の化学構造の知識を有する専門家の助力？）

[2] 試験法スキーム

【現状、現状の研究戦略】

- 現行スキームでは、化審法や毒劇法等の従来の手順に加え、内分泌かく乱化学物質スキームなど、新たなスキームが加わっている。
- ガイドラインに準じて、お仕着せの発がん性試験が実施されている。
- In vitro 試験（エームス試験、および染色体異常試験もしくはマウスリンフォーマ試験）でのみの評価。

【問題点・課題等】

- 化学物質の用途別分類ごとに考え方が異なる。医薬品では、発がん性が必要な場合とそうでない場合のスキームが明確にされているが、その他の化学物質では、明確になっていない。
- In vivo への整合性、ヒトでのハザード、リスクに対する整合性。
- ハイスループットによる効率化の必要性。
- 詳細評価とスクリーニング試験とが混在、あるいはスクリーニングだけのスキームしかない

【解決のための今後の研究戦略等】

- 今後の新規スキーム開発展望としては、◎工業製品の用途別評価・管理ごとのスキーム、◎優先順位付けスキーム〔包括的スキーム（各種法令やガイドラインを跨ぐ）、或いは所定の期間内に既存2万物質に対応する件数をこなすスキーム、として〕、◎REACHなどの国際的なスキームの参照が必要。
- 医薬品については、ヒトへの直接暴露があることから、かなり詳細な試験法スキームが立てられるが、他の化学物質については難しい。同じ土俵で研究戦略を立ち上げることは困難。
- 化学物質群を考えると、検討する優先順位が必要と考えられる。毒性の強い化学物質？汎用されている化学物質？
- In vitro 試験の発がん性の予測性に関する調査、研究。
- ハイスループット化に関する調査、研究。
- 用途やハザードに応じた、スクリーニングから詳細評価が必要となるまでの段階的、あるいは樹状的なスキームを構築する必要がある。
- 二次元表示レベルでの化学構造の類似性の無意味さの問題。GRAS 的対応の予測性の限界と功罪。
- 他の遺伝毒性試験ガイドライン（国内外）の調査、整合性の比較。
- 生体の分子応答から見た統一的解析アプローチと、従来の断片的知識の集大成に依拠するアプローチの本質的な相異。
- 「遺伝毒性」の定義域の崩壊に伴う評価系の改築の準備の必要性。
- 現段階での「閾値論」の科学的有効性の検証の必要性【遺伝毒性の定義域の崩壊と、シグナル毒性の閾値の問題を同時に取り扱う新たな複合毒性科学が必要】

### [3] 試験法

#### 【現状、現状の研究戦略】

- 医薬品では、遺伝子改変マウスなどの短期発がん性試験と従来の2年間発がん性試験の2種で発がん性を評価しているが、他は、従来どおりの2種動物を用いた2年間発がん性試験の実施が要求されている。
- 例として神経への作用を検討する場合、in vivo の系としてまるごと動物の行動観察、in vitro の系として摘出脳標本、培養神経細胞などが用いられる。循環器へ作用を検討する場合、in vivo の系での血圧、心拍数等の測定、in vitro の系として摘出心臓標本、摘出血管標本を用いた収縮力等のパラメータの測定などが考えられる。
- エームス試験、染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験。
- コンセンサスの得られた小数の in vitro 試験とガイドライン化された in vivo 試験が基本
- 毒性マーカに関して毒性機序(Mechanism of Action)・毒性様式(Mode of Action) が不明瞭なままの統計学的な差異に頼ったマーカー探し→非効率かつ不正確。[例外] 毒性機序・毒性様式が定まった毒性に関し設定することが可能となったマーカー例：ダイオキシン類で誘導される CYP1A、重金属によって誘導されるメタロチオネイン

#### 【問題点・課題等】

- マウスの2年間発がん性試験では、enzyme inducer については、殆どが肝発がん性を示す。この発がん性のヒトへの外挿は難しい。したがって、2種の動物を用いた長期発がん性試験を実施する意義に疑問を感じる。一方、遺伝子改変マウスを用いた発がん性試験法で全ての発がん物質の検出は難しい。
- 動物による試験主体で、ヒト情報の利用が限られている。
- 上記(神経系)の試験系は in vivo, in vitro ともに若干の熟練を必要とし、多数のデータを短期間で入手するのに必ずしも適しているとは言えない。また、必要となる実験動物数も少なくないため、動物愛護の観点からも問題になる可能性もある。
- 発がん性試験結果との乖離。
- ハイスループットによる効率化の必要性。
- in vitro 試験と in vivo 試験をつなぐための情報が少ない(PK or TK データがあると有用では)

#### 【解決のための今後の研究戦略等】

- 新規試験法提案段階のもの：先端科学からの導入、
- 開発中・評価中のものとして：内分泌かく乱(QSAR, in vitro, in vivo)、化学物質 QSAR、変異原性・細胞毒性 HTPS、トキシコゲノミクス、トキシコプロテオミクス、バイオインフォマティクス[以上 Systems Biology としても理解可能]、ナノマテリアル試験法などがある。
- 標準試験法の無いものには：情動試験、神経発生、呼吸感作性試験など
- 代替法に関しては、BlackBox 踏襲型のアプローチを取るものと、in vivo メカニズム切り出し型アプローチを取るものとに分けられる。
- 既存物質に関しては、疫学知見をより活用する。
- 神経、循環器を代表するような分子(薬理的マーカー? TK 的マーカー?)を標的とした試験系の利用により、多数のプライマリーなデータを短期間で入手できる可能性がある。
- エームス試験、染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験の発がん性の予測性に関する調査、研究。
- 新技術(発現解析等)による遺伝毒性試験法の開発、調査、評価。
- ハイスループット化に関する調査、研究。
- 毒性マーカーを統計由来のものから、生物学的、診断学的に確実性が高いものに格上げする必要がある。(毒性機序・毒性様式を明確にすれば、自ずと、生物学的・診断学的に確実性が高い、新規毒性マーカーの候補がみえてくる)
- 遺伝子とその機能に関し、バイオインフォマティクスの進歩を適宜取り入れることによる、効率がよく見落としのない解析を検討する。さらに、プロテオミクスや、血液や尿サンプルを用いたメタボロミクスの検討もトキシコゲノミクスとあわせて検討する(毒性機序・毒性様式を明確にするために、情報の多いモデル化合物を使用し、網羅的なトキシコゲノミクス手法を利用し、個々のモデル化合物の毒性機序・毒性様式を丹念に検討している)

[4] ハザード・アイデンティフィケーション

【現状、現状の研究戦略】

- ラット・マウスを用いた発がん性試験で、対照群の腫瘍発生頻度あるいは背景データよりも投与群でのそれが有意に高い場合は、催腫瘍性ありとみなしている。
- 作用の有意差検定による同定。
- 経験的、統計学的手法による陽性、陰性の判定（エームス試験、染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験）。

【問題点・課題等】

- ラット・マウスを用いた発がん性試験で発がん性陽性結果が出た場合、その発がん機序が遺伝毒性によるものか、あるいは非遺伝毒性によるものかを適切に判断できない。
- OECD ガイドラインなどにおいても腹腔内投与を認めているが（例えば遺伝毒性など）、ヒト暴露経路としては適切ではない。
- 他のガイドラインとの細胞毒性、遺伝毒性評価法の相違。
- その後の評価に依存して、選択されるエンドポイントと NOEL は必ずしも一定でない。統計に依存せず（たとえばメカニズムに従って）に NOEL を設定する場合もある。

【解決のための今後の研究戦略等】

- 発がん機序を明確にするための追加遺伝毒性試験や非遺伝毒性発がんメカニズム解析のための2段階発がんモデルの開発・推進が必要。
- 非遺伝毒性発がん物質についての発がんリスクがヒトにも外挿でき得るか否かを明確にするためのメカニズムを基本としたヒト由来細胞・組織を用いた研究の推進が必要。
- ヒト暴露経路に沿ったハザード評価を行う。
- 系が生体に近いほど、有意差検定によるハザードの同定は生物学的に意義があると考えられる。
- “分子マーカー”を利用する場合には、その利用の有用性（正当性？）を確認する必要がある。
- 他のガイドラインとの比較調査、科学的に妥当と考える評価法の確立。
- 用途や評価ケースに見合った評価手法の確立（事例の蓄積）
- 現行の用量相関性、無作用量の設定とベンチマーク法、用量作用関数の勾配とバラツキの勘案の仕方を踏まえ、メカニズムを基礎としたモデル化のための基礎的研究としての体内動態 (PBTK)、発現メカニズムを適用した生物学的 DR モデル (low dose 外挿を含む)、毒性学的意義をより明確に反映するための基礎的研究、NOEL やベンチマークドーズを求めたエンドポイントの毒性特性による安全域の最適化研究（ベンチマーク非対応問題）など



**[5-1] エキスパート・ジャッジメント**

**【現状、現状の研究戦略】**

- 発がん性陽性と判断するエキスパートは、病理学研究者であり、JSTP や JCVP など学会での認定試験に合格した認定者が発がん性の最終評価を行っている。
- 発がん病理の経験により、発がん性評価の長さにより、診断が異なる場合がある。動物試験で得られた発がん性がヒトにも外挿されるか否かを断定できるエキスパートが少ない。
- WOE、MOA による。
- データ、資料に基づく、薬理学、TK の専門家による判断。
- 遺伝毒性 SD と試験担当者（企業）、遺伝毒性研究者（衛研）による判定。
- 

**【問題点・課題等】**

- 学術団体がやっている資格認定試験に合格したエキスパートが実施する腫瘍診断については、本当に適切な診断か否かは、第三者によるピアレビューをしない限り、断定はできない。
- WOE は主観的なものも多分にあり、それがエキスパートジャッジともいえるが、専門家間での見解相違ともなる。
- 専門的な判断には熟練が必要であり、特に、in vivo の系では不確定要素の混入を排除するのが困難なケースも想定される。
- 遺伝毒性、発がん性に対する知識経験不足。
- 若手後継者不足。
- 専門分野の細分野化による総合的判断の困難化。数値データの一人歩き。（しかし、総合判断とは？ 客観性と矛盾しないか？）

**【解決のための今後の研究戦略等】**

- エキスパート・ジャッジメントとは生命科学、医学、獣医学、薬理学、あるいは、病理学、毒性学の知識を総合的に活用しての、以下の問題に対して、毒性専門家による高度な判断が要求される◎毒性の重篤度の判定（安全係数設定）、◎閾値問題対応、◎毒性の内容に沿った適切な暴露評価の実施、規制決定に関わる毒性学的コメントの発信による「リスク評価の最適化」など、
- WOE の優先順位付けや数値化による一般化（ハーモナイズ、コンセンサス）をはかる
- 発がん性試験については、第三者によるピアレビューを必ず受けることを政府が徹底する。
- 発がんでは閾値問題では、遺伝毒性と発がんの専門家の協力によるジャッジメントが重要。
- 系の簡略化のより熟練は不要となる可能性はあるものの、新たな系のデータの解釈の客観性を保つのに多少の時間がかかるかも知れない。（化学物質の構造等の基づく選択の正当性については有機化学等のエキスパートが必要？）
- （科学的妥当性というより）論理的、合理的な評価、判断。曖昧さや不確実性を説明（見越）した上での判断をするための論理構築

[5-2] エキスパート・ジャッジメント (人材関係)

【現状、現状の研究戦略】

- 発がん性を評価できる病理学専門家を学会が認定している。しかし、発がん性を十分に評価できうるような、腫瘍診断に卓越した診断能力を有した専門家は少ないのが現状。
- 

【問題点・課題等】

- 発がん性を評価できる病理学専門家を育てるシステムや学府は十分でないため、優秀な人材は育たない。
- いくつかの分野を見渡せるような、あるいは経験豊富な一部の信頼性の高い専門家に依存している。

【解決のための今後の研究戦略等】

- 診断学的に、新しい未知の毒性機序・毒性様式を正確に描出できる人材の育成・確保と知識の継承の必要性
- 毒性所見や発がん性を評価できる病理学専門家を育てるシステムや学府の設立が早急に必要。
- 一方、すべての物質で詳細な評価を行うことは現実的ではなく、評価のレベルあるいは用途に応じた評価人材を育成するシステム
- 分子生物学的に、ほぼ全てのシグナルカスケードを描出できる人材の育成・確保と知識の継承の必要性。(解析は、遺伝子とその機能に関する研究者各個人の有する知識に大きく依存)
- バイオインフォマティクスに関する知識を有する人材の育成・確保の必要性。
- 分子生物学、診断学、バイオインフォマティクス、それぞれを身につけた人材の連携を円滑に推進できる人材の育成・確保の必要性 (三者全てを身につけた人材の養成が理想)
- 毒性マーカーの確立に際して、方法を具体的にデザイン、実行する人材の確保の必要性
- 専門家のニーズが高い (人材の絶対的不足) : 必要とされるレベルには、
  - オーソリティー : 国立衛研、安全性評価機関、関連学会、諸外国学会、機関等
  - エキスパート : 地衛研、毒性試験・研究受託研究機関
  - 自主管理組織 (底上げ対象) : 企業等 (化学品業界・食品業界)
- エキスパートのピラミッド体制の形成・維持・整備 (ネットワーク形成)
  - 衛研による authorize system の構築
  - エキスパート育成コース : 委託の可能性、委託システムの構築
- 専門家が必要な場面の把握 (化審法・農薬ポジティブリスト・食品安全委員会・その他)
- 試験法の研修会の企画。
- 学会での専門家育成プログラム、認定制度。
- エキスパートの維持とエキスパートの確保 (養成) に必要な活動を推進する体制の確保
  - 個人研究レベルおよび共同研究レベルでの毒性判定能力と指導力の維持・向上
  - 情報収集能力の維持・向上 (人的情報網として国内的研究者レベル交流・学会活動、国際的研究者レベル交流として研究所間交流・学会活動、国際機関活動 (WHO/OECD/COEX など))

[7] リスク評価

【現状、現状の研究戦略】

- ラット・マウスを用いた発がん性試験で発がん性陽性結果が出た場合、ヒトにもそのリスクがあると判定している。
- 薬理学、TK の専門家による総合的判断。
- 遺伝毒性の量的評価を、リバータント数/mg (エームス試験)、20%異常誘発濃度 (染色体異常)、4 倍突然変異誘発濃度 (MLA)。
- 既存暴露情報の利用に基づく機械的手順による決定

【問題点・課題等】

- ラット・マウスを用いた発がん性試験で発がん性陽性結果が出た場合、その成績がヒトに外挿できるか否かは、実験動物のみのデータからは明らかではない。
- 評価法の科学的妥当性、NOEL との重みの相違。
- 数値としておなじ NOEL、あるいは ADI でも、そのリスクの意味合いは異なる。毒性の重篤性や不確実性が説明されていない。定量リスク評価として単に暴露量と ADI とを比較するだけでは、許容値を境にした (安全か否かの) ハザード評価と変わらない。

【解決のための今後の研究戦略等】

- 発がん機序を明確にして、ヒトにおいてもその機序で発がんするか否かを明確にするメカニズム研究の推進が必要。
- 今後 GHS 導入により当該物質のハザードの有無が明確になる。ハザードの高い/強いものからリスク評価を行う順位づけに利用できる。
- 簡略化された多数のデータを入手すること、リスクを的確に判断することは、相反する要素と思われる。有機的なデータベースの構築が必須となるかも知れない。
- 新しい量的評価法の検討。
- 規制値と直結する ADI のほかに、たとえば規制値を運用する際の参考となる量的評価数値を開発する研究。
- 暴露評価実施のための提言。実施するかしないか、どの様に実施するか、どこで実施するか
- 既存暴露情報の利用方法の決定はエキスパート手順を用いた決定に依存する (=最適化手法の開発が必要)

**[8] リスク管理**

**【現状、現状の研究戦略】**

- 遺伝毒性発がん物質と判定された場合は、原則的には化学物質として市販することは出来ないとの行政指導を行っている。非遺伝毒性発がん物質と判定された場合は、その発がん閾値よりも低い暴露の場合は、使用が許されている。
- 薬理学およびTKのデータは、急性毒性的なリスクを回避する上で役立っていると考えられる。

**【問題点・課題等】**

- 遺伝毒性発がん物質のリスク管理については、自然界で必然的に形成されてくるような物質についてのリスク管理が必要となり、VSDなどの実質安全量などによるリスク管理を行うべきである。しかし、このリスク管理手法については、各国で異なっている。非遺伝毒性発がん物質については、この発がんリスクがヒトにも外挿できるのか否かが明確となっていない。
- 化学物質の多様化により全体的な網羅が困難となるが、キーとなる化学物質のリスクを把握することで、回避は可能(?)。
- 多様化による、基本的(基礎的?)な知識の不徹底による、初歩的な人為的ミスは回避可能か?
- 化審法では、用途情報を捕捉できない?

**【解決のための今後の研究戦略等】**

- すべての用途を把握することは困難であるが、使用用途に応じたハザード情報をMSDS等に記載すれば、注意喚起になる?
- 微量暴露による発がんでは閾値問題に対しては、TCC (Threshold Concentration Concern) を用いたアプローチが利用され始めているが、これは、既存の知識と統計だけに基づくものであり、より科学的メカニズムに基づいたものにリファインする必要がある。