

1-プロモプロパンの TSCA 作業計画化学物質リスク評価草案に関する
米国化学工業協会のコメント

DocketNo. EPA-HQ-OPPT-2015-0084

2016 年 5 月 9 日

クリスチナ・フランツ

薬事・技術部上級局長アメリカ化学理事会

700 ニューヨークのセカンドストリート

ワシントン DC 20002

christina_franz@americanchemistry.com

americanchemistry.com ®

[目次]

I.はじめに:

II.要約

III.評価についての考察:

A. 1-ブロモプロパンリスク評価採用はスクリーニングレベルリスク評価と一致する方法-改良されたリスク評価ではない-リスク評価結論に反映されるべきもの

B. EPA のリスク評価は、科学的に防御可能な評価に不可欠な「最良の科学」アプローチを用いることができない

C. EPA は試験の質、信頼性、および関連性のシステマティック・レビューを含めなかった

D. 1-ブロモプロパン曝露評価は時代遅れであり、職業および消費者集団における現在の曝露を反映しない

E. EPA はその選択の根拠を記述せずに非常に保守的なベンチマーク用量モデリング反応レベルを使用している

F. EPA は発生毒性リスク評価に関する独自のガイダンスを検討しない

G. 生殖毒性ハザード評価のための GLP 品質データの代わりに非 GLP 試験データの使用は、適切に説明されておらず、リスク評価の誤りを修正する必要がある

H. EPA の生殖発生毒性データセットのベンチマーク用量モデリングは EPA ガイダンスと矛盾しており、ガイダンスから逸脱した決定は十分に説明されていない

I. 1-ブロモプロパン発がん性の作用機序を確立するにはデータが不十分である

J. EPA リスク評価における 1-ブロモプロパンの潜在的遺伝毒性の考察は不完全である

K. 雌マウス肺腫瘍はヒトがんリスク評価との関連性が限られている

L. 1-Bromopropane Draft Peer Review Charge に関する質問に対するコメント

IV. 結論:

1-ブロモプロパン EPA-HQ-OPPT-2015-0084 の TSCA 作業計画リスク評価に関する米国化学協議会のコメント

I.はじめに:

米国化学理事会(ACC)¹は、2016年3月8日に Federal Register で発表された 1-ブロモプロパンの化学的リスク評価案についてコメントする機会を得たことに感謝している。

ACC は、環境保護庁(EPA)によって実施されたリスク評価に、有害物質規制法(TSCA)の下での作業計画化学物質プログラムの下で実施されたものを含めて、長期的かつ強力な関心を持っている。

ACC は、EPA が作業計画化学物質プログラムにおいて、さらなる審査のために化学物質を優先順位付けし、規制措置が正当化されるかどうかを検討するために使用される可能性のある標的評価を実施するためにとった一般的な指示に同意する。一般的に、ACC は、この種のアプローチは、いくつかの重要かつ不可欠な改良を伴い、EPA が商業上の既存化学物質を効果的に評価することを可能にするであろうと同意する。

ACC は、作業計画化学物質の特定の用途および用途に関連する潜在的リスクに焦点を当てた標的定量的評価の実施、およびヒトの健康評価のための曝露マージン(MOE)アプローチの採用について、庁に賞賛する。EPA 農薬プログラム局(OPP)、EU、カナダが用いているアプローチと一致して、非がん評価に用いられる MOE アプローチは、透明性を向上させる強固な方法論であり、基準値(RfC または RfD)² を用いる方法よりも望ましい。目標定量的評価と MOE の使用は、当局がリ

¹ 米国化学理事会(ACC)は、化学の事業に従事するリーディングカンパニーを代表する。ACC 加盟国は、人々の生活をより良く、健康で、より安全にする革新的な製品とサービスを作るために、化学の科学を応用します。

ACC は、レスポンシブル・ケア®、主要な公共政策問題に取り組むためにデザインされた常識的アドボカシー、および健康・環境研究と製品試験を通して、環境・健康・安全パフォーマンスの向上に取り組んでいます。化学の事業は、8,010 億ドルの事業であり、国民経済の重要な要素である。米国最大の輸出国であり、米国の輸出全体の14%を占めています。

化学企業は、研究開発において最大の投資家のひとつである。安全と安心は常に ACC 加盟の主要な関心事であり、政府機関と緊密に連携しながら、国家の重要なインフラに対する脅威から国を守り、安全を向上させる努力を強化してきました。

² ACC は、これらの評価には MOE の使用を好む。

基準値を用いる場合には、リスクマネージャーに対してすぐに透明性がない不確実係数の形で、科学的な政策判断を組み込む。

MOE アプローチを用いれば、リスクマネージャーは、曝露された集団、懸念されるエンドポイント、証拠の強さ、お

スク評価を行うための重要なステップである。

適切に実施されれば、これらの方法論により、EPA は懸念される最大の潜在的を示す使用に自信をもって一貫して資源を集中できるようになるはずです。

II. 要約:

ACC は、1-ブロモプロパンの全体的なリスク評価を改善し、この化学物質に関連するリスクを評価するための科学的に厳密なアプローチを確実にするために、多くのコメントと提案を持っています。さらに、セクションIVでは、ピアレビュー料金に関する質問を改善するための具体的な提案を特定します。ACC が特定した重要な問題は以下の通りである:

- 1-ブロモパンリスク評価では、洗練されたリスク評価ではなく、スクリーニングレベルのリスク評価と一致する方法を用いており、これは評価案の結論に反映されなければならない。EPA は業界と協力し、1-ブロモプロパンリスク評価草案を改良すべきである。
- EPA のリスク評価では、科学的に防御可能な評価に極めて重要な「最良の科学」アプローチを用いることができない。最良の科学的アプローチを用いないことは、EPA の1-ブロモプロパンリスク評価における重大な欠点である。ベンチマーク用量モデリング、非がんおよびがんリスク評価、ならびにリスク評価の暴露評価の要素に関する具体的なコメントを以下のコメントに示す。
- 試験の質、関連性、信頼性に関するシステマティック・レビューが評価から欠落しており、EPA の決定を適切にレビューし、評価するために含まれなければならない。使用される各研究の系統的な評価は、科学的に防御可能なリスク評価の必要な一部である。
- 1-ブロモプロパン暴露評価は時代遅れであり、職業および消費者集団における現在の暴露を反映していない。ACC は、EPA は1-ブロモプロパン曝露評価を改良し、更新するために業界と協力すべきであると考えている。
- EPA は、生殖発生毒性データセットにベンチマーク用量モデリングを適用する際になされた決定の科学的根拠を適切に記述することができていない。リスク評価には、使用したベンチマーク線量モデリングプロセスの有意な追加考察および説明を組み込むべきである。モデル化の詳細についての議論がなければ、リスク評価者はある種のモデル化のアウトプットや決定の妥当性を判断することはできない。
- EPA は、発生毒性に関する独自の指針を検討することができず、母体毒性が存在する試験エンドポイントおよび用量に依存している。EPA は、このエンドポイントが母体毒性に照らして適切である理由を議論することができなかった。さらに、EPA は、信頼すべき研究を選択する際に、研究の質の考慮を明確にしていない。
- EPA は、選択の根拠を記述することなく、非常に保守的なベンチマーク用量モデリング反応

よびしばしば不確実係数に組み込まれるが、リスクマネージャーに対してすぐに透明性がないその他の重要な因子を考慮して、曝露量と影響量との差異が適切かどうかをより明確に判断できる。

レベルを使用している。EPA は、それが独自のガイダンスに従ったことを示しているが、引用された2つの文書のレビューは、EPA のガイダンスに含まれている勧告と、1-ブロモプロパンリスク評価において実際にEPAが行ったこととの間の重要な違いを明らかにする。

- 1-ブロモプロパンのリスク評価における遺伝毒性の考察は不完全である。入手可能なすべてのデータを含む証拠の重み評価は、全身吸入により1-ブロモプロパンに生涯暴露されたげっ歯類における腫瘍誘発の作用機序は遺伝毒性ではないことを示している。ACC は、入手可能なデータに基づき、がんに対する作用機序は不明であるとする1-ブロモプロパン評価案のEPA 声明に同意する。
- 雌マウス肺腫瘍は、1-ブロモプロパンヒトがんリスク評価には関連していない。EPA は、化学物質誘発性マウス肺腫瘍に関する2014年EPA State-of-the-Science ワークショップで議論されているように、この種の腫瘍に関連するデータを検討するためにリスク評価を改良すべきである。

III. 評価についての考察:

ACC は、エグゼクティブ・サマリーで提起された各ポイントについて、以下のように詳述している:

A. 1-ブロモプロパンリスク評価採用はスクリーニングレベルのリスク評価と一致する方法-改良されたリスク評価ではない-リスク評価の結論に反映されるべきもの

1-ブロモプロパンのリスク評価に記載されている方法論では、評価高を通して、有害性と暴露の両方に関して最悪の場合と最悪の場合の仮定を一貫して採用している。この非常に保守的な方法論はスクリーニングレベルの評価と一致しており、潜在的リスクが過小評価されないことを保証するためにハザードと曝露を計算するために採用されるパラメータに健康保護の仮定が用いられる。スクリーニングレベルの評価は、リスクの正確な推定値を提供するためにデザインされていない。スクリーニングレベルの評価が許容可能なリスクレベルを示す場合、化学物質庁は、潜在的リスクが計算よりもはるかに低いこと、したがって、実際のリスクはしばしばはるかに低いか、またはおそらく存在しないことを高い確信度で持っている。しかしながら、スクリーニングレベルのリスク評価が健康または環境への影響に対する潜在的懸念を示す場合、これは実際のリスクが重大であり、行動を正当化することを意味するものではない。

むしろ、リスク評価は、リスクを計算するための方法論において、より現実的で正確なパラメータを用いて洗練されるべきであることを意味する³。その結果は、実際のリスクをより正確に定量化す

³ 十分に認められたアプローチは、EPA のリスク評価に対する一般的なアプローチと一致する。これは、おそらくEPA の生態学的リスク評価に関する2001年号で最も明確にされており、「スクリーニングレベルの生態学的リスク評価は、有害リスクの低い確率を決定する際に高いレベルの信頼性を提供し、予防的な方法で不確実性を組み

る精緻なリスク評価である。

実際のリスクをより正確に定量化する精緻なリスク評価である。したがって、スクリーニングレベルの評価は、より多くの作業が必要であるか(MOE が十分でなかったか)、最悪の場合の仮定(MOE が適切であったか)を用いることで、より多くの作業が必要でないか(MOE が適切であるか)を判断するために、利用可能なデータを「最初に検討する」ことである。重要なことに、EPA は、このリスク評価がスクリーニングレベルの評価であり、潜在的リスクに関する信頼性および/または現実的な結論を下す前に、改良されなければならないと評価全体を通して述べていない。

例えば、当局は、エグゼクティブ・サマリーに「当局は作業計画の中で化学物質のリスク評価を行っている」と述べている。評価によってヒトまたは環境に対する許容できないリスクが同定された場合、EPA はリスク管理を追求する」と述べている。しかし、ワーストケースのシナリオリスク評価を実施した後にリスク管理を追求することは適切ではない。代わりに、1-ブロモプロパン MOE が不合理であることが明らかにされている曝露については、まず評価の改良を追求すべきである。

スクリーニングレベルと改良されたリスク評価との区別の重要性は、EPA の「このリスク評価の主な結論」で明らかである(25 ページ参照)。当局は、がんリスクについて考察し、1-ブロモプロパンを含有するスプレー接着剤の使用に関するリスクを 100 分の 1 の範囲で記載している。しかしながら、古くなった曝露データの使用、ならびに有害性を定義するための疑わしいがんげっ歯類のデータを考慮すると、EPA が本稿で述べた結論は、リスクの大きさを理解するためにがんリスク評価を改良する必要があるであろう。

さらに、1-ブロモプロパンのヒトの健康リスク判定のパート 4 における EPA の考察は、EPA 独自のリスク判定ハンドブック(EPA, 2000)⁴と一致していない。1-ブロモプロパンのリスク評価のパート 4 では、EPA は 95 パーセンタイルの所見のみを提示している。

対照的に、EPA のハンドブックは 40 ページで、「評価は、対象集団の構成員が受ける線量の結果

入れるという点で保守的な評価である」と述べられている。

SLERA は、実際のリスクの決定的な推定値を提供し、浄化目標を作成するようには設計されておらず、一般的には、サイト特有の仮定に基づいていない。むしろ、SLE RA の目的は、特定のサイトまたは施設に対して詳細な、または「ベースライン」の生態学的リスク評価を実施するために必要な努力の必要性、および、必要とされる場合にはその量を評価することである。そのため、懸念される汚染物質の改良は、SLERA ではなくベースラインのリスク評価で行われる」と述べている。詳しくは、<https://www.epa.gov/sites/production/files/201509/documents/slera0601.pdf> を参照してください。

⁴ EPA, 2000. 科学政策理事会ハンドブック: リスクの特徴づけ。科学政策事務局。研究開発局。EPA 100-B-00-002. 12 月

として生じるばらつきに対処すべきである」と述べている。

個人の曝露量、用量、およびリスクは、大規模な集団で大きく異なる可能性がある。

中央の傾向およびハイエンドの個人リスク記述子は、曝露、ライフスタイル、および集団全体にわたるリスクの分布につながるその他の因子のばらつきを捉えている」。

さらに、全国アカデミーは、2014 年⁵におけるハザード値の中心的な推定値を提供することの重要性を改めて表明した。評価案におけるリスク判定に関する EPA のセクションでは、リスクの中心的な傾向推定値は示されていない。利用可能なリスク推定値の全範囲を提供できないことにより、リスクマネージャーはデータおよび所見を完全かつ完全に理解できなくなる。この重要な情報は、用量-反応を実施する際だけでなく、最終的なリスク判定の項においても提供されなければならない。中枢性傾向について話し合うことができず、95 パーセンタイル回答のみを提示するこの失敗は、スクリーニングレベルのアプローチと一致している。

スクリーニングレベルと精緻な評価の間の重要な差異の意義を示す別の例は、評価の実行要約(24 ページ参照)に見られ、EPA は次のように述べている:「すべての急性消費者曝露シナリオ(すなわち、MOE は 100 のベンチマーク MOE を下回っており、エアゾールスプレー洗浄剤および脱脂剤での 1-BP の使用が最大のリスクを示した)に対して、発生への有害影響に対する懸念が確認された」。しかしながら、スクリーニングレベルの評価において最悪の場合の仮定を用いて適切な MOE が達成されない場合、これはリスクがあることを意味しない。代わりに、適切に引き出された結論は、最悪の場合、改良されていない仮定の使用に基づいて適切な MOE が達成されなかったことであり、評価は、真の懸念が存在するか否かを理解するために改良されるべきである。

1-ブロモプロパンのリスク評価はスクリーニングレベルの評価と一致する方法論を採用していることを考慮すると、EPA は、同定された潜在的なリスクを過大に述べることによって混乱や誤解を避けるために、リスク評価案の中で引き出された結論を非常に慎重に記述しなければならない。さらに、ACC は EPA に対し、評価を最終化し、あらゆるリスク管理措置を検討する前に、業界からの参加を得て現在のリスク評価を改良することを強く奨励する。

B. EPA のリスク評価は科学的に防御可能な評価に不可欠な「最良の科学」アプローチを用いることができない

EPA の 1-ブロモプロパン評価は、科学情報の評価と統合のための現行の「最良の科学」アプローチと矛盾しない方法論を用いて、既存の科学情報に一貫性のない基準を適用する。

例えば、各試験の品質(関連性と信頼性を含む)の系統的評価は不可欠であるが、EPA はこのレビューと評価をリスク評価の重要な分野(例えば、遺伝毒性、発生毒性)には含めていない。1-プロ

⁵ <http://www.nap.edu/catalog/18764/review-of-epas-integrated-risk-information-system-iris-process> を参照。

モプロパンの有害性と曝露の両方を評価する場合、EPA は、単に最低の出発点(POD)又は最高の曝露量の推定値を示す試験ではなく、最高品質の試験に頼ることが重要である。しかしながら、EPA は一貫して毒性の各エンドポイントについて最低用量を選択し、その後、表に含まれるいくつかの曲線を除いて、入手可能な本試験の質に関して総論することなく、1-ブロモプロパン評価を通して最低総エンドポイントを使用した結果に基づいて結論を導いた⁶。

EPA はまた、それに利用可能な本試験に証拠の重みアプローチを適用することもできなかった。1-ブロモプロパンの評価において、EPA は生殖・発生毒性、発がん性など特定された有害性について複数の試験を行った。EPA はまた、考慮すべき複数の曝露試験を実施した。利用可能な複数の本試験がある場合、スクリーニングレベルのリスク評価であっても科学的に防御可能な唯一のアプローチは、本試験の特性を考慮し、どの本試験がより質が高く、評価においてより重み付けされるべきかを決定することである。1-ブロモプロパンのリスク評価において証拠の重みづけアプローチを採用しないことは、導き出せる結論を非常に限定する重大な欠陥である。この不備は、EPA がこのリスク評価案で用いられたプロセスを、リスクの現実的な推定値をもたらすことができないスクリーニングレベルの評価として明確に定義すべきであるという事実を強調するものである。

C. EPA は本試験の質、信頼性、および関連性の系統的レビューを含めなかった

各研究の質(関連性と信頼性を含む)の系統的評価は、科学的に防御可能なリスク評価プロセスの必要な一部である。

ハザードと曝露の両方を評価する場合、EPA は、単に出発点が最も低い試験や曝露推定値が最も高い試験ではなく、最高品質の試験に頼ることが重要である。

EPA は、開かれた透明なプロセスを通して、比較・評価が可能な一貫性のある科学的に健全な評価を促進する明確な手順とプロトコルを策定すべきである。

残念ながら、EPA は表 3-1 で適切と考えられている吸入エンドポイントを同定しているが、EPA は個々の試験の質に関する情報を提供できない。

付録 M には、ある程度の品質に関する考慮事項が記載されているが、EPA は、個々の試験の品質レビューから得られたそれ自体の所見に関する情報を提供していない。

考察がどのように適用され、「質の高い」(100 ページに引用)または「質のよい」(113 ページに引用)試験を構成するのかを記述する情報は提供されていない。

科学的証拠の評価は、個々の試験の質を評価するための明確な基準の透明性のある適用

⁶ 例えば、評価案の p.120 において、EPA は以下のように明確に述べている:「EPA/OPPT は、以下に基づいて non-cancer の急性または慢性リスクを推定するために曝露の限界値(MOE)を使用した:1.文献で報告されているそれぞれの健康影響領域内の最低 HEC;…」。

から始めるべきである。該当する各研究が適用基準とどのように比較しているかを記述せずに、いくつかの考慮事項を単に参照するだけでは、透明性も十分性もない。しっかりとした評価が行われなければ、全体的な評価において質の低い研究の重み付けが過剰になり、欠陥のある評価につながる可能性がある。EPA は(EPA が 120 ページで行ったことを述べているように)出発点が最も低い研究だけでなく、最も質の高い研究に頼ることが非常に重要です。EPA がこのような評価を実施した可能性はあるが、EPA はその評価がどのように実施されたか、および使用された基準について透明性を持たなければならない。ACC は、EPA がこの情報を最終リスク評価に含め、データの質に基づいて選択したエンドポイントのエビデンスに基づく決定を提供することを強く推奨する。EPA が 1-ブロモプロパンのこの評価が厳密にスクリーニングレベルの評価であることを認めない限り、単に適切でない最低値を選択するだけ。

D. 1-ブロモプロパン曝露評価は時代遅れであり、職業および消費者集団における現在の曝露を反映していない

EPA の 1-ブロモプロパンリスク評価案では、スプレー接着剤、ドライクリーニング(スポット洗浄を含む)、脱脂(蒸気、冷洗浄、エアロゾル)への使用を含む、懸念される職業的使用が確認された。1-ブロモプロパンについて同定された懸念される消費者使用には、エアロゾルスプレー接着剤、エアロゾルスポット除去剤、エアロゾル洗浄および脱脂製品が含まれていた。化学物質庁は、「曝露モニタリングデータを収集するために用いられたサイトは無作為に選択されたものではなく、そこで報告されたデータは全ての曝露シナリオを代表するものではない可能性がある」など、使用可能なデータとモデリングアプローチに関連する多くの不確実性について述べた(24 ページ)。さらに、必要性に応じて、曝露モデル化アプローチでは、すべての使用シナリオに当てはまらない可能性のある知識に基づく仮定を採用した。使用方法および工学的管理における部位特異的な差異が存在するが、大部分は未知であるため、これは EPA/OPPT が評価において定量化できなかったもう一つのばらつきの原因である。消費者の曝露量は、消費者製品の評価に使用できるモニタリング情報がないため、モデリングアプローチに基づいて推定された。さらに、経皮曝露を含めることができないと、総曝露およびリスクが過小評価される可能性がある」と述べている。

ACC は、EPA が用いている曝露評価データは、2016 年の現在の職場/職業曝露の代表ではないと考えている。ACC は、1-ブロモプロパンの職場曝露量は、下流での適用の変化に基づいて急速に減少していると考えている。

Gradient Corporation が以前に実施した研究(Albemarle Corporation が後援)(2016 年 5 月 9 日付の 1-BP TSCA 作業計画化学物質リスク評価案について EPA に提出した Albemarle コメント参照)では、いくつかの職業部門、すなわちドライクリーニング産業、スプレー接着剤産業、および工業用金属洗浄産業で職場曝露が減少していることが示されている。

1-ブロモプロパンのリスク評価では、職場における 1-ブロモプロパンの使用パターンのこの変化を

考慮に入れるべきである。

EPA の消費者曝露のモデル化に関して、EPA は E-FAST-2/CEM モデルを用い、「CEM は、エアゾール噴霧製品のための保守的で upper-bound な吸入曝露推定値を作成するために、high-end の入力パラメータ/仮定を使用している。」(参照)と述べた。74 ページ)。

特に、消費者行動パターン EPA(p.274)では、「初期設定では、E-FAST2/CEM は、特定の製品について使用情報が入手できない場合に、様々な消費者使用シナリオに対して pre-set, high-end 値を使用している。このような条件下では、モデルの結果は曝露量を過大に予測する傾向がある」と述べている。したがって、EPA 自身の入院により、EPA が消費者曝露を過大評価している可能性は非常に高い。

同様の過大評価は、職場曝露に関しても生じた可能性が高い。例えば、EPA(147 ページ)は、「8 時間 TWA の使用は、「最悪の場合」や控えめな曝露推定値を提示するとは予想されない」とコメントしているが、EPA は付録 H に反映されているように、ある個人がこのレベル(40 年間)で労働生活全体にわたって曝露されていると仮定していることに言及していない。EPA は、ある範囲で極端な値のみを用いることにより、EPA は職場曝露の平均値の感覚を提供することができない。中心傾向の推定値を用いることは、特に生涯平均 1 日濃度(LADC)に対して、より有用で有益であり、有益である。これは、単一の最大 8 時間時間体重-平均(TWA)ではなく、経時的平均曝露濃度に基づくべきである。最悪の場合のシナリオとは対照的に、リスクの現実的な推定値を提供するために、可能性のあるすべての曝露シナリオについて、中心傾向値を用いる精密な曝露評価を実施すべきである。

庁は曝露の 50 パーセンタイル値と 90 パーセンタイル値について付録 L に入力を提供しているが、庁は MOE 導出に実際に使用された曝露値を明確に特定することができない。

評価のリスク判定のセクションでは 95 パーセンタイル値のみが提示されているため、EPA は 90 パーセンタイル曝露推定値のみを用いていると仮定しなければならない。

この点については、ACC が MOE の計算に使用したアウトプットについてさらにコメントする前に、EPA からさらなる明確化が必要である。

EPA が、推定曝露量およびモデル化されたデータと組み合わせて、時代遅れの使用および曝露データに依存していることは、リスク評価案の中で最悪の事態のシナリオを提示する可能性が非常に高い。

EPA は、現行のリスク評価草案では実際のリスクを特定できず、むしろ更なる改良を必要とする曝露シナリオのみを特定できることを非常に明確にすべきである。

EPA は、最新/最新の曝露データを用いて評価を改良し、モデル化された曝露範囲の推定値を提供すべきである。

E. EPA はその選択の根拠を記述せずに非常に保守的なベンチマーク用量モデリング反応レベルを使用している

EPA は、1-ブロモプロパンデータセットに適用した用量反応評価のために、NOAEL/LOAEL および RfD/RfC 法ではなく、ベンチマークドーズモデリング(BMD)を用いている。EPA は、評価の 100 ~101 ページで、発達エンドポイントが重症度の増加を示す場合の BMR の選択に関して、1991 年 EPA ガイダンス(EPA, 1991)⁷とその 2012 年 BMD テクニカル・文書(EPA, 2012)⁸に従ったと述べている。しかしながら、両ガイダンス文書のレビューにより、ガイダンスが推奨するものと、1-ブロモプロパンリスク評価において実際に EPA が行ったこととの間に重要な差異が明らかになっている。

例えば、1991 年のガイダンス文書は BMD モデリングの使用について言及しているが、発生毒性データセットでの使用はまだ検証されていないと述べている。2012 年テクニカル・文書では、量子データセットのための BMD モデリングの使用は洗練されており、序は量子データセットの使用に関する具体的なガイダンスを提供しているが、EPA も連続データセットのためのアプローチの使用は簡単ではないと警告している(ガイダンスの 20 ページ参照)。

さらに、2012 年テクニカル・文書、セクション 2.2 の 19 ページにおいて、Benchmark Response Level (BMR)の選択、EPA は、「BMR の選択は、データセットの統計的および生物学的特性、および得られた BMD/BMDL が使用されるであろうアプリケーションについての判断を含む」と述べている。EPA には、現時点では、ほとんどの用途(例えば、基準線量または相対的な効力係数の計算のため)で BMD モデリングと共に使用するための反応レベル、すなわち BMR の選択のためのこのような判断を支援するガイダンスはなく、そのようなガイダンスは本文書の範囲を超えている。1-ブロモプロパン評価における BMR の選択の正当性に関する EPA の透明性の欠如は、EPA の決定の根拠を事実上理解することを不可能にする。EPA が序のガイダンスに従ったことに留意するだけでは十分ではない。

BMR の選択は、提示されている MOE 計算に重要である。

したがって、BMR に対するある種の非常に保守的な選択がなされた理由に関する追加の詳細は、EPA の結果を解釈する方法を理解するとともに、提示されたリスクが実際に最悪のケースであるかどうかを理解することにとって非常に重要である。詳細レベルが不十分であることを考えると、事例と思われる。例えば、EPA の BMD モデリングは、げっ歯類で 1%の反応を示す場合もあるようである(表 ApX P-2 参照)。この量は、このモデルは POD を決定するために観察可能

⁷ EPA, 1991. 発生毒性リスク評価のためのガイドライン。1991 年 12 月 5 日、Federal Register 56(234):63798-63826 に掲載された。

⁸ EPA, 2012. ベンチマーク線量技術ガイダンス。リスク評価フォーラム。EPA/100/R-12/001. 6 月

な影響(典型的には 10%)の範囲内でのみ使用されるべきであると述べている化学物質庁のガイドラインと一致していない。EPA 2012 BMD テクニカル・文書の 20 ページで述べられているように、「反応が生物学的に有意であると考えられる場合には、BMR が対照反応と同程度に統計学的に有意な差を検出本治験という反応に対応している必要はないことを認識することが重要である」。反応レベルが非常に低い(場合によっては 5%未満)ことを考慮すると、EPA は、これらの反応レベルが生物学的に有意であり、不確実係数を適用した NOAEL/LOAEL 法よりも優れている理由についての考察を示すべきである。

F. EPA は発生毒性リスク評価に関する独自のガイダンスを検討しない

EPA は発生毒性試験および危険性評価に関する指針を策定している(EPA, 1991)⁹。

このガイダンスでは、EPA は母体毒性に照らして胎児および仔の試験データの解釈について考察している(EPA, 1991 の 18~19 ページ参照)。

1-ブロモプロパンのリスク評価では、妊婦に対する急性毒性 BMDL (117 ページ参照)を導出するために、EPA は WIL (2001)として知られるラット生殖試験からの試験データに依存している。WIL (2001)試験(107 ページ参照)では、Sprague-Dawley ラットに 1-ブロモプロパンを 100~500ppm、交配期間中 6 時間/日、交配期間中を通して、第 1 世代の同腹仔について妊娠 20 日まで吸入暴露した。別の試験-Huntingdon (2001)(315 ページの EPA 引用)では、Sprague-Dawley ラットにも、1-ブロモプロパンを 103、503 または 1005ppm、6 時間/日の曝露レベルで吸入曝露し、GD6-19 に曝露した(315 ページ参照)。

ハンチンドンの研究では、同腹仔数に影響はなく、WIL (2001)で観察されたように、着床前後の死亡率に有意な影響は認められなかった。実際、本試験で報告された出生児への毒性影響は、母体毒性の存在下でみられた非特異的な影響のみであった。対照的に、WIL (2001)は、母体毒性の徴候とも関連する曝露レベル(500ppm)でのみ、生存同腹仔数に統計的に有意な影響を報告した。したがって、発生毒性リスク評価に関する EPA ガイダンスを用いて、GLP 品質ラット試験、1 件の生殖毒性試験(WIL, 2000)および他の 1 件の発生毒性試験(Huntingdon, 2001)の両方からのデータは、EPA 自身のガイダンスで考察され、母体毒性データに照らして解釈すべきである。しかし、EPA は、その 1-ブロモプロパンリスク評価草案において、このような試験データの考察を提供することはできない。

G. 生殖毒性ハザード評価のための GLP 品質データの代わりに非 GLP 試験データの使用は、十分に説明されておらず、リスク評価の誤り修正が必要である

EPA は、1-ブロモプロパンの有害性の 1 つとして、リスク評価案の中で生殖毒性を特定している。

⁹ EPA, 1991 発生毒性リスク評価のためのガイドライン。1991 年 12 月 5 日、Federal Register 56(234):63798-63826 に掲載された。

表 3-1 に示すように、EPA は、その有害性評価および非がん性用量反応評価に使用される利用可能なデータを特定する。非がん影響のリスク評価において EPA が同定し使用した主要な研究には、WIL Research (2001)によるガイドライン GLP 研究と市原ら(2000b)と呼ばれる日本のグループによる研究研究がある。EPA のリスク評価におけるこれら 2 件の研究の使用を慎重にレビューしたところ、生殖毒性の用量反応評価のための WIL 研究よりも市原研究の使用に疑問を投げかける重要な不一致がいくつか確認された。

市原ら(2000b)の試験は、全身吸入暴露により動物が暴露された雄 Wistar ラットのみを用いて実施された非 GLP 研究試験である。EPA が利用可能な研究の唯一の詳細は、出版物自体からのものであった。EPA の評価の付録 O では、本試験は「GLP」試験と言われているが、公表論文そのものを踏まえるとこの結論は誤りであると記載されている。そのため、EPA は本試験の主要な品質上の懸念事項を誤って記載している。その結果、市原らの本試験は、別の GLP ガイドライン生殖毒性本試験、すなわち WIL (2001)ほど頑健ではない。

別の誤差が表 3-4 に存在し、ここで EPA は 1-ブロモプロパンの非がん影響のヒト等価濃度(HEC)の最低値を同定する。表への記載は、誤って生殖系毒性を裏付ける証拠として WIL (2001)試験を同定している。すなわち、表 3-4 に提示されたデータは、実際には市原ら(2002b)の試験に関係している。WIL 試験ではない。これらの 2 つの誤差は、EPA によってなされた研究評価の質に疑問を投げかけることにつながり、これらの研究が 1-ブロモプロパンのリスク評価に重要であることを考えると、評価を修正する必要がある。

市原ら(2000b)の本試験を 1-ブロモプロパン評価に用いることについては、WIL (2001)として知られるより強固な生殖本試験ではなく、市原本試験の NOAEL が明らかに低かったことを国以外、完全に議論することはない。市原本試験では、200~800ppm の 1-ブロモプロパンの曝露量が本試験され、著者らは生殖への影響について確認された NOAEL レベルはないと報告した。その代わり、著者らは、精囊の絶対および相対重量の減少に基づく LOAEL を 200ppm と報告している。しかし、WIL 2001 本試験では、Sprague-Dawley ラットを用いて 100ppm から 750ppm までの高濃度に暴露した全身吸入暴露本試験で、250ppm の 1-ブロモプロパンの NOAEL が確認された。500ppm の LOAEL は、運動精子の割合の減少および発情周期長の増加と関連していた。WIL 本試験では、250ppm の 1-ブロモプロパンを含む曝露量では、精囊エンドポイントに対する有意な影響は認められなかった。また、精子パラメータへの影響は、より感度の高い毒性指標と考えられており、2001 年の WIL 試験で観察されたような生殖器官への影響(EPA, 1996)¹⁰の生物学的に重要な変化と典型的に関連していることにも留意する必要がある。Wistar ラットが米国の化学毒性試験に用いられる標準株ではないことを考慮すると、系統特異的な差異の可能性は否定できない。EPA のリス

¹⁰ EPA, 1996.生殖毒性リスク評価のためのガイドライン。1996年10月31日に公表、Federal Register 61(212):56274-56322.

ク評価では、より強固な GLP 本試験が非 GLP 本試験に有利に設定された理由を説明すべきである。

また、市原ら(2000b)による非 GLP 試験の代わりに WIL (2001)生殖毒性試験を用いて 1-ブロモプロパンリスク評価に用いる POD を選択することは、同様に必要である(前述)1-ブロモプロパンリスク評価の曝露評価要素を改良することなく、生殖エンドポイント(HEC 53ppm と比較して HEC 200ppm)に基づく成人労働者の MOE が 4 倍増加することになることを強調することは重要である。

H. EPA の生殖発生毒性データセットのベンチマーク用量モデリングは EPA ガイダンスと矛盾しており、ガイダンスから離れた決定は適切に説明されていない

ACC は、生殖毒性のエンドポイントおよび成人男性における非がん影響のリスクの評価に関して、上記でコメントしている。ACC は、急性および慢性暴露シナリオについて、成人男性および妊婦の非がんリスク評価に適用される BMD モデリングにおける WIL 研究データの EPA の使用をレビューし、さらなる不一致を確認した。ACC は、EPA が毒性の両方のエンドポイント(すなわち、生殖と発生のエンドポイント)に適用されるため、1-ブロモプロパンリスク評価で行われたモデリングとデータの選択/決定を適切に説明できていないことを懸念している。上記のコメントと一致して、ACC は、BMD モデル化のための BMR レベルの EPA の選択に関する懸念と、現行の EPA 技術ガイダンス(EPA, 2012)¹¹とのこれらの選択の一貫性の欠如を確認している。

序の 1-ブロモプロパンのリスク評価草案の 102 ページおよび 103 ページで論じられているように、序は、ヒトにおける急性および慢性暴露の両方について、発生エンドポイントの重篤度を扱うために「5%の BMR」を使用することを示している。評価項目は、ラットを用いた WIL 2001 試験から選択され、F 1 世代の出生後 0 日(出生)における「生存同腹児数の減少」と記載された(表 3-1、107 頁参照)。このエンドポイントが継続的なエンドポイントであることを考慮すると、EPA の 2012 年技術文書は、対照平均からの BMR が 1 標準偏差(1SD)であることを推奨している(EPA, 2012)¹²。EPA はまた、選択された BMR については常に正当化を提示するべきであると述べている。また、2012 年テクニカル・文書では、より重篤な影響(0.5SD が量子データセットに適用される 5% BMR に相当すると仮定される場合)には 0.5SD を使用できることが示されているが、そのような決定の根拠についてはリスク評価で考察する必要がある。興味深いことに、ここでは 5% BMR に等しいと仮定した 0.5 SD の使用に対する EPA の支持は、1995 年の論文(Kavlock, 1995)¹³(1-ブロモプロパンのリスク評価の p.323 参照)である。しかし、Kavlock の論文では、発生毒性エンドポイントに対する

¹¹EPA, 2012.ベンチマーク線量技術ガイダンス。リスク評価フォーラム。EPA/100/R-12/001.6 月

¹² EPA, 2012.ベンチマーク線量技術ガイダンス。リスク評価フォーラム。EPA/100/R-12/001.6 月(p.21)

¹³ Kavlock et al. 1995.発生毒性に関する用量-反応評価 IV. 胎児体重変化のベンチマーク用量。Fund.Appl.Toxicol.26:211-222.

BMR の選択の妥当性の解析において、BMD の計算により、同じ試験で観察された NOAEL と同様の値が得られたことを指摘することで、BMR の選択の問題に取り組んでいる(212 ページ、Kavlock ら 1995 年の右側の欄参照)。これは、EPA の BMR の選択および結果として得られたモデリングには当てはまらず、1SD 標準以外のいずれかの標準を使用した結果、BMD および BMDL バリューは、WIL 本試験の生存同腹児数の NOAEL とは非常に異なっていた(1-ブロモプロパンリスク評価の表 Apx P-2 のバリューを参照)。

ACC はまた、表 Apx P-2 において、EPA は SD の代わりに「相対偏差」を使用していることを示していることに注目している。

「相対偏差」の使用は 2012 年 EPA 技術ガイダンスでは言及されておらず、支持されていない。したがって、ACC は、1-ブロモプロパン評価における「相対偏差」のいかなる使用の妥当性にも疑問を投げかけている。特に、現行の評価案ではモデル化の選択に関する議論が行われていないことを考慮すると、その妥当性に疑問が残る。

SD の代わりに「相対偏差」を用いる選択は、リスク評価に重大な影響を及ぼし、EPA がこのエンドポイントに頼ろうとしている場合には、さらに正当化が必要である。

重要なことに、EPA がその 1-ブロモプロパン評価の裏付けとして引用した Kavlock の論文では、BMR 評価の第一段階は、どのような変化が生物学的に有意であると考えられるかを決定することであり、BMD モデリングの妥当性に対するこのステップの重要性を強調している(Kavlock ら 1995 年の「考察」の 216 ページ参照)。1-ブロモプロパンのリスク評価において、EPA が生存同腹児数の変化を生物学的に有意とみなす根拠または考察を提供しているところはない。

ACC による公表文献の検索では、この問題に関する具体的なガイダンスを特定できなかった。上記のように、ロバストな発生毒性試験をメタアナリシスで評価した場合、生存同腹児数などの連続的なデータポイントである発生毒性エンドポイントの BMD モデリングは、一般にそれらの同じエンドポイントの NOAEL バリューと類似しているという事実の考察である(Kavlock, 1995; Kimmel, 1995¹⁴; Allen, 1994¹⁵)。

表 Apx P-1(323 ページ参照)および表 Apx P-2(324 ページ)におけるモデル化の結果に示されてい

¹⁴ Kimmel et al. 1995. 出生前発生毒性試験のデータへのベンチマーク用量方法論の適用。

Toxicol.Lett.82/83:549-554.

¹⁵ Allen et al. 1994. 発生毒性に関する用量-反応評価 III. 統計学的モデル。

Fund.Appl.Toxicol.23:496-509.

るように、生存同腹児数に関する実際のデータを評価すると、EPA は WIL 試験データのモデル化に関してなされた選択について十分な説明を提供していないことが明らかである。例えば、生存同腹児数のデータから、対照の平均同腹児数は 14.4 であり、SD は 2.21 であることが示される。このことは、平均値および 1SD を表す値が対照群の平均値と 15%の差があったことを意味する。しかし、EPA が用いている 5% BMR バリュースはわずか 0.72、または 1 腹あたり 1 匹未満のラット仔数に過ぎず、対照群が 1 腹ごとに 1 匹以上のラット仔数が変動することを考慮すると、生物学的に重要であるとは考えにくいバリューである。

EPA は、データセットの 5% BMR として 0.72 の生物学的関連性について、統計学的考察ではなく科学的根拠に基づく考察を提供すべきである。EPA が 2012 年の技術ガイダンスからのアプローチを用いる場合、1SD を表す BMR が適用され、その結果、試験で同定された無毒性量 250ppm と本質的に同一の BMD の推定値が得られる(表 Apx P-2 の EPA 計算を参照)。さらに、158ppm の BMDL 1SD(Apx P-2 参照)も、100ppm が本試験の無毒性量でもあることを考えると、論理的に意味があると思われる。EPA は、1-ブロモプロパンのリスク評価において 256ppm および 158ppm 以外の BMD および BMDL を使用する根拠を示さなければならない。

ACC は、BMD が 256ppm、BMDL が 158ppm であれば、1-ブロモプロパンのリスク評価の HEC バリューが 3 倍以上に上昇すると指摘している。発生毒性試験データに対する BMD モデリングの使用に関する 2012 年の技術ガイダンスおよび刊行物を考慮すると、ACC は、「相対偏差」の不適切な使用を含む代替アプローチの使用を支持するものではなく、特に 0.7 の生存同腹仔サイズの非常に小さな変化の生物学的関連性の議論が欠如していることを考慮すると、そうである。

I. 1-ブロモプロパン発がん性の作用機序を確立するにはデータが不十分である

EPA のリスク評価案では、「臭素は良好な脱離基であるため、1-BP は良好なアルキル化剤であると予想される」と述べられている。「4 つの可能な機序—遺伝毒性、酸化ストレス、免疫抑制、および細胞増殖—が示唆されている。」「1-BP 発がんの正確な機序/作用機序は明確には理解されていない。重要な分子事象を特定するためには、さらに多くの研究(例えば、臓器特異的な *in vivo* DNA 付加体研究、酸化ストレス)が必要である(322 ページ)。

限られたトキシコキネティクスデータは、チトクローム P450(CYP450)を介するグルタチオン(GSH)抱合および酸化が 1-ブロモプロパンの代謝に有意に寄与することを示す。1-ブロモプロパンリスク評価案(84 ページ参照)で EPA が考察したように、1-ブロモプロパンはヒトへの吸入後速やかに吸収され、体内から排泄される。哺乳類における本化学物質の代謝には、(1)主にグルタチオンとの抱合が関与し、臭化物イオンの放出とメルカプツール酸誘導体の生成を引き起こす、(2)親物質と代謝物の酸化(チトクローム P450 によって触媒される)が関与し、ヒドロキシル基、カルボニル基、スルホキシド基をもつ代謝物となり、CO₂になる。

EPA によれば、げっ歯類を用いた試験では、ヒト尿中に同定された 4 種類の代謝物を含む 20 種類以上の代謝物が同定または仮定されている。グリシドールおよびプロピレンオキサイドは反応性中間体として同定されており、遺伝毒性があることが報告されているが、上述したように、1-ブromoプロパンの遺伝毒性の可能性を証拠の重みで評価した結果、本化合物は非遺伝毒性である可能性が最も高いことが示されている。その結果、1-ブromoプロパンについては、どのような特定の作用機序についても適切な根拠はなく、入手可能なデータに基づくいかなる記述も純粋な推測である。EPA はリスク評価案に「1-BP 発がんの正確なメカニズム/作用機序は明確に理解されていない」と述べている。重要な分子事象を同定するためには、さらなる研究(例えば、臓器特異的な *in vivo* DNA 付加体研究、酸化ストレス)が必要であると述べている。ACC は EPA に対し、リスク評価案が改訂されるにつれて、これらの結論を明確にするよう奨励している。

EPA は、作用機序/作用機序について、「酸化ストレス、免疫抑制及び細胞増殖が相乗的に作用し、発がんの多段階プロセスを完結できる」と評価案(403 頁中 95 頁、99 頁、152 頁及び 322 頁、担当はピアレビュー委員会¹⁶への質問)に繰り返し記載している。

EPA はこの一連の声明に対する科学的な支持をしておらず、この知見を 1-ブromoプロパン

実験データのいずれにも結びつけていない。これらの記述は、1-ブromoプロパンの変異原性作用機序を支持していない。ACC は、EPA に対し、これらの記述を削除するか、より強固な科学的レビューを実施し、それらの正当性を示すよう勧告する。

J. EPA リスク評価における 1-ブromoプロパンの潜在的遺伝毒性の考察は不完全である

EPA の 1-ブromoプロパンリスク評価案は、遺伝毒性試験が細菌を用いた試験で混在した結果を示していることを示している。1-ブromoプロパンは、*Salmonella typhimurium* (ネズミチフス菌)株 TA100 および TA1535 を用いた *in vitro* 試験において、揮発性物質の試験用に特別に設計された閉鎖式チャンバー/デシケーターを用いて試験を実施した場合、用量依存的な変異原物質であると述べられている(Barber ら、1981)。EPA の評価で引用された他の Ames 本試験は変異原性陰性であることが確認されたが、斥は、これらの陰性本試験における主要な欠点は、システムが「閉鎖」システムではなく「開放」システムであったという事実であると指摘した。しかし、現在では、EPA がリスク評価(BioReliance, 2014)¹⁷案で検討していないエイムス試験データが追加されている。この

¹⁶ 1-ブromoプロパン(1-BP)の EPA/OPPT 作業計画リスク評価

2016 年 2 月 29 日付ピアレビュー電荷質問案

¹⁷ 試験依頼者であるアルベマールが、このドケットへのコメント(2016 年 5 月 9 日付コメント)の一部として本試験を含めた。

新しい研究は、Barber ら(1981)が用いた閉鎖系を再現したが、1-ブロモプロパンは代謝活性化の有無にかかわらず、in vitro で変異原性を示さなかった。これらのデータは、1-ブロモプロパンの遺伝毒性に関する証拠の重みに影響を与えるものであり、その評価において EPA が考慮すべきである。

Ames 試験以外の試験で利用可能な遺伝毒性データに関しては、in vitro L5178Y マウスリンフォーマ細胞試験でも陽性であったが、突然変異頻度の増加は細胞毒性を生じたレベルでのみ認められた。したがって、これらのデータからは、1-ブロモプロパンの遺伝毒性の可能性を示す強力な証拠は得られていない。1-ブロモプロパンが遺伝毒性である可能性を示唆する唯一の in vitro 試験は、非暴露作業員の静脈血由来のヒト白血球を用いた DNA 損傷のコメットアッセイであった。この試験法には、試験結果の解釈および遺伝毒性評価における試験の重み付けに影響を及ぼすいくつかの実験的限界があった。第一に、アッセイは S9 画分を含まなかった;S9 画分データなしでは、in vivo で観察されたような代謝能の影響は検討されず、証拠の重み評価におけるデータの有用性を制限した。また、1 人のドナーのみの白血球を用い、陽性対照は検定に含めなかった。全体として、このコメットアッセイの質は疑わしい。3 件の小核試験、2 件の優性致死突然変異試験、および 1 件の in vivo コメットアッセイを含む in vivo 変異原性試験の全てが陰性であった。ACC は、1-ブロモプロパンに対する変異原性作用様式の証拠の重みは存在しないと考えている。EPA のリスク評価案は、新たなデータを反映し、変異原性作用機序の問題を再評価するために改訂されるべきである。

K. 雌マウス肺腫瘍はヒトがんリスク評価との関連性が限られている

1-ブロモプロパンに 2 年間吸入曝露した雌 B6C3F1 マウス(NTP, 2011)¹⁸において、肺胞/細気管支腺腫またはがん(複合)の発生率の増加に基づいて、EPA のリスク評価でがんリスク評価が行われた。この結果は、1 種(マウスのみ)および 1 性(雌)のみに限定された。

マウス肺腫瘍は、近年、科学的議論の対象となっており、これらの腫瘍のヒトがんリスク評価への関連性をめぐる有意な調査および議論が行われている。

EPA は 2014 年¹⁹で「化学物質誘発マウス肺腫瘍に関する最新科学ワークショップ」(ワークショップ)を開催した。そのワークショップでは、ヒトとの関連性の問題を扱ったデータが提示された(Daniel Krewski 氏による発表)。

International Agency for Research on Cancer (IARC)によって同定された既知のヒト発がん物質の分析を行い、ヒトと動物のデータを比較した後、Krewski 博士は、ヒトとマウスの肺腫瘍の一致は

¹⁸ NTP, 2011. F344/N ラット及び B6C3F1 マウスにおける 1-ブロモプロパン(CAS 番号 106-94-5)の毒性及び発がん性本治験に関する NTP 技術報告書(吸入本治験)

(NTP TR 564; NIH Publication No. 11-5906). Research Triangle Park, NC.

¹⁹ <http://www2.epa.gov/iris/mouse-lung-tumor-workshop>

「わずかであった」一方で、ヒトとラットの肺腫瘍の一致はわずかに良好であり、「中等度」とランクされたと報告した。したがって、雌マウスのみ限定された 1-ブロモプロパンの肺がん陽性結果は、ヒトのがん発生とわずかに相関することが認められたげっ歯類種で生じた。このようなヒトの一致性の欠如は、1-ブロモプロパンのリスク評価プロセスの一部として考慮すべきである。

なぜマウスとヒトの肺腫瘍発生間に一致性がないのかを明らかにするために、EPA ワークショップの研究者らは、いくつかの要因が関与している可能性を示唆した。Dr. Gary Boorman(コーヴァンス)による発表では、ヒトとマウスの肺の病理学について議論された。

Dr. Boorman は、ヒトとマウスの肺の間の潜在的に重要な相違について、1)マウスの肺とヒトの肺の肉眼的解剖学的構造の相違、2)マウスの肺を裏打ちする上皮細胞におけるクララ細胞の優性、3)マウス、ラットとヒトの肺の間の代謝の相違、を含む一連の報告をしている。

これらの因子のそれぞれは、マウス肺腫瘍が定量的ながんリスク評価およびヒトのリスク予測には関連しないことを示している。

これらの問題は、Albemarle が提供したコメント(2016 年 5 月 9 日付)で詳細に考察されており、及び ACC はマウス肺腫瘍がヒトのがんリスクと関連性がないことを裏付ける重要な裏付けとなっていると考えている。

L. 1-Bromopropane Draft Peer Review Charge に関する質問に対するコメント

EPA の Scientific Advisory Board の実践と一致して、ピアレビューの議論は、料金に関する質問のそれぞれについての頑健な議論から始め、この議論の一環として利害関係者のコメントを可能にすることを推奨する。ACC は、1-ブロモプロパンのピアレビュー料金問題案に関して、多くのコメントと懸念を抱いています。一般的に、質問案は、リスク評価に重要な特定の科学的問題に関して直接意見を求めることができないことが多い。例えば:

- 「有害性および用量-反応評価」および「リスク判定」の項では、EPA に以下の重要な質問を含めるべきである:「利用可能であった適切な重要な GLP 試験を選択したか。また、非がんおよびがん評価の重要なエンドポイントならびに急性および慢性のリスクシナリオに関する科学的にバランスのとれた証拠の重要な考察の重要な重み付けに関する適切な考察を提示したか?」
- 質問 2-1、2-3、2-4、3-1: EPA は、曝露モデリングとその後の計算で使用される入力に関して、具体的にコメントを求めるべきである。
- ハザードおよび用量-反応チャージに関する質問の紹介では、EPAによるエビデンスのレビューについて考察する。EPA は、その計算が個々の研究の質ではなく、最低ヒト等価濃度(HEC)に基づいていることを明確に述べ、このアプローチについてコメントを求めるべきである。
- 質問 4-1: EPA は、この質問が評価を正確に反映していることを保証し、EPA の所見が適切

であるかどうかについてコメントが要求されることを保証するため、この質問を改訂すべきである。われわれは、以下の置換言語を提案する:

「EPA/OPPT は、入手可能なデータ/情報の全体と WOE に基づいて、1-BP 発がんは考えられる変異原性作用機序を介して起こると結論付けた。がんの危険性評価が、動物腫瘍とヒトのリスク評価との関連性を適切に記述しているかどうかについてコメントしてください。

化学物質庁は、提案されている変異原性作用機序に対処するために、すべての適切な重要な GLP 本治験を用いて、WOE を適切に記述しているか?

- 質問 4-2:この質問の枠組みづけにおいて、EPA は選択されたエンドポイントが HEC が最も低いものであることを述べるべきである。EPA は、このアプローチの科学的頑健性について具体的にコメントするべきである。
- 質問 4-3:EPA は以下の質問を追加することを提案する:「当局はこの分析のために適切な重要な GLP 本治験を選択したか」。
- 質問 4-4:この質問は、標準化された「標準偏差」の代わりに「相対偏差」を EPA が使用することについて明確にコメントを求めるべきである。この質問では、モデル平均化アプローチだけでなく、BMR モデリングのあらゆる側面についてもコメントを要請すべきである。
- リスクの特徴づけ:リスクの特徴づけに関する料金の質問の冒頭のセクションで、EPA は第 1 パラグラフの第 2 文で、「EPA/OPPT は、適切な非がん POD および期間で調整した推定曝露濃度に基づいて、急性または慢性曝露の MOE を別々に算出した」と述べている。「最低」という単語は、その文の中で「適切」に置き換えられることを示唆する。

IV. 結論:

結論として、ACC は EPA に以下のことを強く要請している:

- プロモプロパンの評価はスクリーニングレベルの評価であり、評価の焦点となる職業上および/または消費者への適用において不合理なリスクが存在するかどうかを判断するために改良されるべきであることを認識すること;
- 評価のあらゆる側面、すなわち、ベンチマーク線量モデリング、非がんおよびがんリスク評価、ならびに曝露要素における「最良の科学」アプローチを用いた 1-プロモプロパン評価を改良する;
- 改訂され、改訂された評価で使用された各研究の研究の質、関連性、信頼性に関するシステムティック・レビューを実施する;
- 産業界の利害関係者の支援を得て、職業および消費者の両方の状況における最新のデータおよび情報を用いて、曝露評価を改良する;

- 1-ブロモプロパンの精緻な評価において、生殖発生毒性データセットへのモデリングを適用する際になされる決定の科学的根拠を十分に詳しく記述する;
- 発生毒性に関する独自のガイダンスを検討し、その結論を信頼するエンドポイントを説明する。遺伝毒性に関する入手可能なすべてのデータを考慮し、データから結論を引き出す際に証拠の重み付け手法を適用する。