

Ⅱ. 化学物質の免疫毒性に基づいた健康リスク評価

(I) 免疫毒性を対象とした有害性評価の手順（案）

令和7年11月版
環境リスク評価委員会
免疫毒性評価ワーキンググループ

1. はじめに

免疫毒性は、環境リスク評価において、詳細評価では個別の項目として挙げられているが、初期評価においては一般毒性の中でこれまでも一部の免疫毒性は評価されている。しかし、定量的な判定ができない場合や、NOAEL でなく LOAEL としての情報の場合が多いことから、有害性評価値に採用されることは限定的であった。これまで免疫毒性は、評価手順が十分に整備されていなかったため、他の指標に比べてリスク判定が難しかったが、WHO/IPCS の免疫毒性リスク評価ガイダンス¹により、国際的なリスク評価指針が示されたことから、客観的評価が可能となった。

近年の免疫・アレルギー疾患の増加といった社会的背景から、環境中に存在する化学物質の免疫系への影響が注目されている。これより、社会的課題に対応した初期評価を目指し、評価手順案を作成した。

本評価手順案は、評価事例を踏まえつつ、必要に応じて見直しを図る。

2. 評価の方法の概要

健康リスク初期評価の一環として、評価対象化学物質のうち免疫毒性の評価が必要と考えられる化学物質について、信頼できる主要な評価文書等を用いて免疫毒性評価のための有害性評価を行う。

従来の『化学物質の環境リスク初期評価』では、疾患の病態や反応の悪化（以下、「増悪作用」という。）という視点で評価は行っていない。一方で、アレルギーなど有病率の高い免疫疾患を有する集団を考慮した評価も重要である。このため、本有害性評価では「増悪作用ではない一般的な免疫毒性」と「増悪作用による免疫毒性」に分けて行う。

なお、本評価における「増悪作用による免疫毒性」は、アレルギー疾患や自己免疫疾患等の免疫疾患を有するヒトや免疫疾患モデル動物の病態の増悪のこととする。また、「増悪作用ではない一般的な免疫毒性」は、免疫疾患を有していない対象に対する影響とする。

¹ WHO (2012) : Guidance for immunotoxicity risk assessment for chemicals. IPCS Harmonization Project Document No. 10. WHO. Geneva.

3. 免疫毒性の有害性評価

(1) 免疫毒性に関する情報の収集

- 既存の評価文書で整理された免疫毒性情報を効率的に利用して文献調査を省力化し、作業のスピード化、効率化を図る。
- 評価文書の引用文献から免疫毒性について主要な判断根拠となった論文等を抽出し、原報を取り寄せ、記載内容を確認する。

ア. 利用する評価文書

免疫毒性の情報を含む評価文書等を優先的に利用する。

イ. 評価文書等の引用文献以外の文献

下記の要領で文献検索を実施し、主要な文献を収集・整理する。

○検索対象データベース

PubMed、JDreamIII

○検索キーワードの例

化学物質名/CAS No.

immunotoxicity/immunotoxic/immunotoxicology/immunosuppression/
immunostimulation/sensitization/allergy/allergic/autoimmune/autoimmunity/
immune/immunologic/immunological/asthma/
immune tolerance/immunological tolerance

○文献検索遡及年

2000年以降発行の学術雑誌を優先的に調査する。(免疫毒性の情報を含む評価文書の策定期間に応じて設定)

○評価対象文献の選定

ヒトの知見および評価対象化学物質を曝露した実験動物の知見を評価の対象とする。レビュー論文(総説・解説等)は参考扱いとする。

ウ. 評価対象とする指標

次の条件に該当するデータを整理する。

○免疫疾患の病態および反応(増悪作用を含む)

○免疫指標全般

○血液学的、組織学的変化（免疫系組織の重量変化、病理組織学的変化）

(2) 免疫毒性に関する知見のとりまとめ

ア. 知見の整理

ヒトの知見と実験動物の知見について、それぞれ以下の情報を整理する。

○ヒト（臨床・疫学調査）

- ・対象者（人種、性別、年齢）
- ・調査指標（罹患率、症状、病態に関連する指標等）
- ・環境試料
- ・生体試料（尿、血液等）
- ・出典情報

○実験動物

- ・実験動物（種、系統、雌雄、週齢）
- ・投与方法（経路、回数、期間）
- ・投与量
- ・毒性値（NOAEL または LOAEL、LLNA EC₃ 等）
- ・観察所見
- ・出典情報

評価対象文献の内訳について、データの種類で分類する（別添－1）。ヒトデータおよび実験動物データは、影響の分類別に文献数を整理する。実験動物データでは、曝露経路別の文献数を整理する。

イ. 一覧表の作成

整理した知見のデータは、増悪作用ではない一般的な免疫毒性と増悪作用による免疫毒性に分けて一覧表にする。一覧表は、ヒトデータと実験動物データ別に曝露条件（経路、用量、期間）、影響の分類を考慮して作成し、NOAEL または LOAEL、NOEL、LLNA EC₃ 等の値の昇順に並び替える（別添－2）。

(3) 免疫毒性の有害性評価

免疫毒性影響は、増悪作用ではない一般的な免疫毒性と、増悪作用による免疫毒性に分けて評価する。

ア. 増悪作用ではない一般的な免疫毒性

(ア) 最も小さいNOAEL (LOAEL) 等の抽出

増悪作用ではない一般的な免疫毒性の評価では、得られたNOAEL (LOAEL) 等の情報(別添-2)の中から、最も低用量、あるいは低濃度での知見を抽出する。ただし、単用量の試験は定量評価には採用しない。なお、LOAEL情報の場合は(不確実係数相当の値として)10で割った上で、他のNOAELとの比較を行い、低い方の知見を採用する。

(イ) 抽出したNOAEL (LOAEL) 等の検証

影響の分類(エンドポイント)が免疫抑制、免疫促進、アレルギー又は自己免疫誘発性の場合には、抽出したNOAEL (LOAEL) 等について証拠の重み付け(weight of evidence)(別添-3)により有害性評価値への採用の適否を検証する。

影響の分類(エンドポイント)が感作性の場合には、決定木(decision-tree)(別添-3)により検証する。

検証の結果、抽出した知見が採用できないと判断された場合には、一覧表(別添-2)から次に低用量あるいは低濃度のNOAEL (LOAEL) 等に関する知見を抽出して検証する。(採用可能な知見が得られるまで繰り返す)

イ. 増悪作用による免疫毒性

増悪作用ではない一般的な免疫毒性と同様に NOAEL (LOAEL) 等を抽出し、NOAEL (LOAEL) 等の検証を行う。

ウ. 有害性評価結果(まとめ)

有害性評価の結果は、別添-4の様式でとりまとめる。

(別添－ 1) 免疫毒性評価対象文献の分類様式

表 1. ヒトデータ・実験動物データの影響分類内訳

	文献数(計)	免疫抑制 ^{※1}	免疫促進 ^{※1}	感作性・アレルギー ^{※1}	自己免疫 ^{※1}	その他免疫指標 ^{※1}
ヒト						
実験動物						

※1 必要に応じて特記事項を示す。

表 2. 実験動物データの曝露経路内訳

文献数(計)	経口 ^{※2}	経気道 ^{※2}	経皮 ^{※2}	その他 ^{※2}

※2 必要に応じて特記事項を示す。

(別添-2) 免疫毒性に関する知見のとりまとめ様式

1. 増悪作用ではない一般的な免疫毒性

(1) ヒトデータ

Ref. No.	First author (Year)	対象者		試料 (生体試料、環境試料)	影響の分類 (エンドポイント) 及び毒性値情報 ^{注1,2}	DOI
		人種・性別	年齢			
吸入曝露						
経口曝露						
経皮曝露						
曝露経路分類 不能						

注1：毒性値に関する情報が存在する場合は、影響分類（エンドポイント）欄に NOAEL/LOAEL 等を記載する。

注2：NOAEL または LOAEL 等を優先して値の小さいものから順に記載する。NOAEL/LOAEL 等を判定できず定量評価ができない場合は、影響の分類ごとに年代の新しい順に記載する。

(2) 実験動物データ

Ref. No.	First author (Year)	動物	曝露条件			NOAEL/ LOAEL 等	影響の分類 (エンドポイント)	DOI
			投与経路	用量	期間・回数			
吸入曝露[†]								
経口曝露								
経皮曝露								

注：NOAEL または LOAEL 等の値の小さいものから順に記載する。

[†]：実験動物の経気道曝露については、曝露チャンバーを用いた吸入試験と強制投与があるが、強制投与は有害性評価値のキーデータ候補にならないため、吸入曝露の知見のみ記載する。

2. 増悪作用による免疫毒性

(1) ヒトデータ

Ref. No.	First author (Year)	対象者		試料 (生体試料、環境試料)	影響の分類 (エンドポイント) 及び毒性値情報 ^{注1,2}	DOI
		人種・性別	年齢			
吸入曝露						
経口曝露						
経皮曝露						
曝露経路分類 不能						

注1：毒性値に関する情報が存在する場合は、影響分類（エンドポイント）欄に NOAEL/LOAEL 等を記載する。

注2：NOAEL または LOAEL 等を優先して値の小さいものから順に記載する。NOAEL/LOAEL 等を判定できず定量評価ができない場合は、影響の分類ごとに年代の新しい順に記載する。

(2) 実験動物データ

Ref. No.	First author (Year)	動物	曝露条件			NOAEL/LOAEL 等	影響の分類 (エンドポイント)	DOI
			投与経路	用量	期間・回数			
吸入曝露[†]								
経口曝露								
経皮曝露								

注：NOAEL または LOAEL 等の値の小さいものから順に記載する。

[†]：実験動物の経気道曝露については、曝露チャンバーを用いた吸入試験と強制投与があるが、強制投与は有害性評価値のキーデータ候補にならないため、吸入曝露の知見のみ記載する。

(別添－3) 有害性情報の検証

表 1. 免疫毒性影響の各分類と項目番号

項目番号	免疫毒性影響の各分類				
	1.免疫抑制	2.免疫促進	3.アレルギー	4.自己免疫誘発性	5.感作性
①	ヒトでの疫学知見(感染抵抗性の低下等)	ヒトでの疫学知見	ヒトでの疫学知見	ヒトでの疫学知見	
②	宿主の感染抵抗性低下	病態(炎症病態の促進など)	症状の発症または進展への影響	症状の発症または進展への影響	
③	特定の免疫機能(抗体産生、NK細胞機能、細胞障害性T細胞の機能等)	特定の免疫機能(抗体産生、遅延型過敏症反応等)	特定の免疫機能(抗体産生、アレルギー性免疫応答等)	特定の免疫機能(自己抗体産生、リンパ球増殖等)	
④	免疫系全般(リンパ球の表面抗原、サイトカイン等)	免疫系全般(リンパ球の表面抗原、サイトカイン等)	免疫系全般(リンパ球の表面抗原、サイトカイン等)	免疫系全般(リンパ球の表面抗原、サイトカイン等)	
⑤	病理組織学的所見または臓器重量、血液学指標(白血球数等)	病理組織学的所見または臓器重量、血液学指標(白血球数等)	病理組織学的所見または臓器重量、血液学指標(白血球数等)	病理組織学的所見または臓器重量、血液学指標(免疫複合体沈着等)	

1. 免疫抑制

①ヒトでの疫学知見(感染抵抗性の低下等) [YES or NO]

✓ 文献の試験の概要等を記す。(数行程度)

②宿主の感染抵抗性低下 [YES or NO]

✓ 文献の試験の概要等を記す。(数行程度)

③特定の免疫機能(抗体産生、NK細胞機能、細胞障害性T細胞の機能等) [YES or NO]

✓ 文献の試験の概要等を記す。(数行程度)

④免疫系全般(リンパ球の表面抗原、サイトカイン等) [YES or NO]

✓ 文献の試験の概要等を記す。(数行程度)

⑤病理組織学的所見または臓器重量、血液学指標(白血球数等) [YES or NO]

✓ 文献の試験の概要等を記す。(数行程度)

2. 免疫促進

①ヒトでの疫学知見 [YES or NO]

✓ 文献の試験の概要等を記す。(数行程度)

②病態(炎症病態の促進など) [YES or NO]

✓ 文献の試験の概要等を記す。(数行程度)

③特定の免疫機能(抗体産生、遅延型過敏症反応等) [YES or NO]

✓ 文献の試験の概要等を記す。(数行程度)

④免疫系全般(リンパ球の表面抗原、サイトカイン等) [YES or NO]

✓ 文献の試験の概要等を記す。(数行程度)

- ⑤病理組織学的所見または臓器重量、血液学指標(白血球数等) [YES or NO]
✓ 文献の試験の概要等を記す。(数行程度)

3. アレルギー

- ①ヒトでの疫学知見 [YES or NO]
✓ 文献の試験の概要等を記す。(数行程度)
- ②症状の発症または進展への影響 [YES or NO]
✓ 文献の試験の概要等を記す。(数行程度)
- ③特定の免疫機能(抗体産生、アレルギー性免疫応答等) [YES or NO]
✓ 文献の試験の概要等を記す。(数行程度)
- ④免疫系全般(リンパ球の表面抗原、サイトカイン等) [YES or NO]
✓ 文献の試験の概要等を記す。(数行程度)
- ⑤病理組織学的所見または臓器重量、血液学指標(白血球数等) [YES or NO]
✓ 文献の試験の概要等を記す。(数行程度)

4. 自己免疫誘発性

- ①ヒトでの疫学知見 [YES or NO]
✓ 文献の試験の概要等を記す。(数行程度)
- ②症状の発症または進展への影響 [YES or NO]
✓ 文献の試験の概要等を記す。(数行程度)
- ③特定の免疫機能(自己抗体産生、リンパ球増殖等) [YES or NO]
✓ 文献の試験の概要等を記す。(数行程度)
- ④免疫系全般(リンパ球の表面抗原、サイトカイン等) [YES or NO]
✓ 文献の試験の概要等を記す。(数行程度)
- ⑤病理組織学的所見または臓器重量、血液学指標(免疫複合体沈着等) [YES or NO]
✓ 文献の試験の概要等を記す。(数行程度)

5. 感作性

(1)皮膚感作

別紙の決定木に従った評価結果[YES or NO]と文献の試験の概要等を記す。

(2)呼吸器(吸入)感作

別紙の決定木に従った評価結果[YES or NO]と文献の試験の概要等を記す。

(3)全身性(経口)感作

別紙の決定木に従った評価結果[YES or NO]と文献の試験の概要等を記す。

(別添－４) 有害性評価結果

①増悪作用ではない一般的な免疫毒性

検証により採用した文献の試験の概要等を記す。(数行程度)

②増悪作用による免疫毒性

検証により採用した文献の試験の概要等を記す。(数行程度)

表 免疫毒性評価結果(吸入曝露)

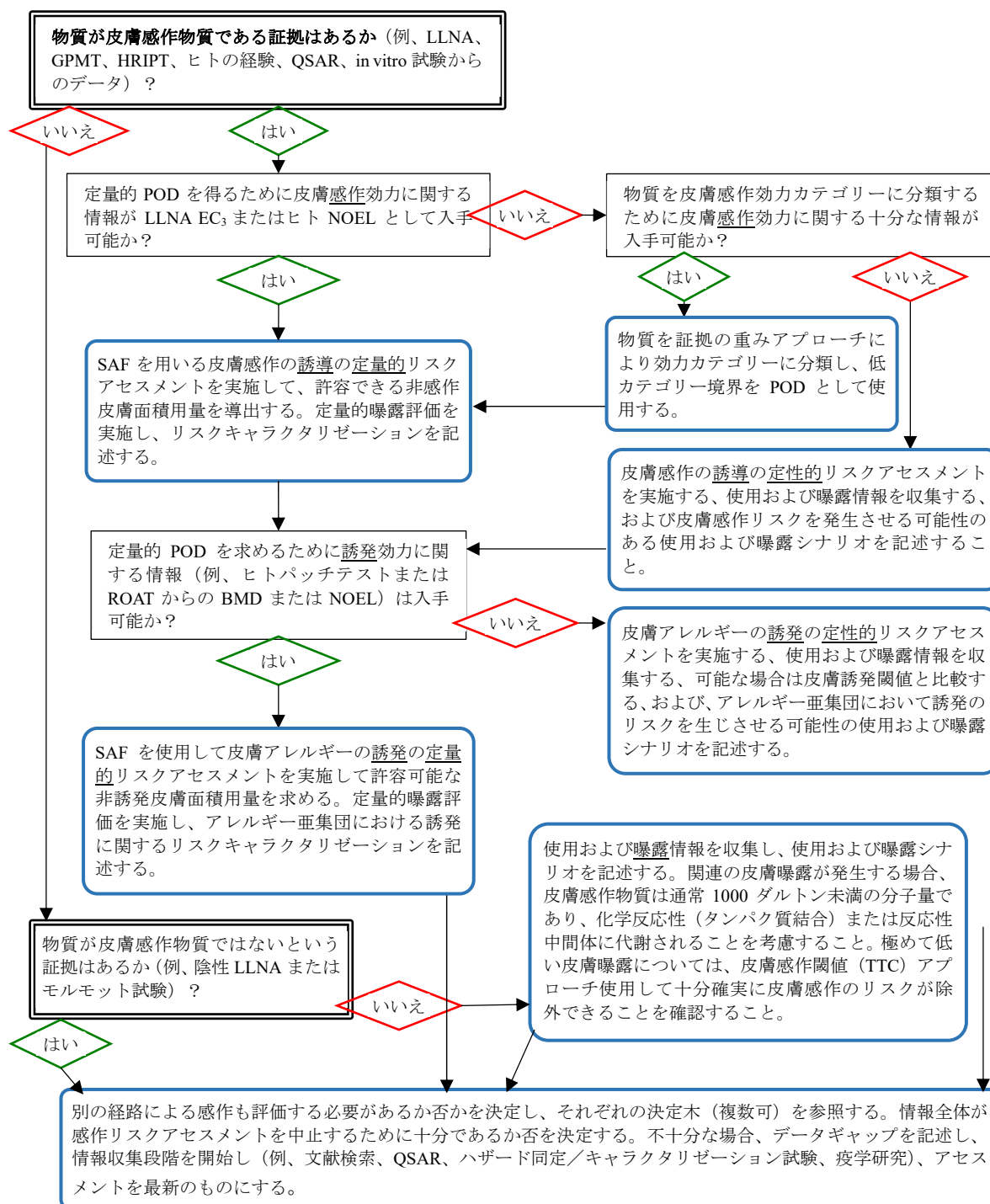
	NOAEL/LOAEL	動物	影響の分類 (エンドポイント)
増悪作用ではない一般的な免疫毒性			
増悪作用による免疫毒性			

表 免疫毒性評価結果(経口曝露)

	NOAEL/LOAEL	動物	影響の分類 (エンドポイント)
増悪作用ではない一般的な免疫毒性			
増悪作用による免疫毒性			

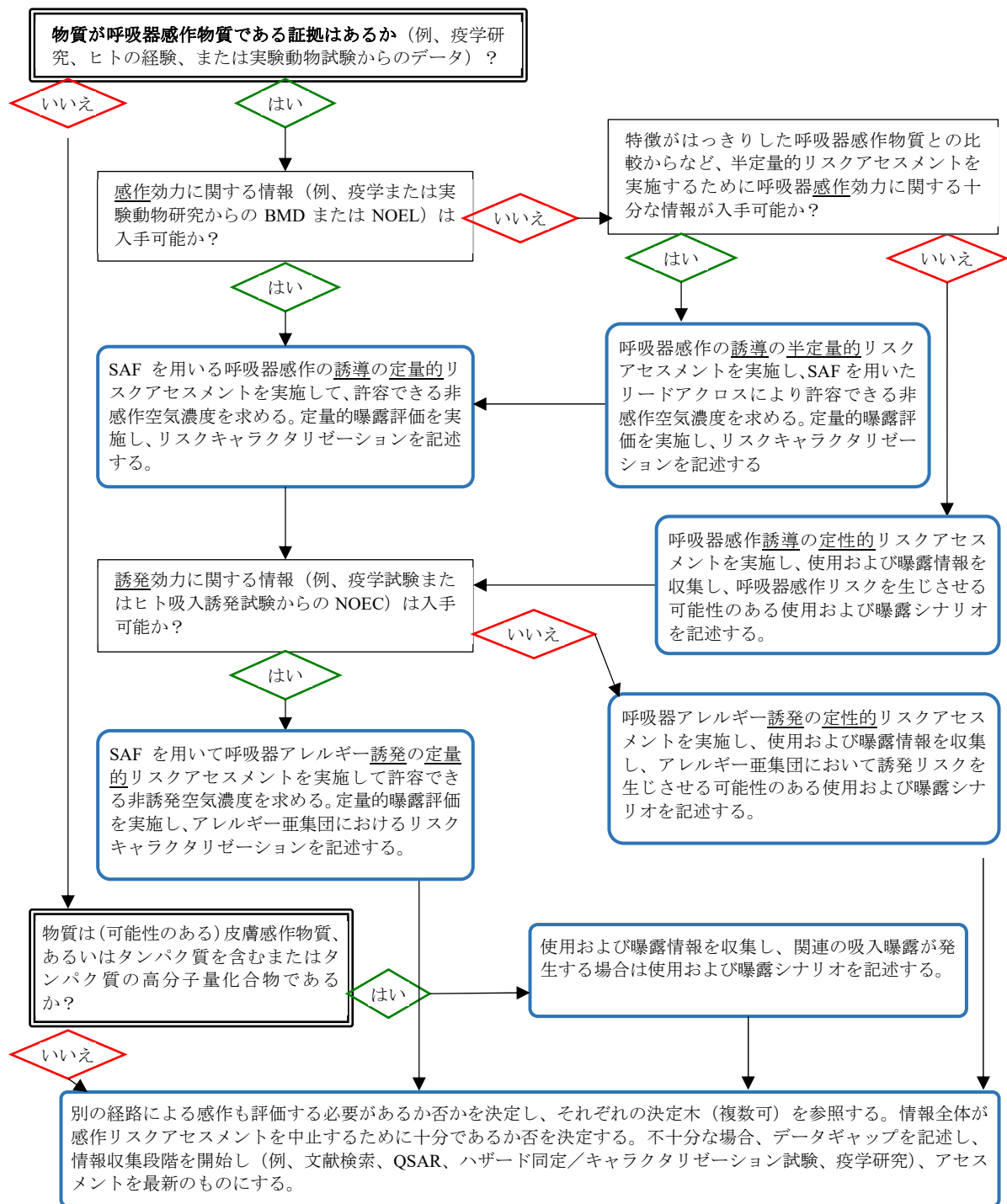
References

1.

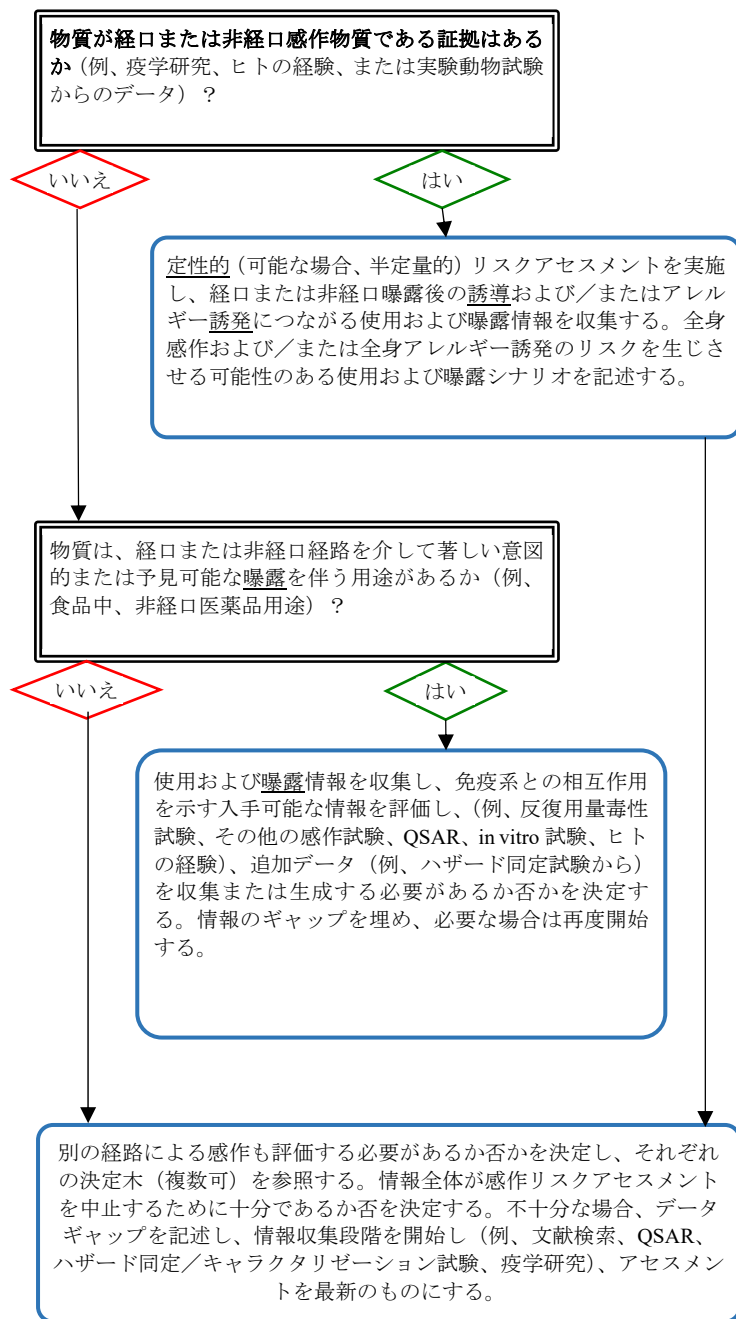


別図1 感作およびアレルギー反応のアセスメントのための決定木：皮膚感作

GPMT (Guinea-pig Maximization Test)：モルモットマキシマイゼーション法
 HRIPT (Human Repeated Insult Patch Test)：ヒト連続皮膚刺激性試験法
 LLNA (Local Lymph Node Assay)：局所リンパ節試験
 ROAT (Repeated Open Application Test)：繰り返し開放塗布試験
 SAF (Sensitization Assessment Factor)：感作性アセスメント係数



別図2 感作およびアレルギー反応のアセスメントのための決定木：呼吸器感作



別図3 感作およびアレルギー反応のアセスメントのための決定木：全身感作