

横浜国立大学公開講座2010

化審法におけるリスク評価 有害性評価

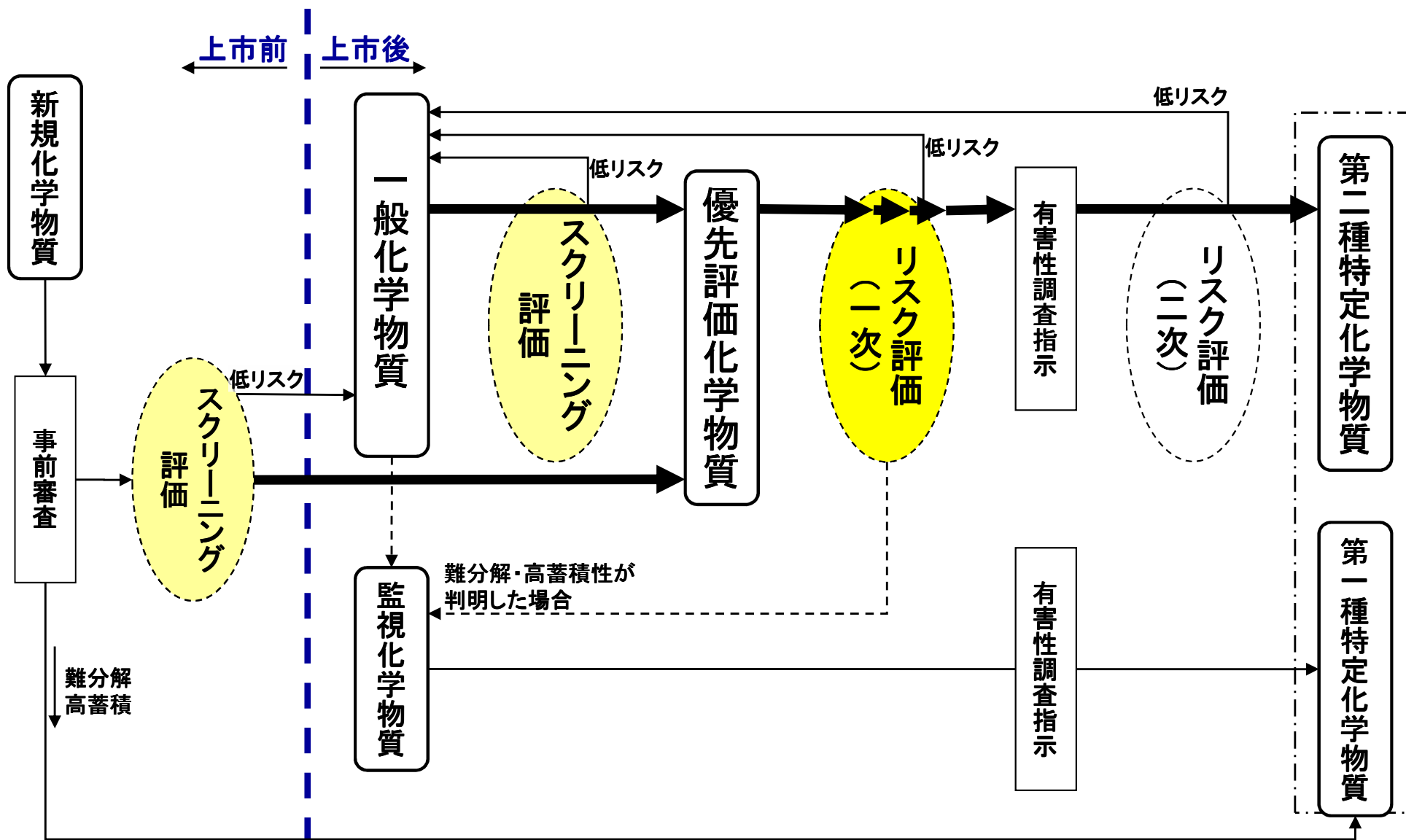
2010年11月2日

独立行政法人 製品評価技術基盤機構
化学物質管理センター 坂井 るりこ

NITE担当分の講義の内訳

内 容		講義日	講義担当	技術ガイダンスの 対応箇所	
リスク評価概論(有害性評価)		10/8, 15	長谷川		
化審法の リスク評価	スクリーニング評価/リスク評価の 全体像	10/22	平井	なし/1~4章	
	リスク評価の準備/ 情報収集等	10/22	山田(亜)	5章	
	評価 I	有害性評価 I 暴露評価 I (排出量)	本日 10/22	坂井 高橋	6章 7章
		暴露評価 I (環境中濃度と 摂取量推計等)	本日	玉造	7章
		リスク推計 I と 優先順位付け	10/22	平井	8章
評価 II	有害性評価 II 暴露評価 II (排出量)	本日 10/22	坂井 高橋	9章 10章	
	暴露評価 II (環境中濃度と 摂取量推計等)	本日	玉造	10章	
	リスク推計 II と リスクキャラクターゼーション	10/22, 本日	平井, 村田	11章	
	評価 III	10/22	平井	12章	

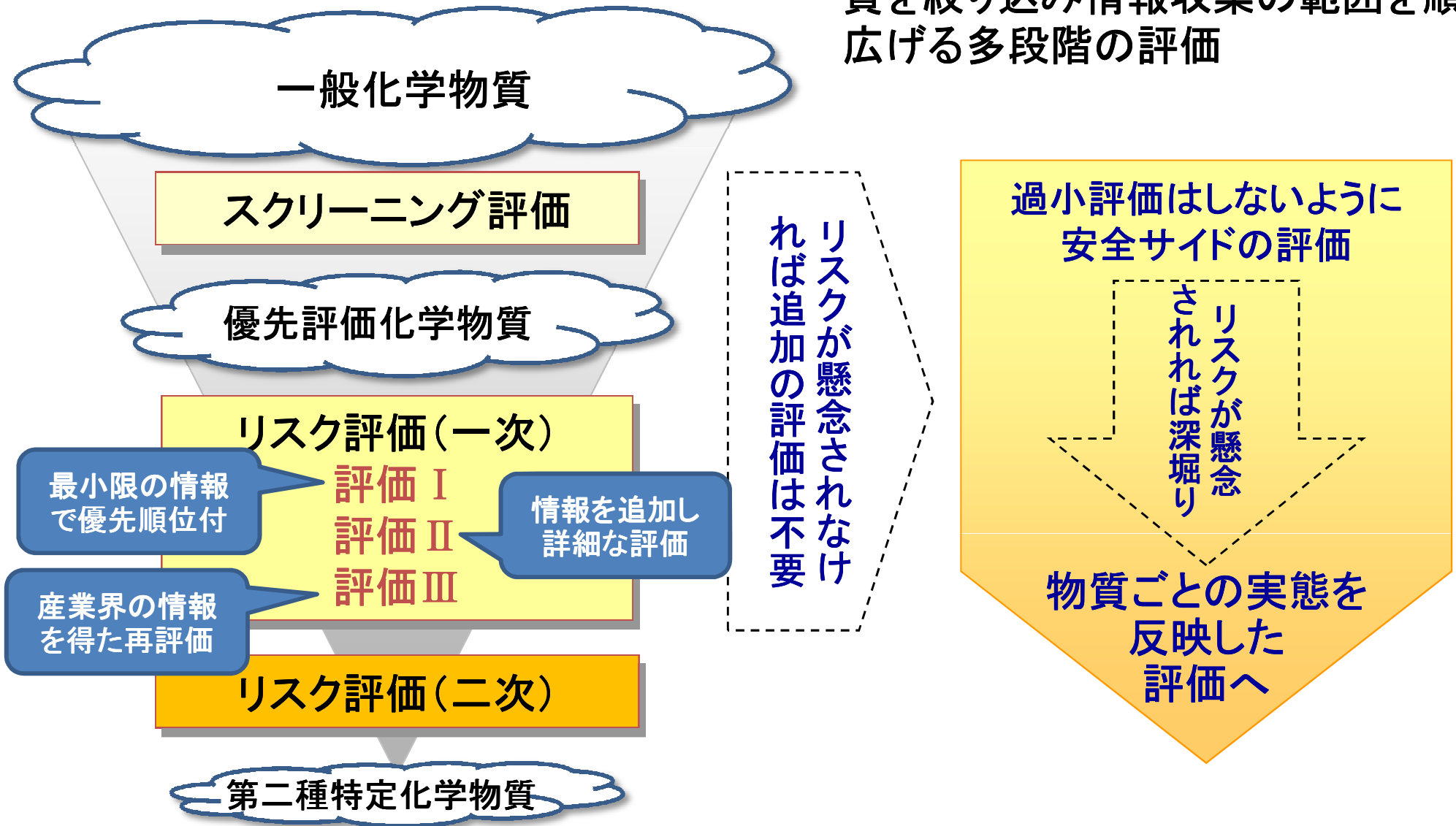
化審法上のリスク評価の位置づけ



化審法の枠組みとリスク評価

段階的アプローチ

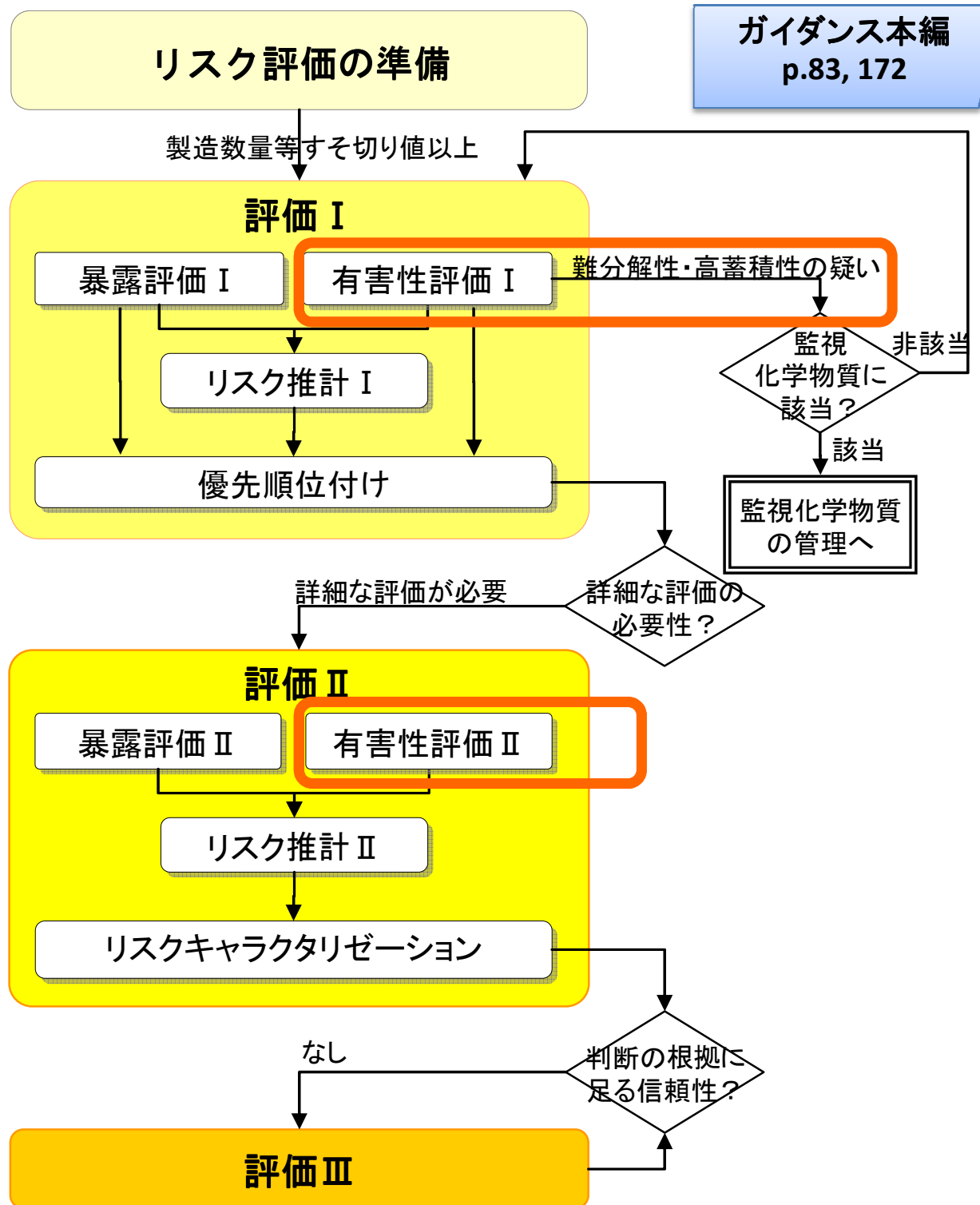
…効率的に行うために段階的に対象物質を絞り込み情報収集の範囲を順次広げる多段階の評価



目次

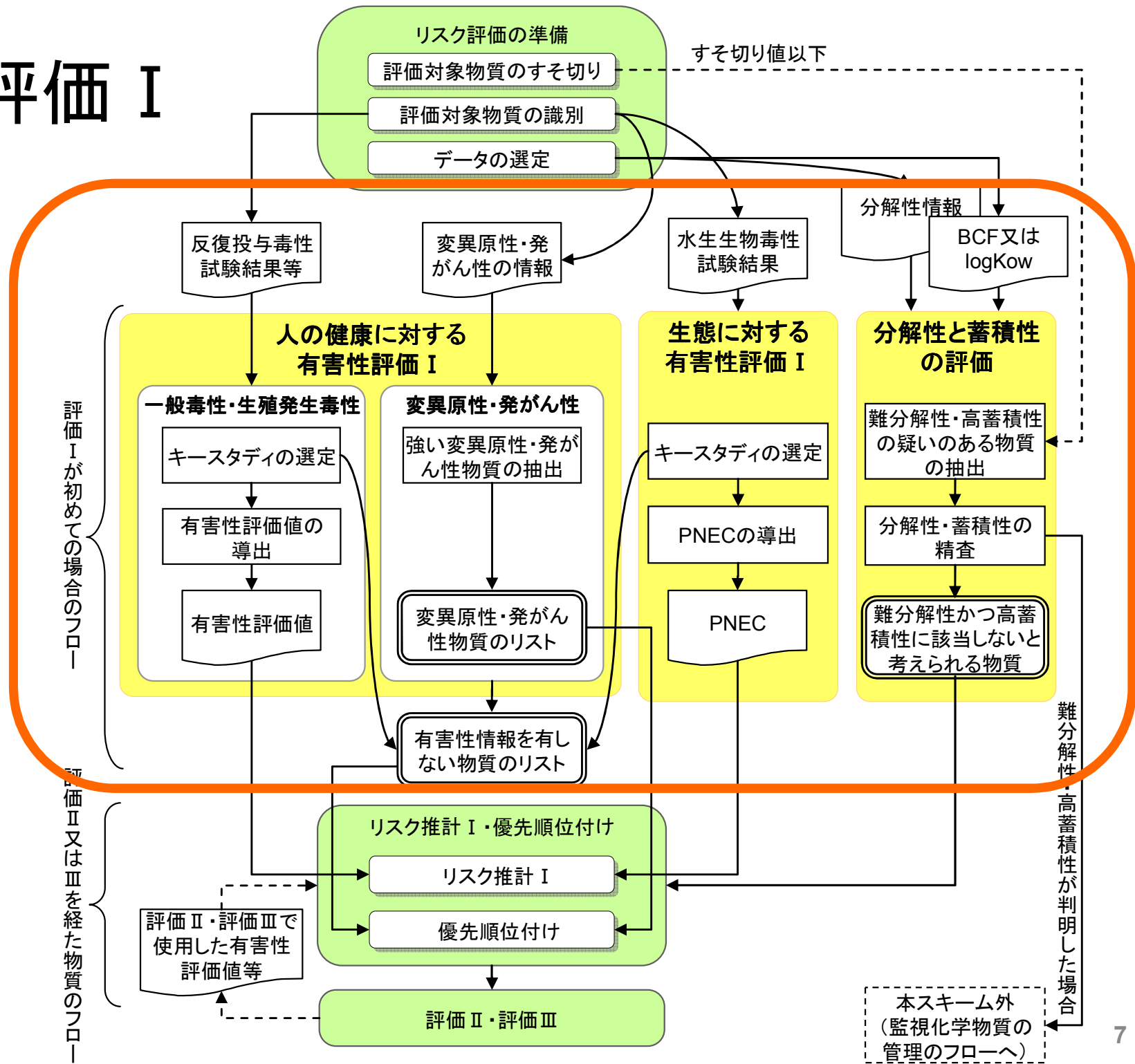
1. 有害性評価の全体像
2. 人健康 有害性評価Ⅰ
3. 人健康 有害性評価Ⅱ
4. 生態 有害性評価Ⅰ
5. 生態 有害性評価Ⅱ
6. 分解性と蓄積性
7. まとめ

リスク評価 (一次)における 有害性評価 の全体像



有害性評価 I

ガイダンス
本編 p.84



有害性評価Ⅰに共通する 基本的な項目

ガイダンス
本編 p.85

【対象とする物質】 ← 前回講義部分（評価Ⅱでも同じ）

- 親化合物のみでリスク評価を行う物質
- 一種類の分解生成物でリスク評価を行う物質
- 親化合物と分解生成物(複数の場合含む)の両方でリスク評価を行う物質
- 複数の分解生成物でリスク評価を行う物質

【指定根拠の有害性情報から分類した優先評価化学物質の種類】

- 省令及び通知*に規定される試験のデータセットを有する物質
- 化管法の指定化学物質の指定根拠の有害性情報が化審法の旧第二種又は旧第三種監視化学物質の有害性の指定根拠ともなっている物質(以下、「PRTR二監」又は「PRTR三監」という。)
- 上記以外の各種の既存情報が指定根拠となっており、有害性情報の情報源も有する項目もまちまちである物質(いずれの項目の情報も有さない物質も含まれる)

* 新規化学物質に係る試験ならびに第一種監視化学物質及び第二種監視化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める省令 新規化学物質等に係る試験の方法について(平成15年11月21日薬食発第1121002号・平成15・11・13製局第2号・環保企発第031121002号)

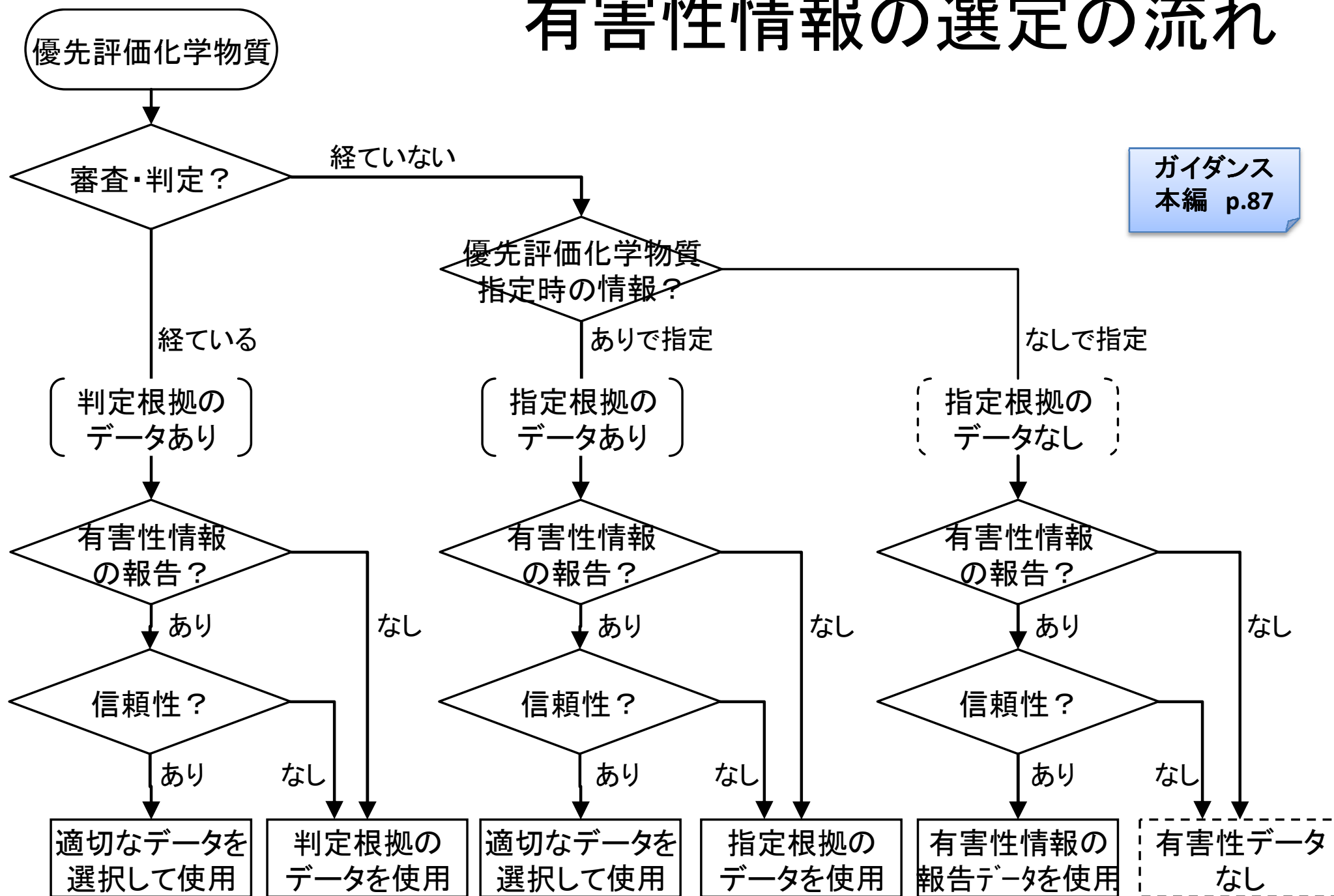
優先評価化学物質がもつ情報

項目	審査・判定を経た優先評価化学物質					審査・判定 を経えていな い優先評価 化学物質
	「難分解性」と判定されたもの			「良分解性」と 判定されたもの		
	新規化学物質 由来	既存化学物質 由来	PRTR 対象物質由来	PRTR 対象物質由来	白物質 由来	
分解性	審査情報と 判定結果	既存点検情報 と判定結果	審査情報又は 既存点検情報 と判定結果	審査情報又は 既存点検情報 と判定結果	審査情報又は 既存点検情報 と判定結果	各種の 既存情報
蓄積性	同上	同上	同上	各種の 既存情報	各種の 既存情報	
有害性	同上	同上	PRTR 対象物質の指 定根拠の有害 性情報	PRTR 対象物質の指 定根拠の有害 性情報	各種の 既存情報	
省令に定める 項目※	法第41条に基づき事業者より報告された有害性情報					

優先評価化学物質の由来に応じた有害性情報の情報源

・法第41条第1項については難分解性またはその疑い、高濃縮性又はその疑い、人の健康に対する長期毒性
又はその疑い及び動植物への毒性又はその疑いに係る情報を指し、第41条第3項については概ねSIDS項目
に該当する。

有害性情報の選定の流れ



ガイダンス
本編 p.87

目次

1. 有害性評価の全体像
2. 人健康 有害性評価 I
3. 人健康 有害性評価 II
4. 生態 有害性評価 I
5. 生態 有害性評価 II
6. 分解性と蓄積性
7. まとめ

人健康に対する有害性評価 I の 基本的な事項

- 人の健康に係る有害性項目は「一般毒性」、「生殖発生毒性」、「変異原性」及び「発がん性」の4項目
- 評価 I では「経口経路と吸入経路の経路間外挿は可能であり、経口吸収率＝吸入吸収率」という仮定を置き、試験については両経路とも利用し、**摂取量換算**して用いる
- 評価 I では、優先評価化学物質の指定根拠を対象とし、有害性評価値の導出を行うのは**一般毒性と生殖発生毒性**
- **変異原性と発がん性**については評価 II もしくは有害性調査の求めに関する優先順位付けに利用

人健康有害性の評価対象項目

有害性項目	化審法上の試験項目		GHS分類における対応する有害性項目 (スクリーニング評価で考慮)
	長期毒性に係る有害性調査指示の試験項目	スクリーニング毒性試験項目	
一般毒性	<ul style="list-style-type: none"> 慢性毒性試験 	<ul style="list-style-type: none"> 28日間（又は90日間）の反復投与毒性試験 反復投与/生殖発生毒性併合試験 	<ul style="list-style-type: none"> 特定標的臓器毒性（反復暴露）
生殖発生毒性	<ul style="list-style-type: none"> 生殖能及び後世代に及ぼす影響に関する試験 催奇形性試験 	<ul style="list-style-type: none"> (反復投与/生殖発生毒性併合試験) 	<ul style="list-style-type: none"> 生殖毒性
変異原性	<ul style="list-style-type: none"> 細菌を用いる復帰突然変異試験 ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (上記いずれかで陽性の場合) げっ歯類を用いる小核試験 	<ul style="list-style-type: none"> 細菌を用いる復帰突然変異試験 ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 マウスリンフォーマTK試験 	<ul style="list-style-type: none"> 生殖細胞変異原性
発がん性	<ul style="list-style-type: none"> がん原性試験 		<ul style="list-style-type: none"> 発がん性

第二種監視化学物質への判定基準

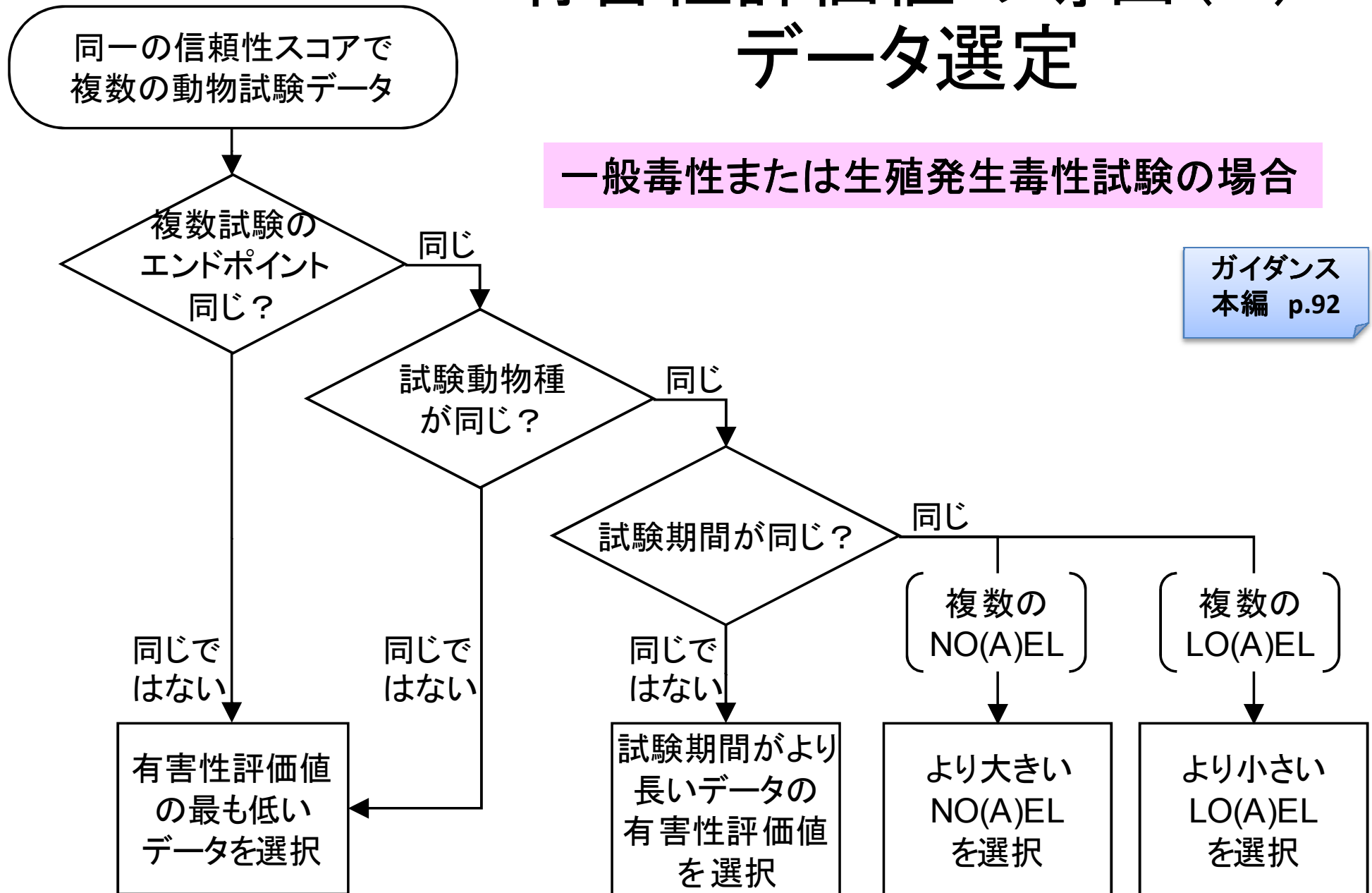
	いずれかの毒性 で判定	両者併せて判定
一般毒性	<ul style="list-style-type: none">・ NOELが概ね25mg/kg/day未満 (軽微なものを除く)・ NOELが概ね25mg/kg/day以上 250mg/kg/day未満で毒性学的に 重要な変化 …次ページ参考 (ア)	NOELが概ね 250mg/kg/day未満 (ただし左項を除く)
変異原性	<ul style="list-style-type: none">・ Ames試験の比活性値が概ね 1000rev/mg以上・ 染色体異常試験のD₂₀値が 0.01mg/ml以下・ マウスリンフォーマTK試験で突 然変異頻度が陰性対照の4倍、又は 陰性対照より400×10⁻⁶を超えて 増加 …次ページ参考 (イ)	Ames試験、染色体異常 試験、マウスリンフォー マTK試験のいずれかで 陽性判定で再現性又は用 量依存性が認められるこ と …次ページ参考 (ウ)

【参考】化審法／人の健康に係る有害性の判定基準

- ア) 反復投与毒性試験において強い毒性が示唆されるもの(以下のいずれかに該当)
- NOELが概ね25mg/kg/day未満のもの(NOELの推定根拠において非特異的な変化等、毒性学的に軽微な変化のみが発現した場合を除く。)
 - NOELが概ね25mg/kg/day以上250mg/kg/day未満で、神経行動毒性や重篤な病理組織学的変化等、毒性学的に重要な変化(回復しない病理組織変化又は遅発毒性、又は回復しない生化学的変化)がみられた場合
- イ) 変異原性試験において強い毒性が示唆されるもの(以下のいずれかに該当)
- Ames試験で比活性値が概ね1000rev/mg以上
 - 染色体異常試験のD₂₀値が0.01mg/ml以下
 - マウスリンフォーマTK試験で突然変異頻度が陰性対照の4倍、又は陰性対照より400 × 10⁻⁶を超えて増加
- ウ) 反復投与毒性試験において中程度の毒性を示すとともに変異原性試験で強い陽性ではないものの陽性であるもの(但し、軽微な陽性である場合を除く)
- NOELが概ね250mg/kg/day未満(ただし(ア)に該当するものを除く)を示すとともに、
 - Ames試験のいずれかの試験系で溶媒対照の2倍を超えて復帰変異誘発コロニー数が増加し、その作用に再現性又は用量依存性が認められること、又は
 - 染色体異常試験で染色体異常を持つ細胞の出現率が陰性対照に比べ概ね10%以上であり、その作用に再現性又は用量依存性が認められること、又は
 - マウスリンフォーマTK試験のいずれかの試験系で突然変異頻度が統計学的に有意な増加を示し、その作用に再現性又は用量依存性が認められること

ガイダンス
本編 p.89

有害性評価値の導出(1) データ選定



有害性評価値の導出(2)不确实係数

【一般毒性】

- 種間差: 10
- 個体差: 10
- 試験期間: 90日未満:6

90日以上12ヶ月未満:2

12ヶ月以上の試験期間:1

- LO(A)EL採用: 10
- 重大性: 1~10

有害性評価値 = NO(A)EL等 / 不确实係数積

28日間反復投与毒性試験なら

有害性評価値 = NO(A)EL等 / (10 × 10 × 6)

ガイダンス
本編 p.92, 93

【生殖発生毒性】

- 種間差: 10
- 個体差: 10
- LO(A)EL採用: 10
- 試験の質 / 影響の重大性: 10

有害性評価値 = NO(A)EL等 / 不确实係数積

簡易生殖毒性試験なら

有害性評価値 = NO(A)EL等 / (10 × 10 × 10)

国内の不確実係数等

ガイダンス
付属書 p.45

項目	実施機関	本スキームでの設定	内閣府 食品安全委員会	厚生労働省 厚生科学審議会 生活環境水道部会	環境省	GHS関連省庁 連絡会議	(独)製品評価技術 基盤機構 (財)化学物質評価 研究機構 〈NEDO化学物質総合 評価管理プログラ ム第1プロジェクト〉
種差		10	10	10	10	10	10
個体差		10	10	10	10	10	10
試験 期間		28日以上90日未満; 6 90日以上1年未満; 2 1年超; 1		最大10	10	1~10	1か月; 10 3か月; 5 6か月; 2 12か月; 1
LOAEL 採用		10		最大10	10	1~10	10
毒性の性質 (閾値あり発 がん性等)		閾値あり発がん性; 10		①最大10 ②10	①最大10 ②原則10 (1~10)		閾値ありの 発がん性; 10
データベース (不完全性)		生殖発生毒性; 10		試験の質; 最大10			*
備考		生殖発生毒性では、試験の質(経世代ではない場合)と影響の重大性(催奇形性)を考慮して10としている。	ADIの設定には通常、種差と個体差を掛け合わせた100を用い、データの質によってより大きい係数(例えば500、1000、1500など)を用いる。	①は毒性の性質が重篤な場合、②は非遺伝子障害性の発がん性ありの場合。	MOEを求めるための係数として設定 ①はNOAEL等を非発がん影響から設定し、人に発がん作用があると考えられる場合、②はNOAEL等を発がん影響から設定した場合。		*)試験の種類、質等により評価者判断で追加する場合あり。UFsが10,000を超える時はそのデータは用いない。 試験期間の意味: 1か月=1-3か月未満、3か月=3-6か月未満、6か月=6-12か月未満、12か月=12か月超

- 1) http://www.fsc.go.jp/yougoshu_fsc.pdf
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/04/s0428-4b.html>
- 3) <http://www.env.go.jp/chemi/report/h18-12/pdf/chpt1/1-2-1.pdf>
- 4) http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kokusai/GHS/consumer_product_labelling.htm
- 5) http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/guidance_ver2_20070115.pdf

国外で用いられている不確実係数等

実施機関 出典 項目	米国EPA	WHO/IPCS	ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)	ECHA (European Chemicals Agency)	ECB (European Chemical Beaurou)	ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals)	Australia Department of Health and Ageing
種差	情報がある場合*) TK マウス: 7 ラット: 4 モルモット: 3 ウサギ: 2 TD × 3	TD 10 ^{0.4} (2.5) TK 10 ^{0.6} (4.0)	ラット: 5 マウス: 12 イヌ: 2 ウサギ: 2.5 サル: 3 その他の動物: 10	(全身影響の場合) ラット: 4 マウス: 7 ハムスター: 5 モルモット: 3 ウサギ: 2.4 サル: 2 イヌ: 1.4 × 2.5	(局所影響の場合)*1 1 または 2.5	ラット: 4 マウス: 7 モルモット: 3 ウサギ: 2.4 サル: 2 イヌ: 1.4 × 2.5	ラット: 4 マウス: 7 サル: 2 イヌ: 2 吸入局所: 1 10
個体差	10	TD 10 ^{0.5} (3.2) TK 10 ^{0.5} (3.2)	10	(全身・局所とも) 労働者: 5 一般人: 10	労働者: 5 一般人: 10	(全身・局所) 労働者: 5 一般人: 10	10
試験期間	亜慢性から慢性へ: 10 亜慢性より短期間は用いない	(10)*	半生*)以上: 1 中長期**): 2 中期***): 5 短期: 10	亜急性から亜慢性へ: 3 亜慢性から慢性へ: 2 亜急性から慢性へ: 6	(局所の場合も同様) *2	亜急性から亜慢性へ: 3 亜慢性から慢性へ: 2 亜急性から慢性へ: 6	亜急性から慢性へ: 6 亜慢性から慢性へ: 2 吸入による局所影響: 1
LOAEL採用	10	3 または 10	~ 10	3 (多数の場合) または 10 (例外的な場合)		3	10
毒性の性質 (閾値あり発がん性等)		10までの数値	母体毒有の胎児毒性: 1 母体毒無の胎児毒性: 5 母体毒有の催奇形性: 5 母体毒無の催奇形性: 10	ケースバイケース*3	考慮する*) 具体的数値なし		1~10
データベース (不完全性)	条件により3 または 10	考慮する (1より大きい値)		ケースバイケース*4			1~10*)
備考 【不確実係数積(UFs)等】	TD: トキシコダイナミクス TK: トキシコキネティクス UFsは最大3,000。UFsが10,000のデータは参照値導出には不適切。 *)TKまたはTDに関するデータがない場合、デフォルト係数として3(ヒト等価濃度導出と併せた場合)または10。	TD: toxicodynamics, TK: toxicokinetics *)試験期間の記述はないが、飲料水水質設定等では考慮されている。	*)げっ歯類、ウサギで1年。ネコ、イヌ、サルで7年。 **)げっ歯類で6ヶ月、非げっ歯類で3.5年。 ***)げっ歯類で3ヶ月、非げっ歯類で2年。	*1: 単純な膜損傷由来の時は1、局所の代謝経由と呼吸器の影響の時は2.5 *2: 呼吸器への影響 *3: 用量-反応関係の信頼性や影響の重大性によりNOAEL採用でも追加されることがある。 *4: 入手可能なデータの完全性や一貫性、代替手法(in vitroデータ、(Q)SAR等)によるデータの信頼性による。	他に経路間挿入が考慮されている。 *)影響の性質やデータベースの質に関する不確実性を含む、用量-反応挿入における不確実性として考慮されている。	経路間挿入(経口→吸入、経口→経皮)については「設定せず」としている。	*)「科学的データの量と質」という表現。

6) [http://www.epa.gov/IRIS/RFD_FINAL\[1\].pdf](http://www.epa.gov/IRIS/RFD_FINAL[1].pdf)
 7) <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc210.htm>
 8) <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA423.pdf>
 9) http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r8_en.pdf?vers=20_08_08
 10) <http://ecb.jrc.it/euses/>
 11) ECETOC, Derivation of Assessment Factors for Human Health Assessment, Technical Report No.86 (2003)
 12) <http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/ohp-ehra-2004.htm~ohp-ehra-2004-objectives.htm>

ガイダンス
付属書 p.46

PRTR二監がもつ有害性情報

本評価で行う
有害性の項目

発がん性 =

変異原性 =

一般毒性 =

生殖発生毒性 =

考慮しない →

有害性の項目	定性/定量	クラス	選定基準の概要	
発がん性	定性	1	IARCの1、米国EPAのA、EUの1、NTPのa、ACGIHのA1、日本産業衛生学会の1(1機関以上)	人に対して発がん性がある～疑いが強い
		2	IARCの2A・2B、米国EPAのB1・B2、EUの2、NTPのb、ACGIHのA2・A3、日本産業衛生学会の2A・2B (IARCで2A・2B又は複数機関)	
変異原性	定性	1	①～⑤のいずれかに該当 ①in vivo試験で陽性 ②Ames試験の比活性値1000 rev/mg以上かつ染色体異常試験で陽性 ③染色体異常試験のD20値が0.01mg/ml以下かつAmes試験陽性 ④Ames試験の比活性値100 rev/mg以上かつ染色体異常試験のD20値が0.1mg/ml以下。 気体または揮発性物質については低濃度において陽性 ⑤異なるエンドポイントをみるin vitro試験のいくつかにおいて陽性の結果が得られていること等により①～④と同程度以上の変異原性を有すると認められるもの	
経口慢性毒性	定量	1	水質基準値 0.001mg/l以下、農薬ADI 0.0001mg/kg/day以下等	NO(A)ELで 0.01～1 mg/kg/day以下
		2	水質基準値 0.01mg/l以下、農薬ADI 0.001mg/kg/day以下等	
		3	水質基準値 0.1mg/l以下、農薬ADI 0.01mg/kg/day以下等	
吸入慢性毒性	定量	1	大気基準 0.001 mg/m ³ 以下、IRIS等のNOAEL 0.1mg/m ³ 以下等	経口毒性と同程度の基準となる吸入NOAEL値
		2	大気基準 0.01 mg/m ³ 以下、IRIS等のNOAEL 1mg/m ³ 以下等	
		3	大気基準 0.1 mg/m ³ 以下、IRIS等のNOAEL 10mg/m ³ 以下等	
作業環境許容濃度	定量	1	TWA 0.1 mg/m ³ 以下等(気体)	吸入慢性毒性値と同程度となるTWA(時間加重平均値)値
		2	TWA 1 mg/m ³ 以下等(気体)	
		3	TWA 10 mg/m ³ 以下等(気体)	
生殖発生毒性	定量	1	EUリスク警句 Repr.カテゴリー1(R60, R61)	人の生殖能力を害する(発生毒性を引き起こす)～懸念を引き起こす物質
		2	EUリスク警句 Repr.カテゴリー2(R60, R61)	
		3	EUリスク警句 Repr.カテゴリー3(R62, R63)	
感作性	定性	1	①～③のいずれかに該当 ①日本産業衛生学会 気道感作性物質の第1群・第2群 ②EUリスク警句のR42指定物質で根拠となりうるデータがあるもの ③ACGIHの"SEN"又は"Sensitization"表示で根拠となりうるデータがあるもの	

PRTR二監の有害性評価値

項目	情報源	有害性評価値導出のルール
経口慢性毒性	水質基準	水質基準値 = (NO(A)EL等/UFs) × 体重 × 飲料水の寄与率 / 1日飲料水量 有害性評価値 = (NO(A)EL等/UFs) = 水道基準値 × 2L(1日飲料水量) ÷ 50kg(体重) × 10(水道の寄与率10%)
	経口反復投与毒性（投与期間1年以上）1	NO(A)ELの時：UFs=100 LO(A)ELの時：UFs=1000 として (NO(A)EL等/UFs) を算出。
	経口反復投与毒性（投与期間1年未満又は不明のもの）	上欄のUFsに試験期間のUF(3ヶ月未満:6、3ヶ月以上1年未満:2)を追加して算出。試験期間が不明の場合は3ヶ月未満のUF(6)を適用。
	農薬経口毒性	ADI (mg/kg/day) は有害性評価値に相当するとしてそのまま使用。
吸入慢性毒性	大気環境基準	大気基準値 = { (NO(A)EL等/UFs) × 体重 × 経口吸収率 × 大気の寄与率 } / { 吸入吸収率 × 1日呼吸量 } 有害性評価値 = 大気基準(日本、WHO等) × 20m ³ /day(1日呼吸量) ÷ 50kg 大気の寄与率100%
	吸入反復投与毒性（投与期間1年以上）	NO(A)EL等の数値を 摂取量換算 した値 NO(A)ELであればUFs=100、LO(A)ELであればUFs=1000として算出。
	吸入反復投与毒性（投与期間1年未満又は不明のもの）	上欄のUFsに試験期間のUF(3ヶ月未満:6、3ヶ月以上1年未満:2)を追加して算出。試験期間が不明の場合は3ヶ月未満のUF(6)を適用。
作業環境許容濃度	ACGIH許容濃度	作業環境許容濃度TWA（時間加重平均値）は健康な成人に対する断続的な暴露での許容濃度 → 一般環境での一般人への外挿：暴露時間補正、継続的暴露への補正、個体差を考慮した不確実係数積100を用いる。 有害性評価値（摂取量換算） = (TWA ÷ 100) × 20m ³ /day(1日呼吸量) ÷ 50kg
	日本産業衛生学会許容濃度	同上
生殖発生毒性		経世代試験のNO(A)EL：UFs=100、LO(A)EL：UFs=1000として算出。 簡易試験あるいは試験不明：UF10を追加して算出。

変異原性及び発がん性の扱い

【変異原性】 以下の場合、**強い変異原性物質**として抽出

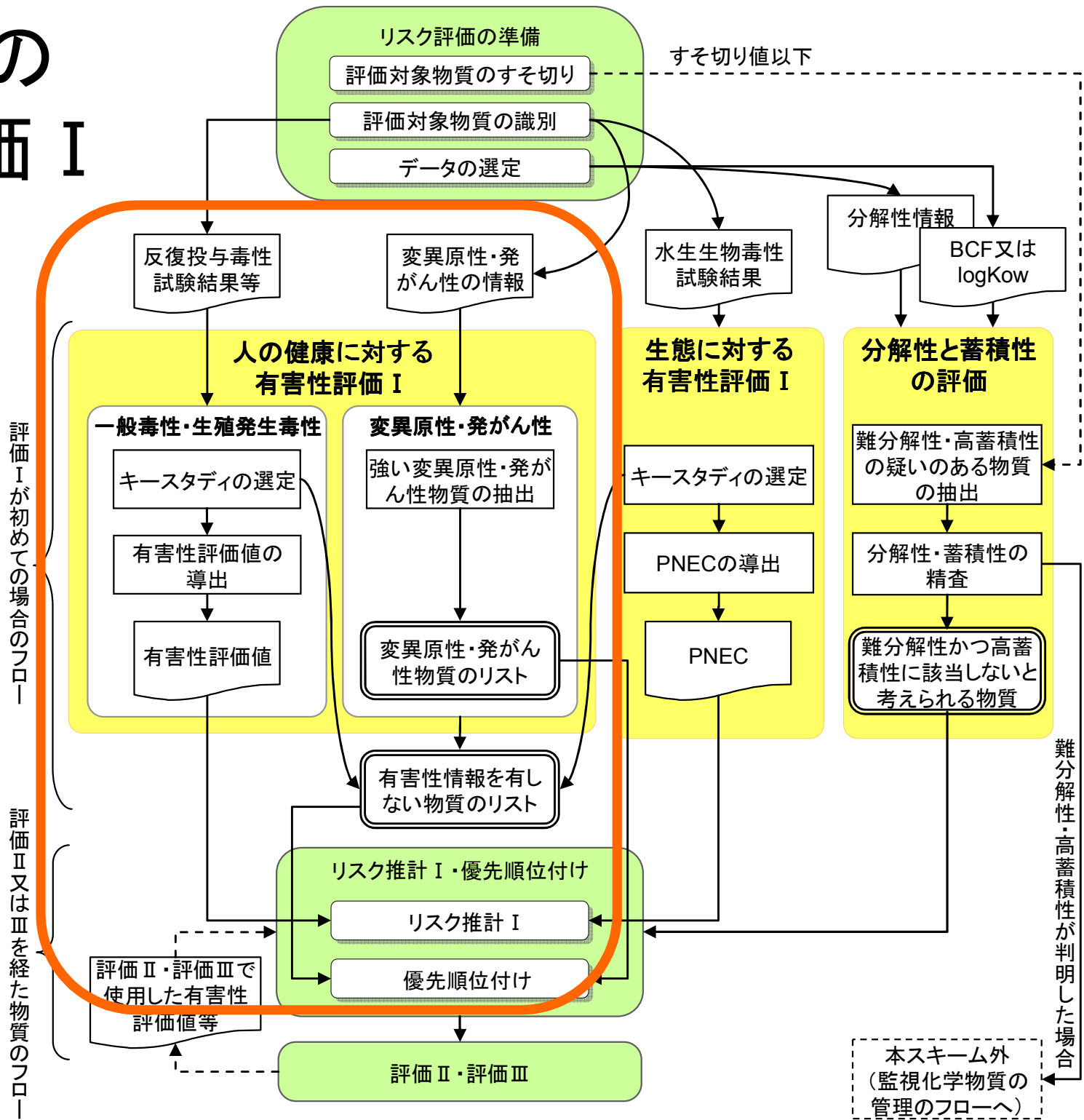
- ①変異原性（生殖細胞）についてGHS分類の区分1又は2
- ②Ames試験で比活性値が1000rev/mg以上
- ③染色体異常試験のD₂₀値が0.01mg/ml以下
- ④マウスリンフォーマTK試験で突然変異頻度が陰性対照の4倍、
又は陰性対照より 400×10^{-6} を超えて増加
- ⑤化管法指定化学物質指定基準の変異原性クラス1
- ⑥ $1000 \text{ rev/mg} > \text{Ames試験の比活性値} \geq 100 \text{ rev/mg}$ かつ
 $0.01 \text{ mg/ml} < \text{染色体異常試験のD}_{20}\text{値} \leq 0.1 \text{ mg/ml}$

【発がん性】 以下の場合、**発がん性物質**として抽出

- ①発がん性のGHS分類が区分1又は2
- ②化管法指定化学物質指定基準の発がん性クラスが1又は2

人健康の リスク評価 I

ガイダンス
本編 p.84



目次

1. 有害性評価の全体像
2. 人健康 有害性評価Ⅰ
3. 人健康 有害性評価Ⅱ
4. 生態 有害性評価Ⅰ
5. 生態 有害性評価Ⅱ
6. 分解性と蓄積性
7. まとめ

人健康に対する有害性評価Ⅱの 基本的な事項

- リスク推計Ⅰと優先順位付けの結果、**詳細な評価が必要**と判断された優先評価化学物質の有害性項目を対象
- ただし、評価Ⅱにおいて、新しい情報が入手された場合はその項目についても評価を行う
- 有害性評価Ⅱでは、情報収集の範囲内で有害性情報を追加し、より適切と考えられる有害性評価値に**置き換える**
- 有害性の中身に応じ、**経路別**に評価を行う
- **発がん性**についても定量的な情報を収集し、**定量的な評価**を行う

有害性評価Ⅱで収集する情報

優先評価 化学物質 の由来 項目	審査・判定を経た優先評価化学物質					審査・判 定を経て いない 優先評価 化学物質
	「難分解性」と判定されたもの			「良分解性」と判定されたもの		
	新規化学 物質由来	既存化学 物質由来	PRTR 対象物質 由来	PRTR 対象物質 由来	白物質 由来	
有害性評価 Ⅰ	審査情報 と判定結 果	既存点検 情報と判 定結果	PRTR 対象物質 の指定根 拠の有害 性情報	PRTR 対象物質 の指定根 拠の有害 性情報	各種の 既存情報	各種の 既存情報
	法第41条に基づき事業者より報告された有害性情報					
有害性評価 Ⅱ	上記に加えて各種の既存情報				上記のとおり (更新状況の確認)	

有害性情報を収集する範囲

- 国際機関、主要各国等で作成され、信頼性が認知されている情報源*を調査範囲とする。
- 上記情報源の評価文書等において、ケーススタディに採用されているデータを中心にケーススタディの候補とする。

* 政府向けGHS分類ガイダンスにおいて、健康有害性又は環境に対する有害性の分類判定に利用可能な情報源としてリストアップされている情報源のうち、最も優先順位の高いList 1の情報源など

【GHS分類ガイダンスの情報源】

List 1: GHS分類調査に際して、まずこの情報源から調査する。

国際機関、主要各国等で作成され、信頼性が認知されている情報源であり、原則として、一次資料に遡ることができ、必要な場合に情報の確からしさを確認できる評価文書や成書。

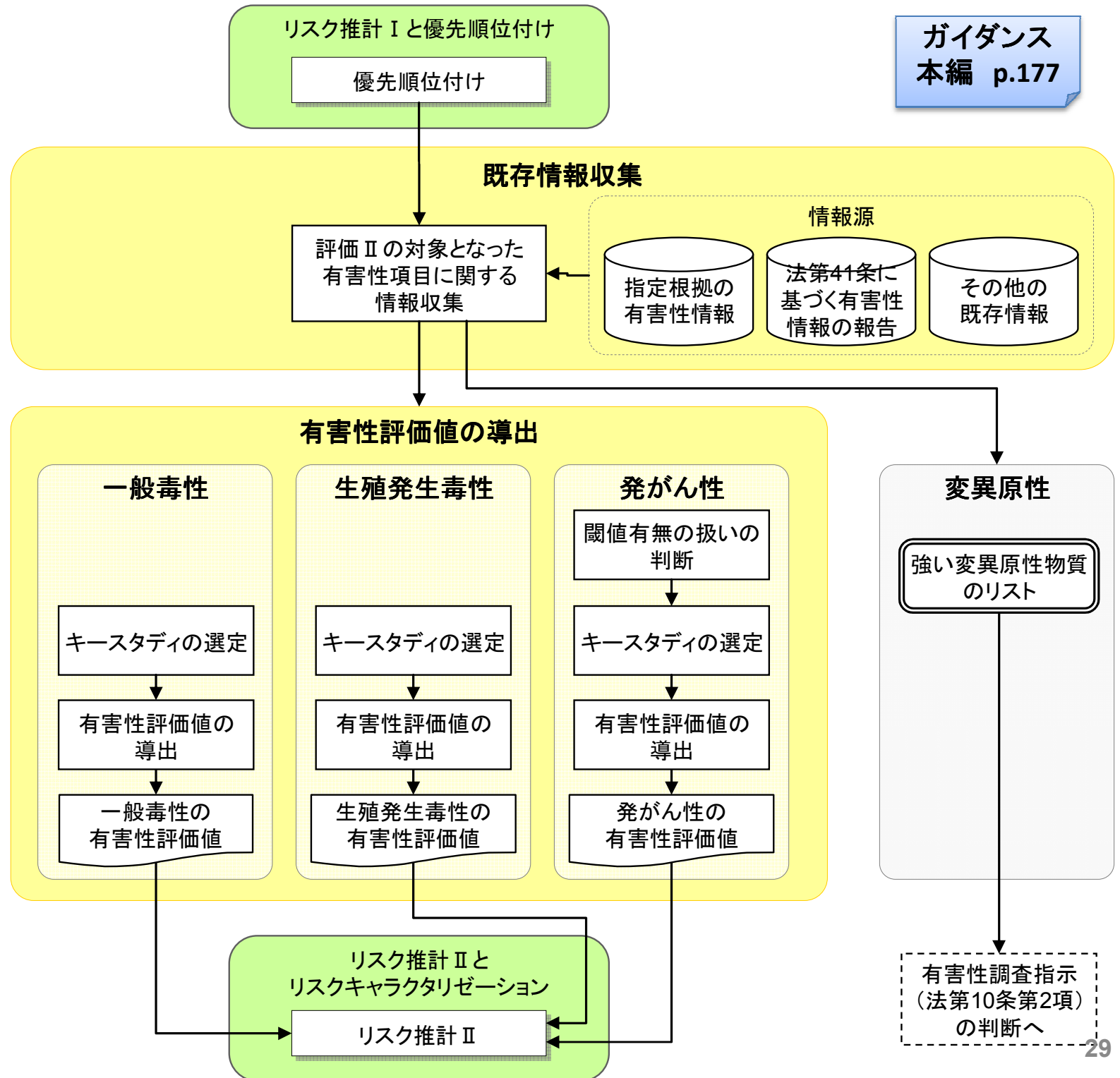
List 2: List 1で必要な情報が確保できない場合に調査するもので、List 1に記載された評価書以外の有用な情報源。

List 3: 原典を探したり、毒性の見当をつけるための統合データベース等で必要に応じ利用する。

人健康／有害性評価Ⅰとの違い

項目	有害性評価Ⅰ	有害性評価Ⅱ
評価の対象とする有害性項目	優先評価化学物質の指定根拠の有害性項目について評価対象	リスク推計Ⅰと優先順位付けの結果から評価Ⅱの対象となった項目
利用する有害性情報の範囲	優先評価化学物質の指定根拠の有害性情報と事業者からの有害性情報の報告	国内外の評価書等の既存情報も追加 情報収集範囲を広げる
経口と吸入の経路別の扱い	吸入経路と経口経路を区別しない	標的臓器等の有害性の中身に 応じて経路別に評価
発がん性の扱い	定性的な発がん性情報から発がん性を有する物質の抽出	ユニットリスク等の情報から有害性評価値の導出を行う
変異原性の扱い	変異原性の情報から「強い変異原性」を有する物質を抽出	発がん性の閾値の判断の傍証、 法第10条第2項の有害性調査指示を行うための判断に資する情報収集等

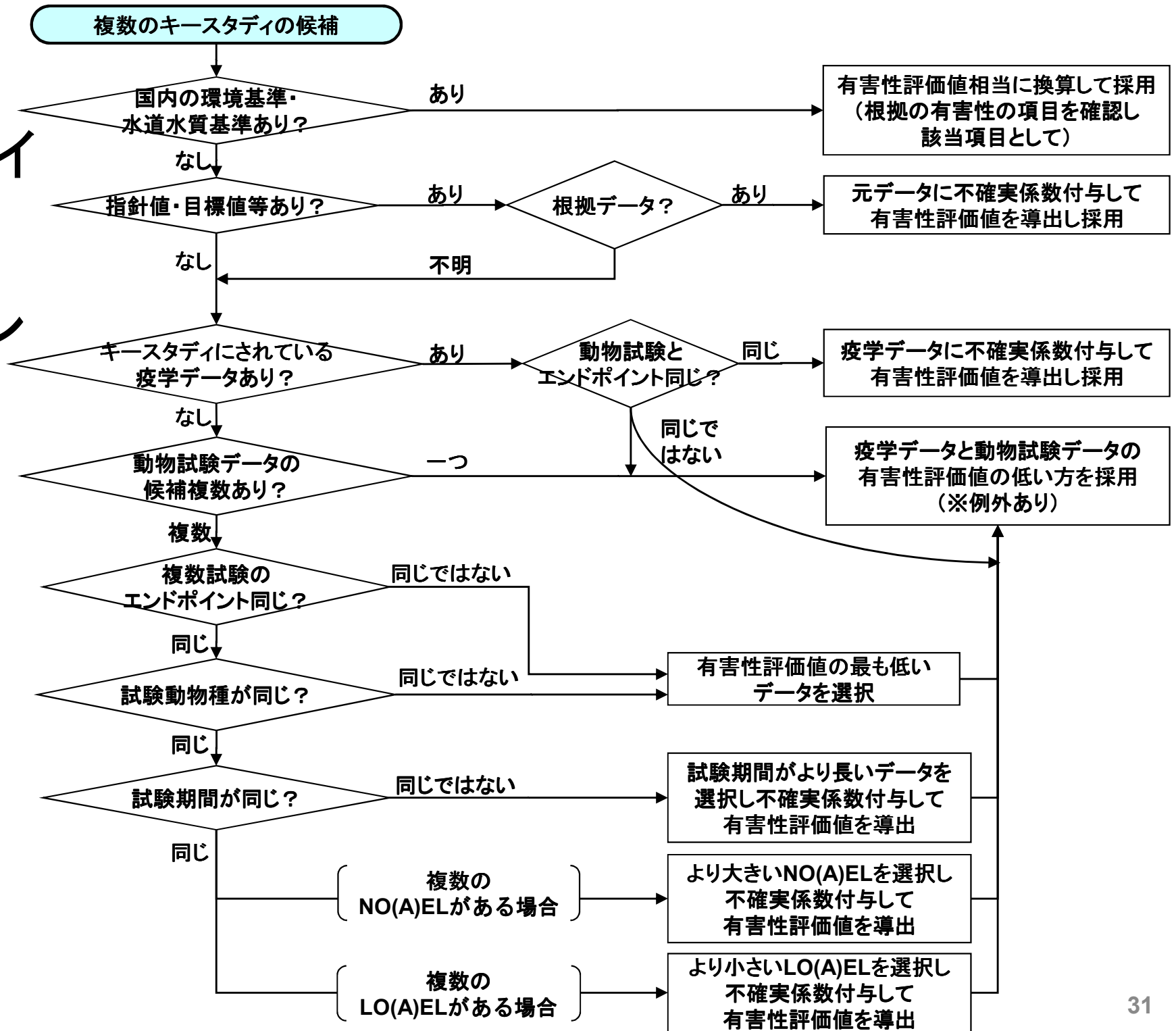
有害性 評価Ⅱ



有害性の既存情報の収集

項目	収集の基準	使用目的
一般毒性	<ul style="list-style-type: none"> ・評価書等におけるキースタディとなっている反復投与毒性試験結果又は疫学情報 ・有害性評価Ⅰの有害性評価値のデータよりも年代が新しい又は試験期間が長い反復投与毒性試験結果 ・生殖発生毒性試験又はがん原性試験結果であっても標的臓器と影響が一般毒性と考えられる試験結果 	<ul style="list-style-type: none"> ・一般毒性のキースタディの候補 ・キースタディの候補ごとに不確実係数の設定及び有害性評価値の導出 ・経路別に有害性評価値を導出するかの判断
生殖発生	<ul style="list-style-type: none"> ・生殖発生毒性に関連する試験（催奇形性試験、簡易生殖毒性試験、経世代生殖毒性試験等）結果 ・評価書等におけるキースタディとなっている、影響が生殖発生毒性と考えられる疫学情報 	<ul style="list-style-type: none"> ・生殖発生毒性のキースタディの候補 ・キースタディの候補ごとに不確実係数の設定及び有害性評価値の導出
変異原性	<ul style="list-style-type: none"> ・評価書等における変異原性に係る試験結果 	<ul style="list-style-type: none"> ・発がん性の閾値有無の扱いに関する傍証 ・有害性調査指示が必要になった際の調査項目の検討
発がん性	<ul style="list-style-type: none"> ・各国機関等による分類結果（スクリーニング段階から既に収集済み） 	<ul style="list-style-type: none"> ・リスク推計を行うかの判断
	<ul style="list-style-type: none"> ・リスク評価書等における発がん性評価で閾値有無の扱いが判別できる情報 	<ul style="list-style-type: none"> ・リスク推計を行うかの判断 ・閾値有無の扱いの判断
	<ul style="list-style-type: none"> （閾値なしとして扱う場合） ・発がん性のスロープファクター・ユニットリスク 	<ul style="list-style-type: none"> ・実質安全量（有害性評価値）の導出
	<ul style="list-style-type: none"> （閾値ありとして扱う場合） ・評価書等におけるキースタディとなっているがん原性試験結果等 	<ul style="list-style-type: none"> ・閾値がある発がん性の場合の有害性評価値の導出

キー スタディ 選定 ルール



ガイダンス
本編 p.179

発がん性の有害性評価

発がんのリスク推計を行うか？

以下のいずれかに該当した場合、リスク推計Ⅱを行うための有害性評価値の導出を行う

- 発がん性のGHS分類が**区分1**又は**2**
- 化管法指定化学物質選定基準の発がん性クラスが**1**又は**2**
- IARC、U.S.EPA(IRIS)、NTP、日本産業衛生学会、ACGIH、EU(リスク警句)のいずれかで「**人に対して発がん性がある～疑いが強い**」のランクが付与されている場合(上記の化管法指定化学物質の選定基準における発がん性クラス1又は2と同等)
- 収集した評価書等において**発がん性物質である**と評価されている場合

発がん性に閾値はあるか？

- 既存の評価書等における判断または扱いに準じる

例) NITE「初期リスク評価書」では、遺伝毒性の有無と発がん性を勘案し、「閾値のない発がん物質」「閾値のある発がん物質」「発がん性について判断できない」のいずれかに分類

- 変異原性試験結果は、既存の評価書等における情報を整理して発がん性の閾値有無の扱いに係る傍証とする。

→ 閾値ありと考えられる発がん性: 有害性評価値の導出

→ 閾値なしと考えられる発がん性: 有害性評価値として実質安全量(VSD: virtually safe dose)を導出

閾値ありと考えられる発がん性の 有害性評価値

ガイダンス
本編 p.181

- 一般毒性、生殖発生毒性と同様にNOAEL等を特定して不確実係数積を設定し、複数のキースタディ候補があれば前述の考え方により一つのキースタディを選定する。

有害性評価値 = $N(L)OAEL$ 等 / 不確実係数積

がん原性試験(通常、2年間)なら

有害性評価値 = $N(L)OAEL$ 等 / $(10 \times 10 \times 10)$

【発がん性】

- 種間差: 10
- 個体差: 10
- 試験期間: 12ヶ月以上の試験期間: 1
- LO(A)EL採用: 10
- 重大性: 10

閾値なしと考えられる発がん性の 有害性評価値

ガイダンス本編
p.181,182

スロープファクター、ユニットリスクの情報を調査・収集（U.S.EPAのIRIS等の情報源から）し、許容リスクレベルを 10^{-5} としたVSDを求める。

$$\text{実質安全量 (VSD: virtually safe dose)} = 10^{-5} / \text{スロープファクター又はユニットリスク}$$

スロープファクター又はユニットリスクの情報が得られない場合は
デフォルト値を利用

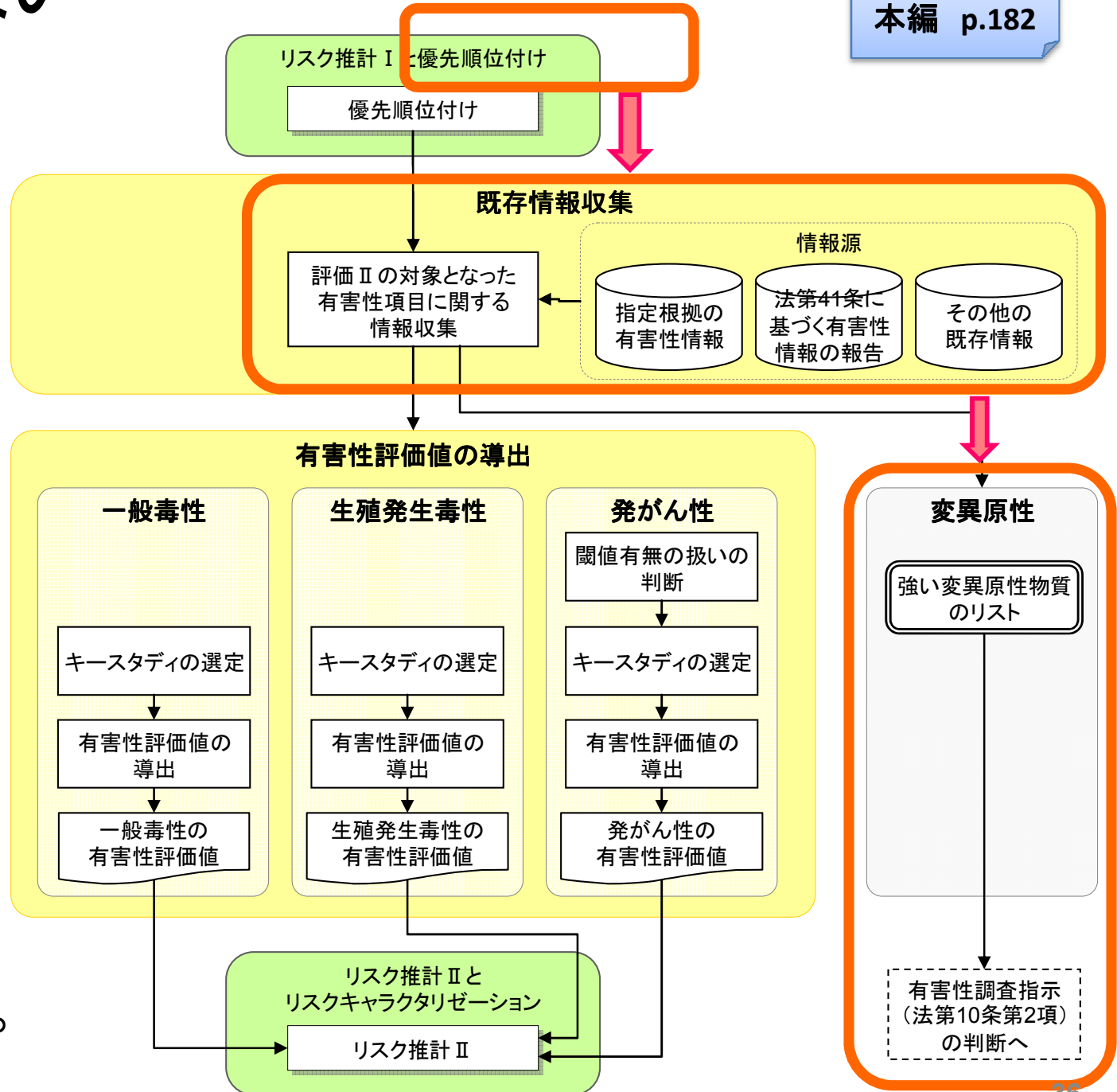
【スロープファクター $(\text{mg/kg/day})^{-1}$ ・ユニットリスク $(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ 又は $(\mu\text{g}/\text{L})^{-1}$ 】
単位量（又は濃度）を一生涯摂取（又は吸入）した場合に増加する発がん確率（
リスク）

$$\text{発がん確率(リスク)増分} = \text{暴露量(摂取量又は暴露濃度)} \\ \times \text{スロープファクター} (\text{mg/kg/day})^{-1} \text{又はユニットリスク} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$$

変異原性の扱い

ガイダンス
本編 p.182

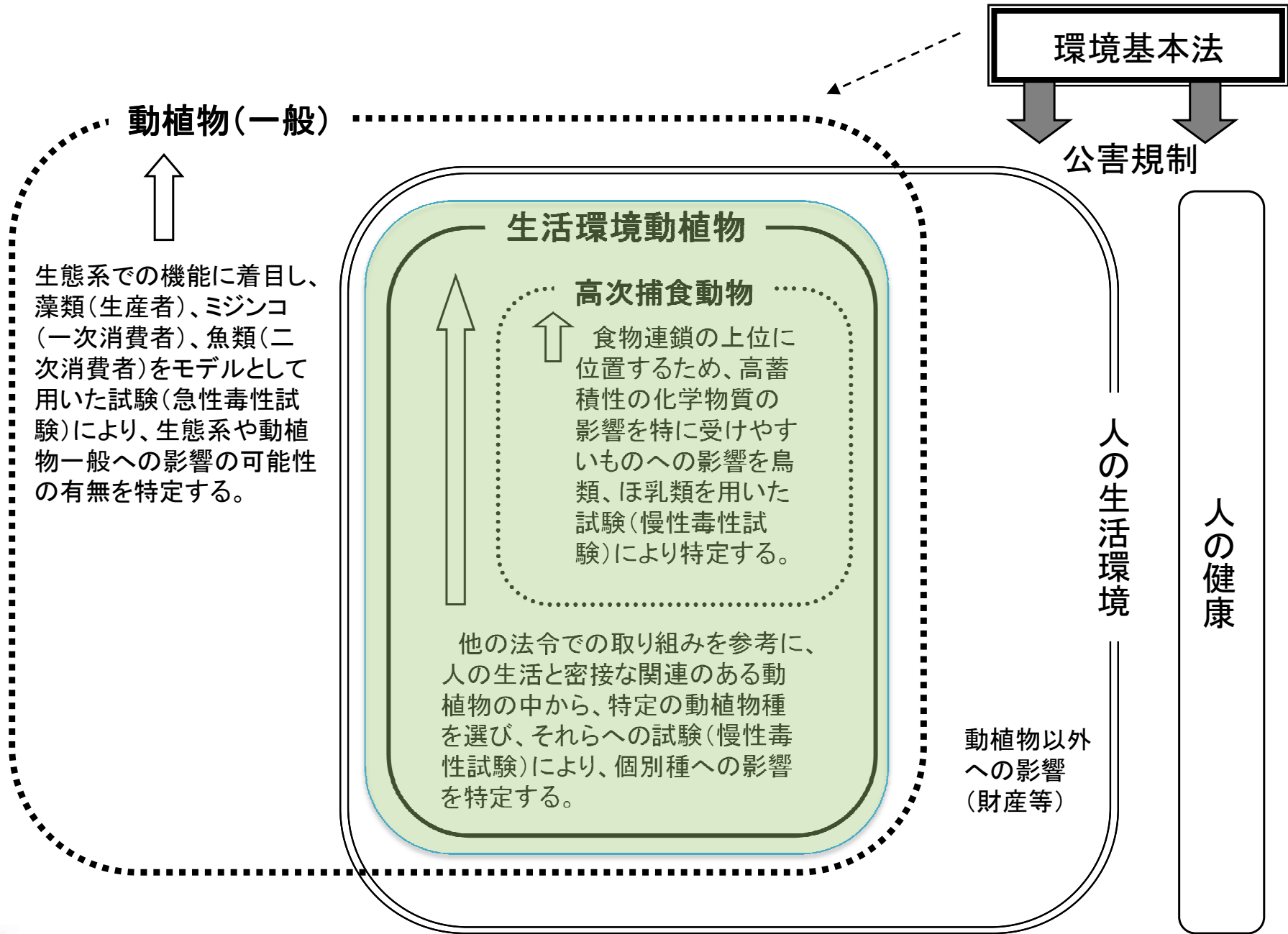
- 「強い変異原性」を有するとしてリストアップされた優先評価化学物質のうち、有害性評価値を導出できない物質については、さらなる評価の必要性の判断のために変異原性に係る有害性調査を行う。
- それらの基準等については、今後設定していく必要有り。



目次

1. 有害性評価の全体像
2. 人健康 有害性評価Ⅰ
3. 人健康 有害性評価Ⅱ
4. **生態 有害性評価Ⅰ**
5. 生態 有害性評価Ⅱ
6. 分解性と蓄積性
7. まとめ

化審法における動植物の概念



生態に対する有害性評価の 基本的な事項

- 評価Ⅰでは水生生物のみを対象
- 評価Ⅱ以降は化学物質の性状に応じて底生生物も追加
- 水生生物は、淡水域と海水域で区別せず、有害性に対する感受性は同等と仮定
- 藻類の生長阻害試験(72時間)によるNOECは慢性毒性試験結果として扱う
- ミジンコ繁殖阻害試験(21日間)によるEC50、魚類延長毒性試験結果(21日間又は14日間のLC50又はNOEC)はリスク推計のためのPNEC*導出には用いない

* PNEC: Predicted No Effect Concentration(予測無影響濃度): 有害性評価値のこと。
PEC: Predicted Environmental Concentration(予測環境中濃度): 暴露濃度のこと。

第三種監視化学物質への判定基準

	判定基準		
	急性毒性試験の結果		慢性毒性試験の結果 参考 (ウ)
	参考 (ア)	参考 (イ)	
藻類		L(E)C50値の最小値が概ね 1mg/L超2mg/L以下	少なくとも NOECが 0.1mg/L以下
ミジンコ (甲殻類)	L(E)C50値 の最小値が 概ね1mg/L 以下	L(E)C50値の最小値が概ね 1mg/L超10mg/L以下の場合は 物質の化学構造を考慮して個別 に判断	
魚類		L(E)C50値の最小値が概ね 1mg/L超10mg/L以下	
その他の 水生生物 …参考 (エ)			慢性毒性が示唆さ れる結果

【参考】化審法／生態にかかる有害性の判定基準

ア) 3種(藻類、ミジンコ、魚類)の試験結果から得られるL(E)C50値の最小値が概ね1mg/l以下である場合

イ) 3種の試験結果から得られるL(E)C50値のいずれかが概ね1mg/l超、10mg/l以下である場合には、a)～c)のとおり判断。なお、下記a)～c)に複数該当する場合であって、判定が分かれた場合においては、「第三種監視化学物質」として判定

- 魚類急性毒性試験の結果が該当
- ミジンコ急性遊泳阻害試験が該当する場合には、物質の化学構造等を考慮して個別に判断
- 藻類生長阻害試験が該当する場合には、EC50の値が1mg/l超、2mg/l以下である場合

さらに、生態毒性試験以外の試験成績がある場合には、以下のように判定される。

ウ) 「第三種監視化学物質に係る有害性調査のための試験の方法について」に定める藻類生長阻害試験、ミジンコ繁殖試験又は魚類初期生活段階毒性試験の試験結果において、少なくとも、NOECが0.1mg/l以下となる場合

エ) これらの試験以外の水生生物に対する慢性毒性を示唆する試験結果が得られた場合には個別に判断

生態に係る不確実係数 (ガイダンス作成時)

採用する毒性値	種間外挿のUF	急性から慢性へのUF	屋内から野外へのUF	UFs
3つの栄養段階の慢性毒性試験結果がある場合の最小のNOEC	—	—	10	10
2つの栄養段階の慢性毒性試験結果がある場合の小さいほうのNOEC	5	—	10	50
1つの栄養段階の慢性毒性試験結果がある場合のNOEC	10	—	10	100
3つの栄養段階の急性毒性値L(E)C50がある場合の最小のL(E)C50	—	10	10	100
2つ以下の栄養段階の急性毒性値L(E)C50がある場合の小さいほうのL(E)C50	10	10	10	1000

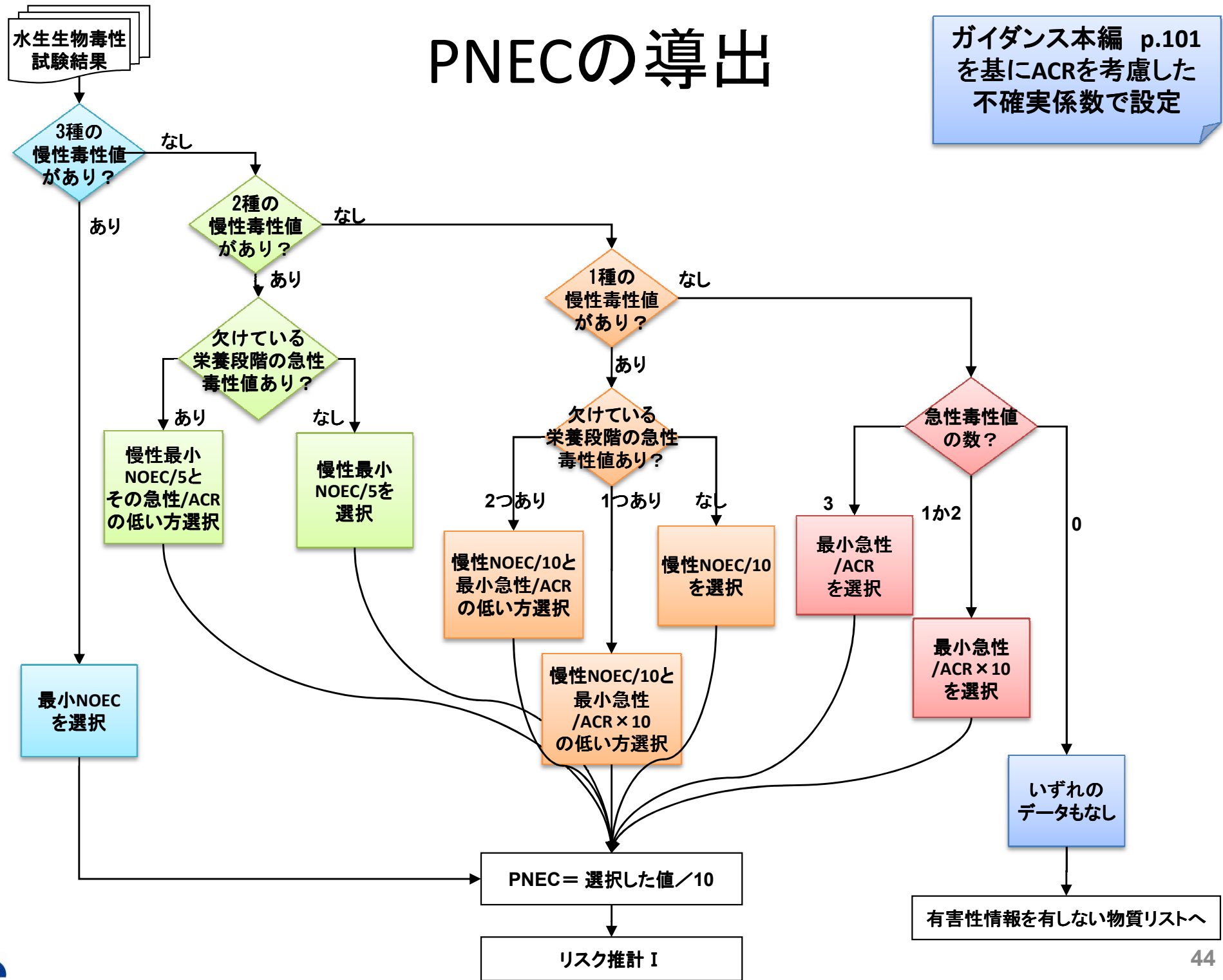
生態に係る不確実係数

(スクリーニング評価手法
に関してパブコメ中のもの)

採用する毒性値		種間外挿 のUF	急性から 慢性への UF (ACR)	室内試験 から野外 へのUF	不確実係数積 UFs
3つの栄養段階の慢性毒性試験結果がある場合の最小のNOEC		—	—	10	10
2つの栄養段階の慢性毒性試験結果がある場合の小さいほうのNOEC		5	—	10	50
1つの栄養段階の慢性毒性試験結果がある場合のNOEC		10	—	10	100
3つの栄養段階の急性毒性L (E) C50がある場合の最小のL (E) C50		—	ACR	10	10×ACR
慢性毒性試験結果が欠けている栄養段階の急性毒性値が揃わない場合の小さいほうのL (E) C50		10	ACR	10	100×ACR
ACR	藻類	/	20	/	/
	ミジンコ	アミン類	/	100	/
		アミン類以外	/	10	/
	魚類	/	100	/	/

PNECの導出

ガイダンス本編 p.101
を基にACRを考慮した
不確実係数で設定



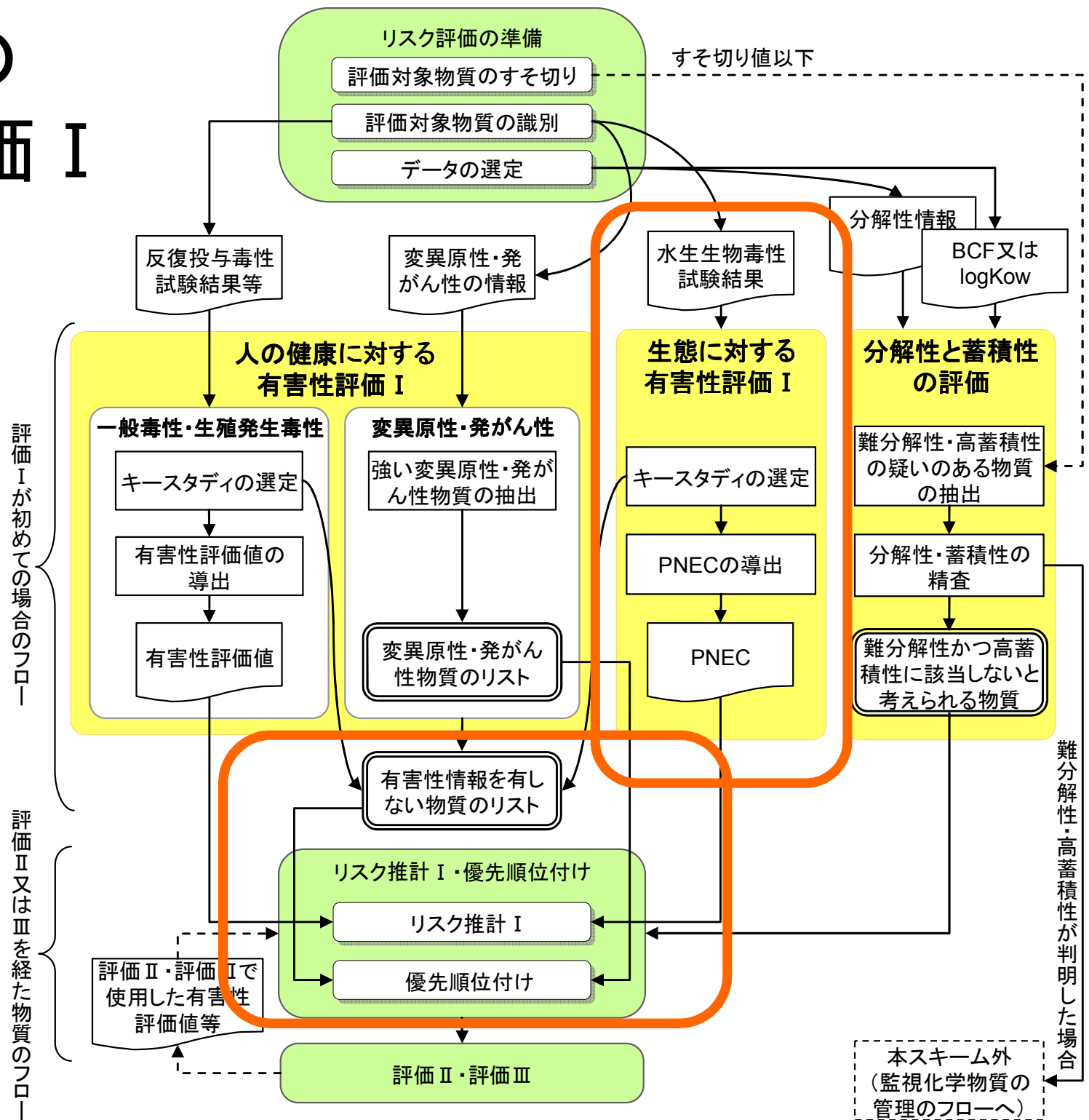
PRTR三監の生態クラスとその情報源

クラス	内容		
	NOEC	L(E)C50	EUのリスク警句
1	0.1 mg/L以下	1 mg/L以下	R50
2	1 mg/L以下	10 mg/L以下	R51

情報源	概要
ECETOC 生態毒性	<ul style="list-style-type: none"> ECETOC (European Center for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) がまとめた毒性データベース Technical Report (No. 56), Aquatic Toxicity Data Evaluation, 1993 化管法指定化学物質でこの情報源からのデータは物質ごとに藻類、ミジンコ、魚類のいずれかの生物種に対する急性、亜急性、慢性のいずれかの毒性試験一つ
環境庁生態 毒性	<ul style="list-style-type: none"> 環境庁において実施して評価した生態影響試験報告 (平成7~9年度) 藻類、ミジンコ、魚類の3種に対する急性毒性データと、藻類とミジンコに対する慢性毒性データの5種類の試験データが揃う
農薬生態 毒性	<ul style="list-style-type: none"> 日本において登録されている農薬に関する公表データ 魚類とミジンコを対象にした急性毒性データで物質により生物種は1~複数
EUにおける 分類表示	<ul style="list-style-type: none"> 根拠としうる定量データがある場合に利用 EUのリスク警句に関連する定量データは主にECETOCから得られている

生態の リスク評価 I

ガイダンス
本編 p.84



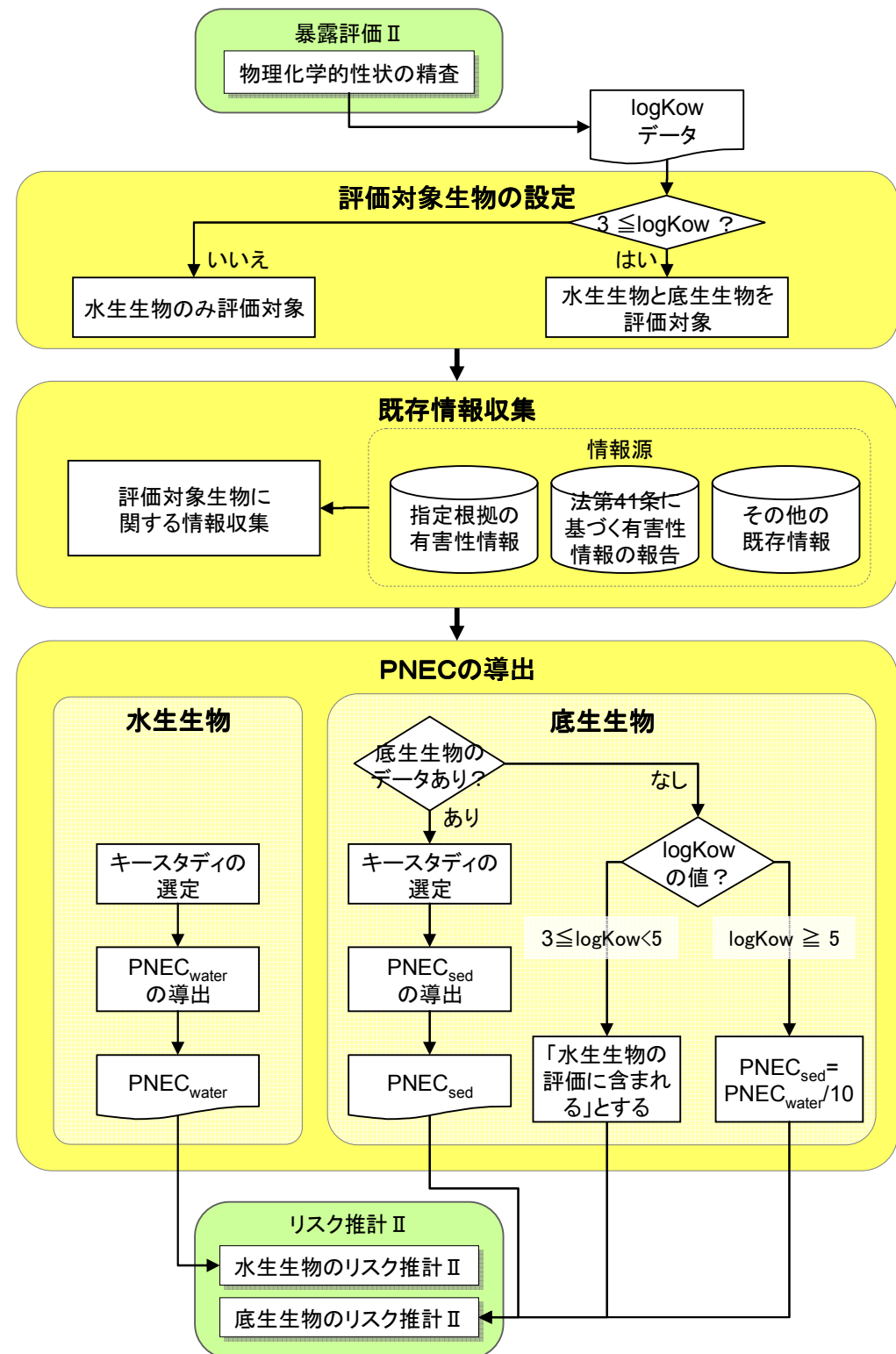
目次

1. 有害性評価の全体像
2. 人健康 有害性評価 I
3. 人健康 有害性評価 II
4. 生態 有害性評価 I
5. 生態 有害性評価 II
6. 分解性と蓄積性
7. まとめ

生態に対する有害性評価Ⅱ

情報源を追加して有害性情報の収集を行い、水生生物のPNECを改めて設定。また、logKowの値により、底質に残留しやすい物質の場合には、底生生物も評価対象に加えて底生生物に対するPNECの導出を行う。

ガイダンス
本編 p.183～



生態における有害性情報の収集

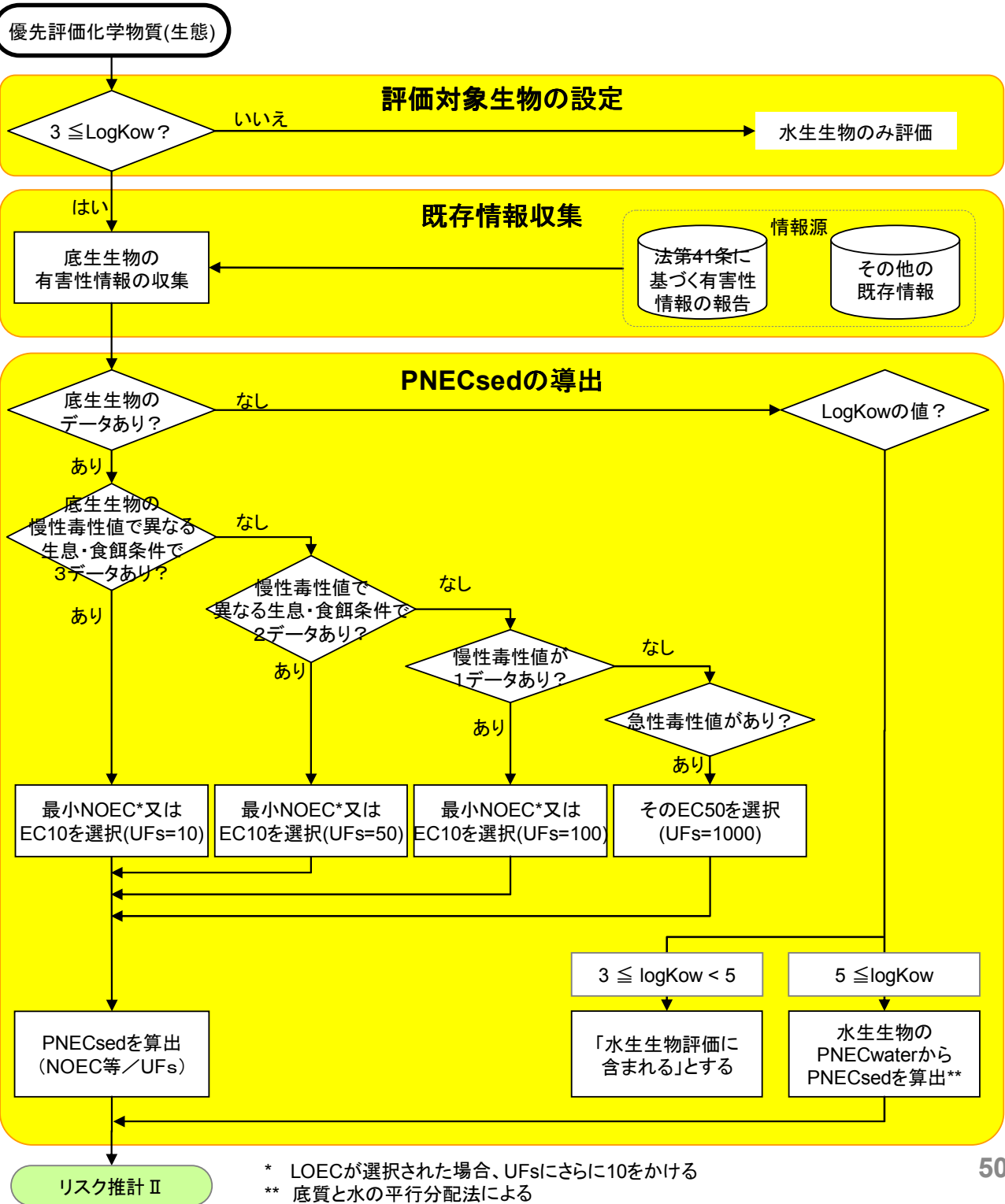
ガイダンス
本編 p.185, 186

試験名	収集の基準
藻類生長阻害試験	以下のいずれかに該当する情報 ・評価書等におけるケーススタディとなっている試験結果 ・評価書等のケーススタディではなくても有害性評価Ⅰの有害性評価値のデータよりも年代が新しい又は試験期間が長い試験結果
ミジンコ急性遊泳阻害試験	
ミジンコ繁殖阻害試験	
魚類急性致死試験	
魚類初期生活段階毒性試験	
その他水生生物・底生生物の急性毒性試験	
その他水生生物・底生生物の慢性毒性試験	

PNEC導出フローは有害性評価Ⅰに同じ

底生生物の PNECsed導出 フロー

ガイダンス
本編 p.188



情報が無いときの底生生物の評価

【平衡分配法*における2つの仮定】

- 底生生物と水生生物は化学物質に対する**感受性が同等**である。
- 底質中濃度、間隙水中濃度、底生生物中濃度間が**平衡状態**にある。

- $3 \leq \log K_{ow} < 5$ の場合

$$PNEC_{sed} = PNEC_{water} \times \text{粒子吸着態-水の分配係数}$$

- $\log K_{ow} \geq 5$ の場合

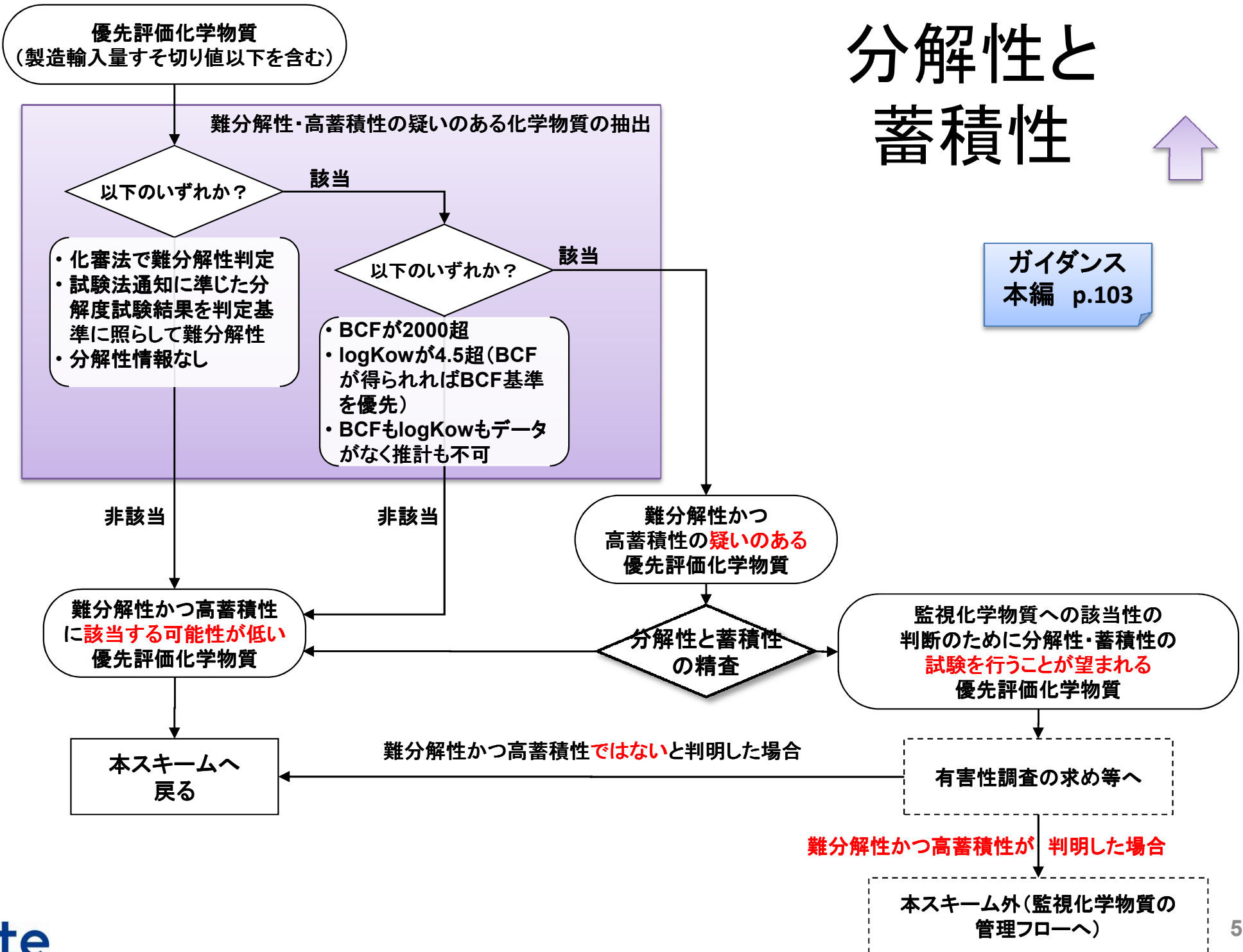
$$PNEC_{sed} = PNEC_{water} \times \text{粒子吸着態-水の分配係数} / 10$$

*平衡分配法: EU等で底生生物の有害性情報が得られない場合、代替的な方法として位置づけられているもの。

目次

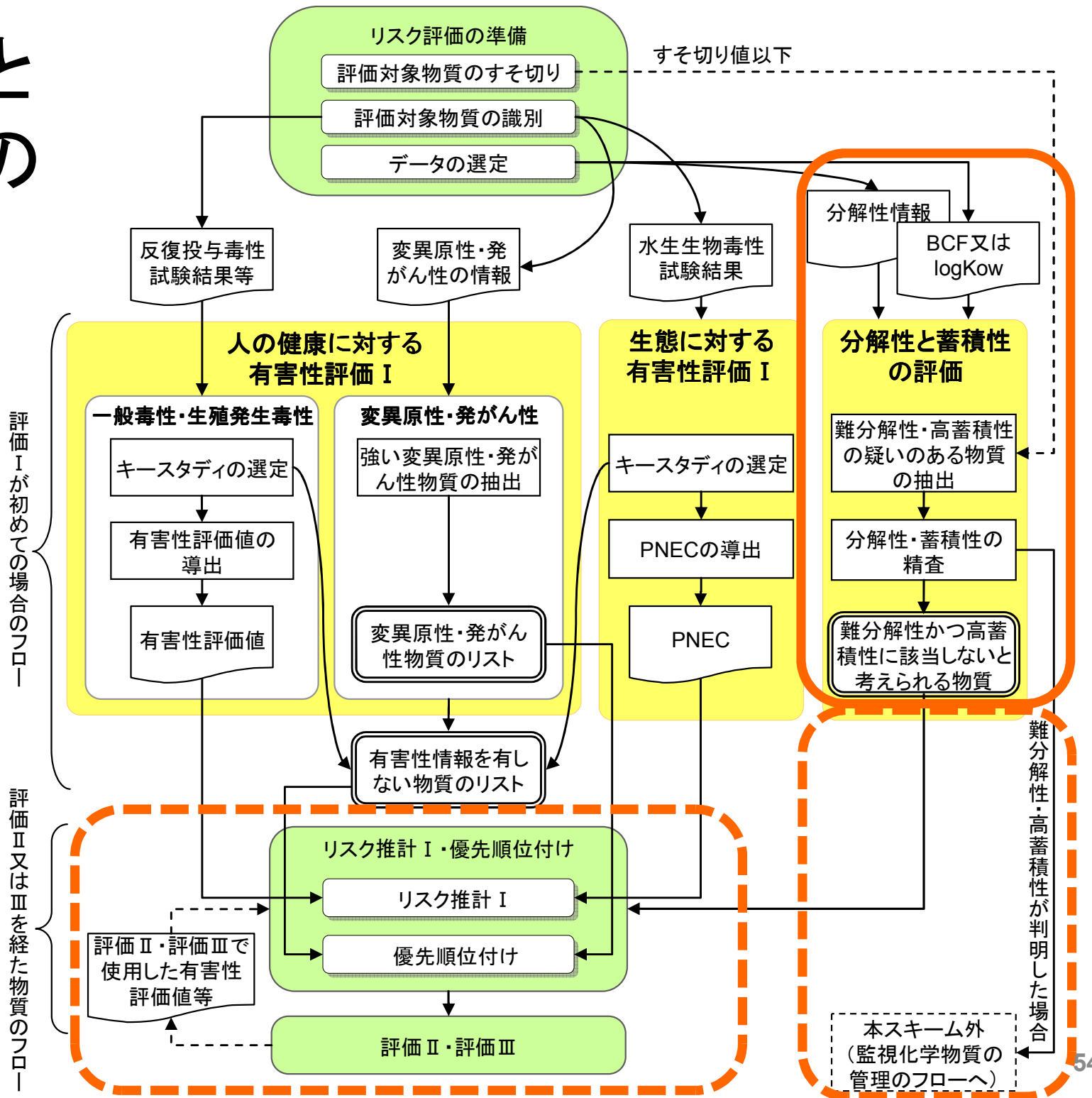
1. 有害性評価の全体像
2. 人健康 有害性評価Ⅰ
3. 人健康 有害性評価Ⅱ
4. 生態 有害性評価Ⅰ
5. 生態 有害性評価Ⅱ
6. 分解性と蓄積性
7. まとめ

分解性と蓄積性



分解性と蓄積性の評価

ガイダンス
本編 p.84



目次

1. 有害性評価の全体像
2. 人健康 有害性評価 I
3. 人健康 有害性評価 II
4. 生態 有害性評価 I
5. 生態 有害性評価 II
6. 分解性と蓄積性
7. まとめ

まとめ 1

【人健康】

- 4つの有害性項目（一般毒性、生殖発生毒性、変異原性、発がん性）のうち、評価Ⅰでは優先評価化学物質の指定根拠の有害性項目を対象とし、評価Ⅱではリスク推計Ⅰと優先順位付けの結果から評価Ⅱの対象となった項目について検討する。
- ただし、評価Ⅱにおいて、新しい情報が入手された場合はその項目についても評価を行う。
- 評価Ⅱでは、情報を追加し、より適切な有害性評価値に置き換える。
- 発がん性についても有害性評価値を導出し、定量評価を行う。
- 「変異原性」については、リスク評価に用いる手法や後続試験等について経済産業省が検討中。

まとめ 2

【生態】

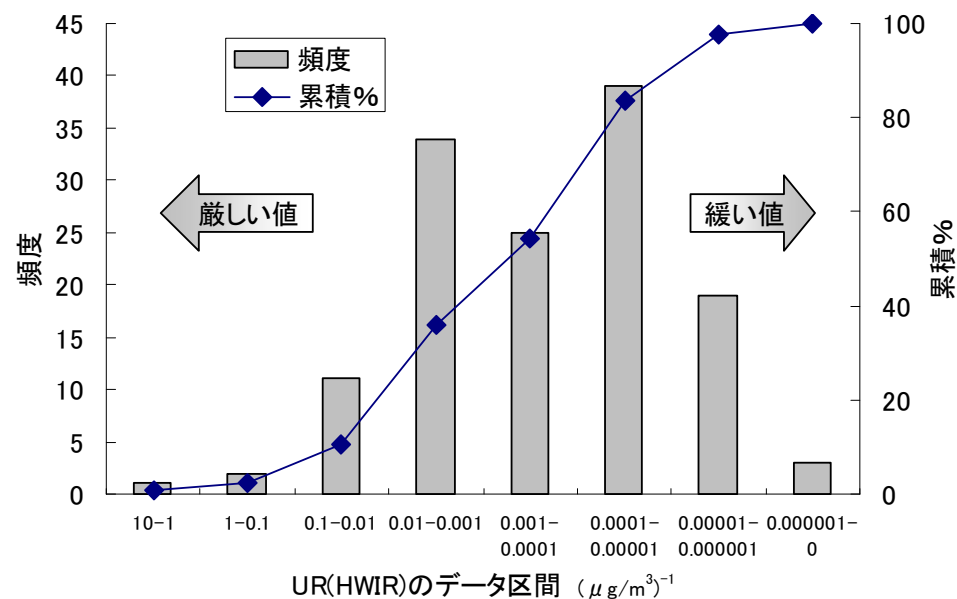
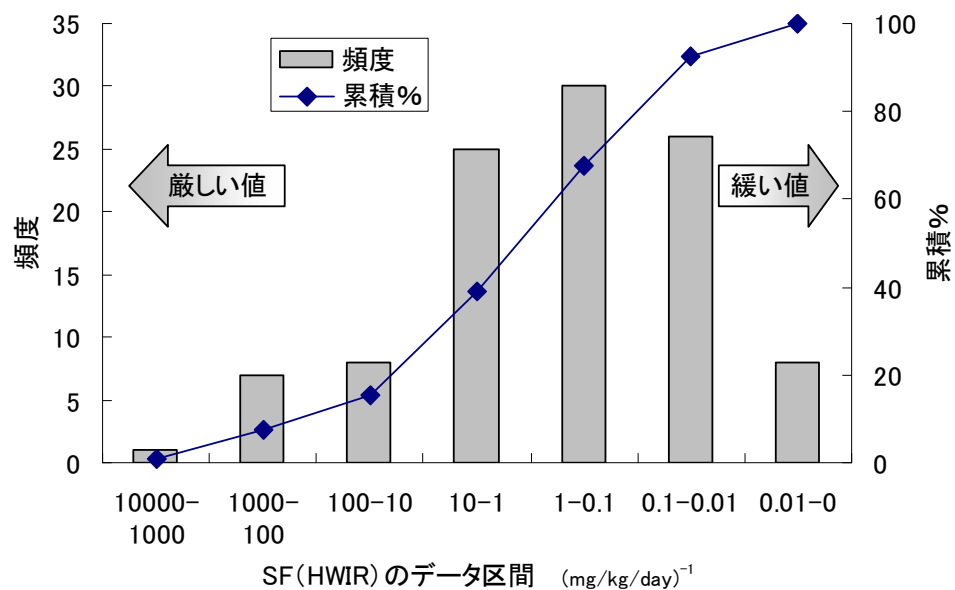
- 評価Ⅰでは水生生物のみを対象とし、スクリーニング評価で用いたPNECを用いる。評価Ⅱでは、物性により底生生物も対象となる場合がある。

【分解性と蓄積性】

- 難分解性でかつ高蓄積性が判明した場合は、監視化学物質になるため、本リスク評価スキームから外れる。

発がん性評価のための デフォルト値設定

ガイダンス
付属書 p.57~



SF/UR	経口SF				吸入発がんSF あるいは吸入UR		
	食物と土壌		経口SF	飲料水UR	吸入SF	大気最適UR	大気UR
データソース	EPA-HWIR	EPA-IRIS	EPA-HWIR	EPA-IRIS	EPA-HWIR	EPAとCalEPA	EPA-IRIS
単位	$(\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1}$			$(\mu\text{g}/\text{L})^{-1}$	$(\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1}$	$(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	
物質数	105	86	103	81	43	134 (73はCalEPA)	46
10%ile	0.012	0.0093	0.014	0.00000025	0.0068	0.00000043	0.00000034
25%ile	0.062	0.050	0.062	0.00000013	0.069	0.00000021	0.00000075
50%ile	0.34	0.295	0.34	0.00000083	0.4	0.000195	0.0001
90%ile	32.7	7.15	21	0.00036	17	0.011	0.0095

注) ダイオキシン類の値は除いた

ガイダンス
付属書 p.58

物質	SF (mg/kg/d) ⁻¹	UR (×10 ⁻⁶) (μg/m ³) ⁻¹	VSDあるいは規制値*1		備考
			mg/kg/day	μg/m ³	
本スキームの デフォルトSF	0.34		0.000029		VSD
本スキームの デフォルトUR		195		0.051	VSD
ベンゼン	0.029	3~7	0.0004*2	3	環境基準
塩ビモノマー		1.1		10	指針値
1,3-ブタジエン		4.0		2.5	指針値
1,2-ジクロロエタン		6.1		1.6	指針値
ニッケル		380		0.025	指針値

*1: リスクレベルはいずれも10⁻⁵

*2: 水質基準0.1[mg/L]から、飲料水2[L/day]、体重50[kg]として算出