

# 化審法における優先評価化学物質に関する リスク評価の技術ガイダンス

## Ⅱ. 人健康影響に関する有害性評価

Ver. 1.0

平成 26 年 6 月

厚生労働省・経済産業省・環境省

改訂履歴

Version	日付	改訂内容
Ver .1.0	平成 26 年 6 月	初版

## 目 次

II. 人健康影響に関する有害性評価 .....	1
II.1 はじめに.....	1
II.1.1 本書の位置づけ.....	1
II.1.2 有害性評価の基本的な流れ.....	2
II.2 前提と基本的考え方.....	3
II.2.1 用いる有害性情報.....	3
II.2.2 評価の対象とする有害性項目.....	4
II.2.3 優先評価化学物質と評価対象物質等との関係.....	5
II.2.4 経口経路と吸入経路の扱い.....	5
II.2.5 信頼性評価とキースタディの選定.....	5
II.2.6 評価の進展に応じた有害性情報の置き換え.....	7
II.2.7 有害性評価と審議会の意見聴取との関係.....	7
II.3 有害性評価 I .....	8
II.3.1 有害性評価 I の目的・前提等.....	8
II.3.2 一般毒性・生殖発生毒性.....	10
II.3.3 変異原性・発がん性.....	14
II.3.4 有害性等の調査の求めの項目の特定.....	14
II.4 有害性評価 II .....	15
II.4.1 有害性評価 II の目的・前提等.....	15
II.4.2 既知見の更新状況の確認・収集及び精査の観点.....	18
II.4.3 一般毒性.....	19
II.4.4 生殖発生毒性.....	21
II.4.5 変異原性.....	21
II.4.6 発がん性.....	22
II.4.7 有害性調査指示の項目の特定.....	23
II.5 有害性評価 III.....	24
II.6 リスク評価（二次）における有害性評価 .....	24
II.7 付属資料.....	25
II.7.1 経路間外挿の妥当性.....	25
II.7.2 化管法指定化学物質の選定根拠からの有害性評価値の導出.....	26
II.7.3 各種の制度等における不確実係数.....	28
II.7.4 各種の制度等における実質安全量の許容リスクレベル.....	31

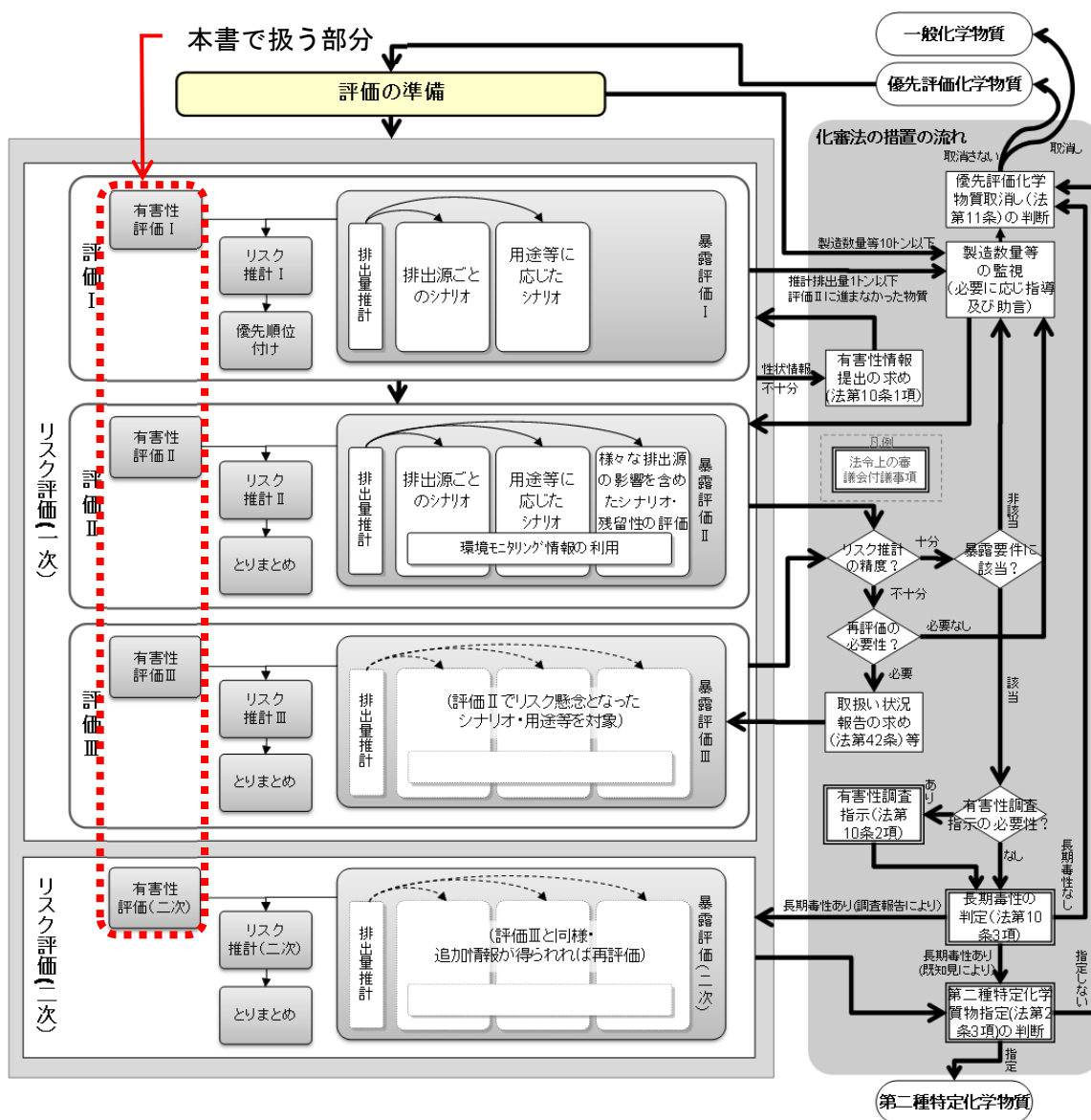
1 II. 人健康影響に関する有害性評価

2 II.1 はじめに

3 II.1.1 本書の位置づけ

4 本書では、優先評価化学物質のリスク評価における人健康影響に関する有害性評価について記  
5 載する。リスク評価スキーム全体における本章で扱う部分を図表 II-1 に示す。有害性評価は、評  
6 価段階に応じて4つの段階（有害性評価Ⅰ～Ⅲ及び有害性評価(二次)）に分かれている。

7



8

9

図表 II-1 リスク評価スキームにおける本章で扱う部分

10

11 有害性評価Ⅰは、評価の準備に後続するステップとなる。有害性評価Ⅰで導出した有害性評価

1 値<sup>1</sup>と、暴露評価 I で推計された人の摂取量を比較することにより、リスク推計 I が行われる。  
2 同様に、評価段階に応じた有害性評価で導出した有害性評価値によって、各段階のリスク推計  
3 が行われ、評価結果のとりまとめが行われる。

## 5 II.1.2 有害性評価の基本的な流れ

6 有害性評価の基本的な流れと、スクリーニング評価・リスク評価の各段階における扱いの概要  
7 を図表 II-2 に示す。

9 図表 II-2 有害性評価の基本的な流れと評価段階ごとの扱い【本書における記載箇所】

有害性評価の基本的な流れ	スクリーニング評価	リスク評価（一次）		リスク評価(二次)における有害性評価
		有害性評価 I	有害性評価 II・III	
	「国が既知見を収集する情報源の範囲」※1について収集	左記の未収集分、収集時から追加・更新された情報を収集【II.3.1.3】	同左【II.4.2.1、II.5】	同左【II.6】
	「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について」に基づき実施	上記の追加情報について同左【II.3.2, II.3.3】	総合的な観点によるデータの精査を行い、精査に応じてキースタディの見直し【II.4.2～II.4.6】	追加情報について同左【II.6】
	— (想定していない)	評価 I 後に必要に応じ、スクリーニング毒性試験又はそれと同等以上のデータ※2を有さない場合、法第10条第1項に基づく有害性情報提出の求め【II.3.4】	リスク評価（一次）後に必要に応じ、法第10条第2項に基づく長期毒性に係る有害性調査指示【II.4.7】	—
	原則的な不確実係数を設定して導出	追加分について同左（スクリーニング評価段階と同じ）【II.3.2.2】	精査を踏まえ、不確実係数の見直し等、専門家による個別判断【II.4.3, II.4.4, II.4.6】	有害性調査指示に基づく有害性情報について、既知見も加味して専門家による個別判断【II.6】

10 ※1：II.2.1 参照

11 ※2：図表 II-3 参照

12

13 有害性評価の一般的な進め方は、はじめに既知見を収集し、信頼性のある情報が得られればそ

<sup>1</sup> 有害性評価値：反復投与毒性試験等による無毒性量等（NOAEL 等）を不確実係数積で除した数値を指し、TDI（Tolerable Daily Intake）やADI（Acceptable Daily Intake）、あるいはREACHにおけるDNEL（Derived No Effect Level）に相当する。不確実係数積とは、有害性のデータに含まれる不確実性の中身に応じて設定した不確実係数（Uncertainty Factor: UFともいう。）を乗じた数値のことである。不確実性は、知識の欠如により発生し、より多くの良質のデータを収集することにより減少する。一般的には、動物試験データから人へ外挿する場合の不確実性（種間差）や人の母集団の構成員間でみられる感受性の差（個体差）、一生涯より短い暴露期間で行った試験から得られたデータを一生涯にわたって暴露されたとして外挿する場合の不確実性（試験期間）などを言う。

1 れを採用し、リスク評価で用いる有害性評価値の導出等を行う。既知見で評価に十分な情報が得  
2 られなければ、新たな毒性試験の実施を含む、事業者に対する情報提出の求めを行うことになる  
3 (図表 II-2 の左列)。

4 この基本的な流れと対応する化審法における扱いは、評価段階に応じて図表 II-2 に示す様に内  
5 容が異なっている。有害性評価 I までは原則、定型的な手順にしたがい、有害性評価 II 以降は、  
6 データの精査を踏まえた総合的な判断を行うこととしている。新たな毒性試験の実施が想定され  
7 るのは、有害性評価 I の後に不足するスクリーニング毒性に関する試験<sup>1</sup>であり、リスク評価(一  
8 次)の後には長期毒性に係る毒性試験である。優先評価化学物質のリスク評価を進めるために、国  
9 は必要に応じて法第 10 条に基づき製造・輸入事業者に対し有害性情報提出の求め又は有害性調査  
10 指示を行うことができる。

11

## 12 II.2 前提と基本的考え方

13 ここでは、人健康影響に関する有害性評価について、基本的な事項を記載する。

14

### 15 II.2.1 用いる有害性情報

16 優先評価化学物質の有害性評価に用いる情報は、以下のいずれかである。

17

18 (ア) スクリーニング評価に用いた情報

19 (イ) 優先評価化学物質の指定後に事業者より報告等された情報

20 (ウ) 優先評価化学物質の指定後に国が収集した情報

21

22 化審法においてスクリーニング評価とリスク評価を行うために、国が有害性に係る既知見を収  
23 集する範囲は「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について<sup>2</sup>」に記  
24 載されており、上記(ア)～(ウ)はその範囲で得られる情報である。既知見を収集する範囲は、「優  
25 先順位 1」と「優先順位 2」の情報源に分けられ、これらは「政府向け GHS 分類ガイダンス<sup>3</sup>」  
26 において、健康有害性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  
27 いる情報源<sup>4</sup>の List 1 と List 2 に概ね対応している。

---

<sup>1</sup> 化審法では、以下の①②をあわせて「スクリーニング毒性に関する試験」と呼んでいる。

①哺乳類を用いる 28 日間の反復投与毒性試験、哺乳類を用いる 90 日間の反復投与毒性試験  
又は哺乳類を用いる反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

②細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験又はマウスリン  
フォーマ TK 試験

<sup>2</sup> 化審法のスクリーニング評価及びリスク評価(一次)評価 I に用いる性状データの信頼性評価  
等の公表について

[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/shinraisei\\_kijun.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/shinraisei_kijun.html)

<sup>3</sup> GHS 関係省庁連絡会議編、平成 21 年 3 月、政府向け GHS 分類ガイダンス

[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/int/files/ghs/02Guidance\\_Gov.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/int/files/ghs/02Guidance_Gov.pdf)

<sup>4</sup> 情報源は、健康有害性に関しては List 1～3 までであり、それぞれ以下のとおりである。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18

## II.2.2 評価の対象とする有害性項目

評価の対象とする人健康影響に関する有害性項目は、図表 II-3 の左の列に示す「一般毒性」、  
「生殖発生毒性」、「変異原性」及び「発がん性」の4項目とする<sup>1</sup>。この4項目は、長期毒性に係  
る有害性調査指示（法第10条第2項）の試験項目（同表の左から2列目）に準拠している。

図表 II-3 人健康影響に関する有害性項目と各段階の試験項目等との対応

有害性項目	化審法上の試験項目		GHS分類の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に関する試験の項目	
一般毒性	・慢性毒性試験	・28日間の反復投与毒性試験 ・90日間の反復投与毒性試験 ・反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験	定標的臓器毒性（反復暴露）
生殖発生毒性	・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	・反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験	生殖毒性
変異原性	・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又はマウスリンフォーマ TK 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	・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又はマウスリンフォーマ TK 試験	生殖細胞変異原性
発がん性	・がん原性試験		発がん性

※：有害性調査指示の項目には、このほかに「生体内運命に関する試験」と「薬理的試験」がある。前者は、生体内における被験物質の動態の把握をするために、動物に化学物質を投与し吸収、分布、蓄積、代謝、排泄等を調べるもので、後者は、化学物質の薬理学的特性を明らかにするために行われるものである。これらは、特定のエンドポイントに関する試験というよりは、慢性毒性試験や生殖発生毒性試験で障害が認められた場合に、その説明・解釈のために併用して行われる性質の試験である。

なお、人健康影響の評価を行う優先評価化学物質に関して、上記4つの項目のすべてを対象に評価を行うわけではない。対象とする項目は、有害性評価IについてはII.3.1.1、有害性評価II以降についてはII.4.1.1で後述する。

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。

<sup>1</sup> スクリーニング評価における人健康影響の有害性項目と同じである。

### 1 II.2.3 優先評価化学物質と評価対象物質等との関係

2 優先評価化学物質と評価対象物質等の関係については「I章 評価の準備」に記載があるため、  
3 それを参照のこと。

### 5 II.2.4 経口経路と吸入経路の扱い

6 有害性情報は、原則として経口経路のものと吸入経路のものを想定する。化審法は、環境経由  
7 の暴露による人健康への影響を評価対象にしているため、主要な暴露経路として経皮経路は想定  
8 されないためである。

9 有害性評価値を導出する際、経路間の外挿については以下のとおりとする。

10 評価Iでは、経口経路と吸入経路は区別せず、NOAEL等の有害性データは1日当たり単位体  
11 重当たりの摂取量換算を行う<sup>1</sup>。吸入経路の毒性試験データを利用する場合は、試験動物種の呼吸  
12 速度・体重等により摂取量換算を行う。換算方法は「化審法における人健康影響に関する有害性  
13 データの信頼性評価等について<sup>2</sup>」の別紙3にしたがう。

14 評価II以降は、影響の内容に応じて経路別に有害性評価値の設定やリスク推計を行う場合があ  
15 る（II.4.2.2 参照）。

16 経路間外挿の妥当性の検討結果をII.7.1に示している。

### 18 II.2.5 信頼性評価とキースタディの選定

19 スクリーニング評価とリスク評価に用いる人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等の  
20 考え方と方法については、「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等につ  
21 いて」として公表<sup>2</sup>されている。優先評価学物質の人健康影響に係る有害性評価に用いるデータ  
22 については、基本的に同資料に基づいて信頼性評価、キースタディの選定等を行う。ただし、同  
23 資料では、スクリーニング評価とリスク評価（一次）の評価Iまでの方法として記載されており、  
24 評価II以降については、必要に応じて専門家による精査とキースタディの見直しが行われる  
25 （II.4.2.2 参照）。

26 スクリーニング評価及びリスク評価を通じた信頼性評価等に係る基本的な流れを図表II-6に  
27 示す。

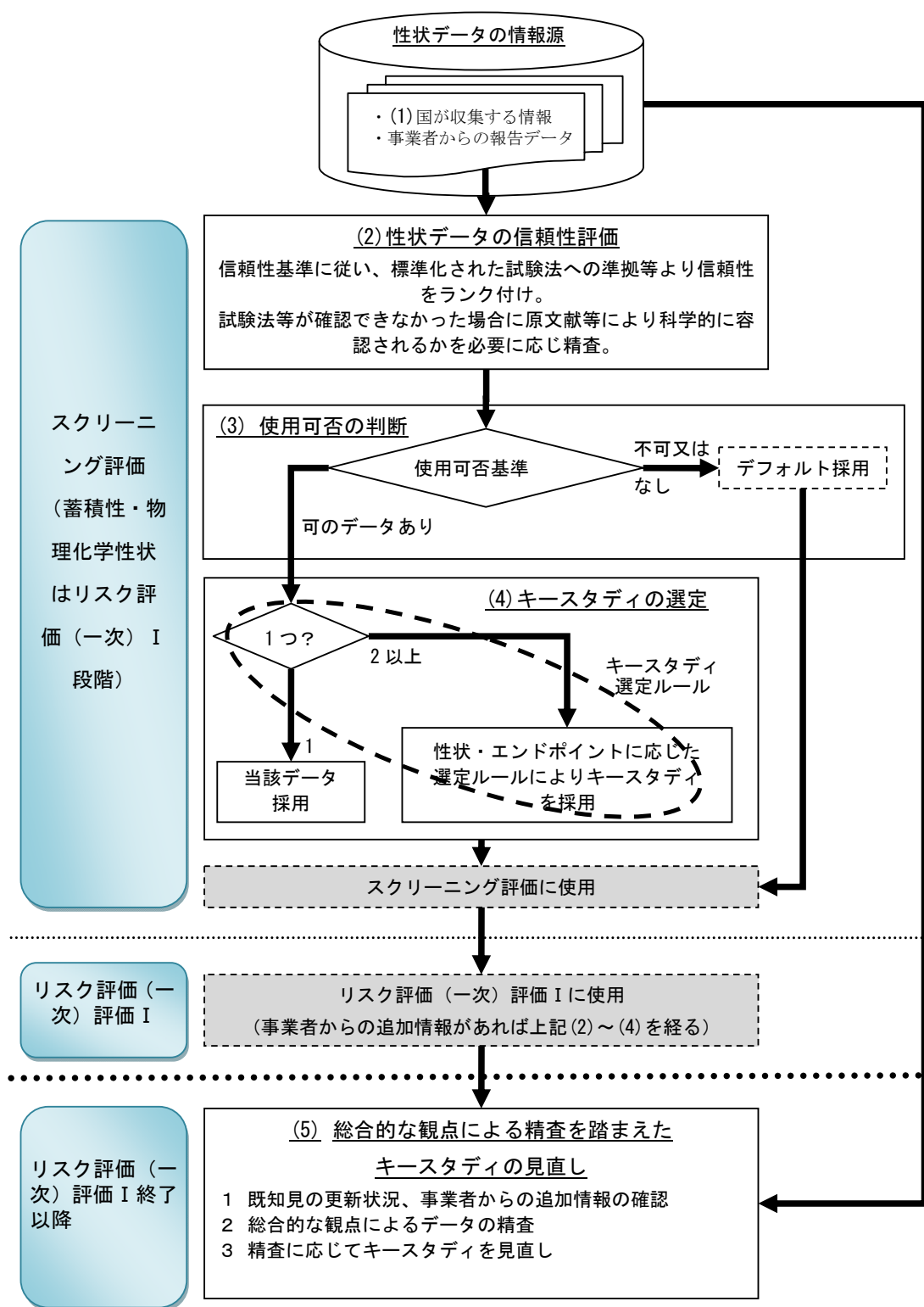
28

---

<sup>1</sup> 評価Iでは、このように摂取量換算をした有害性データから求めた有害性評価値を、暴露評価  
で求める吸入経路と経口経路の両経路を合計した推計摂取量と比較することにより、リスク推  
計を行う。

<sup>2</sup> 化審法のスクリーニング評価及びリスク評価（一次）評価Iに用いる性状データの信頼性評価  
等の公表について  
[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/shinraisei\\_kijun.  
html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/shinraisei_kijun.html)





1  
2 **図表 II-4 有害性データの信頼性評価等に係る考え方**  
3 「化審法のスクリーニング評価及びリスク評価 (一次) 評価 I に用いる性状データの  
4 信頼性評価等の基本的考え方<sup>1)</sup> より

<sup>1</sup> [http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/shinraisei\\_kijun.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/shinraisei_kijun.html)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31

## II.2.6 評価の進展に応じた有害性情報の置き換え

事業者からの有害性情報の報告等により、当初用いていた有害性情報よりも適切なデータ（試験期間が長期である等）が得られることがありうる。このような場合、それ以降の有害性評価では、適切なデータに置き換えて評価を行う。これは、優先評価化学物質の取消しにより一般化学物質となり、スクリーニング評価を行う場合も同様である。

## II.2.7 有害性評価と審議会の意見聴取との関係

本ガイダンスの有害性評価の考え方・手法では、優先評価化学物質のリスク評価に用いる有害性評価値導出等の基本的なルールを示している。ただし、本ルールに基づくことはリスク評価に用いる有害性データの決定を意味するのではなく、専門家による個別判断の余地を残すものである。それは、化審法の以下のような仕組みによる。

化審法では、「化学物質の有害性やリスクの評価が必要となる措置に関しては、専門家による科学的知見を踏まえた上で判断を行うことが適当である」との考え方のもと、いくつかの措置については審議会等の意見を聴くものとされている（法第56条）。それらの措置のうち、優先評価化学物質のリスク評価に関連するのは以下の事項である。

- (ア) 第二種特定化学物質の政令指定（法第2条第3項）
- (イ) 優先評価化学物質の法第10条第2項に基づく有害性調査の指示
- (ウ) 優先評価化学物質の法第10条第2項に基づく有害性調査の報告より第二種特定化学物質該当性の判定（法第10条第3項）

これらについて、所管する各省の審議会<sup>1</sup>の意見を聴くことになっている。

本ガイダンスの手法は、上記の審議会に付議されるリスク評価書の案を作成するためのものである。リスク評価の中でも、特に有害性評価の部分については、データの解釈等において高度な専門的知見を要し、定型化には限界がある。このため、審議会に付議するリスク評価書では、リスク評価に用いる有害性データの選定の理由と選択肢も明らかにし、有害性データの選択の適切性等について専門家による個別判断の余地を残すものとなる。

---

<sup>1</sup> 厚生労働省については薬事・食品衛生審議会、経済産業省については化学物質審議会、環境省については中央環境審議会。

## 1 II.3 有害性評価 I

### 2 II.3.1 有害性評価 I の目的・前提等

#### 3 II.3.1.1 有害性評価 I の対象とする有害性項目

4 有害性評価 I では、原則として以下の項目を対象とする。ただし、優先評価化学物質に指定さ  
5 れた後に得られた有害性情報によって対象項目は変わりうる。

6  
7 (ア) スクリーニング評価において優先度が「高」に該当した項目

8 (イ) 情報が得られず有害性クラスが付与されなかった生殖発生毒性又は発がん性について、優  
9 先評価化学物質の指定後に優先度「高」相当の情報が得られた項目

10

#### 11 II.3.1.2 有害性評価 I における評価対象物質の扱い

12 優先評価化学物質のリスク評価においては、有害性評価やリスク評価の実質的な対象物質であ  
13 る「評価対象物質」は、複数の物質である場合がある（I 章参照）。そのような場合、評価 I では、  
14 原則として優先評価化学物質ごとに評価対象物質を 1 つに決めて評価を行うこととする<sup>1,2</sup>。

15 評価対象物質が複数になりうる場合として、I 章の「優先評価化学物質と評価対象物質等との  
16 関係」より、以下のような例が挙げられる。それぞれについて、有害性評価 I における評価対象  
17 物質の設定の考え方を以下に示す。

18

19 (ア) 構造の一部又は構成部分に優先評価化学物質を含む化学物質が、製造数量等の届出の対象と  
20 なる場合

21 必要に応じて評価対象物質を複数設定する例である。有害性評価 I では、優先評価化学物  
22 質の指定名称の化学物質を評価対象物質とする。

23

24 (イ) 分解度試験より変化物が生じることが判明している優先評価化学物質の場合

25 有害性評価 I では、原則、親化合物を評価対象物質とする。ただし、親化合物の有害性デ  
26 ータが得られず、変化物の有害性データが得られる場合は、変化物を評価対象物質とする。

27

28 (ウ) 優先評価化学物質に高分子化合物ではない場合と高分子化合物である場合が混在する場合

29 有害性評価 I では、原則、高分子化合物ではない化学物質を評価対象物質とする。

30

---

1 その場合、有害性評価と暴露評価では、評価対象物質が異なる場合がありうる。

2 この簡略化は、以下の理由による。

- ・評価 I の目的は優先順位付けであり、絶対値としての正確さは求められていないこと。

- ・評価 I の結果のみから最終判断（有害性調査指示、二特指定等）が行われることはなく、最終判断の前には評価対象物質の設定も含めた精査を行うことになること。

1 Ⅱ.3.1.3 有害性評価Ⅰの目的とフロー

2 有害性評価Ⅰの目的は、前述（Ⅱ.3.1.1）の有害性評価Ⅰで対象とする項目に関して以下のと  
3 おりである。

- 4  
5 (ア) 一般毒性と生殖発生毒性についてはリスク推計Ⅰに用いる有害性評価値の導出  
6 (イ) 変異原性・発がん性を有する物質の抽出  
7 (ウ) 有害性調査の求めを行う場合にその調査項目を特定

8  
9 目的（ア）に対応する一般毒性と生殖発生毒性については、有害性評価値の導出を行い、リス  
10 ク推計Ⅰに用いる。

11 目的（イ）に対応する変異原性と発がん性については、評価Ⅰの段階では定量的には扱わず、  
12 分類結果等の定性的な情報を整理して変異原性又は発がん性を有する物質を抽出し、評価Ⅱを行  
13 うための優先順位付けの対象とする。

14 目的（ウ）に対応して、リスク評価（一次）を進める上で有害性情報が不足する優先評価化学  
15 物質をリストアップして項目を特定し、有害性情報の提出を求める優先順位付けの対象とする。

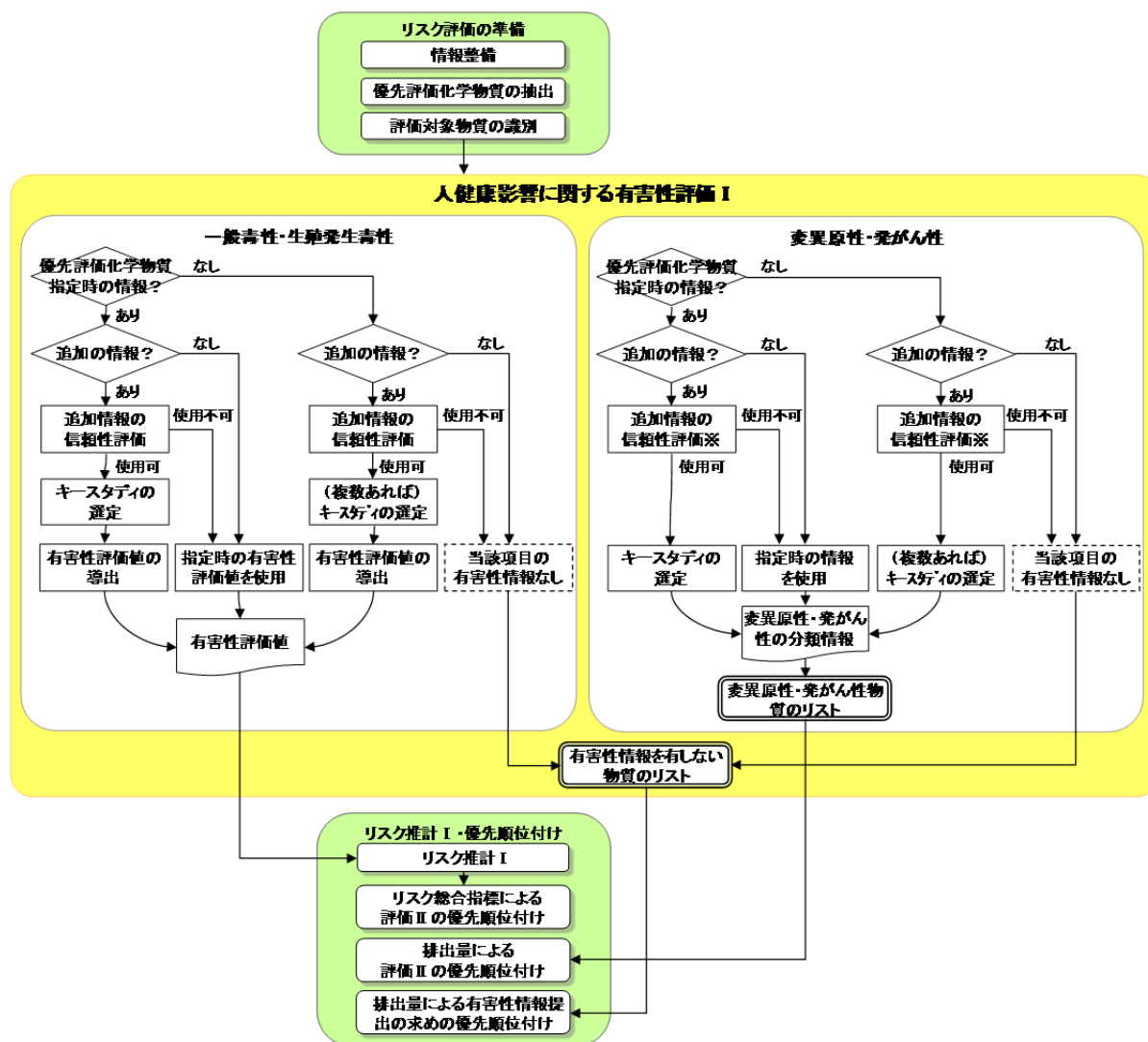
16 （ア）についてはⅡ.3.2、（イ）についてはⅡ.3.3、（ウ）についてはⅡ.3.4に記載する。

17

18 人健康影響に関する有害性評価Ⅰのフローを図表Ⅱ-5に示す。

19 フロー中に示しているように、有害性評価Ⅰでは、基本的にはスクリーニング評価の有害性ク  
20 ラス付けに用いた有害性情報を用いるが、新たに有害性情報が得られれば、信頼性評価を行った  
21 上で使用可能な情報であれば使用する。

22



図表 II-5 人健康影響に関する有害性評価 I のフロー

※ 発がん性については IARC 等の特定の機関の分類情報を収集するため、信頼性評価は行わない。

### II.3.2 一般毒性・生殖発生毒性

一般毒性と生殖発生毒性のそれぞれについて、図表 II-5 に示す手順で有害性評価値を設定する。追加で得られた情報があれば信頼性評価を行い、使用可能なデータを選別してキースタディを選定し、有害性評価値を導出する。

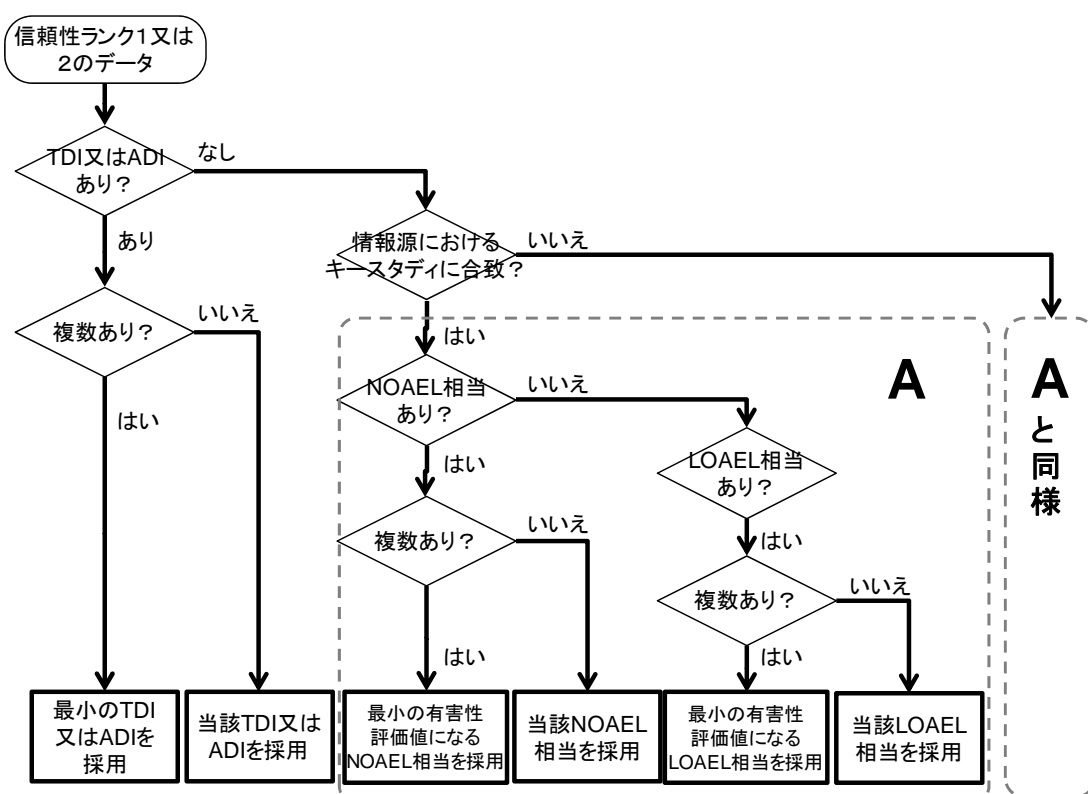
#### II.3.2.1 キースタディの選定

追加情報が得られるなどして、項目（一般毒性、生殖発生毒性）ごとに使用可能なデータが複数得られた場合、「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について」に

1 記載されているルール<sup>1</sup>にしたがってキースタディを選定する。同資料にしたがったキースタディ  
2 選定ルールは以下のとおりである。信頼性ランク1又は2のデータの中から、TDI等が得られ  
3 ば最優先し、次に調査対象情報源において有害性項目ごとのキースタディに合致するデータが優  
4 先される。また、NOAEL相当<sup>2</sup>はLOAEL相当<sup>3</sup>よりも優先される。同レベルのNOAEL等が複  
5 数得られた場合は、最小の有害性評価値を与えるNOAEL等を選定する。これらのルールは、ス  
6 クリーニング評価における扱いと同様である。

7 有害性評価Iの一般毒性、生殖発生毒性のキースタディ選定の流れを図表II-6に示す。

8



9

図表 II-6 有害性評価Iにおける一般毒性、生殖発生毒性のキースタディ選定の流れ

10  
11

### II.3.2.2 動物試験結果からの有害性評価値の導出

13 有害性評価値とは、その値以下では人への有害影響が懸念されないと考えられる量であり、暴  
14 露評価による人の推定摂取量と比較するリスク推計で用いる。一般毒性と生殖発生毒性の有害性  
15 評価値の導出には、動物試験結果等から得られるNOAEL等を用い、NOAEL等<sup>4</sup>を不確実係数積

<sup>1</sup> 同資料には、有害性データの仮選定における「有害性データが複数得られる場合の順位」として記載されている。

<sup>2</sup> 「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について」では「NOAEL相当」の例としてNOEL、NOEC、NOAEC、BMDL10、最大投与量が挙げられている。

<sup>3</sup> 「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について」では「LOAEL相当」の例としてLOEL、LOEC、LOAEC、TDL<sub>0</sub>、TCL<sub>0</sub>、最小投与量が挙げられている。

<sup>4</sup> NOEL評価されている場合にも有害性評価IではNOAELと特に区別せず取り扱う。

1 で除して有害性評価値を導出する。

2

3 スクリーニング評価で用いた情報に追加して有害性情報が得られた場合、一般毒性、生殖発生  
4 毒性の別に、以下のように不確実係数積を設定し、有害性評価値を求める。

5

6 一般毒性に関する有害性評価値を導出する際の不確実係数は、原則として以下のとおりとする。

7

8 種間差：..... 10

9 個体差：..... 10

10 試験期間 90日未満：..... 6

11 90日以上12ヶ月未満：..... 2

12 12ヶ月以上の試験期間：..... 1

13 LO(A)EL採用：..... 10

14 影響の重大性：..... 1～10

15

16 不確実係数を適用する重大な影響については、その影響と試験期間の長さを勘案して追加するものと  
17 するが、試験期間の短いスクリーニング毒性試験である28日間反復投与毒性試験に関しては、以下に該  
18 当する影響の場合に追加するものとする。<sup>1</sup>

19

20 ・NOAEL等の推定根拠またはその他発現した毒性において、神経行動毒性や重篤な病理組織学的な変  
21 化等、毒性学的に重要な変化が発現したもの。

22 ・回復期の影響については、神経行動毒性や重篤な病理組織学的な変化等、毒性学的に重要な変化であ  
23 って、以下のいずれかの場合

24 ア.回復試験期間内に回復しない病理組織学的な変化を生じさせるもの

25 イ.遅発毒性を生じさせるもの

26 ウ.回復試験期間内に回復しない生化学的な変化を生じさせるもの

27

28 なお、回復期の影響については、可逆性の程度、回復期における毒性の残存状況、遅発毒性の有無、  
29 組織学的変化に起因する生化学的な変化かどうか等を考慮する。

30

31

32 生殖発生毒性に関する有害性評価値を導出する際の不確実係数は、原則として以下のとおりと  
33 する。

34

35 種間差：..... 10

36 個体差：..... 10

37 LO(A)EL採用：..... 10

38 試験の質/影響の重大性：..... 10

39

40 「試験の質/影響の重大性」では、哺乳類を用いる反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を含む簡易  
41 生殖毒性試験・一世代生殖試験等の場合に「試験の質」として10を、エンドポイントが母体毒性よりも  
42 低用量で発現する催奇形/児死亡である場合には「影響の重大性」として10を追加する。ただし、「試

<sup>1</sup> 評価Ⅰでは、発がん性に関しては有害性評価値の導出を想定していない。発がん性の情報を有する場合、評価Ⅱ以降は、閾値の有無の判断の上、閾値のある発がん性である場合に、影響の重大性の不確実係数を追加する（Ⅱ.4.6.1参照）。

1 験の質」及び「影響の重大性」がそれぞれ前述の場合に合致する際には併せて10を追加することとする。

2  
3 以上の不確実係数は、スクリーニング評価の有害性評価値導出に用いるものと同じである。こ  
4 れらの不確実係数の設定にあたっては、国内外の各種制度等における設定状況を整理した（付属  
5 資料II.7.3参照）。

7 **II.3.2.3 基準値等からの有害性評価値の導出**

8 国が既知見として収集する有害性情報のなかには、他法令による基準値等（農薬のADI、水道  
9 水質基準等）も含まれる<sup>1</sup>。基準値等から有害性評価値を導出する場合には、有害性評価Iの段階  
10 では原則として図表II-7に示す方法にしたがう。これは、スクリーニング評価における扱いと同  
11 様である。

13 **図表 II-7 基準値等からの有害性評価値の導出方法**

情報源	有害性評価値の導出方法
日本産業衛生学会：許容濃度提案理由書および許容濃度等の勧告	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であることから、一般環境での一般人への外挿のため、暴露時間の補正、断続的な暴露から継続的な暴露への補正、敏感な人も考慮した個体差を考慮し、これらを併せた不確実係数積を100とする。そのため、有害性評価値（摂取量換算）に相当するNOAEL等/UFsは、TWAを100で除した濃度に、体重を50kg、1日呼吸量20m <sup>3</sup> /dayとして算出。
米国産業衛生専門家会議(ACGIH)：ACGIH化学物質許容濃度文書	
FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)：FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives – Monographs	
FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 (JMPR)：FAO/WHO Joint Meeting on Pesticide Residues – Monographs of Toxicological evaluations	
非食用農薬暫定ADI	
内閣府食品安全委員会：食品健康影響評価	
厚生労働省：既存添加物の安全性の見直しに関する調査研究	
WHO 飲料水質ガイドライン	
日本の水道水質基準	
WHO 欧州地域事務局大気質ガイドライン	

<sup>1</sup> 「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について」に「収集対象情報源」としてリストアップされている。



情報源	有害性評価値の導出方法
大気汚染防止に係る大気環境基準、指針値	の式より、有害性評価値に相当する (NOAEL 等/UFs) の数値を、引用されている大気基準(日本、WHO 等)から体重を 50kg、経口吸収率=吸入吸収率 (分母分子で相殺)、大気の寄与率 100%、1 日呼吸量 20m <sup>3</sup> /day として算出。

注) UFs は不確実係数積の意味。UF の設定に関しては II.3.2.2 参照。

### II.3.3 変異原性・発がん性

有害性評価 I では、変異原性と発がん性については定性的な分類情報の整理を行う。分類情報とは、変異原性については試験種類別の陽性・陰性の結果ならびに総合的な陽性・陰性の判定結果、発がん性については IARC 等による発がん性の分類結果である。これらは、スクリーニング評価の有害性クラス付けで用いた情報であり、さらに追加情報があれば、信頼性評価を行い使用可能な情報<sup>1</sup>であれば、分類情報に追加する。

変異原性と発がん性に関する分類情報とスクリーニング評価における有害性クラスとの対応を図表 II-8 に示す。

変異原性又は発がん性に関して、有害性クラス 1~4 が付与された優先評価化学物質<sup>2</sup>を「変異原性又は発がん性を有する物質」のリストとして抽出する。

図表 II-8 スクリーニング評価における変異原性と発がん性の有害性クラス

有害性項目	有害性クラス				
	1	2	3	4	クラス外
変異原性	GHS 区分 1A	以下のいずれか ・ GHS 区分 1B, 2 ・ 化審法判定における強い陽性 ・ 化管法の変異原性クラス 1 ・ 強弱不明の陽性結果	化審法の変異原性試験のいずれも陽性※1	化審法の変異原性試験のいずれかで陽性※1	以下のいずれか ・ GHS 区分外 ・ 化審法変異原性試験のいずれも陰性 ・ in vivo 試験で陰性※2
発がん性	IARC 1 産業衛生学会 1 ACGIH 1 等	IARC 2A,2B 産業衛生学会 2A, 2B ACGIH A2, A3 等	設定なし	設定なし	IARC 4 ACGIH A4, A5 等

※1 軽微な陽性、強い陽性は除く

※2 in vitro 変異原性試験で陽性の結果がある場合、「クラス外」とするかは個別に専門家判断

### II.3.4 有害性等の調査の求めの項目の特定

国は、優先評価化学物質のリスク評価を進める上で必要であれば、法第 10 条第 1 項に基づき、

<sup>1</sup> 「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について」参照。なお、発がん性については、この段階で収集するのは、毒性試験情報ではなく IARC 等の分類情報であるため、信頼性評価は行わない。

<sup>2</sup> 変異原性に関する情報がなく、デフォルトの有害性クラスが付与されている優先評価化学物質は除く。

1 製造・輸入事業者に対して有害性等に係る試験成績を記載した資料の提出を求めることができる  
2 (以下、「有害性等の調査の求め」という。)。調査を求めることができる試験項目は省令<sup>1</sup>に定め  
3 られており、人健康影響に係る有害性に関しては以下の(ア)と(イ)である。これらは新規化  
4 学物質の審査において、人健康影響に係る判定を行うために必要な試験項目と同じである。括弧  
5 内は、これと同等以上のものとして別に定める<sup>2</sup>試験である。

6  
7 (ア) ほ乳類を用いる28日間の反復投与毒性試験

8 (ほ乳類を用いる90日間の反復投与毒性試験又はほ乳類を用いる反復投与毒性・生殖発生  
9 毒性併合試験)

10 (イ) 細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験による変異原  
11 性試験

12 (細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマTK試験による変異原性試験)

13  
14 (ア) は一般毒性に係る試験であり、(イ) は変異原性に係る試験である。したがって、一般毒  
15 性と変異原性について有害性情報を有しない優先評価化学物質については、必要に応じて(ア)  
16 や(イ)の試験成績の提出を求めることになる<sup>3</sup>。

17  
18 有害性等の調査の求めを行うため、有害性評価Ⅰを行うなかで、一般毒性又は変異原性につい  
19 て有害性情報を有しない優先評価化学物質をリストアップする。また、その際には、複数の評価  
20 対象物質が設定される優先評価化学物質(II.2.3参照)については、評価対象物質ごとに有害性  
21 情報を有しているかについても考慮する。なお、有害性情報提出の求めを行う前には、国は既知  
22 見の有無の確認を行う<sup>4</sup>。

## 24 II.4 有害性評価Ⅱ

### 25 II.4.1 有害性評価Ⅱの目的・前提等

26 有害性評価Ⅱでは原則として、一般毒性と変異原性については、新規化学物質の審査において  
27 人健康影響の判定をするために省令<sup>5</sup>に定められている毒性試験(前節II.3.4に挙げた(ア)と(イ))

---

1 新規化学物質に係る試験並びに優先評価化学物質及び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

2 【告示】新規化学物質に係る試験並びに優先評価化学物質及び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第二条及び第四条第四号の規定により厚生労働大臣、経済産業大臣及び環境大臣が別に定める試験

3 生殖発生毒性と発がん性については、リスク評価(一次)の段階では、既知見で得られた場合に評価を行う。

4 人健康影響に係る有害性情報について、国が既知見を収集する情報源等の範囲は「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について」に記載されている。

5 新規化学物質に係る試験並びに優先評価化学物質及び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

1 もしくはそれと同等以上の試験結果を有することを前提としている<sup>1</sup>。  
2

### 3 II.4.1.1 有害性評価IIの対象とする有害性項目

4 有害性評価IIの対象とする有害性項目は、原則として以下のとおりとする。ただし、既知見の  
5 収集等により新たな有害性情報が得られれば、個別に判断して対象項目として考慮する。  
6

7 (ア) 前段階の評価において、リスクが懸念された項目

8 (イ) 前段階の評価において対象項目であったがリスク推計を行わなかった、もしくは行えな  
9 かった項目  
10

### 11 II.4.1.2 有害性評価IIにおける評価対象物質の扱い

12 優先評価化学物質のリスク評価においては、有害性評価やリスク評価の実質的な対象物質であ  
13 る「評価対象物質」は、複数の物質である場合がある (II.2.3 参照)。そのような場合、評価Iで  
14 は、原則として優先評価化学物質ごとに評価対象物質を1つに決めて評価を行うこととした  
15 (II.3.1.2 参照)。評価IIにおいては、当該優先評価化学物質のリスク評価に必要な評価対象物質  
16 を設定する。その結果として、II.3.1.2 に示した例 (ア) ~ (ウ) については、1つの優先評価  
17 学物質につき、複数の評価対象物質が設定される。  
18

### 19 II.4.1.3 有害性評価IIの目的

20 有害性評価IIの目的は、前述 (II.4.1.1) の有害性評価IIで対象とする項目に関して以下のと  
21 おりである。  
22

23 (ア) 一般毒性、生殖発生毒性については、精査に基づきキースタディと不確実係数の見直しを  
24 行い、リスク推計IIに用いる有害性評価値を導出

25 (イ) 発がん性については、定量的情報を収集してリスク推計IIに用いる有害性評価値を導出

26 (ウ) 変異原性については、発がん性が既知である場合には発がん性の閾値有無の扱いの判断に  
27 用い、発がん性が不明である場合には次の (エ) を行う。

28 (エ) 評価IIにおいて有害性調査指示を行う根拠が得られた場合に、その調査項目を特定  
29

30 (ア) ~ (エ) を行うために、既知見の更新状況の確認を行って項目ごとに総合的な観点から  
31 精査を行い、精査に基づきキースタディを見直す (図表 II-4 参照)。  
32

---

<sup>1</sup> このことは、評価Iの後に、法第10条第1項に基づく有害性等の調査の求め (II.3.4 参照) を  
行うことと同義である。

1 II.4.1.4 有害性評価 I との違い

2 有害性評価 I と II (III) の違いを図表 II-9 に示す。

3 有害性評価 I は、原則として精査を行わない段階であり、追加情報がなければスクリーニング  
4 評価の有害性クラス付けに用いられた有害性情報をそのまま用いる。有害性評価 II は、既知見を  
5 含めて総合的な観点から精査を行う段階である。ただし、スクリーニング評価や評価 I の段階で  
6 既知見を含めた精査が済み、追加の有害性情報がなければ、評価 II において精査を行う必要がな  
7 い場合もありうる。なお、評価 III は、II と同様であり、既知見更新の確認を行い、追加情報があ  
8 れば対応する。

9

10

図表 II-9 有害性評価 I と II (III) の違い

評価段階		評価 I	評価 II (III)
評価対象とする項目		<ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング評価において優先度が「高」に該当した項目</li> <li>情報が得られず有害性クラスが付与されなかった生殖発生毒性又は発がん性について、優先評価化学物質の指定後に優先度「高」相当の情報が得られた項目</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>前段階の評価においてリスク推計を行い、リスクが懸念された項目</li> <li>前段階の評価において対象項目であったがリスク推計を行わなかった、もしくは行えなかった項目</li> <li>追加情報が得られれば、個別に判断して対象項目に考慮</li> </ul>
評価対象物質の扱い		<ul style="list-style-type: none"> <li>複数の物質が評価対象物質となる場合、評価対象物質を1つに設定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>複数の物質が評価対象物質となる場合には、複数の評価対象物質を設定。</li> </ul>
項目別の扱い	一般毒性 ・ 生殖発生毒性	<ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング評価に用いた情報を使用（追加の有害性情報があれば信頼性評価を行い、使用可能であれば有害性評価値を導出しキースタディ選定ルール※に基づき選定）</li> <li>原則的な不確実係数を用い有害性評価値を導出（スクリーニング評価に用いた有害性評価値はそのまま使用）</li> <li>経口・吸入の区別をしない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>既知見の更新状況を確認し個別に精査してキースタディを選定</li> <li>個別に精査し有害性評価値を導出（不確実係数の再設定やベンチマークドース法の適用等、個別判断）</li> <li>影響の内容に応じて経口・吸入を別扱いにする</li> </ul>
	変異原性 ・ 発がん性	<ul style="list-style-type: none"> <li>分類結果等の定性的な情報を整理して、変異原性又は発がん性を有する物質を抽出（追加の有害性情報があれば信頼性評価を行い、使用可能※であれば分類情報に追加）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>変異原性：発がん性が既知であればその閾値有無の扱いの判断のため既知見の更新状況を確認し個別に精査し判断に利用。発がん性が不明であれば必要に応じ有害性調査指示の必要性と調査項目の判断</li> <li>発がん性：定量的な情報（発がん性試験データ）を収集し、算出されたスロープファクターより有害性評価値を導出。発がん性は、経口・吸入を別扱いにする。</li> </ul>
法第10条の有害性等の調査の求め・有害性調査指示との関係		<ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング毒性試験又はそれと同等以上のデータを有さない場合、必要に応じ法第10条第1項に基づく有害性等調査の求めを行うために不足する試験項目を特定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>必要に応じ、法第10条第2項に基づく長期毒性に係る有害性調査指示のために試験項目を特定</li> </ul>

11 ※ 「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について」に基づく。

12

## 1 II.4.2 既知見の更新状況の確認・収集及び精査の観点

### 2 II.4.2.1 既知見の更新状況の確認・収集

3 評価II対象物質の人健康影響に関する有害性情報について、既知見の収集状況と、収集時点以  
4 降の各情報源の更新状況を確認し、未収集分があれば情報収集を行う。国が人健康影響の有害性  
5 に係る既知見を収集する範囲は「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価  
6 等について<sup>1)</sup>」を元に、必要に応じて収集範囲を広げる。

7 既知見の中には、各種の基準値等（水道水の水質基準や大気環境基準等）が含まれている。有  
8 害性評価IIの段階では、基準値等の元となっている有害性情報や基準値等の導出方法についても  
9 調査する。さらに必要に応じ、生体内運命等についても情報収集を行う。これらについては、次  
10 節に記載する精査に用いる。

11

### 12 II.4.2.2 精査の観点

13 有害性等の性状データの質の評価（evaluation）には、以下の3つの観点がある。既存データ  
14 の質の評価を効率的に行うために、①の観点から初期フィルターとして格付けした後、②と③の  
15 観点からの検討を専門家が行うという手順が推奨されている<sup>2)</sup>。①の格付けに Klimisch コード<sup>3)</sup>が  
16 使用され、「信頼性あり」とされる1又は2に格付けされたデータが②と③の精査の対象となる。

17

18 ① reliability：標準化された試験方法への準拠を評価する観点。

19 ② relevance：データがカバーする範囲等がハザードの特定やリスクキャラクターゼーショ  
20 ンのために適切かという観点<sup>4)</sup>。

21 ③ adequacy：有害性評価・リスク評価の目的に、データが有用かという観点<sup>5)</sup>。

22

23 化審法において、スクリーニング評価とリスク評価（一次）の評価Iの段階までは、主に①の  
24 観点からの信頼性評価を行うことになっている（II.2.5 参照）。評価I終了以降は、性状データに

1 化審法のスクリーニング評価及びリスク評価（一次）評価Iに用いる性状データの信頼性評価等の公表について

[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/shinraisei\\_kijun.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/shinraisei_kijun.html)

2 OECD (2007) Manual for Investigation of HPV Chemicals.

3 Klimisch, H.-J. et al. (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25, 1-5.

Klimisch コードには以下の4つのランクがあり、原則として1と2のデータが評価に利用される。

1：信頼性あり（制限なし）、2：信頼性あり（制限付き）、3：信頼性なし、4：評価不能

4 例えば、主要な暴露経路で毒性試験の投与経路が設定されているか、対象媒体での物質の安定性等から勘案して試験設定等が適切かなどといった観点が考えられる。

5 例えば、被験物質の純度等が異なる複数のデータがある場合、有害性評価・リスク評価の目的が物質の有り姿での評価か、純品での評価かによって、評価に適切なデータは異なるといったことが考えられる。

1 ついて「総合的な観点による精査を踏まえたキースタディの見直し」を行うこととなっている<sup>1</sup>(図  
2 表 II-4 参照)。「総合的な観点」には、上記の①に加えて②や③の観点も含まれる。

3 「総合的な観点による精査」には以下のような側面が含まれる。

4  
5 (ア) 当該優先評価化学物質の評価において、評価対象物質の設定と試験対象物質の関係等  
6 (II.2.3 参照) から、データのカバーする範囲が適切かどうかを評価する。

7 (イ) キースタディとしなかったデータについても、クロスチェックや証拠の重みとして考慮す  
8 る。

9 (ウ) 着目するエンドポイント以外も含め、有害性のプロファイル全体を考慮する。

10 (エ) 物理化学的性状について、常温での外観、暴露経路や生体内運命に関連するため目配りす  
11 る。

12 (オ) 暴露評価の結果について、主要な摂取経路を特定する観点から目配りする。

13 (カ) 既存の評価書等が得られる場合、そこでの考察や見解に目配りする。

### 15 II.4.3 一般毒性

16 有害性評価Ⅱにおいて、一般毒性の評価は、原則としてリスク推計Ⅰを行ってリスクが懸念さ  
17 れた場合に行う。ただし、II.4.2.1 に述べた情報収集と精査によって、一般毒性の追加の既知見  
18 が得られた場合のほか、生殖発生毒性やがん原性等、他の有害性項目の試験による所見から、一  
19 般毒性として評価を行う必要性が認められる場合もありうる。

20  
21 一般毒性について、収集されたデータの精査を前節 (II.4.2.2 ) に記載した観点から行い、必  
22 要に応じてキースタディを見直す。精査の主な内容は、以下のような事項が考えられる。

23  
24 (ア) 経口経路と吸入経路の両方の毒性試験データが得られる場合、エンドポイントとする標的  
25 臓器と暴露評価による人の主要暴露経路からみて、経路別に有害性評価値を設定するかど  
26 うか。

27 (イ) 生殖発生毒性試験又はがん原性試験の結果も得られる場合、それらの所見から一般毒性と  
28 しての有害性評価を行うかどうか。必要がある場合は一般毒性の NOAEL 等を設定し、有  
29 害性評価値の導出を行う。

30 (ウ) NOEL から有害性評価値が導出されている場合も、NOAEL が設定されて有害性評価値が  
31 算出されている場合も<sup>2</sup>、長期的な影響への関与、ヒトへの外挿性、懸念すべき毒性の種類

---

<sup>1</sup> 化審法のスクリーニング評価及びリスク評価 (一次) 評価Ⅰに用いる性状データの信頼性評価等の基本的考え方  
[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/shinraisei\\_kijun.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/shinraisei_kijun.html)

<sup>2</sup> 化審法の新規化学物質の審査においては、反復投与毒性の審議において NOEL で評価を行ってきたが、平成 21 年の化審法改正によりハザードベースの制度からリスクベースの制度へと移行したこと、リスク評価の段階では NOAEL から有害性評価値の導出を行うことを基本としてい

1 等を精査して、有害性評価値算定の出発点として適切な NOAEL（又はベンチマークド  
2 ス）を設定できるかどうかについて検証する。

3 (エ) 基準値等について、その元となっている情報を精査し、そのエンドポイントや基準値等の  
4 導出方法を確認し、必要に応じて一般毒性としての有害性評価の見直しを行う。

5 (オ) 暴露評価による人の主要暴露経路からみて、得られている毒性試験の投与経路は妥当かど  
6 うか。

7 (カ) 経口経路の試験データだけがあり、主要暴露経路が吸入経路の場合、その物理化学的性状  
8 等からみて、経路間外挿が適切かどうか。

9 (キ) 不確実係数に関しては、以下に示すように、種差、個体差、試験期間、重大性に係る係数  
10 等について、詳細な毒性情報に基づき妥当性を検討する。

11  
12 有害性評価値を導出する際の不確実係数は、以下の項目について、専門家判断により改めて設  
13 定される。

- 14
- 15 1. 種差
- 16 2. 個体差
- 17 3. 適切な NOAEL が求められない場合
- 18 4. 試験期間の不足
- 19 5. データベース不足（適切な投与期間やエンドポイントの測定が設定されていない等）
- 20 6. 影響の重大性

21  
22 各々の項目に対しては、最大 10 の値（一般毒性の試験期間不足については以下を参照）を用い  
23 る。

24 「1. 種差」と「2. 個体差」に関しては、その違いに関して体内動態（トキシコカインेटィクス）  
25 や組織感受性（トキシコダイナミクス）に対応する科学的知見がある場合はそれらの定量的なデ  
26 ータで補正する。補正の方法は、IPCS において作成されたガイダンス<sup>1</sup>に従って適切な係数を設  
27 定する。

28 「3. 適切な NOAEL が求められない場合」は、用量依存性を考慮して、LOAEL に対して適当  
29 な不確実係数を設定するが、計算が可能な場合には（NOAEL が設定されている場合でも）ベン  
30 チマークドースを算出し、NOAEL の代替として使用する（この場合は、この項目に対する不確  
31 実係数は用いない）。ベンチマークドースの算出方法は、ベンチマークドース法の適用に関するガ  
32 イダンス<sup>2</sup>に示された方法に従って計算する。

---

ること等から、平成 23 年 11 月以降に届出又は申出のあった新規化学物質について、NOAEL  
に基づき評価を行うことになった。

「新規化学物質の審査における NOEL 及び NOAEL の取扱いについて（お知らせ）」

[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/files/todoke/shinki/shinki\\_noael\\_111122.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/todoke/shinki/shinki_noael_111122.pdf)

<sup>1</sup> <http://www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj2.pdf>

<sup>2</sup> <http://dra4.nihs.go.jp/bmd/>

1 「4. 試験期間の不足」において、有害性評価 I で使用したデフォルトの係数に対して、化学物  
2 質の蓄積性や、投与期間と有害反応の発現時期や強さとの関連性等を考慮して見直しを行う。

3 また、「5. データベース不足」に関連し、有害性の懸念があるものの適切な試験が行われてい  
4 ない場合には、追加の係数を加えることがある<sup>1</sup>。

5 「6. 影響の重大性」については、評価値の算出の基となる影響が、閾値のある発がん性、母毒  
6 性の無い発生毒性、神経毒性である場合には、影響の用量相関性、重篤度の大きさを考慮して、  
7 最大で 10 の係数を加える。

8  
9 上記のような精査によって、NOAEL 設定の確認、経路別の有害性評価値の導出、すべての不  
10 確実係数の見直し、修正や追加等を行うとともに、有害性調査指示を行う場合（II.4.7 参照）の  
11 調査項目や試験方法に関するリコメンデーション等につなげる。

#### 13 II.4.4 生殖発生毒性

14 有害性評価 II において、生殖発生毒性の評価は、原則としてリスク推計 I を行ってリスクが懸  
15 念された場合に行う。ただし、II.4.2.1 に述べた情報収集と精査によって、生殖発生毒性の追加  
16 の既知見が得られた場合のほか、一般毒性やがん原性等、他の有害性項目の試験による所見から、  
17 生殖発生毒性として評価を行う必要性が認められる場合もありうる。

18  
19 生殖発生毒性について、収集されたデータの精査を前節（II.4.2.2）に記載した観点から行い、  
20 必要に応じてキースタディを見直す。精査の主な内容は、前項 II.4.3 の一般毒性で示した事項と  
21 概ね共通する。

22 有害性評価値を導出する際の不確実係数は、原則は一般毒性の項で示したとおりとする。

#### 24 II.4.5 変異原性

25 有害性評価 II において、変異原性の評価は、原則として *in vitro* ないし *in vivo* 試験によって陽  
26 性の結果が得られている場合に行う。ただし、II.4.2.1 に述べた情報収集と精査によって、変わ  
27 る場合がありうる。

28 化審法における変異原性試験の目的と試験結果に応じた試験の順序より<sup>2</sup>、*in vitro* 試験で陽性

---

<sup>1</sup> たとえば、他の情報から生殖発生毒性が懸念されるにかかわらず、必要な生殖発生毒性に関する試験結果が得られないとき。

<sup>2</sup> 化審法において変異原性試験は、「比較的簡便な短期間の試験により被験物質の遺伝毒性を検出し、それに基づくがん原性及び次世代への遺伝的影響について予測することを目的」として行われる（「局長通知・新規化学物質等に係る試験の方法について」より）。遺伝子突然変異誘発性を指標とする試験として「① 細菌を用いる復帰突然変異試験」、及び染色体異常誘発性を指標とする試験として「② 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験又はマウスリンフォーマ TK 試験」を行い、両者いずれかで陽性の結果が得られた場合には「③ げっ歯類を用いる小核試験」を行うこととされている。①と②は *in vitro* 試験、③は *in vivo* 試験である。また、①と②は法第 10 条第 1 項に基づく有害性等の調査の求めを行うことができる試験項目であり、③は



1 の結果が得られている場合には「げっ歯類を用いる小核試験」を行う必要性について、in vivo 試  
2 験で陽性の結果が得られている場合には、「がん原性試験」を行う必要性について、個別ケースに  
3 応じて検討を行う。

4

## 5 II.4.6 発がん性

6 有害性評価IIにおいて、発がん性の評価は原則として以下の場合に行う。ただし、II.4.2.1 に  
7 述べた情報収集と精査によって、変わる場合がありうる。

8

9 (ア)スクリーニング評価において、発がん性の有害性クラスが1又は2であった場合

10 (イ)スクリーニング評価では情報がなく有害性クラスが付与されなかったが、優先評価化学物  
11 質指定後に発がん性に係る情報が得られた場合

12

13 発がん性は、原則として経口と吸入の経路別に評価を行う。いずれの経路で評価を行うかは、  
14 得られる有害性情報と暴露経路等を勘案して、個別に設定する。

15 発がん性については、閾値がありとする場合となしとする場合で、有害性評価値の導出方法が  
16 分かれる。閾値の有無の扱いは、変異原性試験の結果と既往評価を参考にしつつ専門家判断によ  
17 り行う。

18 なお、II.4.2 に述べた既知見の収集によって、各種の基準値等が発がん性に基づいて設定され  
19 ていることが判明することがある。この場合、閾値有無等の扱いも含め基準値等の導出法等も確  
20 認し、必要に応じて有害性評価値の見直しを行う。

21

### 22 II.4.6.1 「閾値あり」と扱う場合の有害性評価値の導出

23 発がん性について、「閾値あり」として有害性評価値を導出する場合は、一般毒性、生殖発生毒  
24 性と同様に発がん性のNOAEL等<sup>1</sup>を特定して不確実係数積を設定し、NOAEL等を不確実係数積  
25 で除して算出する。発がん性の場合、不確実係数積は上記一般毒性の項目で示したとおり、種  
26 差、個体差、試験期間の他に、必要な場合は影響の重大性として10を追加して、それぞれの係数  
27 を乗じて設定する。ただし、専門家判断により、得られる情報に応じて扱いを変えることはあり  
28 うる<sup>1</sup>。

29

### 30 II.4.6.2 「閾値なし」と扱う場合の有害性評価値の導出

31 発がん性について、「閾値なし」として有害性評価値を導出する場合は、原則として、既存のス  
32 ロープファクター等の情報を用いて実質安全量(VSD: virtually safe dose)を有害性評価値とし  
33 て導出する。

---

法第10条第2項に基づく長期毒性に係る有害性調査指示の試験項目である。

<sup>1</sup> 例えば、NOAEL等の代わりにベンチマークドース法を適用すること等が考えられる。

1 実質安全量とは、閾値がないと考えられる毒性に関し、生涯の発症リスクが  $10^{-5}$  (10万人に1  
2 人) といった十分に小さなリスクの増分に対応する用量と定義され、実質的には無視できるとい  
3 う考え方から基準値等を設定する際に用いられている。十分に小さなリスクの増分は許容リスク  
4 レベルとも呼ばれ、本スキームでは  $10^{-5}$  (10万人に1人) とする。

5 許容リスクレベルの設定にあたっては、国内外の各種制度等における設定状況を整理した (付  
6 属資料 II.7.4 参照)。

7 実質安全量は、以下の式によって求める。

8 **実質安全量 =  $10^{-5}$  / スロープファクター 又は ユニットリスク** 式 II-1

9 スロープファクター (単位は  $(\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1}$ ) ・ ユニットリスク (単位は  $(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$  又は  $(\mu\text{g}/\text{L})$   
10  $^{-1}$ ) は、「単位量 (又は濃度) を一生涯摂取 (又は吸入) した場合で増加する発がん確率 (リスク)」  
11 と定義される。これは、ある化学物質への暴露のみが原因で発がんする確率 (リスク) である。

12 本スキームにおけるユニットリスク等の算定方法は原則として、ベンチマークドース法の適用  
13 に関するガイダンス<sup>1</sup>に従って  $\text{BMDL}_{10}^2$ を計算し、原点へ直線外挿したときの傾きに基づき算出  
14 する<sup>3</sup>。ただし、専門家判断により、得られる情報に応じて扱いを変えることはありうる<sup>4</sup>。

15

#### 16 II.4.7 有害性調査指示の項目の特定

17 優先評価化学物質のリスクが相当広範な地域で懸念され、長期毒性の該当性について判定する  
18 必要があると認めるに至ったときは、国は法第10条第2項に基づき、製造・輸入事業者に対して  
19 長期毒性に係る有害性の調査指示を行うことができる。有害性調査指示の試験項目は省令<sup>5</sup>に定め  
20 られており、人健康影響に係る有害性に関しては以下の (ア) ~ (キ) である。

21

22 (ア) 慢性毒性試験

23 (イ) 生殖能及び後世代に及ぼす影響に関する試験

24 (ウ) 催奇形性試験

25 (エ) 変異原性試験

26 (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、げっ歯類を  
27 用いる小核試験)

<sup>1</sup> <http://dra4.nihs.go.jp/bmd/>

<sup>2</sup> ベンチマーク用量の95%信頼下限値 (化学物質の評価で使用する BMD アプローチにおいて、動物実験投与量域内での用量-反応相関曲線に最も適合する数理モデルを選定し、反応指標が有意に検出できる一定の毒性誘発率 (ベンチマーク用量: 通常 10%) を示す投与量の信頼限界 (通常 95%) 下限値をいう)。

<sup>3</sup> 既存のスロープファクター等が本スキームで原則としている算出法と異なる方法で導出されている場合等は、算出し直すことも考えられる。

<sup>4</sup> Time-to-tumor モデルや、PBPK モデルによるヒト曝露用量の補正、メカニズムが明らかな場合の生理学的モデルの利用などがある。

<sup>5</sup> 新規化学物質に係る試験並びに優先評価化学物質及び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

- 1 (オ) がん原性試験
- 2 (カ) 生体内運命に関する試験
- 3 (キ) 薬理学的試験

4

5 (ア)～(キ)いずれの項目の有害性調査指示を行うかは、有害性評価Ⅱにおける精査と、評  
6 価Ⅱ（暴露評価、リスク推計の結果）の結果も踏まえて検討を行う。基本的には、相当広範な地  
7 域でリスクが懸念される有害性項目と、その判断に必要な範囲が対象となる。また、有害性調査  
8 の試験対象物質については、評価対象物質（II.2.3 参照）を踏まえて指示内容に含める。

9 なお、評価Ⅱの時点で有害性調査指示を行うかは、暴露評価についても十分な情報に基づく結  
10 果が得られていることが前提となる。

11

## 12 II.5 有害性評価Ⅲ

13 有害性評価Ⅲは、基本的には有害性評価Ⅱと同様である。

14 暴露情報の精査等が必要であるとして評価Ⅲを行うこととなった場合、暴露情報の収集等のた  
15 めに相応の時間を費やすことがありうる。評価Ⅲを行う際に、過去の既知見収集時点以降の各情  
16 報源の更新状況を調査し、未収集分の情報収集を行う。追加収集分を加味して、必要に応じて精  
17 査やキースタディの見直しを行う。

18

## 19 II.6 リスク評価（二次）における有害性評価

20 リスク評価（二次）は、法第10条第2項による有害性調査指示により新たに得られた長期毒性  
21 に係る有害性情報を用いてリスク評価を行う段階である<sup>1</sup>。

22 新たに得られた有害性情報についてリスク評価（一次）の段階で収集された既知見を踏まえて  
23 精査し、不確実係数の設定、ベンチマークドース法の適用等、専門家による個別判断に基づき有  
24 害性評価値の導出等を行う。

25

26

---

<sup>1</sup> 既知見により長期有害性情報が得られ、長期毒性に係る判定が行える場合には、リスク評価（二  
次）は行わず、リスク評価（一次）において第二種特定化学物質の指定や優先評価化学物質の  
取消し等の判断がなされる。

## 1 II.7 付属資料

### 2 II.7.1 経路間外挿の妥当性

#### 3 経路間外挿が必要な背景

4 優先評価化学物質のリスク評価では、人が環境経由で化学物質に暴露される経路を経口経路と  
5 吸入経路と想定している（II.2.4 参照）。

6 化学物質の環境への排出を概観すると、化学物質管理促進法（以下、化管法）により把握され  
7 ている情報によれば、PRTR 対象物質の届出による総排出量の約 9 割は大気への排出である<sup>1</sup>。そ  
8 のため、環境経由の暴露では、化学物質の性状によっては吸入経路が主となるものも少なくない  
9 と考えられる。

10 一方、有害性評価に用いる有害性情報は、化審法で得られる反復投与毒性試験が基本的に経口  
11 経路であるため、優先評価化学物質のリスク評価においては経口経路で行われた試験データの割  
12 合が多い。

13 一般的に、吸入経路の暴露が主となるような物質のリスク推計において、経口による反復投与  
14 毒性試験の結果を用いる場合には、毒性影響のエンドポイントや体内動態など様々な問題を考慮  
15 する必要がある。吸入経路で吸収された化学物質は、動脈血の流れとともに全身の各組織に輸送  
16 されるが、経口経路で吸収された化学物質は、いったん肝臓に送られて代謝を受けるため、各組  
17 織における化学物質量は、吸入経路の場合に比べ、経口経路の方が一般的に少なくなると考えら  
18 れるからである。

19 しかし、実際に、経口と吸入による体内吸収率の違いが判明している物質は少なく、両経路に  
20 おける毒性影響として、全身影響が見られる場合には、単位換算を行って相互に（経口経路のデ  
21 ータを吸入経路の評価に、あるいは吸入経路のデータを経口経路の評価に用いるなど）利用せざ  
22 るを得ないのが現状となっている。シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会<sup>2</sup>において  
23 も、策定した 13 物質に対する指針値は、経口暴露における動物実験データから、ヒトのシナリオ  
24 （日本人の平均体重 50[kg]、呼吸量<sup>3</sup>15[m<sup>3</sup>/day]）により吸入濃度への換算を行っている。

25

26 以上のような背景から、優先評価化学物質のリスク評価においても、吸入経路の暴露が主であ  
27 る物質について、経口経路による反復毒性試験データを用いることがある。ここでは、「経路間外  
28 挿は可能である」という前提を置いていることになる。その前提の妥当性確認のため、以下のよ  
29 うな解析を行った。

---

<sup>1</sup> 「経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課（2011）平成21年度  
PRTRデータの概要―化学物質の排出量・移動量の集計結果―」によると、全国の事業者  
から届出のあった総排出量は176千トン、その内訳は、大気への排出が156千トン（総排出量  
比率89%）、公共用水域への排出が8.6千トン（同4.9%）、事業所内の土壌への排出が0.46千  
トン（同0.26%）、事業所内の埋立処分が11千トン（同6.3%）である。

<sup>2</sup> <http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/situnai/kentoukai.html>

<sup>3</sup> 本スキームでは、ヒトの呼吸量のデフォルト値として20[m<sup>3</sup>/day]を設定しているが、シックハ  
ウス問題に関する検討会では15[m<sup>3</sup>/day]としている。

1

2 有害性データの経路間外挿の妥当性検証

3 ■方法

4 NITE 化学物質管理センターで公開している『化学物質管理のためのリスク評価書活用の手引  
5 き』の添付資料 2-1<sup>1</sup>から、NEDO 事業による初期リスク評価において、経口経路と吸入経路の両  
6 方で有害性データが得られた物質のうち、以下のいずれかに該当する物質を除いた 34 物質を対象  
7 にした。すなわち、34 物質のデータセットは、経口経路と吸入経路の両方で反復投与の動物試験  
8 データがあり、かつ両経路とも一般毒性の全身影響がエンドポイントとなっているものである。

9

- 10 ・ 経口経路データ、吸入経路データのいずれか、もしくは両方に局所影響がみられる場合
- 11 ・ 経口経路データ、吸入経路データのいずれかが一般毒性で片方が生殖発生毒性である場合
- 12 ・ 経口経路データ、吸入経路データの片方が動物試験データで、片方が人のデータである場合  
13 (UFs が著しく違うため)
- 14 ・ 経口経路データ、吸入経路データのいずれかで影響がみられず、最大用量を採用している場  
15 合 (影響の内容が不明であるため)

16

17 経口経路と吸入経路それぞれの有害性評価値 (N(L)OAEL/UFs<sup>2</sup>) を抽出し、その比「経口の有  
18 害性評価値/吸入の有害性評価値」(以下、「経口/吸入比」と略。)を算出した。その際、不確実  
19 係数積の設置と、吸入経路データの摂取量換算については、「化学物質の初期リスク評価指針」<sup>3</sup>に  
20 記載の方法により行った。

21

22 ■結果

23 対象とした 34 物質の経口/吸入比は、約 85%(29 物質)が±10 倍の範囲であった。これら初期  
24 リスク評価は文献等から有害性情報を収集しており、異なる機関が行った試験の結果を用いてい  
25 るが、この範囲に収まることが示された。

26 経口/吸入比が±10 倍に収まらなかった 5 物質の内訳は、10 倍を越える物質が 2 物質、0.1 倍  
27 未満の物質が 3 物質であった。

28

29 II.7.2 化管法指定化学物質の選定根拠からの有害性評価値の導出

30 化管法指定化学物質の選定根拠の有害性項目のうち、一般毒性と生殖発生毒性に係る項目は、  
31 経口慢性毒性、吸入慢性毒性、作業環境許容濃度及び生殖発生毒性の 4 つである (前 3 項目が一  
32 般毒性に対応)。これらの項目に対応する毒性試験結果や各種の基準値等に基づき、化管法におけ  
33 る有害性のクラスが付与されている。

<sup>1</sup> <http://www.safe.nite.go.jp/risk/pdf/ippankekka.pdf>

<sup>2</sup> UF: 不確実係数 (Uncertainty Factor) 積のこと。

<sup>3</sup> 独立行政法人 製品評価技術基盤機構、財団法人 化学物質評価研究機構、委託元 独立行政法人  
新エネルギー・産業技術総合開発機構 (2007) 化学物質の初期リスク評価指針 Ver.2.0.  
[http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/guidance\\_ver2\\_20070115.pdf](http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/guidance_ver2_20070115.pdf)

1 このような化管法指定化学物質の指定根拠は、旧第二種監視化学物質の指定根拠ともなっていること  
 2 から、これらの情報を用いたスクリーニング評価における有害性評価値の導出方法が設定  
 3 されており、図表 II-10 に引用する<sup>1</sup>。リスク評価（一次）の評価 I においても基本的にこれを踏  
 4 襲する。

5

6

図表 II-10 化管法の選定根拠からの有害性評価値の導出方法

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 = (NOAEL 等/UFs) × 体重 × 飲料水の寄与率 / 1日飲料水量 の式より、有害性評価値に相当する (NOAEL 等/UFs) の数値を、引用されている水質基準(日本、WHO 等)から体重を 50kg、飲料水の寄与率 10%、1日飲料水量 2L/day として算出。
	経口反復投与毒性 (投与期間 1年以上)	PRTR・MSDS 対象物質ハザードデータに記載されている情報から NOAEL であれば UFs=100、LOAEL であれば UFs=1000 として NOAEL 等/UFs で算出。
	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、NOAEL 等/UFs で算出。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 (NOAEL 等/UFs) 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 = {(NOAEL 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} の式より、有害性評価値に相当する (NOAEL 等/UFs) の数値を、引用されている大気基準(日本、WHO 等)から体重を 50kg、経口吸収率 = 吸入吸収率 (分母分子で相殺)、大気の寄与率 100%、1日呼吸量 20m <sup>3</sup> /day として算出。
	吸入反復投与毒性 (投与期間 1年以上)	PRTR・MSDS 対象物質ハザードデータに記載されている情報から NOAEL 等の数値を摂取量換算した値を用い、NOAEL であれば UFs=100、LOAEL であれば UFs=1000 として NOAEL 等/UFs で算出。
	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、不確実係数積を替えて NOAEL 等/UFs で算出。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であることから、一般環境での一般人への外挿のため、暴露時間の補正、断続的な暴露から継続的な暴露への補正、敏感な人も考慮した個体差を考慮し、これらを併せた不確実係数積を 100 とする。そのため、有害性評価値 (摂取量換算) に相当する NOAEL 等/UFs は、TWA を 100 で除した濃度に、体重を 50kg、1日呼吸量 20m <sup>3</sup> /day として算出。
	日本産業衛生学会許容濃度	同上
生殖発生毒性		PRTR・MSDS 対象物質ハザードデータに記載されている情報から、経世代試験の NOAEL であれば UFs=100、LOAEL であれば UFs=1000 として NOAEL 等/UFs で算出。経世代ではない簡易の試験あるいは試験が不明の場合、UF10 を追加し、NOAEL 等/UFs で算出。

7 注) UFs は不確実係数積の意味。UF の設定に関しては「有害性クラス分類の指標としての有害性評価値」(6、8 ページ) を参照。

8

9

<sup>1</sup> 審議会付属資料、スクリーニング評価手法の詳細 (案)

[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/files/information/ra/screening\\_detail.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/screening_detail.pdf)

### 1 II.7.3 各種の制度等における不確実係数

2 動物試験結果から人健康影響に関する有害性評価値を導出する際に国内外で用いられている不  
3 確実係数の設定状況について調査を行った。これらを参考に、本スキームで用いる不確実係数を  
4 設定した。国内で用いられている不確実係数等を図表 II-11 に、国外の不確実係数等を図表 II-12  
5 に示した。本スキームで採用した不確実係数は図表 II-11 に示した。

6  
7 種差については、国外において、トキシコキネティクスやトキシコダイナミクスを考慮した数  
8 値が提案されているが、これらは個々の物質・影響の内容に応じて設定されるものであり、デー  
9 タが得られている物質は限られる。優先評価化学物質のリスク評価（一次）の評価 I では、多数  
10 の物質について一斉に評価することを想定しており、個別の設定が必要なトキシコキネティクス、  
11 トキシコダイナミクスに基づいた数値は得られないため、通常用いられている 10 を採用すること  
12 とした。これは、実験動物の成獣における NOEAEL とヒトの平均的成人での NOAEL の違いを  
13 意味する。

14 個体差については、性別、年齢（小児から老人まで）を考慮しているとされる 10 を採用した<sup>1</sup>。  
15 これは、ヒトの平均的成人での NOAEL と高感受性集団（乳幼児等）の NOAEL の違いを意味す  
16 る。

17 試験期間に関しては、EU の REACH（ECHA）を参考に、試験期間別に慢性毒性値への外挿  
18 を想定した値を採用することとした。すなわち、90 日未満の試験については 6 を（使用するのは  
19 28 日以上試験）、90 日以上 1 年未満については 2 を、1 年以上の試験は 1 とした。

20 LOAEL を採用する場合には、NOAEL への外挿の不確実性として 10 を採用した。

21 影響の重大性については、回復が見込めないような重篤な毒性エンドポイントである場合に十  
22 分な安全性を見込むために追加で設定されるもので、国内外の事例では、非遺伝毒性発がん性、  
23 神経毒性、母毒性の現れない用量での催奇形性について、この不確実係数が用いられている<sup>2</sup>。

24  
25 生殖発生毒性に関しては、二世代以上の経世代試験<sup>3</sup>以外の簡易な生殖試験等、あるいは発生毒

---

1 「長谷川隆一ほか（2010）毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究（平成 19 年  
度食品影響評価技術研究報告書）の〔解説－6〕ヒトのばらつき」では、ヒト及び動物の複数の  
データ解析の結果、以下のように結論している。「平均的ヒト集団と高感受性集団との違いは、  
ヒトのデータでは毒性関連での十分な情報なく、また、げっ歯類のデータも殆どが LD50 の比  
較解析であった。唯一、新生児ラットと若齢ラットの反復投与の NOAEL を比較した報告があ  
り、5.0 倍以内に 94%が含まれていた。従って、不確実係数 10 でヒトでのばらつきは十分に  
カバーできるものと考えられる。」

<http://www.fsc.go.jp/fscis/attachedFile/download?retrievalId=cho99920090704&fileId=001>

2 前ページの脚注に記載した資料の「〔解説－8〕追加の不確実係数(UF)の使用例～毒性の重篤性  
等に対する追加 UF 及び発がんポテンシャルに対する UF～」より。

3 生殖発生毒性試験において「一世代」とは親（F0）世代のことをいい、一世代生殖毒性試験で  
は、F0 への直接投与による影響と次（F1）世代への母体を介した間接影響を観察する。試験は  
通常 F1 世代の離乳時に終了する。「二世代」とは、F0 及び F1 世代のことをいい、二世代生  
殖毒性試験では、F0 世代への直接投与による影響、F1 世代への間接影響および直接投与によ  
る影響、F2 世代への間接影響を観察する。試験は通常 F2 世代の離乳時に終了する。

1 性試験（催奇形性試験）等に対し、「試験の質及び影響の重大性」として不確実係数 10 をおいた。  
 2 これは、生殖毒性に対しては、特に、経世代における生殖毒性がみられるかどうかが重要と考え  
 3 てのことであり、発生毒性に関しては、発がん性と同様、次世代への「影響の重大性」というこ  
 4 とに対する不確実性となっている。

5  
6

図表 II-11 国内で用いられている不確実係数等

実施機関 出典 項目	リスク評価（一次） 評価 I までの設定	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 合評価管理プロゲ 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
試験 期間	28日以上90日未満; 6 90日以上1年未満; 2 1年以上; 1		最大10	原則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)	影響の重大性; 最大10 生殖発生毒性*; 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、 影響の重大性(母体毒 性より低用量で発現す る胎児影響がある場合) と試験の質(経世代試験 ではない場合)を考慮す るが、両者に合致する場 合は併せて10とする。	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](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/risk/guideline\\_ia.pdf](http://www.env.go.jp/chemi/risk/guideline_ia.pdf)  
 4) [http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/int/ghs\\_consumer\\_product\\_labelling.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/int/ghs_consumer_product_labelling.html)  
 5) [http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/guidance\\_ver2\\_20070115.pdf](http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/guidance_ver2_20070115.pdf)

7  
8  
9



1

図表 II-12 国外で用いられている不確実係数等

実施機関	米国EPA	WHO/IPCS	ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)	ECHA (European Chemicals Agency)	ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals)	Australia Department of Health and Ageing
出典	A REVIEW OF THE REFERENCE DOSE AND REFERENCE CONCENTRATION PROCESSES. EPA/630/P-02/002F, 2002. 1)	Environmental Health Criteria 210. Principles for the assessment of risks to human health from exposure chemicals, 1999. 2)	ICH Harmonised Tripartite Guideline Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R5), 2011. 3)	Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health, 2012. 4)	Technical Report No 110, Guidance on Assessment Factors to Derive a DNEL, 2010.	Environmental Health Risk Assessment, Guidelines for assessing human health risks from environmental hazards, 2004.
項目	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 <sup>0.4</sup> (2.5) TK 10 <sup>0.6</sup> (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 又は × 2.5	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	10
種差	10	TD 10 <sup>0.5</sup> (3.2) TK 10 <sup>0.5</sup> (3.2)	半生*)以上: 1 中長期**): 2 中期***): 5 短期: 10	(全身・局所) 労働者: 5 一般人: 10	労働者: 3 一般人: 5	10
個体差	10	(亜慢性から慢性等*)	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	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	亜急性から亜慢性へ: 3 亜慢性から慢性へ: 2 亜急性から慢性へ: 6	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	3 または 10	~ 10	3 (最小/大多数の場合) 又は 10 (最大/例外的な場合)	3	10
LOAEL採用	10	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	1~10	1~10
毒性の性質 (閾値あり発がん性等)	条件により3 または 10	考慮する (1より大きい値)	*) げっ歯類、ウサギで1年、ネコ、イヌ、サルで1年。生殖試験では器官形成がカバーされる期間を含むこと。 **) 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。	ケースバイケース*4	1~10 <sup>(*)</sup>	*)「科学的データの重と質」という表現。
データベース (不完全性)	TD: トキシコダイナミクス TK: トキシコネティクス UFsは最大3,000, UFsgは10,000のデータは参照値導出には不適切。 *) TKまたはTDI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。	*) 試験期間に関する具体的な記述はないが、追加的に考慮する項目としてあげている。	*)1: 単純な曝露経路由来の場合1、局所代謝経路及び呼吸器への影響/通常、ラットで亜急性は28日間、亜慢性は90日間、慢性は1.5~2年 *)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。			

1) <http://www.epa.gov/raf/publications/review-reference-dose.htm>  
 2) <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc210.htm>  
 3) [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3C/R5/Step4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/R5/Step4.pdf)  
 4) <http://echa.europa.eu/web/guest/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>

2  
3

1

## 2 II.7.4 各種の制度等における実質安全量の許容リスクレベル

3 閾値がないと考えられる発がん性物質のリスク評価を行うには、社会的に受容可能なリスクレ  
4 ベルを設定する必要がある。

5 我が国において初めてリスク評価を行って設定された水道水質基準（平成4年）は、世界保健  
6 機関(WHO)の飲料水ガイドラインの改定に沿い、生涯過剰発がんリスクを $10^{-5}$ （10万人に1人が  
7 その物質が原因で発がんすると考えられる確率）として求められた。

8 その後、「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について（中間答申）」が専門家を含む関係者  
9 から意見を聴取し、目標とするリスクレベルとして、 $10^{-4}$ から $10^{-6}$ まで幅広い意見が提示された。  
10 化学物質リスク総合管理技術研究イニシャティブ(2006)の報告書には、「これら関係者の意見や大  
11 気環境分野で用いられているリスクレベルの国際的動向、水質保全の分野で既に採用されている  
12 リスクレベル、自然災害等のリスク等も勘案し、総合的に検討した結果、生涯リスクレベル $10^{-5}$   
13 を当面の目標に有害大気汚染物質対策に着手していくことが適切とされ、平成8年10月、第二次  
14 答申としてとりまとめられた。」と記載されている<sup>1</sup>。そして、ベンゼンの環境基準値（平成9年）  
15 は、目標とするリスクレベルを $10^{-5}$ として決められた。その後、有害大気汚染物質の優先取組物  
16 質のうち、塩ビモノマー、ニッケル、1,3-ブタジエン、1,2-ジクロロエタンが、閾値のない発がん  
17 性物質として、リスクレベルを $10^{-5}$ として指針値が設定されている。

18 以上のことから、本スキームとして、許容できるリスクレベルは $10^{-5}$ が適切と考え、これに基  
19 づき求めた実質安全量 VSD を有害性評価値とすることとした。

---

<sup>1</sup> [http://www8.cao.go.jp/cstp/project/envpt/pub/H17chem\\_report/h17chem-index.html](http://www8.cao.go.jp/cstp/project/envpt/pub/H17chem_report/h17chem-index.html)