

平成 22 年 3 月 9 日

リスク評価推進事業事務局

有害性評価手順（平成 21 年度版）

1. 「有害性評価書」と「有害性総合評価表」

リスク評価推進事業において有害性の評価は「有害性評価書」と「有害性総合評価表」によって実施する。ここでいう「有害性評価書」とは、評価対象物質についての属性情報及び有害性の評価に必要となる情報を主要な文献等より抜粋し、有害性評価項目ごとにまとめたものである。又、「有害性総合評価表」は「有害性評価書」に記載される情報に基づき、有害性を評価した過程とその結果を有害性評価項目ごとに記載したものである。

2. 「有害性評価書」の作成

「有害性評価書」は以下の手順で作成する。（有害性評価の技術的内容については「労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会報告書 平成 17 年 6 月」を参照する）

- ① 事務局は調査対象物質についての主要な文献を添付・1 の範囲で収集し、「有害性評価書書式」に化学物質の同定情報、物理化学情報、生産・輸入量／使用量／用途、発がん性分類、定量的リスク評価、許容濃度の設定、更に引用文献欄を記入し、「有害性評価書事務局案」を作成する。（事務局）
- ② 事務局は「有害性評価書事務局案」、有害性総合評価表書式及び当該物質についての主要な文献を収集し、当該物質担当の有害性評価書原案作成委員に送付する。
- ③ 各委員は送付された「有害性評価書事務局案」の内容及び主要文献を検討し、当該物質の評価のために必要であれば、添付 1 の範囲外であっても追加文献を独自に収集するか文献名を特定して事務局に連絡する。事務局は当該文献を入手して、委員に送付する。
- ④ 各委員は送付された文献及び追加文献を参照し、「有害性評価書」の担当項目に記載すべき情報（文章等）を抽出記載し、「有害性評価書原案」として作成する。
なお、英語の文献で専門用語等和訳文が明確でない場合は原文を引用し、括弧でくくって和訳文を記載する。但し、和訳に問題がない場合はこの限りではない。また、原文が長文の場合は、和文の要約を記載する。
- ⑤ 各委員は作成した「有害性評価書原案」及び独自に収集した追加文献があればそれを事務局に送付する。
- ⑥ 事務局は各委員から送付される「有害性評価書（案）」を編集し、書式、文体を合わせて原案作成委員の再校正を得る。
- ⑦ 事務局は構成された「有害性評価書原案」を、「リスク評価のための有害性評価委員会」の審議にかける

3. 「有害性評価書」作成上の注意

- ① 「1.物理的・化学的性状」および「5.物理的・化学的危険性」欄には、I CSC カード、IUCLID 等のデータを参考として記載し、「有害性評価書原案作成分科会」の物理化学情報担当委員のレビューを得る。（事務局）

- ② 生産・輸入量／用途／製造業者は、化学工業日報社「xxxx の化学商品」の情報を優先し、この情報がない場合は経産省の「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」の情報を引用する。更に、IARC Monograph、ACGIH Doc.及び産衛学会 許容濃度提案理由書等に記載される情報も有用であれば記載する。(事務局)
- ③ 中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センターが実施する労働安全衛生法第57条4の規定に基づく「安衛法変異原性評価」が行われている物質については、評価結果を有害性評価書の「4.健康影響、(1) 実験動物に対する毒性、カ 遺伝毒性 (変異原性)」欄に記載し、発がん性・閾値の有無の判定等に供す。(事務局)
- ④ 発がんの定量的リスク評価に関する情報 (原案作成委員)
添付・2の文献にユニットリスクに関する情報が求めれば、ユニットリスク (per $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、(又は発がん性ポテンシー、スロープファクター、NSRL (Not Significant Risk Level : 発がんの生涯過剰発生リスクが 10^{-5} となる生涯ばく露濃度等)を「4.健康影響、(1) 実験動物に対する毒性、キ 発がん性」欄に参照日を付して記載 (これらのデータの算出根拠 (疫学調査、動物実験、経口を吸入に換算等) が解ればこれも) し、閾値が無い発がん性の評価に供す。)
- ⑤ IARC、NTP、ACGIH、EU、日本産業衛生学会、EU Annex I、DFG MAK等で発がん性分類をしている物質については「4.健康影響、(1) 実験動物に対する毒性、キ 発がん性」分類欄に記載する。(事務局)
- ⑥ ACGIH、日本産業衛生学会が TLV、許容濃度、BEI を勧告・提案している物質については、Documentation に記載される「まとめ」(ACGIH)、あるいは許容濃度提案理由書の「提案」(日本産業衛生学会)を引用し、「4.健康影響、(3) 許容濃度の設定、ACGIH (または産衛学会) の勧告要旨欄」に記載する。ACGIH、日本産業衛生学会が許容濃度を勧告していない場合は、AIHA WEEL、UK WEL、DFG MAK等があればこれを記載し、これらの理由書があれば要旨を記載する。(事務局)
- ⑦ 「有害性評価書」が、文献の一部を引用する場合は、評価書末の引用文献欄に文書名等を記載し、引用文に引用文献番号を付す。
- ⑧ 「有害性評価書」に引用する引用文は、1パラグラフ全文程度 (文章の一部でなく文意を全て表す完結した文章) とし、原文に忠実に転記する。(明らかな誤りは修正する) また、複数の文献を引用し一文にまとめる場合 (レビュー) は、引用部分に引用番号をそれぞれ付す。
- ⑨ 「有害性評価書」の「カ 遺伝毒性 (変異原性)」の脚注は「結果の-は陰性を、+は陽性、(+)は弱陽性を表す。」とし、「?」はどちらとも言えないをあらわす。
- ⑩ 評価対象物質の「経皮吸収性」が高く、取扱上の注意を要する場合は有害性評価結果にその旨記載する。(主要機関の提案する「例: TLV、許容濃度」等にマークが付される場合は「有害性評価書」、「有害性総合評価表」の「許容濃度の設定」欄にそれぞれの機関の経皮吸収性のマーク「ACGIH (S)、産衛学会 (皮)、MAK (H) 等」記載する。但し、許容濃度の設定がない物質について「経皮吸収性」が高く取扱上の注意が必要との情報がある場合は同欄に「この物質は経皮吸収性が高いので取り扱いに注意を要する」と記載する。
- ⑪ 試験報告を引用する場合、影響 (例: 腫瘍の発生) の発生率、発生数/全動物数、良性腫瘍と

悪性腫瘍等定量的データを手に入れば記載する。

- ⑫ IARC の発がん性分類、US EPA IRIS のユニットリスクに関する情報等有害性評価書に記載する情報をインターネット上で入手する場合は引用箇所に文献番号と引用日を付し、入手したサイト名と URL を引用文献欄に記載する。

4. 有害性の評価と「有害性総合評価表」の作成

有害性総合評価表は、有害性評価書に記載された有害性項目ごとの有害性情報を評価し、リスク評価の指標となる有害性の評価値を推定し、まとめたものである。(有害性評価の技術的内容については「労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会報告書 平成 17 年 6 月」参照)

(1) 有害性評価の共通原則

① ヒトのデータの優先

有害性情報にヒトのデータがある場合はこれを優先する。

② 吸入ばく露によるデータ使用の原則

吸入ばく露によるデータの使用を原則とし、経口、経皮等から換算して用いる場合はそれを注記する。(換算は体重 60kg、曝露する労働時間中の呼吸量 10m³/8 時間)

③ 混餌投与の投与量の推定

混餌投与の場合の摂取量 (マウス雌雄・ラット雌雄) については、IPSC の EHC 104 (ANNEX II. APPROXIMATE RELATION OF PARTS PER MILLION IN THE DIET TO MG/KG BODY WEIGHT PER DAY <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc104.htm>) に従って摂取量を換算し、その旨明示する。但し、個別摂取量データがある文献の場合はそのデータを使う。

④ 混餌投与量と体重当りの投与量が誤解されたり計算間違いをしないように、前者は mg/kg food、後者は mg/kg bw と記載する

⑤ 用量関連の確認

実験データから NOEL、LOEL などを求める場合は、用量に対応した反応 (用量相関性) が認められることを確認し、評価に用いることを原則とする。ただし、以下の点についても留意する。

- 1) 1 用量のみの実験結果は上記の原則に準じて取り扱う (原則として評価に採用しない) が、このような実験報告が存在する旨、情報として記述する。
- 2) 複数の用量を設定した実験結果で有害性を示す有意な影響が認められれば、有意な影響を示した中の最小用量を当該実験で得られた「LOEL」として取り扱う。実験で設定された最小用量においても影響が認められた場合 (すなわち「NOEL」が得られないような場合)、当該最小用量を「LOEL」として採用する。
- 3) 用量相関性の確認では、一律に用量-影響 (反応) 曲線が単調に増加あるいは減少する場合に限定しないこととする。すなわち、すべての試験物質投与群で同程度の影響 (反応) が認められるような場合や、逆 J 字型の量-影響関係を示すようなデータも、エンドポイントの特性を考慮しつつ、評価に採用する。
- 4) ベンチマークドーズ (LED10 など) では、信頼区間を考慮した推定が行なわれていることを考慮し、これを「NOEL」として使用する場合は、「LOEL」→「NOEL」の不

確実性係数を適用しないものとする。（評価時に実例がある場合は原著を入手し、有害性評価委員会の判断を求める。）

5) リスク評価事業における有害性の評価において GHS の分類と区分を引用しない。

(2) 「有害性総合評価表」の作成は以下の手順で行う。

- ① 各委員は「有害性総合評価表」書式に沿って、「有害性評価書」に記載される情報に基づき担当項目の評価を行い、書式に記載し「有害性総合評価表案」として事務局に送付する。
- ② 事務局は、各委員から送付された「有害性総合評価表案」を「リスク評価のための有害性評価委員会」で審議し、「有害性総合評価表」とする。

(3) 「有害性総合評価表」作成上の注意

- ① 評価に当っては、「有害性評価書」より根拠となる情報を根拠欄に原文のまま引用記載する。
- ② 引用文献（日本語原文）の表現が適切でない場合で、文献の誤りを修正して「有害性総合評価表」に取り上げる場合には、担当委員の判断で「文献に〇〇と記載されているが、正しくは〇〇と表記すべきものと判断される、これから LOAEL を××と推定した」といったように、評価表にコメントを書き加えて記載する。
- ③ 「有害性総合評価表」で使用する濃度単位は「mg/m³」又は「ppm」を対象物質の物性（融点、凝固点、沸点、蒸気圧等）と取扱時の温度条件を考慮して使用する。但し、固体と気体が共存するような条件であれば量単位を併記する。（換算は温度：25℃（24.45L/Mol）また、数値は3桁目を切り上げ有効2桁を「10^{-x}」の形式で表記する。

(4) 発がん性の評価について

発がん性の評価は、評価書「4.健康影響、(1) 実験動物に対する毒性、カ 遺伝毒性(変異原性)欄 及び キ 発がん性」欄に記載される情報に基づいて以下の手順で行う。(各担当委員)

① 発がん性の判定

発がん性の判定は、「有害性評価書 4.健康影響、(1) 実験動物に対する毒性、キ 発がん性」分類欄に記載される IARC、NTP、ACGIH、EU、日本産業衛生学会、EU Annex I、DFG MAK 等の発がん性分類により、添付-3 に基く表現を選択し、記載する。根拠欄には、上記国際機関による分類結果を記載する。

② 閾値の有無の判定

発がん性の閾値があるという証拠がある物質は閾値があると判定する。変異原性陽性結果があり遺伝子障害性があると考えられる物質は閾値が存在しないものと判定し、閾値の有無が不明の物質については「閾値の有無：不明」と記載し、判定の根拠を記す。

③ 発がん性の評価（評価値の算出）

● 閾値が有る物質

評価書「4.健康影響、(1) 実験動物に対する毒性、「カ 遺伝毒性(変異原性)欄及びキ 発がん性」欄に記載された情報で得られた NOAEL 等より「評価レベル」を求める。(LOAEL→NOAEL の変換 (10)、種差 (10)、試験期間 (10)、がんの重大性 (10) を不確実係数 (UF) とする。なお、当該物質について、ユニットリスクの

情報がある場合は、(参考)を付して併記する。

- 閾値がない物質

評価書「4.健康影響、(1) 実験動物に対する毒性、キ 発がん性」欄に記載されるユニットリスク (per $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、(又は発がん性ポテンシー) から生涯過剰発がんリスクレベル 10^{-4} に対応する濃度 [RL(10^{-4})] を算出し、生涯過剰発がんリスクレベル (RL(10^{-4}), $\text{mg}/\text{m}^3(\text{xx ppm})$)を求め「評価レベル」とする。

なお、ユニットリスクについて、IRIS と CAL. EPA の情報がある場合は IRIS を、IRIS が経口ばく露のみにユニットリスクを推定している場合で、これを CAL. EPA が換算して経気道のユニットリスクを推定している場合は、CAL. EPA の情報は使わない。

また、当該物質について、NOAEL が求まる場合は、(参考)を付して、併記する。

- 生涯過剰発がんリスクレベルを算出するときは、原典の計算式をそのまま (体重と呼吸量の補正も含め元のままとする) 使用する。
- 閾値の有無が不明な物質
NOAEL 等またはユニットリスク若しくは双方についての情報がある場合は (参考)を付してそれぞれ記載する。
- 労働補正の取扱 (閾値の有無に共通な事項)

上記で得られた値について、労働環境を想定したデータに基づくものを除き、1 日 24 時間、生涯を想定したデータに基づく評価の場合は、当該事業の前提である、呼吸量 (10/20)、労働日数 (240/365) 労働年数 (45/75) で補正をした値を、「なお、当リスク評価事業における前提条件 (呼吸量 $10\text{m}^3/\text{日}$ 、ばく露日数 240 日/年) に基づいて換算すれば以下となる。」の注記を付して、労働補正(10^{-4})として記す。

(5) 生殖毒性の評価について

妊娠期間中に数日間投与したような実験の場合の補正については原則的に以下のように行う (ただし、エンドポイントが明確な場合には、そのエンドポイントを勘案して補正の可否を決定する)。

- ① 妊娠中の経口投与実験については、日数の補正 (7/5) はしない。
- ② 妊娠中の吸入ばく露でばく露時間が 8 時間より短い時は、8 時間に補正する。
- ③ 反復投与実験 (反復投与による生殖器への影響等のエンドポイントの場合) については、日数、時間に補正を行う。
- ④ 2 世代繁殖試験の様な長期投与の実験については、原則的に日数、時間の補正を行う (ただし、NOAEL を決定するエンドポイントの狭い感受期が明らかな場合、特定の奇形等には補正を行わない)。

- #### (6) ACGIH、日本産業衛生学会等が TLV、許容濃度、BEI を勧告・提案している物質について、添付された Documentation、提案理由書を参照し、「評価レベル」としての妥当性に問題がないことを確認する。

5. 評価結果の記載方法

(1) 発がん性以外の有害性

許容濃度等（ACGIH 又は日本産業衛生学会等の TWA）がある場合は当該許容濃度等を、許容濃度等がない場合は各評価項目で得られた NOAEL 等を根拠とする「評価レベルの」内最も低い値とする。なお、「評価レベル」として TWA を選択した場合で、TWA より低い「評価レベル」となる項目がある場合は、評価の原則に基づき(例：ACGIH)の TWA を「評価レベル」として選択したと付記して TWA 及び設定根拠を記載する。更に、参考として、TWA より低い「評価レベル」も併記する。

(2) 閾値が認められる発がん性

NOAEL 等を根拠とする評価値を「評価レベル」とする。なお、ユニットリスクから求まる生涯過剰発がんリスクレベル「 10^{-4} 」に対応する気中濃度が得られる場合は、(参考)を付記して、ユニットリスク「UR = xx per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 」、生涯過剰発がんリスクレベル [RL(10^{-4}) = xx mg/m^3 (xx ppm)] を併記する。

(2) 閾値が認められない発がん性

ユニットリスクに基づく生涯過剰発がんリスクレベル「 10^{-4} 」に対応する気中濃度を「評価レベル」とし、ユニットリスク「UR = xx per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 」、生涯過剰発がんリスクレベル [RL(10^{-4}) = xx mg/m^3 (xx ppm)] を記載する。なお、NOAEL 等を根拠とする評価レベルが求まる場合はこの値を(参考)を付して併記する。

(3) 閾値の有無が判定できない発がん性

ユニットリスク (UR, RL(10^{-4}), NOAEL から求まる「評価レベル」) を「参考評価レベル」として記載する。

6. その他

(1) 用語の定義

① 一次評価値

リスク評価事業においてリスク判定に用いる有害性の指標となる値で、作業場のリスクのスクリーニング評価に用いるばく露濃度をいう。

一次評価値は閾値がある発がん性及び発がん性以外の有害性については NOAEL 等から求まる評価レベルを、また、閾値がない発がん性についてはユニットリスクに基づく発がん性の過剰リスクレベル「 10^{-4} 」に相当するばく露濃度 [RL(10^{-4})] をいう。

② 二次評価値

通常は「ACGIH の TLV-TWA」や「産衛学会の許容濃度」を用い、作業場のリスクを一次評価より現実的なレベルで評価するためのばく露濃度をいう。

③ 初期リスク評価、詳細リスク評価

リスク評価事業においてリスクは 2 段階で評価する。[労働者の有害物によるばく露評価ガイドライン (案)]

初期リスク評価は 1 回目の評価でありこの段階で「ばく露濃度」が「二次評価値」未満であった場合はリスクは低いと判断されるが、「ばく露濃度」が [二次評価値] 以上である場合は詳細リスク評価を行なう。

以上

添付-1：有害性評価書で引用する文献

趣旨

「労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会報告書」においては、有害性の種類及び程度の特定については、主要文献等を利用することとされている。

主要文献等の活用は、有害性評価書の信頼度を高めるためには信頼できる機関等において検証され評価の定着している文献を活用することが重要であること、当該文献等を活用できる場合には、短期間のうちに多くの物質の有害性評価書を作成することが可能であり、また、これらを活用することが効率的かつ合理的であるとの考え方によるものである。

なお、これらの文献等において、信頼性等不明な点がある場合等には、必要に応じて原論文を参照することとする。

主要な文献（次の文献がある場合には必ず参照する）

- WHO/IPCS：「ICSC カード (International Chemical Safety Cards)」(物理的・化学的情報について)
インターネットで情報を求める場合は「<http://www.nihs.go.jp/ICSC/>」を参照し、参照日を記載する。
- IARC：IARC Monograph なお、一部の情報については「<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php>」で求めることができる。
- 日本産業衛生学会：許容濃度提案理由書集、発がん物質提案理由書
- ACGIH：Documentation of the TLVs and BEIs
- US EPA：Integrated Risk Information System (IRIS) 「<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>」
- IPCS：Environmental Health Criteria
- NTP：Report on Carcinogen 11th 「<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=03C9CE38-E5CD-EE56-D21B94351DBC8FC3>」
- DFG：ドイツ学術振興会(DFG)：“Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” Vol. 1～25
「http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html」
「http://www.dfg.de/en/dfg_profile/structure/statutory_bodies/senate/senate_commissions_and_committees/investigation_health_hazards/」
- 化学物質評価研究機構 (CERI)・(独)製品評価技術基盤機構(NITE)：「有害性評価書」
- European Commission, ECB：Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- European Commission, ECB：IUCLID Dataset
- NIOSH：RTECS (CD版：最新版) (IUCLID Dataset にデータがない場合)
- 化学物質評価研究機構 (CERI)：「化学物質安全性 (ハザード) データ集」
- 環境省：「化学物質の環境リスク評価」
- 日本化学物質安全・情報センター：労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質 変異原性試験データ集 (本編～補遺 4 までである)
- 産業技術総合研究所：詳細リスク評価書

2. 上記文献に記載の無い物質については以下の文献を参照する。
 - IPCS: 国際簡潔評価文書 (CICAD) (Concise International Chemical Assessment Documents)
 - OECD : SIDS レポート (SIDS Initial Assessment Report)
 - EU : リスク評価書 (EU Risk Assessment Report)
3. その他参考となる文献
上記に記載のないものについては必要に応じ参照することもある。

添付-2：ユニットリスクを引用する文献

ユニットリスクを引用する文献は、以下とする。

- 1 IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 2 WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” ,(2000)、
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
WHO “Air Quality Guidelines – global update 2005
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)

上記 1、2 にユニットリスクがない場合には、次の文献も必要に応じ参照することとし、その信頼性等について原論文を参照し検証できるような出典を記すこととする。

- 3 “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values” California EPA (下記 GL の Appendix H)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDlookup2002.pdf)
Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II “Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors, Dec. 2002” California EPA
(http://www.oehha.org/air/hot_spots/pdf/TSDNov2002.pdf)
- 4 “First Priority Substances List Assessment Report” Health Canada
(http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/index_e.html)
但し、この文献では、ユニットリスクでなく TD0.05 あるいは TC0.05 が表示されるので、環境省初期リスク評価第 3 巻の発がん性評価のガイドラインに記載される換算式を用いて換算し、注記する。(http://www.env.go.jp/chemi/report/h16-01/pdf/chap01/02_1_b.pdf)

添付-3：「発がん性判定」の表現について

有害性評価書の発がん性判定の表現について、下記のように GHS の表現に統一します。

◎IARC「グループ 1」、GHS 分類「発がん性区分 1 A」に相当するもの

(人に対する発がん性の十分な証拠のある場合)

「人に対して発がん性がある」

◎IARC「グループ 2 A」、GHS 分類「発がん性区分 1 B」に相当するもの

(人での発がん性の限られた証拠があり、かつ実験動物での発がん性の十分な証拠がある場合)

「人に対しておそらく発がん性がある」

◎IARC「グループ 2 B」、GHS 分類「発がん性区分 2」に相当するもの

(人での発がん性の限定された証拠があるが、実験動物での発がん性の証拠が十分でない場合。または、人での発がん性の証拠は不十分であるが、実験動物で発がん性の限定的証拠があり、加えて他の関連するデータ(変異原性試験等)により支持される証拠がある場合)

「人に対する発がん性が疑われる」

IARC、GHS 分類以外の発がん性評価結果の対応については、GHS 関係省庁連絡会議専門家グループ編「GHSによる健康有害性分類にかかる作業指針～発がん性編～」H17.12.6版(http://www.safe.nite.go.jp/ghs/ghs_shishin_6.pdf)の表1を参照されたい。

表1 GHS分類と他の機関における分類の対応表(発がん性について)

GHS	IARC	産衛 学会	ACGIH	EPA 1986	EPA 1996	EPA 2005	NTP	EU
1A	1	1	A1	A	K/L	CaH	K	1
1B	2A	2A	A2	B1		L	R	2
2	2B	2B	A3	B2		S		3
区分外	3	/	A4	C, D	CBD	I	/	/
	4		A5	E	NL	NL		