

キースタディからの有害性評価値の算定方法について

GSSMakerにおけるリスク評価を行うためには、作業員、消費者、環境に関する有害性評価値が必要となるが、GSSMakerに有害性評価値が登録されていない場合にはユーザーが独自に情報を採って設定しなくてはならない。

そこで本資料では、既存の有害性評価書のどこの部分を参照してキースタディを抽出し、どういった考え方で不確実係数を設定し、GSSMakerに入力する有害性評価値を算定するのかという具体的な手順について紹介する。

1. 本資料で算定対象とする有害性評価値

GSSMakerでの計算を実行できるよう、以下の図表1において黄色の網掛けをしたセル（赤枠で囲んだ部分）の有害性評価値を対象とする。なお、環境については、「淡水中の水生生物」のみを対象としており、それ以外のデータについては整備されている物質が少ないために対象外としているが、それらのデータが空欄であってもリスク評価は実行可能である。

また、以下の図はGSSMakerのTier I・簡易モードの図であるが、これらの有害性評価値を入力しておけば、Tier I・通常モードやTier IIにおいて他の有害性評価値が空欄であっても最低限のリスク評価は可能である。

STEP(1)「評価対象の指定」
ヘルプ

化学物質
名称
トルエン
CAS番号
108-88-3
☒ Tier I-簡易モード
☐ Tier I-通常モード
☐ Tier II

STEP(2)「物性と有害性の指定」
ヘルプ

※「ユーザー指定」に値が設定された場合は、当該値を使用。設定されない場合は物質DBの設定値を使用。

		パラメータ	ユーザー指定	【物質DB】の設定値
物理化学性状		分子量	g/mol	92.15
		蒸気圧	Pa	3000
		蒸気圧の温度	°C	20
		水溶解度	mg/L	515
		水溶解度の温度	°C	20
		オクタノール/水分配係数	logKow	2.65
		好気的生分解性	-	易分解
		有機炭素/水分配係数	L.kg ⁻¹	177
有害性参照値	作業員 (DNEL, OEL等)	長期-吸入(8時間平均)	mg.m ⁻³	73.1
		長期-経皮	mg.kg ⁻¹ .day ⁻¹	
	消費者 (DNEL, OEL等)	吸入	mg.m ⁻³	8.7
		経皮	mg.kg ⁻¹ .day ⁻¹	
	環境 (PNEC,DNEL)	経口	mg.kg ⁻¹ .day ⁻¹	3.13
		STPの微生物	mg.L ⁻¹	8.4
		淡水中の水生生物	mg.L ⁻¹	0.074
		淡水の底生生物	mg.kg _{dwt} ⁻¹	0.46
		海水の水生生物	mg.L ⁻¹	0.0074
		海水の底生生物	mg.kg _{dwt} ⁻¹	0.046
		陸上生物	mg.kg _{dwt} ⁻¹	0.3
		環境経由ヒト(トータル日摂取量)	mg.kg _{bw} ⁻¹ .d ⁻¹	0.603

図表1 GSSMakerの入力項目のうち本資料で算定対象とする有害性評価値

2. 有害性評価値の算定フロー

本資料では、日本語の有害性評価書2点と英語の有害性評価書1点から具体的にキースタディを抽出し、有害性評価値を算定する手順について説明する。フローは以下のとおり、まず無毒性量を抽出した後、不確実係数を設定し、有害性評価値を算出するという手順である。

①BIGDrに掲載されている有害性評価書からキースタディを抽出。

【24】 トルエン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名: トルエン
(別名: 芳香炭化水素、メチルベンゼン)
CAS番号: 108-88-3
分子式: C₆H₆
分子量: 92.15
構造式:

② 発がんリスク評価の必要性

実験動物でも発がん性を示唆する証拠があるもの、ヒトでの発がん性に関しては十分な証拠がないため、IARCの評価では3 (ヒトに対する発がん性については分類できない) に分類されている。このため、現時点では発がん性に関する評価を行う必要はない。

(3) 無毒性量 (NOEL) 等の設定

経口暴露については、ラットの中・長期毒性試験から得られた NOAEL 223 mg/kg/day (母の体重と腎臓の重量増加) が信頼性のある最小値であることから同値を採用し、試験期間が13週間と短いことから10で除して **22.3 mg/kg/day** (無毒性量等) として設定する。

吸入暴露については、ヒトの慢性調査から得られた LOAEL 332 mg/m³ (神経行動機能への影響) が信頼性のある最小値であることから同値を採用する。これを暴露状況で補正して 79 mg/m³ とし、さらに LOAEL であるために10で除して **7.9 mg/m³** (無毒性量等) として設定する。

(4) 健康リスクの初期評価結果

表 3.2 健康リスクの初期評価結果

暴露経路	暴露量		無毒性量等	MOE
	平均値	予測最大値		
経口	0.0024 µg/kg/day 未満	0.0024 µg/kg/day 未満	22 mg/kg/day	ラット 920,090 超
吸入	室内空気 98 µg/m ³ 屋外空気 17 µg/m ³	270 µg/m ³ 49 µg/m ³	7.9 mg/m ³	ヒト 29 180

【判定基準】 MOE=10 MOE=100

詳細な評価を行う
候補と考えられる。 → 情報収集に努める必要
があると考えられる。 → 現時点では作業は必要
ないと考えられる。

経口暴露については、暴露量は平均値、予測最大値ともに 0.0024 µg/kg/day 未満であった。
動物実験結果より設定された無毒性量等 22 mg/kg/day と予測最大値から求めた MOE (Margin

②不確実係数を設定し、有害性評価値を算定。
(設定方法は、EU ECHA の方法を参照。)

③②の結果を GSSMaker に入力。

STEP(1)「評価対象の指定」 ヘルプ

化学物質名称 CAS番号 108-88-3

☒ Tier1-簡易モード
☒ Tier1-通常モード
☐ TierII

STEP(2)「物性と有害性の指定」 ヘルプ

※「ユーザー指定」に値が設定された場合は、当該値を使用。設定されない場合は物質DBの設定値を使用。

		パラメータ	ユーザー指定	【物質DB】の設定値
物理化学性状	分子量	g/mol		92.15
	蒸気圧	Pa		3000
	蒸気圧の温度	°C		20
	水溶解度	mg/L		515
	水溶解度の温度	°C		20
	オクタノール/水分配係数	logKow		2.85
	好氣的生分解性			易分解
有害性参照値	作業 (DNEL, OEL等)	有機炭素/水分配係数	Lkg ⁻¹	177
		長期-経皮	mg kg ⁻¹ day ⁻¹	78.1
	消費者 (DNEL, OEL等)	吸入	mg m ⁻³	8.7
		経皮	mg kg ⁻¹ day ⁻¹	
		経口	mg kg ⁻¹ day ⁻¹	3.13
	環境 (PNEC,DNEL)	STPの微生物	mg L ⁻¹	8.4
		淡水中の水生生物	mg L ⁻¹	0.074
		淡水の底生生物	mg kg ⁻¹ day ⁻¹	0.48
		海水の水生生物	mg L ⁻¹	0.0074
		海水の底生生物	mg kg ⁻¹ day ⁻¹	0.048
陸上生物		mg kg ⁻¹ day ⁻¹	0.3	
	環境経ヒト(1-7歳日摂取量)	mg kg ⁻¹ day ⁻¹	0.803	消費者の吸入と経口の値を用いる

図表2 GSSMakerの入力項目のうち本資料で算定対象とする有害性評価値

3. キースタディの抽出

ここでは具体的にトルエンを対象とし、以下の有害性評価書についてキースタディの具体的な抽出方法を例示する。

- (1) 環境省：化学物質の環境リスク初期評価
- (2) NEDO/CERI/NITE：化学物質の初期リスク評価書
- (3) OECD：SIDS Initial Assessment Report

(1) 環境省：化学物質の環境リスク初期評価

① 一般的な目次構成（下線部分がキースタディの記載箇所）

- 1. 物質に関する基本的事項
- 2. 暴露評価
- 3. 健康リスクの初期評価
- 4. 生態リスクの初期評価
- 5. 引用文献等

② キースタディの記載箇所

【ヒト健康に関するキースタディ】

一般的にヒト健康に関するキースタディは、以下に示す通り、「3. 健康リスクの初期評価」の最後から2つ目の段落「(3) 無毒性量（NOAEL）等の設定」に記載されている。

経口ばく露と吸入ばく露についてキースタディが記載されているはずなので、それぞれの値を抽出する。なお、ここでは「10 で除した」と記述された後の値ではなく、その前の試験結果の値そのものを抽出する。

(3) 無毒性量（NOAEL）等の設定

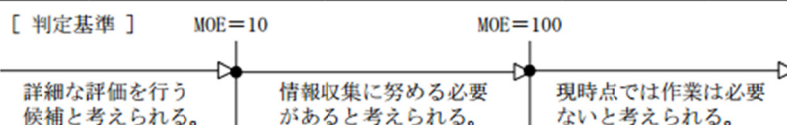
経口暴露については、ラットの中・長期毒性試験から得られた NOAEL 223 mg/kg/day（雄の肝臓と腎臓の重量増加）が信頼性のある最小値であることから同値を採用し、試験期間が13週間と短いことから10で除した22 mg/kg/dayを無毒性量等として設定する。

吸入暴露については、ヒトの疫学調査から得られた LOAEL 332 mg/m³（神経行動機能への影響）が信頼性のある最小値であることから同値を採用する。これを暴露状況で補正して79 mg/m³とし、さらにLOAELであるために10で除した7.9 mg/m³を無毒性量等として設定する。

(4) 健康リスクの初期評価結果

表 3.2 健康リスクの初期評価結果

暴露経路	暴露量		無毒性量等		MOE
	平均値	予測最大量			
経口	0.0024 µg/kg/day 未満	0.0024 µg/kg/day 未満	22 mg/kg/day	ラット	920,000 超
吸入	室内空気	270 µg/m ³	7.9 mg/m ³	ヒト	29
	環境大気	49 µg/m ³			160



✧ 経口：NOAEL 223 mg/kg/day （ラット、試験期間 13 週間）

✧ 吸入：LOAEL 332 mg/m³（ヒト）

なお、吸入については、ヒトの疫学調査から得られたものとされているが、この後の有害性評価値の算定において、「吸入時間」の情報が必要となるため、その前の文章に記載されている情報を検索しておく。トルエンの例では、以下の「(1) 一般毒性及び生殖・発生毒性 ④ヒトへの影響」に記載されている情報を抽出する。

③ 生殖・発生毒性

CFLP マウス雌 15 匹を 1 群とし、0、500、1,000、1,500 mg/m³を妊娠 6～15 日目に連続（24 時間/日）で吸入させた結果、1,500 mg/m³群で母マウスの全数が死亡し、1,000 mg/m³群では仔の体重増加と骨格の発達遅延を認めたが、500 mg/m³群では異常を認めなかった³⁾。

④ ヒトへの影響

電子機器組立工場でトルエンを含有する接着剤を使用していた 30 人の女性労働者を対象に、8 種類の神経行動学的検査が実施された。その結果、8 時間の作業中に時間荷重平均(TWA)で 332 mg/m³ (88 ppm) のトルエンに暴露されていた女性労働者は、対照群として設定された

同一工場でトルエン含有接着剤を使用せずに作業に従事していた 30 人の女性労働者（TWA で 49 mg/m³ (13 ppm) に暴露）に比べ、6 種類の検査結果が劣っており、有意差を認めた⁴⁾。

これらの知見から、作業環境での神経行動機能に対する LOAEL を 332 mg/m³とし、これを暴露状況で補正すると 79 mg/m³となる。

以上よりヒト健康に関する値は以下の通りとなる。

✧ 経口：NOAEL 223 mg/kg/day （ラット、試験期間：13 週間）

✧ 吸入：LOAEL 332 mg/m³（ヒト、吸入時間：8 時間、5 日間）

※吸入については1週間のうちのばく露日数「5 日間」が明記されていないが、ばく露状況の補正値が示されていることから、以下の計算によって5日間であることを導き出せる。

$$[1 \text{ 週間のばく露日数}] = 79 / 332 * 7 / (8/24) = 5.0 [\text{日間}]$$

補正後の LOAEL [mg/m ³]	補正前の LOAEL [mg/m ³]	1 週間の 日数 [日/週]	1 日の吸入 時間の割合 [—]
---------------------------------------	---------------------------------------	----------------------	------------------------

【生態影響に関するキースタディ】

一般的に生態影響に関するキースタディは、以下に示す通り、「4. 生態リスクの初期評価」の2つ目の段落「(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定」に記載されている。ここでは、試験結果の値ではなく、結論として記載されている PNEC の値をそのまま抽出する。

次ページに示す通り、生態影響に関する値は以下の通りとなる（生態影響に関してはこの値がそのまま GSSMaker の入力値となる）。

◇ PNEC 12 $\mu\text{g/L}$ = 0.012 mg/L (甲殻類)

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて、信頼できる知見のうち生物群ごとに値の最も低いものを整理し、そのうち最も低い値に対して情報量に応じたアセスメント係数を適用することにより、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値については、藻類では *Selenastrum capricornutum* に対する生長阻害の8日間半数影響濃度 (EC_{50}) が 9,400 $\mu\text{g/L}$ 、甲殻類では *Daphnia magna* に対する遊泳阻害の48時間半数影響濃度 (EC_{50}) が 4,130 $\mu\text{g/L}$ 、魚類では *Oncorhynchus gorboscha* の96時間半数致死濃度 (LC_{50}) が 6,410 $\mu\text{g/L}$ で、その他の生物ではユスリカ類 *Chironomus riparius* に対する行動異常の無影響濃度 (NOEC) が約 921 $\mu\text{g/L}$ であった。急性毒性値について4生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）の信頼できる知見が得られたため、アセスメント係数として100を用いることとし、上記の毒性値のうちその他を除いた最も低い値（甲殻類の 4,130 $\mu\text{g/L}$ ）にこれを適用することにより、急性毒性値による PNEC として 41 $\mu\text{g/L}$ が得られた。なお、その他の生物である *Chironomus riparius* に対する行動影響の96～98時間無影響濃度 (NOEC) が 921 $\mu\text{g/L}$ であることから、この値を採用した場合の PNEC の参考値は、9.2 $\mu\text{g/L}$ となる。

慢性毒性値については、藻類では *Selenastrum capricornutum* に対する生長阻害の72時間無影響濃度 (NOEC) が 9,710 $\mu\text{g/L}$ 、甲殻類では *Daphnia magna* に対する繁殖阻害の21日間無影響濃度 (NOEC) 1,170 $\mu\text{g/L}$ となった。慢性毒性値について2生物群（藻類及び甲殻類）の信頼できる知見が得られたため、アセスメント係数として100を用いることとし、上記の毒性値のうち最も低い値（甲殻類の 1,170 $\mu\text{g/L}$ ）にこれを適用することにより、慢性毒性値による PNEC として 12 $\mu\text{g/L}$ が得られた。

本物質の PNEC としては、以上により求められた PNEC のうち低い値である、甲殻類の慢性毒性値をアセスメント係数 100 で除した 12 $\mu\text{g/L}$ を採用する。

(2) NEDO/CERI/NITE：化学物質の初期リスク評価書

① 一般的な目次構成（下線部分がキースタディの記載箇所）

1. 化学物質の同定情報
2. 一般情報
3. 物理化学的性状
4. 発生源情報
5. 環境中運命
6. 暴露評価
7. 環境中の生物への影響
8. ヒト健康への影響
9. リスク評価

文献

② キースタディの記載箇所

【ヒト健康に関するキースタディ】

一般的にヒト健康に関するキースタディは、以下に示す通り、「9. リスク評価」の最後の段落「9.2 ヒト健康に対するリスク評価」の中の「9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量」に記載されている。

経口ばく露と吸入ばく露についてキースタディが記載されているはずなので、それぞれの値を抽出する。なお、経口については「1 日推定摂取量」を抽出し、吸入については「1 日推定摂取量」に換算する前の値を抽出する（作業者と消費者それぞれの推定摂取量に換算する必要があるため）。

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

ヒトでのデータは、短期暴露のものが多く、長期暴露のデータでは暴露量が明確でなかったり、他の溶媒の影響が不明であるなど、信頼性が低いため、動物試験データを用いる。

吸入経路では、F344 ラットを用いた二つの 2 年間の吸入暴露試験 (Gibson and Hardisty, 1983; Huff, 1990) を併せ、勘案し、肝臓の重量増加、嗅覚上皮の変性を指標として NOAEL を 300 ppm (1,125 mg/m³) とする。この値は 6.5 時間/日、5 日/週の頻度の試験で得られた値であるので、1 日推定摂取量に換算すると、160 mg/kg/日¹⁾ となる。

経口経路では、マウスを用いた 13 週間強制経口投与試験 (Huff, 1990) において、312 mg/kg/日の雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられたことから、この値を LOAEL とした。この値は 5 日/週の頻度の投与で得られた値であるので、1 日平均推定摂取量に換算すると、220 mg/kg/日²⁾ となる。

生殖・発生毒性については、ラットの吸入毒性による二世代生殖毒性試験で、胎児及び出生

1) NOAEL の換算値 $= 1,125 \text{ (mg/m}^3\text{)} \times 0.26 \text{ (m}^3\text{/日呼吸量)} \times 6.5 \text{ (時間)} / 24 \text{ (時間)} \times 5 \text{ (日)} / 7 \text{ (日)} \times 1.0 \text{ (吸収率)} / 0.35 \text{ (kg 体重)}$
 $= 160 \text{ (mg/kg/日)}$

2) LOAEL の換算値 $= 312 \text{ (mg/kg/日)} \times 5 \text{ (日)} / 7 \text{ (日)}$
 $= 220 \text{ (mg/kg/日)}$

以上よりヒト健康に関する値は以下の通りとなる。

- ◇ 経口：LOAEL 220 mg/kg/day（マウス、試験期間：13 週間）
- ◇ 吸入：NOAEL 1125 mg/m³（ラット、吸入時間：6.5 時間、5 日/週）

【生態影響に関するキースタディ】

一般的に生態影響に関するキースタディは、以下に示す通り、「9.1 環境中の生物に対するリスク評価」の「9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度」に記載されている。ここでは、PNEC の値は記載されていないため、試験結果の値を抽出する。

- ◇ NOEC 0.74 mg/L（甲殻類。※藻類、甲殻類、魚類 3 種の値有り）

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では EEC として、測定年度が新しく、測定地点が多いことから、環境省の 2002 年度の調査結果が適切であると判断し、調査結果から河川の利水目的類型 AA～C 水質基準点の 95 パーセンタイル 30 µg/L を用いる（6.3 参照）。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるトルエンの水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示す。

3 つの栄養段階を代表する生物種（藻類・甲殻類・魚類）の長期毒性試験結果（Heijden et al., 1988; Niederlehner et al., 1998; Moles et al., 1981）が得られている（7.参照）。

これらの結果から、トルエンの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた甲殻類であるネコゼミジンコ属の一種（*Ceriodaphnia dubia*）の繁殖を指標とした 7 日間 NOEC の 0.74 mg/L (Niederlehner et al., 1998) を採用した。

表9-1 トルエンの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Skeletonema costatum</i> (スケルトネマ)	72 時間 NOEC 生長阻害	10	Heijden et al., 1988
甲殻類	<i>Ceriodaphnia dubia</i> (ネコゼミジンコ属の一種)	7 日間 NOEC 繁殖	0.74	Niederlehner et al., 1998
魚類	<i>Oncorhynchus kisutch</i> (キングダマシ)	40 日間 NOEC 成長	1.4	Moles et al., 1981

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

(3) OECD : SIDS Initial Assessment Report

① 一般的な構成

SIDS のホームページ (<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDsids/sidspub.html>) でダウンロードできる PDF ファイルには主に 2 種類があり、1 つが SIDS Initial Assessment Profile (SIAP)、もう一つが SIDS Initial Assessment Report (SIAR) である。

これらの区別の仕方は、ダウンロードした PDF ファイルの p.2 の冒頭に「SIDS Initial Assessment Profile」又は「SIDS Initial Assessment Report」と記載されており、そこで判断することが可能である。

ここではこれらの 2 種類についてキースタディの選定方法を示す。

【SIAR の一般的な目次構成】(下線部分がキースタディの記載箇所)

物質の基本情報 (p.2)

Peer Review Process (p.3)

SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE (SUMMARY CONCLUSIONS OF THE SIAR) (p.4 ~)

SIDS Initial Assessment Report

1. IDENTITY (物質の基本情報)

2. GENERAL INFORMATION ON EXPOSURE (ばく露情報)

3. HUMAN HEALTH HAZARDS (ヒト毒性情報)

4. HAZARDS TO THE ENVIRONMENT (環境毒性情報)

5. RECOMMENDATIONS (推奨措置)

6. REFERENCES (参考文献)

IUCLID Data Set

【SIAP の一般的な目次構成】(下線部分がキースタディの記載箇所)

Short Summary (p.2)

Full SIDS Summary (p.3、評価結果の概要)

Table of Contents (p.4~)

1.0 Exposure Assessment

2.0 Summary of Environmental Effects

3.0 Summary of Health Effects

4.0 Conclusions

5.0 References

SIDS DOSSIER

② キースタディの記載箇所

【SIAR：ヒト健康に関するキースタディ】

SIAR では、一般的にヒト健康に関するキースタディは、以下に示す通り、「3. HUMAN HEALTH HAZARDS(ヒト毒性情報)」における「Repeated Dose Toxicity」の「Conclusion」や「In conclusion」に記載されている。(冒頭の SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE に概要が記載されており、そこですぐに見つかる場合もあるため、そちらを優先することも可能。ただ、物質によっては結論が分かりづらい場合もあるため、ここでは Repeated Dose Toxicity の項を参照する方法を示す。)

以下に例として p-ニトロクロロベンゼン (CAS : 100-00-5) の記載内容を示す。経口ばく露と吸入ばく露について NOAEL や NOAEC 等のキースタディが記載されているはずなので、その値を抽出する (赤線部分)。

Conclusion

The repeated dose toxicity via inhalation has been examined in rats for a period of 4 weeks and 13 weeks. In both studies, NOAECs were not achieved, the LOAECs were 5 mg/m³ (4 week-study) and 1.5 ppm (9.81 mg/m³, 13 week-study), respectively, based on methaemoglobinaemia as the most sensitive effect. The repeated dose toxicity via inhalation for a period of 13 weeks in mice revealed a NOAEC for histopathologic injury of 6 ppm (39.24 mg/m³). As target organs liver, kidney (rat only) and spleen and blood were identified in both species.

Similarly, repeated dose toxicity by oral administration in rats [OECD TG 408 and 453] revealed changes predominantly consistent with methaemoglobinaemia. In the longterm test a clear NOAEL could not be identified because histopathological examinations of most of the organs of the low- and mid-dose groups was performed only when macroscopic lesions were observed. The adverse effect level was 0.7 mg/kg bw/day. In the subchronic study the LOAEL was 3 mg/kg bw/day due to methaemoglobin formation and a NOAEL could not be derived. In both studies methaemoglobin formation and oxidative damage to red blood cells, leading to a regenerative anemia and a recognized spectrum of tissue damage and changes secondary to erythrocyte injury, were the main adverse effects.

3.1.6 Mutagenicity

In vitro Studies

(A) Gene mutation

以上よりヒト健康に関する値は以下の通りとなる。

◇ 経口 : LOAEL 3 mg/kg/day (ラット、試験期間 : 24 ヶ月)

◇ 吸入 : LOAECs 5 mg/m³ (ラット、吸入時間 : 6 時間、5 日/週)

※試験条件については conclusion の前段にある文中より引用。

※経口の LOAEL については 0.7mg/kg/day と 3mg/kg/day の 2 種類が記載されており、低い値を採用。

【SIAR：生態影響に関するキースタディ】

SIAR では、一般的に生態影響に関するキースタディは、以下に示す通り、冒頭の「SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE」に記載されている。ここでは、試験結果の値ではなく、結論として記載されている PNEC の値をそのまま抽出する。

次ページに示す通り、生態影響に関する値は以下の通りとなる（生態影響に関してはこの値がそのまま GSSMaker の入力値となる）。

◇ PNECaqua 2.8 $\mu\text{g/L}$ = 0.0028 mg/L（甲殻類）

nitrobenzene is not readily biodegradable. Various tests showed adapted cultures to degrade 1-chloro-4-nitrobenzene. However, the degradation was inhibited at concentrations ≥ 8 mg/l. For *Pseudomonas putida* a O_2 consumption test resulted in a EC_{10} (30 min) of 59 mg/l. Bioconcentration factors determined for fish were in the range of 5.8– 20.9 and thus indicate no significant bioaccumulation potential of 1-chloro-4-nitrobenzene. A calculated Koc ($\text{Koc}=309$) suggests the substance to have a medium geoaccumulation potential.

Concerning the toxicity of 1-chloro-4-nitrobenzene towards aquatic species reliable experimental results of tests with fish, daphnia, and algae are available. The acute toxicity determined for fish (*Brachydanio rerio*) was of 14.36 mg/l (96 h LC_{50}) and 2 mg/l (48 h) for *Leuciscus idus* and for daphnia (*Daphnia magna*) of 2.7 mg/l (48 h- EC_{50}). In the growth rate tests with algae (*Scenedesmus subspicatus*) the values 4.9 mg/l (48 h- ErC_{10}) and 16 mg/l (48 h- ErC_{50}) were achieved while for *Chlorella pyrenoidosa* an effect value of 4.9 mg/l (96h- EC_{50}) was found.

The prolonged toxicity to fish (*Brachydanio rerio*) for the endpoint sub-lethal effects (feeding, malposition) was evaluated through a 14 days test and a NOEC value of 1.53 mg/l was determined.

Two chronic tests with Daphnia (*Daphnia magna*) are available that were performed with analytical monitoring of the test substance concentration. In one test a 21 d- EC_{10} of 0.103 mg/l (effective concentration) was observed for the endpoint reproduction rate. The second test resulted in a 21d-NOEC of 0.19 mg/l (effective concentration) for the same endpoint. Calculating the geometric mean of these two values gives a NOEC of 0.14 mg/l. A PNECaqua = 2.8 $\mu\text{g/L}$ is derived from this value, using an assessment factor of 50.

【SIAP：ヒト健康に関するキースタディ】

SIAP では、一般的にヒト健康に関するキースタディは、冒頭の「3 FULL SIDS SUMMARY」に記載されている。

以下に例として 2-Propanol (CAS : 67-63-0) の記載内容を示す。経口ばく露と吸入ばく露について NOAEL や NOAEC 等のキースタディが記載されているはずなので、その値を抽出する（赤線部分）。

5.2.1	Skin Irritation	Rabbit	Smyth, 1948	Not Irritating
5.2.2	Eye Irritation	Rabbit	Nixon, 1975	Irritating
5.3	Sensitization	Guinea Pig	Draize Test	Not Sensitizing
5.4	Repeated Dose Toxicity	Rat and Mouse, Inhl.	P&G unpubl.	<u>NOEL = 500 ppm (13 weeks)</u> LOEL = 1500 ppm
		Rat, Oral	EPA TSCA	<u>NOEL=1% (870 mg/kg/day)</u> (12weeks) LOEL = 2% (1280 mg/kg/day)

以上よりヒト健康に関する値は以下の通りとなる。

- ◇ 経口：NOEL 870 mg/kg/day（ラット、試験期間：12 週間）
- ◇ 吸入：LOAECs 500 ppm (1225mg/m³)（ラット、吸入時間：6 時間、5 日/週）

※試験条件については SIDS DOSSIER に記載されている「5.4 Repeated Dose」の文中より引用。

【SIAP：生態影響に関するキースタディ】

SIAP では、一般的に生態影響に関するキースタディは、冒頭の「3 FULL SIDS SUMMARY」に記載されている。

以下に例として 2-Propanol (CAS : 67-63-0) の記載内容を示す。ここでは、PNEC の値は記載されていないため、試験結果の値を抽出する。

- ◇ LC50 1400 mg/L（甲殻類。※藻類、甲殻類、魚類 3 種の値有り）

ECOTOXICOLOGY				
4.1	Acute/Prolonged Toxicity to Fish	Pimephales promelas	Veith et al, 1983	<u>LC50 (96 hr) = 9640 mg/l</u>
4.2	Acute Toxicity to Aquatic Invertebrates	Daphnia Magna	Bringmann & Kuehn, 1977	<u>EC50 (24 hr) > 10,000 mg/l</u>
		Crangon Crangon		<u>LC50 (48 hr) = 1400 mg/L</u>
4.3	Toxicity to Aquatic Plants e.g. Algae	Scenedesmus Quadricuada	Bringmann & Kuehn, 1980	<u>Toxicity Threshold = 1800 mg/l</u>

※藻類については EC50 の値として整理されていないが、後半の SIDS DOSSIER に記載されている EC50 2100mg/L と比較し、最も低い値である甲殻類の値 1400mg/L を採用。

4. 不確実係数の設定と有害性評価値の算定

- ◇ 末尾に掲載した EU ECHA の不確実係数表に基づき、不確実係数を設定する。その際、消費者と労働者ではばく露時間が異なるため、補正もあわせて行う。
- ◇ 算定対象とするのは、ここでは以下の 5 項目である。
 - ・ 作業員（吸入）の DNEL の算定
 - ・ 作業員（経皮）の DNEL の算定
 - ・ 消費者（吸入）の DNEL の算定
 - ・ 消費者（経口）の DNEL の算定
 - ・ 淡水中の水生生物の PNEC の算定
- ◇ 以下に算定手順を示す。なお、ここではトルエンを例として計算方法を示すこととし、化学物質の環境リスク初期評価（環境省）及び化学物質の初期リスク評価書（NEDO, CERi, NITE）の値を使用する。

（１）作業員（吸入）の DNEL の算定

以下の表に示す手順で作業員（吸入）の DNEL を算定し、低い方の値を採用する。

図表 3 作業員（吸入）の DNEL の算定手順

手順	化学物質の環境リスク初期評価 (環境省)	化学物質の初期リスク評価書 (NEDO, CERi, NITE)	備考
① ヒト健康に関するキースタディの NOAEL 等	[LOAEL] 332 [mg/m ³]	[NOAEL] 1125 [mg/m ³]	「3.キースタディの抽出」の設定値
② ①のキースタディの条件	[対象] ヒト [1日あたりの吸入時間] 8時間 [1週間あたりの吸入日数] 5日間	[対象] ラット [1日あたりの吸入時間] 6.5時間 [1週間あたりの吸入日数] 5日間	「3.キースタディの抽出」の設定値
③ 作業員の吸入時間の補正	[補正後の LOAEL] = 332 × (8 / 8) × (5 / 5) = 332 mg/m ³ (この場合は補正の必要なし)	[補正後の NOAEL] = 1125 × (6.5 / 8) × (5 / 5) = 914 mg/m ³	①の NOAEL 等について、②の試験条件を補正して、標準的な労働者の値に変換する。 具体的には、作業員の [標準的なばく露時間](8 時間/日) と[標準的なばく露日数](5 日/週) を使って補正する。
④ 不確実係数の設定	※EU ECHA の設定方法を利用 [種差] 1 [個体差] 5 (労働者) [LOAEL 採用] 3 ↓ [不確実係数] 1×5×3 = 15	※EU ECHA の設定方法を利用 [種差] 10 (=4×2.5) [個体差] 5 (労働者) [試験期間] 2 (亜慢性から慢性) ↓ [不確実係数] 10×5×2 = 100	本資料末尾の図表 9「不確実係数の設定方法の比較」に基づき、該当する項目を掛け合わせることで、不確実係数を算定する。
⑤ DNEL の算定	[DNEL] = 332 / 15 = 22.1 [mg/m ³]	[DNEL] = 914 / 100 = 9.14 [mg/m ³]	[= ③ / ④] により算定する。 この場合、低い方の値である 9.14[mg/m ³] を採用する。

(2) 作業者（経皮）の DNEL の算定

以下の表に示す手順で作業者（経皮）の DNEL を算定し、低い方の値を採用する。なお、経皮の NOAEL 等が得られていない場合は経口の値で代用する。

図表 4 作業者（経皮）の DNEL の算定手順

手順	化学物質の環境リスク初期評価 (環境省)	化学物質の初期リスク評価書 (NEDO, CERl, NITE)	備考
① ヒト健康に関するキースタディの NOAEL 等	[NOAEL] 223 [mg/kg/day]	[LOAEL] 220 [mg/kg/day]	「3.キースタディの抽出」の設定値
② ①のキースタディの条件	[対象] ラット [試験期間] 13 週間	[対象] マウス [試験期間] 13 週間	「3.キースタディの抽出」の設定値
③ 不確実係数の設定	※EU ECHA の設定方法を利用 [種差] 10 (=4×2.5) [個体差] 5 (労働者) [試験期間] 2 (亜慢性から慢性) ↓ [不確実係数] $10 \times 5 \times 2 = 100$	※EU ECHA の設定方法を利用 [種差] 17.5 (=7×2.5) [個体差] 5 (労働者) [試験期間] 2 (亜慢性から慢性) ↓ [不確実係数] $17.5 \times 5 \times 2 = 175$	本資料末尾の図表 9「不確実係数の設定方法の比較」に基づき、該当する項目を掛け合わせることで、不確実係数を算定する。
④ DNEL の算定	[DNEL] = $223 / 100$ = 2.23 [mg/kg/day]	[DNEL] = $220 / 175$ = 1.26 [mg/kg/day]	[= ① / ③] により算定する。 この場合、低い方の値である 1.26[mg/kg/day] を採用する。

(3) 消費者（吸入）の DNEL の算定

以下の表に示す手順で消費者（吸入）の DNEL を算定し、低い方の値を採用する。

図表 5 消費者（吸入）の DNEL の算定手順

手順	化学物質の環境リスク初期評価 (環境省)	化学物質の初期リスク評価書 (NEDO, CERl, NITE)	備考
① ヒト健康に関するキースタディの NOAEL 等	[LOAEL] 332 [mg/m ³]	[NOAEL] 1125 [mg/m ³]	「3.キースタディの抽出」の設定値
② ①のキースタディの条件	[対象] ヒト [1 日あたりの吸入時間] 8 時間 [1 週間あたりの吸入日数] 5 日間	[対象] ラット [1 日あたりの吸入時間] 6.5 時間 [1 週間あたりの吸入日数] 5 日間	「3.キースタディの抽出」の設定値
③ 作業者の吸入時間の補正	[補正後の LOAEL] = $332 \times (8 / 24) \times (5 / 7)$ = 79 mg/m ³	[補正後の NOAEL] = $1125 \times (6.5 / 24) \times (5 / 7)$ = 218 mg/m ³	①の NOAEL 等について、②の試験条件を補正して標準的な消費者の値に変換する。 具体的には、消費者の [標準的なばく露時間](24 時間/日)と [標準的なばく露日数](7 日/週)を使って補正する。
④ 不確実係数の設定	※EU ECHA の設定方法を利用 [種差] 1 [個体差] 10 (一般人) [LOAEL 採用] 3 ↓ [不確実係数] $1 \times 10 \times 3 = 30$	※EU ECHA の設定方法を利用 [種差] 10 (=4×2.5) [個体差] 10 (一般人) [試験期間] 2 (亜慢性から慢性) ↓ [不確実係数] $10 \times 10 \times 2 = 200$	本資料末尾の図表 9「不確実係数の設定方法の比較」に基づき、該当する項目を掛け合わせることで、不確実係数を算定する。
⑤ DNEL の算定	[DNEL] = $79 / 30$ = 2.63 [mg/m ³]	[DNEL] = $218 / 200$ = 1.09 [mg/m ³]	[= ③ / ④] により算定する。 この場合、低い方の値である 1.09 [mg/m ³] を採用する。

(4) 消費者（経口）の DNEL の算定

以下の表に示す手順で消費者（経口）の DNEL を算定し、低い方の値を採用する。

図表 6 消費者（経口）の DNEL の算定手順

手順	化学物質の環境リスク初期評価 (環境省)	化学物質の初期リスク評価書 (NEDO, CERi, NITE)	備考
① ヒト健康に関するキースタディの NOAEL 等	[NOAEL] 223 [mg/kg/day]	[LOAEL] 220 [mg/kg/day]	「3.キースタディの抽出」の設定値
② ①のキースタディの条件	[対象] ラット [試験期間] 13 週間	[対象] マウス [試験期間] 13 週間	「3.キースタディの抽出」の設定値
③ 不確実係数の設定	※EU ECHA の設定方法を利用 [種差] 10 (=4×2.5) [個体差] 10 (一般人) [試験期間] 2 (亜慢性から慢性) ↓ [不確実係数] $10 \times 10 \times 2 = 200$	※EU ECHA の設定方法を利用 [種差] 17.5 (=7×2.5) [個体差] 10 (一般人) [試験期間] 2 (亜慢性から慢性) ↓ [不確実係数] $17.5 \times 10 \times 2 = 350$	本資料末尾の図表 9「不確実係数の設定方法の比較」に基づき、該当する項目を掛け合わせることで、不確実係数を算定する。
④ DNEL の算定	[DNEL] = $223 / 200$ = 1.12 [mg/kg/day]	[DNEL] = $220 / 350$ = 0.63 [mg/kg/day]	[= ① / ③] により算定する。 この場合、低い方の値である 0.63[mg/kg/day] を採用する。

(5) 淡水中の水生生物の PNEC の算定

以下の表に示す手順で淡水水生生物の PNEC を算定し、低い方の値を採用する。なお、化学物質の環境リスク初期評価では PNEC が既に得られているため、換算の必要はない。

図表 7 淡水水生生物の PNEC の算定手順

手順	化学物質の環境リスク初期評価 (環境省)	化学物質の初期リスク評価書 (NEDO, CERi, NITE)	備考
① 生態影響に関するキースタディの NOEC 等	[PNEC] 0.012 [mg/L]	[NOEC] 0.74 [mg/L]	「3.キースタディの抽出」の設定値
② ①のキースタディの条件	[対象] 甲殻類	[対象] 甲殻類 [その他] 藻類、甲殻類、魚類 3 種の値有り	「3.キースタディの抽出」の設定値
③ 不確実係数の設定	(不要)	[不確実係数] 10 ※3 種について値が得られているため。	以下の表「ECHA における生態影響に関する不確実係数」に基づき、不確実係数を設定する。
④ DNEL の算定	[PNEC] 0.012 [mg/L]	[DNEL] = $0.74 / 10$ = 0.074 [mg/L]	[= ① / ③] により算定する。 この場合、低い方の値である 0.012[mg/L] を採用する。

【参考 ECHA における生態影響に関する不確実係数】

入手可能なデータ	デフォルトアセスメント係数
2 種類以上の種で得られた急性毒性データ (NOEC の代わりに最小 L (E) C50 に適用)	1,000
必ずしも最も感受性の高い種から得られる慢性毒性ではないデータ (種の最小 NOEC に適用)	50
最も感受性の高い種から得られたデータに基づく慢性毒性データ (最小 NOEC に適用。通常は魚類、ミジンコ、藻類等の 3 種から NOEC が入手可能である場合に適用。)	10

5. GSSMaker への入力

- ◇ 「4. 不確実係数の設定と有害性評価値の算定」において算定した有害性評価値（DNEL、PNEC）を GSSMaker に入力する。
- ◇ 消費者（経皮）の有害性評価値については、消費者（経口）の有害性評価値で代用する。

STEP(1)「評価対象の指定」 ヘルプ

化学物質名称 トルエン

CAS番号 108-88-3

☒ TierI-簡易モード

☐ TierI-通常モード

☐ TierII

STEP(2)「物性と有害性の指定」 ヘルプ

※「ユーザー指定」に値が設定された場合は、当該値を使用。設定されない場合は物質DBの設定値を使用。

		パラメータ	ユーザー指定	【物質DB】の設定値	
物理化学性状		作業員(吸入)の DNEL を入力		92.15	
		作業員(経皮)の DNEL を入力		3000	
		消費者(吸入)の DNEL を入力		20	
				515	
				20	
有害性参照値	作業員 (DNEL, OEL等)	長期-吸入(8時間平均)	mg.m ⁻³		2.65
		長期-経皮	mg.kg ⁻¹ .day ⁻¹		易分解
		吸入	mg.m ⁻³		177
	消費者 (DNEL, OEL等)	経皮	mg.kg ⁻¹ .day ⁻¹		73.1
		経口	mg.kg ⁻¹ .day ⁻¹		8.7
		STPの微生物	mg.L ⁻¹		3.13
	環境 (PNEC,DNEL)	淡水中の水生生物	mg.L ⁻¹		8.4
		淡水の底生生物	mg.kg _{dwt} ⁻¹		0.074
		海水の水生生物	mg.L ⁻¹		0.46
		海水の底生生物	mg.kg _{dwt} ⁻¹		0.0074
		陸上生物	mg.kg _{dwt} ⁻¹		0.046
		環境経口		0.603	0.3

消費者(経口)の DNEL で代用

消費者(経口)の DNEL を入力

淡水中の水生生物の PNEC を入力

【参考 不確実係数の設定方法の比較表】

図表 8 不確実係数の設定方法の比較(1)

分類	不確実性に係る項目	化審法	環境省 環境リスク初期 評価書	NITE、CERI 初期リスク評価	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	GHS 関 連省庁 連絡会 議
常に 使用 する 項目	種差 (疫学デー タの場合 は不要)	10	10	10	10	10	10
	個体差	10	—	10	10	10	10
状況 に応 じて 使用 する 項目	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	10	1 か月；10 3 か月；5 6 か月；2 12 か月；1	—	最大 10	1～10
	LOAEL 採用	10	10	10	—	最大 10	1～10
	毒性の 性質 (閾値あ り発がん 性等)	閾値あり発がん 性；10	①NOAEL 等を 非発がん影響 から設定し、 人に発がん作 用があると思 えられる場 合；最大 10 ②NOAEL 等を 発がん影響か ら設定した場 合；原則 10 (1 ～10)	閾値あり発がん性；10	—	①毒性の性 質が重篤 な場合； 最大 10 ②非遺伝子 障害性の 発がん性 ありの場 合；10	—
	データベ ース (不完 全性)	生殖発生毒性； 10	—	試験の種類、質等によ り評価者判断で追加 する場合あり。	—	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。	—	・ 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	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。	—	—
出典		(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)

【出典】

- (a) 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（案）付属書（NITE、2009）
(b) 化学物質の環境リスク初期評価第 5 巻 化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン（環境省、2006）
(c) 初期リスク評価指針 Ver.2.0（NITE、2007）
(d) 食品の安全性に関する用語集（改定版追補）（内閣府、2006）
(e) 水質基準の見直し等について（厚生労働省、2003）
(f) GHS 表示のために行う消費者製品の暴露に由来するリスク評価の考え方（NITE、2008）

図表 9 不確実係数の設定方法の比較(2)

分類	不確実性に 係る項目	EU ECHA (European Chemicals Agency)	ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals)	米国 EPA	WHO/IPCS
常に使 用する 項目	種差 (疫学データ の場合は不 要)	① 全身影響の場合 TK TD ラット; 4 ラット; 4 マウス; 7 マウス; 7 ハムスター; 5 サル; 2 モルモット; 3 イヌ; 2 ウサギ; 2.4 } ×2.5 サル; 2 イヌ; 1.4 ② 局所影響の場合 ・単純な膜損傷由来の場 合; 1 ・局所の代謝経由と呼吸 器の影響の場合; 2.5	① 全身影響の場合 ラット; 4 マウス; 7 サル; 2 イヌ; 2 ② 吸入局所の場合; 1	① 情報がある場合 TK* ラット; 4 } TD* マウス; 7 } ×3 モルモット; 3 ウサギ; 2 ② 情報がない場合 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	10 (TK; 4.0、TD; 2.5)
	個体差	(全身・局所とも) ・労働者; 5 ・一般人; 10	(全身・局所とも) ・労働者; 5 ・一般人; 10	10	10 (TK; 3.2、TD; 3.2)
状況に 応じて 使用する 項目	試験期間	(全身・局所(呼吸器影響) とも) 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	① 全身影響の場合 亜急性から慢性へ; 6 亜慢性から慢性へ; 2 ② 吸入局所の場合; 1	亜慢性から慢性へ; 10 ※亜慢性より短期間は 用いない	(10) ※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。
	LOAEL採用	3 (多数の場合) または 10 (例外的な場合)	3	10	3 または 10
	毒性の性質 (閾値あり 発がん性等)	ケースバイケース(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。)	—	—	10 までの数値
	データベ ース (不完 全性)	ケースバイケース(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、QSAR 等) によるデータの信頼性 による。)	—	条件により 3 または 10	考慮する (1 より大きい値)
備考		—	経路間外挿 (経口→吸 入、経口→経皮) につ いては「設定せず」と している。	UFs は最大で 3,000。 UFs が 10,000 のデー タは参照値導出には不 適切。	—
出典		(g)	(h)	(i)	(j)

※TK: トキシコキネティクス、TD: トキシコダイナミクス

【出典】

- (g) Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health (ECHA, 2008)
- (h) Technical Report No.86 (ECETOC, 2003)
- (i) A REVIEW OF THE REFERENCE DOSE AND REFERENCE CONCENTRATION PROCESSES. EPA/630/P-02/002F (EPA, 2002)
- (j) Environmental Health Criteria 210: Principles for the assessment of risks to human health from exposure chemicals, 1999. 7 (内閣府、2006)