

令和3年度第4回薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会化学物質調査会
令和3年度化学物質審議会第1回安全対策部会
第216回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会

【第一部】
書面審議
議事要旨

審議期間：令和3年7月16日（金）～令和3年9月3日（金）

意見受付期間：令和3年7月16日（金）～令和3年8月2日（月）

議決日：令和3年9月3日（金）

議題

1. 優先評価化学物質のリスク評価（一次）評価Ⅱにおける評価等について
審議物質① トルエン（#46）【人健康影響】
審議物質② 過酸化水素（#89）【生態影響】
2. その他

議事概要

議題 1. 優先評価化学物質のリスク評価（一次）評価Ⅱにおける評価等について

審議物質① トルエン（#46）【人健康影響】

優先評価化学物質であるトルエンのリスク評価（一次）評価Ⅱにおける物理化学的性状等の詳細資料（案）及び人健康影響に係る有害性情報の詳細資料（案）について審議が行われ、ご指摘を踏まえて修正を行った上で内容につき了承され、確定されることとなった。

以下、いただいたご意見及び事務局回答を列記。

資料 1 - 1 物理化学的性状等の詳細資料（案）

通し番号	委員名 (所属委員会)	ページ数	行数	いただいたご意見	回答
1	金原 和秀 (化学物質審議会)	5-6	146-1 90	トルエンは易分解性であり、微生物による好氣的、嫌氣的分解経路も既に解明されている。嫌氣的分解は好氣的分解より遅いものの、記載されたデータは、妥当であると思われる。	ご意見ありがとうございます。（事務局）

資料 1 - 2 人健康影響に係る有害性情報の詳細資料（案）

通し番号	委員名 (所属委員会)	ページ数	行数	いただいたご意見	回答
1	金子 秀雄 (化学物質審議会)	全般		<u>A. 吸入キースタディに関して</u> (結論) トルエンによるオーディオスピーカー組立工場女性労働者の後期自然流産増加を報告した下記の論文Aを吸入のキースタディに採択することに	<u>A. 吸入キースタディに関して</u> (結論) Ngらの報告した自然流産率の増加については、トルエンによる重大な毒性影響として捉えませんが、暴露量を記載したとされる引用元の文献には、平均 88 ppm（範囲50～150 ppm）の出处

			<p>異論があります。</p> <p>(理由)</p> <p>1. 論文 A の結論をサポートする試験設計および結果に不明瞭な点があり、加えて解析にも不明点があり、結論の信頼性が乏しいと考えます。</p> <p>論文 A : Ng TP, Foo SC, and Yoong T Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene <i>British Journal of Industrial Medicine</i> (1992) , 49, 804-808</p> <p>2. 論文 A の国外での最近の評価に関して、ATSDR (米国) (2017) でも因果関係が明確ではない、また、REACH Dossier (ECHA、欧州) (2021) では試験設計、解析に問題があり Klimisch スコアは 4 (評価不能) と評価されている。また、トルエン有害性評価書でのキースタディ採択の基礎となっている EU-RAR (欧州) (2003) でも、論文 A は明確な因果関係が不明であり、LOEL の根拠とすることは不可と主張している。</p> <p>詳細な理由は下記のものです。</p> <p><u>(詳細理由)</u></p> <p>(試験設計、解析に関して)</p> <p>1. 低および高曝露群の妊娠数と後期自然流産数には工場での組立業務に従事する前の妊娠数、流産数も合算され、後期自然流産率が算出されていると考える (本文中にはこの説明はなく Table1 と Table3 の数字を比較して初めて判明する)。例えば、低曝露群の妊娠数は従事前のデータの方が多 (従事前 : 38、従事後 : 30)、高曝露群では</p>	<p>を示す記載は確認できず、トルエンの暴露量を十分に確認できなかったことから、有害性評価値の導出には用いず、Seeber et al. 及び Schäper et al. (中枢神経系への影響) をキースタディとし、資料の記述を修正致します。(事務局)</p> <p><u>B. その他 (誤記)</u> ご指摘を踏まえ、修正致します。(事務局)</p>
--	--	--	---	--

			<p>(従事前：32、従事後：73)である。本来なら、業務従事後のトルエン曝露下での妊娠数および後期自然流産数だけを用いてトルエンの流産率への影響を評価すべきである。従事前の妊娠数および後期自然流産数を加えて後期自然流産率を求めたのは、従事後の妊娠数、後期自然流産数だけではサンプル数が少ないとの批判をかわすためか、統計的有意差を出すために操作したものと推察する。</p> <p>2. 一方、同一人物で従事前、従事後の後期自然流産率を比較することが、トルエンの影響評価をする上で適切な比較の一つと考える。従事前および従事後で比較すると Table3 に示すように低及び高曝露群ともに統計的に有意差がなく、トルエンの影響は認められない。Table3 では低および高曝露群を合算するとトルエンの影響に有意差が出るような計算があるが、低曝露群ではトルエン以外の要因も加わり、合算は正しい解析とは考えない。</p> <p>3. 論文中に質問票による調査では自然流産率は5~10%程度と記載があるが、低曝露群の従事前の自然流産数は0%と異常に低く、質問票による記憶に頼るこのような調査の信頼性に懸念がある。</p> <p>4. 論文Aでの対照群は、対照群としての条件を満たしているか不明。即ち、対照群の15%が製造工場に現在勤務中で、35%は過去に製造工場勤務した経験があり、これらの女性労働者が現在および過去の妊娠時にトルエンおよび他の流産要因と考えられる物質、状況等に晒されていないと確認されているかが明確ではない。</p> <p>5. 上述の誤解を招く結果表示、解析等および下</p>	
--	--	--	--	--

記の気中濃度測定等の不明点より、REACH Dossier では、試験設計、結果の解析等の面での矛盾があり論文 A の信頼性 (Klimisch スコア) は 4 (評価不能) と評価されたものと推測する。

(妊娠、後期自然流産数に関して)

1. 論文 A では、対照群、低曝露群および高曝露群の後期自然流産率 (12-28 週) を比較検討しトルエンの影響と結論している。対照群では、クリニックで医学的な検証に基づき前期妊娠期間の流産数を除外して後期自然流産数を計算している。一方、低曝露群、高曝露群の後期自然流産数のスコアは、質問票に基づく最長約 10 年間にわたる記憶に頼る自己申告で、医学的もしくは生物学的検証はされず比較障害がある。低および高曝露群では後期自然流産を質問票でどのように正確に確認できたかは明瞭ではないと考える。

2. 上述のように Table1 で報告された低曝露、高曝露群の妊娠数、後期自然流産数には従事前、従事後の合計値なので、これらのデータを解析してもトルエンの影響を正しく評価できないと考えるが、次の検討をした。妊娠回数を対照群、低曝露、高曝露群で t 検定 (等分散と仮定) したが有意差はなかった。さらに、Table1 で報告された総誕生数/総妊娠数を対照群 (397/444)、低曝露群 (66/68)、高曝露群 (92/105) で求めると、それぞれ 0.89, 0.97, 0.88 となり曝露量に比例せず、且つ対照群と高曝露群ではほぼ同様であった。このことは一旦妊娠すると対照群と高曝露群では差がなく約 9 割が誕生することとなり、トルエン曝露の影響は認められません。

(気中濃度に関して)

1. 論文 A の気中濃度は論文 B で実施された結果を転用したもので、1987 年に 1 回測定された結果と推測される (測定年は論文 C より推測)。しかし、論文 B では気中濃度が 8.5ppm~262.7ppm で 150ppm 以上 (7 点) や 50ppm 以下 (10 点) の測定値が観測されているが、論文 A では平均値 88ppm、範囲 50~150ppm であり、150ppm 以上と 50ppm 以下のデータは何故か省略されている。それ故に論文 A で報告された平均気中濃度 88ppm の出処に疑問がある。

論文 B : Foo SC, Phoon WO, and Khoo NY.

Toluene in blood after exposure to toluene.

Am Ind Hyg Assoc J (1988) **49**, 255-8.

論文 C : Ng TP, Foo SC, and Yoong T.

Menstrual function in workers exposed to toluene.

British Journal of Industrial Medicine (1992) **49**, 799-803.

2. 組立作業従事者のトルエン曝露の時期は、個別の妊娠時期等の情報がなく不明であるが、従事平均年数から最長 10 年前と推測するが、気中濃度測定は 1 回であり、この 1 回の測定値が最長約 10 年間ほぼ一定していたと仮定するのは乱暴と考える。

以上より、1 回の測定値で最長 10 年間の気中濃度を代表するのは無理があり、且つ本来ならもっと広い気中濃度の一部だけを利用したとも考えられ、平均気中濃度の 88ppm に疑問がある。

(その他の考慮すべき項目)

1. 接着剤の溶剤として使用されたトルエンに作業者が曝露したものであるが、含まれる揮発性有機溶剤はトルエンだけか不明で、論文 C では exclusively とあるが、他の溶剤等の影響を完全に否定できるのか不明。また、最長 10 年間に空調施設の変更や接着剤もしくは接着剤のトルエン含量に変化がないことを確認しているか不明。これらは気中濃度に大きく関与する。

2. 偶発的な事故もしくは乱用により本論文よりも高濃度でトルエンに曝露された場合でも自然流産が増加した報告はないと REACH Dossier で報告されている。

(国外での評価)

1. ATSDR (米国) (2017) : 論文 A のトルエン曝露による自然流産増加は、種々の問題点があり因果関係が明確ではないとしている。

2. REACH Dossier (ECHA、欧州) (2021) : 論文 A は上記の理由等により問題点があり、信頼性に懐疑的である。(参考資料を参照)

3. EU-RAR (欧州) (2003) : 論文 A の結果を本来は科学的に検証すべきであり、“the study cannot be used to establish definitively a causal relationship between late spontaneous abortions and toluene exposure or the magnitude of the LOAEL “とあり因果関係は明確ではないものの、後期自然流産増加という重大な懸念のため倫理的観点から 88ppm をリスク評価の参考データとしている。また、prospective

			<p>study を実施しなければ明確な因果関係は証明できないと述べている。 Appendix D Note4、5で、UK は本報告の低曝露群の後期自然流産率が異様に低く、上述のごとく対照群と曝露群間では医学的な検証に差があり、本試験は信頼性がないとしている。</p> <p><u>B. その他（誤記）</u> 表7中で一部 ATSDR が ASTDR と誤記されている。</p>	
2	菅野 純 (中央環境審議会)	全体	<p>この（案）を支持します。 自然流産率の増加をエンドポイントとして有害性評価値の算出については、</p> <p>①動物においても、神経毒性が示されており、人と共通した毒性である。但し、ヒトの方が感受性が高いといった種差の存在が考えられる。</p> <p>②自然流産の発生機序は不明であるが、神経系の作用を介する可能性を否定する材料がない。</p> <p>③神経系の作用は、内分泌にも影響する可能性はあるし、子宮の機能に影響する可能性も否定はできない。</p> <p>④自然流産のLOAEL 88ppm は、ヒトの急性毒性のいくつかの項目のNOAEL40ppm、眼に対する刺激の75ppm、マウスの100ppmなど、の値と比較して、異常に高くも低くもなく、細胞毒性や細胞死を誘発する濃度よりは当然低いが、身体の機能に影響する値としては、十分に妥当な濃度域であること。</p> <p>⑤過去に、Ngにヒアリングをして確認を取ったうえで採用されている経緯があること。</p> <p>⑥そもそも、疫学調査における曝露濃度値の信頼性について、動物実験の値の信頼性とは、原理的に同格に扱えないこと、上記の急性毒性などの値と比較して、不合理に疫学調査が報告する曝露値が高くも低くもない事。 などから、</p>	金子委員(通し番号1のA)への回答と同じ。(事務局)

				自然流産率の増加に関するデータを採用し、有害性評価値の算出に用いることを支持します。そして、安全側に立つ基本姿勢に則った、全体としての本案文を支持致します。	
3	東海 明宏 (化学物質審議会)	4 6 29 30	表2 202-2 05 895-8 96 920-9 32	異議ではありませんが、記述の整合性について指摘させていただきます。吸入の有害性評価値の決定において採用したキースタディ (Ngら) から有害性評価値を決めるにいたったロジックはガイドナードキュメントに則ったものであり、明解ですが、その前提条件の付加 (L895-896) については、原著者らは言及しておらず、結論において「・・・示唆するものであり、その検証が今後求められる」とされております。この原著者らの記述を根拠として、前提条件の付加をされたのでしょうか？また、L930-932 の説明は、ACGIHの見解 (L202-205) から来ているようにも読め、キースタディとして採用されたNgらの論文だけからは読み取れないように思います。むしろACGIHの判断を一部依拠するなり、記述の整合性をご確認いただければ幸いです。	金子委員 (通し番号1のA) への回答と同じ。(事務局)
4	齋藤 文代 (薬事・食品衛生審議会)	4 6 30	表2 189-1 90 920-9 24	ヒトにおける自然流産率の増加は、生殖発生毒性のリスク評価において重要な知見であり、評価書には生殖発生毒性を示唆する結果として記載すべきですが、定量的評価指標 (p4, 表2) のLOAELとして、Ng et al. (1992) のデータ (88 ppm) を採用していることには疑問が残ります。 [理由-1] 原著を確認したところ、暴露量50~150 ppmから平均値88 ppmを算出していますが、計算方法が明記されていないことに加え、平均値がLOAELにはならないと思います。 [理由-2] トルエンばく露群 (高用量) が55名と少ない人数ではデータの信頼性に欠けると思います。	金子委員 (通し番号1のA) への回答と同じ。(事務局)
5	青木 康展 (中央環境審議会)	10	331	曝露濃度の正確性： 一般毒性 (神経影響) のNOAEL 45 ppmについても、その曝露濃度値の算出方法とその信頼性を簡潔に記述して頂きたい。	ご指摘を踏まえ、「NOAELを45 ppmと報告した (Seeber et al. 2004, 2005; Schäper et al. 2003, 2004, 2008)。」の後に以下を追記致し

					ます。（事務局） なお、トルエンの暴露量は、Bleecker et al. (1991) が報告した生涯加重平均暴露量 (LWAE) を求める方法により計算した。すなわち、測定した各職域における暴露レベルと各調査対象者の作業時間の積を合計して、生涯労働時間における個人の累積暴露量 (CE) を求め、暴露ゾーンで働いた総日数で割ることにより、1日の就労時間における生涯加重平均暴露量 (LWAE=平均TWAレベル) を算出している。
6	青木 康展 (中央環境審議会)	14	472	曝露濃度の正確性：疫学研究における吸入曝露の濃度は、曝露を受けた個人により異なる幅のある値である。生殖発生毒性については88 ppmという曝露濃度値をLOAELとして採用しているが、その曝露濃度値の算出方法とその信頼性を簡潔に記述して頂きたい。	金子委員 (通し番号1のA) への回答と同じ。（事務局）
7	坂田 信以 (化学物質審議会)	14	479-487	① 本詳細資料 (案) には「EU RAR (2003) では、Ng et al. に直接ヒアリングし調査内容の精度を確認した上で、自然流産増加は、トルエンのヒトの発生毒性のリスク判定に重要な知見と捉えており」との記載があるが、EU RAR(2003) にはLOAEL確定には使うことはできないと記載されている。「The study cannot be used to establish definitively a causal relationship between late spontaneous abortions and toluene exposure or the magnitude of the LOAEL. To establish a definite relationship, a prospective study of pregnant women exposed to toluene at similar exposure levels (mean 88 ppm, range 50-150 ppm) with individually monitored data on toluene exposure and fetal loss would be needed」1)。 また、本詳細資料 (案) では「DFG MAK (2002)、OECD SIDS (2001) 及び WHO AQG (2000) でも同様のコメントがなされている」との記載がある。しかし、DFG MAK(2002)では、Ng	金子委員 (通し番号1のA) への回答と同じ。（事務局）

			<p>ら(1993)は引用されていない。OECD SIDS(2001)では「The studies cannot be used to definitively establish a causal relationship between toluene exposure and late spontaneous abortions in humans, but suggest an increased risk.」2)、WHO AQG(2000)では「Women occupationally exposed to toluene at an average concentration of 332 mg/m³ (88 ppm) incurred higher spontaneous abortion rates and menstrual function disturbances. The interpretation of these observations was hampered, however, by confounding factors」3)との記載があり、いずれもトルエンの因果関係が確定できない、明確ではないとしている。有害性評価値を算出したDFG MAK (2002)とWHO AQG (2000)では、Ngらが流産に基づいて示したLOAELではなく、神経行動的検査のLOAELに基づいて評価値を算出している。</p> <p>以上から、引用した各評価書では自然流産の増加のエンドポイントについてLOAELが確立されていると判断されておらず、「自然流産増加は、トルエンのヒトの発生毒性のリスク判定に重要な知見と捉えており、DFG MAK (2002)、OECD SIDS (2001) 及び WHO AQG (2000)でも同様のコメントがなされている。」との記載は、科学的に妥当ではないので削除を検討いただきたい。</p> <p>② EU RAR(2003)では、Ng(1993)に基づき「However, based on the current evidence suggesting an increased risk for late spontaneous abortions, exposure of pregnant women to such exposure levels would raise serious ethical concerns.」4)と記載されている。EU RAR(2003)では、MOS (margin of safety) は「5」として、倫理的な見地から50～150ppmの比較的高い曝露を避ける措置 (17ppm以下で管理) を提</p>	
--	--	--	--	--

				<p>案しており、本詳細資料（案）の不確実係数「1000(個人差10×LOAEL使用10×影響の重大性(自然流産率の増加)10)」は過大だと考える。このエンドポイントに基づいて有害性評価値を導出することは妥当でないが、その合理性、ならびに科学的根拠に関する説明を記載いただきたい。</p> <p>1) (仮訳) この研究は、遅発性自然流産とトルエン曝露との間の因果関係やLOAELの大きさを確定的に立証するためには使用できない。確定的な関係を立証するためには、同程度の曝露レベル(平均88ppm、50～150ppmの範囲)でトルエンに曝露された妊婦を対象に、トルエン曝露と胎児死亡に関する個別モニターデータを用いた前向き研究が必要である。</p> <p>2) (仮訳) これらの研究はリスクの増加を示唆しているが、トルエンへの曝露とヒトの後期自然流産との間の因果関係を確定的に立証するものではない。</p> <p>3) (仮訳) 平均濃度332 mg/m³ (88 ppm)のトルエンに職業的に曝露された女性は、自然流産率と月経機能障害が高かった。しかし、これらの観察結果の解釈には、交絡因子が影響していた。</p> <p>4) (仮訳) しかし、後期自然流産のリスクが高まることを示唆する現在の証拠に基づけば、妊婦がこのような被ばくレベルにさらされることは、深刻な倫理的問題を引き起こすだろう。</p>	
8	森田 健 (化学物質審議会)	16	561	「DNA鎖切断などか」→「DNA鎖切断などが」	ご指摘のとおり、修正致します。(事務局)
9	森田 健 (化学物質審議会)	16 17	565 575-5 76	p.16では「L5178Y細胞」、p.17では「マウスリンフォーマ細胞」と記載しています。表記の統一を。	ご指摘を踏まえ、「マウスリンフォーマ細胞」を「L5178Y細胞」へ修正致します。(事務局)
10	森田 健 (化学物質審議会)	19	表8、5 85	表8最後の精子形態異常試験における用量：「900 µg/mL」→「900 mg/kg」	ご指摘のとおり、修正致します。(事務局)

11	青木 康展 (中央環境審議会)	28	857	有害性評価値の導出全体： 経口経路については有害性の知見が得られている動物実験から、また、吸入経路についてはヒトへの有害性の知見である疫学研究から有害性評価値が導出されている。経口と吸入について、動物およびヒトと異なった知見から有害性評価値に導出しているが、これは有害性評価値導出の目的に鑑み適切である。	ご意見ありがとうございます。（事務局）
12	坂田 信以 (化学物質審議会)	28	874- 877	<p>試験期間の不確実係数は、キースタディである亜慢性毒性試験(90日間)に対して「10」が適用されている。試験期間が短い場合の不確実係数は、例えば、国衛研広瀬先生の資料¹⁾では、90日間試験の場合、食品汚染物質や飲料水基準は「10」、化審法スクリーニング評価の場合は「2」、医薬品残留溶媒ガイドライン (ICH Q3C) では「5」と、評価の目的によって異なることが示されている。また、欧州REACHでは、トン数 (tonnage) によって要求される試験の試験期間が異なることが多く、試験期間によって不確実係数が設定されている。化審法ではスクリーニングと評価Ⅰで90日試験の場合「2」を採用し、評価Ⅱ以降では適用された不確実係数が専門的な見地で適切であることを確認することになっている²⁾。</p> <p>化審法リスク評価ガイダンス（「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. 1.1）²⁾に従って、不確実係数「10」を適用した専門家判断の根拠を記載いただきたい。科学的な根拠が記載されない場合は、スクリーニングと評価Ⅰでの90日試験の場合の「2」を採用することを検討いただきたい。</p> <p>1)http://www.nihs.go.jp/oshirasejoho/symposium/documents/kenkyushitsu_7_suraido.pdf 国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室 広瀬明彦 リスク評価における不確実係数の表現法 (2013)</p> <p>2)https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/02_tech_guidance_ii</p>	<p>ご指摘を踏まえ、不確実係数 (UF)に脚注を設け、以下を追記致します。（事務局）</p> <p>脚注45 有害性評価Ⅱでは、評価Ⅰまでとは異なり、個別に精査してキースタディを選定し、対象となる化学物質の特性に応じて不確実性係数の設定やベンチマークドーズ法の適用等、個別の判断を行う①。 内外の評価機関において、各々の不確実係数が採用されている②。食品、飲料水、大気などの基準値に関わるWHO等の国際的な評価機関において、その健康評価値の導出に使用されている種差、個体差、試験期間の不足、LOAEL使用、影響の重大性に対する不確実係数は、それぞれ10が用いられていることを踏まえ、本評価書では10を用いることとする。 13週間試験（亜慢性試験）使用の際のUF：試験期間に関しては、スクリーニング評価やREACHにおいてデフォルトとして2が採用されているが、デフォルト値で2を採用した根拠となる論文 (Kalberlah et al. 2002)③などにおいても、過去の事例の統計学的比率の分布の90%タイル値や95%タイル値は、10～20前後となっており、トルエンの亜慢性暴露と慢性暴露の感受性の比が、過去の事例に見られる平均的な違いが適切であるという証拠が得られないので、統計学的な解析による比率の分布を考慮して基本的なUF値の10を採用することが適切であると考えられた。なお、EPA (2002)④、環境省</p>

			<p>hitoyuugaisei v 1 1.pdf 「II. 人健康影響に関する有害性評価 Ver. 1.1」の「II.3.2.2 動物試験結果からの有害性評価値の導出」では90 日以上 12 ヶ月未満の試験の不確実係数は「2」となっている。また、「II.4.3 一般毒性」において、「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」としている。</p>	<p>化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン (2010)⑤では10が使用されている。(①～⑤は、9. 参照文献 9-3 不確実係数に関する資料に記載した。)</p> <p>また、9. 参照文献に「9-3 不確実係数に関する資料」を追加し、以下を追記致します。</p> <p>①優先評価化学物質のリスク評価手法について【改訂第2版】平成31年3月 厚生労働省 経済産業省 環境省 https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/ri-skassess.pdf</p> <p>②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. 1.1 平成30年1月 厚生労働省・経済産業省・環境省 https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/02_tech_guidance_ii_hitoyuugaisei_v_1_1.pdf</p> <p>③Kalberlah F, Föst U, Schneider K. Time extrapolation and interspecies extrapolation for locally acting substances in case of limited toxicological data. Ann Occup Hyg. 2002; Mar;46(2):175-185. https://academic.oup.com/annweh/article-pdf/46/2/175/316364/mef014.pdf</p> <p>④A REVIEW OF THE REFERENCE DOSE AND REFERENCE CONCENTRATION PROCESSES https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-12/documents/rfd-final.pdf</p> <p>⑤化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン (平成26年12月版) http://www.env.go.jp/chemi/report/h28-01/pdf/chpt1/1-2-1.pdf</p>
--	--	--	---	---

13	<p>松江 香織 (化学物質審議会)</p>	28	874-877	<p>経口経路でのキースタディである13週間経口投与試験 (NTP1990) に基づく有害性評価値の導出において試験期間の不確実係数10が用いられています。</p> <p>「化審法リスク評価ガイダンス (「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. 1.1) によれば、90日間以上の試験期間に対し、評価 I 段階では不確実係数2を用い、評価 II 段階では“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。”とされています。本資料 (評価 II) でも試験期間の不確実係数として2を用いることが適切ではないかと思いますが、不確実係数10をとるのであれば、専門家判断の根拠を記載することが必要であると考えます。</p>	<p>坂田委員 (通し番号12) への回答と同じ。(事務局)</p>
14	<p>坂田 信以 (化学物質審議会)</p>	28-29	878-887	<p>経口経路での影響の重大性 (中枢神経系への影響) の不確実係数を、評価 I まで採用されていた「3」から「10」に変更した科学的な根拠を記載いただきたい。</p> <p>化審法リスク評価ガイダンス1)では、最大「10」まで認められ、影響の用量相関性、重篤度の大きさを考慮して決定することになっているが、「1」～「10」の適用について具体的な指標などの記載はない。</p> <p>食品安全委員会 (2008) では、トルエンのラット13週 (経口) のNOAEL 625mg/kg/day (大脳神経細胞壊死) からTDIを算出する際に、影響の重大性は最大「10」まで設定できる状況で2)、「3」を採用している。国内規制の整合性を取るという観点も含め、この食品安全委員会 (2008) の不確実係数「3」の採用を検討いただきたい。</p> <p>1)https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/02_tech_guidance_i_i_hitoyuugaisei_v_1_1.pdf 「II. 人健康影響に関する</p>	<p>ご指摘を踏まえ、影響の重大性 (中枢神経系への影響) 10に脚注を設け、以下を追記致します。(事務局)</p> <p>脚注47 中枢神経系への影響として見られた大脳神経細胞壊死は、肝細胞などの再生可能な細胞への影響でなく、その影響が回復性の見込めない障害によるものであることから、発がん性に対して適用している影響の重大性に適用されている不確実係数と同様の10を採用することが適切であると考えられた。</p>

			<p>有害性評価 Ver. 1.1]では、II. 4.3 一般毒性において、「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、最大で 10 の係数を加える。」とある。</p> <p>2) https://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kai20070625do2&fileId=108 食品安全委員会 評価課「動物試験データをヒトに外挿する場合の安全係数/不確実係数 (SF/UF) について」において、毒性の重篤性(神経毒性、生殖・発生毒性、発がん性の疑い等)は「1」～「10」の係数が示されている。</p>	
15	森田 健 (化学物質審議会)	29- 30	<p>891-8 96 903-9 06 920-9 32 940表 10「吸 入」</p> <p>P.14, L479-484においてNg et al. (1992)の知見に関連し、「EU RAR (2003) では、/////////自然流産増加は、トルエンのヒトの発生毒性のリスク判定に重要な知見と捉えており」と記載されているように、本リスク評価書案においても「自然流産率の増加に関しては、////////ヒトの発生毒性のリスク判定に重要な所見として取り上げておくべき」ことは重要であり、当該知見を記載することに異議はありません。しかしながら、本知見を有害性評価値導出に利用することには賛成できません。その理由は以下です：</p> <p>1) EU RAR (2003)では、自然流産増加を重要な知見と捉えている一方で、本知見について「The study cannot be used to establish definitively a causal relationship between late spontaneous abortions and toluene exposure or the magnitude of the LOAEL to establish a definite relationship, a prospective study of pregnant women exposed to toluene at similar exposure levels (mean 88 ppm, range 50-150 ppm) with individually monitored data on toluene exposure and fetal loss would be needed.」と述べています。すなわち、基準値の設定には使えないと判断しています。本リスク評価書</p>	金子委員(通し番号1のA)への回答と同じ。(事務局)

案によると、EURAR (2003)はNg et al.に直接ヒアリングし調査内容の精度を確認した上で上記判断をしたとしています。そこで、Ng et al. (1992)の原著を確認したところ、次の事項が確認されました：

- 高暴露群のトルエン濃度は、平均88 ppm、範囲50~150 ppmとしているが、具体的な測定方法や結果の記載はなく、Foo et al (1990)等の過去の文献の引用に基づいている。
- 本リスク評価書案のp.10, L336-342でも引用されているFoo et al (1990)の原著を確認したところ、暴露群30名、対照群30名について個人用サンプリング機器を用いてトルエン濃度が比較的安定しているタイミングで測定し、8時間TWAを暴露群で平均88 ppm (範囲49-130 ppm)、対照群で平均13 ppm (グラフから読み取った範囲は、0-25 ppm)と報告している。
- Ng et al. (1992) が報告しているトルエン暴露濃度は、過去に30名ずつを対象に得られた結果を今回のアンケート調査の対象となった高暴露群55名、低暴露群31名に転用したものであった。さらに、当初の報告の範囲49-130 ppmから、より概略化した範囲値50~150 ppmとしている。
- Ng et al. (1992)におけるトルエン暴露濃度は定量的数値ではなく推定値であり、このことがEU RAR (2003)が基準値の設定等には使えないと判断した理由である。

2) ACGIH (2007)は、色覚異常ならびに自然流産増加を考慮してTLV-TWAを改訂(50 ppm から20 ppm)していますが、自然流産増加知見については、Bukowski (2001) [Review of the epidemiological evidence relating toluene to reproductive outcomes. Regul Toxicol Pharmacol 33:147-156]を引用し、「Bukowski points out that spontaneous abortion has not been a d

			<p>ocumented problem for women who are highly exposed because of toluene abuse. He also suggests that recall and selection bias as well as confounding factors may be present in these studies.」と問題点のあることも指摘しています。</p> <p>3) 2015年の英国公衆衛生庁の報告 (Toluene, Toxicological Overview, Public Health England, Published: May 2015、https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/427529/Toluene_TO_PHE_130515.pdf) においても、「The studies on spontaneous abortion provide the most convincing evidence for an association with toluene. However, the potential for bias and multiple chemical exposures suggests that the results from these studies should be interpreted cautiously [Bukowski (2001)].」とBukowski (2001)を引用して注意深い解釈の必要性を述べ、「Overall, the current data does not provide convincing evidence that toluene causes reproductive effects in humans, as a number of studies reporting an increased incidence of spontaneous abortion have not been supported by animal data.」と結論しています。</p> <p>4) ATDR (2017)も本知見を引用していますが、「Most of the data on health effects in humans chronically exposed to toluene come from occupational studies or medical reports of solvent abusers. In both situations, concurrent exposure to other chemicals can limit the usefulness of the data for development of guidelines or standards. In addition, there are other confounding variables, especially in the occupational setting, such as alcohol consumption patterns, employment history, die</p>	
--	--	--	--	--

				<p>t, use of medications, noise, and fluctuations in atmospheric toluene levels during different portions of the day, all of which complicate evaluation of dose-response patterns. These complexities were considered in selecting the studies for derivation of the MRL.」としてchronic inhalation MRL導出には利用していません。</p> <p>3) 以上より、Ng et al. (1992)の自然流産増加知見は重要ではあるものの、暴露濃度情報の不正確性からそこでのLAOEL 88 ppmをPODとして用いる有害性評価値の導出は適切ではないと判断します。評価値導出に利用するには、その適切性について科学的妥当性を示す必要があります。</p>	
16	柏田 祥策 (化学物質審議会)	29	892	<p>「自然流産率の増加を示す報告もある。」この点については、14ページ479行目からにあるようにデータの信頼性に問題があるようですので、この表現は断定的すぎると思います。「自然流産率の増加を示唆する報告」などの表現が妥当かと思えます。</p>	金子委員(通し番号1のA)への回答と同じ。(事務局)
17	石川 百合子 (化学物質審議会)	29	892	<p>吸入暴露による非発がん影響のデータの信頼性に関する重要な情報ですが、それでもNg et al. (1992)を「その可能性があるとするならば深刻な毒性影響となり得るため、ヒトの発生毒性のリスク判定に重要な所見として取り上げておくべき」とするならば、もう少し客観的な根拠のある説明が必要ではないでしょうか？</p>	金子委員(通し番号1のA)への回答と同じ。(事務局)
18	柏田 祥策 (化学物質審議会)	29	895	<p>「その可能性がある・・・考えた。」についても、上と同様な理由になりますが、現時点では文章表現の強調の程度が過ぎるように思われます。</p> <p>【事務局注※ここでいう「上と同様な理由」は通し番号16】</p>	金子委員(通し番号1のA)への回答と同じ。(事務局)
19	坂田 信以 (化学物質審議会)	29	907-919	<p>前記(28-29頁、878-887行)の経口経路についての意見と同様。</p> <p>吸入経路での影響の重大性(中枢神経系への影</p>	ご指摘を踏まえ、影響の重大性(中枢神経系への影響)10に脚注を設け、以下を追記致します。(事務局)

				<p>響)の不確実係数にも、経口経路と同様、「10」が採用されている。</p> <p>本詳細資料(案)の有害性評価値設定で参考している厚労省室内濃度指針(2000)とWHO AQG、さらには経口経路で参考としている食安委(2008)でも、影響の重大性は「3」を採用しており、不確実係数「3」の採用を検討いただきたい。複数の国内外の評価で採用されている「3」を採用しない科学的根拠を記載いただきたい。</p> <p>【事務局注※ここでの「前記(28-29頁、878-887行)の経口経路についての意見」は通し番号14】</p>	<p>脚注50 神経学的影響(聴覚、色覚及び脳認知機能)は、生活の質に対する大きな影響であると共に、動物実験の結果から推定されるように高用量暴露では神経細胞の障害に至る影響と同質のものであると考えられるため、影響の重大性10を採用することが適切であると考えられた。</p>
20	青木 康展 (中央環境審議会)	29	918	<p>ヒト中枢神経系への影響をエンドポイントとした場合の不確実係数: 曝露評価の正確性などを検討して、もし問題があれば、データベースの不完全性についての不確実係数を設定する必要があるのではないか。</p>	<p>坂田委員(通し番号19)への回答と同じ。(事務局)</p>
21	松江 香織 (化学物質審議会)	30	920-922	<p>P30 L920-922において、「職業曝露女性労働者における自然流産率の増加がみられた Ng et al. (1992) が本評価における有害性評価のキースタディとなる。」とし、自然流産率の増加をエンドポイントとして有害性評価値を算出しています。</p> <p>Ng et al. (1992)の原著を確認したところ、以下の点で、トルエンの暴露濃度は定量的数値ではなく推定値であることから、Ng et al. (1992)を定量的リスク評価におけるキースタディとすることは適切ではなく、本報告をキースタディとする場合には、トルエンの暴露濃度との因果関係をさらに検証する必要があると考えます。</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 高暴露群のトルエン濃度は、平均88 ppm、範囲50~150 ppmとしているが、具体的な測定方法や結果の記載はなく、Foo et al. (1990)等の過去の文献が引用されている。 ➤ Ng et al. (1992) が報告しているトルエ 	<p>金子委員(通し番号1のA)への回答と同じ。(事務局)</p>

			<p>ン暴露濃度は、過去に30名ずつを対象に得られた結果を、今回のアンケート調査の対象となった高暴露群55名、低暴露群31名に転用したものであり、因果関係が明確ではない。</p> <p>また、P14 L468-470において、「産衛学会（2013b）、厚労省 室内濃度指針（2000）、EU RAR（2003）、ATSDR（2017）、ACGIH（2007）及び WHO AQG（2000）では、トルエンは吸入暴露により自然流産率を増加させるとの Ng et al.（1992）の報告を取り上げている。」のは事実ですが、EU RAR（2003）は「LOAEL確定には使うことはできない（注：原文抜粋*）」、およびWHO AQG（2000）は「交絡因子により因果関係が明確ではない（注：原文抜粋**）」と評価しており、さらに産衛学会（2013b）、ATSDR（2017）も、Ng et al.（1992）の報告を検証したうえで、この報告を有害性評価値の導出に採用していません。</p> <p>*EU RAR(2003): The study cannot be used to establish definitively a causal relationship between late spontaneous abortions and toluene exposure or the magnitude of the LOAEL To establish a definite relationship, a prospective study of pregnant women exposed to toluene at similar exposure levels (mean 88 ppm, range 50-150 ppm) with individually monitored data on toluene exposure and fetal loss would be needed. However, based on the current evidence suggesting an increased risk for late spontaneous abortions, exposure of pregnant women to such exposure levels would raise serious ethical concerns. Consequently, the results of the Ng Study are used as a basis for the risk characterisation of developmental toxicity in humans.</p>	
--	--	--	---	--

				<p>**WHO AQG(2000): Women occupationally exposed to toluene at an average concentration of 332 mg/m³ (88 ppm) incurred higher spontaneous abortion rates and menstrual function disturbances. The interpretation of these observations was hampered, however, by confounding factors</p> <p>以上より、P30 L892-896 「自然流産率の増加に関しては、アンケート調査のため正確性を欠く可能性があること、内部及び外部対照群の自然流産率が一般の報告より低かったことなどから、更なるデータが必要と考えられるものの、その可能性があるとするならば深刻な毒性影響となり得るため、ヒトの発生毒性のリスク判定に重要な所見として取り上げておくべきと考えた。」の記載に異論はありませんが、Ng et al. (1992)の報告を、本評価におけるキースタディとし、LAOEL 88 ppmから有害性評価値を導出することは適切ではないと考えます。</p>	
22	柏田 祥策 (化学物質審議会)	30	922	<p>「・・・キースタディとなる。」上と同様な理由で本当にキースタディになりうるのか？についての議論が必要かと思えます。</p> <p>【事務局注※ここでいう「上と同様な理由」は通し番号16】</p>	金子委員(通し番号1のA)への回答と同じ。(事務局)
23	坂田 信以 (化学物質審議会)	30	924-932	<p>前記(14頁、479-487行)の意見と同様。</p> <p>【事務局注※ここでいう「前記(14頁、479-487行)の意見」は通し番号7】</p>	金子委員(通し番号1のA)への回答と同じ。(事務局)
24	青木 康展 (中央環境審議会)	30	926	<p>影響の重大性(自然流産率の増加)の不確実係数: 10を採用した根拠を記述して頂きたい。有害性評価ガイドランスでは、動物実験について、生殖発生毒性の不確実係数は、「影響の重大性(母体毒性</p>	金子委員(通し番号1のA)への回答に記載のとおり、自然流産率の増加を有害性評価値の導出には用いないこととしたため、不確実係数に関する記載も削除致します。(事務局)

			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」としているが、本評価で用いた疫学知見についてはどのように考えるかを記述して頂きたい。例えば、エンドポイントを導出した疫学研究には、アンケート調査のため正確性を欠く可能性がある等の問題があるとしている。このような問題点を「データベースの不完全性」として考慮し、不確実係数を設定したのであろうか。	
--	--	--	---	--

資料1 シリーズ、以下の委員は意見なし、事務局案どおり

【薬事・食品衛生審議会】

稲見 圭子、小野 敦、北嶋 聡、佐藤 薫、杉山 圭一、頭金 正博、豊田 武士、平林 容子、広瀬 明彦、北條 仁、増村 健一

【化学物質審議会】

小野 恭子、金藤 博子、山根 雅之

【中央環境審議会】

白石 寛明、石塚 真由美、鈴木 規之、山本 裕史、稲寺 秀邦、小山 次朗、田辺 信介、吉岡 義正、和田 勝

審議物質② 過酸化水素 (#89) 【生態影響】

優先評価化学物質である過酸化水素のリスク評価（一次）評価Ⅱにおける物理化学的性状等の詳細資料（案）、生態影響に係る有害性情報の詳細資料（案）、生態影響に係るリスク評価書（案）及び過酸化水素の評価結果について（生態影響）（案）について審議が行われ、ご指摘を踏まえて修正を行った上で内容につき了承され、確定されることとなった。

以下、いただいたご意見及び事務局回答を列記。

資料 2 - 1 生態影響に係る有害性情報の詳細資料（案）

通し 番号	委員名 (所属委員会)	ペー ジ数	行数	いただいたご意見	回答
1	金子 秀雄 (化学物質審議会)	全般		<p>1. 藻類および魚類試験のキースタディの被験化合物の製造元が不明ですが、製造方法と不純物も不明と推測されます。また、甲殻類キースタディ試験に使用された被験化合物にも不純物情報がありません。技術ガイダンスによれば信頼性ランク2と評価するには不純物が毒性に影響を与えないことが条件なので、不純物が毒性に影響を与えない等の追加の説明が必要と考えます。このままでは信頼性ランク2と評価するのは困難と考えます。即ち、過酸化水素の製造法はアントラキノン誘導体を用いる方法が一般的ですが、有機物、金属イオン類の混入が毒性に寄与している可能性の懸念があるためです。</p>	<p>藻類と魚類については製造元が不明、甲殻類についても不純物情報は明記されておりませんでした。しかし、被験物質と同純度(35質量%)の過酸化水素を製造している複数事業者のSDS等を確認したところ、一部事業者は65質量%を「水」としていること、その他の事業者も「35質量%水溶液」と記載していることから、不純物の大部分は水の可能性が高いと判断しました。</p> <p>過酸化水素は、一部の企業の情報によると「アントラキノン自動酸化法」により製造されているようですが、製造時に混入する可能性がある有機物や金属イオン類等の詳細はわかりませんでした。一方、過酸化水素(試薬)は、JIS K-8230の規格として、銅、鉛及び鉄濃度が規定されており、これらの金属が規格値(質量分率)含まれていたとしても、その濃度はかなり小さく、過酸化水素の毒性への影響はほとんどないと考えられます。(事務局)</p>

2	北嶋 聡 (薬事・食品衛生審 議会)	1	65-67	<p>「優先評価化学物質通し番号 89 の対象物質」は、「過酸化水素」(CAS RN: 7722-84-1)、及び、「炭酸二ナトリウムの過酸化水素との化合物(2:3)」(CAS RN: 15630-89-4)との二物質を指している。一方、別途<リスク評価書(案)>の方では、評価対象物質は、「過酸化水素」(CAS RN: 7722-84-1)のみのように見受けられるので、両資料において整合性を図った方がよいのではないのでしょうか。</p> <p>加えて、炭酸二ナトリウムの過酸化水素との化合物(いわゆる炭酸ナトリウム過酸化水素付加物あるいは過炭酸ナトリウム)の方は、水溶液中では炭酸ナトリウムにより弱塩基性を示し、水溶液中での分解性、分解速度は、過酸化水素単独の場合とは異なるように考えますが、そうした説明が全くない点が気になります。</p>	<p>今般のリスク評価の対象は、製造・輸入実態等を基に検討し、「過酸化水素」としておりますので、リスク評価書(案)には過酸化水素のみを記載しております。有害性評価書(案)においては、関係物質をできる限り幅広く情報収集するという観点で、「炭酸二ナトリウムの過酸化水素との化合物(2:3)」も対象としております。</p> <p>「炭酸二ナトリウムの過酸化水素との化合物(2:3)」は、水溶液中では炭酸イオン、ナトリウムイオンと過酸化水素に解離し、濃度が低い場合、ナトリウムイオン、炭酸イオンによる毒性影響は小さいと考えております。当該試験では、設定濃度が0, 1, 10, 50, 100, 500, 1000 mg/Lに対し、試験溶液のpHは7.3-9.8と変動しており、一部の試験区で、pHに対する試験の成立要件を満たしていません。しかし、pH9.8は最高濃度区と1つ手前の濃度区での状態と考えられ、LC50(70.7mg/L)付近では、pH8後半になっていたと考えられることから本データを採用しています。</p> <p>表1-1に記載しております「炭酸二ナトリウムの過酸化水素との化合物」としての魚類の毒性値は、過酸化水素濃度の実測値を基に算出しておりますので、その旨記載致します。(事務局)</p>
3	山本 裕史 (中央環境審議会)	2	91-97	<p>海産種は区別しないという方針であり、他の淡水藻類でもほぼ同程度の毒性値が報告されているので、問題ないと思えるが、スケルトネマは海産珪藻である。ということで、全体はこのままでよいが、試験時の塩分(濃度)や種名部分に海産種であることくらいは記述してもよいのではないかと。(表1-1内でもよいが、その場合はシオミズツボウムシも同様)</p>	<p>ご指摘を踏まえ、淡水生物以外の水生生物について、その旨追記致します。(事務局)</p>

4	山本 裕史 (中央環境審議会)	2	92	細かい話だが、5は5.0とすべきではないか。	ご指摘のとおり、修正致します。(事務局)
5	柏田 祥策 (化学物質審議会)	3	135	「スクリーニング評価等で・・・利用できない」利用ができないことの理由が文章から読めません。もう少し詳しく書いた方が良いでしょう。	スクリーニング評価では、クロレラ属の毒性値(0.1 µg/L)がキースタディとなっておりますが、p.7表2備考に記載していますように、統計処理が行われていないという理由で利用できないとしています。ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正致します。(事務局) (修正後) スクリーニング評価等でキースタディとなっていた藻類の慢性毒性値は、統計解析が行われていないため定量的な値として利用できない、との専門家判断により除外された。
6	小野 恭子 (化学物質審議会)	31	291	OECDとEUが「自然由来のバックグラウンド濃度や魚類に対する慢性毒性が藻類に対する慢性毒性よりも低いと推測されることを考慮し」てアセスメント係数を10としています。この点、本評価書ではどのように見なされているのか(たとえば、本論点も検討され、結果、不確実係数が50となったのかどうか)について本文中に記載があれば、なお良いと思います。この指摘をする理由は、リスク評価書(案)(資料2-2)に「自然起源と人為起源に大別される過酸化水素の起源のうち、自然起源の大部分を占めると考えられる溶存有機物・・・」などの表現があり、過酸化水素はバックグラウンドの考慮が重要な物質であることが示されているためです。有害性評価ではその点をどのように考慮するか、という見解があると、より整合的なのではないかと思います。不確実係数に50が採用されることに関しては異議ありません。	PNEC値導出に係る①生物群間の感受性を考慮した不確実係数の軽減、②バックグラウンドを考慮したPNEC値の導出については、以下のように対応しております。 ① 生物群間の感受性差を考慮した不確実係数の軽減について 通常、毒性値が得られていない生物群については、信頼性ランク4の毒性値や類似構造等を有する物質の毒性値を参考にして、種間外挿のUFの軽減の可否を検討しています。 当該物質については、類似物質を含め、参考データが得られなかったため、UFの軽減は行っておりません。また、急性毒性値からみた各生物群の感受性の差は大きく異なっておらず、欧州連合で言及されている「魚類の慢性毒性値がこれらの生物群の慢性毒性値を下回らない」という確たる情報も得られていないため、評価書では特に言及しておりません。 ② バックグラウンド濃度を踏まえたPNEC値導出について 「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 III. 生態影響に関する有害性評価 Ver.1.0 平成26年6月」では、バックグラウンドを考慮するという規定はございませんので、今回も考慮しておりません。（事務局）
--	--	--	--	--	--

資料2-2 生態影響に係るリスク評価書（案）

通し番号	委員名 (所属委員会)	ページ数	行数	いただいたご意見	回答
1	小野 恭子 (化学物質審議会)	全般		結論に関しては、事務局原案通り。すこし読みづらい箇所があるので、参考までにコメントしました。	ご意見ありがとうございます。（事務局）
2	小野 恭子 (化学物質審議会)	構成		「7. 付属資料」が入っている「簡易版」は、あまり見たことがない形式です。付属資料はフル版への記載ではいかがでしょうか。	「リスク評価書簡易版」にも「7. 付属資料」は設けておりましたので、原案の構成のままと致します。（事務局）
3	北嶋 聡 (薬事・食品衛生審議会)	1	28	同上、すなわち評価対象物質名称は、ここでは過酸化水素のみとなっているが、別途<有害性情報の詳細資料>の方では、「炭酸二ナトリウムの過酸化水素との化合物」も併記されており、両資料において整合性を図った方がよいのではないのでしょうか。 また、リスク評価書（案）の使用した物質は、過酸化水素のみのデータからということなのでしょうか。 【事務局注※ここでいう「同上」は資料2-1通し番号2】	北嶋委員（資料2-1通し番号2）への回答と同じ。（事務局）

4	山根 雅之 (化学物質審議会)	5	69, 7 4	(以下、「環境省調査」と言う。)、(以下、「推進費研究」と言う。) 「言う」の後の「。」は不要	行政文書の通例に従い、(以下「環境省調査」という。)、(以下「推進費研究」という。) と修正致します。(事務局)
5	石川 百合子 (化学物質審議会)	6	84	表5の水質モニタリングの濃度と比較するために、PNECの値(0.013mg/L)を記載した方がわかりやすいと思います。	ご指摘のとおり、修正致します。(事務局)
6	北嶋 聡 (薬事・食品衛生審議会)	6 & 1 4	91 & 1 89	「表6 環境中の排出先比率と MNSEM3-NITE で計算された環境中分配比率」では、環境中排出先比率・分配比率は圧倒的に、水域(93%・>99%)とのことですが、「表14 化審法届出情報(平成29年度)に基づく新たに設定した排出係数を用いた仮想的排出源ごとの排出量」では、大気排出量と水域排出量とは、同程度に見受けられ、この表6と表14、両者の違いが理解しづらいため、この点に関する補足説明があってもよいように考えます。	表14には仮想的排出源(事業所等からの排出を想定)からの推計排出量等についての情報を載せていますが、推計排出量の全体としては家庭等からのものが多いため(表4の13-cや20-dの推計排出量をご参照ください)、排出先比率としては表6のとおりとなります。 また、表14は付属資料として提示しているため、注記のみの最小限の説明にとどめておりましたが、排出源ごとの暴露シナリオの推計モデルによる仮想的排出源の上位10箇所であることがわかるように表14のタイトルを修正致します。(事務局)
7	小野 恭子 (化学物質審議会)	7	93	3-4の表題、ここは広く発生源についての情報を取りまとめておられますので「発生源に係る情報」の方が適切かと思えます。	当該項目では、評価対象物質の自然由来及び副生等の発生源情報や、モニタリングデータによる化審法由来の寄与の程度について記載する項目として3-1などと区別しているため、「排出源に係るその他の情報」としております。(事務局)
8	鈴木 規之 (中央環境審議会)	7	97	「…分解される…」とあるが、全体の記載に合わせれば「…生成及び分解が考えられる…」等の方が適切ではないか。	ご指摘を踏まえ、修正致します。(事務局)

9	石川 百合子 (化学物質審議会)	7	105	溶存有機物のうち「特に蛍光増白剤」とすると、 蛍光増白剤に関する不安を煽ることにならない でしょうか？16ページの236～239行目では、過酸 化水素濃度が最も高かった河川の考察で蛍光増 白剤について言及しています。確実に言えること であれば良いのですが、そうでなければ「蛍光増 白剤など」のような表現にしてはいかがでしょ うか？	推進費研究において、水質モニタリングを行っ た11河川中、過酸化水素濃度が最も高かった河 川水中の有色溶存有機物を解析した結果、蛍光 増白剤が主な成分であることが確認されまし た。一方、他の河川では、土壌の有機成分であ るフルボ酸・フミン酸などの腐植物質が主な成 分として検出されましたので、「溶存有機物 (腐植物質や蛍光増白剤など)」と修正致しま す。(事務局)
10	山根 雅之 (化学物質審議会)	7	105	「特に蛍光増白剤」は削除することが適当。溶存 有機物のうち、蛍光増白剤の割合がどの程度で あるか重量ベースの定量的な議論がないまま特 定の物質名を記載するのは適切ではないと考える。	推進費研究において、水質モニタリングを行っ た河川中、過酸化水素濃度が最も高かった河川 水中の有色溶存有機物を解析した結果、蛍光増 白剤が主な成分であることが判明したことを 踏まえて記載しております。本文の表現は、石 川委員のご指摘(通し番号9)も踏まえて修正 致します。 また、山根委員の同様のご指摘(通し番号16) への回答欄もご確認ください。
11	小野 恭子 (化学物質審議会)	7	107	「以上より、～割合が大きいと考えられる。」が 分かりにくいです。「環境モニタリングの結果に ついて、化審法由来の過酸化水素の寄与分を定量的 に把握することは困難である。」の部分は5- 1で記載するほうが分かりやすいように思いま す(現状、記載されています)。 文章としては例えば下記はいかがでしょうか： 「以上より、過酸化水素は自然環境中での光化学 的生成が考えられ、特に広範な地域ではその割合 が大きいと考えられる。推進費研究でのモデルを 用いた推定においては、過酸化水素の直接排出の 影響は限定的であることが示された。」	ご指摘のとおり、モニタリングデータの考察及 びその扱いについては5-1に記載するとい う整理とし、3-4の「以上より、」から始ま る最後のパラグラフは削除致します。(事務 局)
12	石川 百合子 (化学物質審議会)	9	144	新たに設定した水域への排出係数について、「表 17に示す」や「表17参照」などの説明があった方 がわかりやすいと思います。	小野委員(通し番号13)への回答と同じ。(事 務局)

13	小野 恭子 (化学物質審議会)	9	145	「新たに設定した水域への排出係数」が、具体的にどのようなものであるか、7.まで読まないといけない構成になっています。初出時に、7.に記載があることを示すか、単純に「排出係数を考慮して」等ではいかがでしょうか。「新たに設定した水域への排出係数」については、他の箇所も同様です。	初出の5頁63行目(表4の下)には、7-5章参照の旨の記載をしておりますが、わかりにくい箇所でありましたので、ご指摘を踏まえ、「新たに設定した水域への排出係数」を「過酸化水素に特化して設定した水域への排出係数」に修正し、関係する箇所も平仄を合わせます。(事務局)
14	石川 百合子 (化学物質審議会)	15	205	「吐口下流」と「排出口下流」がありますが、同じ箇所でしょうか？同じであれば表現を揃えた方が良いと思います。	ご指摘のとおり両者は同一であるため、「吐口下流」で統一します。(事務局) (修正後) また、当該地点の吐口下流の水温は、上流よりも4℃程度高く、これは排水が流入している影響の可能性が考えられた。
15	山根 雅之 (化学物質審議会)	16	226	「高い」→「低い」の間違い？	人為起源の有機物の排出影響を評価するため、その排出を半減させるシナリオを設定し、過酸化水素濃度を予測したところ、過酸化水素の直接排出よりも人為起源の有機物の排出量削減の効果のほうが高いことが確認されたことから、「低減の効果は高い」としておりましたが、ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正致します。(事務局) (修正後) 人為的な影響を評価するため、人為起源の有機物の点源排出と都市域からの排出を半減させたシナリオ、過酸化水素の直接排出をゼロにしたシナリオなどを設定し、河川水中過酸化水素濃度を予測した。その結果、過酸化水素の直接排出の削減の効果は限定的で、人為起源有機物の排出削減の効果が大きいことが示された。
16	山根 雅之 (化学物質審議会)	16	236-239	236-239は削除することが適当。蛍光増白剤が多く含まれているという定量的な議論がないまま記載することは論理の飛躍があり、過酸化水素の発生原因が蛍光増白剤だけであるかのような記載は削除すべき。	ご指摘を踏まえ、蛍光増白剤だけ特記せず、腐植物質も溶存有機物の主な成分であることを追記し、以下のとおり修正致します。(事務局) (修正後)

					過酸化水素濃度が最も高かった河川については、PARAFAC解析 (Parallel Factor Analysis) を行ったところ、他の河川では森林や農地の土壌の有機成分であるフルボ酸・フミン酸などの腐植物質が主な成分であったのに対し、当該河川では蛍光増白剤 (洗濯洗剤などの成分) が主な成分であることが判明した。代表的な蛍光増白剤の過酸化水素の光化学的生成速度は、フミン酸やフルボ酸などの腐植物質のそれよりも3～5倍速いことから、当該河川では、蛍光増白剤の光化学的反応に伴い発生した過酸化水素により高濃度になったことが示唆された。
17	山根 雅之 (化学物質審議会)	17	256-2 58	推進費研究で作成したモデルは、今後も同様の環境動態を有する化学物質に使用する予定でしょうか？他の物質に適用する際には、バリデーション等の事前検討が必要と感じます。	本研究の目的は、過酸化水素を対象に、月ごとの平均的な条件下における環境中動態を日本全国で再現するためのモデルを構築することであり、現時点で、構築されたモデルを他の物質へ具体的に適用することは考えておりません。今後他の物質へ適用する場合は、バリデーション等、事前検討は必要と考えております。(事務局)
18	山根 雅之 (化学物質審議会)	18	270	「特に蛍光増白剤」は削除することが適当。溶存有機物のうち、蛍光増白剤の割合がどの程度であるか重量ベースの定量的な議論がないまま特定の物質名を記載するのは適切ではないと考える。また、推進費研究の調査で使用された分析法の妥当性について詳細が不明である。	山根委員 (通し番号16) への回答と同じ。(事務局)
19	小野 恭子 (化学物質審議会)	20	311	W. Guhl Düsseldorf 達の論文 達⇒「ら」でしょうか？	ご指摘のとおり、修正致します。(事務局)

資料 2-3 リスク評価（一次）評価Ⅱにおける過酸化水素の評価結果について（生態影響）（案）

通し 番号	委員名 (所属委員会)	ペー ジ数	行数	いただいたご意見	回答
1	小野 恭子 (化学物質審議会)	全般		事務局原案通り。すこし読みづらい箇所があるので、参考までにコメントしました。	ご意見ありがとうございます。（事務局）
2	北嶋 聡 (薬事・食品衛生審議会)	1	30	「過酸化水素が自然環境中で光化学反応により二次的に生成する特徴を踏まえて採取・分析方法を検討した上で、」「水質モニタリングを実施したところ、PEC が PNEC を超過する地点があった」にも関わらず、結果的に、「広範な地域では自然環境中で溶存有機物からの光化学的生成割合が大きいと考えられ、」「化審法由来の発生源による過酸化水素の定量的寄与分を把握することは困難であることから」「環境モニタリングデータによるリスク評価は行わなかった」とする表現では、一見、論理的に矛盾を感じますので、もう少し丁寧な補足説明が必要と考えます。おそらく、実施した結果、明らかとなった「PEC が PNEC を超過する地点」がどういう特徴を有する地点だったのか、記載するとわかりやすくなるのでは、とおもいます。	ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正致します。 (事務局) (修正後) 環境モニタリングについては、過酸化水素が自然環境中で光化学反応により二次的に生成する特徴を踏まえて採取・分析方法を検討した上で、本物質の環境中存在実態を確認するため、事業所排水の影響を受けている地点と家庭排水の影響を受けている地点において、昼間・夜間等に分けて水質モニタリングを実施したところ、PNECを超過する地点がみられた。しかし、多くの地点では、過酸化水素は自然環境中で溶存有機物からの光化学的生成割合が大きいが示唆され、化審法由来の発生源による過酸化水素の定量的寄与分を把握することは困難であることから、環境モニタリングデータから化審法由来の発生源によるPNECを超過する地点を把握することは困難と考え、環境モニタリングデータによるリスク評価は行わなかった。
3	鈴木 規之 (中央環境審議会)	1	34-35	「…溶存有機物からの…」とあるが、評価書および推進費研究の記載に合わせれば「…溶存有機物（都市域においては排水中有機物（特に蛍光増白剤）など）からの…」などとする方が正確ではないか。	本文書は、過酸化水素そのものの取扱い事業者 に周知することを想定したものであることに鑑み、事務局案のとおりと致します。（事務局）

4	小野 恭子 (化学物質審議会)	1	34	資料2-2の131-135行と同じ表現の方が分かりやすいと思います。(些細な点ではありますが、このつながりですと「光化学的生成割合が大きい」ことが(ある程度定量的に)分かっているにもかかわらず「過酸化水素の定量的寄与分を把握することが困難」と読めて、矛盾があるように感じました。)	北嶋委員(通し番号2)のご指摘も踏まえて、修正致します。(事務局)
5	山本 裕史 (中央環境審議会)	2	44-46	「本物質による環境の汚染により」が事業所由来のものをさすのであればこのままでよいが、自然起源もあるのであれば、「化審法用途での使用・廃棄に起因する」などを追加した方がいいのではないか。	ご指摘の部分は事業所由来のものを指しております。(事務局)
6	小野 恭子 (化学物質審議会)	2	50	「ただし、」以降の1文が長く、分かりにくいです。文章を区切るのは不可でしょうか。	ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正致します。 (事務局) (修正後) ○ただし、化審法由来の過酸化水素の寄与分を定量的に把握することは困難であるものの、他の地点と比して、過酸化水素濃度が高かった事業者排水が流入している可能性のある地点があった。これを踏まえて、取扱事業者等に対してリスク評価の結果を周知し、必要に応じて自主的な取組を促すと共に、必要に応じて環境モニタリングを行うことにより、暴露状況の把握に努めるものとする。
7	柏田 祥策 (化学物質審議会)	2	50	「ただし」以降は重要な文言と思いますので、○つきの独立した段落にしてはいかがでしょうか？	ご指摘のとおり、修正致します。(事務局)

8	山根 雅之 (化学物質審議会)	2	54-56	<p>「自主的な取り組み」→現状リスクの懸念がない中、どのような取り組みをするべきか指針が必要。</p> <p>「環境モニタリングを行う」→どのような判断基準でモニタリングを行い、検出されたらどうするのか事前に議論しておく必要がある。</p>	<p>今回の事案については、「他の地点と比して、過酸化水素濃度が高かった事業者排水が流入している可能性のある地点」の周辺に立地する事業者等にリスク評価結果を共有し、現状の実態を把握することから始めます。その上でどのような取り組みが必要か、継続的なモニタリングが必要かを判断致します。(事務局)</p>
9	東海 明宏 (化学物質審議会)	資料 2-3 行政措置紙、 6章、(付資料) 7.3 節	<p>異議ではございませんが、内容の構成や結論に至る過程の記述の整合性についての指摘をさせていただきます。行政措置紙(資料2-3)の6コ目の○で言及された自主的取組を促す云々についての内容につながる内容を本文中で読み取りづらいということです。L.161の6.追加調査が必要となる不確実性事項等において、明示的に、このことに関連する内容を読み取れず、付属資料7-3の第二パラグラフ(L205-208)に関連する内容を読み取れますが、定性的な記述にとどめられております。したがって、可能な範囲で記述をわかりやすくされることで、行政措置紙へのつながりをスムーズにしていただければと思います。あるいは、7.を付属資料ではなく、本文中に移すことも考えられます。また、(このような認識ではないとおもいますが・・・)このことが、本文6.のv)の箇所、すなわち化審法届出情報を用いて排出量を推計していることからくることからの不確実性にまで言及されているのでしたら、きめ細かな説明が必要と思われれます。そうではないと受け止めております。</p> <p>要すれば、行政措置紙で記載された、「事業者排水が流入している可能性のある地点があったことから・・・」、との記述は、その必要性をささえる、理由等について、本文中で言及される必要があると思います。</p>	<p>ご指摘の箇所については、リスク評価の結果ではなく、環境モニタリングの結果、化審法由来の発生源による過酸化水素の定量的寄与分は特定できないものの、PNECを超過する地点があったことを踏まえた記述であるため、資料2-2の不確実性事項とは直接関係ありません。リスク評価の結果に基づく結論と区別するため、6個目の○の中で、「ただし、」以降は7個目の○として独立した記載と致します。(事務局)</p>	

資料2シリーズ、以下の委員は意見なし、事務局案どおり

【薬事・食品衛生審議会】

稲見 圭子、小野 敦、齋藤 文代、佐藤 薫、杉山 圭一、頭金 正博、豊田 武士、平林 容子、広瀬 明彦、北條 仁、増村 健一

【化学物質審議会】

金原 和秀、金藤 博子、坂田 信以、松江 香織、森田 健

【中央環境審議会】

白石 寛明、青木 康展、石塚 真由美、稲寺 秀邦、菅野 純、小山 次朗、田辺 信介、吉岡 義正、和田 勝

議題2. その他

以下、いただいたご意見及び事務局回答を列記。

その他

通し 番号	委員名 (所属委員会)	ペー ジ数	行数	いただいたご意見	回答
1	北嶋 聡 (薬事・食品衛生審 議会)			対面での審議会が開催されていないので仕方がない面があるのですが、各省において事前に審議されていれば、その際の審議内容の概要が付されていてもよいようにおもいました。	各省での事前審議は行われておりませんが、過酸化水素のような再審議物質については前回の審議資料等を提示するなど、今後留意いたします。(事務局)

以下の委員は意見なし、事務局案どおり

【薬事・食品衛生審議会】

稲見 圭子、小野 敦、齋藤 文代、佐藤 薫、杉山 圭一、頭金 正博、豊田 武士、平林 容子、広瀬 明彦、北條 仁、増村 健一

【化学物質審議会】

石川 百合子、小野 恭子、柏田 祥策、金子 秀雄、金原 和秀、金藤 博子、坂田 信以、東海 明宏、松江 香織、森田 健、山根 雅之

【中央環境審議会】

白石 寛明、青木 康展、石塚 真由美、鈴木 規之、山本 裕史、稲寺 秀邦、菅野 純、小山 次朗、田辺 信介、吉岡 義正、和田 勝