

「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」

独立行政法人産業技術総合研究所
化学物質リスク管理研究センター
水圏生態リスク評価チーム長
東海 明宏



ただいま御紹介いただきました、産業技術総合研究所化学物質リスク管理研究センターの東海と申します。

2001年よりNEDOから6年にわたる研究費の補助をいただきまして、取り組んでいる課題の御紹介をさせていただきます。(資料:1)

このプロジェクトでは、化学物質排出把握管理促進法対象物質のうちから、特にリスクが高いと考えられる高生産量・輸用量化学物質を対象に、評価手法の開発と公開を行い、作成したリスク評価手法を適用し、国内でリスク管理の優先順位の高い物質を把握し、継続的に監視すること；標準的なリスク評価手法の開発と普及を図ること；そして、政府、企業のリスク管理のための意思決定支援にリスク評価の結果を提供するというねらいで仕事をしております。(資料:2)

プロジェクトリーダーは、当研究センターの中西が担っており、化学物質評価研究機構、製品評価技術基盤機構、そして産総研の3つの機関で、役割分担し、取り組んでおります。それぞれの機関が精力的に膨大なデータ、既存知見の整理、解析を進めてきております。(資料:3)

各機関の役割のポイントを述べますと、化評研は既存の有害性データを精査し、それらの知見を一定の枠組みの下で、クレディビリティの評価とともに整理をする仕事を担っております。製品評価技術基盤機構は、PRT Rデータを基に暴露解析を実施し、有害性評価とつないで、初期リスク評価書を化評研と連携を取りながら作成するという役割を担っております。そして、産総研では、中でも詳細評価の必要性の高い物質について、暴露経路の分析、あるいは暴露態様を反映した意思決定支援に資する詳細リスク評価書の作成を行っております。

アウトプットの視点でまとめますと、本プロジェクトの特色として、1つ目に人の健康リスクと生態リスクを対象とすること；2つ目にスクリーニング用の初期評価を行うこと。3つ目に管理を意図した詳細評価を行うということとなります。(資料:4)

さらに、3つ目の項目の具体的内容は、本日、詳細は述べませんが、損失余命、QOLを指標とした異種のリスクの定量的表現とそれらの比較、リスク削減対策の経済評価のプロトタイプモデルの構築とケーススタディーの実施からなります。

リスク評価の手法として、これまで開発し終えたものとしたしましては「初期評価対象

物質を絞り込むための評点法」、「暴露解析手法」、「リスク評価手法」、「リスク管理対策の費用対効果分析方法」、そして、評価書を作成するための「ガイド」がございます。これら作成いたしました手法は、すべて公開するという戦略で進めてきております。(資料：5)

初期評価の対象は約 150 物質で、詳細評価といたしましては、これまで 1, 3 - ブタジエン、T B T、ノニルフェノールを公表いたしました。外部査読者からのコメントと一緒に回答もすべて掲載するということにも特色があり、ある意味で真剣な議論を評価書の中では読み取ることができます。(資料：6)

今年度以降、来年度にかけましては、ここに示します物質の詳細評価書が丸善より出版される予定で進めております。D E H P につきましては、今月初めに出版し終えたところでございます。

初期リスク評価対象物質は、ここに示しましたような各有害性のエンドポイントの評点に、生産量データを活用した暴露に関する評点をかけ、この値の順番を見据えた上で選んでおります。(資料：7)

初期リスク評価の文脈の理解を支援するために、初期リスク評価書作成指針を策定いたしました。これは、初期リスク評価において整理されたデータの解釈規則をまとめたものです。(資料：8)

初期リスク評価書作成指針では、暴露データ、有害性データを集約し、マージン・オブ・エクスポージャー(M O E)を求めることと、M O E 算出の過程で入ってくる不確実性係数の値よりも小さければ詳細評価が必要という判断、その手順を明確化いたしております。この手順を踏み、これまで検討した物質の解析結果を示したものが、次の図となります。(資料：9)

これは横軸に、各物質の不確実性係数、縦軸にマージン・オブ・エクスポージャーを取ったものですが、縦軸の値が大きいほど、リスクとしては相対的に低くなります。また、横軸の値が大きいほど、不確実性が大きい、すなわち、不十分なデータに基づく推論の信頼性の程度を示していることとなります。

そういたしますと、これまでの解析結果を並べますと、M O E が小さく、なおかつ不確実性の小さな物質群、その次の物質群、さらにその次というふうに色分けすることができます。この図が優先的に検討すべき対象物質を示すこととなります。

他の要因も考慮いたしまして、詳細評価は実施いたしております。ここでは、まず、初期リスク評価書から、先ほどのM O E をベースに大づかみな意味でのリスクのレベルが出ますけれども、それ以外の要素といたしまして、社会的に問題になっている物質、国際機関等で議論になっている物質、行政的な意思決定を迫られている物質、4 つ目には、過去に何らかの行政的な措置が行われた物質で、行政決定の今後の基準になり得る物質、こういう要因を考慮した上で詳細評価の物質を取り上げております。(資料：10)

続きまして、詳細リスク評価の紹介をさせていただきます。

1, 3 - ブタジエンの詳細リスク評価を行いました。この物質を取り上げたのには、4つの理由がございます。1つ目は、国内で年間約100万トン製造されており、合成ゴム等の原材料として使用されていること、2つ目に、海外での疫学調査等により、発がん性が確認されていること、3つ目に、我が国でも有害大気汚染物質に指定されていること、4つ目に、産業界の自主的削減計画に従って、発生源管理が行われているということで、暴露解析を行い、リスク管理対策を導入したときのリスク削減の効果を定量的に評価しやすい物質という意味で取り上げました。(資料:11)

暴露評価に関しましては、3つの空間スケールを対象とした解析をっております。(資料:12)

1つ目は、全国規模でもやっておりますけれども、関東平野を対象にして、空間的に5kmメッシュ単位で平均化した濃度の解析、2つ目には、特に固定発生源に注目した、そこからの周辺への寄与をより明確に把握する解析、それから、沿道からの負荷を特に見るという3つのタイプの解析をいたしました。

有害性評価に関しましては、発がんを取り上げまして、ヒト発がん性で、遺伝子障害性吸入ユニットリスクに取り上げられているファクターを用いて評価をしております。

発生源を日本全国で集計してみますと、このような図が出てまいります。一見いたしますと、固定発生源に対しまして、移動発生源からの寄与が大きいということがわかります。更に、その中の自動車からの寄与が大きいことも特徴です。(資料:13)

細かく見ますと、固定発生源での製品からの寄与、移動発生源の内訳では自動車からの寄与が多いことがわかります。

こういったデータを基にいたしまして、次にセンターで開発したAIST-ADMER、METI-LISを用い、暴露解析をした結果を示します。横軸に暴露濃度の水準、それから縦軸に各暴露濃度の区間に居住している人口をプロットいたしました。暴露濃度の高い領域でかつ、固定発生源の周辺に居住されている暴露人口が濃い灰色で示されています。(資料:14)

沿道近辺に居住されている方、あるいは特定の発生源からの寄与というものが明確化しづらい一般環境に居住されている方は暴露濃度の低い領域に分布しております。そこで、先ほどのスロープファクターを用いまして発がんリスクを推定すると、10のマイナス5乗、あるいは10のマイナス6乗のリスクレベルを超える暴露人口はどれくらいかといったものが、この図において明らかに示すことができるわけです。

すなわち、固定発生源近傍に住む方というのが、相対的に高いリスクレベルにさらされているということがわかります。

この解析を産業界の自主的削減計画との関連でシミュレーションし直しますと、自主管理計画の開始時期、第1期の計画の終了時、第2期の削減計画の終了時におきまして、この棒グラフが示しますように、確実に高濃度にさらされる暴露人口が減っているということが明らかに示されております。(資料:15)

このような、我々が構築いたしました暴露解析手法を導入することによりまして、対策がいかに効果をもたらしたのかということを示すことができるわけです。

続きまして、水系を対象としたリスク評価の例を説明いたしたいと思います。ここではノニルフェノールの詳細リスク評価書の話の説明いたします。(資料:16)

この物質は、主に水系に排出される化学物質で、産業用洗浄剤として広く使われており、非点源としての排出構造を持っているために、水系を対象とした暴露解析手法の開発の動機づけも含みました上で、有害性、暴露に関するデータが比較的整備されているということ、産業界側の自主的な管理対策が進行したという意味で評価対象といたしました。

これは、既に我々の方で構築し終えました、生物個体群レベルでの評価手法の流れを示したもので、現存するメダカのライフサイクルの毒性試験から得られた、年齢別の生活史パラメータから個体群動態行列モデルを構築いたしまして、個体群増殖率が1に相当する濃度を個体群閾値濃度と定義して、その値を導出するとともに、実環境への適用を考慮した不確実性係数を入れて、個体群への無影響濃度を推定いたしました。(資料:17)

この個体群への無影響濃度に対して、これは我々の方で構築いたしました水系暴露解析モデルからのアウトプットですけれども、これは多摩川流域におきまして、色の濃さが濃度の濃さに対応して表示するものですが、暴露解析の結果を重ね合わせます。このように暴露解析データと個体群無影響濃度とを重ね合わせることによりまして、時空間的な個体群無影響濃度に対する超過確率、あるいは暴露マージンを推定することができるわけです。

これは、これまで実施いたしました詳細評価の途中結果を示したものです。御参照ください。(資料:18)

最後に、今後の展望について触れまして、まとめに代えさせていただきたいと思えます。

化学物質リスク研究に限ることではないかも知れませんが、特に、リスク評価・管理は、ミクロからマクロなスケールにわたる多次元、かつ分野横断的な研究であり、しかも研究成果が有形・無形な形で国民生活に影響を与えるため、特定のリスク削減が別の形のリスクの増加につながることもあり、分析だけにとどまらず、リスクとつきあうための行動選択に資する事が求められます。(資料:19)

こういった問題に対しては、あくまで問題解決型のフレームというものを、しっかり持つべきではないかと私は考えております。

その問題解決のフレームをあえて明確にするためには、有限の期間内で知恵を結集し、何ができるかということを経営的に設定することが必要であると思っております。

もしも現状をリスク評価の基盤整備というフェーズであるとしたならば、次は、総合管理の骨格を明確化する、更には環境調和型産業活動の実現に寄与するという目的設定の下で、何がそのために必要な基礎課題かということを整理するべきではないかと考えております。

私といたしましては、リスク研究といえますのは、さまざまな意味における不確実性の

低減、定量化に資するような研究、これが有害性解析にありますし、暴露解析にもあり、共通にあるわけです。(資料：20)

この部分、すなわち、不確実性の低減定量化、その条件下でのリスクの推論手法をある意味で共通の関心といたしまして、それらをパラフレーズしていくような作業というのが、これから必要になってくるのではないかというふうに感じております。以上でございます。御清聴ありがとうございました。

資料：1

化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発
化学物質総合評価管理プログラム*

平成16年1月20日

東海 明宏
産総研化学物質リスク管理研究センター

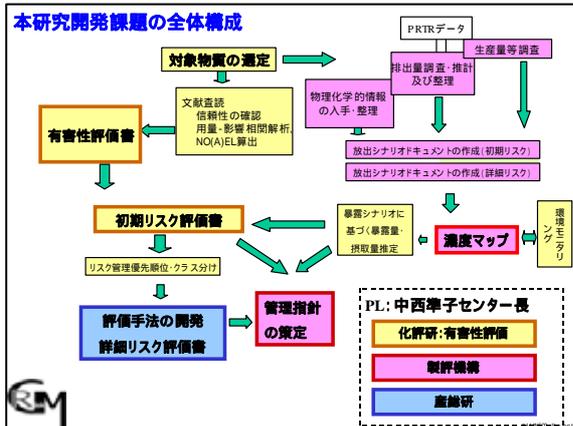
* (独)新エネルギー・産業技術総合開発機構

資料：2

プロジェクトの内容とねらい

- ・化学物質排出把握管理促進法対象物質(435物質)のうち、特に、リスクが高いと考えられる高生産・輸入量化学物質を対象
- ・国内でリスク管理の優先順位の高い物質を把握
- ・標準的なリスク評価手法の開発と普及
- ・政府、企業のリスク管理のための意思決定支援にリスク評価結果を提供
- ・評価手法の開発と公開
- ・評価書の公開

資料：3



資料：4

本研究開発でのリスク評価の特徴

1. 人の健康リスクと生態リスクを対象にする
2. スクリーニング用の初期リスク評価
3. リスク管理を意図した詳細リスク評価

- 1) 安全性証明ではなく、管理のための進めるべ
- 2) 異種のリスク比較を可能にする方法論の追求
エンドポイントの重み付け(損失余命、QOL)
個体群レベルのリスク評価(生態リスク)
- 3) リスク削減対策の経済評価

資料：5

これまでに開発した主な手法

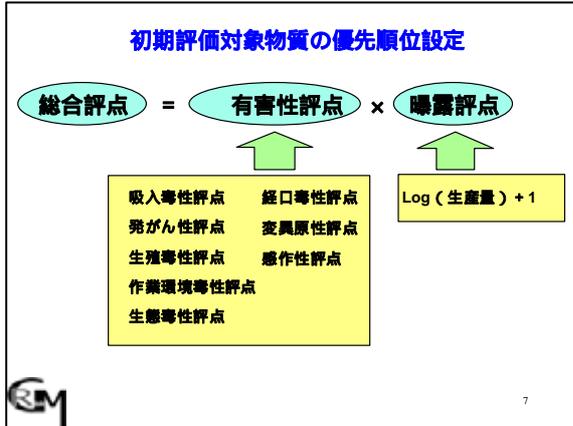
- ・初期評価対象物質を絞りこむための評点法
 - 総合評点 = 有害性評点 × 暴露評点
- ・暴露解析手法
 - 広域大気: AIST-ADMER
 - 局所大気: METI-LIS
 - 陸水: AIST-SHANEL
 - 海域: AIST-RAMTB
- ・リスク評価手法
 - Risk learning, 暴露係数ハンドブック
 - 個体群リスク評価手法
 - リスク計算機(リスクを損失余命で計算する)
- ・リスク管理対策の費用対効果分析手法
 - 社会経済分析ガイドラインの作成
- ・ガイド
 - 初期リスク評価書作成指針
 - 詳細リスク評価技術解説書

資料：6

リスク評価の対象物質

- ・初期評価
 - 約150(プロジェクト終了時まで)
- ・詳細評価
 - H15: 1,3-ブタジエン、TBT
 - H16: ニルフェノール、DEHP、1,4-ジオキサン、トルエン、塩素化パラフィン、ジクロロメタン、co-PCB、Cd、BPA
 - H18: 有害大気汚染物質、金属、界面活性剤、難燃剤等

資料：7

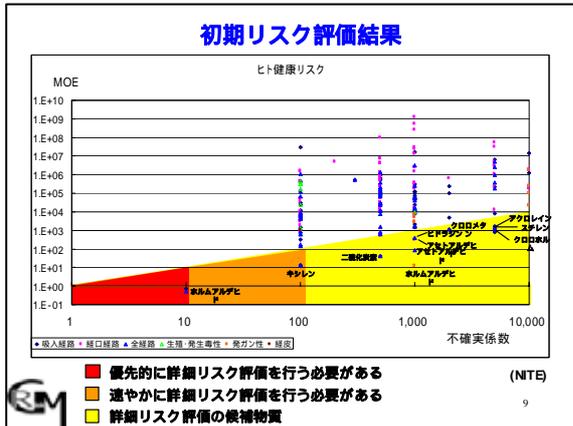


資料：8

初期リスク評価書作成指針を策定

評価尺度	$MOE(曝露マージン) = \frac{\text{曝露量}}{\text{実験動物でのNOAEL}}$ <p style="text-align: right; margin-right: 20px;">無悪影響曝露量</p>
判断基準	<p>MOE < UF 詳細リスク評価必要と判断</p> <p style="text-align: center;">不確実性係数</p>
目標	UF値についての明確な根拠

資料：9



資料：10

- ### 詳細リスク評価対象物質の選定基準
- ・ リスクが大きいと推定される物質
 - ・ 社会的に問題になっている物質
 - ・ 国際機関で議論されている物質 (行政的なdecisionを迫られている)
 - ・ 過去に何らかの行政的な措置が行われた物質 (政策決定の基準になりうる)

資料：11

- ### 1,3-ブタジエンの詳細リスク評価
- 国内で年間約100万トン製造, 合成ゴム等の原材料として使用されている
 - 海外での疫学調査により, 発がん性が確認されている
 - わが国でも有害大気汚染物質に指定されている
 - 産業界の自主的削減計画に従って, 発生源管理が行われる

資料：12

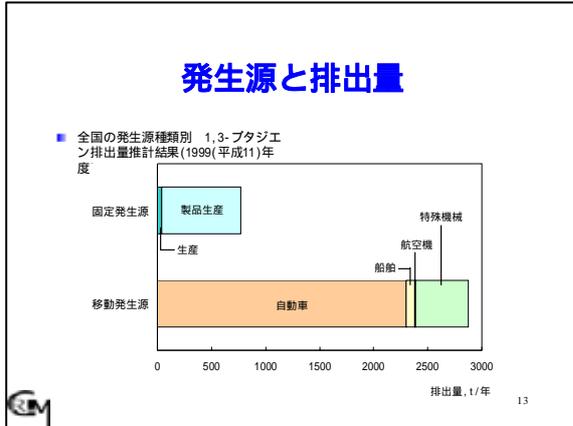
- #### 曝露評価

 - 関東地方の一般環境における年平均濃度の地域分布: AIST-ADMERを用い15kmメッシュで推計
 - 固定発生源(コンビナート)近傍濃度: METI-LISを用いて推計
 - 沿道濃度: 一酸化炭素と1,3-ブタジエン濃度の間の相関式を用いて推計

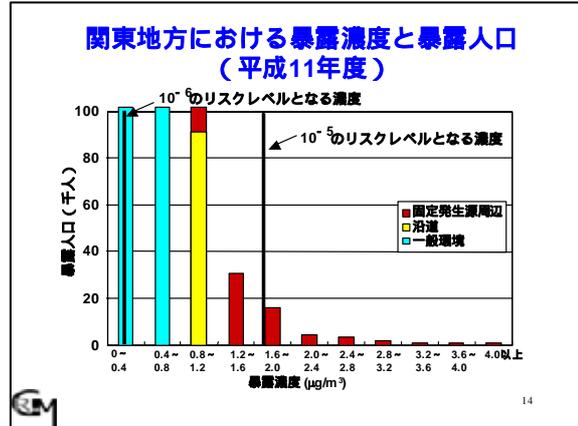
有害性評価

 - 発がん性
ヒト発がん性で, 遺伝子障害性吸入ユニットリスクには疫学調査に基づく, $5.9 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ を採用
 - 非発がん性の有害な影響
エンドポイントとして, 卵巣萎縮を採用
マウスを用いた2年間吸入毒性試験でのベンチマーク濃度(BMCL₀₅)から導出したヒト等価濃度(0.3mg/m³)をMOE(曝露マージン)算出に使用

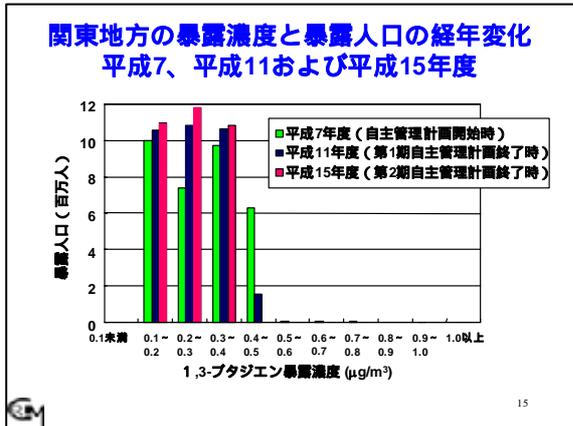
資料 : 13



資料 : 14



資料 : 15

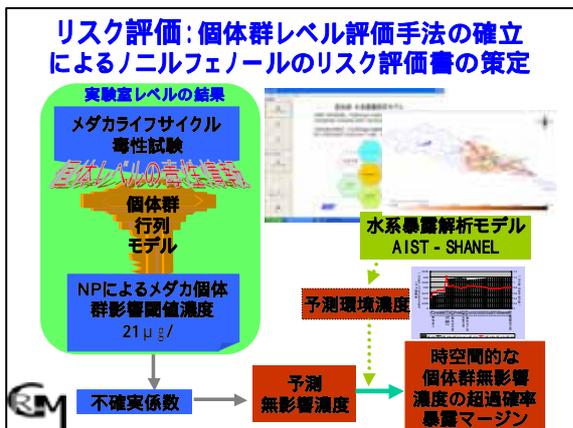


資料 : 16

ノニルフェノールの詳細リスク評価

- 水系に排出される化学物質の個体群リスク評価のプロトタイプを構築する
- 特に、産業用洗浄剤として広く使われており、非点源として排出されるため、暴露解析技術の開発が必要となった
- 有害性、暴露に関するデータが比較的整備されている
- 産業界の自主的管理対策が進行した

資料 : 17



資料 : 18

詳細リスク評価結果の要約 (途中経過)

物質	エンドポイント	評価結果
ブタジエン	がん	10 ⁻⁵ 以上は、関東で2.2万人
Cd	腎臓	現在の摂取量MOE=2~20、体内負荷量MOE=0.7~3.5
ノニルフェノール	感受性分析	5%超過地点: 24/1007
トルエン	神経行動	(一般環境) 指針値以上 約2万人
Co-PCB	次世代生殖	MOE=約40、(1970年頃) 約7
TBT	成長阻害	MOE: あさり 2~5、かき 0.1~10 (1990年)
鉛	赤血球DA脱酸素酵素	子供: 約1%

