

化学物質の有害性が何故 CRM で評価できるのか

川崎 一（健康リスク評価チーム）

1. はじめに

化学物質の有害性を評価するということは具体的に何をするのか？

一つは、どのような有害性があるのかを明確にすること（有害性の特定）であり、一つは、特定された有害性の定量的な関係を知る（用量反応性の把握）ことである。さらに、これらの有害性の特定や用量反応性の把握には、有害性を引き起こすメカニズムを十分に理解していることが要求される。メカニズムによっては、明確な種差があったり、用量反応性の閾値の有無が判断できるからである。

化学物質の有害性評価体制についての我が国の現状は、欧米に比較すると相当見劣りする。一番大きな問題は人材不足であるが、それでもそれなりに体制を組み、多くの化学物質の有害性が評価され、国の化学物質管理が行われている。化学物質リスク管理研究センター(CRM)もその一翼を担っているが、ここでは少ない人材でどのように工夫しているかについて紹介したい。

2. 有害性評価の実際

化学物質の有害性評価は、簡単ではない。化学物質の有害性を評価するためには、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性などの一般毒性試験、発がん性や生殖発生毒性試験、それに刺激性、アレルギー性、免疫毒性、神経毒性などに関する試験、さらには体内動態試験、メカニズム解析のための研究など多くのデータ（図1）を総合的に解析する必要がある（資料¹⁾）。

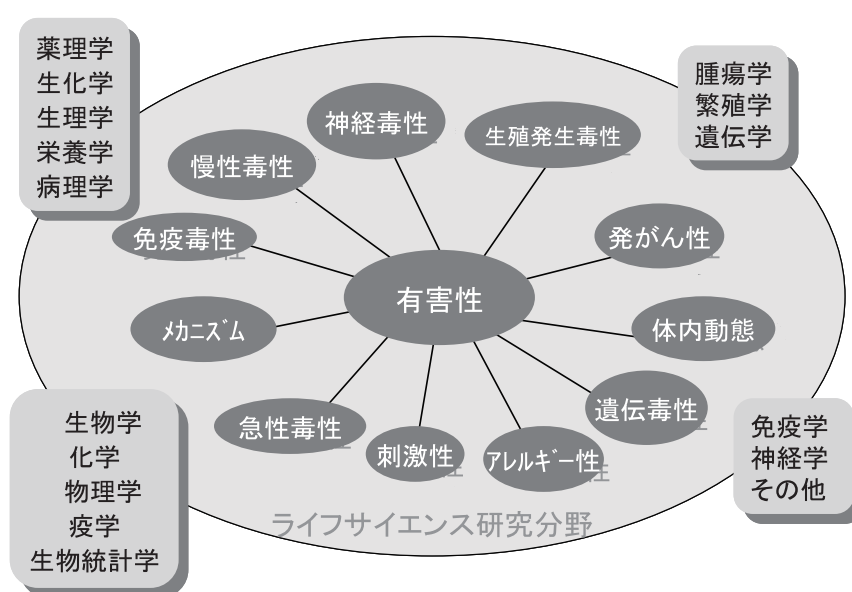


図1 化学物質の有害性評価に関わる研究領域

これらの有害性評価に関わる試験・研究というのは、生物学、薬学、腫瘍学、繁殖学、病理学、遺伝学など多種多様のライフサイエンス研究の蓄積をベースとしており、従って化学物質の有害性評価には学際的な知識が要求される。一般毒性試験や発がん性試験などは比較的早く確立されたが、免疫毒性や発達神経毒性という概念は比較的新しい。生殖発生毒性試験も内分泌かく乱物質問題を契機として新たな試験項目や試験の枠組み(フレームワーク)の見直しも進行中である。というように、化学物質の有害性評価というのは、関わる研究領域が多様であるだけでなく、ライフサイエンス研究の進展に伴い、新たな毒性概念が構築されたり、全く新規のメカニズムが提唱されたり、なかなか一筋縄では扱えない難しさがある。

3. CRM における化学物質の有害性評価

CRM では、30 を越える化学物質のリスク評価を計画し、すでに多数の物質についてのリスク評価を完了し、一部は本として出版されている。化学物質のリスク評価には、当該物質の暴露を評価するとともに有害性の評価が必須である。実は、日本は暴露評価研究者も少ないが、幸いにして CRM には多くの暴露評価研究者が活躍している。しかし、残念ながら有害性評価研究者の数は少なく、CRM でも総研究員数の一割にも満たない。化学物質のリスク評価体制を支える輪の一つとしてはややバランスを欠いているが、そのためリスク評価がアンバランスとなってしまうことはない。人数は少ないが、経験(単に歳を取っているのではなく)と知恵でこのアンバランスに対応している。

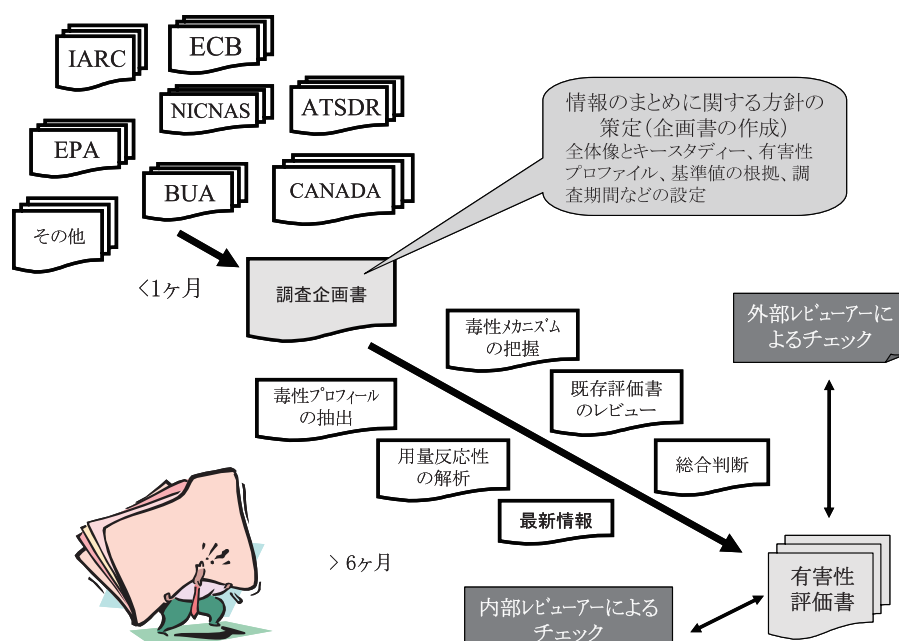


図2 CRM における化学物質の有害性評価の流れ

CRM 流の有害性評価のポイントは、以下の3つである。①予備調査を行い、研究企画書を作成すること、②CRM 内でしっかりと内部レビュー受けること、③外部の有害性専門家のレビューを

受けることである（図2）．いずれも当たり前のことであるが、これらのポイントをきっちり押さえることは、それほど容易ではない．

予備調査の目的は、羅針盤と海図を持たずに情報の大海に漕ぎ出さないためである．予備調査では既存の有害性評価書の要約を中心に調査し、当該物質の有害性に関する全体像とキースタディ、有害性プロファイル、基準値の設定根拠などをざっと把握することにより、本調査を合理的に進める際の海図と羅針盤となる．また、有害性メカニズム、低用量への外挿の考え方、各評価機関の見解の相違、その際の論点などについても大まかに知ることができ、本調査での調査ポイントをある程度しぼり込むことも可能となる．しかし、これだけではない．このような予備調査を実施する別のメリットは、予備調査と割り切ることにより、どこか一カ所の評価機関の考えに執着することなく、既存評価書を網羅的に集めることができ客観的な調査方針が立てられることにある．また、人材の育成という観点からも予備調査で鍛えるという考え方もある．というのは、本調査には半年から一年ほどの時間がかかるが、予備調査にはせいぜい1ヶ月程度の時間しかかけないので、反復して学習させられるという意味で、予備調査は教育方法として有効な手段である．

内部レビューの重要性は、余り認識されていないようであるが、私はこれが比較的重要なプロセスであると考えている．内部レビューにより誤字、脱字、用語の正しさなどをチェックするとともに、レビューアーと率直な意見を交わすことによる切磋琢磨が期待できる．特に、レビューアー側にとっては、レビューすることによる自己の知識の深堀りと広がりも期待できる．内部レビューを省略して、いきなり外部レビューに供する事例のあることを幾つか承知しているが、細かなデータの確認や論点がきっちりと整理されていない評価書を読まされる外部レビューアーの苦労は想像に難くない．

外部レビューの重要性については、論を待たない．外部レビューアーには、当該物質の有害性の捉え方、その際の論理、論理の根拠となる有害性データの選択、メカニズムについての見解などについて外部の有害性専門家という立場からのご意見をいただくようお願いしている．CRMで作成する詳細リスク評価書には外部レビューアーのコメントとコメントへの対応が含まれる．EUの評価書については、評価書ドラフト段階でのコメントを **CSTEE (Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment)**（資料²⁾）が公表しているが、このようなコメントの公表は一般的ではなく、むしろ公表されないケースの方が多い．公表されない理由のひとつは、公表することによるバイアスを避けるということであり、もう一つは評価者の主体性を保つためと思われる．CRMが敢えて外部レビューアーのコメントとそれに対する対応を公表するのは、公表による透明性の確保という一点にある．外部のレビューアーの意見に対してどのように反応するかということも非常に重要な内容であり、CRM側の評価者の見識レベルが露見することにもなるが、やはり、それでも透明性を重視すべきというのがCRMの基本的な考え方である．

4. 課題と対応

化学物質のリスク評価に際しては、科学的に十分解明されていない事象（例えば、種差や個体差など）を実用に供する必要がある。科学的に十分な情報のない事象には“不確実性”として一定の係数を与えて、実務的に取り扱うが、このような不確実性はできるだけ小さい方がよい。化学物質のリスク評価における不確実性には、種差、個体差、短期毒性から長期毒性への外挿、高用量から低濃度への外挿など多数ある。今、生理学的薬物動態(physiologically based pharmacokinetic; PBPK)モデルがリスク評価に良く使われるが、これも不確実性を小さくするための努力の一つである。このような不確実性を少なくする研究は、やはり、我々のような化学物質の有害性やリスクを実際に評価している研究機関がリードする必要がある。

多種多様な試験データを吟味し、最新のライフサイエンスの知見を取り入れ、メカニズムを把握し、上述の不確実性を十分理解した上で有害性を評価するというのが、我々の研究の実体である。このような研究は、関連する研究領域のそれぞれの専門家がチームを組んで当たるのが理想的であり、相互に刺激し合うことにより、自らの専門性のレベルアップも図れるし、研究課題への挑戦も可能となる。残念ながら、日本ではそのような理想的な状況とはほど遠い。有害性評価研究先進国である米国（資料³⁾）では、先進的な教育システムのお陰で、5,000 人を越えるトキシコロジストがおり、彼らあるいはその予備軍がそのような体制の下で有害性評価に携わっており、うらやましい限りである。従って、最も重要な課題は国内では人材不足の解消である。特に日本では、化学物質の有害性評価方法を教えてくれる専門教育機関がない（資料³⁾）ことから、教育体制の確立が大きな課題である。

CRM は多数の化学物質の詳細リスク評価を実施することにより、その中で有害性評価の難しさに立ち向かっているが、このような努力が突破口となり、多くの有識者の支持を得て化学物質の有害性評価に関わる教育体制が整備され、関連する研究者が少しでも増えることを期待したい。

5. 資料

- 1) 国立医薬品食品衛生研究所，1997：化学物質のリスクアセスメントー現状と問題点ー，薬事時報社
- 2) http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/sct/sct_members_en.htm
- 3) 平成 14 年 5 月 23 日 産業構造審議会化学・バイオ部会化学物質管理企画小委員会（第 5 回）資料 2 化学物質のリスク評価の専門家教育プログラム等に関する調査

暴露経路の確認と変動性を考慮した暴露解析

吉田 喜久雄（リスク解析研究チーム）

1. はじめに

産業技術総合研究所，化学物質リスク管理研究センターが実施している詳細リスク評価は，初期リスク評価やその他の情報からリスクが一定のレベル以上と推定される化学物質や社会的に問題となっている化学物質を対象としており，初期リスク評価にはみられない様々な特徴を有する．これは，詳細リスク評価に求められる目的の1つが，リスク削減対策の効果や経済性の評価を含む化学物質の適切なリスク管理手法を提言するためである．

この適切なリスク管理手法の提言には，現状のリスクを適切かつ詳細に評価することにより高リスク集団を明確にし，懸念されるその集団のリスクレベルを許容可能なレベルにまで低減する対策を考えることが必要である．そのためには；

- 1) 暴露媒体中濃度の時空間変動に起因する暴露（暴露濃度，平均一日摂取量，体内負荷量，臓器中濃度等で記述される）の変動を明確にし，呼吸量，食品摂食量，体重，生活行動時空間等の暴露因子の差異に起因する集団内での個人差を考慮して，高暴露集団を特定する
- 2) 排出源からヒトに至るまでの化学物質の流れを定量的に把握し，高暴露集団のヒトの健康リスクに大きく寄与している排出源と輸送経路を明確にする

ことが必要となる．我々が化学物質と接触し，それを体内に取り込む形態は，「吸入」，「経口」及び「経皮」の3つであるが，屋内外の排出源からヒトに到達する可能性がある化学物質の輸送経路は多数存在し，それぞれに暴露を変動させる要因が含まれる（図1）．このため，暴露の変動性と主要経路の確認を考慮した暴露の解析は容易ではない．

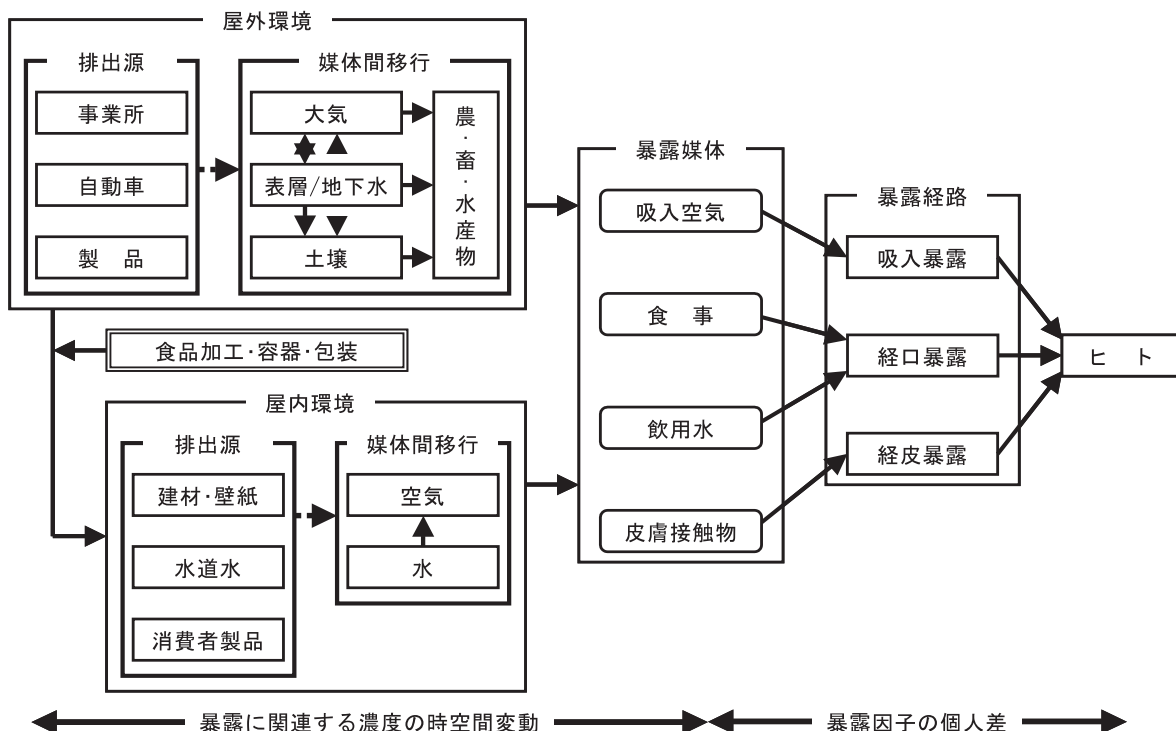


図1 排出源からヒトに至る化学物質の輸送経路

モニタリング結果に基づく「接触点測定法」は暴露媒体中の化学物質濃度の時空間的変動を把握するには良い暴露評価法であるが、一般に、暴露濃度や摂取量で表される暴露を化学物質の環境排出量と定量的に関連づけて考察するためには、「接触点測定法」だけでは不十分であり、環境モニタリング結果や数理モデルによる「シナリオ評価法」に基づく暴露解析を併用する必要がある。特に、疎水性物質の場合には媒体間移行モデルの使用が必須である。このような関連づけを行いつつ、化学物質の特性と有害性情報（特に量－反応関係）からリスクを判定する際に適切な暴露の指標を決定し、さらに、それらの変動を解析するのが、詳細リスク評価における暴露解析である。

すでに公開されている 10 物質の詳細リスク評価書の中で、トリブチルスズを除く 9 物質でヒトの健康リスクが評価されている。そしてこの評価のための暴露解析では、利用可能な情報量の違いにより詳細度は異なるものの、各物質の用途・排出源及び物性に基づいて様々な暴露経路と暴露媒体が検討されている（表 1）。

表 1 詳細リスク評価で考慮された暴露経路と暴露媒体

評価対象物質	吸入			経口			その他の 暴露経路
	屋外		室内	食事	飲料水	その他	
	広域	局所 ^a					
1,3-ブタジエン	●	●					
ノニルフェノール	●		●	●	●		● ^b
フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)	●		●	●	●	● ^c	
1,4-ジオキサン	●	●			●		● ^d
トルエン	●	●	●				
ジクロロメタン	●	●	●				
短鎖塩素化パラフィン	●	●		●	●		
ビスフェノール A	●		●	●	●	● ^e	● ^f
p-ジクロロベンゼン	●	●	●				

a: 沿道、事業所周辺；b: 皮膚保湿剤・香水からの経皮暴露；c: 調製乳、離乳食；d: 洗浄製品からの経皮暴露；e: 調整乳、離乳食、缶詰・缶飲料、食器、おもちゃ；f: 尿中濃度から再構築法による摂取量推定

本講演では、これらの詳細リスク評価で用いられた暴露解析手法の概要を紹介するとともに、暴露解析の今後の検討課題についても触れる。

2. 環境排出量の推計

詳細リスク評価では、適切なリスク削減対策の提言を念頭においているため、化学物質の環境排出量を詳細に推定する。さらに、環境媒体や暴露媒体中濃度の空間変動を考慮する場合には、メッシュ別の排出量推定を行う。

環境排出量の詳細推定とメッシュ別排出量推計は、PRTR 調査結果をベースとし、点源排出量データを緯度・経度に基づいて、当該メッシュに当てはめるとともに、届出対象外事業者からの排出量推計値を工業統計メッシュデータや事業所・企業統計調査データ等でメッシュ別に割り当てる。さらに、PRTR 調査結果のみでは不十分な場合は、独自の排出量を推計する（表 2）。耐用年数の長い軟質塩ビ製品中に含まれるフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)（DEHP）の場合、使用中及び廃棄後の製品に含まれる DEHP 量を、寿命関数を用いて経年的に推定しており²⁾、トルエンでは、コールドスタート時の排出量と蒸発ガスによる排出量を推定することにより、移動排出源からの排出量をより詳細に推計している。PRTR 調査対象外物質の短鎖塩素化パラフ

インでは、製造、使用（含有製品の使用も含む）及び廃棄の各ライフステージからの排出量を独自に推計している。詳細に推計された環境排出量は「ADMER」やマルチメディアモデルで環境濃度を推定し、モニタリング結果と比較することにより検証されている。

表2 詳細リスク評価で独自に推計された排出量

評価対象物質	独自に推計された排出量
フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)	使用中及び廃棄後の軟質塩ビ製品からの排出量
1,4-ジオキサン	界面活性剤中の副生物としての排出量
トルエン	移動排出源からの排出量(コールドスタート時の排出量と蒸発ガスによる排出量)
ジクロロメタン	事業所以外でのペイントリムーバー等の最終製品からの排出量
短鎖塩素化パラフィン	製造、使用(含有製品の使用を含む)及び廃棄段階からの排出量
ビスフェノールA	製造、使用(含有製品の使用を含む)及び廃棄段階からの排出量

3. 暴露の変動性の解析

モニタリングやモデリングで得られた環境及び暴露媒体中濃度の時空間分布は、そのまま、または確率密度関数（PDF）に当てはめ、生理学的及び生活行動時空間的な暴露因子の個人差の分布とともに、暴露濃度や摂取量の分布の推定に使用される（図2）。このため、DEHPでは、N.D.（検出限界未満）を含むモニタリングデータからPDFを推定する手法³⁾が使用されている。

暴露の分布推定には、モンテカルロ・シミュレーションが用いられる。これにより特定の高暴露集団や有害性情報から選択される高感受性集団に対する暴露を推定する。トルエン、ジクロロメタン及び p -ジクロロベンゼンでは、室内外でのモニタリングデータから室内発生源に起因する空气中濃度の分布を推定し、さらに、「ADMER」や「METI-LIS」で推定された屋外大気中濃度を考慮して暴露濃度を求めている。また、ビスフェノールAでは、年齢群別に設定された暴露集団に特異的な暴露源を設定することで各暴露集団の摂取量の分布を推定している。

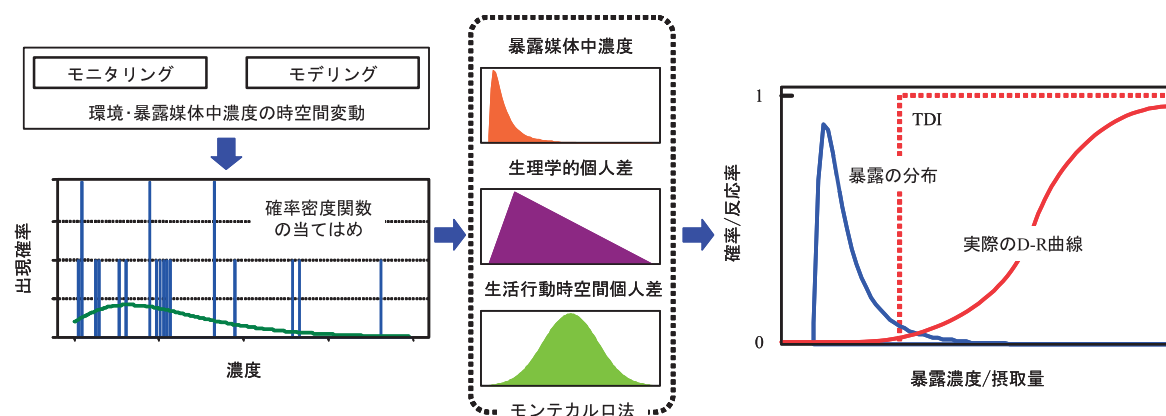


図2 暴露の分布推定

4. 媒体間移行の解析

詳細リスク評価対象物質は比較的関心の高い化学物質であるため、既報のモニタリングデータもかなり存在し、これらのデータから排出源からヒトに至る輸送過程を推定できる物質も存在する。しかし、DEHPのような疎水性物質では、大気中に排出されても植物や家畜を経由して経口から主に摂取される可能性がある。また、水環境に、直接排出されたり、降雨に伴う土壌からの流出や侵食で流入した化学物質を最終的に魚介類経由で摂取する可能性もある。この

ように、媒体間の移行を解析しなければヒトに至るまでの主要な輸送経路を確認できない化学物質も多い。このため、DEHPや短鎖塩素化パラフィンでは、媒体間の移行を考慮するマルチメディアモデルによる主要輸送経路の解析が行われている。

さらに、マルチメディアモデリングで大気への排出が摂取量に大きな寄与をすると判断されたDEHPでは、大気中濃度と生産地の空間分布を考慮して個別の農・畜産物中濃度を推定⁴⁾し、さらに消費地への移動を考慮して京浜地区一般住民の農・畜産物の経由の摂取量とその変動を推定している(図3)。

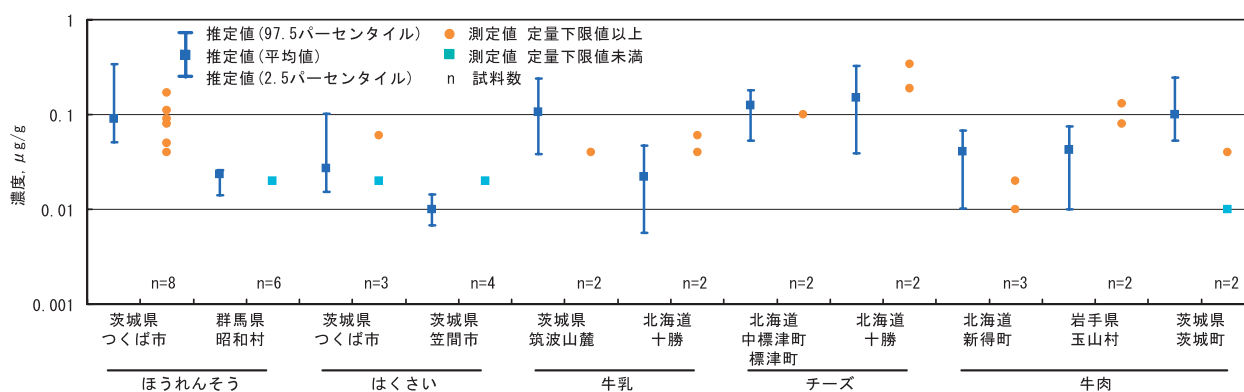


図3 媒体間移行を考慮して推定されたDEHPの農・畜産物中濃度

5. 暴露解析における今後の検討課題

すでに、大気環境中や水環境中での化学物質濃度の空間変動は、「ADMER」、「METI-LIS」、「SHANEL」、「RAMTB・RAMIB」等の数理モデルを適用することで推定が可能である。様々な化学物質を対象とした詳細リスク評価で検討され、検証された暴露解析手法は、詳細な評価だけでなく、初期評価にも今後活用されていくと期待される。

しかし、暴露解析は単一環境媒体中濃度の推定ではなく、各々の排出先の環境媒体から他の環境・暴露媒体への媒体間移行と暴露を被る集団の生理学的及び行動時空間的な個人差を含めて解析すべきものである。より確かで適切なリスク管理手法の提言のためには、屋内の空気中の化学物質濃度やその変動を適切に推定する数理モデルの開発、地理情報システム(GIS)を用いる生活行動の空間変動⁵⁾や農・畜・水産物の物流を考慮した暴露濃度や摂取量推定手法のシステム化が今後、必要と考えられ、暴露因子の個人差の分布に関する「暴露係数ハンドブック」の拡充の継続も今後とも必要である。

文 献

- 1) Yoshida, K., Nakanishi, J. (2003): Estimation of dioxin risk to Japanese from the past to the future. *Chemosphere*, 53: 427-436.
- 2) 小山田花子, 手口直美, 内藤航, 吉田喜久雄 (2005): 軟質塩ビ製品使用段階からのフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)の大気排出量推定. *環境科学会誌*, 18: 583-593.
- 3) Naito, W., Gamo, Y., Yoshida K. Screening-level risk assessment of di(2-ethylhexyl) phthalate for aquatic organisms using monitoring data in Japan. *Environ. Monit. Assess.*, in press.
- 4) 手口直美, 石上愛, 神子尚子, 吉田喜久雄 (2005): 生産と流通を考慮した農・畜産物の化学物質摂取量推定法の検証. 環境科学会 2005 年会, 2005 年 9 月 8 日~9 月 9 日, 名古屋.
- 5) 石上愛, 吉田喜久雄 (2005): 有害大気汚染物質の暴露評価における時空間単位の影響. 環境科学会 2005 年会, 2005 年 9 月 8 日~9 月 9 日, 名古屋.

リスク評価の方法論と展望

蒲生 昌志（リスク管理戦略研究チーム）

1. はじめに

リスク評価は、近年、化学物質の管理の文脈において、我が国においても一般的なものとなってきた。リスク評価の方法論は一つに定まったものではなく、評価の目的や、用いるデータの質と量などに応じて、様々なものがあり得る。評価を行なう者のリスクに対する考え方が反映される場合も少なくない。

化学物質リスク管理研究センターでは、平成 13 年から平成 19 年までの 7 年間に合計 30 物質の詳細リスク評価を行なう計画を持っており、平成 18 年 1 月中旬時点で 10 物質が完了した。我々が詳細リスク評価書の作成を開始した当初には詳細リスク評価書のコンセプトが確立しておらず、各担当者が物質毎に最大限工夫して評価を行なうというアプローチがとられた。もちろん評価書作成プロセスには内部でのレビューもあり、また日頃の意見交換等も併せて、各物質の評価が全く独立の方法論で行われたわけではなかったが、やはり試行錯誤の側面がある。

本発表では、これまでにヒト健康リスク評価が行われた 9 物質について、リスク評価の方法論を、リスク指標のタイプ、個人差や不確実性の扱いという観点から整理することにした。

2. リスク指標のタイプ

化学物質のリスク評価においては、一般に次のような指標が用いられる（表 1）。この中で、MOE とハザード比では、リスクの判定に際して、暴露量、無影響量、不確実性係数の 3 つの情報を組み合わせるという点において同等である。ただし、MOE の方法では、指標自体に不確実性係数が組み込まれてしまうことがないため、リスク管理を行なう者が総合的に不確実性を勘案できることや、評価に内在する不確実性の大きさを明示できることが特徴である。

表 1 一般にリスク評価で用いられるリスク指標

指標	対象	内容	判定
MOE : Margin of Exposure 暴露の余裕度	非発がん 閾値あり発がんを含む	無影響量／暴露量	必要な不確実性係 ²⁾ との比較
ハザード比	非発がん 閾値あり発がんを含む	暴露量／摂取許容量 ¹⁾	1 を超えるかどうか
生涯発がん確率	閾値のない発がん影響	ユニットリスクと暴露 量を掛け合わせる	目安となる発がん リスク（ 10^{-5} や 10^{-6} ） を超えるかどうか
損失余命や 損失 QALY（質調整生 存年数）	全ての物質	影響の発生率に、影響 発現による損失余命や 損失 QALY を乗ずる	物質間の相対比較

¹⁾ 摂取許容量＝無影響量／不確実性係数、不確実性係数＝個人差 10 や種間外挿 10 などの積

²⁾ 必要な不確実性係数は、通常、摂取許容量の算出に用いられる不確実性係数と同等

これまでの 9 物質における非発がんリスク（閾値のある発がんを含む）の評価では、6 物質については MOE に基づいた評価が行われ、残りの 3 物質については、ハザード比とは称して

いないものの、摂取許容量に相当する値と暴露量とを比較する評価であった。しかし、**MOE**に基づいた評価においても、原則的には、暴露量と必要な不確実性係数の単純な比較に基づいて判定を行っており、一方で、ハザード比に基づいた評価においても、摂取許容量等に対して**ADI**（許容一日摂取量）や**TDI**（耐容一日摂取量）という用語を用いず、例えば参照値と呼ぶなどして、あくまで目安となる値として扱っている。また、いずれの方法をとるかによらず、最終的なリスク管理への提言に際しては、不確実性係数には含まれない様々な不確実性や社会情勢などを考慮しており、実態としては両者の評価方法の差はほとんどない。

非発がんリスク（閾値のある発がんを含む）の判定は、次のような表現で行われていた（表2）。「**MOE**<必要な不確実性」あるいは「ハザード比>1」の結果については、概して、何らかの対策あるいは対策の検討の必要性が述べられており、逆に、「**MOE**>必要な不確実性」あるいは「ハザード比<1」では、表現に差はあるもののリスクは懸念・対処すべき対象とは見なされていない。評価結果からリスクが極めて小さいと判断される場合には<リスクが小さい>カテゴリーについてのみ言及される評価書もあり、逆に、<リスクが大きい>カテゴリーとなる人の割合を算出して、その部分にのみ対策の必要性に言及している評価書もあった。

表2 詳細リスク評価書に見られる非発がんリスクの判定の表現

評価結果	判定の表現
MOE <必要な不確実性 ハザード比>1 <リスクが大きい>	「実態として被害が出る可能性が否定できないことから、緊急に対策を行なうことが望ましい」※、「予防的に対策を行なうことが望ましいが・・・総合的に判断すべきである」※、「リスクの懸念があり、対策の検討が必要である」、「有害影響が発現することが懸念されると判断され」、（※それぞれ異なる参照値が、このような判定を行なう基準として設定されている） 《この評価結果については言及していない評価書もある》
MOE >必要な不確実性 ハザード比<1 <リスクが小さい>	「リスクは小さい」、「リスク評価上の人健康をエンドポイントとする場合のプライオリティは低いと判断した」、「リスクは懸念されるレベルにはない」、「リスクの懸念がなく、対策を取る必要はない」、「有害影響が発現する可能性は小さい」、「ヒト健康リスクを懸念する必要はなく、これ以上の詳細な暴露解析をもとにした評価の必要はないと本評価書では判断する」、「リスクは懸念レベルにないと判断した」 《この評価結果については言及していない評価書もある》

発がん（閾値なし）がエンドポイントとされた物質（1,3-ブタジエン、ジクロロメタン）については、生涯発がん確率による評価が行われている。10⁻⁵や10⁻⁶を目安としてリスクが有意であるかどうかを判定しているが、それらの値はあくまで目安であり、二分法的な判断基準としては扱われていなかった。また、生涯発がん確率に人口を掛け合わせて発がん人数をリスクの指標として算出した評価書（ジクロロメタン）もあった。

損失余命や損失 **QALY** といった定量的・統一的なリスクの指標の使用は限定的であった。唯一、トルエンの評価において、自覚症状のある神経行動学的影響による損失 **QALY** の計算が併せて行なわれていた。

MOE、ハザード比、生涯発がん確率といった指標が多用され、定量的・統一的なリスクの指標の使用が限定的であったことは、詳細リスク評価書の性質を反映したものと言える。すなわち、詳細リスク評価書は、個々の物質のリスク評価と管理への提言であり、また、化学物質リ

スク管理研究センターとして初めての本格的なリスク評価の成果である。これらのことから、従来の規制等におけるリスク評価に準じた比較的オーソドックスな方法論を確実にこなうことが適切であると考えられた。

3. 暴露量の個人差の扱い

ほとんどの物質の評価において暴露量の分布（個人差）を明示的に扱っており、その扱い方には2通りあった。一つは、暴露量の分布の95%上限値をとり、その値により既述のリスクの判定を行なうというものである。この方法は、一般に行われるワーストケース評価に近いものではあるが、暴露量評価の各ステップでワーストケースを仮定するのではなく、各ステップでは尤もらしい分布(確率密度関数)を仮定した上でモンテカルロ法により暴露量の分布を求め、最終的に上限値をとっている。これによって過度に過大な暴露量の見積もりではなく、現実に取りうるリーズナブルな上限値を得ることができる。

もうひとつの方法は、暴露量の分布に基づき、＜リスクが大きい＞カテゴリー、すなわち、「MOE＜必要な不確実性」「ハザード比＞1」「生涯発がん確率＞ 10^{-5} や 10^{-6} 」となる人口の割合を算出するというものである。この割合をリスクの指標として扱っている評価書も少なくなかった（フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)、トルエン、ビスフェノールA、*p*-ジクロロベンゼンなど）。

ここで問題となるのは、何パーセントの割合であればそのリスクは十分小さいと判断できるかという点である。これは、とくに非発がんリスクについては二分法的な判定を行なうため重要な問題となる。明確な線引きはできないながらも、概して1%を下回る場合には、リスクは懸念レベルではないと判断されている。その根拠として、そのような小さい割合は、暴露量について仮定された分布の裾にあり検証できない範囲であるため、その割合が実在するのか確かでないこと、もうひとつの根拠は、たとえば「ハザード比＞1」であっても、参照値は無影響量に不確実性係数を適用して得られたものであるから、有害影響の実際の発現確率はずっと小さいことが挙げられている。一方、いくつかの評価書では、＜リスクが大きい＞カテゴリーとなる人口の割合を求めた上で、その値を大きいと見るかどうかには言及することなく、その人々に適当と思われる対策を論じていた。これは、トルエンや*p*-ジクロロベンゼンといった、ある程度大きなパーセントで＜リスクが大きい＞カテゴリーが存在した物質においてであった。

4. 不確実性の扱い

リスク評価において、評価の不確実性に対処するための代表的な方法は、リスクを過大に評価する方法である。これはしばしば「安全側」の評価と呼ばれる。そのための具体的な方法としては、不確実性係数の適用と、安全側の仮定の適用がある。

不確実性係数は、非発がん性（閾値ありの発がんを含む）の有害影響に対して、参照値を計算するために用いられる。ヒト集団の中での感受性の個人差、動物実験結果からヒトへの外挿、短期の試験からの外挿、影響の重篤度の勘案といったものがある。表3は、これまでの9物質で用いられた不確実性係数の一覧である。不確実性係数は、得られた有害性の情報を吟味して、必要最小限のものを適用し、過剰に安全側の評価とならないような態度で臨んだ。

一方、安全側の仮定の適用は、証拠の採用、エンドポイントの選択、値の算出など、様々な局面でありうるが、程度の差こそあれ多くの評価書で行われていた。ただし、単にリスクを過

大評価することをもってそれを正当化することはせず、基本的には、同様に確からしい複数の選択肢があった時にのみ安全側のものを用いるという態度であった。大雑把な傾向としては、リスクがごく小さいと考えられた物質については安全側のリスク推定であることが明示され（たとえば短鎖塩素化パラフィン、ジクロロメタン）、リスクが比較的大きいと考えられた物質については可能な限り尤もらしい推定を行なっているようであった。この傾向を恣意的と称することもできるだろうが、むしろ、前者で安全側の評価を行なったのは、過大評価してですらリスクが懸念レベルにないことを示す戦略をとっていることに由来すると考えられる。

表3 詳細評価書で適用された不確実性係数

物質	個人差	種間外挿	試験期間	影響の重篤度	予防的配慮
1,3-ブタジエン	10	10^{-1}	—	—	—
ノニルフェノール	10	10	10^{-2}	—	—
フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)	10	3×10^{-2}	—	—	—
1,4-ジオキサン	10	10	—	10^{-3}	—
トルエン	10	—	—	—	10^{-4}
ジクロロメタン	10	10	—	—	—
短鎖塩素化パラフィン	10	10	10^{-2}	—	—
ビスフェノール A	10	10	5^{-2}	—	—
p-ジクロロベンゼン	10	10	—	—	—

¹⁾ ヒトの方が試験動物に比べて感受性が低いと考えられたことから

²⁾ エンドポイントによる ³⁾ 腫瘍性変化であることから。

⁴⁾ いわゆるシックハウス症候群の機序に対する不確実性に配慮して予防的な参照値を算出

評価の不確実性に対処するもうひとつの方法は、不確実と思われる仮定について様々に条件を変えた計算を行い、評価結果を幅で示すことである。これを感度解析と呼ぶ。これは、限定的ではあったが、いくつかの物質では、結論に直結する重要な仮定について行なわれていた。

5. まとめと展望

参照値や 10^{-5} 等の生涯発がん確率などの目安となる値を超える人数の算出は、化学物質リスク管理研究センターの詳細リスク評価書における方法論上の特徴といえる。参照値などの目安となる値を用いる比較的オーソドックスな方法論に準じつつ、リスクの判定を二分的でなく数値として示すことができる。詳細な暴露評価のなせる技と言える。

これまでの詳細リスク評価書で必ずしも十分ではなかった点は、評価に内在する主要な不確実性についての記述である。リスク評価の過大評価（あるいは過小評価）につながる仮定については整理して記し、可能な限り感度解析を実施するのが望ましい。

これまでの詳細リスク評価書を刊行順に時系列に眺めると、個人差や不確実性の扱い、リスクの判定方法に限らず、手法の洗練・進化が確実に見られる。試行錯誤によるアプローチのポジティブな面が表れたものと思われる。ただし、手法がある程度確立した部分については、用語や手続きの整理を行い、標準的なものとして提示していく必要がある。

また、比較的高いリスクの物質については、リスクレベルと具体的な対策とのバランスを考察する必要があるため、定量的・統一的な指標（損失余命や損失 QALY など）による評価も併せて行なうことが望まれる。

定量的リスク評価に対応した社会経済分析の方法と課題

岸本 充生（リスク管理戦略研究チーム）

1. 費用効果分析と費用便益分析

社会経済分析は、合理的なリスク管理を行うための道具である。その中でも、費用効果分析と費用便益分析が有用である。費用効果分析は、1単位の効果を得るための費用を最小にする、あるいは、一定の費用のもとで最大の効果をあげることを目指す考え方である。化学物質対策の場合、効果1単位を得るためにかかる費用を指標にして対策の優先順位を付けるために用いることができる。効果の指標としては、排出量、環境中濃度、暴露量、体内負荷量、健康リスクなど、様々なものが可能であり、評価の目的によって使い分けることになる。大気汚染物質の場合を例に図1にまとめた。効果の指標が健康リスクの場合には、発症件数や参照値を超える人数の減少、救命人数、獲得余命年数などが用いられる。

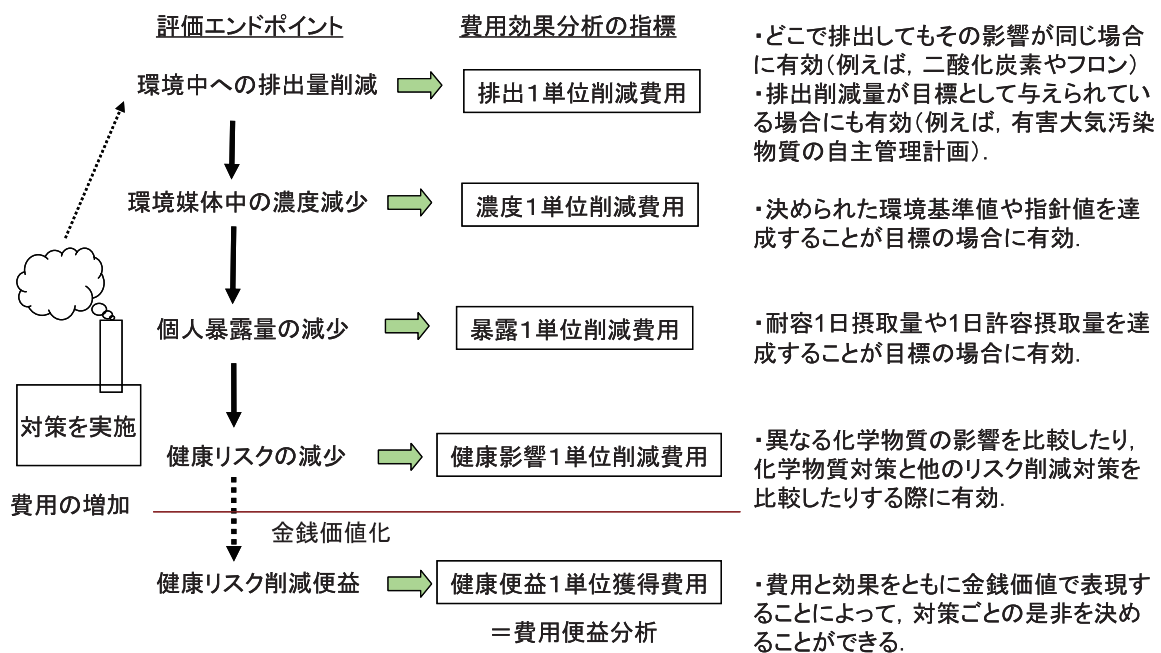


図1 費用効果分析の指標（大気汚染物質の例）

対策間の相対評価を行う費用効果分析に対して、費用便益分析は、効果を金銭価値化して便益とし、便益と費用とともに金銭の単位で比較するものである。そのため、対策ごとに、社会にとってプラスであるかマイナスであるかを絶対評価することができる。詳細リスク評価書においては、健康改善効果の金銭価値化は現在のところ必要ないと判断して、費用便益分析は、可能な場合でも実施してこなかった。次節では、詳細リスク評価書において実際どのような社会経済分析が行われてきたかをまとめ、続いて現在抱えている課題と今後、マルチプルリスク評価に向かうにあたっての展望を述べる。

2. 詳細リスク評価書における社会経済分析

詳細リスク評価書に占めるリスク削減対策あるいは社会経済分析のページ割合は、初期の5物質と比較して、後半4物質では増加した（図2）。ただし、リスク評価の結果、さらなるリスク削減対策が必要であるとされる物質が多くないために、今後もこの傾向が続くかどうかは分からない。また、社会経済分析の対象も、今後のリスク削減対策よりも、過去に実施した対策の事後評価という側面が強い。

これまでに実施された社会経済分析は次のようないくつかの特徴を持つ。

・ 何らかの形の費用効果分析は6評価書で実施された。残りは、費用の推計だけを行ったものが2つ、何も実施されなかったものが1つである。

- ・ 費用効果分析を行う際の指標は様々である（図1）。排出1単位削減費用であるものに関しては、1トン排出削減費用（フタル酸エステル、トルエン、ジクロロメタン）。暴露1単位削減費用であるものに関しては、1 μ g/kg/day削減あたり費用（ビスフェノールA）。健康あるいは生態系影響1単位削減費用であるものに関しては、発がん死亡1件削減費用（1,3-ブタジエン、ジクロロメタン）、有害影響発現件数1件減少費用（ジクロロメタン）、質調整生存年数（QALY）1年獲得費用（トルエン）、暴露マージンの削減比率あたりの費用（ノニルフェノール）である。
- ・ 1,3-ブタジエンとジクロロメタンは、1997年から2003年まで2期にわたって実施された「有害大気汚染物質の自主管理計画」の対象物質であり、その中で実施された事業者アンケートによって収集された対策内容とその費用対効果のデータが利用可能であった。
- ・ 生態リスクに関する費用効果分析が実施されたのはノニルフェノールだけである。
- ・ 聞き取り調査によって独自に費用データを収集した事例は次の通りである。塩素化パラフィンでは、自治体担当者に対して郵送アンケート調査を行った。ビスフェノールAでは、自治体への郵送によるアンケート調査、日本製缶協会へのヒアリングを行った。

すでに実施された対策の費用効果分析は、今後対策を実施する際の目安として利用できる。事前の観点からありうる対策の費用効果分析を実施した例は、ノニルフェノール、フタル酸エステル、トルエンである。ノニルフェノールでは、3つの施策の中での優先順位が付けられた。フタル酸エステルでは、有害大気汚染物質との比較や、中小企業における負担の推計が行われた。トルエンでは、QALY1年獲得費用と既存の1年余命延長費用の比較可能性が議論された。費用効果分析を中心とした社会経済分析の利用は、対策の優先順位付けに

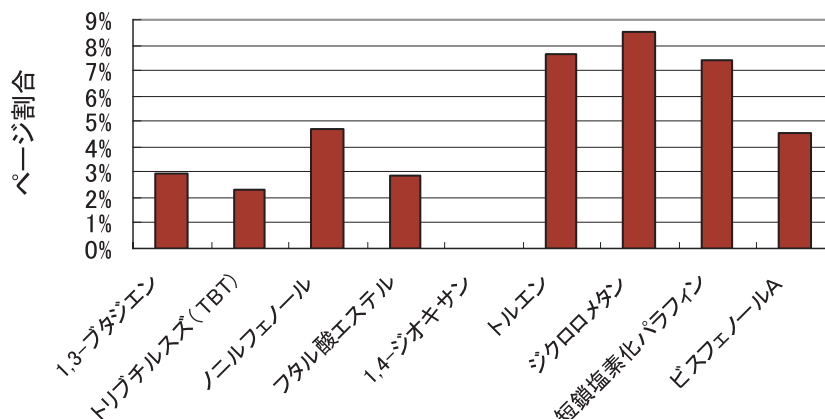


図2 詳細リスク評価書におけるリスク管理対策や社会経済分析のページ割合

利用するという観点からは成功したと言えるだろう。

3. 社会経済分析からみた現状のリスク評価

3.1 安全側の仮定

リスク評価のプロセスには、多くの場面で安全側の仮定が用いられる。これは、なんらかの理由で個人リスクが大きい人を保護することや、偽陰性よりも偽陽性を受けいれるべきであるという価値観に基づいている。基準値や指針値を導出する際に、こうした安全側の仮定を用いることには意味がある。

ここでは例として、発がん死亡 1 件削減費用を指標にした費用効果分析を行った 1,3-ブタジエンとジクロロメタンの場合を取り上げる。1,3-ブタジエンでは、「白血病死亡率の 1 %増加を伴う連続暴露濃度推定値の中で最も低い」値から直線外挿して得られたユニットリスクを採用し (IV-26) , 対策の効果を推計する際にも使用した。もっともらしいとされる値からは 20 倍大きい。ジクロロメタンでも、マウスでのデータをヒトへ外挿する際 (p.159) や遺伝子多型を考慮しないという判断 (p.162) などにおいて明示的に安全側の仮定を用いた。排出削減対策のリスク削減効果を計算する際にも、このユニットリスク値を用いた。

環境基準値の設定やリスクの懸念の有無を検討する場合とは異なり、対策の効果を計算するという目的においては安全側の仮定に基づくということの意味は自明ではない。ユニットリスク値が過大であれば、リスク削減効果は過大に推定される。費用対効果も過大に、すなわち、過度に良い対策であると評価されることになる。効果の推計にも安全側の仮定を持ち込むことは、積極的な意味がないだけでなく、以下に示すように資源配分上にバイアスを生むことになりかねない。

3.2 費用効果分析

発がん死亡 1 件削減費用の小さいものから順に対策を行う場合、物質ごとに安全側の仮定の強さが異なれば、優先順位をゆがめることになり、かえってリスクを大きくしてしまう場合がある。例えば、物質 A のユニットリスク値は期待値では物質 B の 2 倍であるとき、リスク評価において安全側の仮定が採用され、A は 2 倍、B は 10 倍過大評価されていたならば、B のユニットリスク値は A の 2.5 倍であると評価されてしまう。このような過大評価に基づき、発がん死亡 1 件削減費用が、A で 3 億円、B で 1 億円と計算されたなら、B の対策を優先させるべきであるように見えるが、リスクの期待値で言えば、A の対策は 6 億円、B の対策は 10 億円なのであり、A の対策を優先させるべきである。

3.3 費用便益分析

発がん死亡を減らすための対策について費用便益分析を実施する場合は、対策費用と対策によって得られる便益を比較する。対策によって得られる便益は、救命人数に確率的生命価値 (VSL) を掛けることで求められる。VSL は欧米では 3~5 億円程度が使われることが多い。上記の例では、死亡 1 件削減費用 (=1 人救命費用) が「A で 3 億円、B で 1 億円」なので、両方とも、便益が費用を上回り、実施すべきだということになる。しかし、安全側の仮定を除いた期待値ベースの計算では「A で 6 億円、B で 10 億円」であるので、どちらも費用が便益を上回っており、実施すべきではないことになる。経済分析は、基本的に、期待

値ベースの計算であり、安全側の仮定はなじまない。

4. マルチプルリスク評価に対応した社会経済分析

4.1 期待値ベースの推計

リスク評価における安全側の仮定がリスク管理をゆがめるという指摘は1980年代にすでになされていた。Nichols and Zeckhauser (1998) は、安全側のリスク評価に替わるものとして、期待値アプローチ (The Expected-Value Approach) を提案し、その利点として次のようなものを挙げた。

- 1) リスクの大きさの比較や、対策の優先順位付けが、リスクの過大評価の度合いに左右されることなく、リスクがありそうな度合いを反映することになる。
- 2) リスク評価者と政策担当者の間の分業をはっきりとさせる。リスク評価の中に隠れた価値判断を、リスク管理の中で明示的に示すことができる。アカウンタビリティの観点からも望ましい。
- 3) リスク評価が常に安全側に過大に見積もられているなら、政策担当者がそのことを念頭において常に割り引いて考えるようになってしまい、政策の恣意性が高まってしまう。期待値アプローチはこうした事態を避けることができる。

安全側の仮定による資源配分上のゆがみは、化学物質のリスクを、他の種類のリスクと比較する場合にさらに明白である。例えば、交通事故など、統計データがしっかりしており、過去のデータからリスクを類推できるものは、通常、期待値ベースでリスク評価が行われる。化学物質への暴露によるリスクと事故によるリスクを比較する場合、安全側の仮定は正当な比較をさまたげることになる。マルチプルリスク社会におけるリスクトレードオフを扱う際には、期待値ベースの議論が必須である。

4.2 獲得余命年数や質調整生存年数 (QALY) の利用

異なる種類のリスクを同時に扱う場合の共通の効果指標としては、獲得余命年数や QALY が現状では最適であると考えられる。化学物質暴露による慢性健康影響も事故等による急性影響も、死亡影響と非死亡影響も、同じ枠組みで評価できることが QALY 指標の強みである。

4.3 健康リスクの金銭価値化

先に述べたように、化学物質対策の社会経済分析としては、費用効果分析による相対評価で十分であり、健康改善効果を金銭価値化して費用便益分析を実施しなければならない場面は少ないと考えている。しかし次のような場合は金銭価値化が必要である。

緊急に対策が必要である化学物質の事例が減ってくるのに対して、地球温暖化対策としての温暖化物質削減対策の必要性は今後ますます増してくることが予想される。そのため、ヒト健康に直接影響する化学物質の排出と二酸化炭素 (CO₂) の排出の間のトレードオフを解析しなければならない場合が数多く出てくるだろう。その際は、「CO₂ の排出を 1 トン削減するための費用」を指標とした費用効果分析が有用である。そのためには、CO₂ の排出を削減するために化学物質暴露が少し増えてしまうことを費用側に金銭単位で計上しなければならない。このような場面で、健康リスクの金銭価値化が必要になるだろう。