

「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」

January 23, 2007

1 プロの6年間

“絶対に逃げない”

の覚悟で臨んだリスク評価

Junko Nakanishi

CRM, AIST

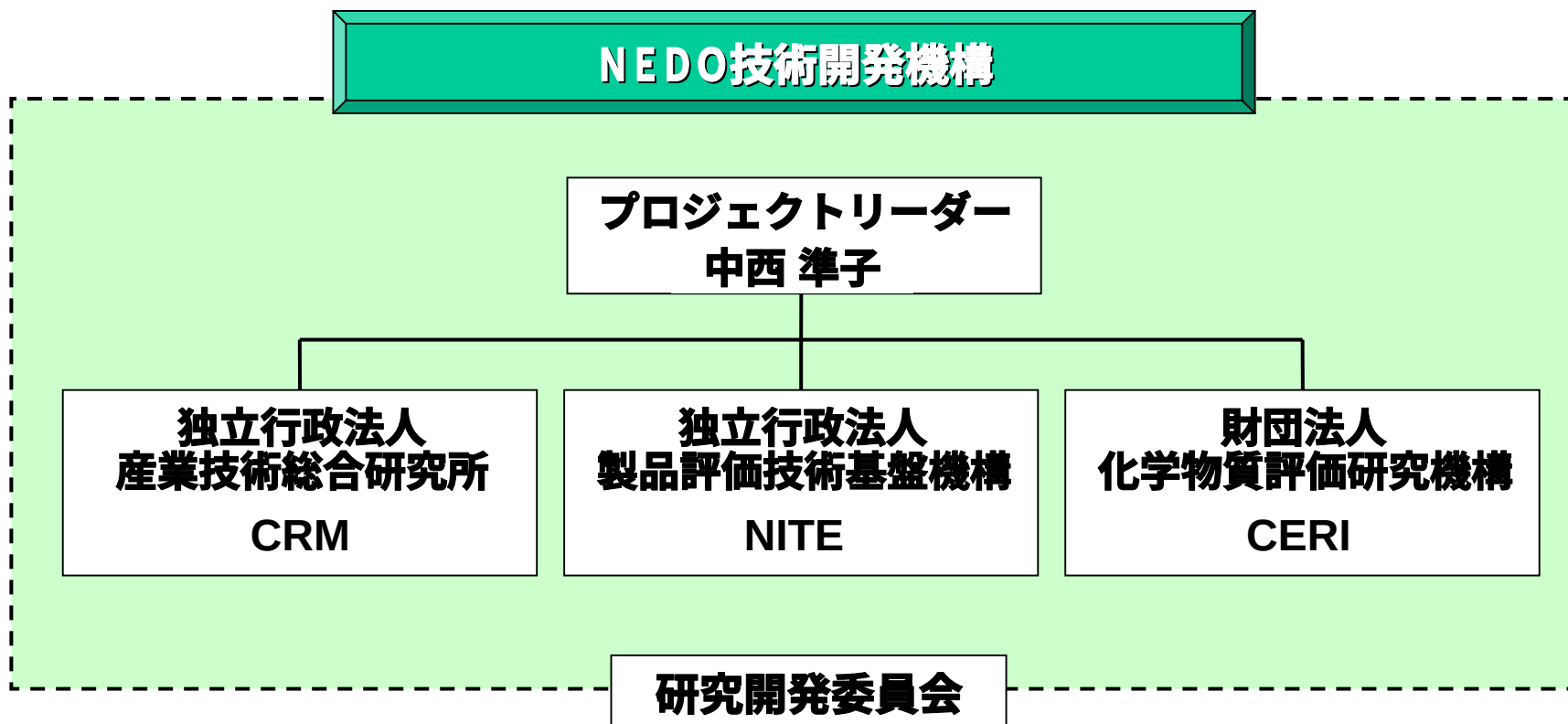
目的と目標

PRTR対象物質のうち高生産量化学物質を中心に、リスク評価手法確立のための基礎データを整備するとともにリスク評価手法を構築する

具体的な課題

- 1. 高生産量化学物質の有害性評価・暴露評価・リスク評価を行い、有害性評価書、初期リスク評価書、詳細リスク評価書を作成する。**
- 2. そのために必要な評価手法を確立する。**
- 3. 評価のための使い易いモデル・ソフトを開発し、普及に努める。中味の見えるツールを誰でも使えることが、リスクコミュニケーションに役立つ。**

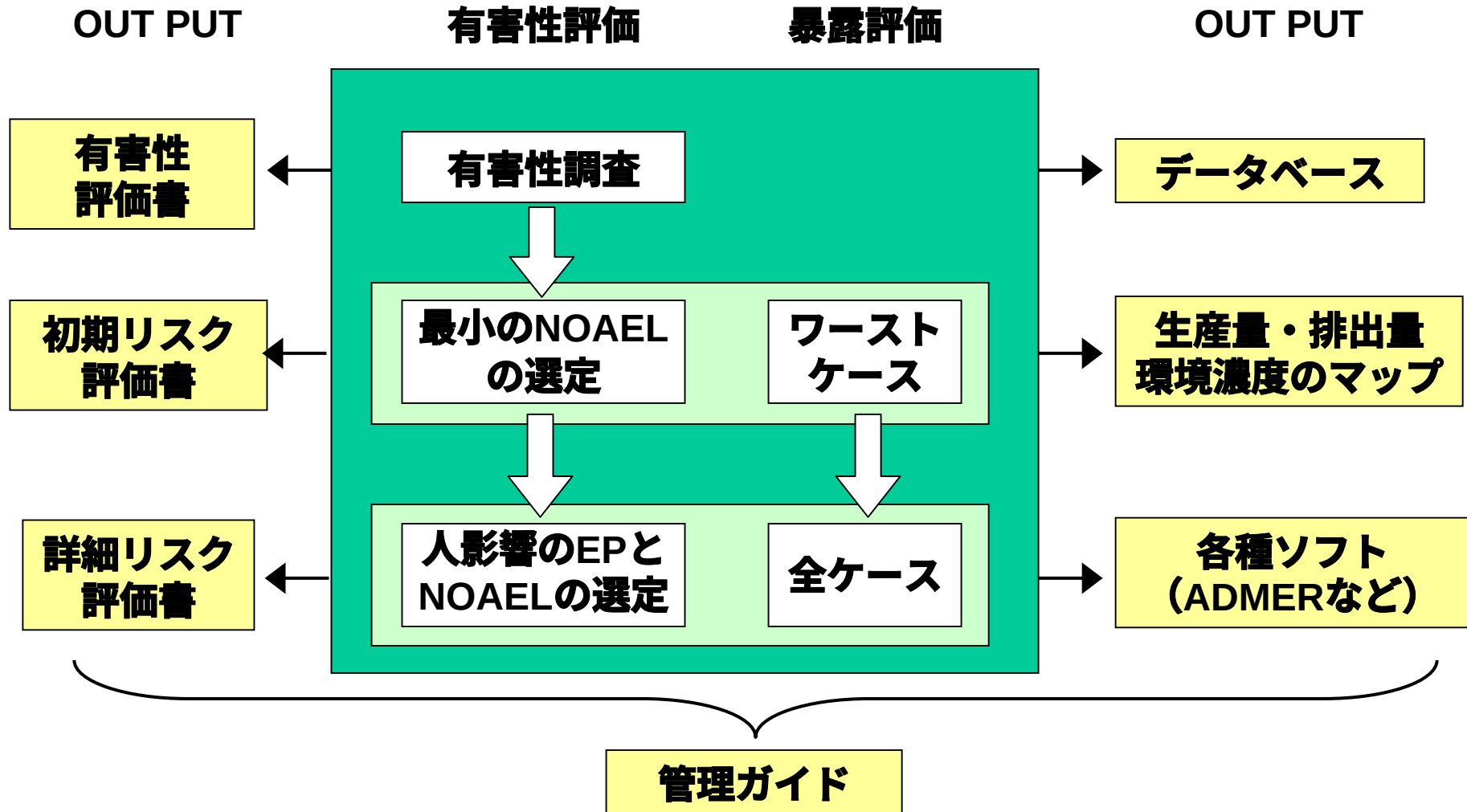
プロジェクト研究体制



絶対に逃げない

	姿 勢
有害性評価	◆過剰な安全率（不確実性係数）に逃げ込まない ◆独自の判断をする
暴露評価	◆データが少ないからできないと言わない。推定技術を開発する。 ◆ワーストケース仮定に逃げない ◆汚染データに地名を入れる
全体	◆プロセスの透明化 ◆レビューの充実と、レビューワーの責任の明確化（実名をつける） ◆行政の意思決定に使う例を示す

1 プロの全体像



◆ EP:エンドポイント ◆ NOAEL:無毒性量

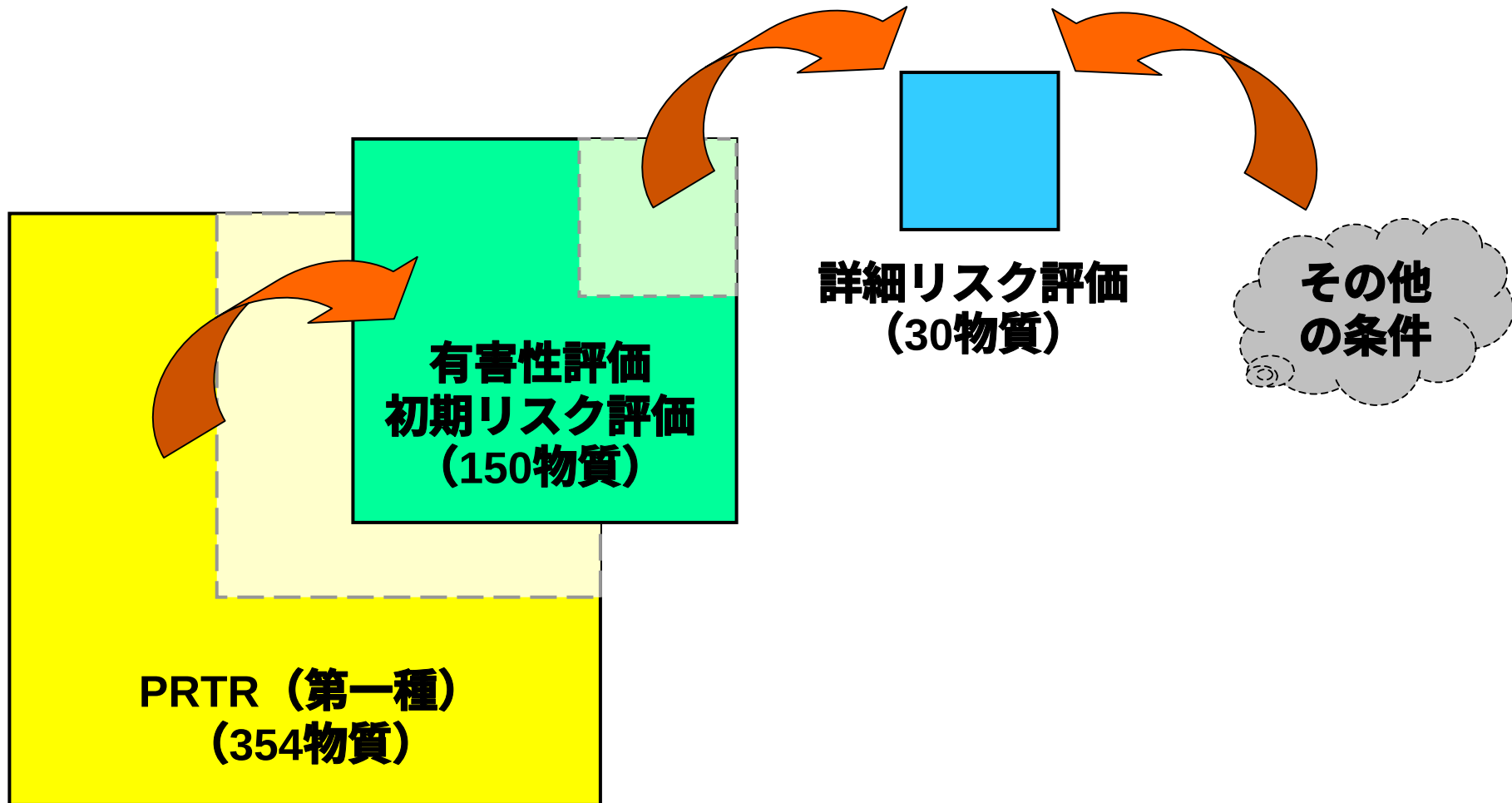
中西準子(2007) 5

有害性評価・リスク評価

対象物質選択の方法

達成した結果の大きさ（他と比較する）

評価対象物質の選定



詳細リスク評価書対象物質の分類

I：リスクが大きいと推定される物質

1,3-ブタジエン、ジクロロメタン、アクリロニトリル、塩ビモノマー、アルコールエトキシレート（AE）、ベンゼン、クロロホルム、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、ノニルフェノール、トルエン、p-ジクロロベンゼン、ニッケル、co-PCB、1,4-ジオキサン

II：社会的に問題になっている物質

トリブチルスズ（TBT）、TBT代替物

III：国際機関で議論されている物質

フタル酸エステル（DEHP）、カドミウム、鉛、塩素化パラフィン、ビスフェノールA、クロム

IV：行政的な措置がとられ、問題になっている物質

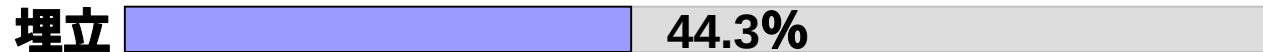
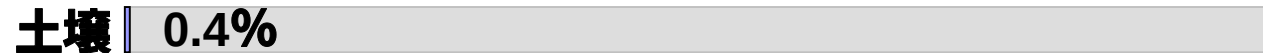
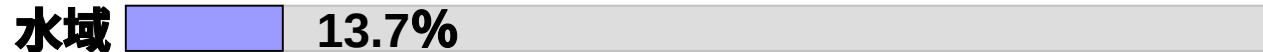
亜鉛、オキシダント

赤字：NEDOプロ初期リスク評価で要詳細評価とされたもの

青字：環境省初期リスク評価で要詳細評価とされたもの

30物質の寄与

PRTR対象物質（354）の排出・移動量に占める30物質の割合
(2003年PRTRデータによる)



我々の仕事、世界の仕事 (1)

－評価対象物質数－

1. リスク評価

スクリーニング	レベル	
	初期	詳細
	150	25 (+5)
	116	
多数 ^(a)		50? ^(b) (多数 ^(c))
多数		71 ^(d)
あり	69	
1000	27	

2. 有害性評価

レベル			
A	AA	AAA	B
(SIDS)	(人への影響) (推定)		
150	25 (+5)		
116			
346 ^(e)			
		536 ^(f)	進んでいる
		71	
		69	
1000			
		100	

(a) 非公開、(b) 既存物質のリスク評価書は非公開、公開分が50程度

(c) Superfund Siteの評価は評価書数として10000以上、物質数は100～200程度か？

(d) 2007年1月(e) 2007年1月現在、EUからのものを含む、(f) IRIS 2006年5月

SIDS : Screening Information Data Set

我々の仕事、世界の仕事（2）

3．排出量推計

4．大気濃度推計

生産面源ライフサイクル商品				近傍広域沿道三次元室内					
PRTR	PRTR	開発中	限定的	NEDO	METI-LIS	ADMER	開発中	開発中	開発中
← 強い →				EU	全体的に弱い（簡易）				
← 強い →				米国	← 全体的に非常に強い →				

ただし、米国にもEUにもADMERのような排出量推定の機能を持つモデルはない

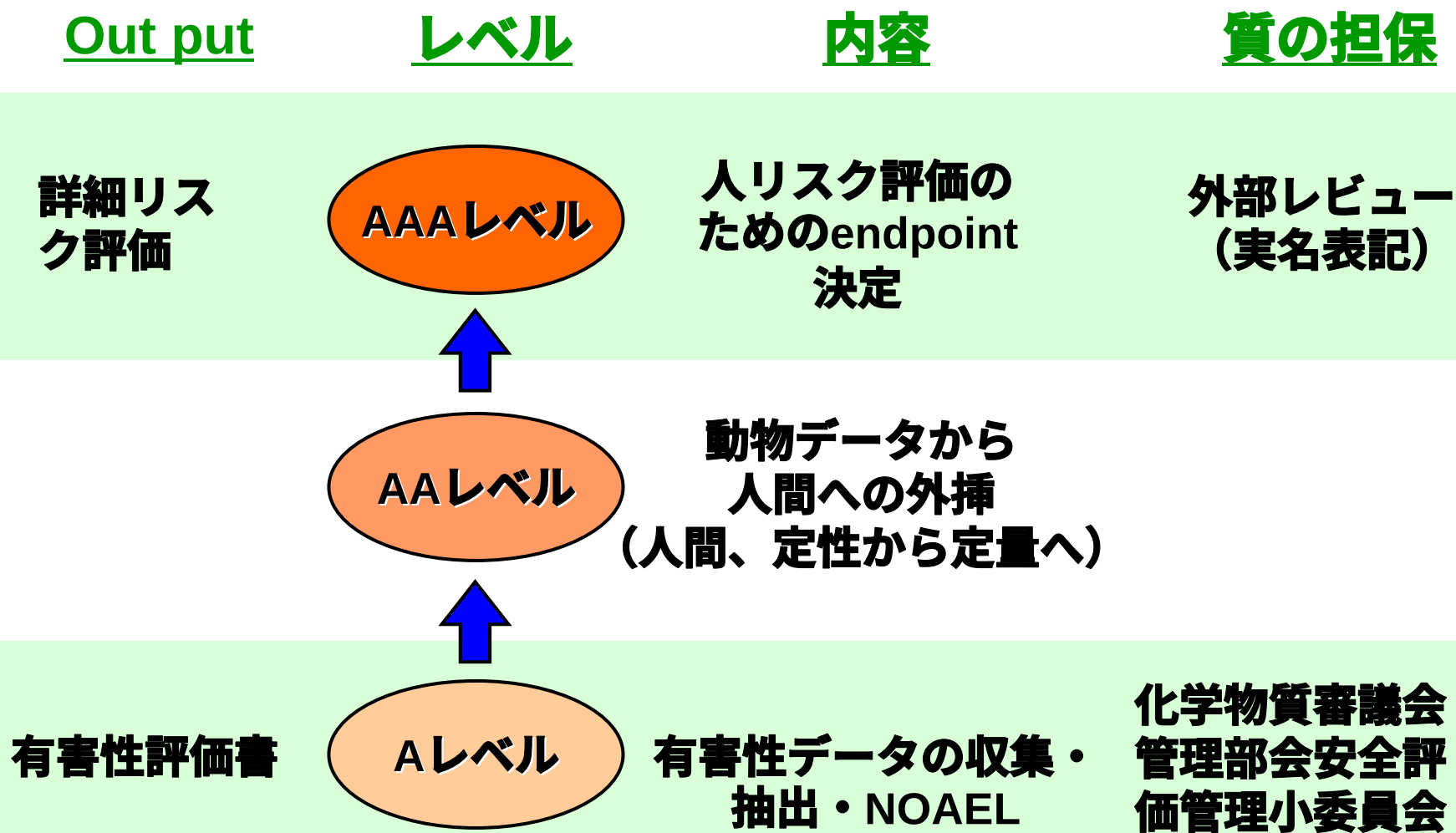
有害性評価

どのように人への影響を評価するか

1. 疫学調査

2. 動物試験

有害性評価の三段階



動物試験の結果を基に、 人への影響を評価する場合の留意点

- ◆タンパク質の種類の違い（ $\alpha 2$ U-グロブリンはラットのみ）
- ◆組織のちがい（マウスのクララ細胞）
- ◆代謝活性体の量と質とのちがい

監
詳細リスク評価書
シリーズ

6
ビスフェノールA

NEDO技術開発機構
産総研化学物質リスク管理研究センター [共編]

詳細リスク評価書シリーズ

6

ビスフェノールA

プロジェクトリーダー 中西 準子
産業技術総合研究所 宮本 健一・川崎 一 [共著]

プロジェクトリーダー 中西 準子
産業技術総合研究所 宮本 健一・川崎 一 [共著]



丸善株式会社

BPAの一般毒性評価エンドポイントとNOAEL

評価機関	エンドポイント	NOAEL (mg/kg/日)	必要とされる 不確実性係数	極端な例	
				暴露量 (*b)	MOE
CRM	ラット体重 増加抑制	5 (*a)	100	0.0041	1200
環境省	同上	5 (*a)	10000	0.00009	56000
欧州食品科学委員会	同上	5 (*a)	500	0.0016	3100
欧州委員会	マウス肝細胞 多核巨細胞化	120 (L)	500	0.069	1700

(*a)Tyl et al.のラットの3世代試験、(*b) (mg/kg/日) ◆ L=LOAEL,

◆ MOE=この値が不確実性係数より大きければ、リスクはない。

低用量問題

提起された問題	再 試 験
雄性生殖器への影響 (Sakaue et al.)	Ashby et al. その他（日本）による実験で再現されず。Controlの値が高すぎたための影響と見られる。
次世代の前立腺重量増加、 精巣重量当たり精子産生 数の減少（Negel et al.）	米国で大規模な実験：再現性がない。前立腺重量は標本数が少ないと安定した数値が出ない。

◆米国のピアレビュー・サブパネルの見解

陽性の結果は確かにあるが、他の研究室でおこなうと陰性で、しかも、陰性結果には一貫性がある。BPAの低用量作用は一般的に再現できる所見とは言えない。

◆CRMの見解

標準的な試験では、低用量影響は認められず、陰性の結果に再現性もあることから、リスク評価では考慮しない。

リスク評価の指標

指標	定義	リスクあり判断
HQ（ハザード比）	$(\text{暴露量}) / (\text{NOAEL} \times \text{UF})$	> 1
MOE（暴露マージン）	$(\text{NOAEL}) / (\text{暴露量})$	$< \text{UF}$
確率	NOAELを超過する確率	
確率	直線近似の用量反応関係	
損失余命		
QALY（生活の質）		

◆ NOAEL: 無毒性量 ◆ UF: 不確実性係数

Adaptive Management (1)

過剰な不確実性係数をとらないという方針は、危険をまねくのではないかという疑問に答える。

- ◆ 生態系管理の分野で、不確実性に対して、予防原則ではなく、順応的管理 (Adaptive Management) という主張されている。
- ◆ →モデル (仮説) による予測→管理の実施 (できれば複数の方策) →監視→モデル (仮説) の検証・改良
- ◆ 不確実性に対処するために、Risk-based Adaptive Management (リスク評価に基づく順応的管理) の提案
- ◆ 不確実さが払拭され、安全性が確実になるまで使用を止めることの不利益を防ぐため。

化学物質管理における

Risk-based Adaptive Management

- ◆ 生態系管理に使われていた概念を、化学物質管理に生かす。
- ◆ モデルによる暴露評価、簡易な有害性評価→制限下での使用→モニタリング→初期値、モデルの修正→生産量や暴露評価結果に基づき、必要であれば、高度な有害性試験
- ◆ 暴露量と有害性についてのモニタリング計画が同時にスタート

不確実性に対し、どのような知恵を出せるか、ここが今後のリスク評価・管理の決め手になる

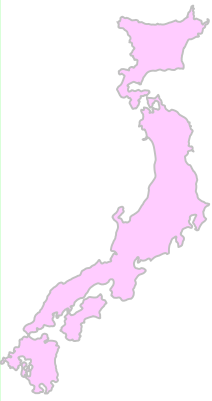
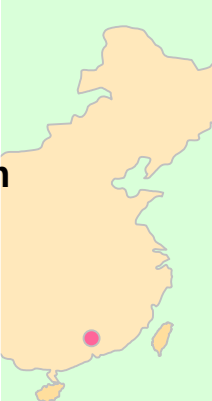
モデルの開発とその普及

- ◆最も反響を呼んだのは、ADMER（曝露・大気リスク評価、大気拡散モデル）

ADMERはデザインの勝利！

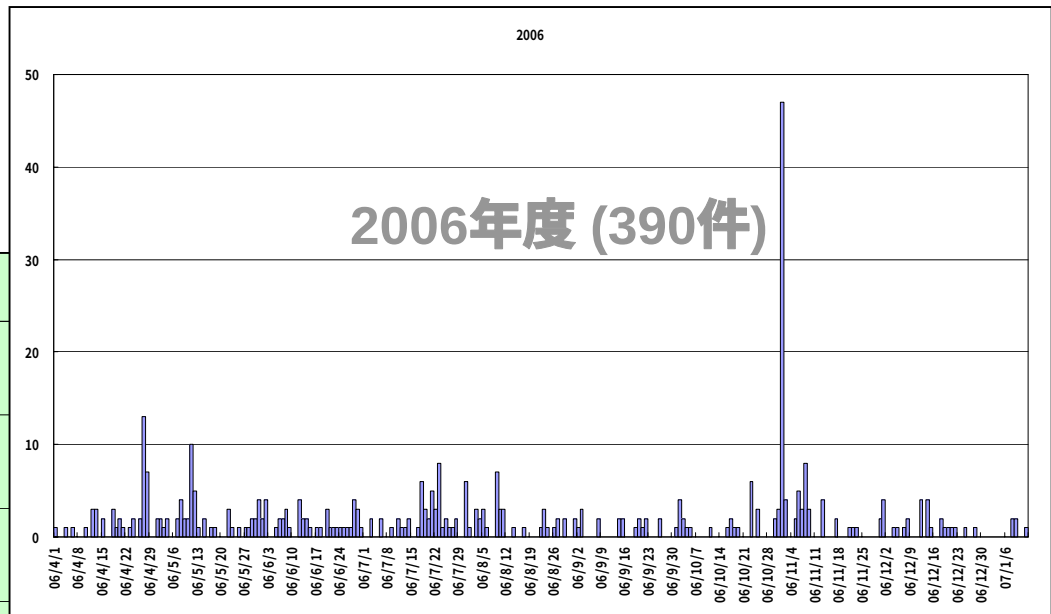
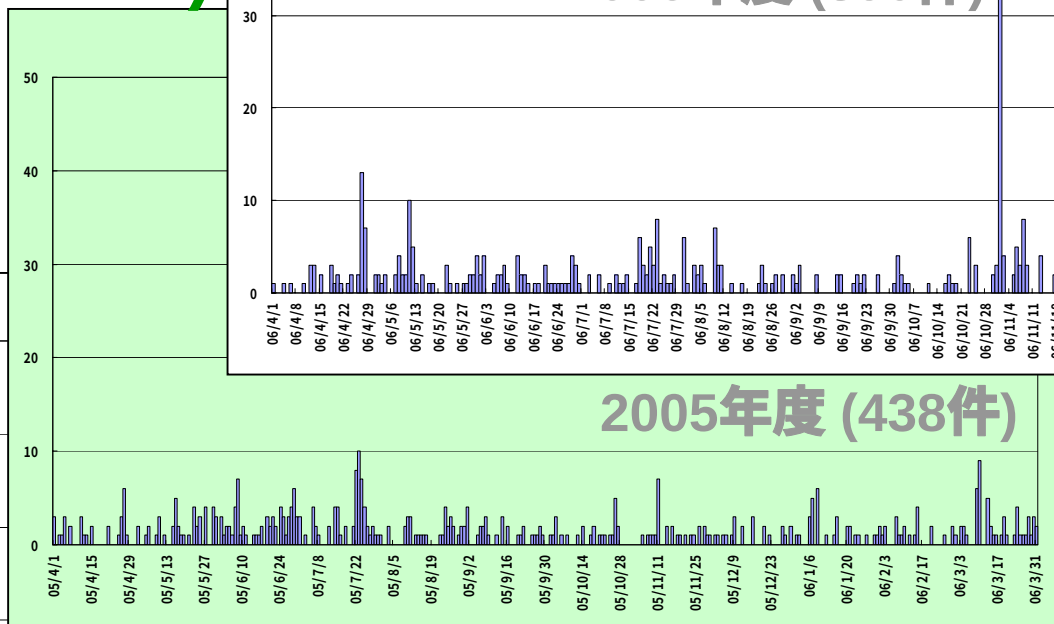
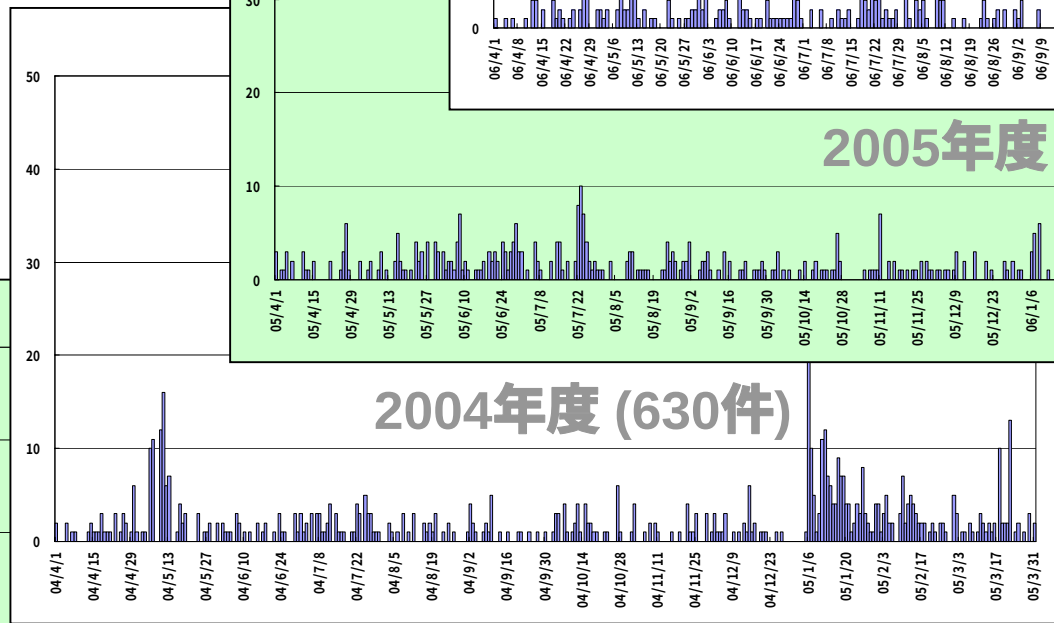
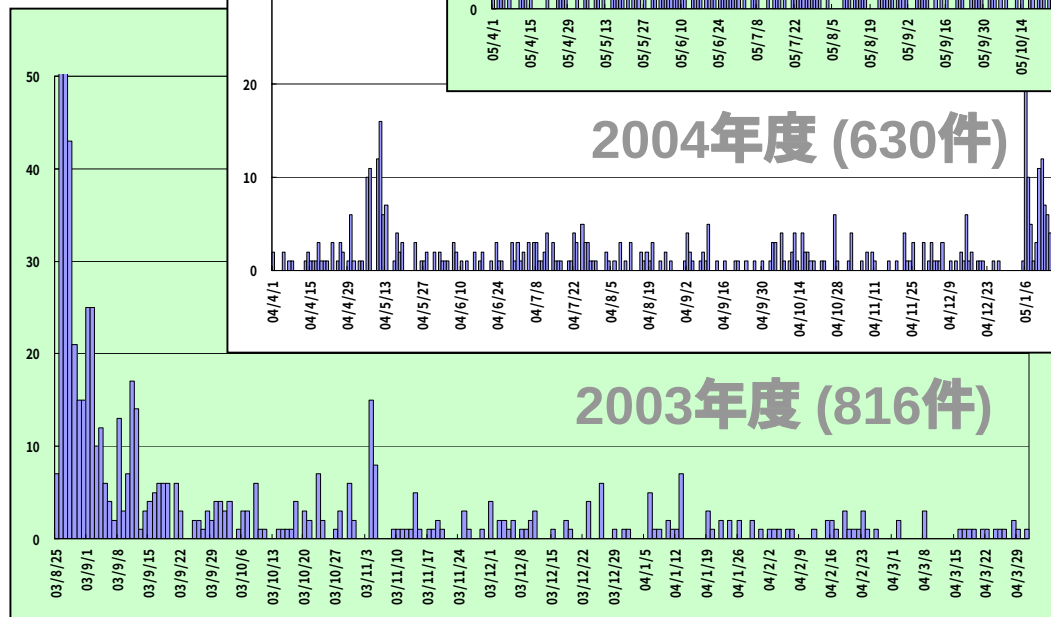
- ◆ 排出量推計の機能を入れた
（PRTRデータを使うために最適な設計だった）
- ◆ 世界中に存在する濃度推定モデルの日本版ではない。
日本が開発した、世界に例のないリスク評価モデルである。
- ◆ 日本の全域で、5km四方毎に暴露濃度と人口との関係を推計可能となった（1.2億人のリスク評価が可能になった）
- ◆ 07年1月、遠近両用のADMERになった（サブグリッド）

ADMERの開発と公開

年度	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Future
アウトカム	詳細リスク 評価書 に適用	全国大気 濃度 マップ (NITE)	千葉県 で利用	産構審 で活用	郊外都市 でも利用	国際化	VOCs 規制 に対応
アウト プット ADMER	 5km グリッド Ver 0.8	 Ver 1.0	 Ver 1.5 Ver 1.5(英語版)		 0.1, 0.5, 1km グリッド Ver 2.0	 広州 (中国)	 三次元 次世代 ADMER

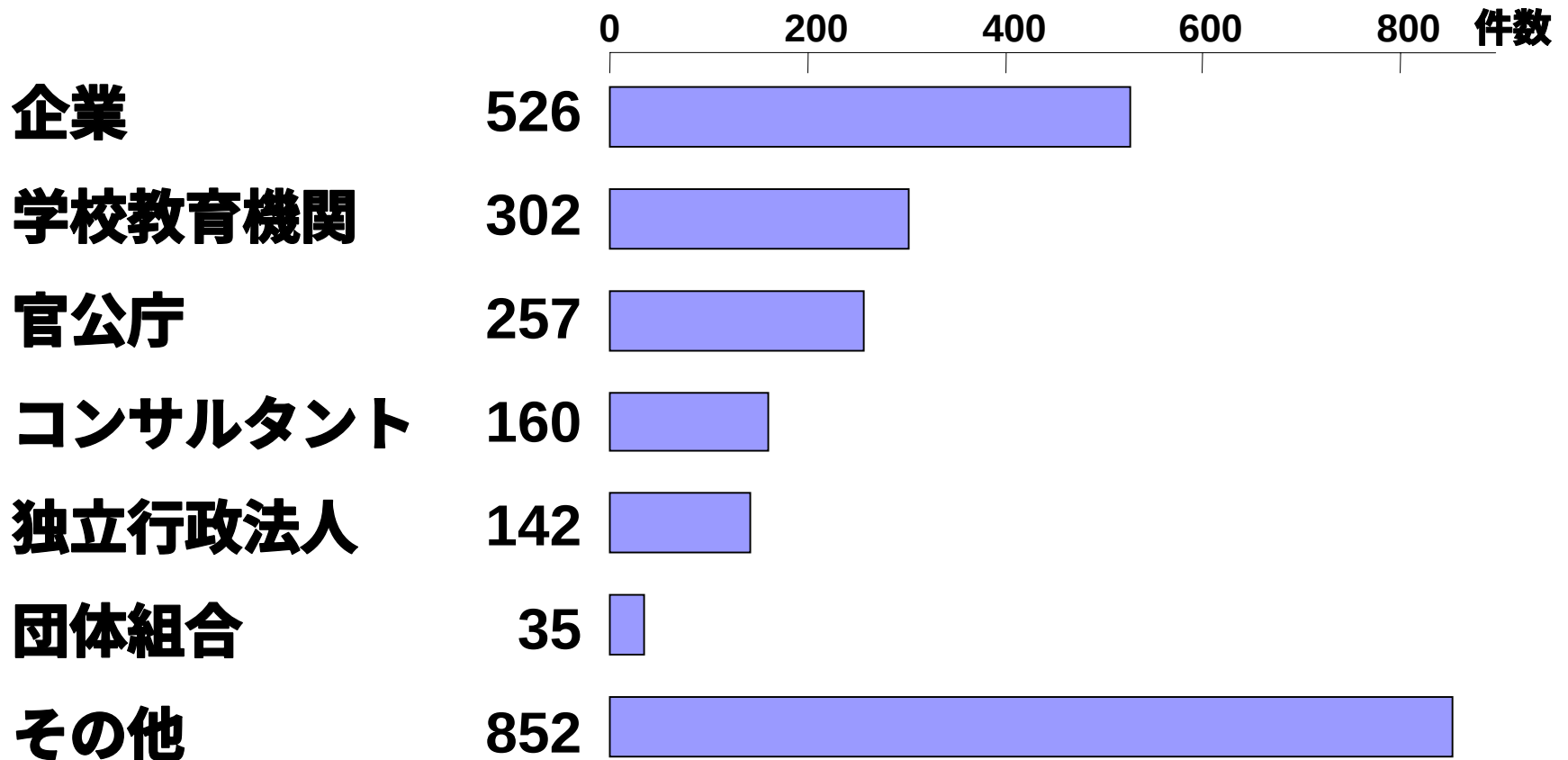
ADMER日別 ダウンロード数 (2003.8.26-2007.1.12)

Total : 2274件



ADMER利用先

ADMERダウンロード先内訳例 (2003.8.26～2007.1.12)



国の意思決定に使われた

05年5月12日	06年2月23日
産構審化学・バイオ部会 リスク管理小委員会	化学物質審議会安全対策小 委員会
CRMが行った評価を基に、 11の有害大気汚染物質に ついて、自主管理はほぼ 目的を達成したと結論し た。	詳細リスク評価書「短鎖塩 素化パラフィン」が報告さ れ、この方法が、化審法第 1種監視化学物質の評価の ためのモデルと位置づけら れた。
発表者：東野晴行	発表者：恒見清孝

詳細リスク評価書
シリーズ

5

短鎖塩素化パラフィン

NEDO技術開発機構
産総研化学物質リスク管理研究センター [共編]

詳細リスク評価書シリーズ

5

短鎖塩素化パラフィン

プロジェクトリーダー 中西 準子 [共著]
産業技術総合研究所 恒見 清孝

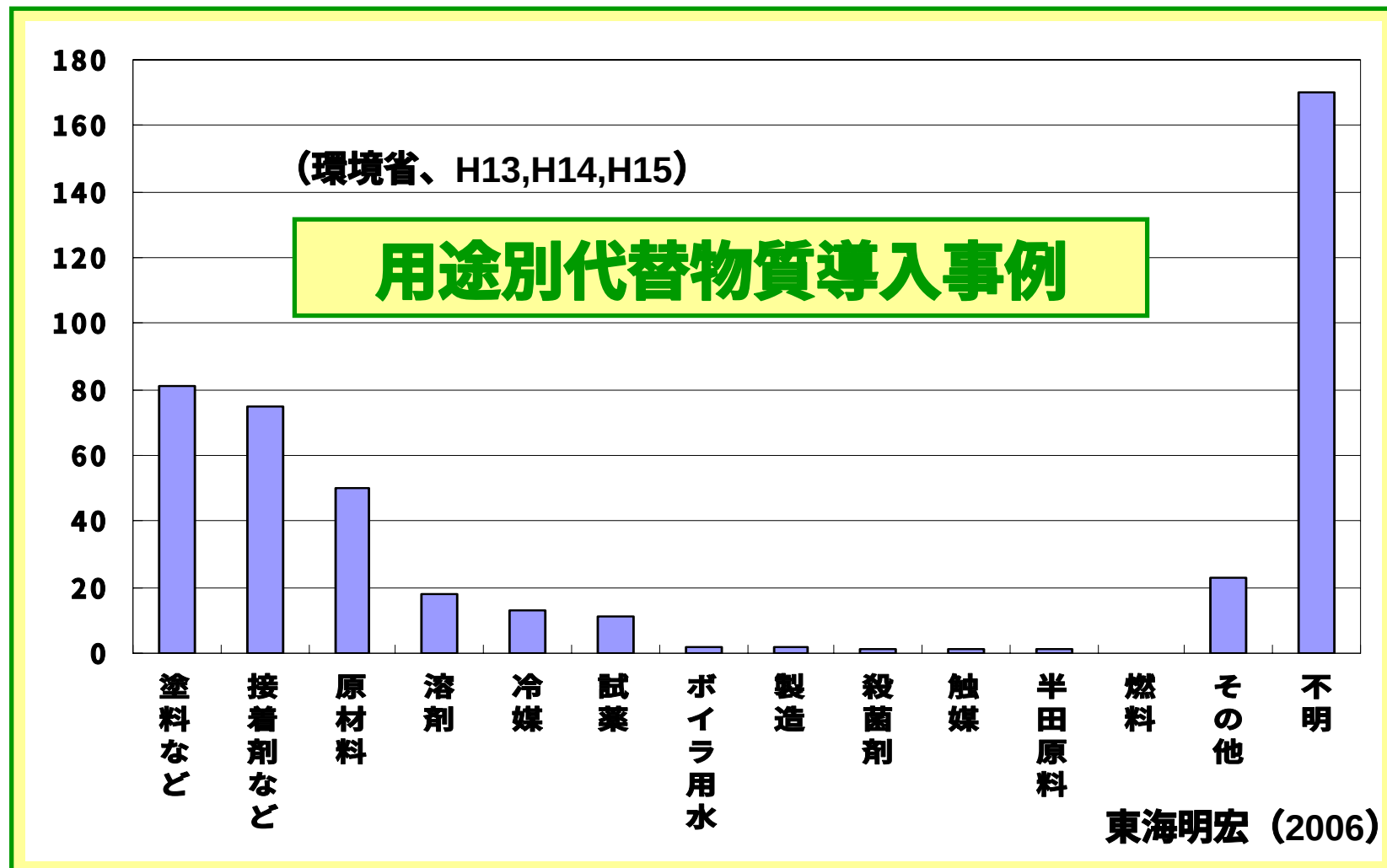
プロジェクトリーダー 中西 準子 [共著]
産業技術総合研究所 恒見 清孝



丸善株式会社

今後

1. 化審法をリスクベース管理に順応させる
2. PRTRの活用、3. 自主管理、4. REACH的社会



あらゆる場面でリスク評価をし、リスク比較をすることが求められる



**相当数の化学物質のリスク比較ができることが必要
簡略化、徹底的な推定が必要**



スクリーニング手法ではダメ

簡略化されているが、比較と意思決定に使えるものが必要



1プロの経験が生きる

詳細リスク評価書
シリーズ
9

NEDO技術開発機構
産総研化学物質リスク管理研究センター [共編]

詳細リスク評価書シリーズ

9

鉛

鉛

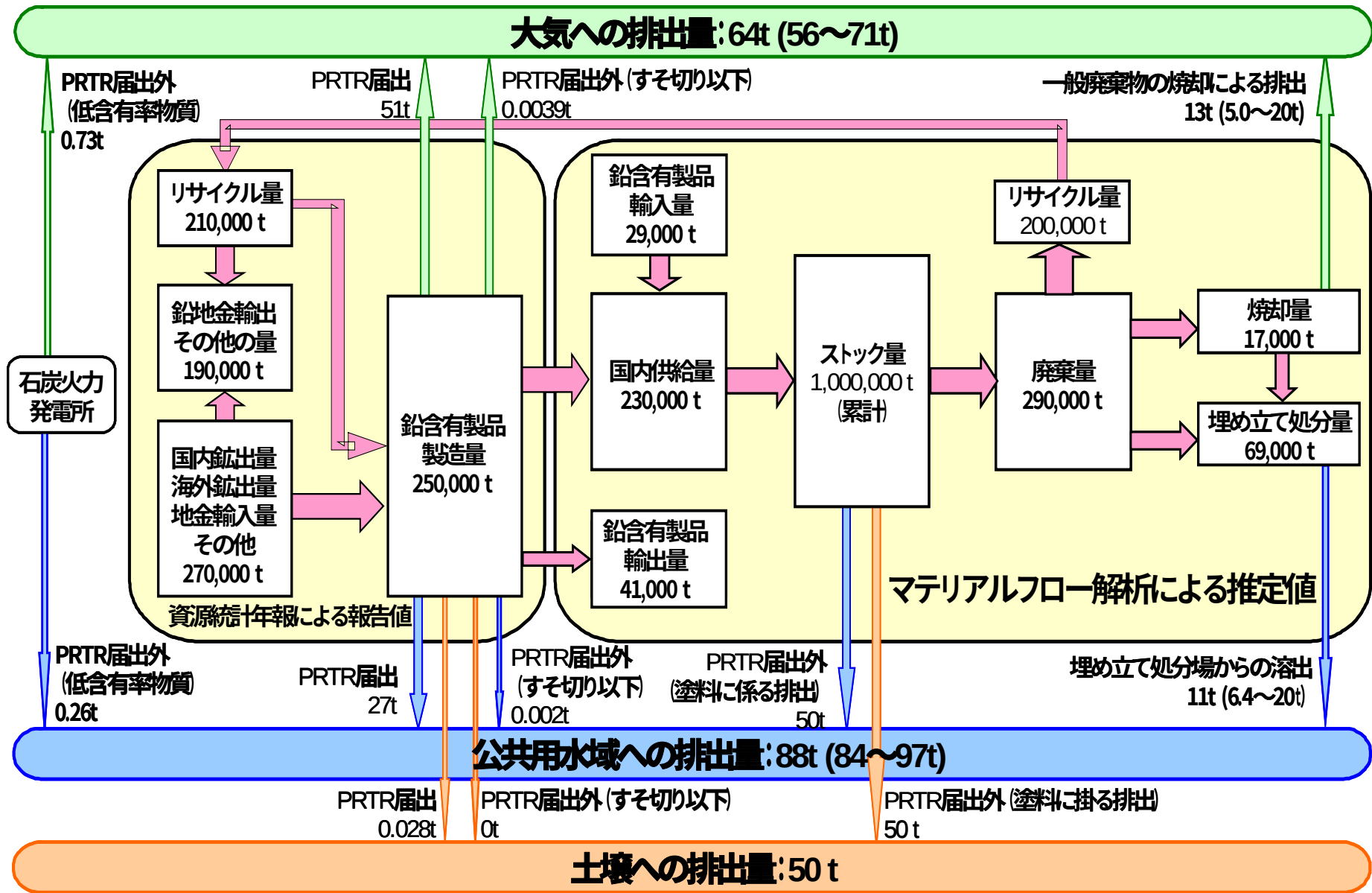
プロジェクトリーダー 中西 準子
産業技術総合研究所 小林 憲弘・内藤 航 [共著]

プロジェクトリーダー 中西 準子
産業技術総合研究所 小林 憲弘・内藤 航
[共著]

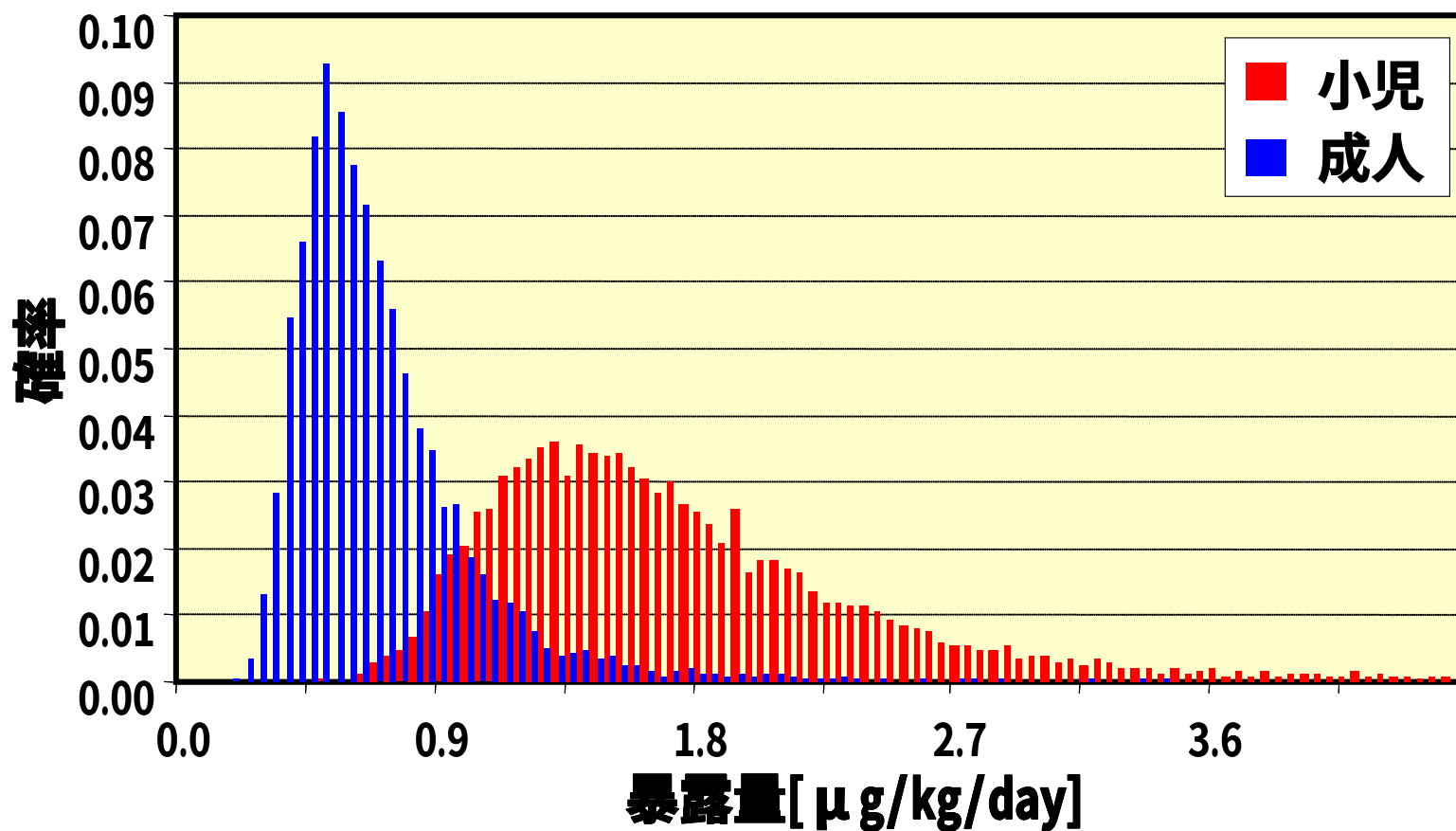


丸善株式会社

鉛の環境排出量の推定

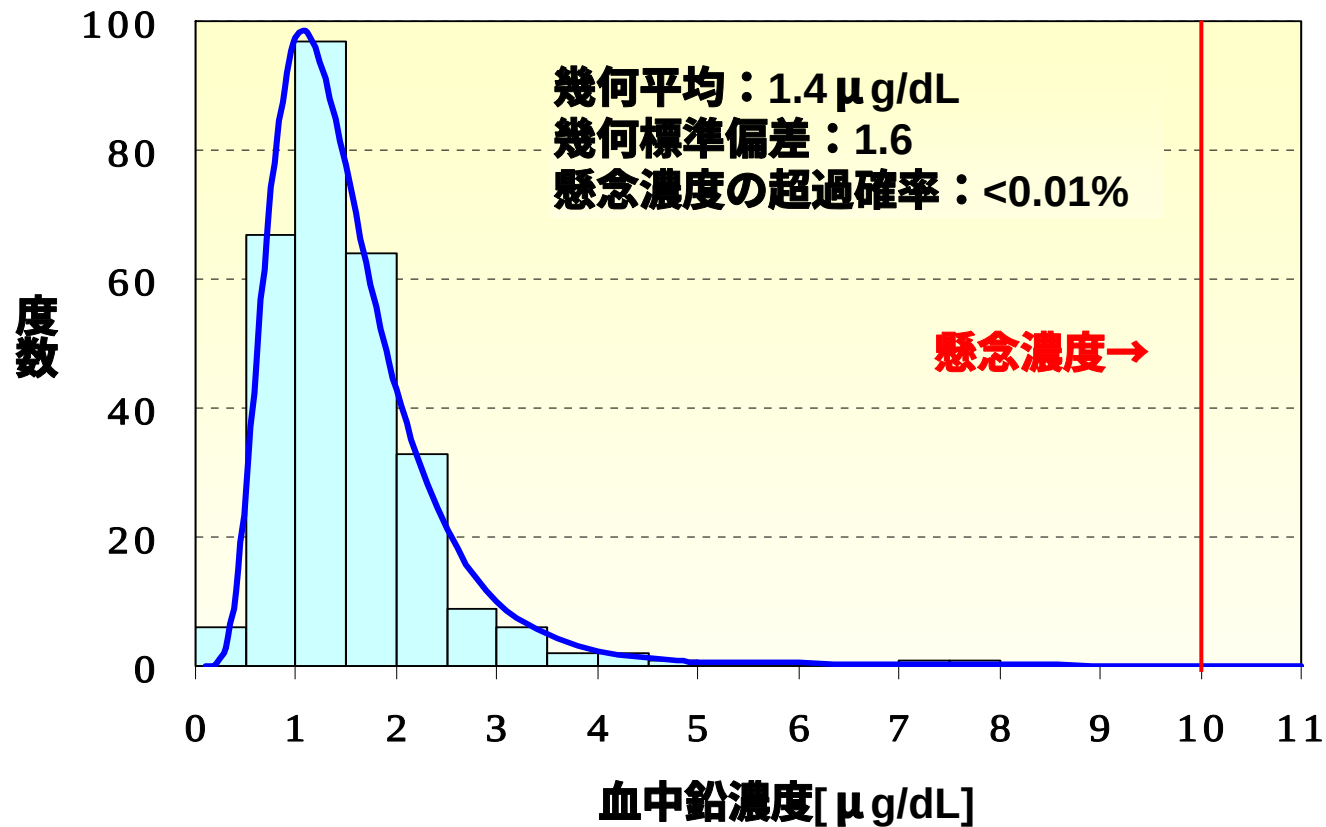


鉛の暴露量推定



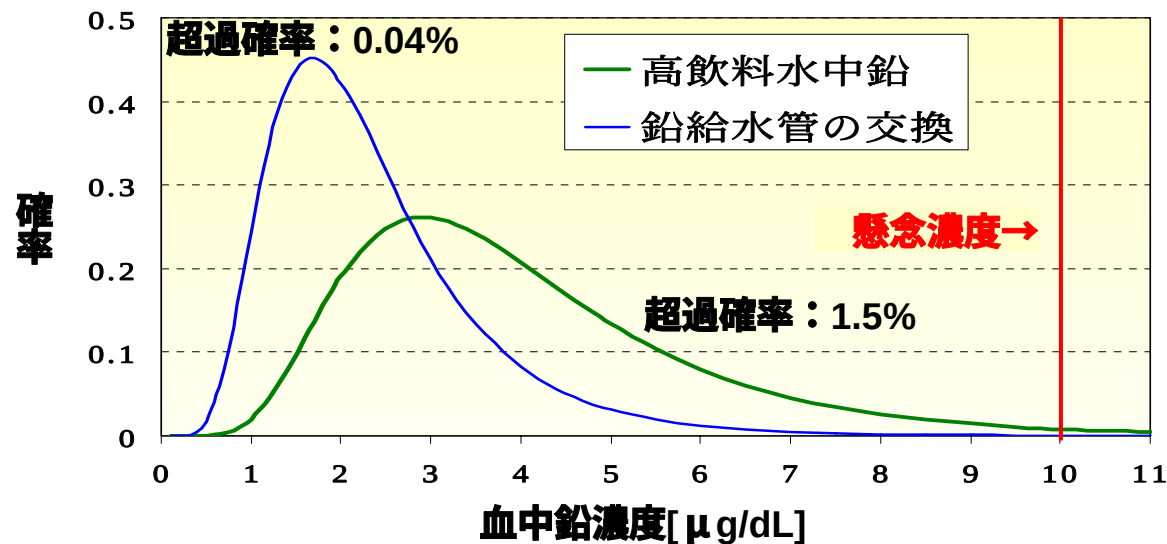
モンテカルロ・シミュレーションで推定した鉛暴露量分布

小児血液中鉛含有量（実測）



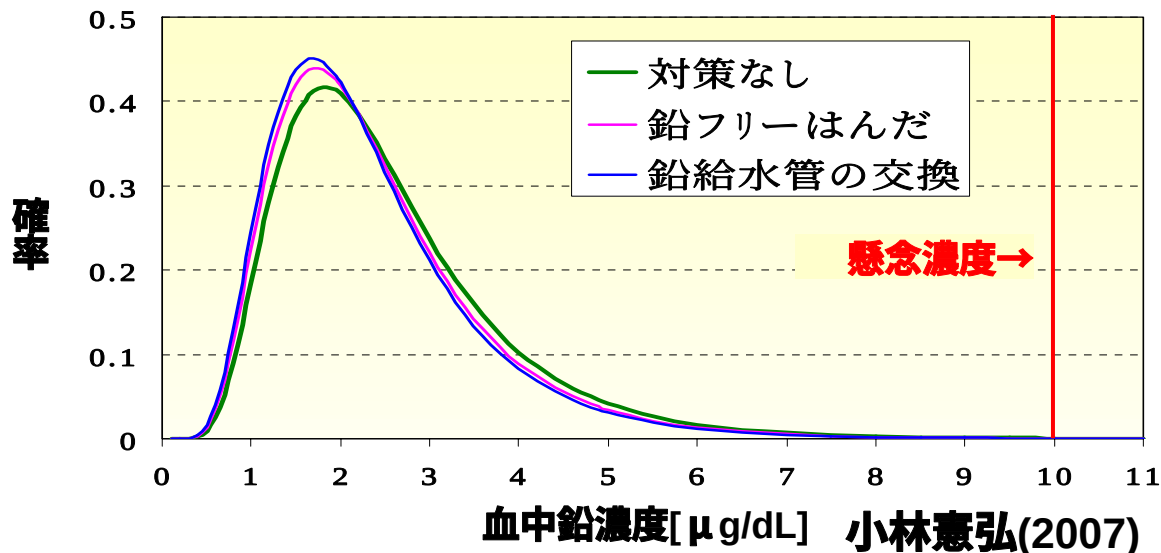
静岡での調査により得られた小児の血中鉛濃度分布

鉛フリーはんだと鉛管の交換対策の有効性評価



高飲料水中鉛暴露の小児に対する
リスク削減効果

一般集団の小児に対する
リスク削減効果の推定結果



小林憲弘(2007)

ご清聴ありがとうございました

このspeechで使われたスライドは

CRM（研究所）のhomepageからdownloadできます

<http://unit.aist.go.jp/crm/>

私個人のhomepage「雑感」

毎週火曜日に更新されます

<http://homepage3.nifty.com/junko-nakanishi/>