

事業者のみなさんへ

化学物質のリスク評価のためのガイドブック

実践編

環境中へ排出された化学物質が
人の健康や環境中の生物に与える影響を考えよう



ヒト健康

5.2 ヒト健康への影響を対象とする有害性評価

(1) 有害性の特定

化学物質の有害性の多くは、ある一定の暴露量までは現れないことが分かっています。そして、ある値以下であれば影響を与えない最大の暴露量を「**閾値**」と呼びます。なお、一部の発がん性などには、閾値がないと考えられている有害性もあります。(閾値のない化学物質のリスク評価の考え方については、付属書3に紹介しています。)

ここでは、閾値のある有害性の評価の方法について説明します。閾値が小さな物質ほど、少量でもヒトの健康を損なう可能性があるため、有害性が強い物質と考えることができます。そのため、閾値はその化学物質の有害性の程度を表す指標であると考えられます。ただし、実際には、正確な閾値を得ることは難しいため、労働者などによる疫学調査や動物試験などの結果から得られる「無毒性量 (NOAEL)」等が実質上の有害性の程度を表す指標として用いられています。この指標から、ヒトが生涯暴露しても健康に対する影響の懸念はないと推定される暴露量 (ヒト無毒性量) を算出することになります(補足 I-2)。

実質上の有害性の程度を表す指標として、大気経由 (吸入暴露) による慢性影響のリスク評価の場合 (ケース A) は、無影響量 (NOEL)、無毒性量 (NOAEL)、最小毒性量 (LOAEL) などを用います (表 I-9 参照)。これらの指標は、表 I-7 で紹介した情報源から入手することができます。複数の情報を収集すると、情報源により、異なる値の無毒性量 (NOAEL) や最小毒性量 (LOAEL) が求められる場合がありますが、補足 I-3 に示すような事項に留意し、より信頼性の高い値を比較・検討して採用することが重要です。

なお、ヒトの健康に対する有害性の種類とその程度を表す指標の値を得るための毒性試験には、表 I-10 に示すようなものがあります。

表 I-9 有害性の程度を表す指標の例

有害性の分類	指標			定義
急性毒性	LC ₅₀	Median Lethal Concentration	半数致死濃度	1回の暴露(通常1時間~4時間)で、試験動物の群の50%が死亡する濃度
	LD ₅₀	Median Lethal Dose	半数致死量	試験動物の群の50%が死亡する投与量
慢性毒性*	LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level	最小毒性量	動物試験等で有害な影響が認められた最低の投与量
	NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量	動物試験等で有害な影響が認められない最高の投与量
	NOEL	No Observed Effect Level	無影響量	動物試験等でいかなる影響も認められない最高の投与量
ヒトの経口暴露の慢性毒性	TDI	Tolerable Daily Intake	耐容一日摂取量	一生涯毎日摂取してもこの量までの摂取は耐容されると判断される量 (一般には、NOAEL / 不確実係数積で算出される)
	ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量	TDIと同様だが、食品添加物のように意図して使用される場合に用いられることが多い

*大気経由 (吸入暴露) による慢性影響のリスク評価の場合 (ケース A) は、これらの指標を用います。

補足 1-2 動物試験の結果から得られる有害性の指標 (無毒性量等) について

動物試験のデータから、有害性の程度を表す指標となる無毒性量等がどのように得られるのかを説明します。無毒性量等は、対象物質を試験動物に繰り返し投与する反復投与毒性試験のデータから得られます。通常の試験動物を用いた反復投与毒性試験は、概略次のように行われます。

試験動物をいくつかのグループ (例えば1グループ10匹) に分け、それぞれに異なる濃度の対象物質に暴露させます。対象物質に暴露されることによる影響を比較するため、これらのうち1つのグループには対象物質に暴露させません。これを対照群といいます。

＜暴露濃度の例＞	
対照群	: 0 [mg/m ³]
低暴露群	: 10 [mg/m ³]
中暴露群 1	: 50 [mg/m ³]
中暴露群 2	: 250 [mg/m ³]
高暴露群 1	: 1000 [mg/m ³]
高暴露群 2	: 1500 [mg/m ³]

一定期間後、上記の暴露群ごとに、何らかの影響が発生した割合を調べます。これにより、グループごとの暴露濃度(用量)と有害な影響の発生率 (反応) を関連付けるデータが得られます (図 1-7 の○)。これらのデータを統計的に解析して、暴露濃度(用量)と有害な影響の発生率(反応)との関係を定式化したものが同図の曲線 (用量 - 反応曲線) です。そして、データのうち、有害な影響が認められた最小の暴露濃度が最小毒性量(LOAEL)であり、有害な影響が認められない最大の暴露濃度が無毒性量(NOAEL)です。またいかなる影響も認められない最大の暴露濃度が無影響量 (NOEL) となります。

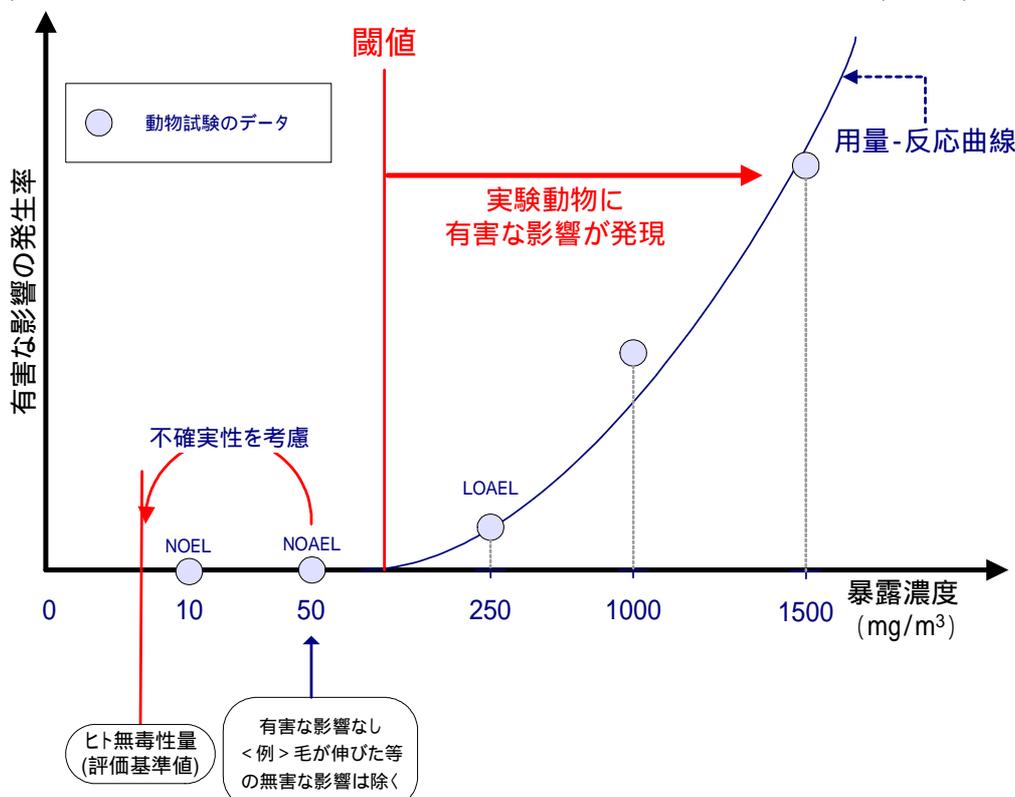


図 1-7 動物試験から得られるデータと用量 - 反応曲線



補足 1-3 「有害性の程度を表す指標」を採用する際の注意点

■ 慢性毒性を調べた試験結果を選ぶ

長期にわたる暴露により懸念される有害性（慢性毒性）を評価するためには、有害性の程度を表す指標のうち、「無毒性量（NOAEL）」を用いることが一般的です。ただし、信頼性のあるリスク評価書やデータベースなどから、無毒性量（NOAEL）が得られない場合には、最小毒性量（LOAEL）を用いることもあります。

■ 信頼性の高いデータを入手

信頼性の高いデータを入手することが重要です。そのようなデータは、信頼性の高い情報源から入手することができます。また、試験期間がより長い試験から得られた無毒性量（NOAEL）の方が信頼性の高いデータであると考えます。有害性評価書やリスク評価書から得られた情報であれば、各評価書で吸入暴露による慢性影響の無毒性量として最終的に採用されている値を参考とすることができます。

■ 原則として、一番小さな値を採用

複数の異なる値が無毒性量（NOAEL）等として得られた場合には、信頼性のある情報源から得られたデータのうち、一番小さな値を採用することで安全側に立った評価を実施することができます。ただし、どれが一番小さな値であるかを検討する際には、それぞれの値の根拠となる疫学調査や動物試験で対象化学物質を吸入暴露させた時間を考慮する必要があります。疫学調査や動物試験の場合は、暴露の時間が断続的であるため、長期間にわたり継続的に暴露されるヒト健康への影響を考慮するためには、動物試験などで得られた無毒性量（NOAEL）等を暴露時間で補正することが必要となります。その方法については、補足 1-4 を参照してください。

■ 疫学調査や動物試験の実施条件に注意

様々な情報源から無毒性量（NOAEL）等を採用する際には、疫学調査の情報であれば調査対象の化学物質への暴露経路、動物試験であれば投与方法に注意する必要があります。暴露経路や投与方法により、有害性の現れ方が異なる場合があるため、「吸入暴露による無毒性量」と「経口暴露による無毒性量」などと分けて考える必要があります。吸入暴露の場合には、無毒性量等は濃度（ mg/m^3 ）で求め、経口暴露の場合には無毒性量等を体重 1kg 当たり、1 日当たりの摂取量（ $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ）で求めます。ここでは、大気経由の吸入暴露による有害性を考慮するため、濃度（ mg/m^3 ）で表された無毒性量等を用いて評価します。

■ 疫学調査と動物試験の結果について

ヒト無毒性量の推定には、本来であれば、ヒトに対する長期影響について調べた疫学調査のデータを用いることが望ましいですが、実際には、そのようなデータは多くはありません。また、調査対象者が実際に暴露された量を推定することが難しいため、信頼性のあるデータを入手することは困難な場合が多いでしょう。そのため、ほとんどの場合、動物試験結果から得られる無毒性量等から推定します。

補足 1-4 動物試験や作業環境など暴露時間の違いによる補正の必要性について

動物を用いた毒性試験や作業環境などでは、毎日 24 時間連続で化学物質に暴露しているわけではありません。したがって、動物試験結果やヒトの作業環境におけるデータ（例えば作業環境における疫学調査の結果や産業衛生学会により勧告された許容濃度等）を用いる場合には、1 日のうちの暴露（投与）時間と 1 週間のうちの暴露（投与）日数を考慮し、これらを毎日 24 時間暴露する場合の濃度に平均化し、補正する必要があります。その場合には、以下の式を用いて補正します。

$$\text{暴露量補正值 (mg/m}^3\text{)} = \text{無毒性量(NOEL)等 (mg/m}^3\text{)} \times \text{暴露時間/24 (時間)} \times \text{暴露日数/7 (日)}$$

ヒトの作業環境におけるデータの場合には、通常 1 日 8 時間、週 5 日間労働と仮定し、換算します。

例えば、トルエンの作業環境における許容濃度 188 mg/m³（産業衛生学会，2007）を用いる場合には、以下のように補正することができます。

$$\text{暴露量補正值 (mg/m}^3\text{)} = 188 \text{ (mg/m}^3\text{)} \times 8/24 \text{ (時間)} \times 5/7 \text{ (日)} = 44.8 \text{ mg/m}^3$$





表 I-10 ヒトの健康に対する有害性の種類と試験方法

有害性の分類			代表的な試験方法	
一般毒性 (血液、組織、器官での疾患・異常など)	急性毒性	1回又は短時間暴露した時に短時間で現れる毒性。	急性毒性試験	動物に被験物質を1回又は短時間(24時間以下)投与し、少なくとも14日間の観察での死亡の有無を観察する。
	亜急性毒性	数週間から3ヶ月以内の比較的短期間の反復暴露により現れる毒性。亜慢性毒性ともいう。	28日間反復投与試験	ラットの雄及び雌を使用し28日間連続して経口投与を行い、死亡率、現れる変化、可逆性(2週間の回復期間における毒性影響の変化の様相、遅発性影響の発現)の程度等を評価する。
	慢性毒性	長期間の継続暴露(反復投与)により引き起こされる毒性。	慢性毒性試験	動物に被験物質を長期間(12ヶ月以上)連続投与したときに現れる生体の機能及び形態等の変化を観察する。
特殊毒性	刺激性	化学物質に接触することによって皮膚、眼又は呼吸器に炎症性反応を引き起こす性質。	局所刺激性試験 ・急性皮膚刺激性/腐食性試験 ・急性眼刺激性/腐食性試験	ウサギを使用し、皮膚刺激性では紅斑・痂皮及び浮腫を、眼刺激性では角膜混濁、虹彩炎、結膜発赤、結膜浮腫を観察し、刺激性の程度を調べるための試験。
	感作性	アレルギーを起こさせる性質で、特定の抗原を認識し、同じ抗原に再度暴露することにより抗原-抗体反応を起こし強く反応するようになる性質。	皮膚感作性試験 Maximization Test 及び Buehler 法 局所リンパ節検定	モルモット又はマウスを使用し、被験物質を皮内注射又は塗布したときに現れる皮膚反応の範囲と程度を評価する。 マウスを使用し、被験物質を適用したリンパ節中のリンパ球の増殖反応の有無を明らかにするための試験。
	発がん性	化学的要因、物理的要因、生物的要因などが、ヒトにがんを発生させる能力を持つ性質。がん原性ともいう。	がん原性試験	動物に被験物質をほぼ一生にわたる期間連続投与し、被験物質のがん原性の有無を明らかにするための試験。
	変異原性	化学的要因、物理的要因が遺伝形成を担うDNAや染色体に作用し、突然変異を誘発する性質。	変異原性 復帰突然変異試験(Ames試験) 染色体異常試験 小核試験	ネズミチフス菌及び大腸菌を使用し、復帰突然変異コロニー数を計測するための試験。 チャイニーズハムスター線維芽細胞株等を使用し、染色体異常を持つ細胞の出現率等を調べるための試験。 比較的簡便な短期間の試験により、被験物質の発がん性等を予測するための試験。

有害性の分類		代表的な試験方法	
生殖・発生 毒性	雌雄両性の生殖細胞の形成から、交尾、受精、妊娠、分娩、哺育を通して、次世代の成熟に至る一連の生殖発生の過程のいずれかの時期に作用して、生殖や発生に有害な作用を引き起こす性質。	生殖能及び後世代に及ぼす影響に関する試験	動物の雄及び雌に被験物質を他世代にわたり投与し、被験物質の生殖能及び後世代の発生に及ぼす影響を明らかにするための試験。
		催奇形性試験	胎子の器官形成期に妊娠動物に被験物質を投与し、被験物質の胎子の発生に及ぼす影響、特に催奇形性を明らかにするための試験。
神経毒性	化学物質や放射線などの化学的あるいは物理的要因による神経系の化学的作動、構造及び機能に対する有害作用をいう。	有機リン化合物の急性遅発性神経毒性試験 有機リン化合物の遅発性神経毒性：28日間反復投与試験 げっ歯類における神経毒性試験	ニワトリに被験物質を単回経口投与し、行動障害、運動失調、麻痺などを21日間にわたり観察する。 ニワトリに被験物質を28日間にわたり経口投与し、行動障害、運動失調、麻痺などを投与終了後14日間まで観察する。 げっ歯類（推奨種はラット）に被験物質を28日間以上にわたり経口投与し、行動障害や神経的異常の有無やその特徴を評価する。



(2) 不確実係数の検討

動物試験の結果から得られた無毒性量等をヒト健康に対する無毒性量に外挿する際に、動物とヒトの生物学的な違いなどから生じる不確実性を考慮する必要があります。また、ヒトの個人間の感受性の差や、試験期間が短い場合、無毒性量 (NOAEL) が得られなかったため最小毒性量 (LOAEL) を指標とする場合などにも不確実性を考慮する必要があります。

不確実係数 (UF)¹⁰ は、これらの不確実性を補正するために用いられます。不確実係数 (UF) は、不確実性が大きいほど高い値を設定します。表 I-11 に例を紹介します¹¹。

表 I-11 不確実性の要因と不確実係数

要因	不確実係数の例
試験動物とヒトの種差	10
個人の感受性の違い	10
LOAEL の使用 (本来は NOAEL を使用)	10 (LOAEL 使用時) 1 (NOAEL 使用時)
試験期間の短さ	10 (1 ヶ月の試験期間) 5 (3 ヶ月の試験期間) 2 (6 ヶ月の試験期間) 1 (6 ヶ月以上の試験期間)

出典：化学物質の初期リスク評価指針 Ver.2.0 (NEDO・CERI・NITE,2007)

不確実係数 (UF) を設定する際の考え方は、リスク評価を実施している各機関などによっても様々であり、それぞれの考え方になどについては、NEDO の「詳細リスク評価書」の「詳細リスク評価テクニカルガイダンス - 詳細版 - 、その 1：動物実験データのヒト評価への外挿」(NEDO・CRM, 2005) が参考となります。

表 I-11 に示した不確実性の各要因に該当するものを検討し、すべての係数を掛け合わせた不確実係数積 (UFs) を求めます。

$$\text{不確実係数積 (UFs)} = [\text{種差}] \times [\text{個人差}] \times [\text{LOAEL の使用}] \times [\text{試験期間}]$$

¹⁰ 不確実係数 (Uncertainty Factor : UF) は、毒性試験や疫学調査の結果から、ヒトへの無毒性量などを求める際に、ヒトと動物の感受性の種間差、ヒトの感受性の個人差などで生じる不確実さによって、リスクが小さく見積もられることがないように、組み入れられる係数です。なお、「不確実性係数」、「評価係数 (Assessment Factor)」、「安全係数 (Safety Factor)」ともいわれます。

¹¹ 重篤度として、閾値がある場合の発がん性の不確実係数を 10 とする場合もあります。

<不確実係数積の計算例>

化学物質を3ヶ月にわたって暴露した動物試験から得られた最小毒性量 (LOAEL) を、ヒト健康に対するリスク評価に採用することを考えます。その場合、不確実係数積は以下のように求めることができます。

$$\text{不確実係数積(UFs)} = 10 \times 10 \times 10 \times 5 = 5000$$

感受性の個人差は考慮することがほとんど
 試験期間は3ヶ月
 動物とヒトとの種差
 LOAELの値を使用

(3) ヒト無毒性量の算出

上記(1)で説明したように、ヒト無毒性量とは、「ヒトが一生、毎日暴露しても影響が現れないと推定される暴露量」のことで、吸入経路の暴露の場合には暴露濃度として算出します。

ヒト無毒性量は、(1)で採用した無毒性量 (NOAEL) 等を(2)で設定した不確実係数積 (UFs) で割って算出します。

$$\text{ヒト無毒性量} = \text{動物試験から求められた NOAEL (無毒性量) 等} \div \text{UFs (不確実係数積)}$$

(4) 評価基準値 (大気) の設定

最後に、(3)で求めたヒト無毒性量を「評価基準値 (大気)」に設定します。

$$\text{評価基準値 (大気)} = \text{ヒト無毒性量}$$

事業者のみなさんがリスク評価を実施する際の参考情報として、付属書2に、これまでにヒト健康への影響が評価されている化学物質について、採用された無毒性量等及び不確実係数積 (UFs) の値を示します。また、それらを用いて設定することができる「評価基準値 (大気)」も記載しています。