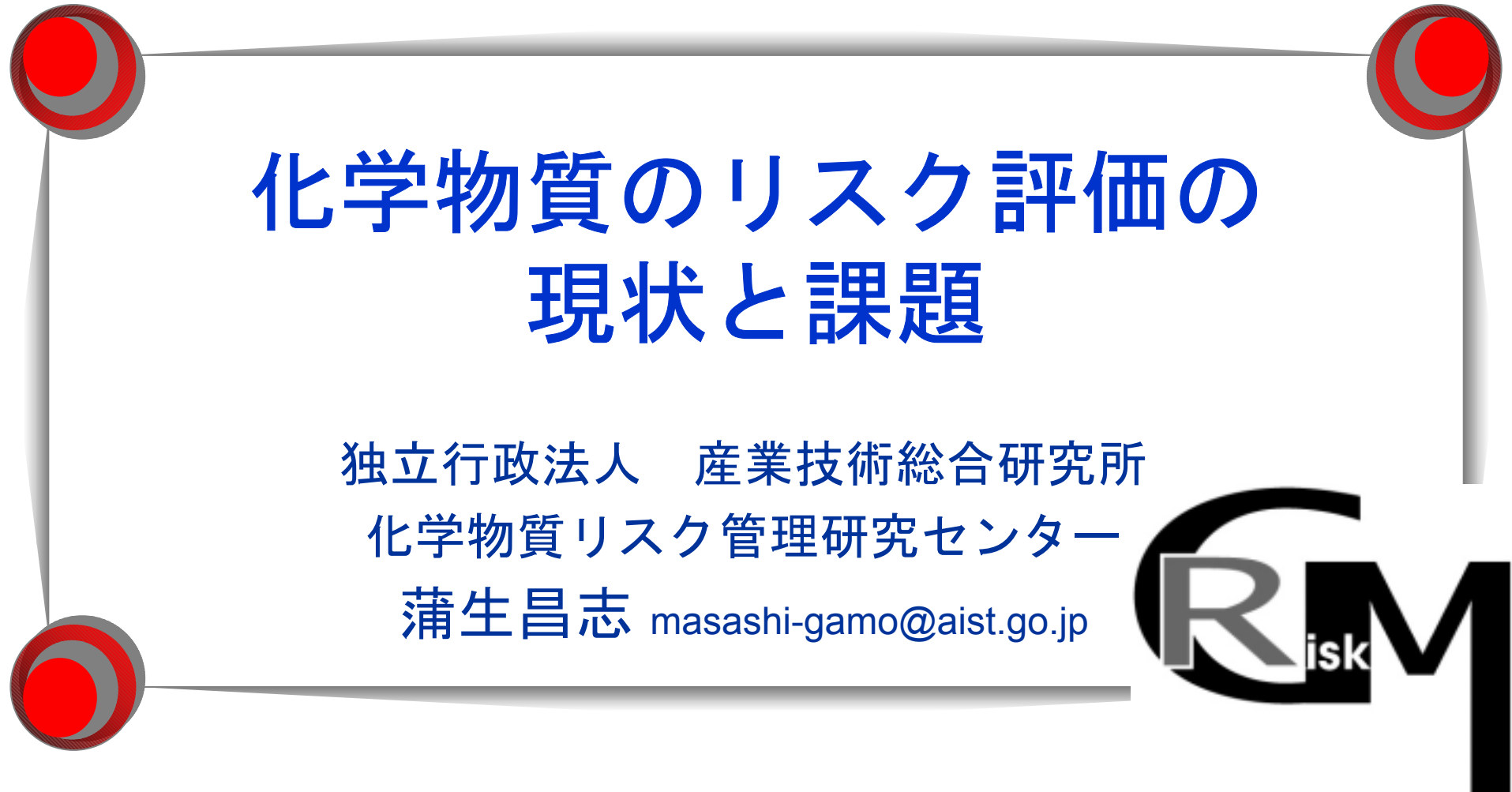




化学物質のリスク評価の 現状と課題

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

蒲生昌志 masashi-gamo@aist.go.jp



リスクとは

「リスク」とは、望ましくない結果とその起こる確率を示す概念で、「発生の不確かさ」と「影響の大きさ」により評価されます。

「環境リスク」とは、人の活動によって加えられる環境への負荷によって、環境の保全上の支障を生じさせるおそれ（可能性）を示す概念です。

（環境省のホームページより）

本日の内容

1. リスク評価の現状
2. 現状の方法論の問題点
3. 求められる方法論
4. まとめ

1. リスク評価の現状

方法論の基本的な考え方：

「基準値を決め、それが遵守されているかを判定する」

科学的に、正確に、安全側に

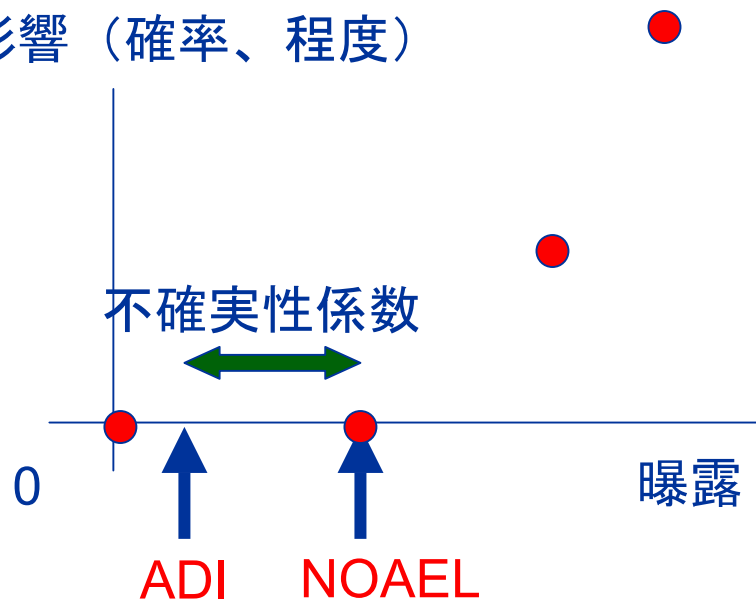
リスクの大きさは、基準値に対する寄与率

(例外は、発がんリスクとMOE)

非発がんリスクの評価

摂取許容量の導出：しきい値アリの前提

影響（確率、程度）



NOAEL（無毒性量）

有害影響の見られない最大の
用量

不確実性係数、安全係数

評価に内在する不確実性の
大きさに応じて用いる。

ADI, TDI, RfD

安全率を考慮して、有害な
影響が出ない許容量として
設定される。

動物実験や疫学調査

不確実性係数

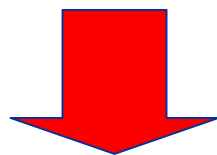
守りたいのは「最も感受性の高い人」

不確実性の種類	用いる係数
個人差の考慮	1-10
種間外挿における不確実性	1-10
データの質に応じて	1-10
亜慢性から慢性へ	1-10
LOAELからNOAELへ	1-10
毒性の重篤度に応じて	1-10
専門家の総合判断	1-10

それぞれの不確実性係数は、掛け合わされる。
「3, 5」といった値もありうる。
複数まとめて、「10」という判断もある。

リスクの判定

暴露量が、摂取許容量（ADI）を超えるかどうか。



ハザード比（暴露量÷ADI）が1を超えるかどうか。



リスクの大きさの目安として捉えられる。

発がんリスクの評価

定性的な評価：発がん性であるかどうかの判断
得られる情報に応じて（weight-of-evidence）
発がん性の強さとは直接関係ない。

微生物／細胞、動物試験（齧歯類からサル）、疫学調査

ヒトに対する発がん性	IARC	USEPA1986
確実に発がん性	1	A
おそらく発がん性	2A	B1
発がん性かもしれない（ヒトでの証拠は不十分）	2B	B2
動物においてのみある程度の証拠		C
分類できない	3	D
ヒトに対しては確実に発がん物質でない	4	E

定量的な発がんリスク評価

しきい値ナシの前提：「僅かな暴露でも僅かながら発がん」

$$\text{発がんリスク} = \text{暴露量} \times \text{スロープファクタ}$$

(mg/kg/day) (per mg/kg/day)

発がんリスク：生涯暴露の生涯発がん確率
(10^{-5} ：10万人に一人)

スロープファクタ：単位暴露量あたり発がんリスク



用量反応関係式の傾きの係数：発がん性の強さ

スロープファクタの算出

動物実験や疫学に基づく

低用量外挿

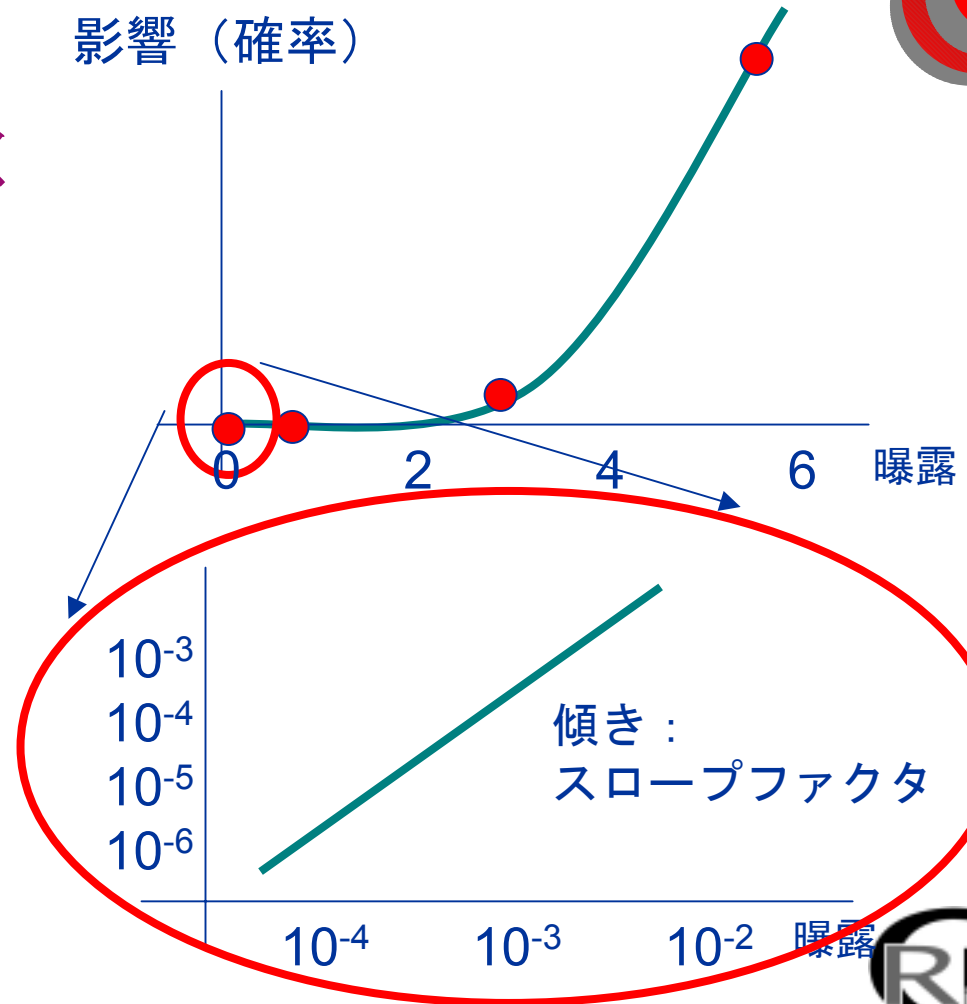
線形多段階モデル

低用量で「直線」

様々なモデルの中では、リスクを大きめに推定する

係数の95%上限値

影響（確率）



リスクの判定

「暴露があるかぎり、リスクはゼロではない。」

無視できるリスクレベルを規定

しばしば、 10^{-5} （10万人に一人）

相当する暴露レベル＝VSD（virtually safe dose）

考え方は、非発がんリスクと同じ

リスクレベルをリスク管理に用いる

相互に比較

対策費用と比較：「ガンを一件減らすのに〇〇万円」

最近の傾向

科学的根拠の反映

不確実性係数

(要素への分割、データによる裏付け)

NOAELからベンチマーク用量へ

(統計学的に妥当な方法)

作用機序に基づく発がんの低用量外挿

(しきい値のある発がんも)

子供への配慮

追加の×10の安全係数

新しいEPAの発がんガイドライン

評価と意思決定の分離

MOE (暴露の余裕度) = 暴露量 ÷ NOAEL

MOE vs 必要な不確実性係数

2. 現状の方法論の問題点

「基準値の設定とその遵守」のアプローチは、個別の物質を対象にしてきた。

そのため、安全側に基準値を設定するという方向性を持っている。それ自体は悪くない。

しかし、方法論的に、リスクを相互に比較できない。

従って、多くの物質のリスクをトータルで管理するというニーズには応えられない。

ニーズの変化

従来：基準値を設定して、厳しく規制する。

対象となりそうな物質は限られていた。

これから：優先順位をつけ効率良いリスク管理

取り組むべき物質は、一つや二つではない。
投入できる資源は無限ではない。

不用意な物質の代替

発がん性物質から非発がん性物質への切り替え。

現状：非発がんと発がんのリスク比較ができない。

比較的よく分かっている物質からよく分からない物質への転換。

調べれば調べるほど「ホコリ」がでる。

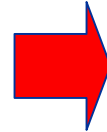
現状：物質どうしのリスクの比較が出来ない。

削減したい物質への関心と同じぐらい、代替物質についても関心を持つべき。

リスクは小さく曖昧に

かつての状況

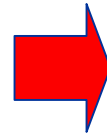
高い検出限界（感度が悪い）
十分でない作用機序の知見



不検出＝ゼロリスク
検出される影響＝有害

現在の状況

低い検出限界（感度が良い）
作用機序の知見の蓄積



有害かどうか分からないもの
が沢山見つかる

見つかる全てをダメと言ってはきりが無い。
ある種の影響は拾わないという意思決定が必要になってきている。
（物質を横並びで見るセンスが不可欠）

非発がんリスク：不揃いな安全率

不確実性係数のかけ算では、想定される安全率が一定しない。

前提：不確実性係数は、もともと、その物質の「絶対安全」を保証しているのではなく、「過去の経験から、かなり高い確率で大丈夫だ」というもの。

たとえば、
一つの係数「10」が、99%安全を保証（1%は見逃し）

二つの係数（種間外挿と個人差など）の場合、
「 10×10 」が見逃す確率は、0.01%となる

基準値（不確実性とエンドポイントの役割）

WHOの水道水質基準

物質名	NOAEL ug/kg/day	ADI ug/kg/day	不確実性 係数	エンドポイント
ホルムアルデヒド	15	0.15	100	食事、体重の減少。胃、腎臓での病変
ブロモホルム	17.9	0.0179	1000	肝臓の組織病理学的病巣
抱水クロラル	16 (LOAEL)	0.0016 (暫定)	10000	肝臓の肥大
カーボフラン	0.22	0.0022	100	赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害

WHO: Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2 (1996)
and Addendum to Vol. 2 . (1998)

3. 求められる方法論

リスクの大きさを物質間で（さらに言えば、化学物質以外とも）比較できるような方法論

リスクトレードオフ

（あるリスクを削減すると他のリスクが上昇）

費用対効果

（リスク削減対策の費用、失われる便益）

背景にあるのは、予算・資源の制約。

トータルで効率良いリスク削減を可能にする。

考慮すべき要素

リスクとは. . . .

影響の**重篤度**とその**確率**との積

重篤度を表す物差し

確率の計算

個人差

不確実性

影響の重篤度の物差し

客観的



死亡



損失余命



生活の質で補正した生存年：QALY
障害で補正した生存年：DALY

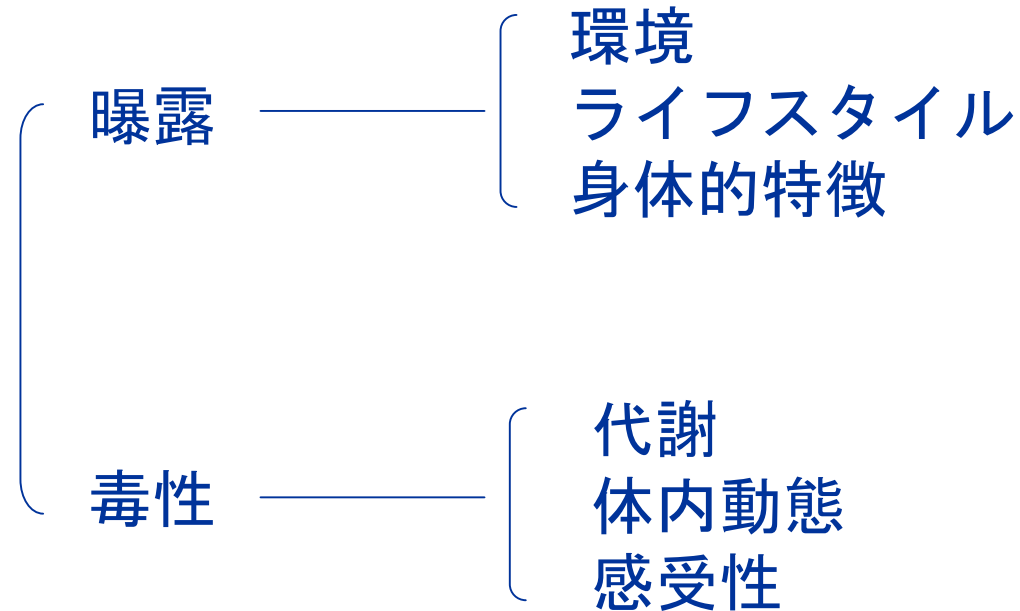


支払い意思額：WTP

主観的
選好を反映

個人差

リスク評価のあらゆる要素に個人差がある。



知見の整理は、不十分だが、進みつつある。

損失余命（日）で表したリスク

喫煙（全死因）	>1000
喫煙（肺がん）	370
受動喫煙（虚血性心疾患）	120
ディーゼル粒子（上限値）	58
ディーゼル粒子	14
受動喫煙（肺がん）	12
ラドン	9.9
ホルムアルデヒド	4.1
ダイオキシン類	1.3
カドミウム	0.87
ヒ素	0.62
トルエン	0.31
クロルピリフォス（処理）	0.29
ベンゼン	0.16
メチル水銀	0.12
キシレン	0.075
DDT類	0.016
クロルデン	0.009

推定されたリスクの大きさは、10万倍以上の開きがある。

有機塩素系の殺虫剤は小さなリスクである。

重金属のリスクは比較的大きい。

非発がんのリスクは、発がんのリスクに対して無視できるほど小さいわけではない。

喫煙は、環境汚染物質に比べて圧倒的に大きなリスク因子である。

不確実性

化学物質のリスク評価において、今後主要な役割を果たすものと考えられる。

問い：

許容できる不確実性は？

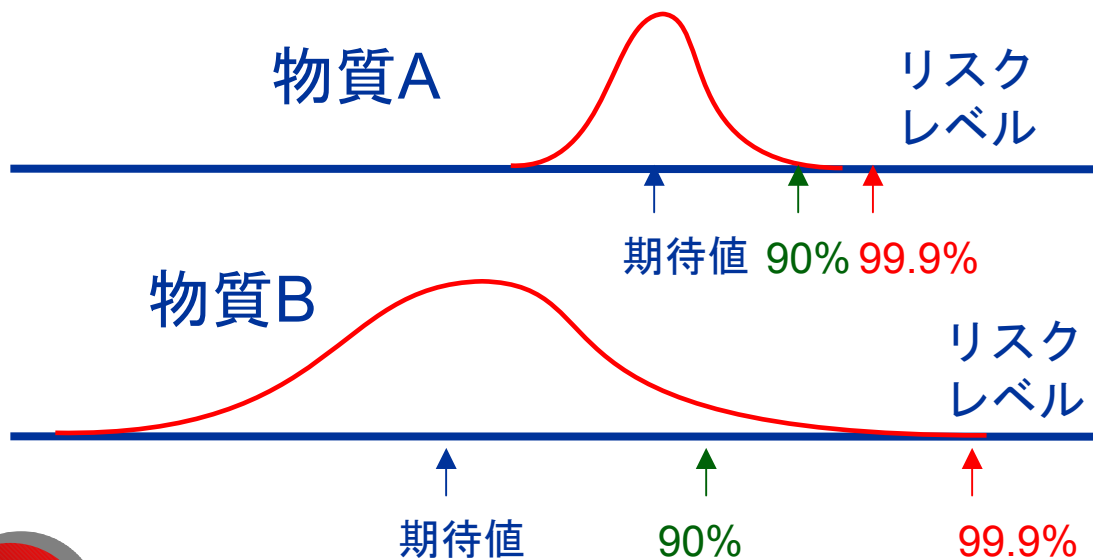
どの程度の「安全サイド」に立つべきか？

ただし、現在のところ、方法論とサポートデータの整備は限定的。

リスクトレードオフと不確実性

リスクトレードオフの観点から

どの物質も同レベルの「安全サイド」で評価するべきだ。
ただし、その「安全サイド」のレベルによって、優先順位は変わる。



期待値や90%値：
物質Aの方がリスク
が高い。

99.9%値：
物質Bの方がリスク
が大きい。

リスク／便益と不確実性

費用対効果の観点から

「見逃し vs 無駄骨」のバランスで、「安全サイド」の程度を決める

実際には、有害影響が

		出る	出ない
予想は、 有害影響が	出る	きちんと対処	無駄骨
	出ない	見逃し	何もしない

トレードオフ

方法論の一貫性が重要

仮に、特定の物質の削減が急務だいう認識があっても、
場当りのリスク評価を行うべきではない。
(他の物質もそれでやるならいい)

子供の影響に対する×10の不確実係数
鋭敏なバイオマーカーの採用

リスク削減の効率を下げる。

トレードオフ等を考えると、リスクが増加することすらある。

リスク評価の信頼性を損なう。

リスク評価の結果は、多くの場合証明できない。
評価の方法が妥当と思えることこそが重要。

定量的リスク評価への批判

- 評価に含まれない要素がある。
含まれる要素も少なくない。議論を透明化するのに不可欠。
限界を明示的にわきまえて、その範囲で活用すること。
- 公平性や正義といった問題
高リスク群が同定される場合の配慮。
ただし、定量的リスク評価が無効というわけではない。
Globalな効率性 vs Localな効率性
- リスクに対する選好
特定のリスクに対する拒絶、異種リスクの比較に対する拒絶
本当は何が拒絶されているのかを丁寧に解きほぐす必要
しばしば背後に、便益とのトレードオフ、公平性の問題

4. まとめ

従来リスク評価と呼ばれているものは、これから求められるニーズには応えられそうにない。

方法論に対する議論と合意、一貫した適用が重要。

求められるもの

リスクを相互に比較するセンス

リスク評価で何が守られるのか、についての理解

ADIを取り巻く混乱

ADIが絶対安全を意味するならば、暴露をADI以下に下げる必要はない。しかし、現実には、もっと下げるべきだという風潮がある。一方で、暴露がADIを超えても「ただちに影響が出るわけではない」と解説される。

これは、**ADIの本質**から考えると、一概に否定は出来ない。
しかし、**ADIの建前**とは違う。

どんな方法論も、意図するしないに関わらず、それぞれ特徴がある。

評価されているもの	／	評価されないもの
守られるもの	／	守られないもの

それが「暗黙」である状況は健全とは言えない。

本当の理解のために

述べたような新しい方法論は複雑すぎる。「絵に描いた餅」ではないか？その側面はある。しかし、、、

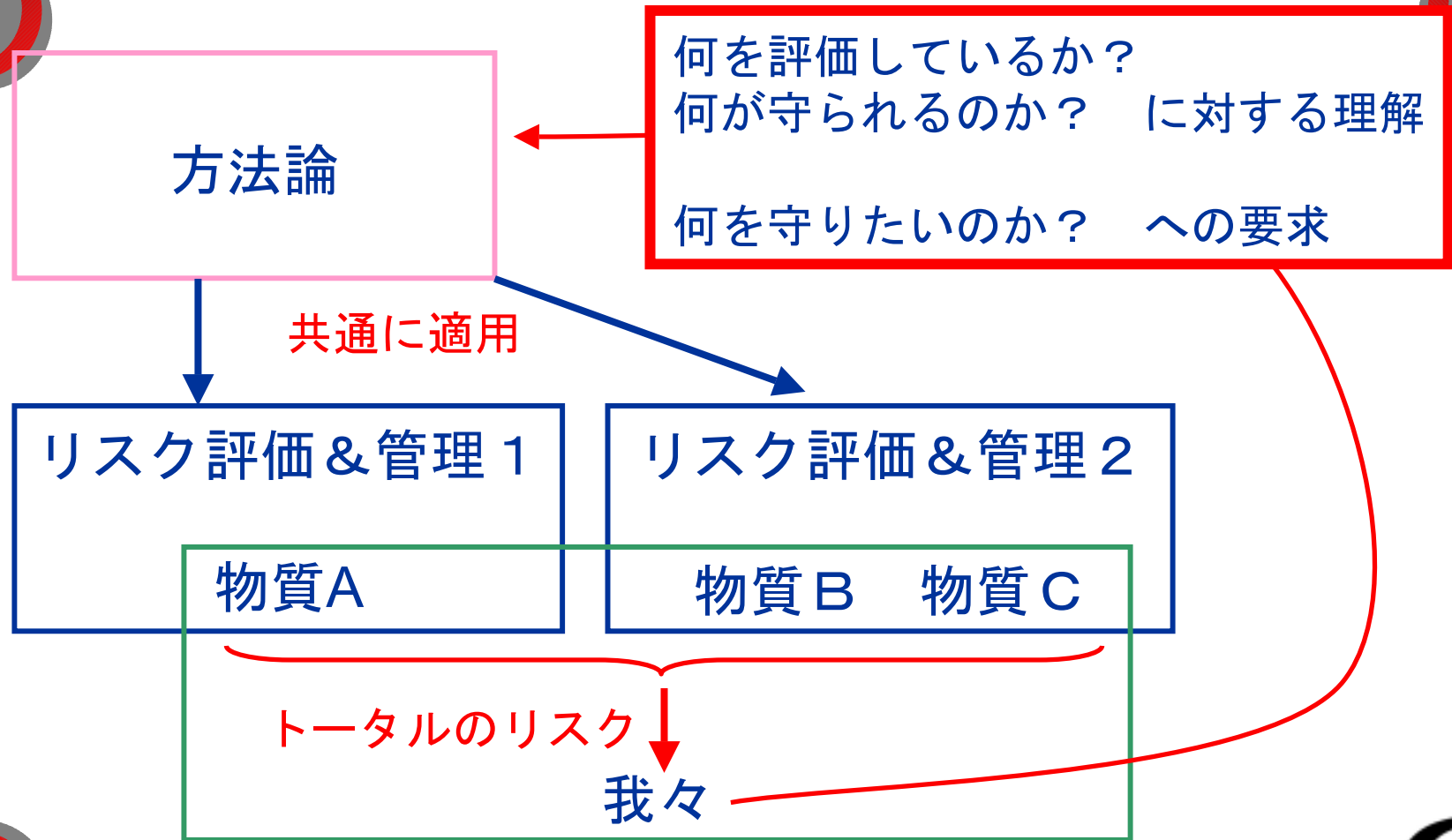
- 方法論の吟味とリスク評価のプロセス自体が、重要なコミュニケーション。

合意できる部分と、合意できない部分の仕分け
データがある部分と、ない部分の仕分け

用いる方法論は、何を評価しているのか？
問題の本質は何か！！（何を守りたいのか？）

- 本質を反映していない内容を伝えても意味はない。
手続きの解説になっていないか？
むしろ、問題の理解の妨げになっているのでは？

我々に求められること



ありがとうございました。