

今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について 改定案

目 次

1. 背 景
2. 有害大気汚染物質に関する課題
3. 有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方 - 指針値の設定 -
 - (1) 有害性に係る評価値算出環境目標値設定に必要な科学的知見
 - (2) 指針値の設定
4. 指針値の性格と機能
 - (1) 指針値の性格
 - (2) 指針値の機能
5. 今後の展望

別紙 指針値設定のための評価値算出の具体的手順

付属資料 1 有害性評価環境目標値設定に資する疫学知見の抽出の考え方

付属資料 2 有害性評価に資する動物実験知見の抽出の考え方環境目標値設定に用いることのできる動物実験の規準

付属資料 3 発がん性の閾値の有無の判断に関する考え方

付属資料 4 動物実験の知見に基づく評価値算出の具体的手順

今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について（改定案；修正履歴付）

1. 背景

今後の有害大気汚染物質対策のあり方を示した第6次答申（平成12年12月）において、次のとおり、有害大気汚染物質に係る今後の検討課題が呈示されている。「現在のところ、優先取組物質のうち、ベンゼン等3物質について環境基準が設定されている（注：このほか、現在はジクロロメタン、さらに、別途ダイオキシン類対策特別措置法によりダイオキシン類の環境基準が設定されている）。他の優先取組物質についても、定量的な評価結果に基づいて環境目標値¹を定めることが適当であり、引き続き、健康影響に関する科学的知見の充実に努める必要がある。環境目標値については、環境基本法の環境基準とすることも含め、その設定がより促進されるべきである。」

続いて、第7次答申（平成15年7月）では、「環境目標値の一つとして、環境中の有害大気汚染物質による健康リスクの低減を図るための指針となる数値（以下、「指針値」という）を設定すること」とし、迅速な指針値の設定・改定を目指し検討を行っていくこととされた。また、第7次答申において、指針値の性格については、「有害性評価に係るデータ制約のもとに定められた値」とされており、別紙「指針値算出の具体的手順」においては、十分に信頼性の高いデータが得られる物質であって、「環境大気以外からの曝露についてなお検討を要する物質については、指針値に留め、環境大気以外からの曝露についての考慮を特に要しないか、又は、その評価が既に定まっている物質については、指針値を定めた上で、さらに必要に応じ、環境基準の設定について検討される対象とする」こととされている。

これまで、環境省において、優先取組物質について精力的に科学的知見の収集・整理が進められ、第7次答申においてアクリロニトリル、塩化ビニルモノマー、水銀及びニッケル化合物に係る健康リスク評価が、第8次答申（平成18年11月）においてクロロホルム、1,2-ジクロロエタン及び1,3-ブタジエンに係る健康リスク評価が、第9次答申（平成22年10月）においてヒ素及びその化合物に係る健康リスク評価が示され、これに基づき物質毎の指針値の設定がなされたところである。

また、第9次答申では優先取組物質選定手順の整理及びリストの見直しがなされ、環境目標値を設定すべき物質が新たに追加された。

第7次答申の「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」は、今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価を行う上での基礎となる考え方を明示したものであり、環境目標値のうち、指針値の設定に当たって数値の算出に必要な有害性評価に係る定量的データの科学的信頼性や指針値その設定手順、指針値の性格、指針値の機能等、指針値に係る諸事項について定められた。（別紙の「指針値算出の具体的手順」については第8次答申で一部改定されている。）

平成8年に有害大気汚染物質に関する規定がおかれてから15年以上が経過し、健康リスク評価

¹ 現在、定められている環境目標値は、環境基準あるいは指針値である。

に関する新たな課題や科学的知見等が認められていることから、今般、指針値設定をより促進していくために、「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」及びを改定することとした。さらに、別紙の「指針値算出の具体的手順」をも改定し、「指針値算出の具体的手順」は「指針値設定のための評価値算出の具体的手順」とすることとした。

2. 有害大気汚染物質の健康リスク評価に関する課題

有害大気汚染物質の環境目標値設定に当たっては、有害性に関する疫学研究、動物実験、有害影響の発現メカニズムや遺伝子障害性等リスク評価に必要な科学的知見の収集・整理を行い、これらを基に、適切な用量反応評価手法を検討して、健康リスク評価作業を実施してきた。これまで多くの環境目標値は、主として疫学研究における知見に基づき設定されてきたが、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンについては、動物実験のデータに基づき指針値が設定された。

現時点で環境目標値が設定されていない優先取組物質や、将来新たに優先取組物質に選定される検討対象物質について環境目標値を設定するために、有害性に係る評価値（以下、「評価値」という）を今後算出していく際に、その多くは人に関する疫学研究の知見がない、あるいは、定量評価に用いることのできる人のデータが得られないことが予想される。このような場合は、動物実験の知見を用いてリスクを評価し、動物実験のデータを人へ外挿することにより評価値を算出することが必要となる。

一方で、動物実験に基づく評価に関しては、人への外挿手法や不確実係数の設定について、具体的な手順が示されていない状況にある。

優先取組物質に係る環境目標値の設定が引き続き急務である状況を踏まえ、今後、環境目標値を定める物質について幅広く対応するため、環境目標値のうち、指針値の設定の手順、特に動物実験に基づく評価値算出の具体的手順について科学的見地から整理を行うものとする。

3. 有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方 - 指針値の設定 -

(1) 有害性に係る評価値算出環境目標値設定に必要な科学的知見

環境目標値の設定に当たって有害性に係る評価値の算出に必要な有害性についての定量的データは、主に疫学研究と動物実験から得られるが、このうち疫学研究は人から直接得られるデータものであることから優先性重要度が高い。これまで環境基準を含む環境目標値の環境基準設定の検討においても、原則として疫学研究の知見等から得られる人のデータに基づいて評価値が算出されてきているところである。

一方、動物実験の知見の場合、定量的データが比較的豊富に得られていても、現時点では、それを人に外挿し、環境目標値設定のための健康リスク有害性に係る評価値を算出するを行うには不確実性が大きい場合が多い。動物実験の知見に基づく有害性に係る評価値の算出に当たっては、当該物質の体内動態、有害影響の発現メカニズム等の知見を収集し、観察された有害影響の作用様式の人との共通性、人への外挿手法の妥当性について検証の上、慎重に環境目標値の設定を行

うことが重要である。

有害性に係る評価値の算出環境目標値の設定のための健康リスク評価に当たり用いられる定量的な知見の科学的根拠の確実性²については、次のⅠ、Ⅱ、Ⅲの3区分に分類されると考えられる。

- Ⅰ. 確実性の高い科学的根拠を有する疫学研究又は動物実験の知見~~（必要に応じ環境基準の設定の検討対象となる）~~
- Ⅱa. 相当の確実な根拠を有する疫学研究の知見であるが、不確実性の要因を除くために、当該疫学研究における曝露評価及び交絡因子の調整等のさらなる科学的知見の充実を要するもの
- Ⅱb. 相当の確実な根拠を有する動物実験の知見であるが、不確実性の要因を除くために、観察された有害影響の作用様式の解明及び人への外挿手法等のさらなる科学的知見の充実を要するもの
- Ⅲa. 疫学研究の知見のうちⅡaの水準に達しないもの（Ⅱaの水準に達しない要因としては、例えば、対象者が少ない、対象集団が偏っているといった不確実性が存在すること等があげられる）
- Ⅲb. 動物実験の知見のうちⅡbの水準に達しないもの（Ⅱbの水準に達しない要因としては、例えば、観察された有害影響の作用様式が人と共通でないこと等があげられる）

指針値設定の根拠となる評価値の算出は、別紙のとおりの手順で行う。このうち（1）のⅠに該当する知見が得られる物質については、必要に応じ、環境基準の設定について検討される対象となる。

なお、適切な疫学研究の知見と動物実験の知見の両方がある場合は、原則として疫学研究の知見を優先して評価に用いるものとする。

（2）指針値の設定

今後、有害大気汚染物質対策を進めていく上では、以下のような基本的考え方に立脚して、（1）のⅠ又はⅡa、Ⅱbに該当する知見が得られる物質については、環境目標値の一つとしての指針値を設定することとする。

- ① 科学的知見を収集、整理し、常にアップデートするよう引き続き努めていくとともに、
- ② 科学的知見についてさらなる充実を要する状況にある物質についても、現時点で得られている知見をもとに、一定の評価を与えていく手法を導入する。

~~指針値設定の根拠となる評価値の算出は、別紙のとおりの手順で行う。このうち（1）のⅠに~~

2 本報告（「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」（平成25年〇月〇日。別紙、付属資料を含む。））においては、有害性を評価するに当たって、定量的で、かつ大気汚染物質の曝露と健康影響の関連性が相当に確からしい疫学研究や動物実験の知見について「確実」とする。「確実性」についても、同様の趣旨で用いる。

~~該当する知見が得られる物質については、必要に応じ、環境基準の設定について検討される対象となる。~~

また、(1)のⅢa、Ⅲbに該当する知見にとどまる物質については、指針値の設定の対象とはならないが、このような知見も、有害性に関する相対的な程度を把握するための一定の参考となる情報である。したがってこれを「参考情報」として、有害性に係るデータ毒性値等を、その根拠を含めて示していくことには意義があると考えられる。

有害性評価に用いる科学的知見合理性のあるデータが新たに得られた場合には、諸外国において実施された科学的根拠やリスク評価手法が確認信頼できる評価例を参照しつつ、順次、迅速に指針値を設定・改定していくことが求められる。

また、個別事例において優先取組物質以外の物質が問題となる場合や、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律~~(化管法)~~に基づくPRTR制度(Pollutant Release and Transfer Register)において大気への排出量が大きいと推計された物質、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律~~(化審法)~~のリスク評価で大気中の濃度が高い等と推計された物質が、優先取組物質以外の物質であること等も想定される。このように優先取組物質以外の物質について指針値を設定する必要が生じる場合、これに迅速に対応できるような配慮が必要である。

4. 指針値の性格と機能

(1) 指針値の性格

指針値は、環境基本法第16条に基づき定められる環境基準とは性格及び位置付けは異なるものの、人の健康に係る被害を未然に防止する観点から科学的知見を集積し評価した結果として設定されるものである。基本的には、大気からの長期的曝露による健康影響有害性を未然に防止する観点から設定されるものであり、さらに、不確実係数を十分に見込み、あるいは数理モデルにより十分に安全性を考慮して側に立って算出した評価値に基づくものであることから、指針値を短期的に上回る状況があっても、直ちに人の健康に悪影響が現れるようなものと解するべきではないと考えられる。

また、指針値は、有害性評価に係る知見の制約のもとに定められた値であると判断すべきであり、新しい知見やデータの集積に伴い、随時、見直していく必要がある。

指針値はこのような性格を有するものの、健康リスク低減の観点から、このレベルが達成できるように排出抑制に努めるべきものとして理解することが妥当である。なお、大気環境モニタリング結果が指針値を下回ったとしても、引き続き排出抑制の努力が望まれることに注意すべきである。

(2) 指針値の機能

指針値は、人の健康リスクを低減する観点から科学的知見を集積し評価した結果として設定さ

れるものであることから、現に行われている大気環境モニタリングの評価や事業者による排出抑制努力の指標としての機能を果たすことが期待される。このほか、国、地方公共団体及び事業者の連携による地域主体の自主的な取組を実施するうえでの指標となることが期待される。

これらの機能は、相互に関連しつつ有害大気汚染物質の大気からの曝露による健康リスクの低減に資するものであると考えられる。

なお、環境基準又は指針値が設定されている物質については、大気環境モニタリング結果等から、排出抑制効果を検証・評価することとされているが、指針値が設定されている物質の大気中の平均濃度はおおむね減少傾向を示しており、指針値設定が排出抑制に効果的に貢献していることが確認されている。

5. 今後の展望

指針値については、国際的な大気環境保全政策の動向等も参考にしつつ、4の(1)で述べたとおり、新しい知見やデータの集積及び健康リスク評価手法の進展に伴って、随時、見直していく必要がある。

優先取組物質のうち、これまでに環境目標値基準又は指針値が設定されていない物質については、今後、迅速な指針値の設定を目指し、事務局において科学的知見の収集、整理に努めつつ、その作業が順調に進むことを前提として当専門委員会による審議に付し、早期にとりまとめがなされることが望まれる。今回、別紙（指針値設定のための評価値算出の具体的手順）の付属資料として、動物実験の知見に基づく評価値算出の具体的手順が詳細に示されたことから、当専門委員会における指針値設定に係る迅速なリスク評価作業と円滑な審議をより一層推進していくこととする。

また、これまで有害大気汚染物質の健康リスク評価において、定量評価に用いられていないアレルギー反応等の新規のエンドポイントや複合影響及び曝露評価のあり方、有害性評価値算出に用いたエンドポイント以外の重大な影響に関する確実な疫学知見及び動物実験の知見がある場合における有害性評価の考え方等についても、必要に応じて、検討を行うこととする。

なお、3の(1)のⅢa、Ⅲbに該当する知見に係る参考情報の具体的な示し方等については、個別物質に係る知見の集積状況を踏まえつつ、引き続き検討することとする。

1. 有害性評価

(1) 定性評価

環境省委託調査で収集された評価対象物質に関する情報に基づき、発がん性、発がん性以外の有害性別に定性評価に資する文献を抽出、整理する。また、当該物質の代謝・体内動態、遺伝子障害性等の有害性評価に必要な情報に関する文献も整理する。これらの文献情報をもとに定性評価を行う。

(2) 定量評価に資する知見の整理

(1) で整理された文献から、発がん性、発がん性以外の有害性別に定量評価に資する可能性のある知見を抽出、整理する。

(3) 有害性に係る評価値算出の基本的な考え方

① 適切な知見の抽出

前項(2)で整理された知見の中から、後述の「付属資料1 有害性評価環境目標値設定に資する疫学知見の抽出の考え方」、「付属資料2 有害性評価環境目標値設定に資する用いることのできる動物実験知見の抽出の考え方規準」を参照し、知見の科学的根拠の確実性及びデータの信頼性、妥当性、適切性についての必要な確認を行い、有害性に係る評価値（以下、「評価値」という）を算出するための鍵となる知見（キースタディ）を抽出する。

② 知見の科学的根拠の確実性

①で抽出した知見が、本文3の(1)に示された3つの区分のいずれに相当するか確認する。評価値は、原則として、I又はIIa・IIbに相当する科学的に確実な根拠を有する知見を選択し、そのデータから算出することとする。

③ 疫学知見の優先性

適切な疫学知見が存在する場合には、これを優先して有害性評価に用いる。「有害大気汚染物質」が「継続的に摂取される場合には人の健康を損なうおそれがある（長期毒性を有する）物質で大気汚染の原因となるもの」と規定されていることから、長期曝露影響の疫学知見を優先する。

適切な疫学知見が得られない場合には、動物実験の知見結果に基づく有害性評価を検討する。その際、確実性信頼性の高い定性的な疫学知見は、動物実験の知見に基づく有害性評価を行うにあたり参考とする。また必要な場合には、確実性の信頼性の高い人志願者実験の知見の利用も検討する。

④ 吸入曝露の知見に基づく算出

吸入曝露とそれ以外の曝露経路による~~知見データ~~が得られる場合は、原則として吸入曝露から得られた~~知見データ~~を重視して算出する。

動物実験の知見に基づく評価において、やむを得ず経口曝露実験の~~知見結果~~を用いて評価値を算出する場合には、曝露経路換算の考え方について、「付属資料4 動物実験の知見に基づく評価値算出の具体的手順 4-1 実験曝露濃度（用量）の換算及び補正」を参照する。

⑤ 発がん性と発がん性以外の有害性

評価値の算出は、発がん性及び発がん性以外の有害性について行う。この場合において、発がん性及び発がん性以外の有害性に係る評価値がともに算出可能な場合は、両者の評価値を算出する。一方の有害性に関してのみ、適切な疫学研究の知見が存在する場合には、他方の有害性に関する動物実験の知見に基づく評価値算出の必要性を十分吟味した上で、疫学研究に基づく評価値のみを算出することもできることとする。

⑥ 大気経由の曝露情報利用

評価値の算出において利用する曝露に関する情報は、原則として大気経由の曝露のみを取り扱うこととする。

なお、他の経路による曝露（経口曝露、経皮曝露）の影響が極めて重要と考えられる場合には、必要に応じて他の経路からの曝露量を考慮に入れた適切な評価値の算出を検討する。

⑦ 発がん性の閾値の有無の判断

発がん性の閾値の有無の判断に関する検討については、発がん性を有する化学物質を、遺伝子障害性の有無とその発がん性への関与の程度により、閾値の有無に関して「付属資料3 発がん性の閾値の有無の判断に関する考え方」に記した3区分に類型化し、ユニットリスクあるいは無毒性量（NOAEL、No Observed Adverse Effect Level）等を求め、評価値を算出する。

⑧ 有害性の評価値の算出方法

発がん性について閾値がないと判断される場合は、疫学研究に係るデータではベンゼンの例に倣い平均相対リスクモデル等を用い、動物実験に係るデータでは観察された用量反応関係から導かれたベンチマーク濃度からの低濃度直線外挿法等適切な方法を検討する。また、閾値があると判断される場合や発がん性以外の有害性についてはNOAEL等を不確実係数で除する方法によることとする（ただし、~~疫学研究~~のデータではNOAEL等が求められないことが多いため、労働者等でおそらく悪影響が見られないと期待できる濃度を使用）。

動物実験の知見からの評価値の算出手順については、「付属資料4 動物実験の知見に基づく評価値算出の具体的手順」に詳述する。

2. 曝露評価

指針値を設定しようとする物質については、リスクの評価や排出抑制等の対策に資するために、現時点での大気中濃度に関する知見を収集し、曝露評価を行う。

一般環境大気に係る曝露評価は、大気モニタリングデータを使用して行う。

発生源の周辺環境に係る曝露評価は、大気モニタリングデータ及び環境省委託調査で収集された知見のうち信頼性の高いデータを使用して行う。

将来は、発生源近傍の汚染状況把握の精度を高めるため、環境動態モデル等の活用も検討する。

3. 指針値の提案

指針値の提案にあたっては、原則として、発がん性に係る評価値及び発がん性以外の有害性に係る評価値がともに算出される物質については両者のうち低い方の数値を採用し、また、両者のうち一方の有害性に係る評価値のみが算出される場合には当該算出された数値を採用する。

指針値を提案する物質については、指針値と曝露評価の結果を比較して人の健康リスクの程度を把握し、必要に応じ当該物質の現時点における健康リスクを評価する。

当該指針値が本文3の(1)に示されたIに相当する知見に基づき算出されたものであって、環境大気以外からの曝露についてなお検討を要するものについては指針値に留め、環境大気以外からの曝露についての考慮を特に要しないか、又は、その評価が既に定まっている物質については、指針値を定めた上で、さらに必要に応じ、環境基準の設定について検討の対象とする。

今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について（改定案；反映版）

1. 背景

今後の有害大気汚染物質対策のあり方を示した第6次答申（平成12年12月）において、次のとおり、有害大気汚染物質に係る今後の検討課題が呈示されている。「現在のところ、優先取組物質のうち、ベンゼン等3物質について環境基準が設定されている（注：このほか、現在はジクロロメタン、さらに、別途ダイオキシン類対策特別措置法によりダイオキシン類の環境基準が設定されている）。他の優先取組物質についても、定量的な評価結果に基づいて環境目標値³を定めることが適当であり、引き続き、健康影響に関する科学的知見の充実に努める必要がある。環境目標値については、環境基本法の環境基準とすることも含め、その設定がより促進されるべきである。」

続いて、第7次答申（平成15年7月）では、「環境目標値の一つとして、環境中の有害大気汚染物質による健康リスクの低減を図るための指針となる数値（以下、「指針値」という）を設定すること」とし、迅速な指針値の設定・改定を目指し検討を行っていくこととされた。また、第7次答申において、指針値の性格については、「有害性評価に係るデータ制約のもとに定められた値」とされており、別紙「指針値算出の具体的手順」においては、十分に信頼性の高いデータが得られる物質であって、「環境大気以外からの曝露についてなお検討を要する物質については、指針値に留め、環境大気以外からの曝露についての考慮を特に要しないか、又は、その評価が既に定まっている物質については、指針値を定めた上で、さらに必要に応じ、環境基準の設定について検討される対象とする」こととされている。

これまで、環境省において、優先取組物質について精力的に科学的知見の収集・整理が進められ、第7次答申においてアクリロニトリル、塩化ビニルモノマー、水銀及びニッケル化合物に係る健康リスク評価が、第8次答申（平成18年11月）においてクロロホルム、1,2-ジクロロエタン及び1,3-ブタジエンに係る健康リスク評価が、第9次答申（平成22年10月）においてヒ素及びその化合物に係る健康リスク評価が示され、これに基づき物質毎の指針値の設定がなされたところである。

また、第9次答申では優先取組物質選定手順の整理及びリストの見直しがなされ、環境目標値を設定すべき物質が新たに追加された。

第7次答申の「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」は、今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価を行う上での基礎となる考え方を明示したものであり、環境目標値のうち、指針値の設定に当たって数値の算出に必要な有害性評価に係る定量的データの科学的信頼性やその設定手順、指針値の性格、指針値の機能等、指針値に係る諸事項について定められた。（別紙の「指針値算出の具体的手順」については第8次答申で一部改定されている。）

平成8年に有害大気汚染物質に関する規定がおかれてから15年以上が経過し、健康リスク評価に関する新たな課題や科学的知見等が認められていることから、今般、指針値設定をより促進し

³ 現在、定められている環境目標値は、環境基準あるいは指針値である。

ていくために、「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」及び「指針値算出の具体的手順」を改定し、「指針値算出の具体的手順」は「指針値設定のための評価値算出の具体的手順」とすることとした。

2. 有害大気汚染物質の健康リスク評価に関する課題

有害大気汚染物質の環境目標値設定に当たっては、有害性に関する疫学研究、動物実験、有害影響の発現メカニズムや遺伝子障害性等リスク評価に必要な科学的知見の収集・整理を行い、これらを基に、適切な用量反応評価手法を検討して、健康リスク評価作業を実施してきた。これまで多くの環境目標値は、主として疫学研究における知見に基づき設定されてきたが、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンについては、動物実験のデータに基づき指針値が設定された。

現時点で環境目標値が設定されていない優先取組物質や、将来新たに優先取組物質に選定される検討対象物質について環境目標値を設定するために、有害性に係る評価値（以下、「評価値」という）を今後算出していく際に、その多くは人に関する疫学研究の知見がない、あるいは、定量評価に用いることのできる人のデータが得られないことが予想される。このような場合は、動物実験の知見を用いてリスクを評価し、動物実験のデータを人へ外挿することにより評価値を算出することが必要となる。

一方で、動物実験に基づく評価に関しては、人への外挿手法や不確実係数の設定について、具体的な手順が示されていない状況にある。

優先取組物質に係る環境目標値の設定が引き続き急務である状況を踏まえ、今後、環境目標値を定める物質について幅広く対応するため、環境目標値のうち、指針値の設定の手順、特に動物実験に基づく評価値算出の具体的手順について科学的見地から整理を行うものとする。

3. 有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方 - 指針値の設定 -

(1) 有害性に係る評価値算出に必要な科学的知見

有害性に係る評価値の算出に必要な定量的データは、主に疫学研究と動物実験から得られるが、このうち疫学研究は人から直接得られるものであることから優先性が高い。これまで環境基準を含む環境目標値の設定の検討においても、原則として疫学研究の知見等から得られる人のデータに基づいて評価値が算出されてきているところである。

一方、動物実験の知見の場合、定量的データが比較的豊富に得られていても、現時点では、それを人に外挿し、有害性に係る評価値を算出するには不確実性が大きい場合が多い。動物実験の知見に基づく有害性に係る評価値の算出に当たっては、当該物質の体内動態、有害影響の発現メカニズム等の知見を収集し、観察された有害影響の作用様式の人との共通性、人への外挿手法の妥当性について検証の上、慎重に行うことが重要である。

有害性に係る評価値の算出に用いられる定量的な知見の科学的根拠の確実性⁴については、次のⅠ、Ⅱ、Ⅲの3区分に分類されると考えられる。

- Ⅰ. 確実性の高い科学的根拠を有する疫学研究又は動物実験の知見
- Ⅱa. 相当の確実な根拠を有する疫学研究の知見であるが、不確実性の要因を除くために、当該疫学研究における曝露評価及び交絡因子の調整等のさらなる科学的知見の充実を要するもの
- Ⅱb. 相当の確実な根拠を有する動物実験の知見であるが、不確実性の要因を除くために、観察された有害影響の作用様式の解明及び人への外挿手法等のさらなる科学的知見の充実を要するもの
- Ⅲa. 疫学研究の知見のうちⅡaの水準に達しないもの（Ⅱaの水準に達しない要因としては、例えば、対象者が少ない、対象集団が偏っているといった不確実性が存在すること等があげられる）
- Ⅲb. 動物実験の知見のうちⅡbの水準に達しないもの（Ⅱbの水準に達しない要因としては、例えば、観察された有害影響の作用様式が人と共通でないこと等があげられる）

指針値設定の根拠となる評価値の算出は、別紙のとおりの手順で行う。このうち（1）のⅠに該当する知見が得られる物質については、必要に応じ、環境基準の設定について検討される対象となる。

なお、適切な疫学研究の知見と動物実験の知見の両方がある場合は、原則として疫学研究の知見を優先して評価に用いるものとする。

（2） 指針値の設定

今後、有害大気汚染物質対策を進めていく上では、以下のような基本的考え方に立脚して、（1）のⅠ又はⅡa、Ⅱbに該当する知見が得られる物質については、指針値を設定することとする。

- ① 科学的知見を収集、整理し、常にアップデートするよう引き続き努めていくとともに、
- ② 科学的知見についてさらなる充実を要する状況にある物質についても、現時点で得られている知見をもとに、一定の評価を与えていく手法を導入する。

また、（1）のⅢa、Ⅲbに該当する知見にとどまる物質については、指針値の設定の対象とはならないが、このような知見も、有害性に関する相対的な程度を把握するための一定の参考となる情報である。したがってこれを「参考情報」として、有害性に係るデータ等を、その根拠を含めて示していくことには意義があると考えられる。

有害性評価に用いる科学的知見が新たに得られた場合には、諸外国において実施された科学

⁴ 本報告（「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」（平成25年〇月〇日。別紙、付属資料を含む。）においては、有害性を評価するに当たって、定量的で、かつ大気汚染物質の曝露と健康影響の関連性が相当に確からしい疫学研究や動物実験の知見について「確実」とする。「確実性」についても、同様の趣旨で用いる。

的根拠やリスク評価手法が確認できる評価例を参照しつつ、順次、迅速に指針値を設定・改定していくことが求められる。

また、個別事例において優先取組物質以外の物質が問題となる場合や、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律に基づくPRTR制度（Pollutant Release and Transfer Register）において大気への排出量大きいと推計された物質、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律のリスク評価で大気中の濃度が高い等と推計された物質が、優先取組物質以外の物質であること等も想定される。このように優先取組物質以外の物質について指針値を設定する必要が生じる場合、これに迅速に対応できるような配慮が必要である。

4. 指針値の性格と機能

（1）指針値の性格

指針値は、環境基本法第16条に基づき定められる環境基準とは性格及び位置付けは異なるものの、人の健康に係る被害を未然に防止する観点から科学的知見を集積し評価した結果として設定されるものである。基本的には、大気からの長期的曝露による健康影響を未然に防止する観点から設定されるものであり、さらに不確実係数を十分に見込み、あるいは数理モデルにより十分に安全性を考慮して算出した評価値に基づくものであることから、指針値を短期的に上回る状況があっても、直ちに人の健康に悪影響が現れるようなものと解するべきではないと考えられる。

また、指針値は、有害性評価に係る知見の制約のもとに定められた値であると判断すべきであり、新しい知見やデータの集積に伴い、随時、見直していく必要がある。

指針値はこのような性格を有するものの、健康リスク低減の観点から、このレベルが達成できるように排出抑制に努めるべきものとして理解することが妥当である。なお、大気環境モニタリング結果が指針値を下回ったとしても、引き続き排出抑制の努力が望まれることに注意すべきである。

（2）指針値の機能

指針値は、人の健康リスクを低減する観点から科学的知見を集積し評価した結果として設定されるものであることから、現に行われている大気環境モニタリングの評価や事業者による排出抑制努力の指標としての機能を果たすことが期待される。このほか、国、地方公共団体及び事業者の連携による地域主体の自主的な取組を実施するうえでの指標となることが期待される。

これらの機能は、相互に関連しつつ有害大気汚染物質の大気からの曝露による健康リスクの低減に資するものであると考えられる。

なお、環境基準又は指針値が設定されている物質については、大気環境モニタリング結果等から、排出抑制効果を検証・評価することとされているが、指針値が設定されている物質の大気中の平均濃度はおおむね減少傾向を示しており、指針値設定が排出抑制に効果的に貢献していることが確認されている。

5. 今後の展望

指針値については、国際的な大気環境保全政策の動向等も参考にしつつ、4の(1)で述べたとおり、新しい知見やデータの集積及び健康リスク評価手法の進展に伴って、随時、見直していく必要がある。

優先取組物質のうち、これまでに環境目標値が設定されていない物質については、今後、迅速な指針値の設定を目指し、事務局において科学的知見の収集、整理に努めつつ、その作業が順調に進むことを前提として当専門委員会による審議に付し、早期にとりまとめがなされることが望まれる。今回、別紙（指針値設定のための評価値算出の具体的手順）の付属資料として、動物実験の知見に基づく評価値算出の具体的手順が詳細に示されたことから、当専門委員会における指針値設定に係る迅速なリスク評価作業と円滑な審議をより一層推進していくこととする。

また、これまで有害大気汚染物質の健康リスク評価において、定量評価に用いられていないアレルギー反応等の新規のエンドポイントや複合影響及び曝露評価のあり方、有害性評価値算出に用いたエンドポイント以外の重大な影響に関する確実な疫学知見及び動物実験の知見がある場合における有害性評価の考え方等についても、必要に応じて、検討を行うこととする。

なお、3の(1)のⅢa、Ⅲbに該当する知見に係る参考情報の具体的な示し方等については、個別物質に係る知見の集積状況を踏まえつつ、引き続き検討することとする。

1. 有害性評価

(1) 定性評価

評価対象物質に関する情報に基づき、発がん性、発がん性以外の有害性別に定性評価に資する文献を抽出、整理する。また、当該物質の代謝・体内動態、遺伝子障害性等の有害性評価に必要な文献も整理する。これらの文献をもとに定性評価を行う。

(2) 定量評価に資する知見の整理

(1) で整理された文献から、発がん性、発がん性以外の有害性別に定量評価に資する可能性のある知見を抽出、整理する。

(3) 有害性に係る評価値算出の基本的な考え方

① 適切な知見の抽出

前項(2)で整理された知見の中から、後述の「付属資料1 有害性評価に資する疫学知見の抽出の考え方」、「付属資料2 有害性評価に資する動物実験知見の抽出の考え方」を参照し、知見の科学的根拠の確実性及びデータの信頼性、妥当性、適切性についての必要な確認を行い、有害性に係る評価値（以下、「評価値」という）を算出するための鍵となる知見（キースタディ）を抽出する。

② 知見の科学的根拠の確実性

①で抽出した知見が、本文3の(1)に示された3つの区分のいずれに相当するか確認する。評価値は、原則として、I又はIIa・IIbに相当する科学的に確実な根拠を有する知見を選択し、そのデータから算出することとする。

③ 疫学知見の優先性

適切な疫学知見が存在する場合には、これを優先して有害性評価に用いる。「有害大気汚染物質」が「継続的に摂取される場合には人の健康を損なうおそれがある（長期毒性を有する）物質で大気汚染の原因となるもの」と規定されていることから、長期曝露影響の疫学知見を優先する。

適切な疫学知見が得られない場合には、動物実験の知見に基づく有害性評価を検討する。その際、確実性の高い定性的な疫学知見は、動物実験の知見に基づく有害性評価を行うにあたり参考とする。また必要な場合には、確実性の高い人志願者実験の知見の利用も検討する。

④ 吸入曝露の知見に基づく算出

吸入曝露とそれ以外の曝露経路による知見が得られる場合は、原則として吸入曝露から得られた知見を重視して算出する。

動物実験の知見に基づく評価において、やむを得ず経口曝露実験の知見を用いて評価値を算出する場合には、曝露経路換算の考え方について、「付属資料4 動物実験の知見に基づく評価値算出の具体的手順 4-1 実験曝露濃度（用量）の換算及び補正」を参照する。

⑤ 発がん性と発がん性以外の有害性

評価値の算出は、発がん性及び発がん性以外の有害性について行う。この場合において、発がん性及び発がん性以外の有害性に係る評価値がともに算出可能な場合は、両者の評価値を算出する。一方の有害性に関してのみ、適切な疫学研究的知見が存在する場合には、他方の有害性に関する動物実験の知見に基づく評価値算出の必要性を十分吟味した上で、疫学研究に基づく評価値のみを算出することもできることとする。

⑥ 大気経由の曝露情報利用

評価値の算出において利用する曝露に関する情報は、原則として大気経由の曝露のみを取り扱うこととする。

なお、他の経路による曝露（経口曝露、経皮曝露）の影響が極めて重要と考えられる場合には、必要に応じて他の経路からの曝露量を考慮に入れた適切な評価値の算出を検討する。

⑦ 発がん性の閾値の有無の判断

発がん性の閾値の有無の判断に関する検討については、発がん性を有する化学物質を、遺伝子障害性の有無とその発がん性への関与の程度により、閾値の有無に関して「付属資料3 発がん性の閾値の有無の判断に関する考え方」に記した3区分に類型化し、ユニットリスクあるいは無毒性量（NOAEL、No Observed Adverse Effect Level）等を求め、評価値を算出する。

⑧ 有害性の評価値の算出方法

発がん性について閾値がないと判断される場合は、疫学研究に係るデータではベンゼンの例に倣い平均相対リスクモデル等を用い、動物実験に係るデータでは観察された用量反応関係から導かれたベンチマーク濃度からの低濃度直線外挿法等適切な方法を検討する。また、閾値があると判断される場合や発がん性以外の有害性についてはNOAEL等を不確実係数で除する方法によることとする（ただし、疫学研究のデータではNOAEL等が求められないことが多いため、労働者等でおそらく悪影響が見られないと期待できる濃度を使用）。

動物実験の知見からの評価値の算出手順については、「付属資料4 動物実験の知見に基づく評価値算出の具体的手順」に詳述する。

2. 曝露評価

指針値を設定しようとする物質については、リスクの評価や排出抑制等の対策に資するために、現時点での大気中濃度に関する知見を収集し、曝露評価を行う。

一般環境大気に係る曝露評価は、大気モニタリングデータを使用して行う。

発生源の周辺環境に係る曝露評価は、大気モニタリングデータ及び環境省委託調査で収集された知見のうち信頼性の高いデータを使用して行う。

将来は、発生源近傍の汚染状況把握の精度を高めるため、環境動態モデル等の活用も検討する。

3. 指針値の提案

指針値の提案にあたっては、原則として、発がん性に係る評価値及び発がん性以外の有害性に係る評価値がともに算出される物質については両者のうち低い方の数値を採用し、また、両者のうち一方の有害性に係る評価値のみが算出される場合には当該算出された数値を採用する。

指針値を提案する物質については、指針値と曝露評価の結果を比較して人の健康リスクの程度を把握し、必要に応じ当該物質の現時点における健康リスクを評価する。

当該指針値が本文3の(1)に示されたIに相当する知見に基づき算出されたものであって、環境大気以外からの曝露についてなお検討を要するものについては指針値に留め、環境大気以外からの曝露についての考慮を特に要しないか、又は、その評価が既に定まっている物質については、指針値を定めた上で、さらに必要に応じ、環境基準の設定について検討の対象とする。

付属資料1 有害性評価環境目標値設定に資する疫学知見の抽出の考え方（修正履歴付）

有害性評価環境目標値の設定に資する疫学知見の抽出については、長期曝露影響が評価できるコホート研究による疫学知見が存在する場合には、これを優先することが適当である。また、労働衛生・産業疫学領域から得られた知見には、小児、女性、健康状態のよくない集団は含まれないため、より広い曝露濃度範囲が観察され、これらの感受性が高い者等を含む一般集団を対象とした確実な疫学知見がある場合には、これを優先することが適当である。

具体的な疫学知見の選定に当たっては、以下の点を考慮して、広範囲なエンドポイントに関するより質の高い疫学知見を評価対象とし、曝露評価上の誤差、偏りについても考慮することが望ましい。

- 1) 十分な対象者数と適切な対象集団の選定
- 2) 大気汚染物質の適切な測定、空間的・時間的な変動を考慮した曝露評価の実施
- 3) 信頼できるエンドポイントの測定及び評価と因果関係の同定
- 4) 交絡因子の調整等適切な解析手法

しかし、有害大気汚染物質に関する疫学知見の多くは労働衛生・産業疫学領域から得られている。このため、以下の限界があることを考慮する必要がある。

- 1) 対象者数、対象集団ともに限られている
- 2) 曝露が高濃度領域に偏っている
- 3) 生涯に渡る広範なエンドポイントを得にくい

~~また、労働衛生・産業疫学データには小児、女性、健康状態のよくない集団は含まれないため、確実な知見ではなくとも、より広い曝露濃度範囲が観察され、感受性が高いもの・脆弱性を有するものを含む一般集団を対象として実施された研究を参考として用いることが望ましい。~~

曝露評価については、以下の点を考慮する必要がある。

- 1) 調査期間（観察期間）全体の長さのうち、解析を行うに当たり十分な期間の濃度データが存在すること。長期曝露影響の適切なデータがなく、短期曝露影響のデータを用いる場合には、日単位等の平均化時間に対応した十分な数の濃度データがあること。
- 2) 実測値の場合には、測定法が確認されていること。
- 3) 推計値による場合には、実測値との相関性等、その妥当性に関する検討が十分に示されていること。

有害性に係る評価値の定量的な算出を行う環境目標値設定の定量的な評価を行うために、以下の情報について確認する。

- 1) ハザード比等健康影響の大きさの指標の推定値（単位曝露量当たりの健康リスクの増加）とその推定精度を示す信頼区間

- 2) 高感受性グループ同定の手がかりとなるサブグループ解析の結果
- 3) 地域、サブグループごとの曝露量の分布（代表値、範囲）
- 4) 交絡因子の分布、影響の大きさ、解析での調整方法の適切さ

(参考) 疫学知見における因果関係の評価

人間集団における曝露と健康影響との関連を記述する疫学研究の結果から因果関係を判定するためにはさまざまな不確実性があることが知られている。因果関係の判定のための目安として、関連性の強さ (Strength)、一貫性 (Consistency)、特異性 (Specificity)、時間性 (Temporality)、生物学的勾配 (用量反応関係、Biological gradient)、生物学的説得性 (Biological plausibility)、整合性 (Coherence)、実験的証拠 (Experimental evidence)、~~整合性 (Coherence)~~、類似性 (Analogy) が挙げられる (Hill の 9 視点¹⁾)。

因果関係の判定については、判定のための証拠の重みとして、下記の分類が用いられている^{2,4)}。

1. 因果関係あり : 質の高い研究で一貫した結果が得られている
2. おそらく因果関係あり : 動物実験・人志願者実験等の研究の数が少ない、あるいは他の研究結果との間に整合性がない等の制限がある
3. 因果関係を示唆 : バイアスの影響を否定できない
4. 因果関係には不十分 : 研究の質、数、一貫性等が不十分
5. 因果関係はありそうもない : ~~確実な質の高い~~研究において、人が曝露を受ける上限や脆弱な集団でも一貫して健康影響が観察されない

これらの視点、分類に関する検討を行い、対象者の代表性 (選択バイアス)、曝露や健康影響の測定誤差の影響 (情報バイアス)、曝露と分離できない第3の変数の影響 (交絡) についても考慮した上で、因果関係を同定する。

参考文献

- 1) Hill AB. (1965) The environment and disease: association or causation? Proc R. Soc Med; 58, 295-300.
- 2) Institute of Medicine of the National Academies (2008) Improving the Presumptive Disability Decision-Making Process for the Veterans., The National Academies Press, Washington DC.
<http://www.iom.edu/Reports/2007/Improving-the-Presumptive-Disability-Decision-Making-Process-for-Veterans.aspx> (~~2013/12/92012/10/12~~ 確認)
- http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=11908 (~~2013/12/92012/10/12~~ 確認)
- 3) US Environmental Protection Agency. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/P-03/001F, 2005. <http://epa.gov/cancerguidelines/> (~~2013/12/92012/10/12~~ 確認)
- 4) US Environmental Protection Agency. Integrated Science Assessment for Particulate Matter (Final Report). EPA/600/R-08/139F, 2009. <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=216546> (~~2013/12/92012/10/12~~ 確認)

付属資料2 有害性評価に資する動物実験知見の抽出の考え方（修正履歴付）環境目標値設定に用いることのできる動物実験の規準

有害大気汚染物質の有害性評価及びリスク評価に際しては、動物実験の知見におけるデータの信頼性（Reliability：試験実験方法は標準的方法に基づいているか、結果は明解で、実験方法から導かれた結果として妥当か）・妥当性（Relevance：得られたデータや用いた試験実験方法はその毒性の検出やリスク判定に適しているか）・適切性（Adequacy：得られたデータはハザード有害性評価やリスク評価の目的に利用可能か）を評価する必要がある。

有害性評価では、利用可能なデータの信頼性を評価し、最も信頼性の高いデータを採用する。一般的に、国際的に採用されている試験方法に従って試験実験が実施され、優良試験所基準（GLP、Good Laboratory Practice）に準拠した試験実験である場合、そのデータは信頼性があるとみなす。なお、有害大気汚染物質の有害性評価においては、吸入曝露実験とそれ以外の曝露実験から知見データが得られる場合は、原則として吸入曝露実験から得られた知見データを重視する。

有害性評価に用いる動物実験の知見におけるデータの信頼性に関しては、クリミッシュのコード（Klimischら 1997）を参考にし、以下の4つの信頼性コードに分類する。

コード1： 信頼性あり

国際的に認知された試験ガイドライン⁵に従って実施された試験又は実験から得られたデータ。GLP下の試験実験が望ましい。

コード2： 制限付き信頼性あり

試験ガイドラインに完全には一致していないが、科学的に許容できる試験又は実験から得られたデータ。

コード3： 信頼性なし

コード1及びコード2以外の試験又は実験から得られたデータ。測定系と被験物質との間に干渉（interference）がある、非生理的な曝露経路である、試験実験方法が適切でない、記述が不十分である等の試験又は実験から得られたデータ。

コード4： 評価できない

記述が十分でない短い要約又は書籍、レビュー等の二次資料に挙げられているだけの試験又は実験から得られたデータ。

定量的な有害性評価リスク評価に用いるデータは、原則としてコード1又は2に相当するデータとし、コード3及び4に相当するデータは使用しない。一次資料の入手が不可能な場合には、信頼

5 OECD Guidelines for the Testing of Chemicals (Section 4, Health effect)、US/EPA Health Effects Test Guidelines、ICH Guidelines 及びこれらと同等のわが国や諸外国のガイドライン

できる二次資料⁶を用いることも考慮する。

なお、動物実験データを人に外挿して評価を行う場合、これらの信頼性の高いデータがなるべく複数存在するし、その間に一貫性が観察されることが望ましい。

さらに、これらのデータを人に外挿して評価を行うことが適切であるかどうかに関しては、下記の点について確認した上で判断することが望まれる。

- (1) 動物における有害性の作用様式の実験的証拠による確認
- (2) 人と動物における有害性の作用様式の鍵となる事象が基本的かつ質的に異なること
- (3) 有害性の作用様式の鍵となる事象において、評価する物質の「~~体内動態~~（トキシコキネティクス）—（TK、Toxicokinetics）」及び「~~生体との反応性~~（トキシコダイナミクス（TD、Toxicodynamics）」を決める 体内動態や生体との反応性等などの 要因が人と動物で量的に著しく異なること

すなわち、人と動物における ~~有害性~~（エンドポイント）が同じか類似していること、標的組織が同じか類似していること、そしてその化学物質の体内動態や生体との反応性が同じであると推定されることが重要な指標となる。人と動物との 有害性に係る作用様式毒性発現機構 が明らかに異なる場合には、外挿して適用することは妥当ではない。

さらに、動物における有害性の作用様式については、評価値の算出においても考慮する必要がある。

参考資料

Klimisch HJ, Andreae A, Tilmann U. (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regul Toxicol Pharmacol, 25, 1-5.

OECD (Date of last update: March 2012) Manual for assessment of chemicals, available from:

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/manualfortheassessmentofchemicals.htm>

(2013/12/9 確認)

Chapter 3, Section 3.1,

<http://www.oecd.org/env/ehs/risk-assessment/49191960.pdf>

(Date of last update: December 2005, currently under revision) (2013/12/9 確認)

IPCS (2007) Harmonization Project Document No.4, Part 1 : IPCS framework for analyzing the relevance of

6 一次資料の入手が不可能な場合に用いる二次資料としては、官民連携既存化学物質安全性情報収集・発信プログラム（Japan チャレンジプログラム）（厚生労働省・経済産業省・環境省、2005）において信頼性が高いと記載されている二次情報源（参考資料の OECD 化学物質評価マニュアル（高生産量化学物質プログラムから協同化学物質評価プログラムに変更）に記載されている人健康影響に関する情報及び日本国内及び各国の評価書等^{*)}）等が挙げられる。

a cancer mode of action for humans and case-studies Part2 : IPCS framework for analyzing the relevance of a non-cancer mode of action for humans, World Health Organization, Geneva pp.124

http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/cancer_mode.pdf (2013/12/9 確認)

(二次情報源の例)

- Patty's Industrial Hygiene and Toxicology : 人健康影響
- U.S.Environmental Protection Agency IRIS (Integrated Risk Information System) : 人健康影響 (NOAELs, RfDs (Reference Dose), RfCs (Reference Concentration) and cancer slope factors and unit risk)
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) Toxicological Profiles : 人健康影響、用途、曝露情報
- NTP (National Toxicology Program) : 人健康影響、用途、曝露情報
- WHO IARC (International Agency for Research on Cancer) : 人健康影響、用途、曝露情報
- OSHA (Occupational Safety and Health Administration), ACGIH (American Conference of Industrial Hygienists), AIHA (American Industrial Hygiene Association)– : 労働環境基準とその根拠
- 国際的にレビューされた評価書 (CICADs (Concise International Chemical Assessment Documents)、EHC (Environmental Health Criteria) [Monographs](#))

(出典 : OECD HPV マニュアル :

OECD Manual for assessment of chemicals, available from: Chapter 2, Section2.2

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/chapter2datagatheringandtestingsidsthesidsplanandthesidsdossier.htm> (2013/12/9 確認)

日本語訳 : http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/int/files/hpv/Chapter2.pdf

(2013/12/9 確認))

* 評価書については、当該評価書の中でキースタディとして用いられた **試験実験**に限る。

* 特殊なケースでは、これらの情報ソースからのデータでも信頼性の評価が必要な場合もあり得る。

その他の人健康に関する情報源

- (財)化学物質評価研究機構 : 「化学物質安全性 (ハザード) データ集」
- (独)製品評価技術基盤機構 : 「有害性評価書」
- 厚生労働省試験報告「化学物質毒性試験報告」化学物質点検推進連絡協議会
- 環境省 **環境保健部**環境リスク評価室「化学物質の環境リスク評価」
- 国立衛生試験所/国立医薬品食品衛生研究所化学物質情報部 (企画/編集) : 「化学物質の安全性評価－国連 IPCS 環境保健クライテリア抄訳－第1集～第4集」, 化学工業日報社
- 日本産業衛生学会 : 許容濃度提案理由書及び許容濃度等の勧告
- 経済協力開発機構(OECD) : SIDS Initial Assessment Report
- ドイツ研究振興協会(DFG) : “Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” 及び “List of MAK and BAT values”
- EU : リスク評価書 (EU Risk Assessment Report)

- カナダ環境省 : Priority Substance Assessment Reports
- オーストラリア保健高齢省 NICNAS : Priority Existing Chemical Assessment Reports
- European Center of Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC) : Technical Report シリーズ
- Sittig's Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens
- Dreisbach's Handbook of Poisoning

付属資料3 発がん性の閾値の有無の判断に関する考え方 (修正履歴付)

発がん性の閾値の有無の判断は、発がん性を有する化学物質の遺伝子障害性の有無とその発がん性への関与の程度を基準とする。遺伝子障害は確率的事象であるため、発がん性に化学物質の直接的作用による遺伝子障害が関与している場合には、発がん性には閾値が無いものと判断される。また、遺伝子障害はDNA付加体の生成やDNA鎖の切断等人と動物で共通のメカニズム作用様式で発生するものであることから、この判断基準は、疫学研究の知見に基づく評価値算出と動物実験の知見に基づく評価値算出の両方で用いる。

化学物質の遺伝子障害性の有無を判断するに当たっては、対象となる化学物質あるいはその代謝物が、下記 (a)・(b) の *in vitro* 遺伝毒性試験、及び (c) の *in vivo* 遺伝毒性試験により突然変異の誘発が確認されることが重要な判断基準であり、試験から得られるデータの信頼性を考慮しつつ、これらの試験のデータ等から総合的に評価する。

- (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験（いわゆる Ames 試験）：
化学物質及びその代謝物の DNA との反応性を介した変異原性を評価する試験
- (b) 人あるいは哺乳類細胞を用いる染色体異常試験あるいはマウスリンパ芽球細胞を用いる遺伝子突然変異試験：
化学物質及びその代謝物の染色体等への影響を評価する試験
- (c) げっ歯類を用いる小核試験、不定期 DNA 合成（UDS）試験、コメット試験、トランスジェニック突然変異試験等の *in vivo* 試験：
化学物質の動物体内での遺伝子障害性を評価する試験

発がん性を有する化学物質を、遺伝子障害性の有無とその発がん性への関与の程度に基づいて、下記の i) ~ iii) の3区分に類型化し、ユニットリスクあるいは NOAEL 等を求め、評価値を算出する。

- i) 化学物質の発がん性に遺伝子障害性~~性~~が関与する、あるいは関与の可能性が高いと考えられる場合（例えば、*in vitro* 遺伝毒性試験、*in vivo* 遺伝毒性試験とも明確な陽性のデータが得られた場合）
→閾値のない発がん物質であると判断し、適切なモデルを用いてユニットリスクを求めて評価値を算出する。
- ii) 化学物質の発がん性への遺伝子障害性~~性~~の関与が不確実な場合（例えば、*in vitro* 遺伝毒性試験では陽性であるが、*in vivo* 遺伝毒性試験では明確な陽性のデータが得られない場合）
→ユニットリスクによる評価値の算出と NOAEL 等からの算出の両方を実施し、科学的観点からの妥当性を考慮した上で、原則として低い方の値を採用する。
- iii) 発がん性を有する化学物質が遺伝子障害性を持たない場合、あるいは化学物質の発がん性に

遺伝子障害^性の関与がないと推定される場合

→ 閾値のある発がん物質であると判断し、NOAEL 等を求めて評価値を算出する。

化学物質の発がん性について遺伝子障害^性が関与するか否か、及びその関与の程度の評価にあたっては、人と動物における対象物質の遺伝子障害^性の発現機構及び発がんの作用様式を確認した上で、最新の知見も踏まえて総合的に判断する。

なお、発がん性の閾値の有無は、複数の遺伝毒性試験結果を用いて判断することが望ましい。

付属資料4 動物実験の知見に基づく評価値算出の具体的手順（修正履歴付）

動物実験の知見に基づいて評価値を算出する際には、まず、人同等濃度を求めるための換算及び補正を行う。次に、閾値のない発がん性に関しては、ユニットリスクの算出を行い、評価値を算出する。また、閾値のある有害性に関しては、NOAEL等を不確実係数等の積で除する方法により、評価値を算出する。

4-1 実験曝露濃度（用量）の換算及び補正

評価値の算出の前に、動物実験における曝露濃度（用量）、動物実験で求めたNOAEL、最小毒性量（LOAEL、Lowest Observed Adverse Effect Level）あるいはベンチマーク濃度（用量）に関して、必要に応じて下記の換算及び補正を行う。

i) 濃度用量（用量濃度）単位の換算（例：ppm → $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）

ii) 曝露時間補正

動物を用いた慢性曝露の吸入実験では、完全な連続曝露ではなく、1日一定時間化学物質に曝露する断続曝露の方法が用いられることが多い。断続曝露の濃度を連続曝露の濃度に補正する必要がある場合には、補正係数を設定する。（1日の曝露時間と1週間の曝露日数から算出する場合、例えば、1日6時間、1週5日曝露であれば、 $(6/24) \times (5/7)$ を換算すべき濃度に乗じる。）

なお、評価する物質の体内での蓄積や体内からの消失速度、標的器官、有害性の発現する曝露の状況により、曝露時間に応じて濃度（用量）を平均化するのが適切でないと考えられる場合には、この補正は行わない。

iii) 曝露経路換算

有害大気汚染物質の有害性評価においては、吸入曝露実験とそれ以外の曝露実験から知見データが得られる場合は、原則として吸入曝露実験から得られた知見データを重視するが、やむを得ず経口曝露実験の知見結果を用いて評価を行う場合には、換気量と体重に基づく経口曝露から吸入曝露への適切な曝露量の換算方法について個別に検討する。ただし、換算を可能とするには消化管吸収と経気道吸収で影響部位が同一である、肝初回通過効果が小さい、腸内環境により吸収が左右されない等の条件が必要であると考えられる。

iv) 人同等濃度への変換

閾値のない発がん性に関する動物実験データに基づくリスク評価においては、動物実験における曝露濃度を人同等濃度へ変換する必要があるが、その詳細に関しては、次項「4-2 閾値のない発がん性に係る評価値の動物実験データに基づく算出」で記述する。

4-2 閾値のない発がん性に係る評価値の動物実験の知見に基づく算出

i) ユニットリスクの算出

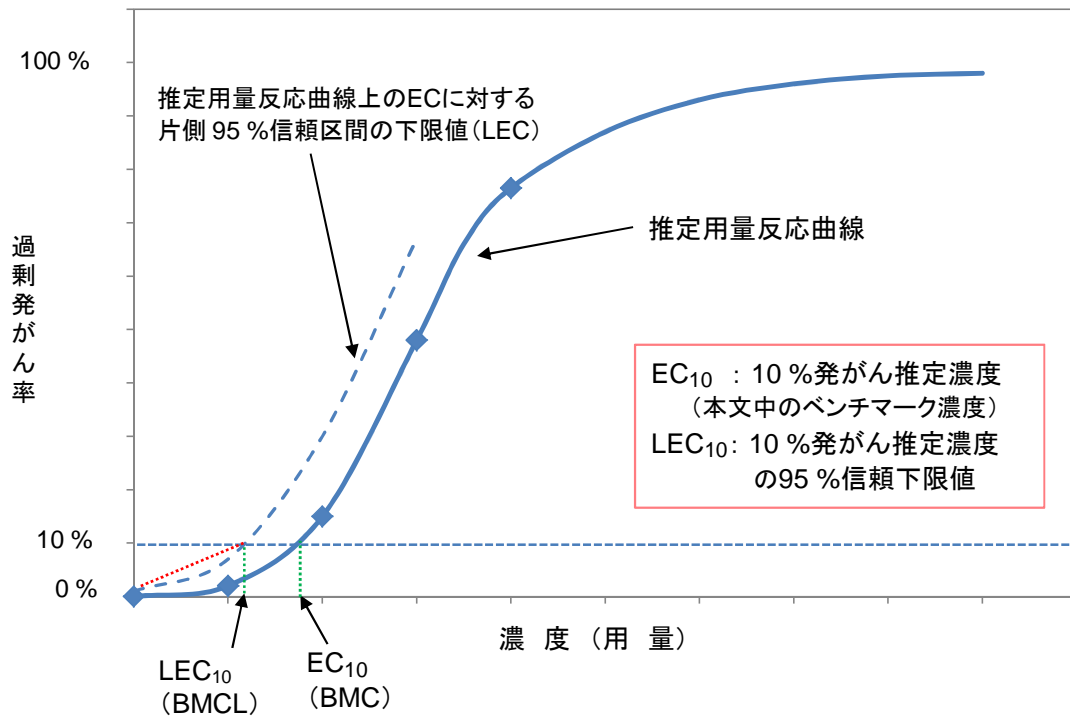
動物実験の知見に基づく発がんリスク評価に関しては、その発がん性が閾値のない発がん性であると判断された場合、観察された用量反応関係に適切な数理モデルをあてはめ、ベンチマーク濃度（用量）を推定し、この値より単位濃度当たりのリスク（ユニットリスク）を算出する（ベンチマークドース法）ことにより行う。原則として10%の過剰腫瘍発生推定濃度をベンチマーク濃度とし、その95%信頼下限値をユニットリスク算出の出発点（POD、Point of Departure）の濃度とする。

あてはめる数理モデルの選択は、複数のモデルの用量反応曲線を当該データに適用した上で、用量反応曲線の形状、AIC（Akaike's Information Criterion、赤池の情報量規準）のほか、算出された POD が観察範囲内にあるかどうか、モデルの適合度を検定する示す χ^2 （カイ2乗）検定値、尤度比検定の χ^2 値、 p 値等を参考にし、総合的に判断して決定する。AICはモデルのパラメータ数とデータへの適合度のバランスをとった適合性の指標で、同じデータセットではAICが最小となるモデルを選択するのが妥当である場合が多いが、用量反応曲線全体の適合度を示すものであるため、特に用量反応曲線の低濃度部分のPOD付近の適合度を視覚的に確認することが重要である。算出されたPODが観察濃度範囲内にあることが望ましい。

ユニットリスク算出のPODとする濃度（動物実験における10%過剰腫瘍発生推定濃度（用量）の片側95%信頼区間の下限値（95%信頼下限値））を確認した後、この濃度を人の同等濃度に外挿して変換し、この値より、人の単位濃度当たりの生涯過剰発がん率の95%信頼上限値（ユニットリスク）を算出する。人同等濃度への変換に関しては、物質の物性、曝露状況、標的部位等を総合的に判断し、ドシメトリー法等適切な方法を採用する。なお、PBTKモデル（Physiologically-Based Toxicokinetic Model 生理学的毒物動態モデル）法により人同等濃度への変換を行う場合には、濃度（用量）ごとに種間外挿を行い、人におけるPODの濃度を算出して、この値よりユニットリスクを求める。

ii) 評価値の算出

ユニットリスクより評価値を算出する際の、耐容すべき生涯過剰発がんリスクレベルは、当面、平成8年10月の中央環境審議会答申「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について（第2次答申）」に基づくものとする。



観察データの用量反応関係とベンチマーク濃度の模式図

(動物実験では良性腫瘍も併せた過剰腫瘍発生率からベンチマーク濃度を算出する場合もあり、その場合には上図の“発がん”を“腫瘍発生”と読み替えるものとする。)

ユニットリスク=0.1/ (LEC₁₀の人同等濃度)

参考資料

US EPA (1994). Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry. Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development, U.S. EPA., Research Triangle Park, NC., EPA/600/8-90/066F.

US EPA (2009), Risk Assessment Guidance for Superfund, Volume I: Human Health Evaluation Manual (Part F, Supplemental Guidance for Inhalation Risk Assessment), Office of Superfund Remediation and Technology Innovation, U.S. EPA., Washington, D.C., EPA-540-R-070-002.

4-3 発がん性以外の有害性及び閾値のある発がん性に係る評価値の動物実験の知見に基づく算出

i) 評価値の算出

閾値があると判断される有害性の~~データに基づく~~評価値の算出は、NOAEL又はLOAELを不確実係数（後述）で除する方法によることとする。複数の不確実係数を考慮する場合には、これらの積を不確実係数として評価値を算出するが、その積は3,000を超えないものとする。3,000を超える場合には、知見の不確実性が高いデータとして不十分であるとして、指針値環境目標値の設定には原則として用いないこととする。

リスク評価研究の国際的動向を踏まえて、用量反応関係が明確な場合には、ベンチマーク濃度を算出して、この値に不確実係数を適用する方法の可否を吟味し、採用を検討する。

ii) 不確実係数等の設定

動物実験の知見に関する一般的な不確実係数としては、

- (a) ~ (c) : 化学物質固有の有害性データに関連する不確実性
- (d) ~ (f) : 実験条件に関連する不確実性

についての係数が考えられる。

(a) 種内差

種内差とは人間集団における個体差であり、平均的な人間集団のNOAELを感受性の高い集団に外挿するために設定する係数である。デフォルトは10とする。合理科学的に説明が可能な根拠がある場合には、10より小さい係数を用いることがある。

(b) 種間差

動物実験の結果を人に外挿する場合の係数であり、人間は実験動物より感受性が高いという仮定のもとにデフォルトとして10を採用する。種間差の場合には、トキシコキネティクス (TK、~~Toxicokinetics~~) とトキシコダイナミクス (TD、~~Toxicodynamics~~) に基づく係数を $10^{3/5}$ (= 4) と $10^{2/5}$ (= 2.5) に分ける考え方があり、WHOでもこの考え方が示されている。TK 及び TD に関しては、それぞれに対する人と実験動物の感受性の違いに応じて、個別に検討することができるものとし、人と実験動物間に種間差がない、あるいは、人は実験動物より感受性が低いという科学的客観的な証拠がある場合は、不確実係数として1、TK に関する感受性が同じか低い場合には TD に関する係数として 2.5、TD に関する感受性が同じか低い場合には TK に関する係数として4を採用することもを検討する。また、これらの TK 及び TD に関する量的な差異を説明し、補正できるデータがある場合には、これを採用することも検討する。

(c) LOAELからNOAELへの外挿

NOAEL が得られず、LOAEL から有害性を評価する必要がある場合にはのみ得られている

データを評価に用いる場合は、NOAELへの外挿に対応する不確実係数として最大10を採用する。しかし、用量反応曲線等からLOAELとNOAELに大きな乖離の可能性がある場合には、外挿は行わない。

(d) データの不完全性

国際的に認知されたガイドラインに完全に一致していない動物実験（信頼性コード2）のデータのうち、データセットが不十分である場合や、重大な影響の可能性が高い部位に関して限定されたエンドポイントしか報告されていない場合等において、データの不完全さに応じて10以下の不確実係数を採用する場合があります。

(e) 曝露期間の差

動物実験における曝露期間は単回曝露から2年間にわたる断続曝露まで様々であるが、指針値環境目標値は生涯曝露を考慮した慢性影響を指標とするため、慢性曝露実験データ、あるいは亜慢性曝露実験の知見データに基づき評価を行う。やむを得ず短期間の曝露実験の知見データを用いて有害性評価を行う場合には、最大10の不確実係数を考慮する必要がある。なお、有害性評価においては、原則として単回曝露による知見は採用しない。

(f) 曝露経路差

有害大気汚染物質の有害性評価においては、吸入曝露実験とそれ以外の曝露実験からの知見データが得られる場合は、原則として吸入曝露実験から得られた知見データを重視する。やむを得ず経口曝露実験結果を用いて評価を行う場合には、経口曝露から吸入曝露への適切な外挿方法について個別に検討し、換算を行うが、さらに不確実性の検討が必要であると考えられる場合には、経路差に関する係数の設定を行う場合がある。

また、NOAEL等の設定に用いたエンドポイント以外に、疫学知見又は動物実験の知見で、発がん、神経影響、催奇形性等不可逆かつ重大な影響が観察されてはいるものの、定量的な評価が可能な知見データが得られていない物質の評価に際しては、以上の不確実係数とは別に、影響の重大性を考慮する10以下の係数を設定する場合があります（影響の重大性に関する係数）。影響の重大性に関する係数を設定する場合には、評価値の算出は、NOAEL等をこの係数と不確実係数の積で除することとする。

なお、不確実係数及び影響の重大性に関する係数はできる限り小さい方が望ましい。専門家の判断により設定された不確実係数等については、新たな知見の集積等実験の追加によりデータを得て、将来的には小さくしていくことが望まれる。

参考資料

WHO IPCS (1994) Assessing human health risks of chemicals: Derivation of guidance values for health-based exposure limits, Environmental Health Criteria 170

WHO IPCS (1999) Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals, Environmental Health Criteria 210