

2023年度 NITE講座：化学物質管理センター No.1

# 化学物質管理・化学物質のリスク評価概論

2023年12月13日

独立行政法人製品評価技術基盤機構  
化学物質管理センター 計画課 戦略企画室  
光崎 純

# ～本講義の内容と目的～

- 化学物質管理に必要となる**化学物質のリスク評価の全体像を説明します**
  - 評価の準備、暴露評価、有害性評価、リスク推計等を簡便に説明します
    - 本講義では、人のリスクをメインに扱います
      - 環境（生態）のリスクにも少し触れます
      - 爆発等のリスクにはほとんど触れません
- 主に**化学物質管理・化学物質のリスク評価の基本的な考え方を知りたい方に向けた内容**で、**化学物質管理の基礎をご理解いただく事を目的**としております

# 化学物質とは何か？

## 科学的な視点における化学物質

- 自然状態にあるか、または任意の製造過程において得られる化学元素およびその化合物（化学品の分類および表示に関する世界調和システム：GHS 国連文書）
- 単一の化学元素からなる物質、化合物、または合金（Wikipedia）
- 元素や元素が結びついたものを化学物質と呼び、自然に存在するもの、人為的に作られたもの非意図的に出来たものもすべてが含まれる（NITE）

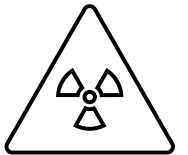
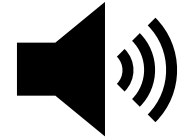


# 化学物質とは何か？

## ● 科学的な視点における化学物質ではないもの

- 光、熱、音、電気、放射線 など

➤ 化学物質ではないものを探すのは結構大変・・・



## ● 世の中の的にイメージされる化学物質と、化学物質ではないもの

- 化学物質：人為的につくられたもの、有害なもの、工場や自動車からの排気ガス・排水などに含まれるもの、石油を原料として作られるもの、公害の原因 など
- ではないもの：天然に存在する物、その他上述に該当しないもの

# 化学物質とは何か？ もう一つの視点

## ● 法律的な視点での化学物質

### ● 法律の目的により、**対象となる化学物質の定義が異なる**

#### ➤ 労働安全衛生法（安衛法）

– 元素又は化合物

#### ➤ 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）

– 元素又は化合物に化学反応を起こさせることにより得られる化合物

#### ➤ 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 （化学物質排出把握管理促進法：化管法）

– 元素又は化合物

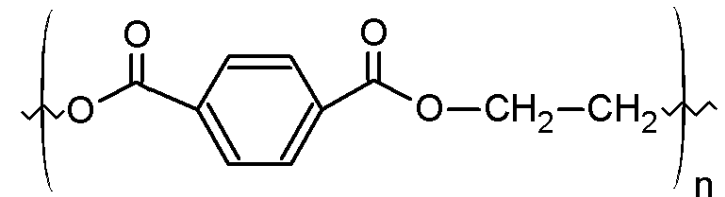
### ● ではないもの：定義に該当しないもの

# なぜ化学物質を使うのか？

- 全てのものは化学物質で構成されており、化学物質には様々な「性質」がある
- その「性質（機能）」を利用し、生活を便利に豊かにする

## ● もし、生活を豊かにしているプラスチックがなかったら？

- 使用可能な素材は（多分）限定的
  - 生活は不便 等
- 医療、食品等の安全性や衛生面が担保できない
  - 人の寿命が短くなる 等
  - 例：PET（Polyethylene terephthalate）ボトル
    - 水資源がない地域や環境に安全・衛生的な水を経済的に運搬・配布が可能



# なぜ化学物質を使うのか？

- 「性質」には、強さに違いがあるものの「害になる性質(有害性や毒性)」も併せ持っている



## ベネフィット

- 化学物質の利用による快適さや便利さなどの**有用性**

## リスク

- 化学物質が潜在的に持つ**毒性や爆発性などの有害性・危険性**

- 化学物質の二面性があることを理解し、**ベネフィット（有用性）を活かし、リスクをおさえる（管理する）ことが重要**



# 「リスク」とは？

● **危険や損失が生じる可能性**のこと

● リスクの語源（諸説あります）

● イタリア語で「勇気を持って試みる」という意味の“risicare”

● イタリア語で「ハザードや災い」という意味の“risico”

● スペインの水夫が、切り立った険しい岩礁を“risco”と呼んだ

➤ 危険を承知の上で（その先のよいことを得るために）踏み出すこと

● **ネガティブのみならずポジティブ（前向き）**な意味合いも



# 化学物質のリスクとは？

- 化学物質が**人や動植物などに悪い影響を及ぼす可能性**

では、

- 化学物質のリスクはどう決まるのか？

- パラケルスス(1492-1541 毒性学の父)

“毒のないものなどあるだろうか？ **全てのものは毒**であり毒のないものはない **「それに毒がない」**と決めるのは**摂取量**だけである“

# 化学物質のリスクとは？

- 化学物質が存在することがリスクではない
- 毒性が現れる量まで摂取すれば、**どんな物質でも「毒」**

よって、

**リスク = 有害性 と 暴露量 の比較**

# 化学物質のリスクとは？

- **暴露（量）があっても有害影響がでる量（有害性評価値）を超えなければリスクはない**

リスク懸念なし



暴露量 < 有害性評価値

リスク懸念あり



暴露量  $\geq$  有害性評価値

- リスクがあるから「**使わない・使えない**」ではない

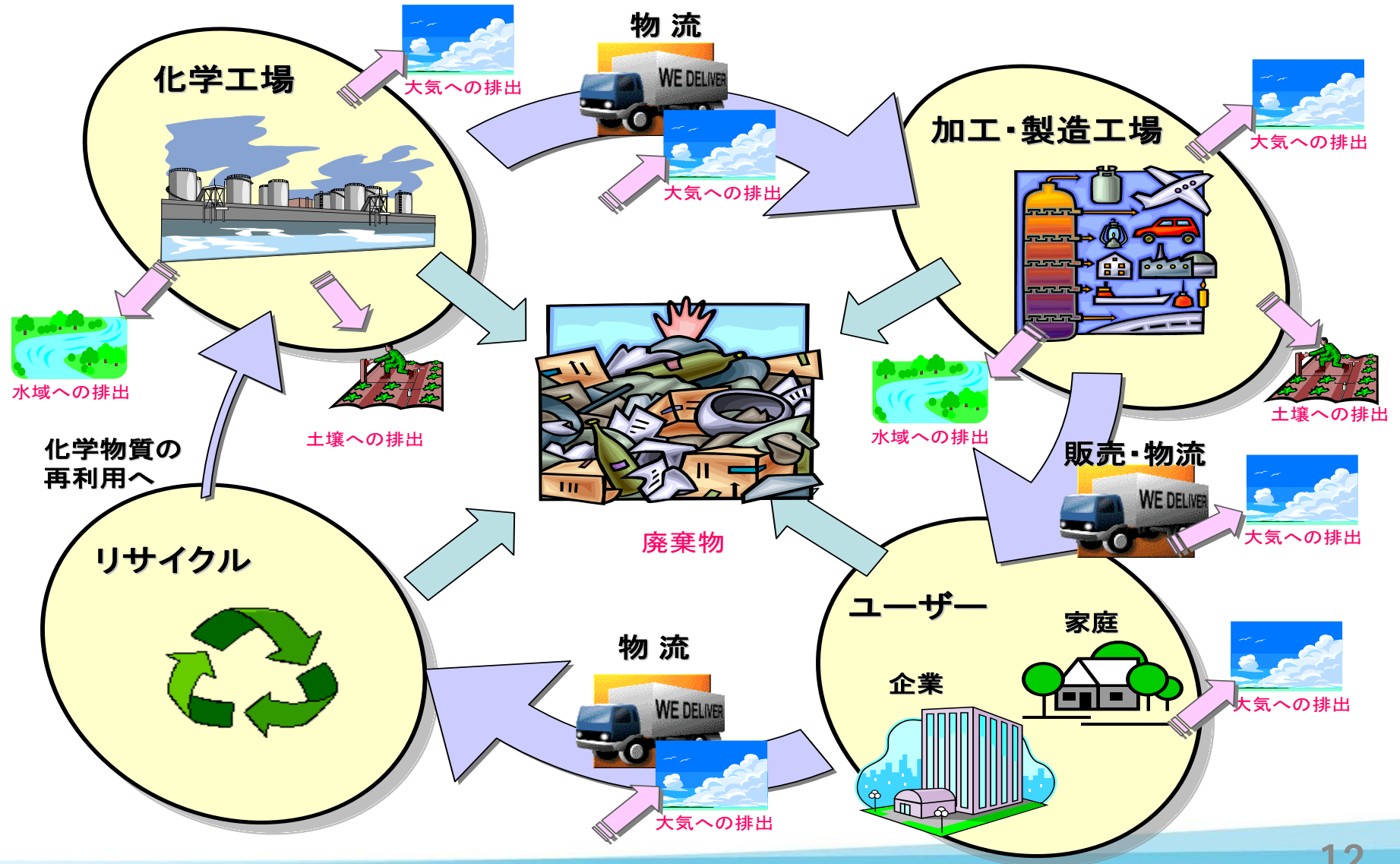
- リスク懸念が表れないよう**正しく管理し活用する**

# ライフサイクルと排出

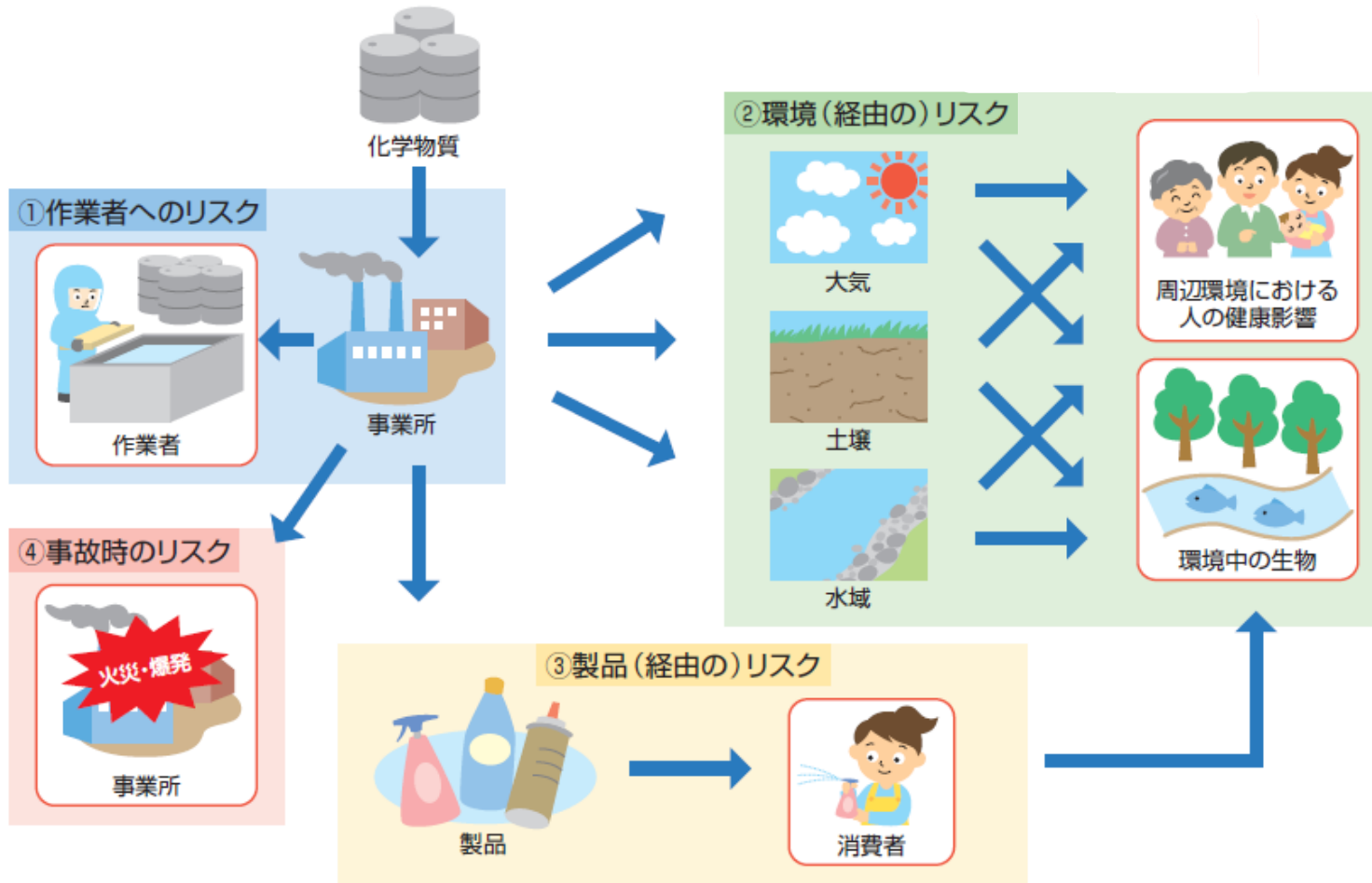
様々な過程で環境中へ排出される

● 暴露の可能性

場面場面における管理が必要



# 「リスク」の様々な場面



場面	概要
①作業者	事業所の作業者が、取扱っている化学物質を吸い込んだり、触れたりすることで、人（作業者）の健康に生じるリスク
②環境 (経由)	事業者から大気や水などの環境中に排出された化学物質によって、周辺環境における人の健康及び環境中の生物に生じるリスク
③製品 (経由)	製品に含まれる化学物質によって、人（消費者等）の健康及び環境中の生物に生じるリスク
④事故時	爆発や火災などの事故によって、設備などのモノ及び人の健康や環境中の生物に生じるリスク

出典：経済産業省「化学物質のリスク評価のためのガイドブック（入門編）」

# 化学物質のリスク評価をするには

- ① どの物質のどの場面を評価するのか？
- ② 評価対象場面・物質の暴露量をどう求めるか？ = 暴露評価
- ③ 評価対象物質の有害性はなにか？ = 有害性評価
- ④ ①～③の結果からリスクをどう推定する？ = リスク推定  
①～④のプロセスがリスク評価
- ⑤ ④の結果をどう解釈し、（対応・対策等を）判断し講じる？ = リスク管理



# 化学物質のリスク評価をするには どの物質のどの場面を評価するのか？

## ● **評価対象とする物質**を決定しよう

- **評価対象物質・管理対象物質を明確化**する
- 混合物ならば、まずは**物質毎に分けて**考える
- 排出等の過程で別の物質に変化するのであれば、**変化物も考慮**



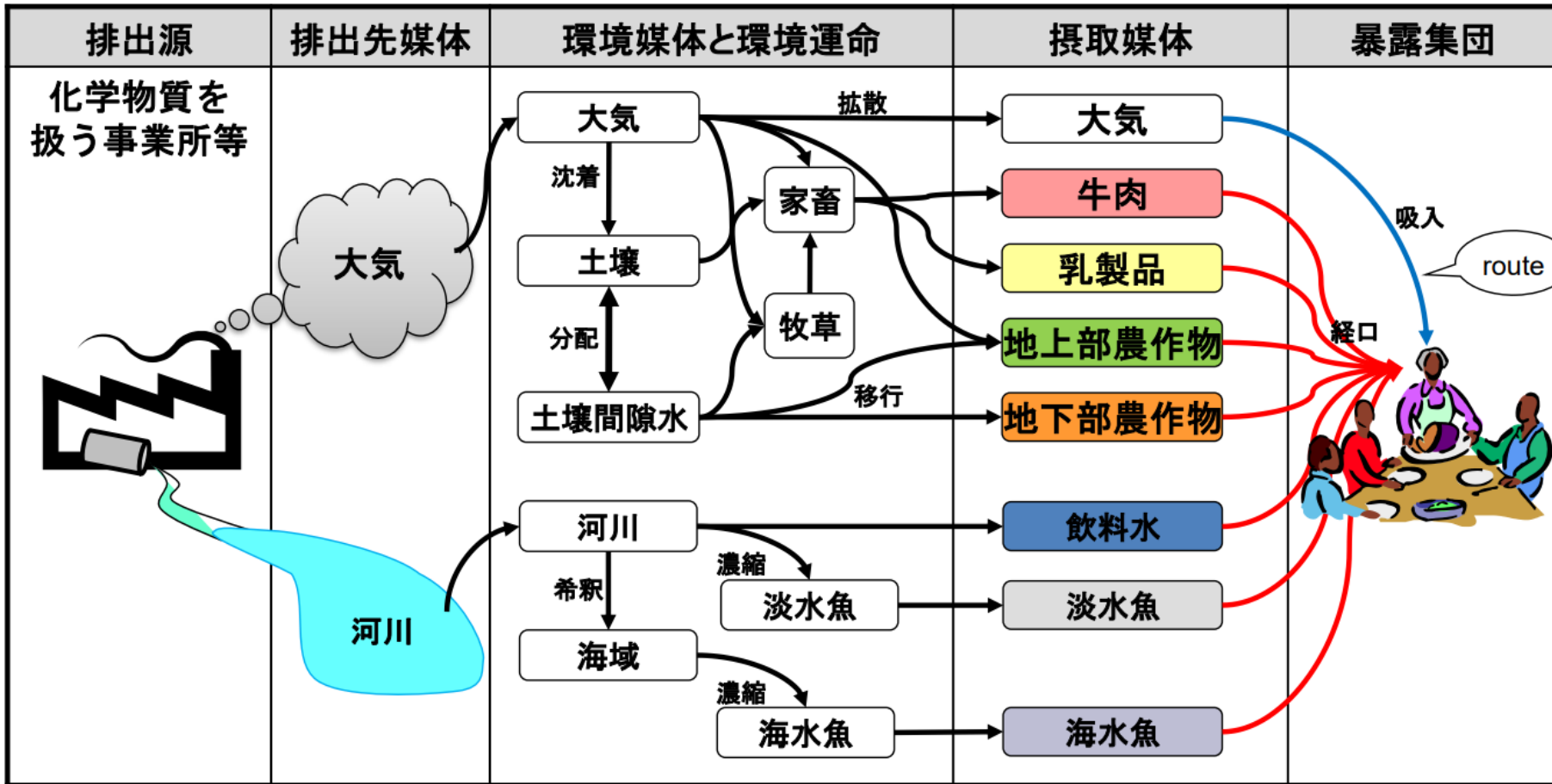


# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象場面・物質の暴露量をどう求めるか？

- 物質が**排出される状況**を考えよう
  - 物質の物理化学的性状、製品の形状、物質の用途は？
    - 揮発しやすい、水に溶けやすい 等 どのような物理化学性状なのか
    - 手や体に直接接触したり、水や大気に接触しやすい可能性がある形状や用途なのか
    - 水に接触したり、光に当たったりすると物質は（どのくらいの期間で）変化するのか
  - どの環境にどのくらい排出されるのか？
    - 水、大気（室内、事業場内含む）、土壌
  - 排出される環境はどのような環境（状況）なのか？
    - 温度、雨量、風速、日射量、河川流量、土壌密度

# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象場面・物質の暴露量をどう求めるか？

● 物質の排出から暴露までを考える：**暴露シナリオを構築**する



- 物質の排出源から暴露集団が暴露されるまでの一連の条件や仮定のことを**暴露シナリオ**という
  - 対象とする排出源、摂取経路、暴露集団、時間スケール、空間スケール・・・等を考慮する

# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象場面・物質の暴露量をどう求めるか？

🌐 暴露量を求めるには、暴露する濃度（媒体中濃度）を知ろう

● 測定と推定

🌐 **暴露する濃度を測定しよう**

● 暴露シナリオの状況に応じた測定を行い（行われているもの含む）、暴露する濃度（媒体中濃度）を知る

➤ 大気環境モニタリング、河川環境モニタリング、作業環境測定、室内環境測定、食物中濃度測定、個人暴露量測定 等

# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象場面・物質の暴露量をどう求めるか？

## ● 暴露する濃度を推定しよう

- 暴露シナリオを表現出来るアルゴリズム（数式）から暴露する濃度（媒体中濃度）を推定する
  - 国内外の研究機関やリスク評価機関等が作成・公開している暴露モデル（ソフトウェア）を使用する、モデルがない場合はシナリオを表現出来るよう自分で数式化する（難易度高）

大気中濃度推定モデルの例：定常一様状態を仮定したガウス型プルーム式

$$C_{(x,y,z)} = \frac{Q}{2\pi u \sigma_y \sigma_z} \exp\left[-0.5\left(\frac{y}{\sigma_y}\right)^2\right] \times \left\{ \exp\left[-0.5\left(\frac{H_e - z}{\sigma_z}\right)^2\right] + \exp\left[-0.5\left(\frac{H_e + z}{\sigma_z}\right)^2\right] \right\}$$

C : 排出点からx、y、zの位置における大気中濃度(mg/m<sup>3</sup>、ppb、ppmなど)  
x,y,z : 排出点から風下距離(x軸方向)、水平方向の距離(Y軸方向)、高さ(Z軸方向)(m)  
Q : ガス排出量(m<sup>3</sup><sub>N</sub>/s)  
u : 排出高度での平均風速(m/s)  
H<sub>e</sub> : 有効煙突高度(m)  
σ<sub>y</sub>、σ<sub>z</sub> : 水平方向、鉛直方向の拡散幅(m)



# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象場面・物質の暴露量をどう求めるか？

## 暴露する濃度は、測定と推定のどちらが良いの？

	測定値	推定値
長所	<ul style="list-style-type: none"><li>環境条件（地域、季節、天候、その他環境要因）等も踏まえた実態を把握出来る</li><li>推定値を裏付けられる</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>測定が出来ない物質でも可能</li><li>費用・機材・時間がほぼかからない</li><li>排出源との関連づけ（シナリオとの関連づけ）が明確</li></ul>
留意点等	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ 測定ができない物質もある</li><li>✓ 費用・機材・時間がかかる</li><li>✓ 排出源との関連づけがほぼ困難で、評価に不要な影響が除去出来ない</li><li>✓ ある一瞬を切り出した値（代表性がない）で、測定頻度に注意が必要</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ 様々な仮定に基づいており、不確実性がある</li><li>✓ 数理モデルのレベルと入力データの質（情報量や代表性等）で推定結果の正確さが異なる</li></ul>

お互いを補完しあいながら用いるのが望ましい

# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象場面・物質の暴露量をどう求めるか？

## 🌐 暴露する濃度から暴露量に換算しよう

- 物質XXの個人暴露量測定結果（作業時間8時間中の平均空気中濃度）が  
0.08 mg/m<sup>3</sup> だったら？

- この濃度の空気をどのくらい吸うのかがわからないと換算出来ない
- 濃度のモニタリングや推定結果があっても暴露量にはならない

？ 疑問 ？

- そもそも人は1日にどのくらいの量の空気を吸っているのか？

- 他にも、どのくらい量の水を飲んでいるの？、どのくらいの時間部屋にいるの？

→ 暴露係数が必要



# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象場面・物質の暴露量をどう求めるか？

## ● 暴露係数とは？

- 暴露量を評価する際に用いられる様々な係数や原単位のこと
  - 最も典型的な暴露係数は、大気、水、魚といった媒体の摂取量
  - 体重、呼吸量、体表面積など、物質によらず共通して使用可能
    - 推定法の場合、測定法よりも多くの暴露係数が必要になる場合がある
- 暴露量を求めるために必要な**暴露係数を調査、整備する必要**がある
  - 暴露係数や生活行動情報として一部まとめられているものもある（国内外）
    - NITE 生活行動パターン情報 [https://www.nite.go.jp/chem/risk/expofactor\\_index.html](https://www.nite.go.jp/chem/risk/expofactor_index.html)
    - 産業技術総合研究所 暴露係数ハンドブック <https://unit.aist.go.jp/riss/crm/exposurefactors/index.html>
    - 米国環境保護庁 Exposure Factor Handbook <https://www.epa.gov/expobox/about-exposure-factors-handbook>
      - » 日本（人）に適しているかの確認等が必要
    - その他、化審法のリスク評価ガイダンスで採用している値等も参考に

出典：  
産業技術総合研究所Webサイト 暴露係数ハンドブック  
<https://unit.aist.go.jp/riss/crm/exposurefactors/>  
NITE「GHS表示のための消費者製品のリスク評価手法のガイダンス」  
[https://www.nite.go.jp/chem/risk/ghs\\_consumer\\_product.html](https://www.nite.go.jp/chem/risk/ghs_consumer_product.html)

# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象場面・物質の暴露量をどう求めるか？

## ● 暴露係数の例

### ● 産総研暴露係数ハンドブック

- 体重の代表値
  - 男性：64.0kg、女性：52.7kg
  - 平成12年の国民栄養調査結果の解析結果から
- 呼吸率の代表値
  - 男女平均：17.3 m<sup>3</sup>/day
  - 放射線医学総合研究所のラドン濃度測定・線量評価委員会（1998）の値をベースに社会生活基本調査の生活行動項目で重み付け等した解析結果から

- 各種統計情報等を解析し、暴露係数の代表値を設定

### ● NITE生活行動パターン情報

- 平日・休日の寝室滞在時間（90%ile値）
  - 8.0 時間/日（平日）、8.5 時間/日（休日）
  - Webアンケート調査（n=2656）
- 寝室の面積（10%ile値）
  - 8.8 m<sup>2</sup>
  - Webアンケート調査（n=3807）
- 自動車の運転時間（週平均）（90%ile値）
  - 2.4 時間/日（週平均）
  - Webアンケート調査（n=1707）

- Webアンケートを実施し、その結果を解析して統計値を提示

# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象場面・物質の暴露量をどう求めるか？

- 暴露する濃度から暴露量に換算する

暴露量(mg/kg/day)=

媒体中(大気など)濃度(mg/m<sup>3</sup>など) × 媒体(大気など)摂取量(m<sup>3</sup>/day  
など) ÷ 体重 (kg)

複数の媒体からの暴露があれば、全てを足し合わせる

# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象場面・物質の暴露量をどう求めるか？

## ● 暴露する濃度から暴露量に換算してみる

- **問1**：物質XXの個人暴露量測定の結果、作業時間8時間中の平均暴露濃度が0.08 mg/m<sup>3</sup>でした。作業日数が週5日の場合の平均暴露量(mg/day)は？なお、体重50kg、呼吸量は20 m<sup>3</sup>/dayとする。

$$0.08 \text{ mg/m}^3 \times 20 \text{ m}^3/\text{day} \times 8 \text{ hr/day} \times 5 \text{ day/week} \div 50\text{kg} \\ = 0.08 \text{ mg/m}^3 \times 20 \text{ m}^3/\text{day} \times 8 \text{ hr}/24 \text{ hr} \times 5 \text{ day}/7 \text{ day} \\ \div 50\text{kg} = \mathbf{0.008 \text{ mg/kg/day}}$$

- **問2**：その作業員は、家で物質XX 0.002 mg/Lを含む飲料水を毎日摂取している。飲料水由来の暴露量は？なお、体重50kg、飲料水は一日あたり2L飲むとする。

$$0.002 \text{ mg/L} \times 2 \text{ L/day} \div 50\text{kg} = \mathbf{0.00008 \text{ mg/kg/day}}$$

- **問3**：その作業員の一日あたりの物質XXの暴露量は？また、飲料水由来の寄与率はどのくらいか？なお、作業場及び飲料水以外からの暴露はないものとする。

$$\text{暴露量：作業場での暴露} 0.008 \text{ mg/kg/day} + \text{飲料水からの暴露} 0.00008 \text{ mg/kg/day}$$

$$= 0.00808 \text{ mg/kg/day} = 8.08 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$$

$$\text{寄与率：} 0.00008 \text{ mg/kg/day} \div 0.00808 \text{ mg/kg/day} = 0.01 \text{ (1\%)}$$

→ 暴露量を減らすには、作業時間中の暴露を減らすような管理を優先

# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象場面・物質の暴露量をどう求めるか？

## 🌐 他の暴露量の求め方：再構築法

- 人の血液、尿、髪の毛、呼気 等を測定
- それらの濃度から実際に暴露している量を推定（再構築）する
  
- 物質としての総暴露量が推定できる
  
- どの媒体が寄与しているかや排出源との関係性は明確にしにくい
- 数時間で体内から排出される物質もあり、頻繁な再暴露とが相まって長期暴露評価の障害となる可能性がある
  - 尿中の物質濃度と影響が出る濃度に相関がないとの報告も

# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象物質の有害性（評価値）をどう求めるか？

- その物質はどのような**有害性**を示すのか？を知る
  - 有害影響がどのくらいの量で生じるかを調べる必要がある
    - 動物試験等のデータから「それ以下では有害な影響を示さない量（無毒性量）」を求める
  - ひとえに有害性と言っても、複数の影響がある
    - 人：致死、発がん、皮膚障害、アレルギー・・・
    - 環境：致死、泳げない、生（成）長しない、繁殖ができない・・・



# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象物質の有害性？

## ● GHSにおける人健康に関わる有害性の項目（15種）

- 急性毒性（経口）、（吸入：ガス）、（吸入：蒸気）、（吸入：粉じん、ミスト）、（経皮）
- 皮膚腐食性/刺激性
- 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性
- 呼吸器感作性、皮膚感作性
- 生殖細胞変異原性
- 発がん性
- 生殖毒性
- 特定標的臓器毒性（単回暴露）
- 特定標的臓器毒性（反復暴露）
- 誤えん有害性



# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象物質の有害性？

## ● GHSにおける環境に関わる有害性の項目（3種）

- 水生環境有害性 短期（急性）
- 水生環境有害性 長期（慢性）
- オゾン層への有害性

## ● GHSにおける物理化学的危険性（17種）

- 爆発物、可燃性ガス、エアゾール、酸化性ガス、高圧ガス、引火性、可燃性固体、自己反応性化学品、自然発火性液体、自然発火性固体、自己発熱性化学品、水反応可燃性化学品、酸化性液体、酸化性固体、有機過酸化物、金属腐食性化学品、鈍性化爆発物

# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象物質の有害性をどう求めるか？

## ● 毒性の発現場所（組織）も、物質ごとに異なる

影響を受ける組織の例	毒性物質の例
肺	アスベスト、ホスゲン、ベリリウム、パラコート（除草剤）
肝臓	塩化ビニルモノマー、四塩化炭素、アフラトキシン
腎臓	カドミウム
膀胱	ベンジジン、ナフチルアミン
鼻	六価クロム、木材の粉じん
皮膚	マスタードガス
血液	ベンゼン、一酸化炭素、鉛
脳・神経系	有機水銀化合物、有機リン化合物
免疫系	トリレンジイソシアナート（TDI）
胎児	サリドマイド、ジエチルスチルベストロール（DES）

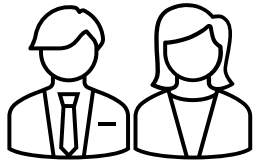
宮本純之著：「反論！化学物質は本当に怖いものか」から引用、一部修正

- 評価するのはどの臓器への、どのような有害性（エンドポイント）なのかを決める必要があ

# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象物質の有害性をどう求めるか？

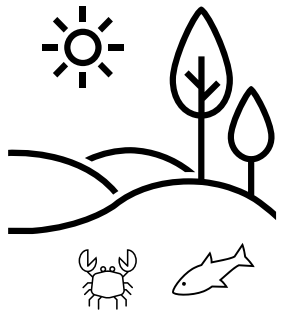
● 有害性（ハザード）の情報は**主に動物実験**で取得する

## ● 人影響



試験期間	投与	実験動物	有害性の種類
投与直後～1年間以上	経口、吸入、経皮	マウス、ウサギ など	死亡、臓器の影響、がん など

## ● 環境（生態）影響



試験期間	投与	実験動物等	有害性の種類
投与直後～	水（淡水、海水）、餌 など	魚、甲殻類（ミジンコ）、藻類 など	死亡、遊泳阻害、生長阻害 など

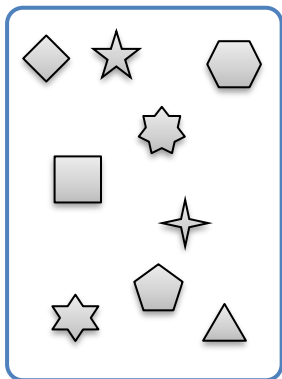
● 倫理的な側面（動物愛護）から、動物実験が禁止される方向（EU 化粧品等）

➤ 魚類も対象？

# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象物質の有害性をどう求めるか？

## 動物実験代替手法（構造活性相関）

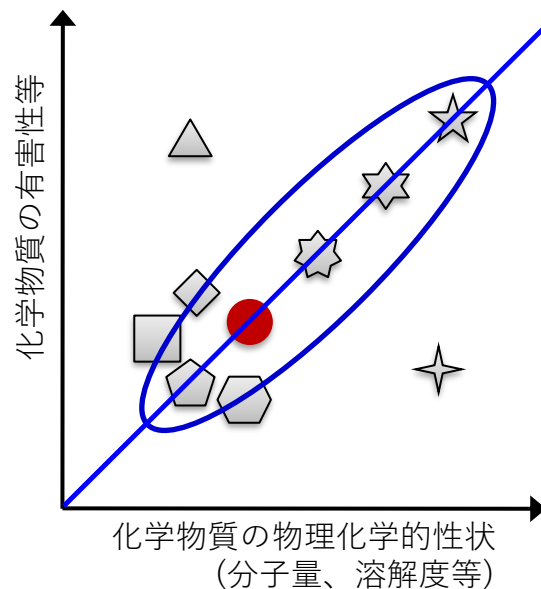
有害性等が既知の化学物質



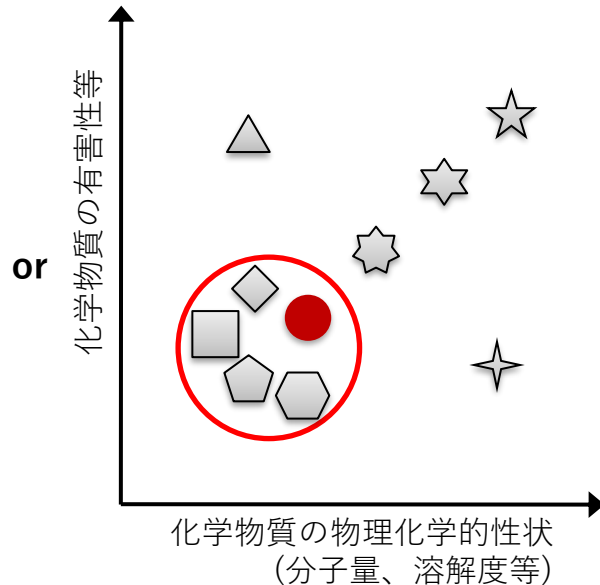
有意な規則\*でグループ分け



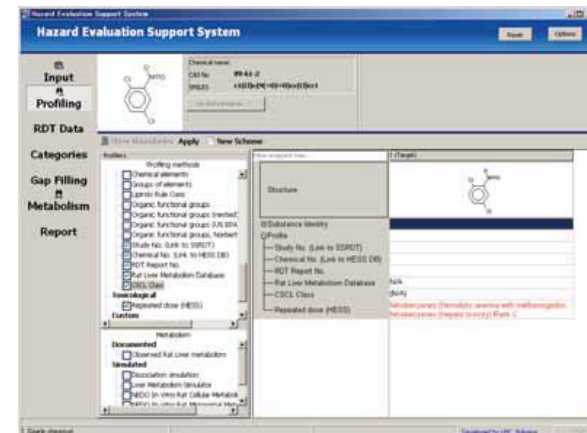
\*分子構造（官能基、基本骨格）等の類似性



**カテゴリ-1:**  
物理化学的性状と有害性等との間に相関があるため、予測式を作成できる物質群



**カテゴリ-2:**  
化学物質の構造と有害性等が類似な物質群



有害性評価支援システム統合プラットフォーム  
(Hazard Evaluation Support System Integrated Platform : HESS)



OECD QSAR toolbox

- 化学物質の構造上の特徴と毒性は相関があるという考え方(**Structure Activity Relationship**)に基づく

➤ 有害性評価の加速化と動物実験の削減を目指す手法

# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象物質の有害性の程度をどう求めるか？

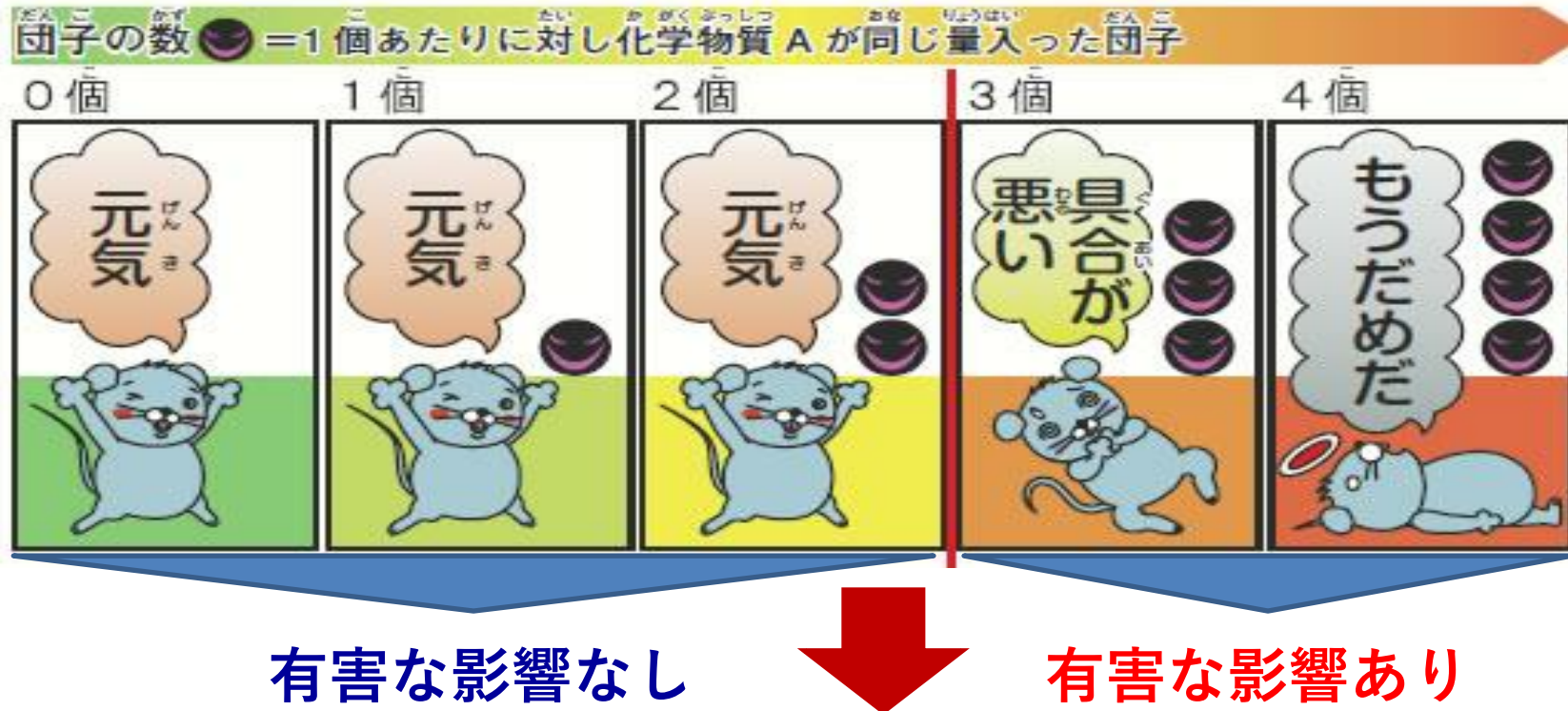
## 🌐 有害性の程度を表す指標の例（人健康影響）

有害性の分類	指標			定義
急性毒性	LC50	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
急性毒性	LD50	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
慢性毒性	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
慢性毒性	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
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
経口暴露の慢性毒性	ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量	TDIと同様：食品添加物のような意図して使用される場合に用いられる



# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象物質の有害性の程度をどう求めるか？

## ● NOAEL（無毒性量）の求め方



具合が悪くならなかった時の一番多い団子の摂取量は2個

⇒ 化学物質AのNOAEL（無毒性量）は団子2個に含まれている量

# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象物質の有害性の程度をどう求めるか？

## 有害性の程度を表す指標の例（生態影響：水生生物）

指標		定義	
LC50	Median Lethal Concentration	半数致死濃度	1群の試験生物の50%を死亡させると予想される濃度
EC50	Median Effective Concentration	半数影響濃度	1群の試験生物の50%に影響を与えると算定される濃度（観察項目は生長、遊泳、繁殖など）
EC10	10% Effective Concentration	10%影響濃度	1群の試験生物の10%に影響を与えると算定される濃度
LOEC	Lowest Observed Effect Concentration	最小影響濃度	ある観察項目に関して有害性が統計学的又は生物学的に有意に認められた最低の濃度
NOEC	No Observed Effect Concentration	無影響濃度	投与（暴露）群と対照群との間でいかなる影響の頻度又は強度が統計学的又は生物学的に有意に増加しない濃度



# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象物質の有害性の程度をどう求めるか？

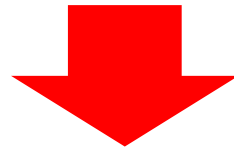
## 🌊 水生生物に対する長期毒性と急性毒性の試験の分類例

対象生物	長期(慢性)毒性		急性(短期)毒性	
	試験期間	試験項目	試験期間	試験項目
藻類	72あるいは96時間のNOEC (EC10)	生長阻害(生長速度)	72あるいは96時間のEC50	生長阻害(生長速度)
甲殻類	7日間以上の試験期間でのNOEC	致死、繁殖、成長	24あるいは48時間のEC50、LC50	遊泳阻害、致死
魚類	21日間以上の試験期間でのNOEC、LOEC、LC50	致死、繁殖、成長、発達(重大な奇形等)	96時間のLC50	致死

# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象物質の有害性の程度をどう求めるか？

## 🌐 動物試験の結果はそのまま人に適応しちゃっていいの？

- 動物試験の結果を人に適応するには「**不確実**」なことが含まれる



- 不確実性（事象が確実でないことを指す概念）を考慮する

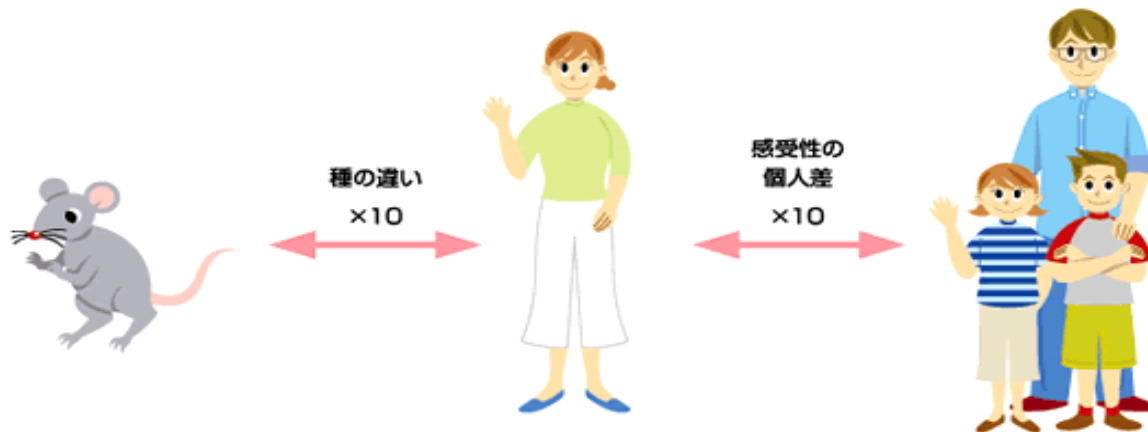
では、

- 不確実性をどう加味する？

# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象物質の有害性の程度をどう求めるか？

## 不確実性の種類

- 種差：試験動物と人との差など
- 個人差：大人と子供との違いや感受性の差など
- 試験指標の種類の違い：NOAEL（無毒性量）ではなくLOAEL（最小毒性量）を用いる
- 試験期間の違い：1ヶ月の試験と2年間の試験、人の一生
  - 動物試験結果にこれらの不確実性を係数化（UF：Uncertainty Factor）したものを加味して安全側（厳しい）の値に換算する



種差のUF10と個人差のUF10を加味すると、  
不確実係数の積（UFs）は $10 \times 10 = 100$   
になる

# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象物質の有害性の程度をどう求めるか？

## ● 不確実性係数UFって決まってるの？

- 国内でもリスク評価機関や法律的な観点で異なる
- さらに国外の評価機関でも異なる値が利用されている

なぜか？

- 目的（法律的観点を含む）によって何をどこまで守るべき（安全を担保すべき）かで数値を選択する
  - ただし、恣意的にならないように基準は明確に

# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象物質の有害性の程度をどう求めるか？

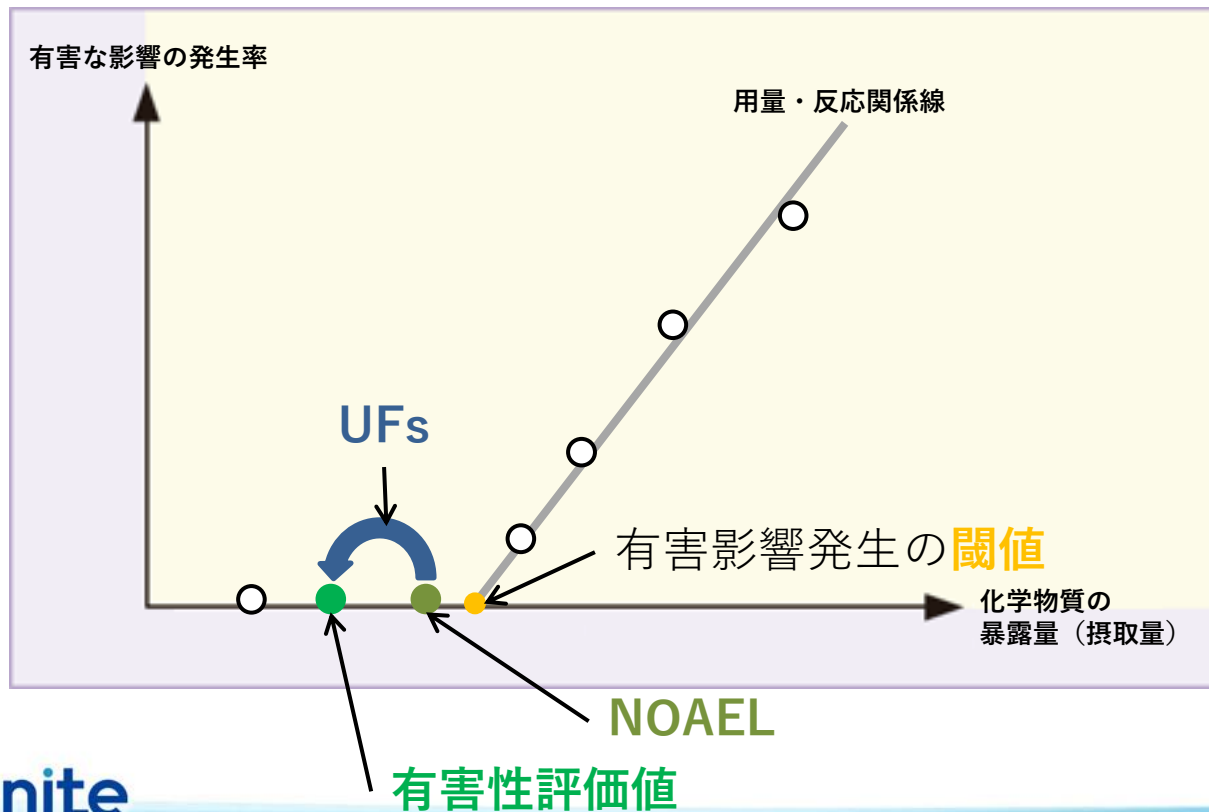
## 不確実性係数UFの例

項目 \ 実施機関等	化審法 リスク評価	厚労省 水道基準	米国EPA EPA/630/P-02/002F, 2002	ECETOC TR No.110, 2010
種差	10	10	TK マウス:7 ラット:4 モルモット:3 ウサギ:2 TD ×3	ラット:4 マウス:7 ハムスター:5 モルモット:3 ウサギ:2.4 サル:2 イヌ:1.4
個体差	10	10	10	労働者:3 一般人:5
試験期間	28~60日:6 90日~1年:2	最大10	亜慢性から慢性:10	亜急性から亜慢性へ:3 亜慢性から慢性へ:2 亜急性から慢性へ:6
LOAEL使用	10	最大10	10	3
毒性の性質 (閾値有りなど)	重大性:最大10 生殖発生毒性:10	最大10:性質が特異 10	-	-
データベース (不完全性)	条件により3又は10	試験の質:最大10	条件により3又は10	-

# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象物質の有害性評価値をどう求めるか？

## ● 閾値ありの場合の有害性評価値

- 閾値がある：暴露（摂取）しても有害な影響を生じない量がある
  - NOAEL値が存在する



人健康：有害性評価値への変換方法

$$\text{有害性評価値} = \frac{\text{NOAEL：無毒性量}}{\text{UFs：不確実性係数積}}$$

評価値算出例

NOAEL値が10 mg/kg/dayで種差のUF10と個人差のUF10を考慮する場合の有害性評価値は？

$$\text{NOAEL:10 mg/kg/day} \div \text{UFs:100} \\ = \text{有害性評価値:0.1 mg/kg/day}$$

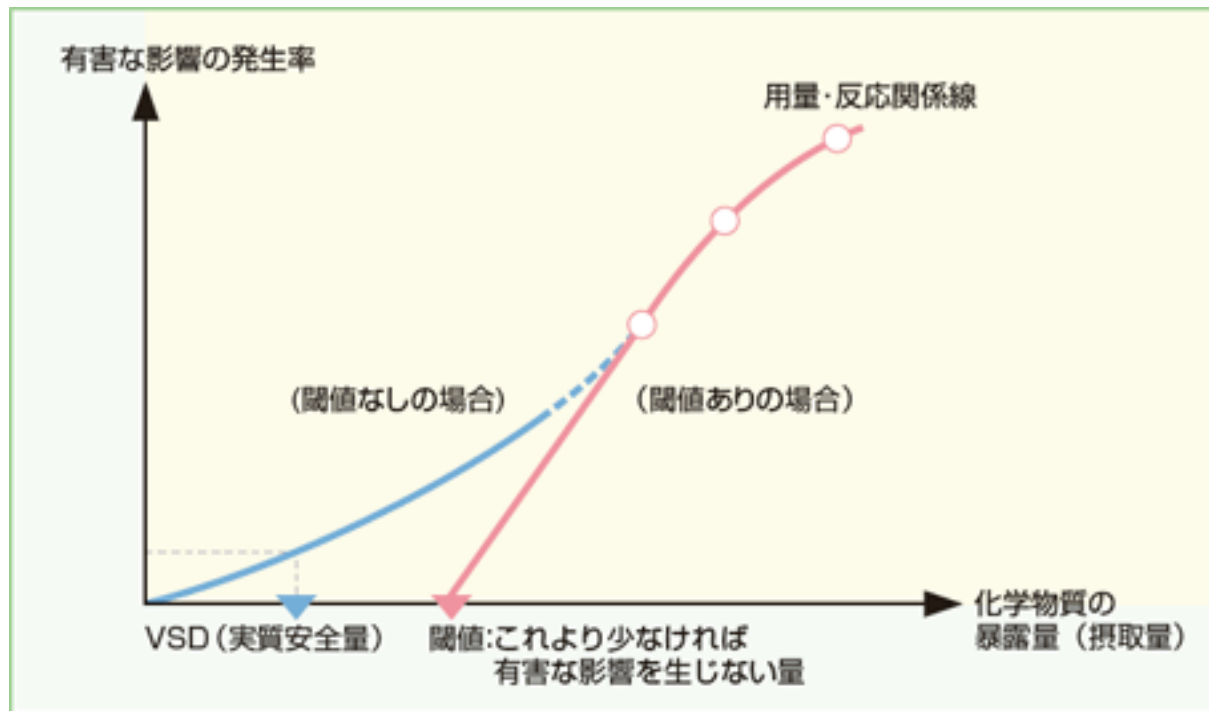
※TDI、ADIは有害性評価値であるとも言える



# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象物質の有害性評価値をどう求めるか？

## ● 閾値がない場合の有害性評価値：発がん性の評価の仕方と閾値

- 閾値がない：暴露（摂取）量がゼロではない限り有害な影響を生ずる可能性がある
  - NOAEL値が存在しない



- 発ガン確率が生涯で $10^{-5}$ となるなどの「リスクの大きさ」を基に決める
- **VSD (Virtually Safe Dose : 実質安全量)** が評価値になる
- VSDは、閾値が存在しない毒性に対し、生涯にわたり摂取した場合のリスクが許容できるレベル
- 「許容できるレベル」とは、通常的生活で遭遇する稀なリスクと同程度の非常に低い確率となるような実質的に安全（だと決めた）なレベル

# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象物質のリスクを判定するには？

## ● リスクの判定：HQ（Hazard Quotient:ハザード比）法

- 暴露評価で求めた暴露量と有害性評価で求めた有害性評価値を比較する

$$\text{HQ (ハザード比)} = \frac{\text{暴露量 (mg/kg/day)}}{\text{有害性評価値 (mg/kg/day)}}$$

HQ(ハザード比)の結果	リスクの判定
HQ(ハザード比) ≥ 1の場合	リスクの懸念あり
HQ(ハザード比) < 1の場合	リスクの懸念なし

- HQ法以外の方法：MOE（Margin of Exposure:暴露マージン）法

- NOAELを暴露量で除した値（MOE値）をUFsと比較する
  - UFがMOEより大きい場合はリスクの懸念あり
  - UFとの比較＝そのリスク評価の不確かさが数値化される

# 化学物質のリスク評価をするには 評価対象物質のリスクを判定するには？

## ● リスクの判定：環境（生態）影響

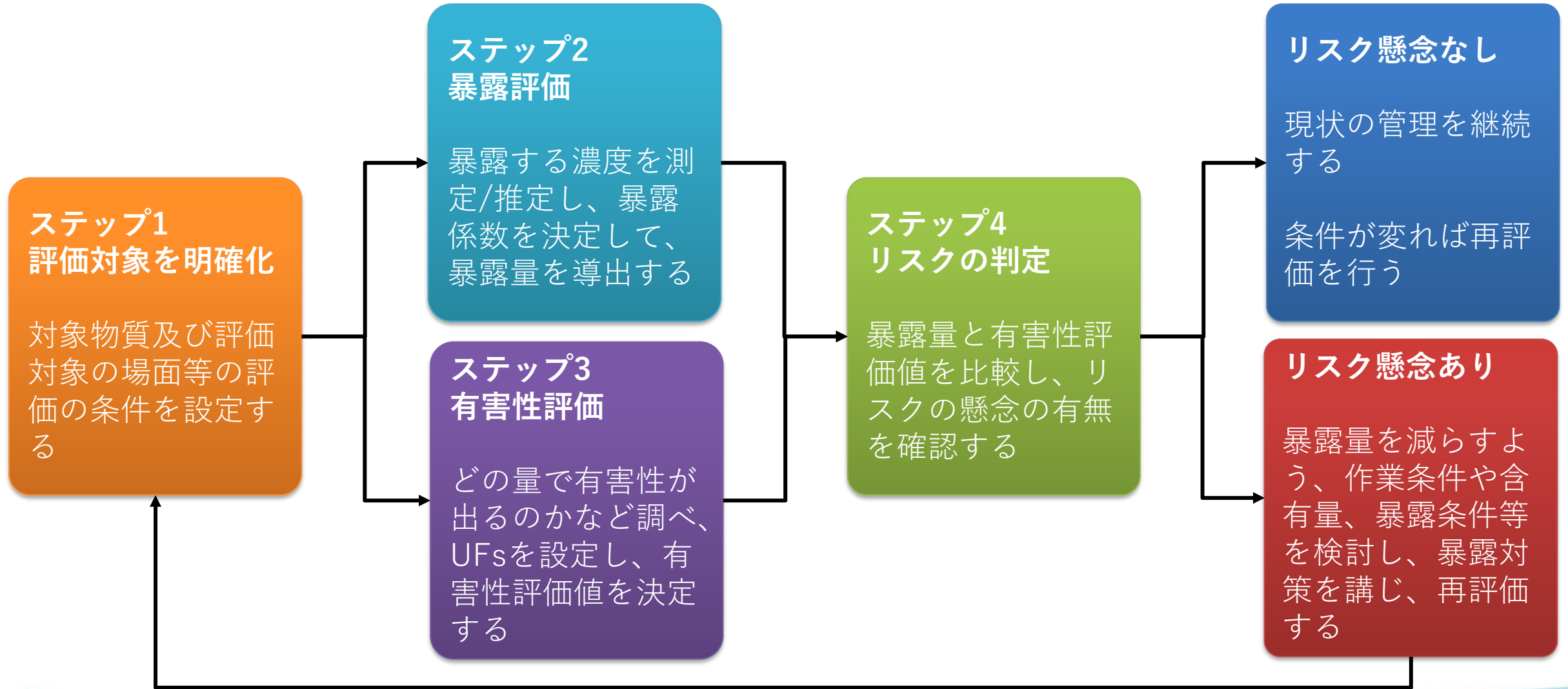
- 生態も基本同じ
- 暴露評価で求めた環境中予測濃度PEC（Predicted Environmental Concentration）と有害性評価で求めた予測無影響濃度（有害性評価値）PNEC（Predicted No-Effect Concentration）とを比較（PEC/PNEC比：HQ比とほぼ同様）

$$\text{PEC/PNEC比} = \frac{\text{環境中予測濃度PEC (mg/L)}}{\text{予測無影響濃度PNEC (mg/L)}}$$

PEC/PNEC比 の結果	リスクの判定
PEC/PNEC比 $\geq 1$ の場合	リスクの懸念あり
PEC/PNEC比 $< 1$ の場合	リスクの懸念なし

# 化学物質のリスク評価をするには

## まとめ：リスク評価のフロー



# 化学物質のリスク評価をするには 補足

- ここで示したのは、あくまでも**基礎的なごく一部**
- リスクを評価する**対象や目的等**に応じて、**方法は複数**
  - 大事なのは**目的**
- **リスク評価は結果（リスクの懸念の有無）を出すことが目的ではない**
- 評価結果を基に**どう解釈し、どのように行動すべきか（管理すべきか）を判断する（してもらおう）ための材料の一つ**

「解決すべき課題があるのか」、「課題があるならば、解決に向けてどう行動するのか」を判断するために必要な評価を行う

# 規制値・基準値とリスク評価

## ● リスク評価/管理って法律等でどう使われているの？

- 代表例→ 規制値・基準値・指針値 など

## ● 基準値（指針値）とリスク評価の関係は？

- リスク評価の結果から管理すべき値を求め、その値を基準値としている



# リスク評価/管理ベースでの基準値の例1

## ● 水道法における水道水質基準：ホルムアルデヒド（HCHO）（閾値あり）

- HCHOは、有機物と塩素やオゾン等の消毒剤とが反応し、水中で生成される
- 動物実験の結果**NOAEL値15 mg/kg/day**
- **不確実性係数積UFs：種差10×個人差10×その他10の1000**を考慮
  - **その他のUF**：HCHOは風呂などの温水からの揮発の可能性もあり、ガス状HCHOの吸入暴露を考慮
  - **不確実なところがあるので、管理の観点からより安全を担保**するために加えられている？
- **NOEAL/UFs（有害性評価値）**：15 mg/kg/day / 1000 = **0.015 mg/kg/day**
- **想定される摂取量**：体重50 kg、一日2 L摂取すると仮定  
想定される摂取量 = 2 L/day ÷ 50kg = **0.04 /day** （1L = 1kg）
- **基準値** = 有害性評価値 × 水道水の寄与率（2割） ÷ 摂取量  
= 0.015 mg/kg/day × 0.2 ÷ 0.04 /day = 0.075 mg/L ≒ **0.08 mg/L**
- HCHOは水から揮発しにくく揮発分のUFの加味は**過剰に安全側**



# リスク評価/管理ベースでの基準値の例2

## ● 水道法における水道水質基準：臭素酸（閾値なし）

- 海水等臭素を含む水をオゾン（ $O_3$ ）で処理すると臭素酸が生成
- 臭素酸は発ガン性の可能性がある「閾値なし」物質
  - 一般的に一生涯摂取し続けたときに、**10万人に1人（ $10^{-5}$ ）が発ガンするリスクが生じる濃度で設定**する
  - **発ガンリスク**はガン罹患確率というよりも**安全側の値**で、合計ではなく媒体ごとに $10^{-5}$ を設定する

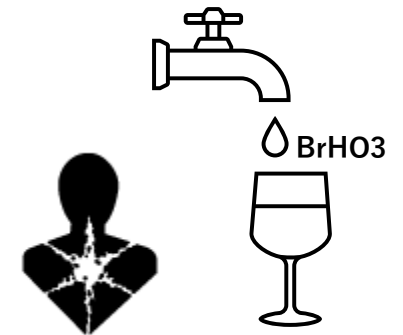
- 動物実験の結果、**発ガンリスク $10^{-5}$ 相当**になるのは**0.000357 mg/kg/day**

- 想定される摂取量：体重50 kg、一日2 L摂取すると仮定

想定される摂取量 =  $2 \text{ L/day} \div 50\text{kg} = 0.04 \text{ /day}$  (1L = 1kg)

- **基準値** = 有害性評価値 ÷ 摂取量

=  $0.000357 \text{ mg/kg /day} \div 0.04 \text{ /day} = 0.008925 \text{ mg/L} \doteq$  **0.01 mg/L**



# 化学物質管理とリスク評価/管理の関係

## ● 化学物質管理の方法としては基本的に2種類

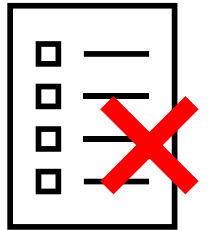
### ● リスク型管理

- リスク評価結果から管理レベルを設定して管理（法規制を含む）する
- リスクを評価する必要があり適宜見直しも必要となるため、手間がかかる
- 管理が適切であれば、使用出来る物質は豊富
- リスクの管理下であれば思い通りの性能が出せる



### ● ハザード型管理

- ハザード（有害性）があれば、それを根拠に管理（法規制を含む）する
- 考え方は簡単
- 使える物質が限定され、思い通りの性能が出せない
- 多用される物質が増えるため、その物質のリスクはあがる



## ● EUは現在、**リスク型管理からハザード型管理へ戻ろうとしている？**

- 国際的な動向は適宜追う必要あり

# これまでとこれからの化学物質管理

## ❶ 初期の化学物質管理

- 基本的にハザード管理

## ❷ 1992年：地球サミット（国際環境開発会議：UNCED）開催（リオデジャネイロ）

- 環境を保護するために**予防的な取り組み方法が必要**
- アジェンダ21

## ❸ 2002年：持続可能な開発に関する世界首脳会議（WSSD）開催（ヨハネスブルグ）

- 予防的な取組方法に留意しつつ、透明性のある**科学的根拠に基づくリスク評価手順とリスク管理手順**を用いて、化学物質が人の健康と環境にもたらす著しい悪影響を最小化する方法で使用、生産されることを**2020年までに達成する**ことを目指す（**WSSD2020年目標**）

## ❹ 国際的な化学物質管理に関する戦略的なアプローチ：SAICM

- WSSD2020年目標を達成するための方策として採択された法的拘束力のない国際的な枠組み
  - 第1回国際化学物質管理会議（ICCM1,2006年2月）で採択され、UNEPで承認
  - ICCMでSAICMの策定、進捗状況を確認



## ❺ 現在の化学物質管理

- **WSSD2020年目標を達成すべく、リスク型管理に移行し主流に**

## ❻ 今後の化学物質管理

### ❶ 2023年9月：Global Framework on Chemicals (GFC) 採択

- **SAICMの後継**としてICCM5で採択
- **化学物質のライフサイクル（製品と廃棄物段階を含む）**
- 安全で健康的かつ持続可能な未来のために、化学物質や廃棄物による悪影響から解放された地球



**GFC**が採択されたことを受け、今後どのような化学物質管理をしていくのか議論等される予定。国内法規制のみならず、**国際的な動向にも着目しておく必要**がある  
※ GFC等については最終日の最終コマで扱います

# 本講義のまとめ

## ● 化学物質のリスク評価の概論を説明

- 4ステップでリスクを評価
- リスク評価（判定）結果を基に管理方法を決定する
- リスク評価の目的や対象によってはもっと様々な方法がある
  - あくまでも基礎的な内容

## ● リスク評価/管理と基準値の関係について簡単に説明

- 基準値の成り立ちについて簡単に紹介

## ● 化学物質管理とリスク評価/管理と関係を説明

- 化学物質管理にはリスク型とハザード型がある
  - リスク型ではきちんと管理さえすれば、物質の機能を有効に利用可能

## ● これからの化学物質管理について紹介

ご清聴どうもありがとうございました