

横浜国立大学公開講座
「化学物質のリスク評価を考える」

化学物質のリスク評価・管理概論

2011年11月1日(火)

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 村田 麻里子

化学物質のリスク評価を考える

健康リスク・生態リスク

概論(11 / 1①)



実践(11 / 22③④⑤)

フィジカルリスク

概論(12 / 6⑥)



実践(12 / 6⑦⑧)

リスクコミュニケーション概論(11 / 1②)

本講義のねらい

化学物質管理にリスク評価をツールとして活用していけるよう、以下の事項について理解を深める。

リスク評価の

■基本的な方法

～用いる情報・手法の原理～

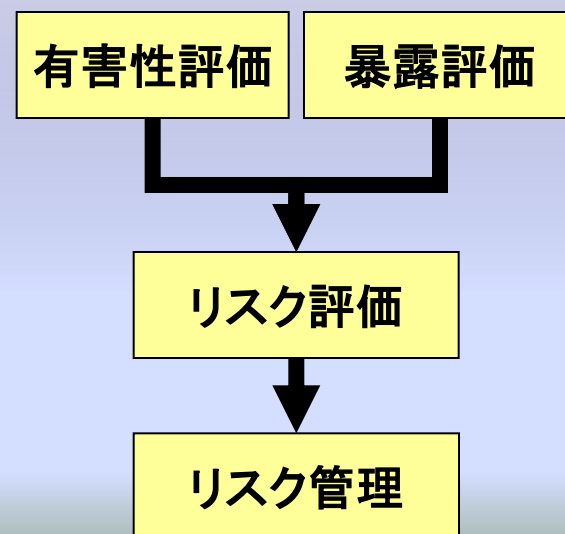
■結果を見る際の視点

～数値が意味すること、含まれる不確実性～

■リスク管理との関係

講義内容

1. はじめに ～基本的な枠組み～
2. 有害性評価の方法
3. 暴露評価の方法
4. リスク評価の方法
5. リスク評価からリスク管理へ
6. まとめ



1. はじめに～基本的な枠組み～

- リスクとは
- 用いる情報・関連する仕組み
- 評価結果は検証できるのか
- 段階的アプローチ
- リスク評価方法は目的次第

2. 有害性評価の方法
3. 暴露評価の方法
4. リスク評価の方法
5. リスク評価からリスク管理へ
6. まとめ

リスクとは

- **Risk**

見込み、可能性、確率

- The **probability** of an adverse effect in an organism, system, or (sub)population caused under specified circumstances by exposure to an agent.

(WHO (2004) IPCS Risk Assessment Terminology, Part 1: IPCS/OECD Key Generic Terms used in Chemical Hazard/Risk Assessment より)

- **リスク**

- 人間、物、環境に対する望ましくない結果と、その起こる**確率**

(NITE化学物質管理センターホームページ、用語・略語集より)

化学物質による様々なリスク

作業員リスク	作業員が、取り扱っている化学物質を吸い込んだり、接触したりすることで、作業員の健康に生じるリスク
製品(経路)リスク	製品に含まれる化学物質によって、人(消費者)の健康及び環境中の生物に生じるリスク
環境(経路)リスク	大気や水域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
事故時のリスク (フィジカルリスク)	爆発や火災などの事故によって、設備や建物などの物(財)、及び人の健康(人命)や環境中の生物に生じるリスク

事例等(化審法・化管法の対象)

本概論(考え方)

化学物質の健康リスク・生態リスクの考え方



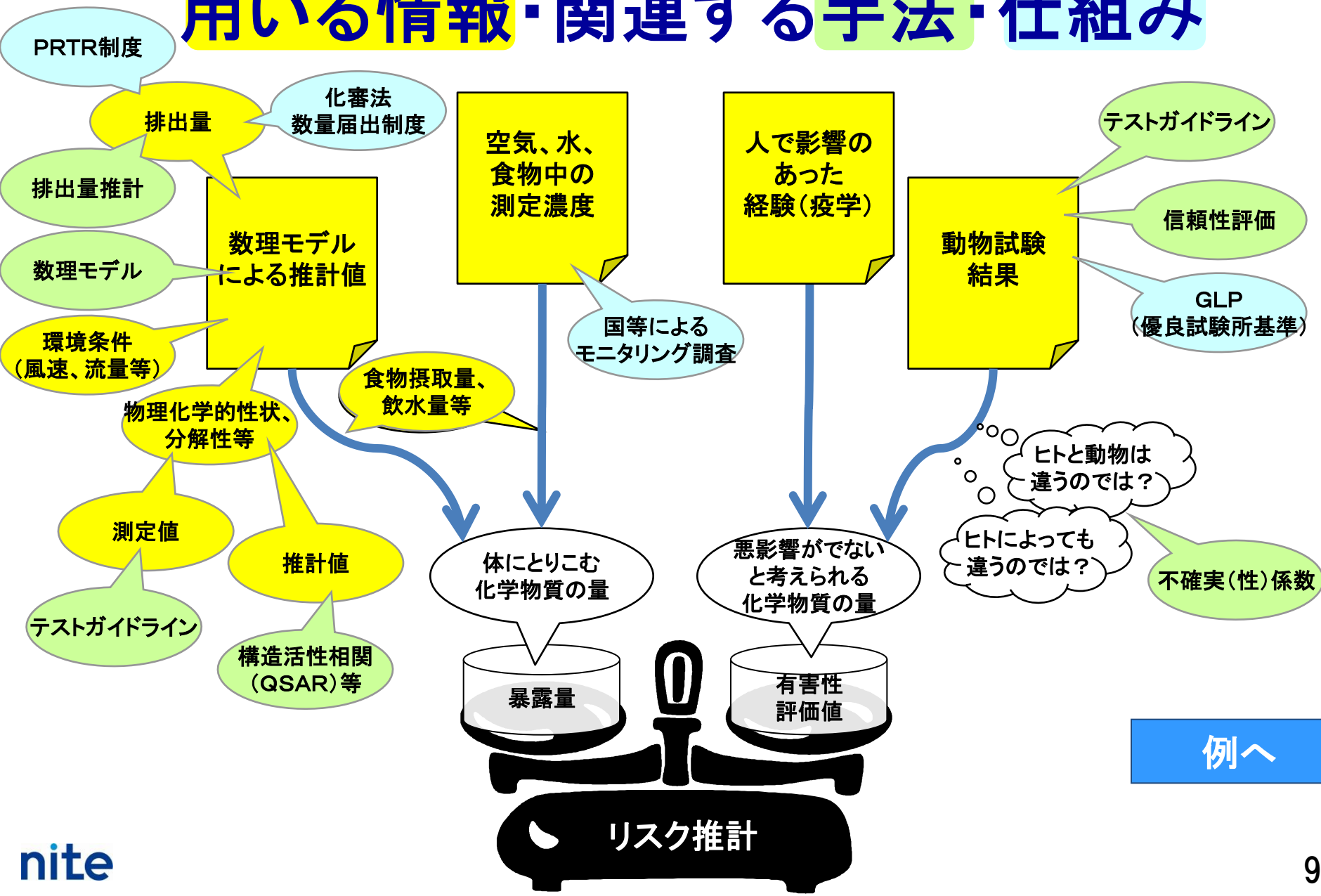
暴露量 \geq 有害性評価値



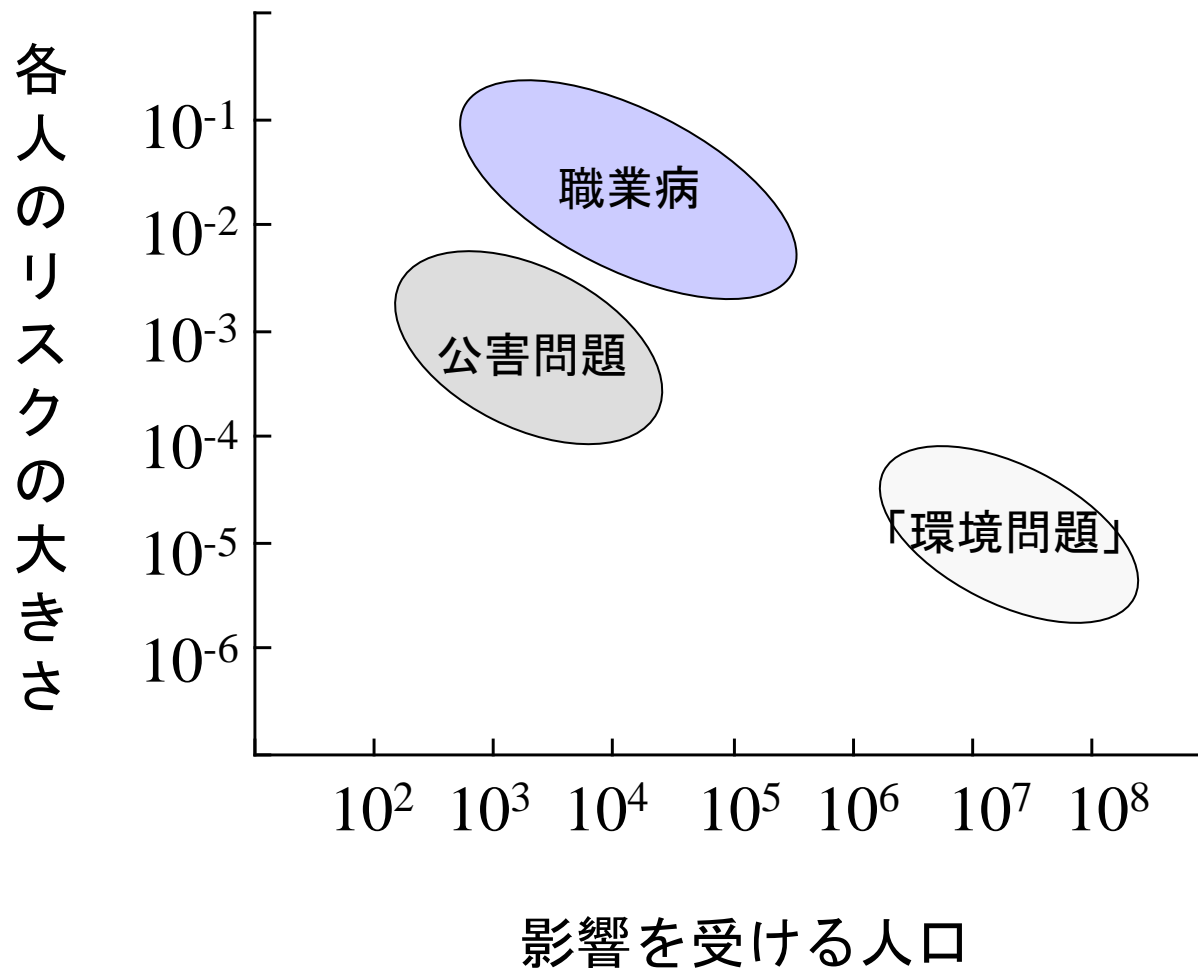
暴露量 $<$ 有害性評価値

それ以下では悪影響を生じないとされる量

化学物質の健康リスク評価 用いる情報・関連する手法・仕組み



リスク評価の結果は検証できるのか 公害問題と環境問題(1)



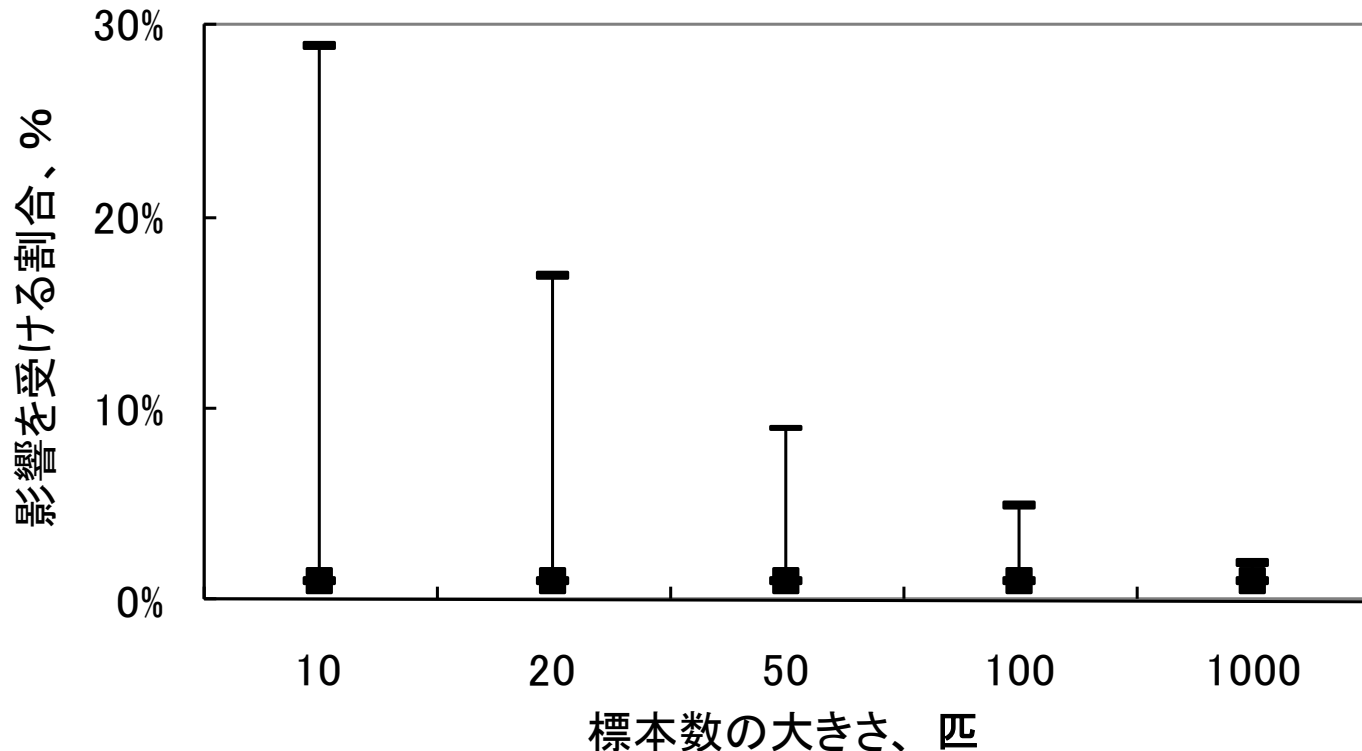
リスク評価の結果は検証できるのか 公害問題と環境問題(2)

- 悪影響・因果関係が観察されないうちに未然防止をするのが現在の環境問題
- そのためのツールが「リスク評価」

	公害問題	環境問題
個人のリスクの大きさ	大	小
濃度レベル	悪影響が観察されるほど高濃度	悪影響が観察されないレベル
因果関係	比較的明瞭	「推定」が頼り
物質数	限られた物質	多数の物質

どのくらい不確かなのか ～ 影響が観察されるとは～

ある用量を投与したとき、影響が投与群の1%に現れる物質があったとする。横軸の標本数で動物実験を行ったときの95%信頼区間(下側信頼限界と上側信頼限界)を試算



(二項分布の母比率の信頼区間を正規分布により近似する方法により計算)

検証できない

リスク評価結果の妥当性・信頼性は

プロセスの透明性
用いる情報・手法の信頼性
で担保

制度に応じて、整備・確保

段階的アプローチ

リスク評価・そのための情報収集は段階的に進める

- 多数の化学物質のリスク評価にかかるリソースは膨大
- はじめは簡易な評価を行って注力すべき物質をスクリーニング
 - ・ 限定的な情報
 - ・ 安全側の設定
- 簡易な評価で懸念があれば、情報収集して高次の評価



効率的なリソース配分・スピードアップ

REACHのECETOC TRA
(Targeted Risk Assessment)

TSCAの上市前届出
の段階的リスク評価

CEPAのカテゴリゼーション
→スクリーニング評価

NICNASの第1次選考→
第2次選考→リスク評価

化審法の
段階的リスク評価

【例】化審法における段階的な評価・情報収集



随時追加されうる

毎年度届出

評価に 用いる 情報	性状に係る情報						使用等の状況				
	有害性		暴露				用途別数量	詳細用途別数量	個別取扱い状況	PRT情報	モニタリング情報
	有害性(簡易)	有害性(長期)	分解性(良/難)	分解性(半減期)	蓄積性	物理化学的性状					
評価段階											
スクリーニング 評価	○	○	○				●				
リスク評価 (二次)	評価 I	●	○	○		●	●		●		
	評価 II	●	○		●	●	●		●		○
	評価 III	●	○		●	●	●		●	●	○
リスク評価 (二次)		●		●	●	●		●	●	○	○

暴露の
精査




有害性の
精査

物質数
情報量

赤は前段より追加、●又は●:必須、○又は○:入手できれば使用

リスク評価の対象・手法は目的次第

目的が制度上の意志決定なのであれば制度次第

	化審法 	TSCA 	REACH 
人の 暴露経路	環境経由	労働者 消費者 環境経由	労働者 消費者 環境経由
人健康に 係る有害性	長期毒性 (慢性毒性、生殖発生毒 性、変異原性、 発がん性)	急性毒性 長期毒性 刺激性 感作性 ...	急性毒性 長期毒性 刺激性 感作性 ...
生態	水生生物 (対象物質に応じ) 底生生物	水生生物 (対象物質に応じ) 底生、陸生...	水生生物 (対象物質に応じ) 淡水域、海水域、底生、陸生、 下水処理場活性汚泥

1. はじめに～基本的な枠組み～

2. 有害性評価の方法

- 化学物質の毒性
- 何をするのか
- どのように進めるか
- 信頼性評価
- 有害評価値の導出

3. 暴露評価の方法

4. リスク評価の方法

5. リスク評価からリスク管理へ

6. まとめ

化学物質の毒性～量との関係～

量を多く摂れば、天然物を含む全ての化学物質は毒

パラケルスス※曰く

“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。”

“What is there that is not poison?

All things are poison and nothing without poison.

Solely the dose determines that a thing is not a poison.”

※Paracelsus (1492-1541) : 毒性学の父。ヨーロッパ近世の錬金術師、医師、自然哲学者。スイス出身。

化学物質の毒性～影響の中身～

毒性の発現場所(組織)や影響の内容は物質によって特徴がある

影響を受ける組織	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	イペリットガス、ヒ素
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(一部の農薬)
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

有害性評価では何を行うか

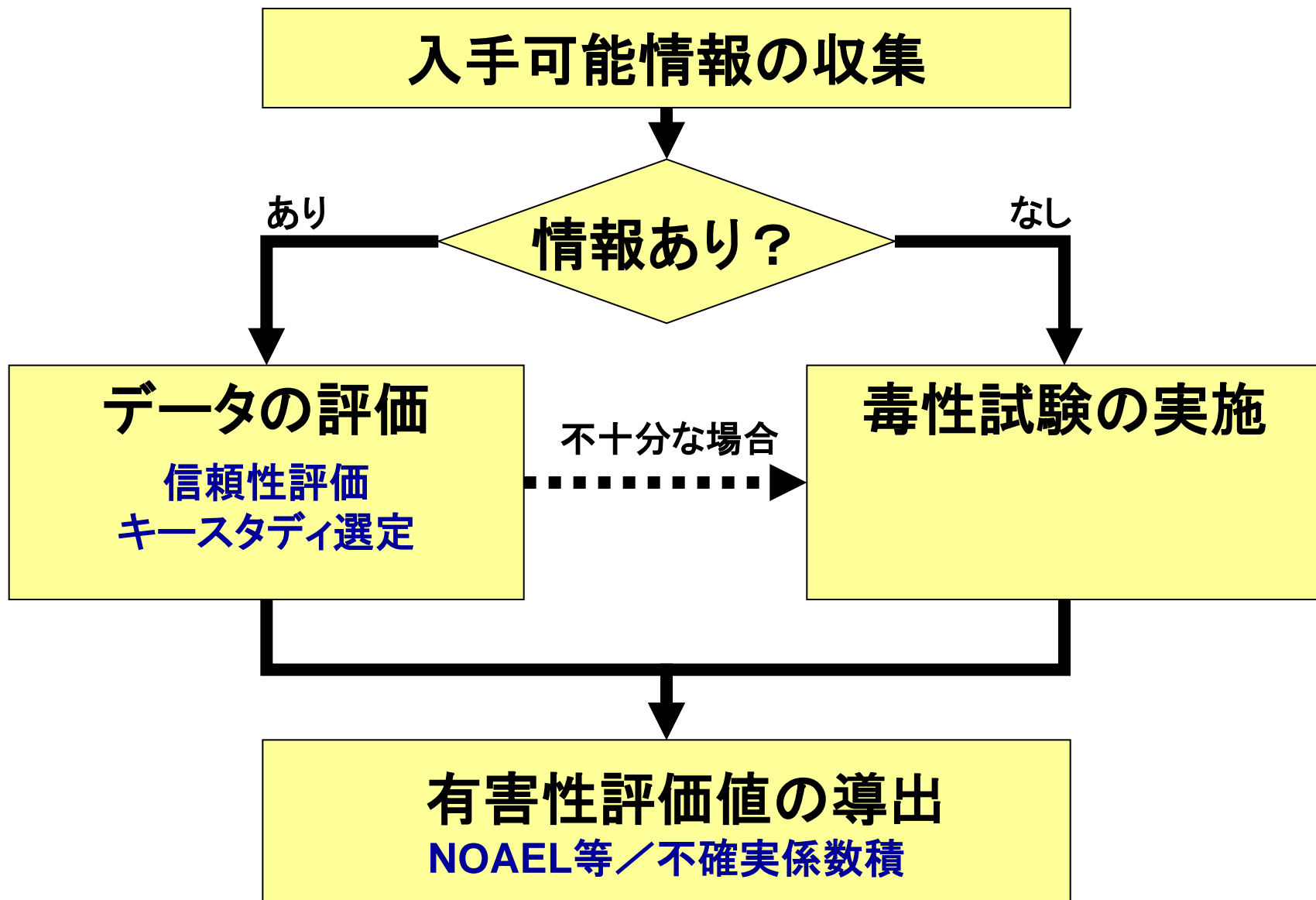
どのくらいの量でどのような影響がみられるのかを調べ、それ以下では悪影響を生じないとされる量「**有害性評価値**」を推定

ほかの言葉でいうと

- | | | |
|------------|--|----------|
| ■耐用一日摂取量: | TDI (Tolerable Daily Intake) | 環境汚染物質 |
| ■許容一日摂取量: | ADI (Acceptable Daily Intake) | 農薬、食品添加物 |
| ■導出無影響レベル: | DNEL (Derived No-Effect Level) | REACH |
| ■参照用量: | RfD (Reference Dose) | U.S.EPA |
| ■職業暴露限界: | OEL (Occupational Exposure Limits) | 職業暴露 |
| ■予測無影響濃度: | PNEC (Predicted No Effect Concentration) | 生態 |



有害性評価はどのように進めるか



有害性データの信頼性評価

信頼性(reliability)を評価するためにKlimischらによって提唱された格付け方法が国際的に定着

Klimisch コード

コード	評価基準
1 信頼性あり (制限なし)	以下のいずれかに該当する場合。 <ul style="list-style-type: none">有効性が確認された又は国際的に認められたテストガイドラインで実施されたもの(GLP 適合が望ましい)。記載された試験項目が特定(国レベル)のテストガイドラインに基づいているもの。記載されたすべての試験項目がテストガイドラインに関連性が強く、同等なもの。
2 信頼性あり (制限付き)	特定の試験ガイドラインと完全には一致していないが、専門家により科学的に受け入れられると判断された研究・データ又はGLP に一部不適合であるが、その逸脱について科学的に説明可能なもの。
3 信頼性なし	試験に障害又は不適切な箇所があり、専門家の判断用としては容認できない研究・データ。
4 評価不能	十分な実験の詳細のない短い要約又は二次的文献(本、レビュー等)にリストアップされているだけの研究・データ。

【例】化審法における毒性データの信頼性評価

Klimisch コード等をベースに化審法のスクリーニング評価及びリスク評価（一次）評価 I における信頼性評価の考え方、方法を設定

化審法のスクリーニング評価及びリスク評価（一次）評価 I に用いる性状データの信頼性評価等の基本的考え方

化審法における
人健康影響に関する有害性データの
信頼性評価等について

化審法における
生態影響に関する有害性データの
信頼性評価等について

http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/shinraisei_kijun.html

毒性試験法

【例】OECDテストガイドライン: 化学物質の安全性を評価するために使われる試験方法を国際的に共通なものとして集成的なもの

▶生殖毒性試験

⋮

- [TG414](#): 出生前発生毒性試験 (2001.1.22採択)
- [TG415](#): 一世代生殖毒性試験 (1983.5.26採択)
- [TG416](#): 二世代生殖毒性試験 (2001.1.22採択)
- [TG421](#): 生殖/発生毒性スクリーニング試験 (1995.7.27採択)
- [TG422](#): 反復投与毒性試験と生殖発生毒性スクリーニング試験の複合試験 (1996.3.22採択)

人健康に係る
毒性試験法の例(一部)

▶癌原性試験

- [TG451](#): 癌原性試験 (1981.5.12採択)
- [TG451](#): 癌原性試験 (2009.9.7採択)
- [TG453](#): 慢性毒性/癌原性組合せ試験 (1981.5.12採択)
- [TG453](#): 慢性毒性/癌原性併合試験 (2009.9.7採択)

▶反復投与試験

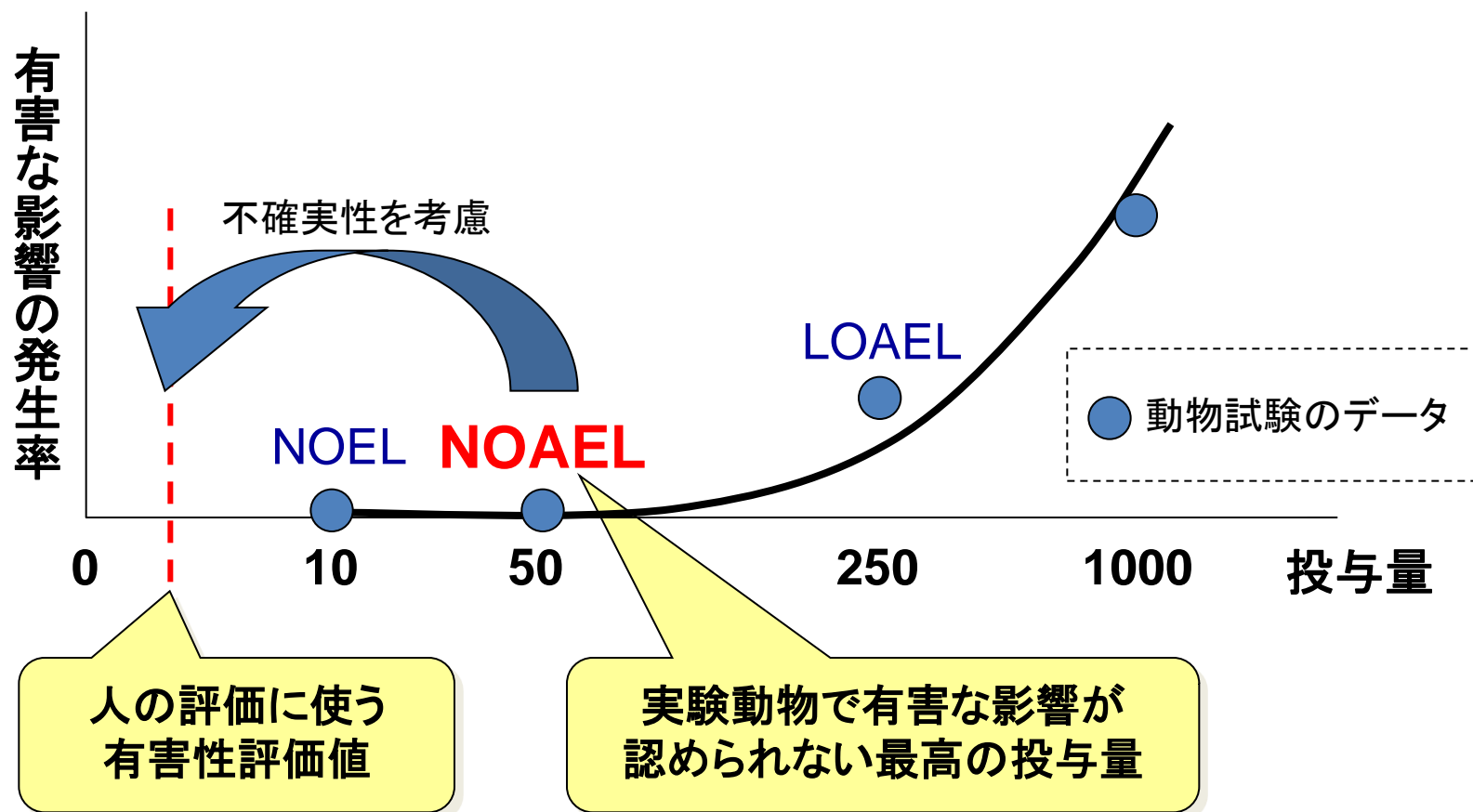
- [TG407](#): げっ歯類における28日間反復経口投与毒性試験 (1995.7.27採択)
- [TG407](#): げっ歯類における28日間反復経口投与毒性試験 (2008.10.3採択)
- [TG408](#): げっ歯類における90日間反復経口投与毒性試験 (1998.9.21採択)

⋮

国立医薬品食品衛生研究所の化学物質の安全性に関する情報のホームページより
<http://www.nihs.go.jp/hse/chem-info/oecdindex.html>

動物試験の結果から得られる有害性の指標

NOEL	(No Observed Effect Level)	: 無作用量
NOAEL	(No Observed Adverse Effect Level)	: 無毒性量
LOEL	(Lowest Observed Effect Level)	: 最小影響量
LOAEL	(Lowest Observed Adverse Effect Level)	: 最小毒性量



有害性評価値の導出

$$\text{有害性評価値} = \frac{\text{NOEAL等}}{\text{不確実(性)係数積}}$$

元のデータから有害性評価値にするために見込む安全率

動物試験結果からヒトの慢性毒性の評価をする際の不確実(性)係数の例
(化審法で一般毒性の評価を行う場合)

不確実性の要因	不確実係数の例
実験動物のヒトの種差	10
個人の感受性の違い	10
LOAELの使用(本来はNOAELを使用)	10
試験期間の短さ	6 (90日未満) 2 (90日以上12ヶ月未満) 1 (12ヶ月以上)
影響の重大性	1~10

1. はじめに～基本的な枠組み～
2. 有害性評価の方法

3. 暴露評価の方法

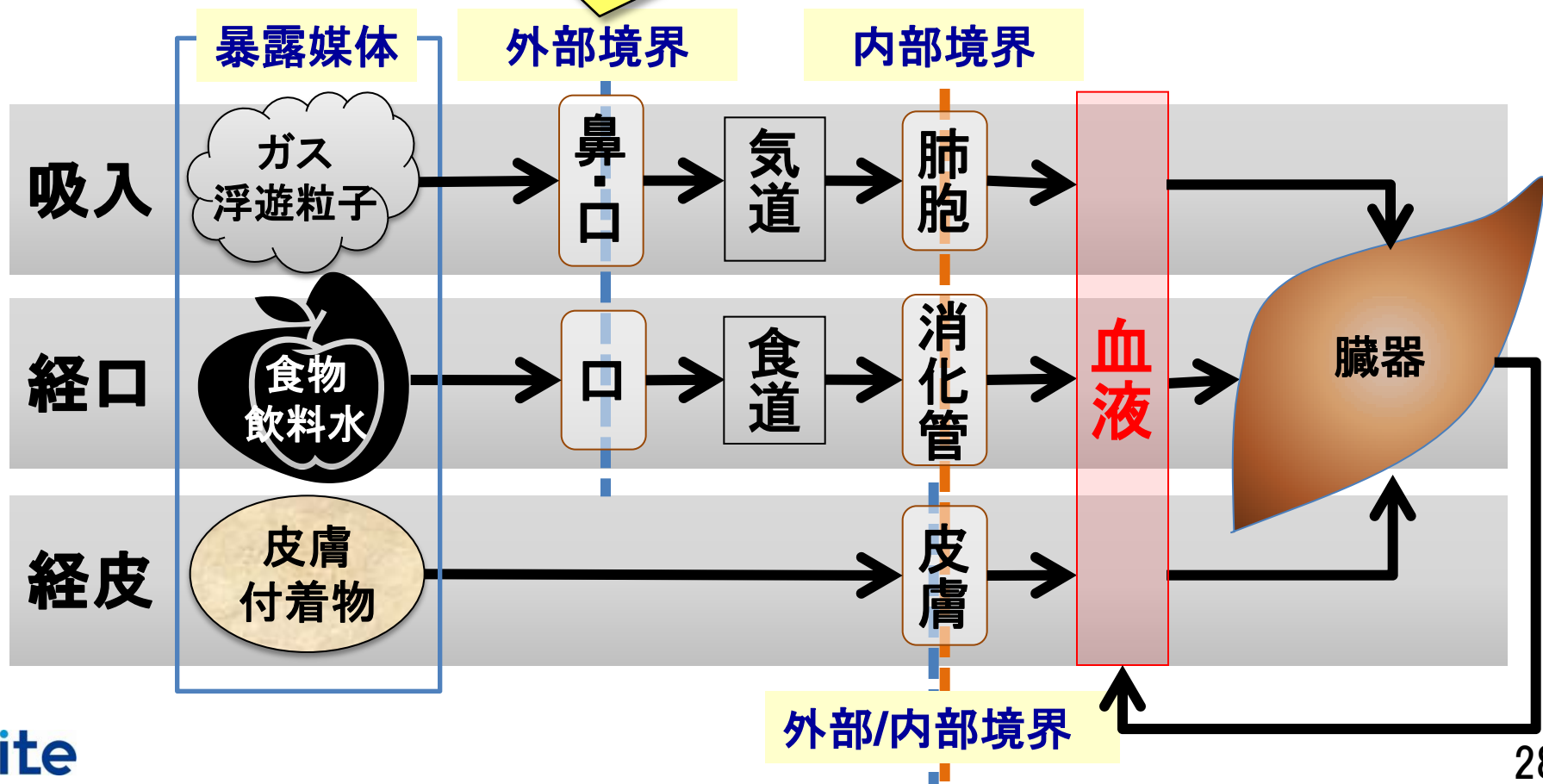
- 何をするのか
- 直接暴露と間接暴露
- 暴露量を求める計算式
- 推計値と測定値
- 数理モデルで推計する場合
- 測定値を利用する場合

4. リスク評価の方法
5. リスク評価からリスク管理へ
6. まとめ

暴露評価では何を行うか

人や環境中生物が化学物質にさらされる量を見積もる

暴露量は、ここを通過する量を指すことが多い



直接暴露と間接暴露

直接暴露



排出源



室内空気



上下



- 作業者暴露
- 製品暴露

間接暴露



排出源



大気



土壌



植物



家畜



上下

- 環境経由暴露



暴露量を求める計算式(1)

$$D(\text{mg/kg/day}) = \frac{\text{平均1日摂取量} \times \text{媒体中濃度} \times \text{摂取速度} \times \text{暴露期間}}{\text{体重} \times \text{平均化時間}}$$

$$D(\text{mg/kg/day}) = \frac{C(\text{mg/L}) \times IR(\text{L/day}) \times ED(\text{time})}{BW(\text{kg}) \times AT(\text{time})}$$

ココはほんとは以下の式

上式には濃度も摂取速度もずっと一定という暗黙の前提がある

$$\int_{t_1}^{t_2} C(t) \times IR(t) dt \quad \text{もしくは} \quad \sum_i C_i \times IR_i \times ED_i$$

↓ 具体例

ある場所に住む人の大気からの吸入暴露量を考える。
 この人の大気吸入暴露による慢性影響を評価するには……
 毎日の大気中濃度がわかり、呼吸速度は一定とすると、
 期間ED(n日間など)の累積暴露量の式(黄色)を変形すると……

$$\frac{(C_1 + C_2 + \dots + C_n) \times ED' \times IR \times ED}{ED} = \frac{(C_1 + C_2 + \dots + C_n) \times ED'}{ED} \times IR \times ED$$

暴露量を求める計算式(2)



前ページの式を整理すると

$$D = \frac{\bar{C} \times IR \times ED}{BW \times AT}$$

暴露している期間の

暴露評価に使う濃度は、**算術平均値**を使う

幾何平均値は、ばらつきの大きい分布の中心傾向を知るのには便利だが暴露評価に使用する代表値にはならない

暴露時間EDと平均化時間ATは、**毒性影響**
に応じて設定する

暴露濃度Cはどうやって求めるか

推計値と測定値

	推計値	測定値
概要	数理モデルを使って計算した推計濃度	媒体中(大気、河川水、食物など)の実測濃度
長所	<ul style="list-style-type: none"> 測定ができない物質でも推計可能 費用・時間がかからない 	<ul style="list-style-type: none"> 推計値の裏付けになりうる 地域や季節等の影響が把握可能
留意点	<ul style="list-style-type: none"> 様々な仮定に基づいた不確実性を内包 数理モデルのレベルと入力データの質により正確さは様々 	<ul style="list-style-type: none"> 費用・時間がかかる 測定が行えない物質もある 想定している暴露シナリオを時空間的に代表しうるものかの吟味が必要 長期平均値として用いるには十分な測定頻度が必要

相互に補いあうもの

(推計値に裏付けを与える、測定できない地域を補完する、等)

数理モデルで濃度を推計するとは

① 暴露シナリオの設定



② 数理モデルの選定



③ データの収集・設定

各種パラメータの設定
排出量の推計



④ 環境(媒体)中濃度推計

③のデータを②に入力



⑤ 人の摂取量推計

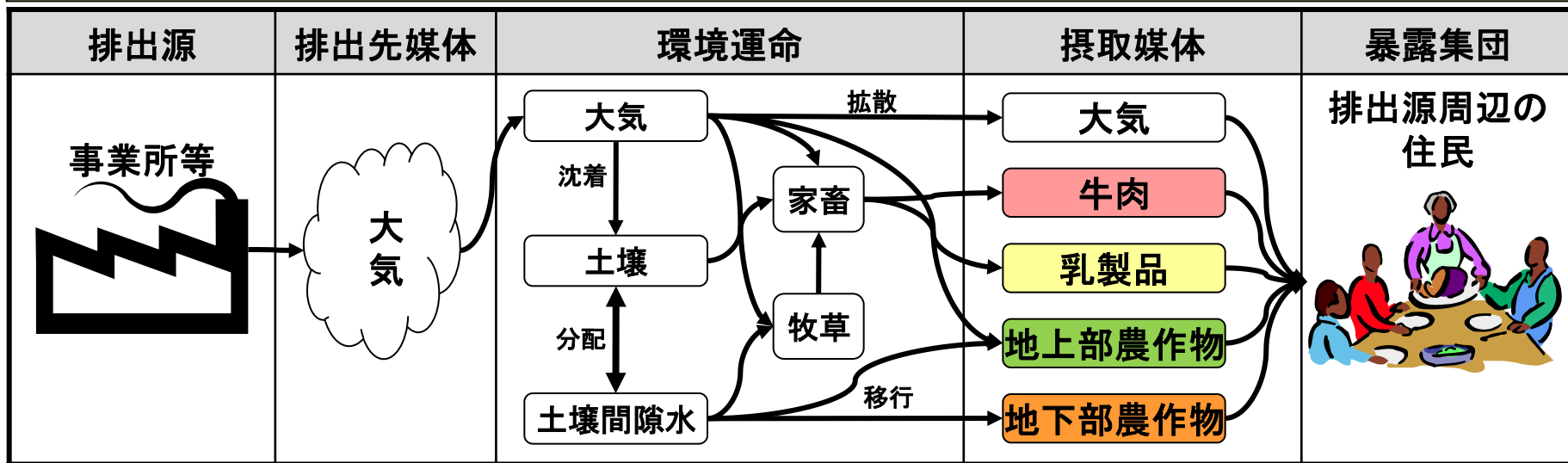


暴露シナリオとは

化学物質の排出源から暴露集団が暴露されるまでの一連の仮定

例えば 

大気へ排出された化学物質に人が環境経由で暴露される暴露シナリオの例



REACHでは意味が違う

リスクがコントロールされた化学物質の使い方を暴露シナリオと呼んでいる。そのような暴露シナリオを構築するのが化学物質安全性評価 (Chemical Safety Assessment)。

数理モデルとは

現象(例えば化学物質の環境中での挙動)を数式で表現したもの

例えば  大気中濃度を推計するプリュームモデル

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

予測する項目

C : 排出点からx、y、zの位置における大気中濃度(mg/m³、ppb、ppmなど)

入力する項目

- x : 排出点から風下距離(x軸方向)(m)
- y : 排出点から水平方向の距離(Y軸方向)(m)
- z : 計算点(x、y地点)の高さ(m)
- Q : ガス排出量(m³N/s)
- u : 排出高度での平均風速(m/s)
- He : 排出口高さ(m)
- σ_y : 水平方向の拡散パラメータ(m)
- σ_z : 鉛直方向の拡散パラメータ(m)

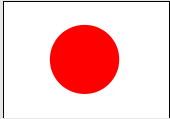


(拡散パラメータは、風下距離xと気象データからの大気安定度の区分から決まる。
大気安定度は、風速と日射量で決まる。)

排出口高さ、排出源からの距離、
気象条件等の条件を固定すると、
ココが定数に

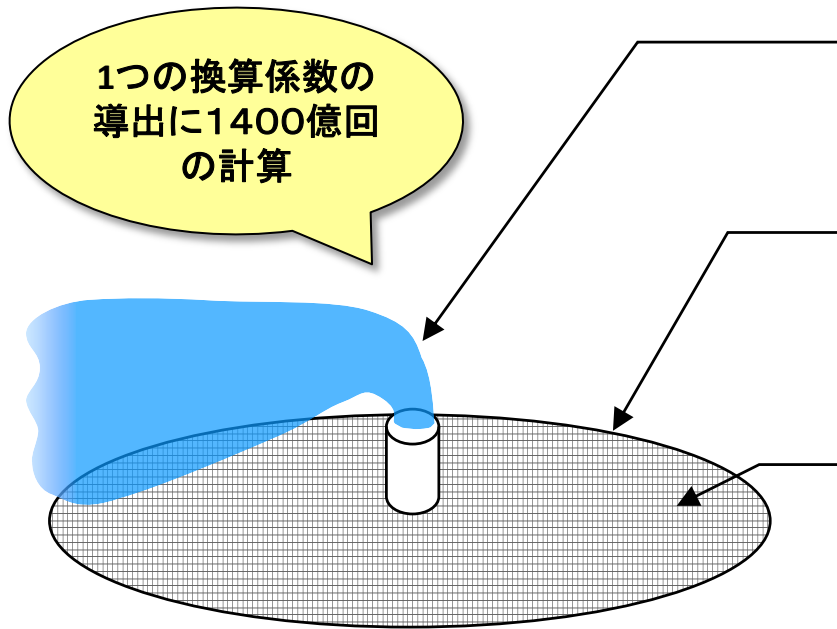
大気中濃度 = 排出量 × 定数

簡略化した大気中濃度推計モデル

「大気中濃度 = 排出量 × 定数」で計算できるようにした各国のモデル

設定条件	化審法 	E-FAST 		EUSES 
排出条件	煙突	fugitive	煙突	煙突
排出源高さ[m]	10	3	30	10
排出源からの距離等	半径1,000m～10,000m のエリア平均 (100m以内を除く)	100m のスポット	1,000m のスポット	100m のスポット
風速[m]	アメダス観測 データによる (全国約800地点、10年分)	5.5	5	3
風向頻度		0.25	明記無し	明記無し
大気中濃度換算係数 [mg/m ³ / (t/year)]	$1.8 \times 10^{-4} \sim 7.2 \times 10^{-6}$	5.0×10^{-3}	3.0×10^{-6}	7.6×10^{-4}

【参考】大気濃度換算係数の導き方



1つの換算係数の
導出に1400億回
の計算

仮想的排出源を中心にした半径1～10kmのエリア

- 半径2～10km(1km刻み)のエリアについて同様に日本の気象条件におけるエリア代表値を導出

- 約800のエリア平均値の中央値(50パーセントイル)を日本の気象条件における半径1kmエリアの代表値とする

- アメダス気象観測地点が約800地点
- その地点ごとに約800の仮想的排出源を仮定(排出速度=1kg/secと排出高度を固定)

- 一つの仮想的排出源につき、半径1kmのエリア(半径100mはくり抜き)を設定
- エリアの中に計算点とする約2000の格子点を設定(格子点毎に排出源との位置関係が異なる)

- 一つの格子点につき1時間ごとの気象データ(風速と大気安定度)から1時間ごとの濃度を算出、さらに年平均値を算出

- 一つのエリアにつき、全格子点の年平均値を算出
- 全格子点の年平均値の計算地点間平均値を算出=エリア平均値
- 一つのエリアにつき、10年間平均のエリア平均値を算出

- 半径1kmのエリアについて約800の10年間平均のエリア平均値

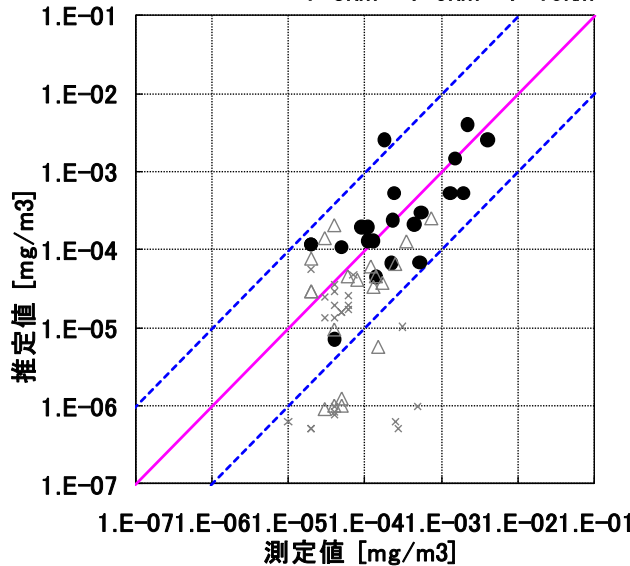
NITE (2010) 化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンス(案) 付属書p.121～

簡略化したモデルの検証

実測値 (X軸) と推計値 (Y軸) の比較

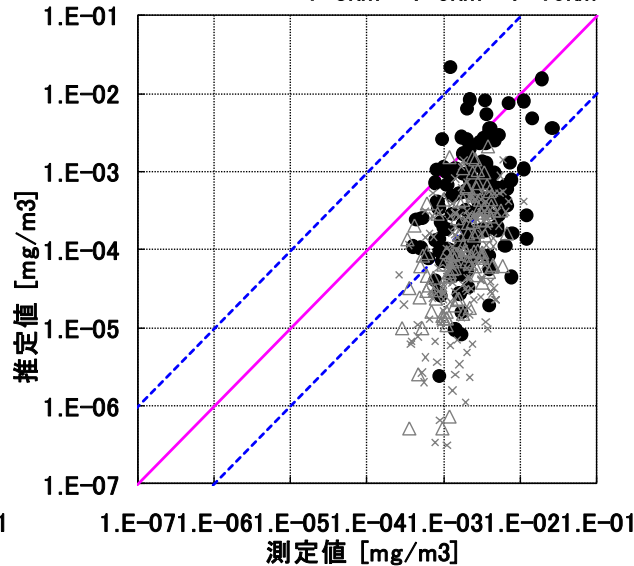
塩化ビニルモノマー

● 1-3km △ 4-6km × 7-10km



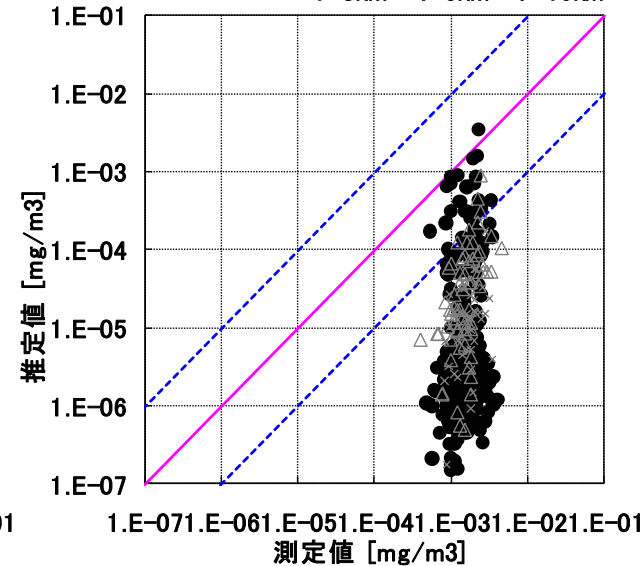
ジクロロメタン

● 1-3km △ 4-6km × 7-10km



ベンゼン

● 1-3km △ 4-6km × 7-10km



■ PRTR届出排出量(大気)を用い、届出事業所ごとに大気濃度換算係数を乗じて事業所周辺エリア濃度を推計(Y軸)。対応する地域の有害大気汚染物質モニタリング調査の測定値(X軸)と比較

■ 評価に用いる数理モデルの妥当性や傾向を確認し、個別の評価にフィードバック
←非点源の排出が多いと過小評価の傾向があるので、他の数理モデルも併用する等

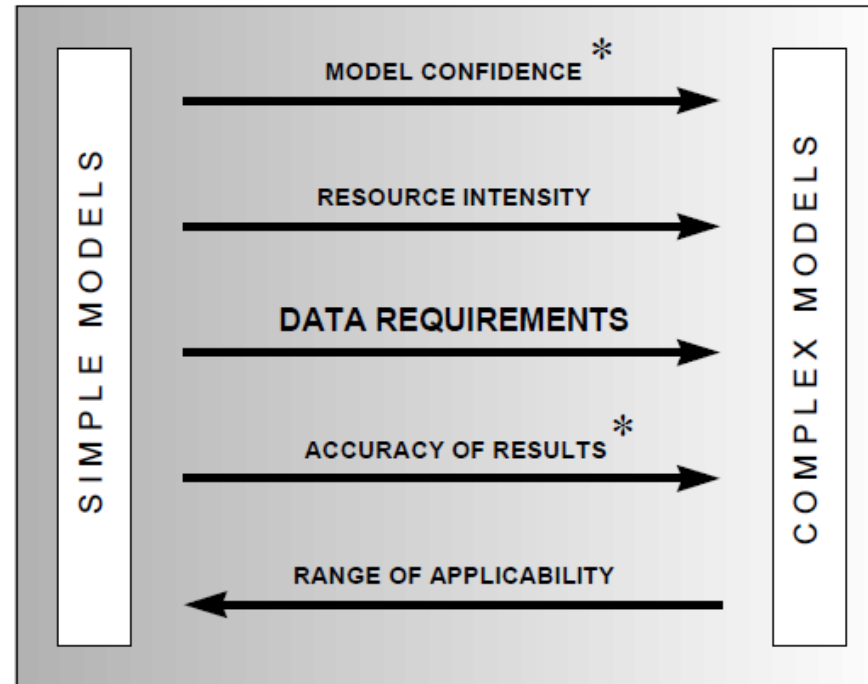
単純なモデルと複雑なモデル

- ✓ 単純なモデルは予測結果の正確さ(現実をどのくらい再現するか)は期待できないが、使い方によっては信頼性は確保する
- ✓ モデルに入力するための正確なデータが得られないのに複雑なモデルを選んでも、その予測結果は正確さも信頼性もない

Figure 5.1 : Spectrum of Model Complexity and Associated Factors

単純なモデル

- 手間がかからない
- 入力データ量少
- 適用範囲広

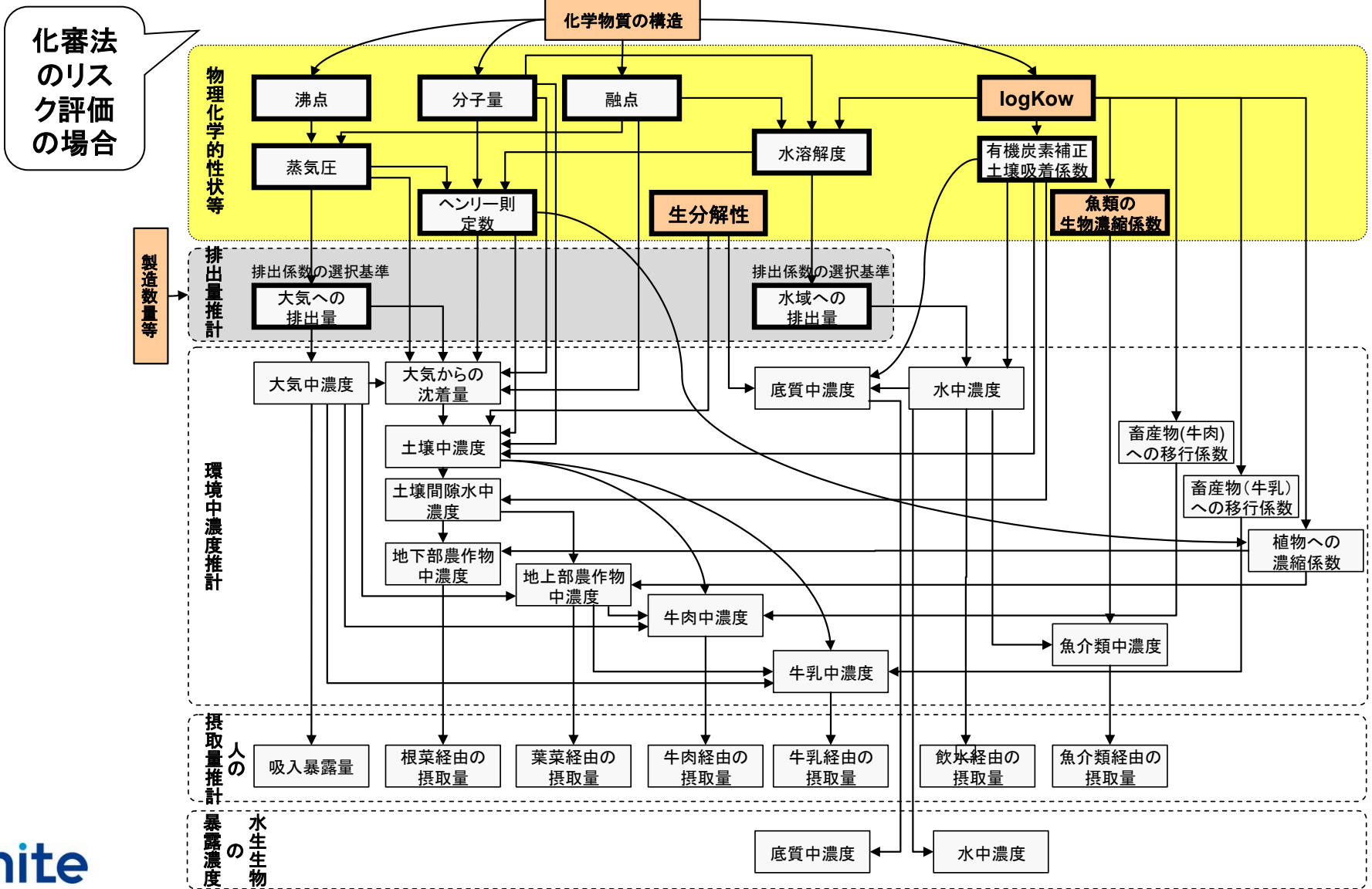


複雑なモデル

- 手間がかかる
- 入力データ量多
- 適用範囲狭

(例) 数理モデルに入力するデータ

媒体中濃度 = 排出量 × F(物質の性状、暴露シナリオ)



暴露評価に用いる物理化学的性状データ等の信頼性評価

【例】 化審法ではKlimisch コード等をベースにスクリーニング評価及びリスク評価(一次)評価 I における信頼性評価の考え方、方法を設定

化審法における
物理化学的性状・生分解性・生物濃縮性データ
の信頼性評価等について

有害性データと異なる
のは、測定値が得られない
場合の推計方法を
定めている点等

http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/shinraisei_kijun.html

暴露評価に用いる数理モデル等の信頼性等を担保するための考え方

Hallmarks of Data Quality in Chemical Exposure Assessment (WHO (2008) より)

Hallmarks	概要
Appropriateness	暴露評価に用いるデータや手法は評価の目的に適切 (appropriate) で関連性(relevant)があるかどうか
Accuracy	測定値もしくは推計値は、評価しようとしている真の値をどの程度反映しているか たとえば、や数理モデルはキャリブレーションやバリデーションがなされているか 等
Integrity	収集、報告、推計等されたデータは品質管理がなされているか
Transparency	すべてのキーとなるデータ、手法、プロセス、仮定や限界が文書化されavailableか • 手法や限界等は明確に文書化されアクセスできるか • 仮定、数式、パラメータ、キャリブレーションやバリデーションの情報にアクセスできるか 等

化審法のリスク評価手法に係る3省合同審議会(第5回)の参考資料3より抜粋

http://www.meti.go.jp/committee/kagakubusshitsu/anzentaisaku/kentou/005_haifu.html

環境モニタリングデータを暴露評価に 利用する際の留意点

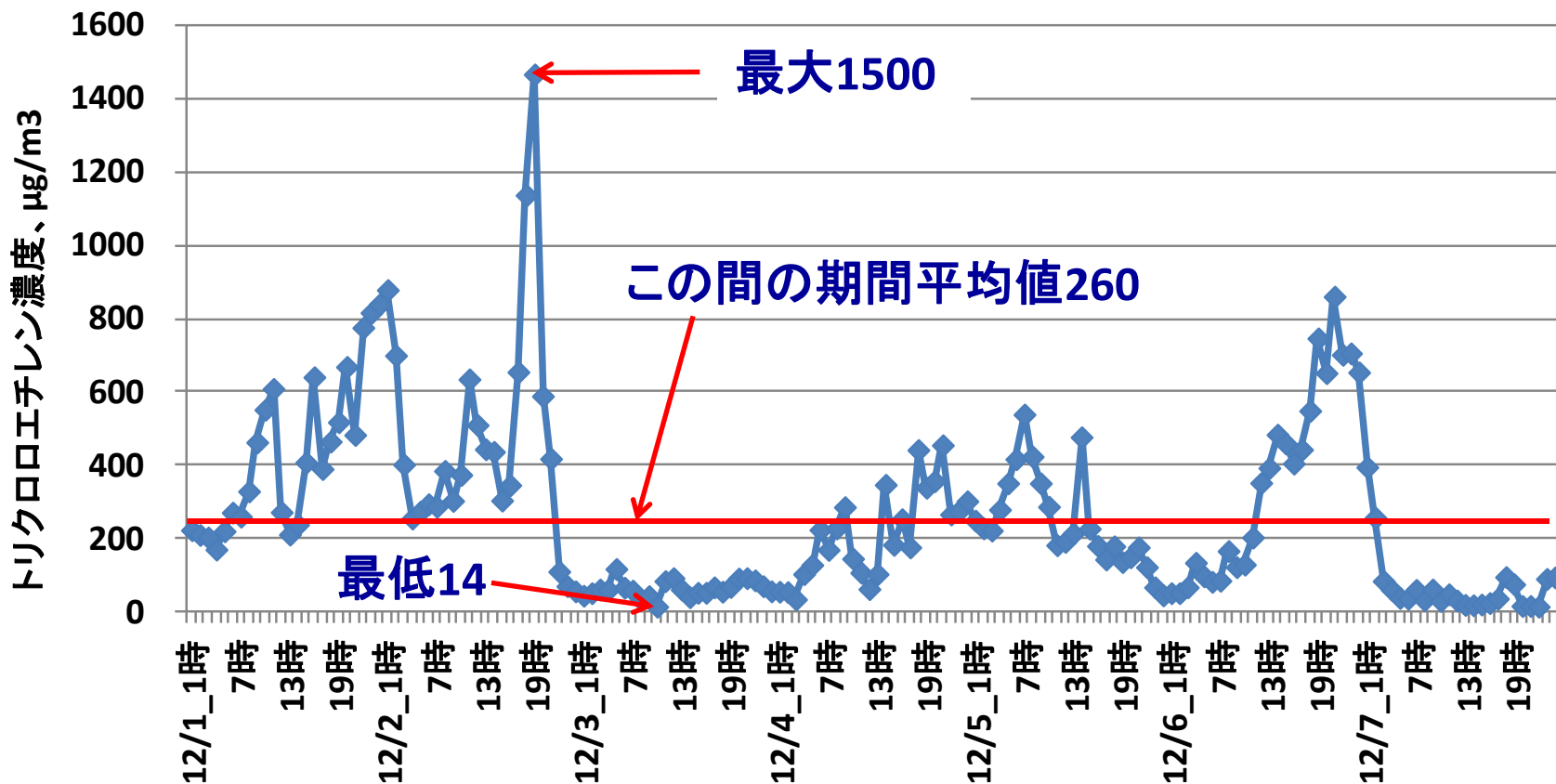
- サンプルングの場所 ホットスポット？バックグラウンド？
- サンプルングの頻度 年1回？月1回？連続？
- 時間的な変動 工場稼働時？平日？休日？無風時？干潮時？
- 空間的な変動 排出源近傍？風下？風上？上流？河口？
- 分析方法・分析精度 公定法？サンプルの取扱い適切？

以上のような要因により、大きなばらつきを内包

暴露評価の目的への適合性という観点から、利用する前に
モニタリングデータの**信頼性**と時空間的な**代表性**を吟味する必要がある

環境モニタリングデータの例

ある地点の1週間のトリクロロエチレン大気中濃度の推移(連続測定 of 1時間値)



環境モニタリングデータの信頼性と代表性を 何をもって判断するのか

Quality criteria for use of existing data (OECD, 2000)

分析の信頼性

物質の同定、サンプリング、
保管、分析の前処理、回収
率、再現性等

暴露シナリオに対する代表性

排出パターン(連続か間欠
か)に応じたサンプリング頻
度、測定地点と排出源との
位置関係、媒体の属性(脂
肪含有率、有機炭素含有
率)、排出先の流量や風速
等

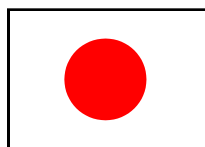
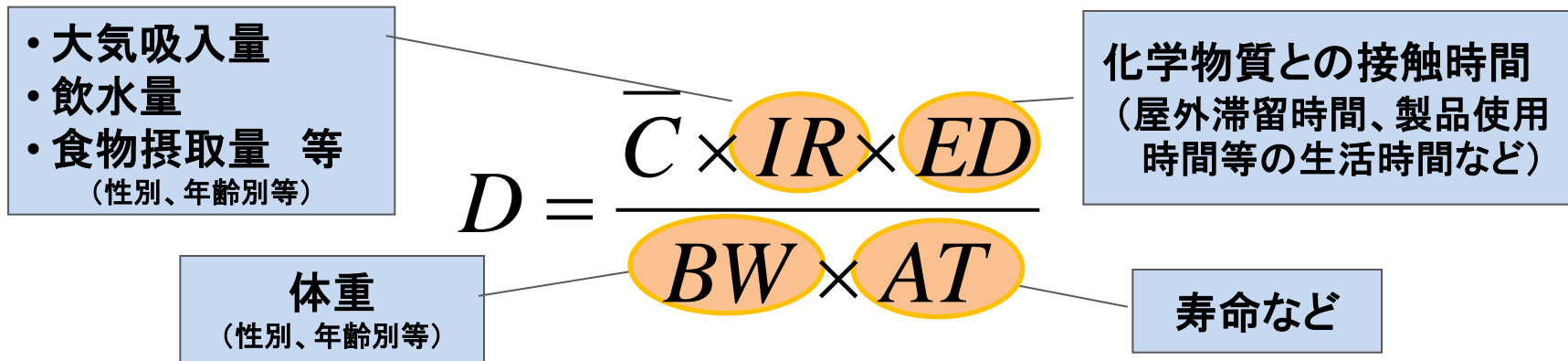
Criteria	Study category	
	1	2
	Valid without restriction – may be used for measured PEC	Valid with restrictions - May be used to support Exposure Assessment (data interpretation difficult)
What has been analysed? ¹⁾	x	x
Analytical method ²⁾	x	x
Unit specified ³⁾	x	x
Limit of quantitation ⁴⁾	x	x
Blank concentration ⁵⁾	x	
Recovery ⁶⁾	x	
Accuracy ⁷⁾	x	
Reproducibility ⁸⁾	x	
Sample collection ⁹⁾	x	
One shot or mean ¹⁰⁾	x	x
Location ¹¹⁾	x	x
Date dd/mm/yy ¹²⁾	x	Minimum is knowledge of year
Compartment characteristics ¹³⁾	x	
Sampling frequency and pattern	x	x
Proximity of discharge points ¹⁴⁾	x	x
Discharge emission pattern and volume ¹⁵⁾	x (for local scale)	x (for local scale)
Flow and dilution or application rate	x (for local scale)	x (for local scale)
Explanation of value assigned to non-detects if used in a mean	x	x

OECD (2000) Report of the OECD Workshop on Improving the Use of Monitoring Data in the Exposure Assessment of Industrial Chemicals.

EHCA (2008) Guidance on information requirement and chemical safety assessment.
Chapter R.16: Environmental Exposure Estimation. R.16.3 Measured Data.

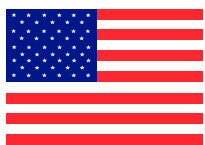
暴露係数とは

暴露量の推定に用いる様々な統計的なデータ



■ AIST, 暴露係数ハンドブック

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



■ U.S.EPA, Exposure Factors Handbook

<http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=20563>



■ The European Exposure Factors (ExpoFacts) Sourcebook

<http://expofacts.jrc.ec.europa.eu/>

1. はじめに～基本的な枠組み～
2. 有害性評価の方法
3. 暴露評価の方法

4. リスク評価の方法

- 用語

- リスクの表し方

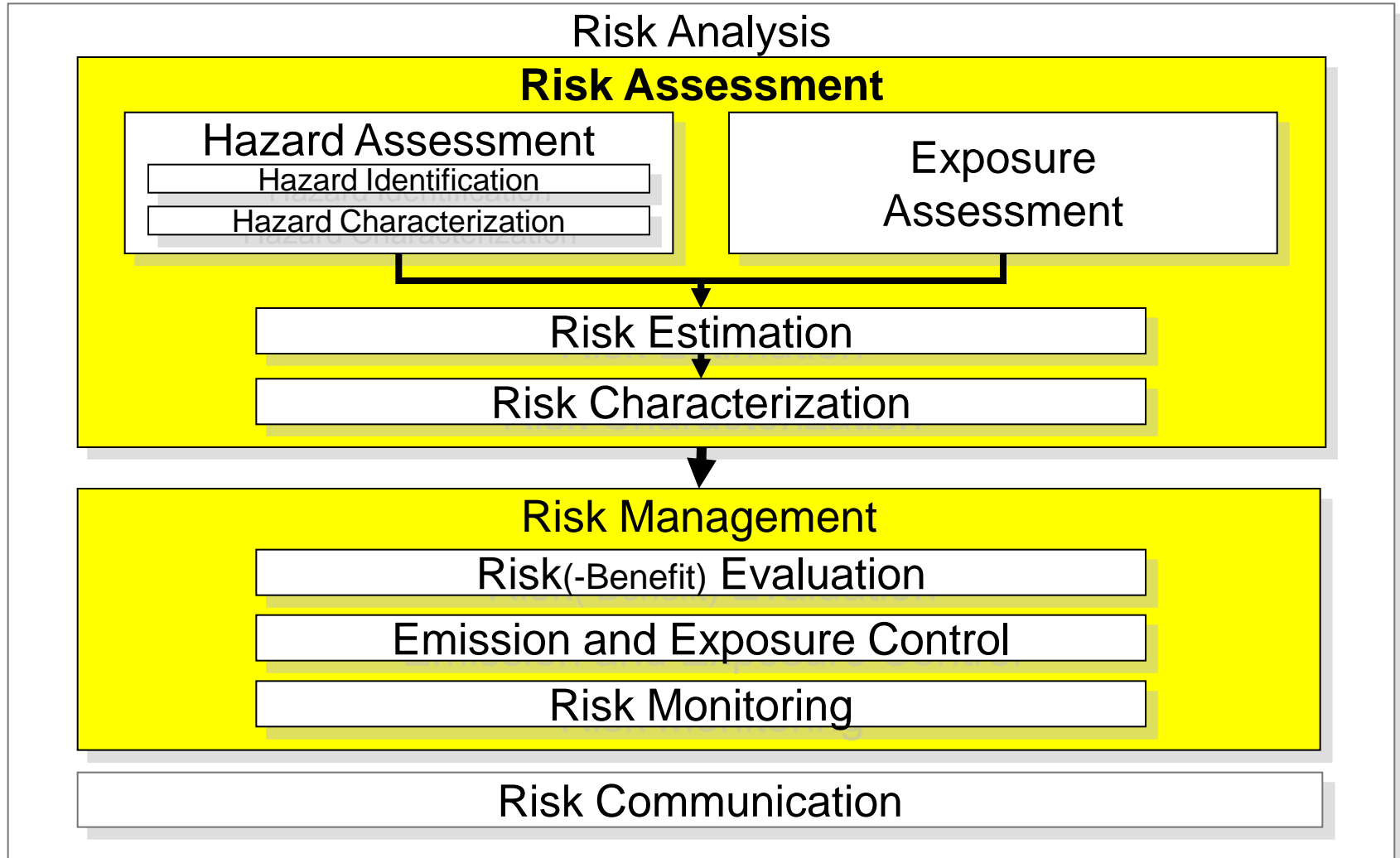
- リスクの指標のいろいろ

- 指標は何を意味しているのか

- リスク評価結果に含まれる不確実性

5. リスク評価からリスク管理へ
6. まとめ

似たような言葉の 用語の定義



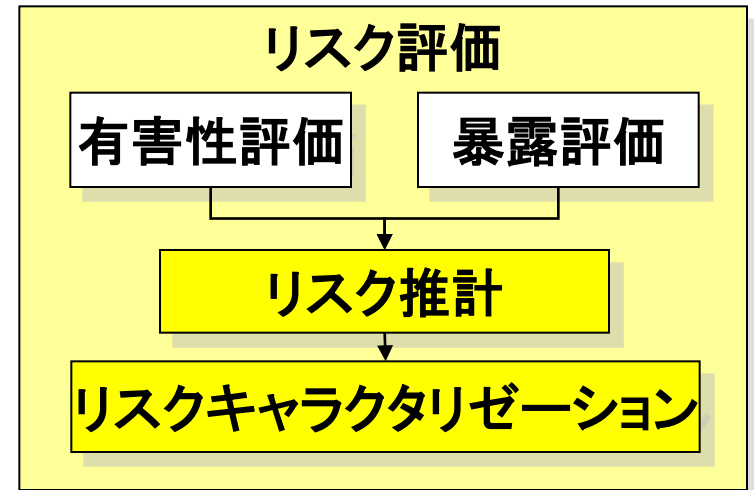
WHO (2004) IPCS Risk Assessment Terminology, Part 1: IPCS/OECD Key Generic Terms used in Chemical Hazard/Risk Assessment (Harmonization Project Document No.1)を参考に作成

用語の定義

- リスク評価 *Risk Assessment*
 - 有害性評価、暴露評価、リスク推計、リスクキャラクタリゼーションを包含するもの

- リスク推計 *Risk Estimation*
 - リスクの指標を定量化すること

- リスクキャラクタリゼーション *Risk Characterization*



U.S. EPA リスク評価の最終段階

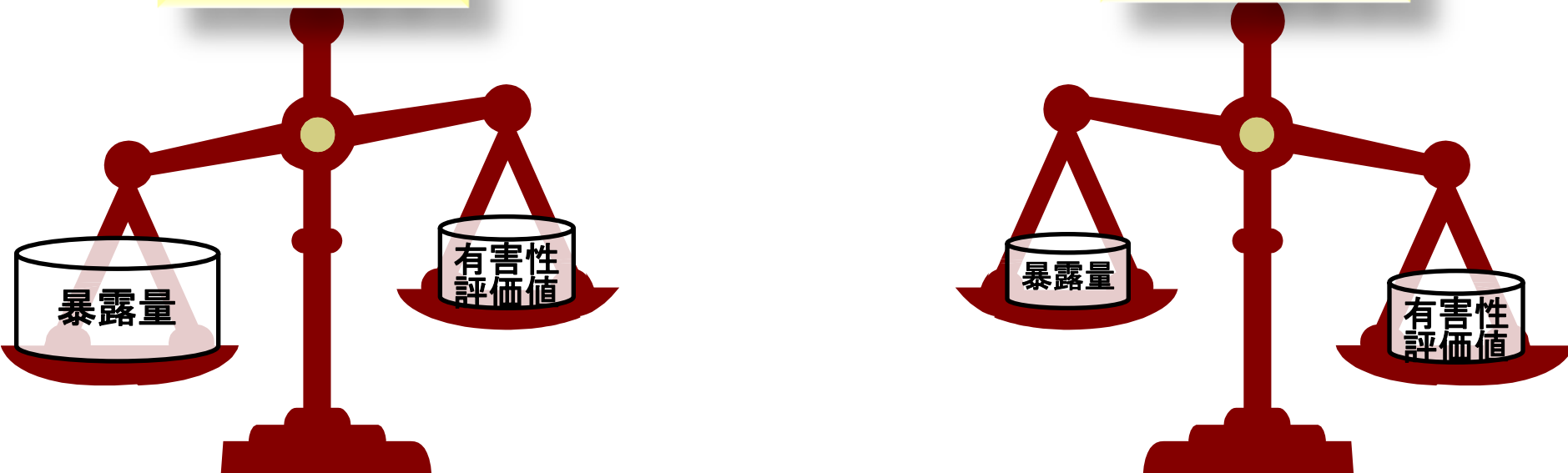
- リスク評価者によるリスクの有無とその性質に関する判断を伝えること
- リスク評価の構成要素から得られた情報を総括し、リスク全般に関する結論を政策決定者にとって完全で有益で利用しやすい形に統合すること

IPCS/OECD The qualitative and, wherever possible, quantitative determination, including attendant uncertainties, of the probability of occurrence of known and potential adverse effects of an agent in a given organism, system or (sub)population, under defined exposure conditions.

リスクの表し方

リスク懸念あり

リスク懸念なし



種類		定義	意味	
ハザード比	Hazard Quotient	$HQ = \text{暴露量} / \text{有害性評価値}$ 有害性評価値 = NOAEL / UFs	$HQ \geq 1$ $HQ < 1$	リスク懸念あり リスク懸念なし
暴露余裕度	Margin of Exposure	$MOE = \text{NOAEL} / \text{暴露量}$	$MOE < UFs$ $MOE \geq UFs$	リスク懸念あり リスク懸念なし
		リスク = ハザード × 暴露	判定に使うものではなく 概念的なもの	

人健康リスク評価におけるリスクの指標

有害性のエンドポイントごと、シナリオごと(暴露集団、場面等)

エンドポイントの例

- 急性毒性
- 生殖発生毒性
- 慢性毒性
- 発がん性 等

シナリオごとの例

- 作業者
 - 作業単位ごと 等
- 消費者
 - 製品の使用場面ごと 等
- 環境経由
 - 排出源ごと 等

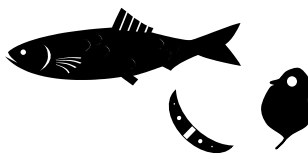

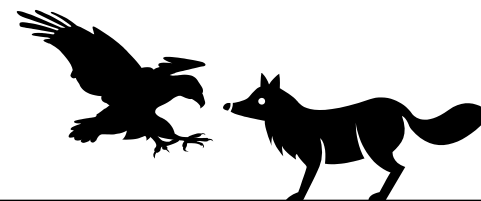
生態リスク評価におけるリスクの指標

対象生物ごと

ハザード比

$$HQ = \frac{PEC}{PNEC}$$

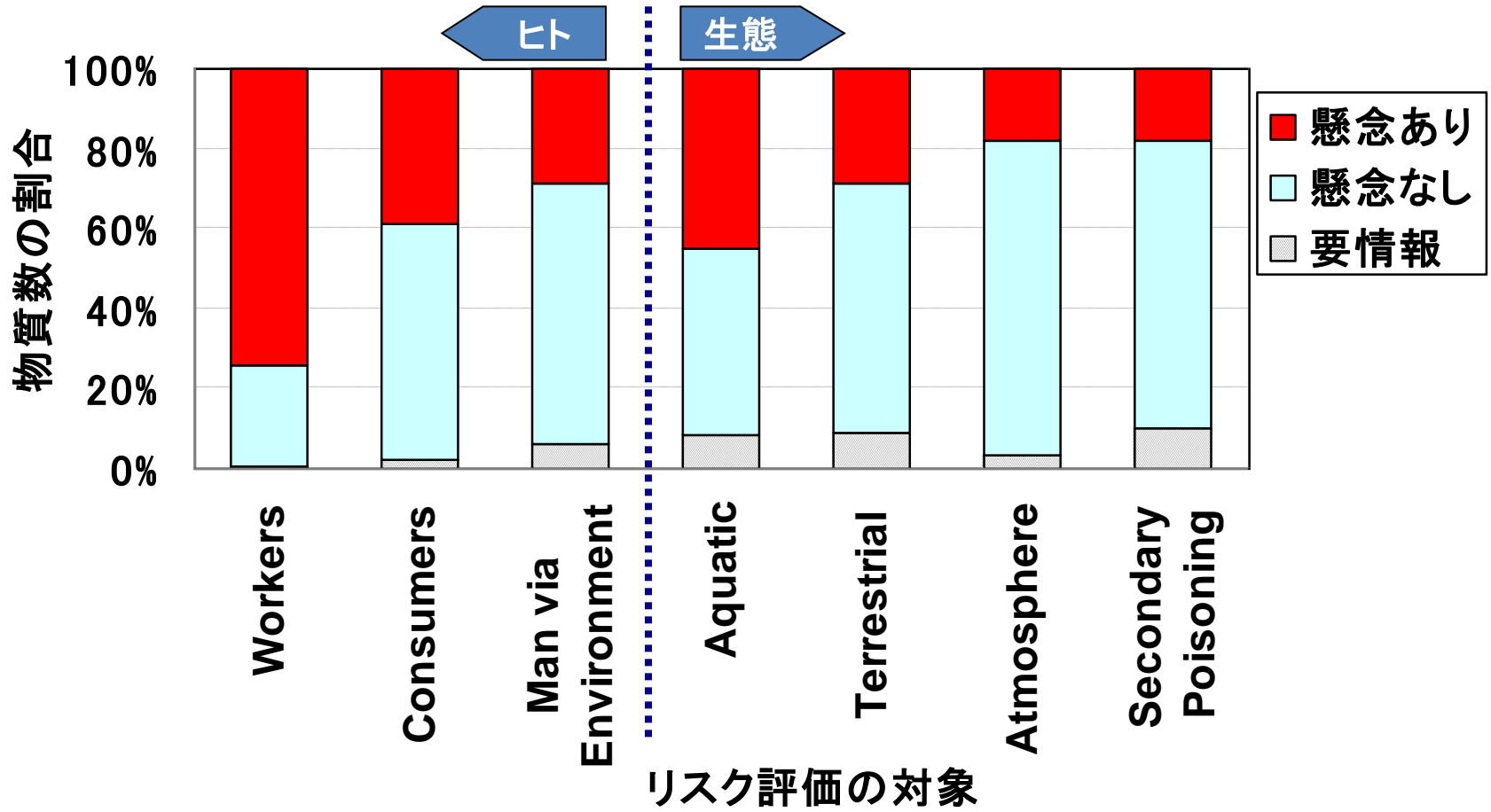
毒性試験結果と
対応する暴露濃度
を求める

対象生物の種類	PECやPNEC
水生生物 	水中濃度
底生生物 	底質中濃度
鳥類 ほ乳類 	餌中濃度

PEC: 予測環境中濃度 (Predicted Environmental Concentration)

PNEC: 予測無影響濃度 (Predicted No Effect Concentration)

【参考】どういう場面・対象のリスクが相対的に高いか ～ EU のリスク評価結果を集計してみた～



REACH前の制度においてEUが実施したEUにおける高生産量化学物質141のリスク評価書の結果の概要。結果が不明のものは含めていない。ECのORATS(Online European Risk Assessment Tracking System)のサイトにあるリスク評価書の一覧より集計。

<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/index.php?PGM=ora>

リスクの指標のいろいろ

有害性 暴露	定性的 (ランク分け)	半定量的 (1点推定)	定量的 (分布で推定)																
定性的 (ランク分け)	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>I</td> <td>II</td> <td>III</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>II</td> <td>III</td> <td>IV</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>III</td> <td>IV</td> <td>IV</td> </tr> </table>		1	2	3	1	I	II	III	2	II	III	IV	3	III	IV	IV		
	1	2	3																
1	I	II	III																
2	II	III	IV																
3	III	IV	IV																
半定量的 (1点推定)			<p>生態リスク評価の場合</p>																
定量的 (分布で推定)																			

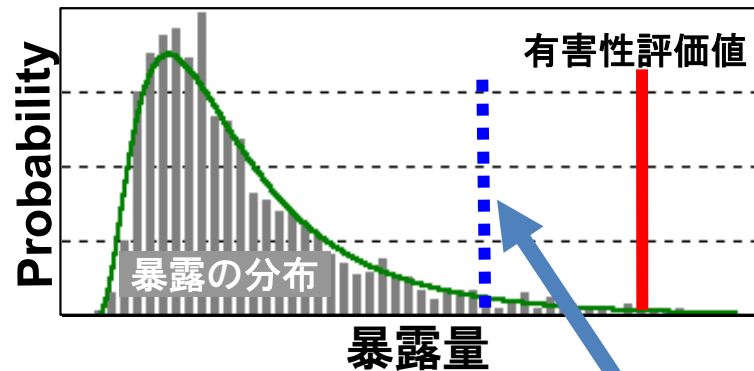
参考： 中西準子、花井壮輔、蒲生昌志、吉田喜久雄（2007）不確実性をどう扱うか：
データの外挿と分布．リスク評価の千恵袋シリーズ2
吉田喜久雄、中西準子（2006）環境リスク解析入門

リスクの指標が意味するもの

個人個人の暴露量はいろいろ
暴露量が1点推定されている場合、どのような想定がされているか

化学物質に
起因する変動

- 濃度の時空間変動
(排出源に近いか、
稼働時か…)



個人に起因する変動

- 生活行動パターン
(屋外/屋内滞在時間)
- 食品摂取量
- 体重、呼吸量…

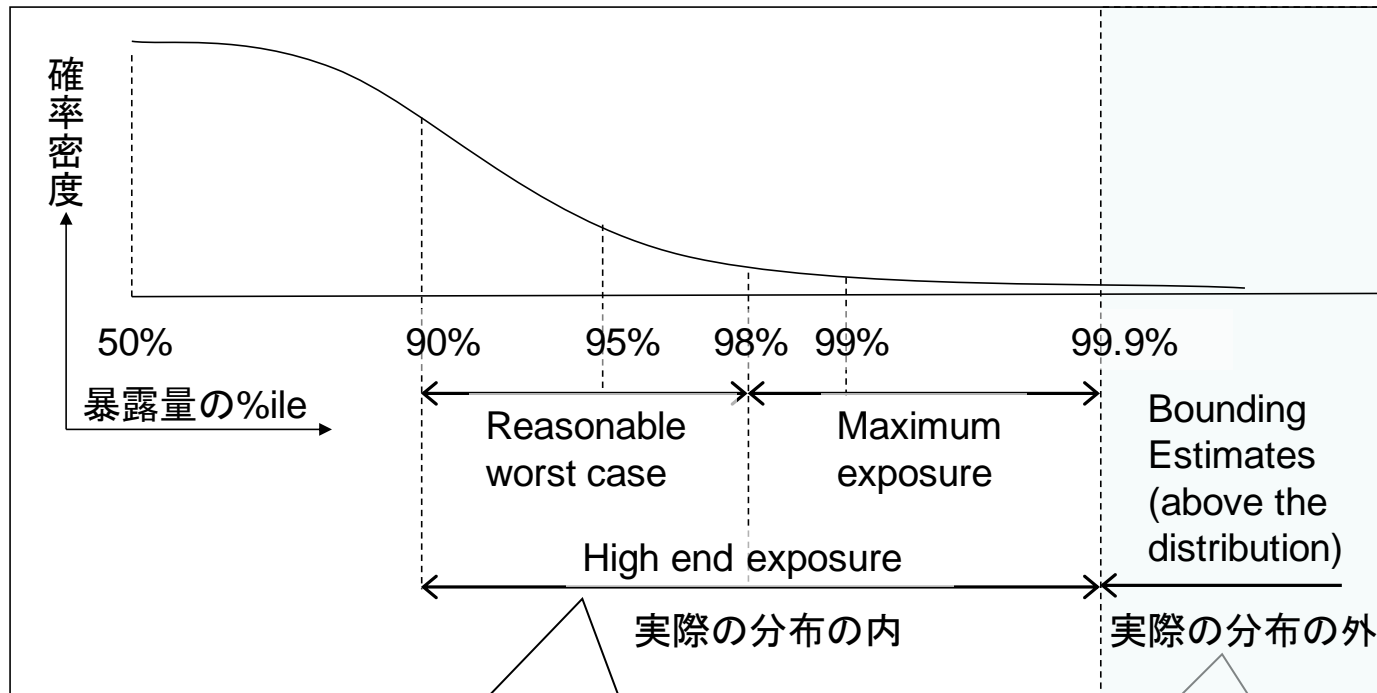
1点推定の場合の推定暴露量

暴露シナリオによって決まる

(想定する暴露集団、排出源との位置関係…)

必ずしもScientificな話ではない。リスク評価の目的に加えて、
どのくらい安全側に評価をするか、という思想が反映される

【参考】集団の暴露量の確率密度と分布の裾における暴露量の定義

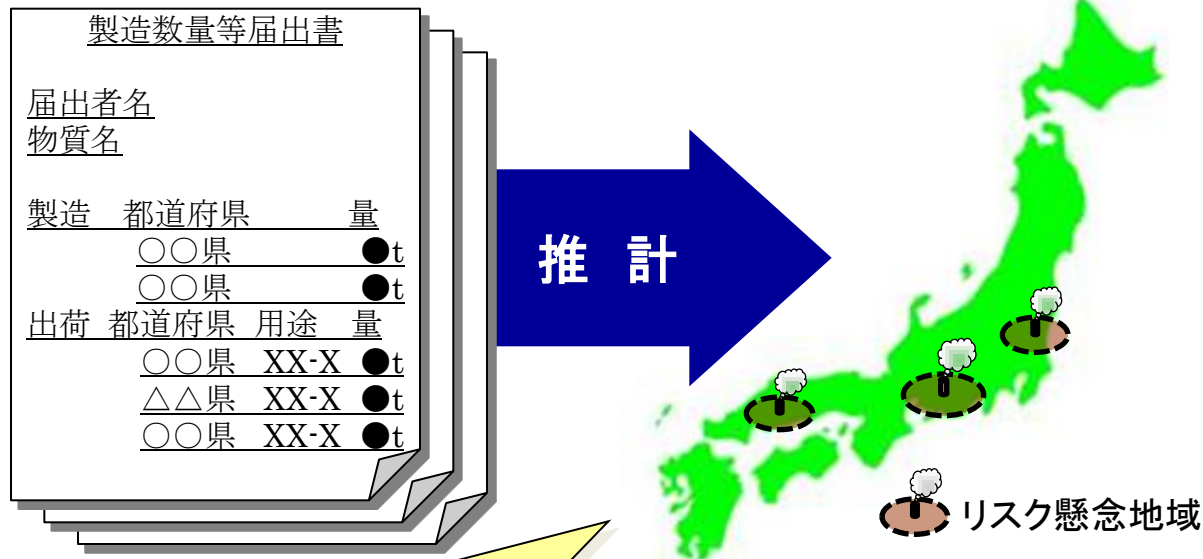


高暴露 (High end exposure) は、一連の係数から求める場合、すべての係数は暴露を最大にする値に設定すべきではない。高暴露は、一つまたは複数の最も敏感な変数について最大又はそれに近い値を用い、他を平均にしておくことで計算される。

境界推定値 (Bounding estimates) は、スクリーニング評価で、経路を詳細検討の対象から外すためだけに用いられる。実暴露の推定に用いられることは決してない。

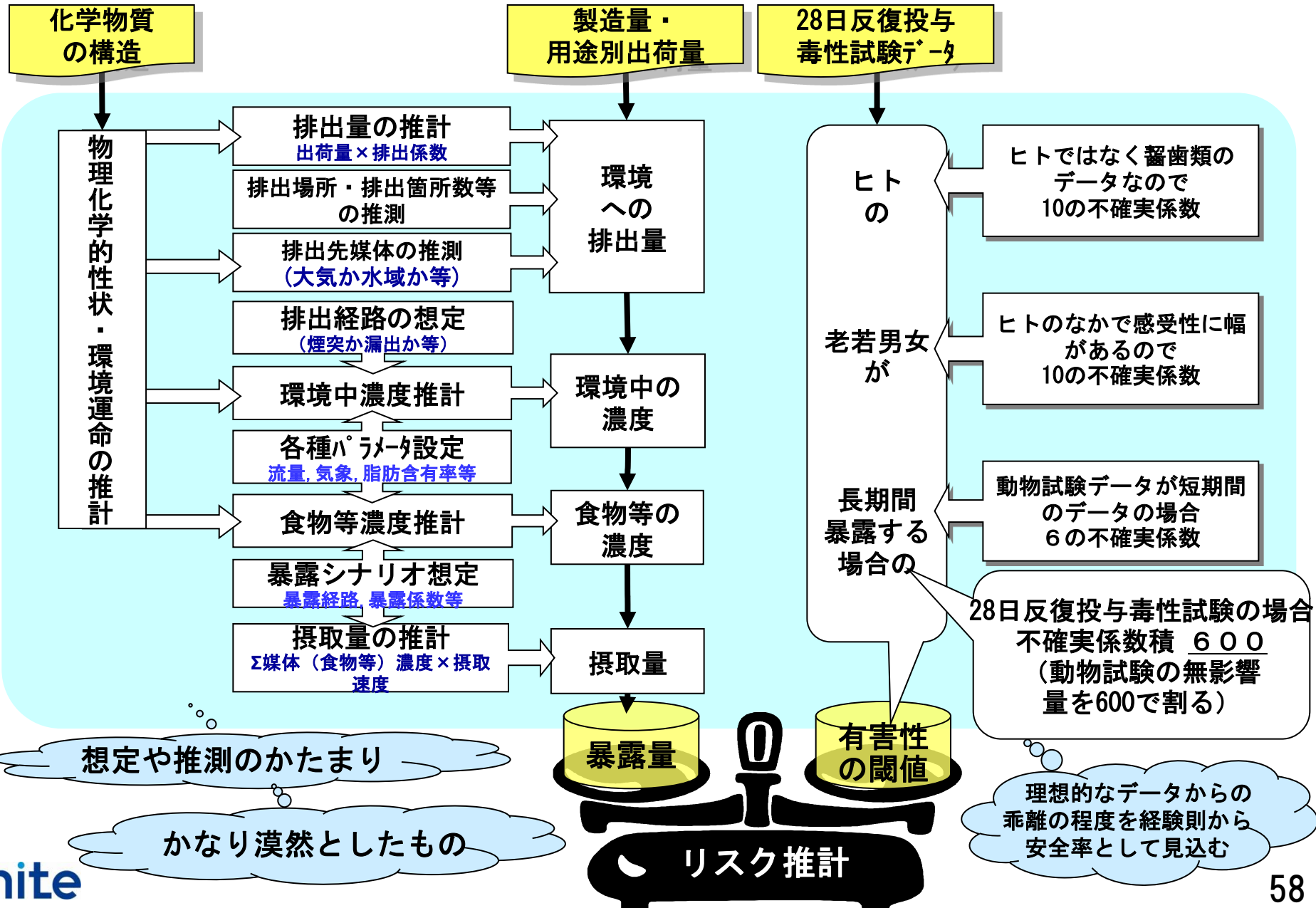
【例】化審法におけるリスクの指標

リスクを地理的分布で表現
リスク懸念の箇所数・リスク懸念の影響面積



「(化審法に係る)製造、輸入、使用等により
相当広範な地域でリスクが懸念される」ことが
第二種特定化学物質の指定要件だから(暴露要件)

【例】リスク推計値に至るまで



1. はじめに～基本的な枠組み～
2. 有害性評価の方法
3. 暴露評価の方法
4. リスク評価の方法

5. リスク評価からリスク管理へ

- リスク評価とリスク管理
- リスクキャラクターゼーションの重要性
- 暴露評価の不確実性とリスク管理の関係
- 化審法におけるリスク管理

6. まとめ

漠然とした推計値なのになぜ利用するのか

- 因果関係が観察できないなかでも一定の根拠に基づいて悪影響の低減・未然防止をするため
 - ✓ リスク評価は、「一定の根拠」を提供するために発達してきたツール
- 推計条件を合わせることにより相対比較ができる

化審法では

- 物質間の相対比較ができる
- 物質内では用途・ライフサイクルステージ間で相対比較ができる

すると

- 注力して評価・管理すべき物質、用途等の見当がつけられる

なぜなら

なぜ相対比較はできるのか

■ 暴露量を求める式

$$\text{暴露量} = \Sigma(\text{媒体中濃度} \times \text{摂取速度})$$

■ 媒体中濃度を求める式

$$\text{媒体中濃度} = \text{排出量} \times F(\text{物質の性状、暴露シナリオ})$$

すなわち

■ 暴露量は排出量と正の相関

(排出量が大きければ暴露量大きい)

したがって

■ 物質間では、暴露シナリオが同一なら排出量と物質の性状で濃淡がつく

■ 物質内では、(例えば、排出源ごとにリスク評価を行う場合) 排出量によって濃淡がつく

相対比較ではなく使うためには「漠然とした推計値」を確たるものにどこまで近づけるのか

言い換えれば

意思決定をする上で

- ✓ どこまでの科学的根拠を求めるか
- ✓ どこまで詳細なリスク評価を行うか

リスク評価の詳細さは用いる情報と
投入する資源(時間、人材)次第

すなわち

「どこまで詳細なリスク評価を行うか」は
用いる情報を得るための制度設計をし、資源配分を行い
意思決定の根拠にリスク評価結果を用いる
意思決定者(リスク管理者)次第

リスク評価とリスク管理

• 区別する意識

- 科学的に導かれる結論と、政治的な判断とは区別をすること
- リスク評価者とリスク管理者は、リスク評価とリスク管理の**区別**に敏感になること

リスク評価者

■ Generator of the assessment

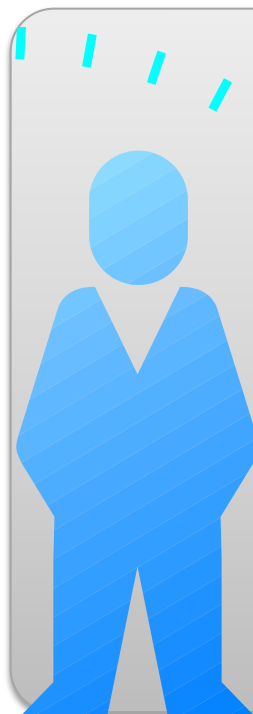
■ **区別**をすることは科学的分析が政策判断に及ぼすかもしれない影響に左右されないこと



リスク管理者

■ Users of the assessment and decisionmakers

■ **区別**をすることは例えば法令目的に沿うようにリスクの記述に影響力を行使するようなことを慎むこと



漠然とした推計値から 意思決定できるのか

■ 使い方次第



例えば

- ✓ 「安全側の推計値」と承知しているなら「リスク懸念なし」という推計結果であれば「追加の評価は不要」という判断はできる

■ このように

- ✓ 推計値と決定することの間に人の判断(裁量)が入る
 - ・ 上記の例では「安全側の推計値と承知」という前提の認識が入っている

■ すなわち

- ✓ 判断に影響を及ぼす情報を持っているかどうかによって決定内容が変わりうる

判断に影響を及ぼす情報を伝えるのが
リスクキャラクタリゼーション

リスクキャラクターゼーションとは

～米国EPAのRisk Characterization Handbookより～

■ 望ましいRCとは

- ✓ 評価の範囲を再度述べ
- ✓ 結果を明確にし
- ✓ 主要な前提と不確実性をはっきりと示し
- ✓ 合理的な異なる解釈を明らかにし
- ✓ 科学的な結論を政治的な判断と区別する

■ RCに関し銘記すべき重要な点

- ✓ RCは科学にのみ関わるものではない。それは、科学が我々に確実なことを伝えてはくれず、政策の選択がなされなければならないことを明らかにするものでもある

■ RCのレベル

- ✓ リスク評価のレベルに応じて様々

リスクキャラクターゼーションのイメージ

リスク
推計値

バーチャル
現実

比較の
尺度

既知のリスク

既知のリスク

手法と
限界



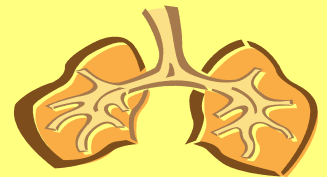
不確実
性

リスク
推計値

対象
集団



影響の
中身



リスク評価を政策決定ツールとしてきた 米国EPAがRCを重視する背景にある考え方

多くのリスク評価結果は、主としてリスクの推定値で表現されてきた。その結果、科学的な見解の有効範囲を伝えられな
いままに、しばしば根拠なしに正確であるという印象を与えて
きた。(中略) 誰がリスクに瀕しており、誰がどのような影響を
受ける可能性があり、政策決定に重大な影響を及ぼす予測
結果や他の定性的情報に対してリスク評価者がどの程度の
確信を抱いているか、といった事柄に関する情報を効果的に
リスク管理者に伝達しなければ、実効性のあるリスク管理は
行われたい。

U.S. EPA (2000) Risk Characterization Handbook. EPA 100-B-00-002

リスクキャラクターゼーションはなぜ重要か

- 意思決定の判断に影響を及ぼすから
- 意思決定が合理的に行えるようにリスク評価の内容を伝えるがリスクキャラクターゼーション
- 判断に影響を及ぼす情報を与えることができるのはリスク評価者

意思決定の判断に影響を及ぼす情報とは何か？

リスク評価者は意志決定者(リスク管理者)
に何を伝えなければならないか？

リスクキャラクターゼーションと不確実性

■ 望ましいRC(再掲)

✓

✓ 主要な前提と不確実性をはっきりと示し

✓ 合理的な異なる解釈を明らかにし

✓

■ 不確実性はRCの重要な構成要素

不確実性を伝えることがなぜ大事かというと

■ 不確実性の内容・程度によっては

✓ そのリスク推計値を使って政策判断をする前に、不確実性を低減するために追加の調査が必要と判断するかもしれないから

リスク推計値に含まれる不確実性

■ 有害性評価に含まれる不確実性

✓ 不確実係数積を用いる方法が広く定着

→ 不確実係数積が大きければ、有害性データが不十分であるとして追加の毒性試験を行う必要があると判断するかもしれない

■ 暴露評価に含まれる不確実性

✓ 有害性に較べると、これまであまり明示的に示されてこなかった

✓ しかし…

リスク推計値に至るまで

暴露評価に含まれる不確実性を認識することの重要性

■ 暴露評価の不確実性は

✓リスク管理に直結するため重要性が認識されてきている

■ リスク管理とは

用語の定義へ

暴露量は
排出を抑制する等の製造・使用
状況の管理によって制御が可能

有害性は
物質固有の性状で不変

暴露量

有害性
評価値

リスク評価

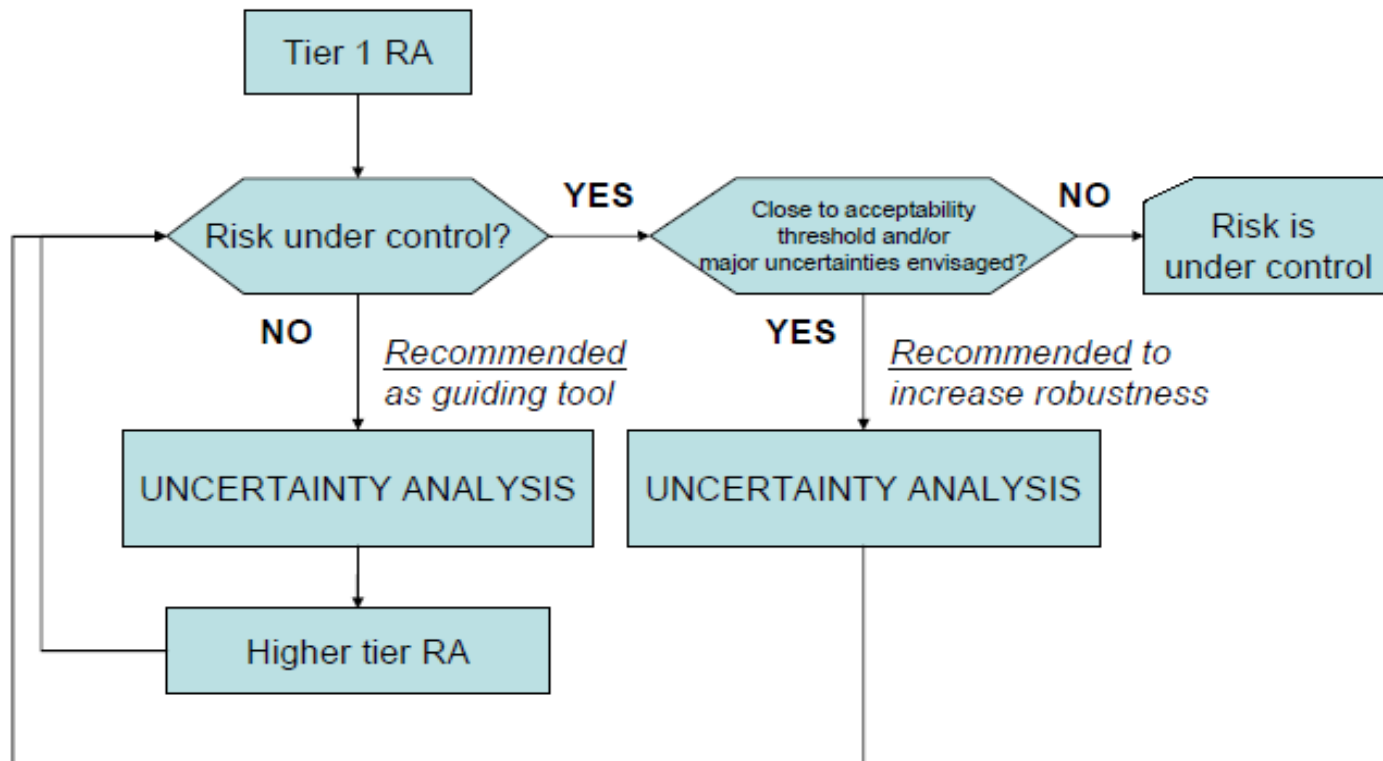
化学物質を安全に（リスクが懸念されない暴露量以下に抑えて）使用していくために、化学物質の有害性を評価した上で**暴露量を制御**すること

リスクに基づく化学物質管理

【参考】REACHのCSAにおける不確実性解析

■ 不確実性解析は適切なリスク管理に導く役割

- ✓ WHOの暴露評価に係る不確実性解析のガイダンスの基本的考え方に基づいている



ECHA (2008) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.19: Uncertainty analysis.

暴露評価に含まれる不確実性

～WHOの暴露評価の不確実性に関するガイダンスより～

- 暴露評価の不確実性とは、暴露評価に不可欠な部分に関する知識の欠如である。
- 不確実性解析は、暴露評価の必須事項 (integral part) とすべき
- リスク削減の必要性や適切な対策に係る合理的な意思決定には、透明性のあるリスク評価が基礎となる。そして、透明性のあるリスク評価には、暴露評価の不確実性が適切に説明 (characterize) されていることが不可欠である。

WHO (2008) Uncertainty and Data Quality in Exposure Assessment, Part 1: Guidance Document on Characterizing and Communicating Uncertainty in Exposure Assessment. (Harmonization Project Document No.6).

暴露評価の不確実性と リスク管理に係る意思決定

- 暴露評価の不確実性はリスク管理の必要性や対策に係る意思決定に影響を及ぼす
- なぜなら、リスク管理は排出と暴露の制御が要であるから
- 暴露評価の不確実性はリスクキャラクター化の要素として重要

例

「暴露評価に様々な仮定が含まれ不確実性が大きい」という評価者の認識が政策決定者に伝えられなかったら、リスク懸念を示す推計値のみから、不適切な排出抑制対策が決定されるかもしれない。

【例】化審法のリスク評価における 不 確 実 性 解 析

■ 暴露評価に含まれる不確実性の要因を抽出

① 評価対象物質？

そもそも
性状データ大丈夫？

② 物理化学的性状？

③ 排出量？

元データ、手法の前提、
限界、推計精度・・・

④ 推計暴露量？

WHOやREACHのガイダンスで暴露評価の
不確実性解析の対象としているのは③④

■ 不確実性を低減するための再評価に必要な 情報を明らかにする



【例】化審法におけるリスク管理

化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律

- 有害な化学物質による環境汚染を通じた人や動植物への悪影響を防止するため、製造、輸入、使用等に関して必要な規制を行う
- 化学物質の製造を「絞る」等という排出抑制を行う規制法
- 排出抑制→リスク管理の手段
- 一般化学物質・優先評価化学物質・監視化学物質・第二種特定化学物質の製造数量等の届出制度→リスクの監視

Risk Management

Risk(-Benefit) Evaluation

Emission and Exposure Control

Risk Monitoring

【例】化審法における排出抑制とは

規制対象物質である第二種特定化学物質に指定されると

- 事業者は製造・輸入の実績数量に加えて予定数量を届け出し、国は環境の汚染を防止するために必要があれば予定数量変更の指示
- 取扱い事業者が環境の汚染を防止するためにとるべき措置に関する技術上の指針を告示
- 環境汚染の防止するための措置等に関し表示すべき事項を告示

××の環境汚染防止措置に関し公表する技術上の指針

1. ××を取り扱う施設・場所については、次の事項に留意した構造とすること。
.....
2. ××を取り扱う施設・場所については、次の事項に留意して点検管理すること。
.....
3. ××の取扱作業については、次の事項に留意して作業すること。.....
4. 使用済みの××の取扱いに当たっては、次の事項に留意して××の再生利用及び回収再利用に努めること。.....
5. ××を取り扱う施設の構造等については、次の事項に留意して適宜見直しを行い、必要に応じて改善措置を講ずること。.....
6. ××を取り扱う施設からの××の漏出については、次の事項に留意して対処すること。.....

1. はじめに～基本的な枠組み～
2. 有害性評価の方法
3. 暴露評価の方法
4. リスク評価の方法
5. リスク評価からリスク管理へ

6. まとめ

- 本講義のまとめ
- 参考になる資料

本講義のまとめ

■リスク評価は予防的取り組みのための手段

- 評価結果は検証困難
- 評価結果の信頼性はプロセスの透明性・用いるデータ等の信頼性で担保

■リスク評価の基本的な手法

- 評価の目的や、用いる情報に応じて手法やレベルは様々
- 土台となっている考え方を知る

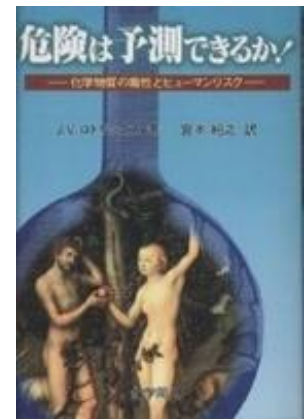
■リスク評価結果を見る視点（評価者／管理者）

- どのような暴露集団を設定するか／しているか
- 数値で何を表すか／数値が何を意味しているか
- 仮定や限界は記載したか／されているか
- 不確実性は説明したか／されているか

■リスク評価とリスク管理の関係

- 区別する意識
- リスクキャラクターゼーションが橋渡し

独学の参考になる資料



• 導入

- 化学物質のリスク評価のためのガイドブック
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/reports.html

• 読み物

- 中西準子、花井荘輔の著作
- J.V.ロドリックス (1994) 危険は予測できるか！—化学物質の毒性とヒューマンリスク
- 松原純子 (1989) リスク科学入門—環境から人間への危険の数量的評価

• リスク計算の自習

- 吉田喜久雄、中西準子 (2006) 環境リスク解析入門
- 中西準子、益永茂樹、松田裕之編 (2003) 演習 環境リスクを計算する
- D.M.カーメン、D.M.ハッセンザール (2001) リスク解析学入門

• 制度に応じたガイダンス等

– REACHのガイダンス

Guidance on information requirements and chemical safety assessment

http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm?time=1307970392

- TSCAのPMN(上市前申請)におけるリスク評価を事業者自ら行えるように公開されているツールやドキュメント Sustainable Futures

<http://www.epa.gov/oppt/sf/>