

# 環境中に存在する化学物質の リスク評価の現状と今後の考え方

化学物質の安全管理に関するシンポジウム

国立環境研究所  
環境リスク研究センター  
青木康展  
2015. 2. 6



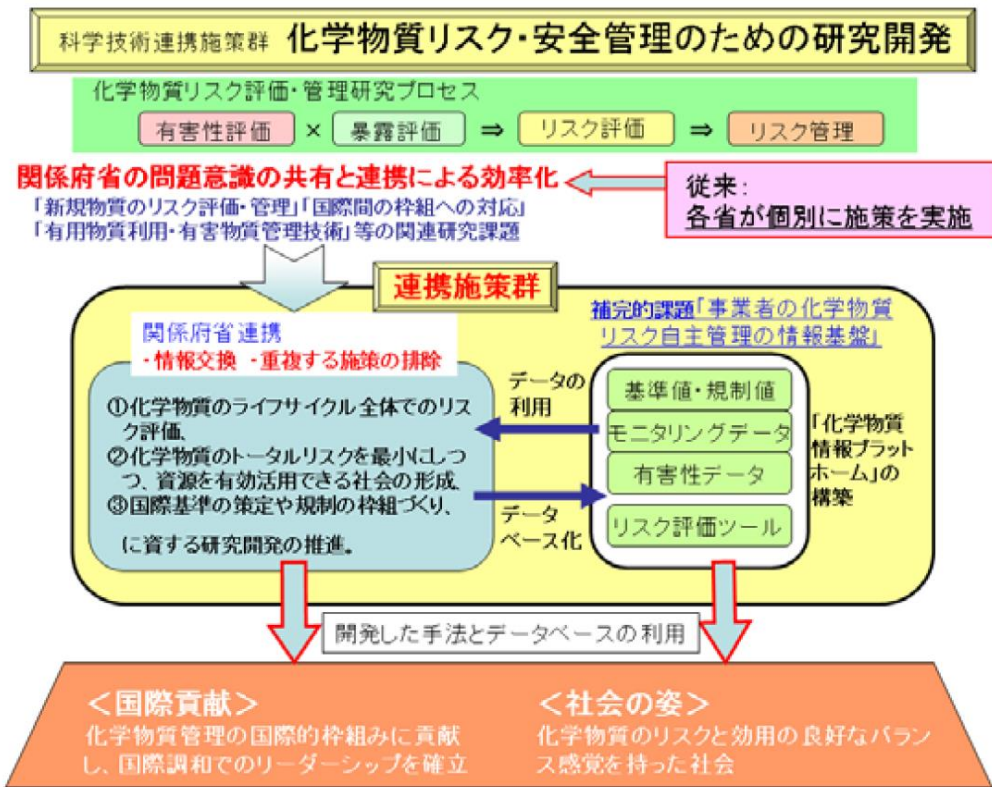
# 科学技術連携施策群

## 内閣府で実施した科学技術施策の一つ

(4) 総合的リスク評価による化学物質の安全管理・活用のための研究開発

開発から製造、物流、使用、最終消費を経て廃棄にいたるライフサイクル全体にわたって化学物質を適正に管理することは、国民の安全・安心の確保に資するとともに、第3期科学技術基本計画の中政策目標「環境と調和する循環型社会の実現」に向けた課題の1つでもある。(略)

平成19年度より開始した科学技術連携施策群「総合的リスク評価による化学物質の安全管理・活用のための研究開発」は、関係各府省庁において実施される戦略重点科学技術を中心とする重要な研究開発課題および関連施策の連携強化、重複排除等の調整を行い、政策目標達成のための研究成果の最大化を図る仕組みとして位置付けられる。本連携施策群の概略を図1に示す。



### ○シンポジウム等の開催

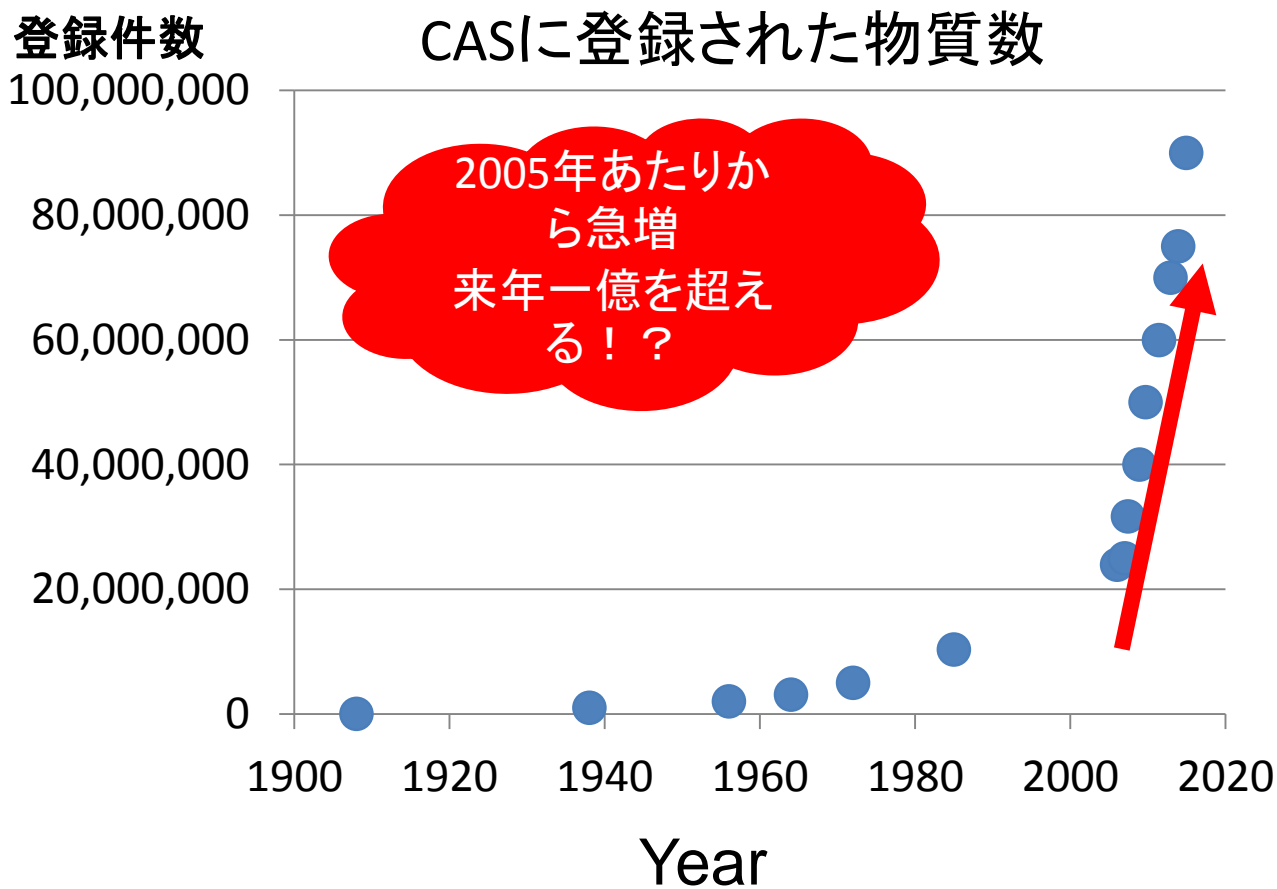
得られた成果はシンポジウムを通じ、積極的に情報発信を行った。

【平成19年度】平成19年度対象施策成果報告会「総合的リスク評価による化学物質の安全管理・活用における各省の取り組み」

化学製品はわが国の重要な輸出品

# 化学物質は数・量の増加に伴い、多様性も増加

ナノマテリアル、医薬品、農薬など新規機能、新作用、新動態を持つ化学物質が増えている。



# 今日の話題

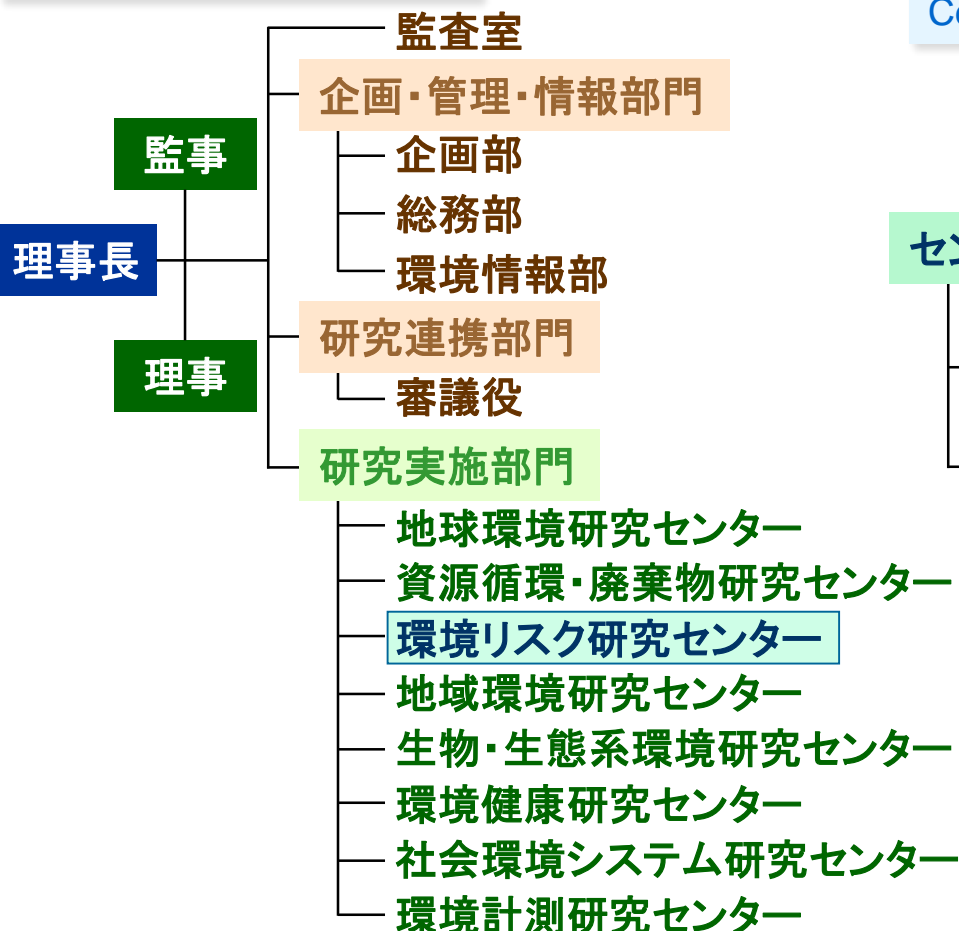
- 国立環境研究所/環境リスク研究センターにおける化学物質リスク評価研究
- 化学物質環境リスク評価の今後(個人的意見)

# 環境リスク研究センター 第3期中期計画

## 「環境リスク研究センター」

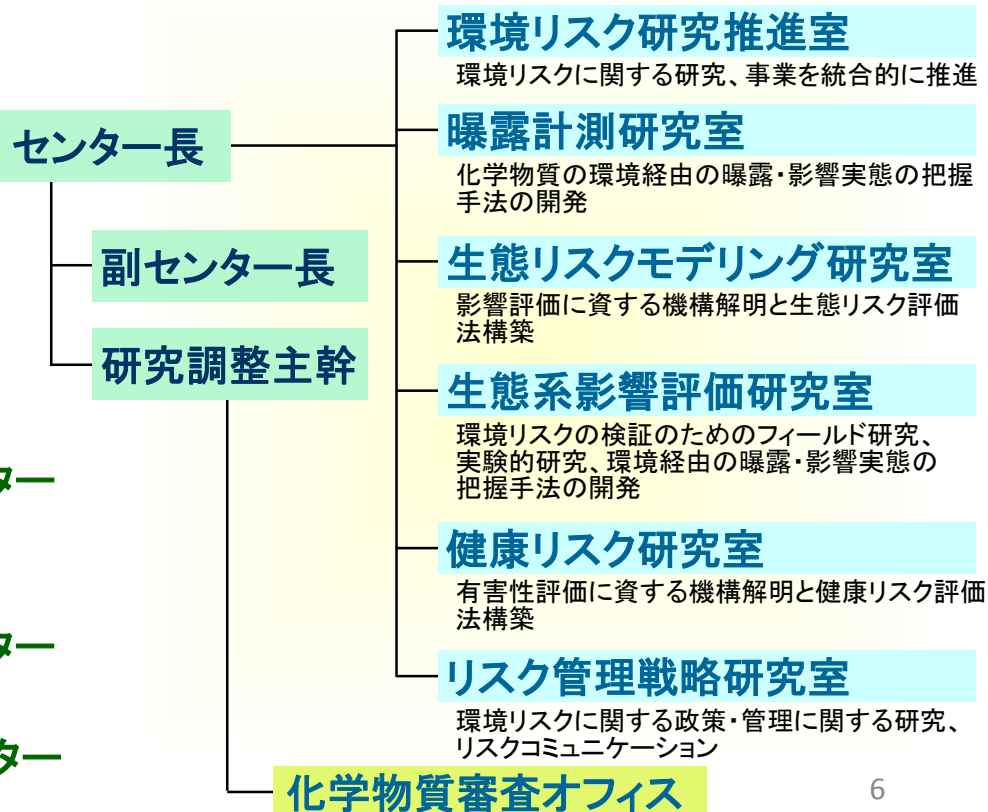
今、人の健康や環境に対する環境リスクへの対応が十分に行われ、安心が確保されている社会の実現が求められています。環境リスク研究センターは、環境リスクの評価とそれに基づく管理により、ヒトの健康の安全確保と生態系の保全を実現することを目指して、化学物質を中心に環境リスクに関する調査及び研究を統合的に進めています。

### 国立環境研究所の組織



### 環境リスク研究センター

Center for Environmental Risk Research



# 環境リスクの基盤研究

- ・環境リスク研究推進室
- ・曝露計測研究室
- ・生態リスクモデリング研究室
- ・生態系影響評価研究室
- ・健康リスク研究室
- ・リスク管理戦略研究室

# 「環境リスク研究分野の概要」

## 「化学物質評価・管理イノベーション」 研究プログラム

### 生態リスク評価・管理手法 PJ1

### ナノ粒子の評価手法 PJ2

化学物質等の  
生態リスク評価・管理手法に関する研究

ナノ材料の毒性評価手法の開発と  
安全性に関する研究

内分泌攪乱物質

2020年目標

ナノ材料

農薬

高懸念物質

医薬品

生物・生態系C

生物多様性

小児保健

環境健康C

化学物質リスク管理の  
戦略的アプローチに関する研究

社会

廃棄物

経済

化学物質

社会環境システムC

資源循環・廃棄物C

## 環境研究 の基盤整備

生態影響試験のレファレンス・ラボ  
化学物質データベース

### 環境リスク管理戦略 PJ3

環境施策に資する  
基盤的な調査研究

- ・排出量推定手法の開発
- ・生態毒性予測・試験法
- ・作用機序による類型化

震災対応研究

実践的課題  
への対応

化学物質審査オフィス

環境基準  
指針値設定への支援

環境リスク初期評価

化審法支援

## ＜リスク分野＞

### (6)「実践的課題への対応」

＜環境施策への貢献＞

### (1)「環境施策に資する基盤的な調査研究」

＜動態解析＞＜毒性予測＞＜曝露測定＞

### (4)「環境研究の基盤整備」

レファレンス・ラボ、データベース

## ＜重点研究プログラム＞

化学物質評価・管理イノベーション  
研究プログラム

### (2)「環境リスクの基盤研究」

曝露評価、生態影響評価、健康影響評価、管理戦略

## 環境施策

化学物質審査規制法  
農薬取締法  
水質汚濁防止法  
大気汚染防止法 等



# 第3期中期計画における達成目標と研究構成

- 1、化学物質の生態影響、健康影響、および曝露評価に関する基盤的な研究を進め、環境行政における試験評価手法の検討およびリスク評価の実施に対して科学的な基盤を提供するために必要な手法の開発とデータの整備に関する研究を行う。（全体目標）

## 第4次環境基本計画(H24.4) 包括的な化学物質対策の確立と推進のための取組

### (1) 化学物質の科学的リスク評価の推進

#### (1-1) 新たな手法の検討

- QSARの活用等in silico手法による有害性予測 ← 環境施策
- ライフサイクルの全段階でのスクリーニング・リスク評価手法の開発 ← 環境施策
- 海域におけるリスク評価手法の開発 ← PJ1
- トキシコゲノミクスなど新たな手法の開発

#### (1-2) 化審法、農薬取締法ではカバーできない物質への対応

- 非意図的生成物への対応
- 環境への排出経路や曝露経路が明らかでない物質への対応

#### (1-3) 化審法、農薬取締法に基づくリスク評価の推進

#### (1-4) 有害大気汚染物質の環境目標値(指針値等)、水質基準値・指針値の見直しなど基準値設定への対応

基盤研究

実践的課題

### (2) ライフサイクル全体のリスクの削減

- 流通過程における適切な化学物質管理 ← PJ3
- 排出削減対策 ← PJ3
- 有害物質を含む廃棄物の適切な処理 ← 循環C

### (3) 未解明の問題への対応

#### (3-1) 化学物質曝露が子どもの健康に与える影響の解明

健康C

#### (3-2) 個体群・生態系への影響評価の検討

PJ1

#### (3-3) 化学物質の内分泌かく乱作用の評価手法の確立と評価の実施

PJ1

#### (3-4) 複数の化学物質による複合影響評価の検討

PG、環境施策

#### (3-5) ナノマテリアルのリスク評価手法の確立と評価の実施

PJ2

### (4) 安全・安心の一層の推進

- リスクコミュニケーションの推進に資する研究 ← PJ3

**サブテーマ1:**  
**個体群レベルにおける化学物質の生態リスクに関する研究**

個体群から群集への  
 解析手法の拡張

**サブテーマ2:**  
**群集・生態系レベルにおける化学物質の生態リスクに関する研究**

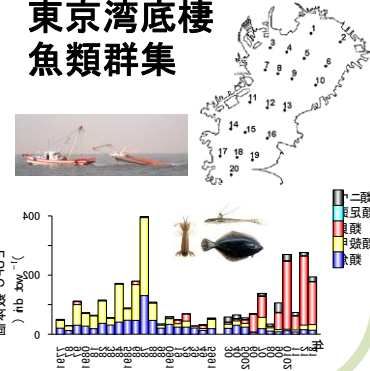
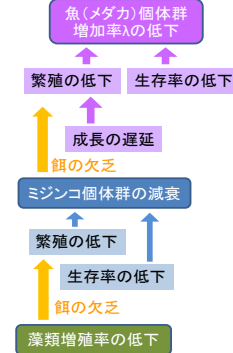
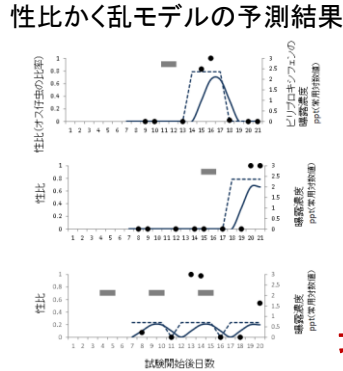
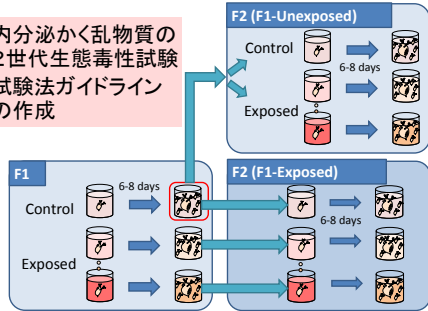
**生態毒性試験法の開発**

**個体群レベル解析**

**3栄養段階群集モデル**

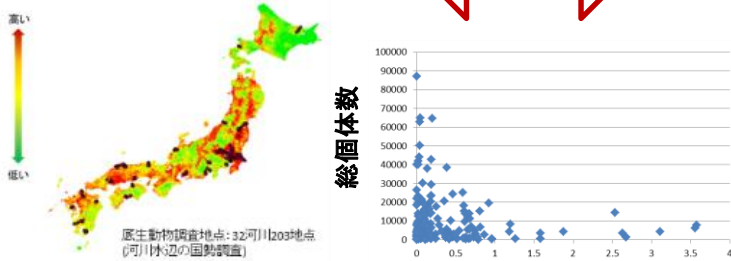
**東京湾底棲魚類群集**

- 内分泌かく乱物質の2世代生態毒性試験
- 試験法ガイドラインの作成



最適管理手法  
 への応用

**PJ3との連携**  
**農薬曝露予測と河川底生生物との関連分析**



**サブテーマ3:**  
**生態リスクの最適管理手法に関する研究**

**農薬削減の費用対効果分析**

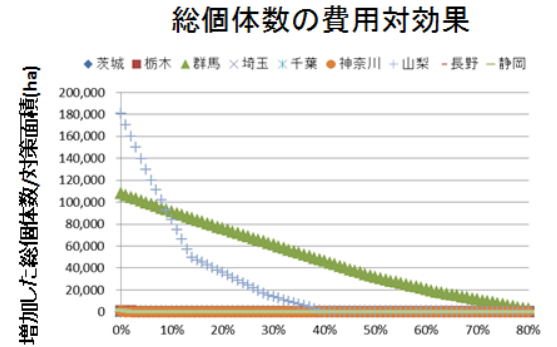
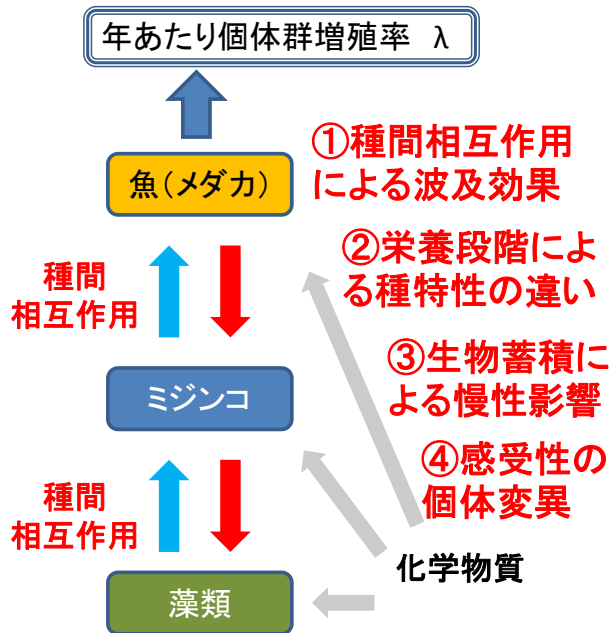


図. 2010年の除草剤・プレチラクロール(Pretlchlor)の濃度推定(曝露多媒体モデル-G-CIEMSによる算出)

### 3栄養段階生態リスク評価モデル (A-TERAM) の概要

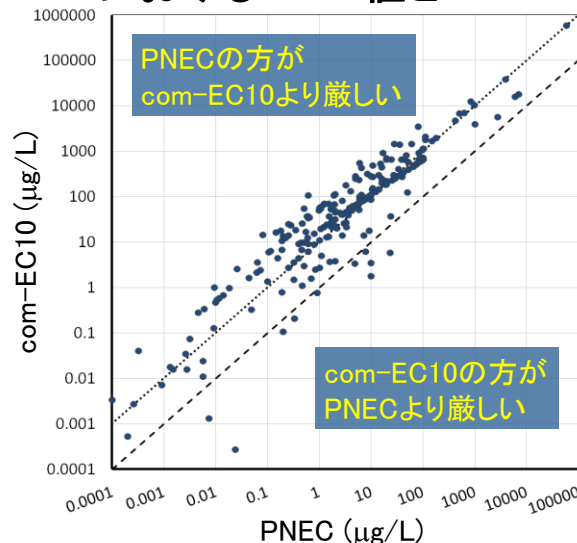


### 標準的な生態毒性データのみで作動可能

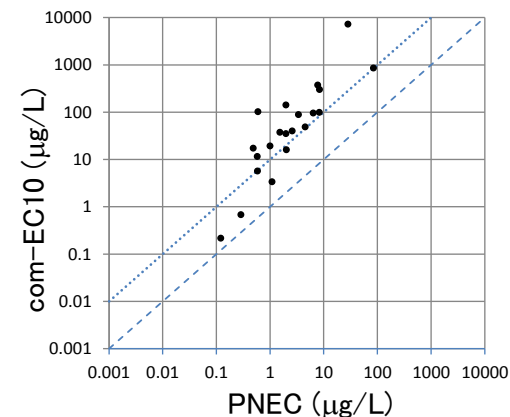
入力可能な生態毒性データ

- ①藻類増殖阻害
  - ②ミジンコ遊泳阻害
  - ③メダカ急性毒性
  - ④ミジンコ繁殖阻害
  - ⑤メダカ成長毒性
  - ⑥メダカ繁殖毒性
- (①②③は必須)

### ①環境リスク初期評価(左)と優先評価化学物質(右)におけるPNEC値とA-TERAMのcom-EC10との比較



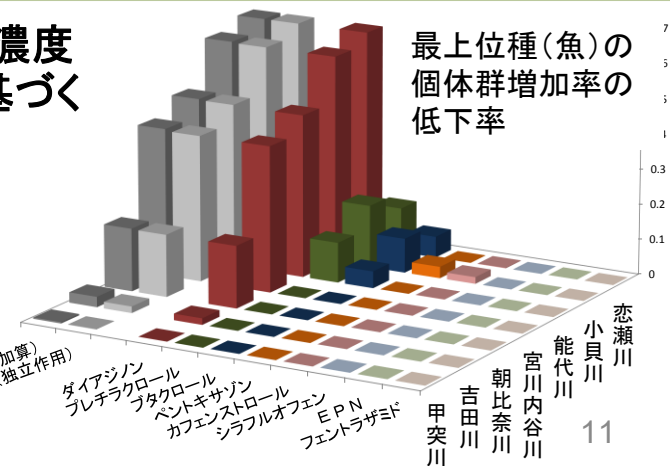
### 優先評価化学物質 (化審法 平成26年4月時点)



生態学モデルの影響予測 PNEC値(予測無影響濃度) 最大2桁程度の差

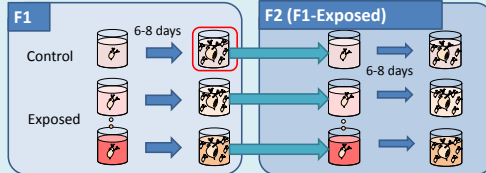
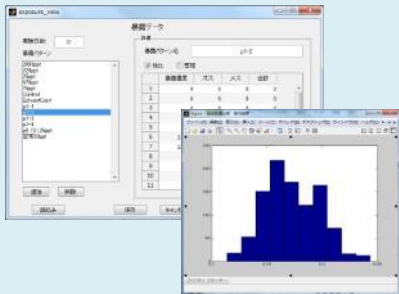
### ②農薬類河川中予測濃度 (PeCHREM/G-CIEMS)に基づく生態リスク評価

農薬類複合曝露の生態影響を同一基準で評価



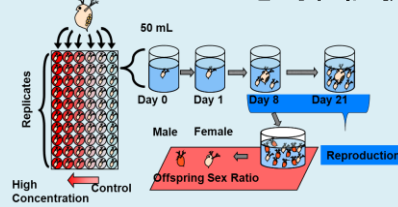
PJ3 と連携

個体群シミュレーションソフト



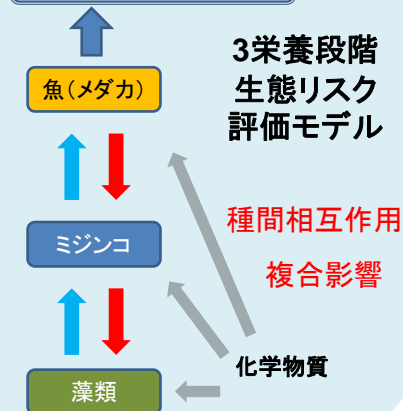
テストガイドライン作成  
評価モデルのソフトウェア化  
ガイダンス作成、論文発表

ミジンコ生態毒性試験



生態毒性学・生態学に立脚した毒性試験法・リスク評価手法の高度化

年あたり個体群増殖率  $\lambda$



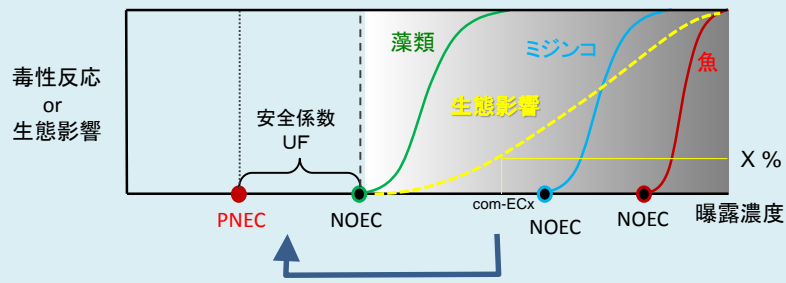
3栄養段階生態リスク評価モデル

種間相互作用  
複合影響

WSSD 2020年目標

「予防的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を用いて、2020年までにすべての化学物質を人の健康や環境への影響を最小化する方法で生産・利用されること」

生態系に顕在化する化学物質の影響評価・管理原則の提案



「予防的取組み方法」⇒UF(安全係数)の合理化

第4期中期計画に向けた取組み

- SAICM(ドバイ宣言、包括的方針戦略)
- \* PBT, CMR の明確化
- \* 予防的取組み方法
- \* ライフサイクルを通じた管理

化学物質審査規制法  
農薬取締法、水質汚濁防止法等  
に対する貢献を具体化

課題2: ナノ材料の生体影響評価法に関する研究

- 粒径分布
- 粒子形状

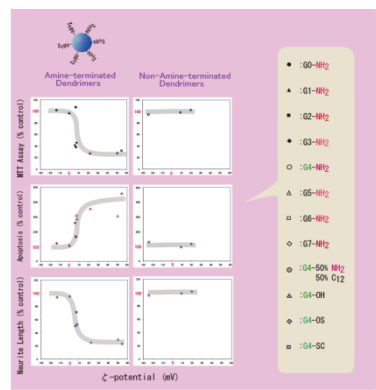
培養系、吸入系におけるナノ粒子の安定性と分散性データの提供

課題1: ナノ材料の曝露方法と実効曝露量

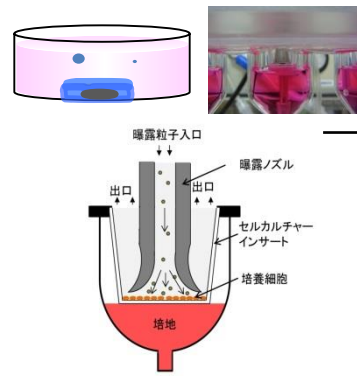
水系におけるナノ粒子の安定性データの提供

- 表面電荷
- 溶解性
- 凝集性

課題3: ナノ材料の生態毒性試験法に関する研究



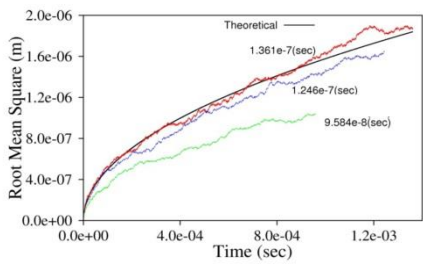
PAMAM dendrimerに曝露した神経細胞におけるゼータ電位と細胞毒性との関係



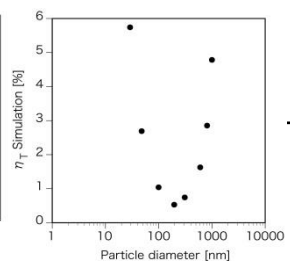
気液界面曝露した肺胞上皮細胞におけるナノ粒子の影響評価方法の確立

ナノ材料の健康影響評価

- ◆ OECD
- ◆ ISO
- ◆ REACH
- ◆ RoHS
- ◆ ICCM2

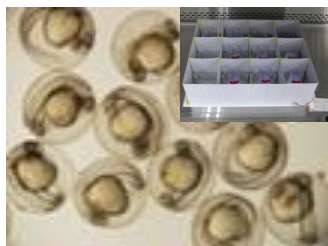


粒子の軌跡をシミュレートして得られた気液界面曝露における各粒径における粒子沈着率

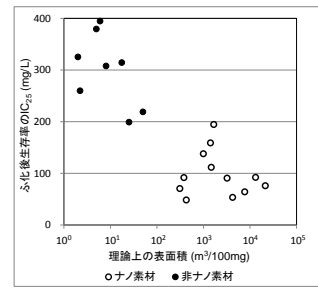


物性に注目した安全性テストガイドラインの策定

規制等の議論  
ガイドライン作成



ナノ酸化チタンの魚類胚・仔魚期短期毒性試験(紫外線照射系)



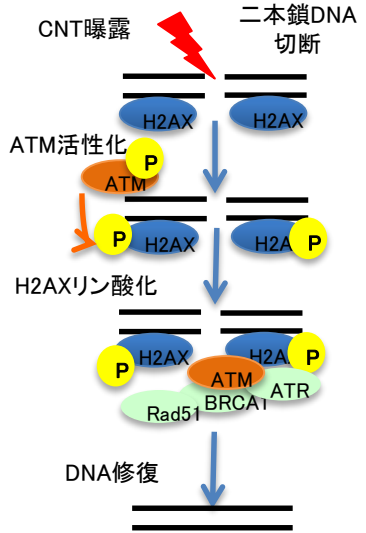
光触媒条件下におけるアナタース型二酸化チタン粒子の様態と毒性の相関

ナノ材料の生態毒性評価

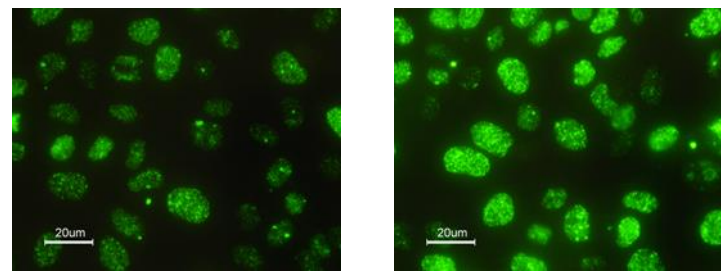
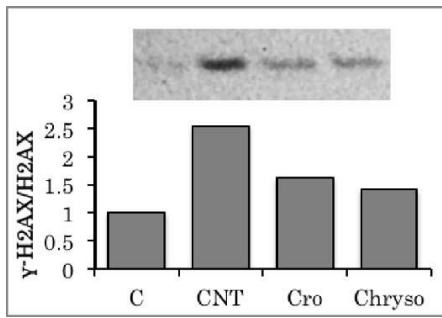
試験困難物質の試験方法の開発 (ガイダンスドキュメント23)

ナノ材料の生体影響評価法に関する研究

多層カーボンナノチューブの毒性評価は、テストガイドラインの策定の上でも最も重視されている。アスベストを含むナノファーバーと多層カーボンナノチューブの毒性発現機構の違いに焦点を当て、特に遺伝子損傷とその修復に及ぼす多層カーボンナノチューブの影響をin vitroの研究において進めた。



多層カーボンナノチューブ(MWCNT)曝露による遺伝子損傷と修復分子の活性化



コントロール

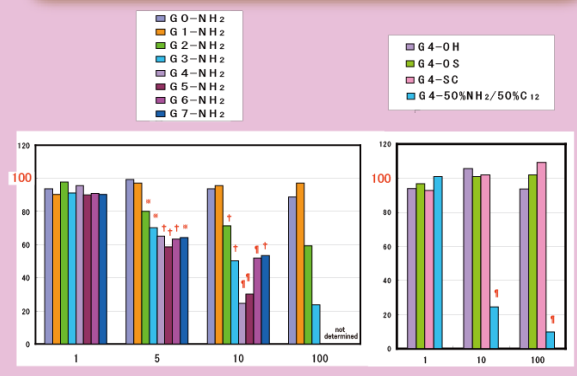
CNT

免疫細胞染色によるH2AXリン酸化(S139)の検出

PAMAM dendrimerの種類別・濃度別に示した神経細胞毒性

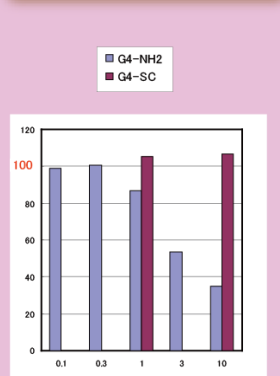
2D培養試験における神経線維の伸長度 (%コントロール)

3D培養試験におけるニューロソフィアの伸展面積 (%コントロール)



PAMAM dendrimerの濃度 (µg/ml)

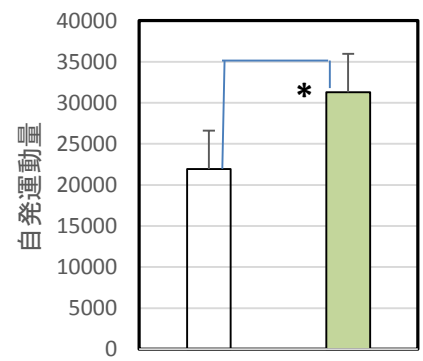
※: p < 0.05, †: p < 0.01, ††: p < 0.001



PAMAM dendrimerの濃度 (µg/ml)

ラット肺胞上皮株細胞に10µg/cm<sup>2</sup>の多層カーボンナノチューブ(CNT)、クロシドライト(Cro)、クリソタイト(Chryso)を3時間曝露し、H2AXのリン酸化(S139)をコントロール(C)と比較

10 nm銀ナノ粒子(30 µg/pup)

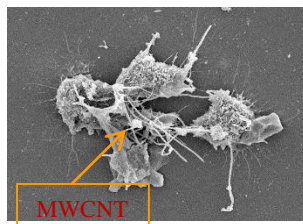
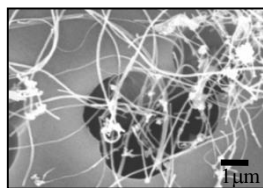


対照 10 nm 銀ナノ粒子

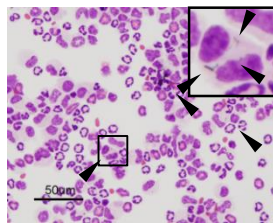
生産量が多く実際製品として使われている酸化ナノチタン、銀ナノ粒子、カーボンナノチューブ、ならびに形状を変化させることなくナノ粒子の粒径や表面電荷を変えることのできる有機 dendrimer を用いて、生体・生態ナノ毒性研究を展開した。

## 新規未規制物質の曝露形態別安全評価手法の確立

### ● カーボンナノチューブ (CNT)



CNTを曝露したマクロファージ



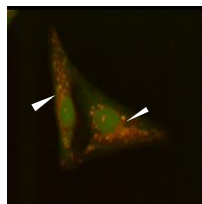
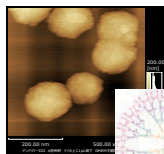
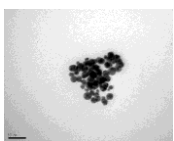
CNTを吸入曝露したマウス肺胞洗浄液中の細胞

様々な細胞を用いて in vitro 毒性試験を実施。 in vivo 研究として急性吸入曝露、胸腔内投与後の慢性影響。

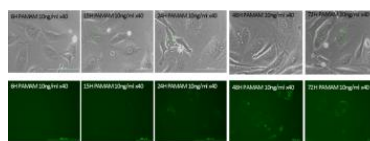
CNTはアスベストよりも細胞毒性が高い。低濃度吸入曝露では肺に弱い炎症。胸腔内に強い線維化。

インフラマゾームを介したファイバー毒性の概念構築。

### ● 銀ナノ / dendrimer



Agイオンによるミトコンドリアの酸化ストレス



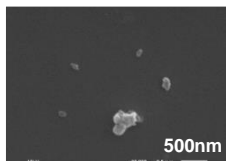
神経細胞における蛍光標識 dendrimer の取込み量の測定

銀ナノ/dendrimerを用いた in vitro 試験、銀ナノ粒子を用いた in vivo 試験を実施

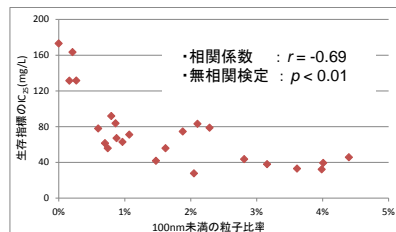
銀粒子の溶解性、dendrimer表面の陽電荷が毒性を高める。

ナノ材料の表面物性と毒性との関係について重要な知見が得られる。神経毒性的研究も進める。

### ● ナノ酸化チタン



UV照射下にナノ酸化チタンを曝露した仔魚



ナノ酸化チタンの粒子と魚毒性との関係

酸化ナノチタンを用いた生態毒性評価方法の確立。

酸化ナノチタンの比表面積と魚毒性との関係解明。

ナノ材料の経代的影響も含めた安全性評価。

## 研究の概要

多様な影響や特性を持つ多数の化学物質に対して

○物質や環境の特性に基づく動態や曝露の時空間分布の詳細な評価手法の開発  
○物質ライフサイクル上の曝露の特性把握の検討を行う。

○人や生物へのリスク特性や科学的知見の確からしさなどを考慮する戦略的なリスク管理のあり方について考察を行う。

課題1 化学物質動態と曝露の時空間分布の評価手法の研究

課題1-1 時空間変動を持つリスク要因への評価手法の検討

課題1-3 地球規模POPs動態モデルの検討

課題1-2 物質ライフサイクル上の新たな排出・曝露シナリオの検討

課題2 化学物質リスクに対する社会における管理のあり方に関する研究

プロジェクト1「化学物質等の生態リスク評価・管理手法に関する研究」

プロジェクト2「ナノマテリアルの毒性評価手法の開発と安全性に関する研究」

連携

化学物質リスク管理の新たな戦略的アプローチの構築に資することを目指す



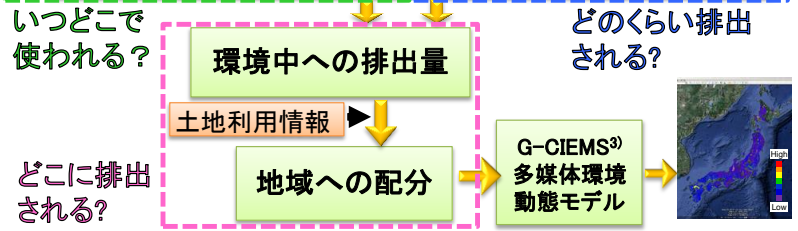
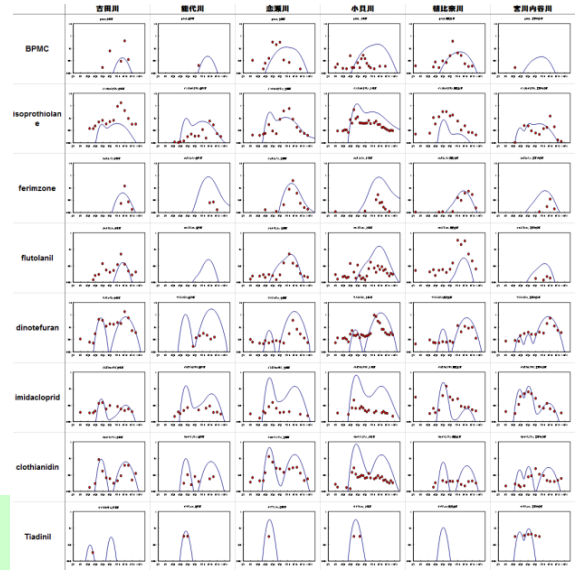
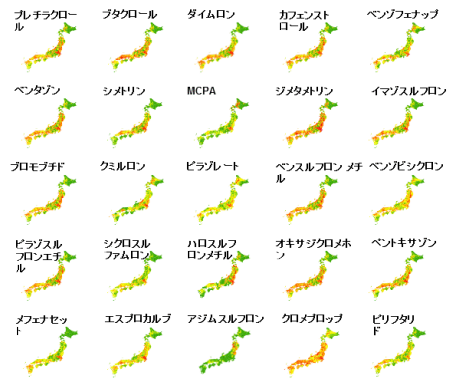
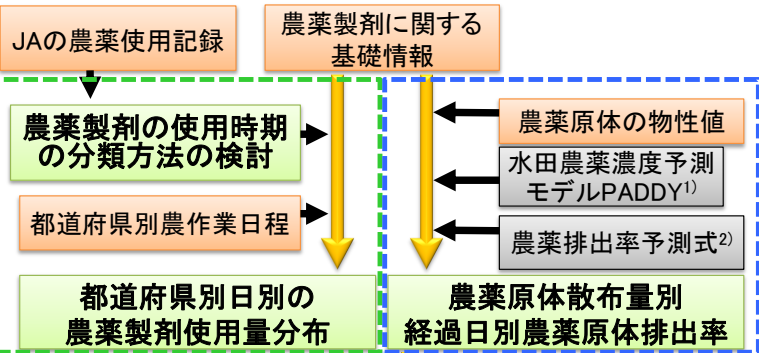
H26年度成果の概要

1-1 時空間変動を持つリスク要因への評価手法の検討

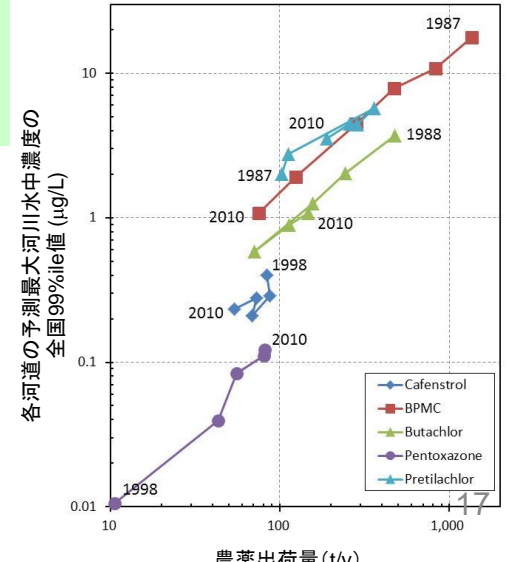
実測調査による検証

PeCHREM:農薬の排出量予測手順

G-CIEMS



過去20年間の農薬出荷量変化と最大濃度の比は、主に物性を反映して異なる傾向



1) Inao, K. et al. (1999) Pestic. Sci. 2) Maru S. 1993. J. Pestic Sci. 3) Suzuki, N. et al. (2004) EST

研究概要: 時間変動を考慮した農薬類の排出・環境濃度の予測手法と水生生物へのリスク予測手法の検討を事例として検討する。  
 ・既に検証を進めた除草剤に加えて、殺虫剤、殺菌剤等より広範な農薬への適用(H25)  
 ・経年的推定により長期の時間変動の解析と検証を進める(H26)  
 ・手法として完成させ、水生生物へのリスク予測を事例として検討する(PJ1との連携課題)

(PJ3) 化学物質リスク管理の戦略的アプローチに関する研究

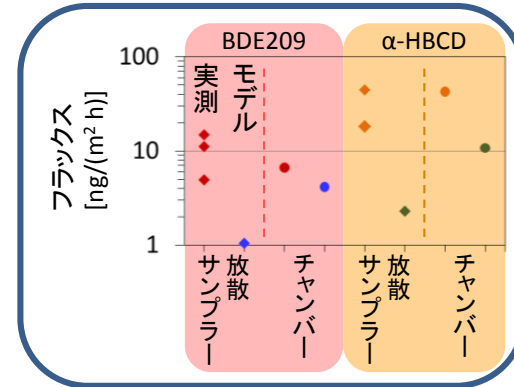
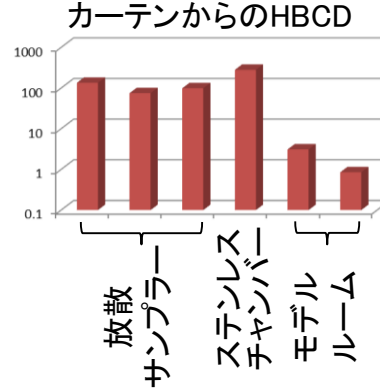
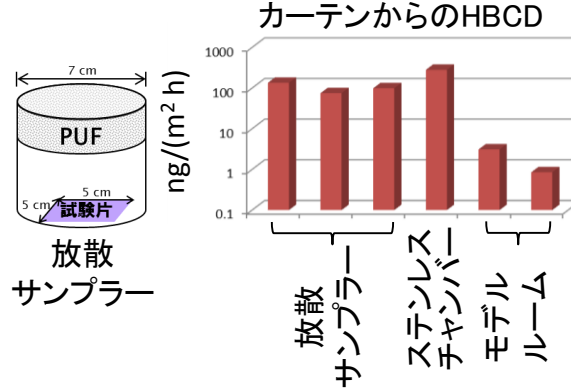
1-2 物質ライフサイクル上の新たな排出・曝露シナリオ

物質ライフサイクル上、特に使用過程が重要な可能性のある臭素化難燃剤に着目

製品からの排出係数の実測による観測

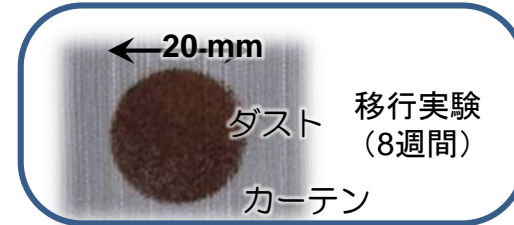
排出モデルとして一般化

モデル開発と検証、ダスト移行実験を実施



物質ライフサイクル上の新たな排出・曝露シナリオを、特に使用過程からの排出・曝露が重要な可能性のある臭素化難燃剤(BFR)をケースとして、排出・曝露特性の新たな評価手法を確立する。

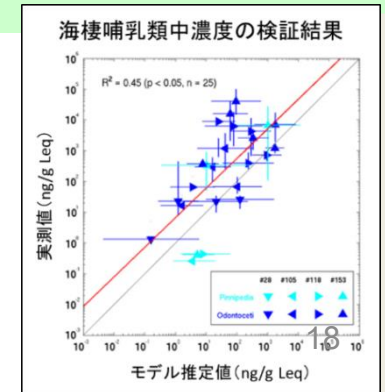
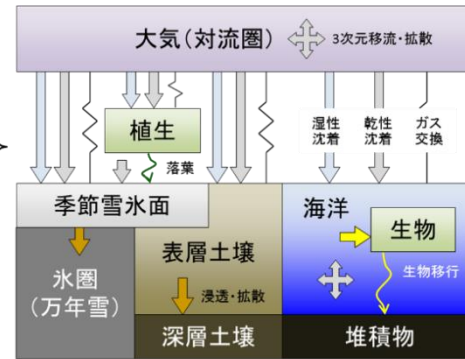
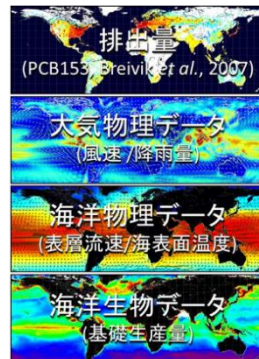
・製品からのBFR排出係数の実測による観測を実施し、排出状況、係数を把握し(H23-26)、これに基づき、複数の排出プロセスを統合し、一般化可能な排出過程のモデル化を行い、第3期終了時には概成させる



1-3 地球規模POPs動態モデルの開発

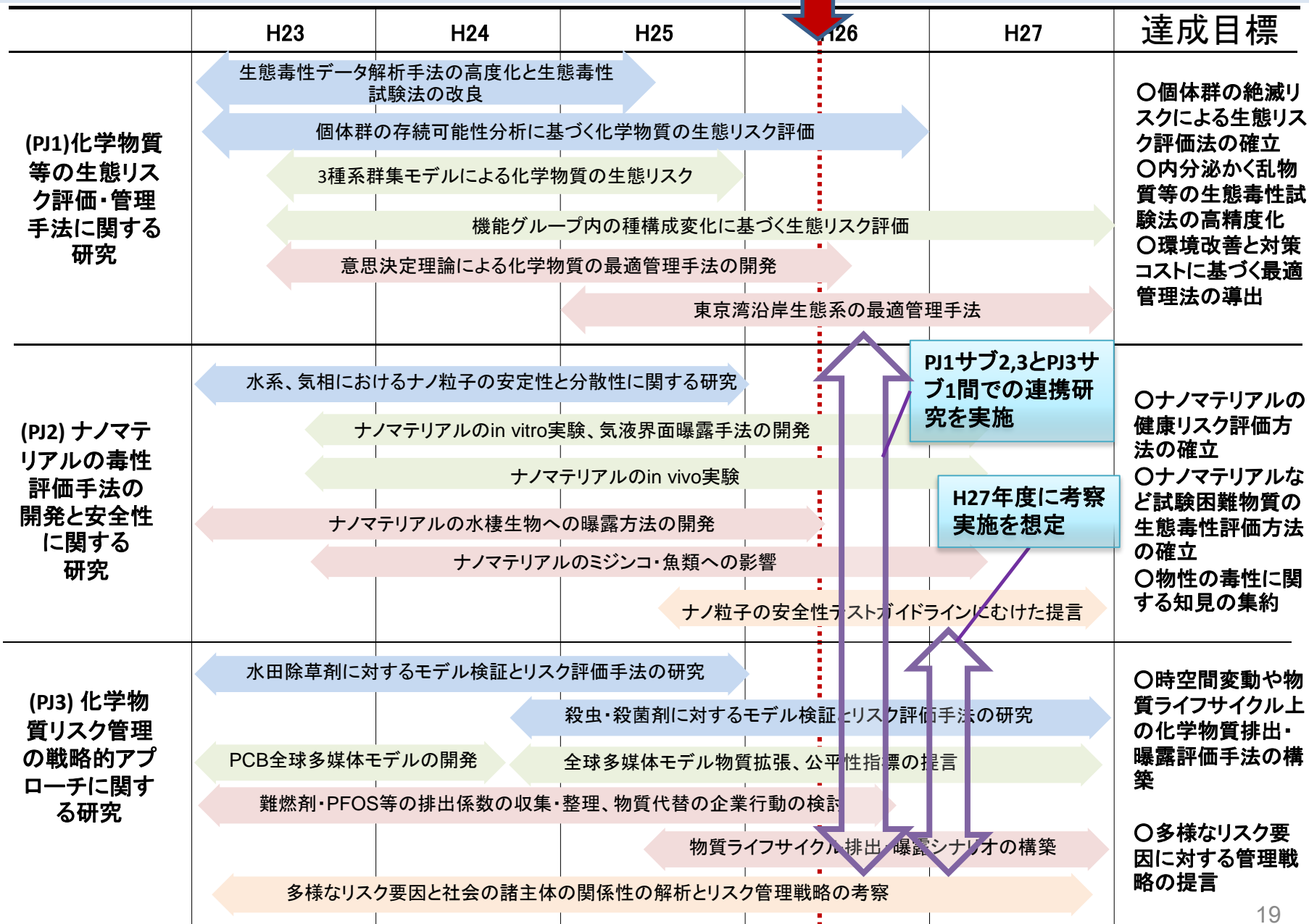
開発した動態モデルの海洋生物への生態系・濃縮モデルの検証を実施

地球規模POPs動態モデルの開発を行う。モデルの検証を進めて完成させ、POPs等の長距離移動特性の予測手法また水銀の全球多媒体モデルへの展開を進める



# 化学物質評価・管理イノベーション研究プログラム

(2) 研究プログラム



	H26	H27	第3期終了時成果(見込)	今後の展望-第4期へ	プログラム全体
<b>(PJ1) 化学物質等の生態リスク評価・管理手法に関する研究</b>	個体群の存続可能性分析に基づく化学物質の生態リスク評価 機能グループ内の種構成変化に基づく生態リスク評価 意思決定理論による化学物質の最適管理手法の開発 東京湾沿岸生態系の最適管理手法		○3栄養段階生物群集の生態学モデルによる評価手法を完成 ○不確実性が存在する中での最善な化学物質管理法を導出し事例適用 ○貧酸素水塊等の環境因子が及ぼす湾内生態系への影響評価手法を確立	○化学物質などの環境汚染因子と、その他の生態リスク要因を包括した生態リスク評価手法に発展が必要 ○生態影響に生物生態学的なアプローチをさらに導入する必要	○個体群の生態リスク評価法 ○内分泌かく乱物質等の生態毒性試験法 ○最適管理法
	ナノマテリアルのin vitro気液界面曝露手法の開発 ナノマテリアルのin vivo実験 ナノマテリアルの複雑生物への曝露方法の開発 ナノマテリアルのモジコ・魚類への影響 ナノ粒子の安全性テストガイドラインにむけた提言	PJ1サブ2,3とPJ3サブ1間での連携研究を実施 H27年度に考察実施を想定	○気液界面曝露のin vitro実験での曝露評価方法の最適化 ○カーボンナノチューブの細胞内取込み過程や遺伝子修復に関連する酵素に及ぼす影響について多面的検討。 ○二酸化チタンナノ粒子曝露親魚からの次世代魚毒性の知見	○ナノマテリアルに限らず、広く粒子状物質を対照としてその影響評価手法の開発への展開が必要	○ナノマテリアルの健康リスク評価法 ○試験困難物質の生態毒性評価法 ○物性の毒性に関する知見の集約
	殺虫・殺菌剤に対するモデル検証とリスク評価手法の研究 全球多媒体モデル物質拡張、公平性指標の提言 難燃剤・PFOS等の排出係数の収集・整理、物質代替の企業行動の検討 物質ライフサイクル排出・曝露シナリオの構築 多様なリスク要因と社会の諸主体の関係性の解析とリスク管理戦略の考察		○水田農薬の排出推定-環境複合モデルの開発と検証、農薬管理への展開 ○難燃剤、PFOS等の室内環境への排出プロセスの実測と数式モデル解析 ○POPs等の全球多媒体モデルFATE確立 ○リスク要因と社会の関係によるリスク管理戦略	○排出、動態および曝露評価手法と、生態影響、健康影響および社会におけるこれらリスク懸念要因に対するリスク管理戦略の検討を分野横断的にさらに推進する必要	○化学物質排出・曝露評価手法 ○多様なリスク要因に対する管理戦略

モデルと生態毒性との連携

ナノマテ管理戦略での連携

生態影響、ナノマテ管理手法の進展に貢献

# 行政貢献

## 1. 化審法リスク評価

- ・優先評価化学物質選定
- ・リスク評価(一次・Ⅱ) 3物質を取りまとめ  
＜環境動態モデル G-CIEMSの活用＞
- ・GLP査察支援業務(査察官研修支援)
- ・生態毒性QSARモデル「KATE」の開発

## 2. 環境リスク初期評価

- ・評価書(黒本)取りまとめ(毎年1巻)
- ・リスク評価法の検討及び動向調査
- ・OECD-化学物質共同評価(CoCAM)対応

## 3. 水質環境基準

- ・水質目標値の検討に必要な毒性データの収集
- 「ノニルフェノール」「LAS」「アンモニア」等

## 4. WET手法

- ・水生生物を用いた排水試験法(案)を確立

## 5. 溶存酸素 底層DO目標値

- ・アサリの生息域確保 2 mg/L: 再生産の場  
確保 3 mg/Lを中環審に提案

## 6. 内分泌かく乱作用の試験法

レファレンス・  
ラボラトリー

- ・EXTEND2010の枠組みの中で、魚類、甲  
殻類(TG211Annex7)のin vivo試験を整備  
し、試験法スキームを検討
- ・EXTEND2015(仮称)に向け充実

## 7. 大気浮遊粒子状物質(環境ナノ粒子)

- ・自動車から排出されるナノ粒子の通年モ  
ニタリングと集中観測 > 大気環境基  
準・排気規制改正に有用なデータ

## 8. 有害大気汚染物質の健康リスク評価

- ・指針値設定ガイドライン改定案取りまとめ

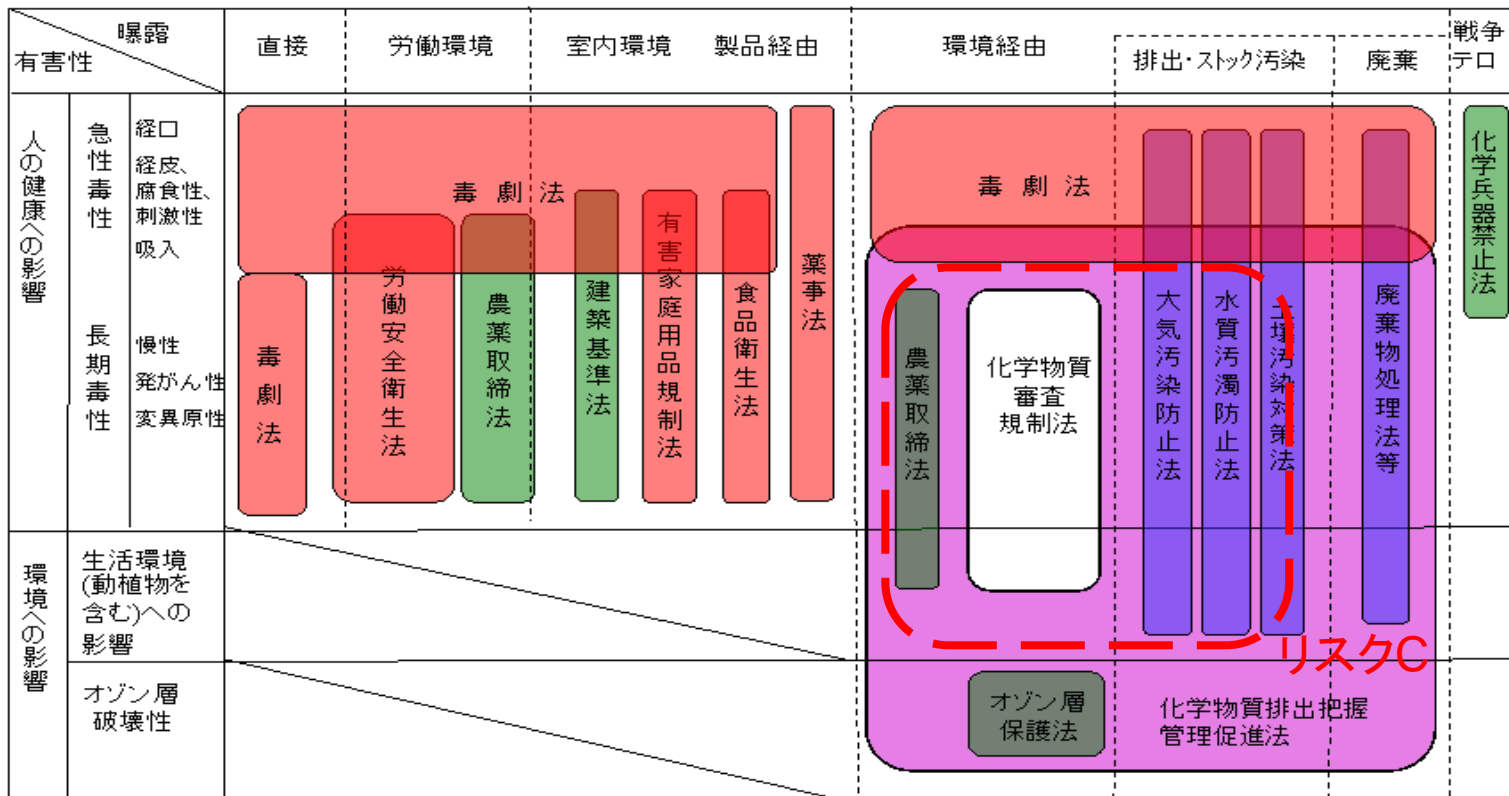
## 9. 食品安全委員会のリスク評価

- ・食品からのアクリルアミドの摂取量推定 21

# 今日の話題

- 国立環境研究所/環境リスク研究センターにおける化学物質リスク評価研究
- 化学物質環境リスク評価の今後(個人的意見)

# 化学物質の管理に係る我が国関係法令



# 「化管法」と「大気汚染防止法（大防法）」の関連性

## 「化管法」 今後の化学物質対策の基本的な方針（今後の化学物質による環境リスク対策の在り方について（中環審・中間答申） 平成10年）

化学物質対策に関する現状、課題及び国際的な動向を踏まえつつ、今後の化学物質対策を進めるに当たって基本とすべき考え方・方針を整理すれば以下のとおりである。

- ① 人の健康及び生態系への影響を未然に防止するため、有害性がある化学物質による環境への負荷を可能な限り低減すべきである。
- ② 化学物質による環境への負荷の低減は、多様な方法を用いてできる限り効果的かつ効率的に推進する必要がある。
- ③ 事業者、国民、行政が各々の役割を果たすことにより化学物質による環境への負荷の低減を進め得るような仕組みを検討する必要がある。

## 「大防法」 有害大気汚染物質対策の必要性（今後の有害大気汚染物質対策のあり方について（中環審・中間答申） 平成8年）

有害大気汚染物質の排出抑制対策は、既に米国等幾つかの先進国において進められており、国際的に共通の課題であるとの認識が広がりつつある。

また、我が国においても水質汚濁や土壌汚染の分野においては、既に発がん性物質等の有害物質についての対策が進められている。

このような状況の下、我が国においても、有害大気汚染物質の排出を抑制し、国民の健康に影響を及ぼすおそれ（健康リスク）を低減する取組が必要となっている。



# 化管法と大防法の改訂

- 昭和43年 大気汚染防止法
- 平成8年 (大)有害大気汚染物質対策:今後の有害大気汚染物質対策のあり方について(中環審・中間答申)を受けた「大防法改正」大気中の有害化学物質対策始まる
- 平成10年 (大)「有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質」234 物質が、「優先取組物質」22 物質の選定(中環審第2次答申)
- 平成11年 **化管法公布(PRTR制度始まる)**
- 平成12年 (大)**化管法**の対象物質との整合性等も考慮し、「物質選定」見直し
- 平成15年 (大)指針値の設定始まる(中環審第7次答申)
- 平成20年 (化)**PRTR対象物質(第1種指定化学物質等)の変更**
- 平成22年 (大)「有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質」及び優先取組物質の見直し(中環審第9次答申)

# 有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質(248物質)の選定基準(特徴)

中央環境審議会大気環境部会「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について(第九次答申)」(平成22年)

- 1) **化管法対象物質のうち、有害性クラス(発がん性など)に該当する物質**であって、  
(ア) 過去10年間に於いて大気中からの検出例があるもの  
(イ) 大気中からの検出例はないが、これまでに化管法の規定により大気中への排出量の届出があるもの。
- 2) 現行の有害大気汚染物質に該当する可能性がある**物質リストに列挙されている物質のうち、化管法対象物質に該当しておらず有害性クラスに該当する物質**であって、  
(ア) 過去10年間に於いて大気中からの検出例があるもの。  
(イ) 大気中からの検出例はないが、年間製造・輸入量が100トン以上であるもの。  
(ウ) 大気中からの検出例はないが、物の燃焼等により非意図的に生成されるもの  
**ベンゾ[a]ピレンなど、ニトロピレン類、ニトロソアミン類**
- 3) 物の燃焼等により非意図的に生成される物質であって、諸外国における規制等の対象となっている物質等のうち、有害性クラスに該当する物質  
**7H-ジベンゾ[c,g]カルバゾール フルオランテン クリセン(ベンゾ[a]フェナントレン ジベンゾ[a,i]ピレン ジベンゾ[a,j]アクリジン ジベンゾ[a,h]ピレン ジベンゾ[a,h]アクリジン ジベンゾ[a,l]ピレン フルオレン ジベンゾ[a,e]ピレン 3-ニトロベンズアントロン**
- 4) 有害性クラスには該当しないものの、製造・輸入量及び大気への届出排出量が非常に多く、広く大気中で検出される可能性があり、大気を経由して人への健康影響の可能性のある物質。

有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質(248物質)  
(H22中環審答申)

優先取組物質(23物質)(H22中環審答申)

自主管理(12物質)(自主管理指針)(注)

環境基準(4+1物質)(環境基本法に基づく告示)

指定物質抑制基準(3物質)

(大気汚染防止法附則に基づく告示)

- ・ベンゼン
- ・テトラクロロエチレン
- ・トリクロロエチレン
- ・ジクロロメタン

指針値(4物質)(H15 中環審第7次答申)

- ・アクリロニトリル
- ・塩化ビニルモノマー
- ・水銀及びその化合物
- ・ニッケル化合物

指針値(3物質)(H18 中環審第8次答申)

- ・クロロホルム
- ・1,2-ジクロロエタン
- ・1,3-ブタジエン

・アセトアルデヒド

指針値(1物質)(H22 中環審第9次答申)

- ・ヒ素及びその化合物

指針値(1物質)(H24 中環審第10次答申)

- ・マンガン及びその化合物

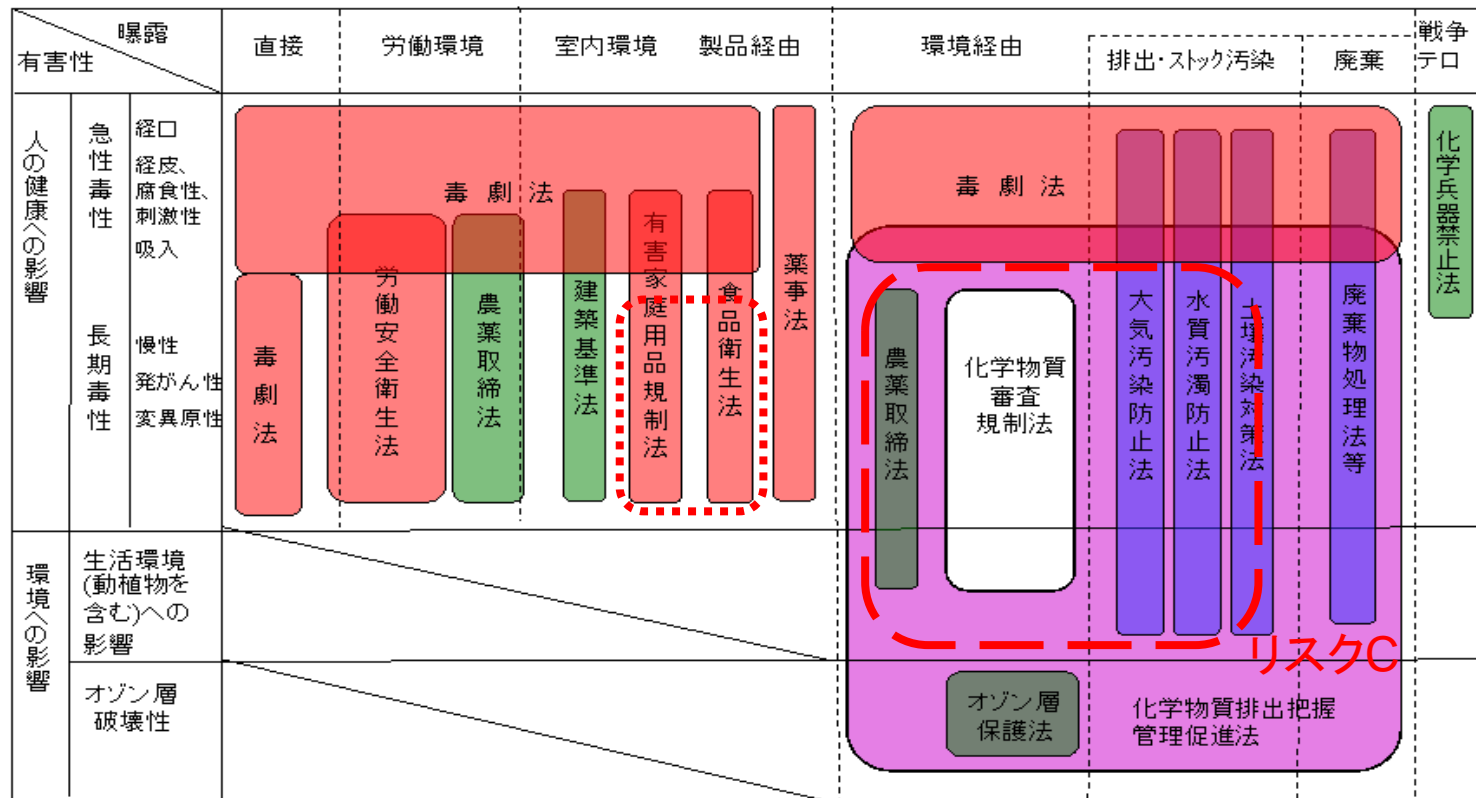
- ・酸化エチレン
- ・ベリリウム及びその化合物
- ・ベンゾ[a]ピレン(非意図的)
- ・ホルムアルデヒド
- ・六価クロム化合物
- ・塩化メチル
- ・クロム及び三価クロム化合物
- ・トルエン
- ・ダイオキシン類(ダイオキシン法に基づき対応)

## わが国における 有害大気汚染物質の類型

(注)自主管理(12物質)(自主管理指針):「事業者による有害大気汚染物質の促進のための指針」に基づく、第1期自主管理計画(平成9~11年度)及び第2期自主管理計画(平成13~15年度)により排出抑制の取組がなされた物質。

有害大気汚染物質の  
選定と化管法(PRTR  
制度)との整合性

# 化学物質の管理に係る我が国関係法令



法体系は網羅的によくできている

化学物質の評価・管理を鳥瞰的に考える必要

同じ化学物質なのに、「環境経由の暴露」と「室内での曝露」をなぜ別の検討会で議論するの？

必要なこと:「科学的知見の共有」「ステークホルダー間の対話」

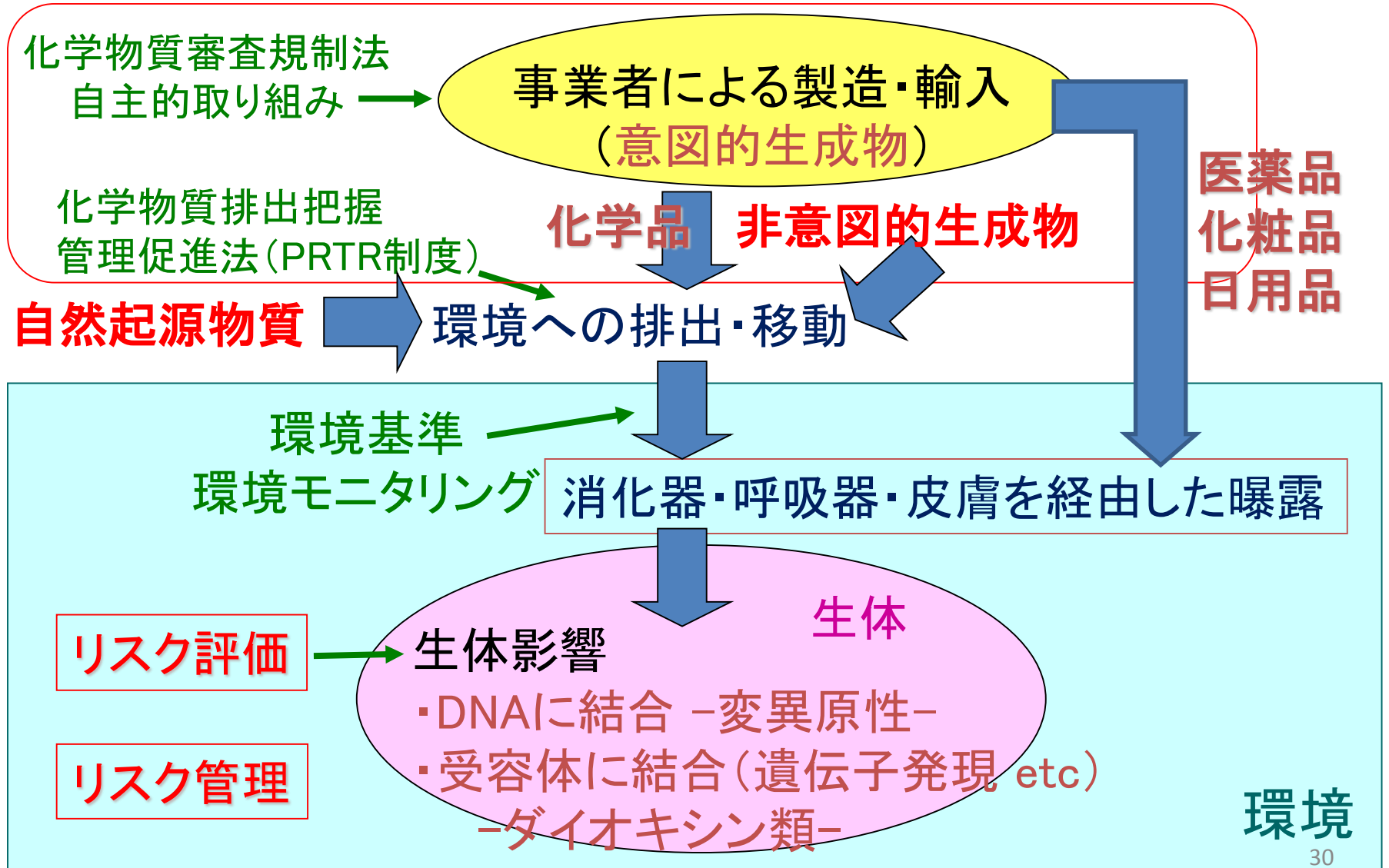
# 複合曝露 (combined exposure of multiple chemicals) のリスク評価

ここで考えておきたいこと： ○単一曝露経路の単一化学物質 (one exposure pathway of single chemical) のリスク評価・管理はいつか限界 (法律の主要な考え方) ？

- 複数物質 (Mixture) の複数経路曝露のリスク評価手法
- 少量新規への対応：物質数は増える in silico手法の活用 QSAR AOP
- 曝露経路による有害性の違い ヒ素
- 自然起源 ヒ素・アクリルアミド
- 製品のライフサイクル 排出推定手法

○リスク評価の実証性  $10^{-5}$ 以上の過剰発がんリスクとは何か？ その意味を考えてみよう

# 化学物質の環境中での運命とリスク評価



# 混合物 (Mixture) のリスク評価の手法

**EPA (2000):** Supplementary Guidance for Conducting Health Risk Assessment of Chemical Mixtures

**EPA (2007):** Concept, Methods and Data Sources for Cumulative Health Risk Assessment of Multiple chemicals, Exposure and Effects: A Source Document

**WHO/IPCS (2009):** Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals: Report of a WHO/International Workshop

**EU (2009):** State of the Art Reports on Mixture Toxicity

- **組成物アプローチ (Component Based Approach)**

ex. ダイオキシン類の曝露評価;

$$\text{TEQ} = \sum \text{Dioxin congener conc.} \times \text{TEF}$$

TEF: Toxicity Equivalent Factor

RPF: Relative Potency Factor

- **混合物アプローチ (Whole Mixture Approach)**

- ・環境媒体中に存在する化学物質全体(あるいは一部)をハザード(リスク)評価の対象とする

ex. 水質評価の手法としてのWET (Whole Effluent Toxicity)

# 既に実施している混合物アプローチの例 多環芳香族炭化水素の大気目標値

- BaPを多環芳香族炭化水素の曝露のマーカーとして用いる

- **EU Limit Value (2001)**

米国のコークス炉作業員の疫学研究(肺がん)

ユニットリスク:  $87 \times 10^{-6} /(\text{ng}/\text{m}^3)$  [WHO, 1987]

Possible Limit Value	Excess cancer risk
0.01 ng/m <sup>3</sup> BaP	$1 \times 10^{-6}$
0.1	$1 \times 10^{-5}$
1.0	$1 \times 10^{-4}$

- **United Kingdom Air Quality Standard (1999)**

カナダのアルミニウム製錬所の疫学研究(肺がん)

肺がんリスクのほぼ 50% 増加:  $0.25\text{-}2.5\mu\text{g}/\text{m}^3$  のB[a]Pへの40年間の暴露に相当(生涯作業時間)

/10 LOAEL > NOAEL

/10 労働生活(40年,毎週5日,毎日8時間) > 全生涯

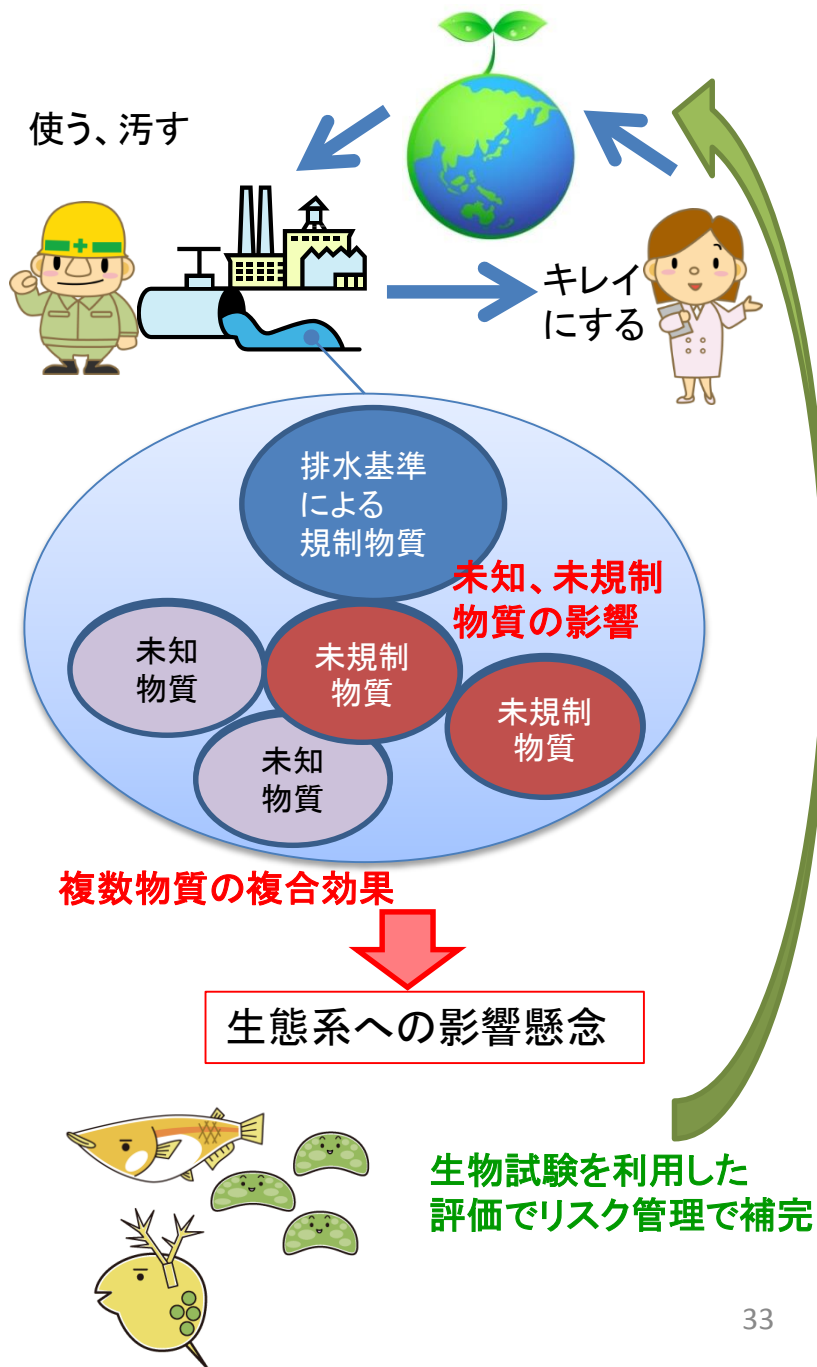
/10 発がん物質への感受性の幅 =  $0.25 \text{ ng}/\text{m}^3$



# WET手法

生物応答を利用した排水管理手法  
(Whole Effluent Toxicity: WET手法)

我々の暮らしの中で使用されている化学物質等の種類は年々増加しているが、毒性情報について未知の部分が多く、排水規制の対象とするに至らない化学物質についても、複数の化学物質が共存していることによる生態系への影響など水環境中での問題が生じているおそれは否定できないことから、水環境への影響や毒性の有無を総体的に把握・評価し、必要な対策を講じるため、現行の排水規制を補完する手法として、生物応答を利用した排水管理手法(Whole Effluent Toxicity: WET手法)などの有効性についても検討すべきである。  
(今後の水環境保全に関する検討会 平成23年)

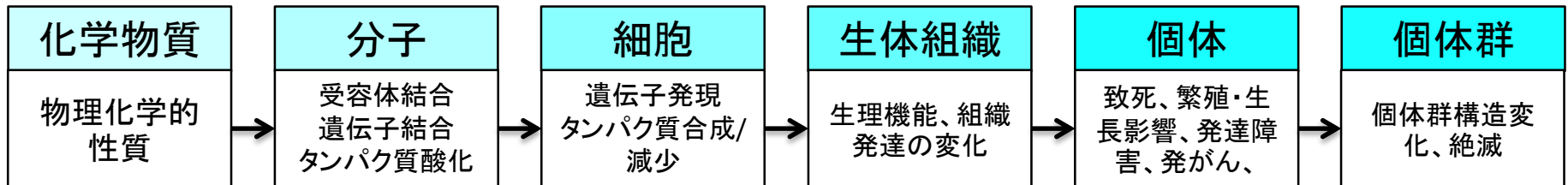


# In silico手法の活用

## Adverse Outcome Pathway (AOP)

化学物質の分子レベルにおける応答(遺伝子・受容体結合など)から、リスク評価に用いる個体・個体群レベルにおける有害影響(Adverse outcome: 致死・繁殖・生長)までをつなぐ生体内反応経路(Key Events Relationship)を整理・構築していく。

有害性評価における*in silico*, *in vitro*試験データ(QSAR, ゲノミクス, トランスクリプトミクス, メタボロミクス)の有効活用へ

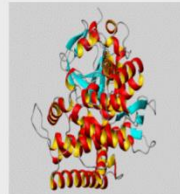


### 例: アロマトラーゼ阻害物質

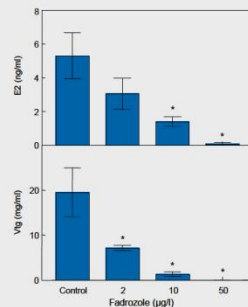
(出典: Ankley GA, 2012, 6<sup>th</sup> SETAC Europe Special Science Symposium)



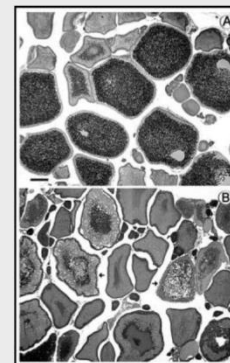
#### Aromatase inhibition



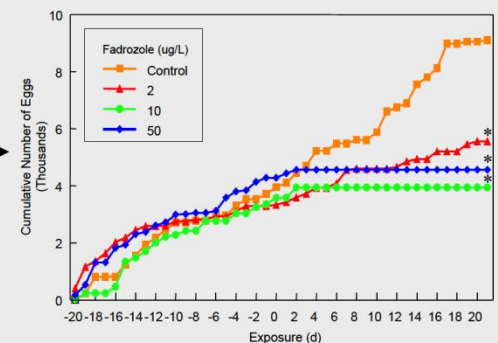
#### Reduced E2, Vtg synthesis



#### Impaired vitellogenesis



#### Reduced fecundity



# 曝露経路による有害性の違い(1)

## 無機ヒ素の食品からの摂取(食品安全委員会:2013)

経口摂取のエンドポイント/疫学

皮膚傷害

LOAEL 4.3 – 5.2 µg/kg bw/day

BMDL05 4.0 – 4.2 µg/kg bw/day

中枢神経系への影響(IQ)

NOAEL 3.0 – 4.1 µg/kg bw/day

生殖発生影響

NOAEL 8.8 – 11.1 µg/kg bw/day

肺がん

NOAEL 4.1 – 4.9 µg/kg bw/day

膀胱がん

NOAEL 5.0 – 12.1 µg/kg bw/day

BMDL01 9.7 – 13.5 µg/kg bw/day

摂取量

Ave. 0.315 µg/kg bw/day

95%tile 0.754 µg/kg bw/day

多様なエンドポイント:

わが国の高曝露集団の一部はNOAEL/LOAEL以上の無機ヒ素を摂取している可能性?

問題点; 汚染地域の飲料水からのヒ素の摂取量を、飲料水からの摂取が少ないわが国のリスク評価に適用できるか?

# 曝露経路による有害性の違い(2)

## 大気指針値の設定

(ヒ素およびその化合物 中環審:2010)

### 吸入のエンドポイント/疫学

肺がん

UR $1.7 \times 10^{-3}$  : 平均相対リスクモデル  
指針値  $6.0 \text{ ng-As/m}^3$  (RL= $10^{-5}$ )

大気中濃度(2012年度) Ave. 1.5 ng/kg bw/day

・肺がんが主要エンドポイント

・280地点の測定点の内4地点(1.4%)が指針値を超過(2012)

(参考) 塩化ビニルモノマー:  
経口・吸入ともに肝臓のがん

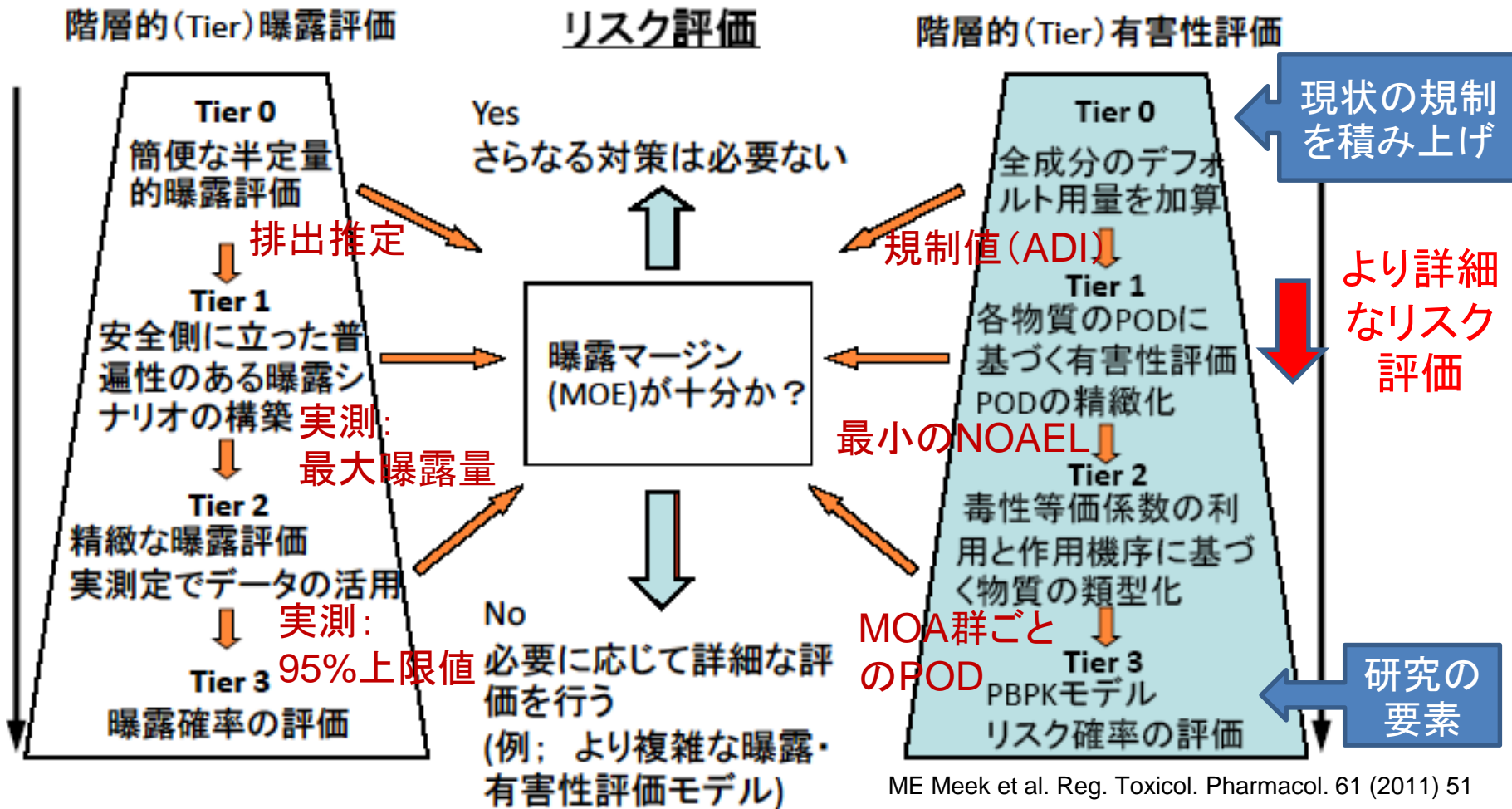
## 製品のライフサイクルの考慮

化学物質の環境排出の新たな推定手法の開発が必要

# Combined Exposure of Multiple Chemicals のリスク評価の考え方(WHO/IPCS 2009)

## > 実用的な仕組みの提案

- ・評価群 (Mixture) ごとに安全側の評価から詳細化する枠組み



ME Meek et al. Reg. Toxicol. Pharmacol. 61 (2011) 51

Chemical by Chemicalからの脱却が必要

# 政策科学 (Regulatory Science) vs 探求科学 (Research Science)

## 考えておきたいこと

### • 政策科学

- 目標: 適切な余地(margin)をもつ‘安全’レベルを証明すること
- 段階を踏んだ方法論によるアプローチ
- 結果は比較可能であり、リスクトレードオフ分析に適用可能
- ‘現実の世界’の曝露の問題に答える
- 基準をつくる際の産業との合意プロセスであり、国際的な調和が必要

### • 探求科学

- 目標: 健康/疾患/環境現象を規定するメカニズムを証明すること
- 根源的な疑問に答える‘落下傘’的アプローチ
- 結果はしばしば比較可能ではない
- 現実の世界の曝露レベルや経路を必ずしも反映していない
- 研究の質はピアレビューに基づいて判断される

Personal communication  
from L Goldman @JHU

# これからの環境リスク評価 リスク評価における実証性を考える

- 例えば;  $10^{-5}$ の生涯発がんリスクは実際に観察できるか？
- 疫学研究での対象集団のサイズは $10^4$ 人がほぼ限界(最大限 $10^5$ 人)
- 対象集団の中でおよそ10人の変化が観察できなければ有意な影響とはいえない
- 観察は $10/10^4 - 10^5 = 10^{-3} - 10^{-4}$ が限界？

有害性の検出限界の事例(日経バイオテクONLINE 2013/2/25):  
あるペプチド系医薬「P」  
大手製薬メーカーがPの副作用の発生を確認

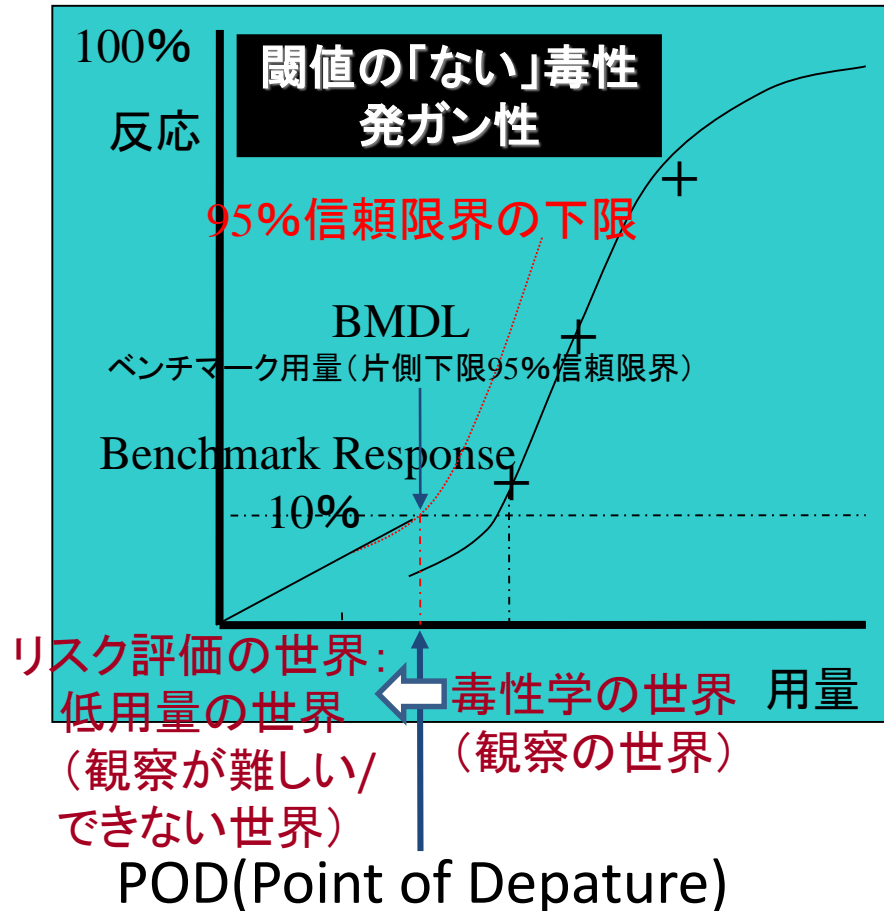
25,000人に投与

致死性的アナフィラキシーショック      0.02% ( $2 \times 10^{-4}$ : 5人)

過敏反応      0.2% ( $2 \times 10^{-3}$ : 50人)



# リスク評価の肝(キモ)は外挿



動物から人への外挿

許容曝露量  
の評価

人の生涯リスクとして  
10万人に1人 ( $10^{-5}$ ) で比較する

1.  $10^{-5}$ レベルの発がんリスクの値は(今のところ)直接検証できない。
2. リスク評価: 観察できないリスクレベルを推定する作業

3. 評価値の確かさを実証する手法を確立することができるか? 一つの課題ではないか

# リスク評価は未来の予測