

趣 旨

国民の安全・安心を確保するとともに、環境と調和した循環型社会を構築するために、化学物質を製造から利用、廃棄にいたるまで適正に管理することが喫緊の課題となっている。第三期科学技術基本計画のもと環境分野では、化学物質のリスク評価・安全管理に関する研究開発を進めている。各省の連携を強化して、我が国の研究開発ポテンシャルを高め、さらに持続可能な社会の実現に向けて、国際的にも貢献するよう、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」を昨年度より開始した。

化学物質管理においては、化学物質の毒性や有害性のみならず、ばく露状況も考慮し、リスクで考えることが共通の認識となっている。国際的には UNEP における SAICM、あるいは欧州における REACH 規制への取り組みが進むなか、我が国においては、こうした動向をふまえて、化学物質管理の重要な法律である「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）」等の改定が予定されている。

本シンポジウムでは、化学物質管理に関する国内外の最新動向および化審法の改定の概要について話題提供し、加えて各省で取り組んでいる研究課題および成果を紹介する。そして、リスク評価と認識のされ方、今後の化学物質のリスク管理、社会的な合意形成について関連研究者間でパネルディスカッションを行い、議論を深める。

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

－平成20年度対象施策 成果報告会－
「化学物質管理におけるリスクーベネフィット」

【目次】

化学物質管理政策の動向と今後の方向性～化審法の見直しについて～	1
経済産業省製造産業局化学物質管理課長 福島 洋	
I 平成20年度科学技術振興調整費採択補完的課題成果報告	
「事業者の化学物質リスク自主管理の情報基盤」	9
横浜国立大学大学院環境情報研究院 教授：研究代表者 三宅 淳巳	
II 各省施策の報告	
「河川における微量化学物質の実態と評価」(国土交通省)	17
独立行政法人土木研究所水環境研究グループ 水質チーム上席研究員 鈴木 穰	
「化学物質曝露に関する複合的要因の総合解析による曝露評価」(環境省)	23
独立行政法人国立環境研究所環境リスク研究センター 曝露評価研究室長 鈴木 規之	
「Percellome トキシコゲノミクスの進捗 －網羅性を担保した遺伝子発現変動の抽出による分子毒性研究－」(厚生労働省)	29
国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 毒性部長 菅野 純	
「化学物質管理のためのリスクトレードオフ解析手法開発」(経済産業省)	35
独立行政法人産業技術総合研究所安全科学研究部門 主幹研究員 吉田 喜久雄	
III 話題提供	
「環境マネジメントに資する化学物質リスク評価の基盤形成について ～詳細リスク評価と教育の経験に基づいて」	41
大阪大学大学院工学研究科環境・エネルギー工学専攻 教授 東海 明宏	

化学物質管理政策の動向と今後の方向性

～化審法の見直しについて～

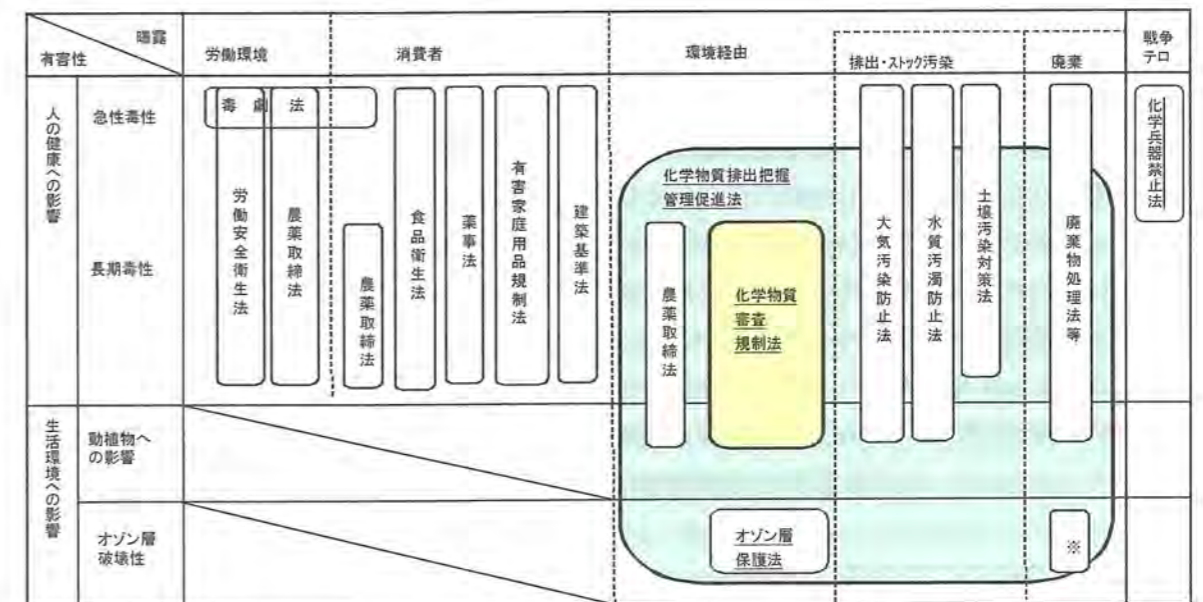
経済産業省製造産業局 化学物質管理課長
福島 洋

1. はじめに

我が国の化学物質管理政策は、関連する政策領域の拡大や急激に変化する国際動向に直面し、より実効性のある、効率的かつ効果的な政策体系が求められている。特に、「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」（以下、化審法）については、実効性のある既存化学物質対策、化学物質管理政策におけるリスクベース管理の一層の促進、国際調和といった観点から、見直しを行う必要性が高まっている。本稿は、我が国の化学物質管理に係る政策体系、背景となる国内・国際動向について触れつつ、化審法見直しに係る議論を紹介し、今後の化学物質管理政策の方向性を示すものである。

2. 化学物質管理の政策体系と化審法

化学物質は、我々の経済社会活動に不可欠である一方で、取り扱いを誤ると人体や環境を脅かす有害な物質として作用する。化学物質の製造工程のみならず、使用や廃棄といったライフサイクルのすべての段階において、関係ステイクホルダーがそれぞれの立場で化学物質管理を行うことにより、化学物質の影響を最小化し、問題を未然に防ぐことが必要である。特に近年、一般家庭用製品に有害化学物質が含有する等の問題が顕在化しており、国民の安全・安心の確保の観点から、さらなる厳格な化学物質管理が求められている。



※：フロン回収破壊法等に基づき、特定の製品中に含まれるフロン類の回収に係る措置が講じられている。

図1 わが国の化学物質管理関連法体系

これまで我が国においては、政府は図1に示すように、急性毒性、慢性毒性といった化学物質の特性や、消費者や労働環境といった保護対象、環境経由といった曝露形態等に応じ、複数の規制法によって網羅的に規制措置を実施し、それらを中心として化学物質管理を促進している。諸外国でも、同様に保護対象等に応じて複数の法規制により対応を行っているところである。

この中で、1973年に制定された化審法は、法施行後に新たに製造・輸入された「新規化学物質」の安全性審査に基づいて製造・輸入を規制する等により、主に供給者の観点から化学物質管理の対応を求める法律である。法律がカバーする範囲の広さからも、我が国の化学物質管理政策の一つの柱と言える。

3. 化学物質管理政策の政策領域の拡大

化審法等については、累次の制度見直しや新制度の制定等により、厳しい管理が進んでいるものの、近年、二点の大きな化学物質をめぐる環境変化に直面している。第1は、政策領域が拡大している点であり、具体的には化学物質のリスクベース管理の一層の促進、化学産業だけでなく産業のサプライチェーン全体で化学物質管理を行うことの必要性の向上といった問題があげられている。第2は、国際動向への対応の必要性が増している点であり、持続可能な開発に関する世界首脳会議(WSSD¹)合意への対応の必要性、条約や国際的枠組みへの対応の必要性、さらには欧州の REACH²や米国の TSCA³といった他国制度への戦略的な対応の必要性があげられる。

このうち、政策領域の拡大に関しては、化学物質管理のハザードベース管理からリスクベース管理へのシフトがもっとも重要なコンセプトの変化と言える。つまり、これまでのハザード(危険有害性)、すなわち個別の化学物質が人や環境中の生物に対して、どのような望ましくない影響を及ぼすかという点のみに着目した規制体系に代わり、人や環境中の生物が、どの程度の量・濃度の化学物質にさらされているかという、曝露量・環境排出量の概念をハザードに加味したリスクという考え方に応じて規制体制を構築するというものである。またリスクベースの管理には、曝露量・環境排出量の情報の収集が不可欠となるわけであるが、そのためには製造業のサプライチェーンの川上にある化学産業のみならず、自動車や電機電子業界といった川下産業を含めたサプライチェーン全体の化学物質の流れを把握し、各所でどのように化学物質が扱われるかを把握することが必要になる。すなわち、リスクベースの管理への移行は必然的に化学物質管理政策の政策領域を大幅に広げることとなる。

このような考え方については、既に1980年代後半から世界で広がり始めているところであるが、我が国においても、化学物質の管理の改善と環境保全上の支障を未然防止すべく1999年に制定された「化学物質排出把握管理促進法」(以下、化管法)における、PRTR⁴制度およ

¹ World Summit on Sustainable Development

² Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals

³ Toxic Substances Control Act

⁴ Pollutant Release and Transfer Register

びMSDS⁵制度において、リスクベースの管理の考え方が一部導入されている。事業所毎の指定化学物質の環境排出量を国に届け、国がそれを公表するPRTR制度については、化学産業のみならず、自動車や電機電子業界等の製造業全体を含めた23業種が対象となっている。また、MSDS制度により、指定化学物質について、サプライチェーン上での化学物質安全性情報を正しく伝達することを義務づけている。今後、更にリスクベースの考え方を基にした政策体系を構築していくかが議論となっている。

4. 国際動向への対応

次に、化学物質管理に係る国際動向としては、まずWSSD合意等の国際的な枠組みを理解する必要がある。2002年に開催されたWSSDにおいて採択されたヨハネスブルグ実施計画において、「化学物質の生産・使用が人健康及び環境にもたらす著しい悪影響を、リスク評価の手続き、リスク管理の手続きを使って、2020年までに最小化することを目指す」こととして合意されている。また、2006年には、国際化学物質管理会議において、WSSD合意に向けた具体的な行動を進めるべく、国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ(SAICM)が策定されている。この流れにおいて、各国は化学物質管理制度をハザードベースからリスクベースへ転換することが求められたのである。

このような流れのなか、特に残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約(POPs条約)及び国連主導の国際的な化学品調和分類システム(GHS)の策定については、我が国にも具体的な影響を与えるものとしてあげられる。POPs条約は、残留性有機汚染物質(POPs)⁶から人の健康および環境を保護するため、毒性、難分解性、生態濃縮性及び長距離移動性の性質を持つ化学物質の製造、使用、輸出の禁止、制限等を実施するものである。現在、条約に基づき具体的な措置が求められる物質としてPCBやDDTといった12物質が指定されているところであり、我が国では非意図的生成を除き化審法第一種特定化学物質で担保されている。現在、物質追加の動きが活発化しており、残留性有機汚染物質検討委員会において検討が進められている。

また、GHSとは、化学物質のハザードの分類基準を国際的に統一し、その分類に応じた適切なラベル表示と安全データシートによるハザード情報の伝達を目指す制度であり、人の健康と環境の保護、化学物質の試験・評価の重複回避、ハザードが適切に評価された化学品の国際取引の推進を目的としている。GHS分類導入における基本的な考え方として、①全ての化学品を対象としてハザードに基づいて分類、②情報提供の対象は労働者、消費者、輸送関係者及び救急対応者、③新たな試験等を求めるのではなく入手可能なデータを用いて分類、④実施については各国の状況や利用に応じて部分的に導入することが可能、とされている。ハザード情報の項目等は、情報提供手段としてのMSDS制度や各種規制法体系等、各国が持つ各種制度の共通基盤となりうるものであり、各国が積極的に導入することが期待されている。

加えて、先進諸国が加盟するOECDにおいては、環境保健安全プログラムにおいて、化学物質管理に関する国際標準・国際協調の観点から、化学物質有害性試験データの相互受け入れ、

⁵ Material Safety Data Sheet

⁶ Persistent Organic Pollutants

既存化学物質の安全性点検、新規化学物質の事前審査の国際調和等の活動を実施している。当該条約、OECD等の活動と各国規制等の関係を示したものが図2であり、国際的な化学物質管理政策の調和の観点で、引き続き各々が重要な役割を担っていくこととなる。



※現時点では米国はストックホルム条約は批准していないものの、締約国会議等の議論には積極的に参加。

図2 条約、OECD等の活動と各国規制との関係

一方、各国・地域においても上記の流れを踏まえた取り組みが進展している。欧州においては、2007年6月に新化学品規制 REACH が施行され、既存及び新規化学物質の区別なく、全ての化学物質の製造・輸入事業者に登録の義務が課せられるとともに、自動車、電子・電気機器等の成型品中の化学物質についても届出等の義務が課せられることになった。更に、リスク評価の主体が事業者に移されるとともに、発がん性物質等については使用等にあたり認可が必要となった。これにより、欧州はWSSDの2020年目標の達成を目指すこととしている。

また、米国においては、基本的に全ての上市された化学物質のリスク評価を実現するべく、有害物質規制法 TSCA による規制とともに、高生産量(HPV⁷)の化学物質の安全性情報を企業の協力のもと収集する「US チャレンジプログラム」を実施するとともに、カナダ・メキシコとの規制協力等の共同枠組みにより2020年の目標を達成する方針である。

このような中で、我が国においてはWSSD目標達成への手段の具体化は図られておらず、また条約や各国規制等に適切な対応を求められているところ、現行の化審法等の見直しにより、適切な対応を行うことが必要な時期を迎えていると言える。

⁷ High Production Volume

5. 今後の化学物質管理政策の考え方

以上のような環境変化に対応すべく、我が国においても、これまで化学物質管理政策及び化審法等の制度見直しの検討が進められてきた。第1に、2006年5月から産業構造審議会化学物質政策基本問題小委員会において、化学物質政策のあるべき姿について検討し、2007年3月にとりまとめが発表されている。第2に、2007年2月から、産業構造審議会と中央環境審議会に設置された合同審議会において、化管法の見直しの検討を行い、2007年8月に報告書を取りまとめている。第3に、2008年1月から、厚生科学審議会、産業構造審議会及び中央環境審議会に設置された合同審議会において、化審法の見直しの検討を行い、2008年10月23日に報告書案のとりまとめを行った。以上の検討を踏まえ化審法等の見直しを行い、我が国においてWSSDの目標達成を目指すこととしている。

産業構造審議会化学物質政策基本問題小委員会の化学物質政策のあるべき姿の検討においては、全体を通じての共通の視点として、更なる安全・安心の担保とイノベーションの双方に対応する合理的な規制体系の追求、戦略的な国際対応、新たな評価手法や安全性情報のデータベース等による基盤整備の強化、多様なステイクホルダー間におけるリスクコミュニケーションの促進といった論点を示して議論が行われた。その結果、報告書においては、特に2020年を見越した長期的視野、化学物質のライフサイクルを考慮したリスクベース管理の一層の推進、規制と自主管理のベストミックス、国際的調和の戦略的な実施、アジア地域でのキャパシティ・ビルディングへの貢献、蛇口規制（製造・輸入段階の制限措置）に加え、上市後（使用段階等）の管理のあり方等についての方向性を示している。また、安全性情報の収集や把握、基盤整備、伝達の考え方を整理するとともに、製品に含有する化学物質の含有量等の情報伝達について、化学物質情報の適切な伝達を川上、川中、川下事業者の連携によって行う取り組み（アーティクルマネジメント推進協議会）等に対する支援を積極的に行い、またサプライチェーン上の中小企業における対応促進の観点から行政の支援を含め、社会全体のサポートを推進していくこととしている。加えて、リスク評価やリスク管理体制とともに、国際協力についても提言を行っている。

6. 化審法等の見直しの方向性

上記の化学物質対策のあるべき姿の検討を受け、化管法見直しに係る合同審議会では、化管法の制度見直しの方向性が検討された。報告書においては、現行の化管法制度が定着した中、その枠組みを維持するとともに、対象物質の見直し、開示請求方法の見直し及び指定物質以外の物質のMSDSの交付の仕組みの検討等が示されている。特に、MSDS制度について、GHSとの整合性の観点で、指定物質以外の危険有害な化学物質やそれらを含有する製品（調剤や混合物）についても、事業者が自らGHS分類を行い、有害性が一定以上あると分類された場合、MSDSを交付する仕組みを検討することの重要性を提示している。

更に、化審法については、WSSDの2020年目標の実現とともに、国民の安全・安心を追求しつつ、産業競争力確保を志向した化学物質管理制度を目指すべく、合同審議会における検討が行われた。検討における基本的方向性は、産業のサプライチェーン全体を踏まえたリスク管

理においては、一律的・画一的な規制を適用するのではなく、化学物質のハザード情報や製造・輸入実態等の情報を国が合理的に把握し、事業者にリスクに応じた適切な管理を求める制度体系の構築を行うこと、また同時に、ハザード情報の取得と活用方法等について、国際整合化を図っていくこと等である。

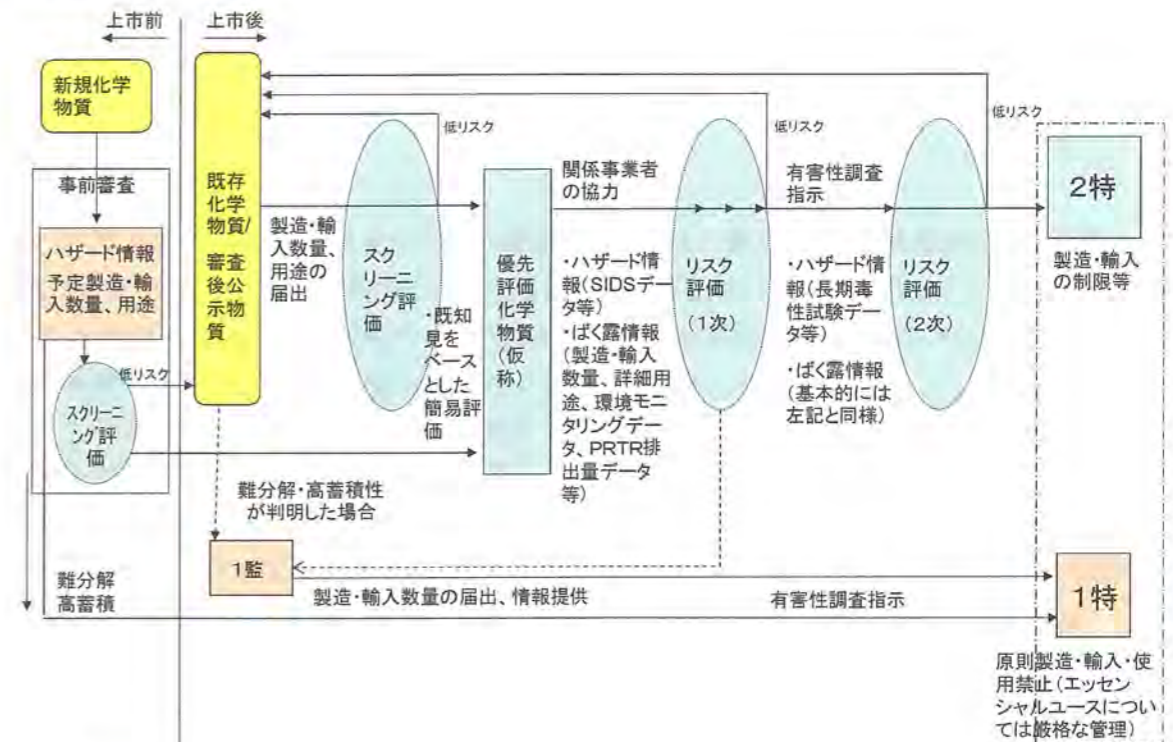
具体的には、大きく分けて以下の4点について深く検討が行われた。第1は、ライフサイクルにおける使用実態を考慮した化学物質管理を実現すべく、サプライチェーンを通じた化学物質管理のあり方の重要性と問題点の検討である。第2は、化審法における化学物質のリスク評価の必要性と効率的実施方法の検討である。第3は、新規化学物質審査制度等のハザード評価方法のあり方の検討である。第4は、今後の化審法における具体的な制度のあり方の検討である。これらの論点について、2008年1月から合同審議会において検討が行われ、2008年10月に報告書案がとりまとめられたところである。

報告書案において、WSSDの2020年目標を達成するための化審法の新体系として、大まかに以下の3点の具体的な方向性が示されている。第1は、「化学物質の上市後の状況を踏まえたリスク評価体制の構築」である。これは、上市後の全ての化学物質を対象として、リスク評価を優先的に行うべき物質を絞り込み、それらについてハザード情報等を段階的に収集し、リスク評価を実施する体系を官民の連携の下に構築するというものである。第2は、「リスクの観点から踏まえた新規化学物質事前審査制度の高度化」である。これは、新規化学物質の上市前審査の際、現行制度で行われているハザード評価に加え、リスクの観点から踏まえた評価を行うというものである。第3は、「厳格なリスク管理措置等の対象となる化学物質の取扱い」である。これは、第一種特定化学物質、第一種監視化学物質、及び第二種特定化学物質については、国際的な動向も踏まえつつ、厳格な管理措置の継続及び適切なリスクの低減措置を講ずるというものである。

7. おわりに

化学物質管理政策については、これまで述べてきた化審法の議論に限らず、他の化学物質関係制度も含め、WSSDの目標を達成することが求められている。そのためには、制度の形式に係る議論だけではなく、各制度をいかに効果的に運用し、どのような個別論点においてどのような政策リンケージを図るべきなのかの詳細な検討が必要である。すなわち、関係省庁が連携を密にし、個別論点について精緻に情報交換・議論を進めることが、最も効果的な対策と言えるであろう。今回の化審法の見直しに関しても、関係諸制度との連携も含め、関係者が効率的・効果的な制度を確立すべく最大限の努力を続けていくことが必要である。

<改正後>



<現行法>

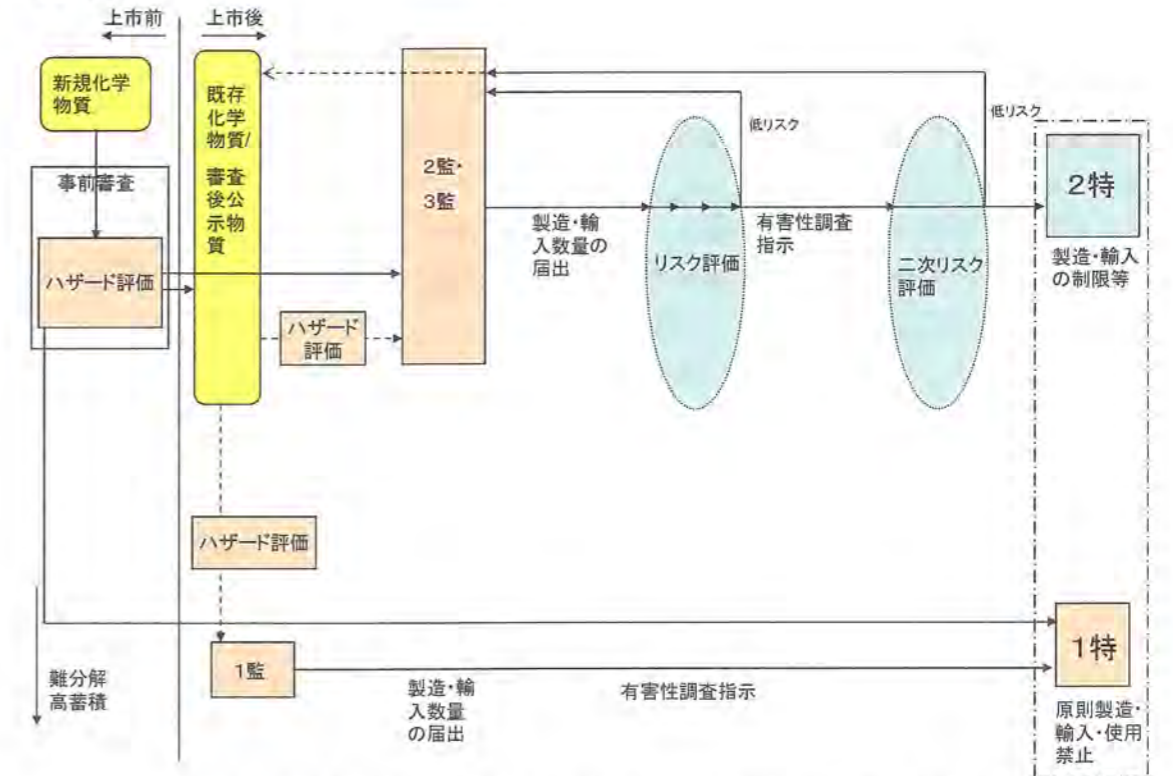


図3 制度見直しに伴う化審法の手続等フローのイメージ

平成20年度科学技術振興調整費採択補完的課題成果報告 「事業者の化学物質リスク自主管理の情報基盤」

横浜国立大学大学院環境情報研究院 三宅淳巳

1. 背景・目的

化学物質の多種類・大量使用に伴う環境汚染に加え、都市社会・産業構造の急激な変化、リストラや定年退職者の増加による安全技術の伝承不備、科学技術の高度化・複雑化、施設の老朽化等により、構造的な火災・爆発・漏洩事故も増加傾向にあり、化学物質に関する多様なリスクがますます懸念されるようになってきている。

これまでは化学物質に関して、爆発や火災などの事故に伴うフィジカルリスクと、環境経由での人の健康へのリスクなどに関しては、国の所管官庁や自治体の担当部署が異なるため、連携したリスク評価・管理が十分になされてこなかった。化学物質のフィジカルリスクと短期・長期健康リスクとを併せて総合管理することに関しては、GHSなどの国際的な取り組みとともに、国内でも関連の委員会や産業界から必要性が提言されている。

さらに化学物質のリスク評価の範囲をライフサイクル全体（素材製品～使用～廃棄・リサイクル）へと広げることや、そのようなリスクを2020年までに最小化することが、国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ（SAICM）など国際的な潮流となっている。また、ライフサイクルリスクの考え方については、国ごとに整備されている統計情報も異なるため、我が国で実施可能な、評価手法を検討する必要がある。

このような背景から、平成19～21年度にかけて、文部科学省科学技術振興調整費科学技術連携施策群の效果的・効率的な推進プログラム「事業者の化学物質リスク自主管理の情報基盤」という研究プロジェクトを本学で推進している。このプロジェクトでは、①曝露シナリオの網羅的な調査と化学物質の性質に応じた適用方法の検討、②リスク評価のために必要な既存情報、ツールの整理、③補間すべき情報の明確化と収集、さらに、④ライフサイクルにわたるトータルリスク評価手法を検討し、代表的な事例とともに提示する。本稿では、プロジェクトの概要とこれまでの進捗状況について紹介する。

2. 化学物質が有するトータルリスク

化学物質の有するリスクは、S (Safety)、H (Health)、E (Environment) に大別され、後二者は主に定常放出を対象として評価されてきた。トータルリスクを考える上では、化学物質の非定常（非意図的）放出も対象とする必要があり、化学物質が事故等の非定常的起因事象によりプロセスから放出され、燃焼、爆発、漏洩および拡散した場合まで考える必要がある。また、人の健康リスクについて、主に慢性毒性のみ考慮されることが多かったが、非定常時の短期的な曝露による毒性（急性・亜急性毒性）も考慮する必要がある。

また、図1に化学物質のライフサイクルを考え各ライフサイクル段階における多様なリスクの一例を示した。このように化学物質の使用には多様なリスクがあり、一部の対策のみを行っても、より大きなリスクを見逃していれば、トータルリスクとしては大きく変わらないという場合や、別の物質に代替したら事故の危険性が增大するなどということもあり得る。そのため、全体のリスクを把握し、より大きなリスクを有する箇所から対策する必要がある。

本研究では、定常・非定常時に化学物質が環境中へと放出された際の人への健康リスクと、フィジカルリスクも併せて考慮し、化学物質のライフサイクルに亘るトータルリスクを考えることとしている。なお、公募要領や研究期間などの制約から本研究では人の健康への悪影響を考慮し、生態系への悪影響までは考慮していない。



図1 ライフサイクルに亘る化学物質のリスクの例

3. 研究実施体制について

本プロジェクトは、図2に示す3つのサブテーマで構成される。サブテーマ1では、事故時などの化学物質のフィジカルリスク関連情報のデータベースや評価ツール、評価事例を収集整理するとともに、効率的な情報やツールの利用のためのテクニカルガイドを作成する。サブテーマ2では、化学物質の長期・短期健康リスク関連情報のデータベースや評価ツール、評価事例を収集整理するとともに、効率的な情報やツールの利用のためのテクニカルガイドを作成する。また、サブテーマ1と2とが連携して、曝露シナリオの網羅的な調査を行い、主要な曝露シナリオの選定の考え方を整理する。サブテーマ3では、国内外の先行事例の考え方も参考に、ライフサイクルリスクの評価に必要な情報の検討、情報の収集方法の検討等を行い、またサブテーマ1および2と連携して、収集した情報や曝露シナリオ情報を利用して、高リスクであることが懸念される物質(HBCD、PFOS)を選定し、具体事例を検討しながらライフサイクルリスクの評価方法の考え方を検討することとしている。

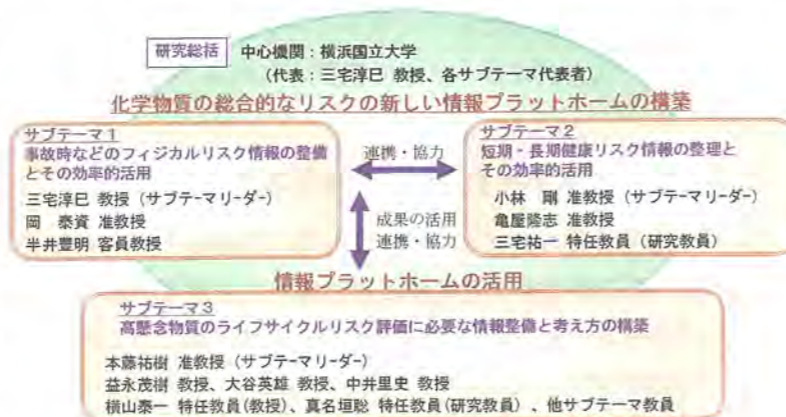


図2 研究実施体制

4. 今年度の研究進捗状況について

4-1. 事故時などのフィジカルリスク情報の整備とその効率的活用

本サブテーマ研究では、事故時などの化学物質のフィジカルリスクを想定した高フィジカルハザード情報を収集・整理するとともに、フィジカルリスクと連携した新たな情報プラットフォームとこれを活用したフィジカルリスクの評価ツールを整理し、テクニカルガイドをまとめる。今年度は、本プロジェクトにおいてトータルリスクの評価対象物質である、HBCD (1,2,5,6,9,10-ヘキサブロモシクロドデカン)、PFOS (ペルフルオロオクタンスルホン酸)のライフサイクルに亘る事故情報を収集・整理し、昨年度、収集したフィジカルリスクツールを用いて一部リスク評価を行った。

(1) フィジカルリスク情報とは

狭義には「化学プロセスからの化学物質の漏えい等による火災・爆発・急性曝露によるリスク情報」と考えられるが、本プロジェクトではより広く解釈し、難燃剤等を含有するプラスチック製品の火災などを含んだ、広義のリスク情報を意味する。具体的には、有害化学物質の製造・貯蔵施設で、配管腐食による破損、装置爆発、作業員の誤操作などにより有害化学物質の漏えいが発生したとき、火災・爆発、毒性ガスの風下への拡散、プラスチック製品等の火災などの事故により、ヒトの健康影響、施設に対する被害が発生した時等にフィジカルリスク情報が必要となる。

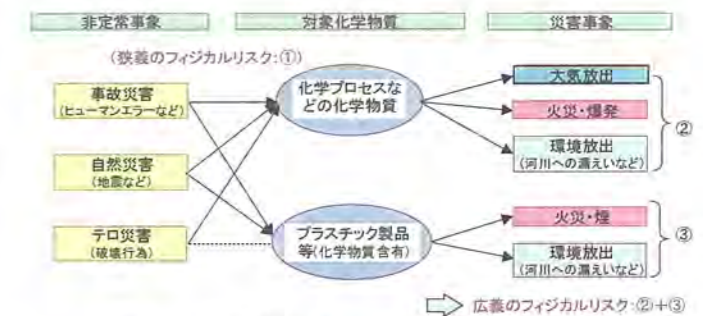


図3 化学物質のフィジカルリスク

(2) HBCD等のライフサイクルを通じた事故情報

本プロジェクトに係るHBCD等のライフサイクルの事故情報を、危険物保安技術協会、労務安全情報センター、災害情報センター、国立医薬品食品研究所、産業技術総合研究所(RISCAD)、オランダTNO 応用科学研究機構(FRIENDS2008)などの事故データに基づき調査した。表1のように、HBCD、PFOSの事故情報は見当たらなかったが、多くの臭素(Br₂)、発泡ポリスチレンの事故情報を収録した。

表1 HBCD等の事故情報

対象化学物質	関連事故情報収録数	代表的事故事例
HBCD	0件	-
CDT(シクロトデカトリエン)	1件	輸送事故(オランダ)
Br ₂	約50件	バルブ漏えい事故、輸送事故
発泡ポリスチレン ¹	約20件	溶接作業事故
PFOS	0件	-

¹ 地球環境問題のため不燃性のフッ素系発泡剤を可燃性の炭化水素等で代替

(3) フィジカルリスク評価ツールによる影響評価

表1の臭素(Br₂)漏えい事例を参考にして、代表的なフィジカルリスク評価ツールである CAMEO²/ALOHA³を用いて影響を求めた。事故による曝露シナリオは、液体臭素 35 トン(タンク容量の 62%、約 10 日分)の貯蔵された横型円筒形タンク(直径 2m、長さ 5m)のバルブ(開口部直径 15mm)から漏えいし、防液堤(面積 21m²)を経て大気拡散が発生、さらに北風、風速 1.5m/s、大気安定度 D、気温 25℃とする。一般住民に対する健康影響指標 ERPG-2⁴等を用いて風下への最大到達距離を計算した。

4-2. 短期・長期健康リスク情報の整理とその効率的活用

本サブテーマ研究では、化学物質の長期・短期健康リスクを想定した既存の高毒性ハザード物質データベースを整理・有効活用するとともに、曝露シナリオなど不足する情報については補間し、フィジカルリスクと連携した新たな情報プラットフォームを構築するとともに、これを活用して環境管理を促進するための長期・短期健康リスク評価ツールを整理、改善、開発する。今年度は、補間する情報として最も重要な、網羅的な曝露シナリオに関するこれまでの調査結果について紹介する。網羅的な曝露シナリオをとりまとめるために、下の情報を調査・収集・整理して、考慮されている曝露シナリオを抽出、整理することとした。

- ①日本の化学物質関連の法規制
- ②国内外の化学物質のリスク評価書
- ③国内外の各種曝露評価ツール
- ④日本の化学物質関連の委員会での各種曝露関連の記述
- ⑤化学物質関連の事故事例データベース
- ⑥その他

これまで、主に①～③の各情報の曝露シナリオについて、ライフサイクルステージ、発生源、排出形態、排出媒体、曝露媒体、曝露対象、曝露方法、曝露期間の8項目に整理・とりまとめている。①の日本の化学物質関連の法規制については、26の法律について整理している。また、②の国内外の化学物質のリスク評価書については、表2に示すような国際機関や米国、ドイツ、カナダ、オーストラリア、EU、日本の12の評価書について、無機化合物(金属)、無機化合物(金属以外)、有機化合物(H<6.2)、有機化合物(6.2≤H≤99)、有機化合物(99<H)の5つのカテゴリから調査対象物質を選定して、どのような曝露シナリオが考慮されているか調査している。表3に1,4-ジオキサンについて考慮されている曝露シナリオをとりまとめた例を示した。

これらの結果から、我が国ではリスク評価書では、一般環境および室内環境における、一般の住民らを対象とした慢性的な有害性に関わるリスク評価がなされているが、諸外国

² 化学物質危機管理情報共有システム(Computer-Aided Management of Emergency Operations)

³ <http://www.epa.gov/emergencies/content/cameo/request.htm> からダウンロードできる

⁴ 60分間曝露しても、恒久的な健康影響など生じない空気中の最大濃度。臭素は0.5ppm

では作業者の曝露も含めたリスク評価を行うことが多いことが分かる。曝露期間についても、急性、亜急性を含めて評価しているものもある。

表2 調査した国内外のリスク評価書等

国・機関	評価書等の名称(シリーズ)	評価書数
米国	ATSDR, DHHS	Toxicological Profile 281
米国	NCEA, USEPA	Trichloroethylene Health Risk Assessment, Synthesis and Characterization (PRELIMINARY DRAFT)等 77
米国	OSWER, USEPA	RODS (Record of Decision System) 2,782
ドイツ	GDCh	BUA Reports 256
カナダ	Environment Canada, Health Canada	CEPA-PSAP (Canadian Environmental Protection Act - Priority Substance Assessment Program) Assessment Reports 77
オーストラリア	NICNAS	PEC (Priority Existing Chemicals) Assessment Reports 29
EU	ECB	Risk Assessment Report 84
日本	産業技術総合研究所	詳細リスク評価書 23
IPCS		CICADs (Concise International Chemical Assessment) 70
IPCS		EHC (Environmental Health Criteria) 238
OECD		SIDS (Screening Information Data Set) Assessment Report 366
ECETOC		JACC (Joint Assessment of Commodity Chemicals) Report 53

表3 リスク評価書で考慮される曝露シナリオ例 (1,4-ジオキサン)

評価機関	考慮されている曝露シナリオ構成要素							
	ライフサイクルステージ	発生源 (工程・製品・業種)	排出形態	排出媒体	曝露媒体	曝露対象	曝露方法	曝露期間
ATSDR (米国)	化合物製造、製品製造 産業的使用、(個人使用) 廃棄物処理	農業製造、溶剤使用 界面活性剤使用 下水処理、(化粧品)	意図的長期定常	大気、水域 土壌	広域大気 食品、飲料水	(作業者) 一般住民	吸入、経口 (経皮)	急性 亜急性 慢性
ECB (欧州)	化合物製造、製品製造 産業的使用、個人使用 廃棄物処理	含有製品製造、溶剤使用 界面活性剤使用 含有製品使用 焼却処理、下水処理	意図的長期定常 非意図的長期定常	作業環境空気 大気、水域 室内空気	作業環境空気 発生源近傍大気 室内空気 食品、飲料水 土壌	作業者 近傍住民 一般住民 消費者	吸入、経口 経皮	慢性
NICNAS (オーストラリア)	産業的使用、個人使用 廃棄物処理	溶剤使用、安定剤使用 洗剤・シャンプー・ ボディローション使用 下水処理	意図的長期定常 非意図的長期定常	直接 作業環境空気 水域 室内空気	直接 作業環境空気 室内空気	作業者 一般住民 消費者	吸入、経皮	慢性
産総研 (日本)	化合物製造、製品製造 産業的使用、個人使用 廃棄物処理	含有製品製造 界面活性剤使用 シャンプー・洗剤使用 埋立処分	意図的長期定常 非意図的長期定常	大気、水域	発生源近傍大気 広域大気 室内空気 食品、飲料水	近傍住民 一般住民 消費者	吸入、経口 経皮	慢性

③の国内外の各種曝露評価ツールについては、各リスク評価書で使用されているツールを中心に、収集、整理するとともに、そこで評価可能な曝露シナリオを抽出・整理をしている。図4に示すように、国内外の各機関から様々な曝露を評価できるツールが開発、提案されている。これらについても表3と同様なフォーマットで、評価可能な曝露シナリオを抽出、整理しているが、これらのツールを用いて、化学物質のライフサイクルのどのような曝露が評価可能であるのか、活用のためのテクニカルガイドとともに整理されることは有用である。

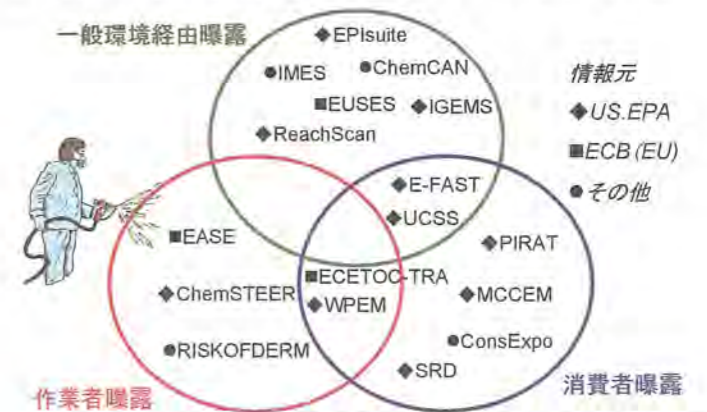


図4 国内外の曝露量予測ツールで考慮する曝露

4-3. 高懸念物質のライフサイクルリスク評価に必要な情報整備と考え方の構築

本サブテーマ研究では、国内外の先行事例の考え方も参考に、ライフサイクルリスクの評価に必要な情報の検討、情報の収集方法の検討等を行い、またサブテーマ1および2の研究参加者と連携するとともに、収集した情報を活用して、高リスクであることが懸念される物質を選定し、具体的な事例を検討しながらライフサイクルリスクの評価方法の考え方を構築する。本評価手法は、フィジカルリスクおよび短期・長期毒性まで考慮した、従来の研究では考慮されていないミッシングリンクを繋げる新たな取り組みであり、化学物質のトータルリスク管理のために有意義な研究成果となることが期待できる。

(1) マテリアルフローの作成

トータルリスクを評価するためには、ライフサイクルを通して化学物質がどのように取り扱われ、環境中へ排出あるいは廃棄されるかといったマテリアルフローをまず先に定量的に把握する必要がある。

HBCDの約20年間の製造輸入量及び用途別使用量、すべての用途での製品製造プロセスと取扱情報、製品の詳細な使用方法、製品のリサイクルや廃棄に関する情報、すべてのライフサイクルからの化学物質の排出・放出に関する情報（環境媒体中の濃度を含む）等を収集した。

HBCDの2004～2006年の製造輸入量は3,000～4,000トン/年⁵で、国内では年間600～900トン程度製造されていると推定される。製造方法はブタジエンの3量体であるシクロドデカトリエン（CDT、化審法第1種監視化学物質）を溶媒中で臭素化し、析出した結晶をろ過、粉碎するもので、袋詰め後に出荷されている。用途は、発泡ポリスチレン製品用80.0%、ポリエステル繊維用16.0%、輸出4.6%、その他1.4%と推定される。発泡ポリスチレン製品は断熱

材として建材や冷蔵庫、倉庫、畳の芯材として、難燃ポリエステル繊維はカーテンや自動車のシート等に使用されている。いずれも耐久消費財としてストックされる製品である。廃棄については既存の廃棄割合を参考にした⁶。HBCDのライフサイクルフローを図5に示す。

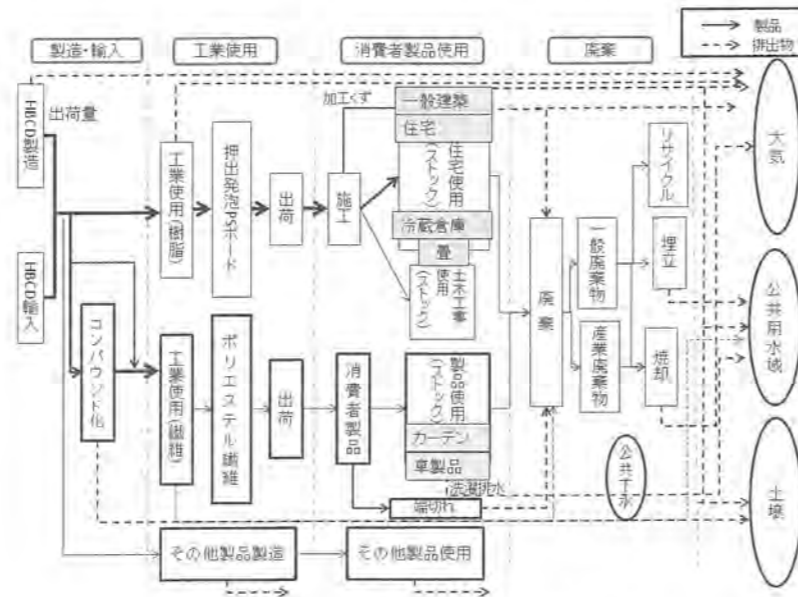


図5 HBCDのライフサイクルフロー

⁵ 経済産業省(2008)化学物質審議会安全対策部会安全対策小委員会(第7回)配布資料

⁶ 建築環境省エネルギー機構(2006)発泡用途フロン対策検討調査(平成17年度)報告書

(2) 潜在リスクの洗い出し

マテリアルフローを用い、HBCDの製造プロセス及びHBCDを使用した製品製造プロセスからフィジカルリスク、ヒト健康リスクに関する排出・曝露経路を網羅的に抽出した。一例として難燃繊維の加工プロセスを図6に示す。HBCDの製造プロセスでは原料も含め、事故等により化学物質の作業環境及び一般環境への漏出の可能性、定常時の排出箇所について検討した。

排出量の推定には、OECD ESD (Emission Scenario Documents)や EU Risk Assessment Reportなどの排出係数が利用できる。この場合、用途や取扱い方法において日本との違いが考えられるため、日本の用途や取扱実態、さらに、環境モニタリングデータ等が入手できれば、それらの情報と比較検討したうえで、排出係数を選択することが重要である。今後、EU ESDの排出係数を使用して排出量を推定し、サブテーマ1、2と連携して詳細に曝露シナリオを作成することとしている。

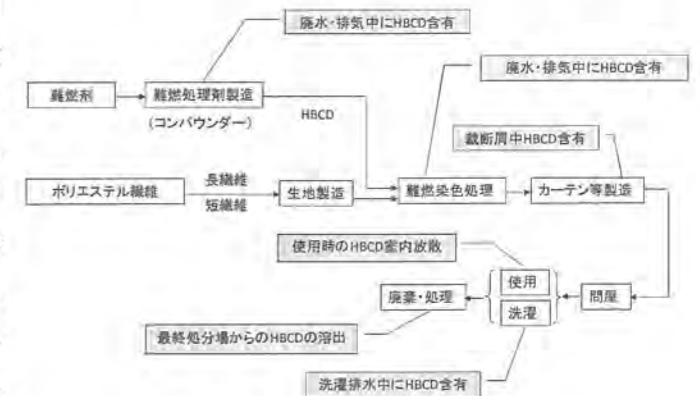


図6 難燃繊維加工プロセス

4-4. 構築する情報プラットフォームの概略

本プロジェクトでは、各サブテーマで収集・整理できた情報から、トータルリスク評価に必要な情報を明確にし、さらにその情報を効率よく収集できる図7のような情報プラットフォームを構築することとしている。情報プラットフォームに搭載される情報や今後の検討事項を以下にまとめた。

(1) ハザード・物性情報・曝露情報

危険性情報、有害性情報、物性情報、排出量情報、曝露シナリオ情報、事故事例情報、環境モニタリング情報に関する既存情報を調査・整理し、情報の効率的な入手や活用方法のためのテクニカルガイドを作成・搭載する。また、亜急性・亜慢性毒性情報、曝露シナリオ情報等の欠落する情報については、収集整理したものを搭載する。

(2) リスク評価のための情報予測ツール

フィジカルリスク評価ツール、健康リスク評価ツール、ライフサイクルアセスメントツール、各種環境中動態予測ツール、物性値予測ツールなどについて既存情報をとりまとめるとともに、評価ツールの効率的な活用方法のためのテクニカルガイドを作成・搭載する。主要な曝露シナリオを予測するためのスクリーニング手法を検討する。

(3) ライフサイクルに亘るリスク評価事例

事例作成対象物質として、比較的高いリスクが懸念される化学物質（高懸念化学物質）のうち、他の省庁の取り組みと重複しない物質として、関連省庁とも相談しながら2物質（HBCD、PFOS）を選定している。これらについて、ライフサイクルリスク評価の事例

を作成し、その結果を掲載する。また、事例作成の過程で、ライフサイクルリスクの評価手順や必要な情報を明らかにするとともに、不足する情報、現在評価されていない、または評価できない曝露シナリオを明確化して、今後の検討課題としてとりまとめることとしている。

なお、本プロジェクトに関わる情報発信を行うホームページ(<http://www.anshin.ynu.ac.jp/renkei/>)を立ち上げており、研究成果を順次、発信することとしている。

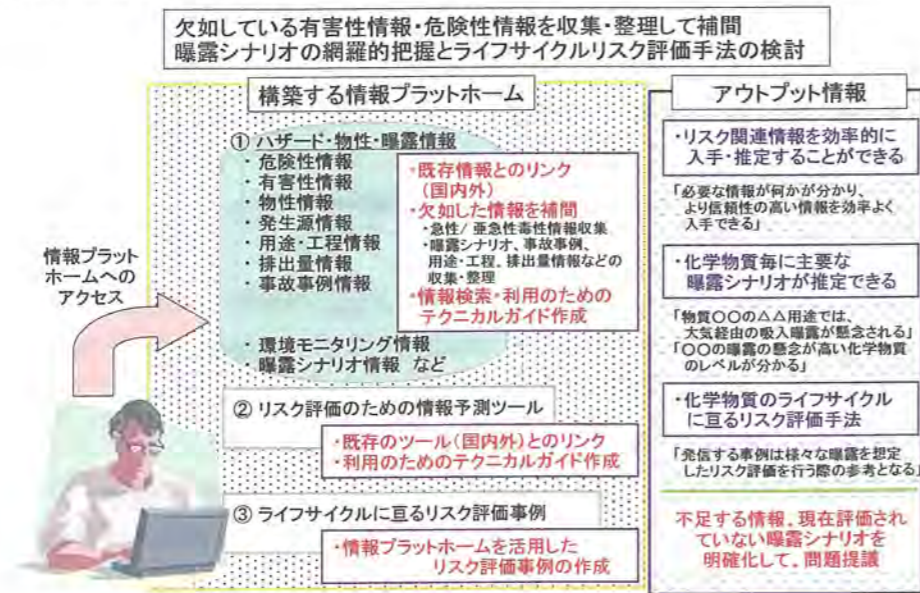


図7 構築する情報プラットフォームの情報と機能

5. おわりに

化学物質のリスク情報については、海外で様々な取り組みがある。また、国内においても各省庁で管轄する範囲において、化学物質の様々な利用形態に応じて、フィジカルリスクから健康リスク、生態系へのリスクなど、多様なリスクについて評価、管理、情報の整備が進められている。本プロジェクトは、「2020年までに化学物質の製造と使用による人の健康と環境への悪影響の最小化を目指す」とこととするSAICMなども視野に入れて、化学物質のライフサイクルに亘るトータルリスクについて、どこまで評価対象として、どこまでその評価を行えるのかを、分野横断的に検討するものである。これまでも、関係省庁や自治体、関係業界団体や企業の方々、消費者団体の方々など、多くの方々のご協力をいただいている。今後も引き続きご支援いただければ幸いです。

河川における微量化学物質の実態と評価 (国土交通省)

独立行政法人土木研究所 水環境研究グループ 鈴木稔

1. はじめに

近年、水の微量化学物質汚染による人の健康や生態系への影響が懸念されている。

1990年代に英国で、下水処理場の下流河川で顕著な魚類雌性化が見られ、その原因が女性ホルモン様作用を持つ化学物質(内分泌かく乱物質)と考えられるとの報告がなされたことから、日本においても、下水処理水の生態系への影響が懸念されることとなった。また近年、人が服用・使用する医薬品類が水環境中に存在しているとの報告があり、低濃度で生理活性を有するその特性から、水生生物等への影響が懸念されている。

土木研究所では、これらの水環境中における微量化学物質について、存在実態や挙動、水生生物等に対する影響評価、下水処理場における対策等の研究を行っている。本講演においては、内分泌かく乱物質に関する研究について、その概要を紹介する。

2. 内分泌かく乱物質

(1) 内分泌かく乱物質の水環境等における実態

河川水や下水中の内分泌かく乱物質を、女性ホルモン(エストロゲン)作用の強さとして検出するため、遺伝子組み換え酵母を用いたエストロゲン様活性*の測定を行った。

*) 女性ホルモンである17β-エストラジオール(E2)の活性等量として表される。

図-1は、全国の主要な河川および下水処理場における調査結果を、低い濃度からの累積頻度分布で表したものであるが、ほとんどの河川水からエストロゲン様活性が検出されること、また、河川水よりも流入下水や下水放流水の濃度が高いこと、下水処理によって放流水の濃度が低減していることが明らかとなった。

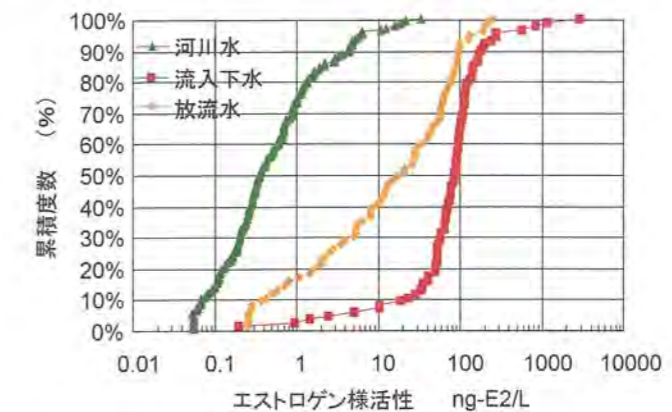


図-1 河川水、下水、下水放流水中のエストロゲン様活性の累積頻度分布

さらに、河川水や下水放流水のエストロゲン様活性に寄与する物質を調べたところ、女性ホルモン的一种であるエストロンの寄与率が最も高く、従来考えられていた人工の化学物質よりも、人畜に由来する天然女性ホルモンの影響が大きいことが明らかになった。なお、エストロンのエストロゲン様活性は、 17β -エストラジオールの0.3倍程度である。

また、湖沼(手賀沼)の底泥を採取し、深さごとの内分泌かく乱物質蓄積状況を測定することにより、過去からの汚染の推移を調べた(図-2)。その結果、エストロンは、1970年頃に始まった汚染が1980年頃から急激に増加し、1990年頃をピークに減少すること、また、工業用洗剤に由来するノニルフェノールは、1970年頃から高い濃度となっている結果が得られた。

エストロンの傾向は、手賀沼流域における1970年ごろからの人口の急増と、下水処理場や浄化槽を通しての排水の増加、またその後の流域下水道整備による排水の手賀沼流域外へのバイパスといった流域条件の変化が反映されたものであると考えられる。また、ノニルフェノールは近年でも減少の傾向がみられないことから、下水道に取り込まれない排水に由来する可能性が考えられる。

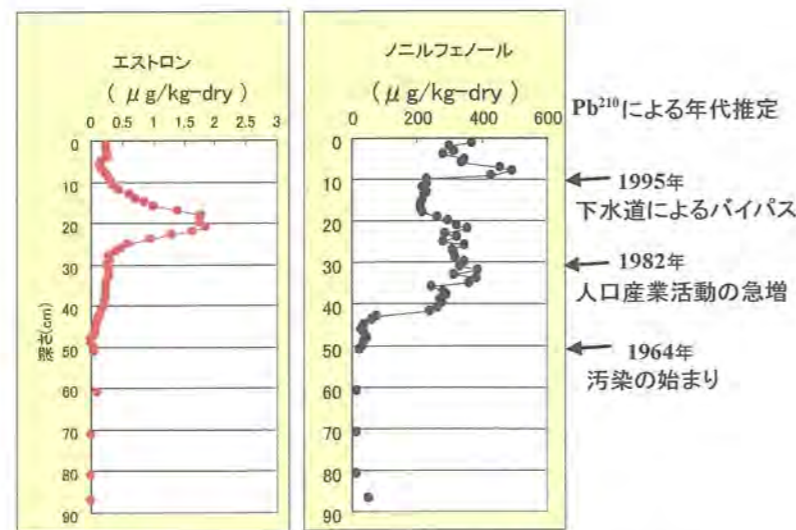


図-2 手賀沼底泥中の内分泌かく乱物質含有量の鉛直分布

(2) 内分泌かく乱物質の魚類影響

環境水中の内分泌かく乱物質による魚類雌性化影響を評価するため、メダカを用いて、エストロゲンや下水処理水への曝露実験を行った。なお、メダカの雌性化の指標として、通常は雌のみが体内で生成するビテロゲニン(卵黄タンパクの前駆物質)を使用した。

その結果、エストロン濃度が約30ng/L(エストロゲン様活性として約10ng-E2/L)以上で、雄メダカのビテロゲニン濃度が上昇することが明らかとなった。さらに、河川水や下水処理水にメダカを曝露した場合、同様に、エストロゲン様活性が10ng-E2/L以上で、雄

メダカのビテロゲニン濃度が上昇する傾向が得られた(図-3)。

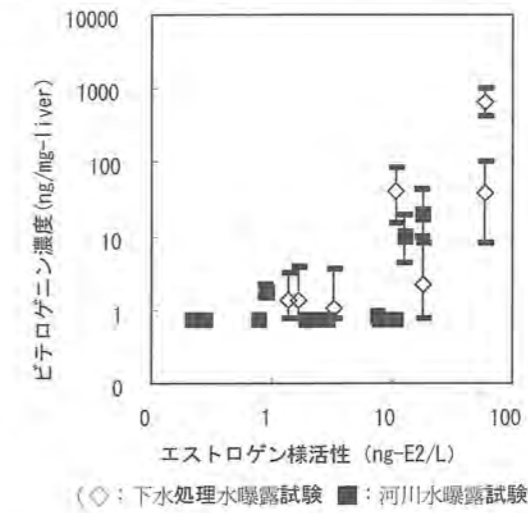


図-3 環境水のエストロゲン様活性と雄メダカのビテロゲニン濃度の関係

(3) 内分泌かく乱物質の下水処理場における挙動と制御方法

下水処理場におけるエストロゲンの除去状況を図-4に示す。 17β -エストラジオール(E2)は、下水処理過程においてほとんど除去されるが、エストロン(E1)については、その除去程度に大きな幅がある。

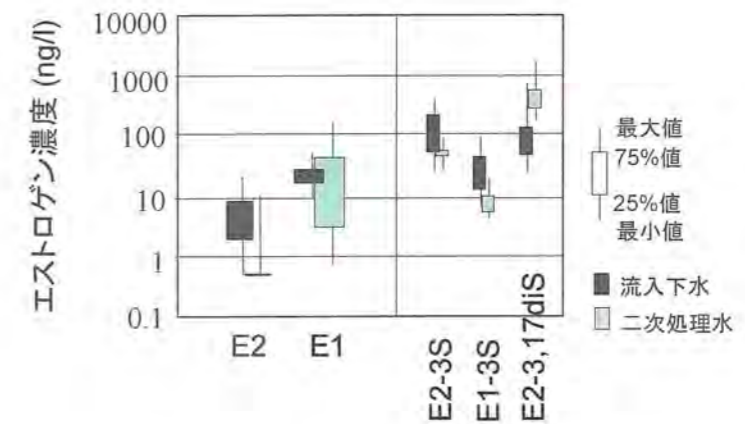


図-4 下水処理場におけるエストロゲンの除去

下水の活性汚泥処理プロセスの運転条件には、主なものに、固形物滞留時間(Solids Retention Time (SRT))と溶存酸素(DO)濃度がある。SRTは活性汚泥微生物が処理プロセス内に留まる平均的時間(日数)を表し、SRTの短い運転条件で処理が行われる場合には、増殖速度の遅い微生物は処理プロセス内に留まることができない。

冬季において SRT を変化させた下水処理実験を行った (図-5)。SRT が短い場合には、生物反応槽内前半部分において、水相のエストロン濃度が増加したが、SRT を長くすることにより、水相および汚泥相におけるエストロン濃度が減少した。処理プロセス内におけるエストロン濃度は、エストロン抱合体解離による生成速度と微生物による分解速度を足し合わせた結果であると考えられるが、SRT が長い場合に、エストロン分解微生物の十分な増殖が確保されて分解速度が増加し、濃度が低下したものと考えられる。

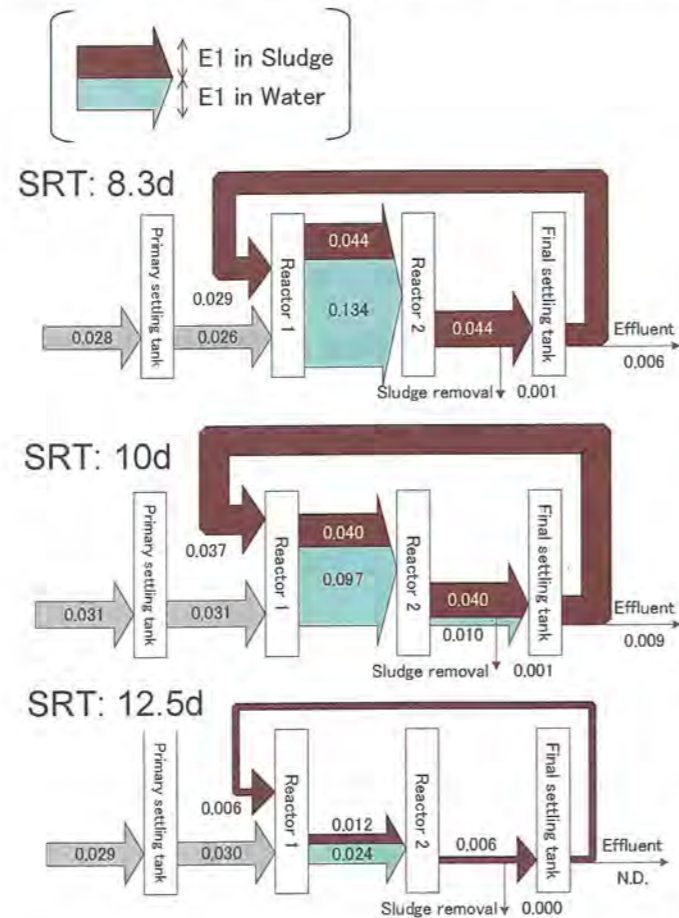


図-5 活性汚泥処理プロセスの固形物滞留時間 (SRT) とエストロン収支 (単位: $\text{mg}\cdot\text{h}^{-1}$)

また、SRT が 7d 程度と短い処理条件において、DO 濃度を変化させた下水処理実験を行ったところ、処理水中のエストロン濃度は、生物反応槽末端の DO 濃度の影響を強く受ける傾向が見られた (図-6)。DO 濃度が 5mg/L ほど確保された場合には、エストロン濃度は 5ng/L 未満となっていたが、曝気量を絞り DO 濃度を 1~2mg/L に低下させた場合には、エストロン濃度はほとんど低下しなかった。このように、SRT が短い条件では、生物反応槽の DO 濃度がエストロン除去に重要であることが明らかとなった。

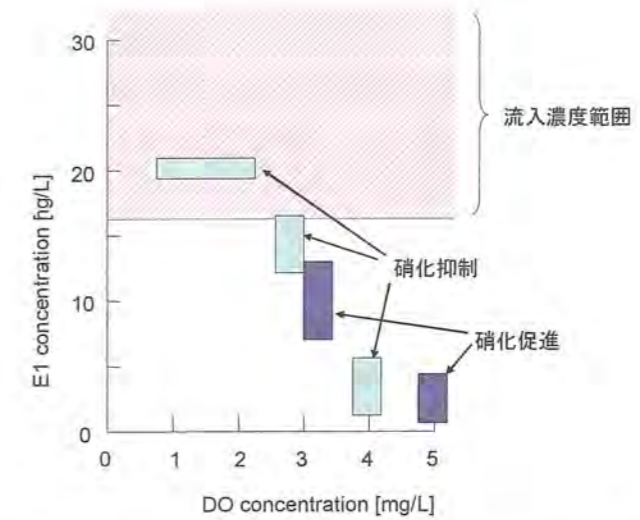


図-6 生物反応槽設定 DO 濃度に対する下水処理水エストロン濃度 (SRT:7 日程度)

さらに、SRT や DO 濃度の運転条件を変更することが困難な下水処理場を対象に、活性汚泥法の後処理法として、浮遊型生物膜法 (担体処理法) を用いた除去手法の開発を行った。処理実験の結果、確実にエストロン濃度を低減することができる (図-7) とともに、魚類に雌性化影響を与えないことを確認した。

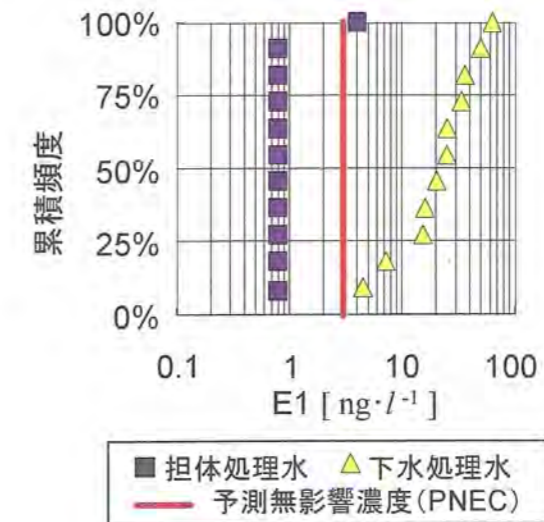


図-7 下水処理水および担体処理水中のエストロン濃度の累積頻度分布

(4) 日英間における魚類影響の差異に関する考察

英国においては、下水処理水放流先河川において雄ローチに精巣卵がよく見られるが、日本においては魚類の精巣卵は一般的ではない。この原因を検討するため、両国間で下水

に関する条件を比較した¹⁾。

下水処理法の性能について比べると、小規模施設の処理方式において英国の方が劣る傾向にあるものの、中規模以上の施設に用いられる活性汚泥法では、両国間での差異は見られなかった。一方、合成女性ホルモンは、英国の下水処理水中に1ng/L弱程度検出されるのに対し、日本においては検出限界以下であった。これは、経口避妊薬の使用量の違いによると考えられる。総じて、下水処理水のエストロゲン様活性からすると、両国間に下水処理性能の差異はないと判断された。

日英間での魚類影響の差異について、その原因は未解明であるが、状況としては経口避妊薬の使用量に大きな違いがあることから、日本における社会状況の変化に注意する必要があると考えられる。

3. おわりに

内分泌かく乱物質に対する関心の高まりを背景に、河川水や下水処理水における実態、魚類に対する影響、下水処理場における対策等の研究を実施した。

その結果、内分泌かく乱作用として重要であるのは天然女性ホルモンであるエストロンであること、エストロゲン様活性が10ng/Lを超えると雄メダカに雌性化影響（ビテロゲン生成）が現れること、下水処理場においては、運転管理等により下水処理水のエストロゲン様活性を十分低下させることが可能であること等が明らかになった。

日本では魚類の精巣卵は一般的ではないが、英国においては、雄ローチの精巣卵がよく見られるため、引き続き、日英の差異の原因について検討していくとともに、日本における社会状況の変化にも注意していく必要があると考えられる。

参考文献

1) Andrew Johnson, Hiroaki Tanaka, Yuji Okayasu and Yutaka Suzuki (2007) Estrogen Content and Relative Performance of Japanese and British Sewage Treatment Plants and their Potential Impact on Endocrine Disruption, *Environmental Sciences*, 14(6), 319-329

化学物質曝露に関する複合的要因の総合解析による曝露評価（環境省）

化学物質の複合的曝露の把握と解析

（独）国立環境研究所 環境リスク研究センター 鈴木規之

1. はじめに

化学物質の曝露を考える上では、多数の物質による多重的（複合的）な曝露、一つの物質の持つ複雑な影響スペクトル、排出から個人あるいは生態系への曝露に至る過程に関連する自然的、時間的また社会的な因子などを多くの要素を考慮することが本来は必要と考えられます。すなわち、化学物質曝露の包括的把握が、化学物質による環境リスクの的確な評価と制御を考察するために今後は重要となると考えられます。本プロジェクトでは、化学物質の曝露評価に関する諸課題のうち、まず化学物質の複合的な曝露状況について、動態モデル等を用いた物質ベースの推定とバイオアッセイ等を用いた影響ベースの2系統のアプローチにより把握し、あわせて小児など時期特異的な曝露や食物連鎖や流通経路までを含む物質フローの理解を進め、これらの知見を合わせて化学物質曝露の包括的把握に近づくことを目指します。

この目的のため、図1に示す3つの課題（サブテーマ）と、各サブテーマに含まれる個々の研究課題により研究を進めています。サブテーマ1では、動態モデル推定により多種物質による複合的な曝露状況を把握することを目標とします。ここでは、化学物質の曝露を空間分布、時間分布双方を含む形で把握し、推定可能な物質について重ね合わせるにより多種物質による曝露を包括的把握を目指します。あわせて小児の曝露評価手法の検討、残留性物質の生物移行の推定手法に関する検討を行います。サブテーマ2では、バイオアッセイを中心とする環境調査により複合的な曝露状況を把握することを目標とし、河川水および大気のバイオアッセイによる全国調査を行うこと、また、排水の包括的毒性を把握するためのWET試験法の構築と応用に関する検討を行います。最後にサブテーマ3では、これらの成果を一組のデータに集約し、現状における包括的曝露状況の情報として提示することを目標とします。

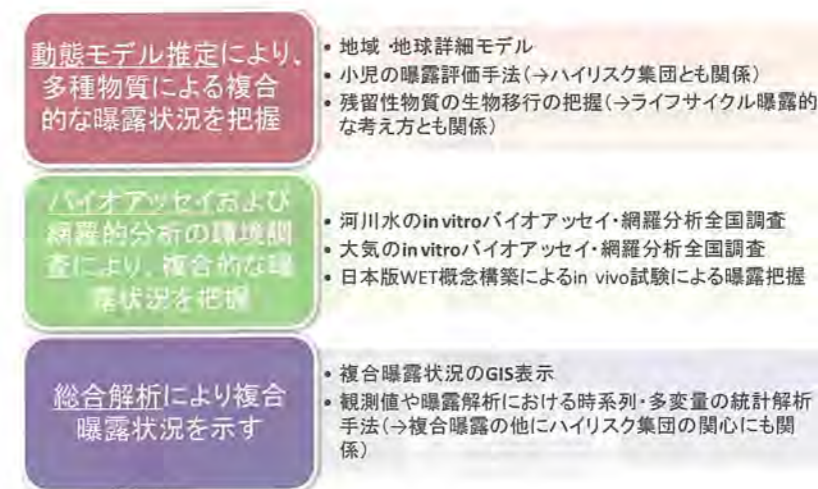


図1 プロジェクトの目的と構成：複合曝露を動態モデル、バイオアッセイとその総合解析によって把握を目指す

2. 研究成果

2-1. 地域及び地球規模の GIS モデル開発

化学物質の環境動態は通常、大気、水、土壌、底質、生物界などの複数の媒体にわたり、これら媒体間の輸送と大気や河川、海洋などにおける風や流れによる物理的な輸送が同時に起こることが一般的です。化学物質の複数媒体にわたる輸送は、これまで多媒体モデル（マルチメディアモデル）として広く解析されていますが、これら多媒体モデルは一般に大気や水などの流れによる物理輸送は通常不十分にしか考慮していません。一方、例えば大気輸送の数理モデルでは大気の流れによる汚染物質の輸送が詳細に検討されますが、大気以外の媒体と大気の間での汚染物質の媒体間輸送は通常不十分か、全く考慮されていません。本課題では、多媒体の動態と大気、水などの媒体内での物理輸送を GIS の地理情報の上で考慮する GIS 多媒体モデルの構築とこれを用いた曝露評価への応用を目標に検討を進めています。

図 2 は、この課題で開発した GIS 多媒体モデル（G-CIEMS モデル）を用い、PCB の地球規模動態の推定を行った結果を示します。濃度分布とともに、各地域から地球規模汚染への地域寄与の推定を進め、最終的には排出源と濃度分布の関係（S・R）を確立し、汚染物質の長距離輸送を踏まえた対策立案への方法論として提供することを考えています。また、水銀など無機成分、形態変化を含む成分に対するモデル開発も進めています。

日本国内に対する G-CIEMS モデルを用いて、農薬類に対する環境濃度の推定を行っています。ここでは、農薬散布の時間変動を農薬使用率と水田濃度予測モデルに基づいて設定し、

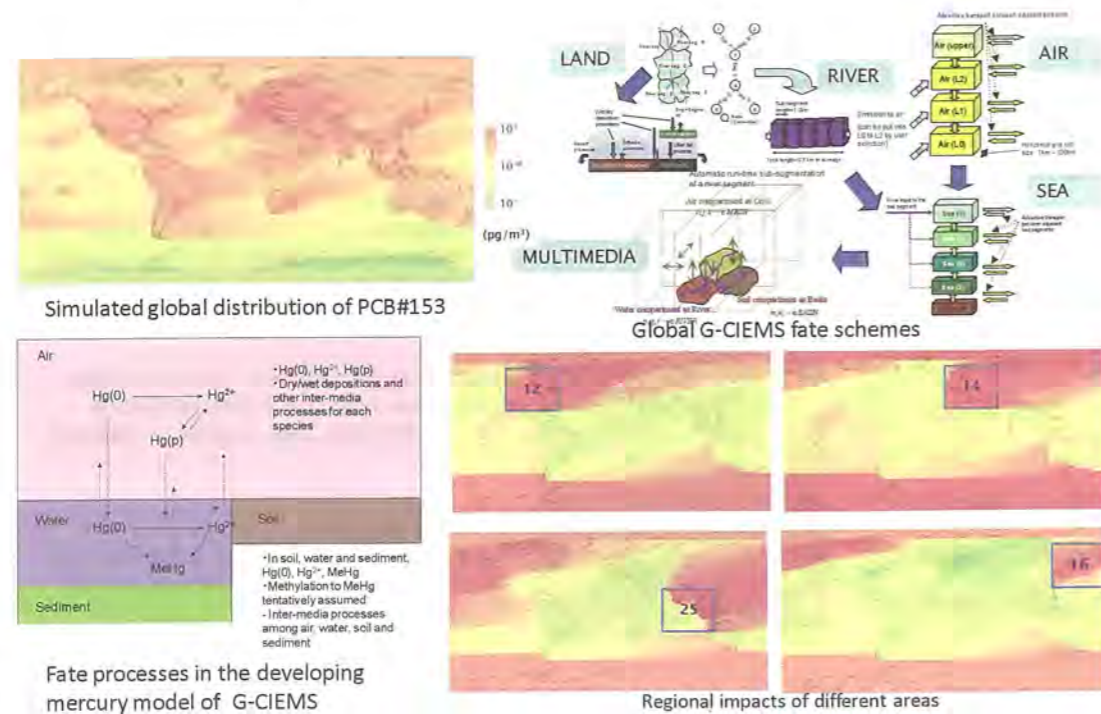


図 2 G-CIEMS 多媒モデルの動態概念と、これを用いた PCB のグローバル動態の推定結果

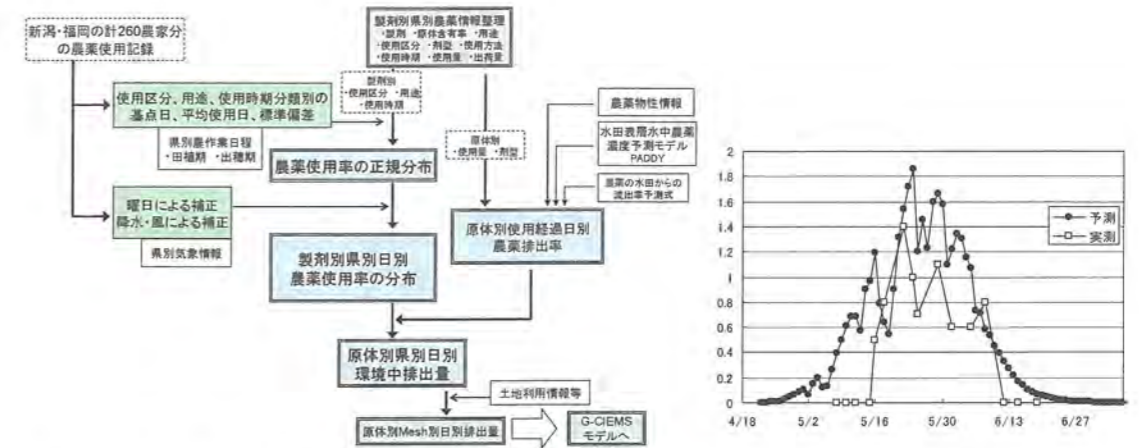


図 3 農薬の環境中排出量の日変動を予測する手順（左）とモデル予測結果の例（右）

時間変動を含む排出量の構築とこれを用いた濃度推定、検証を進めています（図 3）。

G-CIEMS モデルは現在 Web 上で公開しており、日本国内の地理・水文データおよび一部の排出データを例として含むデータとユーザーインターフェースを配布しています。これを利用することにより、国内全体を 5km 程度の空間分解能でカバーする多媒体動態計算を行うことが出来ます。

2-2. 小児の曝露評価に関する検討

近年、化学物質などのリスク要因に対して何らかの観点から脆弱な集団に着目することの必要性が強く認識され、そのうち特に小児へのリスク評価に関する検討が進められています。本課題では、小児に対する曝露評価の検討の一環として、小児における経気道曝露量の推定に必要な肺換気量に関する知見を得るため、三次元加速度計を用いた幼児の日常生活における肺換気量の推定を行いました。幼稚園・保育所での 110 名を

表 1 5-6 歳児の活動強度を考慮した肺換気量の推定結果

	Mean	min	max
Day1	8.4	6.7	10.0
Day2	8.3	6.7	9.5
Weekend	7.8	6.6	9.2
Mean	8.2	6.9	9.5

- ・ Adams(1993)の栄養摂取量からの推定では、3-5歳児で8.3m³/day、6-8歳児で10m³/day
- ・ 本研究対象者の体重あたりの1日肺換気量平均値：0.41m³/kg/day
成人男性(60kg) 15 m³/day :0.25 m³/kg/day
成人女性(50kg) 15 m³/day :0.30 m³/kg/day

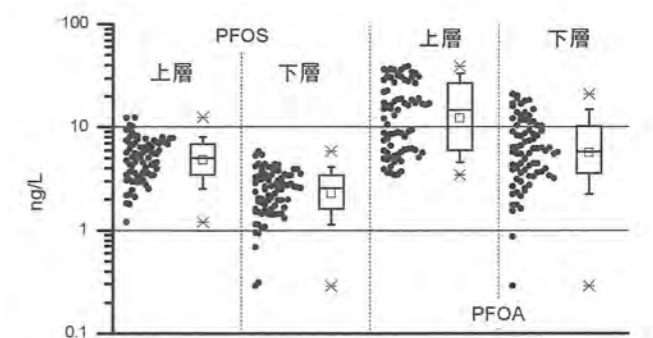


図 4 東京湾海水中の PFOS および PFOA 濃度の分布。2006 年度の結果、n = 80。上層は水深の 10%、下層は水深の 90%

対象に三次元加速度計を用いた活動強度の測定、定量化を行い表 1 に示す結果を得ました。

2-3. 水環境の化学物質動態と生物移行に関する検討

GIS 動態モデルなどにより、時空間の分布を持つ環境濃度の把握が可能となってきます。しかし、このような精密な環境濃度分布のデータを有効に活用するためには、例えば水環境中の化学物質濃度から水生生物中の化学物質濃度を予測する手法についてもあわせて高度化を図る必要があると考えられます。本課題では経路別および時間変動を考慮した生物移行の定式化を実験室における水槽またはメソコズム実験と、フィールド観測による検証の両面から検討することを目標に検討を進めています。ここでは、東京湾における PFOS のフィールド観測の結果を図 4 に示します。

2-4. 全国河川水のバイオアッセイによる調査と結果

本課題は、多種多様な化学物質を含む河川水に曝露された生物が受ける影響を予測するために、簡便に計測できる *in vitro* (試験管内) バイオアッセイ (生物検定) 手法を用いて、全国の河川水の環境調査手法を確立することを目的とします。調査に用いる *in vitro* バイオアッセイ法としては、受容体導入酵母アッセイと発ガンに関連する遺伝毒性試験法の一つである発光 *umu* 試験法を採用しました。発光 *umu* 試験法は、細菌を用いる遺伝毒性(変異原性)試験法の一つですが、汎用されているエームズ(Ames)アッセイに比べて、短時間(4 時間)で測定できる迅速で簡便な試験法であり、多検体を調査するのに適しています。受容体導入酵母アッセイとしては、エストロゲン(女性ホルモン)活性を検出するためのヒト・エストロゲン受容体 α (hER α) を導入した酵母アッセイ (hER 酵母アッセイ) とメダカ・エストロゲン受容体 α を導入した酵母アッセイ (medER 酵母アッセイ)、レチノイン酸受容体 γ (RAR γ) を導入した酵母アッセイ (RAR 酵母アッセイ)、アリルヒドロカーボン受容体(AhR)を導入した酵母アッセイ(AhR 酵母アッセイ)の 4 種類を用いました。なお、エストロゲン活性の測定において、medER 酵母アッセイは、生体内の活性物質である 17 β -エストラジオール (E2) 関連物質より工業系化学物質や植物エストロゲンに対して強く応答する特徴があります。RAR 酵母アッセイでは工業原料のアルキルフェノール類や発泡スチロールに含まれる不純物のスチレン二量体などが活性を示すことが明らかになっており、また、これまでの調査で、アオコなど藻類の発生している湖や河川水からも強い活性が検出されることがわかっています。一方、AhR は別名、ダイオキシン類受容体とも言われており、ダイオキシンと強い結合活性を示すことで注目されましたが、ダイオキシン以外にも排気ガスや工場排水に含まれる多環芳香族炭化水素、地球的汚染で知られているポリ塩化ビフェニール(PCB)、さらには植物に含まれる成分も強い活性を示すことが知られています。

これらの試験系を用いて 2007 年度に全国の地方環境研究所 10 機関 (+1 大学) との共同研究によって行った、13 都道府県の 80 カ所の河川水について調査を行いました。図 5 は 2007 年度に調査した全国 80 河川水の各種受容体導入酵母アッセイによる受容体結合活性を示した

ものです。活性値を縦軸に示し、横軸には採取した河川水を北海道から鹿児島県までの県別コード番号順に県ごとに色分けして示したグラフです。hER 酵母アッセイによるエストロゲン活性は本来の活性物質である E2 濃度に換算して全国の平均が 0.54 ppt (1ppt: 10 億分の 1 グラム/リットル) であるのに対して、隅田川や多摩川など東京都の河川水では 10 倍程度の高い活性値を示しています。一方、medER 酵母アッセイによるエストロゲン活性は、長野県の角川や製紙工場のある北海道の竜神川、静岡県沼津市の沼川などが高い活性値を示しています。RAR 酵母アッセイでは茨城県の十王川や桜川が高い活性を示しています。AhR 酵母アッセイにおいては、製紙工場排水が流れ込む竜神川や沼川、また、宮城県の鉛川や染物工場の排水が流入する京都府の大谷川などが高い活性を示すことがわかりました。図には示しませんが、発光 *umu* 試験では、東京都の荒川や隅田川、製紙工場排水の流入河川である竜神川や沼川、さらにはし尿処理場排水が流入する福岡県の尺岳川や熊添川などが高い値を示すことがわかりました。これらの結果は、それぞれの上流に位置する工場排水や下水処理場などの原因と関連付けて、河川の動態モデルによる推定結果とも合わせてさらに解析を進める予定です。

2-5. WET 試験体系の構築

米国 EPA は水生生物の保護を目的として総排水毒性(Whole Effluent Toxicity: WET)を制御するために、排水規制としての WET 試験方法を 1995 年に示しました。WET は実用的な排水規制の観点から現れた考え方ですが、化学物質曝露の包括的把握のためにも有効な方法であると考えて、日本版 WET 試験体系の構築に関する検討を進めています。

3. まとめと今後の進め方

多数の化学物質による複合影響への懸念は従来から認識されていますが、現時点で複合影響のリスク評価は困難と考えられます。本プロジェクトでは、複合影響に至る多重的、複合的な化学物質曝露の可能性を、可能ないくつかのアプローチから示していくことを目標としていますが、一方で、リスク評価のゴールが未確定である以上確定的な評価は不可能です。まずプロジェクト終期までに得られるデータに基づき、主に数理モデルの手法による化学物質による時空間変動を有する曝露の評価と、バイオアッセイを中心とする影響の把握を合わせたデータを構築し、これらを持って、今後の複合影響の検討の方向性を示す解析を提示することを目標としてプロジェクト後半期の検討を進めるよう考えています。

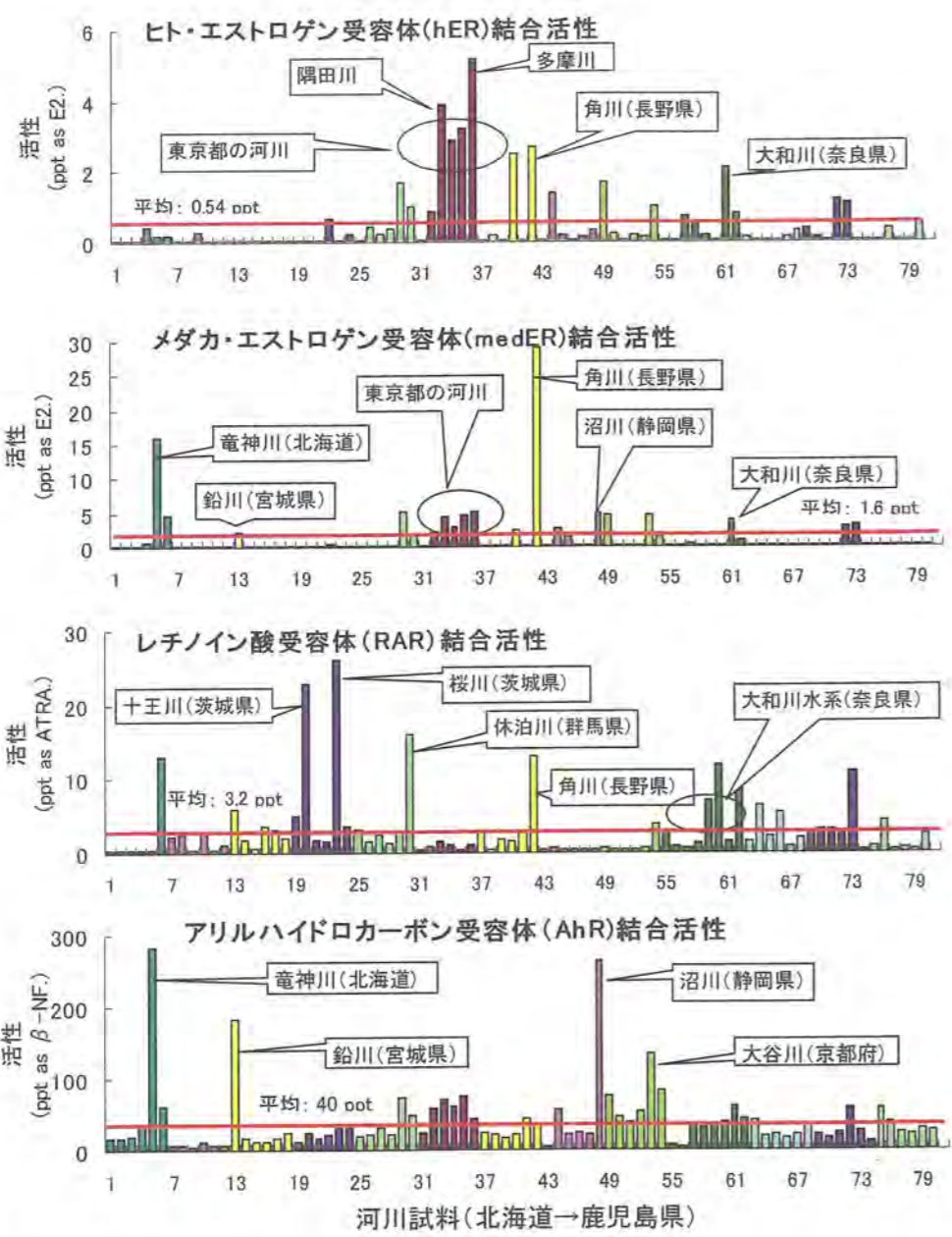


図5. 全国80河川水の酵母アッセイによる各種受容体結合活性(2007年)
 試料は1番の北海道の河川水から右へ、岩手県、宮城県、茨城県、群馬県、東京都、長野県、静岡県、京都府、奈良県、鳥取県、福岡県、鹿児島県の河川水の順です。
 図中の赤い横線は全体の平均値を、ATRAはRARのリガンドであるall-transレチノイン酸を、β-NFはAhRの結合標準物質であるβ-ナフトフラボンを示します。

Percellome トキシコゲノミクスの進捗 (厚生労働省)

— 網羅性を担保した遺伝子発現変動の抽出による分子毒性研究 —

国立医薬品食品衛生研究所
 安全性生物試験研究センター
 毒性部 菅野 純

1. 研究の目的、及び概要

本研究は、化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクスとして、網羅的遺伝子発現プロファイリングを基にしたインフォマティクス技術の構築により、日常生活に於いて使用される様々な化学物質の安全性確保の為に、毒性発現メカニズムに基づいた、より正確な毒性評価システムを作成することを目的とする。具体的な目標として、少数の小型実験動物に於ける遺伝子発現の網羅的なプロファイル生成により被検物質の毒性評価を従来の毒性試験に比して、迅速、正確且つ詳細に予測するシステムの開発を目指す。このシステムの開発により、1) 毒性評価の効率化 (実験期間及び解析時間の短縮)、2) 実験動物から人への外挿の正確さの向上、3) 毒性発現メカニズムに支えられた包括的な毒性評価 (急性毒性、慢性毒性、神経毒性、生殖毒性、遺伝毒性などと分かれていたものの統合を含む)、の面で飛躍的な進捗が望める。また、種々の毒性反応のうち、相乗・相加反応性、閾値の有無を含む低用量反応性、胎児・小児の反応特殊性、動物種間外挿性といった、現段階では不確実係数などの導入によって対処されている有害性評価に対して、それらの問題点が本研究で取り上げる手法によって改善することが期待される。

研究は計画通りに進捗し、独自開発したパーセローム (Percellome) 法^(1, 2, 3)により定量的、高精度、且つ網羅的な遺伝子発現プロファイルを、約100種類の化学物質について構築するとともに、各種の解析に必要なプログラムの独自開発、特に生物学的に有意な遺伝子発現変動を効率的に網羅抽出する方法の開発 (MF ソフトウェアシリーズ、開発: 相崎健一⁽⁴⁾、及び、株) NTT コムウェア・NTT データ及び(株)日本NCR/Teradata (松本伸哉氏) との共同開発⁽⁵⁾により、5テラバイト級研究計算サーバを含むインフォマティクス基盤の構築をほぼ完了した。現在、網羅的に見落とし無く抽出された変動遺伝子情報から、毒性に関わる遺伝子ネットワークの抽出を可能とするインフォマティクスの開発を開始した。これには、更なる高度な知識と技術を要するが、今までのトキシコゲノミクスが「関連した遺伝子のリスト」や「バイオマーカー」等の静止画的な情報しか提供しない状況を打破し、「どのネットワークが連鎖的に反応すると、どのような毒性と直結するか」という時間的要素を含む動的な因果関係を導き出すことが可能となり、遺伝子発現情報からの毒性予測の精度の格段の向上が見込まれる。

2. 研究の必要性及び期待される成果

2-1. 必要性

日常生活に於いて使用される数万種に及ぶと言われる化学物質の毒性評価は、従来から実験動物に於ける毒性所見を人に外挿することによって実施されてきたが、これは、実験動物も人も基本的に同等の生体反応を示すという前提に基づいている。そして、種差や人の個体差の問題は、安全係数あるいは不確実係数を考慮することにより担保してきた。しかし、サリドマイド（マウス・ラットでは胎児奇形を誘発しないが、人に於いて、アザラシ肢症などの奇形を誘発した）に代表される事例の如く、これには科学的な限界があるのも事実であり、人の安全性確保をより確実なものとする何らかの方策が必要である。この様な、従来の方法が持つ限界の克服には、毒性の発現メカニズムに基づいた評価システムの開発が必須である。これらの問題を包括的に解決する方策のひとつとしては、化学物質投与に関する網羅的遺伝子発現プロファイリングを基にした毒性インフォマティクスの構築が有効であることは内外の研究活動の方向性が示すところである。

2-2. 期待される成果

本研究から期待される成果は、実験動物を用いながら、人に於ける毒性作用を毒性発現の分子メカニズムに基づいて、より迅速、正確、詳細、且つ見落とし無く予測可能となることである。これにより、化審法（黒物質、白物質）のみならず、毒劇法（毒物、劇物）、食品添加物、医薬部外品など、様々なエンドポイントの組み合わせで評価されてきた毒性の包括的評価への展望が開けるものと期待される。更に、「死ぬ毒性」あるいは「全身状態が悪くなる毒性」とは別途に評価されることの多かった「死なない毒性」、例えば記憶、視覚、聴覚、生殖能力などを失う毒性、或いは慢性毒性、遅発性毒性などの評価の統合化も展望される。我々が実用化した遺伝子発現データの絶対標準化手法（Percellome 法）の活用により大量に蓄積された高精度データと、毒性メカニズム解析のインフォマティクス開発とを融合し、そこに遺伝子欠失マウスなどの所見、人に於ける遺伝子病の所見等からの客観的な遺伝子情報を参照させる方法により、毒性予測の精度が更に向上する事が期待される。

2-3. 特色・独創的な点

従来の毒性学が、生物個体の「ブラックボックス」に対する「入力」としての化学物質が引き起こす毒性症状をそれからの「出力」として記述し、入出力の関連を体系化することで安全性確保に貢献してきた。我々のトキシコゲノミクス研究は、ブラックボックスの中身を遺伝子発現カスケードの面から解明することにより生体反応メカニズムに基づいた分子毒性学を構築することを目的としている。その際、毒性を見落とさないように「網羅性」を重んじる必要性から、得たデータを既知情報により分類・解析するアプローチ（所謂、phenotypic anchoring）は最後に回し、全遺伝子のトランスクリプトーム情報そのもの

の中から、生物学的に有意な反応カスケードを抽出するアプローチを取ることにした。これは丁度、電子顕微鏡写真が世に現れた時の状況に準えることが出来る。光学顕微鏡では見えない「もの」が見えるようになるわけであるが、それが何であるかは、光学顕微鏡像を参照しても簡単には分からない。コンセンサスとしての電子顕微鏡像の教科書（図譜など）が出来上がって初めて診断などに常用され、その為の教科書を完成する作業自体が一つの研究分野を成したという歴史がある。我々の目指すトキシコゲノミクスと従来の毒性学との関係は電子顕微鏡と光学顕微鏡の関係にあり、実用化に向けての教科書作成に当たる基礎研究が必要である。我々は動物種としてマウスを選択したが、その理由は、遺伝子情報が人に次いで豊富であること、及び、遺伝子改変マウスが利用可能であり、それから得られる情報（下流カスケードの情報、ノックアウトマウスが示す欠落症状等）が客観的な遺伝子発現カスケードの描出と毒性学的意義付けに大きく貢献することによる。それでも、複数の実験から得られる大量の実験データを蓄積した上での横断的な解析が必須となる。その為には、データの標準化と互換性確保が重要となってくる。そこで、我々は、マイクロアレイや定量PCRから細胞1個当たりのmRNAコピー数を得る Percellome 法を開発した。

全ての遺伝子の発現量が共通の尺度、即ち『コピー数/細胞』で表現されることから、検体間、実験間、マイクロアレイのバージョン間、異なったブラットホーム間等のデータ比較が直接的に行えるようになり、数年かけて蓄積したデータの有機的活用が可能となった。現在までに、約100種類の化学物質によるマウス肝の初期応答データに加え、反復投与、発生毒性、吸入毒性、多臓器関連性を観測する Percellome データを加え、延べ3.5億遺伝子情報からなるトキシコゲノミクス・データベースを得た。後述のごとく、Percellome データは、基本的に時間、暴露用量、遺伝子発現量の3軸からなる3次元表示データよりなる。解析にはこの3次元表示された波動面の特徴抽出という独創的な方法を採用し、解析ソフトウェア群は全てオリジナル（一部は特許を取得）であり、解析にあたっては高精度且つ高再現性を可能にしている。

3. Percellome Project

3-1. Percellome 法：細胞1個当たりのmRNAコピー数として発現値を得る方法

原理は、サンプルの細胞数に対して mRNA の発現値を標準化するという単純なものである。具体的には、サンプル破砕液の DNA 量から細胞数を求め、外部標準 mRNA（スパイク RNA）を細胞1個当たり決まった分子数だけその破砕液に添加し、そして RNA 抽出、測定に移る。スパイク RNA の発現値が細胞1個当たり何コピーに由来するかが既知であることを利用し、サンプル中の全ての RNA 測定値を、細胞1個当たりのコピー数に換算する。この様な測定に用いるマイクロアレイには十分な定量性・直線性が備わっている必要がある。その検証には LBM 標準サンプル（肝[L]と脳[B]を100:0、75:25、50:50、25:75及び0:100に混合した5サンプルからなるセット）を用いた。現在までに、Affymetrix 社 GeneChip

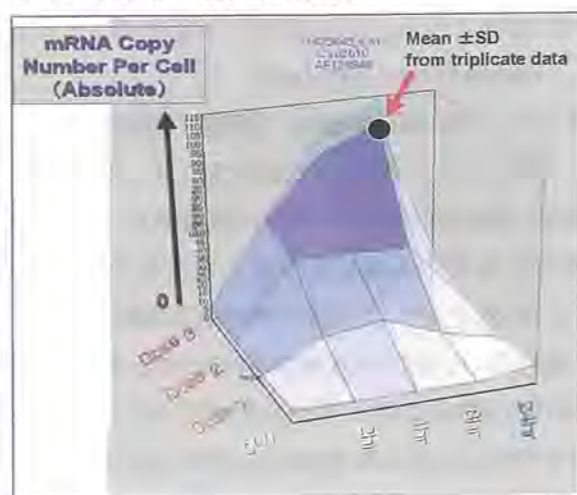
(マウス、ラット、ヒト、ゼノパス、ゼブラフィッシュ)、Agilent 社の単色 44k アレイ (マウス、ラット、ヒト)、及び Codelink (マウス、ラット、ヒト) マイクロアレイについて、定量性・直線性を確認し、Percellome 測定が可能な状態となっている。スパイク RNA の添加を正確に行うために高精度を要求される DNA 定量については、手作業プロトコール及び自動ロボット (PerkinElmer JANUS) のプロトコールを準備した。スパイク RNA のストックも含め共同研究ベースで供給可能である。

3-2. 実験プロトコール

体内に侵入してきた化学物質等を第一に感知するのは、多くの場合蛋白質であり、それからの次の影響が遺伝子発現に波及した場合に mRNA の変動として現れ、それが次の蛋白質を誘導し、次の mRNA 変動を招く、と模式的には考えられる。この様な初期応答を観測する目的から、先ず、成獣マウスの肝を対象とした単回経口投与実験プロジェクトを開始した。mRNA 合成のスピードと動物実験の手技上の現実的限界を考慮し、単回強制経口投与の 2、4、8、及び 24 時間後にサンプリングを行うプロトコールを設定した。また、用量依存性を考慮し、投与量を溶媒対象 (0)、x1、 $x\sqrt{10}$ 、及び x10 とした 4 群を設定した。これにより、一化合物につき 4 (時点) x 4 (用量) の 16 群、各群 3 匹、合計 48 匹の実験を行う。マウスはノックアウトマウスを併用する前提から C57BL/6 を、週齢は肝の酵素が安定する 12 週齢、性別は性周期のない雄、とした。尚、肝、腎、肺、心、脳など、殆どすべての臓器に明瞭な日内変動が認められるため、10 週齢時点でマウスを搬入し、明暗 12 時間サイクルを厳守した環境で二週間馴化した後、明サイクル 2 時間目に投与、以後、各予定時刻をはさむ約 50 分以内にサンプリングを完了するようにしている。マイクロアレイは Affymetrix 社 GeneChip Mouse430 2.0 (初期は 430 A) を用いた。サンプルはプールせず、個体毎に測定した。

3-3. データの構造 (Millefeuille surface data) と解析法概要

先に述べたように、化学物質単回投与による遺伝子発現変動は、時間及び用量に依存するという考えから、時間、用量、及び mRNA のコピー数を 3 軸とする 3 次元グラフ上に曲面 (surface) として投与が誘発する遺伝子発現変動を可視化した。一つの遺伝子 (GeneChip での probe set) につき、3 匹の平均局面 (surface) と ± 1 標準偏差 (SD) surface を表示することで、視覚的に反応を捉えると同時に、ノイズ或いは artifact であるか否かの感

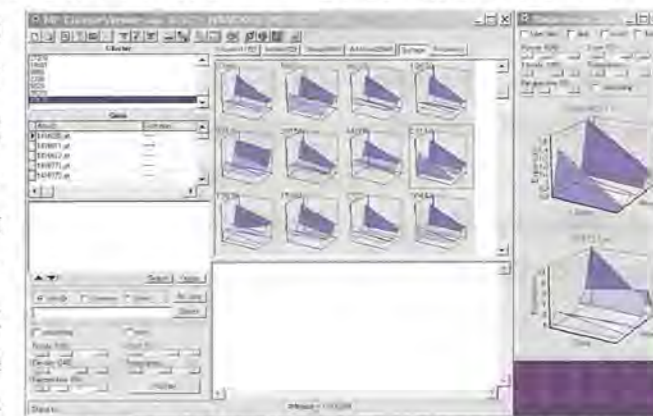


触を容易に得られるようにした。この 3 次元 surface のパターンを基礎に遺伝子発現カスケードの抽出法の開発を進めている。現在、一つの実験から得られる GeneChip 48 枚のデータを一括処理する能力を持った Percellome 自動換算・データ品質管理 (QC) ソフトウェア、3 次元多層データ (Millefeuille data; MF データ或いは Surface データと呼称している) のパターン類似性を元にした候補遺伝子検索ソフトウェア群、特に生物学的意義の高い反応局面を網羅的に抽出するための特徴抽出アルゴリズムを中心とした解析システム (MF ソフトウェアシリーズ、開発: 相崎健一)、及びその概念を発展させた教師無しクラスタリングを独自に実用化し、現在も改良を継続中である。

幾つかの化合物の全遺伝子リストを比較し、化合物に共通して、同期して発現する遺伝子群を自動抽出するシステムも開発済みである。ここで得られた遺伝子群はシグナルカスケードの構成単位である可能性がある。

3-4. データ例

現在までに、単回強制経口投与による肝の初期反応データを、既知情報のある約 100 以上の化学物質 (医薬品、一般化学物質、食品関連物質を含む) について採取し終えた。これに引き続き、食品・食品添加物関連、或いは、シックハウス症候群を考慮した低用量域での吸入毒性トキシコゲノミクス、一匹のマウスから多臓器を採取しそれらの連関を解析する多臓器トキシコゲノミクス、胎児発生、行動情動等、中枢神経毒性に関わるプロジェクトの展開を進めている。



ここでは、サリドマイドに関する例を示す。0、100、300、及び 1000mg/kg の用量で強制経口投与し、その 2、4、8、及び 24 時間後の肺の解析の一部を紹介する。2 時間目に用量相関性を持って発現誘導のピークを示す遺伝子に、Cdkn1a (P21) が認められた。類似のパターンを示す初期応答遺伝子には、Fas、Foxo3a、Gata2、など 50 あまりがあり、酸化的ストレスが誘発されていることが示唆された。これらのことから、サリドマイドは肺に対して酸化的ストレスを介した毒性を示すことが示唆され、文献的に多発性骨髄腫患者にサリドマイドが間質性肺炎を誘発するなどの報告があり、それが確認された。

もうひとつ、特殊例として、マウス腹腔内に青アスベスト (crocidolite) を投与後、腹膜 (腸管膜) を 2、4、8、24、48 時間後及び二週間後に採取し Percellome 法による網羅的遺伝子発現解析を行った結果についても触れる。

4. まとめ

一般的なデータ解析のアプローチとして、しばしば Phenotypic anchoring に基づくバイオマーカー検索が行われるが、最終的フェノタイプとの関連性による抽出の過程がもつ限界が指摘される。我々の目指すカスケード抽出については、教師無しクラスタリングと特徴抽出アルゴリズムの組み合わせによる解析が始まり、網羅性を確保しつつ、生物学的意味を持つ遺伝子の抽出を進めている。これらにより、まず、カスケードの要員遺伝子の抽出が可能となっており、このアプローチによるカスケード抽出の糸口が次々に得られている。現在、これらの要員遺伝子の連結作業を加速する手段としての Informatics 研究を開始しており、近い将来には網羅性を確保した状態での毒性カスケードの同定が可能となることを見込まれる。

本研究は厚生労働科学研究費補助金 H13-生活-012、H14-トキシコ指定-001、H15-化学-002、H17-化学一般-003、H18-化学一般-001、H18-化学一般-007 等による。

参考文献：

1. Kanno J, Aisaki K, Igarashi K, Nakatsu N, Ono A, Kodama Y and Nagao T. "Per cell" normalization method for mRNA measurement by quantitative PCR and microarrays. *BMC Genomics* 2006, 7:64.
2. 菅野 純、相崎健一、五十嵐勝秀、小野敦、中津則之. ゲノム毒性学—形質非依存型トキシコゲノミクスの導入—. *細胞工学* 2004年 Vol. 23, No.6, pp. 685-693
3. 菅野 純、北嶋 聡、相崎健一、五十嵐勝秀、中津則之、高木篤也、小川幸男、児玉幸夫. Percellome Project による毒性トランスクリプトミクスの新しい試み. *細胞工学* 2007年 Vol. 26, No.1, pp. 71-77
4. Kanno H, Utsugisawa T, Aizawa S, Koizumi T, Aisaki K, Hamada T, Ogura H, Fujii H. Transgenic rescue of hemolytic anemia due to red blood cell pyruvate kinase deficiency. *Haematologica*. 2007 92 731-737.
5. Matsumoto S, Aisaki K, Kanno J, Mass Distributed Clustering: A New Algorithm for Repeated Measurements in Gene Expression Data. *Genome Informatics* 2005, 16:183-194.

化学物質管理のためのリスクトレードオフ解析手法開発 (経済産業省)

独立行政法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門

吉田 喜久雄

1. はじめに

私たちの身の周りの様々なところで使用されている化学物質には、生活の質や利便性の向上に寄与するという便益がある反面、その製造から廃棄に至るライフサイクルの各段階から環境中に排出され、ヒトと環境生物に悪影響を生じる可能性、すなわちヒト健康リスクと生態リスクも存在する。このため、化学物質を最適に管理するためには、化学物質のヒト健康と環境へのリスクを最小化しつつ、使用に伴う化学物質の便益を最大限に活用する「リスクに基づく管理」が必要となる。

世界的には、2002年の持続可能な開発に関する世界首脳会議(WSSD)において、「リスク評価手順とリスク管理手順を用い、化学物質がヒト健康と環境に及ぼ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」ことが目標として合意された。さらに、この合意達成を推進するに、科学的なリスク評価に基づくリスク削減等を進めることを定めた国際的化学品管理に関する戦略的アプローチ(SAICM)が、2006年の国際化学品管理会議(ICCM)で国際的合意文書として採択されている。国内においても、これらの動きを受けて、化学物質審査規制法(化審法)は、化学物質の有害性に基づく法体系から、基本的に全上市物質を対象として段階的にリスク評価を実施し、産業のサプライチェーン全体でリスクを管理する方向で改正が進められている。

化学物質の適切なリスク管理の前提となる、そのヒト健康と環境へのリスク評価は、わが国においても初期及び詳細評価として実施されている。初期リスク評価は、暴露を被る集団に対して想定される化学物質の合理的最大暴露量(RME)とその最小無毒性量からリスクを、「リスクは懸念されない」または「詳細な評価が必要」と判定する。「リスクは懸念されない」との判定は、化学物質の製造・輸入量とその用途に変更がない限り、リスクは適正に管理され得ることを意味し、一方、「詳細な評価が必要」との判定は、その物質の暴露を被る集団の全体や一部が高リスク集団となるため、その集団を特定し、その暴露に寄与する主要排出源(あるいは特定のライフステージ)を特定し、それに対する効果的なリスク削減対策を検討する必要があることを意味している。

2. リスクトレードオフ解析手法の開発

産業技術総合研究所は、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の化学物質総合評価管理プログラムの下で、「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトを2001年度から2006年度に実施し、詳細リスク評価における高リスク集団特定に必要な濃度の空間分布を推定できる大気、河川、海域動態モデル(ADMER、METI-LIS、SHANEL、RAM)、リスク解析ツール(Risk Learning、RiskCaT-LLE)及び暴露係数ハンドブ

ックを開発し、公開している。さらに、開発した手法等を用いて、主要排出源に対する排出削減対策の経済分析を含む詳細リスク評価を実施し、26物質の詳細リスク評価書と評価に用いた方法論やツールを説明するための解説書も公開している¹⁾。

「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトは、わが国でのリスクに基づく化学物質管理の導入の加速化に大きな寄与をしたが、この中で実施した初期及び詳細リスク評価の対象物質のほとんどは、化学物質排出把握管理促進法（化管法）の第一種指定化学物質であり、環境への排出量やモニタリングデータが報告されているため、暴露評価が容易である上に、有害性情報も比較的揃っている。しかし、上市されている多くの化学物質については、リスク評価に必要な環境排出量、モニタリングデータ及び有害性に関する既存の情報ほとんどない。さらに、化管法の第一種指定化学物質の代替に関する調査では、調査した全業種で代替事例があり、業種では化学工業と電気機械器具製造業で、用途では塗料・接着剤・印刷インキ、洗浄剤・表面処理剤、原材料・添加剤用途で代替事例が多く、第一種指定化学物質から対象外物質への代替が多いことが報告されている²⁾。このため、物質代替が効果的なリスク削減対策であるか否かについても検討が必要である。

そこで、2007年度からは2011年度までの予定で実施している「化学物質の最適管理をめざすリスクトレードオフ解析手法の開発」プロジェクトでは、既存情報がほとんどない化学物質についても高リスク集団の特定等を可能にする暴露・有害性情報の補完手法を開発している。並行して、物質代替に伴うリスクトレードオフ（被代替物質のリスク減少と代替物質のリスク増加に因る代替前後のリスクの変化）を解析するためのリスク比較手法も開発している。暴露・有害性情報の補完手法としては、下記の①～⑤の項目について研究開発を実施し、リスク比較手法としては、同じ用途群での物質の代替に伴うリスクの変化を定量的に解析できる手法を、ヒト健康リスクと生態リスクに別けて開発している。

- ①環境排出量推計手法の開発
- ②室内暴露評価手法の開発
- ③環境動態モデルの開発
- ④経口暴露モデルの開発
- ⑤有害性推論手法の開発

さらに、開発している暴露・有害性情報の補完手法とリスク比較手法を、「工業用洗浄剤」、「プラスチック添加剤」、「溶剤・溶媒」、「金属類」及び「家庭用製品」の主要な5用途群での物質代替事例に適用し、代替に伴うリスクトレードオフを解析する。これらの用途群は、表1に示す理由に基づいて選択された。プロジェクトでは、「工業用洗浄剤」と「プラスチック添加剤」の2用途群における物質代替事例のリスクトレードオフを先行して、2009年の中間年までに解析し、プロジェクトの後半で「溶剤・溶媒」、「金属類」及び「家庭用製品」の3用途群における物質代替事例のリスクトレードオフを解析する予定にしている。

表1 リスクトレードオフ解析手法の開発で対象とする化学物質の用途群

用途群	選択理由
工業用洗浄剤	環境排出量が多く、代替事例も多い
プラスチック添加剤	添加剤を含有するプラスチック製品の寿命が長く、製品の使用と廃棄段階からの環境排出と室内の製品からの暴露を考慮する必要がある
溶剤・溶媒	環境排出量が多く、代替事例も多い
金属類	電気・電子部品材料として金属類を含有する製品の廃棄段階等での環境排出を考慮する必要がある
家庭用製品	室内で使用され、製品に含有される物質への高濃度暴露や直接暴露が懸念される

2-1. 暴露・有害性情報の補完のための手法

前述のように、環境排出量、モニタリングデータあるいは有害性に関する既存情報がほとんどない化学物質を対象として、その暴露を被る集団の暴露量（吸入暴露濃度や経口摂取量）の分布が推定でき、排出源からヒトや環境生物に至る化学物質の移動を定量的に把握できる手法を開発している。以下に、暴露と有害性の情報を補完するための手法として研究、開発を行っている項目の概要を示す。

(1) 環境排出量推計手法の開発

プロジェクト中間年の2009年度末までに、洗浄工程特性と排出量を関連づけることにより、塩素系、炭化水素系、水系等の工業用洗浄剤の排出量推定式を導出する。また、可塑剤や難燃剤等のプラスチック添加剤に対して、排出への寄与が大きいライフステージを特定し、物性等と関連づけて排出量推定式を導出する。そして、これらの導出結果を基に、工業用洗浄剤とプラスチック添加剤について排出シナリオ文書（ESD）を策定する。

さらに、プロジェクト最終年度の2011年度末までに、「溶媒・溶剤」、「金属類」及び「家庭用製品」の用途群についても、排出量推定式を導出し、ESDを策定する。

(2) 室内暴露評価手法の開発

2009年度末までに、チャンバー試験等を基に、製品からの化学物質の放散速度、吸着速度等の推定式を導出し、住環境と人行動パターンに関するアンケート調査の解析結果と組み合わせ、コンパートメントモデルをベースとした室内暴露量推定ツールのプロトタイプを開発する。

さらに、2011年度末までに、プロトタイプを改良し、室内の化学物質含有製品からの長期平均暴露を物質の物性と製品の使用状況から推定できるツールを開発し、公開する。

(3) 環境動態モデルの開発

2009年度末までに、大気モデル（揮発性有機化合物とその光化学反応で生成するオゾン等の関東地方での大気中濃度分布を推定）、河川モデル（全国の1級河川での環境残留性物質の水中濃度分布を推定）及び海域モデル（東京湾での環境残留性物質の海洋生物への

蓄積を推定)の3つの環境動態モデルのプロトタイプを開発し、検証する。

さらに、2011年度末までに、プロトタイプを改良し、発生源高度や地形の影響をより正確に反映して2次生成物濃度も推定できる大気モデル、環境残留性物質の全国1級河川と主要内湾での濃度分布や海洋生物への蓄積を推定できる河川及び海域モデルを開発する。

(4) 経口暴露モデルの開発

2009年度末までに、地域特異的なパラメータの代表値や確率密度関数を用いて土壌、植物及び家畜中の疎水性物質濃度を推定するモデルを構築する。さらに、既報の農・畜産物の流通データを基に、一般消費者の農・畜産物経由の疎水性物質摂取量を推定できる経口暴露モデルのプロトタイプを開発する。

さらに、2011年度末までに、プロトタイプの推定精度を向上させ、一般消費者の農・畜産物経由の化学物質摂取量を地域特異的に推定できる経口暴露モデルを開発する。

(5) 有害性推論手法の開発

2009年度末までに、ヒト健康影響について、収集、整理した既存の動物試験や疫学情報を基にデータマイニングにより有害性を補完する手法を開発し、有害影響の機序に関する既知見を組み合わせ統計モデル化することにより、有害影響の種類と無影響量を推論するアルゴリズムのプロトタイプを開発する。生態影響についても、作成した有害性等の基本データセットを基に定量的構造活性相関(QSAR)やデータマイニングを適用して、水生生物への有害性を補完、推論する手法のプロトタイプを開発する。

さらに、2011年度末までに、プロトタイプの推論精度を向上させ、ヒト健康影響の種類と無影響量を推論できる手法と水生生物への生態影響を推論できる手法を開発する。

2-2. リスク比較のための手法

化学物質によるヒト健康リスクの比較については、米国環境保護庁(U.S. EPA)の混合物のヒト健康リスク評価に関する補足指針³⁾で、同じ暴露経路で同一器官に同じ非発がん性の影響が発現する場合、混合物のリスクには、各成分のハザード比の和(ハザードインデックス)を使用できることが示されている。また、発がんリスクについては、異なる作用機序であっても、同一器官にがんが生じる場合には、各成分の発がん率の和が使用できることが示されている。物質代替のリスクトレードオフ解析でも、上記と同じ条件で、これらのリスク指標の使用は可能であるが、発がんリスクの比較、異なる器官や異なる種類の非発がんリスク間の比較はこれらの指標では不可能である。

このため、「化学物質の最適管理をめざすリスクトレードオフ解析手法の開発」プロジェクトでは、種類や重篤度が異なる有害影響を生活の質(QOL)で調整した生存年(QALYs)で重みづけし、発がんリスクと非発がんの様々なヒト健康リスクをこの共通の指標で表し、「獲得QOL1年あたり費用」等の指標で化学物質リスクの削減対策の経済分析を行う(図1)。これにより、高リスク集団の暴露に大きな寄与する環境排出源への排出削減対策に加えて、物質代替によるリスク低減対策も、共通の指標で経済分析が可能となり、幅広い管理対策

が検討できるようにする。

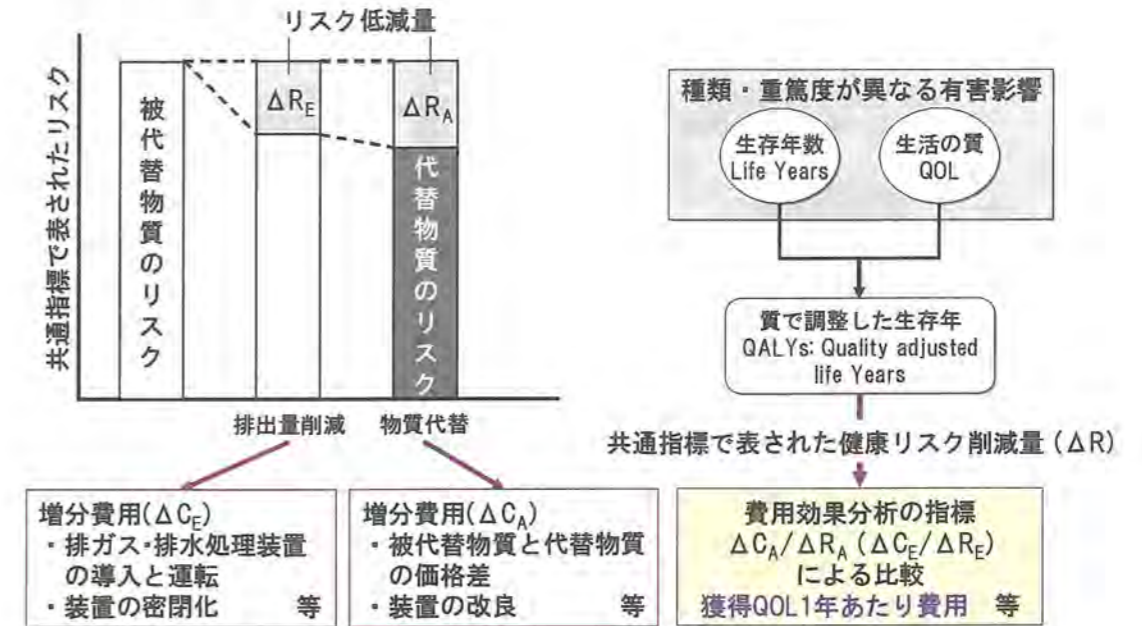


図1 「リスクトレードオフ解析手法の開発」プロジェクトにおける経済分析

一方、生態リスクについては、被代替物質と代替物質の種の感受性分布(SSD)とそれを用いた共通指標(種の多様性への影響)により比較し、経済分析を実施する。

2-3. リスクトレードオフ評価書

前述のように、現在実施しているプロジェクトでは、開発中の暴露・有害性情報の補完手法とリスク比較手法を用いて、中間年の2009年度末までに、「工業用洗剤」と「プラスチック添加剤」の用途群での物質代替に伴うリスクトレードオフを解析し、その結果等を評価書として取りまとめ、公開する予定である。

「工業用洗剤」については、塩素系洗剤から炭化水素系または水系の洗剤への代替を対象として、リスクのトレードオフを解析する。塩素系と炭化水素系の洗剤成分はともに揮発性であるため、塩素系から炭化水素系の洗剤への代替では、吸入暴露経路のヒト健康リスクを対象とする。その際、炭化水素系洗剤成分の揮発性有機化合物が光化学反応でオゾン等を変換されるため、元物質に加えて、オゾン等の2次生成物質のヒト健康リスクも解析に加える。一方、水系洗剤は界面活性剤が主成分であるため、塩素系から水系の洗剤への代替では、生態リスクを主に解析とする。

「プラスチック添加剤」については、臭素系難燃剤から芳香族縮合リン酸エステル系難燃剤への代替を対象にヒト健康と生態のリスクトレードオフを解析する。ヒトの主要な暴露経路として、屋外大気を經由する食物からの経口暴露とパソコンやOA機器の筐体等から室内空気を經由する吸入暴露を想定し、ヒト健康リスクを解析する。

暴露・有害性情報の補完手法とリスク比較手法を用いた「工業用洗剤」と「プラスチック

ック添加剤」の用途群での物質代替に伴うリスクトレードオフ解析の流れを図2に示す。

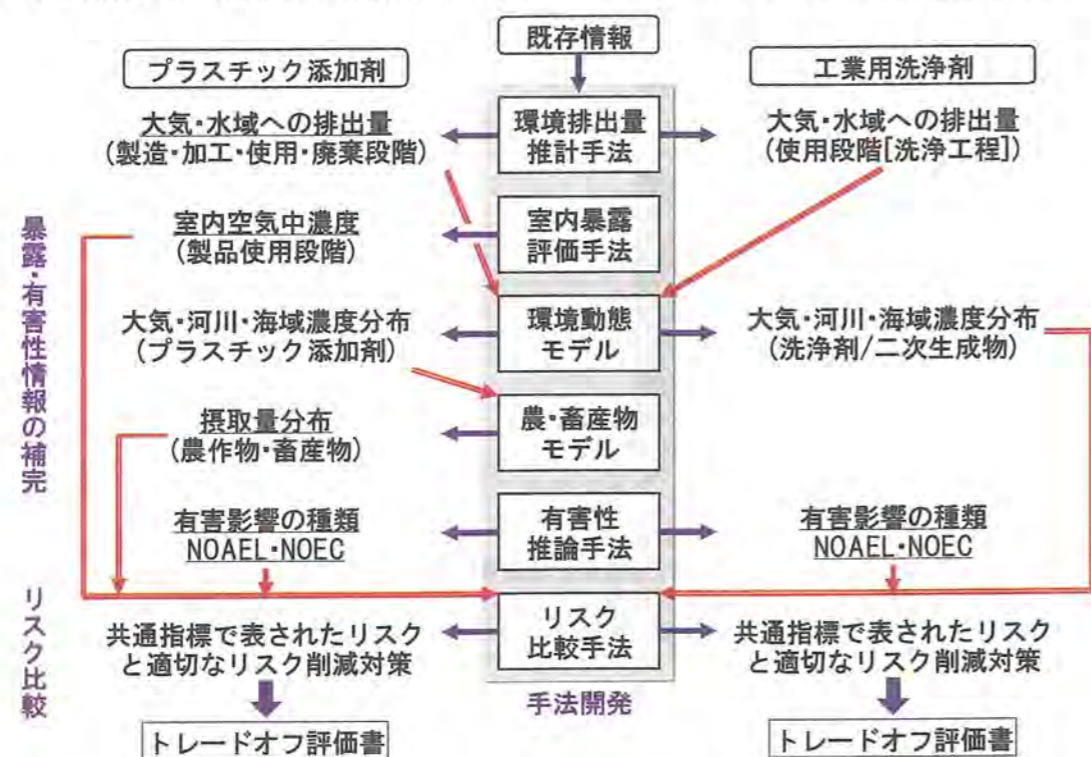


図2 2用途群の物質代替に伴うリスクトレードオフ解析の流れ

3. おわりに

以上、概説した「化学物質の最適管理をめざすリスクトレードオフ解析手法の開発」のプロジェクトでは、関係工業会の協力も得ながら各手法の開発を現在、推進している。

「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトでは、化学物質の主要環境排出源に対する排出削減対策のみをリスク管理の検討対象としたため、削減に伴う暴露を再評価すれば対策の効果が分析できたが、物質代替の場合は、非代替物質と代替物質の両方のリスクを評価する必要がある。このため、暴露と有害性の情報を容易に補完できる手法の開発が、物質代替に伴うリスクトレードオフを解析する上での基礎になるとともに、個々の化学物質に対する適切な管理施策の実施と自主管理の推進に大きな寄与をすることを考えられる。

参考

- 1) 産総研で開発したモデル、ツール及び詳細リスク評価書の要約は、安全科学研究部門のホームページ (<http://www.aist-riss.jp/contents/index.html>) に公開されている
- 2) 環境省 (2006) PRTR 対象物質の代替物質に関する調査結果, 第1回化学物質排出把握管理促進法に関する懇談会資料
- 3) U. S. EPA (2000) Supplementary Guidance for Conducting Health Risk Assessment of Chemical Mixtures, EPA/630/R-00/002

環境マネジメントに資する化学物質リスク評価の基盤形成について

詳細リスク評価と教育の経験に基づいて

大阪大学大学院工学研究科環境・エネルギー工学専攻
環境マネジメント学領域 東海明宏

1. はじめに

各省で推進されている化学物質の安全管理・活用に関する研究開発プロジェクトが、より高度な環境マネジメントの実現に繋がると理解し、それに資する基盤形成という視点で、詳細リスク評価と教育の経験を踏まえ話題提供をする。

化学物質の安全管理・活用のための中心には、リスク評価がある。そして、リスク評価の結果は関係者に対する「リスクとつきあうための助言」として活用されつつある。化学物質の用途は多岐にわたり、社会的な便益も多大であるものの、環境を経由し、不特定多数に暴露されるがゆえに、様々な視点にさらされる性格をもつ。その意味で化学物質利用に関わるリスクを一定の枠組みのもとで定量化することがまず必要であった。各省で進めてこられた化学物質管理の実務、そしてそれに対する独法研究機関の実務支援研究は、リスク評価・管理の科学を牽引してきた。本稿では、第2章で、環境マネジメントに資する化学物質リスク評価と題し、新興分野としての特徴をまとめ、第3章で、リスク評価の基盤形成と題し、実務支援研究、キャパシティビルディングについてまとめた。これまでなされてきた事例を大掴みに整理し、あらためてその意義を確認することを通じて話題提供とさせていただきます。

2. 環境マネジメントに資する化学物質リスク評価

2-1. 新興分野としてのリスク評価・管理

これまで、大気質、水道水質、食品等、化学物質のリスク評価はなされてきた。その評価の基本枠組みは、クリティカルパスについて暴露評価と有害性評価からなる。そのために必要な関連知見が収集・整備されつつある。また、環境マネジメントの必要な範囲の拡大（汚染事象の事後的な対応・出口側の対応などから広範囲に潜在する事象・Low Probability High Consequence 事象、関係者間の情報共有という局面への移行）や、科学技術政策における視点の変容（一すなわちハザード評価からリスク評価へ基本的考え方がシフト）もリスク評価の必要な範囲の拡大に作用してきたといえる。

一方、対策の側においては、政府は規制を軸に、企業は自主的取り組みを通じてリスクへ対応しようとしており、さらに住民は、開示されるリスク評価に関する情報を活用し行動を選択していく場面も増えていくと思われる。このように、関係者の求めに応じたリスク評価や、あるいは説明といった局面が増えていくと考える。

また、環境面の制約条件を技術によって超えようとする、必ず新技术・代替技術の導

入が図られる。すなわち、技術導入の可能性の評価においてもリスク評価が必要となってきたり、その事例としては、物質代替の問題、例えば、PRTR 該当物質から非該当物質へ代替されることでどの程度リスクは削減できるのか、といった問に対する答えも求められている。このことは、後述する詳細リスク評価でも、難燃剤を例にとり、デカプロモジフェニルエーテルからエチレンビスペンタプロモフェニルへの代替¹⁾、ノニルフェノールからアルコールエトキシレートへの代替によるリスクの変化が解析されてきたが²⁾、代替のケースは多くあることから、今後更なる研究開発が必要といえる。

以上のようにリスクを評価すべき対象は拡大している。

2-2. 新興分野への対応

前述したような、化学物質のリスク管理に必要な情報の定量化、関係者の役割の変容は、リスク情報に関わる読み・書き・そろばんを必要とし、暴露解析、リスク評価法に関して、一部 de facto standard 化したソフトが公開され活用されてきた（産総研安全科学研究部門³⁾）。この結果、安全やリスクにかかわる意思決定が、「誰かが決めてくれる問題」から「自ら判断する問題」へと移り変わりつつあると理解できる。

リスク評価の実際は、図-1に示す項目を実施することに帰着される。要点は、式(1)の3つの要素、すなわち、有害性を特定し、原因の暴露レベルを推定し、それらが、変容するシナリオを策定し、リスクの変化を解析することである。解析においては、(2)式の $\Delta Risk$ を展開した右辺の各項を解析するとともに、得られたリスクを如何に処理すべきかを、費用とリスクレベルに関する知見の収集・整備を通じ方針を明確化している。大略、このようにしてリスク評価書が公開されてきた^{8), 9), 10)}。

以上のようなリスク評価の実施、対策提案、実行可能性の検討に必要な人材育成は、高等教育機関よりも先行して独法研究機関での研究プロジェクトによって牽引されてきた。高等教育機関側の実態には、リスク評価を実施するために必要な分野間の融合・適用でき

$$Risk = f(Damage_i, Probability_i, Scenario_i) \quad \dots(1)$$

$$\Delta Risk = Population \frac{Consumption}{Person} \frac{Emission}{Consumption} \frac{C_{env}}{Emission} \frac{\Delta Dose}{C_{env}} \frac{\Delta EffectiveDose}{\Delta Dose} \frac{\Delta Risk}{\Delta EffectiveDose} \quad \dots(2)$$

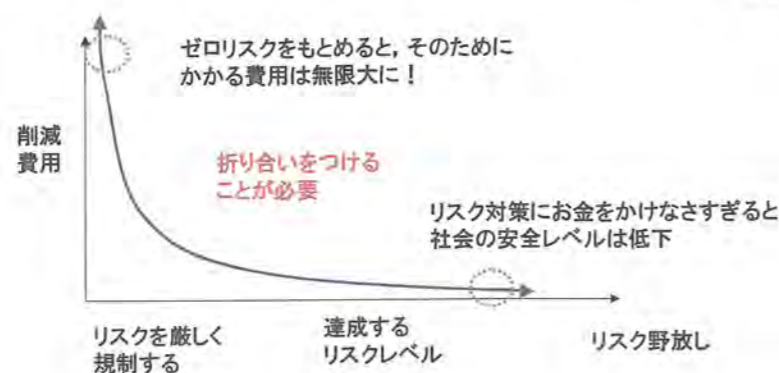


図-1 リスク評価の要点

る実施組織が不足していることや、Society for Risk Analysis などのリスクに関する学会の活動が続いてはいるものの、成果物評価は従来型の原著論文を主体とするものが主流となっていることがあげられる。

PDCA のサイクルの推進体制として、経済産業省・(独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構では、技術戦略マップが策定され、成果に着目した目標設定と評価の仕組みを確立し、投資の効果を検証する体制のもとで化学物質総合管理分野が推進されている⁴⁾。

3. リスク評価の基盤形成

3-1. 実務支援研究

筆者はこれまで、リスク評価書の役割として、図-2に示す3つを指摘した⁵⁾。それらは、第1に、専門家間で共有される技術文書であること、第2に、推定されたリスクレベルから対策が必要かどうかを判定すること、第3に、当該関係者がリスク管理のための、必要な対策（優先順位）を明らかにすること、である。中心に位置するのはリスク評価であり、その手順は図-3

のとおりである。このような手順を踏んだリスク評価書が、関係者への助言として活用され、あるいはリスクの認識に寄与すると考えている。各省で実施されているリスク評価は、それぞれ、暴露解析・有害性評価において特化している部分はあるものの概ねこのような枠組みのもとで策定されたものと理解している。2-2で示した成果物の一部は、共有財産・知的基盤として活用されることを意図し、(独) 製品評価技術基盤機構の化学物質総合情報提供システム (CHRIP, Chemical Risk Information Platform) が運用されている。横浜国立大学の三宅教授を代表とするグループで実施されている本連携施策群補完的課題のプロジェクトは暴露にや

軸足をおいた知的基盤の体系化をプラットフォームとして実現することを狙ったものである。



図-2 詳細リスク評価書の意義 - 3つの活用の局面 -

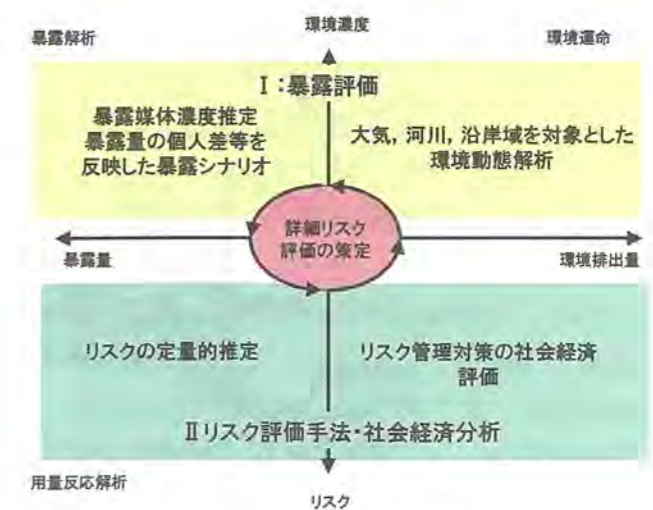


図-3 詳細リスク評価書の策定

3-2. キャパシティビルディング

(1) 人材育成

評価対象の拡大に対応すべく、化学物質の安全管理・活用の更なる推進のためには、人材育成を含めた計画的なキャパシティビルディングが必要となる。この点に関しては、独法研究機関の実務支援研究が進展する一方で、高等教育機関では、大学の関連する分野における研究室単位の規模で進められてきた研究、横浜国立大学、愛媛大学等のセンターオブエクセレンスの研究プロジェクトベースで進められてきた研究などが学術分野を牽引してきた。そのなかで、高度環境管理といった視点に特化し、対象として社会人を含めた人材育成プログラムが大阪大学で取り組まれている。これは、文部科学省科学技術新興調整費新興分野の人材育成プログラムであり、プログラム修了生を環境リスクマネージャと称し、スキルスタンダード、カリキュラムモデル、継続教育モデルを構築している。大学院修士相当のレベルとして広範な分野を扱っていることに特色があり、受講生支援プログラム、リスクに関わる知識の体系化にむけたいくつかの新しい試みがなされている。そのひとつに、広範囲にわたるリスク評価に必要な知識の体系化・構造化の支援システムが開発されており(図-4)、情報技術の援用による視覚化といった試みもなされている。

(2) 評価の科学の展開

リスク評価の役割を別の視点でみたものが図-5である。この図は、基礎研究と製品化

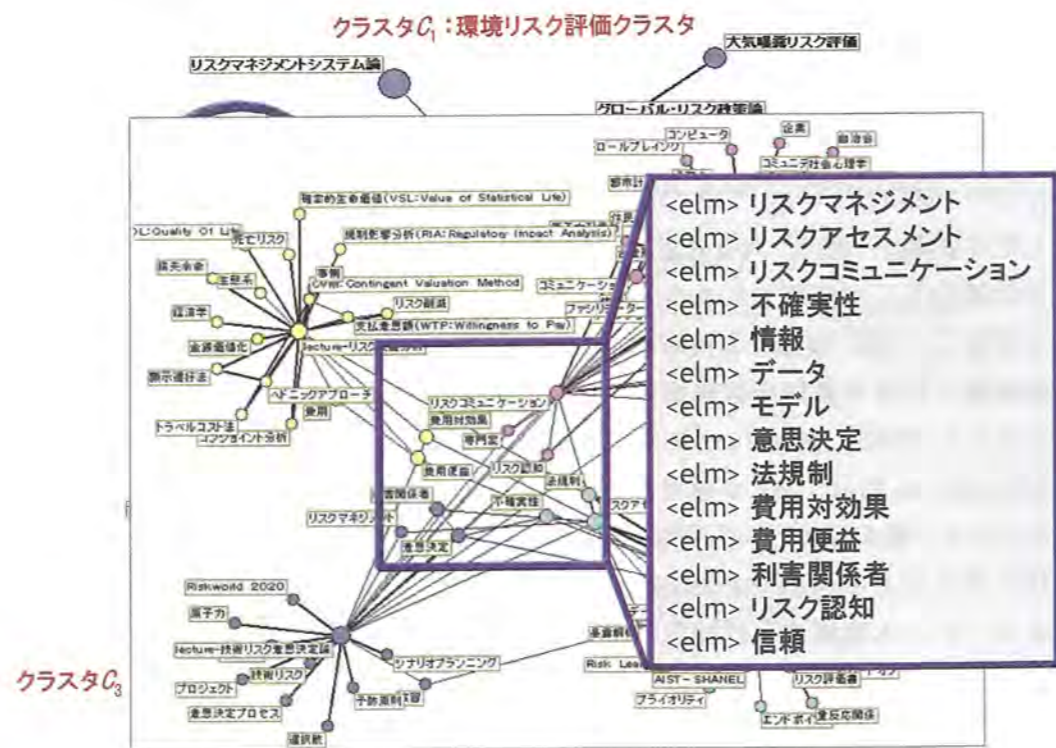


図-4 環境リスク管理のための知の構造化支援システム開発 (盛岡ら⁶⁾)

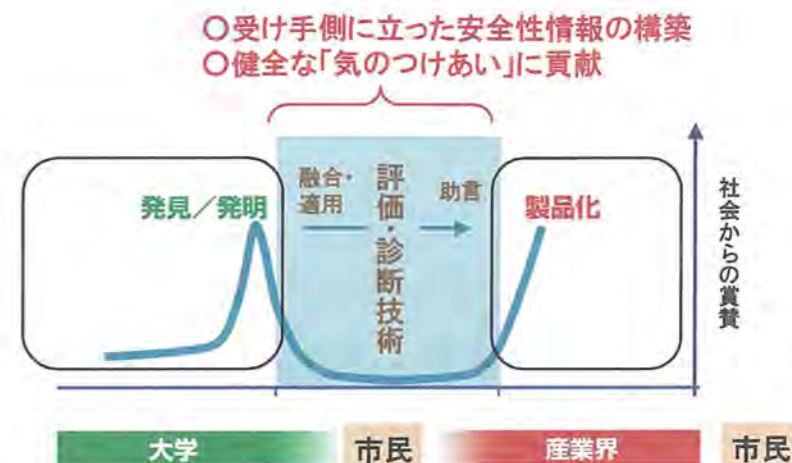


図-5 リスク評価の役割：基礎研究から社会導入まで (産総研企画本部⁷⁾ に加筆修正)

研究のつながりの困難さをポンチ絵としてしめしたものである。開発された化学物質を社会に導入・活用する、という場合に置き換え、両者を繋ぐには、という視点で描いたものである。これらの中間領域を繋ぐうえで、リスク評価・診断技術が果たすべき役割をしめした図である。この図において、リスク評価・診断技術が担う部分とは、左に位置する「発見・発明」と右に位置する「製品化」をつなぐ部分に相当する。曲線で示されたこの谷の部分にリスク評価の科学が体系化されることで、受け手すなわち製品の需要側に立った安全性情報を構築することにつながり、ひいては、関係者が互いに「気をつけあう」ことを通じた、化学物質(製品)を使いこなす社会に繋がっていくことを期待している。

4. おわりに

本稿では、環境マネジメントに資する化学物質リスク評価と題し、新興分野としての特徴をまとめ、第3章で、リスク評価の基盤形成と題し、実務支援研究、キャパシティビルディングについて事例を大掘みに整理し意義を説明した。内容は、筆者の関わった範囲であり、偏りを承知の上で、最後に、化学物質活用・安全管理分野の基盤形成の特色・意義を示しまとめとする。

新興分野であることから、研究開発戦略・方針のもとで独法研究機関を中心としたリスク評価・管理に関する実務支援研究がこの分野を牽引し、そして高等教育機関ではセンターオブエクセレンスの研究プロジェクトが評価の科学的側面を推進してきた。主要な成果物は、リスク評価の枠組み、リスク評価書、de facto standard 化されたリスク評価に関する読み・書き・そろばんであった。

更なる基盤形成にむけ、評価の科学の果たす役割を提案した。その際、これまで蓄積された化学物質のリスク評価を軸とした展開が効率的であり、ブレークスルーに繋がる基盤

的な技術として推進していくことが必要である。そのためには補完的課題研究プロジェクト、独法研究機関の研究プロジェクト、評価の科学の基礎研究を担うグループそして研究成果の使い手が相互に交流しあうことが、着実なキャパシティビルディングにつながるために必要と考えられる。

参考文献

- 1) 中西準子・東海明宏・岩田光夫 (2008) 詳細リスク評価書 デカプロモジフェニルエーテル, 丸善.
- 2) 東海明宏・林 彬勲・宮本健一・石川百合子 (2004) 詳細リスク評価書 ノニルフェノール, 産業技術総合研究所.
- 3) (独) 産業技術総合研究所 安全科学研究部門 「製品・サービス, ソフトウェア」
<http://www.aist-riss.jp/contents/Soft.html>.
- 4) 経済産業省・(独) 技術戦略マップ 2006 環境エネルギー分野抜粋版② (化学物質総合評価管理).
- 5) 東海明宏 (2006) データ, 人, そして社会を繋ぐ詳細リスク評価書, 成果報告会, 平成 19 年 1 月 23 日.
- 6) 盛岡 通 (2008) 大阪大学「環境リスク管理のための人材養成」プログラムの挑戦, リスク管理教育が導く持続可能社会 081121 プレミアムシンポジウム, 大阪.
- 7) (独) 産業技術総合研究所 第 2 期 研究戦略 平成 18 年度版.
- 8) (独) 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター 初期リスク評価書シリーズ.
- 9) (独) NEDO・(独) 産業技術総合研究所 詳細リスク評価書シリーズ, 丸善.
- 10) 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.

<その他, 全般的に参考とした文献>

蒲生昌志・岡 敏弘・中西準子 (1996) 発がん性物質への暴露がもたらす発がんリスクの損失余命による表現—生命表を用いた換算—, 環境科学会誌 9 巻 1 号.

東海明宏 (2008) 比較リスク学の提唱, 日本リスク研究学会誌, Vol. 18, No. 1, pp. 1-2.

東海明宏 (2007) 助言生産としてのリスク評価管理技術の展望, 環境システム研究, Vol. 35, 2007, pp. 279-285.