

(様式第9 別紙2:公開版)

養成技術者の研究・研修成果等

1. 養成技術者氏名: 石井 聡子 印/署名

2. 養成カリキュラム名: 化学物質のリスクアセスメント手法開発

3. 養成カリキュラムの達成状況

化学物質総合安全管理プログラムにおける化学物質リスク等データ整備・基盤技術開発の一環として化学物質のリスクアセスメント手法を開発することを本養成カリキュラムの目的としていた。この目的に対し、リスク評価において問題となる事項を整理し、国際機関等で実施されているリスク評価書を参考にしながら初期リスク評価報告書作成指針を作成しており、当初の目標を達成している。さらに、数物質については有害性評価書及び初期リスク評価書案を作成しており、有害性評価書については経済産業省の安全対策小委員会における審議を受けた上で、(独)製品評価技術基盤機構のホームページに掲載される等、当初の目的以上の成果を挙げている。

4. 成果(A4版3枚程度)

(1) 成果の概要

平成13年度より、NEDO事業の化学物質総合安全管理プログラムの一環として、「化学物質リスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクト(第1プロジェクト)がスタートし、化学物質評価研究機構では、化学物質排出把握管理促進法(PRTR法)の対象物質のうち、高生産量化学物質(約180物質)を中心に、当該物質の有害性情報、暴露情報等の基礎データの収集・整備を進め、有害性評価及びリスク評価に取り組んでいる。

プロジェクト3年目である本年度は初期リスク評価報告書作成指針に従って、21物質の有害性評価書及び38物質の初期リスク評価書案を作成させるべく、全体のスケジュールに沿って、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル及び酢酸2-エトキシエチルの有害性評価書案を作成し、またエチレングリコールモノメチルエーテル、酢酸2-エトキシエチル、2-ビニルピリジン及びリン酸トリス(ジメチルフェニル)のリスク評価書案を作成した。

また、平成14年度までに実施してきたリスク評価において問題となった事項を整理し、国際機関等で実施されているリスク評価書を参考にしながら、初期リスク評価書作成指針の改訂を行った。さらに共通認識のもとで体系的にリスク評価を行うと共に、担当者間の表記方法のばらつきを減らすことを目的とし、評価する上での注意点や記載方法をまとめたマニュアル(作成フォーマット)を作成した。

(2) 成果の現状

a. 有害性及び初期リスク評価書案の作成

平成15年度担当物質のエチレングリコールモノメチルエーテル(以下、EGMEと略す)エチレングリコールモノエチルエーテル、及び酢酸2-エトキシエチルの初期リスク評価書案を作成した。当該物質類は、動物を用いた発生毒性試験で重篤な発生毒性が認められる初めてのケースであったので、発生毒性試験データを詳細に検討し、総合的に発生毒性に対するNOAELを決定し、発生毒性に対するリスク評価を行った。以下にEGMEの発生毒性に対するリスク評価案を示す。

EGME の発生毒性に対するリスク評価案

EGME の発生毒性については、母動物に対して体重低値、子宮内の所見として吸収胚の増加及び生存胎児数の減少が認められ、胎児に対して母動物に毒性がみられる用量、あるいはそれより低用量で、体重低値、化骨遅延等の発育抑制作用、さらには心臓奇形、外表奇形、及び骨格奇形等の催奇形作用が認められた。EGME の発生毒性に対する NOAEL は、吸入暴露では、NZW ウサギの妊娠 6～18 日目に吸入暴露した試験の、胎児に対する外表、骨格、内臓奇形の発生増加を指標とした 10 ppm (31 mg/m³) である (Hanley et al., 1984)。経口投与では、SD ラットの妊娠 7～18 日目に投与した発生毒性試験の、胎児に対する体重低値を指標とした LOAEL の 60 ppm (16 mg/kg/日相当) である (Nelson et al., 1989)。

吸入暴露での暴露マージン (MOE) は、NZW ウサギの妊娠 6～18 日に吸入暴露した試験から得られた NOAEL 10 ppm (換算値：2.9 mg/kg/日) とヒト体重あたりの 1 日推定吸入摂取量 0.0096 μg/kg/日を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= (\text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重あたりの 1 日推定吸入摂取量}) \\ &= 2.9 (\text{mg/kg/日}) / 0.0096 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 300,000 \\ \text{不確実係数：動物とヒトの種差についての不確実係数} &(10) \\ \text{個人差についての不確実係数} &(10) \\ \text{不確実係数積} &: 100 \end{aligned}$$

経口経路での暴露マージンは、SD ラットの妊娠 7～18 日に経口投与した試験から得られた LOAEL 60 ppm (換算値：16 mg/kg/日) とヒト体重あたりの 1 日推定吸入摂取量 0.23 μg/kg/日を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= (\text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重あたりの 1 日推定吸入摂取量}) \\ &= 16 (\text{mg/kg/日}) / 0.23 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 70,000 \\ \text{不確実係数：動物とヒトの種差についての不確実係数} &(10) \\ \text{個人差についての不確実係数} &(10) \\ \text{LOAEL を用いたことによる不確実係数} &(10) \\ \text{不確実係数積} &: 1,000 \end{aligned}$$

以上の EGME の発生毒性に対するリスク評価では、いずれの場合でも、EGME の暴露マージンは不確実係数積よりも大きいことから、現時点では EGME がヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断した。

b. リスク評価マニュアル (作成フォーマット) の作成

平成 14 年度までに実施してきたリスク評価において問題となった事項を整理し、国際機関等で実施されているリスク評価書を参考にしながら、初期リスク評価書作成指針の改訂を行った。またさらに共通認識のもとで体系的にリスク評価を行うと共に、担当者間の表記方法のばらつきを減らすことを目的として、評価する上での注意点や記載方法をまとめたマニュアル (作成フォーマット) を作成した。以下には、ヒト健康に対するリスク評価を行い、リスク評価書の「9.2 ヒト健康に対するリスク評価」を書く際の作成フォーマットを示す。なお、本作成フォーマットは来年度以降もリスク検討会が開催される度に、問題となった事項を整理し、関係者間で協議し、合意事項をもちこんでいく必要がある。

「9.2 ヒト健康に対するリスク評価」を書く際の作成フォーマット

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

1) 疫学データ不採用の場合は、以下の文を必ず記載する。

ヒト健康に対するリスク評価は、一般環境に住む成人を対象とする。物質名（以下、×××と略す）のヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量（NOAEL）をヒトの体重あたり1日推定摂取量で除した値であるMOEと、評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 ヒトの推定摂取量

- 1) 推定摂取量は以下のように表にまとめる。記載は大气、飲料水、食物、その他の経路の順とし、各経路の小計を算出する。その経路からの摂取がない場合は、「0」と記載する。
- 2) 経皮経路の推定摂取量が得られた場合には経皮経路の横項目を追加する。
- 3) 「1日推定摂取量」は3桁、「体重あたり1日推定摂取量」は2桁とする。

表 9-2 ×××の1日推定摂取量

摂取経路		1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重あたり1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
吸入	大气(呼吸)	47.4	0.95
	飲料水	0.52	
経口	食物(魚類)	7.08	0.15
	小計	7.6	
全経路	合計	55	1.1

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

- 1) リスク評価に用いる情報を記載し、それが定性的なものであっても(免疫毒性、感作性)リスクとして評価すべきであれば記載する。
その逆は記載しない。
- 2) 試験の種類、投与経路、動物種、試験期間、標的所見、N(L)OAELを記載し、投与経路毎のN(L)OAEL及びリスク評価に用いる最小のN(L)OAELを記載する。
- 3) N(L)OAELは、経口の場合はxxx mg/kg/日、吸入場合はxxx mg/m³(xxx ppm)で記載し、必要に応じて暴露条件からの補正を行い、体重あたり1日推定摂取量に換算する。換算式は欄外に記載する。換算値は2桁とする。(LOAELのないNOAELは、本来正確なNOAELではないが、試験の質的な評価を十分行った上で採用する。この場合は他のデータとの整合性を考慮する必要がある。)
- 4) 閾値のある発がん性にもとづいてMOEを算出する場合は、N(L)OAELを記載する。(明確に遺伝毒性がなく、発がん性試験で陽性の場合、N(L)OAELを記載する。ただし、高用量のLOAELの場合は、反復投与毒性等のデータをもとに個々に判断する。この場合は必ず説明文を追加する。)
- 5) リスク評価に用いるN(L)OAELを導いた文献は明記する。
- 6) 必要に応じて国内外や国際機関による既存の信頼しうるリスク評価書について、そのキースタディを比較検討し、簡潔に記載する。

本文中に機関名を記載する際は以下の一般に用いられている略称または名称を用いる。

IPCS (国際化学物質安全性計画)

EU (欧州連合)

米国 EPA (米国環境保護庁)

カナダ環境省及び保健省 (Environment Canada, Health Canada)

- 7)作成指針に沿った手順に基づいて得られた N(L)OAEL 以外の N(L)OAEL を用いて MOE を試算する場合には、参考として試算することを明記し、9.2.2 の項目内に文章で表すのみとする。

9.2.3 暴露マージンの算出

- 1)作成指針の「5. リスクの判定方法」に従い、ヒト健康リスクを暴露マージン (MOE) として記述する。
- 2) MOE は上から 3 桁目を四捨五入する。例) 1,688 1,700、107,143 110,000、10.28 10
- 3) MOE に 10 のべき乗は使用しない。
- 4) 全経路での MOE は、原則として算出しない。ただし、以下の場合は算出する。
 - ・両経路でみられた毒性影響に明らかな相違がない場合 (現時点では、エンドポイントや標的器官の違いというより、どちらか一方の経路による N(L)OAEL が局所影響で、もう一方が全身影響といった大きな相違を示す)
 - ・吸入 (または経口) 経路の推定摂取量に対して異なる経路の NOAEL を用いて MOE を算出する場合

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

結論の記載方法は作成指針 5.2 を参照する。なお、「リスクが高い」、「リスクが低い」という表現は使用してはならない。事実を記載するか、あるいは以下の記載例に従って記載する。

5. 成果の対外的発表等

(1) 論文発表 (論文掲載済、または査読済を対象。)

論文発表は行っていないが、13 年度に担当した 1,2-ジクロロエタン、o-ジクロロベンゼンの初期リスク評価書¹⁾²⁾及びノニルフェノールの有害性評価書³⁾と、14 年度に担当したホルムアルデヒドの有害性評価書⁴⁾は、経済産業省の安全対策小委員会における審議を受けた上で、(独)製品評価技術基盤機構のホームページに掲載されている。

¹⁾http://www.safe.nite.go.jp/siryoku/project/files/1,2-Dichloroethane_20030916.pdf

²⁾http://www.safe.nite.go.jp/siryoku/project/files/o-Dichlorobenzene_20030916.pdf

³⁾<http://www.safe.nite.go.jp/pdf/No-01.pdf>

⁴⁾<http://www.safe.nite.go.jp/pdf/No-71.pdf>

(2) 口頭発表 (発表済を対象。)

なし

(3) 特許等の出願件数

なし