

## 安全性確保の科学的課題

林 裕 造

(財団法人 日本健康・栄養食品協会\*)

Yuzo HAYASHI

### 1. はじめに

生きものは化学物質の海の中で、化学物質との接触を繰り返しながら暮らしている。その意味で、化学物質の安全性確保の科学的課題は、生物界、特に人類と化学界とが適切に共存していくための条件を設定することであるといえる。食品関連物質に焦点を絞ると、条件設定とは安全な摂取条件を決めること、厳密にいうとヒトに対して有害性を発現するリスクが許容範囲にあるとみなされる摂取条件を設定することである。現在、食品関連物質の安全性確保を目的として、各国政府および関連国際機関（OECD, CAC, JECFA 等）は様々な毒性試験法のガイドラインを公示している。

### 2. 毒性試験とは

化学物質の生体（特にヒト）に及ぼす有害影響を予測するために実施される実験室レベルでの作業と定義される。化学物質が生体に有害影響（毒性）を発現するリスクは、投与される物質側および投与を受ける生体側の様々な要因の関数とみなされる。

$Risk = f(S_1, S_2, S_3, \dots, S_n; h_1, h_2, h_3, \dots, h_m)$

物質側の要因(S)：物質の種類，投与量，投与経路，投与期間など

生体側の要因(h)：物質の種，系統，性，年齢，遺伝的要因，健康状態，栄養状態など

通常、毒性試験では投与物質(S1)を決められた動物種(h1 例えばラット)に特定経路(S3)で一定期間(S4)投与した際の投与量(S2)とリスク(R)との関係が調べられる。この条件で、リスク(R)が許容範囲とみなされる投与量(S2)のことを無毒性量と呼んでいる。一部の人間の間で毒性試験が安易に受けとめられ、ひとつの毒性試験を実施すれば、その物質のヒトに対する有害影響のすべてが予測されると考えられている。しかし、化学物質の有害影響は多様であり、更に、動物データからヒトへの影響を推定する過程を考慮に入れると、未知の化学物質の有害性/安全性を評価するためには多種類の試験の実施が必要となる。現在、細胞生物学、分子生物学、ゲノム分析な

どの新しい技術を導入して短期間で効率的に有害影響を解析する方法が検討されている。

### 3. リスクアセスメントの手順

科学的情報に基づいて、化学物質のヒトに対する有害影響を定性的/定量的に予測する手法をリスクアセスメントと呼んでいる。現在、リスクアセスメントは環境化学物質等の安全性確保の目的に広く用いられている。リスクアセスメントは、通常、4段階の手順にしたがって実施される。

#### 1) 有害性確認 hazard identification

その化学物質が生体（例えば実験動物）に対してどのような有害影響を与える作用を潜在しているかを検討する段階をいう。この段階では科学的情報として、各種毒性試験（急性毒性試験，亜急性毒性試験，慢性毒性試験，生殖発生毒性試験，遺伝毒性試験等）のデータが有用である。

#### 2) 有害性特性 hazard characterization

その化学物質が持っている有害影響の強さ，作用メカニズムを推定し，動物データからヒトに対する影響を予測するための手掛かりを得るための段階をいう。この段階では科学的情報として，実験動物での用量反応データ，体内動態についての知見，作用メカニズムについての研究成績が有用である。

#### 3) 曝露評価 exposure assessment

その物質についてのヒトでの日常の曝露条件/摂取条件（例えば，一日用量，摂取方法，摂取期間など）を推定する段階をいう。食品関連物質の場合，その物質を摂取するヒト集団の性格（一般の人々か？特定の人々か？小児か？高齢者か？等）の調査も重要である。

#### 4) リスク特定 risk characterization

1), 2), 3) の知見を統合して，その物質の安全な摂取条件/曝露条件を予測する段階をいう。リスクアセスメントの結論を導く段階ともいえる。一般的には次の判断が必要である。

(1) その化学物質がヒトに対してリスクを示さない（リスクが許容範囲内とみなされる）摂取量はどの程度か？（新しい食品添加物，農薬，健康食品等に含まれる機能性成分などについての判断）

\*所在地：東京都新宿区市谷砂土原町 2-7-27 (〒162-0842)

本稿は第 25 回日本微量栄養素学会学術集会において行われた招待講演の内容をとりまとめたものである。

(2) 日常の曝露／摂取条件で、その化学物質のヒトに対するリスクはどの程度か？（環境汚染物質、食品混入物質などについての判断）

#### 4. リスクアセスメントの実際

リスクアセスメントは関連する科学的情報を収集、分析、評価して、その化学物質のヒトに対する有害影響についての結論を導く（リスク特定）一連の過程である。従って、必要とする科学的データが十分に提供されればリスクアセスメントは極めて容易であるが、実際には提供される科学的情報に不足や不備がみられる例が多い。このような場合には、関連のある科学的知見や類縁物質のデータ等を用いて、科学的情報の不足・不備による不確実性を補償してリスクアセスメントを完結させる方法がとられる（図1）。言い換えると、リスクアセスメントは科学的データとデータの不備を補うための仮説から構成されていることになる。リスクアセスメントの結論を導く際に仮説が用いられることについて違和感を持たれるかもしれないが、これが現実のリスクアセスメントであることを御理解いただきたい。次に、化学物質に対する反応についての種差に関する仮説のいくつかを紹介する。

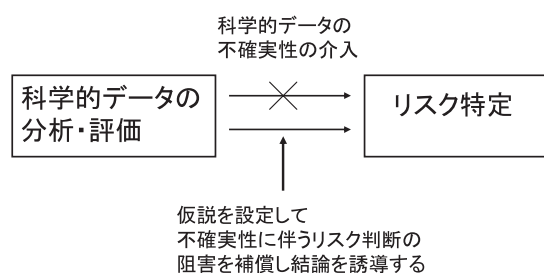


図1 リスクアセスメントの実際－不確実性への対応－

リスクアセスメントは動物を用いた毒性試験データに基づいて実施されることが多い。しかし、実験動物とヒトとの間で、その化学物質に対する反応性がどの程度相違するか知見が不十分な例がある。その場合、「ヒトは特別の科学的知見がない限りその化学物質に対する感受性が最も高い種とみなす」という仮説に基づいて、その化学物質に対して反応性が高い結果が得られている実験動物のデータを用いて評価が実施される。

一方、その化学物質の体内動態あるいは毒性メカニズムの研究知見を用いて動物とヒトとの感受性を科学的に類推して評価を進める場合もある。ダイオキシンについてのリスクアセスメントでは、ヒトは感受性が比較的低い種として評価されているが、それはダイオキシンが標的とする細胞の芳香族炭化水素受容体 AhR との結合を通じて毒性を発現し、且つ、ヒトの AhR とダイオキシンの結合性は通常の実験動物、ラット、マウス、モルモット等に比べて低いという知見に基づいている。

食品添加物や農薬などの許容一日摂取量（ADI）は、その物質の実験動物での無毒性量（NOAEL）を 100 の安全

性係数（SF）で割った値である。

$$ADI = \frac{NOAEL}{100}$$

SF を 100 にする理由は次の通りである。

その化学物質の反応性についてヒトと実験動物の間に種差があり、ヒトの間にも個体差があるが、これまでの様々な化学物質についての実験結果を総合してみると、種差および個体差が 10 倍以上になる例がほとんどないという経験則に基づいて、種差 10×個体差 10 として SF を 100 としている。最近、体内動態および作用メカニズムの研究知見を用いて SF を決定する方法も検討されている。

発がん物質のリスクアセスメントにおいて、わが国では遺伝子障害性発がん物質 genotoxic carcinogen には閾値がなく、遺伝子非障害性発がん物質 non-genotoxic carcinogen には閾値があるという立場がとられているが、これも仮説である。厳密には、genotoxic carcinogen にも non-genotoxic carcinogen にも閾値が存在するか否かは不明である。しかし、現実的には genotoxic carcinogen の作用は非可逆的だから、閾値がないという観点で評価の方が適切と考えられ、一方、non-genotoxic carcinogen の作用は本来可逆的だから、微量の作用であれば閾値があるとの立場で評価しても健康被害に発展する可能性は殆どないと考えられる。genotoxic carcinogen には閾値はないとする評価は、上記の考え方に基づいた仮説である。この仮説は有用な仮説ではあるが、わが国ではこの仮説が事実として受けとめられる傾向が強く、そのために実質安全量の設定などの対応を困難なものにしている。

#### 5. 化学物質の安全性確保と毒性試験

生活環境における化学物質の安全性確保は地域的な問題であると同時に国際的課題でもある。従って、安全確保の科学的基盤といえる毒性試験データは人類に共通の財産として、すべての国が共通に利用できるレベルのものでなくてはならない。その意味で、毒性試験は国際的に容認される方法で実施／評価されることが必要である。

#### 6. リスクアナリシスの導入

新しい化学物質を食生活に取り入れるにあたって、従来、安全確保の面から次の手順がとられていた。まず、科学的データに基づいて、その物質のヒトに対する有害影響を評価し（リスクアセスメント）、次にリスクアセスメントの結果に基づいて安全性確保の立場からその物質の使用についての対策が決められ、さらにその対策を社会に定着させる措置がとられる（リスクマネジメント）。リスクアセスメントとリスクマネジメントが適切に実施されれば安全確保に問題はないと考えられがちであるが、これだけでは、リスクアセスメントがどのような科学的データで進められ、

その結果を行政決定にどのように反映されたかの過程が消費者に示されない（透明性の欠如）。実際に、1990年代までこのような過程で行政上の施策が決められていた。

1995年にFAO/WHO合同専門委員会はリスクアセスメント、リスクマネジメントおよびリスクコミュニケーションを含めた総合的なリスク対策としてリスクアナリシスを提案した。日本では2003年に食品安全基本法が制定され、同法に基づき学識経験者の合議制の機関として食品安全委員会が内閣府に設置されると共に、食品の安全性確保の基盤となる方法としてリスクアナリシスが導入された。

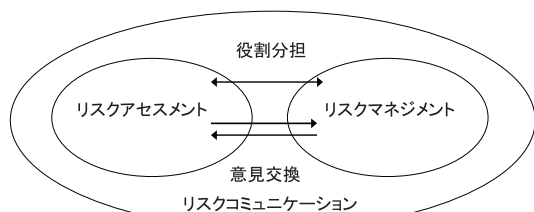
食品の安全確保には次の3条件を満たす必要がある。

- ① 科学的根拠に基づいて安全性が確認された食品が提供されること（リスクアセスメントが基盤となる）
- ② 法規制の面から安全な食品であることが認められ、必要に応じて安全確保のための行政措置がとられること（リスクマネジメントが基盤となる）
- ③ 消費者がその安全性を理解し、安心して食生活に導入できること（リスクコミュニケーションの活用）

従って、上記3条件を満足させるための基本的な考え方と方法がリスクアナリシスであるといえる。

## 7. リスクアナリシスの枠組

FAO/WHO合同専門委員会の指針によると、リスクアナリシスを正しく導入するためには3つの原則を考慮する必要がある（図2）。



リスクアナリシス：リスクアセスメント、リスクマネジメント、リスクコミュニケーションの3要素によって構成される意思決定  
3要素はそれぞれ異なっているが、相互に密接な関連を持つ

図2 リスクアナリシスの枠組

- (1) 原則の1：リスクアセスメントとリスクマネジメントの役割分担を明確にする。リスクアセスメントは科学的データによる評価であるのに対し、リスクマネジメントでは対称とする物質あるいは品目について経済性、社会的意義などが考慮される場合がある。従って、リスクアセスメントとリスクマネジメントの役割分担を明確にしないと、リスクアセスメント担当の研究者に課せられている評価の科学的専門性、中立性が妨げられるおそれがある。
- (2) 原則の2：行政上の施策にはリスクアセスメントの結果を適切に反映させる必要がある。従って、リスクアセスメントとリスクマネジメントの役割分担は明確にしなければならないが、同時に、両者はリスクコミュニケーションを通じて意見交換をし合える状態におく必要がある。

る。

- (3) 原則の3：実施された施策、措置が本当に妥当であるか否かを定期的にモニターし、必要があれば施策の見直しができるような体制を組み込む必要がある。

## 7. リスクマネジメントの手順

リスクアセスメントの結論（リスク特定）に基づいて、その化学物質のリスクについて、そのまま受け入れるべきか（risk acceptance）、最小限にとどめる策を講ずるべきか（risk minimization）、リスクを減少させる策をとるべきか（risk reduction）など、政策上の選択肢を検討し、それらの中から適切なものを選び、それを実行に移すための一連の過程をリスクマネジメントと呼んでいる。リスクアセスメントでの科学的検討の結果は、リスクマネジメントの過程を通じて安全性確保に反映されることになる。食品添加物についての許容一日摂取量（ADI）の設定、環境汚染物質についての耐容一日摂取量（TDI）の設定、アレルギー性が知られている食品についての表示等はリスクマネジメントである。

リスクマネジメントは次の4段階の手順に従って実施される。

### 1) リスクバリエーション risk evaluation

リスクアセスメントの過程でみられたその物質がもっている生体に対する様々な有害影響について食品安全の立場から重視すべき影響がどれかを評価する

### 2) リスクマネジメント施策・措置（選択肢）の評価 risk management options assessment

リスクバリエーションの段階で取り上げられた有害影響に対応するための施策・措置の選択肢を明確にし、その中から現状の問題への対応に適切と思われるものを選択し、最終的にリスクマネジメントの施策を決定する

### 3) リスクマネジメント施策・措置（選択肢）の実施 Implementation of management decision

決定された施策・措置を実施し、社会に定着させる

### 4) モニタリングと見直し monitoring and review

実施された施策・措置が有効であるか、妥当であるかを評価する。従来、施策・措置がどの程度実施されているかを目的とした調査（monitoring）が自治体により実行されていたが、モニターの結果を施策の妥当性・有効性の評価に用いる事もリスクアナリシスのポイントになる。妥当性・有効性が不十分である場合には、必要に応じて、原点に立ち戻り、リスクアセスメントおよびリスクマネジメントを見直すことになる。

## 8. リスクマネジメントの基本原則

リスクマネジメントを計画／実施する際の基本原則として、次の事項があげられる。

- ① 消費者の健康保護を優先する。

- ② リスクマネジメントに関連するすべての決定と実施には透明性が必要である。
- ③ リスクアセスメントでの結論はリスクマネジメントに適切に取り入れられなくてはならない。
- ④ リスクアセスメントとリスクマネジメントの役割分担を明確にする。これはリスクアセスメントが純粋に科学的立場から実施されるべきであるという建前を守るための条件である。
- ⑤ リスクアセスメントに際して不確実性があると判断されたすべての事項をわかりやすくリスクマネジメント担当者に伝達し、それら不確実性への適切な施策・措置がとられるような配慮を促す必要がある。
- ⑥ リスクマネジメントのすべての過程について消費者を含む関係者との情報交換の場をもつこと（リスクコミュニケーション）はリスクマネジメントにとって不可欠である。
- ⑦ リスクマネジメントは決して固定したものではなく、新しい知見が報告されれば、それに基づく再評価が必要である。

## 9. リスクコミュニケーションの実際

リスクコミュニケーションは安全性確保に向けてリスクアナリシスを適切に実施していく上で不可欠な事項であるが、以前は、リスクコミュニケーションを行政や企業がリスクに関する情報を消費者に一方的に伝達すること、あるいはその際の方法であるかのように誤解されていた面がある。

1995年のFAO/WHO専門委員会の議論に基づいて、リスクコミュニケーションはリスクアセスメント担当者、リスクマネジメント担当者、消費者、企業担当者、対象とするリスク問題に関心をもつ、すべての関係者が必要な情報を共有した上で、科学的／社会的に妥当なリスクマネジメントの方策（基準、規制）の設定とその実施に向けて、合意の得られる結論を導くために意見を交換することと一般に理解されている。もちろん、すべての例について合意が得られるとは限らない。そのような場合には、合意が得られない理由あるいは問題点を明らかにする必要がある。わが国ではリスクコミュニケーションが定着していないといわれている。次に役に立つリスクコミュニケーションを実施するためのポイントを列記する。

- 1) 情報が相手に理解されなかったら、それは情報の受け手のせいではないと考えるべきである（US疾病管理予防センター、健康に関するリスクコミュニケーションの原理と実際）。
- 2) 専門家の間での常識はその他の人々にとっては詳細に伝えるべき基本情報であることが多い。

- 3) どのような情報が大切かの判断は人によって異なる。例えば、国や自治体は定量的な厳密性を重視した形式情報を重視するが、消費者は生活との関連性を考えた定性的な意義情報を望んでいる。
- 4) リスク分析のどの局面で何を対象としたリスクコミュニケーションなのかを理解することが最重要課題である。漫然とした話し合いでは役に立つ結果は得られがたい。
- 5) リスクの受けとめ方は関係者間で異なることがある
- 6) 議論の中心となっている問題点を正しく理解する
- 7) 特定の関係者が発言しにくいような雰囲気をつくらないように留意する。

端的にいうと、必要な情報の共有とコミュニケーションの問題点を確認することがリスクコミュニケーションを効果的に進めるための前提である。行政担当者と企業関係者間のリスクコミュニケーションでは一般にこれらの前提が考慮されているので、議論が円滑に進められる。

## 10. おわりに ー安全性確保の将来課題ー

生命科学の進歩に伴い、化学物質の生体に及ぼす有害影響の検出／解析／評価に応用しうる技術が開発されつつあるが、現状では先端的な研究開発と安全性確保の現場との間の情報／意見交換が不十分なため、リスクアナリシスの飛躍的な進歩に向けた研究成果の活用が十分になされていない。稿を終えるに当たり、最新の研究／技術の導入を必要とする安全性確保の将来課題を列挙する。

- 1) 高感受性集団に関する研究：安全性確保に関連する研究は、通常、主として一般ヒト集団を対象に実施されてきたが、今後、化学物質に対して高感受性を示す集団についての研究が重視され、特に下記集団についての検討が緊急課題になると思われる。
  - ① 遺伝的要因に基づく高感受性に関する研究：SNPの研究が中心になると予想される
  - ② ライフサイクルの特定時期に関連した高感受性に関する研究：特に、発生／発育時期（胎児期、乳児期、小児期）における化学物質に対する感受性が国際的課題となっている。
- 2) 安全性指標の高度化に関する研究：最新研究成果を活用した許容摂取量、実質安全量の設定法の研究が期待されている。
- 3) ゲノム技術の応用による新しい評価手法に関する研究：高感受性集団の確認、複合影響の評価、短期試験データによる長期曝露影響の評価等応用範囲が広い。
- 4) 真に役立つデータベースの構築
- 5) リスクコミュニケーションの徹底