

CICAD (国際簡潔評価文書) 計画からわが国の 化学物質リスク評価が学ぶこと

関澤 純

What We Can Learn on Risk Assessment of Chemicals from the Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) Project

Jun Sekizawa

IPCS (the International Programme on Chemical Safety) has launched a new project on the Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) as one of its major targets, which is to assess health and ecological risk from exposure to toxic chemicals in the environment through international collaboration. In this project, the author and others successfully established a framework in fulfilling ambitious aims of developing concise, but useful risk assessment documents on chemicals, while assuring credibility and efficiency in the process, and incorporating new ideas from ever developing risk assessment methodology and related sciences. This combination of usefulness in the outputs, the credibility and efficiency in the process, and the flexibility in the ideas reflecting scientific progress, shows a good example of what we should do in improving our risk assessment in this country and developing assessment documents.

Keywords: IPCS, Concise International Chemical Assessment Document (CICAD), risk assessment of chemicals

1. CICADとは

CICAD計画は、1992年「地球サミット」後の「化学物質安全政府間会議 (IFCS)」の要請を受けて、「化学物質による人の健康と環境へのリスクの評価を国際協力により推進する」というIPCS (国際化学物質安全性計画) のもっとも中核をなす事業の新しい柱としてスタートした。すなわちCICADには環境化学物質による人の健康と環境中生物への影響を総合的に検討しリスク評価を行った結果が簡潔にまとめられるが、その詳細については当所ホームページおよび別に紹介^{1,2)}した。

ここではCICAD計画と、わが国のリスク評価システムの今後のあり方を関係づけて記す。最終産物としてのCICADのイメージと、信頼性と効率性を保証したシステムを確立するために、筆者を含む国際的な「推進グループ」はCICADの誕生と育成のほぼ3年をかけて、次のような枠組みをつくりあげてきた。

- (1) ナショナルレビューをベースに簡潔で国際的に有用なリスク評価を目指す
- (2) 外部からの批判による検討を効果的に行い、信頼性と効率性を保証する
- (3) 国際的なハーモニゼーションを視野に最新のリスク評価の考え方を積極的に適用する

2. ナショナルレビュー：情報の信頼性の基盤

ナショナルレビューとは、各国で作成している信頼性ある安全性評価資料を指す。評価には膨大な手間と時間を要するにもかかわらず、経験あるリスク評価の専門家が国際的にも限られていることから「推進グループ」は、各国がそれぞれの目的に応じて信頼性の高い評価資料を公表していることに着目し、これを国際的な協力のベースにしようと考えた。CICADの基礎とするナショナルレビューについては、少なくともその要約が英語で公表されていることが必要だが、より重要なことは信頼性である。

信頼性が保証されるためには、その国のレビュー作成プロセスがどれだけ外部からの批判による検証を経ているかが鍵となる。これは研究論文の信頼性が、他の専門家によるきちんとしたピアレビュー (外部による批判検討プロセス) を経る学術誌に論文として受理されているか否かで判断されるのと同じである。CICAD作成のために自国のナショナルレビューを基礎として使いたい時には、ナショナルレビューを作成するメンバーの構成と、メンバー外からの批判・検討プロセスの実態について説明させられる。CICADはその物質のリスク評価にもっとも重要な情報のみを詳しく記述し、全体として簡潔である (30-40頁) ために、周辺の詳細なデータに関してはナショナルレビューを参照してもらうことにしている。

3. 外部からのコメントシステム： 透明性と信頼性の源泉

国際機関である IPCS が外部コメントを効果的に収集することは容易ではない。われわれは Fig. 1 に示すような CICAD 作成プロセスのフローチャートを作り、IPCS ならではのユニークな方法を考えた。基礎として用いるひとつのナショナルレビューでは CICAD で必要とされる内容を分野的にカバーしきれない時には、他のナショナルレビューや国際機関のレビューから情報を補い、たとえば労働衛生分野のナショナルレビューには、一般市民の健康影響評

価や、環境中の生物への影響評価を追加する。国や地域により異なる情報も追加し、さらにナショナルレビュー作成以降の新しい情報も検討して CICAD 原案を数ヶ月で作り上げる。

作成対象物質はあらかじめ公表されているので、これにコメントを提供する用意があると表明した各国の関係者や関係団体に IPCS の事務局から原案を送付（電子メールが使われる）し、3ヶ月程度の期限でコメントを収集する。

スペルミスなど文章上の訂正は最後の編集過程で対応するので、重要なもの以外は受けつけない。評価の考え方についてのコメントや、新たな情報の追加要求は、根拠文献

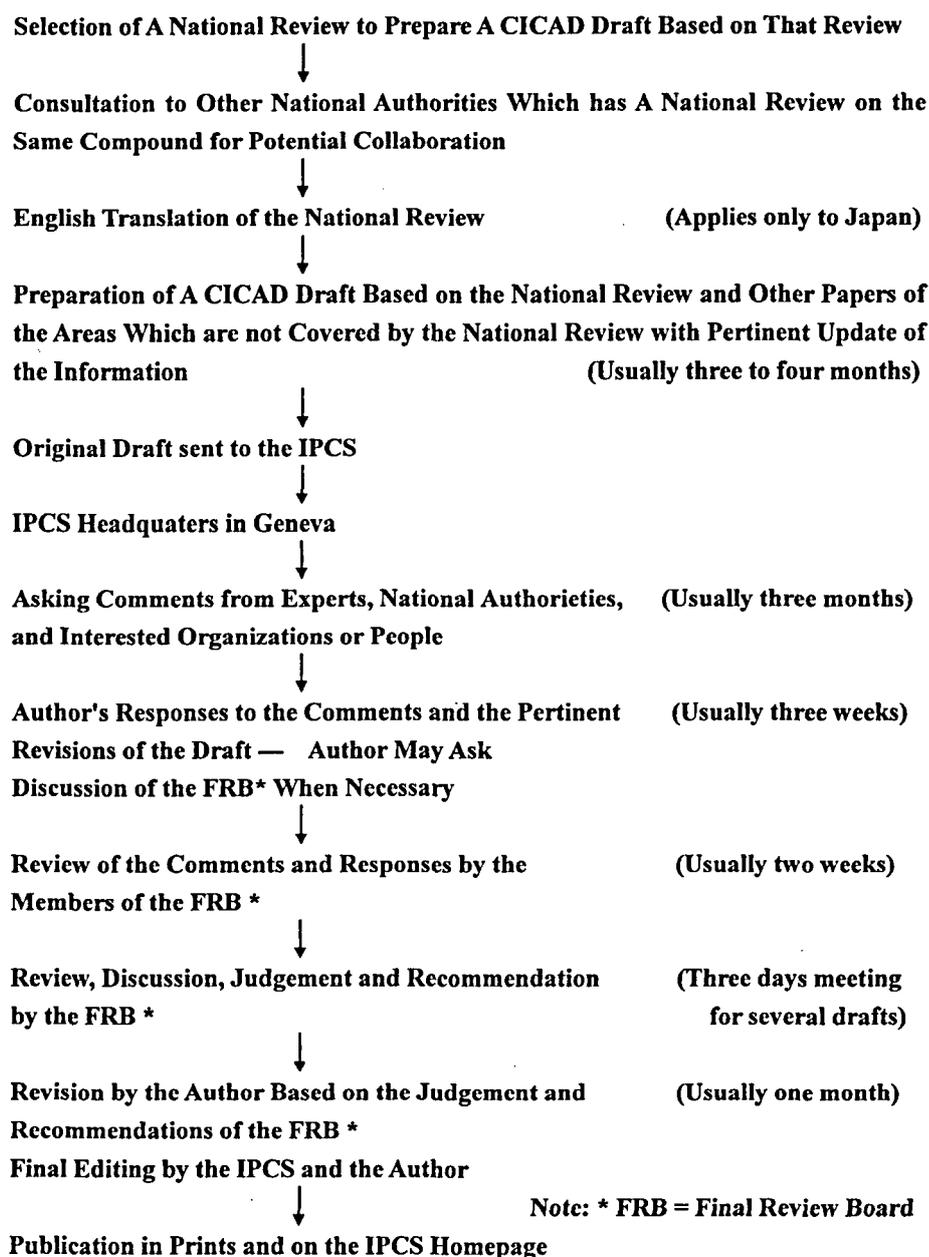


Fig.1 CICAD development process

It takes about one year from start of preparing an original draft to finalizing the draft to be published. The document is usually published in the next year and the executive summary is shown in the IPCS homepage.

No	Rev	Comment	Author's response	FRB
General (Classification of comments)				
	1	Only dose levels at which there were no effects observed have been specified; all have been designated as "NOAEL"s. The authors need to distinguish between "effect" and "adverse effect", i.e., NOAEL versus NOEL. Similarly, the (higher) dose levels at which effects were observed should be specified and designated as either LOELs or LOAELs so that dose-response is adequately characterised.	As seen in the reference, most critical studies for health effects are cited from the JMPR monograph on fentin compounds which summarises unpublished reports submitted by the manufacturers for toxicological evaluation by the JMPR. Therefore author could not see detailed original data to examine dose-response etc. The JMPR monograph uses the term, NOAEL, in all cases without describing the severity or the extent of changes detected (relative liver weight decrease or lymphocyte decrease, etc.), that the author finds difficulty in deciding whether NOEL or NOAEL is appropriate word to be used.	*

Comments and author's response to the comments are arranged in a table format. They are reviewed by the members of the final review board (FRB). This example shows a part of a long comment.

* If the discussion by the FRB is required, the judgement of the FRB is described in the final column.

Fig.2 Presentation and recording of the comments and responses to comments with the judgement of the final review board in a table format

を添付し、変更すべき内容を明示して送ってもらう。物質にもよるが通常数百件のコメントが寄せられ、コメントの内容をIPCSから委託された専門家が表に整理する。CICAD原案作成者はコメント採否の判断をその根拠とともに表の回答欄に記入する。討議を要する問題については、次に述べる最終検討会議の討議に判断をゆだねる旨を記入する (Fig. 2)。実際には最終検討会議のメンバー自身も多くのコメントを寄せる。

4. 最終検討会議：問題点の吟味とリスク評価の判断

CICAD原案と、原案作成者による回答の表は、最終検討会議のメンバー（現在わが国からは、筆者と当所病理部の西川室長がメンバーとなっている）である国際的な専門家のグループに送られて、チェックを受ける。国際的な専門家グループはさまざまな分野を代表する各国のリスク評価の専門家から構成され、最終検討会議はコメント収集・整理後、通常2ヶ月以内に開かれる。最終検討会議には、メンバー以外にも関心を持つ団体やその物質について特別に知識を持つ専門家の参加が認められるが、会議の最終判断はメンバーにまかされており、メンバーは会議参加前に検討対象物質について利害関係を有しないことを明言した誓約書を毎回提出させられる。

最終検討会議のメンバーは、会議前に原案と原案作成者によるコメントへの対応を十分検討した上で出席し、未解決の問題および今後の作成全般にかかわる問題に限って討論する。最終検討会議は年2回開かれ、3-4日間に5-6物質のCICAD原案を検討する。あらかじめ問題を十分検討しておくことで、各国の安全性評価の責任を負っている専門家であるメンバーを長期間拘束せず、大切な問題点のみを重点的に検討できるようにしている。

最終検討会議で検討されたCICAD原案は必要な訂正を加えた上で、IPCSの国際的評価資料として採択してよいか賛否を問われ、不十分な場合は再審議とされる。会議の結論は議長、ラポター（書記）によりただちにまとめられ、原案作成者はその結論に沿ってCICAD案を訂正、加筆し、IPCS事務局が編集作業を行いほぼ翌年には公表（インターネット上と、印刷物の両方）される。

5. リスク評価手法のハーモニゼーションの検討： リスク評価手法の進歩の反映

IPCSは国際的なレベルで化学物質のリスク評価について検討する代表的な機関として最新のリスク評価手法について討議し、各国や地域（欧州連合など）でのハーモニゼーションに向けた動きのうち科学的な側面を取り上げて独自に検討を進めている。これまでさまざまな種類の毒性（神経、免疫、腎、遺伝毒性など）の評価の手法や、対象に応じた（物質としては農薬、食品添加物など、人としては妊婦、幼児、高齢者など）評価のあり方も検討してきた。

現在検討している重要な課題はリスク評価における不確実性要因の分析と、代謝や感受性の違いの幅の適切な評価の問題などである。従来動物試験における無毒性量から許容量を導くために、人と動物の種差、人の個体差のそれぞれを10倍までと仮定して、多くの場合100倍の不確実係数をほぼ一律に適用してきた。しかし現在では毒性、代謝、メカニズムの研究の進歩を踏まえて、個々のデータに即して、より正確な安全性評価を行う手法の開発が求められている。本課題についてのIPCSワーキング・グループ（筆者はその一員）は事例を用いて具体的に吟味するため、リスク評価の専門家を集めた国際ワークショップを2000年5月に開催した。

6. CICAD作成の進捗状況

リスク評価の新しい仕組みとして発足したCICADは、これまでTable 1に示すようなものが作成され、あるいはすでに出版されている。国際的にさまざまなリスク評価が行われておりそれらとの重複を避けるようになっている。たとえば農薬の安全性評価は世界保健機関 (WHO) と国連食糧農業機関 (FAO) の合同専門家グループに任せているし、また最近他の国際機関により評価された (WHOの欧州事務局は、近年ダイオキシン類の耐容一日摂取量評価のほか、数多くの大気中有害物質や飲料水汚染物質についての評価結果を公表している) 物質は再評価しないことになっている。

CICAD作成対象物質の選択基準は、(A) 最近の信頼性高いナショナルレビューがある、(B) リスクの可能性が十分考えられる、(C) 国際的な関心が高い、となっている。

Table 1

CICAD List	Publication		FRB *1	Autors *2
	Volume	(Year)		
Azodicarbonamide	No.16	(1999)	3	HSE
Barium and its compounds			7	EPA & HSE
Benzoic acid and sodium benzoate			6	BUA
Beryllium and its compounds			7	EPA
Biphenyl	No.6	(1999)	2	BUA
1,3-Butadiene			7	EPA
2-Butoxyethanol	No.10	(1998)	2	NIOSH & ITE
Butyl benzyl phthalate	No.17	(1999)	3	EHD
Chloral hydrate			6	EPA
Crystalline silica, quartz			6	NIOSH
1,2-Diaminethane = Ethylenediamine	No.15	(1999)	3	HSE
3,3-Dichlorobenzidine	No.2	(1998)	1	EHD
1,2-Dichloroethane	No.1	(1998)	1	EHD
2,2-Dichloro-1,1,1-trifluoroethane = HCFC-123			6	NICNAS
Dimethyl formamide			7	EHD
Diphenylmethane diisocyanate = MDI			5	NIHS & EPA
Ethylene glycol			4	ITE
2-Furaldehyde			4	HSE
Limonene	No.5	(1998)	1	KEMI
Manganese and its compounds	No.12	(1999)	2	ATSDR
Elemental mercury and inorganic mercury			7	ATSDR
Methyl chloride			5 *3	KEMI
Methyl methacrylate	No.4	(1998)	1	EHD
N-Methyl-2-pyrrolidone = NMP		(1999)	5	KEMI
Nitrophenols			4	BUA
Phenyl hydrazine			4	HSE
N-Phenyl-1-naphthylamine	No.9	(1998)	2	BUA
1,1,2,2-Tetrachloroethane	No.3	(1998)	1	EHD
1,1,1,2-Tetrafluoroethane	No.11	(1998)	1	HSE
o-Toluidine	No.7	(1998)	1	HSE
Tributyltin oxide	No.14	(1999)	3	EPA
Triglycidyl isocyanurate	No.8	(1998)	2	NICNAS
Triphenyltin compounds	No.13	(1999)	3	NIHS
Vanadium pentoxide and other inorganic vanadium			7	HSE & ITE
Draft in preparation				
Alkyl phenols and alkyl phenol ethoxylates				
Diethyl phthalate				
Respirable particulate matter				
Hydrogen sulfide				
Uranium				

Table 1 List of the Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) developed as of the early half of 2000

IPCSは国際的に評価の定まっていない物質については環境保健クライテリア (Environmental Health Criteria) というレビュー文書を作っており、CICADの対象には取り上げない。このため、たとえば一部の「環境ホルモン物質」については国際的な議論の結論を待っているものもあるが、現時点で一定の評価をくだすことが可能なフタル酸ブチルベンジルやトリブチル錫、トリフェニル錫についてはCICADを作成し、現在はフタル酸ジエチルについてCICAD原案の作成を開始している。

7. ホームページへの紹介と翻訳・出版

CICAD計画については前記のようにさまざまな機会や、当所ホームページで紹介してきた。現在はこれまで出版されたものの和訳を進めており、できたものから当所ホームページ (<http://www.nihs.go.jp/cicad/cicad2.html>) で紹介し

*1 FRB : the round of the Final Review Board

*2 Authors

ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, USA

BUA: Federal Ministry of the Environment, Germany

EHD: Environmental Health Directorate, Health Canada

EPA: Environmental Protection Agency, USA

HSE: Health & Safety Executive, UK

HSH: Department of Human Services and Health, USA

ITE: Institute of Terrestrial Ecology, UK

KEMI: Swedish National Chemical Inspectorate, Sweden

NICNAS: Australian National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme

NIHS: National Institute of Health Sciences, Japan

NIOSH: National Institute for Occupational Safety and Health, USA

*3 Redrafting requested

ており、別途出版することを計画している。

8. CICADはわが国のリスク評価に何を指し示すか？

8.1 リスク評価システムの確立とナショナルレビューの作成

CICAD作成の基礎には公表された詳細なナショナルレビューの存在が前提であり、ナショナルレビューの信頼性の保証には、作成・評価プロセスの透明性に基づく批判的検証が前提となることを示した。

しかし残念ながら、わが国ではこのような基準に適合するナショナルレビューはごく最近までなかった。一例をあげる。トリフェニル錫のCICAD原案をつくるための資料として、「化学物質審査規制法」で1984年にトリフェニル錫を第2種特定化学物質として指定した際に用いられたレビューを厚生省から入手した。本資料はどちらかという毒性文献レビューであり、定量的なリスク評価資料としての面からも、また作成過程の透明性という点からもCICAD原案のために用意された他の国のナショナルレビューと同様なものといえ難かった。そこでトリフェニル錫について、毒性（用量-反応関係を含む）、曝露、メカニズムの最新のデータを新たに収集し、これらを基に英文で新規の詳細なレビュー案を作成、この案をすでに発足していたCICAD作成のための国内委員会および関係者に検討していただき、まとめたものを、わが国のナショナルレビューに準ずるものとした。

その上で本レビューを基にして、人の健康と環境中生物についてメカニズムの考察を背景にもっともクリティカルな影響を検討し、リスクの定量的な評価を行いCICAD案を作成した。基礎とすべきナショナルレビューがなかったのでナショナルレビューの作成、CICAD案の作成、およびさまざまな分野の方からのご意見を伺うためにほぼ1年を要し、結果として既存のレビューの活用による効率的なCICAD作成という趣旨に沿わないことになってしまった。

CICAD作成の有無にかかわらず、外部からの批判による検討を保証し、きちんと判断根拠を示すリスク評価システムの確立は本来不可欠であり、これなしには科学的で信頼性を保証したベースに基づく有害物質対策の目標はきちんとたてられない。

8.2 ピアレビューの考え方の確立

CICAD作成のためにコメント収集（外部からのピアレビュー）を行う。コメントを出す用意のある人や団体をあらかじめIPCSに電子メールアドレスを登録しておく、CICAD原案が送られてくる。筆者は国内の化学物質の安全性評価、安全管理の専門家やCICAD国内協力委員会のメンバーの方（労働衛生、健康あるいは環境リスクの評価、化学物質安全管理の専門家、計7-8名になっていただ

ており、委員会の開催時には関係省庁にはオブザーバーとして出席を願っている）にCICAD原案が送られてくるように、IPCSにメールアドレスを登録させていただいた。現在登録してありCICAD原案が送られてくる先は世界でわが国が一番多いが、コメント整理表で見る限り、わが国から送られるコメントは筆者のものを除いてほとんどないに等しい。

これはわが国のリスク評価を理解する専門家の層の薄さ、したがってそれらの方々がたいへん忙しくとても余裕がないという事実、さらにピアレビューを経てナショナルレビューを作るというシステムが十分確立していないための経験の少なさを反映していると思われる。さらにいうならば、毒性評価、環境分析や安全管理の専門家はいても、リスク評価の考え方を身につけた専門家が非常に少ないともいえる。

ピアレビューの重要性ということで、筆者は最終検討会議で思わぬ経験をした。トリフェニル錫の正確な食品経由摂取量データはわが国の厚生省研究班が行ってきている調査データ以外に世界になかったため、このデータをトリフェニル錫のCICADにおけるリスク評価への貴重な情報として採用しようとした時にクレームが出た。トリフェニル錫についての食品汚染物摂取量調査データが公表されたデータでなかったことに対してであり、外部からの批判による検討を経ていないようなデータをリスク評価の例に引用するのは良くないという意見が強かった。筆者は厚生省研究班の調査が、分析法やデータの処理においてきちんとした手続きを経ていることを説明して、ようやく理解され引用できた。このことは、メンバーが政府の権威のような外形的なものでなく、実質的な信頼性の保証を強く求めていることを示していた。

8.3 分野や省庁を超えた協力でリスク評価を行う

わが国では行政や企業が持っている情報を十分公表しないということが永く続いていたために、関係者が情報入手すること自体にかなりの精力を使うと同時に、一般に海外の情報を入手して依拠するという状況があった。この点では、最近インターネット社会となってきたこともあり、政府も安全性に関わる情報を公表しかなり自由に入手できるように改善しつつある。

しかし情報があってもリスクの評価がきちんと示されないと不安がおさまらないし、判断基準を確立しないときちんとした対策はたてられない。その良い例はいわゆる「環境ホルモン物質」問題であろう。この数年間「環境ホルモン物質」について国内では、書籍、テレビ、新聞、週刊誌、インターネットなど、あらゆるメディアを通じてさまざまな情報がこれでもかというほどに提供された。しかし人々の不安は解消されず、リスクの観点からいうと問題になりにくい事柄に強く関心が寄せられたり、より関心をもつべ

き事柄に十分関心が寄せられないという状態が生じた。

昨年度末には小渕前首相の唱導として「ミレニアムプロジェクト」という新規の技術開発提案の公募があった。この内容を見ると公募されていた課題の内容は個別のテクニカルな問題に限られる傾向にあり、分析的な研究を基に得られた科学的な知識を結集・総合して今後の社会のあり方を指し示すようなプロジェクトは考慮されていないように見受けられた。今要求されることは、従来のように個別の研究を個別に進展させるだけにとどまらず、それらの知識を総合してわが国の進路や、さまざまな問題への対策を示しそれを実行できるシステムを確立することであろう。

個々のデータや情報を寄せ集めることはこれまでも行われてきたが、情報の寄せ集めだけではあるべき方向の判断はできない。わが国では、リスクとその評価への理解が十分広がっていないこともあって、CICADへの関心の輪は必ずしも大きくはない。しかしダイオキシン類のリスクについてはWHO（世界保健機関）やわが国がその時点で入手可能な知識を総合して評価を行い、耐容一日摂取量を設定することで適切な対策を進めるための目標ができたように、科学的なリスク評価を行い目安となる基準を示すこと

の意義はたいへん大きい。自らの健康や環境について、どの有害物質がどの程度のリスク（危険の可能性）を持つ科学的に予測し、どのような対策が必要であるかの見当をつけるリスク評価は地味であるが、有害化学物質対策の基礎となる目安を提供する非常に重要な仕事であるといえよう。リスク評価は、膨大な専門的な労力の総合が要求される作業であり、かつ安全性評価を支える科学は日進月歩している。この進歩を踏まえながら、的確で有用なリスク評価を進めてゆきたい。

文 献

- 1) Sekizawa, J. (1996) Concise International Chemical Assessment Document (CICAD): a new chemical safety series in IPCS, internationalizing national reviews, *Bull Natl Inst Health Sci.*, **114**, 89-94
- 2) Sekizawa, J. (1997) Aiming at making use of risk assessment of the chemicals for the world - IPCS activity on harmonization of risk assessment of chemicals, *J.Toxicol.Sci.*, **22** (1), App.35-43