

添付資料 1

各国文書の要約

1-1 EFSA

目次

I. 緒言	2
DG1：累積有害性評価	3
DG2：非用量加算の作用	4
DG3：複合暴露データの選択	4
DG4：複合暴露の方法論	5
II. 討議の要約	6
DG1：累積有害性評価	6
・化合物を共通機作グループに分類するためのクライテリア	6
・優先順位付けすべき農薬グループ	7
・累積有害性を推定する方法及びそれらの長所と短所	8
・累積リスク評価において有害性を推定する際に用いられる起点	9
・化合物を累積評価に含めるための最低限のデータ要件 －満たさない場合、どのようなデフォルトを用いるべきか？	10
勧告	10
DG2：非用量加算の作用	11
・検討対象の化合物群	11
・用いられるデフォルト仮定及び研究計画	11
・複合有害性を推定するために用いられる方法及びそれらの長所と短所	12
・累積リスク評価において有害性を推定する際に用いられる起点	13
・化合物を累積評価に含めるための最低限のデータ要件 －満たさない場合、どのようなデフォルトを用いるべきか？	13
勧告	14
DG3：複合暴露データの選択	15
・消費データ	15
・残留データ	16
・複合暴露評価	17
勧告	17

DG4 : 複合暴露の方法論.....	19
• 残留農薬に対する消費者暴露を評価するために、どのような方法論を選択すべきか—決定論的な、又は確率論的な方法のいずれを用いることが可能か?	19
• 複合暴露を推定するためのモデルのクライテリアは何か?	19
• モデルの要件は何か?	20
• 不確実性と変動性をいかに取り扱うか?	20
• 結果の解釈 ; いつ安全性の問題を提起すべきか?	21
• どのようなモデルが現在利用可能か、またそれらの開発において習得した教訓は何か?	21
• 適切なモデルはあるか、又は新しいモデルを開発すべきか?	21
勧告	22
III. 最終的な討議	23
IV. 全体的な勧告	23

I. 緒言

EFSA 科学討論会 (Science Colloquia) は、食品と飼料のリスク評価に関連した基本的な科学上の論点についてより良く理解することを目的としており、このため、専門家の意見を相互交換するための十分な機会を提供できるように組織化されている。そのために、科学討論会は、必要であれば本質的な討論ができるように形式ばらないものになっている。しかし、同時に、これらは必要に応じて参加者が結論に達し、勧告を行うことができるように適切に組織化され、管理されている。「ヒトの健康に対する農薬の累積リスク評価：新しい方法」に関する本討論会は、このシリーズの第7回であった。

植物及び動物起源の食品及び飼料中／上の最大残留農薬濃度に関する規則(EC) No.396/2005は、ヒトの健康に対する農薬の累積作用や可能性のある相乗作用を考慮に入れる方法論を開発することが重要であることを強調している。欧州あるいは国際レベルの農薬の複合リスク評価については、全般的に合意した枠組み／アプローチはまだない。しかし、共通の作用機序を示す農薬の累積リスク評価に関するアプローチについては、欧州や国際レベルでの活動が進行中である。これらの進展に照らして、EFSAは既存の方法論を評価し、また適切であれば、新しいアプローチを確認するために、科学討論会を組織化することをタイムリーに検討した。この討論会の結果は、EFSA PPRパネルディスカッションに寄与するものと思われる。

本討論会の目的は以下のとおりであった。

- (i) 共通の作用機序を示す（用量－加算）農薬の累積リスク評価を行う際に、利用可能な科学的アプローチや方法及びそれらに必要なデータの長所や短所について、率直に科学的な討議を行うこと。
- (ii) 有害性評価において、共通の作用機序を共有しない（反応－加算、相乗作用又は拮抗作用の可能性）数種類の農薬を組み合わせるための科学的根拠を検討すること。
- (iii) 複合暴露評価のためのデータ及び方法論の選択について討議すること。
- (iv) 農薬の複合リスク評価を行うための調和したアプローチの開発をさらに進めるために、EU加盟国、EFSA、さらにはできれば非EU加盟国や国際機関も含めて、それらの間で可能性のある共同研究について討議すること。

会議は2006年11月28日及び29日にStar Hotel du Parc (Parma) で開催され、ほぼ全加盟国、ブルガリア、ルーマニア、スイス、トルコ、米国、オーストラリアなどから100人以上の参加者が出席した。プログラムの詳細及び参加者のリストは、補遺1及び2にそれぞれ示す。

本討論会はいくつかの一般プレゼンテーションで始まり、これらによって論点の概要が示され、基礎となっている科学が説明されるとともに、既に実施されている農薬の累積リスク評価に関する情報が紹介された。これらのプレゼンテーションのスライドを補遺3に示す。これらのプレゼンテーションの重要点には以下のものが含まれていた。

- 累積リスク評価は、混乱を生じることがある用語である。現在の討議の枠組みでは、これは2種類以上の農薬の暴露によるリスク評価を指している。
- 残留農薬はEUの消費者にとって著しい懸念材料であり、消費者に、農薬によって生じるリスクについて、より適切に知らせる必要がある。
- 複合試料を用いるEUモニタリングスキームでは、農薬の複合残留がよく認められている。
- 消費、残留及び作用データに関しては、多くの方法論の選択肢がある。EU内で実用的なストラテジーを開発し、合意を得る必要がある。
- 基礎科学によると、類似の毒性機作を示す化合物は用量の加算によって作用することが示されている。
- 多くの作用はS字状の用量-反応を示すため、複合毒性を検討する場合には用量-反応曲線の諸相を考慮に入れる必要がある。
- 定型的な規制試験からは必要なデータを利用できないことが多いことから、どの化合物を共通の機作グループに入れるべきかを決定することは簡単ではない。
- 追加データ/研究が必要な場合、どの機関がこれを後援すべきであろうか？
- いつ、どれくらいの頻度で、また誰によって累積リスク評価が行われるべきであろうか、さらにどのように新規化合物や新規用途を組み込むべきであろうか？
- 累積リスク評価は、きわめて資源集約的になりうる。そのため、何らかのスクリーニング/優先順位付けの段階を考慮する必要がある。

その後、参加者は4つのディスカッショングループ (DG) に分かれ、農薬の累積リスク評価

の種々の面を取り上げ、討議した。第3及び第4ディスカッショングループは、共通点について意見の一致を得るために簡単な合同セッションを開催した。ディスカッショングループは本会議に報告を上程し、全般的な討議を行った。ディスカッショングループが取り組んだテーマとトピックは以下のとおりであった。

DG1：累積有害性評価

- 共通機作グループに化合物を分類する場合の基準は何か？
- 毒性学的エンドポイント又は他の考慮事項に基づいて、たとえば、有機リン化合物（Ops）、ピレスロイドなど、どの群の農薬を優先すべきかについて助言を示すことができるか？
- たとえばTEF/PEF（毒性／効力等価係数）又は複合MOE（暴露マージン）など、どの方法を用いて累積有害性を推定すべきか？ これらの方法の相対的な長所及び短所は何か？
- 累積リスク評価を目的とした有害性の推定では、どの起点（たとえば無毒性量（NOAEL）、ベンチマーク用量）を用いるべきか？
- そのような評価に化合物を含める場合の最低限のデータ要件は何か？ これらが満たされない場合、どのデフォルトを用いるべきか、たとえば、逆に情報が無い状態において、ある化合物を特定の共通機作グループで考慮すべきであると考えられるような状況はあるか？

DG2：非用量加算の作用

- どの複合影響が関係しているか、たとえば作用の加算、相乗作用か？
- どの毒性影響が複合暴露に関係しているか？ これらに優先順位を付けることができるか？
- そのような検討では、化合物群をどのように特定すべきか？
- そのような評価では、どの標準的な仮定を用いるべきか？
- そのような評価ができるようにするには、すなわち、複合影響の性質や大きさを決定できるようにするには、どの研究計画が必要となるか？ 様々な様式の複合影響はどのようにして最も容易に、また実際的に識別することができるか？
- たとえばTEF/PEF（毒性／効力等価係数）、複合MOE（暴露マージン）など、どの

- 複合リスク評価を目的とした有害性の推定では、どの起点（たとえばNOAEL、ベンチマーク用量）を用いるべきか？
- そのような評価に化合物を含める場合の最低限のデータ要件は何か？ これらが満たされない場合、どのデフォルトを用いるべきか、たとえば、逆に情報がない状態において、ある化合物を特定の複合リスクグループで考慮すべきであると考えられるような状況はあるか？

DG3：複合暴露データの選択

シナリオ

- 実際の暴露評価とMRLの安全性の評価を識別する必要があるかどうかを検討する。
- 各種の評価に急性及び慢性暴露を考慮する必要があるか？
- すべての種類の食品を一緒に検討することは適切であるか？

消費データ

- 情報源は何か、どのようにデータを収集するか？
- 一般集団や関連したサブグループについてのデータが入手可能か？
- 調査で得られた個別の記録を使用するか、あるいは調査によってモデル化した分布を使用するか？
- 季節的／地域的な形態を含めるか？
- 「外れ値」の取り扱い方法は？
- 消費調査のスケジュールと頻度は？
- データの質、たとえば、一つの商品当たり何人か？
- 不確実性と変動性の取り扱い方法は？
- 消費水準の相互依存はどのようにして考慮に入れることができるか？

残留データ

- 情報源は何か、どのようにデータを収集するか？
- 入力値は、モニタリング研究や管理した野外試験で得られた残留データにすべきか、あるいは組み合わせにすべきか（たとえば、MRLの設定の場合に、問題の商品に野外試験のデータ、「バックグラウンド」に、すなわち他のすべての商品にモニタリ

ングデータを用いるべきか) ?

- 季節的／地域的な形態を含めるか？
- 「外れ値」の取り扱い方法は？
- 加工した商品（たとえば、ジュース）の取り扱い方法は？
- データの質、たとえば、有効な分析方法、関係する残留の評価等は？
- 不確実性と変動性の取り扱い方法は？
- 残留濃度の相互依存はどのようにして考慮に入れることができるか？

DG4：複合暴露の方法論

- 残留農薬に対する消費者暴露を評価するためには、どの方法論を選択すべきか—決定論的あるいは確率論的な方法のいずれを用いることができるか？
- 複合暴露を推定するモデルの判定基準は何か？
- モデルの要件は何か？
- 不確実性と変動性の取り扱い方法は？
- 結果の解釈、いつ安全性の問題を提起すべきか？
- どのモデルを現在利用できるか、またそれらの開発で習得した教訓は何か？
- 適切なモデルはあるか、あるいは新規のモデルを開発すべきか？

Alan Boobis教授 (Imperial College London, UK) 及びUrsula Banasiak博士 (Federal Institute for Risk Assessment, Germany) は共同司会者を務めた。Rolaf van Leeuwen博士 (National Institute for Public Health & Environment, Netherlands) 及びIan Dewhurst博士 (Pesticides Safety Directorate, UK) は全体的なラポーターとして対応した。David Coggon教授 (University of Southampton, UK)、Corrado Galli教授 (University of Milan, Italy)、Bernadette Ossendorp博士 (National Institute for Public Health & Environment, Netherlands) 及びDavid Miller氏 (US Environmental Protection Agency, USA) はディスカッショングループの司会者になることを申し出てくれた。一方、Angello Moretto教授 (University of Milan, Italy)、John Christian Larsen博士 (Danish Institute for Food and Veterinary Research)、Britta Michalski博士 (Federal Institute for Risk Assessment, Germany) 及びCaroline Harris博士 (Exponent International, UK) は対応するディスカッショングループのラポーターを務めた。

II. 討議の要約

DGI : 累積有害性評価

主な議題に移る前に、ディスカッショングループは用語のいくつかの点を明確にした。作用機作 (mechanism of action) を理解するには、毒性をもたらす特定の生化学的事象に関する知識を必要とするが、作用機序 (mode of action) を特定するには、毒性を引き起こすのに最も決定的ないくつかの重要な事象の特性を明らかにすることで十分である。化合物の分類は、共通の作用機序に基づいて行うことができるものと考えられた。本討論会とこの報告書においては、共通の作用機作は広義に用いられており、共通の作用機序を包含する。

本グループの議論は、以下の5つの主要題目に集中した。

- **化合物を共通機作グループに分類するためのクライテリア**

化合物の共通機作グループを特定し、限定するための判定基準を示している多くの既存の枠組みやガイドラインが既に利用可能である (たとえば EPA¹、ILSI²、IPCS)。ほとんどの場合、構造-活性相関を用いて、化合物の予備的な分類を行い、共通毒性機作の評価に取りかけられるかもしれない。

(注1) 共通の毒性機作をもつ農薬の累積リスク評価に関する手引き：米国環境保護庁、農薬計画課 (2002年1月)

http://www.epa.gov/pesticides/trac/science/cumulative_guidance.pdf

(注2) ILSI リスク科学研究所ワークショップ報告書：累積リスク評価のための枠組み (1999年)、ISBN: 1-57881-055-8

<http://rsi.ilsilsi.org/file/rsiframrpt.pdf>

さらに詳細な評価では、毒性データを検討する必要がある。十分に確立されたきわめて重要な単一の標的 (たとえば、有機リン化合物やカーバメート類の神経アセチルコリンエステラーゼ) がある場合には、比較的容易に作用機序を特定できる。しかし、複数の標的 (たとえば、ピレスロイドや内分泌かく乱物質) やフィードバック機作 (たとえば、内分泌かく乱物質) があると、共通機作グループの特定が複雑になるかもしれない。作用機序の共通性を示す証拠の強さに関しては現在、異なるアプローチや選択肢がある。たとえば、米国EPAが分類を選択するのは科学的根拠が確実に十分である場合のみである。このアプロ

一チは、多くの農薬の毒性の作用機序／機作に関する情報不足によって、さらに（EU内で）機作の研究を必要とする根拠が限られていることによって、損なわれることがある。公開された文献から、あるいはEPAの場合では、特別に委任した研究からデータを得る必要が出てくるかもしれない。別の方法として、それより簡単で、多分 安全側に立った（conservative）アプローチは、化合物が同じ末端作用を有する場合や作用機序が異なることを示す証拠がない場合に、共通の作用機序を仮定することである。このアプローチでは、用量加算の仮定に関して、より多くの不確実性が入り込むと思われる。さらに、より多くの化合物が共通機作グループに含まれる、あるいは、より多くの共通機作グループが特定される可能性が高い。

ディスカッショングループは、共通の作用機作／機序の確実な科学的証拠があり、さらに、共通の毒性機作に係る加算を除いて相互作用がないという仮定に関して不確実性がそれほど多くない化合物群に、より高い優先順位を与えることを提案した。

● 優先順位付けすべき農薬グループ

最初に、ディスカッショングループは優先順位付けの基本原則について討議し、優先順位付けは公衆衛生や科学的な検討に基づくべきであり、「利益団体」によって押し切られないようにすべきであると結論付けた。

優先順位付けに役立てることができる多くの手法が確認され、討議された。疫学的証拠は、大部分の場合有用な情報になる可能性は低いものと考えられた。一般集団のバイオモニタリングデータでは、最も頻繁に認められる化合物（あるいはそれらの代謝物）が示され、さらに可能性のある地理的又は社会的な差（たとえば、農業地域と市街地）に関する情報が得られるかもしれない。米国のNHANESプロジェクトの一環として行われた分析では（<http://www.cdc.gov/exposurereport/>）、農薬に関するデータが得られたが、EU内でのそのような研究の実現可能性については不確実であった。前述のように、作用機序について、あるいは、恐らく共通の作用機序を示す共通の標的について明瞭に理解されている化合物は、高い優先順位に相当すると考えられた。使用形態あるいはモニタリングプログラムで得られた結果において参照用量が「低い」化合物を含むグループは、予測暴露が参照用量のごく小さい割合である化合物より綿密に吟味すべきである。

毒性又は食事経由の暴露に関して質の高いデータが不足していても、一群の化合物を退ける理由にすべきでない。むしろ、データ不足はさらに研究を進める刺激になるかもしれない。データが利用可能な場合には評価を始めるべきであるが、欠落情報には常に留意する必要がある。

既存の評価（たとえば、EPAが実施したもの）を採用することを考慮する必要がある。特に、毒性学的評価は他の機関の評価から適合させることができるが、食事の評価は特定の（欧州の）シナリオで行うべきであるということが示された。しかし、他場所の累積評価で問題が認められなかった場合には、使用形態が明らかに異なっていない限り、欧州では優先順位の低いものであることが示された。その結果、世界的に協力を改善し、促進する必要があることが強調された。

優先順位の設定では、以下のような使用形態及び残留モニタリングデータを考慮すべきである。

- 認可されていない用途を含め、共通機作グループの化合物のモニタリングデータにおけるごく普通の知見
- 最も多く消費された食品で認められた化合物、あるいはあるサブグループ（たとえば、小児）の食事で重要な役割を果たす食品に関係した化合物
- どの農薬が最も広く用いられ、またどの作物に用いられているかを示す市場分析
- 複数回の処理を必要とするか、又は受ける食品
- 使用に関する将来動向の分析（たとえば、市場に出てくる新製品、マーケットシェアを失う可能性のある旧製品）
- 殺生物剤、動物用薬品、飲料水、職業暴露、自然界で産生される化合物などの食品中の農薬以外の暴露源は、少なくとも定性的に考慮に入れるべきである。

有害性と、一部 暴露の検討に基づいて、優先順位付けする必要性が高いと思われる化合物群は以下のとおりであった。

- 有機リン（OP）化合物：このグループ内には多くの化合物があったが、現在までに一種類のみがその再評価を完了し、ECの農薬法規制（91/414/ECの補遺1）の下で認可物

質のリストに掲載された。

- カーバメート類（コリンエステラーゼ阻害）：急性暴露のみを考慮する必要があるかもしれない。また、その評価とOPのものを組み合わせる余地があるかもしれない。
- コナゾール類：このグループ内には多くの化合物がある。米国における優先順位付けは進行中の研究で得られるデータを待っており、これらからそのような化合物を分類する根拠が明確になるかもしれない。
- ピレスロイド類：サブグループの分類の可能性が考えられ、米国で進行中の研究について言及された。
- ジカーボキシミド類（ビクロゾリン、プロシミドン、クロゾリネート及びイプロジオン）
- 微小管／紡錘体阻害薬
- フタルイミド類（キャプタン及びホルペット）
- ジチオカーバメート類

後者のグループと、恐らく他のものでも、分析法によって共通の残留物、たとえばジチオカーバメート類のCS₂などが測定されることから、累積評価は通常、デフォルトによって行われる。

● 累積有害性を推定する方法及びそれらの長所と短所

有害性指標アプローチ（暴露：参照用量の個々の比の総和が1未満でなければならない）には既に安全係数が含まれる。参照用量は個々の評価で得られるが、既存の確率論的ソフトウェアパッケージではうまくいかない場合もあることから、有害性指標アプローチは迅速なスクリーニングに適している。参照用量の値は投与レベル／間隔の選択によって左右され、コミュニケーションの問題をもたらす可能性がある。元の参照用量が共通機作グループのエンドポイントに基づいていない場合では、調整した有害性指標を得るのに追加研究が必要である。

起点指標（PODI）では、個々の化合物の起点に対する暴露の比の総和を用いる。PODは、共通機作グループのきわめて重要な作用に基づいている。総和は同意を得たグループ安全係数を下回るべきであり、安全係数は参照用量を設定する際に用いるデフォルト（たとえば10×10）である必要はない。PODは、NOAEL又は内挿値、たとえばベンチマーク用量の

こともある（以下を参照）。暴露マージン（MOE）アプローチはPODIの逆であり、同様の考察が当てはまる。

安全（不確実）係数が適用される段階は、利用可能な方法の間で異なる。累積に用いられる方法に関係なく、単に定性的なものであっても、適用した安全係数に関して常に明瞭な説明がなければならない。また、リスク評価に対する科学政策の考え方（たとえば、ヒトのデータの使用を許可すること、あるいは許可しないこと）も透明にすべきである。

毒性等価係数（TEF）又は相対効力係数（RPF）では、指標化合物による暴露に標準化するために、共通機作グループに含まれる各物質の毒性効力を用いる。その後、暴露の総和を指標化合物の参照用量と比較する。これには共通の作用機序に高度の信頼性が必要であり、また指標化合物の質の高いデータがあることに強く依存している。TEFは広く用いられており（たとえば、ダイオキシン）、既存の確率論的モデリングソフトウェアにもうまく当てはまり、またデータベースに適合するようにTEF/RPFを調節することが可能である（たとえば年齢、性別、試験期間、ヒトのデータの利用可能性について）。

いずれのアプローチについても、*in vivo*で取り扱う共通のエンドポイントを特定する際には、*in vitro*データが価値のあるものになるかもしれない。

- **累積リスク評価において有害性を推定する際に用いられる起点**

利用可能な両アプローチ、すなわちNOAELとベンチマーク用量には、利用可能なデータに応じて変わる長所と短所がある。規制の毒性試験は、個々の化合物のNOAELとLOAEL（変化が統計学的に、あるいは生物学的に有意（非有意）となる用量）を確認する目的で立案された。しかし、NOAEL（及びLOAEL）は、試験計画書の用量間隔に依存する（この間隔は大きいこともあれば、小さいこともある）。用量－反応全体は、ベンチマーク用量（BMD）を導き出す際に利用される。BMDは、効力のより良い指標となり、また一群の化合物の効力を比較するためのより一貫した基礎となる。BMDアプローチは、確実に実行するのに時間と熟練を必要とする技術的な作業である。狭い信頼区間でBMDの推定値を得るためには、良い用量－反応データが必要である。最低でも、用量－反応曲線の直線部分に2つの反応群があるのが好ましい（これは、現在の規制試験で得られた結果とよく適合しないことがあ

る)。BMDの長所は、これが変動性の指標になり、そのために弱いデータセットでの不確実性を定量化する手段になることである。それにもかかわらず、調整した有害性指標よりも多くの資源（時間とデータ）を必要とする。

既存の試験、すなわちNOAEL/LOAELが得られる試験がベンチマーク用量を導き出すのに適してなく、追加データを必要とする場合には、動物福祉の面から検討する必要がある。既存のデータがない新規化合物については、ベンチマーク用量の導出が可能な試験に、NOAELを得ることを目的とした従来の試験計画書より多くの動物を使用すべきでない。

- **化合物を累積評価に含めるための最低限のデータ要件**

- 満たさない場合、どのようなデフォルトを用いるべきか？

最低限のデータ要件は、どのように改良したリスク評価が必要であるか、また共通のエンドポイントや作用機序を決定するのに必要な信頼度などの他の決定に依存する。

理想的には、データは、i) 作用機序を特定する重要な事象を明らかにするため、ii) ベンチマーク用量を適切に推定できるように用量-反応に関する十分な情報を得るため、iii) 急性及び慢性評価で用いられるように作用の経時的変化を確認するため、iv) 代表的な混合物に関する情報を得るために、利用できるようにすべきである。

絶対的最小限のデータセットは、個々の化合物の認可を裏付けるのに必要なものにすべきである。不確実性又は欠落情報がある場合には、これらを説明すべきである。不確実性は定性的に、半定量的に、あるいは計算した信頼限界の上限及び下限を用いて説明できるかもしれない。

勧告

- 短期目標は、累積評価を行う階層アプローチの開発であるべきである。
- 可能な限り、USEPAの累積ウェブサイトで利用できるものなど、既存の知識を活用すべきである (<http://www.epa.gov/pesticides/cumulative/>を参照)。
- 累積評価は国際的な問題であり、EUは、米国EPAや他の機関と協力する余地がある。
- 長期目標は、動力学/用量測定、作用機序及び用量反応に関して目標としたデータが

効率的に得られる、リスクに基づく階層アプローチへと現在の毒性試験パラダイムを改訂することであるべきであり、これらは総合及び累積リスク評価の双方に役立つものと思われる。

DG2：非用量加算の作用

これらの審議を始める前に、同グループは「非用量加算の作用」の主な特徴について議論し、2つの状況を明確にした；a) 混合物中の化合物は相互作用しない（他のものの毒性に影響を及ぼさない）、b) 化合物は相互作用し、相乗作用、増強作用又は拮抗作用を起こす。これらの相互作用は、トキシコダイナミク相（たとえば、内分泌かく乱物質）及びトキシコキネティック相（たとえば、別の化合物の輸送、代謝（活性化、解毒）、分布及び排泄に対する干渉）のいずれでも起こりうる。ディスカショングループは、暴露が個々の化合物についてNOAELを下回る場合には、混合物について作用の加算を検討するのは適切でないと判断した。しかし、これらの状況では、相乗作用又は増強作用を考慮することが適切な場合もある。化合物の拮抗作用は、起こる場合があるかもしれないが、公衆衛生の問題になるものでなく、累積リスク評価の優先事項でもない。

● 検討対象の化合物群

化合物の選択は、毒性プロフィールと作用機作に基づくべきである。化合物が適切な毒性エンドポイントの作用レベルで相互作用することがありうる場合には、より低用量での相乗作用の可能性を検討すべきである。

意図的に農薬を併用する状況では、同時暴露が起こる可能性が高く、非用量加算の可能性に注意を払う必要がある。そのような場合の一例は、ピペロニルブトキシドとピレスロイドの併用であり、この場合には、後者の毒性を増強するために最初の化合物が使用される。

不純物が残留物と同等に重要な問題となりうるかどうかという問題が提起された。現在、この問題に答えるには情報が不足している。

● 用いられるデフォルト仮定及び研究計画

利用可能な研究によると、単純な不同作用を示す各々の化合物について、暴露がNOAELを下回る場合には、毒性影響をもたらす相互作用は認められていない。しかし、農薬については、これが十分には実証されていないことから、検討すべきである。これまでのところ、OPとピレスロイドは低濃度では相互作用しないと予測されている。

全体的な感触は、検討対象の各々の化合物について、暴露がLOAELにある場合には、化合物間の相互作用が起こる可能性があるかもしれないということであった。

化合物の潜在的な相互作用を評価する標準的な研究設計はない。部分的な要因設計 (factorial design) は動物試験で採用されているが、これらの試験は非常に高価で、進歩的な方法とは考えられない。いずれの場合も、用量-反応の範囲は相互作用の可能性について探究すべきであり、これには恐らく確率論的方法が用いられると思われる。

Isobole法は*in vitro*において、化合物の混合物による相加作用、相乗作用あるいは拮抗作用を検討するのに有用なアプローチである。しかし、適切な作用の評価には試験化合物の一連の複数の組み合わせを必要とすることから、この方法を*in vivo*で行うには費用がかかる。

特に非相加作用に関する研究では、動力的相互作用 (誘導/阻害) の可能性に取り組むべきである。*In vivo*データが不足している場合には、相互作用の可能性について洞察を得るために、PB/PKモデリングが有用であるかどうかを探究すべきである。特殊な場合 (たとえば、農薬の意図的な併用) では、そのような情報は申請者から提供されるべきである。

● 複合有害性を推定するために用いられる方法及びそれらの長所と短所

共通の作用機作を示す化合物の場合と同様に、作用機序が異なる化合物についても、有害性指標 (HI) 又は起点指標 (PODI) のアプローチを累積リスク評価に適用することができる。

有害性指標は、混合物に含まれる個々の化学物質の有害性比率 ($HQ = \text{Exp}/\text{ADI}$) の総和、すなわち、健康に基づいたガイドライン値 (ADI) の一部分として表わされた各々の化学物質に対する暴露の総和である。

$$HI = \sum_i \text{Exp}_i / \text{ADI}_i$$

ADIについては、ARfDと解釈できることにも注意する必要がある。このアプローチの長所はその透明性と、理解しやすいことである。しかし、短所としては、ADIは累積リスク評価に最も適切な規準にならないことであり、それはそれらを導出する際に通常、不確実係数が適用されるためである。この不確実係数は、科学によってもたらされるだけでなく、政策によってもたらされる仮定が組み込まれているかもしれない。

起点指標（PODI）では、ADI又はTDIと比較することではなく、各々の化合物のNOAEL又はBMDの一部として表わされたそれぞれの暴露を合計する。

$$\text{PODI}_i = \sum_i \text{Exp}_i / (\text{NOAEL}_i \text{ or } \text{BMD}_i)$$

起点（POD）としてのNOAEL又はBMDの選択に関する議論は、共通の機作を示す化合物について示した上記のものと同一である。

暴露マージン（MOE）アプローチはPODIアプローチの逆であり、リスク単位として表わしたそれらの相対効力の点から化合物の暴露を合計する。現在、化学物質の混合物に許容できるMOEの大きさについては確立された基準はない。EPAは、不確実係数の異なる化学物質のMOE、あるいは単にADIとTDIを組み合わせることによって、累積リスク指標（CRI）を導き出すことを提案している。

$$\text{CRI} = 1 / \sum_i \text{Exp}_i / \text{ADI}_i$$

相互作用が予知される場合には、補足的な係数を導入し、複合暴露の潜在的な作用を調整しうることも議論された。これまでに報告された一連の相乗作用に関する文献検索により、そのような補足的な調整係数を決定する根拠が得られる可能性もある。そのような係数はADI又はTDIに影響を与えないということに注意する必要がある。

TEFの概念は関係する化合物の共通の作用機作に基づいていることから、用量の加算が当てはまる。したがって、TEFアプローチは作用機序の異なる化合物の混合物の評価には適用できない。

- **累積リスク評価において有害性を推定する際に用いられる起点**

起点指標（PODI）はBMDだけでなくNOAELに基づくこともできるが、標準的な毒性試験はBMDを導き出すことにはあまり適していないことから、BMDは必ずしも適用できるとは限らない（共通の機作を示す化合物についての上記の議論も参照のこと）。ADIを用いる有害性指標（HI）は優先順位の低いものであるが、スクリーニング目的では実際的なツールであるかもしれない。

PODIアプローチは、リスクの特性化に用いることができるかもしれない。相互作用に関する情報が限られ、残留濃度がきわめて低い状況では、毒性学的閾値（threshold for toxicological concern, TTC）によるアプローチを用いることができるかどうか検討すべきである。

- **化合物を累積評価に含めるための最低限のデータ要件**

- **満たさない場合、どのようなデフォルトを用いるべきか？**

累積リスク評価に用いる化合物を検討する前に、それぞれの化合物に対する同時暴露の可能性を示す情報がなければならない。各々の化合物に対する暴露が適切な時間枠内に起こらない場合には、一般に相互作用を仮定する理由はない。また、同時暴露の次には、二つ以上の化合物の相互作用について妥当性のある仮説もあるはずである。

最小限のデータセットには、各々の化合物の認可に必要なデータ、あるいは複合暴露の作用に関して既に利用可能な追加情報を含めるべきである。特殊な場合では、潜在的な相互作用に関するデータを得る（あるいは予測する）必要があるかもしれない。

ディスカッショングループは、単純な不同作用を示す化合物の相互作用は、これらすべての化合物のADIを下回る濃度では問題にならないという結論に達した。残留濃度が規制限界（MRL）未満である場合には、複合した不同作用の発生はまれであると考えられる。一般に、農薬の累積リスク評価は、同時暴露が起こる可能性のある状況で行うべきである。これは、特に農薬を意図的に併用する場合に当てはまる。

累積リスク評価では、急性と慢性作用の区別をしなければならない。特に、暴露のタイミングは、動力学的相互作用による影響を受けることから重要な項目である。

一般に、残留農薬の相互作用が懸念される場合には、どのフォローアップ措置が必要であるかを決定しなければならないのはリスク管理者であると結論づけられた。

勧告

- 共通の作用機作を示す化学物質については、可能性のある非用量加算の作用も考慮すべきである。
- 相乗作用の事例が得られる場合には、Read-acrossが研究仮説を立てるのに役立つことがある。
- 相互作用の評価では、有害性評価において確率論的方法を適用可能であるかどうかを検討すべきである。
- 同時暴露や相互作用の現実性に関して懸念が残る場合には、より多くのデータを求める必要がある。
- 農薬の毒性試験では、相互作用の可能性とBMDの導出を検討するためのデータを得ることにもっと注目すべきである。
- 農薬による複合暴露では、低用量（NOAELを下回る用量）での非用量加算の作用を検討する研究を支援すべきである。
- リスク評価では、できるだけ「真の」暴露データを用いるべきである。これは、確率論的モデリングでは特に有用である。
- 相互作用が予測される場合には、補足的な調整係数をリスク評価プロセスで用いてもよい。
- 文献検索は、そのような追加の調整係数を導出する根拠となりうる相乗作用の範囲が特定されるように行うべきである。

DG3：複合暴露データの選択

ディスカッショングループは、その審議の出発点として、複合リスク評価を行うべき状況について最初に検討し、現在の討議を i) 殺生物剤又は動物用薬品を含まない植物保護剤、ii) 食品で、飲料水を除外、iii) 他の暴露経路を考慮せず、経口摂取に限定することに決定

した。

同グループは、累積リスク評価を考慮すべき種々の状況について徹底的に議論した。一部の参加者は慢性累積暴露のリスクに注目すべきであるという意見であったが、急性暴露に注目する参加者もいた。同グループは、原則として累積リスク評価では4つの異なるシナリオが考えられるという結論に達した：急性及び慢性暴露の双方に対するMRL設定と実際の暴露評価。これらのシナリオは、異なるデータセットを必要とするかもしれない。急性評価では、市販されている食品の可食部に注目すべきであるが、慢性評価では、生鮮農産物にもっと注目すべきである。

● 消費データ

短期及び長期消費の推定値については、食品調査で得られた、まる1年間と週の毎日を代表するデータを選択すべきである。消費データを収集する日数と回答者数に注意を払うべきである。この情報は、集団全体の消費者数の信頼できる推定値を得るのに不可欠である。適切なサブグループ（たとえば、消費者のみ、量の多い消費者、異なる年齢層）の消費状況に特に注意を払うべきである。

急性リスクでは、1日に1人の消費者によって、その日のどの時間に、どの食品が消費されるかが分かる情報を得て、時間依存性と各化合物の相互作用の可能性について適切に推定することが不可欠である。これは、関係する食品の詳細な情報が必要であり、したがって（総合データとは対照的に）生の消費データが利用可能でなければならないことを示唆している。

短期消費の推定値については、食物摂取頻度調査票又は食事歴の方法によって得られたデータではなく、1日（食事記録、24時間想起）のデータを用いるべきである。長期消費の推定値については、あらゆる種類の調査方法を用いることができるが、目的にデータを当てはめる統計的手法を適用することが必要になるときもあり、たとえばNusser法によって短期摂取量から長期摂取量へ外挿するEFCOSUMの推奨などがある。

同じ食品消費調査からすべての異なるシナリオのデータが得られることもあるが、取り

扱った質問あるいは選択した方法論（たとえば、決定論的又は確率論的）によっては、異なる値がデータベースから抽出されるかもしれない。したがって、これらのデータベースの生データを利用できるようにすべきである。

利用可能な消費データには、以下のようないくつかの情報源がある。

i) 個人レベルでの栄養素摂取データを含む全国食品消費調査

しかし、消費データ収集の方法論の比較を目標とする欧州食品消費調査法 (European Food Consumption Survey Method, EFCOSUM) は、残念ながら国際的に比較可能なデータはまだ不足していると結論づけた。これに加えて、ディスカッショングループは、既存の消費データの集約水準が累積評価の必要性を必ずしも満たすとは限らないであろうと述べ、また一人前の量 (portion size) に関する情報が十分に正確であったのかどうか、さらに想起の期間や回数が適切であったのかどうかということを疑問視した。

ii) EFSA簡潔データベース

このデータベースは構築中で、限定された数の欧州諸国から得られた16分類の食品に関する総合的な消費情報が含まれている。

iii) SAFE FOODS

この第6次フレームワークプロジェクトは、6回の国内消費調査で得られたデータを含み、確率論的な累積評価に用いる準備ができています。

一般に、大部分のEU加盟国では消費データが不足しており、また既存の食品調査は異なる方法を採用し、更新もされてなく、異なるサブグループが含まれている。EFSAは、食品消費データベースの構築を開始しており、同等な方法で消費データを収集するために、加盟国にガイダンスを示すものと思われる。

● 残留データ

残留モニタリングは、市販食品の可食部に注目すべきである。市販食品に含まれる実際の残留物を測定することによって、野外試験で得られた残留データを用いる場合よりも、実際の暴露のかなり優れた推定値を得ることができる。原則として、全範囲の残留データを考慮すべきである。残留データは、適切な場合には、加工要因によって調整することができる。

残留物はまた、法律の施行定義に従うだけでなく、リスク評価の残留定義に従って測定すべきである。別の方法として、換算係数を適用し、モニターした量をリスク評価に関係した量に変換することもできる。モニタリング／施行データはバイアスがかかることがあり（たとえば、目標を設定したサンプリング）、またMRLを下回る残留濃度については、通常 数値情報が加盟国から欧州委員会に報告されない。

すべての加盟国が同じ物質又は同じ食品を測定しているとは限らず、また適用した分析法とそれぞれのLOQも異なるかもしれない。検討したグループに含まれる化合物のすべてについて、LOQは同じ範囲にし、意味のある累積リスク評価の目的に合わせるべきである。

「不検出」をどのように取り扱うかを決定すべきである。米国には、これに関して「ヒトの健康食品暴露評価における不検出／不適格残留農薬に対する数値の割り当て」と題する方針があり、以下のサイトで入手可能である：

<http://www.epa.gov/pesticides/trac/science/trac3b012.pdf>

この文書は「不検出」を取り扱うための良いガイダンスとなっており、また、これに従って適用される分析法を調和させることもできる。

欧州北部及び南部については、残留データは、重大な又は実際的な優良農業規範の下で実施された管理野外試験から得られる。

関係する物質の施用条件と特性に基づいて残留データを推定するためのモデルの使用については、全体的な合意が得られなかった。さらに、処理した作物の割合を推定するために、（時間とともに変化する）マーケットシェアをMRLの設定において考慮すべきかどうかについても議論された。

同グループは追加情報の必要性について議論し、複合暴露評価に用いる残留データの適切性について、EUモニタリングプログラムをチェックする必要があると結論づけた。必要な場合には、モニタリングプログラムを修正すべきである。さらに、農薬の「実際の使用」データ（たとえば、農家の記録）を得るための方法論を検討する必要がある。

最後に、残留モニタリングプログラム（たとえば、EUの調整モニタリングプログラム）では、複合試料のデータではなく、個々の食品単位（たとえば、1個のりんごや西洋ナシ、あるいは1玉のレタス）について残留データが得られるようにするのが望ましいと結論づけられた。

● 複合暴露評価

MRL設定の枠内における累積評価では、さまざまな化合物の上市認可のために届け出られた既存の情報が暴露評価に受け入れられる基礎となるかどうかをチェックする必要がある。新規登録では、既存の評価に対する新しい情報の影響を評価し、市販されている一連の農薬に採用する必要がある。

MRL設定の状況では、モニタリングデータと管理された野外試験のデータを組み合わせることによって、必要な残留情報を構成することができる。新規の申請（たとえば、意図的な併用）では、それぞれの商品又は化合物の併用に関する管理試験で得られた残留データを申請者が準備する必要がある。

急性複合暴露の評価では、複数の残留農薬をもつ一つの食品を扱うことができる。この場合、MRL設定や施行手順で現在行われているように決定論的アプローチを適用することもできれば、改良したものとして確率論的アプローチを用いることもできる。異なる食品中の異なる化合物の評価では、確率論的アプローチのみが適切である。

慢性累積暴露の決定論的評価では、特に共通の作用機作を示す化合物については、一食品当たりの平均「累積」値を考慮する必要がある。しかし、それぞれの値を累積し、さらに長期間にわたって平均化する方法は、開発をさらに進める必要がある。

勧告

- 残留は、生鮮農産物だけではなく、市販食品の可食部についてもモニターすべきである。
- 食事調査では、連続した日ではなく、連続していない別々の日において、データを収集すべきである。

- 不検出（下限、中間又は上限）をどのように取り扱うかについて決定する必要がある。
- 総合データではなく、すべての異なる食品消費調査の生の消費データを利用できるようにする必要がある。
- 加盟国が消費調査及び残留モニタリングプログラムに用いる食品コードを調和させるべきである。
- EFSAは、欧州連合全体（全27加盟国）を代表する欧州の全範囲に及ぶ食品調査を行う必要がある。これは必ずしもすべての各加盟国での食品調査を意味するものではなく、食事が同等である（たとえば、食事クラスター）代表的な地域での食品調査である。
- EUの残留農薬モニタリングプログラムは、累積リスク評価に適切であるかどうかをチェックし、必要な場合にはそれらを修正する必要がある。

DG4：複合暴露の方法論

適切な方法論を決定するためには、取り扱うべきシナリオと累積暴露評価を行うべき段階について、ディスカショングループの意見が一致する必要があった。急性及び慢性の双方の時間尺度について、MRL設定と実際の暴露評価を扱うことができる方法でなければならない。米国EPAによって採用されているアプローチを出発点として用いることもできるが、EUの体系に合わせる必要があると考えられる（たとえば、飲料水の寄与を除外すること、変動要因の使用について検討すること、処理した作物の割合で補正すべきかどうか）。

累積暴露評価は、一群の化学物質に対するベースライン評価の一環として行い、また農薬用途として認可を検討する場合に行うべきである。累積暴露評価を用いて、取り引きしたロットのMRL超過又は取り引きしたロットの受諾を決めてはならない。

- **残留農薬に対する消費者暴露を評価するために、どのような方法論を選択すべきか**
— 決定論的な、又は確率論的な方法のいずれを用いることが可能か？

データ要件とモデリングの必要性は、急性と慢性評価とで異なっていた。将来的には急性、慢性とこれらの2つの領域間の評価が可能になるものと見られた。しかし、開発の優先順位は急性評価であると考えられた。

単一品目の食品のみを検討している場合には（たとえば、複合OP残留物が含まれる一房

のブドウ)、急性累積評価に決定論的モデルを用いることができるかもしれない。複合試料に適用できるかどうかは不明であり(特に複合物が、同じ処理歴を共有しない試料を組み合わせた混合又はプールしたロットからなる場合)、またそのグループに多くの化合物がある場合には、リスクを過剰推定する傾向があるかもしれないという懸念があった。

データがプール又は混合したロットから得たものでない場合には、確率論的モデリングを急性累積暴露モデリングに用いることができるかもしれない。データをプール又は混合したロットから得た場合には(これらは定型的な監視のために採取された試料である可能性が高い)、MCRA又はMaxLIPなどのソフトウェアを用いて個々の品目に外挿することができる。しかし、個々の品目のデータが好ましい選択肢ではある。混合したロットからのサンプリングは、長期的な評価にはそれほど問題ではない。

たとえば急性参照用量(ARfD)を超える確率が低い場合には、出力がリスク管理者に明らかでないかもしれないという懸念があった。

● 複合暴露を推定するためのモデルのクライテリアは何か？

複雑なモデルは、複雑な結果を生じる傾向があった。したがって、モデルは必要な出力が得られる最も単純なものにすべきである。米国では累積暴露のモデリングにかなりの経験があり、EUはこれを利用すべきである。確率論的モデリングの使用に関するガイドラインは、EFSAによって検討された。これらはモデルの取り扱いと出力の生成に取り組んでいたが、現在のところ、結果/出力の解釈又はリスク管理を含んでいない。確率論的モデリングのガイドラインは、累積評価のガイドラインより高い優先順位であると考えられた。ガイドラインの草案は、モンテカルロ(フレームワーク6)プロジェクトの一環として欧州委員会に提出されたことが示された。

最初の目的は、既存の用途に基づいた累積評価を行うためのモデルを開発することでなければならない。既存の用途がモデル化されるまで、新規の用途を含めても問題になる可能性は低かった。

● モデルの要件は何か？

いずれのモデルでも最も重要な点は、それが透明でなければならないということである。すべての利害関係者、特に外部の者は、彼らが基礎データやプロセスに関する情報を持ち、モデリング技法の一般原則についてある程度の訓練を受けた場合には、モデルに対する信頼を獲得することができるであろう。そのモデルが結果を再現することができ、さらに外部のピアレビュー、確認及び検証を受けた場合には、確信はさらに高まるものと考えられる。結果を改善するために収集すべき適切なデータに関する情報が得られるモデルがあることは有益であった。

EUには多くの食品消費データベースがあり、モデルはできるだけこれらの多くに適合すべきである。既存のモデルにEU特有のデータを入れることに関連した問題があるかもしれない。これに対しては、地域的な差を取り扱う能力を損なわないのであれば、データをモデルに入れる前に、既存のデータベースをある程度プールすることが役立つかもしれない。いくつかのモデルでは、処理した特定の作物の割合で補正することが可能であった。現在のところ、このマーケットシェアは時間とともに変化することから、MRLの設定に関してこの情報を用いるべきかどうかについては、一致したEUの見解はなかった。処理した作物の割合を累積暴露評価に用いることについては、EU内で議論する必要がある。

モデルは、その意図した目的に対して十分な能力を有していなければならない。基礎データは、必要な数の繰り返しを実行できるように、十分に広範囲に及んでいる必要がある。必要とされる能力は、分布の尾部に関して許容暴露水準をどうするか、たとえば97.5、99あるいは99.99パーセントイルのどれにするかをリスク管理者が決定する必要性と関連していた。

融通性のあるユニット式のアプローチでは、たとえば食事経由の農薬暴露から始め、その後飲料水、家庭用（殺生物剤）、動物用などの他の経路を加えることによって、暴露の推定を段階的に行うことが可能であるかもしれない。

- **不確実性と変動性をいかに取り扱うか？**

不確実性と変動性は、いずれもモデルの出力に適用されるものと考えられる。母集団のいくつかのサブグループによる参照用量の超過があることがモデルによって示された場合

には、感度分析を用いて、ある入力又はデフォルトの仮定がその超過に寄与した程度を示すことができる。

モデルにより、理想的には不確実性（未知のもの；たとえば、暴露マージン（MoE）付近の信頼限界）と変動性（既知のものの変動、選択した分布のパーセンタイルに応じて変動するMoE）を分離することができるが、不確実性と変動性を定量的に分離することはきわめて困難であることが知られている。不確実性はすべてのパラメータのデータと関連しており、また意見の一致したこれを取り扱うアプローチはなかった。不確実性分析を用いて、どこに重大なデータギャップがあるかについて情報を得ることができるかもしれない。繰り返してモデリングを用いることによって、不確実性に取り組むことが可能であるかもしれない。

外れ値を考慮する必要がある。これらを含めるか、又は除外するかということより、それらが出力に及ぼす影響を評価する必要がある。

- **結果の解釈；いつ安全性の問題を提起すべきか？**

確率論的モデルでは予測暴露の分布が得られるが、分布の尾部が長くなることが多い。尾部をどれくらい評価に含めるかということについては一致した意見がなかった。最終的には、用いる分布の適切なパーセンタイルを選択することは、リスク管理者の責任であった。

パーセンタイルは類似した評価の間で変化する可能性があり、裏づけデータに左右される。考慮すべき要因には、実施したシミュレーションの数、データの適切性（たとえば、管理野外試験ではなく広範囲のモニタリングデータ）、末端の高濃度暴露に寄与する食品の種類（必需食料品又はニッチ商品）や化学物質（低有害性又は高有害性）が含まれるかもしれない。参照用量を上回る、あるいは下回るとして結果を示すのではなく、MoEとして表すと、リスクの特性化に対するさらに融通性のあるアプローチが可能であるかもしれない。

- **どのようなモデルが現在利用可能か、またそれらの開発において習得した教訓は何**

か？

ディスカシヨングループは、既存の6つのモデル、すなわちMCRA、CREMe、DEEM/Calendex、CARES、Lifeline及びSHEDSについて議論した。後の4つは米国における比較研究の課題となっていたもので、同等の結果が得られた。米国EPAの科学諮問委員会（SAP）のメンバーは、さまざまなモデルで異なるアプローチや入力データが用いられる場合があったが、分布の高領域（たとえば、99パーセンタイル）では、モデルによって同等の暴露が予測されると述べた。SAPは、EPA OPPが評価にモデルの不確実性を組み入れる一つの方法として3つのモデルをすべて継続して用いるように勧告し、またEPAが各々のモデルの利点や弱点を理解するプロセスを継続するように勧告した。SAPは、比較にも単純な統計学的及び機作論的モデルを含めることが有用であるかもしれないと示唆した。

● 適切なモデルはあるか、又は新しいモデルを開発すべきか？

4つのモデルによる結果の再現性及び関係した費用を考慮すると、完全に新しいソフトウェアの開発による利益はほとんどないように思われる。しかし、MSが特定の消費量／残留データを組み込むためにモデルを修正する必要はないという理由は何もない。

新規用途の将来を見越した評価で用いることができるモデルを開発する必要がある。すなわち、すべての試料が処理されたと考えられる野外試験のみのデータに基づいて、有効な結果が得られるモデルを開発する必要がある。

勧告

- 累積評価を実施するプロセスをできるだけ早く開始する必要がある。これは段階的なアプローチとし、現在認可された用途の食事経由の急性暴露から開始すべきである。
- 優先度の高い化学物質群を特定する必要がある。
- ガイドラインは確率論的モデリングについて完成させ、さらに累積暴露評価についても開発すべきである。
- 完全に新しいものの開発ではなく、既存のモデルを最大限に活用すべきである。
- 暴露モデリングの一般原則について、より多くの訓練を受けられるようにする必要がある。これによって、モデリングの理解と受け入れが改善されるものと考えられる。
- 必ずしもモデリングに適合するとは限らないが、既存のデータを最大限に活用すべき

である。

- その後、感度分析を用いてデータギャップを特定し、デフォルトの仮定を評価し、さらに将来のデータ収集の優先順位づけができるかもしれない。
- 既存のモニタリングデータを用いるが、その限界とバイアス（たとえば、目標を設定した無作為でないサンプリング）に注意せよ。
- 新規化合物を含む累積評価で用いる管理試験データの適合性を検討する必要がある。
- 適切な場合には（たとえば、毒性の検討）、他のところで得られたデータを使用せよ。
- 初期評価で得られた経験は、将来の累積評価のアプローチを開発するのに有益であると思われる。

III. 最終的な討議

最終的な討議では、農薬の累積リスク評価の重要性と必要性について全般的な合意が得られたが、問題に取り組む最も適切な方法、特に暴露シナリオを取り扱う方法に関する見解は異なるときもあったことが示された。全般的な感触は、共通の作用機作を示す化合物の累積リスク評価は作用が異なる化合物のものより重要であるということであった。

会議では、累積リスク評価を行う場合の可能性について議論され、現在利用可能なデータでは、EU全体にわたる規模の意味のあるリスク評価は容易でないが、そのような評価を一部の加盟国の情報に基づいて行うことは確かに可能であると結論づけられた。以上のことから、累積リスク評価に必要とされる利用可能なデータの改善が近い将来の重要な問題であると結論づけられた。

IV. 全体的な勧告

- 農薬の累積リスク評価の領域における科学的な協力は重要な問題であり、またリスク評価手順の調和を一層進めるためのアプローチを開発することを提唱すべきである。EFSA、WHO及びFAOの間の共同研究は、これの手助けになるかもしれない。
- 農薬の累積リスク評価では、EFSAとEU加盟国との協力が必要である。
- 食事経由の経路に加えて、長期的には農薬に対する他の暴露源も含めるべきである。
- 残留モニタリング体制や食品消費調査は、累積リスク評価に用いることができるもっと適切なデータが得られるように修正する必要があるかもしれない。
- 累積リスク評価は一般的な問題であり、農薬単独による暴露より幅広いことから、EFSAは農薬単独以上にこの問題に取り組むことが望ましい。
- 相互作用する化合物に対する暴露の時間枠は重要な問題である。しかし、さまざまな化合物の動力的挙動は異なることから、体内での化合物の相互作用は必ずしも同時暴露の結果ではないということを理解する必要がある。PB/PKモデリングは、この問題を明らかにするのに適切な方法論であるかもしれない。
- 累積リスク管理の枠組みを開発する必要がある。
- PPR委員会は、本討論会の結果に基づいて、近い将来に必要な特別措置に関する見解を準備する予定であり、このことが歓迎された。

1-2 米国 1

共通の毒性機作をもつ農薬の累積リスク評価に関する手引き

目次

要旨	ii
略語及び頭字語	1
文書で使用される重要な用語.....	2
緒言	5
背景	5
手引きの沿革	6
手引きの範囲	7
手引きの目的	7
累積リスク評価の目的.....	8
文書の構成	9
1章 共通機作をもつグループ（CMG）を確認すること	12
2章 潜在的な暴露を確認すること.....	14
3章 共通機作のエンドポイントを特性化し、選択すること	16
3.1 共通の毒性機作に関連した作用の選択と特性化.....	17
3.2 作用の経路特異性及び時間経過の特性化.....	19
3.3 潜在的な化学的相互作用の特性化.....	20
3.4 共通作用の初期段階の定量的な特性化.....	20
3.5 共通の毒性機作に対し感受性の高い小集団又は生活段階の特性化.....	20
3.6 ヒトに係る情報の特性化.....	21
3.7 データに係る問題の特性化：妥当性及び質.....	22
3.8 共通作用の証拠の重み付けによる評価.....	22
4章 広範囲な累積リスク評価の必要性を決定すること	23
4.1 スクリーニング評価.....	23
4.2 広範囲な累積リスク評価の実施時期.....	24
5章 候補となる累積評価グループ（CAG）を決定すること	27
6章 用量－反応分析を行い、相対効力及び起点を決定すること	30
6.1 用量の加算：共通機作をもつ化学物質について累積効力を結合する方法.....	31
6.2 CAGにおける相対効力の決定	32

6.2.1	毒性効力の決定.....	33
6.2.1.1	効力の尺度.....	33
6.2.1.2	エンドポイント及び試験研究の選択.....	35
6.2.1.3	データの収集及び登録.....	36
6.2.1.4	反応データの結合.....	36
6.2.1.5	代用毒性データの使用.....	36
6.2.1.6	データのモデル化.....	37
6.2.1.7	用量の種間調整.....	38
6.2.1.8	経路間の外挿.....	39
6.3	指標物質を選択するためのクライテリア.....	39
6.4	CAGにおける起点の決定.....	39
6.5	相対効力係数の計算.....	41
6.6	用量－反応評価の結果の提示.....	41
7章	すべての経路及び期間に対する詳細な暴露シナリオを作成すること.....	43
7.1	食事による食品の暴露経路.....	46
7.2	食事による飲料水の暴露経路.....	46
7.3	住宅及び非職業暴露経路.....	47
8章	暴露の入力パラメータを確立すること.....	49
8.1	食事による食品の暴露経路.....	49
8.2	食事による飲料水の暴露経路.....	52
8.3	住宅及び他の非職業暴露経路.....	54
9章	最終的な累積リスク評価を行うこと.....	56
9.1	時間枠.....	56
9.2	地理的な規模及び位置の選択.....	57
9.3	懸念される小集団.....	60
9.4	評価の構築.....	60
9.5	累積リスクの表現－複数の経路からのリスクの結合.....	61
9.5.1	食事による食品及び及び飲料水の暴露経路.....	61
9.5.2	住宅及び他の非職業暴露経路.....	62
9.6	リスクの累積.....	64

10 章 累積リスクの特性化を行うこと	66
10.1 リスク特性化の要約	66
10.2 不確実性の記述	67
10.3 不確実係数及び FQPA の 10 倍安全係数の適用	68
10.4 暴露評価に係る不確実性	69
10.4.1 食品による累積暴露経路に関連した不確実性	69
10.4.2 飲料水による累積暴露経路に関連した不確実性	69
10.4.3 住宅経由の累積暴露経路に関連した不確実性	70
10.5 結果の提示	72
文献	73

要旨

農薬への暴露に関係した潜在的な健康リスクを評価する際、従来は個々の農薬について一つの暴露経路（pathways of exposure）（例えば、食品や飲料水、住宅／非職業使用における残留農薬から）に注目が置かれており、あらゆる暴露経路により複数の農薬に対し同時に暴露される潜在性については注目されているわけではなかった。1996年、食品品質保護法（FQPA）は農薬計画課（OPP）に、共通の毒性機作を通して作用する一つ以上の農薬に対する、食事及び非食事経由の暴露のあらゆる経路から起こるヒトの健康リスクを考慮するよう要求した。本文書は、このような複数の農薬及び複数の暴露経路から起こるヒトへの潜在的リスクを評価し予測する上で、OPPの科学者に対し手引きとなるものである。この経路は、累積リスク評価と称される。

現在の手引き書は、2000年6～9月の一般コメントの期間中に以前の草案に対して一般大衆から寄せられた意見や、1999年9、12月のFIFRA科学諮問パネル（SAP）での審査に照らし合わせて、またSAP会合での他の外部機関からのコメントを反映して改訂されたものである。さらにOPPは、共通の毒性機作をもつ農薬の実際のデータを用いて手引き書の草案通りに実行した際、各種の経験を積むことができた。2000年9月には、有害性と用量－反応の手引きを例証した24の有機リン系農薬についての、また2000年12月には、暴露評価とリスク特性化についてのパイロット分析の結果がSAPに提出された。このパイロット分析に対するSAPのコメントにより、累積リスク評価を行う過程はさらに精巧なものとなった。

累積リスク評価は、農薬が引き起こすリスクの評価において重要な役割を果たし、公衆衛生、及び幼児と子供を含む感受性の高いサブグループをより十分に保護できる行政的な決定をOPPが下せるようにするものである。複数の経路（食品、飲料水、大気・土壌・芝生・室内表面への住宅／非職業暴露を含む）による複数の化学物質への暴露によって引き起こされるリスクの累積評価は、OPPにとって大きな挑戦である。この手引き書は、累積リスクを評価するために現在利用可能な知識や手法を考慮に入れるとともに、様々な質や量のデータを取り扱う際に柔軟性をもたせている。この分野における手法や知識は今後増え続けることが予想されるため、OPPは特定の手順を見直し、必要に応じて合同審査を受

けた補足的な技術文書を作成するつもりである。手引き書自身のさらなる改訂は、広範な変更が必要になった時行われる予定である。

共通の毒性機作をもつ農薬の累積リスク評価に着手する前に、OPP は通常、共通機作グループにある各々の化学物質について総合リスク評価 (aggregate risk assessment) を実施する。総合評価を行う際、OPP は、「総合的な暴露及びリスク評価を実施するための一般原則」 (General Principles for Performing Aggregate Exposure and Risk Assessments) と題する文書に記述された手引きを利用する。総合評価の手引き書では、リスク評価をする者は、一つの農薬について、食品、飲料水、住宅／非職業使用からの暴露を同時に考慮するよう勧告している。共通の毒性機作をもつ個々の化学物質について総合リスク評価が終了した時、OPP は、以下に要約したステップで累積リスク評価 (cumulative risk assessment) を考慮する。

累積リスク評価は、共通の毒性機作により共通の毒性影響を誘発する一群の化学物質、すなわち、共通機作グループ (CMG) の確認から始まる。OPP は、そのグループに属する化学物質を確認するための一般的な枠組みを策定した (共通の毒性機作をもつ農薬及び他の物質を確認するための手引き、Guidance for Identifying Pesticide Chemicals and Other Substances That Have a Common Mechanism of Toxicity, 1999 を参照)。いったん CMG が設定されると、次のステップは、潜在的な暴露経路 (すなわち、食品、飲料水、住宅) 及び経路 (すなわち、経口、吸入、経皮) を明らかにするために、各々の CMG 物質の登録・提案された用途を評価することである。有害性の特性化の段階においては、関心のある化学物質の中で相対効力を決定する際に統一的な基礎となる試験種／性の他、共通の毒性機作に関係した種々のエンドポイントが確認される。共通の作用はまた、各々の CMG 物質について、すべての暴露経路や期間を通して発現するのかどうかを決定するために評価される。共通機作による毒性の時間的な側面 (例えば、時間 対 最大影響、時間 対 回復) が、その発現の重要な時間帯 (window) を決めるために特性化される。

累積評価はすべてが同じ深さと範囲である必要はない。このため、累積評価の過程の初期では、広範囲のリスク評価が必要であるか、又はそれを実施できるかどうかを決定することが重要である。これは、関連する利用可能な残留値と結びつけて、暴露シナリオの数

とタイプを考察することによってなされる。初期段階の毒性及び暴露情報が集められる。広範囲かつ精密な累積リスク評価というより、もっと安全側に立った（conservative）アプローチを適用するスクリーニングレベルの評価が行われる。例えば、暴露マージン（margins of exposure）は、各々の化学物質の用量－反応曲線をモデル化し、より精密な相対効力や起点（points of departures）を導くというよりも、一般的な毒性影響の無毒性量（NOAEL）に基づくことになるかもしれない。食品への暴露については、作物を 100% 処理することやトレランスレベルの残留が、作物への使用を登録された各々の CMG 物質に対し仮定されるかもしれない。このような暴露の過大評価を含むスクリーニングレベルの分析がリスクの懸念がないことを示唆する場合、さらに詳細な評価は必要でないであろう。しかし、この安全側に立ったアプローチが容認できないリスクの可能性を示唆する場合は、精密な評価が実施されるべきである。この場合、データを追加する必要性が生じる。

リスク評価をする者が累積評価を進める際、累積作用を起こす CMG から候補物質、及び用途、経路（体外、体内）を決定することが重要である。累積評価では、累積的な有害性に対し最小限の毒性寄与しかしない、又は取るに足りない暴露経路（体外、体内）、用途の共通機作物質から生じるリスクの定量化を試みるべきでない。

取るに足りない経路からの暴露は、定性的に考慮するべきである。このため、累積リスクの定量化に含めるべき共通機作物質のサブセットが、CMG から確認される必要がある。このサブグループは、累積評価グループ（CAG）と呼ばれる。各々の CAG 物質の有害性や暴露可能性を詳細に理解することが分析から持ち上がるため、CAG の確認は経路全体を通して行われる。ある化学物質がリスクの定量化から除外されても、その決定の理由が説明されなければならない。従って、共通の毒性機作によってグループ化された化学物質はすべて、最終評価において定性的又は定量的に説明されなければならない。

共通の毒性影響の毒性効力（toxic potency）を決定するために、各々の CAG 物質について用量－反応分析が行われる。毒性効力の決定は、得られるデータを用い実行可能な程度に、統一的な基礎（すなわち、方法が比較できる試験研究を利用し、同じ作用について、同じ試験種／性からの、効力の同じ尺度）に立って行われなければならない。手引き書では、CAG の複合リスクを決定するのに、用量加算を推奨している。このアプローチは、毒

性的に類似し、共通の毒性影響を示す化学物質を含んだ複数物質の評価に対する EPA のアプローチと一致する。用量加算のアプローチからの乖離は、利用可能なデータから別の手法が支持される場合は妥当である。

いったん各々の共通機作物質の毒性効力が決定されると、CAG 物質の相対効力が求められる。相対効力を決定するためには、指標物質 (index chemical) とすべく CAG から一物質が選ばれる。指標物質は、CAG 内の他の化学物質の共通毒性を標準化するための参照点として用いられる。いったん指標物質が選ばれると、相対効力係数 (RPF) が計算される (すなわち、指標物質の毒性効力に対する当該物質の毒性効力の相対比)。RPF は、CAG 内のすべての化学物質の暴露を指標物質の暴露等量 (exposure equivalents) に変換するために用いられる。RPF 法では、リスクを一つの化学物質 (指標物質) に対する暴露等量として表すことにすれば、指標物質は、(1)質の高い用量-反応データを有する；(2)共通の毒性影響を代表する毒性学的/生物学的プロフィールを有する；(3)共通の毒性機作が十分に特性化されていることが望ましい。用量-反応評価における最後のステップは、CAG のリスクが予想されるヒト暴露へ外挿できるように、指標物質について起点を計算することである。

CAG 内の各農薬の現存用途すべてについて、詳細な暴露シナリオが作成されなければならない。これには、共通の毒性影響による同じ累積リスクに寄与する (すなわち、体内用量の累積か毒性影響の累積かのいずれかにより) CAG 物質の中での、同時暴露か連続暴露を起こすあらゆる経路 (体外)、期間、経路 (体内) による潜在的なヒト暴露を決定することが含まれる。複合暴露を推定するための枠組みは、シナリオの構築を通して暴露経路 (体外、体内) と結び付く異なる特質 (例えば、ヒトの活動形態や居住地、年齢) の母集団を代表する個人に対する暴露に基づいている。ある与えられた共通の毒性影響に対する累積リスク値は、各々の暴露経路や期間について別々に計算され、その後合わせられる。データが許す限り、時間的また空間的な関係は、個々の暴露を規定する多くの要因について保持されるべきである。評価の対象になる母集団の他、シナリオの相対的な重要性、及びそれらを定量的な評価に含める必要性について、決定がなされなければならない。暴露シナリオの同時出現の可能性も評価される。空間的、時間的、人口学的な考察は、同時暴露が起こるかどうかを決定する時には重要な要因となる。言い換えれば、あらゆる暴露事象は

特定の時間間隔で起こる；暴露事象は時間や場所、人口学的な特性が一致する；個人の用量は経路や期間において、関係する毒性値と合致するかもしれない。

暴露の入力パラメータを確立する。すべての関係した暴露経路（体外、体内）の組み合わせについて、大きさや頻度、期間が決定される。これらパラメータでは、用途／使用量の適切な情報源及びすべての適切な媒体における残留性が考慮される。評価に含める必要のある修正係数もまた明らかにされる。必要に応じて、化学物質特有の他のデータ、公表文献、一般的なデータから代用となる適切なデータセットが検討される。経路／期間特有のリスク判定基準を割り当てることにより、定量的な累積リスク評価が試行的に実施される。この試行的な実施の結果が評価され、感度分析が行われる。懸念される小集団又は生活段階が評価される。その後、最終的な定量的累積リスク評価の実施が可能になる。

評価過程の最終ステップは、リスクを特性化することである。毒性や暴露のデータソース及びモデルへの入力における相対的な信頼性を含め、累積リスクの分析結果や結論が明確に記述される。リスクの特性化では、変動もまた記述される。不確実性の主な領域が定性的及び定量的に記述されなければならない。偏りの大きさと方向及び最終評価に及ぼす影響が議論される。農薬、暴露経路、発生源、年数、強い影響を受ける小集団（特に子供に注意して）に関して、リスクへの寄与因子が明らかにされる。グループ不確実性及びFQPA安全係数の根拠が説明されなければならない。

規則としてではなく手引き文書として、本手引き書にある方針は、EPA やいずれの外部関係者をも拘束するものではない。本手引き書は OPP のリスク評価の出発点となるが、OPP は、事実や状況に正当な理由があれば、この方針から離脱することもある。そのような場合、OPP は、なぜ違った道をたどったか説明する。同様に、外部関係者は、特定の農薬や農薬グループに対してはこの方針が適切でないこと、又は特有のリスク評価をめぐる状況から、この方針を修正したり取りやめたりすべきことが実証されることを主張することは自由である。累積リスク評価のプロセスは、この手引き書が発表された後も、引き続き発展するであろう。このため、EPA はこの手引き書を見直し、必要に応じて補足的な文書を提供することがあろう。

文書で使用される重要な用語

リスクに関係した用語：

- 総合リスク (Aggregate Risk)

一つの化学物質に対する暴露のすべての体外経路 (pathways) 及び体内経路 (routes) に関係したリスクをいう。

- 共通機作による影響の発現の重要な時間帯 (Critical Window of Expression for the Common Mechanism Effect)

暴露から共通機作による影響の発現までの時間であり、その影響がなくなり、暴露された個人が事実上暴露前の状態に戻るまで続く。

- 累積リスク (Cumulative Risk)

共通の毒性機作をもつ一群の化学物質に対する暴露のすべての及び経路 (体外、体内) による同時暴露に関係した共通の毒性影響のリスクをいう。

(注) この手引き書に記述されている累積リスクの定義は、FQPA に規定された共通の毒性機作をもつ化学物質に関係したものである。EPA は他の状況において、もっと広い意味で累積リスク評価を定義していることに注意すること。— 「有害影響を引き起こす刺激や暴露の蓄積 (時間、源、経路等にわたって) を検討すること、次いで、これら刺激や暴露が引き起こす影響を一つの推定値に統合すること、及び同時に作用する刺激により個人や集団に引き起こされるリスクを特性化すること (2001)」

- 累積評価グループ (Cumulative Assessment Group, CAG)

精密で定量的なリスク推定を行うために、共通機作をもつ一つのグループから選別された化学物質のサブセットをいう。CAG 内の化学物質はもちろん、それらの暴露経路 (体外、体内) 及び農薬としての使用は、累積リスクの発現という結果になりうる潜在的な有害性及び暴露を有すると判断される。このため、無視できる寄与因子は、リスクを定量化する際には含められない。

- 用量の加算 (Dose Additivity)

毒性学的に類似し、同じ標的部位で作用する化学物質のリスク総和を評価する際の EPA の仮定をいう。言い換えれば、各々の化学物質は、CAG (又は化学物質混合物) 内の他の化学物質の濃縮物又は希釈物として振舞うことが仮定されている。複合体の反応は、指標化学物質の等価用量から予想される反応である。等価用量は、各々の化学物質の毒性効力

を指標化学物質に対する比率に応じて定めた、構成要素の用量の和である。

- グループ不確実係数 (Group Uncertainty Factor)

CAG のグループ不確実係数 (一つ) は、全体としてそのグループに関係した科学的な不確実性のある領域 (例えば、種内及び種間の相違) をカバーするために、そのグループの毒性を推定した後に適用される。データベースのほとんどの問題点は、個々の化学物質をベースに取り扱うべきであるが、そのグループに共通の毒性影響に関するデータベースの質や完全さは、全体として、グループ不確実係数を決定する際に考慮しなければならない。また、子供に対する FQPA の 10 倍の安全係数についての考察は、共通の毒性機作に関連して行われ、また通常、そのグループの個々の物質というよりむしろそのグループに基づいていなければならない。

- 指標化学物質 (Index Chemical)

CAG 内の化学物質の共通毒性を標準化するため、参照点として用いられる化学物質である。指標化学物質は、明確に特性化された用量-反応関係をもち、共通の毒性機作が十分に明らかにされ、CAG を代表する共通毒性について毒性学的/生物学的プロフィールをもっていないなければならない。

- 起点 (Point of Departure, POD)

観察された反応の範囲内にあると考えられる、有意な外挿をしていない用量をいう。POD は、観察された用量-反応データから導かれるデータポイント又は推定ポイントである。POD は、環境に適合したヒトへのより低い暴露に関係したリスクを決定するために、外挿の始めを指定するために用いられる。

- 相対効力係数 (Relative Potency Factor, RPF)

当該化学物質の毒性効力の、CAG 内の指標化学物質の毒性効力に対する比をいう。RPF は、CAG 内のすべての化学物質の暴露を、指標化学物質の暴露等量に変換するために用いられる。

有害性に関係した用語：

- 共通機作グループ (Common Mechanism Group, CMG)

共通の毒性機作により共通の毒性影響を引き起こすことが決定された一群の化学物質をいう。CMG は、以前 (1999 年) に発表された手引き書、「共通の毒性機作をもつ農薬及び他の物質を確認するための手引き (Guidance for Identifying Pesticide Chemicals and Other

Substances That Have a Common Mechanism of Toxicity) を利用して明らかにされる。CMG の物質すべてを必ずしも、累積リスクのより精密で定量的な推定に含めるべきであるとは限らない。

- 共通の毒性機作 (Common Mechanism of Toxicity)

主要な生化学的事象 (すなわち、作用機序) の同じ、又は本質的に同じ結果により共通の毒性影響を引き起こす二種類以上の農薬又は他の物質は、共通の毒性機作をもつと称される。

暴露に関係した用語：

- 同時暴露 (Concurrent Exposure)

すべての関係した経路 (体外)、期間及び経路 (体内) による潜在的なヒトへの暴露と解釈され、リスク全体が個々の化学物質に対する暴露の合計の推定値になるように、一つの物質の暴露が別の物質の暴露に加算される。これには、体内用量の累積か毒性影響の累積かのいずれかにより、同じリスク総和に寄与しうる同時暴露の他、連続暴露が含まれる。

- 暴露シナリオ (Exposure Scenario)

事実や仮定、推理の組み合わせであり、二種類以上の農薬に対する暴露が起こる可能性のある別々の状況や活動を明確に定める。複合暴露を推定するための累積暴露の枠組みは、シナリオの構築を通して暴露経路と結び付く異なる特質 (例えば、ヒトの活動形態や居住地、年齢) の母集団を代表する個人に対する暴露に基づいている。

- 暴露の経路 (Pathway of Exposure)

化学物質が発生源から生体に至るまでたどる物理的な経路 (例えば、食品や飲料水の摂取、又は家庭内での農薬の使用を経由して) をいう。

- 暴露の経路 (Route of Exposure)

化学物質が接触後、生体に入る経路 (例えば、経口摂取、吸入、経皮吸収) をいう。

- 総合暴露 (Aggregate Exposure)

一つの化学物質に対する個人又は決められた集団の、関係する経路 (体内、体外)、発生源を経由した複合暴露をいう。

(注) 「総合暴露」の説明は下記の文献より抜粋した。

Risk Assessment Forum, EPA, Framework for Cumulative Risk Assessment, EPA/630/P-02/001F, May 2003 (<http://cfpub.epa.gov/ncea/raf/recordisplay.cfm?deid=54944>)

緒言

背景

EPA はこれまで、概して単一の化学物質と単一の暴露経路のシナリオに基づいて、農薬の安全性を評価してきた。1993 年、国家研究評議会（National Research Council, NRC）の報告書は、幼児と子供の食事に含まれる農薬が引き起こす健康リスクの評価をいかに向上させるかについていくつかの勧告を行った。これら勧告の一つに、農薬に対する食事及び非食事経由のあらゆる暴露源を考慮し、共通の毒性影響を起こす複数の農薬への暴露からのリスクを評価することが含まれていた。1996 年の食品品質保護法（FQPA）は、農薬の安全性を決定する際、EPA は、農薬が引き起こすリスクの評価を農薬に対する総合暴露（すなわち、食品、飲料水、住宅、その他の非職業）に基づいて行うべきことを規定している。EPA はまた、共通の毒性機作をもつ化学物質に対する食事、住宅又はその他の非職業的な暴露から起こるヒトの健康への累積毒性影響に係る利用可能な情報を考慮することが求められている。

手引きの沿革

OPP は、FIFRA 科学諮問パネル（SAP）による科学的なレビューを繰り返し求めてきた。1999 年 9 月、OPP は初めて SAP によるレビューのため、累積手引き書の有害性と用量－反応の部分を持示した。

1999 年 12 月、OPP は手引きの暴露とリスク特性化の部分をも SAP に提出し、意見を求めた。手引き書自身に関する SAP のレビューに加えて、OPP はまた、総合及び累積リスク評価を行うために開発中の各種の暴露モデルや手法について SAP の意見を求めた。

さらに、リスク評価をする者が累積リスク評価を実施する際に考慮すべき概念や手法が、共通機作をもつ化学物質の実際のデータセットに適用された。有機リン系（OP）農薬 24 物質のパイロット分析において、OPP は、複数の暴露経路による共通機作の農薬に関係した累積リスクを推定する際に考慮すべき手法やパラメータを詳細に実証した。このパイロット分析の有害性と用量－反応評価、及び暴露解析の部分が、それぞれ 2000 年 9 月と 12 月に SAP に提出され、意見が求められた。OPP は、2000 年 9 月の SAP レビューによる意

見に基づいて、有機リン系農薬の用量－反応評価に対するアプローチを改訂した。2001年12月、OPPは最終的に、有機リン系農薬に関する予備的なリスク評価を発表した。これは、本手引きに記述されている一般的な方法論に基づいている。

SAPのレビューに加えて、一般大衆もOPPが提案した手法やアプローチに対し意見を提出した。2000年6月30日、共通の毒性機作をもつ農薬の累積リスク評価を実施するための手引き書の草案が、一般コメントのために発表された(65 FR 40644)。その後2000年7月、手引き書の中のアプローチを説明し、一般及び色々な関係者団体から質問や意見を聞くために、技術的なワークショップが開催された。また2001年8月には、有機リン系農薬に係る累積リスクを評価するための用量－反応アプローチについて、関係者団体のための技術的な要点の説明も行われた。2001年9月OPPは、同じ課題についてSAPにて会合を開いた。

2000年6月の手引き書は、一般大衆、SAP、企業団体、その他の行政省庁から提出された意見を考慮して、累積リスク評価の決定論理や要素を明確に記述するために改訂された。この改訂手引き書は、2000年6月の手引き書に提示された基本的な原則やアプローチを踏襲している。

手引きの範囲

本文書は、共通の毒性機作により作用する農薬のみの累積リスク評価を実施する際の手引きを提供することを目的としている。EPAは、共通の毒性機作をもつ「他の物質」について考慮するためのアプローチを検討中である。EPAは、この問題についての一般的な手引きを策定するまでは、この問題をケースバイケースで取り扱うつもりである。これまで解明されたほとんどの毒性機作は、非線型又は閾値のある生物学的な現象と一致すると思われる。本手引きに記載された用量－反応方法は、これらの状況によく適している。最後に、FFDCAは作業員への暴露又は非標的野生生物への影響を規制していないので、本文書も、これら分野の累積リスク評価を実施するための手引きを提供するものではない。

手引きの目的

この手引きの目的は、OPPのリスク評価者が累積リスク評価を実施する際、使用を推奨

されている基本的な仮定や原則、分析の枠組みを示すことにある。また、農薬の累積リスク評価を実施する際に一般的に従う原則や手順を、意思決定者や一般大衆に知らせることも意図している。この手引きは、様々な共通機作やデータセットに適応するために柔軟性のあることを意図しており、特定のデータを詳細に議論することを目的としていない。さらに、OPP や他の当事者に拘束力のある規則を課すものではなく、OPP は累積リスク評価を行う上で、代替又は新規なアプローチを自由に考えてよいとされている。累積リスク評価の手法は開発の初期段階にあり、この手引きが発表された後も進化し続けることが強調されるべきである。毒性や暴露のデータベースが改善され、累積リスク評価のためのデータの必要性を満たすようになった時、さらに毒性の機作について、また共通の毒性機作をもつ化学物質がヒト暴露のレベルにおいて生物学的な標的組織とどのように相互反応するのか、EPA の知識が増大したとき、EPA はこの手引きを改訂し、必要に応じて補足的な文書を作成するつもりである。

累積リスク評価の目的

累積リスク評価は、下記のようないくつかの目的をもつ。

- 共通の毒性機作により作用する一群の化学物質に対する暴露の特性を明らかにすること。
- 場所や時間、共存の違いに関して残留レベルの状況が変化することを含め、現実の農薬暴露を反映しつつ、複数の化学物質、複数の暴露経路によるリスクを推定すること。
- リスクに対する重要な寄与因子を明らかにすること。
- 結論、及び評価において遭遇する不確実性の信頼性を特性化すること。
- 農薬の用途変更や軽減措置の結果をもっと理解し易くすること。

累積リスク評価は、重点及び目的の双方において、単一化学物質の総合リスク評価 (aggregate risk assessment) と異なることを心に留めておくことが重要である。単一化学物質の総合分析では、代替品や補足品のような農薬の関係は考慮されていない。このため、共通の毒性機作をもち累積リスクを示す一群の化学物質については、単に総合リスク推定値を足し合わせることはできない。さらに、総合評価はしばしば、ヒトの健康を十分に保護できるよう安全側に立った (conservative) 仮定を含んでいる。累積リスク評価では、リ

リスク推定値に不適切な偏りを起こし、倍加する可能性のある安全側の仮定を避けるための注意を払わなければならない。最大かつ最も重要なリスクの原因を形成する用途／農薬の組み合わせについて暴露を推定するよう注意を集中すべきである。累積リスク評価が現実の暴露状況（すなわち、複数の化学物質及び複数の暴露経路）を反映する時、より有効な軽減戦略を目標にできるような重要なリスク寄与因子の確認が可能になる。

文書の構成

累積リスク評価を行う過程は、図 1 に示されている。図では、決定やデータの収集、評価を系統立て、説明するために必要な一連のステップについて記述されている。図では、ステップは段階的に構成されているが、これらは実際には重なり合い、又は平行して起こりうる。言い換えると、有害性、用量－反応、暴露分析は、現実には相互に大きく関係しており、累積リスク評価の全過程において統合される。

リスク評価を行う者は、累積リスク評価に肝要な、特定領域における EPA の他の補足的な手引き書を参照すべきことが強調されている（下記参照）。リスク評価を行う者は、共通機作の農薬について累積リスク評価の合同審査を受けるため、EPA の政策や方針に従うべきである。

EPA の補足的な手引き書の例：

- U.S. Environmental Protection Agency. 1999a. “Guidance for Identifying Pesticide Chemicals and Other Substances That Have a Common Mechanism of Toxicity;” January 29, 1999. Office of Pesticide Programs, Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances, Washington, D.C. Available: <http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/1999/February/Day-05/>
- U.S. Environmental Protection Agency. 2001h. “General Principles For Performing Aggregate Exposure And Risk Assessments;” November 14, 2001. Office of Pesticide Programs, Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances. Washington, DC. Available: <http://www.epa.gov/oppfead1/trac/science/#non-occupational>
- U.S. Environmental Protection Agency. 1986d. “Guidelines for the Health Risk Assessment of Chemical Mixtures;” September, 1986. EPA/630/R-98/002. National Center for Environmental Assessment, Office of Research & Development, Washington, DC. 51 FR 34014. Available: http://www.epa.gov/ncea/raf/pdfs/chem_mix/chemmix_1986.pdf
- U.S. Environmental Protection Agency. 2000j. “Supplementary Guidance for Conducting

Health Risk Assessment of Chemical Mixtures;” August 1, 2000. USEPA EPA/630/R-00/002. National Center for Environmental Assessment, Office of Research & Development, Washington, DC. 51 FR 34014. Available: http://www.epa.gov/NCEA/raf/chem_mix.htm

- U.S. Environmental Protection Agency. 2000b. External Review Draft. “Benchmark Dose Technical Guidance Document;” October 2000. EPA/630/R-00/001. National Center for Environmental Assessment, Office of Research & Development, Washington, DC. Available: http://www.epa.gov/NCEA/bnchmrk/bmds_peer.htm
- U.S. Environmental Protection Agency. 1997a. “Guiding Principles for Monte Carlo Analysis;” March 1997. EPA/630/R-97/001. National Center for Environmental Assessment, Office of Research & Development, Washington, DC. Available: <http://www.epa.gov/ncea/monteabs.htm>
- U.S. Environmental Protection Agency. 1999d. “Exposure Factors Handbook;” February 1999. EPA/600C-99/001. National Center for Environmental Assessment, Office of Research & Development, Washington, DC. Available: <http://www.epa.gov/ncea/exposfac.htm>
- U.S. Environmental Protection Agency. 2000c. “Science Policy Council Handbook: Risk Characterization;” December 2000. EPA 100-B-00-002. Science Policy Council, Office of Research and Development. Washington, DC. Available: <http://www.epa.gov/ORD/spc/rchandbk.pdf>
- U.S. Environmental Protection Agency. 2000d. “Science Policy Council Handbook: Peer Review,” 2nd Edition; December 2000. EPA 100-B-00-001. Science Policy Council, Office of Research and Development. Washington, DC. Available: <http://www.epa.gov/ORD/spc/prhandbk.pdf>

図1 累積リスク評価の過程

- ステップ1： 共通機作をもつグループ（CMG）を確認すること
累積リスク評価は、共通の毒性機作により共通の毒性影響を誘発する一群の化学物質、すなわち 共通機作グループ（CMG）の確認から始まる。
- ステップ2： 潜在的な暴露を確認すること
各々の CMG 物質について、潜在的な暴露の体外経路（食品、飲料水、住宅）及び体内経路（経口、吸入、経皮）を明確にするために、提案・登録された用途や使用形態を評価する。
- ステップ3： 共通機作のエンドポイントを特性化し、選択すること
各々の CMG 物質について、関係するすべての暴露経路と期間にわたって共通の毒性機作を通して起こる共通の作用を評価し、共通毒性の発現の時間枠を決定し、用量－反応データの質を評価する。相対効力を決定するための統一的な基礎となりうるエンドポイント／種／性を推奨する。
- ステップ4： 広範囲な累積リスク評価の必要性を決定すること
利用可能な残留値に関連した暴露シナリオの数とタイプを考える。共通の作用について集めた NOAEL と LOAEL に係る毒性情報を評価する。この評価により、CMG のスクリーニングレベルの評価からはこの化学物質群についてはリスクの懸念がなく、さらに詳細な評価は必要のないことが分かるかもしれない。またこの評価により、累積評価は現時点では全く適切でないことも分かるかもしれない。
- ステップ5： 候補となる累積評価グループ（CAG）を決定すること
累積リスクの定量的な推定に含めるべき、累積作用を起こすような潜在的な暴露や有害性をもつ農薬、農薬の用途、暴露の経路・経路を CMG から選ぶ。
- ステップ6： 用量－反応分析を行い、相対効力及び起点を決定すること
共通の機作による作用を評価するための適切な用量－反応手法を選択、適用し、各々の暴露経路と期間毎に CAG の相対毒性効力を決定する。CAG のリスクを外挿するための起点を決定する。
- ステップ7： すべての経路及び期間に対する詳細な暴露シナリオを作成すること
CAG 内の各々の農薬の現存用途すべてについて、潜在暴露の大きさを確立する上でのそれらの役割を決定する。シナリオの相対的な重要性及び定量的評価に含める必要性を決める。評価の対象となる関係集団と場所を明らかにする。暴露シナリオの同時出現を決定す

る。

- ステップ 8： 暴露の入力パラメータを確立すること

すべての関係した暴露経路（体外、体内）の組み合わせについて、大きさや頻度、期間を決定する。用途／使用量に係る適切な情報源、すべての適切な媒体における残留性、及び評価に含めるべき修正係数を明らかにする。必要に応じて、他の化学物質に特有なデータ、公表文献、一般的なデータから、代用となる適切なデータセットを明らかにする。必要な暴露パラメータを作る。

- ステップ 9： 最終的な累積リスク評価を行うこと

経路／期間特有のリスク判定基準を当てはめる。試行的に実行し、結果を評価する。感度分析を行う。懸念される小集団を評価し、グループ不確実係数及び FQPA 安全係数を決定する。

- ステップ 10： 累積リスクの特性化を行うこと

毒性や暴露のデータ源及びモデルへの入力における相対的な信頼性を含め、累積リスクの分析結果や結論について記述する。不確実性の主な領域、偏りの大きさと方向、最終評価に及ぼす影響について議論する。各々の暴露経路（体外、体内）からのリスクへの寄与を、個別に、また組み合わせて評価する。農薬、暴露経路、発生源、年数、強い影響を受ける小集団（特に子供に注意して）に関して、リスクへの寄与因子を明らかにする。リスクに強い影響を与える可能性が最も高い要因を決定するために感度分析を行う。不確実係数や安全係数の必要性を決定する。

1 章 共通機作をもつグループ (CMG) を確認すること

ステップ 1: 累積リスク評価は、共通の毒性機作により共通の毒性影響を誘発する一群の化学物質、すなわち 共通機作グループ (CMG) の確認から始まる。

共通の毒性機作の決定は、通常、下記の「共通の毒性機作をもつ農薬及び他の物質を確認するための手引き (1999 年)」に記述された証拠の重み付けによるアプローチに従う。EPA はまた、毒性機作を確立する上でさらなる方向付けとなる、化学物質の作用機序を評価するための枠組みを策定した (発がんリスク評価ガイドライン草案、1999 年)。共通の毒性機作をもつ一群の化学物質 (CMG) の確認は、累積リスク評価に先立って行われるため、CMG 確認の報告書は、通常、累積リスク評価の報告書と別に作成される。

U.S. Environmental Protection Agency. 1999. “Guidance for Identifying Pesticide Chemicals and Other Substances That Have a Common Mechanism of Toxicity;” January 29, 1999. Office of Pesticide Programs, Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances, Washington, D.C. Available: <http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/1999/February/Day-05/>

(注) FQPA では「毒性機作 (mechanism of toxicity)」という用語が用いられており、これは上記の手引き (1999 年) に定義されている。一方、発がんリスク評価ガイドラインの草案 (1999 年) では、「作用機序 (mode of action)」という用語を、この用語が意味するよりもっと詳細な、分子的な事象の説明を意味する「機作 (mechanism)」という用語と区別しているが、本手引き及び上記の手引き (1999 年) で用いられている「毒性機作 (mechanism of toxicity)」の定義は、「作用機序 (mode of action)」の定義と同じである。

2章 潜在的な暴露を確認すること

ステップ2: 各々のCMG物質について、潜在的な暴露の経路（食品、飲料水、住宅）及び経路（経口、吸入、経皮）を明確にするために、提案・登録された用途や使用形態を評価する。

一般に、累積評価の前に、総合暴露評価がCMGの各々の物質について行われる。総合評価では、個々の農薬について、暴露経路（体外、体内）に係る重要な情報が確認される。総合評価からの暴露や使用のデータは、重大な暴露になり、また他の農薬と暴露が重なる可能性のある用途をもつ農薬を確認するために評価されなければならない。同様に、使用が限られていたり、予想される暴露や影響が重なり合わないため、累積リスクを起こすと思われないような農薬も確認しなければならない。例えば、ある農薬の用途が、餌箱や裾板の背部に注入されるゲルのような隔離された施用方法に限定される場合、実質的に暴露が予想されないという決定がなされ、もしそうであれば、その農薬はリスク評価に含まれないであろう。

CMG内の農薬の登録用途は、どの化学物質を有害性分析（3章）で考慮しなければならないか、また累積評価で暴露シナリオの範囲をどうしなければならないかを決定する上で、最初の情報となる。予想される暴露の種類を理解することは、登録された用途と深く結び付いている。例えば、ある農薬の登録が食用作物への適用のみであれば、主として経口暴露（摂取される食物を経由して）の他、流去や浸出の結果として飲料水を経由する可能性がある。この場合、居住暴露（経皮及び吸入）は懸念されない。

トレランスもまた、予想される暴露の大きさに係る重要な詳細情報となる。例えば、ある農薬のトレランスが検出限界値である場合、食品に予想される残留物は非常に少ないことが分かり、その食品の暴露をリスク評価から除外することが正当化されるかもしれない。同様に、二つの農薬が同じ用途で互いに代替物であり、同時に同じ場所で使用されない場合、それらが共に存在することはなさそうである。このため、同時暴露の懸念は限定される。ある製品は組み合わせて使用されるかもしれないが、この場合は、少なくとも一部の暴露については共に考慮すべきことが示唆される（すなわち、暴露の重なり）。さらに、あ

る製品は互いに補足し合うものかもしれないが、この場合は、一方が使用されれば、他方が使用される可能性も増すであろう。

3章 共通機作のエンドポイントを特性化し、選択すること

ステップ3： 各々のCMG物質について、関係するすべての暴露経路と期間にわたって共通の毒性機作を通して起こる共通の作用を評価し、共通毒性の発現の時間枠を決定し、用量－反応データの質を評価する。相対効力を決定するための統一的な基礎となりうるエンドポイント／種／性を推奨する。

いったん、共通の毒性機作をもつ一連の化学物質（すなわち、CMG）が確認されると、累積リスク評価において考慮されるべき共通の毒性影響を特性化し選択するために、さらなる有害性分析が必要である。この有害性評価の重要な側面は、共通の機作に関係した共通の作用、共通の作用に係る最も広範囲なデータである試験種／性、及び共通の毒性影響が発現する暴露経路と期間を確認することである。データの定量的な初期評価は、リスクを定量化（6章）するため、化学物質間の相対毒性効力を決定するために、共通の毒性エンドポイントを最終的に選択し、用量－反応手法を選ぶ上で役に立つであろう。

3.1 共通の毒性機作に関連した作用の選択と特性化

累積リスク評価において化学物質の相対効力を決定するため、科学的に信頼できる基盤となる共通機作のエンドポイントを選択すべく、リスク評価を行う者は、利用可能なデータを評価し、下記の事項を決定しなければならない。

- 共通機作に関係した適切かつ高感度のエンドポイント
- 共通機作の作用が起こる組織
- 共通機作の作用が起こる種／系統又は性（特に、種／系統又は性に差があるかどうか留意して）
- 個々のCMG物質により引き起こされる、共通の毒性影響と関係のない他のもっと感度の高い毒性影響

3.2 作用の経路特異性及び時間経過の特性化

9章で議論されるように、共通機作による作用の一時的な特性及び経路特異性は、関係する暴露シナリオを明確にするための重要なクライテリアである。従って、有害性評価の重要な側面は、下記の事項を評価することにより、共通機作による作用の経路特異性及び

時間経過を特性化することである。

- 共通の作用がみられる暴露経路（経口、経皮、吸入）
- 予想される各々の暴露経路及び期間について、共通の作用の発症及び最大影響までの時間、作用期間、及び回復までの時間（その作用が可逆的である場合）
- 関係する暴露経路について、ある時間枠（発症や最大影響までの時間等）にわたって、CMG への暴露が標的組織での用量とどのような関係にあるのか決定する上で役に立つ利用可能なトキシコキネティックデータ（吸収、分布、代謝、排泄）

3.3 潜在的な化学的相互作用の特性化

累積毒性とは、各々単独の物質により起こる毒性に比較して、複数の化学物質に対する複合暴露から起こる毒性の正味の変化を指す。累積毒性の性質は、しばしば、一つ以上の物質により個別に引き起こされる作用と一致しているか、よく似ているものの、累積毒性は多くの形態で発現しうる。複数の化学物質に対する暴露は、単独物質により引き起こされる毒性影響に対して、相加作用、拮抗性、相乗性、又は変化がないという結果をもたらす。食事（例えば、果実、野菜、肉、牛乳、飲料水）や大気、住宅のような複数の発生源での個別残留として別々に起こる暴露からの累積毒性が、単独の化学物質により引き起こされる毒性より大きいか、同じか、小さいかを決定する要因は多い。これらの要因には、同時暴露や暴露の重なりを起こす暴露形態、共通の毒性影響を起こす各々の物質のトキシコキネティクス/ダイナミクス、共通の毒性影響の期間、物質間のトキシコキネティック/ダイナミック相互作用が含まれる。共通の毒性機作をもつ一群の化学物質への暴露により起こる相互作用の詳細な性質を識別できるような情報を考察しなければならない。

3.4 共通作用の初期段階の定量的な特性化

共通の毒性影響の利用可能なデータを予備的に定量的に選別することは、各々の化学物質、また関係する各々の暴露経路/期間について、異なる動物種/系統/性のすべての研究に対して行われる。この初期段階のスクリーニングは、6 章で述べる用量-反応分析のレベルや範囲を決定するのに役立つであろう。

3.5 共通の毒性機作に対し感受性の高い小集団又は生活段階の特性化

潜在的な有害性を特性化する際、共通の毒性影響及び機作に対し感受性の高い小集団又

は生活段階⁶に注意を注がなければならない。例えば、幼児や子供は、共通機作のグループにある化学物質を解毒し、又は生物学的に活性化するための代謝経路が十分に発達していない。その場合は、幼児や子供において影響を及ぼす用量レベルは、成人においてその影響を及ぼす用量レベルよりずっと低い。幼児や子供の潜在的な高感受性について言及する重要性は、Executive Order 13045 に述べられており、EPA の手引きは、”Rule Writer’s Guide to Executive Order 13045: Guidance for Considering Risks to Children During the Establishment of Public Health-Based and Risk-Based Standards (EPA, 1998)”で提供されている。

(注 6)「生活段階」は、性や遺伝的な構成のように不変的に現れる状態というよりむしろ、その生物が通過する発育の段階を反映するために使用されている。

3.6 ヒトに係る情報の特性化

もし入手可能であれば、ヒトの情報（疫学研究のデータ、症例報告、作業者の健康診断、ヒトの暴露モニタリング研究、臨床研究からのトキシコキネティックデータ）は、共通の毒性機作を理解するのに寄与し、CMG の有害性を特性化する。実験動物のデータと合わせて利用することにより、ヒトのデータは、下記のようないくつかの側面で、有害性の特性化や評価に寄与する。

- 共通作用の機作を理解する一助となり、その共通の毒性機作がヒトにおいて機能するという証拠の重みに寄与する。
- 有害性及び用量－反応評価に使用する、適切な共通のエンドポイントの確認に寄与する。
- 個人差に係る洞察を与える。
- リスクのある特定の小集団を明らかにする。
- 不確実係数のデフォルト値 10（10 章参照）より適切な種間不確実係数を支持する。

ヒト被験者を用いた研究の設計や実施は、結果的に得られる情報がリスク評価において信頼されるようになる前に、厳しく審査し、科学的な利点や倫理的な処置の適切な基準を満たすことを確認しなければならない。

3.7 データに係る問題の特性化：妥当性及び質

有害性評価のもう一つの重要な側面は、利用可能なデータの妥当性と質の特性化である。リスク評価を行う者は、下記の事項を考慮する必要がある。

- 同じ実験室での研究及び異なる実験室での研究における、共通機作による作用に係る結果の再現性及び一貫性
- 比較できる手法及び動物の同じ種、系統、性を用いたいくつかの異なる研究に基づく共通の毒性影響に係る反応データの利用可能性
- 経路特異性、時間経過、トキシコキネティックデータの利用可能性
- その研究を実施するために用いられた実験計画及び手法

3.8 共通作用の証拠の重み付けによる評価

上記主題の分野や問題を考察する統合的な評価に取り組む際、証拠の重み付けによるアプローチが採用される。このアプローチでは、**CMG** 内の各物質のデータ特性、及びデータの強弱がいかに関積毒性の信頼性に影響を及ぼすかの議論が求められる。証拠の重み付けによる評価を提示する際、リスク評価を行う者は、下記の事項の要約を含めなければならない。

- **CMG** に確認された毒性機作
- 共通機作の結果として発現した共通の毒性エンドポイントに係る主要なデータ
- 累積評価において考慮すべき毒性エンドポイントの推奨

共通機作の作用より低い用量において、**CMG** 物質が他の毒性影響を発現するかどうか、また、毒性機作がこれら他の毒性影響に対して確認されるかどうかにも注目しなければならない。各々の **CMG** 物質の毒性プロフィールを評価することにより、リスク評価を行う者は、累積リスク評価にどの化学物質を含めるべきか推奨できなければならない。特定の化学物質、暴露経路又は期間を除外する根拠についても説明しなければならない。

4 章 広範囲な累積リスク評価の必要性を決定すること

ステップ 4： 利用可能な残留値に関連した暴露シナリオの数とタイプを考える。共通の作用について集めたNOAELとLOAELに係る毒性情報を評価する。この評価により、CMGのスクリーニングレベルの評価からはこの化学物質群についてはリスクの懸念がなく、さらに詳細な評価は必要のないことが分かるかもしれない。またこの評価により、累積評価は現時点では全く適切でないことも分かるかもしれない。

4.1 スクリーニング評価

累積リスク評価のすべてが同じ範囲や深さである必要はない。スクリーニングレベルの評価のみを求められる特定の CMG があるかもしれない。CMG が下記の要件に該当する場合、スクリーニングレベルの評価が行われる。

- 化学物質数が少ない。
- 農薬の用途が限られている（例えば、住居用の用途がない）。
- 総合リスク（aggregate risk）が低い。
- モニタリングデータは、検出可能な残留レベルを示さない。

例えば、食品に対する暴露のスクリーニングレベルの評価では、作物への適用が登録された各々の CMG 物質により作物 100%が処理され、また残留レベルが、モニタリングから実際レベルよりむしろその農薬のトレランスレベルにあると仮定する。CMG について正確な相対効力や起点を誘導するための用量－反応曲線をモデル化することが望ましいものの、用量－反応データがモデル化に対し敏感に反応しないときは、NOAEL を用いて暴露マージン⁷が算出される場合がある。

（注 7）暴露マージン（MOE）は、安全性の程度を特性化する数値－暴露に対する毒性エンドポイント（通常、NOAEL）の比である。MOE は、暴露がいかに NOAEL に近いかを表す尺度である。

4.2 広範囲な累積リスク評価の実施時期

個々の農薬について推定した総合リスク（aggregate risk）が容認できないことが分かった場合、通常、その CMG についてスクリーニングレベルの累積リスク評価を行うべきでない。個々の総合リスクが容認できない時、特にその総合評価が共通の毒性機作に係る作

用に基づいている場合、CMG が累積リスクを起こす可能性はより高くなる。さらに、CMG が広範囲に及ぶ用途をもつ多数の物質からなる場合、スクリーニング評価は意味ある結果を示すとは思われない。用途の数が増えるほど、安全側の結果（conservatisms）を倍加する可能性が増大する。すなわち、CMG が下記の要件に該当する場合、より正確な累積リスク評価を行わなければならない。

- 多数の化学物質からなる。
- 広範囲に及ぶ農薬用途をもつ。
- 総合リスク（aggregate risk）が高い。
- モニタリングデータが検出レベルの残留を示す。

スクリーニングレベルの評価が正当であると思われない場合、CMG 物質のデータは定量的な累積リスク評価を支持しうるかどうかの決定がなされなければならない。これには、暴露や毒性データがそのような評価を支持するのに十分に詳細なものであるかどうかの考察が含まれる。より正確な累積リスク評価を始める前に取り組むべき要件や配慮は以下の通りである。

- 総合暴露評価が CMG の各々の物質について行われるまで、一般に累積暴露評価を実施すべきでない。
- 複合暴露及び／又は暴露の重なりが起りそうな化学物質については、累積暴露評価に対するそれら物質の寄与を定性的に決定するため、さらなる評価が行われなければならない。
- 複数の暴露経路による完全な累積リスク評価を続行するかどうか決定する際、データの入手性や質もまた一つの役割を果たす。

5章 候補となる累積評価グループを決定すること

ステップ 5： 累積リスクの定量的な推定に含めるべき、累積作用を起こすような潜在的な暴露や有害性をもつ農薬、農薬の用途、暴露の経路（体内、体外）を共通機作グループ（CMG）から選ぶ。

共通機作の毒性により類型化された化学物質すべてが定量的な累積リスク評価に含められるわけではないため、累積評価グループ（CAG）は CMG のサブセットになる。一般的に、初期段階の累積評価では、有害性の低い、又は取るに足りない暴露シナリオの化学物質から起こるリスクを定量化するよう試みるべきではなく、リスクの寄与因子であると考えられ、また軽減措置を要する化学物質や暴露シナリオに焦点を置くべきである。混合物中の少数の成分であっても不確実性や偏りが重大でありうるため、リスク寄与因子へ焦点を置くことは重要である。

初期段階の累積評価を検討する際、暴露シナリオを除外する決定に深い注意を払うべきである。暴露や有害性のデータは、CMG のどの物質、どの暴露経路（体内、体外）、農薬のどの用途が累積リスクを定量化するために保持されるべきか決定する上での基礎になる。ある化学物質、暴露経路（体内、体外）、特定の用途は最終的な定量的リスク評価には含まれないかもしれないが、すべての化学物質、経路（体内・体外）、用途が、少なくとも定性的に評価されるべきである。すべての CMG 物質及びそれらの暴露シナリオが累積リスク評価において説明されることが重要である。このため、ある CMG 農薬、特定の農薬用途、又は経路（体内／体外）の組み合わせを含めない根拠が、累積リスク評価において明確に記述されなければならない。これらの決定は、有害性、用量－反応、暴露のデータの全体的な考察に基づいていなければならない。無視できる寄与因子の除外は賢明であるかもしれないが、それらはリスク全体の主要な部分を占めているのではないという留意が必要である。

6章 用量－反応分析を行い、相対効力及び起点を決定すること

ステップ 6: 共通の機作による作用を評価するための適切な用量－反応手法を選択、適用し、各々の暴露経路と期間毎にCAGの相対毒性効力を決定する。CAGのリスクを外挿するための起点を決定する。

累積評価グループ (CAG) の用量－反応分析の主な目的は下記の通りである。

- CAG 内の各々の化学物質の毒性効力を、一貫して統一した基盤に立って推定するために、共通のエンドポイントを選択する。
- 暴露データを標準化し、各々の暴露経路／期間について、リスク全体のどれだけの部分が各々の化学物質に由来するのか決定し、CAG の異なる毒性効力を説明するための、各々の化学物質の相対効力を推定する手法を選択する。
- CAG のリスクを外挿するために、各々の暴露経路／期間について起点を決定する。この起点は、質の高い用量－反応データに基づいており、バックグラウンドの反応に近くなければならない。
- 比例と用量加算の仮定に合致した類似の用量－反応曲線を示すかどうか決定するために、CAG の物質を評価する。

CAG について相対効力や起点を決定するための、共通機作をもつ複数の化学物質の用量－反応のモデル化は、開発の初期段階にあり、実績が限られている。この分野での経験がもっと多くなると、データや手法が発展し向上することが予想される。このため、以下に記述する手引きは、手法の進歩や様々なデータ状況を受け入れることを意図して、一般的な枠組みとなっている。

6.1 用量の加算：共通機作をもつ化学物質について累積効力を結合する方法

化学物質の混合物のリスクを結合する方法はいくつかある。これらのアプローチは、EPA の“Supplementary Guidance for Conducting Health Risk Assessment of Chemical Mixtures” (2000)に詳細に述べられている。この手引きの焦点は、共通の毒性機作により作用し、同じ標的組織に同じ共通毒性を呈する複数の化学物質に関係した累積リスクに置かれているため、用量加算⁸の概念を採用する手法のみが記述されている。用量加算は、共通機作を

もつ化学物質への暴露に関係した累積リスクを推定するための正当で適切なアプローチであると考えられている。

(注 8) 化学物質が異なる系で作用し、又は相互に影響し合わない作用を生じるときは(すなわち、化学物質の各々の作用は独立している)、用量加算に対して、反応加算が適用される。

単純な用量加算は、化学的な相互作用のないことを仮定している。現実には、共通機作をもつ化学物質は、全く同じに(全く同じトキシコキネティクス、薬物動力学)挙動するとは限らない。さらに、用量加算は、ある範囲の暴露条件(用量レベルや頻度、経路)に限定されるかもしれない。従って、用量加算は EPA の仮定のデフォルトであり、これが適用された時は、複合リスクの単なる近似でしかない。

現時点において OPP は、共通毒性を推定するために用量-反応情報を利用できることから、累積リスクの推定に相対効力係数(RPF)法を採用している。RPF アプローチでは、CAG 物質の共通毒性を標準化するために、参照点として指標物質を用いる。次いで、RPF(すなわち、ある化学物質の毒性効力の、指標物質の毒性効力に対する比)は、CAG 内のすべての化学物質の暴露を指標物質の暴露等量に換算するために使用される。

6.2 CAG における相対効力の決定

CAG 物質は同じ共通作用を生じるものの、異なる毒性効力をもつであろう。このため、CAG の累積リスクを推定するためには、暴露を標準化できるよう、異なる効力を共通の尺度に置かなければならない。RPF アプローチを適用する時は、下記のステップを採用する。

- (1) 関係する暴露経路及び期間毎に、CAG 内の各々の化学物質の毒性効力を決定する。
- (2) 各々の CAG 物質の共通毒性を標準化するために、参照点として使用するための指標物質を選択する。
- (3) 各々の CAG 物質の RPF(暴露を標準化するために使用される)を、指標物質の毒性効力に基づいて計算する。
- (4) 関係する暴露経路及び期間毎に、指標物質の起点を決定する。

6.2.1 毒性効力の決定

CAG の各々の物質の毒性効力は、可能な限り、統一のとれた下記の内容に基づいていなければならない。

- 関係するあらゆる暴露経路／期間について、同じ共通毒性エンドポイント
- 関係する各々の暴露経路／期間について、効力の同じ尺度
- 関係するあらゆる暴露経路／期間について、同じ種／系統及び性
- 比較可能な方法による類似の試験

種／性、エンドポイント、効力の尺度が混じる場合、追加の不確実性が評価に導入されるため、その旨明確に認識し、全体の累積評価に及ぼす影響を特性化しなければならない。

6.2.1.1 効力の尺度

CAG 内の各々の化学物質の毒性効力を表す尺度は、下記の通りいくつかある。

- 理想的： 生物学的及びトキシコキネティックモデル（Biologically- and Toxicokinetically- based Modeling）

CAG のデータセットが用量－反応モデルに従う情報を含む場合、毒性効力を決定する理想的なアプローチは、上記のモデルを使用することである。

- 適切： 実験値から導かれた曲線適合モデル（Empirical Curve Fitting Model）

CAG の各々の物質について、同じ数学モデルの関数を用いて用量－反応関係を記述し、次いで、各々の物質の毒性効力を決めるため、ベンチマークドース（BMD）を導く。

- 望ましいが、最低のランク： NOAEL の使用

CAG の利用可能なデータが曲線のあてはめに従わない場合、CAG の毒性効力を近似するため、デフォルトアプローチとして NOAEL が使われる。NOAEL が得られない場合、LOAEL を用いてもよい。この方法は、NOAEL は必ずしも用量－反応関係を反映していないなど、いくつかの欠点がある。

- 不適切： 単一化学物質の総合評価から求められた RfD の使用

単一物質の評価で決定された RfD を使用することは不適切である。RfD が求められた目的は異なり、また RfD はその化学物質が呈するすべての毒性を評価し、最も感受性の高い種の最も鋭敏な影響に基づいている。累積リスク評価では、最も鋭敏なエンドポイントは必ずしも共通の毒性影響であるとは限らない。

6.2.1.2 エンドポイント及び試験研究の選択

どの試験研究が用量－反応分析のための有用な情報になりうるかを決定するため、異なる系統や性における、また様々な時点での共通毒性に係るデータの広範囲な検討を行わなければならない。毒性データベースの完全なレビューの後、各々の暴露経路及び期間について CAG の相対効力を決めるための統一的な基盤を提供するため、最も広範囲なデータベースをもつ共通の毒性エンドポイント、種／系統及び性を選択しなければならない。より多くの用量群からなる試験研究ほど、一般に、用量－反応のモデル化、及び相対効力や起点の決定に有用である。

6.2.1.3 データの収集及び登録

用量－反応分析に利用される試験研究には詳細な記録があり、次のような情報を含む要約を作成しなければならない－試験の種類、暴露経路、期間、用量設定、一用量群当たりの動物数、種／系統／性、平均値と標準偏差を含む各用量群の所見。化学物質の毒性効力を左右する試験設計の要素（例えば、間欠投与の計画、溶媒（特に、経口投与の場合）、その溶媒の影響）に留意しなければならない。

6.2.1.4 反応データの結合

各々の化学物質の毒性効力の推定値は、可能であれば、一つの試験ではなく、いくつかの比較的一貫した試験から導かなければならない。これは、各々の個別試験をモデル化し、次いで、適当な統計的手法を用いてそれら効力の推定値を結合することにより行える。一つ以上の試験や時制の違う多くのデータを利用することは、各々の化学物質の効力について、より確かな中央値の推定を可能にする利点がある。いくつかの試験からの結果を結合する時は、統計的に適切な手法を用い、試験間の変動性の議論を含め、根拠を明確に示さなければならない。

6.2.1.5 代用毒性データの使用

前述したように、相対効力の決定は同じ種／系統及び性に基づいていることが望ましい。CAG の相対効力を推定するために選択される種／系統又は性について、当該物質のデータが不十分であったり、欠落している場合、統計的及び生物学的に妥当であれば（すなわち、種／系統、性による差がないか、最小限である）、ある暴露経路又は期間について、特有の

エンドポイント／種／性の「代用」データを用いてもよい。欠落したデータを代用データに置き換えて使用する実績は限られていることに留意すべきである。

6.2.1.6 データのモデル化

分析しようとするデータを適合させる数学モデルを選択する際は、共通の毒性機作に係る生物学、化学物質のトキシコキネティクス、観察された用量－反応曲線の形、試験の設計を参考にすべきである。組織濃度を説明し、また異なる種や暴露経路、時間枠の間の用量－反応関係を明らかにする際の一助にするため、利用可能であれば、薬物動力学や薬物動態のデータを考慮しなければならない。

特定のモデルの使用を推奨することは可能ではないが、データのモデル化において考慮すべき二三の点を以下に挙げる。

- 個々の動物データをモデル化することが望ましい；しかし、これが難しい場合、平均値と標準偏差のような要約データを使用してもよい。
- 低用量領域におけるモデルの形は高用量のデータに影響されるため、高用量のデータ（特に、最高用量）のモデル化には注意しなければならない。
- データのログ変換は、用量－反応曲線をゆがめることがあるため、変換の適切性を説明しなければならない。
- 適切な統計的手法によりデータの変動性について述べ、効力の推定に反映させるべきである。
- 信頼性限界は、効力の推定値に及ぼす変動性の影響を評価する上で有用であるため、分析に含めるべきである。
- 分析に用いたモデルの不確実性を推定しなければならない。
- 用いた統計的適合手法について明確に記述しなければならない。

6.2.1.7 用量の種間調整

適切なデータが利用可能である場合、理想的には、動物試験で用いた用量は、生理学的トキシコキネティック（PBTK）モデルによりヒトの等価用量に変換すべきである。この用量の種間外挿のアプローチは、PBTK モデルの使用において、まれにしか存在しない広範囲で比較可能な代謝及びトキシコキネティックデータを必要とするため、ほとんどの化学物

質について可能ではない。これらデータがない場合、ヒトの等価用量の推定は科学政策のデフォルトに基づくことになる。

6.2.1.8 経路間の外挿

エンドポイント特有のデータが完全であり、信頼性があるかは、経皮及び吸入経路において特に懸念される。トキシコキネティックモデルに基づく外挿は、リスク評価の使用に十分信頼性があるが、まれにしか利用できない。トキシコキネティックデフォルトに基づく単純な外挿は、双方の経路がトキシコキネティクス側面から、また毒性学的に類似していると仮定するため、時には信頼性がない。累積リスク評価の不確実性は、経路特有のデータがない各々の物質により倍加され、あまりにも大きな不確実性は評価の意味がなくなる。このため、正当な根拠がない場合、デフォルトに基づいた経路間の外挿は累積リスク評価に含めるべきではない。経路間の外挿に関する EPA の手引きとして次のものがある。— *Inhalation Risk Characterizations and the Aggregate Risk Index (1998)*

6.3 指標物質を選択するためのクライテリア

前述したように、RPF 法では、CAG のリスクを推定するために、指標物質に等価な暴露量を評価する。このため、指標化学物質は定性的、定量的に、十分に特性化されていることが不可欠である。指標物質を選択する上での最も重要な配慮は、共通の毒性影響／種／性及び暴露経路（体内／体外）について、質の高い用量－反応データが得られることである。さらに、指標物質は共通の毒性機作が十分に特性化されており、共通の毒性機作は主要な毒性を呈するものとする。指標物質には、共通毒性影響の毒性学的なプロフィールがなければならない。関係するすべての経路／期間を通して効力をはかるため、一つの指標物質をもつことが望ましい。

6.4 CAG における起点の決定

用量－反応分析における最後の重要なステップは、CAG の外挿点又は起点を決定することである。起点 (POD) とは、リスクをヒト母集団に予想される暴露へ外挿する際、実験値から導かれた反応（又は発生頻度）データの観察された範囲から乖離するために用いられる、指標物質の用量－反応曲線上の推定された点である。POD は、「最小限有毒な」反応を近似する観察された用量か推定された用量かのいずれか、又は反応の変化が当該物質

の投与によると信頼性よく言える用量－反応曲線上の点でなければならない。POD の選択は、用量－反応データの質、及び観察された有害作用間の信頼性の程度又はその欠如に依存する。EPA が従来採用している POD は NOAEL である。しかしながら、望ましい POD は、ベンチマークドース (BMD) を算出するためにモデル化した指標物質の用量－反応曲線から誘導されたものである。

前述したように、生物学的又は生理学的トキシコキネティックモデルは、毒性影響を定量化するための最も望ましいアプローチである。EPA はかかるモデルの開発を奨励しているが、近い将来、入力パラメータのための必要なデータが得られる見込みはない。従って、現時点では、標準的な曲線適合モデルの使用が実際的なアプローチであろう。相対効力の決定に使用される用量－反応モデルは、指標物質の POD を決定するモデルと同じでなければならない。EPA は、不連続なエンドポイント (例えば、腫瘍反応) について、起点の標準的なデフォルト値として、10%の作用レベル (BMD₁₀) を提案した。毒性によっては、BMD₁₀ 以外の起点が適切であるかもしれない。例えば、個々の化学物質の統計的に有意な反応の変化が 10%レベルより低い場合、より低い起点 (例えば、BMD₅ や BMD₁) がその CMG においてより適切であるかもしれない。連続したエンドポイント (例えば、ホルモンや酵素レベルの変化) については、BMD に係る文書 (Benchmark Dose Technical Guidance Document, 2000) に、標準偏差 (one control standard deviation) に等しい平均値の変化を起こすと予想される用量を選択するよう勧告されている。BMD の反応レベルの選択やその選択が正当な理由は、ケースバイケースで示さなければならない。リスク管理者に POD に関係した不確実性の大きさを示すために、中央推定値 (BMD) 及び 95%信頼限界の下限値 (BMDL) を提示しなければならない。外挿のためのベンチマークレスポンス (BMR) のモデル化及び算出に関する暫定的な手引きについては、前記の EPA の BMD に係る文書 (2000) を参照すること。

6.5 相対効力係数の計算

いったん、CAG の各々の物質の毒性効力が決定され、指標物質が選択されると、相対効力係数 (RPF) が指標物質の毒性効力に基づいて計算される。RPF 法¹¹では、各々の CAG 物質の毒性効力 (例えば、BMD、NOAEL) を、指標物質として選択した CAG 内の一物質の効力に対する関係として表す (例えば、化学物質 Y の毒性が指標物質の 1/10 であれば、

物質 Y の RPF は 0.1 である)。

$$\text{RPF } n = \text{毒性効力}_{[\text{指標物質}]} \div \text{毒性効力}_{[\text{物質 } n]} \dots\dots\dots 6.1 \text{ 式}$$

この手法を用いて、毒性等価 (toxicity equivalent, TEQ) 暴露として表すために、各々の化学物質の暴露経路が RPF により調整され、次いで、その暴露等量が合計される。指標物質の起点は、関係する各々の暴露経路 (体外・体内) / 期間について暴露マージンを決定するために使用される (9.6.3 章)

(注 11) 毒性等価係数 (toxicity equivalency factor, TEF) アプローチは、概念的には RPF アプローチの厳密なタイプである。一般的な RPF 法に比較して、TEF アプローチの主な仮定は、このアプローチはすべての暴露経路、すべての暴露期間によるすべての作用に適用されるため、CAG 内の各々の化学物質について、ただ一つの効力調整係数のみを必要とするということである。

6.6 用量-反応評価の結果の提示

第三者が用量-反応分析をはっきり理解できるように、十分な情報を示さなければならない; 例えば、各々の CAG 物質の用量-反応曲線の図のほか、採用した試験研究の要約表、計算した統計値、推定した毒性効力、及び関係する各々の暴露経路/期間の起点などを示す。要約表にはまた、作用の時間経過 (例えば、定常状態、回復) に関する情報を含めなければならない。分析では、下記の事項について議論し、又は明らかにしなければならない。

- エンドポイントの選択、試験研究の選択、及びモデルの根拠
- 異なる暴露経路及び期間について、エンドポイント、種/系統、性にわたる用量-反応の形態
- 変化する暴露シナリオへの結果の適用-暴露経路、用量、頻度、期間の問題
- 各々の CAG 物質の毒性効力を推定するためのアプローチに関係した不確実性、仮定、調整、及びデフォルト
- 他の CAG 物質と一致しない用量-反応曲線を示す化学物質 (この場合、これら物質が CAG に含まれているのは適切かどうかについて、生物学的かつ統計的な議論を伴っていないなければならない)。

7章 すべての経路及び期間に対する詳細な暴露シナリオを作成すること

ステップ 7: CAG内の各々の農薬の現存用途すべてについて、潜在暴露の大きさを確立する上でのそれらの役割を決定する。シナリオの相対的な重要性及び定量的評価に含める必要性を決める。評価の対象となる関係集団と場所を明らかにする。暴露シナリオの同時出現を決定する。

CAG 物質が確認されると、累積リスク評価の次のステップは、各々の CAG 物質の用途から生じる暴露シナリオを作成することである。この経路は、EPA の「総合暴露及びリスク評価を実施するための一般原則」(General Principles For Performing Aggregate Exposure And Risk Assessments, 2001) に詳細に述べられており、確認された暴露シナリオから暴露の重なるの可能性があるかどうか決定することができる。共通機作による作用が以前の CAG 暴露からなお効いている時間枠の中で、化学物質が複数の発生源や暴露経路から生じる可能性がある場合、暴露は重なることが考えられる。

正確で定量的な複数農薬の累積リスク評価は、単一農薬の総合評価を足し合わせることにより行うべきでない。累積リスク評価は、互いに補足し競合し合う農薬の同時使用やつながりを反映していなければならない。累積リスク評価は、既にある単一農薬の総合評価を再構成してはならず、基礎データから改めて始めなければならない。

累積リスク評価は、CAG 内の単一農薬の総合評価から得られたデータや結果を利用して、下記の質問を念頭において計画すべきである。

- 誰が暴露されるか？
- どの化学物質にどれだけの量 暴露されるか？
- 暴露の時機はどうか、また暴露は重なるか？
- 暴露は同じ場所で起こるか？
- 暴露が起こる経路 (体外、体内)、期間はどうか？

例えば、南東部における蚊の処理は、南東部における春と夏の間の潜在的な他の暴露と合致していなければならない。累積暴露評価は、意味のない組み合わせ (例えば、夏季にミネソタ州でアザミウマの防除のために農薬散布し、かつ秋季にジョージア州でシロアリ

の防除のために農薬処理する結果、ある人に暴露が生じる) を避けるよう注意深く構築すべきである。

農薬に対する暴露の主な三つの経路は、食品及び飲料水の食事経由の経路、及び住居や他の非職業的な状況における暴露の非食事経由の経路である。化学物質の使用形態は、潜在的な暴露シナリオを大きく左右する。農薬の使用形態を評価することにより、CAG の各々の物質のプロフィールを作成し、潜在的な暴露経路、期間、頻度、大きさを確立することができる。使用プロフィールの評価はまた、物質間で重なり、同時に起こる、又は異なるかもしれない暴露シナリオの確認を可能にする。

暴露が起こる時間枠は、関係するシナリオを定義するための主なクライテリアである。例えば、農薬の共通毒性影響の性質及び使用形態に応じて、評価では、ある食品が消費されるその日に焦点を置き、また家庭での農薬の使用では数日にわたって評価の時間を延長することになるかもしれない。時間枠は、異なる経路（体外、体内）からの暴露がいかにかに評価されるか決定するであろう。このステップは毒性データの調査に大きく依存するが、どのようなシナリオを表すのが適切であるか同時に決定することが求められる。有害作用の性質から、暴露を評価すべき時間の推移が決定される。毒性試験から時間枠を考察する際は、作用が発症するまでの時間や用量の発症時間に及ぼす影響、暴露終了後の作用の回復に必要な時間（作用が可逆的な場合）の評価を含めるべきである。暴露シナリオによっては、共通の毒性影響を引き起こすのに期間が不十分であることが分かった場合、それらシナリオのいくつかを評価から除外する注意深い配慮がなされてもよい。しかし、累積リスク評価で分析される最終的な暴露は多くの経路からの暴露の累積であるため、期間のみをリスク評価からの除外のクライテリアとして考えるべきでない。いくつかの短期間の暴露が重なり、許容レベルを超える累積暴露を生じるかもしれない。暴露評価の実施に有用な時間枠については、EPA の「暴露係数ハンドブック」(Exposure Factor Handbook, 1999) でさらに情報が得られる。

7.1 食事による食品の経路

OPP は、国の地域や季節ごとの消費形態の相違を説明する、農薬の暴露評価を実施した広範な経験をもっている。おおまかには、消費は地理学上の地域や季節と無関係である。

これは、部分的には、全米にわたって国内産及び外国産の農産物が双方とも広く流通し、国内産は貯蔵設備が行き届き、外国産については一年を通して新鮮な農産物が得られることによるものと考えられる。同様に、USDA の農薬データプログラム (PDP) のデータから残留形態を調べたところ、OPP の暴露評価を実質的に変えるほどの、残留農薬における季節的又は地域的な大きな変動の事実は少ないことが分かった。

7.2 食事経由の飲料水の経路

個人に対する飲料水経由の暴露は、地域的な基盤に立って累積暴露評価に導入すべきである。飲料水中の農薬に対する暴露は地域的な関心事であり、さらに、食事経由の暴露評価の食品部分が個人ベースで行われているため、累積リスク評価に含まれる各々の仮想上の人には、ある場所とその場所に対応した飲料水源を割り当てなければならない。

いったん、個人が代表的な飲料水源と結び付けられると、利用可能なデータから、歳月にわたった飲料水源中の農薬の存在や共存を調べなければならない。その水源中に存在又は共存する可能性の最も高い農薬及び農薬の濃度を決定するため、地理情報システム (GIS)、作付けや農薬の使用情報、環境中の運命や輸送のデータ、モデル計算の結果、モニタリングデータ等を利用すべきである。初期段階では、OPP は、地下水の帯水層上にある涵養地域で、又は表層水の飲料水源の水域で使用される農薬にのみ、人が暴露されると仮定する。

7.3 住宅及び非職業経由の経路

家庭や学校、事務所、その他の公共の場における農薬の使用は、経口、経皮、吸入による潜在的な暴露を起こす可能性がある。家庭での使用については、同時使用や使用のつながりを考慮することは特に重要である。使用のつながりとは、ペットを殺虫液で洗い、かつノミに感染したカーペットを処理するというような、二つの農薬製品を組み合わせる使用する場合をいう。これらつながりを認識することは、現実的な暴露を推定する上で重要である。住宅及び他の非職業発生源についての暴露評価では、EPA の住宅用標準操作法 (Residential Standard Operating Procedures, 1997) に記述されている使用シナリオに重点が置かれるであろう。

住宅や非職業、公共の建物における農薬の使用形態は、場所や季節、居住様式、農薬使用者の行動に影響する多くの他の要因に大きく依存している。データの量が限られ、質が良くない場合は、暴露量の初期見積もりの基礎として、EPA の住宅用標準操作法を利用すべきである。

年齢／性／経路の考察は、個人の行動に関係した累積評価において一つの役割を果たす。幼若な子供は、様々な理由により多くの残留農薬に暴露される可能性がある。例えば、幼若な子供は、成人より「手から口」の行動（非食事経路の摂取）が多い。家庭・園芸における農薬の全国使用調査では、女性より男性のほうが多く芝生を処理し、一方、女性は家屋の内装を処理する頻度が高いことが示されている。この種のデータを考慮することは、正当で現実的な累積暴露及びリスク評価のシナリオを策定する上で役に立つであろう。

住宅や非職業、公共の建物における農薬の使用形態の評価では、可能な限り、季節的及び地理的な変動を特性化しなければならない。住宅使用は、食品経路の暴露評価で現在採用されている全国規模又は広域的な展開と、必ずしも一致すると決め込むことはできない。例えば、食品経路の暴露評価では、米国の太平洋北西部全体を範囲に入れる。しかし、ワシントン州及びオレゴン州の海岸地域は、アイダホ州に比べて湿度が高く気候が暖かい。このため、これら二地域は同じ「地帯」の中にありながら、病害虫の発生度に違いがあるため、住宅での農薬使用はかなり異なることが考えられる。

8章 暴露の入力パラメータを確立すること

ステップ 8: すべての関係した暴露経路（体外／体内）の組み合わせについて、大きさや頻度、期間を決定する。用途／使用量に係る適切な情報源、すべての適切な媒体における残留性、及び評価に含めるべき修正係数を明らかにする。必要に応じて、他の化学物質に特有なデータ、公表文献、一般的なデータから、代用となる適切なデータセットを明らかにする。必要な暴露パラメータを作る。

単一化学物質の総合評価を行うために使用される三つの主な農薬暴露源（食品、飲料水、住宅又は他の非職業）のデータは、累積リスク評価を実施するのに要求されるデータの大多数を占める。個々の物質の評価におけるデータに固有な強弱は、累積評価に持ち越されるであろう。さらに、三つの暴露源について得られるデータは、量と質に大きな幅がある。

8.1 食事による食品の経路

食品経由に係る情報量は、一般に他の経路について得られるものよりずっと多い。食品中の農薬に対する暴露を評価する際に使用できるデータの種類とその情報源のいくつかは次の通りである。

- 個人の食品摂取量継続調査（Continuing Survey of Food Intakes by Individuals, CSFII, 1994-1996, 1998）
- 野外試験データ（登録又は再登録に要求される、EPA に提出すべき試験データ）
- USDA の農薬データプログラム（Pesticide Data Program, PDP）からのモニタリングデータ
- FDA の監視モニタリングデータ
- マーケットバスケットモニタリングデータ

この経路における累積暴露評価は、上市のはるか下流に位置する食品でも、残留状況を明確に示すモニタリングデータが得られるため、正確で精密であると予想される。さらに、米国の人口集団の消費形態を決めるデータは、多数の調査で収集された。現在の OPP の食品リスク評価は、CSFII において USDA が収集した食品消費データに依存している。CSFII のような詳細な消費データと、USDA の PDP のようなモニタリングプログラムからの分析結果を組み合わせると、精密な暴露推定が可能になる。食品暴露は、証拠がない限り、範

圃は全国的であると仮定される。

モニタリングデータは、対象になるすべての農産物について得られるとは限らない。OPPは通常、得られるモニタリングデータを十分に活用するため、栽培方法が共通した類似の農産物間で残留データを変換する。この変換では、確かに適切なデータになるよう処理の割合や頻度が評価される。

CAG 農薬のほとんどの食品使用について残留モニタリング情報が得られる場合、累積暴露評価で使用する残留データは、残留農薬の実際の測定値及びそれらの同時出現を反映するモニタリングデータに限定すべきである。食品単品中に二種類以上の化学物質が同時に残留することは必ずしも無関係であるとは限らないため、累積評価において同時出現を経験的に予測することは重要である。同時出現は、意識的な施用の結果であるかもしれない。

(例えば、農薬混合物として販売されている製品がある。また、一生育期に複数の農薬が交代で施用される。)

現時点で OPP は、累積評価においてモニタリングデータと野外残留試験データとを組み合わせる適切な方法をもっていない。そのような組み合わせデータは、個々の農薬の総合リスク評価でごく普通に使われているが、累積リスク評価においてそのようなデータを使用すると、容認できないほど高い不確実性をもつ結果を生じる。OPP は、CAG 物質の食品使用のほとんどについてモニタリング情報がない場合、食品経由の暴露推定値を出すため野外試験データを組み合わせることがある。このアプローチは、4 章で述べたスクリーニングレベルの評価と類似している。この種の推定に特有なことは、許容できないリスクが未確認のまま通過する可能性がないという前提があることである。しかし、許容できないリスクが現実のものか、推定プロセスの人為的な産物か決定することは、さらなる精査なしには難しい、又は不可能である。一般的に、リスク評価を行う者は、二つのデータセットに定性的な違いがあるため、モニタリングからのデータと野外試験からのデータを組み合わせるべきではない。

OPP はしばしば、加工処理や取り扱いを反映すべく生鮮農産物の残留農薬を調整するため、食品調理（洗浄、皮むき、料理）の影響に係る情報を有している。これら情報は、当

該農薬について妥当であれば、モニタリングデータに適用すべきである。さらに、作物の処理割合のデータが得られ、当該農薬がその農産物に施用された可能性を推測することができる。作物の処理割合はまた、データの質を考慮して農薬ごとに適用すべきである。

8.2 食事による飲料水の経路

食事による食品の経路は、多くの場合、飲料水（又は住宅）による経路より質の高いモニタリングデータに基づいている。このため、飲料水中の残留農薬の共存状況は、多くの場合、モニタリングデータに基づくというよりむしろ推定される。累積暴露評価において水道水中の農薬濃度の直接的な測定値を用いることが望ましいけれど、このアプローチは常に実行可能であるとは限らない。農薬の濃度は場所と時間によりかなり変動するため、十分な数の水道水サンプルを確保することは非常に費用がかかる。従って、リスク評価をする者は、水道水中の農薬濃度の適正な近似値を得るため、モニタリングとモデリングの組み合わせを採用すべきである。これには、下記の事項が含まれる。

- 公共水道水系から供給される個所での農薬濃度の直接的な測定値(すなわち、終末水)
- 処理前の農薬濃度の直接的な測定値（すなわち、原水の測定値）で、混合や処理の影響を調整したもの
- 原水中の農薬濃度のモデルに基づいた推定値で、混合や処理の影響を調整したもの

飲料水源に農薬が共存する証拠は、必要な情報の重要な一部分である。終末飲料水中の共存農薬の直接的な測定値は、まれにしか得られない。しかし、米国地質調査（U.S. Geological Survey, USGS）及び全国水質評価プログラム（National Water Quality Assessment Program, NAWQA）のデータベースには、環境表層水中の多種多様な農薬の共存に関する情報を含んでおり、また農薬登録者が実施した試験研究からも、飲料水中の特定の化合物について共存のデータが得られる。さらに、同じ地域内での異なる農薬の使用に係る情報はまた、これら農薬の使用時期及び運命と輸送に係る情報を勘案して、共存が起こりそうな農薬を確認するために利用することができる。

終末飲料水の十分なモニタリングデータがある農薬の場合、水道水の濃度を近似するため、累積リスク評価においてこれらデータを使用すべきである。十分な原水のモニタリングデータが得られる場合、水道水の濃度を近似するため、原水の濃度を調整するための混

合や処理の影響に係るデータを組み合わせて、これらデータを使用すべきである。

モニタリングデータが不十分であるか、ない農薬の場合、その農薬特有の運命や輸送のデータと組み合わせて、濃度がモデルを用いて推定される。リスク評価をする者は、モデルにより予測された原水及び／又は終末飲料水の農薬濃度が測定値と一致するかどうか確認するために、モデリング結果と類似化合物のモニタリングデータとを比較しなければならない。OPP は、モニタリングデータが乏しいか欠如している場合、飲料水中の農薬濃度を近似するための、より精巧な予測モデルを開発中である。

8.3 住宅及び他の非職業経由の経路

現在、単一農薬の評価における住宅及び他の非職業発生源についての暴露評価は、通常 EPA の住宅用標準操作法（Residential Standard Operating Procedures, 1997）を用いて行われる。累積リスク評価においては、一般に、SOP では理にかなった住宅暴露評価に要求される詳細なレベルに達しないであろう。住宅用 SOP はむしろ、一連の住宅暴露評価を行う際の出発点として機能すると思われる。SOP では、関係するシナリオ及び要求される追加データの種類が明確にされる。これらデータには、典型的な施用量の範囲、その地域内の病虫害、その農薬が施用される可能性、その用途の施用時期、再施用の可能性と頻度、施用後の表層水又は大気中の農薬の濃度、施用後の農薬の消失率が含まれる。

OPP は、使用形態がよく似た農薬の住宅暴露を評価するための代用（橋かけ）データの使用を検討中である。これにより EPA は、質の高い住宅暴露のデータが得られる一つの農薬から他の農薬へ外挿することが可能になる。OPP は、ここに記述したデータの適用概念を実証する一連の有機リン系農薬についてパイロット版累積評価を実施した。OPP は 2000 年 12 月、SAP にこの評価書を提出し審査／意見を求めた。この評価書は、代用／橋かけデータがかかる評価においてどのように使用されるかの具体的な事例となっている。

住宅や非職業、公共の建物における農薬の使用形態は、場所や季節、居住様式、農薬使用者の行動に影響する他の要因に大きく依存している。データの量が限られ、質が良くない場合は、暴露量の初期見積もりの基礎として、EPA の住宅用 SOP を利用すべきである。住宅用 SOP は本来、意図的に安全側に立ったスクリーニングレベルの評価をするよう企画

されている。このスクリーニングレベルの評価に基づいた CAG 物質の暴露を組み合わせる時は、安全側の仮定を倍加する可能性があるため注意してアプローチしなければならない。さらに、飲料水の場合と同様に、農薬の共存や残留レベルの推定は、かなりデータが限られているため、食品による経路ほど精密ではないであろう。

9章 最終的な累積リスク評価を行うこと

ステップ9: 経路/期間特有のリスク判定基準を当てはめる。試行的に実行し、結果を評価する。感度分析を行う。懸念される小集団を評価し、グループ不確実係数及びFQPA安全係数を決定する。

累積リスク評価の設計では、CAGに特有な時間枠の妥当性、入力パラメータが地理的な場所や季節と共にいかに系統的に変動するか、リスク評価において懸念される母集団について考慮することが含まれていなければならない。評価を行うために集めたデータは、暴露される母集団が遭遇すると思われる潜在的なリスクの範囲と確率を首尾一貫して現実的に描けるように結び付けなければならない。不適切なデータの組み合わせは、不正確で誤解を生む無意味な結果を生じるかもしれない。以下に、累積リスク評価におけるデータの使用について述べる。

9.1 時間枠

累積リスク評価は、共通機作による作用が発症するまでの時間、またその作用が回復するまでの時間（作用が可逆性である場合）を考慮した時間枠を採用して行わなければならない。時間枠の選択における主な決定因子は、期間や経路により共通毒性が発現する条件である。しかし、使用形態や暴露形態もまた、入力の対象となる。食品に使用される農薬は慢性暴露を起こすと仮定すべきである。ある季節だけに使用が限られており、また問題になる農産物が新鮮な形でのみ消費されるということであれば、米国における食品の流通や貯蔵の現状を考慮すると、そのような仮定は一般に妥当である。住宅や公共の建物で使用される農薬製品については、考慮すべき時間枠はまた、暴露が起こると予想される時間によって制限される。実際問題として、暦年の推移する時間を採用して、一回に一つの時間枠で評価すべきである。言い換えると、考慮すべき重要な時間枠が一週間である場合、累積評価は、1～7日の暴露時間帯（exposure window）、次いで2～8日、3～9日、以降同様（すなわち、推移する時間枠）というように連続して行うべきである。このアプローチは、次の文書に詳細に記述されている。

U.S. Environmental Protection Agency. 2001h. “General Principles For Performing Aggregate Exposure And Risk Assessments;” November 14, 2001. Office of Pesticide Programs, Office of

Prevention, Pesticides, and Toxic Substances. Washington, DC.

Available: <http://www.epa.gov/oppfead1/trac/science/#non-occupational>

9.2 地理的な規模及び位置の選択

累積リスク評価の結果は、単一物質の食品リスク評価について通常実施される全国レベルの一つの評価というよりむしろ、地理的な観点からの一群の評価である。複数の化学物質、複数の暴露経路の評価は、その構成が、地理的な変化や各々の構成要素の規模に依存して異なる組み合わせになる、一連の透明なプラスチックのオーバーレイの集積としてイメージすることができる。各々のオーバーレイには、限定した狭い地域（例えば、一つの水域）又はずっと広い地域（例えば、住宅の芝生を保護するため農薬を使用するときに定義するような）を表すかどうかにより、異なる縮尺の地図が描かれている。食品リスク評価は、処理された農産物の全米を通してのランダムな流通を仮定した全国的な評価であり、消費形態の違いを吸収するために、地理的又は人口学的な特異性が追加される場合がある。この評価は基礎であり、住宅／公共建物や水域の小規模のリスク評価がその上に重ね合わされるとイメージできる。全米を通して気候や病害虫の発生に違いがあるため、住宅／公共建物のリスク評価は、地理的な場所に合わせて調整しなければならない。最後に、飲料水源のリスク評価をさらに重ね合わせることができる。水源を考慮しリスク評価に導入することは、ずっと細かい規模で地域を限定したタイプの評価（地理的・水位学的に離れた多様な水源から水を引く大都市から、一つの水域又は井戸のような場所をごく限定した供給源を利用する狭い地域まで変わりうる）を生じると予想される。概念としては、この種の評価を実施する一つの方法は、飲料水中の残留農薬の分布と合わせて GIS によるアプローチを取ることであろう。

食品消費や残留のデータベースから得られる人口学的な情報は、潜在的に暴露される小集団を特性化するために利用することができる。各々の評価では、人口学的な特性が明らかになっている一つの小集団に焦点を置くべきである。食品暴露の検討に含まれる集団の年齢や性、地理的な位置は、飲料水や住宅の経路における暴露シナリオと結び付けることができる。データベース中の個々の食品消費の記録は、関係する母集団や小集団の消費形態を近似する基礎として利用される。住宅シナリオに関係した可能性や頻度の仮定を採用し、一年中起こることが正当に予想される暴露の形態を重ね合わせることができる。

9.3 懸念される小集団

累積リスク評価では、共通毒性、及び使用とそれに付随する暴露の地理的な分布の性質により、複数の小集団を特性化しなければならない。共通の毒性影響の性質から、母集団のどの部分が、問題になる共通の毒性影響を受ける際に感受性が高いかが決定されるであろう。例えば、妊娠に関係した有害影響については、男性は妥当な標的母集団であると考えなくてよい。適用性が限られている共通の毒性影響については、感受性の高い集団に焦点を置くよう累積評価を調整しなければならない。同様に、ある化学物質の使用が特定の地理的な場所に限られている場合、飲料水暴露の可能性、対象地域を反映した住宅や公共建物における適切な使用形態、及び評価の結果に影響する食品の消費形態や残留分布の特性を考慮して、懸念される小集団を選択しなければならない。

9.4 評価の構築

大衆が遭遇すると思われる暴露に一致した論理的な結果を生じるように、用量-反応特性 (RPF 及び POD) や暴露データ、暴露シナリオのすべてを結び付けなければならない。データの時間的な次元を同時に導入しながら、様々な経路を統合できるいくつかの異なる暴露モデルがそれぞれの段階で開発されつつある (下記参照)。

- **Calendex™ (Novigen, 2001)**

暦年ベースの確率論的なアプローチであり、異なる暴露経路を統合し、365 日にわたって日常的な形で、独立した個人に対する暴露を反映することができる。

- **LifeLine™ (Hampshire Research Institute, 2000)**

暦年ベースの確率論的なアプローチであり、一生涯の重要な部分にわたって、独立した個人に対する暴露の縦の側面をモデル化する。

- **Cumulative and Aggregate Risk Exposure Model (CARES) (ACPA, 1999)**

暦年ベースの確率論的なアプローチであり、異なる暴露経路を統合し、365 日にわたって日常的な形で、独立した個人に対する暴露を反映することができる。

- **Residential Exposure – Year (RExY) (InfoSciences)**

暦年ベースの確率論的な住宅用の手法であり、潜在的な暴露源を確認し、それらの大きさを推定する。

現在、Calendex™ と LifeLine™ モデルが累積リスク評価を実施するために利用可能であ

る。Calendex™は、暦年を通して個人に対する潜在的な暴露の集中した詳細なプロフィールを提供する。LifeLine™は、重要な暴露が起これるような一生涯のうちの鍵となるポイントを明らかにすることに焦点を置いている。現時点では、LifeLine™は、ほんの限られた数の住宅暴露シナリオしか導入できず、また飲料水からの暴露も推定できない。CARESやRexYのような他のモデルは開発中である。CARESは、様々な入力値を受け入れられるよう開発中であり、十分に定量的な累積リスク評価の実施をより容易にするであろう。RexYは、CAGの住宅使用から予想される全範囲の暴露を探求し、ありそうなリスク寄与因子を明らかにするためのユーザーに親切な手段となるよう開発中である。

リスク評価をする者は、一般の合同審査を経たこれらモデルを用いて行われたリスク評価を受け入れ、審査しなければならない。累積リスク評価を実施するために選ばれたモデルは、リスク評価者に関心があり懸念のある様々な問題（各々の農薬暴露源及びすべての暴露源の組み合わせからの潜在的な暴露の範囲、これら暴露に関係したリスク、推定暴露に対する各々の農薬及び各々の施用方法の寄与、懸念される小集団の中での暴露の相違）に係る情報を提供できるものでなければならない。評価の構築は、食品や飲料水、住宅暴露のデータセットを別々に開発することを含め、暴露経路に特有な基盤に立ってアプローチすることができる。

9.5 累積リスクの表現 — 複数の経路からのリスクの結合

累積リスク評価では、化学物質特有の評価等に用いられる基礎をなすデータすべてを作成しなければならない。単一化学物質の総合評価において用いられるのと同じ基本的な手順を累積評価の枠組みにも引き継ぐことができる。以下に、これらプロセスを簡単に説明する。

9.5.1 食事経由の食品及び食事経由の飲料水経路

累積残留を導くために、その化学物質特有の残留（食品サンプル上、又は飲料水に生じると推定される）は、指標化合物の等量で表した残留に変換される。食品の加工要因又は飲料水の処理影響は、これら要因が物質及び媒体特有であるため、ちょうどこの段階の前で考慮しなければならない。

$$\text{残留}_{IE} = \text{残留}_{\text{化合物}} \times \text{PF} \times \text{RPF} \dots\dots\dots 9.1 \text{ 式}$$

ここで、

残留_{IE}は、指標化合物の等量として表したその化合物特有の残留濃度である。

残留_{化合物}は、その化合物特有の残留濃度である。

PFは、その化合物特有の加工係数（食品）又は処理係数（飲料水）である。

RPFは、その化合物特有の残留を指標化合物の毒性に標準化するために使用される相対効力係数である。この係数は、その化合物特有の濃度を指標化合物の等量ベースに変換する。

いったん、ある食品又は飲料水サンプルについてのすべての残留が指標化合物の等量に変換されると、それらは各々のサンプルについて、全体の累積残留値を得るため足し合わされる。

$$\text{累積残留} = \sum_{\text{CAG}} \text{残留} \dots\dots\dots 9.2 \text{ 式}$$

指標化合物の等量に標準化され、各々のサンプルについて累積された残留データは、確率論的なリスク評価への導入の準備段階にある。

9.5.2 住宅及び他の非職業経由の経路

住宅及び他の非職業暴露は、EPAの住宅用SOP（1999）の式を引用して計算した暴露推定値に依存している。これら推定値は、食事経由の評価の部分と同じように、指標等価暴露量に変換される。しかし、住宅及び他の非職業評価では、リスク評価者は、経口や経皮、吸入暴露のデータセットを作成するというさらなる複雑さに直面する。この場合、最終的な目標は、一つの時間枠内で一物質以上の暴露の可能性を反映させるように、各々の経路毎にCAGの物質すべての暴露を累積することである。

リスク評価をする者は、各々の農薬について登録された用途のリストを作成する。流通をデフォルト値に置き換えることができる式のパラメータを確認するために、住宅用SOPの基本的な式（すなわち、暴露シナリオ）を評価しなければならない。全範囲の可能な暴

露の組み合わせを導入するために、流通は可能な限り採用すべきである。一般に、考慮中のシナリオは、下記の一般式で表される。

$$\text{暴露} = \text{接触} \times \text{残留} \dots\dots\dots 9.3 \text{ 式}$$

ここで、接触関数は、接触の期間、暴露される身体の部分、残留物のどれだけが経皮暴露により身体に移行するか、吸入により暴露される個人の呼吸特性などを定義する。各々のシナリオ／化学物質の組み合わせに対する入力パラメータは、当該物質の特性、及びその物質の特別な施用量や頻度、季節的な特質を反映するために組み合わせられる。その化学物質の物理－化学的性質を反映する消失率や移動係数、その他の特性はまた、指標等量に標準化する前に、要因として残留計算に組み入れなければならない。

詳細な累積住宅評価には複雑さが多いことを浮き彫りにするこの種のデータの例は、EPA の文書「累積リスク：有機リン系農薬 24 物質のリスク推定の事例研究」(Cumulative Risk: A Case Study of the Estimation of Risk from 24 Organophosphate Pesticides, 2000) に示されている。この事例研究は、2000 年 12 月 SAP に提出された。住宅暴露の章では、住宅使用からの農薬暴露の可能性を十分に特性化する際の有用なデータの種類がはっきりと実証されている。また、タスクフォースが作成したデータや「暴露係数ハンドブック」(Exposure Factors Handbook) のような EPA の出版物に記載されたデータを含む一般的なデータの使用、及び他の類似化合物の代用にするための一つの化合物に特有なデータの使用が例証されている。事例研究ではまた、ユーザーの行動やその頻度のプロフィールを作成するための調査データの使用も例証されている。最後に、詳細なシナリオを作成する上で、専門家の判断の役割、及び地域的な知識や専門知識の重要性も例証されている。

9.6 リスクの累積

リスク評価を行う者は、CAG の総残留農薬を指標化学物質に置き換えて表さなければならない(6 章参照)。このアプローチでは、各々の CAG 物質の残留濃度を指標化学物質の等価濃度に変換することが要求される。これは、各々の農薬の毒性反応を指標化学物質の毒性に標準化するために設定された RPF を用いることにより行うことができる。次いで、指標化学物質の起点(例えば、BMD₁₀) が、CAG の経路特有の MOE を計算するために使

われる。一般に、CAG のリスクは下記のように表すことができる。

$$\text{MOE} = \text{POD}_{\text{指標}} \div \sum_{\text{経路}} \text{暴露} \dots\dots\dots 9.4 \text{ 式}$$

EPA は、複数の経路を経由した単一農薬に対する暴露により引き起こされるリスクを総合するために暴露マージン (MOE) を使用するが、このアプローチを複数の化学物質の累積リスクを推定するために延長した。リスク推定値の経路特有の性質を維持したまま全体的な MOE を求めるため、経路特有の MOE が使われ、結合される。

$$\text{MOE}_{\text{全体}} = \frac{1}{\frac{1}{\text{MOE}_{\text{経口}^*}} + \frac{1}{\text{MOE}_{\text{経皮}}} + \frac{1}{\text{MOE}_{\text{吸入}}}} \dots\dots\dots 9.5 \text{ 式}$$

* 経口は、食品と飲料水に、住宅での農薬使用における「手から口」暴露のような非食事経由の経口接触を加えた全体の経口暴露である。

この方法は、EPA の文書「累積リスク：有機リン系農薬 24 物質のリスク推定の事例研究」(Cumulative Risk: A Case Study of the Estimation of Risk from 24 Organophosphate Pesticides, 2000) に例証されている。この方法では、暴露は一つの暴露源内で経路毎に計算され (例えば、住宅リスクの吸入、経皮、経口暴露経路)、次いで、暴露源を通して (食品、飲料水、住宅及び他の非職業経路) 結合される。暦年に基づいた暴露モデルを用いると、暴露推定の時間枠内の毎日において、暴露される個人毎に、各々の経路の寄与を同時に計算することが可能である。

リスク評価をする者は、累積評価を実施する際、CAG 物質に対する一つ以上の暴露が一年のいかなる日においても起こるという可能性を明確に理解していなければならない。この情報により、リスク評価者は、暦年を通して本質的に一貫した一連の個々の暴露値を求めることができ、CAG 物質に対するいかなる日の潜在的な暴露及びこれらの暴露源を理解できるであろう。推定された累積暴露は、年間を通じて CAG 物質の使用形態の変化を反映する、また関係する小集団についての、一群の暴露分布として表すことができる。累積評価から、暴露源の確認 (農薬、使用形態、量、場所、年数) 及び暴露の大きさの評価が

可能であろう。

10 章 累積リスクの特性化を行うこと

ステップ 10：毒性や暴露のデータ源及びモデルへの入力における相対的な信頼性を含め、累積リスクの分析結果や結論について記述する。不確実性の主な領域、偏りの大きさと方向、最終評価に及ぼす影響について議論する。各々の暴露経路と経路からのリスクへの寄与を、個別に、また組み合わせて評価する。農薬、暴露経路、発生源、年数、強い影響を受ける小集団（特に子供に注意して）に関して、リスクへの寄与因子を明らかにする。リスクに強い影響を与える可能性が最も高い要因を決定するために感度分析を行う。不確実係数や安全係数の必要性を決定する。

リスクの特性化は、評価プロセスの解釈の段階である。この段階は、関係する暴露シナリオについてリスクの推定値を特性化するために、有害性や用量－反応、暴露の評価をまとめる統合的なプロセスであり、リスク評価の主な結果や結論の他、関連した不確実性を提示する。リスクの特性化では、多様な関係者のために、専門用語の使用を最小限にする議論の場が提供される。リスクの特性化に係る追加の手引きは、下記の EPA のハンドブックに見ることができる。

U.S. Environmental Protection Agency. 2000c. “Science Policy Council Handbook: Risk Characterization;” December 2000. EPA 100-B-00-002. Science Policy Council, Office of Research and Development. Washington, DC.

Available: <http://www.epa.gov/ORD/spc/rchandbk.pdf>

10.1 リスク特性化の要約

累積リスク評価には、下記のようなリスク特性化の要約が付随していなければならない。

- 評価の目的、範囲、詳しさの程度の説明
- 対象になった農薬及び暴露シナリオ
- 利用可能なデータの種類及び質
- 推定方法
- データ及び分析に固有の長所、限界及び不確実性
- 重要な仮定、及び評価の結果に及ぼすそれらの影響
- 各々の暴露経路に関する重要な問題、及び全体の評価に及ぼす影響

- リスクが不均衡な (disproportionate) 特別な母集団 (子供を含む)

リスク特性化の要約では、分析の結論を提示し、リスクの重要な寄与因子やリスク源の議論を含めなければならない。また、暴露母集団の全体 (すなわち、平均的な暴露レベル) の他、分布の高い方の端にある個人についてのリスクを記述しなければならない。リスクが不均衡な (例えば、共通の毒性機作に対する独特の感受性、又は行動に基づく暴露形態を通して) 母集団の重要なサブグループ (例えば、子供) を強調しなければならない。推定方法もまた、記述しなければならない (例えば、決定論的な方法か確率論的な方法か、又はスクリーニングレベルの暴露方法か、消費や接触の時点に近い残留を反映する非常に精密なモニタリングデータか)。後で議論するように、累積リスク評価の重要な不確実性も強調しなければならない。

本文書全体を通して示したように、累積リスク評価の実施では、特性が大きく変動する多様なデータセットの合体が要求される。暴露の各々のデータ源、及び各々の農薬の有害性を明示するデータは、独特の長所と限界をもつと予想され、結果の解釈が難しくなる。各々の暴露経路のシナリオが構築されると、リスク評価をする者は、評価への入力値として使用される各パラメータの特性の記録を保持することが奨励される。これらには、データの偏りの方向と大きさの推定; データ様式—例えば、点推定、一定の分布としての範囲、又は記述的な分布 (descriptive distribution); データの信頼性が含まれるが、これに限定されるものではない。リスク評価者は、評価結果の偏りの可能性を評価するために、このデータ特性を編集したものを利用することができる。特定のパラメータが評価結果に及ぼす影響を知るために感度分析を含めることは、パラメータの偏りの方向が懸念されるかどうか決定するのに役に立つかもしれない。

10.2 不確実性の記述

累積評価における不確実性は重要な考察であり、可能な限り少なくとも定性的には議論しなければならない。累積リスクの推定値に係る不確実性が十分に評価され、リスク管理者や関係者、一般大衆に伝達されて初めて、改善や対応、軽減措置の可能性についての生産的な対話が起ころうる。

非常に精密な累積リスク評価に必要とされる重要なパラメータすべて (例えば、共通の

毒性機作に係る動態データ、関係したあらゆる経路毎の化学物質の用量－反応データ、関係したあらゆる暴露経路のモニタリングデータ) の確固とした評価は可能であると思われないため、累積評価では、分析に固有の不確実性や変動性、限界の重要な原因について記述しなければならない。不確実性は定性的に記述し、しかしまた、可能な限り定量的に捉えなければならない。不確実性分析に係る EPA の標準的な方針又は詳細な手順はない。しかし、公表文献のいくつかは、この課題に係る有用な情報を提供する。不確実性を評価する際には、各々の暴露経路のリスク計算に導入する毒性及び暴露の入力値の双方について特有の問題を強調しなければならない。各経路（例えば、食品、飲料水、住宅及び他の非職業源）の分析の精度は、累積評価において異なる経路を結び付ける際の不確実性を決定する手助けとなる。

10.3 不確実係数及び及び FQPA の 10 倍安全係数の適用

FQPA は、EPA がトレランスを設定する際、当該残留農薬への総合暴露から幼児と子供に害が起こらないという正当な確かさがあることを保証することを規定している。「作用に閾値がある」場合、FQPA は、「出生前と出生後の潜在的な毒性、及び及び幼児と子供に対する暴露と毒性についてのデータの完全さを考慮して、当該残留農薬と他の暴露源に対して追加の 10 倍の安全係数が幼児と子供に適用されるものとする。……また EPA 長官は、信頼できるデータに基づいて、幼児と子供に対し安全であると考えられる場合にのみ、当該残留農薬に対して異なる安全係数を使用してもよい。」と規定している。これは、FQPA の安全係数条項と呼ばれる。残留農薬の累積作用を扱うリスク評価は、OPP が 害が起こらないという正当な確かさがありうるかどうかを決定する際、大きな意味をもつであろう。従って、累積評価の核となるいくつかの側面（例えば、共通毒性影響の性質の確認、累積評価に係る毒性や暴露のデータベースの範囲）は、OPP が従来の不確実係数を適用する他に、特別な FQPA 安全係数の必要性を決定する際に考慮する必要がある。FQPA 安全係数の考察は、グループの個々の物質というよりむしろ、そのグループに基づいていなければならない。

OPP は、単一化学物質のリスク評価のための FQPA 安全係数に係る決定をなす際に採用する方針を記述した手引き「トレランスの設定において使用する適切な FQPA 安全係数の決定」(Determination of the Appropriate FQPA Safety Factor(s) for Use in the Tolerance-Setting

Process, 2001) を作成した。この文書中の原則の多くは累積リスク評価に適用できるものの、OPP は、別の文書「共通の毒性機作をもつ化学物質の累積リスク評価における FQPA 安全係数及び及び他の不確実係数の考慮」(Consideration of the FQPA Safety Factor and Other Uncertainty Factors in Cumulative Risk Assessment of Chemicals Sharing a Common Mechanism of Toxicity, 2001) を作成中である。この文書は、累積リスク評価のための従来の不確実係数及び FQPA 安全係数に係る決定に付随した一般的なアプローチを提示しており、リスク評価をする者はこの文書を参照すべきである。

10.4 暴露評価に係る不確実性

食品、飲料水、及び住宅経由の暴露は、累積評価の不確実性に対するそれらの寄与を考慮するに値し、議論されなければならない。潜在的な原因のいくつかの事例が以下に提示されている。リスク評価者は、自身が妥当と判断するようにこれら原因について述べ、また不確実性がリスク評価の結果にいかに関与するか最良の推測をしなければならない。累積暴露評価についての不確実性はまた、FQPA 安全係数に係る決定に関係する。リスク評価をする者は、前記の文書「共通の毒性機作をもつ化学物質の累積リスク評価における FQPA 安全係数及び他の不確実係数の考慮」を参照すべきである。

10.4.1 食品による累積暴露経路に関連した不確実性

飲料水及び住宅暴露に関しては、時間的かつ地理的な考慮が累積暴露評価に取り入れられているが、食品暴露に関しては、以前に述べた理由により、一般にこれらは適切であるとは考えられていない。食品からの農薬の暴露は、一般に全国レベルで考えられる。しかし、OPP は、このような取り扱いによる食品暴露の不確実性は重大であるとは考えておらず、データが他の取り扱いを示唆しない限り、食品暴露は累積評価において定性的な意味でのみ考えることを推奨している。残留データの出所に関する限界や不確実性も考慮すべきである。その他の問題として下記の事項が挙げられる。

- (1) 不検出はどのように処理されたか？
- (2) 処理作物の割合はどのように導入されたか、又は導入されなかったか？
- (3) PDP 又はトータルダイエット研究のデータはどの程度使用されたか、又は使用されなかったか？
- (4) 残留データが他の類似の農産物に変換された程度（及び、これら農産物は類似の残

留形態をどの程度共有していると予想されるか?)

これらの、また他の適切な問題が累積リスク評価において議論されなければならない。

10.4.2 飲料水による累積暴露経路に関連した不確実性

飲料水経由の累積暴露経路に関連した不確実性は、食品からの農薬暴露について概観したものと全く異なると思われる。次の例は、リスク評価の結果を評価する際に議論すべき不確実性のいくつかの原因を例証している。飲料水部分の不確実性は、データ源の性質による可能性が最も高いと思われる。当面はほとんどの場合、飲料水のデータは、モニタリングで補助されたモデル、又は PRZM-EXAMS/IR モデルから導かれるであろう。モデルから導かれたデータの使用は、主な末端使用個所を代表する飲料水濃度の安全側に立った(健康を保護する)見積もりであると予想されるが、おおまかには現実の飲料水濃度を過大見積りしているわけではない。そのようなデータの使用に関係した不確実性の原因のいくつかには、CAG 農薬の物理化学的性質や他のパラメータ(例えば、分解)¹²；その地域内で処理される作物の割合を含む、使用量や頻度、使用形態；水域での実際の農薬の共存；分解物の生成や残留の可能性、毒性が含まれる。これらの、また他の要因の定性的な議論が累積評価においてなされるべきである。可能な限り、利用可能なモニタリングデータと比較することにより、モデルの出力値をチェックしなければならない。

(注 12) 地域的な分析では、土壌特性や沈降、蒸発散のような要因は、必然的に水域を通して平均化されると思われ、不確実性はそのような空間的な均一化に関係するであろう。

10.4.3 住宅経由の累積暴露経路に関連した不確実性

住宅経由の累積暴露経路に関連した不確実性は、しばしば、飲料水からの累積暴露の推定に関係したものと原因が類似している。飲料水と同じように、農薬の住宅使用からの暴露推定は、一般に間接的である。例えば、不確実性の原因は以下の通りである。

- いくつかの農薬については、物質特有のデータ又は文献(EPA の暴露係数ハンドブックを含む)からのデータが利用可能であり、それらデータを可能な限り用いるべきである。他の農薬については、特定のデータが得られない場合があり、リスク解析する者は、代用データを用いる際、適切な専門的な判断や知識を応用する必要があるだろう。データ分布の適合や他の分布解析が行われる場合、又はデータが限られているため、評価者が一定の分布に頼らざるを得ない場合、評価結果に及ぼすこれら分析の影響に

ついて記述しなければならない。特定の分布を選択した理由を示し、この決定に関係した不確実性について議論しなければならない。

- いくつかの行動形態については、文献（EPA の暴露係数ハンドブックを含む）からのデータが利用可能であり、それらデータを可能な限り用いるべきである。行動形態（例えば、幼児の「手から口」行動）の分布や暴露期間（例えば、芝生上で過ごす時間）は、暴露係数ハンドブックや公開文献から得られる。利用可能な研究の数が限られているため、かなりの不確実性が残るかもしれない。ヒトの行動のモデル化が評価結果に及ぼす影響について議論しなければならない。
- 農薬の同時使用については、補足的であれ（例えば、芝生のノミの処理と住居のノミの同時処理）、又は競合的であれ（例えば、CAG の一物質が芝生の地虫の処理のために三月から五月の時間枠で一回使用される場合、CAG の別の物質が後の施用期間において同じ芝生に使用される可能性はどうか）、データはわずかしかない。当面は、住宅での農薬暴露のこの側面は、使用情報に基づいてモデル化されると思われる。累積リスク評価に及ぼすこのプロセスの影響が議論されなければならない。
- 関係する CAG 物質のデータが得られないか限られている時、累積評価において代用となる化学物質又は製剤を用いることができる場合がある。この変換に関係した不確実性が議論されなければならない。

どのリスク評価においても、多数の確認された、また未確認の不確実性であろう。農薬に対する累積暴露の評価も例外ではない。リスク評価をする者は、これらの不確実性を認識し、リスク管理者に伝達しなければならない。リスク評価の過程で導入されるデータの質と量を改善するために資源と労力をどこで集中させるのが最良であるかにつき、感度分析により方向付けができるであろう。

10.5 結果の提示

累積リスク評価の結果は、通常 ただ一つのリスク推定値ではない。むしろ、同じ暴露源からの複数の共通機作の農薬に対する暴露から起こるリスクの時間的、地理的に依存する分布や推定値、及び複数の暴露経路や経路に対する複合リスクを代表する一連の推定値を含むであろう。その値は、単位のない累積的な MOE、又は指標化学物質の起点との比較である。累積リスク値は、実際より精度が高いことを暗示しないよう整数でのみ表すべきで

あり、小数点の値で表すべきではない。結果は、異なる年齢集団（例えば、18歳以上の成人、種々の年齢の子供、出産年齢の女性）について提示し、また異なる年齢集団の行動が暴露に及ぼす影響についての評価を提示しなければならない。リスク評価をする者は、リスク管理者に対して、暴露のパーセンタイルの範囲として、各々のパーセンタイルの意味を説明しながら **MOE** を提示しなければならない。

ある特定の結果が受け入れられるかどうかを決定するためには、その評価に使用されたデータセット全体の評価（グループ不確実係数に関する決定、及び試験種における毒性学的反応と予想されるヒトの反応との関係を含む）が要求される。言い換えると、累積 **MOE** が半分になることは、必ずしもリスクの可能性が二倍になることを意味しない。**MOE** の結果は、グループ不確実係数（例えば、種内及び種間不確実係数）、必要ならば **FQPA** 安全係数と比較しなければならない。累積 **MOE** 又は累積%**POD** は、支持情報、偏りの大きさと方向、用いられた仮定、付随する不確実性に配慮して注意深く解釈しなければならない。

文献

1-3 米国 2

Guidance for Identifying Pesticide Chemicals and Other Substances That Have a Common
Mechanism of Toxicity, 1999

共通の毒性機作をもつ農薬及び他の物質を確認するための手引き

目次

要旨	1
I 章 緒言	2
II 章 用語の定義	3
III 章 共通の毒性機作をもつ農薬及び他の物質を確認するための手順	5
IV 章 共通の機作により毒性を示す二種類以上の物質により引き起こされる 累積毒性の評価	13

要旨

1996年の食品品質保護法（FQPA）は、米国環境保護庁（EPA）に対して、共通の機作により毒性を示す農薬及び他の物質への暴露から起こるヒトの健康への累積リスクを評価するよう求めている。EPAは現在、この種の累積リスク評価を実施する手順を開発中である。このような評価は、農薬が引き起こすリスクの評価においてますます重要な役割を果たし、さらに公衆衛生、また幼児や子供を含む感受性の高い小集団を十分に保護できるような規制上の決定をEPAが下す能力を向上させるであろう。

共通の機作により共通の毒性影響を起こす農薬や他の物質を確認することは、累積リスク評価の過程の第一段階である。本文書は、共通の毒性機作により共通の毒性影響を引き起こす農薬及び他の物質を確認するためにEPAが採用するアプローチを述べたものである。特に、本文書は以下の事項について述べている。

- 安全性の決定をなすことに関する、共通毒性機作のEPAの解釈
- 共通の毒性影響を起こす農薬や他の物質の毒性機作を確認するために踏む特定のステップ
- 必要とされるデータとそれら収集源の種類
- 毒性機作の共通性に関して結論に到達する上で、これらデータはいかに利用すべきか
- 累積リスク評価の目的のため、EPAが農薬や他の物質を分類するために採用するクライテリア

累積リスク評価の他の側面についての詳細は、別の文書で議論されるであろう。

本文書は、1998年8月（FR 63 42031, FRL-5797-7）、一般コメントを求めるために発表された「農薬の累積毒性を評価する際に利用し、共通の毒性機作をもつ農薬を確認するための手引き（Guidance for Identifying Pesticide Chemicals that Have a Common Mechanism of Toxicity, for Use in Assessing the Cumulative Toxic Effects of Pesticides）」と題する草案から作成されたものである。EPAは、様々な機関から意見を受け取った。各々の論評者は、科学政策を改善するための勧告をした。意見はすべて、EPAにより広く評価され、考察された。この改訂版は、論評者の意見や勧告の多くを取り入れている。一般コメントの他、コメン

トに対する EPA の対応は、要約が Federal Register で見られるようになる。

I 章 緒言

累積リスク評価の目標は、FQPAにより改正されたFFDCAの履行に関して、共通の機作により共通の毒性影響を起こす農薬及び他の物質に暴露される個人において、累積毒性影響の可能性及びその作用の大きさを特性化することである。これら累積毒性影響を評価するために、EPAは最初に、共通機作により共通の毒性影響を起こす農薬及び他の物質を確認し、類別する必要がある。本文書の目的は、共通の毒性機作から共通の毒性影響を引き起こす農薬及び他の物質を確認し、類別するためにEPAが採用するアプローチを述べることである。特に、本文書は以下の事項について述べている。

- FQPAにより改正されたFFDCAの下で安全性の決定をなすことに関する、共通毒性機作のEPAの解釈
- 共通の毒性影響を起こす農薬や他の物質の毒性機作を確認するために踏む特定のステップ
- そうするために必要とされるデータ（とそれら収集源）の種類
- 毒性機作の共通性に関して結論に到達する上で、これらデータはいかに利用すべきか
- 累積リスク評価の目的のため、EPAが農薬や他の物質を類別するために採用するクライテリア

本文書は、EPAが安全性の決定をなす際、累積毒性をどのように評価するかを述べてはいない。この主題は、来るEPAの科学政策文書において議論されるであろう。

II 章 用語の定義

本文書は、毒性影響、毒性機作、及び共通機作による共通の毒性影響を引き起こす物質の確認について議論するために必要な多数の用語を使用している。これらの用語は、FQPA では定義されていない（いくつかは記述されていない）。ここに記載されている定義は、FQPA の要求を履行する目的のための EPA の用語解釈を表している。

- 類似化合物 (Analog(s))

化学的に密接に関連する物質を表すために用いられる一般的な用語である。構造類似化合物は、類似の、又は ほぼ同じ分子構造をもつ物質である。構造類似化合物は、類似の、又は一致した生物学的性質をもつ場合もあり、もたない場合もある。

- 毒性影響 (Toxic Effect)

ヒトに起こることが知られている（又は正当に予想される）影響を言い、化学物質への暴露から起こり、生命の質を脅かしたり、有害影響を与えることが正当に予想される。毒性影響の数例を挙げれば、急性致死、聴覚損失、尿細管壊死、心筋症がある。³

（注 3）毒性影響は、毒性エンドポイントと同義語ではない。毒性エンドポイントは、与えられた暴露レベルで起こる毒性影響の定量的な表現である。例えば、急性致死は毒性影響であり、一方 LD₅₀ 値(半数致死量)はその作用に関係した毒性エンドポイントである。

- 毒性影響の部位 (Site of a Toxic Effect)

その作用が起こる特定の解剖学的又は生理学的な部位又は座位（例えば、器官や組織）をいう。

- 共通の毒性影響 (Common Toxic Effect)

同じ解剖学的又は生理学的な部位又は座位（例えば、同じ器官や組織）において、同じ毒性影響を起こすことが知られている一つの農薬ともう一つの物質は、共通の毒性影響を起こすと呼ばれる。このため、一つの農薬に暴露された動物又はヒトを扱う研究で観察された毒性影響は、作用の部位と性質の両方が一致している場合、もう一つの化学物質により引き起こされた毒性影響と共通しているとみなされる。

- 累積毒性影響 (Cumulative Toxic Effect)

物質のいずれにも個別に暴露されることにより引き起こされる共通の毒性影響の大きさに相対して、共通の機作により共通の毒性影響を引き起こす二つ以上の物質への暴露から起こる共通の毒性影響の大きさに生じる正味の変化をいう。

- トキソフォア (Toxophore)

毒性影響を引き起こす物質は、毒性を起こす構造的な特徴又は部分をもっている。この構造的な特徴又は部分は、一般にトキソフォア (toxophore) 又は毒素部分 (toxophoric moiety) と称される。⁴ 毒物は、そのトキソフォアと、組織や器官の細胞にある生体分子の部位 (例えば、受容体)⁵ との相互作用を通して、正常な細胞生化学に変化を起こすことによりその毒性を呈する。これらの生化学的变化は、組織や器官が営む生理プロセスの攪乱につながり、最終的には毒性影響へと導く。しかし、多くの物質の毒性は、生体分子の部位との直接的な相互作用によるものではない。むしろ毒性は、構造置換体のトキソフォアへの代謝から起こる。毒性につながる代謝経路は、しばしば、生物学的活性化経路 (bioactivation pathways) と呼ばれる。

(注 4) 毒物に関係したトキソフォア (toxophore) という用語は、医薬品に関係したファーマコフォア (pharmacophore) という用語と似ている：ファーマコフォアは、望ましい薬物学的な性質を与える医薬品の構造的な部分をいう。

(注 5) 生体分子の部位とは、細胞内の特殊なタイプの生体分子 (例えば、DNA、RNA、ペプチド、蛋白、リポ蛋白、酵素等) における特定領域をいう。ある農薬の毒素分子族は、そのトキソフォアとその生体分子部位の反応性に依存して、可逆的又は不可逆的に生体分子の部位と相互作用する。

- 毒性機作 (Mechanism of Toxicity)⁶

毒性機作は、農薬と生物学的な標的との相互作用の後、毒性影響へ至る主要な段階と定義される。作用へ至る段階は、すべてが明確に理解されている必要があるわけではない。むしろ、毒性機作について述べるために必要な事は、化学的な相互作用後の重要な事象の確認である。一般に、有害影響へ至る過程の様々な段階について多く理解されていなければならないほど、毒性機作はより信頼性のあるものになる。例えば、毒性機作は、次のような作用の段階を知ることによって説明できるかもしれない：ある化学物質は、*in vitro* において、ある生物学的な標的に結合し、受容体に関係した分子反応を引き起こす； *in vivo* でもまた、分子反応につながり、生物学的・形態学的な段階を干渉して有害影響に至る。他の例における毒性機作は、他の経路で説明できるかもしれない。

(注 6) 本文書の文脈においては、毒性機作とは、農薬がヒト又は実験動物に対して有毒であるメカニズムを指し、標的となる 又は意図した生物種に対して有毒であるメカニズム (すなわち、農薬作用のメカニズム) を指すのではない。しかし、農薬によっては、ヒ

ト又は実験動物に対し毒性を引き起こすもとなるメカニズムは、農薬作用のメカニズムと類似している。

- 共通の毒性機作 (Common Mechanism of Toxicity)

共通の毒性機作は、同じ又は本質的に同じ連鎖の主要な生化学的事象により、ヒトの健康に共通の毒性影響を起こす二つ以上の農薬又は他の物質に関係する。従って、毒性の根底にある基礎的な部分は、各々の化学物質について同じか本質的に同じである。

- 毒性作用 (Toxic Action)

毒性影響に至る、生物学的な標的との相互作用をいう。

- 毒性作用の部位 (Site of Toxic Action)

当該物質と生物学的な標的との相互作用が起こり、毒性影響に至る解剖学的又は生理学的な部位、座位をいう。

- 構造-活性相関 (Structure-Activity Relationships)

同じトキシフォアを含むか、同じトキシフォアに生物学的に活性化された物質は、共通の機作により共通の毒性影響を引き起こす。毒性影響を起こす力において、物質間の相対的な毒性効力 (toxic efficacy and potency)⁷ は異なる。効力の相違は直接、次の事項に関係している：物質間に特有な構造の違い；これらの違いが、生体分子の作用部位に到達し相互作用するトキシフォアの能力に及ぼす影響；作用を起こす各物質の本質的な能力。二つ以上の構造的に関連した物質が共通の毒性影響を起こす能力、及びそれらの構造的な相違が毒性効力に及ぼす影響は、構造-活性⁸ 相関と称される。

(注 7) 毒性エフィカシー (毒性効力、toxic efficacy) は、当該物質がある毒性影響を生じる本質的な能力をいう。最大毒性エフィカシー (maximal toxic efficacy) は、用量の増加がもはや作用の大きさ (強度) の増大を起こさない場合に到達される。毒性ポテンシー (毒性効力、toxic potency) は、ある暴露レベル (又は用量) から起こる毒性影響の大きさ、又は暴露レベルの範囲に対応した毒性影響の大きさの範囲をいう。相対毒性効力 (relative toxic potency) は、共通の毒性機作により、等価の値 (例えば、LD₅₀、ED₅₀) で表される共通の毒性影響を起こすための、個々の物質に要求される暴露レベル又は用量と、他の物質に要求される暴露レベル又は用量との比較をいう。

(注 8) 本文書の文脈においては、活性 (activity) という用語は、毒性 (toxicity) と同義である。

- 証拠の重み付け (Weight-of-Evidence)

特定の目的のための、当該化学物質の定性的な科学的評価をいう。証拠の重み付けによる評価には、異なる毒性試験からのデータや薬物動態のデータ、化学的なデータのようないくつかのデータ要素の詳細な分析が含まれ、それに続いて、一つの仮定がなされるか、以前の仮定から選ばれるような結論が出される。

Ⅲ章 共通の毒性機作をもつ農薬及び他の物質を確認するための手順

共通の機作により共通の毒性影響を起こす農薬や他の物質を確認するために、EPA が採用する過程の概念的な枠組みは図 1 に示されている。この過程は、共通機作により有毒である農薬や他の物質を、EPA が時宜を得て資源効率的に、正確に確認し類別することができるように設計されている。（この過程の適用例は準備中であり、将来得られるようになるであろう。）EPA はこの過程を実行するために、化学や生物学、薬理学、毒性学、薬物動態学の専門家である EPA の科学者の学際的なチームを召集した。このチームの責任は、毒性機作に係るデータや情報を確認し解析すること、及び農薬や他の物質の毒性機作に関する専門的な判断をすることである。共通の毒性機作をもつ化学物質を確認するため、EPA は下記の方針や手順を採用するであろう。

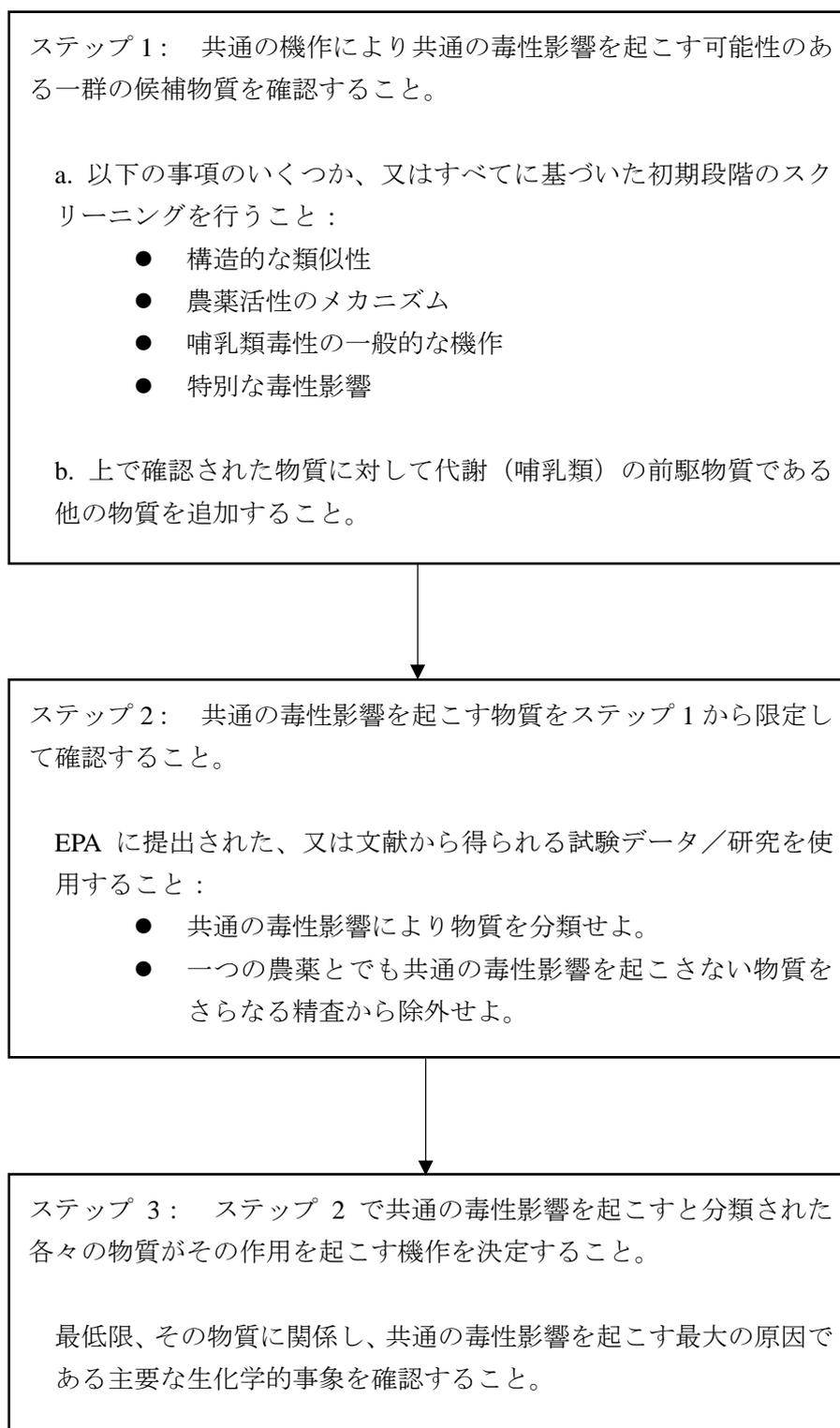
- 考慮中の各々の農薬や他の物質について、関連したあらゆる情報の徹底的な確認と分析が行われる。これは、根底にある毒性機作を確認するための基礎になる。
- 毒性機作に関する仮説の策定を補佐するために、「証拠の重み付け」のアプローチが採用される。一般に、特有の又は共通の毒性機作を特性化するには、一片の情報では十分でない。この知見は、複数の情報の分析や相互関係によって支持される。
- 確立された毒性機作の利用、特定物質についての毒性機作の決定、毒性機作による物質の分類に関する EPA の決定は、必要に応じて外部審査が求められる。

共通の毒性機作により共通の毒性影響を起こす物質を分類する目的のため、毒性影響や共通の毒性影響、毒性機作や共通の毒性機作を明らかにする際、「毒性機作 (mechanism of toxicity)」と「毒性作用の部位 (site of toxic action)」、又は「毒性作用の部位 (site of toxic action)」と「毒性影響 (toxic effect)」、「毒性影響の部位 (site of toxic effect)」を混同しないように注意しなければならない。（これらの用語はⅡ章で定義されている。）多くの物質の場合、毒性影響の部位は、毒性作用の部位と同じである。しかし、他の多くの物質については、毒性影響の部位が毒性作用の部位と異なることも事実である。例えば、ある物質は、甲状腺内の過酸化酵素の触媒活性を阻害する。この酵素阻害はチロキシンやトリヨードチロニンの合成を妨げ、最終的には毒性影響である甲状腺機能の低下に至る。この場合は、毒性影響の部位は、毒性作用の部位と同じである：すなわち甲状腺。甲状腺機能低下を起こすことが知られている他の物質は、下垂体前方内の甲状腺刺激ホルモンの合成を妨

げることによって甲状腺機能を低下させる。この場合、毒性影響の部位は甲状腺であるが、毒性作用の部位は下垂体前方である。これら二物質は共通の毒性影響を起こすが、毒性機作が異なるため、累積リスク評価の対象とはみなされないであろう。

多くの物質は、暴露レベルに依存して、また異なる毒性作用の部位において異なる毒性機作により、一つ以上の毒性影響を起こしうる。しかし、ある毒性作用の部位で最初に変化した機能が離れた部位における他の機能を正常に制御するなら、その化学物質は、一つの毒性作用の部位で起こる一つの毒性機作から、複数の部位において複数の毒性影響を引き起こすかもしれない。例えば、副腎皮質におけるコレステロールのコルチコステロイドホルモンへの変換を妨げるある物質は、最終的には、部位や性質が異なる多くの作用を体全体で起こすであろう。EPA は、毒性作用の共通部位一つから、一つの共通機作により複数の毒性影響（例えば、ある内分泌攪乱物質により引き起こされる複合影響）を引き起こす物質を、少なくとも一つの毒性影響が物質間で共通している場合は、累積リスク評価の目的のためにグループ分けする。

図1 共通の機作により共通の毒性影響を起こす農薬及び他の物質を確認するための
証拠の重み付けの過程



(次ページへ続く)

ステップ3 (続き)

ステップ 3a: 毒性機作が以前に決定されたかどうか確認すること。

- EPA に提出された機作に係る研究を知るため、EPA のデータベースを検索せよ。
- 機作に係る研究を知るため、文献を検索せよ。

機作が以前に決定された
場合、ステップ 4 に進む。

機作が以前に決定されなかつ
た場合、ステップ 3b に進む。

ステップ 3b: 機作が以前に決定されなかった物質の毒性機作を決定すること。以前に仮定されたか、又は部分的にのみ決定された機作を確認すること (又は除外すること)。これには、多様なデータの広範囲な分析 (すなわち、証拠の重みを決定する) を伴うであろう。

- 構造的なデータ

構造からトキシフォア及び機作を推測せよ。以下の事項を検索せよ:

- 毒性を誘発することが知られている置換基の存在; 例えば、ある物質は、生体高分子と反応し毒性を引き起こすことが知られている親電子的な官能基のような置換基を含有する。
- 毒性を誘発すると思われる置換基の存在; 例えば、ある物質は、生体高分子と反応し毒性を引き起こす可能性のある親電子物質、ラジカル等の断片に代謝されることが知られている置換基を含有する。

- 薬物動態データ

- その物質が受ける代謝変換の種類
- 代謝産物とそれらの動態、及び毒性 (既知であれば)
- 分布と排泄

- 毒性データ

- 構造類似化合物のデータ

農薬の構造類似化合物を確認せよ、また以下のデータのいくつかを入手せよ。

- 毒性データ
- 機作に係るデータ
- 薬物動態データ
- 構造-活性相関のデータ

ステップ 4: 共通毒性影響のグループ内の (ステップ 3 からの) 各々の物質について毒性機作を比較すること。

ステップ 5: 農薬及び他の物質の精密な分類を行うこと。

- 共通機作により作用を起こす共通毒性影響のグループ内の農薬及び他の物質を確認し保持せよ。
- 異なる機作により共通の毒性影響を起こす農薬及び他の物質を除外せよ。

ステップ 1： 共通の毒性機作により共通の毒性影響を起こす可能性のある一群の候補物質を確認すること。

共通の毒性機作をもつ農薬及び他の物質を確認する過程は、共通の毒性機作により共通の毒性影響を起こす化学物質を予備的に分類することから始まる(図1のステップ1参照)。構造的に関連し、又は農薬活性の機作が類似し、又は哺乳類毒性の一般的な機作をもち、又はヒトや実験動物において共通の毒性影響を起こす物質は、共通機作により共通の毒性影響を起こしうる物質である。

毒性影響のすべてが物質を分類するための予備的な根拠として利用できるわけではない。体重変化や致死のような作用は、多くの関連性のない要因から起こり、通常 毒性機作を理解する上で有用性が限られている。このため、多くの異なる原因をもつこのような一般的な作用は、通常 農薬の初期段階の分類のための根拠として利用されない。しかしながら、遺伝学的な変化は例外である。遺伝子変化は様々な原因から起こりうるため、化学物質が遺伝子変化を起こすメカニズムの知見から、その物質がヒトに有害な健康影響を起こす機作について洞察することができる。このため、共通の変異原性をもつ化学物質のデータは、そのような化学物質を初期段階で分類するための根拠になるかもしれない。

上述のクライテリアのいずれかを用いて物質を予備的に分類した後、ステップ1で確認された物質に対し哺乳類の代謝前駆物質となる他の物質が初期段階の分類に追加される。ステップ1で確認された物質の代謝前駆物質を含める根拠は、前駆物質はその物質に代謝されるため、その物質と共通な機作により共通な毒性影響を起こすかもしれないということである。

ステップ1の目的は予備的な分類のみであり、このステップで確認された物質(代謝前駆物質を含む)は、共通機作により共通の毒性影響を起こさないと決定された場合、累積リスク評価に含められないということを強調し、はっきりさせておくことが重要である。例えば、同じトキソフォアを含む、又は構造的に類似しているいくつかの物質は、共通機作により共通の毒性影響を起こす可能性があるものの、他の物質はそうでないかもしれない。また、物質によっては、各々の物質が起こす毒性影響の性質は同じであるが、その作

用が起こる体内の器官や特定部位が物質間で異なるような特別な毒性影響を起こす可能性がある。さらに、二物質間で、構造的に類似しているが、全く異なる毒性影響を起こすこともありうる。毒性影響の部位や性質の相違は、物質間の構造や物理化学的な違い、及びこれら違いが物質の薬物動態（すなわち、吸収、分布、代謝、排泄）又は薬物動力学（すなわち、トキシフォアと生体分子との相互作用）に及ぼす影響に起因する。これらの例では、毒性影響が前に定義したように共通でないため、EPAの方針は、かかる物質を累積リスク評価の対象として分類しないことである。

また、異なる毒性機作により共通の毒性影響を起こす物質もありうる。逆に、一般的な毒性機作をもつ物質は、必ずしも共通の毒性影響を起こすとは限らない。さらに、農薬活性の共通機作をもつ物質は、必ずしも哺乳類において共通の毒性機作をもつとは限らない。再度これらの例では、共通の毒性機作の定義に一致しないため、EPAの方針は、かかる物質を累積リスク評価の対象として分類しないことである。

ステップ1（後述のステップ2と同様に）は、精密な評価のために、物質を予備的に分類するための非常に包括的で不可欠なスクリーニングステップであることが強調されなければならない。特に、ステップ1で用いられたクライテリアは非常に広く、このため、予備的なグループに含まれている農薬や他物質のかなりの部分が共通の毒性機作をもたないという現実の可能性があり、多くが後に続くステップでグループから落ちるであろう。従ってEPAは、ステップ1（及びステップ2）の分類クライテリアを満たすことを示す情報は、その物質が共通の毒性機作をもつと結論するには必ずしも信頼できるものであるとはみなさない。

このため、以下に述べる詳細な審査を通して、EPAが共通の機作により共通の毒性影響を起こすと決定した物質のみ、累積リスク評価において考慮されることになる。図1に示すように、この審査には次の事項が含まれる：ステップ1で確認されたどの物質が共通の毒性影響を起こすか決定するため、毒性データの完全な評価；各々の物質が共通の毒性影響を起こす毒性機作の決定；共通性を確認、又は除外するための各々の機作の比較。EPAが、ステップ1で確認された物質のかなりの部分を累積リスク評価に含めるべきではないと結論することはありうる。

ステップ 2： 共通の作用を起こす物質をステップ 1 から限定して確認すること。

ステップ 2 の主な目的は、明らかに共通の毒性影響を起こさない物質を選び出すことにより、ステップ 1 でなされた予備的な分類をさらに精密なものにすることである。物質の予備的な分類（図 1 のステップ 1）の後、各々の物質が起こす毒性影響を確認し特性化するため、またどの物質が他の物質と共通な毒性影響（すなわち、部位と性質の双方において一致する毒性影響）を起こすか決定するため、各々の物質の利用可能な毒性データを詳細に評価する。EPA が使用する主なデータは、40 CFR 158 に概説されている規制活動を支持するために取得された毒性データである。EPA はまた、政府刊行物や公表文献に記述された他の研究から得られる毒性データも使用する。毒性影響を確認し特性化する目的での毒性データの評価は、農薬の登録や再登録において EPA が採用するのと同様の方法で行われる。

ほとんどの物質は、暴露レベルに依存して、一つ以上の毒性影響を誘発することができる（一つの毒性影響が、通常 他の作用より容易に誘発されるものの）。各々の物質が起こすあらゆる毒性影響は、その作用を誘発するために必要な暴露レベルとは関係なく評価され、他の物質が起こす毒性影響と比較される。共通の毒性影響を起こす物質のみが分類に残る。このため、「特別な毒性影響」のクライテリア（ステップ 1）を用いて初期段階で分類された物質については、実際にその毒性影響がどの物質と共通であるかの決定をなす必要がある。ステップ 1 の他のクライテリアのいずれかを用いて初期段階で分類された物質については、これら物質のどれが共通の毒性影響を起こすか決定するために毒性データが評価される。複数の共通毒性影響を起こすような例では、それら物質は複数のグループに分類してもよい。ステップ 1 で確認された少なくとも他の一物質と共通な毒性影響を起こさない農薬は、そのグループから除外され、さらなる累積リスク評価は行われないであろう。

ステップ 3： 各々の物質が共通の毒性影響を起こす毒性機作を決定すること。

審査過程の次の段階（図 1 のステップ 3）は、物質がステップ 2 で確認された共通の毒性影響を起こす機作を決定することである。一般に、毒性影響につながる種々の生化学的

事象について多く理解されていなければいざいほど、その毒性機作はより明らかであり、科学的に受け入れられる。望ましいものの、毒性機作を説明するために、特定の生化学的事象のすべてが知られており、完全に特性化されている必要はない。最低限必要なことは、毒性を起こす上で最も重要な生化学的事象を理解することである。いったん毒性に係る重要な生化学的事象が各々の物質について理解されると、それらは比較され、共通の機作により有毒である物質の確認がなされる。従って、ステップ3の目標は、共通の毒性影響を起こすことがステップ2で確認された各々の物質について、可能な限り、その作用を引き起こす上で最も重要な生化学的事象を決定することである。

いくつかの物質群は、ある毒性影響を起こす際の毒性機作が特性化されており、種々の文献（例えば、学術書や雑誌など）に記述されている。これらの機作は、構造や薬物動態、それら物質と類似化合物の毒性に係るデータを作成し、広範囲な分析を行うことにより解明された。これら化学物質群の多くについて、トキシフォアや構造-活性相関も同様に特性化された。しかし、その他の農薬の毒性機作、トキシフォア、構造-活性相関は、データが不十分であるか、得られるデータがまだ完全に分析されていないため、十分に特性化されていない。

EPAは、関連データのすべてを新たに再調査するよりむしろ、その機作が現在の毒性学の理論と一致し、EPAが科学的にもっともらしいと考えた場合、以前に決定された機作によってその物質は有毒であると想定する。このため、毒性機作の確認には、ステップ2で分類された農薬の毒性機作を述べた評価や研究を探すため、EPAのデータベースや文献の初期段階の検索を伴う（図1のステップ3a）。検索し使用する文献の種類は、標準的な参考書や学術書、合同審査を受けた雑誌、政府刊行物、EPAに提出された研究報告書である。この作業の結果、物質は二つのサブグループに分けられる：共通の毒性影響を起こす機作が決定された物質；機作が決定されていない物質。必要に応じて、以前に決定された不確実性のある毒性機作を支持するか、又は無効にするようなデータを確認するために、文献やEPAデータベースのさらなる広範囲な検索を実施する必要がある。

EPAは、毒性機作が知られていないか十分に理解されていない、又は直接的な機作に係るデータがない物質の毒性機作を決定しようと試みる。毒性機作の決定は、種々のデータ

要素の評価に基づく。農薬の毒性機作を科学的に擁護できるような決定をするために EPA が使用するデータや情報の種類は、構造データ、薬物動態データ、毒性データである。このようなデータが得られないか不十分な場合、EPA は、毒性機作を決定するための根拠として、その農薬の複数の類似化合物に係る機作や構造、薬物動態、毒性のデータをレビューし使用する。

EPA は、これらのデータを分析し、証拠の重み付けのアプローチを採用して、毒性を引き起こす上で最も重要な生化学的事象を決定しようと試みる（ステップ 3b）。例えば、ある物質の構造分析から、生体高分子と反応することが知られているか予想される、又は反応性の（例えば、ラジカル、親電子的な）中間体に代謝されることが知られているか予想される、さもなければ毒性を呈することが知られているか予想される分子構造の一部を認識することは、その物質の毒性の原因である一つ又はそれ以上の生化学的事象の推測を可能にするであろう。体内における農薬の代謝や分布、排泄を明らかにするデータもまた、毒性の機作を決定するために非常に有用である。in vivo で有毒な代謝物の生成を示す代謝データは、毒性影響を起こす上で機能的に作用する代謝経路を特性化するために特に有用である。分布と排泄のデータは、体内における物質の分配様式を示し、事例によっては、最も起こりそうな代謝変換のタイプ及びそれらが最も起こりそうな場所を推測するために利用できる。これらのデータからはまた、構造データと毒性データを結び付けて、構造的に類似した物質の毒性の違いを説明できるかもしれない。毒性データは、多方面で毒性機作の決定に役に立つ。例えば、遺伝子変異は、発がんや発生影響の原因において重要である。ある物質（又はその代謝物）が DNA と共有付加物を生成することを示唆する遺伝子変異の試験は、農薬が発がんや発生毒性を起こす機作を推測し支持するために有用であるかもしれない。

農薬や他の物質の類似化合物に係るデータは、機作のデータが得られない場合にレビューされ使用される。例えば、ある農薬の類似化合物の確立された毒性機作は、その農薬の毒性機作を決定するための根拠となるかもしれない。類似化合物の毒性機作に基づく結論は次の場合にのみ出される：農薬及びその類似化合物が起こす毒性影響は共通であることを示す証拠がある；類似化合物の毒性機作を支持する十分な証拠がある；農薬の毒性機作はその類似化合物の毒性機作と共通であると EPA が結論するための十分な証拠がある。農

薬の類似化合物について得られる薬物動態や毒性、構造－活性相関のデータはまた、その農薬の毒性機作を決定するための根拠として使用される（図 1 のステップ 3b）。例えば、遺伝子変異に係る試験データは、発がんや発生毒性を起こすことが知られている農薬の機作を推測し支持するために有用であることは、上述の通りである。発がんや発生毒性を起こすことが知られている農薬の類似化合物について得られる遺伝子変異のデータは、その農薬がこれらの作用を起こす機作を推測するために有用であるかもしれない。また、農薬とその類似化合物の間で類似している遺伝子変異は、特に機作に係るデータが類似化合物で得られるが、当該農薬には得られない場合、そのような推測の妥当性を証拠の重み付けにより確認する際に有用である。

ある一連の構造類似物質内での、又はある単一物質の構造と毒性の相関は、しばしば次の事項の分析から認識される：一般的な構造；その物質の化学的性質；その物質の薬物動態と毒性に係る情報；一連の物質内での構造の違い及びそれらが毒性効力（*efficacy and potency*）に及ぼす影響。構造と活性（毒性）間の因果関係を認識するために、毒性機作の知識は通常必要とされるわけではないが、毒性機作が知られていると、相関はより明白になり、より有用になる。いったん論理的に推測されると、その物質の構造－活性相関は、未試験の類似化合物が同じ毒性影響を起こす可能性を推測し、またその毒性効力を推定するために有用である。ある物質又はある物質群について毒性機作が知られている場合、構造－活性相関は、未試験の類似物質の毒性機作を推測し、また未試験の類似物質について提案された毒性機作を支持、又は反駁するために有用である。

ステップ 4： 毒性機作を比較すること。

ステップ 5： 物質の精密な分類を行うこと。

いったん各々の物質の毒性機作が確認されると、ステップ 2 で共通の毒性影響を起こすことが確認された物質のどれが、共通機作により共通の毒性影響を起こすか決定するため、機作の比較が行われる。二種類以上の物質が共通機作により毒性を示すという決定は、毒性を起こす主要な生化学的事象の性質とシーケンスの両方における類似性に基いてなされるであろう。共通の毒性機作の発見につながる機作の類似性には、例えば、農薬や他の物質と、一致又は類似した生体内の標的との類似の相互作用、又は類似した生体内の標的

と相互作用する共通の又は構造的に類似した代謝物を産生する、さもなければ毒性の発現に関与する類似の代謝変換の発現が含まれる。異なる機作により共通の毒性影響を起こす物質は、精密なグループ分けから除外される（ステップ 5）。

EPA の決定が一貫しており、筋が通り、現在の科学的な見解を反映していることを保証するためには、追加の評価が必要であると EPA が考える場合、確立された毒性機作の活用、特定物質の毒性機作の確認、累積リスク評価の目的のための物質の分類（又は非分類）に関する EPA の決定の合同審査が求められるであろう。

IV章 共通の機作により毒性を示す二種類以上の物質により引き起こされる 累積毒性の評価

累積毒性は、各々の単独物質が起こす毒性に比較して、二つ以上の化学物質に対する暴露から起こる毒性の正味の変化を表す。累積毒性の評価は、EPA が開発中の累積リスク評価のプロセスに従って行われる。累積リスク評価の目標は、FQPA により改正された FFDCA の履行に関連して、共通機作により作用を起こす物質への既知の又は予想される暴露を受けた個人における、累積毒性影響の可能性及びその作用の大きさを特性化することである。精密な共通機作グループ（図 1 のステップ 5）の中での農薬及び他の物質は、それら物質に対する暴露により引き起こされる潜在的な累積毒性を決定するために、累積リスク評価が実施される。この時、以下の事項に係る多数の要因が考慮される。

- 暴露
- 各々の物質の薬物動態
- 共通の毒性影響の性質
- その作用を起こす際の、各々の物質の薬物動力学
- 物質間で起こる薬物動態的な、又は薬物動力学的な相互作用
- 暴露が予想される小集団
- 暴露される個人又は小集団の共通毒性影響に対する感受性

これら要因がいかに累積毒性に影響するかの議論は、本文書の範囲外である。EPA はまた、精密なグループ内の物質に加えて、環境中での分解や植物中での代謝により、精密なグループ内の物質のいずれかに変化する他の物質の、累積毒性への潜在的な寄与も考慮する。環境中で分解し、又は植物中で代謝されて、精密なグループ内の物質に変化する物質は、そのような前駆物質が精密なグループ内の物質に対し追加の暴露源となる可能性があるため、累積リスク評価に含められる。EPA が採用する累積リスク評価のプロセスは、やがて発表される EPA の科学政策手引き書に記述される予定である。この文書には、上述の要因の詳細な議論；これら及び他の要因は、累積毒性を評価する際 EPA がどのように考慮するか；上述の要因にデータ不足があった場合、EPA は何をするか が含まれるであろう。

1-4 米国 3

有機リン系農薬の累積リスク評価－2006年更新版

目次

専門技術的な要旨	2
I. OP 累積評価－2006 年更新	33
A. 緒言	33
1. 背景	33
2. OP 累積評価 2002 年改訂版と OP 累積リスク評価（2006 年更新版）との間の 主な相違点	34
a. 有害性評価	35
i. 種内変動及び種間外挿の係数	35
ii. 化学物質特有の FQPA 安全係数	35
b. 食品暴露データの更新	36
c. オキソンへの直接暴露の可能性	36
d. 低減措置	36
i. 食品	36
ii. 住宅	37
iii. 飲料水	38
3. OP 累積リスク評価（2006 年更新版）の範囲	38
B. 有害性／相対効力係数	39
1. 緒言	39
2. エンドポイント及び毒性試験	40
3. 雌の脳 ChE データセットから、相対効力係数及び起点の選定	42
4. 毒性効力の決定	42
a. 化学物質効力の決定：経口経路	42
b. 化学物質効力の決定：経皮経路	46
c. 化学物質効力の決定：吸入経路	48
5. 指標化学物質（メタミドホス）	49
6. Ops の累積リスク評価のための相対効力係数	50
7. 不確実性、外挿、及び FQPA 10 倍係数	53
a. 種間外挿	53

b. 種内外挿	55
c. FQPA 10 倍係数	56
8. 不確実性／外挿係数の導入及び目標暴露マージン	68
9. オキソソ	68
10. 要約	71
C. 食品中の農薬からの累積リスク	72
1. 食品に対する緒言	72
2. 残留農薬のデータ源	73
a. USDA-PDP	73
b. アップルソース中残留 OP の MBS	73
c. FDA-CFSAN 監視モニタリングデータ	73
d. FDA-CFSAN トータルダイエツト研究	74
3. 食品リスク評価に含まれる OP 農薬	74
4. 食品リスク評価に含まれる食品	77
a. OP CRA 食品残留データベース	78
b. 食品消費量データ	80
5. 食品リスク評価において用いられる有害性データ	81
6. 結果	81
a. 暴露マージン (MOE) の提示	81
b. 暴露分布の上部パーセンタイルに有意に寄与する、商品一化学物質の 組み合わせの分析	83
7. 討議	85
a. いくつかの PDP 残留データが除外された	86
b. 消費時の食物一盛り中の残留量を推定するために、 混成サンプルが用いられた	86
c. PDP サンプルは、消費のために調理された食品中の残留量を反映すると 仮定された	86
d. 残留データは、一日の食物中 OPs の同時存在を反映すると仮定された	87
e. 分析される食品サンプル上の懸念 OPs すべては、 残留分析において理由付けがなされると仮定された	87

f. PDP 残留データは、場合によって残留データのない食品に変換された	88
g. この累積評価の食品暴露の部分は、一年を通して、また地域にわたって 一定であると考えられる	89
8. 結論	89
D. 住宅 OP 累積リスク	90
1. 緒言	90
2. 地域評価の範囲	91
3. 住宅シナリオ	92
a. ゴルフコース及び芝生の処理	93
b. 家庭園芸	93
c. 公衆衛生用	93
d. 室内用	93
e. ペット用	95
4. 他の考察：オキソン	96
5. 要約	97
E. 飲料水における OP 累積暴露	101
1. 緒言	101
2. 飲料水暴露の概念モデル	102
3. OP 累積リスク評価 2002 年 6 月改訂版以来の更新	103
a. 用途の改訂	103
b. OP 累積分布の更新	104
c. オキソン生成の可能性	105
4. OP 累積飲料水暴露推定値の更新	108
a. 個々の OP 分布の更新	108
b. 累積 OP 分布の更新	112
5. 飲料水における OP 累積分布に及ぼすオキソン生成の影響の特性化	115
a. 個々の OP 農薬からのオキソン濃度の推定	115
b. 累積 OP 分布に及ぼすオキシソンの影響	116
F. 複数の経路による累積評価	121
1. 緒言	121

2. 基礎概念	121
3. 母集団に基づいた評価の枠組み.....	122
4. 結果の解釈	124
5. 改訂された有機リン系累積リスク評価の属性.....	125
a. 21 日経過平均、1～2 歳の子供、地域 A、オキソンなし、フロリダ州	127
b. 21 日経過平均、3～5 歳の子供、地域 A、オキソンなし、フロリダ州	128
c. 21 日経過平均、20～49 歳の成人、地域 A、オキソンなし、フロリダ州	129
d. 21 日経過平均、50 歳以上の成人、地域 A、オキソンなし、フロリダ州	130
G. リスクの特性化.....	132
1. 緒言	132
a. アセチルコリンエステラーゼ阻害：データの質及び共通の作用	133
b. 用量－反応分析.....	134
c. 指標化学物質の選定.....	135
d. 用量加算の仮定.....	135
2. 食品評価	137
a. 消費量データ	138
b. 評価における PDP モニタリングデータ	139
c. PDP からのデータ変換	140
d. 他の残留データ源.....	141
e. 規制措置の影響.....	141
f. モデルの結果	143
3. 住宅評価	146
a. 農薬の使用データ	147
b. 暴露による接触及び残留農薬の消失データ	148
i. 経皮暴露	148
ii. 偶発的な経口暴露.....	150
iii. 吸入暴露	151
c. オキソン.....	151
d. 結果	152
4. 地域的な飲料水暴露評価.....	158

a.	地域的なシナリオの位置.....	158
b.	飲料水源.....	159
c.	使用量、作付け面積、及び処理エーカー.....	160
d.	施用時期.....	162
e.	水処理効果.....	163
f.	結果.....	164
5.	幼児及び子供の保護のための FQPA 10 倍係数.....	165
6.	暴露の時間枠と毒性の時間枠との調和.....	166
a.	背景.....	166
b.	モニタリング研究からの情報.....	169
c.	食品暴露評価.....	170
d.	飲料水暴露評価.....	171
e.	住宅暴露.....	172
f.	食品における最大暴露と比較した 21 日経過平均アプローチ.....	172
g.	生理学的薬物動態モデル.....	174
7.	結論.....	175
H.	文献.....	179
II.	OP 累積リスク評価 2006 年更新版の補遺.....	190
A-1.	OPs についての低減要約.....	191
B-1.	反復投与による比較 ChE 試験から選択された OPs について、 ベンチマークドースの計算.....	212
1.	アセフェート.....	214
a.	成熟動物、反復.....	214
b.	児動物、反復.....	218
2.	アジンホス.....	222
a.	成熟及び児動物、反復.....	222
3.	ダイアジノン.....	231
a.	成熟動物、反復.....	231
b.	児動物、反復.....	235

4.	ジクロトホス	239
	a. 成熟動物、反復.....	239
	b. 児動物、反復.....	243
5.	DDVP.....	247
	a. 成熟動物、反復、同時.....	247
	b. 児動物、反復、同時.....	251
	c. 成熟動物、反復、履歴.....	255
	d. 児動物、反復、履歴.....	259
6.	ジメトエート	263
	a. 成熟動物、反復.....	263
	b. 児動物、反復.....	267
7.	ジスルホトン	271
	a. 成熟動物、反復.....	271
	b. 児動物、反復.....	275
8.	ホスチアゼート.....	279
	a. 成熟動物、反復.....	279
	b. 児動物、反復.....	283
9.	メタミドホス	287
	a. 成熟動物、反復.....	287
	b. 児動物、反復.....	291
10.	メチルパラチオン.....	295
	a. 成熟動物、反復.....	295
	b. 児動物、反復.....	297
11.	ホレート.....	301
	a. 児動物、反復.....	301
12.	テルブホス	305
	a. 成熟動物、反復.....	305
	b. 児動物、反復.....	309
B-2.	妊娠期暴露後の比較 ChE 試験からの、母動物及び胎児における RBC 及び脳 ChE 活性	313

B-3.	RPF 及び PoD を導くために、OP CRA において用いられた コリンエステラーゼデータ.....	319
B-4.	反復投与による比較 ChE 試験（幼若及び成熟ラット）の データを記載した見開きページ.....	319
C-1.	食品上の有機リン系農薬に対する食事経由の累積暴露の評価のための 残留入力データの出所.....	320
C-2.	食品上の有機リン系農薬についての PDP 残留分析の要約（1994～2004 年）	320
C-3.	肉類中の有機リン系農薬についての FDA トータルダイエツトスタディ分析の要約（1991～2001 年）	321
C-4.	農薬モニタリングデータ表の許容できる作物変換.....	337
C-5.	食品中の残留 OP 農薬を推定する際に用いられた加工係数.....	338
C-6.	残留源データの CSFII 食品様式への変換.....	338
C-7.	累積 OP 暴露評価のための、DEEM-FCID への残留分布入力値の要約	338
C-8.	3～5 歳児の OP 累積暴露分布の上部における化学物質及び食品の分析.....	338
C-9.	PDP サンプルにおける有機リン系農薬の同時存在、1994～2004 年.....	338
D-1.	住宅評価に導入された暴露データの補足的な分布.....	339
1.	要旨ーフェーズ I.....	343
2.	緒言	344
3.	プロジェクトの説明.....	347
4.	方法及び材料	348
a.	分析手順.....	348
b.	試験計画	349
c.	評価及び監視.....	350
5.	結果	350
a.	水中における、10 種の OP 農薬からのオキシソンの生成.....	350
b.	水中における、10 種の OP 農薬の安定性.....	351
c.	水中における、遊離塩素濃度の安定性.....	351
d.	実験室での対照添加サンプルとしての 10 種の OP 農薬 及びそれらのオキシソンの安定性.....	352
6.	要約	352

7. 文献	353
8. 補遺 1 : OP 農薬に及ぼす塩素化水の影響に関する	
予備的な実験室試験の手順.....	354
a. 緒言.....	354
b. 目的	356
c. ガラス容器、ピペット、及び他の容器.....	356
d. 材料	356
e. 試験水.....	357
f. 残留塩素の測定	357
g. 予備的及び最終的な試験.....	357
h. 塩素添加試験.....	357
i. 塩素化及び生成物（オキソン）安定性試験.....	358
i. 処理 A について :	359
ii. 処理 B について :	359
iii. 処理 C について :	360
iv. 処理 D について :	361
j. データのまとめ及び報告.....	362
k. 結果の解釈	362
l. 文献	362
9. 補遺 2 : 水塩素化試験における OP 農薬及びオキシソンの分析結果.....	363
E-2. 飲料水における OP 累積暴露 : 3 種の特定の有機リン系 (OP) 農薬に及ぼす	
水塩素化の影響 (フェーズ II)	366
1. 要旨ーフェーズ II.....	366
2. 緒言	367
3. プロジェクトの説明.....	369
4. 方法及び材料	370
a. 分析手順.....	371
b. 試験計画	371
c. 評価及び監視.....	372
5. 結果	372

a.	塩素化水における、3種のOP農薬からの酸化物の生成	372
b.	未塩素化水における、3種のOP農薬の安定性	373
c.	水中における、遊離塩素濃度の安定性	374
d.	実験室での対照添加サンプルとしての3種のOP農薬 及びそれらの酸化物の安定性	374
6.	要約	374
7.	文献	375
8.	補遺1：OP農薬に及ぼす塩素化水の影響に関する 予備的な実験室試験の手順、フェーズII	376
a.	緒言	376
b.	目的	378
c.	ガラス容器、ピペット、及び他の容器	378
d.	材料	378
e.	試験水	379
f.	残留塩素の測定	379
g.	予備的及び最終的な試験	379
h.	塩素添加試験	379
i.	塩素化及び生成物（オキソン）安定性試験	380
i.	処理Aについて：	381
ii.	処理Bについて：	381
iii.	処理Cについて：	382
iv.	処理Dについて：	382
j.	データのまとめ及び報告	383
k.	結果の解釈	384
l.	文献	384
9.	補遺2：OP農薬に及ぼす塩素化水の影響に関する 実験室試験の結果、フェーズII	385
E-3.	水の出力値－地域A	389
E-4.	水の出力値－地域B	389
E-5.	水の出力値－地域C	389

E-6.	水の出力値－地域 D.....	389
E-7.	水の出力値－地域 E.....	389
E-8.	水の出力値－地域 F.....	389
E-9.	水の出力値－地域 G.....	389
G-1.	感度分析：アジンホス－メチル グループ 3 用途の取り消し.....	390
G-2.	飲料水におけるオキソン生成及び暴露の特性化.....	393
1.	スクリーニングレベルのアプローチ：飲料水処理の結果としての オキソン生成の可能性.....	393
2.	飲料水における OP 累積分布に及ぼすオキソン生成の影響の推定.....	394
3.	地域 C におけるオキソン暴露の特性化.....	397
4.	メチダチオンオキソンに対するリスクの特性化.....	399
G-3.	飲料水における OP 累積残留の特性化：地域 A.....	401
1.	地域 A における飲料水の推定暴露.....	402
2.	地域 A における OP 累積飲料水暴露に対する主な寄与因子.....	404
3.	飲料水中のホレート濃度の特性化.....	408
a.	全残留ホレートの運命及び輸送モデル.....	408
b.	水中の全ホレート量.....	409
c.	飲料水供給の性質.....	409
d.	飲料水処理の影響.....	410
G-4.	感度分析：一日の食品推定量と比較した急性有害性エンドポイント.....	411
1.	背景.....	411
2.	アプローチ.....	411
3.	結果.....	413
4.	結論.....	415
5.	BMD 分析：アセフェート.....	416
6.	BMD 分析：アジンホスメチル.....	424
7.	BMD 分析：ダイアジノン.....	428
8.	BMD 分析：ジメトエート.....	434
9.	BMD 分析：ジスルホトン.....	438
10.	BMD 分析：メタミドホス.....	446

11. BMD 分析：メチルパラチオン.....	454
III. OP 累積リスク評価のための複数の過程の図、2006 年更新.....	458
A. 地域 A.....	458
B. 地域 C 1x.....	471
C. 地域 C 10x.....	484
D. 地域 C 100x.....	497
E. 地域 G.....	510

専門技術的な要旨

EPA は、食品品質保護法 (FQPA, 1996) によって義務付けられているように、2006 年 8 月 3 日までに、1996 年 8 月現在 発効している既存のすべてのトレランス (食品に認可された最大残留値) の安全性を再審理しなければならない。その法律は EPA に対し、有機リン系農薬 (OP) を含め、最大のリスクを呈すると思われる農薬のトレランスの再評価に最も高いプライオリティを置くよう求めている。過去数年間にわたって、農薬計画課 (Office of Pesticide Programs, OPP) は、個々の OP 農薬のリスク評価を実施し、必要に応じて、これら農薬に対する暴露を減少するための低減措置を実行してきた。

EPA は、このプロセスの一環として、共通の毒性機作をもつ複数の化学物質への暴露から起こる、ヒトの健康への累積作用に係る利用可能な情報を考慮しなければならない。累積リスク評価では、共通の毒性機作をもつ化学物質に対し、複数の経路 (すなわち、食品、飲料水、及び大気中、又は土壌や芝生、室内表面上の農薬への住宅/非職業暴露) からの暴露データを導入する。EPA は、FQPA の制定後まもなく、農薬の累積リスク評価を行うための新しい手段や手法を開発し始め、2001 年の「予備的な有機リン系累積評価 (Preliminary Organophosphorous Cumulative Assessment¹)」を出発として、OP 農薬の累積評価を様々に繰り返してきた。

(注 1) この文書の所在は、http://www.epa.gov/pesticides/cumulative/pr_a_op_methods.htm である。

EPA は 2002 年 6 月、食品、飲料水、及び住宅使用における暴露からの OP に由来する累積リスクを含めた、OP 累積リスク評価 (OP CRA) 改訂版を発表した。OP CRA 改訂版は、<http://www.epa.gov/pesticides/cumulative/rra-op/> において入手できる。現在 (2006 年) の文書は、この 2002 年改訂版に対する更新であり、2002 年 OP CRA 改訂版に対する変更や修正、改善に重点を置いたものである。現在の更新版では、食品や飲料水、及び/又は住宅のリスク推定に影響を及ぼす、EPA が採用するリスク低減を導入している。有害性及び用量-反応評価への重要な追加事項には、種間及び種内外挿の評価や、幼児と子供を保護するための OP 特有の FQPA 係数の割り当てが含まれている。食品暴露の章では、EPA は食品中の残留農薬データを拡大し、USDA の農薬データ計画 (Pesticide Data Program, PDP)

のデータを2004年まで含めた。EPAはまた、飲料水処理の結果として、OPのオキソン代謝物への変換がどの程度リスクに影響を及ぼすかも考慮した。本文書には、2002年OP CRA改訂版の発表以来EPAが行った活動のいくつか、及び2002年の文書とこの更新版との間の主な相違点を強調した簡潔な緒言；累積リスク評価の実施に関連した詳細な技術的問題と手法の要約；食品、飲料水、住宅、及び複数の経路の評価からの暴露とリスクの結果の提示；累積リスク全体の総合的な特性化が含まれている。技術的な手法とアプローチをもっと詳しく記述したものを見たい場合、読者は2002年CRA改訂版を参照すること。

この2006年更新版において採用されている方法論は、以前の2002年版で提示されたものと同じである。これらの方法は、過去に何回もFIFRA科学諮問パネル(Scientific Advisory Panel, SAP)により審査され、複数のOP農薬に対する暴露からのリスクを評価し、また予想される母集団暴露の範囲を評価するための、入念に記録され、透明であり、科学的に支持される方法になった。EPAが適切な方法や信頼できる科学を採用していることを確実なものとするために、EPAは、手引き書や方法、アプローチ、予備分析を合同審査することをFIFRA SAPに依頼した。SAPの審査に加えて、EPAは、これらの累積評価法を開発する際、これらアプローチについて一般コメントを求め配慮した。

累積リスク評価は、共通の毒性機作により共通の毒性影響を誘発する、共通機作グループと呼ばれる一群の化学物質の確認から始まる。農薬は、それらが生体内で同じように作用する場合、すなわち、本質的に同じ連続の主要な生化学的事象により、同じ毒性影響が同じ器官又は組織に起こる場合、「共通の毒性機作」をもつと決定される。OPは1999年、EPAによって最初の共通機作グループとして確認された。OPは、中枢(脳)及び末梢神経系の双方において、酵素アセチルコリンエステラーゼに結合しリン酸化する能力を共にする。アセチルコリンエステラーゼが阻害されるとアセチルコリンが蓄積し、生体内の事実上あらゆる器官に神経を分布する中枢及び末梢神経系を通して、コリン作用性受容体の連続的な刺激が起こるため、結果としてコリン作用性の毒性が生じる。

いったん共通機作グループが確認されると、そのグループのいかなる化学物質が累積リスクの定量化に含められるべきか決定することが重要である。累積リスク評価に含めるべき特定のOP農薬を選定する際、EPAはリスク低減の決定と暴露の潜在性を考慮した。EPA

は、これら農薬について、関係のある三種の暴露経路：食品、飲料水、及び住宅／非職業を確認した。初めは、これら経路の各々が個別に評価され、この段階の分析を行う際、EPAは、個々の経路において OP のどれを含めるのが適切か決定した。食品中 OP に対する潜在的暴露の累積評価には、米国において現在登録されている、又は輸入トレランスのある OP 農薬が含まれている。飲料水の暴露経路には、潜在的に水域に到達しうる、米国での登録用途（すなわち、屋外使用）をもつ OP 農薬が含まれている。住宅暴露経路の初期の OP 評価では、米国において家庭での使用が登録された 8 種類の OP（アセフェート、ベンスリド、DDVP、ジスルホトン、マラチオン、ナレド、テトラクロロピホス、トリクロロホン）が考えられた。現在の評価では、これら化学物質の最新の、又は最良の利用可能な住宅使用形態を反映している。

OP 農薬に係る潜在的なヒトへのリスクを定量的に評価する際に関係するステップは多い。複雑な一連の評価には、有害性及び用量－反応分析；食品、飲料水、住宅／非職業、及び累積暴露の評価；リスクの特性化が含まれる。これらのステップは、OPP の累積手引き（2002 年）及び OP 累積リスク評価 2002 年改訂版に、より十分に記述されている。これら要素の各々に対するアプローチとその結果を以下に簡潔に説明する。

- 各々の OP の毒性効力を標準化するために参照点として用いる指標化学物質の選択、各々の OP の相対的な毒性寄与の決定、及びそのグループの潜在的なリスクを推定するための数値の確立
- 種間及び種内外挿と変動性の評価、及び幼児と子供に対する感受性の考察
- 現実的な姿での、また暴露群の位置や時間、人口学的特性の違いによる変動性を反映した形での、関係するすべての暴露経路（すなわち、食品、飲料水、住宅）に係るリスクの推定
- リスクに対する重要な寄与因子の確認
- 結果の信頼性、及び評価において直面した不確実性の特性化

有害性及び用量－反応評価

EPA は、OP への暴露に関係した累積リスクを決定するために、相対効力係数（RPF）法を採用した。簡単に言えば、RPF 法では OP 農薬の毒性を比較するために、参照点として指標化学物質を用いる。相対効力係数（RPF）は、ある化学物質の毒性効力の、指標化学

物質の毒性効力に対する比として計算される。RPF は、そのグループ内のすべての化学物質の暴露を、指標化学物質の暴露等量に変換するために用いられる。EPA は、各々の OP 農薬について毒性効力を標準化し、相対効力係数を計算するために、すべての暴露経路について用量-反応データの質が高いことから、指標化学物質としてメタミドホスを選定した。OP の毒性効力は、21 日以上の暴露後に測定した雌ラットの脳コリンエステラーゼ阻害を用いて決定された。OP に約 3~4 週間暴露後は、OP 暴露を継続してもコリンエステラーゼ阻害はもはや増加しない。ある用量でコリンエステラーゼ阻害がかなり一定になるこの点は定常状態と呼ばれる。EPA は、OP の予備的な CRA において、定常状態にて推定したときは、効力の推定値に信頼性があり再現性のあることを示した。脳コリンエステラーゼ阻害は毒性機作の直接的な尺度であり、このため、末梢神経系におけるコリンエステラーゼ阻害の代用とされる血液測定によるコリンエステラーゼ阻害に伴う不確実性がなくなる。さらに、予備的な評価において、脳のデータから導かれた相対毒性効力は、一般的に赤血球のデータから導かれたものと類似していることが示され、変動性が小さく、不確実性も小さいことが分かった。

EPA は、経口経路の相対効力を推定し、また指標化学物質であるメタミドホスについて経口、経皮、吸入経路の起点 (PoD) を求めるため、10%の雌・脳コリンエステラーゼ阻害を生じると推定されるレベルのベンチマークドース推定値 (すなわち、BMD₁₀) を導くために指数関数的な用量-反応モデルを採用した。PoD とは、ヒト母集団に予想される暴露レベルに関係したリスクが外挿される、指標化学物質の用量-反応曲線上の点推定値である。EPA は、暴露推定値と PoD 値を比較して、暴露マージン (MOE) を計算し、ヒトに対する潜在的なリスクを推定する。

幼児と子供を保護するための適切な FQPA 10 倍安全係数を割り当てる目的で、食品や飲料水、又は住宅経路からの累積リスクへの潜在的な寄与因子と考えられる OP サブセットを確認するために、スクリーニングレベルのアプローチが採用された。EPA は、このスクリーニングアプローチの後、反復投与後の幼若及び成熟ラットにおいて脳 ChE 阻害を測定した毒性試験を調べるため、科学文献及び農薬登録データベースを検索した。EPA の精密な FQPA 安全係数の分析では、スクリーニングアプローチで確認され、また反復投与で ChE 比較試験のある 13 種の OP² に焦点を当てた。その他の OP すべてについては、10 倍の FQPA

係数が保持された。FQPA 安全係数の精密な分析において、EPA は、年齢に関係した感受性を評価するために、ベンチマークドース法及び／又は幼若、成熟ラットからのデータプロット法を用いた。

(注 2) ジメトエートの分析結果は、ジメトエートのオキソン代謝物であるオメトエートへの直接暴露に適用された。

各々の OP はそれ自身の FQPA 安全係数を割り当てられたため、EPA は数学的に、各々の OP の RPF に対して直接、FQPA 安全係数の値を適用した。さらに、EPA はすべての OP に対し、種間及び種内外挿について標準の 10 倍の係数を採用した。従って、種間及び種内外挿を説明するため、OP CRA の目標 MOE は 100 となる。

暴露評価

暴露分析の重要な側面は、各々の OP の使用から来る暴露シナリオを作成することである。OP 農薬に対する暴露の重要な三つの経路—食品、飲料水、住宅・他の非職業環境—がこの評価に含められた。EPA がこれら三つの経路毎に暴露分析において考慮した要因には、暴露の期間や頻度、季節性が含まれていた。化学物質の使用形態の評価から、化学物質間で重なり合い、同時に起こり、又は変動する暴露シナリオの確認の他、関係母集団の確認も可能になる。

一般大衆が場所的、時間的（季節的）に遭遇すると思われる暴露について、妥当で現実的に即した推定値を算定できるように、有害性データ、暴露データ、及び暴露シナリオのすべてを組み合わせなければならない。2002 年の OP 評価改訂版で行われているように、EPA は、様々な経路を統合するために、一方で同時にデータの時間次元を導入しながら、Calendex™ ソフトウェアを用いた。³ Calendex™ は、暦年を通して個人に対する潜在的な暴露の集中的で詳細なプロフィールを提供する。

(注 3) このソフトウェアモデルは以下のサイトから得られる。

<http://www.exponent.com/practices/foodchemical/deem.html> (DEEM/Calendex)

我々は、N-メチルカーバメートの評価では、三つのモデル (DEEM/Calendex, LifeLine, CARES) が暴露を評価するために用いられたが、三つのモデルすべてが同じような結果を出したことに注目している。

住宅使用を経由した、また飲料水中の暴露は、地域的な基盤に立って累積暴露評価に組み入れられた。EPA は、飲料水について7つの潜在的高暴露の地域評価を実施し、これらを、総体的に米国南部の地域を代表する一般的な住宅暴露シナリオと組み合わせた。これらの地域評価は、栽培上の異なる用途を考慮し、全米にわたる気候や土壌状態、害虫負荷の違いを反映することを意図している。これらの一般的な住宅暴露シナリオにおいて代表される暴露は、米国のどの地域においてもこれを超過するとは思われない。食品中の OP 残留農薬に対する暴露は、全国を通して均一であると考えられる（すなわち、一年の時期又は地理的な場所による食品暴露の有意な相違がない）。食品暴露が全国的に均一であるという仮定は、食品は全国的に大規模に流通し、食品の消費は地域や季節と独立しているという解釈に基づいている。食品暴露の全国推定値一つは、潜在的な最高暴露を代表する3つの地域における住宅使用と飲料水からの地域特異的な暴露と組み合わせられた。

EPA は、OP CRA の以前の版（2001、2002 年）において、暴露期間が一日、及び期間が7～21 日の範囲にある経過平均（rolling average）に対応した暴露とリスクを提示した。2006 年の更新版では、EPA は、食品については一日と21 日経過平均の分析を、飲料水、住宅、複数経路については21 日経過平均の分析を提示することを選択した。さらに、リスク特性化の章に詳細に記述されているように、また OP の住宅使用が広範囲に取り消されたため、一日、21 日経過平均、又はそれら二つの組み合わせのどれが OP に対する累積リスクを最も良く表しているかを評価する際、食品暴露の大きさと形態は考慮すべき重要な事項となってくる。EPA は、21 日経過平均アプローチがより適切な分析であると結論した。生物学的モニタリングの研究結果は、ヒトは常に OP に暴露されていることを示している。21 日経過平均と合わせた定常状態のコリンエステラーゼデータの適用は、共通機作グループに対する累積リスクを評価する時、現実のヒト暴露のより良い近似であると考えられる。さらに、CRA における安全側に立った仮定のため、21 日経過平均のアプローチは、OP 暴露間で起こりうる残留 ChE 阻害を過小評価するとは予想されず、このため OP に対する累積リスクの妥当な推定値を与える。定常状態のコリンエステラーゼデータと食品中の一日暴露を比較すると、このグループへの暴露からの累積リスクを過大評価するものと考えられる。

一日と 21 日経過平均のアプローチ間の関係を評価するために、また潜在的な急性ピーク暴露から導かれた OP に対するリスクは過小評価されていないことを保証するために、EPA は、食品評価の最大の寄与因子であると示された一群の OP について感度分析を行った。この分析には、OP のサブセットについて急性の脳コリンエステラーゼ阻害データを収集し適切な PoD を決定すること、不確実及び外挿係数について安全側に立った仮定をすること、一日暴露から MOE を計算することが含まれていた。全体的にみて、この分析は、急性暴露からの累積リスクは問題でないことを示し、さらに CRA から健康は保護されることを支持した。

表 ES-1 は、この評価で検討された農薬と、評価された暴露経路に係る情報をまとめたものである。各々の暴露経路についてのアプローチ及び OP 累積リスク評価の結果を以下に詳細に説明する。

食品

OP 累積リスク評価の食品部分は、非常に精密なものであり、全米にわたる暴露分布の妥当な推定値を提供するものと考えられる。食品の暴露推定値は、USDA の農薬データ計画 (Pesticide Data Program) から得られる残留モニタリングデータに基づいており、食品医薬品局 (FDA) の監視モニタリング計画 (Surveillance Monitoring Program) とトータルダイエット研究 (Total Diet Study) の情報により (定性的に) 補足されている。PDP データは、主な子供向け食品における残留農薬の非常に信頼できる推定値を提供し、直接的又は代替品の使用を通して間接的に、子供の消費量の 90~95% 以上を説明する。これらデータはまた、同一サンプルに共存する OP 農薬の直接的な尺度になり、その計画で監視される食品中の共存に係る不確実性の多くを低減する。残留を検出できない PDP サンプルは、この評価では「ゼロ」値として扱われ、またコンポジットサンプルからの残留データのみがこの評価で用いられた。以前の分析では、これらアプローチのいずれも OP の高パーセンタイル (すなわち、規制上最も重要なパーセンタイル) における暴露を過小評価していないことが決定された。PDP で監視されていない食品については、PDP で測定されている類似の食品が代替のデータ源になった。このアプローチは、栽培方法や病害虫が類似する同族の食品は類似の農薬使用形態や残留レベルをもつという考え方に基づく場合、正当であり、一般的に信頼できると考えられる。

この評価の食品部分の信頼性はまた、USDA の個人食品摂取量継続調査（Continuing Survey of Food Intakes by Individuals, CSFII）、1994-1996/1998 年から得られる食品消費データの利用により支持される。CSFII では非連続な二日間にわたって二万人を超える個人を調査したが、あらゆる年齢集団、一年のあらゆる時期、50 州すべてにわたる、米国の一般大衆の食品消費形態を詳細に表している。このため、EPA は、食品のリスク推定値の分布はよく予測されており、米国民に対するリスクを正しく反映しているという自信をもっている。次の年齢集団が分析された：幼児（<1 歳の子供）；1 歳と 2 歳（すなわち、1~<3 歳）；3~5 歳（すなわち、3~<6 歳）；20~49 歳（すなわち、20~<50 歳）；50 歳以上。これらの年齢集団は、潜在的な暴露を広く表しており、単一化学物質の評価において通常最も暴露が高いと示される年齢集団を含むため、選択された。

OPP は、食品経由の暴露評価において、食用作物への OP 農薬のいくつかの施用が、一般的に食品リスク評価の結果に大きな役割を果たすと結論している。これらには、インゲン豆、スイカ、トマトへのメタミドホス/アセフェートの施用；ジャガイモへのホレートの施用が含まれる。しかし、食品中 OP への暴露から起こる全リスクの評価から、OP に対する暴露からの累積 MOE は 21 日経過平均期間に関して懸念を生じないことが示された。特に、21 日経過平均アプローチからの MOE は、暴露の最も高いサブグループ（3~5 歳の子供）の 99 から、13~19 歳の若者の 300 までの範囲にある。これらの MOE は、利用可能なあらゆる PDP データ（すなわち、1994~2004 年）に基づいている。1~2 歳と 3~5 歳の子供を対象に、ごく最近の PDP データ（2000~2004 年）のみを用いて MOE を算出すると、それぞれ 111 と 103 に増大する。ごく最近の PDP データのみの使用は、現在の暴露レベルをよりよく反映していると考えられ、また食品中の農薬のごく最近の残留データのみを用いると、リスクは EPA の懸念レベル以下になるという確かさが加わる。

リスクを過大評価する傾向にあると考えられる 21 日定常状態コリンエステラーゼデータから導かれた RPF 及び PoD と比較する際に、一日暴露を考慮したときでさえも、一日分析において暴露が最も高い年齢集団である 1~2 歳の子供については、MOE は 99.3 パーセントイル暴露で目標 MOE の 100 に達するということが OPP は注目している。前に議論したように、EPA はまた感度分析を実施して、一日と 21 日経過平均のアプローチ間の関係を評

価し、潜在的な急性ピーク暴露から導かれたOPに対するリスクは過小評価されていないことを保証した。この安全側に立った急性分析の下では、暴露が最も高い年齢集団のMOEは、99.69 パーセントイルにおいて 100 に到達した。

飲料水

飲料水の評価では、OP の全使用量と飲料水源の脆弱性の結果として、全米にわたる 7 つの各々の地域内で OP の複合暴露が最も高いと思われる区域に焦点を置いている。この分析は、一つの高末端推定値ではなく、全範囲のデータを考慮する確率論的モデルのアプローチに基づいている。個人に対する飲料水暴露は、地域及び原水に特異的な基盤に立って（すなわち、地下水及び表層水、地域ごとに）、累積暴露評価に導入される。地域的な飲料水の暴露評価は、OP の典型的な使用から生じる脆弱な飲料水源からの暴露を表すように、また作付けや OP の使用における地域的な相違の他、季節的な変動を反映するように意図されている。各々の地域評価では、相対効力のため調整された OP の全使用量と、飲料水源の脆弱性の結果として、OP の複合暴露がその地域内で最も高いと思われる区域に焦点を置いている。地下水については、浸透性の高い土壌や通気帯にある私有の浅い井戸が最も脆弱であると予想される。表層水については、小さな主に農業水域にある飲料水の貯水池が最も脆弱であると思われる。

飲料水中に共存する残留 OP は、主にモデル化の手法により推定される。モニタリングデータは確実に利用可能であるとは限らず、評価のための唯一の基礎ではない。しかし、モニタリングデータは、モデル化の結果を確認するために利用され、また潜在的に脆弱な飲料水源の位置を確認するのに役立ってきた。特に：モデル化の推定値は、2002 年の OP CRA の利用可能な飲料水モニタリングデータとも比較された；一部の OP 農薬個々の推定濃度は報告された検出値より低かったものの、ほとんどはモニタリング試験で見られた値と同じオーダーであるか高かった。その後のリスク管理措置（取り消しや使用量の減少など）により、ほとんどの地域において累積 OP 濃度は低くなった。

OP 農薬の運命や輸送に係る性質、利用可能なモニタリングデータ、個々の化学物質の評価から、残留 OP は飲料水源の地下水においては、認められるほどのレベルで存在するとは予想されないことが示される。飲料水源の表層水については、残留 OP は、施用後の

多量の流去期間中に 1~低 ppb ($\mu\text{g/L}$) に達すると予想される。これらのピーク濃度の期間は、一般に短期間（日から週）である。

この飲料水の暴露評価に基づくと、飲料水からの累積 OP 暴露は、一般に懸念されるレベル以下であると予想され、複数の経路の累積暴露に実質的に寄与すると思われないレベルにある。可能性のある例外の一つは地域 A（フロリダ州）であり、そこでは、サトウキビへの使用から生じた全残留ホレート（親化合物+スルホキシド・スルホン変化物）のピーク濃度推定値が、1~2 歳の子供について短期間（16 日）、99.9 パーセンタイル暴露において MOE が 80 近くになった。しかしながら、飲料水中残留ホレートの実際の暴露は、この文書の章 I.E に詳細に述べられている様々な理由により実質的にもっと低いと予想される。EPA は、実際の飲料水中濃度が懸念されるものではないことを確認するために、飲料水モニタリングを行うことを求めている。

住宅

家庭や学校、事務所、他の公共区域内やその周辺において OP 農薬を施用すると、経口（子供による手から口への行動のため）、経皮、吸入経路を通して暴露を生じる可能性がある。現在住宅での使用が登録された OP 農薬は 8 種類あり、これらは住宅/非職業暴露経路の評価において、OP 2006 年更新版の一部とみなされる。これら農薬は、芝生用、家庭園芸用、広域公衆衛生用、屋内用（エアゾールスプレーや帯状殺虫板）、ペット用に登録されている。農薬はどのようにして使用されるか、残留農薬はどのような速さで消失するか、人々はどのようにして農薬と接触するか（例えば、経皮又は吸入暴露を通して）、ある種の活動（例えば、処理された芝生上での遊戯）を通して人々はどれくらいの時間暴露されるか等を明らかにするために、いくつかの信頼できるデータ源が利用された。飲料水の評価と同じように、住宅暴露の評価では、地域的な違いの他、季節的な施用やタイミングを考慮する。OPP は、地域的な違いのある場合、OP の住宅用途すべてを含む一つの一般的な地域分析法を開発した。この「混成 (composite)」地域（地域 X と呼ぶ）は、OP の住宅用途すべての最悪の組み合わせをつくり、処理する家庭の割合や施用頻度に関して最悪の仮定を含んでいる。従って、この更新版では安全側に立ったリスク評価を提示しており、暴露は米国のどの一地域で見られるより高いものと予想される。

住宅リスク評価の結果は、DDVP を含有する帯状殺虫板の例外はあるものの、住宅環境での OP の使用は、OP 農薬の累積リスクに対し、ごく小さな寄与しか示さないと予想されることを示している。しかし、最近 DDVP 登録の改訂が申請され、認可されたことから、推定暴露と関連リスクが十分に減少し、累積リスクに対する DDVP の寄与がかなり低下することが予想される。その結果、これら帯状殺虫板に係るリスクは、ここの分析で発生したものの、今では OPP の懸念レベル以下であると考えられる。

複合経路（累積）評価

EPA はまた、同時に考慮した三つの経路すべて（食品＋飲料水＋住宅）についての全MOE を評価した。一農薬を超える同時暴露を取り扱い、またデフォルト仮定や点推定値に反して、調査やモニタリング試験のデータから導かれた分布入力値を使用するときは、暴露の評価はかなり複雑になる。このOP累積評価の詳細な出力値から、リスクの懸念を推定し、また暴露源を明らかにするための、データセットの相互作用の深い分析が可能になる。この作業から、各々のパラメータの値を全範囲で表すことができ、完全なリスク像を理解する能力が向上する。三つの暴露経路及びそれらに関連した経路すべての同時評価に基づくと、99.9 パーセンタイルのMOEは、Calendexからの 21 日平均値について、すべての母集団に対し、約 100 かそれ以上である。唯一の例外は、サトウキビへのホレートの使用から起こる飲料水暴露が 1～2 歳の子供に対しMOEが 80 近くになる短期間（約 2 週間）である。しかし、飲料水の暴露経路の前記の章及び本文でより詳細に述べる理由により、飲料水を通しての実際の暴露はこの地域ではもっと低いと予想される。EPA は、実際の飲料水濃度は懸念されるものではないことを確認するために、飲料水モニタリングが実施されるべきことを要求している。一般的に、食品経由の暴露はMOE全体において優位を占め、一方、飲料水経由の暴露は一年のほとんどを通じて十分に小さい。住宅暴露については、この経路の優位を占めるのはDDVPからの吸入暴露であるが、食品と飲料水の双方を経由する暴露より十分に小さい（あらゆるシナリオについてMOEが 150 を超える）。

オキシソンの生成

EPA は、多数の OP 農薬が環境中でオキシソンに変わりうることを認識している。またデータは限られているが、オキシソンは親化合物の OP より毒性が強い可能性のあることが示唆される。食品からの暴露推定に関しては、PDP は、OP 農薬の多くのオキシソン代謝物に

ついて試験を実施している。これらオキシソンの大多数は、採取された食品中には検出可能な量で見出されなかった。PDP サンプルに検出可能な量で一貫して見出された一つのオキシソン、すなわち、ジメトエートのオキシソンであるオメトエートについて、その化学物質に特有な毒性データが評価の中に織り込まれた。他の残留 OP オキシソンのすべては、全体の食品暴露に対して有意な量で寄与しない。

利用可能な研究から、標準的な飲料水処理の結果として、10 種の OP が安定なオキシソンを形成する可能性が確認されている。また限られてはいるが、住宅で使用される 3 種類の OP 農薬もまたオキシソンに分解することを示す情報がある。これらの変換が OP CRA に及ぼす影響を評価するために、OPP は、本文書に記述されているような多数の感度分析を実施した。OPP は、住宅及び飲料水の経路を経由したオキシソン暴露について実施した感度分析に基づいて、オキシソン生成の可能性はこの評価で提示されたリスク推定値を実質的に変えるものではないと結論している。EPA は、メチダチオンの推定値をさらに精密なものとするために、メチダチオンオキシソンの毒性データを求めるつもりである。EPA は、このオキシソンの特性化に対して感度分析で適用した仮定は安全側に立っており、また実際の暴露は推定したものより小さいと予想されることを確信しているが、この可能性につき定量的な決定を下し、我々の基礎となる評価の中に織り込むにはデータは不十分である。

結論

EPAは、現存の有害性と暴露のデータに係る科学の現状、及び利用できるモデルとアプローチを代表した非常に精密で複雑なOPの累積リスク評価を行った。このOP CRA更新版に提示されたリスク推定値をどう解釈するかは、有害性と暴露に係る膨大な量のデータの合成と加工にかかっており、リスクの推定値や結果を独立して解釈するために評価の中の一つの値だけを採用してはならない。EPAは、この評価によって実証されたように、我々の食品供給の全体にわたる安全性に依然自信をもっており、果物や野菜に富んだ多種類の食事を取る重要性を強調している。EPAは、単一化学物質の総合リスク評価を通して、過去数年間にわたり、多くのOPについて広範なリスク低減やリスク低下措置を取ってきた。大部分はこれらの努力によって、OPに対する食品や飲料水、住宅暴露からの累積リスクは、目標MOEの100かそれ以上にあり、このためEPAの懸念レベルを超えていない。

個々の化学物質に係る決定について、害がないという知見を正当で確かなものとする際、EPA は、消費者の確認できる主要なサブグループすべてに対し保護が保証されるのはどのような母集団のパーセンタイルであるのか、又はどのような範囲のパーセンタイルであるのかについて詳細に考慮した。EPA は、急性リスクを推定する際、一般に ある範囲の異なるパーセンタイルの母集団暴露に依存してきたが、この場合は主に暴露評価への安全側に立った入力値に依存することになる。残留農薬の非常に安全側に立った推定値に頼る暴露評価においては、一般に EPA は、95 パーセンタイルの母集団の推定暴露に基づいて安全性を決定した。非常に精密な暴露評価においては、EPA は安全性を評価する際、出発点として 99.9 パーセンタイルを採用した (OPP、US EPA、規制に関係した閾値として食事経由の急性暴露のパーセンタイルを選択すること (2000 年 3 月 16 日))。そのような母集団パーセンタイルに依存しても、ある割合の母集団が保護を保証されないという EPA の結論になる例はなく、むしろ、母集団パーセンタイルを参照することは、確認できる主要なサブグループの実際の暴露を正しく特性化し、又は少なくとも過小評価しないための手段である。

EPA は、OP の累積リスク評価に関して、3 つの母集団パーセンタイル、すなわち 95、99、99.9 パーセンタイルに基づいた MOE を推定した。累積評価に固有な特性があるかどうかの問題は別に置いて、一つの母集団パーセンタイルの選択につながる個別農薬の総合評価と比較して、EPA は、OP 累積評価を行うために採用される入力値やモデルのほとんどが非常に精密なリスク評価と一致していることから、主に 99.9 パーセンタイルの暴露に注意を注いだ。それにもかかわらず、精密な確率論的評価のために出発点として 99.9 パーセンタイルを採用するという EPA の方針の勧告は、一部の例で、飲料水中残留レベルの粗い推定値を導入する現行の評価に部分的にのみ適用可能である。安全性の決定を下す際に母集団に基づいた暴露パーセンタイルを採用するという方針に立って、EPA は、以下の 2 つの要素を考慮に入れながらそのパーセンタイルの適切性を評価した。

- (1) EPA が暴露の推定においてもつ確信の程度、及び、そのような推定が安全側に立った仮定を導入し、典型的でなく非現実的なデータに頼るため、潜在的な暴露を誇張する (又は、控えめに表す) 可能性のある程度
- (2) 有害性評価の決定に織り込まれた公衆衛生の保護の程度

計算した MOE が目標 MOE の 100 を下回る母集団は二つある：全国レベルの 3～5 歳の子供 (MOE 99)、及びフロリダ州南部の 1～2 歳、3～5 歳の子供 (MOE 61)。OPCRA に係る安全性を決定する際に基になる適切なパーセンタイルを決めるに当たって、EPA が考慮した要素について以下に議論する。

暴露の推定における確信の程度

前に詳述したように、暴露の最大量を占める経路である食品部分が、ごくわずかな食品を除いて、すべての食品について食品中残留モニタリングデータに依存しているという意味で、この評価の大部分は非常に精密なものとなっている。それにもかかわらず、全国レベルの子供とフロリダ州南部の子供の双方に関して、考慮すべき重要ないくつかの安全側に立った考え方がある。第一に、暴露評価をより安全側にする傾向にある一つの一般的な要因がリスク評価の中にある：すなわち、食品経路による 21 日間の暴露を推定するのに、たった 2 日間の食品消費量の報告値をモデルで使用していること。実際においては、各人は関係のある暴露期間中、どの日においても報告された二種類の食事のうち一つ又は他方を消費するという暴露を仮定する。これは、各人が報告された食事のうちただ一つだけを取るという、我々の典型的な一日急性総合評価と対照的である。OPCRA で報告されたある人の一日か二日の食品摂取量に、リスクの高い OP と関係ある大量の食品が含まれるという程度まで、その人が暴露分布の上端近くに位置する可能性が高くなるであろう。そのような推定は、彼又は彼女のほとんど毎日の食事がリスクの高い OP と関係ある大量の食品を含む場合、その人のリスクを正しく特性化するであろう。我々の集合的な経験と常識に基づいて、EPA は、そのような食事形態はかなりの部分の消費者にはありそうにないことであり、高末端の暴露パーセンタイルの暴露を過大評価する傾向にあると考えている。ほとんどの人々では食事がもっと多様である。現実的な程度に、そのような人々はもっと低い OP に対する累積暴露を受け、真のリスクはこの評価の定量的な計算により提示されたものより低いと考えられる。

第二に、フロリダ州の子供のサブグループについては、このサブグループの MOE が低くなるのは、もっぱら、一年の約 16 日における飲料水中の残留予測値による。飲料水中の残留値が暴露をかなり過大に見積もる結果になっていると確信できる理由はいくつかある。第一に、これらの残留物は、主にサトウキビへのホレートの使用から生じるが、変換物で

あるホレートスルホキシドとスルホンを含有し、それらのすべては比較的短い半減期を持ち、このため、水保持層や排水路から飲料水に使用される表層水系へ移動する際に分解する。第二に、これら残留物を含有する水が飲料水目的で使用される大量の水と混合する際に、推定濃度の希釈が起こる可能性がある。第三に、レベルの決定に使用されたモデルへの入力値が、サトウキビへのあらゆるホレートの施用はありそうにない同じ日に起こると仮定した。第四に、実験室の試験から、ホレート及びその変換物のスルホンとスルホキシドは飲料水の処理プラントにおける塩素化の間に急速に（24 時間以内に）分解することが示される。最後に、飲料水経由の潜在的な暴露を推定するための方法を述べた特性化の章において議論するように、これらの推定値を生じるアプローチ全体において、暴露の過小評価を防ぐように意図した多数の安全側に立った仮定を導入している。総括すると、これらの仮定は、フロリダ州南部のシナリオの一部と確認される 16 日間の飲料水消費から起こるリスク全体に対する寄与をかなり誇張している可能性が非常に高い。

有害性評価における公衆衛生の保護の程度

累積有害性評価には過剰保護の主な原因が二つある。EPA は、RPF と PoD を求めるための反応レベルとして、脳 ChE の 10%阻害を採用することを選択した。10%反応レベルは、成熟又は幼若動物において、このレベル以下では機能的又は行動的な影響が認められなかったという事実から、健康を保護するものである。従って、10%反応レベルは、機能的又は行動的な神経毒性が予想されない点となる。第二に、急性毒性試験から導かれた BMD は、ほとんどの OP について定常状態暴露のものより 2~10 倍高いため、食品リスク評価では、RPF を計算するために 21 日定常状態 BMD を用いると、一日暴露を評価する時には過度に安全側に立つことになる。

さらに、EPA は、99.9 パーセンタイルにおける MOE の計算が重要であることを決める際、99.9 パーセンタイルよりわずかに低い値において MOE を考察することが適切であると考えている。安全用量を推定する際に 10 倍の安全係数を使用するのと同じように、安全暴露を評価する際に 95 と 99.9 パーセンタイルを使用することは、経験的なデータを基にした詳細な数学的計算から生まれた慣行ではない。というよりむしろ、95 と 99.9 パーセンタイルは、10 倍の安全係数とちょうど同じように、複合暴露や一連の毒性データを用いて長年作業した経験に基づく経験則である。この起源に鑑み、EPA は、99.9 パーセンタイル

を不変で正確な基準として取り扱うことに慎重であり、99.9 パーセンタイルにおいて目標 MOE の 100 以下になるサブグループは、推定暴露分布の何パーセンタイルにおいて容認できる MOE に到達するかを考慮する価値があると考えている。ここで問題になっている二つの母集団、すなわち 3～5 歳の全国の子供、及び 1～5 歳のフロリダ州の子供については、それぞれ 99.89 パーセンタイル以上、及び 99.5 と 99.75 パーセンタイルの間で目標 MOE に達する。

EPA は、これら要因のすべてを考慮に入れて、確認できる主要な母集団のサブグループすべてに対し、OP への累積暴露からの害はないという正当な確かさがあることを見出した。ほとんどすべてのサブグループが、99.9 パーセンタイル暴露で目標 MOE 100 に等しいか、それを超える。3～5 歳の子供については、たとえ 99 の MOE がリスク評価の目的からは 100 と異なっているとしても、リスク懸念を示すと考えられない。暴露評価及び RPF の計算における安全側に立った考え方が、どの理論的な懸念をも相殺する。フロリダ州の子供のサブグループの MOE は、目標 MOE と単純に区別がつかないとして捨てることはできない。一方で、暴露と毒性の評価における一般的な安全側の考え方がこのグループにも当てはまるだけでなく、最も重要なことは、このグループのリスク計算における推進因子は、飲料水中残留物の非常に安全側に立った推定値であることである。母集団のパーセンタイルを選択する EPA の方針では、非常に精密な残留推定値を取り扱う場合（精密な推定値と粗い推定値の両方を含むような状況ではない）は、出発点として 99.9 パーセンタイルの採用のみを推奨した。このようにして、EPA は、これらグループの双方とも、OP への累積暴露からの害はないという正当な確かさがあることを見出した。

以上の決定に鑑み、EPA は、OP CRA の結果は FQPA が要求するように、害はないという知見の正当な確かさを支持すると結論し、その結果、OP トレランスの再評価を完了した。

表 ES-1 OPCRA の 2006 年更新版において考慮された OP 農薬

農薬	食品	飲料水	住宅
Acephate	X	X	X
Azinphos- methyl (AZM)	X	X	
Bensulide		X	X
Cadusafos			
Chlorethoxyphos	X	X	
Chlorfenvinphos			
Chlorpyrifos	X	X	
Chlorpyrifos-methyl	X		
Chlorthiophos			
Coumaphos			
DDVP	X	X	X
Dialifor			
Diazinon	X	X	
Dicrotophos		X	
Dimethoate	X	X	
Dioxathion			
Disulfoton	X	X	X
Ethion			
Ethoprop	X	X	
Ethyl Parathion			
Fenamiphos			
Fenitrothion			
Fenthion			
Fonofos			
Fosthiazate	X		
Isazophos			
Isofenphos			

Malathion	X	X	X
Methamidophos	X	X	
Methidathion	X	X	
Methyl Parathion	X	X	
Mevinphos	X		
Monocrotophos			
Naled		X	X
Oxydemeton-methyl (ODM)	X	X	
Phorate	X	X	
Phosalone	X		
Phosmet	X	X	
Phosphamidon			
Phostebupirim		X	
Pirimiphos-methyl	X		
Profenofos	X	X	
Propetamphos			
Sulfotepp			
Sulprofos			
Temephos			
Terbufos	X	X	
Tetrachlorvinphos	X		X
Tribufos (def)	X	X	
Trichlorfon			X

1-5 英国

農薬及び類似物質の混合物のリスク評価

目次

1 章 要旨	4
2 章 緒言	11
作業部会のメンバー及び作業の方法.....	13
命名	14
3 章 関係者の懸念	15
緒言	15
背景	15
懸念される特定の化学物質.....	16
暴露	20
4 章 英国及び米国における、農薬及び動物薬の現在の規制.....	28
英国における農薬及び動物薬の規制.....	28
農薬	28
動物薬	36
ヒトの医薬品	45
作業場における複合暴露.....	46
米国における規制	47
5 章 食事経由の暴露の証拠.....	54
緒言	54
食事時の複合残留農薬への暴露の証拠.....	55
飲料水中の残留農薬への暴露の証拠.....	69
食事時の複合残留動物薬への暴露の証拠.....	69
食品消費量のデータ及び残留データを用いた、食事経由の摂取量の推定	73
累積及び総合暴露の推定.....	74
6 章 生物学的モニタリング及び生物学的影響モニタリング	78
緒言	78
生物学的モニタリング.....	78
生物学的影響モニタリング.....	81
食品及び他の発生源における残留農薬に関連した生物学的モニタリング	81

7章 混合物の毒性学 — 概念及びモデル.....	87
緒言	87
混合物毒性学の基礎概念.....	87
混合物のリスク評価.....	92
相互作用の機作及び原因.....	95
8章 混合物の毒性学 — 試験による証拠.....	105
緒言	105
試験研究	105
急性毒性	105
呼吸器系への影響.....	107
経皮吸収への影響及び毒性.....	114
神経毒性	115
腎毒性	120
血液毒性	121
発がん性	122
生殖・発生毒性	126
内分泌攪乱	130
免疫毒性	137
<i>in vitro</i> 細胞毒性.....	143
遺伝毒性	145
複数のエンドポイント.....	155
<i>in vivo</i> での他の影響.....	158
<i>in vitro</i> での他の影響.....	159
農薬、薬剤、溶剤又はガス状環境汚染物質の混合物への暴露後の、	
ヒトにおける毒性的相互作用.....	161
農薬間でのトキシコキネティック相互作用の証拠.....	165
概観	166
9章 確率論的なリスク評価法.....	184
緒言	184
食事経由の暴露評価.....	185

データ源及び変動性.....	186
モンテカルロ法	188
パラメータ法	189
食事経由の累積暴露評価.....	191
毒性評価	192
規制省庁による採用.....	192
結論	193
10 章 結論	197
一般的な事項	197
用語	197
関係者の懸念	198
農薬、動物薬、ヒトの医薬品及びその他の化合物の規制	198
暴露の証拠	199
混合物の毒性	200
農薬及び類似物質の混合物に暴露されるヒトの健康リスクを 評価することの意味.....	201
11 章 勧告.....	203
規制	203
監視	203
研究	204
情報公開	204
補遺 1：用語解説及び略語.....	205
補遺 2：処理履歴の例.....	223
補遺 3：個々の食品サンプルについての複合残留の検出頻度、1997～2000 年	225
補遺 4：英国のデータを用いた、食品及び飲料水からの有機リン系農薬への 国民ベースの暴露量の推定.....	281
補遺 5：英国において、現在 農薬及び動物薬の両方に使用されている物質	286
補遺 6：作業部会に対し、書面で提出又は口頭で申し出た個人、組織、 グループのリスト.....	288
補遺 7：意見聴取に応じ、報告書草案に対して意見を寄せた個人、組織のリスト	292

補遺 8 : 農薬及び動物薬の混合物のリスク評価に係る作業部会のメンバー	294
補遺 9 : WiGRAMP メンバーの利害関係の申告	295
補遺 10 : 食品・消費者製品・環境中化学品の毒性委員会のメンバー	298

1章 要旨

食品基準庁（Food Standards Agency）の要請により作成された、食品・消費者製品・環境中化学物質の毒性委員会（Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment）の本報告書では、食品中の農薬及び動物薬の複合残留、及びこれら物質への複合暴露のリスク評価を検討している。特別に設立された作業部会が報告書の草案を作成した。委託事項は以下の通りである。

- 食品中の農薬及び動物薬の複合残留が、ヒトにおいて化学物質の個々の毒性を変える可能性を評価すること—いわゆる「カクテル作用」
- 農薬の複合的な毒性について、いかなる仮定がなされるか評価すること
- 異なる経路による農薬及び動物薬への複合暴露について、潜在的なインパクトを考察すること
- 上記の考察に照らし合わせて、個々の農薬及び動物薬の安全性評価に適用できる標準的なリスク評価の手順を数式化すること

作業部会は、混合物の複合作用に関して、Casseeらの用語を用いることを決定した。これは、複合作用の様々な起こり方を説明する上で、最も実際的な方法であると考えられたからである。ここでは、毒性物質の複合作用を「非相互作用」と「相互作用」に分け、二者をさらに細分化する（表 1.1）。すなわち、「非相互的」過程は、混合物の構成要素の毒性が同じである「単純な類似作用」、及び構成要素の毒性が異なる「単純な不同作用」に分けられる。「相互的」過程は、複合影響が相加より大きい「相乗」、及び複合影響が相加より小さい「拮抗」に分けられる。

Table 1.1 Nomenclature used in this report for combined actions of components of mixtures (after Cassee et al).¹

Concept	Term used in report	Synonym(s)	Effects observed
Non-interaction	Simple similar action	Simple joint action	Concentration/dose addition
	Simple dissimilar action	Simple independent action independent joint action	Effect/response addition
Interaction	Potentiation	Synergy, supra-additivity	Greater than additive effect
	Antagonism	Sub-additivity	Less than additive effect

報告書の構成

報告書の緒言（2章）には、上記より詳細に、作業部会の設立理由やそのメンバー、専門分野及び作業の方法が記述されている。3章では関係者の懸念、及び社会的な不安を起こす特定の物質群について議論している。4章では、英国（UK）における農薬の認可及び動物薬の上市許可のための現在の規制体系、及び欧州連合（EU）がこれら体系に及ぼす影響について議論している。ヒトの医薬品の認可や動物の飼料添加剤の規制もまた、簡単に議論されている。報告書の付託事項の範囲外であるが、有毒物質に対する職業暴露が、混合物への職業暴露を適切に取り扱う方法という観点で簡単に議論されている。米国（USA）における農薬、動物薬、ヒトの医薬品（ごく簡単に）の規制もまた含まれている。5章では暴露評価を、6章では特殊なタイプの暴露評価である生物学的モニタリングを扱っている。7章と8章では、混合物の毒性を扱っている。混合物成分の複合作用の基礎になる理論的な概念が、これら概念の基盤になる実験的な証拠と共に議論されている。9章では、確率論的なリスク評価を扱っている。これは、リスク評価で、異なる農薬への複合暴露の他、あらゆる暴露源を考慮しなければならない場合に必要になるかもしれない暴露評価の手法である。

委員会の結論

一般的な事項

委員会は、食品中に検出される農薬及び動物薬の規制体系では、異なる物質の複合的な毒性影響を常に取り扱っているとは限らないことを認識した。

食品中の農薬や動物薬、他の化学品残留物への暴露は予期しない毒性を呈することが考えられ、本報告書ではこれらについて詳細に検討された。ヒトでは複合残留物への暴露が限られているという証拠があり、そのような暴露は低レベルで起こることが結論された。実験的な状況を除いて、そのような暴露に対する有害な反応は立証されていない。しかし、複合暴露の性質と程度は、あらゆる有害影響の可能性と合わせて、リスク評価を実施する際には評価すべきであると結論された。

特に懸念のある物質群には、コリンエステラーゼ阻害農薬（有機リン系、カーバメート系）、特定の殺菌剤、広範囲の内分泌攪乱物質が含まれる。

委員会は、特定のタイプの複合作用についてはもちろんのこと、「カクテル作用」も懸念している：すなわち、必ずしも毒性学的な類似性をもたない多くの異なる農薬や類似物質の残留物に対する暴露から有害影響が生じる可能性。ヒトでは、そのような複合作用の発生の証拠と重要性は限られている。

母集団の特定の群、特に妊婦や幼若な子供は、成人より、これら影響（胎児や子供の発達の脳や内分泌系は特に懸念が高い）からのリスクが高い可能性のあることが示唆された。また、幼若な子供は成人に比較して、体重ベースで食品の摂取量が多いため、彼らはしばしば、リスク評価の母集団では重要なグループになる。さらに、遺伝的な要因など、他の変動因子があるかもしれない。

公共団体はまた、ヒトにおける食品以外の農薬や動物薬への暴露源の多様性を強調した。これらには、農薬や動物薬の飲料水や家庭園芸用途での残留が含まれる。

農薬、動物薬、ヒトの医薬品の規制

委員会では、毒性学的に異なる、又は類似のいずれのグループであっても、複数の農薬に対する複合暴露の影響は、欧州の規制当局によりほんの稀にしか取り組まれていないこと、また、複合暴露はほんの最近になって米国で考慮されるようになったことが明らかになった。さらに、複数の暴露源の影響は、あまり検討されていない。農薬及び動物薬の規制手続きの多くは、EU や国際レベルで調和されている。これは、委員会の結論の多くが、EU レベルで発効するように議決されるべきことを意味する。

暴露の証拠

委員会は、農薬及び動物薬の監視体制の性格のため、法的に強制力のある最大残留基準（MRL）以下又は以上で起こる残留の頻度を評価することは非常に難しいと考えた。この問題は、多くの監視が残留の最も起こりそうな農産物に標的を置いていることにあり、複合残留を含む残留の頻度を評価するためには、無作為の監視計画が必要であろう。さらに、飲食物以外の発生源からの暴露に関するデータは、非常に乏しいか無いと思われる。

生物学的モニタリング及び生物学的影響モニタリングは、双方とも、暴露モデルを検証

し、体内用量や有効用量を確認する上で有用である。同じグループの化合物に共通な代謝物（例えば、有機リン系（OP）農薬に対する暴露のバイオマーカーとしてのアルキルリン酸塩の尿中排泄）は、注意してのみ取り扱うことができる。これは、アルキルリン酸塩の排泄形態が同じであっても、親化合物の毒性は著しく異なる場合があるためである。有機塩素系（OC）農薬は、レベルが減少傾向にあるものの、ヒトの母乳に存在するというデータがある。

暴露モデル

現在の暴露評価の決定論的な（deterministic）方法では、時にしてリスクを過大に見積もる（conservative）傾向にあると考えられ、複合的な暴露源、食事等の暴露経路における通常の変動、複数の化合物への暴露について得られる情報をすべて利用しているわけではない。これに代わるものは、すべての暴露源からの摂取の割合を含むあらゆる入手可能な情報を利用する、確率論的な（probabilistic）方法を用いることである。この方法は、総合リスク評価（aggregate risk assessment）及び相加性を仮定できる累積リスク評価（cumulative risk assessment）の双方に採用できる。

混合物の毒性

環境中に生じる化学物質の混合物は複雑で変化するため、混合物の毒性影響のリスク評価は非常に難しい。ほとんどの注目は、実験動物又は *in vitro* 系を用いた試験での相対的に高いレベルの暴露における、生物学的な系に及ぼす複合作用による毒性に対し向けられてきた。

直接的な化学反応は、混合物の成分間で起こりうる：このような反応を検討したこれら物質の研究は比較的少ない。

いくつかの研究では、混合物の相乗的な相互作用を確認したと報じている。しかし、大抵これらの研究は、不適切に企画されたものであり、包含された概念を完全に理解していない。少数のよく企画された研究が、おそらく実際の暴露用量を表していないような、通常高い濃度か高い実験室暴露レベルにおいて、混合物における相加性の他、相乗的及び拮抗的な相互作用の出現を実証した。

ゲノムの転写又は形質導入レベルで起こる作用のようないくつかの相互作用は、推測することが容易ではない。

明らかに毒性影響のあるレベルでみられる複合作用又は相互作用のタイプからは、毒性影響のないレベル（最小毒性量（LOAEL）よりほんのわずかに低いレベルを含む）において、何が起こるか予測できない。

複合残留物に対するヒトでの潜在的な暴露の事例に関連して、飲食物を通して起こるような低い暴露レベルにおいて、どのような影響が起こりそうか評価することが重要であろう。

農薬の混合物に暴露されるヒトの健康リスクを評価することの意味

同じ標的器官や同じ作用機作を示す化学物質を用いた *in vivo* 研究では、作用の類似した毒物の混合物は、相加性（用量の加算）を示すことを示唆した。これは「単純な類似作用」の結果であり、用量の全範囲にわたる。

農薬、動物薬及び類似物質の混合物に暴露されるヒトの健康リスクを評価するために、LOAEL より少し低い暴露のような毒性影響のないレベルにおいて何が起こるか知ることが不可欠である。一般的に、混合物内の化学物質の暴露レベルが NOAEL の範囲にあり、混合物の成分が異なる毒性作用機序をもつ場合、相加性や相乗性はみられず、「単純な不同作用」の基礎概念が適用され、有害な反応はありそうにないことを示唆する。

いくつかの研究（急性及び亜急性毒性、遺伝毒性、発がん性）では、農薬の混合物の複合影響が取り扱われた。二、三の研究において、個々の化合物の有害影響を示す毒物レベルに暴露された動物に、明らかな相乗作用が観察された。しかし、ずっと低い用量レベルへのこれら知見の直接的な外挿は有効ではない。ヒトが暴露される農薬の用量は、少なくとも食品を通しては、一般的に NOAEL よりずっと低いため、個々の化学物質の（低い）毒性のない用量での農薬混合物の相加性又は相乗性による健康影響の確率は小さいと思われる。

動物又は in vitro 系で研究されたいくつかのエンドポイントは、一般の人々よりリスクが高いと考えられる母集団に関係している。このようなエンドポイントには、発生毒性、内分泌作用、神経毒性、遺伝毒性が含まれる。限られた情報を基にすると、子供や妊婦、養育中の母親における混合物に関連した仮定のデフォルト値は、他の母集団と同じであると思われる。

委員会の勧告

規制

我々は、作物に使用される農薬の認可、及び動物薬に使用される類似化合物の認可では、あらゆる暴露源を考慮すべきことを勧告する。

我々は、一つ以上の農薬及び／又は動物薬への暴露の複合リスク評価をいつ実施することが適切であるか決定するために、科学的・体系的な枠組みを構築すべきことを勧告する。

複合暴露のリスク評価を実施することが適切であると考えられる場合、デフォルトの仮定は、毒性作用の異なる化学物質は独立して作用し（単純な不同作用）、また毒性作用が同じ化学物質は相加的に作用する（単純な類似作用）とする。後者の状況においては、毒性等価法（toxic equivalency approach）を検討してもよい。特殊な例では、相互作用、特に相乗性の可能性を考慮しなければならないかもしれない。そのような場合は、食事摂取量や他のヒト暴露に関係した知見を解釈する上で、適切な用量－反応データが不可欠であろう。

我々は、農薬の認可や動物薬に使用される化合物の認可では、製剤への他物質の添加による複合作用や相互作用の可能性について、もっと正式な分析及び実験的な検討が含まれるべきことを勧告する。この検討には、農薬のタンク内混合物も含まれるべきである。

農薬へのあらゆる暴露源、及び一つ以上の農薬への同時暴露源の分析では、リスク評価に用いられる方法の変更、いくつかのケースでは、確率論的な暴露評価法の採用が要求されるであろう。これは、残留物の監視方法の変更を条件とする。

監視

英国における食事及び食品消費量の調査では、社会、年齢、民族に係るすべてのグループを継続して母集団の中を含めるべきである。追加のグループを範囲に含める必要があるかどうか検討すべきである。

総合暴露評価（aggregate exposure assessment）では、農薬及び動物薬へのあらゆる暴露経路についての、またそのような暴露の変動源についての確固としたデータの取得が求められる。

我々は、確率論的な暴露評価のための代表的なデータの必要性に照らし合わせて、残留物の監視プログラムが修正されるべきことを勧告する。食品加工や調理がバイオアベイラビリティに及ぼす影響、及び残留物の化学的な性質は、さらに検討されるべきである。

研究

我々は、農薬及び関係する動物薬の残留混合物への母集団暴露や全身負荷の、有効かつ費用効果的なバイオマーカー又は他の確固たる指標を提供する方法を開発すべきことを勧告する。

我々は、そのような暴露から起こる全身性反応及び健康影響を初期に信頼性よく検出できる有効なマーカー（影響のバイオマーカー）を開発すべきことを勧告する。

この研究は、農薬及び動物薬の混合物に対するヒトの反応における変動の特性化にまで拡大すべきである。

我々は、農薬や動物薬、類似物質の複合作用の性質及び用量－反応関係の両方を特性化するために、適切な実験系でさらなる研究を実施すべきことを勧告する。そのような研究は、ヒトが食事で摂取するような用量を含む用量で実施されるべきである。毒性作用の共通の標的器官をもつ農薬のグループが確認されなければならない。そのような研究には、単純な類似作用を示すことが予想される化合物群を明らかにするために、分子レベルでの作用部位の確認が含まれるかもしれない。場合によっては、妥当な系において、最新のア

レイ技術を用いた、蛋白及び／又は RNA 発現の研究が適切であるかもしれない。これらの後には、必要に応じて、遺伝子発現及び／又は酵素やホルモン活性のより詳細な機作の研究が行われるかもしれない。ある場合には、アレイ技術 (RNA 及び蛋白) が適切であり、他の場合には、酵素やホルモン活性が適切であるかもしれない。

情報公開

農薬及び類似物質に対するあらゆる形態のヒト暴露についての、アクセス可能な中央情報センターを設立すべきである。

農薬及び動物薬の国内ユーザーが利用可能な情報の範囲と妥当性については、理解の程度と容易さを審査することが要求される。

文献

1. Cassee FR, Sühnel J, Groten P, Feron VJ. The toxicology of chemical mixtures. In: *General and Applied Toxicology* edited by Ballantyne B, Marrs TC, Syversen T. London, Macmillan Reference Limited, 1999, 303-320.

3章 関係者の懸念

緒言

関係者は、単に消費者や末端使用者だけではない。農薬や動物薬の混合物と関係の強い人々には、製品の製造や供給、使用、廃棄にたずさわるあらゆる人々の他、第三者的な機関、及び専門的又は素人的な使用の結果、どこかの段階で暴露される可能性のある人々が含まれる。

懸念される特定の化学物質

内分泌攪乱物質

近年、内分泌攪乱化学物質（EDC）の潜在的な影響に係る研究が脚光を浴びてきた。これらの懸念は、最初は生物学者や生態毒性学者により、特に水系環境において検討された。EDCは、野生生物における出産障害や生殖機能不全、生殖器官の発育異常を含む有害影響の他、女性における乳がんや男性における精巣がんの発生頻度の増加の原因となる可能性が指摘されている。関係者はまた、いくつかの研究で見られる精子数減少の懸念を挙げた。野生生物への影響は、潜在的なヒトの健康問題の指標になるかもしれない。

いくつかの農薬を含む多くの化学物質は、ホルモン攪乱作用と結び付けられる。規制担当者は、候補農薬の多くのリストを発表した。英国農薬活動ネットワーク（PAN UK）は、これら農薬を比較表にまとめた。（表は割愛）

コリンエステラーゼ阻害農薬

ほとんどすべてのコリンエステラーゼ阻害農薬（ほとんどの有機リン系及びいくつかのカーバメート系）は、しばしば神経毒性によって、かなりの急性毒性をもつ。コリンエステラーゼ阻害農薬は、現在 規制のため審査中である。コリンエステラーゼへの影響が懸念される限り、いくつかの暴露は相加性であることが正当に予想される。ほとんどのコリンエステラーゼ阻害農薬はまた、他の酵素系に影響を及ぼす。

一般の人々より農薬に対して感受性が高いと思われる幼児や子供、妊娠・育児女性、老人のような影響を受けやすい特殊なグループがいる。胎児や幼児、子供においては、神経

毒性のある農薬の場合は発達中の脳、また EDC の場合は発育中の生殖系が最大の懸念材料になるかもしれない。さらに子供は、体重 1kg 当たり食品の摂取量が多い。

ジカーボキシミド系殺菌剤

米国の EPA は、広く使用されているジカーボキシミド類の殺菌剤のいくつかについて、共通の毒性機作に係る問題を書き出したメモを発表した（2000 年）。これには、ビクロゾリン（vinclozolin）、プロシミドン（procymidone）、イプロジオン（iprodione）が含まれている。プロシミドンは英国では使用されていないが、ビクロゾリンはナタネに広く使用されており、イプロジオンも多くの作物に施用されている。

ベンズイミダゾール系殺菌剤

カルベンダジム（carbendazim）、ベノミル（benomyl）、チオファネートメチル（thiophanate-methyl）は、果実や野菜、きのこ、圃場作物、観賞植物、芝生の病害を防除するために使用される浸透殺菌剤である。ベノミルとチオファネートメチルは、土壌及び水中で、少なくとも部分的にカルベンダジムに変換される。チオファネートメチルはまた、植物と動物において、部分的にカルベンダジムに代謝される。暴露評価の目的のためには、残留は相加的に取り扱うべきであるかもしれない。三農薬はすべて、それ自身で、また他の有効成分との混合物として広く使用される。

共通の作用機作をもたない農薬

ビピリジル（bipyridyl）系除草剤のパラコート（paraquat）及びジチオカーバメート（dithiocarbamate）系殺菌剤のマンネブ（maneb）の使用は、おそらくドーパミン系への相加的な影響により、パーキンソン症候群に対しリスク要因となることが最近の研究で指摘された。これらの農薬は共通の作用機作をもたず、動物で観察されるこの作用がヒトの健康に及ぼす影響を推測するには不明瞭さがある。パラコートとマンネブは、一つの製品で一緒に製剤化されることはないが、異なる作物に連続して使われることがある。

母集団内のリスクのあるグループ

母集団のいくつかのサブグループは、他のグループより農薬の有害影響のリスクが大きいと考えられる。暴露の視点から、幼若な子供は体重ベースで成人より食品の摂取量が多

く、食品摂取の形態が異なる。さらに、化学物質は、胎児や新生児、及び成人への過渡期にある幼若な子供において、発達中の系に対し永久的な影響を及ぼす可能性がある。そのような系には、内分泌系や発達中の神経系が含まれる。

5章 食事経由の暴露の証拠

緒言

農薬や動物薬に対するヒト集団の暴露を推定するには多数の難しさがある。理論的には、そのような推定はいくつかの方法で行うことができる。

第一に、残留農薬や動物薬のために食品をサンプリングすることにより、食品摂取形態の知見と合わせて、農薬の摂取量を計算できる。このプロセスは、本章の主な関心事である。

第二に、脂肪や母乳中の有機塩素（OC）のような暴露のバイオマーカーを用い、女性や胎児、乳児のかかる化合物に対する暴露を評価することができる。しかし、ほとんどの農薬については適切なバイオマーカーがないし、バイオマーカーのいくつかは、異なる毒性をもつ複数の化合物に共通である。

第三に、生物学的影響モニタリングを実施することができるが、食品残留物として検出される農薬や動物薬の量においては、一般にあまりにも鋭敏でない（バイオマーカーと生物学的影響モニタリングは6章で議論されている）。

第四に、暴露をモデル化できる場合がある。このアプローチは、作業暴露を評価するために頻繁に採用され、皮膚浸透や保護具の使用・非使用、吸入暴露の場合は揮発性や粒子径のような要因に迫ることができる。いずれの場合も、モデル化にはある段階で検証が要求される。

本章では、残留農薬や残留動物薬に対する複合暴露の利用可能な証拠を述べている。本章で提示されている証拠は、食品や食事の複合残留について何が知られているかの要約である。食事に異なる農薬や動物薬の残留物が同時に存在することは明白であり、これは、毒性学的なリスク評価の視点から取り組まなければならない課題である。しかし、同時存在の証拠はランダムな調査から来るものではなく、このため、得られる証拠から食品供給における複合残留農薬の真の頻度を推測することは可能ではない。

食事の複合残留が、許認可の一環として現在個々の物質について行われているリスク評価に影響するかどうか検討することは重要である。個々の物質についての現在の評価法では、急性摂取（まる一日）及び長期慢性暴露（食事調査の期間にわたる一日平均）の両

方を考慮する。「カクテル」作用の可能性は、全食事で、又はまる一日で、何を食べるかに依存することを認識しなければならない。生物濃縮しやすい化学物質（例えば、有機塩素化合物）については、より長期の複合暴露が関係するかもしれない。

英国では、累積暴露評価の手法はどのようにして開発できるかを考えることが重要である。類似の毒性影響をもつ異なる化学物質が同時に作用する可能性が主要な課題であるため、「カクテル」作用を考える時、累積暴露評価の可能な方法を議論することが適切である。食品や大気、水のような異なる経路からの暴露を結び付ける総合暴露評価（aggregate exposure assessment）は、ある化学物質に対する個人暴露全体を考慮する上で重要であるが、この問題はまた、一つ以上の化学物質（類似の作用機序をもつ）に対する異なる経路からの暴露がある場合の「カクテル」作用に対しても当てはまる。

英国で使用されている累積暴露評価に最も近いモデルは、異なるダイオキシン同族体やダイオキシン様 PCB の毒性を等式化するために用いられる毒性等価係数（Toxic Equivalency Factor, TEF）である。しかし、特定の同族体すべてについてサンプルが分析されるため、分析サンプルの各々につき完全な同族体プロフィールがあることから、この例は特殊なケースである。

暴露推定のための食品の消費に係る情報は、多数の情報源から得られる：全国食事・栄養調査（National Diet and Nutrition Survey）（成人、若者、高齢者、幼児について実施されてきた）；全国食品調査（National Food Survey）；トータルダイエツトスタディ（Total Diet Study）；幼児や菜食主義者のようなグループについてのその他の特殊な調査。これら調査は、食品基準庁（Food Standards Agency, FSA）により、またそれ以前は過去 17 年間にわたって MAFF により実施されてきた。FSA は、英国国民の食品消費形態に係る情報を提供するために食事調査を実施する。食品中の化学物質（例えば農薬）の濃度に係るデータと組み合わせ、この消費データから、食事中的これら化学物質の暴露を推定することができる。これら推定は、食品の安全性と質に対する FSA のリスク評価を補強し、英国の食事の栄養学的な妥当性について情報を提供するものである。

食品消費に係る種々のデータ源の情報は、他にももっと詳細に発表されている。電子媒

体の形の生データは、データアーカイブ (Data Archive) のウェブサイト上で得られる。データアーカイブは、英国における社会科学や人文科学の研究データを最も多く収集したものである。これは、大学、企業、政府からの社会的、経済的な事項に係る機械で読めるデータを収集し保存するため、またこれらデータを二次的な解析のために利用できるようにするため、1967年に設立された。データアーカイブ (<http://www.data-archive.ac.uk/>) は、データ提供の手数料を少額課金している。

たとえ監視プログラムにおいて、ある分析でゼロの結果が報告されたとしても、これは必ずしもその被検物質が存在しないことを意味するのではなく、報告限界 (reporting limit, RL) 以下の低いレベルで存在する可能性があることに注意しなければならない。残留動物薬の報告限界は、通常 MRL の 50% である。これは、残留量が MRL の 49% で検出された場合、ゼロと報告されることを意味する。対照的に、農薬の報告限界は、残留分析に導入される最低の検量レベルであり、通常 MRL よりずっと低い。

食事の複合残留農薬への暴露の証拠

農薬に対する複合暴露の情報は、下記の主な三つの情報源から得られる。

- 毎年、ある範囲の農薬について食品が分析される農薬の監視プログラム
- 食事を構成する主な部分でのレベルを測定する、トータルダイエット調査での農薬の分析
- 体内での農薬の蓄積の証拠を示す、特定のヒト脂肪組織と母乳からの生物学的モニタリングデータ (6章参照)

飲料水中の残留農薬への暴露の証拠

1980年のEC飲料水指令 80/778/EECは、飲料水中の各々の農薬について $0.1 \mu\text{g/L}$ という基準を設定した。この濃度は当時の分析法の検出限界に等しかったため、この基準は実質上、ゼロ濃度であった。指令ではまた、農薬全体について $0.5 \mu\text{g/L}$ という基準が設定された。これら基準は、国の飲料水規制の中に盛り込まれた。1980年の基準は、1998年の指令の改正 (98/83/EC) において踏襲されたため、新しい国の飲料水規制の中に保持されるであろう。これら基準に加えて、2000年のイングランド・ウェールズ水供給(水質)規則 (Water Supply (Water Quality) England and Wales Regulations 2000) は、有機塩素 (OC)、ア

ルドリン、ディルドリン、ヘプタクロル、ヘプタクロルエポキシドの各々について 0.03 μ g/L という特定の基準を導入した。この規則及び改正指令は、2003 年末までに施行される予定である。

飲料水検査局の局長（Chief Inspector for the Drinking Water Inspectorate）は、毎年 検査結果を大臣（Secretary of State for Environment, Food and Rural Affairs 及び First Secretary of the National Assembly for Wales）に報告する。過去 10 年にわたる法施行の結果として、飲料水供給企業は、飲料水から農薬を除去するために広範な水処理技術を導入した。2000 年には、イングランドとウェールズにおける飲料水中の農薬について、法に基づいた分析 606,900 以上の 99.99%が基準を満たした。7 種類の個別の農薬が、45 サンプル中にこのレベル以上で検出された。いずれの例でも、検出された濃度は、有害であることが知られている、又は健康に影響すると思われる暴露よりずっと低い暴露に対応していた。さらに詳細は下記のサイトで見られる。

- <http://www.dwi.gov.uk>
- <http://www.scotland.gov.uk/library3/environment/dwq00-00.asp>
- <http://www.ehsni.gov.uk/EnvironProtect/>

食事の複合残留動物薬への暴露の証拠

動物薬について提示される証拠は、動物薬監視プログラムのデータから得られる。

食品消費量のデータ及び残留データを用いた、食事経路の摂取量の推定

FSA は、英国国民の食品消費形態に係る情報を提供するために、大規模で詳細な個人の食事調査を行う。この情報は、食事の化学物質の量を推定するために、食品中の化学物質（例えば農薬）の濃度に係るデータと組み合わせることができる。FSA は設立以来、一つの継続したプログラムの中で、約 3 年間隔で実施される全国食事・栄養調査（National Diet and Nutrition Survey）を管理してきた。各々の調査では、母集団のある一つの年齢群から抽出された全国的に代表的なサンプルが調査され、最大 2,500 名の個人が含まれる。この調査では、家庭内外の食品消費量や栄養状態、社会経済的／人口統計学的／生活様式に関する情報が集められる。食品消費量が非常に詳細に記録され、これらから、4 日又は 7 日にわたる個々の消費者の食事形態や栄養素の摂取量を調べることができる。最初の全国

食事・栄養調査は 1986/7 年に実施され、16～64 歳の英国人の成人が調査された。その後、全国食事・栄養調査では、幼若な子供（1 歳半～4 歳半）、若者（4～18 歳）、65 歳以上の人々が調査された。19～64 歳の成人の調査を更新するため、フィールド調査が進行中である。学童や幼児、菜食主義者の食事調査もまた、追加して行われている。

農薬や動物薬に対する食事経由の暴露の推定は、食品中の残留レベルが毒性試験から導かれる許容一日摂取量（ADI）を超えないことを保証するために行わなければならない。基本的には、残留物に対する長期（慢性）暴露の推定値が ADI より小さい場合、又は短期（急性）暴露が急性参照用量（Acute Reference Dose, ARfD）より小さい場合、消費者に対するリスクは容認できると考えられる。

農薬安全局（Pesticides Safety Directorate, PSD）は、食事経由の摂取量の推定に係る章を含む、企業向けのデータ要求ハンドブックを出版している。この手引きは、PSD がいかに暴露評価（慢性及び急性の両方）を実施するかについて詳細な内容を提供するものである（4 章参照）。

累積及び総合暴露の推定

総合暴露

総合暴露の評価では、あらゆる暴露源（例えば、工業地帯近隣に住む人についての食品や大気、水、土壌からの暴露全体）からの、一つの化学物質に対する暴露を推定する。

農薬や動物薬、及び類似物質への総合暴露を計算するために、いくつかの政府機関（省）と連携するアプローチを取ることが必要であろう。農薬と動物薬については、食品は重要な暴露源であるが、住居での暴露も、より重要でないにしても、同等に重要であるかもしれない。暴露経路には、経口、経皮、吸入が含まれる。

いくつかの政府機関（省）からのデータの使用や本委員会におけるモデルの開発は、ある一つの化学物質に対する環境暴露全体の評価を可能にするであろう。家庭内暴露のような非食品の経路上のデータ源は、英国の総合暴露モデルにおける使用の妥当性を決定するため審査されなければならない。FSA は、政府機関（省）は暴露に係るどのような情報を

所有するのかわかめるため、(省庁間事務局を通して) 演習を開始した。化学物質の健康リスクに関する省庁間部会 (Interdepartmental Group on the Health Risks of Chemicals, IGHC) が適当な討論会を設けるであろう。

累積暴露

累積評価では、共通の作用機作をもつかどうかに基づき、複数の化学物質に対する暴露を推定する。

累積暴露評価の対象になる関連した毒性をもつ化学物質群を確立するため、研究を続けることが必要であろう。各々の化学物質群からの暴露を意味ある方法で、いかにして最良に組み合わせるかについて、手法が同意されなければならない。人が暴露されるかもしれない異なる化学物質すべて (及びそれらの代表的な量) の全体像を知るため、関連団体との調整も必要であろう。

暴露評価の手法としての確率論的なモデル

暴露の確率論的なモデルでは、暴露と化学物質残留量の複数のデータセットを現実的なふうに組み合わせる機会が提供される。また、あらゆるシステム構成要素の固有の変動性及びそれらの相対的な重要性を考慮するための評価も可能になる。実際、確率論的モデルの使用は、意味ある累積及び総合モデル化を達成するために極めて重要である (9章参照)。

農薬及び動物薬に対する暴露を推定するために現在主に用いられている手法は、決定論的なものである (すなわち、単一のデータポイントに基づき、単一のデータポイントを作成する)。

農薬については、現在の決定論的なアプローチは、高レベル (97.5 パーセンタイル) 消費者の慢性及び急性暴露と、ADI 又は急性参照用量 (ARfD) とを (それぞれ) 比較することである。この評価は、全国食事・栄養調査において英国の食事について収集されたデータに基づき、いくつかの年齢層 (成人、若者、幼児) を対象に行われる。慢性暴露については、高レベル消費は長期にわたって継続することはないと考えられ、時々ADIを超過することは重大であるとはみなされない。急性暴露については、理想的には ARfD を超過し

てはならない。

動物薬の場合、現在のリスク評価は、MRLを設定するために用いられる60kgの成人についての同じフードバスケットに基づいている。このため、動物薬のリスク評価は実施が非常に単純で容易である。しかし、これは、すべての年齢層についての最良のアプローチではないことを意味する。

決定論的なアプローチに比較して、確率論的な手法では、潜在的な暴露値の分布を作成するため、あるレベルの摂取の確率に基づくためには規制上の意思決定が必要となる（9章参照）。

確率論的なモデル化を行う際の手引き書が米国環境保護庁（USEPA）により策定された。USEPAの手引きは、英国向けに修正し適用することが可能である。

現在用いられているモデルのいくつかを考慮に入れることができる場合、モデルにおいてどのようなクライテリアを守らなければならないか決定し、確率論的な手法が受け入れられると考えることが可能であろう。

6章 生物学的モニタリング及び生物学的影響モニタリング

緒言

生物学的モニタリング及び生物学的影響モニタリングは、化学物質に対する個人の暴露及びそれら化学物質の影響をそれぞれ定量化する際の手助けとなる技法である。これら技法は、有害物質に対する作業者暴露が許容レベルか、それ以下であることを保証するために産業界で広く採用されており、また、その他の状況においても暴露を定量化するために用いられる。

生物学的モニタリング

生物学的モニタリングは通常、特定の化学物質に対する、ヒト母集団における個人の暴露の程度を決定するためのバイオマーカーの使用と定義される。この意味において、バイオマーカーは、ヒトが暴露される化合物、又はその化合物の代謝物、又は暴露から直接誘導される他の生成物であり、これらは、対象となる化合物への暴露を測定するために用いられる。

バイオマーカーは、血液や尿、脂肪や毛髪、又はいくつかの他の利用可能な体液や組織中で測定される。産業界の生物学的モニタリングでは、サンプルの収集が組織を侵さないため、尿がしばしば使われる。有機塩素（OC）の測定は、ヒトの母乳や脂肪で行われてきた；前者は、ヒトの脂肪からの残留OCの移動を反映し、また幼児の暴露の可能性を示す；双方とも長期にわたるOCへの暴露を反映する。多くの農薬を含むいくつかの化学物質については、満足しうる暴露のバイオマーカーがない。

ヒトが暴露される化学物質の量を正確に測定することは、ヒトの母集団に及ぼす化学物質の影響を研究する上で非常に重要であることは明らかである。潜在的な暴露を推定するために、環境大気や供給水、食品中の化学物質の測定が行われるが、正しい毒性研究のために、理想的には、実際の暴露や摂取量のもっと精密な測定が求められる。これは特に、多分異なる暴露源から、農薬のような化学物質の混合物に対する暴露がある場合である。実際、生活様式や食事の情報に基づいた暴露の推定値は、非常に不正確であるかもしれない。例えば、米国のある研究では、「ノミの処理のシナリオ下での」クロルピリホスへの総

合暴露の推定値と実際の生物学的モニタリングの結果とを比較した。米国 EPA の推定値は、実際の値より成人で 60 倍、子供で 27 倍高かった。

いくつかの例では、活性代謝物の測定が親化合物の測定より有用であり、このレベルは時々 内部用量 (internal dose) と呼ばれる。これはしばしば、標的器官が暴露される用量となる。その代謝物がグルタチオン抱合体や DNA・蛋白質付加体のような反応性代謝物の生成物である場合、それは毒性に関わる代謝経路を示唆しているかもしれない。この代謝物のレベルは有効用量 (effective dose) と呼ばれ、毒性とより密接に関係する。しかし、どの代謝物もレベルは関係する酵素の活性により影響を受けるため、暴露を簡単に決定するには、親化合物の測定がより良いバイオマーカーであるかもしれない。

混合物の複合作用を調べるため、個々の農薬の既知用量を投与した実験動物による研究が行われた (8 章参照)。しかし、文献の広範囲な検索では、構成成分の複合作用を研究するために、農薬の混合物へ暴露されたヒト被験者 (志願者又は現地試験) における個々の農薬のレベルを測定するための生物学的モニタリングが採用された研究は何も見出されなかった。

ヒト母集団における農薬間の相互作用 (例えば、相乗作用) の正しい研究のために、混合物の各々の構成成分に対する暴露の測定が毒性反応の測定と共に必要であろう。共通代謝物の測定値は類似の農薬に対する暴露全体を示し、その暴露全体に対する反応も測定できるが、これは、農薬の特定の濃度が知られているわけではないため、複合作用の性質を実証するものではない。ヒト母集団では、一つ以上の農薬特異的な代謝物を用いた研究はわずかしか実施されていない。そのような研究の一例として、4 つの農薬の特定の尿代謝物、すなわち、カルバリル、アトラジン、マラチオン、クロルピリホスのそれぞれの代謝物である 1-naphthol、atrazine mercapturate、malathion dicarboxylic acid、3,5,6-trichloro-2-pyridinol がミネソタ州の農薬に暴露された子供について測定された。しかし、この研究は農薬暴露の研究として位置付けられており、被験者の臨床的な状況に関する情報がないため、相互作用に係る結論は引き出せない。興味深いことに、多くの代謝物レベルは、農薬の使用量が多いと報告されている家庭でも有意に高くはなかった。

生物学的影響モニタリング

影響のバイオマーカーは、正常な生物学的又は病理学的な作用、又は化学物質暴露に対する毒性学的な反応の指標として客観的に測定され評価されうる特質である。最も信頼できるバイオマーカーは、機作に基づいたものである。かかるバイオマーカーの測定は、生物学的影響モニタリングの基礎をなす。いくつかのバイオマーカーは、エンドポイントの代用として採用できる。これらは臨床的なエンドポイントの代わりになり、臨床結果を予測できるものでなければならない。

生物学的影響モニタリングは、農薬や関連化合物の相互作用の研究において重要な要素である。バイオマーカーは、有効であるためには、混合物のいくつかの構成要素（例えば、OP）に共通な反応（例えば、アセチルコリンエステラーゼの阻害）を反映していなければならない。効力が異なる化合物に共通な代謝物の測定よりも、これは意味のあるパラメーターであるかもしれない。例えば、アセチルコリンエステラーゼ活性の低下を来たすレベルより十分に低い量の OP に暴露された個人の尿中にリン酸アルキルが検出されるというように、これがこのような化合物に見られる濃度－作用相関を反映しているかもしれないものの、現在採用されている影響のバイオマーカーには感度に問題がある。

感度の高いバイオマーカーは、低レベルの農薬に暴露された個人の研究に使用できる可能性が高い。それらはまた、実験動物とヒトの研究、また培養細胞と生物体の研究の間の橋かけとして非常に貴重であろう。有効なバイオマーカーを明らかにし開発するために、現在 近代的な生物学的手法（transcriptomics、proteomics、metabonomics、non- or minimally-invasive imaging）の応用に多大な努力が払われている。このアプローチの応用例が最近発表された。利用可能ないかなる体液や組織もバイオマーカーの評価に用いることができる。現在利用可能な技術は感度が高く、広範囲なエンドポイントに応用できる。しかし、農薬の相互作用の研究に使用するためには、このようにして確認されたバイオマーカーと懸念される生物学的な反応の間の機作に係る相関を確立することが重要であろう。混合物毒性の研究において広く使用されることを目指してこれらのバイオマーカーを採用する前に、再現性や信頼性を実証する適切な検証が必要であろう。

結論

生物学的モニタリング及び生物学的影響モニタリングは、複数農薬の複合影響を研究するためにあまり利用されなかった。無症候性の母集団における農薬又はそれらの代謝物の測定からは、たとえ親化合物や特定代謝物が体液中で測定されたとしても、農薬の複合影響に関する情報は得られない。OP の場合のようにグループ特有の代謝物は、ずっと頻繁に測定されるが、これらを特定農薬の毒性に関連付けることは難しい。Adgate らの研究やヒトの母乳と脂肪の調査は、複数の農薬に対する同時暴露が明らかに起こることを示している。生物学的モニタリングのさらなる限界は、生物学的モニタリングの戦略が適切なバイオマーカーの利用可能性によって強く左右され、多くの農薬についてはバイオマーカーがないということである。新しい技法がもっと広く利用できるようになると、生物学的影響モニタリングの代替法は、複合影響の研究に対して将来有望であるかもしれない。生物学的影響モニタリングの現在の手法は、むしろ鈍感である。

7章 混合物の毒性学 — 概念及びモデル

緒言

化学物質に関する毒性試験の大部分は、単一化合物の暴露評価に関係している。実際には、ヒトは複雑で変動しやすい化学物質の混合物に暴露され、これらは単一暴露のように独立して作用することもあるが、相互作用し、混合物全体の作用やそれに含まれる成分の作用を変化させることもある。したがって、実生活の暴露に関するリスク評価は、単一物質の暴露よりきわめて困難である。そのようなリスクを公衆衛生の観点から評価する際には、混合物に含まれる個々の化学物質による反応の総和と比較して、混合物中の化学物質が相互作用し、全体的な反応の亢進又は変化をもたらすかどうか、又は全体的な作用が各化学物質に予想される作用の単なる総和であるかどうかを評価することが必要である。すなわち、混合物の毒性影響が個々の成分の用量又は作用の加算によるものであるか、あるいは加算を超える／下回る (supra-/infra-additivity) ものかどうかを検討することが必要である。

本章では、混合物内で化学物質間の相互作用が起こりうると予想される機作とともに、混合物毒性の分野で用いられる方法及び一般用語を含め、化学物質混合物の毒性についての現在の知見を考察する。環境では化学物質混合物が複雑で変動しうることから、それらの潜在的毒性影響のリスク評価がきわめて困難な作業であることは明らかである。混合物の毒性影響を記述した報告は多いが、混合物内の成分間で起こりうる相互作用の性質や加算からの乖離を十分に検討した研究は比較的少ない。すべての化学物質混合物のリスク評価に単一のアプローチを適用するのは適切でないと思われ、むしろ適切な戦略の開発によって特定の問題に取り組む必要があると思われる。現在までに最も成果を収めているアプローチは、機序データを組み込むことができるものである。

混合物毒性学の基礎概念

用語

原則として、相互作用を評価する目的では、機序論又は経験的なモデルを利用することができる。経験的、又は記述的とは、用量-反応関係を含め、用量又は濃度と作用に関する情報のみが利用可能であることを意味する。一方、機序論は、一連の反応段階に関する

追加情報が利用可能で、定量的パラメータが知られていることを示す。たとえば、標的受容体又は酵素での複数の化学物質の共同作用は、Michaelis-Menten速度論によって機序論的に示すことができる。一般に、これは競合的アゴニズム (competitive agonism) と呼ばれる現象になり、また同じ受容体又は活性部位に対する競合のために、最終的な複合影響は、作用の加算に基づく予想よりも小さくなるかもしれない。実際には、この種の相互作用は類似の共同作用の特殊な場合と見なすこともできる (下記の、用量の加算を参照)。このアプローチの基本的な問題は、大部分の併用研究では、利用可能な情報に食い違いがあるために、そのようなモデルの適用を妨げていることである。現在では、経験的モデルが主要な役割を果たしている (Grotenらによるレビューを参照)。

Casseeらは、混合物成分の相互作用の説明で用いられる用語や定義には広範囲にわたって不一致があることを示した。彼らは、よく使われるアプローチは単剤の結果から予測される (相互作用がない状態の) 複合反応を計算することであり、また観察された反応と予測された反応の乖離が相互作用と呼ばれていると述べた。これらの著者は、混乱を避けるために、様々な相互作用を説明するために用いられる用語を明確に定義するように勧告した。この目的のために、「複合影響に関する国際研究グループ (International Study Group on Combination Effects)」は、相乗作用、増強作用及び拮抗作用などを説明するために、またそのような作用を評価する標準的な方法論のために一定の定義を行うことを試みた。

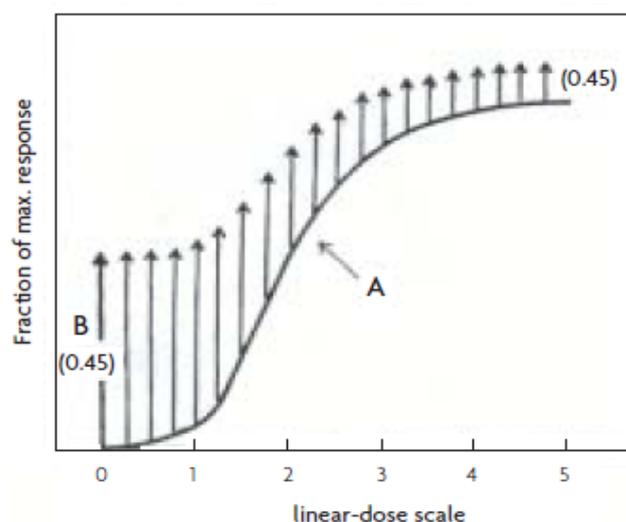
混合物成分の毒性影響の説明は、(Casseeらによって引用された) Bliss (1939年) により最初に報告されたように、3つの基本概念に基づいている。これらの3つの概念は、以下の項で簡単に説明する。実際には、特に混合物が2つを超える化合物から成る場合やいくつかの標的部位が関与している場合には、いくつかの法則の共同作用 (joint action) が同時に起こるかもしれない (部分的な用量及び/又は作用の加算)。混合物の有害性は、共同作用を検討するための適切な試験の設計と明瞭で試験可能な仮説を用いなければ、特性を決定することができない。

単純な類似作用 (単純な共同作用、濃度/用量の加算)

単純な類似作用 (単純な類似作用又は単純な共同作用) は、用量の加算になる。混合物中の化学物質が同じ方法で、同じ機作によって作用し、それらの効力のみが異なる場合に

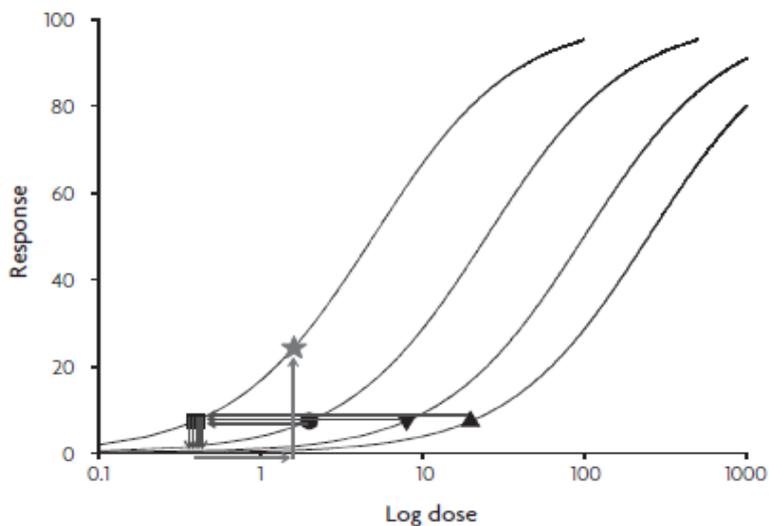
は、それは出発点として用いるべきである。単純な共同作用の下では、混合物の作用（又は反応）は、個々の化合物の効力の差を補正した後、それらの用量を合計することによって得られる。数学的には、 $R(x)$ が2つの類似作用を示す化合物A及びBの用量－反応関数であるとした場合、Aの標準化した用量を x_A 、Bのものを x_B とした混合物の反応は、 $R(x_A+x_B)$ である（図7.1及び7.2を参照）。

図7.1 相加性からの偏りを決定する場合の用量－反応特性の重要性



Aの用量－反応曲線に対する一定濃度の成分Bの影響；用量と反応部分の比較（Casseeら から引用、著者及びCRC出版の許可を得て転載）

図7.2 単純な類似作用：数成分を含む場合



単純な類似作用の概念を示す図で、同じ機作によって作用する数種類の異なる化合物に同

時暴露した場合。異なる親和性で同じ受容体に作用する4つの化合物の混合物に対する反応を示す。各々の化合物単独に対する反応は10%未満である。混合物に対する反応は20%以上である。

単純な不同作用（単純な独立作用、独立した共同作用、作用／反応の加算）

相加性の信頼できる分析のもう一つの出発点は、反応の加算（あるいは作用の加算、単純な不同作用又は独立した共同作用）である。この場合には、作用機序は恐らく作用の特性や部位も含めて、混合物中の化学物質で異なり、それらの個々の作用を示すが、混合物の他の成分の作用は変えないと想定される。作用の加算は、混合物中の各々の化合物の作用の総和によって決定される、すなわち、前述したA及びBの混合物では $R(x_A)+R(x_B)$ によって決定される。反応の加算という用語は、ある母集団における反応者の平均的な作用ではなく、割合を説明するために用いる方がふさわしい。これは、母集団の各個体が混合物の各々の化学物質に対してある耐性を有しており、また濃度が耐量を超えたときにのみ反応を示す場合に当てはまる。2つの成分のA及びBが反応の加算を示す場合、成分Aに反応する者は成分Bには反応することができないことから、混合物での反応者の割合は $R(x_A)+R(x_B)-R(x_A)R(x_B)$ に等しい。これは、たとえば死亡に当てはまると考えられる。これは、研究対象の母集団の各個体では、Aに対する感受性とBに対する感受性に相関性がないと仮定している。以下のような他の状況を提案することも可能である。

- 混合物の成分に対する個体の感受性に完全な正の相関があるかもしれない。その場合には、反応する個体の割合は混合物のより強い毒性成分によって決定される。
- 完全な負の相関があるかもしれない。ここでは、混合物の一つの成分に最も感受性の高い個体は、別の成分に対し最も感受性が低い。この場合、混合物に反応する割合は、成分のそれぞれに反応する割合の合計と等しい。

これらの関係は、研究結果としての死亡に関して、また二成分系の混合物を用いて最も広く研究されている。他の結果を検討する場合は、両成分に反応する個体にすることも可能である。さらに、複雑な混合物では、混合物の様々な成分に対する感受性にきわめて複雑な関係があるかもしれない。

相互作用（例えば、相乗作用、増強作用、超相加性（supra-additivity）、拮抗作用、低相加性（sub-additivity）、阻害）

単純な類似作用及び単純な不同作用の概念とは異なり、これらのモデルのいずれから外れる状況は、相互作用として定義されるかもしれない。全体的な作用は、相加性モデルによって予測されたものより強いこともあれば、弱いこともある。この状況では、加算モデルからの偏りを説明するために、相互作用という用語を概念的に用いることに注意する必要がある。相互作用の基礎となる機作は、化学的、物理化学的又は生物学的レベルにあり、たとえば混合物／製剤中の2つの化学物質間の相互作用か、あるいはトキシコキネティック又はトキシコダイナミク相の相互作用であるかもしれない。機作の側面は本章の後で考察する。

混合物内の化合物で起こる可能性のある相加作用又は相互作用について意味のある分析を行うためには、最初に個々の成分それぞれの用量－反応曲線を単独で確立することが必要である。そのような情報がない場合、曲線の形が知られている範囲外の用量での単一化合物の作用を予測することは可能ではなく、また他の混合物成分と組み合わせた化合物の理論的な相加作用を予測することもできない。適切な用量－反応特性が明らかでないことは、農薬の混合物によって生じた作用について発表された文献の多くを解釈する際に大きな問題となる。

相加性からの偏りを決定する場合に用量－反応の特性化が重要であることを、成分Aの用量－反応曲線に及ぼす一定濃度の成分Bの影響によって示す（図7.1）。相互作用がない状態では、用量－反応曲線の範囲で作用し、それが図7.1の2～4の間では直線であると近似される場合、Bの作用はAの作用と相加的になる。しかし、消費者暴露はほぼ常に、曲線の非線形部分、図7.1の<1の部分で起こる。ここでは、何ら相互作用がない状態でも、Bの作用は反応に不相応に関与することがあり、これは用量－反応曲線のどこでAとBの総和が現れるかにかかっている。AとBの用量－反応曲線の形状に関する情報がない状態では、何ら相互作用がない場合でも、2つの化合物の組み合わせに対して予測される反応がどのようなものであるかを予測することは不可能である。生物系では、多くの作用において、反応を検出することができない閾値があり、問題はさらに複雑である。そのような場合、AとBの作用の加算は、別々では反応を検出できなかった場合でも、検出可能になる場合がある。これ

は、誤って増強作用として示されることもある。

試験計画

各々の成分の個々の作用と比較して混合物の作用を詳細に分析するためには、最初に混合物のすべての成分を確認することが必要である。各々の成分に関する毒性データや他の関連データ（たとえば作用機作）の確認が役立つこともある。しかし、混合物の作用と成分の潜在的な相互作用を評価するためには、混合物の作用と個々の成分の作用を比較し（さらに、各々の成分の用量－反応曲線を確立する）試験研究が必要である。試験では、高用量（すなわち作用量）と低用量（すなわち実際の用量）双方での作用を評価するのが好ましい。実際には、混合物の試験研究に対する大きな障害は、混合物内の成分で起こる可能性のある相互作用をすべて評価するのに必要な試験群の数が、極端に多くなる可能性が高いことである。そのような試験計画の目的は、できるだけ試験群の数を最小限に抑えながら、個々の混合物成分とそれらの組み合わせに関して得られる情報量が最大限になるような試験を計画することである。

実際には、混合物の毒性を研究するための基礎的な方法論に2つの戦略がある。成分の相互作用分析（ボトムアップ・アプローチ）は、少数の成分を含み、明らかに組成が判明している単純な混合物の分析に適用することができる。混合物の組成について特定の情報が無い状態では、あるいは多くの成分がある場合（複雑な混合物）では、混合物全体の分析の方が適切であるかもしれない。しかし、そのような研究では、混合物の各部分に関するデータがなければ、複雑な混合物の成分間における真の相互作用の程度を決定することはできない。

成分－相互作用の分析

十分な実験データが得られるような、混合物が少数（たとえば2種類）の明らかにされた成分から成る場合では、多くの数学的モデリングのアプローチを用いてデータを評価することができ、たとえばisobolographic分析や応答曲面（response-surface）分析がある。生理学に基づいたトキシコキネティック（PBTK）モデリングでは、動物試験やin vitro酵素動態試験を含む様々な情報源のデータを用いてヒトのin vivoトキシコキネティクスが予測され、トキシコキネティック相における相互作用のモデリングに役立つかもしれない。これらのモデル

の説明については、Casseeら及びGrotenらを参照のこと。Isobolographic分析や応答曲面（response-surface）分析などの方法は、同じ標的を有する（すなわち、トキシコダイナミク相において相互作用する可能性のある）化合物の混合物に限定される（これらのモデリング法の説明については、Casseeらを参照）。

混合物が2種類を超える成分から成る場合には、成分の相互作用を評価するのに必要になると思われる実験群の数は、混合物中の化合物の数に伴って指数関数的に増加する。この状況では、多くの統計デザインを利用し、個々の成分と比較して混合物の作用を評価することが可能であり、たとえば放射線、複合及び階乗デザインがある（これらのモデリング法の説明については、Casseeら、Grotenら、Tajimaら 及びそれらの参考文献を参照のこと）。もう一つのアプローチは、個々の成分の用量-反応情報と、関心のある特定の組み合わせによって起こった観察された反応を比較するもので、特定の相互作用ではなく、むしろ相加性からの偏りについて混合物を分析できるかもしれない。

混合物全体の分析

混合物が複雑すぎ、ボトムアップ・アプローチを用いて研究することができない場合には、代用アプローチとして混合物全体の分析が適切であるかもしれない。そのような試験を行う単純な方法は、混合物の作用と、成分の可能性のある組み合わせのすべてを試験するのではない一用量における個々の成分すべての作用を評価することである（ n を混合物中の成分の数とした場合、 $n+1$ の試験群を必要とする）。この方法は、農薬の混合物に関する試験で最もよく用いられる。しかし、用量-反応関係の特性が明らかにされていないことから、この戦略では混合物の成分間で起こる可能性のある相互作用を評価することができない。このアプローチは、混合物の有害作用の一次スクリーニングに適切であることも示唆されている。

複雑な混合物の成分間に相互作用があるかどうかを判断することはできないかもしれないが、すべての重要な作用についてNOAELを特定することは可能であろう。したがって、暴露がこれらのNOAELを下回る適切な限界にある限り、消費者は、適切な安全余地がある場合に、混合物内で起こる可能性のある相互作用から保護されるものと思われる。混合物中の化合物の比率が比較的一定である場合には、これが特に当てはまる。

混合物のリスク評価

有害性の確認に関しては、実際に存在する化学物質の可能性のあるすべての（複雑な）混合物について、あるいは単純な混合物に含まれる化学物質の可能性のある組み合わせのすべてについて、異なる用量レベルにより試験することは事実上不可能である。さらに、個々の化合物の毒性データが利用可能であったとしても、実験動物の比較的高い暴露濃度で得られた所見を、ずっと低い濃度に暴露されるヒトに外挿する際の問題になおまだ直面する。つまり、外挿には、選択した混合物又は個々の化合物に関する暴露データが必要になる。この問題は、飲料水の消毒副産物や汚染物質によって起こる可能性のある健康リスクの評価では重要な問題の一つであり、有害性指標（HI）や毒性等価係数（TEF）アプローチの開発に結びついた。

有害性指標（HI）及び用量加算の概念

化学物質混合物を用いた簡単な事例研究を行う必要があるにもかかわらず、混合物のリスク評価には総合的な方法が明らかに必要である。混合物の暴露によってもたらされるリスクを推定するための一つのアプローチに、米国環境保護庁（USEPA）の混合物ガイドラインで推奨され、また十分に確立された手法に由来する有害性指標（HI）がある。このアプローチでは、有害性指数（規定された限界暴露量に対する暴露量の比）を個々の化合物について計算した後、混合物中の各々の化合物の指数を合計する。これらの計算を行うのに、混合物のすべての成分について十分に適切な毒性情報を得ることができない場合が多い。何らかの相互作用の性質に関するデータはこのアプローチでは考慮されず、またある場合には、共同作用のリスクが正確に推定されない。成分が単純な不同作用によって作用する場合には、このアプローチは特に適用可能である。

別のアプローチは、1992年にMumtaz及びDurkinによって最初に発表されたもので、HIを導き出す際に相乗的相互作用と拮抗的相互作用の双方を考慮に入れている。このアプローチでは、証拠の重み付け分類をその後に行い、個々の化合物に関する情報に基づいて、化学物質の二成分混合物の共同作用（相加性、拮抗作用及び相乗作用）を推定する。この手順では、いくつかの重み付け係数が用いられ、これには二成分の相互作用の機作を把握することや、毒性の実証、さらに他の係数、すなわち暴露経路やin vitroデータなどの相互作用

の修飾因子などが含まれる。個々の化合物のデータセットが良ければ良いほど、共同作用を正確に予測することができる。HI法は、共同作用のリスクに関する一般的な最初の評価と見なすことができる。証拠の重み付け法は、優先混合物が確立されている場合のフォローアップとして用いるべきである。将来のリスク評価におけるその有用性を示すためには、証拠の重み付け法は、Mumtazらによって示されているように、最初に試験研究を用いて妥当性を確認する必要がある。

毒性等価係数 (TEF) によるアプローチ

混合暴露の有害性を評価するもう一つの戦略はTEFアプローチであり、これは環境汚染物質について開発されたもので、構造上関連のある化学物質が類似の毒性を示すことがあり、したがって共同作用を示すかもしれないということが広く認識されている場合である。たとえば、汚染物質のポリ塩化ジベンゾ-p-ダイオキシン (PCDD) は環境中に広く分布しており、アリール炭化水素 (Ah) 受容体に対する作用を介して共通の毒性を示す。複合的摂取を考慮に入れるために、各種の同族体は、Ah受容体でのそれらの効力と関連付けられたTEFが割り付けられている。PCDDの複合的摂取の合計は、個々の同族体の濃度にそのTEFを掛けたものの総和として計算し、その合計は参照物質として用いられる同族体 (2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ダイオキシン) の耐容一日摂取量と比較する。各同族体の[濃度×TEF]の合計は、全範囲の用量加算に結び付く共同作用を仮定している。しかし、より効力 (potency) の低い (あるいは、さらに重要なことは、より有効性 (efficacy) の低い) 同族体が、より高い効力/有効性のものにとって代わる場合には、共同作用が部分的な相加性になることもある。この種の不確実性や他のもの (非相加性の相互作用、用量-反応曲線の形状の差、種の反応性など) は広範囲に検討されており、またTEF概念は、ダイオキシン様の特性を有するハロゲン化芳香族炭化水素の混合物では、有害性評価に最も適切な方法であることが示されている。Ah受容体作用物質であることが知られているダイオキシン様化合物の中には、エストロゲン活性や抗エストロゲン活性を示すものもあり、これらのエストロゲン様反応によるヒトの健康リスクの評価には、現在 相当な注意が払われている。これら工業上の化合物に加えて、食品にもエストロゲン活性を有するビオフラボノイドやインドール-3-カルビノールなどの化合物が含まれている。工業上及び天然エストロゲンの食事に由来するレベルの物質収支では、それらの推定されたエストロゲン効力と併せ、エストロゲン様の工業上化合物の混合物による食事からの寄与度は、エストロゲン様フラボ

ノイドの一日摂取量よりはるかに低いことが示されている。

他のアプローチ

食品成分に係る状況は、PCDDやエストロゲンなどの構造的及び生物学的関連化合物について考察した上記のものとは異なる。しかしながら、食品添加物や農薬などの一部の食品成分については、規制当局は、そのような一部の化合物が共通の特性を有することがあると認めており、そのような化合物には、グループ許容一日摂取量（ADI）が割り付けられている。グループADIは、そのグループに含まれる各物質が共通の代謝物に代謝され、その活性によって毒性プロフィール、したがってNOAELが決定される場合に割り付けられる。さらに、共通の代謝物を有しないにもかかわらず、共通の作用あるいは共通の機作／作用機序を示した場合には、それらの化合物は一つのクラスと見なされることもある。そのような状況では、NOAELやADIは、（親化合物や生成した毒性代謝物のモル当量を用いて）そのグループに含まれる各物質に基づいたものになる。その後、ADIはそのグループに含まれるすべての物質に適用され、複合的摂取量の合計はADIを超えるべきでない（用量の加算）。グループADIをもつ化合物の例は多価アルコール、アリルエステル及び一部の農薬である。そのADIは、すべての化合物の複合的摂取量の合計に適用される。ある場合には、分析的な理由によりこれが避けられないこともある。

混合暴露のリスクを評価するもう一つの戦略は、欧州ILSI（International Life Sciences Institute）許容一日摂取量特別委員会によって最近採用されたもので、同委員会は欧州連合（EU）で現在承認されている350種の食品添加物の間で生じる相互作用の可能性を評価した。選択された戦略では、グループADIの値を確立するために食品添加物合同専門委員会（JECFA）によって採用されたものと同様の判定基準に基づいて、理論的に健康問題を生じ得る相互作用を特定することであったが、密接な構造的又は代謝的類似性の判定基準は用いなかった。ADI値をもつ合計65の添加物が特定された。この一連の添加物をさらに分析するために、共同作用及び／又は相互作用は、共通の標的器官を有し、NOAELを超える用量で類似の有害作用を生じる化合物間で起こる可能性が最も高いという原則が受け入れられた。検討された添加物の毒性データが詳細に評価され、これらのどれが標的器官（たとえば肝臓又は腎臓）に対して共通の作用プロフィールを有している可能性があるのか、それらのトキシコキネティック相互作用の可能性にも照らして検討された。この詳細な分析から、

肝臓では4つ、腎臓では3つ、甲状腺では4つの添加物が共同作用の可能性を除外できないことが明らかにされた。このアプローチの価値は、今後の検討課題である。

(食品、飲料水及び大気を含む) 複数の暴露経路による複数の農薬暴露によってもたらされる累積リスク評価のために、同種のアプローチがUSEPA農薬計画課 (OPP) によって提案されている。共通の毒性機作を有する一連の農薬の累積リスク評価を試みるために、OPPは、科学的に信頼できるデータによって共通の作用機作による共通の毒性影響が示される共通機作グループ (Common Mechanism Group, CMG) に属する農薬を特定する手順に従っている。OPPは、従来のリスク評価法、すなわち有害性評価、用量-反応評価、暴露評価及びリスク特性化を用いて累積リスク評価を行う。ステップ1及び2は、CMGに含まれる化学物質の共通の機作によって生じる毒性エンドポイントを決定するために証拠の重み付けアプローチを用いることにより、さらに毒性効力の共通指標を確立することにより行われる。有機リン系農薬 (OP) の場合には、用量の加算に基づいて累積リスクが確立された。最後の2つのステップについては、OPPは、食事由来 (食品)、居住/非職場環境及び飲料水の経路について暴露とリスクを推定する。当分の間、唯一の広範囲にわたる暴露データは食事経由の摂取に関するものであり、また当初は、潜在的なすべての暴露源について累計を得るのは困難であろうとされている (OPP、2000年)。さらに考慮すべきことは、特別な農薬がCMGに入るかどうかを判断するには相当な量の研究が必要になるということである。

すべての方法 (有害性指標、等価係数、共通の標的器官毒性) が、暴露データや安全マージンに関する情報とともに用いられ、混合物中の成分の健康懸念が推定される。混合物の有害性の特性化において理論的に考慮された事項は、単純な事例研究によって確認すべきである。

相互作用の機作及び原因

混合物に含まれる成分間の相互作用の正確な機作は、ほとんどの場合知られていない。しかし、一般的には、どのような相互作用も化学物質-化学物質、薬物動態的及び/又はトキシコダイナミクレベルで起こり得る。この種の相互作用は以下に例を挙げて説明する。可能な限り、農薬又は関連化学物質を含む混合物の成分間の相互作用で提唱されている機

作を盛り込んでいる。

化学物質－化学物質の相互作用

混合物の成分は共に直接反応し、より高い毒性や低い毒性を有する他の化合物を生成する。そのような反応の一例は、発がん性のニトロソアミンを形成する亜硝酸塩とアミンの間で起こる反応である。毒性が減少する化学物質－化学物質相互作用の一例は、個々の成分より急性毒性の弱い複合体を生じるエデト酸コバルトとシアン化物の反応であると考えられる。農薬のみが関係するこの種の相互作用の例は確認されていない。しかし、ある種のジチオカーバメートが脳への鉛（及び他のいくつかの金属）の取り込みを増加させる場合の提唱されている機作には、脂肪親和性の鉛－ジチオカーバメート複合体の形成が含まれており、これは無機鉛と比較して、貯留性が高く、血液脳関門に侵入し、脂質に富む脳組織成分と結合する性質が強い。しかし、脳内での鉛複合体の安定性も、複合体としての神経毒性も知られていない。ジチオカーバメートであるマネブの催奇形性にも類似の機作が関与しているかもしれないと指摘されており、マネブは亜鉛と複合体を形成し、これによって胚組織を含め、亜鉛を必要とする組織からこの必須金属が奪われる。

トキシコキネティック相互作用

農薬の認可に先立って、その吸収、分布、代謝、排泄に関する試験（ADME試験）が行われ、これらから体内での化合物の運命や蓄積の可能性に関する情報が得られる。トキシコキネティクスという用語は体内の化学物質の移動に関係があり、ADME試験のデータに加えて、血漿及び組織中の化学物質とその代謝物の濃度－時間曲線に関するデータが含まれる。一部の農薬については、潜在的な毒性を含む生物活性は農薬自体（親化合物）によるものであるが、その活性が代謝物による場合もある。トキシコキネティック相互作用は、作用部位に到達する活性化学物質の量を増加させることや、減少させることがあり、そのために前述した異なる作用のいずれかの根本的な機作を表わすこともある。

残留農薬などの環境中の化学物質は、すべての哺乳動物に認められる非特異的な経路によって、また大気、食品及び飲料水から毎日体内に入る莫大な数の非栄養性化学物質を除去するために発生した非特異的な経路によって体内で処理される。トキシコキネティック相互作用は、化学物質が吸収、分布又は排泄の側面を共有する場合に起こるが、それら化学

物質が共通の作用機作を有することを必要としない。非栄養性化学物質は通常、腸内腔からの受動吸収と、未変化体、あるいはシトクロムP450やグルクロニルトランスフェラーゼなどの酵素系によって産生された代謝物として尿中排泄を受ける。ある化学物質が別の化学物質の活性型（親化合物又は代謝物）の体内用量を増加させる場合には、トキシコキネティック相互作用が重要になってくる。化学物質の代謝の変化では、酵素誘導、酵素阻害又は両方の基質の存在による酵素の飽和を必要とする。化学物質の吸収、分布、あるいは腎臓又は胆汁のクリアランスの変化では、これらの正常な生理学的プロセスに対する干渉を必要とすることが多い。

大部分の非栄養性化学物質の消化管からの吸収は、非イオン化された脂質可溶性の受動拡散によって起こる。必須ミネラルなどの一部の非栄養素は、特定の輸送系によって吸収されることがあり、これによってそれらの吸収が調節される。しかし、これは農薬では起こることがなく、摂取された用量の大部分が腸から吸収されるものと考えられる。腸壁には高濃度のP-糖タンパクが含まれており、これはある種の脂溶性化合物を腸壁の細胞から腸内腔に輸送する役割を果たす。したがって、このトランスポーターはそのような摂取された化合物の吸収の程度を減少させ、理論的には、食事に含まれる農薬の吸収を低下させる可能性がある。消化管の内腔と壁、及び肝臓は代謝の重要な部位であり、また吸収経路の際の代謝（初回通過又は循環前代謝）は、未変化体で体循環に到達する摂取された化合物の量を制限することがある。初回通過代謝の影響は、親化合物又はその代謝物の一つに活性／毒性があるかどうかにかかっている。親化合物が活性型の場合には、他の経路と比較して、経口暴露後の毒性は消化管又は肝臓の初回通過代謝によって減少すると考えられるが、代謝によって活性であり毒性を有する化学物質型が産生される場合には逆のこともある。皮膚からの吸収は、農薬暴露の重要な経路である。適用量のごく一部は角質層の浸透性バリアを通過することがあるが、その吸収部分は皮膚内で広範囲の代謝を受けず、大部分は体循環に入るものと考えられる。初回通過代謝を除いて、農薬の吸収に関与するプロセスはすべて、受動拡散に関係している。皮膚からの受動拡散は、適用した製剤と皮膚の間における化合物の分配に影響を与える溶媒の存在によって、また角質層の構築を崩壊させる化合物によって影響を受ける。

分布は、血液と体組織の間における化合物の可逆的な移動である。非栄養性化学物質に

については、これは通常、濃度勾配に従った単純な受動拡散によって行われる。分布の程度は、化合物に対する血液や組織の親和性に依存する。非栄養性化学物質は脂質に分配することがあり、また血液や組織中のタンパク質と可逆的な結合を受けることもある。ある器官、特に脳に分布する血管は、脂溶性化合物のみを器官に自由に拡散させることができるが、水溶性化合物はごく徐々に入るか、又は全く通過することができない。これらの特性から血液：脳関門の概念が生まれており、これは内皮細胞間の密着した細胞間接合と、膜孔の減少、モノアミノオキシターゼなどのある種の代謝酵素の高い活性、さらに血液系に化合物を送り戻す役目をするP-糖タンパクを含む輸送蛋白質などによるものである。したがって、脂溶性の農薬は水溶性の農薬より中枢神経作用を生じる可能性が高く、一方、水溶性の農薬は中枢神経より末梢神経に大きな影響を及ぼすことがある。

非栄養素の代謝（異物代謝）には通常、特異性は低いが、高い能力を示す酵素及びプロセスが関係している。単一の酵素が混合物の一つ以上の化学物質の同時代謝に関与していることがあり、また実際には、酵素は多くの植物性非栄養素、環境中の化学物質、薬物などを同時に代謝していることから、これは正常な状況である。混合物中の異なる農薬は、あるものが別のものの排泄を妨げるように、理論的には相互作用し得る。たとえば、ヒトが同時に暴露されたある農薬と別の農薬の両方の代謝に関与する酵素を、一方の農薬が飽和した場合などがある。別の型の相互作用は、ある化学物質が、他の基質を代謝するのに利用される酵素の量を変化する場合に起こるかもしれない。異物の排泄に関与する大部分の酵素は構成的に発現し、また肝臓や他の器官における活性は遺伝的に調節されている。しかし、一部の薬物、フラボンやイソフラボンなどの植物性物質を含め、ある化合物を投与すると、細胞内に存在する酵素の量が増加することもあれば（酵素誘導）、あるいは酵素に作用し、それを阻害することもある。したがって、異種の化学物質の排泄に関与する酵素は、潜在的なトキシコキネティック相互作用の重要な部位を表わしている。農薬の代謝抑制がその毒性に及ぼす潜在的な影響は、製剤中に不純物（イソマラチオン）が存在していたために、マラチオンの毒性が顕著に（70倍）増加したことによって示される。この例では、解毒の主要経路を触媒する酵素のカルボキシルエステラーゼの抑制が起こっている。

尿及び胆汁は、非揮発性異物の重要な排泄経路である。脂溶性化合物はこれらの経路によって多くは排泄されず、そのような化学物質は代謝を受け（上記参照）、水溶性の排泄

産物を生じる。このプロセスは主として受動拡散が関係しているが、一部の化合物や代謝物の排泄には活性トランスポーターが関与している。

農薬の混合物に暴露されたヒトに起こる可能性のあるトキシコキネティック相互作用の評価では、異なる一連の暴露シナリオを考慮する必要があり、それらの両極端の代表的な例として以下のようなものがある。

- 食品を介した異なる残留農薬の暴露など低濃度の複合暴露で、それぞれは低濃度（MRLに近い、又はそれ以下）であり、各農薬の摂取量がADIを下回る場合
- 高濃度の一種以上の農薬に対する職業暴露によって起こるような高濃度の暴露で、恐らく、食品中の残留物などへの低濃度暴露と複合していると思われる場合

これらはそれぞれ、異なる濃度で可能な相互作用部位に到達すると思われる。さらに、いくつかの可能性のある相互作用は同時摂取あるいは同時暴露を必要としないことから、暴露の時間経過を考慮する必要がある。相互作用は、共通のプロセスあるいは経路に対する単純な競合形式をとり、そのプロセスの活性の変化を伴わないことがある。逆に、混合物のある成分が総活性を高める活性化又は誘導によって、又は総活性を低下させる抑制によって、経路の活性を変化させることもある。

同じプロセスで競合する二つの基質の同時存在による単純な相互作用

吸収、分布及び排泄のプロセスは通常、単純拡散によって行われる。拡散は、（農薬に対するヒトの暴露に関連した濃度において）一つ以上の化合物が存在しても影響を受けない。各々の化合物は、他の化合物が存在しないかのように、濃度勾配に従って拡散する。生物学的マトリックスの拡散率は、別の化学物質の存在によって影響を受けることがあるが、それが生物学的マトリックスの性質又は混合物の物理化学的特性を変化させた場合のみである。この種の化学物質－化学物質相互作用は、理論的には農薬と溶媒又は界面活性剤の間で起こる可能性があり、また、たとえば希釈した調剤と比較して洗羊液の原液に暴露された後の皮膚吸収など、ある暴露シナリオに関連していることがある。生物学的マトリックスの拡散率は、溶媒に溶かした同量の農薬を経口投与した場合と比較して、吸収率を低下させることにより、食品中に存在する残留農薬の毒性の重要な調節因子になることがある。

化合物がタンパク質によって触媒される共通の経路を共有する場合には、相互作用が起こることがあり、能動輸送や代謝などのプロセスは、農薬間のトキシコキネティック相互作用が起こり得る部位である。そのようなプロセスは低濃度の基質に関して一次反応である、つまり、吸収、代謝及び排泄の速度は用量に依存しない。したがって、そのようなプロセスを表わすin vivoのトキシコキネティックパラメータ、たとえばクリアランスや半減期は、低濃度では一定である。占有されていない過剰なタンパク質（酵素）部位が利用可能であることから、ある化学物質の低濃度のトキシコキネティクスは、多くの異なる化合物が低濃度で存在しても影響を受けないと考えられる。しかし、利用可能な酵素活性部位が過剰でない場合には、この状況は、より高い基質濃度では得られないと考えられる。高濃度では、利用可能な酵素活性部位が基質によってしだいに占有されるようになり、また酵素系は飽和状態になる。ある基質が酵素を飽和状態にすると、（すべての基質の濃度がもはや酵素活性部位を飽和しなくなるまで）その基質や同じ酵素系の他の基質の消失速度が低下する。飽和はすべての基質の総濃度とそれらの親和定数（ K_m 値）の単純な関数であることから、代謝の飽和は、単純な用量加算を表わすトキシコキネティック相互作用の例である。

代謝又は排泄の飽和は用量依存的であり、動物における高用量の混餌投与試験で認められるときがある。MRLから摂取量はADIを下回るようになり、ADIは通常、動物試験で確認された無毒性量より100倍低い用量であることから、食品中の残留農薬を介して暴露されるヒトにおいて、代謝又は排泄の飽和が起こる可能性は低いと考えられる。MRLに近いか、又はそれを下回る複数の残留農薬を含む食品をヒトが同時に摂取するような可能性の低い状況でさえも、そのような相互作用は考え難い。これに対して、代謝の飽和は高用量の暴露後、たとえば職業暴露で起こることがあり、この場合には、飽和したプロセスのために血液及び組織中の基質濃度が一過性に過度になると考えられる。この毒性学的影響は、飽和したプロセスの基質が活性又は不活性であるかどうか、さらに各々の農薬単独の濃度又は組み合わせの濃度（これらが共通のトキシコダイナミック機作／作用機序を有する場合）が反応を起こすのに十分であるかどうかにかかっている。他の型のトキシコキネティック相互作用とは対照的に、代謝の単純な飽和は、基質に対して限定された影響を及ぼすのみであり、持続時間も短いと考えられるが、ある経路の飽和では、別の経路の利用増加が起こる可能性があり、毒性を増強するかもしれない。

一つの農薬のトキシコキネティクスが、別の農薬に対する同時又は事前暴露により引き起こされる酵素活性の量の変化によって変わるような相互作用

ある化合物の暴露では、酵素誘導又は酵素阻害によって別の化合物の運命に影響を及ぼすことがある。酵素誘導は細胞内の酵素濃度の増加をもたらす、mRNAの転写の増加、mRNAの安定化又は酵素蛋白質の安定化によって起こり得る。酵素活性の上昇は、一般に高用量の暴露が停止した後2～3週間持続する。酵素誘導は通常、NOAELを超える用量で数日間の暴露を必要とするが、一部の農薬については、シトクロムP450の単純な誘導と適応性の肝臓肥大は有害作用ではないと考えられ、そのため、NOAEL未満の用量でも起こることがある。酵素阻害には主要な2つの型があり、一つは、阻害物質が体内から除去されると、酵素活性が正常に戻る可逆的阻害であり、もう一つは、酵素の永続的な変化を表わし、阻害物質が除去された後も持続する不可逆的阻害である。可逆的阻害は通常、基質と阻害物質の両方に同時暴露される必要があり、暴露は十分に高濃度又は高用量である必要がある。不可逆的阻害は、ある種の有機リン系農薬（OP）などの不可逆的な酵素阻害物質の高用量による単回急性暴露後に起こることがある。不可逆的阻害の程度は、新しい酵素が合成されることから、時間とともに減少すると考えられる。高用量の単回暴露後に起こる阻害の持続時間は、新しい酵素の合成速度に依存していると考えられる。不可逆的な阻害物質に対する低濃度の複合的な暴露は、それぞれの暴露が測定可能な作用を起こさないほど低い場合でも、合算した用量が反応を起こすほど十分であり（用量の加算）、また複合暴露の期間中に酵素阻害の増加速度が新しい酵素の合成速度を超える場合には、酵素阻害を起こすことがある。さらに、長期にわたる阻害は、酵素補因子の枯渇によって起こることがあるが、これは、それ自身の排泄を飽和にする摂取量を必要とすることが多い。

食品中の残留農薬に暴露されたヒトでは、その摂取量が動物試験で確認された酵素誘導や肝臓の変化を伴う摂取量よりはるかに低いと考えられることから、酵素誘導が起こる可能性は低いと考えられる。したがって、同じ酵素誘導を起こす特性を有する複合残留農薬による複合暴露でも、有意なトキシコキネティック相互作用は起こらないであろう。アセチルコリンエステラーゼなどのセリンを含む酵素の阻害は、OPの無毒性量を決定するために用いられる。したがって、食品中OPの複合残留による同時暴露でも、複合摂取量がADIを設定するために用いられた安全率を侵すほど十分に多くない限り、有意な持続性の酵素阻

害をもたらす可能性は低い。この例外として、アセチルコリンエステラーゼを阻害するより低い用量で阻害が検出されることがあることから、有機チオリン(P=S)系農薬の酸化におけるシトクロムP450の不可逆的阻害が挙げられるかもしれない。

酵素誘導又は阻害に関係する相互作用の毒性学的影響の解釈は単純ではなく、基質及び代謝物の生物学的作用に依存すると考えられる。ある場合には、親化合物が活性型であり、増強反応が代謝の阻害から起こることがある。これに対して、酵素誘導によって毒性の増強が起こる場合は、毒性代謝物、たとえば有機チオリン(P=S)系農薬のそれらに対応する活性型オキソン(P=O)代謝物への酸化代謝に起因する。トキシコキネティック相互作用は用量の加算、反応の加算又は相乗作用を示すことがある。トキシコキネティック相互作用は、投与した外部用量に関連して評価すると相乗作用を起こすが、血漿中濃度などの内部用量のバイオマーカーについて比較を行った場合には起こさないことがある。たとえば、酵素活性を誘導又は阻害する化学物質は、代謝が変化する化合物と共通の毒性を有しないことがあり、そのため複合暴露に対する反応の増強は外部用量の加算によって説明することはできないが、複合暴露に対する反応の大きさは血漿中濃度の増加から直接予測することができる。この種の相互作用は、農薬とピペロニルブトキシドなどの補助剤（相乗剤^a）の組み合わせで起こることがある。これらの補助剤は、特に標的生物の代謝を変化させ、毒性を増強させるとともに、使用量を少なくするために農薬製剤に加えられる。誘導又は阻害する化学物質とともに投与した毒性化合物（又はその循環血中の活性型）の血漿中濃度と、単一化学物質の血漿中濃度－反応関係を比較すると、相互作用が単に活性化合物の内部用量と循環血中濃度の変化（トキシコキネティクス）によるものかどうか、あるいはトキシコダイナミック増強作用によるものかどうか明らかになると考えられる。

注a) これに関する定義については用語集を参照のこと。

トキシコダイナミック相互作用

トキシコダイナミック相互作用は、細胞の受容体／機能の標的レベルで起こるものであり、受容体部位への別の成分の結合を妨げるある成分によって、あるいは受容体に結合し別の成分の毒性作用を変化させるような作用を起こすある成分によって起こる。

最初のタイプの例には、一酸化炭素に対する酸素、コリンエステラーゼ阻害剤に対する

アトロピン、モルヒネに対するナロキソンの拮抗作用が含まれる。調節酵素のアロステリックモジュレータ (allosteric modulator) による作用と同様に、ある化合物が受容体部位の修飾によって別の化合物の固有活性を高める可能性はありそうに見えるが、そのような相互作用は環境中の化合物では認められていない。

一般に、一次作用の同じ部位における2つの成分の複合作用は、増強作用をもたらす可能性は低い。受容体に対する競合は通常、様々な効力のフィトエストロゲンや他のエストロゲン様化合物の混合物による作用によって示されるように、作用の加重又は拮抗作用をもたらす。簡単に表わすと、拮抗物質 (antagonist) は、作用物質 (agonist) の活性の負の調節を行う。一方、部分作用物質は、作用物質と拮抗物質の両方の特性を示す。低濃度及び／又は他の機能的リガンドがない状態では、部分作用物質は作用物質として働く。一部の弱い作用物質は、より強力な作用物質がある状態では、受容体を占有することによって拮抗物質として働くこともある。より高い効力のリガンドが低濃度で存在する状態で、有意な数の受容体が効力の低いリガンドによって占有されると、それらは拮抗作用を示すように見える。しかし、実際には、それらはまだ作用物質として働き、反応を引き起こしていると思われる。より高い親和性のリガンドがある状態において、より低い親和性のリガンド／受容体の占有に影響を及ぼす要因には、各リガンドの相対濃度と受容体に対するそれらの相対親和性、及びリガンド／受容体の会合と解離の動力学が含まれる。

薬物動学的相互作用はまた、異なる受容体／標的部位に作用し、相乗作用又は反対の作用をもたらす混合物の2つ以上の成分によって起こることがある。機能的拮抗は、血管拡張と血圧に対するヒスタミン及びノルエピネフリンの作用や、痙攣を引き起こす化合物に関連したバルビツール剤の抗痙攣作用によって示される。

機能的増強の例もある。凝固に異なる作用を及ぼす薬物、たとえばワルファリンはビタミンKとの競合によって、またアスピリンは血小板のトロンボキサン_{A2}シンターゼを阻害することによって、出血のリスクを高める。カリウム濃度を低下させる利尿薬、たとえばフルセミドは、強心配糖体の心毒性を高めることがある。これらの相互作用は関係する薬物の薬理学的有効量でのみ起こることに注意すべきである。

転写又は伝達レベルでの力学的相互作用は、現在のところほとんど研究されていない。この種の相互作用の効率的な検出は、たとえばゲノム、プロテオミクスあるいはメタボノミクスの方法論を利用する分子レベルでの研究を必要とするものと思われる。

2つ以上の成分が異なる受容体／標的部位で作用すると、増強作用が起こることもある。たとえば、混合物のある成分によって様々なDNA修復経路の一つ以上が阻害されることにより、遺伝毒性を示す別の成分によって予想以上のDNA傷害が起こることがある。反対に、たとえば抗酸化物質として働く成分の作用がDNA保護的に働くことがあり、また別の成分の存在によって生成されることがあるフリーラジカルや他の活性酸素種（ROS）の中和をもたらすかもしれない。

いくつかの化合物は、一部の組織においてグルタチオン値の増加又は減少を起こす。グルタチオンは多くの毒素の毒性に対して第一線の防御を果たすことから、混合物のある成分によって細胞のグルタチオン濃度が変化することにより、別の成分の毒性が変化することがある。

混合物のある成分の酸化代謝による有害な生体異物ラジカル又は他の活性分子種の産生は、別の成分による酸化還元反応が介在した結果として加速され、これによって毒性の増強が起こることがある。そのような反応の例として、リポキシゲナーゼによって産生したクロルプロマジンカチオンラジカル（及び他のフェノチアジンのラジカル）が、ベンジジンから有毒な中間体ベンジジン・ジイミンへの急速な酸素化（oxygenation）を引き起こすことがin vitroで示されている。

8章 混合物の毒性学 — 試験による証拠

緒言

本章は、混合物毒性の分野における関連した実験データの要約からなる。一般的に、ここに記述された研究は、農薬を含む混合物の研究に限られている。しかし、例えば、混合物毒性の研究に対する有用なアプローチとなる場合、他の混合物を含むいくつかの研究も含まれている。ここに記述されている研究の大部分は、同時複合暴露の急性、亜急性、慢性毒性を研究したもの、及び代謝やトキシコキネティックエンドポイントよりむしろ動力学的なエンドポイントの調査に限られている。前章で議論したように、混合物に関する多くの研究からは、どのような種類の複合作用が存在するのか結論を引き出せない。

概観

混合物の毒性を記述した論文は多い。しかし、比較的少数の研究しか、混合物内の構成成分の間で起こる相互作用の性質、及び相加性からのずれを十分に研究していない。

混合物の毒性の研究は、一般的に、はっきりと異なるタイプに分けられた。単一物として完全な混合物の毒性を研究する場合は、しばしば環境中で見られるようなもの(例えば、水質汚染物質)を代表する複雑な混合物が含まれていた。構成成分単独の作用が同時に研究されず、個々の成分間で起こる相互作用の性質に係る情報がわずかしか得られないため、いくつかの例外を除いて、これら混合物はこのレビューには含まれていない。しかし、個々の成分の濃度が個別に報告された ADI 以下であると確信できる(従って、個々の NOAEL より十分に低いと思われる)非常に低い用量で混合物の毒性を評価したいくつかの研究があった。これらの研究からは、毒性を高める可能性のある相互作用の性質に関して情報が得られないものの、毒性影響を示さない場合、この特定の混合物については、相互作用が起こってもこの暴露レベルでは毒性が高められないという事実がある程度保証されるかもしれない。

複雑性の低い混合物を扱った多くの研究では、個々に、また様々な組み合わせで、化学物質の作用が研究された。いくつかの事例では、得られたデータは、単一成分の作用の単純な加算によっては予測できないような作用を示した。著者は、相加性からのずれ、すな

わち相互作用の証拠を示すと主張した。しかし、様々な理由から、これら試験の多くは試験計画が十分でなく、彼らの主張を実証できなかった。主としてこれは、研究者が個々においても組み合わせにおいても、化学物質を単一用量でのみ試験したためである。用量-反応の形について知見がなければ、いかなる相互作用の性質も推測できない。例えば、単純な類似作用 (simple similar action) (単純な共同作用 (simple joint action) 又は濃度/用量加算 (concentration/dose addition)) については、NOAEL に近いかすぐ下の用量では、又は反応が飽和に近い高用量では、混合物の作用には相加性があるとは思われない。作用を加算できるという結論は、用量-反応が直線的である場合のみ成り立つ。さらに、高用量データの低用量暴露への外挿は、必ずしも有効であるとは限らない。

他の研究者は、混合物の構成成分の相互作用を調べるという特殊な目的のために、用量-反応、及び低用量における混合物の潜在的な作用に配慮しながら、試験計画に多くの考慮を払った。

いくつかの研究では、個々の成分について NOAEL 及び/又は LOAEL を予め決定し、次いで、NOAEL 及び/又は LOAEL、また NOAEL 以下の濃度において混合物を試験した。この種の試験では、一般に最大 10 の成分を含む混合物が調べられた。腎細胞毒素の混合物を含む Jonker らによる一連の研究は、同じ標的器官をもつが作用機序が異なる化学物質の混合物に対する単回又は反復暴露では、個々の化学物質に対する暴露レベルが毒性のないレベルであれば、有害性の明らかな増大が起こらないことを強く示唆した。同じ標的器官と同じ作用機序をもつ化学物質の混合物については、個々に毒性のないレベルで化学物質を同時投与した場合、誘発される作用は単純な相加性に基づいて予想される作用に対応している。しかし、混合物成分がそれぞれの NOAEL に等しいレベルで存在する場合、それら成分が毒性影響を呈する機作にかかわらず、軽微であってもいくらかの有害作用が起こるかもしれない。さらに、個々の LOAEL に等しいレベルで存在する混合物成分に対する同時暴露が起こる場合、ある程度の相互作用が起こる可能性がある。複数の標的器官をもつ毒素混合物 (マイコトキシン、アルデヒド類等) を調べた類似企画の研究でも、同じ事象が示唆された (例えば、Groten ら)。

いくつかの研究では、混合物の相互作用や非相互作用を調べるため、様々な階乗的なレ

ベルの用量群が用いられた。このような試験計画や精巧な数学モデルでは、研究対象となる化学物質の主な作用や相互作用のすべてを確認することができる。この種の研究データから、複合影響はエンドポイントに依存して、単純な相加性、及び相加性より小さいか大きい作用の両方を同時に含む場合のあることが実証された。しかし、データを分析するために用いられるモデルは、それらが例えば単調な用量-反応曲線を形成するという仮定によって制限される。個々の化学物質について用量-反応特性が分からない場合は、解釈も制限されるかもしれない。

他の研究では、まず用量-反応を特性化し、次いで、作用が等しい (isoeffective) と予想される濃度の混合物を用い等興奮性分析 (isobolic analysis) により相互作用を決定した。化学物質が類似/共通の機作により作用すると思われる場合、観察される作用は直線的な用量加算モデルに従い予測できる。等興奮性手法 (isobolic methods) を用いて得られるデータの解釈は、各々の構成成分の等作用性用量 (equi-effective doses) が知られている精度によって制限される。

混合物毒性の研究は興味深い分野であることは明らかである。単純な混合物において起こる相互作用の性質を決定するために、精巧な研究計画が求められる。より複雑な混合物を取り扱う場合は、状況はもっと錯綜してくる。これらの研究から導かれたデータの有用性は、個々の化合物について用量-反応曲線がどの程度明らかになっているかによって決まってくる。低レベル暴露のリスク評価のため、高用量における作用や相互作用を外挿することは、いつも有効であるとは限らない。急性毒性の重要な標的は、特に長期間にわたると、低レベル暴露における場合と同じでない可能性があるため、急性作用の研究は役に立つと考えられていない。

混合物の構成成分の間に相互作用が起こっても、相互作用の詳細な機構はほとんどの場合分からないであろう。ある成分と第二成分との相互作用の性質は、第一成分と第三成分との間で起こるものと異なることはかなりありうることである。相互作用によっては、他の相互作用により抑止され、このためその存在が遮蔽されるかもしれない。しかし、我々の現在の知見に基づくと、より高次の相互作用の可能性は小さい。個々の成分の吸収、分布、代謝、排泄 (ADME) 及び薬理学的毒性学的作用が定量的なレベルで十分に判明して

いる場合、単純な混合物内の相互作用の出現や程度を、純粋に機作を基にして、また例えば薬理学的薬物動態（pharmacologically-based pharmacokinetic, PBPK）モデルを用いて予測することが可能であるかもしれない。この知識がない場合、適切な実験が要求される。しかし、もっと複雑な混合物やカクテルを考慮する際は、二成分又は単純な混合物に係る研究データからは限られた情報しか得られない。

農薬混合物に暴露されるヒトについて潜在的な健康リスクを評価する意味

素性の明らかな化学物質混合物を用いた毒性研究は、明らかに毒性影響のあるレベルで観察される複合作用や相互作用からは、LOAEL よりほんのわずかに低いレベルを含む無毒性影響レベルにおいて何が起こるかを予測することはできないことを示した（レビューについては Cassee ら及び Groten らを参照）。たとえ化学物質の一つがわずかに毒性影響のあるレベルで存在していても、混合物の複合作用のタイプは、明らかに毒性影響のあるレベルで起こるものと異なるかもしれない。しかし、毒性影響のないレベル（LOAEL よりほんのわずかに低い暴露レベルを含む）において起こる事象は、これら化学物質の混合物に暴露されるヒトについて潜在的な健康リスクを評価する上でまさに重要である。一般に、混合物内の化学物質の暴露レベルが NOAEL の範囲にあれば、相加性及び相乗作用がみられず、独立した共同作用（independent joint action）の基礎概念の適用可能性を示す。

他方、同じ標的器官及び同じ作用機序を呈する化学物質（例えば、腎細胞毒素、感覚刺激物質、マイコトキシン、エストロゲン活性をもつ化合物）を用いた in vivo 研究では、類似作用のある毒物の混合物の毒性は、個々の化合物の LOAEL よりわずかに低いレベルにおいてさえも、相加性の仮定に基づいて予想される作用に対応することが明らかになった。これらの例では、用量加算モデルが有害性評価のために採用されるべき基礎概念を表す。このモデルは、無毒性レベルから LOAEL までの全範囲の暴露レベルにわたって適用可能である。

いくつかの研究（急性毒性、亜慢性毒性、遺伝毒性、発がん性）で農薬混合物の複合影響を検討したところ、二三の研究において相乗作用の明らかな事例が、作用レベルの個々の化合物に暴露された動物に観察された。しかし、ずっと低い用量レベルへのこれら知見の外挿は有効でなく、またヒトが暴露される農薬の用量が一般に NOAEL よりずっと低い

ため、個々の化学物質の（低）無毒性用量における農薬混合物の相加性又は相乗作用による健康影響の増大の可能性は小さいと思われる。これらの法則に対する例外は、作用機序が類似した、又は物理化学的及び／又はトキシコキネティック相互作用の証拠が明白な農薬混合物、及び安全性の余地がないか非常に小さい農薬混合物であろう。

母集団の中のリスクの高いサブグループ

幼若な子供は、体重ベースで食品の摂取量が多いため、暴露評価においてしばしば重要なグループであることを既に述べた。さらに、胎児、幼児や子供は農薬の特定の毒性影響、特に内分泌攪乱や神経毒性に対してより感受性が高いという仮説を立てた（レビューについては National Research Council 及び Aggett and Kuiper を参照）。本章に引用した動物試験からのこのような毒性学的エンドポイントに係るデータは、複合暴露に関して前節（農薬混合物に暴露されるヒトについて潜在的な健康リスクを評価する意味、8.190～8.192）で導かれた結論が、これらエンドポイントや母集団の中のサブグループについても当てはまることを示唆している。個人の間で遺伝学的な相違が農薬混合物に対する感受性に影響を及ぼす程度は知られていない。暴露マージンは相互作用が予想されないということであるが、これは、混合物のリスク評価のために重要ないかなる知見も適切に考慮されるよう、将来にわたって注意深く監視する必要がある問題である。

9章 確率論的なリスク評価法

緒言

化学物質のリスク特性化には、暴露と毒性の評価を比較することが含まれる。英国の規制当局及び企業によって用いられている現在の方法は、両方の数量の決定論的な (deterministic) 導出に基づいている。例えば、食事経由の暴露は農薬では高レベルの消費者 (97.5パーセンタイル) に基づいており、あるいは動物薬では標準的な食料品バスケットに基づいている (4章を参照)。その後、慢性農薬暴露の推定値は、この一日消費量に、作物処理試験から得られた残留レベルの中央値を掛けることによって得られる。急性暴露については、その乗数は通常、作物処理試験で検出された最高残留レベルを品目間の変動が考慮されるように調節したものである (9.14項を参照)。

暴露量が規定した参照レベル、慢性暴露では許容一日摂取量 (ADI) あるいは急性暴露では急性参照用量 (ARfD) を超えない場合には、その暴露量はリスク評価において容認できると考えられる。これらの参照レベルは通常、動物試験における無毒性量 (NOAEL) の推定値から導き出される。

いずれの健康リスク評価でも、特性化のプロセスにおける変動性と不確実性を考慮すべきである。変動性とは、個体間の感受性あるいは食品間の残留レベルにおける自然な変動を表わし、不確実性とは、リスクの特定における知識の不足を表わす。決定論的なリスク評価では、不確実性と変動性は通常、安全係数を用いることによって考慮される。したがって、ADIは、種差による不確実性を考慮するための除数と種内の変動性を考慮するためのもう一つの除数を用いて、動物種で推定されたNOAEL (体重に対して表わしたもの) から導き出される。一般に、いずれの場合も10の除数が用いられる。Ruberyら及びRenwickは、評価係数の大きさに影響を及ぼす問題点を明らかにした。

食事経由の急性暴露では、残留レベルはバルク試料から導き出されるが、消費される個々の品目 (例えば、個々の果物) における変動を反映するために、乗数 (7であることが多いが、最大10のときもある) が用いられることもある。

リスクを特性化する現在の決定論的な方法では、安全側に立った（conservative）アプローチを採用することにより変動性（及び不確実性）に対処することを試みている。食事経由の急性暴露では、消費量が最も多い個人が最も高い残留レベルの食品を消費する可能性があるということを考慮に入れている；あるいは慢性暴露では、短期の調査から消費が多いと確認された個人が長期間にわたって継続的に高レベルの消費者になる場合があるということを考慮に入れている。さらに、これらの高い入力値は、毒性障害に最も感受性の高い個人を含めるように設定されたARfD又はADI参照レベルと比較される。しかし、決定論的なアプローチの主な欠点は、これらの安全性閾値を超える複合的な確率、すなわちリスクがまだある母集団の割合の定量化がなされないことである。

a ここで言う品目は、全部が消費される果物又は野菜、例えばリンゴやニンジンを意味する。

リスク評価の決定論的なアプローチに組み込まれた安全側に立った考え方（conservatism）は、現在 英国の規制目的には適切であると考えられている。しかし、このアプローチは単一の暴露源と暴露経路をもつ単一の化学物質のリスク評価ではうまくいくかもしれないが、数種類の化学物質あるいは多くの暴露経路を取り扱う場合には適用できないことが示されている。特に、可能性のあるすべての経路による単一化学物質の総合暴露の推定値は、各々の経路について安全側に立った暴露の推定値に基づいており、通常はいずれの現実的な参照安全レベルをも超えるであろう。このような決定論的なアプローチの特性は、一個人がすべての経路から多量摂取するという仮説に立っているものの、このようなことが起こる可能性はきわめて小さいことから、安全側に立った考え方の倍加（compounded conservatism）と呼ばれる。確率論的な（probabilistic）方法は、決定論的な安全側に立った考え方の程度を評価し、総合リスク又は累積リスクのレベルを推定するための一定の手法となる。

リスク評価の確率論的なアプローチでは、点推定を分布に置き換えることにより、すべての標本成分の固有の変動性を考慮する。このアプローチはまた、リスク評価プロセスにパラメータの不確実性と専門家の判断を組み入れるための正式な枠組みを提供することができる。出力は、特別な結果の確率の形で表わされる。したがって、決定論的なアプローチとは対照的に、リスクのある母集団の割合を推定することが可能である。最近の研究は、主として確率論的な方法を適用して総合暴露を推定することに向けられている。

食事経由の暴露評価

単一の化学物質による総合暴露では、食品、大気、水及び土壌を含む、可能性のあるすべての暴露源からの暴露を組み合わせる。ここでは、食事経由の暴露のみに関する確率論的なアプローチについて述べる。単一の化学物質に対する個人の一日の食事経由の暴露は次式によって計算される。

$$\text{暴露} = \sum \text{消費} \times \text{残留レベル}$$

ここで総和は、残留化学物質を含む食事の中のすべての食品について行われる。消費はmg/kg体重/日の残留物暴露となるように体重で割って標準化し、これはADIやARfDなどの参照レベルと比較することができる。

実際には、前述の考察のように、各々の食品の消費及び残留レベルに関する情報は、独立した調査や試験の標本分布の形で入ってくる。これらは、母集団を通じた暴露の分布となるように確率論的に組み合わせることができる。慢性暴露と急性暴露では、異なる計算とデータが必要である。

データ源及び変動性

残留レベル

英国内では、食品中の残留化学物質に関する主なデータ源は、残留農薬委員会（Pesticide Residues Committee）と残留動物薬委員会（Veterinary Residues Committee）によって監視されているサーベイランスプログラムである。これらの調査には、特定の重要な問題を扱うことを目標としたいくつかの要素が含まれ、さらに広範囲の食品について、最高100種の残留農薬と160種の残留動物薬の標本分布が提供される。各々の食品について毎年収集される標本数は、副次的な食品の24から、主食（パン、ミルク及びジャガイモ）の200までに及んでいる。標本は、英国の6地域のそれぞれから2箇所ずつ、12のセンターから収集される。

残留分布を用いて母集団暴露を評価する場合には、それらの標本は、各々の食品について利用可能なすべてのデータ源を代表していることが必要である。目標を設定した調査は、この要件を満たしていないようである。

<慢性暴露>

化学物質による慢性暴露を推定するために、長期にわたって個人が遭遇する残留物の濃度は、食事の中の各々の食品について得られた残留分布からの無作為標本であると仮定されている。この仮定が適切であるのは、消費者の地元での調達による影響が小さい場合のみである。いずれの単一食品についても、ある期間の推定総摂取量は、総消費量にその食品の平均残留レベルを乗じたものと等しい。食品の消費とその食品の残留レベルとの間に毎日の相関性がないとすれば、この同等性は当てはまる。したがって、すべての食品について合計し、一日単位の暴露と消費を表わすと以下のようなになる。

$$\text{個人の平均暴露} = \Sigma \text{通常の消費} \times \text{平均残留レベル}$$

これは、その化学物質のADIと比較できる。

食事経由の慢性暴露を推定するのに必要な残留レベルに関する情報は、このように各々の食品の分布の平均値に限定されている。所定の精度水準で平均値を推定するのに必要な標本数は、残留分布の歪度に左右される。この分布は通常、非常に長いテールを示し、標本の半数以上は報告限界（RL）を下回る残留レベルとなることから、推定平均値は少数の正の測定値に影響を受けやすいかもしれない。研究は現在、残留データから推定される統計値の粗さを改善するために、パラメータ分布の有用性を検討することに向けられている。

<急性暴露>

食事経由の急性暴露は、個人が一日に摂取する残留化学物質の量の評価に基づいている。慢性暴露とは対照的に、この場合、毎日の食品部分又は各食品の品目間における残留の変動性に関する情報を必要とする。この変動性の真の指標を得ることが必要である。野外試験は通常 管理された条件下で実施され、残留レベルが市販化学物質の施用後よりも一定になる場合があることから、野外試験による変動性の評価は誤解を招きやすいかもしれない。小売りの標本には処理していない標本が含まれることがあり、平均レベルが低くなり、同じピークレベルの変動性が高くなることから、野外試験での変動性は小売り標本での変動性とは異なるかもしれない。また、調査が適切に計画されていない場合には、サーベイランスデータの情報も代表していないかもしれない。さらに、残留レベルがいくつかの品目から成る複合標本 (composite samples) で測定される場合には (以前は常にそうであった)、

標本内の品目間の変動性が無視されることから、変動性は過小評価されると思われる。英国国内では、青果物の個々の品目の小売り標本における残留レベルは、時折、複合標本の値の10倍を超えるときもあることが示されている。

消費

個々の食品の消費に関する最も大規模な英国のデータは、大型小売りチェーン店によって収集される食品購入データである。しかし、これでは食事時の個々の変動に関する情報はあまり得られない。個々の食事に関する調査は通常、食事日誌あるいは質問票による想起に基づいている。個々の食品について母集団を通じた消費の分布に関する統計値を提供することに加えて、そのような調査によっても消費における商品間の相関が得られるはずである。

<慢性暴露>

慢性暴露の評価では、個人の長期にわたる食事歴に関する情報を必要とする。個人の通常の日摂取量に関する調査はそれほど一般的でなく、毎日の記録より正確なデータは得られない。しかし、個人間の変動より大きくなることが多い個人内の変動のために、毎日記録では長期にわたる消費の変動性が過大評価されると思われる。Nusserらは、数日間に得られた一日食事摂取量の記録から通常の日摂取量の分布を推定できる方法を示している。

<急性暴露>

急性暴露の評価は、任意の日の任意の個人における食品消費の分布に基づいている。これは毎日記録によるか、又は質問票による24時間の想起によって得られる。季節的変動とともに週の日々の差が含まれるように、調査では一年全体にわたる消費を標本に取るべきである。異なる食品間の摂取量は相関することが多く、またその相関性は、観察単位が食事又は日である場合には、平均又は通常の日摂取量の場合よりも高くなる。

一時的な形態

食事の季節的変動に加えて、特定の食品の残留レベルもまた、農業管理や保管又は調達の変化により年間に変化することがある。顕著な場合には、このために別個の暴露評価をその年の異なる時期に行うことが必要になるかもしれない。

さらに、年齢による食事の変化のために、異なる年齢の母集団、特に幼児、子供及び高齢者について別個の急性暴露評価が必要になる。また、生涯の慢性暴露の評価は、消費データに年齢に関係したモデルを当てはめることにより改善されるかもしれない。

モンテカルロ法

モンテカルロは一般的な確率論的方法であり、各々の食品の残留レベル及び消費の分布からサンプリングを繰り返すことによって、食品中の残留物に対する母集団の総暴露の分布を構築することが可能である。この方法は現在、急性暴露の推定に推奨されているが、慢性暴露にも用いることができる。

<慢性暴露>

単一食品の慢性暴露の分布は（9.12項を参照）、その食品の平均残留レベルを乗じた値をもつ長期的な消費の分布である。母集団の任意の個人の総暴露は、各々の食品の暴露分布から引き出した単一の標本値を加算することによって得られる。これを数千回繰り返し、高位のパーセンタイルを抽出することができる母集団の暴露の分布を作成する。

異なる食品の消費が研究対象の母集団について相関していないと考えられる場合には、暴露分布からのサンプリングは独立して行うことができる。しかし、2つの食品の消費が相関している場合には、サンプリングはそれらの複合暴露分布に基づいて行うべきである。残留物を含む食品について可能性のあるすべての相関を含めることはめったにできないが、大きな正の相関を無視すると、総暴露の変動性の過小評価に結びつく。

<急性暴露>

急性暴露の分布を構築するには、急性の消費及び急性の残留の分布双方からモンテカルロサンプリングが必要である。単一食品の2つの標本値の積により、任意の日の任意の個人について急性暴露が得られる。食事経由の総暴露は、各々の食品についてのこれらの暴露量を合計することによって得られる。この場合でも、可能な限り消費における相関性を考慮に入れるべきである。その後、サンプリングを繰り返すことによって、数千の任意の個人における総暴露の分布が得られる。

図9.1は、単一の化学物質及び単一の食品について行ったこの処理の結果、すなわち西洋ナシの消費によるクロルメコートの急性暴露を示す。得られた暴露分布は、5,000のモンテカルロ標本に基づいている。

パラメータ法

急性暴露では、モンテカルロサンプリングは通常、消費及び残留レベルの経験的分布に適用される。しかし、特定の残留物と食品の組み合わせに関するデータは乏しいことが多く、また暴露分布の形も少数の代表していない標本値に非常に影響を受けやすくなることがある。これは必ずしも明らかであるとは限らないが、多くのモンテカルロ標本は通常、親分布のいずれの外れ値をも隠蔽して平滑な出力分布を生じるためである。

図9.1 西洋ナシ中のクロルメコートに対する急性暴露

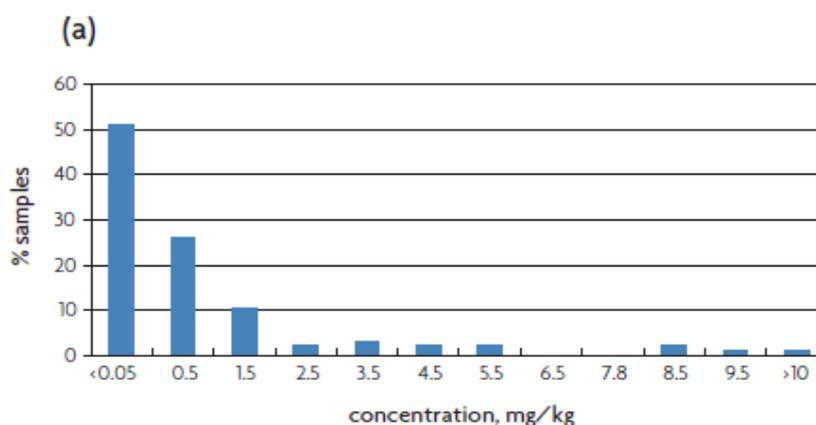
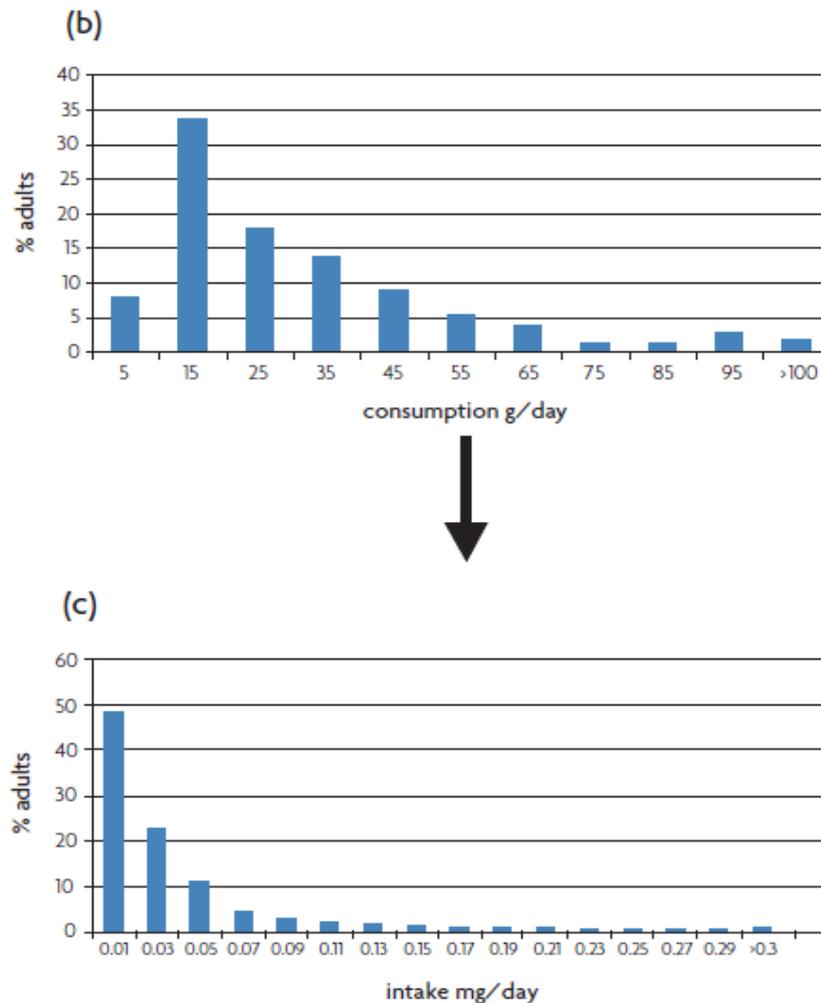


図 9.1 西洋ナシ中のクロルメコートに対する急性暴露（続き）



注：残留及び消費の経験的分布からのモンテカルロサンプリングによって、西洋ナシ中のクロルメコートに対する急性暴露の分布を導出した実例を示す（Tennantによる発表を改変して再掲した）。横軸の数値は、各々の分類区間の中点を示す。

- a) 西洋ナシの97の小売り標本における残留農薬（mg/kg）の分布
- b) 英国の成人について報告された西洋ナシの平均一日消費量（g/日）の分布
- c) 残留及び消費の分布の無作為標本5,000の積から導き出された、成人の急性暴露（mg/日）の分布

この問題の一つの解決策は、多くの研究プログラムで現在検討されているように、これらの分布をパラメータモデルによって示すことである。これらのモデルでは、モンテカルロサンプリング前にデータが平滑化され、得られた暴露分布の高いパーセンタイルにおいて、より確固たる推定値が得られる。さらに、パラメータモデル法では、事前情報や専門

家の判断を評価プロセスに組み入れることが可能である。しかし、分布の形を通して不確実性があるために、パラメータ法の使用は限定されている。

経験的な残留分布は、一般に残留試験の報告限界値を下回る値の割合が高く、高い値のテーリングが長い。これらの分布は、一部の標本にはゼロの残留レベルを、また正の残留レベルには対数正規分布を仮定することにより、適切にモデル化されることが見出されている。適合性がよい場合には、パラメータ法により、RLを下回る正の残留レベルを示す標本の割合が推定でき、慢性暴露を推定するための平均残留レベルに対する補正が得られる。

また、消費分布も長いテーリングを示す傾向にあり、一般に対数正規分布がよく適合する。消費における個人間及び個人内（日差）の分散の調査推定値を用いると、急性及び慢性暴露評価のためのパラメータ分布を直ちに導き出すことができる。異なる食品の消費における相関性は、それらの複合分布を導き出すことによって考慮に入れられることがある。

総合暴露の推定は、適合させたパラメータ分布に基づき、以前のようにモンテカルロサンプリングを用いて進めることができる。残留及び消費者調査の規模がいずれも大きい場合には、分布は通常、非常に高いパーセンタイルを除いて、経験的及びパラメータによるアプローチで十分に適切に規定され、同等の結果が得られると思われる。しかし、標本にした残留レベルの数が100未満の場合は、van der Voet及び共同研究者は、パラメータ法を採用し、最初に理論的分布（例えば、対数正規）を残留分布に適合することを勧めている（調査した消費者数は、通常100よりはるかに大きい）。例外となるのは、RLを上回る残留レベルの標本数が10未満の場合であるが、それは残留分布の変動性があまりよく推定されないためであり、その場合はパラメータ法は推奨できない。

食事経由の累積暴露評価

累積リスク評価は、共通の毒性機作をもつ複数の化学物質に関連したものである。この場合、単一食品中の複数の残留化学物質を考慮に入れる必要があることから、暴露評価はさらに複雑なものとなる。これらの残留レベルは、関連することがある。例えば、2つの化学物質は代替の作物処理剤であることがあり、そのために一緒に存在する可能性は低いかもしれない。これは、各々の食品の化学物質群の複合残留分布についてモンテカルロサン

プリングを行う必要があることを示唆していることから、急性暴露を評価する場合には重要な注意事項である。実際には、利用可能なデータによって有用な経験的分布が支持される可能性は低いことから、近似法を検討する必要がある。

食事経由の総暴露について前述したモンテカルロ法を拡張すると、一人の標本となる個人についてすべての食品の各々の化学物質に対する暴露レベルが得られる。用量が相加的になると仮定される場合には、食事経由の累積暴露は、化学物質の毒性等価性で調整した後、これらの暴露を合計することによって得られる。その後、モンテカルロサンプリングを繰り返すことによって、累積暴露の分布が得られる。

毒性評価

母集団リスクの完全な確率論的評価では、化学物質に対する暴露レベルだけでなく、それらの毒性影響に対するヒトの閾値についても変動性を考慮することが必要である。この場合には、動物で推定された毒性閾値又はベンチマークドースの変動性の検討と、評価分布によってヒトに外挿する場合の不確実性を考慮するために用いる評価係数の置き換えが必要である。この段階では、複数の化学物質の作用において起こり得る非相加性による不確実性を含めることもある。しかし、暴露評価における発展と比較して、この領域の確率論的方法はまだ比較的未開拓である。

規制省庁による採用

米国（USA）農薬計画課（OPP）は最近、農薬の食品使用に関する評価及び規制に対し確率論的なアプローチを提唱している（<http://www.epa.gov/oppfeadl/trac/science>を参照）。大部分の進歩は食事経由の急性暴露の評価でみられており、この場合にはモンテカルロ法を用いて、すべての食品経路からの単一化学物質に対する暴露の分布が導き出される。政策文書では、暴露分布の99.9パーセンタイルがその化学物質のARfDを超えている場合に、安全性の問題を提起すべきであることが指摘されている。しかし、対策を講ずる前に、高いパーセンタイル値が異常に高い食品摂取量又は残留レベルによるものかどうかを決定するために感度分析が望ましい。前述したように、パラメータ分布によって残留レベル及び消費レベルをモデル化することは、より頑強な分析となるかもしれないが、この手法は現在では勧められていない。2001年12月に、OPPはOP農薬の累積リスクの初期評価を発表した

(<http://www.epa.gov/pesticides/cumulative/pr-op/>)。

英国内でもまた、規制当局は急性リスク評価に用いる確率論的な方法を検討している。FSAは最近、総合暴露評価の要件を検討し、政府の各省によって保持された種々の暴露源に関する情報の確認作業を開始した。化学物質の健康リスクに関する省間グループ（Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals）及びMRC環境衛生研究所（MRC Institute for Environment and Health）は、特に毒性閾値の推定に関して、多くのフォーラムを通してリスク評価の確率論的方法を勧めている。

リスク評価のための一律の規制手順は、最終的には欧州連合（EU）で採用されると思われる。第5次枠組み計画が、現在モンテカルロプロジェクトに資金を提供しており（<http://www.tchpc.tcd.ie/projects/montecarlo>）、その目的としては、食品化学物質及び栄養素に対するヒト暴露の確率論的モデルを開発し、有効性を検証し、応用することである。同プロジェクトは、2003年2月にその成果を報告することになっている。

現実的な暴露モデルでは、母集団の個々の構成員に対し可能性のあるシナリオを描くために、精巧なデータベースの支援が必要である。米国ではある程度の進歩がみられ、ここでは多くのモデリングプログラムが開発されており、これは2000年の国際生命科学ワークショップ（International Life Sciences Workshop）のトピックにもなった（<http://hesi.ilsa.org/file/agaworkshopreport.pdf>を参照）。米国の多くの研究グループは、1996年の食品品質保護法に呼応してソフトウェアを開発中である。これらにはCalendex（Novigen Sciences）、Lifeline（Hampshire Research Institute）及びCARES（Crop Life America）が含まれている。これらのシステムは、個々の食事、職場、家庭及びレジャー環境からのライフスタイルによる暴露機会の範囲をカバーしている。これらのモデルとデータベースを英国の環境に直接移すことはできないが、開発で得られた教訓は、複合残留や複数の暴露経路を管理する方法を検討する際に有用であるかもしれない。

リスク評価に確率論的なアプローチが採用されると、何が母集団リスクの許容水準であるかについての議論に透明性がもたらされる。このことは、残留農薬に対するARfDを超える一日暴露の閾値としてOPPが選択した99.9パーセントイルに対する一般大衆の反応に示

されている。コメントの範囲は、「母集団の100%未満しか保護されないようであれば、その政策には欠陥がある」という主張から、「99.9パーセントという高い水準は、曲線の形状やデータの範囲及び質に非常に影響を受けやすい」ということや、「微量の農薬による健康への影響から大食家を守ることは適切でない」という提案まで及んだ。絶対的な安全性を保証する規制を常に要求するメディアに直面しており、ゼロでないリスクレベルを公然と受け入れる英国のプロトコルを確立することは、まだ困難であるかもしれない。

結論

規制の枠内でリスク評価の確率論的モデリング法を開発するのは、まだ初期段階である。しかし、リスク規制の要件が厳しくなるにつれて、決定論的な方法の限界がますます明らかになってくる。特に、確率論的な方法は現在、総合リスク及び累積リスクの評価に不可欠であると広く見なされているが、これらの方法を日常的に実践できるようにする前に、データ及び方法論に関する大きな欠点を克服する必要がある。リスク評価プロセスにもたらされる透明性を大きくしようとするれば、許容リスク閾値を設定する際に一般大衆の参加を高める必要があると思われる。

利点と、実践の難しさのいくつかは以下のように要約される。

利点

- 追加のリスク要因が確認されたとき、それらを組み込むために拡張することができる一定の形式をもったモデルに基づいている。
- リスク要因、例えば個人の暴露や感受性の変動性を、理解可能で、かつ立証できる明確な分布として規定している。
- 総合リスク及び累積リスクの評価に決定論的な方法を採用することを強く制限することになる、安全側に立った考え方の倍加（**compounding conservatism**）の問題を避けることができる。
- リスクのある母集団の割合を推定し、各種のリスク管理戦略の結果を検討することが可能になる。

実践の難しさ

- 現在、規制ガイドラインが存在しない。
- 広範囲のデータベースあるいは専門知識と精巧なソフトウェアを必要とする。

- この手法が日常的な実践に強いという追跡記録がない。

1-6 デンマーク

食品中の農薬の複合作用

目次*

略語表	7
要旨	9
要旨 (デンマーク語)	12
1 緒言	15
1.1 プロジェクトの目的.....	15
1.2 本プロジェクトの限界.....	15
1.3 農薬混合物の複合作用.....	15
1.4 本報告書の構成.....	17
2 複合作用の定義	18
2.1 <u>Loeweの相加性モデル及び相加性からの乖離</u>	19
2.1.1 <u>Loeweの相加性モデルの使用例</u>	21
2.2 <u>Blissの独立性及び独立性からの乖離</u>	22
2.2.1 <u>Blissの独立性モデルの使用例</u>	23
2.3 <u>活性化化合物を含まない又は1つだけ含む混合物</u>	24
3 混合物のリスク評価の方法.....	25
3.1 混合物全体の利用可能なデータ	27
3.2 混合物中の単一化合物の利用可能なデータ	28
3.2.1 混合物中の毒性学的に類似した化合物／共通の毒性機作	28
3.2.1.1 有害性指標.....	30
3.2.1.2 相対効力係数及び毒性等価係数のアプローチ	31
3.2.1.3 暴露マージン	33
3.2.2 混合物中の毒性学的に独立した化合物.....	33
3.2.2.1 反応の加算.....	33
3.2.3 相互作用	34
3.2.3.1 生理学的トキシコキネティク／トキシコダイナミク	34
3.3 方法の論議	35
3.3.1 混合物全体のアプローチ.....	35
3.3.2 単一化合物のアプローチ.....	36

3.3.2.1	毒性学的に類似した化合物.....	36
3.3.2.2	毒性学的に独立した混合物.....	38
3.3.2.3	相互作用の有害性指標.....	38
4	食品中の残留農薬のリスク評価のための方法の選択.....	41
4.1	相互作用 対 相加性.....	41
4.2	毒性学的に類似した化合物 対 毒性学的に独立した化合物.....	42
4.3	結論.....	43
5	文献に記載された複合作用の試験.....	46
5.1	文献検索.....	46
5.2	文献に記載された試験の評価.....	47
5.2.1	農薬混合物の複合作用.....	47
5.2.1.1	<i>in vivo</i> 試験.....	48
5.2.1.2	<i>in vitro</i> 試験.....	54
5.2.2	農薬及び非農薬の混合物の複合作用.....	59
5.2.2.1	<i>in vivo</i> 試験.....	59
5.2.2.2	<i>in vitro</i> 試験.....	62
5.3	結論及び複合作用に関するさらなる研究の提案.....	65
6	デンマークの食品中に検出される残留農薬のリスク評価への適用.....	73
6.1	農薬の有効成分の確認.....	73
6.2	農薬の化学構造及びグループ化.....	74
6.3	単一化合物の毒性.....	75
6.4	デンマークの食品中に検出される残留農薬のリスク評価.....	75
6.4.1	残留農薬の数が多きサンプル.....	76
6.4.1.1	例1：オレンジ、スペイン.....	77
6.4.1.2	例2：オレンジ、スペイン.....	78
6.4.1.3	例3：オレンジ、スペイン.....	78
6.4.1.4	例4：グレープフルーツ、キプロス.....	79
6.4.1.5	例5：マンダリンミカン、クレメンタイン、スペイン.....	79
6.4.2	残留農薬の濃度が高いサンプル.....	81
6.4.2.1	例6：タチジャコウソウ、デンマーク.....	81

6.4.2.2 例7：ホウレンソウ、デンマーク	81
6.4.2.3 例8：マンダリンミカン、クレメンタイン、南アフリカ	81
6.4.2.4 例9：クロスグリ、デンマーク	81
6.4.2.5 例10：キウイ、イタリア.....	82
6.5 考察及び結論	84
7 結論及び勧告	85
8 文献	87
補遺1：農薬の複合作用に関する研究.....	97
補遺2：農薬及び非農薬の複合作用に関する研究.....	113
補遺3：果実、野菜、トウモロコシ中に検出される化合物.....	121
補遺4：農薬の構造	128
補遺5：単一化合物の毒性データ－デンマークの食品中に検出される農薬.....	149
補遺6：単一化合物の毒性－概観.....	239

(*注) 要旨及び表題下線部分 (2章) の内容を次に示す。

要旨

本報告書の目的は、農薬混合物のリスク評価において、一般的な標準方式を採用する科学的な根拠があるかどうか検討することである。これは、ヒトが食品経由で暴露される農薬混合物の現行の毒性学的なリスク評価を確かめ、改善するために行われる。

グループ ADI をもつ二、三の農薬グループ（例えば、ジチオカーバメート類として掲載されるもの）を除いて、作物中の農薬の複合残留に対する暴露の毒性学的な評価の国際的に容認された手順はない。ヒトは類似した、又は異なる毒性影響を有する一つ以上の農薬に同時に暴露されるものの、食品中の残留農薬のリスク評価は、単一化合物の毒性学的な評価に基づいている。これら化合物は相互に作用し、単一化合物から予想されるより高い、又は低い毒性影響を引き起こす。従って、農薬の潜在的な複合作用は、リスク評価の過程において取り扱う必要がある。

農薬混合物の毒性の評価では、混合物の組成や個々の化合物の作用機作に関する詳細な情報が要求される。リスク評価を行うためには、正しい暴露データもまた必要とされる。大抵の場合、そのような詳細な情報は得られない。ヒトが食品経由で暴露される残留農薬の混合物は、組成や量が時間と共に変化する。組み合わせが多すぎ、また十分な数の用量レベルが実行可能でないため、あらゆる混合物の影響を検討することは可能ではない。さらに、農薬混合物の高用量レベルは、低用量レベルとは違ったタイプの影響を呈する可能性があり、高用量から低用量への外挿は意味がないかもしれない。

化学物質混合物の健康リスク評価のための二種類の異なるアプローチ、すなわち、「混合物全体のアプローチ」と「成分を基にした方法」が推奨された。混合物全体の評価は、懸念されるその混合物について、又は十分に類似した混合物や類似混合物のグループについて行われる。これら評価は食品中の残留農薬のリスク評価には理想的であるが、非常にデータ依存的であるため、ここでは適用できない。

このため、より現実的なものとして「単一化合物のアプローチ」が残される。化合物が毒性学的に類似している（例えば、同じ作用機作の）混合物については、「Loewe の相加性」

に基づいた4つの方法が提案された。

- 有害性指標 (hazard index)
- 相対効力係数 (relative potency factor)
- 毒性等価係数 (toxicity equivalency factor)
- 暴露マージン (margin of exposure)

これら方法では、毒性学的なプロセスにおいて要求されるデータが異なるが、すべての場合、暴露レベルは、毒性学的な効力の違いを説明する比例係数をかけた後、足し合わされる。独立して作用する（異なる作用機作の）化合物については、反応を足し合わせるアプローチ (response addition approach) が提案された。また、相互に作用する化合物については、相互作用有害性指標 (interaction hazard index) の使用が提案された。

いくつかの報告書では、農薬は NOAEL より十分に低いレベルで食品中に検出されるため、毒性学的に類似の機作（同じ作用機作）及び毒性学的に独立した機作（異なる作用機作）に基づくアプローチは残留農薬のリスク評価に用いられることを提唱している。事実、化合物が毒性学的に同じでない場合でさえも、ほとんどの場合、毒性学的に類似した化合物のための方法を用いることができると示唆された。

提唱されたリスク評価モデルの背景にある仮説を検証するため、科学文献に発表された、農薬（農薬製剤の有効成分）の混合物の複合毒性についての現在の知見が、本報告書に要約され評価されている。農薬混合物の *in vivo* 試験が、食品中に予想される残留農薬に比較して高い用量（NOAEL の 10 倍以上）で実施された。高用量を採用した試験では、相加性及び相互作用（相乗作用や coalism、拮抗作用のような）の双方を示した。文献に報告された試験はいずれも、通常検出される残留範囲の低用量の農薬を使用していなかった。さらに、理論的に可能な農薬混合物の数は、試験が行われ科学文献に発表された混合物の数に比較して膨大であり、全体的に試験データの質は、明白な結論に到達するには十分に良好でない。このため、食品中の農薬混合物をリスク評価するための一般的な標準方式を確立するには科学的な背景はないと結論される。しかしながら、他の化学物質混合物についての低用量における試験では、混合物中の単一化合物と異なるリスクを呈しないことが見出された。著者は、任意に選択した化学物質への複合暴露は、混合物中のすべての化学物質がそれぞれの個々の NOAEL で投与されたとき、相加性以上の作用を示さないと結論した。

当座は、作物中の農薬混合物の実行可能なリスク評価として、ケースバイケースの評価をすることが最良の提案であり、その場合は、農薬の利用可能な化学的、毒性学的データを証拠の重み付けにより評価する。その際、分母の許容レベルとして許容一日摂取量(ADI)又はNOAELを用い、有害性指標(hazard index)を採用すべきである。しかし、証拠の重み付けの過程で、混合物中の化合物が共通の機作をもつことが指摘された場合(例えば、有機リン系農薬)、可能であれば、毒性等価係数(toxicity equivalency factor, TEF)アプローチを採用すべきである。

デンマークで消費される特有の作物に検出された残留農薬のリスク評価が10例、本報告書に示されている。この評価では、実際の作物を食することによるリスクのみを考慮し、一般の食品や他の暴露源からの農薬暴露全体を考慮しなかった。リスク評価は、単一化合物の化学構造、毒性(毒性影響、標的器官、作用機序を含む)、代謝、代謝産物に係るデータに基づいている。かかるデータは、デンマークの小売店で入手できる食品(国内で生産され、消費される)に検出された約80農薬について提供された。この10例では、提唱されたリスク評価法は実際に使用可能であり、事例にある残留農薬の実際のレベルはヒトに対しリスクを引き起こすとは予想されないことが示された。

農薬混合物のリスク評価の分野は比較的新しく、さらなる研究が必要である。実際、モデルの正しい役割や本報告書に記述された内容を明らかにするため、農薬の複合作用に関するさらなる実験研究が必要である。

2 複合作用 (combined action) の定義

複合作用を説明するために用いられる概念と用語に関していくらかの混乱がある。次に示す 2 つの異なるモデルでは加算性を説明している。これらのモデルのどれも完全ではないが、もし個々のモデルが基にしている仮定がわかっているならば、複合作用を説明するためにそれらが使用できる。

1992 年、環境要因の複合影響に関する第 5 回国際会議 (the Fifth International Conference on the Combined Effects of Environmental Factors) において、あるグループの科学者が一堂に会した。そこでのプレゼンテーションでは、複合影響評価の概念及び専門用語について合意が必要であることを明らかにした。彼らはこの主題を議論し、後に公表される合意に達した (Greco et al. 1992)。

この章の相加性 (additivity) についての記述は、第一に、著者らが Loewe 相加性 (Loewe additivity) と Bliss 独立作用 (Bliss independence) の双方ともが経験的な参照標準として考慮されることを提案したという合意に基づいている。合意された専門用語は表 2.1 に示す。この報告書で使用する相加性 (additivity) という語は、Loewe 相加作用、Bliss 独立作用、及び inertism (活性なし/相互影響なし) という用語のための一般的な用語として用いられる。

適用したモデルから予測されるよりも影響が大きい時には、2 つの化学物質の混合物の複合影響は、相乗的 (synergistic) [例えば Loewe 相乗作用 (synergism)、Bliss 相乗作用など] と呼ぶ。予測したより複合影響が小さい場合は、拮抗的 (antagonistic) [Loewe 拮抗作用 (antagonism)、Bliss 拮抗作用など] と呼ぶ。

表 2.1 2 剤混合物の複合作用について同意された用語 (Greco et al. 1992 の表を修正)

	単体では 2 剤とも類似の機作で影響を起こす	単体では 2 剤とも類似でない機作で影響を起こす	単体では 1 剤のみ影響を起こす	単体では 2 剤とも影響を起こさない
相乗作用(Synergism): 予測よりも複合影響が大きい場合	Loewe 相乗作用 (Loewe synergism)	Bliss 相乗作用 (Bliss synergism)	相乗作用 (Synergism)	(Coalism)
相加作用(Additivity): モデルでの予測と複合影響が同等の場合	Loewe 相加作用 (Loewe additivity)	Bliss 独立作用 (Bliss independence)	相互作用なし (Inertism)	相互作用なし (Inertism)
拮抗作用(Antagonism): 予測よりも複合影響が小さい場合	Loewe 拮抗作用 (Loewe antagonism)	Bliss 拮抗作用 (Bliss antagonism)	拮抗作用 (Antagonism)	

表 2.1 の 2 列目と 3 列目は、それぞれ Loewe 及び Bliss により書かれたモデルを用いた分類で、混合物中の化合物が個々に影響がある場合に用いられる (Loewe & Muischnek 1926, Bliss 1939)。2 つのモデルで用いている仮定については後述する。右の 2 列は、混合物中の化合物 1 つだけが影響がある又はどれも個々には影響がないという場合を示している。

それぞれのモデルで相加性の場合の用語は中段に示され、相乗影響のための用語はその上の段で示され、拮抗影響の用語は最下段において示されている。

Greco とその共同研究者は、3 つ以上の混合物の場合は、これらの名称を使うことが有益ではないと述べている (Greco et al. 1992)。したがってこの章では 2 剤だけから成る単純混合物を考慮する。関連する反応は 1 つだけで、両化合物の用量反応関係は単調であると仮定する。これは 1 化合物の用量増加が反応の減少を引き起こすはずがないことを意味している。最後に、不規則な変動 (random variation) を無視するためにサンプルが十分に大きいことが仮定される (NAP 1989)。

毒性分野での農薬の複合作用を解釈するために、2 つのモデルはこれまでほとんど科学者に使用されてこなかった。

2.1 Loewe 相加性モデル及び相加性からの乖離

Loewe 相加性のモデルでは、混合物中の化合物はお互いの希釈物のように働くことを想定している (Krishnan et al. 1997, Svendsgaard & Hertzberg 1994)。これは、同じ作用機序を持つ化合物が同じ生物学的部位に作用するが、それらの作用力 (potencies) だけが異なることを意味する。混合物中の単一化合物の用量反応曲線は、(片対数グラフ上で) 非並列 (nonparallel) であってもよい。「用量加算性 (dose additivity)」という用語が Loewe 相加性の別の単語として用いられることがあるが、Loewe 相加性は 2 つの化合物の用量-反応曲線が (片対数グラフ上で) 平行である場合が最も多い。

Loewe 相加性の別名は、単純類似作用 (simple similar action) である。

混合 2 化合物の複合指標 (combination index: Ic) は次のように定義される：

$$\text{Loewe 相加性において } I_c = (d_1/D_1) + (d_2/D_2)$$

d_1, d_2 : 混合物中のそれぞれの化合物の用量 (又は濃度)

D_1, D_2 : 混合物が示す反応レベルと同じレベルの反応を起こす単一化合物の用量 (又は濃度) (Berenbaum 1989, Svendsgaard & Hertzberg 1994)

複合影響の実験で得られたデータセットを評価するには、混合物中の化合物それぞれの用

量-反応曲線を描いて D_1 と D_2 を決めることが必要である。方法は次の通り：

1. 混合物による反応又は影響を見つける
2. この影響と対応している用量-反応曲線上の個々の化合物の用量（又は濃度）を見つける（これは D_1, D_2 である）
3. 実験で用いられた用量（又は濃度）である d_1 と d_2 を決定する
4. 上記で決まったデータを用いて複合指標（combination index: I_c ）を算出する
5. 算出した I_c で混合物の評価をする

$I_c = 1$ の時、複合作用は Loewe additivity（Loewe 相加作用）とする

$I_c > 1$ の時、複合作用は Loewe antagonism（Loewe 拮抗作用）とする

$I_c < 1$ の時、複合作用は Loewe synergism（Loewe 相乗作用）とする。

2 化合物の Loewe antagonism と Loewe synergism は、isobologram（iso = equal, bol = effect : 等影響図）でのそれぞれ上向きの凹面の isobole、下向きの凹面の isobole として示すことができる（図 2.1 を参照）。各 isobole は各組み合わせが同じ生物学的影響を起こす 2 つの化合物の異なる組み合わせの点から作られている（Gessner 1995, Altenburger et al. 1990）。

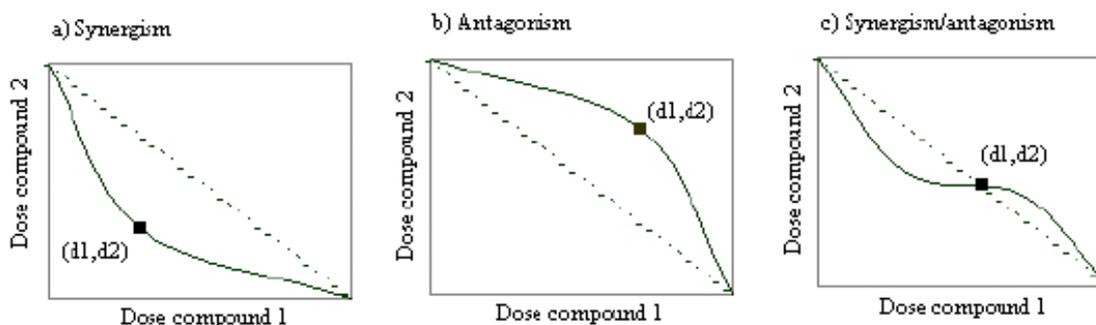


図 2.1 : 2 つの化合物（1 と 2）のための isoboles.

個々の isobole は、各組み合わせが同じ生物学的影響を起こす 2 化合物の点の組み合わせ (d_1, d_2) により作られる。点線が Loewe additivity を示す。a) は、化合物 1 と 2 が予想したより小さい反応が起きた場合。b) は、拮抗作用を示し、用量 d_1 と d_2 が引き起こされるべきある反応がもっと高くあるべきときで、c) は相乗作用及び拮抗作用を示し、曲線が点線のラインと交差している点では相加性を示す。（NAP 1989 の修正）

2.1.1 Loewe の相加性モデルの使用例

in vitro 試験において、クロルピリホス及びアジンホスメチルの活性代謝物（クロルピリホス-oxon とアジンホスメチル-oxon）によるアセチルコリンエステラーゼの阻害が調べられた (Richardson et al. 2001)。この論文には、2 化合物からなる混合物の種々の濃度、及び各化合物単剤を投与したラットの血清中及び全脳ホモジナイズ中のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害について莫大なデータが含まれている。

同じメカニズムで作用する 2 つの化合物は、Loewe 相加性モデルにマッチすることが予想される。Loewe 相加性モデルの 1 例は、クロルピリホス-oxon とアジンホスメチル-oxon の混合物で、I 10+I 70 という表記はそれぞれがアセチルコリンエステラーゼ活性を 10%、70% 抑制するという意味であるが、この混合物は 74.13%抑制すると報告されている。

論文データから作成した濃度影響曲線を、図 2.2 に示す。D1 と D2、すなわち、混合物の影響（74.13%）と対応している個々の化合物の濃度は、濃度影響曲線からわかる。クロルピリホス-oxon とアジンホスメチル-oxon の D₁ と D₂ は、それぞれ 5.38 nM、81.08 nM と報告されている。実際の阻害 (I 10 + I 70) を与える単一化合物の濃度は、d₁=0.49 nM、d₂=73.35 nM と報告されている。

複合指標 I_c は次のように算出される：

$$I_c = d_1/D_1 + d_2/D_2 = 0.49/5.38 + 73.35/81.08 \approx 0.996$$

この値は 1 に非常に近く、Loewe 相加作用を意味する。

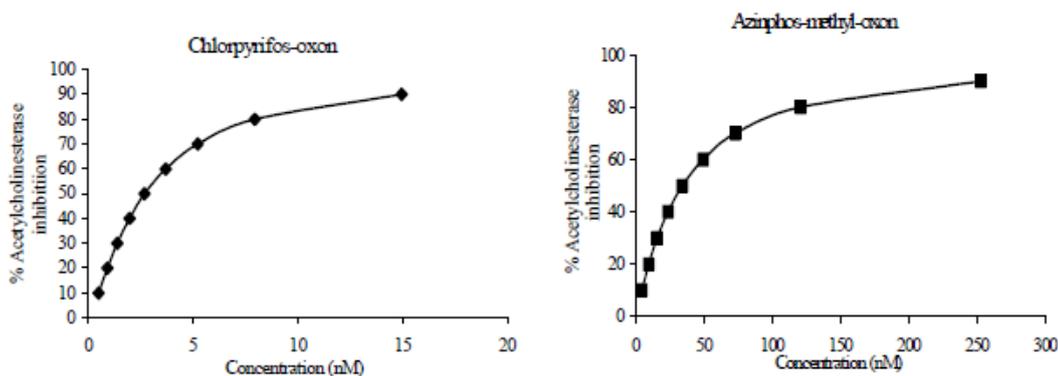


図 2.2 クロルピリホス-oxon とアジンホスメチル-oxon の *in vitro* 脳アセチルコリンエステラーゼ活性阻害についての濃度-影響曲線 (Richardson et al. 2001 からのデータ)

論文では、一方の化合物の濃度を他の化合物の毒性等濃度に変換してアセチルコリンエステラーゼ活性の予測阻害%を計算する。今回の具体的なケースでは、それらのモデルは Loewe 相加性モデルと同じ結論を与えている。

2.2 Bliss の独立性 (Bliss independence) 及び独立性からの乖離

Bliss 独立作用モデルの理論の基となるものは、見込みに基づく独立 (probabilistic independence) である。この意味は、混合物中の 2 つの化合物はお互いに干渉しないが、それら両方とも共通の結果に寄与しているということである。モデルでは、混合物中の化合物が同じ機作で作用しないものと仮定している。作用の性質と部位は化合物間で異なるかもしれないが、いつもこのケースにあてはまるとは限らない。Greco らは、Bliss 独立作用は、化合物が最大の影響を示さなかった場合には、あてはめることができないことを指摘している (Greco et al. 1992)。

Bliss 独立作用の別の名称は、単純非類似作用 (simple dissimilar action) や相加的反応 (response additivity) である。後者の用語は混合物の発がんリスク評価 (Seed et al. 1995, Teuschler & Hertzberg 1995) や、反応の大きさが小さい場合 (Svendsgaard & Greco 1995) によく用いられる。

Bliss 独立作用モデルを実験データセットの評価に用いるには、各化合物単体と混合物での影響と、背景濃度での反応がわかっている必要がある。さらに、それらの化合物が (起こし得る) 最大の影響を示さなければならない。それは、この最大レベルは化合物単体や混合物のある用量で引き起こされるトータルで起こりうる影響 (総影響: total possible effect) を設定するために使うからである。

背景濃度での影響がない場合、Bliss 独立作用モデルから予測される、混合物の総影響の一部 (フラクション) (f_{expected}) は次のように表される (Bliss 1939, NAP 1989, Könnemann 1996)

$$\begin{aligned} f_{\text{expected}} &= f(d_1, 0) + f(0, d_2) \times [1 - f(d_1, 0)] \\ &= f(d_1, 0) + f(0, d_2) - f(d_1, 0) \times f(0, d_2) \end{aligned} \quad (1)$$

ここで $f(d_1, 0)$ と $f(0, d_2)$ は、2 つの化合物 (1 と 2) の単体での暴露 (用量はそれぞれ d_1 、 d_2) により総影響の一部である。もし、混合物の実測影響 (総影響の一部として表される) が f_{expected} と等しい場合は、Bliss 独立作用が起こる。

化合物 1 にトータルで起こりうる影響の一部 $f(d_1, 0)$ がある場合、総影響の最大が 1 とすると、化合物 2 は残りの部分 $1 - f(d_1, 0)$ のみ作用可能である (Svendsgaard & Hertzberg 1994)。そして化合物 2 の総影響は $f(0, d_2) \times [1 - f(d_1, 0)]$ で、予測される総影響の一部は式 (1) のように示される。

背景濃度での影響を $f(0, 0)$ として、Bliss 独立作用とする上記の式は次のように書きかえられる (NAP 1989) :

$$f_{\text{expected, b}} = f_b(d_1, 0) + f_b(0, d_2) - f_b(d_1, 0) \times f_b(0, d_2) \quad (2)$$

ここで、 $f_b(d_1, 0)$ と $f_b(0, d_2)$ は次のように定義される :

$$f_b(d_1, 0) = (f(d_1, 0) - f(0, 0)) / (1 - f(0, 0)) \quad (3)$$

$$f_b(0, d_2) = (f(0, d_2) - f(0, 0)) / (1 - f(0, 0)) \quad (4)$$

背景濃度がゼロならば、 $f(0, 0)$ の項は消え、 $f_{\text{expected, b}}$ はどの用量 d_1 、 d_2 でも f_{expected} と等しくなる。

2 化合物の混合物の複合影響を評価するには、実験による実測影響 (総影響の一部として表される) は、化合物単体の影響と同じ方法で背景濃度での影響を調整しなくてはならない (NAP 1989) :

$$f_b(d_1, d_2) = (f(d_1, d_2) - f(0, 0)) / (1 - f(0, 0)) \quad (5)$$

Bliss 独立作用モデルを用いる方法は次の通りである :

1. 式 (5) を用いて背景影響を考慮した上での混合物の影響の算出 (総影響の一部として表される) これは試験による実測影響である。
2. 式 (3) と (4) を用いて $f_b(d_1, 0)$ 及び $f_b(0, d_2)$ を計算する。
3. Bliss 独立作用と仮定して予測される総影響の一部 (フラクション) $f_{\text{expected, b}}$ を、式 (2) を用いて算出する。
4. $f_b(d_1, d_2)$ と $f_{\text{expected, b}}$ を比較する
 - $f_b(d_1, d_2) = f_{\text{expected, b}}$: 複合作用は Bliss の独立作用 (Bliss independence) である。
 - $f_b(d_1, d_2) < f_{\text{expected, b}}$: 複合作用は Bliss 拮抗作用 (Bliss antagonism) である。
 - $f_b(d_1, d_2) > f_{\text{expected, b}}$: 複合作用は Bliss 相乗作用 (Bliss synergism) である。

2.2.1 Bliss の独立作用モデルの使用例

Wu ら (1996) は、ダイアジノン (diazinon) を投与したラットの投与後 3 時間の脳におけるアセチルコリンエステラーゼ活性阻害に対するシメチジン (cimetidine) の影響を試験した。2 化合物は異なる機作で作用するため、Bliss 独立作用モデルを用いてデータを評価した。対照群の脳アセチルコリンエステラーゼ活性は、組織重量あたり $7.09 \mu\text{mole}/\text{min}/\text{g}$ と報告され、これが活性 100%あるいは阻害 0%に相当する。シメチジン $80 \text{ mg}/\text{kg}$ 又はダイア

ジノン 50 mg/kg を腹腔内投与したラットにおいて、活性はそれぞれ組織重量 (1 g) あたり 6.83 $\mu\text{mole}/\text{min}/\text{g}$ 、6.09 $\mu\text{mole}/\text{min}/\text{g}$ と報告され、阻害はそれぞれ 4%、14%であった。シメチジンとダイアジノンの混合物 (80 + 50 mg/kg) の腹腔内投与では、活性が 5.23 $\mu\text{mole}/\text{min}/\text{g}$ に阻害され、対照群と比較すると 26%の阻害であった。

この例では背景値はゼロである。混合物で予測される総影響の一部 (フラクション) は、Bliss 独立作用モデルにより式 1 から算出される :

$$\begin{aligned} f_{\text{expected}} &= f(d_1, 0) + f(0, d_2) - f(d_1, 0) \times f(0, d_2) \\ &= 0.04 + 0.14 - 0.04 \times 0.14 = 0.17 \quad (17\%) \end{aligned}$$

これは、試験で測定された阻害 (26%) よりも少ない。従って、弱い Bliss 相乗作用となる。

2.3 活性化化合物を含まない又は 1 つだけ含む混合物

表 2.1 の最後の 2 列では、実際の用量又は濃度で投与された又は単体で追加されたときに、1 剤のみが影響があった又は影響が全くなかった場合に使う用語を示している。先導する形容詞はこれらのケースでは省略される。なぜなら、inertism (不活性、相互作用なし) は、Loewe 相加性と Bliss 相乗作用両方の特別なケースであり、相乗作用 (synergism) は、Loewe と Bliss 相乗作用両方の特別なケースであり、さらに拮抗作用 (antagonism) は、Loewe と Bliss 拮抗作用両方の特別なケースと解釈できるからである。

対象としたエンドポイントについて、1 つだけの化合物が影響を起こすケースでは、複合作用はデータから評価できる。混合物の影響が作用のある化合物の影響と等しい場合、複合作用は inertism と呼ぶ。混合物の影響が作用のある化合物の影響よりも大きい場合は相乗作用、小さい場合は拮抗作用と呼ぶ。

単体投与でどの化合物も影響がない場合は inertism 及び coalism の用語が用いられる。inertism は単体でも混合物でも影響なしの場合に用いる。単体ではそのエンドポイントに影響のない用量又は濃度で、混合物では影響がある場合には、複合作用は coalism と呼ばれる。

添付資料 2

代表的な用語の翻訳

代表的な用語の翻訳

Additivity.....	相加性、加算
Aggregate exposure	総合暴露
Aggregate risk.....	総合リスク
Analog(s)	類似化合物
Antagonism ; Antagonistic.....	拮抗作用；拮抗的な
Combined action(s).....	複合作用
Combined effect(s).....	複合影響
Common mechanism of toxicity	共通の毒性機作
Common toxic effect(s)	共通の毒性影響
Concurrent exposure	同時暴露
Cumulative assessment group.....	累積評価グループ
Cumulative risk.....	累積リスク
Cumulative toxic effect(s).....	累積毒性影響
Dietary exposure	食事による暴露
Dietary intake.....	食事摂取量
Dose additivity	用量の加算
Endpoint.....	エンドポイント
Exposure scenario	暴露シナリオ
Group uncertainty factor	グループ不確実係数
Hazard index	有害性指標
Index chemical.....	指標化学物質
Interaction	相互作用
Margin of exposure	暴露マージン
Mechanism of toxicity	毒性機作
Mode of action	作用機序
Multiple pesticide residues	複合残留農薬
Multiple residues.....	複合残留
Multiple sources of exposure	複合暴露源
Pathway of exposure	暴露経路（体外）

Pharmacodynamics ; Pharmacodynamic	薬物動力学；薬物動力学の、薬物動力的な
Pharmacokinetics ; Pharmacokinetic	薬物動態；薬物動態の、薬物動態的な
Point of departure.....	起点
Relative potency factor	相対効力係数
Risk assessment	リスク評価
Route of exposure	暴露経路（体内）
Structure-activity relationships	構造－活性相関
Synergism ; Synergistic	相乗作用；相乗的な
Toxic action(s)	毒性作用
Toxic effect(s)	毒性影響
Toxic potency.....	毒性効力
Toxicity equivalency factor.....	毒性等価係数
Toxicodynamics ; Toxicodynamic	トキシコダイナミクス；トキシコダイナミク
Toxicokinetics ; Toxicokinetic	トキシコキネティクス；トキシコキネティク
Toxophore	トキソフォア
Uncertainty factor	不確実係数
Weight-of-evidence.....	証拠の重み付け