

食品中の化学物質への複合ばく露に関する情報収集調査 各国文書の概要

令和 3 年（2021 年）

エム・アール・アイリサーチアソシエイツ株式会社

目次¹

1) APVMA (2019)	1
2) ATSDR (2006)	2
3) ATSDR (2006)	5
4) ATSDR (2007)	7
5) ATSDR (2007)	9
6) ATSDR (2017)	10
7) ATSDR (2018)	11
8) ATSDR (2018)	12
9) BfR/DTU/ANSES (2013)	15
10) COT (2007)	16
11) CS3 (the Chemical Sciences and Society Symposium) (2016)	19
12) DTU (2015)	20
13) EC (2013)	21
14) ECHA (2016)	23
15) EFSA (2008)	26
16) EFSA (2010)	28
17) EFSA (2013)	29
18) EFSA (2019)	39
19) EFSA (2020)	43
20) EFSA/RIVM (2018)	48
21) EPA (2006)	49
22) EPA (2007)	51
23) EPA (2015)	55
24) EuroMix プロジェクト (2019)	60
25) FAO/WHO (2013)	63
26) FAO/WHO (2016)	65
27) FAO/WHO (2019)	66

¹ 本概要に付与した番号は報告書表 3-1 と一致している。

28) FDA (2018)	68
29) IPCS/WHO (2009)	69
30) JRC/EC (2014)	72
31) OECD (2011)	77
32) OECD (2018)	79
33) RIVM (2015)	84
34) EU (2012)	87
35) Swedish Government (2019)	91
36) WHO (2017)	93
国内 1) 国立医薬品食品衛生研究所 (2011)	97
国内 2) 厚労科研 (研究代表者所属：自治医科大学) (2012)	98
国内 3) 環境省 (2012)	100
国内 4) 厚労科研 (研究代表者所属：独立行政法人国立成育医療研究センター) (2013)	104
国内 5) 独立行政法人産業技術総合研究所 (2015)	106
国内 6) 国立環境研究所 (2016)	107
国内 7) 厚労科研 (研究代表者所属：国立医薬品食品衛生研究所) (2018)	109
国内 8) 環境省 (2019)	111

1) APVMA (2019)

文献No. タイトル	No.1 APVMA risk assessment manual		
発行機関/著者	APVMA	発行年	2019
対象とするハザード	農薬、動物用医薬品等の混合残留物	URL	https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/46416-risk_assessment_manual_environment_0.pdf

1. 概要

本文書は、化学物質が環境へ与える影響のリスク評価の手引書である。対象とするハザードは、農薬、獣医用途の化学物質である。第1章では環境リスクアセスメントの手順、2章では規制に関連したフレームワークについて述べており、3章ではエンドポイントの取り方、4章では混合残留物（Combined residues）について述べている。

2. 対象としている集団

記載なし（本文書は生態系へのリスクを対象としている）

3. リスク評価の手法

有効成分の新しい組み合わせについては、混合残留物による直接ばく露の短期的なリスクが評価される。野生の哺乳類や鳥は、成分が散布された食物がすぐに消費された場合に複合残留物にばく露され、水生種およびノンターゲットの陸生植物は、散布ドリフトの結果としてばく露される可能性がある。また、節足動物は、処理済み植物の混合残留物にばく露され、土壌生物は、過剰に散布された土壌中の混合残留物に直接ばく露される可能性がある。

エンドポイントは、製剤の毒性データから得られるが、製剤の毒性データがない場合、複合毒性（Combined toxicity）は生物の相加毒性（Additive toxicity）から推定される。混合残留物の毒性は、Altenburgerらによる濃度加算（Concentration addition）モデルを用いた手法により推定される。1つの有効成分（Active constituent）が混合残留物の毒性の90%を超えると推定される場合、混合残留物のリスクは個々の有効成分以下とみなされる。

推定される製剤の毒性値を算出して、推定値を検証する目的で、測定された毒性データと比較することも可能である。EFSAは、推定値の妥当性を判断するために、推定値の比率を測定値の比率で割ったモデル偏差比率（Model Deviation Ratio (MDR)）を提唱している。MDRが0.2から5までの場合、混合物の毒性は相加（Additive）であるとされ、MDRが5を超える場合、毒性は相加よりも大きく、0.2未満では相加よりも小さいと考えられる。

4. リスク評価の結果

記載なし

2) ATSDR (2006)

文献No. タイトル	No.2 INTERACTION PROFILE FOR: ATRAZINE, DEETHYLATRAZINE, DIAZINON, NITRATE, AND SIMAZINE		
発行機関/著者	ATSDR	発行年	2006
対象とするハ ザード	井戸水中の化学物質	URL	https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-10/ip10.pdf

1. 概要

本文書は、農村の井戸水中の化学混合物（Chemical mixture）の複合毒性作用および相互作用（joint toxic action and mechanistic）について議論・評価した報告書である。対象とするハザードは、井戸水中に混在することが知られるアトラジン（Atrazine）、デエチルアトラジン（Deethylatrazine）、シマジン（Simazine）、ジアジノン（Diazinon）および硝酸塩である。2章では対象となる化学物質の相互作用に関して既存のデータを詳述し、3章で推奨されるばく露ベース評価についてまとめている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

本文書では、井戸水中のアトラジン、デエチルアトラジン、ジアジノン、硝酸塩、およびシマジンの相互作用のプロファイルについて報告するとともに、化学混合物の複合毒性作用および相互作用の評価方法について説明している。このプロファイルでは、懸念される健康影響の特定、最低リスクレベル（Minimal Risk Level (MRL)）のデータの妥当性、および生理学的薬物動態／薬力学（Physiologically based pharmacokinetic (PBPK)/Pharmacodynamics (PD)）モデルの妥当性と関連性に焦点を当て、混合物全体のデータが評価された。さらに、化学物質間の相互作用による影響を評価する目的で、証拠の重みづけ（Weight of evidence (WOE)）アプローチによる評価が行われた。ATSDRは、毒性学的相互作用はばく露量に大きく依存し、相互作用には閾値の存在が考えられると認識しており、相互作用を定性的な方法で評価して、どのような影響があるかを把握できるとしている。

本文書で報告された評価では、すべての成分を含む混合物の疫学的または毒性データが取得できなかった。また、いくつかの2成分混合物に関しては、PBPKモデルは得られなかったが、毒性およびメカニズムに関するデータが得られた。相互作用の定量評価（Quantitative assessment）を行う上でデータが不十分であったため、潜在的な相互作用の影響の推定に適したWOEアプローチを用いて、二成分証拠の重みづけ（Binary WOE (BINWOE)）による分類を行った。BINWOEの分類スキームは、Figure 1.）の通りである。

評価対象とした混合物で最も懸念されるばく露は、中期から長期にわたる低レベルの経口ばく露である。この混合物に関して、適切な疫学的データまたは毒性学的データ、およびPBPKモデルは存在しない。そのため、この混合物のばく露による潜在的な健康被害のスクリーニングには、ATSDRの指針に基づいた成分ベースアプローチ（Component-based approach）が適している。成分ベースアプローチは、2つ以上の成分がハザード比（Hazard quotient）0.1以上の基

準を満たしている場合に適用される。基準を満たす成分が1成分のみ、または存在しない場合、相加作用および/または相互作用が重大な健康被害をもたらす可能性は低いため、さらに評価を行う必要はない。ハザード比は、MRL、標的臓器毒性量 (Target Organ Toxicity Dose (TTD))、またはその他の指標値に対するばく露推定値の比率である。

4. リスク評価の結果

評価対象としたトリアジン (Triazine) (アトラジン、デエチルアトラジン、シマジン) に共通した生殖に関するエンドポイント固有のハザードインデックス (Hazard index) (各物質のハザード比の合計) を推定することが推奨される。さらに、ジアジノンの神経学的影響と硝酸塩の血液学的影響について、別個のハザードインデックスを推定する必要がある。ハザードインデックスが1を超える場合、混合物が化学物質の複合毒性作用により健康ハザードをもたらす可能性を示しており、さらなる評価が必要であると結論付けている。

この混合物に対する影響は上記に記載の通り、生殖への影響 (アトラジン、デエチルアトラジン、およびシマジン)、神経学的影響 (ジアジノン)、および血液学的影響 (硝酸塩) であり、発がん性物質として分類されている成分はない。しかし、アトラジンとシマジンは環境中および生体内で亜硝酸塩 (硝酸塩代謝物) と反応してN-ニトロソアトラジン (N-Nitrosoatrazine) とN-ニトロソシマジン (N-Nitrososimazine) を形成することから、ニトロサミン (Nitrosamine) には潜在的な発がん性に対する懸念があることから、アトラジン/硝酸塩とシマジン/硝酸塩の組み合わせの問題と、ヒトにおける潜在的ながんのリスクはまだ解決されておらず、さらなる研究が必要であると結論付けられている。

5. その他

2) ワークフロー

Figure 1. Binary Weight-of-Evidence Scheme for the Assessment of Chemical Interactions*	
Classification	
Direction of Interaction	
=	Additive
>	Greater than additive
<	Less than additive
?	Indeterminate
Quality of the Data	
Mechanistic Understanding	
I.	Direct and Unambiguous Mechanistic Data: The mechanism(s) by which the interactions could occur has been well characterized and leads to an unambiguous interpretation of the direction of the interaction.
II.	Mechanistic Data on Related Compounds: The mechanism(s) by which the interactions could occur has not been well characterized for the chemicals of concern but structure-activity relationships, either quantitative or informal, can be used to infer the likely mechanism(s) and the direction of the interaction.
III.	Inadequate or Ambiguous Mechanistic Data: The mechanism(s) by which the interactions could occur has not been well characterized or information on the mechanism(s) does not clearly indicate the direction that the interaction will have.
Toxicological Significance	
A.	The toxicological significance of the interaction has been directly demonstrated.
B.	The toxicological significance of the interaction can be inferred or has been demonstrated for related chemicals.
C.	The toxicological significance of the interaction is unclear.
Modifiers	
1.	Anticipated exposure duration and sequence.
2.	Different exposure duration or sequence.
a.	<i>In vivo</i> data
b.	<i>In vitro</i> data
i.	Anticipated route of exposure
ii.	Different route of exposure

* Adapted from: ATSDR 2001a, 2001b

図 相互作用の評価のための二成分証拠の重みづけ (Figure 1/ATSDR 2006)

3) ATSDR (2006)

文献No. タイトル	No.3 INTERACTION PROFILE FOR:CHLORPYRIFOS, LEAD, MERCURY, AND METHYLMERCURY		
発行機関/著者	ATSDR	発行年	2006
対象とするハザード	クロルピリホス、鉛、水銀、メチル水銀の混合物	URL	https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-11/ip11.pdf

1. 概要

本文書は、小児の神経発達に対する影響が懸念されるクロルピリホス（Chlorpyrifos）、鉛、水銀、メチル水銀の混合物について、その複合毒性作用および相互作用（joint toxic action and mechanistic）について議論・評価した報告書である。2章では対象となる化学物質の相互作用に関して既存のデータを詳述し、3章で推奨されるばく露ベース評価についてまとめている。

2. 対象としている集団

本調査の対象は以下の通りである。

- ✓ 小児（胎児や乳児を含む）
- ✓ 神経への影響

3. リスク評価の手法

本文書で報告されたクロルピリホス、水銀、メチル水銀、および鉛の相互作用のプロファイルでは、懸念される健康影響の特定、最低リスクレベル（MRL）に基づくデータの妥当性、混合物の薬物動態/薬力学（PBPK/PD）モデルに基づく生理学的妥当性および関連性に焦点を当てた混合物全体の評価が実施された。さらに、混合物に含まれる化学物質間の共同毒性作用（相加性および相互作用）について、証拠の重みづけ（WOE）アプローチによる評価が行われた。ATSDRは、毒性学的相互作用はばく露量に大きく依存し、相互作用には閾値の存在が考えられると認識しており、相互作用を定性的な方法で評価して、どのような影響があるかを把握できるとしている。

本文書で報告された評価では、すべての物質を含む混合物の毒性データおよびPBPKモデルが取得できなかった。また、すべての2成分混合物について、毒性およびメカニズムに関するデータが得られたものの限定的であり、PBPKモデルは取得できなかった。相互作用の定量評価を行うためにはデータが不十分であったため、相互作用の潜在的な影響の推定にWOEアプローチを用いて、二成分証拠の重みづけ（BINWOE）が実施された。BINWOEでは、それぞれの2成分混合物について、1つの成分が他方の成分の毒性に及ぼす影響の証拠の重みづけを行い、その逆も同様に行う。

相互作用の方向の推定は、データの品質と関連するため、データの主要な要素であるメカニズムに関する知見および毒性学的有意性について分類を行うが、必要に応じて修飾子(modifiers)も使用できる。BINWOEの分類スキームは以下の通りである（Figure 1.）。

本文書では、発達中の小児（胎児や乳児を含む）の神経への影響が懸念されるクロルピリホス、鉛、水銀（無機）、およびメチル水銀の混合物を相互作用プロファイルの対象とした。この混合物で最も懸念されるばく露シナリオは、中期から長期にわたる低レベルの経口ばく露である。こ

の混合物に関する適切な疫学的または毒性学的な研究データ、およびPBPKモデルはなく、ばく露による潜在的な健康被害のスクリーニングは、ATSDRの指針に基づいた成分ベースアプローチが適している。成分ベースアプローチは、少なくとも2つの成分がハザード比0.1以上の基準を満たしている場合に適用される。基準を満たす成分が1成分のみ、または存在しない場合、相加作用および/または相互作用が重大な健康被害をもたらす可能性は低いいため、さらに評価を行う必要はない。ハザード比は、MRL、標的臓器毒性量、またはそのほかの指標値に対するばく露推定値の比率である。

4. リスク評価の結果

神経学的影響に対する複合毒性作用のBINWOEの推定は、主に相加より小さい（鉛、水銀、およびメチル水銀のクロルピリホスの神経毒性への影響、およびクロルピリホスの鉛の神経毒性への影響）で、信頼度は中低～中程度であった。神経学的影響のハザードインデックスが1未満または1をわずかに超える場合は問題にならない可能性があるが、ハザードインデックスが1を大幅に上回る場合でも、複合ばく露による健康影響が起こりうることを示している。さらに、小児を対象とする場合に、神経発達毒性のメカニズムに関する不確実性（Uncertainty）が信頼性の低下に寄与することに注意する必要がある。

WOEの信頼性は中程度であり、無機水銀の腎毒性をスクリーニングするには、別のハザードインデックスを使用することが求められるほか、鉛による腎毒性の影響が小さく見積もられている可能性についても示唆されている。

5. その他

2) ワークフロー

ATSDRの評価書 No.2と同様のフローが提示されている。

4) ATSDR (2007)

文献No. タイトル	No.4 INTERACTION PROFILE FOR: CARBON MONOXIDE, FORMALDEHYDE, METHYLENE CHLORIDE, NITROGEN DIOXIDE, AND TETRACHLOROETHYLENE		
発行機関/著者	ATSDR	発行年	2007
対象とするハ ザード	一酸化炭素、ホルムアルデヒド、 塩化メチレン、二酸化窒素、テト ラクロロエチレン	URL	https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-12/ip12.pdf

1. 概要

本文書は、一般家庭用品に含まれる一酸化炭素、ホルムアルデヒド (Formaldehyde)、塩化メチレン、二酸化窒素、テトラクロロエチレン (tetrachloroethylene) への複合ばく露による複合毒性作用および相互作用 (joint toxic action and mechanistic) について議論・評価した報告書である。2章では対象となる化学物質の相互作用に関して既存のデータを詳述し、3章で推奨されるばく露ベース評価についてまとめている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

本文書では、家庭内での一酸化炭素、ホルムアルデヒド、塩化メチレン、二酸化窒素、およびテトラクロロエチレンへの複合ばく露における相互作用プロファイルについて報告している。公衆衛生に対する潜在的な危険性を評価するために、懸念される健康影響の特定、最小リスクレベル (MRL) に基づくデータの妥当性、混合物の薬物動態/薬力学 (PBPK/PD) モデルに基づく生理学的妥当性および関連性に焦点を当てた混合物全体の評価が実施された。さらに、混合物中の化学物質間の複合毒性作用 (相加性および相互作用) について、証拠の重みづけ (WOE) アプローチを用いた評価が行われた。ATSDRは、毒性学的相互作用はばく露量に大きく依存し、相互作用には閾値の存在が考えられると認識しており、相互作用を定性的な方法で評価して、どのような影響があるかを把握できるとしている。

本文書の評価では、混合物全体の毒性データおよびPBPKモデルは取得できなかった。3成分または4成分からなる混合物においても、毒性データおよびPBPKモデルが得られず、一酸化炭素と塩化メチレンの2成分混合物についてのみ毒性データが得られた。相互作用の定量評価を行うためにはデータが不十分であったため、相互作用の潜在的な影響の推定にはWOEアプローチを用いて、二成分証拠の重みづけ (BINWOE) が実施された。BINWOEでは、それぞれの2成分混合物について、1つの成分が他方の成分の毒性に及ぼす影響の証拠の重みづけを行い、その逆も同様に行う。

評価対象の一酸化炭素、ホルムアルデヒド、塩化メチレン、二酸化窒素、およびテトラクロロエチレンの混合物は、家庭環境で一般的にみられる空気中の化合物であり、最も懸念されるばく露シナリオは、中期および慢性的な吸入ばく露の可能性がある。すべての成分を含む混合物について適切なデータ、共同作用モデル、およびPBPKモデルが不足しているため、この混合物の複合毒性作用のばく露評価には、成分ベースアプローチであるハザードインデックス法を標的臓

器毒性量（TTD）修正および定性的証拠の重みづけ（WOE）法とともに用いることが推奨される。これらの方法は、2つ以上の成分のハザード比が0.1以上である場合にのみ適用される。ハザード比が0.1以上の成分が1つ、または存在しない場合、相加作用および/または相互作用が重大な健康被害をもたらす可能性は低いため、さらに評価を行う必要はない。ハザード比は、MRL、TTD、またはその他の指標値に対するばく露推定値の比率である。懸念されるエンドポイントのハザードインデックスが1を超える場合、そのエンドポイントでの成分の複合毒性作用が混合物の健康ハザードに影響する可能性があるという予備的な証拠を提供する。WOE分析による相互作用の影響も考慮されるが、どの2成分のペアについても非相加作用を示していないため、ほかの混合物の場合よりもWOE分析の影響は少なくなる。

4. リスク評価の結果

記載なし

5. その他

2) ワークフロー

ATSDRの評価書 No.2と同様のフローが提示されている。

5) ATSDR (2007)

文献No. タイトル	No.5 INTERACTION PROFILE FOR:CHLOROFORM, 1,1-DICHLOROETHYLENE, TRICHLOROETHYLENE, AND VINYL CHLORIDE		
発行機関/著者	ATSDR	発行年	2007
対象とするハザード	クロロホルム、1,1-ジクロロエチレン、トリクロロエチレン、塩化ビニル	URL	https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-13/ip13.pdf

1. 概要

本文書は、廃棄物処理場周辺の水に含有されるクロロホルム（Chloroform）、1,1-ジクロロエチレン（1,1-Dichloroethylene）、トリクロロエチレン（Trichloroethylene）、塩化ビニルによる複合毒性および相互作用（joint toxic action and mechanistic）について議論・評価した報告書である。2章では対象となる化学物質の相互作用に関して既存のデータを詳述し、3章で推奨されるばく露ベース評価についてまとめている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

本文書では、ATSDRの文献No.2 “INTERACTION PROFILE FOR:ATRAZINE, DEETHYLATRAZINE, DIAZINON, NITRATE, AND SIMAZINE”と同様の手法でリスク評価が実施された。懸念される健康影響の特定、最低リスクレベルのデータの妥当性、および生理学的薬物動態／薬力学（PBPK/PD）モデルの妥当性と関連性に焦点を当て、混合物全体のデータが評価され、潜在的な相互作用の影響の推定に適した証拠の重みづけ（WOE）アプローチを用いて二成分証拠の重みづけによる相互作用の分類が行われた。評価対象の3成分すべてを含む混合物のPBPKモデルは取得できなかったが、2成分を含む混合物の複合毒性作用データとPBPKモデルは利用可能であったことから、文献No.4 “INTERACTION PROFILE FOR:CARBON MONOXIDE, FORMALDEHYDE, METHYLENE CHLORIDE, NITROGEN DIOXIDE, AND TETRACHLOROETHYLENE”と同様に、成分ベースアプローチであるハザードインデックス法を標的臓器毒性量修正およびWOE法とともに用いて評価することが推奨されている。

4. リスク評価の結果

記載なし

5. その他

2) ワークフロー

ATSDRの評価書 No.2と同様のフローが提示されている。

6) ATSDR (2017)

文献No. タイトル	No.6 INTERACTION PROFILE FOR:CHLORINATED DIBENZO-p-DIOXINS, POLYBROMINATED DIPHENYL ETHERS, AND PHTHALATES		
発行機関/著者	ATSDR	発行年	2017
対象とするハ ザード	塩素化ジベンゾ-p-ダイオキシン (CDD)、ポリ臭化ジフェニルエ ーテル (PBDE)、フタル酸エステ ル	URL	https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-14/ip14.pdf

1. 概要

本文書は、甲状腺機能の抑制、胎児の発達への有害影響が懸念される塩素化ジベンゾ-p-ダイオキシン (Chlorinated dibenzo-p-dioxins (CDD))、ポリ臭化ジフェニルエーテル (Polybrominated diphenyl ethers (PBDE))、およびフタル酸エステル (Phthalate) による複合毒性および相互作用 (joint toxic action and mechanistic) について議論・評価した報告書である。2章では対象となる化学物質の相互作用に関して既存のデータを詳述し、3章で推奨されるばく露ベース評価について述べている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

本文書では、ATSDRの文献No.2 "INTERACTION PROFILE FOR: ATRAZINE, DEETHYLATRAZINE, DIAZINON, NITRATE, AND SIMAZINE"と同様の手法でリスク評価が実施された。懸念される健康影響の特定、最低リスクレベルのデータの妥当性、および生理学に基づくトキシコキネティック/薬力学 (Physiologically based toxicokinetic (PBTk) /PD) モデルの妥当性と関連性に焦点を当てて混合物全体のデータが評価され、潜在的な相互作用の影響の推定に適した証拠の重みづけ (WOE) アプローチを用いて二成分証拠の重みづけによる相互作用の分類が行われた。CDD、PBDE、およびフタル酸エステルの3成分すべての混合物、および2成分の混合物についてのPBTk/PDモデルが取得できなかったことから、ATSDRの文献No.4 "INTERACTION PROFILE FOR: CARBON MONOXIDE, FORMALDEHYDE, METHYLENE CHLORIDE, NITROGEN DIOXIDE, AND TETRACHLOROETHYLENE"と同様に、成分ベースアプローチであるハザードインデックス法を標的臓器毒性量修正およびWOE法とともに用いた評価が推奨されている。

4. リスク評価の結果

記載なし

5. その他

2) ワークフロー

ATSDRの評価書 No.2と同様のフローが提示されている。

7) ATSDR (2018)

文献No. タイトル	No.7 INTERACTION PROFILE FOR MIXTURES OF INSECTICIDES:PYRETHROIDS, ORGANOPHOSPHORUS COMPOUNDS, AND CARBAMATES		
発行機関/著者	ATSDR	発行年	2018
対象とするハ ザード	ピレスロイド系殺虫剤、有機リン 系殺虫剤およびカルバメート系殺 虫剤	URL	https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-15/ip15.pdf

1. 概要

本文書は、神経系への有害影響が懸念されるピレスロイド（Pyrethroid）系殺虫剤、有機リン系殺虫剤およびカルバメート（Carbamate）系殺虫剤による複合毒性および相互作用について議論・評価した報告書である。2章では対象となる化学物質の相互作用（joint toxic action and mechanistic）に関して既存のデータを詳述し、3章で推奨されるばく露ベース評価についてまとめている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

本文書では、ATSDRの文献No.2 “INTERACTION PROFILE FOR: ATRAZINE, DEETHYLATRAZINE, DIAZINON, NITRATE, AND SIMAZINE”と同様の手法でリスク評価が実施された。懸念される健康影響の特定、最低リスクレベルのデータの妥当性、および生理学的薬物動態／薬力学（PBPK/PD）モデルの妥当性と関連性に焦点を当てて混合物全体のデータが評価され、潜在的な相互作用の影響の推定に適した証拠の重みづけ（WOE）アプローチを用いて二成分証拠の重みづけ（BINWOE）による相互作用の分類が行われた。評価対象の3つの殺虫剤すべてを含む混合物のばく露による健康影響データは得られず、PBPK/PDモデルも取得できなかった。本文書では、これらの殺虫剤の混合物への経口ばく露による神経学的健康被害の可能性を予備的に評価するために、用量相加的な複合毒性作用を想定した成分ベースアプローチであるハザードインデックス法が推奨されている。

4. リスク評価の結果

本評価書では、特定のピレスロイドと有機リン系の殺虫剤の間で相加作用を評価することができるかと結論付けられているが、非致死的な低濃度でのばく露に対しての有用な研究がなく環境中のばく露に関連する情報が不足していることが示されている。

5. その他

2) ワークフロー

ATSDRの評価書 No.2と同様のフローが提示されている。

8) ATSDR (2018)

文献No. タイトル	No.8 Framework for Assessing Health Impacts of Multiple Chemicals and Other Stressors (Update)		
発行機関/著者	ATSDR	発行年	2018
対象とするハザード	化学物質全般	URL	https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-ga/ipga.pdf

1. 概要

本文書は、ATSDRが複数の化学物質へのばく露によるリスク評価法をフレームワークに沿ってまとめたガイダンスである。対象とするハザードは、化学物質全般である。2章でフレームワークおよび段階別（tier0-3）評価法について詳述し、3章ではSufficient similarity法（類似性が高い混合物の毒性を評価する方法、例えばガソリンAの毒性を既知のガソリンBから推定する）、成分ベースアプローチの概念、手法、ケーススタディについて述べている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

ATSDRは、化学物質によるばく露と健康影響データを評価するための3段階の評価方法を推奨している。最初に問題の明瞭化（Problem formulation）を実施し（Tier0）、ばく露と健康影響データの可用性、既存のばく露と健康影響データの本質、およびばく露と潜在的な健康影響に対するコミュニティの懸念の程度と性質に応じて、3段階（Tier1-3）の評価を実施する。

【Tier0】

問題の明瞭化の段階では、評価対象の絞り込み、計画およびデータ収集を行う。毒性物質による汚染に関連した健康への影響の評価において不可欠な準備工程であり、汚染の性質と程度、ヒトへのばく露経路、site-specificのばく露に関連した健康への影響を考慮する必要がある。さらに、この段階において、混合物全体のアプローチ（Whole mixture approach）または構成成分ベースアプローチのいずれかによって評価を進めるか確立することが重要である。

混合物全体のアプローチは、混合物のばく露値を推定する上で利用可能な高レベルの疫学データや動物毒性データがある場合、または試験に使用する混合物と評価対象の混合物との“十分な類似性”が認められる場合に適用できる。しかし、適切な毒性データが得られる可能性が低く、十分な類似性を決定する一般的な方法は確立されていないため、多くの場合は成分ベースアプローチにより評価が行われる。成分ベースアプローチを用いる場合、明確な定義により混合物に含まれる成分をグループ化することで評価を容易にできる。

【Tier1】

Tier1では、健康に基づく指標値を持つ単一成分の健康に及ぼす影響の予備評価を行う。懸念される化学物質（Chemical of concern）を特定するために、ばく露現場の履歴データと環境サンプリングデータを評価して、ばく露点濃度を確実に決定できるかどうかを判断する。さらに、懸念される物質のばく露経路に関する知見を評価して、(1)汚染源（Source of contamination）(2)水、土壌、空気、食品への放出メカニズム、または媒体間の移動、(3)ばく露地点（Exposure

point) またはばく露区域 (Exposure area)、(4) ばく露経路 (Exposure Route)、(5) 潜在的にばく露された集団を特定する。5つの要素すべてが特定された場合を完全なばく露経路 (“completed” exposure pathway) とし、欠落あるいは不確実な要素がある場合を潜在的なばく露経路 (“potential” exposure pathway) とする。複数のばく露経路が認められた場合に総ばく露 (Aggregate exposure) を集計することができる。

【Tier2】

Tier2では、複数の成分によるばく露と健康への影響について予備分析を行う。複数の化学物質への複合ばく露 (Combined exposure) による非がん毒性影響 (noncancer toxic effects) の可能性を事前に評価するために、ハザードインデックス (HI) アプローチが推奨される。混合物全体のアプローチの場合、予備的HIは、個々の成分のハザード比 (HQ) の合計ではなく、評価対象の混合物または十分に類似した混合物の健康影響に基づく指標値に基づいている。成分ベースアプローチの場合、HIは用量加算 (Dose addition) の仮定に基づき、予備的HIは、固有のばく露経路におけるすべての既知の化学物質のHQ $\geq$ 0.1の合計である。

【Tier3】

Tier3では、Tier2の分析結果が以下の場合に、複数の化学物質について、ばく露と健康への影響をはじめとするデータをさらに分析する必要がある。(1) 予備的HIが1以上、または複合がんリスク推定レベル (Combined cancer risk estimates (CCRE)) $\geq 10^{-6}$ 、(2) 複数の固有の化学物質による影響が高い、(3) 健康に関するデータが、複数の化学物質による健康への影響の証拠を示している。混合物中の成分間の相互作用に関する十分なデータが得られた場合、質的な証拠の重みづけを行い、化学物質の組み合わせによる相互作用 (相加、または相加よりも小さい作用) の可能性があるという科学的証拠を評価できる。

リスク評価時における物質のグルーピングの手法に関し、以下のように記述されている。

毒性学的な類似が想定される化学物質の混合物を評価する相対効力係数 (Relative Potency Factor (RPF)) アプローチが開発されている。このアプローチは、化学物質グループの1つの成分の用量反応 (dose-response) データが、指標値 (例: MRL、参照用量 (Reference dose (RfD))、cancer slope factor) の算出には十分であるが、ほかの成分の用量反応データが十分でない場合に用いられる。RPFアプローチでは、特定の毒性影響 (Toxic Effect)、ばく露経路 (route of exposure)、またはばく露期間 (duration of exposure) に基づいて、スケール因子であるRPFを使用して、指標化学物質 (Index chemical) の効力に基づいて指標化学物質以外の物質のばく露濃度と毒性データの両方をスケーリングする必要がある。十分な調査結果を持つ化学物質グループに対しては、すべての健康エンドポイント、ばく露経路、ばく露期間に適用できる毒性等価係数 (Toxicity Equivalency Factor (TEF)) を用いたTEFアプローチが用いられる。グループ内のすべての成分が同一の作用機序 (Mode of action) または毒性経路 (toxicity pathway) を示すことが確認されている場合に、TEFが適用される可能性がある。典型的な例としてダイオキシン (Dioxin) およびダイオキシン関連物質への応用が挙げられる。

グループの指標化学物質は、評価対象のすべてのばく露経路について利用可能な用量反応データを備えた代表的な化学物質として選択される。適切なデータが得られる場合、RPFは、共通のエンドポイントの用量反応モデリングによって決定される。食品および環境媒体中の成分の濃度は、RPFを濃度に乗じることで、指標化学物質と同等の濃度として変換され、これらの濃度

が合計される。指標化学物質と同等の濃度の合計は、複数の経路とばく露シナリオの対象集団におけるばく露量の合計を推定するために使用される。指標化学物質の開始点（Point of departure (POD)）とばく露量の合計の比率は、ばく露マージン（Margin of exposure (MOE)）と呼ばれ、EPA OPPのリスクの指標として使用される。

4. リスク評価の結果

記載なし

5. その他

1) 用語の定義

本文書では、複合ばく露に関する用語が定義されている。各用語と定義については、報告書の5章に整理している。

2) ワークフロー

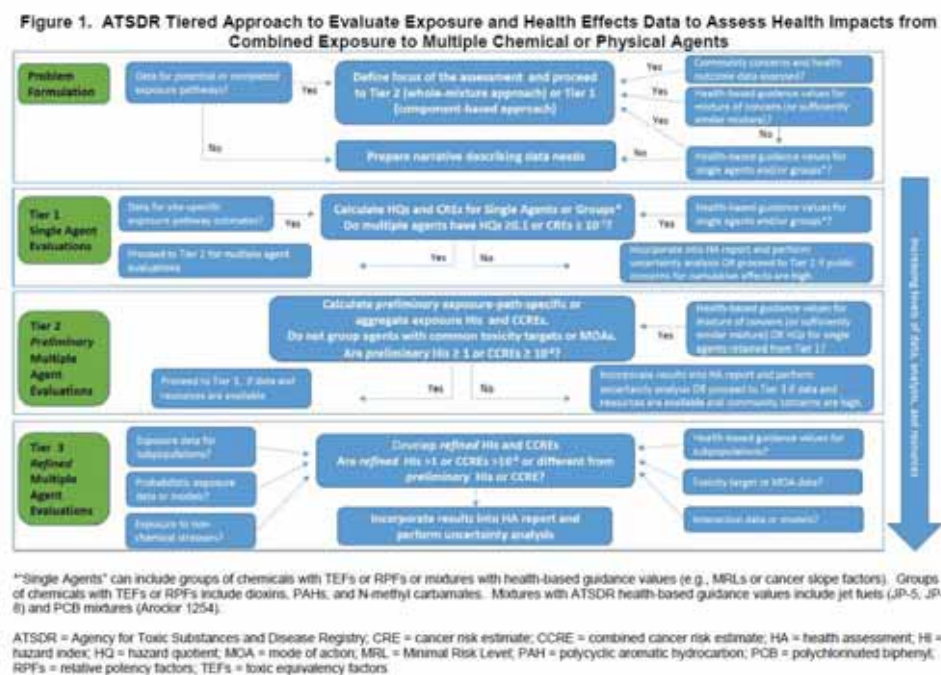


図 複数の化合物または薬剤への複合ばく露による健康影響を評価するためのATSDR階層型アプローチ（Figure 1/ATSDR 2018）

9) BfR/DTU/ANSES (2013)

文献No. タイトル	No.9 Chemical mixtures: challenges for research and risk assessment (会議)		
発行機関/著者	BfR / DTU / ANSES	発行年	2013
対象とするハ ザード	農薬、殺菌剤	URL	https://www.anses.fr/en/content/chemical-mixtures-challenges-research-and-risk-assessment-1

1. 概要

本文書は、化学混合物の研究およびそのリスク評価に関する国際会議の議事録である。対象とするハザードは、農薬、殺菌剤である。セッション1ではばく露評価、セッション2では毒性研究、セッション3ではリスク評価のケーススタディおよびその手法について、各分野の専門家が述べている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

化学混合物に関連する健康へのリスクを評価する様々な方法が存在し、データを効果的に統合および解釈するためには、学際的アプローチが重要である。副作用に関連する作用機序を理解する上で、in vitro研究データだけでは十分ではなく、化学混合物の潜在的な有害影響（Adverse effect）をより深く理解するために、in vivo研究が不可欠である。ばく露経路も考慮する必要があり、バイオモニタリングデータと十分に信頼性の高い情報、化学物質へのばく露レベルに関するデータ、および健康状態データを組み合わせた研究が必要である。

「物質ごとの」アプローチ“substance by substance” approachは、化学物質の混合影響（combined effects）の評価には不十分であるとみなされてきた。内分泌かく乱物質や残留農薬に対して、潜在的な影響から保護できない可能性があり、現在のリスク評価手法の改善が求められている。

内分泌かく乱物質の累積リスク評価（Cumulative risk assessment）において、in vivo研究を使用できる可能性が議論されており、用量加算に基づくアプローチによるリスク評価が検討されている。累積リスクを評価する場合、出発点として作用の分子メカニズム（in vitroデータ、バイオインフォマティクスなど）のみを採用することは不十分であると考えられる。化学物質のグルーピングの基準は、様々な健康への有害影響（生殖能力、神経毒性、代謝など）および同時ばく露（Co-exposures）の可能性を考慮して、明確かつ簡素でなくてはならない。

4. リスク評価の結果

記載なし

10) COT (2007)

文献No.	No.10		
タイトル	Variability and Uncertainty in Toxicology Report – March 2007		
発行機関/著者	COT	発行年	2007
対象とするハザード	自然毒、農薬、添加物、汚染物質	URL	https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/cot/vutreportmarch2007.pdf

1. 概要

本文書の目的は、化学物質のリスク評価に用いられる生物学的データの変動性（Variability）および不確実性について議論することである。対象となるハザードは、自然毒、農薬、添加物、汚染物質である。3章でリスク評価の概要、4章で変動性に関する一般論、5、6章で毒物動態・薬力学における変動性の原因、7章で不確実性、8章ではデータに内在する変動性/不確実性について述べている。また動物実験からの推論が難しく多くの不確実性を含む、神経発達、内分泌調整機能への毒性についても9、10章で議論している。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

リスク評価は、ハザードの特定、ハザード特徴づけ（Hazard characterisation）、ばく露評価、およびリスク特徴づけ（Risk Characterisation）から構成される。

【ハザードの特定】

化学物質またはその代謝物が組織および細胞機能レベルで示す可能性のある毒性影響を特定するためには、入手可能な情報を完全に評価する必要がある。可能な限りヒトを対象とした試験データや疫学データが望ましいが、in vitro試験および構造活性相関（structure-activity relationships (SAR)）の分析も有用である。COT、COM、COCでは、毒物学、プロテオミクス、メタボロミクスの分子技術に着目しており、規制毒物のリスク評価での利用を検討するための研究および検証が必要であると捉えている。

【ハザードの特徴づけ】

化学物質が引き起こす有害影響の性質、関連性、および作用機序についての定量評価である。化学物質が体内で処理される方法（吸収、分布、代謝、排泄等のトキシコキネティクス（Toxicokinetics (TK)）および化学物質の体内への毒性影響（トキシコダイナミクス（Toxicodynamics (TD)）の調査が含まれる。毒性が閾値以下であると想定される場合、その物質は有害影響を及ぼさないとみなされ、この閾値ばく露を使用して健康に基づく指針値（HBGV）を導出できる。一般的に、HBGVは、有害影響を及ぼさないと判明したばく露レベルである無毒性量（No observed adverse effect level (NOAEL)）を、精度の不確実性を表す不確実性係数（Uncertainty factor (UF)）で割ることによって得られる。NOAELベースのアプローチは、健康に基づくガイダンス指針値を確立するために頻繁に使用されるアプローチである。不確実性係数は、すべての物質で実用的ではないが、重大な毒物学的エンドポイントが特に深刻

である場合、追加の不確実性係数が使用される場合がある。

【ばく露評価】

ばく露量の評価は、対象集団またはそのサブグループ（幼児、小児、成人、民族グループなど）の任意の経路による化学物質へのばく露の測定または推定を含む。ばく露のパターン、頻度、および期間が関連しており、不確実性と変動性の大きな影響を受ける。

【リスクの特徴づけ】

リスク特徴づけは、ハザードの特定、ハザード特徴づけ、およびばく露評価を組み合わせることで検討し、ヒトに与える影響の可能性と重大度を予測することである。影響を受ける集団の割合と影響を受けやすい亜集団の特定が含まれる場合がある。リスク特徴づけは、ばく露評価とハザード特徴づけを統合したものであるため、不確実性と変動性の2つの要因が組み込まれている。

遺伝毒性および発がん性のある物質については、どのレベルのばく露でもリスクを示す可能性があるため、閾値を特定することは不可能だと考えられる。COCは、As-Low-As-Reasonably Practicable（ALARP）アプローチを推奨し、合理的に実行可能な限りばく露を低減するべきであると提言している。JECFAおよびEFSAは、リスクの優先順位付けを推奨し、リスク管理の決定を支援するためにばく露マージン（MOE）アプローチを提案しており、米国を中心に、動物の腫瘍発生率に基づく定量的リスク評価や実質的に安全な用量（virtually safe Dose）の推定など、様々なアプローチが用いられている。

毒物学的懸念の閾値（Threshold of Toxicological Concern（TTC））アプローチは、毒性データがほぼ皆無である化学物質について予備的なリスク特性評価を行うことを目的としている。TCCアプローチは、試験データが不足している場合においても利用でき、有害影響を与える可能性が低いヒトへのばく露レベルを特定できる。非常に低レベルで使用される何千もの香料のリスク評価に最も役立つアプローチである。TTCアプローチでは、化学物質の毒性データがないことと、毒性が発生する可能性が低いばく露レベルとを比較検討する。TTC値は、一般的な毒性和発がん性について評価された、類似の化学構造を持つすべての化合物の毒性学的効力の分布の分析に基づいている。構造的特徴に基づいて化学物質をグループ化することにより、様々な閾値を特定できる。確立されたリスク評価アプローチ（線形低用量外挿モデル（linear low-dose extrapolation）または必要に応じて不確実性係数の使用）がTTC値の導出に組み込まれているため、変動性と不確実性が考慮される。

4. リスク評価の結果

化学物質のリスク評価に用いられる生物学的データの変動性および不確実性については、トキシコキネティクスとトキシコダイナミクスに応じ決定されるべきであるとしている。また、ヒトと動物試験との比較によって検討される必要があると述べられている。

5. その他
- 2) ワークフロー

Decision tree for applying the threshold of toxicological concern (TTC)

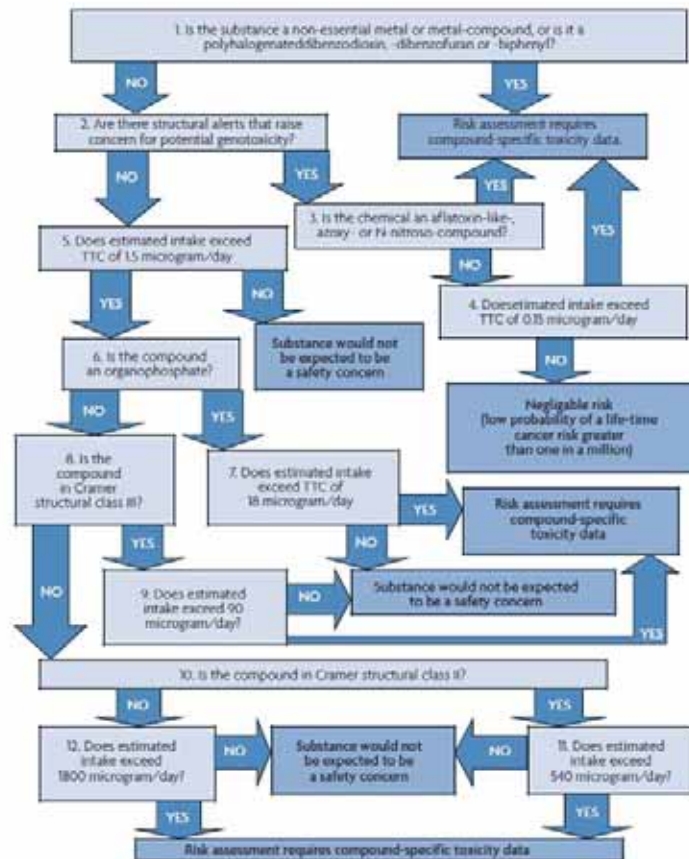


図 毒物学的懸念の閾値を適用するための決定目 (COT 2007)

11) CS3 (the Chemical Sciences and Society Symposium) (2016)

文献No. タイトル	No.11 Chemistry and water: challenges and solutions in an changing world		
発行機関/著者	CS3 (the Chemical Sciences and Society Symposium)	発行年	2016
対象とするハザード	水生環境における汚染物質	URL	https://www.rsc.org/globalassets/04-campaigning-outreach/policy/global-challenges-policy/cs3-water-challenges-solutions-2016.pdf

1. 概要

本文書の目的は、シンポジウム Chemical Sciences and Society Symposium (CS3) のテーマである水生環境と汚染の問題について議論することである。対象となるハザードは、水生環境における汚染物質である。4章で水生環境と健康、5章で水生環境における汚染の検出、6章で水および汚染水の処理について述べている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

シンポジウム時点においては、化学混合物 (Chemical mixture) のリスクを評価する際に、含まれる化学物質を1つずつ評価しているが、実際は個々の化学物質の濃度が低すぎて検出できない場合でも、数千から数百万の化学物質が混合影響 (Mixture effects) に寄与する可能性がある。そのため、化学物質が混合物中でどのように一緒に作用するかを理解するだけでなく、混合物中の化学物質の検出方法を開発する必要がある。細胞ベースのバイオアッセイなどの生物分析技術は、化学混合物が総合的にもたらす影響の測定を可能にし、特定の化学物質の分析を補完する。分子レベルでの毒性測定 (エコトキシコゲノミクス) は、スクリーニングを容易にし、高分解能質量分析の開発により、未知の微量汚染物質およびそれらの変化生成物 (transformation products) を含む化合混合物の評価に役立つことが期待される。

水生環境に影響を及ぼす化学物質の問題において、効率的な毒性スクリーニング、適切なリスク評価、化学混合物への総ばく露 (Total exposure) およびその影響について理解を深めることが必要とされている。様々な研究が進められており、英国や米国、EUの支援プログラムでは、累積ばく露 (Cumulative exposure) や内分泌かく乱に関わる微量物質、影響を受けやすい集団や生活環境に関わる化学混合物の評価方法が課題となっている。累積リスク (cumulative risk) に基づく基準の定義により、例えばエコトキシコゲノミクスの利用などによって、水環境を汚染する化学物質の迅速なスクリーニングおよび同定が可能になると考えられる。

4. リスク評価の結果

記載なし

12) DTU (2015)

文献No. タイトル	No.12 New knowledge strengthens risk assessment of chemical cocktails in food		
発行機関/著者	DTU	発行年	2015
対象とするハザード	農薬、鉛、カドミウム、PCB、ダイオキシン、フタル酸エステル類、およびフッ素系化学物質等	URL	https://www.food.dtu.dk/english/news/2015/03/new-knowledge-strengthens-risk-assessment-of-chemical-cocktails-in-food?id=ed25058b-d02c-4cf2-b1ab-20e0d8054290

1. 概要

本文書は、デンマーク工科大学および食品総合研究所主導の食品中化学物質の混合影響（chemical cocktail effects）に関するプロジェクトの概要についてまとめている。対象となるハザードは、食品中に含まれる農薬、鉛、カドミウム、PCB、ダイオキシン、フタル酸エステル類、およびフッ素系化学物質等であり、ばく露評価、影響を計算するための新しいモデル、リスク判定のためのツール等について述べている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

デンマークで実施された食品中の化学物質の混合影響に関するプロジェクトの結果、食品を介したヒトの農薬のばく露量は比較的少ないことが確認された。一方、鉛、カドミウム、PCB、ダイオキシンなどへのばく露を減らす必要があり、現在のフタル酸エステルやフッ素化化学物質などのレベルから、内分泌かく乱化学物質の摂取を減らす必要性が示された。

本プロジェクトでは、単一の化学物質の効果と用量が既知または推定可能な場合に、化学混合物の混合影響を計算する数学モデルが開発された。また、混合影響のリスクを評価および計算するコンピュータープログラムと段階的な手順から構成されたツールボックスが開発された。化学物質の有害影響（harmful effect）に関するデータが包括的で堅牢であるほど、計算の信頼性が高くなる。一般的に、化学汚染物質の毒物学データが不足しているため、有害影響についてより多くの知見が得られるような設計がなされている。

4. リスク評価の結果

デンマークで実施された食品中の化学物質の混合影響に関するプロジェクトの結果、食品を介したヒトの農薬のばく露量は比較的少ないことが確認された。一方、鉛、カドミウム、PCB、ダイオキシンなどへのばく露を減らす必要があり、現在のフタル酸エステルやフッ素化化学物質などのレベルから、内分泌かく乱化学物質の摂取を減らす必要性が示された。

本プロジェクトでは、単一の化学物質の効果と用量が既知または推定可能な場合に、化学混合物の混合影響を計算する数学モデルが開発された。また、混合影響のリスクを評価および計算するコンピュータープログラムと段階的な手順から構成されたツールボックスが開発された。

13) EC (2013)

文献No. タイトル	No.13 Technical Annex A Harmonised Technical Approach on the Parameters Governing Retrospective Cumulative Exposure Assessment		
発行機関/著者	EC	発行年	2013
対象とするハ ザード	残留農薬	URL	https://ec.europa.eu/food/ plant/pesticides/max_residue_levels/cum ulative_risk/technical-annex_en

1. 概要

本文書は、EFSA承認済みの、前年までのモニタリングデータを用いる累積ばく露（Cumulative Exposure）評価法についてまとめている。対象とするハザードは、食品中の残留農薬であり、2章で確率論的モデリングに用いるパラメーターについて述べている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

各累積評価グループ（Cumulative assessment group (CAG)）へのばく露は、段階的アプローチを用いて計算される。Tier1では、用いるパラメーターがより一般的であり評価結果は安全側の仮定に基づくものになる。Tier2では、より現実的なパラメーターを用いて行う。

両段階は、確率論的モデルを用いて行う（現行では、確定的モデルを使う場合もある）。確定的評価では、単一値またはポイント推定を使用するが、確率論的評価では値の分布に基づいて計算する。具体的には、すべての食品製品の摂取量データの分布と、一次生産品で3年間に検出された残留農薬濃度の分布を組み合わせる。結果として、残留農薬への消費者のばく露分布が得られる。この評価は、残留農薬摂取モデル（Pesticide Residue Intake Model (PRIMo)）で考慮されるすべての年齢クラスおよび国を代表するものでなければならない。

リスク特徴づけの結果は、複合ばく露マージン（combined (Total) Margin Of Exposure (MOET)）のコンセプトに従って捉えることが合意されている。MOETは基本的に、人間への実際のばく露と特定の健康への有害影響につながるばく露レベルとの間の安全なマージンを表している。規制上の指標としては、MOET100が選択されている。100を超えるMOETは、十分な安全マージンがあり、ほぼ規制措置が必要ないことを意味する。人口の特定のパーセンテージでMOET値が100未満であることが判明した場合、これは必ずしも消費者が危険にさらされていることを意味するのではないが、リスク管理者が行動を取ることを検討する予知があることを意味する。

評価の結果は消費者のばく露分布なので、ある特定のポイントを設定して、規制措置を検討する必要があるかどうかを決定する。上記の100のばく露マージンと合わせて、総人口の99.9パーセンタイルが規制を考慮する上で最も保護的な閾値として選択されている。

段階が進み洗練された評価を行うためには、残留濃度が定量化できなかったサンプルとデータが欠落しているサンプルをどのように扱うか考慮する。Tier1では、定量不可値に定量限界の半分値（1/2LOQ）もしくは0を当てはめる。Tier2では、農薬の使用頻度を考慮に入れて計算を

行う。しかし、現在では農薬の使用に関する信頼に足るデータがないため、いくつかの仮定が必要となる。1/2LOQの値は、モニタリングデータで観察された農薬の組み合わせに関する情報（複数の残留物の調査結果）が物質の共存を示す場合に割り当てられる。以前に計算された1/2LOQの値の一部は、物質が組み合わせて使用された可能性が低い場合、ゼロの値に変換される。

多くの食品加工工程で残留農薬が減少し、ほとんどの食品が処理された形で摂取されるため、RACの値を代入すると、ほとんどの場合、露出が過大評価される可能性が高い。そのためTier1/2両段階において、処理係数（Processing Factors (PF)）を用いて計算することが合意された。

現在の急性ばく露評価と同様に、PRIMoで現在使用されている変動係数（Variability Factors (VF)）は1段階に含める必要があると結論付けられた。Tier2の場合、3.6というVF値を使用することが決定された。これは、EFSAの植物衛生、農薬および残留に関する科学パネルに、市場サンプルで観察された平均的な変動係数として報告されたものである。

4. リスク評価の結果

Directive 98/83/ECによると、飲料水にも農薬が含まれる可能性はあるものの、農薬レベルが非常に低く、食品に由来する残留農薬と比較して、飲料水の影響は低いと考えられている。

14) ECHA (2016)

文献No. タイトル	No.14 Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.15: Consumer exposure assessment		
発行機関/著者	ECHA	発行年	2016
対象とするハ ザード	消費者向け製品に含まれる 化学物質	URL	https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r15_en.pdf

1. 概要

本文書は、REACH法に基づいた消費者の化学物質へのばく露の評価方法に関するガイダンスである。ハザードは消費者向け製品に含まれる化学物質である。1章で消費者におけるばく露評価の概要とワークフロー、2章でばく露評価に関連する一般的な原則、3章で消費者のばく露の算出方法、4章でばく露シナリオを評価する手法、5章でより高度で詳細なリスク評価の手法、6章でばく露によるリスクの特徴づけについて解説している。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

消費者向け製品に含まれる化学物質へのばく露評価は、以下通りの手順で実施する。

- 化学物質の物理化学的や毒性学的な情報を収集し、ばく露経路（Route of exposure）を把握する。
- すべてのばく露経路についてハザードの種類と程度を特定する。
- ハザード評価の結果と物質の物理化学的特性に基づいて、ばく露評価の範囲を決定する。
- 製品の設計を考慮した上で、消費者のばく露を制御する手段を構築する。
- 化学物質を含むと推定される製品によるばく露シナリオを検討する。
- すべてのばく露経路（製品の種類）についてばく露推定値を導出する。反復的または継続的なばく露による影響が認められないレベル（No-effect level (DNEL)）との比較を行い、リスク特性比（Risk characterisation ratio）が1未満の場合、使用頻度に関わらず製品の使用は安全であるとみなすことができる。1を超える場合、使用頻度やより詳細な測定データから、ばく露推定値を調整することが可能である。
- 複合ばく露によるリスクを検討する。ばく露経路が異なる場合、各ばく露シナリオにおける個々のリスク特性比の合計により評価できる。異なる製品の同時使用による化学物質へのばく露のリスクは、ばく露シナリオ全体のリスク特性比の合計を含めて評価する必要がある。
- さらに評価を進めるか決定し、リスクの特徴づけ（risk characterisation）を確定する。DNELが利用可能であればリスク特性比で十分に評価可能である。

消費者におけるばく露の定量は、吸入、皮膚、経口の3つのばく露経路ごとに行い、それぞれ異なるパラメーターを使用した数式によって導出する。吸入ばく露の場合、室内の空気中の化学物質の濃度を推定した後に、吸入量（mg/kg体重/日）を推定する。重要なパラメーターは、使

用された製品の量または重量、製品中の化学物質の割合（濃度）である。皮膚を介したばく露の場合、皮膚表面積あたりの製品の量（mg/cm²）を算出し、製品全体に占める化合物の割合、皮膚に使用された製品の総量、ばく露された皮膚の表面積をパラメーターとするモデルにより定量する。経口ばく露は、製品中の化学物質の割合と摂取した製品の総量をパラメーターに使用して、外部用量（mg/kg体重）を算出する。

リスクの特徴づけは、製品の種類や化学物質、ばく露シナリオについて、定性的評価（DNELが利用できないハザード）および定量的評価（DNELが利用できるハザード）の両方の対応が期待される。定性的価により、ばく露シナリオにおける使用条件でリスクの可能性が低くなるという結果が得られるが、該当するハザードは刺激や腐食、感作が大部分である。定量的リスク評価では、関連するばく露経路による推定ばく露量をDNELと比較して、リスク特性比を導出する。リスク特性比が1未満の場合はリスクが制御されているとみなす。消費者におけるばく露のリスクは、一般的に長期的な全身へのハザードに対するDNELについて評価を行うべきだが、製品を使用する期間と頻度、化学物質の特性により、短期DNELまたは長期EDRL（調整因子を使用）に基づき、急性または短期のばく露によるリスクの特徴づけが必要な場合がある。

4. リスク評価の結果

記載なし

5. その他

2) ワークフロー

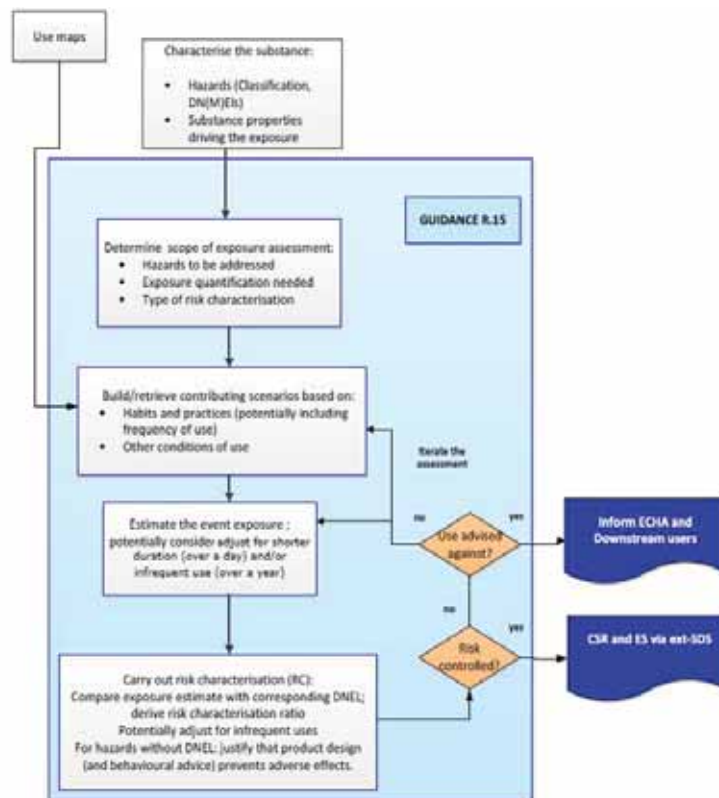


図 消費者における化学物質ばく露の評価のワークフロー (ECHA 2016)

15) EFSA (2008)

文献No. タイトル	No.15 Opinion of the Scientific Panel on Plant Protection products and their Residues to evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005		
発行機関/著者	EFSA	発行年	2008
対象とするハザード	残留農薬	URL	https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/705

1. 概要

本文書の目的は、農薬残渣の評価法の正当性をレビューすることである。対象とするハザードは、食品中の残留農薬であり、2章で既存の累積毒性（Cumulating Toxicity）の調査法、3章で累積ばく露（Cumulative exposure）の評価法について述べ、4章で実際に行われた累積ばく露評価についてレビューしている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

累積ばく露評価には、以下の4つのシナリオが考えられるとしている。

- 実際のばく露評価
 - 急性リスクの評価（acute assessment）
 - 慢性リスクの評価
- 最大残留基準値（maximum residue level (MRL)）の設定
 - 急性リスクの評価
 - 慢性リスクの評価

ばく露評価は、決定論的（点推定（point-estimate）：残留値に摂取量を乗じる）もしくは確率論的（残留値の分布に摂取量の分布を乗じる）のいずれかで求めることができる。

理論的には、決定論的および確率論的アプローチ両方の急性摂取（acute intake）計算に同じ仮定が使用された場合、目的は高ばく露を計算することであり、点推定の結果は確率論的方法で計算された摂取量分布の上限にあるはずである。確定的方法の主な利点は、比較的簡単に実行でき、高度なソフトウェアを必要としないことである。確率的方法の主な利点は、計算結果の確率に関する情報が得られることである。

- 毒性影響につながる主要なステップの特定と、累積評価グループ（Cumulative assessment group (CAG)）を定義するための基準

化学物質のグループを共通の作用機序を持つものとして定義するために必要ないくつかの方法がある。以下は、主に米国EPA文書（EPA、1999年、2002年）およびILSIレポート（ILSI、1999年）に基づく段階的なアプローチの説明である。このアプローチには以下が含まれる。

- ① 共通の作用機序により共通毒性作用（Common toxic effect）を引き起こす可能性のある候補物質の予備的同定。このグルーピングは、次の基準の1つ以上に基づく。a) 化学構造、コア分子構造、官能基。b) 殺虫作用のメカニズム。殺虫剤が、標的とする害虫に対するのと同様のメカニズムで人間に有毒であることは珍しくないため、有用と考えられる。c) 哺乳類毒性の一般的なモード/メカニズム特定の毒性効果。異なる化合物によって同様の毒性作用が共通の作用機序を介して引き起こされる可能性があると考えられる
- ② 共通の毒性影響をもたらす物質をステップ①から明確に同定する。これは各物質について利用可能な毒物学データを詳細に調査することで行われ、毒性影響を引き起こさないものは除外される。
- ③ 個々の物質が引き起こす共通毒性作用の作用機序を決定する。しかしながら毒性につながる特定の生化学的事象をすべて知る必要や完全に特徴づける必要はない。毒性（作用機序）を引き起こすのに最も重要なイベントを特定するための最小限のデータが必要とされる。
- ④ 異なる物質の作用機序/毒性メカニズムを比較する
- ⑤ 異なるメカニズム/作用機序により一般的な毒性影響を引き起こす物質を除外することにより、グループを絞り込む

これらの基準すべてを十分に考慮することで、最も健全で堅牢なグルーピングが行えると期待されるが、このような詳細な調査を最後のステップに至るまで行うことは不必要、もしくは不可能な場合がある。リスク評価目的のためには、詳細データなしで、洗練度の低い作用機序評価（例えば、標的臓器（Target Organ）毒性のみに基づく）によりグルーピングを行うこともある。

4. リスク評価の結果

各機関で実施されたリスク評価について、それぞれの結果を示しているが、本文書内でリスク評価は実施されておらず結果の記載はなかった。

16) EFSA (2010)

文献No. タイトル	No.16 Database of guidance on different toxicity end-points, risk assessment methodologies and data collection related to food, feed, animal health and welfare and plant health		
発行機関/著者	EFSA	発行年	2010
対象とするハザード	飼料、食物	URL	https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1518

1. 概要

本文書の目的は、食品や飼料の安全性調査に用いられる、既存もしくは開発中のガイダンスや手法について調査し、検索可能なデータベースを構築することである。対象とするハザードは、食品や飼料中の汚染物質、着色剤、調味料、食品用器具材料、農薬等多岐にわたり、これらに関する文書を科学的観点、審査・評価・報告手法等、品質保証という3分野に分けたリストが付録にまとめられている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

記載なし

4. リスク評価の結果

本文書では、EFSA内の様々な分野においてガイダンスならびに手順書が整備されていること、様々な分野において新しいガイダンスを開発していることが整理されている。

17) EFSA (2013)

文献No. タイトル	No.17 International Frameworks Dealing with Human Risk Assessment of Combined Exposure to Multiple Chemicals		
発行機関/著者	EFSA	発行年	2013
対象とするハ ザード	農薬、残留農薬、汚染物質等	URL	https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2013.3313

1. 概要

本文書は、各国間で調和化が求められている複数の化学物質への複合ばく露（combined exposure to multiple chemicals）のリスク評価に関して、既存の専門用語、評価法、フレームワークについて概説することを目的としている。本文章で記載されているリスク評価の手法では、ほとんどがEPA（2007）で開発されたフレームワークに基づいてアプローチを適応している。対象とするハザードは、農薬、残留農薬、汚染物質等であり、2章で専門用語、3章で評価法、4章でフレームワークについて述べている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

複数の化学物質への複合ばく露のリスク評価の手順

リスク評価の工程は、リスクの問題の明瞭化（Problem formulation）、ばく露評価、ハザード特徴づけ（Hazard characterisation）、リスク特徴づけ（Risk characterization）の4段階から構成される。ばく露・ハザード評価は、段階的アプローチにより進められ、初期の安全側の仮定に基づく段階であるTier0、Tier1から、多くのデータと確率論的アプローチを要するTier2、Tier3に至る。

問題の明瞭化

問題の明瞭化は、ばく露評価およびハザード評価に関して、予備的な形で主要関連要素を特定するための体系的なステップと定義される。そのため、問題の明瞭化の結果は、ばく露/同時ばく露の関連性、一方ではばく露された母集団、他方では化学的ハザードと評価エンドポイントを特定して、それらの関係を最終的に説明する概念モデル（conceptual model）とみなされる。通常、問題の明瞭化が複数の化学物質への共ばく露の可能性が低いことを示している場合、リスク評価は不必要と考えられることが多い。

ばく露評価

一般的に、ばく露シナリオは、市場前のリスク評価と市場後のリスク評価の両方に設定でき、どちらも段階的アプローチで異なる入力パラメーターを使用してリスク管理に用いられる。市場前のリスク評価では、通常ばく露の安全リミットである最大残留基準（Maximum Residue Level (MRL)）を用いて行われる。MRLは、ばく露モデルにおける食品中の化学物質レベルの最低レベルとみなされる。対照的に、汚染物質などの食品中の望ましくない物質の市販後モニタリ

ングまたはばく露評価については、世界中のほとんどの機関が食事ばく露評価に利用可能な情報に依存しており、Tier0～Tier3の段階別アプローチにより評価される。

Tier0は、ばく露（生産量、化学物質の使用量、理論的なばく露推定値）を半定量的に推定するために使用される。さらにTier0では、より洗練された評価で混合物をランク付け/優先順位付けするためのスクリーニングツールとみなすこともできる。Tier1は、食品摂取と食品中の化学物質レベルの両方の決定論的な点推定を使用する一般的なばく露シナリオに基づいている。

Tier2では、より多くの濃度レベルと食事摂取量のデータを組み込んで洗練された形で、ばく露の確定的/半確率的推定を行う。例えば、ばく露推定では、個人レベル（EFSA食事摂取量総合データベース）での完全な食事摂取量データ（平均、高パーセンタイル）と、対象となる母集団（成人、小児、妊娠中の女性、ベジタリアン）全体の摂取パターンの変動性を考慮することができる。

Tier3では、化学物質の濃度分布と個々の食事摂取量のパターンを組み合わせた完全な確率的ばく露評価を行う。空間・時間的側面（例えば、一部の摂取行動に関連する季節的変動、またはEU加盟国による、または輸入/国内製品間の市場に存在する食品中の化学物質のレベルの違い）が考慮される場合がある。さらに、化合物の毒物動態学ならびにヒトのバイオモニタリングデータおよび同等のバイオモニタリングを使用して、すべてのばく露経路からの内部または吸収用量を推定することができる。ただし、データの量と必要なリソースの問題があり、実際にはTier3のアプローチはあまり使用されない。

すべての化学物質へのばく露を組み合わせるために、より洗練されたモデルと特定のデータをTier2およびTier3に適用する必要がある。ばく露は、化学物質ごとに個別に評価して合計し、複合ばく露を推定することができる。しかしこのアプローチは、化学物質間の発生とばく露の相関関係が考慮されず、そのような相関関係が重要になる可能性があるという欠点がある。理想的には、そのような同時ばく露の相関を考慮するために、個々のサンプル中の個々の化学物質の濃度データが必要である。

ハザード評価およびリスク特徴づけ

従来、複数の化学物質への複合ばく露のハザード評価（ハザードの特定およびハザード特徴づけ）では、評価対象の混合物の毒物学的知識に応じて、混合物全体のアプローチまたは成分ベースアプローチのいずれかを使用する。ハザード評価の結果は、ばく露データと統合されてリスク判定に用いられる。ハザード評価では、用量反応関係の参照点（Reference point (RP)）または開始点（POD）を、単一の化学物質と同じ原理を使用して毒性データから得る。RPには、無毒性量（NOAEL）、またはBMDの下限值（lower confidence limit of the Benchmark Dose (BMDL)）が含まれる。

非遺伝毒性化学物質の場合、RPは不確実性不確実性係数（Uncertainty factor）で除算されてリスク判定に用いられる。ハザード評価では、用量反応関係の参照点（Reference point (RP)）または開始点（POD）を、単一の化学物質と同じ原理を使用して毒性データから得る。RPには、NOAEL、最小毒性量（Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level (LOAEL)）、またはベンチマーク用量の信頼限界の下限（BMDL）が含まれる。係数（多くの場合、デフォルト値の100または化学物質固有の調整係数が利用可能な場合）で割り、種間および個体内の毒性反応における変動性を考慮に入れた上で、健康に基づく指針値（Health-based guidance value (HBGV)）を確

立する。遺伝毒性および発がん性のある化合物については、リスク判定のためにばく露マージン (Margin of exposure (MOE)) アプローチを用いる。このアプローチでは、RPをヒトばく露量で除算して算出する。EFSA委員会によると、MOEが10,000以上であれば、公衆衛生の観点からは懸念が少ないとみなされる。

混合物全体のアプローチおよび成分ベースアプローチ

評価の手法には、評価対象を混合物全体として捉えて評価を行う混合物全体のアプローチ (Whole mixture approach) と、成分ごとに評価する成分ベースアプローチ (Component-based approach) がある。

混合物全体のアプローチは、(1) 混合物自体の毒性データが利用可能、または (2) 同様の比率および化学成分で構成される十分に類似した混合物の毒性データが利用可能の場合に、ハザードの特定および特徴づけのために用いることができる。特徴づけが十分にされていない混合物 (ディーゼル排気ガス、タバコの煙、ガス留分、水中の全廃液など) や特別に設計された混合物に適用可能である。混合物全体のアプローチの欠点として、混合物中に存在する個々の物質の潜在的な相互作用または毒性に関する特定のハザード情報を得られないことがある。

成分ベースアプローチは、「懸念される混合物」または「指標化学物質」を累積評価グループおよび評価グループに分けて解析する。「懸念される混合物」は、「個々のばく露レベルが健康ガイドラインを超える、または相加性や相互作用等によりほかの成分との複合毒性作用があり、健康被害の原因となりうる混合物中の化学物質」と定義される。指標化学物質 (Index chemical) は、「累積評価グループ (Cumulative assessment group (CAG)) の化学物質の一般毒性を標準化するために参照点として使用される化学物質」として定義される。食品汚染物質リスク評価のための指標化学物質の例としては、ダイオキシン様化合物の評価のための2、3、7、8-テトラクロロジベンゾ-p-ダイオキシン (TCDD)、発がん性多環式芳香族炭化水素 (PAH) の評価のためのピロリジジンおよび麦角アルカロイド等がある。

CAGは、「共通の作用機序によって作用する可能性のある化学物質のグループ」と定義される。CAGは主に農薬に対して設定されている。評価グループ (Assessment group (AG)) では、構造的特性 (定量的構造活性相関 (quantitative structure activity relationship (QSAR))、リードアクロス法 (read-across method))、物理化学的特性、発生・共存、ばく露経路、代謝・排出パターン、毒性影響等、化学物質の多様性を考慮する。

成分ベースアプローチの最終的な目標は、複数のCAG/AGを設定して、複合ばく露による潜在的複合毒性を特徴づけることである。CAG/AGを設定するには、多様な構造と特性の幅広い化学物質を考慮する必要がある。

用量加算 (Dose addition) を用いた方法

用量加算法によりハザード評価およびリスク特徴づけを行う際には、相対的毒性効力 (relative toxic potency) が同定された上で個々の化学物質の容量を合計する。用量加算法は、CAG/AGの個々の化学物質は標的臓器/MOA/分子レベル (molecular level (MEA)) が類似しており、毒性効力のみが異なる濃縮または希釈剤として機能する、または指標化学物質を用いてリスク評価する際のエンドポイントに対する用量-反応カーブが類似していることを前提とする。用量加算法には、複数の変数 (標的臓器毒性量、証拠の重みづけ法等) を用いるハザードインデ

ックス (Hazard index) 法、標的臓器毒性量 (Target Organ Toxicity Dose (TTD)) 法、RPインデックスまたは開始点 (Point of departure (POD))、インデックスによるアプローチ、相対効係数 (Relative Potency Factor) によるアプローチ等がある。

■ハザードインデックス法

ハザードインデックス (HI) は、同じ標的臓器または臓器系に影響を与える物質のハザード比 (Hazard Quotient (HQ)) の合計である。ハザード比は、許容一日摂取量 (Acceptable daily intake (ADI))、耐容一日摂取量 (Tolerable Daily Intake (TDI))、急性参照用量 (Acute reference dose (ARfD)) などの有害影響が予想されないレベルに対する、物質への潜在的なばく露の比である。HI>1の場合、混合化合物の濃度 (または用量) は、許容できるとみなされるレベルを超える。HI法は、長い使用履歴、十分な理解、使用しやすい等の利点があり、確立されたHBGVに基づき許容可能なリスク指標を計算することができる。相互作用データが利用可能な場合、HIアプローチは、相互作用の性質、利用可能なデータの品質、実際のばく露条件での相互作用の妥当性、および人間の健康との関連性を考慮すべく修正することができる。

HI法は、混合物の各成分について、ばく露とHBGVを比較することに基づきリスク特徴づけを行うためのアプローチである。HIアプローチでは、評価グループのすべての化学物質のHBGVが既知である必要がある。農薬の場合は既知の場合が多いが、汚染物質の場合その可能性は低い。

■標的臓器毒性量 (TTD) 法

TTD法は、混合物中の成分を指標化学物質または高濃度で別臓器に影響を及ぼす可能性のあるCAG/AGの個々の化学物質として考慮することが可能な、HIアプローチの改良版である。TTD法を用いる典型的な例は、廃棄物場関連の混合物である。ATSDRは、LOAELを超えない最大NOAELに基づいたTTDの使用を推奨している。

■参照点指数 (Reference Point index (RPI) または、PODインデックス (Point of departure Index (PODI))

RPIまたはPODIは、HIとは若干異なる。それは、各化学成分へのばく露の合計が、毒性学的関連性 (例:NOAEL、LOAEL、BMDL) の影響に対するそれぞれのRPの割合として表される点である。RPIには、利用可能なデータに応じて、デフォルトのUFまたは化学物質固有の調整係数 (chemical specific adjustment factor (CSAF)) となる不確実性係数 (UF) が乗算される。RPI<1の場合、複合リスクは許容範囲とみなされる。RPIの逆数は、個々のばく露マージンをRPとヒトばく露レベルの比とした複合ばく露マージン (Combined margin of exposure (MOET)) である。

■相対効力係数

相対効力係数アプローチでは、混合物中に含まれる物質の作用機序の類似性を想定して、毒性データを使用して、混合物中のすべての化学物質の効力を標準化する。通常、効力は用量反応曲線から導出された参照点であり、混合物の複合毒性は効力標準化された用量の合計に対応する。そしてインデックス均等として表現された総同等ばく露は、HBGVと比較される。そのような総同等ばく露量が指標化学物質のHBGVよりも低い場合、複合リスクは許容できるとみなされる。

■毒性等価係数（TEF）

ある特定のRPFでは、歴史的にリスク評価においてTEFを用いている。TEFは当初、ポリ塩化ジベンゾ-p-ダイオキシン（Polychlorinated dibenzo-p-dioxin (PCDD)）およびポリ塩化ジベンゾフラン（polychlorinated dibenzofuran (PCDF)）用に開発され、その後ダイオキシンのようなPCBが含まれるようになった。これらのダイオキシンの個々の同族体について、毒性データは化学構造における塩素原子置換基（1-8）の数と位置によってかなり異なる。in vivo毒性データに基づいて、TCDDが最も毒性の高い同族体として特定され、TEF値が1の指標化学物質とされた。TCDDを基準にした各同族体のTEF値の範囲は0～1である。TEFアプローチに化合物が適しているかどうかは、（1）PCDDとの構造的類似性、（2）アリール炭化水素受容体（Aryl hydrocarbon receptor (AhR)）に結合する能力、（3）AhRを介した生化学的および毒性反応を誘発する能力、（4）食物連鎖における持続性と蓄積の4つの基準による。

応答追加（Response addition）/異なる作用機序（Dissimilar mode of action）を用いた方法

この方法では、個々の成分の作用機序（MOA）が異なっており独立していることを想定する。まず、混合物中の各化学成分による毒性反応の確率を推定し、次に個々の成分を足して総リスクを推定する。閾値効果（threshold effects）を想定する場合、混合物中の個々の化学物質のばく露濃度がそれぞれのゼロ影響レベルを超えない限り、健康リスクはないと考えられる。しかし、遺伝毒性などの非閾値効果の場合、応答追加は不適合であると結論付けられている。

相互作用を仮定した方法

相互作用は、化学物質-化学物質的相互作用、トキシコキネティック相互作用、トキシコダイナミック相互作用の3つに大別される。化学物質-化学物質的相互作用は、化学物質が別の化学物質と直接相互作用し、1つ以上の化合物に化学変化を引き起こすメカニズムである。結果として毒性を生じる可能性がある。毒性の形としては、（1）相加よりも小さい（例：解毒作用）または（2）相加よりも大きい（例：非発がん性の亜硝酸塩とアミンの摂取後の発がん性ニトロソアミンの胃での形成、または共有結合による複合体形成（covalent complex formation）の結果としてシアヌル酸と同時投与した場合のメラミンの腎毒性の増加など）場合がある。

トキシコキネティック相互作用は、吸収、分布、代謝、および/または排泄に関して、加算性（additivity）からの逸脱を引き起こす可能性がある。これにより標的器官での排泄パターンや内部用量に変化が起こり、有害影響が起こる可能性がある。考慮すべき重要な点は、相加性からの逸脱が相乗的であるか拮抗的であるか、および代謝の結果がいつ毒素化または解毒になるかである。

トキシコダイナミック相互作用には、混合物中の化学成分へのばく露による生物学的反応が含まれる。多くの機関が、HBGVを下回る食品中の化学残留物による相互作用の可能性は非常に低いと考察している。

リスク特徴づけの観点から、HI法に基づく2つの方法として、相互作用ベースのHIアプローチ（Interaction-based HI）と二成分相互作用改良型のHIアプローチ（HI modified for binary interactions）が開発された。

■相互作用ベースHIアプローチ

相互作用ベースHIアプローチは、用量加算を想定したHI法の改良型として作られた。HI相互作用は、不確実性係数（デフォルトの10、または相互作用の大きさを定量化するデータから導出された不確実性係数）を使用して計算される。次に、ATSDRおよびUS EPAによって作成された表に従って、証拠の重みづけ(WOE)スコア(拮抗的相互作用はマイナス、相乗作用(Synergism)はプラス)と組み合わせる。WOEの数値スコアは、相互作用の主要な側面として、(1) 相互作用の性質、(2) 利用可能なデータの品質、(3) 実際のばく露条件での相互作用の生物学的/毒性学的妥当性、および(4) ヒトの健康との関連性を考慮に入れる。

しかしながら、WOEスコアに関しては、以下の観点から限界があるとも考えられている。

- (1) 相互作用ベースのHIは、化学混合物のばく露に関連する潜在的なリスクの数値スコアのみを提供する
- (2) HIと相互作用ベースHIは両方とも「主観的評価」"subjective evaluation"の影響を強く受ける
- (3) HBGVに影響を与える固有の不確実性は、相互作用ベースHIの導出で組み合わせられ増幅される

■二成分相互作用型改良型HIアプローチ

二成分相互作用改良型HIは、定量的な二成分証拠の重みづけ(BINWOE)スコアを決定するために、可能な化学物質をペアごとにしてハザードデータを評価する。WOEと同様に、BINWOE決定は、相互作用の予想される方向(相加より大きい、相加より小さい、相加、または不確定(greater than additive, less than additive, additive, or indeterminate))を示す分類であり、メカニズムの理解、毒性学的重要性、ばく露期間、順序、バイオアッセイ(in vitro対in vivo)、および経路を考慮に入れた上で、英数字スキームを利用して表現する。

複数の化学物質の生理学に基づくモデル (Physiologically-Based Models for multiple chemicals)

複数の化学物質の生理学に基づくモデルは、薬理学/医薬品分野では、生理学に基づく薬物動態モデル(PB-PK)、PB-PK-薬力学的モデル(PB-PK-PD)、PB-トキシコキネティクスモデル(PB-TK)、PB-TK-トキシコダイナミックモデル(PB-TK-TD)と呼ばれる。

一般的に、PBモデルは、1つまたは複数の生物学的関連性のある身体コンパートメントに分別される。これらはすべて血液循環システムに接続されて統合モデルを形成し、コンパートメント間の化学物質の移動は血流速度および組織の溶解度によって制御される。各コンパートメントは、血管セクション、間質スペース、および細胞スペースからなるいくつかのサブコンパートメントを持つ可能性もある。その上でモデルは、解剖学的情報(例:臓器体積および組織サイズ)、生理学的情報(例:血流量、血管灌流、結合、脂質溶解度、イオン化など)、熱力学的情報(例:結合等温線)、および輸送情報(例:組織膜の透過性、輸送メカニズム、作用部位)のパラメーターを用いて構築される。

PB-TK-TDモデルは、その強力な機構的基盤によって、混合物の成分とばく露した種の間の相互作用の詳細な数学的説明を行うことができる。そのため複合毒性予測のin silico法としても有望視されている。過去数十年にわたって、PB-TKモデルとPB-TK-TDモデルは、二成分混合物や

より複雑な混合物（例：ガソリン）へと適用されるようになっている。例えば、クロロメタン、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼンとm-キシレン間のトキシコキネティック相互作用を考慮した中枢神経系への影響を示すHIの算出、CYP2E1を介した酸化経路レベルでの代謝相互作用を考慮した4つの溶媒（スチレン、ベンゼン、エチルベンゼン、トルエン）のPB-TKモデルの開発等がある。

不確実性の分析

複数の化学物質への複合ばく露のリスク評価において不確実性の分析は、透明でバランスの取れた評価を行うために重要である。不確実性の分析には、潜在的な原因と不確実性のタイプ、感度分析、変動性、データギャップ、評価の長所/制限、および将来必要とされる研究に関する議論が含まれる。複数化学物質への複合ばく露のリスク評価における不確実性分析は、ばく露評価、ハザード評価、およびリスク特徴づけという段階的なアプローチに沿って行うことも可能である。

ばく露評価における不確実性の例には、濃度データと食事摂取量データの可用性、およびその結果としての複数の化学物質のばく露評価への影響がある。ハザード評価における主要な不確実性の例には、毒物学的データベースと反応性の仮定（用量の追加、応答の追加、相互作用）の妥当性が含まれる。段階アプローチ（tiered approach）に関しては、0～1段階の不確実性は、混合物/指標化学物質のデフォルト値に基づくことによる限られた知識が原因である。1～2段階および3段階では、不確実性は毒性に関する知識を代用する、または個々の化学物質のMOA、MEA、有害性発現経路（Adverse Outcome Pathway (AOP)）に関する知識およびPB-TK-TDモデルの可用性が原因である。

リスク特徴づけにおける不確実性は、定義により、ばく露評価とハザード評価の不確実性の複合となる。

複数の化学物質への複合ばく露リスク評価の不確実性分析により、以下のことが可能になる。

（1）ばく露評価、ハザード評価に関連する段階的な方法（定性的、半定量的、または確率論的）での不確実性の原因と大きさの特定そしてリスクの特徴づけ、（2）評価のデータギャップ、長所、制限の検討および特定（評価のさらなる改善が必要かどうか）、（3）将来の研究の必要性

4. リスク評価の結果

混合物に対するハザード評価として、アプローチ全体の科学的根拠、作用機序（MoA）を使用したアプローチも検討されている。

5. その他

2) ワークフロー

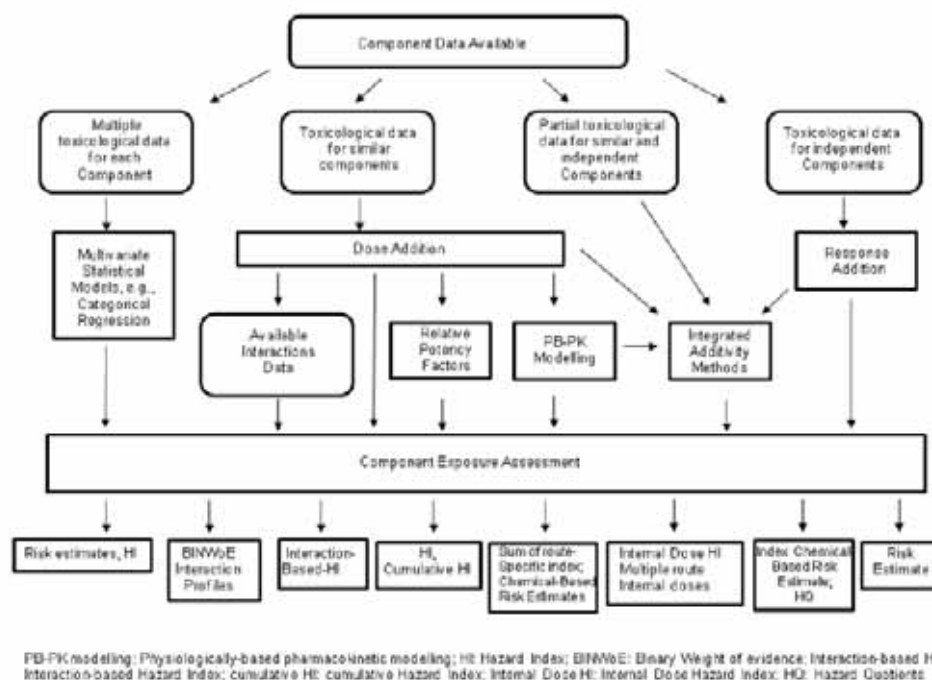


Figure 2: Refined Component-based approach for combined exposure to multiple chemicals allowing for the use of categorical regression, PB-PK models and integrated additivity methods (modified from US -EPA, 2007a)

図 複数の化学物質へのばく露に関する統合されたアプローチ (Figure 2/EFSA 2013)

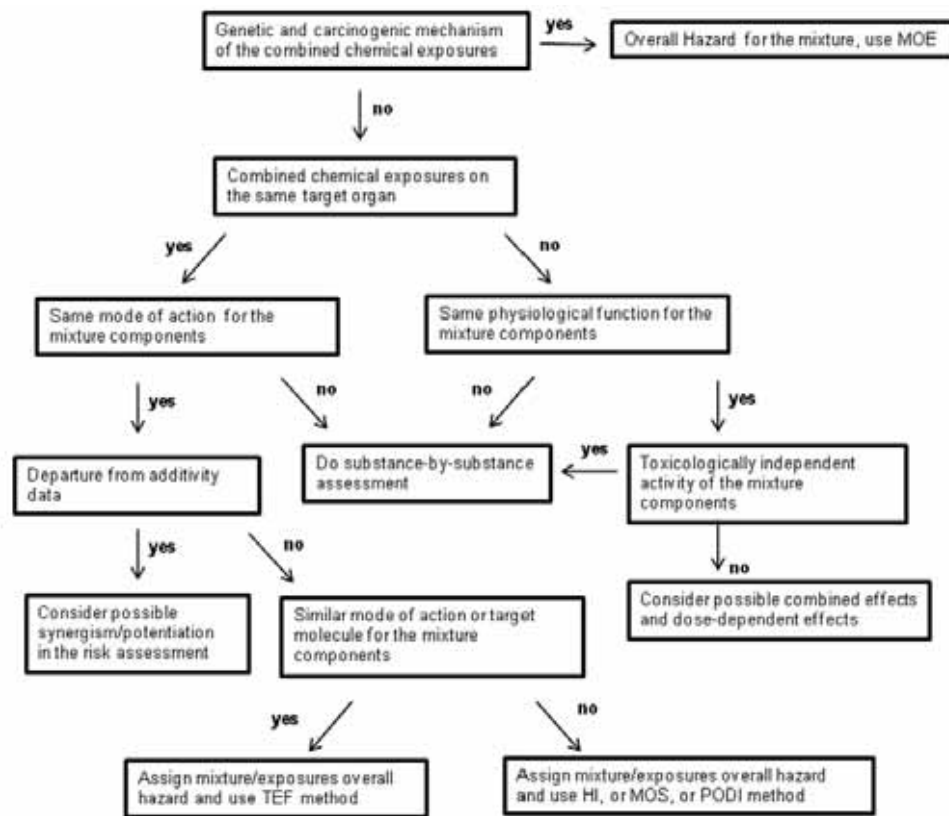


Figure 3: Framework for combined exposure to multiple chemicals - Norwegian Scientific Committee for Food Safety (modified from VKM, 2008)

図 ノルウェー科学委員会提示された複数の化学物質への複合ばく露に関するフレームワーク (Figure 3/EFSA 2013)

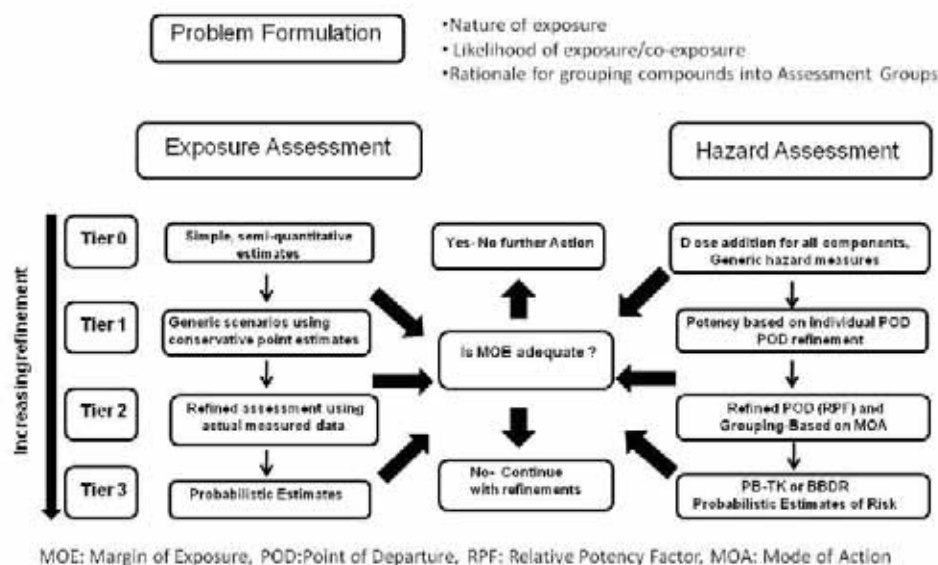


Figure 4: IPCS WHO Framework for the risk assessment of combined exposure to chemical mixtures (modified from Meeke et al., 2011)

図 複合ばく露のリスク評価のためのWHOのフレームワーク (Figure 4/EFSA 2013)

18) EFSA (2019)

文献No. タイトル	No.18 Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals I		
発行機関/著者	EFSA	発行年	2019
対象とするハザード	化学物質	URL	https://efsa.onlinelibrarywiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2019.5634

1. 概要

本文書は、化学物質への複合ばく露（Combined exposure）に対する調和されたリスク評価方法論を説明している。対象は、ヒト、動物、生態環境に対するハザードとし、問題認識（3章）・ばく露評価（4章）・ハザードの特徴づけ（5章）・リスクの特徴づけ（6章）といった段階別に、考察ポイントや手法を説明している。混合物全体のアプローチ、成分ベースアプローチの両方について説明し、6章では不確実性（Uncertainty）解析についても述べている。また、7章では評価結果の報告方法について説明している。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

ばく露評価

複数の化学物質への複合ばく露の評価では、単一の化学物質の評価と同様の概念と方法が用いられるが、複数の化学物質に関する情報を組み合わせる上で不確実性を考慮しなくてはならない。複合ばく露の評価はより複雑であり、同時ばく露（co-exposure）の可能性、すなわち同時濃度データ（co-occurrence data）、共事象データ（co-incidence）、およびそれらの相互関連に特に注意を払う必要がある。

【混合物全体のアプローチ（Whole mixture approach）】

混合物全体のアプローチでは、混合物または類似した混合物に関する毒性データが入手可能かつ単一のばく露経路による直接的なばく露の評価に限定される。混合物全体のばく露経路（Exposure pathway）が複雑である場合、個々の成分が分離する傾向があり、少数の成分のみへのばく露によって成分の比率が変化することにより、実際の混合物全体へのばく露と異なる可能性がある。同アプローチが適切かどうかは、混合物の組成や変動性（Variability）、安定性に依存する。混合物サンプルを直接使用した試験を実施し、LD50、LC50、NOECなどの毒性ベンチマークに達するサンプルの希釈/濃度レベルによって毒性を表すことも行われる。ただし、混合物の組成が希釈工程中也同一であるという仮定に基づいているため、工程によって化合物の吸収や分解等が異なる場合は適していない。そのほか、マーカー成分を用いた混合物全体のばく露の推定も行われ、混合物の組成が部分的にのみ確認されている場合やすべての成分の濃度データが利用できない時に有効である。マーカー成分の総濃度が混合物全体の濃度の代替として使用できるが、各成分の潜在的な変動性を考慮した補正係数による調整が必要な場合がある。

混合物全体のアプローチの手順は次の通り。

- ① 混合物全体の特徴づけ：発生源や起源、組成により特徴づけを行う。類似の混合物やマーカー成分、混合物の組成変化等を明らかにする。
- ② 化学物質の濃度データの収集：予測モデルによる推定値や関連サンプルの測定データ等の化学物質の濃度データを収集する。
- ③ 濃度データと摂取量データの結合：濃度データと摂取量データを結合して、単一の化学物質と同様にばく露を推定する。
- ④ ばく露データの報告：仮定や不確実性を含めてばく露リスクの結果を要約する。

【成分ベースアプローチ（Component-based approach）】

混合物ベースのばく露評価では、混合物全体のアプローチとは対照的に、様々なばく露媒体における混合物の組成の変動性と、グループとして定義された個々の成分の毒性を検討する。個々の成分の濃度データの収集と分析が前提条件で、ある時間枠において複数の成分が同時に存在することを検討する必要がある。用量加算（Dose addition）モデルにおいて、グループ内の成分の経時変化は、個々の成分と同一である。複合毒性（Combined toxicity）の誘発に要する化学物質の共存時間は、慢性および亜慢性ばく露評価では非常に長く、化学物質の迅速な除去または持続に依存する。一方、急性ばく露においては、ヒトや動物の1回の食事時間、または化学物質の1回の環境放出時間と同程度の短い可能性がある。同アプローチでは、個々の物質の共存に関する詳細な情報がサンプルレベルで求められ、ばく露評価を進める上で力価調整（potency-adjusted）した濃度を算出する必要がある。用量加算モデルが想定されている場合、ばく露量の合計を算出するために、ばく露媒体内の各成分の出現データの合計が使用できる。同アプローチにおいて留意すべき点として、相互作用が考える場合は成分ごとにばく露を計算する、左打ち切りデータによる不確実性を考慮することなどが挙げられる。

成分ベースアプローチの手順は次の通り。

- ① 評価グループの混合物：グルーピングに使用した基準に応じて、評価グループ（Assessment group）の混合物をリスト化する。個々の物質の相対的な効力に関する情報を入手し、複合毒性を誘発する可能性のある成分に必要な時間枠を把握する。
- ② 化学物質の濃度データの収集：共起する個々の成分を考慮して濃度データを収集する。各成分に使用される分析方法の精度、およびばく露推定値の検出限界の影響を考慮する。
- ③ 濃度データと食事摂取量データの結合：すべての成分の濃度データを摂取量データと組み合わせ、データの可用性とリスクの特性化のためのアプローチに応じて適切なツールによりばく露を推定する。
- ④ ばく露データの報告：個々の成分および各発生源の寄与を示す、評価グループ全体の集約されたばく露推定を報告する

ハザード評価

成分ベースアプローチによる複合ばく露のリスク評価では、リスク評価者は、エビデンスの重みづけによる絞り込みや、用量測定（トキシコキネティクス（Toxicokinetics (TK)）、メカニズムデータ（作用機序（Mode of action (MoA)）、有害性発現経路（Adverse Outcome Pathway (AOP)）などを用いてグルーピングを洗練することができる。エビデンスの重みづけ（Weighing）による絞り込みは、農薬のリスク評価に適用されている。評価グループにおける個々の成分につ

いて、用量と反応の関係、種全体にわたる一貫性、エビデンスの堅牢度、MoA/AOPによって補足される効果の認識が求められ、スコアリングにより評価グループに含まれる各成分の相対的な重みづけが行える。用量測定は、一部の成分のin vitro試験の結果に基づいてグルーピングを行う場合に有効である。逆用量測定および生理学に基づいた速度論モデルにより、in vitro試験で得られたレベルの実際のばく露が確認できる。MoAまたはAOPデータにより、評価グループの各成分が実際に影響を与えるかどうかを判断でき、混合物中の成分の寄与度を向上させることが可能である。

リスクの特徴づけと不確実性の分析

生態学的領域において、ハザードインデックス（Hazard index (HI)）またはリスクインデックス（Risk Index (RI)）は、評価グループの個々の成分のハザード比（Hazard Quotient）またはリスク指数（Risk quotient）の合計として算出される。個々の成分のHIは、成分へのばく露とそれぞれの参照値（Reference value）、例えば一日摂取許容量（Acceptable daily intake (ADI)）、耐容一日摂取量（Tolerable Daily Intake (TDI)）との比率として、RIは予測ばく露濃度と予測無影響濃度の比率として求められる。主な限界点は、固有の不確実性を説明する上で、各成分の参照値を決定するために不確実性係数（Uncertainty factor）が適用されることである。さらに、参照値は、エンドポイントが異なり、様々な種類の研究データから算出されている可能性がある。

4. リスク評価の結果

食品を介した肝毒性汚染物質3種の混合物について、成分ベースアプローチの適用および参照点指数（Apply Reference Point Index (RPI)）の算出によるリスク評価が行われた。RPIは用量加算に基づいており、ばく露量と参照点の比率の合計から導出され、1未満はヒトの健康に対する懸念がないと判断される。3種の混合物のRPIは0.006であり、健康へのリスクはないと結論付けられた。

鶏肉の飼料添加剤として使用される精油中の13成分について、成分ベースアプローチの適用およびばく露マージン（Margin of exposure）の算出によるリスク評価が行われた。グルーピングにより4つに分けられた各グループにおけるばく露マージンの合計は、1,389、212、380、および632であり、鶏の健康へのリスクはないと結論付けられた。

5. その他

1) 用語の定義

本文書では、複合ばく露に関する用語が定義されている。各用語と定義については、報告書の5章に整理している。

2) ワークフロー

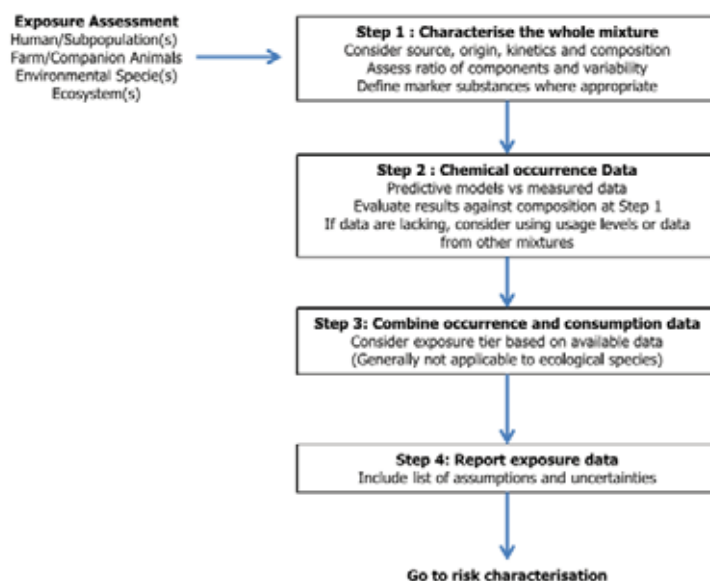


Figure 5: Exposure assessment using the whole mixture approach

図 混合物全体のアプローチ（Whole mixture approach）を用いたばく露評価（Figure 5/EFSA 2019）

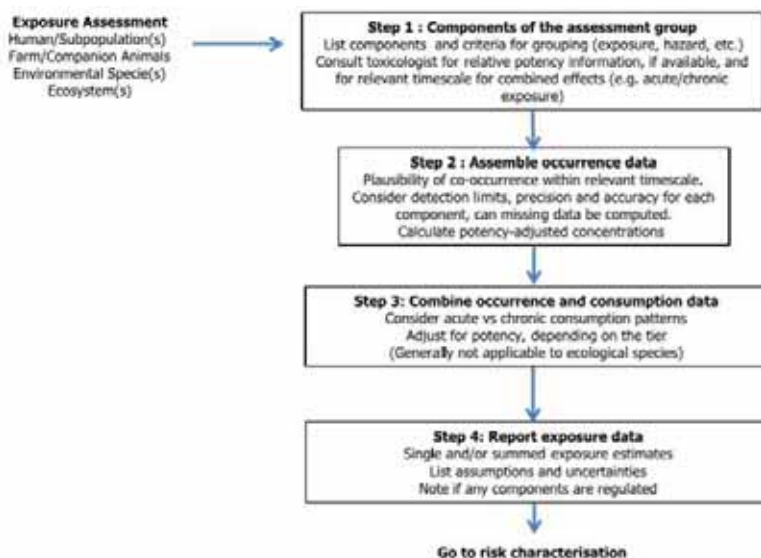


Figure 6: Exposure assessment using the component-based approach

図 成分ベースアプローチを用いたばく露評価（Component-based approach）（Figure 6/EFSA 2019）

19) EFSA (2020)

文献No. タイトル	No.19 Human risk assessment of multiple chemicals using component-based approaches: A horizontal perspective		
発行機関/著者	EFSA	発行年	2020
対象とするハザード	規制化合物、汚染物質、農薬	URL	https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2020.EN-1759

1. 概要

本文書は、EFSAが構築したMIXTOXというフレームワークに基づき、成分ベースアプローチ（Component-based approach）による化学物質の複合ばく露（Combined exposure）リスク評価について説明している。対象ハザードは、規制化合物、汚染物質、農薬であり、問題認識・ばく露評価・ハザード特徴づけ（Hazard characterisation）・リスク特徴づけ（Risk characterisation）といった段階別に、考察ポイントや手法を説明している。また、リスク評価を洗練するためのオプションについても最終章で述べている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

ばく露評価

複数の化学物質のばく露評価は、単一の化学物質のリスク評価と同様の概念および手法が用いられ、農薬や汚染物質、食品等に関するEFSA、JMPR、JECFAなどのデータが使用される。濃度データには左打ち切りデータが含まれる場合が多いため、ばく露量は下限と上限により算出される。複合化合物（Multiple chemical）では、検出限界（LOD）または定量限界（LOQ）を下回る左打ち切り濃度データの処理において、単一物質の置換による不確実性が高い点を考慮する必要がある。ばく露評価では、対象に応じたモデルが用いられ、食品添加物の摂取モデル（Food Additives Intake Model (FAIM)）は、摂取された食品の平均、95パーセンタイル、および食品の最大許容レベルを使用している。汚染物質では、包括的なデータベースからの個々の食事摂取量データと平均濃度データを組み合わせることにより慢性ばく露（Chronic exposure）が評価される。農薬の評価では、PRIMOモデルにより市販前の状況で急性および慢性ばく露が評価される。

成分ベースのばく露評価は、以下の手順で行われる。

- ① 評価グループ（Assessment group）：グループ化の基礎は、（亜）急性（Acute toxicity）または（亜）慢性毒性（Chronic toxicity）に基づく。
- ② 濃度データの収集：同時に存在する可能性が高い個々の成分の妥当性や打ち切りデータの検討。
- ③ 濃度データと食事摂取量データの組み合わせによる各化合物の同時ばく露の推定：摂取パターンは、ばく露のタイムスケール（市販前、市販後、急性、慢性）により特徴づけられる。
- ④ ばく露データの報告：慢性ばく露測定基準および左打ち切りデータの仮定の要約統計量を

示す。

ハザードの特定 (Hazard identification) および特徴づけ

複数の化学物質に対する複合ばく露のリスク評価において、ハザードの特定と特徴づけは、化学物質のヒト集団に対する複合毒性 (Combined toxicity) の定量化を目的とする。評価グループの科学的基準は、(亜) 急性または (亜) 慢性毒性と、個々の成分の健康影響に基づく指標値 (HBGV) に基づいている。参照値 (RV) は、「特定の期間にわたって個人が感知できるほどのリスクなしにばく露される可能性のある薬剤の推定最大用量 (体重ベース) または濃度」として定義されている。

成分ベースアプローチを使用した、複数の化学物質がヒトにもたらすリスクの識別と特徴づけの手順は以下の通り。

- ① 評価グループ：グループ化の科学的基準は、(亜) 急性または (亜) 慢性効果に基づく。
- ② 利用可能なリスク情報：EFSA、JECFA、JMPR等のデータベースから急性/慢性参照値 (急性参照用量 (Acute reference dose (ARfD))、一日摂取許容量 (Acceptable daily intake (ADI))、耐容一日摂取量 (Tolerable Daily Intake (TDI)) のデータを収集。毒物学的根拠 (種、研究デザイン、標的臓器 (Target organ)、不確実性要因 (Uncertainty)) も収集し、透過的に報告する必要がある。
- ③ 複合毒性の証拠：用量加算 (Dose addition) の仮定
- ④ ハザード特徴づけのためのツール：用量加算、各成分の参照値
- ⑤ 概要：参照値のリスト、関連する毒性学的根拠および評価グループの各成分の不確実性要因

リスク特徴づけ

リスク特徴づけのために、ハザードインデックス (Hazard index (HI)) が評価の初期の段階において使用される。HIは、個々の成分のハザード比 (Hazard Quotient) の合計で、各成分へのばく露とそれぞれの参照値 (ADI、TDI) との比率として算出される。一部の成分の参照値が欠落している場合は、評価グループの最も強力な成分の参照値、あるいはリードアクロスモデル、QSARモデルの使用により予測可能である。HIを用いる方法は、簡単に実行できる一方で、複合ばく露の基本的なリスク推定が行えるという利点がある。

評価の手順は次の通り。

- ① ばく露およびハザード測定基準：ばく露およびハザード情報、分析計画からの決定点、仮定 (用量の追加、相互作用)
- ② リスクの特徴づけ：ハザード比の合計としてHIを算出する
- ③ リスクの特徴づけ結果の要約
- ④ 解釈：HI<1はリスクの懸念が低いと解釈されるが、HI>1はリスク評価を改善する必要があるか、リスク管理の考慮事項を示唆している可能性がある。

4. リスク評価の結果

記載なし

5. その他
2) ワークフロー

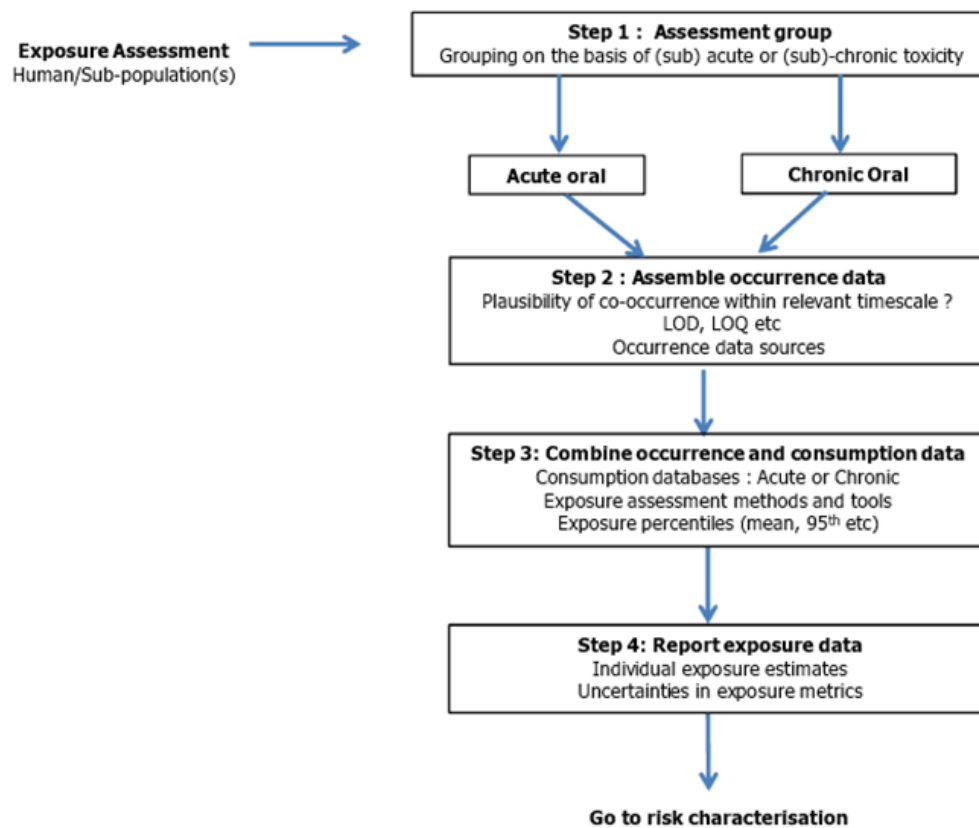


図 成分ベースアプローチによる複数の化学物質のばく露評価のフロー（EFSA 2020）

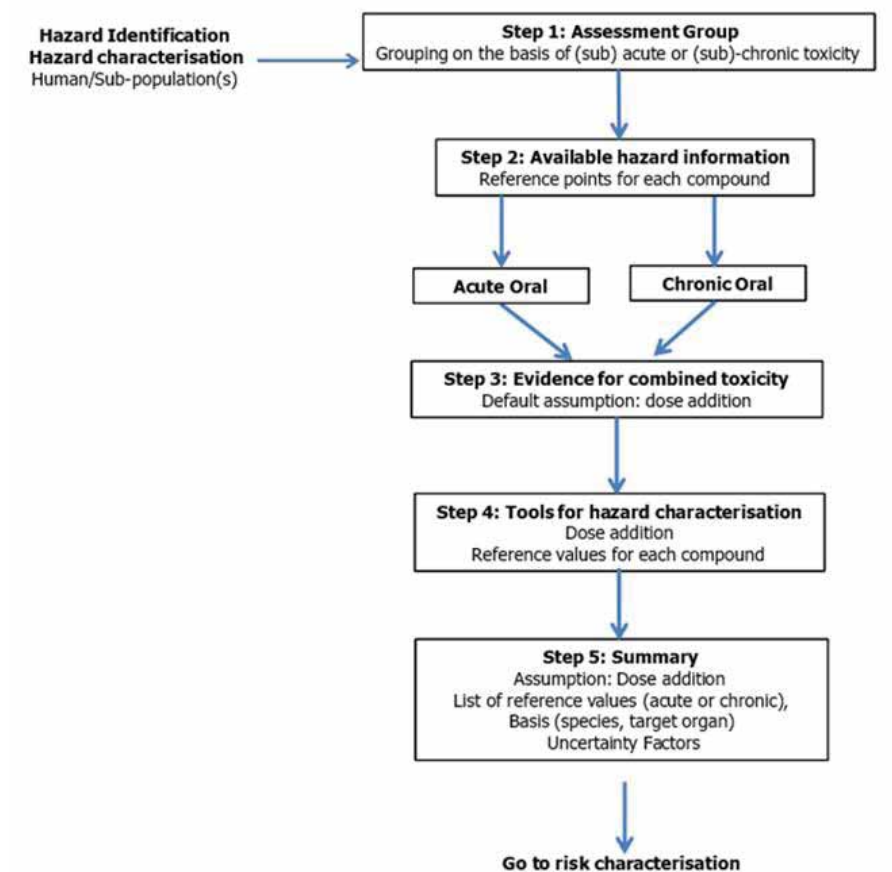


図 ハザードの特定および特徴づけのフロー (EFSA 2020)

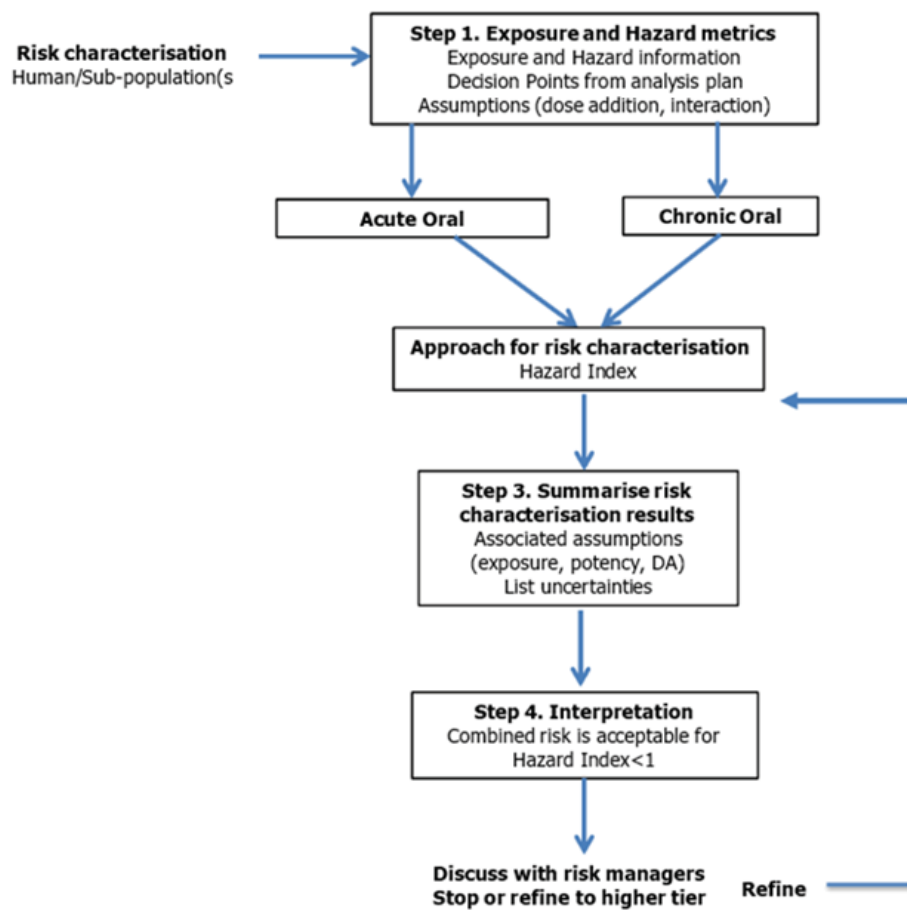


図 リスクの特徴づけのフロー（EFSA 2020）

20) EFSA/RIVM (2018)

文献No. タイトル	No.20 Proposal for a data model for probabilistic cumulative dietary exposure assessments of pesticides in line with the MCRA software		
発行機関/著者	EFSA/RIVM	発行年	2018
対象とするハザード	農薬	URL	http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-1375

1. 概要

本文書は、化学物質の累積ばく露（Cumulative exposure）の確率論的リスク評価のために必要なデータセットについて概説している。対象ハザードは経口摂取由来の農薬である。2章ではモデルに必要な最小データについて説明し、3章では現時点でEFSA/ECで利用可能なデータ、4章では使用時の利用可能フォーマットについて詳述している。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

EFSA-RIVM Framework Partnership Agreementにより、農薬の累積的な食事ばく露評価のための取組が決定された。モンテカルロリスク評価（Monte Carlo Risk Assessment (MCRA)）ソフトウェアを適用し、必要な最小限のデータ/情報を記述するデータモデルが開発された。データモデルは、母集団、食品、物質および影響が基礎となる。信頼性の高いばく露推定値を得るために、母集団の個人による食品の摂取量を説明する食事摂取量データ、食品中の物質の濃度を説明する濃度データ、健康への関連する物質のハザードデータが必要とされ、必要なデータはすべて母集団データ、食品データ、物質データ、影響データ、摂取量データ（食品/母集団）、濃度データ（食品/物質）、およびハザードデータ（物質/影響）に分類される。この分類により、①主要エンティティの基本データ/定義、②摂取、濃度、およびハザードに関する基本データ、③ばく露推定の改善するための追加情報、④リンクデータまたは調和データなどの様々なデータの識別が行える。

現在、EFSA/ECで利用可能なデータは、濃度データおよび食事摂取量データであり、処理データが開発中である。最大残留基準（Maximum residue limit (MRL)）や農薬の認可状況などはECLレベルで利用可能である。

累積ばく露評価において、評価対象は少なくとも残留物定義の物質と活性物質を含む必要がある。ばく露評価で同時に検討すべき物質は、進行中の研究内容によって定義される。多くの場合、評価グループ（Assessment group）は、ハザード線量（例：NOAEL）または相対効力係数（Relative potency factor）により定義されるが、累積的評価グループ（Cumulative assessment group）内で明確に定義することが推奨される。

4. リスク評価の結果

記載なし

21) EPA (2006)

文献No. タイトル	No.21 Organophosphorus Cumulative Risk Assessment		
発行機関/著者	EPA	発行年	2006
対象とするハザード	有機リン系農薬	URL	http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download;jsessionid=56FFA70B754032348E3E2DCA9BE40B91?doi=10.1.1.645.5687&rep=rep1&type=pdf

1. 概要

本文書は、2002年の改訂時以降、新たに得られた科学的知見、データ、解析手法を加えて、有機リン系 (Organophosphorus) 農薬の安全性を再評価してまとめたものである。対象ハザードであるOP農薬について食品、住環境、水の3つに分けられ、C、D、E章で個別に評価法およびその結果がまとめられている。またB章では、相対効力係数 (Relative potency factor (RPF)) について記述されている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

食事ばく露リスク評価ソフトウェアであるDietary Exposure Evaluation Model (DEEM™) の手法によるリスク評価について、以下のように記述されている。

食事ばく露のリスク評価

累積的な食事ばく露評価では、評価データとして、1994～1996年の調査データに1998年の小児のデータを補足として加えたCSFII 1994-1996/1998が用いられた。評価データは、DEEM™に統合され、累積残留物 (Cumulative residue) の推計が行われた。DEEM™として使用されたDEEM-FCID™は、EPA/USDA Food Commodity Intake Databaseの食品の転換が組み込まれており、OPCRA食品残留物データベースから作成された様々な食品形態における残留物分布に関する情報も含まれる。そのほかの食品の残留物については、HED SOP 99.3により転換されたPesticide Data Program (PDP) データを使用して推定が行われた。

有機リン系農薬の食事ばく露のリスク評価

EPAは2002年6月、食用作物におけるOP農薬の使用による累積的な食事リスクを含む Revised OP Chemicals Cumulative Risk Assessmentを発表した。OP農薬の使用による累積的な食事リスクは、米国農務省の農薬データプログラムによる残留モニタリングデータと継続調査による食事摂取量データを用いて評価された。毒性評価の開始点 (Point of departure (POD)) として脳コリンエステラーゼ阻害の雌ラットのBMD₁₀が選択され、指標化学物質としてメタミドホスが使用された。そのほかのOP農薬の残留値は、相対効力係数 (RPF) アプローチによりメタミドホス (Methamidophos) 相当としての数値に変換された。残留物データはメタミドホス相当物の累積残留物の分布としてまとめられ、処理係数とFQPA係数の適用後、サンプル

ごとに合計された。

累積ばく露（Cumulative exposure）評価に関するガイダンス

EPAの累積リスク評価に関するガイダンス文書（2002年）では、共通機作（Common mechanism）を示すエンドポイントの高品質の用量反応データ、共通機作グループ（Common mechanism group）のほかの物質と毒物学的に類似した方法で作用することの2点に基づいて指標化学物質（Index chemical）を選択する必要があるとしている。

4. リスク評価の結果

食品中のOP農薬の累積食品ばく露リスクは、定常状態のコリンエステラーゼ（Cholinesterase）データから得られた開始点（Point of departure（POD））を用いたばく露マージン（Margin of exposure（MOE））により評価された。8段階の年齢層について、2002年改訂OPCRAに従って1日の食事ばく露に加えて21日間の平均ばく露からMOEが算出された。1994～2004年のPDPデータを用いて算出した21日間平均のMOEは、ばく露が最も多い3～5歳で99、最も少ない13～19歳で300であった。2000～2004年の最新の農薬データのみを使用した場合、3～5歳のMOEは103に増加した。現在のばく露レベルをより反映しているとみなされ、OP農薬の食事ばく露リスクは懸念レベルを下回っていると結論付けられた。

22) EPA (2007)

文献No. タイトル	No.22 Concepts, Methods and Data Sources for Cumulative Health Risk Assessment of Multiple Chemicals, Exposures and Effects: A Resource Document		
発行機関/著者	EPA	発行年	2007
対象とするハザード	化学物質全般	URL	https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=190187

1. 概要

本文書は、EPAが化学物質の複合ばく露の評価法に関して、概念、データや資料を取りまとめたものである。対象とするハザードは、化学物質全般、生物学的・物理学的要因および環境要因である。主に（１）累積リスク評価（Cumulative risk assessment）の開始要因およびデータ収集とその整理（２章、３章）、（２）評価およびリスク判定のための技術的アプローチ（３章、４章、５章）の２分野に焦点を当てており、４章では化学物質のグルーピング、ハザードインデックス（Hazard Index (HI)）、相対効力係数（Relative potency factor (RPF)）等、５章では不確実性分析（Uncertainty analysis）について述べている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

累積リスク評価のプロセス

EPAが開発した累積的リスク評価のフレームワークは、（１）問題の明瞭化（Problem formulation）、（２）リスク分析、（３）リスク特徴づけ（Risk Characterization）の３段階から構成されている。段階（１）において、リスク評価の目標や範囲、焦点が設定され、概念モデルおよび評価計画が作成される。段階（２）では、ばく露評価、用量反応（Dose response）評価、およびリスク推定に使用される分析的および定量的方法が決定される。ばく露および用量反応の評価は、情報の互換性を確保するために反復的に行われる。段階（３）では、重要性和不確実性を明らかにするためにさらに分析が行われ、段階（１）における目標が達成されたかどうか判断される。

化学物質混合物のリスク評価

EPAは、ガイドラインとガイダンス文書に基づき、成分ベース法（Component-based method）と混合物全体法（Whole mixture method）を用いて、化学混合物（Chemical mixture）へのばく露のリスクを評価している。

混合物全体法では、未同定の化学物質、および化学物質間の相互作用も組み込まれる。毒性データの有用性は、リスク評価で用いる混合物と実際の混合物との類似度に依存しており、両方の混合物に同一の主要成分が同じ比率で含まれることが求められる。両方の混合物またはそれらの共通成分の健康への影響、用量反応の相関などの毒性学的データも、類似性の確立に有効である。混合物の参照用量（Reference dose (RfD)、Reference concentration (RfC)）は、混合物

を単一の化学物質とみなし、単一の物質と同様に用量反応データを使用して決定できる。

混合物ベース法は、単一の化学物質へのばく露と用量反応データを用いて混合物を評価し、同じ化学物質を含むが濃度と比率が異なる混合物の比較に役立つ。応答追加 (Response addition) (毒物学的独立性 (toxicological independence)) と用量加算 (Dose addition) (毒物学的類似性 (toxicological similarity)) の仮定に基づく方法がある。応答追加では、最初に、混合物中の各化学成分の毒性反応を生じる確率的なリスクを推定する。次に、毒性作用 (Toxic action) の独立性を前提として、成分のリスクを合計して、混合物へのばく露によるリスクを推定する。用量加算では、互いに対する毒性の効力についてスケーリングされた後の混合物中の成分の用量を合計し、混合物の毒性を推定する。成分が毒性学的に類似し、評価されるエンドポイントに対して同様の用量応答曲線を示す必要がある。

化学物質混合物のグルーピングと毒性評価スキーム

毒性評価における化学物質のグルーピングの目的は、共通の毒性作用機序 (Toxic mode of action) を通じて作用する化学物質のグループ、または逆に毒性学的に互いに独立している化学物質で構成されるグループにより確立された混合物のリスク評価方法を用いることである。グルーピングによる評価は、以下に示した手順の通り行われる。

- ① 関連あるすべての化学物質を、ばく露の媒体および存在時間がそれぞれ同じ、あるいは異なるかによって、4つのカテゴリーに分類する。
- ② 同じ作用機序によって毒性を引き起こす、または同じ標的臓器 (Target Organ) に影響を与えると考えられるサブグループに分ける。この段階では、はじめに評価する個々の化学物質それぞれについて、薬物動態 (Pharmacokinetic) パラメーター、体内での化学物質の持続性、代謝産物の形成などの毒性学および薬物動態データを収集する。毒性作用機序によるグルーピングが望ましいが、データが少ない場合、信頼性が低くなるが標的臓器によるグルーピングも可能である。
- ③ 化学物質／混合物全体の毒性の可能性について評価する。毒性を引き起こす可能性が最も高い化学物質が累積リスク評価で使われるようにする。

ばく露シナリオは、媒体と時間によって異なるため、毒性評価においてサブグループをさらに洗練するために、ばく露経路 (Exposure route) と体内動態に関連する要因が検討される。多くの化学物質は複数の媒体に存在し、異なる標的臓器に複数の毒性影響 (Toxic Effect) を引き起こすため、最終的にはいくつかの異なるグループになる可能性がある。

初期段階のグループが形成された後、リスク評価に入る前に、ほかの要因について検討が行われる。この時点では、各グループ内の化学物質は必ずしも同じ毒性メカニズムまたは作用機序で作用するわけではなく、ばく露レベルが共通の毒性作用 (Toxic action) や毒性学的相互作用 (Toxic interaction) を引き起こす可能性がある範囲内かどうか検討されていない。ばく露経路、ばく露および影響を及ぼす時間、体内における化学物質の持続性、および共通の毒性作用の可能性を考慮してグループが洗練される。以上の化学混合物のリスク評価手法を用いた工程により、リスク分析のための最終的なグループが作成される。

4. リスク評価の結果

記載なし

5. その他

1) 用語の定義

本文書では、複合ばく露に関する用語が定義されている。各用語と定義については、報告書の5章に整理している。

2) ワークフロー

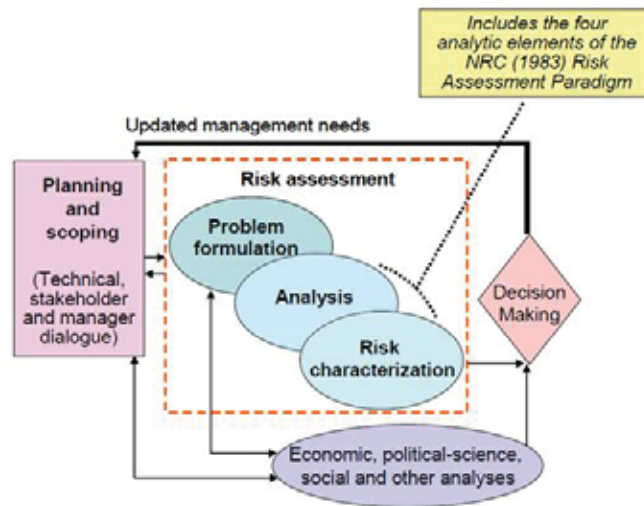
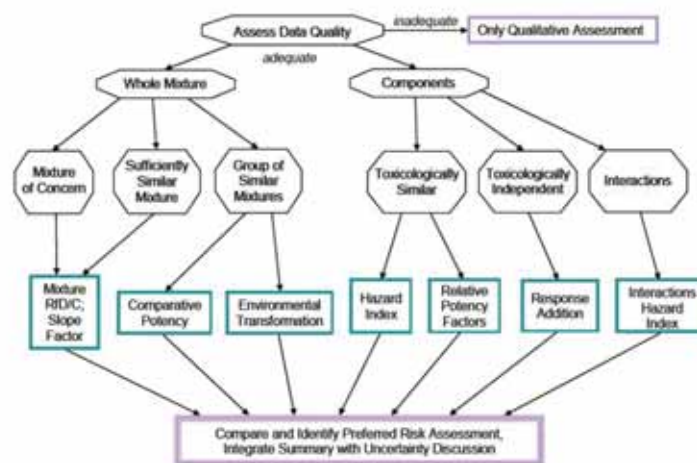


FIGURE 1-1
Integrated Process for Cumulative Risk Assessment
(Source: adapted from U.S. EPA, 2002f)

図 複合リスク評価に関する統合プロセス (Figure 1-1/EPA 2007)



The different types of mixtures assessments based on the availability and quality of the data.
All possible assessment paths should be performed.

FIGURE 4-1
Approach for Assessing Mixtures Based on the Available Data (U.S. EPA, 2000a)

図 利用可能なデータに基づく混合物ベース評価アプローチ (Figure 4-1/EPA 2007)

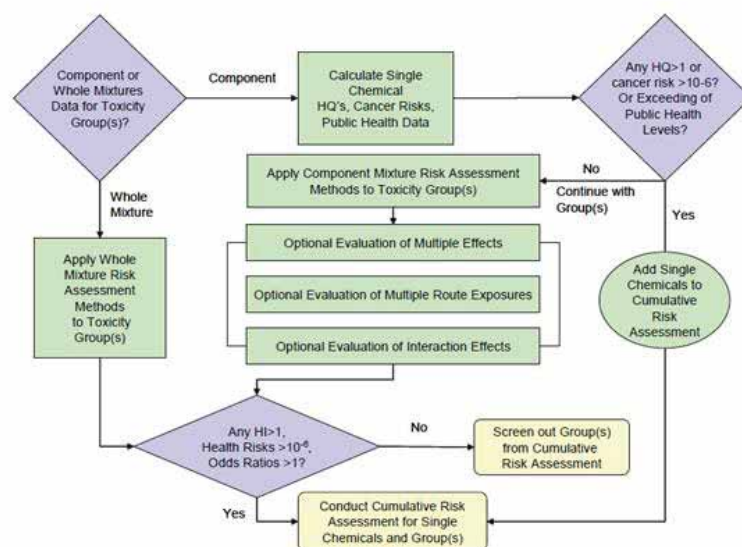


FIGURE 4-7c

Grouping Chemicals for Cumulative Risk Assessment. The mixture risk methods are applied to each group, with "concern" judged by the appropriate screening value (e.g., mixture RfD for whole mixture oral exposure). Groups can be screened out only if both whole mixture and component methods indicate no concern.

図 リスク評価のための化学物質のグルーピングについて (Figure 4-7c/EPA 2007)

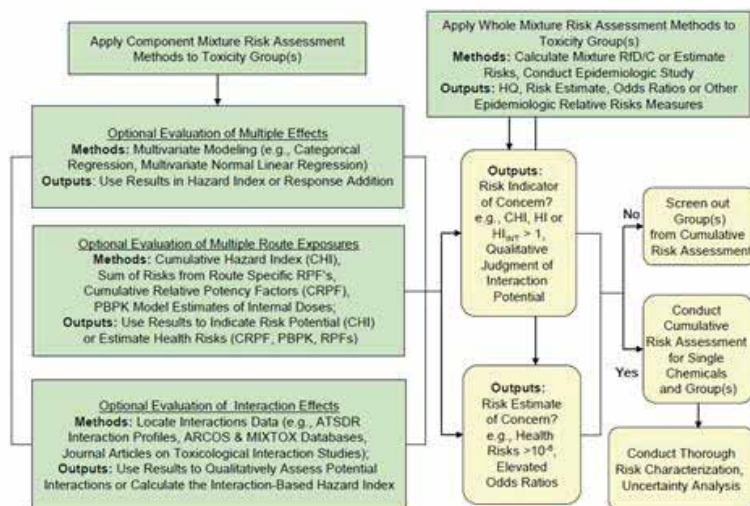


FIGURE 4-7d

Grouping Chemicals for Cumulative Risk Assessment (cont). Specific mixture risk methods are applied depending on which multiples are being evaluated, with "concern" judged by the appropriate screening value as determined during the Problem Formulation phase of cumulative risk assessment.

図 リスク評価のための化学物質のグルーピングについて (続き) (Figure 4-7d/EPA 2007)

23) EPA (2015)

文献No. タイトル	No.23 Risk Assessment Strategies and Techniques for Combined Exposures		
発行機関/著者	EPA	発行年	2015
対象とするハザード	環境汚染物質、医薬品、栄養補助食品、香粧品に含有される化学物質、食品添加物・残留物	URL	https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?Lab=NHEERL&TIMSType=&count=10000&dirEntryId=318193&searchAll=&showCriteria=2&simpleSearch=0

1. 概要

本文書は、複合ばく露（Combined Exposure）の安全性・リスク評価に不可欠である累積リスク（Cumulative risk）に関する考察である。対象とするハザードは、環境汚染物質、医薬品、栄養補助食品、香粧品に含有される化学物質、食品添加物・残留物である。混合物全体/混合物ベースによるそれぞれの評価法の利点と欠点、およびその可否について記述されている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

リスク評価方法の選択

化学混合物のリスク評価において評価手法の選択が重要であり、データの可用性と適合性によってリスク評価のアプローチが決定される。図1のフローチャートは、混合物のリスク評価を実施することが適切かどうか、および利用可能なデータの品質と種類によって決定される適切な手法を示している。混合物自体のデータの利用が望ましいが、利用できない場合、類似混合物（Similar mixture）のデータまたは類似混合物のグループに関するデータが使用される。類似混合物のデータをも利用できない場合は、単一化学物質（Single chemical）やシンプルな混合物のデータを用いた成分ベースアプローチ（Component-based approach）によって評価が行われる。混合物のリスク評価の大部分は、成分ベースアプローチが採用されている。

混合物全体によるリスク評価（Whole Mixture Techniques）

混合物全体の評価方法は、混合物全体を単一の化学物質のように扱うため、単一化学物質のリスク評価手法を反映している。混合物ベースの評価方法に比べて高度なデータの質と量が求められ、ばく露と毒性に関するヒトまたは動物のデータが必要とされる。混合物全体の評価方法の利点は、単一化学物質のリスク評価手順が十分に開発されている点、混合物ベースのリスク評価よりも不確実性と仮定が少ない点である。

混合物の毒性に対する成分の相対的な寄与を推定する手法として、HertzbergらがExpected Component Contributionスコアを開発した（2013年）。Expected Component Contributionは、成分が用量加算（Dose addition）と同様に作用することが確認されている、または想定される場合に、各成分から推定される混合毒性（Mixture toxicity）のパーセンテージである。各成分について、相対効力係数（Relative potency factor (RPF)）とその混合物の割合の積として計算され、スコアは合計が100になるようにスケーリングされる。

非常に複雑な環境化学物質の混合物は、同定されていない未確認の成分が多く含まれている。Riceら（2008年）は、混合物の毒性と未確認の画分の影響を評価するリスク評価アプローチを開発した。図2は、消毒副産物の混合物のリスクに関する研究で用いられたフローチャートである。用量加算、応答追加（Response addition）、相互作用の分析など、従来の成分ベースアプローチを取り入れている。

類似の化学物質混合物

評価対象の混合物と用量反応データが利用可能な参照混合物（reference mixture）との類似性について、判断するための方法が開発段階にある。参照混合物は、評価対象の混合物と生成工程または起源が同一で、化学特性と毒性の両方の観点から十分に特徴づけられている（堅牢な用量反応データがある）必要がある。

複雑な混合物の化学的特性評価

複雑な混合物の化学的類似性を評価する上で様々な測定値が用いられるが、常に同定されていない未確認の画分が含まれることを留意しなくてはならない。対象の生物活性または健康影響に関連する成分が不明で、未確認の画分に含まれる可能性があることに注意すべきである。

複雑な混合物の生物学的類似性

複雑な混合物を比較検討する際に、吸収、分布、代謝、および排泄を考慮するために動物全体を用いた試験が理想的だが、非常に困難であるため、in vitro試験データを用いる場合が大部分である。適切な健康影響を代表するin vitro試験であることが重要であり、様々な混合物を並行して評価を行い、各サンプルの効力を評価する方法が簡便である。

成分ベースアプローチによるリスク評価

■ 用量加算における成分ベースアプローチ

成分ベースのリスク評価方法は、最も一般的で簡単な方法の1つである。加算性モデル（additivity model）として用量加算を使用する主な基準は、毒物学的類似性である。現在使用されている用量加算法は、作用機序または作用メカニズムの類似性、用量反応曲線の類似性、薬物動態（Pharmacokinetic）の類似性のうち1つ以上を満たすことを想定している。成分ベースアプローチは、混合物全体ではなく含有成分のデータのみが必要であり、利用しやすいという利点がある。ハザードインデックス（Hazard index (HI)）と標的臓器毒性ハザードインデックス（Target Organ Toxicity Hazard Index）を使用する場合、混合物の個々の成分の複合効果/挙動（combined effect/behavior）が、用量加算の仮定の下で予測可能であるという想定が重要である。

■ ハザードインデックス

ハザードインデックス（HI）は、成分が共通または類似の作用機序を持つことが想定されており、同じ標的臓器のデータが使用される。HIには、個々の成分の毒性用量反応データとばく露データが必要である。各成分のばく露レベルは、参照用量（Reference dose (RfD)）または「許容レベル（Acceptable level）」により調整され、調整された濃度を相加して混合リスク（Mixture

risk) を推定する。EPAでは、経口ばく露ではRfDが、吸入ばく露ではRfC (Reference concentration) が用いられる。HIが1未満の場合、ばく露によるリスクの懸念は小さく、HIが1より大きいほどリスクの懸念が高まる。

■ 標的臓器毒性ハザードインデックス

標的臓器毒性ハザードインデックスは、RfDが特定の化学物質に対して最も感度の高い標的臓器に基づいているという認識から開発された。HIが計算されているエンドポイントまたは標的臓器に固有の係数を使用することにより、リスクの過大評価を回避する。これらの毒性固有の係数は、標的臓器毒性量 (Target Organ Toxicity Dose (TTD)) と呼ばれる。

■ 相互作用加重ハザードインデックス (Interaction-Weighted Hazard Index)

相互作用加重ハザードインデックス (HIint) は、混合物中の成分間での非相加的相互作用 (nonadditive interaction) に関する情報をHIの計算およびリスクの推定に組み込むことを目的としている。HIintは、相互作用に関する情報を用いたハザード比 (Hazard Quotient) の合計により算出される。この手法は、相互作用のデータが利用可能な場合に限定されており、相互作用の大きさは用量依存ではなく、成分の比率に依存している。

■ 相対力価係数 (Relative Potency Factor)

相対力価係数 (RPF) による評価法はEPAにより2000年に承認されて以来、幅広い用途における有用性が確認されている。この手法では、指標化学物質として最も信頼度の高い毒性データを持つ化学物質が選ばれ、そのほかの成分のばく露濃度は、指標化学物質 (Index chemical) の効力により調整される。指標化学物質を選択する論理的根拠を明確化する必要があり、RPFの対象となる健康エンドポイントとばく露経路の両方を定義することも重要である。

■ 毒性等価係数 (Toxic equivalency factor (TEF))

TEFは、RPFによる評価の特殊な手法である。大きく異なる点は、TEFは評価対象の化学物質に関連するすべての健康エンドポイントおよびすべてのばく露経路が適用可能とみなすことである。TEFは、毒性作用の作用機序について高品質かつ豊富なデータがある場合に適している。

■ 応答追加における成分ベースアプローチ

EPAのガイドライン (2000) では、異なる作用機序を持つ化学物質を含む混合物の毒性を推定する成分ベースアプローチとして、応答追加 (独立した作用 (Independent joint action)) が推奨されている。応答追加は、確率論に基づいている。

■ 統合追加 (Integrated Addition)

統合追加は、同様の作用機序を持つ化学物質と、異なる作用機序を持つ化学物質の両方を含む混合物の毒性を推定するために、用量加算と応答追加を組み合わせで開発された。統合追加では、同じ作用メカニズム (mechanism of action) を持つ化学物質が同じグループに分けられる。同じメカニズムを持つ各グループ内において、用量加算モデルを用いてグループ全体の応答が推定された後、さらに各グループの応答が応答追加モデルを用いて統合される。

4. リスク評価の結果

飲料水中に含まれる消毒副生成物（Disinfection By-Product (DBP)）混合物の類似性について、化学的特性と生物学的活性の両面から評価が行われた。35の水処理施設における詳細な化学分析の結果、DBPの複雑な混合物の適切な指標として使用できる単一の化学物質グループはないと結論付けられた。また、5つの水処理施設から得たサンプルの様々な水質パラメーターと変異原レベルとの関連について評価した結果、総有機ハロゲン化合物濃度と変異原の間に強い相関が認められた。

5. その他

2) ワークフロー

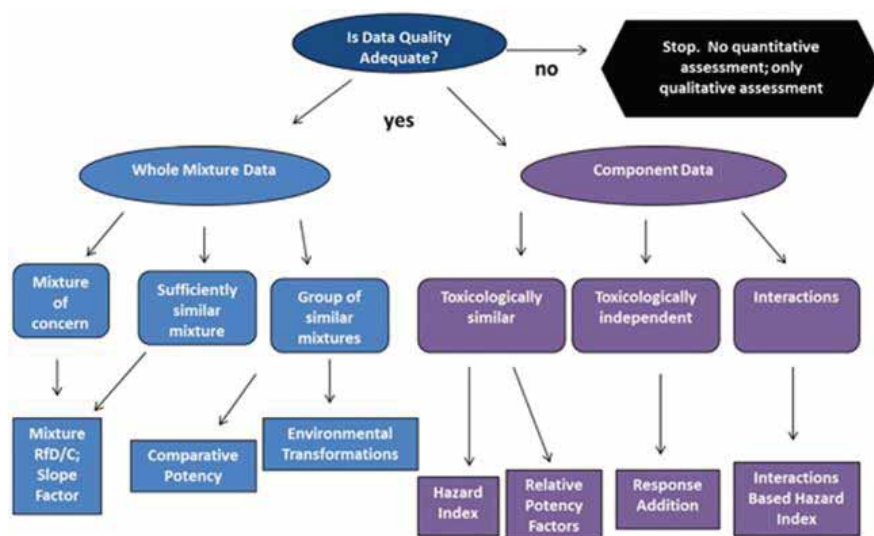


図 混合物のリスク評価フローチャート（EPA 2015）

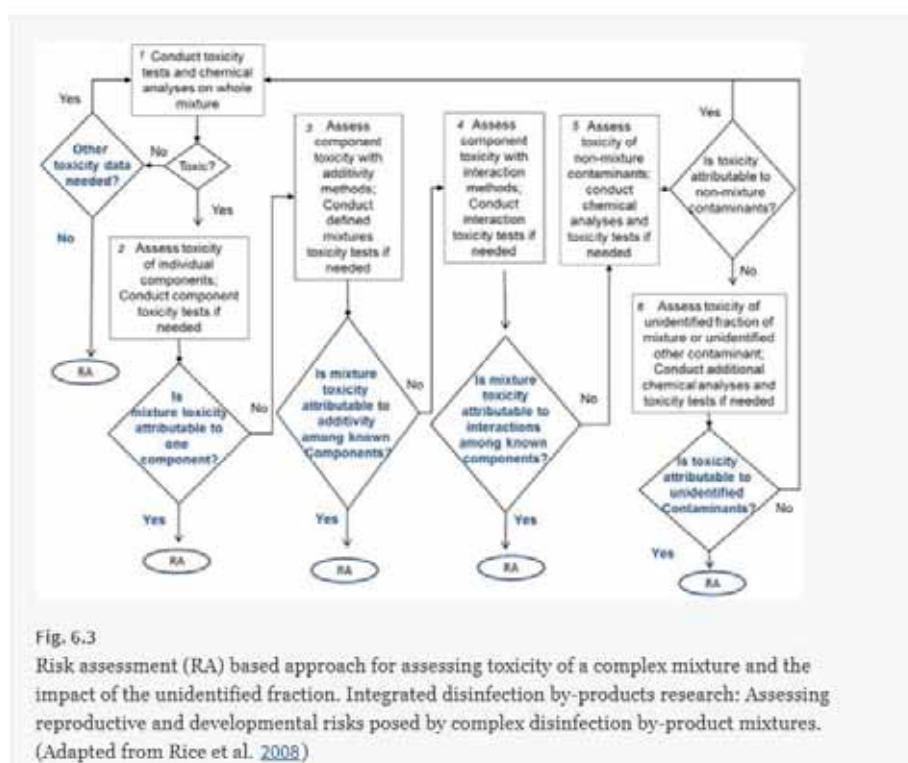


図 混合物の毒性と未確認領域の影響を評価するためのリスク評価ベースアプローチ (Figure 6.3/EPA 2015)

24) EuroMix プロジェクト (2019)

文献No. タイトル	No.24 Draft paper on the EuroMix toolbox of models and data to support chemical mixture risk assessment		
発行機関/著者	EuroMixプロジェクト	発行年	2019
対象とするハザード	化学物質全般	URL	https://zenodo.org/record/3474943#.XocCLOj7R1s

1. 概要

本文書は、化学物質の複合ばく露のリスク評価法の1つであるEuroMix toolboxについて概説している。EuroMix toolboxのデータベースは、初期物質、データ、計算モデル等を個々のモジュールとして組み込むことができ、必要に応じたモジュールを使用して解析が行える。2章では、その特徴、仮想データを使った使用例について、3章ではその結果について記述されている

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

EuroMix toolboxを用いたリスク評価の手法について、以下のように記述されている。

EuroMix toolbox

EuroMixに使われるモジュールは、図1に示すように以下の3つがある。

- ① リスク評価が構築される主要エントリに関するスコーピングモジュール
- ② 評価に必要なデータソースのグループを指定するデータモジュール
- ③ 特定のタイプの結果を計算する計算モジュール

EuroMix toolboxには、関連データのリポジトリが含まれている。データは、ユーザーによってアップロードが行え、ほかのユーザーと共有できる。各データセットのデータ管理者は、読み取り、または読み取り/書き込み権限を決定できる。ツールボックスは、リスク評価の様々なエリア（ハザードの特定、ハザード特徴づけ、ばく露評価、リスク判定）に利用されている。

ハザードの特定

ハザードの特定では、リスク評価で考慮される特定の有害性発現（Adverse outcome (AO)）に関連する可能性のある物質の特定が行われるが、EuroMixツールボックスでは以下が実施可能である。

- ① 特定のAOに関連する評価グループに属する物質を直接特定する
- ② 出発点データが特定されている物質のみを選択する
- ③ 定量的構造活性相関（Structure-activity relationships）または分子ドッキングモデル（Molecular docking model）からのAOの予測に基づいて物質を選択する

ハザードの特徴づけ

EuroMix toolboxでは、動物試験データを種間および/または種内因子を使用してヒトの外部線量に適合させることが可能である。種間および種内因子を使用しない場合、最終的なばく露マ

ージンは、組み合わせた評価因子を示す適切な値に対して検討する必要がある。EuroMixでは、Cosmosモデルが一般的に適用可能なモデルとして採用されている。ベンチマーク用量（Benchmark dose (BMD)）と同等の一日用量における肝臓内部濃度をシミュレートし、15日から28日にわたり平均して擬定常状態濃度（pseudo-steady-state concentration）が推定され、内部濃度と外部ばく露の比率が吸収係数として使用される。

ばく露評価

EuroMix toolboxでは、濃度モデル、測定された食品あたりの摂取量、相対効力係数、QSARモデルに基づく食事ばく露モジュールが使用できる。総ばく露量（Aggregate exposure）は、ばく露モジュールにより推定でき、動態モデルを使用して食事ばく露と非食事ばく露を統合する。ヒトモニタリング分析モジュールにより、ヒトモニタリングデータとモデル化されたばく露の比較が行える。

リスク特徴づけ

EuroMix toolboxのリスクモジュールにより、ばく露とハザードの特徴の比較に基づいたリスク評価が行える。脂肪症に関連するトリアゾール（Triazole）系農薬のグループを評価した例のように、ハザードの特性評価において種内および種間因子を使用せずに従来のばく露マージン（Margin of exposure (MOE)）値を算出することが可能である。

4. リスク評価の結果

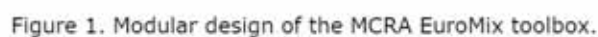
ハザードの特定には、AOにつながる可能性のある物質の特定が含まれる。本文書では、有害性発現経路（Adverse Outcome Pathway (AOP)）ネットワークが確立されているAO脂肪症の評価例が示されている。EuroMix Chemical Inventoryのリストにある573種類の農薬のうち、脂肪症に関連するエンドポイントの利用可能な開始点に基づいて144の物質が評価グループ（Assessment group (AG)）とされた。そのほかのオプションでは、EuroMixデータで収集された29のQSARモデルから5つのモデルが自動的に識別され、295種類の農薬がAGとされた。

本文書では、ツールボックスを使用したハザードの特性評価の例として、脂肪症を引き起こすと特定された3つの化学物質、イマザリル（Imazalil）、チアクロプリド（Thiacloprid）、クロチアニジン（clothianidin）の評価結果が説明されている。72時間後のAdipoRed応答の用量反応関係が、3つの物質のin vitro Hepa RGテストシステムで測定され、EuroMixツールボックスの統合されたProastモデルを使用して、6パラメーターの平行曲線指数用量反応モデルをデータに適合させた。このうち3つのパラメーターは、上下の漸近線と共通の勾配を表し、1つのパラメーターは指標化学物質（ここではクロチアニジン）のBMD、2つのパラメーターは、指標化学物質に対するほかの2つの物質の相対効力係数（Relative potency factor (RPF)）を表した。

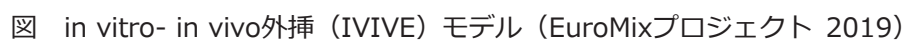
食事ばく露のみの場合、累積ばく露は外部レベルで計算でき、外部RPFを用量加算に使用できる。本文書では、脂肪症に関連する83種類の農薬の無毒性量（NOAEL）ベースのRPFに基づく累積ばく露評価の例が示されている。食事および非食事によるばく露では、内部レベルで集計することが不可欠であるため、用量加算には内部RPFが必要である。標準的な吸収係数として、食事または吸入ばく露の場合は1、皮膚ばく露の場合は0.1が使用できる。

そのほか、ツールボックスのヒトモニタリング分析モジュールを使用した評価例として、ノル

2) ワークフロー



☒ EuroMixツールボックスのフロー（EuroMixプロジェクト 2019）



25) FAO/WHO (2013)

文献No. タイトル	No.25 Evidence-informed food safety policies and risk management decisions		
発行機関/著者	FAO/WHO	発行年	2013
対象とするハザード	食品中の化学物質等	URL	http://www.fao.org/3/a-i3944e.pdf

1. 概要

本文書は、食品安全やそのリスク管理の分野で施策決定に携わる人に向けたガイダンスである。対象とするハザードは食品中の化学物質等である。施策決定には、食の安全性のみならず、市場や貿易等に経済的インパクト、社会的受容の側面を評価することが不可欠であるため、多数の要因を統合的に評価するための手法についてII、III、IV章で概説している。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

体系的かつ構造化された多要素リスクベースの政策決定

国家間における調和の取れた食品安全リスク評価を推進するために、多要素リスクベースの政策決定の方法が必要となっている。多要素リスクベースの意思決定のための完全なシステムはまだ実装されていないが、提案もしくは開発中のフレームワークや構造的アプローチの例がある。

統合リスク分析のためのSAFE FOODS Framework⁴には、フレーム作り、リスク評価、評価、リスク管理、およびレビューの5つのステップが含まれている。フレーム作りのステップは、各食品安全問題のガバナンスを計画するための開始点であり、人間の健康、環境リスク、および社会的影響に関連する新規または更新されたリスク評価が必要かどうかを考察する。各種評価段階では、すべての利害関係者（専門家、政策立案者、および消費者）がリスク、コスト、利益等のレビューを行う。

リスク評価時にはいくつかの異なるレベルでの分析と優先順位付けを行う必要がある。まずはじめに公衆衛生、次に社会的需要、市場へのインパクト等ほかの要因に考慮した戦略的プラン、優先順位のランク付けを行い、その後介入政策の選択、結果評価へと続く。

ここで概説されているアプローチはすべて、公衆衛生への影響や、食品の安全性に関連する政府の政策や管理上の決定に関するそのほかのリスク要因に関する厳密な証拠を提供することを目的としている。

実装への課題

社会実装には、手法や分析ツール、データおよび情報システム、様々なソースからの証拠を解釈して適切に適用できる人々など、多くのリソースが必要である。これらに加えて、方針や決定が関連部署と連携を取らずに展開されないようにするために、社風や、場合によってはガバナンス構造にも変更が必要である。

その他の要因の評価方法

- 経済的リスクとは、食品由来ハザードにより起こる工業/国家レベルでの経済的損失である。国内および輸出市場と生計への潜在的な影響も、経済的リスクに含まれる。
- 消費者の認識と受容は、食品の安全性に関して国民の信頼を得る上で重要な要因である。この分野においては、リスク認識が急速かつ頻繁に変わりうる。
- 社会的要因には、感受性の高いグループへのばく露リスクがあり、この点を通常の公衆衛生と分けて考慮することは社会の責任である。SAFE FOODSフレームワークで提案されている社会的含意と倫理的考慮事項の方法が役立つと考えられる。
- 食品の安全性は、栄養状態、食料の利用/入手可能性が変化して、国または地域レベルで影響を受ける可能性がある。これらの要因は途上国では特に重要である。

経済学者・社会学者は、これらその他の要因を評価する具体的な手法を提唱している。最終的には、これらの証拠は、リスク管理者や政策決定者等幅広いコミュニティに、科学に基づく公衆衛生へのリスク評価に匹敵するものとして、適切に説明する必要がある。

複数のリスク要因を統合する方法

指標はスケールが異なるリスク要因を統合する方法として、複数の条件の意思決定分析（Multi-criteria decision analysis (MCDA)）がある。この方法では、異なる基準および計測スケールの一貫性を保ちながら処理することができる。また一部のMCDA法は、特定要因に対処する重みづけに適している。

4. リスク評価の結果

記載なし

26) FAO/WHO (2016)

文献No. タイトル	No.26 Submission and evaluation of pesticide residues data for the estimation of maximum residue levels in food and feed		
発行機関/著者	FAO/WHO	発行年	2016
対象とするハザード	食品・飼料中の農薬残渣	URL	http://www.fao.org/3/a-i5452e.pdf

1. 概要

本文書は、JMPR (FAO/WHO合同残留農薬専門家会議)の運用の歴史的背景とその作業目的、化合物の選択に関連する手順、最大残留レベルを推定するためのデータ要件、実験結果や情報評価に用いる原則について説明している。対象となるハザードは、食品・飼料中の農薬残渣である。5、6章において最大農薬残留レベル推定、食品からの残留農薬の摂取量推定について詳述している。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

消費者が食事によりばく露される残留農薬は、起源となる農薬化合物だけでなく、植物の代謝物や環境分解生成物、および食品加工中などにほかの農薬由来の化合物から生成される代謝物も関連している。潜在的なリスクが懸念される化合物が大幅に増加しているが、すべての化合物について包括的な毒性試験を実施することは不可能である。EFSAの植物衛生、農薬および残留に関する科学パネル（The EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues）（PPRパネル）は、適切なスクリーニングツールとして毒物学的懸念の閾値（TTC）を推奨している。TTCは、様々な農薬のグループを用いた検証研究の結果、慢性ばく露（Chronic exposure）の評価における有用性が確認されている。TTCの適用により、（1）代謝物のレベルの推定、（2）遺伝毒性の評価、（3）神経毒性代謝物の検出が行える。PPRは、EFSA農薬データセットの急性参照用量の決定に使用した無毒性量の最低5パーセントイルから、急性ばく露（Acute exposure）の暫定TTCを設定した。農薬代謝物の急性ばく露閾値（Acute exposure thresholds）は、遺伝毒性の可能性がある構造の代謝物は0.0025μg/kg体重/日、神経毒性（AChE阻害）の可能性がある構造の代謝物は0.3μg/kg体重/日、ほかのすべての代謝物（CramerクラスIIおよびIII）は5.0μg/kg体重/日と設定されている。代謝物の慢性および急性ばく露推定値が比較的低く、慢性TTC閾値を下回っている場合、さらなる毒物学的評価は必要ないとみなすことができる。JMPRは、EFSAの見解に同意を示し残留農薬のリスク評価方法としてTTCアプローチを採用した。

4. リスク評価の結果

記載なし

27) FAO/WHO (2019)

文献No. タイトル	No.27 2019 REPORT Pesticide residues in food Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues		
発行機関/著者	FAO/WHO	発行年	2019
対象とするハザード	食品中の残留農薬	URL	http://www.fao.org/3/ca7455en/ca7455en.pdf

1. 概要

本文書は、2019年に行われたFAO/WHOの残留農薬に関するジョイント会議の報告書である。特に食品中の残留農薬をハザード対象としている。レポート前半（2, 3, 4章）では、既存の残留農薬のリスク評価手法に関する再評価によって欠点や改善点などが示され、5章では本会議で対象となった30農薬の一日摂取許容量（Acceptable daily intake (ADI)）、急性参照用量（Acute reference dose (ARfD)）、Supervised Trials Median Residue values等について考察がまとめられている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

用量反応（dose response）評価と健康に基づく指針値（Health-based guidance value）の算出

ベンチマーク用量（Benchmark dose (BMD)）の導入などのハザード評価手法の進歩を背景に、EHC240第5章の改訂案が作成された。FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）およびFAO/WHO合同残留農薬専門家会議（JMPR）のメンバーをはじめとする各国の専門家が議論し、用量反応モデリング、開始点（NOAELおよびBMDL）の決定、健康影響に基づく指針値の確立に関する変更と追加が決定した。

複数の化学物質への複合ばく露（Combined exposure to multiple chemicals）

EuroMixプロジェクトは、化学物質の複合ばく露によるリスクを評価する手法を開発し、Webベースのツールボックスとハンドブックにより段階的評価のためのデータベースと手法を提供している。EuroMixを補完する形で、JECFAやJMPRをはじめとする専門家の参加のもと2019年FAO/WHOの合同専門家協議が開催された。変異原性以外の物質に限定し、食品中の複数の化学物質への複合ばく露の結果として生じるリスクを評価するための取組方法がまとめられた。

食品中の化学物質の遺伝毒性評価のためのガイダンス

WHOは、EHC240の第4章および第5章における食品中の化学物質の遺伝毒性評価に関するガイダンスの改訂案を作成し、2018年10月のワークショップにおいてJMPRメンバーを含む専門家による議論が行われた。ガイダンスの主な内容は、様々な種類の物質の遺伝毒性の可能性を評価する上で考慮すべき問題を示す決定木、遺伝毒性試験の説明、試験結果の解釈、毒物学的懸念の閾値（Threshold of Toxicological Concern）やグルーピングなどの特別な考慮事項、酵素製

剤中の混合物や二次代謝物などの考慮事項、新規のin vitroおよびin vivo試験や定量的評価を含む近年における進展および今後の展望などである。

IENTI数式を評価するための急性食事ばく露の確率論的モデリングの結果

国際的な短期摂取量の推定値（International Estimate of Short-term Dietary Intake(IESTI)）の数式を検討することを目的として、WHOにより、確率論的アプローチに基づいて、様々な集団/国の食品に含まれる47種類の残留農薬の急性食事ばく露評価が行われた。豪州、ブラジル、カナダ、欧州4か国および米国のデータが使用され、2つの異なるモデル化演習に基づいたARfDを超える急性の食事ばく露推定の評価結果が報告された。最初のモデル化演習では、確率論的モデルによる急性の食事ばく露の推定値とIENTIの結果の比較が行われ、急性リスク評価においてIENTI式が有用である可能性が示された。2番目の演習では、調査対象の個人の食事における濃度値として、残留農薬基準の保護レベルの評価が行われた。以上の結果から、急性食物性ばく露評価への確率論的アプローチを今後検討すべきであると結論付けた。

食品中の残留農薬の食事性ばく露評価

【慢性的な食事ばく露】

本会議において、ADIが確立された各化合物について、国際推定1日摂取量（International Estimated Daily Intake (IEDI)）が算出された（表1にデータ記載）。さらに、JECFAが開発した慢性食事性ばく露（GECDE）モデルにより、各国の慢性個別食料摂取-要約統計（CIFOCOss）データを使用して、本会議で評価された農薬の慢性的な食事性ばく露の推定値が算出された（表2にデータ記載）。概してIEDIと同様の結果が得られ、高レベルの消費者の食事ばく露推定値は、対象とした農薬のIEDIの最大5倍の高い値を示し、ADIを超えた値はなかった。GECDEモデルは、高レベル消費者の食事ばく露の推定において、農薬と動物用医薬品のリスクを評価する手法を調和させ、これらの化学物質を二重の使用で評価する上で特に有用であると示された。

【急性の食事ばく露】

急性参照用量（ARfD）が確立された化合物について、IENTIが算出された。ビフェントリン（Bifenthrin）、ピジフルメトフェン（pydiflumetofen）、ピフルブミド（Pyflubumide）、トルフェンピラド（tolfenpyrad）に関しては、商品の食用部分の最高残留レベル（Highest Residue Level in the Edible Portion of A Commodity (HR)）値を推定するための代替の適正な農業規範（Good Agricultural Practice (GAP)）データが得られなかったため、今後IENTIが更新される可能性が示された。

4. リスク評価の結果

5章で農薬29種類について許容濃度が算出された。

28) FDA (2018)

文献No. タイトル	No.28 Draft Guidance for Industry: Hazard Analysis and Risk-Based Preventive Controls for Human Food		
発行機関/著者	FDA	発行年	2018
対象とするハザード	食品中化学物質（放射能含む）、農薬、獣医薬品残留物、重金属、環境汚染物、マイコトキシン、自然毒、食品アレルゲン、添加物、色素、食品処理工程から生じる物質、および生物学的/物理学的ハザード	URL	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/draft-guidance-industry-hazard-analysis-and-risk-based-preventive-controls-human-food

1. 概要

本文書は、連邦規制法パート117「Current Good Manufacturing Practice, Hazard Analysis, and Risk Based Preventive Controls for Human Food」の中の、PCHF（Preventive Controls for Human Food）要件の対象となる製造業界向けに書かれたガイダンスである。対象となるハザードは、食品中化学物質（放射能含む）、農薬、獣医薬品残留物、重金属、環境汚染物、マイコトキシン、自然毒、食品アレルゲン、添加物、色素、食品処理工程から生じる物質、および生物学的/物理学的ハザードである。安全性プラン、ハザード解析、予防措置、温度・時間・乾燥制御プロセス、衛生管理、食物アレルゲン管理、リコールプラン、サプライチェーン、製造工程検証等について、1-16章に分かれてまとめられている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

本文書では、食品の予防管理におけるハザード評価に焦点が当てられており、以下のように記述されている。

食品の予防管理を行う上で、ハザード分析を整理および文書化するための便利なフレームワークとして、特定の準備手順を実行し、ハザード分析ワークシートを設定することが推奨されている。ワークシートでは、原材料および製造工程に関する情報、ハザードの特定の結果、結論、および結果に至る根拠、適用する予防管理などが記録される。

食品のハザード分析では、はじめにハザードの特定が行われる。原材料や製造工程関連の潜在的なハザード、および環境から持ち込まれる可能性のあるハザードなどが対象で、生物学的、化学的、および物理的の3つにハザードに分類される。ハザードの特定後、ハザードの評価が行われ、予防管理が必要かどうか判断される。ハザードの評価には、重大度の評価、発生の可能性の推定が含まれる。ハザードの重大度を評価する上で、消費者の食中毒に対する感受性、疾病の潜在的な重度と期間、二次的な問題の影響の可能性を考慮する必要がある。

4. リスク評価の結果

記載なし

29) IPCS/WHO (2009)

文献No. タイトル	No.29 ASSESSMENT OF COMBINED EXPOSURES TO MULTIPLE CHEMICALS: REPORT OF A WHO/IPCS INTERNATIONAL WORKSHOP ON AGGREGATE/CUMULATIVE RISK ASSESSMENT		
発行機関/著者	IPCS/WHO	発行年	2009
対象とするハ ザード	化学物質全般	URL	https://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/workshopreportdocument7.pdf

1. 概要

本文書は、2007年にWHO/IPCS主催で開かれた化学物質の複合ばく露 (Combined exposure) に対する総リスク (Aggregate risk) /累積リスク (Cumulative risk) の評価に関する国際ワークショップの報告書である。対象とするハザードは、化学物質全般である。まず、複合ばく露のリスク評価の概要 (背景、専門用語、フレームワーク) を示し、報告書後半の付録には、ワークショップで発表された研究の要旨が続く。研究内容は、化学混合物 (Chemical mixture) の累積リスク評価の理論と概念、実際に行われた有機リン系およびカルバメート系農薬のリスク評価、食品添加物の摂取量の安全性評価の結果について整理されている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

単一化学物質、全経路 (Single Chemical, All Routes) へのばく露は、「総ばく露 (aggregate exposure)」と称されている。複数の化学物質へのばく露に対するリスク評価において、「単一経路による複数の化学物質 (Multiple Chemicals by a Single Route)」へのばく露と、「複数の経路による複数の化学物質 (Multiple Chemicals by Multiple Routes)」へのばく露を区別することが重要である。WHO/IPCSが開発中のフレームワークは、これらを区別した「複数の化学物質への複合ばく露 (Combined Exposures to Multiple Chemicals)」のリスク評価が可能である。

複数の化学物質に対する複合ばく露のリスク評価のために開発されたフレームワークは、データに基づいた段階的アプローチから構成され、ばく露とハザードの両方について反復的な評価が行われる。必要な評価範囲と追加のデータ生成を決定するために、初期段階で関連情報が検討される。ばく露がないか最小限である場合、さらに評価する必要がないため、ばく露の可能性を初期段階で検討することが求められる。フレームワークでは、初期段階における予測方法論および安全側の仮定に基づく仮定から、データに基づいた確率論的なアプローチにより段階が上がるにつれて評価が洗練され、最終的に現実的なリスクの推定と不確実性 (Uncertainty) の説明に至る。

初期段階において、評価対象の化学物質間で相互作用がみられない場合、用量加算 (Dose addition) が想定される。複合リスクが許容できないとみなされる場合、同時ばく露 (Concurrent Exposure) および用量加算の証拠と評価目的に応じて、評価をさらに精密化する必要がある。ハザードの評価では、一般的な毒性作用の時間的側面、一般的な代謝物の存在、グルーピングさ

れた物質の主要な生物学的事象/対象が考慮される。例えば、環境に関連するばく露混合比および生理学に基づく薬物動態（Pharmacokinetic）モデリングの検討などである。化学物質をグルーピングした場合、評価の段階が上がった際に、一部の物質が除外されるかサブグループ化されることが多い。

初期段階で化学物質をグルーピングするための考慮事項として、化学構造と共通の潜在的な毒性（common potential toxicophores）、標的臓器（Target organ）の類似性、および/または毒性の兆候が挙げられる。同じ作用機序でアゴニストとして作用する化合物は、同じメカニズムグループに分けられる。しかし、作用機序によるグルーピングには多くのデータが必要であるため、分類できるグループは少数である。同じ作用を示す可能性のある化学物質をグループとして検討しなかった場合、リスク評価が十分でない可能性があるが、段階的アプローチによって対処可能である。初期段階では比較的幅広い仮定に基づいており、段階が進むとハザードまたはばく露の化学物質固有のデータに基づいている。

4. リスク評価の結果

リスク評価の結果はなかったが、用語の検討やフレームワーク開発を推進するための文書として利用されていることが示されている。

5. その他

1) 用語の定義

本文書では、複合ばく露に関する用語が定義されている。各用語と定義については、報告書の5章に整理している。

2) ワークフロー

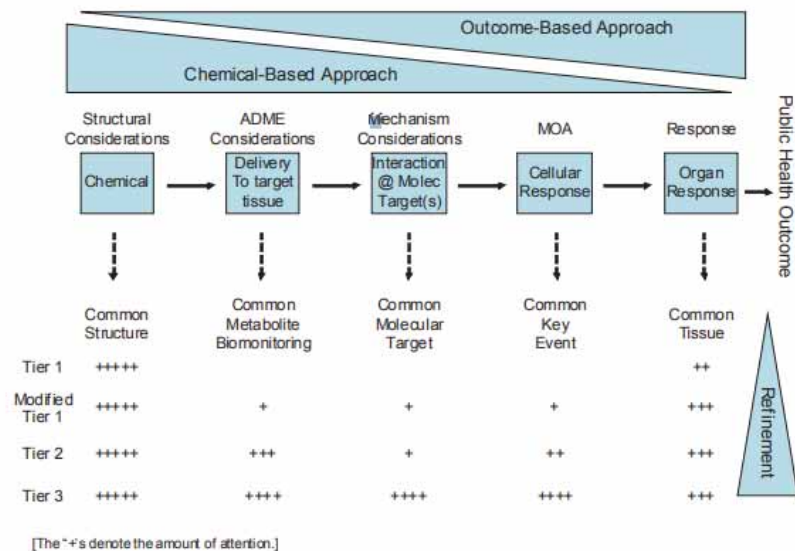


Figure 1: A proposed approach to tiered consideration of hazard for exposure to multiple chemicals (ADME, absorption, distribution, metabolism, excretion; MOA, mode of action).

図 複数の化学物質へのばく露に対する危険性を段階的に検討するためのアプローチ (Figure 1/IPCS/WHO 2009)

30) JRC/EC (2014)

文献No. タイトル	No.30 APVMA risk assessment manual		
発行機関/著者	JRC/EC	発行年	2014
対象とするハザード	農薬、医薬品、食品添加物、化粧品等	URL	https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/eur-scientific-and-technical-research-reports/assessment-mixtures-review-regulatory-requirements-and-guidance

1. 概要

本文書は、化学混合物（Chemical mixture）の毒性を評価するために使用される様々な方法論をまとめた報告書である。対象とするハザードは、農薬、医薬品、食品添加物、化粧品等で、EU米国、カナダ、およびWHOやOECDなどの国際機関からの関連ガイダンス文書も収載している。1章で混合物の毒性を評価する方法論について整理し、2章で化学物質の安全性評価に関するEUの法律の概要と、現在の法律がどの程度混合物の毒性リスクに対処しているかについて述べている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

混合物のハザードは、全体（混合物直接分析（whole-mixture analysis）、トップダウンアプローチ）、または含まれる個々の成分（成分ベースの分析component-based analysis、ボトムアップアプローチ）に対して評価を行う。混合物全体の影響は、評価対象の混合物自体を用いた試験を実施することで評価できるが、同様の組成を持つ混合物の試験データに基づいた評価も行える。これらの評価方法では、混合物中の未確認の物質および混合物成分間の相互作用を考慮できるが、相互作用をもたらす化学物質の特定は行えず、個々の成分の毒性については明らかにできない。さらに、この評価方法は成分が大幅に変化しない混合物に限定されているため、一般的な評価方法としては推奨できない。

混合物の成分が明らかである場合、一般的に、成分の複合作用を評価する成分ベースアプローチにより評価を行う。同じ作用機序を持つ化学物質のグループ化して評価を行うほか、毒物学的影響により化学物質をグルーピングして評価する方法がある。この方法では、ハザード情報を使用して、類似のエンドポイントと共通の毒性影響（Toxic effect）を持つ化学物質を特定してグルーピングし、基礎となる作用機序が不明な場合でも、化学物質のグループの累積影響を評価する。

化学物質混合物の成分ベースのリスク評価では、（1）用量加算（Dose addition）または濃度加算（Concentration addition）、（2）独立した作用（応答追加（Response addition））、（3）相互作用（相乗作用とアンタゴニズム（Antagonism））に基づく3つのアプローチがある。用量加算または濃度加算に基づくアプローチは、混合物中の同様に作用する物質の用量または濃度の合計から効果を直接推定し、それらの効力をスケーリングできることが前提である。化学物質混合物に対する生物学的反応の大きさは、効力の違いを調整した後、成分の用量の合計から推定できる。応答追加に基づくアプローチは、個々の成分の反応から組み合わせ効果を計算でき

ることが前提で、反応の加算は確率的リスクまたは発生率の合計を示し、効果の加算は生物学的反応の合計を示す。混合物の毒性は、個人が影響を受ける確率で表す。化学混合物の正確なリスク評価には、成分の相互作用を考慮して混合物の毒性評価に統合することが重要である。近年、化学物質のリスク評価に関するガイドラインに相互作用の概念が組み込まれ、相互作用が予想される影響の評価方法が提案されている。

REACH (Regulation No 1907/2006) に基づいた混合物の環境リスク評価（水域）に関する報告書（2014年）の中で、ドイツ連邦環境庁の研究開発プロジェクトの結果が示された。このプロジェクトでは、段階的なばく露評価、ハザード評価、リスク評価から構成される工業的混合物のリスク評価法が提案されている。推定リスクは、ばく露評価とハザード評価の各推定値の商として算出される。Tier1では、濃度加算が最も簡潔な形式として用いられ、混合物中の各成分について予測環境中濃度および無影響濃度予測値（Predicted No Effect Concentration (PNEC)）からリスク特性比が算出され、その合計として混合物のハザードインデックス (Hazard index (HI)) が算出される。HIが1未満の場合、混合物へのばく露による環境影響のリスクはないと推定される。Tier2では、種固有の生態毒性データに基づいてPNECを「栄養段階に固有の慢性基準値（chronic reference values specific for trophic level）」に置き換えることで評価が改善される。最終的にHIが最も高いものが混合物のリスクを特徴づける「栄養段階ハザードインデックス (Trophic level hazard index (THI))」として選択され、混合物の生態毒性の過大評価をある程度回避できる。Tier3およびTier4では、特定の毒性と非特定の毒性の区別や作用機序に関する知識など、より高度な要素がハザード側に導入されている。

段階的アプローチが不可能な場合、混合物評価係数（Mixture allocation factor or mixture assessment factor (MAF)）および混合物全体を用いた試験が検討される。混合物に含まれる既知の成分のPNECを計算する追加の指標としてMAFが使用される。混合物による影響の発生の有無や種類を評価するために、混合物全体のアプローチが提案されている。結果に関与する可能性のある成分がほぼ無限大であるため、一般的な規制手順としては実行不可能だが、既知の物質に基づく評価と未知の物質による追加の影響との比較や、物質が環境中に安定した組成で存在する場合の評価を行う場合に有効である。

化学混合物のリスクを評価する上で、混合物に含まれるすべての化学物質を評価せずに、同様の物理化学的、環境劣化特性、環境動態を持つ可能性があることから、類似の構造を持つ化学物質をグルーピングする手法がある。この化学物質のグループには、信頼性を高めるために、同一の作用機序（Similar mode of action）と近い毒性を持つ物質が含まれている必要がある。グループが定義されると、予測環境濃度（Predicted Environmental Concentrations (PEC)）は、各グループについて算出できる。この手法「炭化水素ブロック法 (hydrocarbon block method)」は、複雑な石油物質のリスク評価に適用される（ECHA、2008）。

EFSAの植物衛生、農薬および残留に関する科学パネル（PPRパネル）は、2008年にモニタリングプログラムでの検出頻度、使用頻度の高さ、バイオモニタリングデータからの「高」摂取の証拠、基準値と比較した高ばく露など、累積リスク評価で検討する化学物質のグループを選択する基準を決定した。さらに、農薬を累積評価グループ（Cumulative assessment group (CAG)）にグループ化するための基準、例えば農薬作用の化学構造またはメカニズム、一般的な毒性効果、または最終的には毒性の作用機序（Mode of action (MOA)）を提案した。累積リスク評価について説明された様々な方法の中で、パネルは、複雑さと洗練のレベルを上げる上で、HI、参照ポ

イントインデックス、相対力価係数法、および生理学に基づくトキシコキネティック (physiologically-based toxicokinetic (PBTk)) モデリングが最も有用であると結論付けた。

PPRパネルは、毒性プロファイルに基づいたCAGについて、2013年に新たな別の見解を発表した。MOAに関する利用可能なデータが不十分な場合がほとんどで、多くの化学物質が同じ標的臓器や細胞集団に影響を与えるため、現象論的影響に基づいて農薬をグルーピングする手法を提案した。これは、基礎となる生化学的イベントがない場合でも適用可能である。この手法では、食品および飼料中の農薬の最大残留基準 (Maximum Residue Level (MRL)) に関する決定において、累積的な影響も考慮に入れている。ただし、残留物の低レベルのばく露では相互作用 (相乗作用または拮抗作用) が発生しないと予想されるため、PPRパネルは、主に物質の用量加算は、残留基準の設定において使用される可能性のあるCAGに関連すると捉えている。さらに、データが不十分または取得できない場合、同じ効果を持つ化学物質は、化学構造的特徴が類似しない場合でも、同様のMOAを持つ可能性があるという経験的証拠に基づいており、用量加算によって概算できる。グルーピングのために開発された手法は、急性および慢性の食事性ばく露による影響に対応しており、4つの段階から構成されている。EFSAは、この手法は農薬に特化したものとみなしており、食品中のほかの種類の化学物質に一般化することはできないが、この手法から展開したCAGは、原則として非食事性のばく露から生じる累積リスク評価のために使用できる。

OECDは、2017年に化学物質のグルーピングにより毒性試験を実施するガイダンスを作成した。グルーピングは、物理化学的およびヒトの健康および/または生態毒性学的特性および/または環境運命特性が類似しているか、通常は構造的類似性の結果として規則的なパターンに従う可能性が高い化学物質のグループが基準となる。類似性は、共通の官能基、共通の構成要素または化学分類を持つほか、物理的または生物学的工程を介した前駆体や分解生成物の可能性もある。このアプローチにより、試験を実施した化学物質の毒物学的エンドポイントのデータを使用して、試験を実施していない化学物質の特性を推定できるほか、化学混合物のグループの定義が行える。

4. リスク評価の結果

評価対象とされている混合物について、多くは意図的なものである一方で私たちが日常生活で触れる混合物は数が多く、影響を評価されない未知なものが多い。

混合物を含む化学物質について、様々なEU法が施行されているが、実際のばく露状況を正確に考慮されていることは少ない。多くの毒性物評価は数学的モデルやアプローチによって実施されているが、実際のばく露状況などと比べるとギャップが生じていることは考慮に入れる必要がある。

5. その他

1) 用語の定義

本文書では、複合ばく露に関する用語が定義されている。各用語と定義については、報告書の5章に整理している。

2) ワークフロー

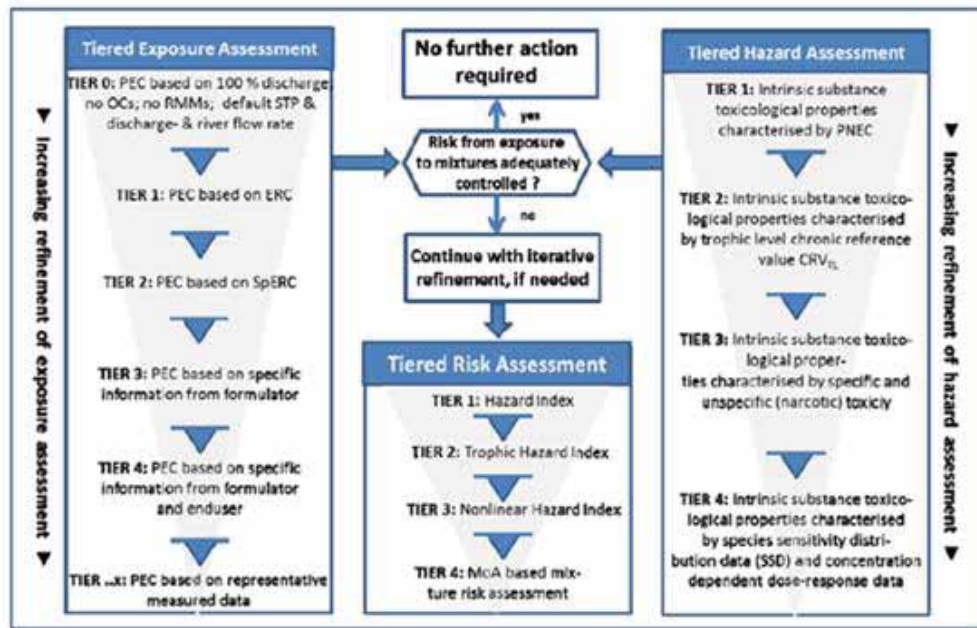


Figure 2: Schematic presentation of a tiered approach for assessment of technical mixtures under REACH (Bunke et al., 2014). Source: German Federal Environmental Agency (UBA).

図 REACH法の下での混合物評価のための段階的アプローチ (Figure 2/JRC/EC 2014)

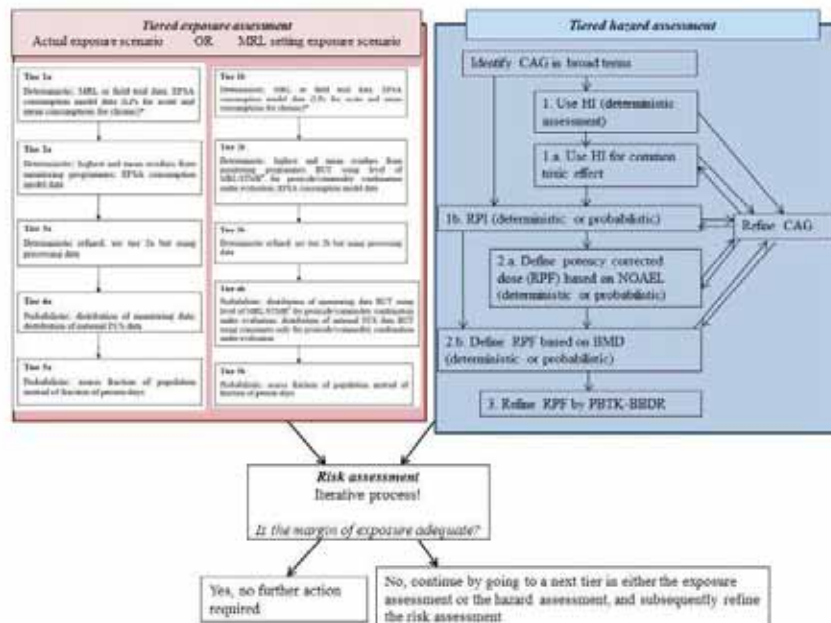


Figure 3: Proposed cumulative risk assessment process, using a tiered approach both on exposure and hazard assessment (EFSA, 2008b, modified) Source: European Food and Safety Authority

図 ばく露とハザード評価の両方において段階的アプローチを使用した累積リスク評価プロセス (Figure 3/JRC/EC 2014)

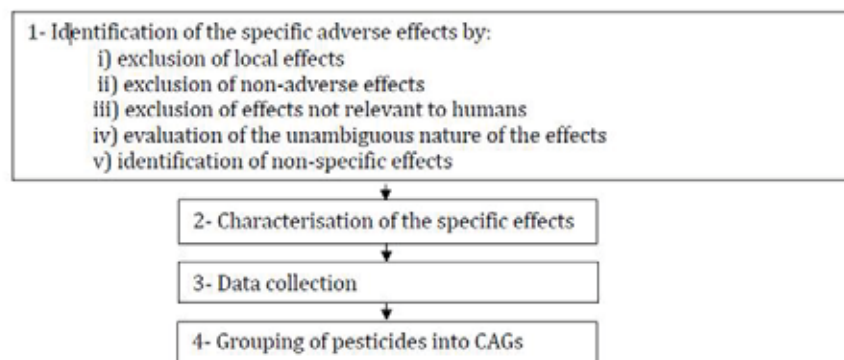


Figure 4: Stepwise methodology for the grouping of pesticides in CAGs based on their toxicological profile

図 毒性学的プロファイルに基づいて農薬をグループ化するための方法論 (Figure 4/JRC/EC 2014)

31) OECD (2011)

文献No. タイトル	No.31 WHO OECD ILSI/HESI International Workshop on Risk Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals Workshop Report		
発行機関/著者	OECD	発行年	2011
対象とするハ ザード	化学物質全般	URL	http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2011)10&doclanguage=en

1. 概要

本文書は、2011年に開催された国際ワークショップ「International Workshop on Risk Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals」の報告書である。対象とするハザードは化学物質全般である。ワークショップは3つのセッションからなり、セッションAでWHOのリスク評価フレームワークの概要およびケーススタディが紹介され、セッションBとCでは、現在および将来の複合ばく露リスク評価に関する課題について述べている。各セッションの質疑応答が別途付録に記載されている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

WHO/IPCSは2011年に、複数の物質への複合ばく露（Combined Exposure）が予想されるリスク評価のためのフレームワークを発表した。このフレームワークは、ばく露とハザードを統合的かつ反復的に検討する階層的（段階的）アプローチに基づいている。ばく露とハザードのそれぞれについて、最初の段階であるTier0からTier3まで段階的に評価を進め、場合に応じて評価がより洗練されて正確なモデルが組み込まれる。各段階において、ばく露マージン（Margin of exposure）により、さらに次の段階で評価を進めるか決定される。

4. リスク評価の結果

記載なし

5. その他
2) ワークフロー

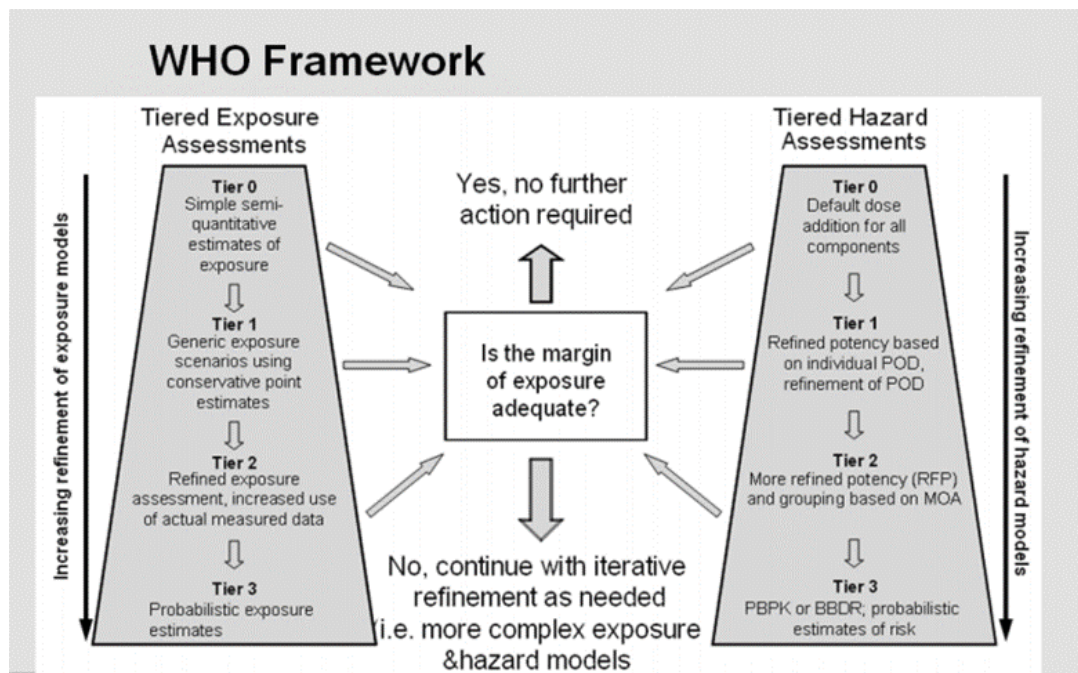


図 WHOのフレームワーク (OECD 2011)

32) OECD (2018)

文献No. タイトル	No.32 Considerations for assessing the risks of combined exposure to multiple chemicals		
発行機関/著者	OECD	発行年	2018
対象とするハザード	化学物質、農薬	URL	https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/considerations-for-assessing-the-risks-of-combined-exposure-to-multiple-chemicals.pdf

1. 概要

本文書は、化学物質への複合ばく露によるリスク評価に関して、利用可能な様々なアプローチと方法論の技術的側面を概説している。対象とするハザードは、化学物質、農薬である。複合ばく露のリスク評価を、問題の明瞭化（Problem formulation）および範囲の明確化（4章）、ハザード特徴づけ（Hazard characterisation）（5章）、ばく露特徴づけ（6章）、リスク評価とその不確実性（Uncertainty）（7章）の段階に分け、各章でそれぞれの段階のやり方、データの取り扱い方、考慮すべきポイント、方法論等が詳述されている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

混合物全体のアプローチ（Whole mixture approach）

含有成分や比率が未知である化学混合物を1つの物質とみなして取り扱う手法。この手法は、商業製品のように物質に直接ばく露があることが明らかな場合に有用である。しかし、同じ化学混合物でも経皮や経口等ばく露経路が異なる場合や、含有成分が時間とともに変化する場合に適していない。また、単一物質の評価への適用と同様に、参照用量（Reference concentration (RfC)/Reference concentration (RfC))を用いることができる。環境プロセスがばく露に影響を与える可能性のある混合物のグループ、および結果として生じる毒性は、環境変換アプローチを使用して評価できる。

成分ベースアプローチ（component-based approach）

複合ばく露のリスク評価を個々の成分の毒性に基づいて行う方法。この手法は、用量加算（Dose addition (DA)）/濃度加算（Concentration addition (CA)）および独立した作用（Independent action (IA)）の概念に基づいている。DA/CAでは、混合物質の毒性は単純に用量/濃度の合計から推定できるとしており、この簡便性から多くのモデルで使用されている。対照的に、IAは個々の成分に対する応答の確率から、毒物学的に独立した作用の化学物質の組み合わせによる影響を推定する。

■ハザードインデックス（Hazard index (HI)）

HIは、各化学成分のハザード比（Hazard Quotient (HQ)=ばく露÷安全用量）の合計である。安全用量としては導出無影響レベル（derived no-effect level (DNEL)）、許容一日摂取量（ADI）、

毒性学的懸念の閾値 (TTC)、参照用量 (RfD)、ベンチマーク用量の信頼限界の下限值 (BMDL) 等が用いられるが、HIを計算する際には同タイプの安全用量を用いるのが好ましい。

■ 標的臓器HI

標的臓器に特化して計算したHI。各成分に対して標的臓器毒性量 (Target Organ Toxicity Dose (TTD)) が特定参照値として計算される。

■ PODインデックス (Points of Departure Index (PODI))

PODIは、相対的効力に関して各成分のばく露/PODの比を合計したものである。この方法は、評価係数を適用する前に、化学混合物の毒物学的効力と関連成分の寄与を計算するための、より適切な追加方法として知られる。

■ 複合ばく露マージン (Combined Margin of Exposure (MOET))

複合ばく露マージンは、ばく露マージンの合計である。通常、ばく露マージンは100 (種内および種間変異を10x10で説明) が最低許容マージンとみなされる。

■ 毒性単位 (Toxic units (TU))

TUモデルは、混合物中の成分の濃度と毒性学的影響 (急性または慢性) の比率を評価するために生態毒性学でよく使用され、概念的にはHIと類似している。ただし、HIは様々なエンドポイントを対象にするが、TUは通常、1つの共通のエンドポイントで実行される。

■ 内部毒性単位合計 (Sum of Internal Toxic Units (SITU))

SITUは内部組織の濃度等に基づいた内部毒性単位から算出する。この手法の利点は、組織内における物質の吸収と輸送を考慮にいれている点である。しかし、内部濃度は実測ではなく環境媒体中の濃度に生物学的蓄積ファクターを乗じて推定する場合が多いため不確実性が高い。

■ 相対効力係数 (RPF)

類似した作用機序を持つ化学物質グループに用いられる方法で、代表的な化学物質 (指標化学物質) に対して、相対的効力係数を計算する。指標化学物質を選択する際には、毒性データベースが的確か、グループ内の他化学物質の作用機序が十分に類似しているか、代表性が十分か等を考慮する。

Additional Approaches

最大累積比率 (Maximum Cumulative Ratio (MCR)) は、最大毒性に対する単一化学物質による累積毒性の比率を表す。その値が大きいほど、複合ばく露によるリスクが高くなる。

MCRは、累積評価が行われていない場合の、毒性過小評価の可能性を示唆する提供的指標となる。またMCRは、用量/濃度加算 (DA/CA) モデルと独立したアクションモデルを使用して測定された、個人ばく露の毒性比率を示す指標ともなる。

相互作用を考慮したハザードインデックス (HI)

相互作用を考慮したHIとする方法として、不確実係数（デフォルトでは10）を乗じ、さらに証拠の重みづけスコア（拮抗作用にはマイナス、相乗効果にはプラス）を加えるという方法がある。これらのスコアは、相互作用の性質、データの品質、相互作用の生物学的/毒性学的妥当性、ヒト健康に対する関連性をベースとしてEPAおよびATSDRが作った表に基づく。

複数化学物質への複合ばく露評価のための段階的アプローチ

単純、迅速、簡便で安全側の仮定に基づく評価を行い、徐々により複雑で現実的な、データ、時間、コストもかかる評価へと進む。段階的アプローチの目的は、（1）総ばく露/ハザード/リスクの定量化（2）ばく露/ハザード/リスクの要因の特定、（3）化学混合物の安全な使用に関するガイダンスの提供である。段階的アプローチには、成分ベースアプローチ、混合物全体のアプローチのどちらも適応できる。

化学物質のグルーピング

化学物質のグルーピングには、（1）構造的類似性、（2）毒性学的、生物学的反応の類似性の2つがある。類似性を仮定する出発点として、以下が考えられる。

- ・ 共通する機能グループ（アルデヒド、エポキシド、エステル、特定の金属イオンなど）
- ・ 共通する有害性発現経路(Adverse Outcome Pathway (AOP))/作用機序 (Mode of action)
- ・ 共通の成分または化学クラス、炭素数の類似
- ・ 構造的類似の化学物質をもたらす物理的または生物学的プロセスを介した一般的な前駆体および/または分解生成物の可能性
- ・ カテゴリー全体の化学物質の増分的かつ一定の構造変化（例えば、 α -オレフィンの同族列などの鎖長のカテゴリー、各カテゴリーメンバーはメチレン基によって異なる

一般的に、より初期段階のスクリーニング評価では、共通の影響に関する不確実性が含まれるため、より大きなグルーピングを行う必要がある。不確実性、およびそれらが関連する化合物に関しては、明確に定義する必要がある。グルーピングの開始点に関係なく、混合物全体とその成分に関する利用可能なすべての情報を使用することが推奨される。：物理化学的特性、構造アラート、構造活性相関とリードアクロス情報、オミクスからの証拠、in vitro（ハイスループットスクリーニングまたはその他）またはin vivoの実験データと疫学データまたはフィールドデータ

■ 構造類似性に基づいたグルーピング

このグルーピング手法では、化学成分の化学構造と、関連する立体化学的および物理化学的特性を考慮する必要がある。これは類似した化合物ファミリー/化学物質クラス（ダイオキシンなど）、類似した炭素数物質（UVCBなど）からはじめることができる。または共通の機能グループまたは構造的アラートに焦点を当てて、構造的類似性を共有する異なる化合物ファミリーから開始することもできる。化学物質は、それらの反応の性質（例えば、求電子-求核相互作用の特定のメカニズムによる共有反応）に基づいてさらにサブグループ化できる。また純粋な構造学、物理化学的特性とは別に、共通の変換・代謝過程に基づいてのグルーピングも可能である。

■ 毒性学的または生物学的反応/影響の類似性に基づくグルーピング

毒性作用の情報に基づき行うグルーピングの方法である。(1) 作用機序 (MOA)、AOPに基づくグルーピング、(2) 同組織への類似した作用に基づくグルーピングがあるが、これらは組み合わせることでさらに洗練することもできる。

■ AOP類似性に基づくグルーピング

AOPのフレームワークは、構造化された方法で、分子生物学的ターゲットとの化学的相互作用から生じる生物学的システムの初期有害作用および一連の反応を通じて起こる有害な結果を捉えることができる。EuroMixプロジェクト (<http://www.euromixproject.eu/>) は、化学物質の複合効果を *in vitro* でテストするためのバイオアッセイツールボックスを開発しており、そのテスト戦略は、AOPの概念に基づく。

同じ現象学的効果/ターゲット臓器

通常、下流の化学的影響 (ターゲット臓器など) を説明する情報は多く、以前の上流イベントまたはAOP/MOA全体に関する情報は少ない。従って、グルーピングは共通のターゲット臓器に基づいて行うことができ、上流のAOP/MOAに関する情報が得られた場合さらに洗練することができる。

毒物学的または生物学的応答/効果に基づくグルーピングに関する追加の考慮事項

■ AOPに沿ったグルーピング

作用ベースのグルーピングは、共通の有害性発現 (*in vivo* データまたは疫学的データから識別されるが、構造アラートおよび定量的構造活性相関からも予測される) を特定することから開始でき、共通した上流イベントに基づいてさらに洗練することができる。化学物質と生体分子の相互作用 (Molecular Initiating Event (MIE)) は異なるが同じ有害性発現、または同じMIEが異なる有害性発現につながる可能性があるため、(サブ) 細胞レベルでの共通性のみにグルーピングを集中するのではなく、すべての情報を考慮することを推奨する

■ ばく露レベルとの関連性

ほとんどの化学物質は、異なる用量で異なる効果を生み出し、異なるメカニズムによって複数の影響を引き起こす可能性がある。従って、関連するばく露レベルで引き起こされる影響に対処することが重要である

■ 複合作用への考慮

化学物質が1つまたは複数の臓器で異なるメカニズムによる複数の影響をもたらす場合 (例えば、神経毒性と2つの異なるAOPによる肝毒性を引き起こす)、化学物質は複数の評価グループに入り、複数の評価の対象となる可能性がある。

有害作用の類似性とは別に、類似した代謝経路および代謝産物もグルーピングに用いることができる。代謝経路または毒性代謝物への生物活性化が重要と考えられる場合に、毒性経路および生理活性に基づくトキシコキネティクス (physiologically based toxicokinetic (PBTK)) モデルからは、貴重な情報を得ることができる。

4. リスク評価の結果

記載なし

5. その他

1) 用語の定義

本文書では、複合ばく露に関する用語が定義されている。各用語と定義については、報告書の5章に整理している。

33) RIVM (2015)

文献No. タイトル	No.33 Risk assessment of substances in combined exposures (mixtures)		
発行機関/著者	RIVM	発行年	2015
対象とするハザード	農薬	URL	https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2015-0189.pdf

1. 概要

本文書は、EFSAが提案した化学物質の複合ばく露（Combined exposure）リスク評価法について概説している。対象とするハザードは主に農薬であるが、ほかの化学物質への応用も念頭においている。2、3、4章で、関係諸機関の複合ばく露や累積リスク（Cumulative risk）評価に関する現状や意見を述べ、5章で国際的複合ばく露評価プロジェクトであるEuroMixについて概説し、6章で今後の改善点等について論じている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

WHO/IPCSは、複数の物質への複合ばく露が予想されるリスク評価のためのフレームワークを提案している。このフレームワークは、詳細な情報のレベルを上げながら、ばく露とハザードを統合的かつ反復的に検討する階層的（段階的）アプローチに基づいており、混合物へのばく露を評価するために必要なリソースを大幅に削減する可能性がある。ばく露とハザードのそれぞれについて、最初の段階における仮定から段階的に評価を進め、場合に応じて評価がより洗練されて正確なモデルが組み込まれる。各段階において、ばく露マージン（Margin of exposure）を検討した結果、さらに次の段階で評価を進めるか決定する。

EUの健康および環境リスクに関する科学委員会（Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER)）、新興および新たに特定された健康リスクに関する科学委員会（Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR)）および消費者安全科学委員会（Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS)）は、複数の化学物質が複合毒性作用（joint toxic action）を及ぼす可能性があるという意見を共同で承認した。複数の化合物は、単独の化合物より大きな効果を示す可能性があり、類似の作用機序（similar mode of action）を持つ物質では用量濃度加算（Dose/concentration-addition）により説明可能である。化学混合物（Chemical mixture）の評価に関して、主な知識のギャップは、ばく露情報の欠如と、作用機序に関して十分な情報がある物質が限定されている点である。現在、作用機序のリストや、データが乏しい化学物質の作用機序を特徴づける、あるいは予測する方法の基準は存在しない。

EFSAは、一般的で実用的な農薬の累積リスク評価（Cumulative risk assessment）方法を開発した。基本的には、同一の作用機序（Similar mode of action）を示す物質の混合物によるばく露または影響の累積リスクが評価される。異なる作用機序（Dissimilar mode of action）を示す場合は、用量加算（物質が毒性学的に類似している場合）、応答追加（Response addition）（物質が独立して作用する場合）、または相互作用（増強（potentiation）/相乗作用（synergism）

およびアンタゴニズム（antagonism））に基づいた推定が行われる。作用機序が異なる場合、応答追加によるアプローチが適用されるが、生じる可能性が非常に低い低用量による影響を詳細に検討し、用量と応答の定量的関係を確立する必要がある。適切な評価モデルの使用には、薬力学、薬物動態、および用量反応に関する追加情報が求められる。EFSAは、用量加算による累積リスク評価方法を推奨し、同じ標的臓器（target organ）で同様の有害影響を与える物質をグルーピングする手法を提案している。異なる作用機序を示す物質は、様々な臓器/機能で異なる毒性影響を示す可能性があることから、組み合わせによる効果の特定が困難である。標的臓器/機能および有害影響が同じである場合、懸念される事項は異なる作用機序に限定される。複合影響（combined effect）は、実際の混合物の最大残留基準（Maximum residue limit (MRL)）の設定または累積リスクを評価する目的で、用量加算の概念に基づいて評価する必要がある。

累積評価グループ（Cumulative assessment group (CAG)）に多数の農薬が含まれる場合がある。CAG「肝臓」を例にすると、胆汁鬱滞を脂肪症に分けるように、CAG（レベル1）内の表現型によってレベル2のグループ化を行うことでグループの大きさを縮小できる。実際のばく露による累積リスクは、主に混合物中の数種の農薬によって生じる可能性があり、それらのmodes of action（レベル3）およびmechanism of action（レベル4）に従ってさらにグループ化を行うと、各CAG内で細分化が可能になる。EFSAは、すでに甲状腺と神経系の臓器毒性に基づいた2つのCAGを採用している。さらに、肝臓や発生毒性を含む数種のCAGの採用を検討しており、今後もそのほかのCAGの検討を進める予定である。

4. リスク評価の結果

WHOやEFSAで開発された複合ばく露の健康影響や安全性評価の有効性を検証した結果、ばく露および毒性データをより精緻化することの必要性や、農薬以外の化学物質グループにこれらの手法を適用すること、ばく露経路（Routes of exposure）を組み合わせで評価することについて今後の課題であるとされた。

5. その他
- 2) ワークフロー

Problem Formulation for Combined Exposure Assessment

- *What is the nature of exposure?*
- *Is exposure likely, taking into account the context?*
- *Is there a likelihood of co-exposure within a relevant timeframe?*
- *What is the rationale for considering compounds in an assessment group?*



Example Tiered Exposure and Hazard Considerations: Mixture or Component Based

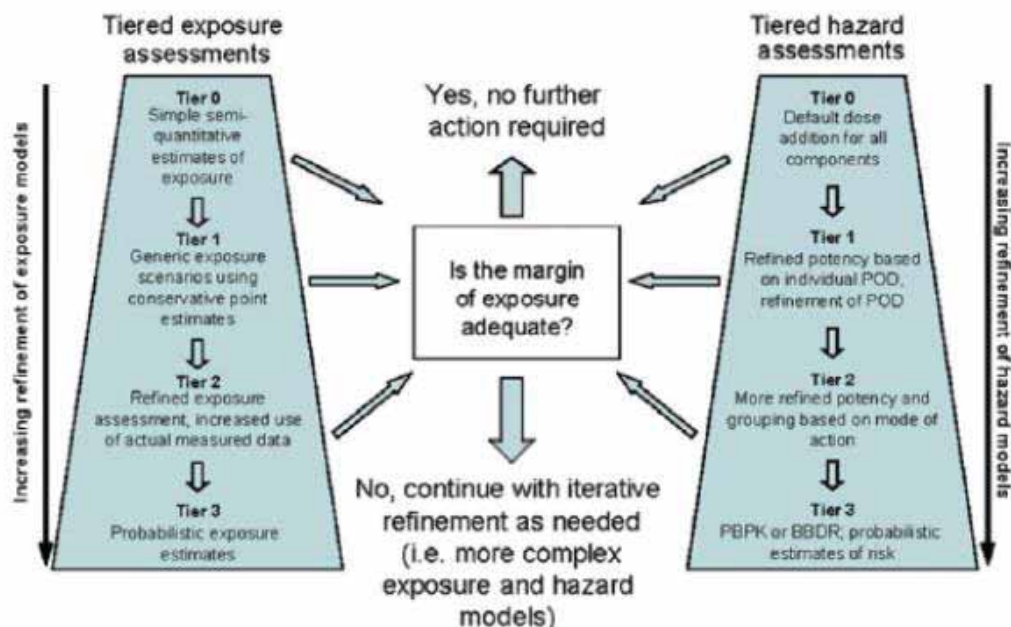


Figure 1: A conceptual representation of the framework (Meek et al, 2011)

☒ WHOのフレームワーク (Figure 1/RIVM 2015)

34) EU (2012)

文献No. タイトル	No.34 Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures I		
発行機関/著者	Scientific Committees (EU)	発行年	2012
対象とするハ ザード	殺生物剤、化学・生化学・生物学的化合物	URL	https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_155.pdf

1. 概要

本文書は、化学物質の複合ばく露の毒性や評価法に関して、EUの3つの科学委員会（健康・環境リスク（SCHER）/新規特定健康リスク（SCENIHR）/消費者安全性（SCCS）が最新の知見に基づきまとめたものである。対象ハザードは、殺生物剤、化学・生化学・生物学的化合物であり、3章で混合毒性学の理論が説明され、その上でリスク評価手法、不確定性について述べられて記述されている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

EUでは、REACH規制に該当する複雑な物質“complex substances”、農薬および殺生物剤、化粧品を除いて、個々の物質についてリスク評価が実施される。複合化学物質のリスク評価の一般的な手法はなく、個々に応じた評価が行われている。WHO/IPCSは、複数の化学物質に対する複合ばく露のリスク評価を行う上で、ばく露および有害性の両方について段階的かつ反復的に評価する工程（Tier0~4）を含むフレームワークを提案している。有害性の評価では開始点（POD）が尺度とされ、作用機序（MOA）に基づいたグルーピングが行われる。現在のEUの農薬および殺生物剤規制の下では、植物保護剤と殺生物剤の両方の製剤が、急性毒性、皮膚および眼への刺激、皮膚感作性について一般的に評価されている。ほかのエンドポイントおよび毒性学的側面は、製剤中の個々の物質に基づいた評価が可能である。承認プロセスでは、複数の残留物へのばく露を参照しながら、累積的なリスク評価が必要となる。

原則として、化学物質の混合物の有害性は、分別後または混合物の個々の成分に基づいて、全体的な評価が行われる。

混合物全体のアプローチ Whole-mixture approaches

混合物自体の毒性データが利用可能な場合、これらのデータから直接的に定量的評価が行える。評価中の混合物と近い組成（成分および比率）を持つ混合物のデータに基づく場合もある。このアプローチは、混合物中の未確認の物質や、混合物成分間の相互作用を考慮できるという利点を持つ。混合物全体の評価が不可能な場合は、ディーゼル排気の評価で採用されたように、画分の毒性を評価できる可能性がある。混合物全体のアプローチは、組成が大きく変化しない混合物に制限されるため、一般的な手法として推奨されない。

成分ベースアプローチ

混合物に含まれる成分が既知の場合、含有成分ベースアプローチが行われる。それぞれの成分の用量反応を含む作用機序に関する情報や、類似または同一の作用機序を示す化学物質グループとの関連についての情報が必要である。グループの情報は、化学構造および構造活性相関（SAR）、定性的または定量的、分子モデリング、構造アラート、または毒物学的応答または影響に基づく場合がある。

構造の類似性に基づいた化学物質混合物のグルーピング

構造の類似性に基づいて、混合物の含有成分および/またはそれらの代謝産物のグルーピングが行える。混合物の各成分および混合物全体に関する（環境）毒性データがない場合、（定量的）構造活性相関（(Q)SAR）ベースのアプローチが使用でき、OECD (Q) SAR Application Toolbox（OECD 2009）などのツールにより、化学構造に基づいたグルーピングが可能である。各グループについて、代表的な限界値を導出する必要があり、この値は、read-across、QSARまたはTTC-アプローチによって算出されたグループの代表的な物質の限界値を使用することができる。

毒物学的または生物学的反応/効果によるグルーピング

類似のエンドポイントと毒性効果を持つ化学物質のグルーピングに、ベンチマーク用量、LOAELs、NOAELsなどの用量データを含む有害性に関する情報が用いられる。どの化学物質と一緒に評価するか検討する際、代謝相互作用の可能性を考慮する必要がある。

用量濃度相加アプローチ Dose/concentration addition approaches

最も頻繁に使用されるアプローチで、Hazard index (HI)、Reference Point index (RfPI)、Relative potency factor (RPF)、Toxic equivalency factor (TEF) などが用いられる。

- ハザードインデックスおよび調整ハザードインデックスadjusted hazard index : ハザード比 (HQ) の合計、すなわち評価される各成分のばく露と参照値 (RV) の比率。HIが1未満の場合は複合リスクが許容範囲とされ、1より大きい場合は健康に影響する可能性を示す。HIには、RVに直接関係するという利点がある。
- 参照点インデックス : 関連する影響のそれぞれの参照点 (出発点) の割合として表される各成分へのばく露の合計を表す。RfPIに選択したグループ不確実性係数 (UF) を掛けた値が1未満の場合、複合リスクは許容範囲とみなされる。
- RPF法/毒性等価係数/効力等価係数 : 物質の相対効力係数を計算するために、物質をインデックス化合物として定義し、指標化学物質の用量反応曲線を使用して混合物の健康への影響を評価する。RPF法は、様々な化学物質の毒性線量測定基準の標準化に有用である。
- 毒性ユニットモデル Toxic unit model : 毒性ユニットモデルは、混合物中の各物質の濃度とその毒性学的急性（例：LC50）または慢性（例：long-term NOEC）エンドポイントの比率を表す。混合物の毒性単位 (TU_m) は、個々の物質のTUの合計である。混合物の組成に基づいて毒性を定量化するために使用できる。

独立作用アプローチ

独立作用（応答追加、影響相加）は、混合物の化学物質間で作用機序および毒性作用の性質と部位が異なり、ある化学物質が別の化学物質の毒性に影響を与えない場合に生じる。non-

threshold effectsを除いて、個々のばく露濃度がそれぞれのゼロ影響レベルを超えない限り、健康リスクは予測されない。効果測定は発生率（または可能性）で、各物質が独立して作用するものの同様の効果（例：異なる種類のがん）を示す場合、応答追加により複合効果を算出できる。

上位層の評価 Higher-tier assessments

生理学に基づくモデリングは、より上位の工程における評価に役立つ場合がある。PBTKモデリングは、毒物学的影響の標的部位における化合物の濃度の推定値を提供することが可能である。また、高線量から低線量の実際の生活状況やルート間での実験データの外挿にも役立つ。ただし、特別な専門知識を必要とするため、今後一般的に使用される可能性は非常に低い。

累積リスク評価における疫学研究

疫学的エビデンスを累積リスク評価に用いるフレームワークが、Levy（2008）により提案されているが、必要な基準を満たすことは困難である。疫学研究におけるばく露測定が過去10年間で大幅に改善され、複合ばく露に関する多くの研究が行われている。累積ばく露量の推定は難しく、例えば大気汚染のように、空間的および時間的に変化する複雑な混合物であるため、疫学研究を使用した相互作用効果の分析が複雑である。相互作用を検討するための疫学調査は、十分に比較可能な集団に基づくべきであり、潜在的な共ばく露の測定には、同一条件下での各成分および複合化合物の影響の測定が必要である。十分な疫学データがないため、複合化学物質のヒトの健康への影響は実験的研究に基づいているが、動物試験データからヒト母集団への定性的および定量的な転換は、科学に基づく安全係数により対応可能である。

生物学的影響評価に関連する特定の側面

混合毒性の一般的な概念がヒトと環境で同じであると想定されている場合でも、毒性学と生態毒性学の間には大きな違いがあり、影響する可能性について注意する必要がある。最も重要な違いは保護の目的で、ヒトの毒物学の目標は個人の保護だが、生態毒性学の目標は生物学的コミュニティと生態系の構造と機能を保護することである。関連するエンドポイントは、ヒトの毒性学と生態毒性学では異なる可能性がある。生態毒性のエンドポイントは比較的広く、大量死亡率、生殖能力の低下、生殖能力に影響を与えるそのほかの影響などのパラメーターに関連している。人間を含む各生物は、環境を介して低レベルまたは非常に低レベルの、膨大な数の異なる物質にさらされるため、評価は関連する物質の特定から開始する必要がある。特定の作用機序を持つ物質の場合、試験した種間の感度は数桁異なることがあり、混合物の評価のために選択される関連成分は、種ごとに、また時間とともに異なる場合がある。

4. リスク評価の結果

記載なし

5. その他

1) 用語の定義

本文書では、複合ばく露に関する用語が定義されている。各用語と定義については、報告書の5章に整理している。

2) ワークフロー

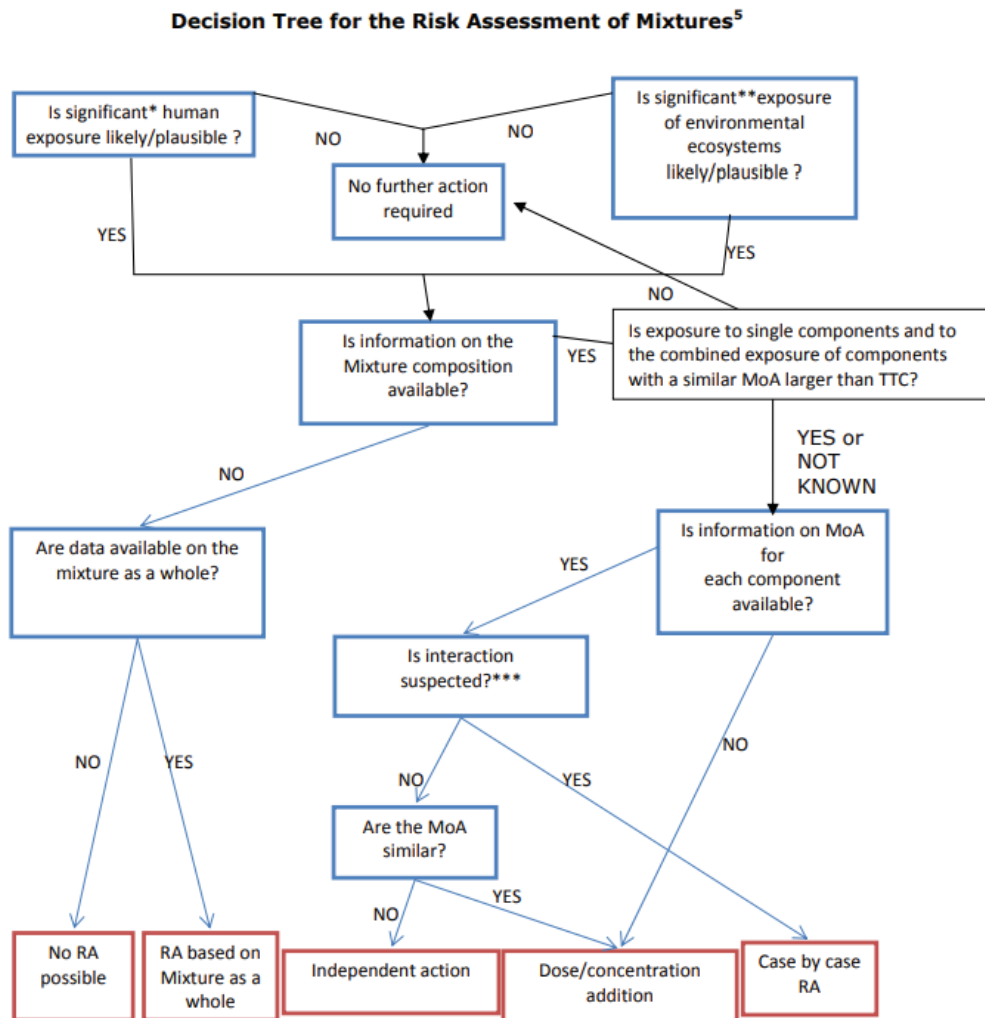


図 混合物リスクアセスメントの決定木 (EU 2012)

35) Swedish Government (2019)

文献No. タイトル	No.35 Future chemical risk management Accounting for combination effects and assessing chemicals in groups I		
発行機関/著者	Swedish Government	発行年	2019
対象とするハ ザード	化学物質全般	URL	https://www.government.se/legal-documents/2019/11/sou-201945/

1. 概要

本文書は、拡大する化学物質混合物 (complex mixtures of chemicals) へのばく露について、現在の欧州における規制の適応として11の推奨事項を示したものである。3章で欧州の化学物質に関する規制および国際条約について要約し、4章で化学物質混合物のリスク評価と管理、5章で化学物質のグルーピングによる評価について解説している。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

作用機序 (MoA) が異なる複数の化学物質を含む化学物質混合物のリスク評価を行うために、共通の作用機序を持つ化学物質のグルーピング、または作用機序に関係なくすべての化学物質の濃度加算 (concentration addition) の推定、という2つのアプローチが提案されている。作用機序に基づくグルーピングによる成分ベースのリスク評価は、EPAにより開発された手法であり、一般的に以下の内容で評価が行われる。

- 同様の作用機序を持つ物質の混合物には、濃度加算が推定される。
- 異なる作用機序の混合物には、独立した作用が推定される。
- 作用機序が部分的に類似または異なる物質の混合物には、混合モデルが推定される。

成分ベースアプローチによる化学物質混合物のリスク評価では、評価対象となる物質の正確な定義が必要である。EFSAは、成分ベースアプローチによる評価の対象となる物質を「共通の評価グループ」と呼び、規制基準、ばく露、物理化学的類似性 (physicochemical similarities)、および生物学的または毒物学的影響 (biological or toxicological effects) に基づくグループと区別している。成分ベースアプローチは、類似した、または異なる作用機序、あるいは両者の混合により、混合成分が共通の毒物学的エンドポイントに寄与することを前提としている。ヒトの健康における化学物質混合物のリスク評価において、作用機序に基づく化学物質のグルーピングが非常に重要な段階であるとみなされている。作用機序は正確に定義された用語ではなく、化学物質によって作用機序に関する情報が大きく異なる場合がある。文献においても、標的分子 (例：特定の酵素) から、代謝経路、影響を受ける標的器官、機能障害の機序に至る様々な作用機序による化学物質の分類がなされている。

グルーピングのために、より正確な新しい概念としてadverse outcome pathways (AOP) が定義されている。AOPは、molecular initiating event、その後の細胞および臓器レベルでの摂動、および奇形や疾患の症状など、個人または集団のレベルでの最終的な表現型における機構的關係についての説明が可能である。AOPの概念は、将来的に規制下で使用される可能性がある

とみられるが、現在までに化学物質混合物のリスク評価における実用例はほぼ確認されていない。

用量加算アプローチを実用的に簡素化するために、toxic unit summation (TUS) を用いたリスク指数の算出が行われる。毒物学的エンドポイントが厳密に同一ではないデータや、効果濃度の代わりにNOECまたはNOAELなどが使用されるが、代替データの使用は、重大な混合リスクを決定する場合やリスクの順位付けにおいて誤った結果が得られることがあるため、使用するデータの透明性が重要である。異なるエンドポイント、異なる評価係数、または異なる効果レベルによる潜在的なバイアスは、段階的アプローチで取り除くことが可能である。用量加算を簡素化するほかの手法として、toxic equivalency factor (TEF) が用いられる。TEFアプローチは、多くの場合は濃度相加と同等であるが、同様に作用する混合物質が平行な濃度応答曲線 (concentration response curves) を示すという仮定の下に限定される。

4. リスク評価の結果

記載なし

36) WHO (2017)

文献No. タイトル	No.36 Chemical mixtures in source water and drinking-water		
発行機関/著者	WHO	発行年	2017
対象とするハザード	飲用水中の医薬品、ミクロシスチン、農薬、殺虫剤等	URL	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255543/9789241512374-eng.pdf?sequence=1

1. 概要

本文書は、飲料水およびその水源からの化学混合物（Chemical mixtures）へのばく露に関連するヒトの健康に関するリスク評価と管理のための利用可能なツールの概要と実用的な推奨事項を提供している。対象となるハザードは、飲用水中の医薬品、ミクロシスチン（シアノバクテリアによって作られる毒素）、農薬、自然・人工エストロゲン、食品中のN-カルバミン酸メチル系殺虫剤残渣等である。作用機序（MOA）が類似/異なる化学物質に対する見解とリスク評価のアプローチ法（risk assessment methodologies）、段階別リスク評価法（hierarchical (phased) approach）とIPCSのフレームワークに基づいて行われた複数の複合ばく露のケーススタディが記述されている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

WHO/IPCSのリスク評価フレームワーク

WHO/IPCSによる複合ばく露（combined exposure to multiple chemicals）のリスク評価フレームワークは、特異的な評価ツール等を組み込んだ高レベルの組織構造を持つ。リスク評価は、問題の明確化から始まり、多くのデータを用いる統合的なばく露およびハザード評価の解析へと進む。ばく露評価、ハザード評価は個別の評価段階を踏む。また、Tier0～Tier3の各段階に分け、それぞれリスクの量的指標であるばく露マージン（MOE）によってリスク判定が行われる。

Tier0のばく露評価では、「どのくらいの濃度の汚染物質にばく露される可能性があるか」が問われる。飲料水中の化学物質の主なばく露経路は経口であるが、水蒸気吸入、入浴時の経皮ばく露の可能性も検討される。ハザード評価では、「化学混合物は、どの濃度で、どのような有害影響を及ぼす可能性があるか」が問われる。正確な評価グループが形成されたと考えられる場合、用量加算が適用され、すべての化学物質成分が最も毒性の高い化合物と同程度の毒性があると想定される。化学物質成分の参照値もしくは指針値（guidance value）が既知の場合、ハザードインデックス（HI）アプローチが使用可能であるが、もし未知の場合は毒性学的懸念の閾値（TTC）コンセプトを用いることができる。リスクはHIから評価することができ、1未満の場合さらなるリスク評価は不要である。リスク判定では、ばく露評価とハザード評価の結果を組み合わせ、MOEが推定される。この段階では、用いたデータの特性上の限界や不確実性も考慮される。Tier0のリスク判定で不適正なMOEが示された場合、リスクを示すと即時に判断せず、さらに高度な段階のリスク評価が必要であるとみなされる。

Tier1のリスク評価では、測定データやモデルデータが使用され、Tier0と比較して、より洗練された確定的推定が行われる。Tier1のリスク判定では、HIの代わりに、個々の要素の参照値（参照値が存在しない場合は基準点指数を計算する）が用いられる。この手法にはHIに伴う不確実性の高さを克服できる利点がある。PODインデックスが0.01以下の場合、さらなる評価が不要となる。またMOE計算は、すべての不確実性を考慮に入れた上で行われる。Tier1のリスク評価においてMOEが不十分だった場合、フレームワークに沿ってさらに洗練されたばく露およびハザードモデルを用いた評価が行われる。

Tier2のばく露評価は、現実的なばく露シナリオに合わせた測定データ数の増加、またはモデルのパラメーター数の増加により、さらに洗練される。Tier2のハザード評価は、化学物質グループの詳細な情報や定義（作用機序や分子モデリング等）を追加した洗練した形で行われる。個々の成分について効力の測定値が利用可能な場合、相対効力係数（RPF）は指標化学物質の値に対してパーセンテージとして算出される。Tier2のリスク評価では、Tier1と同様に、不確実性を考慮したMOEをもとに、さらに評価が必要かどうか判定される。RPFを用いて計算した複合ばく露が100%以下の参照値だった場合、ばく露は許容範囲とみなされる。

Tier2の評価でMOEが不十分だった場合、さらにTier3の評価が行われる。Tier3のばく露評価では、ばく露ファクターとパラメーターを使用した確率的ばく露評価（probabilistic exposure assessments）が用いられる。可能な場合は、関連する母集団からの測定データが使用される。使用不可の場合は、データは複数のばく露源からの入力を使用したモデルから取得することができる。Tier3のハザード評価は、PBPKや生物学的容量反応モデル（biologically-based dose-response models）等、作用機序の考察を加えてさらに洗練した形で行われる。

確率的評価では、以下のようにリスクが推定される。

- 人口のパーセンタイルが参照値（reference value）を超えている
- 参照値の最大超過
- 特定のパーセンタイル分布中の参照値以下の人口の割合（例：99.9パーセンタイル）

WHOは、不確実性の適切な特性評価は、リスク評価の透明性とデータギャップを明確化する上で不可欠であると捉えている。どの段階においても、不確実性についての明確な情報共有が必要である。

化学物質の作用機序とリスク評価手法

化学物質の混合物の作用機序には、以下の3種類がある

- 同一の作用機序（similar action (dose/concentration addition)）
- 異なる作用機序（dissimilar action (independent action)）
- 相互作用（相乗作用とアンタゴニズム）（interactions (synergism and antagonism)）

通常のリスク評価には、同一の作用機序または異なる作用機序を想定し、用量加算アプローチが用いられる。混合物中の化学物質の作用機序が類似している場合には、単純な追加アプローチが用いられる。個々の物質の効力が異なる場合には、個々の物質の相対的な毒性/効力に応じて調整された用量/濃度を合計することによって直接推定が可能である。不確実性の問題があるものの、各国機関のガイダンスではこの追加アプローチにより混合物の毒性推定がほぼ正確に行えるとしている。異なる作用機序を持つ化学物質に対しては、独立作用したモデルを用いることが多い。このモデルでは、個々の成分の応答から混合物の複合作用（Joint action）を計算でき

ると想定する。個々の成分濃度がゼロ効果レベル（Zero-effect Level）より低い場合、混合物にも健康リスクはないと一般的にされるが評価されるが、この考え方を疑問視する向きもある。

相互作用がある場合には、追加アプローチで推定されるよりも効果が大きくまたは小さくなる。相互作用の程度は、相対的容量レベル、ばく露経路、ばく露期間、標的臓器等によって変化する。相互作用は、毒物動態的相互作用（Toxicokinetic interaction）（酵素の誘導または阻害、能動輸送メカニズムの変化）、毒性動態的相互作用（Toxicodynamic interaction）の2種が考えられる。数少ない定量的研究の結果によると、相乗効果で毒性が追加アプローチによる推定よりも4倍高くなったという報告があるが、通常付与される不確実係数がこれよりも遥かに大きいことから相乗効果の悪影響は少ないと考えられる。

4. リスク評価の結果

食品中のN-メチルカルバメート（NMC）殺虫剤残留物によるヒト健康へのリスクの評価が行われた。NMC殺虫剤は多くの作物に使用されており、1日の食事から複数のNMC殺虫剤にばく露される可能性がある。また組み合わせによる複合ばく露の可能性や、これらの農薬の高い効力は、潜在的な健康への影響に関する懸念を引き起こす。

Tier0では、食事摂取量と農産物中の農薬残留データから、小児のNMCへの最悪の場合のばく露推定が行われる。毒性学的懸念の閾値アプローチを用いてハザードインデックスを計算し、これが95および99パーセンタイルで1より大きい場合、さらなるばく露およびハザード評価が必要となる。Tier1では、各NMCの急性参照用量と推定摂取量を比較することにより、より現実的なばく露評価が得られた。その結果、個々の化学成分が急性参照用量以下であっても、1日の食事でNMC残留物にかなりばく露する可能性があることが明らかになった。そのためさらに高度な段階での評価が必要と考えられた。

NMCに関しては確率論的モデリングから得られたばく露データセットがあるため、Tier3の評価へと進み、Tier1で特定されたハザードデータセットとの比較が行われた。その結果、食事を通じた複合ばく露への懸念はないことが示された。

5. その他

1) 用語の定義

本文書では、複合ばく露に関する用語が定義されている。各用語と定義については、報告書の5章に整理している。

2) ワークフロー

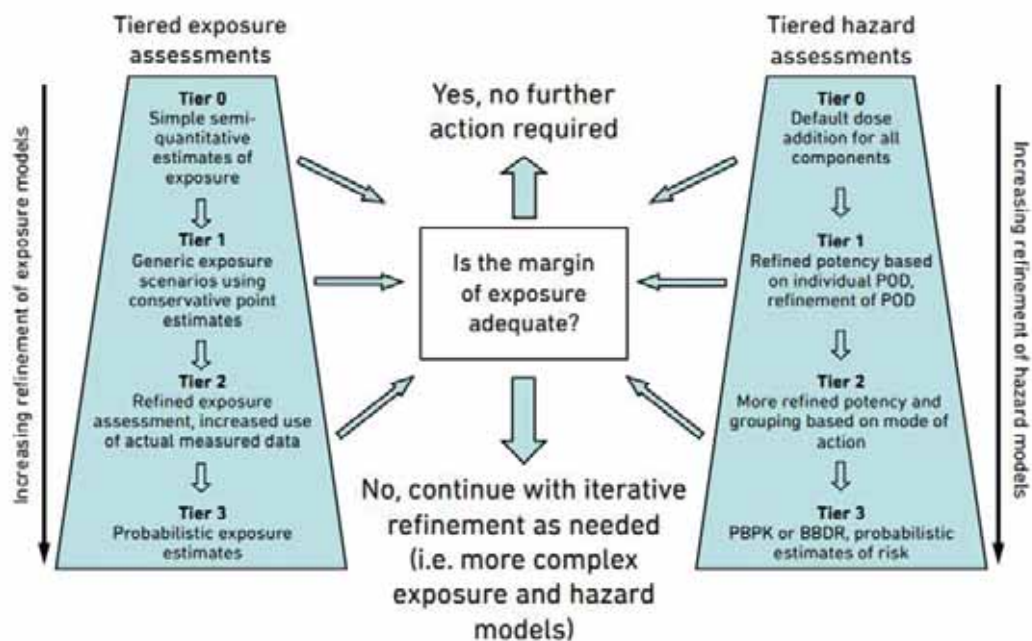


図 WHO/IPCSフレームワークの概念図 (WHO 2017)

国内 1) 国立医薬食品衛生研究所 (2011)

文献No. タイトル	No.1 A chemical category approach of genotoxicity studies for branched alkylphenols		
発行機関/著者	国立医薬食品衛生研究所	発行年	2011
対象とするハザード	ゴム、プラスチック、食品、油の酸化防止剤、樹脂、可塑剤、界面活性剤、香料、そのほかの製品の合成の中間体など	URL	https://dl.ndl.go.jp/view/download/digidepo_9976486_po_068-075.pdf?contentNo=1&alternativeNo=

1. 概要

本文書は、グルーピング手法である遺伝毒性の類似性を考慮したカテゴリーアプローチの可能性について、分岐アルキルフェノールのin vivo試験結果から検討した研究報告である。ゴム、プラスチック、食品、油の酸化防止剤として広く使用されている分岐アルキルフェノールのうち、2-イソプロピル-5-メチルフェノールとo-sec-ブチルフェノールのin vivo小核試験を実施し、その研究内容および結果について報告するとともに、カテゴリーアプローチの堅牢性について考察している。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

カテゴリーアプローチ (Category approach) は、OECD High Production Volume (HPV) プログラム、US HPV Challenge プログラム、EU Existing Substancesプログラムなどに採用されている、化学物質のリスク評価におけるグルーピングの手法である。このアプローチでは、化学物質の構造の類似性により毒性学的特性が類似していると推定される化学物質が同じグループに分類される。全体的なデータセットから、未試験のエンドポイントの危険性が推定できるため、既存化学物質について膨大な量のリスク評価のリソース削減に役立ち、動物を用いた遺伝毒性試験の低減にも有効である。

4. リスク評価の結果

構造、使用法、およびin vitro遺伝毒性が類似している7つの分岐アルキルフェノール (o-sec-ブチルフェノール、2-イソプロピル-5-メチルフェノール、p-sec-ブチルフェノール、2-tert-ブチルフェノール、2,4-ジ-tert-ブチルフェノール、4-tert-ブチルフェノール、6-tert-ブチル-m-クレゾール) について、遺伝毒性に対する化学的カテゴリーの堅牢性を確認するために、追加のin vivo小核試験が実施された。2-イソプロピル-5-メチルフェノールとo-sec-ブチルフェノールを使用したマウス試験の結果、in vivoで染色体異常誘発性ではないことが示された。6-tert-ブチル-m-クレゾール、4-tert-ブチルフェノールおよび2-tert-ブチルフェノールについても、すでに既存データからin vivoで染色体異常誘発性ではないことが確認されており、証拠の重みづけに基づいて、これら7つの分岐アルキルフェノールはin vivoで遺伝毒性がないと結論付けられた。

国内 2) 厚労科研 (研究代表者所属: 自治医科大学) (2012)

文献No. タイトル	No.2 自家産米摂取によってカドミウムばく露を受けた農家に対する砒素と鉛の複 合ばく露とその健康影響		
発行機関/著者	厚労科研 (研究代表者所属: 自治 医科大学)	発行年	2012
対象とするハ ザード	カドミウム、ヒ素、鉛	URL	—

1. 概要

本文書は、自家産米の摂取によりカドミウム (Cd) ばく露を受けた農家に対するヒ素と鉛の複合ばく露とその健康影響を調べることを目的に、食品の安全確保推進研究事業として実施された調査の研究報告書である。ヒ素摂取量が比較的多いと考えられる漁業従事者とその家族を対象とした健康診断の結果として、ヒ素、Cd、鉛等の金属のばく露レベルを示し、その健康影響について考察している。

2. 対象としている集団

魚介類や海藻類などの海産物からのヒ素摂取量が比較的多いと考えられる秋田県男鹿半島の漁業従事者とその家族、40歳以上の男女が対象となった。対象地域は、秋田県漁業協同組合北浦総括支所の情報により、男鹿市の住民で漁業従事者の割合が最も多い男鹿半島先端部の二つの集落が選択された。

3. リスク評価の手法

土壌中Cd濃度の高い農村地域において米中Cd濃度の低減のため湛水管理による稲の栽培が行われるが、栽培された米中のヒ素濃度への影響が懸念されている。平成21-23年度の厚生労働科学研究による自家産米を摂取している農家の健康診断調査では、ヒ素レベルの高さや健康影響が認められなかったことから、ヒ素の摂取量が高いと考えられる集団を対象に調査を実施した。

対象としている集団のうち、インフォームド・コンセントが得られた受診希望者に対して健康診断を行った。漁業協同組合の情報に基づいて海産物の摂取量が比較的多いと考えられる時期を選び、平成24年6月30日～7月2日、および7月7日～8日の計5日間を実施日とした。健康診断では、身長、体重、握力、および骨密度の測定のほか、採血、採尿を行い、尿中総ヒ素濃度、血中・尿中Cd濃度、血中鉛濃度、尿中8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) 濃度、尿中α-ミクログロブリン (α1MG) 濃度、尿中β₂-ミクログロブリン (β2MG) 濃度、尿中metallothionein (MT) 濃度を測定した。また、保健師や保健学の専門家との面談を行い、質問票を用いて居住歴、米摂取歴、病歴等の生活習慣について調査し、海産物の摂取量に関する聴取を行った。さらに、1世帯ごとに日常摂取している米を回収し、質問票により摂取米の産地を調べ、米中のCd濃度、総ヒ素濃度の分析を行った。

男性53名 (平均71.9歳、54-93歳)、および女性76名 (平均67.4歳、44-84歳) から得られた健康診断データおよび生活習慣調査の結果から、尿中総ヒ素濃度、血中・尿中Cd濃度および血中鉛濃度と、米、魚介類、海水の摂取量との関係、健康影響の指標等との関連について調べた。

比較が必要な場合は、平成21-23年度における秋田県内の土壌Cd濃度の比較的高い農村地域で実施した際の結果を用いた。

4. リスク評価の結果

漁村地域の受診者の尿中ヒ素濃度は、男女ともに農村地域より2倍以上高く、日本人の平均値を上回った。魚介類や海藻類の摂取量との相関を示す傾向がみられ、比較的高いレベルのヒ素ばく露を受けていると推測された。しかし、ヒ素の変異原性の指標である尿中8-OHdG濃度は、農村地域のデータと比較した場合に、年齢調整幾何平均値において有意な差が認められなかった。このことから、ヒ素ばく露の大部分が海産物由来の有機ヒ素であり、その変異原性としての健康影響は大きくないと考えられた。尿中・血中Cd濃度、尿中 α 1MG濃度、尿中 β 2MG濃度からも大きな健康影響はないと考えられ、血中鉛濃度も高い値を示さなかった。ヒ素やCdとの複合ばく露による影響も特に認められなかった。

尿中MT濃度と尿中Cd濃度間で相関が認められたことから、Cdへのばく露レベルが高くなるとMTの産生も亢進し、尿中MT濃度が高くなると考えられた。さらに、腎臓尿細管機能障害が明らかではないレベルのCdばく露量においても尿中MT濃度が尿中 α 1MG濃度と関連がみられたことから、尿中 α 1MG濃度や β 2MG濃度が検出されるより早期の腎尿細管機能の低下の段階において、MTの尿中への排泄が増加しはじめる可能性が示唆された。骨密度に対しては、ヒ素、Cd、鉛のいずれによる影響はみられなかった。以上より、漁村地域の受診者は、海産物の多食により高度のヒ素ばく露を受けたものの、大部分が有機ヒ素であるため大きな健康影響は認められなかったと考えられた。

国内 3) 環境省 (2012)

文献No. タイトル	No.3 化学物質複合影響評価手法検討調査業務		
発行機関/著者	環境省	発行年	2012
対象とするハザード	農薬、バイオサイド、環境汚染物質など	URL	—

1. 概要

本文書は、今後の環境行政における化学物質の複合影響評価のフレームワークの構築に向けた検討を行うことを目的とした化学物質の複合影響の評価手法に関する調査報告書である。化学対象とするハザードは、農薬、バイオサイド、環境汚染物質など化学物質全般である。物質の複合影響に関する国内外の動向調査や、複合影響評価の概念および用語の整理について述べ、物質のグルーピングの試行、WHO/IPCSフレームワークに基づく段階的評価の試行について詳述している。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

複合影響評価に関して、米国、欧州、国際機関において様々な取組が行われている。米国では、1980年の「包括的環境対策・補償・責任法（CERCLA）」に始まり、EPAを中心に検討が進められている。EPAに設置されたRisk Assessment Forum は、2003年に累積リスク評価のためのFramework for Cumulative Risk Assessmentを公表した。このフレームワークでは、累積リスクを「複数の作用物質またはストレス因子の統合ばく露（aggregate exposure）による複合リスク」と定義している。（1）計画、範囲の設定および問題の明確化、（2）解析、（3）解釈およびリスクの特性化の3段階によりシンプルかつフレキシブルな評価を行う。

欧州では、複合影響検討のためのアドホックグループが構築され、複合影響評価のためのガイドラインの作成など、EU全体としての対応方策が議論されている。欧州化学物質生態毒性および毒性センター（ECETOC）、欧州化学工業連盟（Cefic）においても、複合影響評価に関する評価スキームの開発に向けた検討が進められている。Ceficは、2012年に複合影響評価のための段階的アプローチを示すDecision Treeを公表した。EC科学委員会による報告で提案された決定木と、後述するWHO/IPCSフレームワークをもとにしており、さらに複合影響が1つの化学物質の影響によるものか、あるいは複数の化学物質によるものかといった複合ばく露パターンを示す指標である最大累積比（Maximum Cumulative Ratio (MCR)）を組み合わせている。優先的に検討すべき化学物質群の評価を行うことを目的としている。

国際機関による取組として、WHO/IPCSによる混合物による複合ばく露のリスク評価フレームワークの開発が挙げられる。2009年に公表されたWHO/IPCSフレームワークは、複数物質の単一経路によるばく露、および複数物質の複数経路によるばく露を含む“Combined exposure to multiple chemicals”を対象としている。ばく露評価および有害性評価ともに、最小限の時間と労力によってスクリーニングを実施し、さらに評価する必要がない物質（群）、あるいはリスクの懸念が少ないばく露経路を除外していくTier0～Tier3の段階的な評価を行う。OECDでは、

構造的類似性から物理化学的および毒性学的な性質が類似する、あるいは規則性を示すと考えられる化学物質をグルーピングするカテゴリー評価が進められている。

4. リスク評価の結果

水生生物保全に係る環境基準項目検討対象物質である95物質を対象に、OECDのカテゴリー評価手法を用いて、入手可能な情報に基づく複合影響評価対象物質のグルーピングを試みた。OECDカテゴリーから抽出した約550物質と対象の95物質について、OECD QSAR Toolboxのプロファイル情報を整理した。これらの情報を結合し、水生毒性に関するプロファイルの共通性をもとにグルーピングを行ったところ、11種類のグループに分類された。

分類されたグループのうち、フタル酸エステルおよびアルキルフェノール類を対象に、WHO/IPCSフレームワークを用いて、Tier0およびTier1の初期段階評価を試みた。その結果、フタル酸エステル類、アルキルフェノール類ともに、Tier0でリスクの懸念がないと示すことはできず、Tier1の評価が行われた。Tier1では、現時点でのばく露評価において、予測環境中濃度（PEC）情報が得られた物質が限定されたため十分な評価が行えなかった。また、リスク評価において、複合影響を考慮する以前に、単一物質としてのハザード比（PEC/PNEC）が1を超えている物質があり、さらにデータを精査する必要性が示された。

5. その他

2) ワークフロー

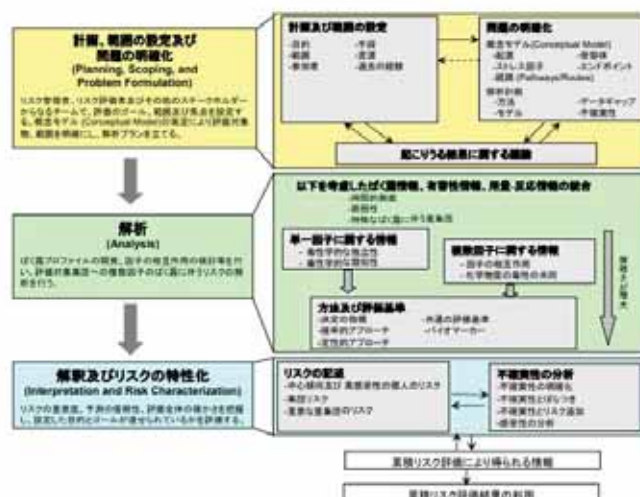


図 2-1 "Framework for Cumulative Risk Assessment" (U.S.EPA, 2003)の概要

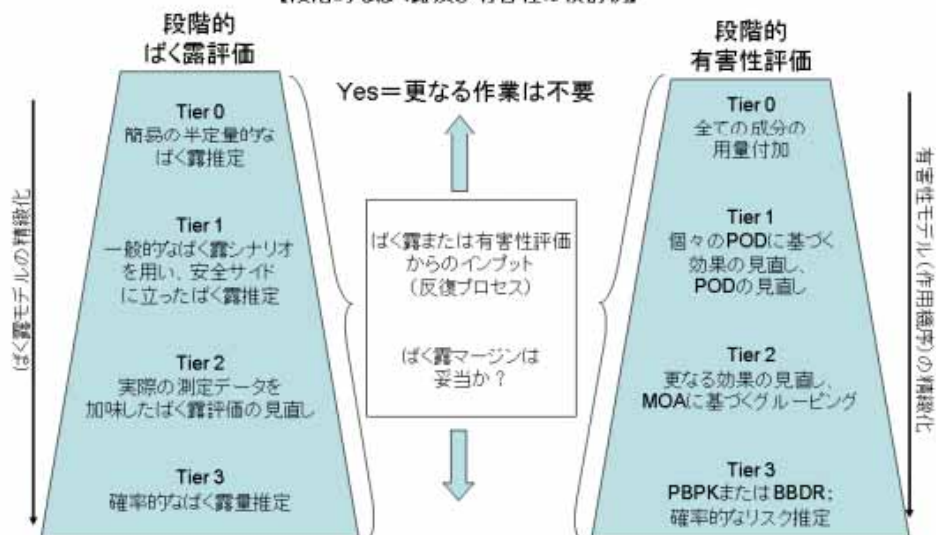
図 複合リスク評価のフレームワーク（図2-1/環境省 2012）

【複合ばく露評価における問題の明確化】

- ばく露の特性は？ 主な成分は？ 混合物自体の有害性情報はあるか？
- 状況からばく露は起こらない、あるいは非常に低いのか？
- 関連時間枠において複合ばく露の可能性はあるか？
- 評価グループ中の化合物を考慮する論拠は何か？



【段階的なばく露及び有害性の検討例】



POD: Point of Departure (出発点 (NOAEL、TDI 等))

MOA: Mode of Action (作用機序)

PBPK: Physiologically Based Pharmacokinetic (生理学的薬物動態)

BBDR: Biologically Based Dose-Response (生物学的用量-反応)

図 2-7 WHO/IPCS フレームワークの概要

図 WHO/IPCSフレームワークの概要 (図2-7/環境省 2012)

国内 4) 厚労科研 (研究代表者所属 : 独立行政法人国立成育医療研究センター) (2013)

文献No. タイトル	No.4 食品中の化学物質および食品中の化学物質と医薬品との相互作用による肝毒性ならびに発生毒性の新規評価系の構築		
発行機関/著者	厚労科研 (研究代表者所属 : 独立行政法人国立成育医療研究センター)	発行年	2013
対象とするハザード	食品中の化学物質、医薬品	URL	—

1. 概要

本文書は、食品中の化学物質による肝機能への影響の評価系、ならびに食品中の化学物質単独および医薬品との複合摂取による肝細胞毒性試験の確立と食品と医薬品の飲み合わせにおける食品の安全性評価系の構築を目的に、食品の安全確保推進研究事業として実施された研究の報告書である。ヒト初代肝細胞を用いて行った試験およびES細胞を使用した試験について、詳細な内容および結果を報告するとともに、食品中の化学物質と医薬品との相互作用による肝毒性ならびに発生毒性の評価系の構築への可能性について考察している。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

肝移植時に得られる摘出肝から肝細胞を単離・培養し、ヒト初代肝細胞を用いた食品中の化学物質による肝機能の影響の評価系、ならびに食品中の化学物質単独および医薬品と複合摂取した場合の肝細胞毒性試験系、食品と医薬品の飲み合わせにおける食品の安全性評価系について検討が行われた。肝細胞は、平成24年度に施行された小児肝移植症例のうち肝検体41例から、平成25年度では肝検体32例から得た細胞が使用された。さらに、ES細胞を用いたin vitro発生毒性試験法 (EST法) および肝細胞毒性試験系とEST法との組み合わせにより、食品中の化学物質単独および医薬品との相互作用が与える胎児の発育への影響を評価する新規の試験系の構築について検討された。

試験化学物質は、医薬品の効果および副作用発現に影響する食品中の化学物質として、セントジョーンズワート (西洋弟切草) の活性成分であるヒペルフォリンやイチヨウ葉エキス成分であるピロバリド、ギンコリドA、B、Cが使用された。

肝機能への影響は、試験化学物質にばく露された細胞から得たcDNAを使用したPCR法を用いて主要な第I総薬物代謝酵素の発現変化による評価が行われた。肝細胞毒性は、WST法により薬剤非添加条件時の値を100%として細胞生存率が評価された。化学物質の肝代謝産物による発生毒性について、従来のEST法を改良して、ES細胞とヒト肝臓がん由来細胞株HepG2細胞およびヒト繊維芽細胞WI-38細胞を非接触培養する試験系が構築され、バルプロ酸 (VPA) をモデル物質として用いた評価が行われた。同様の方法により、食品中の化学物質と医薬品との相互作用の発生毒性が評価された。

4. リスク評価の結果

肝機能への影響を調べた結果、試験化学物質すべてにおいてCYP3A4発現亢進作用が認められた。単離したヒト初代肝細胞ならび市販ヒト凍結肝細胞を用いて肝細胞毒性について調べた結果、試験化学物質すべてが健常人由来肝細胞において毒性を示さなかったが、ヒペルフォリンは小児由来肝細胞において毒性を示す可能性が認められた。EST法により発生毒性について評価した結果、ヒペリフォリンは、通常の摂取用量では催奇形性が極めて低いものの、過剰摂取には留意する必要があると示された。また、ES細胞を用いた試験の結果、ビロバリドおよびギンコリドAばく露による細胞毒性が認められた。VPAならびにヒペルフォリンおよびギンコリドBとの複合ばく露によるES細胞に対する細胞毒性を検討した結果、ES細胞とHepG2細胞との共培養においては、いずれの複合ばく露においても、WI-38細胞との共培養と比べ細胞毒性の増悪は認められなかった。

これらの試験結果から、ヒト初代培養肝細胞を用いた食品中の化学物質による肝機能への影響評価法および肝細胞毒性試験系を構築できる可能性が示された。さらに、食品中の化学物質およびその肝代謝物による発生毒性試験の成果を活用することにより、予測精度の高い発生毒性試験法を構築できる可能性が示された。

国内 5) 独立行政法人産業技術総合研究所（2015）

文献No. タイトル	No.5 複合暴露リスク評価への取り組み（国立環境研究所シンポジウム「化学物質 規制における新たな課題と背景」での発表資料）		
発行機関/著者	独立行政法人産業技術総合研究所	発行年	2015
対象とするハ ザード	化学物質全般	URL	http://www.nies.go.jp/risk_health/chemsympto/2014/image/2015020604.pdf

1. 概要

本文書は、複合ばく露リスク評価に関する国内外の動向を整理した上で、複合影響評価方法についての検討を実施、それらの内容を国立環境研究所が主催するシンポジウムで発表した資料である。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

複合ばく露に関するリスク評価や管理に対する国際社会の動向としてWHOやOECD、EUから評価手法やリスク評価に関する課題点を取りまとめた報告書が複数発表されている。日本においてもリスク評価の試行を実施している事例がある。本文書では、環境省が実施した平成24年度化学物質複合影響評価手手法検討調査に関連し、複合影響評価の濃度加算法（CAモデル）による評価が妥当であるか、ノニルフェノール（NP）とオクチルフェノール（OP）の同時ばく露試験をケーススタディとして検証したものである。

4. リスク評価の結果

上記の結果、ノニルフェノールとオクチルフェノールの複合影響はCAモデルの結果と矛盾しないことが定量的に示された

国内 6) 国立環境研究所 (2016)

文献No. タイトル	No.6 化学物質評価・管理イノベーション研究プログラム（重点研究プログラム） 平成23～27年度		
発行機関/著者	国立環境研究所	発行年	2016
対象とするハ ザード	ナノマテリアル、農薬、環境汚染 物質など	URL	https://www.nies.go.jp/kanko/tokubetu/pdf/sr-114.pdf

1. 概要

本文書は、平成23～27年度に実施した10の課題対応型研究プログラム「化学物質評価・管理イノベーション研究プログラム」の研究成果をまとめた報告書である。対象ハザードは、ナノマテリアル、農薬、環境汚染物質などである。第2章において、化学物質等の生態リスク評価・管理手法、ナノマテリアルの毒性評価手法の開発と安全性、化学物質リスク管理の戦略的アプローチに関する3つの研究の成果について述べている。群集・生態系レベルにおける化学物質の生体リスクに関する研究の中で、複数の化学物質に対する複合影響モデルを使用して、河川中の農薬類の複合影響について検討している。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

化学物質等の生態リスク評価・管理手法に関する研究において、生態学的視点から化学物質の生態系への影響を評価する3栄養段階生態リスク評価モデル（A-TERAM: Aquatic Tri-trophic Ecological Risk Assessment Model）が構築された。A-TERAMは、スクリーニングレベルで一般的に要求されている3種（藻類-ミジンコ-魚）の個体密度の動態を日単位でシミュレーションし、生体リスクを最上位種のメダカ個体群の年あたり増加率として評価する。化学物質の生態毒性は、OECDテストガイドで定められているメダカの急性毒性・成長（繁殖）阻害、ミジンコの急性遊泳阻害・繁殖阻害、藻類の増殖阻害の6種を考慮している。リスク評価手法としての一般性を持たせるため、魚類の急性致死、ミジンコの急性遊泳阻害、藻類増殖阻害の3種類のデータを最低限必要な毒性情報とし、そのほかの生態毒性は、必要な3種類のデータから外挿推定する方法（メダカ急性毒性-メダカ成長〔繁殖〕阻害、ミジンコ急性遊泳阻害-ミジンコ繁殖阻害）が採用されている。化学物質のばく露に対する個体もしくは個体群レベルの反応を表すハザード関数として、一般閾値モデルが用いられる。

4. リスク評価の結果

複数の化学物質に対する複合影響モデルをA-TERAMにおける毒性反応関数に組み込むことにより、1991年に茨城県小貝川で測定した農薬類の河川中実測濃度に基づいた各成分および混合物全体の生態リスクの評価が行われた。複合影響については、毒性値の不確実性に基づく確率的シミュレーションも実施された。その結果、検出された農薬類の複合影響は、相互作用を無視した参照モデル（独立作用モデルおよび濃度加算モデル）に基づいても個体群増加率が平均50%以上低下すると推定された。この結果から、当時環境中で観測された農薬類の生態リスクは、最

上位種の個体群の存続が困難なレベルであると示された。

農薬類46種の河川中濃度予測結果に生態影響評価モデルとしてA-TERAMを適用した広範囲の生態リスク評価が行われた。その結果、解析したすべての河川（恋瀬川、小貝川、能代川、宮川内谷川、朝比奈川、吉田川、甲斐川）において、ダイアジンやプレチラクロール等の共通する少数の農薬が、生体リスクに対する寄与率の大部分を占めることが確認された。また、5つの河川において、複合影響のリスクを示す個体群増加群の低下率が10%以上に達した。

国内 7) 厚労科研（研究代表者所属：国立医薬品食品衛生研究所）（2018）

文献No. タイトル	No.7 食品用器具・容器包装等に使用される化学物質に関する研究		
発行機関/著者	厚労科研（研究代表者所属：国立 医薬品食品衛生研究所）	発行年	2018
対象とするハ ザード	食品用器具・容器包装用の化学物 質、玩具の可塑剤、食品添加物	URL	—

1. 概要

本文書は、器具・容器包装等ならびに食品の安全性に対する信頼性の確保および向上を目的として、規格試験法の性能、市販製品に残存する化学物質、食品添加物等の複合影響について検討した食品の安全性確保推進研究事業の研究報告書である。対象とするハザードは、食品用器具・容器包装または玩具に使用されるフタル酸エステル類、ポリ塩化ビニル製玩具に含まれる可塑剤、食品添加物である。食品添加物等の複合影響に関する研究として実施された食品添加物689品目の文献調査について記述されている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

市販製品に残存する化学物質に関する研究として、ポリ塩化ビニル（PVC）製玩具から溶出する可塑剤のリスク評価が行われた。試料のPVC製玩具は、ボール、人形、風呂用玩具など約50検体が使用された。切断した試料を人工唾液に浸漬した後、40℃で30分間振とうして試験溶液を調製し、GC/MS分析により溶出量を測定した。得られた溶出量から可塑剤ごとに推定一日ばく露量を算出し、TDIとの比較によりリスク評価を行った。

食品添加物の複合影響に関する研究では、第9版食品添加物公定書に記載されている食品添加物689品目を対象として複合影響に関する文献調査が実施された。平成29年6月から7月上旬までを検索期間とし、検索エンジンとしてGoogle Scholarを用いた文献検索が行われた。検索範囲および期間の指定は行われず、「特許部分」および「引用部分」が除外された。検索語として、検索対象の食品添加物の品目名（和名に対応する英名）と複合影響を示す用語であるcombined effect、cumulative effect、synergistic effectが使用された。さらに食品摂取に絞り込むため、“food”、“react”、“human”、“toxic”の検索語を加え、得られた検索結果が調査された。検索結果の集計から複合影響に関連すると考えられる文献が多くヒットした品目のうち、流通量、生産量、使用頻度が高いと考えられる20品目に調査対象を絞ったGoogle Scholarによる文献検索が行われた。検索範囲および期間の指定は行われず、「特許部分」および「引用部分」が除外された。検索語には、検索対象の食品添加物の品目名（和名に対応する英名）と複合影響を示す用語であるcombined effect、cumulative effect、synergistic effectのいずれかが検索欄に共に入力され、複合検索によりヒットした文献の要旨から複合影響に関する文献のみが選出された。

4. リスク評価の結果

PVC製玩具に含有される可塑剤の溶出量を分析した結果、ATBCおよびアジピン酸ビス（2-エ

チルヘキシル) (DEHA) が、最大で67.6および59.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高い値を示したが、そのほかの大部分は40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満であった。得られた溶出量をもとに可塑剤ごとに推定一日ばく露量を算出した結果、いずれもTDIを下回っていたことから、PVC製玩具から溶出する可塑剤による乳幼児への健康リスクは小さいと考えられた。含有量と溶出量には高い相関関係が認められたため、推定一日ばく露量がTDIの1/10となる含有量を許容含有量として算出した結果、DEHP、ATBCおよびジイソノニルシクロヘキサン-1,2-ジカルボン酸 (DINCH) は、主可塑剤として乳幼児用玩具に使用した場合に健康被害を引き起こす可能性が低いと示された。

食品添加物689品目を対象として複合影響に関する文献調査を行った結果、複合影響に関連する多数の文献がヒットした。調査対象を食品添加物として使用頻度や摂取量が多いと考えられる20品目に絞った結果、明らかに複合影響について論じている文献として認められたものは食用赤色40号 (allurared AC) のみであった。この文献では、複合影響が生じる可能性を認めているが、実際の使用量において複合影響が生じるか判断するためには、今後さらに検討する必要があると結論付けている。食品添加物同士または食品成分との組み合わせは無限にあることから、現時点において化学的な評価や短期間での体系的な調査は困難であることが認められた。食品添加物等の複合影響について体系的に調査を行った結果、新たな知見が十分に得られなかったことから、継続的かつ体系的な調査が必要であり、ヒットした文献の精査により食品添加物の複合影響が具体的に研究対象となっている事例を抽出するなど、さらに詳細な調査が必要であると示された。

国内 8) 環境省 (2019)

文献No. タイトル	No.8 化学物質と環境		
発行機関/著者	環境省	発行年	2019
対象とするハ ザード	ポリ塩化ビフェニル (PCB) 類、 ヘキサクロロベンゼン (HCB) 、 アルドリン等	URL	—

1. 概要

本文書は、2018年度に実施された化学物質環境実態調査の結果を取りまとめた報告書である。環境リスクが懸念される化学物質の初期環境調査、一般環境中における全国的なばく露評価の検討を目的とした詳細環境調査、一般環境中および人体中における化学物質の残留状況を把握することを目的としたモニタリング調査について、それぞれの内容および結果が報告されている。モニタリング調査は、PCB類、ヘキサクロロベンゼン (HCB) 、アルドリン等の20物質を対象物質としており、水質、底質、生物および大気における検出状況が詳述されている。

2. 対象としている集団

記載なし

3. リスク評価の手法

モニタリング調査は、化学物質の審査および製造等の規制に関する法律 (化審法) の特定化学物質等の一般環境中の残留状況を監視することを目的として毎年実施されている。残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約 (POPs条約) に対応するため、条約対象物質等の一般環境中および人体中における残留状況の経年変化を把握することも目的とした調査である。2018年度は、POPs条約発効当初からの対象物質のうちの8物質 (群) (PCB類、ヘキサクロロベンゼン、アルドリン、ディルドリン、エンドリン、DDT類、トキサフェン類およびマイレックス) およびPOPs条約発効後に対象物質に追加された物質のうちの11物質 (群) に、POPs条約対象物質とする必要性について検討されている1物質 (ペルフルオロヘキサスルホン酸を加えた20物質 (群) が調査対象物質とされた。

調査の試料採取は、全国の都道府県および政令指定都市に委託され、秋期 (9月～11月) の天候が安定した時期に水質、底質、生物、大気から採取が行われた。調査地点・生物数は、水質47、底質61、生物 (貝類) 3、生物 (魚類) 18、生物 (鳥類) 4、大気 (温暖期) 計127媒体であった。生物については原則として3試料/地点が採取され、調査地点ごとに3試料を等量ずつ混合して1検体/地点とされた。生物種は、生物媒体において調査対象とする種は、指標としての有意性、実用性のほか、国際的な比較の可能性が考慮され、魚類8種 (ウサギアイナメ、シロサケ、アイナメ、サンマ、スズキ、ボラ、ウグイ、ミナミクロダイ) 、貝類1種 (ムラサキガイ) 、鳥類1種 (カワウ) の計10種が対象とされた。試料の分析は、民間分析機関において行われ、得られた分析結果について、2002年度から経年的な傾向がみられるか評価が行われた。

4. リスク評価の結果

調査を行った媒体 (水質、底質、生物および大気) において、すべての調査対象物質 (群)

が検出された。水質および底質について2002～2018年度のデータの推移をみた場合、水質および底質中のPOPs濃度レベルは総じて横ばいまたは漸減傾向にあると考えられる。水質および底質中の濃度の地域分布をみると、例年どおり、港湾、大都市圏沿岸の準閉鎖系海域等、人間活動の影響を受けやすい地域で相対的に高い傾向を示すものが比較的多くみられた。生物について2002～2018年度のデータの推移をみると、生物中のPOPs対象物質の濃度レベルは、総じて横ばいまたは漸減傾向にあると示された。前年度に続いて総PCB等が人口密集地帯近傍の沿岸域の魚において高い傾向がみられた。大気について2002～2018年度のデータの推移をみた場合、大気中のPOPs対象物質の濃度レベルは、総じて横ばいまたは漸減傾向にあると示された。

5. その他

2) ワークフロー

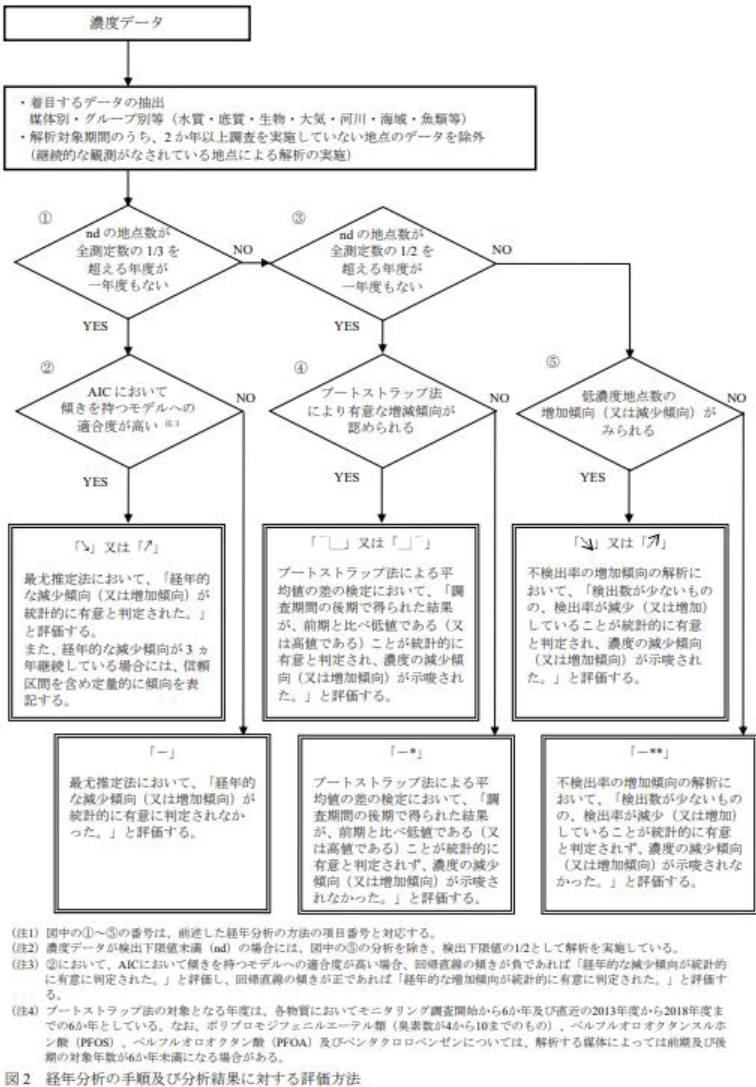


図 経年分析の手順および分析結果に関する評価方法（図2/環境省 2019）