

複合化学物質の問題に関する 国際動向

一般財団法人化学物質評価研究機構
中井 誠

本日の内容

- なぜ複合影響がクローズアップされてきているのか?
- 複合影響評価の概念、用語等
- 国際機関や欧米諸国における動向等
 - ❖ 米国における取組
 - ❖ WHO/IPCSフレームワーク
 - ❖ EFSAレポート
 - ❖ JRC技術レポート
 - ❖ ECHAによる殺生物剤の複合ばく露評価
 - ❖ 欧州の新しい動き「EuroMix」
- まとめ

なぜ複合影響がクローズアップされてきているのか？

実環境：異なるばく露経路を介した
複数の化学物質への継続的ばく露

- 単一の化学物質の毒性評価（例、NOAEL）から推定される許容濃度と環境中濃度の比較
→単一の化学物質の影響しか評価できない。
- 「単一の化学物質の環境中濃度」 \leq 「許容濃度」であっても、複数の化学物質にばく露された場合、累積的に許容濃度を超える可能性がある。

化学物質の複合影響評価の必要性

本日の内容

- なぜ複合影響がクローズアップされてきているのか?
- 複合影響評価の概念、用語等
- 国際機関や欧米諸国における動向等
 - ❖ 米国における取組
 - ❖ WHO/IPCSフレームワーク
 - ❖ EFSAレポート
 - ❖ JRC技術レポート
 - ❖ ECHAによる殺生物剤の複合ばく露評価
 - ❖ 欧州の新しい動き「EuroMix」
- まとめ

国際機関や欧米諸国でこれまでに検討されている 複合影響評価の概念

概念	国際的な取組例
<p>単一物質の全ての経路 (ばく露ルート&パスウェイ) からのばく露による影響 “single chemical, all routes” (= “aggregate”) ばく露ルート: 経口、吸入、経皮吸収等 パスウェイ: 大気、室内空気、食品あるいは飲料水等</p>	<p>—</p>
<p>複数物質の単一経路 からのばく露による影響 “multiple chemicals by a single route”</p>	<p>EU水枠組み指令における基準値設定ガイダンス</p>
<p>複数物質の単一経路 からのばく露と複数物質の複数経路 からのばく露による影響を含む累積影響 “multiple chemicals by multiple routes” (= “cumulative”)</p>	<p>WHO/IPCSフレームワーク U.S. EPA 農薬の累積リスク評価</p>
<p>複数物質あるいはストレス因子への総合ばく露 (integrate exposure) による複合リスク</p>	<p>U.S. EPA Risk Assessment Forumにおいて検討</p>

複合影響評価に関する用語とその定義 (作用機序・メカニズムに関する用語)

用語	定義
用量(濃度)相加 dose/concentration addition	混合物中の化学物質が、同一のメカニズム／作用機序により同一の作用を及ぼし、効力のみが異なる場合に生じる。混合物へのばく露の影響が、それぞれの組成成分を効力で補正した合計の影響と等しいことを意味する。
独立作用 independent action	作用機序及び場合により毒性影響が複合物質中の化学物質の間で異なり、ある化学物質が他の物質の毒性に影響しない場合に起こり、ばく露の影響は、各成分の影響の組合せとなる作用。反応相加(response addition)、影響相加(effects addition)が含まれる。 反応相加: 確率的リスクの合計 影響相加: 生物学的反応の合計
相互作用 interaction	2つ以上の化学物質の複合影響であり、用量(濃度)相加あるいは反応相加で予想されるよりも強める(相乗、増強)、又は弱める(拮抗、阻害)ことを表す。

EC, 2012. Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures. European Commission Scientific Committee (SCHER/SCENIHR/SCCS).

本日の内容

- なぜ複合影響がクローズアップされてきているのか?
- 複合影響評価の概念、用語等
- 国際機関や欧米諸国における動向等
 - ❖ 米国における取組
 - ❖ WHO/IPCSフレームワーク
 - ❖ EFSAレポート
 - ❖ JRC技術レポート
 - ❖ ECHAによる殺生物剤の複合ばく露評価
 - ❖ 欧州の新しい動き「EuroMix」
- まとめ

国際機関や欧米諸国の動向等

年	機関等	ガイダンス、動向等
2000	U.S. EPA	Preliminary OP Cumulative Risk Assessment
2002	U.S. EPA	Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals That Have a Common Mechanism of Toxicity
2003	U.S. EPA	Framework for Cumulative Risk Assessment
2009	WHO	Risk Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals: A WHO/IPCS Framework
2010	EU	State of the Art Report on Mixture Toxicity
2013	EFSA	International Frameworks Dealing with Human Risk Assessment of Combined Exposure to Multiple Chemicals
2015	U.S. EPA	Draft for comment; Pesticide Cumulative Risk Assessment: Framework for Screening Analysis Purpose
2015	JRC	Scientific methodologies for the assessment of combined effects of chemicals – a survey and literature review
2015	EuroMix	オランダRIVMをコーディネータとしたEuroMixが発足
2015	ECHA	Guidance on the Biocidal Products Regulation

EFSA: 欧州食品安全機関 食品のリスク評価、安全性等に関する情報提供を実施する機関

JRC: EC共同研究センター 欧州の研究開発・イノベーション政策に資する研究を行う欧州委員会直属の研究組織

ECHA: 欧州化学品庁 REACH、化学品の分類、表示及び包装に関する規則(CLP規則)及び殺生物剤規則を管轄する機関

米国における取組

- 1980年代よりU.S. EPAを中心に検討
- Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals That Have a Common Mechanism of Toxicity (2002)→2002～2007年に有機リン系、トリアジン系、塩化アセトアニリド系、メチルカーバメート系及びピレスリン/ピレスロイド系の5種の農薬についてヒト健康影響を対象とした累積リスク評価を実施
- 2015年:”Pesticide Cumulative Risk Assessment: Framework for Screening Analysis Purpose”草案に対するパブコメ募集

米国における有機リン系農薬の評価事例*

- グルーピング: 共通の毒性機序を有すると考えられ、ばく露の可能性のある30物質を特定
- 有害性評価: メタミドホスを指標化合物とした相対的な毒性効力の比を算出
 - 指標化合物に換算したばく露等量で評価
- ばく露評価: 食品、飲料水及び住居を対象とした年代別ばく露量の推定
 - ばく露マージンの算出
- 全ての母集団に対するMOEは約100以上
 - 累積ばく露による害はないと結論

* U.S. EPA, 2006. Organophosphorus Cumulative Risk Assessment – 2006 Update.

WHO/IPCSフレームワーク

- 2007年にワークショップ開催
- 複数化学物質に対するばく露へのリスク評価のフレームワークを提案
→Meekらが2011年に成果を報告*



- リスク管理の優先度を特定する目的
→リスク評価者の支援
- 段階的なばく露及び有害性評価

*Meek et al., 2011. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. Regul. Toxicol. Pharmacol., 60, S1–S14.

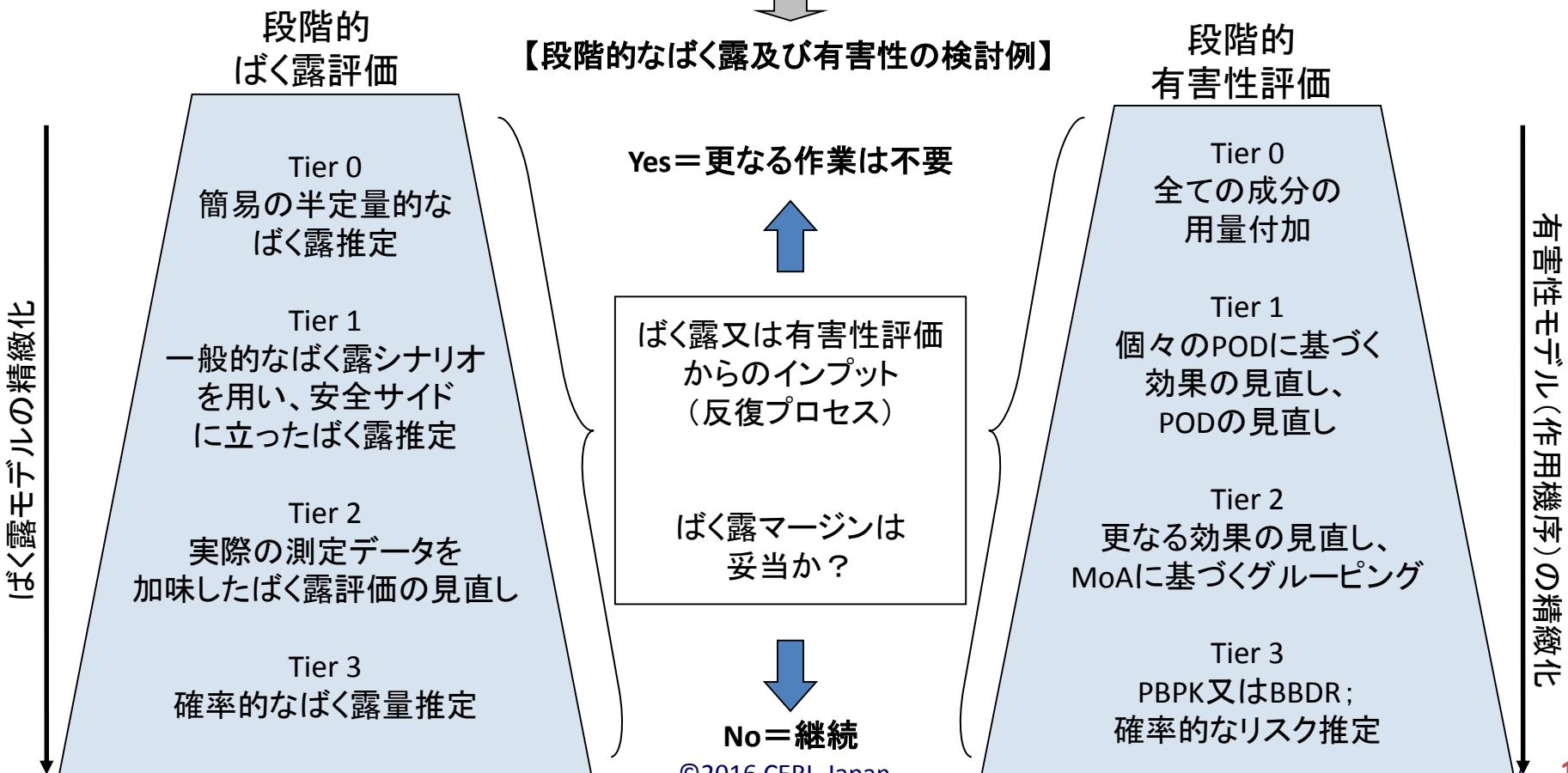
WHO/IPCSフレームワークの模式図

【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】



WHO/IPCSフレームワークで考慮すべきポイント

～Tier 0～

ばく露評価	有害性評価	リスク判定
<p>簡易の半定量的なばく露推定:</p> <p>限られたデータと単純な仮定に基づく各成分の合計ばく露量の半定量的な推定値</p> <p>(例1) 製造量、製造/利用企業数等の情報を活用したばく露量相対的ランク評価</p> <p>(例2) 売り上げ、配合割合、利用者数等の情報を活用した食品添加物のワーストケースの摂取量</p>	<p>全ての成分の用量付加:</p> <p>ある評価対象群の成分を一緒に扱うべきであるという示唆をもとに、混合物の全成分が既知の有害性が最も強い成分と同等の有害性を有すると仮定</p>	<p>HI (Hazard Index) 算出*:</p> <p>混合物の合計ばく露量と最低用量で生じる重大影響の用量を比較(成分の基準値が入手可能な場合は健康に基づいた各指針値を活用)</p> <p>*HI = \sumHQ HQ: hazard quotient HQ = ばく露量/許容量</p>

WHO/IPCSフレームワークで考慮すべきポイント

～Tier 1～

ばく露評価	有害性評価	リスク判定
<p>一般的なばく露シナリオを用い、安全サイドに立ったばく露推定:</p> <p>測定値、モデル推定値に基づいた評価対象全成分のばく露推計総量</p> <p>(例)EU化粧品評価における1日あたりの全化粧品へのばく露量の設定</p>	<p>個々のPOD (Point of Departure)に基づく効果の見直し、PODの見直し:</p> <p>共通した重要な有害影響についての個々の成分の強さの情報、有害影響の用量反応曲線のPODの情報 (NOAEL、LOAEL、BMD等の活用)</p>	<p>HI精緻化:</p> <p>左記の情報を活用してTier 0を精緻化(個々の物質の有害性情報を考慮、不確実性に関連して推定ばく露量と有害性の間のマージンが考慮される)</p>

WHO/IPCSフレームワークで考慮すべきポイント

～Tier 2～

ばく露評価	有害性評価	リスク判定
<p>実際の測定データを加味したばく露評価の見直し:</p> <p>より実情に即した複数の測定値、ばく露シナリオを定義したうえでのモデル推計の精緻化に必要な追加パラメータを考慮した推定値(複数排出源の考慮)</p>	<p>更なる効果の見直し、MoA (mode of action) に基づくグルーピング:</p> <p>作用機序の類似性に関する分子レベルの情報、各成分の毒性効力の測定値の活用による相対的な情報</p>	<p>相対的な毒性効力係数の活用によるTier 0、1の評価の精緻化:</p> <p>推定されたばく露及び有害性に関する不確実性のばく露マージンの妥当性等の明確化</p>

WHO/IPCSフレームワークで考慮すべきポイント

～Tier 3～

ばく露評価	有害性評価	リスク判定
<p><i>確率的なばく露量推定:</i></p> <p>ばく露要因の分布状況、複数排出源での情報を考慮したモデル推定値など確率論的情報</p>	<p><i>生理学的薬物動態又は生物学に基づく用量反応; 確率的なリスク推定:</i></p> <p>「生理学的薬物動態」や「生物学に基づく用量反応」のように詳細な作用機序情報の採用により種間差や種内差等のばらつきを考慮した評価の改善</p>	<p>基準値を超過した割合や最大超過量等の情報に基づく確率的な評価の実施、リスク管理者への不足情報判定材料の提供</p>

EFSAレポート*

- EFSAの2012年から2016年におけるサイエンス戦略をサポートする目的
- 世界の諸機関における複合影響評価に関する取組状況の取りまとめ
- EFSAの今後の方向性の提示

* EFSA, 2013. International Frameworks Dealing with Human Risk Assessment of Combined Exposure to Multiple Chemicals.

EFSALレポート

- まとめ

- ❖ ヒト健康に関する複合影響評価は、リスク評価者、リスク管理者、科学者等に対して非常にチャレンジング
- ❖ 評価のための適切なばく露、有害性及び被ばく露集団の定義が、複合影響評価の第一段階
- ❖ 複合影響の評価では相加性が最も一般的な仮定

- 提言

- ❖ 統一された用語と調和された手法が重要
- ❖ MoA及び作用メカニズムに関する情報入手が重要
↑毒性試験結果、TK、QSAR及びオミクス情報活用

* EFSA, 2013. International Frameworks Dealing with Human Risk Assessment of Combined Exposure to Multiple Chemicals.

JRC技術レポート

- 2015年に技術レポート”Scientific methodologies for the assessment of combined effects of chemicals – a survey and literature review”を公表
- 化学物質混合物の有害性評価のための、代替ツールの適用に関する現状のレビュー
 - ❖ AOPの概念
 - ❖ *in vitro*手法
 - ❖ オミクス技術
 - ❖ *in silico*アプローチ
(QSAR及びRead-across)
 - ❖ TK/DEBモデリング
 - ❖ IATA
- 混合物のリスク評価に関するインターネット調査結果

• グループ化
• 毒性予測
• MoA解明
• 動物数削減等に有効

ECHAによる殺生物剤の複合ばく露評価^{*1}

- Tier 1: 個々の物質のリスク評価
- Tier 2: 濃度相加による混合物への複合ばく露評価
- Tier 3: 混合物における濃度相加性の確認
 - ❖ Tier 3A: 共通の標的臓器/MoA^{*2}に基づく物質のグループ化
 - ❖ Tier 3B: 標的臓器/MoAを考慮した特異的AEL^{*3}での評価
 - ❖ Tier 3C: 作用メカニズム^{*2}を考慮した評価

*1 ECHA, 2015. Guidance on the Biocidal Products Regulation, Volume III Human Health - Part B Risk Assessment

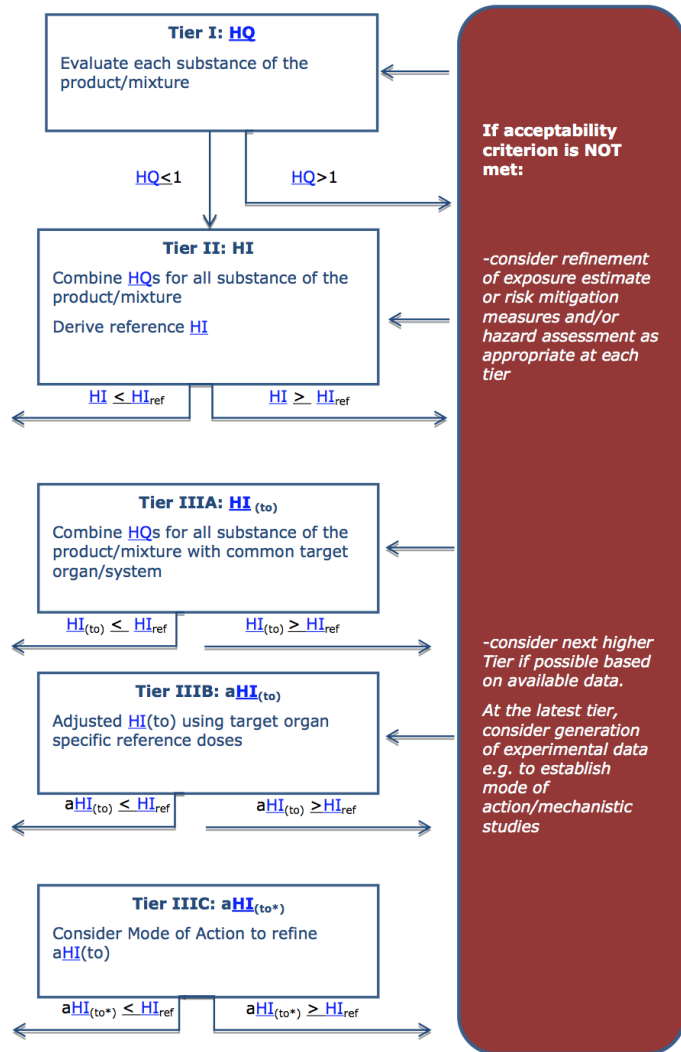
*2 MoA ≠ 作用メカニズム

MoA: 化学物質がその生物学的影響を発現するキーイベント

作用メカニズム: 特異的な生物学的影響を生じるような分子的な一連のイベント

*3 AEL: accepted exposure level、許容されるばく露レベル(ADI、TDI等)

ECHAによるTiered評価*の全体像



Tier 1: 個々の物質のHQを算出する
 $HQ > 1$ → $HQ < 1$ となるような有害性/ばく露評価の精緻化が必要

$HQ < 1$



Tier 2: 活性物質のHIの算出 ($HI = \sum HQ_{a.s.}$)

$HI \leq 1$ → リスク許容

$HI > 1$

a.s.: active substance



Tier 3: 標的臓器/MoAを考慮したHIの算出

Tier 3A: 近似 $HI_{to} = \sum HQ_{to}$

近似 $HI_{to} > 1$ (どれか一つでも)



to: target organ

Tier 3B: 補正 $HI_{to} = \sum HQ_{a.s.-to}$

補正 $HI_{to} > 1$ (どれか一つでも)



Tier 3C: 作用メカニズム既知の場合に実施
(非常に稀なケース)

* ECHA, 2015. Guidance on the Biocidal Products Regulation, Volume III Human Health - Part B Risk Assessment

欧州の新しい動き「EuroMix」

- オランダRIVMをコーディネータとしたコンソーシアム
(<https://www.euromixproject.eu/>)
- 各国当局、研究機関、大学等22機関が参加
- 2015年5月にキックオフ会合、2015年10月に第2回会合
開催



- 複合影響評価を行う化学物質の絞り込み及び優先順位付けのための基準の確立
- *in silico*及び*in vitro*手法の信頼性の検証とヒトへの外挿方法の開発等、現実的な複合影響評価手法の開発

本日の内容

- なぜ複合影響がクローズアップされてきているのか?
- 複合影響評価の概念、用語等
- 国際機関や欧米諸国における動向等
 - ❖ 米国における取組
 - ❖ WHO/IPCSフレームワーク
 - ❖ EFSAレポート
 - ❖ JRC技術レポート
 - ❖ ECHAによる殺生物剤の複合ばく露評価
 - ❖ 欧州の新しい動き「EuroMix」
- まとめ

まとめ

- 日本の取組に加え、欧州を中心とした動きが活発
- 特に、EuroMixのような欧州全体での協調的な取組が活性化



今後国際機関や欧米各国における動向に対する注視と国内における継続的な議論や調査が必要