



CRA Toolbox (Appendix A of U.S. EPA, 2007)

- Objectives:
 - Consolidate resources for cumulative risk assessors
 - Include notes to help facilitate application
 - Provide coverage for key elements of the assessment process
- Organized into 5 main topic areas:
 - Planning, scoping and problem formulation
 - Environmental fate and transport analyses
 - Exposure analysis
 - Toxicity analysis
 - Risk/uncertainty characterization, presentation of results
- Reflects >70 resources; updates are planned (MacDonell et al. 2013)
- Example resources from the CRA Toolbox are shown at the end
- Online at: <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=190187#Download>

Feb 18, 2014

Combined Exp to Multiple Chem - Japanese Symposium

35

また、いろいろな研究も出版されております。それだけではなくて、リスク分析学会がアメリカでは毎年行われておりますので、そこで行われておりますコースのご紹介もします。

2007年の出版物といたしまして、複数の化学物質による暴露影響の健康リスク評価のための概念、方法、データソースというものがございます。これを使うことによりまして、いろいろなソースとMethodを、1つのドキュメントにまとめることができました。その中でも特にAppendix、絵を見ていただきますと、これはツールボックスとして使うことができます。いろいろなソースが、ここに全部まとめられております。こういったCRAのトピックに関わっている人であれば、皆さん、これはとても役に立つと思うと思います。

例えば、いろいろなリソースが探したいときには、ぜひこれを使っていただきたいと思っております。それだけではなくて、実際に応用するときはどうすればいいのかという脚注もありますし、それだけではなくて、アセスメントのプロセスの主要な要素も、ここでカバーされております。

ここでカバーされております5つの主要なトピックというのは、これはCRAに行うときのステップと同じものであります。まず計画をして、範囲を決めていって、そして問題を考えていって、環境運命評価と移動を考え、暴露、そして毒性の評価をして、リスク、不安定要因を特性付ける。これによりまして、70以上のリソースがカバーされております。そして、アップデートが最近出されておりました。

その例といたしましては、最後のほうにまた示しております。これはCRAのツールボックスとして出ておりますので、ぜひご覧になっていただければと思います。



Annual Course at Annual Society of Risk Analysis (SRA) Meeting

- Many people involved:
 - US EPA (ORD): Glenn Rice, Linda Teuschler, Jane Ellen Simmons, J. Michael Wright, Amanda Evans
 - Others: Moiz Mumtaz (ATSDR), Margaret MacDonell (Argonne National Laboratory), Richard Hertzberg (Consultant)
- Principles, approaches and a hands-on exercise are covered in a day-long course
- Preview on next slide, detailed slides at the end

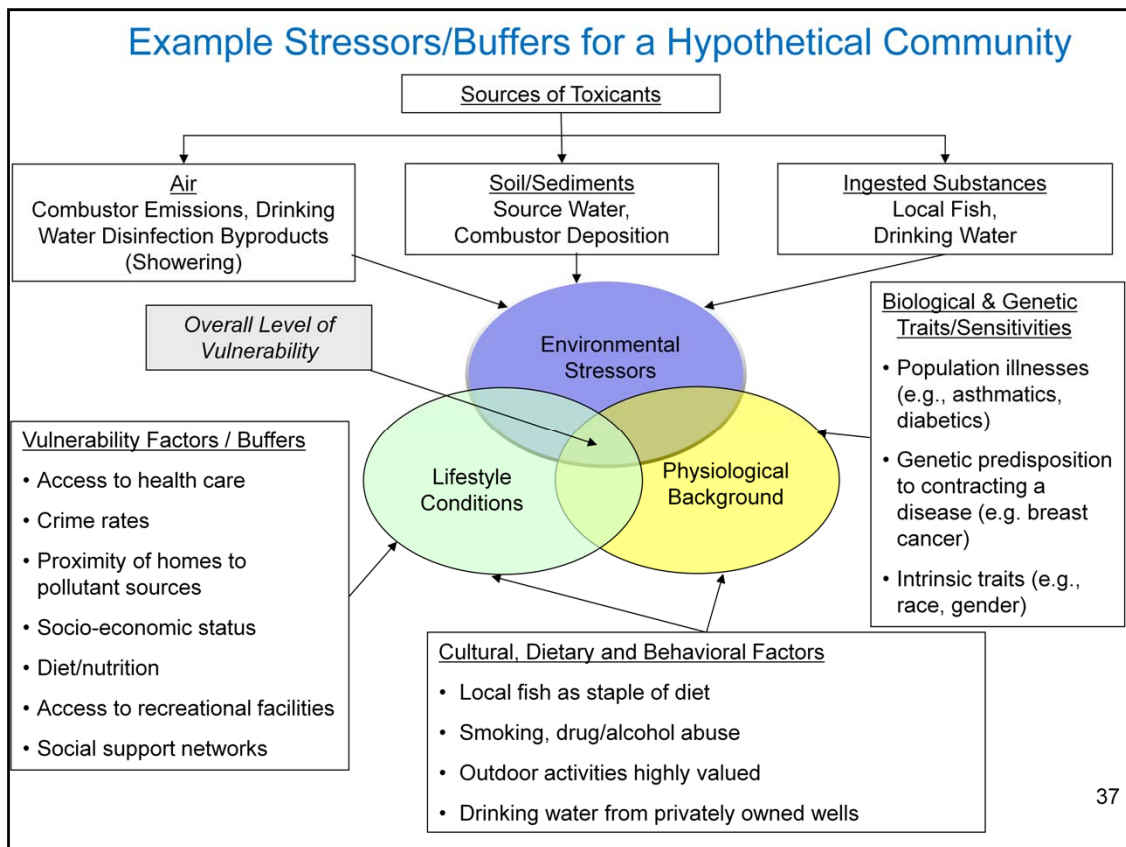
Feb 18, 2014

Combined Exp to Multiple Chem - Japanese Symposium

36

こちらのスライドでは、今お話いたしましたEPAのORD、この研究開発部のほうが何年にもかけて行っております、1日かけてやっているコースをご紹介します。参加いたしますのは、EPAの職員だけではありません。多くの方が参加しております。アメリカのEPAからは、Glenn Rice, Linda Teuschler。それだけではなくて、皆さんご存じの人、ATRSのMoiz Mumtazさん、それからArgonne National LaboratoryのMargaretさん。それだけでなく、コンサルタントのRichard Hertzbergさんなども参加しております。

このコースの中で、いろんな基本だけでなく、いろいろなアプローチもカバーされております。そして、それだけではなくて、hands-onのエクササイズも含まれております。次のスライドの中で、実際にどのようなことをしているかというのをチラッと見ていただければと思います。



これは非常に複雑なスライドですので、全部読むつもりはございません。ただ、ここで見て分かりますように、いろいろな重要なパラメーターをそれぞれのコミュニティーごとでCRAをするなら、まず同定しなければならないということは分かります。ここで示されておりますのは、今申し上げましたhands-onのエクササイズで、実際に私たちが使っているものであります。いろいろな形で問題を同定し、そしてアタックしているというのが分かると思います。

まず、3つの丸があります。真ん中のところ。これは環境のストレス要因であったり、あるいはライフサイエンス、あるいは生理学的なバックグラウンドであります。この3つすべてが重なっているというのが分かると思います。それから矢印がそれぞれのボックスに向かっておりますけれども、それはそれぞれの関係性を示しております。

先程のタイトルにもございますように、これはあくまでも人の健康に対しての影響を考えているだけだということです。ストレスはストレス要因、つまり生物学的な、化学的な、非化学的なものだけを見ております。また、これがそれぞれの集団に対してどのような相互作用を持っているのか、その結果と、脆弱性であったり、Bufferであったり、行動であったり、あるいは遺伝的な要因が出てくるというのが分かります。非常に複雑になっております。しかも、これはあくまでも人の健康だけを示しているにすぎません。

同様のアプローチを、今度は生態、環境に対しても、評価を行わなければならないというふうに考えられます。



State Applications of CRA Concepts

- **Minnesota Pollution Control Agency**
 - Cumulative Air Emissions Risk Analysis
 - Evaluates multiple chemicals, multiple media/exposure routes including food, multiple sources
- **New Jersey EPA**
 - Report: Strategies for Addressing Cumulative Impacts in Environmental Justice Communities
 - Recommends identifying vulnerable/burdened “key hot spot” communities
 - Recommends a “bias for action”
- **California (next slide)**

Feb 18, 2014

Combined Exp to Multiple Chem - Japanese Symposium

38

この2枚のスライドの中では、現在のお話を考えていきたいと思えます。それぞれの個々の州毎に、このCRAのコンセプトをどのように実行しているのか。それぞれの地域に、どのように当てはめているのかを考えていきたいと思えます。まず、ミネソタの汚染管理局なんですけれども、こちらはRegion5の中にカバーされております。

2008年に法律が可決されました。これによりますと、ミネソタの汚染管理局が、例えばある地域の中で新しい施設が立ち上がる時には、その地域における累積インパクトを評価しなければならないと言っております。これは累積大気放りリスク分析もありますし、食物であったり、あるいは複数のソースから出てきます複数の経路も含まれていく必要があります。

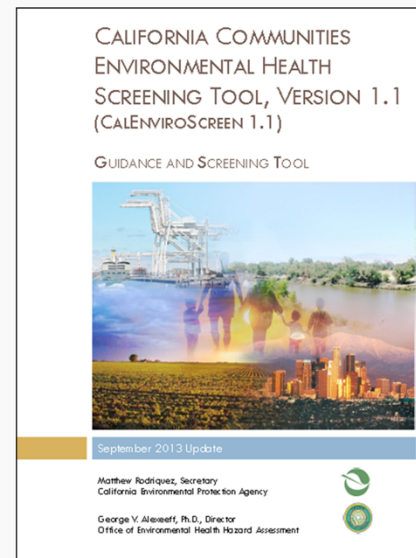
最初の試みが、今年終わったばかりであります。2つ目の例といたしまして、ニュージャージーの2009年に出された報告書であります。これは、環境正義コミュニティーとの累積リスクインパクトに対応するための戦略と呼ばれるものであります。

この中で進めておりますのが、ある特定のコミュニティーが不当に負担がかかっている場合には、そこに対しましては先取りの行動をとれと言っております。つまり、問題が起きてから行動するのではなくて、先取り行動をとると。つまり、予防的な行動をとれと言っているわけであります。



California

- Cumulative Impacts and Precautionary Approaches Work Group
- “EnviroScreen”
 - Geographic Information System (GIS)-based screening method to identify communities disproportionately burdened by multiple sources of pollution
 - Numerically scores areas (by zipcode) on pollution burden, population characteristics
 - Final “screening tool” and guide released in September, 2013:
<http://oehha.ca.gov/ej/pdf/CalEnviroScreenVer11report.pdf>



Feb 18, 2014

Combined Exp to Multiple Chem - Japanese Symposium

39

もっとも野心的なプロジェクト、少なくとも米国で最も、野心的な取り組みが、州レベルでカリフォルニアで行われております。これは累積への影響と予防的取り組みのワークグループが作り出したツールで、これはCal Enviro Screenと呼ばれるものであります。これはやはりGISベースで、地球環境のいろいろなスクリーニングをするものであります。このツールを使うことによりまして、それぞれの地域におけるリスクがどのくらいあるのかを数値化しております。そのときの地域として抽出に使われておりますのが、郵便番号であります。それぞれの地域に、またそれぞれの人口にどのような特性があるかに基づいて、数値でリスクを表されております。



Part III: The Future

The EPA RAF CRA Panel

Feb 18, 2014

Combined Exp to Multiple Chem - Japanese Symposium

40

さて、EPAのリスクアセスメント、その中での将来のテクニカルパネルの、将来のことを考えていきたいと思います。



EPA Risk Assessment Forum (RAF) Cumulative Risk Assessment (CRA) Technical Panel

- Charge to Panel: Write Agency Guidelines for CRA
- Panel History
 - Established in 1997
 - Developed *Framework* Document in 2003
 - Developed case studies via seminar series/workshops in 2007-2009 (end product still being developed)
 - “Re-invigorated” in July 2010
 - Developed outline for Agency Guidelines for CRA in 2011
 - Writing teams established in 2012-13

Feb 18, 2014

Combined Exp to Multiple Chem - Japanese Symposium

41

まずCRAのテクニカルパネルですが、EPAのガイドラインを、この累積リスク評価ということでガイドラインを書く責務がございます。先程お話しを申し上げました53ページに書きましたように、テクニカルパネルがその責務を負っております。ガイドラインとガイダンスの違いも、お話いたしました。簡単に言いますと、パネルが1997年に発足いたしました、フレームワークが2003年に作られました。その後、ケーススタディーなどが作られました。これはセミナーやワークショップの形で2007年、2009年に行われたものです。

その後、再活性化がございまして、2010年の10月には、先ほど申し上げましたように、賢人会議、Colloquiumが行われました。その後には、ガイドラインが2011年、アウトラインが作られるようになりました。そして2012年、13年には、こういった草案を各チームが発足いたしました。



EPA's RAF CRA Guidelines Effort

- Current CRA Technical Panel in place since 2010. Efforts include:
 - Draft CRA Guidelines outline
 - Cross-EPA writing teams
 - Draft workshop report on integrating chemical and nonchemical stressors
 - Defining CRA terms (e.g., vulnerability, sensitivity)
 - Draft report on EPA's use of dose addition in risk assessments
 - Developing CRA tools and approaches for planning, scoping, problem formulation, risk communication, risk analysis, risk characterization
 - Public webinar series on CRA science issues [jointly sponsored with EPA's National Center for Environmental Research (NCER)]
- Need for Collaborative Efforts
 - Coordinate across EPA program and other offices and regions
 - Address aspects of CRA under the purview of other Federal/State agencies
 - Cultivate partnerships with academia, private industry, tribes, environmental groups, etc.

Feb 18, 2014

Combined Exp to Multiple Chem - Japanese Symposium

42

現在のテクニカルパネルは、次のような仕事をしています。まず草案のチームがあります。5つのチームがありまして、それぞれにだいたい5人から10人が入っております。すでに、ワークショップのリポートにつきましては草案を作っております。これは化学物質、非化学物質のストレスをまとめるものであります。2012年のワークショップの結果をまとめたものであります。

この中で最も重要なポイントといたしましては、用語の統一ということであります。例えば、脆弱性であったり、あるいは感受性といったもの、これは重要な2つの例であります。こういったものの単語の意味を、ここでまとめております。また草案といたしましてEPAは、これは濃度加算をリスクアセスメントに使うとしております。これは特に、National Research Council、2009年に問題として挙げられた問題でございます。それぞれの非常に大きな累積プランニングのフェイズにおきまして、どのようなツールを使うか等についても、ここで書かれております。例えばプランニング、スコーピングといったようなところで、何のツールを使うかも書かれております。また、一般の人に対しましてのWebセミナーも、科学の問題として提供いたしております。

こういったようないろいろなプログラムですとかいろいろなオフィスに、地域が関わっておりますので、その中でのコラボレーション、協調が必要だということは私ども十分に認識しております。それだけではなくて、学会であったり、民間のグループまたあるいはネイティブアメリカンの集団であったり、環境団体とも一緒に仕事をする必要があると考えております。それだけではなくて、パネルといたしましては、このような累積リストの評価をするにあたりましては、やはりそれ以外の州あるいは連邦当局とも一緒に仕事をしなければならないということも認識いたしておりますが、これは非常に難しいところです。



CRA Guidelines Science Challenges and Research Issues (1 of 2)

- Chemical and nonchemical stressors and vulnerability factors
 - Identify and determine relative importance
 - Grouping and analysis strategies for diverse stressors
- Analysis tiers graded by data availability/quality, resources, need
 - e.g., higher tier analyses may require multiple-route internal doses of chemicals or emergency room visit incidence for a specific disease endpoint
- Joint exposure distributions for stressor combinations
 - Identify local at-risk populations and geographic areas
 - Address problems combining national database information (e.g., NHANES, Census, Toxic Release Inventory)

Feb 18, 2014

Combined Exp to Multiple Chem - Japanese Symposium

43

次の2枚のスライドにおきましては、いろいろな科学で非常に問題になっているところ、私どもパネルの全員が非常に難しいと考えているところ、特に累積リスク評価の分野で考えていることご紹介したいと思います。

まず一つ、ストレスターのところ。化学、非化学的なストレスターと、それから、脆弱性の要因、これをどうやって、同定していけばいいのか。また、そのようなグループ化、そしてストレスター、どういった戦略をつけないといけないのかを考えなければなりません。

いろいろのデータがどのくらいあるとか、品質がどれくらいあるかによりまして、それぞれの段階的な分析をすることができます。

その中で、非常に高いレベルでの解析ということになりますとたくさんの情報がありますので、不確実性は少なくなるということになります。そういった場合ですと、化学物質の複数経路による内部暴露であったり、あるいは緊急治療室に何人くらい訪れているのかということ、それぞれの疾病ごとにエンドポイントとして評価をしていく必要があるかもしれません。



CRA Guidelines Science Challenges and Research Issues (2 of 2)

- Need methods and data to inform health impacts of stressor combinations
 - Epidemiology studies/methods
 - Traditional / high throughput toxicology
 - Extend chemical mixture risk assessment methods to analyze diverse stressors
- Develop cumulative risk communication strategies for stakeholders and risk managers
- Consider data and resource limitations, statutory requirement constraints

Feb 18, 2014

Combined Exp to Multiple Chem - Japanese Symposium

44

その例といたしまして、例えば1つのストレスターの相互作用として、循環器系の疾患を考えたといいたしましう。この循環器系の疾患によって、何人ぐらいの人が病院に行っているのかと。それ以外のストレスターとの関係、例えば化学物質、摂取している食物、あるいは医療へのアクセスといったことを考えていくというのがこの例です。

それだけでなく、こういったストレス要因の組み合わせと暴露分布をつなぎ合わせる必要があると思います。その中では、まずローカルでそれぞれの地域におけるそれぞれの地理においてリスクのある分野であったり、エリアであったり、そういった人口をまず見出していきました。それに対して、国家データベースの情報を合わせていきます。例えば、全国健康栄養調査であったり、あるいは国勢調査。これは、アメリカにおいては10年に1回行われるものであると思います。あるいは有害物質の排出目録があります。これは、業界に対しまして、こういった環境物質、化学物質を大気に放出しているかというのを報告するものです。その中に650の化学物質が含まれております。こういったものと、先ほどのリスク分析と合わせているものであります。それ以外にも、科学的に非常に困難な問題がございます。まず、こういったストレス要因の組み合わせと、それから健康影響を人々に伝えていくためには、いろんなニーズもメソッドも必要でありますし、データも必要であります。そのためには、次のような分野というものが必要となるでしょう。

まず疫学のデータであったり、それから伝統的なhigh throughputの毒性学というものも必要だろうと思います。これは従来の*in vitro*のテクニックであったり、あるいはコンピュータを使ったものでありますけれども、その結果といいますのは、私どもがこれからいろいろな有害性を考えるときに重要だと思えます。

それだけではなくて、混合物のリスク評価をするときにはいろんな、多様なストレス要因。例えば騒音であったり、熱・温度といったことも考える必要があると思います。それだけではなくて、ステイクホルダーに対してリスクをどのように管理していけばいいのかということ、コミュニケーションとして伝えていく必要があります。また、データと、それからリソースには制約があるのだと。また、法的な要件もあるのだということも考慮に入れていく必要があると思います。



Conclusions on CRA “Readiness” (1 of 2)

- **CRA focus is important for getting environmental health risk assessment “right”**
 - Evaluate “real world” exposures and recognize population vulnerabilities
 - Accurate and complete CRAs should result in improved environmental decision-making and risk management
 - Vulnerable populations (e.g., children, differentially exposed populations) should benefit from the conduct of CRAs
- **Scientific challenges limit EPA’s current ability to implement CRA**
 - EPA research plans and efforts are in place to fill gaps in available data and methods, but some science is immature
 - Primary focus to identify, measure and determine the importance of combinations of chemical and nonchemical stressors, including population vulnerabilities and buffers

Feb 18, 2014

Combined Exp to Multiple Chem - Japanese Symposium

45

最後の2枚のスライドになりますが、その中で私どもがこういったガイドラインを全部注意して進めていくには、私どもはしっかりと準備ができているのかという話をしたいと思います。ここで言っておりますのは、本当にサイエンスが十分にあって、それに基づいて包括的なガイドラインが作れるのかということでもあります。これまでのEPAの中でも、いろいろなことを考えていく中で3つの重要なポイントが分かってまいりました。

まず必要な、重要なポイントとしては、CRAで注力していく。CRA中心でやっていくというのは、これは正しいやり方であります。これによりまして、環境影響のリスク評価というものを、正しく行うことができます。しかも、実世界の中での暴露を考えることができます。こういったものを使うことによりまして、より正しい形での環境の意志決定がなされていく、リスク管理がなされていく。そして、脆弱性のある集団に対しては、例えば子どもであったり、特異集団に対しましては、Benefitがあるような形でCRAを行う必要があります。

ただ、そうはいいまして、やはり科学には限りがございます。データにおいても、メソッドにおきまして、まだまだギャップがございます。サイエンスというのは、まだまだ成熟していない面もございます。ですから、こういった化学的なところ、非化学的なストレスのところで、合わせたときにどのようになっていくのかということ、これから測定して考えていく必要があります。そして、どのようなPopulationが、脆弱性があるのかということを決めていく必要があります。次のスライドお願いいたします。



Conclusions on CRA “Readiness” (2 of 2)

- **CRA Guidelines are needed to span program office and regional responsibilities while keeping EPA activities within legal mandates**
 - Some aspects of CRA are already practiced by many organizations within EPA; multi-route/pathways exposures to chemical mixtures are commonly evaluated; vulnerable populations are often considered

Feb 18, 2014

Combined Exp to Multiple Chem - Japanese Symposium

46

まずCRAのガイドラインですけれども、これはプログラムのオフィスと、それから地域の専門責任者というものを結びつけていく必要があります。その中で重要なのは、やはり法の要件に沿った形で行っていくということでもあります。その中で、CRAのそのような部門のいくつかというのは、すでにいろいろな組織の中で行っておりますし、また、脆弱性のある集団についての考慮というのもなされております。次のスライドお願いいたします。



ありがとう

Feb 18, 2014

Combined Exp to Multiple Chem - Japanese Symposium

47

ありがとうございました。



References (EPA – 1 of 3)

- U.S. EPA. 1986. Guidelines for the Health Risk Assessment of Chemical Mixtures. U.S. EPA/ORD, Washington, DC. September. EPA/630/R-98/002.
- U.S. EPA. 1997. Guidance on Cumulative Risk Assessment, Part 1. Planning and Scoping. U.S. EPA/SPC, Washington, DC. Attachment to memo dated July 3, 1997 from the Administrator, Carol Browner, and Deputy Administrator, Fred Hansen, titled "Cumulative Risk Assessment Guidance-Phase I Planning and Scoping." Available at: <http://www.epa.gov/OSA/spc/2cumrisk.htm>
- U.S. EPA. 1989. Risk Assessment Guidance for Superfund: Volume 1, Human Health Evaluation Manual (Part A). U.S. EPA/OERR, Washington, DC. EPA/540/1-89/002. (Also see Parts B-D.)
- U.S. EPA. 1997. Guidance on Cumulative Risk Assessment, Part 1. Planning and Scoping. U.S. EPA/SPC, Washington, DC. Attachment to memo dated July 3, 1997 from the Administrator, Carol Browner, and Deputy Administrator, Fred Hansen, titled "Cumulative Risk Assessment Guidance-Phase I Planning and Scoping." Available at: <http://www.epa.gov/OSA/spc/2cumrisk.htm>
- U.S. EPA. 1998. Methodology for Assessing Health Risks Associated with Multiple Pathways of Exposure to Combustor Emissions. U.S. EPA/ORD/NCEA, Cincinnati, OH. December. EPA/600/R-98/137.
- U.S. EPA. 2000. Supplementary Guidance for Conducting Health Risk Assessment of Chemical Mixtures. U.S. EPA/RAF, Washington, DC. EPA/630/R-00/002. Available at: http://www.epa.gov/ncea/raf/pdfs/chem_mix/chem_mix_08_2001.pdf
- U.S. EPA. 2002a. Lessons Learned on Planning and Scoping of Environmental Risk Assessment. Memorandum from Science Policy Council. January. Available at: <http://www.epa.gov/osp/spc/lmemo.htm>
- U.S. EPA. 2003. Framework for Cumulative Risk Assessment. U.S. EPA/ORD/NCEA, Washington, DC. EPA/600/P-02/001F. Available at: <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=54944>



References (EPA - 2 of 3)

PESTICIDES:

- U.S. EPA. 2002b. Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals That Have a Common Mechanism of Toxicity. U.S. EPA/OPP, Washington, DC. Available at: http://www.epa.gov/oppfead1/trac/science/cumulative_guidance.pdf
- U.S. EPA. 2003. Framework for Cumulative Risk Assessment. U.S. EPA/ORD/NCEA, Washington, DC. EPA/600/P-02/001F. Available at: <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=54944>
- U.S. EPA. 2006a. Organophosphorus Cumulative Risk Assessment 2006 Update. U.S. EPA/OPP, Washington, DC. Available at: http://www.epa.gov/oppsrd1/cumulative/2006-op/op_cra_main.pdf
- U.S. EPA. 2006b. Cumulative Risk from Triazine Pesticides. U.S. EPA/OPP, Washington, DC. Available at: http://www.epa.gov/oppsrd1/REDs/triazine_cumulative_risk.pdf
- U.S. EPA. 2006c. Cumulative Risk from Chloroacetalide Pesticides. U.S. EPA/OPP, Washington, DC. Available at: http://www.epa.gov/pesticides/cumulative/chloro_cumulative_risk.pdf
- U.S. EPA. 2007a. Revised N-Methyl Carbamate Cumulative Risk Assessment. U.S. EPA/OPP, Washington, DC. Available at: http://www.epa.gov/oppsrd1/REDs/nmc_revised_cra.pdf
- U.S. EPA. 2011. Pyrethroids/Pyrethrins Cumulative Risk Assessment. U.S. EPA/OPP, Washington, DC. Available at <http://www.epa.gov/oppsrd1/reevaluation/pyrethroids-pyrethrins.html>



References (EPA - 3 of 3)

- U.S. EPA. 2007. Concepts, Methods and Data Sources for Health Risk Assessment of Multiple Chemicals, Exposures and Effects. U.S. EPA/NCEA, Cincinnati, OH. EPA/600/R-06/013A. Available at: <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=190187>
- U.S. EPA. 2007c. U.S. EPA. Risk Assessment Forum White Papers on Cumulative Risk:
 - Callahan, M.A. and K. Sexton. 2007. If cumulative risk assessment is the answer, what is the question? *Environ Health Perspect* 115(5):799-806;
 - deFur, P.L. et al. 2007. Vulnerability as a function of individual and group resources in cumulative risk assessment. *Environ Health Perspect* 115(5):817-824;
 - Menzie, C.A. et al. 2007. A phased approach for assessing combined effects from multiple stressors. *Environ Health Perspect* 115(5):807-816;
 - Ryan, P.B. et al. 2007. Using biomarkers to inform cumulative risk assessment. *Environ Health Perspect* 115(5):833-840;
 - Sexton, K. and D. Hattis. 2007. Assessing cumulative health risks from exposure to environmental mixtures—Three fundamental questions. *Environ Health Perspect* 115(5):825-832.
- EPA-funded research for 2010-14 (through NCER): http://cfpub.epa.gov/ncer_abstracts/index.cfm/fuseaction/recipient.display/rfa_id/515/records_per_page/ALL



Other References

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2004. Guidance manual for the assessment of joint toxic actions of chemical mixtures. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.: <http://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ipga.html>
- European Commission Mixtures report (2009): http://ec.europa.eu/environment/chemicals/pdf/report_Mixture%20toxicity.pdf
- NRC 1996. *Understanding Risk – Informing Decisions in a Democratic Society*. <http://www.nap.edu/openbook.php?isbn=030905396X>
- NRC. 2008 – *Phthalates and Cumulative Risk Assessment: The Tasks Ahead*. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=12528
- NRC. 2009 – *Science and Decisions: Advancing Risk Assessment*. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=12209
- Presidential/Congressional Commission on Risk Assessment and Risk Management, (PCCRARM). 1997. vols. 1-2. <http://www.riskworld.com/riskcommission/default.html>
- Teuschler, LK, GE Rice, CR Wilkes, JC Lipscomb, FW Power. 2004. *A Feasibility Study of Cumulative risk Assessment Methods for Drinking Water Disinfection By-Product Mixtures*, *Journal of Tox Env. Health* (Part A), (67): 755-777.



Cumulative Risk Assessment Technical Panel Members 2014

Co-Chairs

Linda Teuschler ORD/NCEA (Ret. 2/14)
Wendy O'Brien Region 8

Tim Barzyk Brad Schultz Betsy Smith Marian Olsen Cynthia Stahl Charles Maurice Ella Mulford George Bollweg Carole Braverman Bob Benson Bruce Duncan Jane Ellen Simmons David Herr Laura Jackson Pat Schmieder Greg Miller Carolyn Acheson	ORD/NERL ORD/NERL ORD/NERL Region 2 Region 3 Region 5 Region 5 Region 5 Region 5 Region 8 Region 10 ORD/NHEERL ORD/NHEERL ORD/NHEERL ORD/NHEERL OCHPEE ORD/NRMRL	Onyemaechi Nweke Louis Scarano Charles Smith David Hrdy Daniel Axelrad Devon Payne-Sturges Glenn Rice Michael Wright Audrey Galizia Jason Sachs Rita Schoeny Marjorie Wellman Steven Foster Mark Sprenger Kevin Garraghan Neal Fann Stephen Graham Sally Darney	OEJ OCSPP/OPPT OCSPP/OPP OCSPP/OPP OP ORD/NCER ORD/NCEA ORD/NCEA ORD/NCEA ORD/NCEA ORD/OSP OW OSWER OSWER ORD/NCHS OAR/OAQPS OAR/OAQPS ORD/Asst NPJ Health
---	--	--	---

RAF Staff - Lawrence Martin

ORD = Office of Research Development
 OSP = Office of Science Policy
 Regions = EPA has 10 Regional Offices
 NCEA = Nat'l Center for Environ. Assess.
 OCSPP = Off. Chem. Safety Poll. Prev
 OPPT = Off Poll. Prev. Toxics
 OEJ = Office of Environmental Justice

NERL = Nat'l Exposure Res Lab
 NHEERL = Nat'l Health & Env Eff Res
 Lab
 OSWER = Off Solid Waste/Emerg Resp
 OAQPS = Off Air Quality Planning &
 Stnds
 OSP = Office of Science Policy

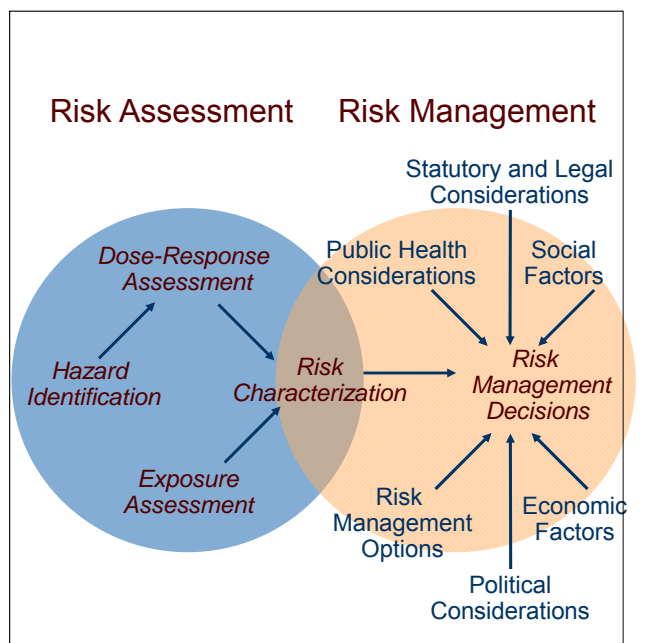
OCHPEE = Office Children's Health
 NCER = Nat'l Ctr Env Research
 OP = Office of Policy
 OPP = Office of Pesticide Programs
 OW = Office of Water
 RAF = Risk Assessment Forum
 NCHS = Nat'l Cntr Homeland Sec

“Regular” Risk Assessment and Cumulative Risk Assessment

Slides adapted from presentations by Glenn Rice and Linda Teuschler

Traditional Risk Assessment Paradigm

- Fundamental to U.S. EPA’s approach to analysis of potential risk from exposure to environmental contaminants
- Essential for U.S. EPA regulatory decision-making
- Generally applied to single chemicals, exposure routes and endpoints
- Evolving with challenges of new and emerging science



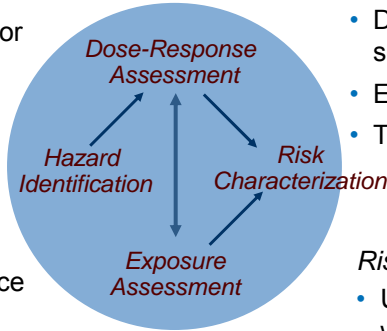
CRA Paradigm: Example Issues Beyond Those of Single Chemicals

Hazard identification:

- Effects specific to vulnerable populations
- Effects from stressor interactions

Exposure:

- Multiple exposure routes/pathways
- Social, cultural and economic factors that influence exposure
- Estimating “exposure” to nonchemical stressors



Note: Dose-response and exposure assessment are interdependent

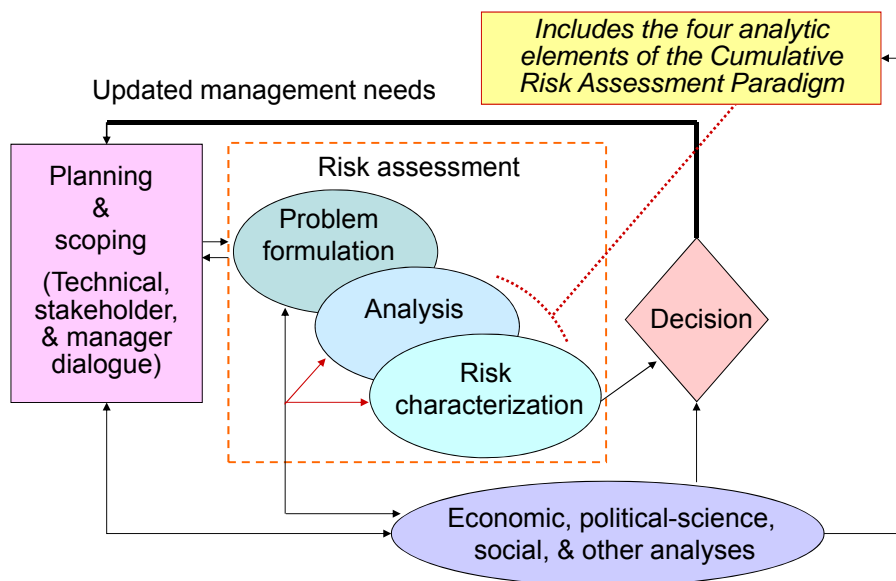
Dose-response:

- Combined “doses” of multiple stressors
- Dose-response for sensitive populations
- Effect modification
- Toxicological interactions

Risk characterization:

- Uncertainties associated with combining risks
- Qualitative factors affecting risk outcomes

Integrated Cumulative Risk Assessment Process



Adapted from U.S. EPA, 2002a



Extra slides for EPA Offices



Office of Pesticide Programs (1 of 2)

- FQPA of 1996 ***requires EPA to do CRA***
 - Methods based on ***common mechanism of action*** (guidance document (US EPA 2002) - http://www.epa.gov/pesticides/cumulative/methods_tools.htm)
 - Five common groups have been formed so far - http://www.epa.gov/pesticides/cumulative/common_mech_groups.htm#op :
 - Organophosphates (2001, 2002, 2006) – acetylcholinesterase inhibition (via phosphorylation) – **50 pesticides**
 - Triazines (2006) – disruption of hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis in neuroendocrine development- **Three pesticides (plus metabolites)**
 - Chloroacetanilides (2006) – formation of nasal turbinate tumors via common tissue reactive metabolites - **Three pesticides (plus metabolites)**



Office of Pesticide Programs (2 of 2)

- N-methyl carbamates (2007) – acetylcholinesterase inhibition (via carbamylation) – **Ten pesticides**
- Pyrethrins/pyrethroids (2011) – shared structural characteristics, disruption of voltage-gated sodium channels leading to alteration of neuronal membranes and ultimately neurotoxicity – **33 pesticides**
- Because pesticide CRA is based on common mechanism, **assumed dose addition (used relative potency factor, or RPF approach)** and because pesticide registration requires much information **no data gaps**.



Office of Air – National Air Toxics Assessment (NATA) (1 of 2)

- Latest report (2005) evaluates human health endpoints for 187 air pollutants
- **Is a screening approach**
 - Looked at cancer and non-cancer separately
 - Combined cancer effects by summing unit risk estimates (regardless of cancer type or mode of action)
 - Combined non-cancer effects using hazard index method (i.e., the summing of hazard quotients)
 - Did for two endpoints (neurotoxicity and respiratory effects)



Air/NATA – 2 of 2

- When no data on cancer/non-cancer were available, a value of zero was used for summation purposes (and no individual chemical evaluation was reported)

<http://www.epa.gov/ttn/atw/natamain/index.html>

http://www.epa.gov/ttn/atw/nata2005/05pdf/nata_tmd.pdf

(an overview of the methods – published in 2011)

See slide at end for sample conceptual model



Superfund – Money Set Aside to Clean Up Hazardous Waste Sites (1 of 2)

- Sites are nominated and placed on the National Priorities List (NPL)
- All over the country, largely implemented by Regions (status below as of Jan 24, 2014;

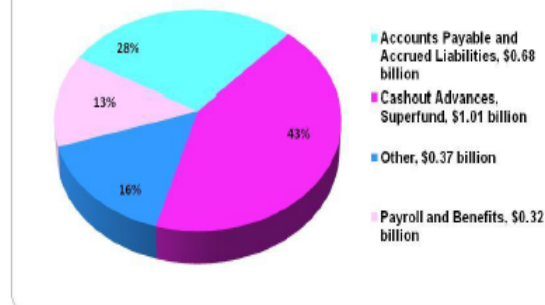
<http://epa.gov/superfund/sites/npl/index.htm>)

Status	Non-Federal (General)	Federal	Total
Proposed site	49	4	53
Final Site	1162	157	1319
Deleted Site	358	17	375



Lots of money....EPA Liability Chart (2 of 2)

FY 2013 Composition of Liabilities



Source: <http://www2.epa.gov/planandbudget/fy-2013-agency-financial-report-afr>



Disinfection By-Products in Water (Proposed Method by ORD)

- Combines dose addition and response addition
- Utilizes CRPF method: **C**umulative **R**elative **P**otency **F**actors
 - Same toxicological endpoint outcome, different modes of action (MOA)
 - MOA subclasses with index chemical
 - Index chemical used to determine Index Chemical Equivalent Dose (ICED)
 - » Within subclass (Component ICED)
 - » Across subclass (Subclass ICED)

Source - Teuschler et al., 2004

Extra slide for Other US Activity



Other Activities in US

- NAS Emerging Science meeting on CRA (July, 2011) - <http://nas-sites.org/emergingscience/workshops/mixtures/>
- NIEHS Workshop (September, 2011) - *Advancing Research on Mixtures: New Perspectives and Approaches for Predicting Adverse Human Health Effects*
- International Toxicology of Mixtures Conference (October, 2011) –soon to be special issue of *Toxicology* (Elsevier)
- Toxicology and Risk Assessment Conference – TRAC (May, 2012) – course on: *Cumulative Risk Assessment: Grouping and Analyzing Combined Chemical, Biological, Physical and Socio-Economic Stressors* - <http://www.cdc.gov/niosh/conferences/TRAC/default.html>
- EPA Progress review on external grants on CRA – May, 2012 - <http://www.scgcorp.com/granteemeeting2012/index.htm>
- Alliance for Risk Assessment (ARA) – May, 2012 – non-profit effort to advance methods in risk assessment science post as response to NAS reports - http://www.allianceforrisk.org/ARA_Dose-Response.htm

ORD CRA Toolbox (Appendix A of U.S. EPA, 2007b)

Example resources from the CRA Toolbox are shown in the next few slides (from Linda Teuschler and Glenn Rice)

Online at:

<http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recorddisplay.cfm?deid=190187#Download>



Planning, Scoping, Problem Formulation

Resource and Access	Purpose and Scope	Cumulative Risk Remarks
Lessons Learned on the Planning and Scoping of Environmental Risk Assessments (U.S. EPA) http://www.epa.gov/osa/spc/pdfs/handbook.pdf	EPA experiences with planning & scoping as first step in conducting assessments; reinforces the importance of formal planning & dialogue before conducting complex assessments and provides case study "lessons learned" for planning.	Provides information and feedback from the Part 1 planning guidance that offer insights for designing and conducting cumulative risk assessments.
Superfund Community Involvement Handbook, Appendix on Community Involvement Requirements (U.S. EPA) http://www.epa.gov/superfund/action/community/index.htm	Suggests community involvement structure, communications and approach; notes availability of technical assistance grants (TAG) for independent technical advisors to help understand/comment on Superfund cleanup actions.	Developed for the EPA's Superfund program, the information about community involvement, including forming community advisory groups (CAGs), is useful for cumulative risk assessments at contaminated sites.



Environmental Fate and Transport

Resource and Access	Purpose and Scope	Cumulative Risk Remarks
MT3D (links to MODFLOW) http://www.ess.co.at/ECOSIM/MANUAL/mt3d.html	Three-dimensional transport model for simulating advection, dispersion and chemical reactions in groundwater systems; assumes first-order decay. Can address one chemical at a time.	Can address chemical reaction with a loss term (information must be input by user), but does not track degradation product. Heavily dependent on extensive characterization of setting (can be hard to get sufficient data for all parameters).
SWIFTIII (private)	Three-dimensional flow (transient and steady state) and solute transport (advection, dispersion, sorption and decay) in fractured porous media via finite difference; addresses chemical reactions with second-order decay.	Similar to above, but can address more than one chemical: parent plus degradation product(s) (chain of two). (As above, user must input information about each chemical.)



Exposure Assessment

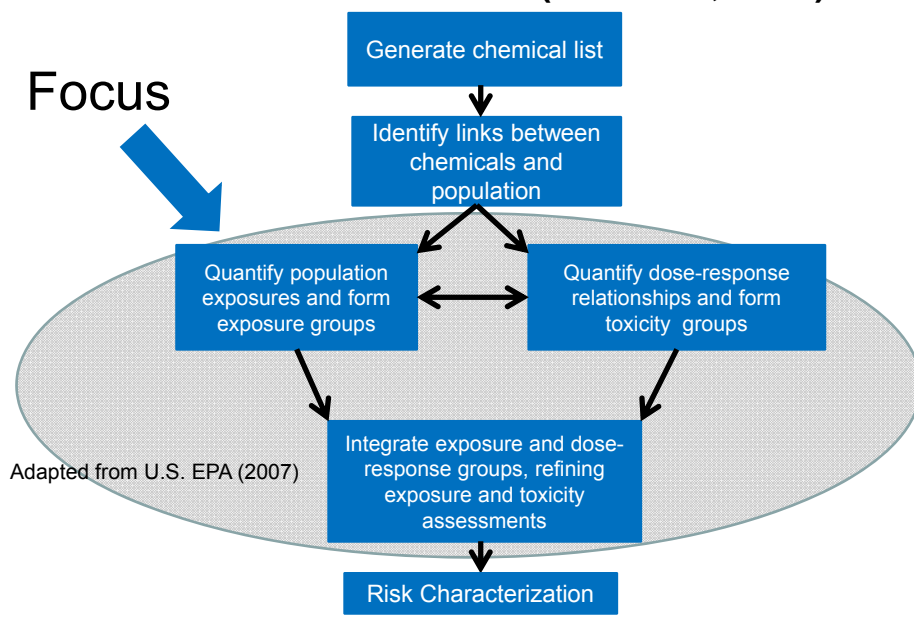
Resource and Access	Purpose and Scope	Cumulative Risk Remarks
Exposure Factors Handbook (U.S. EPA) External review draft (2009): http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=209866 Child-specific (2008): http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=199243	Provides extensive values and underlying bases for exposure factors, including exposure duration, frequency, surface area, inhalation rates per activity level and age/gender, as well as ingestion rates, including for incidental soil ingestion and by food type, based on age and gender. To address factors unique to children, a child-specific handbook is also available.	Strong compendium of values for exposure parameters that can be used to identify those most appropriate for a given site/setting (across age groups, gender, regions, and more). Can be used to assess multiple pathways and activities/intake rates associated with multiple chemicals.



Some slides showing SRA Course Material

- From Glenn Rice, Linda Teuschler

Analytic Steps in Chemical Cumulative Risk Assessment (U.S. EPA, 2007)





Exercise 1: CRA Initiating Factors, and Forming Exposure and Toxicity Stressor Groups

- Articulate initiating factor for a CRA
- Construct exposure scenarios
- Assign chemicals and other stressors to exposure scenario groups
- Organize chemicals and other stressors from the exposure scenario group into common toxicity groups

Exercise 1: Overview

We will assign each group a single exposure group

1) Select an initiating factor (refer to slide 2)

Example:
Group Exposures by Different Media, Same Time

1) Routine PCB fish advisories for local river, drinking water odor and taste issues and excess gastrointestinal illnesses raise concerns for elevated contaminant concentrations

2) Construct exposure scenarios for your group's exposure group; indicate route, media, human activity related to exposure and time frame (refer to top of slide 4)

2)
•Drinking Water: Daily exposure via ingestion and showering (dermal, inhalation)
•Fish: Daily exposures via local fish consumption


3) Assign stressors to exposure scenarios (refer to slide 4)

3)
•Drinking Water: BDCM, DCA, *Cryptosporidium*
•Fish: PCBs, MeHg
•Not media-specific: Psychological stress

4) Organize chemicals and other stressors from the exposure scenario group into common toxicity groups (refer to slide 5)

4)
•Kidney: BDCM
•Nervous System: PCBs, MeHg, DCA
•Developmental: PCBs, MeHg, BDCM, DCA
•Heart: MeHg, Psychological Stress
•Lung: N/A
Gastrointestinal System: *Cryptosporidium*, DCA, Psychological Stress, PCBs

Exercise 1: <i>Your Exposure Groups & Scenarios</i>	
Exposure Group (Same Media; Same Time OR Same Media; Different Time OR Different Media; Different Time)	
1) CRA Initiating Factor	
2) Exposure Scenarios	
3) Associated Stressors	
4) Toxicity Groups: Group associated stressors into toxicity groups based on similar system/organ/tissue	
Target System/ Organ/Tissue	Stressors
Kidney	
Nervous System	
Developmental	
Heart	
Lung	
Gastrointestinal System	



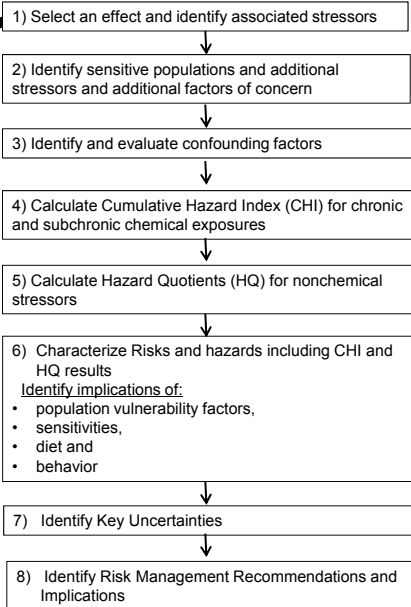
Exercise 2: Vulnerability Factors in a Hypothetical Community and Risk Characterization

- Using information on the hypothetical community, your initiating factor, exposure scenario, and list of stressors and health concerns from the last part of Exercise #1:
 - Select an effect and associated stressors to analyze
 - Articulate sensitive populations, additional stressors and population vulnerabilities
 - Identify and evaluate confounding factors
 - Calculate the CHI for chronic and subchronic exposures
 - Calculate HQs for nonchemical stressors
 - Articulate risk characterization including results of CHI calculations and the implications of population vulnerability factors, sensitivities, and diet and behavior

Exercise 2: Overview

Inputs from Exercise #1

- Initiating factor
- Constructed exposure scenarios
- Exposure Scenario Groups comprised of chemicals and other stressors
- Common Toxicity Groups of chemicals and other stressors



Exercise 2

Choose an Exposure Scenario/Effect Group of Stressors,
Identify Sensitive Populations, Health Outcomes, Other Important Stressors and
Vulnerability Factors

Exposure Group	Exposure Scenario	Hypothesized Sensitive Populations Based on Stressor Exposures	Vulnerability Factors and Other Stressors that Might Impact Exposures
Toxicity Target	Stressors	Hypothesized Health Effects for Those Sensitive Populations	Vulnerability Factors and Other Stressors that Might Impact Health Risks



Risk Characterization: CHI Calculations and Vulnerability Factors

- Are all **community concerns** addressed, as articulated in the initiating factor step?
- What key conclusions and recommendations can be made?
 - Are there **specific chemicals/stressors, effects or pathways** that drive the CRA? Are **chronic and subchronic** results different?
 - Are all relevant **effects of concern** considered?
 - Are there apparent impacts from **nonchemical stressors** to consider? Are any of these **confounders**?
- Do the CHI values adequately cover sensitive populations?
 - Are there sensitive **populations** of concern?
 - Are there **lifestyle or similar changes** that could help the sensitive populations?
- What are the key **uncertainties**?



Example Risk Characterization Issues: CHI Calculations and Vulnerability Factors

- The initiating factors: elevated contaminant levels, fish advisories for PCBs, and concerns over drinking water. BEING ADDRESSED
- The oral route is most important in the CHI.
- Psychological stress is an important nonchemical stressor.
- DCA, a disinfection by-product, appears to drive the CHI. Water ingestion is pathway of concern (not fish consumption).
- Cryptosporidium exposures are also important and exposures in well water need to be mitigated.
- DCA: neurotoxicity & developmental toxicity. Thus, concerns for co-exposures of MeHg and PCBs in fish.
- Because alcohol abuse is identified as a confounder of MeHg effect on IQ deficit, we cannot be sure how much of the effect is directly attributable to MeHg unless we have a study that statistically adjusts for the confounder.
- Community programs to help deter teenage pregnancy and offer prenatal care should lower developmental risks.
- Uncertainties: **precision** of the exposure estimates and reference values; and **relevance** of reference values to the effects of concern.