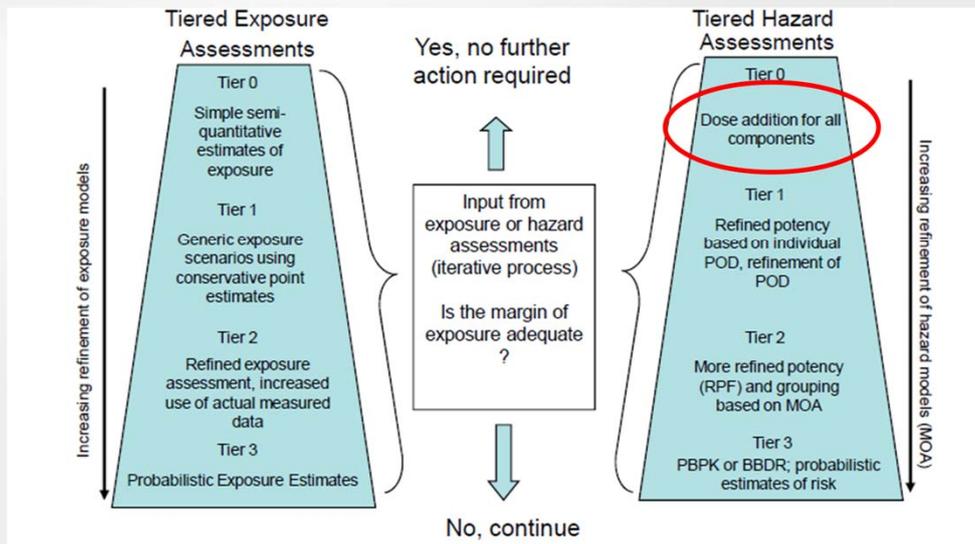




## WHO Framework for Human Health Assessment



Meek et al. (2011) Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework, *Reg Tox Pharm*

またWHO世界保健機構のほうでも、人間の健康評価のためのフレームワークというのを作っております。この全体を説明するというはいたしませんけれども、一番上のところ、まずゼロという段階があります。この段階では用量加算というのを最初のアプローチとして、化学混合物を考えております。そして毒性についての予測を進めていく。人体における影響を考えていくというアプローチになります。



## Relevant European Provisions

Type of mixture	Is mixture toxicity taken into account?
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Products:</b> Mixtures intentionally produced and placed on the EU market (MCS, UVCBs, Preparations)</li></ul>	In general YES
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Emissions:</b> Mixtures of chemicals emitted from point sources or diffusive sources as a result of production processes, transportation processes, consumption processes, recycling processes or disposal</li></ul>	In some cases
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Immissions / Multi-Pathway Exposure:</b> NOT intentionally produced complex mixtures, occurring in environmental media, in food or in humans as a result of release and emissions from numerous products and processes</li></ul>	In general NO

2つ目の種類としましては、排出物であります。これは、例えば煙突ですとか排出のパイプなどから排気、排出をされる物質ということになります。これに関しましても、いくつかの規制ですとかガイドライン、枠組みというのが作られておまして、排出物の取り扱いについては決められております。ですので、正しい方向に進んでいるということが言えます。すでに多くの規制が作られております。



## Recent Regulatory Developments

**EU Pesticide Regulation:** Specific consideration of mixture toxicity with respect to human health  
(Regulation ((EC) No 396/2005)

**EU Biocide Regulation:** Specific consideration of mixture toxicity with respect to human health AND the environment  
(Regulation 2009/0076 (COD))

また、化学製品に関して、最近、ヨーロッパでは2つの規制というのが新たに再確立されました。1つが農薬、もう1つがBiocidesについてのものです。まず、ヨーロッパでは農薬として殺虫剤、除草剤などがありますけれども、これは農業において使われるものです。スプレー式であります。Biocideというのは、中身は同じかもしれないですけれども、農業以外の場所で使われるものです。

例えば、農場などで農薬、殺虫剤を使えばいいのですが、それを都市の中、あるいは病院などで使うということになりますとBiocides規制の対象ということで、対応する規制が違ってきます。つまり、その化合物をどのような場面で使うかによって対応する規制が違っていているわけです。

このような形での、規制の進展というのがありました。そして、混合化合物の評価におきましても、農薬規制に関しては、人間の健康に関わる部分が考慮されている。それに対してBiocidesの場合には、人間だけではなくて、環境における影響ということも考慮されています。しかし、いずれにしても混合物に対して何かをしなければいけないということを実感した上で、取り組みをしているわけです。



## EU Pesticide Regulation

### Article 4

Active substances and plant protection products shall not have any harmful effects on human health, ***taking into account known cumulative and synergistic effects where the scientific methods accepted by the Authority to assess such effects are available, [...]***

欧州の殺虫剤規制の内容です。

有効成分と植物保護製品は、当局が認めた科学的方法で効果の評価可能な既知の累積効果および相乗効果を考慮する。人間の健康に悪影響を及ぼさないものとするということを書いております。つまり、この扱いについて理解をした上で、市場に殺虫剤を出す前に、きちんとした対応をしておかなければいけないということになります。



## EU Biocide Regulation

Artikel 19(2):

"the evaluation [of a biocidal product] shall take into account the following factors: [...] **cumulative effects, synergistic effects.**"

ヨーロッパのBiocideの規制の第19条でも、同じようなことを言っています。評価に関しては、以下のように考えなければいけない。そのうちの1つが累積効果、そして相乗効果であります。こうしたことも、考慮されなければいけません。



## Relevant European Provisions

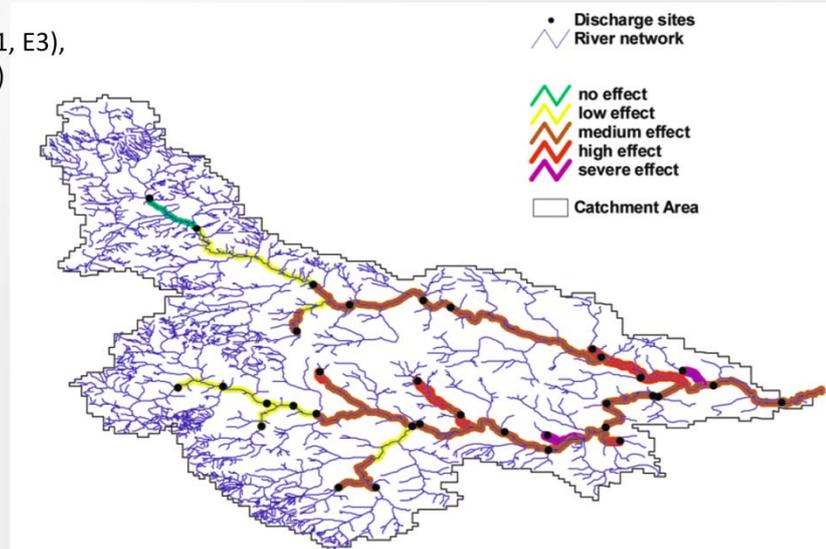
Type of mixture	Is mixture toxicity taken into account?
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Products:</b> Mixtures intentionally produced and placed on the EU market (MCS, UVCBs, Preparations)</li></ul>	In general YES
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Emissions:</b> Mixtures of chemicals emitted from point sources or diffusive sources as a result of production processes, transportation processes, consumption processes, recycling processes or disposal</li></ul>	In some cases
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Immissions / Multi-Pathway Exposure:</b> NOT intentionally produced complex mixtures, occurring in environmental media, in food or in humans as a result of release and emissions from numerous products and processes</li></ul>	In general NO

今後の課題の3種類目です。これが河川、あるいは湖など、あるいは土壌などで発見されるものです。多経路の汚染を経た排出であります。農薬だけではなくて、例えば農薬プラス重金属といった形の物質であります。この部分に関しては、取り扱いに関してまで議論がなされております。



## River basin modeling of the expected consequences of chemical mixtures

- Nonylphenol
- Natural estrogens (E1, E3),
- Pharmaceutical (EE2)



Sumpter, J., et al. (2006) Modeling Effects of Mixtures of Endocrine Disrupting Chemicals at the River Catchment Scale, *Env. Sci. Technol.* 40:5478-5489

なぜ、このような対応が必要なのでしょう。リスクとしては、これは英国のテムズ河の河川の状況であります。この流域を見てみますと、評価の度合いというのがわかります。これはノニルフェノールに関するリスク評価でありまして、環境毒性のデータと比較しながら、その影響というのを吟味しております。

こちらの下流のほうを見ていますと、魚ですとか、水質に影響があるということがわかります。メインの川の部分というのが黄色、その支流というのが別の色で表されております。ただノニルフェノールだけではなくて、天然のエストロゲン、あるいは医薬品の影響というのも、こちらで評価をしてみます。そうするとどうなるでしょうか。

テムズ河のより広い範囲が、リスクにさらされているということが分かるわけです。つまり、より全体的な、現実的な評価の方法を始めてみると、状況というのが、現状というのが変わってきます。つまり、ノニルフェノールだけを考えていけばいいというわけではない。それ以外にも影響する化学混合物があるということを実感しなければいけません。これが、課題の1つであります。



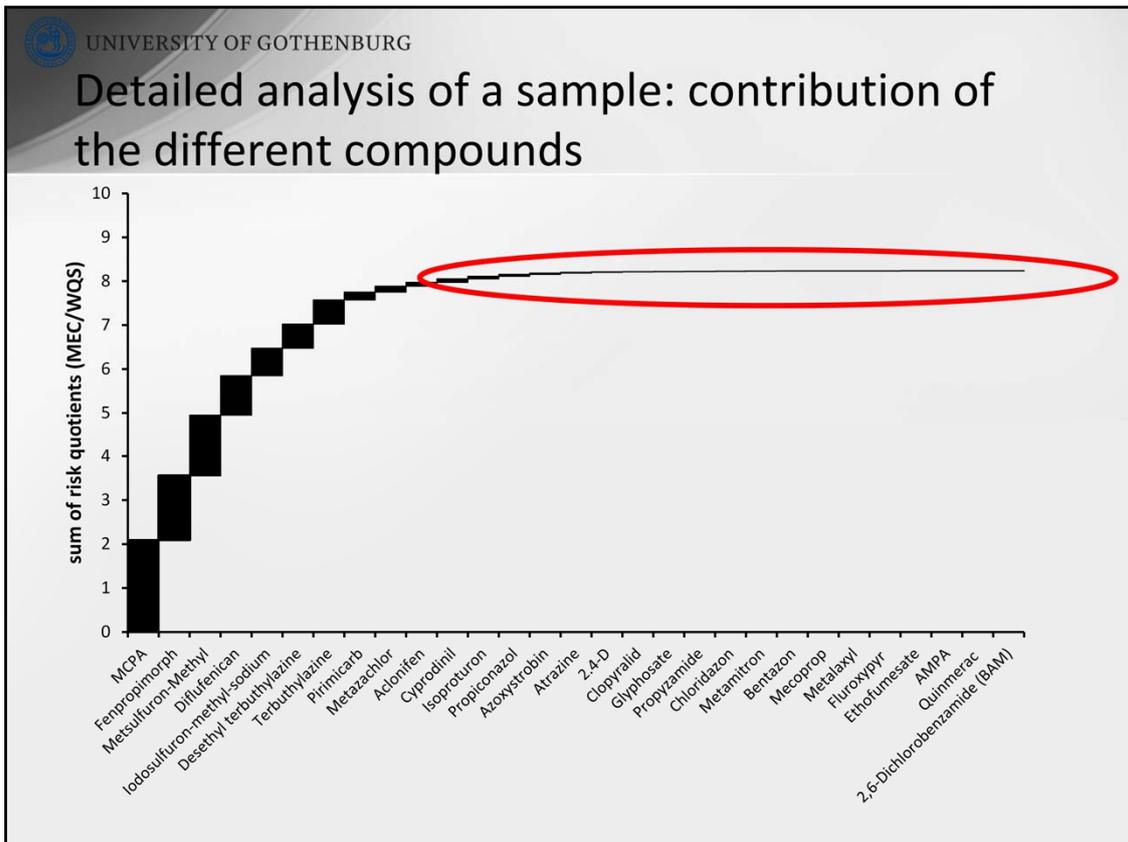
## The challenges ahead

### 1. From priority compounds to priority mixtures



その他の課題というのも、こちらにまとめております。まず一番最初、これはかなり解りやすいところではないかと思うのですが、私たちが化合物に関して、優先化合物としてだけ考えるのでは不十分でということです。優先化合物ということではなく、優先混合物ということも含めて考えていく必要があります。

産業界におきましての取り組み、あるいは飲み水についての影響というのも考えられます。

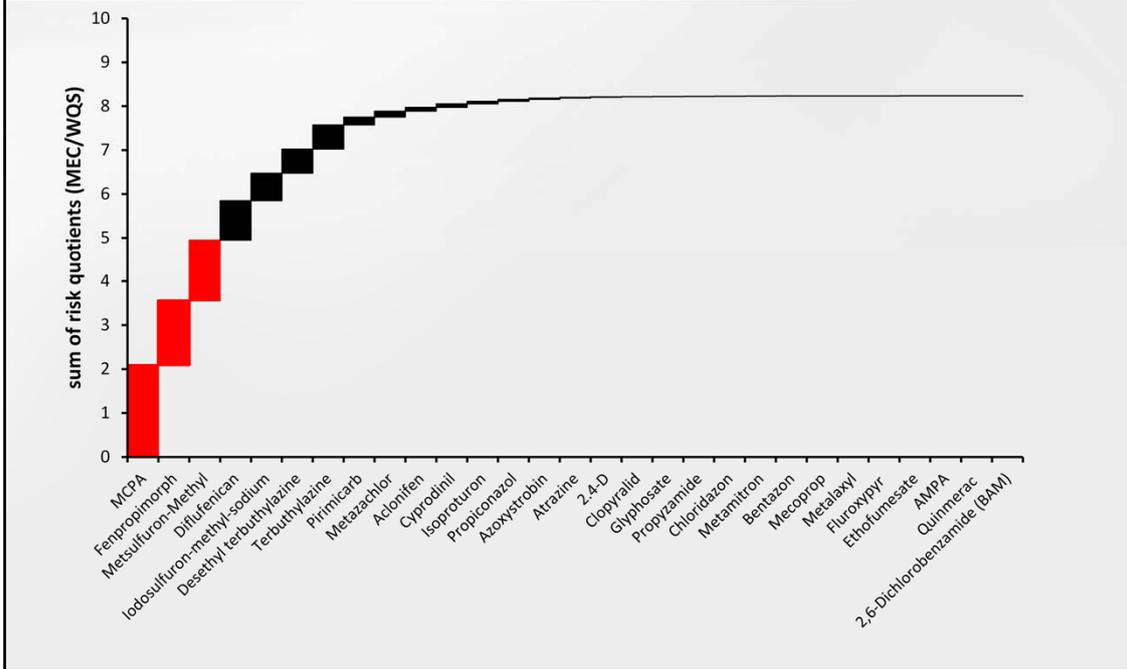


こちらをご覧ください。これはヨーロッパの中央部で発見されている殺虫剤、農薬の影響であります。30種類くらい、こちらに列挙されております。これは混合物の毒性におきまして、どの程度それぞれが寄与しているかということを表しています。この棒が長ければ長いほど、毒性寄与が高いということの意味しています。

30種類の混合物に関してということになりますが、それぞれに対してモニタリングをしているので、存在しているということも、毒性があるということも分かっています。しかし、その混合物の中でどの程度の量を占めているかということが、そのまま寄与度に表れているということではありません。ですので、特に漏れなどの事故があったときには、モニタリングを充実させていく必要があるわけです。



## Detailed analysis of a sample: contribution of the different compounds



ここで分かるのが、何種類かの特定の農薬というのが、毒性に大きく寄与しているという事実あります。つまり、この混合物に対して何か対策を取りたいということであれば、この寄与度が大きい混合物に注目をしていく必要があるわけです。ですので、何が毒性のドライバーになっているのか、それを認識するというのが次のステップの始まりになります。さらには、経済的にも可能な方向で、どのような化合物について優先的に考えるかということを決めていく必要があります。



## The challenges ahead

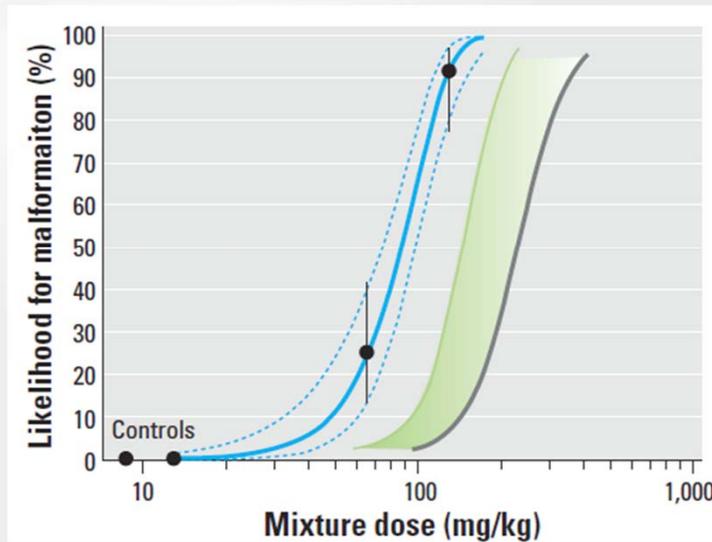
1. From priority compounds to priority mixtures
2. Driver identification



もう一つの、非常に難しいポイントです。



## Synergisms (=higher mixtox than expected)



Christiansen, Sofie, et al. "Synergistic disruption of external male sex organ development by a mixture of four antiandrogens." *Environmental Health Perspectives* 117.12 (2009): 1839.

これは、私どもがすでに行っておりますスタディーであります。これは、若いリサーチャーたちが行っております。4つの抗アンドロゲン製剤で行っております。これは、特に若いラットに対して性活動、性行動を変えるものであります。特に、そういったラットが生まれてきて、成長にかかわり、どのような毒性があるのかを見ております。

これが、濃度反応曲線であります。それぞれの混合物で見っております。それぞれ濃度が増えれば、それだけ効果がある。影響があるということが分かっています。このグレーのところ、これはモデルを使いまして、この混合物の毒性を考えたものです。

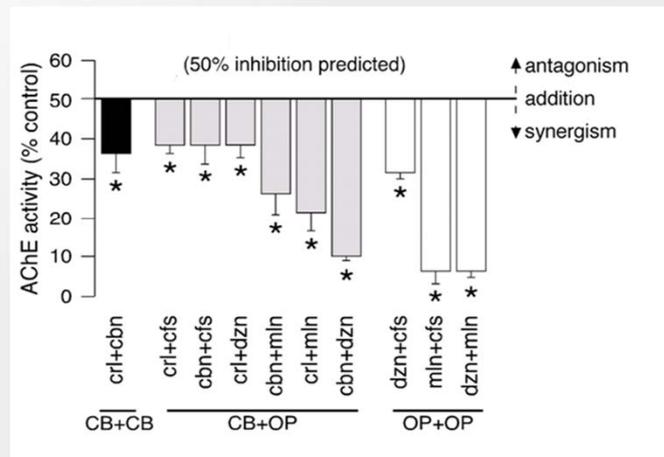
グリーンのところ、こちらはモデルから得られました、統計学的に考えてこの辺りはありそうだろうと考えられる範囲であります。このモデルの、これは、実際のデータの右側にあるということが分かります。実測は、左側にあるということになります。ということで、モデルというのは、こちらはConcentration addition、濃度加算であったわけですがけれども、これでは実測値をしっかりと予測はできなかつた。過小評価をしていたということが分かります。

例えば、100ミリグラムパーキログラムのところを見ていきたいと思えます。モデルでいきますと、予測値としては安全だと言っています。ということで、ほとんど影響はないだろう、と。100ミリグラムパーキログラムで影響はないと、モデルは言っています。ところが実測値を見ていきますと、90パーセントのところでは影響があると述べています。ということで、こういったリスク評価をしたときに、こういった形でも過小評価をしてはいけないということを教えてくれたものであります。



## Synergistic Pesticide Effects

Synergistic effects of binary mixtures of carbamate (CB) and organophosphate (OP) pesticides



DZN: Diazinon; MLN: Malathion; CRL: Carbaryl

CBN: Carbofuran; CFS: Clopyrifos

Laetz et al., EHP, 2008

このようなスタディー、これを基本といたしまして、人に対して毒性を考えていきたいと思ひます。また環境に対する毒性を考えていきたいと思ひます。

まず、魚の場合ですけれども、例えばここで書かれておりますがOrganophosphate、有機リン酸系を見ていきます。例えば、ここで見ておりますのは魚の脳の活性にいろいろと関係するものです。カルバメイト系と有機リン酸系の2つを合わせますと、活性が低いということになります。50分パーセントほど脳内の活性が下がるということになります。こちらが、予測値として50パーセントだろうというふうに出したものであります。

ところが問題といたしまして、実際の魚の暴露を見ていきますと、50パーセントの活性はここにはあつたわけですけれども、実際の活性を測定してみますと、もっと低いところにあつたということがあります。100パーセントのところ、これはコントロール、つまり何の化合物も与えられていないものであります。これで分かりましたように、このところ10パーセント、あるいはそれ以下しか活性がないということでありまひす。つまり、予測値よりも活性が低かつたということでありまひす。ということで、混合物の毒性または効果は、予測値よりも高いということでありまひす。



## The challenges ahead

1. From priority compounds to priority mixtures
2. Driver identification
3. When, why, how often do synergisms occur?



こういった例を出しております文献は少ないということで、問題といたしましては、いつ、どうやって、そしてどれぐらいの範囲でこのような相乗効果というのが起こっているのでしょうか。このようなコンビネーションを見ていたとき、何万という化学物質を毎日使っているわけですが、そのうちのコンビネーションのどれが相互作用があって、そしてこのような相乗作用を起こしているのでしょうか。こういったことになりましたと、本当に困ってしまうわけです。そのために、いろいろな文献も出てきております。これに対しまして、1つ例をご紹介しますと思います。

## Regularly monitored chemicals in the river Rhine



これは、私どもが先ほど申し上げましたもう一つのチャレンジであります。これはライン川です。ヨーロッパでも有名な川です。これも非常に大きな一つの特性があります。何百万人もの人が飲用水をこのライン川から取ってきておりますし、工業用水もここから取られてきております。また、それだけではなくて、ヨーロッパの多くの国々を通っているものでありますので、複数の国々が協力していかなければ、川の品質、水の品質を保つことはできません。ということで、この川に対しまして常に、水の中にどのような化学物質があるのかモニタリングがなされております。

## Regulary monitored chemicals in the river Rhine

1,1,1-Trichloroethane

1,2,3-Trichlorobenzene

1,2,4-Trichlorobenzene

1,2-Dichlorobenzene

1,3,5-Trichlorobenzene

1,4-Dichlorobenzene

1-Chloro-2-Nitrobenzene

1-Chloro-3-nitrobenzene

1-Chloro-4-nitrobenzene

2,4,5-Trichlorophenoxy acetic acid

2,4-DB

2,4-Dichlorophenoxy acetic acid

2,6-Dimethylaniline

2-Chloroaniline

2-Chlorotoluene

2-Nitrotoluene

3,4-Dichloraniline

3-Chloroaniline

4-chloro-2,6-dimethylaniline

4-Chloroaniline

4-Chlorotoluene

alpha-Endosulfan

Ametryn

Anthranilic acid isopropylamide (AIPA)

Atrazine

Atrazine-desethyl

Azinphos-ethyl

Azinphos-methyl

Bentazone

beta-Endosulfan

Chloridazon

Chlorotoluron

DEET (N,N-Diethyl-m-toluamide)

delta-hexachlorocyclohexane

Desethylterbutylazine

Desisopropylatrazine

Diazinon

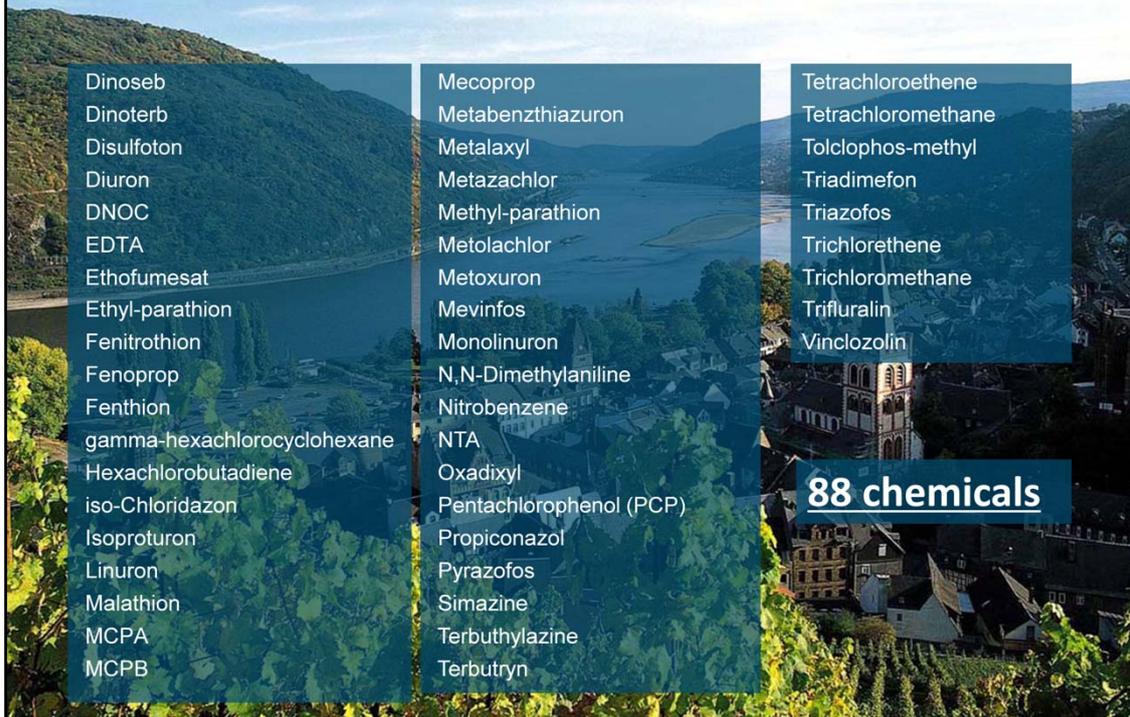
Dichlorprop

Dichlorvos

Dimethoate

ここに書いてありますものをすべて読むつもりはございませんけれども、このように長いリストの化学物質というのが、実はモニタリングされるわけです。

# Regularly monitored chemicals in the river Rhine



88種類もの化学物質が、このライン川でモニタリングされていることが分かりました。

## Regulary monitored chemicals in the river Rhine

### 88 Chemicals

- Pesticides
- Biocides
- Pharmaceuticals
- Industrial Chemicals
- Heavy metals
- Surfactants
- Degradation products

この化学物質、それぞれどういったところで使われているのかグルーピングをしてみましたところ、結果として出てきましたのが、例えば殺虫剤であったり、あるいは殺虫剤の分解産物であったり、あるいはBiocideであったり、医薬品であったり、それだけではなくて、工業用の化学物質であったり、重金属であったり、あるいは界面活性剤であったり、それ以外のものとして分けられるものがいろいろとありました。

これに対しまして、1つの当局が、例えば殺虫剤だけを見ている。1つの当局が、医薬品だけを見ている。工業化学物質だけを見ている当局がいるとか、重金属だけを見ている当局だということになってしまいますと、最終的に全体が、このような化学物質のカクテルに対してだれが責任を持っているのかというと、責任の所在がなくなってしまいます。

ということで、いろいろな化合物がございますけれども、ここの中に住んでいる魚というのは、そこに入ってくる物質が除草剤であれ、農薬であれ、毒性があるものであれ、魚にとっては、とてもコントロールができるものではありません。



## The challenges ahead

1. From priority compounds to priority mixtures
2. Driver identification
3. When, why, how often do synergisms occur?
4. How should we regulate mixtures with components from different regulatory arenas?



そういったことで、ポイントといたしましては、これの全体を見るということであります。これについては、非常に大きな問題として、これから解決していかなければならない問題であります。

ということで、4つ目の当局の課題といたしましては、このような混合物があります。いろいろな化合物が出てきている混合物がある。それに対して、それぞれ当局が違っております。例えば殺虫剤であったり、殺鼠剤であったり、殺生物剤であって、現在、それぞれ別の当局が対応していますけれども、それをどのようにして合わせてうまく対応していけばよろしいでしょう。



## Summary and Conclusions

- ❑ Mixtures matter. They are there and they are toxic.
- ❑ Quality standards and risk quotients for individual compounds form the basis, but are insufficient alone.



サマリーです。皆さん、これで分かっていただきたいと思いますが、混合物というのはとても重要なものであります。つまり、私たちはどのようなものであれ、やはり責任を持たなければならない。いろいろな典型的なバックの状況を環境の中で考えたときに、やはりこういったものはあるのですし、それぞれ毒性があるものですから、やはり私どもとしては、これを重要なポイントであると考えなければならない。



## Summary and Conclusions

- ❑ Mixtures matter. They are there and they are toxic.
- ❑ Quality standards and risk quotients for individual compounds form the basis, but are insufficient alone.
- ❑ The science on mixture ecotoxicology provides regulatory tools and options (mainly based on CA, accompanied by error estimations and more advanced modeling approaches).

それだけではなくて、品質のスタンダード。例えば環境に対しても、人の健康に対しても、あるいはPNECsとかEQSとかいろいろなものがありますが、それぞれもちろん必要はあります。それが基本となりまして、いろんなことをこういった化合物に対してもできるわけですが、混合物に対してのスタディーをするとき重要ですが、ただそれだけでは十分ではありません。そういった個々の基準だけでは十分ではない。それを超えたものが必要であります。

ですから、こういった混合物の毒性、あるいは環境に対しての毒性については、やはりこういったものを使うことによりまして、私たち当局といたしましても、これから何をしたいけばいいのかというのをことが分かります。こういったものも、ツールとして使っていくことができます。ただ、その中にはいろいろな誤差というものもありますし、また可能性といたしましては、より高度なモデリングのアプローチも必要となります。ただ、現在そういったものがあるものについては、限られた混合物しかありません。例えばPBPKモデルといったものしかありません。でも、あることはあるわけです。

現在のところはConcentration addition、濃度加算でやっておりますけれども、それで十分に目的は達せられると思います。



## Regulatory Challenges

- ❑ Regulation for **coincidental mixtures where compounds from different sectorial regulations are considered**
- ❑ How to handle a situation in which **each individual compound is present at or below its safe level, but the mixture is still toxic?**



それでは当局規制上の課題は何でしょうか。最後のスライドになりました。まず最初に重要なポイントとしては、やはり、どうすれば当局として、偶発的な混合物に対して対応すればいいんでしょうか。偶発的といった言い回しというのは、いろいろな化学物質に入っているもの、農薬に入っていたり、Biocideに入っているいろいろなものから出てくるものが混ざったときに、それに対して省庁あるいは分野の壁を越えてどのようにして対応をしていけばいいのかという問題であります。

それだけではなくて、それぞれの個々のコンポーネントの濃度を考えたときには非常に安全であるのに、あるいは毒性がないのに、それを混合物として合わせていくと、その結果として効果が増えてきてしまう。それぞれの化学メーカーとかいろんな会社といったしましても、それぞれは当然の研究として、私たちのContribution、寄与というのは安全の範囲内であると。私たちが出しているものは全部安全だと言っていますけれども、それだけでは十分ではないわけです。やはりそういった関係者を全部集めてきて、それを全部集めていけばどうなるかということも話をしていくことが必要となると思います。これは科学的に非常に大きな課題ではありますが、それだけではなくて規制上の、また政治上の問題でもあると考えております。



# Mixture toxicity assessment in Europe:

## state of the art and the challenges ahead

Thomas Backhaus  
University of Gothenburg  
thomas.backhaus@gu.se

私のプレゼンテーションは以上といたします。皆さんご静聴ありがとうございました。