

複数化学物質の環境リスク評価に係るガイダンス

令和 8 年 4 月版

環境省環境保健部化学物質安全課

目次

はじめに	3
第1章 本ガイダンスの視点と構成	4
第2章 複数化学物質の環境リスク評価に関する基礎情報	5
第3章 WHO/IPCS フレームワークの概要	8
1. WHO/IPCS のフレームワーク	8
1. 1. 複合曝露リスク評価における課題設定	9
1. 2. 段階的評価	9
第4章 複数化学物質の環境リスク評価における考え方	11
1. 複数化学物質の環境リスク評価における課題設定	11
2. 評価対象物質群の設定手法	11
3. 段階的評価	12
参考文献	18

はじめに

環境行政のもとでこれまで実施されてきた「広義の環境リスク評価」*では、大半の場合は個別の化学物質に着目してリスクを評価してきた。人や環境中の生物が多くの化学物質に同時に曝露されている中で、個別物質の視点で評価を結論付けるのみでは、潜在するリスクを見逃すおそれがある。

本ガイダンスは、複数物質の複合曝露に伴うリスク評価を、既存の環境リスク評価体系のもとで合理的、効果的に検討を行うための考え方の提示を試みるものである。OECDが2018年にとりまとめた複数物質のリスク評価に関する包括的なガイダンスを基礎としながら、環境行政のもとで行われる環境リスク評価に係る検討には予備的な評価、優先順位付けを目的としたスクリーニング段階の評価、リスク管理を視野に入れたより詳細な評価と、さまざまな段階の評価があることを踏まえ、WHO/IPCSが2011年に示した段階的評価のフレームワーク（以下「WHO/IPCS フレームワーク」という。）の視点を、現実に行われている環境リスク評価の中で援用するための視点の提示を意図している。

環境省環境保健部では、化学物質の複合影響評価に係る内外の動向を把握し、その技術的手法を検討するための調査事業を進めてきたところであり、同事業の中で「化学物質の複合影響研究班」（座長：青木康展国立環境研究所名誉研究員）を組織して専門的な指導、助言をいただいていた。本ガイダンスの作成にあたっては、同研究班より幅広い指導、助言等をいただいた。

本ガイダンスは、複数化学物質のリスク評価に係る内外の研究の進展や検討の進展、関連する知見の充実等を踏まえ、適宜加筆、充実を図るべきものであり、引き続き内外の動向の把握、関連する知見の収集確認等が必要である。

*基準値や指針値を設定する際の有害性評価等も広く含める広義の「リスク評価」を意味する。

第1章 本ガイダンスの視点と構成

環境中には多くの化学物質が存在しており、これらに同時に曝露されている。環境行政のもとでこれまで実施されてきた広義の環境リスク評価では、多くの場合は個別の化学物質に着目し、その曝露と有害性について情報を得た上で、リスクを評価してきた。環境中に存在する多くの化学物質に同時に曝露されていることを踏まえると、個別の物質に着目したリスク評価のみでは、複数物質の同時曝露に伴うリスクを見逃すおそれがある。

本ガイダンスは、既存の環境リスク評価体系のもとで、複数物質の複合曝露に伴うリスク評価を合理的、効果的に検討を行うための考え方を提示することを目的としており、「環境中にさまざまな化学物質が存在する中で、個別物質に着目した評価のみで十分と言えるか。」という視点を基礎に置いた。世界保健機関／国際化学物質安全性計画（World Health Organization/International Program on Chemical Safety: WHO/IPCS）が提案する段階的評価のフレームワーク（Meek *et al.*, 2011）及び経済協力開発機構（OECD）がとりまとめた複数物質評価に関する包括的文書（OECD: 2018）（以下「OECD 文書」という。）に立脚し、併せて米国環境保護庁（US EPA: 1999, 2000, 2002, 2016, 2023）、欧州食品安全機関（EFSA: 2019, 2021）等のガイダンス類を参考とした。

本ガイダンスでは、第2章で複数化学物質の環境リスク評価に関する基礎情報を示し、第3章でWHO/IPCSフレームワークの概要を紹介した上で、第4章で既存の環境リスク評価のもとで複数物質の同時評価を考える際の着眼点、考慮すべき事項等を提示した。

複数化学物質の環境リスク評価を詳細に行おうとすると、必要な情報（曝露データや有害性データ等）が質的にも量的にも不十分なことが多く、評価に要する検討事項が膨大なものになる。これらを合理的かつ効率的に進めるためには、WHO/IPCSフレームワーク等が提示する段階的評価の考え方を援用することが重要である。段階的評価では、得られた情報（曝露データや有害性データ等）の質と量に応じて、限定的な情報のもとで行う粗い（予備的な）評価から、より精緻化された評価までを実施できる手法を提示している。

本ガイダンスでは、複数化学物質の環境リスク評価を進めるうえで、限られた情報のもとでも予備的な評価を行うことが可能であることを示し、その結果をもとに必要に応じてより高段階の評価に進める筋道を示した。複数化学物質のリスク評価に係る内外の研究や検討の進展、関連する知見の充実等を踏まえ、本ガイダンスは適宜加筆、充実を図るべきものである。

第2章 複数化学物質の環境リスク評価に関する基礎情報

本ガイダンスが示す複数化学物質の環境リスク評価に関する考え方等は、主に次の OECD 文書に立脚している。

OECD (2018) Considerations for Assessing the Risks of Combined Exposure to Multiple Chemicals, Series on Testing and Assessment No. 296, Environment, Health and Safety Division, Environment Directorate.

本章では、本ガイダンス独自の視点を含む基礎的な情報を示す。

1. リスク評価のアプローチについて

複数化学物質の複合曝露のリスク評価を検討する際には、リスク評価のアプローチとして、混合物全体のアプローチ (whole mixture approach) と成分ベースのアプローチ (component-based approach) が考えられる。

混合物全体のアプローチでは、混合物全体をあたかも単一の物質として扱い、混合物全体の曝露量及び用量-反応情報が必要とされる。排水のような化学組成が不明な複雑な混合物だけでなく、製品を評価する際に用いられる。

成分ベースのアプローチは、混合物中の個別の化学物質の曝露量及び用量-反応情報を利用して混合物を評価するアプローチである。

本ガイダンスにおいては、成分ベースのアプローチに主眼を置いている。

2. 同時曝露の可能性及び共通の有害性の考慮について

複数化学物質による複合曝露のリスク評価を実施するか否かの判断では、対象となる人集団又は環境における化学物質への同時曝露の可能性を考慮する必要がある。共発生/共曝露 (co-occurrence/co-exposure) 及び共通の有害性 (common hazard) に関する (可能性を含む) 情報が必要となる。

共発生/共曝露 (co-occurrence/co-exposure) の証拠には、以下のような情報がある。

- * 同一媒体中の物質の実測値 (環境調査データ等)
- * 共存物質の発見可能性に関する情報 (放出又は環境中での運命情報、市場での浸透情報、使用情報等)
- * 農薬や殺生物剤、化粧品、工業用化学物質の商業的混合物、食品や飼料への添加物の混合物等、複数の成分を含む意図的に製造された混合物や製品 (ほとんどが既知の組成)
- * 潜在的に複数の法規制に基づく、規制対象物質の意図的使用に関する情報

共通の有害性 (common hazard) に関して考慮すべき質問には以下がある。

- * 対象とする化学物質群は、同じ標的臓器や標的器官等に、同様または類似した悪影響を及ぼすのか。
- * 対象とする化学物質群は、同じ有害性発現経路/作用機序 (adverse outcome pathways/mode of action: AOP/MoA) に従うことが知られているか。あるいは AOP/MoA は異なるが、標

的臓器/器官は同じか。あるいは AOP 間で 1 以上のキーイベント (key event: KE) を共有しているか。

*対象とする化学物質群が、関連する代謝経路を阻害する可能性を示唆する証拠はあるか。

3. 成分ベースのアプローチにおける混合物中の個別物質間の作用について

一般に、複合影響評価における個別物質間の作用の性質として「用量相加性 (dose additive)」、「相乗性 (synergy)」、「拮抗性 (antagonism)」、「独立性 (independent action)」等が想定される。成分ベースのアプローチでは、複合曝露の有害性を算出するための適切な数学的モデルを選択する必要がある。これらは、物質の作用機序 (MoA) 又は有害性発現経路 (AOP) についての情報が得られている (又は推定されている) ことに基づいている。3 種類のアプローチが概念的に定義されている。

*用量加算/濃度加算 (dose addition/concentration addition: DA/CA)

*反応加算/独立作用 (response addition/independent action: RA/IA)

*ある物質が他の物質の有害性に影響を及ぼすような物質間の相互作用を考慮したモデル

混合物中の個別物質間の相互作用 (interactions) は、有害性又は作用機序 (MoA) が類似又は非類似の化学物質間で起こる可能性がある。2 種類以上の化学物質の複合作用は、DA/CA 又は RA/IA) に基づいて予測されるよりも大きい (相乗作用 (synergistic)、増強作用 (potentiating)、上乘せ作用 (supra-additive)) か、小さい (拮抗作用 (antagonistic)、阻害作用 (inhibitive)、下乗せ作用 (sub-addition, infra-addition)) かの状況を示す。

また、第 3 章で紹介する Meek らの論文 (Meek *et al.*, 2011) では、以下のように述べられている。「同一の類似した作用モード (mode of action) や同一の類似した標的細胞、標的組織、標的器官に影響を及ぼす化学物質群は「用量相加性 (dose additive)」を示す。「用量相加性」をもとに予測された影響と比較して、相互作用によってより大きな影響を生み出す化学物質群は「相乗性 (synergy)」を示し、相互作用によってより小さな影響を生み出す化学物質群は「拮抗性 (antagonism)」を示すであろう。一方で、明確に異なる作用モードや異なる標的細胞、標的組織、標的器官に影響を及ぼす化学物質群は「独立性 (independent joint action)」を示すであろう。」

本ガイダンスにおいては、用量相加性を基本とする。

4. 成分ベースのアプローチにおける評価物質群の範囲の設定について

同時曝露する可能性がある化学物質群の環境リスク評価を行う際には、評価する複数の化学物質 (評価物質群 (cumulative assessment group)) の範囲を設定する作業が必要である。どの化学物質を評価の範囲に含め、どの化学物質を除外するかは、関連情報の入手可能性に依存する。例えば、複合影響評価の対象とする物質群として以下が考えられる。

- (1) 化学構造の類似性に着目した化学物質群
- (2) 親物質と代謝物質、環境中での分解物質を含む化学物質群
- (3) 有害性の類似性に着目した化学物質群
- (4) (1) ~ (3) に該当する化学物質群で実環境中において同時曝露する (可能性を含む) 化学物質群

5. 複合曝露のリスク評価について

(1) 混合物全体のアプローチ (whole mixture approach)

whole mixture 法は、混合物全体を単一の物質として扱い、混合物全体の用量－反応情報により評価する方法である。

混合物全体の有害性データがない場合、化学的及び（環境）毒性学的に十分に類似していると判断される代理 (surrogate) 混合物全体のデータを、対象混合物のリスク推定に用いることができる (US EPA: 2000)。

(2) 成分ベースのアプローチ (component- based approach)

複合曝露のリスク評価における代表的な合算手法に、ハザードインデックス (hazard index: HI) 法、相対効力係数 (relative potency factor: RPF) 法等がある。

HI 法は、評価物質群を構成する各評価対象物質のハザードクォシエント (hazard quotient: HQ) = 曝露量と有害性評価値 (無毒性量等) の比) の合計値を求める方法である。

$$HI = \sum HQ$$

RPF 法では、評価物質群内の各物質の毒性強度を、指標化学物質 (index chemical: IC) の毒性強度 (toxic potency) に対する比 (相対効力係数 : RPF) として表す。本法では、評価物質群内の個々の化学物質に対して類似の作用機序と類似の毒性学的効果を仮定し、相対的な効力を確立するために共通の影響指標を特定するための知見が必要となる。

$$RPF_i = \frac{TS_i}{TS_{IC}}$$

TS_i は各物質 (S_i) の毒性強度であり、 TS_{IC} は指標化学物質の毒性強度を示す。
TEQ (毒性等価量 : toxic equivalency または toxic equivalency quotient) は、次式で示される。

$$TEQ : \sum (Exposure_i \times RPF_i)$$

指標化学物質の選択する際に考慮すべきものとして、次の事項が挙げられる。

- * 指標化学物質の毒性学的情報の妥当性 (adequacy)
- * 対象とする化学物質群において検討される化学物質に対する IC の毒性作用機構の類似性 (similarity)
- * 対象とする化学物質群に含まれる個々の化学物質に対する IC の代表性 (representativeness)

第3章 WHO/IPCS フレームワークの概要

1. WHO/IPCS のフレームワーク

化学物質の複合曝露によるリスク評価については、WHO/IPCS により段階的評価のフレームワーク（以下「WHO/IPCS フレームワーク」という。）（Meek *et al.*, 2011）が提示されている。本フレームワークは、人の健康影響に係る複合曝露のリスク評価についてまとめられたものであり、4つの段階（Tier）に分けた段階的なリスク評価を提示している。本ガイダンス「第4章 複数化学物質の環境リスク評価における考え方」における具体的な記述に先立ち、本章では WHO/IPCS フレームワークの概要を紹介する。

WHO/IPCS フレームワークでは、リスク判定の全段階（all tiers）において用量相加性を仮定しており、以下のように記載されている。「本フレームワークでは、リスクを推測する全段階で用量相加性を標準設定（default）として仮定している。用量相加の利用は、異なる作用モードによる重要影響を及ぼす化学物質群などを含む複合曝露による影響の経験的評価結果の解析に基づき、安全側（conservative）であると考えられる。相乗作用があるために用量相加では影響を過小評価するかもしれないと報告されている少数の事例について、最近の限られた情報の解析では過小評価の度合いは一桁以下と示唆された（Kortenkamp and Hass, 2009, European Commission: 2010）。」

WHO/IPCS フレームワークでは、初めに「複合曝露評価における課題設定（problem formulation for combined exposure assessment）」に係る設問が置かれている。

WHO/IPCS フレームワークの概念図を以下に示す。

この概念図は、課題設定から段階的評価へ進む流れと段階的評価における各段階（Tier）の関係を示している。この図では曝露評価と有害性評価のそれぞれについて4つの段階（Tier 0、1、2、3）が示されているが、本文中ではこの4つの段階において想定される曝露評価、有害性評価及びリスク判定（risk characterization）の考え方が示されている。本フレームワークでは低い段階から順に進める必要はなく、評価の目的や得られた情報に基づき適切な段階を選択する。リスク判定にあたって曝露評価と有害性評価の段階をそろえる必要はなく、得られた情報に基づきどの段階に当たるかを柔軟に判断する。低段階として行われる安全側（conservative）のリスク判定においてリスクが想定された場合は、より高段階の精緻化（refinement）されたリスク判定を実施する候補となる。

複合曝露評価における課題設定

- → 曝露の特性 (nature) は何か?
- → 背景事情 (context) を考慮すると、曝露は生じそうか?
- → 検討対象とする期間中に共曝露は生じそうか?
- → 評価対象物質群 (assessment group) に入れる化合物を考える論拠 (rationale) は何か?



段階的曝露と有害性考慮の例： 混合物または成分ベース

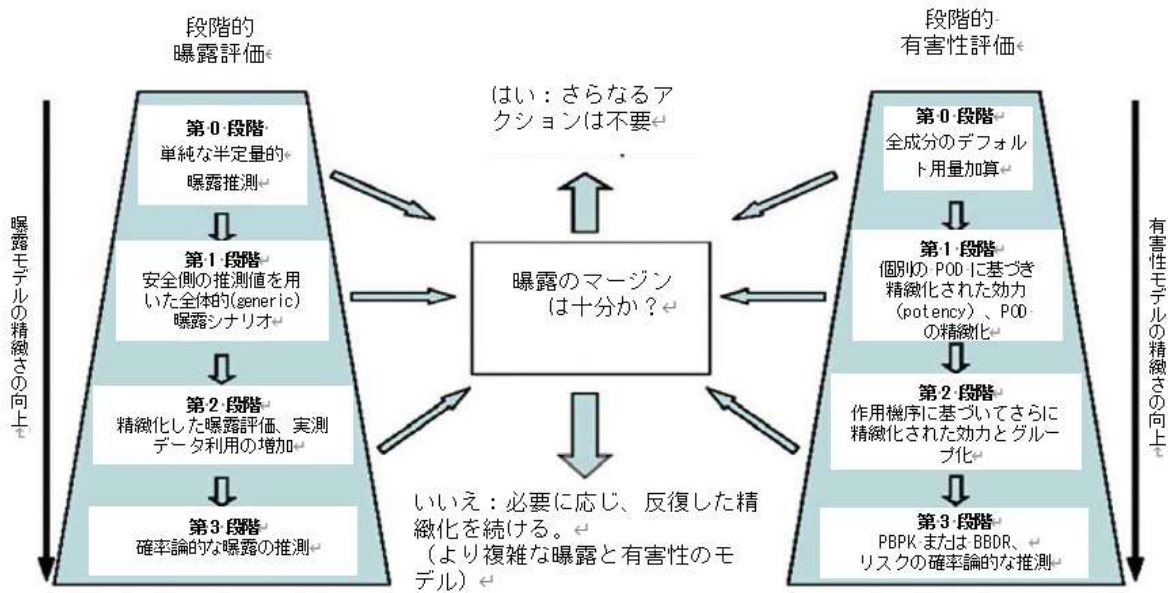


図 1 WHO/IPCS フレームワークの概念図 (Meek et al.(2011)より)

1. 1. 複合曝露リスク評価における課題設定

「複合曝露リスク評価における課題設定」では、曝露の特性や背景情報、複合曝露の可能性、複合曝露評価を行う必要性についての検討を行う。

課題設定は、以下の質問に回答するための情報を収集することから開始される。

1. 曝露の特性 (nature) は何か? 主成分は知られているか? 共存する化学物質全体の有害性についての情報が入手可能か?
2. 背景事情 (context) を考慮すると、曝露は生じそうか?
3. 検討対象とする期間中に共曝露は生じそうか?
4. 評価対象物質群 (assessment group) に入れる化合物を考える論拠 (rationale) は何か?

1. 2. 段階的評価

WHO/IPCS フレームワークにおける段階 (Tier) ごとのリスク判定方法、検討事項の内容に

ついて以下に示す。

Tier 0 : 単純な半定量的な曝露予測と各評価対象物質の用量相加に基づくリスク判定

Tier 1 : 安全側 (conservative) の推定値を使った、全体的曝露シナリオと個別の開始点 (point of departure (POD): NOAEL、LOAEL 等) に基づき精緻化された有害性評価によるリスク判定

Tier 2 : 精緻化した曝露評価、実測データ利用の増加と作用形態に基づき更に精緻化した有害性評価によるリスク判定

Tier 3 : 確率論的曝露予測と生理学的薬物動態 (physiologically based pharmacokinetic (PBPK)) モデル及び生物学的用量反応 (biologically based dose-response (BBDR)) モデルによる有害性の確率論的推定によるリスク判定

第4章 複数化学物質の環境リスク評価における考え方

環境行政のもとで進められているさまざまな広義のリスク評価では、リスク評価の位置付け、評価作業の内容、リスク判定のスタンス等が異なることを踏まえ、本ガイダンスではWHO/IPCS フレームワークによる段階設定を応用した段階的評価の考え方を提示する。

同フレームワークの基本構造である「複数化学物質のリスク評価における課題設定」及び「段階的評価」を踏まえ、さらに参考としたガイダンス類で示された「評価物質群の設定手法」等の考え方を盛り込んだ。同フレームワークは人の健康影響に関する複合曝露のリスク評価についてまとめられたものであるが、本ガイダンスは健康影響及び生態影響の双方を対象として想定している。

本ガイダンスは個別物質ごとに行われてきたリスク評価において複合影響の視点を示すことを目的として、同フレームワークと同じく成分ベースのアプローチ（component-based approach）を基本としており、リスク評価の全レベルで用量相加性を仮定している。懸念すべき相乗性や拮抗性を示す影響が見いだされた場合には、それを踏まえた評価のあり方を個別に判断するものとする。

1. 複数化学物質のリスク評価における課題設定

(1) 注視する視点

- ①個別の評価対象物質候補に化学構造が類似した物質（群）
- ②個別の評価対象物質候補に有害性が類似した物質（群）
- ③それらの物質群に同時に曝露する可能性（likelihood）
- ④それらの物質群に実際に曝露する可能性（likelihood）

(2) 情報収集の実施

(1) に示した項目の可能性を想定した情報収集を行う。複数物質のリスク評価を既存の環境リスク評価の枠組みのもとで検討することを想定しているので、曝露及び有害性に係る情報の収集、整理、信頼性評価等は、既存の環境リスク評価の枠組みのもとで行うものとする。

(3) 留意事項

WHO/IPCS フレームワークが示す「複数化学物質のリスク評価における課題設定」（第3章1. 1）は留意すべき着眼点を挙げたものであるが、これについて十分な情報が当初から得られることは多くないと考えられる。評価作業を進める中で情報が集まり、より精度よい評価ができるようになるものであり、課題設定についても繰り返し（iteration）の視点が重要となる場合がありうる。

2. 評価対象物質群の設定

今回参考とした各ガイダンスにおける評価対象物質群の設定は、総じて、「化学構造の類似性」、「親物質と代謝物質、環境中での分解物質」、「有害性の類似性」、「同時曝露の可能性」に

着目して行われている。WHO/IPCS フレームワークでは、「評価の対象とする物質群の範囲の設定」では、「評価対象物質群に入れる化合物を考える論拠は何か。」を「複合曝露評価における課題設定」の1項目として挙げている。

通常は何らかのニーズがあって個別の評価対象物質候補が決まるが、複合影響評価の対象とする化学物質群（cumulative assessment group）の範囲の設定は必ずしも容易ではなく、評価に先立って確定できる場面は少ないと考えられる。多くの場合は情報を集めて評価を進める中で評価対象物質群を確定させられると考えられ、多くの情報を精査しないと判断できない場合は、評価結果をとりまとめる段階になってようやく確定できるものと想定される。

複合影響評価の対象とする物質群の例として以下が考えられる。

(1) 化学構造の類似性に着目した化学物質群

共通の機能構造（例えば、アルデヒド、エポキシド、エステル、特定の金属イオン等）を持つ化学物質群（OECD: 2018, EFSA: 2019）

類似の化学構造（例えば、ダイオキシン類、フタル酸エステル類等）を持つ化学物質群（EFSA: 2019, US EPA: 2023）

類似した化学構造の農薬類（US EPA: 1999, 2016）

(2) 親物質と代謝物質、環境中での分解物質を含む化学物質群

物理的又は生物学的変換を経て、構造的に類似した化学物質となる物質（OECD: 2018）

物理化学的な類似性を持つ代謝物/分解生成物（EFSA: 2019, US EPA: 1999, 2023）

(3) 有害性の類似性に着目した化学物質群

共通の有害性発現経路/作用機序（adverse outcome pathways/mode of action: AOP/MoA）を示す化学物質群（OECD: 2018, EFSA: 2019, 2021, US EPA: 2016, 2023）、例えば有機リン酸塩（EFSA: 2021）

毒物学的類似性に加えて、毒物動態学的類似性（共通の代謝経路、酸化、加水分解、共通の代謝速度、排泄、半減期、蓄積等）を保つ化学物質群（EFSA: 2019, 2021, US EPA: 2002）

農薬としての類似した作用メカニズム、農薬の哺乳動物への一般的な毒性（US EPA: 1999, 2002, 2016）

(4) (1)～(3)に該当する化学物質群で実環境中において同時曝露する（可能性を含む）化学物質群

環境調査において同一の環境試料から検出された化学物質群（OECD: 2018, EFSA: 2019, 2021）

人バイオモニタリングにおいて同一の人試料から検出された化学物質群（EFSA: 2019, US EPA: 1999, 2002, 2023）

食品中や飲料水中で検出された農薬類（US EPA: 2002, 2016）

3. 段階的評価

WHO/IPCS フレームワークが提示する4つのTier（Tier0～3）を踏まえ、本ガイダンスでは既存のリスク評価に係る諸検討を想定しつつ、以下の4つの「レベル」を設定した。

レベル0	容易に入手できる限られた情報のもとで、複数物質のリスク評価の必要性を簡易に評価、判断する場面を想定
レベル1	スクリーニング段階のリスク評価において、複数物質のリスク評価を検討、実施する場面を想定
レベル2	リスク管理に向けて行う詳細リスク評価として、化学物質管理制度のもとで行われるリスク評価や、指針値、目標値等を導出するための有害性評価等を実施する場面を想定
レベル3	物質群を対象としてレベル2よりも精緻かつ詳細な評価を行う場面を想定

各レベルで想定する評価のあり方及び本段階的評価の活用における留意事項は、以下のとおり。

(1) レベル0

容易に入手できる限られた情報のもとで、複数物質のリスク評価の必要性を簡易に評価、判断する場面を想定している。既存のリスク評価の体系の中に位置付けるというより、検討に着手する時点でその必要性または優先度を判断する段階であり、具体的な評価の実施に向けた前裁きとも言うべきものである。ごく限られた情報のもとで具体的なリスク評価の必要性または優先度を判断することになるため、安全側の判断となるよう留意する必要がある。

①曝露評価

このレベルでは、ごく限られたデータと若干の単純な仮定を用いて、半定量的な見積もり (semiquantitative estimates) を行う。製造輸入量、用途、物理化学的性状等の潜在的な曝露に関する情報は、相対的なランク付けに利用することができる。このような情報を用いて簡易にワーストケースを見積もり、物理化学的性状等の情報を追加して改善する (refine) ことが考えられる。

②有害性評価

既存の有害性評価値等 (reference values) があればこれを活用する。個々の物質に関する情報が十分に得られていなければ、粗い仮定として、評価対象物質群をまとめて扱うことが考えられる。よく採用される仮定は、「対象物質は全て、最も毒性が強い物質と同じ強度の毒性を有する」というものである。

③リスク判定 (risk characterization)

得られた限られた情報をもとに、

$$\text{hazard index (HI)} = \Sigma (\text{hazard quotient})$$

の関係を使うことが考えられる。よく採用される仮定は、「レベル0では有害性の知見、検討対象とする物質は全て最も毒性が強い物質と同じ有害性評価値 (reference value) を有する」というものである。曝露情報、有害性情報とも粗い見積りであっても、安全側の仮定のもと

で行うなら、このレベルの判断には十分と考えられる。

このレベルの評価を安全側の仮定のもとで行った上で「現時点で得られた情報からでは懸念がない」と言えない場合は、より高レベルのリスク評価の実施を検討することになる。一般的には、HI が 1 を超える場合はリスクが懸念されると考えられるが、どの値で線引きするかは活用場面に応じて設定する。

(2) レベル 1

スクリーニング段階のリスク評価において複数物質のリスク評価を検討、実施する場面を想定している。多くの物質を対象としてスクリーニング段階の評価を効率よく進め、より詳細な評価を行うべき候補物質を効果的に抽出する視点で行うものであるため、過度の厳密性は追求せず、比較的容易に得られる情報のもと定型的な判断を行うことを優先している。スクリーニング評価として安全側の判断となるよう留意する必要がある。

①曝露評価

レベル 1 における曝露評価では、評価対象物質群の実測データ（測定場所や測定時期を限定しない）またはモデル予測データの情報を活用する。同時曝露を裏付けるデータの入手が望ましいが、これが得られない場合は、異なる地点や時点のデータを活用して、同時曝露 (co-exposure) の状況を見積もる。一部の物質について同等のデータが得られない場合は、他の物質データと当該物質の製造輸入量、用途、物理化学的性状等の情報をもとに見積もることが考えられる。

②有害性評価

レベル 1 における有害性評価では、個々の評価対象物質の有害性に関する情報を活用する。全ての評価対象物質について、生物種や評価項目が共通である有害性情報が得られることが望ましいが、これが得られない場合は、生物種や評価項目が異なる有害性情報を活用する。スクリーニング段階の評価であるので、作用メカニズムや用量相加の可能性についての詳細な検討は前提としない。

健康リスク評価では、一般的に用いられている無毒性量 (no observed adverse effect level: NOAEL) 等を援用することが考えられる。評価項目等が共通であることが望ましいが、これが得られない場合は、

- ・得られた情報のもとで、異なる評価項目のもとでそれぞれ無毒性量等の適切な評価値を導出する。
 - ・同じ評価項目の影響情報が得られていない物質について、その影響レベルを推測する。
- 等により対応することが考えられる。

生態リスク評価では、一般的に用いられている予測無影響濃度 (predicted no effect concentration: PNEC) を援用することが考えられる。生物群、生物種、評価項目等が共通であることが望ましいが、これが得られない場合は、得られた情報のもとでそれぞれ PNEC を導出する。

③リスク判定 (risk characterization)

レベル1のリスクの判定においても、

$\text{hazard index (HI)} = \Sigma (\text{hazard quotient})$

の関係を使って加算する。HIでは物質ごとに異なる不確実係数を含みうるので、これを避けるため（WHO/IPCSフレームワークが示す）PoD index（曝露とpoint of departureの比）を用いた場合は、さらに考慮すべき不確実係数を想定する必要がある。どの値で線引きするかは、活用場面に応じて設定する。

（3）レベル2

リスク管理に向けて行う詳細リスク評価として、化学物質管理制度のもとで行われるリスク評価や、基準値や指針値を導出するための有害性評価等を実施する場面を想定している。複数物質の評価に際しては、レベル1よりも詳細な科学的知見に基づき、より合理的な評価を行うことを想定しており、これに伴って必要となる情報が増え、より精緻な検討が求められることになる。特定のサイトに着目した詳細な評価が目的ではなく、国全体を視野に入れた化学物質管理や基準値、指針値等の設定のためのリスク評価を目的としており、評価に係る共通の考え方がガイドライン、ガイダンス等として整理されていることもあるので、これらの場面を想定するレベルとして設定している。

人の健康影響に係る有害性評価においては、作用機構を踏まえた検討を行うことが考えられる。生態影響に係る有害性評価では作用機構の検討は容易でないため、異なる視点で整理を行うことが考えられる。

①曝露評価

レベル2における曝露評価では、同時曝露の状況をより具体的に把握することが推奨される。このためには、評価対象物質群について同時に同じ場所で測定された実測データや、同時曝露の状況を示すモデル推計データの入手が望ましく、既存データが得られない場合は、新たな取得を検討することが望ましい。

評価対象物質群の同時曝露に係る影響の情報が得られ、対象物質群を一体として評価することが可能と考えられる場合は、そのような評価の可能性と妥当性を裏付ける曝露情報の取得が重要であろう。

②有害性評価

レベル2における有害性評価では、評価対象物質の有害性について、作用機構等を含む知見を充実させることにより、影響の共通性及び加算の妥当性について確認を行い、定量的な加算のための知見を得ることが推奨される。評価対象となる各物質の有害性の強度に関する情報を踏まえ、可能な場合には相対効力係数（RPF）を導出する。各物質の影響上の強度（potency）は、指標化学物質（index compound）に対する強度比として表される。

生態影響に係る有害性について、人の健康影響と同様の検討を行うのは困難と考えられるので、構造の類似性、有害性傾向の類似性等をもとにRPFに準じた係数を導出することが考えられる。

なお、評価対象物質群の同時曝露に係る影響の情報が得られる場合は、対象物質群を一体として評価することが考えられる。例えば、多環芳香族炭化水素の吸入に伴う人の健康影響

については、同時曝露した集団を対象とする疫学的知見が得られるので、これをもとに評価対象群の物質をひとまとめにした評価が検討されている。

③リスク判定 (risk characterization)

人の健康影響に係る有害性について相対効力係数 (RPF) が設定できた場合は、RPF で加重した曝露を全ての評価対象物質について合算し、指標物質 (index compound) の評価値 (reference value) と比較してリスクを判定する。

生態影響に係る有害性について相対効力係数 (RPF) に準ずる係数が設定できた場合は、RPF 設定時と同様の比較を通じてリスクを判定する。

RPF の導出が難しい場合は、一定の仮定や推測のもとでこれに準じた係数を設定し、同様にリスクを判定するか、HI や PoD index の考え方のもとでリスクを判定するなど、得られた情報のもとで適切な評価のあり方を検討する。

対象物質群を一体として評価することが可能と判断される場合は、その前提のもとで曝露と有害性を比較し、リスクを判定する。

(4) レベル 3

物質群を対象としてレベル 2 よりも精緻かつ詳細な評価を行う場面を想定している。レベル 2 において想定している横並び的なリスク評価とは異なり、検討対象物質群の有害性情報や曝露情報の実態に応じた掘り下げを行う必要がある場合は、リスク評価の態様は検討対象物質群ごとに異なるものとなると見込まれる。

このレベルの健康リスク評価では、体内動態や作用機構の詳細な情報を踏まえた評価を検討することが考えられる。国内の例として、ダイオキシン類を対象とする耐容一日摂取量 (TDI) を導出するために行われた評価は、レベル 3 相当と位置付けることが考えられる。評価の考え方については、さらなる知見の充実等を踏まえて、今後記述を検討する。

なお、WHO/IPCS フレームワークの Tier 3 では、次のような事項が想定されている。

曝露評価では、曝露因子 (exposure factors) や曝露データの分布を考慮することにより、曝露の推定は確率論的な性格を帯びる。

有害性評価では、トキシコキネティクスとトキシコダイナミクスの両面を含む作用機構に関するより詳細な情報を活用する。生理学的薬物動態 (PBPK) モデルや生物学的用量反応 (BBDR) モデルの双方が含まれ、有害性の確率的推定や、動態や作用の変動や不確実性の確認を行う。

リスク判定 (risk characterization) では、確率的評価として、基準値を上回る人口の割合、基準値の最大超過率、または分布の特定のパーセンタイル (99.9 パーセンタイルなど) による基準値以下の人口の割合等によりリスクを推定する。曝露推定の有害性に対するマージンを、不確実性ととともに示す。

(5) 活用にあたっての留意事項

本ガイダンスが提示する段階的評価の活用にあたっては、次の点に留意する必要がある。
○上記で設定したレベル 0~3 は、WHO/IPCS フレームワークが提示する Tier 0~3 を踏まえ、

当省において行われている各種（広義の）リスク評価における活用を念頭に置いて目安として設定したものである。これは各レベルで想定される複数化学物質のリスク評価の考え方を提示したものであり、各レベルで提示した詳細度の評価の実施を必須とするものではなく、この詳細度の評価に必要な知見が得られなければ評価が実施できないというものでもない。

- 低いレベルはスクリーニング段階、高いレベルは詳細な評価における活用を想定している。低いレベルでは限られた情報のもとで粗い評価を行うことになるが、スクリーニングとして見落とししないようにするには、安全側の（conservative）評価とするための配慮が重要である。
- レベル 0 から一つ一つレベルを上げていくべきものではない。評価の目的と得られた情報に基づき、どのレベルを適用するかを柔軟に判断する。得られた情報により、曝露評価と有害性評価が実施できるレベルが異なることもありうるので、双方の評価に基づくリスク判定をどのように行うかは、そのつど柔軟に判断する。
- 本ガイダンスにおいてレベル 0 を設定する意義は、「具体的な評価の実施に向けた前裁きとしての最初の判断は、この程度の情報でも実施できる。」というものである。「必要な情報が得られないから、複数物質の評価として何もできない。」ということにはならない。
- 低次のリスク評価によってリスクの懸念が示される場合であっても、一律に高次レベルの詳細なリスク評価の実施を求めるものではない。どのレベルのリスク評価まで実施するかは、評価の目的に応じて柔軟に判断すべきものであり、リスク評価のさらなる高度化や精緻化とは異なる対応策を検討することも考えられる。
- レベル 3 のリスク評価では、曝露、有害性のいずれについてもより精緻かつ詳細な知見を参照する必要が生ずる。得られる情報の内容や程度等を踏まえて行うべき高次のリスク評価を構築することになり、その内容に応じた資源や時間が必要になると見込まれるが、実施するための情報が十分に得られる保証はなく、さらなる精緻化が図れるとも限らない。このレベルのリスク評価の実施に当たっては、必要性、意義、実施可能性、要する資源や時間等の見通し等についての検討が重要になると考えられる。

参考文献

European Commission (2010) State of the art report on mixture toxicity—final report (Study Contract No. 070307/2007/485103/ETU/D.1). Directorate General Environment, European Commission, Brussels.

https://www.pan-europe.info/old/Campaigns/pesticides/documents/cum_syn_effects/Kortenkamp%20state%20of%20the%20art%20mixture%20toxicity.pdf

EFSA Scientific Committee, More, S.J., Bampidis, V., Benford, D., Bennekou, S.H., Bragard, C., Halldorsson, T.H., Hernandez-Jerez, A.F., Koutsoumanis, K., Naegeli, H., Schlatter, J.R., Silano, V., Nielsen, S.S., Schrenk, D., Turck, D., Younes, M., Benfenati, E., Castle, L., Cedergreen, N., Hardy, A., Laskowski, R., Leblanc, F.C., Kortenkamp, A., Ragas, A., Posthuma, L., Svendsen, C., Solecki, R., Testai, E., Dujardin, B., Kass, G.E.N., Manini, P., Jeddi, M.Z., Dorne, J.L.C.M. and Hogstrand, C. (2019) Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. *EFSA J.* 17(3); 5634.

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5634>

EFSA Scientific Committee, More, S.J., Bampidis, V., Benford, D., Bragard, C., Hernandez-Jerez, A., Bennekou, S.H., Halldorsson, T.I., Koutsoumanis, K.P., Lambre, C., Machera, K., Naegeli, H., Nielsen, S.S., Schlatter, J.R., Schrenk, D., Silano, V., Turck, D., Younes, M., Benfenati, E., Crepet, A., Te Biesebeek, J.D., Testai, E., Dujardin, B., Dorne, J.L.C.M. and Hogstrand, C. (2021) Guidance document on scientific criteria for grouping chemicals into assessment groups for human risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. *EFSA J.* 19(12); 7033.

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/7033>

Kortenkamp, A. and Hass, U. (2009) Expert workshop on combination effects of chemicals, 28–30 January 2009, Hornbaek, Denmark: Workshop Report.

https://www.food.dtu.dk/english/-/media/institutter/foedevareinstituttet/publikationer/pub-2009/2009-bilag_2_expertworkshop.pdf?la=da&hash=26C9A4012DCF53DC3F74E067FFF7C058A46D7860

Meek, M.E.(Bette), Boobis, A.R., Crofton, K.M., Heinemeyer, G., van Raaij, M. and Vickers, C. (2011) Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. *Regul. Toxicol. and Pharmacol.*, 60, S1–S14.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230011000638?via%3Dihub>

OECD (2018) Considerations for Assessing the Risks of Combined Exposure to multiple Chemicals. Series on Testing and Assessment No. 296.

<https://www.oecd.org/en/publications/considerations-for-assessing-the-risks-of-combined-exposure-to->

[multiple-chemicals_ceca15a9-en.html](#)

Risk Assessment Forum United States Environmental Protection Agency (2000) Supplementary Guidance for Conducting Health Risk Assessment of Chemical Mixtures.

<https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=20533>

United States Environmental Protection Agency (1999) Guidance for identifying pesticide chemicals and other substances that have a common mechanism of toxicity.

https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-07/documents/guide-2-identify-pest-chem_0.pdf

United States Environmental Protection Agency (2002) Guidance on cumulative risk assessment of pesticide chemicals that have a common mechanism of toxicity [EPA Report].

https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-07/documents/guidance_on_common_mechanism.pdf

United States Environmental Protection Agency (2016) Pesticide cumulative risk assessment: Framework for screening analysis.

<https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2015-0422-0019>

United States Environmental Protection Agency (2023) Draft Proposed Principles of Cumulative Risk Assessment under the Toxic Substance Control Act.

<https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/cumulative-risk-assessment-under-toxic-substances>

環境省（2025）今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について（改定案）. 中央環境審議会大気・騒音振動部会有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会（第9回）資料 2-2.

<https://www.env.go.jp/council/content/07air-noise02/000323553.pdf>