

複雑混合物も含めた混合物の国内外における規制と 評価手法に関する最近の動向

頭士 泰之

(国研)産業技術総合研究所 安全科学研究部門 研究員 博士(工学)

(株)技術情報協会

製品含有化学物質のリスク管理、情報伝達の効率化

第6節 複雑混合物も含めた混合物の国内外における規制と評価手法に関する最近の動向

はじめに

化学物質のリスク評価の考えが国内に導入されてから30年程となるが、その考え方や開発された評価手法は徐々に各種法規制などに導入され始めている。初期には化学物質単体を個別に評価する事に力が注がれてきたが、最近では複数の物質、つまり混合物として評価する事が求められつつあり、欧米を筆頭にそのような法規制の整備も始まっている。しかし、物質単体のリスク評価もさることながら混合物のリスク評価では考え方の複雑さや実務場面での煩雑さが増加し、その対応には混乱が見られる。さらに副生成物や天然物を含み無数の化学物質から成るいわゆる複雑混合物に対しては、その評価方法すら明確に定められておらず状況はさらに混沌としている。そこで本章では、複雑混合物も含めた混合物全体について、リスク評価研究および規制の観点から情報を整理し、国内外の動向を紹介する。混合物評価についてカバーすべき範囲は、有害性・作用機序・相互作用・物性・組成・試験方法・推定手法・含有情報伝達方法など実に広大であり、多数の分野にまたがった研究文献や環境・各製品を対象とした法関連文書が非系統的に存在する。そのためこれら全てを詳述する事は出来ないが、これらの情報を結び付けて整理し、必要に応じて詳細な情報に遡及できるよう記述した。

1. 混合物の分類定義と範囲

混合物という言葉は、色々な場面において違う意味合いで用いられることが多く、このことが混合物問題を扱う上で弊害となる事が多い。そこでまずは本節で、この「混合物」という単語を次に示す通り、観点別に分類化しておく。

1.1 化学組成の観点からの混合物の単語分類

化学組成の観点から、混合物は下表のように単純混合物、複雑混合物に大別できる。

表1 化学組成の観点からの混合物分類

	定義	備考
単純混合物 (Simple mixture)	2～10個程度の化学物質から構成されるもの	「複数の物質」と呼称される場合もこれを指す事が多い。意図的に混合し調製されるケースが多い。
複雑混合物 (Complex mixture)	無数の化学物質から構成されるもの	燃油や煙草などの天然物や、廃棄物が挙げられる。定性的および定量的に化学組成が明確化できていないケースがほとんど。

この分類は米国の有害物質・疾病登録機関（ATSDR）による相互作用プロファイルガイダンス書において採用されている¹⁾。

1.2 便宜的観点からの混合物の単語分類

法規制や実務の場面などにおいて、混合物は便宜的に、下表のように製品混合物と環境混合物に分類できる。

表2 便宜的観点からの混合物分類

	定義	備考
製品混合物 (Product/Technical mixture)	複数の物質を含む化学工業原料や、衣類・電気製品などの成形品に含まれる化学物質群	REACH規制やGHSなどの製品上市に関わる法規制において評価対象となる。意図して作られるため単純混合物であることが多く、製造手が組成情報を把握していると考えられ、情報伝達による評価アプローチが採られる（詳細は次節）。
環境混合物 (Environmental mixture)	土壌・大気・水圏などの環境媒体や廃棄物に含まれる化学物質群	WFDやCWAなど欧米の水質関連法において評価対象となる。水圏や排水中の汚染物質を評価するため有害性試験に基づくアプローチが採られることが多い（詳細は次節）。種々雑多の物質から成り複雑混合物であることがほとんどである。

このような分類を明確に提示して用いているガイドンス書や研究論文などは少ないが、意識的にこの分類を想定して記述されている場面が見受けられ、本章では上記表の通り整理記述した。尚、食品に関しては、製品混合物に分類可能な場合が多いが、飲料水や食品素材など場合によって環境混合物と分類されるものもあり、中間的な位置づけになると言える。

1.3 化学分析アプローチからの混合物の単語分類

化学物質を評価する際には、化学分析が重要となるため、化学分析アプローチからの分類についても簡単に触れておく。化学物質は有機物、無機物、その中間である錯体の3つに大別できる。無機物はイオンクロマトグラフィー (IC) や誘導結合プラズマ (ICP) 分析装置などで分析され、有機物はガスクロマトグラフィー (GC) や液体クロマトグラフィー (LC) で分離分析される。とくに、分子量が低く分子内極性が低いために揮発性の高い物質は GC で分析され、逆に極性が高く揮発性の低い物質は LC で分析される。錯体は物性に依じて ICP, GC, LC などが用いられるため分類は難しいが、逆に言えば意識して分類して扱う必要がない。錯体はケースによっては詳細な検討が必要となるかもしれないが、それらの点は別書および別の機会に譲る。総じて、IC や ICP で分析できる無機混合物、GC で分析できる揮発性混合物、LC で分析できる不揮発性混合物に分けられる。混合物を評価する際には、目的に応じてこれらを使い分ける、もしくは併用することが必要となる。現状の混合物リスク評価において化学分析をベースとした評価手法は限られているが、EU の水枠組み指令 (WFD) ²⁾ についての影響指向分析手法 (EDA) の活用提案 ³⁾ に見られるように、複雑混合物の評価に対しては今後必要性が高まる可能性がある。この点については4項で触れる。

2. 現状での混合物のリスク評価の概要

2.1 混合物リスク評価とその特徴

化学物質リスク評価において、リスクは注目する化学物質自体のもつ有害性 (ハザード、毒性とも言われる) に対し、その暴露量を考慮して定量算出され、異なるリスクとの比較・行動選択の材料に用いられる。このリスク評価を混合物に拡張して実施しようとする際に議論されるものの1つに、有害性の相互作用がある。単体の化学物質をリスク評価する場合には、有害性については生物試験によって得られた値を用いる事ができた。しかし2種以上の化学物質の有害性については、お互いの有害性を加算的あるいは相乗的に強める、拮抗して弱める、あるいは独立して作用する、といった相互作用のタイプを考える必要が生じる。それらの相互作用のタイプに加え、それら物質の組成比率ごとに相互作用の程度も捉える必要が生じる。また混合物は2種のみから成るものだけでなく、組み合わせ爆発の問題もある (100種の物質の組み合わせは、 $\sum_{i=2}^{100} ({}_{100}C_i) \approx 10^{30}$ 通り)。

この化学物質の相互作用については、Kortenkamp, Faust, Backhaus による科学研究論文レビューで良くまとめられている ⁴⁾。このレビューでは、2種から数十種類に及ぶ化学物質について毒性試験法の設計や実施結果についてまとめている。例えば2つの物質の相互作用を検出する試験法に Isobologram を用いる事が考えられる (図1)。化学物質の有害性を調べる際に試験により、無毒性量 (NOAEL) や用量-反応曲線から算出されるベンチマークドーズ (BMD) を求める。これに対し2つの物質の混合組成 (各毒性影響が等価になるように単位濃度を設定) を変えた複数のパターンでこの用量-反応曲線を得たものが Isobologram である (Isobole design, Surface design, Ray design などとも呼ばれる)。この

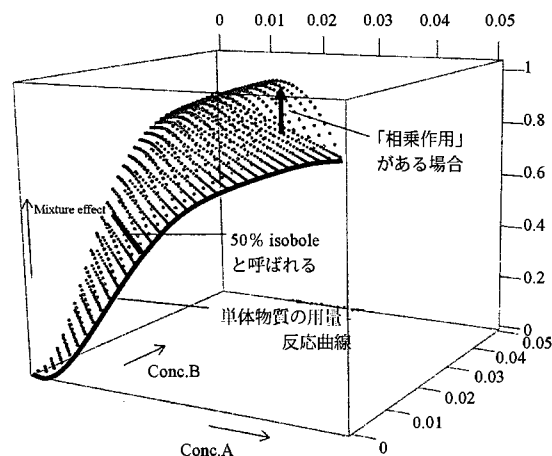


図1 2物質の毒性相互作用を示す3次元プロットでのIsobologram
*2つの物質の各組成における毒性相互作用のタイプを知ることが出来る。

時、各組成での影響率 50% を結んだ線が 50% isobole と呼ばれる。この線が各単位濃度の単純な足し算で表現される線 (図 1 中の 50% isobole と示された直線) よりも手前 (低濃度側) に描かれる、あるいは曲面が上部に描かれる場合にそれらの組み合わせには相乗作用があると判断できる。拮抗作用の場合はその逆となる。

この様な組成網羅的な用量 - 反応関係を得る試験系を組めれば理想的ではあるが、実際の場面では努力量の観点から、組成を決めてしまって 2 種の混合物について 1 つの用量 - 反応曲線を得る Fixed-ratio や、複数種の物質について単位濃度ずつ混ぜあって試験結果をもとめ理論計算値と比較する Point-design と呼ばれる方法が多く用いられる。理論値の計算方法には、濃度加算性に基づく Concentration addition (CA) と独立相互作用に基づく Independent Action (IA) の 2 つが比較されることが多い。IA は Effect addition などとも呼ばれることがある。それぞれの計算一般式は下記のとおりである。

CA の場合

$$EC_{Mix} = \left(\sum_{i=1}^n \frac{P_i}{EC_i} \right)^{-1} \quad (1)$$

ここで、n は物質数、i は各化合物の ID、EC は注目影響の現れる濃度レベル、pi は混合物中の i の組成比である。ある物質のリスク比を求める際に PEC/PNEC 比と呼ばれるものが用いられることがあり、評価したい物質群の PEC/PNEC 比の総和を算出して総リスク比として算出するケースがあるが、CA はそれと同様の計算となる。

IA の場合

* 致死率など、濃度上昇によって影響値が上がる場合

$$E(c_{Mix}) = 1 - \prod_{i=1}^n \{1 - E(c_i)\} \quad (2)$$

* 生存率など、濃度上昇によって影響値が下がる場合

$$E(c_{Mix}) = \prod_{i=1}^n E(c_i) \quad (2)'$$

ここで、E(c) は濃度 c における影響率である。CA と IA では必要となるデータが異なり、CA の場合は各物質について求めたい影響レベル (EC₅₀ など) に対する濃度、IA の場合は各物質についての含有濃度における影響率が必要である。IA の利用は、混合物を調製して検証試験を行う場合 CA と同程度の実施難度であるが、採取した混合物を評価する場合には各種濃度での影響率を濃度が明らかになった時点で求める必要があり、CA と比較してその適用には煩雑さが増える。その点で CA は EC₅₀ など情報が豊富な影響指標値を算出対象とすれば、既存データベースを利用するだけで済む簡便な計算式である。理想的にはどちらの方法であれ、各物質の用量 - 反応関係式を得ている事が望ましい。国内でも農業について IA と CA の有効性について検討がなされておりそちらも参照されたい⁵⁾。

Kortenkamp らは様々な組み合わせの複合影響試験に関する論文のレビュー分析を通して、相乗効果が見られた研究例は限られている事を見出し、混合物毒性を評価する際には、やや過大評価になるケースもあるものの安全側の評価となる点も踏まえ、IA に比べ CA の方が有利であると結論付けている⁴⁾。また Kamo & Yokomizo は相互作用について、毒性作用機序の異同を考慮しながら CA が成立するかについて数理的な解析を試みており、環境中濃度のような低濃度域においては CA が成り立つとしている⁹⁾。これは、混合する物質が少ない場合には相乗・拮抗作用の存在が目立ち CA からの乖離が大きい一方で、物質数が増えるに従ってそれらの作用が互いに打ち消し合って見かけ上 CA が成立するというファンネル仮説⁷⁾とも一致する。以上の点から、化学物質の相互作用は、とくに物質数の多い複雑混合物については、CA をベースとして考えながら、必要に応じて IA や相乗・拮抗作用について考慮していく形がより標準的であろうと考える。

混合物の有害性に関する議論が活発化する一方で、混合物の暴露に関する議論は少ない。これは暴露解析において混合物に特有の課題があまりないと考えられている事もあるのかもしれない。すなわち、通常の単体物質に関する暴露評価部分を混合物中成分数に応じて、増やしていく事でシンプルに対応可能だと考えられることが多い。一方で、環境中

には実に多種類の化学物質が存在し、それらを網羅的に把握できるような手法が求められる。例えば新たな分析手法として、網羅的かつ効率的に把握しようとする手法の開発取組みが進められている⁸⁾。また、分析的アプローチで検出された未知物質の構造解析や同定もしくはリスク評価に用いる事が可能な情報への落とし込みも重要になると考える。これらの点は4項の課題部分でも触れる。現状の実態を見ると、リスクの懸念されるもしくは有害性の高い物質に対し高い優先度を割り振り、物質を絞り込んだうえで、測定あるいは製品含有量情報を利用して暴露量を算出し、毒性作用機序が類似しているものについてCAを仮定して、リスク評価としている形が多い。あるいは、総排水毒性試験(WET)など生物に対して毒性試験を実施して、直接的に評価する方法が採られることもある(2.2項)。いずれにしても混合物リスク評価について、有害性評価および暴露評価の部分共に、今後議論を深めていく余地が多く残されている。

2.2 混合物リスク評価の歴史的流れ

環境汚染の防止に向けた法整備は、米国の水質浄化法(1948年)などにも見られるが、化学物質の評価、特にリスク評価の考えが取り入れられたのは、その先駆けとなった米国の食品医薬品局(USFDA)や環境保護庁(USEPA)においても1970年以降のことである。このリスク評価が始まった当時から現在に至るまで、王道としては単体物質を1つずつ評価する形が採られてきた。一方で複数の物質や複雑混合物によるリスクを評価する方法についても、1970年ごろの米国における大気浄化法や水質浄化法の改正を契機にその必要性が認識され、評価方法の策定に向けた動きが始まっている。

表3に混合物の法規制やリスク評価に関連するトピックについて年代順にまとめた。混合物の評価においては、環境(大気、水、廃棄物など)を対象として評価するのか、製品(食品を含む)を対象とするのかにより、評価アプローチが分かれる傾向がある。これは各々の混合物の成り立ちが異なるため、製品混合物は意図的に混合されたり組み上げられるため、化学組成が単純で済みやすくまた情報も製造者が有している場合が多く、書類情報や既存測定情報をベースとした評価アプローチを採る事が出来る。このような、物質を個別に積み上げていく方法をComponent-based approachなどと呼ぶこともある。これは化学品の分類及び表示に関する世界調和システム(GHS)、EUの化学品の分類・表示・包装に関するCLP規制などに対応するアプローチで、国内においてもGHSに対応した混合物評価ガイダンスが作成されている⁹⁾。一方で環境混合物は種々雑多のものが混ざった複雑混合物であることが多く、情報に基づくアプローチが取れないあるいは取ったとしても総体を評価したことになる。このような環境混合物に対しては、毒性試験を利用し影響をベースとした評価アプローチが採られる。混合状態で評価しようとするこのような方法をWhole mixture approachなどと呼ぶこともある。これはEU水枠組み指令(WFD)や米国水質浄化法(CWA)など水質保全に関する法律に対応するためのアプローチの1つで、国内でも排水の評価にWETなど利用されることがあり、このアプローチに該当する。また欧州では混合物に対し成分画と毒性試験を繰り返し徐々にブレークダウンし毒性キ成分に迫っていく影響指向分析(EDA)が提案されている。WETと毒性削減評価手法(TRE)あるいは毒性同定評価手法(TIE)を組み合わせた方法が用いられることもある¹⁰⁾。

最近では網羅的な混合物成分の分析手法も発展しつつあり、これら2種のアプローチと組み合わせる事もあり、また分析的アプローチとして発展させていく事も考えられ始めている。この点については4項で触れる。

表3中では環境混合物・製品混合物の分類を意識しながら、それぞれのトピックが環境混合物を主眼とするものであれば排出イベント、製品混合物であれば上市イベントという形で記載した。この歴史的な流れを追ってみると、混合物リスク評価は1970年ごろ環境保全の観点から米国で始まり環境混合物の評価法としてWETが試行され始めた。2000年ごろになると、やはり米国で食品品質保護の目的で累積リスク評価(CRA)手法のガイダンス書が策定され¹¹⁾、製品混合物の評価法の先駆けとなっている。その後欧州や国際社会において環境保全や食品・製品安全の目的で評価方法策定の動きが拡大しながら波及している。特にEUの化学品の登録・評価・認可・規制に関わるREACH規制、GHS¹²⁾やそれに対応するEU域内法のCLP規制など製品流通における安全性を確保する目的での製品混合物の評価法の策定が活発化している。環境混合物の評価法についても、欧州の大型研究ファンドである政策フレームワークプログラムFP-7においてEDAを利用した評価手法を中心に据えた大型研究プロジェクトSolutionsが採択されている³⁾。また欧州や国際的な特徴として、欧州石油連盟(Concawe)、石鹼・洗剤協会(SDA)¹³⁾、国際石鹼・洗剤・メンテナンス製品協

会 (A.I.S.E)¹⁴⁾ といった業界団体が自主的に製品混合物の評価法を策定あるいは実施していこうとする動きが挙げられる。さらに最近では日本化学工業協会による GHS の国内対応用の混合物リスク評価法の策定取組みが見られ、また米国では USEPA でのスクリーニング用の累積リスク評価法策定¹⁵⁾ など再度活性化の気配もあり、2016 年にはフロリダで北米や欧州の行政・研究機関・業界団体が集まって、複雑混合物や構造未知の試験困難物質に対する環境リスク評価手法の策定に向けた国際会合が実施された¹⁶⁾。日本もこのような動きに回答していく必要があるだろう。

表3 国内外における混合物の規制・評価の歴史的流れ

年代	国・地域	事例	評価/規制などの特徴
1970	米国	1963 年からの大気浄化法 (CAA) を改正公布	排出イベントを対象 炭化水素群の総量評価・規制
1972	米国	1948 年からの水質浄化法 (CWA) を改正公布	排出イベントを対象 有害物質全般の評価・規制
1973	日本	自動車排出ガス規制での炭化水素等	排出イベントを対象 炭化水素群の総量評価・規制
1974	米国	総排水毒性試験 (WET) の試行プログラム開始	排出イベントを対象 毒性成分の総量評価
1988	日本	閉鎖性水域の水質総量規制	排出イベントを対象 有機物の総量評価・規制
1996	米国	食品品質保護法 (FQPA) で複数暴露経路の考慮を示唆	上市イベントを対象 複数暴露経路の考慮示唆
1996	米国	安全飲料水法 (SDWA) で複数物質の評価を要求	上市イベントを対象 混合物のリスク評価要求
1999-2002	米国	米国環境保護庁 (USEPA) が農薬の累積リスク評価のガイダンス・枠組みを策定	上市イベントを対象 複数物質のリスク評価法
2000	EU	EU 水枠組み指令 (WFD) の公布	排出イベントを対象 有害物質全般の規制
2000	日本	ダイオキシン特措法で毒性当量 (TEQ) の考えを利用	排出イベントを対象 ダイオキシン類の規制
2002-2011	米国	USEPA が農薬類の累積リスク評価のケーススタディを実施	上市イベントを対象 複数物質のリスク評価
2003	国際機関	分類、ラベル表示により単体物質および混合物の有害性情報を伝える GHS 分類が決定	上市イベントを対象 取扱い物質・混合物の有害性情報の表示努力義務
2006	EU	化学品の登録・評価・認可・規制に関わる REACH 規制にて単体化合物・混合物・成形品が対象	上市イベントを対象 有害物質の含有規制
2008	EU	化学品の分類・表示・包装に関わる CLP 規制を策定、GHS に対応するものとして DPD+ から改訂	上市イベントを対象 取扱い物質・混合物の有害性情報の表示努力義務
2008	EU	REACH 規制の改正で CLP との紐付け	上市イベントを対象 有害物質の含有規制
2010	EU	産業排出指令 (IED) の公布	排出イベントを対象 揮発性の有害物質の規制
2012	欧州業界	欧州石油連盟 (Concawe) の石油中の多成分を対象としたリスク評価取り組み	上市イベントを対象 自主的な混合物評価法策定
2012	EU	バイオサイド製品規制 (BPR) の公布	上市イベントを対象 殺生物剤の含有規制
2013-2018	EU 中心	Solutions プロジェクトが EU 枠組みプログラム EU-FP7 にて採択	排出イベントを対象 有機物質全般の評価法
2015	国際機関	国際がん研究機関 (IARC) が加工肉 (ソーセージなど) を発がん性グループ 1 (発がん性が認められる) に混合物として追加	上市イベントを対象 発がん性の単体・混合物のリスクアップ
2015	日本業界	日本化学工業協会が GHS に対応した混合物評価ガイダンスを策定	上市イベントを対象 取扱い物質・混合物の有害性情報の表示努力義務
2016	米国	USEPA が累積リスク評価についてスクリーニング用のガイダンス・枠組みを策定	上市イベントを対象 複数物質のリスク評価法
2016	EU 米国 カナダ 業界団体 など	混合物の環境リスク評価法の発展に向けた国際会合の開催	両イベントを対象 複雑混合物のリスク評価法

この様に、混合物の評価法については 40 年以上もその手法の策定取組みが行われてきている。しかしながら、特に基本的に複雑混合物となる環境混合物に対する評価手法の確立は難しく、いまだ研究者間やステークホルダー間で合意の得られる包括的な評価手法は構築されていない。製品混合物の現状の評価アプローチをとっても情報伝達が機能し難い場面もあり、より高精度で実用的な評価手法が望まれる。3 および 4 項では各国・機関における混合物の規制や評価研究をクローズアップして、現段階における問題点や課題に触れる。

3. 各国の混合物規制と評価研究の動向

3.1 米国の動向

米国は混合物によるリスクを考慮した法整備を世界に先駆けて行ってきた。水質の保全を目的とする CWA に関連し

て、WETの試行プログラムを開始したのが1974年となる。これは環境混合物に対する影響ベースの評価アプローチである。また1980年にスーパーファンド法とも呼ばれる汚染地浄化実行の担保を目的とした包括的環境対策・補償・責任法（CERCLA）が公布され、これを契機に1989年にはUSEPAからスーパーファンドサイトのリスク評価ガイダンス（通称RAGS）が策定されており¹⁷⁾、この中でCAに基づくリスク算定法が提案されている。発がん性物質の場合と非発がん性物質の場合で方法は異なるが、ここでは割愛する。これは環境混合物に対して影響ベースではなく情報ベースの評価アプローチを提案した少ない例である。その後、1996年の食品品質保護法（FQPA）や安全飲料水法（SDWA）において複数暴露経路、複数物質を評価していくべき旨が条文記載され、特にFQPAの公布を受けてUSEPAが累積リスク評価法のガイダンス書を策定している¹⁸⁾。この中では、まず始めに評価対象の物質群を類似作用機序として分類可能かどうかを決め、その場合にはCAに基づくリスク算定法が採られる。分類できない場合は、この評価フレームワークでは対象外となる。USEPAの用いる評価法の特徴としてリラティブポテンシーファクター（RPF）値の設定が挙げられる。RPF値は、注目する物質群から指標物質を選び1とし、その指標物質の毒性指標値に対するその他の物質の毒性指標値を相対値として変換する。この各物質の暴露量とRPF値の積を合算し、指標物質の毒性指標値との比較を行う。この累積リスク評価は特にFQPAのカバー範囲となる農業に対して実施され、有機リン系やピレスロイド系殺虫剤など5つの評価事例が示されている。2014年にはUSEPAから発表された次世代リスク評価の中で混合物の特にヒト健康に関する累積リスク評価法の発展の必要性を述べている¹⁹⁾。2016年には、スクリーニング用の累積リスク評価ガイダンスを公表している²⁰⁾。

3.2 欧州の動向

欧州の特にEU圏では2000年ごろから混合物を対象とした規制・評価が活発化し始めた。EU域内における法律で特に注目すべきは、加盟国に直接的かつ一元的に適用される強い効力を持つEU規制（Regulation）や、加盟国内法に置き換えて履行されるEU指令（Directive）である。これら法律について特に混合物に関わるものとしてREACH規制、CLP規制、BPR（規制）、WFD（指令）、IED（指令）が挙げられる。ちなみに2009年のKortenkampらのレビュー分析で混合物規制の導入が予想された残留農薬基準に関する規制は、EU 2017/170として2017年に改訂された段階でまだ明確な記述は見当たらないが、今後の展開を見る必要がある。EUにおける混合物の規制の制定に関して、大きな役割を果たしているのが2008年に公布されたCLP規制である。EUでは上市する単体物質や混合物について、この化学品の分類・表示・包装に関するCLP規制で定められたルールに則って混合物評価を実施し、それにより分類された結果を表示する義務が課されることになっている。REACH規制やBPRなど上市に関わる規制は、CLP規制と紐付ける事で混合物に対する規制をその内容に含める形となっている。このCLP規制では、上市したい混合物に対して、カットオフ値（1%や0.1%など）以上の濃度の含有物質のみ評価することになる。このカットオフ値は混合物中の対象物質の性質や有害性分類により異なる。また有害性の高い物質に対してはMultiplied factor（M-factor）が設定されもしくは製造者や使用者が設定し、カットオフ値をM-factorで割るなどのルールが定められている。詳細はCLP規制の条文と付属書が見つかる。つまり有害性の高い物質に対してはより低いカットオフ値が設定され、評価すべき混合物成分として加えられる。カットオフ値以上の成分についてはCAに基づくリスク算定法が用いられ、その算定された結果に応じて分類し、マークや注意書きなど表示することとなる。未知物質が設定カットオフ値以上の濃度で含まれる場合（未知物質の濃度をどう測定するのか不明だが）、ラベルに「XX%以上の未知物質を含む」といった記述をする必要がある。CLP規制は一部異なる内容を含むがGHSに準拠した作りとなっている。CLP規制に関する詳細は別の章に譲るが、仕組みを理解するだけでも難しく、これを理解した上で混合物の評価を実施することになり、EUにおける化学物質規制の厳格さが伺える。その一方でカットオフ値を設ける事で、微量の濃度のものがたくさん集まり有害性を示すという加算性の考え方、いわゆるSomething from nothingの考え方²¹⁾を踏襲していない。2008年に公布されたREACH規制は物質や成形品について、MSDSなど必要な情報を提供し、またCLP規制と結び付けられ得られた分類・表示の結果を含め、上市のための認可・登録手続きを行う事を求めるものである。またCLP規制の制定と関連して、2012年に公布されたバイオサイド製品規制（BPR）（バイオサイド製品指令から改正し拡大適用）においても混合物を扱う必要が明記された。この規制においては殺生物剤（消毒剤、防腐剤、殺鼠剤、殺虫剤など）やそれで処理された成形品も規制対象となる²²⁾。REACH

規制, CLP 規制, BPR は上市イベントに関する混合物規制およびそこで採用されている評価方法であるが, 排出イベントに関する指令である IED や WFD ではやや様相が異なる。拘束力の強い EU 規制が上市に関するもので, やや拘束力の下がる EU 指令が排出や環境に関するもの, と分かれている状況からも, 環境混合物についての評価が難しい事が垣間見える。IED に関しては, 特定の事業所等から排出される揮発性かつ有害性の高い混合物 (発がん性や変異原性を示すものなど) をより毒性の低いものに置き換える, という国内法の制定を期限内に行う事を要求している。有害性の強さに関する分類については CLP 規制の参照を行う事で紐付けが行われているが, 混合物評価の方法は定められておらず, 各 EU 加盟国での実施方法に委ねられると考えられる。EU 圏の陸水, 汽水, 沿岸水, 地下水などの水質保全を目的とする WFD でも実施方法は各加盟国に委ねられる。ただし本指令の中で大枠として, 流域の特徴化 (影響や経済分析), 包括的な水質モニタリング手法の形成, 水域排出制御プログラムの策定などを行っていく旨が規定されており, 将来的な策定期限が設定されている。最終的には環境目標への適合をめざし, 流域マネジメントプランを立案する - 実行する - 評価する - チェックする, という PDCA サイクルを三次サイクルまで繰り返し実行するタイムフレーム (2027 年終了予定) となっている。WFD の公布された 2000 年から実に 27 年かけて法令遵守の体制を整えようとする仕組みは興味深い。この WFD で設定された包括的な水質モニタリング手法について, EU 圏全体での EDA 手法の適用が提案されている³⁾。EDA は影響ベースの評価アプローチに分類されるものだが, 生物を用いた *in vivo* 試験ではなく, 培養細胞などを用いた *in vitro* 試験で行うのが特徴である。毒性試験 - 成分分析 - 成分分画のサイクルを繰り返し, 毒性キー成分に迫っていく評価アプローチである。欧州では現在, 40 に及ぶ大学・研究機関がネットワークを結び Solutions プロジェクト (2013-2018) に参画して, 包括的な水質モニタリング手法の形成に取り組んでいる。また欧州では業界団体などが, 積極的に自らが扱う製品のリスクを評価する手法の開発に取り組む点も特徴的である。Concawe は欧州に籍を置くもしくは事業展開する国際企業 44 社から成る欧州石油連盟で, 混合物である石油製品のリスク評価用ツール PetroTox²³⁾ や PetroRisk²⁴⁾ を作成・公開している。これらツールには石油に含まれる物質の毒性データベースが搭載されており, 情報ベースの評価アプローチに分類できる。

3.3 日本の動向

日本国内において混合物の規制・評価に関するトピックは欧米に比較して少ない。1973 年に制定された化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (化審法) は, 現在も国内の代表的な化学物質規制法であるが, この化審法においても, 基本的には物質個別に有害性, 蓄積性, 製造量などを評価する仕組みとなっており, 天然由来成分を利用することや製造時副反応などにより混合物となるような物質のケースの対応には苦慮が見られる。基本的に化審法は, REACH で扱う混合物 (調剤) や成形品について, 化審法の範囲とする「製造」に含めない為, これらの評価等は現在対象としていない。2000 年に公布されたダイオキシン類対策特別措置法では, 世界保健機構 (WHO) の方法を導入し, 最も強毒である 2,4,6,8-TCDD の毒性を 1 とし, その他のダイオキシン類に相対毒性値である毒性等価係数 (TEF) を割り振り, 各同族体の濃度に乗じて毒性当量 (TEQ) 値とする仕組みが用いられている。この様に同族体ごとに TEQ 値を算出・総和し, ダイオキシン類総量としてのリスク算定をする仕組みであり, 同じ作用機序をもつ複数の物質についてそのリスクを加算性に基づく CA で計算可能であることを前提としている。ダイオキシン類の TEQ の仕組みは情報ベースの評価アプローチに分類される。事業所の排水管理については米国から WET が取り入れられ, 日本版として自主的取り組みが進められている。これは影響ベースの評価アプローチに分類されるが, 社会実装に当たって事業者への負担増が課題として挙げられている。日本化学工業協会では GHS に対応する混合物のリスク評価ガイダンスを作成し 2015 年に発表⁹⁾, 普及の取り組みを進めている²⁵⁾。これは情報ベースの評価アプローチで, 基本的には GHS や EU の CLP 規制へ対応するためのもので, リスク評価における課題は GHS や CLP 規制で述べた点と同様のものとなる。

3.4 国際・その他の国の動向

2003 年に, 化学品の危険有害性を統一基準に従って分類シラベルや安全性データシート (SDS) に記載することで事故やヒト健康・環境リスクの低減を目指す目的で GHS が制定された。薬品外面に毒性や爆発性などの特性を示すマークを記載すること自体は古くから仕組みがあり, GHS はそれを世界的に統一する目的で進められ, さらにこの中では

混合物の評価分類基準も取り入れられている。その内容については前節の CLP 規制の部分で触れており、基本的には同じ内容であるため、そちらを参照されたい。GHS が制定されたことで、各国・地域の種類・ラベル基準も波及的に見直された。EU ではもともと DPD という分類・ラベルの EU 指令が存在したが、GHS の制定を受けて CLP 規制に改訂・拡大適用されるようになった。国内でも日本化学工業協会の取組みなど含め GHS への対応が進められている。

経済協力開発機構 (OECD) でも未知物質の有害性や毒性を推定しようとする定量的構造活性相関 (QSAR) のツール開発、毒性試験法、暴露評価の仕組みなど混合物評価に向けたガイドラインの策定作業が進められている。OECD は先進国間の意見交換を通じ、経済成長、貿易自由化、途上国支援に貢献することを目的としており、途上国など経済水準の異なる国々も含めた統一化を重視しており、混合物評価についても多くの人や国が利用可能で、検証の重ねられた個別ツールや技術ガイドライン書の策定が進められている。

まだ OECD に提案する段階には至っていないが、2016 年には、混合物評価の手法を策定しようとする国際的な動きとして、欧州化学物質生態毒性および毒性センター (ECETOC) と化粧品香料原料安全性研究所 (RIFM) が主催する国際ワークショップが開催された。このワークショップには欧州化学品庁 (ECHA)、USEPA、カナダ環境・気候変動省 (ECCC)、石油企業の ExxonMobil, Shell、ヘルスケア製品などのメーカー P&G などが集まり 4 日間に渡り議論を重ねた。このワークショップでは試験困難多組成物質、本節の言い方をすれば複雑混合物、の環境リスク評価手法の発展戦略について話し合われた。ワークショップの内容は翌日から開催された北米 SETAC で発表されており、国際的にも複雑混合物のリスク評価法議論がいよいよ始まったと見る事が出来る。

4. 混合物リスク評価の課題

4.1 リスク評価における課題

前節までに混合物のリスク評価アプローチを紹介してきた。基本的には情報ベースと影響ベースの評価アプローチの 2 つに大別できる。一部を除けば、上市の段階が鍵となる製品混合物に対しては情報ベースの評価アプローチがとられ、排出や環境評価については環境混合物に対する影響ベースの評価アプローチが採られる。各々異なる利点と課題を抱えており、情報ベースのアプローチは、実施自体は簡便であるが評価すべき物質の漏れの可能性があることや、使用過程など経て変化するような分解物・変化体は評価しがたい事が挙げられる。また情報過少物質をどのように扱うかについて合意の得られる方法が見つかっておらず複雑混合物に対する対応が難しい。影響ベースのアプローチは、影響に注目して判断がなされるため原因の把握が困難であること、検体ごとに毒性試験を行うためにコストやスピードの短縮が必要となる。また直接的な計測であるために演繹的な方法との組み合わせが難しくリスク予測といった展開が難しい。次節以降ではこれらの点をもう少し掘り下げる。

4.1.1 内容物把握の困難

情報ベースと影響ベースの両アプローチ共に、複雑混合物の内容物把握の方法が課題となる。製品混合物に対する情報ベースのアプローチでは、サプライチェーン間で素材に用いられる物質情報を伝達する方法の発展が進められている。有力な方法として、アーティクルマネジメント推進協議会 (JAMP) での取り組みを前身とする chemSHERPA という製品含有化学物質の情報伝達を支援するツールが開発されている²⁶⁾。このようなツールの開発が進む一方でサプライチェーンにおける各企業とくに川上となる物質製造企業では、基本的には自社製品に含まれる物質を自ら知っている必要がある。つまり意図して合成した単体物質については問題ないが、天然由来物質や製造過程で反応制御や精製困難であったために複雑混合物となる場合には、化学成分の分析と有害性・物性の調査が必要になると言える。GHS や CLP 規制が定めるように低濃度の含有物についてはカットオフ値により評価対象外となるが、カットオフ値を超えるか否か、またどのカットオフ値を用いるかは有害性などの強さで異なるため、結局分析等で調べる必要が生じる。また法規制への対応という点からは離れるが、chemSHERPA などの仕組みにより作成された最終製品の評価結果が実際の成分組成や有害性など、どの程度合致するのか検証を重ねていくことも重要であると考えられる。GHS や CLP 規制の取り入れる混合物リスク算定の方法である CA の考え方は、そもそも低濃度複数の物質が集まって有害性を示すというものであるから、

カットオフ値についていずれは議論の対象となり得る。

環境混合物に対する影響ベースのアプローチでは、結果として悪影響が見られた場合に原因の特定が必要になる。通常は WET と組み合わせられる TRE/TIE や EDA において毒性キー成分の絞り込みが行われることになるが、この際にも効率的かつ網羅的な成分分離や分析が必要になると言える。Solutions プロジェクトでは水質モニタリングの手法に EDA の適用を掲げているが同時に、網羅分析手法の研究を重ねる研究グループと連携することで網羅分析の積極的導入を行っている。Solutions プロジェクトに参画するスイス連邦水科学研究所 Eawag には LC-高分解能質量分析計 (HRMS) を利用した水質関連物質の網羅分析手法を発展させようとする研究グループ Uchem があり、目覚ましい成果を上げている。Uchem が提供する網羅分析ツールはフリーであり、データフォーマットが合えば、様々な LC-HRMS 装置に適用可能である²⁷⁾。国内でも国立環境研究所や産業技術総合研究所などで環境混合物といった複雑混合物の網羅分析手法の開発が進められている。

実際のリスク算定結果の検証や原因把握までを視野に入ると情報ベースのアプローチと影響ベースのアプローチ共に内容を把握する必要があり、成分分析ベースのアプローチを考える必要があると考えられる。この分析ベースのアプローチも独立したものとしての運用を考える場合には課題が残っており、1 項でも触れたが LC, GC, ICP など対象とする物質により、複数の装置による分析が必要である。またスループットの向上、未知物質の同定手法、既知物質および未知物質の有害性や物性との紐付けが必要である。この点が可能となれば、両アプローチの課題をクリアする非常に有効な混合物評価法となり得る。現状としては、混合物の評価に関係するところでは、2 次元 GC を利用した複雑混合物の物性推定法に関する研究が進められている^{28,29)}。今後、分析から有害性の推定や推定構造からの結び付けが可能になってくるとさらに興味深い。このような考え方は、従来の計測に付加価値を付けたインテリジェント計測の 1 つと言える。網羅分析手法は国内では GC をベースに研究が先行しており^{30,31)}、これらを LC などへ展開していくことはスムーズであると考えられ、逆もまた考えられる。ICP 自体については測定項目が少ないために従来的な利用法が良いと考えられるが、有機金属錯体など GC や LC と連結してそこから網羅分析に繋げていく展開も在り得る。ともあれ分析ベースのアプローチは、現時点では最も課題が多いため、情報ベースや影響ベースの評価アプローチとの補完的併用が考えられる。

4.1.2 有害性の寄与分類の困難

複雑混合物については、情報ベースと影響ベースの評価アプローチ共に課題が残されている。情報ベースアプローチの場合、多数の物質についての各種有害性をデータベース等で調べる煩雑さもあるが、未知物質の有害性をどうするかという問題がある。法整備の進む EU においても未知物質については、その旨を明記すればよいとなっているが、REACH 規制の条文ではそれらを明らかにする試験・手法等の取組み努力が要求されている (第 10 条と付属書 VI)。このような試験や手法には QSAR や毒性を予測する Read-across 的手法の活用が推奨されている。QSAR については、対象となる物質構造のカバー範囲や推定結果の不確実性などについて議論されているが、OECD の QSAR ツールボックスなど、使いやすい形での開発が進められている³²⁾。最近注目を浴びている概念に AOP と呼ばれるものがある³³⁾。これは Adverse Outcome Pathways (悪影響発現のルート) の略であり、化学物質に暴露されてから悪影響として現れるまでに至る体内 (あるいはエコシステムなど注目する系内) における個別段階の応答現象をルート (パスウェイ) として繋げて表してみようという考え方である。AOP に則れば、生物自体を用いる *in vivo* 試験に対して、細胞片を用いる *in vitro* 試験の組み合わせによって生物としての応答を表現できるようになり、ハイスループットなリスク評価が可能となると考えられている。現在 AOP に関する知見拡充をめざし ToxCast など有害性試験の知見を集積したデータベースの構築なども行われている³⁴⁾。AOP は、特に網羅分析と紐付ける事で分析ベースの混合物評価を発展させられる可能性を秘めている。情報ベースのアプローチについても、求められる有害性情報が無く、分散的な毒性情報しかない物質に対し利用できる場面もあるかもしれない。影響ベースのアプローチについては、毒性作業機序を説明する補助的な役割を果たすこと、あるいはリスク評価を重ねながら AOP 構築やそのためのデータベースを拡充していくような連関が考えられる。

4.2 リスク管理における課題

リスク評価は、政策者の意思決定に関わるリスク管理とは切り離されて実行されるべきだと考えられている。リスク評価の結果を受けて、現実的にどのような対策が採れるのか、また影響圏（市民や国民、あるいは企業側）に受容されるような施策になるのか、など社会状況も加味した判断はリスク管理の範疇と考えられるからである（図2）。複雑混合物の問題はまさに「複雑」であり、評価過程も複雑であるが、それによる評価結果を受けてのリスクコミュニケーション、対策案の策定（コスト・ベネフィット・トレードオフの評価）の段階でも混乱をきたす可能性があり、リスク管理の段階でもまた対処すべき課題が多くあると考えられる。本章では中心議題ではないが、これらの点に少しだけ触れておく。

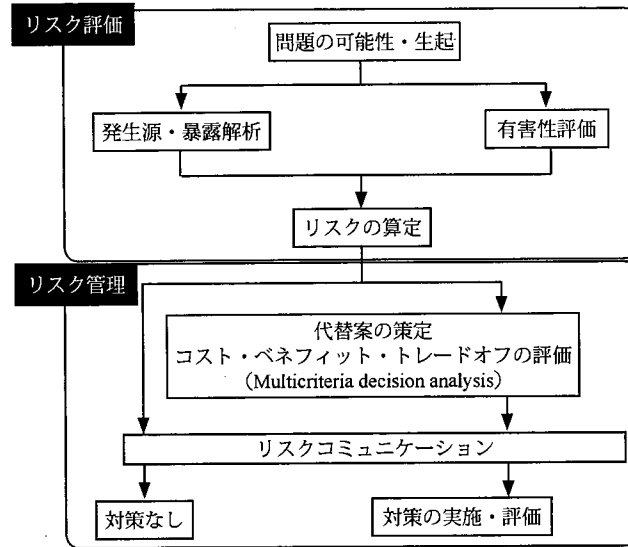


図2 リスク評価とリスク管理の枠組み

4.2.1 複雑混合物リスクの理解と受容性

リスクコミュニケーションにおいて化学物質リスクを扱う難しさの1つとして、化学物質のリスクが人々にとって分かりづらい、という事が挙げられる。幸いなことに近年では労災や事故以外で化学物質暴露による重篤・急性的な被害影響はあまり見られなくなった。しかし化学物質の慢性的な影響について、普段の生活の中でどういった事・ものがリスクを高めているのか、限られた知見の中において専門家でも意見が分かれる事がある。このような状況は、例えばダイオキシン、放射性物質、土壌汚染などリスクが過大に捉えられるケースがある一方で、今明らかになっていない潜在的リスクには社会的関心が払われず、適切な取り組みが取られない、といった弊害をもたらす得る。混合物のリスクは評価過程がより複雑となり、またその評価結果は従来の合意を覆し、混乱をもたらす可能性もある。混合物に関するリスクコミュニケーションにはそのような状況も想定されるが、それらを踏まえ、まずリスク評価としては科学的知見に寄り添った方法と結果の提示が出来るよう備えていく必要がある。

4.2.2 対策のコストそして評価のコスト

混合物のリスクが許容できないあるいは被害が生じてしまった場合、対策コストを受け入れなければならない。どのような対策が在り得るのかはケースごとに異なるが、いずれにしても国内外で汚染者負担原則（PPP）が根付いている事からも、化学物質を取り扱う側にとって転ばぬ先の杖として事前リスク評価を行うことは重要なプロセスと言える。どこまでのリスクを許容するのかはリスクコミュニケーションとして市民、識者、政策者などを含めた社会的な合意であらかじめ決めておくべきものである。評価実施の結果、上市の取り止めや物質代替をしなければならないという判断に至る可能性はあるが、事故など大事に発展する事に比べればコストは抑えられる。韓国的一般家庭で起こってしまった加湿器による死亡事故のような事象³⁵⁾が安全管理の進む日本で起こる事は考えづらいが、こういった事例も心に留め

ておく必要がある。また、海外との貿易で相手国が求める評価項目や基準をクリアできない場合には、取引における経済損失もあるため、最低限海外の混合物リスク評価の動向をキャッチアップしてフォローしておく事は、結局のところコスト減につながる。これら2つの点からも、適切なリスク評価方法を有しておく事とその実施の体制準備は重要である。

5. まとめ

本トピックでは混合物の規制とリスク評価について概説した。混合物は大別して単純混合物と複雑混合物、異なる角度からは製品混合物と環境混合物に分類できる。混合物のリスク評価アプローチは、製品混合物と環境混合物に対するものに大別して、それぞれ個別に積み上げて評価する情報ベースのアプローチ、毒性試験などで混合状態として総じて（さらにそこから徐々に分離していき）評価しようとする影響ベースのアプローチが採られる。いずれの場合においても、混合物の有害性の相互作用については相加的な相互作用を前提とするCAをベースとして、必要に応じてIAや相乗・拮抗作用について考慮する形が適切と考えられる。混合物の暴露評価については、混合物組成について注目する物質以外や未知物質も含めた網羅的な把握・定量手法の発展など、今後更なる研究が求められる。

環境保全の点から混合物を評価する必要性が認識され始めてから40年以上経ち、そこから最近までの動向を見ると、指標値に基づく規制・評価にはじまり、USEPAによるWETや累積リスク評価フレームワークの提案実施、国連やEUでの含有物情報に基づく化成品の規制・評価、そして各国機関・業界団体を交えた試験・評価方法立案の取組みの開始、といった歴史的流れが見られた。複雑混合物についてあらゆる角度から見て適切と言える評価法の確立は難しく、40年経った今でも枠組みの策定と議論が重ねられている。解決していくべき課題とそれに近い道筋は4項でも触れたとおりであるが、国際的な気運と裏腹に国内ではこのような議論に加わっていきこうとする気配が少なく消極的になっていると感じる。まずは研究者そして様々なステークホルダーを交えた更なる研鑽が求められる課題である。

文 献

- 1) ATSDR, Guidance for the Preparation of an Interaction Profile. 2001, 95 pp
- 2) European Commission, Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council. 2000, 72 pp
- 3) Brack, W.; Altenburger, R.; Schüürmann, G.; Krauss, M.; López Herráez, D.; van Gils, J.; Slobodnik, J.; Munthe, J.; Gawlik, B. M.; van Wezel, A.; Schriks, M.; Hollender, J.; Tollefsen, K. E.; Mekenyan, O.; Dimitrov, S.; Bunke, D.; Cousins, I.; Posthuma, L.; van den Brink, P. J.; López de Alda, M.; Barceló, D.; Faust, M.; Kortenkamp, A.; Scrimshaw, M.; Ignatova, S.; Engelen, G.; Massmann, G.; Lemkine, G.; Teodorovic, I.; Walz, K.-H.; Dulio, V.; Jonker, M. T. O.; Jäger, F.; Chipman, K.; Falciani, F.; Liska, I.; Rooke, D.; Zhang, X.; Hollert, H.; Vrana, B.; Hilscherova, K.; Kramer, K.; Neumann, S.; Hammerbacher, R.; Backhaus, T.; Mack, J.; Segner, H.; Escher, B.; de Aragão Umbuzeiro, G., The SOLUTIONS project: Challenges and responses for present and future emerging pollutants in land and water resources management. *Science of The Total Environment* 2015, 503-504, 22-31
- 4) Kortenkamp, A.; Backhaus, T.; Faust, M., State of the art report on mixture toxicity. 2009, 391 pp
- 5) 農業環境技術研究所, 【技術マニュアル】農薬の生態リスク評価のための種の感受性分布解析. 2016, Ver. 1.0, 90 pp
- 6) Kamo, M.; Yokomizo, H., Explanation of non-additive effects in mixtures of similar mode of action chemicals. *Toxicology* 2015, 335, 20-26
- 7) Warne, M. S. J.; Hawker, D. W., The Number of Components in a Mixture Determines Whether Synergistic and Antagonistic or Additive Toxicity Predominate: The Funnel Hypothesis. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 1995, 31, (1), 23-28
- 8) Zushi, Y.; Hashimoto, S.; Tanabe, K., Global Spectral Deconvolution Based on Non-Negative Matrix Factorization in GC × GC-HRTOFMS. *Analytical Chemistry* 2015, 87, (3), 1829-1838
- 9) 金子和弘; 半沢昌彦; 石井聡子; 細原禎夫; 平田毅; 柁田基司; 村澤香織, GHS分類を用いた化学品混合物のリスク

- 評価手法の開発—化学産業界による自主活動（GPS/JIPS）の推進に向けて— . 日本リスク研究学会要旨 **2015**, 28, 127-128
- 10) 鎌迫典久, 生態影響評価における WET. 国立環境研究所ニュース **2012**,31, <https://www.nies.go.jp/kanko/news/31/31-4/31-4-03.html>
 - 11) USEPA, Framework for Cumulative Risk Assessment. **2003**, 129 pp
 - 12) United Nations, Globally harmonized system of classification and labelling of chemicals (GHS). **2003**, 443 pp
 - 13) SDA, WERF workshop on trace organics: Mapping a collaborative research roadmap. **2007**, 3 pp
 - 14) A.I.S.E., Guidelines on the implementation of the detergents regulation. **2013**, 33 pp
 - 15) USEPA, Pesticide Cumulative Risk Assessment: Framework for Screening Analysis Purpose. **2016**, 17 pp
 - 16) ECETOC *Developing a strategy to improve the hazard and risk assessment of difficult to test multi-component substances*; **2016**; pp <http://www.ecetoc.org/event/developing-strategy-improve-hazard-risk-assessment-difficult-test-multi-component-substances/>
 - 17) USEPA, Risk Assessment Guidance for Superfund Volumen I Human Health Evaluation Manual (Part A). **1989**, 291 pp
 - 18) USEPA, Cumulative assessment of risk from pesticides. <https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/cumulative-assessment-risk-pesticides>
 - 19) USEPA, Next Generation Risk Assessment: Incorporation of Recent Advances in Molecular, Computational, and Systems Biology (Final Report) **2014**, 196 pp
 - 20) USEPA, Pesticide Cumulative Risk Assessment: Framework for Screening Analysis. **2016**, 17 pp
 - 21) Silva, E.; Rajapakse, N.; Kortenkamp, A., Something from “Nothing” - Eight Weak Estrogenic Chemicals Combined at Concentrations below NOECs Produce Significant Mixture Effects. *Environ. Sci. Technol.* **2002**,36, (8), 1751-1756
 - 22) 貴志孝洋, 欧州バイオサイド（殺生物剤）製品規制の概要と動向 . みずほ情報総研レポート **2015**,10, 13 pp
 - 23) Redman, A. D.; Parkerton, T. F.; McGrath, J. A.; Di Toro, D. M., PETROTOX: An aquatic toxicity model for petroleum substances. *Environ. Toxicol. Chem.* **2012**,31, (11), 2498-2506
 - 24) Redman, A. D.; Parkerton, T. F.; Comber, M. H. I.; Paumen, M. L.; Eadsforth, C. V.; Dmytrasz, B.; King, D.; Warren, C. S.; den Haan, K.; Djemel, N., PETRORISK: A risk assessment framework for petroleum substances. *Integrated Environmental Assessment and Management* **2014**,10, (3), 437-448
 - 25) 日本化学工業協会, JCIA BIGDr Ver3.2. <http://www.jcia-bigdr.jp/jcia-bigdr/top>
 - 26) chemSHERPA, 製品含有化学物質 情報伝達スキーム . **2015**, <https://chemsherpa.net/chemSHERPA/tool/>
 - 27) Eawag, Department ENvironmental Chemistry -Analytic software-. <http://www.eawag.ch/en/departement/uchem/software/>
 - 28) Nabi, D.; Gros, J.; Dimitriou-Christidis, P.; Arey, J. S., *Environ. Sci. Technol.* **2014**,48, 6814
 - 29) 頭士泰之; 山取由樹; 永田淳; 加茂将史; 恒見清孝, 複数物質・複雑混合物への暴露に対するリスク評価手法の開発に向けて . 日本リスク研究学会講演要旨集 **2016**,29, 89-95
 - 30) Kadokami, K.; Tanada, K.; Taneda, K.; Nakagawa, K., Novel gas chromatography-mass spectrometry database for automatic identification and quantification of micropollutants. *Journal of Chromatography A* **2005**,1089, (1-2), 219-226
 - 31) Hashimoto, S.; Zushi, Y.; Fushimi, A.; Takazawa, Y.; Tanabe, K.; Shibata, Y., Selective extraction of halogenated compounds from data measured by comprehensive multidimensional gas chromatography/high resolution time-of-flight mass spectrometry for non-target analysis of environmental and biological samples. *Journal of Chromatography A* **2013**,1282, 183-189
 - 32) OECD, The OECD QSAR Toolbox. <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/theoecdqsartoolbox.htm>
 - 33) Ankley, G. T.; Bennett, R. S.; Erickson, R. J.; Hoff, D. J.; Hornung, M. W.; Johnson, R. D.; Mount, D. R.; Nichols, J. W.; Russom, C. L.; Schmieder, P. K.; Serrano, J. A.; Tietge, J. E.; Villeneuve, D. L., Adverse outcome pathways: A conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environmental Toxicology and Chemistry* **2010**,29, (3), 730-741
 - 34) USEPA, ToxCast & Tox21 Summary Files from invitrodb_v2. **2015**, <https://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-forecaster-t>

oxcasttm-data

- 35) Lee, J.-H.; Kim, Y.-H.; Kwon, J.-H., Fatal Misuse of Humidifier Disinfectants in Korea: Importance of Screening Risk Assessment and Implications for Management of Chemicals in Consumer Products. *Environmental Science & Technology* **2012**, *46*, (5), 2498-2500