

海外の化学物質管理の動向 について

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構
Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan
安全性評価技術研究所
川原 和三 江藤 千純

発表内容

☑化学物質管理政策の動向

□OECDとテストガイドラインプログラムの概要

□REACH・GHSにおける生態毒性試験

化学物質管理と規制の背景

リオ宣言とアジェンダ21(1992)

※予防的アプローチと有害化学物質の適正管理

持続可能な開発に関する世界首脳会議(2002)

※科学的根拠に基づくリスク評価・管理

化学物質の影響を最小化する方法での使用・生産(2020年)

国際化学物質管理会議(2006)

※化学物質管理のための戦略的アプローチ(SAICM)の採択

欧州委員会の新たな化学品管理と環境問題への対応

アジェンダ21第19章

有害化学物質の環境的に健全な管理

アジェンダ21第19章

リスク評価のための試験
データとその試験方法の
整備が不可欠である

化学物質管理規制・対策の実施
リスク削減計画の策定など

A領域
リスク評価

B,C領域
情報提供

● D,F領域
リスク管理

E領域
体制整備(国レベルでの化学物質管理体制の強化)

欧州委員会の化学物質管理の理念

化学物質が人の健康と環境にもたらす悪影響を最小化す
方法での使用、生産を2020年までに達成すること

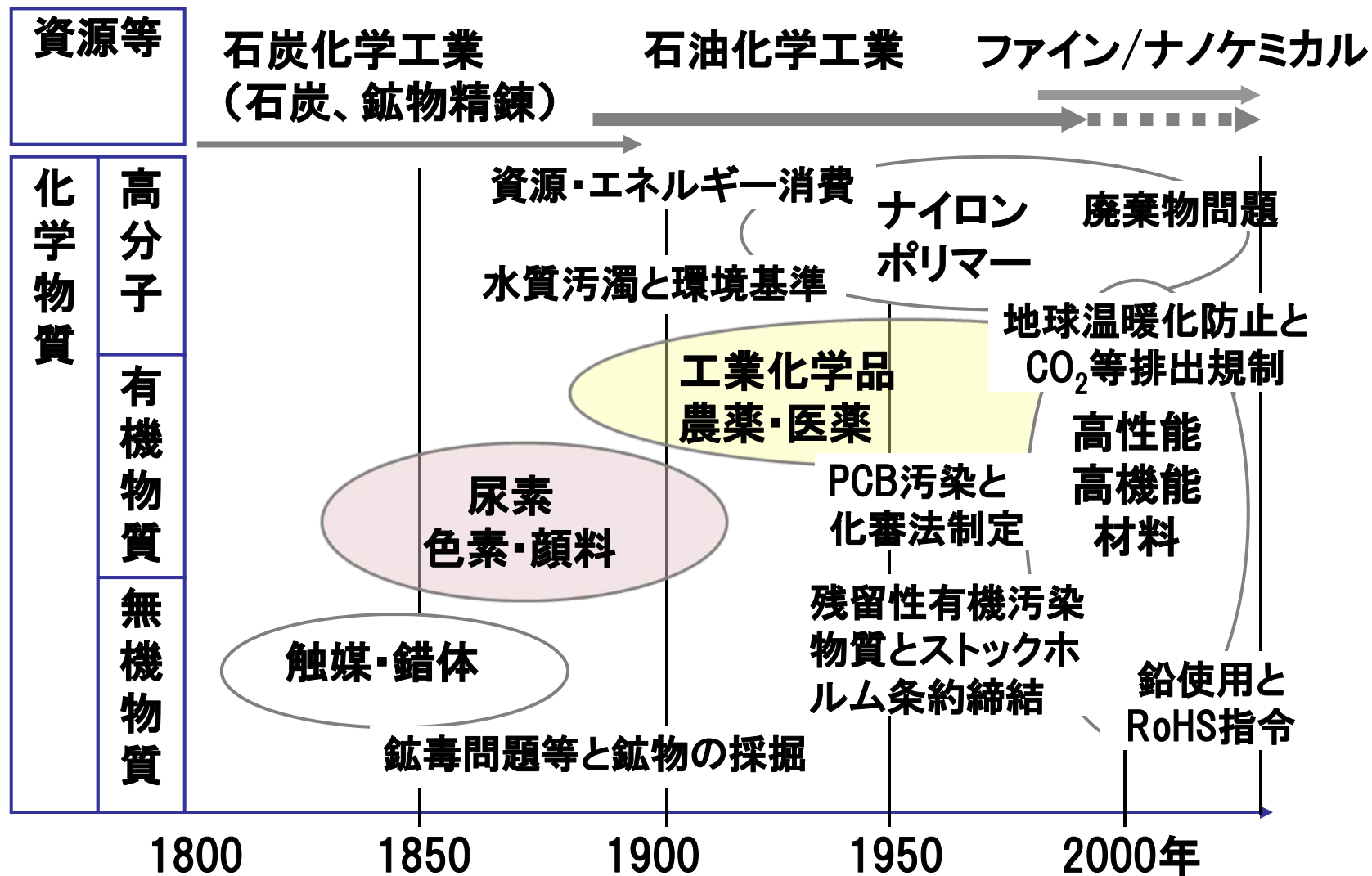
・・・WSSDにおける合意

- ✓ 高懸念物質(SVHC: Substance of Very High Concern)
 - ・発ガン性・変異原性・生殖毒性物質(CMR物質*)
 - ・難分解性、生物蓄積性、毒性を有する物質(PBT物質*)
 - ・難分解性と生物蓄積性が極めて高い物質(vPvB物質)
 - ・上記以外で健康や環境に深刻な影響がありそうな物質
- ✓ 通常の化学物質
 - ・既存化学物質の有害性リスク評価の促進
 - ・サプライチェーンでの情報管理と共有(暴露評価)

* CMR : Carcinogenic, Mutagenic or toxic to Reproduction substances

* PBT : Persistence, Bioaccumulative and Toxic

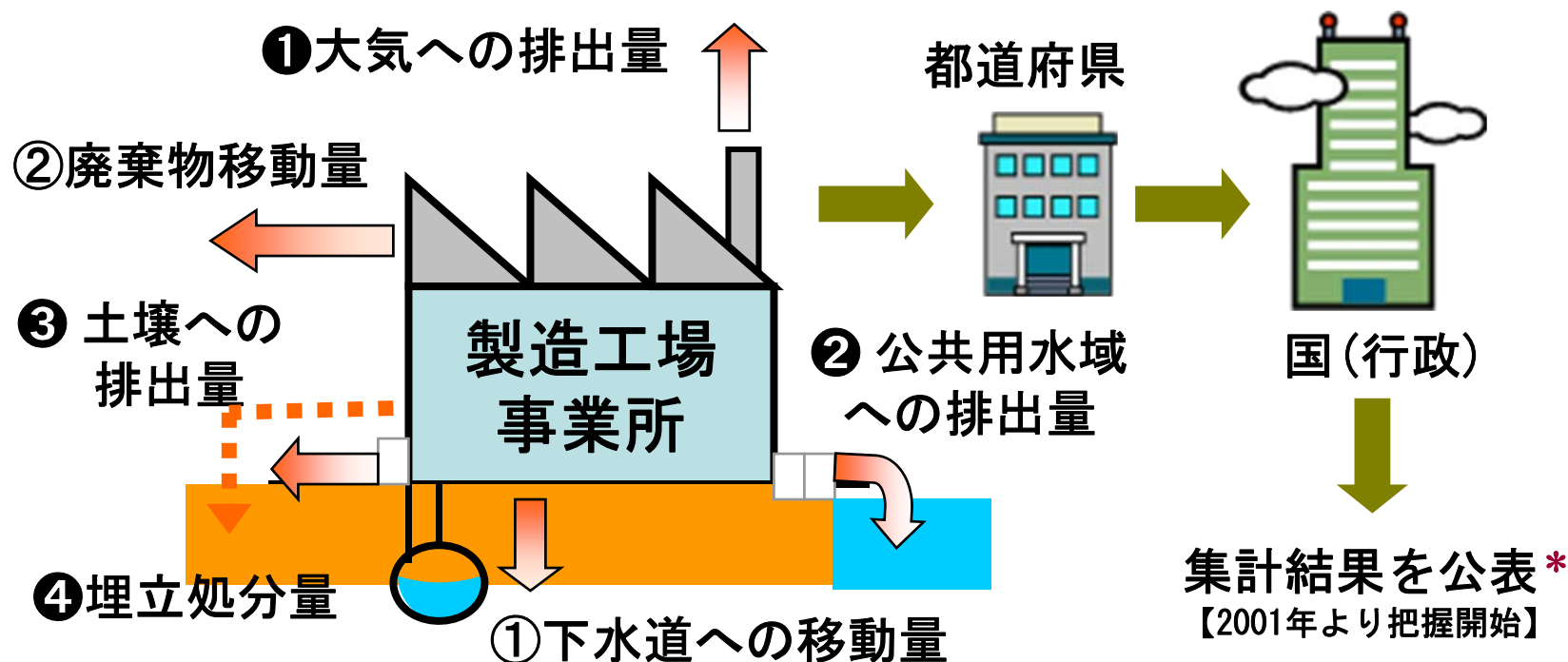
化学物質を巡る環境問題と産業の変化



化学物質の有害性と環境挙動を調べる



化学物質の排出量・移動量把握と管理



従来は435物質

-85物質+218物質

563物質

第一種指定化学物質(354物質)

特定第一種指定化学物質-12物質

第二種指定化学物質(81物質)

見直し
(2008)

第一種指定化学物質(463物質)

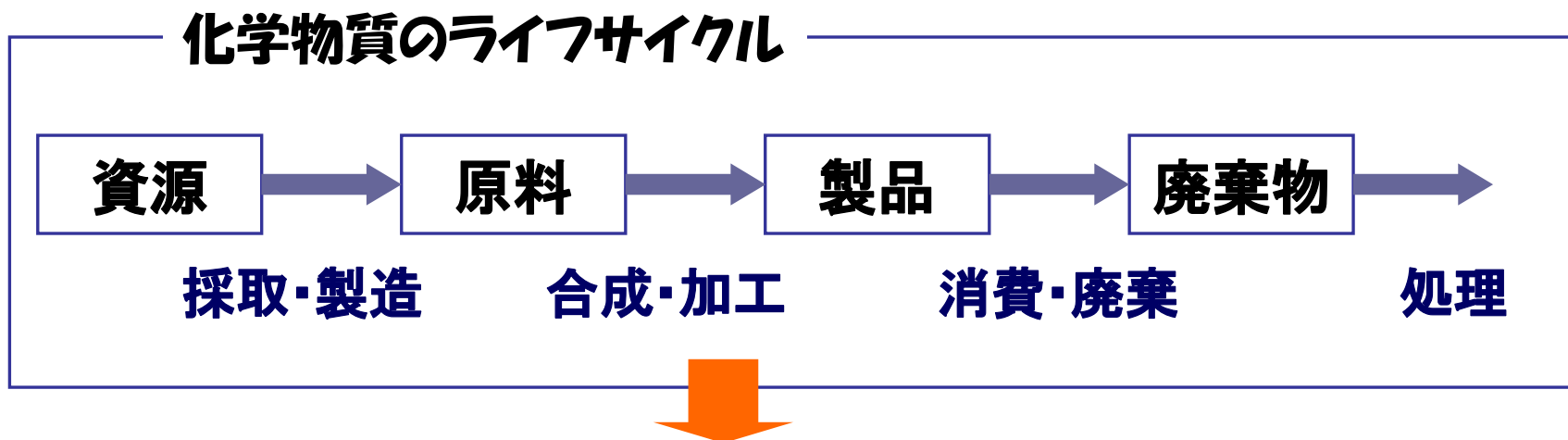
特定第一種指定化学物質-15物質

第二種指定化学物質(100物質)

ライフサイクルでの化学物質管理

✓ ライフサイクルで化学物質の使用による環境影響を把握する

- ① 事業者サプライチェーンで化学物質に関わる情報伝達し
リスク管理・削減を自主的に進める必要性が高まっている



- ② ライフサイクルのどの段階で化学物質がどのくらい環境に排出されるのかを把握する…例えば、PRTR
- ③ 環境への排出シナリオより、環境中の化学物質濃度を推定する

発表内容

- ☐ 化学物質管理政策の動向
- ☒ OECDとテストガイドラインプログラムの概要
- ☐ REACH・GHSにおける生態毒性試験

OECD(経済協力開発機構)の活動分野

◆活動目的

- ・持続可能な経済成長と生活水準の向上
- ・非関税障壁の排除による貿易の自由化

◆活動分野

- ・経済政策 ・金融、財政、企業問題 ・国際貿易 ・統計
- ・教育、雇用、労働、社会問題 ・行政管理と地域開発
- ・エネルギー ・食料、農業、漁業 ・**環境**
- ・科学、技術、産業 ・金融、財政、企業問題 ・開発協力

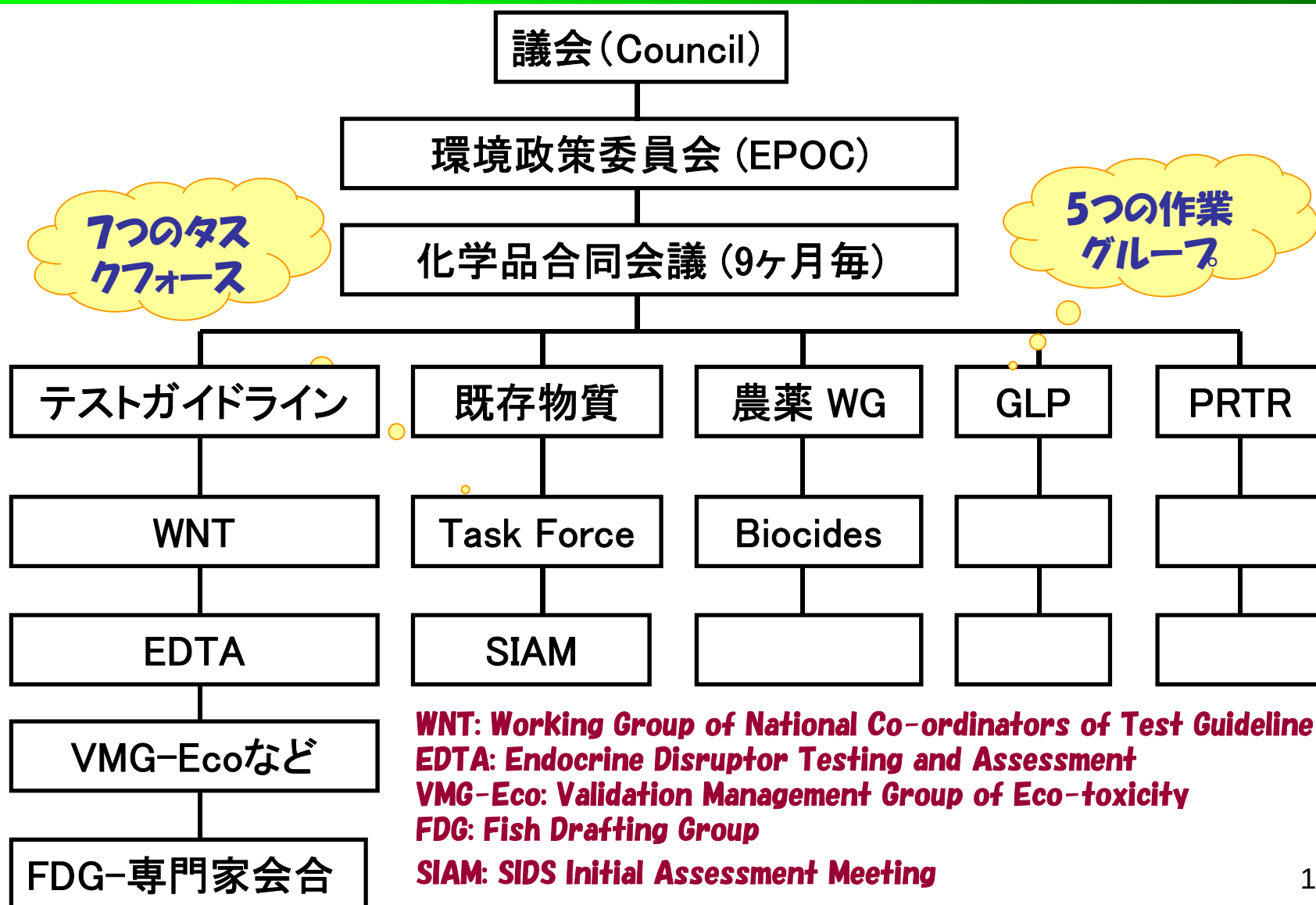
ORGANISATION
FOR ECONOMIC
CO-OPERATION
AND DEVELOPMENT



30加盟国

約2,000名のスタッフ

OECD化学品プログラムの組織



OECD化学品プログラムの基本政策

Yes

- ・ 化学品の安全性を評価するためのツールと評価法を確立し、国際調和の促進を目指す
- ・ 加盟国で分担して化学品の評価を行うことに協力する
- ・ 情報交換と議論の場を提供する

No

- ・ 技術的助言を与えたり、最終判断をする
- ・ 国際的なルールを独自に定める
- ・ 加盟国へ財政／人的に援助を行う

OECDが推奨する ハザード／リスクアセスメント手法

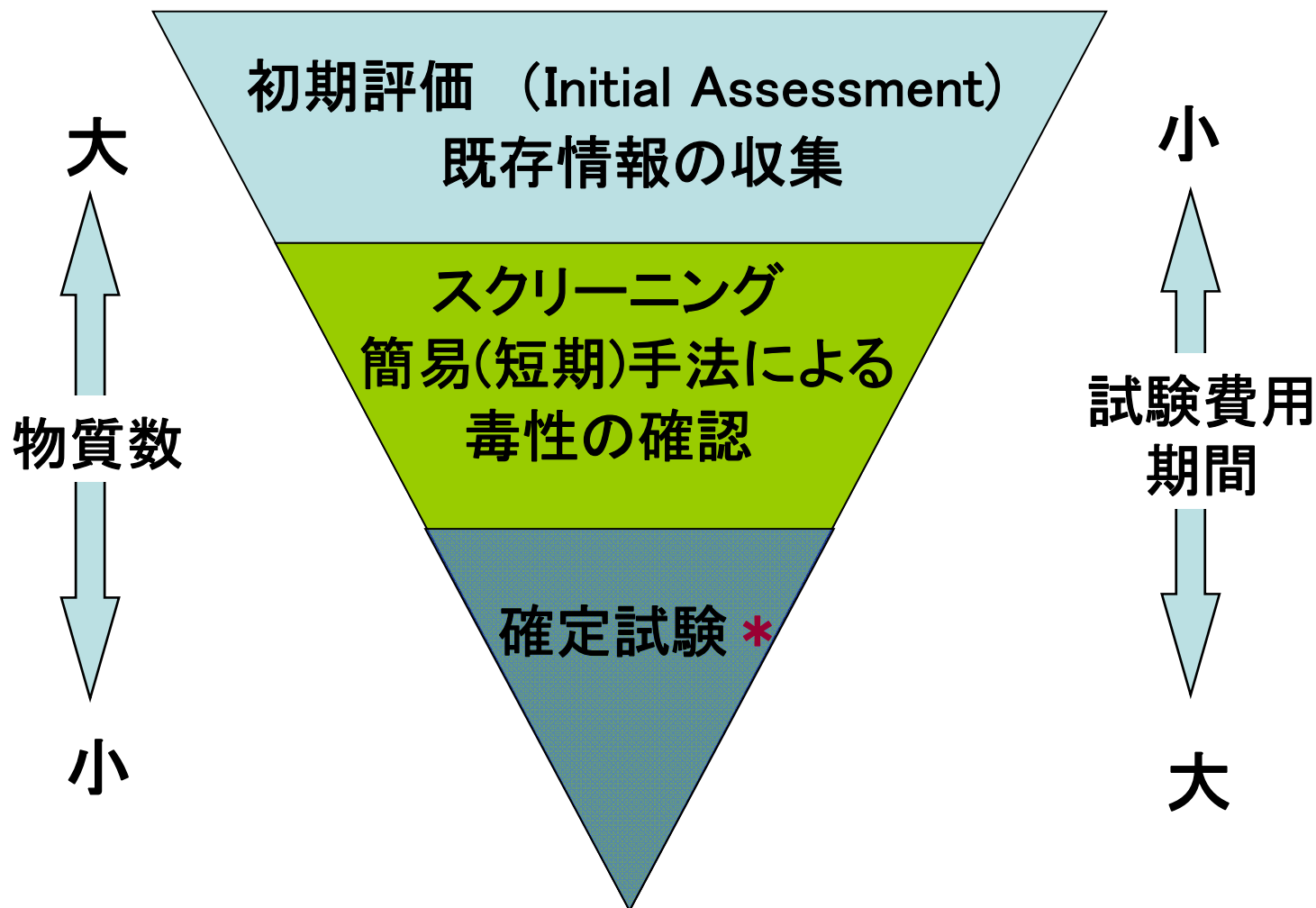
OECDの活動

- Harmonization of risk assessment
 - Sharing the burden of assessment
 - Transparent
 - Relatively rigid
 - Similar assessments in all countries

国別の独自の政策

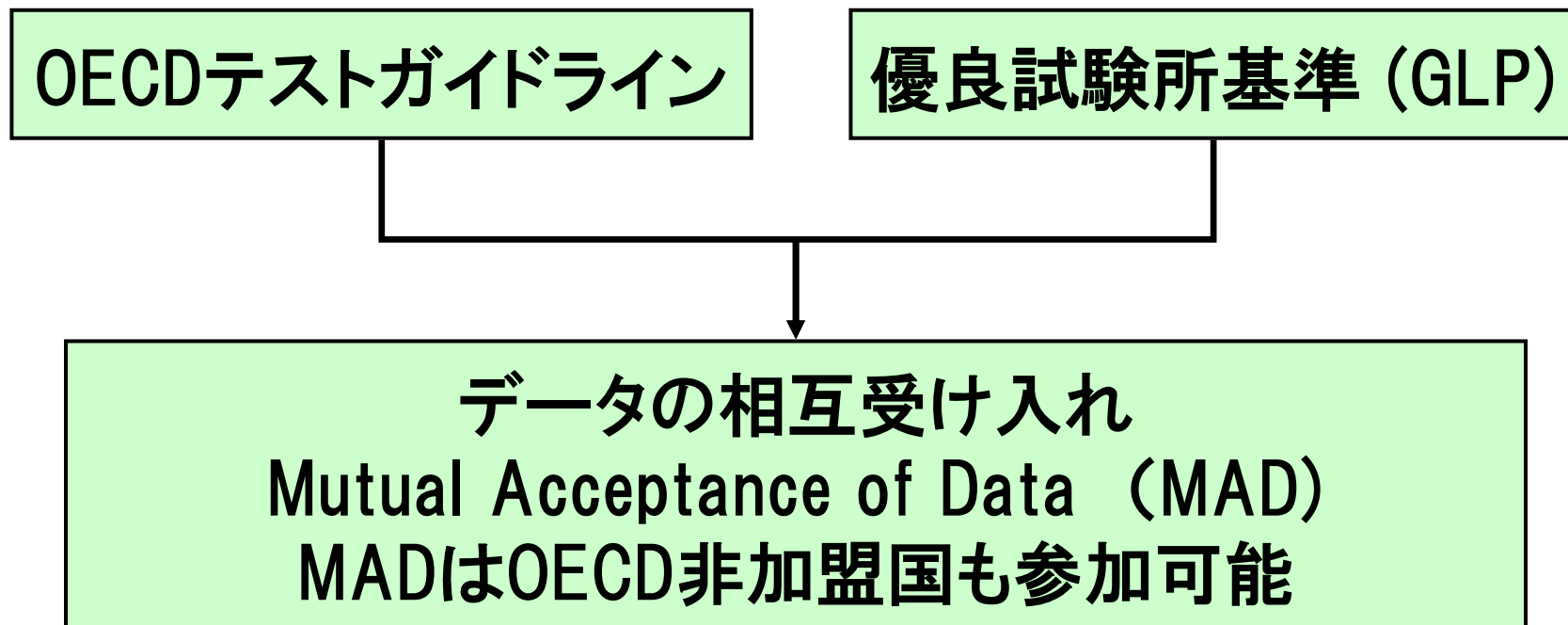
- Tailor-made approach
 - Time consuming
 - Expert dependent
 - Scientifically sophisticated
 - Different assessments from country to country
 - Difficult to achieve animal reduction?

段階的評価システム(Tiered system)



* 確定試験: 長期試験で毒性メカニズムの確認

試験データの相互受け入れ



MADは・・・

- ・不必要な重複した試験実施の予防
- ・化学物質の輸出入に関する非関税障壁の削減

OECDテストガイドライン作成の基本理念-1

◆3Rs理念に基づく試験(TG)整備

3Rsとは・・・

- **R**eduction : 実験動物の使用を減らす
- **R**efinement : 実験動物の苦痛や痛みを減らし、取り扱いを向上させる(試験の改善)
- **R**eplacement : 既存の動物実験から、動物を使用しない試験、又は遺伝系統学的に下位の生物を使用

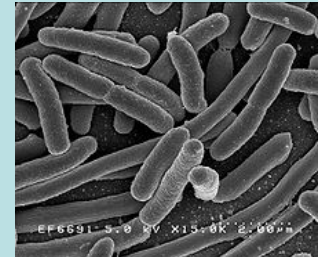
遺伝系統学的順位



魚類(脊椎動物)



甲殻類(無脊椎動物)



バクテリア(*in vitro*)

OECDテストガイドライン作成の基本理念-2

◆試験(TG)バリデーション理念

- The **rationale** for the test method should be available.
- The relationship between the test method's **endpoint's** and the (biological) **phenomenon** of interest should be described.
- A **detailed protocol** for the test method should be available.
- The **intra-, and inter-laboratory reproducibility** of the test method should be demonstrated.
- **Demonstration** of the test method's performance should be based on the testing of **reference chemicals** representative of the types of substances for which the test method will be used.
- The **performance of the test** method should have been evaluated in relation to **relevant information from the species of concern**.
- Ideally, **all data supporting** the validity of a test method should have been obtained in **accordance with the principle of GLP**.
- **All data** supporting the assessment of the validity of the test method should be **available for expert review**.

OECDテストガイドライン作成手順

ステップ-1

- ・加盟国、工業界、学会、OECD事務局から新規提案
- ・参加国の中からリード国が決定される



ステップ-2

- ・SPSF (Standard Project Submission Form) の作成

※試験(TG)が必要な背景、既に検討した試験結果も提出



ステップ-3

- ・ナショナルコーディネータ(WNT)において優先順位(H/M/L)が検討される
- ・テストガイドラインプログラムでの活動が承認



ステップ-4

- ・*ad hoc* 専門家会合の開催(試験プロトコル、試験物質)
- ・バリデーション試験の実施
- ・ドラフトガイドラインの作成・修正



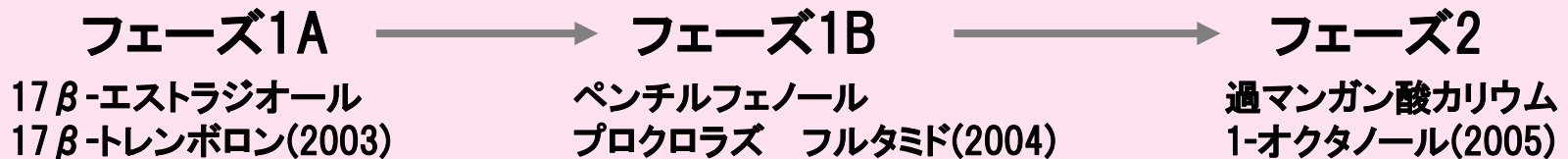
ステップ-5

- ・ピアレビューパネル(加盟国専門家)によるコメント
- ・ガイドラインの承認→化学品合同会合へ提出

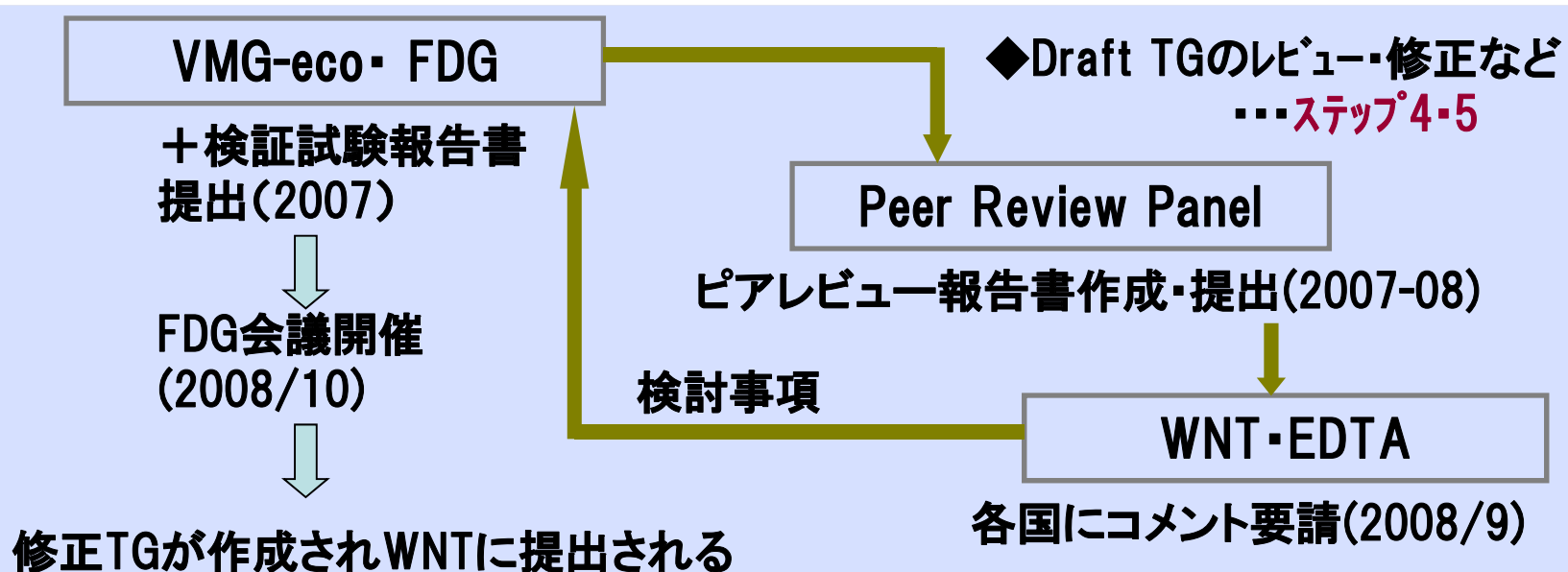
21-Day Fish-Screening Assay TG 作成の実例と期間

◆EGで新規提案(2000)⇒試験プロトコール検討・作成 (2002)・・・ステップ1～3・4

◆検証試験の開始・・・ステップ4



◆21-Day Fish-Screening Testガイドライン案作成 (2006)・・・ステップ4



OECDテストガイドライン(TG)

-2008年11月現在までに作成済みのガイドライン-

第1章:物理化学性状	23
第2章:環境生物への影響	25
第3章:分解性と蓄積性	15(枝番号7含む)
第4章:健康影響	54
第5章:農薬残留性	7
合計	126ガイドライン

生態毒性に関するOECDテストガイドライン

TG No.	TG名	作成／改正月		TG No.	TG名	作成／改正月
201	藻類成長阻害試験	2006/3		214	ミツバチ急性接触毒性試験	1998/9
202	ミジンコ急性遊泳阻害試験	2004/4		215	魚類稚魚成長毒性試験	2000/1
203	魚類急性毒性試験	1992/7		216	土壌微生物窒素無機化試験	2000/1
204	魚類延長毒性試験(14日試験)	1984/4		217	土壌微生物炭素無機化試験	2000/1
205	鳥類摂餌毒性試験	1984/4		218	土壌中ユスリカ毒性試験	2004/4
206	鳥類繁殖毒性試験	1984/4		219	水中ユスリカ毒性試験	2004/4
207	ミミズ急性毒性試験	1984/4		220	ヒメミミズ繁殖試験	2004/4
208	陸生植物成長試験	1984/4		221	ウキクサ成長阻害試験	2006/3
209	活性汚泥呼吸阻害試験	1984/4		222	ミミズ繁殖毒性試験	2004/4
210	魚類初期生活段階毒性試験	1992/7		224	嫌気性微生物活性試験	2007/10
211	オオミジンコ繁殖阻害試験	1998/9		225	底質-水でのミミズ毒性試験	2007/10
212	魚類胚・仔魚短期毒性試験	1998/9		227	陸生植物活性試験	2006/7
213	ミツバチ急性経口毒性試験	1998/9				

生態毒性に関するOECD・TGプロジェクト

PJ No.	PJ名	リード国	PJ No.	PJ名	リード国
2.1	EDs:カイヤシ類繁殖・発生試験	SWE	2.19	EDs:両生類試験の開発とバリデーション	US/GER/JPN
2.3	鳥類回避試験	UK	2.20	ハエ類毒性試験の開発とバリデーション	EC
2.4	鳥類2世代毒性試験	US	2.22	ダニ類繁殖試験	NL
2.7	魚類胚毒性試験	GER	2.23	魚類限度試験のためのステップ-ダウン試験のガイダンス文書	EC
2.8	EDs:オオミジンコ改良繁殖試験	JPN	2.24	TG209:活性汚泥呼吸阻害試験の改定	UK
2.9	トビムシ類繁殖試験	DK	2.25	EDs:イカ類ライフサイクル試験	UK/GER
2.12	EDs:魚類ライフサイクル試験開発とバリデーション	US/GER/JPN	2.26	EDs:魚類(雌スティックルバック)21日EDクリーニング試験	UK
2.13	EDs:アミ類毒性試験	US	2.27	EDs:魚類短期繁殖試験	US
2.14	EDs:魚類性成熟試験	DK	2.28	EDs:ユスリカライフサイクル試験	GER
2.16	EDs:魚類(長期試験)ガイダンス文書	US	2.29	甲虫類試験のガイダンス文書	EC
2.17	鳥類急性毒性試験	UK	2.30	魚類試験のフレームワーク	US
2.18	EDs:魚類21日スクリーニング試験の開発とバリデーション	OECD/JPN			

EDs:内分泌かく乱作用に関わる“The OECD Conceptual Framework for Testing and Assessment of Endocrine Disruptors as agreed at EDTA6”に基づく試験法開発

魚類胚毒性試験(FET)ドラフトTG

-Fish Embryo Toxicity Test-

◆ドイツ(リード国)がドラフトTG提案(2006年5月)

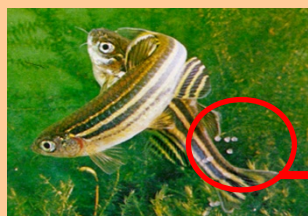
◆試験の目的

・通常の魚類急性毒性試験の代替法→試験魚の使用削減

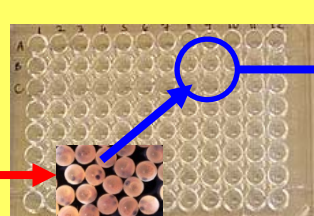
◆試験の概要

・産卵直後の受精卵をマイクロプレートで48時間培養

・“コロイド状の凝集体の形成”、“組織の形成”、“尾の分離”
“心拍の鼓動”をEPとしてLC₅₀/NOEC/LOECを求める



受精卵採取



ばく露試験



観察

※試験プロトコルはゼブラフィッシュを用いる試験としてテストガイドライン案が作成されている!

ECの魚類急性毒性試験の削減

ステップ-ダウン試験ガイドンス文書

・提案: 2006年4月

・リード国: EC



・試験の目的

魚類急性毒性試験(TG203)改良(試験魚の削減)のための試験スキーム

・提案の概要

・藻類と甲殻類の急性試験でより低いEC/LC50の1濃度で魚類急性毒性試験を実施する

EC: European commission

藻類と甲殻類の急性毒性試験の実施

低いEC50濃度で魚類急性毒性試験を実施

死亡例なし

死亡例有り

終了

直前の試験濃度の1/3の濃度で試験

生態毒性試験におけるエンドポイント

-21-Day Fish-Screening AssayでのVMG-ecoの争点-

【ピアレビューパネルのコメント】

- ・繁殖段階での産卵数や受精率の低下は内分泌かく乱作用による影響に特異的な変化ではない
- ・産卵数及び受精率の低下などは個体群レベルへの影響を評価する重要なエンドポイント(EP)である

【WNTからVMG-ecoへの要請】

- ・エンドポイントとして産卵数、生殖腺組織変化を含めるのかの検討をFDGに要請
- ・米国は繁殖影響を有害性評価の重要な指標としており、“**魚類短期繁殖試験新規プロジェクト**”をWNTに提案

【FDGの見解】

- ・生殖腺組織変化をoptionとしてTGに含める(産卵数は検討中)
- ・VTG濃度、二次性徴との包括的な評価により偽陰性評価を低減
- ・繁殖影響評価のEPは重要であるが試験データ取得が遅れている

繁殖影響等を評価する試験の整備状況

エンドポイント	生態毒性評価		
	生死	成長	繁殖・性成熟
有害性試験	藻類成長阻害試験(201) ミジンコ急性遊泳阻害試験(202) 魚類急性毒性試験(203) 魚類延長毒性試験(204) 魚類初期生活段階試験(210) 魚類卵・前期仔魚短期毒性試験(212) 魚類稚魚成長試験(215) 魚類胚毒性試験Fish Embryo Toxicity Test(検討中)		ミジンコ繁殖試験(211) 魚類フルライフサイクル試験(検討中) 魚類二世代繁殖試験(検討中) 魚類短期繁殖試験(検討中) 両生類繁殖試験(SPSF提出)

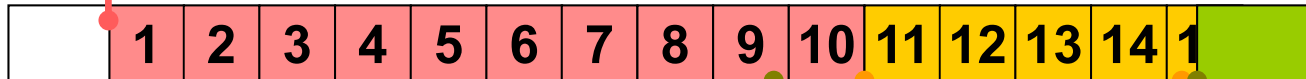
メダカフルライフサイクル試験-FLCT

メダカ(*Oryzias Latipes*)のライフサイクルステージ



受精卵: 受精後数時間以内に採取(受精及び発生状態を確認)

F0



ばく露開始

初期段階

観察項目: ふ化率、ふ化日数

観察項目【ふ化後60日】死亡率、体長、体重、
性比、生殖腺組織観察

繁殖段階

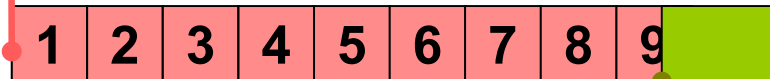
【ふ化後70-100日】 【ふ化後101日】

6ペア/濃度区

測定項目

VTG濃度
生殖腺指数

F1



ばく露開始

初期段階

測定項目【ふ化後60日】

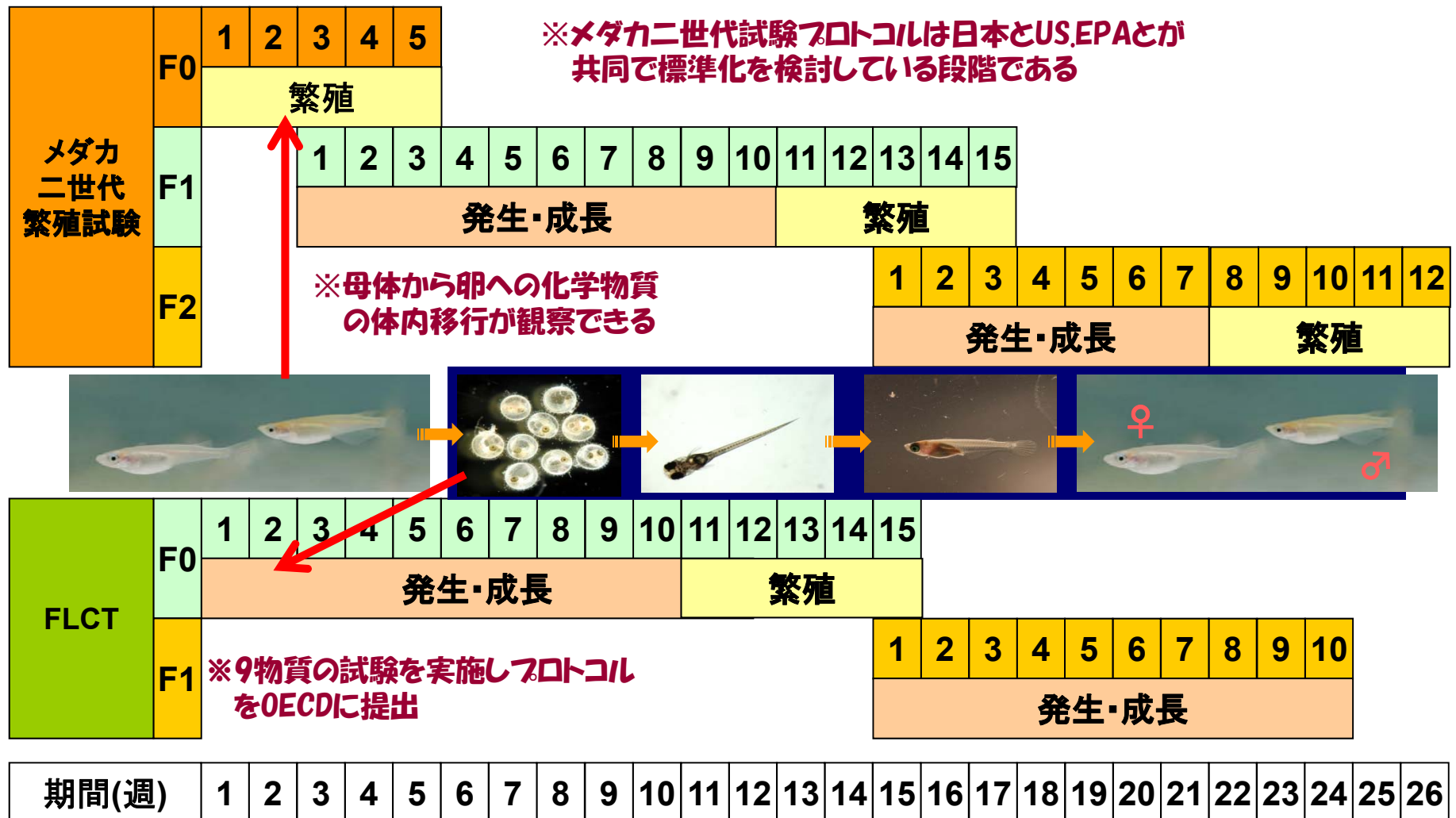
- ・肝臓中ビテロジェニン(VTG) by ELISA - 性比 (DMY)
- ・生殖腺組織観察、生殖腺指数

F1受精卵
【96-98日採取】



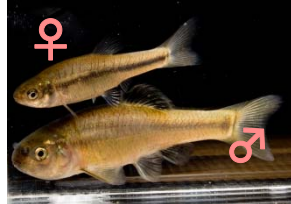
※測定、観察項目は統計処理により対照区との有差を検定する

FLCT と二世代繁殖試験の試験ステージ

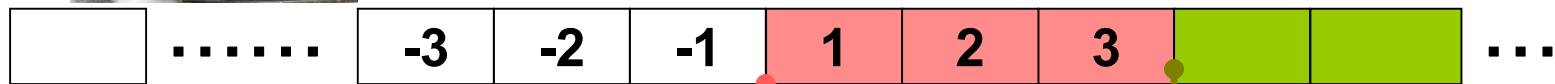


魚類短期繁殖試験

Fathead minnow



試験魚：ふ化後4-6ヶ月令の雌雄成魚



【ばく露前2-3週間】

繁殖に関する項目の観察

・産卵数・受精率・ふ化率

【試験条件等】

- ・ばく露方式-流水式試験装置
- ・試験濃度:2試験濃度以上+対照区
- ・濃度区当りの試験生物:雄2-雌4個体×4連/濃度区
- ・測定項目:pH、DO、温度25 ± 2℃(毎日測定)
試験濃度(週1回測定)
- ・給餌:アルテミアふ化幼生を1日2回飽食量給餌

ばく露
(3週間)

観察項目

・測定項目:

- ・二次性徴 -血中VTG濃度
- ・血中ステロイドホルモン濃度

・外観・行動

・産卵数と受精率を毎日観察

発表内容

- ☐ 化学物質管理政策の動向
- ☐ OECDとテストガイドラインプログラムの概要
- ☒ REACH・GHSにおける生態毒性試験

REACHで要求されている生態毒性データ

	要求される試験項目	1～10	1～10 懸念有、新規	10～ 100	100～ 1000	1000 以上
9.1	水生生物への毒性					
9.1.1	無脊椎動物急性毒性（推奨種:ミジンコ）		○	○	○	○
9.1.2	水性植物(藻類)成長阻害試験		○	○	○	○
9.1.3	短期魚類毒性試験			○	○	○
9.1.4	活性汚泥呼吸阻害試験			○	○	○
9.1.5	ミジンコ長期毒性試験(繁殖毒性)		△		○	○
9.1.6	魚類長期毒性試験			△	△	△
9.1.6.1	魚類初期生活段階(ELS)試験				○	○
9.1.6.2	魚類胚・仔魚期における短期毒性試験				○	○
9.1.6.3	幼魚成長試験				○	○
9.4	陸生生物影響					
9.4.1	ミミズ短期毒性試験				○	○
9.4.2	土壌細菌への影響				○	○
9.4.3	短期植物毒性試験				○	○
9.4.4	ミミズ長期毒性試験					○
9.4.5	欠番					
9.4.6	長期植物毒性試験					○
9.5.1	底質生物長期毒性試験					○
9.6.1	長期鳥類繁殖試験					○

REACHにおけるPBT及びvPvB物質の基準

	PBT物質	vPvB物質
P: 難分解性 (Persistent)	(半減期/日)	(半減期/日)
海水中	> 60	> 60
淡水・河口中	> 40	> 60
海水底質中	> 180	> 180
淡水底質・河口水底質中	> 120	> 180
土壤中	>120	> 180
B: 生物蓄積性 (Bio-accumulative)		
生物濃縮係数 BCF	> 2000	> 5000
T: 毒性 (Toxic)		
海水・淡水生物 無影響濃度(NOEC)	<0. 01 mg/L	指定なし
人健康影響	C:カテゴリー1, 2 M:カテゴリー1, 2 R:カテゴリー1, 2, 3	
人健康影響(67/548/EECによる分類)	慢性毒性 (分類T, R48、Xn,R48)	

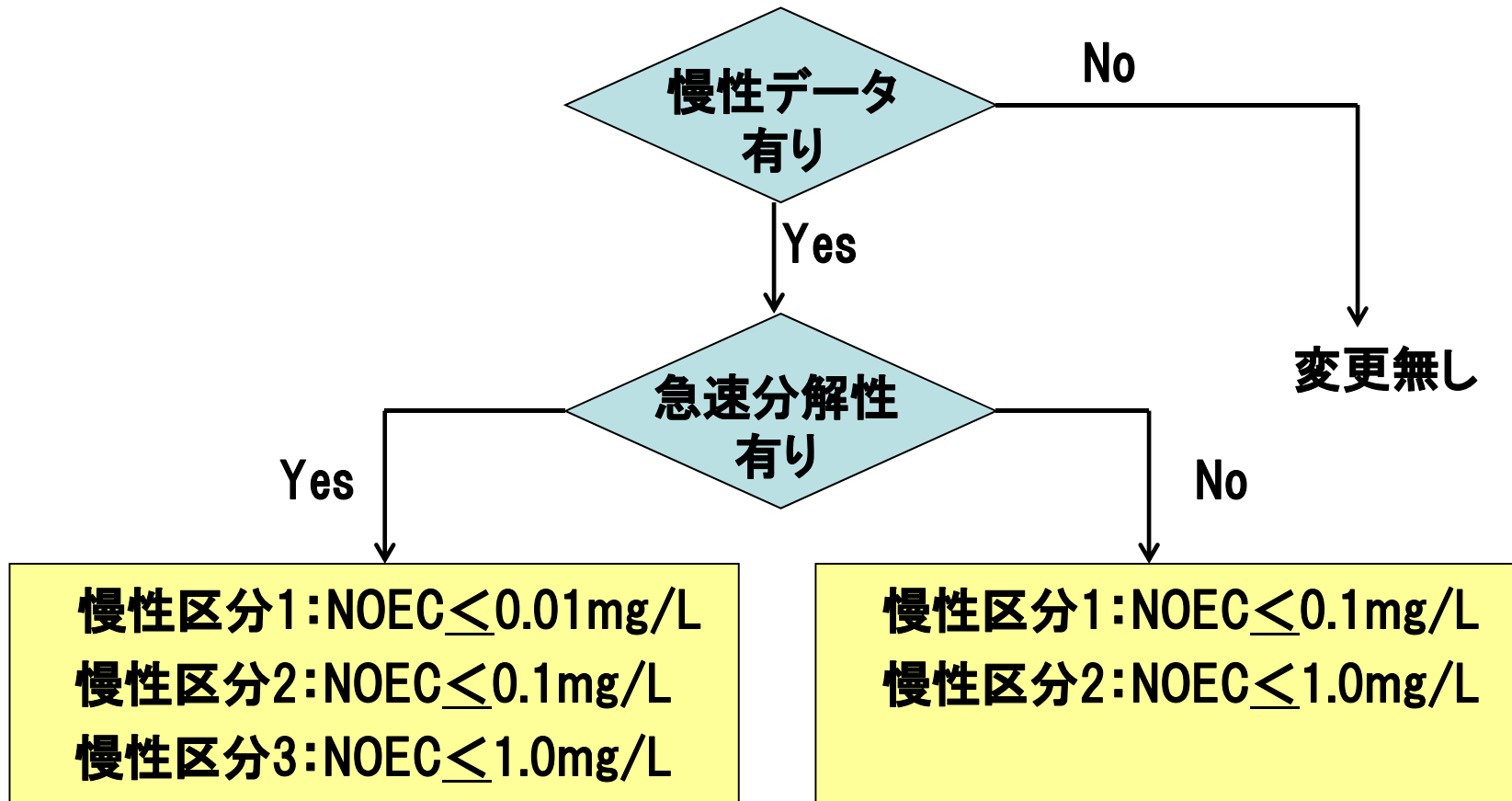
REACHにおける高懸念物質(SVHC)

- (a) 発がん性カテゴリー1、2（指令67/548/EEC） C
- (b) 変異原性カテゴリー1、2（指令67/548/EEC） M
- (c) 生殖毒性カテゴリー1、2（指令67/548/EEC） R
- (d) PBT（付属書XIIIのクライテリア満たすもの）
- (e) vPvB（付属書XIIIのクライテリア満たすもの）
- (f) 上記以外に人健康や環境に重大な影響が起こりうる科学的証拠があり、(a)～(e)と同等の懸念を引き起こす物質
例えば、内分泌かく乱物質等（個々に検討）

GHSにおける慢性分類

従来は...

“急性データ+生分解性+生物濃縮性から慢性分類を実施”



GHSでの将来的な生態影響の分類

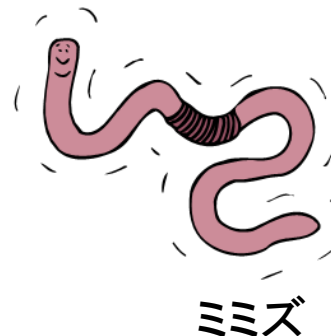
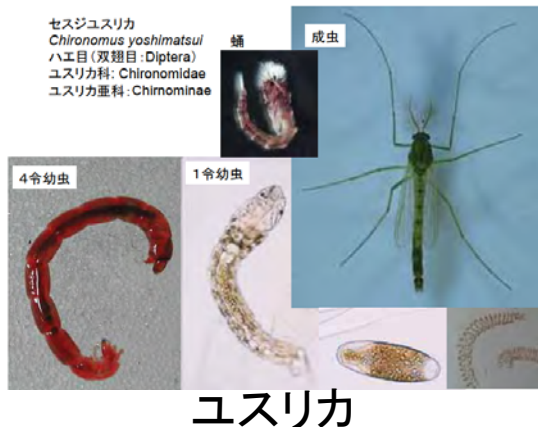
環境有害性の新たなGHS分類の検討

◆オゾン層破壊物質の影響

モントリオール議定書による指定物質をオゾン層破壊物質として分類する

◆陸生生物への影響

ミミズ、ユスリカ等の有害性データにより分類する

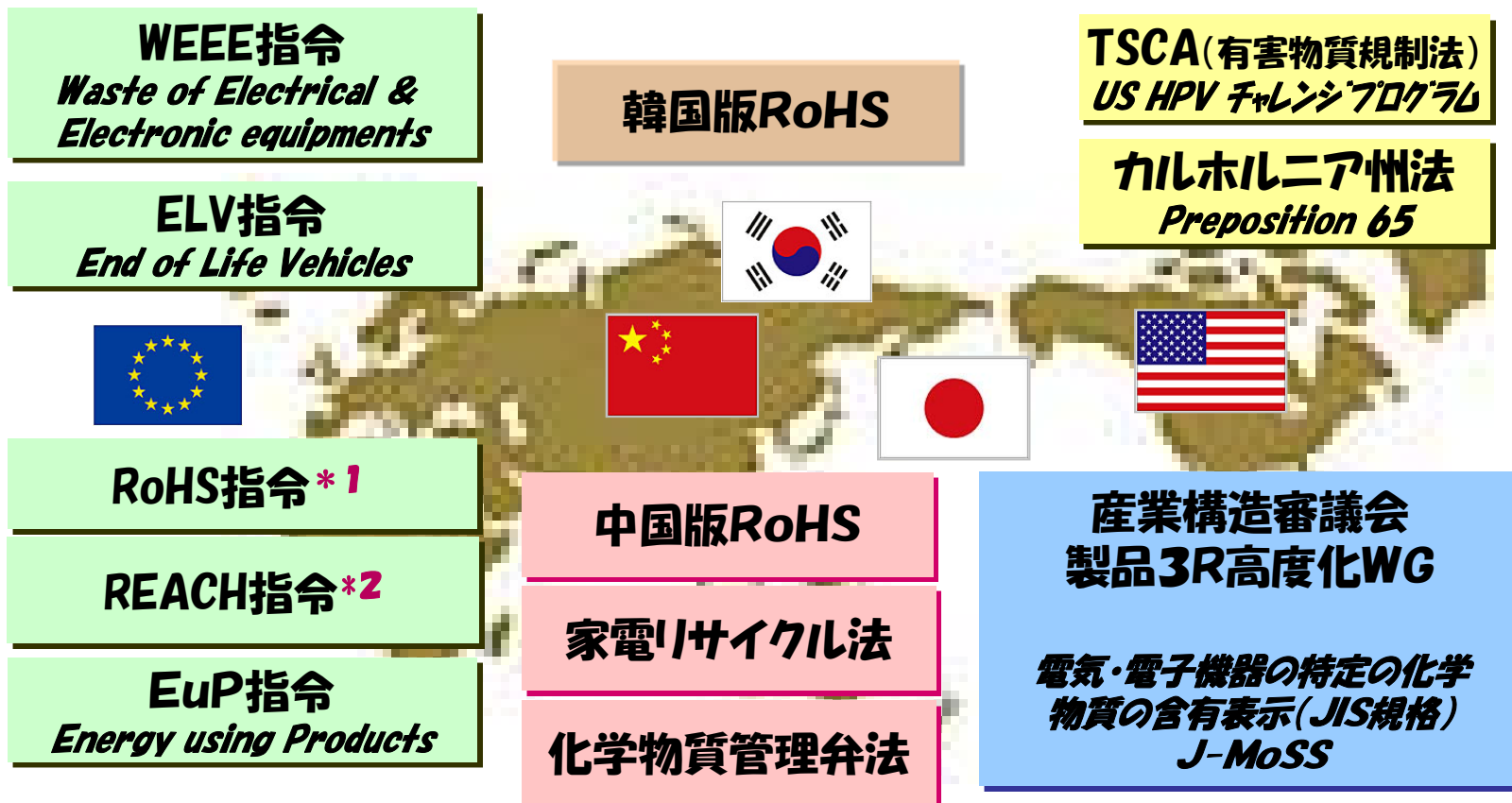


生態毒性試験の海外での動向-まとめ

- ★化学物質のライフサイクルと環境運命を考慮した水圏以外の生物種での試験法の整備
- ★急性(生死)＝個体レベルでの影響評価だけでなく、生物群(population)、生殖能への影響評価の重要性が増加
- ★動物愛護、3Rsの観点から、魚類(脊椎動物)でも代替法を開発

各国の法規制・対策の動き

各国規制が要求する化学物質の有害性情報に対応が必要です



*1 Restriction of the use of certain hazardous substances in electrical and electronic equipments

*2 Regulation on Registration, evaluation and authorization and restriction of Chemicals



財団法人 化学物質評価研究機構

Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan

ご清聴 ありがとうございました

<http://www.ceri.jp>