

生態影響に関する化学物質審査規制 ／試験法セミナー（平成 27 年度）

- <大阪> 日時：平成 28 年 2 月 26 日（金）13:30～17:10
 場所：新梅田研修センター 新館 3 階 303 ホール
- <東京> 日時：平成 28 年 2 月 29 日（月）13:30～17:10
 場所：イイノホール&カンファレンスセンターRoom A

主催：環境省・国立研究開発法人国立環境研究所

協力：日本環境毒性学会

【目次】

○ 化審法の施行状況について	1
○ 化学物質規制の最新国際動向	2 3
○ OECD テストガイドライン改訂の動向について	4 1
○ 生態毒性試験実施に当たっての留意点について	6 1
○ 活性特異的濃縮基材と精密質量数による内分泌かく乱化学物質の スクリーニング法開発	6 9
○ 化学物質による生態影響の新たな評価体系に関する研究 . . .	8 3

【プログラム】

(敬称略)

時 間	内 容	講演者
13:00～	受付	
13:30～13:35	開会挨拶	東京：福島健彦 大阪：高橋亮介 環境省総合環境政策局環境保健部 企画課化学物質審査室
【第1部】 化学物質審査規制に関する動向		
13:35～14:35	化審法の施行状況について	高橋亮介 環境省総合環境政策局環境保健部 企画課化学物質審査室
14:35～15:20	化学物質規制の最新国際動向	宮地繁樹 合同会社ハトケミジャパン
15:20～15:35	休憩	
【第2部】 生態毒性試験等に関する事項		
15:35～16:05	OECD テストガイドライン改訂の動向について	鑓迫典久 国立研究開発法人国立環境研究所 環境リスク研究センター
16:05～16:35	生態毒性試験実施に当たっての留意点について	菅谷芳雄 国立研究開発法人国立環境研究所 環境リスク研究センター
【第3部】 その他の事項		
16:35～17:05	東京：活性特異的濃縮基材と精密質量数による内分泌かく乱化学物質のスクリーニング法開発 大阪：化学物質による生態影響の新たな評価体系に関する研究	東京： 中島大介 国立研究開発法人国立環境研究所 環境リスク研究センター 久保拓也 京都大学 大学院工学研究科 大阪： 鑓迫典久 国立研究開発法人国立環境研究所 環境リスク研究センター
17:05～17:10	閉会挨拶	東京：鈴木規之 大阪：菅谷芳雄 国立研究開発法人国立環境研究所 環境リスク研究センター

*各講演には質疑応答が含まれます。

*プログラムの内容及び講演者は予告なく変更になることがあります。ご了承ください。

平成28年2月26日(大阪)／2月29日(東京)
生態影響に関する化学物質審査規制／試験法セミナーの開催について

化審法の施行状況について

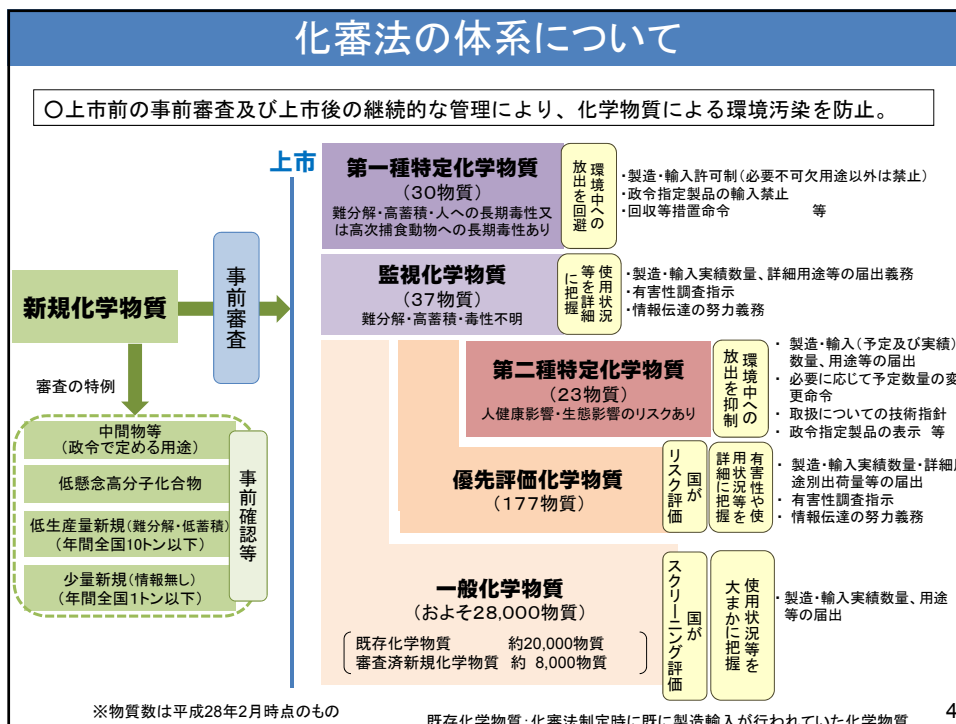
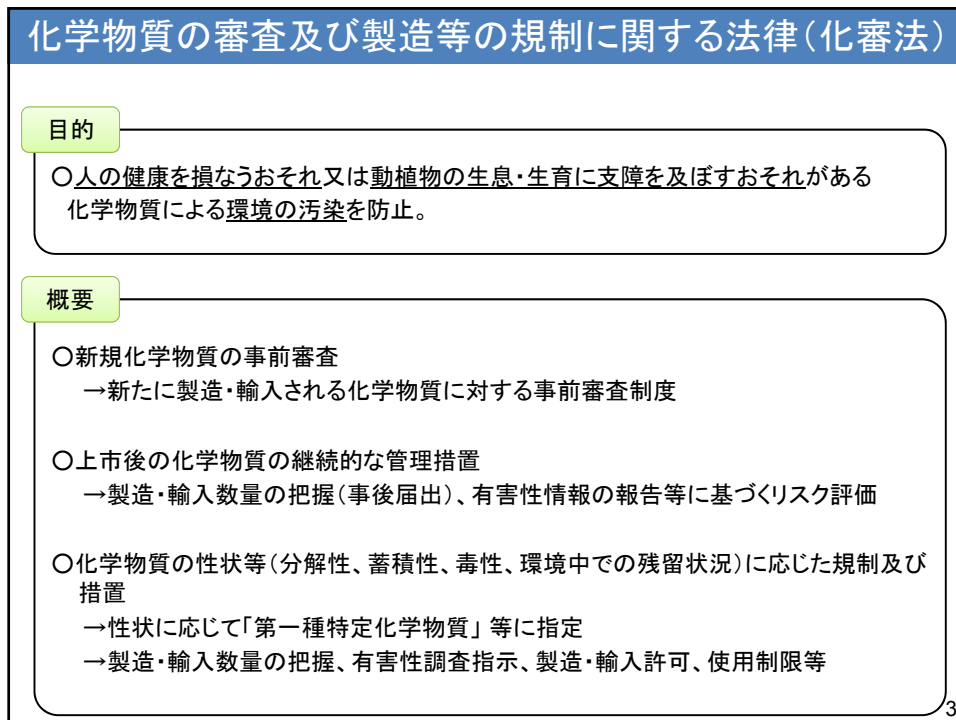
平成28年2月26日(金)／29日(月)
環境省総合環境政策局環境保健部
企画課 化学物質審査室

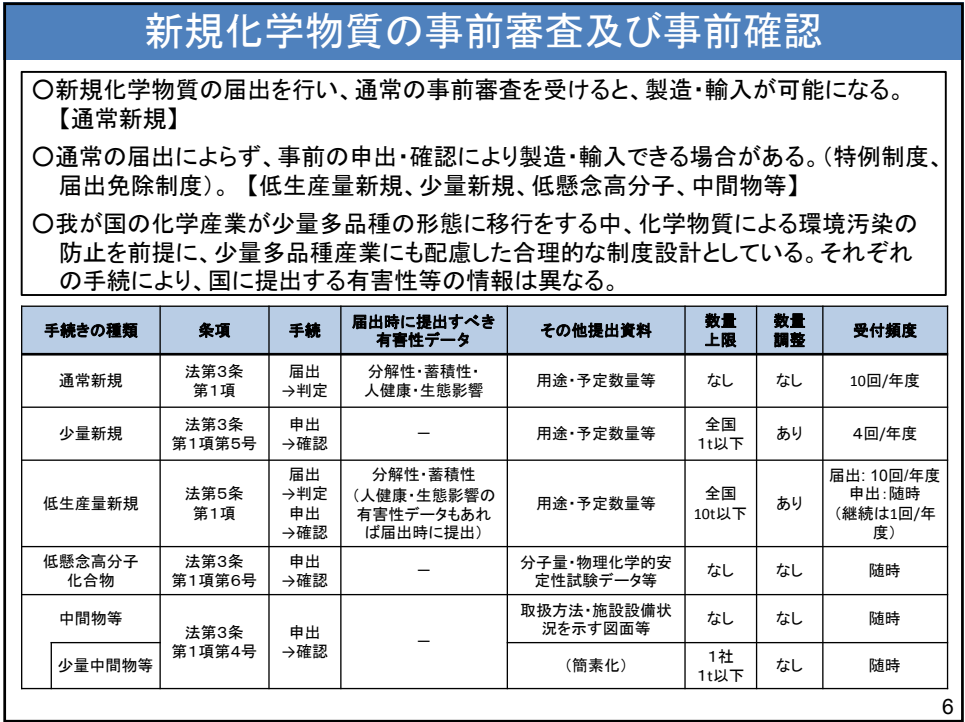
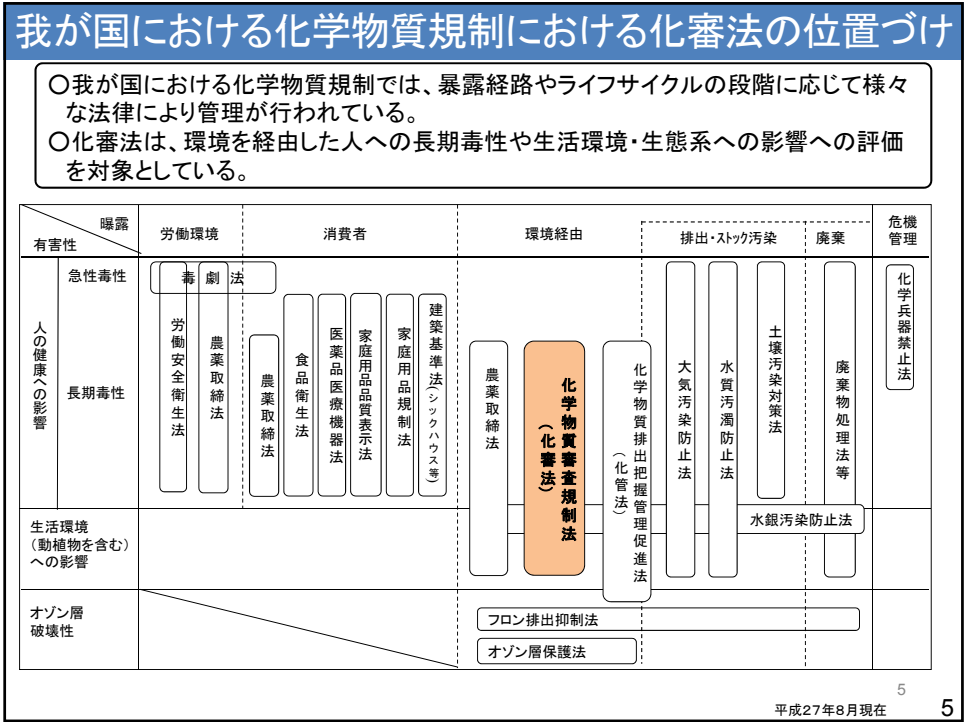
目次

1. 化学物質審査規制法(化審法)の最新動向

2. 化審法の施行状況の点検について

3. 第一種特定化学物質の追加指定について

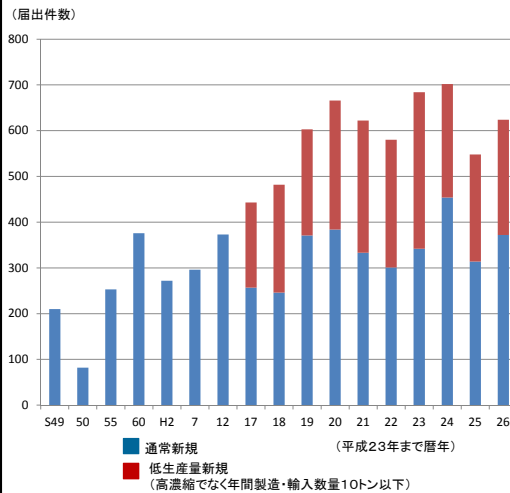




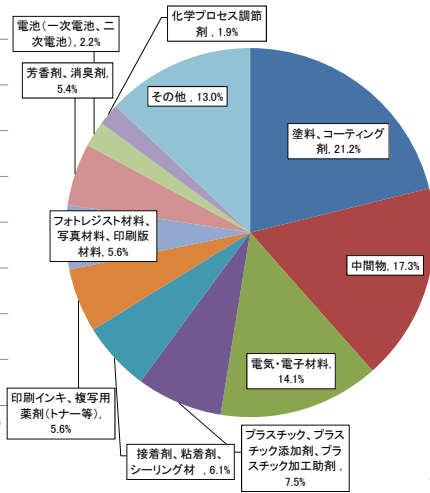
新規化学物質の届出件数の推移

○新規化学物質の届出件数は、直近では600件前後で推移。うち通常新規による届出件数はうち400件前後で推移、低生産量による届出件数は200件前後で推移。主な用途は、①塗料・コーティング、②中間物、③電気・電子材料の順。経年で比較しても上位の用途は不変。

＜新規化学物質届出件数の推移＞



＜主な用途（平成26年度）＞

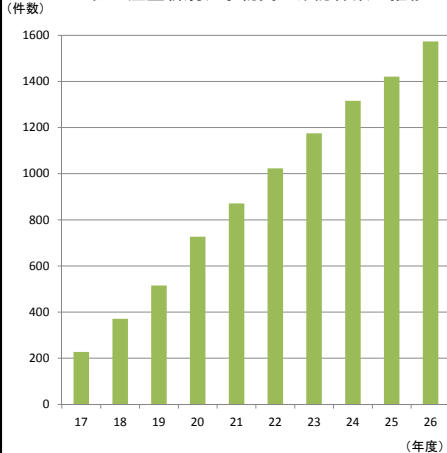


7

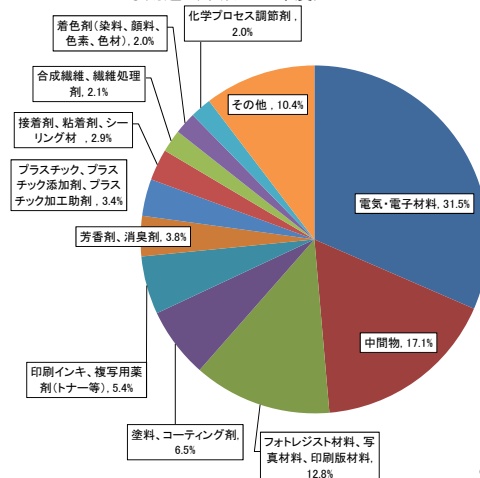
低生産量新規化学物質（全国10トン/年以下）の確認件数の推移

○低生産量新規化学物質の確認件数は、年々増加しており、平成26年度では約1,600件程度である。主な用途は、①電気・電子材料、②中間物、③フォトレジスト材料、写真材料、印刷版材料となっており、経年で比較しても上位の用途は不変。

＜低生産量新規化学物質の確認件数の推移＞



＜主な用途（平成26年度）＞

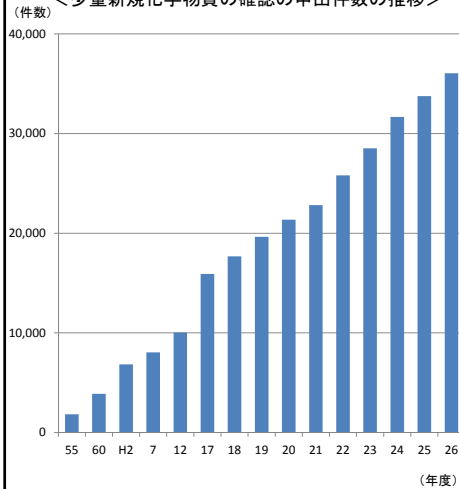


8

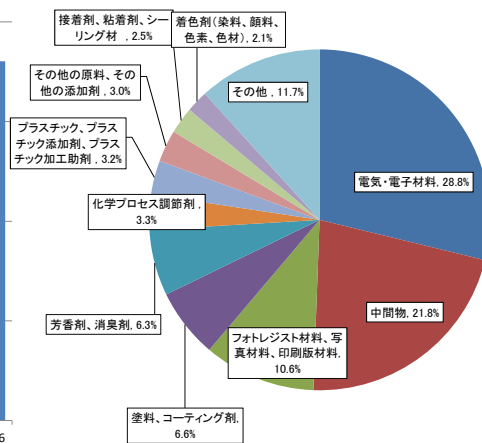
少量新規化学物質(全国1トン/年以下)の申出件数の推移

○少量新規化学物質の申出件数は、年々増加しており、直近では36,000件程度。
主な用途は、電気・電子材料が約3割を占める。主な用途は、①電気・電子材料、
②中間物、③フォトレジスト材料、写真材料、印刷版材料となっており、経年で比較して
も上位の用途は不変。

＜少量新規化学物質の確認の申出件数の推移＞



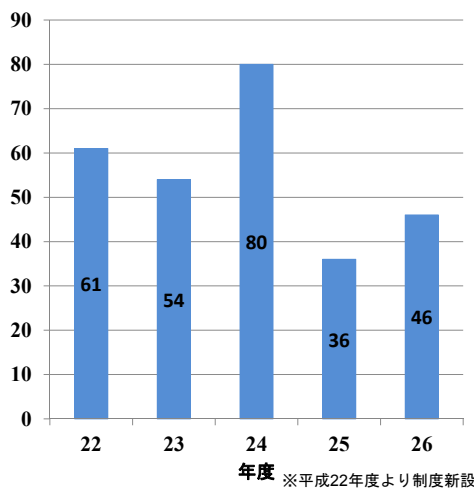
＜主な用途（平成26年度）＞



9

低懸念高分子化合物の確認件数の推移

○平成21年改正時に追加された、低懸念高分子化合物(PLC)の確認制度は、毎年一定件数届出がある。



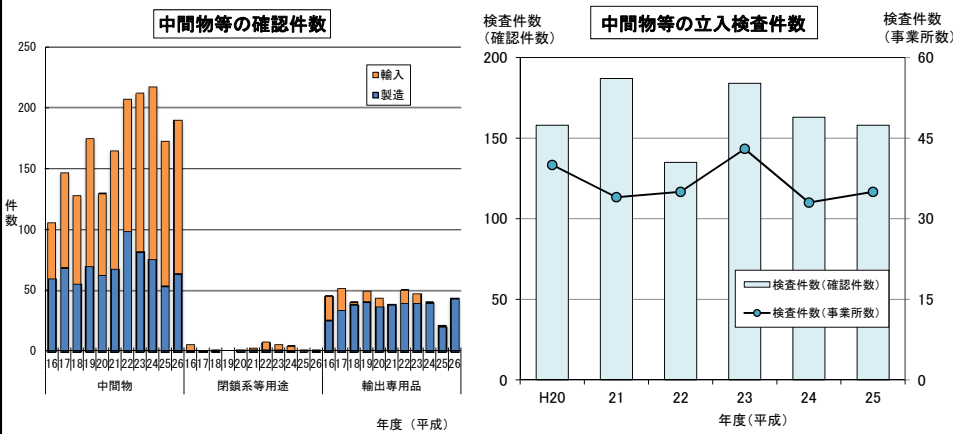
(参考)低懸念高分子化合物の確認制度

高分子化合物であって、これによる環境の汚染が生じて人の健康に係る被害又は生活環境動物の生息もしくは生育に係る被害を生ずるおそれがないものとして三大臣が定める基準に該当する旨の事前確認を受けた場合、新規化学物質の届出をせずに製造・輸入ができる。

10

中間物等（中間物・閉鎖系等用途・輸出専用品）の確認件数の推移

- 平成26年度の中間物等の特例制度の確認件数は236件。中間物が最も多く、8割程度を占める。残り約2割は輸出専用品であり、閉鎖系等用途の件数はごくわずか。
- 中間物等の特例制度の確認を受けた事業所に対して、3省及びNITE（製品評価技術基盤機構）の職員による立入検査を定期的を実施



11

規制改革実施計画の指摘への対応（新規化学物質の審査制度）

- 平成25年6月14日（金）に閣議決定された規制改革実施計画において、化審法の化学物質審査制度の見直し（3件）が盛り込まれた。

規制改革の項目（化審法関連3件）

事項名	規制改革の内容
化学物質審査制度の見直し①（少量新規化学物質確認制度等の総量規制の見直し）	少量新規化学物質確認制度については、科学的考察を基に人の健康及び生態系に対する安全性を確保しながら、事業者の新規化学物質の製造・輸入に係る予見可能性を担保する仕組みとするため、低生産量新規化学物質に係る特例枠（10トン）との関係を考慮しつつ、一社単位で確認を行うことについて検討し、結論を得る。
化学物質審査制度の見直し②（少量新規化学物質確認制度の受付頻度の見直し）	事業者が事業機会を逃すことなく競争力を高めることを可能とする観点から、事業者の実情を踏まえて、少量新規化学物質の確認の申出の受付頻度を増加させることについて検討し、結論を得る。
化学物質審査制度の見直し③（化学物質の用途等を考慮した審査制度の構築）	安全性と新規化学物質の開発に要する費用や期間の効率化との両立を図りつつ、化学物質の用途・曝露可能性等を考慮して人の健康及び生態系への影響を評価する新規化学物質の審査制度の在り方について、合理化の必要性が指摘されている個別の課題から検討を行い、結論を得る。

12

新規化学物質の審査制度の合理化

○ 規制改革実施計画に基づき、新規化学物質の審査制度の合理化を積極的に推進。

少量中間物等確認制度の創設

「新規化学物質の製造又は輸入に係る届出等に関する省令の一部を改正する省令」を平成26年6月30日に公布し、新たに『少量中間物等確認制度』を創設（平成26年10月1日施行）

- 1 申出者（製造者または輸入者）一年度1トンの確認を取得可能。
- 一度確認を受ければ毎年度の確認は不要（申出書記載事項に大きな変更がある場合を除く）。
- 申出書の提出は、随時受付。
- 中間物等新規化学物質確認制度と比べ、提出資料を簡素化。
- 国の審査時間を大幅に短縮。

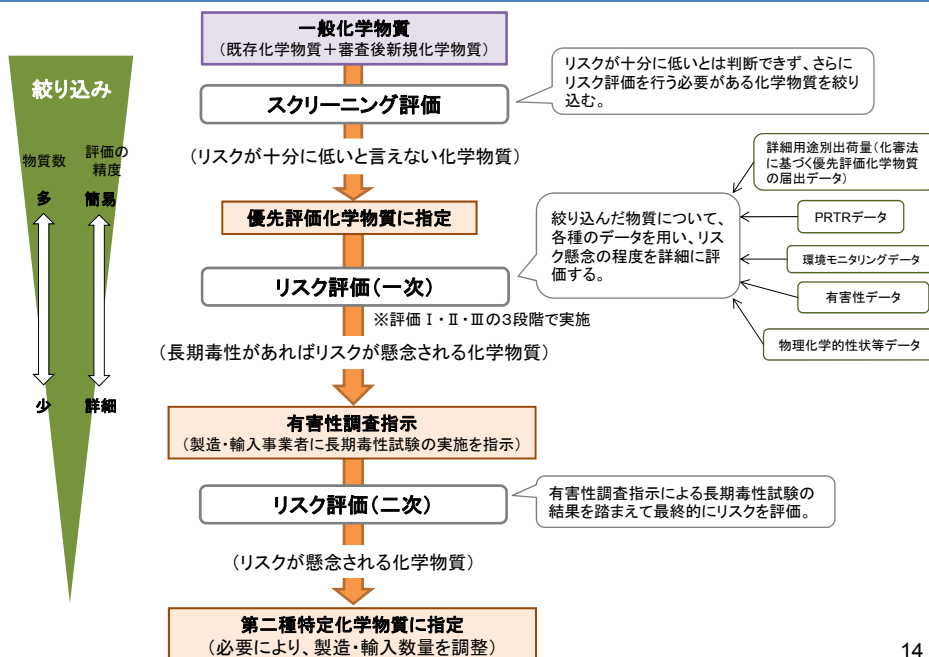
平成26年度（10月～3月）は124件（中間物102件、輸出専用品22件）を確認

また、以下の個別の課題を検討し、順次結論を得て実施中。

- ① 微量の副生新規化学物質についての取扱いの合理化。
- ② 生物蓄積性の類推等による判定の運用ルール案を作成・公表。QSAR（定量的構造活性相関）の推計結果等から高蓄積性でないと判定できる仕組みなど導入。
- ③ 公示済みの新規化学物質等の判定結果や試験結果の公表。特に、生物蓄積係数（BCF）の結果等を事業者が使いやすい形式で順次公表。
- ④ イオン性化合物の蓄積性を簡易な試験法で評価できるよう新たなルールを導入。

13

化審法における上市後の化学物質のリスク評価の流れ



14

優先度マトリックスを用いたスクリーニング評価

○それぞれの一般化学物質について、暴露クラス（推計排出量の大きさ）及び有害性クラス（有害性の強さ）を付与し、以下のマトリックスを用いてスクリーニング評価（リスクが十分に小さいとは言えない化学物質の選定）を行う。

【人・健康】
一般毒性、生殖発生毒性、変異原性、発がん性に係る有害性情報※から有害性クラスを設定
【生態】
水生生物の生態毒性試験データ（藻類・甲殻類・魚類）に係る有害性情報※から有害性クラスを設定

※化審法上で届出又は報告された情報、国が実施した既存点検情報、国が収集した文献情報、事業者からの任意の報告情報等

【総推計環境排出量】
・製造・輸入数量等の届出情報
・分解性の判定結果
から推計環境排出量を算出し、
暴露クラスを設定（毎年更新）

暴露クラス	総推計環境排出量
クラス1	10,000トン以上
クラス2	1,000 - 10,000トン
クラス3	100 - 1,000トン
クラス4	10 - 100トン
クラス5	1 - 10トン
クラス外	1トン未満

			有害性クラス				
			強 ← → 弱				
			1	2	3	4	外
暴露クラス	大 ↑ ↓ 小	1	高	高	高	高	外
		2	高	高	高	中	外
		3	高	高	中	中	外
		4	高	中	中	低	外
		5	中	中	低	低	外
	外	外	外	外	外	外	

リスクが十分に低いと判断できない

優先度「中」「低」は必要に応じてエキスパートジャッジで
優先評価化学物質に指定

優先評価化学物質

一般化学物質

これまでのスクリーニング評価実施結果

	平成22年度 (H23.1審議)		平成23年度 (H24.1審議)		平成24年度 (H24.7審議)		平成25年度 (H25.7審議)		平成26年度 (H26.11.12審議)		平成27年度 (H27.10、H28.1審議)	
	人健康	生態	人健康	生態	人健康	生態	人健康	生態	人健康	生態	人健康	生態
評価対象の物質区分	旧二監	旧三監	一般化学物質の一部		届出のあった全ての一般化学物質							
曝露情報	平成21年度実績		平成22年度実績		平成22年度実績		平成23年度実績		平成24年度実績		平成25年度実績	
有害性情報	二監・三監の判定根拠		OECD/HPV判定根拠など		国が保有している・収集した情報で信頼性等が確認できたもの							
評価単位物質	682物質	212物質	109物質	275物質	10,792物質		11,979物質		11,897物質		11,810物質	
製造輸入数量10t超	447物質	166物質	101物質	188物質	7,054物質		7,819物質		7,699物質		7,678物質	
優先評価化学物質相当	88物質		8物質		46物質		40物質		14物質		21物質	
	75物質	20物質	6物質	4物質	31物質	21物質	17物質	23物質	1物質	13物質	3物質	18物質※

※有害性クラスのデフォルトを適用して判定された2物質を含む。

有害性クラスのデフォルトの適用

化審法におけるスクリーニング評価手法(平成23年1月14日)

有害性情報が得られない場合の扱い

- (人健康影響)一般毒性和変異原性の有害性情報が得られない場合、当該項目の有害性クラスは「2」とする。生殖発生毒性和発がん性については、有害性情報が得られない場合に有害性クラスは付与しない。
- (生態影響) 生態毒性の情報が得られない場合、有害性クラスは「1」とする。
- このような扱いは、以下の2つの考え方による。
- (ア) 法第10条第1項に基づき優先評価化学物質に対して試験成績を記載した資料の提出を求めることができる試験項目(基本的に新規化学物質の審査に必要な試験項目と同じ項目)に係る有害性の項目であること。
- (イ) (ア)の有害性項目について、法第10条第1項に基づく有害性情報が得られた場合に付与しうる最もきびしい有害性クラスとすること。

平成27年度審議における有害性クラスのデフォルト適用の結果(有害性情報の提供依頼期間: H27.11.6~H27.12.22)

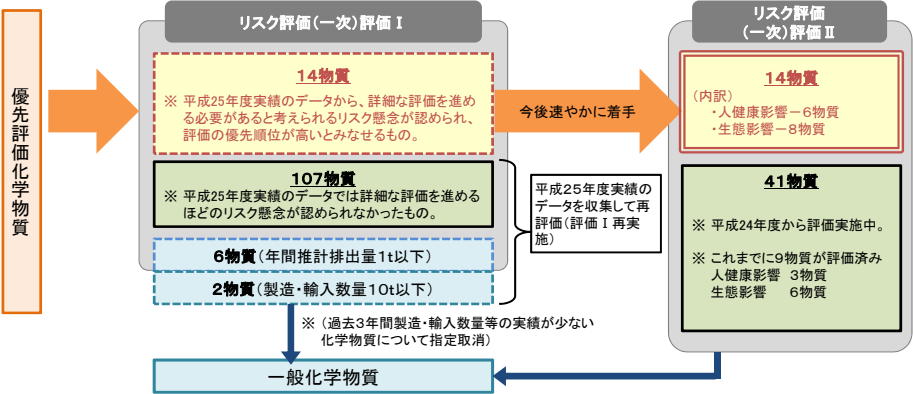
	CAS番号	名称	情報提供結果	対応	暴露クラス	有害性クラス	優先度
1	959-55-7	ベンジル(ジメチル)(オクタン-1-イル)アンモニウムクロリド	提供なし	デフォルトの適用	3	1	高
2	116246-05-0	2-(ドデカノイルオキシ)-N-エチル-N,N-ジメチルエタンアミニウムエチルサルファート	提供なし	デフォルトの適用	3	1	高
3	426821-53-6	四ナトリウム=5, 8-ビス(ジチオカルボナト)-2, 5, 8, 11, 14-ペンタザペンタデカンビス(ジチオアート)	化審法41条に基づき有害性情報の報告あり	28年度以降評価			

17

優先評価化学物質のリスク評価(一次)評価Ⅰの状況

○指定された優先評価化学物質について、リスク評価(一次)評価Ⅰを実施し、55物質について評価Ⅱに着手することとした。また評価Ⅰにおいて、製造・輸入実績数量等の少ない5物質については優先評価化学物質の指定の取消しを行った。

優先評価化学物質のリスク評価の状況(平成27年度)



18

優先評価化学物質のリスク評価（一次）評価Ⅱの状況

- 優先評価化学物質のリスク評価（一次）評価Ⅱは、これまで9物質（人健康影響3物質、生態影響6物質）を実施済み。評価Ⅲ以降に進むこととされた物質はない。
- 一方、評価を踏まえて優先評価化学物質を取り消すこととされた物質は3物質。
- H27年度は7物質、H28は14物質、H29は16物質、H30は13物質の審議を予定。

物質名	評価の観点	評価書審議日	評価結果と今後の対応（概要）
イソプロベニルベンゼン（別名α-メチルスチレン）	生態	H26.6.27	・現状の取扱いでは第二種特定化学物質には該当しない。 ・今後、人健康影響の観点で評価を実施。
4,4'-（プロパン-2,2-ジイル）ジフェノール（別名4,4'-イソプロピリデンジフェノール又はビスフェノールA）	生態		・現状の取扱いでは第二種特定化学物質には該当しない ・現状の実態を確認するための追加の環境モニタリングを実施中。
クロロエチレン（別名塩化ビニル）	人健康	H26.12.19	・現状の取扱いでは第二種特定化学物質には該当しない ・優先評価化学物質の指定を取消。
2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール	生態	H27.7.24	・現状の取扱いでは第二種特定化学物質には該当しない ・評価に不確実性があるため追加のモニタリングを実施中。
1,2,4-トリメチルベンゼン	生態		・現状の取扱いでは第二種特定化学物質には該当しない ・評価に不確実性があるため、製造輸入数量等の変化を調査。
1,3-ブタジエン	人健康	H28.1.22	・現状の取扱いでは第二種特定化学物質には該当しない。 ・今後、生態影響の有害性情報を収集。
1,2-エポキシプロパン	人健康		・現状の取扱いでは第二種特定化学物質には該当しない ・優先評価化学物質の指定を取消。
アクリル酸n-ブチル	生態		・現状の取扱いでは第二種特定化学物質には該当しない ・優先評価化学物質の指定を取消。
p-ジクロロベンゼン	生態		・現状の取扱いでは第二種特定化学物質には該当しない。 ・評価に不確実性があるため追加のモニタリングを実施中。

19

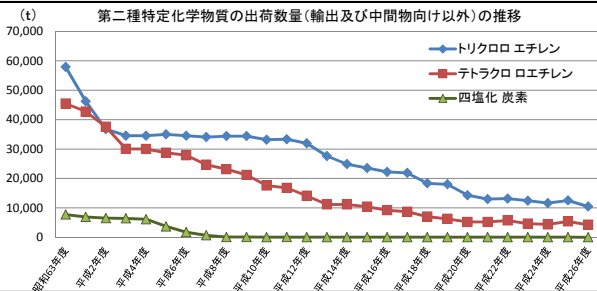
第二種特定化学物質について

第二種特定化学物質とは

- 環境中に広く残留し、人への長期毒性又は生活環境動植物への長期毒性の恐れがある物質で、政令で指定している物質（トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、四塩化炭素等の23物質を指定）。

第二種特定化学物質の規制内容

- 第二種特定化学物質及び第二種特定化学物質使用製品の製造・輸入予定数量の事前届出義務、製造・輸入数量実績の届出義務。
- 第二種特定化学物質及び政令指定製品の表示義務。技術指針の遵守。
- 届出者に対する予定数量の変更命令、勧告、報告徴収、立入検査。取扱者への勧告。
- 法令を違反した製造者、輸入者に対する罰則。



※左記3物質以外の第二種特定化学物質（トリフェニルスズ類、トリブチルスズ類）は製造輸入数量実績がない。

20

目次

1. 化学物質審査規制法(化審法)の最新動向

2. 化審法の施行状況の点検について

3. 第一種特定化学物質の追加指定について

21

化審法施行状況検討会の設置

背景と目的

平成21年改正化審法は平成23年4月に全面施行され、平成28年4月に施行から5年が経過することから、改正化審法附則第6条の規定に基づく施行状況の点検のため、関係審議会による審議に先立って、施行状況等について予備的な点検・検討を行い、課題の整理等を行うもの。

化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律の一部を改正する法律(平成21年法律第39号)(抄)
附則第六条 政府は、この法律の施行後五年を経過した場合において、この法律による改正後の化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律の施行の状況を勘案し、必要があると認めるときは、同法の規定について検討を加え、その結果に基づいて必要な措置を講ずるものとする。

構成

- 環境省、厚生労働省、経済産業省で共同設置。
- 共同座長:大塚直 早稲田大学大学院教授、東海明宏 大阪大学大学院教授
- 学識経験者、有識者、産業界から構成

22

検討内容及びスケジュール

検討内容

- 改正化審法の施行状況の点検
 - ・既存化学物質等のリスク評価の進捗状況
 - ・新規化学物質の審査・確認の状況
 - ・特定化学物質等の適切な管理の状況 等
 - 課題の整理と今後の対応の方向性等(審議会の審議に向けた予備的検討)
- ※検討に際しては必要に応じて関係者へのヒアリングを実施

日程	主な議題
第1回 平成27年8月31日	● 化審法の施行状況及び今後のスケジュール
第2回 平成27年10月16日	● 既存化学物質のリスク評価の進捗状況
第3回 平成27年12月4日	● 新規化学物質の審査・確認制度
第4回 平成27年12月24日	● 化審法における適切な化学物質管理と関連する取組
第5回 平成28年2月8日	● これまでの議論の取りまとめ

- 第5回検討会では、報告書(案)に関する質疑や意見の提示等が行われ、報告書(案)の修正・とりまとめについては、共同座長に一任された。
- 本日の内容は第5回検討会段階の報告書(案)についての説明であり、共同座長による修正・とりまとめの前段階のもの。したがって、今後修正される可能性がある。

23

化審法の制定・改正経緯

- 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(以下、化審法)は、ポリ塩化ビフェニル(PCB)による環境汚染問題を契機にPCB及びそれに類似する化学物質による環境汚染の未然防止のため、昭和48年(1973年)に制定された法律。
- 社会的な背景や国際的な整合性を勘案しながら、直近の平成21年改正を含め、合計4回の法改正を実施(※うち1回は中央省庁再編に伴い環境省を共管とする旨を規定したもの)。

○昭和48年(1973年)に制定された化審法

PCBによる健康被害を受けて、新規化学物質の事前審査制度を設けるとともに、難分解性、高蓄積性、人への長期毒性を有する化学物質を「特定化学物質」として、その製造と輸入を規制。



○昭和61年(1986年)の改正化審法

OECDで合意されたMPD(上市前最小安全性項目)を一部を除き導入するとともに、特定化学物質の他に難分解性ではあるが、高蓄積性を有さないかつ相当広範な地域に残留している化学物質(トリクロロエチレン等)を「第二種特定化学物質」として規制。



○平成15年(2003年)の改正化審法

人への健康影響に加えて動植物への影響の観点も含めた審査・規制制度、それらの影響のおそれがありえるとされた物質(監視化学物質)の全国数量の把握制度、環境への放出可能性が小さい化学物質に対する審査の効率化(中間物等の特例制度)等の導入。



○平成21年(2009年)の改正化審法 (次ページにて説明)

24

平成21年の化審法の改正の概要

- 包括的な化学物質管理の実施によって、化学物質による人や動植物への悪影響を防止するため、化学物質の安全性評価に係る措置を見直すとともに、国際的動向を踏まえた規制合理化のための措置等を講ずる。
- 新規化学物質については、生態系や人健康に被害の生じるおそれのない低懸念高分子化合物(PLC)の確認制度を導入し、3大臣の確認を受ければ事前審査は不要とした。

改正の背景・必要性

1. 化学物質に対する関心の増大(国民の安心・安全)
2. 化学物質管理に関する国際目標達成の必要性
 - 2020年までに、すべての化学物質による人の健康や環境への影響を最小化。(2002年環境サミット合意)
 - ー 欧州では、新規制(REACH)が2007年に施行。
 - 化審法(1973年制定)では、それ以降の新規化学物質についてすべて事前審査を実施。
 - 一方、法制定前の既存化学物質については、国が一部安全性評価を行ってきたが、多くの化学物質についての評価は未了。
3. 国際条約との不整合
 - 国際条約(ストックホルム条約)で、禁止される対象物質について、一部例外使用を認める合意がされた。
 - 現行法では、例外使用の規定が制限的であり、我が国に必須の用途が確保できないおそれ。

改正の概要

1. 既存化学物質対策
 - 既存化学物質を含むすべての化学物質について、一定数量以上製造・輸入した事業者に対して、その数量等の届出を新たに義務付け。
 - 国は、上記届出を受けて、詳細な安全性評価の対象となる化学物質を、優先度を付けて絞り込む。これらについては、製造・輸入事業者による有害性情報の提出を求め、人の健康等に与える影響を段階的に評価。
 - その結果により、有害化学物質及びその含有製品を製造・使用規制等の対象とする。
2. 新規化学物質の審査・確認
(低懸念高分子の確認制度)
 - 生態系や人への健康影響が少ない高分子化合物について、確認制度を導入し、簡素化。
3. 化審法の国際整合性の確保
 - 国際条約で追加される新規対象物質を厳格な管理の下で使用可能にする(国際整合性の確保)。

25

既存化学物質等に関する課題への対応の方向性

- 化審法の枠組みでは、WSSD2020年目標を踏まえた具体的な数値目標等を設定していないため、化審法のスクリーニング評価・リスク評価において2020年までに目指すべき具体的な姿と現在の状況を比較、評価することは、現在のところ、困難な状況である。化審法の枠組みにおいて2020年までに達成すべき具体的なイメージを明確化する必要があるのではないか。また、具体的な目標とそのためのロードマップについては、3省合同審議会において御検討いただく。
- その目標が達成されるようリスク評価を加速化する具体的な方策について、3省合同審議会においてどのような対応が考えられるか引き続き検討してはどうか。現行法の有害性情報の収集に関する規定を最大限活用するとともに、事業者が保有しているものの活用されていない非GLPデータやQSAR・カテゴリーアプローチを積極的に活用するため、現行法における評価法の運用見直しについて3省合同審議会で御検討いただく。

※記載は2月8日時点のものであり、今後修正される可能性がある。

26

スクリーニング評価の現状(有害性クラス／生態の例)

- 環境省が担当する生態影響に関する有害性情報の収集状況及び評価の現状は以下のとおり(平成27年9月現在)
- 暴露クラス1～4の725物質については、504物質の有害性情報の収集を行い、222物質については評価を行うための信頼性ある情報がなかった。

暴露クラス	物質数※1	審議会で審議済※2	優先非該当と整理済※3	審議会で未審議				
				有害性情報を収集済			未収集	
				有害性情報あり		有害性情報なし		
				信頼性評価実施済	信頼性評価未実施			
				有害性クラス(案)導出	情報の信頼性なし			
1	13	4	3	2	0	3	0	1
2	43	7	4	5	5	9	5	8
3	211	44	8	11	16	16	51	65
4	458	86	9	29	20	42	125	147
小計	725	141	24	47	41	70	181	221
5	939	44	—※4	0	7	—※4	290	407
外	6,035	50	—※4	2	7	—※4	—※4	—※4
合計	7,699	235	—※4	49	55	—※4	—※4	—※4

※1 平成26年度スクリーニング評価における暴露クラス付与結果の物質数。
※2 3省合同審議会で有害性評価を審議済みの物質(評価対象物質に含まれることにより優先指定となったものを含む)
※3 「Na⁺、K⁺、NH₄⁺、Mg²⁺、Ca²⁺、BO₃³⁻、SiO₄⁴⁻、PO₄³⁻、SO₄²⁻、F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻」又は「H⁺、OH⁻、O²⁻、CO₃²⁻、NO₃²⁻」のみに分解する物質は、平成26年11月28日開催の3省合同審議会において、基本的には優先評価化学物質に該当しないことと整理された(資料2²)。

有害性クラス未付与
584物質

222物質

有害性情報の収集に関する規定等

- 優先評価化学物質のリスク評価における有害性情報の収集に関しては、有害性情報の求め(法第10条第1項)、有害性調査指示(法第10条第2項)の規定がある。
- また、化学物質の製造・輸入事業者は、法第41条の規定に基づき、その製造・輸入した化学物質に関して、化審法の審査項目に関する試験等を行って人や動植物に対する毒性など一定の有害性を示す知見を得たときは、国へ報告することが義務づけられている。
- これに加えて、既存化学物質のリスク評価の加速化に向けて、平成25年度及び平成26年度に、事業者に対して、優先評価化学物質及び推計排出量の多い一般化学物質の有害性情報のボランティアな提出を依頼したところ、約800物質の情報が寄せられた。

法41条に基づく有害性情報の報告件数

(年度)	H22	23	24	25	26
分解性	74	101	88	112	103
蓄積性	3	3	5	1	6
物化性状	6	4	10	3	2
人毒性	90	79	113	104	77
生態毒性	48	37	51	49	31
合計	221	224	267	269	219

新規化学物質に関する課題への対応の方向性

- 人の健康や生態系に対する安全性の確保を前提に、QSARやカテゴリーアプローチ等の活用、分解生成物の取り扱い、高分子化合物の審査、不純物の取り扱いについては、事業者が直面する課題の実態を把握し、海外における規制状況の実態を調査した上で、具体的なデータ(科学的な根拠等)に基づき、3省合同審議会等においてどのような対応が考えられるか引き続き検討していく。
- 公示期間の選択制・総称名での公表、少量新規制度・低生産量新規制度の確認制度に関して、人の健康や生態系に対する安全性の確保と我が国化学産業のイノベーションの環境整備の両立のため、事業者が化学物質を適切に管理し現在の環境リスクと同等の水準に保たれるよう必要な措置が講じられることを前提として、各企業の予見可能性への影響や海外における規制状況の実態を調査した上、具体的なデータ(科学的な根拠等)に基づき、制度全体の整合性を担保した形でどのような対応が考えられるか引き続き検討してはどうか。
- 輸出専用品について、諸外国における化学物質審査規制制度の進展を踏まえ、その動向の調査を行い、これまで対象としていた国・地域と同等の制度が施行された国・地域がある場合には、輸出可能な地域を見直していく。

※記載は2月8日時点のものであり、今後修正される可能性がある。29

生態毒性予測モデル(QSAR)の現状

- QSAR(Quantitative Structure-Activity Relationship: 定量的構造活性相関)とは、化学物質の構造等と性状(活性)との関係に成り立つ相関のこと。これを利用して、構造等が類似した物質の毒性値から毒性未知の化学物質について、動物実験を行うことなく毒性値の予測値を得ることが可能と考えられている。
- 生態毒性を予測するQSARモデルについては、ブルガス大学が開発したTIMES、米国EPAが開発したECOSARとともに、環境省・国立環境研究所が開発したKATEが知られている。

生態毒性予測モデルの一覧と特徴(新規化学物質の審査における参考情報として使用中のもの)

モデル名称	開発元	記述子	予測エンドポイント	ドメイン判定※1	その他
KATE	環境省 国立環境研究所	LogP※2	魚類・甲殻類急性毒性	構造※5、 記述子※6	無償
ECOSAR	米国EPA	主にLogP	魚類・甲殻類・藻類急性 毒性等	記述子	無償
TIMES	ブルガリア ブルガス大学	LogBCFtoxic※3、 LUMO※4等	魚類・甲殻類急性毒性等	構造	有償

※1 参照した類似物質等の範囲から実施される予測値の有効性の判定。ドメイン判定がエラーの場合には予測値は有効でないと考えられる。

※2 水オクタノール分配係数

※3 BCFは生物蓄積性。LogPを用いた場合と比較して、LogPが著しく高い場合の過大評価を考慮可能

※4 Lowest Unoccupied Molecular Orbital: 電子のはいていない分子軌道のうちで、軌道エネルギーのもっとも低いもの

※5 予測する化学物質のもつ部分構造が、予測する化学物質の分類されたクラスの参照物質に含まれる。

※6 予測した物質の記述子(ここではlogP)がQSAR回帰式の有効範囲内に入っているか(内挿であるか)であるか

30

少量新規の申出数量・確認数量等の実績(平成26年度)

- 同一の新規化学物質について、複数者が少量新規又は低生産の申出をした場合、その物質の製造・輸入予定数量の合計が全国で1トンを超えないように、国は物質ごとに数量調整を行い、事業者へ通知(数量確認)。
- 最大14者間(平成26年度)で数量調整を実施。
- 事業者は、数量確認を受けた上で、製造・輸入できる期間に製造・輸入が可能。
- 平成27年度の申出により、平成26年度の実績を確認できた製造数量・輸入数量の合計は1,410トン。

(参考) 少量新規の申出・確認実績

	申出 件数 (電子 申請)	確認		不確認
		数量調整 なし	数量調整 あり	
第1回	31,238件 (13,545件)	26,974件	4,264件	0件
第2回	2,030件 (765件)	1,786件	38件	206件
第3回	1,437件 (639件)	1,197件	32件	208件
第4回	1,347件 (574件)	1,174件	32件	141件
合計	36,052件 (15,523件)	31,131件	4,366件	555件

(参考) 少量新規の申出における数量調整を実施した申出者数

同一物質 に対する 申出者数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	合計
物質数	859	647	232	110	69	43	21	15	9	3	2	3	2	1	2,016

※申出者1者で数量調整がある理由は、確認対象相手の申出数量が
少ないことにより、数量確認されていないケースがあるため。
(例: A社の申出数量1,000kg、B社の申出数量1kgの場合、
A社の確認数量 999kg、B社の確認数量1kgとなり、
A社のみ申出数量と確認数量が異なる(数量調整を実施))

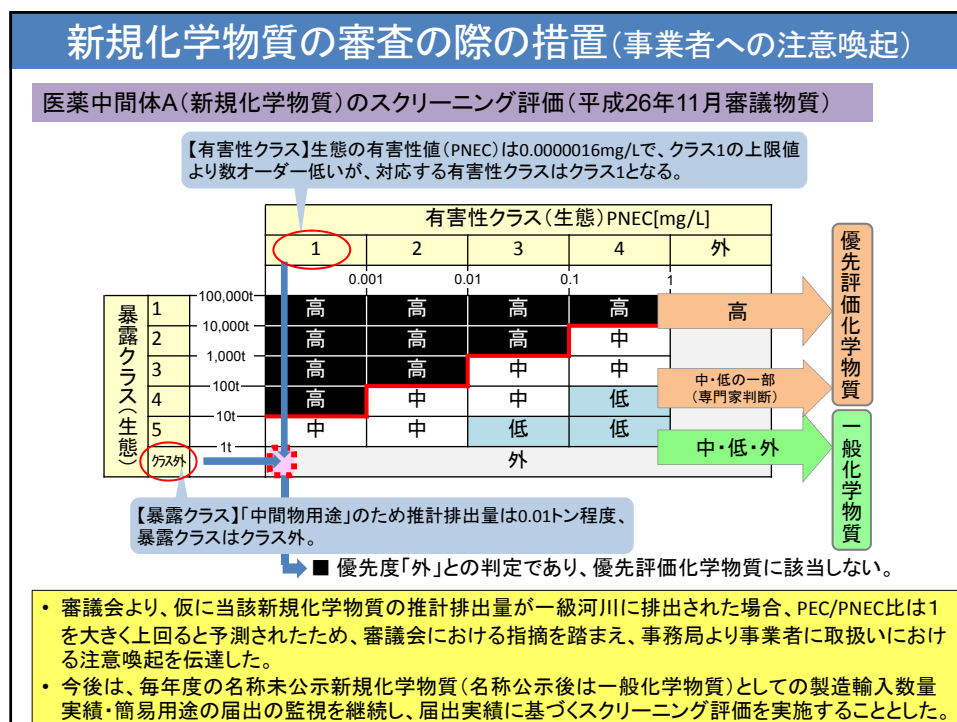
31

化学物質管理に関する課題への対応の方向性

- 化審法において規定されている各カテゴリによる化学物質管理を継続して実施する一方で、有害性が非常に強く環境中に放出される場合にはリスクが顕在化する可能性のある化学物質が新規審査において散見されているところ、環境排出量が非常に小さく優先評価化学物質には相当せず、また、広範囲な地域に残留している化学物質でもないため第二種特定化学物質にも相当しない状況にある。
- このような化学物質について、管理が行き届かなくなる場合があり得るとの指摘があるが、技術的な面では現行法における評価法の運用見直しを検討することにより迅速かつ効果的に対応できると考えられる。その他の対応については政策的な判断もあることから、本検討会での議論を踏まえ、引き続き検討してはどうか。

※記載は2月8日時点のものであり、今後修正される可能性がある。

32



目次

1. 化学物質審査規制法(化審法)の最新動向
2. 化審法の施行状況の点検について
3. 第一種特定化学物質の追加指定について

残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約(POPs条約)

POPs(Persistent Organic Pollutants 残留性有機汚染物質)

- = ①毒性があり、
②分解しにくく、
③生物中に蓄積され、
④長距離を移動する物質。



1カ国に止まらない国際的な
汚染防止の取組が必要。

POPsによる汚染防止のため、**国際的に協調してPOPsの廃絶、削減等**を行う。

- 2001年5月採択、我が国は2002年8月に締結、2004年5月発効。
- 2015年6月現在、178ヶ国(カナダ、ドイツ、フランス、英国、ロシア等)及び欧州連合が締結。
- 締約国会議(COP)は2年に1回、これまで7回開催。
- 専門・技術的事項は、COPの下での残留性有機汚染物質検討委員会(POPRC)で審議される。

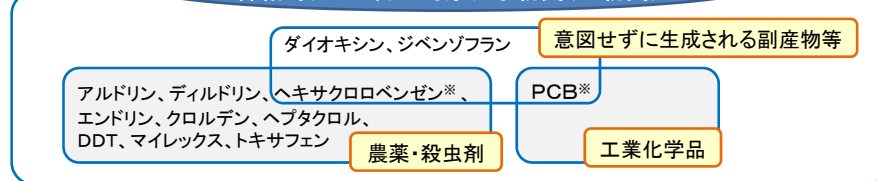
現在、POPs条約上、**製造・使用等の原則禁止(附属書A)**又は**制限(附属書B)**されている物質
⇒ **全て第一種特定化学物質に指定済**

アルドリノ、エンドスルファン類、エンドリン、クロルデコン、クロルデン、ディルドリン、ヘキサクロロシクロヘキサン類、ヘキサクロロベンゼン、ヘキサブロモビフェニル、ヘプタクロル、ペンタクロロベンゼン、ポリブロモジフェニルエーテル類、マ
イレックス、トキサフェン、PCB、ヘキサブロモシクロデカン、DDT、PFOS及びその塩・PFOSF

35

POPs条約の対象物質

締結時(2002年)の対象化学物質(12物質)



COP4(2009年)で追加
(9物質群・12物質)

意図せずに生成される副産物等

ペンタクロロベンゼン※、クロルデコン、リンデン、
 α -ヘキサクロロシクロヘキサン、
 β -ヘキサクロロシクロヘキサン

農薬・殺虫剤

PFOS及びその塩、PFOSF
テトラブロモジフェニルエーテル、
ヘキサブロモジフェニルエーテル、
ヘプタブロモジフェニルエーテル、
ヘキサブロモビフェニル

工業化学品

COP5(2011年)で追加

農薬・殺虫剤 エンドスルファン

COP6(2013年)で追加

工業化学品 ヘキサブロモシクロデカン

<POPs条約の主な規制措置>

- 製造・使用等の禁止又は制限
- 非意図的生成による放出の削減
(例 焼却炉からのダイオキシン)

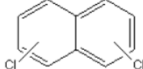
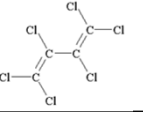
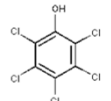
36

POPs条約第7回締約国会議(COP7)結果概要

○日時: 2015年5月4日(月)～5月15日(金)

○場所: ジュネーブ(スイス)

○POPRCの勧告を踏まえ、以下の物質について、**製造・使用等の原則禁止**を決定

物質名	主な用途	決定された内容
ポリ塩化ナフタレン(PCN) (塩素数が2～8) ※塩素数が3～8のPCNは第一種特定化学物質に指定済み	エンジンオイル添加剤、 防腐剤等 (例) 	・製造・使用等の禁止 (以下の用途を除外する規定あり) ーポリフッ素化ナフタレン製造のための使用 ーポリフッ素化ナフタレンの中間体としての製造
ヘキサクロロブタジエン (HCBd) ※化審法第一種特定化学物質に指定済み	溶媒 	・製造・使用等の禁止
ペンタクロロフェノール (PCP)とその塩及びエステル類 ※農薬については農薬取締法において措置済み	農薬、殺菌剤 (PCP) 	・製造・使用等の禁止 (以下の用途を除外する規定あり) ー電柱とその腕木への使用とそのための製造

37

化学物質審査小委員会における検討状況①

平成27年6月8日

- 残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約(POPs条約)新規対象物質の化審法第一種特定化学物質への指定について(諮問)
- 残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約の附属書改正に係る化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律に基づく追加措置について(付議)

→ **化審法3省合同審議会において審議開始**

- ① 塩素数2以上のポリ塩化ナフタレン並びにペンタクロロフェノールとその塩及びエステル類を化審法の第一種特定化学物質に指定すること

平成27年8月4日 中央環境審議会答申(第一次答申)

塩素数が2のポリ塩化ナフタレン並びにペンタクロロフェノールとその塩及びエステル類については、法第2条第2項に規定する**第一種特定化学物質に指定することが適当**。

- ② 個別の適用除外の取扱いに関すること

平成27年10月23日 中央環境審議会答申(第二次答申)

第一種特定化学物質を使用できる用途について、塩素数が2のポリ塩化ナフタレン、ペンタクロロフェノールとその塩及びエステル類については、**他のものによる代替が困難な用途が存在しないため、全ての用途について使用を禁止する措置を導入することが適当**。³⁸

化学物質審査小委員会における検討状況②

③ これらの物質が使用されている製品であって輸入を禁ずるものを指定すること

平成27年7月～9月

塩素数が2のポリ塩化ナフタレン、ペンタクロロフェノールとその塩及びエステル類について、国内におけるこれまでの使用状況及び使用されている製品の輸入の状況、海外における使用の状況について、世界各国の在外公館による調査等を実施。

平成27年10月23日 中央環境審議会答申(第二次答申)

塩素数が2のポリ塩化ナフタレン、ペンタクロロフェノールとその塩及びエステル類が使用されている製品で、今後、我が国に輸入されるおそれがあり、使用の形態、廃棄の状況等からみて輸入を制限しない場合に環境汚染が生じるおそれがある製品(次ページ参照)について、塩素数が2のポリ塩化ナフタレン、ペンタクロロフェノールとその塩及びエステル類が使用されている場合には、輸入を禁止することが適当。

39

化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律施行令の一部を改正する政令(案)の概要

(1) 第一種特定化学物質の指定(令第1条)

新たに塩素数が2であるポリ塩化ナフタレン及びペンタクロロフェノール又はその塩若しくはエステルを第一種特定化学物質に追加指定する。

(2) 第一種特定化学物質が使用されている輸入禁止製品の指定(令第7条)

第一種特定化学物質に追加指定する上記(1)の物質が使用されている以下の製品を輸入禁止製品に追加指定する。

○塩素数が2であるポリ塩化ナフタレン

- ・ 潤滑油及び切削油
- ・ 木材用の防腐剤、防虫剤及びかび防止剤
- ・ 塗料(防腐用、防虫用又はかび防止用のものに限る。)

○ペンタクロロフェノール又はその塩若しくはエステル

- ・ 木材用の防腐剤、防虫剤及びかび防止剤
- ・ 防腐木材、防虫木材及びかび防止木材
- ・ 防腐合板、防虫合板及びかび防止合板
- ・ にかわ

40

今後の予定等

平成27年11月	TBT 通報※(11月27日～1月26日(通報から60日間))
平成27年12月 ～平成28年1月	化審法施行令の一部を改正する政令(案)に関するパブリックコメント(12月15日～1月13日)
平成28年2月26日	政令閣議決定(予定) 公布:3月1日予定
平成28年4月	塩素数が2であるポリ塩化ナフタレン並びにペンタクロロフェノールとその塩及びエステル第一種特定化学物質の指定について施行(予定)
平成28年10月	塩素数が2であるポリ塩化ナフタレン並びにペンタクロロフェノールとその塩及びエステル使用製品の輸入禁止措置について施行(予定)

※世界貿易機関(WTO)の貿易の技術的障害に関する協定(TBT 協定)に基づき、WTO 事務局に本件を通報しWTO 加盟国から意見を受付。

41

御静聴ありがとうございました

参考URL

- 化学物質審査規制法ホームページ(環境省)
<http://www.env.go.jp/chemi/kagaku/index.html>
- 化審法施行状況検討会
http://www.env.go.jp/chemi/kagaku/sekoutenken/post_12.html
- 化審法における化学物質のリスク評価関連情報
<http://www.env.go.jp/chemi/kagaku/assessment.html>
- 化学物質国際対応ネットワーク
<http://www.chemical-net.info/> (H28以降URL変更予定)
- 化学物質情報検索支援システム(ケミココ)
<http://www.chemicoco.go.jp/>
- 化審法データベース(J-CHECK)
http://www.safe.nite.go.jp/jcheck/top.action?request_locale=ja

42

環境省・国立環境研究所 生態影響に関する化学物質審査規制／試験法セミナー

2016年2月26日：大阪

2016年2月29日：東京

化学物質規制の最新国際動向

合同会社ハトケミジャパン

宮地繁樹



1

目次

1. 化学物質規制の世界動向
2. 欧州の動き
3. アメリカの動き
4. 中国の動き
5. 韓国の動き
6. 台湾の動き
7. まとめ



2



1. 化学物質規制の世界動向

HatoChem

3

地球サミットとAgenda 21

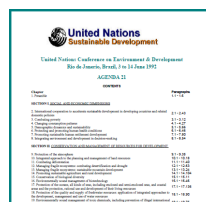
地球サミット

1992年 ブラジル

Agenda 21

第19章 有害化学物質の適正管理

- A分野：化学物質によるリスクの国際評価の充実
- B分野：化学物質の分類と表示の調和
- C分野：有害化学物質のリスクに関する情報交換
- D分野：リスク削減計画の策定
- E分野：化学物質管理に関する各国の対処能力の向上
- F分野：有害化学製品に関する不法な国際取引の禁止



持続可能な開発に関する
世界首脳会議

2002年 南アフリカ

化学物質管理に関する実施計画
予防的取り組みに留意しつつ、
透明性のある、科学的根拠に基
づくリスク評価、管理を行い、
2020年迄に、化学物質による影
響を最小化する方法での使用・
生産を達成する。

HatoChem

4

持続可能な開発サミット

持続可能な開発サミット

2015年 ニューヨーク



SUSTAINABLE DEVELOPMENT GOALS
17 GOALS TO TRANSFORM OUR WORLD



持続可能な開発のための2030 Agenda

目標3：2030年迄に、有害化学物質、並びに大気、水質及び土壌の汚染による死亡及び疾病の件数を大幅に削減させる。

目標6：2030年迄に、汚染の減少、投棄の廃絶、有害な化学物質の放出の最小化等により、水質を改善する。

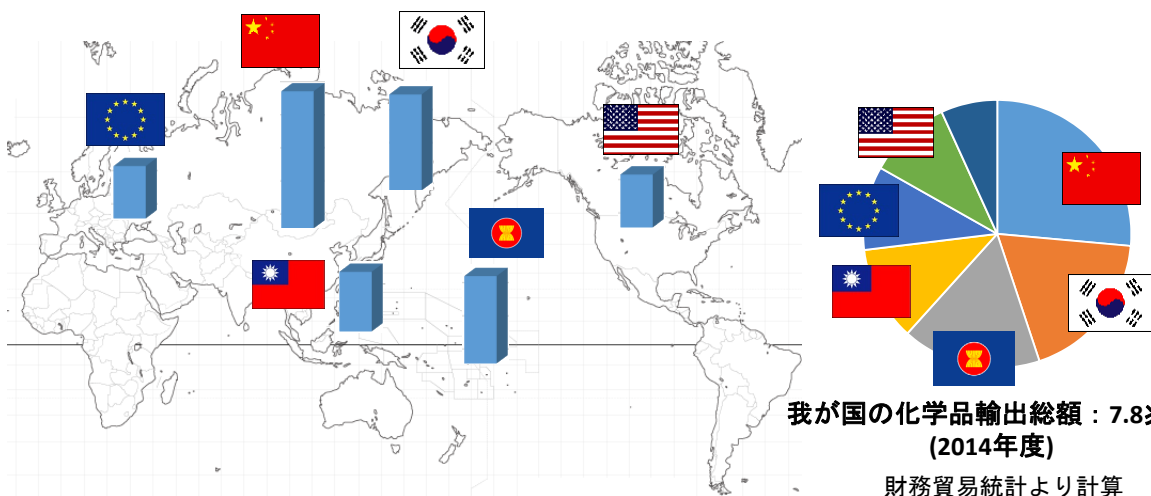
目標12：2020年迄に、合意された国際的取り組みに従い、製品ライフサイクルを通じ、環境上、適切な化学物質や、全ての廃棄物の管理を実現し、人の健康や環境への悪影響を最小化する為に、化学物質や廃棄物の大気、水、土壌への放出を大幅に削減する。

http://www.un.org/activities/economic_social_development/sustainable_development/2030agenda/



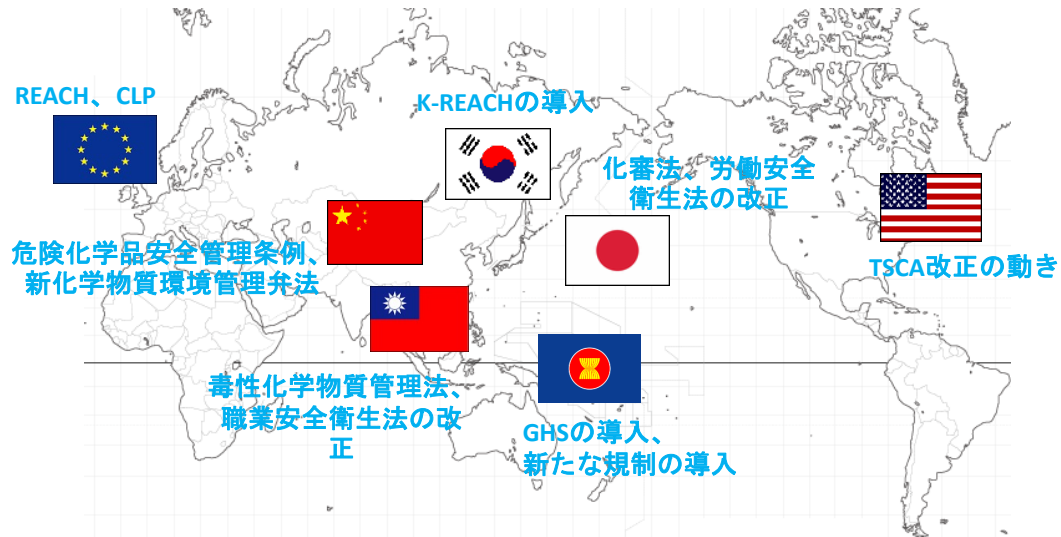
5

日本の化学品貿易



6

化学物質規制の世界動向



2. 欧州の動き

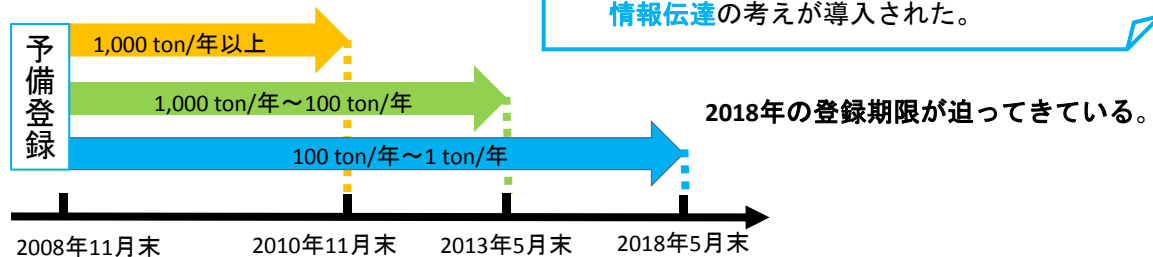


欧州の動き



Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals

- ◆ 既存化学物質を1 ton/年以上で製造、輸入している事業者に登録を義務付ける。
- ◆ 登録期限は製造量等に依存する。
- ◆ SVHCや成型品の規制、サプライチェーンの情報伝達の考えが導入された。



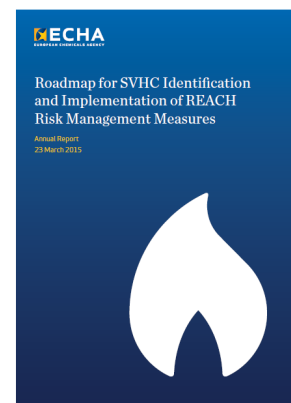
9

欧州の動き



最近の動き

- ◆ InforcardやBrief Profileの導入
- ◆ SVHC Roadmap to 2020 implementationの公表
- ◆ 司法裁判所の先行裁決により、二つ以上の成型品から構成される製品中のSVHCの濃度を計算するときには、個々の成型品単位で判断することが明確になった。



http://echa.europa.eu/documents/10162/19126_370/svhc_roadmap_2015_en.pdf



10

欧州の動き



Infocard

Substance Infocard

Chromium (VI) trioxide

Other names: IUPAC names [18] Regulatory processes names [3] Trade names [5] Groups:

Substance identity

EC no: 215-607-8
CAS no: 1333-82-0
Mol. formula: CrO₃



Hazard classification & labelling



Danger! According to the Harmonised Classification and Labelling approved by the European Union, this is fatal if inhaled. Is very toxic to aquatic life with long lasting effects. causes damage to organs through prolonged or repeated exposure. is very toxic to aquatic life. may cause cancer. causes severe skin burns and eye damage. may cause genetic defects. is toxic if swallowed. is toxic in contact with skin. may cause fire or explosion (strong oxidiser). is suspected of damaging fertility. may cause allergy or asthma symptoms or breathing difficulties if inhaled and may cause an allergic skin reaction.

Additionally, the classification provided by companies to ECHA in REACH registrations identifies that this substance is fatal in contact with skin and is very toxic to aquatic life.

Hazardous effects

C M S

Important to know

- Substance of very high concern (SVHC) and included in the candidate list for authorisation.
- Substance of very high concern requiring authorisation before it is used (Annex XIV of REACH).

About this substance

This substance is manufactured and/or imported in the European Economic Area in 10,000 to 100,000 tonnes per year. ECHA has no registered data indicating the type of article into which the substance has been processed.

This substance is used in the following products: pH regulators and water treatment products, non-metal-surface treatment products, metal surface treatment products, laboratory chemicals and adsorbents. This substance has an industrial use resulting in manufacture of another substance (use of intermediates).

How to use it safely

- Precautionary measures suggested by manufacturers and importers of this substance.
- Guidance on the safe use of the substance provided by manufacturers and importers.


http://newsletter.echa.europa.eu/documents/6362380/21817921/infocard_bp_postcard.pdf

11

欧州の動き

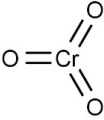


Brief Profile

Chromium trioxide

Substance description Scientific properties Brief Profile - Last updated: 16/02/2016 Print

Substance identity



EC / List name: Chromium trioxide
IUPAC name: -
Other names

SMILES: -
InChI: -
Type of substance: Mono constituent substance
Origin: Inorganic
Registered compositions: 21
Of which contain: 0 impurities relevant for classification
0 additives relevant for classification
Substance Listed: EINECS (European Inventory of Existing Commercial chemical Substances) List

EC / List no.: 215-607-8
CAS no.: 1333-82-0
Index number: 024-001-00-0
Molecular formula: -

<http://echa.europa.eu/brief-profile/-/briefprofile/100.014.189>


12

欧州の動き



Brief Profile

Hazard classification & labelling



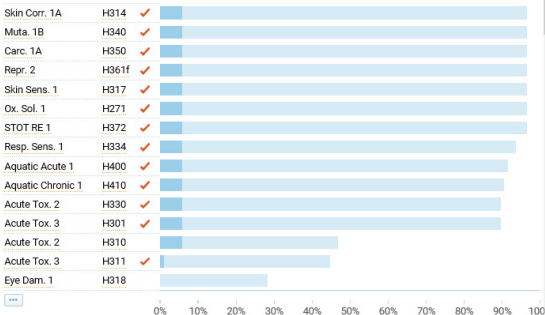
Danger! According to the **harmonised classification and labelling (CLP00)** approved by the European Union, this substance is fatal if inhaled, is toxic if swallowed, is toxic in contact with skin, causes severe skin burns and eye damage, may cause genetic defects, may cause cancer, causes damage to organs through prolonged or repeated exposure, is very toxic to aquatic life, is very toxic to aquatic life with long lasting effects, may cause fire or explosion (strong oxidiser), is suspected of damaging fertility, may cause an allergic skin reaction and may cause allergy or asthma symptoms or breathing difficulties if inhaled.

Additionally, the classification provided by companies to ECHA in **REACH registrations** identifies that this substance is fatal in contact with skin, is suspected of damaging fertility or the unborn child and may cause respiratory irritation.



Additionally, the classification provided by companies to ECHA in **CLP notifications** identifies that this substance is fatal if swallowed and causes serious eye damage.

Breakdown of all 530 C&L notifications submitted to ECHA



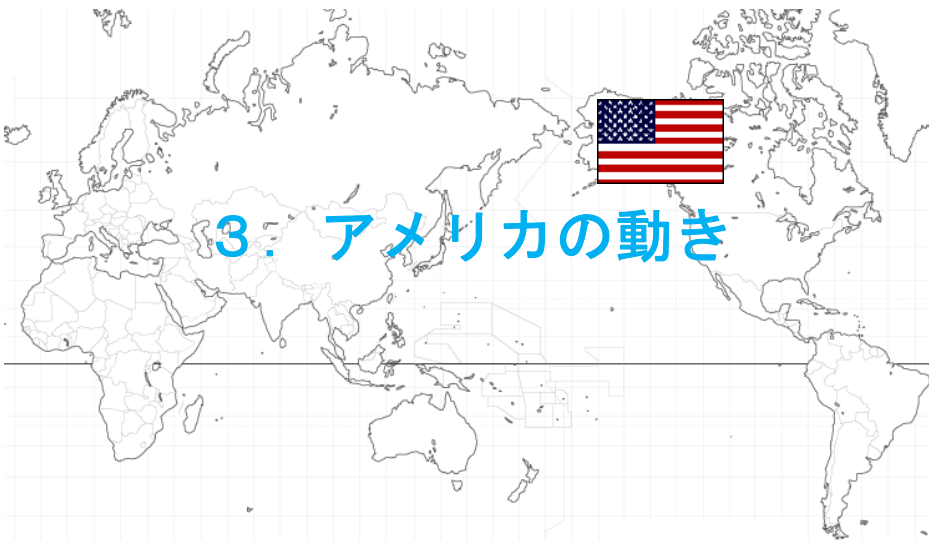
✓ Harmonised Classification
■ REACH registration dossiers notifications
■ CLP notifications

<http://echa.europa.eu/brief-profile/-/briefprofile/100.014.189>



13

3. アメリカの動き



14

アメリカの動き



Toxic Substances Control Act

2009年 環境保護庁長官

「TSCA改正の為の6原則」を公表



TSCA改正の動きが本格化

以下の法案等が議論されるが、全て廃案となる。

- ◆ Safety Chemicals Act
- ◆ The Chemicals Safety Act
- ◆ Chemicals Safety Improvement Act
- ◆ Chemicals in Commerce Act



15

アメリカの動き



TSCA改正法案



上院議会

S. 725

Alan Reinstein and Trevor Schaefer Toxic Chemical Protection Act



2015年12月 可決



下院議会

H.R. 2576

TSCA Modernization Act of 2015



2015年6月 可決

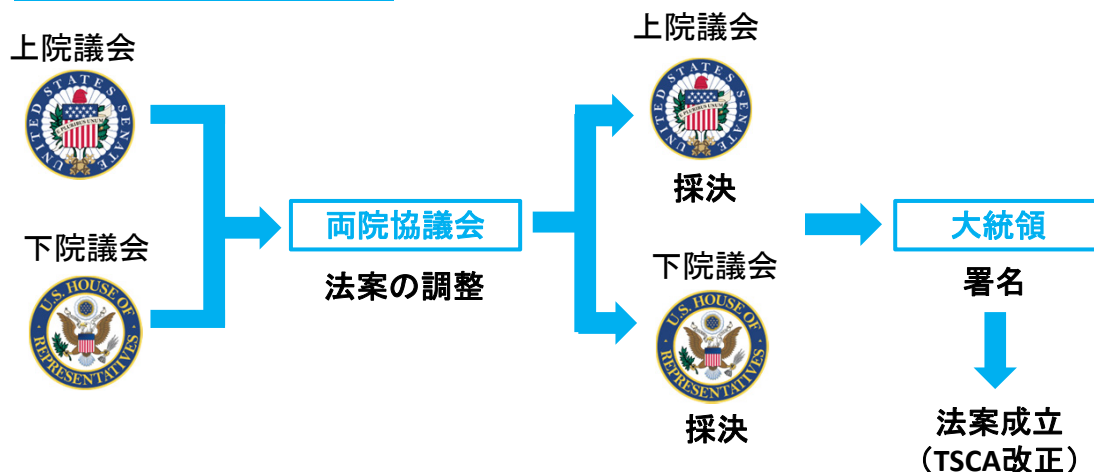


16

アメリカの動き



TSCA改正の今後の流れ



アメリカの動き



TSCA改正

- ◆ 優先順位を決めて、**既存化学物質**の評価を進めていく。
- ◆ 新規化学物質については大きな変更はないと予想される。
- ◆ **Preemption** (州法に対して連邦法が優先すること)が導入される模様。

今後、法案制定の後、下位規則や優先物質等が決定されていく。

➡ 実際に事業者の対応が必要になるのは2018年以降と予想される。



4. 中国の動き

HatoChem

19

中国の動き



危険化学品安全管理条例	2011年12月施行
危険化学品登記管理弁法	2012年7月施行
化学品物理危険性鑑定・分類管理弁法	2013年9月施行

- ◆ 危険化学品を取り扱う事業者に登録を義務付ける。
- ◆ 危険化学品かどうか不明な物質・混合物については鑑定機関による鑑定が必要。
- ◆ 鑑定機関は未だ公表されていない。
- ◆ 危険化学品のリストは2015年5月に施行。

HatoChem

20

中国の動き



危険化学品目録

- ◆ 2015年5月1日より施行
- ◆ 2,828物質
- ◆ GHSとほぼ整合

危険化学品目録（2015版）
実施指南（试行）危険化学品目録
(2015 版)

二〇一五年二月

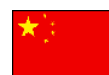
危険化学品目録

序号	品名	别名	CAS 号	备注
1	丙酮	丙酮	8009-05-4	
2	苯	苯	7664-49-7	
3	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2855-13-2	
4	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2855-13-2	
5	4-氯基-1,3,5-三氯苯	4-氯基-1,3,5-三氯苯	2855-13-2	
6	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2855-13-2	
7	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2855-13-2	
8	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2855-13-2	
9	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2855-13-2	
10	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2855-13-2	
11	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2855-13-2	
12	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2855-13-2	
13	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2855-13-2	
14	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2855-13-2	
15	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2855-13-2	
16	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2855-13-2	
17	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2855-13-2	
18	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2855-13-2	
19	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2855-13-2	
20	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2855-13-2	
21	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2-氯基-1,3,5-三氯苯	2855-13-2	


http://www.chinasafety.gov.cn/newpage/Contents/Channel_5330/2015/0309/247023/content_247023.htm

21

中国の動き



新化学物質環境管理弁法

新規化学物質の事前審査制度が導入

新化学物質申告登記指南(意見募集案) が公表

- ◆ 登記人の条件の変更
- ◆ 必要試験項目について変更
- ◆ リスク評価手法の明確化等

最終版は未公表であるが、今後、更なる
規制の厳格化が予想される。新化学物質申告登記指南
(征求意见稿)中华人民共和国环境保护部
2015 年 6 月
<http://www.mepscc.cn/Portals/0/PDF>

22



5. 韓国の動き



23

韓国の動き



化学物質登録及び評価等に関する法律
&
化学物質管理法

2015年1月施行

- ◆ 欧州REACHに類似した制度、**K-REACH**とも呼ばれる。
- ◆ 登録対象既存化学物質を製造、輸入している事業者は**登録**が必要。
- ◆ 共同登録や、**SVHC**の概念、**製品規制**、**サプライチェーンにおける情報伝達**等が導入されている。
- ◆ 登録に必要な安全性試験は、欧州REACHに類似し、製造量に応じて増大する。

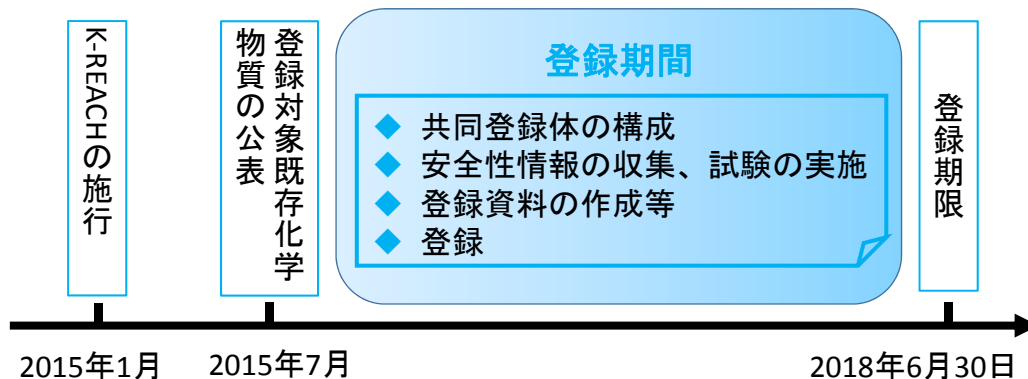


24

韓国の動き



登録



25

韓国の動き



登録対象既存化学物質

- ◆ 2015年7月1日に公表
- ◆ 510物質
- ◆ この公表は第一次指定であり、今後、三年毎に登録対象物質が公表される予定

환경부고시 제2015-92호

「화학물질의 등록 및 평가 등에 관한 법률」을 다음과 같이 제정·고시함.

등록대상기존화학물질(제1호)

「화학물질의 등록 및 평가 등에 관한 법률」 제9조에 따른 등록대상기존화학물질

부

제1호(시행령) 이 고시는 발령한 날부터

제2호(화학물질관리법)에 관한 경과조치

화학물질로 지정된 화학물질을 제2호-가 기입 이내에 「화학물질관리법」 제9조를 환경부장관에 계 제출하여야 한다

등록대상기존화학물질(제1호)

순번	화학물질명	CAS No.	등록유형
1	Formaldehyde : Formalin	50-00-0	일반화학물질
2	Benzol[ghi]perylene : Benzol[ghi]perylene	50-34-8	일반화학물질
3	Ethyl carbamate	51-75-8	일반화학물질
4	2-Bromo-2-nitro-1,3-propanediol : Bronopol	52-51-7	일반화학물질
5	Trichloroform : Chloroform	52-68-6	일반화학물질
6	Carbon tetrachloride : Tetrachloromethane	56-23-5	일반화학물질
7	Hexadecyltrimethylammonium bromide	57-09-0	일반화학물질
8	Diphenoxyamine : Diphenylamine	58-38-6	일반화학물질
9	1H-1,2,4-Triazole-3-amine : 3-Amino-1H-1,2,4-triazole : Amtrazole	61-83-5	일반화학물질
10	Aniline	62-77-3	일반화학물질
11	Phosphoric acid 2,2-dichloroethyl dimethyl ester	62-77-3	일반화학물질
12	Formic acid	64-18-6	일반화학물질
13	Sulfuric acid diethyl ester : Diethyl sulfate	64-65-5	일반화학물질
14	Methanol : Methyl alcohol	67-56-1	일반화학물질
15	Trichloromethane : Chloroform	67-66-3	일반화학물질
16	Hexachloromethane	67-73-1	일반화학물질
17	2-Thioglycolic acid : Thioglycolic acid : Mercaptoacetic acid	68-11-1	일반화학물질
18	N,N-Dimethylformamide : Dimethylformamide	68-12-2	일반화학물질
19	Benzene	71-43-2	일반화학물질
20	Cobalt acetate	71-48-7	일반화학물질
21	Chloromethane	74-87-3	일반화학물질
22	Methylamine : Methanamine : Monomethylamine	74-89-5	일반화학물질
23	Hydrogen cyanide	74-90-8	일반화학물질
24	Dimethylamine borane : DMAB	74-96-2	일반화학물질
25	Chloromethane : Ethyl chloride	75-00-3	일반화학물질
26	Vinyl chloride	75-01-4	일반화학물질
27	Acetonitrile : Methyl cyanide : Cyanomethane	75-05-8	일반화학물질
28	Acetaldehyde : Ethanal	75-07-0	일반화학물질
29	Methylene chloride : Dichloromethane	75-09-2	일반화학물질
30	Carbon disulfide : Carbon disulfide	75-15-0	일반화학물질
31	Oxirane : Ethylene oxide	75-21-8	일반화학물질
32	1,1-Dichloroethane	75-34-4	일반화학물질
33	Phosgene	75-44-5	일반화학물질
34	N,N-Dimethylmethanamine : Trimethylamine	75-50-5	일반화학물질
35	Nitromethane	75-52-5	일반화학물질
36	Methyl oxirane : Propylene oxide	75-56-9	일반화학물질
37	Tetramethylammonium chloride	75-57-0	일반화학물질
38	Tetramethylammonium hydrosulfide	75-59-2	일반화학물질
39	Methanesulfonic acid	75-75-2	일반화학물질
40	1,2,3,4,5-Pentachloro-1,3-cyclopentadiene	77-47-4	일반화학물질

http://www.kcma.or.kr/bbs/view.asp?bbs_code=1&bbs_class=bbs_search_type=1&bbs_search_word=&page=3&bbs_idx=4458

26



韓国の動き



年度報告

製造者・輸入者・
販売者

報告

地方環境庁

- ◆ 既存化学物質
(1トン/年以上)
- ◆ 新規化学物質

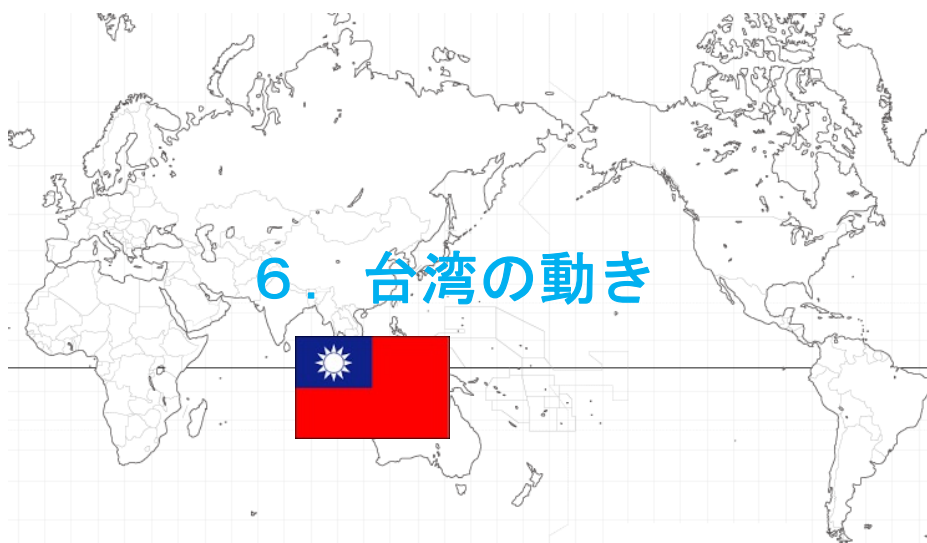
- ◆ 昨年の製造量、輸入量、販売量
- ◆ 用途
- ◆ 6月30日迄に届出

我が国の化審法における一般化学物質の届出に類似した制度



27

6. 台湾の動き



28

台湾の動き



毒性化学物質管理法

2014年12月改正法施行

&

職業安全衛生法

2015年1月改正法施行

- ◆ 既存化学物質の登録制度
 - 第一段階登録（製造量・輸入量が100 kg/年以上の場合に必要）
 - 第二段階登録（段階的に実施される）
- ◆ 新規化学物質の事前届出制度
 - 90日前迄に届け出る

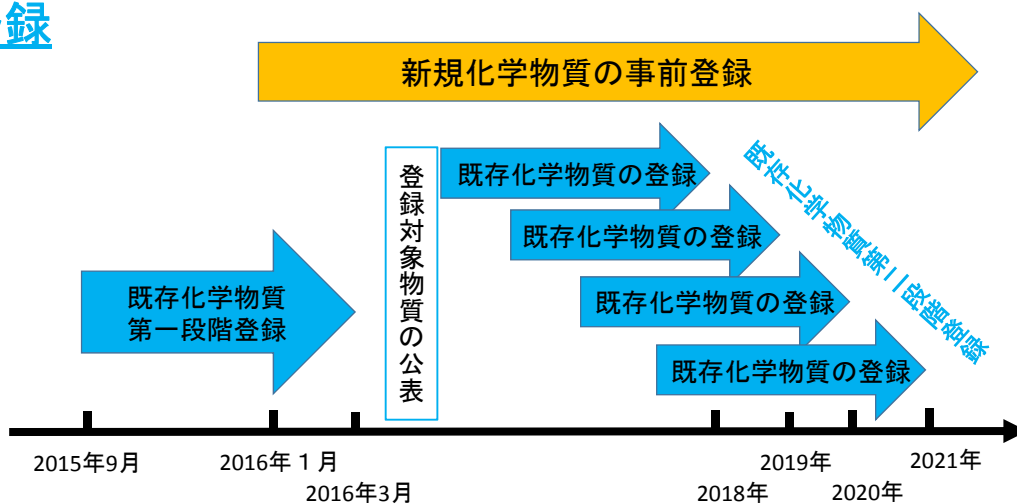


29

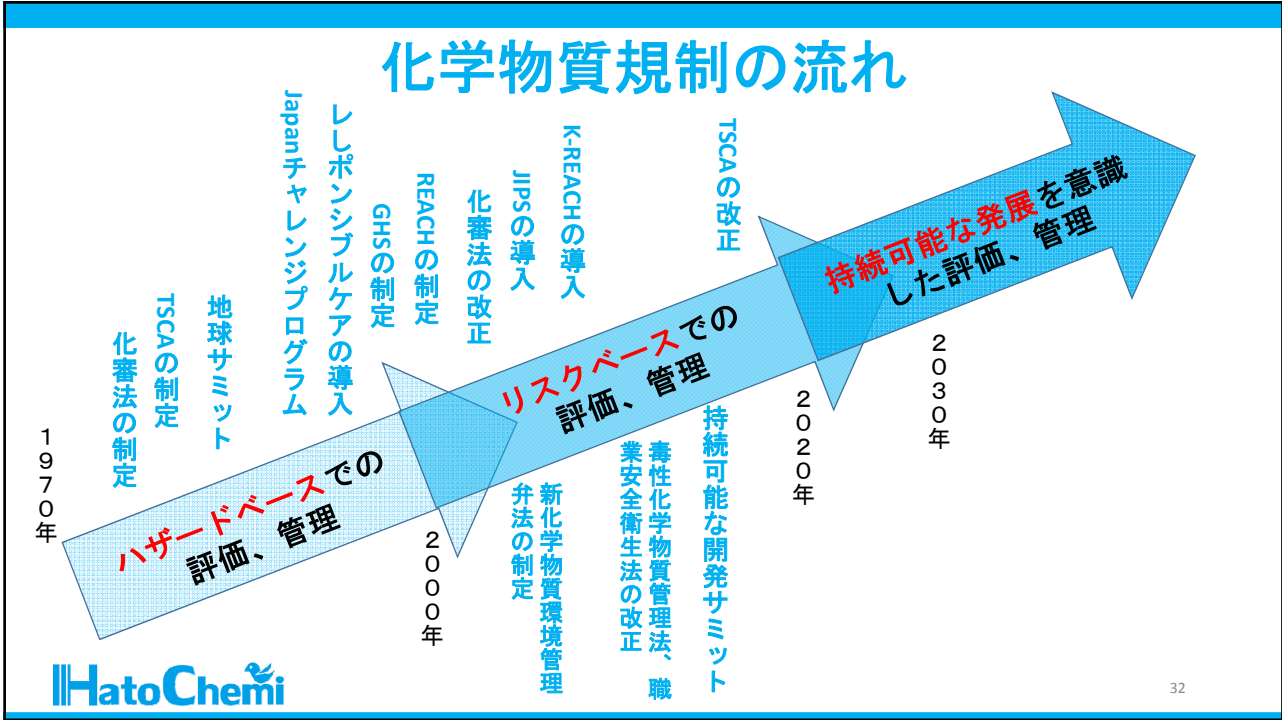
台湾の動き



登録



30



まとめ

- ◆ 諸外国において、**2020年目標**を見据えた化学品規制の新設、改正が進められている。
- ◆ **欧州**ではREACH規制が着実に進行している。
- ◆ **アメリカ**では、近い将来、**TSCA**が**改正**される見込みである。
- ◆ **中国**では**危険化学品安全管理条例**、**新化学物質環境管理弁法**の厳格化が進んでいる。
- ◆ **韓国**では**K-REACH**の導入が行われ、今後、登録対象既存化学物質の登録が必要となる。
- ◆ **台湾**では、**毒性化学物質管理法**、**職業安全衛生法**の改正により、既存化学物質及び新規化学物質の登録が必要になる。
- ◆ **東南アジア**では、**GHS**を中心に、**新たな化学品規制の導入**が進んでいる。

ご清聴、ありがとうございました。

生態影響に関する化学物質審査規制／試験法セミナー
2016年2月26日・29日

OECDテストガイドライン改訂の動向について

(国)国立環境研究所
環境リスク研究推進室
鑑迫典久

今日の話題

- VMG-eco11の概要
- TG203の改定提案
 - 体サイズについて
 - 未成熟
 - モリバンドに関する対策
- メダカの別種問題

Species ¹	Temperature (°C)	Salinity (‰)	pH	Hardness (mg/L CaCO ₃)	Photoperiod (hours)	Total length ³ (cm)**
Freshwater:						
<u>Danio rerio</u> Zebrafish	26±1.5	0	6.0-8.1	>100-250	12-16	2.0 ± 1.0
<u>Pimephales promelas</u> Fathead minnow	25±1.5	0	6.0-8.5	10-250	16	2.0 ± 1.0
<u>Cyprinus carpio</u> Carp	22±1.5	0	6.0-8.5	10-250	12-16	3.0 ± 1.0
<u>Oryzias latipes</u> Japanese Medaka	25±1.5	0	6.0-8.5	10-250	12-16	2.0 ± 1.0 (juveniles) ⁴
<u>Poecilia reticulata</u> Guppy	23±1.5	0	6.0-8.5	10-250	12-16	2.0 ± 1.0 (juveniles) ⁴
<u>Lepomis macrochirus</u> Bluegill	23±1.5	0	6.0-8.5	10-250	12-16	2.0 ± 1.0
<u>Oncorhynchus mykiss</u> Rainbow trout	10±1.5	0	6.0-8.5	10-250	12-16	5.0 ± 1.0
<u>Gasterosteus aculeatus</u> Three-spined stickleback	18±1.5	0-35	6.0-8.5	10-250	12-16	3.0 ± 1.0
Estuarine and Marine:						

Oryzias latipes (Japanese Medaka)

	水温(°C)	pH	硬度	明暗周期(h)	全長(cm)
<u>新TG203</u>	25 ± 1.5	6.0-8.5	10-250	12-16	2.0 ± 1.0 (juveniles) ⁴
<u>現TG203</u> (17 July 1992)	21-25			12-16	2.0 ± 1.0

参考; TG210 (26 July 2013) では、水温; 25 ± 2°C、明暗周期; 12-16h、試験期間; 孵化後30日、試験終了時の平均全長の最小値; 17mm、孵化率; 最低80%、孵化後生残率; 最低80%

魚類急性毒性試験等における 毒性症状の記載について

モリバンドの取り扱い

背景

- 化審法試験法通知及び環境省の実施する生態毒性試験の仕様書において、魚類の毒性症状についての記載が求められている。
- 毒性症状の定義および記載方法については試験施設の判断に依存している。
- 魚類急性毒性試験において、重篤な毒性症状は、生態毒性に関する重要な知見である。
- 毒性症状の記載を今後化学物質の安全性評価判断に用いるかどうかは未定であるが、将来的に有効な共通財産となるように整備したい。
- よって症状の定義を明確にし、記載法を統一することが望ましいと考えられる。

6

現行魚類の毒性症状についての記載(1)

化審法試験法通知(平成15年11月)

- 暴露開始後少なくとも24、48、72、96時間後に魚の様子を観察する。
- 観察可能な動き(例えば、鰓蓋の動きなど)がなく、尾柄部に触れて反応がない場合には魚は死亡しているとみなす。
- 観察時に死亡魚を取り除き死亡率を記録する。
- 暴露開始後、3時間と6時間後にも観察することが望ましい。
- 平衡、遊泳行動、呼吸機能、体色などに異常が観察された場合は記録しておく。

7

現行魚類の毒性症状についての記載(2)

藻類、ミジンコ及び魚類の急性毒性に対する試験手順例(平成15年11月版、国立環境研究所)

(一部分略)

- 観察可能な動き(例えば、鰓蓋の動きなど)がなく、尾柄部に触れて反応がない場合には魚は死亡しているとみなす。
- 平衡、遊泳行動、呼吸機能、体色などに異常が観察された場合や、亜致死的な影響が観察された場合は具体的に記録する。死亡の他にも、行動や外見の異常が見られた場合には記録する。その他特異的症例(背曲がり、出血、体色変化、粘液の分泌、平衡失調、立鱗等)が観察された場合には別途具体的にその旨を記載する。
- 異常呼吸: 対照区の魚と比較して鰓蓋の動きが異なるもの。
- 異常遊泳: 明らかに対照区の魚と異なる遊泳をしたもの。動作の緩慢、過敏、痙攣、反転、鼻上げ等。
- 遊泳不能: 底部または水面で動いてはいるものの、水中を遊泳することが不可能なもの。横転、仮死を含む。

8

EPAの表記法(参考)

term	Definition	用語
General behavior	Observable responses of the test fish, individually or in groups, to their environment.	行動一般
Quiescent	Marked by a state of inactivity or abnormally low activity; motionless or nearly so.	無活動
Hyperexcitable	Reacting to stimuli with substantially greater intensity than control fish.	過剰反応
Irritated	Exhibiting more or less continuous hyperactivity.	過敏
Surfacing	Rising and remaining unusually long at the surface.	浮上
Sounding	Diving suddenly straight to the bottom; remaining unusually long at the bottom.	潜行
Twitching	Moving the body or parts of the body with sudden jerky movements.	ひきつり
Tetanus	In a state of tetany; marked by intermittent tonic spasms of the voluntary muscles.	筋緊張性痙攣
Flaccid	Lacking tone, resilience or firmness; weak and enfeebled; flabby.	弾性低下
Normal	Unaffected by or not exposed to a particular experimental treatment; conforming to the usual behavioral characteristics of the species.	正常
Pigmentation	Color or skin due to deposition or distribution of pigment.	色彩
Light discolored	Color appearance lighter than usual for the species.	明色化
Dark discolored	Color appearance darker than usual for the species.	暗色化
Varidisclored	Color appearance abnormally varied; mottled.	変色
Integument	The skin	外皮
Mucus shedding	Observably losing mucous skin coating to an abnormal degree.	粘膜剥離
Mucus coagulation	Showing observable clumping or clotting of the mucous skin coating, especially at the gills	粘膜硬化
Hemorrhagic	Visibly bleeding as from gills, eyes, anal opening	出血

9

つづき

Swimming	Progressive self-propulsion in water by coordinated movement of tail, body, fins.	遊泳
Ceased	Broken off or tapered off to a stop.	停止
Erratic	Characterized by lack of consistency, regularity, or uniformity; fluctuating, uneven; eccentric.	不安定
Gyrating	Revolving around a central point; moving spirally about an axis.	旋回
Skittering	Skimming hurriedly along the surface with rapid body movements.	アメンボ行動
Inverted	Turned upside down, or approximately so.	逆さ遊泳
On side	Turned 90° laterally, more or less, from the normal body orientation.	傾泳
Respiration	Physical action of pumping water into mouth and out through gills, so as to absorb oxygen	呼吸
Rapid	Observably faster than normal to a significant degree	速い
Slow	Observably slower than normal to a significant degree	遅い
Irregular	Failing to occur at regular or normal intervals	不規則
Ceased	Broken off or tapered off to a stop	停止
Gulping air	Swimming at surface with mouth open and laboriously pumping surface water and air through gills.	空気飲み(鼻上げ)
Labored	Performed with apparent abnormally great difficulty and effort	疲弊

10

各試験施設のアンケート結果の記載例 (抜粋)

- 行動が停止した場合
 - 遊泳不能、不活発、横転、反転、遊泳行動異常、着底、異常遊泳、無活動、活動(度)低下、うつぶせ、完全平衡喪失、嗜眠状態、仮死
- 行動が異常の場合
 - 旋回、スパイラル遊泳、コークスクリュウ遊泳、回転、狂奔、平衡失調、方向不定遊泳、異常遊泳、興奮、過敏
- 体色が変化した場合
 - 明色化、暗色化、体色の変化、体色黒化、体色淡化、白化、暗化、変色、該当無し

11

語句の統一の考え方

- 症状を細かく規定すると、判断に差が生じ、統一が難しい
- 化審法では死因まで言及するわけではなく、細かな症状の違いを必要としていない。また詳細な症例のデータ利用を考えていない。
- 生データ(実験ノート等)への詳細な症状の記載は推奨するが、報告書には簡素化した記載にする。
- 重篤であるか否かが重要
- 96時間目における重篤の目安として120～144時間後には死に至ると思われる状態としてはどうか。

12

魚類の毒性症状について、A: 死亡・重篤、B: 異常、C: 正常の3つに分類し、それぞれの定義(案)を示す

分類	記載事項	症状の定義(案)
A	死亡・重篤	死亡
		観察可能な動き(例えば鰓蓋の動きなど)がなく、尾柄部に触れて反応がない状態。
B	異常	遊泳不能
		鰓蓋のみが動いているが、遊泳等の運動が停止、または極度の異常を示している状態。これまでの仮死、横臥、横転等が相当する。
	異常	遊泳異常
		正常ではない遊泳行動を示す状態。以下の症状が含まれる。 ・ 表層遊泳(表層で遊泳。鼻上げ等を含む。) ・ 平衡失調(平衡感覚が失われており、背泳、スパイラル遊泳(鉛直方向)、コークスクリュー遊泳(水平方向)等をしている) ・ 方向不定遊泳(方向感覚がなく遊泳方向が定まらない。) ・ 過活発(活動量が増加している、興奮、狂奔等) ・ 不活発(活動量が低下している) ・ 痙攣
		外見異常
		正常ではない外見を示す状態。①表面に関する異常と②形態に関する異常の2つに分類する。
	異常	①表面異常
		・ 体色変化(明化・暗化) ・ 出血(内出血を含む) ・ びらん(ただれる) ・ 腫瘍 ・ 立鱗(鱗が逆立つ) ・ 脱鱗 ・ 粘液異常(粘液過剰分泌、粘液凝固等)
C	正常	②形態異常
		・ 背曲がり ・ 骨折 ・ 眼球異常(眼球突出等)
C	正常	呼吸異常
		正常ではない、鰓蓋の動きを示す状態。増加または減少がある。
C	正常	なし
		遊泳行動及び外見に異常がみられない状態。

13

最終報告書の記載方法(案)

- ・ 少なくとも、「死亡、遊泳不能、遊泳異常、外見異常(①表面異常、②形態異常)、呼吸異常、正常」のいずれかを記載し、全生存個体中のそれぞれの個体数がわかるように記載する。
- ・ 症状が重複して観察される場合には、より重篤な分類(A>B)を優先する。
- ・ 分類Bの症状が重複して観察される場合には、併記する。
- ・ ただし一つの個体が呈している症状がわかるように記載する。

14

最終報告書の記載方法(例)

濃度区	症状等の区分	X h		Y h	
A mg/L	死亡	1/8		3/7	
	遊泳不能	2/8		2/7	
	遊泳異常	3/8	1個体は+呼吸異常、 1個体は+表面異常	1/7	以下の*は全て同一個体
	外見異常				
	①表面	1/8	1個体は+遊泳異常	1/7	*
	②形態	0/8		1/7	*
	呼吸異常	2/8	1個体は+遊泳異常	1/7	
	正常	1/8		0/7	

15

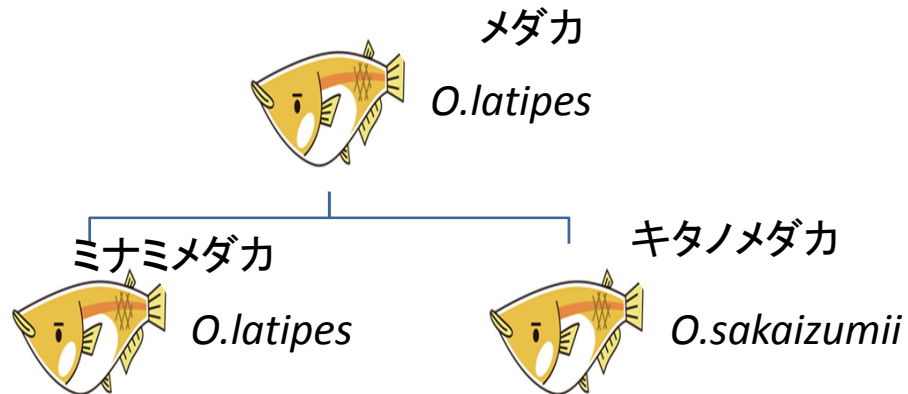
今後の予定

- 症状の表記および記載法の統一について、関係各機関の意見を参考にしながら進めていく。
- 英語表記、OECDとの整合性についても考慮する。
- モリバンド(瀕死)の定義が決まったらお知らせする。

16

メダカは、分類学上2種類に分けられた。

日本からメダカが消えた!?



17

遺伝的多様性

ニホンメダカは、種内の地理的変異が非常に多様である

- 各クレードの分岐年代: 推定200～800万年前

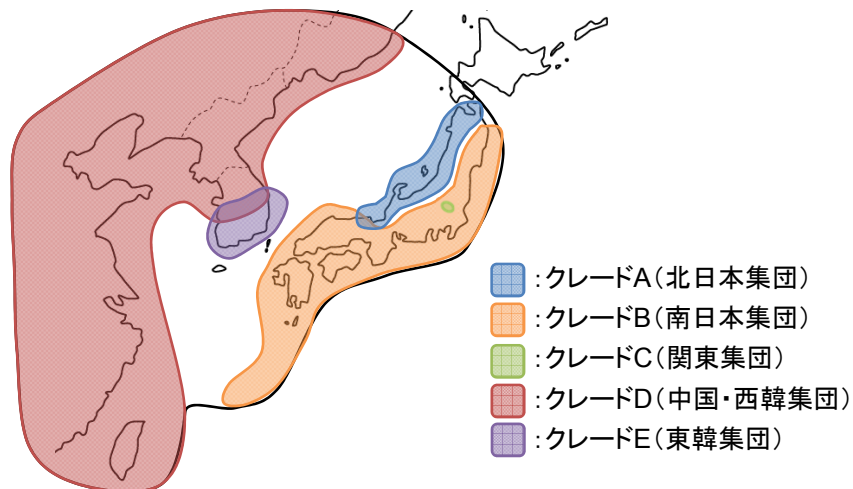


Fig. ニホンメダカにおける各クレードとその地理的分布(概略図)

18

遺伝的多様性

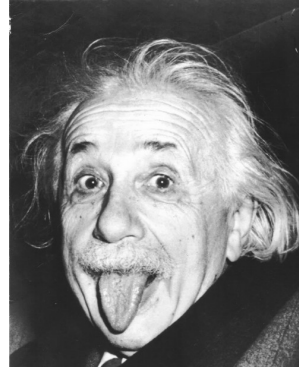
ニホンメダカは、種内の地理的変異が非常に多様である

- 各クレードの分岐年代:200～800万年前

[参考] チンパンジーとヒトの場合:400～700万年前



チンパンジー (*Pan troglodytes*)



ヒト (*Homo sapiens*)

19

遺伝的多様性

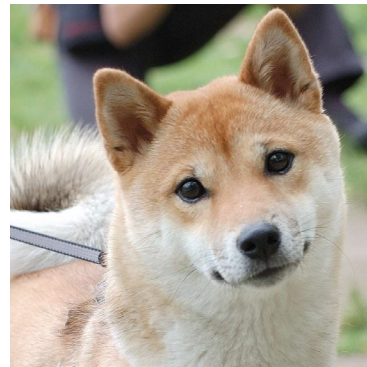
ニホンメダカは、種内の地理的変異が非常に多様である

- 各クレードの分岐年代:200～800万年前

[参考] オオカミとイヌの場合:1～10万年前



オオカミ (*Canis lupus*)



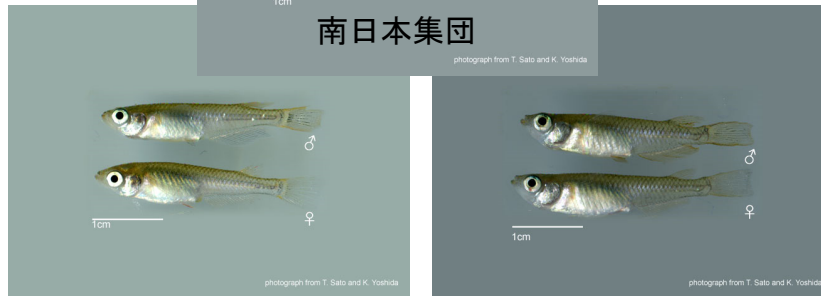
イヌ (*Canis lupus familiaris*)

20

遺伝的多様性

ニホンメダカは、種内の地理的変異が非常に多様である

- 各クレードの分岐年代: 200~800万年前



南日本集団

北日本集団

しかし、形態的差異は極めて僅かである

21

遺伝的多様性

主な形態的差異: Asai *et al.* (2012)による

	黒色 網目模様	黒色 染み状斑紋	銀色鱗数	背びれ欠刻
キタノメダカ	ある	ある	0~9枚	浅い (軟条の 半分以下)
ミナミメダカ	ない	ない	10~23枚	深い (軟条の 半分以上)



南日本集団

北日本集団

しかし、例外が非常に多く、判断材料としては不十分である

22

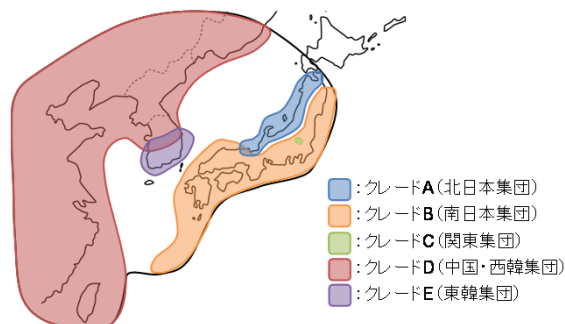
ニホンメダカの遺伝的多様性に関する経緯

- 1950年代(江上ら)
 - 臀鰭軟条数の違いを報告
- 1980年代(酒泉ら)
 - 核DNAの多型を調査
 - 南日本集団と北日本集団に大別されることを報告
 - 加えて, 中国・台湾・朝鮮半島のニホンメダカについても調査
- 2000年代(Matsuda et al., Takehana et al.など)
 - 核DNA・mtDNA
 - 5つのクレード(前述)に分かれている事を報告

23

ニホンメダカの遺伝的多様性に関する経緯

- Asai et al. (2012)により, 下記が提唱
 - クレードA: *Oryzias sakaizumii* (キタノメダカ)
 - クレードB: *Oryzias latipes* (ミナミメダカ)
 - クレードD: *Oryzias sinensis* (チュウゴクメダカ)



⇒ 上記に従う場合, 何がどうなるか?

24

ニホンメダカ新種記載の影響

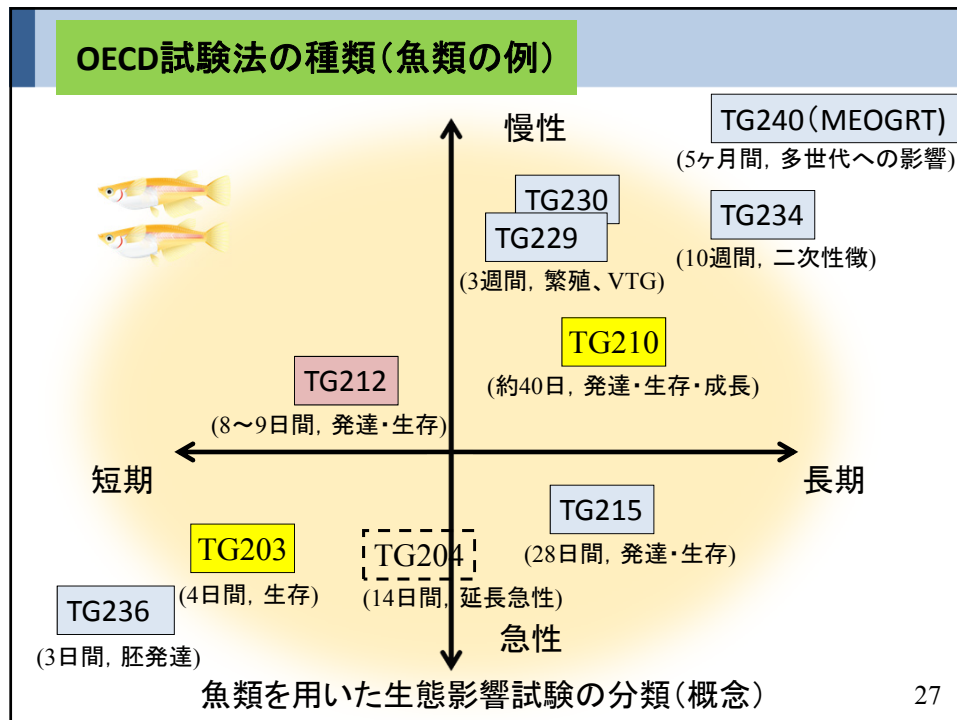
- 分類学
 - 分類の妥当性を巡り、議論がされている
- 分子生物学
 - 「キタノメダカ」と「ミナミメダカ」の意図的な交雑によりゲノム解読や遺伝子組み換えを効率化させている
 - ⇒ 異なる2種を交配させたことになってしまう
- 毒性学
 - 多くの試験法で、推奨魚種を下記としている
「Japanese medaka (*Oryzias latipes*)」
 - ⇒ キタノメダカを使ったデータは無効？
 - ⇒ 「メダカ」を買ったらまず遺伝子を調べないといけない？

25

medakaが試験魚のOECDテストガイドライン

- No.203: Fish, Acute Toxicity Test**
- No 204: Fish, Prolonged Toxicity Test: 14-Day Study**
- No 210: Fish, Early-life Stage Toxicity Test**
- No 212: Fish, Short-term Toxicity Test on Embryo and Sac-Fry Stages**
- No 215: Fish, Juvenile Growth Test**
- No 229: Fish Short Term Reproduction Assay**
- No 230: 21-day Fish Assay**
- No 234: Fish Sexual Development Test**
- No 240: Medaka Extended One Generation Reproduction Test (MEOGRT)**

26



OECD TG240 のメダカに関する記載(原文)

The test species is Japanese medaka *Oryzias latipes* because of its short life-cycle and the possibility to determine genetic sex. Although other small fish species may be adapted to a similar test protocol, the specific methods and observational endpoints detailed in this guideline are applicable to Japanese medaka alone. The medaka is readily induced to breed in captivity; published methods exist for its culture, and data are available from short-term lethality, early life-stage and full life-cycle tests. 短いライフサイクルと遺伝子の性決定が可能なので、試験生物は日本メダカ *Oryzias latipes* を用いる。他の小型試験魚も用いることができるが、このガイドラインに詳述される特定の方法と観察のエンドポイントは日本メダカのみ適用できる。メダカは水槽中で繁殖し、飼育方法が公開されており、短期長期の毒性試験データが利用可能である。

28

さらにメダカに求められる条件

- 若魚を容易に入手（購入）できる（TG203）
- 数百の均質な卵が集められる（TG210、234他）
- 胚発生、孵化、仔魚の死亡率が低い（TG210）
- 外見上で性が判別できる（TG234、240他）
- 遺伝的性(*dmy*) が判別できる（TG229、240他）
- 1ペアで繁殖できる（TG229、240他）
- ビテロジェニンが測定できる（TG229、230他）
- 成熟が早く次世代試験ができる（TG240）
- 急性・慢性のバックグラウンドデータがある

29

OECD TGにsakaizumiiを入れるとしたら・・・

別種としてOECDに申請するため、、、
まず基礎データを得る

- キタノメダカの至的温度は？（OECDは25-26度）
- 産卵数、孵化率、死亡率、成長速度、乳頭状小突起数等の基礎データを揃える
- 化学物質について急性・慢性毒性値等バックグラウンドデータの取得
- ビテロジェニンのELISA反応の確認(絶対値比)
- 内分泌かく乱化学物質の感受性差の知見
- ハイブリットを排除するか否か。見分け方。

以上の情報を揃えてから、OECD専門者会合を経て
WNT（全体会議）での承認を受ける。

30

生態毒性試験上の問題

- コンタクトラボから良く受ける質問

化審法の**過去のデータ**は、キタとミナミのどちらですか。

キタノメダカとミナミメダカで、メダカとして**データの互換性**はあるのですか(感受性差)

将来*O. sakaizumii*または**ハイブリッド**は化審法他の試験で使われるのですか。

- 余談 *O. sinensis*は使われていない。外見的に判別できる。*O. latipes*と妊性が**無い**。あった！

31

化審法の過去のデータは、キタとミナミのどちらですか。

- 高橋ら(環境省)の調査から、環境省GLPラボは南日本に偏っていて、自家生産しているラボのメダカのミイトタイプはミナミである。
- 化審法ではヒメダカを推奨しており、魚を購入しているラボの仕入れ先養殖業者(大和郡山市が有名)の遺伝子型はミナミである。(小山ら、魚類学雑誌・短報56(2): 153–157)
- 上記から環境省GLPから出されたデータはミナミの可能性が高いが、今までミナミかキタかを区別して使用されていない。

32

キタノメダカとミナミメダカで、データの 互換性はあるか(感受性差)

- 東洋大柏田教授らの発表では、キタとミナミの毒性値にほぼ差は無い。
- 我々のラボデータ(急性毒性値)でも差が無い。
- TG210等の慢性毒性試験の公式の*sakaizumii*データは存在しない。
- 内分泌に関する感受性は異なる(小林ら、A journal of integrative Biology, 2015)
- 遺伝的差異が存在するのに、感受性が同じであるとは言い切れない。

33

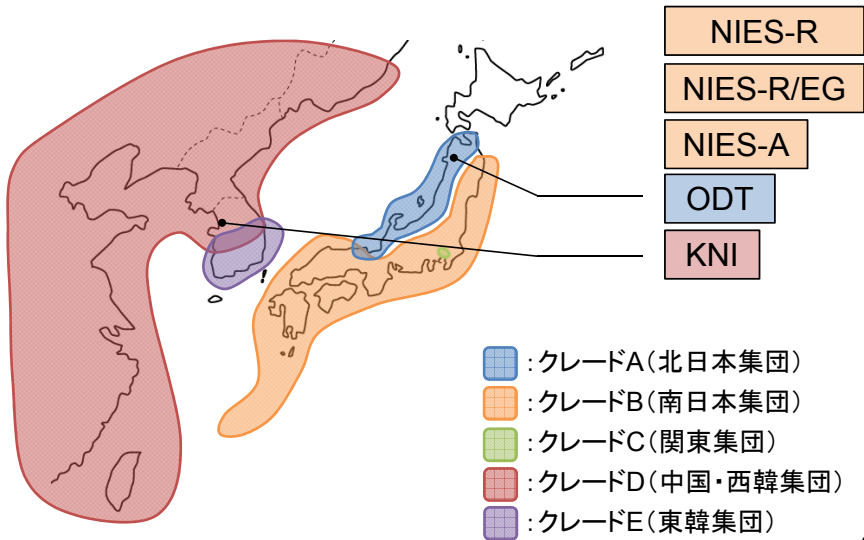
将来 *O.sakaizumii* またはハイブリッドは化 審法他の試験で使えるか

- *O.sakaizumii*の基礎データが揃い、OECDの推奨試験魚欄に名前が載れば、使える。
- ただし*latipes*と同等の感受性、検出範囲を持っているのなら、あえて*sakaizumii*を用いる必要性が不明。間違えて用いられた時の危険回避的意味合い。
- もし、*latipes*と感受性、検出範囲が異なるなら、*sakaizumii*を用いる価値がある。その価値とOECDの推奨試験魚にするための努力のバランスが取れればの話である。
- おそらくハイブリッドは用いない(種として定義できない)。ハイブリッドを検出する方法が分からない。(ミトコンドリアによるマイトタイプではわからない)

34

被験生物

系統の異なる5種のニホンメダカを供試



35

試験結果: CuSO₄

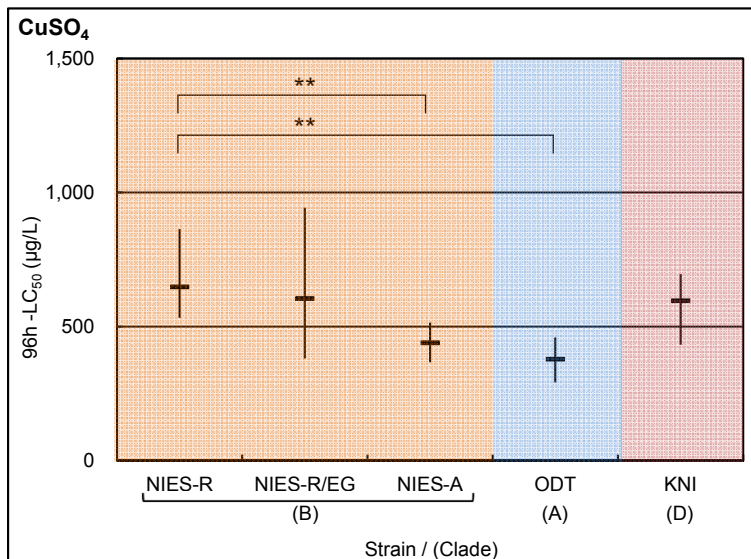


Fig. ニホンメダカ個体群におけるふ化仔魚の半数致死量 (LC₅₀) : CuSO₄, ** $p < 0.01$, Bar: 95% C.I.

36

試験結果: 2,4-DCP

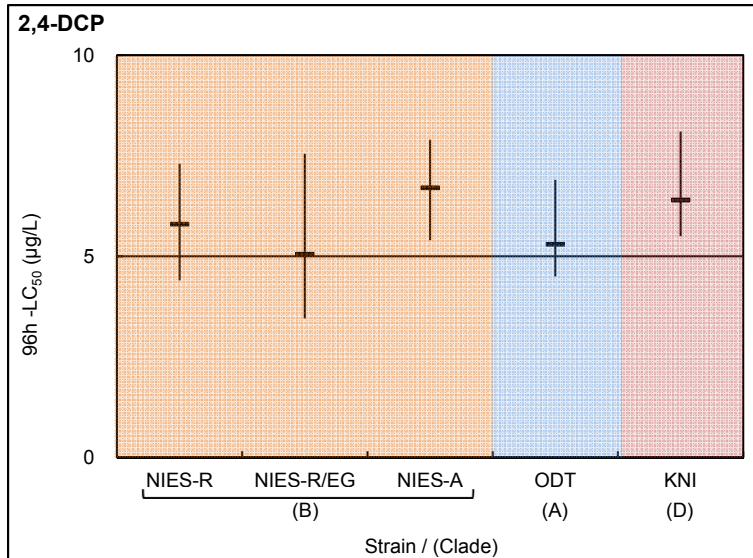


Fig. ニホンメダカ個体群におけるふ化仔魚の半数致死量 (LC₅₀) : 2,4-DCP, Bar: 95% C.I.

37

試験結果: 3,4-DCA

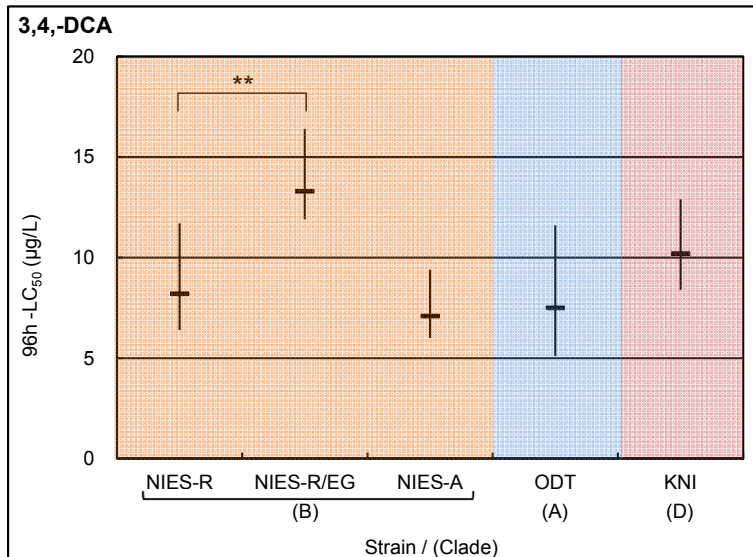


Fig. ニホンメダカ個体群におけるふ化仔魚の半数致死量 (LC₅₀) : 3,4-DCA, ** $p < 0.01$, Bar: 95% C.I.

38

まとめ

- TG203の改定は検討中
- モリバンドについては、協力をお願いします。
- キタノメダカは当面使わない。
- ミナミメダカを試験魚とする。

39

ご清聴ありがとうございました。

40

生態毒性試験実施に当たっての 留意点



平成27年度生態影響に関する化学物質審査規制・試験法セミナー
菅谷 芳雄 国立環境研究所環境リスク研究センター

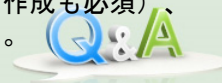
1

参照物質試験の必要性和頻度について



**急性毒性試験（藻類、ミジンコ、魚類）報告書に参照物質
試験結果は必須ですか？また実施頻度とタイミングは？**

- 化学物質GLP 別添5「対照物質を用いて毒性試験を実施し、その結果を背景値（平均及び標準偏差）とともに記録し、かつ、保管すること。」の規定により動植物試験では参照物質の試験を要求されている。
- OECD試験ガイドライン、藻類生長阻害試験、ミジンコ遊泳阻害試験では参照物質試験を要求され実施は必須であるが、魚類急性毒性試験ではその規定がないので、必須ではない。
- その頻度とタイミングは、別添5の規定により、定期的もしくは試験毎に行うことが要求される。ただし、少なくとも年2回の実施が望ましいとされる。
- GLP監査・査察では、藻類及びミジンコ試験において、定期的もしくは試験毎に参照物質試験が実施がされているか（SOPの作成も必須）、当該ラボのSOPに従って実施されているか確認される。



2

参照物質試験への追加コメント



REFERENCE SUBSTANCES OECD-TG 202 より

5. A reference substance may be tested for EC50 as a means of assuring that the test conditions are reliable. Toxicants used in international ring-tests (1)(5) are recommended for this purpose¹ Test(s) with a reference substance should be done preferably every month and at least twice a year.

「試験条件（試験環境が良好であるか）の確認するため」

- 試験系（狭い意味では、生物試験系＝試験生物、つまり用いた生物の感受性のチェック）ではない。感受性チェックなら陽性対照区で、基準値がある範囲にあることを示す。
- もし、参照物質試験の結果が、背景データから有意に乖離した場合…試験手順全体の再チェックが必要となる。通常試験が可能かどうかは、試験責任者が判断（必要なら再度の参照物質試験の実施）



3

被験物質の同一性・安定性確認



- 化学物質管理のための試験法では、届出物質と試験物質の同一性、試験期間中の安定性、さらに試験条件下における安定性の確認が必要とされています。
- 標準的な試験法を用いた研究論文の知見を届出やリスク評価に用いる場合でも、届出物質と被験物質の同一性を示す情報が欠落しているため利用できない場合があります。
- 同一性の確認には一般的には赤外線吸収スペクトル測定（IR法）が行われてきた。
- IR法のメリット：スペクトル情報のデータベースが利用できること、測定が比較的簡易であるため普及している。
- 試験委託者から被験物質が提供される（工業用原体を被験物質とする）ことが多くその場合は、同一性は問題ない（安定性は別）。その場合は、原体のロット番号、分析証明、物質情報などを入手しておくことが推奨される。



4

被験物質の同一性・安定性確認（続き）



IR等の測定自体は、非GLPで実施することは適切か？

- 被験物質の受入れ～試験終了までの期間の安定であったことを示す必要がある。
- IR測定のメリット：前述に加え、多様な被験物質に適用できること。ただし、単純な物質であれば分析による濃度測定結果を利用できる場合もある。
- 同一性、安定性の確認は、ラボの判断で取りうる最良の方法・手順で行うことが求められ、GLP適合確認では、SOPがあるか、SOPに規定される機器が整備されているか、適切に利用されているかチェックします。
- もし、測定を外注する場合にもその手順を示すSOPが必要となります。



5

藻類のTOC測定、水質分析はGLPで実施すべきか？



- 希釈水が純水から作成される人工調製水ではなく、自然水（脱塩素上水を含む）の場合には、定期的な水質チェックが求められる。水質分析を多くのラボが外注して環境測定計量士に委託していることは、GLP上は問題ない。
- 試験施設は、使用する希釈水が試験法で規定する適合する水質であることの確認と記録の保管が求められる。
- 藻類量の把握はミジンコの飼育、繁殖試験の餌量の適正化に必要な情報である。ただし藻類のTOC分析を試験毎に実施すること、またはGLP適用で実施することは必須ではない。分析を外注すること、TOC以外の機器で「有機炭素量」を求めることは許容される。
- GLP上では、ラボはSOPを作成してそれに従うことが求められる。



6

藻類のNOECの算出に用いる検定法の使い分け

- どの濃度区で有意な差があるかを決定するための手法はいくつかありそれぞれの検出力と制限があるので、データのタイプによって手法と手順を検討する必要がある。その選択には専門家のアドバイスが推奨される。
- 一般的に、藻類のNOECの決定に使われる検討法では、t-検定（2群）＜Dunnett多重比較検定＜Williams 多重比較検定がある。検出力は上記の順に高くなく。ただし、Williams 多重比較検定は、3群以上で単純な濃度反応関係があることが前提である。
- 多重比較では、群数（濃度区）が多いほど検出力が減少することを考慮すること。
- 等分散性検定には、Bartlett法Levene法があるが、後者は正規分布以外であっても使用できる特徴を有している。

7

藻類生長阻害試験TG201の改訂(2006)

1984年改定版と2006年改訂（2013年修正）版では、生長速度の式が異なるがどうしてか？

- 長速度を示す式が

1984年版

$$\mu = \frac{\ln N_n - \ln N_1}{t_n - t_1}$$

2006年版

$$\mu_{i-j} = \frac{\ln X_j - \ln X_i}{t_j - t_i} \text{ (day}^{-1}\text{)}$$

に変更されました。

- N(細胞数) から X(生物量) への変更ですが、生長を生物量の増加とする生物学的な解釈に従ったものです。そこには生長速度が生物の代謝速度と比例関係にある、つまり、化学物質の毒性は代謝の阻害と捉える、そのために生長速度を毒性の反応変数に選んだ・・・とのメッセージが込められています。
- そこから、試験手順の変更も必要になっています。

8

魚類急性試験における濃度分析頻度

試験魚が死亡した濃度区の分析回数は2セットでなくとも許容されるか？

- 試験法では「半止水式試験の場合は、換水直後と次の換水の直前を1セットとして、少なくとも2セット測定を行うことが望ましい。」としているが、例えば全数死亡した場合は、必ずしも2セットではなく1セットでも許容される。
- 2セットは、魚が生残している場合の要求であり、分析の頻度とタイミングは試験責任者が適宜判断し、科学的に妥当であることが必要である。



9

QAの最終報告書監査とSDの最終報告書承認の順序

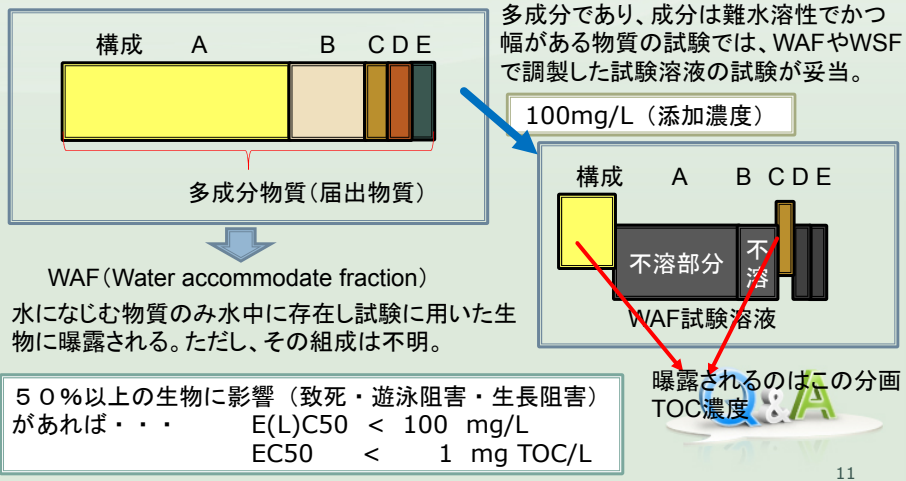
- 試験責任者の責務：(7) 最終報告書に日付を記し署名又は押印し、・・・
 - 信頼性保証部門の担当者の責務：(5)最終報告書を監査し・・・(7) 信頼性保証書を作成、署名又は押印し、最終報告書に添付する・・・
 - 信頼性保証書の添付：最終報告書には、以下の事項を列挙した信頼性保証部門の担当者により署名又は押印された信頼性保証書を添付すること。
- 信頼性保証書の作成日と最終報告書承認日の順序は不定であるが、化学物質GLP上は、ほぼ同日であれば問題ない。



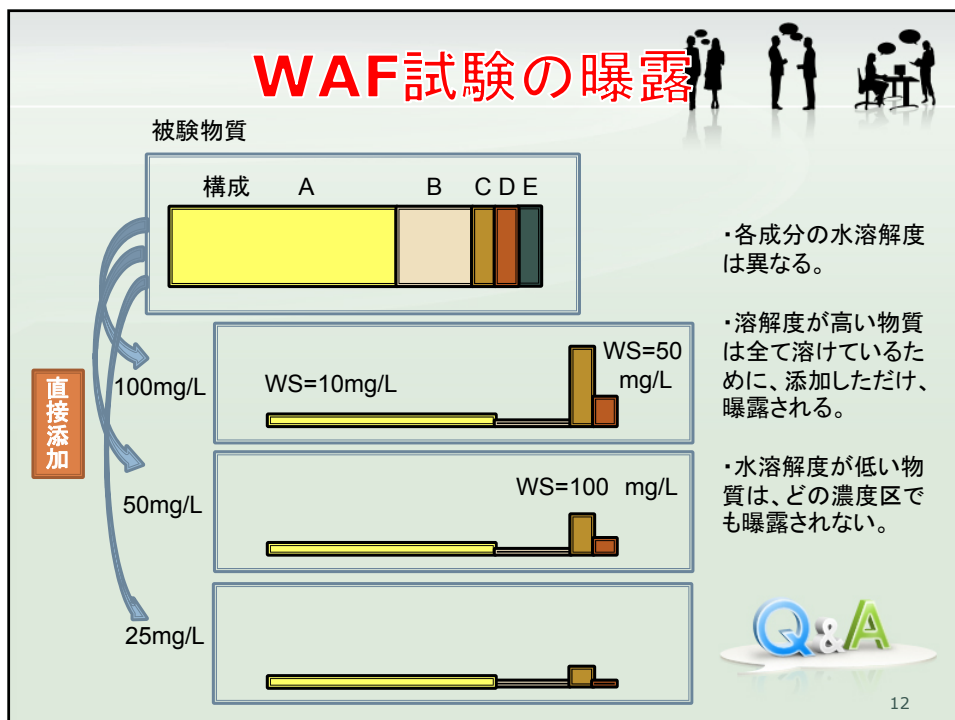
10

WAF試験の毒性値利用の問題

WAF試験では、添加濃度（Loading rate）と実測濃度（TOC etc）の両方の毒性値が求められるのは？



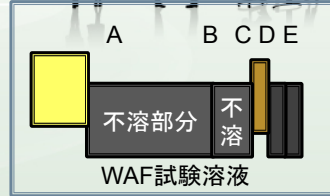
WAF試験の曝露



WAF試験の毒性値(続き)

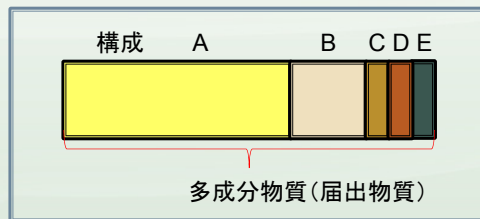
ワーストケースでの判断

- 成分A～Eが実測できるなら
検出できた中のある成分に全ての毒性の原因がある。
成分Aと成分Cのどちらかが毒性のある。
 $EC50 = \text{Conc.A}$ もしくは $= \text{Conc.C}$
: PECの最大值は、製造輸入量 × 成分AorCの組成(%)
から算出か？
- どの成分かは不明であるが、被験物質濃度(TOC)は測定できるなら
: $EC50 = \text{Conc mg TOC}$
- 物質量をまったく測定できないなら
: $ELL50 = \text{添加濃度で毒性値を算出}$
実際の曝露濃度は不明、どの成分が毒性を発現しているか不明
最も量が少ない成分(デフォルトは1%?)が毒性を発現したとして・・・
成分ご毎に有害性を判断するなら $ELL50 \div 100$ から判断



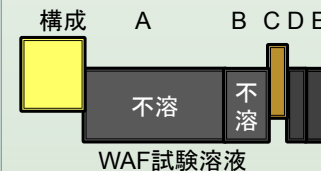
13

多成分物質の曝露濃度とPEC

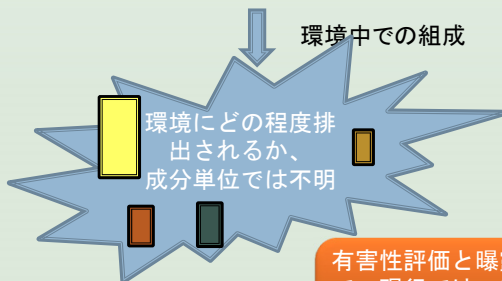


(例)WAFでは、成分AとCのみ
含まれる(組成も濃度も不明)

有害性評価が可能？



どの成分がどの程度の毒性を有する
かは不明(分析結果の情報量による)



有害性評価と曝露評価の整合が必要で、現行では、添加濃度とTOC(物質濃度)による毒性値の両方を提出して欲しい。



14

平成28年2月29日 生態影響に関する化学物質審査規制／試験法セミナー

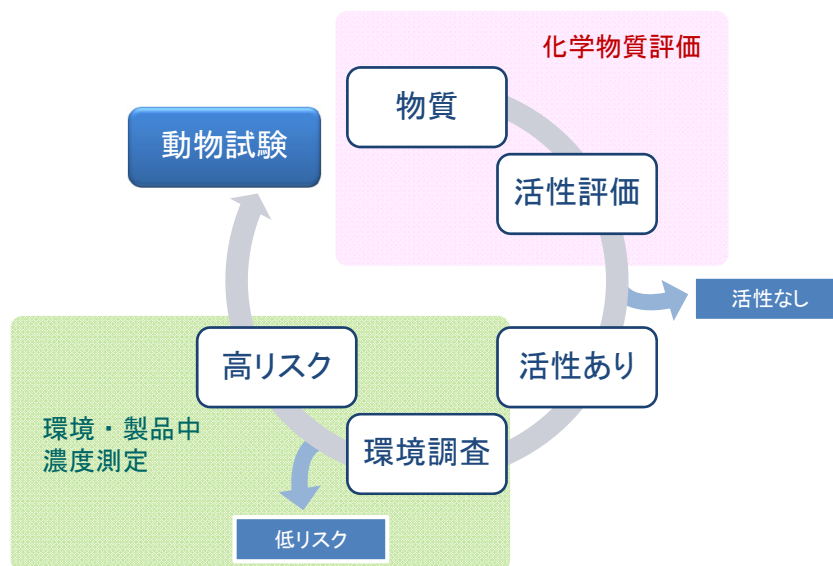
活性特異的濃縮基材と精密質量数による 内分泌かく乱化学物質のスクリーニング法開発 (5-1552)

研究代表 中島大介（国立環境研究所 環境リスク研究センター）
研究分担 中山祥嗣（国立環境研究所 環境健康研究センター）
久保拓也（京都大学 大学院工学研究科）



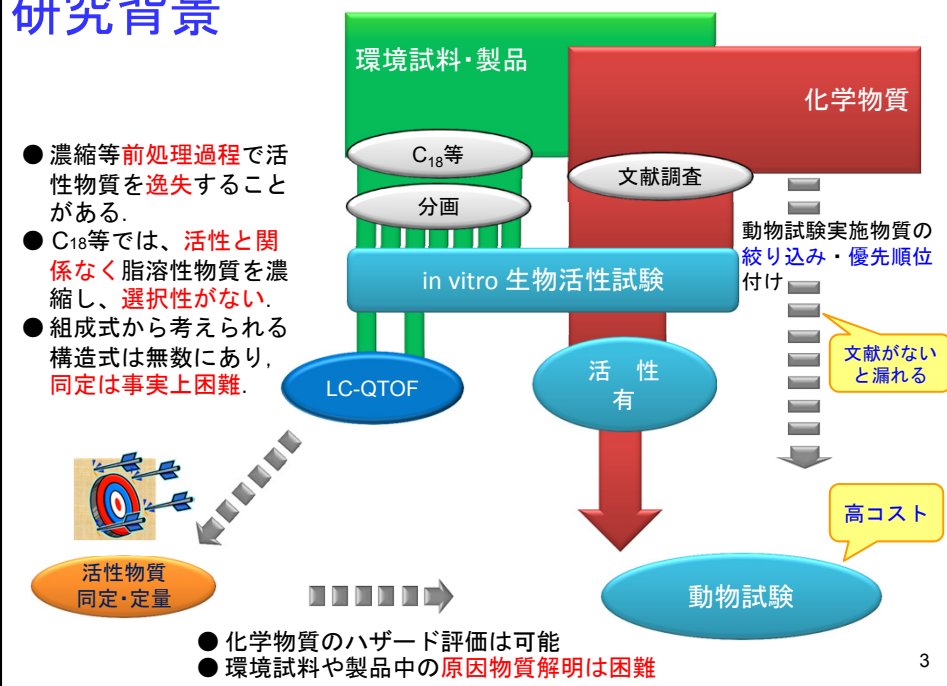
1

内分泌かく乱作用に関する試験対象物質選定



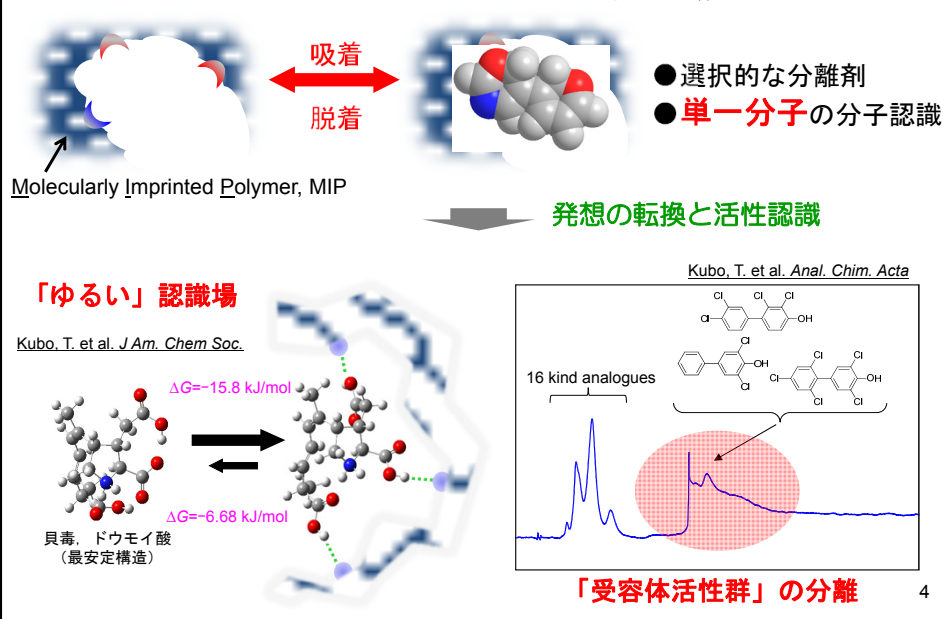
2

研究背景

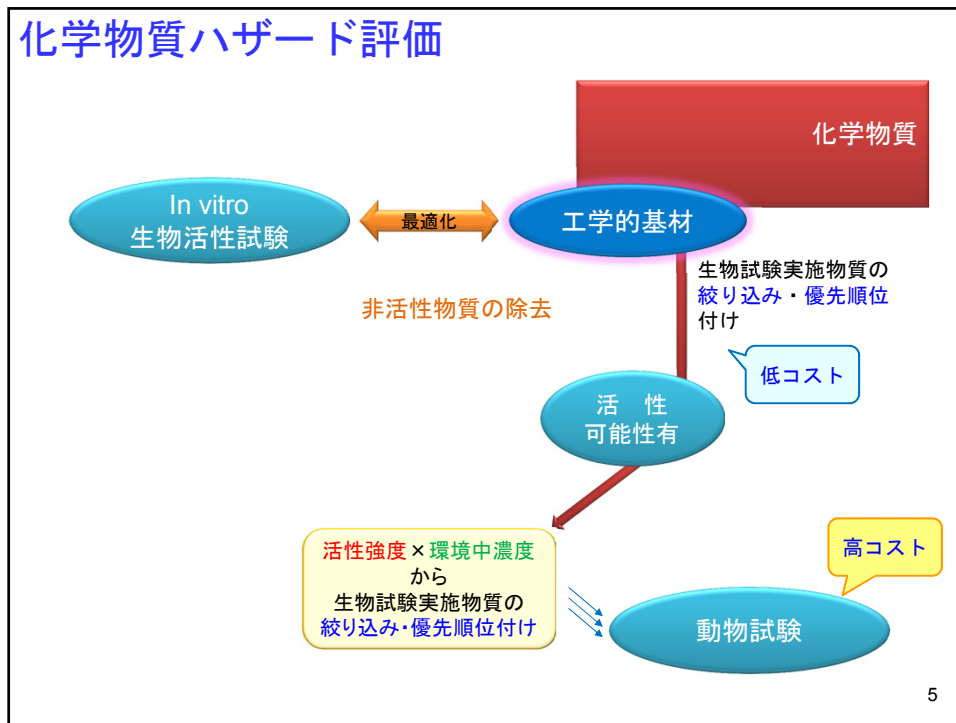


活性特異的濃縮基材の着想

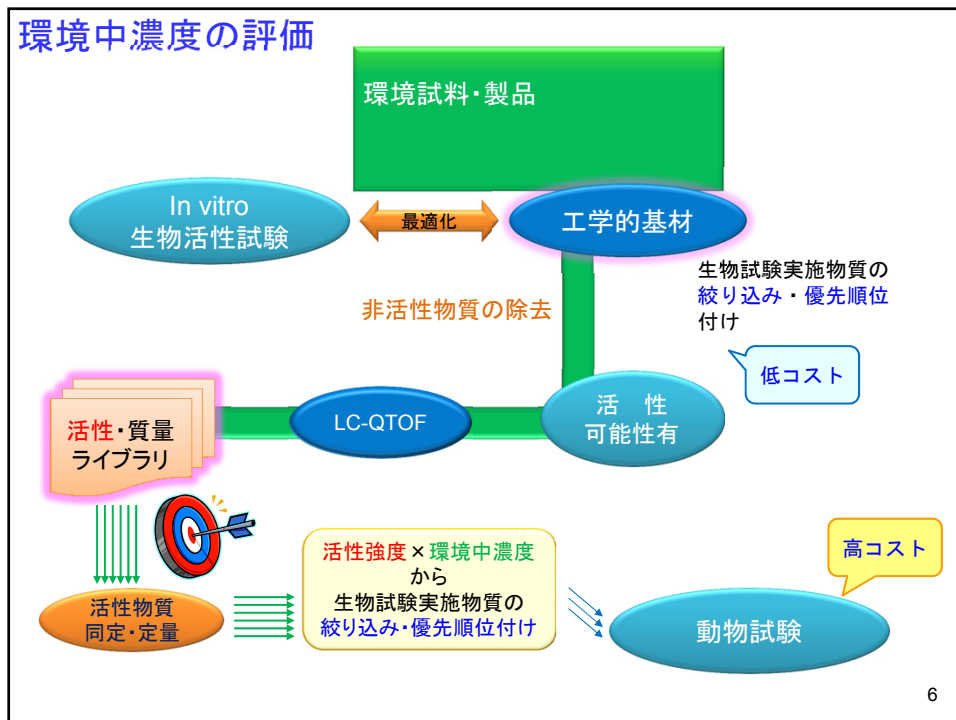
分子インプリンティング（従来法）

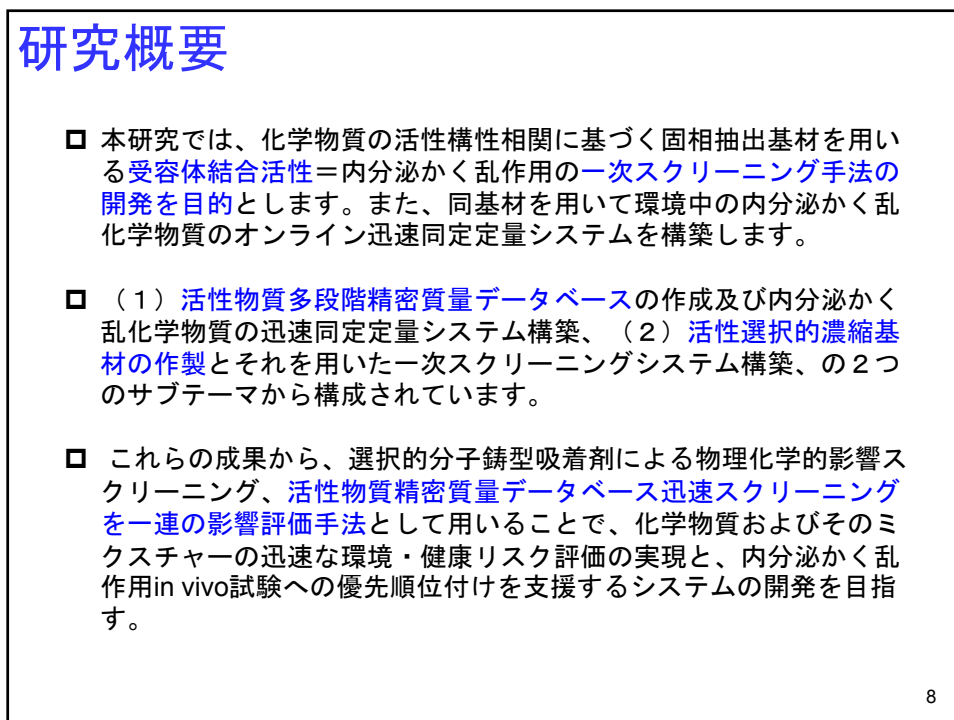
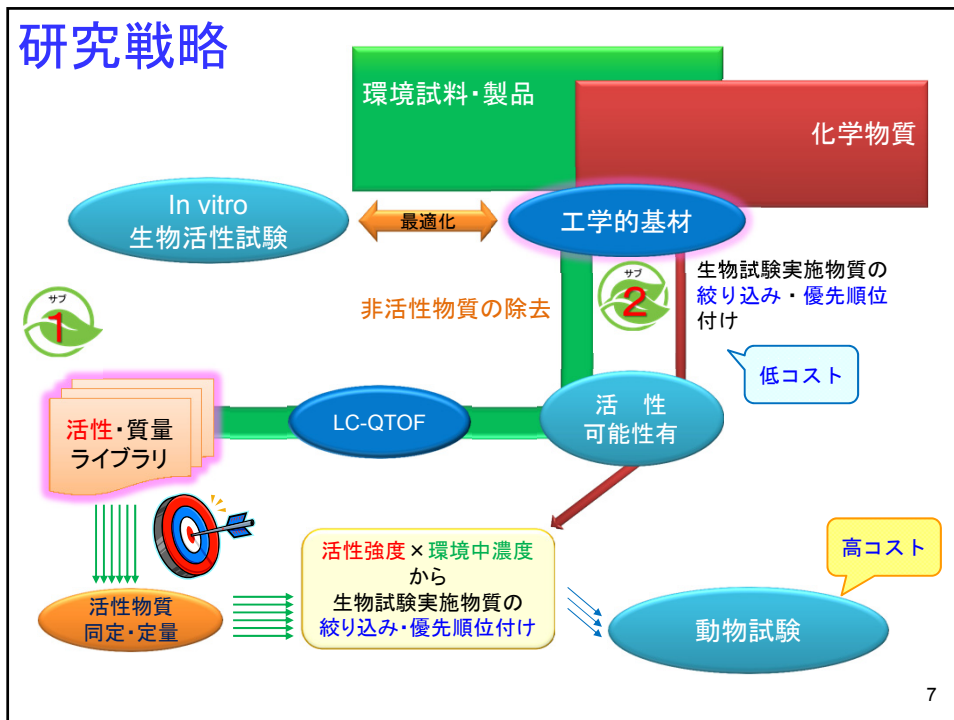


化学物質ハザード評価



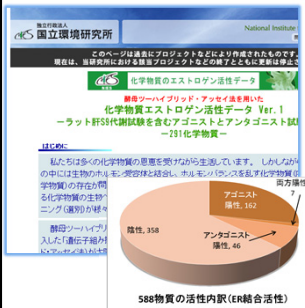
環境中濃度の評価





サブテーマ (1) (活性物質精密質量ライブラリ)

先行研究

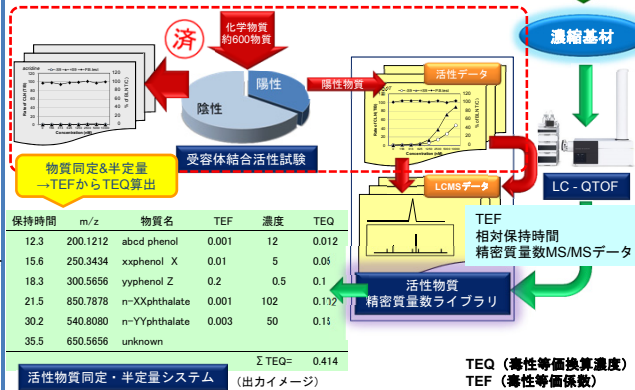


- ER結合活性スクリーニングの実績
・ 588物質までデータを追加

- 精密質量数データベース構築の動き
・ 実測値のデータベース
→ MassBank
(<http://www.massbank.jp/?lang=en>)
・ 精密質量数から組成式予測ソフト
→ 各メーカーで開発

本提案研究

- 活性物質多段階精密質量数ライブラリ構築
・ アゴニスト、アンタゴニストを対象
・ 相対保持時間、検量線情報も同時に採取
→ データベース化
- 活性物質の検索、同定システム
→ 環境試料中の活性物質迅速同定・定量

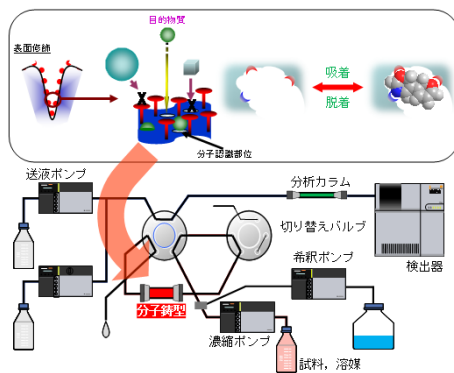


9

サブテーマ (2) (活性特異的濃縮基材)

先行研究

※環境研究総合推進費 (B-0806) で実施



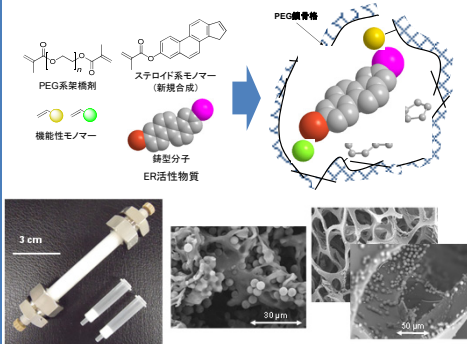
- 分子鑄型メカニズム解明と対象物質拡大
(芳香族, ハロゲン化物, アルカロイド等々)
- 簡易オンライン分析システムの構築

研究成果

- ・ 学術論文 (国際誌) 36編, ・ 学術賞 2件
- ・ 製品化 2件 (オンラインシステム, 充填剤)

本提案研究

- 標的を絞り込んだ活性特異的濃縮基材の作製
(ER結合活性物質の網羅的認識)
- 生物活性に基づく素材合成の最適化
(サブテーマ (1) との継続的補完評価)
- スクリーニングのハイスループット化
(迅速, 安価へのアプローチ)



※ER (エストロゲン受容体)

10

期待される成果

EXTEND2010などの化学物質安全管理施策を支援する
工学的（迅速，安価）スクリーニング手法開発

- 1) 内分泌かく乱化学物質を定量・同定するための
化学分析システムを構築する

サブテーマ（1）：活性物質精密質量ライブラリ

- 2) 内分泌かく乱化学物質の活性（生殖毒性）を
工学的基材でスクリーニングする

サブテーマ（2）：活性特異的濃縮基材開発



ハザード評価、環境中濃度測定の両面から
In vivo試験対象物質の絞込みに貢献

11

生態影響に関する化学物質審査規制／試験法セミナー，平成28年2月29日，イイノホール

5-1552

「活性特異的濃縮基材と精密質量数による
内分泌かく乱化学物質のスクリーニング法開発」

サブテーマ (2)

「活性選択的濃縮基材の作製とそれを用いた
一次スクリーニングシステム構築に関する研究」

久保 拓也

(京都大学 大学院工学研究科)

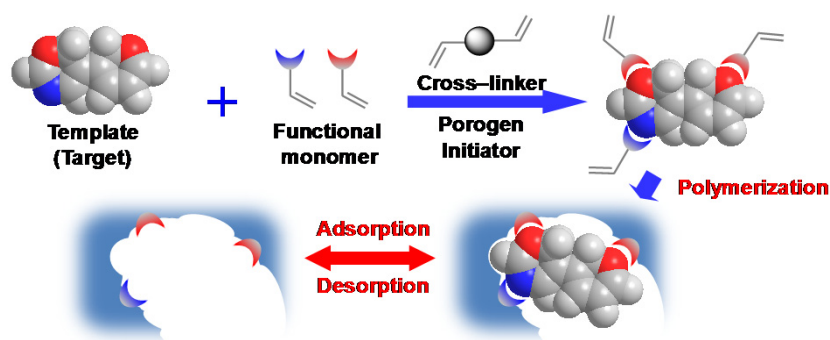


Analytical Chemistry of Materials
Department of Material Chemistry
Graduate School of Engineering
Kyoto University

12

分子インプリント法について

Molecularly Impr^onted Polymer (MIP)



選択的な分子認識能をもつ材料

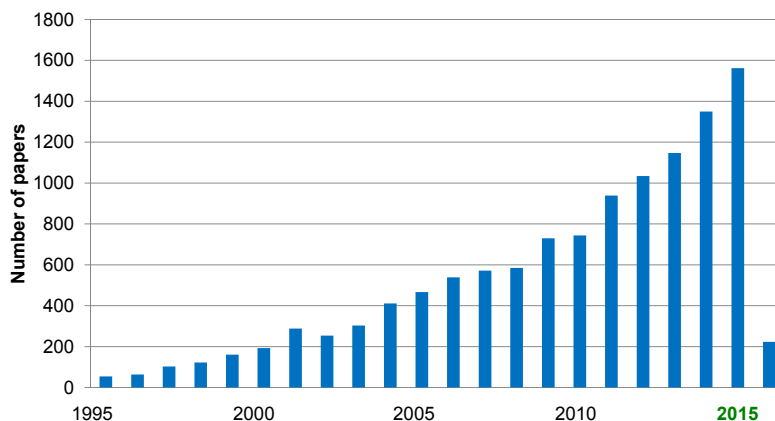
Ex. 環境・生体試料の分離剤，化学センサー，人工酵素・抗体，触媒



Analytical Chemistry of Materials, Department of Material Chemistry
Graduate School of Engineering, Kyoto University

13

MIPに関する学術論文数



J. Am. Chem. Soc. **1991**, 113, 9358-9360. *Nature* **1993**, 361, 645-647. *Natl. Acad. Sci.* **1995**, 92, 4788-4792. *Nature* **1999**, 398, 593-597. *Nature* **2000**, 403, 286-289. *Adv. Mater.* **2013**, 25, 1048-1051. *Biosens. Bioelectron.* **2013**, 48, 113-119. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1511-1514. *Plos One* **2013**, 8, e57681. *Langmuir* **2013**, 29, 9891-9896. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5336-5339. *Adv. Funct. Mater.* **2013**, 23, 2821-2827.

Macromolecules **2015**, 48, 4081-4087; *Micropor. Mesopor. Mater.* **2015**, 218, 112-117; *Trends Anal. Chem.*, in press

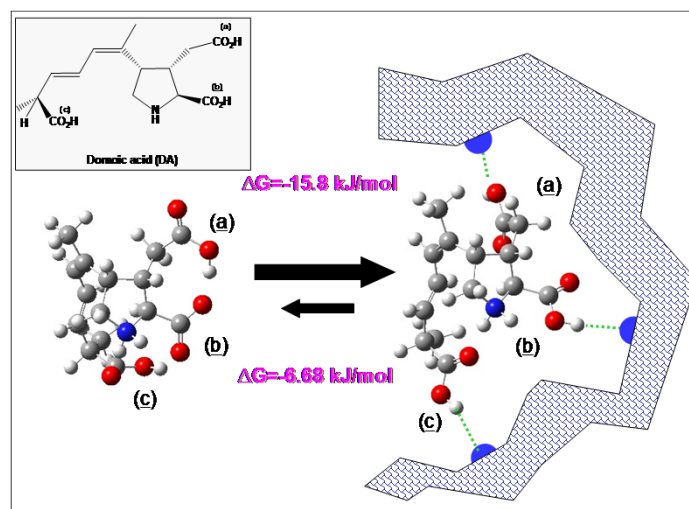


Analytical Chemistry of Materials, Department of Material Chemistry
Graduate School of Engineering, Kyoto University



14

天然毒物の選択的分離



官能基間距離固定技術を提唱

Anal. Chim. Acta **2006**, 577, 1-7.
J. Am. Chem. Soc. **2007**, 129, 13626-13632.



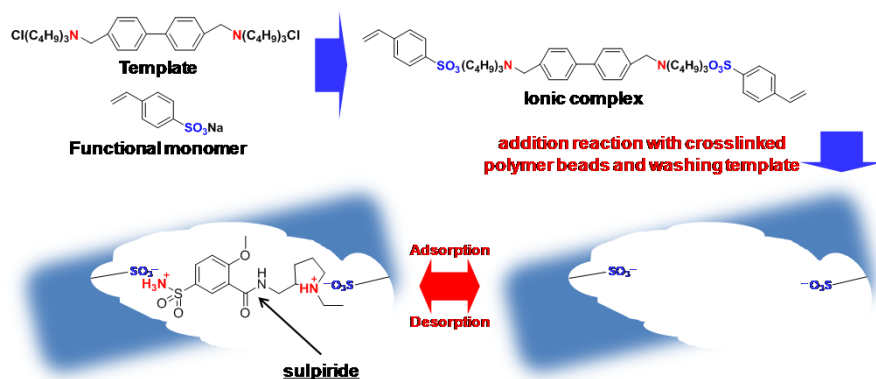
Analytical Chemistry of Materials, Department of Material Chemistry
Graduate School of Engineering, Kyoto University



15

環境中のPPCP物質の微量分析

Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs)

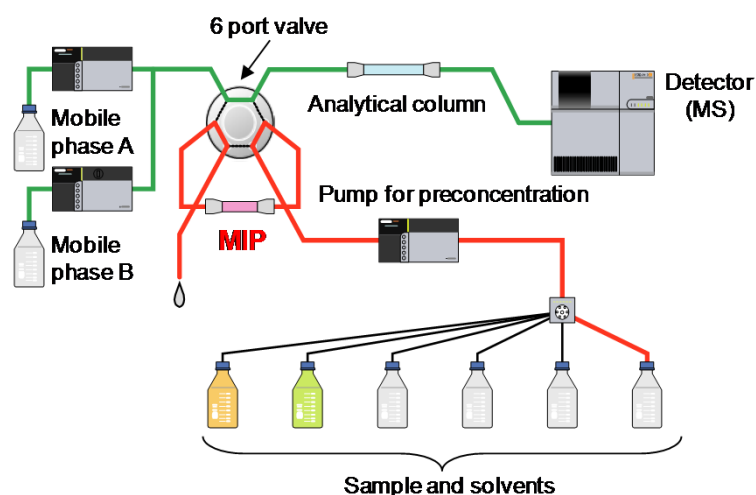


Analytical Chemistry of Materials, Department of Material Chemistry
Graduate School of Engineering, Kyoto University



16

オンライン濃縮と定量分析



Preconcentration

conditioning with water, 4 mL; 10 ppt sulpiride aqueous solution or river sample (Nishi-Tenjin river, Kyoto), 10 mL; washing with water, 1 mL; washing with MeCN, 1 mL.



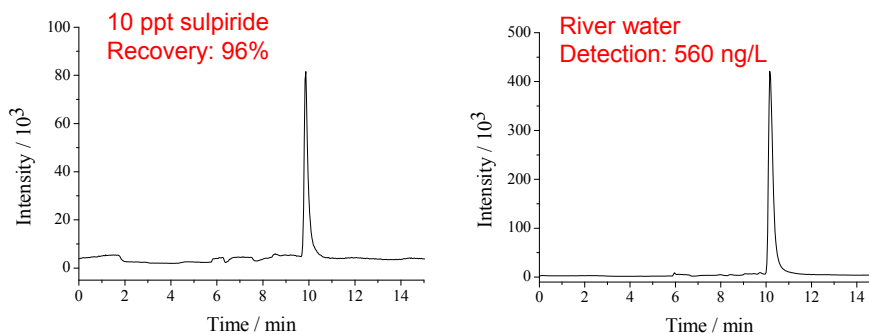
Analytical Chemistry of Materials, Department of Material Chemistry
Graduate School of Engineering, Kyoto University



17

実試料中のスルピリドの検出／定量

オンラインカラムスイッチングシステムでの低濃度スルピリド水溶液および実試料前
処理濃縮(西高瀬川, 京都市伏見区)



• LC
mobile phase, 100 mM formate buffer (pH 3.0) / acetonitrile = 2/8 (v/v); flow rate, 0.2 mL/min;
column, TSKgel Amide-80 (150 mm × 2.0 mm i.d.); temperature, 40 °C.

• MS
nebulizer gas, N₂, 1.5 L/min; voltage of interface, 4.5 kV; voltage of detector, 1.5 kV; ionization method, ESI;
detection: $m/z = +342.05$.

J. Pharm. Biomed. Anal. **2014**, *89*, 111-117.

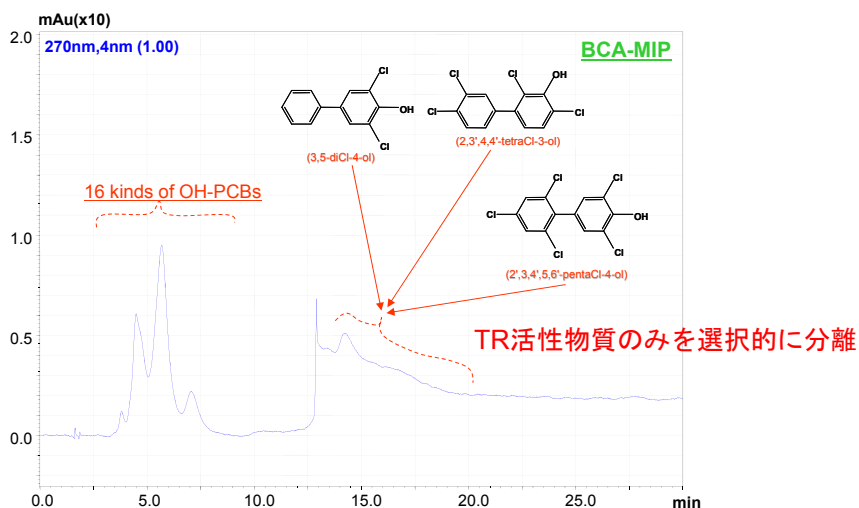


Analytical Chemistry of Materials, Department of Material Chemistry
Graduate School of Engineering, Kyoto University



18

活性特異的な分離例



Anal. Chim. Acta **2007**, *589*, 111-117.

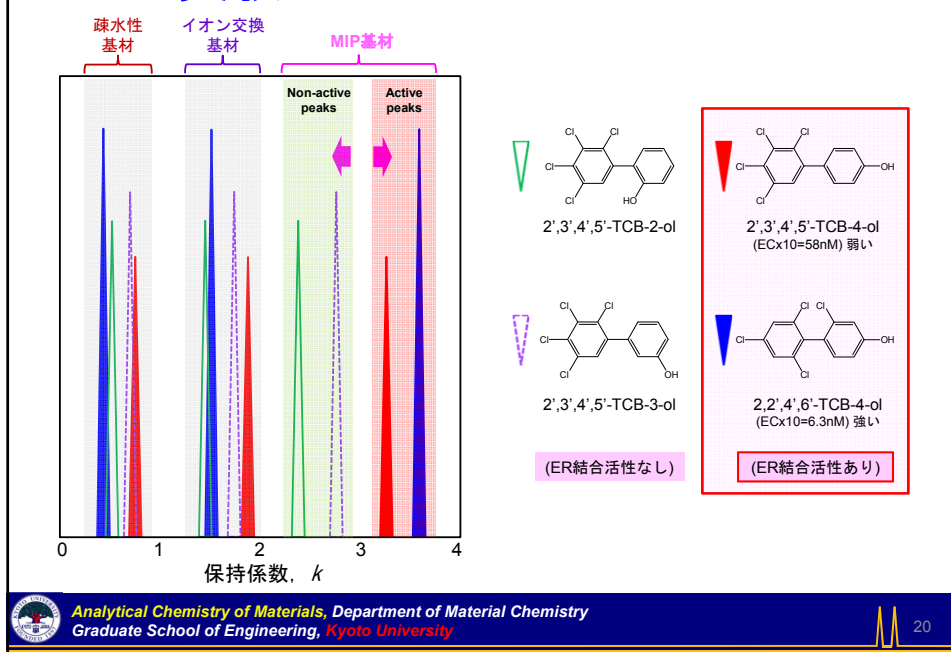


Analytical Chemistry of Materials, Department of Material Chemistry
Graduate School of Engineering, Kyoto University



19

モデル実験



平成27年度研究計画

化学構造の類似するステロイド系化合物をその活性的に見分けるには、精密な三次元構造に基づく認識部位構築が求められ、本検討では、**高親水性架橋剤（ポリエチレングリコール、PEG骨格を含む）** および **ステロイド骨格を有する新規モノマー** を利用する。前者は、相対的な選択性を向上させるために他の疎水性物質の吸着を大幅に低減させる、後者は、ステロイド骨格同士の（疎水的）相互作用を狙うものである。さらに、アンドロゲン、エストロゲン、プロゲステロンそれぞれの**官能基に対して相互作用する機能性モノマーを網羅的に選定**し、得られた分子鑄型の吸着選択性を液体クロマトグラフィーまたはサブ（1）による受容体結合活性試験を用いて評価する。

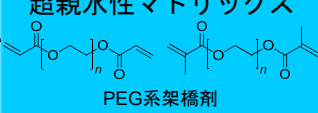
活性選択的濃縮基材の合成イメージ

第一標的分子



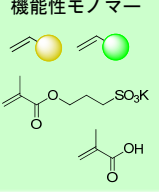
17β-estradiol

超親水性マトリックス

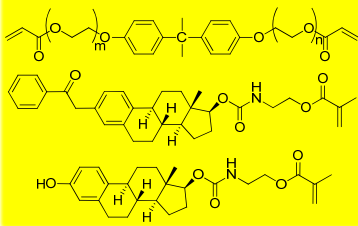


PEG系架橋剤

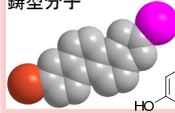
機能性モノマー

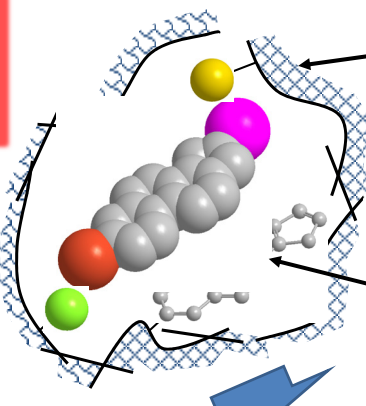


皿形機能性モノマー



鋳型分子





非特異的な疎水性吸着を極限まで低減し、ステロイド骨格の選択的捕捉を可能にする、新規濃縮基材の合成が可能に。

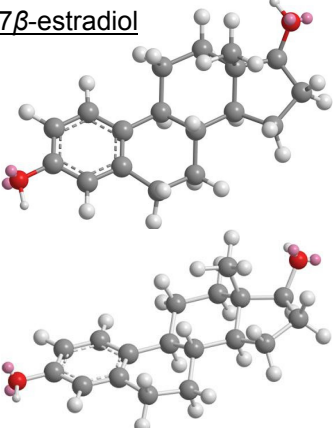


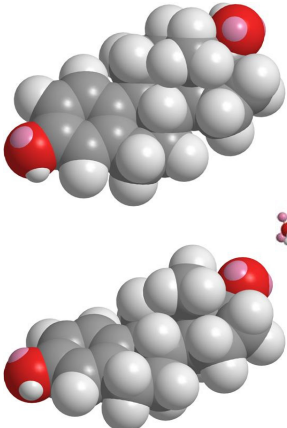
Analytical Chemistry of Materials, Department of Material Chemistry
Graduate School of Engineering, Kyoto University



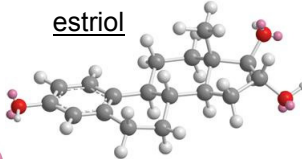
17β-estradiolの立体構造

17β-estradiol





estriol



hERα (-S9)

17β-estradiol: = 0.1

estriol: 26.4

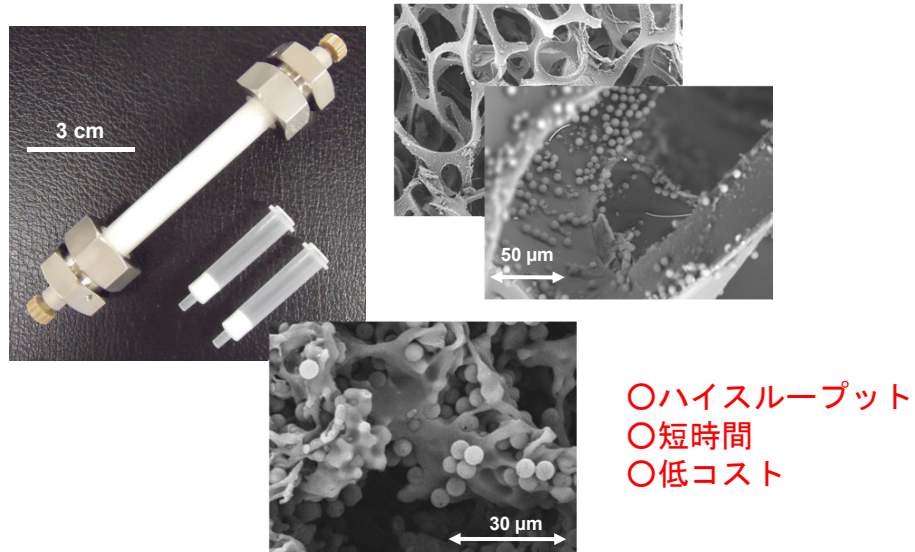
17β-estradiolの精密立体構造を認識するエストロゲン受容体を模倣できれば、エストロゲン受容体活性物質の構造活性相関を導くことができる。



Analytical Chemistry of Materials, Department of Material Chemistry
Graduate School of Engineering, Kyoto University



本研究における最終形態

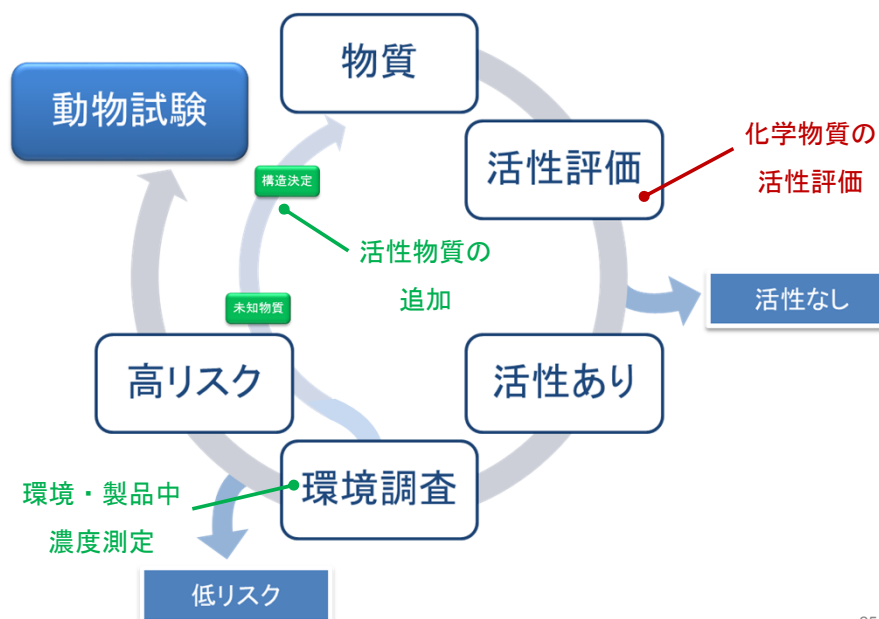


Analytical Chemistry of Materials, Department of Material Chemistry
Graduate School of Engineering, Kyoto University



24

内分泌かく乱作用に関する試験対象物質選定



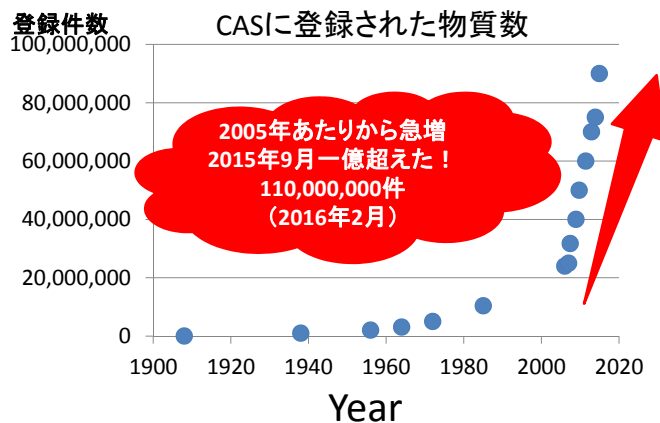
25

化学物質による生態影響の 新たな評価体系に関する研究

国立環境研究所 環境リスク研究センター
鑪迫典久

背景：化学物質管理に使用される生態影響試験法で 見落とされている点

化学物質は数・量の増加に伴い、多様性も増加
ナノマテリアル、内分泌かく乱化学物質、医薬品、農薬など
新規機能、新作用、新動態を持つ化学物質が増えている。



背景: 化学物質管理に使用される生態影響試験法で見落とされている点

化学物質の多様化に伴い、評価軸の多様化も必要

- 多様な生物による守備域の補完

特定の生物、高感受性生物、化学物質インベントリーと棲息場所の関連

- 特殊なイベントに対する影響

急性毒性は無いけど慢性毒性はある(摂餌・交尾行動、受精、産卵)化学物質が存在する

- 長期・多世代影響 (長期≠慢性)

世代間移行、母体影響、遺伝蓄積等

- 特殊な物性・作用を持つ新たな化学物質の評価手法

ナノマテリアル、内分泌かく乱化学物質、医薬品、農薬、健康食品、レアメタル

3

背景: 化学物質管理に使用される生態影響試験法で見落とされている点

- 諸外国では多くの生物試験法が新規開発、登録済。
- OECDテストガイドラインでは38種類の*in vivo*生態毒性試験法(2004年以降の新登録は22件)が存在。
- 日本の化審法で採用されている生態毒性試験

メダカの急性・慢性毒性試験

オオミジンコの急性・慢性毒性試験

藻類増殖阻害試験

ユスリカ試験

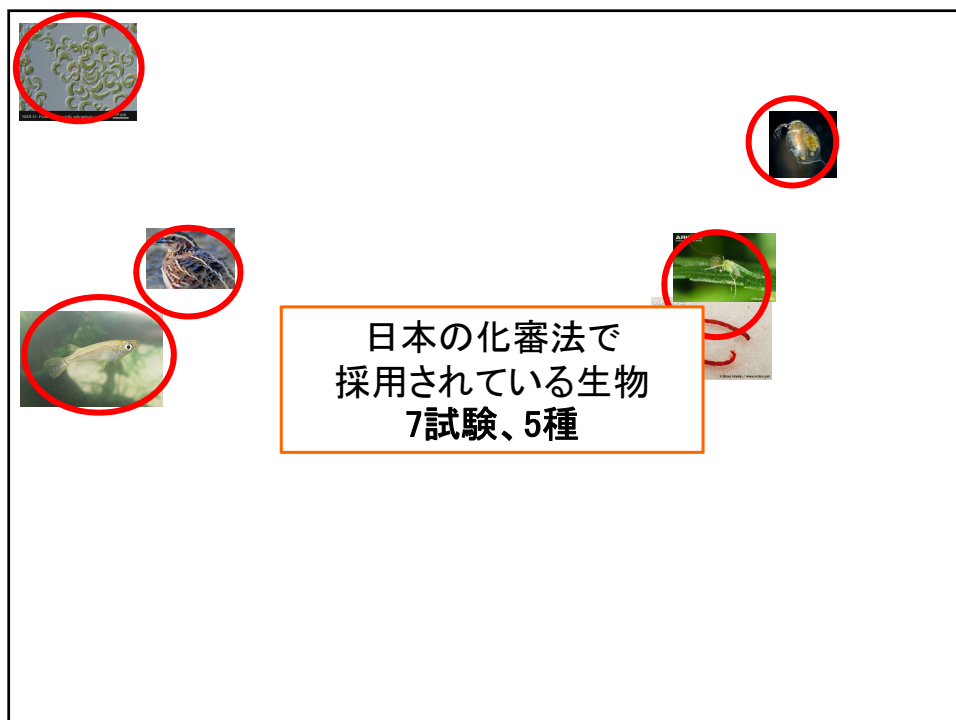
日本うずら試験

7試験法、5生物種に過ぎない

- 国際標準化～データの国際互換性があるか

MAD (Mutual Acceptance of Data: データの相互受け入れ)

4



背景: 化学物質管理に使用される生態影響試験法で見落とされている点

効率化が必須～省略、簡素化、国際相互互換 MAD
(Mutual Acceptance of Data: データの相互 受理

—— 動物愛護や代替試験法の考え方 ——

- *in vitro*毒性試験
試験管内で細胞などを用いて行う試験
- *in silico*解析
様々なデータを使用し、コンピュータ上で行う実験
- 作用メカニズムに基づく簡便かつ迅速な毒性予測
手法の開発、検討。
AOP(Adverse Outcome Pathway)

7

背景: 化学物質管理に使用される生態影響試験法で見落とされている点

化学物質管理体系が必要(実態に即しているか?)

- スクリーニング試験として急性毒性試験⇒慢性毒性
実施で良いのか?
- *in vitro*試験、*in silico*解析と*in vivo*試験を組み合わせた
仕組みがない
- 省力化のためには、試験法の見捨選択が必要
- 化学物質を総合的に管理するアルゴリズムが必要



試験法間の関連とその使い方を示す。

8

本研究の目的

1. 多様化する化学物質の管理に関わる個々の生態影響試験の充実
2. 試験法の国際標準化
3. 次世代に向けて新たな化学物質管理体系（アルゴリズム）の構築

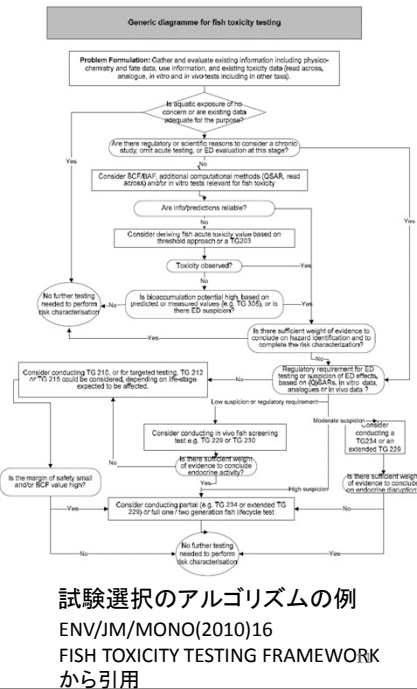


研究概要

- 化学物質管理に関わる生態毒性試験法の充実に資する
- OECD試験法、米国環境庁試験法、カナダ環境局試験法、ドイツ試験法、米国試験材料協会、ISOなど既存のガイドラインなどを精査（採長補短）
- 国際化を視野に入れつつ、日本の状況に適用できるように、試験条件や生物種の変更を検討（モディファイ）
- さらに足りない部分を補う試験法を考案（オリジナル）
- 適切な生態毒性試験選択のアルゴリズムを提案

最終目標

- 持続可能な生態系と生物多様性を実現するため適切な生態毒性試験選択のアルゴリズムを提案
- 有用かつ実現可能な生態毒性試験法の提案、新規開発
- 化学物質管理に関する世界共有の中長期目標(WSSD2020年目標)および2020年以降の化学物質管理を視野に入れた提案をする。
- レファレンスラボラトリー機能を利用した、試験法の周知、啓発



各サブテーマの構成図

試験結果などをin silico解析する統合型

in vitro 毒性試験・in silico解析や作用メカニズムに基づく毒性予測手法(AOP)など迅速かつ簡便で高精度な試験法について我が国での必要性、導入可能性を検討する。

適切な生態毒性試験選択のアルゴリズム作成

サブ
テーマ
①

新たな生態影響
評価体系の提案

サブ
テーマ
②-2

ナノマテリアルや内分泌かく乱物質など特殊試験系

特殊な物性や作用を持つ物質を対象とした試験法について我が国での必要性、実行可能性を検討する。

繁殖・多世代影響など複雑試験系

高度な試験手法、多様なエンドポイントをもつやや複雑な試験法についてその特徴を明らかにするとともに、我が国での必要性、実行可能性を検討する。

サブ
テーマ
②-1

生態系主要生物など多様試験系

生態系の多様性を考慮し、生態系を構成する上での主要生物(海生生物、底生生物、昆虫、陸生植物、沈水植物等)を用いた試験法についてその特徴を明らかにし導入を検討する。

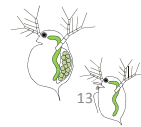
サブテーマ①「繁殖影響試験など長期かつ多世代の影響を評価する試験法の開発」

複雑試験系の検討～アルゴリズムの高位に位置する

- ・ 継世代影響（母体への影響、精原細胞・卵母細胞への影響、遺伝的蓄積（メチル化）、化学物質の蓄積）
- ・ 生物のライフイベント時の特異的な影響を捉える

これに対応するためには**長期・複雑な試験**が必要。
例えば・・・

NEOGRT、MMTなどの多世代試験
OECD TG229、234などの繁殖・交尾行動を調べる試験
OECD TG211 ANNEX7のミジンコ性比を調べる試験など



サブテーマ②-1「生態系を構成する主要生物を用いた試験法の研究」

多様試験系の検討～アルゴリズムの分類・構成に位置

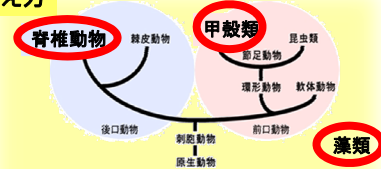
- ・ 日本の化審法では海産生物、昆虫、陸生植物、沈水植物などの試験が抜けている。
化学物質の**作用の多様化**、環境中の**動態**に対応させる
- ・ 生物種を増やしたら生態系がわかるという訳ではない。

従来の考え方



生態系を構成する生物で試験する

今回の考え方

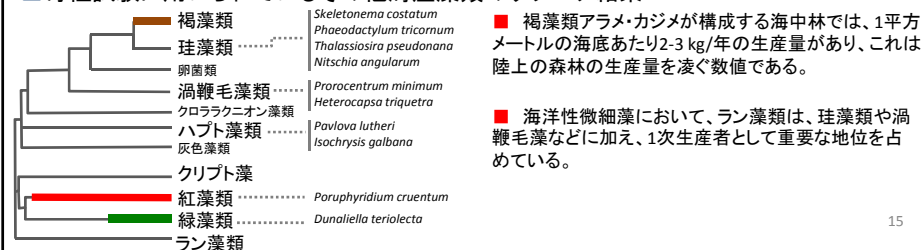


生理生化学反応が異なる（進化学的に離れている）、生息場所が異なる生物で試験する。

■ 海産藻類を用いた毒性試験法の現状

名称	OECD	ISO	U.S.EPA	ASTM	EU	日本国内		
	Guidelines for Testing of Chemicals	TC147 Water quality SC5 Biological methods	Ecological Effects Test Guideline OPPTS 850	ASTM Historical Standard	Reach Test Guidance	環境省 水生生物の保全に関わる水質環境基準	水産庁 海産生物毒性試験指針	日本工業規格 工場排水試験法 JIS K0102
試験法		[急]ISO 10253 Algal Growth Inhibition Test	[急]850.5400 Algal Toxicity, Tiers I and II	[急]E1218-97a Static 96h Toxicity Test with Microalgae		ISO10253に準拠した藻類生長阻害試験	[急]生長阻害試験	
試験生物		<i>Skeletonema costatum</i> , <i>Phaeodactylum tricornutum</i>	<i>Skeletonema costatum</i>	<i>Skeletonema costatum</i>		<i>Skeletonema costatum</i>	<i>Skeletonema costatum</i> とするが、複数種選択するのが望ましい	

■ 毒性試験に用いられているその他海産藻類の研究成果



15

サブテーマ②-2「特殊な物性や作用を持つ物質を対象とした評価法の開発」

特殊試験系の検討～アルゴリズムの中位に位置する

内分泌かく乱物質や医薬品など特殊な作用を持つ物質、ナノマテリアルなど特殊な物性を持つ物質を対象とした試験法は世界的にも開発途上にある。参考にすべき。



必要ならば、新しい試験法の開発も視野に入れる。



サブテーマ③「*in vitro*毒性試験・*in silico*解析や作用メカニズムに基づく毒性予測手法の研究」

簡易試験系の検討～アルゴリズムの開始に位置する

- *in vitro*毒性試験、*in silico*解析の開発と位置付け
- 作用メカニズムに基づく簡便かつ迅速な、統合型毒性予測手法(AOP)の導入検討
- 上記と*in vivo*試験とを連携させて、我が国への適用可能性を検討
- 試験の簡素、迅速、省エネ、低コストと、精度との天秤を考慮

17

サブテーマ③「*in vitro*毒性試験・*in silico*解析や作用メカニズムに基づく毒性予測手法の研究」

諸外国で使用／提案されている「簡便かつ迅速」な試験法の網羅的収集



日本における必要性はあるか？

実行可能性はあるか？

重要度の優先順位をつけてリスト化

- (1) ○○○○ Assay
- (2) ×××× model-based extrapolation
- (3) △△△△ profiling
- ⋮
- ⋮

リスト上位のものから
・ *in vitro*試験
・ 統計学－計算化学による
*in silico*解析による検討

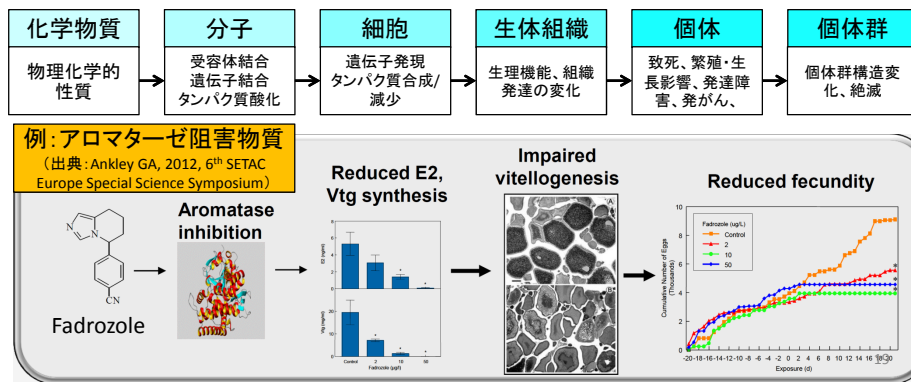
簡便・迅速な試験法の
適用可能性の評価

Adverse Outcome Pathway (AOP)

化学物質の分子レベルにおける応答(遺伝子・受容体結合など)から、リスク評価に用いる個体・個体群レベルにおける有害影響(Adverse outcome: 致死・繁殖・生長)までをつなぐ生体内反応経路(Key Events Relationship)を整理・構築していく。



有害性評価における*in silico*, *in vitro*試験データ(QSAR, ゲノミクス, トランスクリプトミクス, メタボロミクス)の有効活用へ

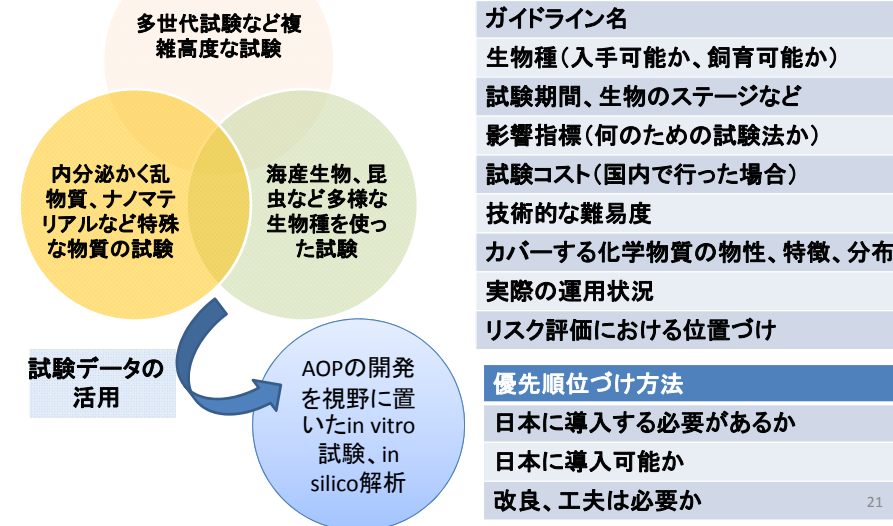


3年間の研究方針

1. 先行する諸外国の生態毒性試験法(OECDの試験法、米国環境庁の試験法、カナダ環境局の試験法、ドイツ試験法、米国試験材料協会、ISOなど)のガイドラインの試験法を精査し、分別と取舍選択を行い我が国の**化学物質管理を充実できる**試験法のリストを作成する。
2. 試験に必要な設備、道具や試験生物を調達し、実施可能な試験については予備的に**試験を実施し、問題点を抽出**し、日本へ適応可能か検討する。
3. 化学物質の特徴、生物試験の特徴を踏まえたうえで、生物試験法の**使い方(アルゴリズム)の提案**を行う

平成27年度研究方針(1年目)

我が国の化審法試験を補完できる試験法のリストを作成する。



21

平成28年度研究方針(2年目)

リストの優先順位に従い実際に試験を行い、実行レベルでその問題点等を明らかにし、日本の環境に適用できるような試験法を検討、開発する。

検討項目の例(サブテーマ:2-1)	
生物入手方法	
試験の技術的難易度	
試験結果の再現性	ガイドライン上の推奨種はその国に適した種である場合が多い。また推奨種に入っても、メジャーなものではなければあまり再現性が検討されておらずうまくいかない可能性がある。
日本の環境に適合性確認	硬度、pH、温度など
その他	



22

平成29年度研究方針(3年目)

- 実行レベルで問題点等を明らかにして日本の環境に適用できる試験法を検討する。
- 後半はサブテーマ(1)～(3)を統合し、それぞれの結果から得られた、試験法を整理し、それらを連携させた効率的な化学物質評価体系の再構築を行う。
- 再構築にあたり、米国:有害物質規制法(TSCA)、カナダ:カナダ環境保護法(CEPA)、欧州:化学物質の登録、評価、認可及び制限に関する規則(REACH規則)、中国:新化学物質環境管理弁法(弁法)、韓国:有害化学物質管理法等を参考にする

23

本研究の行政貢献

- 化学物質管理に役立つ、研究面からの新たな提案を行う。
- アルゴリズムの構築により、体系的に生物試験を捉え、国際標準に近づける。
- 増加する化学物質に対して、効率の良いリスク評価が行えるシステム作りに資する。



この印刷物の本文は、印刷用の紙へリサイクルできます。
表紙には、リサイクルに適さない資材も使用しているため、
古紙回収に出す場合には、取り除いてください。